Osaka University Knowledge Archive

Title	III期非小細胞肺癌に対するカルボプラチンおよびエトポシドを用いた同時併用法による根治的放射線治療の臨床的検討-治療効果および有害事象に対する考察-
Author(s)	古平, 毅; 山川, 耕二; 谷口, 博之 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1998, 58(9), p. 497-502
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20482
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

III期非小細胞肺癌に対するカルボプラチンおよびエトポシドを用いた同時併用法による根治的放射線治療の臨床的検討
－治療効果および有害事象に対する考察－

古平　毅[1)]　山川　耕二[1)]　谷口　博之[2)]　松原　一仁[3)]　石垣　武男[4)]

1）公立陶生病院放射線科　2）同呼吸器アレルギー内科　3）社会保険中京病院放射線科　4）名古屋大学医学部放射線医学講座

Clinical Efficacy of Concurrent Carboplatin, Etoposide, and Definitive Radiotherapy for Stage III Non-small-cell Lung Cancer: Consideration as to therapeutic outcomes and morbidity

Takeshi Kodaira[1)], Kouji Yamakawa[1)], Hiroyuki Taniguchi[2)], Kazuhito Matsubara[3)] and Takeo Ishigaki[4)]

To improve the therapeutic outcome for inoperable non-small-cell lung cancer, we applied definitive thoracic radiotherapy combined with concurrent administration of carboplatin and etoposide. We retrospectively analyzed 55 eligible patients with Stage III disease. The one-year rate of overall survival (OAS) and distant metastasis-free survival (DMFS) of the total group were 46.1% and 36.1%, respectively. Twenty-nine patients developed thoracic failures (52.7%) and 23 (41.8%) distant failures. Using univariate and multivariate analyses, radiation dose, performance status and LDH were revealed as significant prognostic factors of OAS, and LDH had a strong adverse effect on DMFS. Leucopenia of Grade 3 or higher was noted in 75.9%, anemia in 55.6%, thrombocytopenia in 59.3%, esophagitis in 20.4%, and lung injury in 10.9%. Sufficient gain was not obtained by our strategy, and higher morbidity, especially of lung, was noted than was expected. It was suspected that simultaneous use of oral etoposide might increase radiation pneumonitis, so one should take special care of unexpected toxicity in concurrent chemoradiotherapy. Both the hyperfractionated technique of radiotherapy and the time-dose modification of anti-tumor drugs should be considered in further steps.

Research Code No. : *604.5*

Key words : *Non-small cell lung cancer, Chemoradiotherapy, Radiotherapy, Carboplatin Etoposide*

Received Nov. 20, 1997; revision accepted Apr. 27, 1998

1) Department of Radiology, Tosei General Hospital
2) Department of Respiratory Disease and Allergology, Tosei General Hospital
3) Department of Radiology, Social Insurance Chukyo Hospital
4) Department of Radiology, Nagoya University School of Medicine

目　的

手術不能非小細胞肺癌の治療は，放射線治療が中心であるがその成績は満足のいくものではない．そのため局所制御の向上と，遠隔転移の予防を目的として種々の抗癌剤の併用が試みられている[1)-14)]．シスプラチンは肺癌の抗腫瘍効果が高く，加えて放射線増感効果も優れていることから中心的薬剤として当初より使用されてきた[1)-8)]．しかしその腎毒性の点で注意が必要である．高齢者はシスプラチンによる合併症発現の高危険因子背景群と思われるので，腎毒性の低いカルボプラチン（以下CBDCA）の使用は利点が多い[9)-11)]．当院では非小細胞肺癌の治療にCBDCAとエトポシド（以下VP-16）を用いた全身化学療法と根治的放射線治療の同時併用療法を行ってきた．治療群のretrospectiveな解析から本療法の有用性や安全性について検討した．

方　法

1991年から1996年に当院で初回治療として放射線治療が行われた非小細胞肺癌は87例であるが，このうちの74例はCBDCAとVP-16の同時併用による根治的放射線治療を適応した．今回は本治療法を行った55例のIII期症例を解析の対象とした．このうち3例の試験開胸が行われた症例と1例の放射線治療後に手術を併用した症例も解析に含まれている．治療の対照群は原則として，75歳以下，WHOのPerformance status（以下PS）2以下,腎機能，肝機能，骨髄機能が正常である患者としたが，主治医の判断で治療可能と思われたものもこれに含めた．

