

緩和的放射線治療と副作用対策

角 美奈子 国立がんセンター中央病院放射線治療部医長

Key Words

緩和的放射線治療,
骨転移,
脳転移,
副作用対策

緩和的放射線治療としては、骨転移や脳転移に対する治療が最も頻回に施行されている。放射線治療の副作用は治療対象となる部位で異なり、治療開始前にあらかじめ、照射部位に応じて生じる副作用の内容と、その対処方法について本人および看護やケアにあたる周囲の人々に知識をもっといただくことが重要である。

副作用としては放射線宿酔症状や、照射部位に応じて、皮膚炎または脱毛、咽頭痛、食道炎などの粘膜の症状、および骨髄抑制が生ずる。関与する因子として、化学療法・糖尿病の有無や、喫煙や飲酒などの嗜好が考えられる。皮膚や粘膜の部位により刺激因子の存在の有無が副作用の程度に強く関連するため、注意深く観察する必要がある。

はじめに

放射線治療において、緩和的治療は根治的治療と同様の比率を占めている。最近の傾向としては、診断や治療方法の進歩により、転移や局所進行がんと診断される症例においても年単位以上の長期生存が増加しており、緩和的放射線治療の意義にも変化が認められている。すなわち、従来の緩和的放射線治療は短期間で終了する Short Term Palliation が主体であった。Short Term Palliation とは、1 回線量の比較的大きなスケジュールによる治療であり、治療開始後早期に効果的な症状緩

和が得られ、最小限の急性期副作用にとどまることが重要であった。しかし長期生存例の増加により、より効果的な高い総線量による Radical Palliation の必要性が高まり、さらに転移出現の予防を考慮した Prophylactic Palliation が標準治療に加えられる疾患が出現している。

緩和的放射線治療の対象を表 1 に示すが、骨転移や脳転移に対する治療が最も頻回に施行されている。放射線治療の副作用は治療対象となる部位で異なるが、本稿では骨転移および脳転移の放射線治療を中心に、治療の実施において注意を要する事項について述べる。

表 1. 緩和的放射線治療の目的と対象

治療対象	治療目的	対象 (例)	必要な対応	必要なケア
骨転移	①疼痛コントロール ②骨折 ③神経症状(麻痺)	薬剤による疼痛緩和が困難な場合 荷重骨・溶骨性転移 脊髄圧迫	薬剤による疼痛対策 骨折予防(装具など) 荷重軽減(歩行器・杖など)	危険防止・転倒対策 荷重軽減のためのアドバイス 症状に合わせた介助の検討
脳転移	①神経症状 ②脳圧亢進	麻痺・歩行困難・感覚障害・ 複視・視野欠損・失調など 頭痛・吐気・複視・意識障害など	痙攣対策 脳圧亢進対策 (ステロイド・浸透圧利尿薬)	危険防止・転倒対策 症状に合わせた介助の検討
気道狭窄	咳嗽 呼吸困難 肺炎	気管 気管支	鎮咳剤・去痰剤 酸素 肺炎対策	
血管狭窄	SVC 症候群など	上大静脈	酸素 浮腫対策	
疼痛	腫瘍増大 神経浸潤		薬剤による疼痛対策	
通過障害	腫瘍増大・浸潤	食道の通過障害 尿路の通過障害 腸管の通過障害	食事の工夫・経管栄養 尿路の確保 ドレナージ	
出血	腫瘍増大・浸潤	頭頸部の病巣よりの出血 食道・消化管よりの出血 気道よりの出血 尿路・膀胱よりの出血 子宮よりの出血	薬剤による出血対策 (アドナ・トランサミンなど) 圧迫止血	

1 骨転移の放射線治療と副作用対策

骨転移は悪性腫瘍患者の70%以上に起こるとされ¹⁾、疼痛や骨折、脊髄圧迫などの神経症状は患者の quality of life (QOL) を著しく低下させる。骨転移症例の75%において疼痛が主症状であり²⁾、脊椎、骨盤骨、肋骨、胸骨、大腿骨および上腕骨の骨幹部、頭蓋骨など赤色骨髄の多い場所に高頻度で発生する。疼痛発生機序としては、骨内膜の神経終末にある化学物質による骨実質の神経末端刺激や腫瘍の増大による骨膜の進展、微小骨折、椎体の圧迫骨折や腫瘍による神経圧迫などが考えられている。

骨転移の治療には放射線治療（外照射や内部照射）、手術、薬剤による疼痛コントロール、神経ブロック、骨吸収抑制剤などがあり症例の状態により選択されている。骨転移に対する放射線治療の目的としては①疼痛緩和、②骨折対策、③神経症状対策があり、このうち疼痛の軽減を目的とすることが最も多い。放射線治療の除痛機序はまだよくわかっていないが、有痛性転移に対しては80～90%の疼痛緩和率が得られ、そのうちの50%に疼痛の完全消失を認めるとされる³⁾⁴⁾。外照射が選択されることが最も多いが、放射線治療の至適スケジュールはいまだ確定していない。Short Term Palliation としては30Gy/10回分割が選択

されることが多いが、ヨーロッパを中心として1回照射の有用性が臨床試験で検討され、8 Gy/1回照射における鎮痛効果が明らかとされている⁴⁾。長期生存が考えられる症例では Radical Palliation として50Gy/25回分割による治療も行われる。

副作用としては、倦怠感や食欲低下、嘔気などといった放射線宿酔症状が四肢を除き治療範囲が広い場合などで出現しうる。照射部位に応じて、照射野に一致した皮膚炎または脱毛、咽頭痛、食道炎などの粘膜の症状、および骨髄抑制が生ずる

(表2~5)。治療開始前にあらかじめ、照射部位に応じて生じうる副作用の内容と、その対処方法について本人および看護やケアにあたる周囲の人々に知識をもってもらえることが重要である。放射線治療に関する副作用の出現時期としては、放射線宿酔は治療開始後の比較的早い時期に出現するが、その程度には個人差が大きい。皮膚炎や粘膜炎などは治療開始後2週間程度を経て徐々に現れてくる。関与する因子として、化学療法・糖尿病の有無や、喫煙や飲酒などの嗜好が考えられる。さらに、皮膚や粘膜の部位により刺激因子の存在

表2. 緩和的放射線治療の副作用とその対策—①全ての部位に共通した副作用とその対策

副作用	症状	対策	必要なケア	備考
皮膚炎	Grade 1: 淡い紅斑または乾性落屑 Grade 2: 中等度または鮮明な紅斑, または斑状の湿性落屑, 中等度の浮腫 Grade 3: 直径 ≥ 1.5 cmで間擦部に限局しない融合性の湿性落屑, 圧痕浮腫 Grade 4: 真皮全層の皮膚壊死または潰瘍, 外傷や擦傷によらず自然に生じた出血	照射部位の説明 (皮膚マークの位置が照射部位とは限らない) 軟膏処置 ステロイドの適切な使用	皮膚の保護と刺激防止 清潔の確保 クーリング 間擦部の保護	Radiation recall reaction 照射想起反応 (化学療法後, 以前放射線を照射した部位に, 追加照射がなくても生じる)
粘膜炎	Grade 1: 粘膜の紅斑 Grade 2: 斑状の偽膜性反応 (一般に直径 ≤ 1.5 cmで融合しない斑状病変) Grade 3: 融合した偽膜性反応 (一般に直径 > 1.5 cmで融合する斑状病変) Grade 4: 壊死または深い潰瘍, 小さい外傷または擦傷によらない出血	照射部位の説明 含嗽 粘膜保護剤 疼痛コントロール	含嗽指導 清潔の確保 刺激を避ける工夫 食事の工夫 排泄の工夫	
血液への影響	白血球減少 血小板減少 貧血	適切な間隔での血液検査	感染対策 出血対策	放射線治療のみでは, 高度な減少となることは少ない
放射線宿酔	倦怠感 食欲低下 嘔気	静脈内輸液 経管栄養 経静脈栄養	適度な安静と気分転換 摂取しやすい食事の工夫	治療終了後長期に持続することは少ない

(GradeはNCI-CTC Version 2.0, April 30, 1999より抜粋)

表 3. 緩和的放射線治療の副作用とその対策—②頭部および頭頸部に共通した副作用とその対策

副作用	症状	対策	必要なケア	備考
脱毛		照射部位の説明	清潔の確保 頭皮の保護	刺激の少ない洗髪は可能
外耳炎	紅斑または乾性落屑 湿性落屑 耳漏や乳様突起炎の合併	照射部位の説明 ステロイドの適切な 使用	刺激を避けるように指導 清潔の確保	頻回の耳搔きは避ける
中耳炎	聴力低下を伴わない中耳炎, 滲出性 中耳炎 感染の合併, 自覚的聴力低下 耳漏や乳様突起炎の合併	感染対策 耳鼻科受診	症状の早期発見	放射線治療のみでは, 高度な症状を生ずること は少ない
結膜炎		ステロイドの適切な使用 (点眼・軟膏)	刺激を避けるように指導 眼脂対策 清潔の確保	
口内炎	Grade 1 : 疼痛がない潰瘍, 紅斑または病変を特定できない軽度の疼痛 Grade 2 : 疼痛がある紅斑, 浮腫, 潰瘍, 摂食・嚥下可能 Grade 3 : 疼痛がある紅斑, 浮腫, 潰瘍, 静脈内輸液を要する Grade 4 : 重症の潰瘍, 経管栄養, 経静脈栄養または予防的挿管を要する	照射部位の説明 含嗽 粘膜保護剤 疼痛コントロール	含嗽指導 清潔の確保 刺激を避ける工夫 食事の工夫	放射線治療のみでは, 高度な症状を生ずること は少ない
口内乾燥	唾液の減少 味覚の変化	含嗽	含嗽指導 口内の清潔の確保	う歯に注意する

