

表1 PETの利点・欠点

<p>利点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・従来の核医学検査に比べて解像度が高く、短時間で全身を撮像する事が可能である。 ・存在診断のみならず、SUV値の計測による質的診断も可能である。
<p>欠点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1 cm以下の小病変の検出が難しい。 ・FDGの集積機序は腫瘍特異的ではないため、良性病変(炎症等)や一部正常組織へも集積する。 ・脳など中枢神経系には強い生理的集積を認めるため中枢神経病変は描出されにくい。

再発の早期発見は重要である。そのため原発部位や転移の好発部位である肺などの局所の検索には、CTやMRIによる検査が有用であるが、全身検索にはPETが簡便で有用であると考えられた。症例3では残存していた肺転移の増悪の他に、全身骨への転移も同定することが出来た。再発部位の特定における全身の検索にPETが有用であった。

3. 増悪の早期発見

悪性腫瘍の治療では化学療法の薬剤選択が、重要なポイントである。効果のない薬剤を長期間使用する事は、患者利益につながらないばかりか、毒性等の不利益が増すのみである。このため、治療コース毎に適切な効果判定を行い、効果不十分であれば治療の変更を考慮する事が大切である。症例4では増悪、特にCTやMRIで標的としなかった部位の再燃の早期発見にPETが有用であった。しかし播種性病変は検出出来ず、診断に苦慮した。

4. 残存腫瘍のフォローアップ

化学療法、放射線療法後に残存した腫瘍に対する治療戦略は、外科手術によって切除し、病理学的に腫瘍細胞の残存(viability)を評価した上で引き続き治療を選択する事が基本である。しかし、切除や生検が不能な部位にある残存腫瘍に対してはCTやMRIなどで腫瘍サイズを経過観察し、わずかな増大の早期発見に努めるしかないのが現状である。今回の経験では残存腫瘍のある8例全例で治療終了時にはPET検査は陰性であった。症例5では手術不能部位の腫瘍のviabilityを評価するための補助診断としてPETは有効であると考えられた。しかし、横紋筋肉腫の1例が偽陰性症

例であったため、注意が必要であることも示唆された。

小児・青年期固形腫瘍におけるPETの有効性は確立されておらず、いくつかの報告が散見されるのみである¹⁰⁻¹⁴⁾。神経芽腫では腫瘍の存在診断の目的で、MIBGと同様に有効であったと報告されている。しかし、生理的集積のある頭蓋内部と骨髄の非進行性の病変に対しては検出率が低いのが弱点である¹⁰⁾。骨肉腫やユーイング肉腫などの骨腫瘍に対しては初期化学療法の前後でPETを施行し、SUV値は有意に低下しており、その後に行われた外科手術標本における腫瘍の壊死率との比較の結果、PETは化学療法の効果判定に有効であると報告されている¹⁰⁻¹³⁾。また中枢神経腫瘍でも腫瘍の病理学的グレードとSUV値は相関していて、悪性度の判定に有効であると報告されている⁴⁾。

表1にPETの利点、欠点についてまとめた。今後はPETの利点、欠点を理解し、従来のCTやMRIと組み合わせることによって、より確実な治療効果判定を行い、それに基づく迅速な治療方針決定が可能になることが期待される。今後の課題として、撮影のタイミング、病理学的奏効との相関、再発の早期診断、残存病変の評価等を念頭に置き、それぞれの目的に応じて適切に計画された臨床試験の実施が望まれる。

文 献

- 1) Hoekstra CJ, Stroobants SG, et al : Prognostic relevance of response evaluation using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomo-

- graphy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 23 : 8362-70, 2005
- 2) Yun M, Lim JS, et al Lymph node staging of gastric cancer using (18) F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med*, 46: 1582-8, 2005
 - 3) Juweid ME, Wiseman GA, et al : Response Assessment of Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma by Integrated International Workshop Criteria and Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *J Clin Oncol*, 23 : 4652-4661, 2005
 - 4) 中本裕士 : 腫瘍 PET : 入門から PET/CT まで. 日本医放会誌, 63: 285-293, 2003
 - 5) Yeung HW, Sanches A , et al : Standardized uptake value in pediatric patients: an investigation to determine the optimum measurement parameter. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29 : 61-6, 2002
 - 6) Depas G, De Barse C, et al : 18F-FDG PET in children with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 32: 31-8, 2005
 - 7) Hermann S, Wormanns D, et al : Staging in childhood lymphoma: differences between FDG-PET and CT. *Nuklearmedizin*, 44: 1-7, 2005
 - 8) Kaste SC, Howard SC, et al : 18F-FDG-avid sites mimicking active disease in pediatric Hodgkin's. *Pediatr Radiol*, 35: 141-54, 2005
 - 9) Hudson MM, Krasin MJ, et al: PET imaging in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Radiol*, 34: 190-8, 2004
 - 10) Kushner BH, Yeung HW, et al, Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients. *J Clin Oncol*, 19: 3397-405, 2001
 - 11) Hawkins DS, Rajendran JG, et al: Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer*, 94: 3277-3284, 2002
 - 12) Schuetze SM, Rubin BP, et al: Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 103: 339-348, 2005
 - 13) Yeung HW, Sanches A, et al: Impact of whole-body MRI and FDG-PET on staging and assessment of therapy response in a patient with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. Oct 31; 2005
 - 14) Borgwardt L, Hojgaard L, et al: Increased fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake in childhood CNS tumors is correlated with malignancy grade: a study with FDG positron emission tomography/magnetic resonance imaging coregistration and image fusion. *J Clin Oncol*, 23: 3030-7, 2005

JASTRO平成15・16年度研究課題報告
 医療実態調査研究による放射線治療施設構造基準化(案)の改訂
 (日本版ブルーブック)

日本PCS作業部会

手島 昭樹¹, 立崎 英夫², 光森 通英³, 三橋 紀夫⁴, 宇野 隆⁵,
 中村 和正⁶, 角 美奈子⁷, 鹿間 直人⁸, 戸板 孝文⁹, 小口 正彦¹⁰,
 権丈 雅浩¹¹, 小泉 雅彦¹², 大西 洋¹³, 高橋 豊¹⁴, 古平 毅¹⁵,
 山内 智香子³, 芦野 靖夫¹⁶, 小川 和彦⁹, 井上 俊彦¹⁷

REVISION OF GUIDELINE FOR STRUCTURE OF RADIATION ONCOLOGY BY THE
 PATTERNS OF CARE STUDY

Japanese PCS Working Group

Teruki TESHIMA¹, Hideo TATSUZAKI², Michihide MITSUMORI³, Norio MITSUHASHI⁴, Takashi UNO⁵,
 Katsumasa NAKAMURA⁶, Minako SUMI⁷, Naoto SHIKAMA⁸, Takafumi TOITA⁹,
 Masahiko OGUCHI¹⁰, Masahiro KENJO¹¹, Masahiko KOIZUMI¹², Hiroshi ONISHI¹³,
 Yutaka TAKAHASHI¹⁴, Takeshi KODAIRA¹⁵, Chikako YAMAUCHI³, Yasuo ASHINO¹⁶,
 Kazuhiko OGAWA⁹, and Toshihiko INOUE¹⁷

(Received 20 February 2006, accepted 11 April 2006)

Abstract: "Guidelines for Structure of Radiation Oncology in Japan" was revised by referring to annual change of structure and process in Japan and to other international guidelines. These results were published as so called "Japanese Blue Book Guidelines". Number of cancer patients who require radiation is increasing by more than 7% annually. The standard guidelines for annual patient load per FTE radiation oncologist were set at 200 (warning level 300), those per FTE radiation technologist 120 (warning level 200), and those per one external beam equipment 250-350 (warning level 400). As the standards of process, establishment of verifiable information system like radiotherapy database and hospital cancer registration was proposed. Economic analysis showed that enough profit to meet with these guidelines became available recently in most radiotherapy institutions except for the smallest group.

Key words: Patterns of Care Study, Radiation Oncology, Structural Guideline, Japanese Blue Book Guideline

- ¹ 大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-7)
 Department of Medical Physics & Engineering, Osaka University Graduate School of Medicine (1-7 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, JAPAN)
- ² 放射線医学総合研究所国際室
 International Cooperation Section, National Institute of Radiological Sciences
- ³ 京都大学大学院医学研究科放射線医学講座放射線腫瘍学・画像応用治療学
 Department of Radiation Oncology and Image-applied Therapy, Graduate School of Medicine Kyoto University
- ⁴ 東京女子医科大学放射線科
 Department of Radiology, Tokyo Women's Medical University
- ⁵ 千葉大学大学院医学研究院放射線医学
 Department of Radiology, Graduate School of Medicine, Chiba University
- ⁶ 九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学
 Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
- ⁷ 国立がんセンター中央病院放射線治療部
 Radiation Oncology Division, National Cancer Center Hospital
- ⁸ 信州大学医学部画像医学講座
 Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine
- ⁹ 琉球大学医学部放射線医学教室
 Department of Radiology, University of the Ryukyus School of Medicine
- ¹⁰ 癌研究会附属病院放射線治療科
 Department of Radiation Oncology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research
- ¹¹ 広島大学大学院医歯薬総合研究科病態情報医学講座
 Division of Medical Intelligence and Informatics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences
- ¹² 京都府立医科大学大学院放射線医学教室
 Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine
- ¹³ 山梨大学医学部放射線医学教室
 Department of Radiology, University of Yamanashi, School of Medicine
- ¹⁴ 癌研究会癌研究所物理部
 Department of Physics, Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research
- ¹⁵ 愛知がんセンター中央病院放射線治療部
 Department of Radiology, Aichi Cancer Center Hospital
- ¹⁶ シー・エム・エス・ジャパン株式会社
 CMS Japan, Co., Ltd.
- ¹⁷ 大阪大学名誉教授
 Professor Emeritus, Osaka University

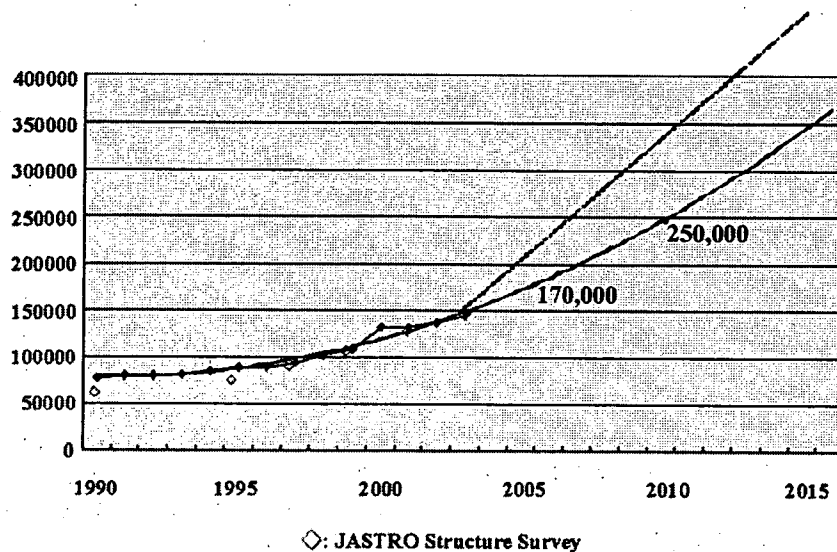


Fig. 1 Estimate of increase in demand for radiotherapy in Japan, based on statistical correction of annual change in the number of new patients per year at PCS survey. Broken line indicates the increasing trend in a case assuming achievement in 2015 of radiotherapy application in approximately 50% of all cancer patients, on par with the US.

