

非小細胞肺癌の多発脳転移に対する Gamma Knife 治療成績 全脳照射を中心とした集学的治療法との比較

Gamma Knife Radiosurgery for Multiple Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer
Comparison With Whole Brain Radiation Therapy

芹澤 徹・井内俊彦*・小野純一・大里克信*

要旨：非小細胞肺癌の多発脳転移に対する gamma knife radiosurgery (GKS) の治療成績を、従来の全脳照射を中心とする集学的治療と retrospective に比較検討した。対象は、千葉県循環器病センターと千葉県がんセンターで治療した非小細胞肺癌の脳転移患者 302 例のうち、1. 初診時 MRI で 10 個以下の多発脳転移病巣を有する、2. 摘出不可能な 30mm 以上の脳病巣がない、3. 癌性髄膜炎がない、4. 頭蓋外病巣の予後が 3 カ月以上を期待できる、4 条件をそなえた連続 100 例である。この 100 例を GKS 群 66 例と全脳照射 (whole brain radiation therapy, WBRT) 群 34 例の 2 群に分類して検討した。GKS 群では、30mm 以上の病巣には開頭腫瘍摘出術を施行し、30mm 未満の病巣には GKS 治療を行った。その後、予防的 WBRT を施行せず、新病巣出現時には適宜 GKS による salvage 治療を行った。WBRT 群では手術可能病変に摘出術を施行後、WBRT を行った。全生存期間 (overall survival)、神経死を免れる期間 (neurological survival)、頭蓋内病変が原因で KPS score が 70 未満へ低下しない期間 (qualitative survival) のいずれにおいても、GKS 群は WBRT 群に比し有意に良好であった。非小細胞肺癌の 10 個以下の多発性脳転移に対し、一定の条件を満たせば、予防的 WBRT を施行しなくても、GKS 単独治療は第一選択になりうる。

[肺癌 41 (2): 123 ~ 129, 2001, JJLC 41: 123 ~ 129, 2001]

Key words : Gamma knife, Multiple cerebral metastases, Non-small cell lung cancer, Whole brain radiation therapy, Radiosurgery

はじめに

gamma knife (GK) は、1970 年スウェーデン・カロリンスカ病院のレクセルにより開発された頭部専用の定位的放射線治療装置で、201 個のコバルト 60 線源からのガンマ線を正確に 1 点に収束させ、病巣のみを照射する。この原理はちょうど虫眼鏡で太陽光線を集めて紙を焼くことにたとえられる¹⁾。1990 年代に入り MRI やコンピュータ技術の発達に伴い飛躍的に治療技術が向上し、直径 30mm 以下の小さな脳動静脈奇形・聴神経腫瘍・転移性脳腫瘍に極めて良好な GK radiosurgery (GKS) の治療成績が報告されている²⁾⁻⁵⁾。特に、1. 本治療が低侵襲でかつ 2 泊 3 日という短期間の入院で治療可能なこと、2. 多発性病巣を同時に治療可能なこと、3. 初

回治療後に出現する新病巣に対しても繰り返して治療できることから、転移性脳腫瘍に対する GKS は近年注目されている。千葉県循環器病センターでは 1998 年 1 月に GK を導入して以来、多発性転移性脳腫瘍に対する GKS 単独療法の有効性を全脳照射 WBRT、whole brain radiation therapy) 療法を中心とした集学的治療法と retrospective に比較し、これまで千葉県がんセンターと共同で preliminary ながら報告してきた⁶⁾⁻⁷⁾。今回、その後の追跡調査で十分な観察期間がえられたので報告する。

対象と方法

対象

1990 年 1 月から 1999 年 12 月までの 10 年間に千葉県循環器病センターと千葉県がんセンターで積極的治療を行った非小細胞肺癌の脳転移患者 302 例のうち、以下の 5 条件をみたく連続 100 例を今回の検討の対象とした。

- 1) 初診時造影 MRI で脳病変数 10 個以下の多発病変を有する
- 2) 摘出不可能な 30mm 以上の脳病変が存在しない
- 3) 癌性髄膜炎がない
- 4) 頭蓋外病巣の生命予後が 3 カ月以上を期待できる

