

Brain Tumor Committee General Sessionのまとめ

東京大学脳神経外科
高見浩数

1:15 pm – 2:45 pm

Brain Tumor Committee General Session

紹介された臨床試験



- 小児脳腫瘍（胚細胞腫）：1件
- グリオーマ：6件
- 転移性脳腫瘍：5件

小児中枢神経胚細胞腫に対する試験：特にノンジャーミノーマに対するCOGの第2相試験

- ジャーミノーマ：予後良好
- ノンジャーミノーマ：予後不良

Phase 2 Trial of Chemotherapy followed by
Response based Whole Ventricular & Spinal Canal
Radiation (WVSCI) Therapy for Patients with
Localized Non-Germinomatous Central Nervous
System Germ Cell tumors
ACNS2021

Shannon MacDonald MD
Radiation Oncology MGH, Boston MA

Wafik Zaky MD
Pediatric Neuro Oncology MD Anderson Houston, TX

CHILDREN'S
ONCOLOGY
GROUP

July21 2023

1つ前の試験（ACNS1123）にて放射線範囲を全脳全脊髄⇒全脳室に減らしたら脊髄播種が増えたことの反省をもとに、全脳室＋全脊髄照射にした試験

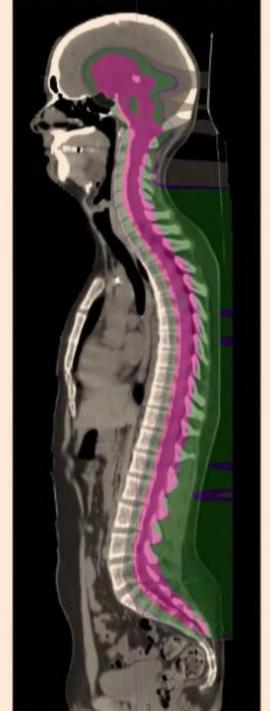
化学療法は

- カルボプラチン・エトポシド
 - イフォスファミド・エトポシド
- の交互療法

- 現在症例登録中
- 2029年12月まで

ACNS2021

- Concept was built on the backbone of induction chemotherapy used in ACNS0122 and ACNS1123, the excellent outcomes of ACNS0122, and patterns of relapse seen in ACNS1123 (predominantly spine)
- New in this protocol
 - Extend to AYA (<30)
 - Addition of spinal canal RT but keeping brain volume as WVI in order to reduce toxicity associated with Whole Brain RT but reduce spinal relapses
 - Keeping NGGCT patients with <CR/PR on study using HDCSCR+ RT
 - Second look surgery
 - Correlative studies (CSF, blood, tumor tissue)



Japan Children's Cancer Group (日本小児がん研究グループ)
脳腫瘍委員会

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業
「初発中枢神経原発胚細胞腫瘍に対する
化学療法併用放射線治療の低侵襲化に関する研究開発」

JCCCG CNSGCT2021

初発中枢神経原発胚細胞腫瘍に対する化学療法併用放射線治療 に関するランダム化比較試験実施計画書 ver. 1.0.3

A Randomized Controlled Clinical Study of Radiotherapy Combined with Chemotherapy in Patients with
Newly Diagnosed Central Nervous System Germ Cell Tumor

研究略称: 初発中枢神経原発胚細胞腫瘍に対するランダム化比較試験

試験タイプ: 前向き観察試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験

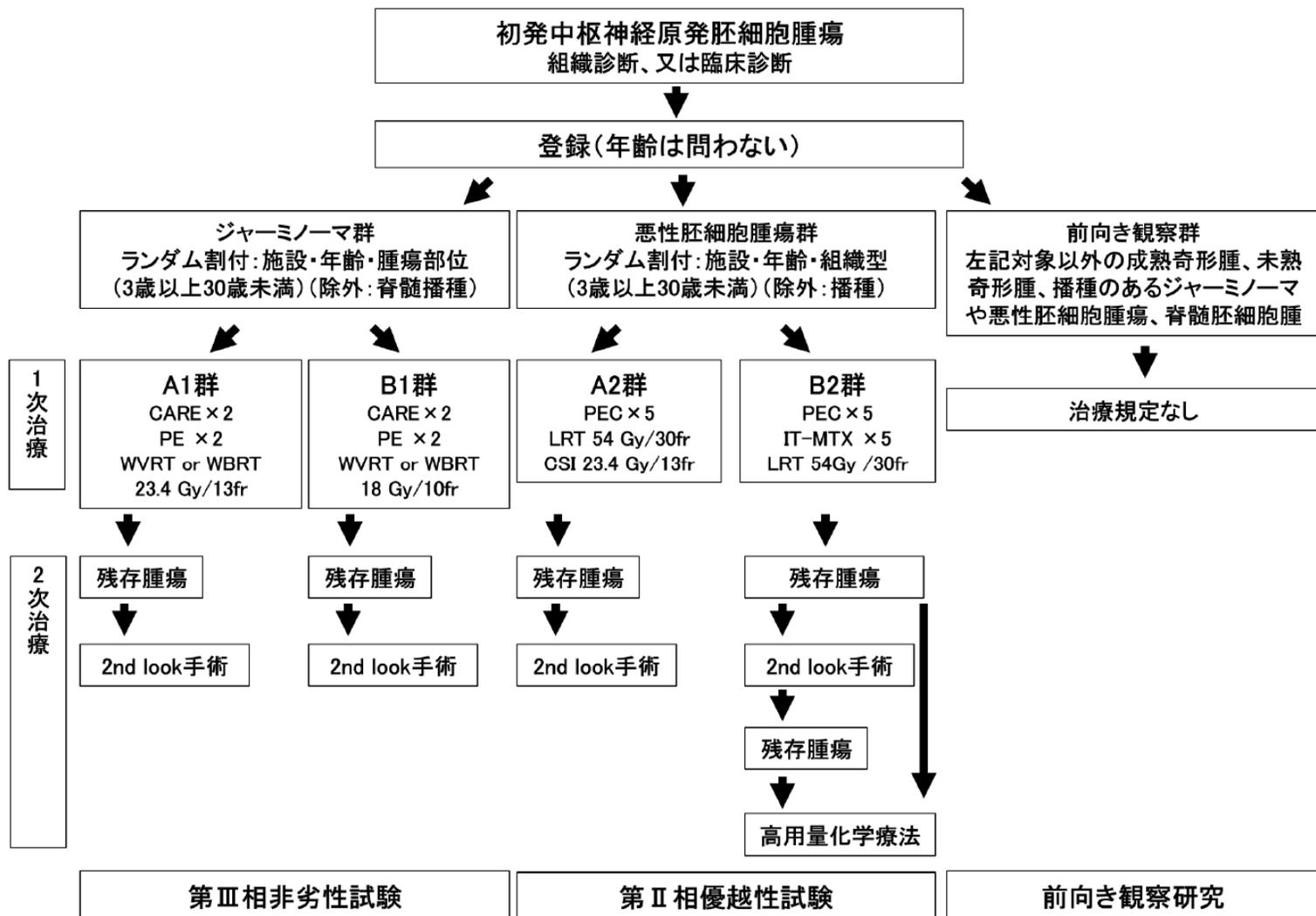
脳腫瘍委員会代表者: 隈部 俊宏
北里大学医学部脳神経外科
〒252-0374 神奈川県相模原市南区 1-15-1
TEL: 042-778-8815
FAX: 042-778-7788
E-mail: kuma@kitasato-u.ac.jp

