

びまん性橋膠腫（diffuse intrinsic pontine glioma: DIPG）ガイドライン

特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会 脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会

2021年3月15日 日本脳腫瘍学会ホームページ掲載用原稿

2021年4月29日 金原出版校正済み

2021年4月30日 委員長確認

<課題 1：診断>

CQ1 臨床経過，臨床所見，画像検査から DIPG と診断することは推奨されるか？

推奨 臨床経過，臨床所見，画像検査から DIPG と診断することを弱く推奨する。(推奨度 2C)

注：DIPG の名称は組織型による分類ではなく，その一方，最新の脳腫瘍分類での diffuse midline glioma (診断確定に遺伝子解析を要する) に相当する腫瘍が大部分を占めると考えられる。生検術の是非については議論が分かれるが，この点については解説を参照されたい。

<課題 2：外科的治療>

CQ2 腫瘍切除は推奨されるか？

推奨 DIPG に対する腫瘍切除は行わないことを提案する。(推奨度 2C)

CQ3 水頭症に対する手術は推奨されるか？

推奨 DIPG 治療経過中に水頭症を生じた場合，水頭症手術を行うことを推奨する。(推奨度 2C)

<課題 3：放射線治療>

CQ4 放射線治療は行うべきか。

なお，疾患の治療時期に応じて，以下の項目に分けた解説を行った。

CQ4-1 初発の DIPG に対し放射線治療は行うべきか。

推奨 初発の DIPG に対する放射線治療は推奨される。(推奨度 1B)

CQ4-2 照射後再発時の DIPG に対し放射線治療は行うべきか。

推奨 照射後再発時の DIPG に対し、放射線治療を行うことを提案する。(推奨度 2C)

<課題 4：薬物治療>

CQ5 化学療法を行うべきか？

推奨 DIPG に対して化学療法を行わないことを提案 (条件付きで推奨) する。(推奨度 2C)

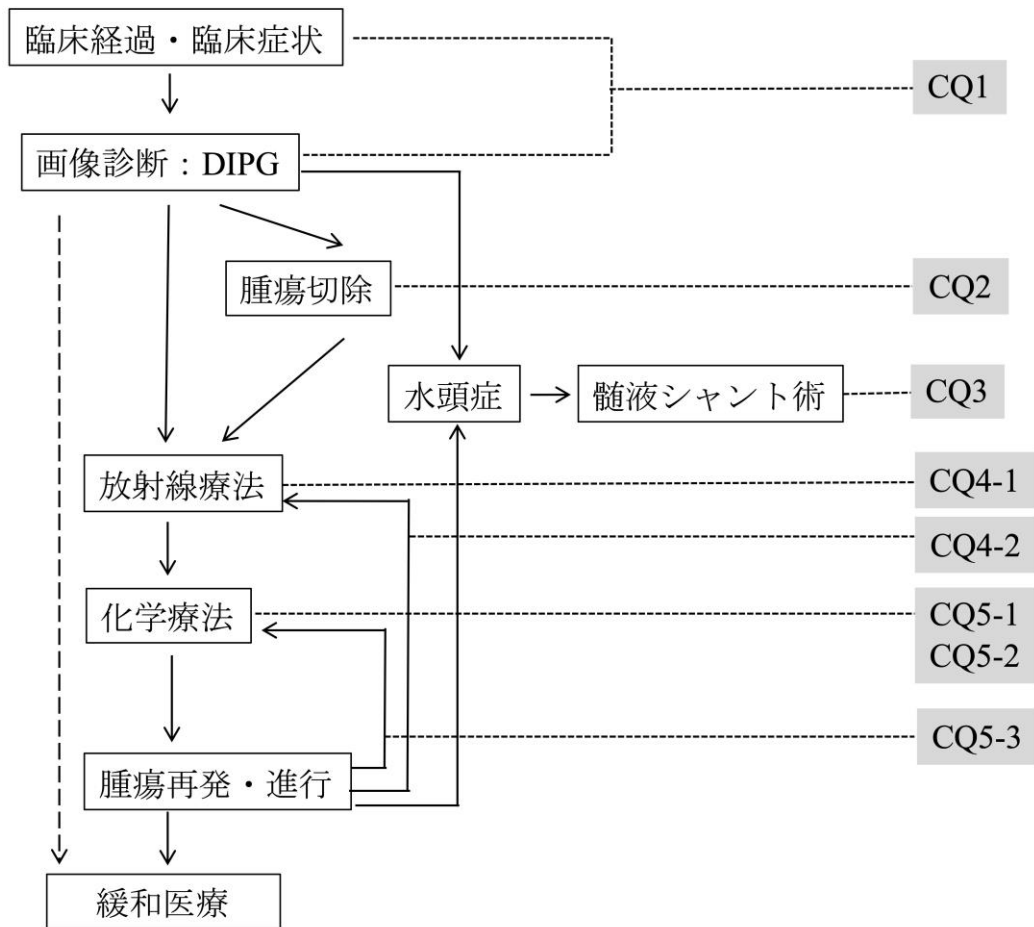
なお，疾患の治療時期に応じて，以下の項目に分けた解説を行った。

CQ5-1 放射線治療との併用について

CQ5-2 放射線治療後の化学療法について

CQ5-3 再発 (進行) 時の化学療法について

DIPG の診療アルゴリズム



略語一覧

| | | |
|-------|---|--|
| BSC | best supportive care | ベストサポーターティブケア |
| BSG | Brain Stem Glioma | |
| CCG | Children's Cancer Group | |
| COG | Children's Oncology Group | |
| DIPG | diffuse intrinsic pontine glioma | びまん性橋膠腫 |
| DTI | diffusion tensor imaging | 拡散テンソル画像 |
| EFS | event-free survival | 無イベント生存期間 |
| EGFR | epidermal growth factor receptor | 上皮成長因子受容体 |
| ETV | endoscopic third ventriculostomy | 内視鏡的第三脳室開窓術 |
| GBM | glioblastoma | 膠芽腫 |
| MGMT | O ⁶ -methylguanine-DNA methyltransferase | O ⁶ -アルキルグアニン DNA アルキルトランスフェラーゼ |
| MRI | magnetic resonance imaging | 磁気共鳴画像 |
| O6-BG | O ⁶ -benzylguanine | O ⁶ -ベンジルグアニン |
| PET | positron emission tomography | 陽電子放出断層撮影 |
| PNET | primitive neuroectodermal tumor | 末梢性未分化神経外胚葉性腫瘍 |
| QI | quality indicator | クオリティーインディケーター |
| QOL | quality of life | 生活の質 |
| SR | systematic review | システマティックレビュー |
| VEGF | vascular endothelial growth factor | 血管内皮増殖因子 |
| VPS | ventriculoperitoneal shunt | 脳室腹腔短絡術 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |
| 5hmC | 5-hydroxymethylation of cytosine | 5-ヒドロキシメチルシトシン |
| 5mC | 5-methylcytosine | 5-メチルシトシン |

作成組織

2. 作成主体

小児脳腫瘍編 各ガイドライン共通項目参照

2. 作成委員一覧

びまん性橋髄腫 (diffuse intrinsic pontine glioma : DIPG) 診療ガイドライン作成グループ

| 代表 | 氏名 | 所属機関/専門分野 | 作成上の役割 |
|----|-------|--------------------------------|-------------------------------------|
| ○ | 廣瀬 雄一 | 藤田医科大学医学部 脳神経外科/脳神経外科 | DIPG ガイドライン作成ワーキンググループ 委員長 統括 |
| | 西川 亮 | 埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科/脳神経外科 | DIPG ガイドライン作成ワーキンググループ 副委員長 |
| | 師田 信人 | 北里大学医学部 脳神経外科/脳神経外科 | 診断に関する CQ |
| | 隈部 俊宏 | 北里大学医学部 脳神経外科/脳神経外科 | 外科的治療に関する CQ |
| | 唐澤 克之 | 都立駒込病院 放射線診療科/放射線科 | 放射線治療に関する CQ |
| | 中田 光俊 | 金沢大学医薬保健研究域医学系 脳・脊髄機能制御学/脳神経外科 | 薬物療法に関する CQ |
| | 柳澤 隆昭 | 東京慈恵会医科大学 脳神経外科/脳神経外科 | 薬物療法に関する CQ |
| | 中村 英夫 | 久留米大学医学部 脳神経外科/脳神経外科 | DIPG の分子生物学的特徴 解説 |
| | 杉山 一彦 | 広島大学病院 がん化学療法科/脳神経外科 | 他のガイドラインとの整合性 |

