症 例

化学療法と定位放射線治療併用中に腫瘍内出血を認めた乳癌脳転移の1例

聖マリアンナ医科大学乳腺・内分泌外科¹⁾,
聖マリアンナ医科大学プレスト&イメージングセンター²⁾,
聖マリアンナ医科大学放射線科³⁾, 同 病理診断科⁴⁾
吉 江 玲 子¹⁾ 白 英¹⁾ 川 本 久 紀²⁾
福 田 護²⁾ 岡 田 幸 法³⁾ 小 池 淳 樹⁴⁾

症例は50歳、女性。両側乳癌（右：cStage ⅢB, Luminal-HER2-, 左：cStage ⅡA, Luminal-HER2+）の診断で術前抗癌剤治療終了後、両側乳房切除+右腋窩リンパ節郭清術+左センチネルリンパ節生検を施行した。術後治療は右胸壁鎖骨上リンパ節に放射線照射（50Gy/25回）後、Trastuzumab+TS-1投与した。術後1年で右上腕皮膚・腋窩皮膚再発（Luminal-HER2-）しLetrozoleへ変更したが、投与1年で肝転移（Luminal-HER2-）を認め、Fulvestrant+Palbociclibに変更した。開始3カ月で肝転移が進行し、肺転移も認めEverolimus+Exemestaneへ変更した。術後2年10カ月で頭頂葉に2cm程度の脳転移を認めたため、weekly Paclitaxel (wPTX) + 定位放射線治療(40Gy/5回)を計画した。照射2回目にwPTX投与（2回目）を併用し、計4回照射を行った翌日、左上下肢の脱力感を自覚した。頭部造影CTで脳転移部位の腫瘍内出血を疑い即日脳神経外科コンサルトし、緊急開頭腫瘍摘出・血腫除去術を施行した。定位放射線治療中に腫瘍内出血を認めた報告例は希少であり、今回われわれは若干の文献学的考察を加えて報告する。

索引用語：定位放射線治療，腫瘍内出血，乳癌

緒 言

脳転移に対する放射線治療は向上しており、限局した小さな腫瘍に対して多方向から照射する定位放射線照射（stereotactic irradiation）は全脳照射に比して認知機能低下などの合併症が少ないため、短期的な局所制御のみならず、長期的な合併症の面からも重要な治療の選択肢の一つである。このうち、分割照射を行う定位放射線治療中の腫瘍内出血の報告は検索しえた範囲では無く、今回われわれは分割照射中に腫瘍内出血を認めた症例を経験したので、文献学的考察を加えて報告する。

症 例

症例：50歳、女性。

主訴：左上下肢の筋力低下，違和感。

既往歴：なし。

家族歴：なし。

現病歴：2015年10月、1年以上前から右乳房腫瘍を主訴に当院を受診した。

マンモグラフィー：両側U領域にspiculated massを認め、両側カテゴリー5とした。

乳房超音波所見：右側は10時方向に前方境界線の断裂を伴う3.6cmの腫瘍を認め、腋窩リンパ節（レベルⅠ～Ⅲ）腫大しておりリンパ節転移が疑われた。左側は12時方向に微細石灰化を伴う3.6cmの形状不整な腫瘍が認められた。腋窩リンパ節の腫大は認められなかった。

造影MRI所見：右C領域に3.8cmの腫瘍が中心となり全領域に腫瘍を認め、皮膚・胸筋への浸潤も疑われた。左側はAC領域に2.4cmの腫瘍を中心とした多発腫瘍が認められた（Fig. 1a）。

両側乳房腫瘍に対し針生検を行ったところ、両側浸潤性乳管癌（硬癌）の診断であり、右：ER：80%，

Fig. 1 造影MRI写真/MIP画像

(a) 初診時MRI：右：C領域に3.8cmの腫瘍が中心となり全領域に腫瘍が多発。皮膚・胸筋への浸潤も疑われた。左：AC領域に2.4cmの腫瘍が認められ、右同様全領域に腫瘍が多発していた。

