

《症例報告》

ペプチド受容体放射性核種療法後に体外放射線治療を追加した 胸腺原発神経内分泌腫瘍多発転移の一例

川瀬 貴嗣 *1 窪田 和雄 *1 竹田雄一郎 *2 宇田川 響 *2
 杉山 温人 *2 坂下 麦 *1 内野三菜子 *1 板澤 朋子 *1
 蓮尾 金博 *1

要旨 症例は60歳の男性。現病歴：検診胸部異常影にて受診し、胸腺原発神経内分泌腫瘍の多発転移と診断された。当初はオクトレオチド投与にて加療されたが stable disease のため、ペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT) が検討された。同治療は本邦では施行不可能であるため、海外の施設にて治療開始10ヶ月後より施行された。PRRT 終了18ヶ月後に頭蓋底骨転移による脳神経症状や左鎖骨上窩リンパ節転移によるホルネル症候群が増悪したため、日本にて体外放射線治療の追加が必要となった。その際には PRRT 施行直前の ¹¹¹In-オクトレオチドの生体内分布を参考の上、吸収線量の累積による有害事象のリスクは低いと推定して体外放射線治療を施行した。生じた急性反応は通常の頸部照射と同程度であった。PRRT は現時点で本邦では実施不可能であり、本例の治療経過は教訓的と考えられた。

(核医学 51: 47-53, 2014)

I. 緒 言

神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor, NET) は肺・縦隔、膵、消化管などを原発とし、ペプチドホルモンを産生する内分泌腫瘍の総称である。かつてはカルチノイド腫瘍と呼ばれていたが、WHO 2010分類ではNETと総称されることとなった。現在では膵とそれ以外の部位の原発に区別し、それぞれ膵NETとカルチノイド腫瘍と称することが多い。肺原発に関してはカルチノイドの用語が用いられ、定型的、非定型的に分類されている¹⁾。

ソマトスタチン受容体を発現している神経内分泌腫瘍の治療には、ソマトスタチン類似体オクトレオチドの投与が行われる。海外では手術不能例や遠隔転移を有する症例に対し、放射性同位元素内用療法の一つであるペプチド受容体放射性核種療法 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) が治療法の選択肢となる²⁾。高い線量集中性から抗腫瘍効果が期待されるが、その全奏効率は46%程度といわれ³⁾、治療無効または治療後再増大の状況に至ることもありうる。正常組織合併症の面では、腎臓・骨髄の組織被ばく線量が比較的高いため、腎機能・造血能保持の点から投与回数には制限がある。また神経内分泌腫瘍は遠隔転移を伴う進行例であっても発症後の生存期間は一般的な癌腫と比較して長い。これらの特徴から、PRRT 施行後にも症状軽減のための体外放射線治療が求められる状況に遭遇しうる。

今回、初発時より多発性骨転移を伴う胸腺原発神経内分泌腫瘍に対し国外にて PRRT がなされ、

*1 国立国際医療研究センター病院放射線科

*2 国立国際医療研究センター病院呼吸器内科

受付：26年1月29日

最終稿受付：26年4月14日

別刷請求先：

東京都新宿区戸山1-21-1 (☎ 162-8655)

国立国際医療研究センター病院 放射線治療科

川瀬 貴嗣

その後に遠隔転移病変増大による症状を改善するために体外放射線治療の追加が必要となった症例を経験した。本邦において現時点では PRRT の実施が不可能であり、本例の治療経験は教訓的と考えられたため文献的考察を加え報告する。

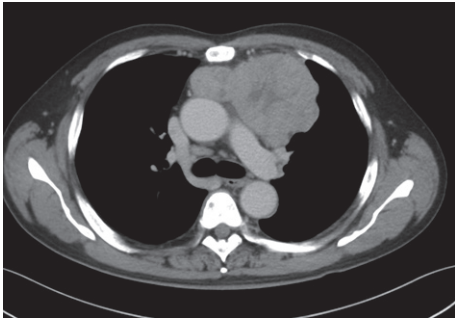


Fig. 1 Contrast-enhanced thoracic transaxial computed tomography image shows a soft-tissue density mass in the anterior mediastinum.

