

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ペバシズマブの静脈内投与による治療  
研究分担者 国立がん研究センター 脳脊髄腫瘍科 副科長 成田 善孝

研究要旨

悪性脳腫瘍患者に対する放射線治療後に、MRI 上造影病変をみとめ組織学的に放射線壊死・放射線障害の診断となった患者7人について術前のPET画像を検討した。MET-PETによるL/Nが6/7人で、プロトコルの相対適応である1.8以下であり、本プロトコル設定が妥当と考えられた。患者はいずれも無症候性あるいは手術により症状が改善したため、ペバシズマブ投与の対象とはならなかった。

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と診断された患者に対して、大阪医大を中心とする多施設間共同研究を行い、策定されたプロトコルに基づき同意を得た患者にペバシズマブによる治療を行い、その効果を検討する。

B．研究方法

放射線壊死の診断は、MRIや神経学的所見に基づき、MET-PETを行った。さらに患者の同意を得た上で一部の患者にはBPA-PET/FEG-PETも行った。PET検査で、放射線壊死が疑われた患者は、再発との鑑別のために確定診断を行う。放射線壊死と診断され、さらに症候性の場合には、内科的治療ののちにペバシズマブ療法を行うこととする

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは国立がん研究センターの研究倫理審査委員会によって審議され承認済みである。BPA-PET・ペバシズマブの投与にあたっては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・25年度（H24.3-H25.12）までに放射線壊死が疑われて手術を行った患者は7人であった。初回診断はGlioblastoma (GBM) 1, Anaplastic Astrocytoma (AA) 2, Oligodendroglioma (OL) 1, Adenoid cystic carcinoma (ACC) 2, 上咽頭扁平上皮がんであった。GBM/AA/OLのグリオーマ患者はいずれも60Gyの局所照射を受けていたが、ACCの2名は48.0-52.8GyE/12frの重粒子線治療をうけていた。扁平上皮がん患者は全頸部40Gy+局所14Gy照射後に、陽子線を22Gy追加

されていた。治療開始年齢中央値は32.0、放射線壊死を疑い手術を行った時の年齢中央値は43.0歳で、治療開始から診断まで中央値11.7年を経過していた。

1例をのぞき無症候性であった。症候性の1例は上咽頭がんに対する陽子線追加例であり、左側頭葉に出血を繰り返し、てんかん発作を頻回に認めた。いずれも治療経過が長く再発との鑑別のために手術的に組織診断を行ったが、すべて腫瘍細胞がみられず、放射線壊死や出血、反応性の組織であった。

術前に全例でMET-PETを施行し、さらに2人はFDG-PETならびにBPA-PETを行った。病変におけるMET-PETのSuv maxは0.5-4.5で、平均値2.3・中央値2.6であった。またL/N比は0.4-2.8で、平均値1.5・中央値1.4であった。BPA-PETを施行した患者は、GBM/AAの初発診断で、60Gy照射後それぞれ、3.4年・8.4年が経過していた。

今回放射線壊死・放射線障害と診断された患者はいずれも、神経学的にはてんかん発作以外には明らかな症状を認めず、また手術により症状が改善したために、ペバシズマブ療法の適応とならなかった。

D．考察

7例の病理学的に放射線壊死・放射線障害と診断された患者について術前のPETの結果を検討し、プロトコルで設定したMET-PETのL/N比が妥当かどうかを検討した。

本プロトコルでは放射線壊死の診断を「F-BPAを使用する場合、病変/正常脳(L/N)比2.0以下なら絶対適応、2.5以下でも相対適応と考える。トレーサーとしてC-Metを使用する場合、L/N比1.25以下で絶対適応、1.8以下で相対適応と考える」と定めたが、7例中6例がMET-PETでL/N比が相対適応である1.8以下であり、プロトコルは妥当と考

えられた。一方で1例はL/N比が2.8と高値であった。またBPA-PETは2例のみであるが、この2例のMET/BPA-PETのL/N比はそれぞれ、(2.0/1.5)・(1.4/1.0)であった。

