

200721021A

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業

高次脳機能を温存する転移性脳腫瘍の

治療法確立に関する研究

(H18-がん臨床-009)

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 嘉山孝正

平成20年(2008)年4月

## 目次

### I. 総括研究報告

高次脳機能を温存する転移性脳腫瘍の治療法確立に関する研究	1
嘉山孝正	

### II. 分担研究報告

高次脳機能を温存する転移性脳腫瘍の治療法確立に関する臨床研究	87
--------------------------------	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	89
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別冊	95
-----------------	----

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
総括研究報告書

高次脳機能を温存する転移性脳腫瘍の治療法確立に関する研究

主任研究者 嘉山孝正 山形大学医学部脳神経外科教授

研究要旨

我が国では毎年約3～9万人の転移性脳腫瘍患者が発生、転移性脳腫瘍はがん死の主原因の一つである。現在、本疾患の標準治療は摘出術＋全脳照射と考えられているが、治療が奏功し生存期間が延長するに従い、全脳照射後の遅発性高次脳機能障害が問題視されている。本研究は、摘出術後の全脳照射による高次脳機能障害の解析と、術後に全脳照射にかわり定位放射線照射を用いる新しい治療レジメの有効性を問う臨床試験を行うものである。具体的には、臨床の場で経験することの多い少数の転移巣を持つ症例で、定位放射線照射の適応外とされる3cmを越える病巣を有する症例に対して摘出術を行い、残存病変に対しては高次脳機能障害が危惧される全脳照射を避け、定位放射線照射で治療を行う方法の是非を検討することを目的とした臨床試験である。本試験は、日本で最大のがん臨床研究グループであるJCOGの脳腫瘍研究グループ臨床試験JCOG0504として平成17年11月4日に臨床試験プロトコールが承認され、平成18年1月より登録を開始し、現在症例集積中である。

分担研究者：吉田 純（名古屋大学医学部脳神経外科教授）、橋本信夫（京都大学医学部脳神経外科教授）、渋井壮一郎（国立がんセンター中央病院脳神経外科医長）、小川 彰（岩手医科大学脳神経外科教授）、佐伯直勝（千葉大学医学部脳神経外科教授）、大西丘倫（愛媛大学脳神経外科教授）、富永悌二（東北大学医学部脳神経外科教授）、西川 亮（埼玉医科大学包括的がんセンター脳脊髄腫瘍科教授）、白土博樹（北海道大学医学部放射線科准教授）、中川恵一（東京大学医学部放射線科准教授）、澤村 豊（北海道大学医学部脳神経外科講師）、

藤堂具紀（東京大学医学部脳神経外科講師）、角 美奈子（国立がんセンター中央病院放射線治療部医長）、城倉英史（古川星陵病院副院長 鈴木二郎記念ガンマハウス脳神経外科）。

班長協力者：庄野禎久（九州大学脳神経外科講師）、佐藤英治（山梨大学脳神経外科助教）。

A. 研究目的

ある報告ではがん患者の剖検による脳転移の発見率は2割～3割にのぼり、原発性脳腫瘍を凌駕するとも言われている。そのため、転移性脳腫瘍の治療は、実際

に治療にあたる脳神経外科・放射線科はもちろん、それぞれのがん患者を治療する診療科にとって大きな問題である。現在、国際的には転移性脳腫瘍の治療に関して、多発病変に対して全脳照射単独治療が選択される以外は、摘出術＋全脳照射が標準治療とされてきた。しかしながら脳以外の臓器転移のコントロール率の改善に伴い、全脳照射による遅発性高次脳機能障害すなわち、認知症（痴ほう）の発生が、がん患者のQOLを著しく低下させる原因として問題視されている。この高次脳機能障害は、高齢者ほど発症しやすく、がん患者の高齢化に伴い今後益々問題となることが予想される。従って、術後の全脳照射に代わりうる治療法の開発は、多発性転移がん患者の治療における喫急の課題である。

我が国においては、未だその有効性を比較検討するランダム化比較試験が十分に行われていないが、近年、転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ・Xナイフといった定位放射線照射の有用性が報告されている。定位放射線照射は、病巣に選択的に放射線照射を行うため、全脳照射と異なり新病巣の発生予防効果はないが、病変周囲の正常脳への影響を抑えることが可能である。我々は、この定位放射線照射を必要に応じ摘出術後に繰り返し使うことで、術後の全脳照射と比較しても、生命予後を悪化させることなく、がん患者のQOLを保つことが可能ではないかとの仮説にたち、全脳照射後の高次脳機能障害の現状を把握するとともに、これまで標準とされてきた摘出術＋全脳照射と新たな治療レジメとしての摘出術＋定位放射線照射との間の比較臨床試験を行う本研究を計画した。

## B. 研究方法

転移性脳腫瘍に対する、腫瘍摘出術＋全脳照射と腫瘍摘出術＋Salvage Radiation Therapy とのランダム化比較試験 (JCOG0504)

(2007.8.24および2008.2.15にプロトコール改訂)

