

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miwa K, Matsuo M, Shinoda J, Aki T, Yonezawa S, Ito T, Asano Y, Yamada M, Yokoyama K, Yamada J, Yano H, Iwama T: Clinical value of [(11)C] methionine PET for stereotactic radiation therapy with intensity modulated radiation therapy to metastatic brain tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84: 1139-1144, 2012
2. Matsuo M, Miwa K, Tanaka O, Shinoda J, Nishibori H, Tsuge Y, Yano H, Iwama T, Hayashi S, Hoshi H, Yamada J, Kanematsu M, Aoyama H: Impact of [11C] methionine positron emission tomography for target definition of glioblastoma multiforme in radiation therapy planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82: 83-89, 2012
3. Aki T, Nakayama N, Yonezawa S, Takenaka S, Miwa K, Asano Y, Shinoda J, Yano H, Iwama T: Evaluation of brain tumors using dynamic (11) C-methionine-PET. J Neurooncol 109: 115-122, 2012
4. 三輪和弘, 篠田 淳, 米澤慎悟, 秋達樹, 浅野好孝, 横山和弘, 伊藤 毅, 大江直行, 矢野大仁, 岩間 亨: 脳放射線壊死に対するベマシズマブの使用経験. CI 研究 34: 31-38, 2012
5. 三輪和弘, 篠田 淳, 小川心一, 松尾政之: 総論第 5 章 放射線外科線量計画と治療の実際「D. トモセラピー」. Textbook of Radiosurgery - 放射線外科治療の進歩-. 井上 洋 (編), メディカ出版. 大阪, 2012, pp76-80

2. 学会発表

(国際学会)

1. Miwa K, Shinoda J, Ito T, Yokoyama K, Yamada M, Yamada J, Yano H, Iwama T: Re-irradiation of recurrent glioblastoma multiforme using amino acid PET image for helical tomotherapy-based image guided intensity modulated radiation therapy. The 10th Congress of European Association of NeuroOncology, Marseille, 2012.9.6-9
2. Miwa K, Shinoda J, Yano H, Iwama T: Re-irradiation of recurrent glioblastoma multiforme using amino acid PET/CT/MRI image fusion for helical Tomotherapy-based image guided intensity modulated radiation therapy. The 54th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and

1. Oncology (ASTRO), Boston, 2012.1 0.28-31

2. Yonezawa S, Aki T, Miwa K, Asano Y, Shinoda J: Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain by using positron emission tomography with L-methyl 11C-methionine. The 9th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, Taipei, 2012.4.20-22

(国内学会)

1. 三輪和弘, 米澤慎悟, 篠田 淳, 秋達樹, 浅野好孝, 伊藤 毅, 横山和俊, 大江直行, 矢野大仁, 岩間 亨: メチオニンPETを用いて診断した脳放射線壊死に対するベバシズマブの使用経験. 平成24年第1回東海脳腫瘍セミナー, 名古屋市, 2012.1.21

2. 三輪和弘, 篠田 淳, 米澤慎悟, 秋達樹, 浅野好孝, 伊藤 毅, 横山和俊, 小川心一, 矢野大仁, 岩間 亨: 転移性脳腫瘍に対する定位的放射線治療効果判定におけるメチオニンPETの有用性. 第21回日本定位放射線治療学会. 前橋市, 2012.6.1

3. 三輪和弘, 篠田 淳, 横山和俊, 伊藤 毅, 小川心一, 矢野大仁, 岩間 亨: 再発神経膠芽腫に対するTomotherapyを用いたIMRT治療 -メチオニンPET併用による線量計画-. 第71回日本脳神経外科学会総会. 大阪市, 2012.10.17-19

4. 三輪和弘, 篠田 淳, 横山和俊, 伊藤 毅, 小川心一, 大江直行, 矢野大仁, 岩間 亨: 再発神経膠芽腫に対するTomotherapy IMRT治療 -PET/CT/MRI fusion画像による線量計画-. 第30回日本脳腫瘍学会. 広島市, 2012.11.25-27

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療

研究分担者 古瀬元雅 大阪医科大学・脳神経外科 助教

研究要旨

脳腫瘍および近隣臓器腫瘍に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の PET を用いた新規診断法および抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの治療の有効性と安全性を検証する多施設間共同研究を大阪医科大学が主導で行った。

A. 研究目的

脳腫瘍および近隣臓器腫瘍に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死のPETによる診断およびベバシズマブを用いた治療の有効性と安全性を検証する。

B. 研究方法

大阪医科大学をはじめ計16施設にて他施設共同臨床試験を行う。同一のプロトコルにて計40症例の診断、治療を行い、データを集積する。

（倫理面への配慮）

大阪医科大学附属病院倫理委員会にて承認されたプロトコルを厚生労働省で承認を得た。承認を得た説明同意書を用いて口頭および文書にて患者に十分な説明を行った上で、同意いただいた場合に臨床研究に参加いただいた。

C. 研究結果

平成23年度に登録した7例の患者の経過観察と平成24年度は1例の登録を行った。

平成23年度に登録した7例は追跡調査期間を終了し、追跡不能となる症例はなかった。1例はベバシズマブ 3 回投与後に行ったMRIにて無症候性の頭蓋内出血を認めため、治療を中止した。肺癌の転移性脳腫瘍に対する放射線治療後壊死であった。

平成24年度に登録したのは胃癌の転移性脳腫瘍に対して、ガンマナイフおよび強度変調放射線治療を受けた患者である。現在6回のベバシズマブ治療を終了し、経過を観察中である。

D. 考察

8例中1例にて治療を中止する有害事象を認めた。放射線壊死自体、出血を伴う病態であり、ベバシズマブとの因果関係は不明であるが、否定はできない。多くの症例にて画像上の改善を認めており、引き続き、効果と安全性について検討を進めていく必要があると考える。

E. 結論

本臨床研究を完結させ、データ解析を行うことにより、放射線壊死に対する新規診断および新規治療の可能性を明らかにする。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Furuse M, Nonoguchi N, Kawabata S, Yoritsune E, Takahashi M, Inomata T, Kuroiwa T, Miyatake SI: Bevacizumab treatment for symptomatic radiation necrosis diagnosed by amino acid PET. Jpn J Clin Oncol 43 (3): 337-341, 2013

