分子標的薬時代における転移性脳腫瘍に対する治療戦略

井内 俊彦¹⁾, 新行内 雅斗²⁾, 原 竜介³⁾

1) 千葉県がんセンター脳神経外科, 2) 同 呼吸器内科, 3) 同 放射線治療部

Treatment Strategies for Brain Metastases in the Era of Molecular Targeted Therapy

Toshihiko Iuchi, M.D.¹⁾, Masto Shingyoji, M.D.²⁾, and Ryusuke Hara, M.D.³⁾

1) Divisions of Neurological Surgery, Chiba Cancer Center, 2) Divisions of Respiriology, Chiba Cancer Center, 3) Divisions of Radiation Oncology, Chiba Cancer Center

Molecular targeted therapy dramatically had changed the treatment of cancer patients, and the significant effect of this treatment on control of brain metastases had also been reported. The emergence of such new treatment requires reconsideration of therapeutic strategies for brain metastases. Molecular targeted therapy had no limitation of size and number of the intracranial lesions, but unfortunately were probably not curative and had risks of systemic adverse events. On the other hand, stereotactic radiation therapy may be curative for smaller brain metastases, but had limitations such as the size and the number of lesions. As described, molecular targeted therapy as systemic treatment and stereotactic radiation therapy as local treatment are not competitive treatments but complementary and coordinated treatments. Although how to coordinate these treatments is the future subject, the treatment strategy for each patient should be carefully discussed and decided by neurosurgeons, medical oncologists and radiation oncologists.

(Received May 27, 2019; accepted July 16, 2019)

Key words : brain metastases, epidermal growth factor receptor, tyrosin kinase inhibitor, stereotactic radiation therapy

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 28 : 715-723, 2019

はじめに

転移性脳腫瘍は非浸潤性発育をするものと考えられ、局所治療としての放射線治療が長く標準的治療として認められてきた。エビデンスに基づいた転移性脳腫瘍に対する標準治療は全脳照射だが¹²⁾、ガンマナイフに代表される定位的放射線治療 (stereotactic radiotherapy : SRT) のきわめて優れた腫瘍制御と、全脳照射後の学習記憶障害発生の懸念から²⁾、実臨床においては SRT が脳転移治療の第 1 選択とされている¹²⁾。

一方、がんに対する全身治療は殺細胞性抗がん剤を用いた抗がん剤治療が主体だったが、分子標的治療や免疫チェックポイント阻害剤を用いた治療などが導入され、その治療法はダイナミックに変化している。

ここでは、脳転移の発生と血液脳関門に対する概念の変化を紹介したうえで、*epidermal growth factor receptor (EGFR)* 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌がん由来の脳転移に対するチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の効果と問題点を紹介し、今後の脳転移に対する治療戦略について概説する。

連絡先: 井内俊彦, 〒260-8717 千葉市中央区仁戸名町 666-2 千葉県がんセンター脳神経外科

Address reprint requests to: Toshihiko Iuchi, M.D., Divisions of Neurological Surgery, Chiba Cancer Center, 666-2 Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8717, Japan

脳転移の形成と血液腫瘍関門

脳転移は血行性転移として形成される。すなわち、がん細胞塊が血流によって頭蓋内に運ばれ、細動脈で捕捉されてその部位で成長すると考えられてきた。しかし、いったん細動脈によって捕捉された細胞塊も時間が経つと再び末梢に流れていくことが確認され⁷⁾、単純に物理的な細動脈による捕捉のみで脳転移が形成されるわけではないと考えられている。一方、細動脈に捕捉され一定時間そこに留まった細胞の一部が、血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) の tight junction を破壊して血管外に移動することも判明した。その機序として胎盤成長因子や⁷⁾、cathepsin S¹⁴⁾、miR-181c²¹⁾ など、さまざまな分子の関与が報告されているが、いずれにしてもがん細胞が自ら分泌する分子によって BBB を破壊して能動的に血管外に移動していることが明らかとなっている。

血管外に移動した腫瘍細胞は、そこで成長し脳転移巣を形成する。その形成機序には、悪性黒色腫のように腫瘍細胞が血管周囲を取り囲むように移動し血管を捕捉しつつ成長する vascular cooption と、非小細胞肺がんのように腫瘍細胞が vascular endothelial growth factor (VEGF) を分泌し新生血管を引き込みながら成長する angiogenesis の2つのタイプがあることもわかっている⁷⁾。特に後者において腫瘍細胞から分泌される VEGF は血管内皮細胞におけるアクチンの局在を変化させることにより tight junction を破壊することも知られている⁸⁾。

