

Title	転移性脳腫瘍
Author(s)	林, 靖之; 越智, 誠; 林, 邦昭
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2002, 62(4), p. 120-125
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19620
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

転移性脳腫瘍

林 靖之 越智 誠 林 邦昭

長崎大学医学部放射線科

Current Status of Radiation Therapy —Evidence-based Medicine(EBM) of Radiation Therapy—

Metastatic Brain Tumors

Nobuyuki Hayashi, Makoto Ochi,
and Kuniaki Hayashi

The prognosis of patients with brain metastases is poor. Consequently, the purposes of treatment for such patients are also limited. One goal is to prevent the metastatic tumors from causing death, and another is to improve the neurological symptoms that are causing deterioration of the patient's quality of life. There are several treatment options for brain metastases: whole brain irradiation, surgery, stereotactic radiosurgery, and combinations of these. We reviewed recent reports that were based on the evidence obtained from various treatment strategies for this condition. We concluded that the final decision should be made by the patients themselves. We refer to the concept of narrative-based medicine(NBM).

Research Code No.: 602

Key words: Neoplasm metastasis, Brain, Radiotherapy, Cranial irradiation, Radiosurgery

Received Feb. 19, 2002

Department of Radiology, Nagasaki University

本論文は、日本医学放射線学会誌編集委員会が企画し、執筆依頼した。

別刷請求先
〒852-8501 長崎市坂本1-17-1
長崎大学医学部放射線医学教室
林 靖之

はじめに

転移性脳腫瘍の治療は完治の望めない癌患者への治療である。治療法の選択は本人の人生観にもかかわる問題であり、その限られた生活のシナリオは、治療の選択を含めて、患者自身によって描かれるべきである。そういう意味では、転移性脳腫瘍の治療においては、EBM(evidence based medicine)とともに、患者自身によって語られるNBM(narrative-based medicine)も重視すべきであろう。そのためわれわれは、治療法の選択の判断材料として確かなevidenceを患者へ提供しなければならない。

全脳照射の成績と予後因子からみた 転移性脳腫瘍症例に対する治療目的

Table 1 に1970年代から90年代にかけて行われた転移性脳腫瘍に対する全脳照射についてのRTOGの臨床試験^{1)~6)}を示す。評価された治療法は、増感剤や多分割照射をも応用したさまざまな照射スケジュールであるが、いずれの中間生存期間もわずか4~6カ月であり、1990年代になっても、全脳照射による脳転移患者の生存率をみる限りでは、治療法のいかにかわらず生存率の改善は得られていない。原因として、冒頭にも述べたように、転移性脳腫瘍の治療は完治の望めない癌患者への治療であり患者の予後は脳転移巣の治療時にはすでに他の全身的な因子により制限されている、ということが考えられる。RTOG-7916に登録された脳転移症例859例の予後因子の解析⁷⁾によれば、転移性脳腫瘍患者の予後良好因子として、全身状態：Karnofsky Performance Status(KPS) ≥70、年齢：<60歳、原発巣が制御されていること、遠隔転移が脳以外にみられないこと、の4因子が重要である。これら4因子をすべてみたす症例で全脳照射を行った場合の50%生存期間は7.4カ月で200日生存率は58.1%である。これに対して、3因子をみたす症例、2因子をみたす症例、1因子をみたす症例、およびいずれの因子もみたさない症例での50%生存期間・200日生存率は、それぞれ、5.0カ月・38.2%、3.3カ月・24.2%、2.5カ月・17.8%、1.8カ月・7.7%である。RTOG study(7916・

8528・8905)に登録された脳転移約1,200症例をデータベースとして、RTOGが行ったrecursive partitioning analysis (RPA)による予後因子の解析⁸⁾でも、ほぼ同様の予後因子が検出されている。RTOGではこの結果をもとに、転移性脳腫瘍患者をclass I(予後良好群: KPS \geq 70, 年齢 $<$ 65歳, 原発巣が制御されていること, 遠隔転移が脳以外にみられないこと), class II(class I・class III 以外), class III(予後不良群: KPS $<$ 70)の3群に分類し、それぞれの間生存期間を7.1カ月・4.2カ月・2.3カ月と算出している。この二つの報告は、脳転移を有する多くの患者の予後が、その治療開始時には既に、治療法や脳転移の状況に関係なくその他の全身的な因子により制限されていることを示唆している。現在、最も標準的に採用される全脳照射スケジュールは30Gy/10fr./2weeksである。この治療期間が短く簡便なスケ

