

テモゾロミド不応性の膠芽腫に対する ガンマナイフの治療成績

佐藤憲市、伊東民雄、高梨正美、尾崎義丸、及川光照、中村博彦
中村記念病院 脳神経外科・脳腫瘍センター・ガンマナイフセンター、財団法人北海道脳神経疾患研究所

Gammaknife Radiosurgery for Recurrent Glioblastoma Resistance to the Temozolomide

Ken-ichi SATO, M.D., Tamio ITO, M.D., Masami TAKANASHI, M.D., Yoshimaru OZAKI, M.D., Mitsuteru OIKAWA, M.D., and Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Brain tumor center, Gammaknife center, Nakamura Memorial Hospital, and Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo, Japan

Abstract:

The current standard of care for newly diagnosed glioblastoma is surgical resection to the extent feasible, followed by radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. Ultimately despite this current standard treatment, almost all patients with glioblastoma will have relapse.

Gamma knife stereotactic radiosurgery (GK) is a safe and less invasive treatment used as adjuvant therapy for patients with glioblastoma. Several studies have yielded conflicting results in the effectiveness of radiosurgery in glioblastoma. This article describes the results of our institutional experience with GK adjuvant therapy in the treatment of patients with recurrent glioblastoma resistance to the temozolomide.

Eighteen patients with newly diagnosed glioblastoma were treated with operation and concomitant temozolomide radiochemotherapy from 2006 to 2009. Six patients with recurrent glioblastoma were treated for 26 lesions with GK. Two patients were male and 4 were female. The median age at primary diagnosis of the tumor was 65.5 years (range, 53-81 yrs). All patients were received debulking surgery. Histology evaluations of all patients revealed glioblastoma. In all patients radiotherapy was performed as first-line therapy, applied as fractionated external beam radiotherapy with concomitant temozolomide chemotherapy. The median interval between initial diagnosis and primary GK was 9.2 months (range, 6-11 mos). The median target tumor size was 8.1 cm³ (range, 0.65~38.8 cm³). The median dose applied was 17.7Gy (range, 15-20Gy) prescribed to the 50% (range, 45-80%) isodose line that encompassed the target volume.

The median follow-up time was 22.5 months (range, 14-37 mos). Median survival time of patients treated with GK was 19.0 months and without GK was 15.0 months. Treatment was well tolerated by all patients. No acute toxicities CTCAE Grade II occurred.

Gamma knife radiosurgery is a relative safe and less invasive treatment and may play an important role in the treatment of recurrent glioblastoma resistance to the temozolomide.

Key words: Gamma knife radiosurgery, glioblastoma, resistance to the temozolomide

はじめに

膠芽腫に対する現在の標準的治療は、手術による腫瘍の摘出後、放射線外照射併用によるテモゾロミドの化学療法であるが、テモゾロミドを使用して標準的治療を行っても、治療から6~12ヶ月の間に再発をきたす治療抵抗症例は依然として多い。テモゾロミド不応性の膠芽腫に対してアジュバント治療としてガンマナイフの治療成績について報告する。

対象と方法

膠芽腫に対するガンマナイフ治療の適応基準としては、手術+放射線治療（60Gy）併用によるテモゾロミドの化学療法（Stupp¹）のレジメン後の再発病変で、1）組織病理学的診断が膠芽腫、2）腫瘍サイズが30cm³以下、3）KPSが60%以上、4）播種があっても3ヶ月以上の予後が見込まれる症例を適応とした。

対象は、2006年9月から2009年9月まで、外科的切除・放射線外照射（60Gy）・テモゾロミドによる化学療法（放射線外照射との併用療法と維持療法）を行った初発膠芽腫18例（男性8例、女性10例）を対象とした。このうち、上記のガンマナイフ治療の適応基準を満たし、再発時にガンマナイフ治療を行った群（GK群）は6例（男性2例、女性4例）で、平均年齢は65.5歳（53~81歳）であった。上記の観察期間内に再発していないか、再発してもガンマナイフ治療の適応基準を満たさないためガンマナイフ治療を行わなかった群（非GK群）は12例（男性6例、女性6例）で、平均年齢は63.6歳（38~82歳）であった。

ガンマナイフ治療の対象となった標的病変は26病変で、腫瘍の平均サイズは8.1cm³（0.65~38.8 cm³）、ガンマナイフ治療の平均辺縁線量は17.7Gyで平均最大線量は34.8Gy（45~80 isodose）であった。初回のガンマナイフ治療までの平均期間は9.2ヶ月であり、初回手術からの平均観察期間は22.5ヶ月であった。平均3.2回（1~8回）のガンマナイフ治療が行われた（Table 1）。

