

# 緩和

## ▶ 脳転移

- JROSG99-1 追加解析結果の追記 (文献 11)。
- 術後照射について, JCOG0504 試験 (文献 3) および術後 SRSvs WBRT 試験 (NCCTG N107C/CEC-3) (文献 4) の結果を追記。
- 多発脳転移の非照射について QUARTZ 試験の結果を追記 (文献 13)。

## ▶ 骨転移

- 代表的な照射野の図を二次元から三次元計画のものに変更。
- ストロンチウム-89 に関する記載を削除。
- 保険承認を受けて脊椎 SBRT に関する記載を追加。

## ▶ 緊急照射

1. 上大静脈症候群
  - 新たなメタアナリシスの結果を加えて緩和目的では短期照射が推奨されるとした (文献 8)。
2. 脊髄圧迫
  - 再照射時の線量分割に関する情報を追記。
  - 併用療法における手術と放射線治療に関する注釈を追記。
  - 併用療法における装具やリハビリテーションの有用性を追記。
  - 標準的な治療成績を追加文献をもとに更新。

# I 脳転移

## 1 放射線療法の意義と適応

- 本邦では、肺癌、乳癌、消化器癌などからの転移が多い。
- 脳神経症状や頭蓋内圧亢進症状を改善し、急速な死亡を避け、可能であれば長期生存を得ること、患者の生活レベルを維持ないし改善すること等が脳転移における放射線治療の目的である。
- 分子標的薬等の全身療法の発達により頭蓋以外の病変の制御が改善していることもあり、脳転移制御の重要性が増している。一方で、長期生存例では放射線治療による晩期有害事象が問題となる。
- 米国の recursive partitioning analysis (RPA) を用いた予後因子による分類では、次のとおりとなる。
- 予後良好群 (Class1) : 65 歳未満、全身状態良好 (Karnofsky Performance Status  $\geq 70$ ) かつ頭蓋外活動性病変がない。
- 予後不良群 (Class3) : 全身状態不良 (Karnofsky Performance Status  $< 70$ )。
- 中間群 (Class2) : その他。
- 予後良好群においては、積極的な脳転移の治療が予後を改善する可能性がある<sup>1)</sup>。

### 1 1~4 個 (程度) の脳転移

#### 手術

- 手術は有用であり、特に病巣の大きさが 3~4 cm 以上で、比較的予後が期待できる例には適応がある。
- 単発脳転移の術後全脳照射により脳転移再発が減少し中枢神経死は抑制されるが、非照射と比較し生存期間に差はない<sup>2)</sup>。4 個までの脳転移に対して全摘出できた病変は非照射で経過観察し残存病変のみに SRS を行った場合、全脳照射を実施した場合に対して生存期間での非劣性が示されている<sup>3)</sup>。全脳照射ではなく、術後腔に SRS を行うことでも生存を損なうことなく認知機能低下を回避できることが示されている<sup>4)</sup>。以上から術後治療として、無治療経過観察、摘出腔への定位照射、全脳照射のいずれも治療選択肢である。

#### 放射線治療

- 1 個~3 個までの脳転移を対象とした、全脳照射単独群と全脳照射+SRS 群のランダム化比較試験 (RTOG9508) では、両群の生存期間に有意な差を認めなかった。サブ解析において単発性脳転移、50 歳未満、予後良好群、非小細胞肺癌、扁平上皮癌であった患者群は、SRS 併用群で有意な生存期間延長を認めた<sup>5)</sup>。GPA (Graded Prognostic Assessment) による追加解析<sup>6)</sup> においては比較的予後が期待できる群においては転移の数 (3 個まで) にかかわらず SRS 併用群で有意な生存期間延長を認めた。
- SRS 単独群と SRS+全脳照射群とのランダム化比較試験 (JROSG99-1) の結果、SRS 単独群では有意に頭蓋内再発が多かった<sup>7)</sup> が、生存期間に差はみられなかった。また複数のランダム化比較試験等でも、3 個までの転移において SRS に全脳照射を加えても生存期間の改善はみられなかった<sup>8-10)</sup>。一方で JROSG99-1 の追加解析では DS-GPA (the diagnosis-specific Graded

Prognostic Assessment) 2.5 以上の予後良好群では SRS+全脳照射群の予後が良好であった<sup>11)</sup>。

- 以上から 3 cm 以下かつ 4 個以下の脳転移巣に対して、全脳照射単独、SRS+全脳照射だけでなく SRS 単独と MRI による頻回の経過観察を行う方針も治療選択肢である。

## 2 5 個（程度）以上の脳転移

### 放射線治療

- これまで 5 個以上の転移の場合全脳照射の適応とみなされてきた。
- 国内のガンマナイフ多施設前向き試験<sup>12)</sup> では転移 10 個以下のガンマナイフ施行例を 1 個、2~4 個 (531 例)、5 個以上 (208 例) の群に層別化して解析した結果、2~4 個、5 個以上の群で全生存率に差がなかった。
- 一方、ステロイド単独療法とステロイド+全脳照射のランダム化比較試験では、主要評価項目である質調整生存期間の非劣性は示されなかったものの、生存期間および QOL に有意差はなかった<sup>13)</sup>。

### 治療選択

- 多発転移の治療法の選択については施設の状況によっても異なる。予後不良例や、個数の多い転移例などでは、全脳照射単独あるいは best supportive care が多くの場合に合理的と考えられる。

## 3 癌性髄膜炎

- 特に小細胞癌、胚細胞腫瘍、リンパ腫、骨髄腫など、比較的放射線感受性の高い組織型は全脳照射のよい適応とされている。しかし、近年の非小細胞肺癌に関しての後ろ向き研究<sup>14)</sup> などでは、髄膜播種症例での全脳照射の有用性は認められていない。

## 2 放射線治療

### 1 標的体積・リスク臓器

全脳照射 CTV：脳全体、下縁は第一頸椎程度。

PTV：5~10 mm のマージンを CTV に加える。矩形照射野の場合には水晶体を照射野からはずすようにコリメータを振る。予後不良群では水晶体を遮蔽しなくともよいが、結膜炎などの急性障害を防ぐためにも眼球前方を避けることが望ましい。

