

転移性脳腫瘍に対する定位放射線照射を併用した低線量全脳照射
：多施設共同第Ⅱ相臨床試験 JROSG13-1 第3.1版

JROSG

Japanese Radiation Oncology Study Group (日本放射線腫瘍学研究機構)
脳・神経系腫瘍グループ

JROSG13-1

「転移性脳腫瘍に対する定位放射線照射を併用した
低線量全脳照射：多施設共同第Ⅱ相臨床試験」試験実施計画書

Low-dose Whole Brain Radiation Therapy combined with Stereotactic
Radiosurgery for Brain Metastases: Multi-institutional Phase II study

試験タイプ：単群第Ⅱ相試験

グループ代表者：青山英史
新潟大学大学院医歯学総合研究科 放射線医学分野

研究代表者：青山英史
新潟大学大学院医歯学総合研究科 放射線医学分野
電話 025-201-8897 (直通)
電子メール h-aoyama@med.niigata-u.ac.jp

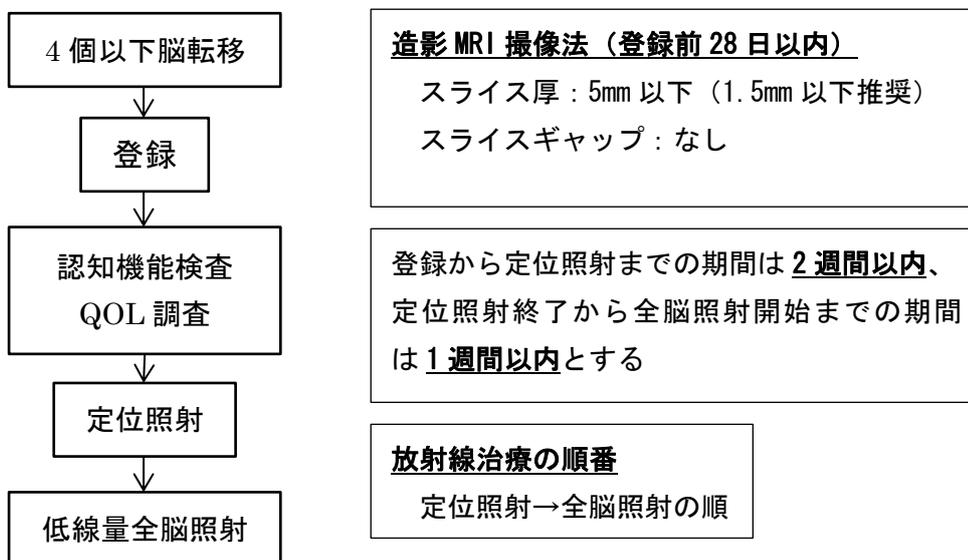
研究事務局：中野智成
新潟大学大学院医歯学総合研究科 放射線医学分野
電話 025-227-2315、FAX 番号：025-227-0788
電子メール：jrosg13-1@med.niigata-u.ac.jp
担当事務員：森田由希子、長谷川美香

データセンター：新潟大学医歯学総合病院 臨床研究推進センター
臨床研究品質管理部門 プロトコールドータセンター
電子メール：pdcdm@med.niigata-u.ac.jp

2016年10月01日：改訂 JROSG13-1 プロトコール第3版
2016年11月22日：改訂 第3版 新潟大学医歯学総合病院 治験審査委員会承認
2017年05月01日：改訂 JROSG13-1 プロトコール第3.1版
2017年05月23日：改訂 第3.1版 新潟大学医歯学総合病院 治験審査委員会承認

0 概要

0.1 シェーマ



・経過観察および検査スケジュール

検査時期 項目	治療前	治療後経過観察 (月)								
		2	4	6	8	9	12	18	24	以後 6M 毎
MRI 検査	○	△	○	○		○	○	○	○	○
認知機能検査	○		○		○		○	○	○	○
QOL 調査	○		○		○		○	○	○	○

- ・ 治療後経過観察月数は低線量全脳照射終了時から起算する。
- ・ 上記の時期以外の検査施行については制限を設けない。
- ・ 検査施行時期については±1か月以内を許容する。
- ・ 治療後2か月時点でのMRI検査は義務ではないが推奨する。

0.2 目的

4 個以下転移性脳腫瘍患者に対する定位照射併用時の全脳照射線量分割様式の最適化をすることで、頭蓋内腫瘍再発率を低下させることなく、晩期放射線性認知機能低下を最小限に抑えることができるかを探索する。

0.3 エンドポイント

0.3.1 主要評価項目

6か月時点での頭蓋内新転移非発生率

0.3.2 副次的評価項目

- 1) 4か月時点での認知機能とQOLの変化割合

- 2) 8・12か月（以降6か月毎）時点での認知機能とQOLの変化割合
- 3) 定位照射施行部位の局所制御率
- 4) 全生存率
- 5) 死亡原因

0.3.3 安全性評価項目

本治療に関連する有害事象

0.4 対象

0.4.1 適格条件

以下の1)～6)のすべてを満たす場合

- 1) 年齢：20歳から80歳
- 2) 全身状態：Karnofsky Performance Status (KPS) 70以上
- 3) 頭蓋外病変から悪性腫瘍の病理診断がついている
- 4) 造影MRIで診断された、定位放射線照射の対象となる転移性脳腫瘍（4個以下、最大直径3.0cm以下）を有する。
- 5) 認知機能検査及びQOL検査への同意及び協力が得られる
- 6) 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意の得られている

0.4.2 除外基準

以下の1)～7)のいずれかの該当する場合は除外する

- 1) 検査に支障をきたすような機能障害や言語障害を有する
- 2) 脳への放射線照射の既往がある
- 3) 脳転移摘出術の既往がある
- 4) 脳幹部転移がある
- 5) 髄膜播種がある
- 6) 原発巣の病理診断が小細胞癌、胚腫、リンパ腫である
- 7) その他、担当医師が本研究への参加に適切ではないと判断した場合

0.5 治療方法

0.5.1 定位放射線照射

0.5.1.1 処方線量（辺縁線量）

	分割回数	腫瘍の最大直径	
		≤2cm	>2cm
1回照射（SRS）	1回	18-24 Gy	16-20 Gy
分割照射（SRT）	3回	26-33 Gy	24-30 Gy
	4回	28-35 Gy	26-32 Gy

