

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
佐藤慎哉, 嘉山孝正	転移性脳腫瘍に対する治療:最近の動向	鈴木則宏, 祖父江元, 荒木信夫, 宇川義一, 川原信隆	Annual Review 神経 2012	中外医学社	東京	2012	144-149
渋井壮一郎	C-VI 各種脳腫瘍の手術 2.転移性脳腫瘍	河本圭司, 本郷一博, 栗栖薫	イラストレイテッド 脳腫瘍外科学	医学書院	東京	2011	198-201
佐藤慎哉	転移性脳腫瘍の治療方針にエビデンスはあるのか?	宮本享, 新井一、鈴木倫保、渋井壮一郎、中瀬浩之	EBM 脳神経外科疾患の治療	中外医学社	東京	2010	189-194

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hashimoto K, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Sumi M, Mayahara H, Kayama T, Shibui S	Comparison of clinical outcomes of surgery followed by local brain radiotherapy and surgery followed by whole brain radiotherapy in patients with single brain metastasis: single-center retrospective analysis	Int J Radiat Oncol Biol Phys	81(4)	e475-80	2011
栗栖宏多, 嶋嶋雄大, 寺坂俊介, 小林浩之, 久保田佳奈子, 寶金清博	胆管細胞癌よりの脈絡叢転移性腫瘍の1例	No Shinkei Geka	39(10)	991-7	2011
Yamaguchi S, Ishikawa M, Gerard Bengua, Kenneth Sutherland, Nishio T, Tanabe S, Miyamoto N, Suzuki R, Shirato H	A feasibility study of a molecular-based patient setup verification method using a parallel-plane PET system	Phys. Med. Biol	56	965-77	2011
Onodera S, Aoyama H, Katoh N, Taguchi H, Yasuda K, Yoshida D, Surtherland K, Suzuki R, Ishikawa M, Bengua Gerard, Terasaka S, Shirato H	Long-term Outcomes of Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Intracranial Skull Base Benign Meningiomas in Single Institution	Jpn J Clin Oncol	41(4)	462-8	2011
Nakamura T, Saito R, Sugiyama SI, Sonoda Y, Kumabe T, Tominaga T	Local convection-enhanced delivery of chemotherapeutic agent transiently opens blood-brain barrier and improves efficacy of systemic chemotherapy in intracranial xenograft tumor model	Cancer Lett	310	77-83	2011
Kida S, Saotome N, Masutani Y, Yamashita H, Ohtomo K, Nakagawa K, Sakumi A, Haga A	4D-CBCT reconstruction using MV portal imaging during volumetric modulated arc therapy	Radiother Oncol	100(3)	380-5	2011
Yoda K, Nakagawa K	Technical note: Extension of Van Herk's treatment margin model for anisotropic systematic positioning errors in cartesian coordinate system	Med Phys	38(7)	3913-4	2011
Sakumi A, Haga A, Kida S, Saotome N, Okano Y, Shiraiishi K, Onoe T, Yoda K, Ohtomo K, Nakagawa K	First in-situ dose calculation report using in-treatment kilovoltage cone-beam ct and in-treatment linac parameters during volumetric modulated arc therapy	J Radiat Res	52(4)	536-7	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakagawa K, Kida S, Haga A, Masutani Y, Yamashita H, Imae T, Tanaka K, Ohtomo K, Iwai Y, Yoda K	Cone beam computed tomography data acquisition during VMAT delivery with subsequent respiratory phase sorting based on projection image cross-correlation	J Radiat Res	52(1)	112-3	2011
櫻田香, 竹村直, 久下淳史, 舟生勇人, 佐藤慎哉, 嘉山孝正	術中 MRI システムを用いた脳腫瘍手術	CI 研究	32-1	25-32	2010
Motomura K, Ogura M, Natsume A, Yokoyama H, Wakabayashi T	A free-radical scavenger protects the neural progenitor cells in the dentate subgranular zone of the hippocampus from cell death after X-irradiation.	Neurosci Lett	485(1)	65-70	2010
Serizawa T, Hirai T, Saeki N, et al.	Gamma knife surgery for 1-10 brain metastases without prophylactic whole-brain radiation therapy: analysis of cases meeting the Japanese prospective multi-institute study (JLGK 0901) inclusion criteria	J Neuro-oncol	98	163-167	2010
Kenneth Sutherland, Miyajima S, Date H, Shirato H, Ishikawa M, Murakami M, Yamagiwa M, Paul Bolton, Tajima T	A parameter study of pencil beam proton dose distributions for the treatment of ocular melanoma utilizing spot scanning	Radiol Phys Technol	3	16-22	2010
Inoue T, Katoh N, Aoyama H, Onimaru R, Taguchi H, Onodera S, Yamaguchi S, Shirato H	Clinical outcomes of stereotactic brain and/or body radiotherapy for patients with oligometastatic lesions.	Jpn J Clin Oncol	40(8)	788-94	2010
Knisely JP, Yamamoto M, Gross CP, Castrucci WA, Jokura H, Chiang VL	Radiosurgery alone for 5 or more brain metastases: expert opinion survey	J Neurosurg	113 Suppl	84-9	2010
Yamamoto M, Kida Y, Fukuoka S, Iwai Y, Jokura H, Akabane A, Serizawa T	Gamma Knife radiosurgery for hemangiomas of the cavernous sinus: a seven-institute study in Japan.	J Neurosurg	112	772-779	2010
Nishio T, Miyatake A, Ogino T, Nakagawa K, Saijo N, Esumi H	The development and clinical use of a beam ON-LINE PET system mounted on a rotating gantry port in proton therapy.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	76(1)	277-86	2010
Maesawa S, Fujii M, Nakahara N, Watanabe T, Saito K, Kajita Y, Nagatani T, Wakabayashi T, Yoshida J	Clinical indication for high-field 1.5T intraoperative magnetic resonance imaging and neuronavigation for neurosurgical procedures -review of initial 100 cases-	Neurol Med Chir	49	340-350	2009
Shibui S	Treatment of metastatic brain tumors	Int J Clin Oncol	14	273-274	2009
Narita Y, Shibui S	Strategy of surgery and radiation therapy for brain metastases	Int J Clin Oncol	14	275-280	2009
Haga A, Nakagawa K, Shiraishi K, Itoh S, Terahara A, Yamashita H, Ohtomo K, Saegusa S, Imae T, Yoda K, Pellegrini R	Quality assurance of volumetric modulated arc therapy using Elekta Synergy	Acta Oncol	29	1-5	2009
Fujimoto N, Sumi M, Ito Y, Imai A, Kagami Y, Sekine I, et.al.	Relation between elective nodal failure and Irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses	Radiotherapy and Oncology	91	433-437	2009

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

11) 転移性脳腫瘍に対する治療: 最近の動向

山形大学医学部総合医学教育センター教授 佐藤慎哉

国立がん研究センター理事長／山形大学医学部脳神経外科教授 嘉山孝正

key words metastasis, radiosurgery, randomized controlled trial, resection, whole-brain radiation therapy

