

Title	がん治療効果の先行指標の開発と統合
Author(s)	増田, 康治
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1989, 49(7), p. 841-849
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/20643">https://hdl.handle.net/11094/20643</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## がん治療効果の先行指標の開発と統合

九州大学医学部放射線科学教室

増田 康治

（平成1年5月24日受付）

### Predictive Analysis of Tumor Response

Kouji Masuda

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University

---

Research Code No. : 600.1

---

Key Words : Predictive analysis, Malignant tumor, Treatment

---

To select the best treatment modality for individual patient with cancer, the oncologist is subjected to consider various factors and parameters predictive of the outcome of therapy. A critical review is presented relating to the prognostic factors in the local control and/or long term survival rate in various kinds of malignant tumors. As predictors of response in cancer patients, it is attributed not only to physical characteristics of ionizing radiation and technical factors, but also tumor- and host-related factors such as gene amplification, DNA pattern, nuclear shape factor, histological grade, growth rate, glucose metabolic state, NMR spectroscopy, tumor marker levels, shape and location of tumor, in vitro sensitivity assay of tumor, age, general immunologic competence and psychological state of the patient. Most of the studies done so far, are focused on the involvement of only one or two factors for each tumor, but importance of each factor as a predictor of tumor response is not clearly highlighted. It is emphasized that multivariate analysis of all these factors including potential predictors should be performed for each malignant tumor and for each treatment modality.

#### はじめに

がんの治療に際し、同じ腫瘍に同じ治療をしても治療効果が症例毎に様々で一定していないことは、臨床上しばしば経験することである。治療の効果を、局所制御率でみても延命効果でみても、あるいは治療内容が、外科的療法や放射線療法のような局所的治療の場合も化学療法のような全身的療法の場合もそうである。ところで、よく癒る症例に過度の治療をして障害を残すことはさげなければならないし、また不適当な治療をしたために治療の効果がなくむしろ病巣がひろがったり、障害のみを残すということもさげなければならない。副作用がより少なく、より少ない日数で、よ

り治療効果のあがる方法が理想的な治療法といえるが、そのような過不足のない治療方法を、症例毎に治療開始前に選択できるようになれば、それは治療成績の向上にもつながり、臨床上重要な意味をもっている。

ここでは治療開始前あるいは少なくとも治療開始後比較的早期に治療効果を予測する方法に関して、これまでの研究の状況および残された問題点についてのべる。

#### 従来の研究の状況

予後に影響する、あるいは予後を予測させる因子として報告されているものは少なくない。それらには、現在すでに病期分類のためひろく採用さ

れている腫瘍の大きさ、進展の度合などの他に、がん遺伝子のコピー数、DNA量、病理組織学的所見、腫瘍の発生部位、肉眼的形態、in vitroでの感受性、宿主の免疫能、腫瘍の成長速度、腫瘍の代謝活性、その他宿主の年齢など宿主側の因子などがある。

### 1) がん遺伝子

これまですでに40種以上のがん遺伝子が発見されているが、臨床的意義がはっきりしているものは少ない。神経芽腫におけるN-mycはその数少ないものの一つである。その臨床的意義は、1984年にBrodeurら<sup>1)</sup>が病期とN-myc増幅とがよく相関することを初めて報告して以来、彼らのグループ<sup>2)</sup>と中川原のグループ<sup>3)4)</sup>とによって報告されてきた。

それによると、①病期がすすむにつれて、N-myc増幅群の割合がたかくなる。②治療によく反応する病期I、IIおよび自然治癒傾向の強いIV-Sでも、N-mycの増幅したものでは予後は悪い。③予後と相関すると従来から言われてきた年齢、原発部位や組織型とN-myc増幅とはよく相関する。予後のよくない1歳以上の群にN-myc増幅群は多く、予後がよいといわれる1歳未満症例でもN-myc増幅群の予後は悪い。さらにN-myc増幅群は副腎原発のものに限られ、他部位原発のものにはない。増幅群は未分化型のものに多い。④尿中のVMA (vanillylmandelic acid)、HVA (homovanillic acid)の排泄量はN-myc増幅とは逆相関関係にある。

N-myc増幅がどのような機序で遠隔成績に関与するのか不明であるが、増幅群では周辺組織への浸潤が強く、手術時に単独摘出が困難であったこと<sup>4)</sup>からして、細胞が浸潤、転移しやすいのかもしれない。

N-mycの増殖は神経芽腫以外にも、網膜芽腫<sup>5)</sup>、肺小細胞癌<sup>6)</sup>でも高率にみられるが、これらの腫瘍での臨床的意義については、まだ不明である。

### 2) DNA量

癌細胞のDNA量と予後との関係については、Atkin & Richardsが<sup>7)</sup>1962年に子宮頸癌を材料にして示して以来、ことにAtkin & Kay<sup>8)</sup>が生存

