

PROGRESS IN COMPUTED IMAGING

CI研究

第40卷 第3・4号 別刷

【総説】

画像から見た悪性脳腫瘍の定位放射線治療におけるサイバーナイフの有用性

高橋 弘^{*1}

Significance of CyberKnife for Stereotactic Irradiation against Malignant Brain Tumors and Their Radiological Findings

Hiroshi Takahashi^{*1}

^{*1}Department of Neurosurgery, Kasugai CyberKnife and Rehabilitation Hospital, Yamanashi, Japan,

^{*2}Department of Neurological Surgery, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

(Received June 18, 2018)

Summary: Stereotactic irradiation is already established as a treatment of managing intracranial tumors. It is chosen both as an adjuvant to surgical resection, and also as a primary treatment modality for unresectable tumors. During radiotherapy of brain tumors, the particular concern is the risk of radiation damage to surrounding healthy tissue, potentially resulting in cognitive impairment. The precise targeting of the CyberKnife radiation beam is able to minimize this risk to a greater extent. The CyberKnife treatment may be completed in a small number of fractions, thereby it can improve the quality of life for patients. The CyberKnife has proven particularly valuable in the treatment of metastases which occupy the great majority of brain tumors, and its role in the management of malignant glial tumors is going on rising.

In this article, the efficacy and significance of CyberKnife for stereotactic radiotherapy for brain tumors of both metastatic and glial origin are evaluated by radiological findings, and its future role in palliative care is discussed.

Key Words: CyberKnife, Stereotactic irradiation, Metastatic brain tumor, Malignant glioma, Palliative radiotherapy

使用機種: Vantage Elan 1.5T (Canon), Optima CT660 (General Electric)

はじめに

脳腫瘍に対して、定位放射線治療は術後の補助療法として、あるいは切除困難な腫瘍の場合には優先して用いられることの多い確立された治療手技ではあるが、常に照射による腫瘍周囲正常組織の損傷が問題となり、場合によっては認知障害をもたらす可能性すら危惧される。その点で、最近はサイバーナイフ (CyberKnife® : CK) の持つ集中性の

高い正確な照射技術が特に注目されている。

CKは1980年代後半より米国スタンフォード大学の脳神経外科医 John Adler らにより開発が行われ、1994年に治療が実用化されたロボット技術と画像誘導技術を結合させたこれまでにないロボット誘導型定位放射線治療装置である¹⁾。日本では1998年に保険適応となり治療が開始されたが、2003年に薬事申請上の問題でいったんリコールとなり、2004年に再導入され現在に至っている。当初、このCKは頭蓋内病変や頭頸部癌を中心に治療が行われていたが、2001年に米国で体幹部治療器として認定されて以来、世界的にはCKは全身治療器と位置づけられたが、日本では2008年に体幹部治療器として薬事承認されてやっと世界

^{*1}医療法人景雲会 春日居サイバーナイフ・リハビリ病院
脳神経外科【連絡先：〒406-0014 山梨県笛吹市春日居町国府 436】，^{*2}日本医科大学 脳神経外科

標準の全身治療器となった。現在では脊髄病変や肺癌、肝臓癌、前立腺癌、腎癌などの体幹部の各種癌に対しても保険適応で治療が行われている。

CK の最大の特長は、従来の定位放射線治療装置で使用されていたガントリーに代えてロボットを採用したことと、患者の位置認識を行う病変追尾装置 (Target Locating System : TLS) が装備されていることである。ロボットアームに装着されたリニアックは画像上のアイソセンターを中心として 4000 以上の方針からの照射が可能となり、入射方向の空間的自由度の著しい向上性をもたらしたばかりではなく、アイソセンター外への照射をも可能にして不整形病変への照射を比較的均一な線量分布ができるようにした。従って、CK はビーム中心を変化させながら様々な方向のビームを照射することができビームの照射時間を変化させることによって強度変調放射線治療装置としての側面も合わせ持つ。さらに TLS により治療中の患者位置を常に把握し、動きのある照射目標をロボットが追尾して照射することを可能にしたことにより、頭蓋内および頭頸部病変に関して侵襲的な固定器具が不要となり、日を変えての高精度な分割照射を実現した。また、肺癌などの呼吸性移動のある体幹部病変に対しては、TLS に赤外線カメラを組み合わせて病変位置を予測しながら照射する動体追尾照射を行うことも可能にした。

これらの特長を生かして実際の治療計画においては、腫瘍の一点にビームを収束させる single center による方法と、アイソセンターなしでビームの強度を変化させることにより多方向から照射して 3 次元的な線量分布を形成する conformal shape という 2 つの照射方法を選択することができる。Single center を選択すると、分布は球形で線量勾配が急峻になり病巣周囲の被曝を極力少なくて照射時間を比較的短くできる一方、conformal shape を選択すると、アイソセンターがないため不整形病変に対しても形状に合わせて均一な線量分布を作製することが容易にできるのである。

以上の特長を備えた CK は全身の悪性腫瘍を対象とした治療が可能であり、さらに頭蓋内や脊髄脊椎疾患においては、悪性脳腫瘍のみならず良性脳腫瘍、血管奇形、さらには三叉神経痛などの機能性疾患についての治療にも CK の有用性が明らかにされている。本稿においては、特に頭蓋内の悪性脳腫瘍に対する CK 治療の有用性について症例を提示しながら画像所見を中心に詳説する。

転移性脳腫瘍 (Metastatic Brain Tumor)

悪性脳腫瘍の中でも転移性脳腫瘍は通常の定位放射線治療施設で最も多く経験する疾患である。この転移性脳腫瘍に対する定位放射線治療は低侵襲で治療期間も短いことから、寡数病変で全身状態が比較的良好な症例に良い適応と

なり、これまで転移病変が 4 個以下の場合に定位照射の適応と考えられることが多かった。4 個以下の転移においては、定位照射単独群と定位照射に全脳照射を併用した群との比較試験で全生存期間に有意差を認めなかったという報告が相次いだからである。しかし、最近になって 1~10 個の病変に対しては定位放射線治療でも全脳照射に劣ることはないという報告もなされている¹¹⁾。特に転移性脳腫瘍に対する CK での治療効果としては、腫瘍制御率は 80% 前後⁷⁾で、無増悪生存率は 6 ヶ月で 73% という報告が見られる⁹⁾。しかし一方では、全身状態良好、年齢は 50 歳以下で脳転移も 3 個以下の非小細胞肺癌患者という条件に絞って検討してみると、定位照射単独群に比べて全脳照射併用群の生存期間中央値は有意に高くなるとの報告もなされており²⁾、定位照射の適応選択には十分注意を払う必要がある。

