

- [8] Sakai K, Inakoshi H, Sueyama H, et al. Concurrent radiotherapy and chemotherapy with protracted continuous infusion of 5-fluorouracil in inoperable esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:921–7.
- [9] Sai H, Mitsumori M, Yamauchi C, et al. Concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: comparison between intermittent standard-dose cisplatin with 5-fluorouracil and daily low-dose cisplatin with continuous infusion of 5-fluorouracil. *Int J Clin Oncol* 2004;9:149–53.
- [10] Hsu C, Yeh K, Lui L, et al. Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer; a pilot study by using daily low-dose cisplatin and continuous infusion of 5-fluorouracil. *Anticancer Res* 1999;19:4463–8.
- [11] Ishida K, Iizuka T, Ando N, et al. Phase II study of chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: Nine Japanese Institutions Trial. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:310–5.
- [12] Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1375–81.
- [13] Nishimura Y. Rationale for chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2004;9:414–20.
- [14] Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524–30.
- [15] Ahmed HF, Hussain MA, Grant CE, et al. Closure of tracheoesophageal fistulas with chemotherapy and radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1998;21:177–9.

Impact of radiation therapy on breast-conserving therapy for breast cancer in Japanese women: A retrospective analyses of multi-institutional experience. Kansai Breast Cancer Radiation Therapy Study Group

MICHIHIDE MITSUMORI¹, MASAHIRO HIRAOKA¹, HIDEO INAJI², SHINZABURO NOGUCHI³,
HAJIME OISHI⁴, HIROSHI KODAMA⁵ and HIROKI KOYAMA²

¹Department of Radiation Oncology and Image-Applied Therapy, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507; ²Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, 1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537-8511; ³Department of Surgical Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871; ⁴Nara Health Promotion Center, 404-7 Miyako, Tawaramoto-cho, Shiki, Nara 636-0300; ⁵Kodama Breast Clinic, 35 Kitano-Kamihakubai-cho, Kita-ku, Kyoto 603-8325, Japan

Received December 12, 2008; Accepted February 17, 2009

DOI: 10.3892/or_00000375

Abstract. Whole breast radiation therapy (RT) after breast-conserving surgery is sometimes omitted in Japan; however, its impact on the outcome has not been properly evaluated. A multi-institutional retrospective study was conducted to clarify the impact of RT on local control after breast-conserving therapy (BCT). Data were collected from 3576 patients from 37 participating hospitals, of whom 1763 were eligible for analyses. Five hundred and five patients had ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) and 1258 patients did not. Details of IBTR were available for 245 of 505 patients who had IBTR, the location of IBTR was within or adjacent to the original tumor bed in 168 patients (68.6%). IBTR was salvaged with partial mastectomy in 119 patients (48.6%). Second recurrence in the ipsilateral breast was observed in 27 patients (11.0%). Univariate analyses demonstrated that administration of RT, the resection margin status, hormone responsiveness, T stage, N stage and stage were significantly related to IBTR. Multivariate analysis demonstrated that administration of RT, T stage and N stage were significantly correlated to IBTR. Among them, administration of RT had the largest impact on RT and it decreased the risk of IBTR by 77.3%. Omission of RT had the most significant impact on IBTR. RT should be given as a standard component of BCT.

Introduction

The incidence of breast cancer in Japanese women has become the highest among various cancers and it was estimated that 40675 women were newly diagnosed with breast cancer in 2001. The ratio of patients who undergo breast-conserving surgery (BCS) is also increasing and BCS has become the most frequently employed method of initial surgery for breast cancer in Japan (1). According to the NIH consensus statement, breast-conserving therapy (BCT) comprises of BCS and adjuvant radiation therapy (RT). The role of RT in BCT has been well established as a result of at least 8 randomized controlled trials and meta-analyses of these trials (2-10). Moreover, the subgroup of patients who do not receive a benefit from RT after BCS has not been defined in spite of various attempts to find such a subgroup. In Japan, however, ~20% of patients who undergo BCS do not receive RT (1). This number is larger than in the USA (11). One reason for not receiving RT in Japan is that some surgeons believe that RT is not necessary if the tumor was resected with an ample pathologically negative margin and that RT is harmful and deteriorates the cosmetic outcome. To clarify the impact of RT on ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) in such practice in Japan, we collected data from participating institutions of the Kansai Breast Cancer Radiation Therapy Study Group (KBCRTSG) and analyzed them retrospectively.

Patients and methods

Study design. This study was conducted as a multi-institutional retrospective review. The primary endpoint was IBTR, including those preceded by any form of regional and distant recurrence.

Patients. Between August 2004 and February 2005, data from 3576 patients were collected from 37 participating hospitals in

Correspondence to: Dr Michihide Mitsumori, Department of Radiation Oncology and Image-Applied Therapy, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan
E-mail: mitsumo@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Key words: breast cancer, breast-conserving therapy, radiation therapy, ipsilateral breast recurrence

Table I. Patient characteristics.

	Patients with IBTR (n=505)	Patients without IBTR (n=1258)	P-value
Age	49.8±12.2	49.8±9.9	N.S.
Method of surgery			P=0.082
Quadrantectomy	129	211	
Wide excision	362	572	
Tumorectomy	8	3	
Other	0	2	
Unknown	6	470	
T stage ^a			P=0.017
T0	4	0	
T1	169	402	
T2	153	256	
T3	3	1	
Unknown	176	599	
N stage ^a			P=0.000
N0	193	570	
N1	121	159	
N2	26	15	
N3	0	1	
Unknown	165	513	
Stage ^a			P=0.000
Stage 0	5	0	
Stage 1	142	349	
Stage 2a	119	233	
Stage 2b	73	71	
Stage 3a	27	7	
Unknown	139	658	
Margin status			P=0.000
>5 mm	302	750	
≤5 mm	139	219	
Unknown	63	289	
Hormone receptor status			P=0.000
Positive	236	715	
Negative	184	289	
Unknown	85	254	
Radiation therapy			P=0.000
Yes	356	1146	
No	148	69	
Unknown	1	43	

IBTR, Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. ^aGeneral rules for clinical and pathological recording of breast cancer. 14th edition, The Japanese Breast Cancer Society.

KBCRTSG. The data format was developed by the steering committee of KBCRTSG and includes patient characteristics, including clinicopathological findings, method of BCT and outcome.

Table II. Details of IBTR.

	Patients with detailed information of IBTR (n=245)	
Location of IBTR		
TR/MM ^a	168	68.6%
Other than TR/MM	65	26.5%
Unknown	12	4.9%
Type of IBTR		
Nodular	209	85.3%
Diffuse	32	13.1%
Nodular/diffuse	3	1.2%
Method of salvage		
Partial mastectomy	119	48.6%
With RT	36	14.7%
Total mastectomy	102	41.6%
With RT	3	1.2%
Unknown surgery	6	2.4%
With RT	2	0.8%
No surgery	18	7.3%
With RT	2	0.8%
Re-IBTR		
No	193	78.8%
Yes	27	11.0%
Unknown	25	10.2%

^aTrue recurrence/marginal miss: Recurrence within or adjacent to original tumor bed.

Eligibility criteria for this study were as follows: i) Japanese female, ii) received BCS alone or BCT, including RT, at participating hospitals of KBCRTSG, iii) has outcome data regarding both local and systemic control and iv) longer than 5-year follow-up for patients without IBTR.

Thus, 1813 cases without IBTR were excluded due to shorter follow-up than 5 years. Consequently, 505 cases of IBTR and 1258 cases of no IBTR were subjected to further analyses. Of note, 173 of the former and 70 of the latter had distant metastasis in their disease course. Patient characteristics are shown in Table I.

Statistical analyses. Univariate and multivariate Cox regression analyses were used to evaluate the impact of patient and treatment factors on the endpoint. Pearson's Chi-square test was used to evaluate the distribution of the patients' background. A p-value of <0.05 was regarded as significant.

Results

Details of IBTR were available for 245 of 505 patients with IBTR (Table II), the location of IBTR was within or adjacent to original tumor bed in 168 patients (68.6%), in another location in 65 patients (26.5%) and unknown in 12 patients (4.9%). The type of IBTR was nodular in 209

Table III. Univariate analyses.

	No. of available patients	RR	95% C.I.	P-value
Age	1748	1.011	1.003-1.020	P=0.006
Radiation therapy	1722	0.276	0.229-0.333	P=0.000
T stage	986	1.391	1.121-1.725	P=0.003
N stage	1085	1.808	1.503-2.174	P=0.000
Stage	1032	1.328	1.178-1.498	P=0.000
Margin status	1390	1.471	1.194-1.812	P=0.000
Hormone receptor status	1424	0.593	0.487-0.721	P=0.000
Method of surgery	1309			
Method (1) quadrantectomy		90.410 ^a	0.000-5.95x10 ¹⁷	P=0.808
Method (2) wide excision		205.605 ^a	0.000-1.35x10 ¹⁸	P=0.774
Method (3) lumpectomy		612.053 ^a	0.000-4.04x10 ¹⁸	P=0.730

^aRelative risk against method (4) 'other method'.

