

高齢者glioblastomaの最適な治療法は何か

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

What is the Best Treatment Strategy for Elderly Glioblastomas ?

Tamio ITO, M.D., Yoshimaru OZAKI, M.D., Ken-ichi SATO, M.D., Mitsuteru OIKAWA, M.D., and Hirohiko Nakamura, M.D.

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

Summary:

The frequency of elderly glioblastoma (EGB) has been increased, but treatment results are still not satisfactory. Meanwhile, the treatment strategy for gliomas has changed by the appearance of Temozolomide (TMZ). We report on the best treatment method of EGB from past treatment results.

Materials and Methods:

Forty-six patients with EGB aged 65 years or older were treated in Nakamura Memorial Hospital between 1993.7 and 2009.10. Seventeen patients were male and 29 were female. Mean age was 73.2 years (range, 65-86) and mean Karnofsky performance status (KPS) was 53.9 (range, 20-90). It was classified into four groups according to the treatment methods. Group A: supportive care only, Group B: radiotherapy (RT)±ACNU, Group C: RT+TMZ (TMZ is used in combination with RT and has continued maintenance therapy), Group D: TMZ only. RT was administered in 50 Gy or more. Hypofractionated RT (40Gy/15F) was selected in one patient (80 years, KPS: 40). Overall survival (OS) and progression free survival (PFS) of four groups were calculated, especially Group A vs. Group D, Group B vs. Group C were compared. Moreover, CTCAE grade of the adverse experience in the TMZ was evaluated.

Results:

1) Age was higher and KPS was lower in Group A and D. 2) median OS: A; 6m, B; 16m, C; 20m, D; 8m, median PFS: A; 1m, B; 6m, C; 5m, D; 2m. 3) TMZ adverse events (CTCAE grade 3/4 hematotoxicity) was allowed only in Group C (3/8 patients: 37.5%). One patient died of cerebral hemorrhage (Group C) and one patient died of interstitial pneumonia (Group D).

Conclusions:

1) EGB best treatment method is to surgically remove the tumor as much as possible without decreasing KPS. 2) Post-surgical treatment is determined based on the KPS, in which only TMZ without RT in lower KPS cases and TMZ with RT in higher KPS cases. 3) It is necessary to consider carefully about using RT and TMZ together from the viewpoint of the adverse experience. In these cases, TMZ need to be used in lower dose or only adjuvantly. 4) In addition, we should select hypofractionated RT in the cases where KPS is very low.

高齢化時代を迎え高齢者glioblastoma (elderly GB: EGB) の頻度は増えているが、その治療成績はいまだ満足できるものではない。一方、Temozolomide (TMZ) の出現によりグリオーマの治療法も変化している。今回我々は、過去の治療成績と文献的報告を合わせて、EGBの最適な治療法について検討したので報告する。

対象と方法

対象は1993年7月から2009年10月まで中村記念病院にて治療した65才以上のEGB: 46例である。性別は男性17例・女性29例で、年齢は65-86才(平均: 73.2才)であった。

術前KPSは20-90(平均: 53.9)で他の報告よりもやや悪い症例が多かった。全例に開頭摘出術が施行され病理組織が確認されている。

これら46例を後療法の治療内容により4群に分類した。

SC群(6例): supportive careのみ

RT/ACNU群(21例): radiotherapy (RT) ± ACNU

RT+TMZ群(14例): RT+TMZ (TMZはRTと併用し、維持TMZも行う)

TMZ群(5例): TMZのみ

なお、放射線療法と併用するときのTMZの量は11例ではStupp regimenと同様に75 mg/m²で、3例では副作用を考慮して50 mg/m²に減量して投与した。

RTは50Gy (2Gy/1F) 以上行い、ACNUは放射線同調療法のみで維持療法は行っていない。

RT+TMZ群のKPS: 40の1例では治療を早めに終了すべくhypofractionated RT (40Gy/15F) を行った。

これら4群においてoverall survival (OS)、progression free survival (PFS) を算出し、特にSC群 vs. TMZ群、RT/ACNU群 vs. RT+TMZ群を比較検討した。

また、TMZ使用における有害事象についてもCommon Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) gradeを用いて評価した。

1. 治療成績の比較

4群間におけるデータを比較すると、SC群およびTMZ群で年齢が高く、KPSも低い傾向があった。また摘出度ではSC群およびTMZ群が低い傾向を認めた (Table 1)。