以下に代表症例を提示するが、いずれの症例においても CK 治療は計画的体積 (PTV) の 95% に対して (D95 処方) 70~80% の等価線量曲線にてカバーできるように線量を処方した。

1) 乳癌からの転移性脳腫瘍 (62 歳、女性)

MRI の Gd 造影 T1 で右前頭葉と右小脳半球の 2 ヶ所にリング状の造影領域が認められ、画像上で乳癌からの脳転移と診断された (Fig. 1)。それぞれ 22.4ml, 32.8ml という大きな容積を占め、ごく軽度の左片麻痺と歩行障害を呈していた。手術も検討されたが、本人の強い希望にて右前頭葉病変に 30Gy を 3 分割、右小脳半球には 32Gy を 5 分割で CK 治療を施行した。治療後の有害事象は特に認められず、1 ヶ月後には両病変の T1 での Gd 造影領域が著明に減少して症状の回復が急速に見られた。

2) 肺癌からの転移性脳腫瘍 (67 歳、男性)

MRI の Gd 造影 T1 で右後頭葉に比較的大きな 2 病変が近接して認められ、画像上で肺癌からの脳転移と診断された (Fig. 2)。頭痛・嘔気を訴え、左同名半盲を呈していた。このように近接して複数の病変が存在する場合には、CK は複数病変を同時に照射することが可能で、この症例では 2 つ合わせて容積 26.1ml の腫瘍に対して 33Gy を 5 分割にて照射した。CK 治療後頭痛・嘔気は消失し、2 ヶ月後の MRI では Gd-T1 での 2 個の造影領域の著明な減少と腫瘍周囲脳浮腫像の減弱が明らかであった。

3) 膀胱癌からの転移性脳腫瘍 (70 歳、女性)

進行性の左視力障害にて MRI を施行したところ、トルコ鞍上部に腫瘍が認められ部分摘出術を受けて、膀胱癌の脳転移と診断された。術後、視力障害は改善傾向を示すも、3 ヶ月後には腫瘍の再増大が認められて再び視力が低下して、CK 治療の適応となった。Gd 造影 T1 で視交叉上部に容積 5.5ml の造影病変があり (Fig. 3)、照射による視神経障害を最小限にする必要があった。そこで 28Gy をあえて 7 分

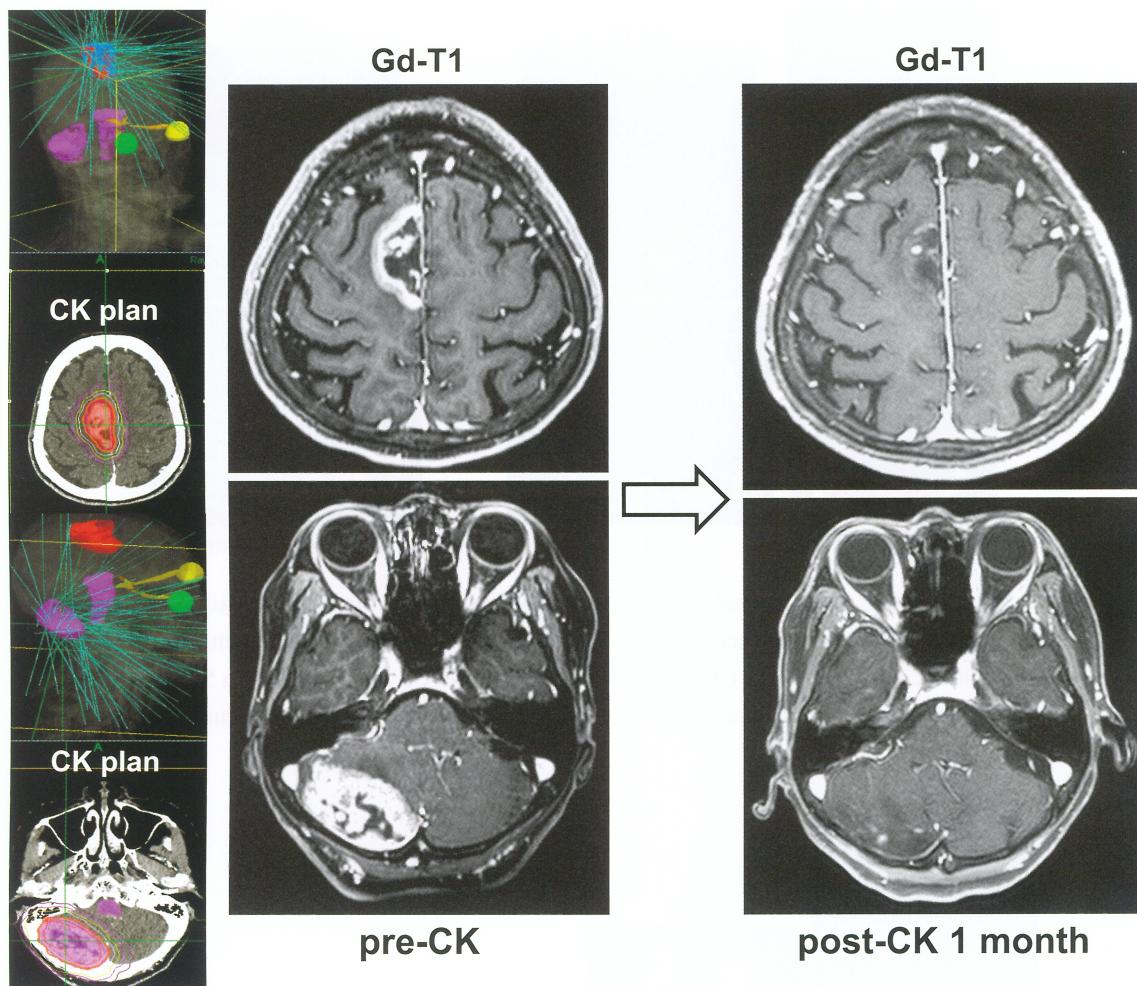


Fig. 1 A 62-year-old woman with metastatic brain tumors from breast cancer. Axial gadolinium-enhanced T1 (Gd-T1) shows two rim-enhanced tumors in right frontal lobe (rFT) and right cerebellar hemisphere (rCH) before CK therapy. One month after CK therapy (rFT: 30Gy in 3 fractions, rCH: 32Gy in 5 fractions), Gd-T1 demonstrated marked reduction in size of the two lesions.

