

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¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾、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。⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾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¹¹⁾¹²⁾¹³⁾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されていれば比較的予後が良い場合もあるため遅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、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¹⁴⁾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こと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。¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾

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¹⁵⁾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¹⁶⁾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い傾向にあった。また、Ogawa¹⁷⁾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¹⁸⁾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)¹⁹⁾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²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾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、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²⁴⁾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、抗痙攣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、側腹部腫瘤に加えて、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(3 cm 以下 or 3 cm を超える)²⁵⁾、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。²⁶⁾

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 ≥ 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

2.2. 対象に対する標準治療

2.1.2 で述べたように、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(3 cm 以下 or 3 cm を超える)によって異なるため、単発と多発の場合を分けて、標準治療について以下に記載する。

2.2.1. 単発の場合

1) 欧米での標準治療

単発の転移性脳腫瘍に対しては、腫瘍摘出術や放射線治療、腫瘍摘出術+放射線治療などの検討が行われてきた。

a) 全脳照射 vs 腫瘍摘出術+全脳照射の 3 つの比較試験

1990 年に米国の Patchell らは、単発の転移性脳腫瘍に対して、全脳照射単独(36Gy 12fr)と腫瘍摘出術+全脳照射の 48 例のランダム化比較試験を行った。その結果、MST は腫瘍摘出術+全脳照射群の 40 週に対して、全脳照射群で 15 週と、腫瘍摘出術+全脳照射群で統計学的に有意に MST の延長を認め、局所再発割合(20% vs 52%)、治療後の Karnofsky performance status(KPS)などでも手術+全脳照射群で優っていたと報告した。²⁰⁾ また、手術を加えることによる生存期間の延長には、原疾患がコントロールされていること、脳転移出現までの期間が長いこと、若年であることなどが関連していたと報告している。それに引き続いて、欧州(オランダ)の Vecht らも 1993 年に、全脳照射 vs 腫瘍摘出術+全脳照射の 63 例のランダム化比較試験の結果を報告した。²¹⁾ その結果、全脳照射群の MST6 ヶ月に対して、腫瘍摘出術+全脳照射群の MST10 ヶ月と生存期間で有意に腫瘍摘出術+全脳照射群が上回っていた。また、特に原疾患がコントロールされている場合の手術+全脳照射群の MST が 12 ヶ月と、手術を加えることのベネフィットは原疾患がコントロールされている場合に顕著であったと報告している。それに対して、米国の Mintz らは同じ対象に対して 84 例のランダム化比較試験を 1998 年に報告した²²⁾。MST は全脳照射群 5.6 ヶ月、腫瘍摘出術+全脳照射群 6.3 ヶ月であり、生存期間の延長を示すことが出来なかった。しかし、この試験では、対象集団の KPS が低かったことや、原疾患がコントロールされていない患者が多く含まれていたために、生存期間の延長が認められなかったと考えられている。

b) 腫瘍摘出術単独 vs 腫瘍摘出術+全脳照射の 1 つの比較試験

また、Patchell らは、単発の転移性脳転移に対して、摘出術単独と摘出術+全脳照射(50.4Gy)の 95 例のランダム化比較試験の結果を 1998 年に報告している²³⁾。この結果、全生存期間に有意差は見られなかったが、手術+全脳照射群で脳内の failure が 18%に対して、手術単独群では 70%と多かった。

c) 標準治療

それぞれの試験でのサンプルサイズは少ないものの、上記の 4 つのランダム化比較試験の結果より、原疾患がコントロールされている場合、単発の脳腫瘍に対する欧米での標準治療は腫瘍摘出術+全脳照射と考えられる。

ただし、最大径が 3 cm 以下の病変に対しては、γナイフを初めとする定位放射線照射が急速に普及しつつある。O'Neill²⁷⁾ らは、Mayo Clinic の 35 mm 以下、単発の転移性脳腫瘍に関して、腫瘍摘出術+全脳照射(全脳照射は 82%で施行)を行った 74 例と、定位放射線照射+全脳照射(全脳照射は 96%で施行)24 例の retrospective な解析を行い、頭蓋内の再発(30% vs 29%)、1 年生存割合に差がなかったと報告している。しかし、腫瘍が存在した部位での再発に関しては、手術群での 58%に対して、定位放射線照射で 0%と手術群で有意に多かったと報告している。しかし、前向きランダム化比較試験は行われておらず、定位放射線照射+全脳照射を標準治療とするエビデンスは存在しない。そのため、定位放射線照射の対象となる 3 cm 以下の病変に対して、手術を行うか定位放射線照射を行うかは、施設の方針や設備によって決定されている。

2) 我が国での標準治療

我が国では腫瘍摘出術単独や、腫瘍摘出術+局所照射(全脳照射と同じ照射装置を用い、全脳照射よりも照射範囲を狭めた照射方法、2.3.2-2)に述べる放射線を多方向より集中させる定位放射線とは使用する照射機器や方法が異なる)、腫瘍摘出後に再発したら定位放射線照射を行う、などの治療が各施設の方針に基づいて行われており、標準治療についての統一したコンセンサスは存在しない。JCOG 脳腫瘍グループ 16 施設から得られた昨年一年間の実態調査によると、単発の転移性脳腫瘍に対して摘出術後全脳照射が行われていたのは約 25%にすぎなかった。残りは摘出術のみ 38%、摘出術+局所照射 31%、摘出術+定位照射 6%であった。また、腫瘍径 3 cm 以下の場合には、利用可能であれば定位放射線照射が第一選択と

されている場合も多い。

それに対して JCOG 脳腫瘍グループでは、欧米のエビデンスに基づき、単発の転移性脳腫瘍に関して、腫瘍径が 3 cm 以下の場合には定位放射線照射もしくは腫瘍摘出術＋全脳照射、腫瘍径が 3 cm を超える場合は、腫瘍摘出術＋全脳照射を標準治療とするとのコンセンサスを得た。ただし、腫瘍径 3 cm 以下の場合には、その施設で利用可能であれば定位放射線照射を第一選択とすべきと考える施設が多い。

