

7.1.3 化学療法

7.1.3.1 A arm (A-1 arm, A-2 arm) : 手術可能症例

① A-1 arm

手術の切除縁が治癒切除、広範切除、および不十分な広範切除で病理組織学的効果良好な患者は、放射線治療は行わず、術後維持療法を17週目より開始する。

② A-2 arm

手術の切除縁により不十分な広範切除で病理組織学的効果不良、辺縁切除、部分切除の患者は、A-2 armを選択し、術後照射を17週目よりIE療法と同時に開始して、並行して行う。

初期化学療法および維持療法前半 (第0～第31週)

レジメンI (VDC) : 第0, 6, 12, 23, 29週

vincristine 1.5 mg/m ²	day 1	ワンショット静注 (最大量 2.0 mg/回)
doxorubicin 37.5 mg/m ²	day 1 と 2	48時間持続点滴静注
cyclophosphamide 1.2 g/m ²	day 1	1時間点滴静注 mesna を使用する

レジメンII (IE) : 第3, 9, 17, 20, 26週

ifosfamide 1.8 g/m ²	days 1-5	1時間点滴静注、mesna を使用する
etoposide 100 mg/m ²	days 1-5	1～2時間点滴静注

維持化学療法後半 (第32～52週)

レジメンI' (VC) : 第35, 41, 47, 50週

vincristine 1.5 mg/m ²	day 1	ワンショット静注 (最大量 2.0 mg/回)
cyclophosphamide 1.2 g/m ²	day 1	1時間点滴静注 mesna を使用する

レジメンII (IE) : 第32, 38, 44週

ifosfamide 1.8 g/m ²	days 1-5	1時間点滴静注、mesna を使用する
etoposide 100 mg/m ²	days 1-5	1～2時間点滴静注

レジメンI、II及びI'は7.3.1.に記載された「開始規準」を満たすことを確認の上、原則として直前に施行されたコースの治療第22日(治療第3週)より開始する。但し、手術をはさむレジメンの開始日の間隔は最長で5週間とする。毒性等によってこの周期が守りにくい場合、7.3.2.1に記載された「化学療法の変更規準」に基づき、それぞれの薬剤を減量して治療を行う。

週数

0	3	6	9	12	15	17	20	23	26	29
V	I	V	I	V	外科的	I	I	V	I	V
D	E	D	E	D	切除術	E	E	D	E	D
C		C		C				C		C

←放射線治療→

(A-1arm は、放射線治療は施行しない)

週数

32	35	38	41	44	47	50	52
I	V	I	V	I	V	V	終
E	C	E	C	E	C	C	了

7.1.3.2 B-1 arm : 放射線照射後も手術不可能な患者

術前放射線照射を 12 週目、5 コース目の VDC 療法のドキソルピシン投与終了翌日より開始する。放射線治療の後半（治療第 19 週頃）で再評価を行い、手術不可能であれば、治療第 21 週から、引き続き維持化学療法を施行する。手術が不能であっても適切な時期に生検を行い、病理組織学的効果判定を行って治療の参考とする事が望ましい。

初期化学療法および維持療法前半（第 0～第 29 週）

レジメン I (VDC) : 第 0, 6, 12, 21, 27 週

vincristine 1.5 mg/m ²	day 1	ワンショット静注（最大量 2.0 mg/回）
doxorubicin 37.5 mg/m ²	day 1 と 2	48 時間持続点滴静注
cyclophosphamide 1.2 g/m ²	day 1	1 時間点滴静注 mesna を使用する

レジメン II (IE) : 第 3, 9, 15, 18, 24 週

ifosfamide 1.8 g/m ²	days 1-5	1 時間点滴静注、mesna を使用する
etoposide 100 mg/m ²	days 1-5	1～2 時間点滴静注

維持化学療法後半（第 30～50 週）

レジメン I' (VC) : 第 33, 39, 45, 48 週

vincristine 1.5 mg/m ²	day 1	ワンショット静注（最大量 2.0 mg/回）
cyclophosphamide 1.2 g/m ²	day 1	1 時間点滴静注 mesna を使用する

レジメン II (IE) : 第 30, 36, 42 週

ifosfamide 1.8 g/m ²	days 1-5	1 時間点滴静注、mesna を使用する
etoposide 100 mg/m ²	days 1-5	1～2 時間点滴静注

レジメン I、II 及び I' は 7.3.1. に記載された「開始規準」を満たすことを確認の上、原則として直前に施行されたコースの治療第 22 日（治療第 3 週）より開始する。毒性等によってこの周期が守りにくい場合、7.3.2.1 に記載された「化学療法の変更規準」に基づき、それぞれの薬剤を減量して治療を行う。

週数

0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
V	I	V	I	V	I	I	V	I	V	I
D	E	D	E	D	E	E	D	E	D	E
C		C		C			C		C	

←放射線治療→

週数

33	36	39	42	45	48	50
V	I	V	I	V	V	終
C	E	C	E	C	C	了

7.1.3.3. B-2 arm : 放射線照射後に手術可能となった患者

術前照射を 12 週目、5 コース目の VDC 療法のドキソルピシン投与終了翌日より開始する。放射線治療の後半（治療第 19 週頃）で再評価を行い、手術可能と評価された例は B-2 arm として、治療第 21 週を目安に手術を施行する。維持化学療法開始は 23 週目より行う。

初期化学療法および維持療法前半（第 0～第 31 週）

<u>レジメン I (VDC) : 第 0, 6, 12, 23, 29 週</u>		
vincristine 1.5 mg/m ²	day 1	ワンショット静注 (最大量 2.0 mg/回)
doxorubicin 37.5 mg/m ²	day 1 と 2	48 時間持続点滴静注
cyclophosphamide 1.2 g/m ²	day 1	1 時間点滴静注 mesna を使用する
<u>レジメン II (IE) : 第 3, 9, 15, 18, 26 週</u>		
ifosfamide 1.8 g/m ²	days 1-5	1 時間点滴静注、mesna を使用する
etoposide 100 mg/m ²	days 1-5	1~2 時間点滴静注

7.1.3.6. 維持化学療法（第 32～52 週）

<u>レジメン I' (VC) : 第 35, 41, 47, 50 週</u>		
vincristine 1.5 mg/m ²	day 1	ワンショット静注 (最大量 2.0 mg/回)
cyclophosphamide 1.2 g/m ²	day 1	1 時間点滴静注 mesna を使用する
<u>レジメン II (IE) : 第 32, 38, 44 週</u>		
ifosfamide 1.8 g/m ²	days 1-5	1 時間点滴静注、mesna を使用する
etoposide 100 mg/m ²	days 1-5	1~2 時間点滴静注

レジメン I、II 及び I' は 7.3.1. に記載された「開始規準」を満たすことを確認の上、原則として直前に施行されたコースの 治療第 22 日（治療第 3 週）より開始する。毒性等によってこの周期が守りにくい場合、7.3.2.1 に記載された「化学療法の変更規準」に基づき、それぞれの薬剤を減量して治療を行う。

週数

0	3	6	9	12	15	18	21	23	26	29
V	I	V	I	V	I	I	外科的	V	I	V
D	E	D	E	D	E	E	切除術	D	E	D
C		C		C				C		C

←放射線治療→

週数

32	35	38	41	44	47	50	52
I	V	I	V	I	V	V	終
E	C	E	C	E	C	C	了

7.1.4. 薬物の投与量、投与方法

7.1.4.1. 化学療法剤の投与方法

米国 Children's Oncology Group (COG) Pharmacy Committee では、よく用いられる薬剤に関して標準的な投与方法ガイドラインを作成している。以下に、COG での薬剤標準的投与方法に基づいて推奨される抗がん剤の投与方法を列挙した。施設ごとに用いられている抗がん剤の標準的投与方法と十分照らし合わせて実施し、疑問のある場合には研究事務局へ問い合わせを行うこと。