GK群と非GK群の全生存期間の中央値をKaplan-Meier法にて解析し、Log-rank検定を行い両群の比較を行った。また、GK群の有害事象を検討した。

No.	Age/sex	Surgery	EBRT (Gy)	reOP	KPS (%)	Size (ml)	Dose (Gy/Gy)	~GK (mos)	Survival (mos)	Status
1.	68/F	STR	6	-	60	20.0	15/33 (45)	11	37	Alive
2.	81/M	GTR	54	-	60	0.76	15/30 (50)	10	19	*
						4.0	15/30 (50)	13		
						1.2	15/30 (50)	13		
						5.5	15/30 (50)	13		
3.	62/M	GTR	60	+	70	7.7	15/30 (50)	6	24	*
					60	14.6	18/40 (45)	12		
					60	3.2	18/36 (50)	17		
					60	4.9	18/36 (50)	17		
					60	38.8	17/35 (50)	18		
					60	4.8	18/36 (50)	20		
					60	34.2	18/36 (50)	22		
					60	4.5	18/36 (50)	9		
					70	1.4	18/36 (50)	15		
					60	13.9	20/33 (60)	17		
4.	53/F	GTR	60	+	80	4.5	18/36 (50)	9	23	Alive
					70	1.4	18/36 (50)	15		
					60	13.9	20/33 (60)	17		
					60	1.0	20/24 (80)	17		
					60	13.6	20/40 (50)	17		
					60	1.8	20/40 (50)	19		
					60	2.1	20/40 (50)	20		
					60	1.8	20/40 (50)	21		
5.	73/F	PR	60	-	50	8.0	15/30 (50)	8	14	*
					60	0.65	15/30 (50)	8		
					60	14.3	18/36 (50)	10		
6.	56/F	STR	60	+	90	14.3	18/36 (50)	10	18	*

EBRT: external beam radiation therapy, reOP: reoperation, KPS: Karnofsky performance scale, GTR: gross total resection, STR: subtotal resection, PR: partial resection, *: death

Table 1 Gammaknife radiosurgery for recurrent glioblastoma resistance to the temozolomide

代表症例

患者: 68歳、女性（症例1）。

左側頭葉の腫瘍に対し2006年9月に摘出術が施行され腫瘍は亜全摘出された。膠芽腫と診断し、術後にテモゾロミド75 mg/m²の42日間内服併用の放射線外照射（60Gy/30Fr）が行われた。初期治療後、テモゾロミドは150~200 mg/m²での28日ごとの5日間内服維持療法が継続された。初期治療か11ヶ月後に局所再発をきたしたため、体積20.0cm³の再発腫瘍に対して辺縁線量15Gy/最大線量33.33Gy（45% isodose）でガンマナイフ治療を施行した。テモゾロミド 150~200 mg/m²の内服維持療

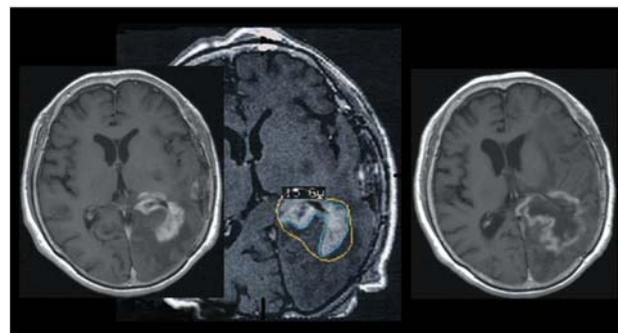


Fig. 1 68歳、女性。膠芽腫症例のGd-MRIとdose planning。左図:手術、局所外照射、テモゾロミドによる化学療法の初期治療から11ヶ月でガンマナイフ治療を施行。右図:初期治療から37ヶ月（ガンマナイフ治療から24ヶ月）でKPS=50%を維持している