本研究における辺縁線量の定義とその報告

- ① 辺縁線量に用いる照射体積は GTV (=造影領域) とする
- ② 辺縁線量は GTV の D_{95} (ライナック)、 D_{50} (ガンマナイフ) を基準とする
- ③ 施設、症例、部位毎の調整は容認する。その場合、部位毎に採択した処方点 (アイソセンター、GTV-Dxx, PTV-Dxx) と、そこでの処方線量を記載する
- ④ 3 の場合でも「GTV の D_{95} (ライナック)、 D_{50} (ガンマナイフ)」と「最大線量 (もしくは D_2)」は報告する

0.5.2 低線量全脳照射

2.5Gy x 10 回

0.5.3 放射線治療の順番

定位照射 → 全脳照射

0.5.4 照射中の併用治療

照射日の抗腫瘍薬 (分子標的薬を含める) の使用は推奨しないが、禁止とはしない。使用した場合は、使用薬剤と投与量を報告する。

0.5.5 その他の注意事項

登録から定位照射までの期間は **2 週間以内**、定位照射終了から全脳照射開始までの期間は **1 週間以内**とする。ただし、それぞれ 1 週間の延長 (つまり、登録から定位照射までの期間は 3 週間以内、定位照射終了から全脳照射開始までの期間は 2 週間以内) は許容するが、遅延した理由を報告する。

0.6 予定登録数と研究期間

予定登録数 : 40 症例

登録期間 : 3 年。追跡期間 : 登録終了後 1 年。総研究期間 : 4 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

0.7 問い合わせ先

適格条件、治療変更基準など、臨床的判断を要するもの : 研究事務局

登録手順、記録用紙 (CRF) 記入など : 研究事務局

有害事象報告 : JROSG 効果安全性委員会、研究事務局

目 次

0 概要

- 0.1 シェーマ
- 0.2 目的
- 0.3 エンドポイント
 - 0.3.1 主要評価項目
 - 0.3.2 副次的評価項目
 - 0.3.3 安全性評価項目
- 0.4 対象
 - 0.4.1 適格条件
 - 0.4.2 除外基準
- 0.5 治療方法
 - 0.5.1 定位放射線照射
 - 0.5.2 低線量全脳照射
 - 0.5.3 放射線治療の順番
 - 0.5.4 照射中の併用療法
 - 0.5.5 その他の注意事項
- 0.6 予定登録数と研究期間
- 0.7 問い合わせ先

1 目的と仮説

- 1.1 目的
- 1.2 仮説

2 背景と根拠

- 2.1 対象疾患
- 2.2 対象疾患に対する標準治療
- 2.3 標準治療法の問題点
- 2.4 全脳照射線量分割法と本試験で採用する線量分割法の根拠
- 2.5 試験参加に伴って予想される利益と不利益
 - 2.5.1 予想される利益
 - 2.5.2 予想される危険と不利益

3 患者選択基準

- 3.1 適格基準
- 3.2 除外基準

4 研究の方法・登録

- 4.1 研究の種類・デザイン
- 4.2 試験のアウトライン

- 4.3 登録の手順
- 5 治療計画と治療変更基準**
 - 5.1 定位放射線照射
 - 5.1.1 照射線量の標記
 - 5.1.2 照射線量と分割回数
 - 5.2 低線量全脳照射
 - 5.3 放射線治療の順番
 - 5.4 併用（療法）に関する規定
 - 5.5 放射線治療の中止・脱落基準
 - 5.5.1 中止例
 - 5.5.2 脱落例
 - 5.6 後療法
- 6 有害事象の評価・報告**
 - 6.1 有害事象の定義
 - 6.2 報告義務のある有害事象
 - 6.3 報告手順
- 7 観察・検査・評価項目とスケジュール**
 - 7.1 初回調査項目
 - 7.2 経過観察時調査項目
 - 7.3 経過観察および検査スケジュール
- 8 目標症例数と試験期間**
 - 8.1 目標症例数
 - 8.2 目標症例数の設定根拠
 - 8.3 試験期間
 - 8.4 試験期間設定の根拠
- 9 評価項目（エンドポイント）**
 - 9.1 主要評価項目
 - 9.2 副次的評価項目
 - 9.3 安全性評価項目
- 10 統計学的考察**
 - 10.1 試験治療期間中の解析方法
 - 10.2 主解析の方法
 - 10.3 統計解析責任者
- 11 症例報告書の作成および提出**
- 12 倫理的事項**
 - 12.1 被験者の人権に対する配慮および個人情報の保護の方法
 - 12.2 同意取得方法

- 12.3 データおよび同意文書の保管
- 12.4 被験者の福利に対する配慮と科学性及び社会的利益の比較
- 13 費用と補償**
 - 13.1 治療にかかる費用と患者の負担
 - 13.2 患者の健康被害に対する補償
- 14 IRB（倫理委員会）の承認**
 - 14.1 プロトコル等の承認
 - 14.2 プロトコル等の内容の変更
 - 14.2.1 改正
 - 14.2.2 改訂
- 15 研究の中止・中断、終了**
 - 15.1 中止・中断
 - 15.2 研究の終了
- 16 症例の取り扱い**
- 17 緊急時の措置**
- 18 研究組織**
 - 18.1 事務局・データセンター
 - 18.2 JROSG 効果・安全性評価委員会
 - 18.3 研究参加施設
 - 18.4 参加予定施設
- 19 研究結果の発表**
- 20 研究資金および利益の衝突**
- 21 問い合わせ先**
- 22 参考文献**

1 目的と仮説

1.1 目的

4 個以下転移性脳腫瘍患者に対して、定位照射に組み合わせる際の全脳照射線量分割様式の最適化、すなわち小細胞肺癌で用いられる予防的線量まで低減した「低線量全脳照射」を用いることで、頭蓋内腫瘍再発率を低下させることなく、晚期放射線性認知機能低下を最小限に抑えることができるかについて探索する。

1.2 仮説

可視化されている脳転移を定位照射で制御し、未可視的微小転移は予防的全脳照射で用いられる低線量全脳照射 (25Gy/10 分割) で制御可能である。また全脳照射を併用することで可視的転移の局所制御率向上効果も期待できる。本治療戦略を用いることで、定位照射単独治療で問題となる高い頭蓋内腫瘍再発率が改善され、さらに全脳照射後の長期生存者で問題となる認知機能低下の危険性を低減することが可能となる (図 1)。

