

資料

第5回希少がん医療・支援のあり方に関する検討会

悪性脳腫瘍治療の課題

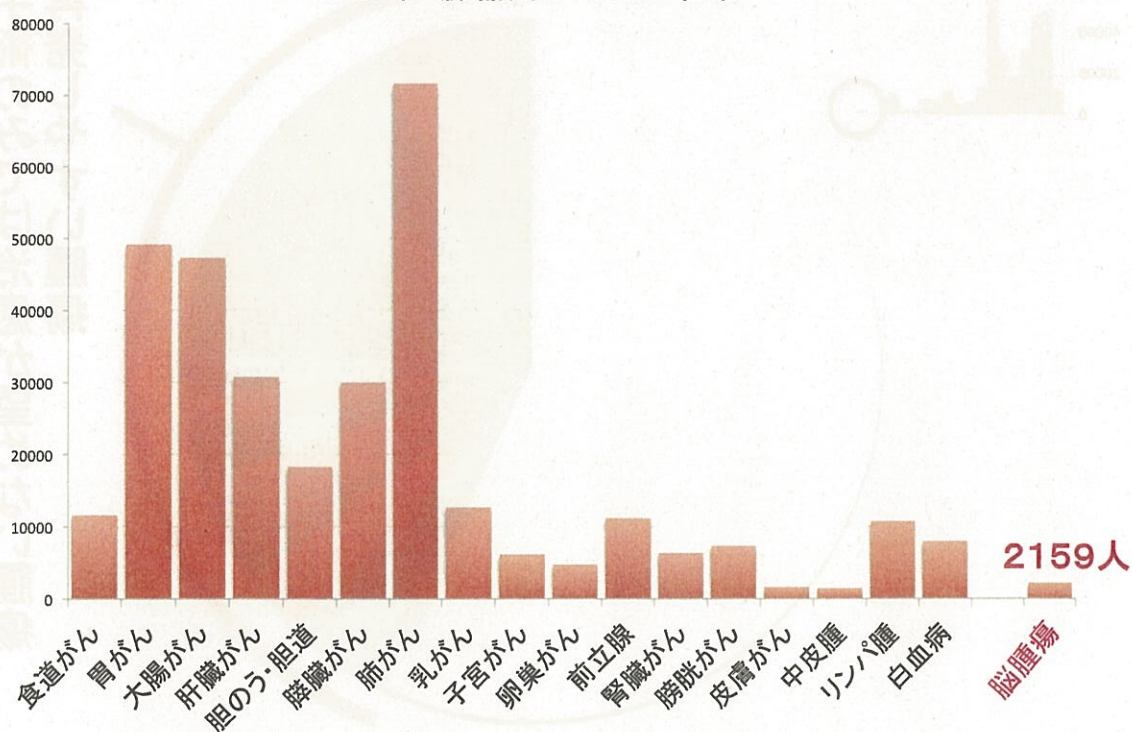
平成27年6月26日 厚生労働省

埼玉医科大学病院脳神経外科

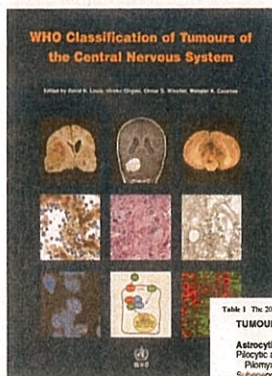
藤巻高光

tfujimak@saitama-med.ac.jp

2012年 臓器別がん死亡者数



人口動態調査による(公益財団法人 がん研究振興財団 がんの統計 '13より引用)



WHO
(世界保健機関)
の分類

脳腫瘍は130種類以上ある

Table 1 The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Reprinted from Ref. 31

[illegible]

Neuronal and mixed neuronal-glial tumours	
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (f. hamman-Rich)	9493/0
Desmoplastic infantile astrocytoma/ ganglioma	9412/1
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum	9413/0
Desmoplastic neuroepithelial tumour	9408/1
Gangliocytoma	9409/1
Ganglioma	9405/1
Anaplastic ganglioglioma	9505/2
Central neurocytoma	9506/1
Extraventricular neurocytoma	9506/1
Cerebellar spongiocytoma	9506/1
Papillary glioneuronal tumour	9509/1
Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle	9509/1
Paraganglioma	0808/0

Tumours of the pineal region	
Pineocytoma	9361/1
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
Pineoblastoma	9362/0

Papillary tumour of the pineal region	0/395/2
Embryonal tumours	
Medulloblastoma	9470/2
Desmoplastic/nodular medulloblastoma	9471/3
Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/2
Anaplastic medulloblastoma	9474/2
Large cell medulloblastoma	9474/3
CHS primitive neuroectodermal tumour	9473/3
CHS Neuroblastoma	9500/3
CHS Ganglioneuroblastoma	9480/3
Medulloepithelioma	9501/2
Ependymoblastoma	9392/2
Atypical teratoid / rhabdoid tumour	9508/2

TUMOURS OF CRANIAL AND PARASPINAL NERVES	
Schwannoma (neuilemoma, neurinoma)	9560/0
Cellular	9560/0
Plexiform	9560/0
Molantotic	9560/0
Neurofibroma	9540/0
Plexiform	9550/0

Table 1 continues

Perineurioma
 Perineuroma, NOS
 Malignant perineurioma

 Malignant peripheral
 nerve sheath tumour (MPNST)
 Epithelioid MPNST
 MPNST with mesenchymal differentiation
 Melanotic MPNST
 MPNST with glangliar differentiation

TUMOURS OF THE MENINGES

Tumours of meningeothelial cells

- Meningioma
- Meningothelial
- Fibrous (fibroblastic)
- Transitional (mixed)
- Psammomatous
- Angiomatous
- Microcystic
- Secretory
- Lymphoplasmacyte-rich
- Metaplastic
- Chordoid
- Clear cell
- Atypical
- Papillary
- Rhabdoid
- Anaplastic (malignant)

Mesenchymal tumours
Lipoma
Angiolipoma
Hibernoma
Liposarcoma
Solitary fibrous tumour
Fibrosarcoma
Malignant fibrous histiocytoma
Leiomyoma
Leiomyosarcoma
Rhabdomyoma
Rhabdomyosarcoma
Chondroma
Chondrosarcoma
Osteoma
Osteosarcoma
Osteochondroma
Haemangioma
Epithelioid haemangioendothelioma

Haemangiopericytoma	9150/1
Anaplastic haemangiopericytoma	9150/3
Angiosarcoma	9120/3
Kaposi sarcoma	9140/3
Ewing sarcoma - PNET	9364/3

Primary melanocytic lesions	
Diffuse melanocytosis	8728/0
Melanocytoma	8728/1
Malignant melanoma	8720/3

