

200824009A

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-一般-009)

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 嘉山孝正

平成21年(2009)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

(資料 I) 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」

(資料 II) 2008 年度後期定期モニタリングレポート JCOG0504 (抜粋)

### 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 ————— 115

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ————— 117

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ————— 123

# I. 總括研究報告

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

研究代表者 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最大径が3 cm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する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。

研究分担者：大西丘倫（愛媛大学医学部脳神経外科・教授）、小川 彰（岩手医科大学・学長／教授）、佐伯直勝（千葉大学医学部脳神経外科・教授）、澤村 豊（北海道大学医学部脳神経外科・講師）、渋井壮一郎（国立がんセンター中央病院脳神経外科・医長）、白土博樹（北海道大学病院放射線部・教授）、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・施設長）、角 美奈子（国立がんセンター中央病院放射線治療部・医長）、藤堂具紀（東京大学医学部脳神経外科・特任教授）、富永悌二（東北大学医学部脳神経外科・教授）、中川

恵一（東京大学医学部放射線科・准教授）、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）、三國信啓（京都大学医学部脳神経外科・准教授）、若林俊彦（名古屋大学医学部脳神経外科・教授）。

班長協力者：庄野禎久（九州大学医学部脳神経外科・講師）、佐藤英治（山梨大学医学部脳神経外科・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、術後の全脳照射に替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。すべての病変が大腦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、乳癌、大腸癌、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】プロトコー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→プロトコール治療中止。

【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、臨床試験プロトコールの策定、参加施設の評価、安全性の確保、プロトコール遵守の監視、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ー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（申請時）】

平成18年度（本年度）：症例登録開始。  
平成19年度：症例集積。平成19年度末に中間解析予定。

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、研究プロトコールの詳細は、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い、全脳照射を行わない新たな治療レジメを開発し、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)

(添付資料参照)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為、昨年度は本臨床試験の対象がん種に関するプロトコル改訂を8月に行い、その後は2.7倍の登録ペースを確保、2007年11月末時点で30例を登録した事を報告した。更に、2008年2月に残存病変の規定および照射線量の規定に関するプロトコル改訂、2008年7月には登録前の手術施設に関する規定の明確化を行い、その後の4ヶ月では18例(4.5例/月)と登録ペースが上向いており、2009年3月末現在の登録数は86例となった。本臨床試験の必要症例数は270例であり、86例はその32%にすぎないため、臨床試験を完遂するためには臨床試験期間の延長と登録症例数確保のための追加対策が必要である。登録症例数の確保のためには、平成21年2月にこれまで登録のなかった2施設の入替えを行うなどの対策をとった。また、臨床試験期間延長のために厚生労働科学研究費補助金への新規申請を行った。

2009年2月末、登録症例数83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39例、乳癌が13例、大腸癌が15例、その他が16例であった。転移個数は単発:55例、2個:15例、3個:11例、4個:2例であった。これらの症例は割り付け調整因子に基づき、42例がA群(全脳照射群)、41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37例、B群で18例であった。B群に割りつけられた41例中、17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、grade4の非血液毒性がA群で2例、B群で3例、定型項目以外のgrade3がA群で7例、B群で1に認められた。登録後6ヶ月後のMMSEは37例で報告され、30点中24点以上の正常例は32例であったが、20-23点の軽度知能低下は2例、10-19点の中等度知能低下は1例、0-9点の高度知能低下は2例と報告されている。登録後6ヶ月後のPSは、0, 1, 2, 3, 4がそれぞれ24例、13例、3例、2例、3例と、比較的PSは保たれていた。生存追跡調査が行われた79例の生存期間中央値(MST)は1.09年で、無増悪生存期間中央値(PFS)は0.47年と、昨年度の報告時よりは延長している(添付資料参照)。

#### D. 考察

我が国では、3cm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、3cm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。

最近になり、2003年の時点では定位放射線照射の治療アームのなかった米国のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) の転移性脳腫瘍治療ガイドラインにも定位放射線照射がRCTはなされていないとの注釈付きで追加されており、本治療法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。

研究終了年度である今年度末の登録症例数は、予定症例数の32%に留まっているが、登録症例は確実に増加しており、また上述のように研究テーマの重要性が近年、衰えるどころか、むしろ増している状況を鑑み、本臨床研究は研究期間を延長して何とか完成させ、日本から「がん治療のエビデンスとなる研究成果」を発信したいと考えている。

