



Title	転移性脳腫瘍に対するリニアックを用いた分割定位放射線治療成績の検討-定位手術的照射との比較-
Author(s)	武本, 充広; 勝井, 邦彰; 吉田, 敦史 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2003, 63(5), p. 237-243
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18909
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

転移性脳腫瘍に対するリニアックを用いた分割定位放射線治療成績の検討 —定位手術的照射との比較—

武本 充広¹⁾ 勝井 邦彰¹⁾ 吉田 敦史¹⁾ 姫井 健吾¹⁾ 黒田 昌宏¹⁾ 金澤 右¹⁾
杉田 勝彦²⁾ 小林 満³⁾ 中川 実⁴⁾ 藤本俊一郎⁴⁾ 平木 祥夫¹⁾

1) 岡山大学医学部放射線科
3) 尾道市立市民病院放射線科

2) 岡山大学医学部保健学科
4) 香川労災病院脳神経外科

Linear-accelerator-based Stereotactic Irradiation for Metastatic Brain Tumors

Mitsuhiro Takemoto¹⁾, Kuniaki Katsui¹⁾,
Atsushi Yoshida¹⁾, Kengo Himeji¹⁾,
Masahiro Kuroda¹⁾, Susumu Kanazawa¹⁾,
Katsuhiko Sugita²⁾, Mitsuru Kobayashi³⁾,
Minoru Nakagawa⁴⁾, Shunichiro Fujimoto⁴⁾
and Yoshio Hiraki¹⁾

To assess the safety and availability of stereotactic radiotherapy (SRT) for metastatic brain tumors, we reviewed 54 consecutive cases with a total of 118 brain metastases treated with linear-accelerator-based stereotactic irradiation (STI). Nineteen patients with a total of 27 brain tumors that were larger than 3 cm or close to critical normal tissues were treated with SRT. The marginal dose of SRT was 15-21 Gy (median 21 Gy) in 3 fractions for 3 days. The median marginal dose of stereotactic radiosurgery (SRS) was 20 Gy. Effective rates of imaging studies were 72.7% and 94.4%, and those of clinical symptoms were 46.7% and 55.6% for SRT and SRS, respectively. One-year and two-year survival rates of SRT were 40.9% and 17.6%, respectively, and the median follow-up period was 6.4 months. The one-year survival rate of SRS was 32.7%, with a median follow-up of 4.6 months. Fourteen cases (7 cases each) had recurrent tumors at STI sites. Early complications were observed in one case of SRT and 8 cases of SRS, and late complications occurred in 3 cases of SRS. There were no significant differences among effective rates, survival rates, median follow-up times, recurrence rates, and complications between SRT and SRS. We concluded that SRT is a safe, effective therapy for large or eloquent area metastases.

Research Code No.: 602

Key words: Stereotactic irradiation, Stereotactic radiosurgery, Stereotactic radiotherapy, Brain metastasis

Received Dec. 25, 2002; revision accepted Mar. 25, 2003

- 1) Department of Radiology, Okayama University Medical School
2) Faculty of Health Sciences, Okayama University Medical School
3) Department of Radiology, Onomichi Municipal Hospital
4) Department of Neurosurgery, Kagawa Rosai Hospital

別刷請求先
〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
岡山大学医学部放射線科
武本 充広

はじめに

放射線治療において、正常組織の晩発反応は1回線量が大きくなるに従って強くなることが示されており¹⁾、分割照射で1回線量を小さくすることによって、正常組織への合併症を抑えることができる。近年、定位放射線照射 (stereotactic irradiation: STI) でも1回照射 (定位手術的照射: stereotactic radiosurgery: SRS) のみならず分割照射 (定位放射線治療: stereotactic radiotherapy: SRT) が可能となり、大きな腫瘍や重要組織近傍の病変に対して応用されている²⁾⁻⁵⁾。

香川労災病院では1998年の定位放射線照射装置導入以来、転移性脳腫瘍を中心としてSTI治療を行っている⁶⁾。今回われわれは、STIの治療成績より、大きな腫瘍または重要組織近傍に存在する腫瘍に対するSRTの安全性と有効性について検討を行った。