研究代表者: 荒川 芳輝
京都大学医学部附属病院 脳神経外科
〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54
TEL: 075-751-3459
FAX: 075-752-9501
E-mail: yarakawa@kuhp.kyoto-u.ac.jp

研究事務局: 高見 浩数
東京大学医学部附属病院 脳神経外科
〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
TEL: 03-5800-8853
FAX: 03-5800-8853
E-mail: takamih-nsu@h.u-tokyo.ac.jp

研究事務局: 磯部 清孝
京都大学大学院医学研究科 小児科
〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54
TEL: 075-751-3290
FAX: 075-751-2361
E-mail: kisobe@kuhp.kyoto-u.ac.jp

日本でも2022年から胚細胞腫 に対する臨床試験中



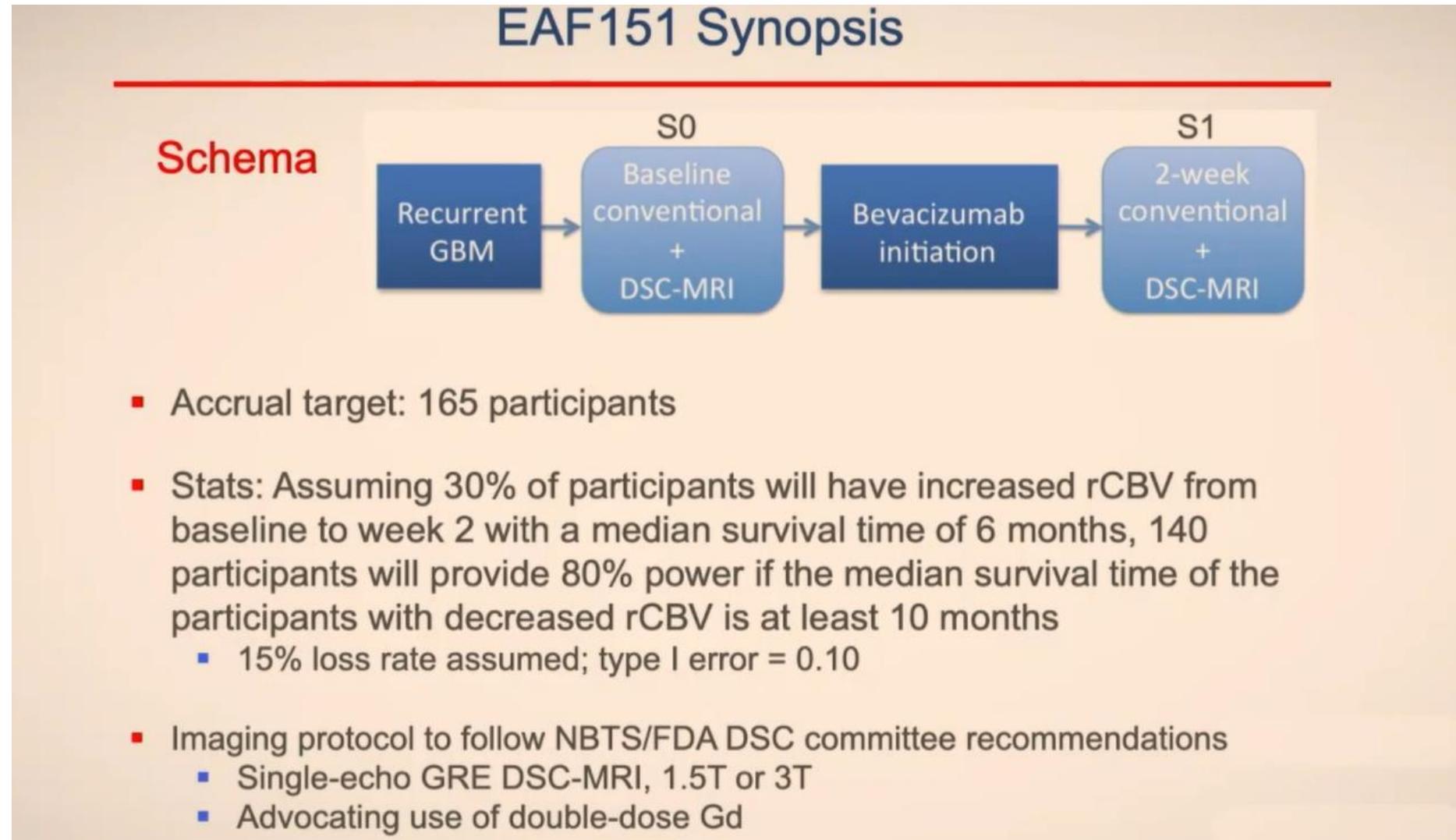
再発GBMにおいてベバシズマブ投与後の脳血流(rCBV)の増加または低下の2群で全生存率が異なるかどうかの第2相試験

再発GBMの予後は6~8か月程度と悪い

アバスチン：VEGFに対するモノクローナル抗体

GBMに対する適応あり

DCS-MRI: dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI



登録期間：2017/7-2025/5、北米で施行 日本はリソース面では参加可能な試験

NRG
ONCOLOGY

Advancing Research. Improving Lives™

A PHASE II STUDY OF CHECKPOINT BLOCKADE IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH SOMATICALLY HYPERMUTATED RECURRENT WHO GRADE 4 GLIOMA

Alliance A071702

PI: Gavin P. Dunn, MD, PhD.

NRG Champion: Jing Wu, MD, PhD.