Other neoplasms related to the meninges
Haemangioblastoma 9161/1

LYMPHOMAS AND HAEMATOPOIETIC NEOPLASMS

Malignant lymphomas	9590/3
Plasmacytoma	9731/3
Granulocytic sarcoma	9930/3

GERM CELL TUMOURS

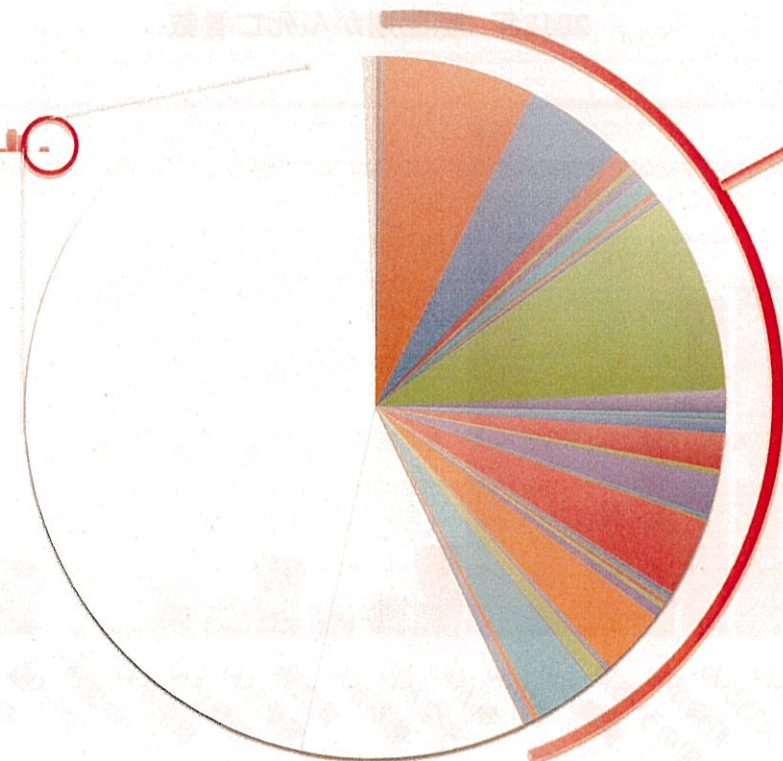
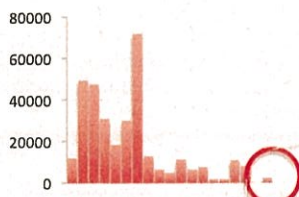
Germioma	9064/3
Embryonal carcinoma	9070/3
Yolk sac tumour	9071/3
Choriocarcinoma	9100/3
Teratoma	9080/1
Mature	9080/0
Immature	9080/3
Teratoma with malignant transformation	9084/3
Mixed germ cell tumour	9085/3

TUMOURS OF THE SELLAR REGION

Craniopharyngioma	9350/1
Adamantinomatous	9351/1
Papillary	9352/1
Granular cell tumour	9582/0
Pituitaryoma	9432/1
Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis	8291/0*