2.2.2. 多発の場合

多発性の転移性脳腫瘍では、画像上明らかではない他の転移巣が有ると考えられるため、それらに対する治療も含めて全脳照射が選択される場合が多い。しかし、多発性であってもその中の一つ以上の腫瘍の径が大きい場合(3 cm を超える)や、放置すると致命的と考えられる場合、症状がある場合などでは大きな病変に対して手術が適応となる場合がある。また、転移巣の最大の腫瘍径が 3 cm 以下の場合には、数個程度であれば単発の場合と同様に定位放射線照射が選択される場合もある。

上記より、十分なエビデンスは存在しないが、少なくとも 3 cm を超える大きな腫瘍がある場合には、単発の場合と同様に摘出術＋全脳照射が現時点での標準治療と考えられる。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 外科切除術

3 cm を超える転移性脳腫瘍が頭蓋内に存在する場合、腫瘍および周囲の浮腫に伴う頭蓋内圧亢進および正常脳組織の圧迫による神経症状が発生するため、手術による腫瘍摘出術が行われる。

転移部位は大腦と小脳のみが手術適応となる。脳幹などの転移性脳腫瘍は手術手技が難しく、また腫瘍摘出術によって正常脳組織を損傷した場合に致命的となる可能性が高いために手術適応とならない。多発病変が存在する場合は、その最大病変のみが腫瘍摘出術の対象となる。腫瘍摘出術では、可能な限り正常脳組織を損傷せず腫瘍のみを摘出する。

2.3.2. 放射線治療

1) 全脳照射

本試験の対象に対しては、手術摘出術＋全脳照射が標準治療として行われる。全脳照射の線量に関しては、現在の所コンセンサスは存在しないが、総線量 30-50 Gy、1 回線量は 1.5-4 Gy の範囲で報告があり、我が国では総線量 30 Gy、1 回線量 3 Gy が用いられる場合が多い。

全脳照射では、特に遅発性の有害事象が問題となる。遅発性の有害事象としては、白質脳症や脳萎縮とそれに伴う痴呆や認知障害、放射線性壊死、正常圧水頭症、神経内分泌異常などがある。特に、痴呆と認知障害が問題となり、DeAngelis ら²⁸⁾の報告では、総線量 30 Gy 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している。また Ueki²⁹⁾らは、単発性転移性脳腫瘍に対して全脳照射を行った 28 例中 7 例(18.4%)に痴呆が認められたと報告している。さらに Sundaresa³⁰⁾らは、腫瘍摘出術後全脳照射を受けた 61 例中 7 例(11.5%)に放射線壊死 3 例を含む神経障害、認知障害が生じたとしている。National Cancer Institute で脳転移に対する放射線治療を受け 2.4 年以上生存した患者 20 例を対象として放射線障害を検討した Johson³¹⁾らの報告では、13 例(65%)に神経障害があり、知的障害も 13 例(65%)に認められたとしている。

このように、治療が功を奏し生存期間が延長するに従い、全脳照射後の遅発性有害事象は無視できない問題である。このため、最近では転移性脳腫瘍といえども、1 回線量を 3 Gy から 2.5 Gy に下げた全脳照射のほうが臨床現場では増えてきている。現在の最も標準的な全脳照射の線量としては、Andrews らの全脳照射±定位照射の第Ⅲ相試験で用いられた 37.5 Gy/15 回/3 週間という分割照射が挙げられる³²⁾。

上記の理由により、本試験では全脳照射の線量を Andrews らと同じ、総線量 37.5 Gy(1 回線量 2.5 Gy)/15 回/3 週間(5 回/週×3)とする。

2) 定位放射線照射

定位放射線照射は、多方向よりのγ線を一点に集中させ局所に高線量を照射するγナイフと、特殊なりニアック装置を用いて多方向より照射を行い局所に高線量を照射する方法に大別される。また、特殊な定位放射線照射としてサイバーナイフがある。サイバーナイフは、小型リニアック装置、ロボットアーム、X線透視位置認識システムよりなる定位放射線照射装置である。約 50-100 方向程度のX線を病巣に 1 mm 以下

の精度で集中して照射するため、他のリニアック装置を用いた定位照射や γ ナイフとほぼ同等の線量分布を得ることができる。

本試験では、上記のリニアックを用いた照射法、同じリニアックを用いるが上記の特殊な装置を用いたサイバーナイフ、 γ 線を用いた γ ナイフの総称を定位放射線照射と定義する。これらはほぼ同等の効果をもつと考えられることから、本試験ではこれら 3 つの方法をおなじ定位放射線照射として試験治療に用いることとした。

定位放射線照射は、手術に比べて侵襲が少ない、繰り返し施行可能である、手術が不可能な部位でも施行可能であると言ったメリットがあり、手術に代わりうる局所治療と考えられているが、照射対象が一定の大きさを超えると照射線量の均一性が保てなくなる特性があり、3cm を超える大きな病変の治療には技術上の限界がある。

定位放射線照射は、現在急速に普及しつつある。局所治療としての定位放射線照射と手術のランダム化比較は存在しないが、3 cm 以下の単発の転移性脳腫瘍では、定位放射線照射が利用可能である施設では多くの場合は定位放射線照射が第一選択とされているのが現状である。

