

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：32203

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15816

研究課題名（和文）獲得ゲノム変異に注目した血漿遊離DNAによる全脳照射の効果予測

研究課題名（英文）Prediction of treatment effect of whole brain radiation therapy by plasma free DNA focused on genomic mutations

研究代表者

平野 靖弘（Hirano, Yasuhiro）

獨協医科大学・医学部・講師

研究者番号：50593191

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：研究課題の対象症例である肺腺癌の髄膜播種に全脳照射を施行した症例について研究を行った。

国立がん研究センター東病院で2013年6月から2021年6月までに肺腺癌の髄膜播種に全脳照射を施行した80症例の予後について後方視的に検討した。年齢、性別、パフォーマンスステータス、EGFR変異とALK転座の有無、脳転移の有無、水頭症の有無、頭蓋外転移の有無、原発巣制御、全脳照射施行前の化学療法施行の有無を予後因子として検討した。髄膜播種に対する全脳照射施行例の予後因子と全生存期間の関連については、パフォーマンスステータスが0-1、EGFR変異陽性またはALK転座陽性の群で有意差をもって予後が良好であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺癌中枢神経系転移は20～40%と高頻度であり、予後を決定する一因である。様々な背景因子が含まれ、放射線治療への反応性や予後が異なるが、全身状態や頭蓋外転移の有無などの既存の因子では全脳照射の効果予測は十分でない。

国立がん研究センター東病院で2013年6月から2021年6月までに肺腺癌の髄膜播種に全脳照射を施行した80症例の予後についての後方視的検討により、髄膜播種に対する全脳照射後の予後は不良であるが、パフォーマンスステータスが0-1、EGFR変異陽性またはALK転座陽性の患者において長期予後との関連が認められた。

研究成果の概要（英文）：We studied the cases of whole-brain radiotherapy (WBRT) for leptomeningeal metastasis (LM) with lung adenocarcinoma. We retrospectively evaluated overall survival (OS) after WBRT and clinical variables, including EGFR/ALK status, in 80 consecutive patients who received WBRT for LM from lung adenocarcinoma at our institution between June 2013 and June 2021. We analyzed the following variables at the start of WBRT as the factors associated with OS and intracranial PFS: age, sex, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS), EGFR/ALK status, presence of brain metastasis, presence of hydrocephalus, presence of extracranial metastasis, primary tumor control, and the number of systemic chemotherapy regimens (including central nervous system-penetrant EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors or immune checkpoint inhibitors) before WBRT. Multivariate analysis indicated that EGFR/ALK alterations and ECOG PS 0-1 were independent factors for favorable OS after WBRT.

研究分野：放射線治療

キーワード：全脳照射 髄膜播種

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺癌中枢神経系転移は 20~40%と高頻度であり、予後を決定する一因である。様々な背景因子が含まれ、放射線治療への反応性や予後が異なるが、全身状態や頭蓋外転移の有無などの既存の因子では全脳照射の効果予測は十分でない。

多発脳転移に対しては薬物療法の外、全脳照射が行われるが、照射の至適タイミングは議論があり、髄膜播種例では放射線治療の適応さえも明らかでない。全脳照射が有効となるサブグループの明確化、治療の個別化が今後の課題である。放射線治療の効果を予測する因子や治療抵抗性のメカニズム解明が必要である。中枢神経は肺癌の転移好発部位で予後を決定する一因となり、薬物療法の効果も未だに限定的であるため、多発中枢神経系転移に対する放射線治療成績の向上や治療の個別化は、喫緊の課題である。

2. 研究の目的

肺腺癌の髄膜播種に対する全脳照射については有益性が明確ではなく、臨床転帰に関連する因子は不明な点が多い。肺腺癌の髄膜播種に対する全脳照射施行例の予後因子と全生存期間の関連について明らかにする。

3. 研究の方法

国立がん研究センター東病院で 2013 年 6 月から 2021 年 6 月までの期間に肺腺癌の髄膜播種に全脳照射を施行した 80 症例の予後について後方視的に検討した。

