

## **Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases (Review)**

Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, Xu W, Sahgal A.

Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18

### 多発脳転移に対する全脳照射 これまでのエビデンスのまとめ

#### **【背景】**

このレビューは、Cochrane Database の

‘Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases.’ Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19

の update である。

脳転移はがん患者の 20-40%に発症し、QOL と生命予後に直結する大きな問題である。症状は多岐にわたる。頭痛（49%）、筋力低下（30%）、精神面への影響（32%）、歩行失調（21%）、痙攣（18%）、会話障害（12%）、視覚異常（6%）、感覚障害（6%）、四肢の運動失調（6%）。

多発脳転移の治療の軸は基本的に、ステロイド（とその他の浮腫改善薬）と全脳照射の 2 つである。長年、これらの治療効果のデータが蓄積されてきた。

#### **【目的】**

現在までのデータの蓄積をもとに、新規診断の多発脳転移に対する、全脳照射の効果と有害事象についてレビューした。

#### **【方法】**

2011 年 7 月にデータベース CENTRAL (The Cochrane Library Issue 3, 2011), MEDLINE (to week 3 July 2011), EMBASE(to week 3 July 2011)より、これまでの報告を検索。さらに、それらの論文の参考文献まで追加調査した。

以下の観点からデータを抽出した。

- ・ Overall Survival
- ・ 頭蓋内病変無増悪期間
- ・ brain response : complete response (CR) or partial response (PR)
- ・ local brain control（定位手術的放射線治療（SRS;Stereotactic Radiosurgery。ピンポイントで病変に1回のみの大量線量照射）を行った病変） : complete response (CR), partial response (PR) or stable disease (SD)
- ・ distant brain control（SRSをしていない脳転移） : CR, PR or SD
- ・ QOL
- ・ 症状コントロール

- ・神経学的機能
- ・ステロイドを減量できた割合、減量できていた期間
- ・有害事象

2006年の前回のレビューに、今回は新たに9つのRCT、対象患者1420人が追加された。全部で、39trials、10835人の患者が含まれていることとなる。

## 【結果】

1. 標準的な照射分割（30Gy/10Fr.を）と比較して、その他の分割方法（20Gy/4Fr.または 5Fr.など）は？

### <Overall Survival>

- ① 30Gy/10Fr. (= BED 39Gy) と BED 39Gy 未満(“lower dose”)の照射の比較

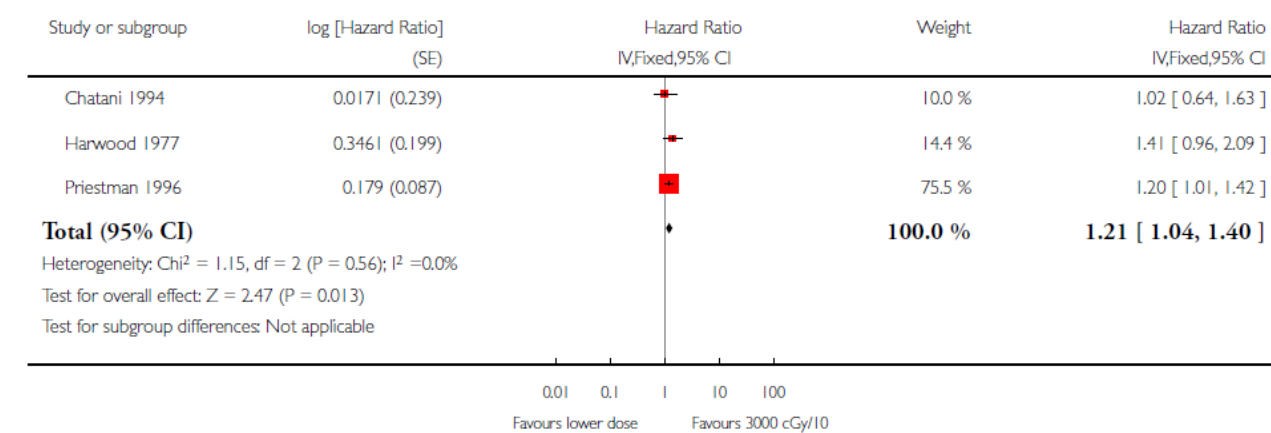
※ 生物学的効果線量 (biological effective dose ; BED)  $BED = nd [1 + d/(\alpha/\beta)]$  (Gy) 1回線量・照射回数・腫瘍の性質から照射の効果・強さを数値化したもの(Gy)。