システマティックレビューチーム (SR) チーム

| 代表 | 氏名 | 所属機関/専門分野 | 作成上の役割 |
|----|-------|----------------------------|----------------|
| ○ | 中村 英夫 | 久留米大学医学部 脳神経外科/脳神経外科 | DIPG の分子生物学的特徴 |
| | 篠島 直樹 | 熊本大学医学部 脳神経外科/脳神経外科 | DIPG の分子生物学的特徴 |
| ○ | 師田 信人 | 東京都立小児総合医療センター 脳神経外科/脳神経外科 | 診断 |
| | 吉村 淳一 | 長野赤十字病院 脳神経外科/脳神経外科 | 診断 |
| ○ | 隈部 俊宏 | 北里大学医学部 脳神経外科/脳神経外科 | 外科的治療 |

| | | | |
|---|-------|--------------------------------|-------|
| | 齊藤 竜太 | 東北大学 脳神経外科/脳神経外科 | 外科的治療 |
| | 吉村 淳一 | 長野赤十字病院 脳神経外科/脳神経外科 | 外科的治療 |
| ○ | 唐澤 克之 | 都立駒込病院 放射線診療科/放射線科 | 放射線治療 |
| | 藤井 元彰 | 都立駒込病院 放射線診療科/放射線科 | 放射線治療 |
| ○ | 中田 光俊 | 金沢大学医薬保健研究域医学系 脳・脊髄機能制御学/脳神経外科 | 薬物療法 |
| | 柳澤 隆昭 | 東京慈恵会医科大学 脳神経外科/脳神経外科 | 薬物療法 |
| | 鈴木 智成 | 埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科/脳神経外科 | 薬物療法 |
| | 山崎 文之 | 広島大学病院 脳神経外科/脳神経外科 | 薬物療法 |

作成経過

1. 作成方針

DIPGに対するエビデンスを整理し、診療アルゴリズムと診療ガイドラインを示すことによって、DIPG患者の生命予後と機能予後の改善を目的とする。

2. 使用上の注意

小児脳腫瘍編 各ガイドラインの共通項目参照

3. 利益相反

小児脳腫瘍編 各ガイドラインの共通項目参照

4. 作成資金

小児脳腫瘍編 各ガイドラインの共通項目参照

5. 組織編成

ガイドライン統括委員会：ガイドライン作成を統括する脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会は、2009年11月に日本脳腫瘍学会の内部組織として設置され、当時の理事と協力委員2名で構成された。その後、日本脳腫瘍学会の新理事が委員として加わった。また、対象疾患ごとに関連学会から協力委員の参加を得ている。

ガイドライン作成グループ：脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会から選出された6名に加えて、新たに関連学会からの協力委員2名に参加いただいた。

システマティックレビューチーム：重要臨床課題ごとにシステマティックレビュー（SR）チームを2～4名で編成した。DIPGが希少疾患であることを踏まえて、各チーム1人ずつガイドライン委員が兼任することとした。

6. 作成工程

準備：2014年11月30日の脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会で、DIPGのガイドライン作成グループが発足。若干の課題については委員の追加を行った。

スコープ：ドラフトを作成し、メール回覧のうえ、メール討議を行い、改変を繰り返して完成し、委員全体にメールで回覧し意見を募った。

システマティックレビュー：2015年10月に開始。Minds「診療ガイドライン作成マニュアル2014」に準拠した方法により行ったが、DIPGが希少疾患であるためエビデンスが少なく、上記の方法の適用が困難な場面に遭遇した。

推奨作成とその決定：

重要臨床課題（CQ）ごとに担当委員が草案を作成し、本ガイドライン作成グループが各CQに対する推奨内容について討議した。全委員を対象に、各CQに対する推奨について郵送により投票を行うこととした。2019年6月2日に投票方法を周知し、投票を行った。7月6日第43回脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会で投票結果が報告され、全ての推奨が承認された。

その他、小児脳腫瘍編 各ガイドラインの共通項目にも追加記載あり。

最終化：小児脳腫瘍編 各ガイドラインの共通項目参照

公開：2021年4月ホームページ上に公開した。小児脳腫瘍編 各ガイドラインの共通項目参照

公開後の取り組み：小児脳腫瘍編 各ガイドラインの共通項目参照

7. 推奨の強さの提示方法・エビデンスレベル・推奨度（臨床的意義）について

小児脳腫瘍編 各ガイドラインの共通項目参照

1. DIPG の基本的特徴

1) 臨床的特徴

脳幹部でも主に橋に発生する浸潤性の脳実質内腫瘍で、小児期、特に学童期に好発し、生命予後が不良な腫瘍である。脳幹（主に橋）の中をびまん性・浸潤性に発育するため、大きな腫瘤を形成することはないが、複数の脳神経核や重要神経回路の機能障害をきたしながら病状が進行する。具体的には外眼筋麻痺や顔面神経の障害、錐体路徴候、体幹失調で発症し、急速に進行していくことが多い。

びまん性橋膠腫（diffuse intrinsic pontine glioma : DIPG）の名称は組織型による分類ではなく、腫瘍の発生部位と画像所見に基づくものである。すなわち典型例では神経徴候を含めた臨床学的所見と画像検査（MRI）で診断されることが多い。生検術によるものも含めて組織診断されることは少ないのが実情であるが、組織診断された場合にはびまん性星細胞腫であることが多い。最近の遺伝子解析の発達により、この腫瘍には特徴的な遺伝子異常が多いことが知られるようになった。2016年に世界保健機関（World Health Organization : WHO）から出版された脳腫瘍分類では、脳幹、視床といった脳の正中部に発生し、特定のヒストン遺伝子の異常を示す腫瘍を diffuse midline glioma と分類するようになり、腫瘍は WHO grade IV という最高悪性度で分類される。これまでに DIPG と分類されていた腫瘍のかなりの部分が、この diffuse midline glioma に相当すると考えられるが、diffuse midline glioma の診断には遺伝子異常の確認が必要であり、今後診断体系に変更が生じる可能性もある。これまでに知られている DIPG の遺伝子異常については「備考：DIPG の分子生物学的特徴」（後述）を参照されたい。

註：本ガイドラインで扱う疾患「びまん性橋膠腫」は英語名 diffuse intrinsic pontine

glioma に対応する。この名称は、橋から発生する腫瘍の中でも外側（第4脳室内や小脳橋角部といった髄外）に突出する exophytic pontine glioma と対をなすものとして命名されたものがある。Exophytic pontine glioma は時には外科的切除の対象となることもあるが、保存的に経過観察することも許容される予後良好な腫瘍で、橋自体が腫大する形で発育する「びまん性橋膠腫」とは臨床像も大きく異なる。後者の英語名に含まれる“intrinsic”は橋の髄内（実質内）にある腫瘍をさす単語であり、委員会内では英語名に忠実に和訳した「びまん性髄内橋膠腫」という腫瘍名も検討されたが、結論としては英語名を直訳しない「びまん性橋膠腫」を選んだ。ただし略語については文献や臨床の場でも使われることの多い DIPG（diffuse intrinsic pontine glioma）とした。

2) 疫学的特徴

生存期間中央値は12カ月以下、1年生存率は50%以下と生命予後が不良な腫瘍である。脳腫瘍の中でもっとも予後が悪い腫瘍の一つで、この20年間で治療効果による予後の改善がみられない腫瘍である。Brain Tumor Registry of Japan（2017）によれば、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫のいずれも数%が橋に主座のある腫瘍であったとの統計があるが、本疾患は外科的手術の対象とならないことが多いと考えられるので、組織型の情報も含めた正確な情報を得ることは難しい。

3) 診療の全体的な流れ

組織診断することなく神経徴候を含める臨床所見と画像検査 (MRI) によって診断した後、放射線治療が行われることが多い。一時症状及び画像所見の改善が 60~80%にみられるが、約 6 カ月で再発する。腫瘍に対する化学療法の有効性は示されていない。ステロイドによる一時的な症状の改善は期待できる。診断された時点で、生存できる期間がある程度決まるので、残された時間をどのように使うのか、状態悪化時に挿管・気管切開・呼吸器装着を行うかどうか、水頭症併発時の手術など姑息的治療を行うか、など患者や患者家族の予後不良な疾患の受け入れと、提供できる支援としては緩和医療の考えが必要となる。

治療早期から緩和医療の同時進行、あるいは緩和医療への移行も念頭に置きながら、姑息的治療の選択にあたっては家族の意思を尊重しつつ慎重に判断することが望まれる。

4) 備考：DIPG の分子生物学的特徴

2016 年の WHO 改訂により、脳腫瘍特にグリオーマにおいて、その分子遺伝学的プロファイルが診断に加味されるようになった。この改訂によって中枢神経系の中心に位置し、浸潤性の性格を持つ星細胞優位の腫瘍であり、H3F3A もしくは HIST1H3B/C をコードする遺伝子において K27M の変異を有する悪性度の高いグリオーマを diffuse midline glioma と定義された。DIPG は、この diffuse midline glioma の代表的な腫瘍である。DIPG の 80% 近くの症例においてこのどちらかの遺伝子変異が認められ、この 2 つの遺伝子変異は相互排他的と報告されている¹⁾。

(1) 予後因子に関して

2012 年の Khuong-Quang らによる報告では、小児 DIPG 42 例において K27M-H3 変異が独立予後不良因子であった²⁾。2014 年に症例を増やした小児 DIPG 72 例における解析でも同様の結果が得られており³⁾、K27M-H3 変異検索は組織学的 grading より予後予測因子として意義があると考えられる。

(2) 分子標的治療に関して

① 変異遺伝子に対する標的治療

2014 年に Buczkowicz らは臨床データと組織サンプルが得られた小児 DIPG 74 例の遺伝子発現やメチル化などの網羅的解析を行い、3 群にサブグループ化し (MYCN, silent, H3-K27M)、それぞれの群で標的治療の可能性のあるいくつかの候補分子を同定した⁴⁾。特に H3-K27M では ACVR1 変異が 20% で認められ、この下流の SMAD 経路は恒常的に活性化しており治療標的に成り得ると考察している。

