

MRI and CT findings of neurohypophyseal germinoma

Mitsunori Kanagaki^a, Yukio Miki^{a,*}, Jun A. Takahashi^b, Yuta Shibamoto^c,
Takahiro Takahashi^a, Tetsuya Ueba^b, Nobuo Hashimoto^b, Junji Konishi^a

^a Department of Nuclear Medicine and Diagnostic Imaging, Graduate School of Medicine, Kyoto University,
54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

^b Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

^c Department of Radiology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, 1 Kawasumi, Mizuho-cho,
Mizuho-ku, Nagoya 467-8601, Japan

Received 22 January 2003; received in revised form 30 May 2003; accepted 2 June 2003

Abstract

Objective: Magnetic resonance (MR) imaging and computed tomography (CT) findings of neurohypophyseal germinoma have not previously been described in detail. The purpose of the present study was to establish the spectrum of MR imaging and CT findings in neurohypophyseal germinomas. **Materials and methods:** MR and CT images of 13 consecutive patients (seven males, six females; mean age: 15 years; range: 6–31 years) with neurohypophyseal germinoma were retrospectively analyzed. The diagnosis had been made either histologically ($n=8$) or clinically according to established criteria ($n=5$). All patients had been examined using MR imaging and CT before treatment. **Results:** On MR imaging, infundibular thickening (up to 16 mm) was observed in all 13 cases. Hyperintensity of the posterior pituitary on T1-weighted image was absent in all 13 cases (100%) and 12 of the 13 displayed central diabetes insipidus. Ten germinomas (77%) were isointense to cerebral cortex on T1-weighted image, but variable intensities were exhibited on T2-weighted image. MR images revealed intratumoral cysts in six cases (46%), most of which demonstrated intra-third ventricular extension. Eleven of the 13 cases (85%) revealed hyperdense solid components on unenhanced CT. Calcification was absent in all cases (100%). **Conclusion:** Infundibular thickening, absence of the posterior pituitary high signal on T1-weighted image, lack of calcification and hyperdensity on unenhanced CT are common imaging features of neurohypophyseal germinoma.

© 2003 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Germ cell neoplasm; Magnetic resonance imaging; Computed tomography; Neurohypophysis

1. Introduction

Germ cell tumors are relatively rare in Western countries, and constitute only 0.3–0.5% of all primary intracranial tumors [1–3]. However, these tumors are far more common in Northeast Asia, accounting for $\approx 3.0\%$ of all primary intracranial tumors [4]. Approximately 90% of germ cell tumors occur in patients under 20-years-old. The pineal gland is the most common site of origin ($\approx 50\%$), followed by the suprasellar region (20–30%). Other sites include the basal ganglia, thalamus, brainstem and spinal cord [1–3,5–7]. Germ cell tumors can be divided into germinomatous and non-germinomatous germ cell tumors. The former type is

further classified into pure germinoma and germinoma with syncytiotrophoblastic giant cells (STGC), while the latter comprises teratoma, embryonal carcinoma, yolk sac tumor and choriocarcinoma [8].

According to pathological examination of autopsy cases, germinomas of the suprasellar region (suprasellar germinomas) involve the hypothalamo–neurohypophyseal axis (hypothalamus, infundibulum and posterior lobe of the pituitary gland), which is related to the development of diabetes insipidus [2,9]. MR findings also suggest that suprasellar germinomas primarily arise from the posterior pituitary to the infundibulum [10,11]. On the basis of these pathological and imaging findings, suprasellar germinoma is also called neurohypophyseal germinoma [10,12].

Although germinomas are fatal if untreated, they differ from other suprasellar neoplasms in that the tumors are highly susceptible to irradiation and chemotherapy and

* Corresponding author. Tel.: +81-75-751-3790;
fax: +81-75-751-4353.

E-mail address: mikiy@kuhp.kyoto-u.ac.jp (Y. Miki).

are potentially curable. If the possibility of germinoma can be determined prior to surgical intervention, biopsy and histopathological diagnosis would allow the avoidance of dissemination or hematogenous metastasis of tumor due to aggressive surgery [13]. Knowledge of the full spectrum of MR imaging and computed tomography (CT) findings of neurohypophyseal germinoma is therefore vital.

To the best of our knowledge, detailed evaluation of both MR imaging and CT findings of neurohypophyseal germinoma has yet to be reported. The purpose of the present study was to establish the spectrum of MR imaging and CT findings of neurohypophyseal germinoma correlating with clinical information, particularly central diabetes insipidus.

2. Materials and methods

Thirteen consecutive patients with neurohypophyseal germinoma hospitalized in the neurosurgical department of our institution from January 1987 to December 2002 were retrospectively enrolled in this study. Patients included seven males and six females with a mean age of 15 (range: 6–31 years). Diagnosis of neurohypophyseal germinoma was made histologically in eight cases. In the remaining five cases, diagnosis was made on the basis of clinical features including age, serum and/or cerebrospinal fluid (CSF) tumor markers and rapid tumor response to irradiation or chemotherapy, according to established criteria [14].

Cases diagnosed histologically as non-germinomatous germ cell tumor, cases positive for α -fetoprotein (AFP) and cases with markedly elevated serum and/or CSF concentrations of human chorionic gonadotropin (HCG) (>2000 mIU/ml) were excluded from the study. Elevated AFP is generally restricted to yolk sac tumors and some special types of teratoma [15]. Marked increases in serum or CSF HCG above 2000 mIU/ml are characteristic of choriocarcinoma, while moderate increases in serum or CSF HCG can be associated with germinoma containing HCG-producing STGCs (germinoma with STGC) with no definite evidence of choriocarcinoma [7]. The majority of germinomas with STGC can be clinically diagnosed when serum HCG concentration is elevated but below 2000 mIU/ml [16]. Seven of the 13 cases in the present study met this criterion, displaying moderately elevated concentrations of HCG suggestive of germinoma with STGC.

All patients had been examined using CT and MR imaging before treatment. Axial or coronal unenhanced CT scans were obtained with slice thicknesses of 5–10 mm. MR imaging studies were performed using a 1.5-T superconducting magnet. Both sagittal and coronal T1-weighted images (spin-echo; repetition time/echo time/excitations: 400-630/8-35/1-2) and axial and coronal T2-weighted images (spin-echo or fast spin-echo; 2000-7800/80-126/1-2) were obtained. Additional MR imaging parameters included 3–5 mm slice thickness, 20–24 cm field of view and a 192–256 × 256 matrix. Sagittal, in addition to axial or coro-

nal contrast-enhanced T1-weighted images, were obtained in 11 patients (85%) after intravenous injection of either gadodiamide (Gd-DTPA-BMA) or gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA) at a dose of 0.1 mmol/kg bodyweight.

The results of MR imaging and CT were reviewed in a non-blinded manner by three experienced neuroradiologists. Tumor location, CT density, MR signal intensity and enhancement patterns were evaluated, as was the presence of calcification, infundibular thickening, posterior lobe hyperintensity and cystic components.

Tumor location was evaluated regarding the following four regions: (1) intrasellar; (2) infundibulum; (3) third ventricle; and (4) basal ganglia or lateral ventricles. Intrasellar involvement was determined by anterior displacement of the anterior pituitary or enlargement of the sella turcica. Infundibular involvement was defined when the maximum diameter of the infundibulum was equal to or >4 mm [17]. Intra-third ventricular extension was defined as protrusion of the tumor into the third ventricle.

According to medical charts, central diabetes insipidus was present in 12 of the 13 patients (92%). These 12 patients required desmopressin acetate (DDAVP) to control urinary volume. In the remaining case, clinical evaluation for diabetes insipidus was not possible due to the presence of bladder disturbance.

3. Results

MR imaging and CT findings are summarized in Table 1.

3.1. MRI findings

Infundibular thickening (up to 16 mm) was observed in all cases (Fig. 1c, Fig. 3b, Fig. 4b). Six of the 13 cases (46%) also displayed an intrasellar component (Fig. 1c). Intra-third ventricular extension was identified in five cases (38%) (Fig. 2b). Three tumors (23%) had infiltrated the basal ganglia, one of which had invaded the wall of the lateral ventricle (Fig. 4a). Four of the six cases displaying an intrasellar component revealed anterior pituitaries that were compressed anterior to the tumor (Fig. 1c). Three cases displayed enlargement of the sella turcica.

Hyperintensity of the posterior pituitary on T1-weighted images was absent in all cases (100%) (Fig. 1a, Fig. 3a).

On T1-weighted images, signal intensity of the solid portion was slightly hyperintense to cerebral cortex in two cases (15%), isointense in ten (77%) (Fig. 1a) and hypointense in one (8%). Five cases showed inhomogeneous signal intensity on the T2-weighted images. On T2-weighted images, signal intensity of the dominant solid portion was hyperintense to cerebral cortex in three cases (23%), isointense in eight (62%) (Fig. 1b) and hypointense in two (15%).

