

200824009B

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18年度～20年度 総合研究報告書

研究代表者 嘉山孝正

平成21年(2009)年4月

## 目次

### I. 総合研究報告

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. 研究成果の刊行に関する一覧表 ————— 119

III. 研究成果の刊行物・別刷 ————— 127

# I. 総合研究報告

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

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ールが承認され、平成18年1月より登録を開始した。本臨床試験の必要症例数は270例であったが、平成21年3月末の登録症例数は86例に留まった。現在、本臨床試験の延長と登録症例数確保のための対策を申請中である。

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立ち、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：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 (JCOG 0504)」(添付資料参照)は平成18年1月から登録を開始したが、平成18年末時点で10例と登録が低迷していた。その為、平成19年度に、各登録施設における登録の障害となる事由のアンケート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 Status5.6%、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平成19年8月に行った。プロトコル改訂後は、平成18年の約2.7倍の登録ベースとなり、平成19年末には登録症例数が30例となった。更に、平成20年2月には、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、同年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、平成21年3月末には86例の登録症例を確保した。しかしながら、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。

平成21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点の中程度知能低下は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、独創的であり、臨床試験が完遂できれば日本からがん治療のエビデンスを発信できることが期待される。

放射線照射と高次神経機能障害に関しては、研究分担者の白土博樹、中川恵一らが以前より取り組んでおり、その研究成果を平成18年度に報告した (JAMA 295(21): 2535-2536, 2006)。この研究は定位放射線照射単独と定位放射線治療に全脳照射を併用する二群間でのランダム化比較試験であり、132例 (定位放射線照射単独群67例、全脳照射併用群65例) の検討で、Neurotoxic effects 全体としては、二群間の差は認められなかったが、症候性白質脳症の発症が、単独群で0であったのに対して、併用群では3例、無症候性白質脳症では単独群2例に対して併用群で7例と高率に発生していることが明らかとなった。この研究は、放射線療法に異なる放射線療法を組

み合わせるもので、摘出術を前提とする我々のプロトコールJCOG0504とは異なるが、放射線による高次脳機能障害の発生を示唆するものとして重要な知見が得られたことになる。平成19年には、白土、中川らが、上述の臨床試験における高次脳機能障害を詳細に検討し、全脳照射群において進行性の高次脳機能障害が生じることを明らかにした (Int. J. Radiat Oncol Biol Phys 68(5): 1388-1395, 2007)。また平成19年度には、同じく研究分担者の佐伯らが、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、検討を行っている (Jpn J Neurosurg (Tokyo) 16: 833-839, 2007)。この結果、予防的全脳照射を併用せずとも追加の定位放射線照射は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になるものと考えられる。

更に最近になり、2003年に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。

前述のごとく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係するエビデンスとなることが期待される。

#### F. 研究発表

\*論文に関しては、各年度の総括報告書と対応させて代表的なものを記載した。その他に関してはII. 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 Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G. : Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases : a randomized controlled trial. JAMA. : 2006 : 295(21) : 2535-6.

② 嘉山孝正 : ガイドラインの意義と解釈 EBMと賢くつきあう方法のすべて 標準医療の意義と解釈. 外科の立場から. 脳神経外科ジャーナル. : 2006 : 14 : 245

③ Narita Y, Shibui S : Cases with carcinomatous Meningitis and cerebral infarction. Jpn J Clin Oncol 36 : 676 : 2006.

④ 渋井壯一郎 : 治療成績の読み方. 田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫 (編) 「EBMに基づく脳神経疾患の基本的治療方針」改訂第2版. P70-73, メジカルビュー社, 2006.

⑤ 西川 亮 : 転移性脳腫瘍. 田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫 (編) 「EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針」, 改訂第2版, pp. 132-137, メジカルビュー社, 2006.

⑥ Serizawa T, Higuchi Y, Ono J, Matsuda S, Nagano O, Iwadate Y, Saeki N : Gammaknife radiosurgery for metastatic brain tumors without prophylactic whole-brain radiotherapy : result in 1000 consecutive cases. J Neurosurgery (Supple) 105 : 86-90 : 2006.