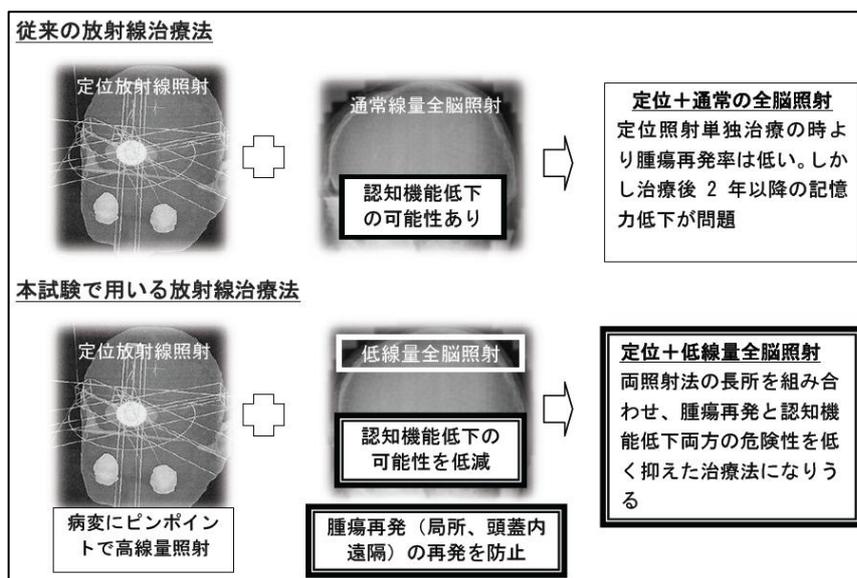


図 1 : 転移性脳腫瘍に対する定位照射と低線量全脳照射の併用治療

2 背景と根拠

2.1 対象疾患

転移性脳腫瘍はがんで死亡する患者の約 10~40%に生じると考えられており、2010 年の我が国における悪性新生物の死亡者数が約 35 万（厚生労働省統計表データベース）であることから、計算上我が国では年間 3.5~14 万人の患者が転移性脳腫瘍に罹患していると考えられる。転移性脳腫瘍の無治療時の自然経過における予後はよくわかっていない。CT 普及以前の報告によると、無治療時の生存期間中央値（MST）は 1 か月、ステロイド使用時で 2 か月、全脳照射を行った場合で 3~6 か月とされていた。近年では治療後の MST が 7 か月程度である報告が多く、また 2 年を超える長期生存も散見されるようになった。これは MRI の普及と質向上による早期診断、定位放射線照射など有効な局所治療の普及、分子標的治療薬をはじめとした全身薬物療法の進歩による効果があいまった結果と考えられる。[1]

2.2 対象疾患に対する標準治療法

転移性脳腫瘍の歴史的な標準治療は全脳照射である。しかし、「全脳照射を行わなければ認知機能低下を回避できる」という期待から、近年、全脳照射を行わずに、定位放射線照射単独治療を行う施設が増えている。現在までに、この定位照射単独治療と全脳照射+定位照射併用治療を比較した無作為割り付け試験の報告は、本研究グループが行った JROSG99-1 を含め 3 つがある。[2, 3, 4] その結果、初回治療で全脳照射を行わなくても生存期間に差はないが、頭蓋内遠隔再発率及び定位照射を行った病変の局所再発率、いずれにおいても全脳照射と併用した場合と比較して有意に高いことが示された。（表 1）

表 1 : 3 つの無作為割り付け試験における頭蓋内腫瘍再発率

研究グループ	頭蓋内再発形式	定位単独	定位+全脳	P
JROSG99-1 [2]	局所再発率	12% (6-m)	3% (6-m)	0.002
	頭蓋内新転移発生率	50% (6-m)	19% (6-m)	0.003
	頭蓋内全再発率	55% (6-m)	19% (6-m)	0.001
MD Anderson Cancer Center [3]	局所再発率	37% (1 年)	0% (1 年)	0.02
	頭蓋内新転移発生率	55% (1 年)	27% (1 年)	0.02
EORTC22952- 26001 [4]	局所再発率	31% (2 年)	19% (2 年)	<0.001
	頭蓋内新転移発生率	48% (2 年)	33% (2 年)	0.023

更に JROSG99-1 のデータを 2012 年に提唱された原発臓器別予後予測指標である Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) を用いて後層別化した二次解析において、予後良好群（DS-GPA 2.5-4.0）において、全脳照射併用群の全生存は定位照射単独群と比較して有意に良好であることが示された（図 2）。

これらのことから、JROSG 脳・神経系腫瘍グループでは 4 個以下脳転移の標準治療法は全脳照射＋定位照射であると考えている。

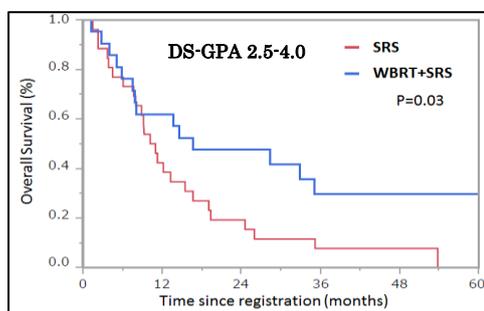


図 2: 予後良好群の治療法別全生存 (JROSG99-1 二次解析)

2.3 標準治療法の問題点

頭蓋内再発は認知機能低下の原因となる。JROSG99-1 の MMSE を用いた認知機能の解析では、治療後 2 年程度までの期間は全脳照射併用群の認知機能温存率は定位照射単独群よりも高い傾向にあることが示されている。これは全脳照射を省いたことによる高い脳転移再発が原因で認知機能が低下したためと考えられる [5]。同様な結果は、他の研究結果からも裏付けされている [5, 6]。従って、生存期間中央値が 7 か月程度であるほとんどの脳転移症例においては、全脳照射を省く根拠は乏しいという考え方が成り立つ。一方で全脳照射による晩期有害反応、特に記憶力低下などの認知機能低下は、特に長期生存者において著しく QOL を低下させることもまた事実である。これは皮質下白質の不可逆的変性が原因とされており、一度発症すると進行性に病状は悪化し、また有効な治療法も確立されていない。従って頭蓋内制御が得られ、結果として長期生存が得られた場合には、全脳照射を行わないほうがよいという前者と対立した考え方も成立する。(図 3) すなわち、認知機能を温存するためには頭蓋内腫瘍再発率と放射線晩期障害発生率をいずれも低く保つことが重要と言える。従って全脳照射の照射線量を晩期認知機能が問題とならない程度まで低減でき、かつ頭蓋内再発率が従来の全脳照射と比較して悪化しないことが確認できれば、定位照射と併用する際の新標準的線量分割となることが期待される。