また、2014 年に Taylor らは 26 例の DIPG の約 30% でみられた ACVR1 (ALK2) 変異を標的とした治療の有望性について報告している⁴⁾。即ち ACVR1 変異のある患者由来 DIPG 細胞株を用い ALK2 inhibitor により抗腫瘍効果が得られたことを示している。

② エピジェネティクス変化に対する治療

2014 年 Ahsan らはエピジェネティクス解析を行い、成人 GBM や小児の非脳幹 GBM と比較して小児 DIPG に特異的なエピジェネティクス変化を同定した⁵⁾。グローバル DNA メチル化としての 5-methylcytosine (5mC) レベルは小児 DIPG に限らず小児非脳幹 GBM および成人 GBM で有意に低下していた。一方、H3K27 トリメチル化の有意な低下と、クロマチン活性に関与する 5-hydroxymethylation of cytosine (5hmC) レベルの有意な上昇が、小児 DIPG で特異的に認められた。

治療としてヒストン脱メチル化阻害剤やヒストン脱アセチル化阻害剤などのエピジェネティクス modifiers が期待されると結論付けている。さらに Grasso らはエピジェネティクス modifiers による DIPG の治療効果を *in vitro*, *in vivo* で検討している⁶⁾。患者由来 DIPG 細胞培養系で薬剤スクリーニングを行い、抗腫瘍効果のある薬剤としてヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の panobinostat を同定し *in vitro*, *in vivo* でその抗腫瘍効果を証明した。さらにヒストン脱メチル化阻害剤の GSK-J4 を併用することで相乗的な抗腫瘍効果が得られたと報告している。

文献

- 1) Buczkowicz P, Hoeman C, Rakopoulos P, et al. Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations. *Nat Genet.* 2014;46(5):451-6. [PMID: 24705254]
- 2) Khuong-Quang DA, Buczkowicz P, Rakopoulos P, et al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol.* 2012;124(3):439-47. [PMID: 22661320]
- 3) Buczkowicz P, Bartels U, Bouffet E, et al. Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontine glioma: diagnostic and therapeutic implications. *Acta Neuropathol.* 2014;128(4):573-81. [PMID: 25047029]
- 4) Taylor KR, Mackay A, Truffaux N, et al. Recurrent activating ACVR1 mutations in diffuse intrinsic pontine glioma. *Nat Genet.* 2014;46(5):457-61. [PMID: 24705252]
- 5) Ahsan S, Raabe EH, Haffner MC, et al. Increased 5-hydroxymethylcytosine and decreased 5-methylcytosine are indicators of global epigenetic dysregulation in diffuse intrinsic pontine glioma. *Acta Neuropathol Commun.* 2014;2:59. [PMID: 24894482]
- 6) Grasso CS, Tang Y, Truffaux N, et al. Functionally defined therapeutic targets in diffuse intrinsic pontine glioma. *Nat Med.* 2015;21(6):555-9. [PMID: 25939062]

2. DIPG のスコープ作成

1) 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

- (1) タイトル：びまん性橋髄腫 (DIPG) の診療ガイドライン
- (2) 目的：生命予後，機能予後の改善
- (3) トピック：DIPG の生命予後，機能予後の改善
- (4) 想定される利用者，利用施設：小児脳腫瘍を診療する医療者や施設，患者・家族，ケアギバー (caregiver)
- (5) 既存ガイドラインとの関係：日本および海外で既存のガイドラインは作成されていない。
- (6) 重要臨床課題
課題 1：診断方法の確立
課題 2：外科的治療の意義
課題 3：放射線治療の改良
課題 4：薬物療法の有効性
- (7) ガイドラインがカバーする範囲
初発治療時が小児がんとしてみなされる年齢 (15 歳未満の小児例に加え 15 歳～29 歳の AYA 世代。脳幹部に発生する腫瘍の中で病変が限局性のものや脳実質外に exophytic に発育する腫瘍とは予後が異なるので，これらは含まない。
- (8) CQ リスト

課題 1：診断の確立に対する CQ

CQ1 臨床経過，臨床所見，画像検査から DIPG と診断することは推奨されるか？

課題 2：外科的治療の意義に対する CQ リスト

CQ2 腫瘍切除は推奨されるか？

CQ3 水頭症を生じた場合の対処はどうするか？

課題 3：放射線治療の意義に対する CQ リスト

CQ4 放射線治療は行うべきか？

CQ4-1 初発の DIPG に対し放射線治療は行うべきか。

CQ4-2 照射後再発時の DIPG に対し放射線治療は行うべきか。

課題 4：化学療法 (従来の抗がん剤，分子標的治療薬) の有効性に対する CQ リスト

CQ5 化学療法を行うべきか？

CQ5-1 放射線治療との併用は推奨されるか？

CQ5-2 放射線治療後の化学療法は推奨されるか？

CQ5-3 再発(進行)時の化学療法は推奨されるか？

2) システマティックレビューに関する事項

- (1) 実施スケジュール 文献検索：1 カ月
文献の選出：3 カ月
エビデンス総体の評価と統合：4 カ月
- (2) エビデンスの検索
①エビデンスタイプ
・既存のガイドライン：DIPG に関してはなし

- ・個別研究論文：ランダム化比較試験はなく，非ランダム化比較試験，観察研究のみならず症例報告も検索対象にする。

②データベース

- ・個別研究論文：主に PubMed，医中誌

③検索方法

- ・介入の検索に関しては PICO フォーマットを用いる。

④検索対象期間

- ・すべてのデータベースで 2018 年 7 月まで

(3) 文献の選択基準，除外項目

採択条件を満たす観察研究がない場合，システマティックレビューは実施しない。

(4) エビデンスの評価と統合の方法

エビデンス総体の強さの評価は Minds「診療ガイドライン作成マニュアル 2014」の方法に基づく。

課題 1：診断

CQ1 臨床経過, 臨床所見, 画像検査から DIPG と診断することは推奨されるか？

推奨

臨床経過, 臨床所見, 画像検査から DIPG と診断することを弱く推奨する。(推奨度 2C)

注：DIPG の名称は組織型による分類ではなく, その一方, 最新の脳腫瘍分類での diffuse midline glioma (診断確定に遺伝子解析を要する) に相当する腫瘍が大部分を占めると考えられる。生検術の是非については議論が分かれるが, この点については解説を参照されたい。

解説

1. CQ の設定

一般的に組織診断をもって最終診断とする脳腫瘍診療の中で, びまん性橋膠腫 (DIPG) は特殊な腫瘍であり, 腫瘍の発生部位と画像所見に基づく疾患群を指すことに留意する必要がある。そのため DIPG の診断が, 必ずしも組織学的悪性度の診断に繋がるわけでない。適切な治療を行うための診断法の妥当性について検証を行う。

アウトカム：臨床経過, 臨床所見, 画像診断から DIPG と診断した場合の誤診率

2. 推奨の解説

DIPG 診断・治療の歴史において, Albright による 1993 年の論文が果たした役割は極めて大きい。定位的あるいは開頭術で手術を受けた 45 名のびまん性の脳幹部腫瘍全例がグリオーマであったことより, DIPG の診断は MRI で可能であり生検術は不要とされた。結果として, 以後 20 年近くにわたり治療の大勢は外科的組織診断による裏付けなく進められることとなった。そのため, 対象とする論文名に DIPG が冠されていても, 現時点ではほとんどの文献において病理学的信憑性は曖昧であること念頭に置く必要がある。

DIPG では放射線治療による一時的腫瘍縮小効果の他に有効な治療がなく予後も極めて不良であるため, DIPG の臨床経過・臨床所見, 画像診断について, 前方視的に検討したエビデンスの高い論文は存在しない。そのため, 文献としては単一施設での症例集積による臨床研究・症例報告を対象に検討した。

(1) 臨床経過・臨床所見

医療機関受診に至る典型的な臨床経過・臨床所見は, DIPG の Scope に記載されている通りである。水頭症を合併することは, 通常は末期まで稀と考えられている。この臨床像について, DIPG の診断率と結びつけて検討した論文は認めなかった。逆に DIPG と診断されたにもかかわらず長期生存している 5 名 (全 192 症例) について後方視的に検討した論文では, 3 歳以下 2 名, 発症から診断まで 6 ヶ月以上 3 名, 外転・顔面神経麻痺なし 1 名が臨床所見上の非典型所見として挙げられている²⁾。いずれも従来から指摘されていた非典型例の経過・所見であるが, 典型例における頻度が記載されていないため, その信頼性を確定することは困難である。なお, 後述の画像所見と関連するがこの 5 名中 3 名の MRI 所見は典型的 DIPG と診断されている。

(2) MRI 所見

DIPG の典型的な MRI 所見は一般的には以下の通りと考えられている。

- 1 : 橋中心部に内在し, 橋横断面の 50%以上を占める。
- 2 : 境界不鮮明
- 3 : T1 低信号域
- 4 : T2 高信号域
- 5 : ガドリニウム造影効果は, あっても不整形
- 6 : のう胞形成や橋表面 (第 4 脳室底も含む) への露出を伴わない。