多発病変に対しても、定位放射線照射の検討が行われている。Kondziolka ら³³⁾は、25 mm 以下、2-4 個の多発性転移性脳腫瘍に対して、(腫瘍摘出術を行わず)全脳照射単独 (30Gy 12fr) と全脳照射 + 定位放射線照射のランダム化比較試験を行った。27 例登録された段階で、1 年時点の local failure が全脳単独群 100% に対して全脳 + 定位群 8% であったため、中間解析の段階で試験が中止された。しかし、MST は全脳照射単独群 7 ヶ月、全脳 + 定位群 11 ヶ月で有意差を認めなかった。現在、同じ対象に対して、全脳照射 vs 定位放射線照射 (γ ナイフ) vs 全脳 + 定位の 3 群の比較試験が進行中である³⁴⁾。また、RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) では、手術適応とならない 1-3 個の転移性脳腫瘍に対して、全脳照射 vs 全脳照射 + 定位放射線照射の 333 例のランダム化比較試験を行った³²⁾。その結果、全体の MST では (全脳単独 5.7 ヶ月 vs 全脳 + 定位 6.5 ヶ月) 有意差を認めなかった。しかし、サブグループ解析ではあるが転移個数が 1 個の場合では MST が全脳単独 4.9 ヶ月に対して、全脳 + 定位 6.5 ヶ月と上回っており (多重性の調整を行わず、 $p=0.039$) (転移個数が 2-3 個では MST が全脳 6.7 ヶ月に対して全脳 + 定位 5.8 ヶ月)、全体での 6 ヶ月時点での KPS 改善・維持割合が (全脳単独 27% vs 全脳 + 定位 43%) と有意に優っていたため、手術適応とならない単発の転移性脳腫瘍に対しては全脳照射 + 定位放射線照射が標準治療であると結論している。

また、日本放射線腫瘍学研究グループ (JROSG) も 4 個以下 3cm 以下の多発病変での定位放射線照射単独と全脳照射 + 定位放射線照射の比較試験を行っており、両群で 120 例 (予定登録数 170 例) を登録した段階の中間解析を報告している (median follow up time=6 ヶ月)。1 年生存割合は定位単独群 26% に対して全脳 + 定位群 36% ($P=0.58$) であり全脳 + 定位群で生存が良い傾向があるが、統計的有意差を認めず生存に関するベネフィットについては確認できないと結論されている。³⁵⁾ また、Sneed らは、初発の脳転移に対して手術を行わず、定位照射単独 (268 例) と全脳照射 + 定位放射線 (301 例) の retrospective な検討を行ったが、定位照射単独に対する全脳 + 定位照射のハザード比が 1.09 であった。この結果から、最初から定位照射に全脳照射を併用することは推奨されないとされている。³⁶⁾

ただし、上記の試験の結果は標準治療である腫瘍摘出術が行われておらず、この結果を本試験の対象である腫瘍摘出術が行われた患者に適用することは難しい。

定位放射線照射を行った場合には、約 15% 以上で嘔気や頭痛、軽度の痙攣などの急性合併症が認められる。また、5-10% の患者で放射線性壊死を生じる可能性がある。

2.3.3. 本試験の治療レジメン

本試験の対象は、多発病変を有する場合と単発である場合に分けられる。以下にそれぞれの場合について述べる。

1) 単発病変の場合

単発の転移性脳腫瘍に対しては、ランダム化比較試験の結果、手術 + 全脳照射が標準治療である。手術 + 全脳照射 vs 手術単独の比較試験が行われた 80 年代～90 年代前半は、転移巣の診断には主に造影 CT が用いられていたが、造影 CT は現在多く用いられているガドリニウム造影 MRI と比較して小さい病変に対する診断能が低いとされている。Davis ら³⁷⁾の報告では、転移性脳腫瘍患者 23 人で造影 MRI にて 67 病変を発見できたのに対して、診断能力を上げるために 2 倍量の造影剤を用いた造影 CT にて 37 病変しか診断できなかったとされている。このように、手術 vs 手術 + 全脳照射の比較試験が行われた時期には、CT で

単発と診断されていても微少な多発転移を見逃しており、その微小病変に対して治療が行われなかったために手術群で再発が多かったのではないかという可能性が指摘されている。それに対して、現在は微小転移をより発見しやすいガドリニウム造影 MRI を用いており、造影 MRI でも単発と診断される場合には、予防的な全脳照射を行わず、再発を発見した際に定位放射線照射を行えばよいとの考え方がある。

以上より、3 cm を超える病変が手術で画像上全摘された対象に対して、予防的な全脳照射を行わずに経過観察し再発時に salvage radiation therapy (救済的放射線治療 再発病変に対しての定位放射線照射) を行うことによって、生存に関して全脳照射を行った場合と同等の有効性が得られる可能性がある。実際に、脳腫瘍グループで行ったアンケート調査によると、単発性脳腫瘍に対しては手術単独が選択される場合が 9/21(43%)あり、その際には再発時に定位放射線照射が選択される場合が多い。また、手術+全脳照射に比べて、1) 患者の QOL を著しく損なう可能性のある痴呆や認知障害などの晩期有害事象が少ない、2) 治療・入院期間が短い、などの理由からより低侵襲の治療であると考えられる。

上記より、標準治療に比べて、同等の有効性とより低侵襲であることが期待できると考えられたために、手術+(残存病変がある場合)定位放射線照射+Salvage Radiation Therapy を試験治療として採用した。

2) 多発病変が存在する場合

多発転移が存在する場合には、明らかではない微小転移があると考えられるため、理論的には全脳照射が必要となると考えられる。しかし、Sneed ら¹⁴⁾は、単発+多発転移性(4 個以下)脳腫瘍で、定位放射線照射単独 62 例と定位放射線照射+全脳照射 43 例の retrospective な比較を行った結果、治療後 1 年の段階では、非再発生存割合が定位単独群の 28%に対して、定位+全脳群の 69%と、有意に定位単独群で再発が多かったが、salvage radiation therapy を行うことによって、MST は定位単独群 11.3 ヶ月、定位+全脳群 11.1 ヶ月と差がなかったと報告している。この結果を受けて、Sneed らは、salvage radiation therapy を行えば全脳照射を行わず定位放射線照射のみで治療が可能と結論している。

また、本試験では手術が行われている為にそのまま当てはめることは難しいが、前述(2.3.2. 2))の JROSG³⁵⁾および Sneed³⁶⁾らの結果からは、多発病変に対する定位放射線照射に全脳照射を併用することの明らかな生存の上乗せ効果は認められていないため、本試験では定位放射線照射に全脳照射の併用は試験治療として採用しなかった。

