

日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン 2012

骨転移、脳転移、胸部照射

20120110

本文中に用いた略語及び用語の解説

QOL, quality of life

STI, stereotactic irradiation

SRS, stereotactic radiosurgery

SRT, stereotactic radiotherapy

SRE, skeletal related event

生活の質

定位放射線照射

定位手術的照射

定位放射線治療

骨関連事象

進行期非小細胞肺癌の初回治療

臨床病期 IV 期
C-Stage IV

局所治療の必要がない

局所治療が必要な病態・
転移を合併*

(*症状の程度など必要に応じて実施時期を検討)

ドレナージが必要な
悪性胸水・心嚢水

悪性胸水

悪性心嚢水

縦隔・肺門病変による気
道狭窄、上大静脈狭窄

脳転移

骨転移

副腎単発転移で
C-T1-3N0の病変

エビデンス 特殊な手術適応 参照

化
学
療
法

文献検索と採択

Pubmedを用いて以下を検索:

Key words: ①lung neoplasm, bone metastasis, palliative therapy
②lung neoplasm, bone metastasis, bisphosphonate

Limitation:

期間:2009/9/1-2011/8/31

言語;English

↓
①16編

②19編

- ・メタ・アナリシス、第Ⅲ相試験、無作為比較第Ⅱ相試験を抽出
- ・review article、もしくは検索時点で日本における未承認薬を用いた試験は除外
- ・治療リスクに関する重要な文献は上記以外でも採用
- ・上記期間以前のもので、今回の改訂でも必要と判断したものは引き続き採用(11編)

↓
・新たに3編を追加採用

・今回の検索期間以前の文献においても重要と考えられる2編の文献を追加

最終的に16編を採用

Pubmedを用いて以下を検索:

Key words: brain metastases, radiation therapy

Limitation:

期間: 2011/03/01-2011/08/31

言語; English

72編

- ・肺癌以外の固形腫瘍においても脳転移の治療法に関する重要な論文を検索。
- ・脳転移の治療法に関連する文献を要旨から絞り込み、10編について全文を読みその内容に対して批判的吟味を行った。
- ・治療リスクに関する重要な文献は上記条件以外でも採用
- ・上記期間以前のもので、今回の改訂でも必要と判断したものは引き続き採用

最終的に13編を採用

Pubmedを用いて以下を検索:

Key words: brain metastases, lung cancer, surgery

Limitation:

期間: 2000/04/01-2011/08/31

言語; English

↓
684編

- ・肺癌以外の固形腫瘍においても脳転移の治療法に関する重要な論文を検索。
- ・脳転移の治療法に関連する文献を要旨から絞り込み、25編について全文を読みその内容に対して批判的吟味を行った。
- ・治療リスクに関する重要な文献は上記条件以外でも採用

↓
最終的に5編を採用

a. 骨転移の疼痛緩和の目的において、放射線治療は行うよう勧められる（グレードB）。

a. 肺癌の骨転移は進行非小細胞肺癌では約30-40%に生じるとされ¹、生存期間の中央値は1年にも満たないとされる。本邦における259人の非小細胞肺癌でのレトロスペクティブな解析²ではその経過で70人、30.4%に骨転移が認められている。そのうち46人(65.7%)は初回Staging時で認められ、また35人(50%)は骨関連事象(Skeletal related event :SRE)をその経過で認めた。特に疼痛は最も多い症状であり、肺癌の骨転移症例の約80%に認められるという報告もある³。

骨転移に対する放射線治療の有効率(除痛効果)は50~80%と高く、20Gy/5回、30Gy/10回、35Gy/14回が疼痛緩和に有効である⁴。未治療の骨転移合併非小細胞肺癌において可能なら全身治療としての化学療法を導入すべきであるが、症状を有する骨転移合併例では症状緩和は重要と考えられる。したがって、症状緩和が高率に得られる放射線治療は行うよう勧められるが、化学療法やビスフォスフォネート製剤、鎮痛剤などほかの治療法も選択肢となるため、推奨グレードをBとした。

