

## 脳腫瘍

河内 正人 生塩 之敬\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 29(6): 1065-1073, June, 2002]

### I. 成人大脳半球悪性グリオーマの化学療法

#### 1. 役割

成人大脳半球悪性グリオーマでは手術後放射線療法と関連して、化学療法を行うことが適切である。

・エビデンスの質: 生存期間に関して; I, QOL に関して; IV

・勧告の強さ: 生存期間に関して; A, QOL に関して; D

成人大脳半球悪性グリオーマに関する化学療法の有用性については、米国で行われた BTSG 69-01, 72-01, 75-01, RTOG 7401/ECOG 1374 および欧州で行われた EORTC の五つの randomized controlled trial の結果<sup>1-6)</sup>より、放射線療法に加えて化学療法の併用が、放射線療法単独に比べて1~2年生存率に寄与していることが示唆される。また、BTSG 72-01 および 75-01 を病理組織を含めて再検証した報告でも、補助化学療法を受けた患者に長期生存者が多いことと、それが退形成乏突起膠腫の混在によるものではないことを確認している<sup>7)</sup>。また、16の無作為臨床試験(3,000人以上の症例)を分析した meta-analysis でも、1年および2年生存率が化学療法群で向上していることを明らかにしている<sup>8)</sup>。ただし、長期生存者の QOL が化学療法の併用によって向上したということは

示されていない。

#### 2. 対象

予後因子解析からみて60歳以下およびPSの良好な症例には放射線と化学療法の併用が適切である。

・エビデンスの質: 年齢およびPSに関して; I

・勧告の強さ: 年齢およびPSに関して; A

米国で行われた成人大脳半球悪性グリオーマに対する randomized controlled trial RTOG 7401/ECOG 1374<sup>4,5)</sup>において、60歳以上の症例においては化学療法による生存期間の延長は認められなかった。一方、40~60歳においては化学療法剤として BCNU を加えることにより、有意な生存期間の延長がもたらされた。また、同じく米国で行われた randomized controlled trial BTSG 72-01<sup>2)</sup>および 75-01<sup>3)</sup>においては、PSによる有意な転帰の差が示された。したがって、補助化学療法の対象は60歳以下のPSの良好な症例が妥当である。

#### 3. 薬剤とその安全性

過去の randomized controlled trial の結果からみてニトロソウレア剤を使用することが適切である。通常量の使用においては副作用は許容できる範囲にある。

・エビデンスの質: ニトロソウレア剤に関して;

I, 安全性に関して; I

・勧告の強さ: ニトロソウレア剤に関して; A, 安全性に関して; A

補助化学療法により生存期間の延長が示唆される五つの randomized controlled trial<sup>1-6)</sup> BTSG 69-01, 72-01, 75-01, RTOG 7401/ECOG 1374 および EORTC は、いずれもニトロソウレア剤を用いている。ニトロソウレア剤に他剤を組み合わせた多剤併用療法がニトロソウレア単剤に比べて優れているという報告は一つあるのみ<sup>9)</sup>であるが、この研究のなかには化学療法感受性が高い乏突起膠腫が含まれていたことが指摘されており、それを除いた退形成星細胞腫および膠芽腫においては多剤併用化学療法の優位性は示されていない。毒性は血液毒性が主なものであり、その程度は許容できる範囲にある。

#### 4. 期間

化学療法の期間は1~2年間で適切である。

- ・エビデンスの質: 期間に関して; I
- ・勧告の強さ: 期間に関して; A

補助化学療法の期間を明確に書いているものは少ないが、補助化学療法により生存期間の延長が示唆される米国の RTOG 7401/ECOG 1374<sup>4)</sup>は2年間と明記している。また、欧州で EORTC が行った randomized controlled trial<sup>6)</sup>では、1年間の化学療法を行っている。したがって、1~2年間の化学療法が妥当である。

#### 5. 開始時期

化学療法の開始時期は放射線治療と同時期が適切である。

- ・エビデンスの質: 開始時期に関して; I
- ・勧告の強さ: 開始時期に関して; A

前述の補助化学療法により、生存期間の延長が示唆される五つの randomized controlled trial のなかで開始時期を明記してある BTSG 75-03<sup>3)</sup>, RTOG 7401/ECOG 1374<sup>4,5)</sup> および EORTC の第 III 相試験では、放射線治療開始と同時に化学療法を開始している。したがって、放射線治療と同時に化学療法を開始するのが妥当である。

