

小児白血病研究のための余剰検体の提供にご協力くださいました患者さまならびにご家族のご好意に心から感謝いたしますと同時に、何者にも代えがたい貴重な研究成果が得られ、将来同じ病気に苦しむ患者さまやご家族に大きな恩恵が与えられることを願っております。

<検体保存に関する TCCSG 研究組織>

TCCSG ALL 委員会・研究事務局

小原 明 東邦大学医学部大森病院 輸血部

TCCSG 中央診断責任者

清河信敬 国立成育医療センター研究所 発生・分化研究部 形態発生研究室長

TCCSG 研究審査委員長

水谷修紀 東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学／小児科 教授

TCCSG 検体保存個人情報管理責任者

掛江直子 国立成育医療センター研究所 成育政策科学研究部
成育保健政策科学研究室長

TCCSG 検体保存責任者

藤本純一郎 国立成育医療センター研究所 副所長／発生・分化研究部長

TCCSG 会長

土田昌宏 茨城県立こども病院 小児科部長

4. David G Tubergen 教授の訪日レポート

Report of the Pediatric Oncology Visit to Japan, February 11-24, 2004

The visit to Japan was initiated by a request from Dr. Atsushi Makimoto. The stated purpose of the visit was twofold: to present to various groups of Japanese pediatric oncologists the results of recent North American clinical trials in childhood acute lymphoblastic leukemia and to encourage the development of collaborative randomized clinical trials within the community of Japanese pediatric oncologists. To accomplish these goals I presented talks at several venues including the pediatric oncologists from southern Japan meeting in Kyoto, a group working on collaborative neuroblastoma and brain tumor protocols in Tokyo, the Japanese evidence-based pediatric organization and the Tokyo Children's Cancer Study Group. In addition I had the opportunity to visit the Japan National Cancer Hospital in Tokyo, the National Hospital for Child Development in Tokyo and St. Luke's Hospital. In each of these hospitals I had the opportunity to tour the facilities, exchange information with the clinical staff and discuss individual patients with the staff and the residents.

In each venue I was very favorably impressed with the level of care being provided, with the medical sophistication of the staff and residents and the ease and eagerness with which we exchanged information. The differences between the Japanese centers and North American centers were also apparent. The duration of hospitalization for children in Japan is much longer than in North America, apparently driven by the insurance system. The major pediatric cancer centers are much smaller than their North American counterparts with far fewer staff members and many fewer new patients per year. While the pediatric oncologists manage nearly all patients with leukemia, they are less likely to be invited to actively participate in the care of children with solid tumors. This almost certainly handicaps efforts to mount meaningful studies in the area of solid tumors. Japanese clinical trials in childhood cancers have historically been single arm studies of a descriptive nature rather randomized Phase III trials.

In one of my talks I emphasized the organization and infrastructure, which must accompany successful multi-institutional trials. Because of the time-consuming nature of developing appropriate trials and especially of the need for careful reporting of patient data support is needed both for central data management and statistical support as well as assistance to the physicians in preparing and submitting data. The Japanese investigators have a real opportunity to provide important information on a racial group that is poorly represented in other cooperative studies but will need help to achieve their potential. In those instances in which the number of patients in Japan is too small to mount randomized clinical trials collaboration might be sought with other neighboring countries or, as the capabilities expand, with cooperative groups in North America and Europe.

It is clear that the Japanese pediatric oncologists are a sophisticated and very capable group with the ability to make significant contributions to the international efforts to understand and eradicate pediatric cancer. I hope that my visit in some small way has contributed to an increased effort in that direction.

David G. Tubergen, M.D.

Professor of Pediatrics
University of Texas MD Anderson Cancer Center

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
麦島秀雄, 牧本 敦, 他	【固形腫瘍の新しい治療】 Ewing肉腫の治療	小児科診療	67(4)	607- 614	2004
角 美奈子.	【固形腫瘍の新しい治療】 小児固形腫瘍・脳腫瘍の放射線治療	小児科診療	67(4)	543- 549	2004
Kami M, Makimoto A, et al.	Reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation (RIST) for solid malignancies.	J Jpn Clin Oncol	34 (12)	707-716	2004
Yamada S, Kaneko M et al.	Expression profiling and differential screening between hepatoblastoma and normal infant's liver: Identification of preferential expression of PLK1 oncogene in hepatoblastoma.	Oncogene	5;23(35)	5901-11.	2004
Mugishima H, et al	Usefulness of tyrosine hydroxylase mRNA for diagnosis and detection of minimal residual disease in neuroblastoma.	Biol Pharm Bull	27(3)	315-8	2004
Kawai A, et al.	Establishment and characterization of a biphasic synovial sarcoma cell line, SYO-1.	Cancer Lett	204 (1)	105- 113	2004
Shibata R, Hosoya R, Hata J. et al.	Extraovarian primary peritoneal carcinoma in a child.	Pediatr Blood Cancer	42 (3)	292- 293	2004
Du W, Hata J, et al.	Tumor angiogenesis in the bone marrow of multiple myeloma patients and its alteration by thalidomide treatment.	Pathol Int	54 (5)	285- 294	2004
Shibamoto Y, Sumi M, et al.	Primary central nervous system lymphoma in Japan 1995-1999: changes from the preceding 10 years.	J Cancer Res Clin Oncol	130 (6)	351- 356	2004
Tsuchida Y, et al	Topotecan and irinotecan in the treatment of pediatric solid tumors	Curr Pediatr Rev	1 (1)	55-61	2005

VII. 研究成果の刊行物・別刷り

Ewing 肉腫の治療

菱 島 秀 雄 日本大学大学院医学研究科細胞再生・移植医学
 陳 基 明 日本大学医学部小児科
 横 山 良 平 国立病院九州がんセンター整形外科
 牧 本 敦 国立がんセンター中央病院小児科

要 旨

わが国における ESFT の治療成績は、欧米に比して不良である。この原因は、わが国には ESFT に対する標準的治療がなかったことである。

PBSCT 研究会で ESFT に対する治療計画が呈示されたが、研究基盤が未整備であったために、統一された化学療法レジメン、外科および放射線治療ガイドラインに基づいた局所治療法が行われておらず、また、効果判定基準に基づいた評価体制（中央病理診断も含む）もないことや、登録システムとサポート体制が未整備であったため、成果がまったく得られなかった。

