

こと、2)臨床においても5個以上など病変数が多い場合は予後が悪いと考えられており、手術適応とならない場合が多いことからである。また、神経症状を有する場合でも、最大病変の腫瘍径が3cm未満の場合、定位放射線照射が行われる場合が多いため本試験の対象とはしない。

3cm以上の病変が2つ以上ある場合は、i)全身状態が悪い場合が多い、ii)脳転移巣に対する手術が複数またはより広範囲の開頭を必要とする場合が多いために手術侵襲が大きい、などの理由により本試験の対象とすることは不適切と考えられる為に本試験では対象としないこととした。

2. 原発巣の組織型

原発巣の組織型については、非小細胞肺癌、乳癌、大腸癌のみを対象とすることとした。脳腫瘍研究グループで行ったアンケートでは、参加施設の脳神経外科に紹介された患者のうち、これら3つのがん種で全体のほぼ7割が占められていた。また、これらのがん種の転移性脳腫瘍に対しては、「2.2.対象に対する標準治療」で後述する同じ標準治療が選択されるために、本試験でもこの3つのがん種を対象とすることとした。他の転移性脳腫瘍に対する試験においても同様に、複数のがん種を同じ集団として試験対象としている場合が多い。

15,16,17,18)

その他の組織型を対象としない理由を以下に述べる。小細胞肺癌は、限局期・進展期を問わず初回治療で有効な治療効果が得られた場合には予防的な全脳照射が標準治療となっており転移性脳腫瘍が発見された段階では既に予防的な全脳照射が行われている可能性が高く、また多発転移を起こすために定位放射線照射の対象とはなりにくい。また、腎癌などの泌尿器系の腫瘍は放射線感受性が低いと考えられ、胃癌の転移形式としては腹膜転移が多く、食道癌では局所や肺・縦隔への転移・再発が多い。これらの転移を起こした場合にはその後の進行が早く、脳転移はこれらの転移が起こった後に起こる場合が多いため、脳転移が起こった時点での全身状態は極めて悪い可能性が高い。その為、脳転移の治療に対するベネフィットが得られる可能性が少ないと考えられるために、これらを対象とはしないこととした。

3. その他

a) 原発巣のコントロール

転移性脳腫瘍の脳転移以外の病変のコントロール状態としては以下の状況がある。

- i) 脳転移以外の病変が無い。
- ii) 脳転移以外の病変があるが増悪していない。
- iii) 脳転移以外の病変があり増悪している。

i)ii)に対して、頭蓋内病変に対しては同じ治療戦略が取られること、これまで行われた転移性脳腫瘍を対象とした臨床試験でも¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾i)ii)を対象としている場合が多いことから、本試験では上記のi)ii)を対象とする。

しかし、原発巣のコントロールの状態を詳細に規定することは難しい。その為、本試験では適格規準として、「脳転移以外の病変の急激な増悪傾向を認めない」と規定するのに加えて、頭蓋内病変に対する手術を目的として脳神経外科に紹介されたことと、間接的な指標ではあるが原発巣のコントロール状態をもっとも反映すると考えられる転移性脳腫瘍に対する手術を行う前のPerformance Status(ECOG)によって原発巣のコントロール状態を規定することとした。すなわち、術前のPSが0,1,2もしくは神経症状のみ起因するPS3のいずれかの場合、原発巣のコントロール状態は上記のi)ii)と考えられるため本試験の対象とした。

2.1.3. 腫瘍関連合併症

転移性脳腫瘍の合併症は、原発巣による合併症と、頭蓋内転移(=転移性脳腫瘍)による合併症、頭蓋内以外の他臓器転移による合併症に分けられる。

1) 転移性脳腫瘍による合併症

頭蓋内の転移病変による合併症は、大きく頭蓋内圧亢進によるものと局所症状(巣症状)に分けられる。

頭蓋内圧亢進は、転移性脳腫瘍自体の容積増加や周囲の脳浮腫の増大や、腫瘍による脳脊髄液の流出経路の圧迫などに起因する水頭症などによって引き起こされる。頭蓋内圧亢進による症状は、頭痛、悪心・嘔吐、意識障害などがあり、頭蓋内圧亢進が高度もしくは急激に起こった場合には脳ヘルニアを起こし死亡の原因となる。

局所症状(巣症状)は、腫瘍による圧迫や浸潤によって脳の機能が障害される事によって生じる神経症状である。そのため、どの様な症状が生じるかは腫瘍の存在・浸潤部位によって多彩であり、運動麻痺、感覚障害、

視野障害、失語、痙攣発作、記憶力障害あるいはホルモン分泌障害などが挙げられる。例えば、大脳の前頭葉と頭頂葉の境界をなしている中心溝のすぐ前には運動野があり、その部位に腫瘍が存在した場合には反対側(腫瘍が右の脳にあれば体の左側)の運動麻痺が出現する。

その他に、抗痙攣剤の投与に伴う薬疹・肝機能障害、頭蓋内圧亢進時に脳浮腫の改善目的で用いられるステロイド投与による消化管出血・糖尿病などの合併症にも注意を要する。

2) 原発巣による合併症

a) 大腸癌

結腸癌・直腸癌では、腫瘍からの慢性的な出血による貧血や、腫瘍による腸閉塞が発生することがある。また、下部直腸癌においては、希ではあるが腫瘍による直腸穿孔がみられる場合がある。

b) 乳癌

乳癌の合併症としては、疼痛、異常乳頭分泌物、浮腫、発赤、変形などがある。

c) 非小細胞肺癌

非小細胞肺癌の主な症状は咳、痰、血痰、呼吸困難、胸痛などがあるが、その他に縦隔リンパ節腫大による反回神経麻痺、上大静脈症候群などを呈することがある。また、合併症としては閉塞性肺炎・腫瘍内部の壊死に伴う膿瘍形成、気管(気管支)食道瘻などがあるが、さらに進行した場合は胸水貯留、心嚢液貯留、遠隔転移による症状や腫瘍随伴症候群を呈する場合がある。

3) 頭蓋内以外の他臓器転移による合併症

頭蓋内以外の転移による合併症は、転移先の臓器によって多岐にわたる。主な転移先としては、肝臓、肺、骨などがある。

2.1.4. 再発/増悪形式

再発には、摘出腔からの局所再発および脳内他部位の新病変出現がある。

増悪形式としては、残存病変の増大、放射線照射後の病変の増大、周囲脳浮腫の増悪がある。

2.1.5. 予後因子/予測因子

転移性脳腫瘍の予後因子としては、転移巣の数(単発 or 多発)・大きさ(3cm 未満 or 3cm 以上)¹⁹⁾、転移部位(テント下 or テント上)、原発巣のコントロール状態、原発巣の組織型などがある。

オランダで、1981年から1990年の脳転移患者1292例に対する予後因子の検討を行った、Frankらの報告した予後因子の主な項目を表 2.1.5 に示す。²⁰⁾

表 2.1.5.