対象群の背景因子および治療内容をTable 1にまとめた．対象は女性8例，男性47例で平均年齢は68.4歳，中央値69歳（範囲49-82歳）であった．治療開始時点での対象群のPSの分布は0-13例，1-29例，2-9例，3-4例であった．病理組織像は扁平上皮癌27例，腺癌27例，大細胞癌1例であった．病期はIIIA期が19例，IIIB期が36例であった．放射線治療は4MVリニアックにより一回1.8-2 Gy週5回の分割照射で行った．前後2門照射で原発巣と縦隔リンパ節を含め40-45Gyまで照射し，以後斜入2門など脊髄を外した縮小照射野で

Table 1 Patient characteristics and treatment parameters.

Factors	Content
Age (years)	mean 68.4, range 49-82
Gender	male / female = 47 / 8
Performance status	0 / 1 / 2 / 3 = 13 / 29 / 9 / 4
Stage	IIIA / IIIB = 19 / 36
T factor	1 / 2 / 3 / 4 = 1 / 14 / 18 / 22
N factor	0 / 1 / 2 / 3 = 3 / 1 / 30 / 21
Histopathology	A / L / S = 27 / 1 / 27
Differentiation	well / moderate / poor = 6 / 9 / 20
Radiation dose (Gy)	mean 55.5, range 36-66
OTT (days)	mean 52.3, range 34-80
CBDCA (mg)	mean 820, range 106-1500
VP-16 (mg)	mean 1756, range 750-2800

A = adenocarcinoma, L = large cell carcinoma, S = squamous cell carcinoma, OTT = overall treatment time, CBDCA = carboplatin, VP-16 = etoposide

60 Gyを目標に照射した．平均照射線量は55.5Gy(範囲36-66 Gy)で，そのうち60 Gy以上治療群は39例，71.0%であった．平均照射野面積は229cm^2 (範囲56-535cm^2)であった．

抗癌剤は放射線治療開始日をday1として以下の方法で行った．CBDCAはCalvertの式[15]より算定したArea Under the Curve 4.5μg/ml*h相当量をday1-5に分割し静脈投与し，VP-16は700mg/m^{2}をday1-14に分割して経口投与した．これを28日単位で2コース繰り返し施行し，可能な場合には奏効群を中心に化学療法のみを追加した．化学療法は平均1.9コース(3コース以上4例，最高5コース)行われた．また後述する分類上Grade 3以上の血液毒性が生じた場合は以後の化学療法は75%doseで行った．併用療法施行中のCBDCAの平均総投与量は820mg，VP-16は1756mgであった．

治療開始日を観察開始日としてOveall survival rate (OAS)，およびDistant metastasis-free survival rate (DMFS)をKaplan-Meier法で算定した．種々の予後因子の治療成績への影響は単変量(log-rank test)および多変量解析(Cox-proportional hazard model)を用いて解析を行った．DMFSは照射野外の再発を発見した時点でうちきり，照射野内再発はこれに含めなかった．検討項目は年齢，照射線量，照射野面積，総治療期間，薬剤の投与量，化学療法のコース数，血中総蛋白濃度(平均6.8g/dl，範囲5.9-7.9g/dl)，コリンエステラーゼ(平均3440IU/L，範囲944-5660IU/L；正常値3600-7600IU/L)，LDH(平均431IU/L，範囲255-1282IU/L；正常値211-450IU/L)，治療終了時のPaO_2(平均75.1Torr，範囲45.8-86.2Torr)，初診時の肺活量(平均83.7%，範囲43.5-144%)，一秒量(平均67.9%，範囲25.1-99.2%)，DLCO(平均12.6ml/min/mmHg，範囲3.05-27.5ml/min/mmHg)を採用した．病理組織像は大細胞癌を除いた2群間で比較した．病期は各項目間で比較した．PS(0-1 vs. 2-3)，一次効果(PD vs. CR + PR + NC)，組織分化度(低分化vs.中分化+高分化)，T因子(T1-T3 vs, T4)，N因子(N0-N2 vs. N3)の各項目の解析はそれぞれ2群に分け検討した．多変量解析は単変量解析でp値0.1以下であった因子を採用して行った．この際，一次効果の項目は，観察開始日には決定していないので解析結果への影響を考え多変量解析には含めなかった．治療による有害事象の評価にはJCOGのGrading systemを用いGrade 3以上の血液毒性，食道炎，肺有害事象につき発生頻度と危険因子について検討した．肺の有害事象は通常の放射線肺炎のほかに，照射野を超える病変でも画像診断，細菌学的検査，気管支鏡検査などから感染性肺炎が除外でき，かつ放射線治療との関連が強く疑われたものも含んでいる．解析を行った1997年9月の時点で全症例の平均観察期間は10.6カ月，生存例の最短観察期間は9.7カ月，最長は41.1カ月であった．生存率以外の解析は，群間の分布はカイ2乗検定を，2群間の数値はt-testを用い検定した．また血液毒性と背景因子の解析には各成分のNadir countを従属変数として単回帰解析により両者の相関を検定した．統計学的有意差は$p < 0.05$とした．

