



Title	脳腫瘍の放射線治療
Author(s)	田中, 良明; 藤井, 元彰; 齋藤, 勉 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2004, 64(7), p. 387-393
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15071
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

脳腫瘍の放射線治療

田中 良明¹⁾ 藤井 元彰¹⁾ 齋藤 勉¹⁾ 河守 次郎²⁾

1) 日本大学医学部放射線医学教室

2) 聖路加国際病院放射線治療部

Radiation Therapy for Brain Tumors

Yoshiaki Tanaka¹⁾, Motoaki Fujii¹⁾,
Tsutomu Saito¹⁾, and Jiro Kawamori²⁾

Brain tumors respond differently to treatment with surgery plus radiotherapy or radiotherapy alone, combined with or without chemotherapy, because they are characterized by subtypes with different histologies. Since the development of diagnostic radiology, such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), brain tumors have been easier to demonstrate and can be found at earlier stages than in the conventional situation. Furthermore, highly technical devices and equipment for radiation therapy have been developed and installed for clinical use, especially with multi-leaf collimator (MLC) and treatment planning systems. In the field of radiotherapy for brain tumors, it has been possible to use more precise treatment planning with conformal radiotherapy, three-dimensional treatment planning, and stereotactic radiotherapy. Dose escalation studies and the modified fractionation schedule of radiotherapy can also be designed by analyzing biological data and applying hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (IMRT) to radioresistant tumors such as glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Future investigation may be useful to determine which fraction size is likely to be optimal for these malignant gliomas when highly conformal radiotherapy is used in adjuvant treatment. These technological developments and newly designed radiosensitizing agents will improve local control rates and survival times, thereby enhancing the quality of life in patients suffering from various kinds of brain tumors.

Research Code No.: 602

Key words: Brain tumor, Radiation therapy, Conformal radiotherapy

Received Jul. 20, 2004

1) Department of Radiology, Nihon University School of Medicine
2) Division of Radiation Therapy, St. Luke's International Hospital

本論文は第63回日本医学放射線学会学術集会(2004年4月)の教育講演において、「教育講演12『放射線治療』脳腫瘍の放射線治療」の演題で発表されたもので、日本医学放射線学会編集委員会より執筆依頼した。

別刷請求先

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1
日本大学医学部放射線医学教室
田中 良明

はじめに

脳腫瘍に対する放射線治療は、CT、MRIをはじめとする画像診断の進歩により、病巣の早期発見と進展様式の正確な把握が可能となったことで、より高精度な治療へと移行してきた。これにはマルチリーフコリメータ(MLC)など新たな照射装置の導入のほか、三次元治療計画や定位放射線照射など高精度の治療計画システムの普及など、周辺機器類の整備が大きく関与している。対象が脳腫瘍の場合、このような技術的進歩は局所制御の向上、遠隔治療成績の向上につながるものが予想され、従来の放射線治療の概念を一新するところもでてきた。ここでは最近の照射装置の技術的進歩を踏まえて、脳腫瘍の放射線治療についての概論と代表的な疾患の治療方針について概説する。

脳腫瘍に対する放射線療法の特長

脳腫瘍を放射線治療の側からみれば、以下のような特殊性があげられる。すなわち、(1)腫瘍の発生原基が多岐にわたり組織学的異型度の異なるものが混在する場合が少なくない、(2)腫瘍の放射線感受性は一二を除いてそれほど高くはない、(3)正常神経組織の放射線耐容性が低く、放射線脳壊死を回避する安全域の閾値幅が狭い、(4)glioblastomaで代表される悪性グリオーマは、脳実質内で周囲に浸潤する傾向が強い、(5)三次元的な治療計画や原体照射、定位放射線照射など、高精度な放射線治療技術が生かされる、(6)手術が部分摘出や姑息的摘出に終わった場合、後療法として放射線治療の果たす役割が大きい、(7)各種薬剤との併用療法については有効的な方法はいまだ確立していない、などである。さらに脳腫瘍の種類と、その発生頻度が年齢区分別にみて異なることや、年齢経過によって悪性転化する可能性のあることなどを知っておく必要がある¹⁾(Figs. 1, 2)。