法は継続された。初期治療から37ヶ月を経過してKPSは50%を維持していた (Fig. 1)。

患者: 54歳、女性 (症例4)。

左頭頂葉の腫瘍に対し2007年11月に摘出術が施行され腫瘍は全摘出された。膠芽腫と診断し、術後にテモゾロミド 75 mg/m²の42日間内服併用の放射線外照射 (60Gy/30Fr) が行われた。初期治療後、テモゾロミドは150~200 mg/m²での28日ごとの5日間内服維持療法が継続された。初期治療から9ヶ月後に局所再発をきたしたため、体積4.5cm³の再発腫瘍に対して辺縁線量18Gy/最大線量36Gy (50% isodose) でガンマナイフ治療を施行した。初回のガンマナイフ治療から6ヶ月後に再発腫瘍の増大に対して再手術による腫瘍摘出術が行われた。再発腫瘍は亜全摘出された。病理組織は再発膠芽腫で、MIB-1 indexは10%以上であった。残存腫瘍に対し2回目のガンマナイフ治療が施行された。再手術から2ヶ月後に腫瘍摘出腔の壁に再発を認め、3回目と4回目のガンマナイフを施行した。その後、脳梁膨大部や右側脳室前角、さらに左前頭葉に再発を認め、8回のガンマナイフ治療が施行された。テモゾロミド 150~200 mg/m²の内服維持療法は継続された。初期治療から23ヶ月を経過してKPSは50%を維持していた (Fig. 2)。

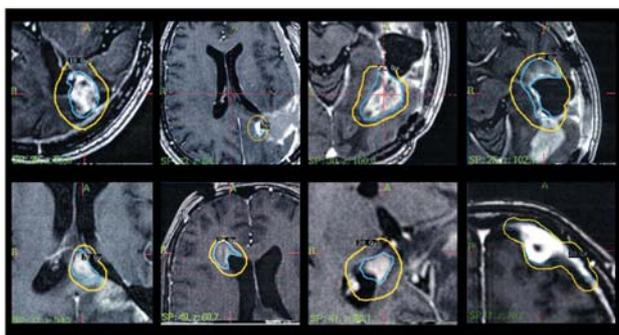


Fig. 2 54歳、女性。膠芽腫症例のdose planning。手術、局所外照射、テモゾロミドによる化学療法後の再発病変に対し、再手術と8回のガンマナイフ治療を施行。初期治療ら23ヶ月でKPS=50%を維持している
上段左から1回目 (9m後)、2回目 (13m後)、3回目 (15m後)、4回目 (15m後)
下段左から5回目 (17m後)、6回目 (18m後)、7回目 (19m後)、8回目 (20m後)

結 果

GK群の全生存期間の中央値は19.0ヶ月であり、非GK群の全生存期間の中央値は15.0ヶ月であった。Log-rank検定では両群に有意差は認められなかった (p=0.275) (Fig. 3)。

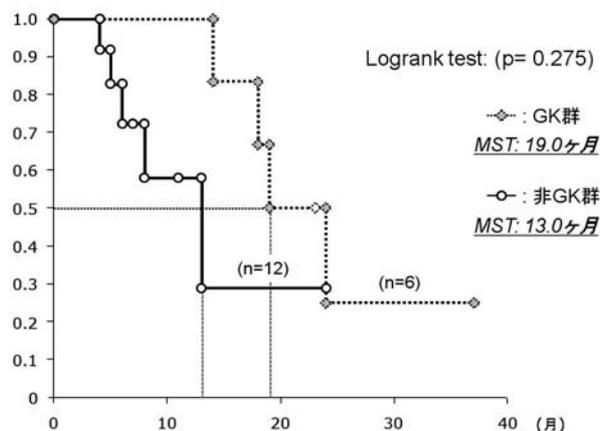


Fig. 3 全生存期間の生存曲線 (Kaplan-Meier法)

有害事象に関しては、CTCAE Grade II 以上の急性放射線障害は認められなかった。

考 察

テモゾロミドの登場により膠芽腫の治療に光明が差し込めたかと思われたが、依然としてテモゾロミドに不応性の膠芽腫も多く¹⁾、テモゾロミドを使用しても生存期間の中央値は14.6ヶ月である²⁾。手術においては、functional neuronavigationの使用や5-ALA (5-aminolevulinic acid) による術中蛍光診断の発達により、正常脳との境界が不明瞭であった膠芽腫も安全で可及的に摘出されるようになってきた³⁾。膠芽腫の生存期間の延長には、術後の分割外照射と、テモゾロミドによる化学療法の初期治療後に再発をきたした場合のアジュバント治療が重要となってきている。テモゾロミド不応性の膠芽腫に対する新たな治療として、分子標的療法⁴⁾ や細胞免疫療法⁵⁾ が試みられているが、臨床試験段階であり現状では医療保険の適応は無い。

ガンマナイフ治療は基本的に小さな病変に対し、定位的に高線量のガンマ線を照射する治療であり、浸潤性発

育を示す腫瘍についての治療は困難と考えられてきた。しかし、手術で全摘出されたあとの小さな再発腫瘍に対しては、一定期間の腫瘍を局所制御するという点で、ガンマナイフ治療は、再手術と同様にアジュバント治療の選択肢の一つに挙げられて良いと考えられている⁶⁾。

