

201119012A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

放射線による認知機能障害を回避する転移性
脳腫瘍の治療法に関する研究

平成23年度 総括研究報告書

研究代表者 嘉山 孝正

平成24年（2012）年4月

目 次

I. 総括研究報告

放射線による認知機能障害を回避する転移性脳腫瘍の治療法に関する研究 1

研究代表者：嘉山 孝正

(資料) 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) 2011 年度前期定期モニタリングレポート JCOG0504 (一部抜粋)

II. 分担研究報告

放射線による認知機能障害を回避する転移性脳腫瘍の治療法に関する研究 95

III. 研究成果の刊行に関する一覧表97

IV. 研究成果の刊行物・別刷101

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

放射線による認知機能障害を回避する転移性脳腫瘍の治療法に関する研究
研究代表者 嘉山 孝正 国立がん研究センター理事長・中央病院長・総長

研究要旨

転移性脳腫瘍治療に関しては、これまで行われた3つのランダム化比較試験の結果に基づき、単発転移例に対する標準治療は摘出術＋全脳照射とされてきた。しかし、全脳照射は遅発性の認知機能障害を引き起こすとされ、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の報告もある。原発巣のがん治療が功を奏し生存期間が延長するに従い、この全脳照射後の遅発性認知機能障害は無視できない問題である。本研究は、標準とされている「摘出術＋全脳照射」にかわり、放射線による認知機能障害を回避する新たな治療レジメを開発することを目的としている。我が国では、近年、転移性脳腫瘍に対する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、病巣周囲の正常脳への影響を抑えることが可能である。本研究は、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、放射線による認知機能障害を回避可能ではないかとの仮説にたち、世界初の試みとして「摘出術＋定位放射線照射」の有効性を問う JCOG 臨床試験（JCOG0504）を行うものである。当初、平成 20 年度で終了の予定であったが、20 年度内に登録症例が確保できず、平成 21 年度から新たな研究費を受け臨床試験を継続した。種々の登録症例増加対策が功を奏し、平成 21 年度末に登録症例数が中間解析に必要な 135 例に達し平成 22 年度中間解析が行われた。中間解析の結果は、平成 22 年 9 月 11 日に報告され、試験の続行が認められた。今年度は、東日本大震災の影響も心配されたが、何とか 3 例／月を確保し、平成 24 年 1 月末現在の登録症例数は目標の 74%にあたる 201 例である。

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）、渋井壮一郎（国
立がん研究センター中央病院脳神経外
科・副病院長／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
ん研究センター中央病院放射線治療部・
医長）、藤堂具紀（東京大学医科学研究所
先端医療研究センター・教授）、富永悌二

(東北大学医学部神経外科・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)、寶金清博(北海道大学医学部脳神経外科・教授)、三國 信啓(札幌医科大学脳神経外科・教授)、若林俊彦(名古屋大学医学部脳神経外科・教授)。

<五十音順>

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. 20. / 2008. 1. 30. / 2009. 7. 10. / 2010. 8. 18. / 2011. 12. 2. 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3cmを超え、かつその他の病変が3cm以下。すべての病変が大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、臨床研究の質的向上のため、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、研究代表者および研究分担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：8年／追跡期間：登録終了後1年。

【年度別計画】

- ・2005年11月21日登録開始
- ・2009年(平成21年)度：症例集積。

- ・2010年(平成22年)度：中間解析終了。
- ・2013年(平成25年)度：登録終了。
- ・2014年(平成26年)度：結果公表。

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

本研究班は、全脳照射後の遅発性高次脳機能障害を回避するため、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を目的として、JCOG 臨床試験「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)」を平成17年11月より行ってきた。当初予定では、平成20年度で終了の予定であったが、年度内に登録症例が確保できず、平成21年度から新たな研究費を受け臨床試験を継続している。昨年度(平成22年度)は、登録症例増加対策としてこれまでに行った1) 対象がん種に関するプロトコル改訂、2) 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、3) 登録前の手術施設に関する規定の明確化、4) 登録施設の入替え等が功を奏し、登録ペースが向上、中間解析の症例数135例が確保され、中間解析が行われた。中間解析の結果は、平成22年9月11日に報告され、試験の続行が認められた。今年度は、東日本大震災の影響も心配されたが、何とか3例/月を確保し、平成24年1月末現