#### 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とともに、日本発の数少ないがん臨床に関するエビデンスとなることが期待される。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

\*論文に関しては、代表的なものを記載し、その他に関してはIII. 研究成果の刊行に関する一覧表を参考にされたい。

##### 1. 論文発表

- ① Yonemori K, Tsuta K, Shimizu C, Hatanaka Y, Hashizume K, Ono M, Nakanishi Y, Hasegawa T, Miyakita Y, Narita T, Shibui S, Fujiwara Y: Immunohistochemical profiles of brain metastases from breast cancer. J Neurocol 90: 223-228, 2008
- ② Hiroshi Igaki, Keiichi Nakagawa, Hideomi Yamashita, Atsuro Terahara, Akihiro Haga, Kenshiro Shiraishi, Nakashi Sasano, Kentaro Yamamoto, Kuni Ohtomo, Kiyoshi Yoda: CONTRAST MEDIA - ASSISTED VISUALIZATION OF BRAIN METASTASES BY KILOVOLTAGE CONE-BEAM CT. Acta Oncol, 29: 1-4, 2008
- ③ Keiichi Nakagawa, Hideomi Yamashita, Hiroshi Igaki, Atsuro Terahara, Kenshiro Shiraishi, Kiyoshi Yoda: Contrast medium - assisted stereotactic image - guided radiotherapy using kilovoltage cone - beam computed tomography. Radiat Med (in press)
- ④ Iwakawa R, Kohno T, Anami Y, Noguchi M, Suzuki K, Matsuno Y, Mishima K, Nishikawa R, Tashiro F, Yokota J. Association of p16 homozygous deletions with clinicopathologic characteristics and



EGFR/KRAS/p53 mutations in lung adenocarcinoma. Clin Canc Res 14: 3746-3753, 2008

- ⑤ 田中 実、藤堂具紀：脳実質内脳腫瘍の化学治療—最近の薬物治療の動向—。画像診断 28(4)：430-437, 2008.

## 2. 学会発表

- ① 佐藤慎哉, 嘉山孝正, 櫻田香：転移性脳腫瘍の放射線治療の問題点. 社団法人日本脳神経外科学会第67回学術総会, 2008年10月 (於：盛岡).
- ② 青山英史：転移性脳腫瘍における全脳照射療法：JROSG99-1の結果をふまえた今後の展望. 社団法人日本脳神経外科学会第67回学術総会, 2008年10月 (於：盛岡).
- ③ 成田善孝, 宮北康二, 百田洋之, 四

宮あや, 洪井壮一郎：転移性脳腫瘍の再発後の治療方針について. 社団法人日本脳神経外科学会第67回学術総会, 2008年10月 (於：盛岡).

- ④ 芹澤徹, 永野修, 小野純一, 樋口佳則, 佐伯直勝, 平井達夫：頭蓋底転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療. 社団法人日本脳神経外科学会第67回学術総会, 2008年10月 (於：盛岡).
- ⑤ 永野修, 芹澤徹, 樋口佳則, 田島洋佑, 藤川厚, 町田利生, 沖山幸一, 小野純一, 佐伯直勝：転移性脳腫瘍におけるSWI (Susceptibility-weighted imaging) の有用性. 社団法人日本脳神経外科学会第67回学術総会, 2008年10月 (於：盛岡).

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし。

**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 Phase III」**
**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

