

脳腫瘍治療学 第2版

補足資料

A

本書第1版 109～112頁

[Diffuse astrocytoma の悪性転化 (malignant transformation or progression)]

がん研究の分野において“malignant transformation/progression”という語は、以下の三つの場面で用いられる。

1. 正常細胞のがん化機転
2. 良性腫瘍が経過中に悪性腫瘍に転じる。
3. 高分化がんが経過中に低分化がんに変化する。

Low grade glioma が high grade glioma に変化するのはいずれも上記3番目の項目であるが、この現象は一般がんの領域では当然のこととして受け入れられており、今さら“悪性転化”と表現されることは少ない。残念ながら glioma の世界においては、この現象が十分に理解されてきたとは言いがたい。自然史に記したごとく、Scherer, Zülch, Russel and Rubinstein ら脳腫瘍病理学者は一律にこの事実を記載している。

遺伝子研究の時代になり、この問題に直接アプローチした研究報告はないが、Suzuki ら (2014)⁷⁵⁾ および Johnson ら (2014)⁷⁶⁾ の研究が興味ぶかい。Suzuki らは、grade II 腫瘍の腫瘍検体のいくつかの場所からの検体を解析し、すべての場所で確認できる共通の遺伝子異常は同定された全遺伝子異常のわずか10%程度しかなく、逆に1カ所では確認できない遺伝子異常は全体の60%にもなり、grade II 腫瘍といえども多様性をもつことを報告している。彼らはその好例(原文のFigure 7)として、*IDH1*, *TERT* promoter の変異と1p19q codeletion のある1例で、まったく別々の三つの独立した腫瘍細胞がそれぞれ異なった遺伝子異常を獲得して進展し、次々と空間的に連続して拡大していることを示している。この腫瘍内 heterogeneity は glioblastoma では報告 (Sottoriva ら 2013)⁷⁷⁾ があるが、low grade glioma での本所見は極めて貴重である。Johnson らは、*IDH1*-mutant かつ1p/19q 共欠失(-)の astrocytic tumor について、初発時と再発時の組織の遺伝子変異を解析したところ、テモダール治療群では再発腫瘍の遺伝子変化が強い (hypermutation) ことを報告している。このような研究報告が積み重なれば、先人達が“astrocytoma の自然史”として観察してきた事実が科学的に解明される日も近いであろう。

臨床現場よりの最初の報告は Müller (1977)³³⁾ によるもので、テント上 astrocytoma の86% (62/72) が再発時より悪性化した組織像を示し、それは放射線治療の有無に関わらないことを報告した。その後、1990年後半までの報告では、再発腫瘍の80～90%が組織学上あるいは画像上の悪性転化を示している(表2-30)^{24,33-41)}。2005年に報告された EORTC の放射線治療時期に関するランダム化比較試験 (RCT)⁴²⁾ においても、再発組

表 2-30 Diffuse astrocytoma 再発(死亡)時の悪性転化

報告者	再発例	悪性化率	備考
Müller (1977) ³³⁾	62/72	86 %	RT(+) 22/25 88%
			RT(-) 40/47 85%
Leighton (1997) ³⁴⁾	36/71	51 %	RT(+) 19/37 51%
			RT(-) 17/34 50%
Laws (1984) ³⁵⁾	39/79	49 %	
Piepmeier (1987) ³⁶⁾	6/8	75 %	再発手術例
Soffietti (1989) ³⁷⁾	19/24	79 %	17例は5年以内
Vertosick (1991) ³⁸⁾	25例8例死亡：腫瘍死7例は全例悪性化		
McCormack (1992) ³⁹⁾	24/52	92 %	組織確認6/7悪性化
Phillipon (1993) ⁴⁰⁾	22/25	88 %	22例全て組織確認
Áfra (1997) ⁴¹⁾	27/37	73 %	非悪性化3例、後に悪性化
Chaichana (2010) ²⁴⁾	n=89(AS), malig PG-free S: 5y 64%, 8y 37%		

組織が確認された80例中55例(69%)で悪性化が確認され、悪性化率に関して放射線治療の有無(72% vs. 66%)は関連しないことが強調されている。RTOG9802 study⁴³⁾(後述)は、成人テント上のlow grade gliomaをlow-risk(増大まで経過観察)とhigh-riskに分けての臨床試験であるが、low-risk群111例は中央値4.4年の観察で57例(51.3%)が増大し、組織診断の得られた8例中4例(50%)で悪性化が確認されている。Chaichanaら²⁴⁾はJohns Hopkins大学での1996年～2006年のgrade II腫瘍191例の分析にてastrocytomaが悪性化しやすいこと(8年MP-free S 37%)、腫瘍直径3cm以上、がrisk factorであり、放射線治療の有無は無関係としている。