Contrast-enhanced T1-weighted imaging was performed for 11 patients. All tumors displayed significant contrast

Table 1
Clinical and radiological features of the 13 cases of neurohypophysial germinoma

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Tumor marker (HCG)	Diabetes insipidus	CT density	Calcification	Location of the tumor	Infundibular thickening (Maximum diameter)	HIS at posterior pituitary	TIWI	T2WI	Contrast enhancement	Cyst formation	Remote lesion
1	31	M	HP	N/A	N/A	Hyperdense	-	IS-IT	+ (7 mm)	-	Slightly hyper	Hetero/hyper	N/A	-	Pineal, spinal cord
2	25	F	CD	+	+	N/E	-	IT-TV-B	+ (5 mm)	-	Iso	Hetero/iso	N/A	+	-
3	8	F	HP	+	+	Hyperdense	-	IS-IT-TV	+ (16 mm)	-	Iso	Hetero/iso	+	+	-
4	19	M	CD	+	+	Hyperdense	-	IT-B	+ (5 mm)	-	Iso	Homo/iso	+	-	-
5	6	M	HP	+	+	N/E	-	IT	+ (5 mm)	-	Iso	Homo/hypo	+	-	-
6	15	M	HP	-	+	Hyperdense	-	IT	+ (4 mm)	-	Iso	Homo/iso	+	-	-
7	16	F	HP	+	+	Hyperdense	-	IT-TV-BV	+ (10 mm)	-	Hypo	Hetero/hyper	+	+	Pineal, lateral ventricle
8	11	F	HP	-	+	Hyperdense	-	IS-IT	+ (7 mm)	-	Iso	Homo/iso	+	-	-
9	15	M	CD	-	+	Hyperdense	-	IT	+ (6 mm)	-	Iso	Homo/hyper	+	-	-
10	7	F	HP	-	+	Hyperdense	-	IS-IT	+ (4 mm)	-	Iso	Homo/iso	+	-	-
11	9	F	CD	+	+	Hyperdense	-	IS-IT-TV	+ (7 mm)	-	Iso	Hetero/iso	+	+	Pineal
12	26	M	HP	-	+	Hyperdense	-	IS-IT-TV	+ (10 mm)	-	Iso	Homo/iso	+	+	-
13	17	M	CD	+	+	Hyperdense	-	IT	+ (6 mm)	-	Slightly hyper	Homo/hypo	+	+	Pineal, lateral ventricle

HP, histologically proven; CD, clinically diagnosed by the established criteria [14]; HCG, human chorionic gonadotropin; N/A, not available; N/E, could not be evaluated; HIS, high intensity signal; IS, intrasellar; IT, infundibular thickening; TV, intra-third ventricular extension; B, BV, infiltration to the basal ganglia (B) and/or the wall of the lateral ventricle (V); TIWI, T1-weighted image; T2WI, T2-weighted image. The signal intensities on both sequences were compared with cerebral cortex. Homo, homogeneous; hetero, heterogeneous; hypo, hypointense; iso, isointense; hyper, hyperintense.

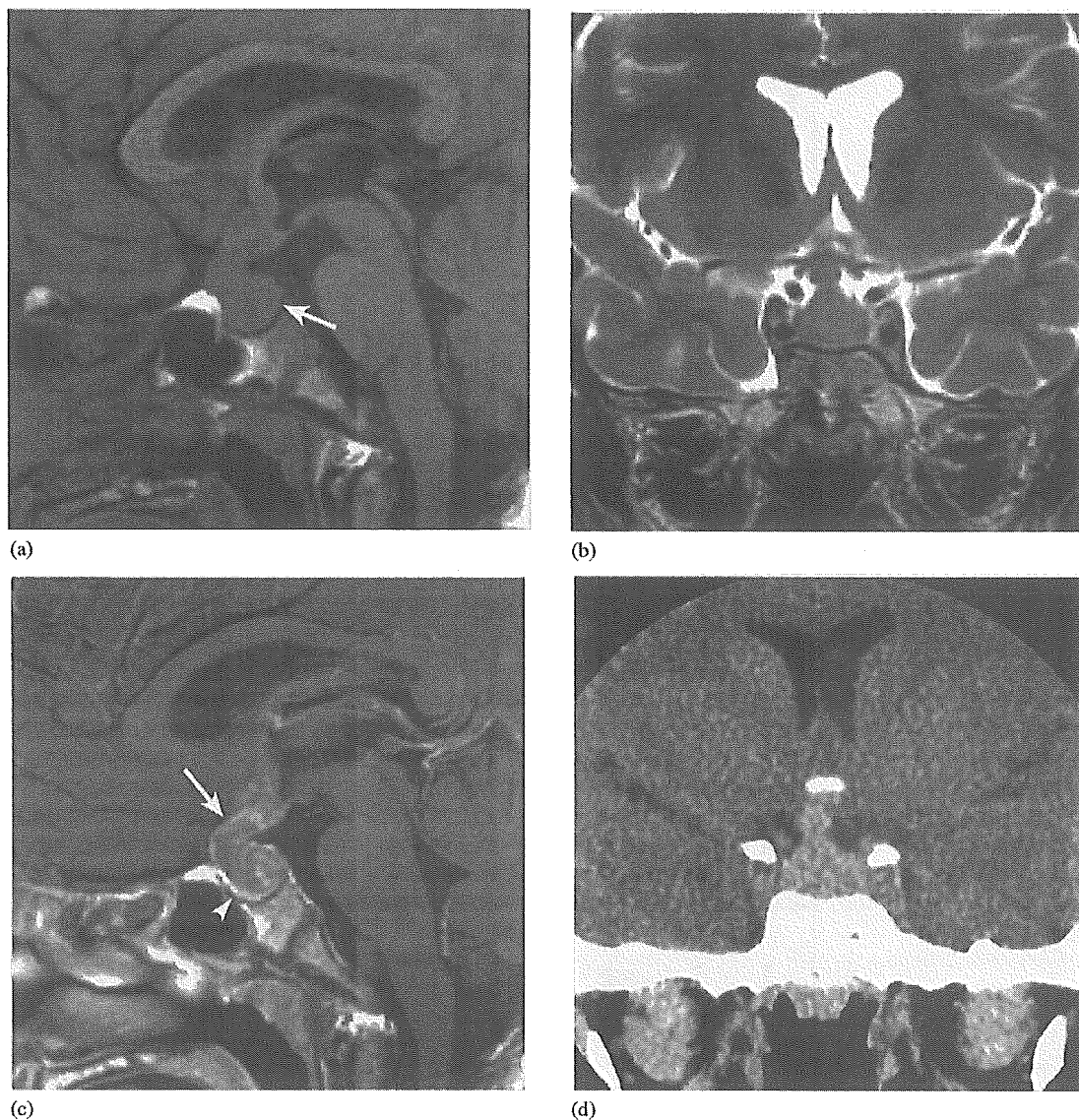


Fig. 1. Case 8. Neurohypophysial germinoma in an 11-year-old girl. Intra- and suprasellar tumor components are homogeneous and isointense to cerebral cortex on both T1-weighted (SE 400/15) (a) and T2-weighted (FSE 5000/130) MR images (b). Sagittal T1-weighted MR image (SE 400/15) (a) shows absence of normal signal hyperintensity in the posterior pituitary (arrow). Sagittal post-gadolinium T1-weighted MR image (SE 400/15) (c) shows heterogeneously enhancing tumor involving the intrasellar region and infundibulum. Thickened infundibulum is observed (arrow). The anterior pituitary is compressed anteroinferiorly (arrowhead) [10,18,25]. The tumor is less enhancing than the anterior pituitary. Unenhanced CT reveals a hyperdense tumor with no calcification (d).

enhancement: six (55%) revealed homogeneous enhancement (Fig. 3b) and five (45%) showed heterogeneous enhancement (Fig. 1c, Fig. 2b, Fig. 4a). Four of the five cases with heterogeneous enhancement demonstrated involvement of the third ventricular floor or infiltration to the basal ganglia, while only one of the six cases with homogeneous enhancement displayed intra-third ventricular extension or infiltration to the basal ganglia.

Intratumoral cysts were seen in six of the 13 cases (46%), and five of these displayed intra-third ventricular extension (Fig. 2a, Fig. 4a). None of the remaining seven tumors without intratumoral cysts demonstrated intra-third ventricular extension.

Multifocal lesions were observed in four of the 13 cases (31%) and pineal lesions were observed in all four cases. In addition to the pineal lesions, two cases demonstrated ventricular wall dissemination and one displayed a spinal cord lesion.

3.2. CT findings

In 11 of the 13 cases (85%), the solid portion of the tumor was hyperdense to cerebral cortex on unenhanced CT (Fig. 1d, Fig. 2c). In the remaining two cases (15%), CT density could not be evaluated due to the small size of the lesion. Calcification was absent in all cases (100%).

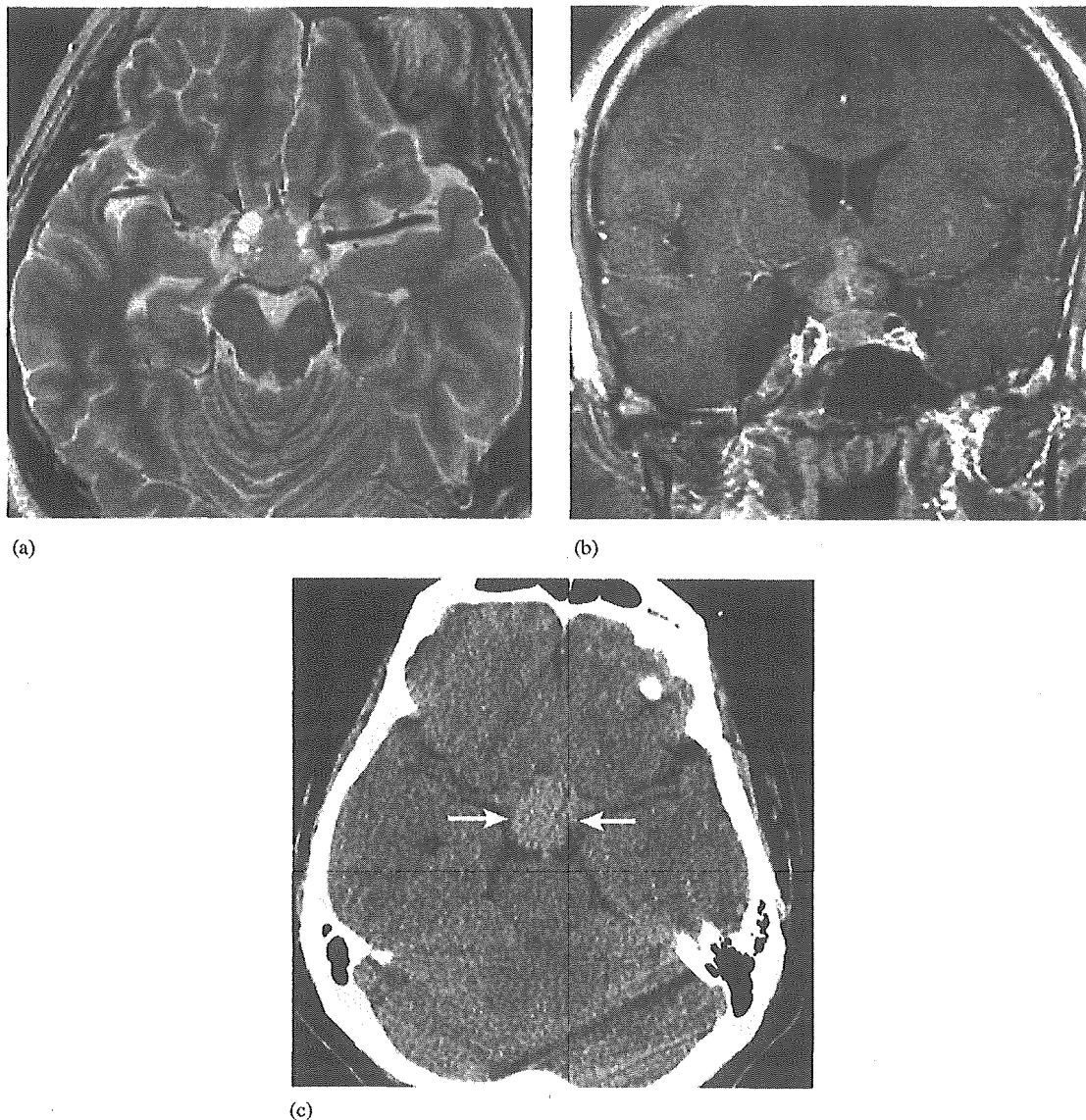


Fig. 2. Case 12. Neurohypophyseal germinoma in a 26-year-old man. Axial T2-weighted MR image (FSE 4100/80) displays multiple intratumoral cysts (arrowheads) (a). Coronal post-gadolinium T1-weighted MR image (SE 400/14) shows tumor protruding into the third ventricle (b). Tumor is hyperdense to cerebral cortex on unenhanced CT (arrows) (c).