項目		Hazard ratio	p-Value
PS	0 vs 1	1.24	0.02
	0 vs 2	1.74	<0.001
	0 vs 3	2.53	<0.001
転移個数	1-2 vs ≥ 3	1.33	<0.001
原発巣	乳がん vs. 肺がん	1.43	<0.001
	その他 vs. 肺がん	1.08	0.21
原発巣の状態	原発無し vs. 原発あるが増悪なし	1.35	0.01
	原発無し vs. 原発の増悪あり	1.60	<0.001

2.2. 対象に対する標準治療

2.1.2 で述べたように、転移性脳腫瘍の治療戦略は転移個数(単発 or 多発)、腫瘍の大きさ(3cm 未満 or 3cm 以上)によって異なるため、単発と多発の場合を分けて、標準治療について以下に記載する。

2.2.1. 単発の場合

1) 欧米での標準治療

単発の転移性脳腫瘍に対しては、腫瘍摘出術や放射線治療、腫瘍摘出術+放射線治療などの検討が行われてきた。

a) 全脳照射 vs 腫瘍摘出術+全脳照射の3つの比較試験

1990年に米国のPatchellらは、単発の転移性脳腫瘍に対して、全脳照射単独(36Gy 12fr)と腫瘍摘出術+全脳照射の48例のランダム化比較試験を行った。その結果、MSTは腫瘍摘出術+全脳照射群の40週に対して、全脳照射群で15週と、腫瘍摘出術+全脳照射群で統計学的に有意にMSTの延長を認

め、局所再発割合(20% vs 52%)、治療後の Karnofsky performance status (KPS) などでも手術＋全脳照射群で優っていたと報告した。¹⁵⁾ また、手術を加えることによる生存期間の延長には、原疾患がコントロールされていること、脳転移出現までの期間が長いこと、若年であることなどが相関していたと報告している。それに引き続いて、欧州(オランダ)の Vecht らも 1993 年に、全脳照射 vs 腫瘍摘出術＋全脳照射の 63 例のランダム化比較試験の結果を報告した。¹⁶⁾ その結果、全脳照射群の MST6 ヶ月に対して、腫瘍摘出術＋全脳照射群の MST10 ヶ月と生存期間で有意に腫瘍摘出術＋全脳照射群が上回っていた。また、特に原疾患がコントロールされている場合の手術＋全脳照射群の MST が 12 ヶ月と、手術を加えることのベネフィットは原疾患がコントロールされている場合に顕著であったと報告している。それに対して、米国の Mintz らは同じ対象に対して 84 例のランダム化比較試験を 1998 年に報告した¹⁷⁾。MST は全脳照射群 5.6 ヶ月、腫瘍摘出術＋全脳照射群 6.3 ヶ月であり、生存期間の延長を示すことが出来なかった。しかし、この試験では、対象集団の KPS が低かったことや、原疾患がコントロールされていない患者が多く含まれていたために、生存期間の延長が認められなかったと考えられている。

b) 腫瘍摘出術単独 vs 腫瘍摘出術＋全脳照射の 1 つの比較試験、

また、Patchell らは、単発の転移性脳腫瘍に対して、摘出術単独と摘出術＋全脳照射(50.4Gy)の 95 例のランダム化比較試験の結果を 1998 年に報告している¹⁸⁾。この結果、全生存期間に有意差は見られなかったが、手術＋全脳照射群で脳内の failure が 18%に対して、手術単独群では 70%と多かった。

c) 標準治療

それぞれの試験でのサンプルサイズは少ないものの、上記の 4 つのランダム化比較試験の結果より、原疾患がコントロールされている場合、単発の脳腫瘍に対する欧米での標準治療は腫瘍摘出術＋全脳照射と考えられる。

ただし、最大径が 3cm 未満の病変に対しては、γナイフを初めとする定位放射線照射が急速に普及しつつある。O'Neill²¹⁾らは、Mayo Clinic の 35mm 以下、単発の転移性脳腫瘍に関して、腫瘍摘出術＋全脳照射(全脳照射は 82%で施行)を行った 74 例と、定位放射線照射＋全脳照射(全脳照射は 96%で施行)24 例の retrospective な解析を行い、頭蓋内の再発(30% vs 29%)、1 年生存割合に差がなかったと報告している。しかし、腫瘍が存在した部位での再発に関しては、手術群での 58%に対して、定位放射線照射で 0%と手術群で有意に多かったと報告している。しかし、前向きランダム化比較試験は行われておらず、定位放射線照射＋全脳照射を標準治療とするエビデンスは存在しない。そのため、定位放射線照射の対象となる 3cm 未満の病変に対して、手術を行うか定位放射線照射を行うかは、施設の方針や設備によって決定されている。

2) 我が国での標準治療

我が国では腫瘍摘出術単独や、腫瘍摘出術＋局所照射(全脳照射と同じ照射装置を用い、全脳照射よりも照射範囲を狭めた照射方法、2.3.2-2)に述べる放射線を多方向より集中させる定位放射線とは使用する照射機器や方法が異なる)、腫瘍摘出後に再発したら定位放射線照射を行う、などの治療が各施設の方針に基づいて行われており、標準治療についての統一したコンセンサスは存在しない。JCOG 脳腫瘍研究グループ 16 施設から得られた昨年一年間の実態調査によると、単発の転移性脳腫瘍に対して摘出術後全脳照射が行われていたのは約 25%にすぎなかった。残りは摘出術のみ 38%、摘出術＋局所照射 31%、摘出術＋定位照射 6%であった。また、腫瘍径 3cm 未満の場合には、利用可能であれば定位放射線照射が第一選択とされている場合も多い。

それに対して JCOG 脳腫瘍研究グループでは、欧米のエビデンスに基づき、単発の転移性脳腫瘍に関して、腫瘍径が 3cm 未満の場合には定位放射線照射もしくは腫瘍摘出術＋全脳照射、腫瘍径が 3cm 以上の場合には、腫瘍摘出術＋全脳照射を標準治療とするとのコンセンサスを得た。ただし、腫瘍径 3cm 未満の場合には、その施設で利用可能であれば定位放射線照射を第一選択とすべきと考える施設が多い。

2.2.2. 多発の場合

多発性の転移性脳腫瘍では、画像上明らかではない他の転移巣が有ると考えられるため、それらに対する治療も含めて全脳照射が選択される場合が多い。しかし、多発性であってもその中の一つ以上の腫瘍の径が大きい場合(3cm 以上)や、放置すると致死的と考えられる場合、症状がある場合などでは大きな病変に対して手術が適応となる場合がある。また、転移巣の最大の腫瘍径が 3cm 未満の場合には、数個程度であれば単発の場合と同様に定位放射線照射が選択される場合もある。

上記より、十分なエビデンスは存在しないが、少なくとも 3cm 以上の大きな腫瘍がある場合には、単発の場合

と同様に摘出術＋全脳照射が現時点での標準治療と考えられる。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 外科切除術

3cm 以上の転移性脳腫瘍が頭蓋内に存在する場合、腫瘍および周囲の浮腫に伴う頭蓋内圧亢進および正常脳組織の圧迫による神経症状が発生するため、手術による腫瘍摘出術が行われる。

転移部位は大腦と小腦のみが手術適応となる。脳幹などの転移性脳腫瘍は手術手技が難しく、また腫瘍摘出術によって正常脳組織を損傷した場合に致命的となる可能性が高いために手術適応とならない。多発病変が存在する場合は、その最大病変のみが腫瘍摘出術の対象となる。腫瘍摘出術では、可能な限り正常脳組織を損傷せず腫瘍のみを摘出する。

2.3.2. 放射線治療

1) 全脳照射

本試験の対象に対しては、手術摘出術＋全脳照射が標準治療として行われる。全脳照射の線量に関しては、現在の所コンセンサスは存在しないが、総線量 30–50Gy、1 回線量は 1.5–4Gy の範囲で報告があり、我が国では総線量 30Gy、1 回線量 3Gy が用いられることが多い。

全脳照射では、特に遅発性の有害事象が問題となる。遅発性の有害事象としては、白質脳症や脳萎縮とそれに伴う痴呆や認知障害、放射線性壊死、正常圧水頭症、神経内分泌異常などがある。特に、痴呆と認知障害が問題となり、DeAngelis²²⁾の報告では、総線量 30Gy 以上の全脳照射を受けた患者では、3–36ヶ月の間に、約 11%に知的障害の進行を認めたとしている。また Ueki²³⁾らは、単発性転移性脳腫瘍に対して全脳照射を行った 28 例中 7 例(18.4%)に痴呆が認められたと報告している。さらに Sundaresa²⁴⁾らは、腫瘍摘出術後全脳照射を受けた 61 例中 7 例(11.5%)に放射線壊死 3 例を含む神経障害、認知障害が生じたとしている。National Cancer Institute で脳転移に対する放射線治療を受け 2.4 年以上生存した患者 20 例を対象として放射線障害を検討した Johnson²⁵⁾らの報告では、13 例(65%)に神経障害があり、知的障害も 13 例(65%)に認められたとしている。