はじめに

平成11・12年度研究課題として、厚生労働省がん研究助成金阿部班(8-27)で策定された「放射線治療施設の基準化(案)」¹⁾を、同井上班(10-17)で行った医療実態調査研究 Patterns of Care Study (PCS)による全国の放射線治療施設の2段階クラスタサンプリングで得た実態データにより検証した²⁾。基準化(案)およびPCSによる施設層別化が設備、人員を含む構造を明瞭に識別できていることは検証できたが、1995年から1997年の実態は基準化(案)より1ランク下の条件を満たしているに過ぎなかった。一方、ダイナミックな患者数増加が観察され(今後10年で2倍以上の需要の発生が推定された)、同時にIMRT等を含む高精度放射線治療の急速な普及による現場への負荷増大が懸念された。現状のままでは患者サービスの低下を起す危険性がある。臨床現場により即した早急な基準化(案)の改訂の必要性が示唆された。研究代表者らは平成14年度より同手島班(14-6)として新たなPCS(第3次調査)を開始し、1999年から2001年の実態を把握した。これらのretrospectiveに集積した全国の放射線治療の実態データに立脚して基準化(案)を改定することを本研究の目的とした。その成果を日本版「ブルーブックガイドライン」と名づけた。

PCS概要

全国の放射線治療施設の構造(設備、人員)、過程(診断、治療内容)、結果(生存率、有害事象発生率)の3要素を施設規模(=構造)に準拠した2段階クラスタサン

プリング法により訪問調査によって研究してきた。全国約70~80施設より班員・研究協力者約20名からなる訪問調査チームによって約2年半をかけて診療録の詳細な訪問調査を行った。収集されたデータに統計的加重補正を行い、個々の医療実態の全国的平均値national averageを求めた。施設構造に準拠したデータ抽出なので診療実態内容を照合しながら構造問題を分析できた^{3), 4)}。

わが国の推定放射線治療患者数

PCSの訪問調査を施行した施設の協力を得て過去の患者数の推移を2度にわたり調査した。統計補正をかけて全国の患者数の推移を推定し、同時にJASTROの定期的構造調査の全数調査データを重ね合わせた(Fig. 1)。その結果、返答率の高い最近の構造調査データはほぼPCSの推定値と一致していた。これらの推移から今後の患者数の増加率を推定した。2005年は17万人、2010年25万人、2015年36万人である。施設構造基準にはこのような将来需要を考慮した新たなものの策定が必要である。

日本版ブルーブック(がんの集学治療における放射線腫瘍学—医療実態調査研究に基づく放射線治療の品質確保に必要とされる基準構造)⁵⁾の作成

総論として、一般にも理解できる内容でがん治療の目標、放射線治療のがん診療における位置づけ、放射線治療の流れを記載した。各論として、構造基準(設備と人員)、過程に関する基準、経済的問題点、用語解説を詳細に述べ

Table 1 Forecast of irradiation equipment and staff required for radiotherapy (10 years later: 2015).

		2005年との差
放射線治療機器	1,200台	450+更新350
放射線腫瘍医	1,800人	1,300
医学物理士/放射線治療品質管理士	900人	830×1.5-2
治療専任技師	2,400人	1,400
治療専任看護師	1,200人	
事務員	600人	

た。本稿では紙幅の制約上、概要を述べるに留める。

放射線治療に必要とされる照射機器とスタッフの将来予測 (2015年：10年後)

Figure 1 より将来需要から放射線治療機器1,200台 (2005年との差450台+更新350台)、放射線腫瘍医1,800人 (同1,300人)、物理士/放射線治療品質管理士900人 (同830人)、治療専任技師2,400人 (同1,400人)、治療専任看護師1,200人、事務員600名 (Table 1) 必要と試算した。物理士/放射線治療品質管理士に関しては、欧米並みの研究開発要員を含めるとさらに1.5~2倍の人員を要すると想定された。

放射線治療に必要な設備及びスタッフに関する基準

年間治療患者数/治療装置の実態を施設層毎に分布させてみると、小規模施設B2を除いて平均250~300人/台の治療

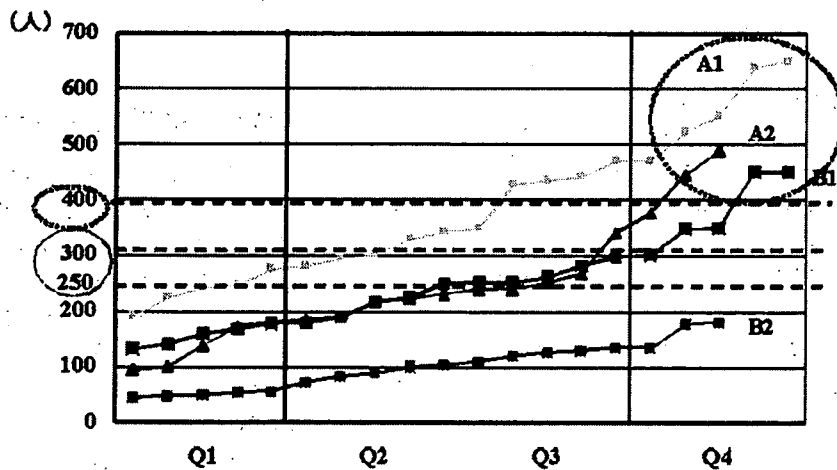
を施行していた。現場の作業負荷のシミュレーションからも確認し、この値を基準値とした (Fig. 2)。しかし、上位1/4の施設では400名を超えて治療していた。これは過大な負荷であり、事故等発生リスクがあると判断し、このレベルを改善警告値とした。尚、この分布はPCSの調査終了の2002年辺りのデータである。現状は患者数がさらに増加しているため悪化していると推定される。

一方、放射線治療の診療内容の質も装置のエネルギーやマルチリーフコリメータ (MLC) 装着等のスペックに強く依存している。一施設ですべてを揃えることは必ずしも効率的とはいえず、地域医療における施設間での設備の共用ならびに患者紹介についても提言した (Fig. 3)。

年間治療患者数/FTE (full time equivalent: 週40時間治療専任業務) 放射線腫瘍医の分布を施設層毎にみると、小規模施設B2を除いて平均200名以上であった。米国の10数年以上前の基準 (ブルーブック) も200名であり⁶⁾、この値を基準値とした。しかし昨今の複雑な高精度放射線治療計画業務も放射線腫瘍医が受け持っている現状ではこれでもかなり厳しい条件といえるかもしれない。上位1/4の施設では300名以上治療していた。過大な負荷であり、このレベルを改善警告値とした (Fig. 4)。同様に放射線治療技師の場合は120名を基準値とし、200名を改善警告値とした。

放射線治療の質的保証

過程に関する基準ではstaging work-up等の診断や治療法の詳細な情報の管理を含んでいる。特に重要であるのは各



A施設：大学病院・がんセンター A1: 年間症例450例以上、A2: 同未満
B施設：その他の国公立病院 B1: 年間症例130例以上、B2: 同未満

Fig. 2 Distribution of annual number of patients treated/external treatment equipment, by stratification of facility. Horizontal axis represents facilities arranged in order of increasing value of annual number of patients treated/treatment equipment within facilities in each stratum (A1, A2, B1, B2). Q1: 0-25%, Q2: 26-50%, Q3: 51-75%, Q4: 76-100%. Apart from B2 facilities, 26-75% of A2 and B1 facilities (Q2, Q3) treated approximately 250 patients per unit. At A1 facilities, the figure was approximately 350 patients. At A1-Q4 facilities, more than 450 patients/unit were treated. These facilities should consider additional equipment and staff increases (warning level).

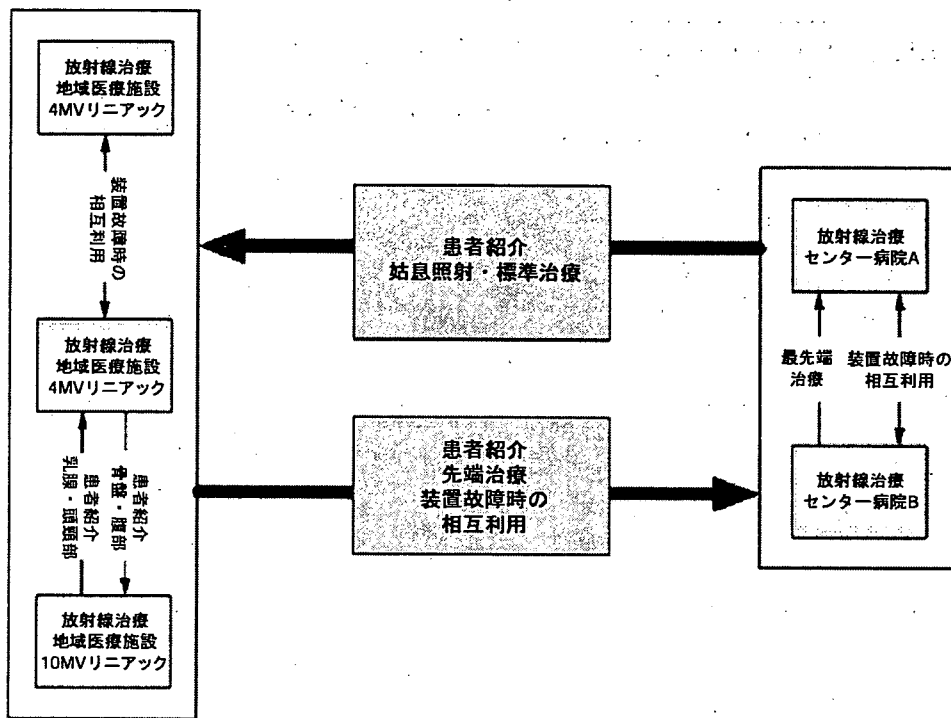


Fig. 3 Shared use of equipment and patient referral among facilities in regional treatment (example).