本稿では、欧米における ESFT に対する標準的治療法とその成績について紹介した。さらに、わが国における ESFT に対する臨床研究の現況について述べる。

Key Words

Ewing Sarcoma Family of Tumors:ESFT
children and adolescents
chemotherapy
local treatment
outcome

はじめに

Ewing 肉腫は、主として小児や若年者の骨・軟部組織に発生する小円形細胞肉腫である。染色体分析や分子生物学の進歩によって、骨 Ewing 肉腫、骨外性 Ewing 肉腫、Primitive neuroectodermal tumor (PNET)、Neuroepithelioma、Askin 腫瘍では、 $t(11;22)(q24;q12)$ などの共通の染色体転座を有することが明らかとなり¹⁾、これらは一連の疾患として、Ewing 肉腫ファミリー腫瘍 (Ewing Sarcoma Family of Tumors, 以下 ESFT と略す) とよばれるようになった。ESFT はきわめて予後不良の疾患群であり、全身化学療法が導入される以前の 5 年生存率は 10% 以下であった²⁾。

1973 年に米国で初めて CCG (Children's Cancer Group) と POG (Pediatric Oncology Group) による全国規模のプロトコールスタディ (Intergroup Ewing Sarcoma Study: IESS) が始められたのを皮切りに、ヨーロッパでも 1980 年代初頭から多施設が参加するグループスタディが開始され、欧米の ESFT の治療成績は着実に向上し、約 60% の 5 年生存率を得られるレベルに達した^{3)~5)}。

一方、日本では欧米で使用されている 1~2 世代前のレジメンを、各施設がばらばらに医療実践として行ってきたのが実情で、日本整形外

科学会骨腫瘍登録委員会のデータによると5年粗生存率が44.2%という現状である⁹⁾。さらにPBSCT研究会では、自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法を行ったが¹⁰⁾、このケースシリーズにおいても5年無病生存率は37.8%と、欧米に比し成績は不良である。

本稿では、欧米におけるESFTに対する標準的治療法として化学療法+局所療法（外科療法・放射線療法）とその成績を、また、わが国におけるESFTに対する臨床研究の現況について概説する。

欧米における標準的化学療法と治療成績（表1～3）

現在利用可能な薬剤のうち、ESFTに対して有効性が高いものはdoxorubicin/adriamycin (DXR/ADR), cyclophosphamide (CPA), vincristine (VCR), actinomycin-D (ACT), ifosfamide (IFM), etoposide (VP16)の6剤である。

ESFTに対するDXR/ADRの有用性は、米国で1973年に始まったIntergroup Ewing Sarcoma Study (IESS)を通して証明された。IESS-IではVCR, ACT, CPAの組み合わせ(VAC), VACとADR(VAC+ADR), VACと両肺への放射線照射(VAC+BPR)について三者比較試験が行われ、VAC+ADR群の5年無病生存率が60%ともしっかりとよかった⁹⁾。つづくIESS-IIでは、非転移例に対し、従来型VAC+ADRとADRを増量したVAC+ADRでの比較試験が行われ、5年無再発生存率はそれぞれ56%と73%と⁶⁾増量したVAC+ADRで優れていた。また別の研究では、ADRのDose-intensityの強化と奏効率の相関関係も示されている¹¹⁾。

一方、ヨーロッパでも1980年代初頭からEwing肉腫に対する多施設共同研究(Cooperative Ewing's Sarcoma Study:CESS)が開始され

た。CESS-81ではVCR, ACT, CPA, ADR/DXRを組み合わせたVACA(D)レジメンで93例治療を行い、5年無病生存率は55%であった⁹⁾。腫瘍の体積が100ml未満の症例と100ml以上の症例では3年無病生存率がそれぞれ71%と31%であり、腫瘍容積と予後との相関が示された。この結果を受けてCESS-86では腫瘍の体積によってリスク分類を行い、容積が100ml未満の症例にはVACA, 100ml以上の症例に対してはCPAの代わりにIFMを用いたVAIAを使用した⁹⁾。301例の成績は前者の10年無病生存率が51%、後者は52%と差を認めなかった。

これらの臨床試験の結果、VCR, DXR/ADR, CPAの組み合わせ(VDC)がEwing肉腫ファミリー腫瘍の「標準的」な化学療法として広く受け入れられ、この化学療法と適切な局所療法により、骨盤原発を除く非転移例の約60%が治癒に至るようになった。一方、転移例および骨盤原発例の予後は非常に悪く、長期生存率は30～40%に留まった。

米国のNational Cancer Institute (NCI)のパイロット研究において、再発・既治療のEwing肉腫に対するIFMとVP16の組み合わせ(IE)の有効性が示された¹²⁾。1988年12月～1992年11月に行われたNCIプロトコールINT-0091(CCG-7881とPOG8850)では、VCR, ADR, CPA, ACT(VadCA)とIEの交代療法とVadCA単独療法のランダム化比較試験を非遠隔転移例398人、遠隔転移例120人に対して施行した。遠隔転移例ではVadCA+IE群とVadCA群とで成績に差はなかったが、非遠隔転移例ではVadCA+IE群の5年無病生存率が69%、VadCA単独群が54%とVadCA+IE群で有意に成績がよかった¹³⁾。この研究に続くCCG/POGプロトコール(CCG-7942/POG-9354)、および現在進行中のCOG(Children's Oncology Group)プロトコール(AEWS0031)では、ともにVDC-IEの交代療法が標準アームとして採用さ

表1 欧米におけるESFTの非転移例に対する治療成績 (文献25)より引用、改変)