定位照射 GTV, CTV：造影 CT もしくは造影 MRI で造影される領域。

PTV：マージンは施設毎の固定精度や画像照合装置の特性を考慮して 2 mm 以内で設定する。リニアックを用いた STI では、PTV を 80% 等線量曲線で囲むように計画することもあるが、50~60% とした方が線量分布が急峻となる。

### 2 エネルギー・照射法：

- 全脳照射では、4~10 MV の X 線を用い、左右対向 2 門照射や、水晶体などを保護するためわずかに角度をつけた非対向 2 門照射とする。
- STI の具体的な方法は、治療装置の種類により異なる。
- 最近、海馬線量を軽減させた全脳照射により認知機能低下リスクが軽減されることが報告されたが、IMRT が必要であり本邦では保険適用がない。

### 3 線量分割

- 全脳照射では、30 Gy/10 回/2 週が標準的である<sup>15)</sup> が、晩期障害を考慮して 1 回線量を 2.5 Gy

とすることもある。長期予後が期待される場合には 37.5 Gy/15 回/3 週ないし 40 Gy/20 回/4 週程度とする。SRS の線量は、病巣の大きさや部位により異なるが、一例として JROSG の臨床試験プロトコールでは、2 cm までの病変では標的体積辺縁で 22~25 Gy、2 cm 以上では 18~20 Gy とし、全脳照射併用の場合には 30%ほど減量している<sup>7)</sup>。

- 分割照射による SRT では、3 cm を超え 4~5 cm 程度までの病巣が治療可能とされているが、適応と至適線量についてのエビデンスは少ない。28~32 Gy/4 分割程度がしばしば用いられている。

#### 4 併用療法

- 神経症状や頭蓋内圧亢進症状があれば、ステロイドやグリセオールなどの浸透圧利尿剤を併用する。照射中は継続し、症状の増悪がなければ漸減していく。認知機能低下リスクを軽減させるためメマンチンの併用が有効であるとの報告があるが、本邦では保険適用外である<sup>16)</sup>。
- SRS の場合、12 時間後から 24 時間後に痙攣発作を起こす可能性があるため、治療前にステロイドや抗痙攣剤の投与を検討する。特に傍矢状静脈洞や運動野近傍の腫瘍では注意が必要である。

### 3 標準的な治療成績

- 放射線治療により 60~80% で症状が改善される。STI では 60~90% に局所制御が得られる。中間生存期間は、無治療で 1~2 カ月、放射線治療により 3~6 カ月、予後良好群に積極的な治療を行う場合には 6~12 カ月が期待される。前述の RPA による予後良好群、中間群、不良群では、全脳照射による中間生存期間は各々 7.1 カ月、4.2 カ月、2.3 カ月である<sup>17)</sup>。

### 4 合併症

#### 1 急性期

- 脱毛、頭痛、悪心、嘔吐、滲出性中耳炎など。

#### 2 晩期

- 脳萎縮、認知機能低下。高齢者は、全脳照射後 1 年以上生存すると認知機能低下をきたしやすいとされてきたが、脳転移例の 16% で治療前から認知機能低下が認められ、30 Gy/10 回/2 週的全脳照射 1 年後の認知機能は、66% の患者で正常範囲内に保たれ、一部の患者では改善も確認されている<sup>18)</sup>。また、SRS 単独群と SRS + 全脳照射群とのランダム化比較試験 (JROSG99-1) における Mini-Mental Score Examination (MMSE) を用いた認知機能の検討では、SRS 単独群の認知機能温存期間 (MMSE27 点以上の期間) は全脳照射併用群よりも有意に短かった<sup>19)</sup>。一方、より感度の高い認知機能検査を用いた複数の全脳照射 + SRS と SRS 単独群とのランダム化比較試験では、SRS 単独群に比べ全脳照射併用群で有意に認知機能低下が多くみられたとされる<sup>8, 10)</sup>。
- 脳壊死は全脳照射のみでは通常生じない。STI では生じる可能性があり、再発と鑑別する必要がある。

#### 参考文献

- 1) Aoyama H, Tago M, Shirato H : Japanese Radiation Oncology Study Group 99-1 (JROSG 99-1) Investigators. Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases : Secondary

- Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 1 : 457-464, 2015.
- 2) 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.
  - 3) Kayama T, Sato S, Sakurada K, et al ; Japan Clinical Oncology Group. Effects of Surgery With Salvage Stereotactic Radiosurgery Versus Surgery With Whole-Brain Radiation Therapy in Patients With One to Four Brain Metastases (JCOG0504) : A Phase III, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* JCO2018786186, 2018. [Online ahead of print]
  - 4) Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative Stereotactic Radiosurgery Compared With Whole Brain Radiotherapy for Resected Metastatic Brain Disease (NCCTG N107C/CEC-3) : A Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 18 : 1049-1060, 2017.
  - 5) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. 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. *Lancet* 363 : 1665-1672, 2004.
  - 6) Sperduto PW, Shanley R, Luo X, et al. Secondary Analysis of RTOG 9508, a Phase 3 Randomized Trial of Whole-Brain Radiation Therapy Versus WBRT Plus Stereotactic Radiosurgery in Patients With 1-3 Brain Metastases : Poststratified by the Graded Prognostic Assessment (GPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90 : 526-531, 2014.
  - 7) Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic Radiosurgery Plus Whole-Brain Radiation Therapy vs Stereotactic Radiosurgery Alone for Treatment of Brain Metastases : A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 295 : 2483-2491, 2006.
  - 8) Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in Patients With Brain Metastases Treated With Radiotherapy or Stereotactic Radiosurgery Plus Whole-Brain Irradiation : A Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncol* 10 : 1037-1044, 2009.
  - 9) Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases : Results of the EORTC 22952-26001 Study. *J Clin Oncol* 29 : 134-141, 2011.
  - 10) Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases : A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316 : 401-409, 2016.
  - 11) Aoyama H, Tago M, Shirato H ; Japanese Radiation Oncology Study Group 99-1 (JROSG 99-1) Investigators. Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases : Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 1 : 457-464, 2015.
  - 12) Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGGK0901) : A Multi-Institutional Prospective Observational Study. *Lancet Oncol* 15 : 387-395, 2014.
  - 13) Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and Supportive Care With or Without Whole Brain Radiotherapy in Treating Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With Brain Metastases Unsuitable for Resection or Stereotactic Radiotherapy (QUARTZ) : Results From a Phase 3, Non-Inferiority, Randomised Trial. *Lancet* 388 : 2004-2014, 2016.
  - 14) Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, et al. Leptomeningeal Metastasis From Non-Small Cell Lung Cancer : Survival and the Impact of Whole Brain Radiotherapy. *J Thorac Oncol* 7 : 382-385, 2012.
  - 15) Kurtz JM, Gelber R, Brady LW. 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.
  - 16) Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al ; Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Memantine for the Prevention of Cognitive Dysfunction in Patients Receiving Whole-Brain Radiotherapy : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Neuro Oncol* 15 : 1429-1437, 2013.
  - 17) Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive Partitioning Analysis (RPA) of Prognostic Factors in Three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Brain Metastases Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 : 745-751, 1997.
  - 18) Murray KJ, Scott C, Zachariah B, et al. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 : 59-64, 2000.
  - 19) Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive Function of Patients With Brain Metastasis Who Received Either Whole Brain Radiotherapy Plus Stereotactic Radiosurgery or Radiosurgery Alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 : 1388-1395, 2007.