脳腫瘍の病理分類と腫瘍進展様式、放射線感受性

脳腫瘍の病理組織分類については、最近WHOから新たな分類(WHO分類2000)が提案された。それには大きく三つの

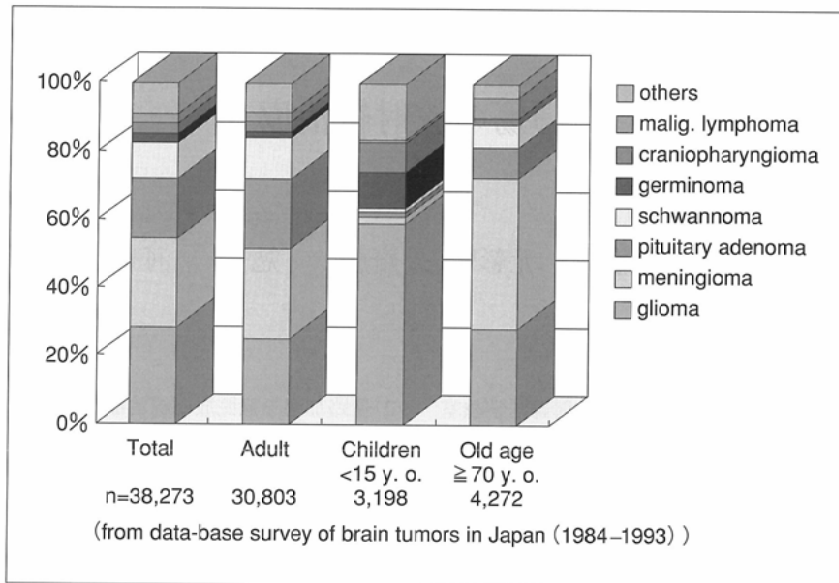


Fig. 1 Classification and frequency distribution of occurrence of brain tumors in Japan according to age group.¹⁾

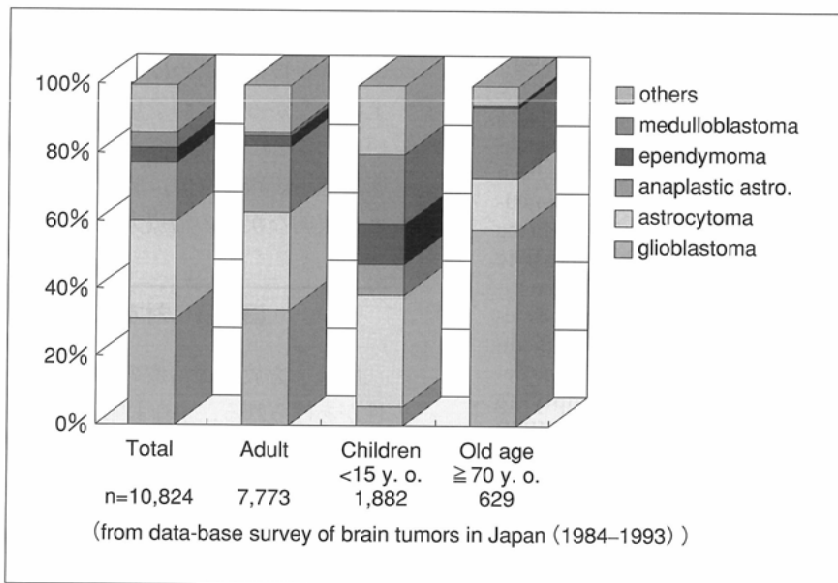


Fig. 2 Classification and frequency distribution of occurrence of glioma in Japan according to age group.¹⁾

Table 1 Types of radiation portals and irradiation techniques used for the treatment of brain tumors

RT portal and technique	Applied tumor type
1. Whole CNS	Medulloblastoma/High grade ependymoma/Craniospinal dissemination
2. Whole brain	Multiple brain metastases
3. Whole ventricle	Germinoma
4. Extended focal area	Glioblastoma/Anaplastic astrocytoma (GTV plus 2-4 cm in margin)
5. Focal area	Low grade astrocytoma/Meningioma (GTV plus 1-2 cm in margin)
6. Strict focal area	Pituitary adenoma/Craniopharyngioma/Solitary brain metastasis

特徴があげられる。まず、脳腫瘍を全体として7群、すなわち、(1)神経上皮組織腫瘍、(2)末梢神経腫瘍、(3)髄膜腫瘍、(4)リンパ腫造血管腫瘍、(5)胚細胞腫瘍、(6)トルコ鞍部腫瘍、(7)転移性腫瘍に大別したことである。つぎに、純粋な神経系腫瘍のみの分類としたことで、嚢胞および腫瘍様病変、近接臓器腫瘍からの局所浸潤、下垂体腺腫、分類不明腫瘍を除外した。さらに、紛らわしかったanaplastic (malignant)という表現法を止めてanaplasticに統一したことがあげられる²⁾。