結　果

全体のOASは1年46.1%，2年19.4%,生存月数中央値(median survival time以下MST)は11.7 Mであった．なお，病因別生存率はそれぞれ53.1%，23.9%，MST 12.4 Mであった．DMFSは1年36.1%，2年15.0% MST 10.4 Mであった．治療終了時の一次効果は53.9%の奏効率が得られた(CR 1例2.0%，PR 27例51.9%，NC 13例25%，PD 11例21.1%)．原病死は28例(50.9%)でうち胸部再発を直接の死因と考えたのが12例(21.8%)，遠隔転移が原因と考えたものは7例(12.7%)であった．再発が明かで原病死を強く疑ったが，主治医の判断または家族の希望で検索が十分行われず死因が特定できなかったものは9例(16.4%)であった．治療関連死は5例(9.1%)でうち致死的な肺有害事象は3例(5.5%)に見られた．他病死は7例(12.7%)に観察した．心筋梗塞により死亡した2例(3.6%)は過去に陳旧性梗塞があった症例だが，心臓が照射野に含まれていたため副作用の可能性も完全には否定しきれなかった．11例は最終観察時に生存していた．4例は中途より追跡不能であった(最低観察期間9.7カ月)．

Table 2に再発部位を示す．確認された胸部再発は29例でうち局所再発は17例，胸膜再発は10例で観察された．遠隔転移は23例に見られ脳転移，骨転移，肺転移の順に多く観察された．

単変量解析の結果のうち有意差が観察された項目をTable 3に示す．OASの解析で有意な予後因子はPS，照射線量，一次効果，LDHの項目であった．なお，扁平上皮癌，腺癌，大細胞癌の各群のMSTは11.7M，11.2M，2.1Mであった．PS 2-3の群はPS 0-1の群より(MST = 7.2 vs. 12.5 M；Fig.1)，照射線量≦55Gy群は>55Gy群より(MST = 4.4 M

Table 2　Patterns of treatment failures.

Thoracic failures	29	52.7%
Local	17	30.9%
Pleura	10	18.2%
Pericardium	2	3.6%
Distant failures	23	41.8%
Brain	11	20.0%
Bone	9	16.4%
Liver	4	7.3%
Lung	7	12.7%
Abdomen	4	7.3%
Head and neck	2	3.6%
Others	1	1.8%

vs. 12.4 M)，一次効果PD群は他の群より(MST = 3.9 M vs. 12.5 M; Fig.2)，LDH 500(IU/L)で分けた2群で高値群は低値群に比し(MST = 5.3M vs. 12.0M)予後不良であった．IIIA，IIIB期の各群のMSTは各々12.1 M，8.5 M であった($p > 0.05$)．

単変量解析によるDMFSの予後因子は照射線量，一次効果，LDH，分化度，N因子の各項目であった．照射線量，一次効果，LDHの項目での小群間の関係はOASでの解析結果と同様であった．分化度の項目の解析では低分化群vs. 中分化群＋高分化群でMST = 3.3 M vs. 13.9Mであった．N3は遠隔転移の高危険因子であった(MST; N3 vs. N0-2 = 3.8M vs. 13.7 M)．PSは予後因子の傾向が観察されたが有意ではなかった($p = 0.08$)．

次に多変量解析の結果をTable 4に示す．各項目間の補正を行ったうえでOASの予後因子はPS，照射線量，LDHの各項目であった．PSはHazard比4.161で強い影響を及ぼす因子と考えられた．

DMFSの解析では唯一LDHの項目が予後因子であった．Hazard比は10.62で非常に強い関連があるという結果であった．

Table 3　Univariate analysis of overall survival and distant metastasis free survival.