このように、治療が功を奏し生存期間が延長するに従い、全脳照射後の遅発性有害事象は無視できない問題である。このため、最近では転移性脳腫瘍といえども、1 回線量を 3Gy から 2.5Gy に下げた全脳照射のほうで臨床現場では増えてきている。現在の最も標準的な全脳照射の線量としては、Andrews らの全脳照射±定位照射の第 III 相試験で用いられた 37.5Gy/15 回/3 週間という分割照射が挙げられる²⁶⁾。

上記の理由により、本試験では全脳照射の線量を Andrews らと同じ、総線量 37.5Gy(1 回線量 2.5Gy)/15 回/3 週間(5 回/週×3)とする。

2) 定位放射線照射

定位放射線照射は、多方向よりのγ線を一点に集中させ局所に高線量を照射するγナイフと、特殊なリニアック装置を用いて多方向より照射を行い局所に高線量を照射する方法に大別される。また、特殊な定位放射線照射としてサイバーナイフがある。サイバーナイフは、小型リニアック装置、ロボットアーム、X線透視位置認識システムよりなる定位放射線照射装置である。約 50–100 方向程度のX線を病巣に 1mm 以下の精度で集中して照射するため、他のリニアック装置を用いた定位照射やγナイフとほぼ同等の線量分布を得ることができる。

本試験では、上記のリニアックを用いた照射法、同じリニアックを用いるが上記の特殊な装置を用いたサイバーナイフ、γ線を用いたγナイフの総称を定位放射線照射と定義する。これらはほぼ同等の効果をもつと考えられることから、本試験ではこれら 3 つの方法をおなじ定位放射線照射として試験治療に用いることとした。

定位放射線照射は、手術に比べて侵襲が少ない、繰り返し施行可能である、手術が不可能な部位でも施行可能であると言ったメリットがあり、手術に代わりうる局所治療と考えられているが、照射対象が一定の大きさを超えると照射線量の均一性が保てなくなる特性があり、3cm 以上の大きな病変の治療には技術上の限界がある。

定位放射線照射は、現在急速に普及しつつある。局所治療としての定位放射線照射と手術のランダム化比較は存在しないが、3cm 未満の単発の転移性脳腫瘍では、定位放射線照射が利用可能である施設では多くの場合は定位放射線照射が第一選択とされているのが現状である。

多発病変に対しても、定位放射線照射の検討が行われている。Kondziolka²⁷⁾は、25mm 以下、2–4 個の多発性転移性脳腫瘍に対して、(腫瘍摘出術を行わず)全脳照射単独(30Gy 12fr)と全脳照射＋定位放射線照射のランダム化比較試験を行った。27 例登録された段階で、1 年時点の local failure が全脳単独群 100%に対して全

脳+定位群 8%であったため、中間解析の段階で試験が中止された。しかし、MSTは全脳照射単独群 7ヶ月、全脳+定位群 11ヶ月で有意差を認めなかった。現在、同じ対象に対して、全脳照射 vs 定位放射線照射(γナイフ) vs 全脳+定位の3群の比較試験が進行中である²⁸。また、RTOG(Radiation Therapy Oncology Group)では、手術適応とならない1-3個の転移性脳腫瘍に対して、全脳照射 vs 全脳照射+定位放射線照射の333例のランダム化比較試験を行った²⁹。その結果、全体のMSTでは(全脳単独 5.7ヶ月 vs 全脳+定位 6.5ヶ月)有意差を認めなかった。しかし、サブグループ解析ではあるが転移個数が1個の場合ではMSTが全脳単独 4.9ヶ月に対して、全脳+定位 6.5ヶ月と上回っており(多重性の調整を行わず、 $p=0.039$) (転移個数が2-3個ではMSTが全脳 6.7ヶ月に対して全脳+定位 5.8ヶ月)、全体での6ヶ月時点でのKPS改善・維持割合が(全脳単独 27% vs 全脳+定位 43%)と有意に優っていたため、手術適応とならない単発の転移性脳腫瘍に対しては全脳照射+定位放射線照射が標準治療であると結論している。

また、日本放射線腫瘍学研究グループ(JROSG)も4個以下3cm以下の多発病変での定位放射線照射単独と全脳照射+定位放射線照射の比較試験を行っており、両群で120例(予定登録数170例)を登録した段階の中間解析を報告している(median follow up time=6ヶ月)。1年生存割合は定位単独群 26%に対して全脳+定位群 36%($P=0.58$)であり全脳+定位群で生存が良い傾向があるが、統計的有意差を認めず生存に関するベネフィットについては確認できないと結論されている。²⁹ また、Sneedらは、初発の脳転移に対して手術を行わず、定位照射単独(268例)と全脳照射+定位放射線(301例)のretrospectiveな検討を行ったが、定位照射単独に対する全脳+定位照射のハザード比が1.09であった。この結果から、最初から定位照射に全脳照射を併用することは推奨されないとされている。³⁰

ただし、上記の試験の結果は標準治療である腫瘍摘出術が行われておらず、この結果を本試験の対象である腫瘍摘出術が行われた患者に適用することは難しい。

定位放射線照射を行った場合には、約15%以上で嘔気や頭痛、軽度の痙攣などの急性合併症が認められる。また、5-10%の患者で放射線性壊死を生じる可能性がある。

2.3.3. 本試験の治療レジメン

本試験の対象は、多発病変を有する場合と単発である場合に分けられる。以下にそれぞれの場合について述べる。

1) 単発病変の場合

単発の転移性脳腫瘍に対しては、ランダム化比較試験の結果、手術+全脳照射が標準治療である。手術+全脳照射 vs 手術単独の比較試験が行われた80年代~90年代前半は、転移巣の診断には主に造影CTが用いられていたが、造影CTは現在多く用いられているガドリニウム造影MRIと比較して小さい病変に対する診断能が低いとされている。Davisら³¹の報告では、転移性脳腫瘍患者23人で造影MRIにて67病変を発見できたのに対して、診断能力を上げるために2倍量の造影剤を用いた造影CTにて37病変しか診断できなかったとされている。このように、手術 vs 手術+全脳照射の比較試験が行われた時期には、CTで単発と診断されていても微少な多発転移を見逃しており、その微小病変に対して治療が行われなかったために手術群で再発が多かったのではないかと可能性が指摘されている。それに対して、現在は微小転移をより発見しやすいガドリニウム造影MRIを用いており、造影MRIでも単発と診断される場合には、予防的な全脳照射を行わず、再発を発見した際に定位放射線照射を行えばよいとの考え方がある。

以上より、3cm以上の病変が手術で画像上全摘された対象に対して、予防的な全脳照射を行わずに経過観察し再発時にsalvage radiation therapy(救済的放射線治療 再発病変に対しての定位放射線照射)を行うことによって、生存に関して全脳照射を行った場合と同等の有効性が得られる可能性がある。実際に、脳腫瘍研究グループで行ったアンケート調査によると、単発性脳腫瘍に対しては手術単独が選択される場合が9/21(43%)あり、その際には再発時に定位放射線照射が選択される場合が多い。また、手術+全脳照射に比べて、1)患者のQOLを著しく損なう可能性のある痴呆や認知障害などの晩期有害事象が少ない、2)治療・入院期間が短い、などの理由からより低侵襲の治療であると考えられる。

上記より、標準治療に比べて、同等の有効性とより低侵襲であることが期待できると考えられたために、手術+(残存病変がある場合)定位放射線照射+Salvage Radiation Therapyを試験治療として採用した。

