



国立研究開発法人
国立がん研究センター
National Cancer Center Japan

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

転移性脳腫瘍の新たな標準治療

「腫瘍摘出術後のサルベージ(救援)定位放射線照射療法」

—放射線照射による遅発性認知機能障害を低減—

2018年8月28日

転移性脳腫瘍推定患者数

- がんの年間罹患患者数: 約100万人
(2017年がん罹患数予測)

- がん患者における脳転移発生率: 10%

➡ 転移性脳腫瘍推定患者数: 10万人

- 転移性脳腫瘍患者の30%が脳転移が原因で死亡
- 転移性脳腫瘍の多い原発巣
肺癌(46%)、乳癌(15%)、大腸癌(6%)、
腎癌(4%)、胃癌(3%)、直腸癌(3%)

転移性脳腫瘍に対する治療法

①放射線治療

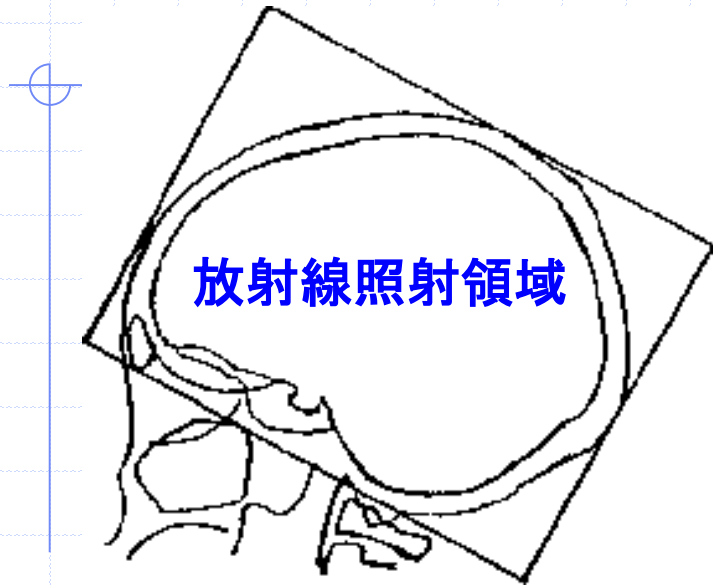
- ・全脳照射療法
- ・定位放射線照射療法

②腫瘍摘出術

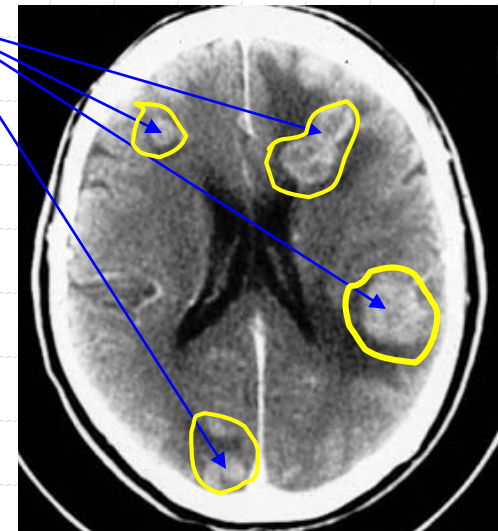
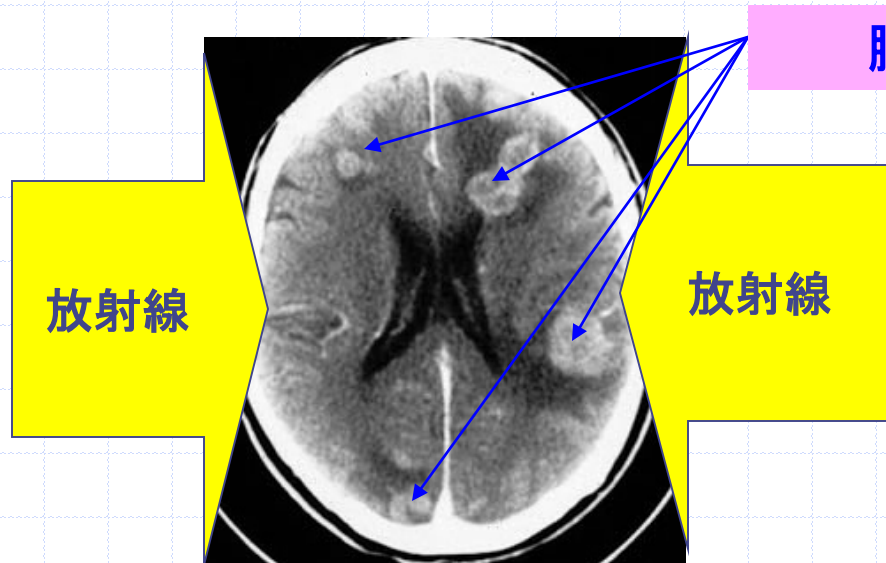
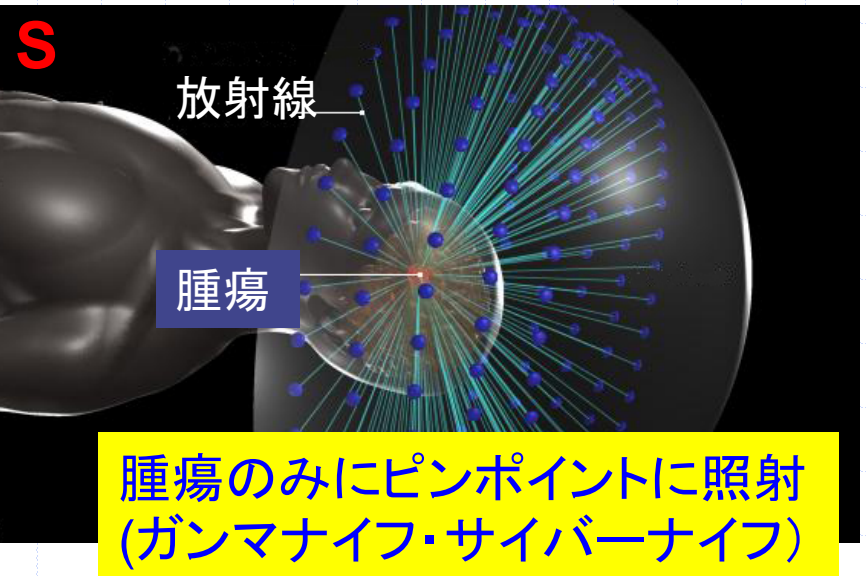
③薬物療法