再発GBMの中でも hypermutator に対する免疫チェックポイント阻害剤の第2相試験

July 21, 2023



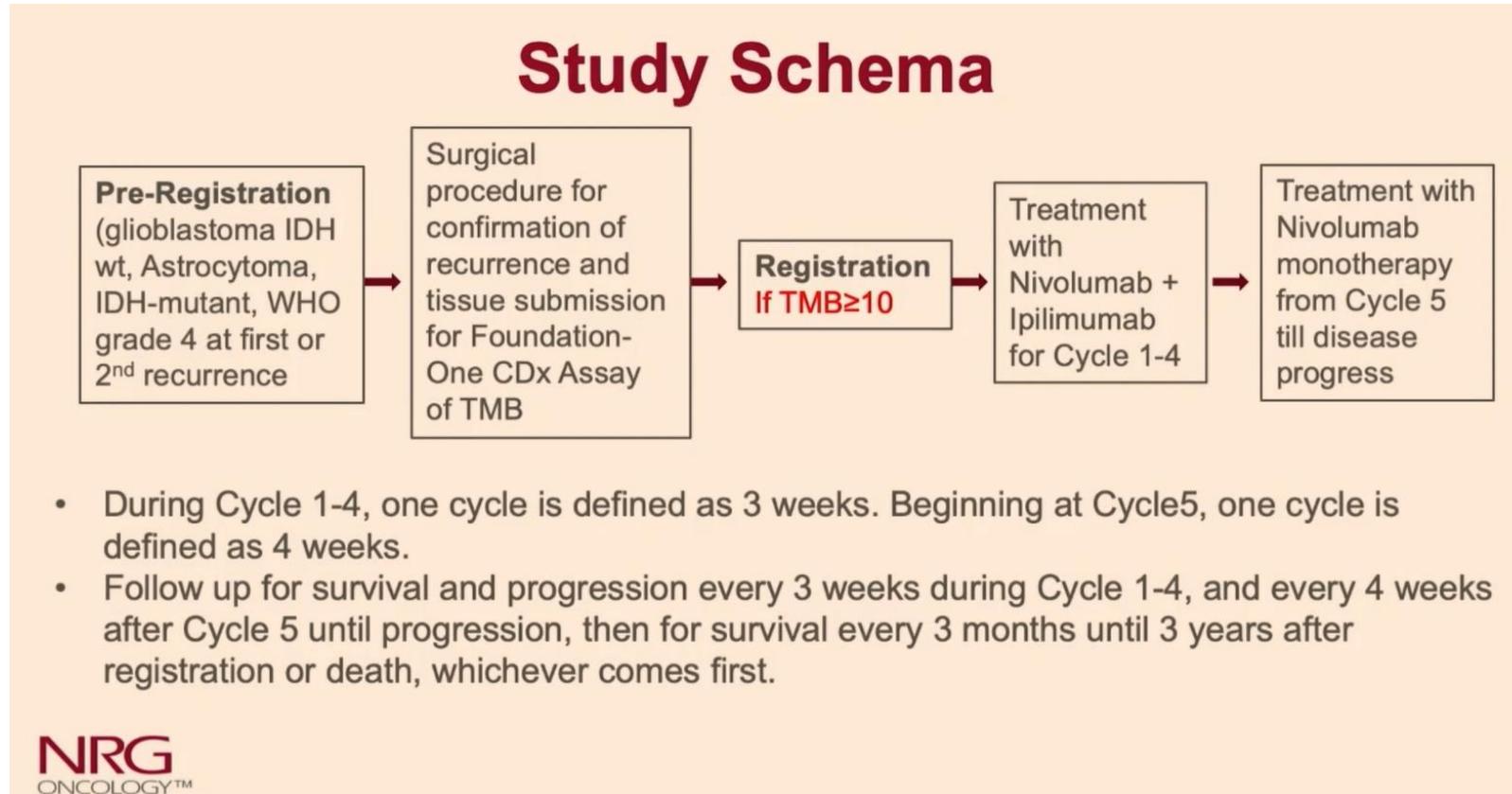
@NRGOnc



NRG Oncology



Checkmate143 (再発GBM)・498(初発MGMTunmet GBM)・548 (初発MGMTmet GBM)のどれも予後改善なかったことを受け、対象を絞った試験



32症例がターゲットのうち、15例登録 (スクリーニング中で7%が登録)

登録期間：2020/10-2024/5、北米で施行 ICIは海外先行・日本も加われればという試験

再発GBMに対するトシリズマブ（IL6阻害薬）・アテゾリズマブ（PD-L1阻害薬）・定位放射線照射を組み合わせた試験



NRG ONCOLOGY
Advancing Research. Improving Lives.™

NRG-BN010: Safety Run-In and Phase II Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Impact on the Tumor Microenvironment of the Combination of Tocilizumab, Atezolizumab, and Fractionated Stereotactic Radiotherapy in Recurrent Glioblastoma

NRG Semiannual Meeting
July 21, 2023

Stephen J. Bagley, MD, MSCE <i>University of Pennsylvania</i>	PI/Medical Oncology
Rupesh Kotecha, MD, <i>Miami Cancer Institute</i>	Radiation Oncology
Steven Brem, MD, <i>University of Pennsylvania</i>	Neurosurgery
Ranjini Tolakanahalli, PhD, <i>Miami Cancer Institute</i>	Medical Physics
Mei Polley, PhD, <i>NRG Oncology and University of Chicago</i>	Statistics

IL6阻害薬：M2マクロファージを減らす/M1マクロファージに転換する効果

Study Cohorts (N=53 total subjects)

Safety Run-In Phase (N=12)	Phase II Non-Surgical Cohort (N=25)	Phase II Surgical/Window-of- Opportunity Cohort (N=16)
<ul style="list-style-type: none">• All patients receive FSRT (8 Gy x 3 fx)• Systemic therapy administered at one of three dose levels:<ul style="list-style-type: none">• Dose Level 1 (n=3): Tocilizumab 4mg/kg• Dose Level 2 (n=3): Tocilizumab 8mg/kg• Dose Level 3 (n=6): Tocilizumab 8mg/kg + Atezolizumab 1680mg	<ul style="list-style-type: none">• Simon 2-Stage Design• All patients receive FSRT (8 Gy x 3 fx)• Primary endpoint: objective radiographic response (ORR) according to mRANO	<ul style="list-style-type: none">• Patients with clinical indication for surgical resection of recurrent GBM• All patients receive pre-operative FSRT (8 Gy x 3 fx)• For pre-operative systemic therapy, 1:1 randomization: Tocilizumab 8mg/kg x1 + Atezolizumab 1680mg x1 vs. Atezolizumab 1680mg x1

現在dose-finding phaseが
ほぼ終了、次にnon-
surgical→surgical window-
of-opportunity armに進む

- ①neoadjuvant therapyの組織における変化
- ②トシリズマブの治療効果 を検証

登録期間：2022/3-2025/6、北米で施行 日本も加われればという試験

初発GBMに対するロムスチン（CCNU）の上乗せ効果の検証試験



NRG
ONCOLOGY

Advancing Research. Improving Lives.™

Phase III Trial of Lomustine-Temozolomide Combination Therapy Versus Standard Temozolomide in Patients with Methylated MGMT Promoter Glioblastoma (BN-011)
ClinicalTrials.gov Identifier NCT05095376

Fabio M. Iwamoto, MD
Department of Neurology & Herbert Irving Comprehensive Cancer Center
Columbia University Irving Medical Center

Mei Polley, PhD (Statistics), Timothy Kruser, MD (Rad Onc), Rupesh Kotecha, MD (Rad Onc), Jiayi Huang, MD (Rad Onc) Andrew Lassman, MD (Neuro-Onc), Adam Sonabend, MD (Neurosurg), Erik Sulman, MD, PhD (Translational/Biomarkers), Matija Snuderl, MD, PhD (Neuro-Path), Vinai Gondi, MD (PRO & QOL), Laura Donovan, MD (PRO & QOL), D. Jay Wiczorek, PhD (Medical Physics)