膠芽腫に対するガンマナイフ治療として、1997年にKondziolka⁷⁾が64例の膠芽腫に対し平均辺縁線量15.5Gyで治療し、生存期間の中央値が26ヶ月であったと報告している。この報告では、膠芽腫64例中、開頭手術は41例で、生検術は23例で行われ、総線量60Gyの放射線外照射とBCNU (carmustine) /cisplatinによる化学療法が行われた。70%の症例は、初期治療の一環として診断後の5~8ヶ月にガンマナイフ治療が行われ、30%の症例は再発時にガンマナイフ治療が行われた。

膠芽腫に対するガンマナイフ治療の有効性を検討したrandomized controlled trial (RCT) の成績が2004年にSouhami⁸⁾によって報告された。203例の膠芽腫に対し、術後分割外照射 (EBRT) +BCNUによる化学療法+ガンマナイフ治療によるboostは、分割外照射+化学療法に比べ有意な生存期間の延長はなかったという成績であった。術後の残存病変に対し、ガンマナイフ治療が行われた後、分割外照射とBCNUを使用したSRS/RT群97例と、術後にガンマナイフ治療を行わず分割外照射とBCNUを使用したRT群89例に割り付けられたが、両群の生存期間の中央値はそれぞれ13.5ヶ月、13.6ヶ月で有意な生存期間の延長はなかったという結果であった。このRCTの結果により、術後明らかに残存する膠芽腫の標準的治療としてのガンマナイフ治療は否定されたかに思えた。しかし、2005年にHsieh⁹⁾は、膠芽腫25例で初期治療後にガンマナイフ治療を行った生存期間の中央値が10ヶ月であるのに対し、膠芽腫26例で初期治療後の再発時にガンマナイフ治療を行った生存期間の中央値が16.7ヶ月であったと報告し、再発時にガンマナイフ治療を行う有効性とアジュバント治療としてのガンマナイフ治療のタイミングの重要性を強調した。今回の自験例の検討では、テモゾロミドを使用しての初期治療後の再発時にガンマナイフ治療を行い、生存期間の中央値は19ヶ月であった。この成績はHsiehの報告を上回っているが、テモゾロミドの効果や初回手術での摘出率の向上などの影響が考えられる。

再発膠芽腫へのガンマナイフ治療の長所としては、①再手術に比べて低侵襲性である。②複数回の治療が可能

である。③治療期間が短期間である (2泊3日の入院で、照射時間は30~60分)。④医療保険の適応であることが挙げられる。①に関しては、錐体路近傍の再発病変の場合、再手術を行うと手術による侵襲により術後の運動麻痺の可能性が高いが、ガンマナイフ治療により再発腫瘍が錐体路まで浸潤するのを防ぎ (ガンマナイフによる錐体路の防御: Gamma defence¹⁰⁾)、治療後にKPSが低下することなく在宅生活期間の延長が得られている。ガンマナイフによる錐体路の防御により、症例3は初期診断から24ヶ月、症例4は初期診断から23ヶ月間在宅生活が可能であった。

短所としてはガンマナイフ治療による再発腫瘍の局所制御は完全には不可能であり、照射野外からの播種を含む再発が大部分にみられることである。今回の検討はretrospectiveな検討であり、randomized controlled trialではなく、再発時のガンマナイフ治療の適応の時点でselection biasが掛かり、しかも、ガンマナイフ治療を行った群 (GK群) とガンマナイフ治療を行わなかった群 (非GK群) で統計学的に有意ではなかった。再発時にガンマナイフ治療の適応のある比較的状态の良い症例での生存期間の中央値は19ヶ月であったという結論である。ガンマナイフ治療で一時的に腫瘍の局所性制御は可能であったが、最終的には局所制御が困難例や、播種により致命的となる症例があり、現状でのガンマナイフ治療の限界と考えられた。

再発膠芽腫をガンマナイフでの治療成績を向上させるためには、照射範囲の設定と治療線量の再検討が必要である。膠芽腫は浸潤性の腫瘍であり、照射野の設定範囲の決定は困難な場合が多い。病理組織学的には腫瘍辺縁から4cmまで悪性細胞が浸潤していると報告されている¹¹⁾。膠芽腫に対して線量計画をたてる場合、これまでは、MR画像で造影される領域よりも5mm~1cmの外側を照射標的範囲として治療を行ってきたが、照射部位の2cm以内からの再発が多く局所制御としては不十分であった。近年、治療計画を作成するための計算ソフトがバージョンアップされ (Leksell GammaPlan[®] XL Ver8.3)、¹¹C-methionineを用いたPET (positron emission tomography) とMR画像との融合が可能となった。膠芽腫の照射標的範囲の決定にあたり、PETを利用して、生物学的に効果的な照射標的範囲の設定が期待される (ただし、¹¹C-methionineを用いたPETは現時点では医療保険の適応外である)。

