

# 摘出か？ 定位照射か？～ディベートから考える 転移性脳腫瘍の治療戦略～（ミニレクチャー抜粋）

## 演題 1

### 定位放射線治療医の立場から

演者 神谷町脳神経外科クリニック ZAP センター長 野村 竜太郎 先生



#### はじめに

本講演では、定位放射線治療医の立場から転移性脳腫瘍の治療戦略についてご紹介する。転移性脳腫瘍治療（SRS、全脳照射、手術、全身治療）を選択するうえで、各種診療ガイドライン上の位置づけと臨床的な知識を振り返る。

#### 転移性脳腫瘍治療についての診療ガイドライン比較

脳腫瘍診療ガイドライン（2019年版）では、多数個の転移性脳腫瘍への治療推奨として、従来の全脳照射（グレードA）に加え、個数、総体積、照射回数等を考慮しつつ定位放射線照射単独治療が初めて記載された（グレードC1）。単発・少数個の転移性脳腫瘍（3cm以下）に対しても、全脳照射+定位放射線照射の推奨がある（グレードB）。ただし、論文エビデンスを元に推奨グレードが決められており、Minds（EBM普及推進事業）に準拠していないことを背景に、全脳照射の推奨が少なからず残っている。定位照射を専門とする立場としては実臨床との乖離を感じる。

一方、Mindsに準拠した乳癌診療ガイドライン（2022

年版）ではFRQ（Future research question）を示している。全身状態の良い10個以下の転移性脳腫瘍症例では、一次治療として定位放射線照射を選択し経過観察することで全脳照射を待機できる可能性（FRQ5）、単発～少数個の転移性脳腫瘍には切除可能な部位であれば手術と放射線療法が局所制御、生存期間、QOL改善に寄与できる可能性、多発性転移性脳腫瘍には放射線療法が基本で外科的切除は推奨しない（FRQ13）と記述されている。フローチャートを図1に示す。

ASTRO 転移性脳腫瘍診療ガイドライン（2023 v1）ではPSが良く腫瘍が4cm以上またはmass effectがある場合は手術+SRS、手術適応がない場合はMulti-fraction SRS（SRT）、または海馬回避全脳照射+メマンチンを標準治療としている。また、腫瘍が2～4cmの場合はSRT、2cm未満であればSingle fraction SRSとし、非常にわかりやすいフローチャートを提示している。NCCNガイドライン（2023 v1）もASTROガイドラインに準じた推奨を提示している（図2）。

図1 乳癌診療ガイドライン 2022年版 転移性脳腫瘍治療

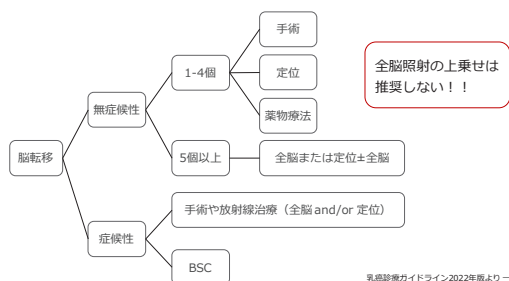


図2 NCCN ガイドライン (2023 v1)

National Comprehensive Cancer Network® NCCN Guidelines Version 1.2023 Limited Brain Metastases

- SRSが望ましい。
- Systemic therapyも考慮する。
- WBRTは一般的に推奨されない。
- SRS+WBRTは推奨されない。 Brown et al. JAMA 2016
- WBRTは海馬回避+メマンチン内服。 Brown et al. JCO 2020

NCCN Guidelines 2023

図3 SRS、SRT 比較 (左:メタアナリシス、右:システマティックレビュー)

Single versus Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: An International Meta-analysis of 24 Trials

Multifraction SRS (SRT) for large BMs  
放射線壊死の頻度を減らし、  
局所制御を維持または改善する。

Lehrer et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019

Single- and hypofractionated stereotactic radiosurgery for large (> 2 cm) brain metastases: a systematic review

Systematic review

Table 4 Comparison between the integrated results of SF-SRS and HF-SRS studies weighted by sample size