在の登録症例数は目標の74%にあたる201例である。

平成23年7月末、登録症例数185例でのJCOG データセンターによる定期モニタリングでは、非小細胞肺癌が92例、乳がんが34例、大腸がんが24例、その他が35例であった。転移個数は単発:134例、2個:27例、3個:17例、4個:7例であった。これらの症例は割り付け調整因子に基づき、91例がA群(全脳照射群)、94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86例、B群で59例であった(治療中および報告書未回収が40例)。B群に割りつけられた94例中、45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。また同じくB群で治療期間中の死亡が11例存在した。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13例、B群で11例、定型項目以外のgrade3がA群で8例、B群で6例に認められた。登録後6ヶ月後のMMSEは123例で報告され、30点中24点以上の正常例は89例であったが、20-23点の軽度知能低下は6例、10-19点の中程度知能低下は4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63例、40例、11例、5例、4例と、比較的PSは保たれていた。生存追跡調査が行われた180例の生存期間中央値(MST)は1.19年で、無増悪生存期間中央値(PFS)は0.57年であった。今回の臨床研究の二次

endpoint である、認知機能障害・記憶障害については、有害事象共通用規準 v3.0 の grade 3, 4 の出現割合をみると、A 群では治療 31 日から 90 日以内は 4.2%、91 日以降は 18.0%に対して、B 群では 31 日から 90 日以内が 4.4%、91 日以降が 10.8%と、時間を経るに従いその出現割合の差が増大している。

D. 考察

前述のごとく、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。本研究開始時には定位放射線治療の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のガイドラインでも、2006 年版で定位放射線照射が取り入れられ、更に 2011 年の最新版ではランダム化比較試験はなされていないとの注釈付きで本研究と同様の治療アームが追加されており、本研究が求める治療法は、正に世界が求めているものといえる。

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

1. 論文発表 (代表的なもの)

- (1) Sunayama J, Sato A, Matsuda KI, Tachibana K, Watanabe E, Seino S, Suzuki K, Narita Y, Shibui S, Sakurada K, Kayama T, Tomiyama A, Kitanaka C: FoxO3a Functions as a key Integrator of Cellular Signals that Control Glioblastoma Stem-Like Cell Differentiation and Tumorigenicity. Stem Cells 26(7):696, 2011.
- (2) Mikuni N, Miyamoto S. Surgical treatment for glioma. Neurol Med Chir 50:720-6, 2010.
- (3) Hashimoto S, Shibui S: Comparison of clinical outcomes of surgery followed by local brain radiotherapy and surgery followed by whole brain radiotherapy in

- patients with single brain metastasis: single-center retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol* 15:e475-80, 2011
- (4) Beppu T, Sasaki M, Kudo K, Kurose A, Takeda M, Kashimura H, Ogawa A, Ogasawara K: Prediction of malignancy grading using computed tomography perfusion imaging in nonenhancing supratentorial gliomas. *J Neurooncol* 103(3): 619-27, 2011.
- (5) 栗栖宏多, 鴨嶋雄大, 寺坂俊介, 小林浩之, 久保田佳奈子, 寶金清博: 胆管細胞癌よりの脈絡叢転移性腫瘍の1例. *No Shinkei Geka* 39(10): 991-7, 2011
- (6) Liu K-W, Feng H, Bachoo R, Kazlauskas A, Smith EM, Symes K, Hamilton RL, Nagane M, Nishikawa R, Hu B, Cheng S-Y. SHP-2/PTPN11 mediates gliomagenesis driven by PDGFRA and Ink4a/Arf aberrations in mice and humans. *J Clin Invest* 121:906-917, 2011
- (7) Tetsuya Inoue, Norio Katoh, Hidefumi Aoyama, Rikiya Onimaru, Hiroshi Taguchi, Shunsuke Onodera, Satoshi Yamaguchi and Hiroki Shirato : Clinical Outcomes of Stereotactic Brain and/or Body Radiotherapy for Patients with Oligometastatic Lesions ; *Jpn J Clin Oncol* 40(8):788-794, 2010.
- (8) Nakamura T, Saito R, Sugiyama SI, Sonoda Y, Kumabe T, Tominaga T: Local convection-enhanced delivery of chemotherapeutic agent transiently opens blood-brain barrier and improves efficacy of systemic chemotherapy in intracranial xenograft tumor model. *Cancer Lett* 310:77-83, 2011.
- (9) Knisely JP, Yamamoto M, Gross CP, Castrucci WA, Jokura H, Chiang VL. : Radiosurgery alone for 5 or more brain metastases: expert opinion survey. *J Neurosurg* 113 Suppl:84-9, 2010.
- (10) Koga T, Maruyama K, Tanaka M, Ino Y, Saito N, Nakagawa K, Shibahara J, Todo T: Extended field stereotactic radiosurgery for recurrent glioblastoma. *Cancer* (in press).
- (11) Sakumi A, Haga A, Kida S, Saotome N, Okano Y, Shiraishi K, Onoe T, Yoda K, Ohtomo K, Nakagawa K: First in-situ dose calculation report using in-treatment kilovoltage cone-beam ct and in-treatment linac parameters during volumetric modulated arc therapy. *J Radiat Res (Tokyo)* 52(4):536-7, 2011.
2. 学会発表 (主なもの)
- (1) Sato S, Kayama T: BRAIN METASTASIS-ON-GOING CLINICAL TRIAL-. 第24回国際がん研究シンポジウム (The 24th International symposium in Tokyo) 2011年11月 (東京)

