

原発性脳腫瘍

原発性脳腫瘍は、神経膠細胞から発生する、①神経膠腫 (glial cell tumor) と、②それ以外の腫瘍 (non-glial cell tumor) に大別される。それぞれの組織型によって治療法が異なるが、リンパ腫などの放射線や化学療法に対する感受性が高い腫瘍を除いて、手術療法が基本的治療となる。

① 神経膠腫

【病理診断】

神経膠腫の診断に病理学的診断は必須である。神経病理は病理の中でも特殊な領域で専門性がある。生検または切除された腫瘍の光学顕微鏡所見で、①核異形、②有糸分裂の数、③微小血管増殖、④壊死の存在の4つの因子を評価することが必要である。

また、近年モノクローナル抗体を使用した Ki-67 を染める免疫組織化学を利用した細胞増殖の度合いを示す MIB-1 index が悪性度の評価に有用で、2~5%以上は予後不良とされる。

神経膠腫に対する標準治療はいまだに明らかでない。神経膠腫に属する星細胞系腫瘍 (astrocytoma, glioblastoma) と 希突起膠細胞腫 (oligodendroglioma: OD) については、その化学療法感受性の違いなどから、ここでは別々に述べる。

1) 星細胞系腫瘍

【病理分類】

上記の病理学的所見の程度により、WHO にて Grade I~IV まで分類されている。Grade I & II は良性 (benign または low grade) とされ III と IV は悪性 (malignant または high-grade) とされる。low-grade は緩徐進行性であるが、発生部位や患者の状態により予後は症例により著しく異なる。良性腫瘍ではないため最終的には進行し患者を死に至らしめる。典型的には5~7年くらい安定した時期が継続し、その後悪性度が増し増大のスピードが速くなり、high-grade astrocytoma と区別がつかなくなる。MIB-1 index は進行度の予測に役立つ¹⁴⁾。

・Grade I : pilocytic astrocytoma (毛様細胞性星細胞腫) が代表的で核異形はもたない。小児に多く小脳、第三脳室、視神経に多い。正常組織との境界はほかの星細胞腫よりも明瞭であるが、転移性脳腫瘍よりは不明瞭である。low-grade glioma は一般的に造影剤増強効果は少ないが、この腫瘍だけ例外で微小血管の増殖、血管の糸球体様構造の形成により強い造影剤増強効果をもつ。全摘が予後を改善すると考えられ、完全切除された場合は治癒することもある。全摘された症例には放射線治療は不要である。生存期間中央値は20年以上といわれる。悪性転化は10%以下に生ずるとされる。

・Grade II : diffuse astrocytoma (びまん性星細胞腫)。星細胞腫中最も頻度が高い。発症のピークは30代後半で大脳半球に多い。造影剤による増強効果はないか、あっても軽度である。強い増強効果は高い悪性度の腫瘍の存在を示唆する。上述した4つの因子①~④までの病理所見のうち1つだけ (通常核異形のみに) 存在する。MIB-1 index は4%以下である。Grade I とは異なり、びまん性に正常脳組織に浸潤するため全摘は通常不可能である。しかし、可能な限りの切除が好ましい。術後補助放射線療法は疾患が進行するまで施行しない。年齢と KPS が予後因子で、生存期間中央値は5~8年である。

・Grade III : anaplastic astrocytoma (退形成性星細胞腫)。画像は glioblastoma と astrocytoma との間を示す。光学顕微鏡所見で上述した4つ因子①~④のうち2つ (通常核異形、有糸分裂、微小血管増殖のうちどれか) が存在する。MIB-1 index が5~10%に増加している。発症のピークは40歳で生存期間中央値は3~4年である。

・Grade IV : 膠芽腫 (glioblastoma)。MIB-1 index が15%以上に増加している。壊死の存在と異常な血管増殖による造影剤増強効果のため造影 MRI と CT でリングエンハンスメントをきたす。生検は造影増強効果のある部位から採取する。壊死の部分からは診断できないときがある。生存期間中央値は10~12カ月である。glioblastoma にははじめから glioblastoma である primary glioblastoma (原発性膠芽腫、発症のピークは55歳) と、はじめは低悪性度の腫瘍が後に悪性転化したものの secondary glioblastoma (続発性膠芽腫、発症のピークは40歳) の2種類がある。primary glioblastoma は EGFR の増幅が多く、p53 の変異が少ないが、secondary glioblastoma は EGFR の増幅が少なく、p53 の変異が多い。

【治療】

● 良性星細胞腫 (low-grade astrocytomas), WHO grade I と II

KPS 70 以上, 40 歳以下, けいれんで発症, 造影剤増強効果のないものは予後良好群とされる。生検のみで切除を施行しなかった群と切除を施行した群との予後を比較した無作為化試験は存在しない。しかし, 今までの知識を集約すると可能であれば, より広範な切除を施行したほうが予後がよいとされる。そのため切除により重大な神経脱落症状を引き起こさないと考えられる場合は, 早期切除 (early surgery) が推奨される。もし腫瘍が eloquent area にあり, 術後の神経脱落症状が大きいと考えられるときは悪化するまで待ってから手術を施行する待機手術 (delayed surgery) にすることは, 早期切除に比較して生存率に悪影響を及ぼさないと考えられている。eloquent area 以外に発生した腫瘍に対する切除は完全切除が標準である。

しかし, 病理学的な完全切除は不可能なことが多い。完全切除できなかった症例や, 切除不可能の症例に対し, 放射線治療が標準的に施行されるがこちらも手術同様, 早期にするか待期的に施行するか論争がある。EORTC による無作為化試験では早期照射のほうが無増悪生存率 (PFS) は優るが, 全生存率 (OS) は両者とも差がないことが判明している¹⁵⁾。

早期照射の適応は術後症状のある症例, 切除不可能の脳幹病巣などで経過観察では症状の進行により QOL と生存率に悪影響を及ぼすと考えられる症例, 切除不能の大きな腫瘍, 内科的治療に反応しないけいれんやその他の神経症状を呈する症例である。標準的な照射量は 50~54 Gy である。早期照射をした場合の問題点は認知機能障害などの晩期放射線障害である。放射線照射後の腫瘍の縮小には 4 カ月以上を要する。放射線治療により high-grade への進展を促進するとは考えられていない。

化学放射線療法や放射線療法後に補助化学療法を施行することの有用性を証明したデータは存在しない。temozolomide に対する奏効率は 40% 以下といわれる。通常成人に発症したこの腫瘍の初期治療に化学療法の適応はないが, MRI で造影増強効果のある腫瘍 (高悪性度の部分の存在が疑われる) には使用を考慮すべきである。temozolomide は, わが国では良性の星細胞腫に適応はない。

EORTC22033 では, 治療を要する WHO grade II の low-grade glioma (astrocytoma, oligoastrocytoma, oligodendroglioma) に対して, 標準治療である放射線療法単独と dose-dense temozolomide 単独との第 III 相試験を現在進行中である。

< 特異な部位に発生する星細胞腫 >

・橋神経膠腫 (pontine glioma) : 脳幹の橋にできる神経膠腫で, diffuse pontine glioma が最多である。症状と画像にて典型的な橋神経膠腫には生検の必要はない。多くは原線維性星細胞腫 (fibrillary astrocytoma) で正常組織にびまん性に浸潤している。もし境界明瞭な腫瘍であれば希突起膠腫 (oligodendroglioma) の可能性が高い。経過や画像が典型的でなければ腫瘍のほかにも多発性硬化症, 脳炎, 原虫による嚢胞, 血管奇形, 過誤腫などが鑑別にあがる。diffuse pontine glioma に対する治療の主体は放射線療法である。化学療法を追加することの意義は確立されていない。小児に多いが成人にも発生し, 生存期間中央値は 10 カ月である。

・視神経膠腫 (optic glioma) : 若年者に多く生命予後は良好であるが, 成人以降に発生するものは悪性のことがしばしばあり, 自然史は多彩である。生命予後は良好でも, 視覚障害の程度は重度のことが多い。治療指針には論争がある。一般的に若年者では緩徐進行性のことが多く, 進行度の把握のため一定期間経過観察と画像フォローされることが多いが, 成人では悪性神経膠腫と同様の指針が取られる。神経線維腫症に類発し, 1 型に発症したものは悪化するまで経過観察がすすめられる。治療は適応を慎重に考慮した上で切除, 化学療法, 放射線療法が使用される。

● 悪性神経膠腫 (high-grade glioma)

ここには悪性星細胞腫 (high-grade astrocytomas) [WHO Grade III と IV (退形成性星細胞腫 anaplastic astrocytoma と膠芽腫 glioblastoma)], 退形成性希突起膠腫 (anaplastic oligodendroglioma), 退形成性希突起星細胞腫 (anaplastic oligoastrocytoma) が含まれる。p.141 に示したとおり, 治療指針には共通点がある。

悪性神経膠腫の治療の原則は, 1) 正しい診断, 2) 可能な限りの完全切除, 3) 術後補助療法である。

切除後病変が残存するこの腫瘍に対し、maintenance therapy（維持療法）のほうが適切な表現であるが、習慣的に補助療法といわれている。以下に代表的な膠芽腫と退形成性星細胞腫の治療方針を述べる。

・膠芽腫と退形成性星細胞腫

症状と画像から悪性神経膠腫が疑われた場合、正確な病理診断を下すために生検または切除を施行する。可能な限りの腫瘍を切除することは、生存率の改善につながると考えられているが、切除範囲の程度を前向きに比較検討したデータは存在しない。

神経膠腫は正常の脳組織に浸潤性に発育するために、術中所見や画像を用いても正確な腫瘍の浸潤範囲を判定することは不可能に近い。また、切除範囲を大きくすればするほど脳の正常組織を切り取ることになり、神経脱落症状が重篤になることは明らかである。そこで神経膠腫の切除は可能な限り腫瘍を全摘することが目標とされ、その切除法を欧米では gross total resection (GTR) と呼び、わが国では全摘と呼ぶ。GTRされたものの病理標本をみると通常切除断端に腫瘍細胞が存在する〔腫瘍の transection, または positive margin (断端陽性)〕のが普通である。切除後 24~72 時間に MRI を撮影し、切除後のベースラインの画像とする。これなしには後の MRI での変化の比較が困難になる。

このように病理学的な完全切除が困難で、悪性腫瘍ではほぼ全例で術後再発をきたす。そこで少しでも再発を減らす試みが以前から試行され、補助放射線療法が悪性神経膠腫には施行される。補助放射線療法の有効性は 1970 年代の無作為化試験にて証明されている¹⁶⁻¹⁹⁾。

しかし、切除と補助放射線療法を施行しても悪性神経膠腫の予後は不良である。そこでさらに予後を改善しようとする試みが以前から試行されている。まず、放射線治療の効果を増強するために carmustine (BCNU) などのニトロソウレア系の殺細胞薬が追加され、無作為化試験にて有効性が証明された^{16,20)}。ニトロソウレア系は脂溶性が高く、脂質含有量の多い脳組織への移行が良好と考えられる薬物である。また、化学療法のみでも抗腫瘍効果があることがわかり、ニトロソウレア系の殺細胞薬単独とそれを含んだ複合化学療法は、一般的に施行される治療となった^{21,22)}。temozolomide の出現以前は、簡便に使用できる BCNU 単剤と PCV レジメン (procarbazine, CCNU, vincristine)^{23,24)} が、ほかのレジメンと比較した優位性の証明なしに広く使われていた。