要 旨

単発性転移性脳腫瘍に対しては、複数のランダム化比較試験の結果より、腫瘍摘出術＋全脳照射が標準治療とされている。また、多発性の場合、画像上明らかではない他の転移巣の存在が考えられるため、それらに対する治療も含めて全脳照射が選択される場合が多い。しかし、近年、ガンマナイフを初めとする定位照射が急速に普及しつつある。これには、摘出術と比較した場合の定位照射の侵襲性の低さや、全脳照射後の高次脳機能障害が影響している。残念ながら、これまで単発症例の標準治療である腫瘍摘出術＋全脳照射と定位照射を比較したランダム化比較試験が行われておらず、標準治療とし確立するまでには至っていない。また、多発症例に対しても、転移巣の数が何個までであれば、定位照射の適応なのかとの間に答えられるエビデンスは得られていない。今回は特に、転移性脳腫瘍治療における定位照射の意義について最新の知見を概説したい。

動 向

転移性脳腫瘍の治療方針は、転移個数、腫瘍の大きさによって異なるため、従来から、単発と多発の場合を分けて検討されてきた。単発の転移性

脳腫瘍に対しては、腫瘍摘出術や放射線治療、腫瘍摘出術＋放射線治療などの治療法が選択されることが多い。1990年に米国のPatchellらは、単発の転移性脳腫瘍に対して、全脳照射単独と腫瘍摘出術＋全脳照射の48例のランダム化比較試験を行った¹⁾。その結果、平均生存期間(MST)は腫瘍摘出術＋全脳照射群の40週に対して、全脳照射群で15週と、腫瘍摘出術＋全脳照射群で統計学的に有意にMSTの延長を認め、局所再発割合(20% vs 52%)、治療後のKarnofsky performance status (KPS)などでも腫瘍摘出術＋全脳照射群で優っていたと報告した。それに引き続いて、欧州(オランダ)のVechtらも1993年に、全脳照射vs腫瘍摘出術＋全脳照射のランダム化比較試験の結果、生存期間で有意に腫瘍摘出術＋全脳照射群が上回っていたと報告した²⁾。また、前出のPatchellらは、単発の転移性脳腫瘍に対して、腫瘍摘出術単独と腫瘍摘出術＋全脳照射のランダム化比較試験を行った結果も1998年に報告している³⁾。この試験では、全生存期間に有意差はみられなかったが、脳内の再発抑制効果が腫瘍摘出術＋全脳照射群で高かった。これらのランダム化比較試験の結果より、単発の転移性脳腫瘍に対しては、腫瘍摘出術＋全脳照射が標準治療と

えている国が多い。実際、最近まとめられた転移性脳腫瘍治療における全脳照射の意義を検討したレビューでも、少数転移例に対しては腫瘍摘出術+全脳照射がエビデンスレベルIで推奨されている⁴⁾。

しかしながら、近年、最大径が3cm以下の病変に対しては、ガンマナイフを初めとする定位照射が急速に普及しつつある。特に日本においてその傾向が強い。これには、原発巣も含めた他臓器病変の治療法の向上により生存期間が延長し、全脳照射による高次脳機能障害が問題視されるようになってきたことも影響している。しかし残念ながら、これまで標準治療である腫瘍摘出術+全脳照射と、定位照射単独あるいは定位照射+全脳照射を比較し、定位照射の有効性を報告した論文は存在するが、ランダム化比較試験が行われていないため、標準治療とし確立するまでには至っていない。

一方、多発性の転移性脳腫瘍では、画像上明らかではない他の転移巣が存在すると考えられるため、それらに対する治療も含めて全脳照射が選択される場合が多い。しかし、多発性であってもその中の1つ以上の腫瘍の径が大きい場合(3cmを超える)や、放置すると致命的と考えられる場合、症状がある場合などでは大きな病変に対して手術が適応となる場合がある。また、最近の傾向として、腫瘍径が3cm以下の場合には、数個程度であれば単発の場合と同様に定位照射が選択されるようになりつつある。ただし、この場合も転移巣の数が何個までであれば、定位照射の適応なのかとの間に答えられるエビデンスは得られていない。

A. 転移性脳腫瘍治療における定位照射の意義

前述のごとく、現在の転移性脳腫瘍治療のト

ピックスは、定位照射の適応をどのように考えるかにある。本稿では、最近報告された定位照射に関する臨床試験を取り上げながら、転移性脳腫瘍治療の最新の動向を概説したい。

動向のところでは、転移性脳腫瘍の治療方法を単発と多発に分けて紹介したが、最近の傾向としては、単発vs多発ではなく1~3, 4個の少数転移と5個以上の多数転移に分けて検討することが多い。これは、エビデンスがあるわけではないが、従来、定位照射の適応が転移巣数4個以下とされることが多かったことが影響している。そのため、以下に紹介する臨床研究も、そのような対象の設定になっていることが多い。

B. 腫瘍摘出術+全脳照射vs定位照射+全脳照射

前述のごとく現在の単発転移に対する標準治療は「腫瘍摘出術+全脳照射」であるため、正攻法としては「定位照射+全脳照射」とのランダム化比較試験が望ましいが、定位照射が普及しつつある現在、この2つのアームでのランダム化比較試験は、侵襲性の観点から患者の同意が得難い。そのため、エビデンスレベルの高い比較試験はなされてこなかった。

そのような中、Radesら(2009)はドイツ3施設、オランダ1施設、米国1施設の5施設で1998年から2008年までに治療を行った症例の後方視的matched pair analysisを報告している⁵⁾。本試験は、最大径4cm以下、転移個数1~3個の症例で、全脳照射スケジュール、年齢、性別、PS(performance status)、転移個数、脳外転移病巣、Recursive partitioning analysis(RPA) classesを一致させた「定位照射+全脳照射群52例」、「腫瘍摘出術+全脳照射52例」の合計104例で検討された。結果は、1年全生存率が定位照射+全脳照射群で56%、腫瘍摘出術+全脳照射

群が47% ($p=0.034$). 1年頭蓋内制御率が定位照射+全脳照射群で66%, 腫瘍摘出術+全脳照射群が50% ($p=0.003$). 1年局所脳制御率が定位照射+全脳照射群で82%, 腫瘍摘出術+全脳照射群が66% ($p=0.006$). といずれも定位照射+全脳照射が有意に高かった. 以上の結果から, ランダム化比較試験ではないため断定はできないが, 少なくとも定位照射+全脳照射は, 標準治療である腫瘍摘出術+全脳照射に劣らないと結論づけている.

C. 全脳照射単独 vs 全脳照射+定位照射

多発脳転移症例に対する標準治療を全脳照射と考えると, 全脳照射に追加して定位照射を加えることにより局所制御率が向上し, さらに生命予後が改善するか否かを検討することは重要である.

この疑問に対して Andrewら (2004) は, 1996年から2001年まで行われた米国のRTOG (Radiation Therapy Oncology Group) の多施設共同ランダム化比較試験の結果を報告している⁶⁾. この臨床試験の対象は, 最大径4cm以下, 転移個数3個までの症例. 55施設から合計331例が登録された. 単変量解析では, 単発症例において定位照射併用群の生存期間中央値が6.5カ月と全脳照射単独群の4.9カ月に比較して有意に長かった ($p=0.0393$). 6カ月の時点でのKPSの温存・回復率は, 定位照射併用群が43%なのに対して, 全脳照射単独群は27%であり, 定位照射併用群の割合が大きかった ($p=0.03$). 以上から, 全脳照射+定位照射は, 単発症例に関しては標準的治療として, また2~3個の転移巣をもつ症例に関しては考慮すべき治療法であると結論づけている.