7.1.4.2. 薬剤投与量を決定するための体表面積

薬剤投与量を決定するための体表面積は以下の数式を用いて算出する。ただし、それに用いる身長と体重の数値はそれぞれ小数点以下1桁目と2桁目を四捨五入して求める。算出された体表面積は小数点以下3桁目を四捨五入して用いる。

$$\text{体表面積} = (\text{身長 cm} \times \text{体重 kg} \div 3600) \text{の平方根}$$

使用する身長と体重の値は各コース開始直前の測定値を用いる。

7.1.4.3. 抗がん剤の投与量についての注意

体表面積から計算された各薬剤の投与量は、以下の方法で決定する。

cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, ifosfamide は有効数字を2桁とし、次桁を四捨五入する。

vincristine は投与量が1 mg 以上の場合は有効数字2桁とする。1 mg 以下の場合は小数点以下2桁まで有効。それぞれ次桁を四捨五入して決定する。

重要 1歳未満の小児に対する減量規準（全薬剤共通）

1歳未満の小児には、体表面積による計算で得られた投与量の50%量から治療を開始する。当該コースで血球減少やその他の副作用での遅れがないこと、重篤な副作用がないことを確認できれば、次の同レジメンによる治療では75%に増量して治療を行う。さらに、までに、血球減少やその他の副作用での遅れがないこと、重篤な副作用がないことを確認できれば、次の同レジメンによる治療以降は100%量で投与する。

7.1.4.4. vincristine ビンクリスチン

ビンクリスチン 1.5 mg/m² day1 にワンシヨット静注、max 2 mg

推奨される投与方法：

生理食塩水（添付文書では10cc）に溶解して緩徐に静脈注射する。血管外漏出に注意する。

7.1.4.5. doxorubicin ドキソルビシン

ドキソルビシン 75 mg/m² day1 より開始、48時間で持続点滴静注

推奨される投与方法：

1日当たり 37.5mg/m² 生理食塩水に溶解して24時間かけて投与することを2日間連続で行う。1日の薬剤投与は、ドキソルビシン溶解液全量を48ccに調整して、シリンジポンプで側管から投与する方法と、生理食塩水500ccに溶解してやはり側管から蠕動式ポンプで投与する方法がある。投与中は血管外漏出に注意する。

本プロトコール治療では、ドキシソルピシンの総投与量は 375mg/m² と規定している。

7.1.4.6. cyclophosphamide シクロホスファミド

シクロホスファミド 1,200 mg/m² day1 に 1 時間で点滴静注

推奨される投与方法：

強制利尿：1 日 3000ml/m²/day (125ml/m²/hr) の輸液、少なくとも 0.45% 以上の塩を含む輸液が必要。
(成人に近い青年期は少なくとも 3000ml/day の輸液量が必要)

尿比重：化学療法前の尿比重 1.010 以下

尿量：点滴前 100ml/m²/hr (または 3ml/kg/hr)

点滴開始後 65ml/m²/hr (または 2ml/kg/hr)

血尿の有無のチェック：少なくとも 8 時間ごとに

血清電解質のチェック：適宜

出血性膀胱炎などの予防目的で同時にメスナ (ウロミテキサン) を用いる。

(メスナの投与法は「7.4.1. 推奨される併用療法・支持療法」参照)

7.1.4.7. ifosfamide イホスファミド

イホスファミド 1,800 mg/m²/ day 1 時間点滴静注 day1-5 (5 日間の総量 9,000 mg/m²)

推奨される方法：

輸液：0.45% もしくは 0.9% 塩化ナトリウムを含む輸液を 3000ml/m²/ day (125ml/m²/hr) (成人体格の思春期小児には 1 日当たり最低 3000ml の輸液を使用すること)。

化学療法開始までの尿比重は 1.010 未満であること。

尿量：薬剤投与中は、100ml/m²/hr (もしくは 3ml/kg/hr)

薬剤投与後は、65ml/m²/hr (もしくは 2ml/kg/hr)

血尿モニタリング：最低 8 時間毎

血中電解質のチェック：適宜

希釈：イホスファミドは 5% ブドウ糖液もしくは生理食塩水 80-125ml/m² に溶解 (20mg/ml 以下に希釈) して投与すること。

出血性膀胱炎などの尿路保護の目的で同時にメスナ (ウロミテキサン) を用いる。投与法は「7.4.1. 推奨される併用療法・支持療法」参照)。

7.1.4.8. etoposide エトポシド

エトポシド 100 mg/m²/ day 1-2 時間点滴静注、day1-5 (5 日間の総量 500 mg/m²)

推奨される方法：

輸液：エトポシドは 5% ブドウ糖液 もしくは生理食塩水で濃度 0.4 mg/ml 以下にして投与すること。
低ナトリウム血症になる可能性があるため、多量の 5% ブドウ糖液を使用することは避けること。

点滴速度は 100mg/m²/hr もしくは 3.3mg/kg/hr (最短 1 時間)。

フィルター：沈殿物ができることがあるため、ライン内フィルターを使用することを推奨。

蠕動式ポンプ：エトポシドの投与は、蠕動式ポンプを使用。

モニタリング：血圧、アレルギー反応、溶液とライン中の沈殿物観察

7. 1. 5. 放射線療法

7. 1. 5. 1. 適格性

- (1) 遠隔転移のないEwing肉腫ファミリー腫瘍の患者。ただし、局所的なリンパ節浸潤がある患者、および、胸壁が原発巣で患側胸水の細胞診陽性、または患側の胸膜上に二次的な腫瘍結節をもつ患者も適格とする。
- (2) 治癒切除または広範切除の場合、術後の放射線治療は行わない。
- (3) 不十分な広範切除（4. 1. 参照）を施行した患者で、病理学的に 90%以上壊死であると施設病理診断医が判断した場合、術後の放射線治療は行わない。
- (4) 原発巣では以下のような病巣が放射線治療の対象となる。
 - ①切除されない腫瘍
 - ②病巣内切除された腫瘍
 - ③辺縁切除された腫瘍
 - ④不十分な広範切除を施行された腫瘍で、病理学的に壊死巣が90%未満であると施設病理診断医が診断した場合
 - ⑤術前照射を考慮する腫瘍
- (5) 局所的なリンパ節浸潤は放射線治療の対象となる。
- (6) 胸壁原発の患者のうち、患側の胸水細胞診陽性、または患側の胸膜上に二次的な腫瘍結節がある場合は、それらの病巣が放射線治療の対象となる。ただし両側に病変のある症例は除外。

7. 1. 5. 2. 放射線治療装置

- (1) 4MV以上のX線発生装置で、SSD (Source Surface Distance)またはSAD(Source Axis Distance)が100cm以上のものを用いる。
- (2) 電子線は線量を均一にできる場合、使用可能とする。
- (3) 陽子線および強度変調放射線治療 IMRT (Intensity modulated radiation therapy)による治療は、これを許容する。
- (4) 本治療に使用される放射線治療装置は、日本医学放射線学会医療用線量標準センターでの線量校正を受けている装置とする。