【目的】 転移性脳腫瘍を対象として、標準治療である腫瘍摘出術＋全脳照射に対して、腫瘍摘出術後に全脳照射を行わず、残存病変、および新病変に対して定位放射線照射の追加を行うことの有効性の比較（非劣性）を行う。

Primary endpoint：全生存期間／Secondary endpoints：有害事象、PS (ECOG) 非悪化割合、MMSE 非悪化割合

【対象】 以下の条件を満たす転移性脳腫瘍患者を対象とする。

- 1) 術前のGd造影MRIにて、転移巣が4個以下、最大径の病変が3 cmを超え、かつその他の病変が3 cm以下。すべての病変が脳もしくは小脳に存在する
- 2) 最大径の病変に対して、腫瘍摘出術が行われている。
- 3) 転移巣の組織型が、非小細胞性肺癌、乳がん、大腸がん、腎がん、卵巣がん、子宮頸がん、子宮体がん、胃がん、食道がんのいずれかである。
- 4) 登録時の年齢が、20歳以上79歳以下。
- 5) PS (ECOG) が0、1、2、もしくは腫瘍による神経症状のみに起因するPS3のいずれかである。

【治療】プロトコル治療は以下である。

A群：全脳照射群

残存病変の有り無しを問わず、術後全脳照射（37.5Gy）を行う。

照射終了後、再発・増悪までは無治療で経過観察を行う。

B群：定位放射線照射群

① 登録時、残存病変がある場合

残存病変に対して、定位放射線照射を行う。

② 登録時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。

③ 再発時

「定位放射線照射が行われた病変数」と「再発した病変数」の合計が8個以下、かつ最大径が3cm以下→定位放射線照射を行う。

上記以外の場合→プロトコル治療中止。

【後療法】脳転移巣摘出後に行う全身に対する後療法に関しては、特に規制しない。

【倫理審査委員会】本臨床研究は、各参加施設の倫理審査委員会の承認を必須とする。

【第三者評価・臨床試験管理機構への業務委託】

「厚生労働省の科学研究開発評価に関する指針」及び「厚生労働省がん研究助成」における多施設臨床研究のあり方に関する成果を踏まえ、臨床検査の質的向上のため、臨床試験プロトコルの策定、参加施設の評価、安全性の確保、プロトコル遵守の監視、データ管理、統計解析等

は第三者機構（Japan Clinical Oncology Group：JCOG）に委託して行なう。

【登録方法】症例の登録は、主任研究者および分担研究者の所属施設が中心となり本プロトコル遵守可能な参加施設を選定、前述の第三者機構（JCOG）での評価を経て決定する。実際の登録は、JCOGデータセンターまで登録用紙を用いてFAXにて連絡。データセンターでランダム割付した後結果を1日以内にFAXにて当該施設およびデータ管理機構に連絡する。

【予定登録数と研究期間】予定登録数：270例／登録期間：3年／追跡期間：登録終了後1年。

【年度別計画】

平成18年度：症例登録開始。

平成19年度（本年度）：症例集積。

平成20年度（最終年度）：症例集積／目標症例に到達後データ解析、結果報告。

なお、研究プロトコルの詳細は、JCOGホームページ（<http://www.jcog.jp/>）でも閲覧可能である。

C. 研究結果

転移性脳腫瘍の治療に於いて、治療が奏功し生存期間が延長するに従い、全脳照射後の遅発性高次脳機能障害が問題視されている。本研究は、全脳照射後の遅発性高次脳機能障害の前方視的解析を行うとともに、全脳照射を行わない新たな転移性脳腫瘍治療レジメを評価する臨床試験を行ない、転移性脳腫瘍を持つがん患者のQOLの向上に資することが目的

である。この目的のため計画した「転移性脳腫瘍に対する腫瘍摘出術+全脳照射と腫瘍摘出術+Salvage Radiation Therapy とのランダム化比較試験 (JCOG0504)」は 2006 年 1 月から登録を開始したが、2006 年末時点で 10 例と登録が低迷していた。その為、今年度は、各登録施設における登録の障害となる事由の調査とそれに基づくプロトコル改訂を行った。

アンケート調査の結果、登録参加施設 20 施設の年間転移性脳腫瘍手術件数は 99 例であり、内登録された症例数は 10 例であった。残り 89 例の登録できなかった理由は、組織型 38.2%、病巣数 11.2%、腫瘍径 22.5%、年齢 3.4%、Performance Status 5.6%、治療歴あり 21.3% (重複あり) であった。この結果を踏まえ、本臨床試験の対象がん種に、腎がん、子宮体がん、子宮頸部がん、卵巣がん、胃がん、食道がんを加えるプロトコル改訂を 8 月に行った。プロトコル改定後は、昨年 の 2.7 倍の登録ペースとなった。2007 年 11 月末時点で 30 例を登録した。

2007 年 8 月末、登録症例数 22 例での JCOG データセンターによるモニタリングでは、非小細胞肺癌が 13 例、乳がんが 5 例、大腸がんが 4 例であった。転移個数は単発例 14 例、2 個の症例 7 例、3 個の症例 1 例であった。これらの症例は割り付け調整因子に基づき、10 例が A 群 (全脳照射群)、12 例が B 群 (定位放射線照射群) に割りつけられた。プロトコル治療が終了または中止した症例は A 群で 9 例、B 群で 6 例であった。B 群に割りつけられた 22 例中、5 例は再発や全身状態悪化によりプロトコル