最近の報告としては, Patilら (2010) が, 358例を集めたメタアナリシスにより全脳照射単独と全脳照射+定位照射の有効性を比較した⁷⁾. この

結果, 全症例を対象とすると, 生存期間に関しては二群間に有意差はないが, 単発症例に限ると定位照射併用群の平均生存期間6.5カ月, 全脳照射単独群4.9カ月で有意に定位照射併用群の生存期間が長いことが示された ($p=0.04$). また, 定位照射併用群では, 局所制御率も有意に高いことが示された. さらに6カ月の時点でのKPS低下の割合は, 定位照射併用群57%, 全脳照射単独群72%と, 定位照射併用群で有意にKPSが保たれていた ($p=0.03$). 以上から, 全脳照射+定位照射は, 全脳照射に対して有意に有効と結論づけている.

D. 定位照射単独 vs 定位照射+全脳照射

先に述べたように, 全脳照射による高次脳機能障害が問題視されるようになってきたことも影響し, 全脳照射を行わず定位照射単独で治療する試みがなされている. この検討は, 10年以上前から試みられており, 例えば Aoyamaら (2006) は, 1999年から2003年まで行われたJROG (Japanese Radiation Oncology Group) の多施設共同ランダム化比較試験の結果として, ①定位照射に全脳照射を併用しても4個までの多発転移の症例においては, 生存率を改善しない, ②しかしながら全脳照射を併用しなければ, 頭蓋内再発が高率に認められ追加治療が必要になる場合が多くなる, と結論づけている⁸⁾.

同様の検討は, 最近になっても行われており, Kocherら (2011) がEORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) の第三相試験の結果を報告している⁹⁾. この試験は, 定位照射だけでなく腫瘍摘出術も含めて, 全脳照射を引き続き行う群と, まず経過観察を行う群の比較をしたものである. 対象は定位照射199例 (全脳照射99例, 経過観察100例), 腫瘍摘出術160例 (全脳照射81例, 経過観察79例) の計

359例である。結果として、定位照射後、腫瘍摘出術後ともに、全生存期間、PSの維持期間に関して全脳照射併用の効果は認められなかった。しかし2年時の再発割合が、初期病巣、新規病巣ともに全脳照射併用群で低かった。さらに定位照射および腫瘍摘出術合わせて頭蓋内病変の悪化により死亡した割合は、全脳照射180例中50例(28%)に対して、経過観察群179例中78例(44%)と経過観察群で高かった。これまでの多くの報告では、全脳照射の効果は、局所制御に限定されるものがほとんどであるため、この報告の結果は注目すべきものである。

一方、Changら(2009)は、2001年から2007年までMD Anderson Cancer Center単独で行われたランダム化比較試験の結果を報告している¹⁰⁾。実はこの臨床試験は、4カ月後の評価で認知機能障害出現の事後確率が定位照射単独群24%に対して全脳照射併用群で52%と有意に高かったため、定位照射群30例、全脳照射併用群28例、合計58例の時点で中止された。以上から、初期治療としては全脳照射を併用せず、定位照射と注意深い経過観察が勧められると結論づけている。先にも述べたが、全脳照射併用の意義は、高次脳機能も含めた機能予後も考慮して検討すべきである。

E. ガンマナイフ(定位照射)単独治療成績

我が国では、定位照射とくにガンマナイフ治療施設の中で全脳照射の併用可能な施設は必ずしも多くはない。そのため、ガンマナイフ単独での治療成績を報告した論文も多い。これらの中には、ランダム化比較試験ではないが、豊富な症例を解析した論文もあり、転移性脳腫瘍の治療を考える上で、重要である。

Serizawaら(2007)は、1998～2006年までの9年間にガンマナイフ単独で治療した連続1386

例の成績を報告している¹¹⁾。照射方法は、3.5cm以上の腫瘍には、開頭摘出術あるいはガンマナイフによる低分割定位放射線照射(一回線量10Gy/2週間ごと/3回)、3.5cm以下の腫瘍に対しては全例20Gyを目標に治療を行った。初回治療後、予防的全脳照射は行わず、2～3カ月ごとに試行した造影MRIで新病変出現時には、頭蓋外病変の進展度や闘病意欲を加味し、ガンマナイフの再照射を行った。結果、中央生存期間は9.4カ月、1年における神経死予防率、神経機能温存率、新規病変非出現率は、それぞれ88.5%、81.5%、56.3%であった。追加照射の回数は、0回67.9%、1回17.6%、2回6.3%、3回3.2%、4回以上5%であった。初回治療時の転移個数と平均追加照射回数は、単発が0.36回、2～4個0.68回、5～10個0.84回、11個以上1.00回といずれも1回以下であった。以上から、予防的全脳照射を併用しないガンマナイフ単独治療は、容認できる範囲の新規病変の出現頻度と追加照射の施行状況で、神経死予防、神経機能温存が期待できると報告している。

これに関連して、現在、日本ガンマナイフ研究会が日本脳神経財団の援助を受け、転移巣が10個以下で、最大径の病変が3cm以下かつ腫瘍体積が10cc未満、腫瘍総体積が15cc以下の症例を対象に多施設共同観察研究「転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ単独治療成績前向き多施設共同研究(JLKG0901)(UMIN:UMIN000001812)」を行っている。

この研究の目的は、「一定の治療適応、治療計画、経過観察により、どの程度のガンマナイフ治療成績を期待できるか、前向きに多施設共同研究を行い、本邦における転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療成績を明らかにする」とされている。2009年に登録が開始され、目標参加者数1200名で、現在も登録継続中である。これまで5個以上の転移性脳腫瘍に対する定位照射の有効性を検

討した研究は世界的にみてもほとんどない。一方、我が国では5個以上の転移巣を有する症例に対しても日常的に定位照射が行われていると考えられることから、10個までの多発症例における定位照射の有効性を観察研究ではあるが、前方視的に多施設共同で評価する意義は大きい。

F. 日本発の新たな転移性脳腫瘍治療プロトコール

現在、厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「放射線による認知機能障害を回避する転移性脳腫瘍の治療法に関する研究（研究代表者 嘉山孝正）」を基に「転移性脳腫瘍に対する、摘出術＋全脳照射と摘出術＋Salvage Radiation Therapyとのランダム化比較試験（JCOG0504）（UMIN: C000000307）」が行われている。JCOG（Japan Clinical Oncology Group）とは、厚生労働省がん研究助成金指定研究班および厚生労働省科学研究費補助金研究班を中心とする多施設共同臨床研究グループである。この試験の目的は、全脳照射による遅発性高次脳機能障害を回避するために、標準治療とされる腫瘍摘出術＋全脳照射に対して、摘出術後に全脳照射を行わず、残存病変、および新病変に対して定位照射の追加を行うことの有効性の比較（非劣性）を行うものである。対象は、転移巣が4個以下で、最大径3cmを超える病変に対して腫瘍摘出術が行われた症例である。プロトコール治療は、A群（術後全脳照射）とB群（残存・新規病変に対しての逐次定位照射）である。エンドポイントは、全生存期間、有害事象、PS非悪化割合、MMSE非悪化割合である。この試験は、2005年に登録が開始され、現在も継続中である。このプロトコールによる臨床試験は、世界初のユニークなものであると同時に、この研究で新たな治療プロトコールの有効性が示されれば、全脳照射に係る入院期間の短縮と