2) 多発病変が存在する場合

多発転移が存在する場合には、明らかではない微小転移があると考えられるため、理論的には全脳照射が必要となると考えられる。しかし、Sneedら¹⁴)は、単発+多発転移性(4個以下)脳腫瘍で、定位放射線照射単独

62例と定位放射線照射＋全脳照射43例の retrospective な比較を行った結果、治療後1年の段階では、非再発生存割合が定位単独群の28%に対して、定位＋全脳群の69%と、有意に定位単独群で再発が多かったが、salvage radiation therapy を行うことによって、MSTは定位単独群11.3ヶ月、定位＋全脳群11.1ヶ月と差がなかったと報告している。この結果を受けて、Sneedらは、salvage radiation therapy を行えば全脳照射を行わず定位放射線照射のみで治療が可能と結論している。

また、本試験では手術が行われている為にそのまま当てはめることは難しいが、前述(2.3.2. 2))の JROSG²⁹⁾ および Sneed³⁰⁾らの結果からは、多発病変に対する定位放射線照射に全脳照射を併用することの明らかな生存の上乗せ効果は認められていないため、本試験では定位放射線照射に全脳照射の併用は試験治療として採用しなかった。

以上より、3cm以上の病変が手術で摘出され3cm未満の病変が残存している対象に対しても、残存病変に定位放射線照射のみを行い、再発時には単発例と同様に salvage radiation therapy を行うことによって、標準治療である全脳照射と同様の有効性が得られる可能性がある。以上より、単発の場合と同様に、標準治療と同等の有効性と、より低侵襲であることが期待できると考えられるために、手術＋(残存・再発病変に対して) salvage radiation therapy を試験治療として採用した。

ただし、高橋らは³²⁾4個以上、5-30mmの脳転移巣をもつ25例を対象として、定位放射線照射と周囲正常組織の被爆量の検討を行い、脳転移巣の数が8個を超える場合、周囲脳組織の50%以上に放射線障害のリスクが増加する10Gyに近い8.7Gyの被爆が起こることを報告しており、定位放射線照射による脳転移の治療個数は8個以下が適当としている。

ただし、単発・多発いずれの場合でも、全脳照射を行わないことによって以下のリスクが考えられる。

- i) 脳内の再発が増加する可能性がある。
- ii) 繰り返し salvage radiation therapy が行われた場合には経済的負担が増える可能性がある。

標準治療群{腫瘍摘出術＋全脳照射}および試験治療群{手術±(残存病変がある場合)定位放射線照射± Salvage Radiation therapy}で、本試験の対象群の各病変に対して行われる治療を、単発、多発の場合別に以下の表に示す。

治療群	3cm以上の病変	3cm未満の病変	その他の脳組織
単発	標準	摘出術＋全脳照射	全脳照射
	試験	摘出術＋ (残存病変がある場合)定位放射線照射	(病変無し)
多発	標準	摘出術＋全脳	全脳照射
	試験	摘出術＋ (残存病変がある場合)定位放射線照射	定位放射線照射

* 試験治療群で定位放射線照射を行う病変は、正常脳組織への照射線量を考慮し、残存病変・再発病変を含め9個以下とする³²⁾。

2.3.4. 後治療

本試験の対象に対しては、脳転移巣に対する治療後には化学療法、ホルモン療法などの全身治療が行われる場合がある。しかし、以下の理由により、後治療(試験治療群においては定位照射の間の併用療法もしくは後治療)にて行われる全身療法については規定しないこととする。

- 1) 原発巣によって行われる治療が異なるために全身療法をプロトコルで規定することが難しい。
- 2) 脳転移を有する場合は StageIV の中でも予後が悪い集団であり、標準的な全身療法を単一レジメンとして統一することが難しい。
- 3) Patchell¹⁵⁾らの報告では、転移性脳腫瘍の治療成績に、後治療(手術、放射線、化学療法)の種類は関係なかったとされている。また、Mintz¹⁷⁾らの検討においても、化学療法、ホルモン療法の有無が取り上げられている

が、転移性脳腫瘍の治療成績に後療法が影響を与えたとの記載は無い。また非小細胞肺癌に関しては、本邦における 100 例に対する全脳照射単独と全脳照射＋化学療法群との比較試験において、生存期間に差がないことが報告されている³³⁾。

ただし、割付群によって後治療の有無が偏ったばあいにはバイアスが生じる可能性があるため、本試験に登録する段階で、i) 全身療法を行うかどうか、ii) 行う場合にはそのレジメンについて各施設で宣言を行い、プロトコール治療完了後には可能な限り宣言に従って治療を行うことによってバイアスが生じないようにすることとする。全身療法の有無とレジメンについてはモニタリングの項目とし、参加施設へのフィードバックを行うこととする。

標準治療群の放射線照射中は、全脳照射と全身治療を併用した場合の安全性が不明であるために、全身療法の併用は行わない事とする。試験治療群の定位放射線についても、照射日の全身治療の併用は行わない。ただし、照射日以外については全身療法の併用を行って良いこととする。

また、試験治療群において、増悪・再発にて最大径が 3cm 以上の病変が出現した場合、定位放射線を追加することが出来ないためプロトコール治療を中止とする。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験では、Primary endpoint を全生存期間、Secondary endpoints を有害事象、PS (ECOG) 非悪化割合、MMSE (Mini Mental Status Examination) 非悪化割合とする。

Primary endpoint は、全生存期間とする。転移性脳腫瘍は生存期間中央値が 7-11 ヶ月程度であり 1 年の追跡期間をおくことによって十分に評価可能であると考えられる。

また、転移性脳腫瘍に対する治療の大きな目的の一つは、転移性脳腫瘍によって発生しているもしくは今後発生するであろう神経症状の改善・維持である。そのため、有効性に関する secondary endpoints として、神経症状の指標である「PS (ECOG) 非悪化割合」および「MMSE 非悪化割合」を用いる。

MMSE は、医師が患者に合計 11 項目の質問および簡単な作業を行わせそれを 30 点満点で評価する方法である。MMSE は認知能力のテストとして広く用いられ、脳に対する放射線照射による認知障害の影響を調べる目的で用いられている方法であるために採用した。³⁴⁾³⁵⁾ また、安全性に関する secondary endpoints として有害事象を用いる。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

試験治療群(定位放射線照射群)は、標準治療群(全脳照射群)に比べて、全脳照射を行わない事から毒性が少ないことや治療期間が短いといった臨床的有用性を期待できる。全脳照射を行わないメリットについて、治療期間が短いことは治療期間が全脳照射群では全脳照射に約 3 週間が必要なのに対して、定位放射線照射群では定位放射線照射を行ったとしても 1 日で終了するため、エンドポイントとして証明せずとも明らかであると考えられる。また、全脳照射に伴うリスクとしては、痴呆や認知障害、脳壊死など、様々な有害事象があるため、それらを総合的に評価する必要があり、統計学的検定に適した単一の指標に統合したり、予め decision rule を定めることが困難かつ不適切と考えられるために、検定に基づく判断規準は定めない。

従って、本試験の主たる臨床的仮説は、「試験治療(定位放射線照射群)が標準治療(全脳照射群)に対して全生存期間で劣らないことが証明された場合に、試験治療群をより有用な治療法と判断する」とする。

後述する考察(「11.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」参照)に基づいて必要登録数を計算し、また IRB 承認に時間がかかることも考慮して、登録 3 年、追跡 1 年、片側 α 5%、検出力 80% とすると 1 群 135 例、計 270 例が必要となる。

2.4.3. 患者集積見込み

脳腫瘍研究グループ 20 施設では、本試験の対象となる転移性脳腫瘍は年間およそ 200 例であり、そのうち 50% で同意を得ることが出来るとすると、年間 100 例の登録が可能と考えられる。IRB 承認に時間がかかることを考慮して、3 年間で 270 例の登録は可能と判断される。