千葉県循環器病センター脳神経外科

*千葉県がんセンター脳神経外科

別刷請求先：芹澤 徹 千葉県循環器病センター脳神経外科

〒290-0512 千葉県市原市鶴舞 575

TEL: 0436-88-3111

FAX: 0436-88-3032

e-mail: QWT03231@nifty.ne.jp

5) 患者の同意

この100例をGKS群とWBRT群の2群に分け検討した。GKS群は、1998年1月から1999年12月までの2年間に千葉県循環器病センターでGKSを中心に治療した66例である。この群では腫瘍最大径30mm以上には開頭腫瘍摘出術を、30mm未満にはGKSを行った。その後予防的WBRTを施行せず、1~3カ月毎に造影MRIを施行し、新たに出現した新病変に対してはGKによるsalvage治療を施行した。25個以上の新病巣出現時(脳内播種)、癌性髄膜炎の出現、頭蓋外病巣の予後が2カ月未満と予想されるとき、本人・家族が治療の継続を希望しない時点で、salvage治療を打ち切った。GKSは1日の頭蓋総線量が10,000mJ以下になるように、辺縁線量23.3Gyを目標に全病巣を照射した。他方、WBRT群では30mm以上の病巣は摘出術を行い、30mm未満でも手術可能病巣は積極的に摘出した。その後1日2Gy総線量40GyでWBRTを施行し、手術部には拡大局所で20Gyを追加照射した。なお両群間で化学療法は呼吸器科のプロトコールに従って積極的に継続した。

方法

全生存期間(overall survival, OS)、神経死を免れる期間(neurological survival, NS)、頭蓋内病変が原因でKarnofsky Performance Scale (KPS) scoreが70未満に低下しない期間(qualitative survival, QS)をKaplan-Meier法を用いて算出した。なおOSは脳転移診断日から最終観察日までとし、生存例では打ち切り、死亡例では非打ち切りとした。NSはPatchellらの定義と同様に、脳転移診断日から頭蓋内病変が原因で死亡(神経死)するまでの期間とした⁸⁾。全身死あるいは生存例は打ち切り、神経死を非打ち切りとした。さらに、生活の質(quality of life, QOL)はKPS scoreを用いて評価を行い有意義なQOLをKPS score70以上とした。QSは脳転移診断日から、頭蓋内病変が原因でKPS score70未満になるまでの期間と定義した。非打ち切りは頭蓋内病変が原因でKPS score70未満となった時点とし、それ以外は打ち切りとした。

予後影響因子として、年齢(60歳未満, 60歳以上)、性別(男性, 女性)、初診時最大脳病変の最大腫瘍径(30mm未満, 30mm以上)、脳病変数(2個, 3個以上)、原発肺癌の組織型(腺癌, 非腺癌)、頭蓋外病巣の状態(制御, 非制御)、初診時KPS score(70以上, 70未満)、治療方法(GKS群, WBRT群)、化学療法(有, 無)を選択した。この9共変量について、各survivalに対する危険度をCox proportional hazards modelを用いて算出した⁹⁾。単変量解析で $p < 0.2$ であった因子を多変量解析に用いた。GKS施行病巣の腫瘍制御率はMRI axial imageで造影部分が10%以上拡大した場合、腫瘍制御失敗と定義した。

両群間の共変量の分布の検定にはカイ二乗検定を、

Kaplan-Meier法による2群間の検定にはlog-rank法を用いた。統計学的処理はStatView 5.0(SAS Institute Inc., North Carolina, U.S.A.)を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

結果

1. 患者背景

患者背景をTable 1にまとめた。GKS, WBRT両群間に年齢、性別、脳最大病変の大きさ、初診時脳病変個数、肺癌の組織型、頭蓋外病巣の状態、初診時KPS score、化学療法の有無に差を認めなかった。平均追跡期間はGKS群で360日、WBRT群で275日であった。開頭腫瘍摘出術はGKS群で66例中32例、WBRT群で34例中24例で施行した。