研究グループ	患者数	治療レジメン	5年無病生存率	問題点
IESS studies				
IESS-I (1973~1978)	342	VAC	24%	doxorubicinが有効である 骨盤原発のESFTが予後不良である
		VAC+WLI	44%	
IESS-II (1978~1993)	214	VACD	60%	全肺照射野の効果は不明である 強力な化学療法は有用である
		VACD-HD	73%	
		VACD-MD	56%	
First POG-CCG (1988~1998)	NA	VACD	53%	IFOS+ETOの併用療法は有効である
		VACD+IE	68%	
Second POG-CCG (1995~1998)	492	VCD+IE48weeks	75%	標準投与量群と増量投与群とは有意差がない
		VCD+IE30weeks	76%	
St. Jude studies				
ES-79 (1978~1986)	52	VACD	82% < 8 cm 64% ≥ 8 cm	腫瘍サイズは予後因子である
ES-87 (1987~1991)	26	IEによる治療期間	96%臨床効果が見られた。	IEの併用療法は極めて有効である
EW-92 (1992~1996)	34	VCDIE×3	78%	強化治療によって腫瘍サイズは (</≥ 8 cm) 予後因子にはならない
		VCD/IE強化		
CESS studies				
CESS-81 (1981~1985)	93	VACD	腫瘍サイズ: < 100 ml ~ 80% > 100 ml ~ 31%	腫瘍サイズ (</≥ 100 ml) と組織の反応性が予後因子になる
			残存腫瘍組織: < 10% ~ 79%, > 10% ~ 31%	
CESS-86 (1986~1991)	301	SR:VACD	52%	high-risk患者に対しIFOの併用強化療法の効果を検討した 腫瘍容量が > 200 ml では予後不良である
		HR:VAID	51% (10years)	
UKCCSG/MRC studies				
ET-1 (1978~1986)	120	VACD	36%	腫瘍サイズが最も重要な予後因子である
			四肢 52% 体幹 38% 骨盤 13%	
ET-2 (1987~1993)	201	VAID	62%	大量アルキル化剤の投与が重要である
			四肢 73% 体幹 55% 骨盤 41%	
EICESS studies				
EICESS-92 (1992~1999)	470	SR:VAID/VACD	79%/71%	腫瘍容量 (> 200 ml) と組織の反応性が予後因子になる
		HR:VAID/EVAID	54%/62%	

DFS: disease free survival, VAC: vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide, VACD: vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide, doxorubicin, VCD: vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, ESFT: Ewing sarcoma family of tumors, WLI: whole lung irradiation, HD: high-dose, MD: moderate-dose, IFOS: ifosfamide, ETO: etoposide, IE: ifosfamide and etoposide, SR: stander risk, HR: high risk, VAID: vincristine, actinomycin D, ifosfamide, doxorubicin, EVAID: etoposide, vincristine, actinomycin D, ifosfamide, doxorubicin, NA: not available

れ、試験アームはそれぞれアルキル化剤の強化、また治療間隔の短縮を含むランダム化比較試験である。

以上より、現時点でのESFTに対する「標準的」な化学療法レジメンは、少なくとも初診時に遠隔転移のない例に対してはVCD + IEであると考えられている。

一方、診断時にすでに遠隔転移のある症例については、転移のない症例と同じ治療を行っても、その予後はきわめて不良である。これらの高リスク症例に対して自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法も試みられているが、その有効性についてはいまだ議論が多く、一定の結論には達していない¹⁵⁾¹⁶⁾。さらに化学療法剤に関

連した白血病の発生の報告があり、この原因は主としてアルキル化剤とトポイソメラーゼ阻害薬である(表4)。

局所療法 (外科療法・放射線療法)

ESFTの治療では、化学療法のみならず外科治療や放射線治療などの局所療法を含めた集学的治療が重要である。適切なタイミングでの局所治療を施行すること、逆に局所治療により化学療法が遅延することのないようにすることが、予後向上のために重要である。

Pritchardら¹⁷⁾は、1912年から1968年の間に治療された遠隔転移のないEwing肉腫の患者

表2 欧米におけるESFTの転移例に対する治療成績 (文献25)より引用、改変)

研究グループ	患者数	治療レジメン	5年無病生存率	問題点
IESS studies				
IESS I-II (1975~1983)	122	VACD	30%	IEを追加しても結果は改善しない
First POG-CCG (1988~1993)	121	Reg. A: VACD Reg. B: VACD + IE	19%	
European studies				肺転移に対して放射線照射を行ったところ 40%の生存率であった
ET-1 (1978~1986)	22	VACD	9%	
ET-2 (1987~1993)	42	VAID	23%	
EICESS (1990~1995)	171	VAID ± E	27%	
			肺: 34% 骨/骨髄: 28% 両者: 14%	
Intensification protocols				使用量を増量しても結果は改善しない 治療関連のAMLが27%にみられた 使用量を増量しても結果は改善しない 副作用の増加 治療関連のAMLが8%にみられた
First POG-CCG (1988~1993)	60	Reg. C: VACD + IE	26%	
EW-92	19	VCDIE × 3 VCD/IE	27%	

ESFT: Ewing sarcoma family of tumors, DFS: disease free survival, VACD: vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide, doxorubicin, VAID: vincristine, actinomycin D, ifosfamide, doxorubicin, VCD: vincristine, cyclophosphamide, etoposide, IE: ifosfamide and etoposide, E: etoposide, RT: radiation therapy, t-AML: therapy-related acute myeloid leukemia

表3 薬剤の総投与量と治療強化による治療関連白血病の発生頻度 (文献25)より引用、改変)

治療プロトコール	DOXO (mg/m ²)		CYCLO (g/m ²)		ETOP (mg/m ²)		IFO (g/m ²)		発生頻度 t-AML/MDS (%)
	総投与量	/週	総投与量	/週	総投与量	/週	総投与量	/週	
ES-87	315	5	9.5	48.3	3,000	48.3	48	0.77	0
EW-92	375	8.15	12.5~16.5	98.8	4,350	98.8	58	1.3	8
First POG-CCG regimen C	450	8.3	17.6	92.6	5,000	92.6	140	2.6	22.7

DOXO: doxorubicin, CYCLO: cyclophosphamide, ETOP: etoposide, IFOS: ifosfamide, t-AML/MDS: therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome

表4 欧米におけるESFTの転移例（肺転移例を除く）に対し造血幹細胞移植を併用した治療成績
（文献25）より引用、改変）

著者	患者数	以前の治療	移植前処置	結果	問題点
Paulussen EICESS (1990～1995)	36	VAID	MEL/ETO ± CBP ± TBI	4year DFS 23%	造血幹細胞移植の有効性はない 前処置の違いは結果に影響しない
Burdach EICESS (1986～1996)	17	VACD VAID EVAID	MEL + ETO + TBI ± CBP	5year DFS 24%	AMLの発生頻度が高い
Ladenstein Austria (1984～1996)	18	VACD VAID	MEL/ETO ± CBP ± TBI	4year OS 26%	同種幹細胞移植を行った 患者の6人中3人が生存
Meyears CCG	23	P6	MEL + ETO + TBI	2year DFS 24%	造血幹細胞移植の有効性はない 副作用が強い
Kushner MSKCC (1990～1998)	21	P6	MEL + TBI TT + CBP	3year DFS 5%	造血幹細胞移植の有効性はない 副作用が強い
Ladenstein EBMTR (1982～1992)	22	VAC VACD VAID	MEL ± BCNU ± ETO ± BUS	5year DFS 21%	TBIの併用は有効でない？ MEL + BUS：最良の結果？
Ladenstein EBMTR (1978～1997)	111	N. R.	+ BUS - BUS	5year OS 44% 5year OS 23%	BUS：最良の結果
Davies	11	N. R.	TT + MEL + BUS	3year DFS 62%	アルキル化剤の3剤併用