率曲線の分析からDNA量の予後因子としての意義を発表して以来、多くの悪性腫瘍に関して詳細な検討がなされてきた。比較的多くの研究がなされている乳癌では、DNA量は予後因子となり得ないという報告もあるが<sup>9)</sup>、多くの報告ではaneuploidyの方が予後が悪い<sup>10)11)</sup>。卵巣<sup>8)</sup>、消化管<sup>12)~14)</sup>、膀胱や前立腺<sup>15)16)</sup>、睪丸<sup>8)</sup>、子宮<sup>8)</sup>や甲状腺<sup>17)18)</sup>などの癌でもDNA量が多くaneuploidyの群の生存率は悪い。

乳癌でのデータによると、DNA量とリンパ節転移率とが相関し、aneuploidyの群の方がリンパ節転移の頻度が高い<sup>10)</sup>。DNA量がaneuploidyを示す腫瘍の予後が不良となる理由は、転移しやすさにあるのかもしれない。これについては他の腫瘍についての十分な確認は得られていない。

### 3) 病理学的所見

光学顕微鏡で観察される所見のうち、先行指標として知られているものに、細胞核の型、組織型、浸潤細胞の種類、境界線上の形態などがある。

#### ① 細胞核の型

Diamondらは27例の前立腺癌B1、B2の術後の予後と摘出標本の細胞核の丸さの度合との関係について報告した<sup>19)</sup>。それによるとB1、B2のいずれの群でも、核の型は転移しやすさとも、また予後とよく相関した。

核の丸さの度合の他に、大きさ、均一性、核小体の状態でgrade分けをする方法もある。こうしてえられたgrade分類を用いて、Schnittら<sup>20)</sup>は、I、II期の乳癌の放射線治療後の局所制御率との関係を分析している。それによると分化度の低い核をもった細胞で構成されている乳癌の再発率は高い。

大腸癌での分析によると、腫瘍に浸出細胞がほとんどみられない場合は、核の大小不同が目立ち異型度が高度であるのに対し、浸出細胞が腫瘍の先端辺縁に多くみられる腫瘍では核異型度は中等度であった<sup>21)</sup>。ところで、大腸癌の術後の遠隔成績と浸出細胞の程度、種類とはよい相関性をもっている<sup>21)</sup>。これらのことからすると、核異型度は宿主反応の多少という現象を介して先行指標として機能しているものと推定される。

## ② 組織型

肺癌やリンパ腫など多くの腫瘍で、組織型によって予後が左右されることはよく知られている。化学療法、放射線療法のいずれにせよ、感受性が細胞によって異なることがその一因である。しかし、肺の小細胞癌のように細胞の感受性は高いが、転移しやすいので、遠隔成績が悪くなるものもある。

## ③ 分化度

腫瘍の主として組織学的分化度にもとづく分類は、すでに1940年に大腸癌に関連して報告されている<sup>22)</sup>。この分類の基本的考え方は、腫瘍の悪性度をあらわす指標として使用され、乳癌、前立腺癌をはじめ多くの癌腫の治療成績の先行指標となることが示されている<sup>23)~25)</sup>。

組織学的悪性度が先行指標として働きうる機序については不明である。乳癌の放射線治療後の局所再発率と相関する<sup>24)</sup>ところからすると放射線感受性と相関するのかもしれない。しかし、術後の再発率の先行指標にもなりうる<sup>26)</sup>ことからするとこれも否定的である。大腸癌の組織学的検索では、組織学的悪性度とリンパ行性、血行性転移率とよく一致する<sup>22)</sup>。さらに多種類の癌腫で検討を加える必要がある。

## ④ 炎症反応

宿主反応の有無、強弱も先行指標として注目され、乳癌、胃癌、大腸癌などでその有用性が1950年代からすでに報告されている<sup>27)</sup>。癌腫の間質にみられる炎症反応には増殖性（線維性）反応と浸出性（細胞性）反応とがあるが、いずれの面からも詳細な研究がある。

### ④-1 浸出性反応

浸出性反応の、遠隔成績の先行指標としての有用性については、乳腺、胃や子宮頸部の癌などを中心にして肯定的な報告<sup>28)~31)</sup>があるが否定的な見方<sup>32)33)</sup>もないわけではない。

桜井<sup>21)</sup>は、術後10年以上経過し、予後が判明している分化型大腸癌症例の病理学的所見を分析した。発育先端部における、間質の浸出性反応が特徴的で、組織学的に強い抗癌的反応を想起させる例は予後良好であった。癌死剖検例では組織学的

にこの種のものはなく、間質における浸出性反応を欠く型のもが多かった。浸出性反応が強く、かつリンパ球、形質細胞を主体とするものの10年生存率は100%であった。同様のことが他の消化管癌<sup>34)35)</sup>、高分化型の悪性リンパ腫<sup>36)</sup>、上咽頭癌<sup>37)</sup>でも観察された。