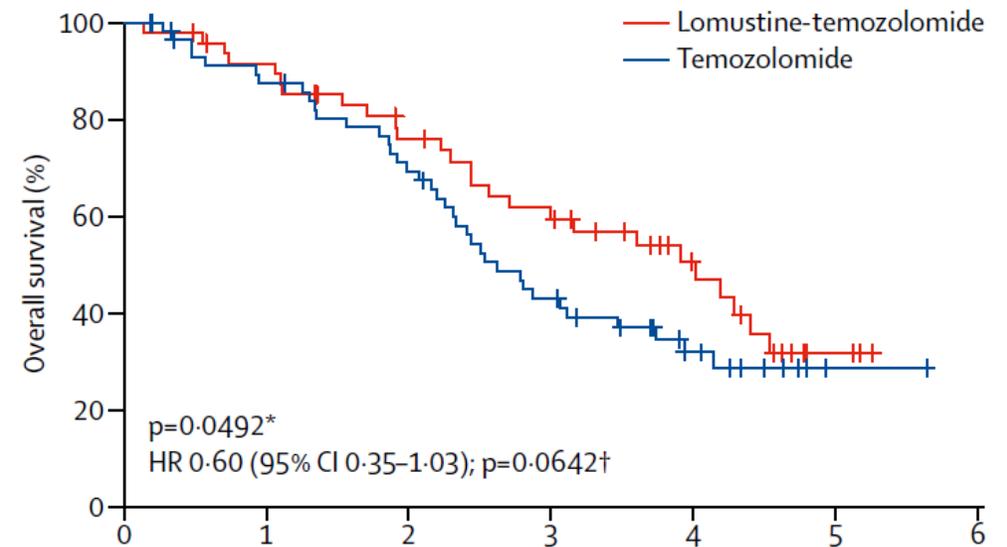
CCNU：ニトロソウレア系のアルキル化剤。日本ではACNU（ニドラン）が1980年から薬事承認

先行研究

Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated *MGMT* promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial

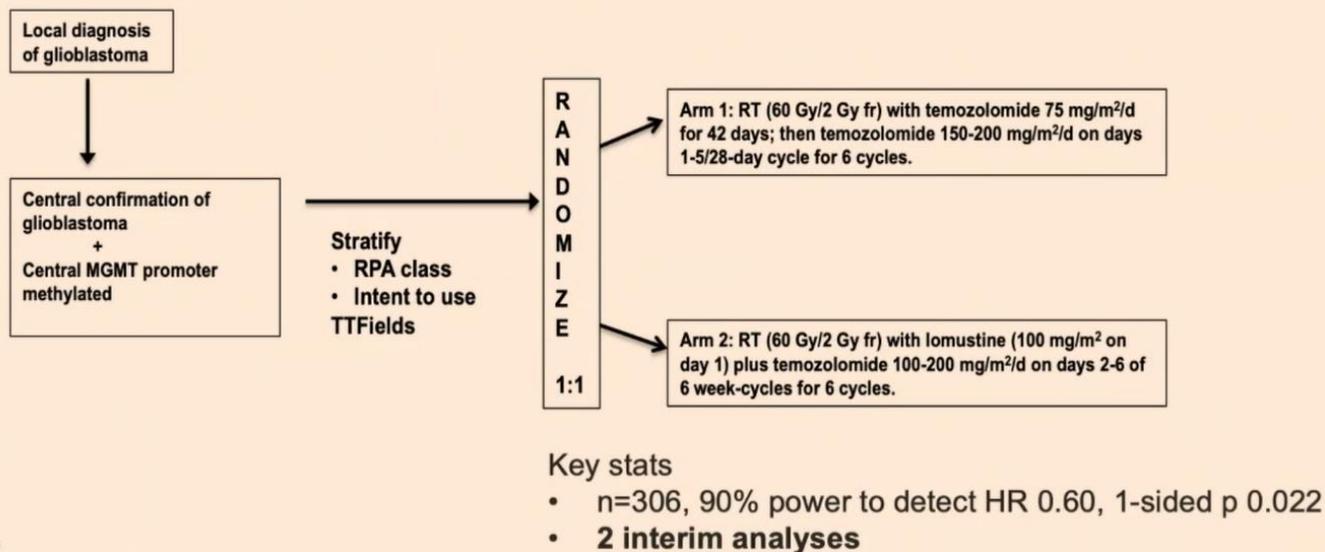
Ulrich Herrlinger*, Theophilos Tzaridis*, Frederic Mack, Joachim Peter Steinbach, Uwe Schlegel, Michael Sabel, Peter Hau, Rolf-Dieter Kortmann, Dietmar Krex, Oliver Grauer, Roland Goldbrunner, Oliver Schnell, Oliver Bähr, Martin Uhl, Clemens Seidel, Ghazaleh Tabatabai, Thomas Kowalski, Florian Ringel, Friederike Schmidt-Graf, Bogdana Suchorska, Stefanie Brehmer, Astrid Weyerbrock, Miriam Renovanz, Lars Bullinger, Norbert Galldiks, Peter Vajkoczy, Martin Misch, Hartmut Vatter, Moritz Stuplich, Niklas Schäfer, Sied Kebir, Johannes Weller, Christina Schaub, Walter Stummer, Jörg-Christian Tonn, Matthias Simon, Vera C Keil, Michael Nelles, Horst Urbach, Martin Coenen, Wolfgang Wick, Michael Weller, Rolf Fimmers, Matthias Schmid, Elke Hattingen, Torsten Pietsch, Christoph Koch*, Martin Glas*, for the Neurooncology Working Group of the German Cancer Society

Lancet 2019; 393: 678–88



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6
Lomustine-temozolomide	49	43	33	25	14	3	
Temozolomide	60	49	38	23	11	1	

BN-011 Key Eligibility and Trial Schema



- 2021年11月から登録開始、2026年8月まで、306症例登録予定

脳腫瘍グループ：神経膠腫治療開発マップ2022.11.

対象	標準治療	JCOG試験	他組織の試験	主な未承認薬/ 適応外薬
初発膠芽腫 Grade 4 20-70歳 生検・部分摘出	手術+放射線+テモゾロミド ± NOVO-TTF	JCOG1703 全摘出（90%以上） 手術+放射線+テモゾロミド vs. 手術/ギリアデル+放射線+テモゾロミド 2019.6～ 	RT+テモゾロミド vs. RT+テモゾロミド+AFTV 2019～	
20-70歳、 71-75歳全摘出		PC2209 造影病変全切除術 vs. 造影病変全切除+FLAIR高信号病変可及的切除術 		
71-75歳非全摘出、 75歳-	手術+40Gy寡分割照射 +テモゾロミド ± NOVO-TTF	JCOG1910 40Gy寡分割照射+テモゾロミド vs. 25Gy寡分割照射+テモゾロミド 2020.8～ 	70歳～ RT, テモゾロミド (EGG) (MGMTp による割付) 2013～	
再発膠芽腫	ベバシズマブ 	JCOG1308C 2016/7～ ベバシズマブ vs. 用量強化テモゾロミド→ベバシズマブ 	BNCT 2016～	

RT: 放射線照射（局所）、AFTV:自家腫瘍ワクチン、NOVO-TTF：交流電場腫瘍治療システム、
BNCT：ホウ素中性子捕捉療法、MGMTp：MGMTプロモーター領域のメチル化