このように、脳転移巣を形成する過程においてがん細胞から分泌される分子は BBB を部分的ではあれ破壊しており、このことは本来漏出することのない造影剤が腫瘍部位において漏出し、造影病変として画像上描出されることから理解される。したがって最近では、脳転移病巣において部分的に機能破綻した BBB を、BBB とは区別して血液腫瘍関門と表現されることも多くなった。

分子標的と脳転移

がんの分子環境が解明されるにつれ、がん細胞に特異的な分子を標的とした分子標的治療が全身治療において大きなウェイトを占めるようになってきた。代表的な分子標的としては非小細胞肺がんの *EGFR* 遺伝子変異・*ALK* 融合遺伝子・*ROS1* 融合遺伝子・*BRAF* 遺伝子変異、乳がんの *Her2* 増幅、悪性黒色腫の *BRAF* 遺伝子変異などが挙げられる。

これらの分子異常の中で、非小細胞肺がんにおける *EGFR* 遺伝子変異はその頻度に見合った人種差があり特に東アジア

で多く、本邦における頻度は 33% と報告されている¹⁶⁾。一方、*EGFR* 遺伝子変異を有する非小細胞肺がんは脳転移をきたしやすく⁶⁾、その頻度から本邦において脳転移を有する非小細胞肺がんの半数近くが *EGFR* 遺伝子変異陽性と推測される。このことは、脳転移例の半数近くが TKI を用いた全身治療を受ける可能性があることを意味している。

脳転移病巣に対する分子標的薬の効果

EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺がんに対する TKI としては、第1世代のゲフィチニブ・エルロチニブ、第2世代のアファチニブ、第3世代のオシメルチニブが本邦でも保険収載されている。分子標的薬の脳転移に対する奏効率の報告をみると、報告により試験の条件や背景が異なるため薬剤間の比較はできないものの、いずれの分子標的薬も劇的な効果を示しており、前述した BBB 破壊の概念と重なり、脳病変に対する全身治療の効果が大きく注目されるようになった (Table 1)^{5)22)~24)}。

われわれは、*EGFR* 遺伝子変異陽性非小細胞肺がん由来脳転移症例のうち、頭蓋外にも活動性病変を有する患者、すなわち頭蓋内に対する局所治療のいかにかわらず全身治療として TKI 治療を行う予定がある症例を対象に、TKI 治療を先行させ、TKI の頭蓋内病変に対する単独効果を評価している。頭部に対する放射線治療歴のない 163 例に対して施行した 256 回の TKI 治療 (ゲフィチニブ 97、エルロチニブ 88、アファチニブ 31、オシメルチニブ 40) の脳転移巣に対する単独効果をみると、完全奏効 32%、部分奏効 41%、安定 21%、増大 6% で、奏効率は 73% に至った (Fig. 1)。また、TKI の投与期間をその中止理由 (中枢神経系再発、頭蓋外再発、副作用) で競合リスク解析すると、治療開始後 1 年時点での中枢神経系再発率は 28.7% で、頭蓋外再発率の 26.7% とほぼ同等であり (Fig. 2)、脳転移病巣に対しても原発巣を含めた頭蓋外病変と同等の治療効果が期待できることが示された。

このように、全身治療としての TKI が頭蓋内病変に対してもきわめて有効であることが判明したことにより、これまでの転移性脳腫瘍の治療概念は大きく変化している。Disease-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) 分類は日常的に使用される転移性脳腫瘍患者の予後評価ツールだが¹⁸⁾、最近肺がんに関する分類が *EGFR* 遺伝子変異ならびに *ALK* 融合遺伝子の項目を加えた Lung-molGPA に改変された¹⁹⁾。従来より転移性脳腫瘍患者の予後を最も強く規定する因子は頭蓋外活動性病変の

有無であると考えられてきたが、興味深いことに Lung-molGPA 改訂の根拠となったデータを見ると、転移性脳腫瘍患者の予後に関するハザード比は、活動性頭蓋外病変の有無の 0.47 に対し、分子標的の有無が 0.48 とほぼ同等の値を示している。このことは、分子標的の存在とそれに対する有効な分子標的薬の存在の意義の大きさを示している。