割にて照射したところ、CK治療後3ヶ月のGd-T1で造影される腫瘍は著明に縮小し、視力も改善傾向となった。

4) 肺癌からの脳幹部転移性脳腫瘍(69歳、女性)

右手指のしびれと頭重感にて発症し、MRIのGd-T1にて脳幹部の橋左側にリング状の造影病変として肺癌からの孤発性転移が認められた(Fig. 4)。腫瘍周囲脳浮腫も著明で、脳幹内部に30.8mlの容積を占めるため、CKにて27.5Gyを5分割で照射した。照射後3ヶ月でGd-T1で造影される腫瘍は著明に退縮して脳浮腫も激減し、臨床症状は消失した。転移性脳腫瘍の中でも脳幹部転移に対するCK治療の有用性は極めて高く、脳幹部転移のCK治療後6ヶ月での局所制御率は93%という報告も見られる⁴⁾。

神経膠腫(Glioma)

脳に原発する神経膠腫に関しては、通常WHO grade II, III, IVが放射線治療の適応となるが、特にgrade III, IVの悪性神経膠腫は、周囲の脳組織に浸潤性に発育することから初発ではconventionalな放射線治療が原則であることは言うまでもないが、初発の膠芽腫にCK治療を施行した結果がconventionalな放射線治療に劣ることがなかったという報告も見られる⁵⁾。また最近になり、高齢者の膠芽腫においては生活の質を十分に考慮して治療期間を短縮する目的で、初発例においても寡分割のCK治療を積極的に推奨する傾向にある⁶⁾。一方、再発悪性神経膠腫に対しては定位放射線治療が極めて有用な治療法となっており、再発悪性神経膠腫(grade III 88例、grade IV 40例)に対してCK単独で治療した最近の報告では、生存期間中央値は初発から

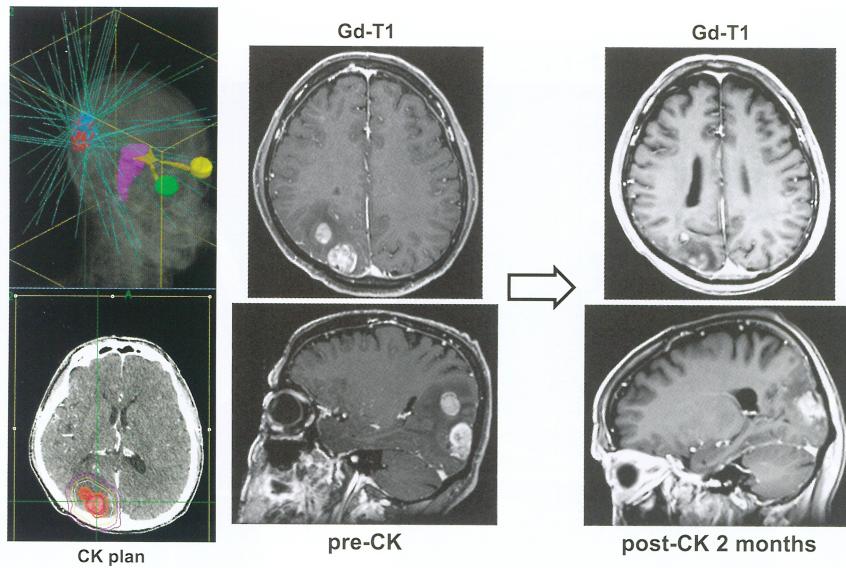


Fig. 2 A 67-year-old man with metastatic brain tumors from lung cancer. Axial and sagittal gadolinium-enhanced T1 (Gd-T1) shows adjacent two enhanced tumors in right occipital lobe before CK therapy. Two months after CK therapy (33Gy in 5 fractions against 2 lesions simultaneously), Gd-T1 revealed regression of the two tumors.

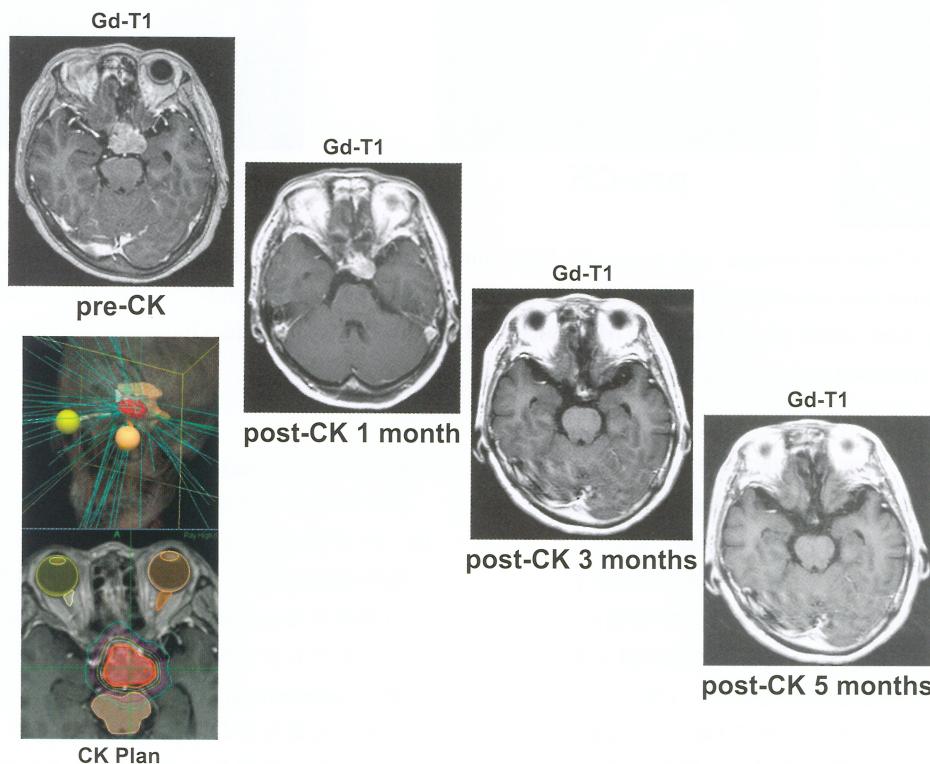


Fig. 3 A 70-year-old woman with metastatic brain tumor from bladder cancer. Axial gadolinium-enhanced T1 (Gd-T1) shows enhanced suprasellar recurrent tumor before CK therapy. Three months after CK therapy (28Gy in 7 fractions for protecting visual acuity), Gd-T1 demonstrated marked regression of the tumor and the tumor was controlled in the stable state 5 months after CK therapy. Her blurred vision was gradually improved.