ESFT: Ewing sarcoma family of tumors, VACD: vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide, doxorubicin,
VAID: vincristine, actinomycin D, ifosfamide, doxorubicin, EVAID: etoposide, vincristine, actinomycin D, ifosfamide, doxorubicin,
MEL: melphalan, ETO: etoposide, CBP: carboplatine, TBI: total body irradiation; irradiation,
DFS: disease free survival, HSCT: hematopoietic stem cell transplant, OS: overall survival,
t-AML: therapy-related acute myeloid leukemia, TT: thiopeta, BUS: busulfan, NR: not reported

194名について、外科治療（生検のみの場合を除く）を受けた70名の5年生存率が34.3%だったのに対し、生検のみの124名の5年生存率は10.5%にすぎず（ $p = 0.00001$ ），外科治療の重要性は疑いが無い。

Bacci¹⁸⁾らは、四肢切断術のみ、腫瘍切除＋放射線治療、放射線のみと多様な局所療法を施行された80名の限局性Ewing肉腫の患者について解析し、原発巣が四肢に限局し、かつ化学療法に加えて腫瘍切除術（完全または不完全）と放射線治療を受けた場合に、局所再発および遠隔転移の割合がもっとも低かったと報告している。

Wilkins¹⁹⁾は、140名の骨性Ewing肉腫患者を解析し、初診時遠隔転移のなかった92名を治療によって以下の3群に分けた。内訳は放射線のみ（16名）、放射線＋化学療法（49名）、放射線＋化学療法＋完全腫瘍切除（27名）であった。外科治療を受けた群と受けなかった群とで

5年生存率がそれぞれ74%、24%であり、Ewing肉腫における腫瘍切除術の重要性が示唆された。その他の施設からも、原発巣に対する外科治療は、放射線の有無にかかわらず、局所コントロール率、生存率、機能温存に寄与することが報告されている^{20)～22)}。

しかしながら、これらの報告はすべて患者の治療の選択にバイアスがかかっている可能性がある。すなわち、より腫瘍サイズが小さく、限局性で、四肢遠位に位置するものほど外科治療の適応になり、逆に腫瘍が大きく、周囲組織に浸潤し、四肢近位（骨盤）原発の群が放射線治療の適応になっているかもしれない。外科治療と放射線治療とのランダム化比較試験は行われていないが、現在ほとんどの施設において可能であれば、原発巣に対する外科的切除を行っている。

放射線治療については病理学的に完全摘出が可能、または広範切除以上の切除を施行された

症例に対しては行わないが、広範切除以上の切除縁を獲得することが不可能な症例、および骨巣内切除や辺縁切除であった症例に対しては根治的照射を行っている。

最近 Schuchら²³⁾は、CESS81、CESS86、EICES92の1,058人の局所Ewing肉腫患者の局所療法を検討し、広範切除後局所放射線照射を施行しなかった症例で、局所と全身に再発した患者は、組織学的奏効割合がgoodの場合は101人中1人(1%)で、poorな場合は25人中3人(12%)であり、広範切除後局所放射線照射を施行した症例で、局所と全身に再発した患者は、組織学的奏効割合がgoodの場合は89人中5人(5.6%)で、poorな場合は59人中3人(5%)と報告しており、広範切除後組織学的奏効割合がpoorな場合は、局所放射線照射が有効と報告している。

Schleiermacherら²⁴⁾は、局所Ewing肉腫でもRT-PCRによりEWS-FLI-1やEWS-ERGが、骨髄や末梢血中に陽性な場合は、全身に再発して行くことが多いことを報告しており、骨髄や末梢血中でRT-PCRによりEWS-FLI-1やEWS-ERGの検出は、新たな予後因子となりうる。

※この論文は、2004年12月号の『小児科診療』に掲載された。

わが国におけるESFTに対する臨床研究の現況について

小児PBSCT研究会では、1996年7月からEwing sarcoma family of tumors (ESFT)を対象に登録業務を開始し、従来の化学療法、外科療法、放射線療法にPBSCT併用大量化学療法を導入し、集学的治療法の有効性について検討してきた。しかし、その成績は欧米の成績には程遠く、30～40%であった¹⁰⁾。わが国のESFTの治療成績が不良である原因としては、①実行可能な標準的治療が周知徹底していないこと、②治療計画案が不完全であること、すなわち、統一された化学療法レジメン、外科および放射

線治療ガイドラインに基づいた局所治療法が行われておらず、また、効果判定基準に基づいた評価体制(中央病理診断も含む)もないこと、③登録システムとサポート体制が未整備あること。すなわち、データセンターとの連携(データ収集・解析、モニタリング、有害事象の報告システムの確立)がなく、治療に関する専門家による相談窓口も開設されていない、④トランスレーショナルリサーチの未整備であること、などがあげられる。

そこで、わが国におけるESFTに対する標準的治療法を確立するために、若手の小児がん専門医が中心になりプロトコル案の作成作業を行っている。これには牧本 敦班が協力し、外科部門として国立病院九州がんセンター整形外科の横山良平と内科部門として麦島秀雄が担当し、さらに放射線部門は国立がんセンター放射線科の角美奈子、病理部門は国立療育医療センターの秦 順一が担当し、ESFT研究グループの立ち上げの準備を行っている。これまでにPBSCT研究会に症例登録した施設と骨腫瘍を専門とする整形外科医のいる施設を中心にアンケート調査を行い、その結果をもとに、2003年8月と10月に研究会を開催した。また9月からはメーリングシステムを開設し、活発な意見交換を行っている。2004年度には、ESFTの患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験をスタートさせ、標準的治療法の有効性と安全性を評価する計画である。対象はESFTの限局例とし3年間で約50例を考えている。

今回の臨床試験はprimary pointを3年無増悪生存割合とし、secondary pointsは治療第15週時点の病理組織学的奏効割合、有害事象の種類と割合、3年全生存割合、5年無増悪生存割合および5年全生存割合とした。患者の選択規準、登録手順を定め、化学療法(治療期間48週)に用いる治療薬剤はVCR、DXR/ADR、CPAの組み合わせたVDC療法とIFMとVP16の組み合わせ