分子標的治療の問題点

TKI は頭蓋内病変に対してもきわめて有効であるが、一方で治癒的ではないという問題点も抱えている。Fig. 3 はゲフィチニブを用いて治療を行った症例であるが、治療によりいったん消失した病変がゲフィチニブ終了後に同一部位から再発しているのが確認される。この分子標的薬の非根治性の原因の 1 つとして腫瘍病変の不均質性が挙げられる。がん病巣は必ずしも均質な細胞集団とはかぎらず、不均質な分子環境を有する細胞の集合体であることが多いと考えられている。分子標的治療は 1 つの分子標的を攻撃するため、その分子標的を有する細胞は除去されるが、他の分子環境を有する細胞は生存し続け、いずれ再発をきたす¹⁴⁾。一方、治療の過程において新たな遺伝子変異をきたし耐性を獲得する機序も報告されており、T790M 変異はその代表的な遺伝子変異であ

る。いずれにしても、分子標的治療では初発時と再発時には腫瘍の分子環境が変化していることが推測され、再発病変に対する治療戦略を考えるうえで、再生検による分子環境の確認が重要となる。オシメルチニブは当初この T790M 変異を有する症例に対する治療法として認可されており、現在でも第 1 世代・第 2 世代の TKI 治療歴のある患者においては T790M 変異の出現が保険治療の条件とされている。したがって、この薬剤の適応を決定するうえで再生検による分子診断は必須である。

再生検の方法としては気管支鏡検査によるサンプル採取が一般的に行われているが、最近ではより低侵襲な方法として血液を用いたリキッドバイオプシーも行われる

Table 1 EGFR-TKI: Prospective trials directly reporting CNS de novo response rates

Agent	Number of patients	CNS response rate	Reference
Gefitinib	41	85%	Iuchi T ⁵⁾
Erlotinib	48	58%	Wu YL ²³⁾
Afatinib	71	81%	Wei YF* ²²⁾
Osimertinib (pre-treated, T790M+)	30	70%	Wu YL ²⁴⁾

*retrospective analyses

Fig. 1 Responses of brain metastases against tyrosine kinase inhibitors

Target lesion was decided as the largest CNS lesion on MRI. Best percentage change in target lesion size was the maximum reduction from baseline or minimum increase from baseline in the absence of a reduction.

Fig. 2 Duration of responses of brain metastases

The probability of experiencing a CNS progression event was not different with that of experiencing non-CNS progression after administration of tyrosine kinase inhibitors. Competing risks were defined as non-CNS progression, CNS progression and adverse events in the absence of non-CNS or CNS progression.

Fig. 3 A representative case of EGFR-mutated case treated by gefitinib

Enhanced MRIs at onset (A), after gefitinib (B), and 3 months after withdrawal of gefitinib (C). Brain metastases in the right high frontal lesion disappeared by gefitinib on images, but regrowth of the lesion was observed after withdrawal of this agent.

ようになった。しかし、組織診断である気管支鏡検査に比較すると血清診断では腫瘍情報そのものが得られない陰性検査となる可能性も高いなどの問題も抱えている。実際当院で気管支鏡検査を行い再生検した 58 サンプルでは腫瘍遺伝子を全例で確認できたのに対し、血清の 37 サンプルでは 7 例 (18.9%) において腫瘍遺伝子を確認できなかった。

一方、中枢神経系のリキッドバイオプシーとして髄液を用いた分子診断も行われている。髄液細胞診で悪性細

胞が確認された症例に対して行ったわれわれの 21 例の検討では全例で腫瘍情報を確認できており髄膜播種症例では有効な再生検方法となっている。

分子標的薬治療の根治性が低いもう 1 つの原因として、腫瘍における BBB 破綻の不均質性を挙げることができる。前述したように腫瘍部においては腫瘍細胞が分泌する分子により BBB が破壊されているが、その破壊の程度には、病巣内でも病巣間でも不均質性が存在することが報告されており⁹⁾、EGFR-TKI の有効性に血液腫

Table 2 Characteristics of molecular targeted therapy and stereotactic radiation therapy

	Tyrosine kinase inhibitors	Stereotactic radiation therapy
Control of solid BMs	Effective but may not curable	May curable
Size of BMs	No limitation	Up to 2 or 3 cm
Number of BMs	No limitation	Up to 7-10
Control of LMCs	Effective	No effect
CNS toxicity	Not reported	Radiation necrosis
Control of extracranial lesions	Effective	No effect
Systemic toxicity	Pneumonitis Liver dysfunction Skin eruption	No

