

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 10 月 2 日現在

機関番号：82606  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2012～2014  
課題番号：24592180  
研究課題名(和文) 転移性脳腫瘍に対する放射線有効例のバイオマーカーの同定

研究課題名(英文) Examination of biomarker for brain metastases

## 研究代表者

成田 善孝 (Narita, Yoshitaka)

独立行政法人国立がん研究センター・中央病院・科長

研究者番号：40392344

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)： 転移性脳腫瘍に対する有力な治療法や予後因子を明らかにするために、多施設共同研究体制とデータベースを構築した。初発乳癌の原発・脳転移巣について、バイオマーカー変化を検討した。約12%のHER-2(+)例ではtrastuzumab投与が行われておらず、薬物療法が有効であった可能性が示唆された。転移性脳腫瘍についてMGMTプロモーター領域のメチル化が10%以下で認められ、一部の症例でテモゾロミドが有効である可能性が示唆された。転移性脳腫瘍の予後因子を検討し、手術によりKPSが改善する見込みの低い例、全身療法の予定がない例は生存期間が短く、手術適応は慎重に検討する必要があると考えられた。

研究成果の概要(英文)： Our aim of this study is to elucidate the prognostic factors and biomarkers of brain metastases. We established the multi-institutional database for brain metastases using UMIN/INDICE systems.

The expression of ER, PR and HER2 in pathology samples of 62 primary breast cancer and brain metastases were compared in order to evaluate alteration of these molecules. Differences in the immunohistochemical profiles of ER, PR or HER2 between the primary tumors and the brain metastases in about 30% were identified. Our results suggested that the HER2 status in brain metastases requires re-evaluation and extended trastuzumab therapy is recommended after brain metastases. We also reviewed a total of 264 surgical cases of brain metastases. Our data indicate that the postoperative RPA class and treatment strategy were associated with early death. Deterioration of patients by surgery should be avoided in the treatment of brain metastases.

研究分野： 悪性脳腫瘍

キーワード： 転移性脳腫瘍 放射線治療 バイオマーカー 予後因子 Trastuzumab MGMT データベース

## 1. 研究開始当初の背景

癌の罹患数は 2006 年の人口動態統計ではおよそ 69 万人となり、癌による死者数は 2009 年にはおよそ 34 万人となり、毎年 5000 人程度増加している。癌患者の 4 割が生存するようになり、転移性脳腫瘍を合併する患者も増加しているが、転移性脳腫瘍は癌のステージ 4 であり、5 年生存率が 15%とまだ予後不良である。癌になった患者の 10%以上が転移性脳腫瘍を発症すると報告されており、少なくとも年間 6 万人以上の患者が転移性脳腫瘍を発症すると推定される。

当院をはじめ、現在転移性脳腫瘍の手術後には全脳照射を併用することが標準治療であり、当院における転移性脳腫瘍の手術+全脳照射による治療成績は、全生存期間(MST)が 12.2 ヶ月、無増悪生存期間(PFS)が 9.0 ヶ月である。転移性脳腫瘍を合併した癌患者の死亡原因は、原発巣の悪化によるものが 50%、転移性脳腫瘍および癌性髄膜炎による神経死は 20-30%と報告されており、国内における転移性脳腫瘍による神経死は 2 万人以上と推定される。脳転移をコントロールすることにより、癌の治療成績が改善されると期待される。

転移性脳腫瘍は摘出腔周囲へ浸潤するため、手術摘出だけでは高率に局所再発をきたすため、転移性脳腫瘍に対する標準治療は、腫瘍が 3cm を超える症例に対しては手術+全脳照射である。また腫瘍が 3cm 未満の場合は、定位放射線または全脳照射が用いられる。これまでのところ転移性脳腫瘍に対する有効な薬物療法は報告されていない。放射線治療を行ったにもかかわらず再発する症例が 50%みられ、その内訳は手術部位の局所再発が 20%、手術部位以外が 10%、癌性髄膜炎等が 20%である。

転移性脳腫瘍の予後因子は、KPS (Karnofsky performance scale)・年齢・原発巣が重要であるが、その他の予後因子・バイオマーカー・放射線治療感受性マーカーについては不明な点も多い。本研究によって転移性脳腫瘍の予後因子・バイオマーカーの検索を行い、新たな治療を検証することを目的とする。

## 2. 研究の目的

転移性脳腫瘍は 5 年生存率が 15%と予後不良であり、その死亡原因は 20%が脳転移の悪化による中枢神経死である。脳転移を制御することにより、癌の治療成績が改善されると期待される。手術放射線治療施行後に再発する症例が 50%をしめ、照射量をあげることにより、脳病変のコントロールは期待されるものの、認知障害等の晩期障害の発生頻度が高くなる。当院で手術を行い凍結されている腫瘍組織を用いてマイクロアレイ等による遺伝子発現解析を行い、放射線治療後 1 年以内の再発症例と、非再発症例の遺伝子発現プロ