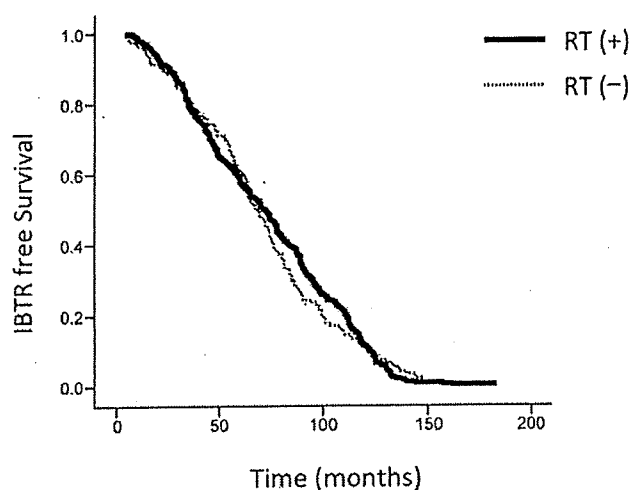


Figure 1. Kaplan-Meier estimate of ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR)-free survival of the patients who eventually had IBTR. Note that the rate of IBTR is fairly consistent through 10 years.

patients (85.3%), diffuse/inflammatory in 32 patients (13.1%) and a combination of these in 3 patients (1.2%). IBTR was salvaged with partial mastectomy in 119 patients (48.6%), total mastectomy in 102 patients (41.6%), unknown surgery in 6 patients (2.4%) and no surgery in 18 patients (7.3%), of whom radiation therapy was used as a component of salvage therapy in 36 (14.7%), 3 (1.2%), 2 (0.8%) and 2 (0.8%). Second IBTR was observed in 27 patients (11.0%). Univariate analyses demonstrated that the administration of RT, resection margin status, hormone responsiveness, T stage, N stage and stage were significantly related to IBTR. Univariate analyses demonstrated that the administration of RT, resection margin status, hormone responsiveness, T stage, N stage and stage were significantly related to IBTR (Table III). The test for correlation among these variables demonstrated that several variables are dependent on each other (Table IV). Among them, stage was strongly correlated to T stage and N stage; therefore, RT, resection margin

status, hormone responsiveness, T stage and N stage were employed as variables for multivariate analysis using the Cox regression model. This demonstrated that RT, T stage and N stage were significantly correlated to IBTR. Among them, administration of RT had the largest impact on RT and decreased the risk of IBTR by 77.3% (Table V).

The IBTR-free survival curve was plotted for patients who eventually developed IBTR (Fig. 1). It revealed that the risk of IBTR is fairly constant over time both for patients who received RT and patients who did not.

Discussion

Several factors may influence the risk of local recurrence after BCT. Among them, administration of RT has been shown to have a large impact on local control, as shown in this study. According to a meta-analysis by EBCTCG, the effect of RT after BCS is highly consistent and reduces the risk of isolated IBTR by ~70% compared to those allocated to no RT (5). Other factors which are known to increase the risk of IBTR include young age, positive resection margin and existence of EIC.

There have been continuous efforts to identify a subgroup of patients for whom RT after BCS can be safely omitted. In the Joint Center for Radiation Therapy at Harvard Medical School, women considered to be at low risk for IBTR were prospectively observed without RT after BCS. The patients in this study had pT1N0 tumor, absence of both lymphovascular invasion and extensive intraductal component and no cancer cells within 1 cm of resection margins. This study was terminated before it reached accrual goal because of an excessive number of IBTR. Of note, there were no eligibility limitations on patient age for this study and these patients did not receive any adjuvant chemo-endocrine therapy regardless of the status of hormone receptors (12). Considering that young age is a known risk factor for IBTR (13-19) and that systemic adjuvant therapy provides a benefit for local control (20,21), some patients in this study may not have been at low risk for IBTR. Previously, the CALGB C9343 trial demonstrated that it is a realistic choice for the treatment of

Table IV. Correlation coefficient among factors analyzed.

	Margin status	RT	HR ^a	T stage ^b	N stage ^b	Stage ^b
Margin status						
CC ^c	1	0.009	0.038	0.274	0.094	0.229
P-value		0.748	0.192	0	0.003	0
N ^d	1390	1373	1185	952	963	953
RT						
CC	0.009	1	0.051	0.037	0.066	0.093
P-value	0.748		58.058	0.245	29.029	3.003
N	1373	1722	1397	987	1086	1033
HR						
CC	0.038	0.051	1	0	0.025	0.042
P-value	0.192	0.058		0.991	0.447	0.204
N	1185	1397	1424	876	947	914
T stage ^b						
CC	0.274	0.037	0	1	0.201	0.733
P-value	0	0.245	0.991		0	0
N	952	987	876	987	986	987
N stage ^b						
CC	0.094	0.066	0.025	0.201	1	0.785
P-value	0.003	0.029	0.447	0	—	0
N	963	1086	947	986	1086	987
Stage ^b						
CC	0.229	0.093	0.042	0.733	0.785	1
P-value	0	0.003	0.204	0	0	
N	953	1033	914	987	987	1033

^aHormone responsiveness. ^bGeneral Rules for Clinical and Pathological Recording of Breast Cancer (13th edition). ^cPearson's correlation coefficient. ^dNumber of available data.

Table V. Multivariate analyses.

	RR	95% C.I.	P-value
Margin status	1.183	0.898-1.557	P=0.231
Radiation therapy	0.227	0.168-0.307	P=0.000
T stage	1.293	1.009-1.655	P=0.042
N stage	1.867	1.508-2.312	P=0.000
Hormone receptor status	0.796	0.615-1.029	P=0.082

Number of available data: 848.

women >70 years of age who have early, estrogen-receptor-positive breast cancer with tamoxifen alone, rather than RT and tamoxifen, because the benefit of RT is still significant but very small (22). Thus, a subgroup of patients who have little or no benefit from RT has not been well defined yet. In Japan, however, whether to give RT after BCS remains

controversial. Unfortunately, information regarding why RT was not given was not collected in this study; therefore, it cannot be rejected that a fear of radiation, which is characteristic of Japanese patients, caused them to decline RT, but it is more likely that the presiding surgeons did not offer RT because they believed that the patient's risk of IBTR was low enough to omit RT or that the benefit of RT did not exceed its harm. Consequently, the subjects in this study might have a bias that patients who did not receive RT had an apparently lower risk of IBTR than patients who actually received RT. Therefore, the observed result that the ratio of patients who received RT was significantly lower in patients who eventually had IBTR duplicated existing clinical evidence. In addition, previous meta-analyses suggested that the addition of RT after BCS significantly improved overall survival (5,23). Although the rationale for this observation was not fully explained, it is speculated that reduction of loco-regional recurrence leads to reduction of secondary dissemination to distant sites (23). Thus, omission of RT especially in young patients or patients with a high risk of IBTR, may deteriorate survival. Another interesting finding in this study is that the risk of IBTR is fairly constant over

more than 10 years for both patients who received RT and who did not. Regular check-ups for IBTR may be necessary after 10 years.

Regarding the characteristics of IBTR, 68.6% occurred within or adjacent to the original tumor bed, which is similar to existing observations (16,24,25). Of note, IBTR was salvaged with partial mastectomy in 48.6%. Although data are sparse regarding the method of salvage surgery, partial mastectomy, which is equivalent to breast-conserving salvage surgery, seems higher than in existing studies (26-29). This might be related to the fact that 29% (148/505) of patients had not received RT as initial treatment and RT can be administered safely after salvage surgery.

This study has several limitations. Almost all patients who developed IBTR in participating institutes were registered in this study; however, the completeness of registration for patients who did not develop IBTR is unknown in some institutes. Moreover, information regarding systemic adjuvant therapy and the details of RT were not collected for each patient; therefore, substantial bias may exist regarding systemic therapy and/or the radiation dose to the tumor bed between patients who had IBTR and patients who did not. This might have been why the margin status and young age, both of which are well known risk factors for IBTR, did not have a significant impact in this study. In other words, patients with unfavorable tumor factors who had RT may have had a better outcome than patients without unfavorable tumor factors who did not have RT. In conclusion, the results shown in this study, together with existing evidence, indicate that omission of RT after BCS is the most significant treatment factor related to IBTR. RT should be offered as standard for all patients who undergo BCS. Deterioration of local control and, possibly, overall survival should be discussed with patients before offering to omit RT.

Acknowledgements

Institutions contributing to this study: NTT West Kyoto Hospital, Uji Hospital, Kansai Medical University Otokoyama Hospital, Kyoto City Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kinki University School of Medicine, Kinki-daigakuigakubu Nara Hospital, Kinki Central Hospital, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital, Kokawa Hospital, Himeji Medical Center, National Hospital Organization Osaka National Hospital, Saiseikai Nakatsu Hospital, Mitsubishi Kyoto Hospital, Sakai Municipal Hospital, Nagahama City Hospital, Toyonaka Municipal Hospital, Shiga Medical Center For Adults, Kobe City, General Hospital, Nishi-Kobe Medical Center, Ako City Hospital, Osaka Police Hospital, Osaka City University Hospital, Osaka Red Cross Hospital, Osaka University Hospital, Otsu Red Cross Hospital, Tenri Yorozu Soudansyo Hospital, Nara Medical University Hospital, Kodama Breast Clinic, Yao City Hospital, Hikone Municipal Hospital, St.Mary's Hospital, Osaka Medical Center For Cancer And Cardiovascular Diseases, Fukui Red Cross Hospital, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital and Yodogawa Christian Hospital.