(b) 術前化学療法終了後：右C領域の腫瘍は1.4cmと縮小、左AC領域の腫瘍も1.1cmへ縮小した。

PR：50%，HER2：2+，FISH-，Ki-67：30%，左：ER：90%，PR10%，HER2：3+，Ki-67：70%，臨床病期は右：cT4cN2aM0 cStage IIIb，左：cT-2N0M0 cStage IIAであった。

2015年11月，術前抗癌剤治療としてFEC100（5-FU500mg/m²，Epirubicine 100mg/m²，Cyclophosphamide 600mg/m²）4サイクル後，Docetaxel（80mg/m²）+Trastuzumab（以下，Tra）（初回8mg/kg，2回目以降6mg/kg）を3週毎4サイクル行った。

術前抗癌剤治療後造影MRI：右C領域の腫瘍は1.4cmと縮小，左AC領域の腫瘍も1.1cmへ縮小した（Fig. 1b）。

2016年5月，両側乳房切除術+右腋窩リンパ節郭清術+左センチネルリンパ節生検を施行した。病理所見に関しては，両側ともに浸潤性乳管癌（硬癌）で，組織学的効果判定はgrade2bであった。右側の腫瘍径は

右：5.0×2.7×1.2cm，波及度はs+，ly+。腋窩リンパ節7個に転移があり，ER：90% PR1%未満，HER2：2+，Ki-67：20%であった。

左側の腫瘍径は1.5×1.0×0.3cmで波及度はf+，腋窩リンパ節転移は認められず，ER：90%，PR40%，HER2：2+，Ki-67：1-9%であった。

2016年8月，胸壁鎖骨周囲に放射線治療50Gy/25回を施行した。放射線治療後にTraを再開し，TS-1（100mg/day）を（4週投与2週休薬を1サイクル）1年程度投与した。2017年9月に①腋窩皮膚と②上腕皮下に皮膚腫瘍を認めたため，腫瘍摘出術（2箇所）を行ったところ，①②ともに乳癌の転移として矛盾せず，①ER：90%，PR：1%未満，HER2：2+，Ki-67：10%，②ER：60%，PR：1%未満，HER2：0，Ki-67：10%であった。腫瘍摘出術後Letrozole 2.5mg/日を1年投与したが，2018年9月に肝転移（ER：70%，

Fig. 2 全身DWIBS (Diffusion-weighted Whole body Imaging with Background Suppression) 写真MIP画像

- a : 2018年9月. 肺野および肝臓に高信号結節を認める.
 b : 2019年2月. 肺野および肝臓の多発高信号結節が著明に増加.
 c : 2019年3月. 肝臓の多発高信号結節が著明に増加.

Fig. 3 本症例の臨床経過

PR : 0 %, HER2 : 1 +, Ki-67 : 10 %) が認められた (Fig. 2a).

2018年11月, Fulvestrant 500mg/day (1 サイクル目のみ14日毎, 2 サイクル目以降は28日毎) + Palbociclib 125mg/day (3 週投与, 1 週休業) に変更し2 サイクル投与したが好中球減少 (grade3) 出現した

ため, Palbociclib 100mg/day に減量し2 サイクル投与した. 2019年2月に肝転移が増悪し, 多発肺転移が認められたため (Fig. 2b), Everolimus (10mg/day) + Exemestane (25mg/day) 開始したが, 1 カ月程度で肝転移が増悪し, 脳転移が疑われた (Fig. 2c). 腫瘍マーカー (CEA, CA15-3) の推移は Fig. 3 の通

Fig. 4 頭部造影MRI：造影後T1強調画像で右頭頂部にリング状造影効果を有する円形腫瘍あり。

Fig. 5 頭部造影CT：右頭頂葉の腫瘍は増大し、一部高吸収になり、腫瘍内出血を疑う所見。

りである。

頭部造影MRI：T1強調画像で右頭頂部にリング状造影効果を有する円形腫瘍があり、脳転移を疑う所見であった。T2強調FLAIR像では腫瘍周囲に高信号を認め、脳浮腫も疑われた (Fig. 4)。

