

## 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以下 or 3cmを超える)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。<sup>20)</sup> 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関連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。<sup>21)</sup> 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<sup>22)</sup>。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<sup>23)</sup>。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以下の病変に対しては、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'Neill<sup>27)</sup>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以下の病変に対して、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以下の場合には、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 以下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 を超える場合は、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 以下の場合には、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あ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 を超える)や、放置すると致命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 以下の場合には、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 を超える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 を超える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。

転移部位は大脳と小脳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 が用いられる場合が多い。

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、DeAngelis<sup>28)</sup>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Ueki<sup>29)</sup>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Sundaresa<sup>30)</sup>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Johnson<sup>31)</sup>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が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<sup>32)</sup>。

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い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を超える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以下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。Kondziolka<sup>33)</sup>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<sup>34)</sup>。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<sup>35)</sup>。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)と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。<sup>36)</sup> 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。<sup>38)</sup>

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力が低いとされている。Davisら<sup>37)</sup>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にても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を超える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<sup>14)</sup>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JROSG<sup>35)</sup>およびSneed<sup>36)</sup>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を超える病変が手術で摘出され3cm以下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<sup>38)</sup>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曝量の検討を行い、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の被曝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。

## 残存病変の規定(3cm以下)の変更(第2回改訂)

その病変を定位放射線治療で治療可能かどうかは、照射線量の均一性や周囲正常組織への影響などを考慮する必要があり、これらは腫瘍体積によってほぼ規定される。そのため、腫瘍体積の指標としてもっとも測定が簡易な腫瘍の最大径が用いられる場合が多く、本試験でも多発病変が存在する場合の残存病変については「腫瘍最大径3cm以下」を適格と規定していた。しかし、腫瘍径での規定は腫瘍が球形の場合を前提としており、例えば本試験の対象集団で発生する「腫瘍摘出後に摘出腔の周囲に半月～三日月状に腫瘍が残存した」患者においては、腫瘍最大径が3cmを超える場合であっても腫瘍体積が小さいために定位放射線照射が可能な患者が多く存在することが試験開始後に判明した。このような患者を本試験の対象とすべきかどうかについて脳腫瘍グループの班会議で議論が行われ、対象とすべきとのグループのコンセンサスが得られた。そのため、「腫瘍最大径が3cmを超える場合でも、腫瘍の肉眼的腫瘍体積(Gross Tumor Volume: GTV)が10cc以下であれば適格とする」改訂を行うこととした。ただし、理論的には腫瘍が不整形である場合にもGTVが同等であれば周囲正常組織に対する影響はほとんど変わらないと考えられるが、これについての臨床的な有害事象の差や有効性の違いに関するデータはこれまで報告されていないため、腫瘍が球形の場合の最大径3cmに相当するGTV14ccよりも少ないGTV10ccと規定することとした。また、不整形の腫瘍に対するγナイフ、Xナイフ、サイバーナイフなど定位放射線のモダリティ間での周囲脳への影響の差異に関しては、GTV 10cc以下であればその影響に大きな差は無いと考えられるためにモダリティを問わず本改訂を適用することとする。

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を超える病変	3cm以下の病変	その他の脳組織
標準	摘出術＋全脳照射	(病変無し)	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		治療なし (再発時に定位放射線照射)
標準	摘出術＋全脳	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	定位放射線照射	治療なし (再発時に定位放射線照射)

\* 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<sup>38)</sup>。

### 2.3.4. 後治療

本試験の対象に対しては、脳転移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) Patchell<sup>20)</sup>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、Mintz<sup>22)</sup>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<sup>39)</sup>。

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を超える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。<sup>40)41)</sup>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る。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 $\alpha$ 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できるとすると、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(非小細胞性肺癌 vs. 大腸癌 vs. 乳癌 vs. その他)

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

Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerで、脳転移に対して手術を行った患者では、乳癌(70例)、非小細胞肺癌(231例)、大腸癌(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。<sup>42)</sup>