7. 1. 5. 3. 標的容積

(1) リンパ節または胸腔への浸潤のない患者

・GTVp1 (肉眼的腫瘍体積1)

GTVp1は外科的切除または化学療法以前に、理学所見やX線検査、CT・MRI・骨シンチなどの画像診断により診断された、骨あるいは軟部組織病変と定義する。

腫瘍が化学療法に反応し正常組織が自然の位置にもどった場合、GTVp1は化学療法に反応した病巣の治療前の浸潤範囲を含むものとする。

・GTVp2 (肉眼的腫瘍体積2)

①切除不能の場合

GTVp2は治療前の骨病変と初期化学療法後に残存した軟部組織病変と定義する。

②部分的切除

GTVp2は引き続き初期化学療法と外科的切除を行った後の残存軟部組織と骨病変と定義する。

③辺縁切除

GTVp2は顕微鏡的残存腫瘍部位またはマーシンの不足している部位と定義する。(整形外科医の指示がある場合、その部分を考慮して設定する。)術中の腫瘍散布については、GTVp2とGTVp1

は等しいとする。

• CTVp1(臨床標的体積 1)

CTVp1 は GTVp1+1.5cm と定義する。(体外まで延長しない)

• CTV2 (臨床標的体積 1)

CTVp2 は GTVp2+1.0cm と定義する。(体外まで延長しない)

• PTVp1 (計画標的体積 1)

PTVp1 は、患者の固定再現性と身体的動き(呼吸や消化管の変動)に関連したセットアップの変動に関連するマージンを CTVp1 に加えたものと定義する。

(典型的には身体の部分によって 0.5 から 1.0cm とする)

• PTVp2 (臨床標的体積 2)

PTVp2 は、患者の固定再現性と身体的動き(呼吸や消化管の変動)に関連したセットアップの変動に関連するマージンを CTVp2 に加えたものと定義する。

(典型的には身体の部分によって 0.5 から 1.0cm とする)

④不十分な広範切除

GTVp2 は定義しない。

(2) 病理学的にリンパ節に浸潤している患者

リンパ節の体積は以下のように定義する。

• GTVn1 は、外科的切除または化学療法以前に、理学所見、CT・MRI などにより診断されたリンパ節と定義する。

• GTVn2 は、外科的切除または化学療法後に残存したリンパ節に対して定義する。GTVn2 は切除されたリンパ節に対しては定義しない。化学療法が完全に反応した場合は、GTVn2 は定義しない。

• CTVn1 は、GTVn1+1.5cm と定義する。(体外まで延長しない)

• CTVn2 は、GTVn2+1cm と定義する。(体外まで延長しない)

• PTVn1 は、患者の固定再現性と身体的動き(呼吸や消化管の変動)に関連したセットアップの変動に関連するマージンを CTVn1 に加えたものと定義する。

(典型的には身体の部分によって 0.5 から 1.0cm とする)

• PTVn2 は、患者の固定再現性と身体的動き(呼吸や消化管の変動)に関連したセットアップの変動に関連するマージンを CTVn2 に加えたものと定義する。

(典型的には身体の部分によって 0.5 から 1.0cm とする)

(3) 胸壁腫瘍と患側の胸膜浸潤のある患者

これらの患者は、片側胸郭と原発部分と必要に応じ胸膜上リンパ節に対する放射線治療を行う。

①胸水の細胞診のみが陽性的場合

• 原発巣が十分なマージンで切除されている場合、GTV は定義されず治療が CTV1 にのみに行われる。

• CTV1 は全片側胸郭の胸膜表面+(GTV1+1.5cm)と定義される。(患者の外部に拡大しない)

• CTV2 は GTV1+1.5cm と定義される。(体外まで延長しない)

• CTV3 は GTV2+1.0cm と定義される。(体外まで延長しない)

• PTV1 は、患者の固定再現性と身体的動き(呼吸や消化管の変動)に関連したセットアップの変動に関連するマージンを CTV1 に加えたものと定義する。

(典型的には身体の部分によって 0.5 から 1.0cm とする)

• PTV2 は、患者の固定再現性と身体的動き(呼吸や消化管の変動)に関連したセットアップの変動に関連するマージンを CTV2 に加えたものと定義する。

(典型的には身体の部分によって 0.5 から 1.0cm とする)

-
- PTV3 は、患者の固定再現性と身体的動き(呼吸や消化管の変動)に関連したセットアップの変動に関連するマージンを CTV3 に加えたものと定義する。

(典型的には身体の部分によって 0.5 から 1.0cm とする)

②患側の胸膜由来の二次的な腫瘍結節

- 原発巣と胸膜転移は分けて定義される。化学療法に完全に反応した転移のある胸膜に対しては、転移のある胸膜に対する GTV2 は定義されない。十分なマージンをもって切除された原発巣は、原発巣に対する GTV は定義されていない。
- GTV1A は原発巣の GTV1 と転移のある胸膜の GTV1 の合計である。
(患者の外部まで拡大しない)
- CTV1 は全片側胸郭の胸膜表面+(GTV1A+1.5cm) と定義される。
- CTV2 は、GTV1+1.5cm と定義されている。
(しかし患者の外部に拡大しない)
- CTV3 は GTV2+1.0cm と定義されている。
- PTV1 は、患者の固定再現性と身体的動き(呼吸や消化管の変動)に関連したセットアップの変動に関連するマージンを CTV1 に加えたものと定義する。
(典型的には身体の部分によって 0.5 から 1.0cm とする)
- PTV2 は、患者の固定再現性と身体的動き(呼吸や消化管の変動)に関連したセットアップの変動に関連するマージンを CTV2 に加えたものと定義する。
(典型的には身体の部分によって 0.5 から 1.0cm とする)
- PTV3 は、患者の固定再現性と身体的動き(呼吸や消化管の変動)に関連したセットアップの変動に関連するマージンを CTV3 に加えたものと定義する。
(典型的には身体の部分によって 0.5 から 1.0cm とする)

7.1.5.4. 放射線照射体積

- 照射される体積は、PTV に penumbra (典型的には 7-10mm) を考慮したマージンを加えたものとする。
- 照射野は、腫瘍をカバーするために絶対的に必要な場合をのぞき、関節をこえて広がらないこと、手足を全周性にとりかこまないこととする。

7.1.5.5. 治療計画

① 治療計画用の CT または MR の応用を推奨する。

可能かつ適切と判断される場合は、CT による三次元治療計画を推奨する。

背臥位、横臥位、横臥位で治療する。適切な鎮静、頭頸部腫瘍に対しては、シエルの作成、体幹部、骨盤腫瘍に対しても体位固定器具の使用等適切な固定を行う。

② 位置決め

CT または X 線 simulator による位置決めを行い、同時に位置決め写真を撮影ないし作成する。

③ 治療装置による照射野確認のための照準写真は、治療開始時および照射方法の変更時には必ず撮影し、その他は必要に応じて撮影する。なお EPID(electronic portal imaging device)による位置照合でこれを代用することを可とする。

位置決め写真および照準写真は、データセンターに放射線治療照射録とともに提出が要求されることがある。

7.1.5.6. 放射線治療のタイミング

放射線治療のタイミングは、図 7-2 及び「7.1.3. 化学療法」を参照。ポイントは以下の通り。

- A-2 arm は術後照射を 17 週目より IE 療法と同時に開始して、並行して行う。
- B-1 arm, B-2 arm は術前照射を 12 週目、5 コース目の VDC 療法のドキシソルピシン投与終了翌日より開始する。
- 予定休止期間は設けない。
祝祭日などにより照射が不可能となった場合は、翌治療日に順延し、線量の modification は行わない。

