

Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma

Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al

N Engl J Med 374 : 1344-1355, 2016

WHO グレードⅡの低悪性度神経膠腫に対する放射線療法は、主に残存腫瘍がある場合に標準的な後療法として適用されてきた。また、プロカルバジン・CCNU・ビンクリスチンによる化学療法の有効性も報告され、本試験において同レジメンによる化学療法の放射線療法 (54 Gy/30 fr) への上乗せ効果が、40 歳以上あるいは 40 歳未満かつ亜全摘以下の 251 症例を対象に検証された (RTOG98-02 試験)。病理組織診断の内訳は星細胞腫 26%、乏突起膠腫 43%、乏突起星細胞腫 41% であった。11.9 年 (中央値) の追跡期間で、無増悪期間・全生存期間ともに有意差をもって放射線療法単独より併用療法で良好であった (全生存期

間中央値: 7.8 年 vs. 13.3 年, ハザード比 0.59, $p=0.003$)。サブ解析では、併用療法の効果は乏突起膠腫で最大で、星細胞腫では統計学的な有意差は認められなかった。

副作用は当然ながら併用療法により著明に増加した。グレード 3・4 の血液学的毒性は放射線単独療法ではほぼ皆無なのに対し、併用療法では約半数にみられた。低悪性度神経膠腫に対する放射線化学療法の適応に際し、予後改善効果と毒性とを勘案した総合的な判断が肝要である。

【コメント】 WHO グレードⅡの低悪性度神経膠腫に関して、後療法が妥当と思われる症例では、放射線化学療法が放射線療法単独に勝る結果となった。しかし実際の適応は副作用のリスクとの兼ね合いになる。昨年の WHO 脳腫瘍分類の改訂で IDH 遺伝子変異と染色体 1p/19q 共欠失の有無が分類上の要件となったが、本試験ではそれぞれ 45%・25% の症例でしか調べられておらず、前者の陽性率は約 60% にとどまる。神経病理医間での一致率が必ずしも高くはない病理組織診断のみをもって、しかも星細胞腫・乏突起膠腫を一括りにして放射線化学療法がよいという解釈は若干乱暴である。後方視的にでも可能な限り多くの登録症例での分子診断と、予後関連因子の解析が望まれる。

Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study

Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al

Lancet Oncol 17 : 1521-1532, 2016

低悪性度神経膠腫に対し後療法が適応される場合、通常は放射線療法が選択される。ただし、長期生存の可能性があるだけに遅発性神経障害のリスクが懸念され、化学療法で代替することで回避可能ではという期待から、悪性神経膠腫に対する標準治療であるテモゾロミドを放射線療法と比較検討したランダム化第Ⅲ相試験が行われた (EORTC22033-26033 試験)。対象は 40 歳以上・進行性・5 cm 以上・正中を越える・神経症状ありのいずれかの条件を有する、ハイリスクとみなされる低悪性度神経膠腫である。放射線療法は 50.4 Gy/28 fr で行われ、テモゾロミドは 75 mg/m², 21 days-on 7 days-off の用量強化レジメンで行われた。

707 症例が登録され、うち 477 症例がランダム化された。

主要エンドポイントである無増悪期間の中央値は、テモゾロミド群 39 カ月、放射線療法群 46 カ月と同等であった (ハザード比 1.16, $p=0.22$)。病理組織診断の内訳は星細胞腫 35%、乏突起膠腫 40%、乏突起星細胞腫 25% で、分子分類は 318 症例 (67%) で得られた。IDH 変異は 85% にみられた。IDH 変異あり + 1p/19q 共欠失あり群 (≒乏突起膠腫) ではテモゾロミドは放射線療法と同等の効果であったが、IDH 変異あり + 1p/19q 共欠失なし群 (≒星細胞腫) ではテモゾロミドは放射線療法より有意に劣っていた。追跡期間は中央値で 4 年と短く、より長期のフォローが必要である。

【コメント】 低悪性度神経膠腫において、テモゾロミドによる化学療法の効果は放射線療法と同等であるという結論ではあるが、1p/19q 共欠失なし例ではテモゾロミドは放射線療法より明らかに劣っていた。これにはテモゾロミドによる hypermutator 変化が関係しているかもしれない。1p/19q 共欠失あり例ではテモゾロミドは放射線療法と同等で、優越性は示されなかった。しかしながら、放射線療法単独より放射線化学療法のほうが有効とした RTOG98-02 試験 (テモゾロミドでなく PAV 療法) と考え併せても、1p/19q 共欠失例において化学療法単独を明確に否定するのではなく、神経認知機能評価、QOL 評価を含めた総合的な検証が必要である。

(田中将太 東京大学脳神経外科)