腫瘍の進展様式からみると、以下のような発育、増殖、播種の仕方がある。すなわち、(1)破壊性増殖(神経膠芽腫など)、(2)浸潤性増殖(星状細胞腫、髄芽腫、胚芽腫など)、(3)進展性増殖(髄膜腫、神経鞘腫、上衣腫など)、(4)髄膜播種(髄芽腫、胚芽腫、悪性上衣腫、悪性リンパ腫、悪性奇形腫など)、(5)中枢神経系外への転移(悪性リンパ腫など)、(6)シャントチューブを介しての転移(胚芽腫など)である。このうち(5)、(6)の頻度は少ない。一方、放射線感受性からみると、感受性の高いgerminomaから最も低い膠芽腫まで、かなりの開きがある(Fig. 3)。いずれにしても、腫瘍の病理組織学的特性と進展様式をもとに治療方針を決める必要がある。

放射線治療の実際—照射野および照射方法—

照射野の採り方では、(1)全中枢神経系照射、(2)全脳照射、(3)全脳室系照射、(4)拡大局所照射、(5)局所照射、(6)限局小照射野に大別され、腫瘍の進展様式、病理組織学によって適用される照射野、照射方法が定まる(Table 1)。

照射法の具体的な方法としては、1門照射や対向2門照射以外に固定多門照射、原体照射、回転照射があり、さらにビームの入射方向が体軸と直交でない、いわゆるnon-coplanar照射を適用した三次元原体照射³⁾や定位放射線照射(STI)がある。STIでは細い放射線束を高精度に三次元的に集中的に照射することができ、局所への大線量照射が可能となった^{4), 5)}。さらにMLCの導入後、例えばGTV(肉眼的腫瘍体積)、CTV(臨床的標的体積)、PTV(治療計画標的体積)への線量配分を変えるなど、より精細な照射野設定が可能となってきており、強度変調放射線治療(IMRT)の脳腫瘍治療への応用も最近の話題の一つである⁶⁾⁻⁹⁾。

治療線量と分割様式

一般に脳組織の耐容線量は、1.8~2Gy/回、週5回の通常分割法では計50~55Gyである。ただし神経組織では容積効果が大きく関与し、照射野が大きくなるほど耐容線量は減少するので、悪性度の高い神経膠芽腫などには50Gy前後で照射野を絞り、病巣部の局所には計65~70Gyまで照射するcone-down boost法が適用される。このほかに特殊な分割照射法として、1.2Gy/回、5時間以上の間隔をおいて1日2回照射する1日多分割照射法や、1.5Gy以上/回、1日2回

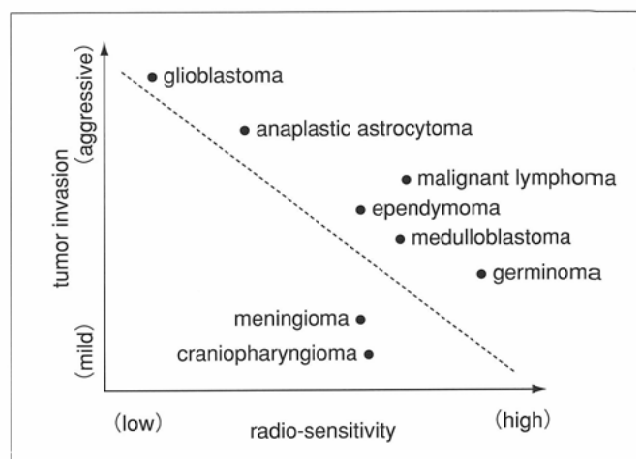


Fig. 3 Tissue characterization of brain tumors shown conceptually from the viewpoint to radiosensitivity and tumor invasion.

照射する加速多分割照射法、5~7Gy/回で計30Gy程度照射する少分割照射法などがある。さらに最近では、ガンマナイフやライナック定位放射線照射で行われている大線量の1回照射(SRS: stereotactic radiosurgery)や、分割して行う定位放射線治療(SRT: stereotactic radiotherapy)がある。また特殊な治療法として、術中照射、小線源治療、粒子線治療、硼素中性子捕捉療法などがある。

各 論

神経膠芽腫(glioblastoma)と退形成星状細胞腫(anaplastic astrocytoma)

glioblastoma (GBM)は神経膠腫のなかで最も悪性で予後不良な腫瘍である。40~60歳代の比較的高齢者に多く発症するのが特徴で、一方、anaplastic astrocytoma (AA)はGBMよりやや若い30~50歳代に好発する。GBMとAAを併せた悪性グリオーマの予後因子として、年齢(55歳以下 > 65歳以上)、全身状態(KPS: 高 > 低)、病巣部位(前頭葉 > 他部位)、線量(60Gy以上 > 50Gy未満)、腫瘍摘出度(広範切除 > 部分切除)があげられている。