腎癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌、食道癌については、それぞれの頻度が低いため、割り付け調整因子としては「その他」にまとめた。

##### 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・肝転移の有無を割付調整因子とした。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りスクが予想される。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、15.1.を参照。

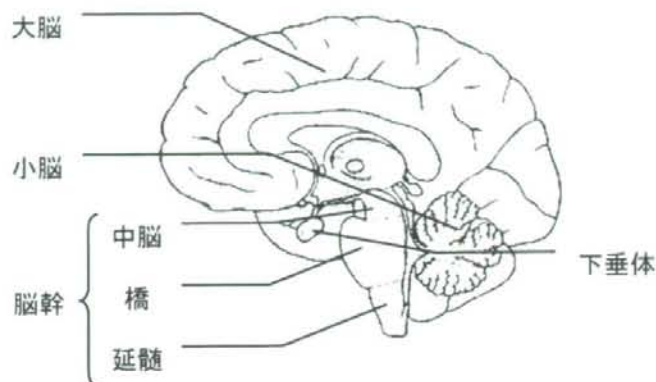
### 3. 本試験で用いる規準・定義

#### 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。

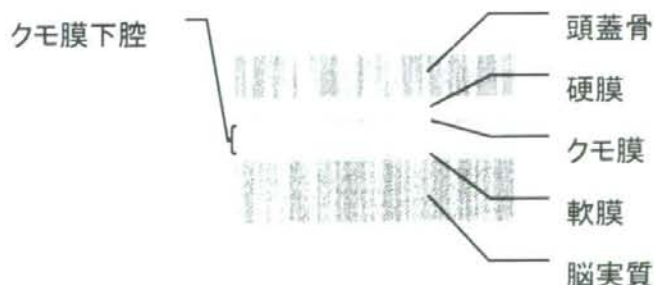
テント上(腔)には大脳が、テント下(腔)には脳幹(中脳、橋、延髄)、小脳が含まれる。

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))

網掛け部分が本試験の対象となる。

- 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)

網掛け部分が本試験の対象となる。

- 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)

網掛け部分が本試験の対象となる。

- 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. 卵巣癌(表層上皮性間質性悪性腫瘍: 卵巣癌取り扱い規約(1990))の分類

網掛け部分が本試験の対象となる。

漿液性腫瘍(Serous tumours)

- 腺癌(Adenocarcinoma)
- 表在性乳頭状腺癌(Surface papillary adenocarcinoma)
- 腺癌線維腫(Adenocarcinofibroma)

粘液性腫瘍、内頸部型、腸上皮型および混合型

(Mucinous tumours, endocervical, intestinal and mixed types)

- 腺癌(Adenocarcinoma)
- 腺癌線維腫(Adenocarcinofibroma)

類内膜腫瘍(Endometrioid tumours)

- 腺癌(Adenocarcinoma)
- 腺癌線維腫(Adenocarcinofibroma)
- 腺肉腫(Adenosarcoma)
- 中胚葉性混合腫瘍(Mesodermal mixed tumour, Carcinosarcoma)
- 間質肉腫(Stromal sarcoma)

明細胞腫瘍(Clear cell tumours)

- 腺癌(Adenocarcinoma)
- 腺癌線維腫(Adenocarcinofibroma)

ブレンナー腫瘍(Brenner tumours)

移行上皮癌(Transitional cell carcinoma)

混合型上皮性腫瘍(Mixed epithelial tumours)

未分化癌(Undifferentiated carcinoma)

分類不能(Unclassified)