### ④-2 増殖性反応

今井<sup>27)</sup>は、胃癌をはじめ各種の癌腫の検索から、癌実質の発育先端部に増殖性間質が著明な例とそうでない例とでは術後の遠隔成績に差があることを見出した。そして、癌腫の発育状態は、癌細胞の性状と宿主の抵抗力との相対的關係によって規定されるとの考えに立ち、悪性度を表わす指標としてCPL分類を提唱した。これはその後多くの弟子など研究者によって、種々の癌腫について追試され、遠隔成績の先行指標としての有用性が確認されている<sup>21)</sup>。

腫瘍細胞それ自身と宿主との反応に関して、悪性度の定義の仕方については幾分ちがいがあがあるが、同じ視点に立ち、喉頭癌の放射線治療後<sup>38)</sup>、あるいは化学療法併用術後<sup>39)</sup>の遠隔成績も検討され、同様に先行指標としての有用性が確認されている。前立腺癌でも、臨床的病期と増殖性反応に着目した組織学的悪性度との加算値は遠隔成績のよい先行指標であった<sup>40)</sup>。

口腔内の扁平上皮癌では、腫瘍発育先端の腫瘍細胞の浸出形態と転移とはよく相関している<sup>41)</sup>。つまり、悪性度が高いほど所属リンパ節への転移率も、転移しているリンパ節の数も多い。このことは必ずしも他の癌腫でも確認されているわけではないが、悪性度の高い症例は、初診時にすでに検出された転移の他に潜在性の転移も多いこと、さらには局所療法だけでは十分な遠隔成績が得られないであろうことを示唆している。

4) 部位 軟部組織の肉腫<sup>42)</sup>や喉頭癌<sup>43)44)</sup>では、癌の発生部位によって予後がちがうことはよく知られている。神経芽腫でも同様に、発生部位によって予後にちがいがあ<sup>3)</sup>。これは、がん遺伝子のコピー数の多いものは、ある一定の部位に発生したのもののみみられるということで説明できるが、肉腫や喉頭癌では発生部位によって何故予後が

わるのかははっきりしていない。

5) 肉眼型 肉眼的型によって予後が変わることもよく知られている<sup>92)93)</sup>。古くは食道癌がある。画像診断上の隆起型は予後がよく、らせん型では予後がよくない。

#### 6) 腫瘍の成長速度

早洩<sup>45)</sup>は、肺癌症例を放射線など種々の方法で治療したのちの生存日数は、倍加時間とよく相関すると報告している。これは扁平上皮癌でも腺癌でも同様で、細胞の種類によるちがいはなかった。ところが、Labelling Index でみると、予後とよく相関する場合<sup>44)</sup>としない場合<sup>46)</sup>とあり一定していない。

腫瘍のこの倍加時間は、一般に腫瘍内の分裂増殖している細胞の割合、細胞消失率、分裂している細胞の世代時間などによって定まる。これらの因子のうちどれがどのような理由で、予後と相関するのか必ずしも明らかではない。

#### 7) in vitro での感受性

放射線に対するにせよ、薬剤に対するにせよ、腫瘍の感受性を in vitro であらかじめ計測し、最良の治療方法を選択できれば、治療成績の向上につながるであろうことは容易に推定できる。そこで in vitro で感受性を検討する試みがひろくなされてきた。in vitro での感受性を測定する方法にはいくつかあり、それぞれ一長一短がある。

染色法は、細胞の死によって細胞膜の選択的透過性の機能が失われることを応用した方法である<sup>47)</sup>。

コロニール形成法は、腫瘍細胞のもつ無限増殖能が保持されているかどうかで生死を判定する方法である。

MTT 法はミトコンドリアの機能を測ることによって細胞の生死を知る方法である<sup>48)49)</sup>。

薬剤感受性テストの結果は臨床での治療成績とかなりよく一致する。白血病では、薬剤感受性テストと、臨床での結果との一致率は85%である<sup>50)</sup>。卵巣癌、悪性黒色腫など種々の腫瘍でも in vitro での薬剤の反応と臨床での反応の一致率は90%前後である<sup>51)~54)</sup>。in vitro での多くの薬剤感受性テストと臨床での結果との相関に関する詳細は他に

ゆずる<sup>47)</sup>。

臨床での放射線感受性は、異論もあるが<sup>55)</sup>、細胞の放射線感受性それ自体<sup>56)</sup>および PLDR<sup>57)</sup>の程度を反映するので、両者を加味したテストが必要であろう。

Fertil<sup>ら</sup><sup>56)94)</sup>は、これまでに発表された株化細胞の in vitro での多数の線量効果関係を分析し、2Gy 照射した時の生存率の大小が、その細胞を株化した元の腫瘍の臨床での放射線感受性とよく一致していることを見出した。これにもとづきすでに臨床応用も始められている<sup>58)</sup>。

メラノームのように臨床での放射線抵抗性腫瘍由来細胞と、神経芽腫のような放射線感受性の高い腫瘍由来細胞とでは、PLDR に差がある<sup>57)95)</sup>。さらに、細胞をプラトー状態で7Gy 照射した際の生存率は、放射線抵抗性腫瘍だけでなく、実際に放射線照射でコントロール出来なかった腫瘍の場合、高い<sup>59)</sup>。これらのことから、PLDR も臨床での放射線感受性決定に大きく寄与すると思われる。