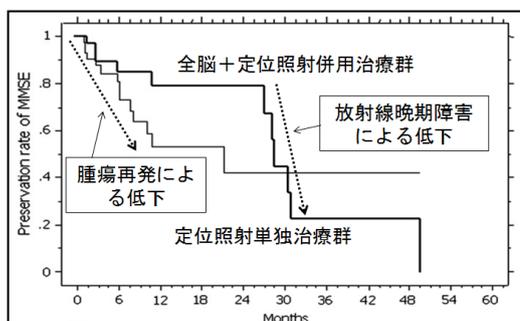


図 3 : 照射法別にみた認知機能温存率 (JROSG99-1)

2.4 全脳照射線量分割法と本試験で採用する線量分割法の根拠

現在標準的に用いられている治療的全脳照射 (30Gy/10 分割、37.5Gy/15 分割)

は、MRI や定位照射が普及する以前、すなわち 1970 年から 80 年代に確立されたものである。[1] この当時、転移性脳腫瘍の余命は、全身状態良好かつ全脳照射を行った場合でも 4 か月程度とされていた。近年、平均余命は 7 か月程度に延長し、2 年を超える長期生存者も散見されるようになった。全脳照射による有害反応として頭痛や吐き気などの早期反応は可逆性であり、臨床にあまり問題とならない。しかし晩期有害反応に分類される認知機能低下は、皮質下白質の不可逆的変性が原因とされ、一度発症すると進行性に悪化し、有効な治療法も確立されていない。すなわち初期治療の段階で、晩期有害反応のリスクが少ない放射線照射法を用いる以外に根本的な防御策はない。

全脳照射には前述のように脳転移の存在が既に診断された状態の患者を治療する「治療的」全脳照射と、画像では脳転移は描出されないが、微小脳転移が存在する確率が高い時に用いる「予防的」全脳照射がある。予防的全脳照射は、限局期小細胞肺癌において化学療法に良好な反応を示した場合に用いることで、生命予後を延長することが証明されており[7]、その線量分割としては 30Gy/15 分割(3 週間) [8, 9]、25Gy/10 分割(2 週間) [10]などが使用されている。予防的全脳照射の有効性は非小細胞肺癌でも検証されてきた。しかしながら、RTOG が行った局所進行非小細胞肺癌患者(356 名)を対象とした予防的全脳照射群と経過観察群の無作為割り付け試験(RTOG0214)では、1 年後の累積脳転移発生率が経過観察群で 18%、予防的全脳照射群で 7.7%に有意に改善するが(p=0.004)、生命予後の有意な改善は証明されなかった[8]。ドイツで行われた同様の研究でも、5 年累積脳転移発生率は 27.2%から 9.1%に低下したが、生命予後の有意な改善効果は証明されなかった[9]。認知機能については、RTOG0214 では照射後 1 年目の時点で、予防的照射群で経過観察群に比べて僅かに低い傾向が見られたが、予防的全脳照射群、経過観察両群に認知機能低下率に差はないと報告している。なお、いずれの臨床試験でも全脳照射の線量分割は 30Gy/15 分割が用いられている。25Gy/10 分割を用いた MD Anderson Cancer Center からの報告では、予防的全脳照射後に遂行機能、言語機能の一過性低下が見られたが、長期で見ると治療前のレベルまで改善しているとしている。[10] これらの報告結果を踏まえ、25Gy/10 分割の照射期間が短いこと(2 週間)、長期生存者での認知機能温存の可能性が示されていることから、本臨床試験では 25Gy/10 分割を採用する。

2.5 試験参加に伴って予想される利益と不利益

2.5.1 予想される利益

低線量全脳照射のメリットは以下の 1) および 2) であるが、保険診療でも可能な治療であるので、本試験に参加することで登録患者が得られる特別な利益はない。

1) 定位照射+通常的全脳照射を施行すると、全脳照射後の晩期有害反応として認知機能低下が生じる可能性があるが、通常的全脳照射の代わりに低線量全脳照射を施

行した場合には、認知機能低下が生じない、もしくは認知機能低下が軽微となる可能性がある。

2) 定位照射単独で治療を行うと頭蓋内腫瘍再発率が高いことが知られているが、低線量全脳照射を併用することによって、頭蓋内腫瘍再発率が低く抑えられる可能性がある。

2.5.2 予想される危険と不利益

本試験では全脳照射の線量を、一般的な 30Gy から 25Gy に減少させて治療を行う。線量が低下することによって、十分な抗腫瘍効果が得られなくなり、その結果として頭蓋内腫瘍再発率が定位照射単独と同程度に高くなる可能性は否定できない。そして、低線量といえども全脳照射を行うことによって、一般的な 30Gy の全脳照射を行った場合と同様の認知機能低下が生じる可能性も否定できない。

本試験では安全性を担保するため、試験治療期間中は別に定める「中間報告に関する業務手順書」に従い中間評価を実施する。本業務の実施にあたっては、当該試験の実施に関与しない以下の責任者が実施する。研究代表者に指名された中間報告責任者は、【判定基準】の項目について、中間報告書を作成し、『JROSG 効果・安全性評価委員会』に提出し、試験の安全性について意見をもとめる。』

3 対象患者

3.1 適格基準

以下の 1) ~6) のすべてを満たす場合

- 1) 年齢：20 歳から 80 歳
- 2) 全身状態：Karnofsky Performance Status (KPS) 70 以上
- 3) 頭蓋外病変から悪性腫瘍の病理診断がついている
- 4) 登録前 28 日以内の造影 MRI*で診断された、定位放射線照射の対象となる転移性脳腫瘍（4 個以下、最大直径 3.0cm 以下）を有する。
- 5) 認知機能検査及び QOL 検査への同意及び協力が得られる
- 6) 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意の得られている

***造影 MRI 検査撮像法(登録前 28 日以内)**

スライス厚：5mm 以下（1.5mm 以下推奨）

スライスギャップなし

3.2 除外基準

以下の 1) ~7) のいずれかの該当する場合は除外する

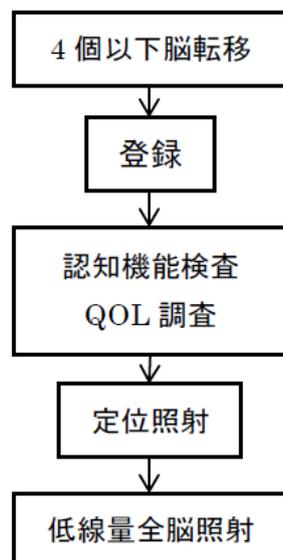
- 1) 検査に支障をきたすような機能障害や言語障害を有する
- 2) 脳への放射線照射の既往がある
- 3) 脳転移摘出術の既往がある
- 4) 脳幹部転移がある
- 5) 髄膜播種がある
- 6) 原発巣の病理診断が小細胞癌、胚腫、リンパ腫である
- 7) その他、担当医師が本研究への参加に適切ではないと判断した場合