## II 骨転移

### 1 放射線療法の意義と適応<sup>1)</sup>

#### 1 疼痛緩和目的の放射線治療

- 有痛性骨転移には放射線治療の適応がある。
- 放射線治療により、短い治療期間と軽微な有害事象で、高率に疼痛の改善や消失が期待できる<sup>2-5)</sup>。
- 放射線治療は侵害受容性疼痛だけでなく、神経障害性疼痛にも有効である<sup>6)</sup>。
- 外照射を施行した部位に疼痛緩和が得られなかった場合や疼痛がいったん緩和したあとに再燃した場合には、再照射の有効性が知られている<sup>7)</sup>。

#### 2 骨折予防目的の放射線治療

- 長管骨の溶骨性骨転移で、骨皮質が3 cm 以上あるいは50%以上破壊されている場合には、骨折の危険が高いため、予防的固定術を行った上で術後照射を行うことが推奨される<sup>8)</sup>。
- 比較試験による証明はされていないが、全身状態などから手術適応のない高リスク症例に対する骨折予防目的の放射線治療は意義があると考えられる。放射線治療により溶骨性骨転移が高率に再石灰化することが知られているが<sup>9)</sup>、再石灰化が病的骨折を減少させるというエビデンスはない。

#### 3 脊髄圧迫予防あるいは脊髄圧迫症状緩和目的の放射線治療

- 脊髄圧迫の項を参照。

## 2 放射線治療

### 1 標的体積・リスク臓器

**GTV**：画像的に描出される疼痛などの原因となっている腫瘍の範囲。骨外腫瘍を形成している場合は、原則としてその部分も含める。

**CTV**：脊椎ではGTVの存在する椎体全体をCTVに含む。横突起は腫瘍の進展がなければCTVに含む必要はない<sup>4)</sup>。脊椎以外の部位ではGTVに1 cm程度のマージンを加えたものとする。骨外腫瘍を形成していない場合には骨外領域をCTVに加える必要はない<sup>4)</sup>。術後照射においては、手術操作に伴う播種の可能性を考慮して、金属固定具全体をCTVに含める<sup>4)</sup>。

**PTV**：CTVに再現性や呼吸性移動などを見込んで1~2 cmのマージンを加えたものとする。脊椎の場合、CTVの上下1椎体を含んだ照射野が設定されることも多いが、MRIなどで転移巣が認められない椎体をあえて含める必要はない。

**リスク臓器**：照射部位によりさまざまだが、脊椎や骨盤骨への照射では、脊髄、咽頭、食道、肺、胃、腸管などに注意する。恥骨や坐骨に照射する際には、外陰部や肛門にも注意を払う。

### 2 放射線治療計画

- 三次元治療計画が有用であるが、患者の状態が不良の場合には短時間で手際良い画像取得を行うように努める。

### 3 エネルギー・照射法

- 病巣の位置に応じてエネルギーを選択し、X線あるいは電子線で照射する。頸椎では左右対向2門照射、胸腰椎は後方1門照射ないし重み付け前後対向2門照射がよい。後方1門照射での線量評価点は、脊髄あるいは椎体中心とする意見が多い<sup>10)</sup>。限局性腫瘍や再照射でリスク臓器が近接している場合には、SBRT (IMRT) が有用になる場合もある。
- 脊椎以外の部位では、PTV 中心あるいは体厚中心を線量評価点として、1~2門で照射する。四肢骨では、リンパ浮腫を避けるために、肢の全周を含めた照射を避ける。比較的長期の予後が見込まれる場合は、将来、隣接する骨への照射があり得ることも考慮して照射野を設定する。代表的な照射法を図1に示す。