BMs : brain metastases, LMCs : leptomeningeal carcinomatoses

瘍関門を介した薬剤透過性の不均質性が多少なりとも影響している可能性がある。FLAURA 試験の結果を受けて初発時から投与が可能となったオシメルチニブは¹⁷⁾、第1世代・第2世代の *EGFR*-TKI に比較してきわめて良好な BBB 透過性を示す¹⁾。今後脳転移を有する症例に対する同薬剤の使用経験が蓄積することで、BBB 透過性がどの程度治療の有効性に影響するか明らかになるものと思われる。

分子標的治療と定位的放射線治療

前述したように TKI による全身治療は脳転移に対してきわめて高い効果を示す。この治療法は脳転移病巣の大きさ・数などの制限はなく髄膜がん腫症に対しても有効であるといった利点を有する一方、根治性が低い問題点も抱えている。脳転移を有する時点でその患者はステージIVに分類され一般的には予後は限られるが、肺がんでは脳が唯一の遠隔転移である症例も多く、また病初期に脳転移を伴うことも多い。このような症例においては、頭蓋内制御がその後の予後を決定することもあり、治療の根治性を求められる場面において分子標的薬単独での治療では不十分となることが多い。

SRT は、侵襲性が比較的少なく根治性が高い。ただ、この治療は腫瘍のサイズが大きくなると腫瘍制御が不良となり、その至適閾値は直径約 10 mm と報告されている³⁾。その原因として、特に単回照射では腫瘍サイズが大きくなるにつれ放射線脳障害のリスクが上昇することから治療線量を減量せざるを得ないことが挙げられている¹⁵⁾。少なくとも直径 20 mm 以上の病変に対しては定位照射を分割することで放射線障害のリスクを下げるべきだとの指摘もあり¹¹⁾、このサイズを超える症例では根治

性と放射線障害のリスクの点で問題が残っている。

病変の数もまた、SRT を制限する因子となっている。従来のガイドラインでは4個までの少数個が SRT の適応とされているが¹³⁾、本邦で行われたガンマナイフによる転移性脳腫瘍治療成績をみた非ランダム化前向き試験 (JLGK0901) において脳転移が2~4 個までの症例と5~10 個までの症例で生命予後に差がなかったことから²⁵⁾、最近では10 個程度までであれば SRT で治療可能と考えられている。一方、JLGK0901 試験における新病巣出現率は、治療後1年の時点で36.7~63.8%と報告されている。SRT は局所治療であり、新しい転移の予防や occult 病変の治療を目的とした治療ではないが、われわれの TKI 単独治療後1年での中枢神経系再発率が局所再発と新病巣出現を併せて28.7%であったことを考慮すると、特に長期の予後が期待される症例における全脳制御の重要性も示唆される。

このように、分子標的治療と SRT はいずれも頭蓋内病変に対して有効であるが、全身治療と局所治療というその治療の本質に基づいて、それぞれに利点と課題を有している。分子標的治療は、対象とする脳病変の数や大きさに制限がなく髄膜がん腫症にも有効だが根治性には欠ける。SRT は根治性は高いが、治療できる脳病変の数や大きさに制限があり髄膜がん腫症には無効である。分子標的薬は中枢神経系合併症がほとんどなく、頭蓋外病変に対しても効果が期待できるが皮疹や肝機能障害、ときに間質性肺炎といった全身性有害事象のリスクを有する。SRT は全身性合併症は認めないが頭蓋外病変には無効であり、脳においては放射線脳壊死のリスクを有する (Table 2)。このようにみると、分子標的治療と SRT は、お互いに競合する治療法ではなく相互補完的に協調し得る治療法であることが理解できる。