1 Saad F. Future Oncol 2005; 1:149-159

[Zoledronic acid: past, present and future roles in cancer treatment.](#) (IV)

2 Tsuya A, Kurata T, Tamura K, et al. Lung Cancer 2007; 57:229-232

[Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study.](#) (IV)

3 Kosteva J, Langer C. Curr Opin Oncol 2008; 20:155-161

[The changing landscape of the medical management of skeletal metastases in nonsmall cell lung cancer.](#) (IV)

[次へ](#)

[樹形図に戻る](#)

骨転移に対する照射方法としては、緩和治療として20Gy/5回, 30Gy/10回, 35Gy/14回の分割照射が推奨される。疼痛緩和効果をエンドポイントに8Gy/1回と総線量20~30Gyの分割照射とを比較する臨床試験が行われており、それらのシステマティックレビューでは疼痛緩和効果は8Gy単回照射と分割照射では同等であるものの単回照射では再照射率が高いことが示されており⁴、照射後の長期の経過を観察した研究でも、単回照射群で再照射率が高い結果が示されている⁵。1日線量が4Gyを超える少分割照射法は一般的には支持されないが、期待生存期間3カ月以内、毎日の治療が困難、原腫瘍の増大などの患者に適応となる⁶。PS良好で原疾患が制御されている孤立性転移など長期予後が期待される患者に限れば高線量の放射線治療が推奨される⁶⁻⁸。

[次へ](#)

[樹形図に戻る](#)

- 4 Chow E, Harris K, Fan G, et al. J Clin Oncol 2007;25:1423-1436.
[Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review.](#) (II)
- 5 Sande TA, Ruenes R, Lund JA, et al. Radiother Oncol 2009;91:261-266.
[Long-term follow-up of cancer patients receiving radiotherapy for bone metastases: results from a randomized multicentre trial](#) (II)
- 6 Anderson PR, Coia LR. Semin Radiat Oncol 2000;10:191-9.
[Fractionation and outcomes with palliative radiation therapy.](#) (III)
- 7 Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44:1-18
[Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment.](#) (III)
- 8 McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, et al. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD001793
[Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases.](#) (III)

[次へ](#)

[樹形図に戻る](#)

- b. 脊髄圧迫で症状を呈している場合には、すみやかに放射線治療を行うよう勧められる（グレードB）
 - c. 病的骨折の危険性が高い場合や脊椎転移が脊髄圧迫を生じている場合には、症状がなくても放射線治療をおこなうよう勧められる（グレードB）
-
- b. 脊椎転移が脊髄圧迫症状を呈する場合には、すみやかに放射線治療を行うよう勧められる。外科的な除圧術の併用については、明らかな有用性を示す報告は少ないが、年齢、全身状態、予後などを考慮した上で症例ごとに適応を検討する^{9,10)}。
 - c. 過重骨で皮質の50%以上に破壊がみられるか溶骨病変が2.5cm以上の場合には病的骨折のリスクが高く、固定と照射の適応がある¹¹⁾。画像上、脊髄の圧迫があるものの症状が顕在化していない症例に放射線治療をすることにより、全例にその後の歩行能力が保持されていたとの報告もあり、重篤な神経症状を呈する前に照射することが勧められる¹²⁾。

[次へ](#)

[樹形図に戻る](#)

9. Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, et al. J Clin Oncol 2010;28:3597-604

[Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression.](#) (III)

10. Chi JH, Gokasian Z, McComick P, et al. Spine 2009; 34: 431-5.

[Selecting treatment for patients with malignant epidural spinal cord compression-does age matter?: results from a randomized clinical trial.](#) (II)

11. Anderson PR, Coia LR. Semin Radiat Oncol 2000;10:191-9.

[Fractionation and outcomes with palliative radiation therapy.](#) (III)

12. Maranzano E, Latini P. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 959-67.

[Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial .](#) (III)

[次へ](#)

[樹形図に戻る](#)

