

**O'Brien 医師:**

こちらは ReachMD の CE プログラムです。私はテキサス州ヒューストン、MD アンダーソンがんセンター所属の神経腫瘍専門医、Dr. Barbara O'Brien です。本日は、脳転移に対する治療戦略について、特に乳癌および非小細胞肺癌に焦点を当ててお話しします。

脳転移は、乳癌および非小細胞肺癌のいずれにおいても増加傾向にあり、治療は急速に進化しています。今日は、日々の診療での実践的な意思決定について、特に全身治療と局所治療をどのように組み合わせるかという点に焦点を当てたいと思います。

脳転移は成人における頭蓋内腫瘍の中で最も一般的であり、がん患者の最大 40% に生じています。

脳転移のスクリーニングは非常に繊細なテーマです。乳癌では、ガイドライン上は無症候性患者への定期スクリーニングは推奨されていませんが、これは現在議論の多いテーマであり、今後変わる可能性があります。特に HER2 陽性乳癌やトリプルネガティブ乳癌では脳転移リスクが高いため、我々はスクリーニングの閾値を低く設定しています。

非小細胞肺癌では、進行例に対して MRI が推奨されており、実臨床では新たな神経症状があれば、時期に関係なく脳画像検査を行うべきです。

現在のガイドラインは依然として局所治療を重視していますが、大きな変化は、中枢神経系（CNS）に有効な全身治療の役割が拡大している点です。患者を評価する際、まず考えるのは、全身治療の選択肢があるか、そしてそれを使う適切なタイミングかどうかです。現在のガイドラインから得られる知見の一つとして、全身疾患が安定している場合、必ずしも全身治療を変更する必要はないということです。その場合は脳病変のみを局所治療する選択もあります。一方、病勢進行がある場合には、利用可能であれば CNS 活性を持つレジメンを優先することを検討します。

全身治療に関しては、

特定の患者群で劇的な変化が起きています。HER2 陽性乳癌では、TKI のツカチニブを トラスツズマブおよびカペシタビンと併用するレジメン、さらに抗体薬物複合体トラスツズマブ デル

クステカン—T-DXd—は、脳転移および LMD（癌性髄膜炎）に対して有意な頭蓋内奏効を示しました。

さらに、HER2-low 患者に対する T-DXd のデータも出始めており、より広範な乳癌患者群で脳転移に対する全身治療を選択できるようになっています。非小細胞肺癌では、オシメルチニブや ALK 阻害薬が優れた CNS 移行性を示しており、適切な患者では第一選択として考慮されます。

治療法やその順序を決める際には、多くの要因を考慮します。まず腫瘍生物学的な検討ですが、特に分子サブタイプや標的可能な変異の有無です。また、脳転移の数、大きさ、部位も重要です。いわゆる eloquent area（重要機能領域）にあるのか、それとも多少増大しても症状を起こしにくい領域かも考慮します。

神経症状や神経学的障害、全身病勢の状態、全身的ながん活動性の有無、過去の治療歴も重要です。過去に CNS 放射線治療を受けているか、TKI、ADC、その他脳移行性治療を受けているかも確認します。

全身治療と局所治療のシーケンスに関する考え方も進化しています。利用可能で合理的であれば、CNS 活性を持つ全身治療によって、局所治療を延期あるいは置き換えられる場合もあります。そのため、多分野間の議論と方針統一が極めて重要です。

全身治療と放射線のタイミングについては、理論上、症候性放射線壊死のリスクを高める可能性があるため、同時併用は避ける傾向があります。これも多分野での検討が必要なポイントです。

最後に、脳転移治療は大きく進化しています。全身標的療法の選択肢が増えたことは、脳転移患者管理における大きなブレイクスルーです。スクリーニングは依然として複雑であり、全身治療は治療パラダイムを変えつつあります。治療シーケンスも進化しており、多分野連携の治療が不可欠です。

この短い講義が、皆さんの日常診療の一助になれば幸いです。ご清聴ありがとうございました。

---

**O'Brien 医師 :**

こちらは ReachMD の CE プログラムです。私はテキサス州ヒューストン、MD アンダーソンがんセンター所属の神経腫瘍専門医、Dr. Barbara O'Brien です。

**Harbeck 医師 :**

こんにちは。私はドイツ・ミュンヘンの LMU 大学病院 Breast Center ディレクター、Dr. Nadia Harbeck です。

では症例から議論を始めましょう。34 歳女性で、左乳房の HER2 陽性・ホルモン受容体陰性乳癌です。臨床病期は cT2、約 3 cm、リンパ節陽性でした。その後、肝に多発した小さい転移巣、小さく無症候性の脳転移を複数認めました。私たちは T-DXd+P（ペルツズマブ）で治療開始しました。DB-09 試験と FDA 承認を根拠に健康保険適用の承認を得る必要がありました。が、非常に高リスク症例と考え、可能な限り最善の一次治療を行いたかったのです。