全脳照射療法 (WBRT) vs 定位放射線照射療法 (SRS)

WBRT



SR (<http://ganjoho.ncc.go.jp/>)



全脳照射療法 (WBRT) vs 定位放射線照射療法 (SRS)

	全脳照射療法	定位放射線照射療法 (ガンマナイフ・サイバーバーナイフ)
メリット	<ul style="list-style-type: none">• MRIで見えない小さな腫瘍にも照射できる可能性• 3cm以上の腫瘍にも照射	<ul style="list-style-type: none">• 1回(1日)の照射• 腫瘍のみにピンポイント照射• 正常脳への影響が少ない
デメリット	<ul style="list-style-type: none">• 脳全体に照射(腫瘍以外の正常脳へも照射)• 2-3週間(10-15回)の照射	<ul style="list-style-type: none">• 3cm以下の腫瘍が適応• 放射線壊死を起こすことがある

転移性脳腫瘍に対する手術の役割

- 定位放射線照射では治療困難な3cm以上の腫瘍や、神経症状の強い患者さんが適応
- 手術によって、速やかに神経症状が回復する
- 手術だけでは、摘出部位からの局所再発が起き易い
- 手術は全身状態の不良な患者さんは対象とならない

転移性脳腫瘍の個数と治療

- **単発転移(54%)**

- **2～3or4個の少数転移(31%)**

- 全脳照射

- 定位放射線照射

- 定位放射線照射＋全脳照射

- 手術＋全脳照射

- **5個以上の多発転移(13%)**

- 全脳照射

転移性脳腫瘍に対するエビデンス

- 手術＋全脳照射は、全脳照射単独よりも生存期間・無増悪生存期間を延長し、手術により神経症状が回復する。
- 手術＋全脳照射は、手術単独と比べて生存期間は、変わらないものの、無増悪生存期間を延長する。
- 全脳照射＋定位放射線照射は、定位放射線照射単独に比べて生存期間は変わらないものの、脳病変の再発率を低下させる。

転移性脳腫瘍治療に関するランダム化比較試験

(参考資料)

(●生存率、●局所制御率で有意差があった研究)

