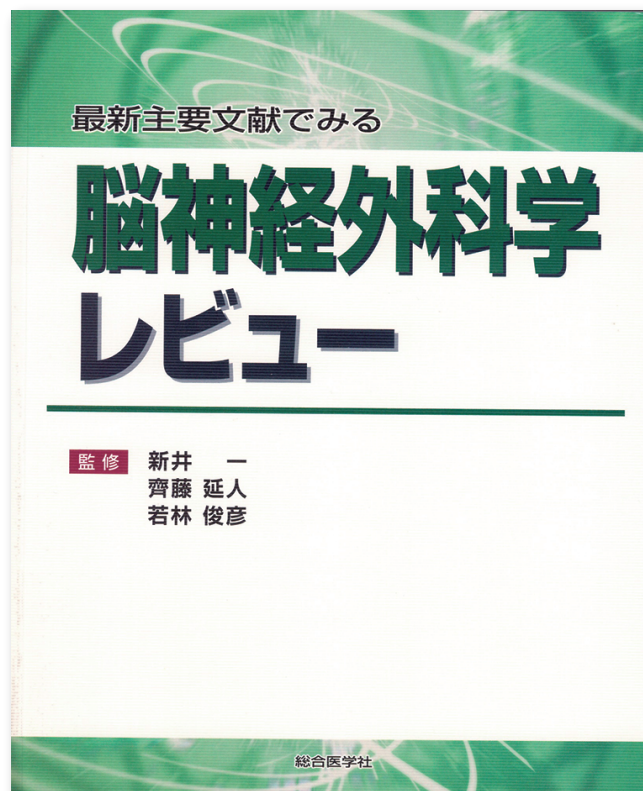
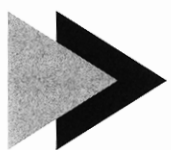


定位的放射線治療の現状と展望

高 橋 弘



脳神経外科学レビュー掲載文献



29. 定位的放射線治療の現状と展望

たか はし ひろし
高橋 弘

医療法人景雲会 春日居サイバーナイフ・リハビリ病院サイバーナイフセンタールート 20/

日本医科大学 脳神経外科

最近の動向

- 4 個までの転移性脳腫瘍では、摘出術後の定位的放射線治療は全脳照射に劣らない効果があり、認知障害発現は全脳照射より少なかった。また、大きな転移性脳腫瘍治療において、局所制御および脳の放射線壊死発生率は single-fraction よりも multifraction の定位的放射線治療に優位性がある。
- 膠芽腫の術後放射線治療において、定位的放射線治療による良好な線量集中性が局所制御率を高め、toxicity を最小限にして照射範囲を拡大できる可能性が示唆されている。
- 定位的放射線治療でも脳の放射線壊死発現の可能性がある。その際は、従来のコルチコステロイドに加えて、VEGF (vascular endothelial growth factor) 抗体であるベバシズマブの適切な投与が強く推奨される。

悪性脳腫瘍に対する定位的放射線治療 (stereotactic radiotherapy : SRT) の役割

1. 転移性脳腫瘍

転移性脳腫瘍の病態はさまざまであり、その治療方針決定には脳転移個数や大きさ、さらには年齢・Performance Status (PS)・期待余命、場合によっては原発癌の遺伝子変異状況までが関与してくる。したがって、治療方針は原則として診療ガイドラインに基づいて決定されるのであるが、その診療ガイドラインも近年の各報告を鑑みて年々改訂されている。

転移性脳腫瘍では、腫瘍摘出術後には SRT を加えたほうが予後良好であるということは、2017 年の『Lancet』におけるランダム化フェーズⅢの結果が示している¹⁾。すなわち、転移個数が 3 個までの 128 名の転移性脳腫瘍患者の術後に SRT を加えた群の 12 ヶ月後の無再発率は 72% で、経過観察群の 42% に比して明らかに有意差を認めた。