O'Brien 先生でしたら、この症例をどのようにアプローチしますか？

**O'Brien 医師 :**

若く、機能的な状態もとても良好な患者さんのようですね。未治療で、脳転移は非常に小さく無症候性です。また、全身病変と CNS 病変の両方があります。この症例では、私も局所療法、たとえば放射線治療や、まして手術+放射線よりも、CNS 活性を持つトラスツズマブ デルクステカン+ペルツズマブによる全身治療を支持します。

DESTINY-9 試験の知見が DESTINY-12 試験でさらに支持され、特に脳転移に関する DESTINY-12 のデータによってこの選択肢が利用可能になったことに本当に期待しています。

**Harbeck 医師：**

私も完全に同意します。この患者には全身治療が必要だと考えました。脳転移は小さく無症候性でしたので、T-DXd+P が最善の選択だと感じました。

DB09 のデータを見ると、活動性脳転移は含まれていませんでしたが、約 6% に安定脳転移があり、明らかな利益を得ていました。また、PFS は脳転移の有無に依存しなかったと記憶しています。

さらに DB12 試験もあります。私は共同研究者の一人なので 多少バイアスはありますが、活動性脳転移に対して T-DXd が非常に優れた活性を示したと思っています。客観的奏効率は約 70 ~80% で、脳転移が活動性か安定かに関係ありませんでした。また、DB12 試験でのグラフ曲線を見ると、脳転移あり患者と脳転移なし患者の全生存期間が示されていますが、この試験は無作為化試験ではなかったにもかかわらず、両群とも 1 年全生存率は 90% でした。患者さんにとっても医師にとっても非常に勇気づけられるデータです。

もう一つのデータはツカチニブのものです。これは非常に活性の高い薬剤で、安定脳転移にも有効です。ただし HER2CLIMB 試験ではトラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1 治療後という後方ライン設定でした。ツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビンは脳転移の有無に関係なく非常に有効であり、さらに、活動性脳転移を有する患者においても、全生存期間中央値の大幅な延長が認められました。

ですから、有効な併用療法ではありますが、後方ライン設定であるため、この患者さんには適切ではないと考えました。現在の ESMO ガイドラインでも、T-DXd が一次治療の選択肢として位置づけられています。先生も同意されますか？

**O'Brien 医師：**

はい、もちろんです。この患者さんも将来的にはツカチニブの投与を受ける可能性が高いと思います。ただ、現在のエビデンスを踏まえると、トラスツズマブ デルクステカン を一次治療に持ってくるのは非常に理にかなっていません。

そして何より、患者さんにこの2つの選択肢があること自体が素晴らしいです。脳転移や癌性髄膜炎があっても、HER2発現がある患者さんにはこれらの薬剤を使えるという希望があります。

**Harbeck 医師：**

はい。癌性髄膜炎について触れられましたね。データはまだ少ないですが、T-DXd とツカチニブの両方で有効性を示唆するデータがあります。ただ、多くの患者さんは、スクリーニング向上によって無症候性、あるいは症候性脳転移として見つかります。

もしこの患者さんが症候性脳転移だった場合、一次治療は変えていましたか？

**O'Brien 医師：**

非常に良い質問ですね。もし症状が軽度であれば、私ならおそらく治療方針を大きく変えることはしなかったと思います。低用量のステロイドを開始して症状改善が得られるかを見つつ、そのまま T-DXd による治療計画を継続したでしょう。

しかし、症状が強い場合、病変が大きい場合、あるいは重要機能領域にある場合は、局所療法を優先します。放射線、あるいは手術＋放射線です。特に迅速な病勢コントロールが必要な場合は、そのアプローチの方がエビデンスがあります。

**Harbeck 医師：**

はい。では、もし患者が中枢神経系（CNS）の孤立性病変が進行（isolated CNS progression）していた場合はどうでしょうか？

**O'Brien 医師：**

難しい問題ですね。最もシンプルなのは局所療法のみで治療することです。ただ、CNS における遠隔制御や予防という、より大きなテーマにも関わってきます。まだ学んでいる途中ですが、重要な視点だと思います。

より簡単なケースは、T-DXdによって全身病勢はコントロールされている一方で、1～数個の脳転移が出現した場合です。T-DXdから他の全身治療に切り替えるのではなく、全身の病勢コントロールを維持するためT-DXdは継続し、追加でSRSを脳転移巣に行います。

**Harbeck 医師：**

もう1つ質問があります。定位手術的照射後には放射線壊死が起こることがあります。これはoligoprogressionや照射した転移巣との区別が非常に難しいです。この点について教えてください。

**O'Brien 医師：**

これは非常に現実的な問題で、日常的に遭遇します。単純に放射線壊死を治療するというだけでなく、そもそも画像上で見えているものが何なのか、腫瘍進行なのか、放射線壊死なのかを常に判断する必要があります。いくつかヒントがありますが、ひとつは時期です。

