

表2 全頸部照射領域のCTV

上線：下顎骨上線（下顎頭）つまりZygomatic arch 上線（Rouvierを含む） 前上線ブロック：上顎洞の後部3分の1、口腔の後部3分の1（舌根は十分含む） 下線：頸下部のできるだけ高位で接合面を作成する。 後線：副神経節を含む（棘突起後方1～2cm） 前線：頸下リンパ節を含むが、頤下リンパは頸下リンパ腫大時以外には含まず、口角も外す。 鎖骨上窩については、前後対向2門（前方1門でも可）で照射する。 外側線：第二肋骨内側線（肩甲骨筋中間鎖骨付着部） 下線：鎖骨下線（肺ブロックを使用）
--

り外すためにマウスピースを用いて軽度開口させておく。全頸部照射は、原則として4MVないし6MVのX線を用いた照射法で、half-field照射法を用いる。

線量評価は、原則的には照射野中心で行うが、厚みの異なる広範囲を照射する場合は、2カ所に評価点を分けて、照射することもある。

## 2) 照射野

外照射野の設定の基本原則は、局所病変+領域リンパ節照射である。片側扁桃原発でN0症例以外は、全頸部リンパ領域に予防照射が必要とされる。そのために、一般的には全頸部領域のCTVを40～50Gy照射する。表2に全頸部照射のCTVを、図1と図2に全頸部照射のX線写真での照射範囲を示す。

一般的には全頸部照射の後に、局所病変（照射前のGTV+1cm）に追加照射するshrinking method法が一般的である。しかし、この局所病変への照射を最初から全頸部照射と同時にfield in filed法や、simultaneous integral boost (SIB)技術を用いたIMRT照射法も行われる（図3）。

## 3) 照射線量

中咽頭癌に対する照射線量は、原則的に外照射単独の場合、GTV(primary)に対しては66～70Gy以上の照射線量が必要である。また、GTV (node)（腫大したリンパ節）にも60Gy以上の照射が必要である。そして、CTV領域に対する予防照射線量は、40～50Gy必要である。もし小線源療法が可能な領域は、小線源療法の併用を検討する。GTV (node)には電子線の使用も検討する。もし照射後に明らかに残存した頸部リンパ節には、照射後の手術的廓清も検討が必要である。

## 3 化学療法との併用

頭頸部癌において放射線治療単独と化学放射線療法とを比較した臨床試験では、おおむね後者の化学放射線療法併用群が局所制御率や生存率で上回ってきた。

Pignonらのmetaanalysisによっても同時化学放射線療法では放射線治療単独と比較して生存延長効果を認めている<sup>2)</sup>。

Calaisらは、III～IV期の中咽頭癌を対象とした無作為比較試験においてCBDCA 70mg/m<sup>2</sup>+5FU 600mgの抗癌剤併用により、3年生存率が31%より51%、3年局所制御率が42%より66%に向上したとしている<sup>3)</sup>。

Denisらも上記臨床試験の最終報告を行い、5年生存率が16%より22%に、5年局所制御率が25%より48%に向上したとしている<sup>4)</sup>。

以上のように標準的な5年生存率は30～49%で局所制御率は54～85%であるが、国内データとしては日本放射線腫瘍学会（JASTRO）1998年集計結果では、5年原病生存率がI:II:III:IV = 67:63:50:37であり、側壁：上壁：前壁 = 57%:62%:35%であった。本年2008年に10年ぶりの最新結果が札幌にて集計される予定である。

## 4 有害事象

照射中～照射後56日以内の急性期有害事象には、以下のものがある。

易疲労感、皮膚の発赤・過敏、粘膜炎、嚥下困難・嚥下痛、嘔声、照射野内の一時的な脱毛、味覚・嗅覚の変化、口内乾燥感、体重減少、白血球減少



図1 中咽頭癌におけるX線シミュレータでの照射野 (左右方向)

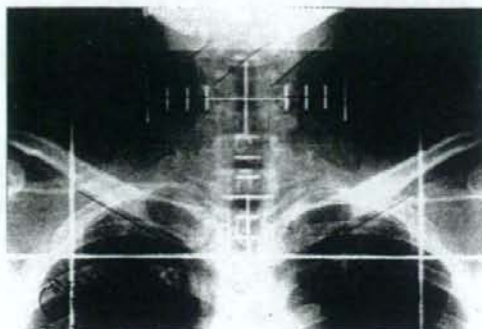


図2 中咽頭癌におけるX線シミュレータでの照射野 (前後方向)

照射後57日以後に出現する晩期有害事象として頻度高くみられるものは、以下のものである。

一過性の頸部腫脹 (リンパ浮腫)、口内乾燥、う歯・歯牙脱落

頻度の少ない晩期有害事象として、照射野内の皮膚の肥厚、永続的な皮膚の色素沈着、頸の筋肉の炎症、永続性の頸部腫脹、聴覚障害、眼障害による失明、鼻腔からの排液・出血、味覚・嗅覚の変化、甲状腺機能低下 (特に全頭部照射症例)、脊髄障害 (軽度のLhermitte徴候)、骨・軟骨壊死、筋肉障害による咀嚼、発語、嚥下困難、放射線誘発癌、脊髄麻痺、脳壊死、がある。

## 5 術後照射

術後照射の適応は、一般的に以下の条件を一つでも満たした症例に対して行われる。

複数リンパ節転移陽性例、リンパ節節外浸潤陽性例、断端陽性例、悪性組織例 (undifferentiated cell など)

術後照射の照射野は、疾患と症例に応じて、また手術時所見によって設定されることが多いが、全頭部照射野が部分頭部照射野が設定される。

現在の術後照射線量は50Gy/2Gyが原則であるが、手術時所見に応じて60Gyまで照射することがある。脊髄線量は40～46Gy以内に制限する。なお術後照射は手術手技による影響が多いため、照射野決定前に必ず耳鼻科・放射線治療科カンファレンスで、術者の意向を聴取しておくことが望ましい。また、術後照射も可能な限り、抗癌剤併用が望ましい。

## 6 HPV ウイルスとの関連

最近の研究<sup>5)</sup>によると頭頸部癌におけるHPVウイルスの感染頻度は有意に高く、特に中咽頭癌が35.6%、口腔癌が23.5%、喉頭癌が24%とされる。この中で特にHPV16のサブタイプが最も高頻度であり、各々86.7%、68.2%、68.2%であった。中咽頭癌の中では扁桃原発が特にHPVとの関連性が高いとされる。またオラルセックスとの関連性も指摘されている。将来的にHPVワクチンがこれらの癌予防に役立つ可能性がある。

## 7 IMRT (強度変調放射線治療)

原則的にはターゲットとしてGTV-primary (MRI

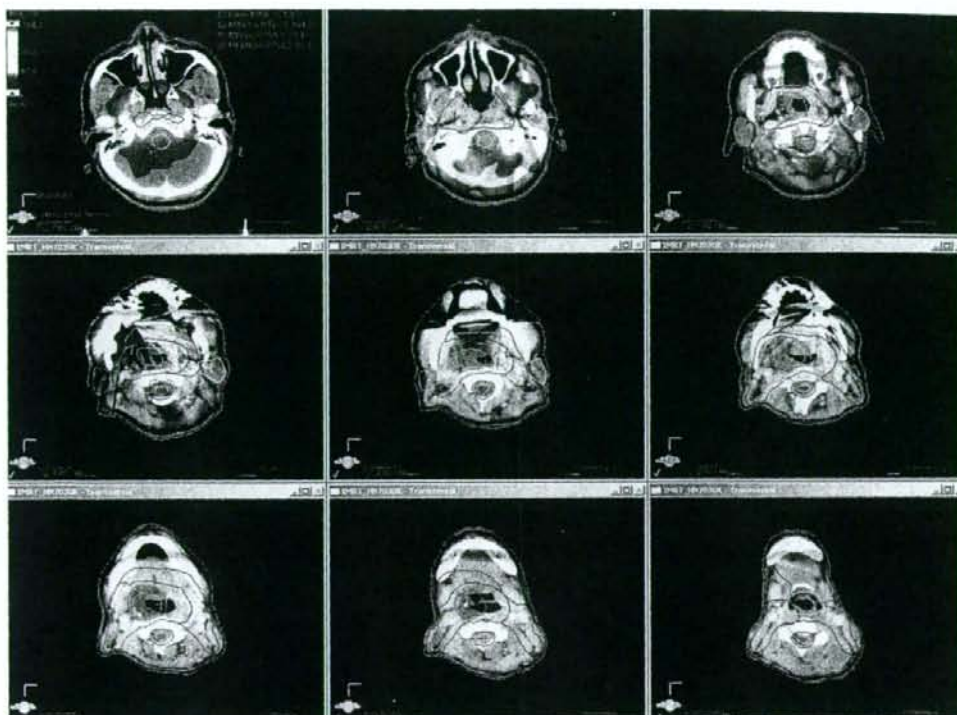


図3 中咽頭癌に対するIMRT (IMRTによる線量分布)

で確認できる肉眼的原発巣)とGTV-node (MRIやPETで確認できる転移腫大リンパ節)とCTV (ルビエールからII-VIの領域リンパ節)を入力するとともに、脊髄、脳幹、唾液腺、喉頭等のリスク臓器との相関で最適線量を決定する。近年はHigh risk PTV, Intermediate risk PTV, Standard risk PTVを決める方法もある。IMRTに関しては腫瘍のGTVと共に特にCTVリンパ領域の輪郭入力<sup>7)</sup>が不可欠である。これらのリンパ領域については、RTOG (<http://www.rtog.org/hnatlas/main.html>)やEORTCのホームページで公開されているために、これらを利用したい。

中咽頭癌に対するIMRTはRTOG:H00-22が既に登録終了し、解析された。このH00-22プロトコルではT1-2 N0-1の中咽頭癌が対象となっている。放射線治療単独であるが、GTVには66Gy/30fx、CTVには54~60Gy/30fxを照射している。参