7. 1. 5. 7. 標的線量

① Prescription Point

PTV の Prescription Point はこの PTV の中心あるいは中心近くとする。

これについては ICRU50 の推薦に従う。

標的基準点は原則として、均等荷重対向 2 門照射においては中心軸上の体厚中心点、不均等荷重対向 2 門照射では標的中心点、対向 2 門以外の 2 門以上の照射法においては中心軸上の各ビームの交点、一門照射においては標的中心点とする。

② 線量の均一性

体厚の変化を考慮すると、PTV への線量のばらつきが標的基準点線量の $\pm 5\%$ を越える場合には補償フィルター等の使用が望ましいが、本プロトコルでは必須とはしない。

ただし標的基準点を含む横断面（アイソセンター面）では、PTV への線量が処方線量の 90% 以上 110% 以下となるように照射野を設定する。

③ 線量分布図、線量計算

標的基準点を含む横断面の線量分布図を作成し、治療終了時における標的基準点の総線量を記載する。CT に基づく線量分布計算を出力することが望ましいが、本プロトコルでは必須とはしない。

また、線量計算、モニターユニット算出にあたっては不均一補正、肺補正は行わない。

④ 外部照射線の線量と分割

1. 1 日 1 回 1.8Gy で照射する。

1 回の治療においては各門全てを照射する。

2 門以上の照射において 1 回 1 門のみの照射は許容されない。

2. 片側胸郭は 1 日 1 回 1.5Gy で照射する。

3. 大きな骨盤原発腫瘍などで 1 回 1.8Gy での治療が耐えられなければ 1 回 1.5Gy で治療することを可とする。

(1) リンパ節または胸腔浸潤のない切除されていない腫瘍、または部分的切除腫瘍

1. PTV1 は総線量 45Gy / 25 回で治療される。

2. PTV2 は総線量 55.8Gy になるように 10.8Gy / 6 回が追加される。

3. 例外として、化学療法で画像的に完全寛解となった骨外腫瘍は、PTVp2 の総線量が 50.4Gy になるように 5.4Gy / 3 回が追加される。

4. 例外として、脊椎骨原発腫瘍では、PTVp1 は総線量 45Gy / 25 回で治療される。PTVp2 への追加はない。

(2) リンパ節または胸腔浸潤のない不十分な広範切除腫瘍

不十分な広範切除で組織学的奏効率が good response であれば、放射線照射は行わない。

不十分な広範切除で組織学的奏効率が poor response であれば、放射線照射は 50.4Gy (1.8Gy/f, 31f) の照射を行う。

1. PTV1 は総線量 45Gy / 25 回で治療される。

-
2. PTV2 は、総量 50.4Gy になるように 5.4Gy/3 回が追加される。
 3. 例外として、脊椎骨原発腫瘍では、PTVp1 は総線量 45Gy/25 回で治療される。PTVp2 への追加はない。

(3) 術前放射線治療

治療 8 週の評価にて、治癒的切除、広範切除が困難で術前放射線治療が必要となる症例の候補

- (1) 頭蓋骨、顔面の骨、椎体、寛骨臼周囲の骨盤などのもし切除されれば重大な機能損失を招く部位の病変
- (2) 外科的に切除が難しく大きな病変を持つ患者
- (3) 初期化学療法に良好な反応を示さない患者で手術が機能的には許容範囲外の結果に終わりそうな患者

1. PTV1 は、総線量 45Gy/25 回で治療される。
2. PTV2 は、総線量 55.8Gy になるように 10.8Gy/6 回が追加される。
3. 例外として、化学療法で画像的に完全寛解となった骨外腫瘍は、PTVp2 の総線量が 50.4Gy になるように 5.4Gy/3 回が追加される。
4. 例外として、脊椎骨原発腫瘍では、PTVp1 は総線量 45Gy/25 回で治療される。PTVp2 への追加はない。

(4) 病理学的にリンパ節浸潤のある患者

- ・原発巣が完全切除または広範切除、または不十分な広範切除で病理学的奏効が良好な場合、原発巣に対する放射線治療は不要であり、治療対象はリンパ節の PTVn のみである。
- ・郭清していないリンパ節の場合
PTV1 は、総線量 45Gy/25 回で治療される。
PTV2 は総線量 55.8Gy になるように 10.8Gy/6 回が追加される。
- ・郭清したリンパ節で照射野が原発巣と分離される場合
PTV1 は、総線量 45Gy/25 回で治療される。
- ・郭清したリンパ節で照射野が原発巣の照射野に含まれる場合
PTV1 は、総線量 45Gy/25 回で治療される。PTV2 は、リンパ節または原発巣の照射野で設定される高い方の線量に合わせて照射を行う。ただし、7.1.5.9③に記載したリスク臓器の最大線量を優先する事。

(5) 胸壁が原発巣で胸水細胞診陽性の患者

- ・ PTV1 は、登録時年齢 6 歳以上の場合は、総線量 15Gy/10 回、6 歳未満の場合は、総線量 12Gy/8 回で治療される。
- ・ 原発巣が十分に切除されない PTV2 は、登録時年齢 6 歳以上の場合は総線量 45.6Gy になるように 30.6Gy/17 回が追加される。6 歳未満の場合は総線量 44.4Gy になるように 32.4Gy/18 回が追加される。
- ・ 原発巣が充分切除されなかった場合、PTV3 は、登録時年齢 6 歳以上では総量が 51Gy になるように、6 歳未満では 49.8Gy になるように 5.4Gy/3 回が追加される。
- ・ 原発巣が切除されなかった場合や部分切除の場合、PTV3 は、登録時年齢 6 歳以上では総量が 56.4Gy になるように、6 歳未満では 55.2Gy になるように 10.8Gy/6 回が追加される。

(6) 胸壁が原発で患側の胸膜由来の二次的腫瘍結節を持つ患者

- ・ PTV1 は登録時年齢 6 歳以上の場合は、総線量 15Gy/10 回、6 歳未満の場合は、総線量 12Gy/8 回で治療される。
- ・ 原発巣と胸膜転移が十分に切除されていない場合、PTV2 は登録時年齢 6 歳以上で 21.6Gy/12 回、

6歳未満では23.4Gy/13回13分割照射し、総線量を各々36.6Gyと35.4Gyとする。原発巣と胸膜転移が広範囲に分布しているならば、2つ以上の照射野が必要になる。

- ・ 不十分な原発巣の切除を受けた患者に対しては、登録時年齢6歳以上では総線量51Gyで、6歳未満では総線量49.8GyになるようにPTV3は14.4Gy/8回が追加される。
- ・ 胸膜転移は、もし化学療法で画像的に完全寛解になった場合は、照射容積外となる。

切除縁・化学療法効果と放射線療法の関係を以下に示す。

表1. 放射線療法の線量

切除度合	病理学的奏効	PTV1	PTV2	PTV1+PTV2
治癒切除・広範切除	問わず	0	0	0
不十分な広範切除	良好	0	0	0
	不良	45 / 25 fract.	0	45 Gy
辺縁切除	良好	45 / 25 fract.	0	45 Gy
	不良	45 / 25 fract.	10.8/ 6 fract.*	55.8 Gy*
部分切除・切除不能・術前照射	画像的にCR	45 / 25 fract.	5.4/ 3 fract.*	50.4 Gy
	Non-CR	45 / 25 fract.	10.8/ 6 fract	55.8 Gy*