通常、放射線壊死は照射後6～12ヵ月以降に起こります。ただし、最終的には高度画像診断で鑑別したり、時間経過による画像上の変化を見たりする必要があります。これは珍しい問題ではありません。SRSを受けた患者の最大25%に放射線壊死が起こり得ます。大きな病変や、複数回照射した病変でより多くみられます。

これも良い質問ですが、予防については、基本的な要素として照射技術がありますが、照射の最適化が重要です。また、全身治療と放射線のタイミングも関与している可能性があります。マネジメントの場合、無症候性なら通常は経過観察です。画像フォローで経過を見ます。

症候性なら通常短期間のステロイド投与から行います。それでも改善しない、あるいはステロイド不耐例では、VEGF阻害薬ベバシズマブを考慮します。症状改善も含め非常に良い反応が得られることがあります。その他、手術やLITTも選択肢です。

**Harbeck 医師：**

はい、ありがとうございます。まさに、分野横断的な連携が不可欠であることを示す理想的な例ですね。現在は強力な全身治療があるため、脳転移患者で考慮すべきことが本当に多くなっています。

**O'Brien 医師：**

同意します。本日は以上です。ご清聴ありがとうございました。この症例レビューがお役に立てば幸いです。

---

**O'Brien 医師：**

こちらは ReachMD の CE プログラムです。私はテキサス州ヒューストン、MD アンダーソンがんセンター所属の神経腫瘍専門医、Dr. Barbara O'Brien です。

**Harbeck 医師：**

こんにちは。私はドイツ・ミュンヘンの LMU 大学病院 Breast Center ディレクター、Dr. Nadia Harbeck です。

まず、症例から始めましょう。42 歳の女性です。初回診断は 2021 年 10 月で、ホルモン受容体陽性・HER2-low (1+)・G3 の浸潤性小葉癌の早期乳癌でした。乳房温存手術を受け、病理は T2N1、センチネルリンパ節 3 個中 2 個陽性、再発スコアでは高リスクでした。そのため TC 化学療法を 6 サイクル施行し、右乳房および領域リンパ節への放射線療法、GnRH+AI、さらにアジュバントアペマシクリブを 2024 年 6 月まで投与しました。

約 1 年半後、患者は再来院しました。断続的な頭痛を訴え、検査では多発肝転移、トランスアミナーゼ・ビリルビン上昇、びまん性骨転移、さらに 3 mm と 4 mm の小さな脳病変 2 個が見つかりました。肝生検では、ホルモン受容体陽性・HER2 2+・FISH 非増幅の転移性乳癌でした。

私たちは visceral crisis (内臓クリーゼ) と判断し、内分泌ベースの治療を試す時間的余裕はないと考えました。そのため DB06 のデータに基づき、第一選択療法として T-DXd を開始し、ビスホスホネートも併用しました。3 ヶ月後の再評価では全身状態は良好に改善し、肝トランスアミナーゼも低下、CNS 病変は消失し、頭痛もなくなっていました。

O'Brien 先生、この症例をどのように考えますか？ 私たちの判断は正しかったでしょうか？

**O'Brien 医師 :**

はい、このアプローチに完全に同意します。この症例は、ホルモン受容体陽性・HER2-low 患者の治療において重要なポイントを示しています。病勢進行までの期間が短く、肝病変負荷も大きく、さらに CNS 転移もありました。

脳転移に対するこのアプローチについて、強固でハイレベルの直接的なエビデンスはまだありません。しかし、DESTINY-12 における脳転移患者への T-DXd の有効性と、DESTINY-6 における HER2-low 患者への有効性を踏まえれば、非常に合理的です。そして実際、早期のフォローアップで小さな 2 つの無症候性病変が消失しているということで、正しい方向性だったことを示しています。

Harbeck 先生、ホルモン受容体陽性 HER2-low 転移性乳癌における ADC の頭蓋内活性について、最近の臨床データを説明していただけますか？

**Harbeck 医師 :**

もちろんです。HER2 陽性症例とは異なり、ホルモン受容体陽性 HER2-low 転移性乳癌では ADC の CNS 活性に関するエビデンスは限定的です。ただし、それは薬が効かないからではなく、試験設計上の問題が大きいです。

現在、luminal-like 乳癌領域で承認されている ADC は 3 種類あります。まずトラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) です。DB06 のデータに基づき、今回のような一次治療で使用できます。また DB04 では二次治療でも高い有効性を示しました。次にダトポタマブ デルクステカンです。TROPION-Breast01 試験に基づき、二次治療以降で承認されています。さらにサシツズマブ ゴビテカンがあり、TROPICS-02 試験に基づきこちらも二次治療以降です。

各試験の部分集団解析はありますが、T-DXd に関して最も強いエビデンスは HER2 陽性症例での DB12 です。ただ、HER2-low と同じく効かない理由はないと考えています。後ほどお話しします。