4. Discussion

To the best of our knowledge, few papers have evaluated infundibular thickening of neurohypophyseal germinoma [10,18]. All 13 cases in the present study displayed infundibular thickening. Fujisawa et al. [10] reported that six of their seven cases showed infundibular thickening and Liang et al. [18] described thickening of the infundibulum as the only abnormal imaging finding for small tumors. This high frequency of infundibular thickening is not unexpected given the predominant localization of neurohypophyseal germinoma in the hypothalamo–neurohypophyseal axis [10,11]. We consider infundibular thickening as a typical finding for neurohypophyseal germinoma.

The hyperintense signal of the posterior pituitary was absent in all 13 cases (100%) in our series, confirming the re-

sults of previous reports [10,19,20]. This absence of normal hyperintensity in the posterior pituitary is closely related to the loss of hypothalamo–hypophyseal function, particularly diabetes insipidus [21–23]. In the present series, 12 of the 13 patients (92%) showed evidence of diabetes insipidus.

MR signal intensity of the solid portion is non-specific on both T1- and T2-weighted images. Ten of the 13 germinomas (77%) were isointense to cerebral cortex on T1-weighted images, but intensities on T2-weighted images were variable. Typically, germinoma is iso- or slightly hypointense on T1-weighted images and iso- or hyperintense on T2-weighted images [18,24–26].

In our series, all 11 tumors examined under gadolinium administration revealed intense enhancement. Marked contrast enhancement is a common finding for neurohypophyseal germinoma [18,25]. Five of the 11 cases displayed

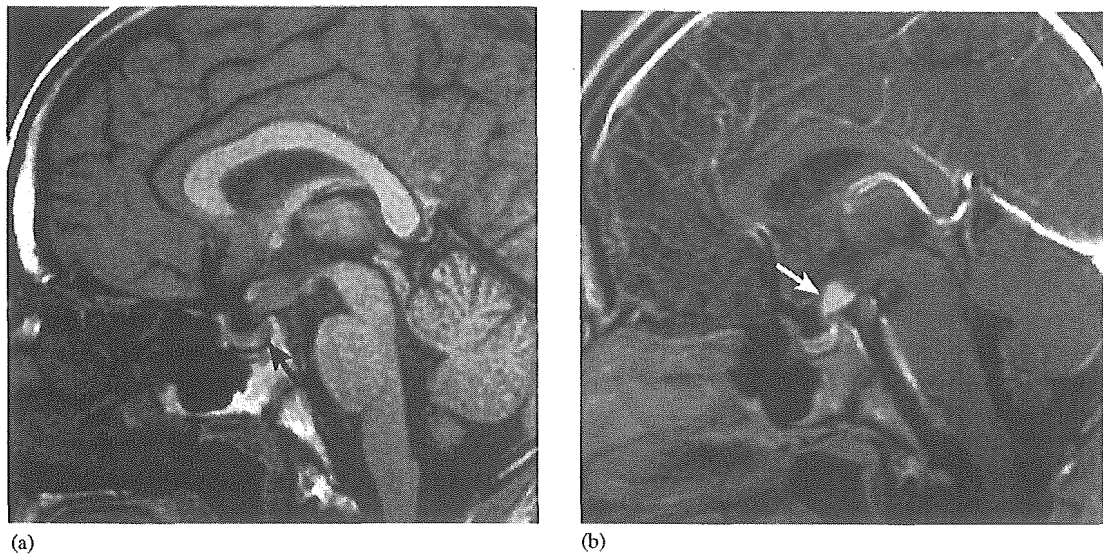


Fig. 3. Case 9. Neurohypophyseal germinoma in a 15-year-old boy. Sagittal T1-weighted MR image (SE 400/20) (a) shows the absence of normal signal hyperintensity in the posterior pituitary (arrow). Sagittal post-gadolinium T1-weighted MR image (SE 400/20) (b) shows a small tumor involving the upper portion of the infundibulum (arrow).

heterogeneous enhancement. A recent study reported that heterogeneous enhancement is commonly seen in relatively large neurohypophyseal germinoma [18]. Large tumors tend to exhibit heterogeneous enhancement, probably due to inhomogeneous blood supply, microcyst formation or presence of necrosis [18].

To the best of our knowledge, frequency of intratumoral cysts in neurohypophyseal germinoma has not been evaluated. Intratumoral cysts were seen in six of our 13 cases (46%). Of these six cases, five displayed intra-third ventricular extension, while none of other seven cases without intratumoral cysts demonstrated either intra-third ventricular

extension or infiltration to the basal ganglia. Germinomas arising from the basal ganglia or thalamus reportedly tend to contain multiple cysts of varying size [27–29]. Large tumor size and presence of brain parenchymal involvement could be related to intratumoral cyst formation also in neurohypophyseal germinoma.

Multifocal germ cell tumors usually involve the pineal and suprasellar compartments simultaneously or sequentially, and account for 6–13% of all intracranial germ cell tumors [1,3,30]. In our series, four of the 13 cases (31%) displayed a synchronous pineal lesion. If restricted to cases of neurohypophyseal germinoma, this rate is within the range

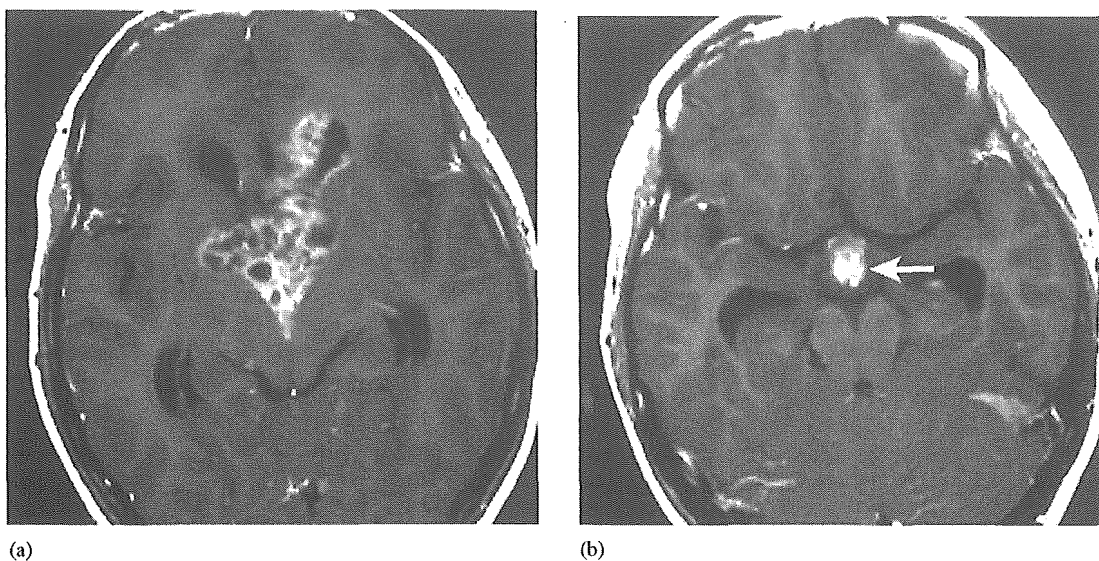


Fig. 4. Case 7. Neurohypophyseal germinoma with STGC in a 16-year-old girl. Axial post-gadolinium T1-weighted MR image (SE 630/15) reveals a tumor with multiple intratumoral cysts extending into the third ventricle, basal ganglia and lateral ventricle (a). Another axial post-gadolinium image shows the thickened infundibulum (arrow) (b).

of those reported previously [18,25,31,32]. In general, synchronous mass lesions in these regions can be diagnosed as primary germ cell tumors. The origins of multifocal lesions as either metastatic spread from one location to another or as lesions of true multicentric origin remain controversial [30].

In our series, 11 of the 13 tumors (85%) were hyperdense to cerebral cortex on unenhanced CT. In the remaining two cases, CT density could not be evaluated due to the small size of the lesion. Hyperdensity on unenhanced CT is probably attributable to their hypercellularity [24,33,34]. No cases in the present study displayed calcification, again confirming the results of previous studies [24,34].