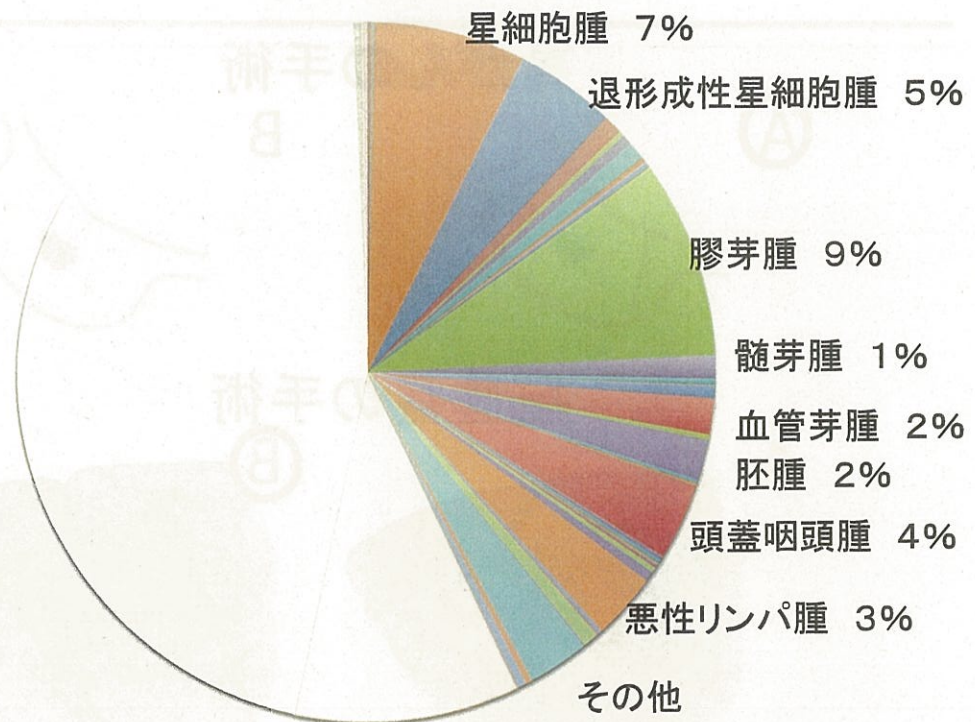
METASTATIC TUMOURS

METASTATIC TUMORS

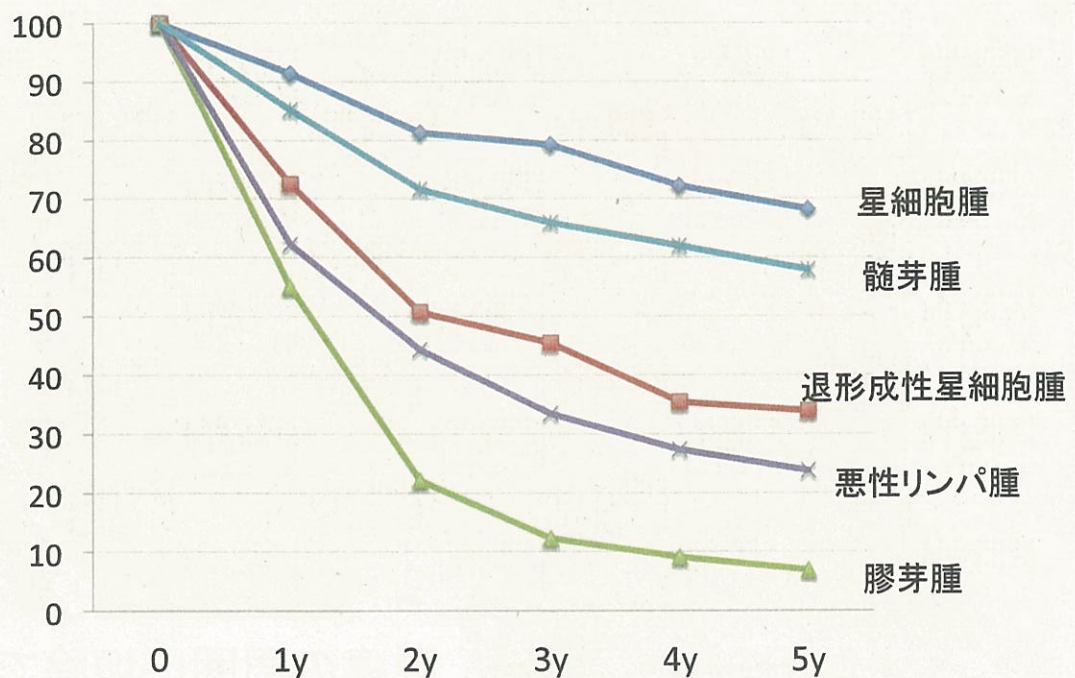


手術のみでは治癒が望めない腫瘍
再発しやすい腫瘍

腫瘍別頻度



それぞれの腫瘍の生存率



日本脳腫瘍統計第12版 (2009)に基づいて作図

悪性脳腫瘍手術の問題点

胃がんの手術

①A

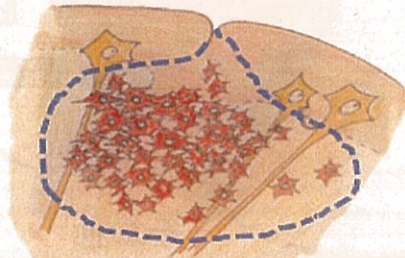


B

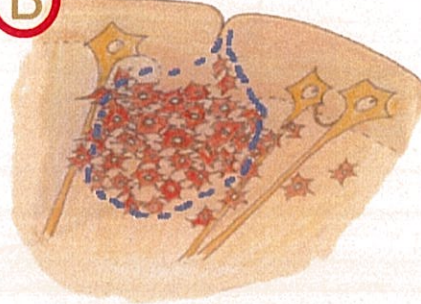


脳腫瘍の手術

A

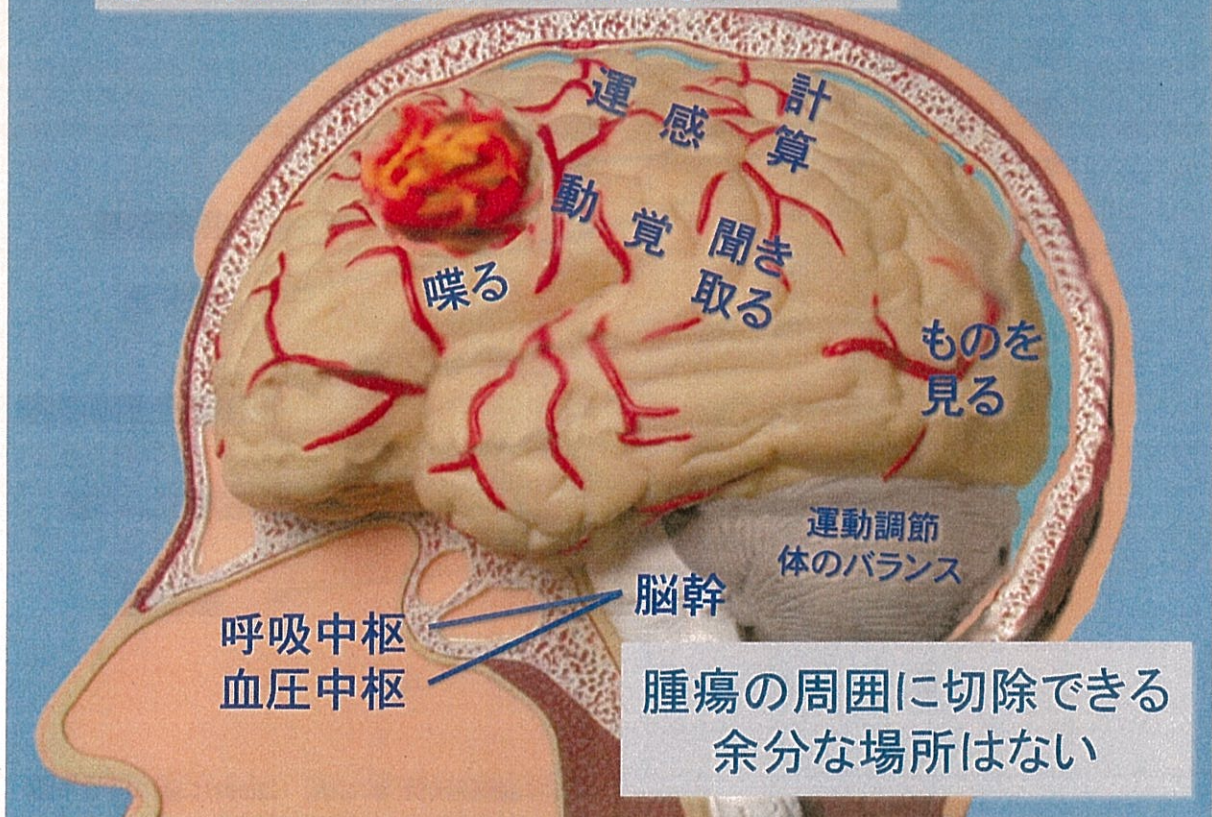


①B

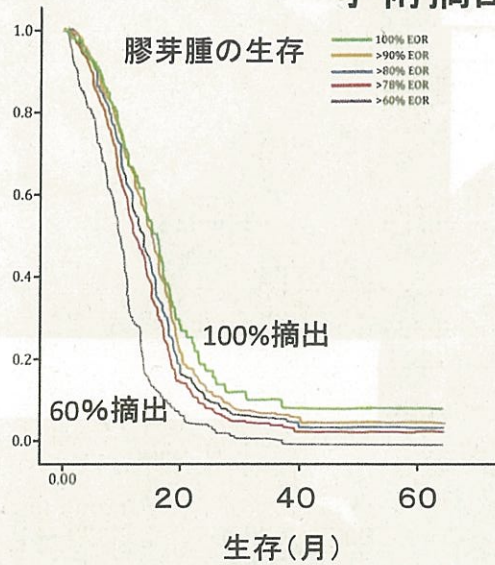


正常部におおきく切り込む手術は
不可能

脳の働きは場所による分担がある



手術摘出度と予後



J Neurosurg 115:3-8, 2011

手術摘出度をあげる工夫

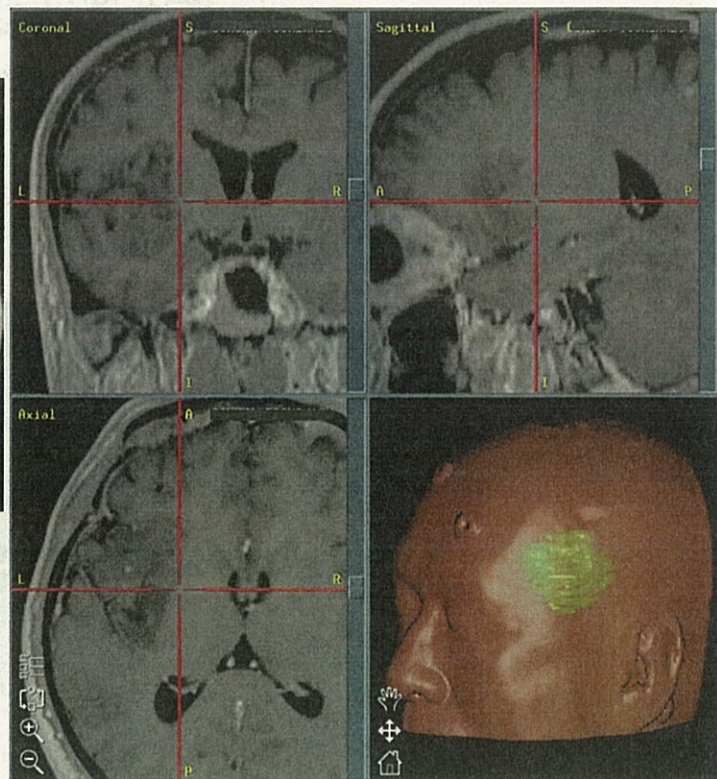
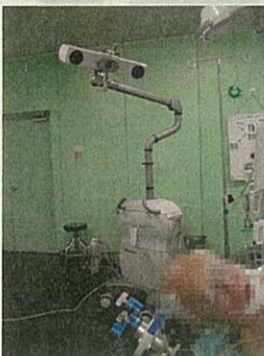
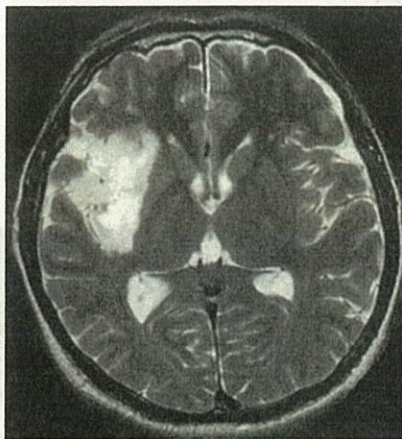