の有無が副作用の程度に強く関連するため、衣服（麻などの素材や縫目などが照射部位を刺激していないか）やコルセット（照射部位に装着することが多いため、下にシャツなどを着用する）など刺激因子となっていないかを注意深く観察する必要がある。

2 脳転移の放射線治療と副作用対策

1970年代以降の脳転移の標準的治療は全脳照射であり⁹⁾、その生存期間の中央値は3～6ヵ月と

されてきた^{9)・10)}。しかるに、1990年代における腫瘍性疾患に対する診断および治療方法の進歩は予後の改善をもたらし、脳転移に対する治療のありかたも変化してきている。脳転移に対する治療は手術ないし手術的治療と放射線治療の組み合わせや、治療スケジュールの選択により Short Term Palliation や Radical Palliation としての対応が可能である。定位放射線照射は Short Term Palliation の代表であり、全脳照射も短期間の治療が可能である。一方で、定位放射線照射および

表 4. 緩和的放射線治療の副作用とその対策—③胸部に共通した副作用とその対策

副作用	症状	対策	必要なケア	備考
食道炎	Grade 1 : 通常の食事が摂れる軽い嚥下困難 Grade 2 : 粥食や軟らかい食事または流動食を要する嚥下困難 Grade 3 : 経管栄養や静脈内輸液または高カロリー輸液を要する嚥下困難 Grade 4 : 完全閉塞 (唾が飲み込めない), 小損傷や穿孔によらない出血性潰瘍	照射部位の説明 咀嚼の重要性の説明 粘膜保護剤 疼痛コントロール 経管栄養 静脈内輸液 高カロリー輸液	粥食や軟らかい食事 咀嚼の重要性の説明	放射線治療のみでは、高度な症状を生ずることは少ない
肺の炎症	Grade 1 : 症状がないまたは軽度の症状あり(乾性咳), 軽度の X線異常陰影 Grade 2 : 中等度の症状(重症の咳)のある肺線維症または肺臓炎, 軽度の発熱, 斑状の X線異常陰影 Grade 3 : 重度の症状のある肺線維症または肺臓炎, 濃い X線異常陰影 Grade 4 : 重症の呼吸不全/持続的酸素吸入/補助換気	適切な X線検査 ステロイドの適切な使用	呼吸状態や発熱の確認	照射容積および線量によりリスクが異なる
腋窩の皮膚炎	上腕骨・肋骨や腋窩リンパ節の照射時	照射部位の説明 (皮膚マークの位置が照射部位とは限らない) 軟膏処置 ステロイドの適切な使用	皮膚の保護と刺激防止 清潔の確保 クーリング 間擦部の保護	

手術や定位放射線照射と全脳照射の組み合わせは、長期的で確実な効果を期待可能な Radical Palliation である。脳転移の治療方法に関しては症例の状況にあった治療方法の選択がより重要な課題となりつつある。

脳転移の原発巣としては、脳腫瘍全国統計委員会 (1996年) によると肺がん 53%, 消化器がん 16%, 乳がん 9%, 泌尿器がん 8.8%と報告されている。症状としては、頭痛や嘔気・嘔吐および病巣の局在に一致した神経症状が生ずる。症状コントロールを目的としてステロイドホルモンを使用することが多いが、長期使用に伴う消化管潰瘍・糖尿病の悪化・感染症および精神神経症状に配

慮が必要である。脳転移の予後に関する因子として、年齢 < 65歳・Karnofsky performance status (KPS) \geq 70・原発巣の制御がされている・脳以外の転移がない症例で良好とされている¹¹⁾。

全脳照射は脳転移における標準的治療方法である。その治療方法は、6 MV 以下のエネルギーの X線を用いて、左右対向 2 門で照射する。照射野の前後上縁は頭蓋骨より 1~1.5cm 外側とし、下縁は前頭蓋窩・中頭蓋窩の頭蓋底を含むように設定し、眼窩ブロックを使用する。1 日 1 回で週 5 回の照射を行い、線量は 30Gy/10 回分割の Short Term Palliation か 40Gy/20 回分割が通常用いられる。治療期間中に出現しうる副作用としては、

表5. 緩和的放射線治療の副作用とその対策—④腹部および骨盤部に共通した副作用とその対策

副作用	症状	対策	必要なケア	備考
下痢	Grade 1：治療前に比しく4回/日の排便回数増加 Grade 2：治療前に比し4～6回/日の排便回数増加または夜間排便 Grade 3：治療前に比し≥7回/日の排便回数増加または失禁または脱水に対する静脈内輸液を要する Grade 4：集中治療を要する病態または循環動態の虚脱	適切な止痢剤の使用 補液	肛門の保護 清潔の確保	
膀胱炎	頻尿 排尿痛, 残尿感 血尿	照射部位の説明 疼痛コントロール	外陰の清潔の確保 刺激を避ける工夫 排泄の工夫	長期に導尿中の場合は、粘膜の炎症に特に注意する
直腸炎	Grade 1：時折の血液付着や直腸不快感を伴う排便回数の増加（痔を含む）：薬物治療を要さない Grade 2：出血, 粘液排泄, 直腸不快感を伴う排便回数の増加：薬物治療を要する, 肛門裂創 Grade 3：静脈内輸液を要する排便回数の増加/下痢, 輸血を要する直腸出血, パッドを要する持続性粘液排泄 Grade 4：外科的処置を要する穿孔, 出血, 壊死（例, 人工肛門造設）	照射部位の説明 軟膏 疼痛コントロール	肛門の清潔の確保 刺激を避ける工夫 排便コントロール 排泄の工夫	肛門の症状にも注意が必要

倦怠感や食欲低下, 嘔気などといった放射線宿酔症状が出現しうる。さらに, 照射部位の症状として頭痛・悪心・嘔吐などが生ずることがあり, ステロイド投与で改善しうる。照射内の皮膚炎に関しては前額部・頭頂部・項部および耳に注意する。脱毛は照射開始後2週間前後で徐々に出現してくるため, 頭皮を擦搔せずに清潔が保持できるよう指導する必要がある。Westburyらの前向きランダム化試験によれば, 頭部の放射線治療中の洗髪群と非洗髪群で皮膚炎に有意差がないことが報告されており, 適切な洗髪は皮膚炎の誘因とならないと考えられる¹²⁾。発赤や痒痒感に対しては適度なクーリングやステロイド外用が有効である。

予防的放射線治療の施行される代表的疾患として, 限局型小細胞肺がんがある。治療により腫瘍が制御された症例では, 予防的全脳照射 (Prophylactic cranial irradiation ; PCI) の追加で脳転移率が減少しており, 無病生存率が上昇し3年生存率が15.3%より20.7%に増加することがmeta-analysisにより示されている¹³⁾。PCIは限局型小細胞肺がんで病巣が消失した症例にとり標準的治療となったが, 線量や分割回数の検討が現在行われている。PCIを行う症例は化学療法を終了した後であり, 食欲低下や倦怠感などの問題を有していることが多い。この場合, PCI施行中の体調の変化には十分配慮し, 食べやすい食品や食事のタ

イメージなど必要に応じて不安の解消に努める必要がある。

④ 定位放射線照射 (stereotactic irradiation; STI) とは、小病変に対し多方向から放射線を集中させる方法であり、通常の放射線治療に比較し周囲正常組織の線量を極力減少させつつ、病巣に高線量を集中させる治療である。ガンマナイフに代表される1回で照射する定位手術的照射 (stereotactic radiosurgery; SRS) と、分割して照射する定位放射線治療 (stereotactic radiotherapy; SRT) に大別される。治療体積が小さければ逆比例して耐容線量が上り、高線量1回投与が可能となる¹⁴⁾ という理論が裏づけとなっており、その特徴を活かすためにも、対象病変は3 cm以下とされる場合が多い。定位放射線照射の治療成績は局所制御において手術と同等と考えられ、治療中の副作用は全脳照射と比較すると頭痛・悪心・嘔吐などの全身症状が少なく、皮膚炎や脱毛も目立たないことが特徴的である。体調により外来で施行可能であり、洗髪などの制限も特別必要としない。

おわりに

緩和的放射線治療の目的はQOLの向上であり、病態や体調に合わせた治療を行うことにより目的の達成が可能となる。治療部位により起こりうる症状をあらかじめ予測し、早めの対応を心がけることで、患者の不安と苦痛の軽減が図られる。そのためには、放射線治療に関わるスタッフと、患者周囲の医療者の情報交換や連携が綿密に行われる必要があることを強調し稿を終えたい。

文献

- 1) Brown HK, Healey JH: Metastatic cancer to bone. *in* Cancer: Principle and Practice of Oncology (6th ed.), ed by Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Philadelphia, JB Lipincott, 2713-2729, 2001
- 2) Wagner G: Frequency of pain in patients with cancer. *Recent Results Cancer Res* 89: 64-71, 1984
- 3) Bates T: A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 217-221, 1992
- 4) Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF: Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 9: 509-524, 1991
- 5) Price P, Hoskin PJ, Easton D, et al: Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 6: 247-255, 1986
- 6) 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party. *Radiother Oncol* 52: 111-121, 1999
- 7) Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al: The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 52: 101-109, 1999
- 8) Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al: The Palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6(1): 1-9, 1980
- 9) Egawa S, Tukiyaama I, Akine Y, et al: Radiotherapy of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12(9): 1621-1625, 1986
- 10) 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(3): 669-673, 1989
- 11) 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(4) : 745-751, 1997
- 12) Westbury C, Hines F, Hawkes E, et al : Advice on hair and scalp care during cranial radiotherapy : a prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 54(2) : 109-116, 2000
- 13) Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al : Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 341(7) : 476-484, 1999
- 14) Leksell L : Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46(9) : 797-803, 1983

非小細胞肺癌

角 美奈子

国立がんセンター中央病院放射線治療部

Current Status of Radiation Therapy —Evidence-based Medicine (EBM) of Radiation Therapy—

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Minako Sumi

The goal of radiation therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) is to improve the survival rate of patients without increasing treatment-related toxicity and to improve patients' quality of life. Several prospective randomized trials have demonstrated a survival advantage in combined modality treatment over radiotherapy or chemotherapy alone when a cisplatin-based chemotherapy regimen is utilized in the treatment plan. Combined modality treatment of cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy is standard treatment for selected patients such as those with better performance status with locally or regionally advanced lung cancer including T3-T4 or N2-N3.