治療無効と判断された。治療中および最終治療日から 30 日以内の治療関連死はなかった。有害事象として、原病の悪化による呼吸不全により grade 4 の傾眠が A 群で最終照射日より 255 日目に認められた。またけいれん発作後の Grade 3 の心筋虚血が 1 例報告されている。登録後 6 ヶ月後の MMSE は 9 例で報告され、30 点中 24 点以上の正常例は 6 例であったが、20-23 点の軽度知能低下は 2 例、10-19 点の中程度知能低下は 1 例と報告されている。登録後 6 ヶ月後の PS が 0, 1, 2, 3/4 はそれぞれ 4 例、4 例、1 例、0 例と、比較的 PS は保たれていた。生存追跡調査が行われた 19 例の生存期間中央値 (MST) は 311 日で、無増悪生存期間中央値 (PFS) は 113 日であった (添付資料参照)。

#### D. 考察

我が国では、3 cm 以下の小さなもので、転移数が少ない場合は定位放射線照射、多発例に対しては全脳照射、3 cm を越え緊急に減圧の必要な腫瘍に対しては摘出術が選択される。この場合、術後の全脳照射が欧米では推奨されている。しかし、我が国では上述の理由により、全脳照射を行わない施設が多数存在する。本研究は、この摘出術後の全脳照射を行わず、定位放射線照射を利用することで、生命予後を保ちつつ、放射線障害を抑制し QOL の改善、維持が可能であるかを検討するものである。これまで、このようなランダム化比較試験は行われておらず、独創的である。

さらに、今年度、分担研究者の白土ら (Int. J. Radiat Oncol Biol Phys 68(5):

1388-1395, 2007) は、3 cm以下の転移性脳腫瘍に関して定位放射線照射単独と全脳照射併用の二群間に於いて高次脳機能の放射線治療後の変化を検討しているが、この結果でも全脳照射群に進行性の高次脳機能障害が生じることを明らかにした。また、同じく分担研究者の佐伯ら (Jpn J Neurosurg (Tokyo) 16: 833-839, 2007) は、転移性脳腫瘍に対して定位放射線照射単独による1386例の治療成績をまとめ、検討を行った。この結果、予防的全脳照射を併用せずとも追加の定位照射は67.9%で不要であり、腫瘍の個数別検討でも、初回治療時単発例では、平均追加照射回数が0.36回、2~4個の症例でも0.68回と1回にも満たないことを明らかとした。これらの事実は、現在我々が継続中の新しい治療レジメの正当性の傍証となるものと考えられる。

#### E. 結論

本研究班で検討中の治療レジメの有効性が示されれば、全脳照射に係る入院期間の短縮と放射線障害によって引き起こされるADLの低下を抑制でき、転移性脳腫瘍患者の自宅復帰・家庭介護の可能性を高め、国民に計り知れない福利を提供するものと期待される。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, Shioura H, Inomata T, Kunieda E, Hayakawa K, Nakagawara K, Kobashi G, Shirato H: Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 68(5): 1388 - 1395: 2007.
- ② Sakurada K, Sato S, Sonoda Y, Kokubo Y, Saito S, Kayama T: Surgical resection of tumors located in subcortex of language area. *Acta Neurochir (Wien)* 149: 123 - 129: 2007.
- ③ Sonoda Y, Matsumoto K, Kakuto Y, Nishino Y, Kumabe T, Tominaga T, Katakura R: Primary CNS lymphoma treated with combined intra-arterial ACNU and radiotherapy. *Acta Neurochir (Wien)* 149:1183 - 1189, 2007
- ④ Hideyuki Kano, Jun A Takahashi, Takahisa Katsuki, Norio Arai, Natuo Oya, Masahiro Hiraoka, Nobuo Hashimoto. Stereotactic radiosurgery for atypical and anaplastic meningiomas. *J Neuro-Oncology* in press, 2007
- ⑤ Kamada K, Sawamura Y, Takeuchi F, Kuriki S, Kawai K, Morita A, Todo T: Expressive and receptive language areas determined by a non-invasive reliable