Chatani 1994, Borgelt 1980b : 30Gy/10Fr. vs 20Gy/5Fr. ⇒ 差なし

Harwood 1977 : 30Gy/10Fr. vs 10Gy/1Fr. ⇒ 差なし

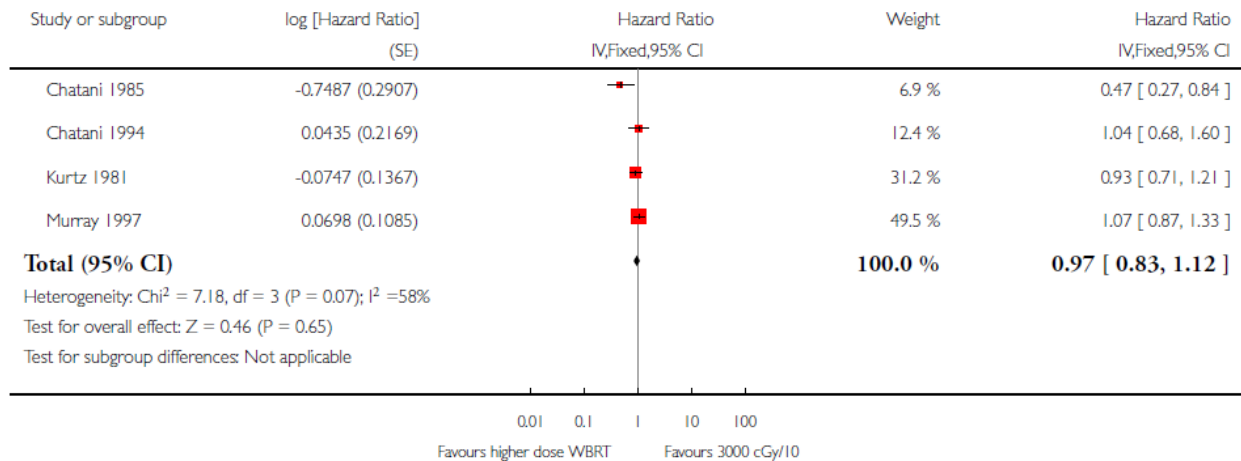
Priestman 1996 : 30Gy/10Fr. vs 12Gy/2Fr. ⇒ 生存中央値 84 日 vs 77 日(P=0.04)

統合しても差あり



- ② 30Gy/10Fr.と BED 39Gy 以上(“higher dose”)の照射 (50Gy/20Fr, 54.4Gy/34Fr.) の比較

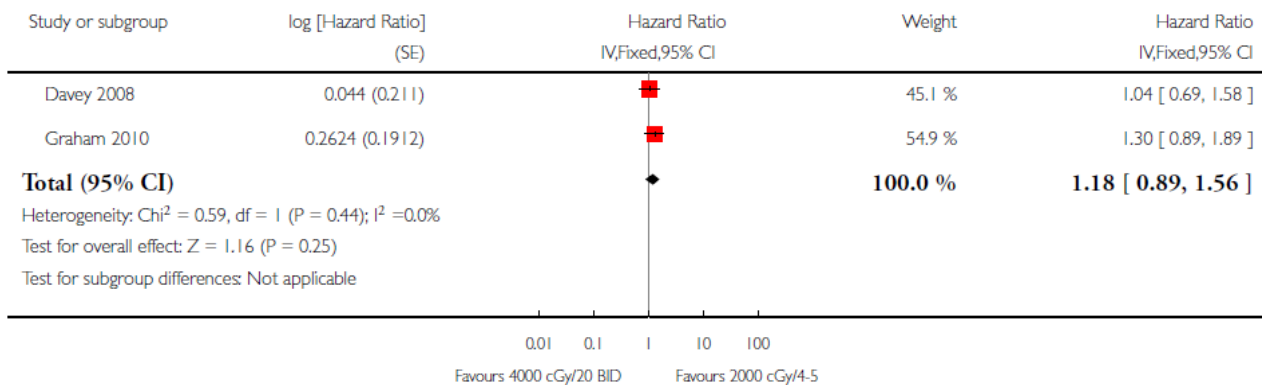
Chatani 1985, Chatani1994, Kurtz1981, Murray 1997 ⇒ 差なし



### ③ 今回追加された 2 つの RCT

Davey 2008 : 40Gy/20Fr. (BED: bis in die. 1 日 2 回照射。) vs 20Gy/5Fr. ⇒ 差なし

Graham 2010 : 40Gy/20Fr(BID) vs 20Gy/4Fr. ⇒ 差なし



### <症状コントロール>

7 つの trial で評価されている。様々な Scale で評価されているため統合できないが、個々の trial において、症状コントロールに分割方法の違いによる差なし。

### <頭蓋内制御>

Davey 2008: 脳転移再燃に対する再治療までの期間が、40Gy/20Fr.(BED) vs 20Gy/5Fr. ⇒ **32週 vs 14週 (P=0.03)**