たIE療法を標準的治療とした。化学療法の中
止・開始規準を設けている。ESFTの成績を左
右するきわめて重要な局所治療として、外科療
法と放射線療法がある。それぞれのガイドライ
ンを作成している。手術および放射線照射の時
期、腫瘍の切除縁と照射線量などについて検討
中である。

ESFTの患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験で
は、治療の効果判定基準に基づいた評価体制
(中央病理診断も含む)の確立、データセン
ターとの連携(データ収集・解析、モニタリン
グ、有害事象の報告システムの確立)、治療に
関する専門家による相談窓口も開設さらには、
組織バンクを中心とした標本集積システムの確
立と、その応用研究を視野に入れたトランス
レーショナルリサーチの整備も計画している。

おわりに

ESFTは、小児および若年成人に高頻度に発
生する軟部組織肉腫であるが、発生数が少ない
ため、わが国では一定の治療法が確立してい
ない。欧米では、この稀少な疾患に対して1980
年前半から多施設共同研究が開始され、治療
成績は着実に向上し、現在では5年生存率が約
60%に達している。この背景には、わが国の
ように整形外科医あるいは小児科医が独自の
治療計画に基づいて行う医療ではなく、一定
のプロトコルに従い整形外科医、小児科医、放
射線科医さらには病理医の協力体制下で行う
集学的治療の影響が大きい。

先述の小児PBSCT研究会の治療成績を検
討してみると、欧米と比べて併用薬剤の種類
には相違がないが成績がきわめて不良である。
今後は標準的治療レジメンとガイドラインに
基づいた集学的治療による研究を推進すると
同時に、わが国の本症に対する治療研究の基
盤整備を進めることが不可欠である。

●文 献

- 1) Dorfman HD, Czerniak B: Ewing's sarcoma and related entities. In: Bone Tumors. St. Louis, Mosby, 607-663, 1998
- 2) 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会: 全国骨腫瘍登録一覧表. 1996
- 3) Nesbit ME, Perez CA, Teft M et al.: Multimodal therapy for the management of primary, non-metastatic Ewing's sarcoma of bone: An Intergroup Study. Natl Cancer Inst Monogr 56:255-262, 1981
- 4) Jurgens H, Exner U, Gadner H et al.: Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative Trial. Cancer 61:23-32, 1988
- 5) Nesbit ME, Gehan EA, Burgert EO Jr et al.: Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: A long-term follow-up of the first intergroup study. J Clin Oncol 8:1664-1674, 1990
- 6) Burgert EO Jr, Nesbit ME, Garnsey LA et al.: Multimodal therapy for the management of non-pelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup Study IESS-II. J Clin Oncol 8:1514-1524, 1990
- 7) Evans RG, Nesbit ME, Gehan EA et al.: Multimodal therapy for the management of localized Ewing's sarcoma of pelvic and sacral bones: A report from the second intergroup study. J Clin Oncol 9:1173-1180, 1991
- 8) Dunst J, Sauer R, Burgers JM et al.: Radiation therapy as local treatment in Ewing's sarcoma. Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Studies CESS 81 and CESS86. Cancer 67:2818-2825, 1991
- 9) 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会: 全国骨腫瘍患者登録一覧表. 国立がんセンター, 1996
- 10) 麦島秀雄, 江口春彦, 浅見恵子・他: 小児Ewing肉腫・PNETに対する集学的治療と問題点. 小児がん 36:406 S3, 1999
- 11) Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME et al.: Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. J Natl Cancer Inst 83:1460-1470, 1991
- 12) Paulussen M, Ahrens S, Dunst J et al.: Localized

- Ewing tumor of bones: Final results of the cooperative Ewing's sarcoma study CESS 86. *J Clin Oncol* 19:1818-1829, 2001
- 13) Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ et al.: Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: An effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol* 5:1191-1198, 1987
 - 14) Grier H, Krailo M, Tarbell N et al.: Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Eng J Med* 348:694-701, 2003
 - 15) Burdach S, Jurgens H, Peters C et al.: Myeloablative radiochemotherapy and hematopoietic stem-cell rescue in poor-prognosis Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 11:1482-1488, 1993
 - 16) Meyers PA, Krailo MD, Ladanyi M et al.: High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. *J Clin Oncol* 19:2812-2820, 2001
 - 17) Pritchard D et al.: Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg* 57A:10-16, 1975
 - 18) Bacci G et al.: The treatment of localized Ewing sarcoma. *Cancer* 49:1561-1570, 1982
 - 19) Wilkins R et al.: Ewing sarcoma of bone. Experience with 140 patients. *Cancer* 58:2551-2555, 1986
 - 20) Picci P, Rougraff BT, Bacci G et al.: Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic Ewing's sarcoma of the Extremities. *J Clin Oncol* 11:1763-1769, 1993
 - 21) Jurgens H et al.: Multidisciplinary treatment of primary Ewing sarcoma of bone. A 6 year experience of European Cooperative Trial. *Cancer* 61:23-32, 1988
 - 22) Givens SS et al.: Non-metastatic Ewing's sarcoma: twenty years of experience suggests that surgery is a prime factor for successful multimodality therapy. *Int J Oncol* 14:1039-1043, 1999
 - 23) Schuck A, Ahrens S, Paulussen M et al.: Local therapy in localized Ewing tumors: Results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86 and EICESS 92 trials. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 55:168-177, 2003
 - 24) Schleiermacher BG, Peter M, Oberlin O et al.: Increased risk systemic relapse associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized Ewing tumor. *J Clin Oncol* 21:85-91, 2003
 - 25) Galindo CR, Supunt SL, Pappo AS: Treatment of Ewing Sarcoma Family of Tumors: Current Status and Outlook for the Future. *Med Pediatr Oncol* 40:276-287, 2003

著者連絡先

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1
 日本大学医学部先端医学講座
 細胞再生・移植医学
 麦島秀雄

小児固形腫瘍・脳腫瘍の放射線治療

角 美 奈 子 国立がんセンター中央病院放射線治療部

要 旨

放射線治療の技術的進歩としての三次元放射線治療（Three-dimensional conformal radiotherapy: 3D-CRT）について、その構成要素および治療計画について紹介する。さらに、応用としての脳腫瘍や軟部組織腫瘍に対する臨床試験における放射線治療の実際を紹介する。