Determining the contribution of new agents in combined modality treatment will require carefully designed and conducted clinical trials.

High-dose involved field radiation therapy using 3D-conformal radiation therapy potentially enables the use of higher doses than standard radiation therapy, because less normal tissue is irradiated, and may improve local control and survival. The combination of radiotherapy with chemotherapy and dose escalation using 3D-conformal radiation therapy is also a possibility in unresectable NSCLC.

In surgery cases, the results of several Phase III trials of cisplatin-based preoperative chemotherapy have suggested survival improvement. But the concept needs to be tested in a larger Phase III trial.

Research Code No.: 604

Key words: Radiation therapy, Lung cancer, EBM

Received March 11, 2002

Department of Radiation Therapy, National Cancer Center Hospital

本論文は、日本医学放射線学会誌編集委員会が企画し、執筆依頼した。

別刷請求先
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター中央病院放射線治療部
角 美奈子

緒言

放射線治療は手術・化学療法とともに腫瘍治療の一環として、放射線生物学・物理学の研究および治療技術・装置開発を重ねている。その特徴としては、①機能・形態の温存、②治療対象部位の制限が少ない、③合併症を有する患者や高齢者などでも適応可能であり対象の制限が少ない、などが挙げられる。しかし、これらの特徴は局所制御率のさらなる向上と有害反応のさらなる軽減があってこそ、臨床においてその有用性を発揮すると考える。その方法論として放射線生物学の進歩は分割照射方法・放射線増感剤や防護剤・chemoradiationの研究により成果を上げ、一方で放射線物理(工)学は小線源治療・粒子線治療・三次元照射の開発および進歩をもたらした。

本稿では最近の非小細胞肺癌放射線治療に関する知見として、非切除例に関する化学療法の併用と三次元放射線治療および、外科療法と放射線治療の併用のevidence-based medicine (EBM)について述べる。

肺癌の疫学

悪性新生物は1981年以降死因の第一位を占め¹⁾、平成12年には死亡数295,399人、総死亡の30.7%となっている。悪性新生物による死亡をその部位別にみると、平成11年においては男性では肺癌が最多であり(21.6%)、次いで胃癌(18.6%)、肝癌(13.4%)の順であった。女性では胃癌が最多であり(15.6%)、次いで肺癌(12.4%)、結腸癌(9.9%)の順となっている。従来多かった胃癌や子宮癌の死亡数が減少傾向にあるのに対し、肺癌の罹患率は増加しており特に高齢者においても罹患率が高いことが注目されている。

放射線治療と化学療法の併用

従来小細胞肺癌に比較し、非小細胞肺癌では化学療法に対する感受性が低いと考えられた時期もあったが、生存率の向上への化学療法の寄与を検討する目的で臨床試験が多数施行された。1995年にNon-small Cell Lung Cancer Col-

laborative Group により発表されたmeta-analysisの結果では²⁾, cisplatinを含む併用化学療法は生存期間の中央値を10.3カ月より12カ月へ延長させることが示された。この分析では、化学療法は2年生存率を4%延長させ、死亡のリスクを13%減少させると報告された。この結果をうけ化学療法の非小細胞肺癌への応用が加速された(Table 1)。American Society of Clinical Oncologyにより1997年発表された診療ガイドラインでは³⁾, よいPS(ECOG/Zubrod 0-2)の切除不能局所進行非小細胞肺癌に対しては、プラチナ製剤を含む多剤併用化学療法と放射線治療の併用が推奨された。

放射線治療と化学療法併用のメカニズムとしては、1) spatial cooperation(ある治療で作用を受けない他の治療では作用を受けること)、2) toxicity independence(治療の毒性が重複しないこと)、3) enhancement of tumor response(cisplatin等で示されている放射線増感作用)、4) protection of normal tissue(放射線の正常組織に対する影響が増強しないこと)などが挙げられている⁴⁾。併用の方法としては、化学療法に引き続き放射線治療を施行する方法(sequential)、放射線治療と化学療法を同時に併用する方法(concurrent)、抗癌剤を増感剤として使用する方法(sensitizing)が検討されている。

化学療法と放射線治療の併用は予後の改善に有用であることが臨床試験で示されているが⁵⁾⁻⁸⁾, 予後の改善と有害事象の軽減は引き続き臨床試験の課題となっている。予後因子としてはKPS, 体重減少, N因子などが挙げられているが、従来の臨床試験の対象は良好なKPSや若年者などが選択されていることが多い。よって、今後増加が見込まれる高齢者や予後不良因子を有する患者に対する適切な治療方法の確立も、今後の臨床研究の重要な課題である。

分割照射方法

照射スケジュールの検討に重要な意味をもつ一回線量と、照射回数、照射期間の検討においては、通常分割照射 standard fractionation(1.8~2.0Gy/回, 1日1回, 週5日)と過分割照射 hyperfractionation(1.1~1.2Gy/回, 1日2回以上6時間以上の間隔で照射, 週5日)、加速分割照射 accelerated fractionation(1.5Gy/回, 1日2回以上6時間以上の間隔で照射, 週5日など)が使用される。

Hyperfractionationは、遅発性有害事象の増加を避けつつ、総線量を増加することにより局所制御の向上をめざす方法として検討されてきた。この際、急性期の有害事象は増加することとなり、その軽減が重要な課題となっている。accelerated fractionationは、治療期間の短縮を目指した照射スケジュールであり、小細胞癌においてはその有用性が評価されているが非小細胞肺癌でも検討課題となっている。

通常分割照射における至適線量決定のための臨床試験としては、RTOG 73-01(Phase III)があり、40 vs. 50 vs. 60Gy

の3群で比較試験が施行され、局所制御率はおのおの48%, 65%, 61%であり、生存期間中央値もそれぞれ7カ月, 9カ月, 10カ月であった。3年生存率はおのおの6%, 10%, 16%と60Gyが最良であったが、5年生存率ではいずれも6%となり、差は認められなかった⁹⁾。多分割照射の臨床試験としてはRTOG 81-08(Phase I/II)があり、1.2Gyで1日2回照射を施行し総線量の増加による治療成績の改善を60 vs. 63 vs. 69.6Gyの3群で比較する臨床試験が施行された。いずれも治療に耐え得たことで、つづくRTOG 83-11(Phase I/II)では79.2Gyまで総線量が増加された。長期経過観察の結果、5年生存率は5グループで6~8%であったが、favorable performance subsetでの5年生存率は60Gy, 63Gy, 69.6Gy, 74.4Gy, 79.2Gyのおのおので12%, 8%, 10%, 10%, 9%となり、69.6Gyを推奨線量とした¹⁰⁾。この結論は、RTOG 88-08(Phase III)として、通常分割60Gy±化学療法と多分割照射69.6Gyの比較試験へと発展していくこととなった。

加速照射の方法には、いわゆるconcomitant boostとよばれる照射方法と、continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy(CHART)がある。Saundersらの比較試験では、2年生存率が60Gy/30分割の通常分割照射(n=225)では20%であったのに対し、CHART(n=338)では29%に上昇し生存期間の延長が示されたと報告した¹¹⁾。しかし急性期の有害事象中とくに高度の食道炎が問題であり、通常分割照射で3%であったのに対しCHARTでは19%に上っていた。CHARTは、放射線治療計画の進歩によるリスク臓器の線量の軽減など、治療方法の改善により有害事象の軽減が可能となれば、有力な治療方法となる可能性がある。

現在さまざまな化学療法と放射線治療の併用による臨床試験が行われているが、RTOG 9410は、放射線治療のスケジュールとタイミングに関する比較試験である。化学療法後に通常分割60Gyを行う(sequential)異時併用(SEQ)と、化学療法と放射線治療を同時併用(concurrent)するが放射線治療のスケジュールを通常分割照射60Gy(CON-QD)と多分割照射69.6Gy(CON-BID)とした、3方法の比較試験が施行された。RTOG 9410では、生存期間の中央値はCON-QDが17カ月と最もよいものの(CON-BIDで16カ月, SEQで14.6カ月)、照射野内再発までの期間はSEQに比較し有意にCON-BIDで長い(p=0.007)と報告された¹²⁾。急性期の有害事象では、Grade 3以上の非血液毒性がCON-BIDで63%と、CON-QDの50%(p=0.011)やSEQでの31%(p<0.001)に比較し高いことが注目された。本試験は、2002年に長期予後に関する経過観察の結果が発表予定であるが、今後の非小細胞肺癌の放射線治療の標準化に影響を与える可能性がある。