#### 8) 免疫能

宿主の免疫能が治療成績に影響することは、多くの基礎的臨床的研究から明らかであるが、その有用性、適応の範囲については、研究が十分になされているとはいえない。

大腸癌<sup>55)</sup>と同様に肺癌でも免疫能が重要な予後因子になる<sup>60)</sup>。しかし、肺癌では予後と関係ないこともある<sup>61)</sup>。乳癌では E ロゼット形成細胞の頻度が高いと転移の頻度も上り予後が悪いとする報告<sup>62)</sup>と逆の報告<sup>63)</sup>もある。

放射線治療の副作用の一つに免疫能の低下があるが、CIC (circulating immune complexes) の上昇、末梢血中のリンパ球数の低下は、再発、遠隔転移に結びつく<sup>64)</sup>ので、少なくとも放射線治療にあたっては、注目する必要があるだろう。

#### 9) 腫瘍の代謝活性

悪性腫瘍の、糖などの代謝が正常組織よりさかんであることは、脳<sup>65)66)</sup>、肝<sup>67)</sup>、肺<sup>68)</sup>などの悪性腫瘍臨床症例で確かめられている。腫瘍のこれら生物学的特性は生体から腫瘍細胞をとり出さなくても、MRS、PET の利用によって知ることが出来

る。

神経腫瘍に集まった FDG の絶対値の高いものほど、予後が悪い<sup>69)</sup>。しかし、一般的には、FDG の PET 像からあらかじめ効果を予測することはできていない。

腫瘍の反応を事前に予測できなくても、照射後比較的早期に得られる情報から、腫瘍の最終的反應を予測するのも一法であり、それでも臨床的には十分に意味がある。放射線抵抗性腫瘍では高感受性腫瘍に比較して、照射前後での FDG とり込み量の変化が少ない<sup>70)</sup>。このような場合は、経時的に FDG のとり込み率を求めることも有用であろう。

P-31 の MRS をもとめることによって、腫瘍のエネルギー代謝、lipid 代謝、および pH の状態を把握できる。腫瘍は比較的酸素分圧が高い細胞群と低い細胞群とでなっている。前者では ATP、phospho creatinine の量が多く、後者では PDE (phospho-diester) や PME (phospho-monoester) が多い。腫瘍には一般に両者が混在しているために、腫瘍全体としてはこれらの値が高値を示す。

MRS から得られるデータをもとに、あらかじめ治療結果を予測することは現時点ではできてはいない。現時点の技術では P-31 の MRS 計測は腫瘍が表在性の時に限られるため、この方法が用いられる症例は限定される。とはいえ、放射線や抗癌剤などによる治療の結果、ATP や PME の値、ことにクレアチニンに対する比が低下するので、治療効果のモニターには使えると思われる<sup>71)</sup>。水素の MRI 像から予後を判定する試みもなされている。例えば水素の MRI 像でみると、実験肺腫瘍では  $T_1T_2$  の緩和時間は照射前後で差があったが<sup>72)</sup> 臨床での脳腫瘍では差がなかった<sup>73)</sup>。

#### 10) 年齢, その他

脳幹部腫瘍<sup>74)</sup>のように年齢は先行指標になり得ないとの報告もあるが、Hodgkin<sup>8)75)</sup>、頭頸部痛<sup>44)</sup>、卵巣癌<sup>8)</sup>、子宮頸癌<sup>8)</sup>、膀胱癌<sup>8)</sup>、消化管癌<sup>8)</sup>、乳癌<sup>8)23)</sup>、甲状腺癌<sup>76)</sup>など、多くの腫瘍で、年齢は将来予測因子となる。年齢が若い方が予後がよいのかどうかは、年齢および腫瘍の種類に依存して、一定しない。年齢の多少が将来予測の因子となり

得ることの機序は、免疫学的機構を介してのことかもしれないが、はっきりとはしていない。

腫瘍マーカーとして、今日すでに CEA, AFP をはじめ多くのものが発見され、臨床に用いられている。これらは主として癌の早期発見のためのスクリーニング、治療効果の判定、治療後の経過のモニタリングとして用いられている。

腫瘍マーカーの先行指標としての意義も、肺癌<sup>77)</sup>、肝癌<sup>78)</sup>、胃癌<sup>79)80)</sup>、大腸癌<sup>81)</sup>、睾丸腫瘍<sup>82)83)</sup> などについて、すでに報告されている。例えば、HCG (human chorionic gonadotropin)<sup>82)84)~87)</sup>、AFP<sup>82)~88)</sup>、LDH<sup>83)85)</sup> は睾丸の non-seminomatous 腫瘍の化学療法後の予後とよく相関する。