2. 古瀬 元雅、宮武 伸一：III. 各種疾患
3. 脳腫瘍 1) 脳放射線壊死に対するベバシズマブ（アバスタチン）療法. 鈴木則宏ら（編）Annual Review 神経 2013. 東京：中外医学社：2013年. Pp 150-155

3. 古瀬 元雅、宮武 伸一：PET/CTをどう使いこなすか？ - 経験豊富な施設からの報告 3) 脳神経 - アミノ酸 PET を中心に 月間 INNERVISION 27 (12): 15-18

2. 学会発表
(国際学会)

1. Furuse M, Miyatake SI et al. Bevacizumab for progressive radiation necrosis: Preliminary results and ongoing clinical trial. 10th meeting of the European Association of NeuroOncology. 2012年9月6-9日PARC CHANOT - Marseille Exhibition and Convention centre. Marseille
2. Furuse M, Miyatake SI et al. Bevacizumab for progressive radiation necrosis: Preliminary results and ongoing clinical trial 17th annual scientific meeting of the Society for Neuro-Oncology. 2012年11月15-18日 Hilton Hotel. Washington, D.C.
3. Furuse M, Miyatake SI et al. Bevacizumab for progressive radiation necrosis. Joint Neurosurgical Convention 2013. 2013年1月29-2月3日 Hilton Waikoloa Village. Waikoloa, Hawaii.

(国内学会)

1. 古瀬 元雅、宮武 伸一、川端 信司、黒岩 敏彦:症候性放射線壊死に対するアバスチン療法 - preliminary results-. 第71回日本癌学会学術総会 2012年9月19-21日ロイトン札幌. 札幌
2. 古瀬 元雅、宮武 伸一、川端 信司、黒岩 敏彦:進行性放射線壊死に対するアバスチンの治療効果 自験例および臨床試験の経過報告. 第50回日本癌治療学会学術集会. 2012年10月25-27日パシフィコ横浜. 横浜
3. 古瀬 元雅、宮武 伸一、米澤 慎悟、三輪 和弘、篠田 淳、荒川 芳輝、宮本 亨、水本 斉志、坪井 康次、井内 俊彦、小林 浩之、寺坂 俊介、宝金 清博、田部井 勇助、中村 英夫、小林 啓一、永根 基雄、山崎 文之、杉山 一彦:ベバシズマブによる症候性脳放射線壊死の治療 臨床試験経過報告. 第30回日本脳腫瘍学会学術集会. 2012年11月25-27日グランドプリンスホテル広島、広島

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 杉山一彦 広島大学病院・がん化学療法科 教授

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行い、その有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の治療におけるベバシズマブの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコルに乗っ取り、同意を得た患者にベバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは広島大学病院の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成24年度に候補症例が2例あった。1例は43歳女性で、2006年卵巣腫瘍にて加療、2009年7月に転移性腫瘍にたいし開頭手術、2009年12月以降4回のガンマナイフとのパリスによるIMRTを施行。左前頭葉の病変が左前頭葉の病変が症候性放射線壊死と診断。メチオニンPETで条件が合致したが、血小板が10万未満で経過しており、登録には到らなかった。もう1例は58歳男性で、2005年に肺癌の加療を行い、2006年に脳転移が出現しサイバーナイフ治療を受けた。2008年から放射線壊死で投薬加療。本人の希望あり、登録条件を満たしたため登録に至った。本研究プロトコルに従い、治療を完遂した。

D. 考察

本研究プロトコルに従って、慎重な経過観察をしていく。

E. 結論

プロトコルを順守し、症例登録に協力していく。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishizawa K, Hirose T, Sugiyama K, Kageji T, Nobusawa S, Homma T, Komori T, Sasaki A. Pathologic diversity of glioneuronal tumor with neuropil-like islands: a histological and immunohistochemical study with a special reference to isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) in 5 cases. Clin Neuropathol. 2012; 31(2): 67-76.
2. Nagane M, Nishikawa R, Narita Y, Kobayashi H, Takano S, Shinoura N, Aoki T, Sugiyama K, Kuratsu J, Muragaki Y, Sawamura Y, Matsutani M. Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma. Jpn J Clin Oncol. 2012; 42(10): 887-95.
3. Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K. Factors influencing self- and parent-reporting health-related quality of life in children with brain tumors. Qual Life Res. 22(1):185-201, 2013

2. 学会発表

(国際学会)

1. Sugiyama K: Neuronal and glioneuronal tumors. 9th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, Educational Seminar of Neuropathology: 2012年4月21日: 台北 (台湾)
2. Sugiyama K: Medulloblastoma. Current Status and Future Problems in Japan. 4th International Symposium of Brain Tumor Pathology: 2012年5月24日: 名古屋

(国内学会)

1. 杉山一彦: 都道府県がん診療連携拠点病院による都道府県のがん対策との連携について広島県の取組み: 第5回都道府県がん診療連携拠点病院連絡協議会: 2012年7月23日: 国立がん研究センター中央病院 (東京都)
2. 杉山一彦: 日本脳神経外科学会と利益相反: 第70回日本脳神経外科学会総会: 2012年10月18日: 大阪国際会議場 (大阪府)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 阿部竜也 大分大学医学部附属病院・脳神経外科 准教授

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行い、その有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の治療におけるベバシズマブの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコルに乗っ取り、同意を得た患者にベバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは大分大学医学部附属病院のIRBによって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成24年度は2名の登録ができた。
一人目は、63歳男性。2006年に診断された頭蓋内原発悪性リンパ腫の患者。術後の化学療法後、腫瘍残存しサイバーナイフ加療を2006年に施行した。その後、症候性放射線壊死による麻痺が生じたためMethionin-PETによる判定後に本臨床試験登録し、プロトコル通りにベバシズマブ投与施行した。しかし、症状と画像上の改善は得られなかった。

二人目は、61歳男性。2011年開頭腫瘍摘出術を施行した退形成性星細胞腫の患者。術後の放射線照射と化学療法後、再発認めためサイバーナイフによる定位照射施行した。その後、症候性放射線壊死による歩行障害が生じたため、Methionin-PETによる判定後に本臨床試験登録し、プロトコル通りにベバシズマブ投与中である。現在、症状が改善し、歩行可能となった。