Author	Year	Journal	Treatment arm	n	Median Survival	p	Neurologic death
● Patchell	1990	<i>NEJM</i>	Surgery+WBRT	25	40wk	<0.01	29%
			WBRT	23	15Wk		50%
● Noordijk	1993	<i>Cancer</i>	Surgery+WBRT	32	10mo	0.04	35%
			WBRT	31	6mo		33%
Mintz	1996	<i>Ann Neurol</i>	Surgery+WBRT	41	6.3mo	NS	46%
			WBRT	43	5.6mo		63%
Andrews	2004	<i>Lancet</i>	Radiosurgery+WBRT	164	6.5mo	0.13	□
			WBRT	167	5.7mo		□
● Patchell	1998	<i>JAMA</i>	Surgery+WBRT	49	48wk	0.39	14%
			Surgery	46	43wk		44%
Aoyama	2006	<i>JAMA</i>	Radiosurgery+WBRT	65	7.5mo	0.42	19%
			Radiosurgery	67	8.0mo		23%

(Aoyama H: The Role of Radiation Therapy for treating Brain Metastases. Jpn J Neurosurg 16: 828-832, 2007)

少数(1~3)脳転移に対する治療法(海外でのStandard)

National Comprehensive Cancer Network(NCCN)

2003年

肺小細胞がん
全身状態不良
全身多発転移

全脳照射

全身状態安定

脳以外の転移
巣に治療法あり

切除可能
病変

切除

メラノーマ
腎がん
肉腫

上記以外

全脳照射
経過観察

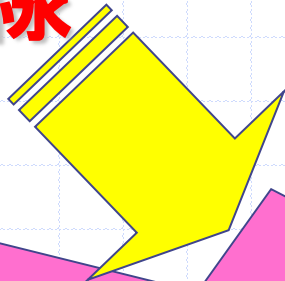
全脳照射

切除不能
病変

全脳照射

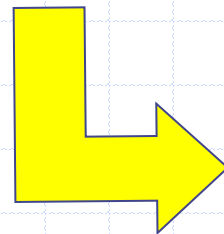
放射線照射による遅発性脳機能障害

放射線



細動脈
神経膠細胞

.....慢性虚血!



月～年単位の時間経過

放射線壊死

脳萎縮(認知機能障害)

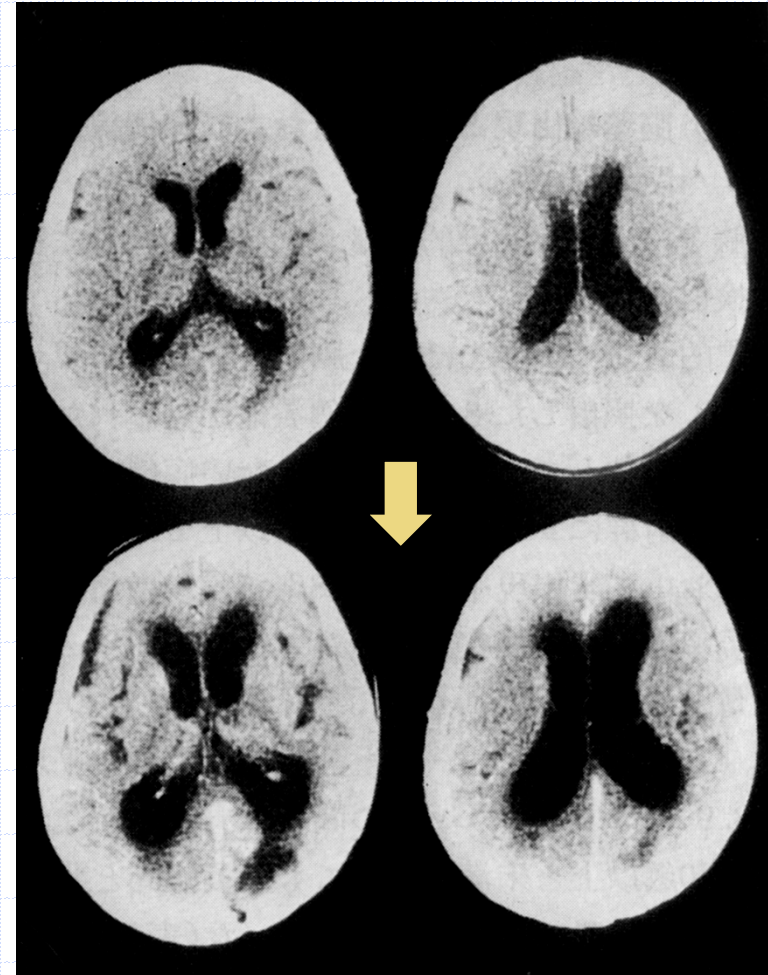
白質脳症

全脳照射療法後の脳萎縮例

65歳. 男性.
肺癌からの脳転移

全脳照射療法 (30Gy)

全脳照射後6ヵ月



全脳照射後の放射線障害

(白質脳症、脳萎縮、認知機能障害、放射線壊死、神経内分泌異常、正常圧水頭症 etc....)