GKS群では初回GKS時、平均4.3個の転移巣を治療し、観察期間中37例(56%)にsalvage治療を必要とした。salvage治療の回数は1回が16例、2回が7例、3回が9例、4回が2例、5回が1例、6回が2例であった。

Table 1. Patient summary

	GKS group	WBRT group	χ^2 test p-value
Number of patients	66	34	
Follow up period(days)			
Range(median)	35 1460 (326)	25 1044 (196)	
Age(years)			
mean \pm SD	62.4 \pm 10.5	56.3 \pm 10.6	
(minimum maximum)	(44 83)	(24 73)	
60	41	17	0.2879
<60	25	17	
Gender			
Male	45	23	> .9999
Female	21	11	
Pathology			
Adenocarcinoma	53	23	0.2165
Non-adenocarcinoma	13	11	
Extracranial lesion			
Controlled	14	7	> .9999
Uncontrolled	52	27	
Lesion number			
2	22	11	> .9999
>2	44	23	
Lesion size			
30mm	32	10	0.0549
<30mm	34	24	
Initial KPS score			
<70	27	13	0.8296
70	37	21	
Chemotherapy			
Yes	21	13	0.6563
No	45	21	

WBRT = whole brain radiation therapy, GKS = gamma knife radiosurgery, KPS = Kernofsky performance status, SD = standard deviation

経過中 GKS した病変個数は 1 症例あたり 1 個から 65 個，平均 12.3 個であった。平均腫瘍体積 0.84cm^3 に対し，辺縁線量 $69.4\% \cdot 21.8\text{Gy}$ ，最大 31.4Gy で照射した。GKS した全 812 病巣の腫瘍制御率は 1 年で 95.6% であった。急性の放射線障害発生は認めなかったが，数カ月以降に放射線誘発浮腫を 9 例に認めた。8 例ではステロイドの投与で制御できたが，1 例 1 病変で開頭腫瘍摘出術を必要とした。

2. 全生存期間 (OS, overall survival)

観察終了時点で GKS 群では 66 例中 45 例が，WBRT 群では 34 例中 31 例が死亡していた。中央生存期間は，GKS 群で 371 日，WBRT 群で 199 日であった (Figure 1)。有意に GKS 群で生存期間が長かった ($p=0.0089$)。

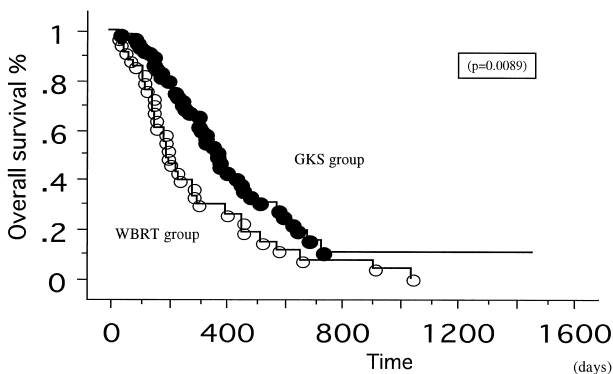
3. 神経死を免れる期間 (NS, neurological survival)

GKS 群では死亡 45 例中 11 例が，WBRT 群では死亡 31 例中 11 例が神経死した。GKS 群で神経死した 11 例の内訳は脳内播種 4 例，癌性髄膜炎 2 例，GK 治療病巣からの再発 2 例，未治療病巣の拡大 (新病巣に対して salvage 治療の希望なし) 2 例，手術病巣からの再発 1 例であった。神経死を免れる累積推定確率は GKS 群では 1 年で 82.9% ，2 年で 62.2% ，WBRT 群で 1 年で 54.7% ，2 年 27.3% と算出された。GKS 群で有意に神経死が少なかった (Figure 2, $p=0.0144$)。

4. 頭蓋内病巣が原因で QOL が低下しない期間 (QS, qualitative survival)

頭蓋内病巣が原因で QOL が低下しない確率は GKS 群では 1 年で 82.6% ，2 年で 62% ，WBRT 群では 1 年で 44.2% ，2 年で 17.7% であった (Figure 3)。GKS 群で有意に QOL 維持期間が長かった ($p=0.0008$)。