#### 6. 化学療法

再発症例に対する化学療法としてニトロソウレア剤あるいは白金製剤が適切である。

- ・エビデンスの質: 生存期間に関して; IIa

・勧告の強さ: 生存期間に関して; A

過去に報告された40の臨床研究(36は non-randomized controlled trial, 4は randomized controlled trial) の分析<sup>11)</sup>より、time to tumor progression からみるとニトロソウレア剤が、overall survival からみるとニトロソウレア剤と白金製剤が優れていた。また、両者の併用が最も overall survival を延長させていた。

#### 7. 化学療法と組織型

組織型は予後因子である。膠芽腫は退形成星細胞腫に比べて明らかに予後が不良である。乏突起膠腫の成分を含むものは化学療法が奏効する。

- ・エビデンスの質: 組織型に関して; I
- ・勧告の強さ: 組織型に関して; A

randomized controlled trial BTSG 72-01, BTSG 75-01, RTOG 7401/ECOG 1374 および EORTC のそれにおいて、膠芽腫の生存期間は退形成星細胞腫のそれに比べて有意に短い<sup>2-6)</sup>。また、1988年に退形成乏突起膠腫が化学療法の感受性が高いことが報告<sup>12)</sup>されて以来、退形成乏突起膠腫および退形成乏突起星細胞腫の化学療法感受性が高いことが確認された<sup>13-15)</sup>。退形成乏突起膠腫においては染色体1番短腕の欠失が、化学療法感受性と有意に相関することが報告されている<sup>16)</sup>。

## II. 中枢神経系原発リンパ腫(PCNSL)の化学療法

### 1. 役割

PCNSL では放射線治療前に化学療法を行うことが適切である。

- ・エビデンスの質: 生存期間に関して; IIa, QOL に関して; IIa
- ・勧告の強さ: 生存期間に関して; B, QOL に関して; B

中枢神経系原発リンパ腫(primary CNS lymphoma: PCNSL)は従来、放射線感受性の高い疾患として知られ放射線照射によって治療されてきたが、その治療成績は生存期間中央値(median survival time: MST) 12~18か月<sup>17)</sup>で決して満足できるものではなかった。これに対して種々の化学療法が試されてきたが、全身化学療法に用いら

れる CHOP (cyclophosphamide (CPA) · doxorubicin (DXR) · vincristine (VCR) · prednisone (PRED)) あるいは CHOD (CPA · DXR · VCR · dexamethasone) と放射線療法との併用は無効であることが判明し (MST: 8.5~16.1 か月)<sup>18,19)</sup>、血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) を通過する薬剤を使用すべきであることが強調されている<sup>20,21)</sup>。これは造影されない PCNSL が 10% 存在すること<sup>21)</sup>や、高率に髄液腔内播種を来すことからもうなずける。methotrexate (MTX) は少量では BBB は通過しないが 0.5 g/m<sup>2</sup>以上では髄液中への移行がみられ、治療域の髄液中濃度を維持するためには 1 g/m<sup>2</sup>以上が必要とされている<sup>22)</sup>。そして、high dose MTX (HDMTX) の PCNSL に対する有効性が報告され<sup>23-27)</sup>、HDMTX と放射線療法との併用<sup>25,27,28)</sup>あるいは HDMTX を中心とした化学療法と放射線療法との併用<sup>29)</sup>により MST は 33~42.5 か月に延長している。

しかし一方、HDMTX と放射線療法による白質脳症の発生が懸念され、治療後の知的機能の低下は、特に高齢者において著しいものがある<sup>29)</sup>。すなわち、60 歳以上の症例では診断後 52 か月の時点での神経毒性 (痴呆、歩行障害、尿失禁) 発生の頻度は 100% であるのに対して、60 歳未満の症例でのそれは診断後 96 か月の時点で 30% 台であった<sup>29)</sup>。そして、60 歳以上の高齢者に対して化学療法のみで初期治療が行われ、放射線治療を受けた群との生存期間の差はなく、かつ神経毒性の発生が有意に少なかったことが報告されている<sup>30)</sup>。