治療線量に関して、今回の症例では平均辺縁線量は17.7Gyで平均最大線量は34.8Gy (45~80 isodose) での治療であった。有害事象としてCTCAE Grade II以上の急性放射線障害は認められなかったことを踏まえると、治療線量の増量は可能と考えられる。膠芽腫は脳実質の病変であり、転移性脳腫瘍などと違い、ガンマナイフ治療を行っても病変は消失することは無く、腫瘍細胞および脳実質は壊死を起こす。治療効果判定としての著効 (complete response: CR) や有効 (partial response: PR) は無いと考えて良い。症例1の様に、臨床症状を出さずに治療した病変部が壊死に陥ることが局所制御を目指す上での治療目標と考えられる。今回の治療成績を踏まえて、再発病変の局所制御を向上させるためには、PETを利用しての合理的な照射標的範囲と治療線量の増量が必要と考えられた。また、広範囲の腫瘍摘出腔周囲での再発腫瘍への照射は、照射体積が大きくなるため、治療線量を低下せざるを得ない、こうした場合は、低線量で数回に分けての照射が必要と考えられる。

再発膠芽腫におけるガンマナイフでの治療成績を向上させるためには、治療のタイミングも重要である。今回の検討では、診断から初回のガンマナイフ治療までの平均期間は9.2ヶ月であった。この時期は腫瘍が再発しやすい時期と考えられる。再発腫瘍をガンマナイフで治療する場合は、より小さい病変を広範囲・高線量で治療することが治療成績の向上に結びつくと考えられる。再発腫瘍にガンマナイフ治療を行う場合は、初回の診断から9ヶ月前後は再発をきたしやすい時期と認識し、小さな再発を見逃さず再発病変が小さいうちにガンマナイフ治療を行うことが重要である。

膠芽腫に対しては、単一の治療法だけでなく、初期治療・アジュバント治療も含めて、各治療法の役割・意義をよく理解し、治療戦略を集学的にたてる必要がある。ガンマナイフ治療の長所と短所を見極めて集学的治療の一つとして治療を行っていくことが重要である。

結 語

再発膠芽腫に対して医療保険の適応があるガンマナイフ治療は、安全で低侵襲的な治療であり、テモゾロミド不応性の膠芽腫に対しアジュバント治療として重要な役割を果たす治療法である。

- 1) 佐藤憲市, 伊東民雄, 尾崎義丸ほか: 初発悪性神経膠腫に対する放射線療法併用によるTemozolomideの治療効果. 北海道脳神経疾患研究所医誌, 2007; 18: 15-21.
- 2) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 2005; 987-996.
- 3) 佐藤憲市, 伊東民雄, 瀬尾善宣ほか: Functional neuronavigationと5-ALA蛍光ナビゲーションを併用した運動領野近傍の悪性グリオーマに対する手術戦略. *CI研究*, 2008; 30: 123-128.
- 4) Bokstein F, Shpigel S, Blumenthal DT: Treatment with bevacizumab and irinotecan for recurrent high-grade glial tumors. *Cancer*, 2008; 112: 2267-2273.
- 5) Izumoto S, Tsuboi A, Oka Y, et al: Phase II clinical trial of Wilms tumor 1 peptide vaccination for patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*, 2008; 108: 963-971.
- 6) 佐藤憲市, 伊東民雄, 高梨正美ほか: 再発悪性グリオーマに対するアジュバント治療としてのガンマナイフ治療. 北海道脳神経疾患研究所医誌, 2008; 19: 9-14.
- 7) Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, et al: Survival benefit of stereotactic radiosurgery for patient with malignant glial neoplasms. *Neurosurgery*, 1997; 41: 776-785.
- 8) Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al: Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: Report of RTOG, 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 60: 853-860.
- 9) Hsieh PC, Chandler JP, Bhangoo S, et al: Adjuvant gamma knife stereotactic radiosurgery at the time of tumor progression potentially improves survival for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*, 2005; 57: 684-692.
- 10) 佐藤憲市, 福岡誠二: 定位放射線手術: ガンマナイフ治療. 寺本明他編. *NS NOW 5 グリオーマ その最新知見*. 東京: メジカルレビュー社, 2009. 87-93.
- 11) Ulm AJ, Friedman WA, Bradshaw P, et al: Radiosurgery in the treatment of malignant gliomas: the University of Florida experience. *Neurosurgery*, 2005; 57: 512-517.