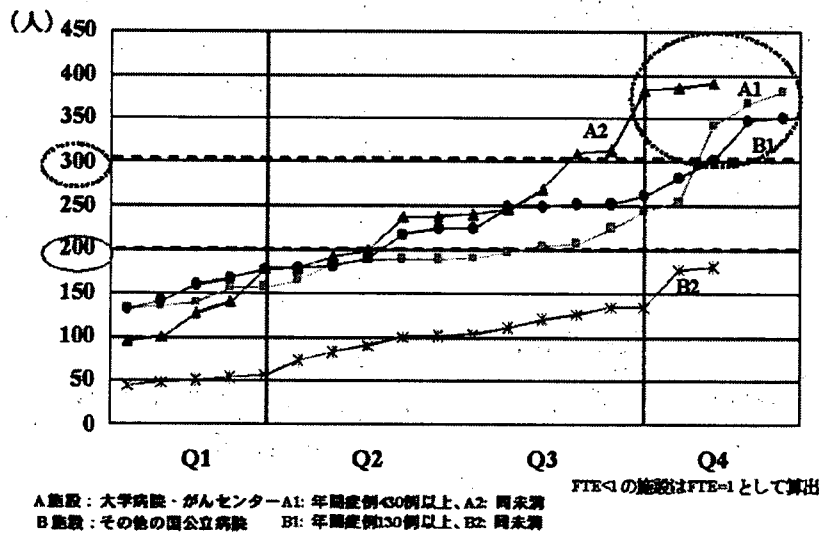


Fig. 4 Distribution of number of patients per year/number of FTE radiation oncologists at PCS 1999-2001 survey facilities. To avoid overestimation, facilities with FTE<1 were calculated as FTE=1. Apart from B2 facilities, approximately 200 patients/FTE individual were treated at 26-75% of facilities. In Q4 facilities (highest 25%), 300 or more patients were treated (warning level). In B2 facilities, the value was low, at <150, but treatment was performed by non-full time radiation oncologist (median value FTE 0.3).

放射線治療部門での診療内容が検証可能な形で確実に保存され、将来の治療成績分析を常時可能にすることである。既に実現できている先進的施設はあるが、少数である。これからの全国的な放射線治療施設の標準的インフラ整備に

とって必須である。外科や内科部門に先駆けて情報系を整備することにより、evidenceを持って対峙できるだけでなく、患者や国民に放射線治療の真実の姿を示すことが可能となる。デジタルの定量データの多い放射線治療部門は患

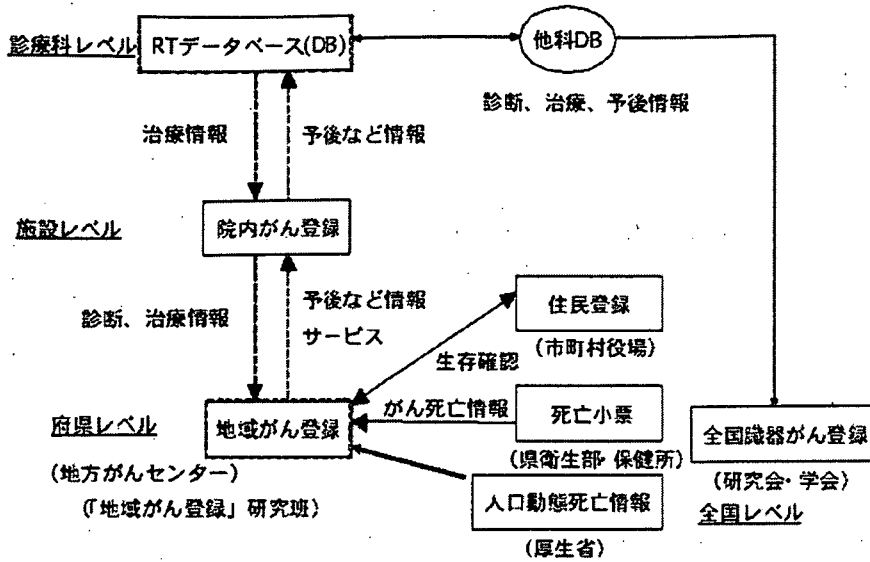
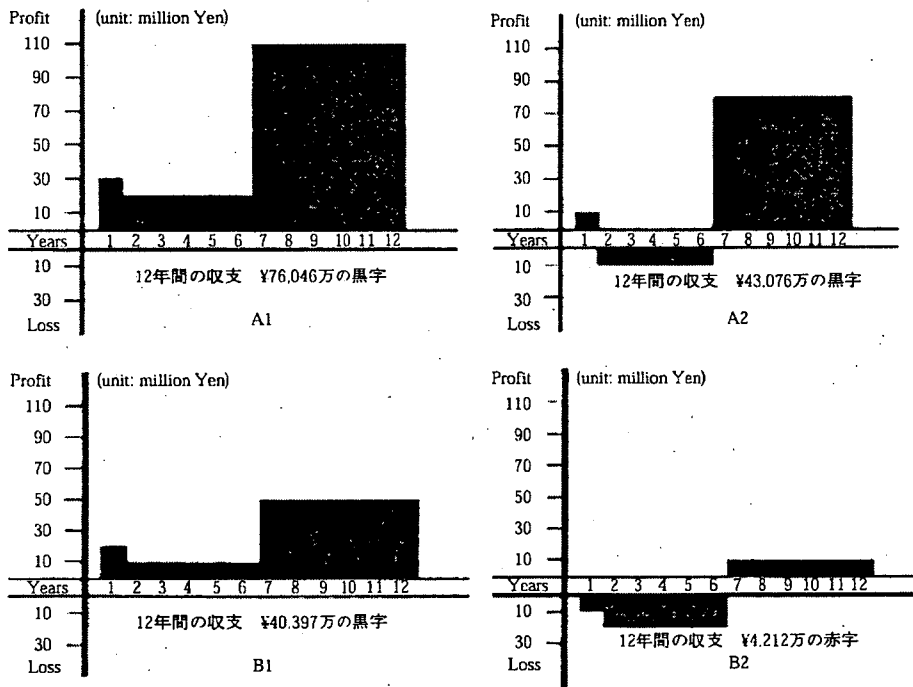


Fig. 5 Relationship between radiotherapy (RT) database and cancer registration/other database.



芦野靖夫氏CMS Japanの分析

Fig. 6 Economic analysis shows the balance of annual profit and cost in a facility with average numbers of staff and patients in each stratum. However due attention should be paid to the fact that these calculations do not include expenses such as real estate and construction costs and insurance for employees. Current break-even point was considered as approximately 150 patients/year.

者への将来の情報開示を先取りする形で、情報系を精力的に整備すべきである。現時点で整備すべき入力項目の詳細をこの章では挙げている。Figure 5にはこれら整備された情報を最終的な結果分析に導く際に必要となる情報の流れを提示している。各施設での院内がん登録整備と同時に診療科データベースを開発していくことが鍵となる。

経済分析

PCSで測定した現有の平均的な施設構造別に長期的な収支を分析した (Fig. 6)。ただし、この分析には土地・建屋のコストは入っていない。現状では小規模施設B2を除いて黒字であり、これらの基準を実現する経済的バックグラウンドは徐々に確保されつつある。

ま と め

PCSによる十分な現地調査を行い、放射線治療実施施設でのスタッフや装置にかかる患者負荷までを考慮して従来の放射線治療施設基準化(案)を見直し、日本版ブルーブックの形で改訂した。経済分析によって本基準がより安全で質の高い放射線治療を提供するために決して過大な要求ではないことも明らかにした。

【謝辞】

本研究の機会を与えていただいた日本放射線腫瘍学会研究調査委員会各位、厚生労働省がん研究助成金阿部班(8-27)、池田班(8-29)、井上班(10-17)、手島班(14-6) PCSの訪問調査を受け入れていただいた全国の先生各位、PCS訪問調査チームの先生各位に感謝申し上げます。本研究は日本放射線腫瘍学会平成15・16年度研究調査助成金および厚生労働省がん研究助成金手島班(14-6)の支援を受けた。

文 献

- 1) 阿部光幸, 永田 靖, 平岡真寛, 他: 放射線治療施設の基準化に関する提案. 日放腫会誌 10: 249-257, 1998.
- 2) 手島昭樹, 井上俊彦, 山下 孝, 他: 医療実態調査研究による放射線治療施設の基準化(案)の検証. 日放腫会誌 13: 175-179, 2002.
- 3) 井上俊彦, 他: 特集・PCS (Patterns of Care Study) による放射線治療の現状. 癌の臨床 47: 615-722, 2001.
- 4) Teshima T, Japanese PCS Working Group: Patterns of Care Study. *Jpn J Clin Oncol* 35: 497-506, 2005.
- 5) 日本PCS作業部会: がんの集学治療における放射線腫瘍学—医療実態調査研究に基づく放射線治療の品質確保に必要なとされる基準構造—. 厚生労働省がん研究助成金計画研究班 14-6.
- 6) Inter-Society Council for Radiation Oncology (ISRO): Radiation Oncology in Integrated Cancer Management. Report of the Inter-Society Council for Radiation Oncology. ACR Publications; 1991. (日本語訳, 廣川 裕, 池田 恢, 井上俊彦, 共訳, 統合的癌治療における放射線腫瘍学, 放射線科専門医会, 1993)

要旨: PCSによる構造と過程の実態の経年変化と他の国際基準を分析し、「放射線治療施設の基準化(案)」を改訂し、その成果を「日本版ブルーブックガイドライン」として出版した。放射線治療患者数が年7%以上の割合で増加しており、主な構造基準として放射線腫瘍医への年間負荷: 200名(同改善警告値: 300名)、技師: 120名(同200名)、治療装置1台: 250~300名(同400名)とした。診療過程基準として検証可能な診療科データベースを含む情報システム整備を提唱した。経済分析で小規模施設を除いて多くの施設で黒字であり、これらの基準を実現する経済的バックグラウンドは徐々に整備されつつある。