Factors	Criteria	OAS	DMFS
Performance status	0-1 vs. 2-3	0.001	0.08
N factor	0-2 vs. 3	NS	0.04
Differentiation	P vs. M + W	NS	0.02
Radiation dose (Gy)	≦ 55 vs. > 55	0.005	0.03
LDH (IU / L)	≦ 500 vs. > 500	0.03	0.0006
Initial response	PD vs. CR + PR + NC	< 0.0001	< 0.0001

The number of the table shows p-value.
OAS = overall survival, DMFS = distant metastasis-free survival, P = poorly differentiated, M = moderately differentiated, W = well differentiated, PD = progressive disease, CR = complete response, PR = partial response, NC = no change, NS = not significant

最後に治療の有害事象を検討した．Grade 3以上の重度の血液毒性は白血球減少75.9%，貧血55.6%，血小板減少59.3%であった．また，Grade3以上の食道炎20.4%，肺有害事象10.9%が観察された．

最小白血球数はCBDCA投与量と負の相関を認めた(相関係数−0.35，$p = 0.01$)．照射線量とも同様の傾向が観察された．(相関係数−0.32，$p = 0.02$)．最小ヘモグロビン値はコリンエステラーゼ値と正の相関が観察された(相関係数0.28，$p = 0.04$)．最小血小板数でもコリンエステラーゼ値と正の相関関係が観察された(相関係数0.29，$p = 0.04$)．血液毒性の背景因子はそのほかに有意なものは観察されなかった．Grade3以上の食道炎発生群の併用薬剤投与量は有意に非発生群より高かった(CBDCA; 986mg vs. 777mg，$p = 0.03$，VP-16; 2033 mg vs. 1677mg，$p = 0.03$)．照射線量,照射野面積，年齢の項目に明らかな差はなかった．Grade 3以上の肺有害事象の発生($n = 6$)に関して背景因子を解析した結果，治療後のPaO_2は発生群で有意に非発生群より低かった($p = 0.01$)．他の因子との関連は明かでなかった．有意差は無いが年齢(73.7歳vs. 67.7歳；$p = 0.08$)，照射線量(59.7 Gy vs. 54.9 Gy；$p = 0.34$)，G-CSF(2377μg vs. 1620μg；$p = 0.41$)およびVP-16の投与量(1875mg vs. 1740mg；$p = 0.52$)はやや発症群で多かった．

考　察

手術不能の非小細胞肺癌の標準的治療は放射線治療であるが，その治療効果は満足のいく物ではなく改善の余地がある．Shaake[2]らはrandomized studyにより放射線治療単独より，シスプラチンの同時併用療法で効果が優ると報告し，その適応が拡大した[1)-3)]．しかし単剤併用では，遠隔転移の減少が得られた報告は少なく，最近ではシスプラチンに5-FUまたはVP-16を加えた多剤併用療法がよく用いられている[4)-6),8),12)]．しかし，シスプラチンは腎毒性があることや，比較的大量の補液が必要であることから使用に制限がある．この点で制限の少ないCBDCAを利用した同時併用療法が試みられ[9)-11),13)]，われわれも同様な背景から本治療を試みてきた．一方，肺癌の放射線治療では，食道炎がしばしば問題となることから，粘膜炎の増強が多い5-FUよりはVP-16の使用が有用と考えた．

今回のわれわれの検討では1年生存率が46.1%，2年生存率は19.4%で，放射線治療単独に比し期待したほどの改善は得られなかった．文献上報告された同時併用療法の治療成績をTable 5に示す．若干シスプラチン使用群での成績が良いように思えるが[4),6),8),12)]，適応症例の背景因子に違いがあることが予想され，単純な比較はできない．しかしこれらの報告でさえ手術との併用群[6),12)]