Fig. 1. Overall survival comparing the GKS group with the WBRT group. The mean survival intervals were 199 days in the WBRT group and 371 days in the GKS group. The estimated overall survival interval of the GKS group was significantly longer than that of the WBRT group ($p=0.0089$)
WBRT = whole brain radiation therapy, GKS = gamma knife radiosurgery



5. 予後影響因子

OS, NS, QS の予後影響因子の危険度について，Cox proportional hazards model で単変量解析した結果を Table 2, 4, 6 に示した。このうち $p < 0.2$ の因子について多変量解析を行った結果を Table 3, 5, 7 に示した。OS の有意な予後影響因子は頭蓋外病巣の制御 (危険因子：非制御, $p < 0.0001$)，治療法 (WBRT 群, $p < 0.0001$)，性別 (男性, $p < 0.01$) であった。同様に NS では，治療法 (WBRT 群, $p < 0.005$) だけであった。さらに QS の有意な予後影響因子は治療法 (WBRT 群, $p < 0.0001$)，性別 (男性, p

Fig. 2. Neurological survival comparing between the GKS group with the WBRT group. The estimated neurological survival percent were 82.9% at one year and 62.2% at 2 years in the GKS group and 54.7% at one year and 27.3% at 2 years in the WBRT group. Neurological survival of the GKS group was also significantly longer than that of the WBRT group ($p=0.0144$)

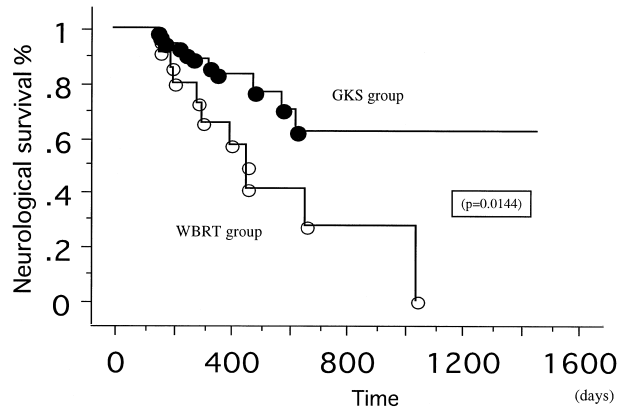


Fig. 3. Qualitative survival of the GKS and the WBRT group. The estimated qualitative survival percent were 82.6% at one year and 62.0% at 2 years in the GKS group and 44.2% at one year and 17.7% at 2 years in the WBRT group. These results showed significantly better QOL maintenance in the GKS group ($p=0.0008$)
QOL = quality of life

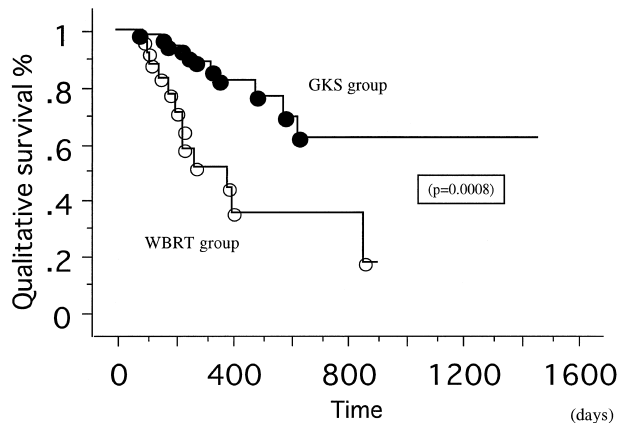


Table 2. Univariate analyses of prognostic variables for overall survival

Variables	High risk group	p-value	Hazard ratio(95%CI)
Age	60	0.5955	1.13(0.717 1.786)
Gender	Male	0.0216	1.81(1.091 3.009)
Pathology of lung cancer	Non-adenocarcinoma	0.0143	1.89(1.136 3.165)
Systemic control	Uncontrolled	0.0007	2.76(1.532 4.985)
Brain lesion number	3	0.4327	1.21(0.748 1.968)
Brain lesion size	30 mm	0.9258	1.02(0.629 1.664)
Initial KPS score	< 70	0.2693	1.29(0.820 2.039)
Treatment method	WBRT group	0.0007	2.76(1.523 4.985)
Chemotherapy	No	0.4894	1.18(0.478 1.885)