放射線肺臓炎の臨床

角 美奈子* 池田 恢*

Lecture Key Notes

- 放射線肺臓炎は照射開始後週～月単位で進行し、咳・息切れ・発熱などの症状を示す。肺線維症は肺臓炎に比較し緩徐に月～年単位で進行する肺の変化であり呼吸機能の変化も徐々に出現する。
- 三次元放射線治療計画では正常な肺の線量軽減の検討が容易となり、dose-volume histogram (DVH) の検討により、20 Gy や 30 Gy が照射される正常肺の体積 (V_{20} や V_{30}) や肺の平均線量などが検討され、臨床的な肺の有害事象の発現との相関が明らかとなってきた。

はじめに

肺癌の罹患率の上昇とともに高齢者や合併症を有する症例も増加している。医療実態調査法 Patterns of Care Study (PCS) にみるわが国の肺癌の特徴の一つとして、放射線治療を施行された患者における高齢者の増加が指摘されている。放射線治療施行例の年齢中央値は 1991～2001 年治療症例を対照とした調査 (PCS 9901) では 70 歳に達しており、1995～97 年治療症例を対照とした調査 (PCS 9597) では、41%であった 70 歳以上の比率は

PCS 9901 では 46%と増加していたり、年齢の高齢化とともに問題となるのが合併症の存在であり、何らかの合併症の記載がある症例は PCS 9901 では 56%に達しており、放射線治療の実施に際し問題となる間質性肺炎または肺線維症が 5%、肺気腫は 14%で認められていた。治療戦略を考慮するうえで、高齢者や合併症を有する症例における治療の選択は、今後さらに重要性が高くなると考えられる。

放射線治療においては治療効果の向上とともに良好な生活の質 (QOL) を得るための治療の確立が急がれているが、本稿ではとくに肺癌のみならず食道癌など胸部の放射線治療において QOL に重大な影響を及ぼす有害事象である放射線肺臓炎の臨床像についてまとめる。

key words

放射線治療
肺の有害事象
放射線肺臓炎
三次元治療計画

1. 放射線肺臓炎と肺線維症の特徴とは

局所進行非小細胞肺癌の治療ガイドラインでは放射線

* SUMI Minako, IKEDA Hiroshi / 国立がんセンター中央病院 放射線治療部

表① 肺に関する有害事象（有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG 版より）

	Grade				
	1	2	3	4	5
咳	症状があり、非麻薬性薬剤のみを要する	症状があり、麻薬性薬剤を要する	症状があり、睡眠や日常生活に顕著な支障がある	—	—
呼吸困難 (息切れ)	労作時呼吸困難、ただし休息をとらずに階段を1階分登ることができる	労作時呼吸困難、ただし階段を1階分上る、または市街地の1区画(0.1 km)を歩く際に休息を要する	日常生活動作に伴う呼吸困難あり	安静時呼吸困難： 挿管/人工呼吸器を要する	死亡
気道閉塞/狭窄	症状がなく、検査/内視鏡/画像により確認される閉塞または狭窄	症状があるが（例：呼吸時の気道雑音）、呼吸障害を伴わない； 内科的管理を要する （例：ステロイド）	日常生活に支障あり： 喘鳴ありまたは内視鏡的処置を要する （例：ステント、レーザー）	生命を脅かす： 気管切開または挿管を要する	死亡
肺臓炎/肺浸潤	症状がなく、画像所見のみ	症状あり、日常生活に支障がない	症状があり、日常生活に支障あり： 酸素吸入を要する	生命を脅かす： 人工呼吸を要する	死亡
肺線維症 (画像上の変化)	画像上わずかな所見あり (または斑状病変や両側肺底部の変化)、ただし画像所見上、線維化が総肺容積の<25%を占めると推定される	画像所見上、線維化が総肺容積の25- $<$ 50%を占めると推定される斑状病変または両側肺底部の変化	画像所見上、線維化が総肺容積の50- $<$ 75%を占めると推定される濃いまたは広範囲の浸潤/硬化	画像所見上、線維化が総肺容積の \geq 75%を占めると推定される； 蜂巣肺	死亡

治療に関して、PS が良好で適切な肺機能を有する症例においては標準分割照射で60 Gy 以上照射が勧められている²⁾³⁾。しかし、この線量では放射線肺臓炎(radiation pneumonitis)や肺線維症(pulmonary fibrosis)といった肺の有害事象(RT-induced lung injury)が生じてくる。

通常分割の放射線治療では各臓器に耐容線量が存在し、それ以上の線量では非可逆的遅発性放射線反応が出現する可能性が高まるとされている。各臓器は放射線による非可逆的遅発性反応の出現のタイプにより、臓器の一部分でも放射線による非可逆的反応が出現した場合に臓器機能を失う直列臓器[serial organ(脊髄、食道、気管など)]と、臓器全体のなかである一定の割合で非可逆的反応がおきた場合に臓器機能が不十分となる並列臓器[parallel organ(肺、肝臓、腎臓など)]に分けられている。Parallel organである肺については、肺を単位構造の集合と捉え、単位構造あたりの線量が一定以上になると、その単位構造には肺臓炎が発生するとされている。

放射線肺臓炎の発生時期としては照射開始後週～月単位で進行し、多くの症例は治療開始後6ヵ月頃までに咳・息切れ・発熱などの症状を示すが、肺機能検査では変化

が生ずる場合と明らかでない場合がある⁴⁾。肺線維症は肺臓炎に比較し、より緩徐に月～年単位で進行する肺の変化であり、呼吸機能の変化も徐々に出現する。表①にNCI-CTC有害事象共通用語規準 v3.0(日本語訳 JCOG 版)による肺に関する有害事象と関連する項目を示すが⁵⁾、肺線維症の注釈に“肺線維症は放射線または集学的治療(手術を含む)より、通常>3ヵ月後にみられる“遅発性の影響”である肺組織の癒痕化/線維化を意味する。放射線または集学的治療より、通常3ヵ月以内にみられる肺臓炎との鑑別が困難なこともある。”と記載されている。根治的放射線治療症例では照射野内に多くの症例で画像上の変化が生じてくることもあり、放射線肺臓炎と肺線維症の臨床上区別が困難であることがしばしばある。肺機能検査上の変化は症状より高頻度に認められ、CTや単一光子放射型コンピュータ断層法(single-photon-emission computed tomography : SPECT)およびポジトロン断層法(positron emission tomography : PET)上の所見が多かれ少なかれ認められる⁶⁾。早期診断を目的に研究されてきた指標として、インターロイキン(IL)-1 α とIL-6、可溶性細胞間接着分子1(Soluble

表② 非小細胞肺癌症例における症状を呈する放射線肺臓炎の臨床的因子

Author	No.	Increased risk	No change in risk	Decreased risk
Brooks <i>et al.</i> , 1986 ²⁰⁾	80	Chemotherapy	Age KPS	
Schaake-Koning <i>et al.</i> , 1992 ¹³⁾	331		Chemotherapy	
Jeremic <i>et al.</i> , 1996 ³³⁾	131		Chemotherapy	
Lee <i>et al.</i> , 1996 ²¹⁾	79	Chemotherapy		
Byhardt <i>et al.</i> , 1998 ³⁴⁾	461	Concurrent chemotherapy		
Monson <i>et al.</i> , 1998 ¹⁹⁾	83	Smoking	Chemotherapy	Surgery
Yamada <i>et al.</i> , 1998 ¹⁷⁾	60	Tumor location Concurrent chemotherapy		
Robert <i>et al.</i> , 1999 ³⁵⁾	43	Chemotherapy		
Quon <i>et al.</i> , 1999 ³⁴⁾	608		Age	
Robnett <i>et al.</i> , 2000 ¹⁸⁾	148	Women Low KPS	Chemotherapy timing Tumor site	
Hernando <i>et al.</i> , 2001 ¹²⁾	201		Age Tumor location	Smoking
Rancati <i>et al.</i> , 2003 ²⁰⁾	84		Age Chemotherapy	Surgery
Claude <i>et al.</i> , 2004 ³⁷⁾	96	Age	Gender KPS Smoking Surgery Chemotherapy	

intracellular adhesion molecule-1 : SICAM-1), サイトケラチン 19 フラグメント (CYFRA 21-1), 血清ムチン様糖蛋白抗原 KL-6 (Serum mucin-like glycoprotein antigen KL-6), 呼気一酸化窒素 (Exhaled nitric oxide), 肺サーファクタント蛋白 D (SP-D), transforming growth factor (TGF)- β 1 などがある。transforming growth factor beta (TGF- β) は肺の線維化により血液中に増加することが指摘されており⁷⁾, IL-1 α および IL-6 は肺臓炎の早期のマーカーとして有用とする報告⁸⁾もあり, 早期診断への期待が寄せられている。

中ないし高度の放射線肺臓炎は, 放射線治療および化学放射線療法後 10~20% に生ずることが報告⁹⁾⁻¹⁴⁾されており, 高度の放射線肺臓炎では死亡率が 50% に達するという報告¹⁵⁾もあり, 高度の放射線肺臓炎を伴う症例は軽度の症例より予後不良であることが示唆されている¹⁶⁾。しかし, 肺の有害事象研究の課題の一つは診断基準であり, 画像上の変化と臨床症状の評価により過小評価や過大評価を生じやすく, 臨床研究では定義を明確にする必要がある。

2. 放射線肺臓炎の危険因子の検討がさまざまにおこなわれている

放射線肺臓炎は発生時期も治療開始後数ヶ月と長期にわたり, 積極的な治療方法が確立しておらず, 治療後の経過観察上の重要な要素の一つであるため, 危険因子の解析もさまざまに施行されている。表②に非小細胞肺癌症例における症状を呈する放射線肺臓炎の臨床的因子についてまとめた。放射線治療にかかわる事項については次項にまとめる。

患者側因子としては年齢や Karnofsky PS (KPS), 喫煙歴, 腫瘍の位置が関係しているという報告があり, 治療因子としては化学療法や手術の施行が報告されている。しかし, お互いに相反する報告も少なくない。腫瘍の位置としては, Yamada ら¹⁷⁾は 60 例の解析で中・上葉に比し下葉で高率であったと報告しているが, Robnett ら¹⁸⁾は上葉と中・上葉で差はなかったとしている。放射線治療前の低肺機能も肺臓炎の発生率に関与するという報告¹⁵⁾¹⁸⁾¹⁹⁾もあり, Inoue ら¹⁶⁾は肺癌 191 例の解析で