腫瘍マーカーが高値を示すことが先行指標となることの機序は不明である。ただ腫瘍マーカーの値と腫瘍の大きさ、進展度との相関性を示唆するいくつかの報告がある。肝細胞癌では AFP の値とともに腫瘍の大きさが予後因子として大きな意味をもっている<sup>78)</sup>。睾丸腫瘍の転移巣の化学療法に関しても、腫瘍マーカーの値とともに腫瘍の大きさが先行指標となっている<sup>83)87)88)</sup>。大腸癌の術後の治療成績の先行指標として、CEA は有効であるが、その先行指標としての意義は、腫瘍の直接的あるいはリンパ行性進展度に基づいて決めた Dukes の分類<sup>91)</sup>での進展度の有用性より、すぐれているわけではない<sup>81)</sup>。乳癌では、病状の悪化にともない TPA (tissue polypeptide antigen)<sup>89)</sup>、CEA<sup>90)</sup> が上昇する。同様のことは肺癌についてもいえる<sup>77)</sup>。

これらのことから、腫瘍マーカーの高値は TNM 分類での staging と同一現象かもしれない。

#### 残された問題点

がん治療効果の先行指標に関連して、これまでに研究されている疾患の種類および項目の数は少なくない。しかし、多くの報告は 1 つの腫瘍については 1 あるいは 2 と限られた数の項目について予後との相関性を検討したものであり、症例毎に多数の因子を検討し、それぞれの因子が独立かどうか検討したものはない。またそれぞれの因子がどの程度の比重をもって予後因子として重要なものの検討も不十分である。これまでの報告は同一

現象を単にちがった面からみた報告にすぎないのかもしれない。

ところで、これらの先行指標を臨床の場で応用する際は、その項目数は少ない方がよい。そこで今後次のことが研究されるべきであろう。

① 報告されている以外の、先行指標の開発。

これまでに報告されている項目以外には先行指標はないのかどうか、治療成績を分析しなおしてみることも重要である。

② 報告されている因子の有用性の範囲の検討。

例えば、がん遺伝子の有用性は神経芽腫については検討されているが、他の悪性腫瘍についても有用なのかどうか検討する必要がある。

③ 腫瘍毎の先行指標の種類と重要度の決定。

④ 各因子の相互依存、独立性の検討。

⑤ 各因子の予後との関連の機序解明。

これらの研究がすすむことにより次のような基礎的、臨床的成果が期待できるだろう。

① 症例毎に最適治療法を選択するための方法が確立される。

② 現行治療法を改善し、さらに治療成績をあげるためにはどのような研究をすればよいのかその研究の方向性が定まる。

③ 腫瘍の反応およびコントロールされる機序が解明される。

④ 転移の機序が解明される。この分野の研究の早急なる進展が待たれる。

文 献

- 1) Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, et al: Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science* 224: 1121—1124, 1984
- 2) Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al: Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 313: 1111—1116, 1985
- 3) Nakagawara A, Ikeda K, Yokoyama T, et al: Surgical aspects of N-myc oncogene amplification of neuroblastoma. *Surgery* 104: 34—40, 1988
- 4) 中川原章, 池田恵一, 横山 隆, 他: 進行神経芽腫における N-myc 増幅と予後, *小児外科*, 19: 1489—1497, 1987
- 5) Lee WH, Murphee AL, Benedict WF, et al: Expression and amplification of the N-myc gene in primary retinoblastoma. *Nature* 309: 458—460, 1984
- 6) Nau MM, Brooks BJ Jr, Carney DN, et al: Human small cell lung cancer shows amplification and expression of the N-myc gene. *Proc Natl Acad Sc USA* 83: 1092—1096, 1986
- 7) Atkin NB, Richards BM: Clinical significance of ploidy in carcinoma of cervix: Its relation to prognosis. *Br Med J* ii: 1445—1446, 1962
- 8) Atkin NB, Kay R: Prognostic significance of modal DNA value and other factors in malignant tumours, based on 1465 cases. *Br J Cancer* 40: 210—221, 1979
- 9) Thorud E, Fossa S, Vaage S, et al: Primary breast cancer. Flow cytometric DNA pattern in relation to clinical and histopathologic characteristics. *Cancer* 57: 808—811, 1986
- 10) Arnerlöv C, Emdin SO, Roos G, et al: Prognostic factors in locally advanced breast cancer (T3,T4) with special reference to tumor cell DNA content. *Acta Radiologica* 27: 221—226, 1988
- 11) Streffer C, van Beuningen D, Bamberg M, et al: An approach to the individualization of cancer therapy—Determination of DNA, SH-groups and micronuclei. *Strahlentherapie* 160: 661—666, 1984
- 12) Koss LG, Greenebaum E: Measuring DNA in human cancer. *JAMA* 255: 3158—3159, 1986
- 13) Kokal W, Sheibani K, Terz J, et al: Tumor DNA content in the prognosis of colorectal carcinoma. *JAMA* 255: 3123—3127, 1986
- 14) Armitage NC, Robins RA, Evans DF, et al: Tumour cell DNA content in colorectal cancer and its relationship to survival. *Br J Surg* 72: 828—830, 1985
- 15) Tavares AS, Costa J, de Carvalho A, et al: Tumor ploidy and prognosis in carcinomas of the bladder and prostate. *Br J Cancer* 20: 438—441, 1966
- 16) Zetterberg A, Esposti LP: Prognostic significance of nuclear DNA levels in prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 55: 53—58, 1980
- 17) Cohn K, Bäckdahl M, Forsslund G, et al: Prognostic value of nuclear DNA content in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 8: 470—480, 1984
- 18) Hrafinkelsson J, Stal O, Eneström S, et al: Cellulr DNA pattern, s-phase frequency and