5個以上の転移性脳腫瘍に対する SRS vs 海馬回避WBRT



Canadian Cancer
Trials Group

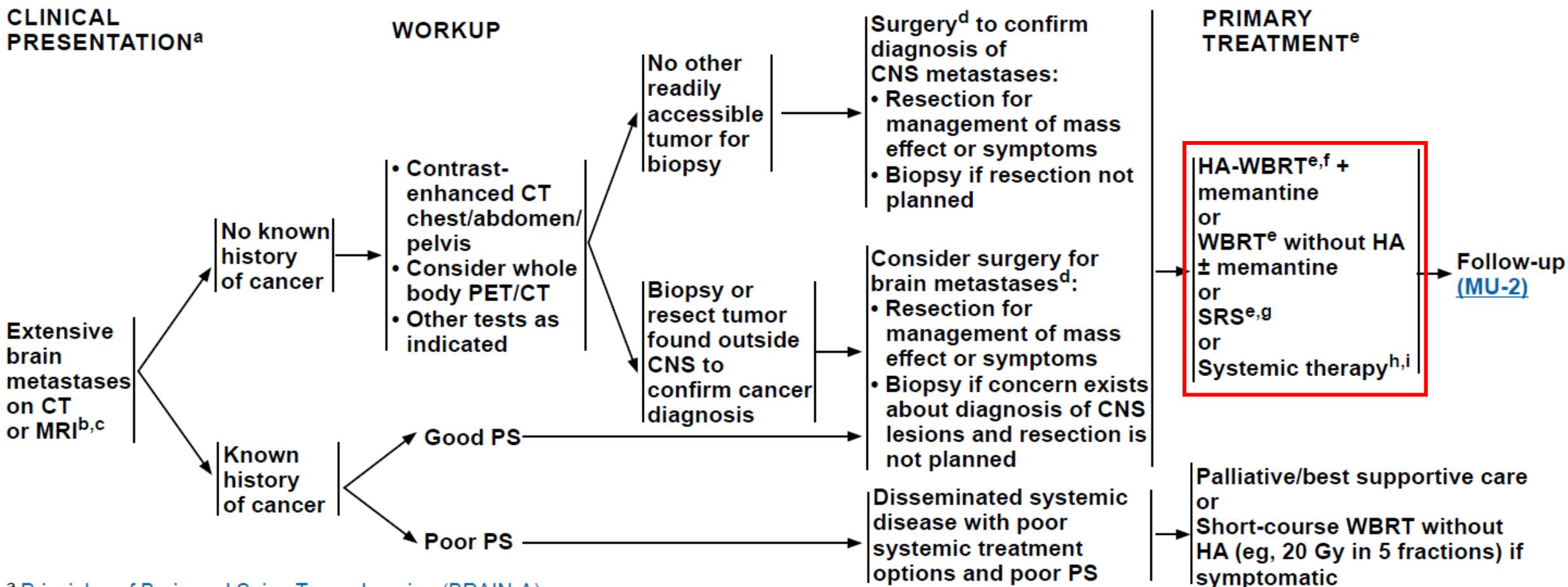
A Phase III Trial of Radiosurgery (SRS) vs. HA-WBRT for multiple (5 or more) metastases

CE.7

CCTG: David Roberge, MD

Alliance: Michael Chan, MD

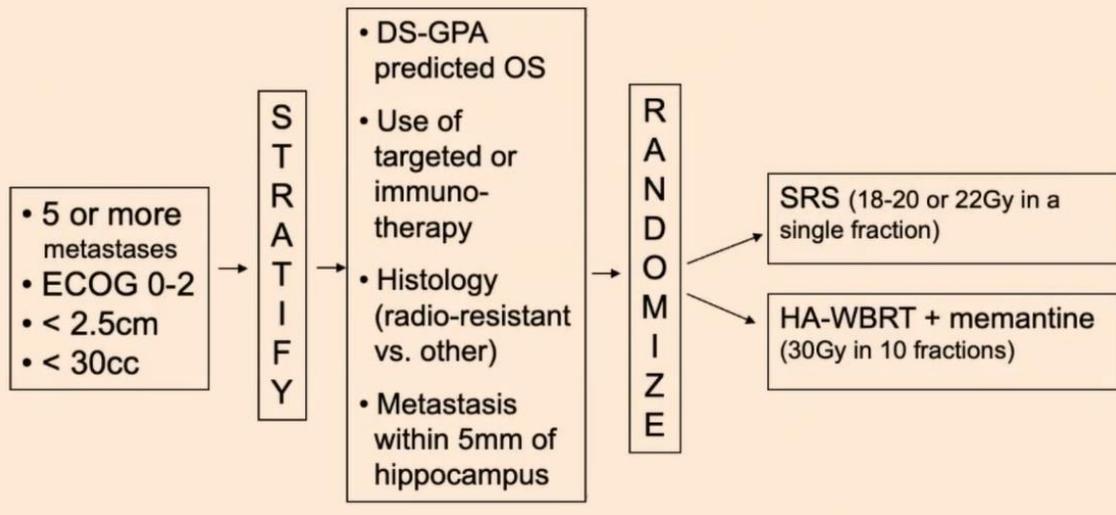
NRG: Vinai Gondi, MD



^a Principles of Brain and Spine Tumor Imaging (BRAIN-A)

CE.7

SRS vs. HA-WBRT Multiple Brain Mets



Primary endpoint

- ① neurocognitive progressionまでの時間
- ② 全生存期間

登録期間：2021/3-2025/7、北米で施行 日本も同程度のリソースあり、その面では参加可能な試験

初回SRS後の新たなmetsに対するSRS vs 海馬回避WBRT



NRG BN009

**Phase III Trial of Salvage HA-WBRT vs.
Salvage SRS for 1st/2nd Distant Brain Relapse after
Upfront SRS with BMV \geq 4 mets/year**

PIs: Michael Chan, MD, and Vinai Gondi, MD
Neuro-Oncol: Rimas Lukas, MD Neurosurgery: Osaama Khan, MD
Neurocog: Jeffrey Wefel, PhD QOL: Terri Armstrong, PhD
Neuroradiology: Tammie Benzinger, MD, PhD TRP: Kounusuk Watabe, PhD
Med Phys: Wolfgang Tome, PhD Imaging: Joshua Palmer, MD and Joe Bovi, MD
NCORP: Emory McTyre, MD Comp Effectiveness: Mark Mishra, MD
Stats: Mei Polley, PhD