D. 考察

投与により現時点では重篤な副作用はみられていないが、慎重な経過観察を要すると考えられる。

E. 結論

プロトコルを順守し、症例登録に協力していく。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Motomura K, Natsume A, Watanabe R, Ito I, Kato Y, Momota H, Nishikawa R, Mishima K, Nakasu Y, **Abe T**, Namba H, Nakazato Y, Tashiro H, Takeuchi I, Mori T, Wakabayashi T. *Cancer Science* 103:1871-1879. 2012
2. Ooba H, **Abe T**, Momii Y, Fujiki M. *World Neurosurgery* 79:207.e1-5. 2013

2. 学会発表

(国際学会)

なし

(国内学会)

1. 靱井泰朋 阿部竜也 札幌博貴 大場寛 杉田憲司 藤木 稔:再発髄芽腫に対する治療法の検討:第70回日本脳神経外科学会総会:2012年10月17日:大阪国際会議場(大阪府)
2. 阿部竜也 靱井泰朋 大場寛 杉田憲司 上田徹、下村剛 藤木稔:脳腫瘍摘出術における神経可塑性、reorganizationの評価に基づいた治療戦略:第70回日本脳神経外科学会総会:2012年10月17日:大阪国際会議場(大阪府)
3. 靱井泰朋、阿部竜也、渡辺淳子、森崎郁子、福吉由起、藤木稔、夏目 敦至、若林 俊彦:膠芽腫細胞におけるTemozolomideのIFN- β 及びLevetiracetam併用下での相乗効果の検討:第30回日本脳腫瘍学会:2012年11月26日:グランドプリンスホテル広島(広島県)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療

研究分担者 武笠晃丈 東京大学医学部附属病院・脳神経外科 特任講師

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行い、その有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の治療におけるベバシズマブの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコールに乗っ取り、同意を得た患者にベバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは東京大学医学部附属病院の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成24年度は2名の登録ができた。一人目は、22歳男性。2004年に診断された悪性神経膠腫の患者。術後の放射線照射と化学療法後、再発認めため、2010年と2011年にガンマナイフ照射施行した。その後、症候性放射線壊死による麻痺が生じたためMethionin-PETによる判定後に本臨床試験登録し、プロトコール通りにベバシズマブ投与施行した。投与1週間後に脳出血を認めたが、入院経過観察にて軽快退院した。

二人目は、47歳男性。2011年開頭腫瘍摘出術を施行した退形成性乏突起星細胞腫の患者。術後の放射線照射と化学療法後、再発認めためガンマナイフ照射施行した。その後、症候性放射線壊死による失語・麻痺が生じたため、Methionin-PETによる判定後に本臨床試験登録し、プロトコール通りにベバシズマブ投与施行した。その後、症状と画像上の改善を認めている。

D. 考察

投与により脳出血を認めた患者があった。ベバシズマブ投与後は、慎重な経過観察を要すると考えた。

E. 結論

プロトコールを順守し、症例登録に協力していく。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mukasa A, Takayanagi S, Saito K, Shibahara J, Tabei Y, Furuya K, Ide T, Narita Y, Nishikawa R, Ueki K, Saito N. Cancer Sci. 103(3):587-92, 2012
2. Fukushima Y, Ota T, Mukasa A, Uozaki H, Kawai K, Saito N. World Neurosurg. 78(5):553, 2012
3. Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K. Factors influencing self- and parent-reporting health-related quality of life in children with brain tumors. Qual Life Res. 22(1):185-201, 2013

2. 学会発表

(国際学会)

1. Mukasa A, et al: Genetic and Molecular Profiling of Malignant Gliomas. 9th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology: 2012年4月22日:台北(台湾)
2. Mukasa A, et al: Homozygously deleted gene DACH1 regulates tumor-initiating activity of glioma cells. 19th International Brain Tumor Research and Therapy Conference: 2012年6月22日:Niagara Falls (Canada)

(国内学会)

1. 武笠晃丈、高柳俊作、齊藤邦昭、相原光輝、大谷亮平、柴原純二、成田善孝、西川亮、植木敬介、齊藤延人:組織型、悪性度、随伴する遺伝子異常により異なる悪性神経膠腫におけるIDH変異の意義:第71回日本癌学会学術総会:2012年9月19日:ロイトン札幌(北海道)
2. 武笠晃丈:がんゲノムプロジェクト進行とともに急拡大する脳腫瘍の遺伝子異常の新知見とその臨床的意義:第18回多摩脳腫瘍研究会:2012年10月6日:三鷹産業プラザ(東京都)
3. 武笠晃丈、齊藤邦昭、高柳俊作、相原光輝、大谷亮平、田部井勇助、成田善孝、西川亮、植木敬介、油谷浩幸、齊藤延人:Low grade gliomaの分子診断と治療への応用:第70回日本脳神経外科学会総会:2012年10月17日:大阪国際会議場(大阪府)
4. 武笠晃丈、齊藤邦昭、高柳俊作、相原光輝、大谷亮平、田部井勇助、成田善孝、西川亮、植木敬介、油谷浩幸、齊藤延人:Low grade gliomaの分子診断と治療への応用:第30回日本脳腫瘍学会:2012年11月26日:グランドプリンスホテル広島(広島県)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 寺崎瑞彦 久留米大学 准教授

研究要旨

本研究では、神経症状を呈する脳放射線壊死に対する治療法確立を最終目的として、現存の治療にて効果不十分である症候性脳放射線壊死症例に対してベバシズマブの静脈投与の有効性を検討する単相第Ⅱ相多施設共同研究に参加した。2013年3月8日時点の久留米大学における同意取得例は1例であり、死亡イベントおよび重篤な有害事象は当院ではなかった。

A. 研究目的

本研究目的は神経症状を呈する脳放射線壊死に対する新規の治療法確立である。具体的には既存の治療法にて効果不十分である症候性脳放射線壊死症例に対してベバシズマブの有効性と安全性を検証する第Ⅱ相単相臨床試験に参加した。近年、治療技術の発達に伴う生存期間の延長から増加している脳放射線壊死は現時点での標準治療が確立されておらず、欧米においてもベバシズマブに着眼した試験は行われておらず当該研究によりベバシズマブの有効性がみとめられれば多くのがん患者の福音となると思われる。