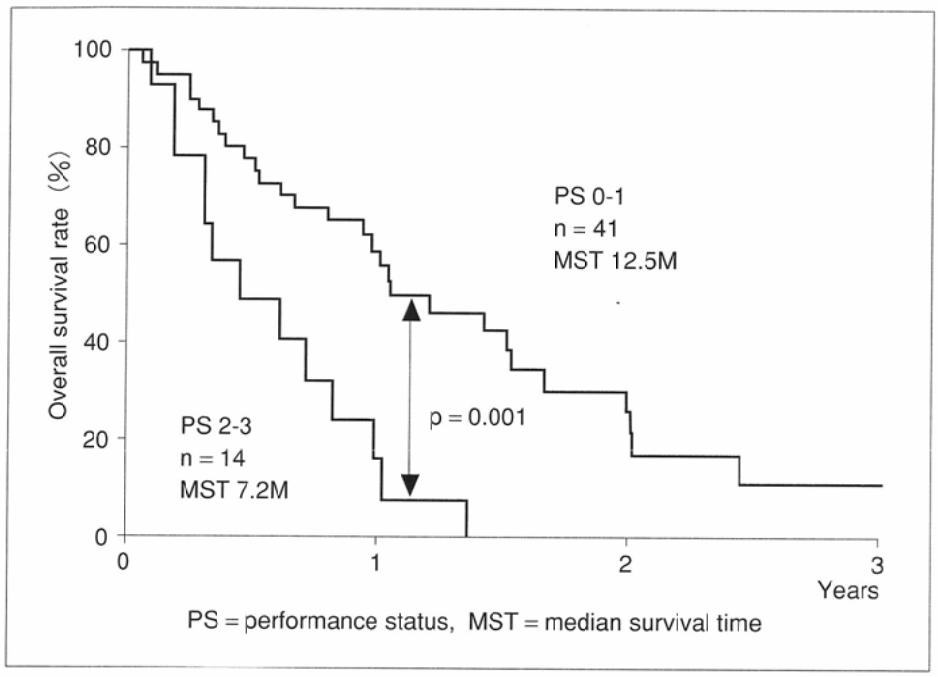

Fig.1 Overall survival curves of subgroups divided by performance status.

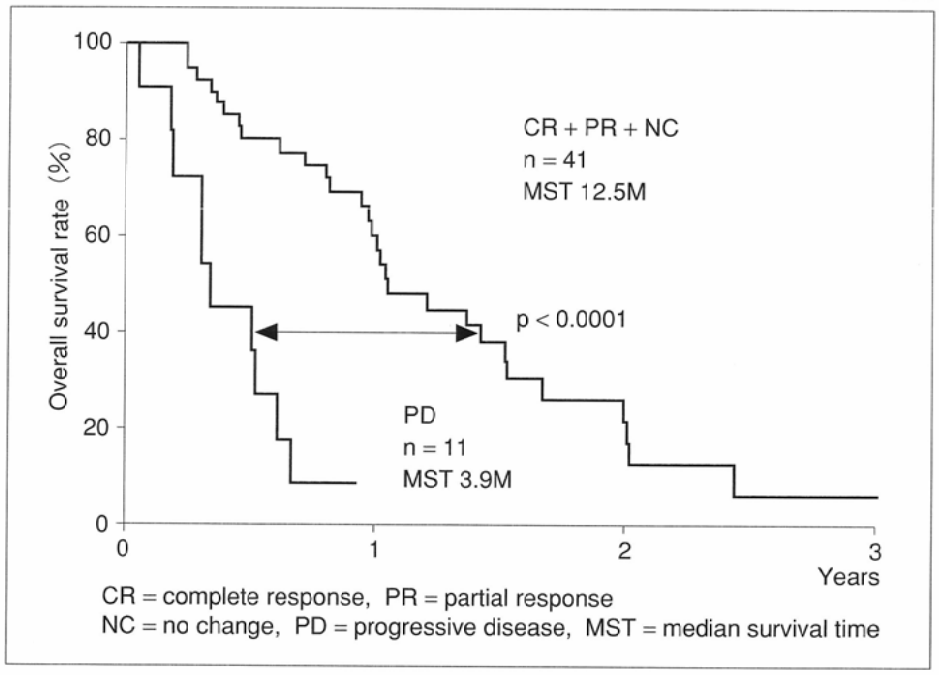

Fig.2 Overall survival curves of subgroups divided by initial response.