MRI が非腫瘍性脳幹部病変との鑑別に有効と論じた論文は認めたが³⁾, DIPG の組織診断の有用性を直接検討した論文は認めなかった。CQ2 との関係で MRI における脳幹部腫瘍における DIPG の頻度に触れた論文は症例集積として存在するが, MRI の質的診断価値 (DIPG か非 DIPG 脳幹部腫瘍か) についての考察は行われていない。外科的組織診断と MRI 所見を比較した論文は 1 編のみであった。Dellaretti らは定位的生検術を施行した 44 名について MRI 所見と組織像を比較検討した⁴⁾。画像所見をびまん性 vs.局在性, 造影効果あり vs. なし, で 4 群に分類し, 44 名中 41 名で組織診断が可能であり, うち 37 名 (90.2%) が DIPG と診断されている。造影効果を伴う場合, DIPG の高悪性度群および非 DIPG の頻度が高くなるため生検術の必要性を論文では訴えているが, 同時に MRI 所見のみで DIPG の診断・予後予測が困難であることを結果的に示唆する内容となっている。非 DIPG に高悪性度腫瘍が多いことを論じた論文は認めたが, 画像上の非典型的 MRI 所見を示した脳幹部腫瘍のうち, どれだけが非 DIPG だったかの情報は記載されていなかった⁵⁾。

現在, DIPG にそぐわない非典型的 MRI 所見を示す脳幹部腫瘍に対する外科的組織診断の必要性は徐々に認識される傾向にあるが, 非典型的所見かどうかを外科医間でどれだけ一致するかを調べた興味深い論文が認められた⁶⁾。脳幹部腫瘍 16 名の画像を 86 名の小児神経外科医が診断した。全員が典型的あるいは DIPG として画像所見が典型的あるいは非典型的であると診断が一致した症例は存在せず, 75%以上がいずれかの診断で一致した症例が 7 例 (43.8%) であった。DIPG の典型的 MRI 画像の知識はあっても, 臨床現場での MRI 診断の難しさを反映した結果となっている。

以上をまとめると, MRI により DIPG の存在・進展を診断することは可能であるが, 治療法に結びつく組織学的・生物学的悪性度の診断を行うことは現時点では困難である, ということになる。

(3) その他の画像所見

MRI DTI (diffusion tensor imaging) あるいは spectroscopy を用いて DIPG の特徴を調べた報告は散見されるが, いずれも単発であり evidence レベルは低い。また PET による悪性度診断の報告もあるが, 現時点では日常臨床への影響は考えにくいとため, ガイドラインには含めなかった。

(4) 組織診断

近年の分子生物学的診断法の進歩を反映し, 生検術による組織診断の機運は高まっている。定位的生検術に関しては, 新たな手術法の開発もありより安全に実施されるようになってきているが⁷⁾, 脳腫瘍生検術における診断率は一般に 95%前後であり永続的合併症発生率も 1%ほど出現する。小児脳幹部腫瘍の定位的生検術の論文で多数例を扱った報告はまだ少ない⁸⁾。生検術の是非については議論が分かれるが, 組織診断・遺伝子解析が直ちに患児への治療という形で恩恵につ

なかるわけではないことを配慮する必要がある。生検術実施にあたっては、確定診断に至らない可能性・合併症出現の可能性を良く説明した上で実施し、分子生物学的検索など臨床研究に役立てる場合には施設の倫理審査委員会の承諾を得る必要がある⁹⁾。

システマティックレビュー結果

このクリニカルクエスチョンに応えるため DIPG の診断について下記検索式による文献検索を 2017 年 5 月に行った。

| # | 検索式 | 文献数 |
|----|--|-------|
| #1 | brainstem glioma OR diffuse intrinsic pontine glioma | 6,412 |
| #2 | diffuse intrinsic pontine glioma AND diagnosis | 209 |
| #3 | brainstem glioma AND diagnosis | 3,409 |
| #4 | diffuse intrinsic pontine glioma AND MRI | 102 |
| #5 | #4 AND diagnosis | 92 |
| #6 | #5 Filters: clinical trial | 12 |
| #7 | #5 Filters: humans | 86 |

検索 word は diffuse intrinsic pontine glioma, brainstem glioma, diagnosis, MRI で行った。PubMed 上で AND あるいは OR で組み合わせたが、brainstem glioma では中脳腫瘍、低悪性度腫瘍も含まれるため diffuse intrinsic pontine glioma を主に文献検索を進めた。また diagnosis だけでは論文が絞りきれないため、診断に有用な臨床所見の検索に clinical finding を加えた。さらに、推奨作成過程で生検術を CQ2 でなく CQ1 の診断で扱うことになったため、上記に加えて biopsy も追加して文献検索を行った。その上で抄録をもとに第一次スクリーニングとして 11 文献を抽出しシステマティックレビューを行った。最終的にその中から 9 文献を用いて推奨を作成した。

文献

- 1) Albright AL, Packer RJ, Zimmerman R, et al. Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: a report from the Children's Cancer Group. Neurosurgery. 1993;33(6):1026-9. [PMID: 8133987]
- 2) Jackson S, Patay Z, Howarth R, et al. Clinico-radiologic characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma. J Neurooncol. 2013;114(3):339-44. [PMID: 23813229]
- 3) Schumacher M, Schulte-Mönting J, Stoeter P, et al. Magnetic resonance imaging compared with biopsy in the diagnosis of brainstem diseases of childhood: a multicenter review. J Neurosurg. 2007;106(2 Suppl):111-9. [PMID: 17330536]
- 4) Dellaretti M, Touzet G, Reyns N, et al. Correlation among magnetic resonance imaging findings, prognostic factors for survival, and histological diagnosis of intrinsic brainstem lesions in children. J Neurosurg Pediatr. 2011;8(6):539-43. [PMID: 22132909]
- 5) Klimo P Jr, Nesvick CL, Broniscer A, et al. Malignant brainstem tumors in children, excluding diffuse intrinsic pontine gliomas. J Neurosurg Pediatr. 2016;17(1):57-65. [PMID: 26474099]
- 6) Hankinson TC, Campagna EJ, Foreman NK, et al. Interpretation of magnetic resonance images in diffuse intrinsic pontine glioma: a survey of pediatric neurosurgeons. J Neurosurg Pediatr. 2011;8(1): 97-102.

[PMID: 21721895]

- 7) Puget S, Beccaria K, Blauwblomme T, et al. Biopsy in a series of 130 pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Childs Nerv Syst.* 2015;31(10):1773-80. [PMID: 26351229]
- 8) Rajshekhar V, Moorthy RK. Status of stereotactic biopsy in children with brain stem masses: insights from a series of 106 patients. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2010;88(6):360-6. [PMID: 20861659]
- 9) Walker DA, Liu J, Kieran M, et al; CPN Paris 2011 Conference Consensus Group. A multi-disciplinary consensus statement concerning surgical approaches to low-grade, high-grade astrocytoma and diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood (CPN Paris 2011) using the Delphi method. *Neuro Oncol.* 2013;15(4):462-8. [PMID: 23502427]

課題 2 : 外科的治療

CQ2 腫瘍切除は推奨されるか？

推奨

DIPG に対する腫瘍切除は行わないことを提案する。(推奨度 2C)

CQ3 水頭症に対する手術は推奨されるか？

推奨

DIPG 治療経過中に水頭症を生じた場合、水頭症手術を行うことを推奨する。(推奨度 2C)

解説

1. CQ の設定

DIPG はその病変の局在から外科的切除術の対象とされないことが多い。ただし、腫瘍進行に伴う水頭症の合併が症状の悪化を招くことがあり、これに対応した治療は望まれるところである。外科的治療の適否については検証が必要である。

アウトカム：QOL の維持、生存期間の延長、入院期間の延長、外科治療による侵襲

2. 推奨の解説

CQ2

腫瘍摘出の意義と、生検術を行うか、行わないかの議論は別である。生検術は特に臨床試験を行う上で腫瘍の分子生物学的特徴を明確にし、さらに標的療法を行っていくためにも推奨する傾向にある。本項目ではあくまでも DIPG に対する腫瘍摘出の意義に関してまとめる。

第一にこれまで発表された論文、特に年代の古いものでは DIPG の定義が曖昧であるために、DIPG に対する手術療法の意義に関して正確な結論を導き出すのが難しい。

1980 年代後半に Epstein から発表された形態学的な *intrinsic brainstem glioma* の分類^{2,3)}は依然として頻用される。Epstein らは 1986 年の発表では *focal, diffuse, cervicomedullary* の 3 型に分類した²⁾が、1988 年にはさらに *cystic* を加え最終的に 4 型に分類している³⁾。*diffuse type* の *brainstem glioma* で橋に存在するものが DIPG に相当すると考えて、過去の論文の記述から DIPG に対する手術療法の意義を推測することになる。

Epstein らの 1988 年の論文³⁾では、66 例の小児 *intrinsic brain stem glioma* のうち 27 例が *diffuse* であり、これらは全て組織学的に悪性であり、手術の恩恵はなく、1 例は手術死亡し、全例が術後 6~9 ヶ月で死亡した。この結果から *diffuse intrinsic brainstem glioma* に対しての手術適応はないとしている。この症例群のかなりの部分が DIPG に相当すると予想されるが、想像の域を出ない。

Behnke ら⁴⁾は 1987~1994 年の連続 30 小児 *intra-axial endophytic tumor* 症例に対して手術を行った。術後ほとんどの症例で術前に認められた症状は悪化するが、2~3 ヶ月で回復するとしている。しかし 2 例では術後 2 日目と 2 週間目に死亡している。血管腫 (2 例)・Grade 1 の星細胞腫 (6 例)・Grade 2 の乏突起膠腫 (1 例)・Grade 2 の上衣腫 (1 例) の計 10 例は術後 2 年の段階で全例が生存している。一方、Grade 2 以上の星細胞腫と Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET) はど