## 2. 対 象

60 歳未満の症例は放射線前化学療法とそれに続く放射線療法が適切である。

・エビデンスの質: 年齢に関して; IIa

・勧告の強さ: 年齢に関して; B

HDMTX による化学療法と放射線療法を受けた高齢者における晩期神経毒性の発生頻度は非常に高く、一方、若年者での発生頻度は低く許容範囲にある<sup>29)</sup>。60 歳以上の高齢者に対しては、初期治療は化学療法のみで行った報告もあり、その場合、晩期神経毒性の発生頻度は有意に低いことが報告されている<sup>30,31)</sup>、生存期間に関しては報告

は少なく、放射線治療を省略できるか否かに関しては未だ十分な根拠は乏しい。

## 3. 薬剤とその安全性

HDMTX を使用することが適切である。放射線療法と併用した場合、高齢者 (60 歳以上) においては高率に神経毒性がみられるが、60 歳未満では許容範囲内にある。

・エビデンスの質: 薬剤に関して; IIa, 安全性に関して; IIa

・勧告の強さ: 薬剤に関して; B, 安全性に関して; B

## 4. 期 間

化学療法の期間は放射線療法前に 2~3 コースが適切である。

・エビデンスの質: 化学療法の期間に関して; IIa

・勧告の強さ: 化学療法の期間に関して; B

PCNSL の化学療法の期間に関して検討した報告はほとんどないが、HDMTX の各コースごとの腫瘍容積の減少率を検討した報告では、第 2 コースと第 3 コースとの間では有意な変化はなく、3 コース以上の HDMTX は慎重に行うよう述べている<sup>28)</sup>。

## 5. 開始時期

化学療法の開始時期は組織診断確定後、放射線療法前が適切である。

・エビデンスの質: 化学療法の開始時期に関して; I

・勧告の強さ: 化学療法の開始時期に関して; A

HDMTX 単独あるいは、それを中心とした化学療法と放射線療法にて生存期間の延長が認められている報告は、いずれも放射線治療前に化学療法を行っている<sup>20,25,26,28,31)</sup>。

## 6. Second line の化学療法

second line の化学療法として標準的なものはない。

## III. 髄芽腫の化学療法

### 1. 役 割

髄芽腫では poor risk 群に対しては手術後放射線療法と関連して、化学療法を行うことが適切である。

・エビデンスの質: 生存期間に対して; I, QOL に関して; IV

・勧告の強さ: 生存期間に関して; A, QOL に関して; D

すべての小児脳腫瘍のなかで髄芽腫ほど治療法の進歩とともにその生存期間が劇的に延長した腫瘍はない。この治療成績の向上には放射線治療の役割が最も大きく、高エネルギー線源の使用と、後頭蓋窩および全脳全脊髄に高線量を照射するようになったことが寄与しており、5年生存率は50~60%に達した。

一方、臨床研究が進むにつれて臨床的予後因子が明らかとなってきた<sup>32-34</sup>。すなわち、年齢、播種の有無および術後残存腫瘍の大きさが予後にインパクトを与えることが明らかとなり、poor risk 群の予後は外科的摘出と放射線療法のみでは不良であることが明らかとなってきた<sup>32</sup>。

髄芽腫の補助化学療法の有効性に関する randomized controlled trial は Children's Cancer Study Group (CCSG, 使用薬剤は CCNU, vincristine (VCR), prednisone (PRED))<sup>32</sup>, International Society of Pediatric Oncology (SIOP, CCNU, VCR)<sup>35</sup>, Pediatric Oncology Group (POG, nitrogen mustard, VCR, procarbazine, PRED)<sup>36</sup>によって行われ、その結果はいずれも5年無病生存率では放射線療法単独群と比べて有意差はみられなかったが、CCSGの結果では病気の進行した群 (chang stage M 1-M 3/T 3-T 4) においては放射線療法単独群 (11例) の5年無病生存率が0%であったのに対して、化学療法併用群 (19例) では46%と向上した<sup>32</sup>。SIOPの研究でも全摘されなかった群、脳幹への浸潤がある群および chang stage T 3, 4の群においては化学療法併用群の成績が勝っていることを報告している<sup>35</sup>。また、Packerらは生後18か月以上の poor risk medulloblastoma, またはこれらの条件をもたない5歳未満で全脳全脊髄照射線量を2,400 cGyに減量されたものに対して、放射線治療期間中の週1回のVCRと放射線終了後の cisplatin (CDDP)・CCNU・VCRからなる化学療法8コースの治療成績を報告している<sup>37</sup>。それによると5年無病生存率は83%で、年齢、脳幹浸潤ある