対象と方法

対 象

対象は1998年2月から2001年9月までに、転移性脳腫瘍に対して香川労災病院でSTIを施行した54症例 (延べ照射部位118カ所) である。全例、照射前に文書による同意を得ている。患者背景をTable 1に示す。性別は男性38例、女性16例、STI治療時の年齢は33~83歳 (中央値63歳) でKarnofsky performance status (KPS) は20~100 (中央値90) であった。原発巣は肺が35例と大部分を占めた。転移数は1~6 (平均2.2) で、腫瘍容積は0.014~58cm³ (中央値4.2cm³)、同体積の球体に換算した腫瘍径は0.3~4.8cm (中央値2cm) となる。脳転移による臨床症状は33症例にみられた。内訳は、巣症状単独29例、意識障害3例、巣症状に脳圧亢進症状を伴ったもの1例であった。原発、転移を問わず、最初の癌の診断確定から照射までの期間は0.1~141.3月 (中央値4.3月) で、STI治療時に頭蓋外の活動性病変があったものは40例 (原発巣のみ21例、転移のみ14例、原発巣および転移5例) である。同期間中に、12例に全脳照射が併用されており、全脳照射後STIが7例、STI後全脳照射が5例である。全脳照射とSTIとの平均間隔は前者で6.5月、後者で0.6月で

Table 1 Patient characteristics

Characteristics		No.	%
Gender	Male	38	70.4
	Female	16	29.6
Primary site of disease	Lung	35	64.8
	Colorectum	5	9.3
	Kidney	4	7.4
	Breast	2	3.7
	Others	8	14.8
No. of metastases	Single	26	48.1
	Multiple	28	51.9
Clinical symptoms	Present	33	61.1
	Absent	21	38.9
Primary disease	Not controlled	26	48.1
	Controlled	28	51.9
Extracranial metastases	Present	19	35.2
	Absent	35	64.8

あった。またSTI治療前に、外科的切除が11例に施行されていた。

治療法

照射装置はSiemens社製直線加速器Mevatronを用い、線質は6MV X線を使用した。治療システムはRadionics社製Xknife version 3, 4を用い^{6), 7)}、円形タングステン製コリメータは、アイソセンターにおける50%線量分布径が1.25～4 cmまで0.25 cmきざみと4.5, 5 cmの計14種類を使用した。固定器具は、SRSの際にはピンで直接頭蓋骨に固定するBrown-Roberts-Wells Head Ringを用い、SRTの際には歯型と後頭部パッドおよびストラップで固定する着脱可能なGill-Thomas-Cosman Relocatable Head Frameを用いた³⁾。

照射前日に撮影した造影MR画像を元にgross tumor volume (GTV)を決定し、clinical target volume (CTV)をGTVと同一とする。CTVに、SRSの際には1mm, SRTの際には2mmのmarginを加えてplanning target volume (PTV)とする。原則として辺縁線量は80%アイソセンター線量とし、SRSの際には換算腫瘍径2cm未満で24～25Gy, 2～3cmで18～20Gyとした。換算腫瘍径が3cmを超えるものや、腫瘍の部位が重要組織近傍の際にはSRTを選択し、合計辺縁線量は、全脳照射の既往がない場合には21Gy / 3分割 / 3日間、既往がある場合には15Gy / 3分割 / 3日間とした。

照射法別の患者背景、腫瘍背景

全54症例中、SRSは35例、延べ照射部位91カ所に施行し、SRTは19例(腫瘍径が3cmを超えるもの15例、重要組織近傍4例)、延べ照射部位27カ所に施行した。照射法別の患者、腫瘍背景をTable 2に示す。SRSとSRTの間には、腫瘍容積と換算腫瘍径以外の患者、腫瘍背景に差はみられなかった。SRSの辺縁線量は10～25Gy(中央値20Gy)、コリメー

タ径は1.25～5cm(中央値2.25cm)であった。換算腫瘍径が3cmをわずかに上回り、全身状態等よりSRSが適当と判断し15Gyを照射した1症例と、視神経近傍に腫瘍があるものの、全身状態や本人および家族の希望によりSRS 10Gyのみの照射となった1症例以外は、全例18Gy以上の1回照射を行った。SRTの辺縁線量は15～21Gy(中央値21Gy)で、3分割 / 3日間で行った。コリメータ径は2～5cm(中央値4cm)であった。