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

1) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整は JCOG における標準となっている。

2) 転移個数(単発 vs. 多発)

転移個数が単発もしくは多発では予後が大きく異なるために割り付け調整因子とした。

3) PS(0-1 vs. 2-3)

「2.1.2.対象集団選択の根拠」の部分で述べたように、PS は転移性脳腫瘍以外の原発巣の状態を表すために、PS によって予後が大きく異なることが予測されるために割り付け調整因子に加えた。

4) 原発巣の組織型(非小細胞性肺癌 vs. 大腸癌 vs. 乳癌)

原発巣の組織型によって予後が異なり、またそれぞれの癌腫によって全脳照射の効果が異なる可能性が高い為に、割り付け調整因子とした。

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center で、脳転移に対して手術を行った患者では、乳がん(70例)、非小細胞肺癌(231例)、大腸がん(73例)の MST はそれぞれ 13.9ヶ月、11.0ヶ月、8.3ヶ月と報告されている。³⁶⁾

5) 肺・肝転移の有無(肺転移、肝転移のいずれかまたは両方 vs. なし)

肺・肝臓のいずれかもしくは両方に転移が存在すると、全身状態が悪化しやすく、予後が大きく異なることが予想されるため、肺・肝転移の有無を割り付け調整因子とした。

脳以外の転移部位としては、肺転移・肝転移がもっとも多く、いずれも生命維持に不可欠な臓器であることから全身状態の悪化に繋がりがやすい。その為、肺・肝転移があった場合には予後が悪いことが予想されるために、肺・肝転移の有無を割り付け調整因子とした。1-3 個の脳転移に対して全脳照射 vs. 全脳+定位放射線照射の比較試験である RTOG9508 の全脳照射群のサブグループ解析の結果では、脳転移のみの場合の MST が 8.6ヶ月に対して、脳+脳転移以外の転移が 1つの場合の MST が 6.7ヶ月、脳以外の転移が 2つであった場合の MST は 5.0ヶ月と脳転移以外の転移巣がある場合に予後が悪い傾向にあった。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験の、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

本試験登録患者にて試験治療群に割り付けられた場合には 2.3.3.で述べたような再発や経済的なリスクが予想される。また、治療に伴うリスクを最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

2.6. 本試験の意義

本試験の結果、全脳照射が不必要と判断されれば、全脳照射を行うことによって発生する痴呆が軽減し治療期間が短縮することから、転移性脳腫瘍の患者の QOL が大きく改善する事になる。

また、定位放射線照射群の非劣性が証明されなかったとしても、現在十分なエビデンスのないままに定位放射線照射が普及しつつある現状に対して、エビデンスに基づいた標準治療は全脳照射を行うことであることを示すことが出来る。

2.7. 附随研究

本試験においては、附随研究は計画されていない。

2.8. 特記事項

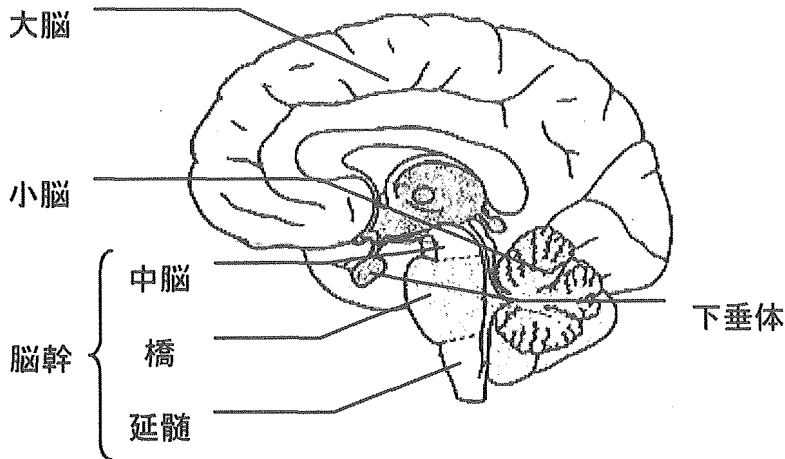
本試験では、患者登録を行った施設で全脳照射もしくは定位放射線照射が施行できない場合は、放射線治療を同じブロック内の他施設で行うことを許容する。詳細については、14.1.を参照。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. 脳の解剖

1) 脳の区分

脳は大きく、大脳、小脳、脳幹(中脳、橋、延髄)に区分される。
また、大脳の下面に下垂体が存在する。



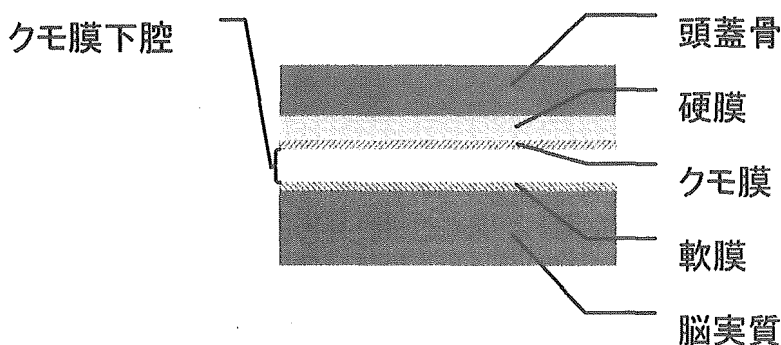
2) テント上(腔)とテント下(腔)

頭蓋内腔は小脳テントによってテント上(腔)とテント下(腔)に分けられる。
テント上(腔)には大脳が、テント下(腔)には脳幹(中脳、橋、延髄)、小脳が含まれる。
テント上(腔)は大脳鎌によって不完全な形で左右に分けられる。

3) クモ膜下腔

脳実質は外側より、頭蓋骨、硬膜、くも膜、軟膜によって囲まれている。

- **硬膜:** 硬膜は頭蓋骨の内面を内張りするように存在し、一部が頭蓋内腔に大きく張り出して大脳鎌、小脳テントを形成する。
- **くも膜:** くも膜は硬膜の内面に密接して存在する。くも膜と軟膜の間は髄液で満たされており、くも膜下腔を形成する。
- **軟膜:** 軟膜は脳実質にじかに接して存在する。



3.2. 組織型

1. 大腸がん組織学的分類(TNM 分類第 6 版(UICC,2002 年版))

- 1) 良性上皮性腫瘍
- 2) 悪性上皮性腫瘍

・ **腺癌 Adenocarcinoma**

高分化腺癌 Well differentiated adenocarcinoma (wel)

中分化腺癌 Moderately differentiated adenocarcinoma (mod)

低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma (por)

- ・ 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)
 - ・ 印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)
 - ・ 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma (scc)
 - ・ 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma (asc)
 - ・ その他の癌 (Miscellaneous carcinomas)
- 3) カルチノイド腫瘍
 - 4) 非上皮性腫瘍
 - 5) リンパ系腫瘍
 - 6) 分類不能の腫瘍
 - 7) 転移性腫瘍
 - 8) 腫瘍性病変

2. 乳がん組織学的分類(乳がん取扱い規約第15版)

- 1) 非浸潤がん
 - ・ 1a. 非浸潤性乳管がん
 - ・ 1b. 非浸潤性小葉がん
- 2) 浸潤がん
 - ・ 2a. 浸潤性乳管がん
 - 2a 1 乳頭腺管がん
 - 2a 2 充実腺管がん
 - 2a 3 硬がん
 - ・ 2b. 特殊型
 - 2b 1 粘液がん
 - 2b 2 髄様がん
 - 2b 3 浸潤性小葉がん
 - 2b 4 腺様嚢胞がん
 - 2b 5 扁平上皮がん
 - 2b 6 紡錘細胞がん
 - 2b 7 アポクリンがん
 - 2b 8 骨・軟骨化成を伴うがん
 - 2b 9 管状がん
 - 2b 10 分泌がん(若年性がん)
 - 2b 11 その他
- 3) Paget 病