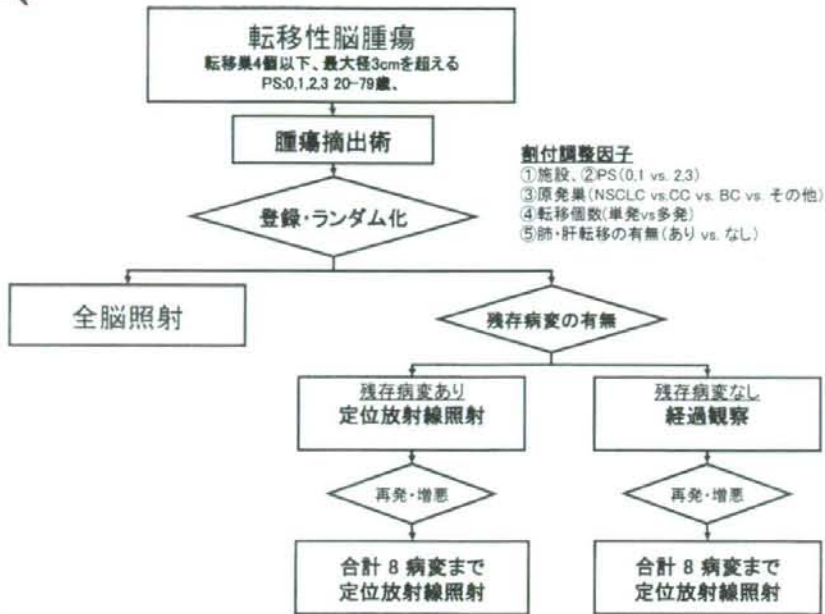
Fax: 023-628-5351

 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
プロトコール承認:	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
10.	<b>有害事象の報告</b>	47
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
11.	<b>効果判定とエンドポイントの定義</b>	49
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
12.	<b>統計的事項</b>	51
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
13.	<b>倫理的事項</b>	55
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
14.	<b>モニタリングと監査</b>	59
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
15.	<b>特記事項</b>	62
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
16.	<b>研究組織</b>	63
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 (CTCAEver3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版)

## 1. 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



## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 対象疾患

我が国における転移性脳腫瘍の頻度についての正確な統計は存在しない。しかし、がんで死亡する患者の約 10~30%に脳転移が生じると考えられており<sup>1)2)3)4)5)6)</sup>、2002 年の我が国における悪性新生物の死亡者数が約 30 万人(厚生労働省統計表データベースシステム:厚生統計要覧)であることから、計算上は我が国では毎年約 3~9 万人程度の患者で転移性脳腫瘍が生じていると考えられる。転移性脳腫瘍はがんによる死亡の主な原因の一つであると共に、脳の圧迫による神経障害が発生することより、がん患者のQOLを著しく低下させる原因の一つとなる。

転移性脳腫瘍の原発巣となるがん種の頻度は、日本脳腫瘍統計では肺がんが約 60.1%、消化器系腫瘍が 15.7%、乳がんが 10.6%、腎泌尿器系の腫瘍が 6.4%、婦人科系腫瘍が 2.2%であった。

また、転移の発生部位は、ほぼ脳の体積と一致しており、大脳半球が約 80%で、小脳が約 15%、脳幹が 5%程度である。

転移性脳腫瘍には、発見された時点で単発転移の場合と多発転移の場合がある。脳腫瘍グループのアンケート結果によると、単発・多発の比は約 6:4(単発:多発)であった。

また、転移性脳腫瘍の予後は原疾患の状態に大きく影響されるが、転移性脳腫瘍を無治療で経過観察した場合の生存期間中央値(MST)は約 1ヶ月、ステロイドを用いた場合のMSTは約 2ヶ月、全脳照射を行った場合のMSTは 3-6ヶ月程度と非常に予後が不良である。<sup>7)8)9)10)11)</sup>しかし、転移個数が 1個で原発巣がコントロールされている場合に限ると、腫瘍摘出術+全脳照射を行った場合のMSTは 10-16ヶ月<sup>11)12)13)</sup>と比較的予後が良いと考えられる。脳腫瘍グループのアンケート結果によると、参加施設の脳神経外科に紹介された患者のうち、原疾患がコントロール(2.1.2.3.a)参照)されていたのは約 33%であった。

### 2.1.2. 対象集団選択の根拠

#### 1. 転移個数および腫瘍の大きさ

本試験の対象は、転移個数が 4 個以下で、最大病変の最大径が 3cm を超える転移性脳腫瘍である。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)で大きく異なる。そのため、単発・多発それぞれについて対象集団選定の根拠を以下に示す。

##### a) 単発の場合

単発の場合は、手術や放射線治療の良い適応となる。2.2および2.3で後述するが、単発の転移性脳腫瘍に対する文献的な標準治療は腫瘍摘出術+全脳照射と言わざるを得ない。しかし、全脳照射を行うことにより、白質脳症や脳萎縮とそれに伴う痴呆や、放射線性壊死、正常圧水頭症、下垂体機能低下症など様々な合併症が生じ得る。単発の場合は、原発巣がコントロールされていれば比較的予後が良い場合もあるため選発性の有害事象が特に問題となり、より低侵襲な治療開発が必要と考えられるために本試験の対象とした。しかし、腫瘍径が 3cm 以下の場合、2.3 に後述する定位放射線照射が、より低侵襲であることに加えて効果が期待できるとして急速に普及しつつあり、手術とのランダム化比較試験が存在しないままではあるが施行可能な施設では第一選択とされている場合も多い。そのため、3cm 以下の場合には本試験の対象とはせず、通常では定位放射線照射が適応とならない 3cm を超える(2.3.2-2)参照)ものを本試験の対象とした。

