

犬の悪性グリオーマにおける術後放射線治療の有用性に関する予備的研究

Pilot study investigating the utility of postoperative radiation therapy in dogs with malignant glioma

○後藤 匠¹⁾ 中野有希子¹⁾ 神志那弘明²⁾ 酒井洋樹³⁾ 内田和幸⁴⁾ 森 崇⁵⁾

1) 岐阜大学 附属動物病院 2) 岐阜大学 獣医臨床放射線学教室 3) 岐阜大学 獣医病理学教室
4) 東京大学 獣医病理学研究室 5) 岐阜大学 獣医分子病態学教室

要約

犬の悪性グリオーマは根治的な外科切除が困難であり予後不良な脳腫瘍とされている。今回我々は悪性グリオーマと診断された6例の犬に対して外科切除後に放射線治療を実施し、その有用性を回顧的に検討した。術後放射線治療は6例中5例で完遂し十分に忍容された。研究終了時点で6例中4例は再発徴候なく生存中であり、本研究の結果から外科切除および術後放射線治療により悪性グリオーマの治療成績が改善する可能性が示唆された。

キーワード 悪性グリオーマ 脳腫瘍 放射線治療
外科切除

はじめに

グリオーマはグリア細胞に由来する腫瘍の総称であり、犬において最も一般的な脳腫瘍の1つで短頭種に好発することが知られている。人医療において用いられている脳腫瘍のWHO分類およびグレーディングシステムは犬のグリオーマに適用することが可能であり、犬と人の両方において退形成性星状膠細胞腫(グレード3)、退形成性希突起膠細胞腫(グレード3)、膠芽腫(グレード4)は悪性グリオーマに分類される⁶⁾。

人医療では悪性グリオーマにおける治療の主体は外科切除であるが、強い浸潤性を示す腫瘍であることから術後の残存は不可避である。しかし、外科切除における摘出度は悪性グリオーマの予後因子となることが報告されているため、可及的全摘出を目指し残存腫瘍に対して放射線治療および化学療法を用いて腫瘍を制御する集学的治療が行われる^{1, 4, 7, 8, 10-15)}。一方、グリオーマが疑われる犬における過去の治療報告は外科切除単独や放射線治療単独によるものがほとんどであり、犬の悪性グリオーマに対して外科切除と術後放射線治療を併用することの有用性や忍容性は不明である^{2, 3, 5)}。

本研究の目的は、悪性グリオーマの犬に対して外科切除と術後放射線治療を併用した集学的治療により予後が改善するかを調査するための予備的研究として、その有用性と忍容性を回顧的に評価することである。

材料および方法

〈症例〉2015年10月から2018年1月に岐阜大学附属動物病院を受診し外科切除後、組織学的に悪性グリオーマと診断され術後放射線治療を実施した犬6例を対象とした。

〈治療〉外科切除直後および外科切除から1-2週間後にMRI検査を実施し、残存腫瘍病変を評価した。放射線治療は1

回線量2Gy-7Gyを週1回(n=2)、週3回(n=2)、週5回(n=2)の分割照射にて実施し、総線量の中央値は45Gy(42-48Gy)であった。また、6例中2例において放射線治療後にテモゾロミドによる化学療法を実施した。

〈放射線障害〉Veterinary Radiation Therapy Oncology Groupにより報告されているscoring schemeを用いて評価した⁹⁾。

〈生存期間〉放射線治療後に生存していた5例中4例で、放射線治療終了後に2回以上のMRI検査によるフォローアップを実施した。これらの症例におけるフォローアップ回数の中央値は5回、フォローアップ間隔の中央値は85日であった。生存期間は外科切除後から死亡するまでの全生存期間を用いて評価した。

結果

〈症例〉各症例の概要を表1に示す。犬種は6例中4例でレンチ・ブルドッグ、2例はボストン・テリアであった。年齢および体重の中央値はそれぞれ8歳齢、9.7kgであった。病理組織学的検査により、6例中5例は退形成性希突起膠細胞腫、1例は退形成性星状膠細胞腫と診断され全てグレード3であった。

〈治療〉外科切除後のMRI検査において6例中3例は明らかな腫瘍病変は認められず(Gross total resection)、残りの3例では残存腫瘍病変が認められた(Subtotal resection)。外科切除から放射線治療を開始するまでの日数の中央値は22日であり、6例中5例は放射線治療を完遂し1例は放射線治療中に死亡した。

〈放射線障害〉全症例において急性障害は認められなかった。晩発障害が評価可能な4例中2例で中枢神経系症状が認められ、このうち1例はグレード3(全般発作)であったが抗てんかん薬の投与によって制御は可能であった。

〈生存期間〉6例中4例は研究終了時点で再発徴候なく生存中であり、中央生存期間には到達せず1年生存率は83%であった。死亡した2例中1例は外科切除から379日後に原発とは異なる部位に再発、進行し死亡した。もう1例は初回の放射線治療の翌日に死亡したが、突然死であり剖検が実施されなかったため死因は不明であった。

考察

犬の脳腫瘍における術後放射線治療は髄膜腫で一般的であるが、本研究中の悪性グリオーマの症例においても十分忍容された。放射線治療との因果関係は不明であるが、1例の犬で放射線治療開始直後に突然死した。外科切除後には発作関