以上より、3 cm を超える病変が手術で摘出され 3cm 以下の病変が残存している対象に対しても、残存病変に定位放射線照射のみを行い、再発時には単発例と同様に salvage radiation therapy を行うことによって、標準治療である全脳照射と同様の有効性が得られる可能性がある。以上より、単発の場合と同様に、標準治療と同等の有効性と、より低侵襲であることが期待できると考えられるために、手術+(残存・再発病変に対して) salvage radiation therapy を試験治療として採用した。

ただし、高橋らは³⁸⁾4 個以上、5-30 mm の脳転移巣をもつ 25 例を対象として、定位放射線照射と周囲正常組織の被爆量の検討を行い、脳転移巣の数が 8 個を超える場合、周囲脳組織の 50%以上に放射線障害のリスクが増加する 10 Gy に近い 8.7 Gy の被爆が起こることを報告しており、定位放射線照射による脳転移の治療個数は 8 個以下が適当としている。

残存病変の規定(3cm 以下)の変更(第 2 回改訂)

その病変を定位放射線治療で治療可能かどうかは、照射線量の均一性や周囲正常組織への影響などを考慮する必要があり、これらは腫瘍体積によってほぼ規定される。そのため、腫瘍体積の指標としてもっとも測定が簡易な腫瘍の最大径が用いられる場合が多く、本試験でも多発病変が存在する場合の残存病変については「腫瘍最大径 3cm 以下」を適格と規定していた。しかし、腫瘍径での規定は腫瘍が球形の場合を前提としており、例えば本試験の対象集団で発生する「腫瘍摘出後に摘出腔の周囲に半月～三日月状に腫瘍が残存した」患者においては、腫瘍最大径が 3cm を超える場合であっても腫瘍体積が小さいために定位放射線照射が可能な患者が多く存在することが試験開始後に判明した。このような患者を本試験の対象とすべきかどうかについて脳腫瘍グループの班会議で議論が行われ、対象とすべきとのグループのコンセンサスが得られた。そのため、「腫瘍最大径が 3 cm を超える場合でも、腫瘍の肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume: GTV) が 10 cc 以下であれば適格とする」改訂を行うこととした。ただし、理論的には腫瘍が不整形である場合にも GTV が同等であれば周囲正常組織に対する影響はほとんど変わらないと考えられるが、これについての臨床的な有害事象の差や有効性の違いに関するデータはこれまで報告されていないため、腫瘍が球形の場合の最大径 3cm に相当する GTV14 cc よりも少ない GTV10 cc と規定することとした。また、不整形の腫瘍に対する γ ナイフ、X ナイフ、サイバーナイフなど定位放射線のモダリティ間での周囲脳への影響の差異に関しては、GTV 10 cc 以下であればその影響に大きな差は無いと考えられるためにモダリテ

イを問わず本改訂を適応することとする。

ただし、単発・多発いずれの場合でも、全脳照射を行わないことによって以下のリスクが考えられる。

- i) 脳内の再発が増加する可能性がある。
- ii) 繰り返し salvage radiation therapy が行われた場合には経済的負担が増える可能性がある。

標準治療群[腫瘍摘出術＋全脳照射]および試験治療群[手術±(残存病変がある場合)定位放射線照射± Salvage Radiation therapy]で、本試験の対象群の各病変に対して行われる治療を、単発、多発の場合別に以下の表に示す。

治療群	3 cm を超える病変	3 cm 以下の病変	その他の脳組織
単発	標準	摘出術＋全脳照射	全脳照射
	試験	摘出術＋ (残存病変がある場合)定位放射線照射	(病変無し)
多発	標準	摘出術＋全脳	全脳照射
	試験	摘出術＋ (残存病変がある場合)定位放射線照射	定位放射線照射

* 試験治療群で定位放射線照射を行う病変は、正常脳組織への照射線量を考慮し、残存病変・再発病変を含め 9 個以下とする³⁹⁾。

2.3.4. 後治療

本試験の対象に対しては、脳転移巣に対する治療後には化学療法、ホルモン療法などの全身治療が行われる場合がある。しかし、以下の理由により、後治療(試験治療群においては定位照射の間の併用療法もしくは後治療)にて行われる全身療法については規定しないこととする。

- 1) 原発巣によって行われる治療が異なるために全身療法をプロトコールで規定することが難しい。
- 2) 脳転移を有する場合は StageIV の中でも予後が悪い集団であり、標準的な全身療法を単一レジメンとして統一することが難しい。
- 3) Patchell²⁰⁾らの報告では、転移性脳腫瘍の治療成績に、後治療(手術、放射線、化学療法)の種類は関係なかったとされている。また、Mintz²²⁾らの検討においても、化学療法、ホルモン療法の有無が取り上げられているが、転移性脳腫瘍の治療成績に後療法が影響を与えたとの記載は無い。また非小細胞肺癌に関しては、本邦における 100 例に対する全脳照射単独と全脳照射＋化学療法群との比較試験において、生存期間に差がないことが報告されている³⁹⁾。

ただし、割付群によって後治療の有無が偏ったばあいにはバイアスが生じる可能性があるため、本試験に登録する段階で、i)全身療法を行うかどうか、ii) 行う場合にはそのレジメンについて各施設で宣言を行い、プロトコール治療完了後には可能な限り宣言に従って治療を行うことによってバイアスが生じないようにすることとする。全身療法の有無とレジメンについてはモニタリングの項目とし、参加施設へのフィードバックを行うこととする。

標準治療群の放射線照射中は、全脳照射と全身治療を併用した場合の安全性が不明であるために、全身療法の併用は行わない事とする。試験治療群の定位放射線についても、照射日の全身治療の併用は行わない。ただし、照射日以外については全身療法の併用を行って良いこととする。