References

1. Sonoo H and Noguchi S: Results of questionnaire survey on breast cancer surgery in Japan 2004-2006. *Breast Cancer* 15: 3-4, 2008.
2. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, *et al*: 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 17: 2326-2333, 1999.
3. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, *et al*: Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 31A: 1574-1579, 1995.
4. Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, *et al*: Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 39: 1690-1697, 2003.
5. Clarke M, Collins R, Darby S, *et al*: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366: 2087-2106, 2005.
6. Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C and Sutcliffe R: The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 22: 17-22, 1996.
7. Holli K, Saaristo R, Isola J, Joensuu H and Hakama M: Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer* 84: 164-169, 2001.
8. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, *et al*: Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Scottish Cancer Trials Breast Group. Lancet* 348: 708-713, 1996.
9. Clark RM, Whelan T, Levine M, *et al*: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *Ontario Clinical Oncology Group. J Natl Cancer Inst* 88: 1659-1664, 1996.
10. Fisher B, Anderson S, Bryant J, *et al*: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1233-1241, 2002.
11. Lazovich D, Solomon CC, Thomas DB, Moe RE and White E: Breast conservation therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health Consensus Development Conference on the treatment of patients with early stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 86: 628-637, 1999.
12. Lim M, Bellon JR, Gelman R, *et al*: A prospective study of conservative surgery without radiation therapy in select patients with stage I breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 1149-1154, 2006.
13. Chan A, Pintilie M, Vallis K, Girourd C and Goss P: Breast cancer in women < or = 35 years: review of 1002 cases from a single institution. *Ann Oncol* 11: 1255-1262, 2000.
14. Voogd AC, Peterse JL, Crommelin MA, *et al*: Histological determinants for different types of local recurrence after breast-conserving therapy of invasive breast cancer. Dutch Study Group on local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Eur J Cancer* 35: 1828-1837, 1999.
15. de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H and van de Velde CJ: Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer* 42: 351-356, 2006.
16. Gage I, Recht A, Gelman R, *et al*: Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 245-251, 1995.
17. Matthews RH, McNeese MD, Montague ED and Oswald MJ: Prognostic implications of age in breast cancer patients treated with tumorectomy and irradiation or with mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14: 659-663, 1988.
18. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, *et al*: Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 12: 888-894, 1994.
19. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, *et al*: Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients? *J Clin Oncol* 8: 591-598, 1990.
20. Fisher B, Dignam J, Bryant J, *et al*: Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 88: 1529-1542, 1996.

21. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, *et al*: Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 14: 1982-1992, 1996.
22. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, *et al*: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351: 971-977, 2004.
23. Vinh-Hung V and Verschraegen C: Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 96: 115-121, 2004.
24. Krauss DJ, Kestin LL, Mitchell C, Martinez AA and Vicini FA: Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 731-740, 2004.
25. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, *et al*: Analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrences and new primary tumors. *Breast Cancer* 12: 104-111, 2005.
26. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, *et al*: Is breast conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer* 27: 240-244, 1991.
27. Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, *et al*: Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment, and outcome in 266 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Cancer* 85: 437-446, 1999.
28. Salvadori B, Marubini E, Miceli R, *et al*: Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg* 86: 84-87, 1999.
29. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR and Haffty BG: Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 845-851, 2005.

Questionnaire Survey of Treatment Choice for Breast Cancer Patients with Brain Metastasis in Japan: Results of a Nationwide Survey by the Task Force of the Japanese Breast Cancer Society

Koji Matsumoto¹, Masashi Ando², Chikako Yamauchi³, Chiyomi Egawa⁴, Yasushi Hamamoto⁵, Masaaki Kataoka⁵, Takashi Shuto⁶, Kumiko Karasawa⁷, Masafumi Kurosumi⁸, Norimichi Kan⁹ and Michihide Mitsumori³

¹Hyogo Cancer Center, Division of Medical Oncology, Hyogo, ²National Cancer Center Hospital, Division of Medical Oncology, Tokyo, ³Kyoto University, Department of Therapeutic Radiology and Oncology, Kyoto, ⁴Kansai Rousai Hospital, Division of Surgery, Hyogo, ⁵Shikoku Cancer Center Hospital, Division of Therapeutic Radiology, Ehime, ⁶Yokohama Rousai Hospital, Division of Neurosurgery, Kanagawa, ⁷Juntendo University, Department of Radiation Oncology, Tokyo, ⁸Satiama Cancer Center, Division of Pathology, Saitama and ⁹Hiei Hospital, Division of Surgery, Kyoto, Japan

Received May 2, 2008; accepted October 5, 2008; published online November 12, 2008

Objective: A nationwide survey was performed to investigate the current patterns of care for brain metastasis (BM) from breast cancer in Japan.

Method: A total of 351 survey questionnaires were sent to community or academic breast oncologists who were members of the Japanese Breast Cancer Society as of December 2005. The questionnaire consists of 40 multiple choice questions in eight categories.

Results: Of 240 institutions sent survey questionnaires, 161 (67.1%) answered; 60% of institutions answered with '<5' patients with BM every year; almost half (83 of 161) screened for BM in asymptomatic patients; surgical resection was rarely performed, as ~75% of institutions (118 of 160 institutions) answered 'none or one case of surgery per year'; 27% (41 of 154) preferred stereotactic radiosurgery (SRS) over whole-brain radiotherapy (WBRT) as the initial treatment in all cases, although ~70% (100 of 154) of them answered 'depend on cases'. The preference for SRS over WBRT mainly depends on the impressions of breast oncologists about both safety (late normal tissue damage and dementia in WBRT) and efficacy (better local control by SRS). Eighty-one percent (117 of 144) of institutions did not limit the number of SRS sessions as far as technically applicable.

Conclusion: SRS is widely used as the first choice for BM from breast cancer in Japan. Considerable numbers of Japanese breast oncologists prefer SRS over WBRT as the initial treatment for BM. A randomized trial comparing SRS and WBRT is warranted.

Key words: breast cancer – brain metastasis – stereotactic radiosurgery – whole-brain radiotherapy

INTRODUCTION

Brain metastasis (BM) is one of the most devastating complications of cancer and is usually associated with poor prognosis. The incidence of BM is high among patients with breast cancer, 10–20% in general (1). The incidence of BM in patients with HER2/neu over-expression is considered to be especially high, around 25–40% (2–5).

Whole-brain radiotherapy (WBRT) is the standard treatment for most patients with BM. For patients with a single BM, surgery followed by WBRT is superior to WBRT alone (6,7), although some studies does not support this (8). For patients with limited number (usually one to three) of BM, there is a controversy as discussed later (9). For patients with multiple (usually four or more) BM, WBRT is standard treatment.

Stereotactic radiosurgery (SRS) was developed in 1950s (10) and is now widely used as an alternative to surgery, WBRT and sometimes both. WBRT followed by SRS boost

For reprints and all correspondence: Koji Matsumoto, Hyogo Cancer Center, Division of Medical Oncology, 13-70 Kitaaji-cho, Akashi, Hyogo 673-8558, Japan. E-mail: kojimatsu@hp.pref.hyogo.jp

has also been studied (11,12) and is considered a standard treatment for patients with a single metastasis. Radiation-induced necrosis, especially after WBRT, is a rare but irreversible complication (13), which leads to the frequent use of SRS for the treatment of BM.

Withholding WBRT, SRS alone as upfront therapy is thought to be an alternative to BM (14–17). One prospective study compared SRS alone with SRS plus WBRT (18), which did not show a statistically significant difference in terms of overall survival. A relatively small sample size, decreased local control rate and lack of difference in neurological adverse events made it difficult to conclude that SRS alone was not inferior to SRS plus WBRT (19). Although this evidence confirms WBRT as standard treatment, SRS alone is widely used in daily practice.

BM in breast cancer is unique, compared with BM in other primaries, for certain reasons. The first is the high incidence of BM in breast cancer, especially in patients with the Her2/neu subtype, which has already been mentioned. The second is, BM in breast cancer is more radiosensitive than that in other primary such as non-small cell lung cancer or renal cell carcinoma. This may lead to better local control of BM by WBRT only. The third is the better prognosis after diagnosis of BM, especially in patients with Her2/neu positive subtype (20). This may lead to increased concern about radiation necrosis and failure of local control. For these reasons, BM in breast cancer is unique in terms of risk-benefit balance. A prospective trial, ideally exclusive to breast cancer, is needed for optimal usage of SRS.

As preparation for a future prospective trial, the task force of the Japanese Breast Cancer Society made a questionnaire survey of treatment choices for breast cancer patients with BM.

PATIENTS AND METHODS

A total of 351 survey questionnaires were sent to community or academic breast oncologists who were board members of the Japanese Breast Cancer Society, in December 2005. For most institutions, one breast oncologist was selected from each institution. For some large institutions, two or more oncologists were selected, because they have multiple hospitals or divisions that may have different treatment strategies. To avoid duplicated answers from the same treatment team, we attached the statement asking to unite one answer from one hospital or divisions. The questionnaire consists of 40 multiple choice questions in about eight categories, such as characteristics of hospitals, screening for BM, operation, radiation, re-irradiation, chemotherapy, SRS and cost.