全脳照射による痴呆の発生頻度

DeAngelis et al. (1989): **11%**

Ueki et al. (1996): **18.4%**

Johson et al. (1985): **65%(2.4年以上の長期生存例中)**

Japan Clinical Oncology Group (JCOG)

脳腫瘍グループによる新たな取り組み

JCOG0504

転移性脳腫瘍に対する、腫瘍摘出術＋全脳照射と
腫瘍摘出術＋Salvage Radiation Therapyとの
ランダム化比較試験

研究代表者 嘉山孝正
(山形大学)

JCOG0504

転移性脳腫瘍
転移巣4個以下、最大径 > 3cm, PS:0,1,2,3 20-79歳、

腫瘍摘出術

登録・ランダム化

全脳照射群

定位放射線照射群

残存病変の有無

残存病変あり
定位放射線照射

残存病変なし
経過観察

再発・増悪

再発・増悪

合計 8 病変までの症例
では定位放射線照射

合計 8 病変まで
定位放射線照射

割付調整因子

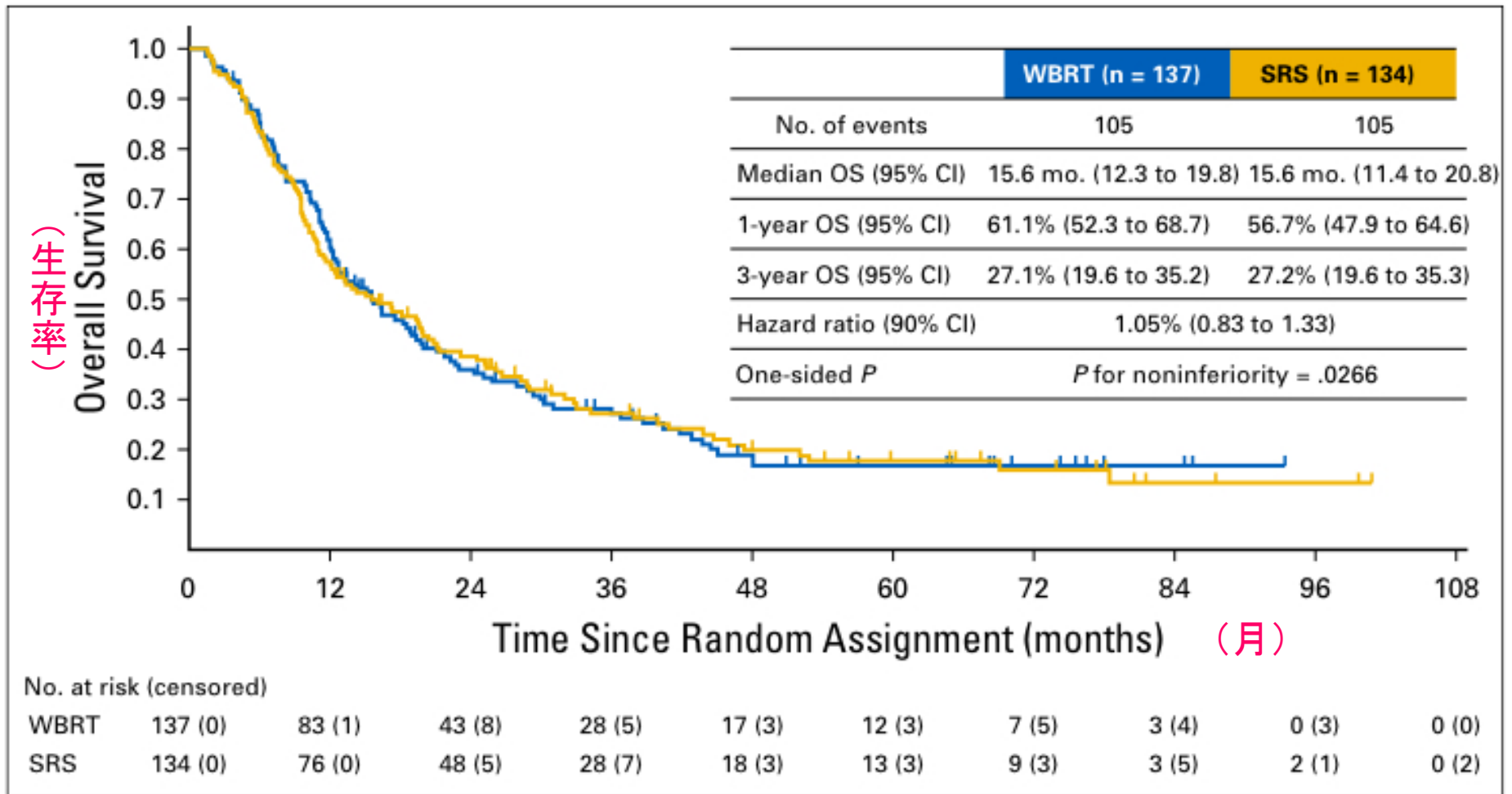
- ①施設、②PS(0,1/2,3)
- ③NSCLC/CC/BC/その他)
- ④転移個数(単発/多発)
- ⑤肺・肝転位の有無(あり/なし)

