当院における初発神経膠芽腫の治療成績の変遷 -ACNU / Temozolomideの比較検討より-

伊東民雄、佐藤憲市、及川光照、杉尾啓徳、尾崎義丸、中村博彦 中村記念病院 脳神経外科、公益財団法人北海道脳神経疾患研究所

Treatment results of newly diagnosed glioblastomas -From the viewpoint of comparison between ACNU and TMZ-

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, and Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo, Japan

Tamio Ito, M.D., Ken-ichi Sato, M.D., Mitsuteru Oikawa, M.D., Hironori Sugio, M.D., Yoshimaru Ozaki, M.D., and Hirohiko Nakamura, M.D.

Abstract

<Introduction> Currently, standard treatment for newly diagnosed glioblastoma (GBM) is the removal of tumor as much as possible, followed by focal radiation therapy (60Gy/30F) and concomitant chemotherapy with temozolomide (TMZ), that is so called Stupp regimen. We have used the Navigator system with the fence post method from May 2004, TMZ on behalf of ACNU from September 2006, and 5-aminolevulinic acid (5-ALA) from April 2007. We focused particularly on chemotherapy by comparison of treatment results between ACNU and TMZ and we examined the several prognostic factors.

<Materials and methods> Ninety-eight patients with GBM were surgically treated at Nakamura Memorial Hospital from July 1993 to June 2011. These were 57 male and 41 female, ranging in age from 19 to 84 years (mean: 60.6 years). All patients were performed surgical resection followed by radiotherapy around 60Gy and ACNU or TMZ chemotherapy. Median overall survival (mOS) and progression free survival (mPFS) were calculated and we also evaluated these results using by Recursive partitioning analysis (RPA) Class. We compared the results between ACNU group (49 patients) (mean age, mean KPS, and rate of total removal: 57.1 years, 65.5, 34.7%) and TMZ group (49 patients) (64.0 years, 64.5, 51.0%). Next, we statistically evaluated the following seven prognostic factors: 1) age, 2) sex, 3) preoperative KPS, 4) extent of resection (total removal (TR) / non-TR), 5) MIB-1 index, 6) MGMT immunostaining (+/-), 7) chemotherapeutic agent (ACNU / TMZ).

<Results> 1) Outcome: 1. In all, mOS was 17 months and mPFS was 7 months. mOS by RPA Class was 48 months in class III (2 cases), 22 months in class IV (31 patients), 17 months in class V (31 patients), and 16 months in class VI (n=34). 2. mOS in ACNU group was 16 months and mPFS was 6 months, however, mOS in TMZ group was 20 months (p=0.032) and mPFS was 7 months (ns). 2) Prognostic factors about mOS: extent of resection and chemotherapeutic agent showed statistically significant factors in multivariate analysis.

<Conclusions> 1. Treatment results were significantly better in TMZ group than in ACNU group, though the average age in TMZ group was high. 2. It was thought that the contribution of multimodality such as Navigator and 5-ALA was added, because rate of the total removal was high in TMZ group.

はじめに

現在、神経膠芽腫(glioblastoma: GBM)に対する標準治療は、可能な限りの摘出術後、Stupp regimen、すなわち局所放射線療法(60Gy/30F)+Temozolomide(TMZ)による化学療法である¹⁾。当院ではGBMに対し2004年5月からfence post法を用いたNavigatorを、2006年9月からACNUに代わってTMZを、2007年4月からPenteroによる5-ALAを使用してきた。今回は特に化学療法に焦点をしぼり、ACNUおよびTMZの治療成績の比較および予後因子の検討を行ったので報告する。

対象・方法

対象は1993.7-2011.6まで、当院にて治療した初発GBM: 98例で、男性: 57例・女性: 41例、年令は平均60.6才(19-84才)であった。術前KPSは平均65.0(30-100)であった(Fig. 1)。全例に摘出術後、60Gy前後の放射線療法と