んなに摘出率が高くとも全例死亡した。術前神経学的脱落症状のあるもの・pontine hypertrophy・Onion-skin-like changes between layers of normal brainstem parenchyma and tumor tissue が認められる症例は予後が悪いと報告している。開頭顕微鏡下手術は、MRI や生検ではわからない情報が得られるために有用というのが結論であるが、手術を推奨する考えに偏っていると評価せざるを得ない。

Wagner ら⁵⁾は 1983~2001 年に HIT-GBM database に登録された新規 pontine glioma 153 例を対象とした。場所は pons に限局されているが、diffuse, focal を分類していない。DIPG と推測される 96 例中 6 例 (6.3%) に摘出術が行われた。結果的に手術・放射線・化学療法全てが行われた症例の予後は単変量解析で良好であった。手術の意義に関しては論議されていないが、Table に記載されている "Larger tumor" (定義が一切記載されていない) に対する摘出術は、単変量解析にて $p=0.048$ となっており予後良好因子と読み取ることはできる。

Yoshimura ら⁶⁾は 1962~1996 年の 72 例の brainstem glioma を検討した。64 例が diffuse で、その内 40 例に対して剖検が行われた。このうち 2 例が延髄、38 例が橋に存在しているため、38 例が真の意味での DIPG に相当すると判断される。年齢は 3~46 (平均 12.6) 歳で、4 例に部分摘出術以上、34 例に対して生検もしくは摘出術は行われなかった。Table から摘出例の生存期間中央値は 44 週、生検・非摘出例のそれは 32 週と計算され、log-rank test にて $p=0.408$ で生存期間延長効果は認められなかった。

Behnke⁴⁾、Wagner⁵⁾らの論文から intrinsic brainstem glioma に対して摘出術がある程度の意味合いを有することが予想されるが、これらには focal intrinsic type の brainstem glioma と pons 以外に位置する腫瘍が含まれており、しかもそれがどの割合かは全く不明であるために純粋に DIPG に対する摘出効果を明らかにすることができない。

結論として、DIPG に対する可及的摘出術の意義を明らかにした論文は存在しないとまとめられる。また合併症発生率が高く、術後早期死亡例の報告も多い^{3,4)}。したがって DIPG に対する腫瘍切除は推奨されない。

ただしこれは一般論であって、局所的な造影領域あるいは嚢胞成分の急速な拡大に対する摘出術等、各症例に応じた腫瘍切除が否定されるものではない。このような状況下での腫瘍摘出の有効性、問題点に関して検討を行った論文は過去一切存在しないためである。

CQ3

DIPG ではおよそ 15~60%の確率で、その診断確定から平均 5 ヶ月で水頭症を生ずると報告されている。DIPG に併発した水頭症に対して手術を行うべきであるかどうかに関しては、いずれも単施設の後方視的検討結果によるため、高いエビデンスレベルにはない。またその少ない対象疾患が DIPG に限定していない点にも注意が必要となる。

DIPG に合併した水頭症に対して、保存的療法のみでの治療は限界があり、脳室腹腔短絡術 (ventriculoperitoneal shunt : VPS) もしくは内視鏡的第三脳室開窓術 (endoscopic third ventriculostomy : ETV) の適応を検討する必要がある。Amano らは、水頭症手術が行われた 12 例はそれ以外の 4 例に比較して長期生存したと報告している⁷⁾。Roujeau らは、51 例の DIPG を対象とし、水頭症を生じた 11 例とそれ以外 40 例の生存期間を検討した⁸⁾。Roujeau らは、適切に治療されれば水頭症の有無は生存率に影響しなかったこと、腫瘍の進行状況と水頭症発生とも関係な

かったこと、から水頭症が起きたらより積極的に治療すべきであるとしている⁸⁾。Amano からも水頭症を神経兆候・画像診断から診断することは重要で、もし水頭症を生じた場合適切な水頭症手術を行うべきとしている⁷⁾。

DIPG の 4~50%に存在する播種病変を伴った水頭症では、水頭症の原因は DIPG によって中脳水道から第 4 脳室への髄液流通障害による閉塞性水頭症だけではなく、吸収障害も伴った複数の要因に由来することが多いため、髄液を腹腔内へ流し出すことによって水頭症を改善させる VPS を優先的に選択する必要がある。播種病変が明らかになっていない場合、VPS と ETV のいずれを選択するかは結論は出ていない。ETV においても施行直後から水頭症症状改善は得られ、体内に異物が挿入されないことから感染のリスクが低いという利点を強調する論文がみられる^{7,9,10)}。一方で ETV 術後に VPS を必要とした症例が、Klimo らの報告⁹⁾では 1/13 例、Roujeau らの報告⁸⁾では 1/2 例と少なからず存在しており、上述の様に髄液吸収障害による水頭症発現機序も考慮すると最初から VPS を選択した方が良いという意見も存在する⁸⁾。なお、ETV を行う場合には脳底槽の変形・狭小化を念頭に置き、脳幹部や偏移した脳底動脈損傷を避けるように慎重かつ十分な開窓を症例毎に検討すべきとされている¹⁰⁾。また、非常に稀な現象ではあるが、VPS を介して腹腔内に腫瘍播種を生ずることも報告されている¹¹⁾。このように DIPG 経過中に生ずる水頭症に対して水頭症手術を行うことは勧められているが、VPS を選択すべきであるか、ETV を選択すべきであるかは結論づけられていないのが現状である。

システマティックレビュー結果

CQ2

<検索式>

"resection" "surgery"と言った term を加えて手術に関連したものだけを search するとあまりにも文献数が少なくなるために下記のように DIPG 全体を cover するように全ての論文を pick up し、一次スクリーニングを行い、その後、二次スクリーニングで文献を絞った。

```
diffuse[All Fields] AND intrinsic[All Fields] AND ("pons"[MeSH Terms] OR "pons"[All Fields] OR "pontine"[All Fields]) AND ("glioma"[MeSH Terms] OR "glioma"[All Fields])
```

文献

- 1) Walker DA, Liu J, Kieran M, et al; CPN Paris 2011 Conference Consensus Group. A multi-disciplinary consensus statement concerning surgical approaches to low-grade, high-grade astrocytoma and diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood (CPN Paris 2011) using the Delphi method. *Neuro Oncol.* 2013;15(4):462-8. [PMID: 23502427]
- 2) Epstein F, McCleary EL. Intrinsic brain-stem glioma of childhood: surgical indications. *J Neurosurg.* 1986;64(1):11-5. [PMID: 3941334]
- 3) Epstein F, Wisoff JH. Intrinsic brainstem tumors in childhood: surgical indications. *J Neurooncol.* 1988;6(4):309-17. [PMID: 3221258]
- 4) Behnke J, Christen HJ, Mursch K, et al. Intra-axial endophytic tumors in the pons and/or medulla oblongata II. Intraoperative findings, postoperative results, and 2-year follow up in 25 children. *Childs Nerv Syst.* 1997;13(3):135-46. [PMID: 9137855]

- 5) Wagner S, Warmuth-Metz M, Emser A, et al. Treatment options in childhood pontine gliomas. J Neurooncol. 2006;79(3):281-7. [PMID: 16598416]
- 6) Yoshimura J, Onda K, Tanaka R, et al. Clinicopathological study of diffuse type brainstem gliomas: analysis of 40 autopsy cases. Neurol Med Chir(Tokyo). 2003;43(8):375-82. [PMID: 12968803]

CQ3

<検索式>

diffuse[All Fields] AND intrinsic[All Fields] AND ("pons"[MeSH Terms] OR "pons"[All Fields] OR "pontine"[All Fields]) AND ("glioma"[MeSH Terms] OR "glioma"[All Fields]) AND ("hydrocephalus"[MeSH Terms] OR "hydrocephalus"[All Fields]) OR (("brain stem"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields] AND "stem"[All Fields]) OR "brain stem"[All Fields] OR "brainstem"[All Fields]) AND ("glioma"[MeSH Terms] OR "glioma"[All Fields]) AND ("hydrocephalus"[MeSH Terms] OR "hydrocephalus"[All Fields])

結果 : 252 件

これを全て一次スクリーニングとし、マニュアルで二次スクリーニング文献を決定した。

文献

- 7) Amano T, Inamura T, Nakamizo A, et al. Case management of hydrocephalus associated with the progression of childhood brain stem gliomas. Childs Nerv Syst. 2002;18(11):599-604. [PMID: 12420118]
- 8) Roujeau T, Di Rocco F, Dufour C, et al. Shall we treat hydrocephalus associated to brain stem glioma in children? Childs Nerv Syst. 2011;27(10):1735-9. [PMID: 21928037]
- 9) Klimo P Jr, Goumnerova LC. Endoscopic third ventriculocisternostomy for brainstem tumors. J Neurosurg. 2006;105(4 Suppl):271-4. [PMID: 17328276]
- 10) Kobayashi N, Ogiwara H. Endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus in brainstem glioma: a case series. Childs Nerv Syst. 2016;32(7):1251-5. [PMID: 27041375]
- 11) Barajas RF Jr, Phelps A, Foster HC, et al. Metastatic Diffuse Intrinsic Pontine Glioma to the Peritoneal Cavity Via Ventriculoperitoneal Shunt: Case Report and Literature Review. J Neurol Surg Rep. 2015;76(1):e91-6. [PMID: 26251821]