考にRTOG02-25の上咽頭プロトコルではGTV 70Gy/33fx、CTV 59.4Gy/33fxとなっている。また正常組織に関する線量制約においても、PTV 66 95%、PTV 50 95%の他に、耳下腺は30Gyが50%以下または平均線量が26Gy以下、脊髄は最大線量45Gy以下、脳幹では54Gy以下、その他の領域では72.6Gy以下としている。

H00-22のASTRO 2006における中間解析<sup>8)</sup>では線量制約において完全にプロトコルを遵守できた患者はいなかったという(89%がminor deviation, 11%がmajor variation)。急性期有害事象としては口内乾燥感(Xerostomia): grade 2 49.3%, grade 3 1.5% (conventional RTではgrade 2~3 84%)、口内粘膜炎(Mucositis): grade 2 29.9%, grade 3 25.4%, grade 4 1.5%、頸部皮膚炎(Skin): grade 2 19.4%, grade 3 10.4%、顎骨壊死(Osteoradionecrosis): grade 2~4 6.2%で

あった。平均観察期間 1.6 年の時点で 67 人照射中 3 人の局所再発がみられている。2008 年 ASTRO (#219) の最終報告でも、唾液腺機能温存が証明された。

Chao らは、文献 9 で 74 人の初期経験を報告し、4 年局所制御率が 87% でありまた 4 年全生存率も 87% としている。この中で GTV 特に GTV-LN の設定が重要としている。

De Arruda らも、文献 10 で 50 人の治療経験で 2 年局所無再発率が 98%、2 年無遠隔転移率が 84% としている。

Lee らも文献 11 において 20 カ月以上観察された症例において、grade 2 以上の口内乾燥症状が 67% より 12% に有意に低下したとしている。

上記いずれの IMRT 報告においても、有害事象の発生率は従来法より明らかに低い。ただ、IMRT が生存率改善に直結しているかについては Hodge らは IMRT 以外の要素の影響があり結論できないとしている<sup>12)</sup>。

## 8 分子標的治療

頭頸部癌においても、分子標的治療の有用性が報告されるようになってきた。最近の臨床試験においては、Bonner らが文献 13 また Pfister らが文献 14 において、Cetuximab: C225 が放射線治療と併用することによって、有意に局所無再発生存期間、無増悪期間、全生存期間が改善するとされた。わが国においても大腸癌に引き続き Erbitux の臨床適応拡大が期待される。

## ■ おわりに

IMRT の導入により従来より明らかに有害事象の軽減した根治照射が可能となってきた。また化学療法との併用で治療成績が向上し、新たな分子標的治療の併用も期待される。現在わが国において中咽頭癌は手術と放射線治療との境界領域であるが、今後は患者への負担の少ない放射線治療の意義が改めて見直されるべき時であろう。

## 文献.....

- 1) Browman GP et al: Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *NEJM* 328: 159-163, 1993
- 2) Pignon JP et al: Chemotherapy adds to locoregional treatment for head & neck squamous cell carcinoma. *Lancet* 355: 949-955, 2000
- 3) Calais G et al: Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *JNCI* 91: 2081-2086, 1999
- 4) Dennis F et al: Final results of the 94-01 French Head and Neck oncology and radiotherapy group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *JCO* 22: 69-76, 2004
- 5) D'Souza et al: Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *NEJM* 356: 1944-1956, 2007
- 6) Syrjanen S et al: Human papillomaviruses in head and neck carcinoma. *NEJM* 356: 1993-1995, 2007
- 7) Gregoire V et al: CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck. DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCUC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 69: 227-236, 2003
- 8) Eisbuch A et al: Phase II multi-institutional study of IMRT for oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). Early results. *IJROBP* 66: S46, 2006
- 9) Chao C et al: IMRT for oropharyngeal carcinoma: impact of tumor volume. *IJROBP* 59: 43-50, 2004
- 10) De Arruda et al: IMRT for the treatment of oropharyngeal carcinoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *IJROBP* 64: 363-373, 2006
- 11) Lee NY et al: A comparison of IMRT and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. *IJROBP* 66: 966-974, 2006
- 12) Hodge CW et al: Are we influencing outcomes in oropharyngeal carcinoma with IMRT? An inter-era comparison. *IJROBP* 69: 1032-1041, 2007
- 13) Bonner JA et al: Radiotherapy plus Cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *NEJM* 354: 567-578, 2006
- 14) Pfister DG et al: Concurrent Cetuximab, Cisplatin and Concomitant Boost Radiotherapy for Locoregional advanced squamous head and neck cancer. *JCO* 24: 1072, 2006

## 上咽頭

齋藤淳\*<sup>1</sup> 齊藤吉弘\*<sup>1</sup> 楳本智子\*<sup>1</sup> 市川聡裕\*<sup>1</sup> 砂倉瑞良\*<sup>1</sup> 西郷渡\*<sup>2</sup>

### はじめに

上咽頭癌は、原発巣が頭蓋底に近接しており外科的切除が困難であること、および放射線感受性が比較的高いことから、病期にかかわらず高エネルギー X 線による放射線治療が治療の主体となる。上咽頭は多数のリスク臓器に周囲を囲まれているため、上咽頭癌は強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation therapy: IMRT) の良い適応で、局所制御の向上と有害事象の低減が期待されている。さらに近年、進行期症例においては、化学療法の併用が標準となりつつある。この稿では、上咽頭癌の特徴および治療法の最近の動向と、自施設での治療成績について述べる。

### 1 解剖

上咽頭は軟口蓋より上方の咽頭腔であり、前方は後鼻孔を通じて鼻腔と連続し、下方は中咽頭に連続する。上方は蝶形骨体部や斜台、後方は頸椎によって区分され、下壁は軟口蓋となる。上咽頭癌の発生部位は、後上壁、側壁、下壁の3亜部位に細分され、後上壁、側壁に好発する。上咽頭の粘膜は多列線毛上皮と扁平上皮からなり、加齢とともに扁平上皮の割合が増える。間質はリンパ組織に富み、上皮にも小リンパ球の浸潤がみられる。

### 2 疫学

上咽頭癌の発生には人種や地理上の分布に明らかな特徴があり、欧米の白色人種での発症頻度は年間 10 万人あたり 1 人以下なのに対し、中国や東南アジアでの発症頻度は 20 人以上である。性別では男性の方が 2~3 倍、女性より罹患率が高いとされている。発癌には Epstein-Barr virus (EBV) の関与があることが知られている。日本での発症頻度は比較的まれであり、日本頭頸部癌学会による 2003 年の頭頸部癌の初診登録例 3,219 例の報告のうち、上咽頭癌は 71 症例 (2.2%) で、男性 58 例、女性 13 例であった<sup>1)</sup>。

### 3 臨床症状と進展様式

初発症状としては頸部リンパ節の無痛性の腫脹や、鼻症状、聴覚症状があらわれる。腫瘍による耳管開口部の閉塞や口蓋帆挙筋への浸潤により、耳閉感や中耳炎が生じる。上咽頭局所の病変の進展により、前方は鼻腔、後外側は咽頭頭底筋膜をこえて傍咽頭間隙や頸動脈間隙へ、側方は翼突筋、後方は椎前筋、上方は蝶形骨洞や斜台へ、下方は中咽頭へと浸潤が拡大する。さらに進展が増悪すると、翼状突起や篩骨洞、上顎洞、眼窩尖部、側頭下窩、椎体や下咽頭に浸潤が及ぶ。比較的病変が大きくならないと症状があらわれないため、初発時に脳神経症状を認めることもまれではなく、破裂孔や正円孔、卵円孔を経由した頭蓋内浸潤が起り、海綿静脈洞周

\*1 J. Saitoh, Y. Saito, T. Kazumoto, A. Ichikawa, M. Sakura 埼玉県立がんセンター 放射線科 \*2 W. Nishijima 同 頭頸部外科

【索引用語】上咽頭癌, 放射線治療, 化学放射線療法



doi:10.1016/j.ijrobp.2008.08.067

## CLINICAL INVESTIGATION

## EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY FOR CLINICALLY LOCALIZED HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER: CLINICAL SIGNIFICANCE OF NADIR PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN VALUE WITHIN 12 MONTHS

KAZUHIKO OGAWA, M.D.,\* KATSUMASA NAKAMURA, M.D.,† TOMONARI SASAKI, M.D.,‡  
 HIROSHI ONISHI, M.D.,§ MASAAHIKO KOIZUMI, M.D.,|| YOSHIYUKI SHIOYAMA, M.D.,¶  
 MASAYUKI ARAYA, M.D.,§ NOBUTAKA MUKUMOTO, M.S.,# MICHIHIDE MITSUMORI, M.D.,\*\*  
 TERUKI TESHIMA, M.D.# AND THE JAPANESE PATTERNS OF CARE STUDY WORKING  
 SUBGROUP OF PROSTATE CANCER

\*Department of Radiology, University of the Ryukyus, Okinawa, Osaka, Japan; †Department of Clinical Radiology, Fukuoka University, Fukuoka, Japan; ‡Department of Radiation Oncology, National Kyushu Center, Fukuoka, Japan; §Department of Radiology, Yamaguchi University, Yamaguchi, Japan; ||Department of Radiation Oncology, Osaka University, Osaka, Japan; ¶Department of Clinical Radiology, Kyushu University, Fukuoka, Japan; #Department of Medical Physics and Engineering, Osaka University, Osaka, Japan; and \*\*Department of Radiation Oncology and Image-Applied Therapy, Kyoto University, Kyoto, Japan

**Purpose:** To analyze retrospectively the results of external beam radiotherapy for clinically localized hormone-refractory prostate cancer and investigate the clinical significance of nadir prostate-specific antigen (PSA) value within 12 months (nPSA12) as an early estimate of clinical outcomes after radiotherapy.

**Methods and Materials:** Eighty-four patients with localized hormone-refractory prostate cancer treated with external beam radiotherapy were retrospectively reviewed. The total radiation doses ranged from 30 to 76 Gy (median, 66 Gy), and the median follow-up period for all 84 patients was 26.9 months (range, 2.7–77.3 months).