RESULTS

Of 240 institutions to which we sent survey questionnaires, 161 (67.1%) answered. More than 90% of answers were obtained from surgical oncologists; the remainders were

radiation and medical oncologists, reflecting the current situation that most patients with breast cancer are treated by surgeons in Japan. The background characteristics of each institution are summarized in Table 1. Both small and large institutions were included in this survey. In many institutions, BM was a rare complication (60% of institutions answered '<5' patients with BM every year), but some institutions treat many BM patients (>20 patients per year). In 75% (125 of 155) of institutions, the treatment decision is made by a neurosurgeon and/or radiation oncologist.

More than half the institutions (83 of 161) screened for BM, although no evidence exists to support a screening strategy (Table 2). Timing of screening for BM differed, although more than half of the institutions with a screening strategy screen at disease progression. Some institutions screened before starting trastuzumab.

Table 1. Characteristics of each institution

Characteristics	Category	Number	%
Number of new patients/year	1–50	34	21
	51–100	57	35
	101–150	30	19
	151–200	15	9
	201 over	25	15
Number of new BM/year	<5	95	60
	6–10	47	29
	11–20	13	8
Radiation oncologist in your hospital?	Yes	121	75
	No	40	25
	Staff neurosurgeon in your hospital?	Yes	131
	No	29	18
	Treatment decision mainly made by	Neurosurgeon	71
Breast oncologist		40	25
Radiation oncologist		32	21
Conference		12	8

BM, brain metastasis.

Table 2. Screening

Question	Answer	Number	%
Screening for BM	Yes	83	52
	No	78	48
If yes, when?	At systemic progression	48	58
	Routinely	18	21
	Before Trastuzumab	9	11
	Other conditions	8	10

Surgical resection was less frequently used as local therapy for BM because ~75% of the institutions (118 of 160) answered 'none or one case who received surgical resection per year' (Table 3). The infrequent choice of surgical resection might be a result of the rigid indications for surgery. More than 60% of institutions answered that no evidence of systemic disease except for BM, or controlled systemic disease by systemic therapy was crucial for surgical resection. WBRT, not SRS, was dominantly used for post-operative radiotherapy.

The indication for WBRT is summarized in Table 4. Different from surgical resection, it was not dependent on prognosis (87% of institutions answered that they considered radiotherapy regardless of the prognosis, for symptom relief). Even in patients with a poor performance status, WBRT can be used. More than 30% of institutions (52 of 161) answered that they would consider WBRT for patients with ECOG PS 4, if clinically needed. Eighty-one percent of

Table 3. Operation

Question	Category	Number	%
BM surgery cases/year	0-1	118	74
	2-5	37	23
	6-9	3	2
	10 or more	2	1
Indication for surgery	NED other than BM	55	32
	Stable systemic disease	53	31
	Prognosis more than 6 months	15	9
	Regardless of prognosis, if symptoms treatable only by surgery	48	28
Post-surgery radiation	WBRT	102	69
	SRS	45	31

NED, no evidence of disease; WBRT, whole-brain radiotherapy; SRS, stereotactic radiosurgery.

Table 4. Radiation

Question	Category	Number	%
Indication for RT	Prognosis	22	14
	Symptom improvement	136	84
	Upon request	3	2
PS	Only 0-2	53	33
	Only 0-3	56	35
	Regardless of PS, if communicable	39	24
	Regardless of communication, upon situation	13	8

RT, radiotherapy; PS, performance status.

Table 5. Repeat radiation

Question	Category	Number	%
Re-RT after WBRT?	Never	41	26
	Only SRS	94	58
	SRS or Local Rt	21	13
	If indicated, WBRT	5	3
For indication of repeat radiation (local RT or WBRT), does interval from first WBRT matter?	Yes (some interval needed)	16	53
	No	14	47
If you repeat radiation (SRS, local RT, WBRT), how do you tell patients about the risk of necrosis?	Will not tell	9	8
	Will tell, but not numerically	66	60
	<1%	0	0
	'a few percentage'	19	17
	'ten and a few %'	12	10
	'20-40%'	5	5

institutions (124 of 154 institutions) interrupted chemotherapy during WBRT, although some institutions did not.

Table 5 summarizes the questions about re-irradiation for patients who had progressed to BM after WBRT. More than 80% of institutions answered that they did not repeat radiotherapy except for SRS. Interval as an indication for re-irradiation is controversial. Sixteen institutions needed an interval before re-irradiation, whereas another 14 institutions did not. Regarding the risk of re-irradiation, most surgeons estimated that the risk was greater than a few percent, but did not present their estimate to patients numerically.

Table 6 summarizes the questions about SRS and cost. Only 7% (13 of 154) of institutions gave WBRT as their first choice, although ~70% (100 of 154) answered 'depend on cases'. The indication for SRS according to the metastatic site, size and the number of BMs largely influenced the treatment decision. Concerning the indication for SRS, 98% (98 of 100) of institutions limited SRS for only small (<3 cm) lesions. Seventy-one percent (76 of 108) of institutions choose SRS only for patients with a limited number (<5 lesions) of BMs. However, 81% (117 of 144) of institutions did not limit the number of sessions as long as neurosurgeons technically permitted SRS. There was no consensus concerning prognosis and PS as indications for SRS. SRS was preferred to WBRT for both safety (less dementia) and efficacy (better BM control) reasons. The cost of SRS was not precisely estimated by the majority of surgeons.

DISCUSSION

This survey revealed that SRS is widely used as the first choice for BM treatment for patients with breast cancer in Japan. Many Japanese breast oncologists prefer SRS to WBRT as radiation therapy against BM. There are

Table 6. Stereotactic radiosurgery

Question	Category	Number	%
First choice of RT for BM	SRS	41	27
	WBRT	13	8
	Depends on cases	100	65
If you answer 'depends on cases', depends on what?	Maximum size	70	
	Number of BM	100	
	Location of BM	45	
	Control of systemic disease	18	
	PS	28	
	Financial status and others	8	
Maximum size for SRS	<2 cm	30	27
	<2.5 cm	12	11
	<3 cm	66	60
	<4 cm	2	2
Maximum number of BM for SRS	Only single	3	3
	2-4	73	68
	5-10	18	16
	No limitation in number	14	16
How control of systemic disease influences choice of RT for BM?	If good control, SRS	12	43
	If poor control, SRS	16	57
How prognosis influences choice of RT for BM?	SRS for poor prog.	7	21
	SRS for better	11	32
	Any prog. If PS is good	16	47
How many times will you repeat SRS	Only once	6	4
	Twice	15	10
	Three times	6	4
	No limitation in number	117	82
What is the main reason you avoid WBRT?	Hair loss	8	10
	Dementia	29	35
	Long treatment	16	19
	Worse BM control	30	36
Experience of neurological disturbance after WBRT	Yes	39	27
	No	107	73
Do you know the cost of WBRT exactly?	Yes	25	14
	No	120	86
Do you know the cost of SRS exactly?	Yes	27	19
	No	116	81

discrepancies between NCCN guideline recommendations and the practice in Japan. For example, for a limited number of BM, 30% of Japanese breast oncologists use SRS as

adjuvant treatment although NCCN guidelines recommend WBRT as adjuvant treatment after surgery. For multiple BM, 30% of Japanese breast oncologists use SRS for patients with more than five BM, although NCCN guidelines recommend WBRT. For both a limited number of, and multiple, BM 60% of Japanese breast oncologists use SRS, although NCCN guidelines recommend WBRT for patients with systemic disease refractory to aggressive treatment. What causes these discrepancies, a preference for SRS and reluctance to use WBRT? Our survey revealed that Japanese breast oncologists believe that SRS is a safer and more effective treatment than WBRT, as shown in Table 6. Interestingly, one of the major concerns about WBRT was dementia, although 70% had not actually experienced it. Nonetheless, they did not limit the number of sessions for SRS. It seems that they believe that SRS is much safer than WBRT. Lack of recognition of the precise cost of SRS also enhances this preference for SRS, because the current national insurance system covers 70-90% of the total costs of SRS, which costs 500 000 yen per session.

The present study suggests issues for future trials. First, as shown in Table 1, the treatment decision for BM is shared by neurosurgeons and radiation oncologists, so their collaboration is essential. Another suggestion is the consideration of screening. More than half of the institutions had screened for BM although there is no supporting evidence. This should be taken into account when designing a clinical trial because screening may detect BM earlier in its clinical course, influencing the treatment choice (fewer lesions may lead to more SRS) and the survival of BM patients as a result of lead-time bias. Preference for SRS and its reasons are also important. A future trial on SRS should answer two questions: first, is limitless repetition of SRS safer than WBRT in terms of the long-term adverse effects of radiotherapy? and second, is SRS superior to WBRT in terms of local control? To answer these two questions, we need a prospective trial comparing WBRT with SRS for patients with breast cancer having limited number, and small size, of BM. This kind of randomized study would need too large a sample size to be conducted in Japan only, so international collaboration would be needed.