- survival in papillary thyroid cancer. *Acta Radiol* 27: 329-333, 1988
- 19) Diamond DA, Berry SJ, Jewett HJ, et al: A new method to assess metastatic potential of human prostate cancer: Relative nuclear roundness. *J Urology* 128: 729-734, 1982
  - 20) Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, et al: Pathologic predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 53: 1049-1057, 1984
  - 21) 桜井 剛: 分化型大腸腺癌における滲出性反応に関する病理組織学的並びに免疫組織化学的研究, *福岡医学誌*, 76: 382-398, 1985
  - 22) Dukes CE: Cancer of the rectum: An analysis of 1000 cases. *J Pathol Bacteriol* 50: 527-539, 1940
  - 23) Freedman LS, Edwards DN, McConnell EM, et al: Histological grade and other prognostic factors in relation to survival of patients with breast cancer. *Br J Cancer* 40: 44-55, 1979
  - 24) Rosen PP, Kinne DW, Lesser M, et al: Are prognostic factors for local control of breast cancer treated by primary radiotherapy significant for patients treated by mastectomy?. *Cancer* 57: 1415-1420, 1986
  - 25) Gleason DF, Mellinger GT, and The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urology* 111: 58-64, 1974
  - 26) Anderson JA, Fischermann K, Hou-Jensen K, et al: Selection of high risk groups among prognostically favorable patients with breast cancer. An analysis of the value of prospective grading of tumor anaplasia in 1048 patients. *Ann Surg* 194: 1-3, 1981
  - 27) 今井 環: 人体癌腫発育状況の形態学的考察, *福岡医学誌*, 45: 72-97, 1954
  - 28) 嶺井達生: 癌腫の発育状況と間質における炎症細胞浸潤との関係について, *福岡医学誌*, 48: 95-113, 1957
  - 29) 田中健蔵: 胃癌における腫瘍実質の発育と間質反応との関係について, *福岡医学誌*, 42: 39-53, 1951
  - 30) Berg JW: Inflammation and prognosis in breast cancer. A search for host resistance. *Cancer* 12: 714-720, 1959
  - 31) Murray D, Hreno A, Dutton J, et al: Prognosis in colon cancer. A pathologic reassessment. *Arch Surg* 110: 908-913, 1975
  - 32) Fischer W: Über die lokale Anhäufung eosinophilgekörneter Leukocyten in den Geweben, besonders beim Krebs. *Beit Pathol Anat* 55: 1-34, 1913
  - 33) 大谷 冽, 金光順煥: 扁平上皮細胞癌の組織学的悪性度に基づいて, *癌*, 38: 152-173, 1944
  - 34) 遠城寺宗知, 森 正樹, 安達洋祐: 胃, 大腸末期癌の病理学的解析, *臨床と研究*, 63: 717-726, 1986
  - 35) House AK, Watt AG: Survival and the immune response in patients with carcinoma of the colorectum. *Gut* 20: 868-874, 1979
  - 36) Ree HJ, Crowley JP, Leone LA: Macrophase-histiocytes in malignant lymphoma, small lymphocytic type (well-differentiated lymphocytic lymphoma). *Cancer* 56: 1117-1123, 1985
  - 37) Nomori H, Watanabe S, Nakajima T, et al: Histiocytes in nasopharyngeal carcinoma in relation to prognosis. *Cancer* 57: 100-105, 1986
  - 38) Jakobsson PÅ, Eneroth C-M, Killander D, et al: Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiologica* 12: 1-8, 1973
  - 39) Yamamoto E, Kohama G, Sunakawa H, et al: Mode of invasion, bleomycin sensitivity, and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 51: 2175-2180, 1983
  - 40) Mellinger GT, Gleason D, Bailar III J: The histology and prognosis of prostatic cancer. *J Urol* 97: 331-337, 1967
  - 41) Yamamoto E, Miyakawa A, Kohama G: Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head & Neck Surgery* 6: 938-947, 1984
  - 42) Heise HW, Myers MH, Russell WO, et al: Recurrence-free survival time for surgically treated soft tissue sarcoma patients. *Cancer* 57: 172-177, 1986
  - 43) Pera E, Moreno A, Galindo L: Prognostic factors in laryngeal carcinoma. A multifactorial study of 416 cases. *Cancer* 58: 928-934, 1986
  - 44) Chauvel P, Courdi A, Gioanni J, et al: The labelling index: A prognostic factor in head and neck carcinoma. *Radiotherapy Oncology* 14: 231-237, 1989
  - 45) Hayabuchi N, Russell WJ, Murakami J: Slow-growing lung cancer in a fixed population sample. Radiologic assessments. *Cancer* 52: 1098-1104, 1983
  - 46) Silverstrini R, Molinari R, Costa A, et al: Short-term variation in levelling index as a