Median OS (mOS)、mPFSの4群間での比較をTable 2に示す。

mOSについてKaplan-Meier curveで4群間を比較したものをFig. 1Aに示す。2群間で比較すると、SC群が6ヶ

| Group | No | Age | Gen | | KPS | Ext | | | |
|---------|----|------|-----|----|------|------|----|-----|----|
| | | | M | F | | Biop | PR | STR | TR |
| SC | 6 | 77.3 | 1 | 5 | 38.3 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| RT/ACNU | 21 | 71.3 | 9 | 12 | 56.7 | 0 | 6 | 6 | 9 |
| RT+TMZ | 14 | 73.0 | 5 | 9 | 58.6 | 0 | 4 | 2 | 8 |
| TMZ | 5 | 76.8 | 2 | 3 | 48.0 | 1 | 4 | 0 | 0 |

No: number, Gen: gender, Ext: extent of resection, Biop: biopsy, PR: partial removal, STR: subtotal R, TR: total R

Table 1 Characteristics of 46 patients with EGBs

| Group | No | Survival | | OS (mos) | Rec | | PFS (mos) | |
|---------|----|----------|----|----------|-----|---|-----------|--|
| | | + | - | | + | - | | |
| SC | 6 | 0 | 6 | 6 | 6 | 0 | 1 | |
| RT/ACNU | 21 | 6 | 15 | 16 | 17 | 4 | 6 | |
| RT+TMZ | 14 | 9 | 5 | 20 | 6 | 8 | 5 | |
| TMZ | 5 | 1 | 4 | 8 | 4 | 1 | 2 | |

Rec: recurrence, mos: months

Table 2 Prognosis of 46 patients with EGBs

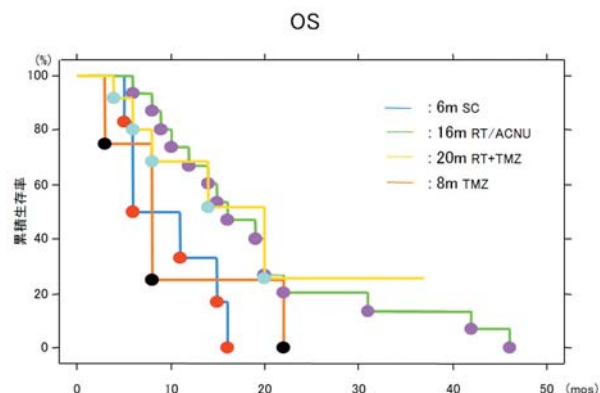


Fig. 1A Kaplan-Meier analysis of OS

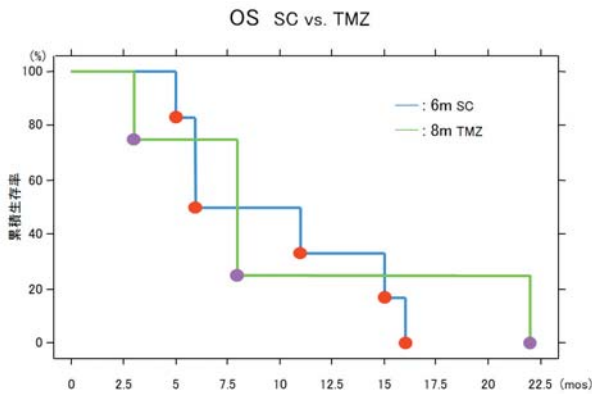


Fig. 1B Kaplan-Meier analysis of OS (SC vs. TMZ)

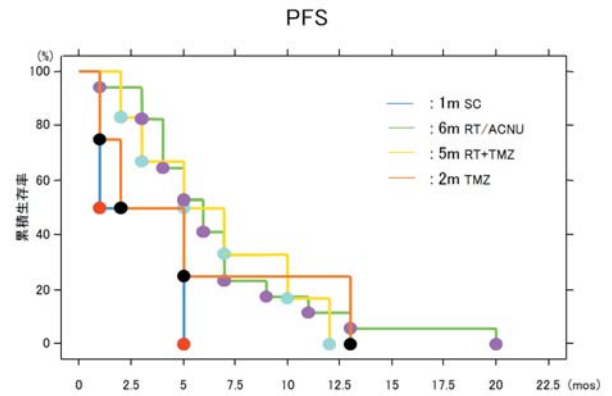


Fig. 2A Kaplan-Meier analysis of PFS

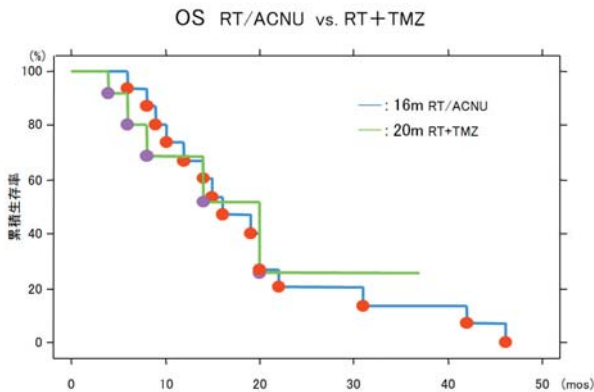


Fig. 1C Kaplan-Meier analysis of OS (RT/ACNU vs. RT+TMZ)