3. 非小細胞肺癌 新 WHO 分類(1999年)

- 1) 前浸潤性病変
- 2) 扁平上皮癌
- 3) 小細胞癌
- 4) 腺癌
- 5) 大細胞癌
- 6) 腺扁平上皮癌
- 7) 多形、肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌
- 8) カルチノイド腫瘍
- 9) 腺液線型癌
- 10) 分類不能癌

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべてみたし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

腫瘍摘出術前の条件

- 1) 術前の Gd(ガドリニウム)造影 MRI*¹にて、脳転移巣が 4 個以下である。
 - 2) 術前の Gd 造影 MRI*¹にて、最大径の脳転移巣が 3cm 以上*²であり、かつその他の脳転移巣がすべて 3cm 未満である。(病変が 1 つの場合でも最大径が 3cm 以上あればよい)
 - 3) 術前の Gd 造影 MRI*¹にて、すべての脳転移巣が大脳もしくは小脳に存在する。
 - 4) 術前の PS(ECOG)が 0、1、2、もしくは脳転移による神経症状のみに起因する PS3 のいずれかである。
- * 1:脳転移巣の判定は、1.5T の MRI でスライス厚が 8mm 以下の条件を用い、造影剤(ガドリニウム)の投与量は通常量(0.2ml/kg)を用いた画像で判定するものとする。
- * 2:最大径は、再構成を行わない断面で計測する。断面の方向(矢状断、前額断、水平断などは)問わない。

腫瘍摘出術後の条件

- 5) 最大径の脳転移巣に対して、腫瘍摘出術が行われている。
注:全摘できたかどうかは問わない。最大径の病変以外に対しての摘出術は行なわれていない。
- 6) 術後の Gd 造影 MRI にて、残存病変がない、もしくは残存病変を含む脳転移巣がすべて 3cm 未満である。
- 7) 術後の Gd 造影 MRI にて、残存病変を含む脳転移巣が 4 個以下である。
- 8) 原発巣および脳転移巣の組織型が、非小細胞肺癌(扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌のいずれか)、乳癌(浸潤性乳管癌、特殊型のいずれか)、大腸癌(腺癌、粘液癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌のいずれか)と矛盾しない所見が得られている。
注:ただし、臨床的に明らかに原発巣が特定可能な場合は、脳転移巣の組織型が原発巣と矛盾しなければ原発巣については組織学的に確認されていなくとも良い。
- 9) 脳転移以外の病変(原発・転移)の急激な増悪傾向を認めない。
- 10) 登録時の年齢が、20 歳以上 79 歳以下
- 11) 腫瘍摘出術後 3 日以降、21 日以内である。(手術日が登録日の 3 週間前の同じ曜日の場合は許容する)
- 12) 頭蓋内への放射線治療、登録前の腫瘍摘出術を除く開頭を伴う手術の既往がない。
- 13) 下記のすべての条件を満たす。(すべての検査項目は術後 3 日以降、登録日当日までの最新の検査値を用いる)

i) 白血球数	≥2,000/mm ³
ii) ヘモグロビン	≥8.0g/dl
iii) 血小板数	≥100,000/mm ³
iv) GOT	≤200 IU/l
v) GPT	≤200 IU/l
vi) クレアチニン	≤3.0mg/dl
vii) PaO ₂ (room air)	≥60 torr
- 14) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。
ただし、説明内容の理解・同意が可能であっても、神経症状によって患者本人の署名が困難である場合、患者本人の同意の確認の署名を代筆者が行っても良い。

代筆者は以下の者から患者本人が指名する。

被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

4.2. 除外規準

- 1) 原発巣以外の活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)。
- 2) 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性
- 3) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 4) Gd 造影剤に対するアレルギーの既往を有する。

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要な事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票を FAX 送信する。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

佐藤慎哉 櫻田香

山形大学医学部 脳神経外科

〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2

Tel: 023-628-5349

Fax: 023-628-5351

E-mail: sinsato@med.id.yamagata-u.ac.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 電話登録の場合、2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターに送付(郵送、FAX など)する。
- 3) 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって登録とする。
- 5) 登録されると「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターまたは担当医に送付されるので保管すること。
- 6) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者の登録末梢(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- 7) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割りつけられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②PS(0,1 vs. 2,3)、③原発巣の組織型(非小細胞性肺癌 vs 大腸癌 vs 乳癌)、④転移個数(単発 vs 多発)、⑤肺・肝転移の有無(肺 and/or 肝転移あり vs. なし)で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

6. 治療計画と治療変更規準

6.1. プロトコール治療

登録後、A・B 群共に術後 21 日以内にプロトコール治療を開始する。

摘出術が行われた翌日を術後 1 日と数える。

なんらかの理由で開始が術後 21 日以内以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。術後 28 日以内にプロトコール治療が開始できなかった場合プロトコール治療中止とする。

登録後、治療開始までに臨床検査値等が悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断によるが、開始した場合には「経過記録 治療-初期治療」用紙に、中止した場合には治療終了報告用紙に担当医の判断の理由についてその詳細を記載すること。

プロトコール治療は以下の通り。

A 群(全脳照射群):全脳照射

B 群(定位放射線照射群): 残存病変^{*1}あり: 残存病変に対して定位放射線照射

残存病変^{*1}なし: 再発まで放射線治療は行わない^{*2}

再発に対して定位放射線照射を行う。

*1:本試験における残存病変とは、術後 MRI にて以下のいずれかである。

- i) 3cm 以上の病変で腫瘍摘出術が行われたが全摘できなかった病変
- ii) 3cm 未満の病変で摘出術が行われなかった病変

*2:全身療法(化学療法、ホルモン療法)は行っても良い。

以下では、リニアックを用いた(サイバーナイフを除く)定位放射線照射をリニアックと記載した。

6.1.1. A 群:全脳照射群

残存病変の有無にかかわらず、全脳照射^{*}を行う。

*:全脳照射を行えない施設は、事前に規定されたブロック内の他施設で全脳照射を行う(16.8 参照)。

ただし、全脳照射終了後は当該患者の登録を行った施設にてフォローアップを行う。

1. 休止期間等

予定休止期間は設けない。祝祭日等により照射が不可能となった場合は翌治療日に順延し、線量の変更は行わない。

2. 線量と分割法

1 回 2.5Gy、1 日 1 回、週 5 日、計 15 回、総線量 37.5Gy、総治療期間 21 日間、許容総治療期間 32 日間とする。

3. 放射線治療装置

4MV 以上の X 線発生装置で、かつ SSD(Source Surface Distance)または SAD(Source Axis Distance) 100cm 以上のものを用いる。

4. 標的体積(target volume)

MRI および CT 画像を参考とした X 線シミュレーターによる治療計画あるいは CTシミュレーターを用いて治療計画を行う。術前 MRI および必要に応じて CT に基づいて決定するが、手術による構造上の変化や残存腫瘍の状態を考慮し、適切に術後の MRI または CT を参照する。

1) 肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

a) Gross total resection: (術後 MRI にて腫瘍の残存無し)

GTV は規定できない。

b) Partial resection および Biopsy only: (術後 MRI にて腫瘍の残存あり)