1999 年に新しい経口のアルキル化剤である temozolomide が米国 FDA に退形成性星細胞腫の治療に承認され²⁵⁾、2005 年には膠芽腫の治療にも認可された。同年の New England Journal of Medicine に掲載された論文は、EORTC による膠芽腫と退形成性星細胞腫に対する初期治療として、放射線治療単独と放射線治療に temozolomide 同時併用した群とを比較した無作為化試験であった。ここで temozolomide 併用群の優位性が証明された後は、temozolomide が標準的治療となった^{26,27)}。temozolomide は術後に補助放射線治療と同時併用 (化学放射線療法) した後に、単剤で 28 日周期で継続する。temozolomide の PCV に対する優位性を証明した無作為化試験は存在しないが、毒性と簡便性で優るため最も好まれる殺細胞薬となった。

temozolomide の至適な使用期間は明らかではない。これまでの試験では深い論理的な根拠なしにほかの腫瘍の補助療法にならって、化学放射線療法後 6 サイクル (6 カ月) 使用されたレジメンが多い。しかし、退形成性星細胞腫には最長 12 サイクル使用されたレジメンも存在する²⁵⁾。また、glioblastoma においても、6 カ月の標準的な補助化学療法より延長して治療するほうが有効であることが示唆されている²⁸⁾。

無作為化試験で示された治療法は上記であるが、temozolomide 使用群の予後も決して満足できるものではない。そこで治療が奏効している症例 (臨床的、画像にて再発や進行がみられない症例) に、6 カ月目以降も治療継続をすることの利益が推測され、奏効している症例にはトータル 12 カ月 temozolomide を継続することが、2009 年時点で米国の神経腫瘍医 (neuro-oncologist) の間では一般的である。そこで至適な temozolomide 投与期間と投与方法を検証する無作為化比較試験が進行中である。RTOG0525 では膠芽腫に対し、標準的な化学放射線療法後の補助化学療法として、標準的な投与方法 (5 日間投与を 28 日サイクルで) に比較して dose-intensive な投与方法 (21 日間投与を 28 日サイクルで) を比較する試験が登録終了しデータ集積中であるが、奏効している症例にはトータル 12 サイクルの投与 (1 年) が認められている。RTOG0825 では膠芽腫に対し、temozolomide を使用した化学放射線療法の後、最大 12 サイクルの temozolomide とそれに bevasizumab を加えた無作為化試験が進行中で、12 サイクルの temozolomide は標準治療群となっている。

また、1p/19q 陰性の退形成性神経膠腫 (AA, AOD, AOA) を対象にした無作為化試験 (EORTC26053/CANTON intergroup trial) でも、標準的な 5 日間投与/28 日サイクルを 12 サイクル投与する治療群が試されている。6 カ月以上の長期投与の効果と毒性はわかっていないため、厳密な意味での標準的な temozolomide の投与期間は現時点で 6 カ月である。しかし、きわめて悪性のこの腫瘍に対し可能な限りの治療を試みることは理にかなっているといえる。

temozolomide の主な副作用は、嘔気嘔吐などの消化器症状と骨髄抑制、倦怠感、頭痛である。標準的な使用量は、化学放射線療法中は 75 mg/m^2 を放射線照射日 (照射しない休日にも投与) に最大 49 日連日投与し、放射線療法終了 4 週間後に、補助化学療法として $150 \sim 200 \text{ mg/m}^2$ を 5 日間連続投与を 28 日周期で使用する。普通 150 mg/m^2 で開始し、副作用があまりでなければ次回から 200 mg/m^2 に増量し、計 6 サイクル投与する。6 サイクル以上投与するか否かは上記のとおりである。

標準的治療に耐えられないと考えられる症例 (例えば 70 歳以上の高齢者や合併症をもつ症例など) には、標準より少ない量 ($75 \sim 100 \text{ mg/m}^2$) で開始し、治療に耐えられるようであれば漸増し、標準量まで数サイクルかけて到達する方法も考慮してもよいと考えられる。もし標準量に到達することが不可能であれば、耐えられる最大量で継続するが、最低推奨量は 100 mg/m^2 とされる。

臨床試験にてカリニ肺炎の発症が 3% に認められており、ST 合剤またはペンタミジン吸入による予防が必要である²⁹⁾。しかし末梢血総リンパ球数が 500 以上、または CD4 陽性細胞数が 200 以上ある症例には必要ないかもしれない³⁰⁾ ので、使用しない場合はこれらの値をモニターする必要がある。temozolomide の消化器症状を抑制するために制吐剤 (5HT₃ 拮抗薬またはその他の制吐薬) を使用する。

最近、膠芽腫と退形成性星細胞腫と退形成性希突起星細胞腫において temozolomide に対する効果が MGMT (O⁶-methylguanine-DNA-methyltransferase) promoter methylation の状態により予測できることが示唆されている³¹⁾。MGMT は DNA の修復蛋白で、アルキル化薬による殺細胞効果に拮抗する。腫瘍組織での高い MGMT 活性は、アルキル化薬に対する耐性を意味する。MGMT 遺伝子の promotor がメチル化されていると、MGMT 遺伝子が働かず、MGMT 活性が低くなる。するとアルキル化薬に対する奏効率が良く、生存率でも優る³²⁻³⁴⁾。

米国には Gliadel[®] (BCNU wafer) という、BCNU を徐々に周囲に放出する錠剤様のポリマー (controlled release polymers) を切除時に腫瘍床 (tumor bed) [切除されたことによりできた脳の空洞 (resection cavity)] に埋め込んでくる治療が補助療法として施行されることがあり、有用性を示した報告も存在する³⁵⁻³⁸⁾。しかし術後合併症が上昇するという報告もあり、真の意義は不明である。近年多数の新薬が臨床試験で試されており、多くの試験では Gliadel[®] の使用は除外項目となっているため、現在米国のアカデミックセンターでは使用しない傾向にある。

上記から、手術、補助 (化学) 放射線、補助 temozolomide が現時点での標準療法である。そして現時点での至適な temozolomide 治療期間は最低 6 カ月で、必要なら 12 カ月間投与、または欧米の専門家の間では最長 24 カ月継続することも症例によっては許容するとされる。

この治療中に再発、進行してきた場合標準的な治療は存在せず、再切除が適応とならない場合、治療は困難である。米国では 2007 年と 2008 年の報告^{39,40)} をもとに、bevasizumab と irinotecan の併用療法が一般的に使用され、bevasizumab は、2009 年 5 月に米国 FDA に認可された。しかし残念ながら、わが国では有効な二次治療は存在しない。PCV などを試すことも可能であるが、PCV レジメンはニトロソウレア系のアルキル化剤である CCNU が中心の薬物であり、さらに有効と考えられる経口のアルキル化剤である temozolomide が無効になった場合の有効性は限られている。その他 irinotecan, carboplatin なども有効性を示唆する報告もあるが限定的で、真の有用性は不明である。

・ pseudoprogression

放射線治療終了後比較的早期 (通常 3 カ月以内) に、MRI にて一時的に少し腫瘍が増大、あるいは神経症状がわずかに悪化し、臨床的に腫瘍の悪化のようにみえるが、実はそうでない病態が生じることがある。これは腫瘍壊死と血液脳関門破綻による浮腫であると考えられ、pseudoprogression と呼ばれる。これと真の悪化との鑑別は重要で、画像所見のみでは困難である。最終的に生検が必要な場合もあるが、再

開頭の臨床的意味があるかなど、適応は慎重にすべきである。そこで通常放射線治療後3カ月以内に生ずる明らかな神経症状の悪化を伴わないMRI所見の悪化は治療に奏効していないとはみなさず、予定された補助 temozolomide 療法を継続すべきである³⁴⁾。

・再発または悪化症例

上記標準治療のどれかが施行されていなければ、それを施行する。特に temozolomide が投与されていなかったときは、temozolomide が標準的な二次治療となる。標準的治療了後再発してきた場合、KPS が良好で術後神経脱落症状が受け入れられる範囲内であれば、再度切除を試みるべきである。しかし、再切除の有効性のエビデンスは存在せず、適応は個々の症例毎慎重にするべきである。切除不可能な場合、SRS は可能であることが多く、臨床的な意味があると考えられるときは考慮するが、こちらも明らかな有効性を示した報告はない。通常 WBRT や再度 IFR を施行することは意味のある治療とはならず、毒性は高い。再切除後に補助 temozolomide を施行すべきかのエビデンスはないが、最終治療から時間の経過した症例では考慮してもよい。

・治療後のフォロー

MRI を、治療完遂後 2~6 週間で 1 回、その後 2~3 カ月に 1 回を 2~3 年後まで継続する。

・退形成性星細胞腫 (anaplastic astrocytoma : AA, WHO grade III astrocytoma) における注意点

退形成性星細胞腫だけに絞った臨床試験結果は現在まで発表されておらず、これまでのところ膠芽腫、または希突起膠細胞腫と退形成性希突起膠細胞腫に混ざって試験されてきた。また、この腫瘍は生存期間中央値が 3~4 年と膠芽腫の倍以上で、治療の晩期毒性も考慮に入れて治療しなくてはならない。ゆえに malignant glioma として、膠芽腫と一括して治療方針を同一にしてよいかは疑問である。しかし、初期の局所療法は可能な限りの切除で、それについての論争はない。その後の放射線治療は膠芽腫と全く同じにするのが適切かどうかはわかっていない。

先の EORTC による temozolomide の化学放射線療法の優位性を示した試験では、退形成性星細胞も含まれていたが少数である²⁶⁾。そこで、現時点での標準治療は 60 Gy の局所放射線治療単独または temozolomide との化学放射線療法である。そしてその後補助 temozolomide 6 カ月を施行するかどうかは、個々の症例毎に判断すべきである。再発または再増悪したときには temozolomide が標準である。現在 RTOG9813 で退形成性星細胞腫と退形成性希突起星細胞腫に対して temozolomide または BCNU または CCNU を比較した化学放射線治療の無作為化試験が進行中である。

再発症例には temozolomide のほか、切除可能なら試みるべきである。また減圧が必要なときも切除を考慮。それ以外はその他の化学療法と緩和医療が主体となる。PS 不良例は緩和医療のみが適切である。

1p/19q deletion 陰性の anaplastic glioma (AA, AOD, AOA) に対し、EORTC26053/CANTON intergroup trial (術後化学放射線 対 放射線、その後、補助 temozolomide 対 経過観察を 2×2 デザインで無作為比較) が進行中である。