ダトポタマブ デルクステカンについては、TUXEDO-2 試験から得られた興味深いデータがあります。

同試験でトリプルネガティブ活動性脳転移に対しダトポタマブ デルクステカンは約 37%の奏効率を示しました。患者数が少ないためそれほど強いエビデンスではないですが、ある程度の有効性を示しています。ただ全体的なデータとしては T-DXd ほど優れたデータではありません。

さらにサシツズマブについては、TROPICS-02 試験の部分集団解析がありますが、主なエビデンスは ASCENT 試験のトリプルネガティブ乳がん症例から得られています。この試験では脳転移患者がおおよそ 12 例含まれており、PFS は延長していました。ただし全体としては PFS 自体は非常に短いものでした。一方で、全生存期間については同程度でした。まとめると、サシツズマブ ゴビテカンの頭蓋内有効性は、全身活性に比べると限定的に見えます。

一方 T-DXd に関しては、HER2 陽性症例から非常に多くのエビデンスを採用できるということもあり、今回の治療選択を行いました。

O'Brien 先生はどう思われますか？ それとも、ホルモン受容体陽性の HER2-low 発現疾患におけるこれらの ADC について、異なる考えをお持ちですか？

**O'Brien 医師：**

はい、完全に同意します。T-DXd について最も説得力のあるデータがあると思います。サシツズマブは、window-of-opportunity 試験で脳転移への移行性が示されたにもかかわらず、実臨床では結果が一貫していません。先ほどお話にありましたように ASCENT 試験でも決定的な結果は得られませんでした。

ただ、この試験で脳転移における ADC をさらに検討する道が開かれたと思います。以前は、抗体薬物複合体は分子が大きいため CNS では効果が乏しいと考えられていました。しかし実際には CNS 活性が見られています。その例として、patritumab deruxtecan もあります。最近、脳転移や LMD に対する初期ながら興味深い活性が示されています。

**Harbeck 医師 :**

ええ、おっしゃるとおりだと思います。こうした高分子薬剤でも脳転移に有効であるという確信が高まっています。また、少なくとも安定脳転移患者を試験に組み込むようになったこともエビデンスを得るのに一歩前進したと思います。

では少し症例を変えてみましょう。O'Brien 先生、もし患者が HER2 ultra-low だった場合、治療方針は変えますか？ 局所療法を重視しますか？ それとも ultra-low 症例の脳転移にも T-DXd の効果があると考えますか？

**O'Brien 医師 :**

非常に良い質問です。HER2 ultra-low は、ごくわずかな膜染色が認められる患者群です。高レベルの直接的なエビデンスはありませんが、既存データから外挿すると、この患者群に効果がある可能性は十分あると思います。

Harbeck 先生でしたら HER2 ultra-low に対するアプローチをどうされますか？

**Harbeck 医師 :**

完全に同意です。CNS 病変でも全身病変でも、私は方針を変えません。全身病変については HER2 ultra-low は HER2-low と同様に扱うべきだと考えています。

O'Brien 先生、その患者さんが以前に定位手術的照射を受けていた場合、何か対応を変えるべきことはあるでしょうか？

**O'Brien 医師 :**

もし以前に SRS を受けていた場合、今回対象とする病変が照射された病変なのか、新病変かによって変わります。既に SRS を受けているということは、新たな脳転移形成が続いているということです。そのため私は、脳転移の発生速度を考慮することでより全身治療を使う根拠になると考えます。

**Harbeck 医師 :**

完全に同意します。このような患者にも T-DXd は非常に良い選択肢だと思います。病変が小さく標的化可能であれば、SRS は繰り返し施行できます。理論上、大きな制限はありません。

**O'Brien 医師 :**

今こうして話している内容を考えると、ほんの数年前までは、「全身治療と局所治療のシーケンス」について、このような議論自体できなかったと思います。そして、それは本当に素晴らしい進歩だと思います。今は患者さんと一緒に、こうした選択肢について話し合える。それは本当に素晴らしいことです。

本日はここまでです。この議論が皆さんの診療に役立つことを願っています。ご清聴ありがとうございました。

**Levy 医師 :**

こちらは ReachMD の CE プログラムです。私は Dr. Benjamin Levy です。

**Khandekar 医師 :**

私は Dr. Melin Khandekar です。

**Levy 医師 :**

Melin 先生、ご参加ありがとうございます。では症例から始めましょう。64 歳男性で、咳と息切れを主訴に受診しました。精査の結果、進行肺腺がんが判明しました。元喫煙者です。

生検では遺伝子異常は認めませんでした。重要なのは HER2 過剰発現 3+ が確認されたことです。この患者には治療標的となり得る遺伝子異常がないため、まず化学療法 + 免疫療法を行いました。PD-L1 は 10% としましょう。診断時には無症候性脳転移も認めていました。化学療法 + 免疫療法を行いました。残念ながら胸部および胸郭外病変が進行し、脳転移も活動性を増し、CNS 進行も見られました。