Infundibular thickening and absence of normal signal hyperintensity in the posterior pituitary on T1-weighted MR images and relative hyperdensity without calcification on unenhanced CT are characteristic but not specific for neurohypophyseal germinoma. Fifteen to 40% of patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH) manifest with diabetes insipidus due to histiocytic infiltration of the neurohypophysis and may show pituitary stalk thickening in the absence of the posterior pituitary bright signal [35,36]. Diabetes insipidus may present as first manifestation in patients with LCH, but the majority of these patients develop diseases outside of the hypothalamo–neurohypophyseal axis during the follow-up course [37]. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis (LIN), an autoimmune-mediated inflammatory disorder which causes central diabetes insipidus, may also show thickening of the pituitary stalk and absence of normal hyperintense signal of the posterior pituitary on T1-weighted images [38]. LIN can be differentiated from neurohypophyseal germinoma by the following: it usually occurs in adults; the natural course of this disorder is self-limited; and thickening of the pituitary stalk will disappear on follow-up course [23,38]. It might be difficult to differentiate lymphoma, leukemia and metastasis, which may localize in the neurohypophyseal region [39], from neurohypophyseal germinoma on the basis of radiological imaging alone. Many other clinical features of these diseases may aid in differentiating them from neurohypophyseal germinoma; lymphomas are predominantly seen in adults and their only involvement of the neurohypophysis is extremely rare [40], metastases are also common in adults and leukemias are usually seen with bone marrow lesions. Besides these, some other granulomatous diseases, such as tuberculosis, sarcoidosis, Wegener's granulomatosis and granulomatous hypophysitis may mimic neurohypophyseal germinomas [41–44]. Central nervous system (CNS) involvement of tuberculosis almost always occurs secondary to a non-CNS focus of infection and usually shows basal meningeal enhancement or enhancing nodules in the brain parenchyma [45]. Approximately 5% of patients with sarcoidosis may present with intracranial involvement and some may have infundibulo–neurohypophyseal axis involvement [46]. Most of patients with CNS sarcoidosis develop manifestations at non-CNS regions and demonstrate distinctive findings on

chest X-ray, high titer of ACE, as well as the presence of uveitis [42].

5. Conclusion

Although MRI findings of neurohypophyseal germinomas except those involving the pineal gland are rather non-specific, infundibular thickening and absence of normal signal hyperintensity in the posterior pituitary on T1-weighted MR images and relative hyperdensity without calcification on unenhanced CT represent common imaging features for neurohypophyseal germinomas.

References

- [1] Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 1985;63:155–67.
- [2] Bjornsson J, Scheithauer BW, Okazaki H, Leech RW. Intracranial germ cell tumors: pathobiological and immunohistochemical aspects of 70 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985;44:32–46.
- [3] Hoffman HJ, Otsubo H, Hendrick EB, et al. Intracranial germ-cell tumors in children. *J Neurosurg* 1991;74:545–51.
- [4] The Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Frequency of Primary Brain Tumors. Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969–1993). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2000;40:Suppl 5.
- [5] Korogi Y, Takahashi M. Current concepts of imaging in patients with pituitary/hypothalamic dysfunction. [Review]. *Semin Ultrasound CT MR* 1995;16:270–8.
- [6] Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 1997;86:446–55.
- [7] Ho DM, Liu HC. Primary intracranial germ cell tumor. Pathologic study of 51 patients. *Cancer* 1992;70:1577–84.
- [8] Brandes AA, Pasetto LM, Monfardini S. The treatment of cranial germ cell tumours. *Cancer Treat Rev* 2000;26:233–42.
- [9] Jellinger K. Primary intracranial germ cell tumours. *Acta Neuropathol (Berl)* 1973;25:291–306.
- [10] Fujisawa I, Asato R, Okumura R, et al. Magnetic resonance imaging of neurohypophyseal germinomas. *Cancer* 1991;68:1009–14.
- [11] Oishi M, Morii K, Okazaki H, Tamura T, Tanaka R. Neurohypophyseal germinoma traced from its earliest stage via magnetic resonance imaging: case report. *Surg Neurol* 2001;56:236–41.
- [12] Abe T, Tanioka D, Izumiyama H, Matsumoto K, Shinozuka A. Usefulness of gallium-67 scintigraphy in neurohypophyseal germinoma. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142:655–60.
- [13] Ono N, Kakegawa T, Zama A, et al. Suprasellar germinomas; relationship between tumour size and diabetes insipidus. *Acta Neurochir (Wien)* 1992;114:26–32.
- [14] Shibamoto Y, Takahashi M, Sasai K. Prognosis of intracranial germinoma with syncytiotrophoblastic giant cells treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:505–10.
- [15] Rosenblum MK, Matsutani M, Van Meir EG. CNS germ cell tumours. In: Kleihues P, Cavenee W, editors. *Pathology and genetics tumours of the nervous system*. Lyon: IARC Press; 2000, 208–14.
- [16] Utsuki S, Kawano N, Oka H, et al. Cerebral germinoma with syncytiotrophoblastic giant cells: feasibility of predicting prognosis using the serum hCG level. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141:975–7, discussion 7–8.
- [17] Simmons GE, Suchnicki JE, Rak KM, Damiano TR. MR imaging of the pituitary stalk: size, shape, and enhancement pattern. *Am J Roentgenol* 1992;159:375–7.
- [18] Liang L, Korogi Y, Sugahara T, et al. MRI of intracranial germ-cell tumours. *Neuroradiology* 2002;44:382–8.

- [19] Mootha SL, Barkovich AJ, Grumbach MM, et al. Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening, and the occult intracranial germinoma in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1362–7.
- [20] Tamura T, Tanaka R, Morii K, Okazaki H, Kawasaki T. Does hypopituitarism due to neurohypophyseal germinoma recover after chemotherapy? *Endocr J* 1999;46:S109–11.
- [21] Fujisawa I, Nishimura K, Asato R, et al. Posterior lobe of the pituitary in diabetes insipidus: MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:221–5.
- [22] Moses AM, Clayton B, Hochhauser L. Use of T1-weighted MR imaging to differentiate between primary polydipsia and central diabetes insipidus. *Am J Neuroradiol* 1992;13:1273–7.
- [23] Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *New Engl J Med* 2000;343:998–1007.
- [24] Fujimaki T, Matsutani M, Funada N, et al. CT and MRI features of intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol* 1994;19:217–26.
- [25] Sumida M, Uozumi T, Kiya K, et al. MRI of intracranial germ cell tumours. *Neuroradiology* 1995;37:32–7.
- [26] Saeki N, Nagano O, Sakaida T, et al. Recurrent neurohypophyseal germinoma causing invasion localized to temporal bone marrow-unreported neuroimaging studies compared to autopsy findings. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143:407–11.
- [27] Higano S, Takahashi S, Ishii K, et al. Germinoma originating in the basal ganglia and thalamus: MR and CT evaluation. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1435–41.
- [28] Moon WK, Chang KH, Kim IO, et al. Germinomas of the basal ganglia and thalamus: MR findings and a comparison between MR and CT. *Am J Roentgenol* 1994;162:1413–7.
- [29] Kim DI, Yoon PH, Ryu YH, Jeon P, Hwang GJ. MRI of germinomas arising from the basal ganglia and thalamus. *Neuroradiology* 1998;40:507–11.
- [30] Sugiyama K, Uozumi T, Kiya K, et al. Intracranial germ-cell tumor with synchronous lesions in the pineal and suprasellar regions: report of six cases and review of the literature. *Surg Neurol* 1992;38:114–20.
- [31] Saeki N, Murai H, Kubota M, Fujimoto N, Yamaura A. Long-term Karnofsky performance status and neurological outcome in patients with neurohypophyseal germinomas. *Br J Neurosurg* 2001;15:402–8.
- [32] Saeki N, Tamaki K, Murai H, et al. Long-term outcome of endocrine function in patients with neurohypophyseal germinomas. *Endocr J* 2000;47:83–9.
- [33] Ganti SR, Hilal SK, Stein BM, et al. CT of pineal region tumors. *Am J Roentgenol* 1986;146:451–8.
- [34] Chang T, Teng MM, Guo WY, Sheng WC. CT of pineal tumors and intracranial germ-cell tumors. *Am J Roentgenol* 1989;153:1269–74.
- [35] Rosenzweig KE, Arceci RJ, Tarbell NJ. Diabetes insipidus secondary to Langerhans' cell histiocytosis: is radiation therapy indicated? *Med Pediatr Oncol* 1997;29:36–40.
- [36] Maghnie M, Arico M, Villa A, et al. MR of the hypothalamic-pituitary axis in Langerhans cell histiocytosis. *Am J Neuroradiol* 1992;13:1365–71.
- [37] Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, et al. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with Langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1370–6.
- [38] Imura H, Nakao K, Shimatsu A, et al. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *New Engl J Med* 1993;329:683–9.
- [39] Kimmel DW, O'Neill BP. Systemic cancer presenting as diabetes insipidus. Clinical and radiographic features of 11 patients with a review of metastatic-induced diabetes insipidus. *Cancer* 1983;52:2355–8.
- [40] Kaufmann TJ, Lopes MB, Laws Jr ER, Lipper MH. Primary sellar lymphoma: radiologic and pathologic findings in two patients. *Am J Neuroradiol* 2002;23:364–7.
- [41] Altunbasak S, Baytok V, Alhan E, Yuksel B, Aksaray N. Suprasellar tuberculoma causing endocrinologic disorders and imitating craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* 1995;23:328–31.
- [42] Dumas JL, Valeyre D, Chapelon-Abrie C, et al. Central nervous system sarcoidosis: follow-up at MR imaging during steroid therapy. *Radiology* 2000;214:411–20.
- [43] Czarnacki EJ, Spickler EM. MR demonstration of Wegener granulomatosis of the infundibulum, a cause of diabetes insipidus. *Am J Neuroradiol* 1995;16:968–70.
- [44] Endo T, Kumabe T, Ikeda H, Shirane R, Yoshimoto T. Neurohypophyseal germinoma histologically misidentified as granulomatous hypophysitis. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144:1233–7.
- [45] Jinkins JR, Gupta R, Chang KH, Rodriguez-Carbajal J. MR imaging of central nervous system tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995;33:771–86.
- [46] Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol* 1985;42:909–17.

Randomized Controlled Trial on Malignant Brain Tumors

—Activities of the Japan Clinical Oncology Group-Brain Tumor Study Group—

Soichiro SHIBUI, M.D.

Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo

Abstract

The Japan Clinical Oncology Group (JCOG)-Brain Tumor Study Group was organized with the support of the Health and Labour Sciences Research Grants of the Ministry of Health, Labour and Welfare. The group is now preparing a multi-institutional randomized controlled phase II/III study of chemoradiotherapy using ACNU versus procarbazine and ACNU for astrocytoma grades 3 and 4. The overall survival and response rates will be compared between the patients treated with ACNU and those treated with ACNU plus procarbazine. This study, under the surveillance of the JCOG, aims to set a standard protocol for treating patients with malignant glioma. Moreover, the study will establish a proper methodology for performing randomized studies in the field of neuro-oncology.