また、試験治療群において、増悪・再発にて最大径が 3 cm を超える病変が出現した場合、定位放射線を追加することが出来ないためプロトコール治療を中止とする。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験では、Primary endpoint を全生存期間、Secondary endpoints を脳内無増悪生存期間、有害事象、PS (ECOG) 非悪化割合、MMSE (Mini Mental Status Examination) 非悪化割合とする。

Primary endpoint は、全生存期間とする。転移性脳腫瘍は生存期間中央値が7-11ヶ月程度であり1年の追跡期間をおくことにより十分に評価可能であると考えられる。

また、転移性脳腫瘍に対する治療の大きな目的の一つは、転移性脳腫瘍によって発生しているもしくは今後発生するであろう神経症状の改善・維持である。そのため、有効性に関する secondary endpoints として、神経症状の指標である「PS (ECOG) 非悪化割合」および「MMSE 非悪化割合」を用いる。

MMSE は、医師が患者に合計 11 項目の質問および簡単な作業を行わせそれを 30 点満点で評価する方法である。MMSE は認知能力のテストとして広く用いられ、脳に対する放射線照射による認知障害の影響を調べる目的で用いられている方法であるために採用した。⁴⁰⁾⁴¹⁾また、安全性に関する secondary endpoints として有害事象を用いる。

第4回改訂による変更

有効性に関する secondary endpoints として脳内無増悪生存期間を追加することとした。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

試験治療群(定位放射線照射群)は、標準治療群(全脳照射群)に比べて、全脳照射を行わない事から毒性が少ないことや治療期間が短いといった臨床的有用性を期待できる。全脳照射を行わないメリットについて、治療期間が短いことは治療期間が全脳照射群では全脳照射に約3週間が必要なものに対して、定位放射線照射群では定位放射線照射を行ったとしても1日で終了するため、エンドポイントとして証明せずとも明らかであると考えられる。また、全脳照射に伴うリスクとしては、痴呆や認知障害、脳壊死など、様々な有害事象があるため、それらを総合的に評価する必要があり、統計学的検定に適した単一の指標に統合したり、予め decision rule を定めることが困難かつ不適切と考えられるために、検定に基づく判断規準は定めない。

従って、本試験の主たる臨床的仮説は、「試験治療(定位放射線照射群)が標準治療(全脳照射群)に対して全生存期間で劣らないことが証明された場合に、試験治療群をより有用な治療法と判断する」とする。

後述する考察(「11.2.予定登録数・登録期間・追跡期間」参照)に基づいて必要登録数を計算し、また IRB 承認に時間がかかることも考慮して、登録3年、追跡1年、片側 α 5%、検出力80%とすると1群135例、計270例が必要となる。

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。

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

1) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整は JCOG における標準となっている。

2) 転移個数(単発 vs. 多発)

転移個数が単発もしくは多発では予後が大きく異なるために割り付け調整因子とした。

3) PS(0-1 vs. 2-3)

「2.1.2.対象集団選択の根拠」の部分で述べたように、PS は転移性脳腫瘍以外の原発巣の状態を表す

ために、PSによって予後が大きく異なることが予測されるために割り付け調整因子に加えた。

4) 原発巣(非小細胞性肺癌 vs. 大腸癌 vs. 乳癌 vs. その他)

原発巣の組織型によって予後が異なり、またそれぞれの癌種によって全脳照射の効果が異なる可能性が高い為に、割付調整因子とした。

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center で、脳転移に対して手術を行った患者では、乳癌(70例)、非小細胞肺癌(231例)、大腸癌(73例)のMSTはそれぞれ13.9ヶ月、11.0ヶ月、8.3ヶ月と報告されている。⁴²⁾

腎癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌、食道癌については、それぞれの頻度が低いため、割り付け調整因子としては「その他」にまとめた。

5) 肺・肝転移の有無(肺転移、肝転移のいずれかまたは両方 vs. なし)

肺・肝臓のいずれかもしくは両方に転移が存在すると、全身状態が悪化しやすく、予後が大きく異なることが予想されるため、肺・肝転移の有無を割り付け調整因子とした。

脳以外の転移部位としては、肺転移・肝転移がもっとも多く、いずれも生命維持に不可欠な臓器であることから全身状態の悪化に繋がりがやすい。その為、肺・肝転移があった場合には予後が悪いことが予想されるために、肺・肝転移の有無を割付調整因子とした。1-3個の脳転移に対して全脳照射 vs. 全脳+定位放射線照射の比較試験である RTOG9508 の全脳照射群のサブグループ解析の結果では、脳転移のみの場合のMSTが8.6ヶ月に対して、脳+脳転移以外の転移が1つの場合のMSTが6.7ヶ月、脳以外の転移が2つであった場合のMSTは5.0ヶ月と脳転移以外の転移巣がある場合に予後が悪い傾向にあった。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験の、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

本試験登録患者にて試験治療群に割り付けられた場合には 2.3.3.で述べたような再発や経済的なリスクが予想される。また、治療に伴うリスクを最小化するために、「4. 患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合にはJCOGの「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

2.6. 本試験の意義

本試験の結果、全脳照射が不必要と判断されれば、全脳照射を行うことによって発生する痴呆が軽減し治療期間が短縮することから、転移性脳腫瘍の患者のQOLが大きく改善する事になる。

また、定位放射線照射群の非劣性が証明されなかったとしても、現在十分なエビデンスのないままに定位放射線照射が普及しつつある現状に対して、エビデンスに基づいた標準治療は全脳照射を行うことであることを示すことが出来る。

2.7. 附随研究

本試験においては、附随研究は計画されていない。

2.8. 特記事項

- 1) 本試験では、患者登録を行った施設で全脳照射もしくは定位放射線照射が施行できない場合は、放射線治療を同じブロック内の他施設で行うことを許容する。詳細については、15.1を参照。
- 2) 本試験では、症例登録が摘出術後に行われる。そのため登録施設外で手術が行われた症例であっても、術後に転院してプロトコル治療を登録施設で行う場合には登録を行うことを許容する。