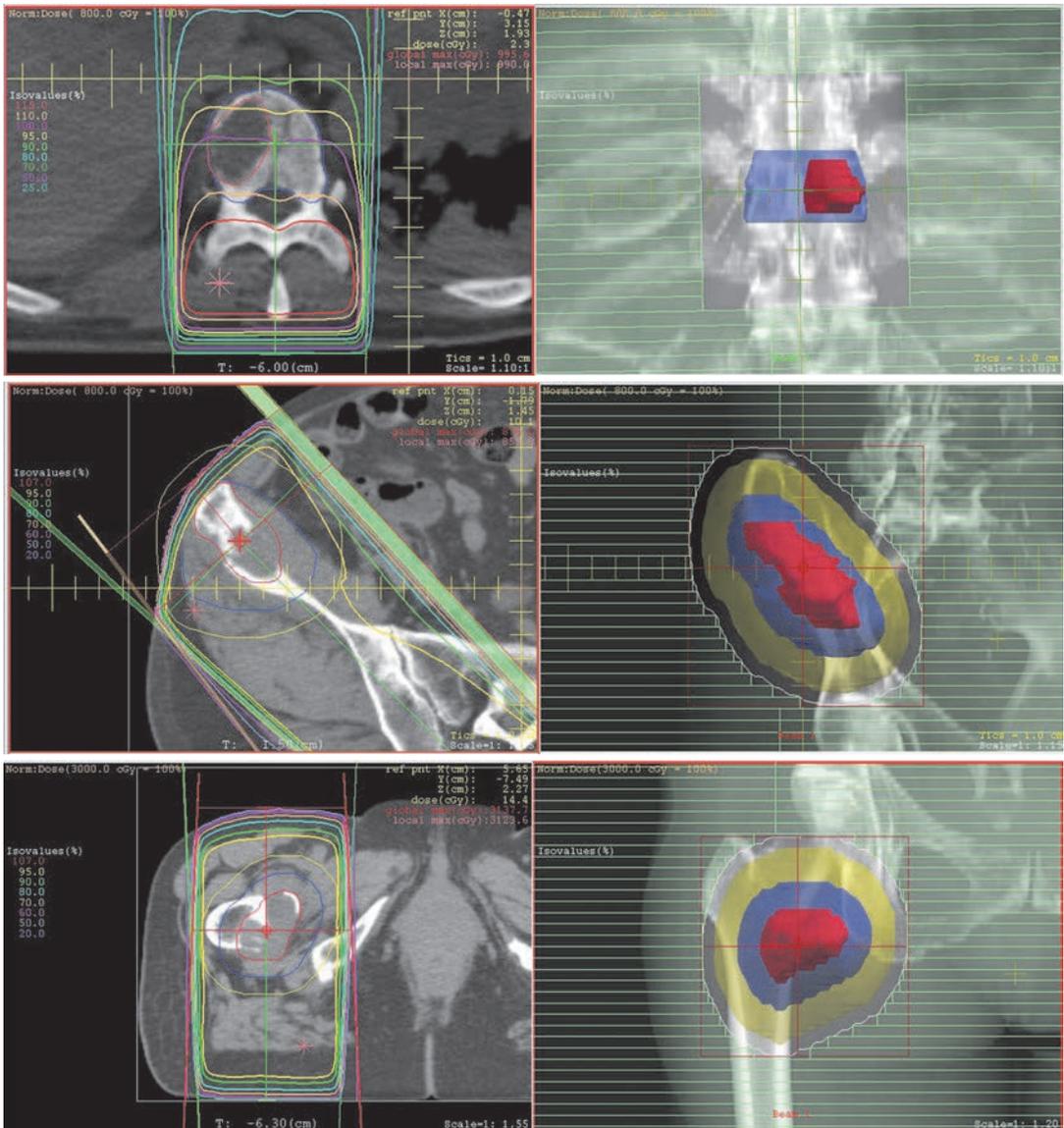


図1 代表的な照射野と線量分布

赤: GTV, 青: CTV, 黄: PTV

#### 4 線量分割

- 骨折や脊髄圧迫を伴わない疼痛に対しては、8 Gy の単回照射にて 30 Gy/10 回/2 週や 20 Gy/5 回/1 週などの分割照射と同等の疼痛緩和効果が期待できる<sup>2)</sup>。疼痛再燃までの期間、放射線治療後の脊髄圧迫、放射線治療後の骨折、放射線治療後の QOL 評価、急性期あるいは晩期の有害事象に関しても、単回照射と分割照射で同等である<sup>2, 11-13)</sup>。単回照射では、再照射の施行割合が高いことが知られている一方で、単回照射後では分割照射後と比較して再照射時点での疼痛スコアが低いことも報告されている<sup>14)</sup>。これらから、単回照射は予後不良例のみならず、予後良好例においても標準治療の 1 つとして位置づけられている<sup>1, 15)</sup>。通常照射と比較して、SBRT による疼痛緩和効果の改善は証明されていない<sup>16)</sup>。
- 神経障害性疼痛に対しては、単回照射は分割照射と比較して、やや疼痛緩和割合が劣る可能性がある<sup>6)</sup>。
- 再照射の線量分割に関しても 8 Gy 単回照射と分割照射 (20 Gy/5~8 回) の RCT (SC 20 試験) が実施され、8 Gy 単回照射の非劣性が示された<sup>7)</sup>。

ただし、SC20 試験で適格とされた初回照射線量は、脊椎の場合は日本で多く用いられる 30 Gy/10 回は適格規準から外れており、30 Gy/10 回後の脊椎再照射の安全性に関しては注意が必要である。30 Gy/10 回後の脊椎再照射では SBRT を推奨する意見もあり<sup>15)</sup>、日本でも 2020 年 4 月から脊椎転移に対する SBRT が保険適用となった。

- 固定術後の術後照射の際には 30 Gy/10 回程度の線量が推奨される<sup>8)</sup>。

#### 5 併用療法

有痛性骨転移に対する疼痛緩和目的の放射線治療においては、鎮痛薬を適切に併用する。また骨修飾薬の併用を適宜検討する。

### 3 標準的な治療成績

- メタアナリシスによると、評価可能患者における疼痛緩和率は 61~70%、疼痛消失率は 23~35% である。International Bone Metastases Consensus Working Party の効果判定基準を表 1 に示す<sup>17)</sup>。放射線治療開始から疼痛緩和効果が出現するまでの期間は 3~4 週間 (中央値)、疼痛緩和効果の持続期間は 5~6 カ月 (中央値) である<sup>11, 12)</sup>。
- 再照射においても、初回照射と同等の疼痛緩和割合が報告されている<sup>18, 19)</sup>。再照射の疼痛緩和

表 1 疼痛緩和の効果判定基準<sup>17)</sup>

用語	定義
Complete response	鎮痛薬の増加なしに治療部位の疼痛スコアが 0 となった場合
Partial response	鎮痛薬の増加なしに治療部位の疼痛スコアが 2 以上低下した場合、あるいは疼痛の増悪なしに 25% 以上の鎮痛薬の減量が得られた場合
Pain progression	鎮痛薬の減量なしに治療部位の疼痛スコアが 2 以上増加した場合、あるいは疼痛スコアの低下なしに鎮痛薬を 25% 以上増量した場合
Indeterminate response	Complete response, Partial response, Pain progression のいずれにも該当しないもの

過去 3 日間の最悪値での 0~10 Numerical Rating Scale (NRS) を指標とする。鎮痛薬の使用量は全てのオピオイド鎮痛薬の 1 日使用量を経口モルヒネ 1 日等価量に換算して評価する。