- predictor of radiotherapy response in human oral cavity carcinoma. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 10: 965-970, 1984
- 47) Weisenthal LM, Lippman ME: Clonogenic and nonclonogenic in vitro chemosensitivity assays. *Cancer Treat Rep* 69: 615-632, 1985
  - 48) Wasserman TH, Twentyman P: Use of a colorimetric microtiter (MTT) assay in determining the radiosensitivity of cells from murine solid tumors. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 15: 699-702, 1988
  - 49) Mossman T: Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival application to proliferatin and cytotoxicity assay. *J Immunol Methods* 63: 55-63, 1983
  - 50) Bird MC, Bosanquet AG, Forskitt S, et al: Long-term comparison of results of a drug sensitivity assay in vitro with patient response in lymphatic neoplasms. *Cancer* 61: 1104-1109, 1988
  - 51) Salmon SE, Alberts DS, Meyskens FL, et al: Clinical correlations of in vitro drug sensitivity, in Salmon SE (ed): *Cloning of human tumor Stem Cells*, vol 48, *Progress in Clinical and Biological Research*. New York, Alan R Liss Inc, 1980, p223-245
  - 52) Von Hoff DD, Casper J, Bradley E, et al: Association between human tumor colony-forming assay results and response of an individual patient's tumor to chemotherapy. *Am J Med* 70: 1027-1032, 1981
  - 53) Salmon SE, Durie BGM, Meyskens FL, et al: Clinical correlations of chemosensitivity in clonogenic assay for human tumors: Third Conference on Human Tumor Cloning, Tucson, University of Arizona. *Stem Cells* 1: 299, 1982
  - 54) Alberts DS, Salmon SE, Chen G, et al: In vitro clonogenic assay for predicting response of ovarian cancer to chemotherapy. *Lancet* II: 340-342, 1980
  - 55) Thomson LF, Smith AR, Humphrey RM: The response of a human malignant melanoma cell line to high LET radiation. *Radiology* 117: 155-158, 1975
  - 56) Fertil B, Malaise EP: Intrinsic radiosensitivity of human cell lines is correlated with radioresponsiveness of human tumors: Analysis of 101 published survival curves. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 11: 1699-1707, 1985
  - 57) Weichselbaum RR, Schmit A, Little JB: Cellular repair factors influencing radiocurability of human malignant tumours. *Br J Cancer* 45: 10-16, 1982
  - 58) Peters LJ, Brock WA, Johnson T, et al: Potential methods for predicting tumor radiocurability. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 12: 459-467, 1986
  - 59) Weichselbaum RR, Beckett M: The maximum recovery potential of human tumor cells may predict clinical outcome in radiotherapy. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 13: 709-713, 1987
  - 60) Liebler GA, Concannon JP, Magovern GJ, et al: Immunoprofile studies for patients with bronchogenic carcinoma. *J Thor Cardiovasc Surg* 74: 506-518, 1977
  - 61) Brambilla C, Grange C, Carpentier F, et al: Immunologic monitoring of patients with small cell anaplastic carcinoma who are treated with chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 6: 1057-1060, 1980
  - 62) Rotstein S, Blomgren H, Petrini B, et al: Blood lymphocyte counts with subset analysis in operable breast cancer. *Cancer* 56: 1413-1419, 1985
  - 63) Goust JM, Roof BS, Fudenberg HH, et al: T-cell markers in breast cancer patients at diagnosis. *Clin Immunol Immunopathol* 12: 396-404, 1979
  - 64) De-en H, Xiang-song L, Jie H, et al: The effects of radiotherapy on the immune system of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Brit J Radiol* 61: 305-308, 1988
  - 65) Tyler JL, Diksic M, Villemure J-G, et al: Metabolic and hemodynamic evaluation of gliomas using positron emission tomography. *J Nucl Med* 28: 1123-1133, 1987
  - 66) Di Chiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, et al: Glucose utilization of cerebral gliomas measured by (<sup>18</sup>F) fluorodeoxy glucose and positron emissin tomography. *Neurology* 32: 1323-1329, 1982
  - 67) Yonekura Y, Benua RS, Brill AB, et al: Increased accumulation of 2-deoxy-2-(<sup>18</sup>F)-fluoro-D-glucose in liver metastases from colon carcinoma. *J Nucl Med* 23: 1133-1137, 1982
  - 68) Nolop KB, Rhodes CG, Brudin LH, et al: Glucose utilizatin in vivo by human pulmonary neoplasms. *Cancer* 60: 2682-2689, 1987
  - 69) Alavi JB, Alavi A, Chawluk J, et al: Positron emissin tomography in patients with glioma. A predictor of prognosis. *Cancer* 62: 1074-1078, 1988