ファイルと比較する。本研究により転移性脳腫瘍に対する放射線治療感受性および抵抗性に関するバイオマーカーを同定し、放射線治療についての新規治療プロトコルを作成すること目的とする。

## 3. 研究の方法

### 「多施設共同研究による転移性脳腫瘍のデータベース」の構築

転移性脳腫瘍に対する有力な治療方法やバイオマーカーを含む予後因子を明らかにするために、症例の多い施設を抽出して、共通の研究計画書を作成してデータ収集を行う。

### 乳癌転移性脳腫瘍の放射線治療等の予後因子・バイオマーカーに関する研究

乳癌の治療は化学療法剤の進歩や分子標的薬などの開発により多様化し予後の改善が認められるようになってきている。しかし、脳以外の臓器転移の予後の改善は認められているが、脳転移は化学療法への抵抗性が出現する経過の後半部分に認められることが多く、依然として予後不良因子となっている。ホルモンレセプターと HER-2 の発現は治療経過によって原発巣と転移巣で変化することが知られている。

1983~2011 年に治療を開始した初発乳癌で 2000~2012 年に脳転移をきたし摘出術を行った 62 例を対象とし、臨床像、病理診断、Estrogen receptor(ER)、Progesteron receptor(PR)、HER-2 の発現の変化と予後について検討した。さらに初発乳癌で経過中に脳転移をきたした症例に対し、臨床像、ホルモンレセプターと HER-2 の発現の変化と予後との相関を検討した。

### 転移性脳腫瘍の MGMT プロモーターメチル化の解析

原発性脳腫瘍で最も多い膠芽腫の標準治療薬はテモゾロミドであり、その効果予測因子として MGMT プロモーターのメチル化がある。転移性脳腫瘍に対してもテモゾロミドが有効な例があることが報告されており、肺癌・肺扁平上皮癌・乳癌・大腸癌などの脳転移 60 例について MGMT プロモーター領域のメチル化を検討した。

### 転移性脳腫瘍に対する予後因子と手術の適応と役割についての検討

転移性脳腫瘍に対する放射線治療や薬物療法が近年発達したが、速やかに治療効果が得られる外科的切除はなお重要な選択肢である。手術適応には脳以外の病巣の生命予後が 6 か月以上あることが一般に必要なとされている。当院では原発巣当院では原発巣の主治医の判断で 6 か月以上の予後が期待され、髄膜癌腫症の所見がないことを手術の基本的な適応としてきた。当院の手術例の経過をもと

に転移性脳腫瘍の手術適応と役割を再検討した。

解析対象例は、2000年1月より2011年12月の間に当院で転移性脳腫瘍を切除した264症例とし、術前・術後の臨床経過を検討した。特に、初回手術より6か月以内の死亡を早期死亡例とし、その経過・死因を調査した。

#### 4. 研究成果

##### 「多施設共同研究による転移性脳腫瘍のデータベース」の構築

国立がん研究センター脳脊髄腫瘍科・静岡県立がんセンター脳神経外科・大阪府立成人病センター脳神経外科・近畿大学脳神経外科など転移性脳腫瘍の多いがん拠点病院による共同研究体を組織した。大学医療情報ネットワーク (UMIN/INDICE) のシステムを用いてデータ登録を行い、各施設の転移性脳腫瘍の臨床・病理・画像・遺伝子発現情報などを集積している。がん性髄膜炎・子宮癌や肝臓がんからの脳転移の予後因子解析など、本研究によらず継続的な研究が可能となった。今後癌腫毎のガイドライン作成の手がかりとなることを期待する。

##### 乳癌転移性脳腫瘍の放射線治療等の予後因子・バイオマーカーに関する研究

初発乳癌の女性59例男性3例で初発時年齢中央値45.5歳、脳転移時年齢中央値51.0歳であった。初回脳転移までの期間中央値4.0年、2回目の脳転移再発までの期間中央値0.6年であった。全生存期間中央値(MST)は6.5年、脳転移後のMSTは1.1年であった。ER、PR、HER-2の変化は17人(29.3%)で認められた。原発巣でHER-2(-)症例のうち11.8%が脳転移巣でHER-2(+)に変化していた。脳転移巣でHER-2(+)であり、脳転移後にもtrastuzumabを投与されていた症例では経過中に癌性髄膜炎を認めず、HER-2(+)でtrastuzumabを投与されなかった症例とHER-2(-)症例と比較し、脳転移後の生存期間が有意に長かった( $p=0.0005$ )。

原発巣、脳転移巣でER、PR、HER-2の変化は17人(29.3%)で認められ、脳転移巣でHER-2(+)症例で脳転移後もtrastuzumabを投与することで予後が良く、脳転移巣でのHER-2の発現の再評価が有用であることが示唆された。特に、Trastuzumab投与例では経過中に癌性髄膜炎を認めず、また脳転移巣でもtrastuzumab投与例では予後良好であることが明らかとなった。原発巣でHER-2(-)症例のうち11.8%が脳転移巣でHER-2(+)に変化し、これらの症例ではtrastuzumab投与が行われておらず、trastuzumabをあらたに投与できる症例があることがわかった。