治療は外科的及可的切除後に放射線治療を行うのが原則で、放射線治療は拡大局所照射で60Gy以上、もしくは50Gy前後で照射野を絞って計66~70Gy照射する。放射線治療後の腫瘍再発はCTV領域からがほとんどであり¹⁰⁾、局所への20Gy/4回の分割法によるSRT boost照射なども試みられている⁴⁾。化学療法との併用は、ACNUなどが使用されている¹¹⁾。治療成績は、GBMは生存期間中央値(MST)で10~13カ月、5年生存率は5%以下、一方、AAは5年生存率で30%前後である。GBMに対する化学療法併用については、米国のRTOGで行われた照射±topotecanの結果¹²⁾、照射+PCV±BUdRの結果¹³⁾や、欧州で行われたACNU+tenipside(VN26)とACNU+Ara-Cの比較試験¹⁴⁾では、有意な治療成績の向上は得られていない。このほかに、加速多分割照

射による線量増加試験^{7), 15)}, 50Gy/20回/4週の小分割照射¹⁶⁾, 30Gy/6回/2週の小分割照射¹⁷⁾, 35Gy/10回/60Gy/30回の臨床比較試験¹⁸⁾, IMRTで42Gy/14回の照射¹⁹⁾, 以下GTVに50Gy/10回, CTVに30Gy/10回/2週間の照射²⁰⁾, GTVに60Gy/20回, 周辺のPTVに40Gy/20回/4週間の照射²¹⁾, GTVに70Gy/28回, CTVに56Gy/28回の照射²²⁾などのIMRTの臨床応用が試みられているが, いずれも明らかな有意差は得られていない。また小児の高悪性度のastrocytomaに対する化学療法併用の有用性が報告されているが, なお議論が残されている状況である²³⁾。

星状細胞腫(astrocytoma, low grade astrocytoma)

治療は外科的及可的摘出後に放射線治療を行うのが原則である。照射は, MRIなどでみられる腫瘍病巣の境界部から1~2cm程度の安全域をとって50~60Gy照射する。照射後数カ月から1年余りかかって徐々に画像上で改善するのが一般的である。治療成績は, 5年生存率で50%前後, 10年生存率で30%前後である。Low grade astrocytomaに対して分割法による定位放射線治療の有用性の報告がある²⁴⁾。限局した病巣には試みてもよいであろう。組織型でpilocytic, xanthomatous, giant cell astrocytomaなどの亜型組織像を呈するのは予後良好である。また小脳や視交叉に生じたastrocytoma(多くはpilocytic type)も予後良好である^{8), 9)}。一方, 小児の脳幹部グリオーマにおいては脊髄播種の頻度が多いことが報告されている²⁵⁾。

乏突起細胞腫(oligodendroglioma)

頻度は多くないが, GBMに比べて若干若年に発症する。これのanaplastic typeの治療成績で予後因子としてあげられるのは, 年齢, KPSである。治療成績は生存期間中央値(MST)で7.3年, 5年生存率で62%であり, 他の悪性グリオーマに比べて良好である²⁶⁾。照射は画像診断でみられる造影増強域の外側2cmの局所照射で60Gy/6週が一般的で, これにprocarbazine, lomustine, vincristineの化学療法を併用した成績では10年生存率47%, 10年無病生存率39%の報告がある²⁷⁾。

脳室上衣腫(ependymoma)

脳室上衣腫は組織学的にみてependymoma(low-grade), anaplastic ependymoma, ependymoblastomaに分けられる。high-gradeであれば術後照射の適応であり, さらにependymoblastomaであれば全脳脊髄照射+局所boost照射の適応となる。脊髄腔へ転移する頻度は Tent 上よりも Tent 下に発症したものに多い²⁸⁾。いっぽうlow-gradeであれば2cm程度の安全域を有した局所照射の適応である²⁹⁾。線量は成人のhigh-gradeで腫瘍が部分摘出の場合, 局所に60Gy, 全脳脊髄に30Gyの照射, low-gradeで全摘出の場合には局所に50Gyの照射が一般的である。治療成績は, 5年生存率ではlow-gradeで60~80%, high-gradeで10~40%前後である。

胚細胞性腫瘍(germ cell tumors)

胚細胞性腫瘍には, 胚芽腫(いわゆるtwo cell pattern germinoma, 最近胚腫と呼ばれる)のほか, teratoma, choriocarcinoma, endodermal sinus(yolk sac)tumor, embryonal carcinoma, mixed germ cell tumorがある。このうち放射線感受性の高いのがgerminomaであり, 15Gy程度の照射で急速な腫瘍縮小効果が得られる。腫瘍は松果体, 視床下部のほか, 小脳橋角部や稀には側脳室壁などに発生し, 髄腔内に播種する頻度が高い。10歳代に好発し, 放射線治療によって完治が期待できる数少ない腫瘍である。血液中あるいは髄液中にHCG値の軽度ないし中等度の上昇を伴うことがあるが, 組織診断が得られない場合は, HCG値<100mIU/mL, AFP値<10ng/mLが一応の診断基準である。