- (2) Shibui S: Clinical trials conducted by JCOG Brain Tumor Group. 8th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology. 2011年5月(Suzhou)
- (3) Tha KK, Terae S, Onodera S, Aoyama H, Shirato H: Difference in Vulnerability to Radiation-induced Changes among Major Cerebral White Matter Fibers: Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Observation. ASNR 50th Annual meeting. 2011年4月(New York)
- (4) 小野寺俊輔, 青山英史, Khin Khin Tha, 寺江聡, 鬼丸力也, 白土博樹: 新たな認知機能検査バッテリーによる照射後認知機能変化の前向き研究. 日本放射線腫瘍学会第24回学術大会. 2011年11月(神戸)
- (5) Suzuki T, Wada S, Eguchi H, Wakiya K, Adachi J, Mishima K, Nishikawa R, Nishiyama M.: Identification of molecules involved in PpIX accumulation in brain tumor induced by oral administration of 5-ALA. AACR. 2011年4月(Orland)
- (6) 角美奈子: 小児腫瘍に対する放射線治療の現状と問題点 (photon の立場から). 日本放射線腫瘍学会第24回学術大会. 2011年11月(神戸)

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。

平素より大変お世話になっております。

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」プロトコル改訂案を提出致します。

改訂理由については、それぞれのプロトコル改訂箇所に記しております。

ご審議の程、宜しくお願い申し上げます。

改訂事項

- 1) 登録期間延長
- 2) 定型章および研究者情報の更新
- 3) モデル説明同意文書の更新

JCOG 脳腫瘍グループ代表者	国立がん研究センター中央病院	渋井壮一郎
JCOG0504 研究代表者	国立がん研究センター	嘉山 孝正
JCOG0504 研究事務局	山形大学医学部	佐藤 慎哉
	山形大学医学部	櫻田 香

○改訂箇所 1:登録期間の延長

本試験は2006年1月より予定登録数270例を目標に試験を開始しました。当初、登録終了予定は2009年1月としておりましたが、3年間の登録期間中に実際に登録された患者数は86名と当初予定の32%でした。そこで、2009年7月10日の第3回プロトコル改訂にて登録期間を3年延長し、登録終了予定を2012年1月としました。しかし、2011年6月までの登録数は185例であり、猶予期間の6か月を考慮しても、270例の登録完了が困難です。このため、再度登録期間の延長を行いたいと考えております。

現在の患者登録ペースは、年間40例程度であり、最初の3年間に比較すると1.5倍に増加しましたが、第3回プロトコル改訂の際に見込んだ年間60例を大きく下回る結果となりました。これは、JCOG0504の対象となる転移巣の大きさが3cmを超える場合にも照射回数を分割して行う定位放射線照射が行われることが多くなったためと考えます。現時点では、その有効性・安全性に関して明らかなエビデンスが無いにも関わらず、定位放射線照射は侵襲が低く入院も短期間ですむため、定位放射線照射設備の普及に伴い、定位放射線照射が治療オプションの1つとして提示されることが多くなり、定位放射線照射を選択する患者が増えたことが考えられます。この傾向は、JCOG参加施設のみならず他施設でも認められています。