三次元放射線治療計画

三次元放射線治療(Three-dimensional conformal radiotherapy; 3D-CRT)は、放射線腫瘍医の追及する治療計

Table 1 化学療法を併用した非小細胞肺癌の臨床試験の成績

Authors	Number of Patients	Dose	Timing	Chemotherapy	Median Survival	2yr Survival	3yr Survival	Long Survival
Dillman ⁵⁾	77	60 Gy/30 Fr		None	9.6 mo	13%	10%	6%/7yr
CALGB8433	78	60 Gy/30 Fr	Sequential	Cisplatin+Vinblastin	13.7 mo	26%	24%	13%/7yr
Sause ¹⁶⁾	152	60 Gy/30 Fr		None	11.4 mo	21%	11%	5%/5yr
RTOG8808 & ECOG4588	149	60 Gy/30 Fr	Sequential	Cisplatin+Vinblastin	13.2 mo	32%	17%	8%/5yr
	149	69.6Gy/58 Fr (1日2回)		None	12 mo	24%	14%	6%/5yr
Furuse ⁸⁾	158	56Gy/28 Fr	Sequential	Mitomycin+Vindesine +Cisplatin	13.3 mo	27.4	14.7%	8.9%/5yr
JCOG9202N	156	56Gy/28 Fr	Concurrent	Mitomycin+Vindesine +Cisplatin	16.5 mo	34.6	22.3%	15.8%/5yr
Komaki ¹²⁾		60 Gy/30 Fr	Sequential	Cisplatin+Vinblastin	14.6 mo			
RTOG9410	592	60 Gy/30 Fr	Concurrent	Cisplatin+Vinblastin	17 mo			
		69.6Gy/58 Fr (1日2回)	Concurrent	Cisplatin+VP-16	16 mo			

画をCTやMRI, PETなどの放射線診断学と治療装置に関するテクノロジーの進歩が支え、実現した治療方法といえよう。その応用と成果は重要臓器に囲まれた、従来の二次元放射線治療では正常組織の有害反応ゆえに放射線治療にとり困難が多かった領域、脳腫瘍・頭頸部腫瘍や前立腺癌などの治療で成果が報告され、諸臓器の治療でその応用が進行している。

3D-CRTとは永田らによれば¹³⁾、“薄い間隔で撮像された複数のCT画像に基づいて、正確なターゲット領域(CTV・PTV)とリスク臓器(organs at risk; OAR)の幾何学的配置を決定し、それらを画像処理した種々の三次元画像を用いたうえで、適切な三次元線量計算に基づく正確な放射線治療計画”としている。従来の放射線治療が“照射方向と照射野辺縁の設定をしてからターゲット内の線量分布を確認する”のに対し、“ターゲットと関連正常臓器の輪郭を設定してから、計算された三次元画像を利用することによって、照射方向や照射門数を決定する”ように、治療計画は大きな変化を遂げた。さらに、強度変調放射線治療(Intensity-Modulated Radiotherapy; IMRT)では“ターゲットの内部の詳細な照射線量と各種関連リスク臓器の詳細な容積線量を定義(prescribe)した後に、治療計画装置によって最適な照射方法を決定する”こととなり、望ましい線量分布の実現が治療計画装置の進歩により可能となりつつある。

3D-CRTは、ターゲットへの線量の集中を可能とし有害反応の軽減をもたらす得るが、総線量の増加により局所制御率の向上が望み得る領域においては局所制御率をも期待させることとなった。3D-CRTには日本で開発された原体照射や、定位放射線照射, non-coplanar固定多門三次元照射, 本邦で開発された歳差運動照射, アメリカで開発されたCyber-knifeなどがある。

非小細胞肺癌に対する放射線治療の新しい展開としては、3D-CRTを利用した臨床試験が施行されている。3D-

CRTの特徴であるターゲットの形状に則した照射野の設定やターゲットの形状に則した線量分布の設定による周囲正常組織の線量の軽減は、非小細胞肺癌放射線治療における病巣に対する線量分布と適正化と肺や食道の有害反応の軽減とをもたらす得る。放射線治療にかかわるターゲットの決定においてはICRU Report 62に従い対象を決定していくが(Table 2), その容積はGTV < CTV < ITV < PTVの順に大きくなる(Fig. 1)。対象とする疾患やその組織型・分化度、臨床病期などを考慮した設定が不可欠である。ターゲットの決定において重要な役割を果たすのは画像診断であり、CTやMRI, PETにとどまらずMolecular ImagingやFunctional Imagingの応用で腫瘍の浸潤・残存範囲や正常組織の機能を考慮した治療計画の可能性が実現されている。非小細胞肺癌の放射線治療においては

Gross Tumor Volume (GTV)

= CT上の異常領域, 腫瘍と考えられる領域

Clinical Tumor Volume (CTV)

= GTV + 顕微鏡的浸潤領域 + 肺門や縦隔リンパ節領域

Internal Target Volume (ITV) = CTV + IM(呼吸性移動)

Planning Target Volume (PTV) = ITV + SM

という治療領域の設定がなされている。Dillmanらは肺癌放射線治療のretrospective quality control reviewにおいて、23%でターゲットが充分含まれていなかったと報告しており¹⁴⁾、3D-CRTのプロセスにおける照射野設定の適正化は治療成績に影響し得ると考える。

GTVに対する総線量増加によるメリットは、RTOG 8311などの臨床試験により一定の患者群で報告されているが^{15), 16)}、ここで問題となったのが高線量群における高度な肺炎の発生による生存率への影響であった。従来の照射方法によるGTVに対する70Gy以上の照射は正常組織の線量を考慮すると不適切とする報告もあり^{17), 18)}、3D-CRTを応用した総線量増加が期待されている^{18), 19)}(Table 3)。

GrahamらはV20(the percent volume of the total lung exceeding 20Gy)が、肺臓炎の単独での最良の指標であると報告している²⁰⁾。Grade 2以上の肺臓炎発生はV20とよく相関しており、V20が22%未満の症例では発症はなく、V20が22~31%であった症例のGrade 2は7%(Grade 3は0%)であり、V20が32~40%ではGrade 2は13%(Grade 3は5%)と増加し、V20が40%を超えるとGrade 2は36%(Grade 3は23%)に達したとしている。肺臓炎の重篤度とV20が相関することも報告しており、多変量解析においてV20は肺臓炎のsingle best predictorであると結論づけた。

RTOG 9311(Phase I/II)は総線量増加を行う多施設共同臨床試験である²¹⁾。この臨床試験は最初の肺癌に関する3D-CRTの多施設臨床試験であり、従来の臨床試験に比較し特異な点がある。V20で層別化しており、肺の照射容積を低減し肺臓炎のリスクを軽減するために予防的リンパ節照射をしない臨床試験となっている。RTOG 9311は通常分割照射であり、総治療期間が延長している点も注目すべきであろう。腫瘍によっては総治療期間の増加によりtumor control probabilityが低下することが示唆されており²²⁾⁻²⁴⁾、非小細胞肺癌症例ではRTOGによる臨床試験の解析結果よりunfavorable clinical feature(i.e. KPS < 90, weight loss > 5%, N3 stage)がない症例において、局所制御と生存率の低下が頭頸部癌同様およそ1.5%/日となる可能性が指摘されている^{15), 25)}。Preliminary resultsでは肺の急性有害反応は生じておらず、食道のGrade 3の遅発性有害反応が2/94、肺のGrade 3の遅発性有害反応が3/93で生じたとされている²¹⁾。本試験においては、RTOG 9410で問題となった非血液毒性の解決に3D-CRTが有用である可能性が期待されている。この臨床試験につづき、RTOG L-0117(Phase I/II)では、3D-CRTを応用したdose escalationと同時併用化学療法との臨床試験が開始されている。アメリカの肺癌放射線治療においては3D-RTPが根治治療症例の多くで施行されており、本邦においても普及が進んでいるが、3D-RTPを用いた放射線治療を応用した総線量増加や化学療法との併用に関しては、今後多くの臨床試験による治療成績の検証が待たれるところである。

外科療法と放射線治療の併用

非小細胞癌の術後再発の80%が遠隔転移であるとされ、1970年代以降多くの化学療法や放射線治療を用いた臨床試験が行われてきた²⁶⁾(Table 4)。化学療法に関しては、1995

Table 2 放射線治療にかかわるターゲットの決定

GTV	Gross tumor volume	画像や触診で確認できる肉眼的腫瘍体積
CTV	Clinical target volume	臨床標的体積 = GTV + 顕微鏡的進展範囲
ITV	Internal target volume	CTV + IM
PTV	Planning target volume	計画標的体積 = ITV + SM

IM: internal margin = 呼吸移動や腸管のガスによる影響など体内臓器の移動にかかわる
SM: set up margin = 毎回の治療における設定誤差にかかわる

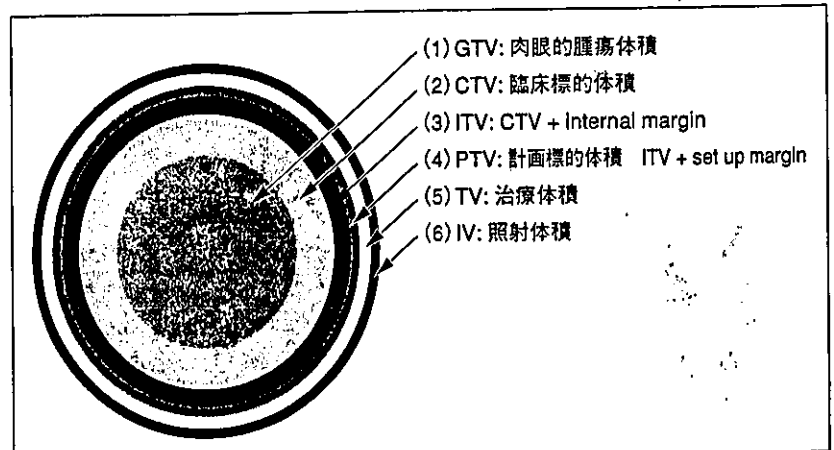


Fig. ICRU Report 62に基づく放射線治療にかかわるターゲットの決定

年にmeta-analysisが報告され、プラチナ製剤を含む化学療法ではhazard ratioが0.87で5年生存率としては5%の改善効果が期待されるとされた²⁾。1991年にEastern Cooperative Oncology Groupにより開始されたintergroup trialは、術後照射と術後照射+化学療法を生存期間と局所制御率において比較した臨床試験であった²⁷⁾。生存期間の中央値は術後照射群で38.8カ月、術後照射+化学療法群で37.9カ月であり、照射野内再発も術後照射群で13%、術後照射+化学療法群で12%と有意差を認めなかった。1998年に発表されたPORT meta-analysisでは²⁸⁾、術後照射はN0-1症例においては有害事象が問題であり早期の完全切除例においてはdetrimental(有害)であると報告した。N2症例に対してはその役割が明らかでなく、さらなる検討が必要と結論づけた。今後、切除症例に対する放射線治療の役割は、局所および遠隔転移の制御とともに有害事象の軽減を課題として臨床試験が計画される必要がある。