EGFR 変異に関してはポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を用いて検査が施行された。ALK 転座の有無に関しては免疫組織化学検査、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH)、PCR による検査が施行された。

77 症例 (96.3%) は造影 MRI 検査により髄膜播種と診断され、そのほかの 2 例は造影 CT 検査により、1 例は脳脊髄液検査で診断された。

EGFR 変異と ALK 転座の有無が全脳照射後の予後因子であるか判定するために、EGFR 変異陽性または ALK 転座陽性の群を EGFR 変異または ALK 転座のうち一つ以上陽性を認めたものと定義し、遺伝子変異陰性の群を EGFR 変異陰性および ALK 転座陰性として定義し、解析を施行した。

放射線治療は 3 次原体照射を用い 20Gy/5 回または 30Gy/10 回で施行された。照射野の下縁は第 1 頸椎または第 2 頸椎下縁であった。放射線治療は 6 メガボルトまたは 10 メガボルトの光子線が使用された。

全生存期間は全脳照射開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間と定義した。

経時的造影 MRI を実施した 39 例は改訂 RANO 基準を用い頭蓋内病勢制御を評価した。頭蓋内無増悪生存期間は全脳照射開始日を起算日とし、死亡または頭蓋内病変増悪までの期間と定義した。

年齢、性別、パフォーマンスステータス、EGFR 変異と ALK 転座の有無、脳転移の有無、水頭症の有無、頭蓋外転移の有無、原発巣制御、全脳照射施行前の化学療法施行の有無を予後因子として検討した。

生存時間解析および頭蓋内無増悪生存期間については Kaplan-Meier 法を用いた。生存曲線の差の検定には Log-Rank 検定を用いた。

髄膜播種に対する全脳照射施行症例の予後因子と生存期間の関連に関しては Cox 回帰を用いて解析を行った。単変量解析で有意性を認めた因子については多変量解析を施行した。

4. 研究成果

全生存期間中央値 (範囲) は 6.2 か月 (95%信頼区間; 4.4-12.4) であった。

髄膜播種に対する全脳照射施行例の予後因子と全生存期間の関連については、単変量解析でパフォーマンスステータスが 0-1、原発巣制御、EGFR 変異陽性または ALK 転座陽性の群が有意差をもって予後が良好であった。多変量解析ではパフォーマンスステータスが 0-1、EGFR 変異陽性または ALK 転座陽性の群で有意差をもって予後が良好であった (表 1)。

全脳照射施行の前後に脳 MRI を施行した 39 症例においての頭蓋内無増悪生存期間の検討では、EGFR 変異陽性または ALK 転座陽性の群の頭蓋内無増悪生存期間中央値は 12.5 か月 (信頼区間; 8.1-21.5) であり、遺伝子変異陰性の群は 6.1 か月 (信頼区間; 3.8- not reached) であった。頭蓋内無増悪生存期間は EGFR 変異陽性または ALK 転座陽性の群が遺伝子変異陰性の群より有意差をもって良好であった (表 2)。

肺腺癌の髄膜播種に対する全脳照射において、EGFR 変異陽性または ALK 転座陽性が全生存期間と頭蓋内無増悪生存期間が良好であることが示された。肺腺癌の髄膜播種に対する全脳照射後の予後における EGFR 変異および ALK 転座の関連性を示した研究は今回が初である。

髄膜播種に対する全脳照射後の予後は不良であるが、パフォーマンスステータスが 0-1、EGFR 変異陽性または ALK 転座陽性の患者において長期予後との関連が認められた。

表1 全生存期間についての単変量解析と多変量解析 (n=80).