B. 研究方法

原発もしくは転移性脳腫瘍もしくは隣接臓器の腫瘍に対する放射線治療後3か月以上経過したのちに症候性の脳放射線壊死を呈した症例を対象として、PETにて活動性病巣が否定され、かつ、全身状態や主要臓器評価において選択規準を満たした症例に対してベバシズマブとして1回5mg/kgに相当する用量を二週間ごとに点滴静注する。

（倫理面への配慮）

本研究は患者を対象とした介入試験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施される。臨床試験実施計画書及び患者同意説明文書は久留米大学の倫理委員会においても科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、高度医療届出後に試験が開始された。被験者からの同意取得に当たっては同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について本人の自由意志による同意を文書にて取得する（インフォームドコンセント）。

C. 研究結果

当該分担での研究成果は現時点で以下のごとくである。

同意取得例の内訳等

2013年1月31日時点の久留米大学における同意取得例は1例（登録番号011-001）であった。

68歳男性。2007年腫瘍摘出術を施行した髄膜腫の患者。術後の放射線照射と化学療法後、再発認めため、2009年、2010年、2011年にガンマナイフ照射施行した。その後、症候性放射線壊死による麻痺が生じたためMethionin-PETによる判定後に本臨床試験登録し、プロトコール通りにベバシズマブ投与施行した。

予定されていた6回までの継続投与が完遂できており、死亡イベントおよび重篤な有害事象（SAE）は当院ではなかった。

D. 考察

本試験は2013年2月において予定登録症例の40例の登録が終了し、試験終了となっている。久留米大学における登録症例はプロトコール治療終了後1年の追跡期間中であるため今後も引き続き経過観察していく方針である。

E. 結論

登録症例も申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると評価している。今後は引き続き1年間の経過観察を行っていく方針である。

F. 健康危険情報
総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Terasaki M, Bouffet E, Maeda M, Sugita Y, Sawamura Y, Morioka M: Successful treatment of leptomeningeal gliomatosis of pilomyxoid astrocytoma after failed frontline chemotherapy. *The Neurologist*. 2012;18(1):32-35
2. Terazaki Y, Yoshiyama K, Matsueda S, Watanabe N, Kawahara A, Naito Y, Suekane S, Komatsu N, Ioji T, Yamada A, Mine T, Terasaki M, Itoh K, Takamori S, Sasada T: Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in refractory small cell lung cancer. *Cancer Science*. 2012;103(4):638-644
3. Abe H, Kawahara A, Sugita Y, Yamaguchi T, Terasaki M, Kage M: Follow-up evaluation of radiation-induced DNA damage in CSF disseminated high-grade glioma using phospho-histone H2AX antibody. *Diagnostic Cytopathology*. 2012; 40(5): 435-439

2. 学会発表

1. 寺崎瑞彦:「悪性脳腫瘍治療」～メタルから吸収性～. (ラウンドテーブルディスカッション) *Kyushu in Kyusyu* 2012.4 (福岡)
2. 寺崎瑞彦:個別化ワクチン治療を中心とした新規脳腫瘍治療開発における Breakthrough. (特別講演) 第6回佐賀脳腫瘍研究会 2012.6 (佐賀)
3. 坂田清彦, 末松慶子, 寺崎瑞彦, 宮城知也, 森岡基浩:脳腫瘍手術における術中 VEP モニタリングの有用性. (シンポジウム) 第18回日本脳神経モニタリング学会 2012.7 (東京)
4. 寺崎瑞彦:個別医療相談. (協力医) 小児脳腫瘍の会富士サマーキャンプ 2012

2012.7 (富士)

5. 山本真文, 寺崎瑞彦, 杉田保雄, 牧野敬史, 倉津純一, 森岡基浩:7年の経過で悪性転化を来した Choroid Plexus Carcinoma の成人例. 第110回日本脳神経外科学会九州支部会 2012.2 (福岡大学)
6. 中村普彦, 中島慎治, 山本真文, 寺崎瑞彦, 杉田保雄, 森岡基浩, 牧野敬史, 倉津純一:悪性転化を来した Choroid plexus tumor の成人例. (国際臨床病理検討会) 第30回日本脳腫瘍病理学会 第4回国際脳腫瘍病理シンポジウム 2012.5 (名古屋)
7. Terasaki M, Maeda M, Nakashima S, Eto T, Sugita Y, Morioka M: Successful treatment of leptomeningeal gliomatosis of pilomyxoid astrocytoma after failed to front-line chemotherapy: A case study. 15th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology 2012.6 (Tronto)
8. 末松慶子, 服部剛典, 宮原孝寛, 坂田清彦, 寺崎瑞彦, 宮城知也, 森岡基浩:脳腫瘍摘出術における経頭蓋 motor evoked potential (MEP) モニタリングの有用性についての検討. 第18回日本脳神経モニタリング学会 2012.7 (東京)
9. 寺崎瑞彦, 中島慎治, 岡田洋介, 野口 慶, 永瀬聡士, 坂本六大, 伊藤隆浩, 杉田保雄, 森岡基浩:再発小児星細胞系腫瘍の長期治療成績. 第71回日本脳神経外科学会総会 2012.10 (大阪)
10. 寺崎瑞彦, 中島慎治, 野口 慶, 永瀬聡士, 坂本六大, 伊藤隆浩, 笹田哲郎, 山田 亮, 伊東恭悟, 森岡基浩:悪性脳腫瘍に対するがんワクチン臨床試験の問題点. 第30回日本脳腫瘍学会 2012.11 (広島)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 隈部俊宏 東北大学・医学部・脳神経外科 准教授

研究要旨

脳腫瘍に対する放射線治療のにて生じた症候性脳放射線壊死症例に対してアミノ酸PETによる新規診断と抗VEGF抗体であるベバシズマブを投与する新規治療を行う臨床試験（多施設間共同研究）に参加した。