Variables	SF-SRS (# of study = 8)	HF-SRS (# of study = 10)	p value (Exact)
Composite sample size	463	586	
Tumor size	3.1-33.06 cm <sup>3</sup>	3-52.52 cm <sup>3</sup>	
Marginal dose	11-18 Gy	18-40 Gy in 2-5 fractions	
Mean BED <sub>10</sub>	44.05 ± 5.05 Gy <sub>10</sub> (32.15-50.40 Gy <sub>10</sub> )	51.23 ± 6.73 Gy <sub>10</sub> (40.89-65.63 Gy <sub>10</sub> )	< 0.0001
1-Year local control	69.01 ± 10.93% (38-84%)	81.57 ± 13.77% (59-100%)	< 0.0001
1-Year overall survival	47.18 ± 12.21% (10-53%)	55.10 ± 13.02% (31-69%)	< 0.0001
Radiation toxicity	15.64 ± 6.21% (0-20%)	7.98 ± 7.22% (0-25%)	< 0.0001
Median follow-up period (month)	10.53 ± 7.23 (3-29)	14.77 ± 9.61 (5-29)	< 0.0001

E.J. Lee et al. J Neurooncol. 2021

■ 比較的大きな転移性脳腫瘍に対する治療戦略

手術 + SRS の場合の照射タイミングについては、術前のほうが術後よりも髄膜癌腫症が減少し、症候性放射線壊死を抑制すると報告されている<sup>1)</sup>。現在実施中の無作為化比較対照試験結果が待たれる。また、4 ~ 15 個の転移性脳腫瘍に対して全脳照射と SRS を比較した無作為化比較対照試験では、4 ヶ月後の Memory function で有意に SRS 治療群の成績が良好と報告されている<sup>2)</sup>。

■ SRS or SRT ?

転移性脳腫瘍に対する SRS と SRT を比較したメタアナリシスでは、転移性脳腫瘍が 2 ~ 3 cm の場合、1 年局所制御率、放射線壊死抑制の点で相対的に SRT のほうが優位である。3 cm を超える転移性脳腫瘍の場合、1 年局所制御率は変わらないが放射線壊死抑制は SRT のほうが相対的に改善された。また、別のシステマティックレビューでは、2 cm を超える転移性脳腫瘍への SRS、SRT を比較し、1 年局所制御率、1 年全生存率、放射線毒性抑制の点で SRT が SRS よりも良好な成績を示した (図 3)。

■ 全身治療

頭蓋内転移の制御も期待できる全身治療が散見される

中、定位照射と全身治療をどのようなタイミングで介入するかが課題である。

昨今、HER2 陽性乳癌に対する新たな全身治療として、抗体薬物複合体 (ADC : Antibody Drug Conjugate) の 1 つである T-DXd (トラスツズマブ・デルクステカン) が登場し、活動性の脳転移や髄膜癌腫症に対しても効果があることが示された (ROSET-BM)。

脳転移治療に携わる脳神経外科医として、このような新しい知見を常にアップデートしていくことは必須となりつつある。

■ まとめ

- ・ SRT を用いることで壊死発生リスクを軽減できる。
- ・ SRS または摘出術に WBRT の上乗せは推奨されない。
- ・ 術前 SRS と術後 SRS、どちらがいいのかは現在検証待ちである。
- ・ 多発転移性脳腫瘍に対する SRS の効果と安全性が確立しつつある。
- ・ 転移性脳腫瘍に関わる全ての医師が新しい知識を持つことが大切と考える。

以上

1) PATEL, Kirtesh R., et al. Neurosurgery, 2016, 79.2: 279-285.  
2) LI, J., et al. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2020, 108.3: S21-S22.

演題 2

集学的治療の一端としての転移性脳腫瘍治療  
Surgical Neuro-Oncologist の立場から



演者 千葉県がんセンター 診療部長 脳神経外科部長兼務 井内 俊彦 先生

■ はじめに

本講演ではより外科的な立場から転移性脳腫瘍の治療戦略について考察する。

転移性脳腫瘍患者における中枢神経死の割合は低い。分子標的薬・免疫チェックポイント阻害剤などがん治療の進歩は著しく、頭蓋内病変制御の目的は QOL を維持して患

者が全身治療を継続して受けられるようにすることにある。一方、脳転移診断後の 2 年生存率は、同じ肺癌でもドライバー遺伝子変異陰性例で 26%、EGFR 遺伝子変異陽性例で 43%、ALK 陽性肺癌患者で 75% と分子環境により大きな差がある (当院データ)。このように原発巣や分子環境によって生命予後が大きく異なることは、QOL 維持を求められる期間も異なることを意味し、一括りに転