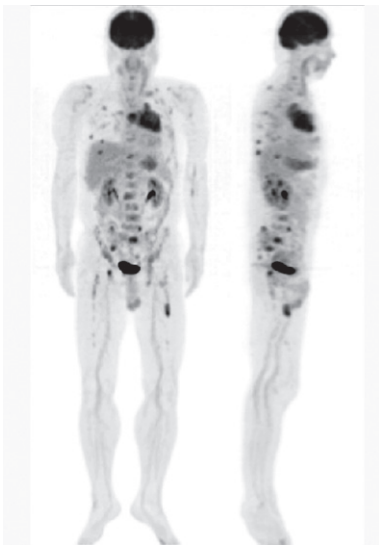


Fig. 2 Maximum intensity projection images from an ^{18}F -FDG PET/CT scan. The images show intense accumulations in the anterior mediastinum, ribs, spinal vertebrae, and bilateral femurs, indicating a mediastinal lesion with multiple bone metastases.

II. 症 例

60 歳男性. 2010 年 5 月に胸部 X 線撮影にて縦隔陰影の拡大が指摘され, 近医を受診. 胸部造影 CT にて, 左鎖骨上窩や縦隔に多数の腫大リンパ節を伴う前縦隔腫瘤性病変が認められた (Fig. 1). 左鎖骨上窩リンパ節の生検により, 典型的カルチノイド, ソマトスタチン受容体 50%, mindbomb E3 ubiquitin protein ligase 1 (MIB1) インデックス 6–10% と診断された. ^{18}F -FDG PET/CT にて多発性骨転移も指摘され (Fig. 2), 胸腺原発神経内分泌腫瘍および骨転移と診断され, 当院呼吸器内科に加療目的で紹介された. 2011 年 1 月からオクトレオチド (サンドスタチン®) の投与開始. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

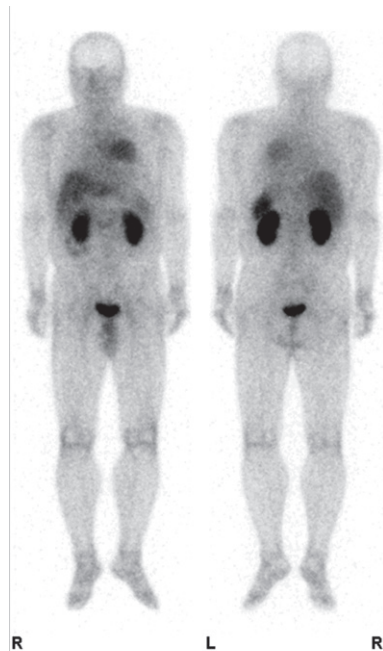


Fig. 3 Planar anterior and posterior scintigrams of ^{111}In -octreotide obtained before peptide receptor radionuclide therapy show high and specific accumulations in the mediastinal mass, whereas no remarkable abnormal accumulations can be seen in the bony metastatic lesions or the left supraclavicular lymphadenopathies.

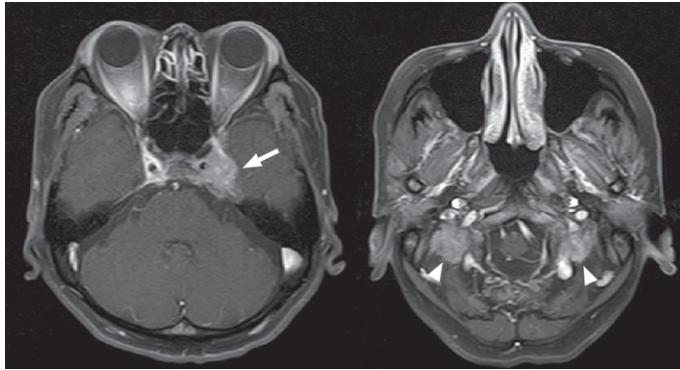


Fig. 4 Magnetic resonance imaging (fat-suppressed, gadolinium-enhanced, T1-weighted images) shows well-enhanced masses at the left cavernous sinus (*arrow*) and bilateral transverse processes of the atlas (*arrowheads*).