2) 希突起膠細胞腫とその類縁疾患

希突起膠細胞腫 (oligodendroglioma : OD) と退形成性希突起膠細胞腫 (anaplastic oligodendroglioma : AOD) は 40 歳から 60 歳までの成人の大脳半球に多く発生するが、脳幹、小脳、脊髄など中枢神経のどこからでも発生する。このグループには星細胞腫の特徴を部分的に備える希突起星細胞腫 (oligoastrocytoma : OA) と異形成を示す退形成性希突起星細胞腫 (anaplastic oligoastrocytoma : AOA) も含まれる。典型的な OD と AOD は 1p19q 欠損 (loss of heterozygosity : LOH) の陽性率が高く⁴¹⁾、その他の亜型にも頻度は低い陽性のときがある。典型的な low-grade の OD は造影剤増強効果がなく、CT で石灰化することが多い。AOD と AOA のように high-grade になると造影剤増強効果がみられるようになる。壊死を伴う悪性度の高いものは膠芽腫と同様の臨床経過をたどり、1p19qLOH は陰性のことが多い。MGMT レベルの低下と promoter methylation も高頻度で認められるが、1p19qLOH との相関性は今後の研究を待たねばならない。OD は以前から化学療法への感受性が良好で生存期間が長いことが知られていた。OD と AOD の生存期間中央値はそれぞれ 10 年と 3~5 年である。

光学顕微鏡で fried-egg appearance (目玉焼き像)、核周囲明暈 (perinuclear halo) がある。OD は MIB-1 index は 5% 以下、AOD は組織学的悪性度が高く、MIB-1 index も 10% 以上を示すものが多い。1p または 1p19q 欠損の存在は化学療法感受性の指標になり (奏効率 60~70%)⁴²⁾、検索のため組織標本を検査に提出すべきである [永久組織標本切片の FISH (fluorescent in-situ hybridization) にて検出可能]。

【希突起膠細胞腫 (OD) と希突起星細胞腫 (OA) の治療】

OD への局所療法の治療指針は、low-grade の星細胞腫と同一である。切除可能なものには GTR を施行すべきである。術後補助放射線療法が生存率を改善するという確たるエビデンスはなく⁴³⁻⁴⁵⁾、完全切除後の術後補助放射線療法は、嚴重なフォローをするという前提で施行しなくてよいとされている。しかし、全摘されなかった症例には、補助放射線療法あるいは補助化学放射線療法を考慮する。

OD は low-grade glioma に分類されるが、化学療法感受性である。ゆえに星細胞腫では選択肢とならない化学療法が、希突起膠細胞腫では標準的治療の 1 つであることが、ほかの low-grade glioma と比較して治療上大きく異なる点である。

摘出されずに生検のみで終了した症例への放射線療法施行のタイミングには論争がある。無作為化試験結果は、診断後早期に施行するのと、腫瘍が進行してから施行するのとでは、早期に治療したほうが進行までの期間は延長するが、全生存期間に差はないことが判明しており^{46,47)}、放射線治療は進行してからでもよいとされる。しかし、その論文には神経症状の悪化による QOL の変化がデータに含まれておらず、経過観察によって神経症状の悪化をきたす可能性がある場合には、早期の治療が適切である。

化学療法に関しては、退形成性希突起膠細胞腫と同様であるが、症状が軽い緩徐進行性のものは、治療開始時期に関してリスクとベネフィットを考慮して注意深く判断すべきである。治療の選択肢は temozolomide と PCV であるが、毒性と簡便さから temozolomide がはじめに使用されることが多い。

【退形成性希突起膠細胞腫 (AOD) と退形成性希突起星細胞腫 (AOA) の治療】

局所療法の基本は退形成性星細胞腫と膠芽腫と同様であるが、膠芽腫と同じ temozolomide を使用した化学放射線療法が適切かは不明であるため、現時点での標準的な術後補助療法は放射線治療単独である。

AOD と AOA に対し、放射線療法単独群と放射線療法と PCV を sequential (順次) に投与した群とを比較した米国 (RTOG9402 放射線の前に PCV) と欧州 (EORTC26951 放射線の後に PCV) の無作為化試験では、放射線療法に PCV を加えても加えなくても、両者の生存率に差がないことが判明している。しかし、1q19p 欠損のある症例は RTOG9402 では有意に生存が長く、EORTC26951 では有意差はなかった^{48,49)}。これらの結果から、全例に放射線療法の直前・直後に化学療法を施行するのはすすめられない。

放射線療法なしに診断確定後、化学療法のみで治療する方法も、いくつかの非無作為化試験にて有効性が示唆されているが、現在まで無作為化試験による有用性は証明されていない。しかし、大きな腫瘍のために照射野が広範になり、より重篤な遅発性神経障害の恐れがある場合、特に 1p19q 欠損症例には、初期治療として化学療法単独を考慮してよい。NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) では、初期治療における放射線療法単独と化学療法単独と化学放射線療法の 3 群を比較した無作為化試験が計画されている。

AOD と AOA に対する PCV 療法の奏効率は 60~70% で⁵⁰⁻⁵²⁾、PCV は標準的な化学療法である。しかしその後、より毒性の低い経口 temozolomide が出現し、PCV との無作為化試験のないまま、temozolomide も標準的治療の第一選択になった⁵³⁾。上述のように 1p または 1p19q が欠損している症例は化学療法に奏効する。PCV 療法に対し 1p と 19q 両者の同時欠損症例は、93~100% の奏効率があり、1p 単独の欠損も少なくとも 50% は奏効すると報告されている^{44,54)}。また両者とも欠損のない症例でも、25~31% の奏効率がある^{44,54)}。1p 単独または 1p19q 欠損症例に対する temozolomide の奏効率は 31% で、神経学的症状の改善は 51% にあった⁵⁴⁾。注意しなくてはならないのは化学療法の効果が最大に出るまでには、中央値で 12 カ月を要することである (最短 5 カ月で最長は 20 カ月)。そのため化学療法は最大 24 カ月の延長投与が認められている。しかし、膠芽腫同様現時点で延長投与の効果と毒性のデータは希薄であり、将来明らかにされていくと考えられる。

切除後、あるいは放射線治療後の補助化学療法単独の有用性を示したデータはない。しかし、希突起膠細胞腫は化学療法に奏効する疾患で生存期間が長い。補助療法をするかしないかは、治療している医師に

よる症例毎の判断が必要である。具体的には切除後、または生検後や放射線治療後に、残された腫瘍の増大により神経症状の悪化をきたし、生命予後や QOL に重大な問題を生ずると考えられる場合は、化学療法を施行することが適切である。あるいは緩徐進行性であれば、経過観察が適切であるかもしれない。この区別には腫瘍の悪性度、臨床的進行速度、腫瘍の存在部位と eloquent area との関係、年齢、全身状態、合併症などを総合的に熟慮する必要がある。

OD と AOD は化学療法に対する感受性が高いため、米国では大量化学療法と自家造血幹細胞移植の臨床試験が施行中である⁵⁵⁾。

まとめとして、OD には下記の指針が適応される。

診断時に GTR が可能なら施行。不可能な場合、症状がなくかつ緩徐進行性なら経過観察。そして進行してきたら放射線療法または化学放射線療法。その後化学療法は再度悪化するまで施行しなくてもよい。

GTR が不可能で症状、または進行性か、あるいは緩徐進行性でも近いうちに eloquent area に障害を及ぼし、QOL の低下を招く可能性が高い場合にも、初期治療として放射線療法または化学放射線療法を施行する。大きな腫瘍で放射線晩期障害が懸念される症例、特に 1p19q の欠損を伴う症例には、初期治療として化学療法を、ダウンサイズ目的に施行するのも考慮。AOD に対しては（化学）放射線療法、化学療法が OD よりも早期に施行される。

再発、進行症例には化学療法が施行され、temozolomide と PCV のどちらも効果は同等と考えられている。しかし、毒性と簡便さから前者が施行される。治療期間は temozolomide が 12 カ月（米国では 24 カ月まで使用される）で、PCV が 6 サイクルである。

temozolomide の一次治療の後、二次治療として PCV を使用すると、反応はわずかであることが示唆されている⁵⁶⁾。その逆は 25% の奏効率があるとされる⁵⁷⁾。

現在、1p/19qLOH 陽性の anaplastic glioma (AA, AOD, AOA) に対する NCCTG N0577/RTOG0670 (temozolomide による化学放射線療法後 temozolomide, temozolomide 単独療法、それと標準治療群としての放射線療法単独の 3 つの治療を比較する無作為化試験) と、1p/19qLOH 陽性の AOD と AOA に対する EORTC26081 (temozolomide による化学放射線療法、temozolomide 単独、標準治療群としての放射線療法を比較する無作為化試験) が計画されている。

AA, AOD はしばしば同じ臨床試験に組み込まれ、OD と AOD も同じ臨床試験に組み込まれることが多く、データの解釈には注意が必要であり、それぞれ単独で施行された試験は皆無に等しい。近年の 1p19q や MGMT などの知見は、病理形態学的分類から一歩進んだ分類法の先駆けとして、今後の疾患分類と治療の選択に大きな変化を生み出していくと思われる。また SRT（定位放射線治療）や temozolomide などの有効でかつ毒性の低い治療の開発も、今後の脳腫瘍の治療戦略を大きく変えつつある。

② 神経膠腫以外の脳腫瘍 (non-glioma cell tumor)

1) 上衣腫

上衣腫の発生頻度は原発性脳腫瘍のうち 5% 以下である。脳室内と脊髄に比較的多い。low-grade glioma と同様に GTR と補助放射線療法にて治療される。完全切除が困難であることが多いので補助放射線療法が使用されるが、完全切除できた症例には放射線療法は待期的に施行してよいかもしれない⁵⁸⁾。

小児症例に対して化学療法への反応性を示唆するデータが存在するが、逆に有効でないとするデータもあり、適応は明らかではない。成人においてはさらに明らかでなく標準的治療の 1 つではない。temozolomide は、通常有効とは考えられていない。上衣腫は脳室系に播種することもまれでないで脊髄 MRI でスクリーニングする。

2) 髄膜腫

クモ膜の細胞から発生する腫瘍で、病理学的に悪性度の低い順に typical, atypical, malignant に分けられる。WHO の分類では Grade I, II, III に分けられる。その他組織型 (fibrous, papillary など) に基づく分類もある。しかしこれらの分類は、予後を正確に反映しているわけではない。悪性度が高くなると再発の

頻度が高くなるが、typical (良性) なものでも再発することはある。

髄膜腫の90%以上は良性である。髄膜腫の多くが、ほかの理由で施行した脳の画像所見にて偶然発見されたもので、無症状の患者に施行したMRIの報告では、健常人の0.9%に無症候性の髄膜腫が存在したという⁵⁰⁾。有症状で発見されたものではけいれんと神経巣症状が多い。

画像では造影MRIにて均一に造影される硬膜から発生した腫瘍と認識される。鑑別は髄膜に浸潤するリンパ腫、転移性固形腫瘍のほか、髄膜浸潤をきたす結核やサルコイドーシスなどの肉芽腫などである。偶然発見された無症状の髄膜腫で増大の可能性が低いものは、定期的な画像フォローのみで経過観察するのが適切な場合もある。画像フォローの頻度は初めは3~6カ月に1回で、その後増大しなければ1年に一度のフォローでよいとされる。経過観察は無症状の小さな病変や、手術による合併症の頻度が高い高齢者に特に適している。症状をきたしているもの、増大にて症状の発現が予想されるものには切除が第一選択となる。切除不能なものには局所照射、定位照射、SRSが用いられる。全摘できなかった腫瘍にも放射線治療が追加されることが多い。atypicalまたはmalignantの腫瘍には全摘後にも補助放射線療法が追加されることが推奨される。これら追加放射線治療について無作為化試験に基づくエビデンスはないが、後ろ向き試験の報告では有用性が示唆されている。SRSが適応になるような小さな病変に対して、切除とSRSのどちらが優るかは不明である。しかし、侵襲の低さからSRSの経験が多数報告されるようになっている。特に外科的にアプローチ不可能な部位の小病変や、小さな再発病変に対して有用である。今後はIMRTを用いた治療も次第に広まる可能性がある。