移性脳腫瘍という診断のもと同じ治療を行うことには疑問を禁じ得ない。一人ひとりの患者の予測される予後と、頭蓋内病変の制御、長期的安全性などを照らし合わせ治療戦略を考慮する必要がある (図 4)。

### ■ 遺伝子変異により異なる放射線壊死リスク

定位照射の長期的安全性において最も考慮すべきは放射線壊死である。症候性放射線壊死は治療後すぐには出現せず、時間と共に発生頻度が上昇する。また、非小細胞肺癌では EGFR 遺伝子変異陽性例でその頻度が高く、さらに EGFR 遺伝子変異例の中でも予後良好な Ex19 欠失例で壊死リスクが高い (当院データ 図 5)。生命予後の極めて良好な ALK 陽性例でも同様の傾向があり (図 6 左)、生命予後の良好なタイプで放射線壊死のリスクが高いことは憂慮すべき問題である。

一方、ドライバー遺伝子変異陰性例では生命予後が限られることから、これまで放射線壊死はあまり問題にならなかった。しかし、免疫チェックポイント阻害剤が脳転移陽性例でも患者の生命予後、特に長期予後を改善することが明らかになった。放射線治療と免疫チェックポイント阻害剤の併用が放射線壊死のリスクを上げることから、新たな問題点として把握する必要がある (図 6 右)。特に、免疫チェックポイント阻害剤使用中は、ステロイドの使用を控えるべきと考えられており (実際過去の臨床試験で許容されたステロイド投与量はプレドニゾロンで 10mg/day とされている)、放射線壊死が出現した際の対応に苦慮することが多い。

その他、腫瘍サイズと定位照射後の放射線壊死の関連は以前から指摘されているが、最近の報告では 2 cm を閾値として用いることが多くなっている (図 7)。

### ■ 放射線壊死予防を踏まえた治療戦略

放射線壊死の発生機序は、VEGF の関与する血管内皮障害の悪性循環、ICAM-1 の関与による炎症促進、cGAS-STING pathway を介した腫瘍環境の炎症性変化が虚血と無秩序な炎症性破壊を誘発するプロセスと考えられている。そのため、炎症抑制のためのステロイド、VEGF 阻害のためのベバシズマブ投与がそれぞれ検討されるが、投与できない場合には微小環境ごと除去する Necrotomy が考慮される (図 8)。

一方、腫瘍サイズが 2 cm 以上など、放射線壊死リスクの高い症例では、予めこの微小環境を取り除いておくことが壊死予防に有効ではないか、と考えられ始めている。その方法としては、手術摘出後に定位照射を行う方法、定位照射の後に摘出を行う方法が挙げられ、本邦では後者の臨床試験が現在行われている。腫瘍摘出後は摘出腔が不整形になったり、経時的に形が変化したりするため、正常脳への被ばくがむしろ増えるといった見方もある。実際、術前定位照射と術後定位照射で局所制御に差はないが、放射線壊死発生リスクは術前照射群で低いという報告もなされている (図 9)。

分子標的を有する症例では基本的に分子標的薬での治療を行う。ただ、分子標的薬では CR に至らない症例もあり、そういった場合は定位照射を追加する。分子標的薬で腫瘍を小さくしておいて定位照射を行うことで、被ばく線量が下がり、放射線壊死リスクは軽減される。ALK 陽性肺癌患者への治療例を図 10 に示す。比較的大きな腫瘍で、帯状束・両側内大脳静脈・両側脳弓が腫瘍に近接していた。この症例ではアレクチニブの 3 週間投与で腫瘍は急速に縮小したが消失はせず、その後定位照射を追加した。腫瘍