Key words: Japan Clinical Oncology Group, randomized controlled trial, malignant glioma, ACNU, procarbazine, O⁶-methylguanine deoxyribonucleic acid-methyltransferase

Introduction

The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) is a multi-institutional cooperative oncology group conducting clinical research for cancer and related problems.²⁾ JCOG consists of 13 oncology groups as of 2003. The Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG) was organized in April 2002 with support from the Health and Labour Research Grants of the Ministry of Health, Labour and Welfare in order to establish a standard therapy for malignant brain tumors.

This study describes a randomized controlled phase II/III study of chemoradiotherapy using ACNU versus procarbazine and ACNU for astrocytoma grades 3 and 4.

Materials and Methods

Patients with newly diagnosed supratentorial astrocytoma grade 3 or 4 will be enrolled and randomly divided into two groups. Patients in Group A will be treated with ACNU (80 mg/m² iv) during the postoperative radiotherapy (60 Gy local), whereas patients in Group B with procarbazine (80 mg/m² for 10 days per os) preceding and in addition to the administration of ACNU. Each regimen will be repeated every 8 weeks for 2 years if tolerated by the patients. The primary endpoint is the overall survival rate and the secondary endpoints are the response rate on magnetic resonance imaging and the frequency of adverse events. This study starts as a randomized phase II trial and proceeds to the phase III study if the efficacy of the Group B regimen in phase II warrants a study continuation.

The study protocol was developed under guidance of the JCOG and approved by the institutional review board of the institution to which each JCOG-BTSG member belongs. The study will be performed under surveillance by the JCOG.

Results

This study starts at the beginning of 2004. The expected number of patient enrollments is 310 in 5 years. The collected data will be monitored and statistical analyses carried out by the JCOG Data Center. The results will be evaluated by the Steering Committee.

Discussion

A standard therapy for malignant gliomas has not been established and various trials have been carried out. In most neurosurgical institutes in Japan, nimustine hydrochloride (ACNU) is administered in conjunction with conventional radiotherapy after surgical removal of the tumor. However, this common treatment regimen has never been scientifically justified by a randomized controlled study, and so should be considered "community standard."

The efficacy of ACNU in malignant glioma patients was evaluated in a group who received post-operative administration of ACNU in conjunction with radiation therapy and another group was received only radiation therapy.⁴⁾ This controlled study revealed an improved response rate for the patients treated with ACNU, however, no significant difference in overall survival was observed between the two groups.

ACNU is one of the most effective chemotherapeutic agents to date for malignant gliomas. ACNU passes through the intact blood-brain barrier and alkylates deoxyribonucleic acid (DNA) causing the anti-tumor effect. Most malignant gliomas nevertheless recur after ACNU chemotherapy and radiotherapy. Malignant gliomas frequently express high activities of O⁶-methylguanine DNA-methyltransferase (MGMT), a DNA repair enzyme, which is considered to be one of the causes of the chemoresistance to ACNU. Procarbazine is another alkylating agent that yields O⁶-alkylguanine.³⁾ If procarbazine is administered prior to ACNU as in our current

Correspondence to: Soichiro Shibui, M.D., Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan. Tel: +81-3-3542-2511, Fax: +81-3-3542-3815, e-mail: sshibui@ncc.go.jp

protocol, we expect the abundant O⁶-alkylguanine to deprive MGMT, leading to increased efficacy of ANCU.⁵⁾ A similar treatment protocol was applied using BCNU, procarbazine, and vincristine to 58 patients with recurrent glioblastoma and reported a high response rate of 29% (complete response 10.3%, partial response 19%).¹⁾

In order to establish a standard therapy for a certain clinical entity, strict randomized controlled studies are essential. Few such studies in the neuro-oncological field have been carried out in Japan. Brain tumor is one of the so-called orphan diseases. Hence, multi-institutional cooperation is essential to accomplish randomized trials that require a large number of patient enrollment. JCOG is a group of oncologists that conduct cooperative studies on various cancers in Japan. The BTSG was newly organized in JCOG and is now preparing this randomized trial in an unprecedented organized manner. Upon completion, this study should provide a scientific basis for the standard therapy for malignant gliomas. Moreover, we hope to establish a proper methodology for performing randomized studies in the field of neuro-oncology.

References

- 1) Brandes AA, Turazzi S, Basso U, Passetto LM, Guglielmi B, Volpin L, Iuzzolino P, Amista P, Pinna G, Scienza R, Ermani M: A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiforme. *Neurology* 58: 1759-1764, 2002
- 2) Shimoyama M, Fukuda H, Saijo N, Yamaguchi N, members of the Committees for the Japan Clinical Oncology Group (JCOG): Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Jpn J Clin Oncol* 28: 158-162, 1998
- 3) Souliotis VL, Kaila S, Boussiatis VA, Pancqalis GA, Kyttopoulos SA: Accumulation of O⁶-methylguanine in human blood leukocyte DNA during exposure to procarbazine and its relationship with dose and repair. *Cancer Res* 50: 2759-2764, 1990
- 4) Takakura K, Abe H, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Takeuchi K, Yamamoto S, Kageyama N, Handa H, Mogami H, Nishimoto A, Uozumi T, Matsutani M, Nomura K: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986
- 5) Valavanis C, Souliotis VL, Kyttopoulos SA: Differential effect of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O⁶-methylguanine and the depletion and recovery of O⁶-methylguanine-DNA alkyltransferase in rat tissues. *Carcinogenesis* 15: 1681-1688, 1994

Appendix: Members of the Japan Clinical Oncology Group-Brain Tumor Study Group

Akio Asai (Saitama Medical School, Saitama), Takamitsu Fujimaki (Teikyo University, Tokyo), Takamasa Kayama (Yamagata University, Yamagata), Masato Kochi (Kumamoto University, Kumamoto), Toshihiro Kumabe (Tohoku University, Sendai, Miyagi), Yoshihiro Muragaki (Tokyo Women's Medical University, Tokyo), Motoo Nagane (Kyorin University, Mitaka, Tokyo), Hirohiko Nakamura (Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Hokkaido), Ryo Nishikawa (Saitama Medical School, Saitama), Kazuhiro Nomura (National Cancer Center Hospital, Tokyo), Yutaka Sawamura (Hokkaido University, Sapporo, Hokkaido), Soichiro Shibui (National Cancer Center Hospital, Tokyo), Hideaki Takahashi (Niigata University, Niigata), Katsuyuki Tanaka (St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa), Tomoki Todo (University of Tokyo, Tokyo), Toshiaki Yamaki (Sapporo Medical University, Sapporo, Hokkaido), Takahito Yazaki (Keio University, Tokyo), Minako Sumi (National Cancer Center Hospital, Tokyo)

EBMに基づく悪性神経膠腫の化学療法

渋井壮一郎¹⁾ Soichiro SHIBUI1) 国立がんセンター中央病院脳神経外科
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

I. はじめに

Evidence-based medicine (EBM) とは科学的証拠に基づいた医療であり、その疾患に対し現在考えられる最適の医療といえよう。EBMの基礎となるのは信頼のおける臨床的データであり、そのデータは科学的手法による臨床試験を行うことによって初めてもたらされる。過去に行われた信頼すべき臨床試験結果を基につくられてきた標準治療と、安全性の確認できた新治療との間で比較試験を行い、統計的解析を行って有意に治療効果が勝っているものが新たに標準治療として確立されていく。

以下、悪性神経膠腫に対してエビデンスとなった過去の臨床試験が今日の標準治療を構築してきた過程を述べ、今後の臨床研究の進め方について概説する。

II. 現在までの化学療法のエビデンス

悪性神経膠腫は、手術のみによっては治癒不可能な疾患である。腫瘍細胞はGadolinium-DTPAを用いたMRI T1強調画像で描出される部分のみでなく、さらに数cm離れた領域にまで認められ、少なくともT2強調画像での高輝度領域までを治療の対象としなければならないと考えられている。また、この疾患は腫瘍周辺に広範な脳浮腫を伴うため、T2高輝度領域を

すべて手術により摘出することは不可能であり、腫瘍塊の一部あるいは浸潤部は残存することになる。

一方、最も悪性度の高い膠芽腫でさえも広汎に腫瘍を切除することによって予後が改善することが知られており、悪性神経膠腫の初期治療としては切除可能な範囲で開頭により最大限に切除することが望ましいと考えられている^{13,17)}。

しかしながら、実際には悪性神経膠腫を手術により全摘することは困難であり、画像上全摘されたと考えられる場合でも腫瘍細胞が残存していることは周知されているため、ほぼ全例に対して術後補助療法が行われることになる。

術後補助療法では米国を中心として放射線療法と化学療法を用いた集学的治療の開発が行われ、現時点において米国ではnitrosourea系のアルキル化剤であるBCNU (carmustine) と局所照射60Gyを用いた化学放射線療法が標準治療として行われている。

Andersonはglioblastoma 108例に対して術後の放射線の有無での比較試験を行い、手術単独では1年生存率が0%であったものが、45Gyの照射で19%に上昇したと報告したり。さらに、Walkerらは悪性神経膠腫467例に対する術後補助療法として「BCNU＋全脳照射60Gy」、
「MeCCNU (semustine)＋全脳照射60Gy」、
「放射線治療(全脳照射60Gy)単独」、

「MeCCNU単独」の4群での比較試験を行い、化学療法単独に対してほかの放射線照射を含む3レジメンが生存にて有意に勝っていることを報告した¹⁵⁾。そのほか、Changら、Greenらの報告でも「BCNU+全脳照射60Gy」群が生存で最も勝っており、これらの結果からBCNU+同時併用放射線照射が米国での標準治療レジメンとされるようになった^{3, 6)}。

放射線の総線量に関しては、Walkerらの比較試験で照射線量を45Gy、50Gy、55Gy、60Gyと増量するにつれて、生存期間中央値が13.5週、28週、36週、42週と延長し、前述のAndersonの45Gy照射群での28週と比較しても明らかに延長しているため、60Gyが術後放射線照射の標準線量と考えられている^{1, 16)}。