PaO₂<80 で高度の肺臓炎の発生率が有意に高かったと報告している (19% vs. 5%, p=0.034)。化学療法の関与も報告により異なる。Lee ら²¹⁾の5つの臨床試験に参加した非小細胞肺癌 461 症例の検討では、Grade 3 以上の肺の有害事象の発生率は導入化学療法後に同時化学放射線療法施行群で高く (通常照射群で 21%、多分割照射群で 20%)、導入化学療法後の放射線治療群では 10%であったと報告している。使用される薬剤による差異も報告されており、化学療法のタイミングのみでなく薬剤による発生率の差異が検討されている。

3. 放射線肺臓炎の Risk 管理に三次元治療計画の検討がはじまっている

肺癌の放射線治療ではエネルギーが低く半影の大きなコバルトによる治療は不適切とされている²¹⁾。肺の線量増加による有害事象のリスクを高くしないためには 6 MV 以上のエネルギーでの放射線治療が望ましいとされている。日本における 6 MV 以上の X 線の使用率は PCS 9597 の 74%より PCS 9901 では 87%と増加しており、より適切な治療装置の使用が増加していることは歓迎すべき変化である。

非小細胞肺癌に対する放射線治療の進歩としては、三次元放射線治療 (Three-dimensional conformal radiotherapy: 3D-CRT) の応用がある。ターゲットの形状に則した照射野や線量分布の設定による周囲正常組織の線量の軽減は、治療成績の向上と有害事象の軽減をもたらす。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 など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。

放射線治療後の肺の有害事象に関する因子としては、1 回線量や総線量が検討されてきた。二次元治療計画では照射野サイズと有害事象は比例しないとされたが¹⁸⁾²²⁾、三次元治療計画の進歩により照射体積を含む新たな指標の検討がはじまった。二次元治療計画と比較し三次元治療計画では、正常な肺の線量軽減を目的とした治療計画の比較検討が容易となっている。具体的な指標として、dose-volume histogram (DVH) の検討により、20 Gy や 30 Gy が照射される正常肺の体積 (V₂₀ や V₃₀) や肺の

平均線量などが検討されてきた (表 3)。これらの指標は臨床的な肺の有害事象の発現とよく相関している。

Graham ら²³⁾は V₂₀ (the percent volume of the total lung exceeding 20 Gy) が、肺臓炎の良好な指標であると報告した。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、Grade 2 の発生率は V₂₀ が 22~31%であった症例で 7% (Grade 3 は 0%) であり、V₂₀ が 32~40%では 13% (Grade 3 は 5%) と増加し、V₂₀ が 40%を超えると 36% (Grade 3 は 23%) に達していた。RTOG 9311 (Phase I/II) は V₂₀ で層別化し、予防的リンパ節照射をしない 3D-CRT で総線量増加をおこなう多施設共同臨床試験である²⁴⁾。V₂₀ が 25%未満の症例では 83.8 Gy まで、V₂₀ が 25~36%であった症例では 77.4 Gy まで安全な総線量増加が可能であったと報告された。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の臨床試験が実施された。

平均肺線量 (単位構造あたりの線量の全肺平均) に関しては症状を伴う SWOG grade 2 以上の放射線肺臓炎との相関関係が示され、平均肺線量 19 Gy で 20%の患者に Grade 2 以上の放射線肺臓炎がおきると報告²⁵⁾されている。Grade 3 以上の放射線肺臓炎については、さらに高い線量で同様な関係があると考えられる。

現時点では放射線治療後の肺の有害事象に関する指標間の優劣の評価は一定していないが、有害事象のリスクの検討や治療計画の比較にその有用性を発揮している。体積のみでなく腫瘍の位置の重要性を指摘する報告²⁶⁾もあり、今後よりよい有害事象検討の指標の確立が望まれている。

4. 放射線肺臓炎の治療法とは

放射線肺臓炎に対する標準的な治療方法は確立されていない。Miller ら²⁷⁾は、経過観察に際し腫瘍の状況とともに、肺の有害事象の判断のために咳・息切れ・発熱などの症状の確認と感染症や肺梗塞、基礎疾患としての肺疾患の急性増悪の診断の重要性を指摘している。CT や肺機能検査や気道狭窄の確認のための気管支鏡を適切に施行すべきであり、ステロイド使用前に感染症の除外が重要であるとしている。急性期の肺臓炎は典型的にはス

表③ 放射線治療による肺の有害事象と parameter

	No.	Lung Injury End Point	V Dose		Mean Lung Dose	
			Subgroup	Rate	Subgroup	Rate
Kwa et al, 1998 ²⁸⁾	400	Grade \geq 2			0-8 Gy	5%
					8-16 Gy	11%
					16-24 Gy	18%
					24-36 Gy	43%
Graham et al, 1999 ²⁹⁾	99	Grade \geq 2	V20 Gy <22%	0%	<10 Gy	0%
			V20 Gy 22-31%	7%	11-20 Gy	9%
			V20 Gy 32-40%	13%	21-30 Gy	24%
			V20 Gy \geq 40%	36%	>30 Gy	25%
Hernando et al, 2001 ¹²⁾	201	All grades	V30 Gy \leq 18%	6%	<10 Gy	10%
			V30 Gy >18%	24%	10-20 Gy	16%
					21-30 Gy	27%
				>30 Gy	44%	
Tsuji no et al, 2003 ³⁰⁾	71	Grade \geq 2	V20 <20%	8.7%		
			V20 21-25%	18.3%		
			V20 26-30%	51%		
			V20 >31%	85%		
Seppenwoolde et al, 2003 ²⁹⁾	382	Grade \geq 2	V13 <20%	4.2%	0-8 Gy	0%
			V13 20-30%	6.3%	8-16 Gy	4.5%
			V13 30-40%	9.6%	16-24 Gy	19.7%
			V13 40-50%	15.9%	24-36 Gy	26.9%
			V13 >50%	32.0%		

* 図より計算

テロイドに反応するためプレドニゾンで40ないし60 mg/日を数週投与したのち、10 mg/日程度を週単位でゆっくり減量していく方法や、ステロイドによるパルス療法が応用されている。遅発性の肺有害事象は照射後数ヵ月ないし数年単位で慢性の呼吸困難として発症し、照射された肺の線維化を伴っている。線維化の時期にはステロイドへの反応性は低下していることが多く、対応としては必要に応じて酸素の補給をおこなう。放射線治療後の肺の有害事象はサイトカインによる急性炎症や、ゆっくりとした線維化の過程の進行により生じてくるとされ²⁸⁾、その治療方法は確立していない。

現在臨床試験が実施されている他の方法としては放射線防護剤の検討があり、Amifostine に関してはKomakiら²⁹⁾はGrade 3以上の肺臓炎の発生を16%より0%へ減少させたと報告しており、適切な使用により肺の有害事象対策として有効であることが示されている。他にもさまざまな薬剤が現在検討されており、今後積極的な放射線肺臓炎対策としての確立が期待されている。

おわりに

肺癌の放射線治療に関しては従来の二次元治療計画による70 Gy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³⁰⁾があり、放射線肺臓炎の発生率の低減に関しては3D-CRTを応用した治療計画によるRisk管理が期待されている。米国の肺癌放射線治療においては3D-CRTが根治治療症例の多くで施行されており³¹⁾、わが国においても普及が進んでいる。PCS 9901ではCTを用いた治療計画は、非小細胞肺癌の放射線治療においては67%で施行されていた。3D-CRTの実施にはMulti-leaf Collimatorによる照射野形状の作成など、治療装置のハード面での対応も必要である。治療計画装置の進歩と治療計画の複雑化は、放射線治療の精度管理と質の保証を必要としている。放射線治療では治療装置や治療計画装置の進歩とともに、線量測定・線量計算および装置の受入れ時や日常業務のなかでの定期点検など、品質管理の重要性を認識し適切な管理のもとに治療を実施する必要がある。

また、放射線肺臓炎の管理にはそのメカニズムの解析および治療方法の開発・適正化のみならず、予防方法の研究が必要である。臨床的には、放射線治療にあたる放射線腫瘍医のみならず看護師や腫瘍内科医・外科医を含めた情報交換が必要であり、肺癌診療のシステムとチーム医療の確立を推進する必要がある。

【文 献】

- 1) Sumi M *et al* : The Patterns of Care Study for Non-small Cell Lung Cancer Treated with Radiation Therapy in Japan ; Analyses of Age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **60** : S 526, 2004
- 2) Pfister DG *et al* : American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline : update 2003. *J Clin Oncol* **22** : 330-353 : 2004
- 3) EBM の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班編 : EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2005 年版. 金原出版, 東京, 2005
- 4) Mehta V : Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer : pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **63** : 5-24, 2005
- 5) 有害事象共通用語規準 v 3.0 日本語訳 JCOG 版 (JCOG ホームページ ; <http://www.jcog.jp>)
- 6) Seppenwoolde Y *et al* : Radiation dose-effect relations and local recovery in perfusion for patients with non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **47** : 681-691, 2000
- 7) Anscher MS *et al* : Changes in plasma TGF beta levels during pulmonary irradiation as a predictor of the risk of developing radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **30** : 671-676, 1994
- 8) Chen Y *et al* : Radiation pneumonitis and early circulatory cytokine markers. *Semin Radiat Oncol* **12** : 26-33, 2002
- 9) Roach M 3rd *et al* : Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer : analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* **13** : 2606-2612, 1995
- 10) Segawa Y *et al* : Risk factors for development of radiation pneumonitis following radiation therapy with or without chemotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **39** : 91-98, 1997
- 11) Fu XL *et al* : Hyperfractionated accelerated radiation therapy for non-small cell lung cancer : clinical phase I / II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **39** : 545-552, 1997
- 12) Hernando ML *et al* : Radiation-induced pulmonary toxicity : a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **51** : 650-659, 2001
- 13) Schaake-Koning C *et al* : Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **326** : 524-530, 1992
- 14) Sause WT *et al* : Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 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
- 15) Wang JY *et al* : Outcome and prognostic factors for patients with non-small-cell lung cancer and severe radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **54** : 735-741, 2002
- 16) Inoue A *et al* : Radiation pneumonitis in lung cancer patients : a retrospective study of risk factors and the long-term prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **49** : 649-655, 2001
- 17) Yamada M *et al* : Risk factors of pneumonitis following chemoradiotherapy for lung cancer. *Eur J Cancer* **34** : 71-75, 1998
- 18) Robnett TJ *et al* : Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **48** : 89-94, 2000
- 19) Monson JM *et al* : Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. *Cancer* **82** : 842-850, 1998
- 20) Rancati T *et al* : Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients : a retrospective study. *Radiother Oncol* **67** : 275-283, 2003
- 21) Lee JS *et al* : Concurrent chemoradiation therapy with oral etoposide and cisplatin for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer : Radiation Therapy Oncology Group protocol 91-06. *J Clin Oncol* **14** : 1055-1064, 1996
- 22) Byhardt RW *et al* : The influence of field size and other treatment factors on pulmonary toxicity following hyperfractionated irradiation for inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) - analysis of a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **27** : 537-544, 1993
- 23) Graham MV *et al* : Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3 D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **45** : 323-329, 1999