4 研究の方法・登録

4.1 研究の種類・デザイン

第二相臨床試験

4.2 試験のアウトライン



4.3 登録の手順

患者のプライバシーを保護するために、登録には各施設で匿名化する。(匿名化されている対応表を用い、患者毎に被験者識別コードを付与する)

- 1) 登録作業は研究分担者が行う。
- 2) 登録時の適格性の判断については登録申込書に沿って研究分担者が責任をもって行い、登録後に研究事務局にて適格性を検証する。
- 3) 必要事項が記入された登録申込書を登録後1週間以内に研究事務局にFAXもしくはスキャンしたPDFをe-mailで送付する。
- 4) 研究事務局は、新潟大学医歯学総合研究科・放射線医学分野内に設置する。

5 治療計画と治療変更基準

5.1 定位放射線照射

5.1.1 照射線量の表記

GTV の辺縁での線量を「辺縁線量」として表記する

照射体積の定義

GTV : MRI で造影される領域

GTV : GTV と同じ領域

PTV : 0mm, 1mm もしくは 2mm。使用した PTV-margin を報告する

本研究における辺縁線量の定義とその報告

1. 辺縁線量に用いる照射体積は GTV (=造影領域) とする
2. 辺縁線量は GTV の D_{95} (ライナック)、 D_{50} (ガンマナイフ) を基準とする
3. 施設、症例、部位毎の調整は容認する。その場合、部位毎に採択した処方点 (アイソセンター、GTV-Dxx, PTV-Dxx) と、そこでの処方線量を記載する
4. 3 の場合でも「GTV の D_{95} (ライナック)、 D_{50} (ガンマナイフ)」と「最大線量 (もしくは D_2)」は報告する

5.1.2 照射線量と分割回数

- 1) 処方線量は腫瘍の最大径によって決定する。
- 2) 分割照射の場合、分割回数は 3 回と 4 回に限定する。
- 3) 処方線量 (辺縁線量) は表 2 の範囲に収める。ただしリスク構造との距離等により、下記の範囲から逸脱する場合にはその理由を報告書に記載する。

表 2) 処方線量 (辺縁線量)

	分割回数	腫瘍の最大直径	
		≤2cm	>2cm
1 回照射 (SRS)	1 回	18-24 Gy	16-20 Gy
分割照射 (SRT)	3 回	26-33 Gy	24-30 Gy
	4 回	28-35 Gy	26-32 Gy

5.2 低線量全脳照射

2.5Gy x 10 回 (総線量 25Gy)。アイソセンター処方とする。登録後 2 週間以内に開始する。

5.3 放射線治療の順番

定位照射→低線量全脳照射の順に統一する。低線量全脳照射は定位照射終了後 1 週間以内に開始する。ただし、それぞれ 1 週間の延長 (つまり、登録から定位照

射までの期間は 3 週間以内、定位照射終了から全脳照射開始までの期間は 2 週間以内) は許容するが、遅延した理由を報告する。

5.4 併用薬（療法）に関する規定

照射日の抗腫瘍薬（分子標的薬を含める）の使用は推奨しないが、禁止とはしない。使用した場合は、使用薬剤と投与量を報告する。

5.5 放射線治療の中止・脱落基準

5.5.1 中止例

試験期間中に下記のような事例が発生した場合は、試験担当医師の判断により放射線治療を中止し、その時点で評価を行うとともに、中止時期・中止理由およびコメントを調査表に明記する。

- 1) 有害事象のため、継続投与が困難な場合
- 2) 重篤な合併症または偶発症が併発あるいは悪化した場合
- 3) 患者自身あるいはその家族から本試験の中止の申し出があった場合
- 4) 試験担当医師が試験の継続を困難と判断した場合等

5.5.2 脱落例

患者の都合により来院しなくなった場合は脱落例とし、脱落理由を明確にする。

5.6 後療法

脳転移再発に対する後療法に制限を設けない。行った治療内容は報告する義務がある。

6. 有害事象の評価・報告

6.1 有害事象の定義

試験治療が行われた被験者に生じたあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候、症状又は病気のこと。当該放射線治療との因果関係の有無は問わないものである。有害事象のうち、以下のいずれかに該当するものを「**重篤な有害事象**」とする。本臨床試験では照射開始後90日以内にみられるものを早期有害事象と、それ以降に発生するものを晚期有害事象とする。「重篤な有害事象」とは、以下のとおりである。

- 1) プロトコール治療中もしくは最終プロトコール治療日から 30 日以内の全ての死亡
- 2) 最終治療日から 30 日以降で、治療との因果関係が否定できない死亡
- 3) 予期されない Grade 4 の中枢神経性毒性
- 4) 患者に重大な障害を残す中枢神経性毒性

6.2 報告義務のある有害事象

報告義務のある有害事象とは、6-1で規定した「重篤な有害事象」とする。

6.3 報告手順

試験を担当した医師は、本試験の治療中および治療後に本試験治療による有害事象が認められた場合は適切な処置を行う。なお、報告義務のある有害事象が生じた場合、本試験治療との因果関係の有無に関わらず、直ちに研究代表者に口頭か電話で連絡をとり、その後 e-mail か fax にて連絡する。本試験の治療との因果関係が試験担当医師及び施設の責任医師により否定できなかった（不明のものも含む）重篤な有害事象（副作用）については、その後、直ちに詳細な文書（「重篤な有害事象に関する報告書」にて、所属する医療機関の長、研究代表者に報告し、試験の継続について判断を仰ぐ。研究代表者は必要に応じ JROSG 効果安全性委員会と協議し、その事実について各研究担当医師に通知する。

7 観察・検査・評価項目とスケジュール

7.1 初回調査項目（初回患者情報記載用紙にある項目について記載）

全般的事項

- 1) 年齢
- 2) 性別
- 3) 利き手
- 4) 全身状態：KPS
- 5) 原発臓器、組織型
- 6) 原発巣の状態： 制御（6か月以上 progressionがない）、非制御
- 7) 頭蓋外転移： なし、あり（ありの場合： 制御、非制御）
- 8) 化学療法歴： なし、あり（ありの場合： 種類）
- 9) 手術歴： なし、あり（ありの場合、具体的に記載）