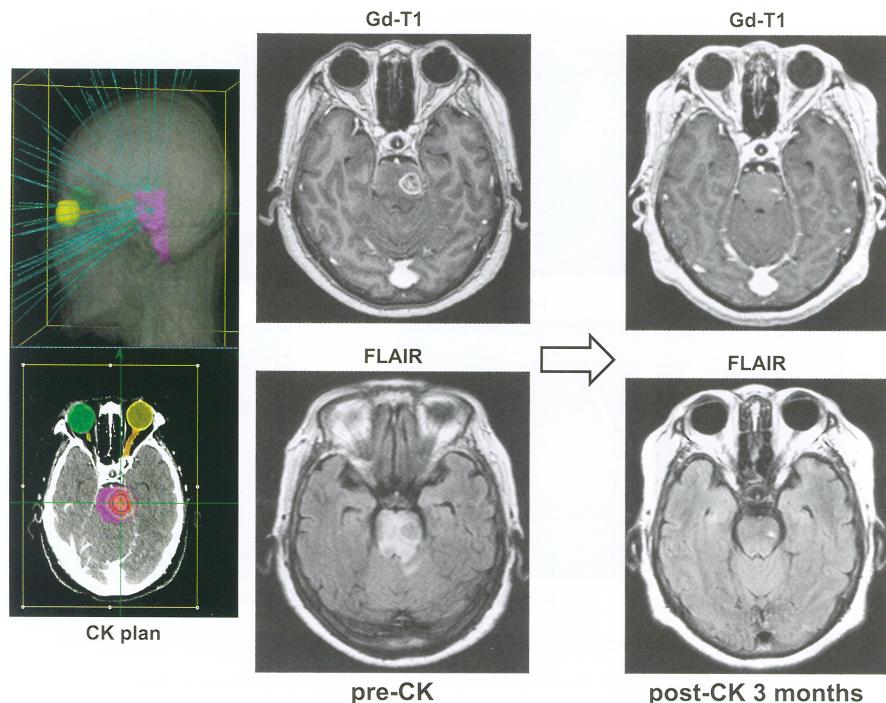


Fig. 4 A 69-year-old woman with metastatic brain stem tumor from lung cancer. In left side of pons, axial gadolinium-enhanced T1 (Gd-T1) shows rim-enhanced tumor and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) also shows widespread high signal intensity before CK therapy. Three months after CK therapy (27.5Gy in 5 fractions), Gd-T1 revealed a reduced tumor mass without obvious peritumoral edema and her clinical symptoms like headache and numbness of right fingers disappeared.

32.0ヶ月、CK治療からは11.5ヶ月と報告されている⁸⁾。現在までの自験例（grade III 23例、grade IV 8例）でも、生存期間中央値は初発から39.8ヶ月、CK治療からは12.6ヶ月と諸家の報告と遜色のない結果が得られている。さらに、最近になり放射線壊死軽減効果に注目が集まっている抗腫瘍薬 bevacizumab を併用することにより、線量や照射範囲の忍容性が増して無増悪生存期間の改善が強く期待されている³⁾。

1) 初発びまん性星細胞腫：WHO grade II（51歳、女性）

頭重感にてMRIを精査したところ右前頭・頭頂葉にFLAIRにて高信号域が認められ（Fig. 5）、生検術にてびまん性星細胞腫（WHO grade II）と診断された。そこで、methionine-PETでのmethionine集積部を中心にFLAIR高信号域全体を広く取り囲んで36.6mlの容積に対して32.5Gyを7分割にてCKで照射した。照射後新たな神経症状は特に出現せず、19ヶ月後にはFLAIRでの高信号域は著明に縮小した。

2) 再発退形成性星細胞腫：WHO grade III（84歳、男性）

ふらつきを主訴に左小脳半球腫瘍の亜全摘出術がなさ

れ、退形成性星細胞腫と診断されて66Gyの拡大局所照射を受けた。術後左側頭葉に小病変が確認され経過観察したところ、1年後にはMRIのGd-T1で造影病変による明らかな圧排像が認められ（Fig. 6）、放射線治療が考慮された。高齢で認知症状の低下が著明であったので、CKが選択され、造影領域周辺のFLAIR高信号域を含めて広く9.7mlの容積に35Gyを5分割にて照射した。照射後3ヶ月には造影領域の縮小が明らかで、6ヶ月で腫瘍の著明な縮小が得られた。

3) 再発退形成性乏突起星細胞腫：WHO grade III（40歳、男性）

34歳時に右前頭葉腫瘍に対してロベクトミー手術がなされ、退形成性乏突起星細胞腫と診断されて拡大局所照射60Gyを受けた後、temozolomide（TMZ）の経口化学療法を2年間継続して経過は良好であったが、3年後には右側頭葉、4年後には左側頭葉に再発が見られ、それぞれCK治療にて軽快していた。しかし7年後に左片麻痺と嚥下障害が出現し、MRIにて脳幹部にGd-T1での明らかな造影病変と周辺にはFLAIR高信号域が広く認められ腫瘍の再発と診