- 24) Bradley J *et al* : Toxicity and outcome results of RTOG 9311 : a phase I - II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **61** : 318-328, 2005
- 25) Seppenwoolde Y *et al* : Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **55** : 724-735, 2003
- 26) Yorke ED *et al* : Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **54** : 329-339, 2002
- 27) Miller KL *et al* : A practical approach to pulmonary risk assessment in the radiotherapy of lung cancer. *Semin Radiat Oncol* **14** : 298-307, 2004
- 28) Vujaskovic Z *et al* : Radiation-induced hypoxia may perpetuate late normal tissue injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **50** : 851-855, 2001
- 29) Komaki R *et al* : Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer : report of a randomized comparative trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **58** : 1369-1377, 2004
- 30) Armstrong JG *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
- 31) Movsas B *et al* : Radiotherapy patterns of care study in lung carcinoma. *J Clin Oncol* **21** : 4553-4559, 2003
- 32) Brooks BJ Jr *et al* : Pulmonary toxicity with combined modality therapy for limited stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **4** : 200-209, 1986
- 33) Jeremic B *et al* : Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer : a randomized study. *J Clin Oncol* **14** : 1065-1070, 1996
- 34) Byhardt RW *et al* : Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **42** : 469-478, 1998
- 35) Robert F *et al* : Phase I / II a study of concurrent paclitaxel and cisplatin with radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer : analysis of early and late pulmonary morbidity. *Semin Radiat Oncol* **9** : 136-147, 1999
- 36) Quon H *et al* : The influence of age on the delivery, tolerance, and efficacy of thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **43** : 39-45, 1999
- 37) Claude L *et al* : A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer : clinical and dosimetric factors analysis. *Radiother Oncol* **71** : 175-181, 2004
- 38) Kwa SL *et al* : Evaluation of two dose-volume histogram reduction models for the prediction of radiation pneumonitis. *Radiother Oncol* **48** : 61-69, 1998
- 39) Tsujino K *et al* : Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **55** : 110-115, 2003

角美奈子 : SUMI Minako

国立がんセンター中央病院 放射線治療部 部長

1986年 熊本大学医学部 卒業

同 放射線医学教室

1993年 同 大学院 卒業

国立がんセンター中央病院 放射線治療部

2002年より現職

専門分野・研究テーマ：放射線腫瘍学

池田 恢 : IKEDA Hiroshi

国立がんセンター中央病院 放射線治療部 部長

1967年 大阪大学医学部 卒業

1973年 同 放射線医学教室

1981年 ロスアラモス バイ 中間子治療施設

1990年 大阪大学医学部 集学放射線治療学講座 助教授

1993年 国立がんセンター中央病院 放射線治療部 部長

1994年 同 部長

2002年より現職

専門分野・研究テーマ：放射線腫瘍学

ORIGINAL ARTICLE

Utility of immunohistochemical analysis for cyclo-oxygenase 2 in the differential diagnosis of osteblastoma and osteosarcoma

Ako Hosono, Umio Yamaguchi, Atsushi Makimoto, Makoto Endo, Atsuko Watanabe, Tadakazu Shimoda, Mitsunori Kaya, Tadaki Matsumura, Hiroshi Sonobe, Tomomi Kusumi, Takehiko Yamaguchi, Tadashi Hasegawa

J Clin Pathol 2007;60:410-414. doi: 10.1136/jcp.2006.038828

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to: Dr T Hasegawa, Department of Surgical Pathology, Sapporo Medical University School of Medicine, South 1, West 16, Sapporo 060-8543, Japan; hasetada@sapmed.ac.jp

Accepted 27 April 2006
Published Online First
5 July 2006

Aims: To study the immunoexpression of cyclo-oxygenase (COX) 2 in osteblastomas (OBs) and osteosarcomas (OSs), and to assess the utility of immunohistochemical analysis for COX 2 in the differential diagnosis of the two tumour forms.

Methods: The immunohistochemical features of COX 2 were studied in 11 OBs and 30 OSs, including 26 high-grade OSs (16 osteoblastic, 7 chondroblastic, and 3 fibroblastic) and 4 low-grade OSs.

Results: Tumour cells from all 11 OBs unequivocally showed diffuse, intense and cytoplasmic immunoreactivity for COX 2. Strong cytoplasmic expression of COX 2 was observed in 5 of 26 (19%) high-grade OSs, all chondroblastic. In one osteoblastic-type OS, COX 2 was expressed in the chondroblastic component, but this tumour was considered to be COX 2 negative. No COX 2 expression was noted in atypical osteoblastic cells. Staining in the four low-grade OSs was negative.

Conclusion: The results of immunohistochemical analysis of COX 2 suggest that in addition to the routine histopathological evaluation, COX 2 is a valuable diagnostic marker in the distinction between OB and OS.

Osteblastoma (OB) is an uncommon benign bone-forming tumour, most frequently occurring in the vertebral column of patients aged <30 years. OBs have a wide spectrum of clinicoradiological and histopathological features. Besides the classic OB, borderline tumours with radiological and histopathological features between OB and osteosarcoma (OS), such as pseudomalignant OB,^{1,2} aggressive OB or malignant OB,^{3,4} exist. Moreover, a fraction of OBs may undergo malignant transformation.^{5,6} It is often difficult to distinguish an OB from an OS by routine histopathological procedures alone.⁷ Although clinicoradiological findings are sometimes helpful, appropriate immunohistochemical markers are still not available for the differential diagnosis of the two tumour forms.

Cyclo-oxygenase (COX) is a key biosynthetic enzyme in prostaglandin synthesis and two forms have been identified: COX 1 and COX 2. COX 1 constitutively occurs in normal tissue, whereas COX 2 may be induced in inflammatory tissue.⁸ Recent studies showed that the expression of COX 2 is increased in various human tumours⁹; the enzyme seems to play an important role in carcinogenesis, since it can inhibit apoptosis,¹⁰ stimulate angiogenesis¹¹ and increase invasion and metastatic potential.¹²⁻¹³ COX 2 expression has been reported in benign bone tumours such as osteoid osteoma, suggesting that the activation of eicosanoid synthesis by COX 2 has biological importance in such tumours.¹⁴⁻¹⁶ However, there is little information about COX 2 expression in OB, a tumour form that closely resembles osteoid osteoma histologically. Although the expression of COX 2 in OS has been reported in a small series of tumour samples^{17,18} and some cell lines,¹⁹ the distribution of COX 2 has not been fully elucidated. In this study, we investigated the expression profile of COX 2 in OB and OS, and we assessed the utility of immunohistochemical analysis for COX 2 in the differential diagnosis of the two tumour forms.

MATERIALS AND METHODS

Tumour samples and histological evaluation

A total of 41 primary tumour specimens were retrieved from the pathological files of the National Cancer Centre Hospital, Tokyo, Japan, and Sapporo Medical University Hospital, Sapporo, Japan. Tumours included 11 OBs and 30 OSs. Of the 30 OSs, 26 were high grade (16 osteoblastic, 7 chondroblastic and 3 fibroblastic) and 4 were low grade.

The histopathological diagnosis of each tumour was re-evaluated by TH. The histological criteria of the diagnosis and the determination of the histological grading of OS were based on textbook descriptions.²⁰ An OB in this study was defined as a bone-forming neoplasm showing woven bone spicules, which are bordered by prominent osteoblasts without atypia (fig 1A,C). Conventional OS is a high-grade (grade 3, 4) malignant tumour characterised by the presence of osteoids (fig 2A,C). This high-grade OS is subdivided into three major groups: osteoblastic OS (bone and/or osteoids are the predominant matrix), chondroblastic OS (chondroids are the predominant matrix) and fibroblastic OS (mainly composed of spindle cells with only minimal amounts of osseous matrix). Low-grade (grade 1, 2) OS is classified primarily on the basis of a hypocellular to moderately cellular fibroblastic stroma with osteoids. For light microscopic studies, all specimens were fixed in 10% buffered formalin, decalcified in Plank and Rychlo solution (Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japan) and processed routinely for embedding in paraffin wax. Sections of 4 µm thickness were stained with H&E.

Immunohistochemical studies

Immunohistochemical analysis was performed on tissue sections from paraffin wax blocks by the labelled streptavidin-biotin

Abbreviations: COX, cyclo-oxygenase; OB, osteblastomas; OS, osteosarcomas

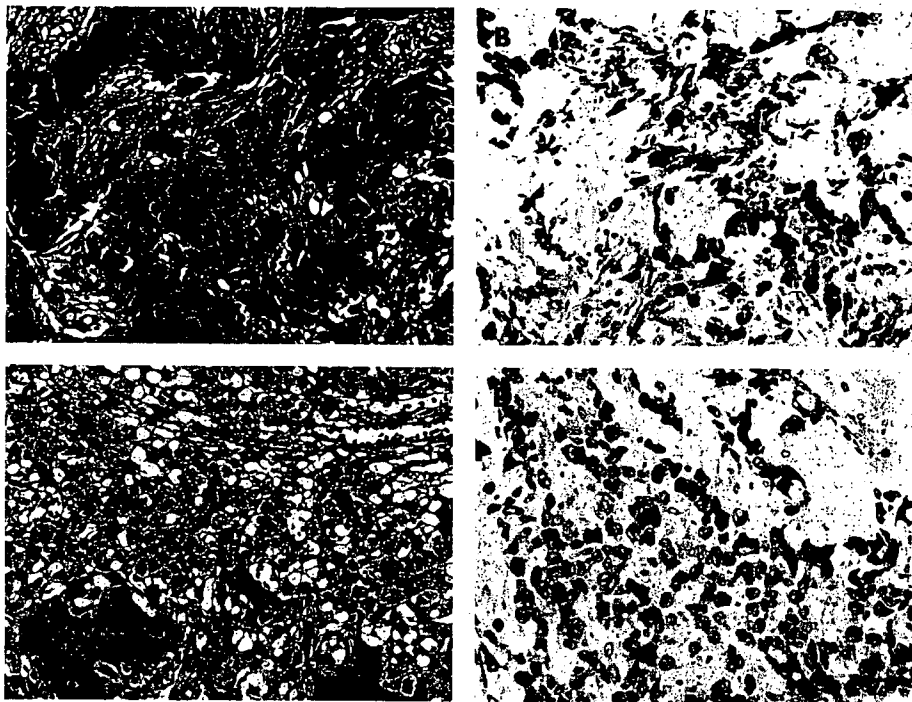


Figure 1 (A) A classic osteoblastoma (OB) showing partially calcified osteoid and immature bone formation associated with osteoblastic activity in a fibrovascular stroma. (B) The osteoblasts are diffusely positive for cyclo-oxygenase 2 (COX 2). (C) Another case of OB, showing a sheet-like arrangement of epithelioid osteoblasts between osteoid trabeculae. Although there are no hyperchromatic osteoid-producing stromal cells and large nucleoli, there still remains a possibility of misdiagnosing this tumour as an osteosarcoma. (D) The epithelioid osteoblasts are diffusely positive for COX 2.