表1：術後放射線治療を実施した悪性グリオーマの症例の概要

症例	シグナルメント*	病理診断名	GTR/STR [‡]	総線量 / 分割回数 / 頻度 [#]	化学療法 [§]	全生存期間 (日)	死因
1	10 歳齢, 11.2kg, FI フレンチ・ブルドッグ	退形成性稀突起膠細胞腫	GTR	42Gy/7fr/ 週 1 回	—	>836	(生存中)
2	7 歳齢, 7.1kg, MC ボストン・テリア	退形成性稀突起膠細胞腫	GTR	42Gy/7fr/ 週 1 回	TMZ	>876	(生存中)
3	8 歳齢, 8.2kg, FS フレンチ・ブルドッグ	退形成性稀突起膠細胞腫	GTR	45Gy/16fr/ 週 5 回	—	>540	(生存中)
4	11 歳齢, 12.3kg, MI フレンチ・ブルドッグ	退形成性稀突起膠細胞腫	STR	45Gy/15fr/ 週 3 回	—	>196	(生存中)
5	7 歳齢, 5.4kg, FI ボストン・テリア	退形成性星状膠細胞腫	STR	48Gy/16fr/ 週 3 回	TMZ	379	進行性病変
6	6 歳齢, 13.7kg, MI フレンチ・ブルドッグ	退形成性稀突起膠細胞腫	STR	2Gy/1fr [†]	—	17	不明

*MI, male intact (未去勢雄), MC, male cast (去勢雄), FI, female intact (未避妊雌), FS, female spayed (避妊雌)

‡ GTR, gross total resection (肉眼的全摘出術), STR, subtotal resection (部分摘出術)

† 放射線治療中に死亡

fr, fraction (分割回数)

§ TMZ, temozolomide (テモゾロミド)

値が下がる症例は経験されており、癲癇重積による死亡の可能性が否定できないことから特に放射線治療開始直後には十分なモニタリングが必要と考えられた。

過去の研究においてグリオーマが疑われ放射線治療を実施した犬の中央生存期間は 283-430 日であり、外科切除単独での中央生存期間は 66 日と報告されている^{2, 3, 5)}。本研究において、1 年生存率は 80% であり外科切除および術後放射線治療の併用により悪性グリオーマの治療成績が改善する可能性が示唆され、本研究の結果は今後症例を蓄積する上で重要であると考えられた。

現在、人医療における悪性グリオーマの治療では術後放射線治療にテモゾロミドを中心とした化学療法を併用することが一般的であるが、犬における化学療法の有用性は不明である^{11, 12)}。本研究では 2 例の犬にテモゾロミドを使用した化学療法の有用性を評価するためには更なる症例数の蓄積が必要である。

本研究は少数例の後ろ向き研究であるため、今後は放射線治療のプロトコールを標準化した大規模集団における前向き研究により生存期間や予後因子を評価する必要があると考えられた。

利益相反状態の開示

今回の発表について、著者あるいは共著者に開示すべき利益相反関係にある企業等はありません。

参考文献

- Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol.* 17: 475-484, 1978.
- Bley CR, Sumova A, Roos M, et al. Irradiation of brain tumors in dogs with neurologic disease. *J Vet Intern Med.* 19: 849-854, 2005.
- Brearley MJ, Jeffery ND, Phillips SM, et al. Hypofractionated radiation therapy of brain masses in dogs: a retrospective analysis of survival of 83 cases (1991-1996). *J Vet Intern Med.* 13: 408-412, 1999.
- Chin HW, Young AB, Maruyama Y. Survival response of malignant gliomas to radiotherapy with or without BCNU or methyl-CCNU chemotherapy at the University of Kentucky Medical Center. *Cancer Treat Rep.* 65: 45-51, 1981.

- Dolera M, Malfassi L, Bianchi C, et al. Frameless stereotactic radiotherapy alone and combined with temozolomide for presumed canine gliomas. *Vet Comp Oncol.* 16: 90-101, 2018.
- Higgins RJ, Bollen AW, Dickinson PJ, et al. Tumors of the Nervous System. *In* Meuten DJ, (ed): *Tumors in Domestic Animals*, 5th ed. John Wiley & Sons, Inc. 2017, pp834-891.
- Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer.* 47: 649-652, 1981.
- Lacroix M, Abi-Said D, Fourny DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 95: 190-198, 2001.
- Ladue T, Klein MK. Toxicity criteria of the veterinary radiation therapy oncology group. *Vet Radiol Ultrasound.* 42: 475-476, 2001.
- Sanai N, Polley MY, McDermott MW, et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 115: 3-8, 2011.
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 10: 459-466, 2009.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 352: 987-996, 2005.
- Suñol A, Mascort J, Font C, et al. Long-term follow-up of surgical resection alone for primary intracranial rostral tentorial tumors in dogs: 29 cases (2002-2013). *Open Vet J.* 7: 375-383, 2017.
- Tsitlakidis A, Froglou N, Venetis CA, et al. Biopsy versus resection in the management of malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 112: 1020-1032, 2010.
- Walker MD, Alexander E, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg.* 49: 333-343, 1978.