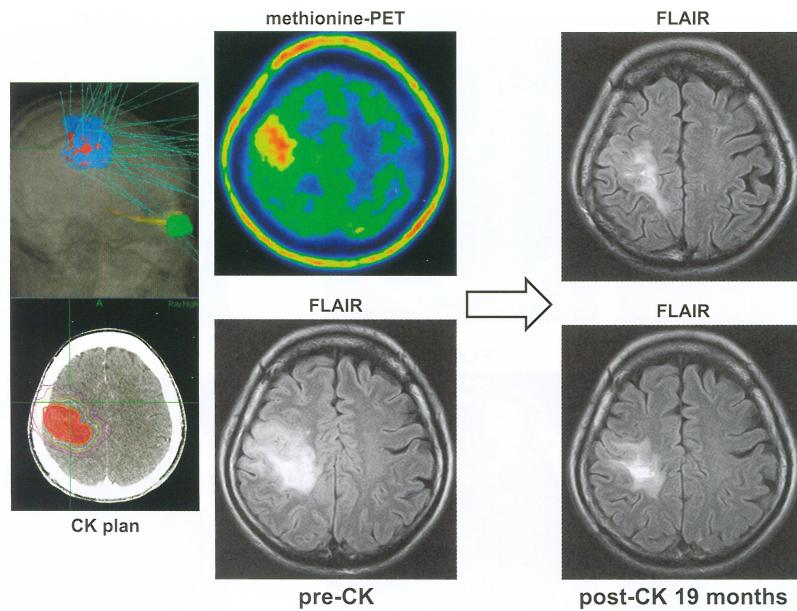


Fig. 5 A 51-year-old woman with newly diagnosed diffuse astrocytoma (WHO grade II). In right fronto-parietal lobe, axial fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) shows high signal intensity and methionine-Positron Emission Tomography (PET) also shows accumulation of methionine at same lesion before CK therapy. Biosy of the lesion was performed and pathological diagnosis was diffuse astrocytoma. Nineteen months after CK therapy (32.5Gy in 7 fractions), FLAIR demonstrated marked reduction in size of tumor.

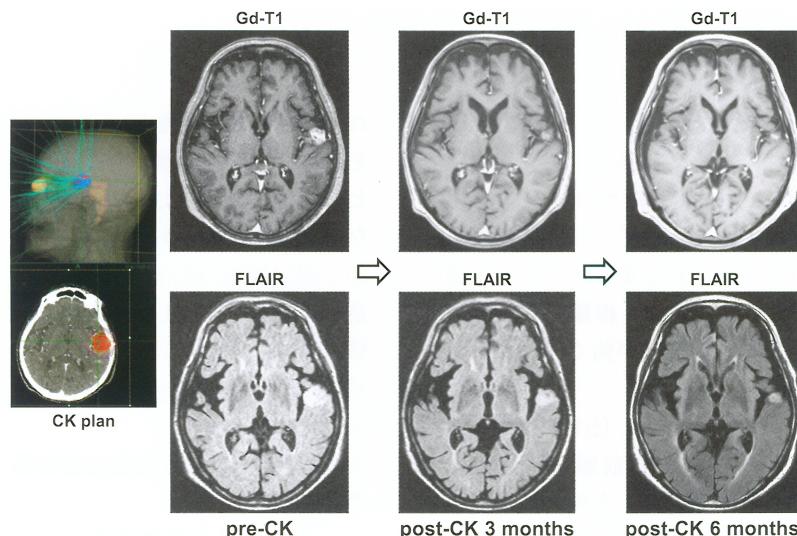


Fig. 6 A 84-year-old man with recurrent anaplastic astrocytoma (WHO grade III). In left temporal lobe, axial gadolinium-enhanced T1 (Gd-T1) shows enhanced recurrent tumor and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) also shows marked high signal intensity before CK therapy. Three months after CK therapy (35Gy in 5 fractions), Gd-T1 revealed a reduced tumor mass with slight peritumoral edema and both findings diminished more in 6 months after CK therapy.

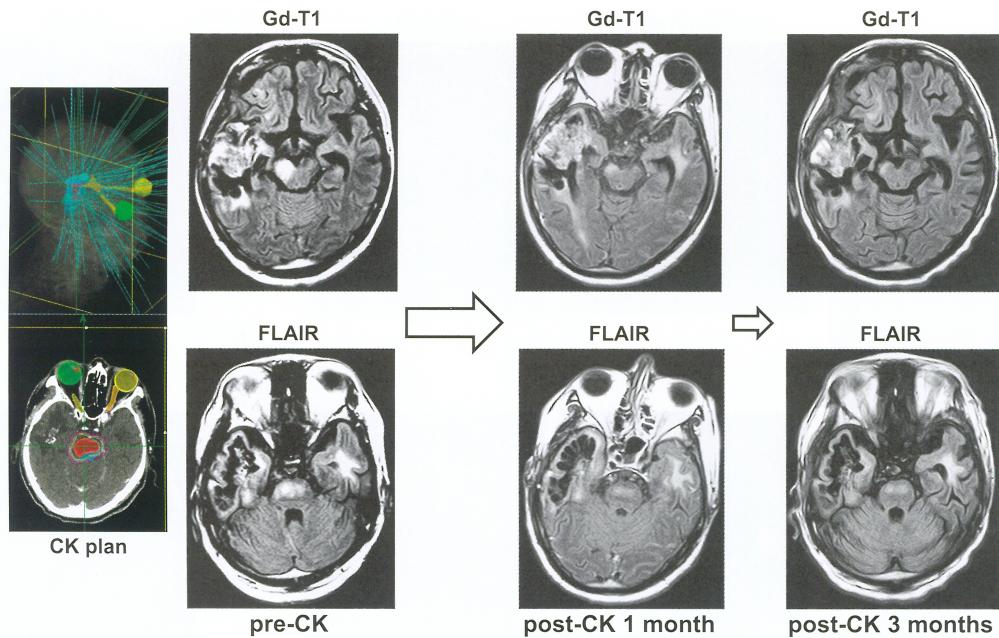


Fig. 7 A 40-year-old man with recurrent anaplastic oligoastrocytoma (WHO grade III). In right brain stem (pons~midbrain), axial gadolinium-enhanced T1 (Gd-T1) shows enhanced recurrent tumor and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) also shows marked high signal intensity before CK therapy. One month after CK therapy (32Gy in 10 fractions), Gd-T1 demonstrated regression of the tumor with diminished peritumoral edema and the tumor was controlled in the stable state 3 months after CK therapy. His left hemiparesis and dysphagia was gradually improved.