WBRT = whole brain radiation therapy, KPS = Kernofsky performance status, CI = confidence interval

Table 3. Multivariate analysis of prognostic variables for overall survival

Variables	High risk group	p-value	Hazard ratio(95%CI)
Systemic control	Uncontrolled	< 0.0001	3.69(1.936 7.066)
Treatment method	WBRT group	< 0.0001	2.78(1.692 4.574)
Gender	Male	0.0082	2.12(1.215 3.720)
Pathology	Non-adenocarcinoma	0.4167	1.26(0.715 2.248)

WBRT = whole brain radiation therapy, CI = confidence interval

Table 4. Univariate analyses of prognostic variables for neurological survival

Variables	High risk group	p-value	Hazard ratio(95%CI)
Age	< 60	0.2065	1.73(0.738 4.065)
Gender	Male	0.0907	2.38(0.871 6.553)
Pathology of lung cancer	Non-adenocarcinoma	0.1535	2.01(0.770 5.251)
Systemic control	Uncontrolled	0.2991	1.65(0.639 4.295)
Brain lesion number	3	0.3467	1.57(0.610 4.086)
Brain lesion size	30 mm	0.6152	1.25(0.521 3.005)
Initial KPS score	< 70	0.7147	1.17(0.499 2.758)
Treatment method	WBRT group	0.0187	2.75(1.183 6.397)
Chemotherapy	Yes	0.6901	1.18(0.510 2.770)

WBRT = whole brain radiation therapy, KPS = Kernofsky performance status, CI = confidence interval

Table 5. Multivariate analysis of prognostic variables for neurological survival

Variables	High risk group	p-value	Hazard ratio(95%CI)
Treatment method	WBRT group	0.0036	3.80(1.545 9.361)
Gender	Male	0.0838	2.56(0.882 7.428)
Pathology of lung cancer	Non-adenocarcinoma	0.1632	2.11(0.738 6.059)

WBRT = whole brain radiation therapy, CI = confidence interval

< 0.05)であった。以上の結果から、GKS群はWBRT群に比べOS, NS, QSともに優れていた。

考 案

単発性転移性脳腫瘍の治療に手術や放射線外科療法の有効性はすでに確立されているが、多発性転移性脳腫瘍に対してはinvisibleな腫瘍あるいは微小転移が脳内に存

Table 6. Univariate analyses of prognostic variables for qualitative survival

Variables	High risk group	p-value	Hazard ratio(95%CI)
Age	< 60	0.2873	1.57(0.6840 3.610)
Gender	Male	0.0832	2.40(0.891 6.508)
Pathology of lung cancer	Non-adenocarcinoma	0.2795	1.68(0.656 4.303)
Systemic control	Uncontrolled	0.5613	1.31(0.524 3.295)
Brain lesion number	3	0.6067	1.25(0.529 2.973)
Brain lesion size	30 mm	0.5342	1.30(0.563 3.031)
Initial KPS score	< 70	0.4375	1.38(0.607 3.174)
Treatment method	WBRT group	0.0017	3.76(1.642 8.618)
Chemotherapy	No	0.9123	1.04(0.483 2.392)

WBRT = whole brain radiation therapy, KPS = Kernofsky performance status, CI = confidence interval

Table 7. Multivariate analysis of prognostic variables for qualitative survival

Variables	High risk group	p-value	Hazard ratio(95%CI)
Treatment method	WBRT group	0.0005	4.46(1.926 10.352)
Gender	Male	0.0298	3.04(1.115 8.324)