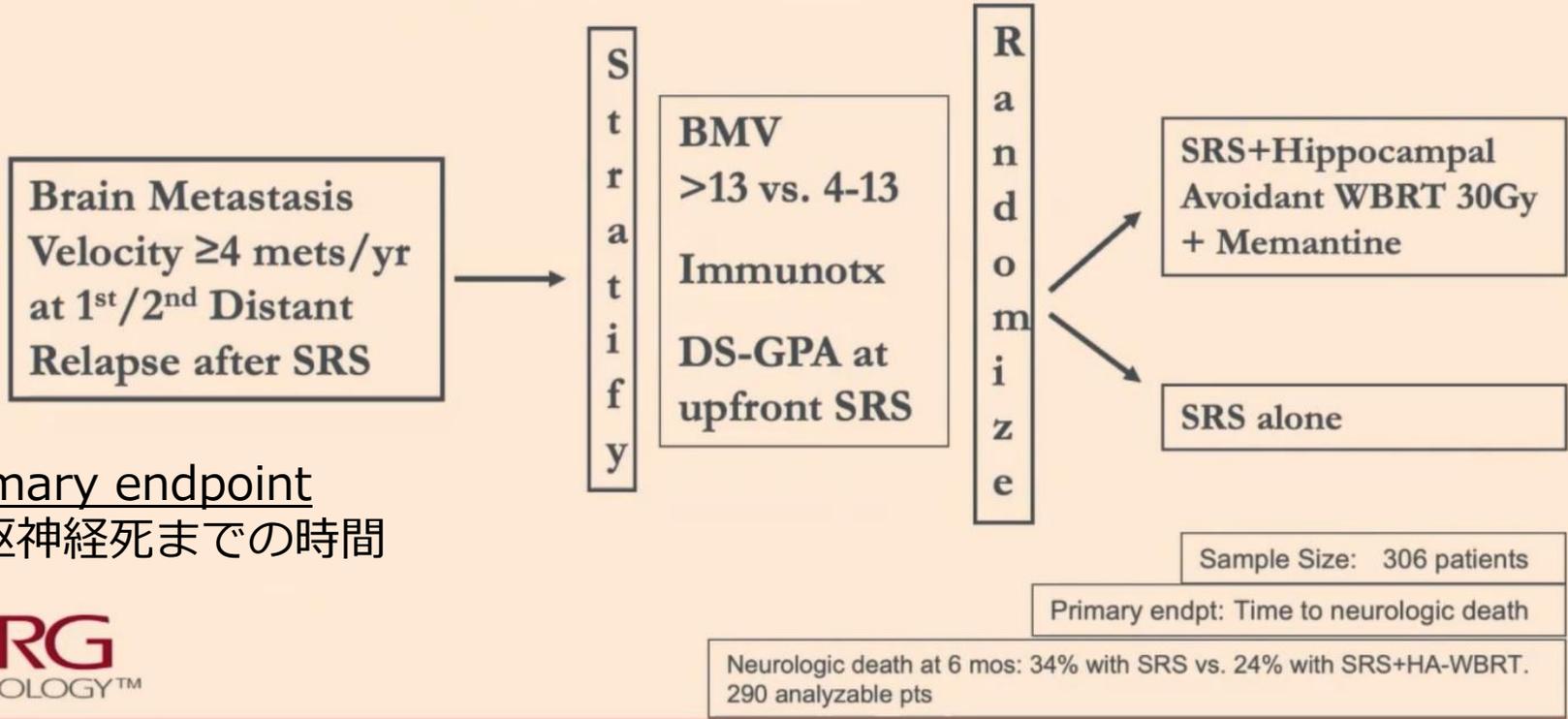
NRG
ONCOLOGY™

BMV: brain mets velocity (新たな転移数÷年)

NRG BN009:
Phase III Trial Salvage HA-WBRT+SRS vs. Salvage SRS for 1st/2nd
Distant Brain Relapse after Upfront SRS with BMV≥4 mets/year

PIs: Michael Chan (Wake Forest) + Vinai Gondi (Northwestern)