いは摘出度は転帰と関連しなかったこと、および全脳全脊髄照射線量を減量された危険因子をもたない群においてもそれは同等であった。さらに、診断時に播種を伴っていた群における5年無病生存率も67%と極めて良好である。これはある程度まとまった poor risk 群における最も優れた成績であり、化学療法の重要性を示唆している。一方、good risk 群に対する化学療法の意義に関しては現時点では明らかではないが、最近 Children Cancer Group は3歳以上の播種のない髄芽腫65例に対して、化学療法 (CDDP・VCR・CCNU) を併用して全脳全脊髄照射線量を23.5 Gy (腫瘍局所線量は55.8 Gyのまま、また放射線療法中はVCRを毎週投与) に減量した臨床研究を行っており、3年無進行生存率86%、5年無進行生存率79%と報告している<sup>38</sup>。これは過去に報告された full dose (36 Gy) の放射線治療、あるいはそれに化学療法を加えた成績に匹敵し、播種のない3歳以上の髄芽腫に対しては、化学療法を併用することによって全脳全脊髄照射線量が減量可能である可能性を示している。

## 2. 対象

3歳以上の poor risk 群 (播種の存在, 1.5 cm<sup>2</sup>以上の残存腫瘍のいずれか、あるいは両方を有する症例) は放射線療法と化学療法との併用が適切である。

・エビデンスの質: I

・勧告の強さ: A

前述したごとく poor risk 群においては放射線療法とともに化学療法を併用することが適切であるが、3歳未満の症例に対しては幼弱な脳を放射線障害から守るために化学療法を先行させて放射線照射の時期を遅らせる試みがなされている<sup>39,40</sup>。POGは生後36か月以下の小児悪性脳腫瘍198例に対して術後化学療法のみで治療を行い、放射線治療を1~2年遅らせることが可能かどうかを検討した<sup>39</sup>。髄芽腫は62例で1年および2年無病生存率はそれぞれ42, 34%で、これは前出のCCSGの放射線+化学療法の randomized controlled trial (4歳未満児の5年無病生存率32%) と同等であった。また、化学療法を1年間継続した後に行った発達評価では有意な低下はみ

られなかった。

この結果は幼小児に対して術後化学療法を行うことにより放射線療法を遅らせることが可能であることを示唆するものであるが、しかし一方、最近のCCGの報告<sup>34)</sup>では3歳未満の照射線量を減じて治療を受けた症例(化学療法併用)の生命予後は不良であるとされており、幼小児に対して放射線照射をどうするかについては今後さらなる検討が必要である。現時点においては症例ごとに検討していくべきと思われる。

### 3. 薬剤とその安全性

ニトロソウレア剤+VCR±PREDを使用することが適切である。副作用は許容できる範囲にある。

・エビデンスの質: 薬剤に関して; I, 安全性に関して; I

・勧告の強さ: 薬剤に関して; A, 安全性に関して; A

CCSG<sup>32)</sup>, CCG<sup>34)</sup>, SIOP<sup>35)</sup>の randomized controlled trialの結果より上記薬剤が推奨できる。

### 4. 期間

化学療法の期間は1年間ないしは8コースが適切である。

・エビデンスの質: I

・勧告の強さ: A

CCSG<sup>32)</sup>, CCG<sup>34)</sup>, SIOP<sup>35)</sup>の randomized controlled trialの結果より化学療法の期間は1年間ないしは8コースが推奨できる。

### 5. 開始時期

化学療法の開始時期は放射線治療期間中VCRを1回/週投与し、放射線終了後ニトロソウレア剤+VCR±PREDを開始するのが適切である。

・エビデンスの質: I

・勧告の強さ: A

CCSG<sup>32)</sup>, CCG<sup>34)</sup>, SIOP<sup>35)</sup>の randomized controlled trialの結果より上記が推奨できる。

### 6. Second lineの化学療法

初回治療において化学療法を受けた後の再発・進行症例に対する化学療法として標準的なものはない。

## IV. 頭蓋内胚細胞腫瘍の化学療法

### 1. 役割

頭蓋内胚細胞腫瘍では放射線療法と関連して化学療法を行うことが適切である。

・エビデンスの質: IIa

・勧告の強さ: B

Einhornら<sup>41)</sup>が cisplatin (CDDP)を中心とする多剤併用化学療法(CDDP・vinblastine (VLB)・bleomycin (BLM))の胚細胞腫瘍に対する有効性を示して以後、頭蓋内胚細胞腫瘍に対してもその有効性が明らかとなった<sup>42-44)</sup>。頭蓋内胚細胞腫瘍の頻度の高いわが国において、現在までに三つの共同研究(第II相試験)が行われている<sup>42-44)</sup>。