また最近になって、手術後に全脳照射 (whole brain radiotherapy : WBRT) を行うことは 2 つの trial で否定された。一つはやはり 2017 年の『Lancet』にランダム化フェーズⅢとして報告されている²⁾。3 個までの転移性脳腫瘍患者

- 1) Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF et al : Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases : a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 18 (8) : 1040-1048, 2017
- 2) Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH et al : Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3) : a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 18 (8) : 1049-1060, 2017

で、外科的摘出後に SRT あるいは WBRT を選択した 2 群に分けてその結果が比較検討された。照射後 6 ヶ月の認知機能低下および生存期間中央値 (MST) について、SRT vs WBRT はそれぞれ 52% vs 85%, 12.2 ヶ月 vs 11.6 ヶ月で有意の差をもって SRT 群が優っていた。また、SRT 群でグレードⅢまたはⅣの有害事象である聴覚障害と認知障害の発生はそれぞれ 3% で、WBRT 群の 9% と 5% に比して明らかに少数であった。

もう一つは、2018 年に日本から報告されたランダム化フェーズⅢの結果である³⁾。4 個までの転移性脳腫瘍の患者で、外科的摘出後に WBRT (137 名) あるいは SRT (134 名) が選択され、MST は両群ともに 15.6 ヶ月で、SRT 群でも WBRT 群に劣らない生存期間が期待できた。また、治療開始 91 日以降では、グレードⅡ～Ⅳの認知障害発現が WBRT 群で 16.4%, SRT 群で 7.7% と WBRT 群で有意に高かった。

一方、SRT に WBRT を上乗せする治療も 2016 年に発表されたランダム化比較試験で否定された⁴⁾。すなわち、1～3 個の脳転移をきたした 213 名を SRT 単独治療が施行された群 (111 名) と SRT に追加 WBRT 治療が施行された群 (102 名) にランダム化したところ、それぞれの MST は 10.4 ヶ月と 7.4 ヶ月で両群に有意差はなかったが、治療後 3 ヶ月の認知機能低下は両群それぞれ 45.5% と 94.1% で、有意差をもって SRT 単独治療群で低かった。したがって、3 個以内の転移性脳腫瘍に対しては、SRT 単独治療が勧められるという結論であった。

脳転移個数を考慮した治療適応に関しては、5～10 個の転移性脳腫瘍に対するガンマナイフによる SRT (Gamma Knife radiosurgery : GKR) が、2～4 個の転移に対する GKR の治療結果に決して劣ることはなかったという 2014 年の山本らの論文⁵⁾によって、2018 年日本の『肺癌診療ガイドライン』で初めてエビデンスは限定的だが「5～10 個の脳転移に対して SRT を行うよう」提案される推奨度 2c となっている。

近年の上記論文などの結果をもって、転移性脳腫瘍に対する WBRT を考慮する病態は、11 個以上の転移性脳腫瘍や限局型小細胞肺癌の予防的照射に限られてきているのが現状といえる。

ところで、最近の免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors : ICI) の登場にともない、脳転移病変に対する放射線治療と ICI との併用に関して 2 つのレビューがなされている。一つ目は 2017 年に発表された転移性脳腫瘍に対する SRT と ICI もしくは分子標的薬の同時併用レビューである⁶⁾。2016 年 4 月までに発表された 49 原著を対象として解析し、SRT はいずれも 8 分割以内で 1 分割 5 Gy 以上が照射されていた。結果として、SRT と ICI もしくは分子標的薬の同時併用は概ね忍容性があつたが、BRAF 阻害薬では重篤な有害事象発現が頻度高く示された。

3) Kayama T, Sato S, Sakurada K et al : Effects of surgery with salvage stereotactic radiosurgery versus surgery with whole-brain radiation therapy in patients with one to four brain metastases (JCOG0504) : A phase III, noninferiority, randomized controlled trial. J Clin Oncol 36 (33) : 3282-3289, 2018

4) Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV et al : Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases : A randomized clinical trial. JAMA 316 (4) : 401-409, 2016

5) Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T et al : Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901) : a multi-institutional prospective observational study. Lancet Oncol 15 (4) : 387-395, 2014

6) Kroeze SG, Fritz C, Hoyer M et al : Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy : A systematic review. Cancer Treat Rev 53 : 25-37, 2017

二つ目は、転移性脳腫瘍における SRT と ICI との併用治療についての 2018 年のレビューである⁷⁾。このレビューのなかで、260 名の転移性脳腫瘍患者に対する SRT (WBRT なし) の治療成績報告では、SRT のみ、SRT + ICI (同時併用)、SRT + ICI (逐次併用) の 3 群比較を後方視的にを行い、SRT + ICI (同時併用) がもっとも有意に全生存期間を延長し、SRT 後の新たな脳転移発現を抑制することが示唆された。また、同群において免疫由来有害事象の発現増加や急性期神経毒性発現増加との相関はみられなかった。一方で、ICI 使用時の脳の放射線壊死 (radiation necrosis : RN) 増強には注意が必要であると述べられている。

両レビューからは、転移性脳腫瘍治療の際の SRT に ICI を併用するには、現時点では十分慎重さが求められるようである。

2. WHO グレード II 髄膜腫

良性の WHO グレード I の髄膜腫に対して WHO グレード II の髄膜腫の全摘出後には術後照射をするべきというフェーズ II の臨床試験の報告がすでに 2017 年になされているが、その術後照射においては SRT が有用であったという報告がさらに 2017 年になされた⁸⁾。初発あるいは再発時に SRT を施行した 131 名 138 ヶ所の髄膜腫 (グレード II・III、組織不明) を解析したところ、腫瘍全摘出後に中央値 54 Gy を 25, 28, 30 などの分割にて SRT を施行した WHO グレード II 髄膜腫は、効果的に再発のリスクを減少させることができた」と報告した。

この報告は、たとえ全摘出ができて再発を繰り返すことの多い難治の WHO グレード II 髄膜腫に対して、術後に短期間で照射が可能な SRT が有用な治療手段の一つとなりうることを示している。

3. 神経膠腫

膠芽腫 (glioblastoma : GBM) の治療においては、手術による摘出後に化学療法をともなう通常の 6 週間の放射線治療を行っても、その予後はあまり芳しくなく MST は 16 ヶ月である。そこで、初発および再発膠芽腫に対して、SRT により放射線量を集中させることにより最小限の toxicity のもとに腫瘍の局所制御 (local control : LC) を改善して生活の質を向上させる試みに関してのレビューが 2018 年になされた⁹⁾。1990~2014 年に発表された GBM と SRT に関する 95 論文をレビューした結果、新規および再発 GBM に対して SRT が有用であるという明らかなエビデンスは得られなかったが、SRT は短い生存期間のなかで治療時間を短縮して生活の質を高める効果が大きい期待でき、局所の線量集中は腫瘍の LC を改善できる可能性があり、また照射範囲の拡大に際して toxicity を最小限にする効果が期待できるとした。

また、2017 年には再発神経膠腫患者に対して SRT の一つであるサイバーナイフ®を用いた定位的放射線治療 (CyberKnife radiosurgery : CKRS) の治療

7) El Rassy E, Botticella A, Kattan J et al : Non-small cell lung cancer brain metastases and the immune system : From brain metastases development to treatment. *Cancer Treat Rev* 68 : 69-79, 2018

8) Lubgan D, Rutzner S, Lambrecht U et al : Stereotactic radiotherapy as primary definitive or postoperative treatment of intracranial meningioma of WHO grade II and III leads to better disease control than stereotactic radiotherapy of recurrent meningioma. *J Neurooncol* 134 (2) : 407-416, 2017

9) Shah JL, Li G, Shaffer JL et al : Stereotactic radiosurgery and hypofractionated radiotherapy for glioblastoma. *Neurosurgery* 82 (1) : 24-34, 2018