ここでは、一般的なアプローチの概要です。このようなケースに対して、Melin 先生でしたらどうアプローチしますか？ 化学療法＋免疫療法後の CNS 進行患者をどのように治療しますか？

**Khandekar 医師：**

ありがとうございます、Ben 先生。これは肺癌で非常によく遭遇する状況です。そして多くの因子によって方針が変わります。まず重要なのは、患者の病変が症候性であるかどうかです。それによって、全身治療を継続するのか局所療法に移行するのかが大きく変わります。近年、局所療法の観点から見ても、優れた全身治療選択肢が増えたことは素晴らしいことです。無症候性で小さな脳転移患者では、一次治療として化学療法＋免疫療法から開始するのは非常に合理的です。

一方で症候性になれば、局所療法を検討します。放射線、場合によっては手術です。これは mass effect、腫瘍サイズ、病変の部位の数などによります。

さらに重要なのは頭蓋外病変の進行状況です。頭蓋外病勢が急速に進行していれば、そちらも優先しなければなりません。つまり、腫瘍内科、脳神経外科、放射線腫瘍科が連携し、全身治療と局所治療をどう組み合わせるかを検討し、全身治療で効果が得られる見込みを予測する必要があります。

**Levy 医師：**

その通りですね。CNS 進行を伴うこうした患者管理では、治療の組み合わせと医師の連携が極めて重要になります。

**Khandekar 医師：**

そうですね、本当に重要なことだと思います。皆さんぜひこれを覚えておいてください。脳転移治療は完全にチーム医療です。腫瘍内科、放射線腫瘍科、脳神経外科、神経腫瘍科が関わります。さらに、局所治療が神経機能や QOL に与える影響について、これは脳を治療することで最終的に影響する分野ですので、神経心理科チームの協力も受けます。転移の部位、サイズ、浮腫の程度、ステロイド必要性など、多くの要素があり、すべての治療選択肢は相互に影響します。そのため、集学的に意思決定するのが最善です。

**Levy 医師 :**

そして忘れてはいけないのが、この患者は HER2 3+過剰発現であることです。ここでトラスツズマブ デルクステカンがどう関わるかが問題になります。先ほどお話ししたように、これは腫瘍内科と放射線腫瘍科の話し合いです。HER2 3+患者に対する chemo-IO 後のトラスツズマブ デルクステカンには良好なデータがあります。これはここで考慮すべき事項です。

DESTINY-Lung01 試験、DESTINY-Lung03 試験、さらに DESTINY-PanTumor 試験のデータがありますが、要するに、HER2 過剰発現 3+の腫瘍を有する患者では、頸部以下の全身病変に対して 50%を超える奏効率が得られており、さらに脳内病変に対する奏効も認められているということです。つまり、トラスツズマブ デルクステカンは活性を持ち、CNS 移行性もある薬剤であるということです。さらにデータは必要ですが、「放射線を行うのか」「T-DXd を使うのか」「どう組み合わせるのか」という議論の中心に入ってきています。

Melin 先生、もしこの患者さんが以前に SRS を受けていた場合、あるいは診断時点で複数の脳転移があり、まずそれらに対して SRS を行い、その後、化学療法と免疫療法の後に CNS 進行が認められたら、あなたの治療判断はどのように変わりますか？

**Khandekar 医師 :**

はい、それは確かに重要な検討事項ですし、実際には CNS 進行の性質によって大きく変わります。例えば局所進行が見られた場合、まず問題になるのは、「画像上で見えているものが本当に腫瘍進行なのか、それとも治療による変化や放射線壊死なのか」という点です。これは非常によく直面する問題です。本当に病勢進行なのか？ 新規病変が複数出現しているのか？といった点を慎重に見極める必要があります。すでに定位放射線治療を受けている患者であれば、私は追加で放射線治療を行うのは理にかなわないと考える傾向があります。その場合には、新規病変への対応として、別のアプローチを考える必要があります。

**Levy 医師 :**

全脳照射は、現在どの程度使用していますか？あるいは、全脳照射を避けるために、他の戦略をかなり積極的に使う方向でしょうか？ 実臨床ではどれくらい一般的ですか？

**Khandekar 医師 :**

非常に良い質問です。これはこの 10 年以上にわたって、徐々に考え方が変化してきた領域だと言えます。

最近では、Dana-Farber Cancer Institute および Brigham and Women's Hospital の Ayal Aizer 医師らによる試験が JAMA に掲載されました。この試験では、最大 20 個までの脳転移を有する患者を対象に、「海馬回避全脳照射」と「定位放射線治療」にランダム化して比較しました。その結果、定位放射線治療を選択し、全脳照射を回避した場合でも生存率低下は認められず、さらに QOL のさまざまな指標で有意な改善が示されました。