ナビゲーション

マッピング

覚醒下手術

術中蛍光診断(5-ALA)

術中MRI



手術ナビゲーション

10

覚醒下手術



術中覚醒させ言語機能を判定しながら手術

5-ALA 術中蛍光診断

5-ALA

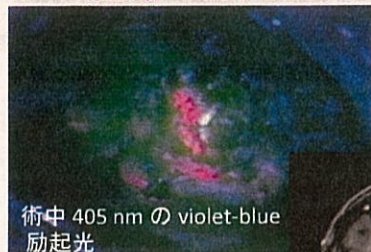


術前早朝内服

赤く光る部位を病理検査すると
腫瘍が残っていた



残った腫瘍を
追加摘出



術中 405 nm の violet-blue
励起光

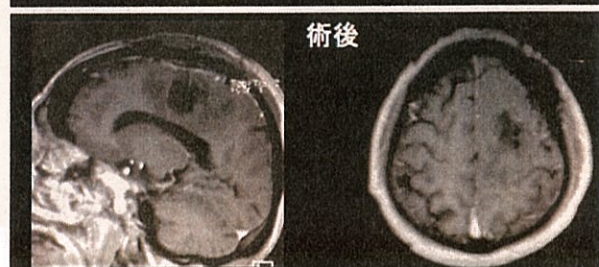
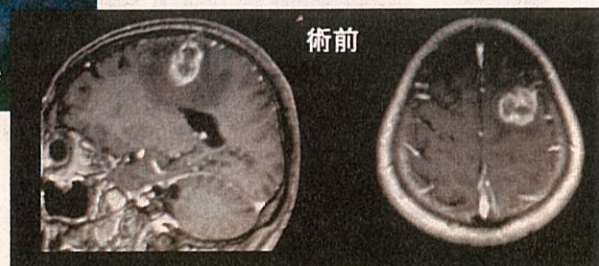
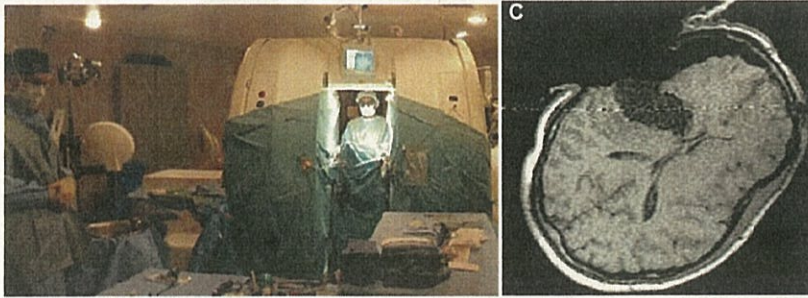


イラスト: 藤巻: 患者と読む患者に話す脳腫瘍
(メディカ出版)より

画像 埼玉医科大学 三島一彦教授 提供

術中MRI



世界で初めて(1993年)術中MRIを導入した
ボストン、Brigham and Women's Hospital
Neurosurg Clin N Am. 2009, 20: 137-146

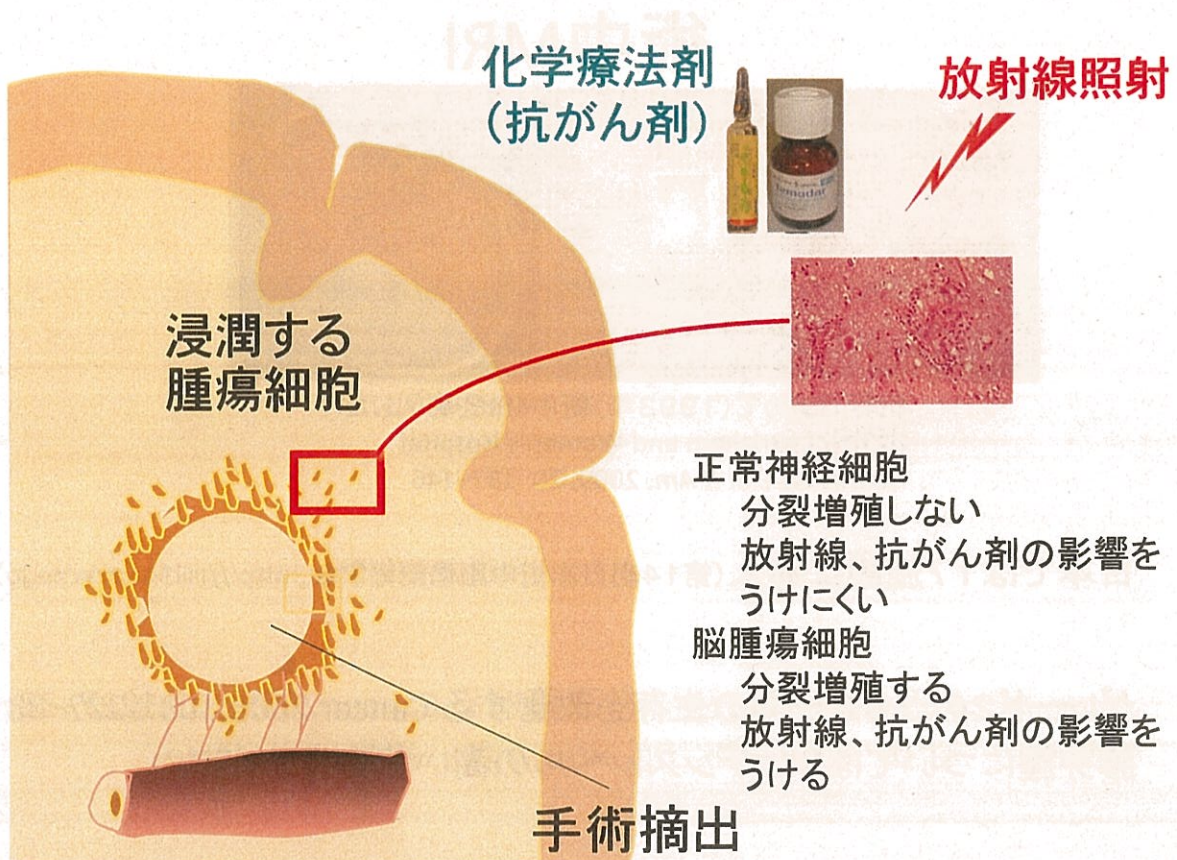
日本では17施設に導入(第14回日本術中画像情報学会、<http://jsii14.umin.ne.jp>)