術前治療としての集学的治療には、微小遠隔転移の制御や腫瘍のdebulkingによる切除率の向上、外科切除時の腫瘍細胞の播種や散布防止などが目的とされる。小規模臨床試験では術前治療群で良好な成績が報告されているが^{29), 30)}、これらの試験では対照群の予後が不良であることや症例数が少ないことが問題とされており、いまだcontroversialである。縦隔鏡などで組織学的確診を得たN2症例を対象に臨床試験が進行中であり、充分な第III相試験の結果の蓄積が必要と考える。

Table 3 3D-CRT を用いた非小細胞肺癌の臨床試験の成績

Institution	Number of Patients	Dose	Median Survival	1yr Survival	2yr Survival	3yr Survival
University of Michigan ³²⁾	88	> 60 Gy	15 mo	—	37%	15%
University of Chicago ³³⁾	37	60-70 Gy	19.5 mo	75%	37%	—
Memorial Sloan Kettering ³⁴⁾	45	64-72 Gy	16 mo	—	33%	—
Washington University ³⁵⁾	126	60-74 Gy	21.5 mo	57%	43%	29%

Table 4 非小細胞肺癌の術後照射に関する臨床試験の成績

Authors Institution		Number of Patients	Dose	Median Survival	2yr Survival	3yr Survival	5yr Survival
術後照射							
Keller ²⁷⁾	Surgery⇒RT	242	50.4Gy	38.8 mo		52%	39%
	Surgery⇒RT+CTx	246	50.4Gy	37.9 mo		50%	33%
PORT Meta-Analysis Trialists Group ²⁸⁾	Surgery	1072			55%		
	Surgery⇒RT	1056	30-60Gy		48%		
Neoadjuvant chemotherapy (clinical IIIA)							
Roth ³⁰⁾	Surgery	32	None	14 mo		19%	15%
MD Anderson*	CTx⇒Surgery	28	None	21 mo		43%	36%
Rosell ²⁹⁾	Surgery⇒RT	30	50Gy	8 mo			
Barcelona**	CTx⇒Surgery⇒RT	30	50Gy	26 mo			

*MD Anderson: 化学療法はcyclophosphamide + etoposide + cisplatin

**Barcelona: 化学療法はmitomycin + ifosfamide + cisplatin

まとめ

肺癌に対する標準的治療の確立には、局所制御率と生存期間の向上および有害事象の軽減を図るための工夫が必要である。化学療法や有害事象対策の新しい薬剤を含めた臨床試験が、現在数多く施行されている。放射線治療の最適化には患者固定や呼吸同期、治療計画、総線量および分割照射の検討が寄与すると考えられるが、対象に合わせた治

療方法の検討として、高齢者やPSの低い症例の検討も今後ますます重要となる。

肺癌の放射線治療に関しては、三次元治療計画の普及や強度変調放射線治療の導入などが予想される。問題点を解決していくには、よくデザインされた臨床試験が必要であり、放射線治療の技術の発展とその普及とともに、治療の安全性や品質管理がより重要となってくると考えられる。

文 献

- 1) がんの統計編集委員会編：がんの統計'01，財団法人がん研究振興財団，2001
- 2) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Br Med J 311: 899-909, 1995
- 3) American Society of Clinical Oncology: Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 15: 2996-3018, 1997
- 4) Steel GG, and Peckham MJ: Exploitable mechanisms in combined radiotherapy- chemotherapy: The concept of activity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5: 85-91, 1979
- 5) Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al: Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB)8433 trial. J Natl Cancer Inst 88: 1210-1215, 1996
- 6) LeChevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al: Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. J Natl Cancer Inst 83: 417-423, 1991
- 7) Sause W, Scott C, Taylor S, et al: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)8808 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)4588: Preliminary results of a phase III trial in

- regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 87: 198-205, 1995
- 8) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17: 2692-2699, 1999
 - 9) Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al: Long term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. *Cancer* 59: 1874-1881, 1987
 - 10) Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al: A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 8: 1543-1555, 1990
 - 11) Saunders M, Dische S, Barrett A, et al: Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 350: 161-165, 1997
 - 12) Komaki R, Seiferheld W, Curran W, et al: Sequential vs. concurrent chemotherapy and radiation therapy for inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC): Analysis of failures in a Phase III study (RTOG 94-10). *Proceedings of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ; 48: 3S (Abstr): 113, 2000
 - 13) 永田 靖, 平岡真寛: 三次元放射線治療計画 (IMRTを含む). 平岡真寛, 笹井啓資, 井上俊彦編: 放射線治療マニュアル, 45-60, 2001, 中外医学社, 東京
 - 14) Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al: A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 323: 940-945, 1990
 - 15) Cox JD, Pajak TF, Asbell S, et al: III. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 493-498, 1993
 - 16) Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, et al: A final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 117: 358-364, 2000
 - 17) Armstrong JG, Burman C, Leibel S, et al: Three-dimensional conformal radiation therapy may improve the therapeutic ratio of high-dose radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 26: 685-689, 1993
 - 18) Graham MV, Mathews JW, Harms WB, et al: 3-dimensional radiation treatment. Planning study for patients with carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 1105-1117, 1994
 - 19) Chen GTY, Spelbring DR, Pelizzari CA, et al: The use of beams eye view volumetrics in the selection of non-coplanar ports. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 153-163, 1992
 - 20) Graham MV, Purdy JA, Emami BE, et al: Clinical dose volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 323-329, 1999
 - 21) Bynhardt R, Komaki R, Ettinger D, et al: Lung Cancer Committee: Radiation Therapy Oncology Group. Research Plan 2002-2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (3 Suppl 2): 44-52, 2001
 - 22) Fowler JF: How worthwhile are short schedules in radiotherapy? A series of exploratory calculations. *Radiother Oncol* 18: 165-181, 1990
 - 23) Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B: The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 27: 131-146, 1988
 - 24) Roberts SA, Hendry JH: The delay before onset of accelerated tumor cell repopulation during radiotherapy: a direct-maximum likelihood analysis of a collection of worldwide tumor-control data. *Radiother Oncol* 29: 69-74, 1993
 - 25) Fowler JF, Chappell R: Non-small cell lung tumors repopulate rapidly during radiation therapy (letter to editor) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 516-517, 2000
 - 26) The Lung Cancer Study Group: Effects of postoperative mediastinal irradiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Eng J Med* 315: 1377-1381, 1986
 - 27) Keller SM, Adak S, Wagner H, et al: A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 343: 1217-1222, 2000
 - 28) The PORT Meta-Analysis Trialists Group: Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 352: 257-263, 1998
 - 29) Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 330: 153-158, 1994
 - 30) Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al: Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 21: 1-6, 1998
 - 32) Hazuka MB, Turrisi AT, Lutz ST, et al: Results of high-dose thoracic irradiation incorporating beam's eye view display in non-small cell lung carcinoma: a retrospective multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 273-284, 1993
 - 33) Sibley GS, Mundt AJ, Shapiro C, et al: The treatment of stage III non-small cell lung cancer using high dose conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 1001-1007, 1995
 - 34) Armstrong J, Zelefsky M, Burt M, et al: Promising survival with 3-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13: 651, 1994
 - 35) Graham MV, Purdy JA, Harms WB, et al: Survival and prognostic factors of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with definitive three-dimensional (3D) radiation therapy (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42 (suppl): 166, 1998

with a statistically significant inferior OS, whereas age ≥ 70 , clinical stage IIIB, $>5\%$ weight loss, and radiation dose $>63\text{Gy}$ did not have any statistically significant influence on OS. Patients receiving CMT were significantly younger ($p < 0.001$), with less comorbidity ($p < 0.001$) and weight loss ($p = 0.003$) compared to patients receiving radiotherapy alone. A multivariate analysis revealed that comorbidity ($p = 0.007$), weight loss (0.002) and age ($p < 0.001$) were independent factors influencing patient selection for CMT, whereas stage and hospital where patients were treated were not. The statistically higher ($p = 0.001$) incidence of severe comorbidity in the VAH patients compared to the MCWAH patients was likely the major reason for the less frequent use of chemotherapy in VAH patients ($p = 0.001$).

Conclusions: The importance of comorbidity cannot be ignored in treatment of stage III NSCLC. Comorbidity is not only an independent prognostic factor influencing OS, but it also effects patient selection for CMT independent of age and weight loss in patients with KPS ≥ 70 . Therefore, comorbidity assessment should be included in protocols studying advanced stage NSCLC and may be useful for stratification.