- method co-using functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. Neurosurgery 60: 296-306, 2007
- ⑥ Kamada K, Todo T, Masutani Y, Aoki S, Ino K, Morita A, Saito N: Visualization of the frontotemporal language fibers by tractography combined with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. J Neurosurg 106: 90-98, 2007.
- ⑦ 芹澤徹、永野修、樋口佳則、町田利生、沖山幸一、小野純一、岩立康男、佐伯直勝：転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ単独治療成績—予防的全脳照射を併用しない局所治療プロトコールの適応と限界—。Jpn J Neurosurgery (Tokyo) 16: 833 - 839: 2007.
- ⑧ 島戸真司、若林俊彦、光富徹哉、吉田 純：肺癌脳転移に対するゲフィチニブの効果。脳神経外科速報. 17(8), 936-944, 2007
- ⑨ 渋井壮一郎：脳腫瘍の放射線・化学療法 がん看護 12: 416-419, 2007.
- ⑩ Serizawa T, Higuchi Y, Ono J, Matsuda S, Nagano O, Iwadate Y, Saeki N: Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors without prophylactic whole-brain radiotherapy: result in 1000 consecutive cases. J Neurosurgery (Suppl) 105: 86-90: 2006. (前年度未掲載)
- ⑪ Narita Y, Shibui S: Cases with carcinomatous Meningitis and cerebral infarction. Jpn J Clin Oncol 36: 676: 2006. (前年度未掲載)
2. 学会発表
- ① 佐藤慎哉、嘉山孝正、JCOG 脳腫瘍グループ：転移性脳腫瘍に対する治療法の選択と問題点—多施設共同臨床研究 JCOG0504. 第 25 回日本脳腫瘍学会。(東京、2007 年 12 月)
- ② 佐藤慎哉、嘉山孝正：転移性脳腫瘍治療の問題点と手術適応。第 27 回日本脳神経外科コンgres. (仙台、2007 年 5 月)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

# 2007 年度前期定期モニタリングレポート

## JCOG0504 (phase III)

転移性脳腫瘍に対する、腫瘍摘出術+全脳照射と腫瘍摘出術+Salvage Radiation Therapy とのランダム化比較試験

研究グループ: 脳腫瘍グループ	試験進捗:	登録中
研究代表者: 嘉山孝正 山形大学医学部	登録開始日:	2006年1月18日
研究事務局: 佐藤慎哉/櫻田香 山形大学医学部	登録終了予定:	2009年1月
データマネージャー: 竹内千瑞子/長谷川恵己 JCOG データセンター	追跡予定:	登録終了後1年
医学的コメント: 佐藤暁洋 JCOG 運営事務局	プロトコール改訂:	第1回:2007年8月20日

脳腫瘍グループ/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者への提出:2007年9月7日

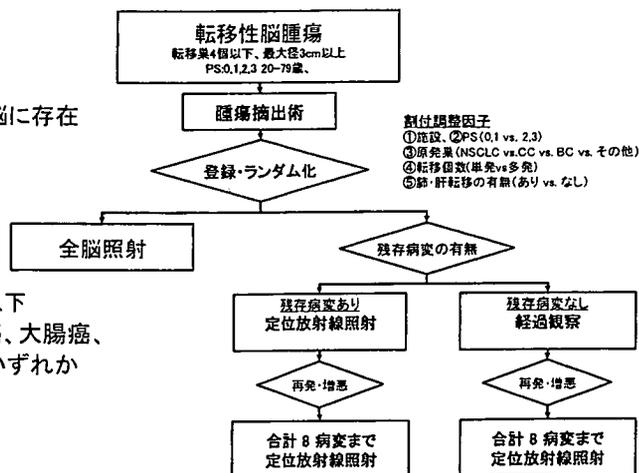
### 研究概要

#### 研究目的

頭蓋内の転移個数が4個以下で、最大病変の腫瘍径が3cm以上の転移巣が1つのみの転移性脳腫瘍を対象として、標準治療である腫瘍摘出術+全脳照射に対して、腫瘍摘出術後に全脳照射を行わず、残存病変、および新病変に対して定位放射線照射の追加を行うことの有効性の比較(非劣性)を行う

#### 対象

- 1) 術前 Gd 造影 MRI で、転移巣が4個以下
- 2) 術前 Gd 造影 MRI で、最大径の病巣が3cm以上、かつその他の病変が3cm未満である
- 3) 術前 Gd 造影 MRI で、すべての病変が大脳もしくは小脳に存在
- 4) PSが0、1、2、もしくは腫瘍による神経症状のみに起因するPS3のいずれか
- 5) 最大径の病変に対して、腫瘍摘出術が行われている
- 6) 術後 Gd 造影 MRI で、残存病変なし、または残存病変を含む転移巣がすべて3cm未満
- 7) 術後 Gd 造影 MRI で、残存病変を含む転移巣が4個以下
- 8) 原発巣および転移巣の組織型が、非小細胞肺癌、乳癌、大腸癌、腎癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、胃癌、食道癌のいずれか
- 9) 脳転移以外の病変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
- 12) 頭蓋内への放射線治療、開頭を伴う手術の既往がない
- 13) 主要臓器の機能が保たれている
- 14) 患者本人から文書で同意が得られている



#### エンドポイント

Primary endpoint: 全生存期間  
Secondary endpoint: 有害事象、PS(ECOG)非悪化割合、MMSE 非悪化割合

#### 治療方法

A群(全脳照射群): 残存病変の有無にかかわらず全脳照射  
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。再発に対して定位放射線照射を行う

#### 割付調整因子

施設、PS(0,1 vs. 2,3)、原発巣の組織型(非小細胞肺癌 vs 大腸癌 vs 乳癌 vs その他)、転移個数(単発 vs 多発)、肺・肝転移の有無(肺 and/or 肝転移あり vs. なし)