germinomaの放射線治療は, 照射は全脳照射(もしくは全脳室系照射)+局所照射か, 全脳脊髄照射(CSI)であり, 線量は局所に対して40~50Gy(腫瘍径による), 全脳脊髄系には24Gy程度である³⁰⁾。局所に限局したものにはCSIは不要であるとの報告がある³¹⁾。治療成績は90%以上の治癒率が得られ, 初診時にたとえ髄膜播種が認められても全脳脊髄照射により治癒の得られる可能性が高い³²⁾。化学療法との併用についてはetoposide + CDDP投与と放射線治療の有効性が報告されている^{33), 34)}。一方, 松谷らは, 胚細胞性腫瘍を, 1)good prognosis群(pure germinoma), 2)intermediate prognosis群(HCG産生germinomaなど), 3)poor prognosis群(choriocarcinoma, yolk sac tumorなど)に分けて, それぞれに適した化学療法と放射線治療を行うプロトコル案を実施している^{35), 36)}。このねらいは, 放射線治療後の脳機能障害の観点から照射線量を減らすところにあり, 例えばpure germinomaに対しては, 化学療法(CDDP/etoposide)の3コース後に局所への24Gy照射となっているが, 腫瘍制御線量の点でこれで十分か議論のあるところである。

頭蓋咽頭腫(craniopharyngioma)

本腫瘍は口腔粘膜の胎児原基から発生する腫瘍で, 発症時期は5~15歳の小児期に多く, 腫瘍の性状は嚢腫状ときに充実性で, 部位は鞍上部に多い。外科的摘出が第一選択であるが, 良性腫瘍であるにもかかわらず周囲組織へ浸潤, 癒着する傾向がある。手術単独では再発率が高く, 特に亜全摘例では局所への術後照射が必須で, 小照射野で多門照射または回転照射で50~56Gyの照射を行う。治療後の成績は, 一般に10年生存率で80%前後であり, 再発した場合でも照射により腫瘍制御される可能性が高い³⁷⁾。一方, 照射後の有害事象として内分泌機能低下や視力障害などがあり, 神経学的機能障害の合併に注意する必要がある。

悪性リンパ腫(malignant lymphoma)

中枢神経系に初発する悪性リンパ腫は, 組織学的亜分類ではnon-Hodgkin lymphoma, B cell typeでdiffuse, large cell typeのものが多く, 本症は免疫機能の低下した患者に起こりやすく, 約3割が多発性で, ときに髄膜播種や眼内進展

を伴うことがある。診断は組織亜分類を明らかにするためにも、手術もしくは定位的脳生検による組織診断が必要である。治療はステロイド剤と全脳40Gyに腫瘍局所10~15Gyの放射線照射が一般的であるが⁸, 4cm以上の安全域の照射野でよいとする報告もある³⁸。病巣はこの初期治療によく反応するが⁸, 早期に再発しやすく治療成績は不良である。化学療法では通常多剤併用療法であるCHOPやVEMP, ACNUのほか, Methotrexate大量投与が有効であるとの報告がある³⁹。MTX大量療法の非併用例では, WSI (whole spinal irradiation) を行った方が累積生存率がよいとする報告がある⁴⁰。予後因子としては年齢(50歳以下がよい), KPS, 病巣数(単発がよい)があげられており, これらを総合的に点数化して表したNottingham/Barcelonaの予知スコア法では, MSTはスコア0が55カ月, スコア1が41カ月, スコア2が32カ月, スコア3が1カ月であった³⁹。

髄芽腫(medulloblastoma)

小児の後頭蓋窩, とくに小脳虫部に好発し, 男児に多い。このmedulloblastomaに加えてpineoblastomaや同類の組織型の腫瘍はprimitive neuroectodermal tumor(PNET)と総称される。治療は可及的切除と術後の放射線照射で, 照射は髄膜播種を来しやすいので(40%前後), 頭蓋底を十分に含む全脳脊髄照射を行うのが原則である⁴¹。線量は全脳脊髄に30~35Gy, 腫瘍部には計55Gy程度であるが^{8, 9, 42}, 比較的low gradeのものには線量を減量(全脳脊髄に25Gy)してもよい⁴³。治療成績は5年生存率で55~70%で, 予後因子として性別(男児が悪い), KPSがあげられている⁴⁴。high risk groupにはVCR, CCNUなどの化学療法を併用する⁴⁵。

髄膜腫(meningioma)

40~60歳代の女性に好発し, 組織学的に良性でも再発を繰り返す場合やhigh-gradeの場合は放射線治療の適応である。また頭蓋底など部位によって不完全摘出の場合には, 術後の放射線治療が必要である。照射は病巣に1~2cmの安全域をとって50~56Gy程度行うのが一般的で, これにより多くの場合再発までの期間延長が認められる。腫瘍が大きい場合, 外科的切除を広範囲に行うのは神経学的欠損を引き起こしやすく, 長期の局所制御にも寄与しないとされている。部位, 大きさによっては定放射線照射の適応がある。