この結果によって、「可能な限り全脳照射から離れる」という方向性がより強く支持されるようになったと思います。もちろん、依然として全脳照射を検討する患者さんはいます。特に転移数が非常に多いケースです。私自身、40 個、50 個、60 個、70 個もの脳転移を持つ患者を治療した経験があります。

**Levy 医師 :**

私たちもかなり同じ方向性です。放射線腫瘍医たちも、「可能なら全脳照射は避けたい」という考えを共有しています。もちろん、常に避けられるわけではありません。しかし、できる限り他の戦略を用いて全脳照射を回避しようとしています。

そしてこれは、今や腫瘍内科にとっても中心的なテーマになっています。肺癌で新たに見つかっているさまざまな遺伝子変異に対し、標的治療薬を使用すると、CNS 移行性が極めて高いことがわかってきました。そのため、全脳照射をかなり回避できる可能性があります。

ここで少し症例を変えて考えてみましょう。腫瘍内科として多くの疑問があります。もしこの患者が HER2 変異陽性だったらどうでしょうか？ それによって状況はかなり変わります。chemo-IO、あるいはトラスツズマブ デルクステカン後に CNS 進行した患者では、この領域で承認されている新しいチロシンキナーゼ阻害薬が選択肢になります。これらの薬剤は CNS 奏効率 40~60%程度を示しており、放射線治療の必要性を回避できる可能性があります。明確なのは、HER2 変異陽性は、HER2 過剰発現とは異なる病態だということです。

さらに HER2 増幅についても議論があります。これは腫瘍内科医向けの小さな補足ですが、HER2 増幅肺癌をどのように治療すべきかについて、まだ明確な答えはないと思います。HER2 過剰発現 3+に対してはトラスツズマブ デルクステカンが選択肢であり、CNS 移行性も期待されています。HER2 変異陽性肺癌でもトラスツズマブ デルクステカンは有力な選択肢ですが、現在はさらに、意味のある有効性と CNS 移行性を持つ TKI も利用可能になっています。

本当に非常にエキサイティングな時代です。Melin 先生、この症例について最後に何かありますか？

**Khandekar 医師：**

まさに先生のおっしゃる通りだと思います。現在は新しい時代に入りつつあり、全身治療によって脳内の微小病変や小病変を非常に効果的に治療できるようになっています。その結果、従来の広範囲放射線照射で見られた毒性を軽減できるようになりました。だからこそ、改めて「協働的アプローチ」の重要性が強調されるのだと思います。つまり、このような患者さんについて多分野間で議論を行い、その患者にとって最適な病勢コントロールと QOL の両方を目指すことが極めて重要なのです。

**Levy 医師：**

素晴らしいまとめでした。本日はここまでです。この症例ディスカッションが皆さんの診療の助けになれば幸いです。ご清聴ありがとうございました。

---

**Levy 医師：**

こちらは ReachMD の CE プログラムです。私は Dr. Benjamin Levy です。

**Khandekar 医師：**

私は Dr. Melin Khandekar です。

**Levy 医師：**

Melin 先生、ご参加ありがとうございます。では議論の導入として症例から始めましょう。64

歳の方で、咳と約 10 ポンドの意図しない体重減少を主訴にかけ医を受診しました。精査の結果、右上葉腫瘍に加え、骨転移と肝転移が判明しました。脳 MRI は陰性です。生検の結果、EGFR 感受性変異が認められ、それに基づき FLAURA2 レジメンに準じてオシメルチニブ+化学療法を開始しました。

この患者は当初このレジメンで非常に良好な経過を示しましたが、残念ながら肺と肝臓だけでなく、新たな脳転移も出現しました。

Melin 先生、これは非常によくある状況です。どのようにアプローチしますか？ また、この状況では次の治療としてダトポタマブ デルクステカンが候補になる可能性があります。これは現在承認されている領域です。最初は脳転移がなかった患者に頭蓋内進行が生じた場合、患者さんとどのように意思決定を進めますか？

**Khandekar 医師：**

ありがとうございます、Ben 先生。これは残念ながら非常によく遭遇する問題です。私たちは常に、「治療効果を最大化しつつ、有害性を最小化するにはどうするか」を考えています。複数治療を追加すべきなのか、それとも頭蓋内と頭蓋外の両方に効果を持つ 1 つの治療を選べるのか。また、その判断には患者さんの症状も大きく関係します。

ですので、腫瘍内科チーム、神経内科、脳神経外科と議論しながら共同方針を立てます。

Ben 先生、EGFR 変異陽性転移性非小細胞肺癌における ADC の臨床データについて説明していただけますか？それが局所治療をどう組み合わせるか考える際の基盤になると思います。

**Levy 医師：**

EGFR 変異肺癌における ADC で中心的存在なのはダトポタマブ デルクステカンです。これは TROP2 ADC であり、肺癌領域で広く検討され、特に EGFR 変異領域で有望な結果を示しています。ダトポタマブ デルクステカンの EGFR 肺癌データは、TL05 および TL01 試験の統合解析に基づいています。