最初の trial は1983~1985年にかけて行われたもので、non-germinomatous germ cell tumorsを対象としてPVB療法(CDDP・VLB・BLM)が用いられ、30症例において2年生存率67.7% (historical controlとしての放射線単独のそれは46.5%)が得られた<sup>42)</sup>。続いて1986年に開始された共同研究では、放射線治療後にCDDP・etoposide (ETP)による化学療法が行われ、有効率はgerminomaにおいて85%、non-germinomatous germ cell tumorsにおいて78%が得られた。non-germinomatous germ cell tumorsの2年生存率は48%であった<sup>43)</sup>。

これらの結果を踏まえて、1995年より開始された第II相試験は術後に化学療法を先行させ、それに続いて放射線療法を行うもので、germinomaおよびintermediate prognosis群(germinoma with STGC, immature teratoma, teratoma with malignant transformation, mixed tumors mainly composed of germinoma or teratoma)に対してはcarboplatin・ETPまたはCDDP・ETPが、またpoor prognosis群(choriocarcinoma, yolk sac tumor, embryonal carcinoma, mixed tumors mainly composed of choriocarcinoma, yolk sac tumor, or embryonal carcinoma)に対してはifosfamide・CDDP・ETPが用いられた<sup>44)</sup>。

germinomaに関しては、従来の放射線治療単独でも十分な生命予後が得られていたが、より質の

高い生存を目指して、化学療法により完全寛解の得られた症例に対しては腫瘍局所照射 24 Gy (間脳下垂体機能を温存できる最大許容線量)にとどめるように設定された。そして、germinoma (75例)においては化学療法・放射線療法後の完全寛解率は92%、intermediate prognosis群(28例)のそれは67.8%に達した。しかし、germinomaの9例が再発を来し、そのうちの7例が照射野外再発であったために、その後は照射範囲が松果体、視床下部、側脳室および第3脳室をカバーする拡大局所へと、また腫瘍辺縁から2 cmのマーシンをとるように変更された。また、poor prognosis群9例においては、4例が治療中に進行を来して10か月以内に死亡し、その後は放射線療法は化学療法と同時に開始するように変更され、残存腫瘍に対してはsalvage surgeryが推奨されている。熊本大学のpreliminaryな報告はその有効性を示唆している<sup>45)</sup>。

## 2. 対象

non-germinomatous germ cell tumorが化学療法の対象となる。

- ・エビデンスの質: IIa
- ・勧告の強さ: B

non-germinomatous germ cell tumorsに対する化学・放射線併用療法<sup>44,45)</sup>は放射線療法単独の成績<sup>46,47)</sup>を明らかに上回っている。germinomaに関しては、化学療法を併用することによって照射線量を24 Gyにまで減量することが可能であることが示唆される<sup>44)</sup>が、それによるquality of lifeの向上は現時点では確定していない。

## 3. 薬剤とその安全性

プラチナ製剤 (CDDPまたはcarboplatin) とETPを使用することが適切である。

- ・エビデンスの質: 薬剤に対して; IIa, 安全性に対して; IIa
- ・勧告の強さ: 薬剤に対して; B, 安全性に対して; B

日本で行われた二つの共同研究(第II相試験)の結果<sup>43,44)</sup>、あるいはその他の報告<sup>45)</sup>は上記薬剤の有効性と安全性を示している。

## 4. 期間

寛解導入として4週間ごとに3コース施行した

後、3~4か月ごとに5コース、または3~4か月ごとに1年ないし2年間が適切と思われる。

- ・エビデンスの質: IV
- ・勧告の強さ: D

化学療法をいつまで行うかについての根拠は乏しい。本症に脳腫瘍研究グループが行った第II相試験では寛解導入の後、3~4か月ごとに5コース行い、intermediate prognosis群18例においては観察期間中央値3.7年で再発はわずか2例と従来の成績(生存期間中央値2年)を上回っているが、poor prognosis群9例においては4例が治療中に進行を来して10か月以内に死亡している<sup>44)</sup>。一方、寛解導入(残存腫瘍の摘出を含む)の後、2~4か月ごとに1~2年間の化学療法を行い、優れた成績をあげている報告もみられ<sup>45)</sup>、現時点で推奨する期間は明確ではない。