分子標的治療と SRT をどのように協調させるべきかに関しては、現時点でランダム化試験の報告はなく今後の課題となっている。ただ、分子標的治療は SRT に比較して根治性に劣ること、全身性合併症のリスクを有することから、脳以外に活動性病変を認めない症例に対する適応には慎重になるべきである。医療経済的にも、一度の治療で終了する SRT に比較して、治療継続が原則の TKI は治療コストが大きくなることが懸念される。TKI と SRT のどちらを先行させるかも今後の課題である。後方視的検討から SRT 先行の優位性も報告されているが¹⁰⁾、この報告に登録された症例では頭蓋外に転移を有する症例が31%しか含まれていなかった。われわれの連続 1,143 例の肺がんの検討では、EGFR 遺伝子変異陽性の脳転移例では半数以上 (52%) で頭蓋外転移も有しており⁶⁾、明らかにこの報告の症例分布は実臨床と乖離している。また、頭蓋外に転移のない 69% の症例はそもそも SRT 単独治療の適応であり TKI 治療の適応は乏しい。このように、その特異な患者背景と治療適応への疑問から、残念ながらこの研究から得られる情報は少なく、より正確な情報の発信が待たれている。

分子標的治療と脳外科手術

分子標的薬は奏効率が高いものの必ず効果を示すとはかぎらず、診断時すでに症候性となっている病変や eloquent 領域近傍の比較的大きな病変は外科的摘出の適応である。担がん患者において生命予後を規定するのは頭蓋外病変の制御であり全身治療に依存する部分が大きい。したがって、転移性脳腫瘍手術の目的は、患者の神経機能喪失を予防または回復させ、全身治療が可能な performance status (PS) を維持することである。そのためには、術前の tractography などを駆使した機能評価や、術中機能マッピング、覚醒下手術などの手技を駆使し、低侵襲機能温存に徹することが重要となる。

一方、分子標的薬時代になり再発時の分子環境評価を目的として、再生検として脳転移病巣の摘出も行われるようになった。特に、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺がんからの脳転移は脳表近くに発生しやすく²⁰⁾、このことは比較的低侵襲に脳病変を摘出可能であることを示している。磁場式ナビゲーションシステムなどの手術支援装置と key-hole 手技を用いればフレームレスでの脳転移病巣摘出も可能であり、今後より低侵襲な脳転移病巣の再生検法を開発することで頭蓋内病巣の分子環境評価を積極的に行っていく環境を整えていくことが脳神経外科医の責務である。

髄膜がん腫症はがんの最も重篤な中枢神経系浸潤であるが、EGFR 遺伝子変異陽性肺がん由来脳転移自験例 229 例の検討では、5 年の経過観察期間中に 33% の症例で髄膜がん腫症の発症を認めた (Fig. 4)。一方、髄膜がん腫症患者の 69% で頭蓋内圧亢進症状をきたしており、頭蓋内圧の制御は患者の quality of life を維持するうえでも、また全身治療の機会を確保するうえでも重要となる。髄膜がん腫症による水頭症に対する脳室腹腔短絡術は髄液中の腫瘍細胞を腹腔内に誘導するといった懸念も指摘されているが実臨床でがん性腹膜炎が問題となることはほとんどなく、この手術を躊躇する必要はない。しかし、EGFR 遺伝子変異陽性肺がん由来の髄膜がん腫症では分子標的治療により頭蓋内圧も正常化することが多い。われわれは、まずオンマイヤリザーバーを留置し、これを介した外ドレナージで頭蓋内圧制御を行いつつ分子標的治療を行い、頭蓋内圧亢進症状が改善しない症例にのみ脳室腹腔短絡術を追加しているが、これまでこの方針で治療を行った 26 例中 14 例で短絡術を回避できた。今後はこのような外科的治療と分子標的治療との sequential な協調も重要となる。

分子標的薬時代の脳転移治療

ここでは、症例が多いことから EGFR-TKI について紹介したが、ALK 融合遺伝子陽性例に対する ALK 阻害剤も頭蓋内病変に対して著効する。ただ、この治療もまた根治性は低く SRT との協調が重要となる。分子標的治療の性格は、全脳制御という観点からは従来の全脳照射に近く、正常脳に対する安全性から全脳照射にとって変わる可能性がある。多発転移性脳腫瘍に対して分子標的薬を使用し縮小が不十分な病変に SRT を追加したり、分子標的薬で安全に SRT が施行できるサイズまで腫瘍を縮小させたうえで根治的 SRT を行うなど、その協調方法は多岐にわたり、今後は症例ごとに治療法の選択や治療の順番などを慎重に決定していく必要がある。そのためには、脳神経外科医、腫瘍内科医、放射線治療医、病理診断医、遺伝子診断医がしっかりと情報共有し意思疎通しながら治療方針を話し合い決定していくことが求められる。

おわりに

分子標的薬に加えて免疫チェックポイント阻害剤を用いた治療も一般的となり、全身治療の進歩は日進月歩である。これは患者にとって福音である一方、われわれ脳

Fig. 4 Competing risk analysis of the time to leptomeningeal dissemination after diagnosis of brain metastases in EGFR-mutated cases

The probability of experiencing a leptomeningeal dissemination in the absence of death was 33.4% at 5 years after the diagnosis of brain metastasis.