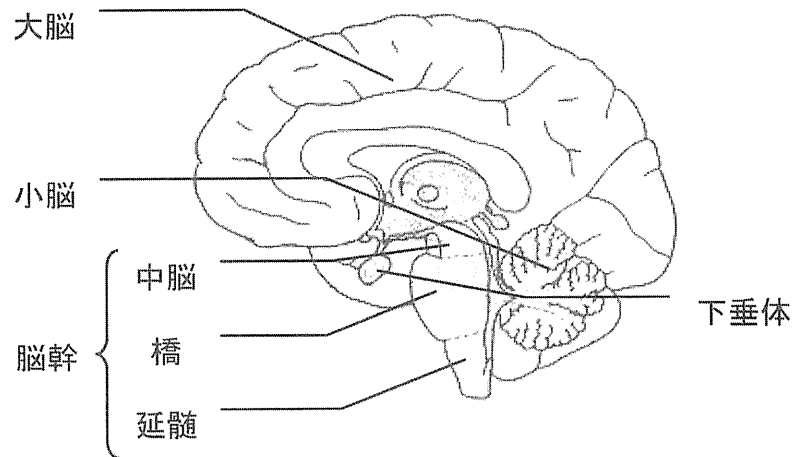
3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. 脳の解剖

1) 脳の区分

脳は大きく、大脳、小脳、脳幹(中脳、橋、延髄)に区分される。

また、大脳の下面に下垂体が存在する。



2) テント上(腔)とテント下(腔)

頭蓋内腔は小脳テントによってテント上(腔)とテント下(腔)に分けられる。

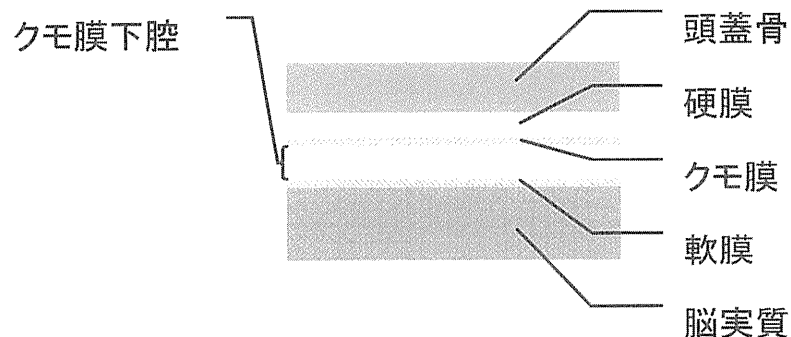
テント上(腔)には大脳が、テント下(腔)には脳幹(中脳、橋、延髄)、小脳が含まれる。

テント上(腔)は大脳鎌によって不完全な形で左右に分けられる。

3) クモ膜下腔

脳実質は外側より、頭蓋骨、硬膜、くも膜、軟膜によって囲まれている。

- **硬膜**: 硬膜は頭蓋骨の内面を内張りするように存在し、一部が頭蓋内腔に大きく張り出して大脳鎌、小脳テントを形成する。
- **クモ膜**: クモ膜は硬膜の内面に密接して存在する。クモ膜と軟膜の間は髄液で満たされており、クモ膜下腔を形成する。
- **軟膜**: 軟膜は脳実質にじかに接して存在する。



3.2. 組織型

1. 大腸がん組織学的分類(TNM 分類第 6 版(UICC,2002 年版))

網掛け部分が本試験の対象となる。

- 1) 良性上皮性腫瘍
- 2) 悪性上皮性腫瘍
 - 腺癌 Adenocarcinoma
 - 高分化腺癌 Well differentiated adenocarcinoma (wel)
 - 中分化腺癌 Moderately differentiated adenocarcinoma (mod)
 - 低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma (por)
 - 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)
 - 印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)
 - 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma (scc)
 - 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma (asc)
 - その他の癌 (Miscellaneous carcinomas)
- 3) カルチノイド腫瘍
- 4) 非上皮性腫瘍
- 5) リンパ系腫瘍
- 6) 分類不能の腫瘍
- 7) 転移性腫瘍
- 8) 腫瘍性病変

2. 乳がん組織学的分類(乳がん取扱い規約第 15 版)

網掛け部分が本試験の対象となる。

- 1) 非浸潤がん
 - 1a.非浸潤性乳管がん
 - 1b.非浸潤性小葉がん
- 2) 浸潤がん
 - 2a.浸潤性乳管がん
 - 2a 1 乳頭腺管がん
 - 2a 2 充実腺管がん
 - 2a 3 硬がん
 - 2b.特殊型
 - 2b 1 粘液がん
 - 2b 2 髄様がん
 - 2b 3 浸潤性小葉がん
 - 2b 4 腺様嚢胞がん
 - 2b 5 扁平上皮がん
 - 2b 6 紡錘細胞がん
 - 2b 7 アポクリンがん
 - 2b 8 骨・軟骨化成を伴うがん
 - 2b 9 管状がん
 - 2b 10 分泌がん(若年性がん)
 - 2b 11 その他

3) Paget 病

3. 非小細胞肺癌 新 WHO 分類 (1999 年)

網掛け部分が本試験の対象となる。

- 1) 前浸潤性病変
- 2) 扁平上皮癌
- 3) 小細胞癌
- 4) 腺癌
- 5) 大細胞癌
- 6) 腺扁平上皮癌
- 7) 多形、肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌
- 8) カルチノイド腫瘍
- 9) 腺液線型癌
- 10) 分類不能癌

4. 卵巣癌(表層上皮性間質性悪性腫瘍: 卵巣癌取り扱い規約(1990))の分類

網掛け部分が本試験の対象となる。

漿液性腫瘍(Serous tumours)

- 腺癌(Adenocarcinoma)
- 表在性乳頭状腺癌(Surface papillary adenocarcinoma)
- 腺癌線維腫(Adenocarcinofibroma)

