

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19805

研究課題名(和文)多発転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療併用全脳照射の成績：多施設前向き研究

研究課題名(英文)Low-Dose Gamma Knife Radiosurgery Plus Whole-Brain Radiation Therapy for Advanced Stage Brain Metastasis

研究代表者

宮川 聡史(Miyakawa, Akifumi)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号：60624012

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：2013年11月から2016年3月までに42人の患者にガンマナイフ併用全脳照射を施行し前向きに評価した。男性13名、女性29名、年齢の中央値は65歳であった。ガンマナイフの処方線量の中央値は14Gy、全脳照射の照射線量の中央値は30Gy/10Frであった。ガンマナイフで治療した転移性脳腫瘍の個数の中央値は15個であった。

9例は転移性脳腫瘍の再発を認めた。1年生存割合は34%、生存期間中央値は8ヶ月であった。1年頭蓋内病変再発率は23%であった。大きな腫瘍、多発腫瘍、髄膜播種を伴う転移性脳腫瘍に対する低線量ガンマナイフ治療併用全脳照射の頭蓋内病変制御は良好で有害事象も許容範囲内であった。

研究成果の概要(英文)：From November 2013 to March 2016, 42 patients were treated with Gamma Knife (GK) followed by whole-brain radiotherapy (WBRT) for brain metastasis (BM) with (n = 21) or without (n = 21) meningeal dissemination. The median prescribed dose of GK was 14 Gy at the periphery. The median WBRT dose to isocenter was 30 Gy in 10 fractions. The median number of target BM was 15. 33 did not develop further recurrence until death or last follow-up, while 9 developed recurrence. With a follow-up period up to 24 months, the overall survival rate was 34% at 12 months and median survival time was 8 months. The cumulative incidence of intracranial recurrence was 23% at 12 months. Treatment with low-dose GK followed by WBRT for advanced-stage BM appeared to contribute to local control. Adverse events were mostly acceptable.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：転移性脳腫瘍 ガンマナイフ治療 全脳照射

1. 研究開始当初の背景

転移性脳腫瘍は担癌患者の10-30%に発生するとされ放射線腫瘍医が最も多く目にする脳腫瘍である。現在、転移性脳腫瘍に対しガンマナイフ治療が最も積極的に行われている。しかしその治療適応、全脳照射併用の必要性と時期、治療計画、経過観察、腫瘍再発時の診断や治療などには施設間格差があるのが現状である。ガンマナイフ治療は頭部をフレームで固定して行うが、そのためにはフレームをスクリーで頭蓋骨に留めることが必要であり、痛みを伴う。従ってガンマナイフ治療は原則として単回照射にて行われる。しかしガンマナイフ治療はピンポイントの治療であるがゆえ照射外の脳に病変が出現した場合、再度照射が必要になる。また全脳照射はかつて症状緩和を目的とした放射線治療として行われており脳全体照射するため再照射は不可能な上、腫瘍制御可能な十分な線量の照射ができない事がしばしば経験される。しかし近年、さまざまな領域で放射線治療だけでなく、手術治療、化学治療の発展に伴い生存期間の延長を認めており、転移性脳腫瘍の積極的な治療により生活の質を維持ないし改善することは非常に重要である。

転移性脳腫瘍は単発で見つかった場合、ガンマナイフ等をもちいたピンポイントの放射線治療が選択される。しかし4個以内の転移性脳腫瘍においてガンマナイフ治療単独と比較して全脳照射を併用する事で生存期間は影響を及ぼさないが、頭蓋内腫瘍制御期間は有意に延長すると報告されている。その一方でガンマナイフ治療単独で1-4個と5-10個を比較した場合、脳腫瘍制御期間に劣りはないとされており、治療方針に一定のコンセンサスが得られていない。また実臨床においてしばしば10個以上の多発転移性脳腫瘍を認める症例も経験されるが、多発転移性脳腫瘍に対しては高精度の放射線治療が普及している現在においても以前からの全脳照射をすすめる治療方針となっており、ガンマナイフ治療と全脳照射の併用の効果は明らかではないためこれを明らかにする。