##### b) 多発の場合

多発性の場合には単発に比べて予後が不良であり、緩和治療の対象と考えられるために手術適応とならない場合が多い。しかし、腫瘍径が大きく(3cm を超える)放置すると致死的と考えられる場合や、神経症状がある場合などでは手術が適応となる。

多発例でも、比較的転移個数が少なく手術適応になる患者に対しては、単発の場合と同じく腫瘍摘出術+全脳照射が標準治療として行われるが、単発の場合と同様に、より低侵襲の治療の開発が必要と考えられる。

上記の理由により、転移個数が少ない場合(4 個以下)多発でも、単発と同じく本試験の対象とした。本試験の対象を 4 個以下とした理由は、1) 2.3.3. ii)で述べる本試験の試験治療「残存・再発病変に対して、全脳照射を行わず残存病変および再発病変に対する定位放射線を行う」の根拠となったSneedらの報告<sup>14)</sup>が転移個数 4 個以下を対象としており、5 個以上の転移に対しては試験治療のエビデンスが存在しない

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以下の場合、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を超えるの病変が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、大腸癌を対象とすることとした。脳腫瘍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つのがん種の患者が全体のほぼ7割を占めていた。また、これらのがん種の転移性脳腫瘍に対する治療としては、「2.2. 対象に対する標準治療」と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。<sup>15)16)17)18)</sup>

### 原発巣の組織型の追加(第1回改訂)

また、本試験は予想よりも登録数が少ないため(登録開始から約1.5年で16名、予想登録数は約120名)第1回改訂により腎癌、卵巣癌、子宮癌(頸癌、体癌の両方を含む)、胃癌、食道癌についても、以下の理由により本試験の対象とすることとした。

#### 1) 標準治療が同じである

腎癌、卵巣癌、子宮癌、胃癌、食道癌の転移性脳腫瘍に対しても「2.2. 対象に対する標準治療」と同じ標準治療が選択される。

#### 2) 試験治療について同じメリットが期待される

米国のEricらの転移性脳腫瘍729名に関する報告では、脳転移が発見されてから死亡までの期間が、非小細胞肺癌4ヵ月、乳癌4ヵ月、消化器癌2ヵ月に対して、腎癌6ヵ月、子宮癌3ヵ月、卵巣癌8ヵ月であった。そのため、これらのがん種については、非小細胞肺癌、乳癌、大腸癌と同程度かそれ以上の予後が期待され、試験治療である定位放射線治療で期待されるメリット(全脳照射による晩期障害が少ない)が同様に期待される。また、MD Anderson Cancer CenterのYorkらと、日本医大のKasakuraらの報告によると、胃癌で脳転移が認められた患者では、全体のMSTは2.4ヵ月(19名)と2.7ヵ月(11名)と予後が悪いが、転移性脳腫瘍に対して手術が行われた患者に限れば、Yorkらの報告<sup>15)</sup>では4名中3名(1名は追跡不能)が追跡期間54週で全員生存、Kasakuraらの報告<sup>16)</sup>では3名の生存期間が約3ヵ月、6ヵ月、7ヵ月と、少数患者での報告ではあるがいずれも予後が比較的良好傾向にあった。また、Ogawa<sup>17)</sup>らは、食道癌で脳転移が認められた36名について、全体のMSTが3.9ヵ月であったのに対して、転移性脳腫瘍に対する手術+放射線治療を行った患者12名のMSTは9.6ヵ月と予後が良い傾向であったと報告している。