Basic Eligibility: Non-small cell cancer; KPS≥70; Brain met vol ≤30 mL



Primary endpoint
 中枢神経死までの時間



根拠

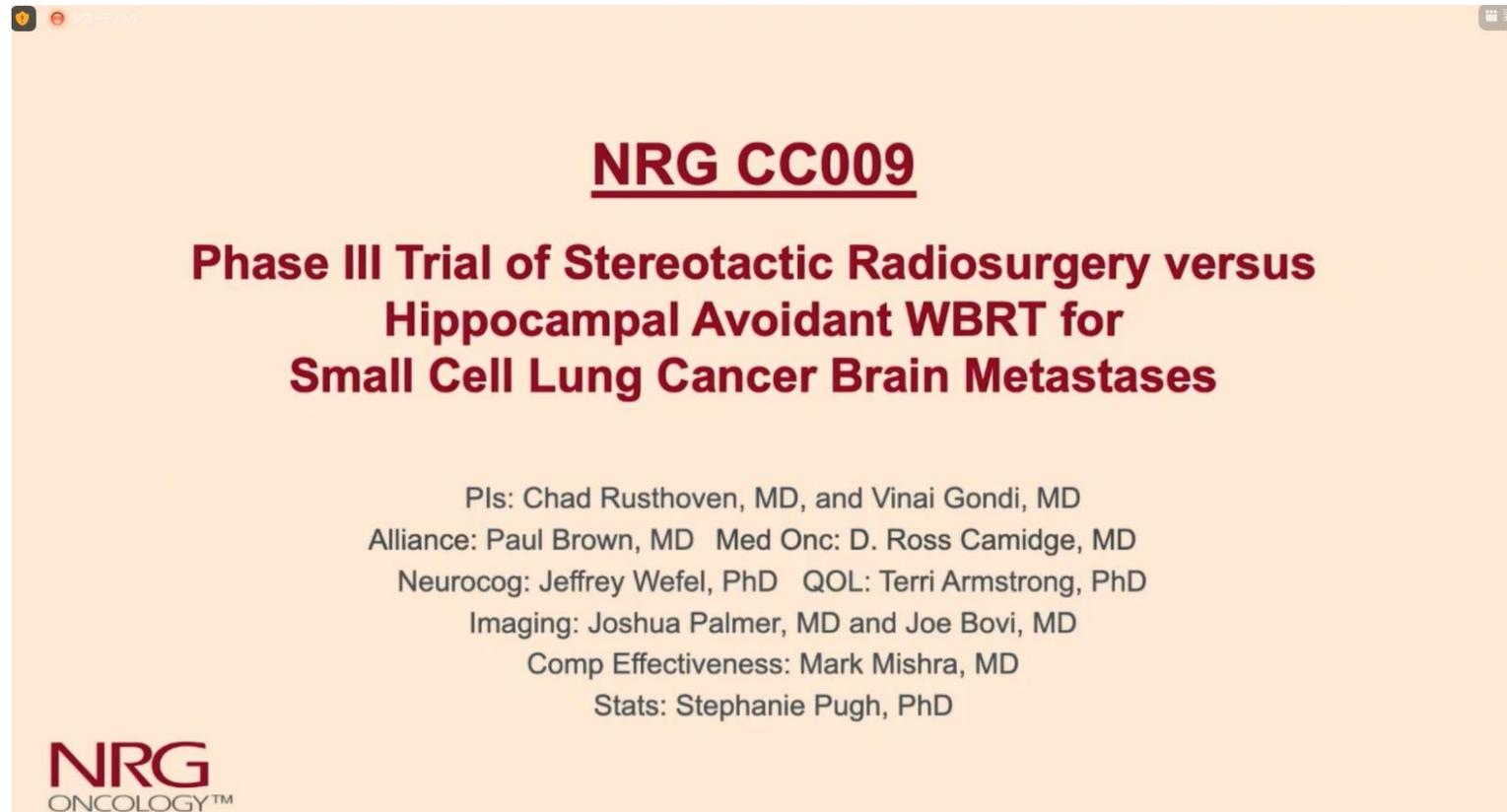
BMVが高い症例 = 中枢神経死が多い

WBRTにより頭蓋内コントロールが向上すれば神経死を減らせるのでは

登録期間：2020/12-2025/1、北米で施行 日本も同程度のリソースあり、その面では参加可能な試験

肺小細胞癌の metsに対するSRS vs 海馬回避WBRT

- 肺小細胞癌のmetsに対する標準治療はWBRT
- 過去のSRS vs HA-WBRTは肺小細胞癌を除外していた



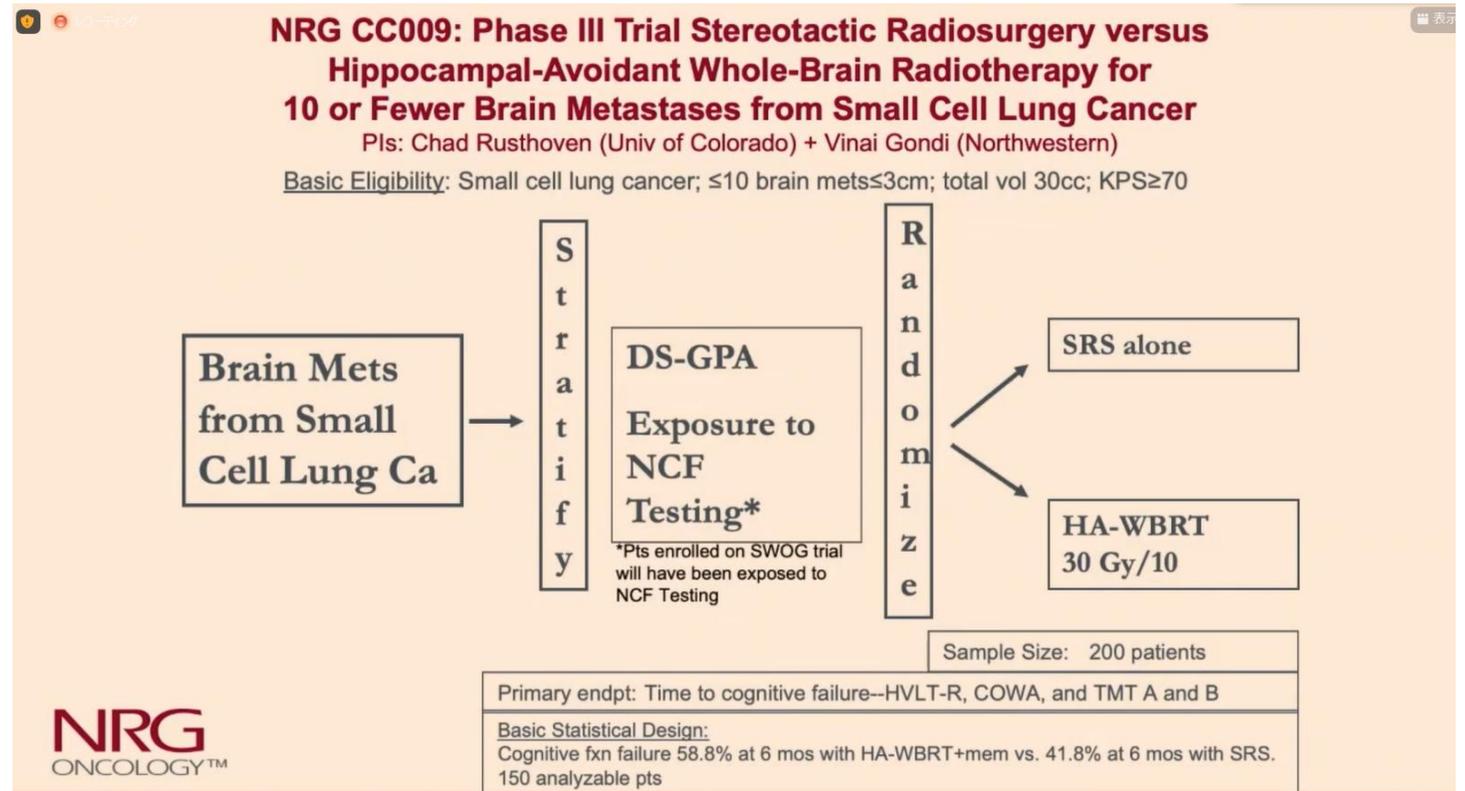
NRG CC009

Phase III Trial of Stereotactic Radiosurgery versus Hippocampal Avoidant WBRT for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases

PIs: Chad Rusthoven, MD, and Vinai Gondi, MD
Alliance: Paul Brown, MD Med Onc: D. Ross Camidge, MD
Neurocog: Jeffrey Wefel, PhD QOL: Terri Armstrong, PhD
Imaging: Joshua Palmer, MD and Joe Bovi, MD
Comp Effectiveness: Mark Mishra, MD
Stats: Stephanie Pugh, PhD

NRG
ONCOLOGY™

Primary endpoint :
time to cognitive failure



登録期間 : 2021/3-2025/7、北米で施行 日本も同程度のリソースあり、その面では参加可能な試験

BRAF V600Eメラノーマ脳転移に対する

- エンコラフェニブ+ビニメチブ
(BRAf/MEKi)+ニボルマブ(PD-1i)
- イピリムマブ(PD-L1i)+ニボルマブ
(PD-1i)



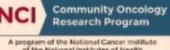
NRG
ONCOLOGY
Advancing Research. Improving Lives.™

**S2000: A RANDOMIZED PHASE 2 TRIAL OF
ENCORAFENIB + BINIMETINIB + NIVOLUMAB VS
IPIILIMUMAB + NIVOLUMAB IN BRAF-V600 MUTANT
MELANOMA WITH BRAIN METASTASES**

PI: Zeynep Eroglu, M.D.
NRG Champion: Rupesh Kotecha, M.D.

NRG Semiannual Meeting
7/2023

  @NRGOnc   NRG Oncology

 **SWOG** CANCER RESEARCH NETWORK  **NCI** National Clinical Trials Network a National Cancer Institute program  **NCI** Community Oncology Research Program A program of the National Cancer Institute of the National Institutes of Health

IMS Operator

- Primary endpoint : PFS

Study Schema (Amendment)

<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatic melanoma brain metastases • BRAF-V600 mutation • ≥ 1 lesion (≥ 0.5cm in size) • ECOG ≤ 2 • Leptomeningeal disease allowed • Prior systemic therapy only in neoadjuvant and/or adjuvant setting, no prior systemic therapy for metastatic disease • Dexamethasone ≤ 8 mg daily dose • Previously radiated brain mets also permitted as long as progressing in opinion of treating physician* 	S T R A T I F Y	<ul style="list-style-type: none"> • Relapsed <6 months following end of prior neoadjuvant/adjuvant therapy 	R A N D O M I Z E (1:1)	<p><u>Arm 1 (N = 14)</u></p> <p>Encorafenib (450 mg qday) + binimetinib (45 mg PO BID) + nivolumab (480 mg) (every 4 weeks)</p> <p><u>Arm 2 (N = 14)</u></p> <p>Ipilimumab (3 mg/kg) + nivolumab (1 mg/kg) (every 3 weeks for 4 cycles) → nivolumab (480 mg) (every 4 weeks)</p>
--	--------------------------------------	---	--	--