ジュールは、Table 1 に示した70年代までのRTOGによる臨床試験^{1), 2)}により確立されたものである。80年代に行われたRTOG8528⁴⁾では、統計学的有意差はないものの多分割照射を用いた線量増加による生存率の向上が期待された。引き続いて行われたRTOG9104⁶⁾では、30Gy/10fr./2weeksとの比較において、多分割照射スケジュール54.4Gy/34fr.の優位性は見出されなかった。しかし、この臨床試験において、前述したRPA解析による予後良好群(class I)のみを対象とすれば、統計学的有意差はないものの多分割照射群の1年生存率は他方よりわずかに良好であり、予後良好群に対する脳転移巣への積極的な治療が結果として生存率の改善にも結びつく可能性も指摘されている。Table 2~4 に示すように、脳転移巣への積極的な治療である手術やstereotactic radiosurgery (SRS)による生存期間がTable 1 に示した全脳

Table 1 Conventional radiation therapy (whole brain radiotherapy: WBRT) for brain metastases: RTOG study

Study (period)	Study design	Treatment options	Results	
			median survival time	
RTOG study ¹⁾ (1971-73)	phase III	①WBRT 30Gy/ 2weeks	18 weeks (16-20 weeks)	All treatment schedules are comparable with respect to frequency of improvement, duration of improvement, time to progression, survival.
		②WBRT 30Gy/ 3weeks		
		③WBRT 40Gy/ 3weeks		
		④WBRT 40Gy/ 4weeks		
RTOG study (1973-76)	phase III	①WBRT 20Gy/ 1week	15 weeks (14-15 weeks)	
		②WBRT 30Gy/ 2weeks		
		③WBRT 40Gy/ 3weeks		
RTOG study ²⁾ (1976-79)	phase III	①WBRT 30Gy/ 2weeks	18.2 weeks	
		②WBRT 50Gy/ 4weeks	16.9 weeks	
RTOG-7916 ³⁾ (1979-83)	phase III	①WBRT 30Gy/ 10fr	4.5 months	n.s.
		②WBRT 30Gy/ 6fr.	4.1 months	
		③WBRT 30Gy/ 10fr. +MISO	3.9 months	
		④WBRT 30Gy/ 6fr. +MISO	3.1 months	
RTOG-8528 ⁴⁾ (1986-89)	phase I/II	WBRT 32Gy/ 20fr. (twice daily)		n.s.
		①+ boost 16.0Gy/ 10fr. (twice daily)	4.2 months	
		②+ boost 22.4Gy/ 14fr. (twice daily)	5.2 months	
		③+ boost 32.0Gy/ 20fr. (twice daily)	4.8 months	
		④+ boost 38.4Gy/ 24fr. (twice daily)	6.4 months	
RTOG-8905 ⁵⁾ (1989-93)	phase III	①WBRT 37.5Gy/ 15fr.	6.1 months	n.s.
		②WBRT 37.5Gy/ 15fr.+ BrdUrd	4.3 months	
RTOG-9104 ⁶⁾ (1991-95)	phase III	①WBRT 30Gy/ 10fr.	4.5 months	n.s.
		②WBRT 32Gy/ 20fr. (twice daily) + boost 22.4Gy/ 14fr. (twice daily)	4.5 months	
		*① in RPA class I : 1-year survival of 35%	n.s.	
		*② in RPA class I : 1-year survival of 25%		

照射の成績よりも優れている理由もこれと同様で、脳転移による死亡を回避することによって結果的に予後良好群の生存期間が延長されたためであると考えられる。

したがって、脳転移に対する治療の目的は、①脳転移そのものが死因とならないように、②頭蓋内圧亢進症状や神経症状の改善によって患者のQOLを維持あるいは向上させるために、脳転移を制御すること、の2点にある。まず、このことを念頭に置いて脳転移の治療にあたるべきである。