- d. 骨転移を有する症例に対して骨関連事象の発現率を軽減し、発現までの時期を延長させるために、ビスフォスフォネート製剤（ゾレドロン酸）を投与するよう勧められる（グレードB）

d. 乳がん、前立腺がんを中心とした固形腫瘍においてビスフォスフォネート製剤がSREの発生率を減じ、またSREの発症時期を遅らせることが知られている。

Rosenらは乳がんおよび前立腺がん以外の肺癌を中心とした773人の固形がんの骨転移患者（非小細胞肺癌：378人50%、小細胞肺癌：58人8%）を対象に、ビスフォスフォネート製剤であるゾレドロン酸とプラセボにおいてSREの発症率および発症までの期間を比較したランダム化比較試験の結果を報告している^{13,14}。87週目までのSREを発現割合がゾレドロン酸4mg投与群で38.9%（100人／257例）と、プラセボ投与群の48.0%（120例／250例）と比較して有意に低かった（ $p=0.039$ ）。また、発症時期を約3ヶ月延長させた（236日 vs 155日）。疼痛スコアや鎮痛剤の使用およびPSの変化についても同試験で検討されているが、有意ではないものの増悪度に減弱傾向が認められた。肺癌においても、骨転移を有する症例ではビスフォスフォネート製剤を投与することで症状の発現率を減少させる事が期待されるが、単一のランダム化比較試験のみの結果であるため推奨グレードをBとする。

[次へ](#)

[樹形図に戻る](#)

ビスフォスフォネート製剤の重要な有害事象に腎障害や顎骨壊死が報告されている。顎骨壊死のリスク因子としては直近の歯科的処置やビスフォスフォネート製剤の36カ月以上の投与が挙げられている¹⁵。肺癌も含めた悪性腫瘍の骨転移症例に対しビスフォスフォネート製剤を使用した398症例に対するレトロスペクティブな解析では¹⁶、4%に血清クレアチニン値の一定の上昇で定義された腎障害が(発生までの期間中央値24ヶ月)、2.5%に顎骨壊死(発生までの期間中央値38ヶ月)が認められている。日常診療におけるビスフォスフォネート製剤の長期使用において、顎骨壊死は十分に注意すべき有害事象と考えられる。(参考資料: <http://jsbmr.umin.jp/pdf/BRONJpositionpaper.pdf>)

ビスフォスフォネート製剤における主な比較試験は症状を有しない骨転移症例を対象にしたものであるが、症状を有する骨転移症例に対しても、続発するSREの発生を抑制する事でQOLの低下を避ける事ができる可能性があり、症状を有する骨転移症例においてもビスフォスフォネート製剤の使用が望ましいと考えられる。

2011年現在肺癌を含む固形腫瘍骨転移による骨病変に対して適応承認されているビスフォスフォネート製剤はゾレドロン酸のみであり、骨転移症例に対して使用するビスフォスフォネート製剤としてはゾレドロン酸を推奨する。

[次へ](#)

[樹形図に戻る](#)

- 13 Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Cancer 2003; 98:1735-1744
[Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial.](#) (II)
- 14 Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. J Clin Oncol 2003; 21:3150-3157
[Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group.](#) (II)
- 15 Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Lancet Oncol 2006; 7:508-514
[Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment.](#) (III)
- 16 Bonomi M, Nortilli R, Molino A, et al. Med Oncol. 2010 ;27: 224-9
[Renal toxicity and osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with bisphosphonates: a long-term retrospective analysis.](#) (IV)

[次へ](#)

[樹形図に戻る](#)

a 症状を有する脳転移には放射線治療を行うよう勧められる。(A)

- a 肺癌は脳転移の頻度が高く、様々な神経症状を呈しQOLを低下させることが多いため、対症的に放射線治療が施行されてきた。放射線治療により、症状の緩解は70～90%の患者に得られ、対症療法として有用である¹⁾。IV期非小細胞肺癌に対しては全身療法として化学療法の適応であるが、化学療法の脳転移に対する奏効率は20-40%と低い²⁾。したがって、症状を有する脳転移例では症状の緩解が高率に得られる放射線治療を行うよう勧められる。

1. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980;6:1-19.