下垂体腺腫(pituitary adenoma)

本質的には良性腫瘍で, 30~40歳代に多くみられる。頻度別内訳はnon-functioning tumorが最も多く(約40%), ついでprolactin産生腫瘍(約40%), GH産生腫瘍(約20%), ACTH産生腫瘍(数%)の順である。腫瘍進展度によりトルコ鞍内限局型と鞍外進展型があり, 組織学的にmicroadenoma(径10mm未満)とmacroadenomaがあり, 手術を行うのが原則である。不完全摘出例や再発例には放射線治療を行うが, 照射は局所へ絞った4門照射, 回転照射,

原体照射を適用し, 通常分割法で50~55Gy程度照射する。このほかに定放射線照射を行う場合, SRSの場合は15~20Gy(50% isodose), 視神経には8~10Gy以下とする。治療成績は術後照射例の10年非再発率は70~80%程度である。治療により視野異常についても改善が期待できる。

転移性脳腫瘍(metastatic tumors)

転移性脳腫瘍については, 近年のCT, MRIなどの画像診断の普及により発見される頻度が高くなり, さらに定放射線照射の登場で非侵襲的な治療が可能となったことで, 全体として治療成績の向上が得られるようになった。本法の適応となる条件を項目別にあげると, (1)一般的条件としては全身状態(KPS), 原発巣制御の有無, 病理組織診断など, (2)局所条件としては腫瘍の大きさ(径, 体積), 形状, 部位, 個数など, (3)放射線治療内容では既往照射歴の有無, 全脳照射併用の有無などである。定放射線照射では治療線量は辺縁線量(例えば最大線量の80%域の線量)で表示され, 決定臓器線量, SRS/SRTの適応(SRTの場合は分割回数)が重要視される。

転移性脳腫瘍に対する放射線治療の方針として, SRS単独治療か全脳照射併用かについては意見の分かれるところである。背景因子として, 脳転移巣の数, 形状, 部位, 原発巣の種類, 組織形, 原発巣制御の有無, 脳内および脳外の病変の広がり, 脳転移と診断されるまでの期間, 全身状態などがあげられる⁴⁶。肺癌からの単発性脳転移に対しては, SRS単独よりもSRSに全脳照射を併用した方が局所制御期間, 新病変出現までの期間, 中枢神経死に関して良好であったという⁴⁷。

放射線脳壊死(radiation necrosis)

局所に大線量が照射される方法が臨床に適用されるようになり, また, 化学療法併用の頻度が増えるにしたがい, 正常脳組織にみられる放射線脳壊死(radiation necrosis)が問題になってきた^{16, 48, 49}。ここでいう放射線脳壊死は, 厳密には腫瘍組織が治療線量によって壊死に陥る腫瘍壊死(tumor necrosis)と区別しなくてはならない。概念的には, 腫瘍を標的とした高線量域には腫瘍壊死が必発すると言ってもよく, 一方, 周囲の正常脳組織にみられる照射後の変化が狭義の放射線脳壊死であるが, 中には組織学的にみて両者が混在する場合もある。放射線脳壊死は通常分割照射の50Gy/5週間で1%以下, 60Gy/6週間で5~10%の頻度で起こると言われているが, 定位的放射線治療やIMRTの適用により, 放射線脳壊死を来す症例の頻度が増えてきた印象を受ける。FloydらはIMRTの適用により脳壊死が生じた症例の中に長期生存例を得たと言う²⁰。発症は治療後6カ月から2年以内に生じ, 画像診断上病巣部の造影増強効果や周囲脳浮腫の合併など, しばしば腫瘍再発と類似した所見を呈することで, 臨床上両者の鑑別がしばしば問題になる。最近では脳壊死の鑑別診断にPET診断の有用性が論じられている⁵⁰。

おわりに

最近の脳腫瘍の放射線治療は、画像診断の進歩により脳内腫瘍病変の同定がより確実になり、MLCや定位放射線照射を含む新たな放射線治療技術の導入とあいまって、より高精度な治療が可能になったことがあげられる。三次元治療計画やDVH(dose volume histogram)解析による治療計画の評価なども一般に行われるようになってきた。より至適な線量分割様式と線量増量の導入、化学療法との併用につ

いては今後の課題である。IMRTや粒子線治療の脳腫瘍への臨床応用についても、その効果が明らかにされるであろう。放射線治療後の放射線脳壊死や白質脳症の回避、治療患者の質的評価の確立など、新たな展開が期待される領域であると言ってよい。