WBRT = whole brain radiation therapy, CI = confidence interval

在するため、局所療法では限界があり WBRT が標準的治療と考えられてきた^{10)~17)}。しかし WBRT では治療に比較的長期間を要すること、中央生存期間が 6 カ月と効果が不十分であること、1 年以上の長期生存例では放射線誘発痴呆が高頻度に出現することから、本治療法を疑問視する報告もある^{18)~21)~24)}。転移性脳腫瘍の存在は stage IV、すなわち進行癌を意味し、ましてや多発性となれば最小限の侵襲で、しかも早期に治療を行い、頭蓋内病巣が原因で生活の質が低下することや神経死を防ぐことが最も重要である。転移性脳腫瘍に対する GKS は低侵襲に、しかも短期間に治療が可能で、非常に低い合併症発生率で、極めて高い腫瘍制御率をえらる画期的な治療法である^{2)~9)~12)~13)~16)~17)}。

近年 MRI 技術の飛躍的向上により、わずか数 mm 程度の脳転移巣でも確実に診断できるようになった。さらにコンピューター技術の発達に伴う治療計画ソフトの改善、GK 治療装置の改良により、10~20 個程度の多発性脳転移に対しても GKS が技術的に可能となってきている。このように GK という非常に効率的に病巣だけを照射できる治療装置がある今日、多発性という理由ですべての症例に、合計してもわずか 10~15cm³ という小さな腫瘍体積に対し、正常脳を含め脳全体に放射線を照射するという考え方には疑問が残る。高性能 MRI で検出されない小病巣は、臨床的には神経症状を呈すること極めてまれで、今回の検討でも明らかのように、経過観察中に増大を確認した時点で GKS で照射を行えば予防的全脳照射を施行しなくても、ほとんどの症例で頭蓋内病巣が制御

可能である。しかし経過中、脳内播種や癌性髄膜炎が出現し、GK 治療で制御不可能な症例も少数ではあるが存在したことも事実である。

今回、初回手術と GKS という局所療法だけを行い、その後新病巣出現時に GKS で繰り返し salvage 治療を行った場合の治療成績を従来の WBRT を中心とした集学的治療法と retrospective ではあるが比較検討した。この結果、OS、NS、QS のいずれにおいても、GKS 群は WBRT 群に比べ良好であった。永続性の放射線障害が極めて少なく、脳幹や運動野など eloquent area を含め局所制御率が 1 年で 95% 以上と非常に高かったことが、QOL 維持や神経死予防、さらには生存期間延長をもたらしたと考えられた。

Yang らは最大線量を 40Gy 以下にすれば、25 個以下の小転移病巣を急性放射線障害なく GKS が可能であると報告している²⁵⁾。当センターでは、1. 30mm 以上の大きな腫瘍には摘出術を行う、2. 治療線量をさげる、3. 意図的に治療を 2~3 回に分割するなどの方法で、1 回の頭蓋総線量を 10,000 mJ 以下になるよう治療計画を行った。この結果、急性放射線障害は認められず、極めて安全に治療が可能であった。salvage 治療においても初回治療と同様に 1 日の被曝線量が 10,000 mJ 以下になるよう治療回数、治療線量を決定している。1~3 カ月毎に繰り返して造影 MRI を施行していけば、2cm 以下で新病巣は確認できる。この程度の大きさである限り、先に述べた頭蓋総線量や Yang の報告から、われわれは salvage 治療の病巣数の上限を 25 個としている²⁵⁾。今回この方針で合計

5 回以上の GKS を受けた 1 年以上の長期生存者でも、早期放射線障害としての浮腫や晩期放射線障害としての痴呆症状や脳萎縮は認められなかった。しかし特に後者の発生については、今後も慎重に経過観察していく必要があると思われた。