Characteristic	単変量解析			多変量解析		
	HR	95% CI	p 値	HR	95% CI	p 値
年齢 (≥ 70 vs. < 70)	1.44	0.79–2.64	0.23			
性別 (男性 vs. 女性)	1.39	0.82–2.35	0.22			
パフォーマンスステータス (2–3 vs. 0–1)	4.56	2.53–8.22	<0.001	4.03	2.24–7.25	<0.001
脳転移 (あり vs. なし)	0.77	0.44–1.34	0.36			
水頭症 (あり vs. なし)	1.08	0.55–2.15	0.82			
頭蓋外転移 (あり vs. なし)	1.63	0.88–3.02	0.12			
原発性制御 (制御 vs. 制御なし)	0.55	0.32–0.95	0.034	0.59	0.34–1.03	0.064
全脳照射施行前の化学療法施行 (≥ 2 vs. < 2)	1.54	0.91–2.59	0.11			
EGFR/ALK (陽性 vs. 陰性)	0.49	0.29–0.83	0.0073	0.54	0.32–0.91	0.021

HR: hazard ratio (ハザード比), CI: confidence interval (信頼区間)

表2 頭蓋内無増悪生存期間についての単変量解析 (n = 39).

Characteristic	HR	95% CI	p 値
年齢 (≥ 70 vs. < 70)	1.72	0.73–4.04	0.21
性別 (男性 vs. 女性)	1.04	0.50–2.17	0.92
パフォーマンスステータス (2–3 vs. 0–1)	1.33	0.83–2.15	0.24
脳転移 (あり vs. なし)	0.76	0.36–1.59	0.46
水頭症 (あり vs. なし)	0.70	0.21–2.33	0.56
頭蓋外転移 (あり vs. なし)	0.84	0.38–1.83	0.66
原発性制御 (制御 vs. 制御なし)	0.69	0.34–1.37	0.29
全脳照射施行前の化学療法施行 (≥ 2 vs. < 2)	1.48	0.71–3.07	0.29
EGFR/ALK (陽性 vs. 陰性)	0.31	0.14–0.72	0.0059

HR: hazard ratio (ハザード比), CI: confidence interval (信頼区間)

<引用文献>

- [1] Hirano Y, Konishi K, Ejima Y. Utility of whole brain radiation therapy for leptomeningeal carcinomatosis. *International Journal of Clinical Oncology*. 2020;25:1432-39.
- [2] Remon J, Le Rhun E, Besse B. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small cell lung cancer patients: A continuing challenge in the personalized treatment era. *Cancer Treat Rev*. 2017;53:128-37.
- [3] Alexander M, Lin E, Cheng H. Leptomeningeal metastases in non-small cell lung cancer: optimal systemic management in NSCLC with and without driver mutations. *Current treatment options in oncology*. 2020;21:1-15.
- [4] Cheng H, Perez-Soler R. Leptomeningeal metastases in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology*. 2018;19:e43-e55.
- [5] Network NCC. Central Nervous System Cancers (Version 2.2021).
- [6] Yan W, Liu Y, Li J, Han A, Kong L, Yu J, et al. Whole brain radiation therapy does not improve the overall survival of EGFR-mutant NSCLC patients with leptomeningeal

metastasis. *Radiation Oncology*. 2019;14:1-10.

[7] Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, Clarke JL, Panageas KS, Perez HR, et al. Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012;7:382-5.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Oyoshi Hidekazu, Hirata Hidenari, Hirano Yasuhiro, Zenda Sadamoto, Zhou Yuzheng, Tomizawa Kento, Fujisawa Takeshi, Nakamura Masaki, Hojo Hidehiro, Motegi Atsushi, Kageyama Shun-ichiro, Zenke Yoshitaka, Goto Koichi, Ishihara Shunichi, Naganawa Shinji, Akimoto Tetsuo	4. 巻 40
2. 論文標題 Prognostic impact of EGFR/ALK alterations in leptomeningeal metastasis from lung adenocarcinoma treated with whole-brain radiotherapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical & Experimental Metastasis	6. 最初と最後の頁 407 ~ 413
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10585-023-10225-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hidekazu Oyoshi, Hidenari Hirata, Yasuhiro Hirano, Sadamoto Zenda, Takeshi Fujisawa, Masaki Nakamura, Hidehiro Hojo, Atsushi Motegi, Shun-ichiro Kageyama, Tetsuo Akimoto
2. 発表標題 Prognosis after Whole-Brain Radiotherapy for Leptomeningeal Metastasis in Patients with Lung Adenocarcinoma with or without EGFR/ALK Alterations
3. 学会等名 American Society for Radiation Oncology ANNUAL MEETING 2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------