Key Words

radiation therapy
three-dimensional conformal radiotherapy
clinical trial
pediatric

はじめに

放射線治療の歴史は1895年のレントゲンによるX線の発見に始まるとされる。その後の放射線生物学・物理学の研究の発展と治療技術・装置の開発により、悪性腫瘍治療の3本柱のひとつとして広く応用されている。その特徴としては、①機能・形態の温存、②治療対象部位の制限が少ない、③合併症を有する患者や高齢者など対象患者の制限が少ない、の3点があげられている。しかし、これらの特徴はさらなる局所制御率の向上と有害反応の軽減があってこそ、臨床においてその有用性を発揮すると考えられる。

本稿では、放射線治療の技術的進歩として三次元放射線治療（Three-dimensional conformal radiotherapy, 以下3D-CRTと略す）について述べる。さらに、その応用としての脳腫瘍や、軟部組織腫瘍に対する臨床試験における放射線治療の実際を紹介する。

三次元放射線治療計画

3D-CRTとは、放射線腫瘍医の追究する理想をCTやMRI、PETなどの放射線診断学と治療装置に関するテクノロジーの進歩が支え、実現した治療方法といえよう。その応用と成果は重

要臓器に囲まれた，従来の二次元放射線治療では正常組織の有害反応ゆえに，放射線治療にとって困難の多かった領域，脳腫瘍・頭頸部腫瘍や骨盤腫瘍などの治療で，まずその成果が報告され，諸臓器の治療でその応用が進行している。

3D-CRT とは，永田らによれば「薄い間隔で撮像された複数の CT 画像に基づいて，正確なターゲット領域とリスク臓器体積（organs at risk volume）の幾何学的配置を決定する．それらを画像処理した種々の三次元画像を用いたうえで，適切な三次元線量計算に基づき正確な放射線治療計画を行う」と定義している．従来の放射線治療が「照射方向と照射野辺縁の設定をしてからターゲット内の線量分布を確認する」のに対し，「ターゲットと関連正常臓器の輪郭を設定してから，計算された三次元画像を利用することによって，照射方向や照射門数を決定する」ように，治療計画は大きな変化をとげた。

さらに，強度変調放射線治療（Intensity-Modulated Radiotherapy:IMRT）では「ターゲットの内部の詳細な照射線量と各種関連リスク臓器の詳細な容積線量を定義（prescribe）した後，治療計画装置によって最適な照射方法を決定する」こととなり，望ましい線量分布の実現が，治療計画装置の進歩により可能となりつつある。

もっとも重要であるターゲットの決定において，治療計画を施行する放射線腫瘍医間における認識の差異を最小化するために，国際的な用語の統一が行われてきた．現在使用されている ICRU Report 62²⁾ による表記では表 1 に示す用語が使用されている．放射線治療にかかわるターゲットの決定においては，ICRU Report 62 に従い対象を決定していくが（図），その容積は GTV < CTV < ITV < PTV の順に大きくなり，対象とする疾患やその組織型・分化度，臨床病期などにより異なる設定が必要となった．たとえば，聴神経腫瘍など良性腫瘍や動脈瘤奇形，転移性脳腫瘍に対する定位放射線照射においては，CTV は GTV に限りなく近づくこととなる．ターゲットの決定において重要な役割を果たすのは画像診断であり，CT や MRI，PET にとどま

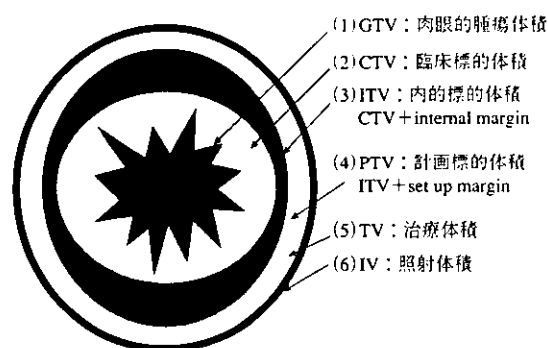


図 ICRU Report 62 に基づく放射線治療にかかわるターゲットの決定

表 1 放射線治療にかかわるターゲットの決定

GTV:Gross Tumor Volume 肉眼的腫瘍体積	画像や触診で明らかに腫瘍が存在すると判断される領域の体積
CTV:Clinical Target Volume 臨床標的体積	GTV + 顕微鏡的進展範囲
ITV:Internal Target Volume 内的標的体積	CTV に臓器移動に対する margin を加えた標的体積 CTV + IM
PTV:Planning target volume 計画標的体積	ITV に患者およびビームの位置合わせに関する不正確さを考慮した領域 ITV + SM

IM:internal margin :呼吸移動や腸管のガスによる影響など体内臓器の移動にかかわる margin
 SM:set up margin :毎回の治療における設定誤差にかかわる margin

らず Molecular Imaging や Functional Imaging の応用で腫瘍の浸潤・残存範囲や正常組織の機能を考慮した治療計画の可能性が実現されている。

治療計画の選択においては、従来は治療計画を行って線量分布を計算し (forward planning), その比較により最適治療計画を選択していた。近年、線量を設定したあとに治療計画を最適化する inversed planning が実現している。治療計画の比較には、線量分布図以外に容積線量ヒストグラム (Dose-Volume Histogram: DVH) が使用され、ターゲットや周囲の重要なリスク臓器の全容積中の照射線量が表示されている。TCP (tumor control probability) や NTCP (normal tissue complication probability) の計算も可能である。

3D-CRT は、ターゲットへの線量の集中を可能とし有害反応の軽減をもたらそうが、総線量の増加により局所制御率の向上が望みうる領域においては、局所制御率をも期待させることとなった。3D-CRT には日本で開発された原体照射や、定位放射線照射、non-coplanar 固定多門三次元照射、わが国で開発された歳差運動照射、アメリカで開発された Cyber-knife なども含まれる。森田ら¹⁾によれば原体照射とは、“光子線ないし粒子線ビームを用いた二次元ないし三次元方向からの回転運動照射で、どの照射方向から見ても照射野形状がターゲット形状に一致している照射法”と定義されている。CT-simulator, 治療計画装置, 照射野形状を作成するためのマルチリーフコリメーター (Multi-leaf Collimator: MLC) を搭載した治療装置とネットワークの構築により、原体照射は可能となり、多くの施設に普及している。non-coplanar 固定多門三次元照射は、体軸と垂直な方向以外から照射する三次元照射方法で、体軸にそって重要な臓器がとりまくように存在する脳腫瘍や骨盤内腫瘍では、リスク臓器体積の照射線量の軽減に有用である。