また、照射野についてはWalkerらをはじめとする米国での試験においては全脳照射が行われているが、現在は通常、局所照射が行われている。局所照射と全脳照射の比較試験は行われていないが、Hochbergらの報告によればglioblastomaでの再発は原発巣から2cm以内の局所再発が90%を占め、実際に悪性神経膠腫では局所再発がほとんどであることから、全脳照射を行う意味が少ないと考えられている⁸⁾。

また、全脳照射を行うことによって記憶力障害や見当識障害など高次脳機能の低下が高頻度に出現し、さらに照射部位の放射線壊死の可能性が高くなることなどからも、局所照射による治療が広く行われている。

これに対しわが国では米国において標準的に用いられているBCNUが併用化学療法剤として認可されていないため、国内で開発されたACNU (nimustine hydrochloride) が用いられている。ACNUはBCNUと同じnitrosourea系薬剤で、化学式もBCNUとほぼ同様の構造であり、効果についてもほぼ同様であると考えら

れている。Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Groupによるmeta-analysisによる結果も悪性神経膠腫に対してnitrosourea系化学療法剤の併用が生存率の向上に寄与していることを示していることから、ACNUの選択は妥当であると考えられる⁴⁾。

ACNUを用いた第Ⅲ相臨床試験として、高倉らはanaplastic astrocytomaおよびglioblastomaに対し術後局所照射50～60Gyと、1～2回のACNU 100mg/m²同時併用の有無の比較試験を行った¹²⁾。その結果、奏効率(CT上の計測にて腫瘍が50%以上縮小した割合)が前者では13.5%であったのに対し後者は47.5%と有意に向上したが、生存に関しては各群40例程度の症例の集積ということもあり、ACNU併用群におけるanaplastic astrocytomaおよびglioblastomaの3年生存率は59.0%、16.3%と、放射線単独群の3年生存率48.9%、0%と比べ有意な差は得られなかった。

しかし、ACNU併用群が生存で上回っていること、同様の薬剤であるBCNUが米国での標準となっていることなどから、現在、わが国においては局所照射60Gy+ACNU同時併用療法が悪性神経膠腫に対する標準治療と見なされるようになった。

このような結果を踏まえ、野村らは局所照射+ACNU同時併用を行った後に2年間のACNUの維持化学療法の有無の比較試験を行った⁹⁾。高倉らの試験において血液毒性が強く出現したため、この試験においてはACNUを80mg/m²に減量して行われた。その結果、登録症例数は77例と少数での結果であるが、維持化学療法群にて再発までの期間が6.1ヵ月から9.2ヵ月へと延長し、統計学的に有意であったと報告された。

高倉らおよび野村らの報告はいずれも少数

例での比較試験の結果であり、比較試験として最も客観的事実として評価される生存率の差の有意な向上が認められないため、本来の意味では放射線単独に比べACNU併用群が勝っている、あるいは維持化学療法を行った群が勝っているとはいえないが、現時点では国内における悪性神経膠腫に対する標準治療は開頭手術後にACNUを併用した60Gyの放射線局所照射およびACNUによる維持化学療法であるとするのがevidence basedという点では妥当と考えられる。

Ⅲ. エビデンスレベル

どのような臨床試験により得られた結果であるのかによりエビデンスの信頼性は異なる。大規模な無作為化比較試験と単なる症例報告とはその信頼性、普遍性から判断してまったく質の異なったものである。

米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology : ASCO) ではエビデンスのレベルを5段階で提示している⁷⁾。すなわち、最もエビデンスレベルの高いレベルⅠは良質比較試験のメタアナリシス (大規模無作為化比較試験)、レベルⅡは複数個の良質研究 (小規模無作為化比較試験)、レベルⅢは準実験的研究 (コホート、症例対照)、レベルⅣは良いデザインの観察研究、レベルⅤは症例報告である。さらにそれを基にした推奨グレードとして、Grade A : レベルⅠまたは複数のレベルⅡ、Ⅲ、Ⅳの結果が一致、Grade B : レベルⅡ、Ⅲ、Ⅳの結果が一致、Grade C : レベルⅡ、Ⅲ、Ⅳの結果が不一致、Grade D : エビデンスなし、としている。

最もエビデンスレベルの高いものは大規模無作為化試験であり、通常、第Ⅲ相臨床試験として行われる。その際、対照となるのはその疾患に対する現時点での標準治療であり、新治療が

これと比較され、統計的解析が行われ、新しいエビデンスとなり得る。

Ⅳ. 多施設共同試験

悪性神経膠腫のような希少疾患に対し単一施設で大規模無作為化試験を行うことは不可能である。

原発性脳腫瘍の発生頻度は10万人に対し年間11~12人程度とされており、単純計算によれば国内では年間13,000~14,000人の脳腫瘍が発生することになる²⁾。これは脳外科専門医1人あたり1年間に2人程度ということになる。

また、脳腫瘍全国集計調査報告には国内300施設から年間約5,000人の脳腫瘍患者の登録があり、そのうち神経膠腫の占める割合は28%であるため、たかだか1,400人であり、平均すると1施設あたり4人、悪性神経膠腫に限れば2~3人程度となってしまふ¹³⁾。標準治療と比較して10%程度の優位性を証明するためには各群100例を超える登録が必要であることから、同程度の治療設備が整った施設群での多施設共同試験が必須であることがわかる¹⁴⁾ (表1)。

Ⅴ. プロトコール作成

多施設共同試験では異なった施設で異なった担当医が統一された判断をもとに同様の治療を行わなければならない。そのためには、症例の選択、治療の割り付け、治療方法、評価方法などを網羅したプロトコールが必要である。悪性腫瘍に対する有効な治療法を開発し、これを適正な臨床試験により評価し、最善の治療法や標準的治療法を確立することを目的に、1990年に厚生省がん研究助成金指定研究「がんの集学的治療の研究」班 (主任研究者：木外恵一) が結成され、それより発展設立された日本臨床腫瘍グループ Japan Clinical Oncology Group

表1 臨床試験において統計学的に有意な結果を得るために必要なサンプルサイズ¹⁴⁾
 (One-sided test:対立仮説: (P2>P1))

小さい割合 (P1)	大きい割合—小さい割合 (P2-P1)						
	0.10	0.20	0.30	0.40	0.50	0.60	0.70
0.10	155	47	30	19	13	11	8
	390	120	60	41	28	20	16
0.20	230	63	36	23	15	10	8
	590	160	76	44	30	22	16
0.30	280	73	37	23	15	10	—
	720	185	85	47	32	20	—
0.40	310	76	37	23	13	—	—
	780	195	84	44	28	—	—
0.50	310	73	36	19	—	—	—
	780	185	76	39	—	—	—

上段の数字は $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ (検出力 Power=0.80)

下段の数字は $\alpha=0.01$, $\beta=0.05$ (検出力 Power=0.95)

(JCOG) ではプロトコルの標準化を図るため
 以下のような章構成を提案している^{5, 11)}.

- 0) 概要
- 1) 目的 Objectives
- 2) 背景 Background
- 3) 診断基準 Staging criteria
- 4) 症例選択基準 Patient selection criteria
- 5) 登録・割付 Registration / randomization
- 6) 治療計画 Treatment plan
- 7) 予想される有害反応と変更基準
 Expected adverse reaction and treatment modification
- 8) 評価項目・臨床検査・評価スケジュール
 Required clinical evaluation, laboratory tests and schedule
- 9) データ収集 Data collection
- 10) 有害事象の報告 Adverse event reporting
- 11) 効果判定とエンドポイントの定義
 Response evaluation criteria and endpoint definition

- 12) 倫理的事項 Ethical consideration
- 13) 統計的事項 Statistical consideration
- 14) モニターリングと監査
 Monitoring and quality assurance audit
- 15) 特記事項
 Discipline review and special instruction
- 16) 研究組織 Administration responsibilities
- 17) 研究結果の発表 Publication policy
- 18) 参考文献 References
- 19) 付表 Appendix

VI. データ管理および解析

作成されたプロトコルを用いて、被験者の不利益にならず、エビデンスとなり得る客観的なデータを集積するためには、その運用がきわめて重要である。常に蓄積されたデータを監視し、プロトコルからの逸脱がないようにしなければならない。そして何よりも有害事象をいち早く察知し、被験者の安全性が守られなければならない。また蓄積された

データを必要に応じて中間解析を行い、その結果によってはその臨床試験の中断あるいは中止も考慮する必要がある。

これらの判断の裏づけとして客観的な統計解析は必須であり、専門の生物統計家の介入が望ましい。治療担当医の判断は主観が入りがちとなるため、このようなデータ管理は第三者機関が行う必要がある。

欧米では多施設共同試験グループとして European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), Southwest Oncology Group (SWOG) などがあるが、国内では前述のJCOGがこれに相当する。平成14年には脳腫瘍研究グループがJCOG内に設立され、現在13の臓器グループが互いに監視しながら臨床試験を実施している。

その運営委員会のもとには臨床試験審査委員会、効果安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会、病理委員会などの各種委員会が設けられ、定期的な会合をもって、データセンターからの報告を受け、データの管理評価を行っていくとともにプロトコル自体の見直しを行っている。

VII. おわりに

悪性脳腫瘍の治療領域でのエビデンスは、きわめて少ないといえる。特に国内では標準治療といえる治療法も確立しておらず、各施設でまちまちな治療が行われているのが現状である。

従来、脳腫瘍治療領域においてはJCOGなどを利用した臨床試験が行われていなかったが、平成14年度に厚生労働科学研究費の助成を受けJCOG脳腫瘍研究グループが編成され、国内でも本格的な多施設共同試験が開始された悪性神経膠腫に対しては「悪性脳腫瘍の標準的治療

法の確立に関する研究」という研究課題のもと、渋井らにより「星細胞腫 Grade3・4に対する放射線化学療法としてのACNU単独療法とProcarbazine+ACNU併用療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験」の登録が開始された。

さらに、平成15年度からは「転移性脳腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究」(嘉山班)が加わり、国内での脳腫瘍治療における本格的な多施設共同臨床試験の第一歩が踏み出されたことになる¹⁰⁾。