*脊椎原発の場合はPTV2への照射を行わず、合計線量を45Gyとする。

表2. リンパ節浸潤に対する放射線照射

リンパ節の郭清度合	PTV1	PTV2	PTV1+PTV2
郭清していないリンパ節領域	45 / 25 fract.	10.8/ 6 fract.	55.8 Gy**
郭清したリンパ節領域	45 / 25 fract.	0	45 Gy***

リンパ節領域と原発巣が同じ照射野で治療される時には、原発巣は表2に規定されたPTV1+PTV2の線量を照射する。すなわち、**郭清していないリンパ節領域と辺縁切除された原発巣が重なるときは、原発巣のPTV2は合計50.4Gyで止めて以降は遮蔽する。また、***郭清したリンパ節領域と部分切除の原発巣が重複した時は、高い方の線量に合わせて照射を行う。ただし、7.1.5.9.③に記載したリスク臓器への最大線量を優先すること。

7.1.5.8. 中断

- ・ 放射線治療の中断が必要な患者で計画線量は変更しない。
- ・ 中断やsplitがある場合は、理由を照射録に記録する。
- ・ 放射線治療の変更基準

放射線治療休止基準

1. 末梢血好中球数が500/mm³未満
 2. コントロールできない感染症
 3. 放射線治療によるGrade3以上の非血液毒性(悪心嘔吐は除く)
 4. 放射線治療による肺臓炎でNCI-CTC ver.2のGrade2以上(中等度の症状[重症の咳]のある肺臓炎;軽度の発熱;斑状のX線異常所見)。【→再開せず中止する】
- ・ 放射線治療の再開は、休止基準をみたさない状態に回復した場合とする。
 - ・ ヘモグロビンは10g/dl以上を維持することを推奨する。

7.1.5.9. 治療に関するその他の事項

① 患者の位置

適切な鎮静と抑制道具を使用し、安全な治療を心がける。

② 照射野形状

照射野の形成には鉛ブロックまたは multileaf collimator を用いる。

③ 正常組織の耐容線量

組織	通常照射における上限
両側腎	14.4Gy
全肝	23.4Gy
両肺	14.4Gy
全脳	3才以上 30.6Gy 3才未満 23.6Gy
視神経及び視神経交叉	46.8Gy
脊髄	45.0Gy
消化管（一部）	45.0Gy
全腹-骨盤	30.0Gy
全心臓	30.6Gy
眼レンズ	14.4Gy
涙腺・角膜	41.4Gy

注：化学療法併用時の耐容線量はさらに低いことが予想される。従って両側腎、全肝臓、両側肺、全脳、脊髄、全心臓への照射はさらに 5Gy 程度低い線量を上限と考えることが望ましい。

ただし、水晶体に関しては治癒を目指す治療であることを、家族（又は本人）に伝えて、耐容線量を超えて治療を行うことに関してインフォームドコンセントをとってある場合にはこの限りではない。

7.1.5.10. 品質保証を目的とする書類の提出

1. 適合性検討資料（必要ある場合に提出を要求されることがある）

- ・治療開始前の GTV が把握できる画像（CT、MRI など）の copy
- ・放射線治療計画のための simulation 写真または治療計画用 CT の copy
- ・照射野確認のための照準写真（liniacgraphy など）の copy
多門照射の場合各門（対向 2 門では 1 門で可）
- ・CT による治療計画の場合は
DRR 画像（照射野がわかるもの）の copy
Beams Eye View (BEV) の copy
その他 GTV/CTV/PTV と照射野の関係を示す資料の copy
提出できれば線量分布図の copy
提出できればリスク臓器の線量が評価できる DVH の copy

2. 最終検討用資料（終了後 2 週間以内に送付）

- ・放射線治療記録（照射録）の copy
照射方向・エネルギー・モニターユニット
各照射野の標的基準点に対する処方線量
照射野サイズ・等価正方形の一辺の長さ
照射野係数・治療深度・TMR/TAR・wedge 係数
その他の係数が記載された照射録の copy

- 治療計画および照射野確認のための照準写真の copy
- CT による治療計画の場合は
 - DRR 画像（照射野がわかるもの）の copy
 - Beams Eye View (BEV) の copy
 - その他 GTV/CTV/PTV と照射野の関係を示す資料の copy
 - 提出できれば線量分布図の copy
 - 提出できればリスク臓器の線量が評価できる DVH の copy

7.1.6 外科的切除術

7.1.6.1. 生検

生検は原則として切開生検を行い、施設における病理学的形態診断のみならず、中央診断施設におけるキメラ遺伝子診断、および附随研究の施行が可能なように十分量の組織を採取する。

皮膚切開は、筋線維と平行に行う。したがって四肢では縦切開となる。骨盤では、手術の際の皮膚切開を念頭において、腸骨稜に沿う方向となる。恥骨では、外腸骨血管と交差しないように縦切開とする。肋骨や鎖骨では長軸方向に切開する。最短距離となる場所を選択するが、血管に近づかないように注意する。また筋腹を split して病巣に達する。決して筋間部を通らないようにする。筋間部は組織が疎であるため、出血が広がりやすく腫瘍による汚染を拡大することになるからである。無用な剥離は行わない。ターニケットは用いずに確実に止血しながら進入する。やむを得ずターニケットを用いた場合は、創を閉じる前に十分に止血する。

ユーイング肉腫はほとんどが骨外に腫瘍を形成しているため、骨を開窓して腫瘍を採取することはない。腫瘍の被膜あるいは偽被膜に達したら、尖刃を用いて切開し、腫瘍組織を鋭的に採取する。ユーイング肉腫は、非常にやわらかく、どろどろしていることもあり鋭匙で採取せざるを得ない場合が少なくない。

1 x 1 x 0.5 cm くらいの組織片を 2 個採取する。1 個、もしくは 1/2 個を通常の組織検査用とし、残りを凍結標本にする。

採取後、被膜様組織あるいは腫瘍に最も近い筋膜を密に縫合する。各層を密に縫合して出血を防ぐ。出血が危惧される時は、細いペンローズドレーンを創内に置いて閉創する。

脊椎の前方に腫瘍が局在している場合は、後方から CT ガイド下に針生検を行わざるを得ない。この場合、椎体周囲の骨外腫瘍に到達可能ならば、ここに Tru-cut 針を刺入し組織を採取する。可能ならば 2~3 回穿刺し、診断用以外にも組織を採取する。骨外腫瘍へアプローチすることが不可能な時は、Trephine 針で骨を穿刺、組織を採取する。

7.1.6.2. 局所治療：手術

切除縁の判定

切除縁の判定は、4.3. の定義に従って肉眼的に行うとともに、組織学的に切除端の腫瘍組織・細胞の有無を評価する。

一般的事項

局所治療は、頭頸部など解剖学的に一塊として切除することが困難な部位を除いては、広範切除が可能と判断されれば原則として切除を行う。手術は、生検創を含めて腫瘍を周囲の健常組織とともに一塊として切除する。

局所治療の具体的な方法は担当医、当該施設の整形外科医、放射線治療医が協議し選択する。判断に迷う場合は外科治療研究事務局（「7.6 治療に関する相談」参照）にコンサルトすることが望ましい。

予定の初期化学療法終了後、白血球、血小板の回復後速やかに手術を行う。目安は、白血球 $>2,000/\text{mm}^3$ または好中球 $>1,000/\text{mm}^3$ 、および血小板 $>100,000/\text{mm}^3$ 。