A. 研究目的

脳腫瘍に対して行った放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の新規診断と新規治療の有効性と安全性を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコルに乗っ取り、PETにて脳放射線壊死と診断した患者より同意を得、ベバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは東北大学医学部附属病院の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

臨床試験の目標症例数が予定より早く達成されたため、登録症例はなかった。

D. 考察

登録症例がなかったため、考察する内容を記載できない。

E. 結論

臨床試験の結果を待ち、今後の対応を検討する。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shibahara I, Sonoda Y, Kanamori M, Saito R, Yamashita Y, Kumabe T, Watanabe M, Suzuki H, Kato S, Ishioka C, Tominaga T: IDH1/2 gene status defines the prognosis and molecular profiles in patients with grade III gliomas. *Int J Clin Oncol*. 2012 Dec;17(6):551-61.
2. Sugiyama SI, Saito R, Nakamura T, Yamashita Y, Yokosawa M, Sonoda Y, Kumabe T, Watanabe M, Tominaga T: Safety and feasibility of convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride co-infused with free gadolinium for real-time monitoring in the primate brain. *Neurol Res* 34:581-587, 2012
3. Kanamori M, Kumabe T, Shibahara I, Saito R, Yamashita Y, Sonoda Y, Suzuki H, Watanabe M, Tominaga T: Clinical and histological characteristics of recurrent oligodendroglial tumors: Comparison between primary and recurrent tumors in 18 cases. *Brain Tumor Pathol*. 2012 Oct 2. [Epub ahead of print]
4. Shibui S, Narita Y, Mizusawa J, Beppu T, Ogasawara K, Sawamura Y, Kobayashi H, Nishikawa R, Mishima K, Muragaki Y, Maruyama T, Kuratsu J, Nakamura H, Kochi M, Minamida Y, Yamaki T, Kumabe T, Tominaga T, Kobayashi T, Sakurada K, Nagane M, Kobayashi K, Nakamura H, Ito T, Yazaki T, Sasaki H, Tanaka K, Takahashi H, Asai A, Todo T, Wakabayashi T, Takahashi J, Takano S, Fujimaki T, Sumi M, Miyakita Y, Nakazato Y, Sato A, Fukuda H, Nomura K: Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Feb;71(2):511-21.
5. Aizawa-Kohama M, Kumabe T, Saito R, Kanamori M, Yamashita Y, Sonoda Y, Watanabe M, Tominaga T: Clinicopathological analyses of nine consecutive central nervous system primitive neuroectodermal tumors in a single institute. *Brain Tumor Pathol*, 2013 Jan;30(1):15-27.
6. Saito R, Kumabe T, Kanamori M, Sonoda Y, Mugikura S, Takahashi S, Tominaga T: Medial posterior choroidal artery territory infarction associated with tumor removal in the pineal/tectum/thalamus region through the occipital transtentorial approach. *Clin Neurol Neurosurg* 2012 Dec 19
7. Saito R, Kumabe T, Sonoda Y, Kanamori M, Mugikura S, Takahashi S, Tominaga T: Lateral posterior choroidal artery territory infarction associated with manipulation of the choroid plexus at the atrium: Causal association with subependymal artery injury. *J Neurosurg*, in press.
8. Mano Y, Kumabe T, Shibahara I, Saito R, Sonoda Y, Watanabe M, Tominaga T: Dynamic radiographic changes of dysembryoplastic neuroepithelial tumor with or without malignant transformation: Two case reports and literature review. *J Neurosurg Pediatr* 2013 Feb 22. [Epub ahead of print]
9. Kanoke A, Kanamori M, Kumabe T, Saito R, Watanabe M, Tominaga T: Metachronous, multicentric glioma of pilocytic astrocytoma with oligodendroglioma-like component and oligodendroglioma through distinct genetic aberrations. *J Neurosurg*. 2012 Oct 19. [Epub ahead of print]
10. Ito A, Kumabe T, Saito R, Sonoda Y, Watanabe M, Nakazato Y, Tominaga T: Malignant pediatric brain tumor of primitive small round cell proliferation with bland-looking mesenchymal spindle cell elements-Case report-. *Brain Tumor Pathol*. 2012 Jun 10. [Epub ahead of print]

11. Northcott PA, Shih DJ, Peacock J, Garzia L, Morrissy AS, Zichner T, Stütz AM, Korshunov A, Reimand J, Schumacher SE, Beroukhir R, Ellison DW, Marshall CR, Lionel AC, Mack S, Dubuc A, Yao Y, Ramaswamy V, Luu B, Rolider A, Cavalli FM, Wang X, Remke M, Wu X, Chiu RY, Chu A, Chuah E, Corbett RD, Hoad GR, Jackman SD, Li Y, Lo A, Mungall KL, Nip KM, Qian JQ, Raymond AG, Thiessen NT, Varhol RJ, Birol I, Moore RA, Mungall AJ, Holt R, Kawauchi D, Roussel MF, Kool M, Jones DT, Witt H, Fernandez-L A, Kenney AM, Wechsler-Reya RJ, Dirks P, Aviv T, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Haberler C, Delattre O, Reynaud SS, Doz FF, Pernet-Fattet SS, Cho BK, Kim SK, Wang KC, Scheurlen W, Eberhart CG, Fèvre-Montange M, Jouvét A, Pollack IF, Fan X, Muraszko KM, Gillespie GY, Di Rocco C, Massimi L, Michiels EM, Kloosterhof NK, French PJ, Kros JM, Olson JM, Ellenbogen RG, Zitterbart K, Kren L, Thompson RC, Cooper MK, Lach B, McLendon RE, Bigner DD, Fontebasso A, Albrecht S, Jabadó N, Lindsey JC, Bailey S, Gupta N, Weiss WA, Bognár L, Klekner A, Van Meter TE, Kumabe T, Tominaga T, Elbabaa SK, Leonard JR, Rubin JB, Liu LM, Van Meir EG, Fouladi M, Nakamura H, Cinalli G, Garami M, Hauser P, Saad AG, Iolascon A, Jung S, Carlotti CG, Vibhakar R, Ra YS, Robinson S, Zollo M, Faria CC, Chan JA, Levy ML, Sorensen PH, Meyerson M, Pomeroy SL, Cho YJ, Bader GD, Tabori U, Hawkins CE, Bouffet E, Scherer SW, Rutka JT, Malkin D, Clifford SC, Jones SJ, Korbelt JO, Pfister SM, Marra MA, Taylor MD: Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature* 488:49-56, 2012
12. Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K: Factors influencing self- and parent-reporting health-related quality of life in children with brain tumors. *Qual Life Res.* 2013 Feb;22(1):185-201.
13. Guidelines Committee of The Japan Awake Surgery Conference: The Guidelines for Awake Craniotomy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52:119-141, 2012