神経外科医がこれらすべての治療情報をリアルタイムに正確に把握することは困難になってきている。1人1人の患者がその人にとって最も適した治療を受けられる機会を提供するためには、カンサーボードなどを介した他診療科の医師との高レベルでの協調が求められている。

筆頭著者は日本脳神経外科学会へのCOI申告の登録を完了しています。また、新行内、原の両著者は、自己申告によるCOI報告書を日本脳神経外科コングレス事務局に提出しています。いずれも本論文に関して開示すべきCOIはありません。

文 献

- Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim DW, Yang JC, Cantarini M, Pickup K, Jordan A, Hickey M, Grist M, Box M, Johnström P, Varnäs K, Malmquist J, Thress KS, Jänne PA, Cross D: Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res* 22: 5130-5140, 2016.
- Chan EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Komguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH, Meyers CA: Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 10: 1037-1044, 2009.
- Garsa AA, Badiyan SN, DeWees T, Simpson JR, Huang J, Drzymala RE, Barani IJ, Dowling JL, Rich KM, Chicoine MR, Kim AH, Leuthardt EC, Robinson CG: Predictors of individual tumor local control after stereotactic radiosurgery for non-small cell lung cancer brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90: 407-413, 2014.
- Ichihara E, Lovly CM: Shades of T790M: Intratumor heterogeneity in EGFR-mutant lung cancer. *Cancer Discov* 5: 694-696, 2015.
- Iuchi T, Shingyoji M, Sakaida T, Hatano K, Nagano O, Itakura M, Kageyama H, Yokoi S, Hasegawa Y, Kawasaki K, Iizasa T: Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 82: 282-287, 2013.
- Iuchi T, Shingyoji M, Itakura M, Yokoi S, Moriya Y, Tamura H, Yoshida Y, Ashinuma H, Kawasaki K, Hasegawa Y, Sakaida T, Iizasa T: Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations. *Int J Clin Oncol* 20: 674-679, 2015.
- Kienast Y, von Baumgarten L, Fuhrmann M, Klinkert WE, Goldbrunner R, Herms J, Winkler F: Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation. *Nat Med* 16: 116-22, 2010.
- Lee TH, Avraham HK, Jiang S, Avraham S: Vascular endothelial growth factor modulates the transendothelial migration of MDA-MB-231 breast cancer cells through regulation of brain microvascular endothelial cell permeability. *J Bio Chem* 278: 5277-5284, 2003.
- Lockman PR, Mittapalli RK, Taskar KS, Rudraraju V, Gril B, Bohn KA, Adkins CE, Roberts A, Thorsheim HR, Gaasch JA, Huang S, Palmieri D, Steeg PS, Smith QR: Heterogeneous blood-tumor barrier permeability determines drug