化学療法は有効と証明されたものは存在しない。また補助療法、導入療法など初期治療の1つとして使用されることもない。これまでいくつかの経験が存在し、いくらか有効性が示唆されているものも存在するが(hydroxycarbamide, interferon α , tamoxifenなど)、効果は限られているので、ほかに治療法がない症例に限るべきである。わが国では保険適応になっている薬物は存在しないので、事実上薬物療法は困難である。

[大山 優]

■放射線治療

わが国には多くの放射線治療装置が稼働しており、放射線治療を受ける患者の数も年々増加しているが、米国では60~65%、欧州では50%が何らかの放射線治療を受けているのに対し、わが国では約25%と未だ十分利用されているとはいえない状況である。放射線治療は転移性脳腫瘍に対する治療戦略では中心的役割を果たしているが、原発性脳腫瘍でも化学療法や手術との併用など集学的治療の一部として治療を受ける機会が増加しており、日本放射線腫瘍学会(JASTRO)の2005年の治療症例に関する構造調査⁶⁰⁾では、原発部位の6%を占めている。

ここでは、近年の臨床試験結果を中心に定位放射線照射や強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy: IMRT)などの放射線治療の技術的進歩に対する評価を中心に、悪性神経膠腫や転移性脳腫瘍に関する放射線治療の最近の知見について述べる。

① 悪性神経膠腫とその治療

脳腫瘍全国統計⁶¹⁾によれば、原発性脳腫瘍は10万人に年間11~12人発生するとされ、神経細胞の支持組織であるグリア細胞から発生する神経膠腫がその28%を占めている。神経膠腫の約80%は星細胞腫であり、病理組織学的な悪性度と予後の組み合わせによってGrade 1~4に分類されている。星細胞腫Grade 1, 2の5年生存率が70%程度であるのに対し、Grade 3, 4は浸潤性に発育する傾向が強く予後不良であり、悪性神経膠腫と呼ばれる。Grade 3(退形成性星細胞腫)は神経膠腫の18%を占め、5年生存率は約23%程度であり、Grade 4のうち膠芽腫は神経膠腫の32%を占めており、5年生存率は6%にすぎない。

悪性神経膠腫が疑われた場合は手術による摘出術か生検により、可及的大量に腫瘍を切除し組織学的診断を行う。浸潤性に発育する悪性神経膠腫の全摘出は不可能であり、ほぼ全例で術後療法として化学療法および放射線治療が施行される。

Walkerら⁶²⁾のBrain Tumor Study Groupによる報告では、悪性神経膠腫467例に対する術後補助療法と

して、「BCNU+全脳照射 60 Gy」「MeCCNU (semustine: 経口の nitrosourea 系薬剤) + 全脳照射 60 Gy」「放射線治療単独 (全脳照射 60 Gy)」、「CCNU 単独」の4群での比較試験を行い、化学療法単独に対してほかの放射線照射を含む3レジメンが生存にて有意に良好であったことを報告した。その後、ニトロソウレア系薬剤を用いた悪性神経膠腫の2,362症例⁶³⁾および3,004症例⁶⁴⁾を解析したメタアナリシスでは、1年生存率を放射線治療単独よりもそれぞれ10.1%、6.5%増加させたという報告により、ニトロソウレア系薬剤が悪性神経膠腫に対する標準治療とされてきた。

その後、経口吸収性にすぐれる第2世代のアルキル化剤で血液・脳関門を通過しやすい temozolomide が開発され、2005年にEORTCとNCICによる無作為化比較試験の臨床成績がStuppら⁶⁵⁾により発表された(各1表-3)。放射線単独群は12.1カ月であったのに対し、放射線治療+temozolomide併用群の生存期間の中央値は14.6カ月と良好であった。わが国でも2006年9月にtemozolomideが認可され、悪性神経膠腫の初回治療は、放射線治療とtemozolomideの併用療法が急速に浸透しつつある。

悪性神経膠腫の予後因子としては、組織型、年齢、手術摘出割合および術前のperformance status (PS)などが挙げられている⁶¹⁾。悪性神経膠腫は高齢者で多く発生するにもかかわらず、その標準治療の確立は遅れている。Keime-Guibertら⁶⁶⁾による70歳以上を対象とした臨床試験の結果では、supportive care群と比較し放射線治療50 Gy群ではQOLを損なうことなく生存期間の中央値を16.9週より29.1週に延長したと報告している(各1表-3)。症例数の少ない臨床試験であるが、高齢者はその臓器機能の低下などにより化学療法の併用には慎重な配慮が必要なることもあり、肺がんなど悪性神経膠腫より症例数の多いほかの疾患でもその標準治療の確立が課題となっている。悪性神経膠腫においても高齢者の標準治療の検討の重要性が改めて示唆される結果である。

各1表-3. 悪性神経膠腫に対する臨床試験

試験名	治療法	症例数	組織型	放射線治療	生存期間 (中央値)	1年生存率 (%)	2年生存率 (%)
Stupp ⁶⁵⁾ EORTC/NCIC (18~70歳)	radiotherapy	286	GBM: 93% AA: 4% others: 3%	2Gy/fr×1/day total 60 Gy	12.1カ月	26.5	6.9%
	radiotherapy + temozolomide	287	GBM: 92% AA: 4% others: 3%	2Gy/fr×1/day total 60 Gy	14.6カ月	10.4	5%
Keime-Guibert ⁶⁶⁾ NCT00430911 (70歳以上)	supportive care	42	GBM	None	16.9週	NA	5.4%
	supportive care + radiotherapy	39	GBM	1.8Gy/fr×1/day total 50 Gy	29.1週	NA	14.9%

PFS: progression free survival, GBM: glioblastoma, AA: anaplastic astrocytoma

◎ 悪性神経膠腫の放射線治療

悪性神経膠腫の治療成績を目的とした放射線治療方法の検討は、放射線物理学および放射線生物学的検討がさまざまに試みられてきた。悪性神経膠腫は典型的な放射線抵抗性腫瘍とされ、放射線生物学が使用するLQ (linear quadratic) モデルにおいて α/β 比の低い腫瘍として、さまざまな治療成績向上への試みが施行されてきた。

標準分割照射による総線量の検討では、Walkerら⁶⁷⁾の比較試験での60 Gyの放射線治療単独群における生存期間中央値が42週であり、Andersenら⁶⁸⁾の45 Gy照射群での28週に対し良好であったと報告され、60 Gyが術後放射線照射の標準線量と考えられてきた。しかし、放射線治療装置および治療計画方法の進歩により三次元原体照射 (3D conformal radiation therapy: 3D-CRT) や定位放射線照射、強度変調放射線治療および粒子線治療など、さまざまな新技術が悪性神経膠腫の治療に応用されるに至り、総線量および分割照射方法の臨床試験が行われてきた。Tanakaら⁶⁹⁾による3D-CRTを用いた総線量を80~90 Gyに増加した報告では、5年生存率が60 Gy群の14.7%に対し高総線量群で51.3%と良好な延長を示している(各1表-4)。高総線量群では白質の変化が高頻度に観察されるものの有害事象の増加をきたさなかったと報告された。一方で、Changら⁷⁰⁾の報告では、肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume: GTV) には90 Gyの照射を行った群でも1年生存率47.1%および2年生存率12.9%であり予後の改善を認めず、78%の再発が中心部再発であったことを報告している。

各1表-4. 悪性神経膠腫に対する放射線治療の分割方法・総線量の検討

研究者	治療法	例数	病理	照射法	生存期間 (月)	生存期間 (年)	生存期間 (月)	その他
Tanaka ⁶⁹⁾	standard dose RT	94	GBM : 64% AA : 36%	2Gy/fr × 1/day total 60 Gy	GBM : 12.4 カ月 AA : 22.3 カ月	GBM : 11.4/2 年 AA : 14.7/5 年	GBM : 7.2 カ月 AA : 17 カ月	
	high dose conformal RT	90	GBM : 68% AA : 32%	2Gy/fr × 1/day total 80 ~ 90 Gy	GBM : 16.2 カ月 AA : 未到達	GBM : 38.4/2 年 AA : 51.3/5 年	GBM : 7 カ月 AA : 37.5 カ月	
Chang ⁷⁰⁾	3D conformal IMRT	34	GBM : 97% AA : 3%	2Gy/fr × 1/day total 90 Gy	11.7 カ月	47.1/1 年 12.9/2 年		
Mizoe ⁷¹⁾	ACNU + X-ray RT + CRT	48	GBM : 67% AA : 33%	X-ray RT : 2Gy/fr × 1/day total 50 Gy CRT : 16.8~24.8 GyE	GBM : 17 カ月 AA : 35 カ月		GBM : 7 カ月 AA : 18 カ月	
Buckner ⁷²⁾ NCCTG93-72-52 / SWOG9503	BCNU + standard RT	98	GBM : 96.9% gliosarcoma : 3.1%	1.8Gy/fr × 1/day total 64.8 Gy	10.4 カ月	16.8/2 年	5.2 カ月	20.4
	BCNU + accelerated RT	103	GBM : 96.1% gliosarcoma : 3.9%	1.6 Gy/fr × 2/day total 48 Gy	10.1 カ月	9.1/2 年	5.5 カ月	16.7
	cisplatin + BCNU + standard RT	100	GBM : 99% gliosarcoma : 1%	1.8 Gy/fr × 1/day total 64.8 Gy	12.0 カ月	18.3/2 年	6.2 カ月	15.2
	cisplatin + BCNU + accelerated RT	100	GBM : 99% gliosarcoma : 1%	1.6 Gy/fr × 2/day total 48 Gy	11.6 カ月	17.5/2 年	6.6 カ月	17.3

PFS : progression free survival, GBM : glioblastoma, AA : anaplastic astrocytoma
IMRT : intensity modulated radiation therapy, CRT : carbon ion radiotherapy

carbon ion を用いた重粒子線による悪性神経膠腫の臨床第 I / II 層試験の報告が Mizoe ら⁷¹⁾ により 2007 年に報告されている (各1表-4)。nimustine による化学療法と X 線による 50 Gy/25 回分割/5 週間の照射のあと重粒子線による 16.8~24.8 Gy 相当の追加を 8 回分割/2 週間で追加している。生存期間の中央値は退形成性星細胞腫で 35 カ月および膠芽腫で 17 カ月であった。今後の研究による対象の選択と最適な治療方法の開発が期待されている。