この現象は腫瘍が小さなうちは見られないことを示したのはUCSFのグループ(Berger 1994)⁴⁴⁾であり、診断時の腫瘍容積が30 cm³(球形とすると直径28 mm)以上では再発腫瘍は全て悪性化を示したが、30 cm³未満ではゼロであったことを示した(表2-31)。切除度を上げればPFSは延長し、かつ初回再発時の悪性化率は50%前後であるが、再々発・悪性化を防ぐ

表 2-31 腫瘍サイズ、切除度と再発・悪性化の関連 (Bergerら, 1994)⁴⁴⁾

53例：19AS, 18OL, 16 mixG, F/U 4.1y

腫瘍摘出度	再発情報	治療前腫瘍 volume		
		<10 cm ³ (n=14)	10 ~ 30 cm ³ (n=22)	≥ 30 cm ³ (n=17)
<50%	再発(悪性化例)	0/1	0/3	3/4(3例全例)
	再発までの期間	—	—	med. 24月
50 ~ 89%	再発(悪性化例)	0/2	2/11(なし)	3/5(3例全例)
	再発までの期間	—	med. 38月	med. 35月
90 ~ 99%	再発(悪性化例)	0/2	1/6(なし)	1/6(1例全例)
	再発までの期間	—	med. 91月	med. 34月
100%	再発(悪性化例)	0/9	0/2	0/0
	再発までの期間	—	—	—
再発率(悪性化率)		0/14(—)	3/22(0%)	7/17(100%)

ことはできない。様々な腫瘍サイズを含めた平均的な数字として、Schmidtら⁴⁵⁾は第1回再発時の悪性化率は50%と報告している。彼等は、腫瘍疑い以外の理由にて撮影したMRIにて low grade glioma と考えた35例を中央値5.1年追跡観察をした結果、12例が増大し、その内の4例(33.3%)で悪性化を確認している。またこれらの追跡観察により腫瘍の平均増大率は2.24 cm³/年とも記している。

これらの報告をまとめると、成人テント上の low grade glioma は直線的に増大し、malignant transformation も直線的に進行する。従って、治療開始時腫瘍径の大小により OS は異なるが、PFS は同じになる(大小による増大勾配に差がない)。比較的小腫瘍(asymptomatic)で発見され再発時でもそれほど大きくない症例では、1回目再発時での悪性転化率は50%以下と推察できるが、大きい腫瘍あるいは2~3回目の再発時での悪性化率は80%以上と推定できる。直径4cm(30ml)以上の腫瘍は再発時悪性化率100%である⁴⁴⁾。この現象は oligodendroglioma でも同様(次章参照)である。悪性化には放射線治療は関与せず、腫瘍内部の変化によるものである。腫瘍が大きいほどその変化は速い。この状況の腫瘍には、“wait & see”方針には妥当性はないと考える(後述)。なお、10歳台の思春期 non-pilocytic low grade glioma では悪性転化の頻度は低い⁴⁶⁾。

文献

24. Chaichana KL, McGirt MJ, Latta J, et al.: Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *J Neurosurg* 112:10-17, 2010
33. Müller W, Áfra D, Schröder R: Supratentorial recurrences of gliomas. Morphological studies in relation to time intervals with astrocytomas. *Acta Neurochir* 37:75-91, 1977
34. Leighton C, Fisher B, Bauman G, et al.: Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol* 15(4):1294-1301, 1997
35. Laws ER Jr, Taylor WF, Clifton MB, Okazaki H: Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemisphere. *J Neurosurg* 61:665-673, 1984
36. Piepmeier JM: Observations on the current treatment of low-grade astrocytic tumors of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 67:177-181, 1987
37. Soffietti R, Chio A, Giordana MT, et al.: Prognostic factors in well-differentiated cerebral astrocytomas in the adults. *Neurosurgery* 24:686-692, 1989
38. Vertosick FT, Selker RG, Arena VC: Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery* 28:496-501, 1991
39. McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, et al.: Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults--1977-1988. *Neurosurgery* 31(4):636-642, 1992
40. Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH, Foncin JF: Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery* 32:554-559, 1993
41. Áfra D, Osztie É: Histologically confirmed changes on CT of reoperated low-grade astrocytomas. *Neuroradiology* 39:804-810, 1997
42. van den Bent MJ, Afra D, Witte O, Hassel MB, et al.: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366: 985-990, 2005
43. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al.: Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* 109:835-841, 2008
44. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE: The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 74:1784-1791, 1994
45. Schmidt MH, Berger MS, Lamborn KR, et al.: Repeated operations for infiltrative low-grade gliomas without intervening therapy. *J Neurosurg* 98:1165-1169, 2003
46. Broniscer A, Baker SJ, West AN, et al.: Clinical and molecular characteristics of malignant transformation of low-