放射線障害によって引き起こされるADLの低下を抑制でき、患者の自宅復帰・家庭介護の可能性を高めることが期待されている。

むすび

日本においては転移性脳腫瘍の治療法として定位照射の比重がきわめて大きい。一方、これまで定位照射の比重の低かった欧米でも、例えば、米国のNational Comprehensive Cancer Networkの転移性脳腫瘍治療ガイドラインでは、1～3個の少数転移例の治療アームとして、2003年度版、2006年度版、最新の2009年度版と年度を重ねるたびに定位照射の比重が高くなっている。今後の転移性脳腫瘍の治療は、いかにうまく定位照射を利用するかが世界共通のテーマではないだろうか。

この定位照射の活用のように、転移性脳腫瘍の治療に関して我が国は、けして遅れをとっていたわけではない。しかしながら新たな治療法を導入する際に常に標準的治療を意識して、国際的評価に耐えうる臨床試験を行ってこなかったために、折角の先進性が国際的に評価されてこなかったように思われる。

今後は、この反省に立ち、転移性脳腫瘍治療に関しても日本発のエビデンスを発信する努力が求められている。

文献

- 1) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A Randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990; 322: 494-500.
- 2) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol.* 1993; 33: 583-90.
- 3) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single brain metastases to the brain. *JAMA.*

- 1998; 280: 1485-9.
- 4) Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010; 96: 17-32.
 - 5) Rades D, Kueter JD, Veninga T, et al. Whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery (WBRT+SRS) versus surgery plus whole brain radiotherapy (OP+WBRT) for 1-3 brain metastases: results of a matched pair analysis. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 400-4.
 - 6) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for the patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG9508 randomised trial. *Lancet.* 2004; 363: 1665-72.
 - 7) Patil CG, Pricola K, Garg SK, et al. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 6: CD006121.
 - 8) 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.* 2006; 295: 2483-91.
 - 9) Kocher M, Soffietti 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 EORTC22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 134-41.
 - 10) Chang EL, Wefel JS, Hess KR. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1037-44.
 - 11) Serizawa T, Nagano O, Higuchi Y, et al. Results of gamma knife surgery alone for brain metastases: indications for and limitations of local treatment protocol without prophylactic whole brain radiation therapy. *Jpn J Neurosurg(Tokyo).* 2007; 16: 833-9.

5

転移性脳腫瘍

metastatic brain tumor

術前解剖知識

転移性脳腫瘍の多くは脳実質内に発生するが、原発は脳実質外起原の悪性腫瘍であることはいうまでもない。時に硬膜転移症例も経験するが、髄膜腫や他の良性腫瘍などと異なり増殖速度が速く浸潤傾向があるために、通常は脳実質内への伸展があるものとして治療方針を立てる必要がある。転移病巣切除の際

は、発生起源が脳実質の細胞でないため、周囲の脳組織から剝離することが可能と考えられるが、実際には周囲への浸潤部分があるため、脳実質をわずかずつ含めて摘出が必要である。つまりできるだけ腫瘍自体を露出や破壊をせずに周囲との境界をつくることにより、腫瘍細胞を拡散させることなく摘出することを心がけるべきである。これは先人がいう「転移性脳腫瘍の手術の際は、腫瘍を見ないで摘出すること」との言葉と共通するものである(図1)。

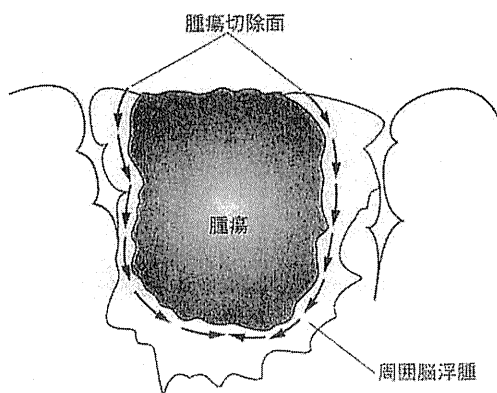


図1 腫瘍摘出面作製時の原則

浸潤部を含めて腫瘍を摘出するために、腫瘍の数 mm 外側に切除面を置く。

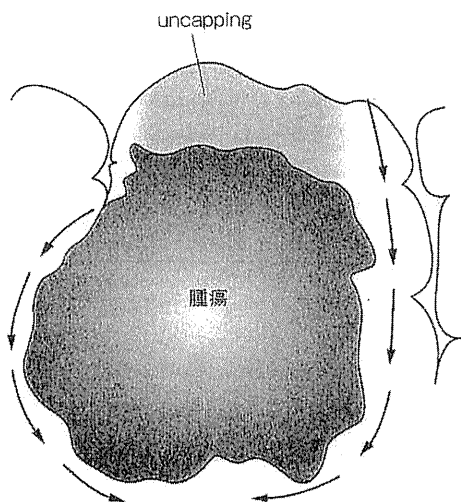


図2 uncapping

腫瘍表面の脳組織を切除(uncapping)することで、周囲の脳損傷を軽減できる場合もある。

●メモ1

転移性脳腫瘍は一塊として摘出することが原則であるが、大きな腫瘍では部位により周囲の脳実質に余計な牽引、圧迫が加わり、不必要な血管損傷、脳損傷を招く危険性がある。状況によっては適切な内減圧あるいは小塊に分けての摘出が有効である。これらの操作は一塊として腫瘍を摘出するという方針に反するが、現実には嚢胞性腫瘍での内容物の流出や術中の術野洗浄の操作により、少なからず腫瘍細胞は周囲に拡散しているものと思われる。術後の放射線治療や細胞流出を防ぐために綿片による堤防を形成するなどの工夫はもちろん必要である。

●メモ2

脳表に腫瘍が露出していない場合や、腫瘍の手前にある脳実質が、腫瘍の上に薄く存在しているだけのときの摘出に際しては、脳の解剖生理を理解して、電気生理学的検査や覚醒下手術の手法などにより、一部この脳実質を切除(uncapping)することで逆に余計な脳損傷を防ぐことが可能な場合もある。またこの際、表面を走行する動静脈がどのような血管支配となっているかを確認してから、温存すべきか、犠牲にしてよいかを判断しなければならない(図2)。

手術適応

転移性脳腫瘍は致命的な病態であるが、適切な治療が行われた場合、患者の70~80%は脳腫瘍よりもむしろ原発巣により、その生命予後が決定されるといわれている。治療方針決定の際は、原発巣の組織診断、進行状態、年齢、performance status(PS)、脳転移巣の大きさ、部位、個数など様々な要素を考慮することが必要である。放射線治療は、全脳照射、定位照射ともに一定の効果が認められており、特に直径3cm以下の小さな腫瘍に対しては第1選択となる。通常は直径3cm以上のもの(後頭蓋窩では若干それより小さなもの)が手術適応となる。