グレード2のグリオーマの生存を改善する *Cancer* 2005;103:1227-33
膠芽腫についてはエビデンスレベルの高い報告はまだない

悪性脳腫瘍

神経膠腫(グリオーマ)など





2009年

1割も的人が5年生存できるようになった 医師
5年生存できる人は1割にすぎない 患者さん

Articles

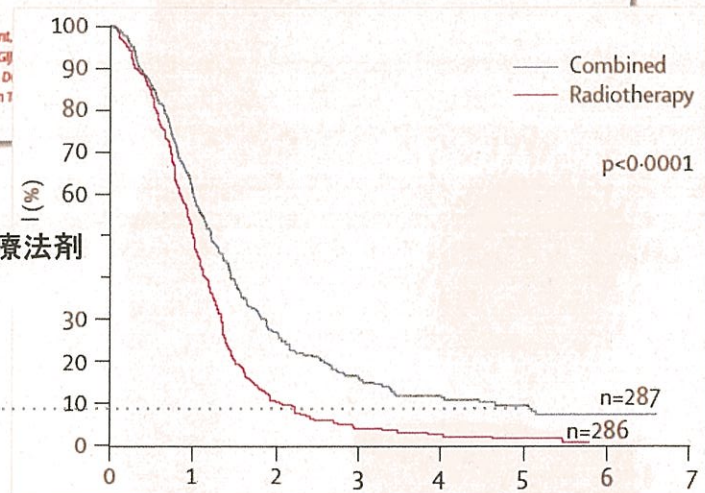
Lancet Oncol

Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial

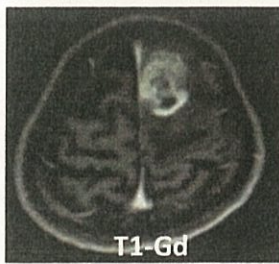
Roger Stupp, Monika E Hegl, Warren P Mason, Martin J van den Bent, Barbara Fisher, Karl Belanger, Peter Hau, Alba A Brandes, Johanna Gij Salvador Villa, Elizabeth Eisenhauer, Thierry Gorlia, Michael Weller, D European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain T Canada Clinical Trials Group

膠芽腫の術後、放射線と化学療法剤
(テモゾロミド)を投与

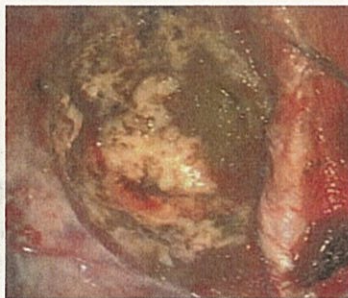
9.8%



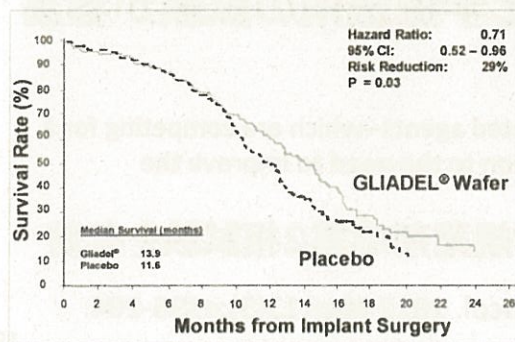
カルムスチンウェハー(ギリアデル®)



T1-Gd
膠芽腫

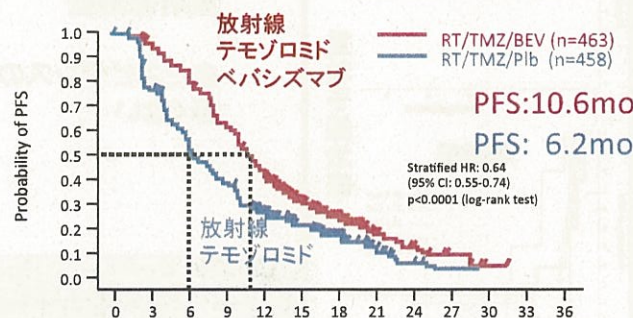


生分解性基剤を担体として抗がん剤 BCNU(カルムスチン)を含有する徐放性製剤 2013年1月より国内で保険収載



Westphal, M
Neuro-Oncology 5, 79-88, 2003
国際共同治験
14カ国、38施設 240名

膠芽腫 抗血管新生薬ベバシズマブ(アバスチン®)



2013年に
脳腫瘍に
適応拡大

N at risk
PT/TMZ/Plb
PT/TMZ/BEV

Chinotら、国際協同治験 AVAglio研究

458 242 366 278 189 104 71 25 13 2 1 0 0

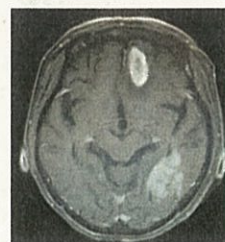
再発例



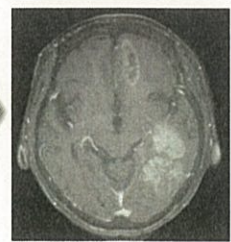
ベバシズマブ
投与



Chinot教授の症例



ベバシズマブ
投与



自験例

有効性が認められている悪性脳腫瘍の化学療法剤の数は
いまでも少ない

「脳では化学療法が効きにくい」

“The blood-brain barrier excludes most chemotherapeutic agents,
rendering many systemic options ineffective within the CNS”

血液脳関門 (BBB) のために多くの化学療法剤が中枢神経
系では無効である

Hematol Oncol Clin North Am 2006, 20:1287-95

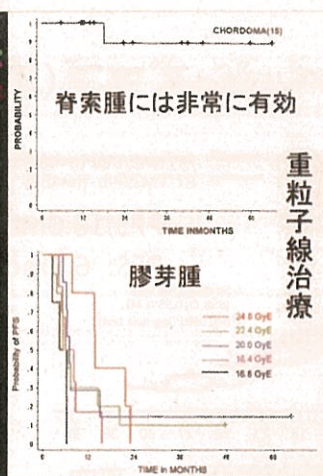
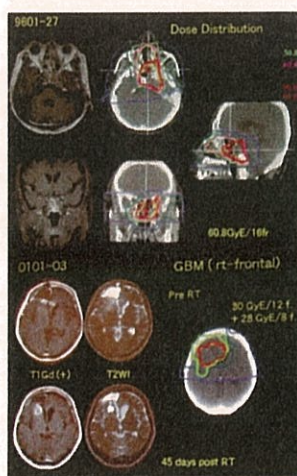
「脳腫瘍は希少疾患であり化学療法剤の試験が容易 ではない」

“the increasing availability of novel, targeted agents--which are competing for a
small patient population,,,,,, draws attention to the need to improve the
efficiency of phase 2 clinical testing”

患者数が少ないため種々の新規薬剤の第2相試験を有効
に行うことが重要

Lancet Oncol. 2012 May;13(5):e196-204.