統計学的手技

二群間の比較には、対応のないt検定とカイ2乗検定を用いた。生存期間はSTI開始日を起算日とし、死亡日または最終確認日までの期間とした。全生存率はKaplan-Meier法より算出し、単変量解析にはログランク検定を、多変量解析はCox比例ハザードモデルを用いた^{8), 9)}。すべての統計学的手技で、5%未満のp値をもって有意差ありとした。

結 果

治療後の一次効果

STI治療後の一次効果をTable 3に示す。STI終了後1～2月に画像診断がなされた28症例について脳腫瘍の治療成績・効果判定法¹⁰⁾に従って一次効果を検討すると、CRが2例に得られ、PRは23例、NCは4例でPD症例はなかった。CRとPRとを合わせた25例に効果があり、有効率は86.2%となる。照射法別ではSRSで94.4%, SRTで72.7%となり、こちらも有意差を認めなかった。また、STI前に症状を有さない21例を除いた33症例について、STI終了後1～2週後に臨床症状に対する効果を検討すると、症状消失が7例、軽減が10例、不変が14例、悪化が2例であった。なお、ステロイド製剤などの頭蓋内圧亢進・頭蓋内浮腫治療剤を、STI治

Table 2 Patient and tumor characteristics according to treatment modality

Characteristics		SRS	SRT	p value
Age		33–83	33–81	0.20
(mean)		(65.4)	(60.9)	
Gender	Male	10	13	0.42
	Female	16	6	
KPS		20–100	40–100	0.99
(median)		(90)	(80)	
Primary site of disease	Lung	21	14	0.22
	Others	14	5	
No. of metastases		1–6	1–5	0.33
(mean)		(1.9)	(2.3)	
Tumor volume		0.014–19	2.1–58	0.0009*
(median) (cm ³)		(3.1)	(19)	
Tumor diameter		0.3–3.3	1.6–4.8	0.0009*
(median) (cm)		(1.8)	(3.3)	
Clinical symptoms	Present	19	14	0.16
	Absent	16	5	
Active extracranial disease	Yes	28	12	0.18
	No	7	7	
Interval from cancer diagnosis		0–97	0–141	0.40
(median) (months)		(6.9)	(6.0)	
External irradiation	Yes	6	6	0.22
	No	29	13	
Surgical removal	Yes	5	6	0.32
	No	30	13	

*Statistically significant

Table 3 Response according to treatment modality

Modality			SRS	%	SRT	%	p value
Imaging study	Effective	CR	1	5.6	1	9.1	0.10
		PR	16	88.9	7	63.6	
	Not effective	NC	1	5.6	3	27.3	
		PD	0	0	0	0	
Clinical symptoms	Effective	CR	5	27.8	2	13.3	0.62
		PR	5	27.8	5	33.3	
	Not effective	NC	7	38.9	7	46.7	
		PD	1	5.6	1	6.7	

療時と効果判定時のいずれの時点においても使用している症例は、不変と判定した。症状消失と軽減とを合わせた17例に効果があり、有効率は51.5%となる。照射法別の有効率はSRSで55.6%、SRTで46.7%であり、有意差を認めない。

生存率

2002年10月現在、追跡期間は0.2～34.7月(中央値5.7月)で、生存14例、原病死39例、他病死1例であった。原病死のうち、転移性脳腫瘍が直接の死因となったのは2例のみである。全生存率は1年36.2%、2年14.0%であった。

Kaplan-Meier法による生存曲線をFig. 1に、照射法別の生存曲線をFig. 2に示す。SRSでは追跡期間0.2～21.3月(中央値4.6月)、1年生存率32.7%、SRTでは追跡期間0.7～34.7月(中央値6.4月)、1年生存率40.9%、2年生存率17.6%であった。

再発

STI照射部位の脳転移の再増大は14例にみられ、SRS、SRTともそれぞれ7例で、STI後2～23月(中央値5.0月)に発生した。SRSは20.0%、SRTでは36.8%の症例で再増大がみられた。また、STI照射野外の新規脳転移巣の出現は、