One limitation of the present study is that a questionnaire from one oncologist at an institution does not demonstrate the pattern of practice at the institution perfectly, because there could be many biases such as recall bias, response bias and so on. Although the background of institutions shown in Table 1 seems to show that this survey describes the current pattern of practice in Japan well, actual data from each institution are more helpful. We have therefore planned a historical cohort study to reduce these biases.

In conclusion, the present study showed that SRS alone is widely used as BM treatment for patients with breast cancer in Japan. To address the issues of both safety and efficacy, a future prospective trial studying the optimal usage of screening, SRS and WBRT is warranted.

Funding

This study is supported by Japanese Breast Cancer Society.

Conflict of interest statement

None declared.

References

1. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983;52:2349-54.
2. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:2972-7.
3. Clayton AJ, Danson S, Jolly S, Ryder WD, Burt PA, Stewart AL, et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91:639-43.
4. Shmueli E, Wigler N, Inbar M. Central nervous system progression among patients with metastatic breast cancer responding to trastuzumab treatment. *Eur J Cancer* 2004;40:379-82.
5. Koji Matsumoto CS, Yasuhiro Fujiwara. The next step to approaching central nervous system metastasis in HER-2-positive metastatic breast cancer patients. *Asia Pac J Clin Oncol* 2006;2:6-8.
6. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
7. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1994;29:711-7.
8. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78:1470-6.
9. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005;63:37-46.
10. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta chirurgica Scandinavica* 1951;102:316-9.
11. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999;45:427-34.
12. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, 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* 2004;363:1665-72.
13. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789-96.
14. Pirzkall A, Debus J, Lohr F, Fuss M, Rhein B, Engenhart-Cabillic R, et al. Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 1998;16:3563-9.
15. Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, Sanghavi SN, Chappell R, Buatti JM, et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002;53:519-26.
16. Yamamoto M, Ide M, Nishio S, Urakawa Y. Gamma knife radiosurgery for numerous brain metastases: is this a safe treatment? *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002;53:1279-83.
17. Hasegawa T, Kondziolka D, Flickinger JC, Germanwala A, Lunsford LD. Brain metastases treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy? *Neurosurgery* 2003;52:1318-26 (Discussion 26).
18. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2006;295:2483-91.
19. Raizer J. Radiosurgery and whole-brain radiation therapy for brain metastases: either or both as the optimal treatment. *J Am Med Assoc* 2006;295:2535-6.
20. Eichler AF, Kuter I, Ryan P, Schapira L, Younger J, Henson JW. Survival in patients with brain metastases from breast cancer: the importance of HER-2 status. *Cancer* 2008;112:2359-67.

1 Central Nervous System Tumors 中枢神経系腫瘍

基礎知識

中枢神経系腫瘍には脳腫瘍と脊髄腫瘍があり、さらに原発性と転移性に分けられる。どちらも中枢神経の異常による特徴的な症状をきたす。成人に頻度が高い脳腫瘍は、各1表-1, 2のとおりである。成人に最も頻度が高いのは転移性脳腫瘍で、欧米の報告では原発性脳腫瘍の5~10倍の頻度があるといわれるが、わが国のがん統計データはなく正確な数値は不明である。

成人の原発性脳腫瘍には神経膠腫 (glioma)、髄膜腫 (meningioma)、神経鞘腫 (schwannoma)、下垂体腺腫 (pituitary adenoma) が多く、その他はまれである。このうち、髄膜腫と神経鞘腫は脳神経外科で治療され、下垂体腺腫は脳神経外科と内分泌科で治療されるため、腫瘍内科専門医が必要とされる場合が少ない。成人の神経膠腫の中で頻度が高いものは膠芽腫 (glioblastoma: GBM, glioblastoma は以前、glioblastoma multiforme と呼ばれたため、略語は現在でも GBM とされることが多い) で、その他に星状膠腫瘍 (astrocytoma)、退形成性星状膠細胞腫 (anaplastic astrocytoma: AA)、希突起膠細胞腫 (oligodendroglioma: OD)、退形成性希突起膠細胞腫 (anaplastic oligodendroglioma: AOD)、上衣腫 (ependymoma) などがある。星細胞腫と希突起膠細胞腫が混在する亜型に希突起星細胞腫 (oligoastrocytoma: OA) と退形成性希突起星細胞腫 (anaplastic oligoastrocytoma: AOA) がある。

脊髄腫瘍には脊髄内と脊髄外に発生するものがあり、脊髄外はさらに硬膜内と硬膜外に分かれる。このうち髄外硬膜外に生ずる腫瘍 (転移性脊椎腫瘍など) が圧倒的に多い。髄外硬膜内腫瘍は神経鞘腫、髄膜腫が多い。原発性髄内腫瘍の大部分は、星細胞腫と上衣腫などの神経膠腫である。

各1表-1. 脳腫瘍の種類と年齢区別頻度 (1984~1993年)

種類	全年齢 (%)	成人 (%)	小児 (%)	高齢者 (%)
glioma	28.3	25.1	58.8	28.0
meningioma	26.3	26.4	2.2	44.4
schwannoma	10.8	12.3	1.5	6.9
pituitary adenoma	17.4	20.2	1.4	9.0
germinoma	2.1	1.6	9.8	0.0
cranio-pharyngioma	3.4	3.2	8.9	1.5
dermoid, epidermoid	1.7	1.8	1.3	0.6
teratoma	0.4	0.1	1.3	0.0
chordoma	0.4	0.5	0.2	0.3
hemangioblastoma	1.8	2.0	0.4	1.0
sarcoma	0.2	0.2	0.5	0.1
malignant lymphoma	2.7	2.5	0.4	6.0
others	4.5	4.1	13.3	2.2
total	100% (N=38,273)	100% (N=30,803)	100% (N=3,198)	100% (N=4,272)

成人: 15歳以上70歳未満, 小児: 15歳未満, 高齢者: 70歳以上

各1表-2. 神経膠腫 (glioma) の種類と頻度 (1984~1993年)

種類	全年齢 (%)	成人 (%)	小児 (%)	高齢者 (%)
glioblastoma	31.9	34.1	6.3	58.1
astrocytoma	28.1	29.0	32.9	14.9
anaplastic astrocytoma	17.6	19.2	9.1	20.9
oligodendroglioma	4.4	5.3	1.8	2.2
ependymoma	4.0	2.8	11.0	0.3
choroid plexus papilloma	1.3	1.0	3.3	0.5
medulloblastoma	4.3	1.0	20.7	0.2
others	8.4	7.6	14.9	2.9
total	100% (N=10,824)	100% (N=7,773)	100% (N=1,882)	100% (N=629)

成人: 15歳以上70歳未満, 小児: 15歳未満, 高齢者: 70歳以上

本章では腫瘍内科医が診療する頻度の高い転移性脳腫瘍と、これら代表的な腫瘍について述べる。中枢神経リンパ腫については、造血器腫瘍 (p.557) および HIV 関連悪性腫瘍 (p.593) の章を参照していただきたい。



■ 治療上の基本的事項

脳腫瘍を治療するにあたり、基本として理解しておくべき重要な点を以下に解説する。

① eloquent area (日本語ではエロケントエリアと読む)

運動感覚および言語野など機能が明らかな脳の部位。切除すると重篤な神経脱落症状をきたす。脳腫瘍の治療においては、組織学的悪性度とともに、その発生部位も治療方針を決定するうえで重要な因子となる。

② Karnofsky Performance Status (KPS)

悪性腫瘍で一般的に使用される全身状態の評価スケールに ECOG の performance status があるが、脳腫瘍では KPS の評価スケールが使用されることが多い。詳細は「総論1」(p.11)を参照。

③ high-grade (malignant) glioma と low-grade (benign) glioma

臨床と病理所見を組み合わせた神経膠腫の臨床的な分類で、初期治療のアプローチにそれぞれ共通点がある。代表的な low-grade glioma は WHO grade I & II の星細胞腫と希突起膠腫と希突起星細胞腫と脳室上衣腫である。

病理学的に悪性を示唆する所見に乏しく、臨床的に緩徐進行性で生命予後が長い特徴がある。これに対して代表的な high-grade glioma は WHO grade III & IV の星細胞腫 (退形成性星細胞腫と膠芽腫) と退形成性希突起膠腫と退形成性希突起星細胞腫である。病理学的に悪性を示唆する所見に富み、進行も早く生命予後が短い。

④ 手術

浸潤性に発育する神経膠腫は、腫瘍と正常組織との境界が不明瞭であるため、神経機能を温存しつつ病理学的に断端陰性で完全切除することが通常不可能である。そのため神経膠腫での全摘とは、肉眼的に全摘するという意味で gross-total resection (removal) (GTR) という言葉が欧米では使用される。わが国でこれに相当する正確な訳語は存在しないが、神経膠腫に対し全摘というと GTR を意味する。これに対して切除範囲が小さくなるにつれて亜全摘、部分切除、生検という言葉が使用される。生検には直視下による開頭生検と画像をもとに core-needle で施行する定位脳生検がある。境界明瞭な腫瘍には病理学的な完全切除も可能である。

⑤ 放射線療法

・全脳照射 (whole-brain radiotherapy : WBRT)