*can start study treatment 7 days after finished radiotherapy

登録期間 : 2021/1-2027/6、北米で施行 日本も薬事承認はあり参加できればという試験

転移性脳腫瘍に対する術前SRS vs 術後SRS



NRG
ONCOLOGY

Advancing Research. Improving Lives.™

BN-012: A Randomized Phase III Trial of Pre-Operative Compared to Post-Operative Stereotactic Radiosurgery (SRS) in Patients with Resected Brain Metastases

Stuart H. Burri, M.D. - Levine Cancer Institute
Anthony Asher, M.D. – Atrium Health : Neuroscience Institute
Scott Soltys, M.D. - Stanford University
Daniel Trifiletti, M.D. – Mayo Clinic : Jacksonville
Vinai Gondi, M.D. - Northwestern

July 2023

  @NRGOnc   NRG Oncology

BN-012 Schema

1-4 brain metastases at least one of which requires resection
(n=224)

Stratify

1. Posterior fossa resection vs. other
2. Breast cancer histology vs. other
3. Number of lesions (1 vs. 2-4)
4. Targeted or immunotherapy within four weeks of surgery (yes/no)

Randomize

1:1

SRS within seven days of surgery

Pre-op SRS to lesion planned for resection

Track en bloc versus piecemeal excision

Post-op SRS to resection cavity

Primary endpoint : Local failure, nodular meningeal disease or radiation necrosis

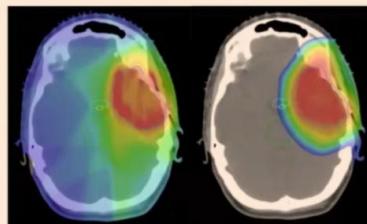
NRG
ONCOLOGY™

NRG BN005

A Phase II Randomized Trial of Proton Vs. Photon Therapy (IMRT) for Cognitive Preservation in Patients with IDH Mutant, Low to Intermediate Grade Gliomas

Photons

Protons



Does proton therapy improve cognitive outcomes?

NRG
ONCOLOGY™

Shih 2015

Primary endpoint : 陽子線治療がIMRTに比べて認知機能を保てるか

グレード2-3のグリオーマに対する
IMRT vs 陽子線療法

Schema

STEP 1 REGISTRATION Central pathology review for confirmation of grade II or III glioma Documentation from enrolling site confirming IDH mutation and 1p19q status	STEP 2 REGISTRATION Financial clearance for proton therapy Baseline neurocognitive assessments HVLt-R, TMT, COWA	S T R A T I F Y	R A N D O M I Z E	Arm 1: Photon radiation using IMRT or VMAT to 54Gy Adjuvant temozolomide to start 28 days after completion of radiation Arm 2: Proton radiation to 54Gy (RBE) Adjuvant temozolomide to start 28 days after completion of radiation
		1. Baseline cognitive function (impaired vs. not impaired)		
		2. Gross vs. subtotal resection		
		3. 1p19q status (codel vs. intact)		

NRG
ONCOLOGY™

登録期間：2017/8-2025/1、北米で施行 国内陽子線施設は19施設

初発のastro/oligo
に対する
RT+PCV vs RT+TMZ



**NRG
ONCOLOGY**
Advancing Research. Improving Lives.™

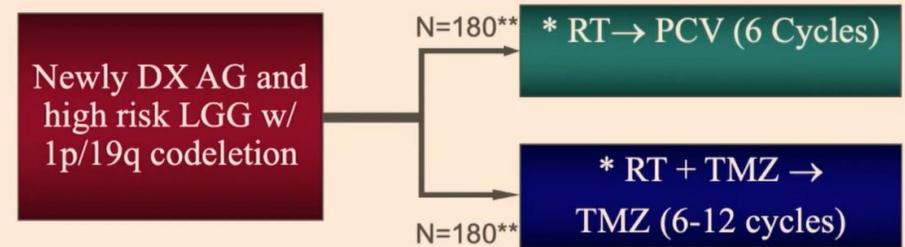
**CODEL (Alliance N0577; EORTC 26081/22086;
NRG 1071; NCIC CEC-2) Update**

Michael A. Vogelbaum MD, PhD (Moffitt Cancer Center)
Kurt Jaeckle MD (Mayo Clinic – Jacksonville)

  @NRGOnc   NRG Oncology

CODEL (Alliance N0577; EORTC 26081/22086;
NRG 1071; NCIC CEC-2)



Primary Endpoint:
Secondary:

Progression free survival, Arm A vs B
Time to Neurocognitive progression

Activated CTSU 7/2015

* RT:
LGG: 5040 cGy
AG: 6120 cGy

**Original planned accrual goal;
Revised (Update 13); N=263

• Oligoに対してはRT<RT+PCVが既知となっている

→PCVよりも副作用の少なく日常的に使用頻度の高いTMZで置き換えられるか

• AstroではTMZ<RT≒RT+PCVとなっており、RT+TMZとRT+PCVのどちらが良いか不明

脳腫瘍グループ：神経膠腫治療開発マップ2022.11.

対象		標準治療	JCOG試験	他組織の試験	主な未承認薬/ 適応外薬
初発乏突起膠腫	Grade 2	IDH変異かつ 1p19q欠失	手術 + 経過観察 手術 + 放射線治療 手術 + 化学放射線治療	JCOG1016 放射線+テモゾロミド vs. 放射線+塩酸ニムスチン→テモゾロミド 2014.6～	CCNU PCV療法 IDH阻害薬 2019～
	Grade 3		手術+放射線+テモゾロミド		
初発星細胞腫	Grade 2	IDH変異かつ 1p19q無欠失	Low Risk 手術 + 経過観察 (時期を問わない放射線) High Risk 手術 + 放射線治療 手術 + 化学放射線治療	JCOG1303 放射線 vs. 放射線+テモゾロミド 2014.7～	
	Grade 3		手術+放射線+テモゾロミド	JCOG1016 放射線+テモゾロミド vs. 放射線+塩酸ニムスチン→テモゾロミド 2014.6～	
初発星細胞腫	Grade 4	IDH変異かつ 1p19q無欠失かつ CDKN2A/B欠失	JCOG1303 放射線 vs. 放射線+テモゾロミド 2014.7～		
初発膠芽腫	Grade 4	IDH野生型かつ TERTp変異 又は EGFR増幅 又は Chr7増幅/10欠失	JCOG1016 放射線+テモゾロミド vs. 放射線+塩酸ニムスチン→テモゾロミド 2014.6～		
初発膠芽腫	Grade 4	H3変異、又は BRAF変異			

まとめと感想

- 試験によっては登録に苦勞しているものも散見（北米でのがん患者の試験登録率は2%、臨床試験の10分の1は登録数未達により中止）
- 再発GBMの治療についてはまだ手探り状態という印象
- 日本が参加する試験はないが、薬剤・設備の面では日本も参加可能な試験が大多数（ただし北米で完結している）
- 薬剤の新規適応の探索試験は加わることの意義が大きい
- またはJCOG±アジア諸国での規模にて同等の試験を立案していくことが必要