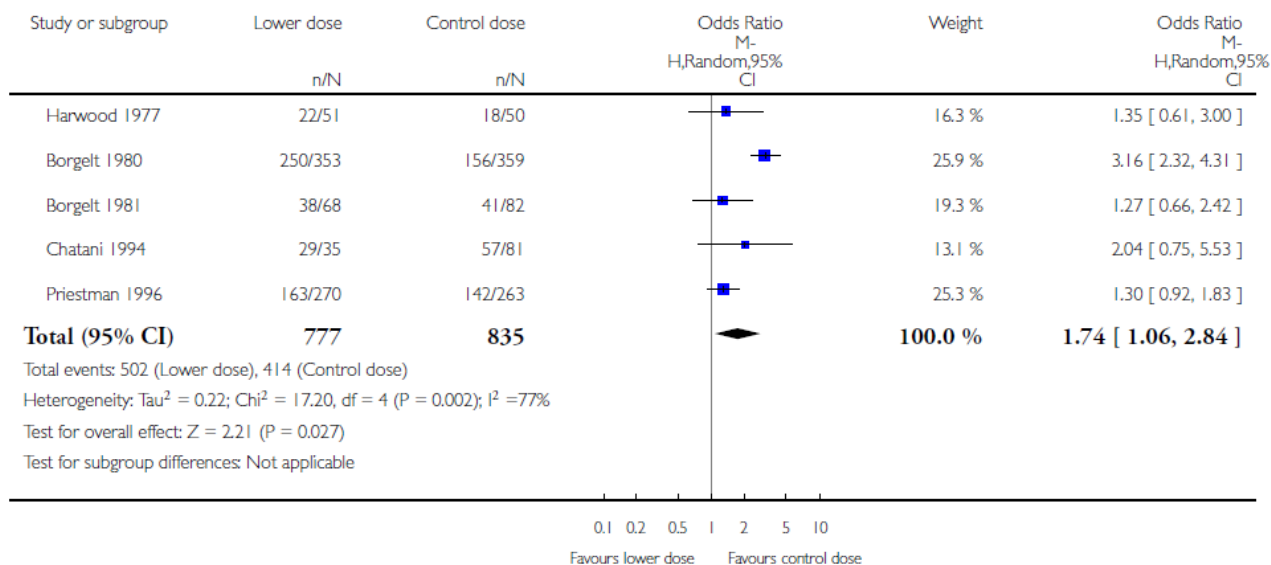
Graham 2010 : 頭蓋内病変無増悪率が、40Gy/20Fr(BED) vs 20Gy/4Fr. ⇒ **56% vs 36% (P=0.03)**

### <神経学的所見の改善>

BED 39Gy 未満(“lower dose”)の結果

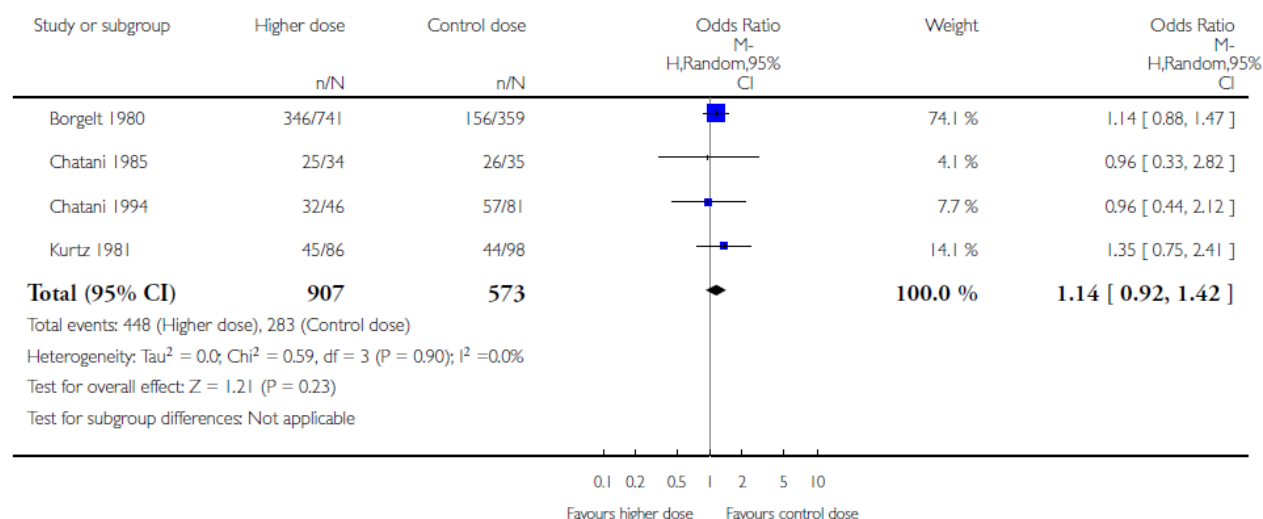
**control dose(30Gy/10Fr.)が上回った (P=0.03 OR 1.74 95% CI 1.06 to 2.84)**