脳転移とその治療に関する事項

- 1) 転移個数
- 2) 脳浮腫の有無（ありの場合は、半球の1/2未満、半球の1/2以上に分類）
- 3) 脳転移に伴う症状（表中の当てはまるグレードに丸印を付ける）
- 4) 脳転移の部位と最大径を含む三方向の直径
- 5) 脳転移の特徴（充実性、嚢胞性）
- 6) 薬剤使用状況：ステロイド、抗痙攣薬、オピオイドについて記載
- 7) 放射線療法：全脳照射線量と治療期間、定位照射の詳細な情報

認知機能検査に関する事項

- 1) Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR)
- 2) Trail-Making Test (TMT)、test A、test B
- 3) Controlled Oral Word Association (COWA)
バージョン 1（野菜）とバージョン 2（動物）
- 4) EORTC QLQ30, BN20

HVLTR、COWA のバージョンについて

1. 学習効果の影響、バージョンの違いが解析結果に及ぼす影響を最小限とするため、各々の患者で最初に行う HVLTR のバージョンは匿名化番号対照表中で被験者識別コード毎に割り当てられたバージョンの検査を行う。
2. 二回目以降 HVLTR は初回+1（初回が1の時は2）、COWA は毎回2つのバージョンを行う。

7.2 経過観察時調査項目（経過観察時患者情報記載用紙ある項目について記載）

- 1) 被験者識別コード
- 2) 診察日
- 3) 全脳照射終了時からの期間
- 4) 脳 MRI 検査日
- 5) 認知機能、QOL 検査試行日

全般的事項

- 1) 全身状態：KPS、死亡の場合は死因を神経因死と非神経因死に分類
- 2) 薬剤使用状況：ステロイド、抗痙攣薬、オピオイド、抗がん剤
- 3) 頭蓋外病変の状態

脳転移とその治療に関する事項

- 1) 定位照射を行った部位の①サイズ、②制御・非制御、③追加治療の有無

最大径において、Nadir から $\geq 20\%$ の増大を非制御（PD）と定義

- 2) 頭蓋内新転移の有無と救済治療
- 3) 髄膜播種
- 4) 脳浮腫の状態
- 5) 脳転移に伴う症状
- 6) 放射線治療に伴う有害反応（CTCAE に基づいてグレードを記載）

認知機能検査に関する事項

- 1) HTLV-R（初回バージョン+1）
- 2) TMT-A と TMA-B
- 3) COWA バージョン 1（野菜）とバージョン 2（動物）
- 4) EORTC QLQ30, BN20

7.3 経過観察および検査スケジュール

検査時期 項目	治療前	治療後経過観察（月）								
		2	4	6	8	9	12	18	24	以後 6M 毎
MRI 検査	○	△	○	○		○	○	○	○	○
認知機能検査	○		○		○		○	○	○	○
QOL 調査	○		○		○		○	○	○	○

- ・ 月数は低線量全脳照射終了時から起算する。
- ・ 上記の時期以外の検査施行については制限を設けない。
- ・ 検査施行時期については±1 か月以内を許容する

- ・ 治療後 2 か月時点での MRI 検査は義務ではないが推奨する。

8 目標症例数と試験期間

8.1 目標症例数

40 症例

8.2 目標症例数の設定根拠

- 1) JROSG99-01 の WBRT+SRS 群の 6 か月時点での頭蓋内新転移非発生率 81% (95%信頼区間 67.4-93.6%) に対して、許容しうる試験治療の頭蓋内新転移非発生率の差を 10%と設定する。

- 2) 指数モデルを仮定したハザードに関する 1 標本検定での非劣性検定を行う。

帰無仮説：6 か月頭蓋内新転移非発生率が 71%を下回る

対立仮説：6 か月頭蓋内新転移非発生率が 71%を下回ることはない

この非劣性検定のサンプルサイズを推定するために、1 標本から得られるハザードの 95%信頼区間の上限値が頭蓋内新転移非発生率 71%から算出されるハザードを超えないような必要イベント数（新転移発生数）を算出し、それから打ち切り例を見込んだ症例数を算出する。指数モデルのハザードの 95%信頼区間の算出は、Machin D. et. al.らの Survival analysis (2006), Wiley を参照とする。

その結果、 $\alpha=0.05$ （片側検定）、 $\beta=0.2$ で棄却するために必要イベント数（新転移発生数）として 16 例、6 か月時点での無再発率が 81%なので 6 か月時点で 20 症例必要となる。6 か月時点での生存率を 60%として逆算すると最小必要例数は 33 例となるが、若干の脱落例を想定し最終的な必要症例数を 40 例と設定する。

8.3 試験期間

登録期間： 3 年間（2015/08/01 - 2018/07/31）

研究期間： 4 年間（2015/08/01 - 2019/07/31 観察期間を含む）

8.4 試験期間設定の根拠

新潟大学病院ならびに新潟県立がんセンターで 2013 年 4 月～2014 年 11 月に行った予備研究において、12 症例が登録された。その期間に両施設の転移性脳腫瘍の患者数は約 140 症例であったことから、転移性脳腫瘍患者 100 症例あたりの適格患者数は 6.8%と算出される。参加予定施設数を少なく見積もって 11 施設、各施設あたりの年間転移性脳腫瘍患者数を少なく見積もって 30 症例として算出した場合、年間転移性脳腫瘍患者数 330 症例、適格患者数 22 症例となる。従って、最低でも年間 15 症例程度の登録が可能と推測され、3 年の登録期間は妥当と考える。

なお予備研究において 6 か月以上経過した 8 症例のうち 6 か月時点で造影 MRI および認知機能検査が可能であった 6 症例において、全症例で 6 か月の時点で頭蓋内新転移の発生を認めていないことから、6 か月目の頭蓋内新転移非発生率が 71%を下回る可能性は低いと考えられる。

9. 評価項目（エンドポイント）

9.1 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

6か月時点での頭蓋内新転移非発生率

9.2 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）

- 1) 4か月時点での認知機能とQOLの変化割合
- 2) 8・12か月時点（以降6か月毎）での認知機能とQOLの変化割合
- 3) 定位照射施行部位の局所制御率
- 4) 全生存率
- 5) 死亡原因

9.3 安全性評価項目

本治療に関連する有害事象

10 統計学的考察

10.1 試験治療期間中の解析方法

本試験では安全性を担保するため試験治療期間中は別に定める「中間報告に関する業務手順書」に従い中間報告を実施する。本業務の実施にあたっては、当該試験の実施に関与しない以下の責任者が実施する。研究代表者に指名された中間報告責任者は、「中間報告に関する業務手順書」に従い適切に業務を実施する。中間報告を評価する機関は、【判定基準】の項目について、中間報告書を作成し、その結果を『JROSG効果・安全性評価委員会』に提出し、意見をもとめる。中間報告の時期としては、10症例目の全脳照射終了日から6ヶ月の時点で1回目の中間報告を行い、以後試験が継続する場合10症例毎の全脳照射終了日から6ヶ月経過する毎に報告を行う。