放射線治療のみによる転移性脳腫瘍患者の予後は、PS、原発巣再発の有無、年齢、頭蓋外転移の有無によりクラス1~3に分けられ、それぞれ7.1か月、4.2か月、2.3か月と報告されている(図3)¹⁾。これらの生存期間から考えても手術侵襲を加えるからには少なくとも6か月程度の予後が見込める症例を対象とするべきである。腫瘍が単発で3cm以上のとき、もしくは多発性であってもそのひとつが意識障害をきたすときや、予後に影響を及ぼすほど大きいときは摘出術を行い、術後に全脳照射を基本とした放射線治療を追加する²⁾。単発、多発にかかわらず、いずれの腫瘍も3cm以下の場合には、組織診断を行ったのちに、もしくは明らかに転移をきたす活動性のがんが存在する場合には、臨床的に転移性脳腫瘍と診断をして放射線治療を行う。単発性脳転移の手術に関するランダム化比較試験では、有意に手術+放射線照射群が放射線単独群の成績を上回っている³⁾。

●メモ3

原則として、6か月以上の生命予後が見込める場合に手術対象とすべきと考える。しかし適切な手術を行うことで麻痺や失語症、意識障害など生活制限の原因となっている臨床症状の改善が期待でき、QOLの改善が見込めるのであれば、必ずしもその限りではない。

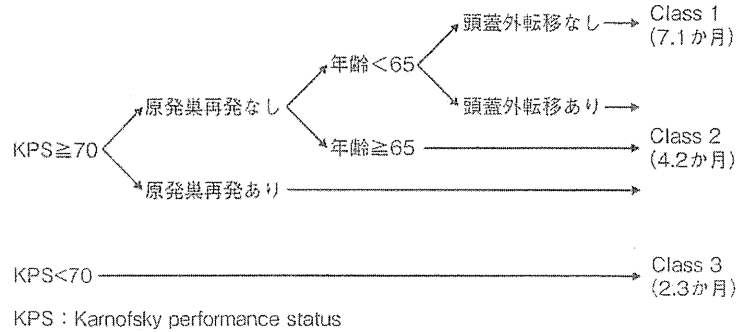


図3 転移性脳腫瘍に対する放射線治療成績の再帰分割分析

(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より改変)

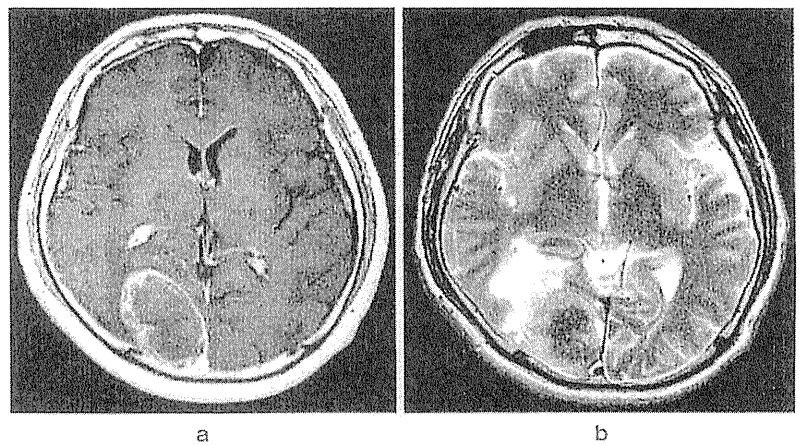


図4 転移性脳腫瘍のMRI

Gd造影T1強調画像(a)にて、リング状の増強がみられ、T2強調画像(b)では腫瘍周囲に広汎な脳浮腫が認められる。

症例(図4)

59歳、男性。2年半前に肺癌の手術既往がある。3か月前から視野欠損があり、近医眼科を受診したところ脳腫瘍を疑われ、脳神経外科に紹介された。右後頭葉を中心に直径5.5cmの脳腫瘍を指摘され、転移性脳腫瘍の診断で開頭腫瘍摘出術を行い、術後は全脳照射を行った。

手術アプローチ法

体位、皮膚切開、開頭、硬膜切開

開頭により腫瘍を摘出する場合、いかなる腫瘍においても、硬膜切開の範囲を決定すれば、おのずと開頭範囲、それを行うために必要な皮膚切開線、そして摘出操作に支障のない体位が決まる。近年、画像誘導下による手術ナビゲーションシステムが普及してきてい

るが、まだこの施設でも使用できる機器ではないため、骨縫合、骨隆起を含めた外表からシルビウス裂や中心溝などの位置を同定するための基礎知識は習熟しておく必要がある。

転移性脳腫瘍は頻度の差こそあるが、脳内のどの部位にも発生するために、あらゆる部位のあらゆる大きさの開頭を想定することが必要であり、したがって体位も様々である。しかし大脳半球に発生した症例の多くは、運動野よりも前方であれば仰臥位、後方に位置していれば腹臥位で対処することができる。頭部がほぼ真横を向くことが必要な症例では、躯幹に枕を挿入して肩を挙上することで過度な頸部の回転は避ける。担癌患者が対象であるので、高齢者や呼吸器合併症を伴う場合も少なくないが、呼吸管理を理由に腹臥位をとれないことはほとんどない。

頭部固定の際は、開頭野が頂点となるような体位をとることが原則である。同時に腫瘍に対して顕微鏡の光軸が垂直より手前に倒れるように頭部の固定を行うと、無理なく摘出面に到達することができる。逆に光軸を腫瘍に対して垂直よりも遠くへ倒すことになると術野へ覆いかぶさることとなり、操作が困難となる。

後頭蓋窩に発生した腫瘍を摘出する場合は、水平裂レベルよりも上方に主座があるもの、もしくは小脳テントに接するものは尾側から、水平裂よりも下方であれば頭側へ術者が位置するほうが視野の確保が容易である。しかしこれも、術中に臨機応変に位置を移動してより容易で確実な視野を確保することが肝要である。

腫瘍摘出

腫瘍摘出は前述のとおり、できるだけ腫瘍自体を露出しないように、腫瘍のひと回り外側を低圧の吸引管でなでるようにしながら、もしくは小さな綿片で削ぐように腫瘍と正常脳の境界面を形成していく形で進める(図1)。吸引管の操作は腫瘍に対して垂直ではなく、接線方向にして周囲の脳浮腫もしくはグリオーシス部分で境界を作成していくことが大事である。周囲の圧排は腫瘍側を主体とし、正常脳側へは必要最小限にとどめる。適宜形成した境界面へ綿片を挿入して境界を確

保するとともに、腫瘍側からの出血を止めていくことが必要となる。この際に一点に集中して深く剥離を進めるのではなく、顕微鏡の拡大率を適宜変更して、全体の進行具合をみながら進めることも必要である。また、腫瘍全周にわたって剥離を進めるため、固定型の脳へらよりも助手が脳へらを持ち、適宜その位置を変えながら視野の確保ができるようにすることが望ましい。

●メモ4

手術操作を進める際、動脈性出血に対しては電気凝固による確実な止血を行うべきであるが、視野を妨げない程度の静脈性出血は、前述のとおり、綿片を置くことでやがて止血が確保できるので、ごくわずかな出血であれば止血操作で無為に時間を費やすことは避ける。