単発性脳転移症例に対する治療：手術と全脳照射の比較

SRSが登場するまで脳転移に対する最も積極的な治療は手術であった。Table 2 に単発性脳転移症例に対する手術 + 術後全脳照射の併用治療と全脳照射単独治療を比較した

臨床試験⁹⁾⁻¹¹⁾の結果を示す。このような比較試験に登録される症例は、手術が可能な全身状態の良好な症例である。Patchell⁹⁾、Vecht¹⁰⁾らによれば、照射単独群に対して手術併用群では生存期間および初発脳病変の局所制御率が有意に改善されたが、Mintz¹¹⁾らの報告では手術併用による明らかな改善は証明できなかった(Table 2)。Mintzらはこの原因として、対象中に頭蓋外病変を有する症例が他二者よりも多く含まれていたこと、放射線感受性が低いため相対的に手術効果が高い非小細胞性肺癌症例が少なかったことなどをあげている。これらの結果から考えれば、全身状態が良好で摘出可能な単発性脳転移症例に対しては手術の適応を積極的に考慮するべきである。

さらに、Patchell¹²⁾らは、術後全脳照射の有効性を確認するための臨床試験を行っている。術後全脳照射の併用は生存期間の延長には直接結びつかないものの術後の局所再発

Table 2 Treatments for solitary brain metastasis: WBRT alone vs. surgery+WBRT vs. surgery alone

Author (year) : study design	Materials and treatments	Results :			
	Treatments : no. of cases	Median survival time	Overall local control rate (at the site of the original metastasis)	Median duration of functional independence (KPS≥70)	
WBRT alone vs. Surgery+postoperative WBRT					
Patchell et al. (1990) ⁹⁾ : randomized controlled trial	①Surgery+ WBRT (36Gy/12fr.) : 25 cases ②WBRT alone : 23 cases	40 weeks 15 weeks	P<0.01 80% 48%	P<0.002 38 weeks 8 weeks	P<0.005
Vecht et al. (1993) ¹⁰⁾ : randomized controlled trial	①Surgery+ WBRT (40Gy/20fr.) : 32 cases ②WBRT alone : 31 cases	10 months 6 months	P = 0.04	7.5 months 3.5 months	P = 0.06
Mintz et al. (1996) ¹¹⁾ : randomized controlled trial	①Surgery+ WBRT (30Gy/10fr.) : 41 cases ②WBRT alone : 43 cases	5.6 months 6.3 months	n.s.	n.s.	
Surgery alone vs. Surgery+postoperative WBRT					
Patchell et al. (1998) ¹²⁾ : randomized controlled trial	①Surgery+ WBRT (50.4Gy/28fr.) : 49 cases ②Surgery alone : 46 cases	48 weeks 43 weeks	n.s. 90% 54%	P<0.001 35 weeks 37 weeks	n.s.

Table 3 Treatments for solitary brain metastasis: surgery+WBRT vs. SRS (stereotactic radiosurgery)+WBRT

Author (year) : study design	Materials and treatments	
	Eligibility of patients	Treatments : no. of cases
Patchell et al. (1990) ⁹⁾ : randomized controlled trial	Common eligibility of patients : ①Karnofsky Performance Status \geq 70 ②surgically resectable (no urgent indication for cranial surgery) ③age \geq 18	Surgery+WBRT (36Gy/12fr.) : 25 cases WBRT (36Gy/12fr.) alone : 23 cases
Auchter et al. (1996) ¹⁴⁾ : retrospective study	④non-radiosensitive histology ⑤no prior brain radiation	SRS (median peripheral dose 17Gy) + WBRT (median total dose 37.5Gy) : 122 cases

を有意に抑制することが示された (Table 2). 脳転移巣の局所制御はQOLの維持という点で重要であり, 手術が適用されるような状態のよい症例には原則として術後照射が併用されるべきであろう.

単発性脳転移症例に対する治療: SRSと手術の比較

1980年代にはSRSによる脳転移巣の治療が広く行われるようになった. その優れた局所効果, 神経症状の改善や生

存の延長への寄与などについては多くのretrospectiveな報告があるが, その詳細にはここではふれない. 別稿¹³⁾を参考されたい.