【判定基準】「中間報告に関する業務手順書」から抜粋

脳転移非発生率の要約

10例ごとの評価では6ヶ月時点までの頭蓋内新転移非発生率が40%を下回らないこととする。さらに最初の登録例から20例までは50%を下回らず、30例までは60%を下回らないことを原則とする。統計手法の詳細については「中間報告に関する業務手順書」に別途記載する。

10.2 主解析の方法

主要評価項目は6か月時点での頭蓋内新転移非発生率であり、Time-to-Eventデータを収集する。新転移発生（Event発生）のTime-to-Eventデータは、放射線照射が終了した日から新転移が発生したまでの日数と定義する。また、6ヶ月時点で転移が認められなかった症例や観察途中で他病死などで観察を打ち切りに

しなければならない症例については、その時点までの日数を打ち切りデータとして扱う。新転移非発生率の推定は Kaplan-Meier 法により行う。また、本治療の 6 ヶ月時点での新転移発生率が既知のそれに比べて劣ることがないことを立証するために、指数モデルを仮定したハザードに関する 1 標本検定を実施する。

10.3 統計解析責任者

赤澤宏平 新潟大学医歯学総合研究科・医療情報・統計学教授

11 症例報告書の作成および提出

内容と提出期限

- 1) 登録申込書：登録時
- 2) 初回患者情報記入用紙：治療終了後2週間以内
- 3) 経過観察時・患者情報記入用紙および認知機能、QOL検査用紙のコピー：各診察終了後2週間以内

12 倫理的事項

12.1 被験者の人権に対する配慮および個人情報の保護の方法

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2008年10月修正）」および「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正、以下臨床研究倫理指針）」を遵守して実施する。

研究実施に係る資料等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号（被験者識別コード）を付して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮する。参加施設毎に「匿名化されている対応表」を作成し、施設研究責任者がこれを管理する。研究事務局では「患者登録票」を作成し、被験者識別コードを用いて患者情報を管理する。検査結果等を研究事務局等の関連機関に送付する場合はこの番号を使用し、被験者の個人情報が院外に漏れないよう十分配慮する。また、研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。

12.2 同意取得方法

説明・同意文書は試験責任医師が作成し、必要な場合にはこれを改訂する。作成又は改訂された説明・同意文書は倫理委員会の承認を得ることとする。

試験責任医師又は試験分担医師は、被験者が試験に参加する前に、被験者に対して倫理委員会の承認を得た説明・同意文書を用いて十分説明し、試験への参加について自由意思による同意を本人から文書により得るものとする。ただし、患者本人に意思表示は可能だが、脳腫瘍による麻痺症状が理由で同意書への署名が不可能な場合に限り、患者本人と同席して本臨床試験の説明を受けた患者の家族が、患者本人の自由意思を確認した上で代筆者として同意書に署名し、本臨床試験へ参加する

ことを許容する。

説明・同意文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない。

- 1) 試験が研究を伴うこと
- 2) 試験の目的
- 3) 試験の方法
- 4) 被験者の試験への参加予定期間
- 5) 試験に参加する予定の被験者数
- 6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便
- 7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予想される重要な利益及び危険性
- 8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療
- 9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者又はその代諾者は、被験者の試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
- 10) 試験への参加の継続について被験者又はその代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者又はその代諾者に伝えられること。
- 11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- 12) モニタリングまたは監査担当者、倫理委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者又はその代諾者が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。
- 13) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
- 14) 被験者が費用負担する場合にはその内容
- 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
- 16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先
- 17) 被験者が試験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
- 18) 被験者が守るべき事項

同意文書には、説明を行った医師、並びに被験者となるべき者又は代諾者となるべき者が説明文書の内容を十分理解した上で、試験に参加することに同意する旨を記載した同意文書に各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。試験責任医師等は、試験責任医師等及び被験者となるべき者が記名捺印し、又は署名した同意文書の写

しを被験者に交付する。同意文書はその他の診療記録と一緒に、実施医療機関のカルテに保存する。

12.3 データおよび同意文書の保管

本試験で得られたデータについては、研究終了後も少なくとも5年は研究事務局にて保管する。同様に、匿名化されている対応表は各施設研究責任者が研究終了後も少なくとも5年は保管する。患者から取得した同意文書の保管は、各実施医療機関のカルテ保管の方針・方法に従う。

データの一次利用としてはサブグループ解析による探索的な研究やDVH解析などの医学物理的な解析を含めるものとする。一方、本研究の主目的とは大きく離れた目的における本試験データの二次利用はしないものとする。本研究終了後5年以上経過した段階で、本試験で得られたデータを破棄する。

12.4 被験者の福利に対する配慮と科学性及び社会的利益の比較

本試験では、定期モニタリングなどにより定期的に毒性の程度や頻度をチェックし、予想されるレベルを超えていると判断される場合には、試験中止を含む試験計画の変更を行うこと、さらに、JROGS効果・安全委員会に報告、検討されるなどの取り決めを設け、患者の安全性の確保に努めているが、治療による有害事象により患者個人が不利益を被る可能性は否定できない。しかし、この試験において安全性と担保され、次に行うランダム化試験において有効性が標準治療よりも勝ることが証明できれば、本試験治療が次期標準治療になりうることから、その基本的な情報を得られる本試験の社会的な貢献度は大きいと考えられる。

13 費用と補償

13.1 治療にかかる費用と患者の負担

本研究で用いる放射線治療法（全脳照射法、定位放射線照射法）はいずれも保険収載されており、今回の治療内容は保険診療として行なわれ得る治療法である。したがって研究期間中の検査費用を含む診療費は患者の保険および患者の自己負担によってまかなわれるため、試験参加患者は日常保険診療における自己負担額と同等の費用を負担することになる。認知機能検査についての費用は発生しない。

13.2 患者の健康被害に対する補償

本臨床研究はすでに保健収載されている放射線治療法を適応内で使用して行うものであり、本健康被害の治療については通常の診療と同様に被験者の健康保険を用いて行う。本研究では特別な補償は準備しない。