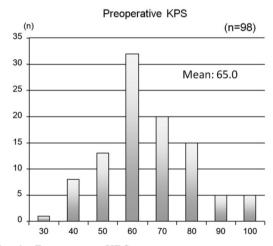


Fig. 1: Preoperative KPS

ACNUまたはTMZによる化学療法を行った。治療成績として、生存期間 (median OS) および無増悪生存期間 (median PFS) を算出し、RPA (recursive partitioning analysis) Class別に比較した (Table 1)。さらにこれらをACNU群 (49例): (平均年令、平均KPS、全摘出率: 57.1 才、65.5、34.7%) とTMZ群 (49例): (平均年令、平均KPS、全摘出率: 64.0才、64.5、51.0%) に分けて比較検討した (Table 2)。

RPA Class for glioblastoma

- · Class III: ·<50y, KPS: 90-100
- · Class IV : •<50y, KPS<90
 - · ≥50y, good neurological function, surgical resection
- Class V : ≥50y, KPS: 70-100

neurologic function that inhibits the ability to work surgical resection or biopsy only followed by at least

54.4Gy radiotherapy

• ≥50y, KPS<70, mental status; normal

- Class VI : - ≥50y, KPS: 70-100

biopsy only followed by less than 54.4Gy radiotherapy

• ≥50y, KPS<70, mental status; abnormal

Walter J: J Natl Cancer Inst, 1993

Table 1: RPA Class for glioblastoma

Patient characteris	stics in our ho	spital
	ACNU	TMZ
Number	49	49
Age	57.1	64.0
Gender M/F	27/22	30/19
KPS	65.5	64.5
Extent of resection (TR)	17 (34.7%)	25 (51.0%)
MIB-1 (%)	25.0	26.1
MGMT 0	30	18
1+	6	16
2+	10	8
3+	2	4
RPA Class III	2	0
IV	21	10
V	11	20
VI	15	19
Median OS (m)	16	20
1y (%)	68.1	79.8
2y (%)	32.7	36.7
Median PFS (m)	6	7

Table 2: Patient characteristics in our hospital; ACNU vs. TMZ

予後因子の検討

- 1) 年令: 平均60.6才 (19-84才) → 70才未満 vs. 70才以上
- 2) 性別: 男性: 57例、女性: 41例 → 男性 vs. 女性
- 3) 術前KPS: 平均65.0 (30-100) → 80以上 vs. 70以下
- 4) 腫瘍の摘出度 → *全摘出* vs. *非全摘出*

TR: total removal

全摘出: 42例、非全摘出: 56例 (亜全摘出: 28, 部分摘出: 24, 生検: 4)

- 5) MIB-1 index (n=73): 7-80% (mean: 25.8%) → 30%未満 vs. 30%以上
- 6) MGMT免疫染色 (n=94) → 陽性 vs. 陰性

0 : 48 例 (51.1%) 陰性 1+ : 22 (23.4%) 2+ : 18 (19.1%) 陽性 3+ : 6 (6.4%)

- 7) 化学療法剤: ACNU: 49例, TMZ: 49例 → ACNU vs. TMZ (放射線療法: 60Gy: 63, 50-59Gy: 31, 40-49Gy (40Gy/15F): 4)
- → これら7項目の予後因子を統計学的に検討した。
 (log-rank test, Cox proportional hazards model)

Table 3: Prognostic factors

次に予後因子について、以下の7項目について検討した。

1) 年令、2) 性別、3) 術前KPS、4) 摘出度(全摘出/非全摘出)、5) MIB-1 index、6) MGMT免疫染色(+/-)、7) 化学療法剤(ACNU/TMZ) について、統計学的に評価した(Table 3)。