- grade glioma in children. *J Clin Oncol* 25:682-689, 2007
75. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, et al.: Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet* 47(5):458-468, 2015
 76. Johnson BE, Mazor T, Hong C, et al.: Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma. *Science* 343(6167):189-193, 2014
 77. Sottoriva A, Spiteri I, Piccirillo SG, et al.: Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. *Proc Natl Acad Sci* 110(10):4009-4014, 2013

B

本書第1版 108頁 表2-29

表2-29 Low grade glioma の治療開始時腫瘍サイズ (中央値あるいは平均値)

報告者	症例数	AS % *	腫瘍容積 cm ³ /ml 記載例は () 内に球形直径に換算値
Bauman 1999 ¹⁵⁾	21	83%	med. 65.7cm ³ (5cm)
Shaw 2002 ¹⁶⁾	203	32%	60% の症例が直径 5cm 以上
Claus 2005 ¹⁷⁾	156	22%	med. vol: AS (35) 29.0ml (3.8cm) OL (95) 51.1ml (4.6cm), OA (26) 39.8ml (4.2cm)
van den Bent 2005 ¹⁸⁾	311	50%	54 ~ 58% の症例が直径 5cm 未満
Smith 2008 ¹⁹⁾	216	43%	med. 36.6cm ³ (4.1cm)
Rees 2009 ²⁰⁾	27	30%	悪性転化群 (18) 83ml (5.4cm) 非悪性群 (9) 57ml (4.8cm)
Chang 2009 ²¹⁾	537	38%	62% の症例が 4cm 未満
Brazil 2009 ²²⁾	34	59%	med. 72.1cm ³ (5.2cm)
Pallud 2010 ²³⁾	1296	記載なし	symptomatic (n=1249, 96%) 54.6cm ³ (4.7cm) incidental (n=47) 17.2cm ³ (3.2cm)
Chaichana 2010 ²⁴⁾	191	47%	mean 4.3cm
Mandonnet 2010 ²⁵⁾	54	15%	med. 47.1cm ³ (4.5cm)
Potts 2012 ²⁶⁾	364	記載なし	symptomatic (n=329, 90%) 53.9cm ³ (4.6cm), asymptomatic (n=35, AS 46%) 20.2cm ³ (3.4cm)
Pallud 2012 ²⁷⁾	33	記載なし	med 52.6cm ³ (4.6cm)
Goze 2012 ²⁸⁾	64	34%	med. 53.5cm ³ (4.6cm)
Shaw 2012 ²⁹⁾	251	21%	med. 4.7 ~ 5.0cm
Babu 2013 ³⁰⁾	500	100%	fibrillary AS (326) 4cm, protoplasmic AS (29) 6cm, gemistocytic AS (145) 4.7cm
Jakola 2013 ³¹⁾	117	100%	Biopsy 群 5.2cm, resection 群 4.8cm

* AS % : astrocytoma 割合

文献

- Bauman G, Lote K, Larson D, et al.: Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:923-929, 1999
- Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al.: Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 20:2267-2276, 2002
- Claus EB, Horlacher A, Hsu L, et al.: Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative resonance image guidance. *Cancer* 103:1227-1233, 2006
- van den Bent MJ, Afra D, Witte O, Hassel MB, et al.: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366: 985-990, 2005
- Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al.: Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 26:1338-1345, 2008
- Rees J, Watt H, Jäger HR, et al.: Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation. *Eur J Radiol* 72:54-64, 2009
- Chang EF, Clark A, Jensen RL, et al.: Multiinstitutional validation of the University of California at San Francisco