を除いては，長期生存率の改善までは達成できなかった．一次効果の改善，短期生存率の向上が長期生存例の増加までにはつながらないのが現状である．

予後因子の解析では一次効果の項目は単変量解析でOASおよびDMFSの有意な予後因子であった．しかし，全体の奏功率は53.9%と満足のいく物ではなかった．これは今回の方法では薬剤による増感効果が十分でなかった可能性がある．少量連日投与による薬剤投与法の改善に加え，局所効果の高いaccelerated hyperfractionationの応用[13)-15)]が期待される．一方，症例数は少ないが奏効群を中心にadjuvant therapyを追加したにもかかわらず，抗癌剤投与量の増加は成績向上にはつながらなかった．今回の検討でCBDCA投与量の増加は白血球減少につながっており，これは放射線治療に制約を来した可能性がある．一方，今回の解析では照射線量は治療成績へのpositiveな影響が観察された．背景因子の中では放射線治療の影響が強いと思われ，より多くの対象で推奨線量達成が可能な治療内容の改善が望まれる．この点から，化学療法の内容には検討が必要と思われた．そのほかの項目ではLDHが，独立した危険因子であると考えられた．

併用療法の安全性については，文献上の報告に比し血液毒性がやや多かったが(Table 5)，これは血液製剤の投与やG-CSFの使用で対処できた．実際，敗血症による死亡は1例のみで，臨床上の問題は少ないと考えられた．また，薬剤投与と重度の食道炎発生は関連が深いと思われたが，その発生率は許容範囲内であった．だが，致死例3例を含む放

Table 4　Multivariate analysis of overall survival and distant metastasis free survival.

Factors	Reference group	OAS		DMFS	
		p-value	Hazard ratio	p-value	Hazard ratio
PS	0-1	0.0009	4.161	0.1776	2.580
Radiation dose	≦ 55 Gy	0.0476	0.403	0.1789	0.430
LDH	≦ 500 IU / l	0.0249	2.781	0.0169	10.62
N factor	N3	n.e.	n.e.	0.6894	0.771
Differentiation	poor	n.e.	n.e.	0.5339	0.670

OAS = overall survival, DMFS = distant metastasis-free survival, PS = performance status, n.e. = not entered into analysis

射線による重度の肺有害事象が多いことは，重要な問題と考えられた．今回使用したVP-16はtopoisomerase IIの阻害によりDNA修復を障害し，放射線によるsublethal damageからの回復を遅延させると考えられている．非小細胞肺癌でもplatinum製剤との併用で適応がひろがってきた[5),6),8),10)-12)]．しかし通常肺への直接の毒性は知られていないVP-16が，放射線併用で肺の有害事象を増強するという報告がある[17),18)]．われわれが文献を検索した中でも肺有害事象の多い検討群にVP-16の経口投与が多く適応されていた[5),8)]．大西らは自験例の検討から，静注法に比し経口法では効果が持続するため肺有害事象が増すと推論している[18)]．今回の検討でも発生群で，有意差はないもののVP-16の投与量が多かった．VP-16以外にも単独で影響のない薬剤が放射線との併用により肺有害事象を増すことも知られており[16)-18)]，本薬剤が原因となった可能性がある．同時併用法にあたってはVP-16の投与量，投与法には細心の注意が必要である．また肺の有害事象発生の予測には，治療後のPaO_2が信頼できる指標である可能性が示唆された．