効果は初回照射時の疼痛緩和効果とは相関しない<sup>14)</sup>。

- 病的骨折の予防効果は、RCTでは確認されていないが、大腿骨転移に中央値 30 Gy の外照射を施行し、切迫骨折の 81% が手術を回避し得たという遡及的な報告がある<sup>20)</sup>。

## 4 合併症

- 放射線治療開始後数日以内に、一過性に疼痛が増強すること（フレア現象）がある<sup>21)</sup>。フレア現象に対するデキサメサゾン予防投与の有効性が報告されている<sup>22)</sup>。また、照射部位に応じて、粘膜炎、皮膚炎、腸炎、骨髄抑制などが起こり得るが、概して軽微である。

### 文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会 編. 骨転移診療ガイドライン. 南江堂, 2015.
- 2) Rich SE, Chow R, Raman S, et al. Update of the Systematic Review of Palliative Radiation Therapy Fractionation for Bone Metastases. *Radiother Oncol* 126 : 547-557, 2018.
- 3) Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative Radiation Therapy for Bone Metastases : Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 7 : 4-12, 2017.
- 4) Souchon R, Wenz F, Sedlmayer F, et al ; German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO Practice Guidelines for Palliative Radiotherapy of Metastatic Breast Cancer : Bone Metastases and Metastatic Spinal Cord Compression (MSCC). *Strahlenther Onkol* 185 : 417-424, 2009.
- 5) Saito T, Yamaguchi K, Toya R, et al. Single- Versus Multiple-Fraction Radiation Therapy for Painful Bone Metastases : A Systematic Review and Meta-analysis of Nonrandomized Studies. *Adv Radiat Oncol* 4 : 706-715, 2019.
- 6) Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, et al ; Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05. Randomized Trial of 8 Gy in 1 Versus 20 Gy in 5 Fractions of Radiotherapy for Neuropathic Pain Due to Bone Metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol* 75 : 54-63, 2005.
- 7) Chow E, van der Linden YM, Roos D, et al. Single Versus Multiple Fractions of Repeat Radiation for Painful Bone Metastases : A Randomised, Controlled, Non-Inferiority Trial. *Lancet Oncol* 15 : 164-171, 2014.
- 8) Townsend PW, Rosenthal HG, Smalley SR, et al. Impact of Postoperative Radiation Therapy and Other Perioperative Factors on Outcome After Orthopedic Stabilization of Impending or Pathologic Fractures Due to Metastatic Disease. *J Clin Oncol* 12 : 2345-2350, 1994.
- 9) Koswig S, Budach V. [Remineralization and Pain Relief in Bone Metastases After After Different Radiotherapy Fractions (10 Times 3 Gy vs. 1 Time 8 Gy). A Prospective Study]. *Strahlenther Onkol* 175 : 500-508, 1999.
- 10) Nakamura N, Shikama N, Wada H, et al. Variability in the Point to Which Single Direct Field Irradiation Is Prescribed for Spinal Bone Metastases : A Survey of Practice Patterns in Japan. *J Radiat Res* 54 : 1065-1068, 2013.
- 11) Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al. The Effect of a Single Fraction Compared to Multiple Fractions on Painful Bone Metastases : A Global Analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 52 : 101-109, 1999.
- 12) 8 Gy Single Fraction Radiotherapy for the Treatment of Metastatic Skeletal Pain : Randomised Comparison With a Multifraction Schedule Over 12 Months of Patient Follow-Up. Bone Pain Trial Working Party. *Radiother Oncol* 52 : 111-121, 1999.
- 13) Kaasa S, Brenne E, Lund JA, et al. Prospective Randomised Multicenter Trial on Single Fraction Radiotherapy (8 Gy X 1) Versus Multiple Fractions (3 Gy X 10) in the Treatment of Painful Bone Metastases. *Radiother Oncol* 79 : 278-284, 2006.
- 14) van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, et al ; Dutch Bone Metastasis Study Group. Single Fraction Radiotherapy Is Efficacious : A Further Analysis of the Dutch Bone Metastasis Study Controlling for the Influence of Retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 : 528-537, 2004.
- 15) Expert Panel on Radiation Oncology-Bone Metastases ; Lo SSM, Lutz ST, Chang EL, et al. ACR Appropriateness Criteria ® Spinal Bone Metastases. *J Palliat Med* 16 : 9-19, 2013.
- 16) Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD, et al. Radiosurgery Compared To External Beam Radiotherapy for Localized Spine Metastasis: Phase III Results of NRG Oncology/RTOG 0631. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 105S : S2-3, 2019.
- 17) Chow E, Hoskin P, Mitera G, et al ; International Bone Metastases Consensus Working Party. Update of the International Consensus on Palliative Radiotherapy Endpoints for Future Clinical Trials in Bone Metastases.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 82 : 1730-1737, 2012.

- 18) Huisman M, van den Bosch MAAJ, Wijlemans JW, et al. Effectiveness of Reirradiation for Painful Bone Metastases : A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84 : 8-14, 2012.
- 19) Wong E, Hoskin P, Bedard G, et al. Re-irradiation for Painful Bone Metastases - A Systematic Review. Radiother Oncol 110 : 61-70, 2014.
- 20) Harada H, Katagiri H, Kamata M, et al. Radiological Response and Clinical Outcome in Patients With Femoral Bone Metastases After Radiotherapy. J Radiat Res 51 : 131-136, 2010.
- 21) Hird A, Chow E, Zhang L, et al. Determining the Incidence of Pain Flare Following Palliative Radiotherapy for Symptomatic Bone Metastases : Results From Three Canadian Cancer Centers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75 : 193-197, 2009.
- 22) Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. Dexamethasone in the Prophylaxis of Radiation-Induced Pain Flare After Palliative Radiotherapy for Bone Metastases : A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. Lancet Oncol 16 : 1463-1472, 2015.