#### 予定登録数と研究期間

予定登録数: 270例(各群135例)、登録期間: 3年、追跡期間: 登録終了後1年

#### 中間解析

予定登録数の1/2に相当する135例の登録が得られた時点以降の最初のモニタリングデータを用いて行う。登録は一

時停止しない  
 プロトコル改訂

第1回

- ① 原発巣の組織型:適格規準(組み入れ規準)に「腎癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、胃癌、食道癌」の組織型を追加
- ② 割り付け調整因子:「その他(腎癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、胃癌、食道癌)」を追加
- ③ 治療前の摘出病変数に関する変更:適格規準(組み入れ規準)に「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」を追加
- ④ その他:B群で残存病変が無い場合、登録日をもって治療開始日とすることに変更

B群定位放射線照射群「プロトコル治療開始後30日までに1回評価する安全性評価項目」を追記

背景因子など

背景因子

対象:2007年8月28日までに登録された22例

項目	A群 n=10	B群 n=12	合計 n=22
年齢(歳)			
中央値	57	59	57
最小-最大	42-76	41-75	41-76
年齢(歳)			
男	5	8	13
女	5	4	9

(割付調整因子)	A群 n=10	B群 n=12	合計 n=22
PS			
0	2	3	5
1	4	5	9
2	2	2	4
3	2	2	4
原発巣の組織型			
非小細胞肺癌	6	7	13
乳がん	3	2	5
大腸がん	1	3	4
その他	0	0	0
転移個数			
1	7	7	14
2	2	5	7
3	1	0	1
4	0	0	0
肺・肝転移の有無			
なし	7	6	13
あり	3	6	9

治療経過要約

対象:2007年8月28日までの登録例 22例

	A群	B群	合計
プロトコル治療中・治療終了報告用紙未回収など	1	6	7
プロトコル治療終了または中止	9	6	15
終了または中止の理由			
1.A群のみ:プロトコル規定の治療完了	9	0	9
2.プロトコル治療無効と判断 全身状態などの悪化により治療継続不可能と判断 「再発した病変」の最大径が3cm以上 「定位照射病変数と再発した病変数」が9個以上 脳幹への進展・再発 定位照射病変が増悪、または照射病変消失後、再度同部位に再発	0	5	5
3.有害事象	0	0	0
4.有害事象との関連が否定できない患者拒否	0	0	0
5.有害事象との関連が否定できる患者拒否	0	0	0
6.治療期間中の死亡	0	1	1
88.その他の理由	0	0	0