定位放射線照射 (stereotactic irradiation: STI) とは、小病変に対し多方向から放射線を集中させる方法であり、通常の放射線治療に比較し周囲正常組織の線量を極力減少させつつ、病巣に高線量を集中させる治療である。定位放射線治療は、ガンマナイフに代表される1回で照射する定位手術的照射 (stereotactic radiosurgery: SRS) と、分割して照射する定位放射線治療 (stereotactic radiotherapy: SRT) に大別される。定位的であるという条件としては、①患者あるいはそれに固定された座標系において照射中心を固定精度内に納めるシステムであること、②定位型手術枠または着脱式固定具を用いた方法であること、③固定装置の照射中心精度が1~2 mm 以内であること、④治療中を通じて上記固定精度を保つこと、などが考えられている。脳以外の体幹部定位放射線治療に関しては、①照射装置の照射中心精度が±1 mm 以内であること、②治療セットアップの精度が左右、背腹方向それぞれに±5 mm を保ち、頭尾方向に±10 mm を保つ機能を有することが、体幹部定位放射線照射研究会から提言されている。

ガンマナイフは201個のCo⁶⁰より出るγ線がその中心に集束するよう設計されている。頭部固定用のLeksell stereotactic frame を用い、機械的精度を0.1 mm とする高精度の放射線治療である。SRS は一般放射線治療用の直線加速器 (Linac) を用いることにより普及し、より均一な線量分布や大きな照射野が可能となった。Lars Leksell らの治療体積が小さければ逆比例して耐容線量が上り、高線量1回投与が可能となる²⁾という理論がSRSの裏づけとなっている。よってその特徴を活かすためにも、対象病変は3 cm 以下とされる場合が多い。

SRT は分割照射により治療可能比 (正常組織の耐容線量/腫瘍の致死線量) が高まるという放射線生物学のLQ (linear quadratic) モデルを背景としている。1回線量や照射回数などの治療

スケジュールが腫瘍により適切に設定可能であるが、精度がSRSより劣る可能性があり、さまざまな工夫が精度管理のためになされている。

定位放射線照射の治療成績は、局所制御において手術と同等と考えられている。有害反応はFlickingerら⁹⁾の動静脈奇形に関する検討より、その発生頻度が照射部位によることが明らかとなり、照射部位や脳神経との位置関係により1回線量の低減が推奨されている。脳転移の治療は、全脳照射と手術に加え定位放射線照射の登場により、その選択の多様性と妥当性に関する検討がさまざまに行われている。

脳腫瘍の三次元放射線治療計画

小児の脳腫瘍ではAstrocytoma星細胞腫がもっとも多く、ついでMedulloblastoma髄芽腫、上衣腫やGerm Cell Tumorが続く。小児の脳腫瘍においては、手術や化学療法の併用による集学的治療の一環として放射線治療が応用されるが、遅発性放射線反応の軽減が重要な課題である。神経機能と神経内分泌機能の発達への影響を軽減するために、照射体積と照射線量の最適化をめざした試みがなされている。

Children's Oncology Group (COG) の Low-

表2 Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Groupの臨床試験における横紋筋肉腫の放射線治療 Guidelines

臨床試験	総線量	1回線量/ターゲット/タイミング	化学療法と結果
IRS I (1972~78)	age < 3yrs = 40 Gy age < 6yrs and < 5 cm = 50 Gy age > 6 yrs or > 5 cm = 55 Gy age > 6 yrs and > 5 cm = 60 Gy	1.5 ~ 2.25 Gy/Fr/day whole muscle bundle or tumor + margin no difference in local control Immediately: Groups I and II Week 6: Groups III and IV	VAC, VA, VACA Overall 5-year survival 55%
IRS II (1978~84)	Group I = no RT. Group II = 40-45 Gy. Group III: age < 6yrs and < 5 cm = 40-45 Gy age > 6 yrs or > 5 cm = 45-50 Gy age > 6 yrs and > 5 cm = 50-55 Gy	1.5 ~ 2.25 Gy/Fr/day GTV + 2 cm Week 0: Group II Week 6: Groups III and IV	VAC, VA, VadrC-VAC Overall 5-year survival 63% Botryoid 89% Embryonal 68% Alveolar 52%, Other 55%
IRS III (1984~88)	Grp I FH-no RT. Grp I UH/II -41.4 Gy. Group III varied by age, size but all < 50.4 Gy.	GTV + 2 cm Day 0: PM with CN palsy, BOS erosion, intracranial extension. Week 2: Group II FH/Group III orbit and H/N. Week 6: all others	VAC, VA, VadrC-VAC, VAadr CDDP/VP16 VadrC-VAC + CDDP Overall 5-year survival 71%
IRS IV (1991~97)	Group I, Stage 1/2-no RT. Group I, Stage 3/II -41.4 Gy CRT. Group III randomized to 50.4 Gy CRT vs 59.4 Gy HRT (1.1 Gy BID)	GTV + 2 cm Day 0: PM with CN palsy, BOS erosion, intracranial extension. Week 12: all others	VA, VAC, VAI, VIE Overall 3-yr FFS 77% No difference in local control with CRT vs HRT.
IRS V (1999~04)	Experimental dose reductions for selected patients: Group I alveolar/undifferentiated 36 Gy Group II N0: 36 Gy Group III orbit/eyelid: 45 Gy Group III second look surgery negative margins: 36 Gy microscopically + margins: 41.4 Gy Group III requiring 50.4 Gy: volume reduction to initial GTV + 5 mm at 36 Gy if N0, and at 41.4 Gy if N+	GTV + 2 cm Day 0: PM with intracranial extension only Week 3: low risk, week 12: intermediate, week 15: high risk	Low risk: VA, VAC Intermediate Risk: VAC vs VAC/VTC

Grade Glioma に対する臨床試験においては⁶⁷⁾, 3D-CRT が応用され線量分布の改善による遅発性放射線反応の軽減が図られている。小児の Glioma の治療においては, 発達への影響を考慮して放射線治療の適応を躊躇する傾向にあったが, 3D-CRT による正常組織への影響の軽減によって, 放射線治療のより積極的な応用が検討されており, 今後の臨床試験結果が注目される。