断された (Fig. 7)。ただちに FLAIR 高信号域を含んで 9.9 ml の容積に 32Gy を 10 分割にて CK 治療を施行したところ、3 ヶ月目には造影領域が著明に縮小し、左片麻痺と嚥下障害の改善が認められた。

4) 再発膠芽腫：WHO grade IV (57 歳、女性)

54 歳時に右中心後回に MRI で造影される腫瘍の摘出術がなされ、退形成性乏突起星細胞腫と診断されて 60Gy の放射線治療と化学療法を受けていたが、その 1 年後に再発が見られて再手術が施行され、膠芽腫と診断された。2 度目の術後は TMZ の経口化学療法を受けていたが、8 ヶ月で再々発が見られ、3 度目の摘出術が施行された。しかし、その 4 ヶ月後に MRI にて摘出腔周辺の造影病変が明瞭となり、methionine-PET での造影部への methionine 集積が明らかで、再発膠芽腫と診断された (Fig. 8)。そこで、methionine 集積部を中心に造影病変を広く取り囲んで 58.8ml の容積に対して 31Gy を 7 分割にて CK で照射した。照射後有害事象はなく、1 ヶ月後には造影病変の著明な縮小が見られ、術前見られていた左不全片麻痺は改善傾向となった。

5) 初発膠芽腫：WHO grade IV (81 歳、男性)

失語症状で発症して左中側頭回にある脳腫瘍の部分摘出術がなされ、膠芽腫と診断された。家族は高齢なので早期

の自宅療養を強く希望され、照射回数の多い拡大局所照射ではなく寡分割照射の CK 治療を希望された。MRI では、摘出腔周囲に造影される残存腫瘍が見られ、摘出腔を FLAIR 高信号領域が広く取り囲んでいた (Fig. 9)。照射は、FLAIR 高信号領域を広く含み 47.9ml の容積に対して 30Gy を 5 分割にて照射した。照射後 2 ヶ月で、摘出腔周囲の造影領域および周辺の FLAIR 高信号領域はほぼ消失し、6 ヶ月後もその状態が維持された。以後 1 年半自宅にて安楽な生活を過ごされた。

緩和照射 (Palliative Radiotherapy)

癌治療において、分子標的薬などの化学療法薬の進歩に伴い生存率が大幅に改善されると共に、緩和ケアの占める重要性はますます増してきている。その中でも、骨転移による痛みの軽減、脳転移による麻痺や脳圧亢進症状の改善、脊髄圧迫の回避など放射線治療の果たす役割は極めて大きい。特に骨転移に対する緩和照射による除痛効果は 70% 以上と報告されている¹⁰⁾。しかし、時間がある程度制限されている癌患者さんには、照射をなるべく短時間にし、外来治療を可能にすることにより在宅での時間をできる限り維持できるようにする配慮が望まれる。この点から見ても、CK

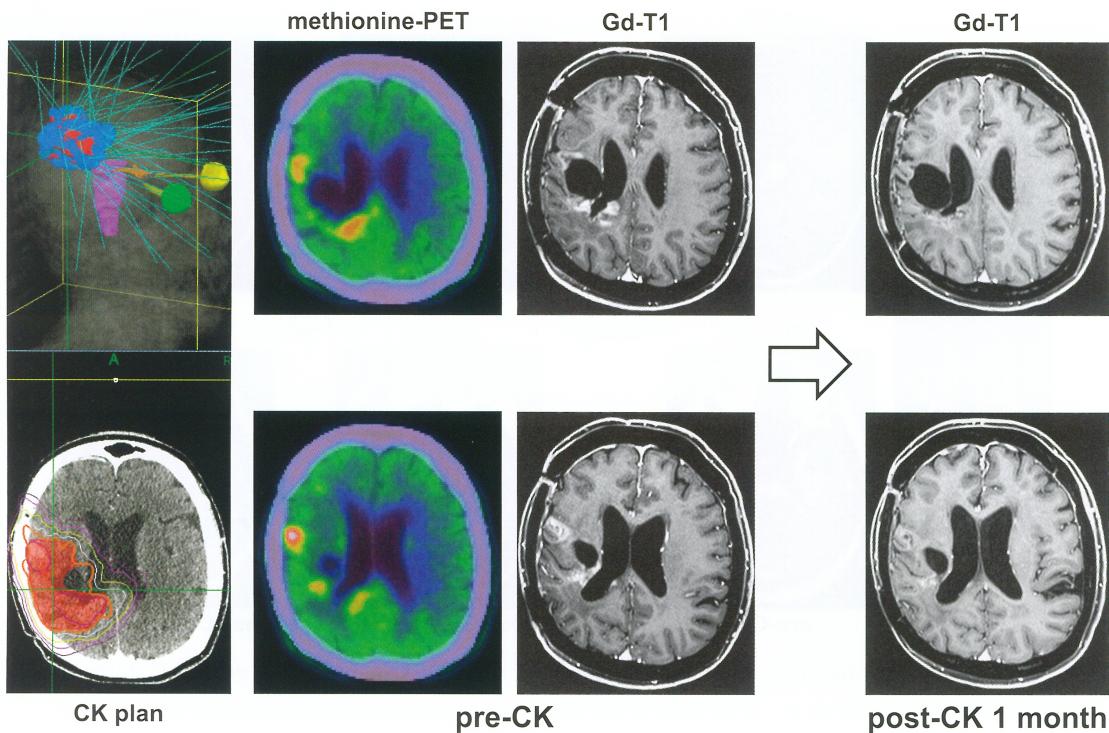


Fig. 8 A 57-year-old woman with recurrent glioblastoma (WHO grade IV). In right parietal lobe, axial gadolinium-enhanced T1 (Gd-T1) shows multiple enhanced recurrent tumors around the tumor removal space and methionine-Positron Emission Tomography (PET) also shows multiple accumulation of methionine at same lesions before CK therapy. One month after CK therapy (31Gy in 7 fractions), Gd-T1 revealed that tumors almost disappeared. Her left hemiparesis was gradually improved.