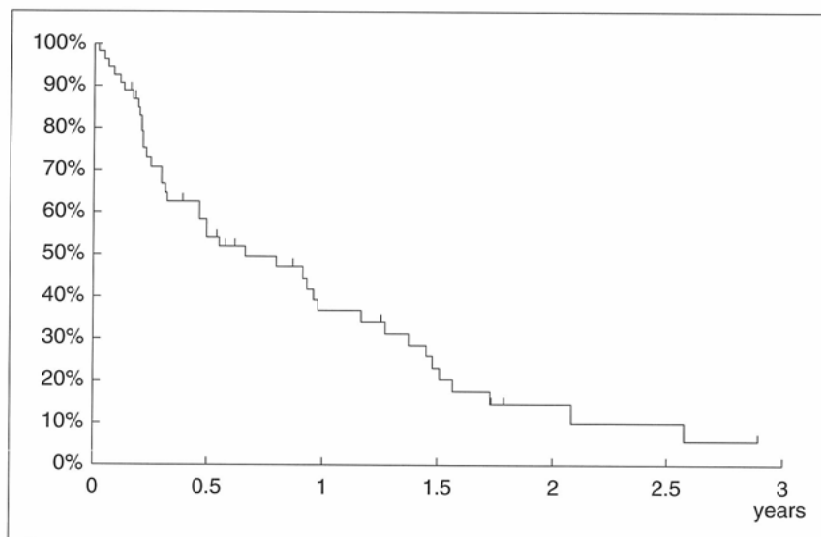


Fig. 1 Overall survival curve.

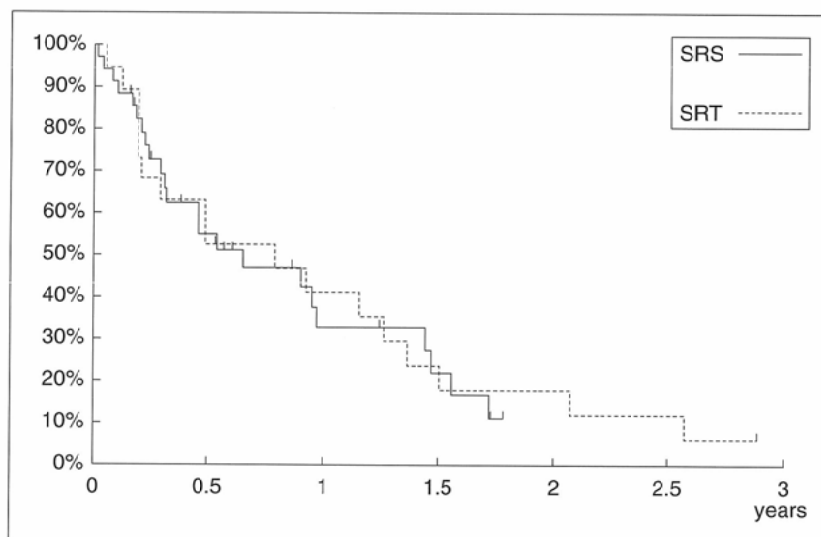


Fig. 2 Survival curves according to treatment modality.

Table 4 Complications according to treatment modality

Complication		SRS	%	SRT	%	p value
Early complication	Nausea / vomiting	3	8.6	0	0	0.098
	Convulsions	2	5.7	1	5.3	
	Worseness of symptoms	1	2.9	0	0	
	Alopecia	1	2.9	0	0	
	Headache	1	2.9	0	0	
Late complication	Brain necrosis	2	5.7	0	0	0.19
	Convulsions	1	2.9	0	0	

SRSの7例(20.0%), SRTの3例(15.8%)にSTI後1~23月(中央値4.5月)に生じた。これら再発率においても、照射法による差を認めなかった。

合併症

STI治療後の合併症をTable 4に示す。STI終了後3月以内に生じる早期合併症は、SRSの8例(22.9%)とSRTの1例

(5.3%)にみられ、内訳は嘔気嘔吐、痙攣が各3例、脳神経症状の悪化、脱毛、頭痛が各1例となる。SRTの1例では照射直後の痙攣がみられ、脳表に近い転移巣に対してSRSを行った症例で脱毛がみられた。早期合併症はいずれも一過性であり、無処置またはステロイド製剤投与で改善した。晚期合併症はSRSで3例(8.6%)にみられ、2002年10月現在SRTには1例も発生していない。SRSによる晚期合併

症は脳壊死が2例と、痙攣が1例であった。全脳照射50Gy後の再発にSRS 15Gyを追加した症例は、SRSの15月後に脳壊死を生じ、外科的切除を行った。また、SRS 20Gyの5月後に脳壊死を生じた症例はステロイド製剤投与で症状改善し、経過観察とされた。痙攣はSRSの1例に一過性にみられた。早期および晩期合併症の発生率に、照射法による有意差を認めなかった。