Medulloblastoma の集学的治療においては, Craniospinal Irradiation (CSI) が標準治療であり, high risk 群で 36 ~ 40 Gy, average risk 群で 18 ~ 24 Gy 程度の CSI と, 54 Gy 前後の後頭蓋窩への照射が組み合わせて施行されている。Children's Cancer Group (CCG) で施行された CCG9892 では, 化学療法の併用により CSI の線量を低減する臨床試験が施行され, その効果が確認された⁶⁸⁾。その後の CCG9961 では average risk 群では, 化学療法併用で 23.4Gy の CSI と 54 ~ 55.8 Gy の後頭蓋窩への照射が施行された。さらに COG では, average risk 群で CSI の線量の低減とともに, 3D-CRT を応用して原発巣への追加照射の照射野を, 後頭蓋窩より腫瘍床 + margin へ限局する臨床試験が提案されている。総線量や照射野以外に考慮されるべき放射線治療因子として, 治療期間の延長が治療効果に与える影響が delCharco らにより報告されている⁶⁹⁾。5 年後頭蓋窩制御率が照射期間 45 日以内で 89% であったのに対し, 45 日を超えると 68% と低下し ($p = 0.01$), 5 年無再発生存率が照射期間 45 日以内で 76% であったのに対し, 45 日を超えると 43% と低下していた ($p = 0.004$)。放射線治療の中断の治療効果への影響は, International Society of Paediatric Oncology (SIOP) と United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCC-SG) の臨床試験でも指摘されており⁷⁰⁾, 今後臨床試験を検討する際に十分認識すべきと考える。

軟部組織腫瘍の三次元放射線治療計画

横紋筋肉腫の治療は, 1970 年代より集学的治療が積極的に進められており, 臨床試験の結果により治療成績の改善が進められてきた分野の一つである。表 2 に, Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group により計画されてきた集学的治療の経過を示す^{71)~73)}。放射線治療は, 化学療法の併用薬剤の変化とともに総線量の軽減が図られた。一方で, IRS-IV では Group III において, 50.4 Gy の通常分割照射と 59.4 Gy の多分割照射 (1.1 Gy を 1 日 2 回照射) が比較検討された。Donaldson らの報告では¹⁶⁾, failure-free survival (FFS) および overall survival (OS) と

表 3 IRS-V 放射線治療 Guidelines による正常組織の耐容線量と DVH による評価

正常組織	通常照射による上限	DVH
頭部 脳	全脳 3 歳未満 23.4Gy 全脳 3 歳以上 30.6Gy	不要 不要
左右網膜		必要
左右視神経	46.8Gy	必要
視神経交叉	46.8Gy	必要
下垂体		必要
角膜	41.4Gy	不要
水晶体	14.4Gy	不要
涙腺	41.4Gy	不要
蝸牛		必要
頸部 甲状腺		必要
胸部 肺	両肺 14.4Gy	必要
心臓	全心臓 30.6Gy	必要
腹部 肝臓	全肝 23.4Gy	必要
腎臓	両側で 14.4Gy	必要
消化管	一部 45Gy	不要
全腹—骨盤	30Gy (1.5Gy/回)	不要
骨盤 膀胱		必要
直腸		必要
脊髄 脊髄	45Gy	必要

この耐容線量は化学療法と併用した場合の有害事象の増強することが考慮されていない。大量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, 両側腎, 肝臓全体, 両側肺, 全脳, 脊髄, 心臓全体への照射の場合はさらに 5 Gy 程度低い線量を上限とすることが望ましいと考えられる。

もに通常分割照射と多分割照射で有意差を認めなかった。現在進行中の IRS-V では、1日1回 1.8 Gy/回の通常分割照射が採用され、新たに IMRT を含む 3D-CRT が推奨されており、小線源治療や陽子線治療を含む正常組織の線量を軽減した放射線治療が、放射線治療ガイドラインに取り入れられている。表3に IRS-V の放射線治療 Guidelines において示されている正常組織の耐容線量と DVH による評価が必要な正常組織を示す。今後、臨床試験の結果による evidence の蓄積により、さらに適切な照射線量の設定が可能となることが期待されている。

おわりに

小児の悪性腫瘍において、放射線治療の技術的進歩により応用範囲が拡大してきている。小児に対する放射線治療は、リスク臓器の線量に細心の注意をはらった治療が実施されるべきであり、さらに有害事象の経過観察が長期に必要である。

今後、線量分布の最適化による治療成績の向上と有害事象の軽減や、分割照射方法や化学療法や手術との併用の工夫に関する evidence の蓄積が求められている。

●文 献

- 1) 永田 靖, 平岡真寛: 三次元放射線治療計画 (IMRT を含む). 平岡真寛, 笹井啓資, 井上俊彦・編, 放射線治療マニュアル, 中外医学社, 東京, 45-60, 2001
- 2) International Commission on Radiation Units and Measurements Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Publications, 1999
- 3) Morita K: Conformal RT and conformation RT. Int J Radiation Oncology Biol Phys 48:431-434, 2000
- 4) Leksell L: Stereotactic radiosurgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 46 (9): 797-803, 1983
- 5) Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH et al.: Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: how location affects outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40 (2): 273-278, 1998
- 6) Wisoff JH, Sanford A, Spoto R et al.: Low grade gliomas of childhood: Impact of surgical resection- A report from the Children's Oncology Group protocol CCG-9891/POG-9130. J Neurosurg 96:427-428, 2002
- 7) Shaw EG, Wisoff JH: Prospective clinical trials of intracranial low-grade glioma in adults and children. Neuro-Oncology, (in Press)
- 8) Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS et al.: Treatment of children with medulloblastomas With Reduced-Dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study J Clin Oncol 17:2127-2136, 1999
- 9) DelCharco JO, Bolek TW, McCollough WM et al.: Medulloblastoma: Time-dose relationship based on a 30-year review. Int J Radiation Oncology Biol Phys 42:147-154, 1998
- 10) Taylor RE, Bailey CC, Robinson K et al.: Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study J Clin Oncol 21:1581-1591, 2003
- 11) Wolden SL, Anderson JR, Crist WM et al.: Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in Rhabdomyosarcoma: A Report From the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. J Clin Oncol 17:3468-3475, 1999
- 12) Maurer H, Beltangady M, Gehan E et al.: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I: A final report. Cancer 61:209-220, 1988
- 13) Maurer H, Gehan E, Beltangady M et al.: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. Cancer 71:1904-1922, 1993
- 14) Crist W, Gehan EA, Ragab AH et al.: The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol 13:610-630, 1995
- 15) Crist WM, Anderson JR, Meza JL et al.: Intergroup