は緩和照射として最適な装置であると言える。すなわち、照射範囲を適切に設定して複雑な形のターゲットに対しても副作用をなるべく軽減しながら大線量を照射する事が可能で、通常の照射に比べて短時間で高い局所効果を上げることが大いに期待できる。

1) 肺癌の頭蓋骨転移（53歳、男性）

肺癌の治療中に強い頭痛を訴えて精査したところ、MRIにて斜台右側に造影病変が見られ、肺癌からの頭蓋骨転移と診断された（Fig. 10）。脳実質への浸潤や圧排は全く見られず、予後への大きな影響はないと思われたが、頭痛による日常生活への影響が強かったために疼痛制御目的にてCK治療を施行した。斜台部の容積20.4mlに対して25Gyを5分割にて照射したところ、照射中に頭痛はほぼ消失して日常生活は極めて良好となった。MRI画像上も3ヶ月後には若干の造影効果の減少が認められた。

2) 再発転移性悪性リンパ腫（89歳、女性）

7年前に上顎骨の悪性リンパ腫と診断されて放射線および化学療法を施行され、いったん覚解状態にあったが、突然認知症様症状が発現して精査したところ脳内に多発する

悪性リンパ腫の脳転移と診断された。CT上からは両側前頭葉を中心に多発する大小多数の悪性リンパ腫脳転移所見が認められた（Fig. 11）。主治医は積極的な治療は勧めなかったが、家族が何らかの治療を強く希望され、根治は無理であることを十分納得した上でCKによる緩和照射を施行した。両側前頭葉に集簇している複数の腫瘍を一括して容積23.9mlに対して21Gyを3分割で短期照射したところ、照射後3ヶ月には照射された転移病変はほぼ全て著明な縮小を示して生活の質は大いに改善した。結果として本人ならびに家族の満足度を十分満たすことができ、本来の緩和という意味合いとは若干異なるかもしれないが、精神的な緩和ケアとしての意義は十分あったと思われた。

おわりに

本論文では、CK治療の特長である径3cm以上の大きな腫瘍、不整形の腫瘍、放射線障害リスクの高い重要臓器傍腫瘍などに対して安全に治療が可能であることを明らかにし、悪性脳腫瘍治療におけるCK治療の有用性について画像所見を提示して詳説した。また、脳神経の腫瘍に対す

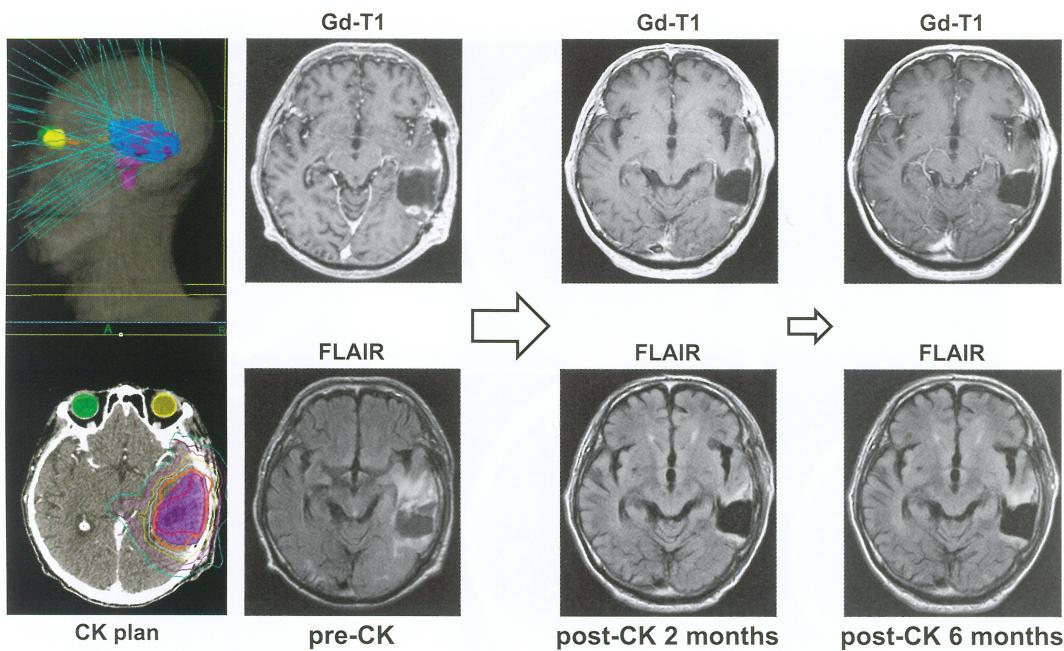


Fig. 9 A 81-year-old man with newly diagnosed glioblastoma (WHO grade IV). After partial removal operation of the tumor in left temporal lobe, pathological diagnosis was glioblastoma. CK therapy was chosen as post-operative radiotherapy because of his high age. In left temporal lobe, axial gadolinium-enhanced T1 (Gd-T1) shows enhanced residual tumors and axial fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) also shows high signal intensity around the tumors. Two months after CK therapy (30Gy in 5 fractions), Gd-T1 revealed a reduced tumor mass without obvious peritumoral edema and thereafter he spent his satisfied quality of life for 1.5 years.