2. 研究の目的

今回、神経症状の早期改善と局所制御の上を目的に腫瘍病変へのガンマナイフ治療と全脳照射の併用療法を行い、多数個の転移性脳腫瘍や髄膜播種を伴う症例に対してガンマナイフ治療と全脳照射の併用療法を行い、全生存期間や腫瘍制御期間などの有効性や放射線脳壊死や白質脳症など有害事象を前向きに検討し他の定位的放射線治療装置との優劣を予測するための基礎データとする。

3. 研究の方法

(1)-(3)の条件のいずれかを満たし、(4)-(6)の条件の全てを満たす

- (1) 治療計画時造影MRIにて転移巣が10個以上
- (2) 治療計画時造影MRIにて最大径の病変が3cm以上-4cm以下
(腫瘍総体積に制限をもうけない)
- (3) 治療計画時造影MRIで髄液播種所見を有する
- (4) 原発巣の組織型は問わない(リンパ腫は除く)
- (5) 年齢20歳以上80歳未満
- (6) Karnofsky Performance Status score が70以上、もしくは放射線治療により改善される見込みのある神経症状によりKPS 70未満となっている場合
- (7) 頭蓋内への脳腫瘍に対する放射線治療、開頭を伴う手術の既往がない

その後、下記の順に放射線治療を施行する。

(1)治療計画用Gd造影MRIにて確認された全病変を一期的にガンマナイフ治療で照射。ただしガンマナイフ治療において極小病変の照射が時間的あるいは安全性の面から困難と判断した場合は一部の腫瘍への保存的治療を許容する

(2)治療計画は以下に定めるとおりに行うガンマナイフ(辺縁線量)

3cm-4cm以下 12Gy

3cm以下 15Gy

なお腫瘍の局在、原発組織型、患者の状態によって3Gyまで適宜増減を認める。

全例ガンマナイフ終了後、全脳照射を開始する。30Gy/10Frを基本とし、体幹部の病変が

制御されており、長期予後が期待出来る場合は37.5Gy/15Fr も許容する。

(3)総治療期間は 6 週間以内とする

本試験ではprimary endpoint を全生存期間、secondary endpoints を腫瘍制御、神経死予防、KPS 非悪化、MMSE (Mini Mental Status Examination) 非悪化、新規病変出現、新規病変に対する追加放射線治療、白質脳症などを観察する。

4 . 研究成果

2013 年 11 月から 2016 年 3 月までに 42 人の患者にガンナイフ併用全脳照射を施行し前向きに評価した。男性 13 名、女性 29 名、年齢の中央値は 65 歳であった。原発部位は肺癌 24 例、乳癌 15 例、その他 3 例であった。患者背景を以下に示す。

Patient number	42
Age (years), range (median)	43-81 (65)
Gender, male/female	13/29
Performance status (0/1/2/3)	0/12/28/2
RPA (1/2/3)	1/33/8
Primary tumor site Lung/Breast/Stomach/Pharynx/Unknown	24/15/1/1/1
Extracranial lesions, Yes /No	37/5
10 or more BMs, Yes / No	37/5
Tumor diameter $\geq 3, \leq 4$ cm Yes / No	7/35
BMs with meningeal dissemination Yes / No	21/21

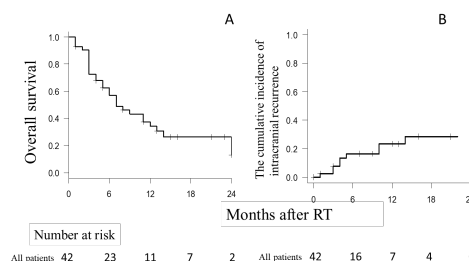
ガンナイフの処方線量の中央値は 14Gy (50%線量)、全脳照射の照射線量の中央値は 30Gy/10Fr であった。ガンナイフで治療した転移性脳腫瘍の個数の中央値は 15 個 (2 - 34) であった。

生存者経過観察期間中央値 12 ヶ月において 42 例のうち死亡は 28 名であった。

17 名は原病死, 2 名は脳疾患関連死, 1 名は他病死, 8 名は不明死であった。

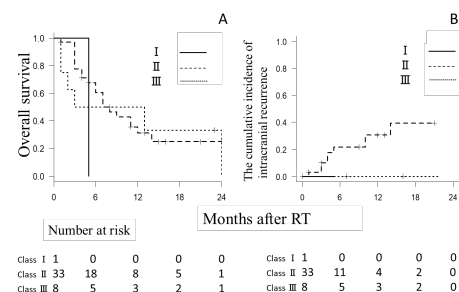
また 9 例は転移性脳腫瘍の再発を認めた。観察期間 24 ヶ月のうち 1 年生存割合は 34%、生存期間中央値は 7 ヶ月であった。1 年頭蓋内病変再発率は 23%であった。(Fig.1)