粘液性腫瘍、内頸部型、腸上皮型および混合型

(Mucinous tumours, endocervical, intestinal and mixed types)

- 腺癌(Adenocarcinoma)
- 腺癌線維腫(Adenocarcinofibroma)

類内膜腫瘍(Endometrioid tumours)

- 腺癌(Adenocarcinoma)
- 腺癌線維腫(Adenocarcinofibroma)
- 腺肉腫(Adenosarcoma)
- 中胚葉性混合腫瘍(Mesodermal mixed tumour, Carcinosarcoma)
- 間質肉腫(Stromal sarcoma)

明細胞腫瘍(Clear cell tumours)

- 腺癌(Adenocarcinoma)
- 腺癌線維腫(Adenocarcinofibroma)

ブレンナー腫瘍(Brenner tumours)

移行上皮癌(Transitional cell carcinoma)

混合型上皮性腫瘍(Mixed epithelial tumours)

未分化癌(Undifferentiated carcinoma)

分類不能(Unclassified)

卵管癌、腹膜癌においては、卵巣癌の分類に準じて分類する。

5. 子宮頸癌(子宮頸癌取扱い規約 改訂第2版)

網掛け部分が本試験の対象となる。

A. 上皮性腫瘍と関連病変

a. 扁平上皮病変

- 1) 扁平上皮乳頭腫
- 2) 尖形コンジローマ
- 3) 異形成-上皮内癌
- 4) 微小浸潤扁平上皮癌
- 5) 扁平上皮癌

b. 腺上皮病変

- 1) 内頸部ポリープ
- 2) ミュラー管乳頭腫
- 3) 腺異形成
- 4) 上皮内腺癌
- 5) 微小浸潤腺癌
- 6) 腺癌

c. その他の上皮性腫瘍

- 1) 腺扁平上皮癌
- 2) すりガラス細胞癌
- 3) 腺様嚢胞癌
- 4) 腺様基底細胞癌
- 5) カルチノイド
- 6) 小細胞癌
- 7) 未分化癌

B. 間葉系腫瘍

C. 上皮性・間葉性混合腫瘍

D. その他の腫瘍

E. 続発性腫瘍

6. 子宮体癌(子宮体癌取扱い規約 第2版)

網掛け部分が本試験の対象となる。

- 1) 子宮内膜増殖症
- 2) 子宮内膜異型増殖症
- 3) 子宮内膜ポリープ
- 4) 子宮内膜癌
 - a) 類内膜癌
 - b) 漿液性腺癌
 - c) 明細胞癌
 - d) 粘液性腺癌
 - e) 扁平上皮癌
 - f) 混合癌
 - g) 未分化癌

7. 腎癌(腎癌取扱い規約 第3版)
網掛け部分が本試験の対象となる。
- 1.腎腺腫(良性)
 - 2.腎細胞癌
 - 2.1 淡明細胞癌
 - 2.2 顆粒細胞癌
 - 2.3 嫌色素細胞癌
 - 2.4 紡錘細胞癌
 - 2.5 嚢胞随伴性腎細胞癌
 - 2.6 乳頭状腎細胞癌
 - 3.集合管癌
8. 胃癌(胃癌取扱い規約 第13版)
網掛け部分が本試験の対象となる。
- 一般型 Common Type
- 乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap)
- 管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub)
- 高分化型 well differentiated type (tub1)
 - 中分化型 moderately differentiated type (tub2)
- 低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma (por)
- 充実型 solid type (por1)
 - 非充実型 non-solid type (por2)
- 印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)
- 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)
- 特殊型 Special Type
- 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma
- 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma
- カルチノイド腫瘍 Carcinoid tumor
- その他の癌 Miscellanerous carcinomas
9. 食道癌(食道癌取扱い規約 第10版)
網掛け部分が本試験の対象となる。
- 良性上皮性腫瘍
- 上皮内腫瘍
- 上皮性悪性腫瘍
1. 扁平上皮癌
 2. 類基底細胞(扁平上皮)癌
 3. 癌肉腫
 4. 腺癌
 5. 腺扁平上皮癌
 6. 粘表皮癌
 7. 腺様嚢胞癌
 8. 内分泌細胞腫瘍
 9. 未分化癌
 - 10.その他分類不能の癌腫
- 非上皮性腫瘍
- リンパ球系腫瘍
- その他の悪性腫瘍
- 腫瘍様病変

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべてみたし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

腫瘍摘出術前の条件

- 1) 術前の Gd(ガドリニウム)造影 MRI^{*1}にて、脳転移巣が 4 個以下である。
- 2) 術前の Gd 造影 MRI^{*1}にて、最大径の脳転移巣が 3 cm を超え^{*2}ており、かつその他の脳転移巣がすべて 3 cm 以下である。(病変が 1 つの場合でも最大径が 3 cm を超えていけばよい)
- 3) 術前の Gd 造影 MRI^{*1}にて、すべての脳転移巣が大腦もしくは小脳に存在する。
- 4) 術前の PS(ECOG)が 0、1、2、もしくは脳転移による神経症状のみに起因する PS3 のいずれかである。
*1:脳転移巣の判定は、1.5T の MRI でスライス厚が 8 mm 以下の条件を用い、造影剤(ガドリニウム)の投与量は通常量(0.2 mL/kg)を用いた画像で判定するものとする。
*2:最大径は、再構成を行わない断面で計測する。断面の方向(矢状断、前額断、水平断などは)問わない。
- 5) 1)~4)の条件を満たせば、登録施設外での摘出術を許容する。