2316 The Patterns of Care Study for Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Radiation Therapy in Japan: Analyses of Age

M. Sumi,¹ H. Ikeda,¹ T. Uno,² T. Teshima,³ Y. Sawa⁴

¹Radiation Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan, ²Departments of Radiology, Chiba University Medical School, Chiba, Japan, ³Departments of Radiation Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan, ⁴Departments of Medical Engineering, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan

Purpose/Objective: As to non-small cell lung cancer (NSCLC), the incidence of the elderly, adenocarcinoma in histology and stage I continue to increase from year to year in Japan. The primary goal of the Patterns of Care Study (PCS) is to measure whether results and methodologies from positive clinical trials are being incorporated into practice. The purpose of this study is to analyze the impact of age on choice of treatment process for patients with stage I-III NSCLC treated with radiation therapy (RT) in Japan.

Materials/Methods: A PCS, a nationwide audit survey was conducted in 78 institutions out of 556 using two-staged cluster sampling and specific information was surveyed on 909 non-small cell lung cancer patients who received thoracic RT as part of definitive or adjuvant management in 1995-1997 (PCS95-97). Second survey (PCS99-01) has started in 2002 and data from 579 NSCLC patients (67 institutions) who were treated in 1999-2001 was surveyed. As Radiation Therapy Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B examined groups aged 70 years or older and compared their outcomes with those of younger individuals, we used this cutoff to facilitate comparison in clinical studies.

Results: In PCS99-01, two hundreds and ninety-six (51%) patients were aged 70 years or older (elderly patients), and the number of patients increased compared with PCS95-97 (47%). Eighty-five percent of elderly patients were male, 65% were smokers, 65% had KPS 80 or better, and 70% had comorbidity (mostly cardiopulmonary) as defined in the past medical history in PCS99-01. Proportion of patients free of co-morbidities was only 30% in elderly patients and was significantly lower ($p = 0.009$) than the younger (59%). For elderly NSCLC, 18% of patients were clinical stage (CS) I, 13% CS II, and 69% CS III. Proportion of patients with CS IIIB (36%) was lower than that in younger patients (56%). Regarding treatment strategies, RT alone was used more frequently than combined treatment for elderly patients (52%) compared with the younger (18%), which was significant ($p = 0.016$). Result of clinical study was introduced in 3% in elderly patients and the proportion increased in PCS99-01 compared with PCS95-97 (0.2%). Eighty-six percent of elderly patients completed planned treatment course and the rate was higher than that of younger patients (81%). Of all patients with NSCLC, 53% received chemotherapy in addition to RT, including 37% of elderly patients and 70% of younger patients. In elderly clinical stage IIIB patients, a significant difference ($p = 0.039$) in the rate of usage of chemotherapy was apparent between PCS99-01 and PCS95-97 (84% vs.50%). There was a higher rate of concurrent chemotherapy in PCS99-01 compared with PCS95-97 (60% vs.48%) in elderly patients. For elderly patients without surgery, the median RT dose was 60Gy, which was the same as in younger patients. Only 8% of these patients received hyperfractionated RT. CT treatment planning was used in 55% of the elderly and 60% of the younger patients. About treatment complications, elderly patients treated with chemoradiotherapy had significantly more Grade2+ acute toxicity (37%) compared with the younger (29%).

Conclusions: Our PCS establishes the general patterns of care for elderly patients with NSCLC treated with RT in Japan. This study enabled us monitoring the differences in the treatment strategies for elderly NSCLC patients treated by RT such as increasing the rate of chemoradiotherapy in clinical stage IIIB. Use of combined-modality therapy in locally advanced NSCLC is gradually increasing in elderly patients, but there is still wide practical variability such as patient selection. Future research should focus on ways of decreasing the toxicity in the elderly NSCLC patients.

2317 Comorbidities in Patients with Lung Cancer Suspected of Having Radiation-Induced Lung Injury: Their Prevalence and Confounding Effects on Assessing Predictive Lung-Injury Models

Z. Kocak,¹ E. S. Evans,¹ A. Baydush,¹ D. Hollis,² S. Zhou,¹ M. S. Anscher,¹ T. D. Shafman,¹ A. Tisch,¹ L.B. Marks¹

¹Radiation Oncology, Duke University Medical Center, Durham, NC, ²Cancer Center Biostatistics, Duke University Medical Center, Durham, NC

Purpose/Objective: Radiation (RT)-induced lung injury is a relatively common clinical problem. Methods to predict the risk of such injury are suboptimal. One confounding factor that challenges this area of study is that the scoring of RT-induced lung injury is inexact. We herein assess the frequency of comorbidities in patients with lung cancer that are suspected of having RT-induced lung injury. Further, we assess the impact of such patients on the evaluation of models designed to predict such injury.

Materials/Methods: Between 1991-2003, 251 patients receiving thoracic RT for lung cancer were enrolled in a prospective IRB-approved study to monitor RT-induced lung injury. Patients who had surgery following RT or recurrent tumor were

Yuta Shibamoto · Emiko Tsuchida · Kaori Seki
Natsuo Oya · Masatoshi Hasegawa · Yukihiro Toda
Mitsuhiko Takemoto · Minako Sumi
Jun-ichi Hiratsuka · Masahiko Oguchi
Masako Hosono · Shigeo Yasuda · Mitsuharu Sougawa
Yoshihisa Kakutoh · Naofumi Hayabuchi

Primary central nervous system lymphoma in Japan 1995–1999: changes from the preceding 10 years

Received: 14 November 2003 / Accepted: 20 January 2004 / Published online: 18 March 2004
© Springer-Verlag 2004

Abstract Purpose: Previously, we conducted a nationwide survey of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) treated between 1985 and 1994 in Japan. In the present study, we conducted further investigations of PCNSL patients treated between 1995 and 1999 to clarify possible changes with time in the clinical features, treatment, and outcome of this disease. **Methods:** Thirteen Japanese institutions were surveyed, and data on 101 patients with histologically-confirmed PCNSL were collected. These data were compared with those of 167 patients treated at the same institutions between 1985 and 1994. **Results:** Regarding patient and tumor characteristics, the proportion of patients with good performance status (PS) was significantly higher in the group treated during 1995–1999 than in that treated during 1985–1994, but other characteristics were not significantly different. Regarding treatment, more patients in the more recent period (66%) received systemic chemotherapy than those in the preceding period (53%, $P = 0.049$). For all patients, including those who

did not complete radiotherapy, the median survival time was 17 months and 30 months in patients treated between 1985 and 1994 and those treated between 1995 and 1999, respectively, and the 5-year survival rate was 15% versus 31% ($P = 0.0003$). In both patient groups, higher age and tumor multiplicity were associated with poor prognosis in multivariate analysis. In patients treated between 1995 and 1999, those who received systemic chemotherapy showed significantly better prognosis than those who did not ($P = 0.0049$), but the difference was not significant in multivariate analysis ($P = 0.23$). **Conclusions:** The high survival rates observed in the present survey are comparable with those of recent prospective studies employing intensive chemoradiotherapy. The improvement in prognosis appeared to result, at least in part, from the increase in the proportion of patients with better PS. Since the clinical feature and treatment outcome of patients with PCNSL can thus change with the era, historical control data should not be used in comparing different treatment modalities.

Author affiliations are: Niigata University (ET), Tokyo Women's Medical University (KS), Kyoto University (NO), Gunma University (M Hasegawa), Kurume University (YT, NH), Okayama University (MT), National Cancer Center (M Sumi), Kawasaki Medical School (JH), Cancer Research Institute (MO), Osaka City University (M Hosono), Chiba University (SY), Kansai Medical University (M Sougawa), and Tohoku University (YK)

Y. Shibamoto (✉)
Department of Radiology, Nagoya City University Graduate
School of Medical Sciences, 1 Kawasumi, Mizuho-cho, 467-8601
Mizuho-ku, Nagoya, Japan
E-mail: yshiba@med.nagoya-cu.ac.jp
Tel.: +81-52-8538274
Fax: +81-52-8525244

Y. Shibamoto · E. Tsuchida · K. Seki · N. Oya · M. Hasegawa
Y. Toda · M. Takemoto · M. Sumi · J. Hiratsuka
M. Oguchi · M. Hosono · S. Yasuda · M. Sougawa
Y. Kakutoh · N. Hayabuchi
JASTRO CNS Lymphoma Study Group, Japan

Keywords Brain neoplasm · Lymphoma · Primary CNS lymphoma · Radiotherapy · Chemotherapy

Introduction

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is increasing and is becoming one of the most important tumors in neuro-oncology. Radiation therapy has been the standard treatment for PCNSL until recently, but the outcome of patients treated by radiation alone has not necessarily been satisfactory (Shibamoto et al. 1990; Reni et al. 1997; Hayabuchi et al. 1998; Nelson 1999). More recently, the use of high-dose methotrexate (MTX)-containing chemotherapy before radiation appeared to have gained some success in obtaining

long-term survival (Glass et al. 1994; Blay et al. 1998; Brada et al. 1998; Abrey et al. 2000; Ferreri et al. 2000; O'Brien et al. 2000; Reni et al. 2001; Bessel et al. 2001; Caldoni & Aebi 2002; DeAngelis et al. 2002). However, there has been no randomized trial suggesting the superiority of the combined modality treatment over radiation therapy alone, and a recent study by a German group suggested a high rate of progressive disease during treatment with 6 courses of 8 g/m² of MTX (Herrlinger et al. 2002). Therefore, the benefit of high-dose MTX appears to remain uncertain. Since the clinical features of PCNSL appear to be changing with time, it may not be reasonable to consider that combined MTX-containing chemotherapy and radiation is superior to radiation alone, by comparing the results of combined treatment with the historical control data in patients treated by radiation therapy alone.