[The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group.](#) (II)

2. Nieder C, Grosu AL, Astner S, et al. Radiat Oncol 2006; 1:19

[Integration of chemotherapy into current treatment strategies for brain metastases from solid tumors.](#) (IV)

[次へ](#)

[樹形図に戻る](#)

- b 単発の脳転移では、SRS (+全脳照射)もしくは手術(+全脳照射)を行うよう勧められる(B)
- c 多発性脳転移に対して全脳照射を行うよう勧められる。また、4個以下で腫瘍径3cm程度までであればSRSあるいはSRTを行うように勧められる。(B)

b, c 多発性脳転移に対しては全脳照射が行われてきた。全脳照射に用いる線量分割法の違いによる治療成績には明らかな差はなく、一般的には30Gy/10回/2週の照射法が使われるが、期待生存が5-6週と短い患者には1週間程度の短期的な照射も選択肢として挙げられる³⁾⁻⁸⁾。一方、長期予後が期待できる患者には、遅発性有害反応軽減のために、37.5Gy/15回や40Gy/20回など、1回線量2.5Gy以下の分割照射法を検討すべきである。なお、加速過分割照射法の利益は明らかではない^{5), 9)}。

全脳照射以外の放射線治療の方法として、STIがある。STIは、照射法の違いにより、1回照射の場合をSRS、分割照射の場合をSRTとそれぞれ定義する。ガンマナイフはSRSに含まれる。多発性脳転移2~4個(大きさ2.5cm以下)の患者に対する全脳照射のみと全脳照射+SRS併用とのランダム化比較試験では登録27例(全脳照射のみ14例、全脳+SRS13例)の中間解析でSRS併用の有効性が明らかとなり試験が中止されている¹⁰⁾。その後、RTOGのランダム化比較第Ⅲ相試験にて1~3個(大きさ4cm以下)の脳転移病変を有する固形がん患者に対し、全脳照射に対するSRSの追加効果の有用性が検討された¹¹⁾。全生存期間では、SRSの追加による有意な改善は認められなかったが(5.7 vs 6.5ヶ月)、脳転移が単発であった症例に限れば全生存期間の有意な改善が得られた(4.9 vs 6.5ヶ月)。これらの比較試験やコホート解析を統合したメタアナリシスでは全脳照射と全脳照射+SRSの生存期間に有意差は認められなかった(HR:0.86 p=0.54)¹²⁾。ただし、脳転移が単発であれば全脳照射+SRS群において有意に予後が良好であった。また、脳転移の個数に関わらず24ヶ月後の脳転移巣の局所制御率に関しては全脳照射+SRS群で有意に良好であった。一方、SRS単独とSRS+全脳照射のランダム化比較試験が、1~4個(大きさ3cm以下)の脳転移を有する患者を対象に本邦で行われた¹³⁾。この結果、全脳照射を追加することで有意に脳内再発を低下したが、生存期間への寄与は明らかではなかった。

[次へ](#)[樹形図に戻る](#)

一方、3cmを超える大きな脳転移では症状を有することも多く、一般にSRSによる照射も困難となる。このような症例に対して、手術が可能であれば、症状緩和が即時に得られることから、手術を行うよう勧められる。^{8),14),15)}

単発性脳転移の手術後に全脳照射を併用することで、脳内再発が有意に低下することがランダム化比較試験で示されたが、生存期間には有意差がみられなかった¹⁶⁾。

3cm以下の小さな腫瘍に対するランダム化比較試験では、SRS単独と比較した場合、手術＋全脳照射では脳内再発率が有意に低下したが生存期間に差はみられなかった。¹⁷⁾ さらに、SRS＋全脳照射と手術＋全脳照射を比較し、局所再発や脳内再発に差がないことが示された。¹⁸⁾

それ故、3cm以下の単発性脳転移に関しては、SRSに対する手術の優位性は明らかでない。以上から、単発性の脳転移に関しては、SRS(＋全脳照射)あるいは手術(＋全脳照射)を行うよう勧められる。2個以上の脳転移に関しては、全脳照射単独に対してSRSや外科手術併用による生存期間への寄与は明らかでない。

3. Coia LR. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23:229-238.

[The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. \(IV\)](#)