骨盤や脊椎など、手術は可能であっても術後の創の回復に時間を要し、術後の化学療法が遅れる危険性が高いと判断される場合には、B-2 arm として術前放射線治療を行い、予定された放射線療法が終了した後に手術を行うべきか否か再度検討する。また、術前の画像評価で、血管再建などを併用しても広範切除が不可能と判断される場合も、術前放射線治療を行う。ただし、手術に先立って放射線治療を行うも手術が不可能で B-1 arm となった場合には、適切な時期に生検を行って病理組織学的効果を治療の参考とする事が望ましい。

未治療のユーイング肉腫は浸潤性格が強く、しばしば筋膜を越えて隣接するコンパートメントに浸潤している。このため、化学療法が奏効した場合は広範切除で十分であるが、化学療法が奏効しなかった場合は、治癒的切除でも必ずしも十分ではない。したがって、この腫瘍では治癒的切除を狙う意義は乏しいと考えられる。術後、病理組織学的効果判定 (4.5.) と、切除縁の判定 (4.3.) によって術後放射線照射の照射野および線量を決定する必要がある (「7.1.5.3. 標的容積」 「7.1.5.7 標的線量」を参照)。

7.1.6.3. 切除における部位別の留意点 (これはあくまでも目安であり、強制するものではない)

足部

趾骨、中足骨などの前足部の病巣に対しては、Ray amputation, Syme amputation を施行する。患肢温存は、広範切除が可能で、血管柄付き骨、筋皮弁移植での再建も可能な時に限られる。距骨や踵骨などの足根骨の病変では切除は困難であり、Below-knee amputation が最も安全で、機能的にも良好である。

腓骨

腓骨近位部の切除に際しては、腓骨神経の温存は不可能な場合が多く、術後足関節固定装具が必要となる。しかし機能的には問題は少ないので、神経の切除をためらうべきではない。そのためには術前に十分な説明を行うこと。

脛腓関節部では切除縁を確保するために脛骨を一部切除するほうが安全である。

遠位部の切除で、外果を切除する場合は、近位部を切除して外果として利用するなどの再建が必要である。

脛骨

後脛骨動脈か、前脛骨動脈のいずれか 1 本が温存できれば患肢温存は可能である。判断に迷う場合は、研究事務局または整形外科責任医師にコンサルトすることが望ましい。切除後の再建には、骨幹部では同側もしくは対側の腓骨を用いて再建する。近位部では腫瘍用人工関節を用いる。成長に伴う脚長差が 3cm 以上になることが予想される場合には、延長式の腫瘍用人工関節を用いる。

大腿骨

大腿動脈が患肢温存における critical organ である。温存の可否は MRI で判断する。血管造影はあまり有用ではない。この場合も、判断に迷ったら速やかに研究事務局または整形外科責任医師にコンサルトする。再建は、骨幹部は小児であれば自家腓骨を血管柄付で移植する方法が良いと思われる。成長後で、かつ病巣が大きい場合は腫瘍用人工関節を用いて大腿骨全置換を行う。遠位部については、小児であれば延長式人工関節、成長後であれば通常の腫瘍用人工関節を用いて再建する。近位については推奨する良い再建方法がないのが現状である。最近イタリアの Rizzoli より発表された、腓骨頭を骨頭として利用する方法は考慮に値すると思われる³⁷⁾。

骨盤

術前化学療法に引き続いて手術を行うかどうか判断に迷う症例が少なくない部位であり、手術の適否についても議論の多いところであり、登録時から、当該施設と研究事務局または整形外科責任

医師で十分な議論をすべきであると考えられる。

再建を必要としない、恥骨や坐骨の限局性の病巣に対しては術前化学療法に引き続いて切除するほうが望ましい。また、腸骨翼に限局し、臼蓋や仙腸関節の切除を必要としない症例も同様である。骨盤内に突出した骨外腫瘍が仙腸関節の前面に覆い被さるような症例や、片側の骨盤の全摘が必要な症例については、それぞれの症例について十分な検討・議論の後に局所治療の方針を決定する。放射線治療を行い、予定の治療が終了した後手術の必要性について再度検討する。

脊椎

術前化学療法に引き続き放射線照射を行う。可能であれば放射線照射に先立って CT ガイド下に生検を行って、組織学的効果判定の参考にする。予定された治療がすべて終了した時点で、生検も含めた検査を行い、手術の適否を検討する。

肋骨

原則として、罹患骨は全摘とする。必要に応じて隣接肋骨も切除するが、これは必ずしも全摘の必要はない。壁側胸膜は必ず合併切除するため、胸部外科との連携が必要である。初診時に胸水が貯留していた症例で、肺との癒着がある場合は、切除可能であれば癒着部分を含めて一塊として切除する。肋骨を3本以上切除する場合は、胸壁再建が必要となる。

鎖骨

全摘しても、機能的には全く障害は残らない。胸鎖乳突筋、僧帽筋、三角筋、大胸筋、鎖骨下筋をつけて全摘することで広範切除可能である。

肩甲骨

肩甲骨の下方あるいは内側に病巣があって、肩関節臼窩および三角筋が温存できる場合は、臼窩を残して亜全摘する。この場合肩関節機能の障害は少ない。三角筋や臼窩への浸潤がある場合は、肩関節を含む Tikhoff-Linberg 手術の適応となる。

上腕骨

上腕動脈、正中神経、尺骨神経、橈骨神経がこの部位における critical organ である。特に上腕動脈を残すことができるか否かが患肢温存の可否に関わってくるため、MRI を用いて慎重に検討する必要がある。実際上は、治療前に腫瘍に接しているだけで、巻き込まれていなければ、術前化学療法によってある程度腫瘍が縮小すれば温存は可能であることが多い。

近位部の再建は、鎖骨を肩鎖関節で 90 度回転させて残った上腕骨に締結する方法、自家腓骨の近位部を血管柄付で移植し鎖骨に吊り下げる方法、人工関節を用いる方法がある。自家骨を用いるほうが長期的には問題が少ないようである。骨幹部は、腓骨を血管柄付で用いるのが最もよいと思われる。遠位部は人工関節を用いて肘関節を再建する方法がよいと思われる。

前腕骨（橈骨、尺骨）

前腕では、volume の少ない筋肉が多数存在するため、barrier と呼べるものが少ない。したがって骨外腫瘍が屈筋側に増殖している場合には、筋肉とともに正中神経や尺骨神経、橈骨動脈や尺骨動脈などのうち、いずれかの神経と動脈を犠牲にせざるを得ないことが多い。また、どちらも残すことが困難な場合も存在する。患肢温存、切断ともに術後の機能障害が大きいため、治療法のアプローチは患者および患者家族との十分な話し合いが必要である。

骨欠損の再建は、ここでも腓骨を血管柄付で移植する方法がよいと思われる。橈骨の全切除の場合には、腓骨頭を橈骨遠位として用いるが、後日尺骨遠位が背側へ脱臼することがあり注意が必要である。

手関節および手

手根骨、中手骨、拇指に発生した腫瘍でも、術前化学療法により腫瘍が縮小すれば広範切除は可能である。再建には、腓骨あるいは腸骨をつけた筋皮弁を用いる。示指、中指、環指、小指の指骨発生例では Ray amputation で切除が可能である。

軟部組織発生の ESFT (extraskkeletal Ewing/PNET)

基本的には骨発生と同様の原則に従って手術を行う。骨の再建が必要ないため、切除縁の確保に注意すれば十分で、手術は骨発生例より容易である。骨の合併切除が必要な時は骨発生例に準じて手術を行う。