●メモ5

腫瘍・正常脳剥離の際に、どのような手術機具を使用するかは各術者、各施設によって少しずつ異なるのは当然のことと思われる。ここで数通りの方法を紹介する。

- ① 左手に吸引管、右手にバイポーラ凝固装置を持ち、凝固装置で綿片をはさみ脳へらの代用として操作空間をつくりながら吸引管で境界を分けていく方法。この方法では凝固装置は止血操作にもすぐ対応ができ、剥離空間への綿片の挿入も同時に行うことができる(図5)。
- ② 左手に超音波吸引装置、右手は凝固装置を持つ方法。この際超音波吸引装置の出力は最小限として、やはり腫瘍の外側を一枚保ちながら剥離形成することで摘出を進める方法である。
- ③ 左手に吸引管、右手に超音波吸引装置を持つ方法。この方法では、手術の進行が早くなるが、止血操作のために凝固装置へ機具を持ち換える必要があるため、易出血性の腫瘍には適切な方法とはいえない。
- ④ 左手に脳へら、右手に吸引管または超音波吸引装置を持つ方法。術野が狭く、助手の器具が入りにくい場合で、しかも出血の少ない腫瘍に対して適している。

術後管理

抗脳浮腫薬としてのステロイドは、漸減しながら1週間程度使用することが望ましい。術中に意図しない血管障害が起きていたり、脳の過度の牽引により脳浮腫が増悪したりす

る可能性もあり、他の手術と同様に術後24時間以内にCTやMRIにて摘出範囲の確認と同時に、出血や脳浮腫の有無を確認する。その後も注意深い神経所見の推移を観察して、症状の変化があるときはためらわず画像検査を追加して適切な対処を加えるべきである。特に後頭蓋窩腫瘍の場合は髄液の循環障害による水頭症から突然の意識障害を引き起こす危険があることも想定しておく事項である。

転移性脳腫瘍のうち、手術適応となるのはごく一部にすぎない。特に最近では、ガンマナイフやサイバーナイフなどの定位照射が広く用いられるようになり、いっそうその傾向が強まっている。しかしながら、ごく短時間で腫瘍細胞を除去し、神経症状を改善するには手術に勝るものはなく、適応を考えた確実な腫瘍摘出は、患者のQOLさらには生命予後の改善につながるものである。術後の放射線治療についても一律全脳照射というだけでなく、定位照射との比較試験も行われており、転移性脳腫瘍に対する治療も確実に進歩しているといえる。

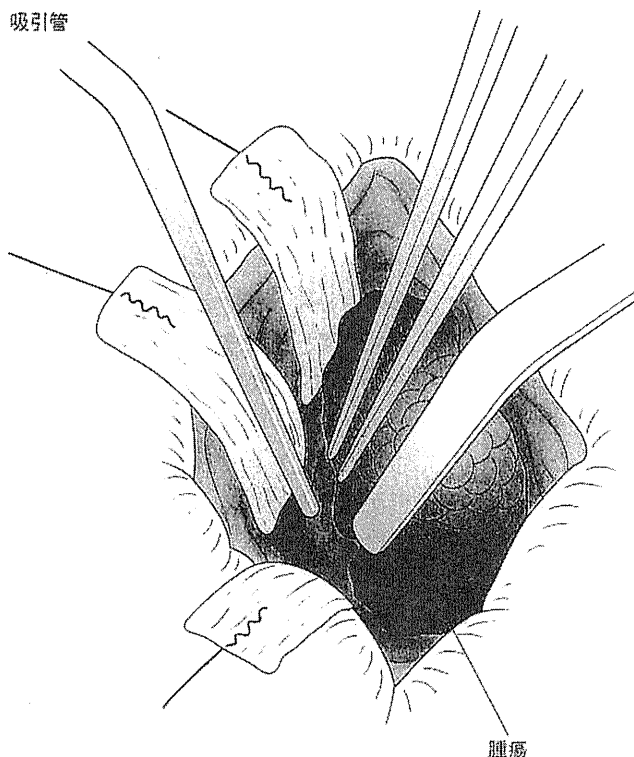


図5 転移性脳腫瘍摘出時の実際
吸引管とバイポーラ凝固装置を用いて、腫瘍の外側に沿って周囲から剥離する。

※ 参考文献

- 1) 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
- 2) Narita Y, Shibui S : Strategy of surgery and radiation therapy for brain metastases. Int J Clin Oncol 14 : 275-280, 2009
- 3) 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

(渋井壮一郎・宮北康二)

14. 転移性脳腫瘍の治療方針に エビデンスはあるのか？

1 序論

日本における転移性脳腫瘍の頻度についての正確な統計は存在しない。しかしながら、がん患者の剖検による脳転移の発見率は20～30%とも言われ、日本のがん死亡者数が年間30万人であることから、推定患者数は6～9万人に達し、原発性脳腫瘍を凌駕するとも言われている。一方、脳腫瘍全国統計調査の転移性脳腫瘍登録数は、過去10年にわたりほぼ1,000件に過ぎない。このように、これまで日本の脳神経外科医は、転移性脳腫瘍の治療に関して関心が低かったと言わざるを得ない。

転移性脳腫瘍の治療法には、摘出術、全脳照射、そしてガンマナイフやXナイフといった定位照射があるが、その有効性に関しては個別の評価が多く、ランダム化比較臨床試験は少ない。そのため多くの患者が発生しているにもかかわらず各施設でまちまちの治療が実施されてきたのが実状である。

2 指針

転移性脳腫瘍の治療法は、転移個数により異なるため、ここでは単発と多発の場合に分けて標準治療とされているものを記載する。

単発例

これまでに行われたPatchell (1990, 1998)^{1,4)}, Vecht (1993)²⁾, Mintz (1998)³⁾の4つのランダム化比較試験の結果により、原疾患がコントロールされている場合、単発の脳腫瘍に対する欧米での標準治療は摘出術+全脳照射と考えられている。

ただし、現実には最大径が3 cm未満の病変に対しては、定位照射が急速に普及しつつある。例えばO'Neillら⁵⁾は、Mayo Clinicの35 mm以下、単発の転移性脳腫瘍に関して、摘出術+全脳照射を行った74例と、定位照射+全脳照射24例のretrospectiveな解析を行い、頭蓋内の再発(30% vs 29%)、1年生存割合に差がなかったとの報告がある。

さらに、原発巣も含めた他臓器病変の治療法の向上により生存期間が延長し、全脳照射による高次脳機能障害が問題視されるようになってきた。このため、術後の全脳照射に代わる局所放射線療法に関する報告も増加している⁷⁾。

多発例

多発例の場合、画像上明らかではない他の転移巣の存在も疑われるため、全脳照射が標準治療とされる。照射量に関しては、米国のRadiation Therapy Oncology Group (RTOG)で多くの検討がなされ、現在は30 Gy (3 Gy×10 fr) や37.5 Gy (2.5 Gy×15 fr) が多く用いられている。