GKS を代表とする放射線外科治療においては、腫瘍が大きくなるにつれて腫瘍制御率が低下し、一般に腫瘍径が 30mm 以上になると手術療法が優れるとされている²⁾⁻⁴⁾⁻⁸⁾⁻¹⁰⁾⁻¹⁷⁾⁻¹⁹⁾⁻²⁴⁾。したがって、GK を用いた積極的治療の適応として、30mm 以上の病変がない、あるいは 30 mm 以上の病変があっても存在部位や全身状態から開頭腫瘍摘出術が可能であることが必要となる。今回の検討では初期治療時の脳病巣数の上限を 10 個としたが、本治療法でいくつまでの病巣数を扱うべきかについては今後の検討が必要である。また癌性髄膜炎の存在は OS、NS、QS の絶対的な予後不良因子であり、本病態下での GKS の適応には慎重でなければならないと考えている。これまでの多くの研究でも報告されているように⁶⁾⁻⁸⁾⁻¹⁰⁾⁻¹²⁾、長期間生存を見込むためには、脳病変が単発、初診時 KPS score 70 以上、頭蓋外病巣が制御されていることが望ましいのであろうが、GKS は手術療法と異なり低侵襲であるがゆえ、必ずしも上記条件は必要ではないと考える。本人・家族の希望がある限り、局所麻酔下で施行さ

れる本治療に協力ができ、頭蓋外病巣の予後が 3 カ月以上を望めるのであれば、その間の QOL 維持を目的として GKS の適応はあると考えている。

なお、本研究は retrospective study であり、症例に治療時期を含めバイアスがかかっていることは否定できない。特に 10 年間の研究期間中、MRI 技術の進歩、化学療法の改善があった点は見逃せない。しかし一方で WBRT の治療効果、脱毛や放射線誘発痴呆の発生などの副作用、治療期間を説明して、良好な GKS をはじめとする定位的放射線治療との randomized control study の実施に患者の承諾がえられることは非常に困難と予想される。脳転移に対する WBRT の有効性については RTOG (Radiation Therapy Oncologist Group) の randomized control study の結果を待ちたい。また小細胞癌の転移性脳腫瘍に対する GKS の有効性についても、今後の検討が必要であると考える。

結 論

非小細胞肺癌の多発性転移性脳腫瘍においては、初回 GKS と手術療法を組み合わせ、以後予防的 WBRT を施行しなくても GKS による salvage 治療を行っていけば、従来の WBRT 療法を上回る生存期間の延長、神経死の減少、QOL 維持が期待できる。

文 献

- 1) 朝倉哲彦：レクセルのガンマナイフ， 定位的放射線手術のシステム . にゅーろん社，東京，1-69 頁，2000.
- 2) Ganz JC : Gamma Knife Surgery, 2nd ed, Springer-Verlag, Wien, pp 97-147, 1997.
- 3) Lunsford LD, Kondiolka D, Fkickinger JC : Gamma Knife Brain Surgery. Karger Basel, pp 51-159, 1998.
- 4) Alexander E, Loeffler JS, Lunsford LD : Stereotactic radiosurgery. McGraw-Hill, Inc, New York, pp 111-206, 1993.
- 5) 小林達也，木田義久，田中孝幸，他：ガンマナイフ治療，症例を中心として . 名古屋大学出版会，名古屋，27-177 頁，1998.
- 6) Serizawa T, Iuchi T, Ono J, et al : How effective is the Gamma Knife treatment for multiple metastatic brain tumors? Analysis of cases with non-small cell carcinoma. Jpn J Neurosurg (Tokyo) 9 : 725-730, 2000.
- 7) Serizawa T, Iuchi T, Ono J, et al. : Gamma knife treatment for multiple brain tumors compared with whole brain radiation therapy. J Neurosurg 93 : 32-36, 2000.
- 8) 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 322, 494-500, 1990.
- 9) Cox DR, Oakes D : Analysis of Survival Data. : Chapman and Hall, New York, 1984.
- 10) Adler JR, Cox RS, Kaplan I, et al : Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. J Neurosurg 76 : 444-449, 1992.
- 11) Buatti JM, Friedman WA, Bova FJ, et al : Treatment selection factors for stereotactic radiosurgery of intracranial metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32 : 1161-66, 1995.
- 12) Cho KH, Hall WA, Gerbi BJ, et al : Patient selection criteria for the treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery. J Neuro Oncol 40 : 73-86, 1998.
- 13) Coffey RJ, Flickinger JC, Bissonette DJ, et al : Radiosurgery for solitary brain metastases using the cobalt-60 gamma unit : methods and results in 24 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20 : 1287-95, 1991.
- 14) Davey P, O'Brien PF, Schwartz ML, et al : A phase I/II study of salvage radiosurgery in the treatment of recurrent brain metastases. Br J Neurosurg 8 : 717-723, 1994.
- 15) 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 (Wien) 58 : 115-118, 1993.
- 16) Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al : A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28 : 797-802, 1994.
- 17) Kihlstrom L, Karlsson B, Lindquist C, et al : Gamma knife surgery for cerebral metastasis. Acta Neurochir Suppl (Wien) 52 : 87-89, 1991.
- 18) Komaki R, Cox JD, Stark R : Frequency of brain metastasis in adenocarcinoma and large cell carcinoma of the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9 : 1467-1470, 1983.
- 19) Joseph J, Adler JR, Cox RS, et al : Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for brain metastases : the

- influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol* 14 : 1085-92, 1996.
- 20) Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, et al : Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg* 91 : 35-43, 1999.
- 21) Sceline GE, Wara WM, Smith V : Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6 : 1215-1218, 1980.
- 22) Schiweitzer VG, Selch MT, De Salles, et al : Stereotactic irradiation for the treatment of brain metastases prognostic factors and the role of whole brain irradiation (Abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 (Suppl) : 288, 1996.
- 23) Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, et al : Radiosurgery for brain metastases : is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43 : 549-558, 1999.
- 24) Ueki K, Matsutani M, Nakamura O, et al : Comparison of whole brain radiation therapy and locally limited radiation therapy in the treatment of solitary brain metastases from non-small cell lung cancer. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 36 : 364-369, 1996.
- 25) Yang CC, Ting J, Wu X, et al : Dose volume histogram analysis of the gamma knife radiosurgery treating twenty-five metastatic intracranial tumors. *Stereotact Funct Neurosurg* 70 : 41-49, 1998.

(原稿受付 2001 年 1 月 5 日/採択 2001 年 2 月 15 日)

Gamma Knife Radiosurgery for Multiple Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer Comparison With Whole Brain Radiation Therapy

Toru Serizawa¹⁾, Toshihiko Iuchi²⁾, Junichi Ono¹⁾ and Katsunobu Osato²⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Chiba Cardiovascular Center, Chiba, Japan

²⁾Department of Neurosurgery, Chiba Cancer Center, Chiba, Japan

Objective : The purpose of this retrospective study is to compare the effectiveness of gamma knife radiosurgery(GKS) with that of whole-brain radiation therapy (WBRT) for multiple cerebral metastases from non-small cell lung cancer.

Study Design : Among 302 cases with cerebral metastases from non-small cell lung cancer treated at the Chiba Cardiovascular Center and Chiba Cancer Center between 1990 and 1999, 100 consecutive patients filling the following 4 entry criteria were analyzed in this study : 1) Up to 10 multiple brain lesions at initial MRI study ; 2) No surgically inaccessible tumors with more than 30 mm in diameter ; 3) No carcinomatous meningitis ; 4) More than 3 months of life expectancy. The patients were divided into two groups : the GKS group (66 patients) and the WBRT group (34 patients)

In the GKS group, large lesions (≥ 30 mm) were removed microsurgically and all other small lesions (< 30 mm) were treated by GKS. New distant lesions were treated by repeated GKS without prophylactic WBRT. In the WBRT group, the patients were treated by the traditional combined therapy of WBRT and surgery. In both groups, chemotherapy was administered according to the primary physician 's protocol.

Results : The two groups did not differ in terms of age, gender, initial Karnofsky Performance Scale (KPS) score, pathology of lung cancer, number, and size of brain lesion, systemic control, and chemotherapy. Overall survival(OS), neurological survival (NS) and qualitative survival (QS) of the GKS group were longer than those of the WBRT group according to Kaplan-Meier 's method. In a multivariate analysis the WBRT group also had significant poor prognostic factors for OS, NS and QS.

Conclusions : GKS without prophylactic WBRT could be a primary choice of treatment method for patients with as many as 10 cerebral metastases from non-small cell lung cancer.

[JJLC 41 : 123 ~ 129, 2001]