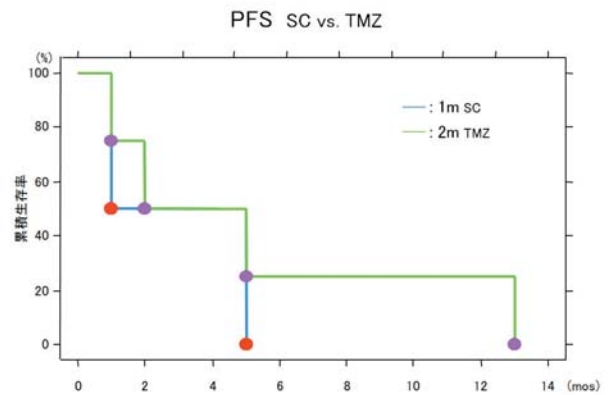


Fig. 2B Kaplan-Meier analysis of PFS (SC vs. TMZ)

月なのに対しTMZ 群は8ヶ月とTMZ単独療法によりSC 群よりも2ヶ月間の延長が得られた (Fig. 1B)。RT/ACNU群とRT+TMZ群を比較すると、前者は16ヶ月、後者は20ヶ月とRT+TMZ群のほうが優れていた (Fig. 1C)。

mPFSについてKaplan-Meier curveで4群間を比較したものをFig. 2Aに示す。2群間で比較すると、SC群が1ヶ月、TMZ群は2ヶ月であった (Fig. 2B)。また、RT/ACNU群は6ヶ月、RT+TMZ群は5ヶ月と明らかな差は認めなかった (Fig. 2C)。

2. TMZの有害事象

次にCTCAE gradeを用いてTMZ使用における有害事象を検討した。

対象は2004年2月から2008年6月までTMZを使用した13例 (RT+TMZ群: 8例、TMZ群: 5例) で、CTCAE

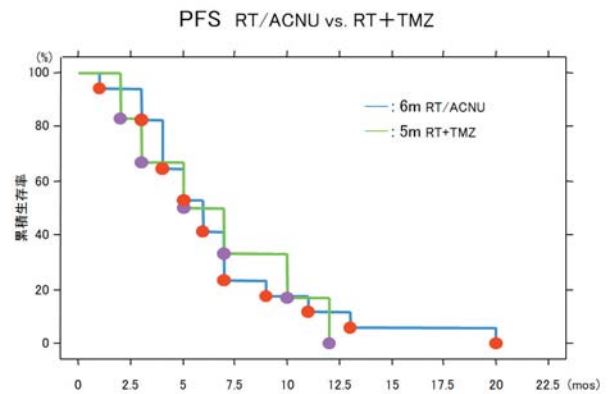


Fig. 2C Kaplan-Meier analysis of PFS (RT/ACNU vs. RT+TMZ)

grade: 3/4の重篤な血液学的毒性 (白血球、好中球、血小板いずれかの減少) をきたしたのは3例であった。いずれもRTと併用したRT+TMZ群でのみ認められ、8例

中3例: 37.5%と高率であった。TMZの特徴であるリンパ球減少はRT+TMZ群で6/8例、TMZ群で1/5例で認められた。

臨床的には、1例は脳出血で死亡し (RT+TMZ群)、1例は間質性肺炎で死亡 (TMZ群) した。従ってこれらのデータよりTMZをRTとの併用で使用する場合、血液学的毒性が生じやすいので注意を要する。これを踏まえて最近のRT+TMZ群6例中75才以上の3例では50 mg/m²に減量して投与した。

考 察

非高齢者の膠芽腫に対する標準治療にはStupp regimenが用いられている¹⁾が、EGBに対してはいまだ統計学的に有効と認められているものはないのが現状である。高齢者治療の問題点として、手術療法に加え放射線療法によるneurotoxicityや化学療法によるhematotoxicityが起りやすいことがあげられよう。また、そもそも予後の悪い疾患であるので少しでも長く自宅療養ができるよう配慮することも重要と考えられる。ここではEGB治療法に関する問題点を列挙し、それぞれに対する文献的考察を行うことにしたい。