## 有効性の評価

「1年=365.25日」「1カ月=(365.25/12)日」で計算

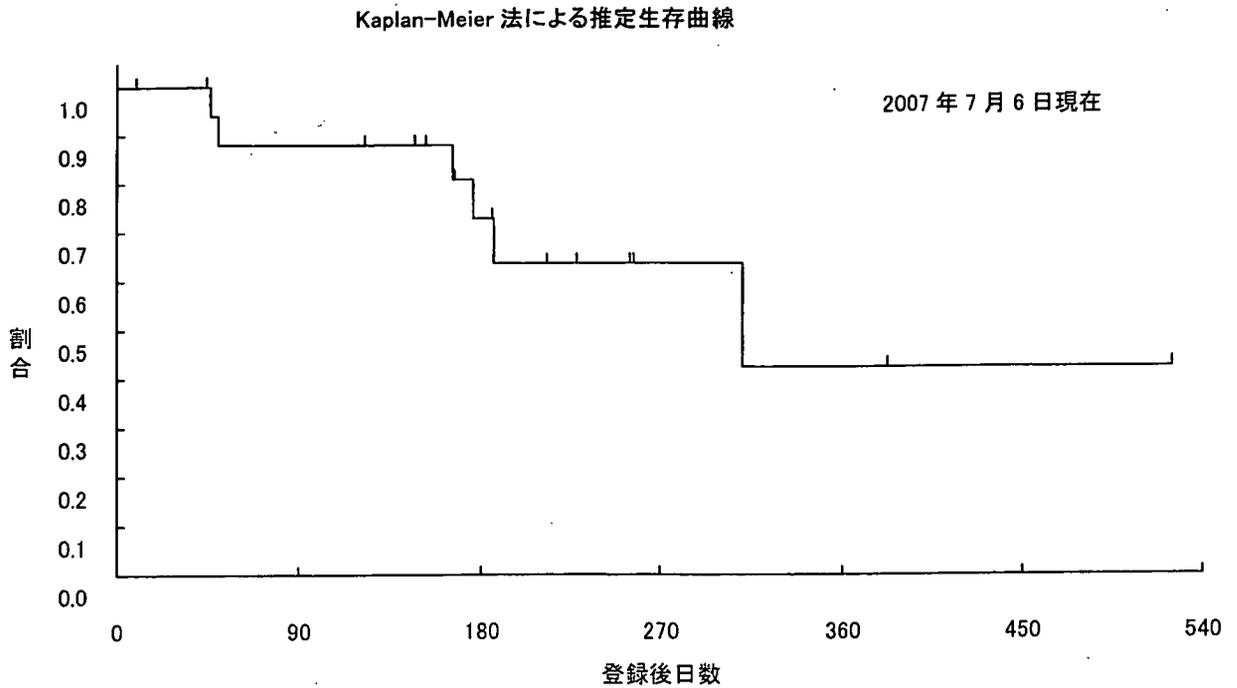
### 生存期間

解析対象: 2007年7月6日までの登録数19例のうち、未回収例を除く19例

起算日: 登録日

イベント: 死亡

打ち切り: 生存例、追跡不能例は最終生存確認日で打ち切り



解析対象	イベント(死亡)	打ち切り例の 最長追跡期間	最後の死亡が起こっ た時点での生存	生存期間中央値* (95%信頼区間)	1年生存割合 (95%信頼区間)
19例	6例	525日	2例	311日 (177日-推定不能)	42.5% (8.6-74.1%)

## 無増悪生存期間

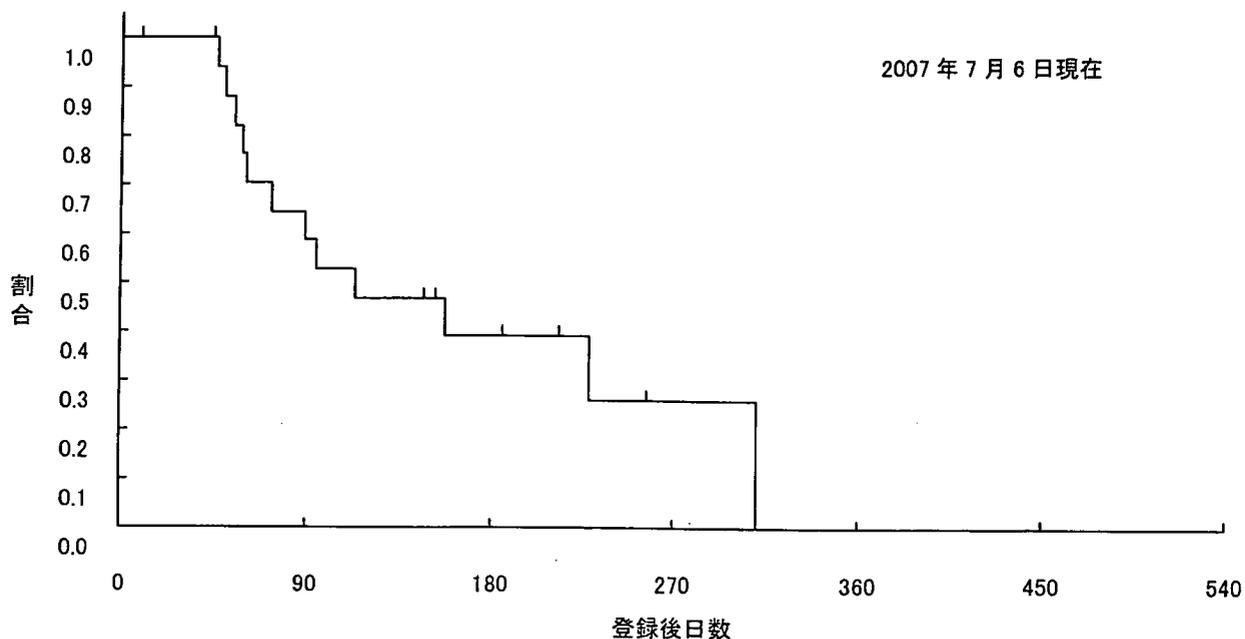
解析対象: 2007年7月6日までの登録数 19 例のうち、未回収例を除く 19 例

起算日: 登録日

イベント: 増悪もしくは死亡

打ち切り: 無増悪生存例、追跡不能例は最終無増悪生存確認日で打ち切り

Kaplan-Meier 法による推定無増悪生存曲線



解析対象	イベント (増悪・死亡)	打ち切り例の 最長追跡期間	最後の死亡が起こった 時点での無増悪生存	無増悪生存期間中央値* (95%信頼区間)	1年無増悪生存割合 (95%信頼区間)
19 例	12 例	257 日	0 例	113 日 (60 日-311 日)	0% (0.06-0.53%)

追跡調査のデータが 1 年以上 update されていない症例  
追跡調査用紙が締め切り日を過ぎて回収されたものも含まれる

なし

MMSE

対象: 追跡調査に評価があった MMSE 6 カ月: 9 例/12 カ月: 3 例

得点	判定	登録後 6 カ月	登録後 12 カ月
30-24	正常	6	2
23-20	軽度知能低下	2	0
19-10	中程度知能低下	1	1
9-0	高度知能低下	0	0
	欠損	0	0

PS

対象: 追跡調査に評価があった PS 6 カ月: 9 例/12 カ月: 3 例

	登録後 6 カ月	登録後 12 カ月
神経症状含む		
0	4	0
1	4	1
2	1	2
3	0	0
4	0	0
欠損	0	0
神経症状含まず		
0	4	0
1	4	1
2	1	2
3	0	0
4	0	0
欠損	0	0