脳全体に照射する治療法で転移性脳腫瘍、がん性髄膜炎などに用いられ脳全体に有効である。しかし毒性のため 36 Gy 以上の照射は困難であり、抗腫瘍効果は感受性の良好なものに限られる。

・局所照射 (focal radiotherapy)

疾患が存在すると考えられる部位を通常の分割照射で治療する方法で、浸潤性神経膠腫に対する標準的な照射法である。involved-field irradiation (IFR) は元来悪性リンパ腫の照射方法から生まれた言葉で、正確な日本語訳は病巣部照射であるが、あまり使用されておらず英語表現そのままが一般的に使用される。局所照射と IFR はほぼ同義である。

・定位放射線治療 (stereotactic radiotherapy : SRT)

画像機器を駆使して病巣部位に限定的に照射する方法。分割照射であるが、通常の照射より1回線量が大きく短期間で終了することが多い。

・定位放射線外科治療 (stereotactic radiosurgery : SRS)

SRT の1つで、γ線を放出するコバルトを利用したガンマナイフや X 線を出すリニアックなどにより、3 cm 以下の小さな病変を治療する方法。大きな1回線量で抗腫瘍効果が高く、局所を効果的に治療することが可能。ガンマナイフは1カ所を1回の治療、リニアックは数回の治療で終了し、かつまた手術のように小さな病巣を限局して治療するため放射線外科治療という言葉が使用される。SRS はまた、同時に多数の病巣を治療できる。その他詳細は「総論4」(p.34)を参照。

⑤ 化学療法

血液脳関門が存在するため、一般的に殺細胞薬の移行が悪いと考えられているが、腫瘍内の異常な血管にどれだけ関門が存在するかは明かにされていない。脳転移を生じた悪性腫瘍の多くは、すでに治療歴があり、薬剤に耐性化していることがあるが、未治療の症例では全身療法に反応することもまれではない。また、化学療法に対する感受性の高い腫瘍である胚細胞腫瘍、絨毛がん（高リスクの絨毛性疾患）では、中枢神経に転移をしている場合でも、標準的全身療法が治療の主体となる。

rituximab, trastuzumab などの分子量の大きい抗体薬は、血中からの移行が悪く、中枢神経病変に効果を発揮しづらい可能性が示唆されている。また、低分子のチロシンキナーゼ抑制薬の中には、中枢神経病巣にも有効である可能性があるが、現時点では限られた報告しかない。通常殺細胞薬を大量投与する方法は、薬物によっては中枢神経移行性を高めることが可能で、高用量 methotrexate は中枢神経リンパ腫の治療に標準的に使用されている。しかし、その他の腫瘍での効果は証明されていない。血液脳関門が破綻した部位では、薬物の腫瘍への移行がよい可能性があるが、臨床的にどの程度の意味があるかは不明である。

神経膠腫に対して効果のある抗がん剤は限られており、その中心はこれまでのところニトロソウレア系のアルキル化剤である BCNU（日本未承認）、CCNU（日本未承認）、ACNU（nimustine）、MCNU（ranimustine）とトリアゼン系の経口アルキル化剤である temozolomide である。

このうち、わが国には ACNU と MCNU と temozolomide がある。その他、procarbazine も中枢神経への移行がよく、神経膠腫に対する PCV レジメンに含まれている。リンパ腫や胚細胞腫では、それぞれ特異的なレジメンが使用される（各章を参照）。

⑦ 予防的抗けいれん薬

脳腫瘍は原発性、転移性の両者ともしばしばけいれんを発症する。特に脳表に近い病変では多い。これを予防するために抗けいれん薬が使用されることがあり、その是非には論争がある。脳腫瘍患者の治療にはさまざまな薬物が必要で、そのなかには抗けいれん薬と相互作用を引き起こす可能性のある薬物も多い。またカルバマゼピンやフェニトインなどは皮疹、血液異常、肝機能障害、消化器症状、精神神経症状などの副作用をもつため、治療上しばしば障害になる。さらに抗腫瘍薬物とも相互作用を引き起こすことも多く、投与量の調節は困難である。また、予防的に抗けいれん薬を使用することによりけいれんの発症を予防できるとのエビデンスはない。ゆえに抗けいれん薬はけいれんを発症した患者にのみ使用することがエビデンスに基づいた使用法である。もし、手術のときに予防的に開始されたときは術後けいれんがないのを確認し、1~2週間で漸減中止すべきである。必要に応じて脳波を測定し、けいれん波がないのを確認することも考慮する。

⑧ 脳転移のある患者に抗凝固療法が必要な場合

かつて中枢神経に悪性腫瘍がある場合、腫瘍からの出血を恐れて抗凝固療法は禁忌とされてきた。しかし、その後の経験から現在では、腫瘍に起因する頭蓋内出血はいくつかの例外を除き、以前恐れられたほど高くはないと考えられている。悪性腫瘍患者には血栓症が多く、そのうえ performance status の低下した患者はさらにその危険が上昇するため、脳腫瘍患者は静脈血栓症のハイリスク群である。欧米での無作為化試験で静脈血栓症の頻度は 17% に上ることが判明している¹¹。

わが国では血栓症は以前から認識されていたにもかかわらず、静脈血栓症の疫学、予防、治療のすべての面において欧米から後れを取っている。脳腫瘍の中には頭蓋内に出血をきたしやすい種類（腎がん、絨毛がん、甲状腺がん、黒色腫などの転移性脳腫瘍と下垂体腺腫）もあるが、その他の腫瘍は原発性、転移性ともに出血の頻度が高いとは考えられていない。そこで脳腫瘍患者に、治療を要する静脈血栓症が生じた場合には、上記の易出血性の腫瘍以外では通常抗凝固療法がすすめられ、易出血性の腫瘍の場合は下大静脈フィルター¹²の挿入がすすめられる。

静脈血栓の予防には間欠的空気圧迫法（intermittent pneumatic compression）か、または通常のヘパリンまたは低分子ヘパリンの皮下注射がすすめられる。間欠的空気圧迫法は併用してもよい。当然のことながら術直前と術直後、その他抗凝固の絶対禁忌が存在する場合は、抗凝固療法は不可能である。

症状・画像所見・診断

1

■ 症状

頭痛、嘔吐、うっ血乳頭という古典的な3徴候は、頭蓋内圧（ICP）亢進による症状で、現在でも進行した症例にはみられる。頭痛は持続性で体位により増強（ICPの亢進による）し、夜間に悪化する傾向がある。嘔気、嘔吐も体位により誘発されやすい。小児の脳腫瘍で古典的な、早朝の頭痛と嘔吐は成人では少ない。このほかにけいれん、神経巣症状、めまい（体位や頭の向きにより誘発されることがある）、食欲不振、意識障害、失神、全身倦怠感、精神障害、性格の変化、認知機能障害、うつ様の症状（無気力）、何となく体の調子が悪いなどさまざまな症状で発症することがあり、内科や救急、精神科などさまざまな受診様式をとる。このうち、失神と精神症状は、けいれんあるいは側頭葉てんかんの鑑別が重要であり、画像と脳波が役に立つ。腫瘍内出血は急激な脳卒中様の頭痛や神経症状の悪化をきたすことがあり、腎臓がん、黒色腫、絨毛がん、甲状腺がんの脳転移と下垂体腫瘍に多いが、ほかの腫瘍でも発生することがある。

■ 画像所見と診断

脳腫瘍で最も有用な検査は造影MRIである。

① 転移性脳腫瘍

転移性脳腫瘍では、早期に発見できたものほど定位放射線外科治療（stereotactic radiosurgery：SRS）などの非侵襲的治療が有効で予後も良い可能性がある。また、悪性疾患をもつ患者が上記の症状を訴えたら、遅滞なく脳MRIを施行すべきである。

化学療法中の患者や消化器がんの患者は、治療や疾患自体による嘔気と勘違いされ、診断が遅れることがある。頭痛はあまり訴えずに、症状が嘔気と倦怠感のみであることは臨床によく経験される。背部痛のある患者では、脊椎の造影MRIも撮影する。脳MRIが施行できないときは、造影CTを撮影する。造影剤を投与できない症例には、単純MRIや単純CTを施行するが造影することにより初めて明らかに診断される腫瘍も多い。その他の画像診断は補助的なものである。

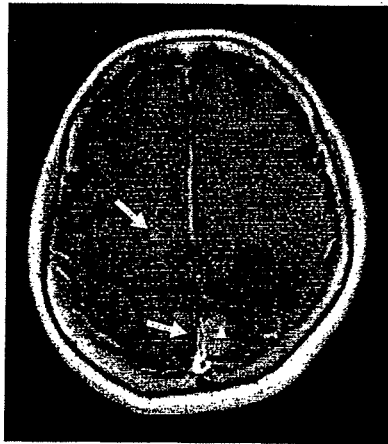
転移性脳腫瘍が疑われる場合、すでに診断された進行がんをもち、その腫瘍からの脳転移以外の疑いがきわめて少なく、画像で典型的な所見があれば臨床的に診断してよいことがほとんどである。しかし、脳への転移がまれな腫瘍（前立腺がん、食道がん、頭頸部がん、皮膚がんなど）の場合はそれ以外の原疾患の精査も考慮する。手術適応があるときは、手術時の検体で確定診断が可能である。