- efficacy in experimental brain metastases of breast cancer. *Clin Cancer Res* **16** : 5664-5678, 2010.
- 10) Magnuson WJ, Lester-Coll NH, Wu AJ, Yang TJ, Lockney NA, Gerber NK, Beal K, Amini A, Patil T, Kavanagh BD, Camidge DR, Braunstein SE, Boreta LC, Balasubramanian SK, Ahluwalia MS, Rana NG, Attia A, Gettinger SN, Contessa JN, Yu JB, Chiang VL : Management of brain metastases in tyrosine kinase inhibitor-naïve epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer : A retrospective multi-institutional analysis. *J Clin Oncol* **35** : 1070-1077, 2017.
  - 11) Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Lanzetta G, Romano A, Cicone F, Osti M, Enrici RM, Esposito V : 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** : 1142-1148, 2016.
  - 12) 日本肺癌学会編 : 肺癌診療ガイドライン 2018 年版. 東京, 金原出版, 2018.
  - 13) 日本脳腫瘍学会編 : 脳腫瘍診療ガイドライン 2019 版. <https://www.jsn-o.com/guideline/index1.html> (2019 年 5 月)
  - 14) Sevenich L, Bowman RL, Mason SD, Quail DF1, Rapaport F, Elie BT, Brogi E, Brastianos PK, Hahn WC, Holsinger LJ, Massagué J, Leslie CS, Joyce JA : Analysis of tumour- and stroma-supplied proteolytic networks reveals a brain-metastasis-promoting role for cathepsin S. *Nat Cell Biol* **16** : 876-888, 2014.
  - 15) Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N : Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases : final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **47** : 291-298, 2000.
  - 16) Shigematsu H, Gazdar AF : Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* **118** : 257-262, 2006.
  - 17) Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS ; FLAURA Investigators : Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **378** : 113-125, 2018.
  - 18) Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih H, Kirkpatrick J, Schwer A, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely J, Sperduto CM, Mehta M : Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases : a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **77** : 655-661, 2010.
  - 19) Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, Shanley R, Yeh N, Gaspar LE, Braunstein S, Sneed P, Boyle J, Kirkpatrick JP, Mak KS, Shih HA, Engelman A, Roberge D, Arvold ND, Alexander B, Awad MM, Contessa J, Chiang V, Hardie J, Ma D, Lou E, Sperduto W, Mehta MP : Estimating survival in patients with lung cancer and brain metastases : An update of the graded prognostic assessment for lung cancer using molecular markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol* **3** : 827-831, 2017.
  - 20) Takano K, Kinoshita M, Takagaki M, Sakai M, Tateishi S, Achiha T, Hirayama R, Nishino K, Uchida J, Kumagai T, Okami J, Kawaguchi A, Hashimoto N, Nakanishi K, Imamura F, Higashiyama M, Yoshimine T : Different spatial distributions of brain metastases from lung cancer by histological subtype and mutation status of epidermal growth factor receptor. *Neuro Oncol* **18** : 716-724, 2016.
  - 21) Tominaga N, Kosaka N, Ono M, Katsuda T, Yoshioka Y, Tamura K, Lötvall J, Nakagama H, Ochiya T : Brain metastatic cancer cells release microRNA-181c-containing extracellular vesicles capable of destructing blood-brain barrier. *Nat Commun* **6** : 6716, 2015.
  - 22) Wei YF, Lim CK, Tsai MS, Huang MS, Chen KY : Intracranial responses to afatinib at different doses in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung carcinoma and brain metastases. *Clin Lung Cancer* **20** : e274-e283, 2019.
  - 23) Wu YL, Zhou C, Cheng Y, Lu S, Chen GY, Huang C, Huang YS, Yan HH, Ren S, Liu Y, Yang JJ : Erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and asymptomatic brain metastases : a phase II study (CTONG-0803). *Ann Oncol* **24** : 993-999, 2013.
  - 24) Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Han JY, Katakami N, Kim HR, Hodge R, Kaur P, Brown AP, Ghiorghiu D, Papadimitrakopoulou VA, Mok TSK : CNS efficacy of osimertinib in patients with T790M-Positive advanced non-small-cell lung cancer : data from a randomized phase III trial (AURA3). *J Clin Oncol* **36** : 2702-2709, 2018.
  - 25) Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Sato Y, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Kenai H, Moriki A, Suzuki S, Kida Y, Iwai Y, Hayashi M, Onishi H, Gondo M, Sato M, Akimitsu T, Kubo K, Kikuchi Y, Shibasaki T, Goto T, Takanashi M, Mori Y, Takakura K, Saeki N, Kunieda E, Aoyama H, Momoshima S, Tsuchiya K : Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901) : a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* **15** : 387-395, 2014.

要 旨

分子標的薬時代における転移性脳腫瘍に対する治療戦略

井内 俊彦 新行内雅斗 原 竜介

分子標的薬の時代になりがん治療が大きく変化する中で、分子標的薬が脳転移病巣に対しても有効であることも報告され、転移性脳腫瘍に対する治療戦略の再考が求められている。全身治療である分子標的薬治療は脳転移病巣の大きさや数に制限がなく奏効率も高いが、根治性は低く全身性合併症のリスクもある。一方、局所治療である定位的放射線治療は根治性は高いが、病変の大きさや数に制限があり放射線脳障害のリスクもある。このようなそれぞれの治療法の特徴は、両治療が相互補完的に協調し得ることを示しており、今後は個々の患者に最も適した治療法を、脳神経外科医・腫瘍内科医・放射線治療医で綿密に検討して決定していくことが重要である。

脳外誌 28 : 715-723, 2019