(RECIST)による効果判定はSDであり、4月より骨転移に対してビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸水和物(ゾメタ[®])の追加を行った。

その後PRRTが計画された。9月にオクトレオチド投与を終了し、適応判定のため当院においてソマトスタチン類似体の生体内分布を画像化する¹¹¹In-オクトレオチドシンチグラフィが施行され、前縦隔の主病変に明瞭な集積亢進が確認された(Fig. 3)。本検査は国内未承認であるが、倫理委員会承認を取得した臨床研究として薬剤を医師個人輸入し実施した。ゾレドロン酸水和物の投与はPRRT施行に際して事前に中止された。11月にヨーロッパの病院で¹⁷⁷Lu-[tetraazacyclododecanetetraacetic acid (DOTA), Tyr³]octreotide (DOTATOC) (200 mCi, 7.40 GBq)が投与された。同治療は当該施設が日常臨床で実施している手順に沿って行われた。投与直後のイメージングでは前述の¹¹¹In-オクトレオチドシンチグラフィの結果と同様に縦隔の主病変に明瞭な集積亢進が認められ、一方でその他の病変の集積亢進は著明ではなかった。翌2012年1月には⁹⁰Y-DOTATOC (180 mCi, 6.66 GBq)、5月には¹⁷⁷Lu-DOTATOC (200 mCi, 7.40 GBq)の投与がなされた。投与後のRECIST判定はSDであった。

2012年8月下旬に、以前から両側肋骨に認められていた多発性骨転移による胸痛が悪化したた

めデノスマブ(ランマーク[®])皮下注とオクトレオチドを再開したが、骨痛増強のためオクトレオチドは終了した。骨転移が悪化傾向であったため12月よりエベロリムス(アフィニートル[®])10 mg/日を開始したが、肝機能障害により10 mg/回を連日投与から週4日投与3日休薬に減量して継続可能となった。RECISTによる効果判定ではSDが11ヶ月間継続した。しかし2013年11月に左外転障害に伴う複視が出現し、左鎖骨上窩リンパ節転移の腫大も伴い、ホルネル症候群を示唆する症状が出現した。複視が悪化し、頭蓋底骨転移による左外転神経麻痺・顔面神経麻痺・舌下神経麻痺が認められるようになったため、対症的体外放射線治療が検討された。照射前の¹⁸F-FDG PET/CT, MRIにて左鎖骨上窩リンパ節転移、左海綿静脈洞部・環椎両側横突起部の骨転移が認められ(Fig. 4)、これらが症状の責任病変と判断された。これらの3部位を標的体積として設定し、強度変調放射線治療(IMRT)を計画した。線量処方の際にPRRT施行前に行われた¹¹¹In-オクトレオチドシンチグラフィを参考にし、前述の標的体積付近に病的な集積亢進が見られないことを確認した。これによりPRRTにより標的体積に照射された線量は非病変部とほぼ同程度であることが推定された。その上で頭蓋底骨転移と左鎖骨上窩リンパ節転移病変にIMRTを40 Gy/20 fr、左鎖骨上窩

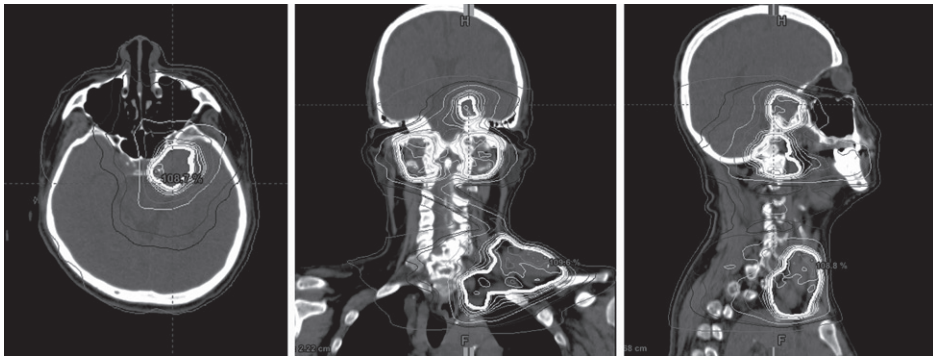


Fig. 5 Isodose distributions of the external radiotherapy. The white and thick contours represent the 100% isodose lines of the prescribed dose.