2019年3月にwPTX (80mg/m²) (3週投与, 1週休薬) 投与を開始し, 2019年4月より定位放射線治療 (40Gy/5回) を計画した。照射2日目にwPTX (2回目) を投与し, 4回照射した翌朝に左上下肢の脱力を自覚した。この際意識清明であり, 頭痛・嘔気など頭蓋内圧亢進症状は認められなかった。症状自覚後4時間程度で左上下肢の徒手筋力テスト (Masual Mus-

cle Test : MMT) 1へ低下した。頭部造影CTで脳転移巣の拡大, 脳浮腫を認め脳神経外科へコンサルトしたところ, 転移性脳腫瘍からの腫瘍内出血が疑われ, 即日開頭腫瘍摘出・血腫除去術施行した。

頭部造影CT：頭頂葉腫瘍の拡大 (20×20mm→45×40mm) し, 一部高吸収を認め, 腫瘍内出血が疑われた。周囲に浮腫性変化が拡大し, その範囲は右中心前回に及んでいた (Fig. 5)。

病理組織所見：摘出された検体は乳癌の転移として矛盾せず, ER : 1-9 %, PR : 0 %, HER2 : 1+, MIB-1 index : 80%であった。腫瘍中心部に壊死が生じ, 壊死部分と一致して出血が認められた。腫瘍部

Fig. 6 病理組織写真

- a : 腫瘍部分の中心に壊死が生じ、壊死部分に一致して出血が認められた (H.E.染色×20).
 b : 腫瘍部分と壊死部分の境界は明瞭で融解壊死が認められた (H.E.染色×100).

分と壊死部分の境界は明瞭で融解壊死が認められた。明らかな腫瘍の血管浸潤は認められなかった (Fig. 6)。

入院後経過：手術翌日から左上下肢の筋力は改善し、術後35日目に退院した。退院時のADLは車椅子であったが、リハビリを継続し自力歩行で通院可能となった。外来にてwPTX (80mg/m²) + Bevacizumab (10mg/kg) 2サイクル投与したが、脳転移進行に伴う頭蓋内圧亢進症状が出現し、右上腕骨折後に患者本人はこれ以上の積極的な治療を希望せず、在宅での緩和医療へ移行となった。訪問診療に移行後徐々に遠隔転移が進行し、開頭腫瘍摘出・血腫除去術後5カ月で死亡した。

考 察

乳癌患者の初発転移再発部位として脳転移は少ないが、経過中に10-15%程度脳転移し、サブタイプ別にみるとHER2タイプが再発患者の約半数程度に認められる^{1)~3)}。

乳癌治療ガイドラインによると、乳癌脳転移に対する治療は、「乳癌特異的予後予測GPA (Graded prognostic Assessment) にて予後を層別化しつつ転移性病変の個数、部位などの頭蓋内病変および他臓器病変に応じて手術あるいは定位放射線照射 (Stereotactic irradiation: STI) などの適応や実施時期を総合的に検討すること」とされている。乳癌特異的GPAでは、年齢・全身状態・サブタイプの3因子を点数化して分類し、生存期間の中央値を予測する⁴⁾。サブタイプ別の脳転移患者の予後を検討したMillerらの報告では⁵⁾サブタイプ別の生存期間中央値は短いものから順に、Basal-like: 8.4カ月, Luminal-HER2-: 12.3カ月,

HER2-enriched (以下HER2): 15.4カ月, Luminal-HER2+: 18.8カ月であり ($p < 0.001$)、GPAスコアではLuminal-HER2+, HER2, Luminal-HER2-, triple negativeの順に加点される。他年齢, Karnofsky performance status (KPS) の各項目の総得点で4段階に分類し生存期間の中央値を予測する。

定位放射線照射は、通常の放射線治療に比較し周囲の正常組織の線量を極力減少させることが可能なため、全脳照射に比して認知機能の障害が少なく予後予測の良い症例で選択される。1回照射の定位手術的照射 (stereotactic radiosurgery: SRS) と数回に分割して照射する定位放射線治療 (stereotactic radiotherapy: SRT) に大別され、線量は病変サイズ、治療体積毎に異なり、各患者によって選択されている。