手術とSRSを比較した無作為臨床試験はみあたらないが, Aucherら¹⁴⁾は, retrospectiveに, 1989~94年のHarvard Joint Centerを中心とした4施設のSRSのデータベースからPatchell⁹⁾らの臨床試験と同様の選択基準で症例を選び出し, これを対象としてSRSの治療効果を手術と比較した (Table 3). 手術可能な単発性脳転移症例に対して行われた

Table 4 Treatments for brain metastases : WBRT alone vs. SRS+WBRT vs. SRS alone

Materials and treatments		Results :		
		Actuarial median survival	Median time of local control (at the site of the original metastasis)	Median time to any brain failure
Author (year) : study design	Treatments : no. of cases			
WBRT alone vs. SRS+WBRT				
Kandziolka et al. (1999) ¹⁵⁾	①WBRT (30Gy/12fr.)			
: randomized controlled trial	+ SRS (marginal dose 16Gy)	: 13 cases 7.5 months	n.s.	36 months } P<0.0005
	②WBRT alone	: 14 cases 11 months		6 months } P<0.002
				34 months } 5 months }
Sperduto et al. (2000) ¹⁶⁾	①WBRT (37.5Gy/15fr.)			*1- year local control rate
: randomized controlled trial	+ SRS (marginal dose 15-24Gy)	: 139 cases 5.3 months	n.s.	79%* } P=0.107
(preliminary report RTOG 9508)	②WBRT alone	6.7 months		63%* }
			
SRS alone vs. SRS+WBRT				
Pirzkall et al. (1998) ¹⁷⁾	①WBRT (median total dose 36Gy)	*1 and 2 year survival rate	*1 and 2- year local control rate	
: retrospective study	+ SRS (median marginal dose 15Gy) : 78 cases	30.4 and 13.9%* } n.s.	92 and 86%* } P=0.13	5.4 months
	②SRS alone : 158 cases	19.2 and 8.3%* }	89 and 72%* }	4.3 months
Sneed et al. (1998) ¹⁸⁾	①WBRT			*1- year intracranial control rate
: retrospective study	(most common total dose 40Gy/20fr.)			
	+ SRS (median marginal dose 18Gy) : 62 cases	11.3 months } n.s.	*1- year local control rate	69%*
	②SRS alone : 43 cases	11.1 months }	71%* } n.s.	28%*
	(median marginal dose 17.5Gy)		79%* }	

Results :		
Median survival time	Overall local control rate (at the site of the original metastasis)	Median duration of functional independence (KPS≥70)
40 weeks } P<0.01	80% } P<0.02	38 weeks } P<0.005
15 weeks }	48% }	8 weeks }
56 weeks	86%	44 weeks

SRSの成績は、その局所制御率・中間生存期間・KPS ≥ 70 を維持できる期間がそれぞれ56週・86%・44週であり、手術による成績(40週・80%・38週)と同等であった。Aucherら¹⁴⁾により治療された脳転移巣の大きさは径17.2mm(中間値)でSRSの対象となり得る脳転移巣の大きさには制限があるものの、この報告により、単発性脳腫瘍症例に対する手術の役割をSRSが十分に果たし得ることが示された。

多発性脳転移症例に対する治療：SRS単独治療・ 全脳照射単独治療・SRS + 全脳照射併用治療の比較

単発性脳腫瘍症例に対する治療効果として、全脳照射に対する手術の優位性が確立され、さらに手術と同等の効果をSRSが有することが認容される一方で、2~4個程度の多発性脳転移症例に対するSRSの治療効果が全脳照射単独治療との比較や全脳照射との併用について検討されるようになった(Table 4)。Kondziolkaら¹⁵⁾は、2~4個の脳転移巣を持つ27症例を対象として、全脳照射単独治療とSRS + 全脳照射併用治療との比較試験を行った。SRS併用群は全脳照射単独群に対して、初発脳病変を良好に制御する点で有意に($P=0.0016$)優れており、この明らかな有意差が確認された時点で試験は打ち切られている。この時点では生存期間については両群間の有意差をみるに至っていないが、Kondziolkaらは、径25mm未満の2~4個の脳転移巣を有する頭蓋外病変の安定した症例に対しては、優れた局所効果と生存期間の延長を期待できるSRS + 全脳照射併用治療が治療の選択肢であると結んでいる。単発性脳転移巣に対する治療効果などから、Kondziolkaらが示したこの多発性脳転移症例に対するSRSの有効性は約束された結果にも思えるが、1996~99年に行われたRTOG9508の一次報告¹⁶⁾は必ずしもこの結果を肯定するものではない。2~3個の脳転移巣を有する139症例を登録したこの比較試験では、SRS併用群は全脳照射単独群に対して1年局所制御率で優れる傾向(79% vs. 63%, $P=0.107$)にあるものの生存期間・局所制