今回のプロトコルでは安全性を優先したL/N比が放射線壊死の診断に用いられたが、今後放射線壊死の診断には比較的L/Nの高い症例もあることが明かとなった。

本プロトコルの対象とする放射線壊死は症候性であり、治療対象とならなかった。

#### 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) Narita Y. Drug review: Safety and efficacy of bevacizumab for glioblastoma and other brain tumors. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 Jun;43(6):587-95. PubMed PMID: 23585688.
- 2) Narita Y. Current knowledge and treatment strategies for grade II gliomas. *Neurologia medico-chirurgica.* 2013;53(7):429-37. PubMed PMID: 23883553.
- 3) Narita Y, Tsukagoshi S, Suzuki M, et al. Usefulness of a Glasses-Free Medical Three-Dimensional Autostereoscopic Display in Neurosurgery. *International journal of computer assisted radiology and surgery.* 2014:in press.
- 4) Aihara K, Mukasa A, Gotoh K, Narita Y, et al. H3F3A K27M mutations in thalamic gliomas from young adult patients. *Neuro Oncol.* 2014 Jan;16(1):140-6. PubMed PMID: 24285547.
- 5) Arita H, Narita Y, Fukushima S, et al. Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss. *Acta neuropathologica.* 2013 Aug;126(2):267-76.

- 6) Arita H, Narita Y, Miyakita Y, et al. Risk factors for early death after surgery in patients with brain metastases: reevaluation of the indications for and role of surgery. *Journal of neuro-oncology.* 2014 Jan;116(1):145-52. PubMed PMID: 24158669.
- 7) Arita H, Narita Y, Ohno M, et al. Management of glioblastoma in an NF1 patient with moyamoya syndrome: a case report. *Childs Nerv Syst.* 2013 Feb;29(2):341-5. PubMed PMID: 23108917.
- 8) Arita H, Narita Y, Takami H, et al. TERT promoter mutations rather than methylation are the main mechanism for TERT upregulation in adult gliomas. *Acta neuropathologica.* 2013 Dec;126(6):939-41.
- 9) Fukushima S, Narita Y, Miyakita Y, et al. A case of more than 20 years survival with glioblastoma, and development of cavernous angioma as a delayed complication of radiotherapy. *Neuropathology.* 2013 Feb 13.
- 10) Momota H, Narita Y, Miyakita Y, et al. Secondary hematological malignancies associated with temozolomide in patients with glioma. *Neuro Oncol.* 2013 Mar 21.
- 11) Nomura M, Narita Y, Miyakita Y, et al. Clinical presentation of anaplastic large-cell lymphoma in the central nervous system. *Molecular and Clinical Oncology.* 2013;1(4):655-60.
- 12) Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, et al. Secondary glioblastomas with IDH1/2 mutations have longer glioma history from preceding lower-grade gliomas. *Brain Tumor Pathol.* 2013 Mar 14.
- 13) Okita Y, Narita Y, Suzuki T, et al. Extended trastuzumab therapy improves the survival of HER2-positive breast cancer patients following surgery and radiotherapy for brain metastases. *Molecular and Clinical Oncology.* 2013;1:995-1001.

14) Shibui S, Narita Y, Mizusawa J, et al. Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305). Cancer chemotherapy and pharmacology. 2013 Feb;71(2):511-21.

## 2. 学会発表

(国内学会)

- 1) 成田善孝. 脳腫瘍全国集計調査報告 2001 - 2004. 日本脳神経外科学会第72回学術総会 シンポジウム「本邦における脳腫瘍に対する多施設共同試験」. 2013:横浜市.
- 2) 成田善孝. 術中MRI手術室とは - 導入にあたって - . 日本脳神経外科学会第72回学術総会 特別シンポジウム「術中MRIガイドライン - 安全な運用と普及を目指して - 」. 2013:横浜市.
- 3) 成田善孝. 脳腫瘍外科手術に必要な画像情報の記録について. 第18回日本脳腫瘍の外科学会 シンポジウム「脳腫瘍外科に必要な手術セットアップ・アイテム」. 2013:大津市.
4. 成田善孝. 脳腫瘍全国集計調査報告 2001 - 2004にみるグリオーマの治療成績と治療上の問題点について. 日本脳神経外科学会第72回学術総会. 2013:横浜市.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

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