MGMT免疫染色は、抗体としてMT 3.1 (mouse monoclonal antibody, Chemicon International, 1: 200) を用いて、4-titered grading systemにて0, 1+, 2+, 3+の4段階に分類した²⁾ (Fig. 2)。MGMTは正常細胞にも発現するため、特に鑑別が困難なマクロファージと区別すべく、CD-68 (macrophages/microglias marker) 染色も合わせて行った²⁾。

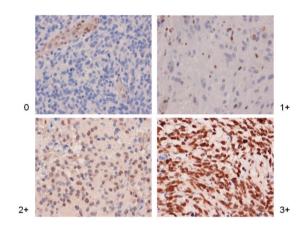


Fig. 2: MGMT immunostaining; 4-titered grading system

結 果

1) 治療成績:

全体での治療成績は、mOS: 17ヶ月、mPFS: 7ヶ月であった (Fig. 3)。RPA Class別に分けると、III (2例); 48ヶ月、IV (31例); 22ヶ月、V (31例); 17ヶ月、VI (34例); 16ヶ月であった (Fig. 4)。次に化学療法剤別に検討すると、ACNU群: mOS: 16ヶ月、mPFS: 6ヶ月であったのに対し、TMZ群: mOS: 20ヶ月 (p=0.032)、mPFS: 7ヶ月 (n.s) と、mOSに関し2群間では有意にTMZ群の生存期間が長かった (Fig. 5)。

2) 予後因子:

OSにおいて単変量解析では、年令、術前KPS、化学療法剤が有意差を認めたが、多変量解析では、摘出度、化学療法剤が有意差を認めた(Table 4)。

Kaplan-Meier survival curve; OS (left), PFS (right)

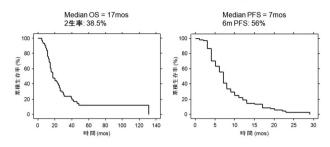


Fig. 3: Kaplan-Meier survival curve; OS (left), PFS (right)

Kaplan-Meier survival curve (OS): RPA Class

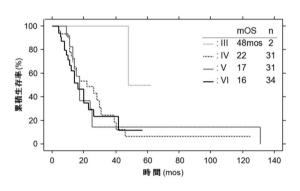


Fig. 4: Kaplan-Meier survival curve; RPA Class

Kaplan-Meier survival curve; ACNU vs. TMZ; OS (left), PFS (right)

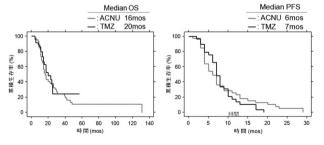


Fig. 5: Kaplan-Meier survival curve; ACNU vs. TMZ; OS (left), PFS (right)

Univariate and	multivariate	analysis	of OC i	n nationta	with CE	20 (n=00)

	univariate p value	multivariate p value
年 令		
70才未満 (70) vs. 70才以上 (28)	0.0457	n.s
性 別		
男性 (57) vs. 女性 (41)	n.s	
術前KPS		
80以上 (24) vs. 70以下 (74)	0.0245	n.s
摘出度		
全摘出 (42) vs. 非全摘出 (56)	n.s (0.0809)	0.0494
MIB-1		
30%未満 (38) vs. 30%以上 (35)	n.s	
MGMT		
陽性 (46) vs. 陰性 (48)	n.s	
化学療法剤		
ACNU (49) vs. TMZ (49)	0.0319	0.0429

Table 4: Univariate and multivariate analysis of OS in patients with GBs (n=98)

考 察

悪性グリオーマに対する化学療法は、1970年代に米国で行われた大規模臨床試験から始まった。1978年Walkerらは、放射線療法にBCNUを上乗せすることにより、生存期間が37.5週から40.5週に延長したと報告した³⁾。しかしながら有意差は認められなかったため、米国では放射線療法+BCNU併用が標準的治療とされたものの、ヨーロッパでは放射線療法単独が標準的治療とされた。

日本では、1986年Takakuraらは、放射線療法にACNUを上乗せすることで奏功率では有意に優れていたが、生存率では有意差を認めなかったと報告した⁴。したがって、わが国では放射線療法+ACNUは標準治療ではなく、community standardレベルであるに過ぎなかった。