分割照射方法の検討では、1 回線量を少なくし照射回数を増加することにより、正常組織の遅発性反応を低減し総線量を増加する多分割照射を応用する試みが 1990 年代の後半より検討されてきた。その後、照射期間の短縮を目的とした加速分割照射の臨床試験が加わった。2006 年に Buckner ら⁷²⁾ により 1 回線量を 1.6 Gy とし 1 日 2 回照射する、加速分割照射による臨床試験の結果が North Central Cancer Treatment Group と Southwest Oncology Group の共同臨床試験として報告されている。この臨床試験では化学療法を BCNU 単剤群と cisplatin + BCNU の 2 剤併用群とし、放射線治療は標準分割照射 64.8 Gy/36 回分割/7.2 週と加速分割照射 48.0 Gy/30 回分割/3 週で比較している。生物学的等効果線量を計算すると標準分割照射群が 77 Gy₁₀ および 104 Gy₅ となるのに対し、加速分割照射群では 56 Gy₁₀ および 74 Gy₅ となり加速分割照射群で少ない線量となるが、生存期間の中央値と有害事象は両群間に有意差なく (各1表-4)、cisplatin を含む化学療法を行った群で有害事象が多いという結果となっている。加速分割照射の有用性に関しては、小細胞肺癌など一定の評価を受けていた領域でも総線量増加した標準分割照射と比較試験が施行されており、その有用性については未だ検討中といわざるを得ない。

◎ 悪性神経膠腫の放射線治療における照射体積の検討

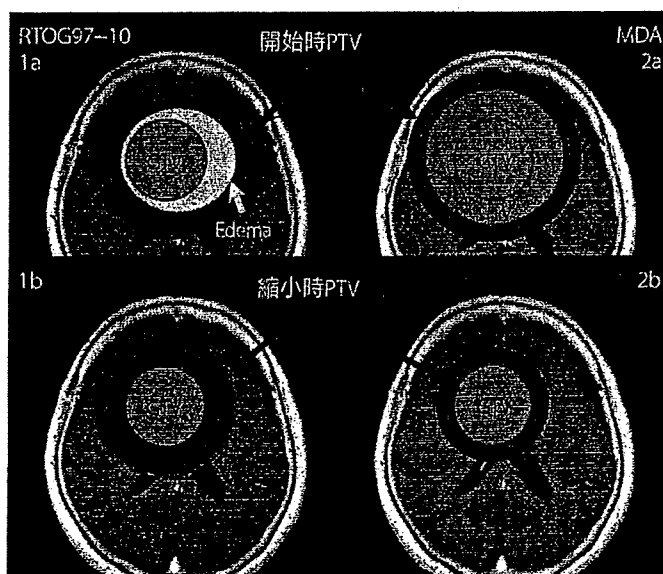
放射線治療は、以前は全脳照射が行われていた時期もあったが、現在は画像上腫瘍本体周囲の脳浮腫領域 (CT であれば低吸収域, MRI であれば T2 強調画像の高輝度領域まで) に 1~2 cm 程度外側を含む領域に対しての局所照射が行われることが多い。Hochberg ら⁷³⁾ によると星細胞腫 Grade 4 の再発は原発巣から 2 cm 以内の局所再発が 90% を占めると報告している。腫瘍周囲の脳浮腫領域に関しては腫瘍細胞の浸潤とともに、mass-effect や血管透過性亢進などさまざまな成因が考えられている^{73,74)}。脳浮腫領域が広い場合は照射体積も大きくなるため、遅発性反応としての放射線壊死が問題となってくる。

Emani ら⁷⁵⁾ は、照射線量と照射体積が放射線壊死の発生頻度に関連しているとの報告を行っている。総線量が 60 Gy 照射される体積が脳の 1/3 の場合、放射線壊死の可能性は 5 年で 5% であり、照射体積・

照射線量が増加するとともに放射線壊死が増加する。脳の遅発性放射線反応である放射線壊死は照射後数カ月から数年で発生し、照射野に含まれた脳組織の一部もしくは全部が壊死・浮腫を起こす。主な症状としては放射線壊死を起こした部位によって起こるさまざまな神経症状（巣症状）や浮腫によって引き起こされる頭蓋内圧亢進症状がある。放射線壊死の範囲が小さければ経過観察のみにて軽快することもあるが、一般に重症化し致命的となる場合も多い。ただし、画像上では腫瘍の再発と区別することが困難な場合や、再発とみなして壊死部位を切除せざる得ない場合もある。

悪性神経膠腫の放射線治療計画においてはCTを用いた3D-CRTが必要であり、従来より利用されてきたMRIのみでなくPETやMR spectroscopyとのfusionにより治療成績が向上するとして報告もされている⁷⁶⁻⁷⁸⁾。Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)の臨床試験では従来脳浮腫領域周囲に2 cmのmarginを設定し治療を開始し、途中でGTV周囲に2.5 cmのmarginをとった照射体積に縮小してきた。しかし、Chang⁷⁹⁾らによるとM. D. Anderson Cancer CenterではGTVに2 cmのmarginを設定し臨床標的体積(Clinical Target Volume: CTV)とし、さらに5 mmのmarginを設定し計画標的体積(Planning Target Volume: PTV)としてきた。さらに縮小照射野はGTVに0.5 cmのmarginを設定しPTVとしてきた。この方法では開始時の照射体積はGTVより3 cm程度、縮小時は1 cm程度となる。すなわち脳浮腫領域を考慮しない照射体積の設定であるが、再発形式を両者で比較したところ同様であり、脳浮腫領域と再発形式に関連がないことを示している点で興味深い。M. D. Anderson Cancer Center方式では照射体積が小さくなり、照射線量増加と有害事象軽減に有用である可能性が示唆されている(各1図-4)。

定位放射線治療が悪性神経膠腫の放射線治療に応用されるようになり、多くの報告がなされてきた。しかし、2005年に発表された米国放射線腫瘍学会のevidence-based reviewでは⁸⁰⁾、BCNUと外部照射に定位手術的照射を追加した場合の生存率や局所制御およびQOLに関する有用性は明らかでなく、有害事象が増加するとされた。2004年にRTOG93-05の結果がSouhamiら⁸¹⁾により報告されたが、定位手術的照射の有無で生存期間に有意差なく再発形式も変わらなかった(各1表-5)。その後のRTOG00-23では、分割照射による定位放射線治療を施行し摘出率のよい症例で生存率の延長が報告されている⁸²⁾。悪性神経膠腫の放射線治療における役割に関しては、その対象やタイミングなど検討が必要とされている。



各1図-4. 悪性神経膠腫の放射線治療計画

(左) RTOG97-10の照射体積

(1a) 開始時、照射野の辺縁はedema+2 cmマージン

(1b) 縮小時、照射野の辺縁はGTV+2 cmマージン

(右) M. D. Anderson Cancer Center (MDA) の照射体積

(2a) 開始時のPTV=CTV (GTV+2 cmマージン)+0.5 cm

照射野の辺縁はPTVにMLCマージン0.5 cmが加わりGTVより3 cmとなる

(2b) 縮小時のPTV=GTV+0.5 cmマージン

照射野の辺縁はPTVにMLCマージン0.5 cmが加わりGTVより1 cmとなる

各1表-5. 悪性神経腫瘍に対する定位放射線照射の検討

報告者	治療方法	症例数	対象	放射線治療	生存期間の中央値	生存率 (%)	PFS 中央値	1年 PFS (%)
Souhami RTOG93-05	conventional EBRT + BCNU	97	GBM ≤ 4 cm	2 Gy/fr × 1/day total 60 Gy	13.5 カ月	19/2年 13/3年		
	SRS + conventional EBRT + BCNU	89	GBM ≤ 4 cm	EBRT : 2 Gy/fr × 1/day total 60 Gy SRT : 15~24 Gy	13.6 カ月	21/2年 9/3年		
Cardinale RTOG00-23	conventional EBRT + FSRT boost + BCNU	76	GBM < 6 cm	EBRT : 2 Gy/fr × 2/day total 50 Gy FSRT boost : 5.pr 7 Gy/fr total 20~28 Gy	12.5 カ月		5.7 カ月	

PFS : progression free survival, GBM : glioblastoma, EBRT : external beam radiation therapy
SRS : stereotactic radiosurgery, FSRT : fractionated stereotactic radiotherapy

④ 転移性脳腫瘍の放射線治療

悪性腫瘍の約 10~30% に転移性脳腫瘍が生じるとされているが、薬物療法の進歩により進行症例の予後が延長するにつれ、また MRI など画像診断の進歩により小さな病巣の診断が可能となったこともあり、転移性脳腫瘍と診断される症例は増加している。転移性脳腫瘍はがんによる死因の1つであるとともに、脳の圧迫による神経障害が発生することより、がん患者の QOL を著しく低下させる原因であることが問題である。転移性脳腫瘍の原発巣の頻度は、日本脳腫瘍統計⁶¹⁾ では肺がん 60.1%、消化器系腫瘍 15.7%、乳がん 10.6%、腎泌尿器系の腫瘍 6.4%、婦人科系腫瘍 2.2% とされている。また、転移の発生部位は脳の体積と一致し、大脳半球が約 80% で、小脳が約 15%、脳幹が 5% 程度とされる。

単発の場合は手術や放射線治療のよい適応とされ、腫瘍摘出術 (+ 全脳照射) または腫瘍径が 3 cm 未満の場合、定位放射線照射が選択されている。多発性の場合は単発に比べて予後不良とされるが、全脳照射や定位放射線照射が実施されている。

Patchell らは 1998 年に単発の転移性脳転移に対して、腫瘍摘出術単独と腫瘍摘出術 + 全脳照射 (50.4 Gy) の無作為化比較試験の結果を報告している⁶²⁾。この結果、全生存期間に有意差はみられないものの、脳内再発が腫瘍摘出術 + 全脳照射群 (49 例) で 18% であったのに対し、腫瘍摘出術単独群 (46 例) では 70% と多かった。この結果より原疾患がコントロールされている場合、単発の脳腫瘍に対する欧米での標準治療は腫瘍摘出術 + 全脳照射と考えられてきた。しかし、わが国では腫瘍摘出術 + 全脳照射を実施されている症例はさほど多くなく、腫瘍摘出術単独や、腫瘍摘出術 + 局所照射、腫瘍摘出後再発時に定位放射線照射を行う、などの治療が各施設の方針に基づいて行われており、標準治療についてのコンセンサスが存在していない。そこで日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 脳腫瘍グループでは、2005 年より頭蓋内の転移個数が 4 個以下で最大病変の腫瘍径が 3 cm 以上の転移巣が 1 個のみの転移性脳腫瘍を対象として、第Ⅲ相試験を開始している。すなわち、標準治療とグループで考えられた腫瘍摘出術 + 全脳照射群と、腫瘍摘出術後に全脳照射を行わず残存病変および新病変に対して定位放射線照射を行う群とで有効性の比較 (非劣性) を行う「転移性脳腫瘍に対する、腫瘍摘出術 + 全脳照射と腫瘍摘出術 + Salvage Radiation Therapy との無作為化比較試験」であり、腫瘍摘出術後の標準治療の確立に向けた前向き臨床試験となっている。