転移性腫瘍は腫瘍血管の形態異常、血管の脆弱性や腫瘍の血管浸潤、腫瘍壊死のため易出血性であるとされている⁶⁾⁷⁾が、照射を行うことで腫瘍間質には、①血管透過性の亢進と炎性細胞の遊走、②血管新生抑制ならびに肉芽形成阻害 (腫瘍母地効果 tumor bed effect)、③線維性結合組織の増生 (照射後3週〜) が惹起されるため、放射線照射そのものによる出血のリスクは低いと考えられる⁸⁾。「定位放射線治療」「腫瘍内出血」をキーワードとして医学中央雑誌で2001年から2019年まで検索したが、転移性腫瘍でSRT治療中に腫瘍内出血をきたした報告例は認められず、本症例は珍しいと考えられる。

今回出血した原因を考察すると、SRT単独の有害事象、PTX併用による効果、腫瘍の血管浸潤など様々な可能性が考えられる。

SRT単独の有害事象の可能性を考えた場合、1回照射のSRSでは急性期有害事象に12～24時間以内の嘔気・頭痛・痙攣、晩期有害事象に放射線脳壊死が報告されているが、出現頻度は少ない⁹⁾。分割照射のSRT後の有害事象を検討したMuraiらの報告¹⁰⁾はgrade3以上の有害事象は認められず、SRT単独での出血の可能性は低いと考えられる。

次に、PTX併用による出血の可能性についてであるが、PTXは放射線増感作用があると報告されている¹¹⁾。本来、血液脳関門の存在により全身投与した薬剤は脳には到達しないが、脳転移病巣では血液脳関門が破壊され、透過性を増した脳転移巣内の腫瘍血管を介して、PTXが有効域まで到達すると考えられている¹¹⁾¹²⁾。PTXは放射線感受性の最も高いG2/M期の細胞周期を停止させる作用機序から、放射線治療に対して感度を高める作用（増感作用）の可能性はある¹¹⁾。本症例の出血の一因として、この増感作用により強く腫瘍の組織障害が引き起こされ、血管が破綻し出血した可能性も考えられる。

また、PTXそのものに血管新生阻害作用があると報告されている¹³⁾。Grantらによると、血管内皮細胞にタキサン系抗癌剤を投与した結果、腫瘍細胞よりも細胞増殖が抑制され、さらに毛細血管形成も阻害された。DTXと全脳照射を併用後に脳出血をきたした中道ら¹⁴⁾の報告では、放射線障害に対する修復過程に必要な血管新生が全脳照射にDTXを併用したことで正常に行えず、壊死や出血の可能性が高くなったことが放射線照射後の出血をきたしたと推測している。

本症例の脳組織の病理所見では腫瘍の中心部が壊死し、壊死部位に一致して出血が認められたが血管浸潤は認められなかった。

これらを踏まえると、SRT単独や腫瘍の血管浸潤により出血をきたした可能性は低く、SRTとPTXとの併用により放射線照射に伴う腫瘍中心部の組織障害が強く引き起こされた結果、脆弱な腫瘍血管から出血をきたした、もしくは修復に必要な血管新生が正常に行われず出血した可能性が考えられた。

今回腫瘍内出血をきたした明らかな原因は特定することができなかったが、今後放射線治療の発達に伴い腫瘍の局所制御率があがる一方で、頭蓋外病変の治療とどのように向き合っていくかが課題である。

結 語

wPTXとSRT併用中に腫瘍内出血を認めた両側乳癌脳転移の1例を経験した。今後、症例を集積すると

ともに、原因の究明が必要であると考えられた。

利益相反：なし

文 献

- 1) Lin NU, Bellon JR, Winer EP : CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3608 – 3617
- 2) Olson EM, Najita JS, Sohl J, et al : Clinical outcomes and treatment practice patterns of patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the post-trastuzumab era. *Breast* 2013 ; 22 : 525 – 531
- 3) Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, et al : CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab : a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 244 – 248
- 4) Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al : Summary report on the graded prognostic assessment : an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 419 – 425
- 5) Miller J, Kotecha R, Ahluwalia M, et al : Overall Survival and the Response to Radiotherapy Among Molecular Subtypes of Breast Cancer Brain Metastases Treated With Targeted Therapies. *Cancer* 2017 ; 123 : 2283 – 2293
- 6) Ogawa R, Tanaka K, Satoh H, et al : Intra-tumor hemorrhage associated with brainstem metastasis from lung cancer. *Intern Med* 2006 ; 45 : 487 – 488
- 7) Hirano A, Matsui T : Vascular structures in brain tumors. *Hum Pathol* 1975 ; 6 : 611 – 621
- 8) 早川和重 : 総論・がん診療、がん放射線治療の基礎知識。2010年度前期日本消化器外科学会教育集会テキスト、日本消化器外科学会教育集会、山口、2010、p41 – 49
- 9) Sneed PK, Mendez J, Vemer-van den Hoek JG, et al : Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases : incidence, time course, and risk factors. *J Neurosurg* 2015 ; 123 : 373 – 386
- 10) Murai T, Ogino H, Manabe Y, et al : Fractionat-