4. Coia LR, , Aaronson N, Linggood R, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23:223-227.

[A report of the consensus workshop panel on the treatment of brain metastases. \(IV\)](#)

5. Murray KJ, Scott C, Zachariah B, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48:59-64.

[Importance of the mini-mental status examination in the treatment of patients with brain metastases: a report from the Radiation Therapy Oncology Group protocol 91-04. \(II\)](#)

6. Chatani M, Teshima T, Hata K, et al. Strahlenther Onkol 1986; 162: 157-161.

[Prognostic factors in patients with brain metastases from lung carcinoma. \(II\)](#)

7. Haie-Meder C, Pellae-Cosset B, Laplanche A, et al. Radiother Oncol 1993; 26:111-116.

[Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. \(II\)](#)

8. Jenkinson MD, Haylock B, Shenoy A, et al. Eur J Cancer. 2011 Mar;47(5):649-55.

[Management of cerebral metastasis: evidence-based approach for surgery, stereotactic radiosurgery and radiotherapy. \(II\)](#)

[次へ](#)

[樹形図に戻る](#)

9. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39:571-574.
[A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group \(RTOG\) 9104. \(II\)](#)
10. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45:427-434.
[Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. \(II\)](#)
11. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Lancet 2004; 363:1665-1672.
[Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. \(II\)](#)
12. Stafinski T, Jhangri GS, Yan E, et al. Cancer Treat Rev 2006; 32:203-213 .
[Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and meta-analysis. \(I\)](#)
13. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. JAMA. 2006 Jun 7;295(21):2483-91.
[Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. \(II\)](#)
14. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. N Engl J Med. 1990; 322: 494-500.
[A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. \(II\)](#)
15. Louie AV, Rodrigues G, Yaremko B, et al. Clin Lung Cancer 2009; 10: 174-9.
[Management and prognosis in synchronous solitary resected brain metastasis from non-small-cell lung cancer. \(V\)](#)
16. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. JAMA. 1998; 280: 1485-9.
[Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. \(II\)](#)
17. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, et al. J Neurooncol. 2008; 87: 299-307.
[Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. \(II\)](#)
18. Schögl A, Kitz K, Reddy M, et al. Acta Neurochir (Wien). 2000; 142: 621-6.
[Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. \(IV\)](#)

a. 肺門・縦隔病変による気道狭窄・上大静脈狭窄など胸部での腫瘍増大に伴う症状緩和目的のための胸部放射線治療は、行うよう勧められる。(B)

a. 肺癌治療においては根治照射が不能でも、症状の緩和や延命を目的とした胸部への放射線治療の役割は大きく、対症的に放射線治療を行うよう勧められる。照射線量に関して、胸部の症状緩和効果をエンドポイントに、30Gy/10回と同等あるいはそれ以上の高線量分割照射と、より少ない総線量での照射とを比較する臨床試験が行われている。それらのシステマティックレビューでは総合的な症状緩和効果は高線量分割照射の方がすぐれ、1年生存割合も良好であった¹。ただし、治療による食道炎の頻度は高線量分割照射の方が高かった。実地臨床においては予後や全身状態、照射効果などを考慮して線量を選択することが勧められる。

1. Fairchild A, Harris K, Barnes E, et al. J Clin Oncol 2008;26:4001-11.

[Palliative Thoracic Radiotherapy for Lung Cancer: A Systematic Review \(II\)](#)

2. Rodrigues G, Vindetic G, Sur R, et al. Practical Radiation Oncology 2011;1:60-71.

[Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline \(III\)](#)

転移性骨腫瘍に対する緩和的放射線治療

30Gy/10回(2週), 20Gy/5回(1週), 35Gy/14回(3週)など

転移性骨腫瘍レジメン

ゾレドロン酸4mg

3-4週毎投与

転移性脳腫瘍に対する緩和的放射線治療 (全脳照射)

30Gy/10回(2週), 37.5Gy/15回(3週), 40Gy/20回(4週)など

胸部病変に対する緩和的放射線治療

30Gy/10回(2週), 37.5Gy/15回(3週), 40Gy/20回(4週)など