悪性神経膠腫のような希少疾患では単一施設でエビデンスとなり得るデータを取得するのは不可能といえるため、同じ目的意識をもつ多数の施設での共同試験をしっかりとしたデータ管理機構のなかで行っていくことが必要である。JCOGでの試みを足がかりとして、今後、全国レベルでの臨床試験が行われていくことが望まれる。

文献

- 1) Anderson AP: Postoperative irradiation of glioblastoma. *Acta radiol* 17: 475-484, 1978
- 2) Central Brain Tumor Registry of the United States: Statistical report: Primary brain tumors in the United States, Chicago, 2002, 1995-1999
- 3) Chang CH, Harton J, Schoenfeld D, et al: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 52: 997-1007, 1983
- 4) Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systemic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. *Lancet* 359: 1011-1018, 2002
- 5) 福田治彦: JCOGの役割と現状. *臨床研究・生物統計研誌* 20: 11-20, 2000
- 6) Green SB, Byar DP, Walker MD, et al: Comparisons of carmustine, procarbazine and high-dose methyl-

-
- prednisolone as additions surgery and radiotherapy for the treatment of malignant gliomas. *Cancer Treatment Reports* 67: 121-133, 1983
- 7) Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, et al: American Society of Clinical Oncology: Clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 17: 3333-3355, 1999
- 8) Hochberg FH, Pruitt AA: Assumptions in the radiotherapy of glioblastomas. *Neurology* 30: 907-911, 1980
- 9) 野村和弘：神経膠腫の標準的治療の確立に関する研究。厚生労働省がん研究助成金による研究報告集，平成14年度，2002，p650-653
- 10) Shibui S: A randomized controlled trial on malignant brain tumors. The activities of Japan Clinical Oncology Group (JCOG) -Brain Tumor Study Group (BTSG). *Neurol med chirur* 44: 220-221, 2004
- 11) Simoyama M, Fukuda H, Saijo N, et al: Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Jpn J Clin Oncol* 28: 158-162, 1998
- 12) Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986
- 13) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of brain tumor registry of Japan (1969-1996) 11th edition. *Neurol med chirur* 41(suppl), 2003
- 14) 富永信次：治療効果判定のための実用統計学，生命表法の解説，蟹書房，東京，1983
- 15) Walker MD, Green SB, Byar DP, et al: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Eng J Med* 303: 1323-1329, 1980
- 16) Walker MD, Strike TA, Sheline GE: An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 5: 1725-1731, 1979
- 17) Winger MJ, Macdonald DR, Cairncross JG: Supratentorial anaplastic gliomas in adults: The prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. *J Neurosurg* 71: 487-493, 1989

化学療法の新展開

渋井壮一郎*

〔*Jpn J Cancer Chemother* 32(4): 442-447, April, 2005〕

Recent Advances in Chemotherapy for Malignant Brain Tumors: Soichiro Shibui (Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital)

Summary

Most malignant brain tumors are resistant to the chemotherapeutic agents because of the existence of several mechanisms or substances such as the blood-brain barrier, genes and proteins. Recently many studies have been started to overcome the chemoresistance. Especially recent advances in the field of molecular biology have contributed to examination of the chemosensitivities of tumor cells. Trials for the individualization of the treatment, so-called Taylor-made therapy, is one of these challenges. Loss of chromosome 1 p and 19 q is considered to be closely related to chemosensitivity in anaplastic oligodendrogliomas. This is one of the breakthroughs in the field of chemotherapy for malignant brain tumors. O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) is a DNA repair enzyme which reduces the cytotoxic effect of nitrosourea. In order to overcome the chemoresistance, drugs except nitrosourea or some drugs which reduce the MGMT activity are used for tumors expressing MGMT. New technology targeting growth factor receptor such as EGFR or VEGFR is also applied to cancer chemotherapy. On the other hand, multi-institutional cooperative studies have been started to obtain evidence in cancer treatment. Phase II study for a small number of patients is not sufficient to demonstrate the efficacy of the treatment and to establish the standard therapy. Multi-institutional randomized controlled study by JCOG Brain Tumor Study Group is the first trial for the treatment of malignant astrocytomas under well-established quality control and quality assurance systems. It can be a model of clinical trials for malignant brain tumors in Japan. **Key words:** Malignant glioma, Randomized controlled study, Molecular target therapy, Taylor-made chemotherapy, Drug resistance, **Corresponding author:** Dr. Soichiro Shibui, Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

要旨 悪性脳腫瘍は一部を除いて、化学療法に抵抗性を示す疾患である。血液脳関門の存在による薬物到達性の問題、各種耐性機構の存在などがその原因とされているが、近年それらを克服し効果を高めようという工夫がなされてきた。分子生物学的手法を用いて薬剤感受性の有無の検索、さらに耐性機構の克服が徐々に進みつつあり、個々の腫瘍の特質に合わせた個別化治療（テーラーメイド治療）も試みられている。退形成性乏突起膠腫における染色体 1 p, 19 q 欠失と薬剤感受性の関係は、脳腫瘍の化学療法の歴史のなかでも極めて意義深いものである。薬剤耐性面では、悪性神経膠腫に対して最も広く用いられている nitrosourea 系薬剤に対する耐性機構として O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) の存在が知られており、MGMT が高値の腫瘍では nitrosourea 系薬剤以外を第一選択として用いたり、MGMT 活性を低下させる工夫もなされている。このような治療の個別化の試みが進む一方、多施設共同試験によるエビデンスの蓄積の動きもある。ある治療法の有効性を確認し、標準治療を作り上げていくためには、少数の第 II 相試験では不十分であり、大規模な第 III 相臨床試験が必要である。JCOG 脳腫瘍研究グループによる多施設共同試験は、国内初の JCOG 管理下の脳腫瘍に対する臨床試験であり、今後の臨床試験の方向性を示すものとして期待できる。

はじめに

悪性神経膠腫は、従来より化学療法に抵抗性を示す疾患とされ、他臓器の悪性腫瘍と比較しても極めて予後不良といえる。脳腫瘍全国集計調査報告によれば、退形成性星細胞腫 (anaplastic astrocytoma: AA) の5年生存率は23%、膠芽腫 (glioblastoma: GBM) に至ってはいまだ7%にすぎない¹⁾。悪性脳腫瘍に対する化学療法の動向としては二つの方向性があるといえる。一つは個々の腫瘍の特性を調べ、感受性の高い薬剤を使用したり、耐性機構を克服していくという個別化治療 (テーラーメイド治療) であり、もう一つはエビデンスに基づいた治療法の確立のための大規模な無作為化臨床試験 (第III相試験) の実施である。個別化治療と大規模試験という一見相反するコンセプトであるが、両者は相補的な役割を演じて、化学療法の発展に寄与している。

I. 悪性神経膠腫治療のエビデンス

臨床試験は、対象となっている薬剤の安全性や薬物動態を調べる第I相試験、有効性を比較的少数の症例を対象として調べる第II相試験、そして従来の標準治療との比較を多数の症例を対象に無作為に割り振って行う第III相試験に大別される。ここでいう標準治療とは、科学的証拠 (エビデンス) に裏付けされ、現時点で最も有効で有害事象の少ない治療のことであるが、希少疾患の一つである悪性神経膠腫に対しては、国内では今まで大規模な臨床試験が十分に行われているとはいえ、標準治療といえる治療法が存在しないというのが現状である。一方、欧米では1970年代後半より無作為化試験が行われ、エビデンスの蓄積が行われてきた。

悪性神経膠腫の治療法としては、手術・放射線・化学

療法が三本柱になっているが、手術摘出度についての無作為化比較試験は困難であり、retrospectiveな検索により、全摘に近いほど生存率が高いことが知られている^{1,2)}。Andersonらは、glioblastoma 108例に対して術後の放射線の有無での比較試験を行った結果、手術単独では1年生存率が0%であったが、45 Gyの照射で19%に上昇したと報告し、術後の放射線治療の有効性を報告している³⁾。さらに、Walkerらは悪性神経膠腫 467例に対する術後補助療法として、化学療法の効果を調べる目的で、「BCNU+全脳照射 60 Gy」、「MeCCNU (semustine)+全脳照射 60 Gy」、「放射線治療 (全脳照射 60 Gy) 単独」、「MeCCNU 単独」の4群での比較試験を行い、化学療法単独に対して他の放射線照射を含む治療法が生存において有意に優っていることを報告した⁴⁾。その他、Changら、Greenらの報告でも「BCNU+全脳照射 60 Gy」群が生存で最も優っており、これらの結果からBCNU+同時併用放射線照射が米国での標準治療とされるようになった^{5,6)}。

放射線の総線量に関しては、Walkerらの比較試験で、照射線量を45, 50, 55, 60 Gyと増量するにつれて、生存期間中央値が13.5, 28, 36, 42週と延長し、前述のAndersonらの45 Gy照射群での28週と比較しても明らかに延長しているため、60 Gyが術後放射線照射の標準線量と考えられている^{3,7)}。

一方、国内における無作為化試験については、十分な体制が整っていないこともあり、欧米に比べ立ち遅れているといわざるを得ない。BCNUが欧米で用いられているのに対し、わが国では国内で開発されたACNUが用いられているが、十分なエビデンスの下での治療とはいえない。すなわち高倉らの報告によれば、星細胞腫 grade 3・4に対し、術後局所照射50~60 GyにACNU 100