脳転移しやすい腫瘍は肺がん（小細胞、非小細胞）、乳がん、腎臓がん、胚細胞腫瘍、悪性黒色腫であるが、発症頻度の高いその他の腫瘍（大腸がん、胃がん、婦人科腫瘍）の脳転移は進行期にはしばしば発生し、肺がんと乳がんについて臨床的に遭遇する機会が多い。理由は不明であるが、骨盤内に発生する腫瘍は後頭蓋窩に転移することが多い²⁾。転移性脳腫瘍はときどき脳転移による症状が初発症状の場合があり、原発巣を検索する。その場合は肺がんが多い。

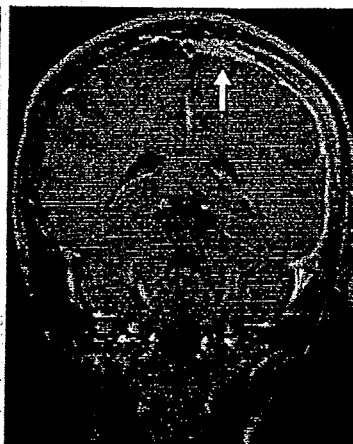
脳の病変で脳腫瘍との鑑別が必要なものには様々な感染症（脳膿瘍、トキソプラズマ症、ノカルジアを含む）、肉芽腫性疾患、多発性硬化症などの脱髄病変、白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathyを含む）、ウイルス脳炎、脳梗塞などがあり、原発巣が不明の場合画像所見だけで診断することが可能なものは限られている。

転移性の腫瘍は白質と灰白質の境目の動脈が細くなる部分に多く、初期には球形に近い増殖様式が多い（各1図-1）。しかし、進行すると不整形や中心壊死をきたし、リングエンハンスメントを呈することがある。髄膜に転移する場合は不整形に増強効果のある髄膜の肥厚としてMRIに写る（各1図-2）。この場合、髄膜腫との鑑別が重要である。

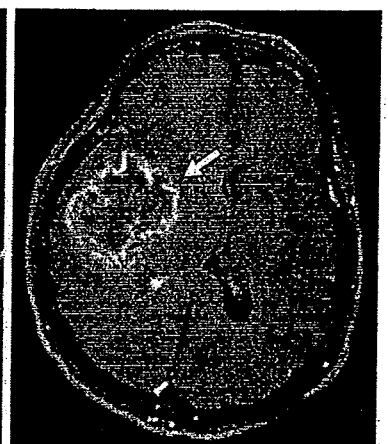
診断に迷う場合、確定診断をつけることが治療方針と患者の予後を大きく左右すると考えられる場合は、積極的に生検や切除を施行する。特に単発病変の場合に、画像所見だけでは10%の症例で誤診であったという報告がある³⁾。



各1図-1. 脳転移



各1図-2. 腫瘍の硬膜浸潤



各1図-3. 膠芽腫

② 原発性脳腫瘍

原発性脳腫瘍も前述と同様の症状で発症する。診断に必要な画像も同じである。確定診断には組織生検が必要であるが、画像所見より疑われる腫瘍の種類によりアプローチの方法が異なる。原発性脳腫瘍は発症年齢と病巣部位毎に頻度の高い腫瘍があり、MRIの所見にてある程度診断を絞り込むことが可能である。そして手術適応があるときは開頭時に検体を採取する。

また、腫瘍の発生部位から開頭手術が適応とならない症例には定位腫瘍生検が施行される。手術適応とならない症例のうち、橋神経膠腫は生検操作が危険と判断されれば典型的なMRI所見だけで診断してよいとされる。

原発性の腫瘍、特に膠芽腫など浸潤性に発育するものは不整形の場合が多く、また嚢胞を形成することもまれではない。悪性神経膠腫は増大すると中心壊死をきたし、リングエンハンスメントを呈することがある(各1図-3)。

③ 中枢神経リンパ腫

中枢神経リンパ腫、特に脳原発が疑われる場合は、生検前にステロイドの投与を可能な限り控える必要がある。ステロイドの投与により腫瘍サイズの縮小や組織像が修飾され正確な病理診断が困難になるときがあるからである。

HIVや免疫抑制患者に発生した場合はトキソプラズマ症やPML (progressive leukoencephalopathy) などの感染症も鑑別となる。当然のことながら腫瘍や高度の脳浮腫によってICPの上昇をきたし、ステロイドにより浮腫を改善する必要がある場合は、短期間使用することはやむをえない。詳細は、造血管腫瘍の章(p.557)を参照されたい。

治療方法

■ 転移性脳腫瘍

一般腫瘍内科医が遭遇する脳腫瘍の中では最も頻度が高く、原発疾患の管理や脳以外の転移巣の管理など多くの因子を考慮しながら治療方針を決定する必要がある。脳転移に対し全脳放射線照射を受けた患者の予後について、複数のRadiation Therapy Oncology Group (RTOG)の臨床試験に基づく予後予測データから次のような予後因子が提唱されている⁴⁾。重要な因子はKPS、年齢、脳転移巣以外の原疾患の状態である。

- ・予後良好群：KPS > 70 以上 (ECOG performance status で0または1)。64歳以下、原発は根治的に治療されている。脳以外に転移がないグループで、生存期間中央値は7.1カ月である。
- ・予後中間群：KPSは70%であるがその他は悪い、上にも下にも入らない群で生存期間中央値は4.2カ月である。このグループに属する症例は臨床的判断で上下のどちらかに分けて治療に当たる。
- ・予後不良群：KPS 60 以下 (ECOG performance status で2以上)。生存期間中央値は2.3カ月である。



しかし、前述の予後因子の分類はあくまで参考にすべき目安であり、実際の治療においては次のように考える。

① 中枢神経病巣以外のがんの状態と全身状態はどうか？

改善不可能な進行性の全身性悪性腫瘍がある場合、さらにそれにより performance status の低下をきたしている場合は、残念ながら脳転移巣に施行可能な治療は限られている。これに反し全身のがんが寛解の状態、または増大が抑えられて落ち着いている場合は、中枢神経の病変を積極的に治療すれば、長期生存が得られる可能性がある。これにエビデンスに基づく指針はないが、ほかのがんと同様に ECOG 0-1 (予後良好群) と 3-4 (予後不良群) に分け、さらに 2 は状況によりどちらかに分ける。

② 神経機能の状態はどうか？

一般に KPS で表現される。神経機能が良好に保たれている場合、脳転移巣の積極的治療をすることにより、神経機能の温存期間が延長され生命予後と QOL が改善する。また、神経機能の悪化があるが、積極的治療より改善することが可能な場合、再び高い QOL と生命予後が望めるケースがある。例えば、切除可能部位にできた mass-effect の強い腫瘍で麻痺になっているケースなどで、切除により神経機能の改善が想定される症例。KPS は 60~70% を境にして良好 (それより上) と不良 (それ以下) に分ける。

③ 年齢は？

年を取るにつれて生理機能は低下し、侵襲的な治療に耐える体力が低下する。また予測される余命も短くなる。ゆえに治療方針を考えるうえで重要な因子である。しかし、数字上の年齢と余命と治療に耐える体力は必ずしも相関しないことが多々あることは周知である。つまり 80 歳でも 60 歳代の体力をもつ人や、その逆に実際の年齢より老けている人などさまざまである。全身状態、神経機能、日常生活の活動度、臓器機能などから physiologic age (生理学的な年齢) を総合的に判断する。これは定量的に表現することが困難である。80 歳然とした 80 歳でも治療に耐えられることは十分あるからである。専門家はこれまでの経験を用い、個々の症例において治療に耐えられるかどうか判断する。

④ 手術もしくは SRS によって根治的治療が可能かどうか？

典型的な治療可能例は単発脳転移の非小細胞肺癌で原発巣も根治的切除が可能な場合である。このように脳転移巣も原発巣も根治的治療が可能である場合、あるいはもとのがんが完全にコントロールされていなくても、緩徐進行性の腫瘍で、ある程度長期の生存が望める場合は、脳転移巣を積極的に、かつ可能であれば根治的に治療する。脳転移巣の完全切除ができた症例は、できなかった症例に対し、明らかに生存期間の延長を認める³⁾。

脳転移が全身転移の 1 つとして出現してきた場合でも、手術もしくは SRS により治療可能な症例は、それを施行することにより、機能予後を改善することが可能となり、また脳外全身転移に対する血液脳関門を通過しない化学療法の実施を容易にする。

以前まで転移性脳腫瘍の標準的治療は WBRT であったが、近年、麻酔、手術方法、全身療法の進歩と SRS の出現により転移性脳腫瘍の治療戦略が変化した。そして現在のところ積極的な標準的治療は、転移巣局所の治療として外科的切除または SRS、その後 WBRT の適応を考慮することである。

これまで手術と SRS の効果を比較したランダム化試験は存在せず、初期治療としてどちらが優れた治療かは不明である。そして手術にするか SRS にするかの選択は通常脳神経外科医が決定する。

・外科的切除の適応：一般的に数個以下の病変で、病変が脳表に近く、術後の神経脱落症状が軽いと予測される場合、または切除により mass-effect が解除される場合は手術が適応となる。