本稿は第63回日本医学放射線学会学術集会(平成16年4月10日、横浜)における教育講演の内容を基にまとめたものである。

文 献

- 1) 脳腫瘍全国集計調査報告(1984~1993): 脳腫瘍取り扱い規約 2002年7月(第2版), 金原出版
- 2) 中里洋一: 脳腫瘍の国際分類. *Brain Medical* 13: 223-228, 2001
- 3) Chan JL, Lee SW, Fraass BA, et al: Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 20: 1635-1642, 2002
- 4) Baumert BG, Lutterbach J, Bernays R, et al: Fractionated stereotactic radiotherapy boost after post-operative radiotherapy in patients with high-grade gliomas. *Radiother Oncol* 67: 183-190, 2003
- 5) Murthy V, Jalali R, Sarin R, et al: Stereotactic conformal radiotherapy for posterior fossa tumours: a modeling study for potential improvement in therapeutic ratio. *Radiother Oncol* 67: 191-198, 2003
- 6) Zinkin HD, Rivard MJ, Mignano JE, et al: Analysis of dose conformity and normal-tissue sparing using two different IMRT prescription methodologies for irregularly shaped CNS lesions irradiated with the Beak and 1-cm MIMiC collimators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 285-292, 2004
- 7) Chan MF, Schupak K, Burman C, et al: Comparison of intensity-modulated radiotherapy with three-dimensional conformal radiation therapy planning for glioblastoma multiforme. *Med Dosim* 28: 261-265, 2003
- 8) Kortmann RD, Timmermann B, Taylor RE, et al: Current and future strategies in radiotherapy of childhood low-grade glioma of the brain. Part I: Treatment modalities of radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 179: 509-520, 2003
- 9) Kortmann RD, Timmermann B, Taylor RE, et al: Current and future strategies in radiotherapy of childhood low-grade glioma of the brain. Part II: Treatment-related late toxicity. *Strahlenther Onkol* 179: 585-597, 2003
- 10) Jansen EP, Dewit LG, van Herk M, et al: Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. *Radiother Oncol* 56: 151-156, 2000
- 11) Wehbe T, Glantz M, Choy H, et al: Histologic evidence of a radiosensitizing effect of Taxol in patients with astrocytomas. *J Neurooncol* 39: 245-251, 1998
- 12) Fisher B, Fisher B, Won M, et al: Phase II study of topotecan plus cranial radiation for glioblastoma multiforme: results of Radiation Therapy Oncology Group 9513. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 980-986, 2002
- 13) Prados MD, Seiferheld W, Sandler HM, et al: Phase III randomized study of radiotherapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine with or without BUdR for treatment of anaplastic astrocytoma: final report of RTOG 9404. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 1147-1152, 2004
- 14) Weller M, Muller B, Koch R, et al: Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol* 21: 3276-3284, 2003
- 15) Levin VA, Yung WK, Bruner J, et al: Phase II study of accelerated fractionation radiation therapy with carboplatin followed by PCV chemotherapy for the treatment of anaplastic gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 58-66, 2002
- 16) Chang EL, Yi W, Allen PK, et al: Hypofractionated radiotherapy for elderly or younger low-performance status glioblastoma patients: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 519-528, 2003
- 17) McAleese JJ, Stenning SP, Ashley S, et al: Hypofractionated radiotherapy for poor prognosis malignant glioma: matched pair survival analysis with MRC controls. *Radiother Oncol* 67: 177-182, 2003
- 18) Phillips C, Guiney M, Smith J, et al: A randomized trial comparing 35Gy in ten fractions with 60Gy in 30 fractions of cerebral irradiation for glioblastoma multiforme and older patients with anaplastic astrocytoma. *Radiother Oncol* 68: 23-26, 2003
- 19) Slotman BJ, Kralendonk JH, van Alphen HA, et al: Hypofractionated radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme: results of treatment and impact of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 895-898, 1996
- 20) Floyd NS, Woo SY, Teh BS, et al: Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for primary glioblastoma multiforme.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys 58: 721–726, 2004
- 21) Sultanem K, Patrocinio H, Lambert C, et al: The use of hypofractionated intensity-modulated irradiation in the treatment of glioblastoma multiforme: preliminary results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 247–252, 2004
 - 22) Suzuki M, Nakamatsu K, Kanamori S, et al: Feasibility study of the simultaneous integrated boost (SIB) method for malignant gliomas using intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Jpn J Clin Oncol* 33: 271–277, 2003
 - 23) Broniscer A, Gajjar A: Supratentorial high-grade astrocytoma and diffuse brainstem glioma: two challenges for the pediatric oncologist. *Oncologist* 9: 197–206, 2004
 - 24) Plathow C, Schulz-Ertner D, Thilman C, et al: Fractionated stereotactic radiotherapy in low-grade astrocytomas: long-term outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 996–1003, 2003