予後因子の解析

各予後因子で群別した単変量解析と、これらの予後因子を共変量とした多変量解析をそれぞれTable 5, Table 6に示す。なお治療効果は臨床症状に対する効果と画像診断による一次効果のどちらかで改善がみられたものを有効とした。単変量解析による有意な予後良好因子は、年齢65歳未満($p=0.033$)、STI治療直前のKPSが70以上($p=0.012$)、STI治療時に活動性頭蓋外病変がないこと($p=0.049$)の3項目であった。SRTとSRSの照射法別の生存率には有意差を認めなかった(Fig. 2)。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析では、有意な予後良好因子は、65歳未満($p=0.030$)、女性($p=0.048$)、活動性頭蓋外病変がないこと($p=0.011$)、癌の診断確定から照射までの期間が2年以上($p=0.037$)の4項目であった。

考 察

悪性腫瘍患者の20~40%の症例に脳転移が発生し、患者数の増加と、集学的治療の進歩による予後延長とにより、転移性脳腫瘍の症例数は増加の一途をたどっている^{(11), (12)}。脳転移と診断された患者の予後は不良であり、Lagerwaardらのreviewによると、ステロイド等の対症治療のみで1.3月、外照射で3.6月、外科的切除に外照射を加えた場合でも、8.9月の生存期間中央値とされている⁽¹³⁾。

1951年にLeksellが定位手術的照射という概念を発表し、1968年にガンマナイフ1号機が完成して以来、SRSは転移性脳腫瘍への適応を中心として広く普及してきている^{(14), (15)}。またリニアックによる超高压X線を用いたSRSは1985年に実用化され、ガンマナイフと同様に普及してきている^{(16), (17)}。

FlickingerらはSRSにおいて、照射範囲が広くなるに従って合併症の頻度が高くなることを報告しており⁽¹⁸⁾、通常、SRSの適応としては、病変の大きさが直径3cm以下とされる。一方、正常組織の晩発反応は、1回線量が大きくなるに従って強くなるため⁽¹⁾、腫瘍が橋、延髄、視交叉、視神経、眼球などの近傍に位置した場合、1回で大線量を与えることは困難なことが多い。このような症例では、分割照射を用いて1回線量を小さくすると、正常組織への影響を最小限にできる。近年、固定器具の改良により、直線加速器によるSTIにおいて分割照射(SRT)が可能となり、大きな腫瘍や重要組織近傍の病変に対して応用されている^{(2)~(5)}。それに加えて転移性脳腫瘍を始めとする悪性腫瘍では、再酸素化、再増殖、細胞周期再分布の観点からもSRTが有利である可

能性がある^{(19), (20)}。

外照射後の再発脳腫瘍に対するSRSの至適線量を検討したRadiation Therapy Oncology Group (RTOG) study 90-05の最終報告によると、腫瘍最大径2cm以下では24 Gy、2~3cmで18 Gy、3~4cmで15 Gyが推奨されている⁽²¹⁾。ところが、転移性脳腫瘍に対するSRTの至適線量については、いまだ一定した見解はない。Manningらは、腫瘍容積中央値2.2cm³という比較的小さな転移性脳腫瘍に対して18~36Gy/3分割のSRTを施行し、画像診断による有効率90.9%、中央生存期間11.8月と報告している⁽³⁾。大きな転移性脳腫瘍に対してSRTを施行したDe Sallesらの報告によると腫瘍容積中央値21cm³の脳転移に対して12~18 Gy/2~3分割によるSRTの有効率は83%であった⁽⁴⁾。より多くの分割回数を用いたSRTとしては、42Gy/7分割/2.3週間または52Gy/13分割/4.3週間を用いたTokuyasuらの報告がある⁽⁵⁾。これによると、中央生存期間8.3月、1年生存率は33%であった。われわれは、腫瘍径が3cmを超える15例と、腫瘍が重要組織近傍に存在する4例に対してSRTを施行した。1回線量は、全脳照射の既往がある場合には辺縁線量5Gy、ない場合には7Gyとし、3日間連続で施行した。LQモデルでは、15Gy/3分割と21Gy/3分割の生物学的効果線量は、 $\alpha/\beta=10$ とした場合、それぞれ22.5、35.7となり、1回照射に換算すると、それぞれ11Gy、15Gyとなる⁽²²⁾。SRSと比較して若干少ない線量となつてはいるが、今回の検討では、有効率、生存率ともに良好な結果であり、臨床的には妥当な線量と考える。一方STI専用器としてリニアックが使用可能な施設は皆無であり、外照射症例数との兼ね合いにより、分割回数の制限をせざるを得ない。また、脳転移症例の予後を考慮すると、できるだけ短い治療期間が望まれるため、転移性脳腫瘍に対するSRTは3分割程度が適当ではないかと考えられる。