・SRS の適応：3 cm 以下の病変で、手術で到達しにくい深部、多発、術後重度の神経脱落症状が予測される場合。また、小さな単発脳転移に対しても SRS は重大な神経脱落症状を引き起こさずに治療的になりうる治療法である。

WBRT は通常 1 回限りしか施行できないが、SRS や手術は必要なら複数回施行可能である。

切除や SRS の後に WBRT を加えることが近年まで標準的とされてきたが、WBRT を加えることの意義については現在論争がある。無作為化試験では術後 WBRT を加えたほうが頭蓋内再発率の減少につながる事が証明されているが、生存期間の延長については明らかでない^{5,6,7)}。例えば 4 つ以下の転移巣に対する SRS に WBRT を加え

た群と加えなかった群との比較試験は2006年にわが国から発表されたが、SRS後にWBRTを追加することは生存期間を延長させないという結果で、これまでの後ろ向き試験の結果を再確認する結論となった。そしてそのような症例には、WBRTは後に必要になったときの救済療法でよいと結論づけられた。しかし、この報告はまた別の見方をすれば5個以上の転移がある症例にはWBRTをSRSの後追加するのを考慮すべきと示唆しているともいえる。切除またはSRSの後WBRTを施行するかどうかの決断には（特に余命6カ月以上あると考えられる症例には）WBRTによる遅発性神経障害のリスクとWBRTから得られる頭蓋内再発率の低下から得られる利益を天秤に掛け、さらに再発したときの治療方針を思い描いて決定する。

完全切除またはSRSにて転移巣局所が治癒的に治療された後、再発の危険がそれほど高くないと考えられる症例には、注意深く経過観察と画像のフォローを行い、再発時には再び切除やSRSなどの局所療法が可能か検討する。そしてWBRTは後に必要になったときに施行するのも受当な選択肢である。

切除もSRSも適応でない症例にはWBRTか、定位照射を施行する。SRSは3cm以下の病巣にしか有効でないが、定位照射はそれ以上の大きさでも可能である。

化学療法は感受性のよい腫瘍に使用される。代表的なのはリンパ腫、胚細胞腫瘍、絨毛がん、白血病の浸潤などである。それぞれ特有のレジメンで治療される。それ以外の腫瘍に通常量の化学療法は一般的に効果が低いと考えられている。しかし、化学療法ナイーブ（米国で頻用される言葉で、今まで化学療法に曝露されたことがない症例をさす）や、治療歴の少ない症例には有効である場合も多い。肺がんを中心に悪性神経膠腫に対する治療と同様のtemozolomideを使用した化学放射線療法が試されており第Ⅱ相試験で有望なデータが報告されている⁹⁾。また近年small molecule inhibitorsといわれる分子量の小さい血液脳関門を通過する可能性のある薬物は、脳転移巣にも有効なことが報告されている。肺腺がんに対するgefitinib, erlotinib^{9,10)}、乳がんに対するlapatinib¹¹⁾、腎がんに対するsunitinib¹²⁾とsorafenib¹³⁾などである。

③ 長期生存困難例、積極的治療困難例

KPSの悪い、または全身状態が不良な症例がこの群に分類されるが、注意しなくてはいけないのは、このグループの中の、KPSが悪い以外は比較的状态のよい、積極的な治療により改善の見込みがある症例を見逃さないことである。例えば原疾患はコントロールされている、またはある程度落ち着いている場合、KPSの低下が脳転移のみに起因し、その脳転移は積極的な治療（手術、ステロイド、放射線治療など）によりKPSの改善が望める症例である。典型的な症例は下記の2群がある

- 1) 中枢神経リンパ腫、白血病やリンパ腫の中枢神経浸潤、胚細胞腫瘍、絨毛がんなど化学療法が著効する患者群
- 2) その他の腫瘍で切除可能な単発脳転移

上記の2群は、治療が奏効すればある程度の生存が望める可能性があるため、積極的な治療を可能な限り施行する。これらに該当しない症例は残念ながら緩和医療、WBRT、ステロイドを組み合わせる治療方針が一般的に適應される。これらを施行する場合、次の事項を考慮すべきである。

- ・治療が必要か？：患者の全体像をよく評価する。施行する治療により患者に緩和的効果を生んだり、あるいは延命が可能か？
- ・治療が可能か？：治療、特に放射線療法には治療中安静を保つことなど患者の協力が必要である。
- ・治療の副作用とのバランスは？：この群の患者の予後は通常数カ月以下であり、WBRTによる遅発性の神経障害はあまり問題にならないが、急性の副作用（脳浮腫、嘔気、倦怠感、軽度の骨髄抑制など）は出現する可能性があり、一時的なステロイドの増量などが必要になるときが多い。

■ がん性髄膜炎(leptomeningeal metastasis)

悪性腫瘍は時に脳実質ではなく硬膜、軟膜、クモ膜に転移することがある。このうち軟膜とクモ膜に転移した場合は硬膜に転移した場合と異なり慢性髄膜炎様の症状（頭痛、嘔気、項部硬直、髄液にて悪性細胞の存在、白血球数増多、タンパク上昇、糖の低下）または神経根痛、脳神経麻痺、神経巣症状、対麻痺、直腸膀胱障害、下垂体障害による尿崩症などをきたし、がん性髄膜炎と呼ばれる。リンパ腫の髄膜浸潤では髄膜刺激症状は少ない。



通常かなり進行した悪性腫瘍の患者に生じるが、再発の場合はこれが唯一の病巣のときもある。診断は髄液所見と脳 MRI での軟膜とクモ膜の造影増強効果によるが、MRI は正常のことも多い。髄液細胞診は 1 回で陽性にならないことも多く、疑われる症例は証明されるまで複数回髄液穿刺が必要な場合もある。

治療に当たって大切な因子は KPS; がん性髄膜炎以外のがん病巣の存在である。KPS は脳実質転移と同様に 60% (ECOG2) より良いか悪いかで判断する。KPS が良好でほかの病巣も存在しないか、または落ち着いている場合は、積極的な治療により緩和効果がある。しかし治療による生存期間の延長は不明である。予後は疾患と患者の状態により大きく異なるが治癒は望めず、多くの症例が数カ月から半年くらいの余命である。しかし、化学療法に奏効する症例はそれより長期に生存することもある。治療は経験的で標準的なものは存在しない。積極的な治療には下記が含まれる。

・抗がん剤の髄腔内治療

髄腔内に直接投与できる抗がん剤は methotrexate, cytarabine, thiotepa であるが、このうち前二者が最も経験がある。これらの薬剤に感受性のある悪性腫瘍には考慮する。腰椎穿刺にて投与可能であるが、がん性髄膜炎になっている場合は週 2 回の投与が必要であり、また改善するまで数週間以上要することも多い。治療に反応している場合や化学療法ナイーブの場合で感受性が予測され、積極的な治療を継続する場合は頭皮下から脳室に通ずる Ommaya リザーバーを外科的に留置する。これにて医師と患者双方にとって治療継続が容易になる。具体的な治療法は「治療方針のまとめ」p.141～142 を参照。Ommaya リザーバー留置前に、脳槽シンチにて髄液流を確認する。どこか 1 カ所せき止められているところがあれば、腫瘍による閉塞の可能性が高く、画像で明らかな異常がなくても局所照射を考慮する。

・全身化学療法

一般的に殺細胞薬は髄液中への移行が不良で、通常量での効果は少ない。髄液中の濃度を上昇させるための大量化学療法は有効性も報告されているが、毒性が強く明らかに有効といえる腫瘍はリンパ腫と白血病だけである。しかしそれらにも Ommaya リザーバー留置による髄腔内への局所化学療法が必要である。

・全脳照射

化学療法の効果が薄いと考えられる症例、髄腔内投与が困難な症例に適応となるが、脊髄には照射されないため一時的な緩和にしかならない。しかし、ほかに治療法がない場合は、緩和効果のある数少ない治療法の 1 つである。放射線治療、特に全脳照射をする場合、殺細胞薬の全身、髄腔内投与を同時に施行してはいけない。行くと白質脳症の危険が上昇する。全脊髄照射と全脳照射を併用することは毒性が強くすすめられない。

・局所照射

中枢神経のどこかに神経症状を引き起こす腫瘍を形成している場合、局所に照射することは症状緩和にきわめて有効なことがあり、適応症例には考慮する。神経根転移による激しい神経根痛も局所照射により緩和効果が期待できる。

・ステロイド

悪性腫瘍細胞による髄液流のびまん性の閉塞により ICP の上昇をきたしている場合、ステロイドによって ICP 上昇の症状が改善されないこともある。しかし、ほかに治療法がない場合は試す価値がある。中枢神経からくる嘔気には有効であるので必要と考えられる症例には使用する。

・腰椎穿刺による ICP の除圧

ICP の上昇による症状がある症例でステロイド不応性の場合、髄液の排液が症状改善に有効であることがある。しかし、髄圧低下により脳ヘルニアを引き起こす危険があるので画像でヘルニアの危険がないことを確認し、少量の排液から注意して施行すべきである。

上述した治療が適応とならない KPS の悪い症例には緩和医療、または治療の利益が見込まれる症例には全脳照射が、緩和的効果をもたらす可能性もある。照射に伴う副作用にはステロイド薬の使用が有効なことが多い。