その後も多くのPhase III studyが行われてきたが、化学療法の併用が有意に生存期間を延長させたという結果は得られなかった。

最近になって2002年、Stewartらは、Glioma metaanalysis trials groupにおいて、12のランダム化比較試験 から3004例の症例を集めて、放射線療法に化学療法を上 乗せした効果を解析した⁵⁾。これによると、化学療法併用 (BCNU) による有意の生存期間延長効果(1年生存率で 6%の増加、生存期間中央値で1.5ヶ月の延長)が示され た。Hazard Ratio: 0.85、すなわち15%の上積み効果が統 計学的に示されたのである。

しかしながら2005年、Stuppらは、573例の初発神経膠

芽腫に対して放射線療法にテモゾロミド(TMZ)を併用し、生存期間中央値で2.5ヶ月の上乗せ効果を報告した1)。これはHazard Ratio: 0.64、すなわち36%の上積み効果であった。

BCNUとTMZの比較試験はないが、BCNUのHazard Ratioは0.85なので、TMZのほうがBCNUより有効とされ、欧米では放射線療法+TMZが標準治療となったのである。

わが国でも2006年9月に、TMZが悪性グリオーマの適 応で承認されたことにより、悪性グリオーマの化学療法 は新しい時代に向かっている。

今までの経緯から、現在わが国では悪性グリオーマの 化学療法はTMZが標準治療とされているが、ACNUと比 較した試験は存在しない。

そこで今回我々は、当院における初発神経膠芽腫に対する治療の変遷を、特に化学療法に焦点をしぼり、ACNUおよびTMZの治療成績を比較検討した。mOSに関してはACNU群が16ヶ月、TMZ群が20ヶ月と有意にTMZ

Patient characteristics in our hospital (NMH) and other contributions						
		ACN	TI	TMZ		
	NMH VAC-feron		JCOG		NMH	Stupp
			Α	В		
Number	49	97	40	41	49	287
Age	57.1	55			64.0	56
KPS	65.5				64.5	
Extent of resection (TR)	34.7%	27%			51.0%	39%
Median OS (m)	16	16	16.2	18.7	20	14.6
1y (%)	68.1	68			79.8	61.1
2y (%)	32.7	24			36.7	26.5
Median PFS (m)	6	10	6	6.3	7	6.9

NMH: our hospital

Table 5: Patient characteristics in our hospital and other contributions; ACNU vs. TMZ

	Relat	ionship betwee	en RPA Class a	nd median O	S		
		ACNU		Т	TMZ		
		NMH	VAC-feron	NMH	Stupp		
Numbe	г	49	97	49	287		
Class	III (n)	48m (2)	24m (12)	- (0)	21m (42)		
IV	IV	22 (21)	20 (29)	– (10)	16 (152)		
	V	14 (11)	17 (33)	17 (20)	10 (93)		
	VI	14 (15)	13 (18)	23 (19)	- (0)		
		NMH: our hospital		-			

Table 6: Relationship between RPA Class and median OS

群が良かったが(p=0.032)、mPFSは2群間で有意差を認めなかった。当院での治療成績を過去のエビデンスレベルの高い報告と比較しても、ACNU群、TMZ群ともに遜色がないことが示された^{1,6)}(Table 5)。しかもStuppらの報告は我々よりもRPA Classのよい例を多く治療対象にしていることがわかる¹⁾(Table 6)。

TMZ群がACNU群よりも治療予後がよかった原因であるが、当院ではGBMに対し2004年5月からfence post法を用いたNavigatorを、2006年9月からACNUに代わってTMZを、2007年4月からPenteroによる5-ALAを使用してきた。両群で平均年令、平均KPSは変わりなかったが、全摘出率がTMZ群のほうが高かった(平均年令、平均KPS、全摘出率: ACNU群: 57.1才、65.5、34.7%、TMZ群: 64.0才、64.5、51.0%)(Table 2)。