ただし多発例であっても一部の腫瘍径が大きく放置すると致命的と考えられる場合や、症状

が高度である場合には、摘出術が行われることがある。

また、腫瘍径が3 cm未満で、転移個数が少なければ定位照射が用いられる¹⁰⁾。Serizawaら⁹⁾は、頭蓋内総線量が10 J以下で照射可能な多発症例1,386例をガンマナイフ単独で治療し、中央生存期間は9.4カ月、1年における神経死予防率88.5%、神経機能温存率81.5%、新規病変非出現率56.3%、追加照射回数平均0.69の成績を得て、多発病変におけるガンマナイフ単独治療の有用性を報告している。ただし、定位照射で治療可能な転移個数に関するエビデンスレベルの高い研究はいまだなされていない。

3 エビデンス

1) Patchell RA, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial (JAMA. 1998; 280: 1485-9)⁴⁾

目的: 単発転移摘出術後の全脳照射に再発および新病変出現予防効果があるか否か、生存期間の延長をもたらすか否かの検討。

対象・方法: 摘出術により腫瘍が全摘され、組織型が確定しており、KPS (Karnofsky performance scores) が70以上の患者に対して、①全脳照射群(術後28日以内に全脳照射50.4 Gy)と、②経過観察群(全脳照射を行わず、経過観察)の治療法を検討する多施設共同ランダム化比較試験。

一次エンドポイントは頭蓋内再発、二次エンドポイントは生存期間・死因・機能温存率。

結果: 全脳照射群49名、経過観察群46名、計95名で評価。生存期間、機能温存期間に有意差はなかったが、摘出部位の再発予防効果が認められた(表1)。

表1 結果

Treatment arms	no. of cases	Median survival time (weeks)	Overall local control rate (%)	Median duration of functional independence (KPS≥70) (weeks)
Surgery+WBRT (50.4 Gy)	49	48	90	35
Surgery alone	46	43	54	37
		n. s.	p<0.001	n. s.

結論: 単発性転移性脳腫瘍摘出術後の全脳照射には、頭蓋内再発予防効果があり、中枢神経死を回避する効果が認められる。

2) Aoyama H, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases. a randomized controlled trial (JAMA. 2006; 295: 2483-91)⁸⁾

目的: 1~4個の転移性脳腫瘍に対して定位照射単独と定位照射+全脳照射の有効性を比較した前方視的ランダム化比較臨床試験。

対象・方法: 対象は1~4個の転移性脳腫瘍患者で、転移巣の最大径が3cm未満、KPSが70以上の症例。治療アームは、①定位放射線照射（最大径2cm以下は、marginal dose 22-25 Gy/最大径2cmを超える場合は、18-20 Gy）と、②定位照射+全脳照射群（定位照射に先立ち30 Gyの全脳照射。定位照射の線量は30%減）。

結果: 定位照射群67例、定位照射+全脳照射群65例の合計132例で検討。生存期間中央値は、定位照射群8.0カ月、定位照射+全脳照射群7.5カ月で有意差なし。一年後の再発率は、定位照射群76.4%、定位照射+全脳照射群46.8%と有意差を認めた ($p < 0.001$)。神経死の割合は、定位照射群19.3%、定位照射+全脳照射群22.8%で有意差なし ($P = 0.64$)。KPSおよびMMSEで評価した機能温存率にも有意差なし。

結論: 定位照射+全脳照射は、定位照射単独と比較して再発防止には有効であるが、生存期間延長の効果はなかった。

3] Chang EL, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial (Lancet Oncol. 2009; 10: 1037-44)⁶⁾

目的: 定位照射に全脳照射を加えることにより学習および記憶力障害の発生率が上昇するかを検討するランダム化比較試験。

対象・方法: 対象は1~3個、RPA classが1~2、KPS 70以上の患者。治療アームは、定位照射単独群（照射線量はRTOG90-05の基準）と定位照射に全脳照射（30 Gy）を加えた群の2アーム。治療後の1, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 18カ月、以後6カ月ごとに頭部MRIと高次脳機能検査（HVLT-R, WAIS-III, COWAなど）で評価。

結果: 定位照射群30例、定位照射+全脳照射群28例の時点で、治療後4カ月のモニタリング結果から定位照射単独群では高次脳機能の低下が52%であったのに対して全脳照射併用群では96%の低下が認められたことから、この時点で試験は中止された。

結論: 定位照射と全脳照射併用療法は、治療後4カ月でも高次脳機能障害のリスクが高いことが明らかとなった。この結果から、初回治療としては全脳照射を併用せず、定位照射のみを行い、頻回に経過観察を行うことが推奨される。

4] Rades D, et al. Whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery (WBRT+SRS) versus surgery plus whole brain radiotherapy (OP+WBRT) for 1-3 brain metastases: results of a matched pair analysis (Eur J Cancer. 2009; 45: 400-4)¹¹⁾

目的: 転移個数1~3の症例に関して摘出術+全脳照射と定位照射+全脳照射の有効性を比較する matched pair analysis。

対象・方法: 対象は、転移個数1~3の症例で、全脳照射スケジュール、年齢、性別、Performance status、腫瘍組織、転移個数、RPSクラス、診断から全脳照射までの期間をすべてマッチさせた摘出術+全脳照射群52例と定位照射+全脳照射群52

例の比較. 定位照射は, 平均 20 Gy (15~25 Gy), 全脳照射は, 5×4 Gy, 10×3 Gy, 20×2 Gy のいずれか (両群で施行数は同じ). Overall survival (OS), intracerebral control (IC), local control (LC) を評価.

結果: 1年目の OS は, 定位照射群 56%, 摘出術群 47% (p=0.034), 同じく IC は定位照射群 66%, 摘出術群 50% (p=0.003), LC は, 定位照射群 82%, 摘出術群 66% (p=0.006) といずれも定位照射群が有意に高値であった.

結論: 定位照射+全脳照射は, 少なくとも摘出術+全脳照射と同等に有効である.

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

転移性脳腫瘍患者の中枢神経死の割合は, 約 30%と考えられる. このため, 治療効果の比較試験では, 生存期間で有意差を得ることが難しいという問題がある. さらに複数のランダム化試験を比較する場合にも, 患者の全身状態や原発巣の組織型の割合が異なる場合には, 比較自体が意味をなさない場合もあり, メタアナリシスを行うにも限界がある.

5 (本邦の)患者に適應する際の注意点

最新の脳腫瘍全国集計調査報告 (1984~2000年)¹²⁾において, 転移性脳腫瘍に対して選択された治療法の割合を見ると, 肺がんでは, 摘出術+放射線治療が 16.2%, 摘出術のみが 61.4%, 放射線治療のみが 22.4%, 乳がんでは, 摘出術+放射線治療が 22.6%, 摘出術のみが 75%, 放射線治療のみが 2.4%, 胃がんでは, 摘出術+放射線治療が 2.7%, 摘出術のみが 96.2%, 放射線治療のみが 1.1%であった (図1参照). 前述のごとく, この統計調査に登録される症例数は年間わずか1,000例であり, 悉皆性が高くはないが, いずれにしても転移性脳腫瘍に関して我が国では, 国際的な標準治療が長年にわたり標準治療とはなっていなかったと言える. また, 我が国では, 他国と比較して定位照射が多用されている点も特徴的である.