- ed Stereotactic Radiotherapy using CyberKnife for the Treatment of Large Brain Metastases : A Dose Escalation Study. Clin Oncol 2014 ; 26 : 151 – 158
- 11) Tishler RB, Sciff PB, Geard CR, et al : Taxol : a novel radiation sensitizer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992 ; 22 : 613 – 617
- 12) 原 尚人 : 乳癌脳転移に対する全身化学療法の影響. 乳癌の臨 2004 ; 19 : 15 – 19
- 13) Grant DS, Williams TL, Zahaczewsky M, et al : Comparison of antiangiogenic activities using paclitaxel (taxol) and docetaxel (taxotere). Int J Cancer 2003 ; 104 : 121 – 129
- 14) 中道真仁, 平野 聡, 朝尾哲彦他 : 全脳照射後に多発脳出血を認めた肺腺癌の 1 例. 肺癌 2011 ; 51 : 825 – 829

INTRATUMORAL HEMORRHAGE IN A BRAIN METASTASIS FROM BREAST CANCER DURING COMBINATION CHEMOTHERAPY AND STEREOTACTIC RADIOTHERAPY—A CASE REPORT—

Reiko YOSHIE¹⁾, Ei HAKU¹⁾, Hisanori KAWAMOTO²⁾, Mamoru FUKUDA²⁾,
Yukinori OKADA³⁾ and Junki KOIKE⁴⁾

Department of Breast and Endocrine Surgery, St. Marianna University, School of Medicine¹⁾

Department of Breast and Endocrine Surgery, Breast and Imaging Center, St. Marianna University School of Medicine²⁾

Department of Radiology³⁾ and Pathology⁴⁾, St. Marianna University School of Medicine

A 50-year-old woman diagnosed with bilateral breast cancer (right : cStage IIIB, luminal HER2⁺ ; left : cStage IIA, luminal HER2⁺) underwent preoperative antitumor treatment followed by bilateral mastectomy with right axillary lymph node dissection and left sentinel lymph node biopsy. Postoperative therapy consisted of radiotherapy for the right thoracic wall supraclavicular lymph node (50 Gy/25 fractions), followed by trastuzumab plus TS-1. One year postoperatively, recurrence appeared in the skin of the right upper arm and armpit (luminal HER2⁺), and the regimen was switched to letrozole, but after 1 year of treatment, hepatic metastasis (luminal HER2⁺) developed, and treatment was switched to fulvestrant plus palbociclib. Three months after the start of this regimen, the hepatic metastasis had progressed, and lung metastasis had also appeared ; treatment was therefore switched to everolimus plus exemestane. A brain metastasis measuring approximately 2 cm appeared in the parietal lobe 2 years and 10 months postoperatively, and weekly paclitaxel (wPTX) with stereotactic radiotherapy (40 Gy/5 fractions) was therefore scheduled. The wPTX dose (second dose) was combined with the second radiotherapy session, and the day after the fourth radiotherapy session, the patient noticed weakness of the left arm and leg. Cranial contrast-enhanced computed tomography showed suspected intratumoral hemorrhage in the brain metastasis. On the same day, a neurosurgeon was consulted, and an emergency craniotomy was performed to remove the tumor and hematoma. There have been few reports of intratumoral hemorrhage during stereotactic radiotherapy, and this case is reported with a short discussion of the literature.

Key words : stereotactic radiotherapy, intratumoral hemorrhage, breast cancer