**Results:** The 3-year actuarial overall survival, progression-free survival (PFS), and local control rates in all 84 patients after radiotherapy were 67%, 61%, and 93%, respectively. Although distant metastases and/or regional lymph node metastases developed in 34 patients (40%) after radiotherapy, local progression was observed in only 5 patients (6%). Of all 84 patients, the median nPSA12 in patients with clinical failure and in patients without clinical failure was 3.1 ng/mL and 0.5 ng/mL, respectively. When dividing patients according to low (<0.5 ng/mL) and high (≥0.5 ng/mL) nPSA12 levels, the 3-year PFS rate in patients with low nPSA12 and in those with high nPSA12 was 96% and 44%, respectively ( $p < 0.0001$ ). In univariate analysis, nPSA12 and pretreatment PSA value had a significant impact on PFS, and in multivariate analysis nPSA12 alone was an independent prognostic factor for PFS after radiotherapy.

**Conclusions:** External beam radiotherapy had an excellent local control rate for clinically localized hormone-refractory prostate cancer, and nPSA12 was predictive of clinical outcomes after radiotherapy. © 2008 Elsevier Inc.

**Hormone-refractory, Prostate cancer, nPSA12, Radiotherapy, Prognostic factor.**

## INTRODUCTION

Androgen ablation is an effective treatment approach for prostate cancer and has been used as one of the primary treatments for localized disease or palliative treatment for systemic disease (1, 2). In Japan in particular, androgen abla-

tion has frequently been used because most Japanese patients with prostate cancer have had high-risk disease and hormonal therapy is frequently preferred as the primary therapy (3, 4). Although almost all prostate cancers initially respond well to hormonal therapy, the majority eventually lose their hormone

Reprint requests to: Kazuhiko Ogawa, M.D., Department of Radiology, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara-cho, Okinawa 903-0215, Japan. Tel: (81) 98-895-3331 (ext. 2401); Fax: (81) 98-895-1420; E-mail: kogawa@med.u-ryukyuu.ac.jp

Presented in part at the 50th Annual Meeting of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology, September 21–25, 2008, Boston, MA.

Supported by Grants-in-Aid for Cancer Research (Grant Nos. 10-17 and 14-6) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

Conflict of interest: none.

**Acknowledgments**—The authors thank all the radiation oncologists who participated in this study throughout Japan, whose efforts to provide information make these surveys possible; and the U.S. Patterns of Care committee for continuous thoughtful support for more than 10 years.

Received July 1, 2008, and in revised form Aug 22, 2008. Accepted for publication Aug 26, 2008.

Table 1. Patient characteristics

Age (y) (median, 73.3)	
<75	51
≥75	33
KPS (%)	
≤80	45
>80	35
Unknown	4
T stage (1997 UICC)	
T0–2	18
T3–4	56
N stage (1997 UICC)	
N0	58
N1	10
Unknown	16
Pretreatment PSA (ng/mL)	
Median (range)	9.7 (0.06–760.3)
<4	14
≥4	62
Unknown	1
Gleason combined score	
≤6	5
>6	13
Unknown	66
Differentiation	
Well/moderately	38
Poorly	51
Unknown	15

Abbreviations: KPS = Karnofsky performance status; UICC = International Union Against Cancer; PSA = prostate-specific antigen.

sensitivity and progress (5). In the absence of an effective therapy for hormone-refractory prostate cancer, patients will die within approximately 12–18 months after the diagnosis of hormone-refractory prostate cancer (6). Among these patients, however, some will develop local progression without systemic diseases. Although the optimal treatment approach for clinically localized hormone-refractory prostate cancer has not yet been established, radiotherapy may be considered the treatment of choice to treat local progression with curative intent or to release urinary obstructive symptoms as a palliative treatment (7–9). However, little information exists on the efficacy of radiotherapy for localized hormone-refractory disease. Moreover, there is also minimal information regarding the clinically useful markers of recurrence risk for localized hormone-refractory prostate cancer treated with radiotherapy.

For patients with untreated prostate cancer, prostate-specific antigen (PSA) has been used as an important tool for prostate cancer screening and as a marker for treatment response and disease recurrence (10, 11). The PSA nadir (nPSA) after radiotherapy has been shown to predict biochemical failure (12, 13), distant metastases (14, 15), cause-specific mortality (16, 17), and overall mortality (17). However, the nPSA usually takes several years to occur, even as long as 8–10 years in some patients, and as a consequence nPSA has little practical clinical value. It would be ideal to identify a surrogate nPSA that describes the lowest PSA value achieved during a well-defined, relatively short interval after completion of radiotherapy. Recently, time-

limited survey of PSA, such as nPSA value within 12 months (nPSA12), has been reported to be an early predictor of biochemical failure, distant metastases, and mortality that is independent of radiotherapy dose and other determinants of outcome after radiotherapy for previously untreated localized prostate cancer (10, 11).

Because nPSA12 has been shown to be a useful predictor of treatment outcome for untreated localized prostate cancer treated with radical radiotherapy, we hypothesized that nPSA12 may also have potential applications in the monitoring of localized hormone-refractory prostate cancer treated with radiotherapy. In the present study we analyzed the treatment results of external beam radiotherapy for localized hormone-refractory prostate cancer. Next, we examined the nPSA12 in patients with hormone-refractory prostate cancer treated with radiotherapy and investigated whether nPSA12 could be a prognostic factor of clinical outcomes for these patients.

## METHODS AND MATERIALS

We used detailed data from patients with clinically localized hormone-refractory prostate cancer who were included in the Japanese Patterns of Care Study (PCS). The PCS, which has been developed in the United States as a quality assurance program, was conducted in Japan in an attempt to obtain data on the national standards of radiotherapy for several diseases, including prostate cancer (18). The Japanese PCS Working Subgroup of Prostate Cancer initiated a nationwide process survey for patients who underwent radiotherapy between 1996 and 1998. Subsequently, a second PCS of Japanese patients treated between 1999 and 2001 was conducted. We have previously reported the results of the first and second PCS surveys with respect to external beam radiotherapy for prostate cancer patients (19–24).

The PCS methodology has been described previously (18, 25, 26). In brief, the PCS surveys were extramural audits that used a stratified two-stage cluster sampling design. The PCS surveyors consisted of 20 radiation oncologists from academic institutions, and one radiation oncologist collected data by reviewing patients' charts from each institution. Patients with a diagnosis of adenocarcinoma of the prostate were eligible for inclusion in the present study unless they had one or more of the following: evidence of distant metastasis, concurrent or prior diagnosis of any other malignancy, or prior radiotherapy. The PCS data used in the present study are from two Japanese national surveys conducted to evaluate prostate cancer patients treated with radiotherapy in the 1996–1998 and 1999–2001 PCS surveys. Of the 839 patients constituting the 1996–1998 and 1999–2001 PCS survey populations, a total of 154 patients with regionally localized hormone-refractory prostate cancer were identified. Of these, 70 patients with insufficient nPSA12 data were excluded; a total of 84 patients with measurable nPSA12 were subjected to this analysis. The disease characteristics of these 84 patients, such as tumor stage and pretreatment PSA levels, were not significantly different compared with those of the 70 patients having insufficient data for nPSA12. All 84 patients received androgen ablation alone initially, followed by radiotherapy for local or biological progression in the absence of distant metastases.

Table 1 shows the patient characteristics for all 84 patients. Most patients had advanced disease at initial treatment. Pretreatment PSA value was defined as the PSA value before initial hormonal

Table 2. Treatment characteristics

Treatment	n (%)
<b>Hormonal therapy</b>	
Orchiectomy	19 (12)
Estrogen agent	24 (28)
LHRH agonist	78 (92)
Antiandrogen	60 (71)
<b>Chemotherapy</b>	
Yes	23 (27)
No	58 (69)
Unknown	3 (4)
<b>Radiotherapy</b>	
<b>Radiation field</b>	
WP plus boost	34 (40)
Prostate only	50 (60)
<b>Total radiation dose (Gy)</b>	
<60	12 (14)
>60	72 (86)
<b>CT-based treatment planning</b>	
Yes	17 (20)
No	49 (59)
Unknown	18 (21)
<b>Conformal therapy</b>	
Yes	23 (27)
No	44 (53)
Unknown	17 (20)

Abbreviations: LHRH = luteinizing hormone-releasing hormone; WP = whole pelvis.

treatment, and preradiotherapy PSA value was defined as the PSA value just before radiotherapy.

Methods of treatment are shown in Table 2. Hormonal therapy was administered alone or in combination with orchiectomy, estrogen agent, luteinizing hormone-releasing hormone agonist, or antiandrogen. The median duration of hormonal therapy before radiotherapy was 34.4 months (range, 0.2–164.8 months). Regarding chemotherapy, 23 patients (28%) were also treated with chemotherapy, such as estramustine and 5-fluorouracil, but no patients received docetaxel or paclitaxel-containing chemotherapy.

Regarding radiotherapy, most of the patients were treated with  $\geq 10$  MV linear accelerator and also treated with four or more portals. The median radiation dose delivered to the prostate was 66 Gy (range, 30–76 Gy), and the median dose per fraction was 2.0 Gy (range, 1.5–3.0 Gy). In the present study there were no definitive treatment policies for hormone-refractory prostate cancer, and radiation field was determined by the respective physicians at each institution. Thirty-four patients (40%) received treatment to the pelvic nodes in addition to prostate, and the remaining 50 patients (60%) received irradiation only to the prostate. Regarding lymph node status, 8 of 10 patients (80%) with clinically positive lymph nodes received treatment to the pelvic nodes in addition to prostate.

The nPSA12 was defined as the lowest PSA level achieved during the first year after completion of radiotherapy. The median number of PSA evaluations within 12 months after radiotherapy was 4 (range, 1–12) in all 84 patients. Median follow-up of all patients was 26.9 months (range, 2.7–77.3 months), and all patients without clinical failure had at least 1 year of follow-up. Patients were categorized as having progression after radiotherapy if they developed local, pelvic nodal, or distant failure.