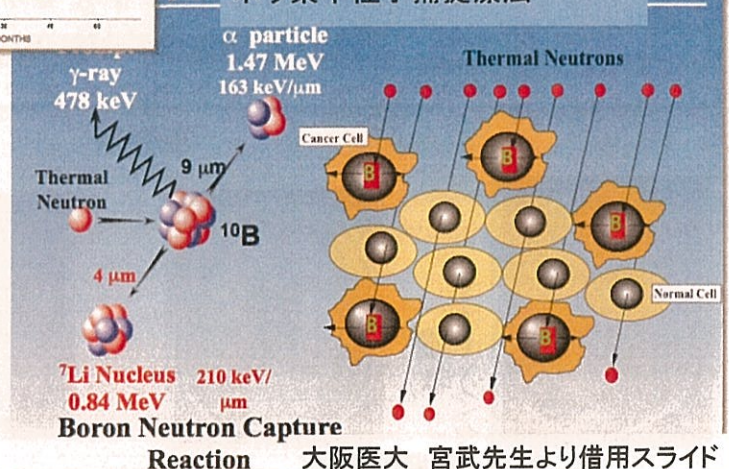
19



大規模な機器を要する
放射線治療

まだエビデンスの集積が
多くない

ホウ素中性子捕捉療法



大阪医大 宮武先生より借用スライド

PDTの手技： 原発性悪性脳腫瘍

【原発性悪性脳腫瘍に対する治療 (PDT) のイメージ】



手術前日に光感受性物質を静脈内投与

開頭して、手術により腫瘍を最大限に摘出します。

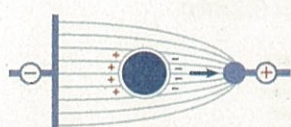
投与22～26時間後に、残存が疑われる部位にレーザー光を照射します。

光感受性物質 タラポルフィン (レザフィリン®)

2013年に脳腫瘍に適応拡大

Meiji Seika Pharma社 提供 改変

Novo TTF System

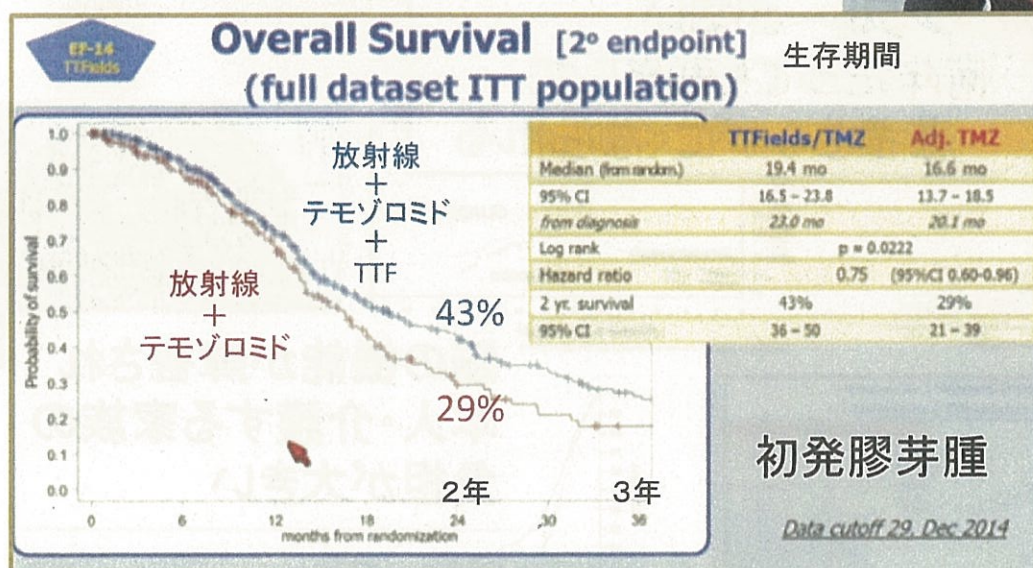


電場をかけることで細胞分裂を阻害

2015.3薬事承認
保険 未収載



Websiteより
Novocure社 図米



Stupp R, 2015.6 ASCO総会 <http://am.asco.org/>

個別化ペプチドワクチン療法

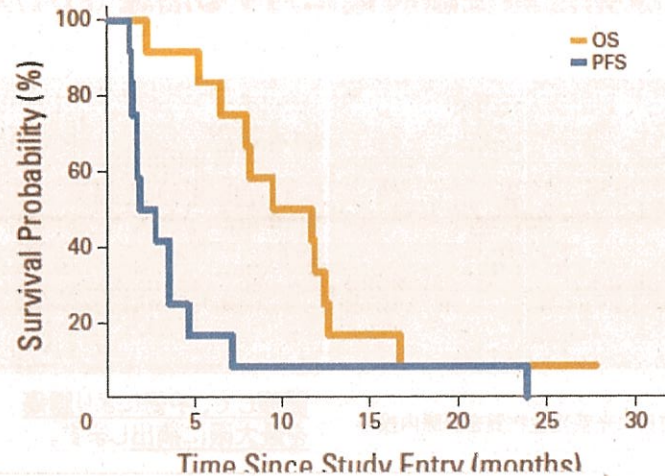
Phase I Trial of a Personalized Peptide Vaccine for Patients Positive for Human Leukocyte Antigen-A*01:01

Mizuhiko Terasaki, Soichiro Shibui, Yoshitaka Yutaka, Katsuru Kurisu, Toshihiro

See accompanying article doi: 10.1200/JCO.2014.28.1200

From Kurume University School of Medicine, Research Center for Innovative Cancer Therapy, and Green Hospital, Fukuoka; National Cancer Center Hospital and Teikyo University, Tokyo; Kitano Hospital, Osaka; Yamaguchi University, Ube; Hokkaido University, Sapporo; Hiroshima University, Hiroshima, Japan

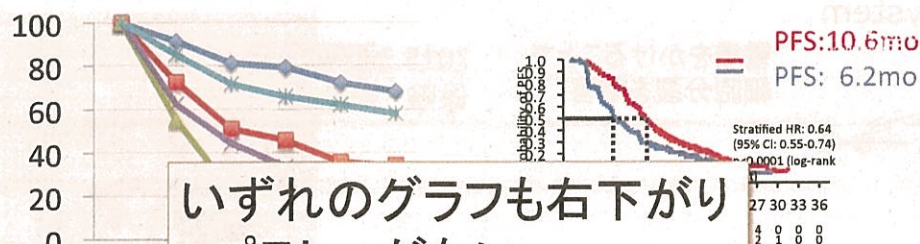
Purpose Personalized selection of suitable peptide cancer vaccines that boost anticancer immunity of vaccine candidates (ITK-1) in patients