課題 3：放射線治療

CQ4 放射線治療は行うべきか。

推奨

CQ4-1 初発の DIPG に対し放射線治療は行うべきか。

推奨 初発の DIPG に対する放射線治療は推奨される。(推奨度 1B)

CQ4-2 照射後再発時の DIPG に対し放射線治療は行うべきか。

推奨 照射後再発時の DIPG に対し、放射線治療を行うことを提案する。(推奨度 2C)

解説

1. CQ の設定について

DIPG の治療の中心となる放射線治療について、その線量や照射範囲に関して検証を行う。一般的に小児脳腫瘍に対する放射線治療は患児の年齢が 3 歳以上であるか否かによって方針が分かれるが、DIPG は 3 歳未満で診断されることは稀であるので、年齢に関する検証は行わない。

アウトカム：QOL の維持、生存期間の延長、入院期間の延長、外科治療による侵襲

2. 推奨の解説

CQ4-1 初発の DIPG に対し放射線治療は行うべきか。

DIPG の予後は不良で、放射線治療を行わない場合の生存期間は約 3.5～5 カ月とされている^{1,2)}。

DIPG が希少疾患であることから放射線治療の効果についても後方視的な観察研究が多いが、1991 年には 2～13 歳の DIPG に対する放射線治療について、非照射群での全生存期間中央値が 140 日であったのに対して照射群では 280 日であったとの報告がある¹⁾。1983 年から 2001 年までドイツで行われた多施設共同前向きコホート研究 HIT-GBM に登録された 153 例の治療成績を検討した Wagner らの報告によると、54Gy/30fr の通常分割照射が行われた放射線治療群 (125 例) の全生存期間中央値は 11 カ月であったのに対して、非照射群 (21 例) では 5 カ月であり、放射線治療群において生存期間の有意な延長を認めている³⁾。

照射の分割様式については、過分割照射 (hyperfractionated radiotherapy) と通常分割照射との比較、および寡分割照射 (hypofractionated radiotherapy) と通常分割照射との比較が行われている。

POG-9239 試験は過分割照射と通常分割照射を比較した多施設共同第 III 相ランダム化比較試験で、全 130 症例を過分割照射群 (総線量 70.2Gy、1.17Gy×2 回/日) 64 例と通常分割照射群 (総線量 54Gy、1.8Gy/日) 66 例に振り分けて検討された。その結果、過分割照射群と通常分割照射群で、死亡までの期間 (8 カ月/8.5 カ月)、event-free survival (5 カ月/6 カ月) いずれにおいても両群に有意な差はなく、過分割照射による生存率の改善は認められなかった⁴⁾。

寡分割照射と通常分割照射との比較については、Zaghloul らにより第 III 相ランダム化比較試験が行われ、その結果が 2014 年に報告された⁵⁾。全 71 症例を寡分割照射群 (39Gy/13fr、2.6 週) 35 例と通常分割照射群 (54Gy/30fr、6 週) 36 例に振り分けて検討された。その結果、全生存期

間は寡分割照射群では 7.8 カ月、通常分割照射では 9.5 カ月で、両群に有意な差はみられなかった。急性および晩期有害事象についても両群に差はなく、治療期間の短縮、治療負担の軽減から寡分割照射は有利ではないかと述べている。

現在では腫瘍部分に 1~2cm のマージンをつけた部分に対して、一回線量 1.8~2Gy、総線量 54~60Gy の通常分割照射による放射線治療が標準治療とされており、放射線治療により症状の緩和のみならず、8~14 カ月の生存を期待できる。

CQ4-2 照射後再発時の DIPG に対し放射線治療は行うべきか。

放射線療法は、照射後の再発例に用いても予後を改善する、という後方視的な報告が出されつつある。Wolff らの MD アンダーソンがんセンターにおける後方視的な解析によれば¹⁾、化学療法が大部分を占める 26 種類のレジメンで 61 回の治療を試みた 31 例の再発 DIPG のうち、初発部位に対し再照射が行われた 7 例の奏効率は 57% (4/7) で、再照射が行われなかった群の奏効率 10% (5/52) に比較して有意に高く (p=0.008)、また他のレジメンに比べて、無イベント生存期間が有意に長かった (p=0.017)。彼らの用いた放射線の総線量は 18~20 Gy で、grade 3 以上の有害事象は 1 例も認められなかった。

Lassaletta らのカナダからの後方視的な報告によれば²⁾、2011~2016 年に治療した DIPG の再照射症例 16 例と、過去の再照射を行わなかった症例 46 例を比較して、生存期間の中央値が有意に延長した (218 日対 92 日、p=0.0001)。彼らの放射線の総線量は 21.6~36Gy と比較的高い線量を用いたが、30 Gy/10 fr を投与した 1 例に橋の壊死が生じた。

また Janssens らの、ヨーロッパの 7 カ国の施設から集積された小児の DIPG の照射後再発例についてのマッチドコホート研究³⁾では、再照射を行った 31 例と行わずに BSC で観察した 39 例を比較すると全生存割合の中央値が 13.7 カ月対 10.4 カ月 (p=0.04) と、有意に再照射群で改善していた。そして再照射を行った 31 例中 24 例で症状の軽快が認められた。また grade 3 以上の有害事象は 1 例も認められなかった。照射の線量は 6 例の 30 Gy/10 回の照射例以外は 18~20 Gy の通常分割で行われた。

以上より、未だ前向き研究の報告はないものの、放射線療法は DIPG の放射線治療後の再発例に対しても、生存期間の延長効果をもたらし、かつ有害事象も許容範囲内であることから、治療手段として用いることを提案する。

システマティックレビュー結果

CQ4-1

<検索式>

(((((((infant or child or adolescent or pediatric)) AND glioma) AND (pons or pontine or medulla or midbrain or brain stem)))) AND radiotherapy) AND English[Language]) NOT review[Publication Type] NOT case reports[Publication Type]

これを全て一次スクリーニングとし、マニュアルで二次スクリーニング文献を決定した。

尚、DIPG については放射線治療が治療の中心であったため、解説文の作成にあたり対象として放射線非照射群の予後に関する情報を得るために以下の検索式で文献を集め (総数 24)、マニュアルで二次スクリーニング文献を決定した (文献 1 および 2)。

((infant or child or adolescent or pediatric) AND glioma) AND (pons or pontine or medulla or midbrain or brain stem))) AND natural history

文献

- 1) Langmoen IA, Lundar T, Storm-Mathisen, et al. Management of pediatric pontine gliomas. Childs Nerv Syst. 1991; 7(1):13-15.
- 2) Sun T, Wan W, Wu Z, et al. Clinical outcomes and natural history of pediatric brainstem tumors: with 33 cases follow-ups. Neurosurg Rev. 2013; 36(2): 311-9; discussion 319-20.
- 3) Wagner S, Wamuth-Metz M, Emser A, et al. Treatment options in childhood pontine gliomas. J Neurooncol. 2006; 79(3):281-7.
- 4) Mandell LR, Kadota R, Freeman C, et al. There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a pediatric oncology group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 43(5):959-64.
- 5) Zaghoul MS, Eldebawy E, Ahmed S, et al. Hypofractionated conformal radiotherapy for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): A randomized controlled trial. Radiother Oncol. 2014; 111(1):35-40.

CQ4-2

<検索式>

これを全て一次スクリーニングとし (26 編)、マニュアルで二次スクリーニング文献を決定した。
(((infant or child or adolescent or pediatric) AND glioma) AND (pons or pontine or medulla or midbrain or brain stem))) AND re-irradiation

文献

- 1) Wolff JE, Rytting ME, Vats TS, et al. Treatment of recurrent diffuse intrinsic pontine glioma: the MD Anderson Cancer Center experience. J Neurooncol. 2012; 106(2):391-7.
- 2) Lassaletta A, Strother D, Laperriere N, et al. Reirradiation in patients with diffuse intrinsic pontine gliomas: The Canadian experience. Pediatr Blood Cancer 2018 65(6): e26988
- 3) Janssens GO, Gandola L, Bolle S, et al. Survival benefit for patients with diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) undergoing re-irradiation at first progression: A matched-cohort analysis on behalf of the SIOP-E-HGG/DIPG working group. Eur J Cancer. 2017 ;73:38-47.