本試験の意義をグループ内で再度周知し、また登録施設の交替、追加を行うことで、患者登録ペースを少しでも早くしたいと考えていますが、現状を考えますと、今以上に患者登録ペースを上げるのは難しく、270例を登録するには、さらに2年間の登録延長が必要となります。本改訂により、患者登録期間は当初予定していた3年から8年と大幅な延長となってしまいます。しかし、本試験の対象である転移性脳腫瘍に対する標準治療は現在もRCTによるエビデンスに基づく限り全脳照射であります。上述のごとく明らかなエビデンスが無いにも関わらず日常臨床として定位放射線照射が選択されることが多くなっており、本試験の社会的価値はむしろ試験開始当時より高くなっていると考えられます。従って、本試験を継続する意義は依然として高いものと考えております。

なお、登録期間の再延長については、グループ内で協議し、コンセンサスを得ています。

赤字取り消し青字追記

0.5. 予定登録数と研究期間

登録期間~~6~~8年、追跡期間:登録終了後1年、計~~7~~9年間

2.4.3. 患者登録見込み

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出来るとすると、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。

第3回改訂による変更

当初予定していた登録期間に登録された症例は86例と予定の32%であった。しかしながら、これまでに行った2度のプロトコル改訂により、直近の1年では、年60例の登録が得られており、登録期間を3年延長することにより予定登録症例を達成できるものと判断される。

第5回改訂による変更

その後の検討により、登録期間を2年延長して8年とした。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

第3回改訂による変更

当初予定していた登録期間に実際に登録された症例は86例と予定の32%であった。登録数確保のため研究期間中に行った2度のプロトコル改訂により、直近の1年では、年60例の登録が得られており、登録期間を3年延長することにより予定登録症例を達成できるものと判断され、登録期間延長を行った。

第5回改訂による変更

その後の検討により、登録期間を2年延長して8年とした。

予定登録数:各群135例、両群計270例

登録期間:~~6~~8年、追跡期間:登録終了後1年

ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

○改訂箇所 2:研究者情報、定型記載の更新

16章の研究者情報を更新し、プロトコルマニュアルの最新の記載にあわせて修正いたしました。

○モデル説明同意文書改訂 1:登録期間の延長

登録期間の延長にともない、総研究期間を変更しました。

<p>6 この臨床試験の目的 この試験では、転移性脳腫瘍の腫瘍摘出術を受けられた患者さん 270 人にご参加いただく予定です。試験の予定期間は、西暦 2005 年 月から 7 年間です。</p>	<p>6 この臨床試験の目的 この試験では、転移性脳腫瘍の腫瘍摘出術を受けられた患者さん 270 人にご参加いただく予定です。試験の予定期間は、西暦 <u>2006</u> 年 月から <u>9</u> 年間です。</p>
--	--

以上

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
厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業(H18-がん臨床-一般-009)
「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」
厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業(H21-がん臨床-一般-012)
「放射線による認知機能障害を回避する転移性脳腫瘍の治療法に関する研究」
独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-20
「希少悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」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 1.5

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

略称: OPE+WBRT-OPE+SRS-P3

グループ代表者: 渋井壮一郎

国立がん研究センター中央病院 脳神経外科

研究代表者 : 嘉山孝正

国立がん研究センター

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

Tel: 03-3542-2511 (内線 2212)