⑦ 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.
- ⑧ 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.
- ⑨ 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.
- ⑩ 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 magneto-encephalography. *Neurosurgery* 60 : 296-306, 2007.
- ⑪ 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.
- ⑫ 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ルの適応と限界—, *Jpn J Neurosurgery (Tokyo)* 16 : 833-839 : 2007.
- ⑬ 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.
- ⑭ 渋井壮一郎 : 脳腫瘍の放射線・化学療法 *がん看護* 12 : 416-419, 2007.
- ⑮ 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 Neurooncol* 90 : 223-228, 2008.
- ⑯ 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.

- ⑰ Keiichi Nakagawa, Hideomi Yamashita, Hiroshi Igaki, tsuro Terahara, Kenshiro Shiraishi, Kiyoshi Yoda : Contrast medium-assisted stereotactic image-guided radiotherapy using kilovoltage cone-beam computed tomography. Radiat Med (in press)
- ⑱ 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.
- ⑲ 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 Saino M, Kayama T : Fluorescence-guided resection of malignant brain tumors by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin. 16th international brain tumor research and therapy meeting, Napa Valley, 2006.4.
- ② 嘉山孝正 : 転移性脳腫瘍に対する標準的治療. 厚生労働省がん臨床研究「がん医療均てん」事業・がん医療均てん研修会. 山形. 2006年3月.
- ③ 櫻田 香, 嘉山孝正 : 5-aminolevulinic acid (5-ALA) によるchemical navigationの有用性. 第15回脳神経外科手術と機器学会. 京都. 2006年4月.
- ④ 佐藤慎哉, 嘉山孝正 : 転移性脳腫瘍に対するSRS・SRTの展望. 第44回日本癌治療学会総会. 東京. 2006年9月.
- ⑤ 渋井壮一郎, 嘉山孝正 : JCOG脳腫瘍グループによる多施設共同臨床試験(JCOG0305, 0504). 第24回日本脳腫瘍学会. 釧路. 2006年10月.
- ⑥ 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.
- ⑦ 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.
- ⑧ 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. 盛岡. 2008年10月.
- ⑨ 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. 盛岡. 2008年10月.
- ⑩ 成田善孝, 宮北康二, 百田洋之, 四



宮あや，渋井壯一郎：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，盛岡，2008年10月。

⑪ 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，盛岡，2008年10月。

⑫ 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，盛岡，2008年10月。

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### 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 PhaseIII」****略称: OPE+WBRT-OPE+SRS-P3**

JCOG 脳腫瘍グループ代表者

渋井杜一郎

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

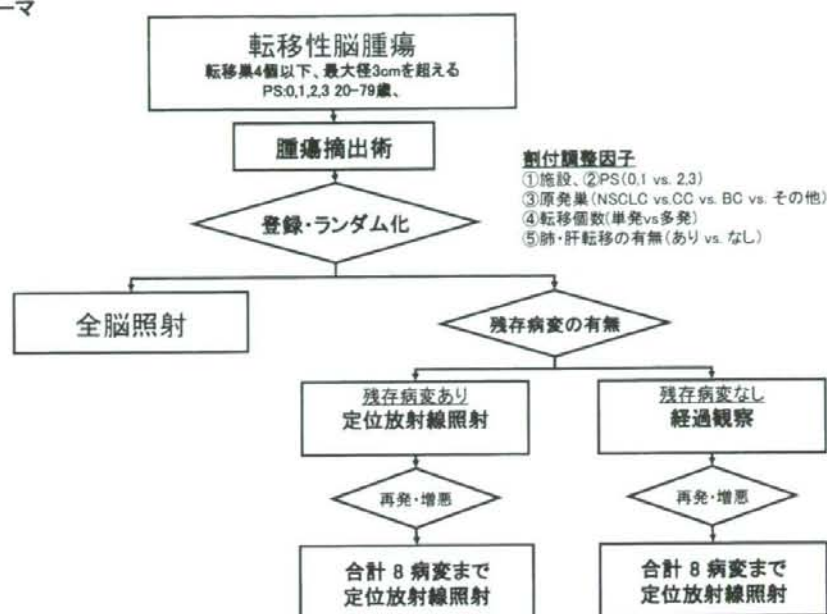
Fax: 023-628-5351

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

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
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り、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って、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でき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、i) 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