このように胃癌、食道癌についても転移性脳腫瘍に対して手術が適応となる患者については上記の癌種と同程度の予後が期待される。

#### 3) 患者数が比較的多く登録数増加が見込まれる

同じく米国のEricらの転移性脳腫瘍729名に関する報告<sup>18)</sup>では、原発巣の組織型別の頻度は非小細胞肺癌24%、乳癌17%、小細胞肺癌15%、悪性黒色腫11%、腎癌6%、消化管6%、子宮癌(体癌、頸癌の両方を含む)5%、不明5%、卵巣癌2%、膀胱癌2%、前立腺癌2%、精巣癌2%、その他4%であった。我が国においては、日本脳腫瘍統計(1984-1993)<sup>19)</sup>によると、転移性脳腫瘍の中では肺癌が52.7%、乳癌8.8%、腎癌5.5%、胃癌5.2%、直腸癌5.1%、その他22.7%であった。また、1995年から2005年の国立がんセンター中央病院で開頭術が行われた転移性脳腫瘍199名の内訳では、非小細胞肺癌が34%、乳癌15%、大腸癌7%、腎癌3.5%、食道癌3.5%、胃癌1.5%、子宮癌1%、卵巣癌1%であった。

これらから、非小細胞肺癌、乳癌、大腸癌の転移性脳腫瘍全体に占める割合は、47-66.6%であり、腎癌、卵巣癌、子宮癌、胃癌、食道癌を加えることにより、転移性脳腫瘍全体の7-13%程度が新たに加わること(これまでの対象集団からは2-3割程度の増加)が期待される。

ただし、比較的高頻度が高い組織型であっても、小細胞肺癌については、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しやすいために定位放射線照射の対象とはなりにくいことから本試験の対象とはしない。

### 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<sup>20)21)22)23)</sup>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、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に起因する PS3 のいずれかの場合は、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。

#### b) 摘出術が行われた病変数

「2. 原発巣の組織型の追加」と同様の理由から、これまで開頭術による摘出術が「最大病変に対してのみ行われている場合に適格(その他の病変に対して摘出術が行われていたら不適格)」としていたものを、「同一開頭であれば、最大病変に加えてその他の病変に対して摘出術が行われていても適格」と変更することとした。これは、同一開頭であれば複数病変に対して手術が行われていた場合でも、最大病変に対してのみ摘出術が行われた場合と患者の全身状態はほぼ同様で、本試験に参加することによるリスクおよびベネフィットが変わらないと考えられるためである。米国の Rajesh らの報告<sup>24)</sup>では、複数の転移性脳腫瘍病変を切除した患者群(44 開頭術/26 名)、1 個の転移性脳腫瘍病変を切除した患者群(26 開頭術/26 名)で、開頭当たりの合併症発生割合はそれぞれ、9%(4/44)、8%(2/26)であったと報告しており、1 開頭当たり複数個の病変を切除しても開頭回数当たりの合併症はほぼ同様であった。

### 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、抗癌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。

d) 食道癌

食道癌の症状としては、嚥下困難、背部痛、胸痛、咳、気管食道瘻、大動脈浸潤による大出血、反回神経麻痺などがある。

e) 胃癌

胃癌の症状としては、上腹部痛、食思不振、貧血、体重減少、嘔気・嘔吐、消化管出血、狭窄による通過障害などがある。

f) 子宮頸癌

子宮頸癌の症状としては、不正性器出血、帯下の増量があり、遠隔転移に伴って膀胱症状(頻尿、血尿、排尿障害、尿瘻)、直腸症状(便秘、血便、下腹部痛、イレウス、糞瘻)、神経・骨の圧迫・浸潤による症状(腰痛、下肢の神経痛様疼痛)、周囲の結合組織への浸潤による症状(尿管狭窄、水腎症、下肢の浮腫)などが出現する。

g) 子宮体癌

子宮体癌の症状としては、不正性器出血が最も多く、遠隔転移に伴い子宮頸癌と同様の症状が出現する。

h) 卵巣癌

卵巣癌の症状としては、広範な腹腔内播種・リンパ転移が主で、腹膜播種に伴う腹水・がん性腹膜炎、後腹膜リンパ節転移による腹囲の増大、膨満感、異常な下腹部痛、下部背部痛などがある。

i) 腎癌

腎癌の症状としては、疼痛、血尿、側腹部腫瘍に加えて、発熱、体重減少、貧血、腎静脈や下大静脈内の腫瘍血栓による症状(精索静脈瘤、腎不全、肺塞栓)などがある。

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以下 or 3cmを超える)<sup>25)</sup>、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。<sup>26)</sup>

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 $\geq 3$	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