間質性肺炎がG-CSFにより誘発されたという報告もあるが[19),20)]，われわれの解析でも発生群にG-CSF投与量が多い傾向があった．放射線による肺有害事象の発生は過酸化物質による組織障害が原因と考えられ，これには顆粒球の組織浸潤と関連が深いという説がある．またこれは臨床的に末梢白血球の増加に一致し観察されるとの報告がある[20)]．G-CSFの大量使用を要するような強力な化学療法の併用はこのような背景からも細心の注意が必要である．放射線による肺有害事象の危険因子としてはこのほか照射線量，照射野の大きさ，年齢，既往の肺合併症が重要であると報告がある[21),22)]．われわれの検討でも年齢，照射線量はやや発生群に高かった．今回の検討では照射野の大きさと肺有害事象との関係は明かでなかったが，われわれの検討では実際の照射容積を正確に反映していないため解釈には注意が必要である．いずれにせよ肺の照射容積は肺有害事象発生の重要な因子と考えられ[23)]，今後三次元治療計画を応用した放射線治療技術の改良がより一層重要な意味を持つと思われる．

Table 5　Treatment results of concurrent chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer.

Authors	Anti-tumor drugs	Etoposide (mg/m²)	1/2 year survival (%)	Esophagitis (%)	Leucopenia (%)	Thrombocytopenia (%)	Pneumonitis (%)
Ours	CBDCA + VP-16**	1400 (po.)	46.1/ 19.4	20.4	75.9	59.3	10.9
Trodella [9)]	CBDCA*		59.5 / 31.7	–	16.6-27	0-46.7	–
Kunitoh [14)]	CBDCA**		42 / 20	23	55	16	3
Lau [11)]	CBCDA + VP-16**	400 (iv.)	– / 40	30	39	22	0
Bardnet [10)]	CBCDA + VP-16**	900 (iv.)	38 / 15	–	16	16	–
Hazuka [3)]	CDDP**		56 / 24	16	14	2	0
Schaake-K [2)]	CDDP*/CDDP**		49-50 / 17-32	1	1	1	7-11
Blanke [1)]	CDDP**		43 / 18	4.7	7.9	–	1.6
Komaki [7)]	CDDP + VBL**		58-65 / –	20.6-30.8	33-62	–	–
Reboul [4)]	CDDP + VP-16**	100 (iv.)	70 / 39.7	10	22	6	0
Blanke [5)]	CDDP + VP-16**	675 (iv. + po.)	45 / --	40	57.1	38.1	25
Milstein [6)]	CDDP + VP-16***	400 (iv.)	– / 39	–	16	11	6
Langer [8)]	CDDP + VP-16 + 5FU**	300 (iv.)	– / 38	53	55	17.5	2.5
Pisch [12)]	CDDP + VP-16 + 5FU***	720 (iv.)	60.3 / 49	19	25.5	–	6

* concomitant, ** concurrent, *** neoadjuvant (preoperation), iv. = intravenous, po. = oral, CBDCA = carboplatin, VP-16 = etoposide, CDDP = cisplatin, VBL = vinblastine. Numbers at columns mean the incidence of major complication.

まとめ

今回の非小細胞肺癌に対するCBDCAおよびVP-16を用いた化学療法と放射線治療の同時併用療法の検討では肺をはじめとした有害事象の増強にひきかえ，局所効果，生存率の改善は十分でなく，薬剤投与法や照射法の改良が必要と考えられた．しかし，奏効率改善が長期生存に至らないのが現状である．最近，手術不能の非小細胞肺癌にneoadjuvant chemoradiotherapyによるdown stage後の根治手術を適応し長期生存の改善を報告するものも見られるが[36]，重篤な合併症も多く観察されるので適応は限られている．このような背景を考え，患者の背景因子から適切な治療を選択することも重要であると考える．

謝辞

稿を終えるにあたり，本治療の施行にあたり絶大なご尽力をいただいた名古屋大学医学部第二内科　高木健三先生，同検査部　鈴木隆二郎先生に深謝の意を表します．また当院での診療にあたられた放射線部　山北理彦氏に感謝いたします．なお，本論文の要旨は第10回日本放射線腫瘍学会学術大会(97.10.31)で発表した．