**やはり治療強度を下げると神経学的所見改善率は下がってしまう**



### BED 39Gy 以上(“higher dose”)の結果

治療強度を上げてても神経学的所見改善には差なし (P=0.23 OR 1.14 95% CI 0.92 to 1.42)



### <有害事象>

Borgelt 1981 ⇒ 神経学的所見の増悪または新規症状の出現の頻度に差なし

Chatani 1994 ⇒ Grade3 以上の有害事象無し

Harwood 1977 : 30Gy/10Fr. vs 10Gy/1Fr. ⇒ 有害事象（頭痛の増悪、嘔気・嘔吐、意識レベル低下）は、40% vs 27%(P=0.254) 有意差なし

Murray 1997 : 54.4Gy/34Fr/17days(BID) vs 30Gy/10Fr. ⇒ 54.4Gy 群で、216 例中、Grade4 の聴力障害 1 例、脳浮腫による grade5 が 1 例。急性期の grade3、晩期の grade3,4 には差なし。

Priestman 1996 : 30Gy/10Fr. vs 12Gy/2Fr. ⇒ 眠気、気力低下、頭痛、嘔気・嘔吐、めまい、運動失調、脳出血、視野のぼやけが、8%(274 例中 22 例) vs 4.8%(270 例中 13 例)

線量分割を変えても、OS や神経学的所見の点で、標準照射 (30Gy/10Fr, 20Gy/4or5Fr) を上回る benefit

無し

## 2. 全脳照射に放射線増感剤 **radiosensitizers** 追加の有無でどうなる？

過去に検討されてきた薬剤は以下の 6 種類。

**Lonidamine** ロニダミン：ヨーロッパの特定の国で、肺癌、乳癌、前立腺癌、脳腫瘍に認可された薬剤。

**Metronidazole**、**Misonidazole**：低酸素細胞増感剤。

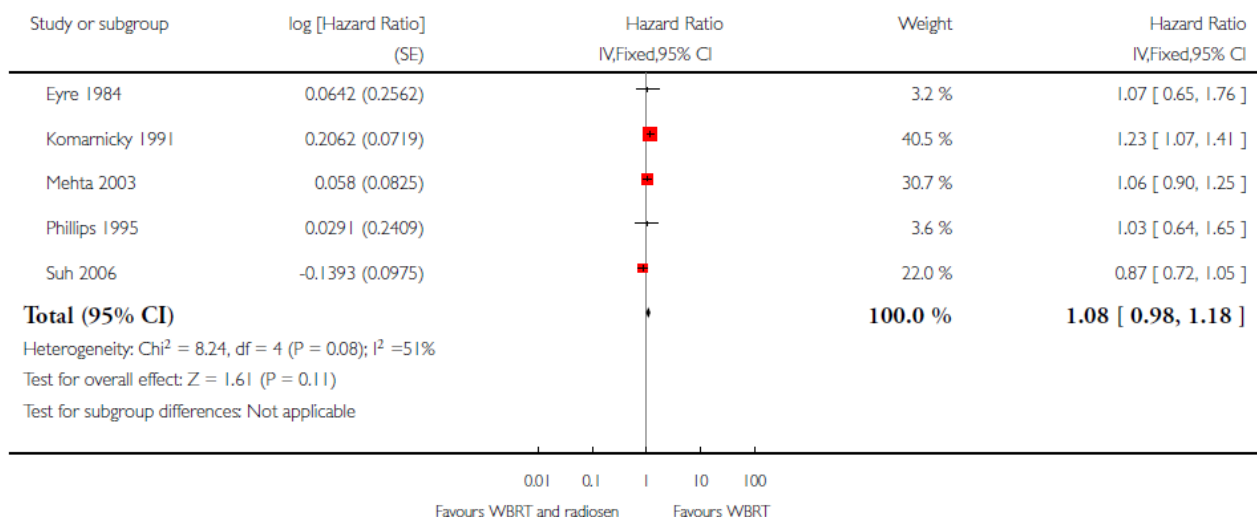
**motexafin gadolinium**：HIF1- $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$ )を抑制。