## Ⅲ 緊急照射

- 緊急照射の対象となる病態として、推奨できるエビデンスのある上大静脈症候群と脊髄圧迫について述べる。
- 脈絡膜転移による視力障害については項目「眼腫瘍<sup>☞</sup> 101 頁」を参照。
- 神経芽腫肝転移による呼吸困難については項目「神経芽腫<sup>☞</sup> 369 頁」を参照。

### A 上大静脈症候群

#### 1 放射線療法の意義と適応

- 急速に進行する呼吸困難および顔面・上肢の浮腫症状の改善を目的とする。
- 非小細胞肺癌、胸腺腫などでは、放射線治療を優先する。
- 小細胞肺癌や悪性リンパ腫であれば、化学療法により早期の症状緩和が得られるため、化学療法を優先する。
- 限局性の腫瘍で気道閉塞などの緊急的の症状がなければ根治的な放射線療法を行う。
- 症例によっては、より早期に症状の改善が得られる血管内ステント挿入との兼ね合いの検討が必要である。

#### 2 放射線治療

##### 1 標的体積・リスク臓器

**GTV** : 症状の原因となっている病巣。

**CTV, PTV** : 予後や全身状態に応じて、症例ごとに判断する。呼吸状態が悪い場合は、PTV マージンは余裕をみて設定する。一方で、PTV は必ずしも病巣全体を含むとは限らず、症状に関与する部分しか含めないこともある。

**リスク臓器** : 脊髄、肺、心臓、食道等が挙げられる。各々の線量制約値については、4 章胸部の項目「I. 非小細胞肺癌 (☞ 160 頁)」を参照のこと。

##### 2 放射線治療計画

- 三次元治療計画が有用であるが、患者の状態が不良の場合には、短時間で手際よい画像取得およ

び計画を行うように努める。

### 3 エネルギー・照射法

- 4～15 MV の X 線を用い、前後対向 2 門照射を基本とするが、症状緩和にとどまらず局所制御をも期待した高線量を照射する場合には、脊髄の耐容線量を超えないよう、途中から斜入対向 2 門照射に変更する。呼吸状態が悪い場合には、酸素を投与しながら、手際よく照射を施行するよう心がける。呼吸状態が悪くない場合は、リスク臓器の線量軽減のため初めから多門照射を行ってもよい。

### 4 線量分割

- 上大静脈症候群であっても根治的治療の適応がある場合には、根治的放射線治療に準じた線量分割を用いる。肺癌 (☞ 174 頁) や悪性リンパ腫 (☞ 8 章, 9 章) 等、該当する項を参照されたい。
- 咯血、咳嗽、胸痛、呼吸困難などの緩和目的では、30 Gy/10 回/2 週以下の短期照射が推奨される。

肺癌の胸部病変による症状に関しては、線量分割による症状緩和効果の違いを比較する臨床試験がいくつも実施されているが、そのシステマティックレビューにおいて、総線量が高く分割回数が多い群の方が、生存率は優れていたが、放射線食道炎の頻度も高く、症状緩和効果は変わらないことが認められた<sup>1)</sup>。30 Gy/10 回以上の高線量照射と 30 Gy 未満の低線量照射とを比較した 5 つの臨床試験のメタアナリシスでは、咳嗽、胸痛、血痰の症状改善率や生存率に差は認められなかった<sup>8)</sup>。

- 緊急性が高い場合は、1 回線量 4 Gy 以上の照射も検討される。
- その他の癌腫も含め、線量分割の選択にあたっては、予後、全身状態、放射線感受性等を考慮する。

### 5 併用療法

- 過剰な補液を慎み、利尿薬やステロイドの併用を考慮する。脱水は血栓を誘発するため避けるべきである。
- 喉頭浮腫や脳浮腫が急速に生じる場合には、海外では放射線治療よりも血管内ステントによる拡張術を優先する報告が多いが、本邦での保険適用はない。

## 3 標準的な治療成績

- 肺癌において、血痰、咳嗽、胸痛等を総合した胸部症状の改善効果は、70～90%程度と報告されている<sup>1,8)</sup>。
- 上大静脈症候群に限定した報告によると、非小細胞肺癌では 60～80%、小細胞肺癌で 80～90%、悪性リンパ腫では 90%以上の患者で症状が緩和される<sup>2,4)</sup>。
- 予後は、原疾患、進行度、全身状態によるが、全体の 1 年生存率は 15～30%程度である<sup>1-8)</sup>。

## 4 合併症

- 合併症に関しては、項目「肺癌☞ 174 頁」を参照のこと。

### 参考文献

1) Fairchild A, Harris K, Barnes E, et al. Palliative Thoracic Radiotherapy for Lung Cancer : A Systematic Re-

view. J Clin Oncol 28 : 4001-4011, 2008.

- 2) Armstrong BA, Perez CA, Simpson JR, et al. Role of Irradiation in the Management of Superior Vena Cava Syndrome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13 : 531-539, 1987.
- 3) Mose S, Stabik C, Eberlein K, et al. Retrospective Analysis of the Superior Vena Cava Syndrome in Irradiated Cancer Patients. Anticancer Res 26 : 4933-4936, 2006.
- 4) Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, Radiotherapy, Chemotherapy and Stents for Superior Vena Caval Obstruction in Carcinoma of the Bronchus : A Systematic Review. Clin Oncol (R Coll Radiol) 14 : 338-351, 2002.
- 5) Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS ; American College of Chest Physicians. Palliative Care in Lung Cancer : ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 132 : 368S-403S, 2007.
- 6) Cheng S. Superior Vena Cava Syndrome : A Contemporary Review of a Historic Disease. Cardiol Rev 17 : 16-23, 2009.
- 7) Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical Practice. Superior Vena Cava Syndrome With Malignant Causes. N Engl J Med 356 : 1862-1869, 2007.
- 8) Ma JT, Zheng JH, Han CB, et al. Meta-analysis Comparing Higher and Lower Dose Radiotherapy for Palliation in Locally Advanced Lung Cancer. Cancer Sci 105 : 1015-22, 2014.