14 IRB（倫理委員会など）の承認

14.1 プロトコール等の承認

本研究は、研究実施計画書および同意・説明文書等が参加施設の倫理委員会ないしそれに相当する審査委員会の審査を受け、承認された後に実施する。

14.2 プロトコール等の内容の変更

審査委員会承認後のプロトコール内容の変更は改正・改訂の2種類に分けて扱う。
定義と取り扱いは下記の通りとする・

14.2.1 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険 (risk) を増大させる可能性のある、もしくは試験の主要評価項目 (プライマリーエンドポイント) に関連するプロトコールの部分的変更。JROSG効果・安全性評価委員会ならびに参加施設の倫理委員会ないしそれに相当する審査委員会の審査承認を要する。カバーページに承認日を記載する。

14.2.2 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目 (プライマリーエンドポイント) にも関連しないプロトコールの変更。研究代表者の承認を要する。参加施設の倫理委員会ないしそれに相当する審査委員会の審査承認については当該委員会の取り決めに従う。カバーページに研究代表者の承認日を記載する。

15 研究の中止・中断、終了

15.1 中止・中断

原則として、目標症例数が登録され、すべての症例についての評価が終了するまで研究を継続する。しかし、予期せぬ重篤な副作用の発現、明らかな治療関連死の発生等があった場合は、試験の継続の是非を協議する。

- 1) 被験者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- 2) 予定症例数または予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。
- 3) JROSG効果・安全性評価委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

研究責任者は、JROSG効果・安全性評価委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに各施設責任者に連絡し、各施設責任者は病院長にその理由とともに文書で報告する。

15.2 研究の終了

研究の終了時には、研究代表者は速やかに研究終了報告書をJROSG本部に提出する。

16 症例の取り扱い

研究代表者は調査終了後、解析前に研究規約違反例、中止・脱落例などの症例について、JROSG効果・安全性評価委員会の勧告を受け、その取り扱いを検討する。

17 緊急時の措置

本試験中に重篤な有害事象、重篤な合併症または偶発症等の発現が認められた場合には、適切な処置を講じること。

18 研究組織

18.1 事務局

研究事務局：中野智成
新潟大学大学院医歯学総合研究科 放射線医学分野
電話 025-227-2315、FAX 番号：025-227-0788
電子メール：jrosg13-1@med.niigata-u.ac.jp
担当事務員：森田由希子、長谷川美香

18.2 データセンター

新潟大学大学院医歯学総合病院 臨床研究推進センター
臨床研究品質管理部門 プロトコールデータセンター
電子メール：pdcdm@med.niigata-u.ac.jp

18.3 JROSG効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監査を受ける。

委員長	加賀美 芳和	昭和大学
副委員長	宇野 隆	千葉大学
委員	伊藤 芳紀	国立がん研究センター中央病院
	権丈 雅浩	広島大学
	古平 毅	愛知県がんセンター中央病院
	塩山 善之	九州大学
	戸板 孝文	琉球大学
	中山 優子	神奈川県がんセンター
	前林 勝也	日本医科大学
	吉岡 靖生	大阪大学
	萬 篤憲	東京医療センター

18.4 研究参加施設

プロトコールコンセプト承認後に応募予定。本試験に参加するには、以下の施設条件を満たし、各組織のIRB（倫理委員会ないしそれに相当する審査委員会）の承認を必要とする。参加施設代表者はIRB通過日を事務局に連絡したのちに症例登録を行える。

試験参加の施設条件

JROSG 認定施設のうち、1)、2) のいずれかを満たす必要がある。

- 1) 定位照射、全脳照射の両方を行える。
- 2) 定位照射、全脳照射のいずれかを行える。

・いずれの場合も、施設責任者は研究分担者が務めること

18.5 参加予定施設

新潟大学医歯学総合病院、新潟県立がんセンター新潟病院、北海道大学病院、北海道がんセンター、山形大学医学部附属病院、大阪急性期・総合医療センター、東京大学医学部附属病院、日赤長崎原爆病院、熊本大学医学部附属病院、山梨大学医学部附属病院、国立がん研究センター、琉球大学医学部附属病院、埼玉県立がんセンター、岐阜大学医学部附属病院、日本医科大学付属病院 他

19 研究結果の発表

本研究の結果は、公表論文として報告する。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、グループ代表者の順とし、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。また統計解析の担当者を共著者に含めることができる。責任著者は研究代表者とする。

20 研究資金および利益の衝突

本研究は、研究責任者が所属する診療科の下記の研究資金で実施する。

- ・ 新潟大学臨床研究サポート事業 研究課題名「定位照射時代における全脳照射スケジュールの最適化に関する研究」平成23年度から27年度 補助総額20,800千円
研究代表者：青山 英史
- ・ 日本学術振興会・科学研究費補助金 基盤研究(B) 平成27年度～31年度 研究課題名「脳放射線治療の個別最適化に向けた包括的研究」補助総額15,800千円
研究代表者 青山 英史

すべての試験担当医師の利益相反については、原則として所属医療機関の規定に則り、利益相反審査委員会または倫理審査委員会/臨床試験審査委員会(IRB)において管理されることとする。

研究の実施による被験者の権利・利益の損失：なし

本臨床試験により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表者、研究事務局、グループ代表者に帰属し、被験者には権利は発生しない。具体的な取扱いや配分については協議して決定するものとする。

21 問い合わせ先

- 1) 適格条件、治療変更基準など、臨床的判断を要するもの：研究事務局
- 2) 登録手順、記録用紙(CRF)記入など：研究事務局
- 3) 有害事象報告：JROSG 効果安全性委員会、研究事務局

22. 参考文献

1. Abe E and Aoyama H. The Role of Whole Brain Radiation Therapy for the Management of Brain Metastases in the Era of Stereotactic Radiosurgery. *Curr Oncol Rep.* 2012; 14: 79–84
2. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al., Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006. 295: 2483–2491.
3. Chang, E.L., Wefel JS, Hess KR, et al., Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2009. 10: 1037–44
4. Kocher, M., Soffiotti R, Abacioglu U, et al., Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952–26001 study. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 134–141.
5. Aoyama, H., Tago M, Kato N, et al., Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 68: 1388–1395.
6. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1260–1266.
7. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1999; 12: 476–484.
8. Gore EM, Bae K, Wong SJ, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RT0G 0214. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 272–278
9. Pottgen C, Eberhardt W, Grannass A, et al. Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non small-cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: results from a German multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* Nov 1 2007; 25: 4987–4992
10. Grosshans DR, Meyers CA, Allen PK, Davenport SD, Komaki R. Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer: effect of prophylactic cranial irradiation. *Cancer.* 2008; 112: 589–595