**bromodeoxyuridine (BrdU)**：ハロゲン化核酸前駆物質。チミジン類似物質であり、DNAに取り込まれて放射線増感作用を示す。

**RSR13 (efaproxiral)**：ヘモグロビンと酸素分子との結合能力を変化させ、体内の組織に酸素を通常以上に供給する。

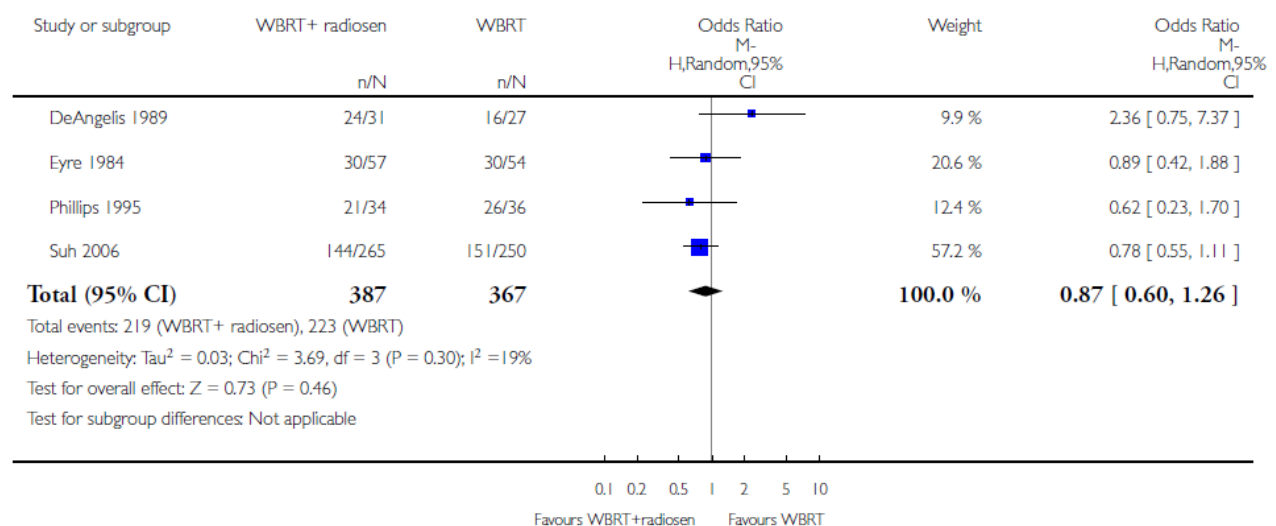
### <Overall Survival>

6 つの trial。これらを統合すると OS に差なし (P=0.11, HR1.08, 95% CI 0.98 to 1.18)



### <病変の response>

4 つの trial。いずれの報告も病変は CR or PR。Radiosensitizers の有無で差なし (OR 0.87, 95% CI 0.60 to 1.26)



#### <QOL>

Mehta 2003：全脳照射と motexafin gadolinium の有無で比較 ⇒ 差なし

Meyers 2004：全脳照射と motexafin gadolinium の有無で比較 ⇒ QOLscore 無増悪期間・認知機能無増悪期間に差なし。ただし、肺癌患者に関しては、記憶力と実行機能 (P=0.062)、神経機能 (P=0.048) が Radiosensitizers 群で良好な傾向がある。

#### <症状コントロール>

Komarnicky 1991：全脳照射と misonidazole の有無で比較 ⇒ KPS 無増悪期間や KPS 増悪時期の中央値に差なし。

Suh 2006：全脳照射と efaproxiral の有無で比較 ⇒ efaproxiral 追加群で QOL score や KPS の無増悪率 (stable または改善) が上昇。

#### <有害事象>

6 つすべての trial で重篤な有害事象の報告あり。

Deangelis 1989:全脳照射と lonidamide の有無で比較 ⇒ 筋肉痛(68%)、精巣痛(42%)、食思不振(26%)、聴力障害(26%)、疲労感(26%)、嘔気・嘔吐(19%)。急性期の神経障害は無し。

Eyre 1984：全脳照射と metronidazole の有無で比較 ⇒ 嘔気・嘔吐が 51% VS 3.2%.

Phillips 1995：全脳照射と bromodeoxyuridine (BrdU)の有無で比較 ⇒ BrdU 群(34 例)で Grade5 が 3 例 (1 例は Stevens-Johnson 症候群、2 例は好中球減少症と感染)。皮膚炎や中枢神経障害の増加が認めず。

Mehta 2003：全脳照射と motexafin gadolinium の有無で比較 ⇒ Grade3,4の報告あり。低血圧(5.8%)、無気力 (2.6%),低Na血症(2.1%), 白血球減少症 (2.1%), 高血糖 (1.6%)、嘔吐(1.6%)。

Suh 2006：全脳照射と efaproxiral の有無で比較 ⇒ Grade3,4の報告あり。低酸素血症(11%)

|                                               |
|-----------------------------------------------|
| Radiosensitizer は Benefit 無く、推奨されない。有害事象も目立つ。 |
|-----------------------------------------------|