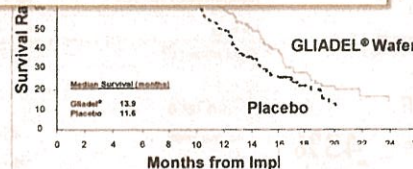
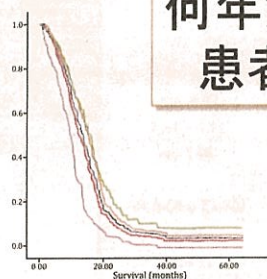
現在 厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学研究委託費により第III相試験を実施中

ITK-1第III相プラセボ対照二重盲検比較試験

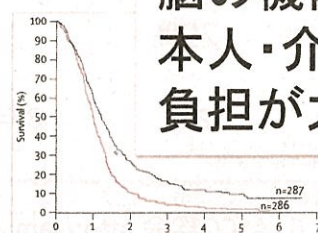
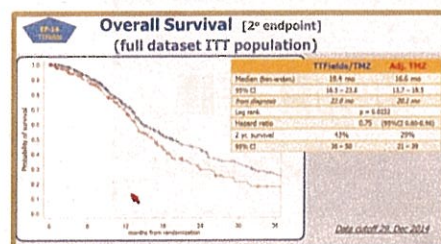
-HLA-A*24陽性のテモゾロミド治療抵抗性神経膠芽腫患者を対象としたITK-1投与の有効性と安全性を検証する臨床試験-



いずれのグラフも右下がり
プラトーがない
何年たっても再発して
患者さんが亡くなられる



脳の機能が障害され
本人・介護する家族の
負担が大きい



小児の脳腫瘍である髄芽腫では国際協力でおおきな進歩が得られている

ARTICLE

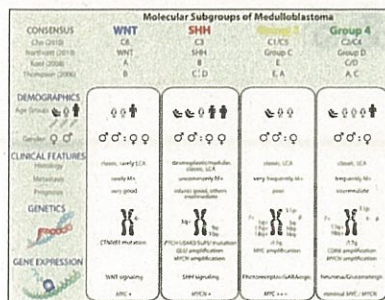
doi:10.1038/nature11327

Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes

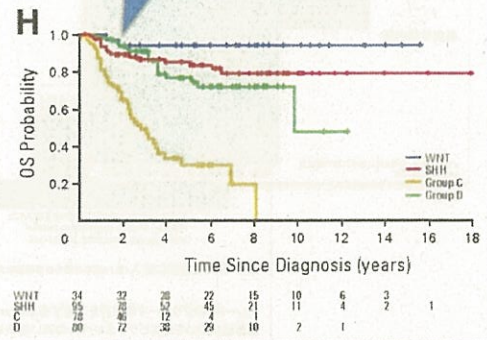
A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper

Medulloblastoma, the most common malignant paediatric brain tumour, is highly heterogeneous and exhibits marked intertumoural heterogeneity, with at least four distinct molecular variants, previous attempts to identify targets for therapy have been underpowered because of small samples sizes. Here we report the first large-scale genomic study of medulloblastoma, based on 1,000 whole-genome sequencing (SCNs) in 1,087 unique medulloblastoma genomes. SCNs are common in medulloblastoma, and are enriched in a subgroup-enriched. The most common region of focal copy number gain is on chromosome 17p, which is a gene associated with Parkinson's disease, which is exquisitely restricted to Group 3. Numerous recurrent events targeting TGF- β signalling in Group 3, and NF- κ B signalling in Group 4, suggest future avenues for rational, targeted therapy.

2 AUGUST 2012 | VOL 488 | NATURE | 49



Acta Neuropathol (2012) 123:465–472



JCO 2011 Apr 29(11) 1408-14

腫瘍を遺伝子分類することで
予後に差がある
＝ 治療法に差をつけることができる

1080例
137共著者

J Neurosurg
DOI 10.1007/s11060-015-1809-2

LABORATORY INVESTIGATION

Human chorionic gonadotropin is expressed virtually in all intracranial germ cell tumors

Hirokazu Takami^{1,2}, Shintaro Fukushima¹, Kohji Fukui¹, Takashi Yanagisawa¹, Yoko Matsushita^{1,2}, Taishi Nakami¹, Akitake Mukawa¹, Nobuhito Saito¹, Masayuki Kanamori¹, Teiji Tominaga¹, Keiichi Kobayashi^{1,2}, Motoo Nagane^{1,2}, Kaoru Tamura^{1,2}, Takatoshi Maehara^{1,2}, Kazuhiko Sugiyar¹, Yoshitaka Kanemura^{1,2}, Masahiro Nomura^{1,2}, Kiyotaka Y. Hideo Takeshima^{1,2}, Yoshitaka Narita¹, Seichiro Shibui¹, Ryo Nishikawa¹, Koichi Ichimura¹, Masao Matsutani¹

Received: 29 July 2014/Accepted: 20 April 2015
© Springer Science+Business Media New York 2015

Abstract Human chorionic gonadotropin (hCG) production has been utilized as a diagnostic marker for germinoma and yolk sac tumor, and hCG is also produced in choriocarcinoma. Elevated hCG in germinoma is considered to predict less favorable prognosis, and an intensive treatment strategy may accordingly be applied. However, the

胚細胞腫瘍のサンプルでの研究

国立がん研究センター

10病院より94人のサンプルを集めて解析

Cancer Chemother Pharmacol
DOI 10.1007/s00280-012-2041-5

ORIGINAL ARTICLE

Randomized trial of chemoradiotherapy with nimustine (ACNU) procarbazine for newly diagnosed an and glioblastoma (JCOG0305)

Seichiro Shibui¹, Yoshitaka Narita¹, Junki Minawa¹, Takashi Sawamura¹, Hiroaki Kobayashi¹, Ryo Nishikawa¹, Takashi Maruyama¹, Junichi Kuratsu¹, Hideo Nakamura¹, Toshiaki Yamaki¹, Toshihiro Kumabe¹, Teiji Tominaga¹, Motoo Nagane¹, Keiichi Kobayashi¹, Hirohiko Nakamura¹, Katuyuki Tanaka¹, Hidetoshi Takahashi¹, Akio Asai¹, Tomo Jun Takahashi¹, Shingo Takano¹, Takamitsu Fujimaki¹, M. Akishiro Sato¹, Haruhiko Fukuda¹, Kazuhiko Nomura¹

Received: 6 October 2012/Accepted: 22 November 2012
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

Abstract
Purpose Glioblastoma (GBM) is one of the worst cancers in terms of prognosis. Standard therapy consists of resection with concomitant chemoradiotherapy. Resistance to nimustine hydrochloride (ACNU), an alkylating agent, has been linked to methylguanine DNA methyltransferase (MGMT). Daily administration of procarbazine (PCZ) has