14. 隈部俊宏、富永悌二:神経膠腫摘出における覚醒下脳機能マッピングの変遷. *脳外速報* 22:429-440, 2012
15. 隈部俊宏:こどもの脳腫瘍. *やさしい医学* 36. *Brain* 107:6-7, 2012
16. 隈部俊宏、富永悌二:小児期にみられる脳腫瘍. *BRAIN* Vol.2 No.9, 811-817, 2012
17. 園田順彦、隈部俊宏、斉藤竜太、金森政之、山下洋二、富永悌二:小児神経膠腫の治療コンセンサス. *Jpn J Neurosurg (Tokyo)* 21:224-235, 2012
18. 成澤あゆみ、隈部俊宏、斉藤竜太、園田順彦、渡辺みか、富永悌二:第3脳室choroid gliomaの1例. 教訓的症例に学ぶシリーズ. *No Shinkei Geka*, 40:805-811, 2012

2. 学会発表
(国際学会)

1. Kumabe T, Tominaga T: Surgical resection of insulo-opercular low-grade glioma. 9th Annual Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology (invited lecture). Taipei, Taiwan, 2012
2. Kumabe T, Tominaga T: Resection of Gliomas on the Basis of Anatomical Information. The 4th International Symposium of Brain Tumor Pathology (Symposium). Nagoya, 2012
3. Kumabe T, Iwasaki M, Saito R, Kanamori M, Sonoda Y, Tominaga T: How to identify and preserve the long insular arteries supplying the descending motor pathway during radical resection of insulo-opercular gliomas (poster). The 19th International Brain Tumor Research and Therapy Conference, Ontario, 2012

(国内学会)

1. 隈部俊宏 斉藤竜太 金森政之 山下洋二 園田順彦 渡辺みか 富永悌二:小児神経上皮性腫瘍に対する複数回手術の意義(シンポジウム). 第40回日本小児神経外科学会, 岡山, 2012
2. 隈部俊宏、齋藤竜太、金森政之、富永悌二:視神経・視床下部毛様性星細胞腫の動的变化に関して(一般口演). 第34回東北小児がん研究会, 仙台, 2012
3. 隈部俊宏、岩崎真樹、永松謙一、関慎太郎、齋藤竜太、金森政之、山下洋二、園田順彦、佐藤清貴、飯塚充、鈴木匡子、中里信和、富永悌二:神経膠腫摘出術における覚醒下言語機能マッピング・モニタリング(シンポジウム). 第18回日本脳神経モニタリング学会, 東京, 2012
4. 隈部俊宏 富永悌二:神経膠腫摘出の基本手技:摘出境界の同定と通過動静脈温存方法に重点を於いて. (モーニングセミナー). 第32回日本脳神経外科コンgres総会, 横浜, 2012

5. 隈部俊宏、岩崎真樹、永松謙一、関慎太郎、齋藤竜太、金森政之、山下洋二、園田順彦、佐藤清貴、飯塚充、鈴木匡子、中里信和、富永悌二：神経膠腫摘出術における覚醒下言語機能マッピング・モニタリング. 脳腫瘍の外科学会(シンポジウム). 第17回日本脳腫瘍の外科学会, 横浜, 2012
6. 隈部俊宏、佐藤清貴、斉藤竜太、金森政之、山下洋二、園田順彦、飯塚 充、鈴木匡子、岩崎真樹、永松謙二、関 慎太郎、中里信和、富永悌二：東北大学における覚醒下脳機能モニタリング併用神経膠腫摘出術15年の総括(シンポジウム). 第70回日本脳神経外科学会総会, 大阪, 2012
7. 隈部俊宏、柴原一陽、川口奉洋、斉藤竜太、金森政之、山下洋二、園田順彦、渡辺みか、富永悌二：東北大学における過去30年の膠芽腫治療成績（一般口演）. 第30回日本脳腫瘍学会, 広島, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

研究成果の刊行に関する一覧表
雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--------------------------------------|---|-----------------------|--------|-----------------------|------|
| Miyatake S-I, et al. | Bevacizumab treatment of symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Report of 2 cases. | Neuro Oncol | Mar 3 | [Epub ahead of print] | 2013 |
| Furuse M, Miyatake S-I, et al | Bevacizumab Treatment for Symptomatic Radiation Necrosis Diagnosed by Amino Acid PET | Jpn J Clin Oncol | 43(3) | 337-341 | 2013 |
| 古瀬元雅、 宮武伸一 | 脳放射線壊死に対するベバシズマブ(アバスタチン)療法 | Annual Review 神経 2013 | | 150-155 | 2013 |
| 宮武伸一 | 症候性能照射線壊死の診断と治療 | 脳神経外科 | 41(3) | 197-208 | 2013 |
| 宮武伸一、 古瀬元雅 | 高度医療(第3項先進医療)制度を用いた症候性脳放射線壊死の診断と治療 | PET journal | 18 | 11-13 | 2012 |
| 宮武伸一、 古瀬元雅 | 脳放射線壊死の成因と治療 - 高度医療(第3項先進医療)の申請 - | 脳神経外科ジャーナル | 21(6) | 472-479 | 2012 |
| Ooba H, Abe T, et al. | Stereotactic biopsy with electrical monitoring for deep-seated brain tumors. | World Neurosurg | 79(1) | 207.e1-207.e5 | 2013 |
| Hirata E, Arakawa Y, et al. | In vivo fluorescence resonance energy transfer imaging reveals differential activation of Rho-family GTPases in glioblastoma cell invasion. | J Cell Sci | 125(4) | 858-868 | 2012 |
| Yamaki T, Iuchi T, et al. | Temozolomide suppresses MYC via activation of Tap63 to inhibit progression of human glioblastoma. | Sci Rep | 3 | 1160 | 2013 |
| Kanamori M, Kumabe T, et al. | Clinical and histological characteristics of recurrent oligodendroglial tumors: comparison between primary and recurrent tumors in 18 cases. | Brain Tumor Pathol | Oct 2 | [Epub ahead of print] | 2012 |
| Ishizawa K, Sugiyama K, et al. | Pathologic diversity of glioneuronal tumor with neuropil-like islands: a histological and immunohistochemical study with a special reference to isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) in 5 cases. | Clin Neuropathol | 31(2) | 67-76 | 2012 |