転移性脳腫瘍の治療で問題となることの多い認知障害にはさまざまな要素が関係している。すなわち、腫瘍そのものや全脳照射、脳外科手術、化学療法および抗けいれん薬やステロイドを含む薬物、そして悪性腫瘍による腫瘍随伴症状である⁶³⁾。全脳照射は転移性脳腫瘍、特に多発時には標準的な治療方法として広く使用されてきた。神経症状の改善とともに QOL の改善に有効であり、術後や定位放射線照射時の併用療法としても局所および新たな脳転移出現対策として実施されている。しかし、わが国では全脳照射を標準治療と位置づける欧米に比較し、術後併用療法を検討する脳外科医を含む臨床医全般に、全脳照射の副作用を考慮し回避しようとする考え方も存在するとされている (JCOG 脳腫瘍グループ調査結果)。定位放射線照射や手術などの局所療法と比較し、全脳照射では嘔気や頭痛などの急性反応が知られているが、重篤度や期間は限られている⁶⁵⁾。これに対しより問題となるのが遅発性放射線反応であり、より重篤かつ

進行性であり、不可逆性の変化を生ずる。ミエリン障害を主体とする白質の構造的変化をきたすため leukoencephalopathy と称される。不注意や記憶障害、感情失禁などより痴呆や昏睡に至るさまざまな状況が生じることが知られており、通常は照射後6ないし24カ月にわたり進行する。神経障害の程度に関与する可能性のある因子として、全脳照射の総線量と1回線量・照射期間が指摘されてきた⁸⁶⁾。最もよく使用されている全脳照射の方法は、30 Gy/10回分割であるが、長期の予後が期待される場合は1回線量を2.5 Gyにするなどの配慮が行われている。さらに患者自身の年齢や糖尿病の影響も考えられているが、その影響を予測する情報は未だ得られていない^{87,88)}。RTOG0118は多発性脳転移に対する全脳照射群と全脳照射+thalidomide群による比較試験であるが⁸⁹⁾、前向き試験として認知機能とQOLを調査している。生存期間や局所制御では有意差を認めていないこの臨床試験の結果において、当初のQOLの差異が予後に相関していることと認知機能が低下してもQOLが安定していたことが報告されており、今後の転移性脳腫瘍の臨床試験における認知機能とQOL調査の方法論として興味深い。放射線治療による神経障害対策としてはdonepezil⁹⁰⁾など薬物の開発が進行中であり、今後の臨床試験による評価が待たれる。

定位放射線照射は、手術に比べて侵襲が少なく新たな病巣出現時に繰り返し施行可能であり、手術が不可能な部位でも施行可能であるといった利点がある。しかし対象が一定の大きさを超えると線量の均一性が保てなくなり、3 cm以上の大きな病変ではよい線量分布の作成が困難な場合がある。副作用の頻度は低いが、腫瘍径と有害事象の相関が報告されている⁹¹⁾。腫瘍内出血や照射後の浮腫が報告されている^{92,93)}。

2005年に発表された米国放射線腫瘍学会のevidence-based reviewでは⁹⁴⁾、4 cm以下の3~4個までの転移性脳腫瘍の場合、全脳照射に定位手術的照射を追加することにより、局所制御を向上させることが示され、単発性の場合は生存率の向上にも寄与する。しかし、全脳照射と定位放射線照射の組み合わせの意義および実施のタイミングについては、未だcontroversialな状況と言わざるを得ない。比較的大規模な全脳照射と定位手術的照射の組み合わせに関する無作為化比較試験がRTOGとわが国で実施された(各1表-6)。共に全体の解析では全脳照射±定位手術的照射および定位手術的照射±全脳照射のいずれについても生存率に有意差を認めなかった。Andrewsら⁹⁵⁾によると、RTOGのサブグループ解析では転移個数が1個の場合では生存期間の中央値は全脳群4.9カ月に対して全脳+定位手術的照射群6.5カ月と上回っていた。さらに全体での6カ月時点におけるKPS改善・維持割合が全脳群27%に対し全脳+定位手術的照射群43%

各1表-6. 転移性脳腫瘍に対する定位手術的照射と全脳照射の臨床試験

治療方法	Andrews		RTOG0118	
	WBRT only	WBRT+SRS	SRS only	WBRT+SRS
症例選択	18歳以上 脳転移1~3個 最大径4 cm (ほかは≤3 cm) KPS≥70		18歳以上 脳転移1~4個 腫瘍径≤3 cm KPS≥70	
症例数	167	164	67	65
平均年齢	59.9歳	58.8歳	62.1歳	62.5歳
腺がん	47%	51%	64%	66%
原発巣制御	75%	77%	49%	46%
脳以外の転移なし	31%	32%	57%	63%
KPS90~100	63%	57%	66%	52%
治療方法	WBRT 37.5 Gy/15 fr/3 wks		WBRT 30 Gy/10 fr/2~2.5 wks	
		SRS: ~2 cm=24 Gy 2~3 cm=18 Gy 3~4 cm=15 Gy	SRS: ~2 cm=22~25 Gy 2 cm~=18~20 Gy	30% SRS dose reduction
生存期間の中央値	全症例	5.7カ月	6.5カ月	8.0カ月
	単発例	4.9カ月	6.5カ月	—
	多発例	6.7カ月	5.8カ月	—
	RPA class1	9.6カ月	11.6カ月	—
1年生存率	—	—	28.4%	38.5%
1年時の局所制御	71%	82%	72.5%	88.7%
1年時の脳転移再発	—	—	76.4%	46.8%
1年時の新脳転移	—	—	63.7%	41.5%

と有意に優っていた。有害事象に関しては、有意差はないとしている。また、日本放射線腫瘍学研究グループ (JROSG) では定位放射線照射単独と全脳+定位放射線照射の比較試験を行った。Aoyamaら⁹⁵⁾の報告では、1年生存割合は定位放射線照射群 28.4%に対して全脳+定位放射線照射群 38.5%であり全脳+定位放射線照射群で生存が良い傾向があるが統計的有意差を認めなかった。生存期間の中央値も定位放射線照射群 8カ月に対して全脳+定位放射線照射群 7.5カ月と有意差を認めていない。1年脳転移再発率は定位放射線照射群 76.4%に対して全脳+定位放射線照射群 46.8%であり、全脳照射により新病変の出現が減少していた。有害事象は有意差ないと報告されているが、2007年に報告された神経機能に関する検討では⁹⁵⁾、Mini-Mental State Examination (MMSE) の経過を解析している。結論として転移性脳腫瘍症例の神経機能については腫瘍の制御が最も影響するため、全脳照射の神経機能への影響が明らかでないと報告されている。遅発性有害事象の長期的な観察結果は、その適切な評価方法も含めて検討の必要があるといえよう。

悪性神経膠腫や転移性脳腫瘍に対する放射線治療の役割は、今後集学的治療の一環としてさらに重要性を増すことが推測される。定位放射線照射や強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) などを含む高精度放射線治療の適応を含め、治療の最適化を図るためには、よく検討された臨床試験により evidence を集積していくことが重要と考えられる。

[角 美奈子]

治療方針のまとめ

エビデンスのレベルの高いものから低いものと、著者らの経験を総合した現時点での脳腫瘍の治療指針を示す。
【神経膠腫】

腫瘍の種類	治療方針	その他の治療
膠芽腫	全摘、あるいは可能な限りの減量手術、その後補助化学放射線 ¹⁾ と化学療法 ²⁾	
退形成性星細胞腫	全摘、あるいは可能な限りの減量手術、その後補助(化学)放射線 ³⁾ と化学療法 ⁴⁾	切除後待期的に(化学)放射線と化学療法
星細胞腫	全摘、あるいは可能な限りの減量手術、その後悪化したら放射線療法	
希突起膠細胞腫	全摘、あるいは可能な限りの減量手術、その後悪化したら放射線と化学療法 ⁴⁾	切除不能の1p19q欠損症例には化学療法を先行させてもよい、その後切除または放射線
上衣腫	全摘、あるいは可能な限りの減量手術、その後補助放射線	病理学的に完全に切除されたら放射線は待期的に施行してもよい
KPS不良例	施行可能な治療を施行するが治療選択の基準となるガイドラインは存在しない。また緩和医療と何らかの積極的な治療との比較試験は存在せず、どちらにするかは症例毎に判断する	

【転移性脳腫瘍】

患者の状況	治療方針	その他の治療
予後良好群 KPS≥70%、コントロールされた原病巣、単発もしくは2~3個の脳転移巣	切除またはSRS、これにて十分局所が根治的に治療された場合はWBRTは待期的に施行してよい。残存病変が存在する場合はWBRTを追加	WBRTまたは定位照射
予後不良群 KPS≤60%、手術適応のない多発性脳転移	WBRTまたは緩和医療(ステロイドを含む)	
がん性髄膜炎	感受性のある腫瘍には髄腔内治療 ⁴⁾	WBRT、緩和医療、適応症例には定位照射

WBRT: 全脳照射

注1) temozolomide 75 mg/m² 照射1~2時間前1日1回を放射線照射日 day1 から照射終了まで(照射しない休日も投与)に連日投与(最大49日間)、temozolomide 開始早期には制吐剤を併用するが、嘔気感がなければその後中止してよい。
放射線局所照射(病巣部照射)は1日2Gyでトータル60Gy。

注2) 上記照射終了4週間後、初回150 mg/m²を制吐剤とともに5日間連続投与。耐えられれば2サイクル目から200 mg/m²を28日周期で5サイクル(トータル6サイクル)。胃内の食物が吸収を阻害するため、空腹時に投与するが食事内容の制限は必要ない。投与量が多いため75 mg/m²のときより嘔吐作用が強いので、5HT₃拮抗薬を含む制吐剤を適宜併用する。就寝時の投与または1日2~3回の分割投与にて、嘔気の軽減が可能な場合がある。通常1サイクル目投与開始から3週後(day 22)に血算と生化学検査を測定し、骨髄抑制の程度をチェックする。もし好中球数が1,500/μlまたは血小板が10万/μl以下になっていれば、その後毎週チェックしてそれ以上に回復するまで次サイクルを開始しない。好中球数1,000/μlまたは血小板数5万以下になったら次サイクルから50 mg/m²減量する。しかし、100 mg/m²が最低推奨量となっている。カリニ肺炎の予防と6サイクル以上投与するかについては本文参照。

注3) 化学療法: temozolomide または PCV

temozolomide は上記と同じ投与法。

PCV レジメン: わが国では CCNU がいないため ACNU にて代用されることが多い⁶⁾。

procarbazine 60 mg/m² 経口, day 8 から day 21

ACNU 70 mg/m² 静注, day 1

vincristine 1.4 mg/m² (最大 2 mg/body) 静注 day 8 と day 29

毒性をみて6週間毎に6サイクル。ACNUとprocarbazineは催吐性が強いので制吐剤を併用する。ニトロソウレア系の殺細胞薬は投与4~6後に骨髄抑制をきたすので注意(遅発性骨髄抑制)。

注4) 腰椎穿刺またはOmmaya リザーバーから下記を投与:

methotrexate 10~15 mg (12 mgが多い) /body 単剤または cytarabine 30~50 mg/body 単剤を週2回投与。悪性細胞が消失したら週1回に間隔を空け4回施行。その後月に1回最長1年まで投与し終了。長期投与のデータはなく、症例毎に適宜投与間隔と期間を調節。methotrexateの髄腔内投与に際して、骨髄抑制が懸念される場合に少量のleucovorin救済療法が投与されるが、ルーチン使用を推奨する専門家もいる。リンパ腫の髄膜浸潤と予防ではmethotrexate 15 mg, cytarabine 40 mg, ハイドロコルチゾン 50 mgの髄腔内投与が同時に投与されるレジメンもある。悪性リンパ腫の髄膜浸潤の予防には通常4回の投与が必要。