 - 25) Donahue B, Allen J, Siffert J, et al: Pattern of recurrence in brain stem gliomas: evidence for craniospinal dissemination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 677–680, 1998
 - 26) Puduvalli VK, Hashmi M, McAllister LD, et al: Anaplastic oligodendrogliomas: prognostic factors for tumor recurrence and survival. *Oncology* 65: 259–266, 2003
 - 27) Jeremic B, Milicic B, Grujicic, et al: Combined treatment modality for anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma: A 10-year update of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 509–514, 2004
 - 28) Oya N, Shibamoto Y, Nagata Y, et al: Postoperative radiotherapy for intracranial ependymoma: analysis of prognostic factors and patterns of failure. *J Neurooncol* 56: 87–94, 2002
 - 29) Paulino AC, Wen BC, Buatti JM, et al: Intracranial ependymomas: an analysis of prognostic factors and patterns of failure. *Am J Clin Oncol* 25: 117–122, 2002
 - 30) 芝本雄太, 富田夏夫, 河野太郎, 他: EBMに基づく放射線治療. 脳腫瘍. 癌と化学療法 30: 348–353, 2003
 - 31) Haas-Kogan DA, Missett BT, Wara WM, et al: Radiation therapy for intracranial germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 511–518, 2003
 - 32) Ogawa K, Shikama N, Toita T, et al: Long-term results of radiotherapy for intracranial germinoma: a multi-institutional retrospective review of 126 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 705–713, 2004
 - 33) Buckner JC, Peethambaram PP, Smithson WA, et al: Phase II trial of primary chemotherapy followed by reduced-dose radiation for CNS germ cell tumors. *J Clin Oncol* 17: 933–940, 1999
 - 34) Kitamura K, Shirato H, Sawamura Y, et al: Preirradiation evaluation and technical assessment of involved-field radiotherapy using computed tomographic (CT) simulation and neoadjuvant chemotherapy for intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 783–788, 1999
 - 35) Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al: Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 86: 446–455, 1997
 - 36) Matsutani M; Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group: Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors—the Japanese experience. *J Neurooncol* 54: 311–316, 2001
 - 37) Stripp DC, Maity A, Janss AJ, et al: Surgery with or without radiation therapy in the management of craniopharyngiomas in children and young adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 714–720, 2004
 - 38) Shibamoto Y, Hayabuchi N, Hiratsuka J, et al: Is whole-brain irradiation necessary for primary central nervous system lymphoma? Patterns of recurrence after partial-brain irradiation. *Cancer* 97: 128–133, 2003
 - 39) Bessell EM, Graus F, Lopez-Gullermo A, et al: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy: Long-term survival and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 501–508, 2004
 - 40) Ishikawa H, Hasegawa M, Tamaki Y, et al: Comparable outcomes of radiation therapy without high-dose methotrexate for patients with primary central nervous system lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 33: 443–449, 2003
 - 41) Sun LM, Yeh SA, Wang CJ, et al: Postoperative radiation therapy for medulloblastoma—high recurrence rate in the subfrontal region. *J Neurooncol* 58: 77–85, 2002
 - 42) Wolden SL, Dunkel IJ, Souweidane MM, et al: Patterns of failure using a conformal radiation therapy tumor bed boost for medulloblastoma. *J Clin Oncol* 21: 3079–3083, 2003
 - 43) Thomas PRM, Deutsch M, Kepner JL, et al: Low-stage medulloblastoma: Final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol* 18: 3004–3011, 2000
 - 44) Paulino AC, Wen BC, Mayr NA, et al: Protracted radiotherapy treatment duration in medulloblastoma. *Am J Clin Oncol* 26: 55–59, 2003
 - 45) Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, et al: Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol* 21: 1581–1591, 2003
 - 46) Regine WF, Huhn JL, Patchell RA, et al: Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: results and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 333–338, 2002
 - 47) Li B, Yu J, Suntharalingam M, et al: Comparison of three treatment options for single metastasis from lung cancer. *Int J Cancer* 90: 37–45, 2000
 - 48) 田中良明, 竹下祥敬, 丹羽幸吉, 他: 脳腫瘍に対する術中照射後の放射線壊死の検討. 日放腫会誌 1: 1–12, 1989
 - 49) Chin LS, Ma L, DiBiase S: Radiation necrosis following gamma knife surgery: a case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up. *J Neurosurg* 94: 899–904, 2001
 - 50) Beuthien-Baumann B, Hahn G, Winkler C, et al: Differentiation between recurrent tumor and radiation necrosis in a child with anaplastic ependymoma after chemotherapy and radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 179: 819–822, 2003