図 4 分子標的薬時代の転移性脳腫瘍治療目標

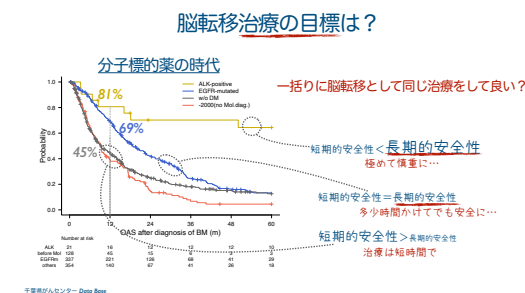


図 5 定位照射後の放射線壊死発現リスク

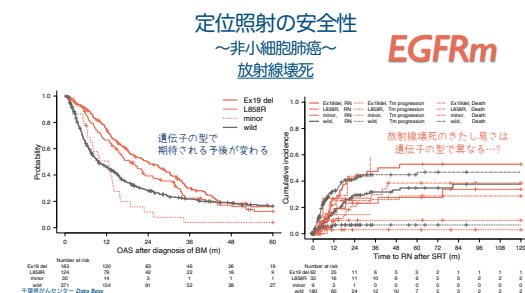
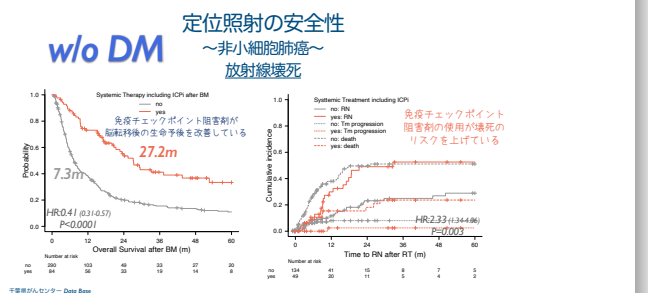
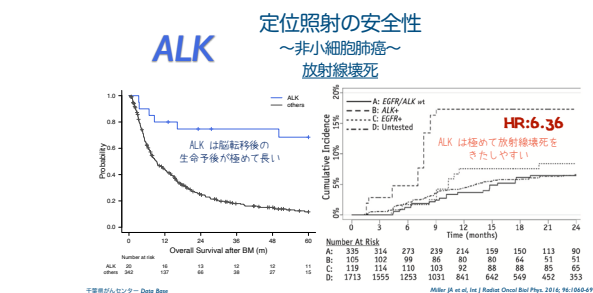


図 6 定位照射後放射線壊死発現率 (左: ALK 陽性肺癌患者、右: ドライバー遺伝子変異陰性肺癌患者)



が縮小した時点で照射を行うことで安全な照射に繋がった。ALK 陽性例では放射線壊死のリスクが高く、この症例でもその後放射線壊死をきたしているが、適宜ベバシズマブを投与することで対応し、5年8ヶ月経過した現時点でも KPS 100% で就労中である。

### ■患者の予後予測

以上示してきたように、定位照射は極めて有効な治療法だが、がん罹患患者の生命予後が延長する中で遅延性有害事象としての放射線壊死への配慮が必要になっている。ただ、期待される予後も放射線壊死発生リスクも患者毎に異なる。予後の正確な予測は放射線壊死発生リスクの正確な評価、ひいては必要な治療の選択、過度な配慮の予防に直