御・死因において両群間に明らかな差をみるには至らなかった。Sperdutoらはこの比較試験におけるSRS + 全脳照射併用治療の効果は今後QOLの評価と腫瘍制御との両面から解析されるだろうとしているが、その最終報告が待たれるところである。

一方、SRS単独治療とSRS + 全脳照射併用治療との比較検討も行われている。これまでに両者の無作為比較試験の報告はないが、Pirzkall¹⁷⁾、Sneed¹⁸⁾らのretrospectiveな検討では、全脳照射併用群ではSRS単独治療群に対して脳初発病変の局所制御および全頭蓋内病変の制御に優れる傾向があるものの有意差はみられていない。Sneedらは、自らの成績では脳初発病変の局所制御に両群に差がないこと、たとえ頭蓋内に新病変が出現したとしても全脳照射、SRS、手術などの二次的な処置により救済が可能であることを根拠に、検討対象とした4個までの脳転移症例であれば初回治療時の全脳照射の省略は可能ではないかと結論しているが、いずれにしても、この問題の解決には無作為比較試験が必要である。SRSに全脳照射を併用すべきか否かという問題について、現在、JROSG (Japanese radiation oncology group)による世界初の無作為比較試験が進行中であり、その結果が注目されている。

おわりに

転移性脳腫瘍症例に対する放射線治療の役割について、これまでに報告された無作為比較試験を中心に概説した。冒頭にも述べたように、転移性脳腫瘍への医療は患者自身によって語られる物語、NBM(narrative based medicine)であるべきである。われわれにできることは、全身に広がった癌の一部分を治療させていただくことだけである。手術、SRSだけでなく比較的侵襲の少ない全脳照射においても患者にとっての負担は小さくない。確かなevidenceはそれとして、あくまで患者本人の希望にそった医療を提供できればと思う。

文 献

- 1) Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al: The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 1-9, 1980
- 2) Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, et al: The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 891-895, 1981
- 3) Komarnicky LT, Phillips TL, Martz K, et al: A randomized phase III protocol for the evaluation of misonidazole combined with radiation in the treatment of patients with brain metastases (RTOG-7916). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 53-58, 1991
- 4) Sause WT, Scott C, Krisch R, et al: Phase I/II trial of accelerated fractionation in brain metastases RTOG 85-28. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26: 653-657, 1993
- 5) Phillips TL, Scott CB, Leibel SA, et al: Results of a randomized comparison of radiotherapy and bromodeoxyuridine with radiotherapy alone for brain metastases: report of RTOG trial 98-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 339-348, 1995
- 6) Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, et al: A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the radiation oncology group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 571-574, 1997
- 7) Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL, et al: Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 669-673, 1989
- 8) Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 745-751, 1997
- 9) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494-500, 1990
- 10) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al: Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33: 583-590, 1993
- 11) Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al: A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 78: 1470-1476, 1996
- 12) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al: Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 280: 1485-1489, 1998
- 13) 林 靖之, 越智 誠, 林 邦昭: 転移性脳腫瘍. 柴田尚武, 他編: 直線加速器による定位放射線照射の理論と実際. 132-164, 1999, 医学書院
- 14) Aucher RM, Lamond JP, Alexander E, et al: A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 27-35, 1996
- 15) Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, et al: Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 427-434, 1999 *Biol Phys* 43: 549-558, 1999
- 16) Sperduto PW, Scott C, Andrews D, et al: Preliminary report of RTOG 9508: A phase III randomized trial comparing whole brain irradiation alone versus whole brain irradiation plus stereotactic radiosurgery for patients with two or three unresected brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 (Suppl). 113, 2000
- 17) Pirzkall A, Debus J, Lohr F, et al: Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol*, 16: 3563-3569, 1998
- 18) Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, et al: Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 549-558, 1999