課題 4：薬物治療

CQ5 化学療法を行うべきか

推奨

DIPG に対して化学療法を行わないことを提案（条件付きで推奨）する。（推奨度 2C）

なお、疾患の治療時期に応じて、以下の項目に分けた解説を行った

CQ5-1 放射線治療との併用について

CQ5-2 放射線治療後の化学療法について

CQ5-3 再発(進行)時の化学療法について

解説

1. CQ の設定について

課題 4：薬物療法（抗がん剤、分子標的治療薬など）の有効性

DIPG の治療における抗腫瘍薬の効果についてはエビデンスが少ないのが現状であるが、一般的な神経膠腫に対する薬物治療の進歩が目立っている中で、DIPG に対する薬物治療の意義を検証する。

アウトカム：QOL の維持、生存期間の延長、入院期間の延長、有害事象の発現

2. 推奨の解説

CQ5-1 放射線治療との併用について

DIPG に対する標準治療は 54～60Gy の放射線療法であり、1 年生存率は 45%程度とされている。単独放射線治療よりも良好な予後を獲得するために様々な薬剤併用放射線療法が報告されてきた。

プラチナ製剤やアルキル化剤等の併用について Wagner は 1983～2001 年に HIT-GBM (“Hirntumor-Glioblastoma multiforme”) データベースに登録された DIPG153 例に対し後方視的に解析している。治療として単独放射線治療あるいは放射線治療と化学療法（エトポシド+トロフォスファミド、カルボプラチン+エトポシド+イフォスファミド+（ビクリスチン））の併用が行われた。放射線治療単独群（17 例）と放射線化学療法群（88 例）の全生存期間中央値は、順に 9 カ月、11 カ月であり放射線化学療法群が延長した（ $P=0.03$ ）。また、腫瘍径が大きい DIPG（橋の長さの 50%以上）に対しては、放射線治療および化学療法がともに予後延長に寄与していた¹⁾。Korones は、Children’s Oncology Group (COG) 9836 に登録された 30 例の DIPG に対して放射線治療とエトポシド、ビクリスチン併用療法を施行し解析している。全生存期間中央値 9 カ月、1 年生存率 27%、2 年生存率 3%の結果であり、化学療法併用による予後延長効果は得られなかった²⁾。また、放射線治療とテモゾロミド併用療法に関して報告がある。Cohen は、63 例の脳幹グリオーマに対し放射線治療とテモゾロミドを併用し全生存期間中央値 9.6 カ月であったと報告している³⁾。Bailey が報告した 43 例の脳幹グリオーマに対する放射線治療とテモゾロミド併用療法では、全生存期間中央値 9.5 カ月であった⁴⁾。これらの報告では放射線治療にテモゾロミドを併用しても予後延長効果には寄与しない可能性が高いと述べられている。

放射線治療に分子標的薬を併用した臨床試験についても報告されている。Pollack は 43 例の脳幹グリオーマに対し放射線とゲフィチニブ (EGFR チロシンキナーゼ阻害薬) 併用療法を施行した結果、1 年および 2 年生存率は 56.4%、19.6%であった。2 年生存率 19.6%は他の臨床試験より良い結果でありゲフィチニブに感受性が高い集団が含まれている可能性が示唆されている⁵⁾ (レベル II b)。Macy は、25 例の脳幹グリオーマに対し放射線治療にセツキシマブ (抗 EGFR 抗体薬) を併用した結果、無増悪生存期間中央値 7.1 カ月、1 年無増悪生存率 29.6%、全生存期間中央値 12.1 カ月であった。セツキシマブの併用は、無増悪期間の延長には寄与するかもしれないが全生存期間の延長には寄与せず、今後、脳幹グリオーマに対するセツキシマブを使用した臨床試験は施行しない方針とされた⁶⁾。

Hummel は、15 例の脳幹グリオーマに対し放射線とベバシズマブ (抗 VEGF 抗体) 併用療法を施行した。無増悪生存期間中央値 8.2 カ月、全生存期間中央値 10.4 カ月でありベバシズマブ併用による予後延長効果は期待できないと報告した⁷⁾。

その他の併用薬剤として、12 例の脳幹グリオーマに対し放射線とサリドマイドの併用療法が報告されている。結果は全生存期間中央値 9 カ月であり予後延長効果は認められなかった⁸⁾。

一方、放射線治療前に化学療法を施行する臨床試験の報告がされている。Jennings は、化学療法後に多分割放射線治療を行う Children's Cancer Group (CCG) の第 II 相試験 (CCG-9941) を報告している。63 例の脳幹グリオーマに対し化学療法 (レジメン A : カルボプラチン+エトポシド+ビンクリスチンもしくはレジメン B : シスプラチン+シクロフォスファミド+エトポシド+ビンクリスチン) を先行し放射線治療 (72Gy) を行った。レジメン A とレジメン B の全生存期間中央値に差はなく、両群ともにヒストリカルコントロールとの差も認めなかった。したがって、化学療法先行の有効性は期待できないと述べられている⁹⁾。Frappaz は BSG (Brain Stem Glioma) 98 clinical trial の最終レポートを報告している。BSG 98 プロトコールは、ニトロソウレア (BCNU) +シスプラチン+大量メトトレキセートを 3 カ月毎に施行し、病変の進行時に放射線治療を追加する内容である。全生存期間中央値は、ヒストリカルコントロール群 9 ヶ月に対し BSG98 群は 17 カ月に延長した ($p=0.02$)。ただし、化学療法の毒性が強く入院期間延長や感染症リスクがあるため患者本人および家族とよく相談すべきであると指摘している¹⁰⁾。Gokce-Samar は、25 例の脳幹グリオーマに対し BSG98 プロトコール群 (16 例) と分子標的薬群 (9 例) を比較している。分子標的薬はエルロチニブ (EGFR チロシンキナーゼ阻害剤) もしくはシレンジタイド (インテグリン阻害剤) が使用された。BSG98 プロトコール群の全生存期間中央値は 16.1 カ月で分子標的薬群の 8.8 カ月よりも明らかに延長した ($p=0.0003$)。この結果から BSG98 プロトコールが脳幹グリオーマに対し有効性を期待できると述べられている¹¹⁾。

現時点では放射線治療に併用する薬剤の予後延長効果については肯定的な結果よりも否定的な結果が多く、確実に効果が期待できる薬剤はないと判断する。ただし、放射線治療と併用しない BSG98 プロトコールは化学療法の毒性が強いながらも、脳幹グリオーマの予後延長効果に寄与する可能性がある。

注 : エトポシド、トロフォスファミド、カルボプラチン、イフォスファミド、ゲフィチニブ、セツキシマブ、サリドマイド、メトトレキセート、エルロチニブ、シレンジチドは適用外使用

CQ5-2 放射線治療後の化学療法について

Broniscer は、多施設共同研究で放射線治療後 (55.8Gy) の脳幹グリオーマ 33 例に対するテモゾロミドの効果を検討している。テモゾロミドは 200mg/m² を 5 日間投与、23 日休薬を 1 サイクルとして 12 サイクル行われた。無増悪生存期間中央値は 8.8 カ月、1 年無増悪生存割合 27%、全生存期間中央値 12 カ月、1 年生存割合 48% であり、ヒストリカルコントロールを上回る結果は得られず、テモゾロミド維持療法の有効性は否定されている¹⁾。Kim は新規脳幹グリオーマに対し、放射線治療にテモゾロミドとサリドマイド併用療法を加え、維持療法としてテモゾロミド (150~200mg/m²) とサリドマイド (150~600mg/m²) 併用療法を行っている。評価された脳幹グリオーマ 12 例の無増悪期間中央値 7.2 カ月、全生存期間中央値 12.7 カ月であり放射線治療単独療法と不変であり、テモゾロミドとサリドマイド併用維持療法の有効性は認められなかった。しかし、1 年生存率は 58% であり、他の臨床試験の 1 年生存率 34.4% よりも高い結果であり、副作用は主にコントロール可能な骨髄抑制のみであったため今後症例数を増やし、再検討が必要と報告している²⁾。Porkholm は、脳幹グリオーマ 41 例に対し放射線治療後サリドマイド (1~6mg/kg)、エトポシド (20~70 mg/m²)、セレコキシブ (230 mg/m² もしくは 7mg/kg) の 3 剤併用維持療法を施行し、コントロール群 8 例と比較している。3 剤併用維持療法群とコントロール群の全生存期間中央値はそれぞれ 12 カ月、10.5 カ月で有意差は認めなかったが、3 剤併用療法群では 7 名の長期生存例 (24~60 カ月) を認めた。したがって、一部の症例には有効性があるため、大規模な症例数での再検討が必要であると述べている³⁾。

現時点では、初期治療後の維持化学療法として有効性が確立された治療方法はない。しかし、各臨床試験では少数の有効症例も認めているため大規模な臨床試験を展開し、有効症例/無効症例の分子生物学的背景の解析が必要と考えられる。

注：サリドマイド、エトポシド、セレコキシブは適用外使用

CQ5-3 再発 (進行) 時の化学療法について

再発および進行性脳幹グリオーマに対する治療は期待できず緩和医療の導入が一般的とされているが、化学療法を行った複数の臨床試験結果が報告されている。

- ・トポテカン (本邦では一般名ノギテカン)

小児再発性中枢神経腫瘍 (計 41 例) に対するトポテカン (topotecan) 単剤療法の有効性を評価した。トポテカンは、1.0mg/m²/日 (3 日間) を 3 週間ごとに投与された。19 例の脳幹腫瘍に対し、stable disease 4 例 (21%)、progressive disease 15 例 (79%) の結果であり抗腫瘍効果は認めなかった。グレード 4 の有害事象は、好中球減少 (32%)、血小板減少 (23%) であった¹⁾。

- ・テモゾロミド

113 例の再発性中枢神経腫瘍 (脳幹グリオーマ 16 例) を対象としてテモゾロミド 180mg/m²/日 (脳脊髄照射既往あり) もしくは 200mg/m²/日 (脳脊髄照射既往なし) の用量で 5 日間投与-23 日間休薬のサイクルとして単剤療法の効果を評価した。脳幹グリオーマに対する結果は、評価不能な 1 例を除き 15 例全例で効果なく 5 サイクルまでに腫瘍進行を認めた。グレード 3/4 の有害事象は好中球減少 (19%) と血小板減少 (25%) であった²⁾。DNA 修復酵素 [O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)] はテモゾロミドの抵抗性に関連しており、Warren らは MGMT を不活化する O⁶-benzylguanine (O6-BG) とテモゾロミドの併用療法を報告している。再発性脳幹グリオーマ 16 例に対し O6-BG 120 mg/m²+テモゾロミド 75 mg/m² が投与された。併用療法の