リンパ節転移病変にはさらにブースト照射を加える 50 Gy/25 fr の放射線治療を処方、開始した (Fig. 5). 体外照射は米国 Varian 社製直線加速器 Clinac iX を用い、10MVX 線を使用した。エベロリムス 10 mg は週 4 日投与 3 日休薬のまま継続し、照射中は注意深く症状の改善・増悪を観察することにより有害事象の出現時期や程度に注意を払った。20 Gy/10 fr 時点で下口唇・軟口蓋を主とした有痛性の粘膜炎が認められ、前者には痂皮の付着が認められた。PRRT の内用療法による線量の上乗せが懸念されたが線量分布と対比すると粘膜炎の分布が不一致であり、エベロリムス併用に伴う口腔粘膜炎の放射線療法に伴う増強と診断し、同薬を中止した上で当初の放射線治療処方を貫いた。エベロリムス中止に伴い口腔粘膜炎は軽快した。放射線治療終了時、急性反応は線量相応の程度であった。

体外放射線治療終了後 1 か月の時点で照射前より認められた脳神経圧迫による諸症状は軽減し、左鎖骨上窩の転移性リンパ節は縮小し、症状の緩和が得られた。口腔粘膜炎は明瞭ではなく、口腔乾燥の訴えもなかった。

III. 考 察

進行期神経内分泌腫瘍に対しては薬物治療が中心に施され、ソマトスタチン類似体のオクトレオチド、同薬のマイクロスフェア型徐放性製剤、

mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬であるエベロリムス、マルチキナーゼ阻害薬スニチニブなどが用いられる。加えて広く海外ではペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT) が行われている。¹¹¹In-オクトレオチドシンチグラフィを予め施行し、その後にβ線放出核種である¹⁷⁷Lu や、⁹⁰Y で標識したソマトスタチン類似体 DOTATOC あるいは DOTATATE を投与する^{4,5)}。このようなソマトスタチン受容体に対する画像診断および放射性同位元素内用療法は法規制など諸事情のため本邦では行われていない。しかしながら現在、医療のグローバル化するなか患者が最適な治療を求めて情報を収集し、国を越えて受療を求める状況がある。本例もヨーロッパで PRRT を実施した後、一定の期間をおいて制御が難しくなった病変に対する対症的放射線治療が求められた。これに類似した状況は今後も生じることが予測されるため、本邦で実施不能な治療であってもその実践に通暁していることが必要であろう。

PRRT 施行例に体外放射線治療を施す際には、先行した PRRT による吸収線量の推定が必要となる。それぞれの治療による、治療対象病変や正常組織の吸収線量の累積が問題になるためである。十分な抗腫瘍効果を得つつも安全な体外放射線治療を実施するために、標的体積の線量処方、リスク臓器の線量制約を設定する段階でこの情報が要求される。放射性同位元素の投与に伴

う各臓器の吸収線量評価には古くより MIRD 法が知られている⁶⁾。さらに Cremonesi らは、放射性同位元素で標識されたソマトスタチン類似体を用いた内用療法による各臓器の吸収線量の推定や、その放射線生物学的モデルについて詳細な総説を示している⁷⁾。この文献によると、正常組織の吸収線量評価法は比較的確立されているものの、腫瘍組織の吸収線量評価に関しては receptor density, vascularization, dimension, kinetics, specific radiosensitivity が影響しうるために一律の評価は困難としている。しかしながら、PRRT 後の体外放射線治療については主に正常組織合併症発生を抑止することが求められるため、主に正常組織の吸収線量が評価できればよいと思われる。PRRT による正常組織で最も考慮すべきは腎と正常骨髄であり、腎機能低下を防ぐための腎実質、骨髄抑制を防ぐための正常骨髄それぞれの線量・容量評価が重要と思われる。

本例では腎とは離れた部位の照射であり、また正常骨髄に関しては PRRT による被ばくは身体の正常組織と同程度であり⁸⁾、かつ体外放射線治療で標的体積に包含される正常骨髄の体積は頭頸部癌に対する通常の放射線治療によるものと同程度であるためこの点に問題はなかった。これに加えて標的体積近傍の視神経や視交叉、脊髄などのリスク臓器の線量評価が望まれたが、これらの臓器に関しては前述の総説にも記載が乏しく線量推定には至らなかった。今回は PRRT 施行前の ¹¹¹In-オクトレオチドシンチグラフィのホールボディスキャンや SPECT/CT 画像での病変への集積程度を観察することにより、標的体積やこれらのリスク臓器およびそれらの近傍に軟部組織への集積の程度を超えた集積が見られないのを確認し、PRRT による吸収線量が外照射時に設定した照射体積において相当に低いことを定性的に推定するとどまった。その限界と潜在する有害事象のリスクについて患者に十分に説明した上で同意を得て、慎重に体外放射線治療を行った。