## 5. 開始時期

組織診断ないしは腫瘍マーカーによる診断確定後、速やかに開始することが望ましい。日本小児脳腫瘍研究グループが提唱するrisk分類のpoor prognosis群は放射線療法も同時に開始することが望ましい<sup>44)</sup>。

- ・エビデンスの質: IIa
- ・勧告の強さ: B

頭蓋内胚細胞腫瘍、特にnon-germinomatous germ cell tumorsは極めて悪性の脳腫瘍で髄腔内播種を来す頻度も高いので、全身療法である化学療法は診断確定後できるだけ速やかに開始することが望ましい。また、上記poor prognosis群においては化学療法を先行させた治療法の成績が不良であったために、放射線療法も同時に開始することが推奨されている<sup>44)</sup>。

## 6. Second lineの化学療法

頭蓋内を除く全身のgerm cell tumorsにおいては、second line chemotherapyとしてifosfamideおよびCDDPをベースとする化学療法が推奨される<sup>48)</sup>。しかし、頭蓋内のそれに関してはまだ明確なエビデンスはない。

## 7. 化学療法における治験薬の役割

全身のgerm cell tumorsにおいては、paclitaxelおよびgemcitabineの有効性が報告されている<sup>49,50)</sup>。しかし、頭蓋内のそれに対するまとまった

報告はみられない。

## 8. 組織型

組織型により奏効率および生存期間が異なる。

- ・エビデンスの質: IIa
- ・勧告の強さ: B

わが国で行われた第II相試験<sup>43,44)</sup>において, 組織型による化学療法の奏効率および生存期間の違いは明白である。

## 文 献

- 1) Walker MD, *et al*: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. *J Neurosurg* 9: 333-343, 1978.
- 2) 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.
- 3) Green SB, *et al*: Comparisons of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treat Rep* 67: 121-132, 1983.
- 4) Chang CH, *et al*: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 52: 997-1007, 1983.
- 5) Nelson DF, *et al*: Combined modality approach to treatment of malignant gliomas—Re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up. *NCI Monogr* 6: 279-284, 1988.
- 6) Hildebrand J, *et al*: Adjuvant therapy with dibromodulcitol and BCNU increases survival of adults with malignant gliomas. *Neurology* 44: 1479-1483, 1994.
- 7) DeAngelis LM, *et al*: Malignant glioma: Who benefits from adjuvant chemotherapy? *Ann Neurol* 44: 691-695, 1998.
- 8) Fine HA, *et al*: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 71: 2585-2597, 1993.
- 9) Levin VA, *et al*: Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6 G 61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 321-324, 1990.
- 10) Prados MD, *et al*: Procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV) chemotherapy for anaplastic astrocytoma: A retrospective review of radiation therapy oncology group protocols comparing survival with carmustine or PCV adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 17: 3389-3395, 1999.
- 11) Huncharek M, *et al*: Treatment of recurrent high grade astrocytoma; result of a systematic review of 1,415 patients. *Anticancer Res* 18: 1303-1312, 1998.
- 12) Cairncross G, *et al*: Successful chemotherapy for recurrent malignant oligodendroglioma. *Ann Neurol* 23: 360-364, 1988.
- 13) Cairncross G, *et al*: Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. *J Clin Oncol* 12: 2013-2021, 1994.
- 14) Glass J, *et al*: The treatment of oligodendrogliomas and mixed oligodendroglioma-astrocytomas with PCV chemotherapy. *J Neurosurg* 76: 741-745, 1992.
- 15) Kim L, *et al*: Procarbazine lomustine, and vincristine (PCV) chemotherapy for grade III and grade IV oligoastrocytomas. *J Neurosurg* 85: 602-607, 1996.
- 16) Cairncross JG, *et al*: Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90: 1473-1479, 1998.
- 17) DeAngelis LM: Current management of primary central nervous system lymphoma. *Oncology* 9: 63-78, 1995.
- 18) Lachance DH, *et al*: Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone for primary central nervous system lymphoma: Short-duration response and multifocal intracerebral recurrence preceding radiotherapy. *Neurology* 44: 1721-1727, 1994.
- 19) Schultz C, *et al*: Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: Initial report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 88-06. *J Clin Oncol* 14: 556-564, 1996.
- 20) DeAngelis LM, *et al*: Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 10: 635-643, 1992.
- 21) DeAngelis LM: Cerebral lymphoma presenting as a nonenhancing lesion on computed tomographic/magnetic resonance scan. *Ann Neurol* 33: 308-311, 1993.
- 22) Bleyer WA, *et al*: White matter necrosis, mineralizing microangiopathy, and intellectual abilities in survivors of childhood leukemia: associations with central nervous system irradiation and methotrexate therapy. In: Gilbert HA, Kagen AR, eds. Radiation damage to the nervous system. Raven Press, New