成績に関する報告もなされている¹⁰⁾。13名の再発神経膠腫患者に20～36 Gy（中央値30 Gy）を1～10（中央値6）分割で照射し、照射後のMSTは14ヵ月、また無増悪生存期間中央値（PFS）は3.7ヵ月であった。このPFSに影響する因子は年齢、総線量、一回線量、分割数であった。この結果、線量30 Gy以上、5分割以上のCKRSがPFSの延長に寄与していることが示唆された。

この2論文は、相変わらず難治の神経膠腫治療において今後の新しい治療法を模索する一つの手がかりになるものと思われる。

脳腫瘍や血管奇形病変に対する multifraction SRT (MF-SRT) の有用性

1. 転移性脳腫瘍

2017年に、MF-SRTがおもな治療方法であるCKRSによる転移性脳腫瘍の治療において、転移病変が1～3個の1群と4個以上の2群を比較検討したところ両群のMSTには差が認められなかったという報告がなされた¹¹⁾。本報告においては、CKRSで治療された1群115名、2群35名の非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer：NSCLC）主体の転移性脳腫瘍患者においてMSTは両群ともに13ヵ月で、両群の差はまったくなかった。

本邦からのGKRの報告から、5個以上10個未満の転移性脳腫瘍に対しての治療としてはSRTで問題ないだろうという国際的なコンセンサスはできつつあるように思われるが、本報告によりCKRSでも同様の結果が示されたことにより、従来の少数個の転移病変の治療に限られていたSRTの治療適応は大きく変わってきているといえよう。

転移性脳腫瘍のなかでも、脳幹部への転移病変に対しての放射線照射は、病変自体が神経学的リスクの高い臓器のなかにあることから挑戦的治療の一つといえるが、2017年に本邦の脳幹転移患者20名（26部位）に対するCKRSの治療成績が発表された¹²⁾。線量は18～30 Gy（3～5分割）で、照射後6ヵ月/12ヵ月の局所制御率はそれぞれ100%/90%で、MSTは17ヵ月であった。これらの有効性アウトカムは、いずれもlinear accelerator（LINAC）やGKRによる治療結果に比較して同等もしくは同等以上であった。

この報告からは、治療が困難だがSRTが有効な転移性脳幹部腫瘍に対するMF-SRTの有用性が示されたものと考えられる。

2. WHOグレードⅢ・Ⅳ神経膠腫

近年の新しい化学療法薬の出現にもかかわらず、WHOグレードⅢ・Ⅳの神経膠腫の予後は相変わらず不良で、術後の放射線量を増量する試みがなされたが、治療効果に比し脳のRNが増強することや、脳幹や視覚経路などのリスク臓器に隣接する部位への照射の困難さが問題であった。そこでリスク臓器に近接する病変に対して、術後の60 Gy通常照射に分割照射が容易なCKRSによ

10) Lévy S, Chapet S, Scher N et al : Reirradiation of gliomas under stereotactic conditions : Prognostic factors for survival without relapse or side effects, a retrospective study at Tours regional university hospital (France). *Cancer Radiother* 21 (8) : 759-765, 2017

11) Murovic J, Ding V, Han SS et al : Impact of CyberKnife radiosurgery on overall survival and various parameters of patients with 1-3 versus ≥ 4 brain metastases. *Cureus* 9 (10) : e1798, 2017

12) Nakamura M, Nishimura H, Mayahara H et al : Investigation of the efficacy and safety of CyberKnife hypofractionated stereotactic radiotherapy for brainstem metastases using a new evaluation criterion : 'symptomatic control'. *J Radiat Res* 58 (6) : 834-839, 2017

る 10 Gy の boost 照射を加えた症例の長期予後の報告が、2018 年になされた¹³⁾。1 施設で 30 (Ⅲ: 17, Ⅳ: 13) 症例の報告だが、MST は 38 ヶ月、5 年生存率は 32.5%。また、PFS は 45 ヶ月に達し、従来の報告を上回った。

この報告は、リスク臓器の近くであっても従来の術後照射に CKRS による boost 照射を加えることが有用であり、WHO グレードⅢ・Ⅳ神経膠腫に対して予後改善のための治療方針の一つを示唆したものと考えられる。