ソマトスタチン受容体を標的とする内用療法と体外放射線治療を併用した治療経験は海外では少

ないながらも報告されているが^{9,10)}、本邦ではみられない。Kreissl らは、髄膜腫術後の再発病変に対し ¹⁷⁷Lu-DOTATOC/DOTATATE による PRRT と体外放射線治療を併用する試みを報告している¹⁰⁾。体外放射線治療の標的臓器の吸収線量推定を以下のように試みている。まず ¹⁷⁷Lu は γ 線も放出しイメージングが可能であるため PRRT 施行後に 5 日連日、全身と腫瘍のプラナー画像を撮影して、全身と腫瘍への集積の減衰動態を測定する。さらに投与後 4-5 日後に病変付近の SPECT/CT を撮像し、標的病変の最大ボクセル吸収線量を算出するものである。PRRT の概要は海外施設から文書にて報告されたものの、前述のような吸収線量算出を前提とした検査は施行されなかったために厳密な吸収線量評価は不可能であった。本邦においても後日に本法のような吸収線量評価を行う可能性を想定し、PRRT を依頼する際は当該施設に PRRT 施行時の SPECT/CT データなど詳細を交付するよう併せて依頼することが必要であるかもしれない。

ほかには近年 ⁶⁸Ga-DOTATOC による PET/CT 画像を利用した吸収線量計算法が研究されているが¹¹⁾、まだ実用化に至っていないとはいえない。また物理学的吸収線量が正確に算出されたとしても、体外放射線治療で照射される吸収線量と生物学的効果が等価な線量の計算法については未解明な点も多く、これらの点についてさらなる研究が待たれる。

本例ではヨーロッパの施設にて ¹⁷⁷Lu-DOTATOC, ⁹⁰Y-DOTATOC, ¹⁷⁷Lu-DOTATOC の順で 3 回の PRRT が施行された。¹⁷⁷Lu は中エネルギー β 線放出核種 (0.5 MeV), ⁹⁰Y は高エネルギー β 線放出核種 (2.27 MeV) であり、それぞれの β 線による最大到達距離はそれぞれ 2.1 mm, 12.0 mm である¹²⁾。PRRT にて飛程の比較的大きな ⁹⁰Y が使用された症例に体外放射線治療を併用する場合、PRRT による治療対象病変に存在するリスク臓器の吸収線量を加味することが必要であると考えられる。今回、体外放射線治療の対象となった頭蓋底病変は PRRT 施行時点では存在せ

ず、また左鎖骨上窩の病変へのオクトレオチドシンチグラフィでの集積は乏しかったためこの点に懸念はなかった。

本例では PRRT 施行後にエベロリムスの経口投与が開始され、照射中も継続された。照射中に口唇粘膜炎と軟口蓋付近の咽頭粘膜炎が比較的早期に出現したため、減量の後中止した。本症例にみられた粘膜炎はエベロリムスの中止に伴い軽快しているため、PRRT と体外放射線治療による線量の累積による粘膜炎への関与は少ないと考えられた。エベロリムスはラパマイシン類似体であり、放射線増感作用の存在が示唆されている¹³⁾。加えて、同薬剤の有害事象として高頻度に口内炎・口腔内潰瘍が生じることが知られている¹⁴⁾。また放射線治療後にエベロリムスを投薬し、照射体積に含まれていた食道にびらん性粘膜炎が発生した症例の報告が見られ¹⁵⁾、放射線リコール現象を発生しうると推測される。これらにより結果として照射中の正常組織反応の評価が複雑化したと思われる。エベロリムス併用症例の照射中の急性反応評価の際には、これらの修飾因子も念頭に置く必要があると考えられた。

IV. 結 語

国外にてペプチド受容体放射性核種療法が施行された後に、症状増悪をきたした胸腺原発神経内分泌腫瘍多発転移の一例を経験した。同治療後に体外放射線療法を施行した症例報告は本邦ではみられないため報告した。