Endpoints:

- 1) 全生存期間
- 2) 有害事象
(高次神経機能)

JCOG脳腫瘍グループ

全生存期間は両群で差がない



DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.6186>

有害事象共通用語規準

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

【重症度のスケール(グレード)】

グレード 1: 軽症; 症状がない, または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない。

グレード 2: 中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限。

グレード 3: 重症または医学的に重大であるが, ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長。

を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限

グレード 4: 生命を脅かす; 緊急処置を要する。

グレード 5: 有害事象による死亡。

おもなグレード2-4(中等度以上)の有害事象

	1-30 日		31-90 日		91 日 -	
	A群(WBRT)	B群(SRS)	A群(WBRT)	B群(SRS)	A群(WBRT)	B群(SRS)
放射線皮膚炎	3.0%	0.0%	80.0%	0.0%	0.8%	0.0%
食欲不振	10.4%	4.6%	13.6%	8.6%	22.1%	17.9%
悪心	5.9%	1.5%	6.1%	2.3%	9.0%	10.3%
記憶障害	5.9%	5.3%	4.5%	3.1%	16.4%	6.8%
認知障害	7.4%	5.3%	5.3%	3.9%	16.4%	7.7%
運動性麻痺	9.6%	13.0%	6.8%	8.6%	13.1%	14.5%
失語	8.9%	6.9%	5.3%	4.7%	11.5%	8.5%
中枢神経壊死	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.6%	3.4%
グレード 2-4 総計	31.1%	22.1%	40.0%	30.5%	38.5%	44.1%
(Grade 3-4)	9.6%	7.6%	15.6%	11.5%	27.0%	23.7%
(Grade 4)	0.7%	0.0%	1.5%	3.1%	2.5%	0.0%

- 治療開始90日までは、全脳照射群で食欲不振・悪心が有意に多い
- 治療開始91日以降では、全脳照射群で記憶障害・悪心認知障害が有意に多い

有害事象共通用語規準 (v4.0日本語訳JCOG版)

CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v4.0 AE Term Definition 日本語 【注釈】
記憶障害	軽度の記憶障害	中等度の記憶障害; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限	-	-	記憶機能の低下
認知障害	軽度の認知障害; 作業/学業/日常生活に支障がない; 特別な教育/器具は要さない	中等度の認知障害; 作業/学業/日常生活に支障があるが、自立した生活は可能; 専門職員による短時間の定期的ケアを要する	高度の認知障害; 作業/学業/日常生活に重大な障害	-	-	認知機能の著しい変化

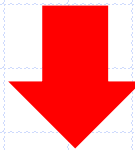
*身の回り以外の日常生活動作とは食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

*身の回りの日常生活動作とは入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。

JCOG0504試験によって変わった新しい標準治療

転移性脳腫瘍の個数が1－4個で手術が必要な患者さん

手術＋全脳照射



手術＋サルベージ(救援)*定位放射線照射療法

- 手術で残存腫瘍が無い場合には経過観察
- 新規の病変が出てきたら定位放射線治療を追加

全脳照射による認知機能障害を軽減することで、患者さんの生活の質(QOL)が大きく改善することが期待される。

今後の転移性脳腫瘍の治療方針

(1)腫瘍が小さく、また数が少ない場合

→ 定位放射線照射療法

(2)数が多い場合や全身の状態が悪くて手術を受けられないような場合

→ 全脳照射療法

(3)腫瘍が3cm以上・神経症状の強い場合

→ 手術+

摘出術後のサルベージ(救援)定位放射線照射療法