7.2. プロトコール治療中止・完了規準

7.2.1. プロトコール治療完了の定義

本試験のプロトコール治療に基づき、初期化学療法、手術 (A-1 arm, A-2 arm)、放射線治療 (A-2 arm, B-1 arm, B-2 arm)、維持化学療法を全て終了した時点、プロトコール治療完了と定義する。全ての arm において、化学療法最終コースである VC 療法の開始から数えて第 21 日をプロトコール治療完了の日とする。具体的には、A-1 arm, A-2 arm, および B-2 arm では第 52 週 6 日、B-1 arm では第 50 週 6 日が、プロトコール治療完了の日となる。

7.2.2. プロトコール治療中止の基準

以下のいずれのかの場合、プロトコール治療を中止する。

(1) 以下のいずれかの理由によりプロトコール治療無効と判断する場合

- 1) 治療第 5 週以降に、臨床所見上明らかな原病の増悪、または画像診断上病変の進行を認める場合
- 2) B-1 arm (放射線治療を行っても手術不能例) で治療第 26 週又は第 38 週の時点で SD
- 3) 局所療法後 (A arm では治療第 20 週、B arm では治療第 21 週) に臨床的に明らかな増悪を認めた場合

(2) 有害事象により、プロトコール治療が継続できない場合

- 1) 有害事象により次コース開始が 15 日以上遅延した場合
- 2) 治療変更規準でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
- 3) 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が中止が必要と判断した場合

(3) 有害事象と関連する理由により、患者または代諾者が、プロトコール治療の中止を申し出た場合。

有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる

(4) 有害事象と関連しない理由により、患者または代諾者が、プロトコール治療の中止を申し出た場合。

本人や家人の転居等、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる

(5) プロトコール治療中の死亡

他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡

(6) その他、登録後治療開始前の増悪 (急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

プロトコール治療中止/終了日は、完了の場合は最終コースの終了日 (7.2.1. 参照)、死亡の場合死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

7.3. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止 : 治療の一部または全部の、再開しない途中終了。

休止 : 条件を満たせば再開する可能性のある一時的中止や休薬。

7.3.1. コース開始規準

7.3.1.1 第1コース化学療法の開始規準

- 1) 5-1 適格規準を満たす。
- 2) 血清電解質 (Na, K, Ca) が施設規準正常範囲以内に補正されている。

7.3.1.2 その他の化学療法の開始規準

2コース目以降の化学療法は、前コースの化学療法の開始日を day1 とすると day 22 から始めることを原則とし、以下の開始規準を満たし、曜日等の関係でスケジュール調整が必要な場合は、3日を限度に早く開始することは可能とする。

コース開始当日またはその前日に以下の条件をすべて満たすことを確認の上、各コースを開始する。

- 1) G-CSF の最終投与日から 24 時間以上経過していること
 - 2) 好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以上
 - 3) 血小板数が $5 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 以上
 - 4) 脱毛および血液毒性以外の毒性が Grade I 以下 (NCI-CTCAE) に回復
 - 5) 活動性感染症がない
 - 6) 年齢別クレアチニン上限以下であること
- | | |
|---------------|-----------|
| 5 歳未満 | 0.8 mg/dl |
| 5 歳以上 10 歳未満 | 1.2 |
| 10 歳以上 30 歳未満 | 1.5 |

7.3.2 治療変更規準

7.3.2.1 化学療法の変更規準

1) 1歳未満の小児に対する減量規準 (全薬剤共通)

1歳未満の小児には、体表面積による計算で得られた投与量の 50%量から治療を開始する。当該コースで血球減少やその他の副作用での遅れがないこと、重篤な副作用がないことを確認できれば、次の同レジメンによる治療では 75%に増量して治療を行う。さらに、までに、血球減少やその他の副作用での遅れがないこと、重篤な副作用がないことを確認できれば、次の同レジメンによる治療以降は 100%量で投与する。

2) 開始遅延による変更

化学療法の開始規準を満たさない場合は、15 日を限度に開始を延期することを許容するが、8 日以上 14 日以内の延長の際には、次の同レジメン (A なら A, B なら B) の以下の薬剤を減量して施行する。

レジメン A: CPA、DXR、VCR をそれぞれ 80%に減量

レジメン B: VP-16、IFM をそれぞれ 80%に減量

80%に減量したコースが 8 日以上遅延なく開始できる場合は、次コース以降の同レジメンは 100%の量に戻して施行する。

3) 毒性による変更

① 麻痺性イレウス、神経障害 (知覚性)・・・VCR の減量

レベル 1 ... $0.75 \text{ mg}/\text{m}^2$ (50%) に減量

レベル 2 ... $0.375 \text{ mg}/\text{m}^2$ (25%) に減量

レベル 3 ... 投与しない (スキップ)

・ Grade III 以上の症状が生じた場合は、症状が Grade II 以下に軽快するまで VCR は投与せず (レベル 3)、症状軽快後、VCR をレベル 1 に減量して投与する。

・ レベル 1 に減量して投与後、Grade III 以上の症状が再燃した場合は、症状が Grade II 以下

に軽快するまで VCR は投与せず、症状軽快後さらにレベル 2 に減量して投与する。

- ・減量して 1 コース投与後、当該コースを通じて症状が悪化しなかった場合は、次のコースから 1 段階上のレベルに戻して投与する。
- ・VCR をレベル 2 に減量しても、再度 Grade III 以上の症状が認められた場合は、VCR のみ投与を中止する。

② 腎障害・・・IFM の減量

レベル 1	…	1,350 mg/m ² /日 (75%)	に減量
レベル 2	…	900 mg/m ² /日 (50%)	に減量
レベル 3	…	中止 (事務局へ報告)	

- ・ IFM 投与中に Grade III 以上の毒性が出現した場合には、翌日から当該コースの IFM 投与を中止 (レベル 3) し、次コース以降は、以下の減量規準に従って投与を行う。
- ・ 5 日間の IFM 投与後に Grade III 以上の毒性が出現した場合には、次コース IE 療法の IFM をレベル 1 に減量して投与する。
 - ▶ レベル 1 に減量した IFM の 5 日間投与で、当該コースを通じて腎障害が出現しなかった (Grade 0) の場合は、その次コース以降は 100%量に戻して投与する。
 - ▶ レベル 1 に減量した IFM の 5 日間投与で、Grade I の腎障害が出現する場合は、次コース以降もレベル 1 の投与を継続し、Grade II 以上の腎障害が出現する場合はレベル 2 に減量する。
 - ◇ レベル 2 に減量した IFM の 5 日間投与で、当該コースを通じて腎障害が出現しなかった (Grade 0) の場合は、その次コース以降はレベル 1 に戻して投与する。
 - ◇ レベル 2 に減量した IFM の 5 日間投与で、Grade I の腎障害が出現する場合は、次コース以降もレベル 2 の投与を継続し、Grade II 以上の腎障害が出現する場合は投与を中止 (レベル 3) し、研究事務局へ連絡する。研究事務局は、担当医と協議し、以下の処置を講ずる是非を検討し、担当医に指示する。

以降、全コースにおいて IFM 投与を中止する。IFM の 5 日間投与の代わりに cyclophosphamide 2,100 mg/m²/日を day1 に投与する。ただし、この用量の日本人での安全性は確立されていないため、研究事務局との十分な協議の上決定し、患者への十分な説明と同意が必要である。