卵管癌、腹膜癌においては、卵巣癌の分類に準じて分類する。

## 5. 子宮頸癌(子宮頸癌取扱い規約 改訂第2版)

網掛け部分が本試験の対象となる。

## A. 上皮性腫瘍と関連病変

## a. 扁平上皮病変

- 1) 扁平上皮乳頭腫
- 2) 尖形コンジローマ
- 3) 異形成-上皮内癌
- 4) 微小浸潤扁平上皮癌
- 5) 扁平上皮癌

## b. 腺上皮病変

- 1) 内頸部ポリープ
- 2) ミュラー管乳頭腫
- 3) 腺異形成
- 4) 上皮内腺癌
- 5) 微小浸潤腺癌
- 6) 腺癌

## c. その他の上皮性腫瘍

- 1) 腺扁平上皮癌
- 2) すりガラス細胞癌
- 3) 腺様嚢胞癌
- 4) 腺様基底細胞癌
- 5) カルチノイド
- 6) 小細胞癌
- 7) 未分化癌

## B. 間葉系腫瘍

## C. 上皮性・間葉性混合腫瘍

## D. その他の腫瘍

## E. 続発性腫瘍

## 6. 子宮体癌(子宮体癌取扱い規約 第2版)

網掛け部分が本試験の対象となる。

## 1) 子宮内膜増殖症

## 2) 子宮内膜異型増殖症

## 3) 子宮内膜ポリープ

## 4) 子宮内膜癌

- a) 類内膜癌
- b) 漿液性腺癌
- c) 明細胞癌
- d) 粘液性腺癌
- e) 扁平上皮癌
- f) 混合癌
- g) 未分化癌

## 7. 腎癌(腎癌取扱い規約 第3版)

網掛け部分が本試験の対象となる。

## 1.腎腺腫(良性)

## 2.腎細胞癌

- 2.1 淡明細胞癌
- 2.2 顆粒細胞癌
- 2.3 嫌色素細胞癌
- 2.4 紡錘細胞癌
- 2.5 嚢胞随伴性腎細胞癌
- 2.6 乳頭状腎細胞癌

## 3.集合管癌

## 8. 胃癌(胃癌取扱い規約 第13版)

網掛け部分が本試験の対象となる。

## 一般型 Common Type

乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap)

管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub)

高分化型 well differentiated type (tub1)

中分化型 moderately differentiated type (tub2)

低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma (por)

充実型 solid type (por1)

非充実型 non-solid type (por2)

印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)

粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)

## 特殊型 Special Type

腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma

扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma

カルチノイド腫瘍 Carcinoid tumor

その他の癌 Miscellanerous carcinomas

## 9. 食道癌(食道癌取扱い規約 第10版)

網掛け部分が本試験の対象となる。

## 良性上皮性腫瘍

## 上皮内腫瘍

## 上皮性悪性腫瘍

1. 扁平上皮癌
2. 類基底細胞(扁平上皮)癌
3. 癌肉腫
4. 腺癌
5. 腺扁平上皮癌
6. 粘表皮癌
7. 腺様嚢胞癌
8. 内分泌細胞腫瘍
9. 未分化癌
10. その他分類不能の癌腫

## 非上皮性腫瘍

## リンパ球系腫瘍

## その他の悪性腫瘍

## 腫瘍様病変

## 4. 患者選択規準

以下の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<sup>\*1</sup>にて、脳転移巣が 4 個以下である。
- 2) 術前の Gd 造影 MRI<sup>\*1</sup>にて、最大径の脳転移巣が 3cm を超え<sup>\*2</sup>ており、かつその他の脳転移巣がすべて 3cm 以下である。(病変が 1 つの場合でも最大径が 3cm を超えていけばよい)
- 3) 術前の Gd 造影 MRI<sup>\*1</sup>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。同一開頭であれば、複数病変に対して摘出術が行われていてもよい。
- 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 以下<sup>\*</sup>である。  
\*ただし、残存病変を含む脳転移巣が 3cm を超えていても、残存腫瘍の肉眼的腫瘍体積(GTV)(6.1.2.3.1)a参照)が 10cc 以下であれば適格とする。
- 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以下と矛盾しない所見が得られている。  
(組織型分類については、「3.2. 組織型」参照)