GTV=残存する腫瘍(造影される腫瘍と造影されない腫瘍を含む)。

- 2) **臨床標的体積(clinical target volume: CTV)**
脳実質(大脳・脳幹・小脳を含む)全体と側頭窩、前頭窩を含む領域とする。
- 3) **計画標的体積(planning target volume: PTV)**
CTVに対するセットアップの誤差を考慮し、 $PTV=CTV+1.0\text{cm}$ を用いる。
5. **線量分布計算**
 - 1) **標的基準点**
標的基準点は均等荷重対向 2 門照射を用い、中心軸上の体厚中心点とする。
 - 2) **標的内の線量均一性**
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 95%以上 107%以下となるように照射野を設定する。PTV への線量のばらつきが標的基準点線量の $\pm 5\%$ を超える場合には、補償フィルターの使用が望ましいが本試験では必須としない。
 - 3) **線量分布図、線量計算**
標的基準点を含む横断面(アイソセンター面)線量分布図を作成する。また、モニターユニット値の算出にあたっては不均一補正を行わない。
6. **位置決め**
背臥位で治療する。頭部の固定器具により適切な再現性のある固定を行う。治療装置による照準写真は全脳照射開始日に必ず撮影する。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。
JCOG 放射線治療委員会による検討(14.3 章参照)のため放射線治療照射録や線量分布図、リニアックグラムなど品質管理・品質保証活動に必要な資料は放射線療法終了後 7 日以内に、放射線治療支援センター(RSC)宛に送付する。
7. **リスク臓器—最大線量(処方線量でなく線量分布計算による線量)**
水晶体が照射体積に含まれないよう注意する。必要に応じて鉛ブロックあるいは multileaf collimator で遮蔽する。

6.1.2. B 群：定位放射線照射群

以下の規準に従って定位放射線治療を行う。

- 1) **残存病変がある場合**
残存病変に対して、定位放射線照射{ γ ナイフ、リニアック、サイバーナイフのいずれか}を行う。
再発を認めた場合は以下の 3)に従って定位放射線照射を行う。
- 2) **残存病変*1が無い場合**
再発を認めるまで無治療で経過観察を行う。
再発を認めた場合は、以下の 3)に従って定位放射線照射を行う。
- 3) **再発時**
プロトコール治療中に、再発を認めた場合は以下の規準に従う。
 - a) 「**定位放射線照射を行った病変数**」と「**再発した病変数**」の合計が 8 個以下
 - i) **最大径が 3cm 以下**
→salvage radiation therapy(救済的放射線治療)としてプロトコール治療の定位放射線照射{ γ ナイフ、リニアック、サイバーナイフのいずれか}を行う。
 - ・ 救済的放射線治療としての定位放射線照射は、再発と診断され、かつ治療が必要と判断された画像検査日から 21 日以内に行う。
 - ・ 再発病変の最大径が 5mm 以下の場合は、再発病変の動向を確認する為に経過観察を行っても良い。ただし、経過観察中は 1ヶ月に 1 回以上の MRI を行うなど注意深く経過観察を行い、治療が必要と判断された場合は上記の規準に従って速やかに定位放射線照射を行うこと。
 - ・ 一度定位放射線を行った病変が増悪、もしくは定位放射線を行った病変が一度消失した

が再度同じ部位に再発した場合は、下記の 4) 増悪時に従う。

- ii) 最大径が 3cm を超える、もしくは脳幹への進展・再発が認められた場合

→プロトコール治療中止

後治療自由:

- b) 「定位放射線照射を行った病変数」と「再発した病変数」の合計が 9 個以上

→プロトコール治療中止

後治療自由

- 4) **増悪時:** 定位放射線を行った病変が増悪*、もしくは定位放射線を行った病変が一度消失したが再度同じ部位に再発した場合

*: 定位照射が行なわれた病変の長径が、それまでのもっとも小さい長径に比して 20%以上大きくなった場合を増悪と定義する。ただし、長径の絶対値が 10mm 以下であれば長径が 20%以上増大した場合でも増悪としない。

→プロトコール治療中止

後治療自由

1. 線量と分割法

- 1) 定位放射線照射は 1 日で行い、分割照射は行わない。
- 2) 定位放射線照射は、1 回照射で行う。
- 3) 照射線量は、以下の規準に従って指示する。
 - a) PTV の D95*1 が 2cm 以下の病変では、24Gy。
 - b) PTV の D95*1 が 2.1-3cm の病変では、18Gy。
- 4) D95 が求められない治療計画装置の場合には、視覚的なPTVの「辺縁線量」*2を利用する。
例えばガンマナイフの場合、GammaPlan を用いている施設ではD95で線量を指示し、KULAを用いている施設では視覚的な「辺縁線量」で指示することとする。明らかな残存病変が無い場合には腫瘍摘出腔に対する照射は行わない。

*1: D95:

病変(PTV)の 95%が含まれる線量。D100(病変が 100%含まれる線量で指示すると、線量計算に用いる単位体積の影響で、過大に照射範囲が広がることがあるため、D95 を用いるが、実際には D100 も併記し、不整形の病変の場合に、D100 線量が著しく低下することのないように制限を設ける)。ただし、94.5% ~ 95.4%の間でD95 が求まらない場合には、24Gy, 18Gyそれぞれに最も近い値とする。

*2: 「辺縁線量」

治療計画装置上での視覚的判断が加わるが、定位手術的照射で長年使われてきた概念であり、他の方法で線量を指示できない場合には利用することを妨げない。D100 に相当すると考えられる。

2. 放射線治療装置

以下のすべてを満たす装置を用いる。

- 1) 直線加速器(リニアック or サイバーナイフ)の場合:
4MV 以上の X 線発生装置で、かつSSDまたはSAD100cm 以上のものを用いる。
ただし、サイバーナイフではSSDまたはSADは規定しない。
- 2) ガンマナイフの場合:
Co-60を用いた脳定位放射線治療専用装置であるガンマナイフ®を用いる。

3. 標的体積(target volume)

術後(残存病変がある場合)、もしくは再発・増大時の造影MRIまたはCT利用による3次元治療計画を

必須とする。また、腫瘍周囲の詳細な解剖学的部位同定のために、3 mm 以下のスライス厚で画像を用いる。

治療計画時には、術前MRIを参照することを必須とする。

1) 直線加速器(リニアック or サイバーナイフ)の場合:

MRI および CT 画像を参考とした X 線シミュレーターによる治療計画あるいはCTシミュレーターを用いて治療計画を行う。術前 MRI および必要に応じてCTに基づいて決定するが、手術による構造上の変化や残存腫瘍の状態を考慮し、適切に術後の MRI または CT を参照する。

a) 肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

i) Gross total resection: (術後 MRI にて腫瘍の残存無し)

GTV は規定できない

ii) Partial resection および Biopsy only: (術後 MRI にて腫瘍の残存あり)

MRIで造影剤により増強効果が明らかな腫瘍成分をGTVとする。

b) 臨床的標的体積(Clinical target volume, CTV)

MRIで造影剤により増強効果が明らかな腫瘍成分をGTV=CTVとする。

c) 計画標的体積(Planning target volume, PTV)

侵襲的固定具の場合はCTVに1mmのマージン、非侵襲的固定具の場合はCTVに2mmのマージンを付ける。ただし、サイバーナイフの場合にはCTVに1mmのマージンをつける。

照射野の形成には定位照射用cone、カスタムブロック、またはmultileaf collimatorを用いる。

2) ガンマナイフの場合:

a) 肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

MRIで造影剤により増強効果が明らかな腫瘍成分をGTVとする。

b) 臨床的標的体積(Clinical target volume, CTV)

MRIで造影剤により増強効果が明らかな腫瘍成分をGTV=CTVとする。

c) 計画標的体積(Planning target volume, PTV)

CTV に 1mm のマージンを付ける。

GammaPlan の使用に当たっては、PTV を設定することを必須とする。

4. 計画リスク臓器体積 planning organ at risk volume (PRV)の線量制限

以下に示す部位に対して、「:」より右に示す線量を超える照射を行わない。

- 1) 視交叉: 最大線量: 10 Gy
- 2) 網膜: 最大線量: 10 Gy
- 3) 脳幹: 最大線量: 15 Gy
- 4) 頸髄: 最大線量: 15 Gy