Statistical analyses were performed using the Statistical Analysis System (SAS Institute, Tokyo, Japan) at the PCS statistical center (27). Overall and progression-free survival (PFS) rates were calcu-

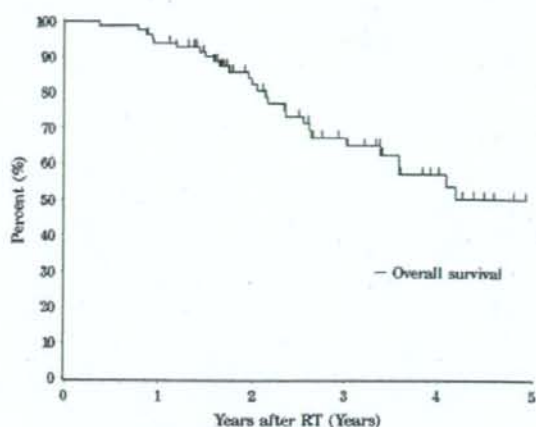


Fig. 1. Actuarial overall survival curves for 84 patients with clinically localized hormone-refractory prostate cancer treated with radiotherapy (RT).

lated actuarially according to the Kaplan-Meier method (28) and were measured from the start of radiotherapy. Differences between groups were estimated using the  $\chi^2$  test, the Student's *t* test, and the log-rank test (29). Multivariate analysis was performed using the Cox regression model (30). A probability level of 0.05 was chosen for statistical significance. The Radiotherapy Oncology Group (RTOG) late toxicity scales were used to assess the late morbidity (31).

## RESULTS

Of 84 patients, 27 (32%) died during the period of this analysis. Of these 27 patients, 24 died of prostate cancer, and the remaining 3 died without any sign of clinical recurrence (2 died of intercurrent disease, 1 died of unknown cause). The 3-year actuarial overall survival rate for all 84 patients was 67% (Fig. 1). With regard to the site of recurrence, 37 patients had clinical failure (local only in 3 patients, local with regional in 1 patient, local with distant metastases in 1 patient, regional in 3 patients, distant metastases in 24 patients, and regional and distant metastases in 5 patients). The 3-year actuarial PFS and local control rates in all 84 patients after radiotherapy were 61% and 93%, respectively (Figs. 2 and 3). Although distant metastases and/or regional lymph node metastases were seen in 34 patients (40%), local progression was observed in only 5 patients (6%), including 2 patients with simultaneous regional/distant metastases. The total dose and radiation field treated were tested for correlation with local control (Table 3). Ten of 12 patients (83%) treated with <60 Gy achieved local control, whereas 54 of 55 patients (98%) treated with  $\geq 66$  Gy achieved local control ( $p = 0.024$ ). Thirty-three of 34 patients (97%) treated with whole-pelvis irradiation with boost and 46 of 50 patients (92%) treated with local-field irradiation achieved local control; this difference was not statistically significant ( $p = 0.34$ ). Table 4 indicates regional control according to N stage and radiation field. Twenty-eight of 34 patients (82%) treated



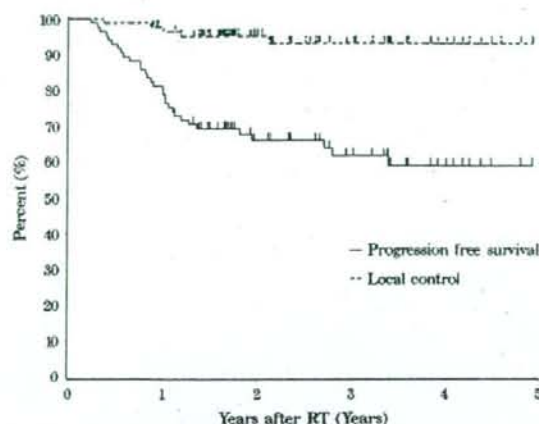


Fig. 2. Actuarial progression-free survival and local control curves for 84 patients with clinically localized hormone-refractory prostate cancer treated with radiotherapy (RT).

with whole-pelvis irradiation with boost and 47 of 50 patients (94%) treated with local-field irradiation achieved regional control; this difference was not statistically significant ( $p = 0.09$ ).

Of all 84 patients, the median nPSA12 in patients with clinical failure after radiotherapy and in those without clinical failure was 3.10 ng/mL (range, 0.36–1400 ng/mL) and 0.50 ng/mL (range, 0–50.39 ng/mL), respectively. Figure 4 shows the distribution of nPSA12 according to the achievement of clinical control. More than half of patients with clinical control (27 of 52 patients, 52%) had nPSA12 of <0.5 ng/mL, whereas only 1 of 32 patients (3%) with clinical failure had nPSA of <0.5 ng/mL ( $p < 0.0001$ ). For the 27 patients who achieved an nPSA12 <0.5 ng/mL and who did not experience clinical failure, the median time from the completion of radiotherapy to achievement of nPSA12 <0.5 ng/mL was 6.4 months (range, 0.07–11.7 months).

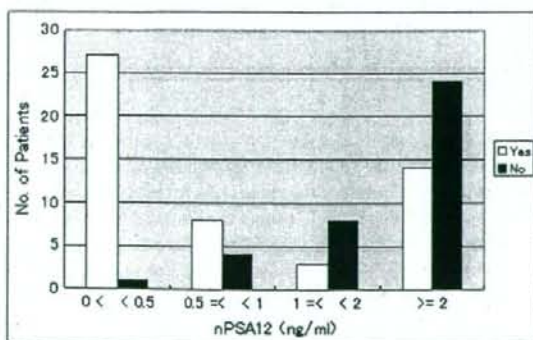


Fig. 3. Distribution of nPSA12 according to clinical control. More than half of patients with clinical control had a prostate-specific antigen nadir at 12 months (nPSA12) <0.5 ng/mL, whereas only 1 of 32 patients who experienced clinical failure had an nPSA12 <0.5 ng/mL.

Table 3. Local control according to radiation dose and field

Total dose (Gy)	n	Patients with LC	Incidence of LC	
			WP + B	Local
<60	12	10 (83)	5/5	5/7
60–<62	15	15 (100)	10/10	5/5
62–<64	2	0	0	0/2
64–<66	2	2	1/1	1/1
66–<68	17	16 (94)	7/8	9/9
68–<70	14	14 (100)	2/2	12/12
≥70	22	22 (100)	8/8	14/14
Total	84	79 (94)	33/34 (97)	46/50 (92)

Abbreviations: LC = local control; WP = whole pelvis; B = boost. Values in parentheses are percentages.

In the present study, patients with nPSA12 <0.5 ng/mL were assigned to the low nPSA12 group ( $n = 28$ ), whereas those with nPSA12 ≥0.5 ng/mL were assigned to the high nPSA12 group ( $n = 56$ ). The 3-year actuarial PFS rate in patients with high nPSA12 and in patients with low nPSA12 was 96.4% and 43.9%, respectively (Fig. 5). The difference between these two groups was statistically significant ( $p < 0.0001$ ). In a univariate analysis, nPSA12 and pretreatment PSA value had a statistically significant impact on PFS (Table 5). No significant differences in PFS were seen with respect to other factors. In a multivariate analysis, nPSA12 alone was a significant prognostic factor for PFS (Table 6).

Late morbidity of RTOG Grade 2–3 was observed in 11 patients (13%). A total of 8 patients experienced late rectal toxicity, 3 patients had late urinary toxicity, and 1 patient had multiple late rectal and urinary toxicities (Grade 3 rectal stricture, Grade 2 incontinence, and Grade 2 urethral stricture). There were no cases of Grade 4 toxicity (Table 7). Regarding 7 patients who had Grade 3 late complications, CT-based treatment planning was done in only 1 patient (14%), and conformal therapy was supplemented in 2 patients (29%).

## DISCUSSION

The present study indicated that external beam radiotherapy had an excellent local control rate for clinically localized hormone-refractory prostate cancer. Several reports have also indicated that radical radiotherapy had an excellent local control rate for these tumors (20, 32). Akimoto *et al.* (32) treated

Table 4. Regional control according to N stage and radiation field

N stage	n	Patients with LC	Incidence of LC	
			WP + B	Local
N0	74	68 (92)	23/26	45/48
N1	10	7 (70)	5/8	2/2
Total	84	75 (89)	28/34 (82)	47/50 (94)

Abbreviations as in Table 3. Values in parentheses are percentages.

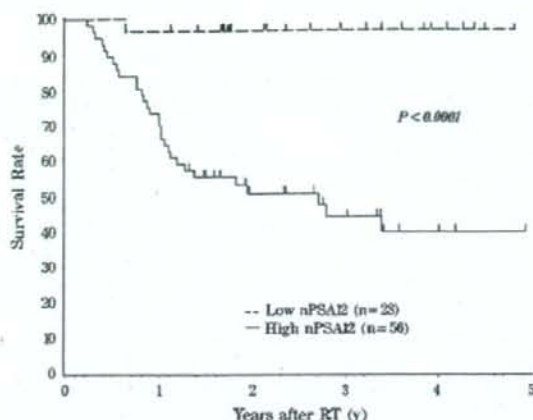


Fig. 4. Actuarial progression-free survival (PFS) curves according to the level of prostate-specific antigen nadir at 12 months (nPSA12). There were significant differences in PFS between patients with a low nPSA12 ( $<0.5$  ng/mL) and those with a high nPSA12 ( $\geq 0.5$  ng/mL).

53 patients with localized hormone-refractory prostate cancer with external beam radiotherapy, and only 2 patients (4%) had local failure as the first site of recurrence (32). Similarly, our initial report indicated that local progression was observed in only 1.6% of patients with hormone-refractory prostate cancer when treated with radiotherapy (20). In the present study, only 5 of 84 patients (6%) developed local failure after radiotherapy. These results indicate that external beam radiotherapy is effective in preventing local recurrence of these tumors.