Fig. 1



RPA (recursive partitioning analysis) で分類すると、生存期間中央値はクラス で 5 ヶ月、クラス で 7 ヶ月、クラス で 8 ヶ月であった。一年頭蓋内再発率はクラス で 31%であった。(Fig.2)

Fig. 2

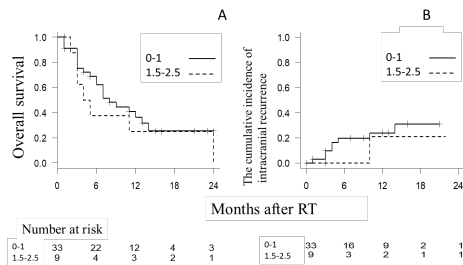


Graded Prognostic Assessment (GPA) Criteria For Brain Metastases に基づき 0-1、1.5-2.5、3、3.5-4 の 4 グループに分類すると、0-1 のグループが 33 名、1.5-2.5 のグループが 9 名であった。

Variable	0 Points	0.5 Points	1 Point
Age	> 60	50-59	< 50
KPS	< 70	70-80	90-100
Cranial Mets	> 3	2-3	1
Extra-cranial Mets	Present	-	Absent

生存期間中央値は 0-1 のグループで 8 ヶ月、1.5-2.5 のグループで 4.5 ヶ月であった (p=0.45)。一年頭蓋内再発率は 0-1 のグループで 24%、1.5-2.5 のグループで 21%であった (p=0.51)。(Fig.3)

Fig. 3



有害事象として 2 例に脳浮腫、1 例に脳壊死、1 例に白質脳症、2 例に中耳炎を認めた。再発症例に対し 6 例はガンマナイフにて再照射を施行し、3 例は保存的治療であった。

MMS の評価を行っていたが、治療前より認知機能が悪く実施できない症例も複数ありこれを評価するのが困難となった。

- ・低線量ガンマナイフ治療併用全脳照射の頭蓋内病変制御は良好であった。

- ・重篤な有害事象を認めておらず許容範囲内であった。

- ・多くの患者において病状がすすんでおり生存期間は短いため、長期予後が期待できる例を選択し治療する必要がある。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

Miyakawa A, Shibamoto Y, Takemoto S, Serizawa T, Otsuka S, Hirai T:
Fractionated stereotactic radiotherapy for metastatic brain tumors that recurred after gamma knife radiosurgery results in acceptable toxicity and favorable local control.

Int J Clin Oncol. 2017 Apr;22(2):250-256.
doi: 10.1007/s10147-016-1058-x.

査読あり

[学会発表](計3件)

多発転移性脳腫瘍に対する低線量ガンマナイフ治療併用全脳照射の成績: 宮川聡史、竹本真也、平井達夫、芹澤徹、眞鍋良彦、芝本雄太

日本放射線腫瘍学会第 30 回学術大会、2017 年 11 月 17-19 日

Low-Dose Gamma Knife Radiosurgery Plus Whole-Brain Radiation Therapy for Advanced Stage Brain Metastasis: a Multi-Institutional Prospective Study: Akifumi Miyakawa, Shinya Takemoto, Tatsuo Hirai, Toru Serizawa, Yuta Shibamoto
Chubu Radiation Oncology Group - Rad/51 Society Joint Symposium, Oct. 30, 2017

Low-Dose Gamma Knife Radiosurgery Plus Whole-Brain Radiation Therapy for Advanced Stage Brain Metastasis: Akifumi Miyakawa, Shinya Takemoto, Tatsuo Hirai, Toru Serizawa, Yuta Shibamoto
ASTRO the 2017 Annual Meeting in San Diego on Sep. 24 - 27, 2017.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

宮川 聡史 (MIYAKAWA, Akifumi)

名古屋市立大学大学院・医学研究科・研究員

研究者番号 : 60624012