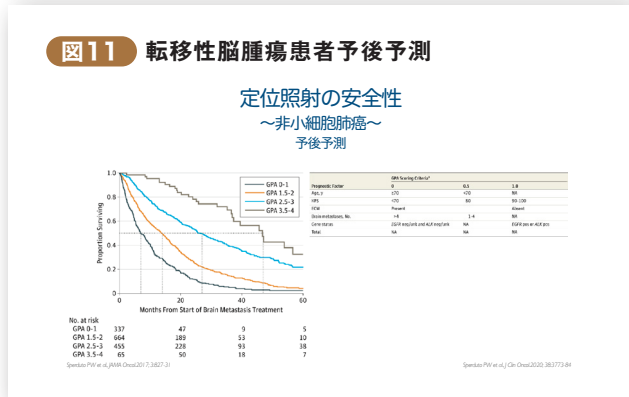
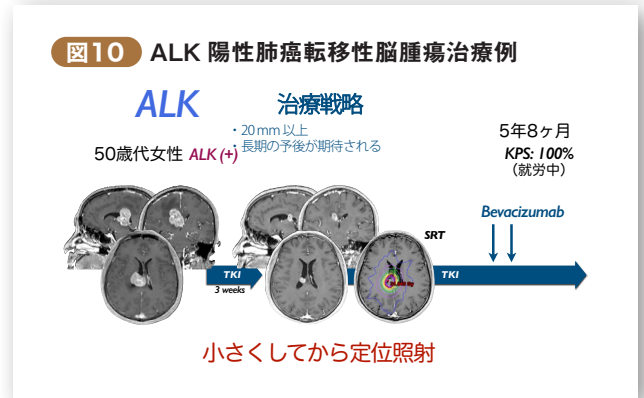
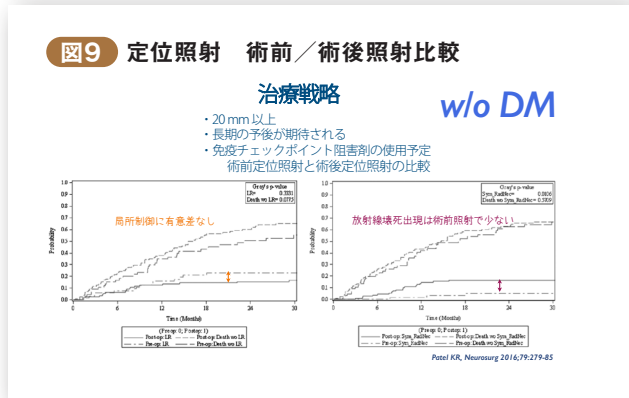
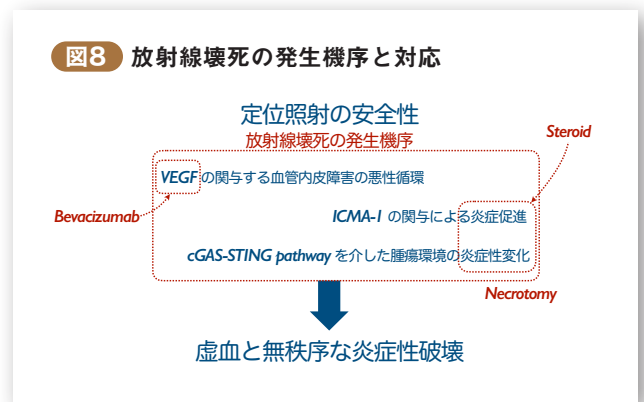
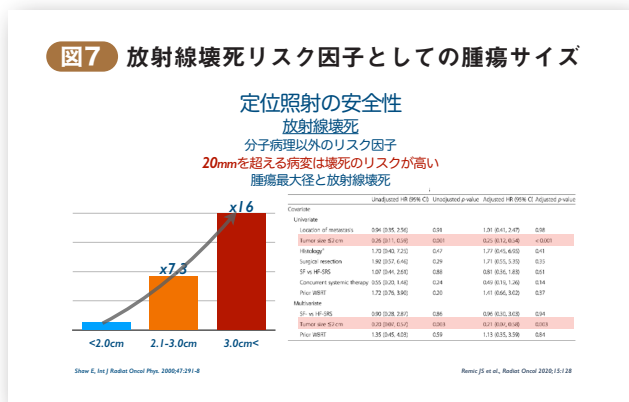
結し、極めて重要である。

予後予測に用いられる GPA スコアは、たった5つの予後因子（年齢・KPS・頭蓋外転移・脳転移個数・分子診断）だけで極めて明瞭に予後を分類する（図 11）。このようなスコアリングを用いた予後予測を日常診療でも積極的にを行い、放射線壊死リスクへの配慮が必要な症例では外科的な対応も積極的に考慮するべきと考える。

### ■まとめ

放射線壊死リスクを考慮した治療戦略を図 12 にまとめる。

以上



- ### ■まとめ
- #### 放射線壊死リスクを考慮した治療戦略
- 20mmを超える病変は、放射線壊死のリスクが高い
  - 放射線壊死は転移巣微小環境のpro-inflammatory changeによる無秩序な炎症性破壊
  - 放射線壊死のリスクの高い病変は微小環境ごと摘出も考慮
  - 摘出後に定位照射するか、定位照射後に摘出するかは、今後の検討課題
  - 分子標的を有する症例は、分子標的薬で病変を小さくしてから照射
  - 免疫チェックポイント阻害剤を使用予定例では、ステロイドの使用制限もあり壊死のリスク軽減がより求められる
  - 壊死リスクへの配慮の必要性評価のためにも、個々の予後予測が極めて重要

放射線治療の安全性について：放射線療法（Accuray 製品を通じて実施される放射線療法を含む）における副作用のほとんどは、軽度で一時的なものであり、その多くは疲労、悪心、皮膚刺激などです。しかしながら、重症な副作用を伴う場合もあり、疼痛や正常な身体機能の変化（例えば、泌尿器や唾液の機能の変化）、生活の質の悪化、永続的な損傷、さらに死亡につながる場合があります。副作用は、放射線治療中または治療直後に生じる可能性も、治療後、年月を経たから生じる場合もあります。副作用の性質や重症度は多くの要因に依存しており、治療対象である腫瘍の大きさや位置、治療手技（例えば照射線量）、患者の全身症状などに依存することが例として挙げられます。