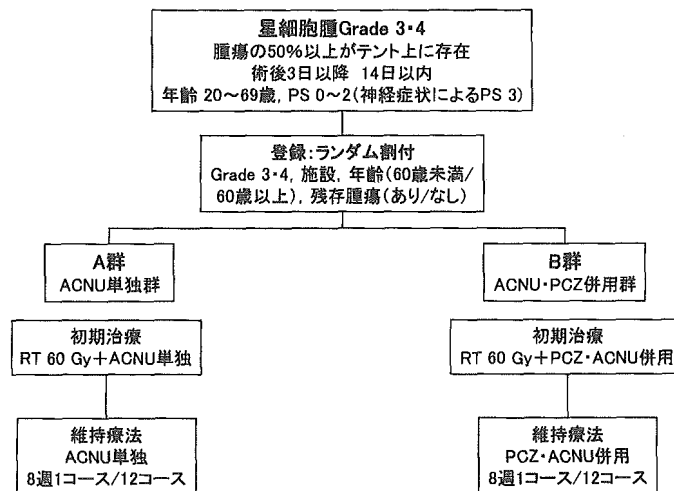


図1 JCOG 脳腫瘍研究グループによる多施設共同試験プロトコルシユーマ

mg/m²の1~2回の同時併用の有無で比較試験を行ったところ、奏効割合(CT上の計測にて腫瘍が50%以上縮小した割合)が前者では13.5%であったのに対し、後者は47.5%と有意に向上したが、生存に関しては各群40例程度の症例の集積ということもあり、ACNU併用群におけるAAの3年生存割合は59.0%、GBMで16.3%と、放射線単独群の3年生存割合48.9, 0%と比べ有意に良好とはならなかった。しかし、ACNU併用群が点推定値では生存で上回っていることと、同様の薬剤であるBCNUが米国での標準となっていることから、現在わが国においては、局所照射60 Gy+ACNU同時併用療法を第一選択として用いている施設が多い⁸⁾。

II. JCOG脳腫瘍研究グループによるランダム化試験

これに対し、国内においての標準治療を確立するための新しい動きもみられるようになった。日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group: JCOG)内に設立されたJCOG脳腫瘍研究グループでは、国内での現時点での標準治療ともいべきACNU+放射線治療に対し、procarbazine+ACNU+放射線治療の2群において第II/III相試験を開始した。これは、JCOGによるデータの品質管理(quality control: QC)および品質保証(quality assurance: QA)の下での臨床試験ということと、完遂された後には日本から世界に発信されるエビデンスとなることが期待されている⁹⁾。

ここでの標準治療に対する新治療は、procarbazineを先行投与した後のACNU投与である(図1)。ProcarbazineはO⁶-methylguanineを形成し、その結果、ACNUに対する耐性機構の主体をなしているとされているO⁶-methylguanine-DNA methyltransferaseが消費され、ACNUの効果を高めることが期待される¹⁰⁾。臨床的にも、再発glioblastomaに対し、BUNUおよびvincristineに先行してprocarbazineを投与する方法で29%の奏効率があつたとする報告もあり、今回の臨床研究の治療成績の結果が待たれる¹¹⁾。

III. 新薬の開発

従来より、悪性神経膠腫は化学療法に抵抗性を示し、手術・放射線治療に比べると、化学療法の予後への影響は小さいと考えられてきた。血液脳関門の存在、腫瘍への血流分布の問題、mdr-1, glutathione-S-transferase- π (GST- π), O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)など薬剤耐性遺伝子や蛋白の存在などがその要因と考えられてきた。このような状況のなかで、耐性を克服し、少しでも奏効率が高く、有害事象の少ない薬剤の開発が続けられている。

表1 癌治療における分子標的薬

血管新生阻害剤・転移抑制剤
MMP阻害剤, VEGF阻害剤, 抗VEGF抗体, PDGF阻害剤, angiostatin, エンドスタチン, Thalidomide
シグナル伝達阻害剤
ハーセプチン, イレッサ, グルベック, ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤
細胞周期調節剤
サイクリン依存キナーゼ阻害剤
proteinkinase C (PKC) 阻害剤
遺伝子治療
ワクチン, 免疫療法

(国立がんセンターHPより)

1. 新しいアルキル化剤

1) Temozolomide

temozolomideは、現在最も期待されている悪性神経膠腫に対する治療薬の一種である。経口アルキル化剤で投与方法が簡便であり、悪心・嘔吐、骨髄抑制などの副作用も比較的軽微でありながら、悪性神経膠腫、特にAAに有効であるという報告が多く、現在、多くの臨床研究が進んでいる。国内でもAA再発例に対し第II相試験が進行中であり、早ければ平成17年度中にも厚生労働省の認可を受ける可能性がでてきている。MD Anderson Cancer Centerでの第II相試験では、28日ごとに最大4コース200 mg/m²のtemozolomideを5日間連続経口投与した後、放射線治療を行ったところ、22例のAAで奏効率は34%、median survival 23.5か月、36例のGBMについてはそれぞれ45%、13.2か月という結果を得ている¹²⁾。また、EORTC Brain & RT Groups and Clinical NCIC Clinical Trial Groupは、GBMに対し放射線単独治療とtemozolomide併用放射線治療との第III相試験を行い、前者のmedian survival 12か月に対し、後者は15か月と生存期間の有意な延長をみている¹³⁾。しかしながら、いづれもこれまでの多くの報告と比べ飛躍的な改善とはいえ、現在までのところ、AAに対する若干の生存期間の延長と経口という利便性において優っていると見える程度である。

2) Gliadel

gliadelはBCNUを包埋したポリマーで、手術時に腫瘍摘出腔に投与することにより徐放性にBCNUが放出される。手術時にGliadel注入後、放射線治療を行うという方法での臨床研究が進められており、現在までの報告では、GBMのmedian survivalは13か月前後とされ、placebo群に比べ2か月程度の生存延長がみられている^{14,15)}。

2. 分子標的治療薬

分子生物学の発展により、個々の腫瘍の生物学的特性

が詳細にわかるようになってきた。細胞障害性をもつ薬剤のなかから、臨床研究でのスクリーニングによって選択された抗腫瘍薬と異なり、分子レベルでの標的の機能を修飾することで治療を行うのが分子標的治療である。主な分子標的を表1に示すが、それぞれが関連性をもっているため、ある標的分子を修飾することにより、その下流の複数の分子に影響が現れることもある。悪性神経膠腫の治療においては、比較的発現の高いといわれている epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) などが標的の候補とされている(表1)。新しい治療法として期待がもたれるが、悪性神経膠腫に対しては、現在までのところ画期的な治療効果はみられていない。

1) Thalidomide

GBMは血管新生を伴って増大する腫瘍であるため、Thalidomideのように VEGF 受容体に作用し血管新生を抑制する薬剤には抗腫瘍効果が期待できる。Thalidomide 単剤あるいは BCNU や temozolomide などのアルキル化剤との併用での臨床研究が始まっており、若干の生存延長が報告されている^{16,17)}。

2) Imatinib mesylate (Gleevec)

imatinib mesylate (STI 571, Gleevec) は Bcr-Abl 蛋白および platelet-derived growth factor (PDGF) 受容体を含むチロシンキナーゼレセプターに作用し、癌細胞の増殖抑制作用をもつ。すでに慢性骨髄性白血病に有効であるという報告があり、脳腫瘍に対しても臨床研究が始まっている¹⁸⁾。

3) Gefitinib (Iressa)

gefitinib (Iressa) は epidermal growth factor receptor (EGFR) に作用し、細胞増殖抑制作用を発揮し、一部の肺癌においてその効果が証明されているが、EGFR 発現率の高い悪性神経膠腫に対しても効果が期待されている。Richらは、再発 GBM に対して event-free survival 8.1 週, overall survival 39.4 週で、副作用は grade 1 または 2 の皮膚反応あるいは下痢であったと報告している¹⁹⁾。

3. 毒 素

弱毒化した緑膿菌毒素 PE 38 を腫瘍に直接あるいは腫瘍周辺に陽圧で注入する (convection-enhanced delivery system) ことにより、深部にまで毒素を浸透させて腫瘍効果を高めようとする試みも行われている。interleukin-13 (IL-13) 受容体は神経膠腫に高率に発現しているが、正常脳にはほとんど発現していないといわれている。これと PE 38 を結合させた IL 13-PE 38 を陽圧で注入する臨床研究が始まっている²⁰⁾。同様に Transferrin とジフテリア毒素を結合させた Transferrin-CRM 107

も臨床応用が開始された²¹⁾。

IV. 個別化治療, テーラーメイド治療

従来の化学療法は、それまでに蓄積されたエビデンスに基づき、最も治療効果の期待できる薬剤を使用するという形をとってきた。それに対し、最近では、同一の病理学的診断の腫瘍でもそれぞれ薬剤に対する感受性が異なるという観点から、個々の患者ごとに最も適した治療法を選択するという手法もとられるようになってきた。これが個別化治療であり、テーラーメイド治療とも呼ばれる治療法である。薬剤感受性を調べる手法として、従来は腫瘍細胞を培養系に移してのコロニー形成能試験や MTT assay などが主体であったが、近年では、分子生物学的手法の発達により、遺伝子解析に基づいた治療法の選択がなされるようになった。悪性神経膠腫の化学療法においては、耐性の克服という点を主体にテーラーメイド治療が工夫されている。化学療法剤に対する耐性機構として代表的なものは、multidrug resistance (MDR)-1 の遺伝子産物である p-glycoprotein であり、細胞外に薬剤を排出する働きにより、adriamycin, vincristine, cyclophosphamide, methotrexate などに同時に耐性を示す²²⁾。multidrug resistance-associated protein (MRP)-1 も同様に、etoposide や adriamycin に耐性を示すといわれている²³⁾。その他、悪性神経膠腫に最も広く使われている nitrosourea 系薬剤に対する耐性に関与しているのが O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) であり、その耐性を克服する試みが実際に臨床的に開始されている^{24,25)}。

1. MGMT による nitrosourea 系薬剤耐性の克服

nitrosourea 系抗腫瘍剤に対する MGMT による薬剤耐性機構を克服するため、MGMT の mRNA 発現や MGMT 蛋白自体の検出が行われ、MGMT の発現の強い腫瘍に対しては、nitrosourea 系以外のプラチナ系薬剤などを第一選択として用いるという工夫が始まっている。しかしながら、国内で脳腫瘍に対して保険適応となっている薬剤が余りにも少ないため、実際の運用が困難であるだけでなく、MGMT 測定だけでは積極的に他の薬剤に感受性が高いという証拠になり得ていない。前述の procarbazine による MGMT 低下作用を利用した治療は、その意味でテーラーメイド治療の一つとなり得る。腫瘍細胞での MGMT を測定し、高値を示す例に対しては、ACNU 投与前に procarbazine による前処置をすることで耐性を克服できる可能性がある⁹⁾。

2. 染色体 1 p, 19 q 欠失を示す乏突起膠腫の治療

分子生物学的知見が脳腫瘍の治療に直接的に役立っている唯一の事象である。星細胞腫に比べ、乏突起膠腫は