RTOG study 90-05の初期報告によると、腫瘍容積8.2cm³(換算腫瘍径2.5cm)以上、最大線量が辺縁線量の2倍以上の症例で、重篤な合併症が高頻度に生じた⁽²³⁾。今回の検討では、早期合併症はSRSの8例(22.9%)とSRTの1例(5.3%)にみられ($p=0.098$)、晩期合併症はSRSでは脳壊死2例を含む3例(8.6%)にみられたが、SRTにはみられなかった($p=0.19$)。SRSで脳壊死がみられた2症例は、換算腫瘍径0.8~2.2cmと比較的小さいものの、1例に全脳50Gyの外照射の既往があった。このような高線量の外照射の既往がある症例においては、SRS辺縁線量の減量や、SRTへの変更を検討すべきであると考えられる。

RTOG study 7916によると、転移性脳腫瘍症例の予後良好因子としては、KPSが70以上、年齢が60歳未満、原発巣が制御されている、脳以外の遠隔転移がない、の4因子が重要である⁽²⁴⁾。また、乳癌の脳転移症例においては、診断確定から照射までの期間が有意な予後要因であることが報告されている⁽²⁵⁾。転移性脳腫瘍に対するSRSに関しては、Jeremicらのreviewでは、活動性の頭蓋外病変のないことが最も重要な因子であると報告されている⁽²⁶⁾。本研究でも単

Table 5 Results of logrank test for survival

Prognostic factor		No.	%	p value
Method of STI	SRS	35	64.8	0.86
	SRT	19	35.2	
Age (years)	≤64	29	53.7	0.033*
	65–	25	46.3	
Gender	Male	38	70.4	0.11
	Female	16	29.6	
KPS	≤60	15	27.8	0.012*
	70–	39	72.2	
No. of metastases	Single	28	51.9	0.15
	Multiple	26	48.1	
Primary site of disease	Lung	35	64.8	0.71
	Not lung	19	35.2	
Active extracranial disease	Yes	40	74.1	0.049*
	No	14	25.9	
Interval from cancer diagnosis (years)	≤1.99	11	20.4	0.068
	2–	43	79.6	
External irradiation	Yes	12	22.2	0.075
	No	42	77.8	
Surgical removal	Yes	11	20.4	0.43
	No	43	79.6	
Response	Effective	30	71.4	0.89
	Not effective	12	28.6	

*Statistically significant

Table 6 Results of Cox's proportional hazards model for survival

Prognostic factor	Relative risk	95% C.I.	p value
Method of STI (SRS)	0.55	0.21–1.46	0.23
Age (≤64 years)	0.29	0.09–0.88	0.030*
Gender (Female)	0.27	0.07–0.99	0.048*
KPS (≤60)	0.85	0.27–2.67	0.79
No. of metastases (Multiple)	2.18	0.87–5.42	0.095
Primary disease (Lung)	0.42	0.14–1.28	0.13
Active extracranial disease (Yes)	3.5	1.33–9.20	0.011*
Interval from cancer diagnosis (2 years–)	0.17	0.03–0.90	0.037*
External irradiation (Yes)	2.08	0.73–5.94	0.17
Surgical removal (Yes)	0.47	0.12–1.89	0.28
Response (Effective)	0.89	0.35–2.28	0.81

*Statistically significant

変量解析では、年齢、KPS、活動性頭蓋外病変の有無が、多変量解析では、年齢、性別、活動性頭蓋外病変の有無、癌の診断確定から照射までの期間が有意な予後因子であった。このような良好な予後要因をもつ症例では、大きな腫瘍や重要組織近傍にある腫瘍であっても、積極的にSRTを適応すべきである。