Although the dose-response relationship in patients who undergo irradiation for localized hormone-refractory prostate cancer has not yet been clearly established, higher doses with curative intent can result in fairly prolonged survival in some patients. Furuya *et al.* (8) treated 11 patients with local progression by external radiotherapy at a dose of 50–66 Gy, and no patients suffered from local progression. Lankford *et al.* (9) examined 29 patients with localized hormone-refractory prostate cancer treated with radiotherapy and showed that the 3-year local control rate after irradiation of  $>60$  Gy was 90%, compared with only 29% for those receiving  $\leq 60$  Gy. In the present study, the 3-year local control in 84 patients treated with a median dose of 66 Gy was 93%, and 52 of 53 patients (98%) treated with  $\geq 66$  Gy achieved local control. Therefore, radiation doses of  $\geq 66$  Gy seem to be appropriate for localized hormone-refractory prostate cancer patients when treated with external beam radiotherapy. However, it is important to note that in the present study almost all patients who had Grade 3 late complications were treated without CT-based treatment planning and/or conformal therapy. Therefore, CT-based treatment planning and/or conformal therapy should be required to reduce late complications. Concerning radiation field, we did not find significant differences in both local and regional control between patients treated with whole-pelvis irradiation with boost and localized

Table 5. Univariate analysis of various potential prognostic factors for PFS in patients with hormone-refractory prostate cancer treated with external beam radiotherapy

Variable	n	Univariate analysis	
		3-y PFS (%)	p
nPSA12 (ng/mL)			0.0029*
<0.5	28	96	
$\geq 0.5$	56	44	
Pretreatment PSA (ng/mL)			0.0260*
<5	19	93	
$\geq 5$	62	47	
N stage			0.0737
N0	58	67	
N1	10	50	
Preradiotherapy PSA (ng/mL)			0.0997
<4	14	86	
$\geq 4$	69	57	
Age (y)			0.1102
<75	51	54	
$\geq 75$	33	74	
Differentiation			0.1398
Well/moderately	38	51	
Poor	31	70	
KPS (%)			0.4603
$\leq 80$	45	60	
$>80$	35	62	
Pelvic irradiation			0.6006
Yes	34	60	
No	50	63	
T stage			0.6886
T0–2	18	60	
T3–4	56	63	
Total radiation dose (Gy)			0.6939
<60	12	53	
$\geq 60$	72	62	
Use of chemotherapy			0.7089
Yes	23	64	
No	58	62	
Gleason combined score			0.9972
$\leq 6$	5	100	
$>6$	13	69	

Abbreviation: PFS = progression-free survival; nPSA12 = prostate-specific antigen nadir within 12 months. Other abbreviations as in Table 1.

\*  $p < 0.05$ .

field only. Therefore, localized field irradiation may be sufficient in this patient population. Further studies are required to determine whether localized field irradiation can be sufficient for these patients.

The present study also indicated that patients with a high nPSA12 had a significantly lower PFS rate than patients with a low nPSA12. Moreover, nPSA12 was an independent prognostic factor for PFS in patients with localized hormone-refractory prostate cancer treated with radiotherapy. To our knowledge, this is the first report to demonstrate the utility of nPSA12 in determining prognosis in patients with localized hormone-refractory prostate cancer treated with radiotherapy. Concerning previously untreated prostate cancer, Alcantare *et al.* (10) indicate that nPSA12 is independent of radiation dose, T stage, Gleason score, pretreatment initial

Table 6. Multivariate analysis of potential prognostic factors for PFS in patients with hormone-refractory prostate cancer treated with external beam radiotherapy

Variable	RR (95% CI)	p
nPSA12 ( $<0.5$ vs. $\geq 0.5$ ng/mL)	10.965 (1.454–82.671)	0.0202*
Pretreatment PSA ( $<5$ vs. $\geq 5$ ng/mL)	6.489 (0.854–49.430)	0.0706

Abbreviations: RR = relative risk; CI = confidence interval. Other abbreviations as in Tables 1 and 5.

\*  $p < 0.05$ .

PSA value, age, and PSA doubling time, and dichotomized nPSA12 ( $\leq 2$  vs.  $> 2$  ng/mL) was independently related to distant metastases and cause-specific mortality. Ray *et al.* (11) indicated that patients with nPSA12  $\leq 2.0$  ng/mL had significantly higher 8-year PSA failure-free survival and overall survival rates than patients with nPSA12  $> 2.0$  ng/mL, and nPSA12 was an independent prognostic factor for prostate cancer patients treated with radiotherapy alone. These results suggest that nPSA12 may be a useful marker for localized hormone-refractory prostate cancer patients treated with radiotherapy, as well as for patients with previously untreated prostate cancer treated with radiotherapy. Because nearly all of the patients in the present study achieved local control, nPSA12 levels may largely reflect the recurrence risk for both regional and distant metastases.

Several previous studies have suggested other potential factors associated with the risk of prostate cancer recurrence, such as preradiotherapy PSA value, PSA doubling time, and Gleason score (9, 32, 33). Our results indicated that pretreatment PSA value has a significant impact on PFS, although multivariate analyses failed to confirm the significance (Table 4). Further studies are required to evaluate the influence of additional factors, such as pretreatment PSA value, on clinical outcomes for localized hormone-refractory patients treated with radiotherapy.

Patients with hormone-refractory prostate cancer generally have poor prognoses, even if the disease is regionally localized. The most common cause of failure in patients treated with radiotherapy is distant metastases (9, 20, 32). Akimoto *et al.* (32) indicated that 15 of 53 patients (28%) showed

Table 7. Late complications ( $n = 84$ )

Complication	Toxicity grade			Total dose (Gy) (Grade 3)
	2	3	4	
Rectal				
Bleeding	3	5	0	60–71*
Stricture	0	1	0	66
Urinary				
Incontinence	1	0	0	
Stricture	2	1	0	50

\* Median total dose, 70 Gy.

locoregional and/or distant metastases; the sites of the first recurrence were bone metastasis in 10, lymph node in 3, and local failure in 2 patients (32). Lankford *et al.* (9) demonstrated that there were 6 local and 14 regional or distant failures after locoregional radiotherapy in 29 patients with localized hormone-refractory prostate cancer, with a 4-year survival rate of 39%. In the present study, 34 of 84 patients (40%) developed distant metastases with or without local/regional recurrence after radiotherapy. Therefore, new treatment approaches for preventing distant metastases should be explored. Recently, a survival benefit of treatment with docetaxel-containing chemotherapy for patients with advanced prostate cancer was demonstrated in two large Phase III clinical trials (34, 35). Therefore, optimal adjuvant chemotherapy combined with radiotherapy may be a treatment of choice for high-risk patients.

In conclusion, our results indicated that external beam radiotherapy had an excellent local control rate for localized hormone-refractory prostate cancer and should be considered the treatment of choice for these tumors. Our results also indicate that nPSA12 is an early predictor of clinical failure that is independent of radiotherapy dose and other determinants of outcome after radiotherapy for patients with localized hormone-refractory prostate cancer. Because the majority of clinical failures are distant metastases, nPSA12 could potentially help identify patients at high risk who might benefit from earlier application of adjuvant systemic therapy. However, this study is a retrospective study with various treatment modalities, and further prospective studies are required to confirm our results.

## REFERENCES

- Egawa S, Go M, Kuwano S, *et al.* Long-term impact of conservative management on localized prostate cancer. A twenty-year experience in Japan. *Urology* 1993;42:520–526.
- Kotake T, Usami M, Akaza H, *et al.* Goserlin acetate with or without antiandrogen or estrogen in the treatment of patients with advanced prostate cancer: A multicenter, randomized, controlled trial in Japan. Zoladex Study Group. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:562–570.
- Kolvenbag GJ, Iversen P, Newling DW. Antiandrogen monotherapy: A new form of treatment for patients with prostate cancer. *Urology* 2001;58(2 Suppl. 1):16–23.
- Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, *et al.* Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000;164:1579–1582.
- DeLa Taille A, Vacherot F, Salomon L, *et al.* Hormone-refractory prostate cancer: A multi-step and multi-event process. *Prostate Cancer Prostate Dis* 2001;4:204–212.
- Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, *et al.* Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1232–1237.
- Kraus PA, Lytton B, Weiss RM, *et al.* Radiation therapy for local palliative treatment of prostate cancer. *J Urol* 1972;108:612–614.
- Furuya Y, Akakura K, Akimoto S, *et al.* Radiotherapy for local progression in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Int J Urol* 1999;6:187–191.

9. Lankford SP, Pollack A, Zagars GK. Radiotherapy for regionally localized hormone refractory prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;33:907-912.
10. Alcabartre P, Hanlon A, Buyyounouski MK, *et al.* Prostate-specific antigen nadir within 12 months of prostate cancer radiotherapy predicts metastasis and death. *Cancer* 2007;109:41-47.
11. Ray ME, Levy LB, Horwitz EM, *et al.* Nadir prostate-specific antigen within 12 months after radiotherapy predicts biochemical and distant failure. *Urology* 2006;68:1257-1262.
12. Zeitman AL, Tibbs MK, Dallow KC, *et al.* Use of PSA nadir to predict subsequent biochemical outcome following external beam radiation therapy for T1-2 adenocarcinoma of the prostate. *Radiation Oncol* 1996;40:159-162.
13. Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE. Prostate specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: The relationship between nadir level and disease-free survival. *J Urol* 1996;156:450-453.
14. Crook JM, Bahadur YA, Bociek RG, *et al.* Radiotherapy for localized prostate carcinoma. The correlation of pretreatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcomes as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen. *Cancer* 1997;79:328-336.
15. Ray ME, Thames HD, Levy LB, *et al.* PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: A multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1140-1150.
16. Hanlon AL, Diratzouian H, Hanks GE. Posttreatment prostate-specific antigen nadir highly predictive of distant failure and death from prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:297-303.
17. Pollack A, Hanlon AL, Movsas B, *et al.* Biochemical failure as determinant of distant metastasis and death in prostate cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:19-23.
18. Teshima T. Patterns of Care Study in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:497-506.
19. Nakamura K, Teshima T, Takahashi Y, *et al.* Radical radiotherapy for prostate cancer in Japan: A Patterns of Care Study report. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:122-126.
20. Nakamura K, Teshima T, Takahashi Y, *et al.* Radiotherapy for localized hormone-refractory prostate cancer in Japan. *Anticancer Res* 2004;24:3141-3145.
21. Ogawa K, Nakamura K, Onishi H, *et al.* Radical external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer in Japan: Changing trends in the patterns of care process survey between 1996-1998 and 1999-2001. *Anticancer Res* 2005;25:3507-3511.
22. Ogawa K, Nakamura K, Onishi H, *et al.* Radical external beam radiotherapy for prostate cancer in Japan: Results of the 1999-2001 patterns of care process survey. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:40-45.
23. Ogawa K, Nakamura K, Onishi H, *et al.* Radical external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer in Japan: Differences in the patterns of care between Japan and the United States. *Anticancer Res* 2006;26:575-580.
24. Ogawa K, Nakamura K, Onishi H, *et al.* Influence of age on the pattern and outcome of external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Anticancer Res* 2006;26:1319-1325.
25. Hanks GE, Coia LR, Curry J. Patterns of care studies: Past, present and future. *Semin Radiat Oncol* 1997;7:97-100.
26. Owen JB, Sedransk J, Pajak TF. National averages for process and outcome in radiation oncology: Methodology of the Patterns of Care Study. *Semin Radiat Oncol* 1997;7:101-107.
27. SAS Institute. SAS procedure reference, version 6. 1st ed. Tokyo: SAS Institute in Japan; 1995.
28. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.
29. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:163-170.
30. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972;34:187-220.
31. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-1346.
32. Akimoto T, Kitamoto Y, Saito JI, *et al.* External beam radiotherapy for clinically node-negative, localized hormone-refractory prostate cancer: Impact of pretreatment PSA value on radiotherapeutic outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:372-379.
33. Sanguineti G, Marcenaro M, Franzoni P, *et al.* Is there a "curative" role of radiotherapy for clinically localized hormone refractory prostate cancer? *Am J Clin Oncol* 2004;27:264-268.
34. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, *et al.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1511.
35. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, *et al.* Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-1520.