なお、IFM によって起こりうる稀な有害反応の一つに「尿細管性アシドーシス・Fanconi 症候群」がある。この重症度は、血清クレアチニンとは無関係であるため、低カリウム血症 (< 3 mEq/L)、尿糖陽性、尿蛋白陽性等の所見を参考にし、それが疑わしい場合は血液ガス (静脈でも可能) や尿中電解質等を適宜検査の上、研究事務局に相談する事。研究事務局は、担当医と協議し、重症腎障害に準じた上記の処置を講ずる是非を検討し、担当医に指示する。

③ 血尿・・・CPA および IFM の減量

レベル 1	…	休止
CPA, IFM 共通の毒性のため、いずれか一方で症状が出現すれば、他方の薬剤も休止する。		

- ・ コース途中、薬剤投与終了後にかかわらず、顕微鏡的血尿 (> 50 RBCs/HPF) が出現した場合、輸液量を 3500-4000mL/m²/日に増量する。次コース以降もこれを継続する。
- ・ CPA または IFM 投与終了後に肉眼的血尿が出現した場合、次コースは輸液量を 3500-4000mL/m²/日に増量し、かつ、mesna の 1 日投与量を CPA または IFM と同量 (100%) 使用する。

次々コース以降も同じ処置を継続する。

- ▶ この処置によって、次コース開始までに尿所見が顕微鏡的血尿以下に改善した場合、以降のコースは同じ処置を併用して治療を継続する。
- ▶ この処置を行っても、次コース開始までに尿所見が改善しない場合、尿所見が顕微鏡的血尿以下に改善するまで IFM および CPA を休止する。
- IFM の投与中に肉眼的血尿が出現した場合、速やかに IFM を中止し、輸液量を 3500-4000mL/m²/日に増量し、かつ、mesna の 1 日投与量を IFM (次コースなら CPA) と同量 (100%) 使用する。次コース以降も同じ処置を継続する。
 - ▶ この処置によって、次コース開始までに尿所見が顕微鏡的血尿以下に改善した場合、以降のコースは同じ処置を併用して治療を継続する。
 - ▶ この処置を行っても、次コース開始までに尿所見が改善しない場合、尿所見が顕微鏡的血尿以下に改善するまで IFM および CPA を休止する。
- 肉眼的血尿のエピソードが 2 コース以上にわたって繰り返される場合、IFM 投与中であれば当該コースから、CPA または IFM 投与終了後であれば次コースから、7.4.1③に記す mesna の「持続点滴法」を行う。いずれにせよ、尿所見が顕微鏡的血尿以下に改善するまでは、IFM および CPA を休止する。

④ 心血管系・・・DXR の減量

レベル1	...	DXR	50%減量
レベル2	...	DXR	中止 (事務局へ報告)

- DXR 投与中に Grade II 以上の心血管系の毒性が見られた場合、DXR 投与を休止し、以後の DXR はレベル 1 に減量する。
- DXR 投与終了後に Grade II 以上の心血管系の毒性が見られた場合、次コースの VDC 療法開始時に Grade 0 になっていなければ (Grade I であれば)、以後の DXR はレベル 1 に減量する。
- DXR 投与中に Grade I の心血管系の毒性が見られた場合、そのコースはレベル 1 に減量し、次コースの VDC 療法開始時に Grade 0 になっていれば、以降レベル 1 に減量して投与する。
- DXR 投与終了後に Grade I の心血管系の毒性が見られた場合、次コースの VDC 療法開始時に Grade 0 になっていれば、以降 100%量に戻して投与する。
- レベル 1 に減量して投与しても Grade I 以上の毒性が出現する場合は、研究事務局に報告の上、以降の DXR 投与を中止する。この場合、施設担当医は研究事務局と協議の上、以下の代替治療を行うかどうかを決定する。

以降、全コースにおいて DXR 投与を中止する。DXR 投与の代わりに Actinomycin D 1.25 mg/m²/日 (最大量 2.5 mg/日) を day1 に投与する。ただし、投与時に 1 歳未満の患者は、actinomycin D 0.025mg/kg (減量) を投与する。

⑤ 中枢神経系・・・IFM (研究事務局へ連絡し、指示に従うこと)

IFM に伴う意識障害を伴うけいれん発作、せん妄 (意識障害、幻覚および錯乱) が報告されている。この重症度は様々であり、副作用としての再現性は確認されておらず、対応を一義的に決定することは不可能である。このような事象が発生した場合は、ただちに研究事務局へ連絡し、指示に従うこと。イホスファミド脳症に対して、メチレンブルー (試薬) の投与が有効であるとの報告 (Zulian GB, N Engl J Med(1995) 332:1239-1240, Kupfer A, et al. Eur J Clin Pharmacol(1996) 249-252) があるが、十分なエビデンスとはいえないため、緊急性等の利益・不利益バランスを考慮の上、投与を行うこと。

7.3.2.2. 放射線療法の変更規準

放射線照射中、Grade III 以上の放射線による非血液毒性が出現した場合、化学療法は以下の通り減量する。

VP-16 50 mg/m²/日

その他各施設が定める規準により、放射線照射が困難であると判断された場合は、14日間までは休止してよい。その場合、照射線量は放射線治療ガイドラインに従って変更する。

7.3.3 中止規準：

7.3.3.1. 化学療法の中止規準

治療開始規準(7.3.1.2.)を満たさない場合は、15日間を限度として化学療法開始を延期する。

治療開始予定日から15日以上延期しても開始規準を満たさない場合は、プロトコール治療中止とする。

7.3.3.2. 放射線療法の中断規準

- ・放射線治療の中断が必要な患者でも計画線量は変更しない。
- ・中断や split がある場合は、理由を照射録に記録する。

放射線治療休止基準

1. 末梢血好中球数が 500/mm³ 未満
2. コントロールできない感染症
3. 放射線治療による Grade3 以上の非血液毒性(悪心嘔吐は除く)
4. 放射線治療による Grade2 以上の肺臓炎/肺浸潤 (NCI-CTC ver2 に準ずる)
(再開せず中止する)

放射線治療の再開は、休止基準をみたさない状態に回復した場合とする。

ヘモグロビンは 10g/dl 以上を維持することを推奨する。

総治療期間が 80 日以上の場合はプロトコール中止とする。

7.4. 併用療法・支持療法

7.4.1. 推奨される併用療法・支持療法

①G-CSF

化学療法後の好中球減少時に、保険適応に従って投与する。

②制吐剤

VCR 単独投与以外の抗がん剤投与時の制吐剤の併用は推奨される。抗がん剤投与前に予防的に投与する。抗がん剤投与中または投与後に嘔気が生じた場合は、追加投与を行う。

③mesna メスナ (ウロミテキサン)

CPA および IFM 使用時にはメスナを同時に用いる。1日のメスナの投与量は CPA または IFM の1日投与量の少なくとも 60%を投与する。

投与方法 1: CPA もしくは IFM の1日量の 20%を薬剤バッグに混注する (または、CPA または IFM 投与直前にメスナを点滴静注)。さらに CPA または IFM の投与完了の4時間後と8時間後に同量を点滴静注、計3回投与する

投与方法 2: CPA もしくは IFM の1日量の 60%量を、CPA または IFM 投与開始時点から投与終了後8時間まで時間をかけて点滴する (CPA または IFM が1時間点滴静注なら、メスナは少なくとも9時間かける)

持続点滴法: 肉眼的血尿が 2 回以上繰り返される場合 (7.3.2.1. ③参照) に用いる。CPA または IFM の 20%量を薬剤バッグに混注する。その後、1時間当たり CPA または IFM の 10%量の