**脳腫瘍グループ**

厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(平成 15 年)  
厚生労働科学研究費補助金「第 3 次対がん総合戦略研究事業-がん臨床研究事業」(平成 16 年)  
「転移性脳腫瘍に対する標準的治療確立に関する研究」班  
厚生労働省がん研究助成金指定研究 17 指-4  
「稀少悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班  
厚生労働省がん研究助成金指定研究 17 指-5  
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班

**JCOG0504**

**転移性脳腫瘍に対する、腫瘍摘出術＋全脳照射と腫瘍摘出術＋Salvage**

**Radiation Therapy とのランダム化比較試験実施計画書 ver 1.2**

**「Ope+WBRT vs Ope+Salvage Radiation Therapy PhaseIII」**

**略称: OPE+WBRT-OPE+SRS-P3**

**JCOG 脳腫瘍グループ代表者**

**渋井壮一郎**

国立がんセンター中央病院 脳神経外科

**研究代表者**

**嘉山孝正**

山形大学医学部 医学部長

〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2

Tel: 023-628-5349

Fax: 023-628-5351

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

**研究事務局**

**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

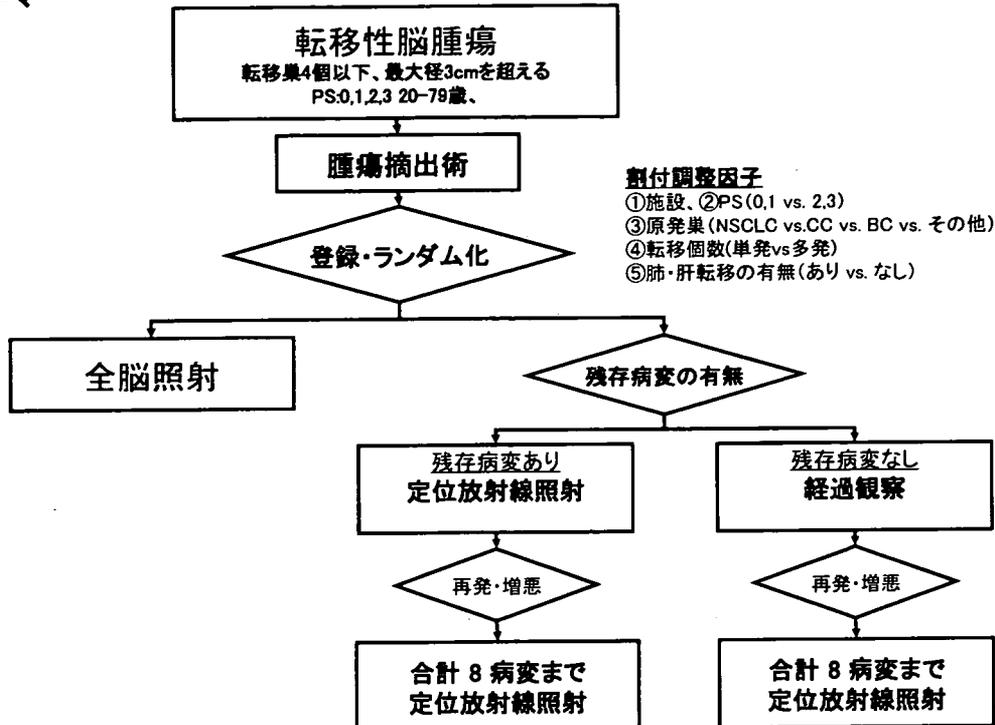
Fax: 023-628-5351

E-mail: [sinsato@med.id.yamagata-u.ac.jp](mailto:sinsato@med.id.yamagata-u.ac.jp)

コンセプト承認:	2004 年 9 月 11 日
一次審査提出:	2005 年 5 月 30 日
二次審査提出:	2005 年 9 月 14 日
プロトコル承認:	2005 年 11 月 4 日 登録開始: 2005 年 11 月 21 日
第 1 回改訂承認:	2007 年 8 月 20 日 発行日: 2007 年 8 月 24 日
第 2 回改訂承認:	2008 年 1 月 30 日 発行日: 2008 年 2 月 15 日

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

頭蓋内の転移個数が4個以下で、最大病変の腫瘍径が3cmを超える転移巣が1つのみの転移性脳腫瘍を対象として、標準治療である腫瘍摘出術＋全脳照射に対して、腫瘍摘出術後に全脳照射を行わず、残存病変、および新病変に対して定位放射線照射の追加を行うことの有効性の比較(非劣性)を行う。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 有害事象、PS(ECOG)非悪化割合、MMSE 非悪化割合