退形成性星細胞腫へのよい薬剤の組み合わせを調べる研究

19病院より111人での臨床研究

JCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)の枠組みでの研究

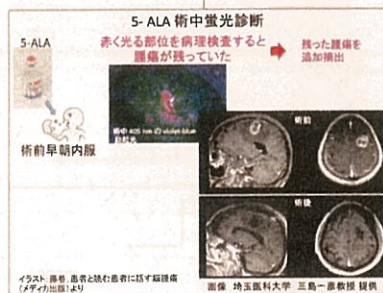
書類への記載: 研究者には非常に大きな負担



【性脳腫瘍】
【PDT】のイメージ】

腫瘍検体を集めての研究：
治療後に検体を集約可能

手術、放射線、化学療法など：
集学的治療 = 治療自体を集約
する必要がある



5-ALA 術中蛍光診断
赤く光る部位を病理検査すると
腫瘍が腫っていた

世界で初めて(1993年)術中MRIを導入した
ボストン、Brigham and Women's Hospital
Neurosurg Clin N Am. 2009; 20: 137-146
日本では17施設に導入(第14回日本術中画像情報学会、http://jail4.umin.ne.jp)
グレード2のグリオーマの生存を改善する Cancer 2005;103:1227-33
膠芽腫についてはエビデンスレベルの高い報告はまだない

※2014年2月改訂(第6版)
※2013年12月改訂
抗腫瘍薬
カルムスチンウェハー
脳内留置用剤 7.7mg
Gliadel 7.7mg Implant (カルムスチン脳内留置用剤)
【特 徴】 赤光して、-15℃以下で保存
【使用期限】 外筒又は内筒に表示の使用期限内に使用すること
【注 意】 【取扱い上の注意】の項参照
【注意】 医師等の処方せんにより使用すること

【警 告】
本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設
において、悪性脳腫瘍の外科手術及び薬物療法に十分な知
識・経験を持つ医師のもとで、本剤の留置が適切と判断され
る症例についてのみ実施すること。

【効能・効果】
悪性神経膠腫

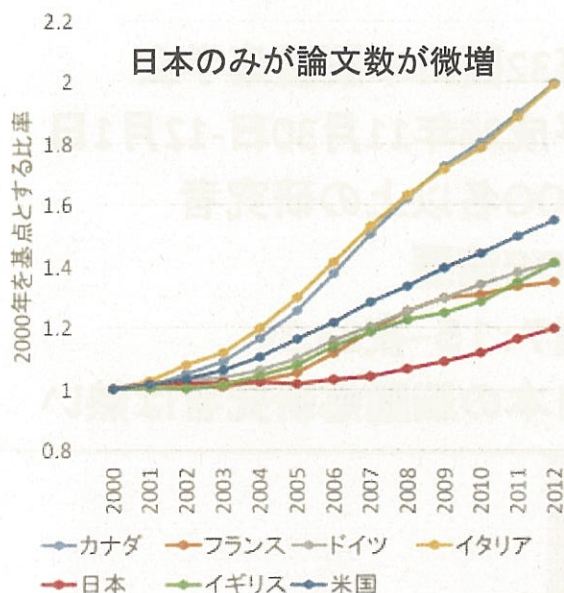
【用法・用量】
1. 本剤は、術中迅速病理組織診断等により組織型を確認の上、
留置すること。
2. 本剤からのカルムスチンの浸透範囲、臨床試験に組み入れら
れた患者の腫瘍切除率及び組織型等について、【薬物動態】及
び【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全
性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

承認番号	22400AMX01402000
薬価収載	2013年11月
販売開始	2013年10月
製造販売	1996年9月

カルムスチンウェハー
病理迅速診断のできる
病院のみで使用

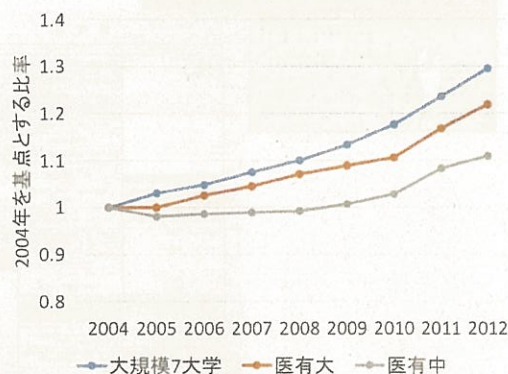
日本の地方大学の研究力は低下している

第2-17図表／G7諸国臨床医学論文数(2000年基点比率)



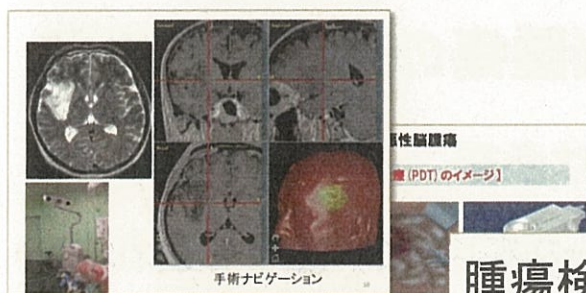
論文の増加は大規模大学のみ
地方大学では増えていない
(共著論文をひくと増加は
さらに少ない)

第6-6図表／国立大学群別臨床医学論文数
(2004年基点比率)



国立大学協会 政策研究所 豊田長康 先生の研究

<http://www.janu.jp/report/files/2014-seisakukenkkyujo-uneihi-all.pdf>



腫瘍検体を集めての研究：
治療後に検体を集約可能



手術、放射線、化学療法など：
集学的治療 = 治療自体を集約
する必要がある
かつ全国に均等に(均てん化)

日本で初めて(1993年)術中MRIを導入した
ボス頓、Brigham and Women's Hospital
Neurosurg Clin N Am. 2009; 20: 137-146

日本では17施設に導入(第14回日本術中画像情報学会、<http://jst14.umin.ne.jp/>)

グレード2のグリオーマの生存を改善する Cancer 2005;103:1227-33
膠芽腫についてはエビデンスレベルの高い報告はまだない



日程表

7:15	朝の挨拶	開会式
8:00	第1セッション	第2セッション
9:00	第3セッション	第4セッション
10:00	第5セッション	第6セッション
11:00	第7セッション	第8セッション
12:00	昼食	第9セッション
13:00	第10セッション	第11セッション
14:00	第12セッション	第13セッション
15:00	第14セッション	第15セッション
16:00	第16セッション	第17セッション
17:00	第18セッション	第19セッション
18:00	第20セッション	第21セッション
19:00	第22セッション	第23セッション
20:00	第24セッション	第25セッション
21:00	第26セッション	第27セッション
22:00	第28セッション	第29セッション
23:00	第30セッション	第31セッション

第32回日本脳腫瘍学会
平成26年11月30日-12月1日
400名以上の研究者
302演題
朝7:15-夜23:15
日本の脳腫瘍研究者は熱い

稀な疾患である脳腫瘍の治療のために

あらたな治療手段の開発は必須

そのためには治療センターの集中化が避けて通れない

地方の大学病院、がんセンターの研究力を保つ努力が必要

新規治療・臨床研究・基礎研究に医師・医学者が集中できる体制整備が必要

患者さんと介護する家族のQOL対策も重要