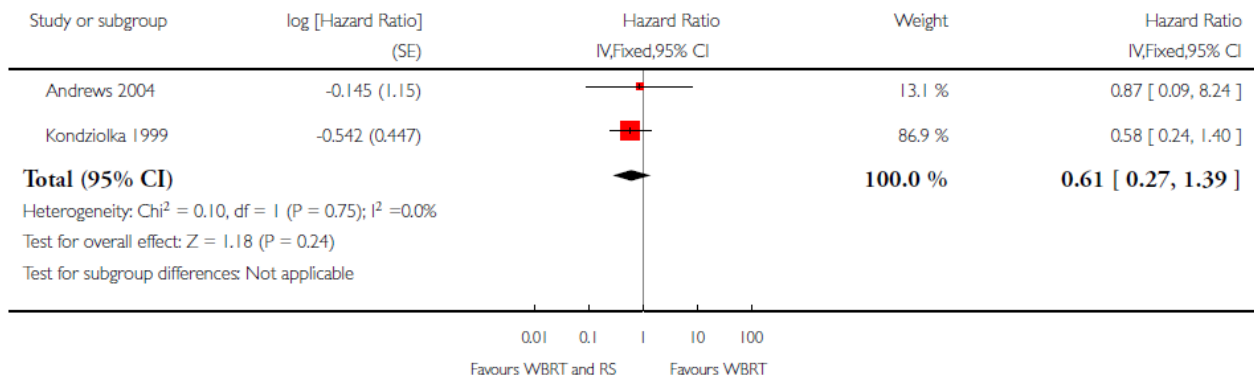
### 3. 全脳照射の後に、SRS (stereotactic radiosurgery：ピンポイントの 1 回照射) 追加の有無でどうなる？

3 つの trial にて全脳照射±SRS の比較あり。

#### <Overall survival>

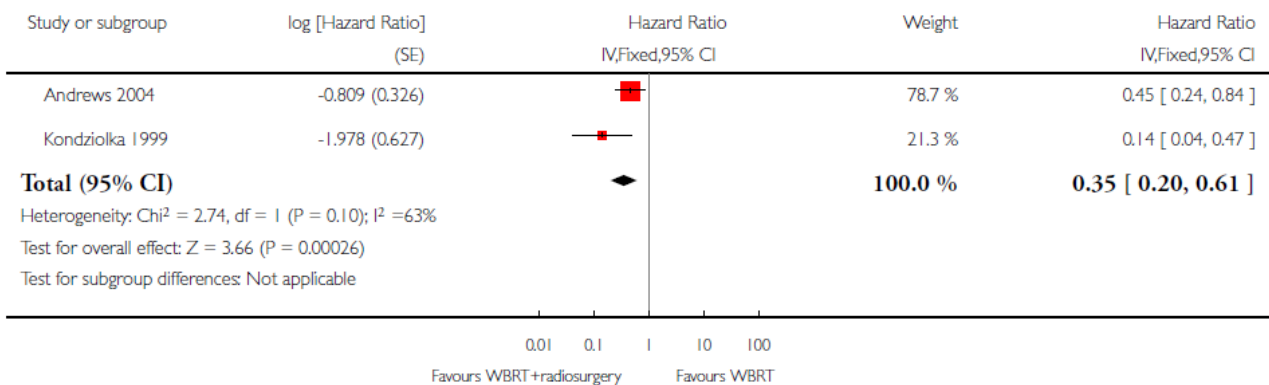
全て統合すると OS に差なし。

ただし、Andrews 2004 の subset 解析にて手術不能単発脳転移に関しては OS 延長あり (生存中央値 6.5 か月 VS 4.9 か月、P=0.0393)



#### <病変制御 Local control>

- Andrews 2004, Kondziolka 1999 にて、**SRS 追加群で local control 改善あり** (HR0.35, 95% CI 0.20 to 0.61)。



#### <頭蓋内無増悪期間>

- Kondziolka 1999 ⇒ 中央値が 6 か月 VS 36 か月。
- Andrews 2004 ⇒ 差なし ( $P=0.1278$ )

#### <神経学的機能>

- Andrews 2004 ⇒ SRS を加えると **治療 6 か月後の KPS が上昇** (13% vs 4%,  $P=0.0331$ )。MMSE は差なし。

#### <ステロイドを減量できた割合と期間>

- Andrews 2004 ⇒ SRS を加えると **治療 6 か月後のステロイド減量患者の割合が上昇** (41/79 例 : 52% vs 25/75 例 : 33%,  $P=0.0158$ )。

#### <有害事象>

- Andrews 2004 ⇒ Grade3,4 の有害事象は急性期 : 4/160 例 vs 0/166 例、晩期 : 6/160 例 vs 3/166 例。急性期・晩期とも差なし。

Trial で対象となっているような 4cm 以下、4 個以下かつ KPS $\geq$ 70 の脳転移であれば SRS を検討してもいい。症例を選べば OS 延長できるかもしれない。