## 特集 悪性リンパ腫の臨床試験と放射線医学

# リンパ腫多施設共同臨床試験における放射線治療の品質保証と品質管理\*

鹿間直人\*\*

**Key Words** : radiotherapy, lymphoma, quality assurance, quality control, clinical trial

### はじめに

悪性リンパ腫の治療は予後因子の確立, 分子標的治療薬であるリツキシマブや代謝イメージングであるpositron emission tomography (PET) の登場などにより徐々に変化している。ホジキンリンパ腫では従来のマントル照射や全リンパ節照射から局所照射 (involved field irradiation; IFRT) へと代わり, 今後は浸潤リンパ節のみを照射するinvolved node irradiation (INRT) の有効性と安全性が検討される<sup>1)2)</sup>。また, 限局期非ホジキンリンパ腫においては短期の全身化学療法後に局所照射を行うのが標準治療の1つとされるが, 粘膜炎や唾液腺障害, 味覚障害などが問題となるため, 今後は線量の低減や照射範囲の縮小も検討されていくものと思われる。

治療成績を維持したまま毒性の低減を図るためには, よくデザインされた臨床試験での検証が必要である。この際, 放射線治療の内容に大きなばらつきが生じると結果の解釈が困難となってしまうため, プロトコルの中で細かな規定を設けるとともに, 施設外からの監視機構なども行い放射線治療の質を担保する必要がある。本稿では悪性リンパ腫の臨床試験における放射線治療の品質管理と品質保証に関して概説する。

### 本邦における臨床試験

#### 1. 高齢者限局期リンパ腫における減量化学療法と局所放射線治療

80歳までの高齢者リンパ腫においては用量を減量せずに化学療法が施行可能であることが臨床試験で示されているが, 実臨床では全身状態不良例や合併症を有する高齢者が多く, 現場の対応として化学療法を減量していることが多い<sup>3)4)</sup>。しかし, 化学療法の減量は治療成績の低下につながる事が知られており, 厚生労働省がん研究助成金研究「放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究: 安全管理と質の管理を含む」(小口班)で, 70歳以上の高齢者限局期リンパ腫に対し, 80%用量のCHOP療法3回施行後に局所照射を行う臨床試験を行った<sup>5)</sup>。

放射線治療の内容に関してはプロトコルの中に細かな規定を設けるとともに, 研究者の理解を深めるために各部位における推奨される照射範囲をシェーマを用いて説明し, 研究者間のばらつきを最小限にとどめるようにした。

適切な放射線治療が行われているかを放射線品質管理委員会で評価した<sup>6)</sup>。評価にあたっては, 治療前の画像, 化学療法後の画像, 放射線治療計画時の照射野画像, 線量分布図, リニアックグラフィー, 照射録などの資料をデジタル情報化し, 研究班で作成したテンプレートに貼り付け, CDを媒体として研究事務局に郵送するよう

\* Quality assurance and quality control of radiotherapy in multi-institute clinical trials for malignant lymphoma.

\*\* Naoto SHIKAMA, M.D., Ph.D.: 信州大学医学部放射線科(☎390-8621 松本市旭3-1-1); Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-8621, JAPAN

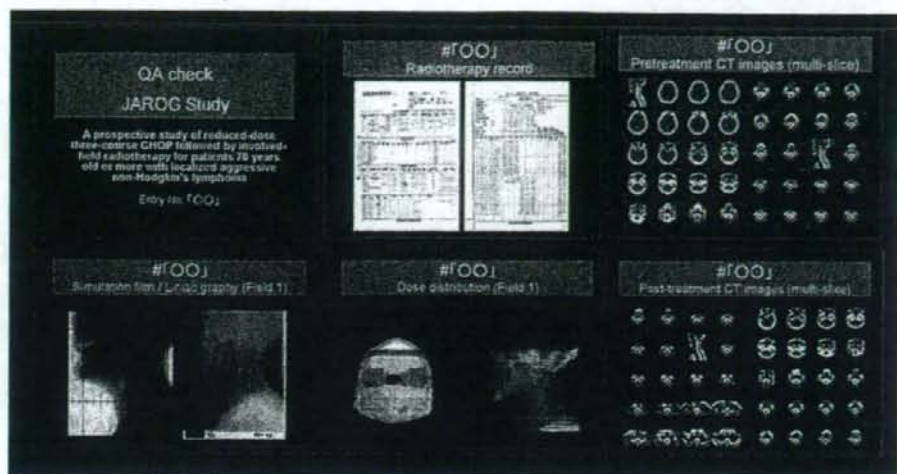


図1 研究班で作成した事務局送付用テンプレート

にした(図1)。

放射線治療の質の評価にはあらかじめ用意したチェックリストを用いて数名の委員で行った。

1 回線量, 総線量, 放射線治療の実施(1回の照射ですべての門から放射線治療を行う), 分割(週5回), 線量評価点, 総治療期間などに関しては逸脱および違反はなかった。症例登録期間中に1回目の評価委員会を開き, 評価対象とした12例中2例でplanning target volume (PTV: 計画標的体積)がプロトコルの規定より小さく, 逸脱と判定した。委員会での検討の結果, 病期2期および傍大動脈周囲原発例におけるPTVの表記が不明確であると判断し, 参加施設内での統一を図るためメモランダムを配布した。登録終了後に開いた評価委員会では後半の11例を評価し, 1例でPTVが規定より5mmほど小さい症例があったが, 臨床的には妥当と考え小さな逸脱と判定した。このように症例登録期間中に放射線治療の質の評価を行うことでその後に登録される症例にフィードバックをかけることができた。

## 2. MALTリンパ腫における放射線治療

小口班では高齢者リンパ腫のほかに, 臨床病期1期のMALTリンパ腫に対する放射線単独治療の前向き試験を行った<sup>7)</sup>。化学療法は行わず, 浸潤臓器を中心に30~39.6Gyを1回線量1.8Gyで照射するシンプルな試験である。この試験のプライマリーエンドポイントは無増悪生存期間であり, セカンドリエンドポイントは生存期間,

一次効果, 局所制御割合, 再発形式, 毒性とした。予定登録症例数40例を集積し現在経過観察中である。

この試験においても放射線治療の質に関する検討が行われ, 高いプロトコル遵守率が確認された<sup>8)</sup>。投与線量, 照射野中心での線量の均等性などに関してはプロトコル規定がすべて遵守されていたが, 評価可能であった37例中3例で小さな逸脱が認められた。2例で標的体積から照射野辺縁までの距離がプロトコル規定(2cm)以下であり, 1例で総治療期間がプロトコル規定より延長した。いずれの症例も治療成績を大きくゆがめるものではないと判断し, 小さな逸脱と判定した。

## 3. 本邦の臨床試験の放射線治療の品質管理上の問題点

小口班で行ってきた2つの悪性リンパ腫に関する臨床試験においては, 放射線治療技術は比較的シンプルであり, われわれが作成したテンプレートを用いて数名から十名程度の委員でも短時間に評価することが可能であった。また, このテンプレートを用いた評価の利点としては, 大量の画像フィルムを移送する手間がかからないことや, 化学療法前後の画像と放射線治療計画を容易に見比べることができること, 低コストであることなどがあげられる。欠点としては, 治療計画装置に標的体積などを登録していない場合には評価があいまいになりやすいこと, 各

研究者が評価用に採用しなかった画像データに関しては評価を行うことができないこと、またテンプレートへの画像の貼り付けなどの作業が個々の研究者に課せられることがあげられる。本邦でも放射線治療が組み込まれた臨床試験を確実に遂行するためには、研究者の負担を減らせるよう臨床試験の支援を専門とするスタッフの配備が各施設でなされなければならない。

また、重要臓器が多く複雑な照射技術が必要とする頭頸部腫瘍の放射線治療を評価する場合にはこのテンプレートでは対応困難であり、より詳細な3次元的评价が可能なシステムの構築が必要である。

### 海外の動向

German Hodgkin Lymphoma Study Groupがホジキンリンパ腫を対象に総線量30Gyと40Gyの臨床的意義を検討する比較試験を行ったが、プロトコル治療が遵守された症例の5年無再発生存率が82%であるのに対し、遵守されなかった症例のそれは70%と不良であることが判明し、改めて放射線治療の品質管理の重要性が確認された<sup>9)</sup>。

Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)とEuropean Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)が共同で提唱しているホジキンリンパ腫に対する浸潤リンパ節のみをターゲットとした放射線治療(INRT)は、遅発毒性を考慮し照射範囲を治療前に存在していたリンパ節のみとし血管や肺などを極力照射野外に外すという理念で立案されている<sup>1)</sup>。また、化学療法後に縮小した病変においては、化学療法前の腫瘍体積ではなく化学療法後の体積に対し照射野を設定することとした。この規準を確実に守るためには事前に十分なトレーニングが必要と思われる。今後このような小さな照射野が有効かつ安全であるかは臨床試験で検証されなければならない。とくに、遅発毒性における発がん性や心血管障害の発生の抑制効果があるかを確認するには10~20年以上の経過観察が必要であり、現時点で標準的照射法とするのは時期尚早である<sup>10)</sup>。

### 放射線治療の品質管理向上のための工夫

複雑な照射技術を要する臨床試験では試験開始前に模擬症例を用いたコールドランが放射線治療の品質確保には重要である<sup>11)</sup>。模擬症例の画像や臨床情報を参加施設に送り、各施設で治療計画を行い、プロトコルの遵守率やプロトコル自体の問題点を明らかにすることができ、また各研究者にプロトコル治療の内容を周知徹底させる効果もある。

試験開始後早期の登録症例に関して放射線治療担当の研究事務局でその内容をチェックし、問題点を洗い出し参加施設にフィードバックをかけることで放射線治療の質の向上を図ることができる。われわれの行った試験においても、症例登録期間中に評価委員会を開催し、プロトコル治療の記載にあいまいな表現があったことが判明し、メモランダム配布などで対応した。

施設への訪問調査による原資料の確認も重要とされる。しかし、個人情報保護の問題や訪問調査に要する人的資源やコストの確保も大きな問題となる。訪問調査には調査を行う側にも受ける側にも負担があるものの、資料の改ざん、偽装、隠蔽などが生じていないことを確認することは信頼性の高いエビデンスを得るために必要な作業である。

また、今後の課題とはなるが、専門医によるコンサルテーションシステムの構築も望まれる。臨床の現場では多岐にわたる疾患を少人数の放射線治療医が担当することが多く、個々の症例の治療計画に際しても判断に迷うことも少なくない。臨床情報や画像情報を領域ごとの専門医に遠隔通信で相談をできるシステムが構築できれば、放射線治療の質の向上につながるものと思われる。

### おわりに

悪性リンパ腫に限らず放射線治療が組み込まれた集学的治療の臨床試験においては、放射線治療の質を担保できるよう試験デザインの段階から臨床試験に精通した放射線治療医の参加が必須である。照射範囲や投与線量の規定のみな

らず、用いる放射線のエネルギー、線量評価点、線量計算の際の不均質補正の有無とアルゴリズムなどさまざまなパラメーターの取り決めが必要であり、不適切な取り決めは最終的な結果の解釈をゆがめてしまうこととなる。とくに、近年開発が進んでいる体幹部定位照射(SRS)や強度変調放射線治療(IMRT)、イメージガイド下放射線治療(IGRT)を導入した臨床試験を立案するにあたっては細心の注意が必要である<sup>12)</sup>。さらに、化学療法に対する反応から放射線治療の線量低減や省略を目指した試み(response adapted therapy)にも大きな期待が寄せられるが、評価の適切な時期と方法、投与線量低減の理論的根拠など考慮すべき事項は多い。このような臨床試験を成功させるためにも、放射線治療技術とともに臨床試験のデザインにも精通した研究者を育成していかなければならない。

#### 文 献

- 1) Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma : concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006 ; 79 : 270.
- 2) Diehl V, Thomas RK, Re D. Part II : Hodgkin's lymphoma—diagnosis and treatment. *Lancet Oncol* 2004 ; 5 : 19.
- 3) Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma : a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4117.
- 4) Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, et al. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma : a nationwide study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 4302.
- 5) Shikama N, Oguchi M, Isobe K, et al. A prospective study of reduced-dose three-course CHOP followed by involved-field radiotherapy for patients 70 years old or more with localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 66 : 217.
- 6) Shikama N, Oguchi M, Isobe K, et al. Quality assurance of radiotherapy in a clinical trial for lymphoma : individual case review. *Anticancer Res* 2007 ; 27 : 2621.
- 7) Isobe K, Kagami Y, Higuchi K, et al. A multicenter phase II study of local radiation therapy for stage IEA mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas : a preliminary report from the Japan Radiation Oncology Group (JAROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 69 : 1181.
- 8) Isobe K, Kagami Y, Higuchi K, et al. Initial experience with the quality assurance program of radiation therapy on behalf of Japan Radiation Oncology Group (JAROG). *Jpn J Clin Oncol* 2007 ; 37 : 135.
- 9) Duhmke E, Diehl V, Loeffler M, et al. Randomized trial with early-stage Hodgkin's disease testing 30 Gy vs. 40 Gy extended field radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 36 : 305.
- 10) Hudson MM, Poquette CA, Lee J, et al. Increased mortality after successful treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 3592.
- 11) Kouloulis VE. Quality assurance in radiotherapy. *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 415.
- 12) Girinsky T, Ghalibafian M. Radiotherapy of Hodgkin lymphoma : indications, new fields, and techniques. *Semin Radiat Oncol* 2007 ; 17 : 206.



## 特集

## 放射線腫瘍学—最近のトピックス

# ホジキンリンパ腫の放射線療法に関する話題\*

鹿間直人\*\*

**Key Words:** Hodgkin's lymphoma, radiotherapy, adverse effect, involved field radiotherapy, second malignancy

## はじめに

ホジキンリンパ腫は他の悪性腫瘍に比べ予後が良好であり長期生存例も多く、治療に伴う毒性は大きな問題である。遅発毒性としては、成長障害、甲状腺機能低下、肺毒性、心毒性、不妊、二次がんなどがあり、とくに若年者および青年期の患者にとっては大きな問題である<sup>1)</sup>。治療成績の向上を目指した治療開発が進められる一方、治療開発の主眼は現在の治療成績を維持した状態で治療に伴う毒性を軽減させることに置かれている<sup>2)</sup>。化学療法においては二次がんの発生や不妊症を回避するスケジュールの開発が進められ、放射線療法においても血管障害や二次がんの発生を抑える照射技術の開発が進められている。

本稿では、このような放射線療法を取り巻く諸問題を取り上げ、適正な放射線療法のあり方と方向性を探る。

## 歴史的背景

## 1. 治療成績

治療成績の向上と毒性の軽減を図るため、これまで欧米を中心に数多くの臨床試験が生まれ

てきた。早期例を対象とした放射線単独療法の臨床試験の結果から、以下のようなことが明らかにされた<sup>3)-5)</sup>。①(亜)全リンパ節照射は局所照射に比べ再発率を下げるものの、全生存率では両者に差がない、②病巣部に30Gy以上の照射を行っても制御率は改善しない、③subclinical diseaseの制御には30Gyの線量で十分である、④不適切な照射技術は治療成績を低下させる可能性があることなどが示されている。また、化学療法と放射線療法を併用した試験で明らかになったことは、①化学療法併用では再発率は低下するものの、全生存率の改善は得られない、②化学療法を先行した場合には照射範囲と線量を低減することが可能である(全リンパ節照射の省略)、③化学療法に放射線療法を併用することで全生存率の向上は得られないことなどである。

以上の結果を踏まえ、現在では早期の予後良好例に対しては短期の化学療法(ABVD療法2~4回)と局所照射(20~30Gy)が、早期の予後不良例に対しては化学療法(ABVD療法4回)と局所照射(20~30Gy)を行うことが標準的治療となっている<sup>2)</sup>。放射線療法に伴う遅発毒性や不適切な照射技術が治療成績の低下に直結するなどの要因もあり、最近ではマンツル照射や全リンパ節照射といった大きな照射野を用いた放射線療法は一般的ではない。

進行期例における放射線療法の意義は確立していない<sup>4)6)</sup>。European Organisation for Research

\* Radiotherapy for Hodgkin's lymphoma.

\*\* Naoto SHIKAMA, M.D., Ph.D.: 信州大学医学部放射線科[〒390-8621 松本市旭3-1-1]; Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-8621, JAPAN

and Treatment of Cancer (EORTC) 20884ではMOPP/ABV療法6~8回後に完全寛解に至った進行期例を対象にランダム化比較試験を行い放射線療法の有用性を検証したが、主たる解析結果からは放射線療法の有用性は示されなかった<sup>7)</sup>。傍証にすぎないものの、放射線療法を行った部分寛解例のevent-free survivalは完全寛解例のそれとほぼ同等であり、化学療法後に部分寛解にとどまった症例においては放射線療法の意義があるかもしれない。部分寛解例における放射線療法の意義に関しては、German Hodgkin Study Groupで化学療法後のpositron emission tomography (PET)検査で集積を認めた症例を対象に30Gyの照射を行う試験(HD15)が進行中である。一方、単独療法と併用療法の比較試験をまとめたメタ解析の結果では、化学療法1レジメンと化学療法1レジメン+放射線療法との比較では再発率で後者が11%低いものの生存率に差はなく、また2つの化学療法レジメンを組み合わせた治療と化学療法1レジメン+放射線療法との比較では、化学療法2レジメン群の方が生存率で良好な結果が得られている<sup>8)</sup>。現時点では、巨大病変を有する症例や、化学療法後に完全寛解に至らなかった症例に対しては、症例ごとに放射線療法を検討するという姿勢にとどまる。

## 2. 治療に伴う遅発毒性

長期生存例が多く存在することから治療に伴う毒性は大きな問題となる。非交叉耐性レジメンと放射線療法を併用した場合の死因の内訳をみると、原疾患に伴う死亡は治療後10~15年で頭打ちになるのに対し、二次がんや心血管障害で死亡する頻度が15年以降で急増し、20~25年を経過する時点には原疾患による死亡を上回る<sup>1)</sup>。

小児例における二次がんの発生は治療後20年で約7%とされ、他の小児がんと比べると約2倍程度高く、健常者を対象とした場合の相対危険度は18と高い<sup>9)</sup>。男性に比べ有意に女性の二次がんの発症率が高いことも注目に値する。乳がんの発生に関しては、放射線療法単独例では線量依存性がみられ、線量が低い症例(38Gy以下)、また早期閉経例(36歳以下)でその発生率は低い<sup>10)</sup>。一方、化学療法と放射線療法を併用した場合には乳がんの発生は線量依存性を示さず、発生頻