## B 脊髄圧迫

### 1 放射線療法の意義と適応

- 悪性腫瘍による脊髄圧迫は癌患者の5~10%で生じ、著しくQOLを低下させる病態の1つである<sup>1-4)</sup>。
- 主な原因は脊椎の転移性骨腫瘍であるが、脊椎の原発腫瘍、脊髄腫瘍、あるいは脊髄に浸潤する軟部組織腫瘍等も原因となる<sup>1)</sup>。
- 病巣の増悪による病的骨折や、腫瘤形成による脊髄圧迫が生じると、麻痺、知覚障害、膀胱直腸障害などの脊髄神経障害を引き起こす<sup>3)</sup>。
- 放射線療法は、腫瘍の縮小により脊髄の圧迫を解除し、疼痛および神経症状を改善して生活レベルを改善することを目的として施行される<sup>3)</sup>。
- 症状出現後、できるだけ早期の治療開始が症状の改善に重要である<sup>3)</sup>。特に完全麻痺や急速な症状悪化を伴う場合には、早急に治療を開始しなければならない。

### 2 放射線治療

#### 1 標的体積・リスク臓器

- 圧迫をきたしている病変部位の同定と広がり診断が重要である。圧迫部位は1箇所とは限らない。

**CTV** : CTやMRIで同定される病変を有する椎体。CTVの上下1椎体を含んだ照射野が設定されることも多いが、MRIなどで、転移巣が認められない椎体をあえて含める必要はない。

**PTV** : 1 cm以上のマージンをCTVに加え設定する。全身状態が不良の患者では、体動を考慮してPTVを設定する。

**リスク臓器** : 照射部位によるが、脊髄、咽頭、食道、肺、胃、腸管等。

#### 2 放射線治療計画

- 三次元治療計画によりPTVの線量分布を評価し、リスク臓器の線量を軽減することが望ましい。
- 脊髄線量と最大線量は必ず評価する。再照射ではSBRTが検討の対象となる<sup>8,27)</sup>。

### 3 エネルギー・照射法

- ・頸椎は左右対向2門照射，胸腰仙椎は後方1門照射ないし重み付け前後対向2門照射が主に用いられる。エネルギーは病巣の深さに応じて選択する。

### 4 線量分割

- ・通常，30 Gy/10回/2週あるいは20 Gy/5回/1週が用いられることが多いが，複数のRCTで単回照射が複数回照射と同等の運動機能，膀胱機能を保つことが示されており，特に予後不良例等では8 Gy/1回がよい選択肢と考えられる<sup>12, 14, 16, 18, 20, 25, 29)</sup>。37.5 Gy/15回/3週あるいは40 Gy/20回/4週などの高線量の方が局所制御率が高いとの報告があり<sup>13, 14, 20, 25)</sup>，長期予後が期待できる例では考慮する。
- ・通常照射後の脊髄圧迫の再燃に対しては，24 Gy/3回や30 Gy/5回などのSBRTも検討対象になる。2020年4月より脊椎転移に対するSBRTが保険適用となった<sup>8, 27)</sup>。再照射時の線量に関しては，脊髄への累積BEDが<120 Gy<sup>2</sup>までは安全に施行できる可能性が高い<sup>1, 9, 24)</sup>。

### 5 併用療法

- ・一部の手術可能な病変には，脊髄圧迫の解除手術を行った上で放射線治療を行う方が治療後の歩行可能率や局所制御率がよい可能性がある<sup>21-23)</sup>。

ただし，手術が適応となる症例は一部に限られており，大多数の症例には放射線治療が第一選択となる。運動機能改善率や治療後の歩行状態，局所制御率や生存率に関して，放射線治療単独でも脊髄圧迫解除手術+術後照射と同等の成績が報告されている<sup>23, 28)</sup>。

- ・全身療法として，浮腫の軽減と予防，正常組織障害の軽減を目的に，禁忌でなければ最初からステロイドを併用する。

ステロイドは，診断がついた時点で急速静注し，以後維持量を投与する。Cancer Care Ontarioのガイドラインでは照射開始前の96 mgのデキサメタゾン投与を推奨しているが，副作用が問題となるため16 mgのデキサメタゾン投与も推奨され<sup>1)</sup>，よく用いられている。照射後は漸減する方法がとられることが多く，長期間の使用は推奨しない<sup>16, 28)</sup>。

- ・個々の患者に適した装具による体位支持およびリハビリテーションは症状の緩和や機能的自立の促進，合併症の予防に有用である<sup>30)</sup>。

## 3 標準的な治療成績

- ・症状改善効果は，治療開始時の症状の重症度，歩行状態，症状の進行速度，腫瘍の放射線感受性(骨髄腫，リンパ腫，胚細胞腫，小細胞癌等は良好)，等によって左右される<sup>1-7)</sup>。

臨床試験においては麻痺完成後48時間以内の患者を対象とし，24時間以内に放射線治療や手術を開始することが規定されており<sup>21)</sup>，実臨床においても一般に48時間までを症状改善の目安としているが，照射開始までの時間に関しては明確な根拠はなく，48時間以上経過した患者にも照射の適応はある。

- ・歩行などの運動機能改善率は，19～62%と報告されている<sup>19)</sup>。再照射においても32～52%と報告されている<sup>5, 10, 24)</sup>。
- ・疼痛緩和率は53～82%と報告されている<sup>16, 17)</sup>。
- ・生命予後は，他転移の状況，原発部位，歩行状態，等で左右されるが，脊髄圧迫患者の多くは予後不良である。乳癌や前立腺癌では比較的良好と報告されている<sup>5-7, 11, 15)</sup>。

## 4 合併症

- 急性期有害事象は、照射される部位によるが、咽頭・食道・胃の粘膜炎、腸炎、皮膚炎などが挙げられる。
- 可能な範囲で、薬剤の併用や皮膚の愛護などで軽減を図る。
- 晩期有害事象として考えられる脊髄炎は、脊髄線量を考慮することで回避できる。
- すでに照射した部位への再照射を行う場合は、リスクベネフィットの適切な評価と、患者への説明と同意が不可欠である<sup>8-10, 24, 27</sup>。