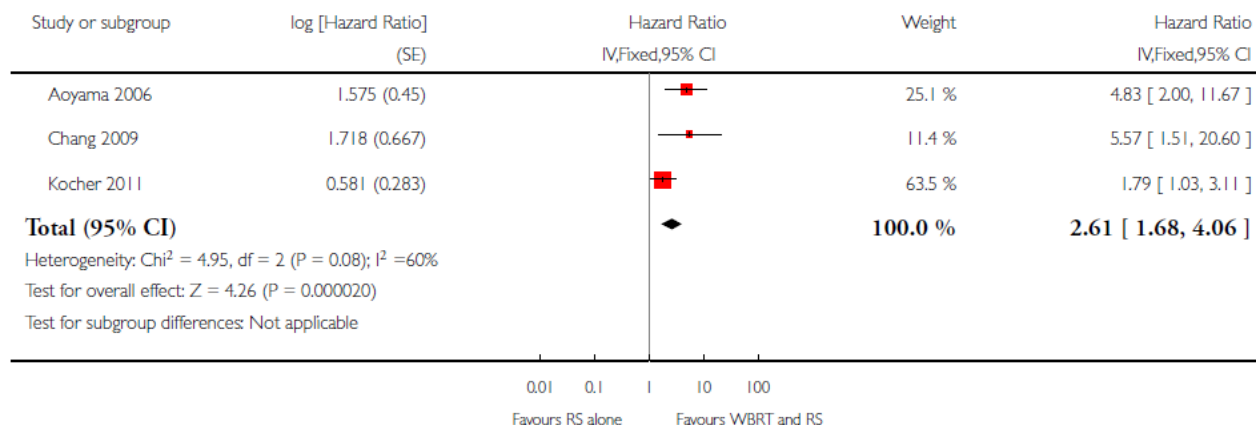
#### 4. SRS のみと SRS の後に全脳照射追加を比べると？

##### <Overall survival>

- ・ Aoyama 2006, Chang 2009 ⇒ 差なし (HR0.98, CI 0.71 to 1.35, P=0.88)

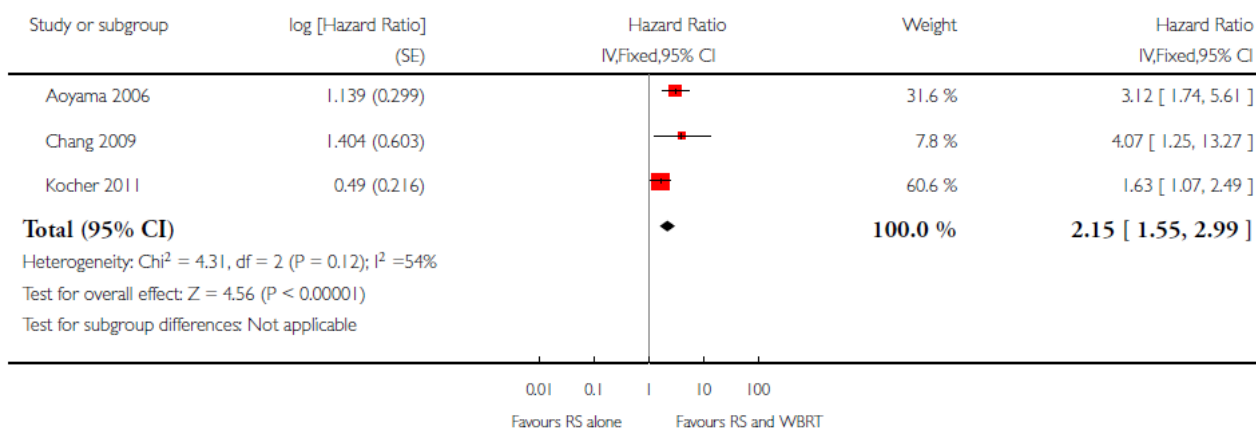
##### <病変制御 Local control>

- ・ Aoyama 2006, Chang 2009, Kocher 2011 ⇒ いずれも有意差あり (HR2.61, 95% CI 1.68 to 4.06)



##### <脳内遠隔制御>

- ・ Aoyama 2006, Chang 2009, Kocher 2011 ⇒ いずれも有意差あり (HR2.15, 95% CI 1.55 to 2.99)



##### <神経学的機能>

- ・ Aoyama 2006 ⇒ 12 か月後に KPS  $\geq 70$  に保たれている割合が、全脳+SRS vs SRS=33.9% vs 26.9%(P=0.53)。12 か月における神経学的所見の維持率は、72.1% vs 70.3%(P=0.99)。差なし。

##### <認知機能>

- ・ Chang 2009：認知機能を primary outcome として SRS±全脳照射で比較。⇒ 58 例が entry された時点で早期に trial は中止された。4 か月時点で、学習・記憶能力低下率が 52% vs 24%と明らかな差を認めたため。

・ Aoyama 2006 ⇒ MMSE が低下するまでの期間の中央値が、16.5 か月 vs 7.6 か月 (P=0.05)

#### <QOL>

・ Chang 2009 ⇒ QOL 評価基準 (FACT-BR) を用いて評価。治療後 4 か月における、治療前スコアとの変化の中央値に有意差なし (CI -26 to 21, P=0.76)