度も放射線療法単独に比べ低い。肺がんの発生に関しては、放射線療法(とくに30Gy以上)、アルキル化剤、喫煙がリスクとなる。二次がんを減らすためには照射線量を30Gy以下に抑えること、また禁煙指導が重要となる<sup>11)</sup>。

心毒性に関しては、縦隔へ42~45Gyの線量が投与された場合にリスクが高くなり、心毒性による死亡は健常者の29倍と高い<sup>12)</sup>。しかし、これは長期経過観察が行われた古い照射方法と薬剤を用いた場合のデータであり、現在標準的に行われている3次元放射線療法を行った場合のものではないので解釈には注意が必要である。

甲状腺機能低下に関しては、頭部に10Gy以上の線量が投与された場合に発生しやすく、とくに女性や20Gy以上の高線量が投与された場合にはさらに危険性が高くなる。小児例の晩期毒性を経過観察する際には、Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guideline ([www.survivorshipguidelines.org](http://www.survivorshipguidelines.org))が参考になる。

不妊症に関しては腹部~骨盤部への照射を行わなければ、放射線療法が原因となる不妊症は基本的に発生しない。本疾患は頸部や縦隔より発生することが多く、局所照射が主流となった現在では骨盤部への照射を行う機会は少ない。しかし、骨髄移植の前処置として行われる全身照射が行われた際には卵巣または精巣に機能不全を生じさせる線量が投与されてしまうため、事前に十分な説明が必要である。

## 照射範囲：involved node radiotherapy (INRT)

これまで本疾患に対しては、(亜)全リンパ節照射、マントル照射や逆Y字照射などといった大きな照射野が用いられてきたが、化学療法の併用により照射範囲は領域リンパ節照射(involved field radiotherapy; IFRT)へと縮小されてきた。さらに放射線療法の毒性を軽減させる目的に、Le Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)とEORTCが共同で、漫漶リンパ節のみを標的とした照射技術(involved-node radiotherapy; INRT)が提唱された<sup>13)</sup>(図1, 2)。これは治療前に認められた病変のみを照射野に含めるものであり、3次元治療計画を用いて比較的小さい照射野マ

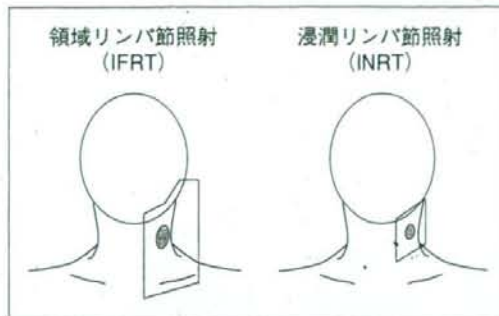


図1 GELA-EORTCガイドライン(1)

ジンを設定し、周囲の正常組織(血管など)を照射野から外すことが推奨されている。毒性の軽減が図られる可能性はあるが、長期経過観察を行わなければその有効性と安全性は評価できない。また、治療計画の誤りが照射野辺縁よりの再発を招く可能性があり注意深い治療計画が要求されるため、安易な模倣は避けるべきである。

GELA-EORTCガイドラインの概要を以下に示す(詳細は原文を参照のこと)。

#### 1. 化学療法後にCRに至った症例

- (1) 基本的にCT治療計画を用いる。
- (2) Clinical target volume (CTV)は化学療法前の腫瘍の部位と広がりとする。
- (3) ただし、縦隔病変に関しては毒性の軽減を目的に、頭尾方向は化学療法前の腫瘍の辺縁とするが、背腹方向、左右方向は化学療法後の腫瘍の辺縁までとする。
- (4) 可能なかぎり正常組織を含めない(例：頸部の筋肉、大血管、冠動脈など)。
- (5) Planning target volume (PTV)は、臓器の可動性やセットアップエラーを考慮しCTVに約1 cm程度のマージンをつける。

#### 2. 化学療法後にPRにとどまった症例

- (1) Gross tumor volume (GTV)は残存病変とする。
- (2) CTVは、GTVと化学療法前の腫瘍の容積とする。
- (3) ただし、縦隔の病変の背腹方向/左右方向の辺縁は上述のCR例に準じる。
- (4) PTV1はCTVに約1 cm程度のマージンをつけた容積とする。
- (5) PTV2は追加照射時に用いるもので、GTV



図2 GELA-EORTCガイドライン(2)

- に約1 cmのマージンをつけた容積とする。
- (6) 線量は、PTVが95~107%線量域に囲まれるようにし、PTV1には30Gyを、追加照射にはPTV2を標的として6 Gyを投与する。

### 照射線量

小児および青年期の場合には、低身長や胸郭形成不全などの成長障害などの問題もあり、成人例より低線量が用いられることが多い。一般的には、15~25.5Gy程度が用いられ、腫瘍径や先行する化学療法の反応により5~10Gy程度の追加照射が検討される。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは、成人例ではABVD療法施行後、20~30Gy程度を用いることが推奨されており、巨大病変に対しては30~36Gyが推奨されている。現在ではあまり行われなくなったが、放射線療法単独の場合には、病変部には30~44Gyが、非浸潤部には30~36Gyを投与することが推奨されている。

German Hodgkin Lymphoma Study Group (HD11)ではABVD療法4回またはBEACOPP療法4回を行い、局所照射の線量を30Gyまたは20Gyのいずれかを行う4アームの試験が進行中である。

### Adaptive therapy

Adaptive therapyには治療前の予後因子を中心に再発や死亡のリスクを考慮し治療強度を変更するrisk-adapted therapyと、化学療法の反応をみて放射線療法の強度を変えるresponse-adapted therapyがある。前者は本疾患を含め多くの悪性腫瘍で行われてきた戦略であるが、後者に関し

てはスタンフォード大学を中心としたグループが小児の早期予後良好例を対象に化学療法の反応から放射線療法の線量を変えた治療成績を報告している<sup>14)</sup>。110例の病期I~II期の症例に対し、アルキル化剤を含まないVAMP療法を4回行った後に放射線療法を行うものであるが、2回目の化学療法後に腫瘍が消失した症例には局所照射として15Gy/10回を、完全には消失しなかった症例には25.5Gy/17回の照射を行ったところ、おおむね良好な成績が得られており、adaptive therapyの可能性の道が開かれたように思われる。しかし、病変の領域数が3つ以上であった症例のevent-free survivalは80%とやや不良であり、治療強度を落とす治療の選択にはさらなる慎重な対応が必要である。また、この試験はランダム化比較試験ではないこと、化学療法の反応を評価する至適タイミングや最適な画像診断法などは確立していないこともあり、今後さらなる研究が必要である。

PET検査は治療前の病期診断に有用であるとともに、治療終了時の検査は予後予測にも有用である<sup>15)</sup>。NCCNガイドラインでは化学療法4回終了時にPET検査を行い、集積がある症例には化学療法の追加を推奨し、また、化学療法終了時に集積がある場合には生検を施行し、腫瘍細胞が認められた場合には救済治療へと進むことが推奨されている。治療終了時のPET検査の結果を化学療法後に行う放射線療法の範囲と線量の変更にとどくに反映させていくかは今後の課題である。

## 解決されていない諸問題

### 1. 巨大腫瘍に対する放射線療法

一般的に、巨大腫瘍に対しては放射線治療を行うことが推奨されているが、その科学的根拠は乏しい<sup>4)</sup>。Cotswolds分類では最大径10cm以上を巨大病変と定義し、予後不良因子の1つとしてあげられているが、5cmや6cm以上を巨大病変と考えている施設もあり、スタンフォード大学では5cm以上の病変を放射線療法の適応と考えている。巨大病変を有する症例ではより強度の高い治療が必要とされており、NCCNのガイドラインでは、早期例においてはABVD療法のサイ

クル数が通常より2回多く行うことが推奨され、放射線療法に関しては通常よりやや高い30~36Gyを投与することが推奨されている。また、巨大病変を有する症例で完全寛解例に至った症例に対し、20~36Gyの局所照射を行うことを検討事項にあげている。

小児における巨大腫瘍の明確な定義はないが、ドイツを中心としたThe German-Austrian Multi-center Trial (DAL-HD-90)で、化学療法としてOEPA療法/OPPA療法と放射線療法(20~25Gy±5~10Gy)を行う試験が行われている<sup>16)</sup>。578例中、大きな腫瘍(4cm×5cm以上または容積が50cc以上の腫瘍)と定義された258例を解析し、腫瘍径と制御率の間には相関関係はなかったことを報告している。巨大腫瘍が必ずしも局所再発の危険因子ではないことが示されている。

### 2. BEACOPP施行時の放射線療法

German Hodgkin Lymphoma Study Groupは進行期例を対象に高用量のBEACOPP療法がCOPP/ABVD療法に生存率で勝ることを報告している<sup>17)</sup>。対象となった症例の約70%が局所照射を受けているという事実はあるものの、高用量のBEACOPP療法を行った場合の放射線療法の意義は明らかではない。本化学療法は治療強度も高く予後不良の進行期に行うことが推奨され、国際予後スコアInternational Prognostic Index (IPS) 4以上が適応と考えられている。NCCNガイドラインでは5cm以上の腫瘍に対し、30~40Gyの照射を行うことが推奨されている。

### 3. 小児例における放射線療法

小児例では成長障害や不妊症といった中高年齢以降の患者では問題視される可能性の低い毒性も重要視され、放射線療法の意義を把握しておかなければならない。Children's Cancer Group (CCG)5942では829例のI~IV期の症例のうち化学療法後に完全寛解に至った501例を対象に、21Gyの低線量照射の意義を検証するランダム化比較試験を行った<sup>18)</sup>。主たる解析である3年のevent-free survivalに有意差はみられなかったが、実際に照射を受けた群と受けなかった群の成績では前者が良好な成績であった。しかし、このような解析はバイアスを含んだ解釈となり、この試験の最終結果からは完全寛解例における放射線