Previously, Hayabuchi et al. (Hayabuchi et al. 1998) conducted a nationwide survey of PCNSL in Japan treated between 1985 and 1994. The findings on 466 patients were previously published. Considering the increasing importance of this disease, we organized a research group consisting of 13 institutions to carry out both retrospective and prospective studies on PCNSL. As a first study of this group, we collected data on PCNSL patients treated between 1995 and 1999 at these institutions. In addition to analyzing these data on 101 patients, we compared the data with those on 167 patients from the previous survey treated between 1985 and 1994 at the same institutions, to investigate changes in the clinical feature, treatment modality, and outcome between these eras.

Materials and methods

Subjects of the present survey were patients with histologically-proven PCNSL who received radiation therapy between 1995 and 1999. Those who did not complete the planned radiotherapy were

included. Clinical characteristics, treatment and prognosis of each patient shown in the Results section were asked using a detailed questionnaire. Data on 101 patients were collected from 13 institutions. For comparison, data on 167 patients treated in the preceding 10 years, i.e., between 1985 and 1994, at the same institutions were obtained from the data source of the previous nationwide survey (Hayabuchi et al. 1998) and were analyzed. Data regarding tumor size (maximum diameter at diagnosis and before radiation therapy) was asked for in the present survey, which had not been done in the previous survey. As often happens with such a survey, a number of the items were unanswered by the investigators. Various chemotherapy regimens had been used, and were categorized as follows: (A) cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone (COP) or COP plus doxorubicin (CHOP/VEPA); (B) intravenous methotrexate (MTX) alone or MTX-containing regimens. The drugs included in regimen A had often been used in combination with MTX, and such regimens were categorized into this group; (C) cytarabine plus procarbazine; (D) nitrosourea-containing regimens. Some of the drugs in regimen A had been used in combination with nitrosoureas, and such regimens were included in this group. When MTX had been used in combination, the regimen was categorized into group B; (E) cisplatin plus etoposide; and (F) Single use or combination of miscellaneous other agents not included in the above groups. For analysis of treatment results, regimens C–F were grouped together. Differences in patient, tumor, and treatment characteristics between groups were examined by Fisher's exact test.

Survival rates were calculated from the date of starting radiotherapy using the Kaplan-Meier method, and differences in pairs of survival curves were examined by the log-rank test. Multivariate analysis of prognostic factors was carried out using the Cox proportional hazards model. In doing multivariate analysis, patients were divided into two groups, and all the parameters were entered as dichotomous variables. All statistical analyses were carried out using a computer program, Stat View Version 5 (SAS institute, Cary, NC, USA).

Results

Table 1 shows patient, tumor, and treatment characteristics in the two groups treated between 1985 and 1994 and between 1995 and 1999. There were more patients with better WHO performance status (PS) score in the group treated between 1995 and 1999 than in the

Table 1 Patient, tumor, and treatment characteristics

Characteristic		1985-1994	1995-1999	P
Gender	Male/female	97/70	67/34	0.20
Age (years)	< 60/≥ 60	83/84	53/48	0.71
	Median (range)	60 (15-84)	59(15-84)	
Performance status	0-2/3,4	69/95	60/41	0.0078
Lactate dehydrogenase	Normal/high	49/34	50/30	0.75
B symptom	Yes/no	16/133	11/81	0.83
Phenotype	B/T	75/8	79/6	0.59
Tumor number	Single/multiple	103/63	56/43	0.44
Maximum tumor diameter	At diagnosis	-	3 (1.5-9)	
Median (range) (cm)	Before radiation	-	3 (0-9)	
Radiotherapy	Completed/not completed	158/9	97/4	0.77
Radiation field	Whole brain/partial brain	146/21	92/9	0.43
Spinal radiation	Yes/no	15/152	4/97	0.15
Total dose (Gy)	< 50/≥ 50	54/113	28/73	0.49
	Median (range)	50 (2-70)	50 (6-80)	
Whole-brain dose (Gy)	< 40/≥ 40	70/97	42/59	1.0
	Median (range)	40 (0-54)	40 (0-60)	
Chemotherapy	Yes / no	78/70	65/34	0.049

Table 2 Chemotherapy regimens (COP cyclophosphamide, vincristine and prednisone, CHOP/VEPA COP plus doxorubicin)

Regimen	1985-1994	1995-1999
COP, CHOP/VEPA	35 (45%)	25 (38%)
Methotrexate-containing regimens	18 (23%)	27 (42%)
Cytarabine and procarbazine	0	7 (11%)
Nitrosourea-containing regimens	13 (17%)	2 (3%)
Cisplatin and etoposide	8 (10%)	4 (6%)
Miscellaneous drugs	4 (5%)	0

group treated in the preceding 10 years, but the other patient and tumor characteristics did not differ significantly between the two groups. Radiotherapy characteristics were similar between the two groups. During both study periods, more than 85% of the patients were treated with whole-brain irradiation with or without focal boost, and the median total and whole brain doses were 50 Gy and 40 Gy, respectively. Whole spinal irradiation was employed in less than 10% of the patients. On the other hand, more patients seen between 1995 and 1999 received systemic chemotherapy than those seen between 1985 and 1994 (66% vs 53%, $P = 0.049$). Table 2 shows chemotherapy regimens used in the two groups. The use of MTX-containing regimens appeared to be increasing recently. However, a high dose of MTX ($> 2 \text{ g/m}^2$ per administration) was used in only 14 patients (14% of all patients) treated between 1995 and 1999.

Figure 1 shows overall survival curves for all patients in the two groups. Patients in the present survey had significantly better survival rates than those in the previous survey ($P = 0.0003$); median survival time was 30 vs 17 months, and the 3-year survival rate was 46% vs 24%. The 5-year survival was 31% and 15%, respectively. Table 3 summarizes survival data in the two groups according to potential prognostic factors. In both study periods, patients with ages < 60 years, PS 0-2, or a single tumor showed significantly higher survival rates. Patients with normal lactate dehydrogenase (LDH) levels or without B symptom had better prognoses than those with high LDH level or with B symptom, respectively, in the group treated between 1995 and 1999, but not in those treated during 1985-1994.

To analyze the influence of treatment-related factors on outcome, patients who did not complete radiotherapy (and died soon) were excluded. In patients treated between 1985 and 1994, those who received partial-brain radiation, spinal radiation, or whole-brain dose < 40 Gy showed better prognoses, but these phenomena were not observed in patients treated between 1995 and 1999. Figure 2 shows survival curves according to the treatment modality, i.e., radiation alone vs radiation plus chemotherapy. In patients treated between 1985 and 1994, the two groups showed similar prognoses. In patients treated between 1995 and 1999, however, those who received radiation plus chemotherapy showed significantly better survival than those who received radiation alone. Among these patients, 61% of the

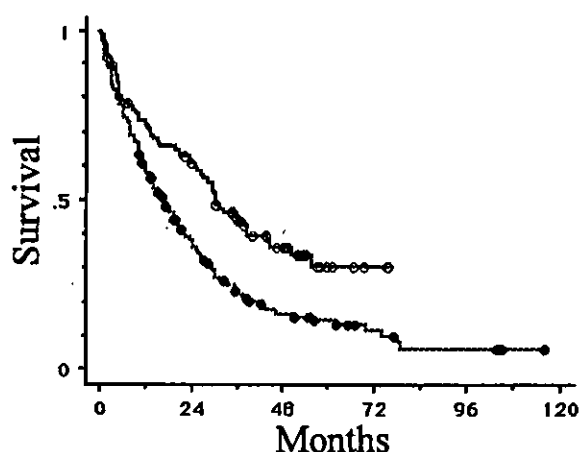


Fig. 1 Survival curves for patients with primary central nervous system lymphoma treated between 1985 and 1994 (---●---) and for those treated between 1995 and 1999 (—○—). The difference was significant ($P = 0.0003$)

patients who received radiochemotherapy were younger than 60 years, but 39% of those treated with radiation alone were younger than 60 years ($P = 0.050$). Similarly, 64% of the patients who received radiochemotherapy had a PS 0-2, but 55% of those treated with radiation had a PS 0-2 ($P = 0.50$). Figure 3 shows survival curves according to the chemotherapy regimens. In patients treated between 1985 and 1994, there was no significant difference in survival curves according to the regimens. On the other hand, there was an overall difference in those treated between 1995 and 1999 ($P = 0.018$). Patients receiving MTX-containing regimens showed better survival than those treated with CHOP/VEPA or COP ($P = 0.0071$).

Multivariate analyses were performed for potential prognostic factors, which were significant in univariate analyses (Table 4). Factors concerning the radiation field and spinal radiation were not included because of the small number of patients in one of the groups. In both patient groups treated during 1985-1994 and 1995-1999, age and tumor number were suggested to be significant prognostic factors. PS and LDH level did not reach statistical significance. The radiation dose to the whole brain and chemotherapy did not prove significant in patients treated between 1985 and 1994, and in those treated between 1995 and 1999, respectively.