| | | | | | |
|----------------------------------|---|--|---------|-----------|------|
| Mukasa A, et al. | Significance of IDH mutations varies with tumor histology, grade, and genetics in Japanese glioma patients. | Cancer Sci | 103(3) | 587-592 | 2012 |
| Sun L, Tsuboi K, et al. | In vitro stemness characterization of radio-resistant clones isolated from a medulloblastoma cell line ONS-76. | J Radiat Res | 54 | 61-69 | 2013 |
| Uda T, Tsuyuguchi N, et al. | sLORETA-qm for interictal MEG epileptic spike analysis: comparison of location and quantity with equivalent dipole estimation. | Clin Neurophysiol | 123(8) | 1496-1501 | 2012 |
| Yamaguchi, S, Terasaka S, et al. | The impact of extent of resection and histological subtype on the outcome of adult patients with high-grade gliomas. | Jpn J Clin Oncol | 42(4) | 270-277 | 2012 |
| Terasaki M, et al. | Successful treatment of leptomeningeal gliomatosis of pilomyxoid astrocytoma after failed frontline chemotherapy. | The Neurologist | 18(1) | 32-35 | 2012 |
| Nagane M, et al. | Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma. | Jpn J Clin Oncol | 42(10) | 887-895 | 2012 |
| Komahara Y, Nakamura H, et al. | Importance of direct macrophage-tumor cell interaction on progression of human glioma. | Cancer Sci. | 103(12) | 2165-72. | 2012 |
| Yamamoto M, Nariai T, et al. | Delayed complications in patients surviving at least 3 years after stereotactic radiosurgery for brain metastases. | International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. | 85(1) | 53-60 | 2013 |
| Okita Y, Narita Y, et al. | IDH1/2 mutation is a prognostic marker for survival and predicts response to chemotherapy for grade II gliomas concomitantly treated with radiation therapy. | Int J Oncol | 41 | 1325-1336 | 2012 |
| Beppu T, et al. | Fractional anisotropy in the centrum semiovale as a quantitative indicator of cerebral white matter damage in the subacute phase in patients with carbon monoxide poisoning: correlation with concentration of myelin basic protein in cerebrospinal fluid. | J Neurol | 259(8) | 1698-1705 | 2012 |
| Miwa K, et al. | Clinical value of [(11)C] methionine PET for stereotactic radiation therapy with intensity modulated radiation therapy to metastatic brain tumors. | Int J Radiat Oncol Biol Phys | 84 | 1139-1144 | 2012 |

Bevacizumab treatment of symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Report of 2 cases

Shin-Ichi Miyatake, Motomasa Furuse, Shinji Kawabata, Takashi Maruyama, Toshihiro Kumabe, Toshihiko Kuroiwa, and Koji Ono

Department of Neurosurgery, Osaka Medical College, Takatsuki, Osaka, Japan (S.-I.M., M.F., S.K., T.K.); Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical College, Shinjuku, Tokyo, Japan (T.M.); Department of Neurosurgery, Tohoku University, Sendai, Miyagi, Japan (T.K.); Radiation Oncology and Particle Radiation Oncology Research Center, Research Reactor Institute, Kyoto University, Kumatori, Osaka, Japan (K.O.)

Background. Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, has been used for the treatment of radiation necrosis. Thus far, however, there has been no definitive report on its use for the treatment of symptomatic pseudoprogression. Here we report 2 cases of successful treatment with bevacizumab for symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy (BNCT) was applied for recurrent malignant gliomas.

Methods. Two recurrent malignant gliomas received BNCT. Both cases were treated with intravenous administration of bevacizumab at the deterioration that seemed to be symptomatic pseudoprogression.

Results. The first case was recurrent glioblastoma multiforme and the second was recurrent anaplastic oligoastrocytoma. Both cases recurred after standard chemoradiotherapy and were referred to our institute for BNCT, which is tumor-selective particle radiation. Just prior to neutron irradiation, PET with an amino acid tracer was applied in each case to confirm tumor recurrence. Both cases showed deterioration in symptoms, as well as on MRI, at intervals of 4 months and 2 months, respectively, after BNCT. For the first case, a second PET was applied in order to confirm no increase in tracer uptake. We diagnosed both cases as symptomatic pseudoprogression and started the intravenous administration of 5 mg/kg bevacizumab biweekly with 6

cycles. Both cases responded well to this, showing rapid and dramatic improvement in neuroimaging and clinical symptoms. No tumor progression was observed 8 months after BNCT.

Conclusions. Bevacizumab showed marked effects on symptomatic pseudoprogression after BNCT. BNCT combined with bevacizumab may prolong the survival of patients with recurrent malignant gliomas.

Keywords: bevacizumab, boron neutron capture therapy, malignant gliomas, pseudoprogression.

With the advent of temozolomide (TMZ), concomitant chemoradiation and maintenance chemotherapy with TMZ have become the worldwide standard treatment for malignant gliomas (MGs), especially glioblastoma multiforme (GBM).¹ In GBM treatments, pseudoprogression (psPD) can be encountered with a relatively high frequency, especially in O⁶-DNA methylguanine-methyltransferase (MGMT) promoter methylated cases,² and intensive treatment might be the primary factor in psPD, as Brandsma et al reported.³ Boron neutron capture therapy (BNCT) is biochemically targeted radiation based on the nuclear capture and fission reactions that occur when nonradioactive boron-10, which is a constituent of natural elemental boron, is irradiated with low-energy thermal neutrons to yield high linear energy transfer alpha particles and recoiling lithium-7 nuclei. Because these particles are released within a very short range, such as 9 μm, the cytotoxic effects are confined within boron-10-containing cells.⁴ Boron-10-containing compounds can be accumulated selectively into tumor cells by several mechanisms. For example,

Received October 8, 2012; accepted January 25, 2013.