腫瘍摘出術後の条件

- 1) 最大径の脳転移巣に対して、腫瘍摘出術が行われている。
注:全摘できたかどうかは問わない。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。
- 2) 術後の Gd 造影 MRI にて、残存病変がない、もしくは残存病変を含む脳転移巣がすべて 3 cm 以下*である。*ただし、残存病変を含む脳転移巣が 3 cm を超えていても、残存腫瘍の肉眼的腫瘍体積(GTV)(6.1.2. 3.1)a)参照)が 10 cc 以下であれば適格とする。
- 3) 術後の Gd 造影 MRI にて、残存病変を含む脳転移巣が 4 個以下である。
- 4) 原発巣および脳転移巣の組織型が以下と矛盾しない所見が得られている。(組織型分類については、「3.2. 組織型」参照)
 - a) 非小細胞肺癌(扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌のいずれか)
 - b) 乳癌(浸潤性乳管癌、特殊型のいずれか)
 - c) 大腸癌(腺癌、粘液癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌のいずれか)
 - d) 腎癌(腎細胞癌、集合管癌のいずれか)
 - e) 卵巣癌(表層上皮性間質性の悪性腫瘍のうち、間質性悪性成分を含む中胚葉性混合腫瘍および、間質性悪性成分のみを有する間質肉腫、腺肉腫、分類不能は除く)
 - f) 子宮頸癌(扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌、未分化癌のいずれか)
 - g) 子宮体癌(子宮内膜癌のいずれか)
 - h) 胃癌(一般型、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌のいずれか)
 - i) 食道癌(扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌、腺様嚢胞癌、類基底細胞癌、粘表皮癌のいずれか)
 注:ただし、臨床的に明らかに原発巣が特定可能な場合は、脳転移巣の組織型が原発巣と矛盾しなければ原発巣については組織学的に確認されていなくとも良い。
- 5) 脳転移以外の病変(原発・転移)の急激な増悪傾向を認めない。
- 6) 登録時の年齢が、20 歳以上 79 歳以下
- 7) 腫瘍摘出術後 3 日以降、21 日以内である。(手術日が登録日の 3 週間前の同じ曜日の場合は許容する)
- 8) 頭蓋内への放射線治療、登録前の腫瘍摘出術を除く開頭を伴う手術の既往がない。
- 9) 下記のすべての条件を満たす。(すべての検査項目は術後 3 日以降、登録日当日までの最新の検査値を用いる)

白血球数	≥2,000/mm ³
ヘモグロビン	≥8.0g/dl
血小板数	≥100,000/mm ³
GOT	≤200 IU/l
GPT	≤200 IU/l

クレアチニン	≤3.0mg/dl
PaO ₂ (room air)	≥60 torr

- 10) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。
ただし、説明内容の理解・同意が可能であっても、神経症状によって患者本人の署名が困難である場合、患者本人の同意の確認の署名を代筆者が行っても良い。

代筆者は以下の者から患者本人が指名する。

被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

4.2. 除外規準

- 1) 原発巣以外の活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)。
- 2) 妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性
- 3) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 4) Gd 造影剤に対するアレルギーの既往を有する。

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票を FAX 送信する。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

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

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 電話登録の場合、登録後 2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターへ送付する(郵送、FAX、または手渡し)。
- 3) 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって、登録完了とする。
- 5) 登録完了後に「登録確認通知」がデータセンターからFAXにて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。
- 6) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者の登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- 7) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②PS(0,1 vs. 2,3)、③原発巣(非小細胞性肺癌 vs 大腸癌 vs 乳癌 vs. その他)、④転移個数(単発 vs 多発)、⑤肺・肝転移の有無(肺 and/or 肝転移あり vs. なし)で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。「プロトコール逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる。（「14.1.3.プロトコール逸脱・違反」参照）

6.1. プロトコール治療

登録後、A・B 群共に術後 21 日以内にプロトコール治療を開始する。

摘出術が行われた翌日を術後 1 日と数える。

なんらかの理由で開始が術後 21 日以内以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。術後 28 日以内にプロトコール治療が開始できなかった場合プロトコール治療中止とする。

登録後、治療開始までに臨床検査値等が悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断によるが、開始した場合には「経過記録 治療-初期治療」用紙に、中止した場合には治療終了報告用紙に担当医の判断の理由についてその詳細を記載すること。

プロトコール治療は以下の通り。

A 群(全脳照射群):全脳照射

B 群(定位放射線照射群): 残存病変*1 あり: 残存病変に対して定位放射線照射
残存病変*1 なし: 再発まで放射線治療は行わない*2
再発に対して定位放射線照射を行う。

*1: 本試験における残存病変とは、術後 MRI にて以下のいずれかである。

- i) 3 cm を超える病変で腫瘍摘出術が行われたが全摘できなかった病変
- ii) 3 cm 以下の病変で摘出術が行われなかった病変

*2: 全身療法(化学療法、ホルモン療法、その他)は行っても良い。

以下では、リニアックを用いた(サイバーナイフを除く)定位放射線照射をリニアックと記載した。

6.1.1. A 群:全脳照射群

残存病変の有無にかかわらず、全脳照射*を行う。

*: 全脳照射を行えない施設は、事前に規定されたブロック内の他施設で全脳照射を行う(16.8 参照)。
ただし、全脳照射終了後は当該患者の登録を行った施設にてフォローアップを行う。

1. 休止期間等

予定休止期間は設けない。祝祭日等により照射が不可能となった場合は翌治療日に順延し、線量の変更は行わない。

2. 線量と分割法

1 回 2.5 Gy、1 日 1 回、週 5 日、計 15 回、総線量 37.5 Gy、総治療期間 21 日間、許容総治療期間 32 日間とする。

3. 放射線治療装置

4MV 以上の X 線発生装置で、かつ SSD (Source Surface Distance) または SAD (Source Axis Distance) 100 cm 以上のものを用いる。

4. 標的体積(target volume)

MRI および CT 画像を参考とした X 線シミュレーターによる治療計画あるいは CT シミュレーターを用いて治療計画を行う。術前 MRI および必要に応じて CT に基づいて決定するが、手術による構造上の変化や残存腫瘍の状態を考慮し、適切に術後の MRI または CT を参照する。

1) 肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)