要点としては、EGFR 陽性患者を対象にした 2 試験を統合し、単剤ダトポタマブ デルクステカンを投与された約 117 例を解析しました。また、併合解析では、TKI と化学療法後に進行した EGFR 陽性患者における Dato-DXd 単剤の奏効率は 40%超でした。PFS は約 6 ヶ月、OS は 1 年以上で、15 ヶ月でした。この統合解析データに基づき、第三世代 TKI と化学療法後に進行した EGFR 感受性変異陽性患者に対して、ダトポタマブ デルクステカンが承認されています。

さらに新しい ADC として、sacituzumab tirumotecan があります。これも TROP2 ADC で、EGFR 領域で検討されています。重要な試験は 2 つあります。1 つは OptiTROP-Lung03 で、EGFR 変異陽性進行肺腺がん三次治療において、ドセタキセルとの比較試験です。PFS 改善と OS 改善傾向が示されました。

さらに最近の OptiTROP-Lung04 では、第三世代 TKI 後進行 EGFR 陽性患者を対象に、二次治療として sac-TMT と化学療法を比較しました。ここでも PFS 改善と OS 改善傾向といった興味深い傾向が見られています。現在 FDA の優先審査を受けており、今後 sac-TMT がどのように位置づけられ、ダトポタマブ デルクステカンとどう使い分けられるかが注目されています。非常に多くの情報があります。

そして Melin 先生がおっしゃったように、これら薬剤の CNS 移行性について、我々腫瘍内科医と放射線腫瘍医がしっかり議論してアプローチを具体的にする必要があります。

#### **Khandekar 医師 :**

本当に重要なポイントです。多くの ADC で頭蓋内奏効が見られることには非常に期待しています。ただし、「どの患者が反応しやすいか」については、さらにデータが必要です。

もし頭蓋内と頭蓋外の両方を 1 つの治療だけで制御でき、毒性を減らせるなら、それが理想です。一方で、必要に応じて放射線治療を追加する準備も常にしています。

#### **Levy 医師 :**

では症例に戻りましょう。これはまた、腫瘍内科と放射線腫瘍科の議論になります。今回提示した症例では初診時に脳転移はありませんでしたが、もし EGFR 陽性患者で初診時から脳転移

があった場合、今でも初回から放射線治療を行う余地はあるのでしょうか？ そうするシナリオはありますか？

**Khandekar 医師：**

これは素晴らしい質問です。そしておっしゃる通り、これは患者の毒性軽減という観点から、こうした患者の管理方法が完全に変化した代表的な例です。たとえば現在では、EGFR を標的とした TKI から治療を開始することに、私たちは非常に大きな安心感を持っていますし、多くのデータがあります。

ただ問題は、多くの患者が最終的には放射線を必要とし、「いつ放射線介入するのが最適か」という点です。

Levy 先生、この患者が一次治療として amivantamab lazertinib の投与を受けていた場合、どうしますか？

**Levy 医師**

もし患者が一次治療で amivantamab lazertinib (MARIPOSA レジメン) を受けていた場合、おそらくまず化学療法を追加すると思います。ただし同時に CNS 進行がある場合には、放射線腫瘍医との連携をかなり重視します。というのも、化学療法は脳移行性がそれほど高くないからです。そのような状況では、放射線腫瘍医と協力して治療する必要があります。

さらに話を戻します。もし患者が以前に定位手術的照射を受けていた場合はどうでしょうか？ これは先ほどお話された ADC でもよく問題になります。放射線壊死のリスクについて、どのように考えますか？

**Khandekar 医師：**

非常に難しい問題です。全身治療の進歩によって患者さんの生存期間が延びているため、放射線壊死を実際に見る機会も増えています。放射線壊死は、脳への定位放射線治療後に生じる晚期有害事象です。ADC 投与患者では放射線壊死が増えるという報告もありますが、それが ADC 全体のクラスエフェクトなのか、標的やペイロードによるのかはまだ明確ではありません。

さらに大きな問題は、「どう診断するか」です。これは日常的に問題になります。画像上で見えているものが治療後の腫瘍進行なのか、放射線変化なのか。壊死なのか腫瘍なのか。どう判断するのか。多くの画像診断法が検討されていますが、決定的なモダリティはまだありません。結局、時間経過や臨床経過を見る必要があることが多いです。新しい診断法も研究されていますが、依然としてより良い診断ツールが必要な領域です。