定位放射線照射では、水晶体を照射体積に含まれないようにすることが可能なため、水晶体は遮蔽する必要はない。

なお、本試験ではリスク臓器の線量制限を遵守するために指示線量がプロトコール規定の線量以下となることを許容する。

5. 線量分布計算

1) 標的基準点

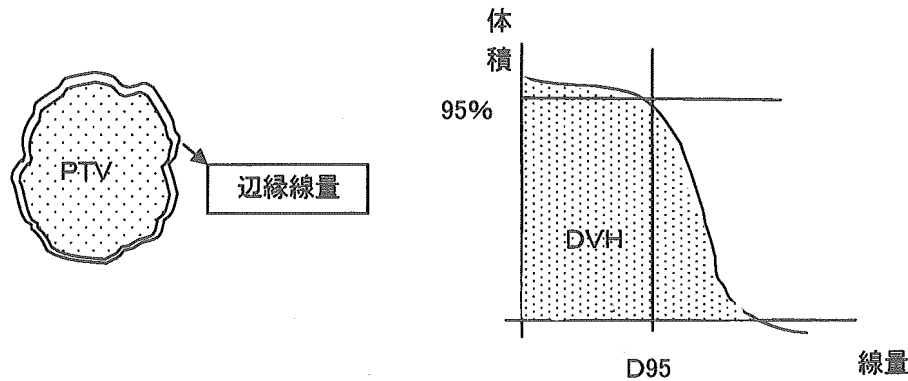
標的体積内に特に基準点を設けず、DVH上D95に線量指示する。D95を計算できる3次元治療計画装置を用いることができない場合には、「辺縁線量」を用いる。

a) 直線加速器(リニアック or サイバーナイフ)の場合:

PTVのD95あるいは「辺縁線量」

b) ガンマナイフの場合:

「辺縁線量」として、GammaPlanではPTVのD95を用いる。すなわち、まずDVHにてPTVの95%体積に相当するisodose lineを求め、それに対して線量を指示すること(例: Prescription Dose: 24.00 Gy to Prescription Isodose: 44%)。なお、Grid SizeはPTVが含まれるなかで最小とすること。KULAでは治療計画者の視覚的な判断に頼らざるを得ないが、PTVのD100を意識して判断すること。



2) 線量分布図、線量計算

a) 直線加速器(リニアック or サイバーナイフ)の場合:

- i) 全標的に関して、治療計画CTに基づく3次元線量分布計算を出力する。
- ii) モニターユニット値の算出にあたっては不均質補正を行わない。
- iii) MRIを3次元治療計画に直接利用する場合には、画像取得範囲での歪みが撮影範囲内で1mm以内であることを確認し、脳組織の比重を1.0として計算する。
- iv) Dose volume Histogramを用い、リスク臓器の線量が、線量制限を越えていないことをチェックする。

b) ガンマナイフの場合:

- i) 全施設 Gamma Plan を用い、治療計画 MRI または CT に基づく3次元線量分布計算を出力する。
- ii) MRIを3次元治療計画に直接利用する場合には、画像取得範囲での歪みが撮影範囲内で1mm以内であることを確認する。
- iii) リスク臓器の線量が、線量制限を越えていないことをチェックする。

6. 治療計画および位置決め

a) 直線加速器(リニアック or サイバーナイフ)の場合:

2名以上の医師あるいは技師により、各治療部位の座標確認を行う。治療ビームによる直交する2方向からの照準写真は治療開始時に必ず撮影する。

ただし、サイバーナイフでは照合写真は撮影できないため、2名以上の医師あるいは技師により、各治療部位の座標確認を必ず行う。

b) ガンマナイフの場合:

2名以上の医師あるいは技師により、各治療部位の座標確認を行う。

JCOG 放射線治療委員会による検討(14.3 章参照)のため放射線治療照射録や線量分布図、リニアックグラムなど品質管理・品質保証活動に必要な資料は、プロトコル治療として最初の定位放射線照射を行う時点で照射終了後7日以内に、放射線治療支援センター(RSC)に送付する。最初の定位放射線照射以降に、定位放射線照射を追加する場合は資料の送付は行わない。

6.2. プロトコル治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコル治療完了の定義

- A 群 : 37.5Gy の全脳照射が終了
 B 群 : 完了は定義しない。

B 群では、プロトコル治療中止(6.2.2.参照)となるまでプロトコル治療を継続するため、プロトコル治療中止にならずプロトコル治療完了することは無いためにプロトコル治療完了は定義しない。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

① 以下のいずれかによりプロトコール治療無効と判断

A 群: 全身状態などの悪化により治療継続不可能と判断される場合。

B 群: 以下のいずれかに該当する場合

- 1) 「再発した」病変の最大径が 3cm 以上
- 2) 「定位放射線照射を行われた病変数」と「再発した病変数」の合計が 9 個以上
- 3) 全身状態などの悪化により治療継続不可能と判断される
- 4) 脳幹への進展・再発が認められる
- 5) 定位放射線照射を行った病変が増悪*、もしくは定位放射線照射を行った病変が一度消失したが再度同じ部位に再発した場合

*: 定位放射線照射が行なわれた病変の長径が、それまでのもっとも小さい長径に比して 20%以上大きくなった場合を増悪と定義する。ただし、長径の絶対値が 10mm 以下であれば長径が 20%以上増大した場合でも増悪としない。

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) Grade4 の非血液毒性が認められた場合

(非血液毒性:CTCAE「血液/骨髄」区分以外の有害事象)

- 2) 転移性脳腫瘍内の出血が認められ、担当医が中止が必要と判断した場合
- 3) 治療変更規準(6.3.)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
- 4) 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 有害事象との関連が否定できない理由により、患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 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

・本人や家人の転居など、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

・原病または脳転移以外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治療方針を変更した場合など

プロトコール治療中止/完了日は、6.2.2.①A 群の場合、最終放射線照射日、6.2.2.⑤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。

6.3. 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断や休薬

6.3.1. A群:全脳照射群の治療変更規準

下記の「プロトコール治療休止規準」のいずれかに該当する場合は、プロトコール治療を休止する。休止後14日以内に「プロトコール治療再開規準」をすべて満たした場合はプロトコール治療を再開する。休止後14日以内にプロトコール治療を再開出来ない場合はプロトコール治療を中止する。

プロトコール治療休止規準

- ① 皮膚科/皮膚:放射線皮膚炎-放射線が Grade3
- ② 神経:傾眠が Grade3

プロトコール治療再開規準

- ① 皮膚科/皮膚:放射線皮膚炎-放射線 \leq Grade2
- ② 神経:傾眠 \leq Grade2

6.3.2. B群:定位放射線照射群の治療変更規準

治療変更規準は設けない。

6.3.3. 治療変更に関する相談

治療中止規準(6.2)・治療変更規準(6.3)に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先:

佐藤慎哉 櫻田香

山形大学医学部 脳神経外科

〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2

Tel:023-628-5349

Fax:023-628-5351

E-mail: sinsato@med.id.yamagata-u.ac.jp

6.3.4. 放射線治療内容に関する相談

放射線治療計画(6.1.)に関する疑問点がある場合は、「16.7.放射線治療研究事務局」に問い合わせる

放射線治療研究事務局連絡先:

- 1) γ ナイフ以外の治療計画については以下に問い合わせる。

白土博樹

北海道大学 放射線科

〒060-8648 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

Tel: 011-706-5977

Fax: 011-706-7876

E-mail: hshirato@radi.med.hokudai.ac.jp

- 2) γ ナイフの治療計画については以下に問い合わせる。

多湖正夫

東京大学医学部

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel:03-5800-8667

Fax:03-5800-8935

E-mail: tago-rad@h.u-tokyo.ac.jp