1. Radiotherapyは有効か？

Keime-Guilbertら²⁾はEGBに対する放射線療法の有効性を述べている。対象は70才以上のEGB 81例でKPSは70以上であった。Supportive care (SC) 群とSC+radiotherapy (RT) 群 (50Gy, 1F=1.8Gy) に分けると、mOSはSC群が16.9週、SC+RT群は29.1週であった。RTに伴う重篤な副作用はなく、QOLや記憶力の評価は両群で差はなかった。以上よりEGBに対する放射線療法はQOL、記憶力の低下をきたすことなく有用であったと述べている。

2. 放射線療法単独 vs. TMZ単独

Glantzら³⁾はEGBに対する放射線療法の代替治療としてTMZ単独療法が有効かを比較した。対象は70才以上のEGB 84例で、RT群 (60Gy, 1.8Gy=1F) とTMZ群に分けて比較した。TMZは5日間服用、23日間休薬する投与方法で平均3.5 サイクル投与された。mOSはRT群が4.1ヶ月、TMZ群が6ヶ月であったことから、TMZは放射線療法にとって代わるであろうと述べている。

3. TMZ単独療法における血液学的毒性は？

TMZ添付文書 (ジェリング・プラウ株式会社) によると、各種進行性がん患者 (外国人) 第I相及び第II相試験で得られた総計359名において、高齢者 (70才超) では70才以下の被験者に比べて初回治療クルの重度の好中球減少、血小板減少の発現頻度が高かったと記されている。具体的には、500/mm³未満の好中球減少は、非高齢者で262例中18例 (6.9%) なのに対し高齢者では8例中2例 (25.0%)、20,000/mm³未満の血小板減少は、非高齢者で274例中13例 (4.7%) なのに対し高齢者では10例中2例 (20.0%) とのことである。

Chinotら⁴⁾は70才以上のEGB 32例に対し、平均4サイクルのTMZ単独療法を行った。mPFSは5ヶ月、mOSは6.4ヶ月であったが、neurotoxicityは生じずgrade 3/4の血液毒性は血小板減少が6%、顆粒球減少が9%と低く、その結果としてTMZ延期・減量がそれぞれ13%、14%であった。以上よりEGBに対しTMZは安全で有効な治療法であると述べている。

4. Radiotherapy+adjuvant TMZは安全で有効か？

Brandesら⁵⁾は、RT後にadjuvant therapyとしてのTMZの有効性を検討している。対象は65才以上のEGB 79例でKPS中央値は80である。RT群 (59.44Gy/33F)、RT+PCV群、RT+adjuvant TMZ群に分けると、mOSはそれぞれ11.2ヶ月、12.7ヶ月、14.9ヶ月でありRT+TMZ群が最もよかった。Grade 3/4の血液毒性もPCV群がTMZ群よりも多かったとしている。以上からEGBの治療においてはRT+TMZが推奨されると述べている。

5. 標準治療 (Stupp regimen) は安全で有効か？

2005年にいわゆるStupp regimen¹⁾が報告されてからprimary GBに対する標準治療は放射線療法にTMZを併用して投与し、その後adjuvant TMZを最低6サイクル投与方法とされてきた (Fig. 3)。しかしながらこれは対象が70才以下であるため、EGBにあてはまるかを統計学的に示したのではない。

Minnitiら⁶⁾は70才以上でKPSが70以上のEGB 32例に対しStupp regimenによる標準治療を行った。mOSは10.6ヶ月で多変量解析ではKPSのみがOSに有意な因子であった。しかしながらneurotoxicityは40%にみられ、grade 3/4の血液毒性も28%にみられた。その結果として、TMZの中止が2例、延期が9例、減量が4例にみられ

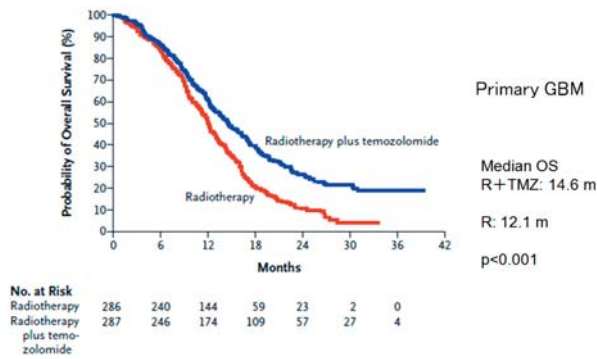


Fig. 3 Kaplan-Meier analysis of OS (RT+TMZ vs. RT)