### 参考文献

- 1) Loblaw DA, Mitera G, Ford M, et al. A 2011 Updated Systematic Review and Clinical Practice Guideline for the Management of Malignant Extradural Spinal Cord Compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84 : 312-317, 2012.
- 2) Helweg-Larsen S, Sørensen PS, Kreiner S. Prognostic Factors in Metastatic Spinal Cord Compression : A Prospective Study Using Multivariate Analysis of Variables Influencing Survival and Gait Function in 153 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46 : 1163-1169, 2000.
- 3) Cole JS, Patchell RA. Metastatic Epidural Spinal Cord Compression. *Lancet Neurol* 7 : 459-466, 2008.
- 4) Klimo Jr P, Thompson CJ, Kestle JRW, et al. A Meta-Analysis of Surgery Versus Conventional Radiotherapy for the Treatment of Metastatic Spinal Epidural Disease. *Neuro Oncol* 7 : 64-76, 2005.
- 5) Rades D, Fehlaue F, Schulte R, et al. Prognostic Factors for Local Control and Survival After Radiotherapy of Metastatic Spinal Cord Compression. *J Clin Oncol* 24 : 3388-3393, 2006.
- 6) Rades D, Douglas S, Veninga T, et al. Validation and Simplification of a Score Predicting Survival in Patients Irradiated for Metastatic Spinal Cord Compression. *Cancer* 116 : 3670-3673, 2010.
- 7) Rades D, Douglas S, Huttenlocher S, et al. Validation of a Score Predicting Post-Treatment Ambulatory Status After Radiotherapy for Metastatic Spinal Cord Compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79 : 1503-1506, 2011.
- 8) Garg AK, Wang XS, Shiu AS, et al. Prospective Evaluation of Spinal Reirradiation by Using Stereotactic Body Radiation Therapy : The University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer* 117 : 3509-3516, 2011.
- 9) Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. Reirradiation of Metastatic Spinal Cord Compression : Definitive Results of Two Randomized Trials. *Radiother Oncol* 98 : 234-237, 2011.
- 10) Rades D, Stalpers LJA, Veninga T, et al. Spinal Reirradiation After Short-Course RT for Metastatic Spinal Cord Compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 : 872-875, 2005.
- 11) Tancioni F, Navarria P, Lorenzetti MA, et al. Multimodal Approach to the Management of Metastatic Epidural Spinal Cord Compression (MESCC) Due to Solid Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78 : 1467-1473, 2010.
- 12) Rades D, Stalpers LJA, Hulshof MC, et al. Comparison of 1 X 8 Gy and 10 X 3 Gy for Functional Outcome in Patients With Metastatic Spinal Cord Compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 : 514-518, 2005.
- 13) Rades D, Fehlaue F, Stalpers LJA, et al. A Prospective Evaluation of Two Radiotherapy Schedules With 10 Versus 20 Fractions for the Treatment of Metastatic Spinal Cord Compression : Final Results of a Multi-center Study. *Cancer* 101 : 2687-2692, 2004.
- 14) Rades D, Stalpers LJA, Veninga T, et al. Evaluation of Five Radiation Schedules and Prognostic Factors for Metastatic Spinal Cord Compression. *J Clin Oncol* 23 : 3366-3375, 2005.
- 15) Rades D, Karstens JH, Hoskin PJ, et al. Escalation of Radiation Dose Beyond 30 Gy in 10 Fractions for Metastatic Spinal Cord Compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67 : 525-531, 2007.
- 16) Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. 8Gy Single-Dose Radiotherapy Is Effective in Metastatic Spinal Cord Compression : Results of a Phase III Randomized Multicentre Italian Trial. *Radiother Oncol* 93 : 174-179, 2009.
- 17) Maranzano E, Latini P. Effectiveness of Radiation Therapy Without Surgery in Metastatic Spinal Cord Compression : Final Results From a Prospective Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32 : 959-967, 1995.
- 18) Rades D, Panzner A, Rudat V, et al. Dose Escalation of Radiotherapy for Metastatic Spinal Cord Compression (MSCC) in Patients With Relatively Favorable Survival Prognosis. *Strahlenther Onkol* 187 : 729-735, 2011.
- 19) Lutz S, Berk L, Chang E, et al : American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Palliative Radiotherapy for Bone Metastases : An ASTRO Evidence-Based Guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79 : 965-976, 2011.

- 20) Rades D, Lange M, Veninga T, et al. Final Results of a Prospective Study Comparing the Local Control of Short-Course and Long-Course Radiotherapy for Metastatic Spinal Cord Compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79 : 524-530, 2011.
- 21) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct Decompressive Surgical Resection in the Treatment of Spinal Cord Compression Caused by Metastatic Cancer : A Randomised Trial. *Lancet* 366 : 643-648, 2005.
- 22) Rades D, Huttenlocher S, Bajrovic A, et al. Surgery Followed by Radiotherapy Versus Radiotherapy Alone for Metastatic Spinal Cord Compression From Unfavorable Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : e861-868, 2011.
- 23) Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, et al. Matched Pair Analysis Comparing Surgery Followed by Radiotherapy and Radiotherapy Alone for Metastatic Spinal Cord Compression. *J Clin Oncol* 28 : 3597-3604, 2010.
- 24) Rades D, Rudat V, Veninga T, et al. Prognostic Factors for Functional Outcome and Survival After Reirradiation for In-Field Recurrences of Metastatic Spinal Cord Compression. *Cancer* 113 : 1090-1096, 2008.
- 25) Qu S, Meng HL, Liang ZG, et al. Comparison of Short-Course Radiotherapy Versus Long-Course Radiotherapy for Treatment of Metastatic Spinal Cord Compression : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 94 : e1843, 2015.
- 26) Rades D, Šegedin B, Conde-Moreno AJ, et al. Radiotherapy With 4 Gy × 5 Versus 3 Gy × 10 for Metastatic Epidural Spinal Cord Compression : Final Results of the SCORE-2 Trial (ARO 2009/01). *J Clin Oncol* 34 : 597-602, 2016.
- 27) Myrehaug S, Sahgai A, Hayashi M, et al. Reirradiation Spine Stereotactic Body Radiation Therapy for Spinal Metastases : Systematic Review. *J Neurosurg Spine* 27 : 428-435 2017.
- 28) Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al ; ESMO Guidelines Working Group. Management of Cancer Pain : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol suppl* 7 : vii139-154, 2012.
- 29) Donovan EK, Sienna J, Mitera G, et al. Single Versus Multifraction Radiotherapy for Spinal Cord Compression : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiother Oncol* 134 : 55-66, 2019.
- 30) Boussios S, Cooke D, Hayward C, et al. Metastatic Spinal Cord Compression : Unraveling the Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Anticancer Res* 38 (9) : 4987-4997, 2018.