Levy 先生、もし二次治療で「迅速な全身制御」と「頭蓋内制御」のどちらを優先するかが問題になった場合、どう考えますか？

**Levy 医師：**

これは本当に難しい問題です。頸部以下の病勢と脳病変、どちらを優先するか。私は放射線腫瘍医と常にこの議論をしています。今は何をすべきか。

もし肝臓や肺の病勢コントロールを急ぐ必要があるなら、ダトポタマブ デルクステカンのような TROP2 ADC を積極的に使います。脳にもある程度移行する可能性を期待してです。ただ、私にとっては CNS が最優先です。患者が制御不能な CNS 病変を持っている場合、肺や肝臓の病変がどのような状態であったとしても、まず脳病変をコントロールする必要がありますので放射線治療に大きく依存します。それが優先されます。

**Khandekar 医師：**

完全に同意します。重要なのは議論とオープンなコミュニケーションです。難しい症例では患者ごとに状況が異なります。だからこそ、話し合いながら最善を目指すことが重要なのです。

**Levy 医師：**

さて、本日はこれで以上です。この症例ディスカッションが皆さんの役に立てば幸いです。ご清聴ありがとうございました。

---

**Levy 医師：**

こちらは ReachMD の CE プログラムです。私は Dr. Benjamin Levy です。本日は、脳転移に対する他分野チームアプローチによるマネジメント戦略についてお話しします。

まず理解しておくべきなのは、脳転移は世界的に増加しているということです。報告では、がん患者の 25% が頭蓋内転移を発症するとされています。この背景には、分子標的治療や免疫療法の進歩によって患者の生存期間が延長したことがあります。しかし皮肉なことに、生存期間の延長に伴い、脳転移の発生頻度も増加しています。そのため、脳転移をどのように管理するかが現在の非常に重要な課題となっています。

脳転移のマネジメントを考える際には、

多くの要素を考慮する必要があります。脳転移のサイズ、個数、部位、関連症状、そして治療標的となる遺伝子変異の有無です。さらに非常に重要なのは、患者との共同意思決定です。つまり、以前のように単純なものではなくなっています。現在はより複雑で、より繊細で、より個別化された判断が必要ですが、その結果として治療成績は改善しています。

そしてもちろん、この治療には「村全体が必要」であり、多分野アプローチが不可欠です。腫瘍内科、放射線腫瘍科、脳神経外科、神経腫瘍科、さらに患者を支える他分野チームも重要です。

以前は、脳転移治療といえば放射線治療や手術が中心でした。しかし新しい治療薬の登場によって状況は大きく変わりました。腫瘍内科の観点から重要なのは、薬剤ごとに CNS 移行性や CNS 活性が異なるという点です。その中心にあるのが分子標的治療薬です。分子標的治療は、脳転移患者の治療アルゴリズムや治療パラダイムを大きく変革しました。これらの低分子阻害薬は血液脳関門を通過し、脳内で有意かつ持続的な奏効を示すことがわかっています。ただし注意点として、すべての分子標的薬が同じではありません。ある薬は他よりも優れた CNS 移行性を持っています。そのため、日常診療でこれらの治療薬を使用する際には、その違いを理解しておくことが重要です。

次に覚えておくべきなのは、分子標的薬以外の新規治療薬についてです。たとえば二重特異性抗体、抗体薬物複合体、さらには免疫療法も、CNS 移行性や頭蓋内奏効を示すことがありま

す。一般的には、分子標的薬ほど高い頭蓋内奏効率ではありません。しかし、一部の薬剤は実際に脳へ移行し、放射線治療を回避あるいは遅らせる可能性があります。

そのため、これらを使用する際には、脳内効果についてしっかり確認しておくことが非常に重要です。私はセカンドオピニオンで相談を受けることがよくありますが、主治医も私自身も、「この薬が脳でここまで効くのか」と驚くことがあります。ただし、これも常に放射線腫瘍医や脳神経外科医との相談の上で進めるべきです。

放射線腫瘍科の観点からも、さまざまな治療モダリティがあります。定位手術的照射、その高度版であるガンマナイフ、さらに全脳照射があります。現在では全脳照射を以前ほど多用することはありません。しかし海馬回避全脳照射という方法もあり、これは神経認知機能を温存できる可能性があります。したがって、放射線治療にもさまざまな選択肢があることを理解することが重要です。

さらに脳神経外科領域でも技術は進歩しています。病変部位や周囲構造との位置関係によっては、手術適応となる患者もいます。

このように、脳転移治療は非常に繊細で、患者ごとに異なる個別化医療です。

どの患者にどの治療を行うかという選択が極めて重要です。我々は治療効果を優先しながらも、毒性や患者安全性とのバランスを取らなければなりません。繰り返しになりますが、最善の治療を行うためには多分野チームが必要です。さらに治療後も重要です。どの治療であれ、その毒性管理を行わなければなりません。たとえば放射線壊死なのか、あるいはTKIが効かなくなったことによる病勢進行なのか。これらは非常に重要な検討事項です。また、「治療をどのように併用するのか」、「放射線と全身治療を併用するのか」という問題もあります。これこそ、多分野アプローチが不可欠となる領域です。

本日は以上です。皆さんに何か考える材料を提供できていれば幸いです。ご清聴ありがとうございました。