3. 聴神経鞘腫 (前庭神経鞘腫)

2016 年に、聴神経鞘腫に対する SRT として、1~5 分割の照射における内耳へのリスクを評価した論文が出された¹⁴⁾。3~5 分割の CKRS で治療した 37 名 (フォローアップ中央値 51 ヶ月) において、内耳への線量 27.5 Gy の 5 分割が障害発生率 17.4% で障害発生の指標と考えられた。一方、2009 年に発表された Timmer らの一回照射 GKR の 69 名 (フォローアップ中央値 14.2 ヶ月) を比較対象としたが、GKR では 1 回 14 Gy で障害発生率 17.9% となり、これが障害発生の指標と考えられた。

この結果は、照射後の聴力温存において分割照射の絶対的優位を示すものではないが、適切な分割照射が聴力障害を回避できる可能性を示唆したものと評価できる。

4. 髄膜腫

髄膜腫に対して first-line の治療として CKRS が選択された本邦髄膜腫患者 41 名の治療成績が 2017 年に報告された¹⁵⁾。全例一回照射 (stereotactic radiosurgery: SRS) あるいは 2~10 分割の寡分割 SRT (腫瘍体積 10 mL 以上かリスク臓器近くの腫瘍) で治療されたが、全例の 5 年 PFS は 86% だった。3 年 PFS は腫瘍体積が 13.5 mL より大きい患者群 (直径 30 mm 以上) で 69%、13.5 mL 未満の患者群では 100% であった。一方グレードⅡ以上の toxicity は 5 名でみられたが、腫瘍体積はいずれも 13.5 mL 以上で、SRS および寡分割 SRT は比較的小さい髄膜腫には有効かつ安全な治療であった。

髄膜腫は原則良性腫瘍であるので、手術困難な部位や手術拒否の場合には初めから SRT が適応になるが、比較的小さな髄膜腫に対してはきわめて信頼に足る治療ということがいえる。

5. 脊髄動静脈奇形

脊髄動静脈奇形 (spinal arteriovenous malformation: S-AVM) は比較的稀な疾患であるが、繰り返す出血により進行性の虚血症状を呈し、適切な治療手段に窮する疾患である。この S-AVM の患者 37 名に対して CKRS で治療した成績が 2016 年に発表された¹⁶⁾。辺縁線量 20.5 Gy (平均値) を 2 分割 (中央値) で治療したが、治療後の S-AVM 完全閉塞は 19% だった。出血は 1 例もなく、完全閉塞しなかった症例は、いずれも 3 年で著明な容量の縮小がみられた。

13) Repka MC, Lei S, Campbell L et al : Long-term outcomes following conventionally fractionated stereotactic boost for high-grade gliomas in close proximity to critical organs at risk. *Front Oncol* 8 : 373, 2018

14) Rashid A, Karam SD, Rashid B et al : Multisession radiosurgery for hearing preservation. *Semin Radiat Oncol* 26 (2) : 105-111, 2016

15) Manabe Y, Murai T, Ogino H et al : CyberKnife stereotactic radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy as first-line treatments for imaging-diagnosed intracranial meningiomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 57 (12) : 627-633, 2017

16) Kalani MA, Choudhri O, Gibbs IC et al : Stereotactic radiosurgery for intramedullary spinal arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci* 29 : 162-167, 2016

S-AVMは発生場所や大きさにより、ときには血管内閉塞術や手術による摘出が可能な場合もあるが、治療方法に苦慮することが多く、CKRSが好成績を示したことは今後の治療における大きな福音となるものと思われる。