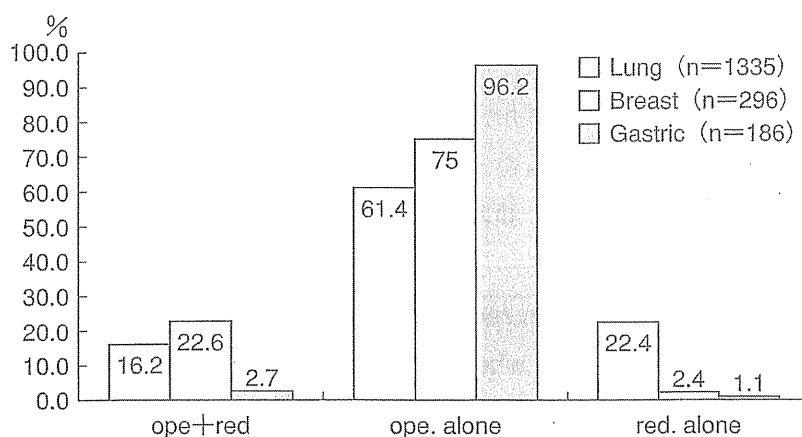


図1 治療法 (1984-2000)¹²⁾

Ratio of Cases who lived more than 30 days.

日本においては転移性脳腫瘍の治療法としてすでに多くの施設で定位照射が行われていた2003年においても、米国のNational Comprehensive Cancer Networkの治療ガイドラインでは、1～3個の少数転移例の治療として定位照射のアームは存在していなかったが、2006年度版、最新の2009年度版と版を重ねるたびに定位照射の比重が高くなっている。今後の転移性脳腫瘍の治療は、いかにうまく定位照射を利用するかが世界共通のテーマではないだろうか。

定位照射の活用のように、転移性脳腫瘍の治療に関して我が国は、決して遅れをとっていたわけではない。しかしながら新たな治療法を導入する際に常に標準的治療を意識して、国際的評価に耐えうる臨床試験を行ってこなかったために、せっかくの先進性が国際的に評価されてこなかった。現在、この反省に立ち、術後全脳照射による高次脳機能障害を定位照射を活用して回避する新たな治療法の有効性を問うJapan Clinical Oncology Group (JCOG) の臨床試験JCOG0504が進行中である。

■文献■

- 1) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990; 322: 494-500.
- 2) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol.* 1993; 33: 583-90.
- 3) Mintz AP, Kestle J, Rathbone MP, 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.
- 4) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998; 280: 1485-9.
- 5) O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, et al. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55: 1169-76.
- 6) Chang EL, Wefel JS, Hess KR. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1037-44.
- 7) Petr MJ, McPherson CM, Breneman JC, et al. Management of newly diagnosed single brain metastasis with surgical resection and permanent I-125 seeds without upfront whole brain radiotherapy. *J Neurooncol.* 2009; 92: 393-400.
- 8) 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.* 2006; 295: 2483-91.
- 9) Serizawa T, Nagano O, Higuchi Y, et al. Results of gamma knife surgery alone for brain metastases: indications for and limitations of local treatment protocol without prophylactic whole brain radiation therapy. *Jpn J Neurosurg (Tokyo).* 2007; 16: 833-9.
- 10) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for the patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG9508 randomised trial. *Lancet.* 2004; 363:

1665-72.

- 11) Rades D, Kueter JD, Veninga T, et al. Whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery (WBRT + SRS) versus surgery plus whole brain radiotherapy (OP + WBRT) for 1-3 brain metastases: results of a matched pair analysis. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 400-4.
- 12) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of brain tumor registry of Japan (1984-2000) 12th ed. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2009; 49 (suppl): 93, 95, 96.

<佐藤慎哉>

COMPARISON OF CLINICAL OUTCOMES OF SURGERY FOLLOWED BY LOCAL BRAIN RADIOTHERAPY AND SURGERY FOLLOWED BY WHOLE BRAIN RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH SINGLE BRAIN METASTASIS: SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE ANALYSIS

KENJI HASHIMOTO, M.D.,* YOSHITAKA NARITA, M.D.,* YASUJI MIYAKITA, M.D.,* MAKOTO OHNO, M.D.,*
MINAKO SUMI, M.D.,† HIROSHI MAYAHARA, M.D.,† TAKAMASA KAYAMA, M.D.,*
AND SOICHIRO SHIBUI, M.D.*

Divisions of *Neurosurgery and †Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Purpose: Data comparing the clinical outcomes of local brain radiotherapy (LBRT) and whole brain RT (WBRT) in patients with a single brain metastasis after tumor removal are limited.

Patients and Methods: A retrospective analysis was performed to compare the patterns of treatment failure, cause of death, progression-free survival, median survival time, and Karnofsky performance status for long-term survivors among patients who underwent surgery followed by either LBRT or WBRT between 1990 and 2008 at the National Cancer Center Hospital.

Results: A total of 130 consecutive patients were identified. The median progression-free survival period among the patients who received postoperative LBRT ($n = 64$) and WBRT ($n = 66$) was 9.7 and 11.5 months, respectively ($p = .75$). The local recurrence rates (LBRT, 9.4% vs. WBRT, 12.1%) and intracranial new metastasis rate (LBRT, 42.2% vs. WBRT, 33.3%) were similar in each arm. The incidence of leptomeningeal metastasis was also equivalent (LBRT, 9.4% vs. WBRT, 10.6%). The median survival time for the LBRT and WBRT patients was 13.9 and 16.7 months, respectively ($p = .88$). A neurologic cause of death was noted in 35.6% of the patients in the LBRT group and 36.7% of the WBRT group ($p = .99$). The Karnofsky performance status at 2 years was comparable between the two groups.

Conclusions: The clinical outcomes of LBRT and WBRT were similar. A prospective evaluation is warranted. © 2011 Elsevier Inc.

Local brain radiotherapy, Whole brain radiotherapy, Single brain metastasis, Clinical outcomes, Long-term result.

INTRODUCTION

Whole brain radiotherapy (WBRT) has served as the standard of care for patients with brain metastases worldwide (1, 2). In patients with a single brain metastasis, postoperative WBRT has demonstrated better intracranial tumor control for both surgical lesions and nonsurgical new lesions and a lower rate of a neurologic cause of death compared with surgery alone (3). However, the addition of WBRT did not result in a survival benefit or extend the duration of the interval that the patients remained functionally independent. Some prospective trials, with the exception of one, and pooled analyses have clarified that a survival benefit for surgery followed by WBRT does exist compared with WBRT alone (1, 4–7). Other studies have also revealed that surgery followed by WBRT increased the duration of neurocognitive functional independence, as

well as intracranial tumor control (4–6, 8, 9). Accordingly, surgery followed by WBRT has been the standard of care for patients with a single brain metastasis.

The median survival time of patients with brain metastases is considered to be approximately 2–7 months; favorable and unfavorable subgroups can be classified using recursive partitioning analysis (RPA) (10). However, about 2–8% of patients with brain metastasis can achieve longer survival periods (11, 12). Delayed WBRT toxicity, hypopituitarism, dementia, and memory disturbances influencing cognitive function have also been discussed, although the primary brain lesion is mainly responsible for the deterioration of functional independence (11, 13, 14).

Because WBRT is widely believed to induce dementia in patients with brain metastases, local brain RT (LBRT) as a substitute for WBRT has been widely accepted in some