Discussion

The most significant finding of this study appears to be that patients treated between 1995 and 1999 showed a significantly better prognosis than those treated between 1985 and 1994. Comparison of the patient and tumor characteristics revealed that there were more patients with better PS between 1995 and 1999 than between 1985 and 1994. This may be due to the earlier diagnosis of the disease in recent years and improvement in gen-

Table 3 Survival data according to potential prognostic factors (MST median survival time in months, 5-YSR 5-year survival rate)

Prognostic factor		1985-1994				1995-1999			
		n	MST	5-YSR(%)	P	n	MST	5-YSR(%)	P
Gender	Male	97	15	8.7	0.13	67	32	31	0.62
	Female	70	22	23		34	28	33	
Age (years)	<60	83	20	22	0.0057	53	44	45	0.0052
	≥60	84	13	6.8		48	23	15	
Performance status	0-2	69	24	18	0.0015	60	37	32	0.024
	3,4	95	11	13		41	12	30	
B symptom	Yes	16	10	7.5	0.30	11	14	18	0.027
	No	133	18	17		81	36	35	
Lactate dehydrogenase	Normal	49	22	31	0.17	50	55.5	43	0.0084
	High	34	21	5.8		30	20.5	(20) ^b	
Tumor number	Single	103	22	19	0.0021	56	55.5	43	0.0083
	Multiple	63	11	7.9		43	26	17	
Tumor size (cm) ^a	≤ 3 cm	-	-	-	-	51	32	33	0.95
	> 3 cm	-	-	-		41	37	31	
Radiation field	Whole brain	139	17	12	0.026	89	30	31	0.99
	Partial brain	19	35	38		8	35	(33)	
Spinal radiation	Yes	15	31	37	0.042	4	-	(50)	0.69
	No	143	17	13		93	30	30	
Total dose (Gy)	<50	45	16	22	0.79	24	29.5	26	0.16
	≥50	113	18	13		73	36	32	
Whole-brain dose (Gy)	<40	61	24	22	0.025	38	32	26	0.83
	≥40	97	14	11		59	30	32	
Chemotherapy	Yes	65	18	19	0.63	64	38	40	0.0049
	No	74	19	14		31	25	(14)	

^a Maximum tumor diameter before radiation

^b Figures in parentheses are 4-year survival rate

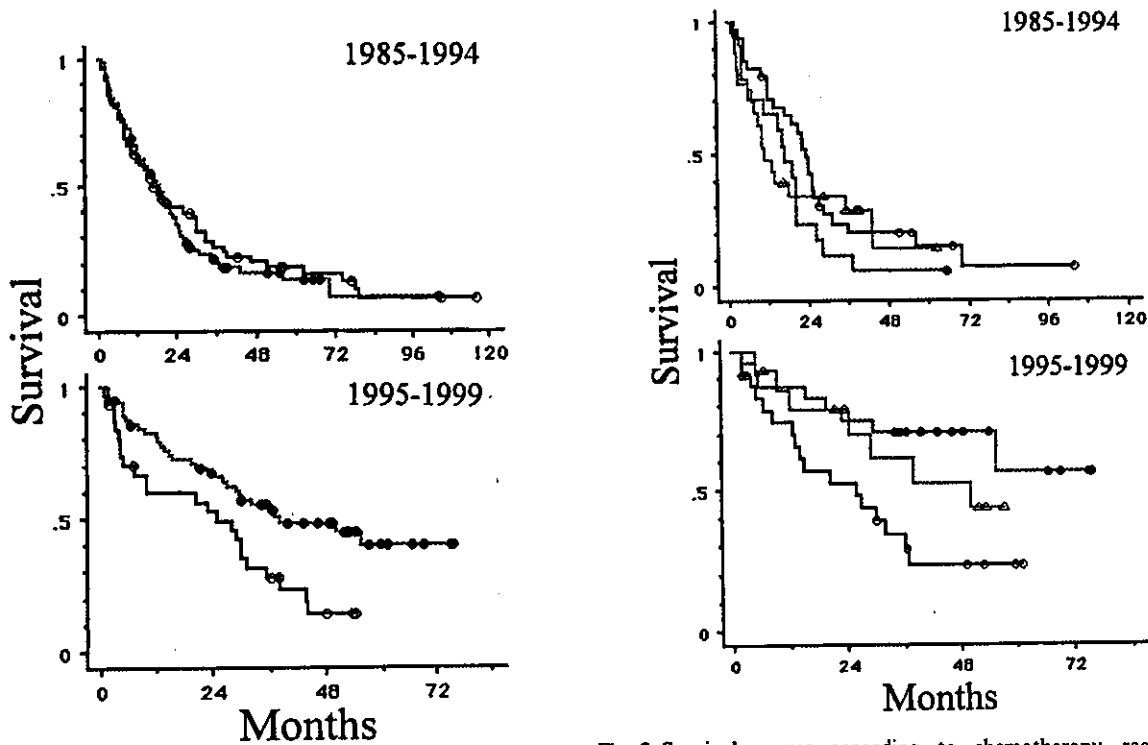


Fig. 2 Survival curves according to the treatment modality. —○—: patients treated with radiation alone, - - -○- - - : patients treated with radiation and chemotherapy. The difference was significant in the group of patients treated between 1995 and 1999 (upper panel, $P = 0.63$; lower panel, $P = 0.0049$)

Fig. 3 Survival curves according to chemotherapy regimens. —○—: cyclophosphamide, vincristine, prednisolone ± doxorubicin, - - -○- - - : methotrexate-containing regimens, - - -△- - - : other regimens. The difference among the curves was significant in the group of patients treated between 1995 and 1999 (upper panel, $P = 0.32$; lower panel, $P = 0.018$)

Table 4 Multivariate analyses for potential prognostic factors that were significant in univariate analysis

Factor	1985-1994 (n = 154)		1995-1999 (n = 72)	
	P	Relative risk	P	Relative risk
Age (< 60 vs ≥ 60 years)	0.036	1.48 (1.03-2.15) ^a	0.047	2.07 (1.01-4.22)
Performance status (0-2 vs 3,4)	0.13	1.36 (0.92-2.01)	0.13	1.77 (0.85-3.68)
Lactate dehydrogenase (normal vs high)	-	-	0.13	1.70 (0.86-3.34)
Tumor number (single vs multiple)	0.0093	1.67 (1.13-2.45)	0.0032	2.82 (1.42-5.62)
Whole-brain dose (< 40 vs ≥ 40 Gy)	0.22	1.28 (0.86-1.91)	-	-
Chemotherapy (yes vs no)	-	-	0.23	1.53 (0.32-1.31)

^aFigures in parentheses are 95% confidence intervals

eral care including corticosteroid therapy and less aggressive surgery. Since PS was a significant prognostic factor in univariate analysis, it is suggested that the increase in the proportion of better PS patients may, at least in part, have contributed to the improvement in prognosis in patients treated between 1995 and 1999.

Age, PS, and tumor multiplicity are well-known prognostic factors for PCNSL (Corry et al. 1998; Hayabuchi et al. 1998; O'Brien et al. 2000). The present results of univariate analyses agree with these previous observations, although the influence of PS did not reach a significant level in multivariate analysis. Patients with a high LDH level treated between 1995 and 1999 showed a poorer prognosis than those with a normal LDH level in univariate analysis. However, LDH was not a significant factor in patients treated between 1985 and 1994, as also shown in the multivariate analysis of patients treated between 1995 and 1999. The previous analysis of 466 patients in the nationwide survey suggested an association of high LDH level and poor prognosis in both univariate and multivariate analyses (Hayabuchi et al. 1998), so LDH may be a potential prognostic factor which is certainly weaker than age, PS, and tumor multiplicity. A similar finding was obtained regarding B symptom. In the newer survey, we investigated the influence of tumor size, but it did not appear to have a significant influence on patient outcome.

Regarding the method of radiation therapy, patients who were treated with a partial-brain field showed a better prognosis than those treated with a whole-brain field in the group treated between 1985 and 1994. Shibamoto et al. (Shibamoto et al. 2003) recently discussed the possible benefit of using partial-brain irradiation, especially in patients with a single lesion. Due to the retrospective nature of the present study and the small number of patients who received partial-brain irradiation, no conclusion should be drawn regarding radiation field, but avoiding whole-brain radiation may be a future topic in the treatment of PCNSL. The observation in the earlier period that patients who received spinal radiation and those who received whole-brain doses of less than 40 Gy had a better prognosis are paradoxical, and it is suggested that these observations would represent patient selection bias, which is often seen in retrospective analysis. As has been suggested by

previous findings (Nelson et al. 1992; Hayabuchi et al. 1998), a higher dose of radiation did not appear to be associated with survival improvement.

In patients treated between 1985 and 1994, those who received radiation alone and those who received radiation plus chemotherapy showed a similar prognosis. On the other hand, in patients treated between 1995 and 1999, those who received radiation plus chemotherapy had a significantly better prognosis than those who received radiation alone. However, the effect of chemotherapy was not significant in multivariate analysis. Since younger patients were more often treated with combined radiation and chemotherapy, this may be one of the reasons why the effect of chemotherapy was not supported by multivariate analysis. Analysis according to chemotherapy regimens suggested a possible advantage of MTX-containing regimens over conventional CHOP or similar regimens. Several studies have suggested the ineffectiveness of CHOP or similar regimens, especially when given before radiation (Schultz et al. 1996; O'Neill 1999; Mead et al. 2000), although post-radiation CHOP requires further investigation (Shibamoto et al. 1999). The present findings suggest that systemic chemotherapy with weak or moderate intensity may not be beneficial in PCNSL.

The findings of the present study revealed that the treatment outcome for PCNSL varies greatly with the era. Although most of the chemotherapy regimens used were of mild or moderate intensity and only 14% of the patients received high-dose-MTX-containing chemotherapy, the 5-year survival rate of 31% for all patients treated between 1995 and 1999 (including those who did not complete radiotherapy) were equal to that recently reported by the Radiation Therapy Oncology Group (DeAngelis et al. 2002) or those of other series using intensive combined modality treatment including high-dose MTX (Brada 1998; Bessell et al. 2001). Therefore, it appears to be inappropriate to discuss the usefulness of treatment modality by comparing with the historical control data. There have been no major randomized studies, except for a small one (Mead et al. 2000), regarding the benefit of combining chemotherapy with radiation, but to confirm the efficacy of chemotherapy, randomized studies appear to be necessary.