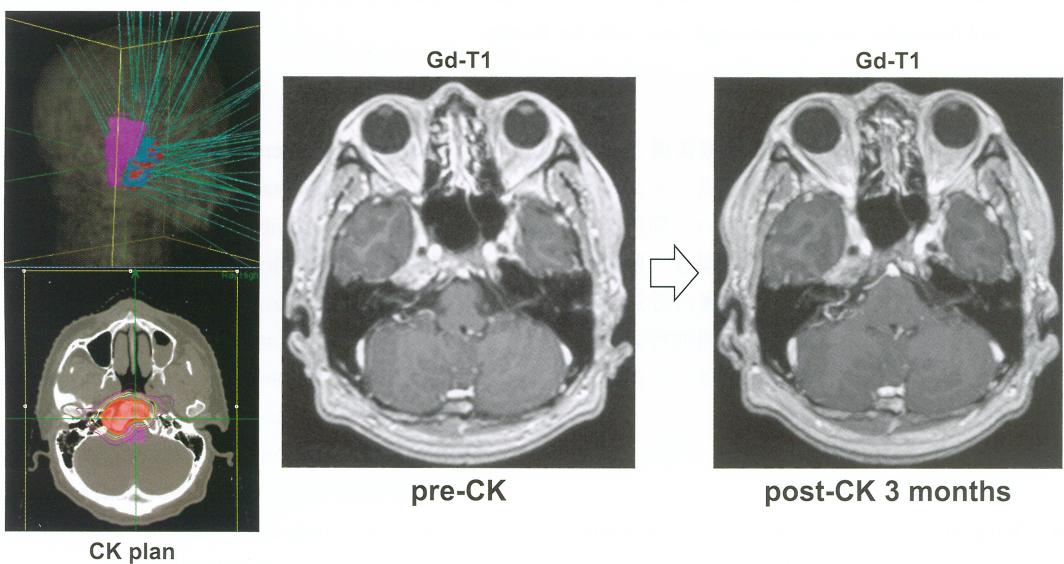


Fig. 10 A 53-year-old man with metastatic skull tumor from lung cancer. He complained severe headache due to metastatic skull tumor. Axial gadolinium-enhanced T1 (Gd-T1) shows enhanced lesion in right side of clivus before CK therapy for palliative care. His headache disappeared immediately after CK therapy (25Gy in 5 fractions) and Gd-T1 demonstrated slightly diminished enhancement of the lesion 3 months after CK therapy.

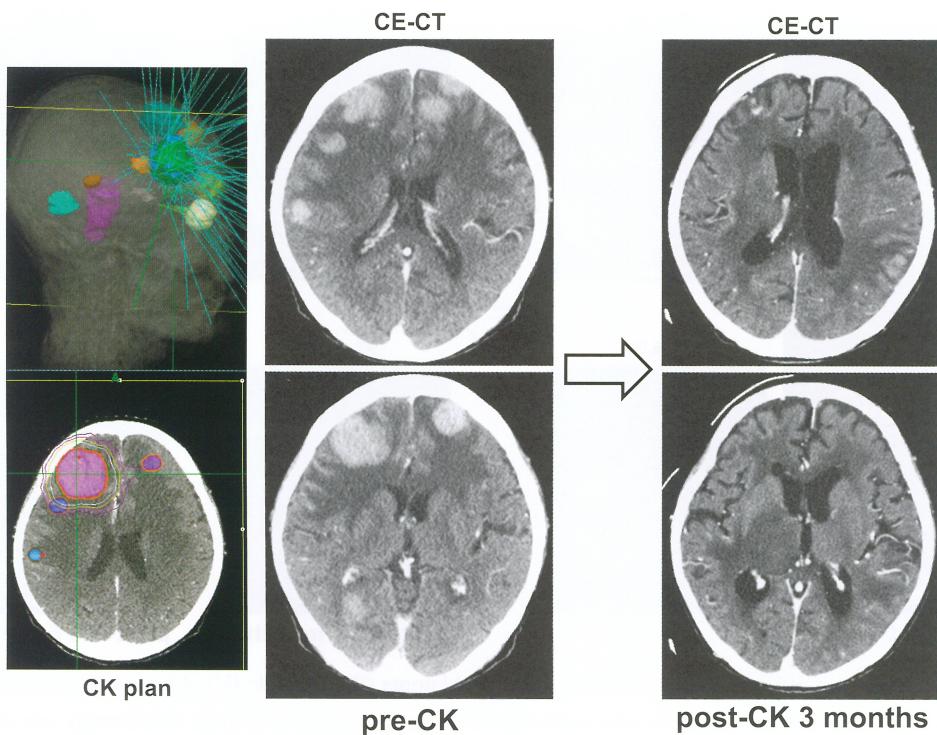


Fig. 11 A 89-year-old woman with recurrent metastatic malignant lymphoma. During remission of malignant lymphoma of maxilla, head CT was performed because of sudden onset of dementia. Contrast-enhanced CT (CE-CT) shows multiple enhanced metastatic tumors in bilateral frontal lobes and other lobes before CK therapy. CK therapy (21Gy in 3 fractions) was performed against multiple tumors in frontal lobes simultaneously for short period as palliative care. Three months after CK therapy, Gd-T1 revealed marked regression of irradiated tumors and thereafter she spent enough time with her family.

る定位放射線治療としては、CKは従来の治療装置と異なり脳内腫瘍のみではなく頭蓋底腫瘍や頭頸部癌にも治療が可能で、治療適応範囲が広く今後の発展が大いに期待できる定位放射線治療装置ということができる。現在、照射のさらなる正確性を増すためにCT装置を患者寝台近辺に設置することにより、治療前もしくは治療中の照射野の照合をより精密に行うことができるよう改良がさらに計画されている。

文 献

- 1) Adler JR Jr, Chang SD, Murphy MJ, et al: The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* **69**: 124-128, 1997
- 2) Aoyama H, Tago M, Shirato H, et al: Stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: secondary analysis of the JROSG 99-1 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* **1**: 457-464, 2015
- 3) Cuneo KC, Vredenburgh JJ, Sampson JH, et al: Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **82**: 2018-2024, 2012
- 4) Leeman JE, Clump DA, Wegner RE, et al: Prescription dose and fractionation predict improved survival after stereotactic radiotherapy for brainstem metastases. *Radiat Oncol* **7**: 107-113, 2012
- 5) Lipani JD, Jackson PS, Soltys SG, et al: Survival following CyberKnife radiosurgery and hypofractionated radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Technol Cancer Res Treat* **7**: 249-255, 2008
- 6) Malmström A, Gronberg BH, Marosi C, et al: Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **13**: 916-926, 2012

- 7) Nishizaki T, Saito K, Jimi Y, et al: The role of cyberknife radiosurgery/radiotherapy for brain metastases of multiple or large-size tumors. *Minim Invasive Neurosurg* **49**: 203-209, 2006
- 8) Pinzi V, Orsi C, Marchetti M, et al: Radiosurgery reirradiation for high-grade glioma recurrence: a retrospective analysis. *Neurol Sci* **36**: 1431-1440, 2015
- 9) Wegner RE, Leeman JE, Kabolizadeh P, et al: Fractionated stereotactic radiosurgery for large brain metastases. *Am J Clin Oncol* **38**: 135-139, 2015
- 10) Wu JS, Wong R, Johnston M, et al: Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **55**: 594-605, 2003
- 11) Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al: Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lncet Oncol* **15**: 387-395, 2014