本論文内容に関する著者の利益相反に該当なし。

文 献

- 長村義之: 神経内分泌腫瘍 (NET) の WHO 分類 (2010) と病理診断. 内分泌甲状腺外科学会誌 2012; 29: 210-214.
- Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, Fisher G, Jaffe D, Haller DG, et al: Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol* 2011; 29: 934-943.
- Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al: Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³] octreotate: toxicity, efficacy and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124-2130.
- Brans B, Linden O, Giammarile F, Tennvall J, Punt C: Clinical applications of newer radionuclide therapies. *Eur J Cancer* 2006; 42: 994-1003.
- Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Horsch D, et al: The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 800-816.
- Carlsson J, Forssell Aronsson E, Hietala SO, Stigbrand T, Tennvall J: Tumour therapy with radionuclides: assessment of progress and problems. *Radiother Oncol* 2003; 66: 107-117.
- Cremonesi M, Botta F, Di Dia A, Ferrari M, Bodei L, De Cicco C, et al: Dosimetry for treatment with radiolabelled somatostatin analogues. A review. *QJ Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54: 37-51.
- Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CH, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJ, et al: Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010; 40: 78-88.
- Bartolomei M, Bodei L, De Cicco C, Grana CM, Cremonesi M, Botteri E, et al: Peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC in recurrent meningioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1407-1416.
- Kreissl MC, Hancheid H, Lohr M, Verburg FA, Schiller M, Lassmann M, et al: Combination of peptide receptor radionuclide therapy with fractionated external beam radiotherapy for treatment of advanced symptomatic meningioma. *Radiat Oncol* 2012; 7: 99.
- Hanscheid H, Sweeney RA, Flentje M, Buck AK, Lohr M, Samnick S, et al: PET SUV correlates with radionuclide uptake in peptide receptor therapy in meningioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 1284-1288.
- de Jong M, Breeman WA, Valkema R, Bernard BF, Krenning EP: Combination radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu- and ⁹⁰Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005; 46: 13S-17S.
- Fury MG, Lee NY, Sherman E, Ho AL, Rao S, Heguy A, et al: A phase 1 study of everolimus + weekly cisplatin + intensity modulated radiation therapy in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 479-486.
- Ellard SL, Clemons M, Gelmon KA, Norris B, Kennecke H, Chia S, et al: Randomized phase II study comparing two schedules of everolimus in patients with recurrent/metastatic breast cancer: NCIC Clinical

Trials Group IND.163. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4536–4541.

15) Miura Y, Suyama K, Shimomura A, Miyakawa

J, Kobayashi H, Uki A, et al: Radiation-induced esophagitis exacerbated by everolimus. *Case Rep Oncol* 2013; 6: 320–324.

Summary

Additional External Radiotherapy to Multiple Metastases Originating from Thymic Neuroendocrine Tumor Following Peptide Receptor Radionuclide Therapy: a Case Report

Takatsugu KAWASE*¹, Kazuo KUBOTA*¹, Yuichiro TAKEDA*², Hibiki UDAGAWA*², Haruhito SUGIYAMA*², Baku SAKASHITA*¹, Minako UCHINO*¹, Tomoko ITAZAWA*¹ and Kanehiro HASUO*¹

*Departments of *¹Radiology and *²Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine*

We describe the case of a 60-year-old man suffering from an advanced thymic neuroendocrine tumor with left supraclavicular lymph node and multiple bone metastases. The patient initially underwent systemic therapy with somatostatin analogues. Thereafter, peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) was considered because the lesions had remained stable despite the pharmacological therapy. PRRT was performed 10 months after the initial treatment in a European hospital. Eighteen months after the treatment, cranial nerve palsy arising from skull base metastases and Horner's syndrome induced by left supraclavicular lymph node metastases became exacerbated. Therefore, a course of external radiotherapy

was performed with palliative intent in our hospital. During the radiotherapy planning, the biodistribution of ¹¹¹In-octreotide was examined to determine whether the absorbed dose of the previous PRRT was acceptable. As a result, external radiotherapy was performed, and an acute radiation reaction was observed; the severity of the reaction was typical of reactions to neck radio-therapy. The treatment course of the present case was considered to be instructive because PRRT cannot be performed in Japan at present.

Key words: Peptide receptor radionuclide therapy; External radiotherapy; Neuroendocrine tumor; ¹¹¹In-octreotide scintigraphy.