- York, 1980, pp 155-174.
- 23) Ervin T, *et al*: Successful treatment of recurrent central nervous system lymphoma with high dose methotrexate. *Cancer* 45: 1556-1557, 1980.
  - 24) Gabbai AA, *et al*: High-dose methotrexate for non-AIDS primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 70: 190-194, 1989.
  - 25) Glass J, *et al*: Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg* 81: 188-195, 1994.
  - 26) Blay JY, *et al*: High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphoma: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 16: 864-871, 1998.
  - 27) O'Brien P, *et al*: Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 18: 519-526, 2000.
  - 28) Hiraga S, *et al*: Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas. *J Neurosurg* 91: 221-230, 1999.
  - 29) Abrey LE, *et al*: Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 16: 859-863, 1998.
  - 30) Abrey LE, *et al*: Treatment for primary CNS lymphoma: The next step. *J Clin Oncol* 18: 3144-3150, 2000.
  - 31) Neuwelt EA, *et al*: Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood-brain barrier disruption: prolonged survival and preservation of cognitive function. *J Clin Oncol* 9: 1580-1590, 1991.
  - 32) Evans AE, *et al*: The treatment of medulloblastoma. *J Neurosurg* 72: 572-582, 1990.
  - 33) Albright AL, *et al*: Effects of medulloblastoma resection on outcome in children: A report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 38: 265-271, 1996.
  - 34) Zeltzer PM, *et al*: Metastatic stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: Conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 17: 832-845, 1999.
  - 35) Tait DM, *et al*: Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multi-centre control trial of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer* 26: 464-469, 1990.
  - 36) Krischer JP, *et al*: Nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone as adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. *J Neurosurg* 74: 905-909, 1991.
  - 37) Packer RJ, *et al*: Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 81: 690-698, 1994.
  - 38) Packer RJ, *et al*: Treatment of children with medulloblastoma with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 17: 2127-2136, 1999.
  - 39) Duffner PK, *et al*: Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 328: 1725-1731, 1993.
  - 40) Geyer JR, *et al*: Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 12: 1607-1615, 1994.
  - 41) Einhorn LH, *et al*: Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 87: 293-298, 1977.
  - 42) 松角康彦・他 (頭蓋内胚細胞腫瘍治療研究会): 頭蓋内悪性 germ cell tumor に対する Cisplatin-Vinblastine-Bleomycin 3 者併用療法 (PVB 療法) — 第 II 相試験. *癌の臨床* 32: 1387-1393, 1986.
  - 43) Yoshida J, *et al*: Prognosis of intracranial germ cell tumours: effectiveness of chemotherapy with cisplatin and etoposide (CDDP and VP-16). *Acta Neurochir* 120: 111-117, 1993.
  - 44) Matsutani M, The Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group: Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors—the Japanese experience. *J Neuro-oncol* 54: 311-316, 2001.
  - 45) Ushio Y, *et al*: Preliminary observations for a new treatment in children with primary intracranial yolk sac tumor or embryonal carcinoma. *J Neurosurg* 90: 133-137, 1999.
  - 46) Jennings MT, *et al*: Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 63: 155-167, 1985.
  - 47) Matsutani M, *et al*: Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 86:



- 446-455, 1997.
- 48) Motzer RJ, *et al*: The role of ifosfamide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors. *Cancer* 66: 2476-2481, 1990.
- 49) Motzer RJ, *et al*: Phase II trial of paclitaxel shows antitumor activity in patients with previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 12: 2277-2283, 1994.
- 50) Bokemeyer C, *et al*: Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *J Clin Oncol* 17: 512-516, 1999.
-