Fax: 03-3542-3815

E-mail: tkayama@ncc.go.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

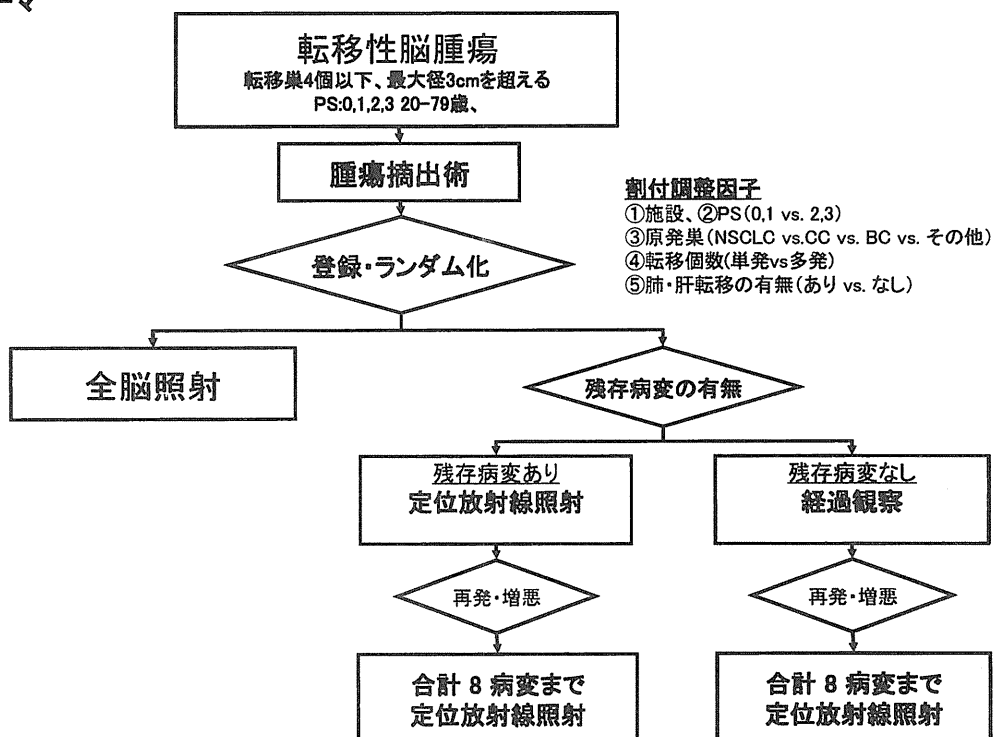
Fax: 023-628-5351

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

2004 年 9 月 11 日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC409)
2005 年 11 月 4 日 JCOG 臨床試験審査委員会審査承認 2005 年 11 月 21 日登録開始
2007 年 8 月 20 日 ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 8 月 24 日発効
2008 年 1 月 30 日 ver1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 2 月 15 日発効
2009 年 7 月 10 日 ver1.3 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 7 月 10 日発効
2010 年 8 月 18 日 ver1.4 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 8 月 18 日発効
2011 年 12 月 2 日 ver1.5 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 12 月 2 日発効

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: 脳内無増悪生存期間、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3 cm 以下 もしくは3 cmを超えるがGTV 10 cc 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3 cm 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:8年。追跡期間:登録終了後1年。総研究期間:9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。

0.6. 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(16.12)

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	17
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	33
6.4. 併用療法・支持療法	34
6.5. 後治療	34
7. 予期される有害反応	35
7.1. 予期される有害反応	35
7.2. 併用薬によって予期される有害反応	36
7.3. 有害事象/有害反応の評価	38
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	39
8.1. 登録前評価項目(A群・B群共通)	39
8.2. 登録後の検査と評価	39
8.3. スタディカレンダー	42
9. データ収集	43

9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM:CRF)	43
9.2.	放射線治療品質管理・品質保証に関するもの	44
10.	有害事象の報告	46
10.1.	報告義務のある有害事象	46
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	47
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応	48
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討	48
11.	効果判定とエンドポイントの定義	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.	統計的事項	52
12.1.	主たる解析と判断規準	52
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	52
12.3.	中間解析と試験の早期中止	54
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	55
12.5.	最終解析	55
13.	倫理的事項	56
13.1.	患者の保護	56
13.2.	インフォームドコンセント	56
13.3.	個人情報の保護と患者識別	57
13.4.	プロトコルの遵守	58
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	58
13.6.	プロトコルの内容変更について	58
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	59
13.8.	補償について	59
14.	モニタリングと監査	60
14.1.	定期モニタリング	60
14.2.	施設訪問監査	62
14.3.	放射線治療の品質管理・品質保証活動	62
15.	特記事項	63
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	63
15.2.	附随研究	63
16.	研究組織	64
16.1.	本試験の主たる研究班	64
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	64
16.3.	JCOG 代表者	64
16.4.	研究グループとグループ代表者	64
16.5.	研究代表者	65
16.6.	研究事務局	65
16.7.	放射線治療研究事務局	65
16.8.	参加施設	66
16.9.	JCOG 臨床試験審査委員会	68

16.10.	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	68
16.11.	JCOG 監査委員会.....	69
16.12.	データセンター/運営事務局.....	69
16.13.	放射線治療品質管理・品質保証支援組織.....	69
16.14.	プロトコール作成.....	70
17.	研究結果の発表.....	71
18.	参考文献.....	72
19.	付表 APPENDIX.....	73

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: 脳内無増悪生存期間、有害事象、PS (ECOG) 非悪化割合、MMSE 非悪化割合