2001年Lacroixらは、416例の初発GBMにてOSを改善するには98%以上の摘出が必要であると報告したが⁷⁾、最近Sanaiらは、500例の初発GBMにおいて78%以上の摘出ができれば優位にOSは改善すると報告している⁸⁾。いずれにしてもGBMの予後改善には全摘出に近い摘出が必要である。したがって今回の我々の症例では、TMZ群がACNU群より全摘出率が高かったことを考えると、Navigator, 5-ALAなどのmultimodalityの貢献が加味されて摘出率が上がり予後改善につながったものと考えられた。

次に以下の7項目について予後因子を検討した。すなわち、1)年令、2)性別、3)術前KPS、4)摘出度(全摘出/非全摘出)、5)MIB-1 index、6)MGMT免疫染色(+/-)、7)化学療法剤(ACNU/TMZ)である。OSにおいて検討すると、単変量解析では、年令、術前KPS、化学療法剤が有意差を認めたが、多変量解析では、摘出度、化学療法剤において有意差を認めた。

以上のように、TMZは有効率の高い薬剤であるが、治癒には至らず再発は避けることができない。そのひとつの原因として、MGMT(O⁶-methylguanine-DNA-methyltransferase)というTMZの薬剤耐性酵素が知られている。従ってこのMGMTの発現の有無を正しく評価することはTMZを使用する際に重要である⁹⁾。悪性グリオーマにおけるMGMTの発現は60-70%と言われているため、実際の治療にあたってはTMZ不応例が多いことになる。現在、MGMTを不活化させたり、枯渇化させる戦略が様々に検討されており、一つにはTMZの投与方法や投与量の変更、さらには各種薬剤との併用が試みられている。

2007年Natsumeらは、基礎実験レベルでIFN- β の先行投与によりMGMTの転写が抑制されTMZの抗腫瘍効果が増強されることを示した 10)。現在JCOG(Japan Clinical Oncology Group)において、INTEGRA study(Interferon $-\beta$ and Temozolomide for Glioma in combination with Radiotherapy)として第II相試験が開始されておりその結果が待たれる。

結 論

- 1. 初発GBMに対しTMZ群はACNU群よりも平均年令は 高いものの、治療成績は有意に改善が認められた。
- 2. TMZ群では全摘出率が高いため、Navigator, 5-ALAなど のmultimodalityの貢献も加味されていると考えられた。

参考文献

- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med, 2005; 352: 987-996.
- Sasai K, Nodagashira M, Nishihara H, et al: Careful exclusion of non-neoplastic brain components is required for an appropriate evaluation of O6-methylguanine-DNA methyltransferase status in glioma: relationship between immunohistochemistry and methylation analysis. Am J Surg Pathol, 2008; 32: 1220-1227.
- Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. J Neurosurg, 1978; 49: 333-343.
- Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. J Neurosurg, 1986; 64: 53-57.
- Stewart LA: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systemic review and meta-analysis if individual patient data from 12 randomized trials. Lancet, 2002; 359: 1011– 1018.
- Aoki T, Takahashi JA, Ueba T, et al: Phase II study of nimustine, carboplatin, vincristine, and interferon-beta with radiotherapy for glioblastoma multiforme: experience of the Kyoto Neuro-Oncology Group. J Neurosurg, 2006; 105: 385-391.

- Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg, 2001; 95: 190-198.
- Sanai N, Polley MY, McDermott MW, et al: An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. J Neurosurg, 2011; 115: 3-8.
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al.: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med, 2005; 352: 997-1003.
- 10) Natsume A, Wakabayashi T, Ishii D, et al: A combination of IFN-beta and temozolomide in human glioma xenograft models: implication of p53-mediated MGMT down regulation. Cancer Chemother Pharmacol, 2008; 61: 653-659.