抗腫瘍効果はなく、6カ月の無増悪生存率は0%であり有効性は認めなかった³⁾。

・第3世代白金製剤 オキサリプラチン

再発性固形腫瘍124例(脳幹グリオーマ10例)に対し、オキサリプラチン(3週間ごとに130mg/m² 静脈投与)の効果が評価された。脳幹グリオーマで評価可能な9例中、stable disease 1例、progression disease/no response 8例でありオキサリプラチンの有効性は認めなかった⁴⁾。

・分子標的薬

再発性脳幹グリオーマを対象としてRas経路を抑制するファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬チピファルニブ(tipifarnib)、VEGFを阻害するベバシズマブ(bevacizumab)、EGFRを阻害するニモツズマブ(nimotuzumab)の報告がされている。Tipifarnib(200mg/m²)が35例の再発脳幹グリオーマに投与された結果、partial response 1例、stable disease 4例であり6カ月無増悪生存期間は3%であった。したがって、tipifarnibはほとんど効果がないと結論付けられた⁵⁾。ベバシズマブは、16例の再発性脳幹グリオーマに対しstable disease 5例(3カ月以上)であり、効果が乏しい結果であった⁶⁾。ニモツズマブが44例の再発進行性脳幹グリオーマに投与された。評価可能であった19例に対しpartial response 2例、stable disease 6例、progression disease 11例であり、ニモツズマブ導入後からの生存期間中央値は3.2カ月であった。また、partial response/stable disease群とprogression disease群の生存期間中央値はそれぞれ282日と146日であるが統計学的有意差は認めなかった(p=0.06)。この結果からニモツズマブにより中等度の有効性が期待される脳幹グリオーマが存在することが示された⁷⁾。

その他、Wolffらは自施設であるMDアンダーソン癌センターで加療された31例の再発性脳幹グリオーマに対する治療について後方視的に解析している。エトポシド、テモゾロミド、シスプラチンなどの化学療法の効果は認められず、腫瘍縮小効果および無増悪期間の延長に寄与した治療方法は、再放射線治療(20Gy)であった⁸⁾。

以上より現時点では明らかに治療効果を示す薬剤は同定されていない。

注意：トポテカン、O⁶ベンジルグアニン、オキサリプラチン、チピファルニブ、ニモツズマブは適用外使用

CQ5-1、5-2のシステマティックレビュー結果

<検索式>

(((((((((infant or child or adolescent or pediatric)) AND glioma) AND (pons or pontine or medulla or midbrain or brain stem)) NOT (relapse or recurrence or refractory)) AND chemotherapy) AND ("1995/01"[Date - Publication] : "2017/08"[Date - Publication])) AND English[Language]) NOT review[Publication Type] NOT case reports[Publication Type]

結果：46件

これを全て一次スクリーニングとし、マニュアルで二次スクリーニング文献を決定した。

<二次スクリーニング文献>

CQ5-1

- 1) Wagner S, Warmuth-Metz M, Emser A, et al. Treatment options in childhood pontine gliomas. J Neurooncol. 2006 ;79(3):281-7. [PMID: 16598416]

- 2) Korones DN, Fisher PG, Kretschmar C, et al. Treatment of children with diffuse intrinsic brain stem glioma with radiotherapy, vincristine and oral VP-16: a Children's Oncology Group phase II study. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 ;50(2):227-30. [PMID: 17278121]
- 3) Cohen KJ, et al. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol*. 2011 ;13(4):410-6. [PMID: 21345842]
- 4) Bailey S, Howman A, Wheatley K, et al. Diffuse intrinsic pontine glioma treated with prolonged temozolomide and radiotherapy--results of a United Kingdom phase II trial (CNS 2007 04). *Eur J Cancer*. 2013 ;49(18):3856-62. [PMID: 24011536]
- 5) Pollack IF, Stewart CF, Kocak M, et al. A phase II study of gefitinib and irradiation in children with newly diagnosed brainstem gliomas: a report from the Pediatric Brain Tumor Consortium. *Neuro Oncol*. 2011 ;13(3):290-7. [PMID: 21292687]
- 6) Macy ME, Kieran MW, Chi SNet al. A pediatric trial of radiation/cetuximab followed by irinotecan/cetuximab in newly diagnosed diffuse pontine gliomas and high-grade astrocytomas: A Pediatric Oncology Experimental Therapeutics Investigators' Consortium study. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 ;64(11): 10.1002/pbc.26621 . [PMID: 28544128]
- 7) Hummel TR, Salloum R, Drissi R, et al. A pilot study of bevacizumab-based therapy in patients with newly diagnosed high-grade gliomas and diffuse intrinsic pontine gliomas. *J Neurooncol*. 2016 ;127(1):53-61. [PMID: 26626490]
- 8) Turner CD, Chi S, Marcus KJ, et al. Phase II study of thalidomide and radiation in children with newly diagnosed brain stem gliomas and glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2007 ;82(1):95-101. [PMID: 17031553]
- 9) Jennings MT, Sposto R, Boyett JM, et al. Preradiation chemotherapy in primary high-risk brainstem tumors: phase II study CCG-9941 of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2002 ;20(16):3431-7. [PMID: 12177103]
- 10) Frappaz D, Schell M, Thiesse P, et al. Preradiation chemotherapy may improve survival in pediatric diffuse intrinsic brainstem gliomas: final results of BSG 98 prospective trial. *Neuro Oncol*. 2008 ;10(4):599-607. [PMID: 18577561]
- 11) Gokce-Samar Z, Beuriat PA, Faure-Contier C, et al. Pre-radiation chemotherapy improves survival in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Childs Nerv Syst*. 2016 ; 32(8):1415-23. [PMID: 27379495]

CQ5-2

- 1) Broniscer A, Iacono L, Chintagumpala M, et al. Role of temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children: results of a multiinstitutional study (SJHG-98). *Cancer*. 2005 ;103(1):133-9. [PMID: 15565574] (レベルIII).
- 2) Kim CY, Kim SK, Phi JH, et al. A prospective study of temozolomide plus thalidomide during and after radiation therapy for pediatric diffuse pontine gliomas: preliminary

results of the Korean Society for Pediatric Neuro-Oncology study. J Neurooncol. 2010 ;100(2):193-8. [PMID: 20309719]

- 3) Porkholm M, Valanne L, Lönnqvist T, et al. Radiation therapy and concurrent topotecan followed by maintenance triple anti-angiogenic therapy with thalidomide, etoposide, and celecoxib for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. Pediatr Blood Cancer. 2014 ;61(9):1603-9. [PMID: 24692119]

CQ5-3 のシステマティックレビュー結果

<検索式>

(((((((((infant or child or adolescent or pediatric)) AND glioma) AND (pons or pontine or medulla or midbrain or brain stem)) AND (relapse or recurrence or refractory)) AND chemotherapy) AND ("1995/01"[Date - Publication] : "2017/08"[Date - Publication])) AND English[Language]) NOT review[Publication Type]) NOT case reports[Publication Type])

結果 : 24 件

これを全て一次スクリーニングとし、マニュアルで二次スクリーニング文献を決定した。

<二次スクリーニング文献>

- 1) Kadota RP, Stewart CF, Horn M, et al. Topotecan for the treatment of recurrent or progressive central nervous system tumors - a pediatric oncology group phase II study. J Neurooncol. 1999;43 (1) : 43-7. [PMID: 10448870] (レベル II b).
- 2) Nicholson HS, Kretschmar CS, Krailo M, et al. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. Cancer. 2007;110(7):1542-50. [PMID: 17705175]
- 3) Warren KE, Gururangan S, Geyer JR, et al. A phase II study of O⁶-benzylguanine and temozolomide in pediatric patients with recurrent or progressive high-grade gliomas and brainstem gliomas: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. J Neurooncol. 2012;106(3):643-9. [PMID: 21968943]
- 4) Beaty O 3rd, Berg S, Blaney S, et al. A phase II trial and pharmacokinetic study of oxaliplatin in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group study. Pediatr Blood Cancer. 2010 ;55(3):440-5. [PMID: 20658614]
- 5) Fouladi M, Nicholson HS, Zhou T, et al. A phase II study of the farnesyl transferase inhibitor, tipifarnib, in children with recurrent or progressive high-grade glioma, medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor, or brainstem glioma: a Children's Oncology Group study. Cancer. 2007;110(11):2535-41. [PMID: 17932894]
- 6) Gururangan S, Chi SN, Young Poussaint T, et al. Lack of efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent malignant glioma and diffuse brainstem glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. J Clin Oncol. 2010;28(18):3069-75. [PMID: 20479404]

- 7) Bartels U, Wolff J, Gore L, et al. Phase 2 study of safety and efficacy of nimotuzumab in pediatric patients with progressive diffuse intrinsic pontine glioma. *Neuro Oncol.* 2014;16(11):1554-9. [PMID: 24847085]
- 8) Wolff JE, Rytting ME, Vats TS, et al. Treatment of Recurrent Diffuse Intrinsic Pontine Glioma, Experience of MD Anderson Cancer Center. *J Neurooncol.* 2012;106(2):391-7. [PMID: 21858608]