- a) 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)
- b) 乳癌(浸潤性乳管癌、特殊型のいずれか)
- c) 大腸癌(腺癌、粘液癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌のいずれか)
- d) 腎癌(腎細胞癌、集合管癌のいずれか)
- e) 卵巣癌(表層上皮間質性の悪性腫瘍のうち、間質性悪性成分を含む中胚葉性混合腫瘍および、間質性悪性成分のみを有する間質肉腫、腺肉腫、分類不能は除く)
- f) 子宮頸癌(扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌、未分化癌のいずれか)
- g) 子宮体癌(子宮内膜癌のいずれか)
- h) 胃癌(一般型、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌のいずれか)
- i) 食道癌(扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌、腺様嚢胞癌、類基底細胞癌、粘表皮癌のいずれか)

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 <sup>3</sup>   |
| ii) ヘモグロビン                       | ≥8.0g/dl                 |
| iii) 血小板数                        | ≥100,000/mm <sup>3</sup> |
| iv) GOT                          | ≤200 IU/l                |
| v) GPT                           | ≤200 IU/l                |
| vi) クレアチニン                       | ≤3.0mg/dl                |
| vii) PaO <sub>2</sub> (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

対象患者が適格規程をすべて満たし、除外規程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)

#### 患者選択規程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](mailto: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(非小細胞性肺癌 vs 大腸癌 vs 乳癌 vs. その他)、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 日以内に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\*あり: 残存病変に対して定位放射線照射  
 残存病変\*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。

- 3cm を超える病変で腫瘍摘出術が行われたが全摘できなかった病変
- 3cm 以下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。治療装置による標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[ $\gamma$ 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。  
残存病変が無い場合、登録日をもってプロトコル治療開始日とする。
- 3) **再発時**  
プロトコル治療中に、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、もしくは最大径が 3cm を超えるが残存腫瘍の肉眼的腫瘍体積(GTV)が 10cc 以下

→salvage radiation therapy(救済的放射線治療)としてプロトコル治療の定位放射線照射[ $\gamma$ 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、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。
- \*1: 最大径が3cm以下であれば、GTVが10ccを超えていてもsalvage radiation therapyを行う。

ii) 以下のいずれか1つ以上に該当

- ・ 残存腫瘍の最大径が3cmを超え、かつ残存腫瘍の肉眼的腫瘍体積(GTV)が10ccを超える
- ・ 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<sup>#</sup>が2cm以下の病変では、24Gy。
  - b) PTVのD95<sup>#</sup>が2.1-3cmの病変では、18Gy。
  - c) 腫瘍が不整形の場合は、腫瘍体積(GTV)が4cc以下の場合24Gy、4ccを超える場合は18Gyとする。
- 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:  
<sup>60</sup>Co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<sup>®</sup>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) 頭髄: 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

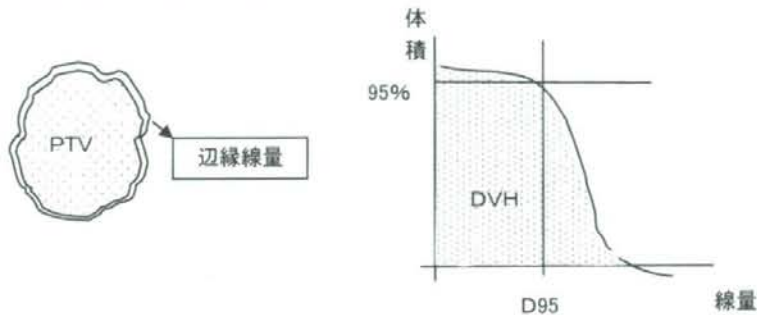
標的体積内に特に基準点を設けず、DVH上D95に線量指示する。D95を計算できる3次元治療計画装置を用いることができない場合には、「辺縁線量」を用いる。

## 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:

- 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。
- 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。
- 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。
- 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:

- 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。
- 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。
- 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。