method. The sections were dewaxed, rehydrated and moistened with phosphate-buffered saline (pH 7.4). They were pretreated in an autoclave at 121°C for 10 min in target retrieval solution (pH 9;

Dako, Glostrup, Denmark), before being incubated with a mouse monoclonal anti-COX 2 antibody (clone CX-294; 1:100; Dako) in an automated immunostaining system (i6000; BioGenex, San

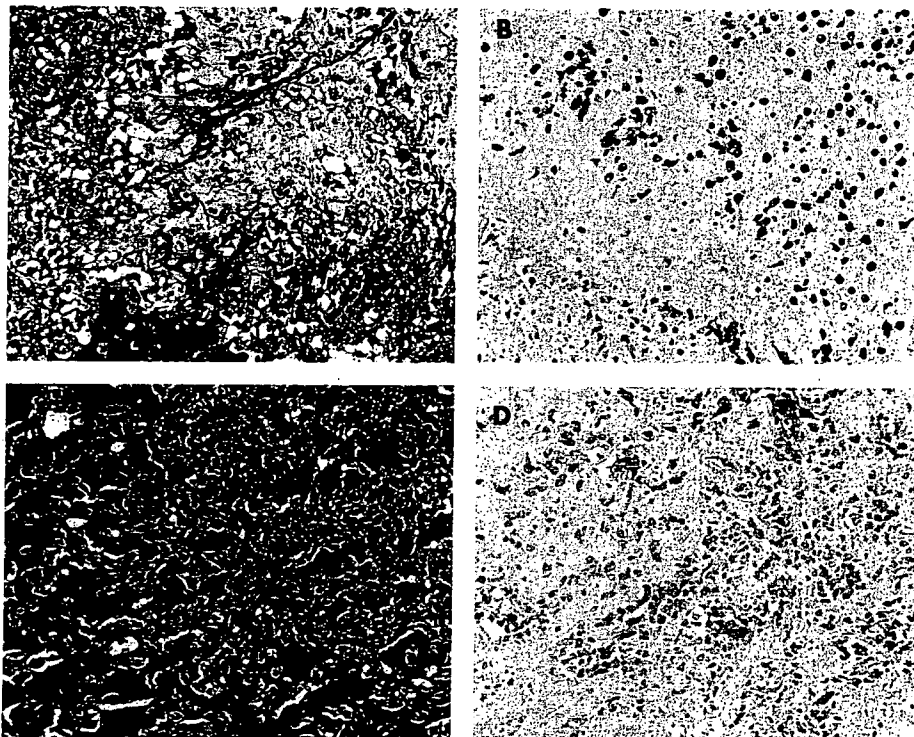


Figure 2 (A) A chondroblastic osteosarcoma. (B) Many of the chondroblastic cells are diffusely positive for cyclo-oxygenase 2 (COX 2). (C) An osteoblastic osteosarcoma showing unmineralised bone matrix. (D) None of the tumour cells shows COX 2 immunoreactivity.

Ramon, California, USA) for 30 min. For positive controls, osteoid osteoma tissues known to be positive for COX 2 were used. For negative controls, sections of normal mouse serum were used. The results of COX 2 expression were evaluated by AH and TH. A described consensus judgement²¹ was adopted as the proper immunohistochemical score of the tumour based on the number of positive cells: 0, negative staining (0–9%); 1+, weak staining (10–29%); 2+, moderate staining (30–49%); 3+, strong staining (50%–).

RESULTS

We studied 11 OBs and 30 OSs (tables 1 and 2). In patients with OB, eight tumours were localised in the vertebral column and one tumour each was localised in the femur, scapula and radius. Patients with OB were aged 14–31 years (mean 20 years). Clinical details were available for 8 of 11 patients and these 8 patients were treated with local surgical resection or simple curettage of the tumour. Of the eight patients, seven had no local recurrence or metastatic disease; however, one developed a local recurring tumour 14 years after the initial surgical treatment, which showed malignant transformation pathologically. In patients with OS, 26 tumours were localised in the extremities (18 in the femur, 5 in the tibia and 1 each in the ulna, metatarsal bone and metacarpal bone). Four tumours were localised in other anatomical locations (two in the pelvis and one each in the mandible and rib). The patients with OS were aged 8–67 years (mean 29 years). Histologically, 4 were low-grade OS and 26 were high-grade OS, in which 16 were osteoblastic, 7 were chondroblastic and 3 were fibroblastic. Follow-up information was obtained for 26 of 30 OSs; 6 patients died because of their disease.

Immunohistochemically, proliferating osteoblasts of all the 11 OBs unequivocally showed diffuse, intense and cytoplasmic immunoreactivity for COX 2, and these were classified as strong staining tumours (3+) (fig 1B,D). Peritumoral inflammatory cells were also COX 2-positive, but the extent of staining was weak to moderate. Expression of COX 2 was observed in 5 of 26 (19%) high-grade OSs and they were all of the chondroblastic type. Unlike OB, however, staining for COX 2 in OS was equivocal and only observed in chondroblastic cells with a cytoplasmic pattern; the staining in these areas was generally strong (3+; fig 2B). In one OS of the osteoblastic type, <9% of the tumour cells showed COX 2 positivity, but they were all chondroblastic cells. In some cases of OS, osteoclast-like giant cells and macrophages were also weakly positive. No COX 2 expression was noted in atypical osteoblastic cells (fig 2D). Peritumoral inflammatory cells and inflammatory cells adjacent to necrotic tissue showed weak to moderate COX 2 staining. Staining in all four low-grade OSs was negative.

DISCUSSION

To differentiate an OB from an OS accurately is of clinical importance because the prognosis and the treatment of the two tumour forms differ. Osteoblastoma has an excellent prognosis and the treatment varies from curettage to local excision. Osteosarcoma, however, is highly malignant with an unfavourable clinical course and the treatment needs a multimodality approach including systemic chemotherapy, radiotherapy and local wide resection to sometimes mutilating en bloc resection of the tumour. Generally, the diagnosis of OB or OS is based on a combination of clinical, radiological and morphological findings. Although OB shows a predilection for the vertebral column and OS frequently affects the metaphysis of the long bone, both forms of tumour can occur in any bone. The age of occurrence and the radiological features of the two forms of tumours often overlap; both tumours occur mainly in the younger age group and cause expansion and destruction of the cortex as well as periosteal bone formation. As described above, histopathologically, OB generally shows an active osteoblastic proliferation with alternating formation of osteoids and woven bone spicules or trabeculae. Scattered foci of osteoclastic bone resorption may appear, but no destructive permeation of pre-existing bone tissues is noted. In some cases of OB, large and plump osteoblasts with a hyperchromatic nucleus and nucleoli, and occasionally mitoses, may be observed. Owing to the wide spectrum of histopathological findings of OB and the morphological overlapping with OS, some borderline tumours exist, which make the differential diagnosis between OB and OS problematic.^{1–7} Unlike OB, OS generally has intense cellular pleomorphism and atypism, extensive areas of necrosis and atypical mitoses, and, in some cases, tumoural cartilage may also be present. The presence of destructive permeation is the most helpful finding in distinguishing OB from OS.⁷ Nevertheless, the differential diagnosis is sometimes impossible with insufficient material—for example, from a needle biopsy—and may be impossible even with adequate tissue samples.

The absence of reproducible evidence of specific findings minimises the use of immunohistochemistry in the differential diagnosis of the two tumour forms. The literature contains little data regarding COX 2 expression in OBs. Studies on COX 2 expression in osteoid osteoma^{14–16} and chondroblastoma¹⁰ suggested that COX 2 expression in these tumours is an important factor for inducing tissue inflammatory reactions. The immunohistochemical feature of COX 2 in the OBs we studied was strikingly similar to that in osteoid osteoma. Whether the relative contribution of COX 2 expression in OB is a factor in inducing inflammatory reaction such as that in osteoid osteoma and chondroblastoma or has another role in tumour development remains to be clarified. Previous authors

Table 1 Clinical profiles and immunohistochemical cyclo-oxygenase 2 expression of 11 osteoblastomas

Case number	Age (years)	Sex	Site	Size (cm)	Treatment	Recurrence	Outcome (month)	COX 2 expression
1	22	M	LV	2	MEBR	No	NED (58)	3+
2	14	M	LV	1.1	Curettage	No	NED (33)	3+
3	19	M	LV	2.5	Curettage	No	NED (32)	3+
4	20	M	LV					3+
5	20	F	Femur					3+
6	17	M	Radius	1.4	MEBR	No	NED (30)	3+
7	14	M	TV	1.5	Curettage	No	NED (48)	3+
8	18	M	LV		MEBR	Yes*		3+
9	25	F	CV					3+
10	20	F	CV	3	MEBR	No	NED (147)	3+
11	31	M	Scapula		MEBR	No	NED (5)	3+

COX 2, cyclo-oxygenase 2; CV, cervical vertebra; F, female; LV, lumbar vertebra; M, male; MEBR, marginal en bloc resection; NED, no evidence of disease; 3+, strong staining.

*Malignant transformation.