今回、香川労災病院における、転移性脳腫瘍に対するSTIの現状を報告した。今後は全脳照射や外科的切除の併用の検討や、精緻な線量分布を得られるmicro-multileaf collimatorの導入も含め、より安全で効果的な治療法の確立をめざしていく考えである。

結 語

1. 転移性脳腫瘍に対するリニアックを用いたSTIの治療成績より、大きな腫瘍または重要組織近傍に存在する腫瘍に対するSRTの有効性について検討した。
2. 治療効果および合併症においてSRSとの有意差はなく、転移性脳腫瘍に対するSRTは安全かつ有効な治療法である。

本論文の内容の一部は第61回日本医学放射線学会学術大会(神戸)において発表した。

文 献

- 1) Hall EJ, Brenner DJ: The radiobiology of radiosurgery: rationale for different treatment regimes for AVMs and malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 381-385, 1993
- 2) Gill SS, Thomas DG, Warrington AP, et al: Relocatable frame for stereotactic external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 599-603, 1991
- 3) Manning MA, Cardinale RM, Benedict SH, et al: Hypofractionated stereotactic radiotherapy as an alternative to radiosurgery for the treatment of patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 603-608, 2000
- 4) De Salles AA, Hariz M, Bajada CL, et al: Comparison between radiosurgery and stereotactic fractionated radiation for the treatment of brain metastases. *Acta Neurochir Suppl* 58: 115-118, 1993
- 5) Tokuyue K, Akine Y, Sumi M, et al: Fractionated stereotactic radiotherapy of small intracranial malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 989-994, 1998
- 6) 中川 実, 安原隆雄, 寺井義徳, 他: 当院におけるXナイフによる定位放射線照射. 香川労災病誌 5: 43-48, 1999
- 7) 柴山千秋, 仲澤聖則, 酒井 修, 他: 転移性脳腫瘍に対する定位放射線照射の検討—自治医科大学における現状と展望—. 自治医学紀 23: 67-80, 2000
- 8) Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 53: 457-481, 1958
- 9) Cox DR. Regression models and life tables. *J Roy Statist Soc B* 34: 187-220, 1972
- 10) 脳腫瘍全国統計委員会, 日本病理学会: 脳腫瘍の治療成績・効果判定法. 脳腫瘍全国統計委員会, 日本病理学会編: 脳腫瘍取扱い規約, 54-56, 金原出版, 東京, 1995
- 11) Cairncross JG, Kim JH, Posner JB: Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 7: 529-541, 1980
- 12) Posner JB: Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)* 148: 477-487, 1992
- 13) Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, et al: Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 795-803, 1999
- 14) Leksell L: The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 102: 316-319, 1951
- 15) Leksell L: Cerebral radiosurgery. I. Gammathalanotomy in two cases of intractable pain. *Acta Chir Scand* 134: 585-595, 1968
- 16) Betti DD, Derechinsky VE: Hyperselective encephalic irradiation. *Acta Neurochir Suppl* 33: 385-390, 1984
- 17) Colombo F, Benedetti A, Pozza F, et al: External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery* 16: 154-160, 1985
- 18) Flickinger JC, Lunsford LD, Wu A, et al: Predicted dose-volume isoeffect curves for stereotactic radiosurgery with the 60 Co gamma unit. *Acta Oncol* 30: 363-367, 1991
- 19) Van Putten LM, Kallman RF: Oxygenation status of a transplantable tumor during fractionated radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 40: 441-451, 1968
- 20) Sinclair WK: Cyclic X-ray responses in mammalian cells in vitro. *Radiat Res* 33: 620-643, 1968
- 21) Shaw E, Scott C, Souhami L, et al: Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 291-298, 2000
- 22) Withers HR, Thames HD, Jr, Peters LJ: A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol* 1: 187-191, 1983
- 23) Shaw E, Scott C, Souhami L, et al: Radiosurgery for the treatment of previously irradiated recurrent primary brain tumors and brain metastases: initial report of radiation therapy oncology group protocol (90-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 647-654, 1996
- 24) Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL, et al: Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 669-673, 1989
- 25) Kocher M, Muller RP, Staar S, et al: Long-term survival after brain metastases in breast cancer. *Strahlenther Onkol* 171: 290-295, 1995
- 26) Jeremic B, Becker G, Plasswilm L, et al: Activity of extracranial metastases as a prognostic factor influencing survival after radiosurgery of brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 126: 475-480, 2000