

Effectiveness of Reirradiation for painful Bone Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis

Merel Huisman et al.

Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2012 Jan 31.

Abstract

Purpose: 初回放射線治療後の痛みの再発に対する有痛性骨転移の再照射は、放射線治療を受けた患者の最大で 42%に実施されている。再照射を受けた患者への痛みのコントロールの効果に関して、研究報告がまだまだ不十分である。そこで今回のシステマティックレビューとメタアナリシスでは、有痛性骨転移に対する再照射による痛みのコントロールに対する効果を定量化することを目的とする。

Methods and Materials: 適格条件を満たすために、MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library のデータベースを用いて、全文検索を実施した。スタディの選択と品質評価を行った後、転移による骨痛への再照射に対する疼痛反応を求めた。

Results: 全検索文献 707 編の内、システマティックレビューとメタアナリシスが含まれる 7 編の計 10 編を抽出した。スタディの品質はあまりよくなかった。転移による骨痛への治療を初期に受けた 2,694 名の患者のうち、再照射を受けたのは 527 名(20%)である。再照射後の疼痛反応は 527 名中 58%であった(統合奏効率 0.58, 95%CI 0.49~0.67)。スタディの間には臨床的な違いや方法の違いなどがあるので、研究間の異質性があった(I^2 統計量 63.3%, $p=0.01$)。

Conclusions: 有痛性骨転移の再照射はわずかの差ながら患者への除痛効果が見られた。再照射を受けた患者の約 40%に効果が得られなかった。結果の妥当性は限定的であるけれども、今回のメタアナリシスは包括的な総括と再照射の効果に対するより定量的な評価を与えた。

[導入]

- 骨転移に対する放射線治療の線量スケジュールはさまざまだが（日本の場合、推奨される処方線量を示したガイドラインがない）、欧米では1回照射がスタンダードである。理由として除痛率に差が見られないことや費用面で1回照射の方が負担が少ないなどが上げられる。
- 有痛性骨転移に対する放射線治療では、およそ60～70%ほど除痛が見込める。
- 再照射を施行する条件
 1. 最初の放射線治療後に除痛がなく、痛みの進行がある。
 2. 初回治療後にPRで、さらに放射線を照射して痛みを軽減したい。
 3. 初回治療でPRやCRだった後の痛みの再発。
- 初回放射線治療後、最大40%の患者で除痛が得られておらず、1/3でCRになっている。
- 初回放射線治療後、1年以内に疼痛が再発する患者は約50%。
- 再照射を受ける患者は8～42%で、初回に分割照射を受けた人より1回照射を受けた人が多い。
- 有痛性骨転移で再照射を受ける患者は多いが、いまだ十分なエビデンスがない。
- 今までのところ、再照射のプロスペクティブスタディは発表されていない。
- 現在、有痛性骨転移の再照射の線量分割に関するRCT (RC20)が行われている。

[方法と対象]

- MEDLINE, EMBAS, Cochrane Library で painful bone metastases, radiotherapy, reirradiation に関連するワードで全文検索。
- 相互参照で抽出した論文に関しては、論文、論説、システマティックレビュー、教科書から抽出。発表されていないスタディからは抽出していない。
- 主要目的は初回放射線治療で十分な除痛を得られなかった、初回治療後再発した有痛性骨転移患者への再照射後の疼痛反応の評価。
- スタディの選択基準
 1. 初回放射線治療と同じ部位である。
 2. 初回治療、再照射とも外照射である。
 3. 再照射後の疼痛反応に関するアウトカムが報告されている。
 4. オリジナルの研究結果で報告されている。
- データの抽出と品質評価：プライマリーエンドポイント＝疼痛反応率。疼痛反応率＝PR, CR, OR。セカンダリーエンドポイント＝再照射による有害事象、疼痛反応期間、寛解持続期間。抽出したデータは患者特性、治療特性、疼痛反応、スタディ品質パラメータ。
- 統計手法: R 2. 13. 0 (Metafor package version 1. 6-0)を使用。有意差は $p < 0.05$ で定義。出版バイアスの評価にファンネルプロットを作った。I²統計量は63.3% ($p = 0.01$)。

[結果]

- スタディの選択：707 編→タイトルから 87 編へ絞り込み→アブストラクトから 28 編へ絞り込み→中身から絞り込み、相互参照で 3 編加えて、10 編へ絞り込み。
- 各スタディの本来の目的.....再照射が本来の目的ではなく、サブグループに分類されているものもある。
- 3/10 編はメタアナリシスがない。
- 線量スケジュールが統一されているのは 3/7 編。
- 疼痛反応はリッカートスケール（痛みなし、軽度、中等度、重度）で統一され(van der Linden et al., 2004.は 11 項目)、質問表で回答。
- 疼痛の評価期間は Hoskin *et al.*のみ再照射後 1 ヶ月で統一されている。

再照射患者のベースライン特性

- 2,694 名中 527 名 (20%)で再照射を実施。各スタディの全患者数に対する再照射の割合は、11%~42%。
- 疼痛反応は 527 名中 440 名 (84%)で求められた。
- 再照射患者のベースライン特性は van der Linden et al, 2004. (男性: 61%, 女性: 39%、年齢中央値: 65 歳、平均カルノフスキーパフォーマンススコア=70 点)と Hayashi *et al.* (男性: 57%、女性: 43%、年齢中央値: 60 歳、平均 ECOG パフォーマンススコア=2.5)以外報告なし。
- 原発巣は乳がん: 33%, 前立腺がん: 23%, 肺がん: 23%, その他: 23%。
- 再照射した転移部は脊髄: 36%, 骨盤: 38%, 原発巣の近位にある長骨: 12%, その他: 14%。

疼痛反応

- 264/440 名に CR か PR。OR=58% (95% CI=0.49-0.67)。
- CR 率は 16%~28%。PR 率は 28%~45%。
- 再照射後、除痛が現れるまでの期間は 3 週~5 週。寛解持続期間は 15 週~22 週。

有害事象

- Rotterdam Symptom Checklist で 31%の患者がスコア 4。大部分が嘔気・嘔吐、重度の疲労感による (van der Linden *et al.*)。
- 30%の患者でグレード 1 か 2 で、大部分が嘔気・嘔吐、下痢による (Jeremic *et al.*, 1999)。

[考察]

- 再照射を受けた 527 / 2,694 名の 58%に効果が得られた。
- 分割照射と比べて、一回照射の方が無増悪期間が短いというエビデンスはない。
- 再照射後の痛みの軽減は、およそ 3~5 週間後。

- 寛解持続期間は 15 週～22 週。
- 評価可能患者の初回放射線治療後の全奏成功率は 70～74%。ITT 解析では 58%～60%。

- 今まで放射線難治性の骨痛への再照射について RCT がなかったため、今回のメタアナリシスはさまざまな制約がかかった。
 1. 再照射の有効性を検証したスタディが少ない。
 2. 患者数が少ない。
 3. 再照射に関するガイドラインがなく、至適線量はどれくらいか、1 回照射と分割照射のどちらがよいかなど再照射では確立されていないため、研究間の不均質性が強い。
 4. 除痛のエンドポイントの定義がばらついている。
 5. 再照射の理由が明確でない。
 6. 初回治療から再照射を行うまでの期間が統一されていないスタディもみられる。→多くの患者で初回放射線治療から少なくとも 4 週間後に再照射をした場合は効果が出ている。

【結論】

- 今までよりも包括的で定量的な再照射の有効性が得られた。
- 放射線難治性の骨痛に対して再照射はわずかながら効果が見られたが、約 40%は効果が得られなかった。