Table 2 Clinical profiles and immunohistochemical cyclo-oxygenase 2 expression of 30 osteosarcomas

Case number	Age (years)	Sex	Tumour site	Size (cm)	Subtype	Grade	Treatment	Outcome (month)	COX 2 expression
1	63	M	Femur	5.0	FB	High	OP	NED (30)	0
2	63	F	Metatarsal bone		OB	High			0
3	32	F	Femur	6.0	OB	High	OP/CT	DOD (10)	0
4	15	M	Metacarpal bone	2.5	OB	High	OP/CT	NED (41)	0
5	23	F	Femur		OB	High			0
6	28	M	Mandible		CB	High	OP/CT	AWD (32)	0
7	37	M	Pubis	4.5	OB	High	OP/CT	NED (16)	0
8	35	M	Femur	9.0	OB	High	OP/CT	NED (59)	0
9	18	M	Femur	7.0	OB	High	OP/CT	NED (53)	0
10	61	F	Femur	11.0	FB	High	OP	NED (48)	0
11	42	F	Rib	5.0	OB	High	OP/RT	DOD (17)	0
12	67	F	Femur	8.0	OB	High	OP/RT	NED (13)	0
13	66	F	Femur	12.0	OB	High	OP	AWD (2)	0
14	12	F	Femur	13.0	FB	High	OP/CT	DOD (13)	0
15	13	F	Tibia	8.0	OB	High	OP/CT/RT	DOD (51)	0
16	18	M	Femur	5.0	OB	High	CT	DOD (3)	0
17	21	M	Femur	14.0	OB	High	OP/CT	NED (24)	0
18	13	M	Femur	8.5	OB	High	OP/CT	NED (76)	0*
19	9	F	Femur		OB	High	OP/CT	NED (17)	0
20	18	M	Femur	10.0	CB	High	OP/CT	NED (48)	3+
21	10	F	Femur	13.0	CB	High	OP/CT	NED (47)	3+
22	22	M	Femur	10.0	CB	High	OP/CT	AWD (51)	3+
23	18	M	Pubis	15.0	CB	High	OP/CT/RT	DOD (16)	3+
24	16	M	Tibia	11.0	CB	High	OP/CT	NED (16)	0
25	9	M	Femur	7.5	CB	High	OP/CT	NED (75)	3+
26	8	F	Tibia	6.0	OB	High	OP/CT	NED (16)	0
27	29	F	Tibia		LGC	Low			0
28	23	F	Femur		LGC	Low	OP	NED (87)	0
29	66	M	Ulna		LGC	Low			0
30	9	M	Tibia	9.0	IC	Low	OP/CT	NED (96)	0

AWD, alive with disease; CB, chondroblastic; COX 2, cyclo-oxygenase 2; CT, chemotherapy; DOD, dead of disease; F, female; FB, fibroblastic; IC, intracortical; LGC, low-grade central; M, male; NED, no evidence of disease; OB, osteoblastic; OP, operation; RT, radiotherapy; 0, negative staining; 3+, strong staining.
 * <9% of the tumour cells show COX 2 positivity, but they are all chondroblastic cells.

have reported that a large percentage of OS showed increased COX 2 expression,^{17, 18} but the staining patterns and histological types were not specified. By contrast, the expression of COX 2 in our series was only observed in a limited number of OSs, all of which were of the chondroblastic type. The discrepancy between these results may be due to several reasons, such as different sources of antibodies used, differences in immunohistochemical techniques or different consensus judgement criteria adopted. Moreover, most COX 2-positive OSs are stained heterogeneously even in the same tissue section, and a chondroblastic component in some conventional OSs are also COX 2 positive. These facts may also lead to a different result if one evaluates the COX 2 staining in one tissue section or on whole tumour sections. COX 2 expression was also detected in a limited number of OS cell lines by using cytogenetic methods,¹⁹ but the histological type was not described in detail. It is noteworthy that staining for COX 2 was only observed in chondroblastic cells of these OSs showing COX 2 immunoreactivity. Staining for COX 2 in chondroblastic cells was also shown in chondroblastoma¹⁰ and chondrosarcoma.^{22, 23} Although we do not know exactly the incidence of OB that may be impossible to distinguish from OS by classic diagnostic methods, rare borderline tumours between OB and OS do exist.^{1-3, 7, 24} In this situation, the application of COX 2 immunohistochemistry would be valuable in making a definite assignment.

COX 2 expression in many tumours, in particular those of the gastrointestinal tract, has been strongly implicated in carcinogenesis.²⁵ Pharmacodynamic studies showed that selective inhibitors of COX 2 have the effects of antiangiogenesis and proapoptosis, and therefore suppress tumour growth.²⁶ COX 2-based treatment is of growing interest and has emerged for clinical use.²⁷ Osteosarcoma is a highly aggressive bone tumour

and has a high mortality even when systemic chemotherapy is given. A study of COX 2 inhibitors in OS cell lines showed a possible therapeutic role in counteracting the tumorigenicity of this tumour.¹⁹ Since COX 2 inhibitors inhibit tumour growth through both COX 2-dependent and independent pathways,^{19, 28} further *in vitro* and *in vivo* studies are warranted to reveal the roles of COX 2 inhibitors in these tumours without regarding whether they have COX 2 expression. Our immunohistochemical findings, however, suggest that COX 2 would be beneficial in distinguishing between OB and OS in a clinical setting.

In summary, we studied the expression profile of COX 2 in OB and OS and found that there was strong and diffused expression of COX 2 in OB, but it was only observed in the chondroblastic cells of OS. Our findings suggested that in addition to histopathological evaluation, COX 2 is a valuable immunohistochemical marker in the differential diagnosis between OB and OS.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by Grants-in-Aid for the Scientific Research (Clinical Research for Evidence Based Medicine (H17-Shoni-001)) and for the Cancer Research (16-6) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

Authors' affiliations

Ako Hosono, Atsushi Makimoto, Atsuko Watanabe, Division of Paediatric Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan
 Umio Yamaguchi, Makoto Endo, Division of Orthopaedic Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan
 Tadakazu Shimoda, Clinical Laboratory, National Cancer Centre Hospital, Tokyo, Japan
 Mitsunori Kaya, Department of Orthopaedic Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan

Take-home messages

- All the osteoblastomas (OB) showed unequivocally strong immunoreactivity for cyclo-oxygenase (COX) 2. Expression of COX 2 was observed in 5 of 26 (19%) high-grade osteosarcomas (OS), all chondroblastic. In one osteoblastic-type OS, COX 2 was only expressed in the chondroblastic component.
- The application of COX 2 immunohistochemistry would be helpful in making a definite assignment in case it is difficult to make an accurate diagnosis between OB and OS.

Tadaki Matsumura, Takehiko Yamaguchi, Tadashi Hasegawa,
Department of Surgical Pathology, Sapporo Medical University School of
Medicine, Sapporo, Japan

Hiroshi Sonobe, Department of Laboratory Medicine and Pathology,
National Hospital Organization, Fukuyama Medical Centre, Fukuyama,
Japan

Tomomi Kusumi, Department of Pathology, Hirosaki University School of
Medicine, Hirosaki, Japan

Competing interests: None declared.

REFERENCES

- Cheung FM, Wu WC, Lam CK, et al. Diagnostic criteria for pseudomalignant osteoblastoma. *Histopathology* 1997;31:196-200.
- Mirra JM, Kendrick RA, Kendrick RE. Pseudomalignant osteoblastoma versus arrested osteosarcoma: a case report. *Cancer* 1976;37:2005-14.
- Dorfman HD, Weiss SW. Borderline osteoblastic tumors: problems in the differential diagnosis of aggressive osteoblastoma and low-grade osteosarcoma. *Semin Diagn Pathol* 1984;1:215-34.
- Schajowicz F, Lemos C. Malignant osteoblastoma. *J Bone Joint Surg Br* 1976;58:202-11.
- Mayer L. Malignant degeneration of so-called benign osteoblastoma. *Bull Hosp Jt Dis* 1967;28:4-13.
- Seki T, Fukuda H, Ishii Y, et al. Malignant transformation of benign osteoblastoma. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57:424-6.
- Lucas DR, Unni KK, McLeod RA, et al. Osteoblastoma: clinicopathologic study of 306 cases. *Hum Pathol* 1994;25:117-34.
- Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998;12:1063-73.
- Cao Y, Prescott SM. Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer. *J Cell Physiol* 2002;190:279-86.
- Tsuji M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995;83:493-501.
- Tsuji M, Kawano S, Tsuji S, et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93:705-16.
- Kakiuchi Y, Tsuji S, Tsuji M, et al. Cyclooxygenase-2 activity altered the cell-surface carbohydrate antigens on colon cancer cells and enhanced liver metastasis. *Cancer Res* 2002;62:1567-72.
- Tsuji M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3336-40.
- Kawaguchi Y, Hasegawa T, Oka S, et al. Mechanism of intramedullary high intensity area on T2-weighted magnetic resonance imaging in osteoid osteoma: a possible role of COX-2 expression. *Pathol Int* 2001;51:933-7.
- Kawaguchi Y, Sato C, Hasegawa T, et al. Intraarticular osteoid osteoma associated with synovitis: a possible role of cyclooxygenase-2 expression by osteoblasts in the nidus. *Mod Pathol* 2000;13:1086-91.
- Mungo DV, Zhang X, O'Keefe RJ, et al. COX-1 and COX-2 expression in osteoid osteomas. *J Orthop Res* 2002;20:159-62.
- Dickens DS, Kozielski R, Khan J, et al. Cyclooxygenase-2 expression in pediatric sarcomas. *Pediatr Dev Pathol* 2002;5:356-64.
- Dickens DS, Kozielski R, Leavey PJ, et al. Cyclooxygenase-2 expression does not correlate with outcome in osteosarcoma or rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:282-5.
- Naruse T, Nishida Y, Hosono K, et al. Meloxicam inhibits osteosarcoma growth, invasiveness and metastasis by COX-2-dependent and independent routes. *Carcinogenesis* 2006;27:584-92.
- Dorfman HD, Czerniak B, Kotz R, et al, eds. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press, 2002:227-32.
- Shimura K, Ishida T, Goto T, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in chondroblastoma: immunohistochemical analysis with special emphasis on local inflammatory reaction. *Virchows Arch* 2004;444:28-35.
- Endo M, Matsumura T, Yamaguchi T, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression associated with a poor prognosis in chondrosarcomas. *Hum Pathol* 2006;37:471-6.
- Sutton KM, Wright M, Fondren G, et al. Cyclooxygenase-2 expression in chondrosarcoma. *Oncology* 2004;66:275-80.
- Bertoni F, Unni KK, McLeod RA, et al. Osteosarcoma resembling osteoblastoma. *Cancer* 1985;55:416-26.
- Williams CD, Mann M, Dubois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer and development. *Oncogene* 1999;18:7908-16.
- Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:252-66.
- Gasparini G, Longo R, Sarmiento R, et al. Inhibitors of cyclo-oxygenase 2: a new class of anticancer agents? *Lancet Oncol* 2003;4:605-15.
- Agarwal B, Swaroop P, Protiva P, et al. Cox-2 is needed but not sufficient for apoptosis induced by COX-2 selective inhibitors in colon cancer cells. *Apoptosis* 2003;8:649-54.