0.3. 対象

以下の条件を満たす転移性脳腫瘍患者を対象とする。

- 1) 術前のGd造影MRIにて、転移巣が4個以下である。
- 2) 術前のGd造影MRIにて、最大径の病変が3cmを超え、かつその他の病変が3cm以下。
- 3) 最大径の病変に対して、腫瘍摘出術が行われている。
- 4) 術前のGd造影MRIにて、すべての病変が大脳もしくは小脳に存在する。
- 5) 原発巣および転移巣の組織型が、非小細胞性肺癌、乳癌、大腸癌、腎癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、胃癌、食道癌のいずれかである。
- 6) 登録時の年齢が、20歳以上79歳以下
- 7) 腫瘍摘出術後21日以内である。
- 8) PS(ECOG)が0、1、2、もしくは腫瘍による神経症状のみに起因するPS3のいずれかである。
- 9) 頭蓋内への放射線治療、開頭を伴う手術の既往がない。

0.4. 治療

腫瘍摘出術後21日以内にプロトコル治療を開始する。プロトコル治療は以下である。

**A群: 全脳照射群**

残存病変の有り無しを問わず、全脳照射(37.5Gy /15fr/19日以上22日以内)を行う。

照射終了後、再発・増悪までは無治療で経過観察を行う。

**B群: 定位放射線照射群**

腫瘍摘出術後21日以内にプロトコル治療を開始する。プロトコル治療は以下である。

- ① 登録時、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。

② 登録時残存病変\*が無い場合

再発を認めるまで無治療で経過観察を行う。

③ 再発時

a) 「定位放射線照射が行われた病変数」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3cmを超えるがGTV 10cc以下

→ 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。

ii) 最大径が3cmを超えてGTVも10ccを超える、もしくは脳幹への進展・再発

→ プロトコール治療中止

b) 「定位放射線照射が行われた病変数」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

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数:270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

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOG データセンター(16.11.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.10..)

## 目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	2
0.5. 予定登録数と研究期間	3
0.6. 問い合わせ先	3
1. 目的	7
2. 背景と試験計画の根拠	8
2.1. 対象	8
2.2. 対象に対する標準治療	12
2.3. 治療計画設定の根拠	13
2.4. 試験デザイン	16
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	18
2.6. 本試験の意義	18
2.7. 附随研究	18
2.8. 特記事項	18
3. 本試験で用いる規準・定義	19
3.1. 脳の解剖	19
3.2. 組織型	20
4. 患者選択規準	24
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	24
4.2. 除外規準	25
5. 登録・割付	26
5.1. 登録の手順	26
5.2. ランダム割付と割付調整因子	26
6. 治療計画と治療変更規準	27
6.1. プロトコール治療	27
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	32
6.3. 治療変更規準	34
6.4. 併用療法・支持療法	35
6.5. 後治療	35
7. 予期される有害反応	36
7.1. 予期される有害反応	36
7.2. 有害事象/有害反応の評価	39
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	40
8.1. 登録前評価項目(A群・B群共通)	40
8.2. 登録後の検査と評価	40
8.3. スタディカレンダー	43
9. データ収集	44

9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM:CRF)	44
9.2.	放射線治療品質管理・保証に関するもの	44
<b>10.</b>	<b>有害事象の報告</b>	<b>47</b>
10.1.	報告義務のある有害事象	47
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	47
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	48
10.4.	効果・安全性評価委員会での検討	48
<b>11.</b>	<b>効果判定とエンドポイントの定義</b>	<b>49</b>
11.1.	効果判定	49
11.2.	解析対象集団の定義	49
11.3.	エンドポイントの定義	49
<b>12.</b>	<b>統計的事項</b>	<b>51</b>
12.1.	主たる解析と判断規準	51
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	51
12.3.	中間解析と試験の早期中止	52
12.4.	SECONDARY ENDPOINTSの解析	53
12.5.	最終解析	54
<b>13.</b>	<b>倫理的事項</b>	<b>55</b>
13.1.	患者の保護	55
13.2.	インフォームドコンセント	55
13.3.	個人情報の保護と患者識別	56
13.4.	プロトコルの遵守	57
13.5.	施設の倫理審査委員会(IRB)の承認	57
13.6.	プロトコルの内容変更について	57
<b>14.</b>	<b>モニタリングと監査</b>	<b>59</b>
14.1.	定期モニタリング	59
14.2.	施設訪問監査	61
14.3.	放射線治療の品質管理・品質保証活動	61
<b>15.</b>	<b>特記事項</b>	<b>62</b>
15.1.	登録施設外での放射線照射を許容することについて	62
15.2.	附随研究	62
<b>16.</b>	<b>研究組織</b>	<b>63</b>
16.1.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP:日本臨床腫瘍研究グループ)	63
16.2.	指定研究以外の研究班	63
16.3.	JCOG代表者	63
16.4.	研究グループとグループ代表者	63
16.5.	研究代表者	64
16.6.	研究事務局	64
16.7.	放射線治療研究事務局	64
16.8.	参加施設	65
16.9.	JCOG臨床試験審査委員会	67
16.10.	JCOG効果・安全性評価委員会	67
16.11.	データセンター/運営事務局	68
16.12.	特定非営利活動法人 放射線治療支援センター	69

---

16.13. プロトコール作成 .....	69
17. 研究結果の発表 .....	70
18. 参考文献 .....	71
19. 付表APPENDIX .....	72

## 添付資料

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ケースレポートフォーム一式
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ 体表面積表
- ・ 毒性規準 (CTCAE ver3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版)