- 70) Abe Y, Matsuzawa T, Fujiwara T, et al: Assessment of radiotherapeutic effects on experimental tumors using 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Eur J Nucl Med* 12: 325-328, 1986
- 71) Evanochko WT, Ng TC, Glickson JD: Application of in vivo NMR spectroscopy to cancer. *Magn Reson Med* 1: 508-534, 1984
- 72) Moyec LL, Pellen P, Noan GM-L, et al: Proton NMR relaxation times of experimental Lewis lung carcinoma after irradiation. *Radiotherapy Oncology* 13: 1-8, 1988
- 73) Houdek PV, Landy HJ, Quencer RM, et al: MR characterization of brain and brain tumor response to radiotherapy. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 15: 213-218, 1988
- 74) Grigsby PW, Thomas PR, Schwartz HG, et al: Multivariate analysis of prognostic factors in pediatric and adult thalamic and brainstem tumors. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 16: 649-655, 1989
- 75) Rodgers RW, Fuller LM, Hagemester FB, et al: Reassessment of prognostic factors in stage IIIA and IIIB Hodgkin's disease treated with MOPP and radiotherapy. *Cancer* 47: 2196-2203, 1981
- 76) Joensuu H, Klemi PJ, Paul R, et al: Survival and prognostic factors in thyroid carcinoma. *Acta Radiological Oncology* 25: 243-248, 1986
- 77) 金重博司: 原発性肺癌患者における, 各種腫瘍マーカーの臨床的意義—組織型, 及び予後との関係について, *肺癌*, 26: 279-287, 1986
- 78) 安森弘太郎: 切除不能肝細胞癌に対する経カテーテル療法に関する研究, *日医放学会誌*, 46: 791-803, 1986
- 79) Mori M, Ambe K, Adachi Y, et al: Prognostic value of immunohistochemically identified CEA, SC, AFP, and S-100 protein-positive cells in gastric carcinoma. *Cancer* 62: 534-540, 1988
- 80) Kojima O, Ikeda E, Uehara Y, et al: Correlation between carcinoembryonic antigen in gastric cancer tissue and survival of patients with gastric cancer. *Gann* 75: 230-236, 1984
- 81) Persijn JP, Hart AAM: Prognostic significance of CEA in colorectal cancer: A statistical study. *J Clin Chem Clin Biochem* 19: 1117-1123, 1981
- 82) Droz JP, Kramar A, Ghosn M, et al: Prognostic factors in advanced nonseminomatous testicular cancer. *Cancer* 62: 564-568, 1988
- 83) Traylor G, Perry DJ, Knight RD, et al: Clinical predictors of response in metastatic germ cell tumors. *Cancer* 62: 217-221, 1988
- 84) Samuels ML, Johnson DE, Holoye PY: Continuous intravenous bleomycin therapy with vinblastin in stage III testicular neoplasia. *Cancer Chemother Res* 59: 563-570, 1975
- 85) Birch R, Williams S, Cone A, et al: Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 4: 400-407, 1986
- 86) Javadpour N, Young JD: Prognostic factors in nonseminomatous testicular cancer. *J Urol* 135: 497-499, 1986
- 87) Ozols RF, Deisseroth AB, Jaradpour N, et al: Treatment of poor prognosis nonseminomatous testicular cancer with a "high-dose" platinum combination chemotherapy regimen. *Cancer* 51: 1803-1807, 1983
- 88) Vugrin D, Whitmore WF Jr, Golbey RB: VAB-5 combination chemotherapy in prognostically poor risk patients with germ cell tumors. *Cancer* 51: 1072-1075, 1983  
*Radiat Oncology Biol Phys* 15: 959-972, 1988
- 89) Luthgens M, Scholgel G: CEA+TPA in der Klinischen Tumordiagnostik, insbesondere des Mamma-Karzinoma. *Tumor Diagnostik* 1: 63-77, 1980
- 90) 石田名香雄, 田村啓二, 柴田芳美: 免疫抑制酸性蛋白の性状と癌患者における検出意義, *医学のあゆみ* 115: 423-433, 1980
- 91) Dukes CE, Bussey HJR: The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer* 12: 309-320, 1958
- 92) 森田皓三: 原体照射法を中心として, 癌の臨床, 25: 1203-1211, 1979
- 93) 梅垣洋一郎: 放射線治療学, 宮川 正, 山下久雄, 梅垣洋一郎 監修, p89, 朝倉書店, 1966
- 94) Fertil B, Malaise E-P: Inherent cellular radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 7: 621-629, 1981
- 95) 増田康治, 荒巻亮二, 高木東介: 人の脳腫瘍由来細胞の in vitro における放射線感受性, 癌の臨床, 26: 519-524, 1980