- Low-Grade Glioma Prognostic Scoring System. Clinical article. *J Neurosurg* 111:203-210, 2009
22. Brasil Caseiras G, Ciccarelli O, et al.: Low-grade gliomas: six-month tumor growth predicts patient outcome better than admission tumor volume, relative cerebral blood volume, and apparent diffusion coefficient. *Radiology* 253:505-512, 2009
 23. Pallud J, Fontaine D, Duffau H, et al.: Natural history of incidental World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol* 68:727-733, 2010
 24. Chaichana KL, McGirt MJ, Lattner J, et al.: Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *J Neurosurg* 112:10-17, 2010
 25. Mandonnet E, Pallud J, Fontaine D, et al.: Inter- and intrapatient comparison of WHO grade II glioma kinetics before and after surgical resection. *Neurosurg Rev* 33:91-96, 2010
 26. Potts MB, Smith JS, Molinaro AM, Berger MS: Natural history and surgical management of incidentally discovered low-grade gliomas. *J Neurosurg* 116:365-372, 2012
 27. Pallud J, Llitjos JF, Dhermain F, et al.: Dynamic imaging response following radiation therapy predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 14(4):496-505, 2012
 28. Gozé C, Bezzina C, Gozé E, et al.: 1P19Q loss but not IDH1 mutations influences WHO grade II gliomas spontaneous growth. *J Neurooncol* 108(1):69-75, 2012
 29. Shaw EG, Wang M, Coons SW, et al.: Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: Initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol* 30:3065-3070, 2012
 30. Babu R, Bagley JH, Park JG, et al.: Low-grade astrocytomas: the prognostic value of fibrillary, gemistocytic, and protoplasmic tumor histology. *J Neurosurg* 119(2):434-441, 2013
 31. Jakola AS, Unsgård G, Myrnes KS, et al.: Surgical strategy in grade II astrocytoma: a population-based analysis of survival and morbidity with a strategy of early resection as compared to watchful waiting. *Acta Neurochir (Wien)* 155(12):2227-2235, 2013

C

本書第1版 28頁 表2-1

表2-1 従来の病理組織診断症とWHO 2016分子病理診断との整合率

腫瘍型と報告者	症例数	分子病理診断基準合格率
Oligodendroglioma	症例数	1p19q 共欠失率
Ichimura (2009) ⁴⁾	34	76%
Hartmann (2009) ⁵⁾	128	82%
Ohgaki (2011) ⁶⁾	360	80%
Killela (2014) ⁷⁾	56	84%
Diffuse astrocytoma	症例数	IDH1/2 変異率
Hartmann (2009) ⁵⁾	227	73%
Dubbink (2009) ⁸⁾	49	86%
Ohgaki (2011) ⁶⁾	174	85%
Ahmadi (2012) ⁹⁾	100	79%
Killela (2014) ⁷⁾	88	85%
The Cancer Genome Atlas Research Network (2015) ¹⁰⁾	30	83%
Glioblastoma	症例数	IDH1/2 wildtype 率
Ichimura (2009) ⁴⁾	173	97%
Parsons (2008) ¹⁾	99	93%
Yan (2009) ¹¹⁾	123	95%
Hartmann (2010) ⁵⁾	233	93%
Killela (2014) ⁷⁾	240	91%
Beiko (2014) ¹²⁾	207	87%

文献

- Ichimura K, Pearson DM, Kocalkowski S, et al.: Neuro Oncol 11:341-347, 2009
- Hartmann C, Meyer J, Bals J, et al.: Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. Acta Neuropathol 118:469-474, 2009
- Ohgaki H, Kleihues P: Genetic profile of astrocytic and oligodendroglial gliomas. Brain Tumor Pathol 28:177-183, 2011
- Killela PJ, Pirozzi CJ, Healy P, et al.: Mutations in IDH1, IDH2, and in the TERT promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas. Oncotarget 5(6):1515-1525, 2014
- Dubbink HJ, Taal W, van Marion R, et al.: IDH1 mutations in low-grade astrocytomas predict survival but not response to temozolomide. Neurology 73:1792-1795, 2009
- Ahmadi R, Stockhammer F, Becker N, et al.: No prognostic value of IDH1 mutations in a series of 100 WHO grade II astrocytomas. J Neurooncol 109(1):15-22, 2012
- The Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. N Engl J Med 372(26):2481-2498, 2015
- Yan H, Parsons DW, Jin G, et al.: IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N Engl J Med 360:765-773, 2009
- Beiko J, Suki D, Hess KR, et al.: IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection. Neuro Oncol 16(1):81-91, 2014