[脳腫瘍の放射線治療]

1st line および代表的な 2nd line の治療方法 レジメン		文献
悪性神経膠腫	生検を含む腫瘍摘出+放射線治療+化学療法(下記の選択肢) ・ temozolomide ・ ACNU	63, 64) 65)
	腫瘍摘出+放射線治療 ・ best supportive care	62) 66)
転移性脳腫瘍	全脳照射	83, 94)
	定位放射線照射±全脳照射 腫瘍摘出術±全脳照射または部分照射または定位放射線照射 best supportive care	94, 95, 96) 83)

[参考文献]

- 1) Perry, JR, Rogers, L, Laperriere, N, et al : PRODIGE : A phase III randomized placebo-controlled trial of thromboprophylaxis using dalteparin low molecular weight heparin (LMWH) in patients with newly diagnosed malignant glioma. (Abstract). J Clin Oncol, 25 : 77s, 2007.
- 2) Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB : Distribution of brain metastases. Arch Neurol, 45 (7) : 741-744, 1988.
- 3) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B : A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med, 322 (8) : 494-500, 1999.
- 4) Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R : Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 37 (4) : 745-751, 1997.
- 5) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B : Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain : a randomized trial. JAMA, 280 (17) : 1485-1489, 1998.
- 6) Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G : Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases : a randomized controlled trial. JAMA, 295 (21) : 2483-2491, 2006.
- 7) Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, Mills M, Rogers CL, Souhami L : The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 63 (1) : 37-46, 2005.
- 8) Addeo R, De Rosa C, Faiola V, Leo L, Cennamo G, Montella L, Guarrasi R, Vincenzi B, Caraglia M, Del Prete S : Phase 2 trial of temozolomide using protracted low-dose and whole-brain radiotherapy for non-small cell lung cancer and breast cancer patients with brain metastases. Cancer, 113 (9) : 2524-2531, 2008.
- 9) Namba Y, Kijima T, Yokota S, Niinaka M, Kawamura S, Iwasaki T, Takeda Y, Kimura H, Okada T, Yamaguchi T, Nakagawa M, Okumura Y, Maeda H, Ito M : Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer : review of 15 clinical cases. Clin Lung Cancer, 6 (2) : 123-128, 2004, Review.

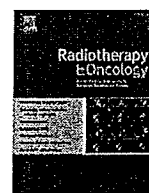
- 10) Costa DB, Kobayashi S : Response of intracranial metastases to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors : it may all depend on EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 26 (4) : 686, 2008.
- 11) NU Lin, V Dieras, D Paul, D Lossignol, C Christodoulou, D Laessig, H Roché, D Zembryki, CR Oliva, EP Winer, EGF105084 Study Group : EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients (pts) with HER2+ breast cancer following trastuzumab (H) based systemic therapy and cranial radiotherapy (RT). *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 1012, 2007.
- 12) Koutras AK, Krikelis D, Alexandrou N, Starakis I, Kalofonos HP : Brain metastasis in renal cell cancer responding to sunitinib. *Anticancer Res*, 27 (6C) : 4255-4257, 2007.
- 13) Valcamonico F, Ferrari V, Amoroso V, Rangoni G, Simoncini E, Marpicati P, Vassalli L, Grisanti S, Marini G : Long-lasting successful cerebral response with sorafenib in advanced renal cell carcinoma. *J Neurooncol*, 2008 [Epub ahead of print]
- 14) Torp SH, Alsaker M : Ki-67 immunoreactivity, basic fibroblastic growth factor (bFGF) expression, and microvessel density as supplementary prognostic tools in low-grade astrocytomas. An immunohistochemical study with special reference to the reliability of different Ki-67 antibodies. *Pathol Res Pract*, 198 (4) : 261-265, 2002.
- 15) van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, Malmström PO, Collette L, Piérart M, Mirimanoff R, Karim AB : EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults : the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366 (9490) : 985-90, 2005. Erratum in : *Lancet*, 367 (9525) : 1818, 2006.
- 16) Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA : Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med*, 303 (23) : 1323-1329, 1980.
- 17) Andersen AP : Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol*, 17 (6) : 475-484, 1978.
- 18) Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA : Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*, 49 (3) : 333-343, 1978.
- 19) Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, et al : Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV : Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time-A prospective multicentre trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*, 52 : 997-1007, 1983.
- 20) Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS, Tsukada Y : Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer*, 52 (6) : 997-1007, 1983.
- 21) Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF : Multi-drug versus single agent chemotherapy for high grade astrocytoma : results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 18 (6B) : 4693-4697, 1998.
- 22) Stewart LA : Chemotherapy in adult high-grade glioma : a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*, 359 (9311) : 1011-1018, 2002.
- 23) Randomized Trial of Procarbazine, Lomustine, and Vincristine in the Adjuvant Treatment of High-Grade Astrocytoma : A Medical Research Council Trial. *J Clin Oncol*, 19 : 509-518, 2001.
- 24) Levin VA, Silver P, Hannigan J, et al : Superiority of post-radiation adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine and vincristine (PCV) over BCNU for malignant glioma : NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 18 : 321-324, 1990.
- 25) Brandes AA, Nicolardi L, Tosoni A, Gardiman M, Iuzzolino P, Ghimenton C, Reni M, Rotilio A, Sotti G, Ermani M : Survival following adjuvant PCV or temozolomide for anaplastic astrocytoma. *Neuro-oncol*, 8 (3) : 253-260, 2006.
- 26) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 352 (10) : 987-996, 2005.
- 27) Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevaïdis M, Verigos C, Misailidou D, Antonadou D, Saris G, Beroukas K, Karageorgis P : Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*, 23 (10) : 2372-2377, 2005.
- 28) Franceschi E, Tosoni A, Brandes AA : Adjuvant temozolomide : how long and how much ? *Expert Rev Anticancer Ther*, 8 (5) : 663-665, 2008.
- 29) Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, Meuli R, Janzer R, Pizzolato G, Miralbell R, Porchet F, Regli L, de Tribolet N, Mirimanoff RO, Leyvraz S : Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol*, 20 (5) : 1375-1382, 2002.
- 30) Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, Bertorelle R, Gioia V, Franceschi E, Biscuola M, Blatt V, Crinò L, Ermani M, GICNO : Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma : phase II study from gruppo italiano

cooperativo di neuro-oncologia (GICNO). *Br J Cancer*, 95 (9) : 1155-1160, 2006. Epub 2006 Oct 3.

- 31) Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, Reni M, Franceschi E, Bonaldi L, Bertorelle R, Gardiman M, Ghimenton C, Iuzzolino P, Pession A, Blatt V, Ermani M, GICNO : Correlations between O6-methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation status, 1p and 19q deletions, and response to temozolomide in anaplastic and recurrent oligodendroglioma : a prospective GICNO study. *J Clin Oncol*, 24 (29) : 4746-4753, 2006.
- 32) Hegi ME, Liu L, Herman JG, Stupp R, Wick W, Weller M, Mehta MP, Gilbert MR : Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol*, 26 (25) : 4189-4199, 2008.
- 33) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al : MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*, 352 : 997-1003, 2005.
- 34) Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, Bertorelle R, Bartolini S, Calbucci F, Andreoli A, Frezza G, Leonardi M, Spagnoli F, Ermani M : MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol*, 26 (13) : 2192-2197, 2008.
- 35) Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, Selker R, Vick NA, Black K, Sisti M, Brem S, Mohr G, et al : Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet*, 345 (8956) : 1008-1012, 1995.
- 36) Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, Kalimo H, Kivipelto L, Heiskanen O, Unsgaard G, Kuurne T : Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas : a randomized double-blind study. *Neurosurgery*, 41 (1) : 44-48 : discussion 48-49, 1997.
- 37) Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jääskeläinen J, Ram Z : A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol*, 5 (2) : 79-88, 2003.
- 38) Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E : Executive Committee of the Gliadel Study Group. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma : long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)*, 148 (3) : 269-275, 2006, discussion 275.
- 39) Cloughesy TF, Prados MD, Mikkelsen T, et al : A phase II randomized, non-comparative trial of the effect of bevacizumab (BV) alone or in combination with irinotecan (CPT) on 6-month progression-free survival (PFS6) in recurrent, treatment-refractory glioblastoma (GBM) (abstract). *J Clin Oncol*, 26 : 91s, 2008.
- 40) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Sampson J, Wagner M, Bailey L, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS : Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*, 25 (30) : 4722-4729, 2007.
- 41) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN : Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst*, 90 (19) : 1473-1479, 1998.
- 42) van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, Menten J, Stupp R, Frenay M, Chinot O, Kros JM, van der Rijt CC, Vecht ChJ, Allgeier A, Gorlia T, European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group : Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors : the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol*, 21 (13) : 2525-2528, 2003.
- 43) Lindegaard KF, Mørk SJ, Eide GE, Halvorsen TB, Hatlevoll R, Solgaard T, Dahl O, Ganz J : Statistical analysis of clinicopathological features, radiotherapy, and survival in 170 cases of oligodendroglioma. *J Neurosurg*, 67 (2) : 224-230, 1987.
- 44) Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Tazelaar HD, Davis DH : Oligodendrogliomas : the Mayo Clinic experience. *J Neurosurg*, 76 (3) : 428-434, 1992.
- 45) Yeh SA, Lee TC, Chen HJ, Lui CC, Sun LM, Wang CJ, Huang EY : Treatment outcomes and prognostic factors of patients with supratentorial low-grade oligodendroglioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 54 (5) : 1405-1409, 2002.
- 46) Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, Darcel F, Stenning S, Pierart M, Van Glabbeke M : Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult : European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4 : an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52 (2) : 316-324, 2002.
- 47) van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, Malmström PO, Collette L, Pierart M, Mirimanoff R, Karim AB, EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council : Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults : the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366 (9490) : 985-990, 2005. Erratum in : *Lancet*, 367 (9525) : 1818, 2006.
- 48) Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Mehta M, Curran W : Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma : Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol*, 24 (18) : 2707-2714, 2006.
- 49) van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Haaxma-Reiche H, Kros JM, van Kouwenhoven MC, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T : Adjuvant procarbazine,

- lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas : a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol*, 24 (18) : 2715-2722, 2006.
- 50) Cairncross JG, Macdonald D, Ludwin S, et al : Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. *J Clin Oncol*, 12 : 2013-2021, 1994.
 - 51) Van den Bent M, Kros JM, Heimans JJ, et al : Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with PCV chemotherapy. *Neurology*, 51 : 1140-1145, 1998.
 - 52) Paleologos NA, MacDonald DR, Vick NA, et al : Neoadjuvant procarbazine, CCNU, and vincristine for anaplastic and aggressive oligodendroglioma. *Neurology*, 53 : 1141-1143, 1999.
 - 53) Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, Polivka M, Crinière E, Marie Y, Mokhtari K, Carpentier AF, Laigle F, Simon JM, Cornu P, Broët P, Sanson M, Delattre JY : Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol*, 22 (15) : 3133-3138, 2004.
 - 54) van den Bent MJ, Looijenga LH, Langenberg K, Dinjens W, Graveland W, Uytendewilligen L, Sillevs Smitt PA, Jenkins RB, Kros JM : Chromosomal anomalies in oligodendroglial tumors are correlated with clinical features. *Cancer*, 97 (5) : 1276-1284, 2003.
 - 55) Mohile NA, Forsyth P, Stewart D, Raizer JJ, Paleologos N, Kewalramani T, Louis DN, Cairncross JG, Abrey LE : A phase II study of intensified chemotherapy alone as initial treatment for newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma : an interim analysis. *J Neurooncol*, 89 (2) : 187-193, 2008.
 - 56) Kouwenhoven MC, Kros JM, French PJ, Biemond-ter Stege EM, Graveland WJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, van den Bent MJ : 1p, 19q loss within oligodendroglioma is predictive for response to first line temozolomide but not to salvage treatment. *Eur J Cancer*, 42 (15) : 2499-2503, 2006.
 - 57) van den Bent MJ, Chinot O, Boogerd W, Bravo Marques J, Taphoorn MJ, Kros JM, van der Rijt CC, Vecht CJ, De Beule N, Baron B : Second-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma after PCV (procarbazine, lomustine and vincristine) chemotherapy : EORTC Brain Tumor Group phase II study 26972. *Ann Oncol*, 14 (4) : 599-602, 2003.
 - 58) Hukin J, Epstein F, Lefton D, Allen J : Treatment of intracranial ependymoma by surgery alone. *Pediatr Neurosurg*, 29 (1) : 40-45, 1998.
 - 59) Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MM, van der Lugt A : Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*, 357 (18) : 1821-1828, 2007.
 - 60) JASTRO データベース委員会 : 全国放射線治療施設の 2005 年定期構造調査報告 (第 1 報). *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol*, 19 : 181-192, 2007.
 - 61) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan : Report of brain tumor registry of Japan (1969-1993) 10th edition. *Neurol medico-chirurgica*, 40 (suppl), 2000.
 - 62) Walker MD, et al : Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med*, 303 : 1323-1329, 1980.
 - 63) Fine HA, et al : Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer*, 71 : 2585-2597, 1993.
 - 64) Stewart LA : Chemotherapy in adult high-grade glioma : a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*, 359 : 1011-1018, 2002.
 - 65) Stupp R, et al : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 352 : 987-996, 2005.
 - 66) Keim-Guibert F, et al : Radiotherapy for Glioblastoma in the Elderly. *N Engl J Med*, 356 : 1527-1535, 2007.
 - 67) Walker MD, et al : An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of Malignant gliomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 5 : 1725-1731, 1979.
 - 68) Anderson AP : Postoperative irradiation of glioblastoma. *Acta radiol*, 17 : 475-484, 1978.
 - 69) Tanaka M, et al : High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma : a historical comparison. *Lancet Oncol*, 6 : 953-960, 2005.
 - 70) Chang JL, et al : Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol*, 20 : 1635-1642, 2002.
 - 71) Mizoe J, et al : Phase I / II clinical trial of carbon ion radiotherapy for malignant gliomas : combined X-ray radiotherapy, chemotherapy, and carbon ion radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 69 : 390-396, 2007.
 - 72) Buckner JC, et al : Phase III trial of carmustine and cisplatin compared with carmustine alone and standard radiation therapy or accelerated radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme : North Central Cancer Treatment Group 93-72-52 and Southwest Oncology Group 9503 trials. *J Clin Oncol*, 24 : 3871-3879, 2006.
 - 73) Hochberg FH, et al : Assumptions in the radiotherapy of glioblastomas. *Neurology*, 30 : 907-911, 1980.

- 74) Giese A, et al : Glioma invasion-pattern of dissemination by mechanisms of invasion and surgical intervention, pattern of gene expression and its regulatory control by tumor suppressor p.53 and proto-oncogene ETS-1. *Acta Neurochir Suppl*, 88 : 153-162, 2003.
- 75) Emami B, et al : Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 21 : 109-122, 1991.
- 76) Douglas JG, et al : [F-18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for targeting radiation dose escalation for patients with glioblastoma multiforme : clinical outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68 : 144-150, 2007.
- 77) Solberg TD, et al : A feasibility study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for targeting and simultaneous integrated boost for intensity-modulated radiosurgery and radiotherapy. *J Neurosurg*, 101 : 381-389, 2004.
- 78) Chang J, et al : Image-fusion of MR spectroscopic images for treatment planning of gliomas. *Med. Phys*, 33 : 32-40, 2006.
- 79) Chang EL, et al : Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68 : 144-150, 2007.
- 80) Tsao MN, et al : The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63 : 47-55, 2005.
- 81) Souhami I, et al : Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme : report of Radiation Therapy oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60 : 853-860, 2004.
- 82) Cardinale R, et al : A phase II trial of accelerated radiotherapy using weekly stereotactic conformal boost for supratentorial glioblastoma multiforme : RTOG 0023. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65 : 1422-1428, 2006.
- 83) Patchell RA, et al : Postoperative radiotherapy in the treatment of single brain metastases to the brain. *JAMA*, 280 : 1485-1489, 1998.
- 84) Meyers CA : Neurocognitive dysfunction in cancer patients. *Oncology (Huntington)*, 14 : 75-79, 2000.
- 85) Aoyama H, et al : Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68 : 1388-1395, 2007.
- 86) Filley CM, et al : Toxic leukoencephalopathy. *N Engl J Med*, 345 : 425-432, 2001.
- 87) Crossen JR, et al : Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults : A review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol*, 12 : 627-642, 1994.
- 88) Lee AW, et al : Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis : Significance of fractional dose and treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53 : 75-85, 2002.
- 89) Corn BW, et al : Prospective Evaluation of Quality of Life and Neurocognitive Effects in Patients with Multiple Brain Metastases Receiving Whole-Brain Radiotherapy with or without Thalidomide on Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Trial 0118. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71 (1) : 71-78, Epub 2007.
- 90) Shaw EG, et al : Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients. Effect on cognitive function, mood and quality of life. *J Clin Oncol*, 24 : 1415-1420, 2006.
- 91) Shaw E, et al : Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases : final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47 : 291-298, 2000.
- 92) Suzuki H, et al : Spontaneous haemorrhage into metastatic brain tumours after stereotactic radiosurgery using a linear accelerator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74 : 908-912, 2003.
- 93) Boyd T.S., et al : Stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Oncology (Williston Park)*, 13 : 1397-1409, 1999.
- 94) Mehta MP, et al : The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63 : 37-46, 2005.
- 95) Andrews DW, et al : Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patient with one to three brain metastases : phase III result of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet*, 363 : 1665-1672, 2004.
- 96) Aoyama H, et al : Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs. stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases : A randomized controlled trial. *JAMA*, 295 : 2483-2491, 2006.
- 97) 河内正人 他 : 成人大脳半球膠芽腫に対する PCB, ACNU, VCR-IFN-beta (PAV-IFN) vs. PAV-第Ⅲ相試験. 第61回日本脳神経外科学会, 1112-1113, 2002.



Lung cancer RT

Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses

Naoko Sanuki-Fujimoto^{a,*}, Minako Sumi^a, Yoshinori Ito^a, Atsushi Imai^a, Yoshikazu Kagami^a, Ikuo Sekine^b, Hideo Kunitoh^b, Yuichiro Ohe^b, Tomohide Tamura^b, Hiroshi Ikeda^a^a Department of Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital, Japan^b Department of Thoracic Oncology and Internal Medicine, National Cancer Center Hospital, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 October 2008

Received in revised form 29 December 2008

Accepted 30 December 2008

Available online 21 January 2009

Keywords:

Chemoradiotherapy

Elective nodal failure

Elective nodal irradiation

Non-small-cell lung carcinoma

Radiotherapy

ABSTRACT

Introduction: The role of elective nodal irradiation of non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients treated with radiotherapy remains unclear. We investigated the significance of treating clinically uninvolved lymph nodes by retrospectively analyzing the relationship between loco-regional failure and the irradiated volume.

Methods: Between 1998 and 2003, patients with IA–IIIB NSCLC were treated with radiotherapy. The eligibility criteria for this study were an irradiation dose of 60 Gy or more and a clinical response better than stable disease. Typical radiotherapy consisted of 40 Gy/20 fr to the tumor volumes (clinical target volume of the primary tumor [CTVp]), of the metastatic lymph nodes [CTVn], and of the subclinical nodal region [CTVs]), followed by off-cord boost to CTVp+n to a total dose 60–68 Gy/30–34 fr. The relationship between the sites of recurrence and irradiated volumes was analyzed.

Results: A total of 127 patients fulfilled the eligibility criteria. Their median overall and progression-free survival times were 23.5 (range, 4.2–109.7) and 9.0 months (2.2–109.7), respectively. At a median follow-up time of 50.5 months (range, 14.2–83.0) for the surviving patients, the first treatment failure was observed in 95 patients (loco-regional; 41, distant; 42, both; 12). Among the patients with loco-regional failure, in-field recurrence occurred in 38 patients, and four CTVs recurrences associated with CTVp+n failure were observed. No isolated recurrence in CTVs was observed.

Conclusions: In-field loco-regional failure, as well as distant metastasis, was a major type of failure, and there was no isolated elective nodal failure. Radiation volume adequacy did not seem to affect elective nodal failure.

© 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology 91 (2009) 433–437

Radiation therapy is an integral component of the multi-modal treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC). Recent phase III studies have demonstrated that concomitant chemoradiotherapy improves survival, and this has resulted in the general acceptance of concurrent chemoradiotherapy as one of the standard treatments for locally advanced NSCLC [1]. Despite the improved survival, however, most patients die from their disease as a result of local or distant failure.

Local failure remains a major challenge when treating NSCLC with radiotherapy. A number of studies of dose escalation to the gross tumor volume (GTV) have been conducted as a means of improving local control [2–5]. The conventional radiation fields for NSCLC typically encompass the entire mediastinum and ipsilateral hilum (elective nodal region) to deliver a dose of 40 Gy, even without evidence of disease in these areas, followed by a 20 Gy boost to the GTV. However, the conventional treatment has added

considerable morbidity and can limit the dose escalation. In phase I–II dose escalation studies, there is a trend toward omitting the practice of elective nodal irradiation (ENI) after their experiences with toxicity, which is not based on direct evidence [2–5]. According to those studies, omitting ENI has not sacrificed treatment outcomes so far. They also analyzed patterns of recurrence in relation to irradiated volume in a dose escalation setting [6].

By contrast, the current literature provides limited information regarding patterns of failure when conventional fields and doses are used [7,8]. Since it is important to know whether loco-regional failure is within or outside the irradiation field, we retrospectively analyzed patterns of failure after radiation therapy for NSCLC, especially in regard to the relationship between local failure and irradiated volume.

Methods and materials

Patients

Between January 1998 and March 2003, 263 patients with newly diagnosed NSCLC were treated with thoracic radiation therapy,

* Corresponding author. Address: Department of Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital, 1-1, Tsukiji 5-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan.
E-mail address: nao5-tky@umin.ac.jp (N. Sanuki-Fujimoto).