た。以上より標準治療はKPSのよいEGBに対し副作用に注意しながら用いてもよいと述べている。

Combsら⁷⁾は65才以上のEGB 43例に対し放射線療法と併用してTMZを使用した。しかしながらKPSが70以上は26例、60以下が17例とKPSが低めの症例も含まれており、副作用を勘案したか不明であるが、TMZの量は標準治療と同じ75 mg/m²で投与した症例は8例のみで50 mg/m²に減量して投与した症例が35例でadjuvant TMZは5例のみであった。その結果、mOSは11ヶ月でgrade 3/4の血液毒性は5例のみとしている。以上よりKPSの比較的よいEGBに対しRT+concomitant TMZは安全で有効であると述べている。本論文はconcomitant TMZの量を減じ標準療法での血液毒性を減らした点で注目に値するが、その治療効果が統計学的に証明されていないことが問題である。

6. Hypofractionated radiotherapyは有効か？

以上とは異なる観点で、もともと予後の悪いEGBに対し、放射線療法の1回線量を増やし少しでも治療期間の短縮化を図った2つの報告がある。

Roaら⁸⁾はランダム化比較試験を行い、hypofractionated RTの有効性を検討した。対象は60才以上のEGB 100例でKPSは60以上であった。Standard RT群 (60Gy/30F: 6週)とShorter course RT群 (40Gy/15F: 3週)の2群に分けたが、mOSはそれぞれ5.1ヶ月、5.6ヶ月と有意差はなく、steroidの必要性も後者のほうが少なかった。以上より治療後のKPSの変化、steroidの必要性、治療期間の観点からEGBに対するhypofractionated RTの有効性を述べている。

Minnitiら⁹⁾は70才以上でKPSが60以上のEGB 43例に対し、Roaらより1回線量を増やしてhypofractionated RT

(30Gy/6F)を行い、さらにadjuvant TMZを平均4サイクル加えている。その結果mOSは9.3ヶ月で、grade 3/4の血液毒性は28%にみられたものの、高次機能の低下は認められなかった。以上より特にKPSの低いEGBに対しQOLを維持できる有効な治療法であると述べている。

7. EGBに対する我々の治療方針 (Table 3)

EGBに対する我々の治療方針

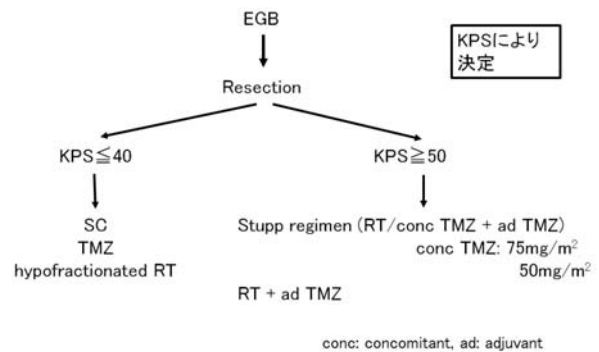


Table 3 Our treatment strategy for EGBs

EGBに対する我々の治療方針は以下の結語の如くであるが、特にKPSにより後療法を適宜選択した。高齢者ではTMZの副作用が生じやすいため、定期的に血液検査を行い血液毒性を早期に発見することに努め、十分注意して使用することが重要である。

結 語

1. EGBの最適な治療法は、まず手術で可能な限りの腫瘍摘出を行う。
2. 後療法についてはKPSに基づいて決定し、KPSの低い症例ではRTを行わずTMZのみを、高い症例ではRTを行う。
3. 有害事象の観点からRTとTMZの併用は慎重にすべきで、症例によってはTMZの減量やadjuvantとしてのみTMZを使用することも考慮すべきである。
4. さらにRTについても、KPSの低い症例には、今後hypofractionated RTも検討すべきと考えられる。

文 献

- 1) 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.
- 2) Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al: Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007, 356: 1527-1535.
- 3) Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, et al: Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer.* 2003, 97: 2262-2266.
- 4) Chinot OL, Barrie M, Frauger E, et al: Phase II study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in an elderly populations. *Cancer.* 2004, 100: 2208-2214.
- 5) Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al: A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer,* 2003, 97: 657-662.
- 6) Minniti G, De Sanctis V, Muni R, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *J Neurooncol.* 2008, 88: 97-103.
- 7) Combs SE, Wagner J, Bischof M, et al: Postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme with radiation and concomitant temozolomide in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008, 70: 987-992.
- 8) Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al: Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2004, 22: 1583-1588.
- 9) Minniti G, De Sanctis V, Muni R, et al: Hypofractionated radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy with temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *J Neurooncol.* 2009, 91: 95-100.