Single-fraction SRT (SF-SRT) に対する MF-SRT の優位性および SRT の合併症とその対策

2016年に、SF-SRTあるいはMF-SRTの治療を受けた直径2.0 cm以上の大きな転移性脳腫瘍289例について、腫瘍のLCとRNに関する報告がなされた¹⁷⁾。結果は、1年後のLCはSF-SRTで77%、MF-SRTで91%とMF-SRTのほうが統計学的に有意差をもって優っていた、また1年後のRN発生率もSF-SRTで18%、MF-SRTで9%とやはり統計学的に有意差をもってMF-SRTで発生が少なかった。

さらに、直径2~3 cm (4~14 cm³) のA群と3 cm以上 (14 cm³) のB群という2群合わせて1,887例の大きな転移性脳腫瘍治療に用いられたSF-SRTとMF-SRTの結果を、2008~2017年に発表された世界の24のtrialをメタ解析して比較検討したレビュー論文が2019年に発表され、1年後のLCおよびRN発生率におけるMF-SRTの優位性が強調された¹⁸⁾。すなわち、1年後のLCにおいてSF-SRT vs MF-SRTは77.6% vs 92.9% (A群)、77.1% vs 79.2% (B群)であった。また、1年後のRN発生率に関しては、SF-SRT vs MF-SRTは23.1% vs 7.3% (A群)、11.7% vs 6.5% (B群)であった。

一方、NSCLC由来の転移性脳腫瘍においてもSRTが有用な治療法の一つであることはいうまでもないが、SRT後6ヵ月から数年で起こる可能性のある脳のRNが時として問題となる。特にドライバー遺伝子変異をともなうNSCLCやチロシンキナーゼ阻害薬による治療を受けた場合にその頻度が増している。RN発生に関しては、すみやかにコルチコステロイドやヒト化抗VEGF (vascular endothelial growth factor) モノクローナル抗体であるベバシズマブ (bevacizumab: Bev) の適切な投与、ときには局所の観血的処置も考慮する必要があると2018年にレビューされている¹⁹⁾。

RNに対するBev投与に関しては、2016年にFuruseらが臨床症状を呈し、コルチコステロイド、抗凝固薬、高圧酸素などの通常の治療で改善しなかったRNに対して、Bevの効果を前方視的に観察した多施設共同試験の結果を報告している²⁰⁾。16施設からアミノ酸PET (positron emission tomography) にてRNと診断された41名に、5 mg/kgのBevを2週間ごとに6サイクル投与した。統計解析可能であった38症例では、16例 (42.1%) でPSが改善し、29例 (76.3%) でコルチコステロイドの投与量を減少できた。また、グレードⅢ以上の副作用が生じたのは10名 (24.4%) のみで、臨床症状をともなうRNには、Bevによる治療が確実な効果を期待できると結論した。

17) Minniti G, Scaringi C, Paolini S et al : Single-fraction versus multifraction (3 × 9 Gy) stereotactic radiosurgery for large (> 2 cm) brain metastases : A comparative analysis of local control and risk of radiation-induced brain necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95 (4) : 1142-1148, 2016

18) Lehrer EJ, Peterson JL, Zaorsky NG et al : Single versus multifraction stereotactic radiosurgery for large brain metastases : An international meta-analysis of 24 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 103 (3) : 618-630, 2019

19) Loganadane G, Dhermain F, Louvel G et al : Brain radiation necrosis : Current management with a focus on non-small cell lung cancer patients. *Front Oncol* 8 : 336, 2018

20) Furuse M, Nonoguchi N, Kuroiwa T et al : A prospective, multicentre, single-arm clinical trial of bevacizumab for patients with surgically untreatable, symptomatic brain radiation necrosis[†]. *Neurooncol Pract* 3 (4) : 272-280, 2016

MF-SRT は、SF-SRT に比べて大きな治療対象に対しては、放射線治療における最大の副作用である RN 発生を極力抑えて、確実な局所制御を行うことが可能である。しかし、MF-SRT といえども近年の ICI や分子標的薬との併用療法は RN 発生の可能性をより高くしている可能性があり、アミノ酸 PET など RN の診断が得られたら、コルチコステロイドにとどまらずに Bev などを用いた適切な最新治療を迅速に施行することの重要性が求められている。