#### <有害事象>

・ Aoyama 2006 ⇒ 有症状の神経障害が、急性期で、全脳+SRS vs SRS のみ=6.2%(4/65 例) vs 12%(8/67 例) (P=0.36)。晩期で、7 例 vs 3 例 (P=0.20)。

・ Kocher 2011 ⇒ 急性期の有害事象が 16 例 (手術または SRS+全脳照射群で 13 例、手術または SRS 単独群で 3 例)。有症状の脳壊死が 19 例 (SRS+全脳照射 VS SRS のみ=13%(12/95 例) VS 8%(7/90 例))。

全脳照射をしないと、局所再発・脳内再発のリスクが上昇する。しかし、認知機能を保てるとのデータも。OS に差なし。全脳照射まで行くと脳壊死のリスクが高い傾向。

#### 5. 全脳照射と全身療法 (化学療法など) の関係は？

7 つの trial で全脳照射±化学療法の比較が行われている。

・ Ushio 1991 : 肺癌脳転移。①全脳照射のみ、②全脳照射にニトロソウレア系 (methyl-CCNU または ACNU) 併用、③さらにテガフルも併用 で比較 ⇒ response rate は①より③で有意に良好 (P<0.05)。OS には差なし (生存期間中央値 : 27 週 vs 29 週 vs 30.5 週)。2 例が化学療法の有害事象によるとされる 2 例の grade5。

・ Postmus 2000 : 小細胞肺癌の脳転移。teniposide 単独と全脳照射と合わせた群の比較 ⇒ **response rate が 22% vs 57%(P<0.001)**。無増悪期間も有意差あり (P=0.005)。脳以外の response rate, OS は差なし。神経機能回復率は 19%(8/42 例) 34%(12/35 例)。

・ Robinet 2001 : 非小細胞肺癌の脳転移。Cisplatin+vinorelbine に全脳照射を early (1 クール中) または delay (2-6 クール終了後) の比較 ⇒ OS に差なし。Grade5 が好中球減少・敗血症で 10 例、肺炎で 1 例、腎不全で 1 例。

・ Antonadou 2002 : 原発の種類を問わず任意の脳転移。全脳照射に temozoromide 併用の有無で比較 ⇒ OS は差なし。Response rate は 53.4% vs 33.3%(P=0.039)

・ Mornex 2003 : メラノーマの脳転移。Fotemustine に全脳照射併用の有無で比較 ⇒ OS や response rate に差なし。無増悪期間が全脳照射併用群で有意に良好 (P=0.028)。1 例の脳出血あり。肺炎による 3 例の Grade5 あり。

・ Guerrieri 2004 : 非小細胞肺癌の脳転移。全脳照射に carboplatin の有無で比較 ⇒ 300 例の症例登録を

見込んだが登録が進まず 42 例のみ。Survival, response とも差なし。

・ Knisely 2008 : 全脳照射に thalidomide の有無で比較 ⇒ Survival, response とも差なし。

・ Neuhans 2009 : 小細胞肺癌と非小細胞肺癌の脳転移。全脳照射に topotecan の有無で比較 ⇒ 320 例の症例登録を見込んだが登録が進まず 96 例のみ。Survival, 無増悪期間とも差なし。

Lee 2008 : 非小細胞肺癌の脳転移。“化学療法(gemcitabine and vinorelbine) →全脳照射”とその逆で比較 ⇒ OS、無増悪期間、response いずれも差なし。全脳照射先行群で Grade3,4 の好中球減少が多かった (79% vs 40%)

明らかな有力な結果は得られていない。まだ研究途上と考えられる。

## 6. ステロイドに、全脳照射の有無で比較すると？

Horton 1971 : CT の無い時代の古い study。PS の改善率は同等であった (63% vs 61%) .

その他の指標は記載なし。

## 7. BSC と全脳照射を比べると？

恐らく臨床上で最も大切なふたつの選択肢。しかし、緩和ケアの領域では倫理的な面もあり、介入が難しい。残念ながら、BSC と全脳照射を比較した RCT は存在しない。

多発脳転移で PS 不良な例ではもちろん BSC も選択肢となるため、今後の臨床研究で何らかの方針は示唆されるかもしれない。

## まとめ

エビデンスと臨床は当然異なるが、エビデンス上は全脳照射による予後指標 (OS など) の改善ははっきりしない。しかし、臨床においては反応の良好な転移もあり、症状の改善や消失も多く経験される。よって、緩和の領域においても PS が比較的保たれている症例では検討すべきであろう。特に神経学的所見を有する、または生じ始めている症例では全脳照射を検討すべきと考えられる。

また、手術不能単発脳転移など症例を選べば SRS 追加による OS 延長や局所制御向上を望める。

一般に全脳照射は脳内遠隔制御と認知機能の兼ね合いで、メリットとデメリットが存在する。SRS との組み合わせも選択肢となるため、個別の症例において検討していくべきと考える。