##### 転移性脳腫瘍のMGMTプロモーターメチル化の解析

肺腺癌・肺扁平上皮癌・乳癌・大腸癌などの脳転移60例についてMGMTプロモーター領

域のメチル化を検討したが、MGMTプロモーターメチル化を示した症例はいずれも10%以下であり、テモゾロミド単独での治療は十分とは言えないことがわかった。しかし一部の症例ではメチル化の強い例もあるため、テモゾロミドが有効である可能性が示唆された。転移性脳腫瘍に対する薬物療法は皆無であり、わずかな症例ではあるがテモゾロミドの有効例があることが期待された。

##### 転移性脳腫瘍に対する予後因子と手術の適応と役割についての検討

全症例のMSTは12.4か月、手術関連死(30日以内)は1.5%、永続的神経症状悪化は4.2%だった。手術1か月後のKPSの変化は53%で術後より改善、40%で不変、7%で悪化だった。早期死亡例は62例(23%)だった。早期死亡例の原発巣は肺がん(39%)、消化管がん(23%)、乳癌(18%)の順に多く、全症例の内訳と差はなかった。術前・後のKPS不良(70未満)、術後の全身療法がなされていないこと、頭蓋外病巣の制御がされていないことが、単変量解析で早期死亡に関わる因子だった。多変量解析ではこれらのうち、術前KPS不良以外の因子が有意となった。さらに術後治療方針に基づき頭蓋外病変がなく全身薬物療法を行わず経過観察となった群、頭蓋外病変に対し全身薬物療法をおこなった群、頭蓋外病変があるが緩和医療に移行した群、の3群に分類したところ、MSTはそれぞれ20.8か月、12.4か月、5.0か月であり、早期死亡の割合はそれぞれ12%、16%、56%だった。

脳転移の手術適応を考える上で、生命予後や症状の改善といったメリットが得にくい例を除外することが重要と考えられる。本検討から、手術によりKPSが改善する見込みの低い例、全身療法の予定がない例は生存期間が短く、手術適応は慎重に検討する必要がある、と考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計6件 すべて査読あり)

1. Iwakawa R, Kohno T, Totoki Y, Shibata T, Tsuchihara K, Mimaki S, Tsuta K, Narita Y, Nishikawa R, Noguchi M, Harris CC, Robles AI, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S, Totsuka H, Yoshida T, Yokota J. Expression and clinical significance of genes frequently mutated in small cell lung cancers defined by whole exome/RNA sequencing. *Carcinogenesis*. 2015. 10.1093/carcin/bgv026
2. Shimokawa A, Narita Y, Shibui S,

Miyaoka E. Application of Survival Tree Based on Texture Features Obtained through MRI of Patients with Brain Metastases from Breast Cancer. Int J Stats Med Res. 2014;3(10):340-7.

3. Arita H, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Sumi M, Shibui S. 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;116(1):145-52.

10.1007/s11060-013-1273-5

4. Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, Okita Y, Kayama T, Shibui S. Development of secondary skull sarcoma after treatment for childhood acute myeloid leukemia. Asia Pac J Clin Oncol. 2012. 10.1111/j.1743-7563.2012.01561.x

5. Okita Y, Narita Y, Suzuki T, Arita H, Yonemori K, Kinoshita T, Fujiwara Y, Tsuda H, Komoike Y, Nakagawa H, Tamaki Y, Tomita Y, Shibui S, Maruno M. Extended trastuzumab therapy improves the survival of HER2-positive breast cancer patients following surgery and radiotherapy for brain metastases. Mol Clin Oncol. 2013;1(6):995-1001. 10.3892/mco.2013.162

6. Hashimoto K, Narita Y, Matsushita Y, Miyakita Y, Ono M, Kayama T, Shibui S. Methylation status of 06-methylguanine-DNA-methyl transferase promoter region in non-small-cell lung cancer patients with brain metastasis. Clin Transl Oncol. 2012;14(1):31-5. CLAT547 [pii]

〔学会発表〕(計 1 件)

1. 沖田典子 成田善孝 乳癌脳転移巣における HER-2 の再評価と trastuzumab の役割について, 日本癌治療学会, 2013, 京都

〔図書〕(計 1 件, 査読あり)

成田善孝 奥田武司 中川庸子, 転移性脳腫瘍 診断・治療・管理, メディカ出版, 東京, 2014

〔産業財産権〕

出願状況 なし

取得状況 なし

〔その他〕 特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

成田善孝 (Yoshitaka NARITA)

国立がん研究センター 中央病院

脳脊髄腫瘍科 科長

研究者番号: 40392344