Corresponding Author: Shin-Ichi Miyatake, MD, PhD, Department of Neurosurgery, Osaka Medical College, 2-7 Daigaku-machi, Takatsuki City, Osaka 569-8686, Japan (neu070@poh.osaka-med.ac.jp).

© The Author(s) 2013. Published by Oxford University Press on behalf of the Society for Neuro-Oncology. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

boronophenylalanine (BPA) is selectively and preferentially accumulated into tumor cells via the augmented metabolism of amino acids in comparison with normal cells. We applied BNCT aggressively to newly diagnosed and recurrent MGs.⁵⁻⁷ We previously reported a high incidence of psPD after BNCT, not only in MGs but also in malignant meningiomas.⁸ However, it is difficult for us to estimate precisely the psPD occurrence rate after BNCT, because many cases were followed up after BNCT by physicians in charge in many towns in Japan. Nevertheless, we have the impression that psPD might occur more frequently by BNCT than by X-ray treatment and that the rate of psPD after BNCT might be higher in recurrent cases than in newly diagnosed cases.

Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody, has been used for the treatment of symptomatic radiation necrosis (RN).^{9,10} It is difficult to definitively distinguish RN from psPD. We therefore applied intravenous administration of bevacizumab to cases we highly suspected to be symptomatic psPD encountered after BNCT for recurrent MGs. Here we report 2 successfully treated cases of symptomatic psPD after BNCT with bevacizumab.

Case Presentation

Case 1

A 56-year-old male experienced speech disturbance and consequently retired from his job. First he received a craniotomy in April 2008 with a diagnosis of gemistocytic

astrocytoma followed by fractionated X-ray treatment (total 50 Gy) and repetitive chemotherapy with nitrosourea. In April 2011, a recurrent lesion appeared with gadolinium (Gd) enhancement on MRI. Re-craniotomy revealed GBM histologically. After surgery, the enhanced lesion gradually grew, and sensory aphasia was aggravated despite the repeated administration of TMZ. Also, carbon 11-labeled methionine PET (C-Met-PET) showed high uptake of the tracer beyond the Gd-enhanced lesion. The patient was then referred to our institute for BNCT. Upon referral, MRI showed a small ringlike enhanced lesion having satellite-enhanced dots in the left temporal lobe, with a relatively large volume of fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) at high intensity, as shown in Fig. 1A and D. A simultaneous fluorine 18-labeled (F)-BPA-PET image showed marked tracer uptake in the left temporo-parietal region, as shown in Fig. 2A, with a 5.5 lesion/normal (L/N) brain ratio of the tracer, indicating that the lesion was a highly malignant tumor.

We administered BNCT to our patient according to our recent protocol for recurrent MGs and malignant meningiomas. Briefly, only BPA was administered in the 2 h (200 mg/kg/h) just prior to neutron irradiation and then during neutron irradiation (100 mg/kg/h). The irradiation time was decided by simulation not to exceed 12.0 Gy-Eq (Gray-equivalent) for the peak brain dose. Using BNCT, we estimated maximum brain dose, maximum tumor dose, and minimum tumor dose as 10.8, 110, and 82.3 Gy-Eq, respectively. Here, Gy-Eq corresponds to the biologically equivalent X-ray dose that would have equivalent effects on

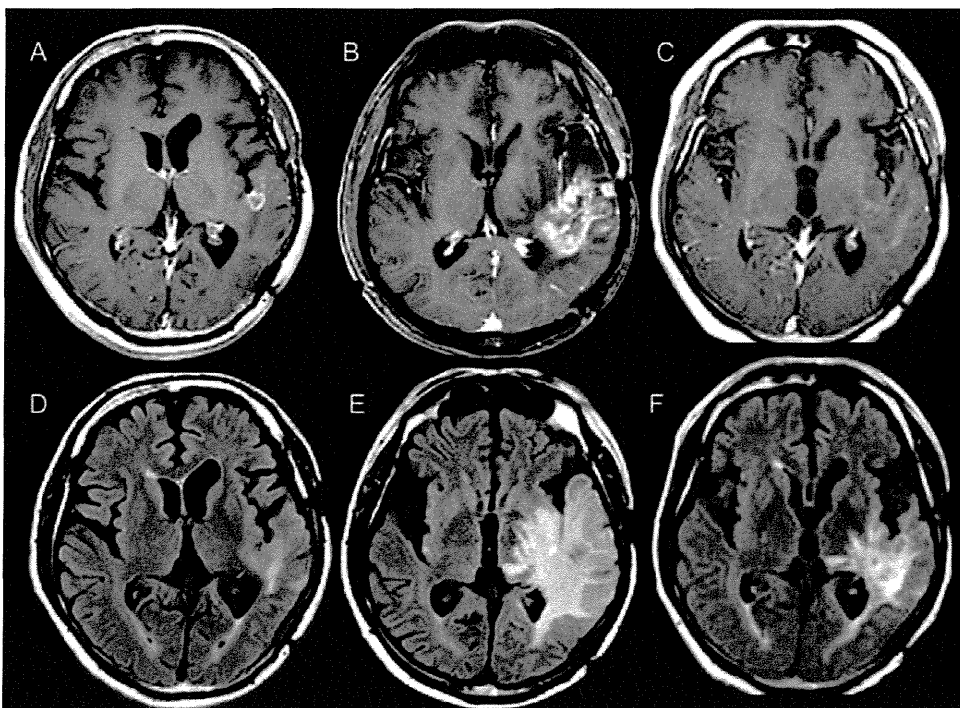


Fig. 1. Periodic MRI changes in case 1. (A–C) Gd-enhanced T1-weighted MRI. (D–F) FLAIR MRI. (A and D) Just prior to BNCT; (B and E) 4 months after BNCT; (C and F) 7 months after BNCT (3 cycles after initial bevacizumab treatment).