文　献

1) Blanke C, Ansari A, Mantravadi R, et al: Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: A Hoosier oncology group protocol. J Clin Oncol 13: 1425-1429, 1995
2) Schaake-Koning C, Maat B, Houtte P, et al: Radiotherapy combined with low-dose cis-diammine dichloroplatinum (II) (CDDP) in inoperable nonmetastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a randomized three arm phase II study of the EORTC lung cancer and radiotherapy cooperative groups. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 967-972, 1990
3) Hazuka MB, Crowley JJ, Bunn PA, et al: Daily low-dose cisplatin plus concurrent high-dose thoracic irradiation in locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: results of a phase II southwest oncology group study. J Clin Oncol 12: 1814-1820, 1994
4) Reboul F, Brewer Y, Vincent P, et al: Concurrent cisplatin, etoposide, and radiotherapy for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer: a phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 35: 343-350, 1996
5) Blanke C, DeVore R, Shyr Y, et al: A pilot study of protracted low dose cisplatin and etoposide with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III nonsmall cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37: 111-116, 1997
6) Milstein D, Kuten A, Saute M, et al: Preoperative concurrent chemoradiotherapy for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 34: 1125-1132, 1996
7) Komaki R, Scott C, Ettinger D, et al: Randomized study of chemotherapy/radiation therapy combinations for favorable patients with locally advanced inoperable nonsmall cell lung cancer: radiation therapy oncology group (RTOG) 92-04. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38: 149-155, 1997
8) Langer CJ, Curran WJ, Keller SM, et al: Report of phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with radical thoracic irradiation (60 Gy), infusional fluorouracil, bolus cisplatin and etoposide for clinical stage IIIB and bulky IIIA non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 26: 469-478, 1993
9) Trodella L, Cellini N, Picciocchi A, et al: Phase I-II trial of concomitant continuous carboplatin (CBDCA) infusion and radiotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer with evaluation for surgery: final report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37: 93-101, 1997
10) Bardet E, Riviere A, Charloux A, et al: A phase II trial of radiochemotherapy with daily carboplatin, after induction chemotherapy (carboplatin and etoposide), in locally advanced nonsmall-cell lung cancer: final analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38: 163-168, 1997
11) Lau DHM, Ryu JK, Gandara DR, et al: Concurrent carboplatin, etoposide and thoracic radiation for poor-risk stage III non-small-cell lung carcinoma: a pilot study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38: 157-161, 1997
12) Pisch J, Berson AM, Malamud S, et al: Chemoradiation in advanced nonsmall cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 33 (1): 183-188, 1995
13) le Pechoux C, Arriagada R, Chevalier TL, et al: Concurrent cisplatin-vindesine and hyperfractionated thoracic radiotherapy in locally advanced nonsmall cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 35: 519-525, 1996
14) Kunitoh H, Watanabe K, Nagatomo A, et al: Concurrent daily carboplatin and accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy in locally advanced nonsmall cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37: 103-109, 1997
15) Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al: Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol 7: 1748-1756, 1989
16) Verschoore J, Lagrange JL, Boublil JL, et al: Pulmonary toxicity of a combination of low-dose doxorubicin and irradiation for inoperable lung cancer. Radiother Oncol 9: 281-288, 1987
17) 片岡正明，河村　正，西山泰由，他：Etoposideの経口投与により誘発されたと思われる遅発性放射線肺炎の1例．日本医放会誌　52：641-645，1992
18) 大西　洋，岡田淳一，山口元司，他：エトポシド経口剤を連日同時併用した非小細胞肺癌に対する放射線治療．日本医放会誌　57：510-514，1997
19) 加藤雅子，志越　顕，高田雅史，他：G-CSF投与により間質性肺炎を併発した2例を含む高齢者非ホジキン・リンパ腫症例のG-CSF投与と好中球機能．日本老年医学会雑誌　30：953-957，1993
20) Katoh M, Shikoshi K, Takada M, et al: Development of interstitial pneumonitis during treatment with granulocyte colony-stimulating factor. Ann Hematol 67: 201-202, 1993
21) Koga K, Kusumoto S, Watanabe K, et al: Age factor relevant to the development of radiation pneumonitis in radiotherapy of lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14: 367-371, 1988
22) Green N, Weinstein H: Reassessment of radiation therapy for the management of lung cancer in patients with chronic pulmonary disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9: 1891-1896, 1983
23) Martel MK, Haken RKT, Hazuka MB, et al: Dose-volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28: 575-581, 1994