

16.8. 参加施設

- 参加施設の追加や登録可能施設の追跡協力施設への変更、研究責任者、コーディネーターの変更などによる内容変更は、プロトコル改訂・改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない。なお、最新の参加施設一覧は JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp/>)で1か月に1度更新されているので、確認可能である。(2011年11月現在)
- JCOG 脳腫瘍グループのうち、本試験への参加予定施設は下記の41施設である。

医療機関名	科名(施設名)	研究責任者	コーディネーター	施設放射線治療責任者	ブロック	施設タイプ*	
北海道大学病院	脳神経外科	寺坂 俊介	小林 浩之	小野寺 俊輔	1	S(I)WR	◎(W)
中村記念病院	脳神経外科	中村 博彦	伊東 民雄	高梨 正美		S(g)R	△(W)
岩手医科大学	脳神経外科	小笠原 邦昭	別府 高明	及川 博文	2	S(I)WR	○
山形大学医学部	脳神経外科	佐藤 慎哉	櫻田 香	野宮 琢磨	3	WR	△(S)
東北大学病院	脳神経外科	富永 悌二	隈部 俊宏	清水 栄二		WR	△(S)
古川星陵病院	脳神経外科	城倉 英史	城倉 英史	城倉 英史		S(g)	×(S)
千葉大学医学部	脳神経外科	佐伯 直勝	岩立 康男	上野 直之	4	WR	△(S)
千葉県循環器病センター	脳神経外科	永野 修	永野 修	永野 修		S(g)	×(S)
埼玉医科大学国際医療センター	脳脊髄腫瘍科	西川 亮	三島 一彦	鹿間 直人	5	S(I)WR	○
国立がん研究センター中央病院	脳脊髄腫瘍科	洪井壮一郎	成田 善孝	角 美奈子	6	WR	△(S)
東京女子医科大学	脳神経外科	村垣 善浩	丸山 隆志	前林 勝也		S(g)WR	◎(S)
東京大学医学部	脳神経外科	齊藤 延人	武笠 晃丈	井垣 浩	7	S(g)WR	○
杏林大学医学部	脳神経外科	永根 基雄	小林 啓一	高山 誠	8	S(I)WR	○
慶應義塾大学病院	脳神経外科	吉田 一成	佐々木 光	深田 淳一	9	S(I)WR	○
名古屋大学医学部	脳神経外科	若林 俊彦	夏目 敦至	石原 俊一	11	WR	△(S)
小牧市民病院	脳神経外科	木田 義久	木田 義久	木田 義久		S(g)	×(S)
京都大学医学部附属病院	脳神経外科	宮本 享	荒川 芳輝	溝脇 尚志	12	S(I)WR	○
田附興風会 医学研究所 北野病院	脳神経外科	白畑 充章	池田 直廉	高木 雄久	13	S(I)WR	○
広島大学病院	脳神経外科	杉山 一彦	山崎 文之	権丈 雅浩	14	WRS	△(S)
たかの橋中央病院ガンマナイフセンター	脳神経外科	秋光 知英	秋光 知英	秋光 知英		S(g)	×(S)
愛媛大学医学部附属病院	脳神経外科	大西 丘倫	原田 広信	藤井 崇	15	S(I)WR	○
熊本大学医学部	脳神経外科	倉津 純一	中村 英夫	村上 龍次	16	WR	△(S)
済生会熊本病院	脳神経外科	西 徹	後藤 智明	後藤 智明		S(g)	×(S)
九州大学病院	脳神経外科	佐々木 富男	溝口 昌弘	吉武 忠正	17	S(s)WR	○
久留米大学医学部	脳神経外科	寺崎 瑞彦	寺崎 瑞彦	淡河恵津世	18	WR	△(S)
新古賀病院	脳神経外科	一ツ松 勤	石堂 克哉	石堂 克哉		S(g)	×(S)
筑波大学臨床医学系	脳神経外科	松村 明	高野 晋吾	櫻井 英幸	19	S(I)WR	○
大阪大学医学部	脳神経外科	吉峰 俊樹	橋本 直哉	磯橋 文明	20	S(I,s) WR	○
大分大学医学部附属病院	脳神経外科	阿部 竜也	初井 泰朋	松本 陽	21	S(I)WR	○
関西医科大学附属枚方病院	脳神経外科	浅井 昭雄	浅井 昭雄	鎌田 実	22	WR	△(S)
蘇生会総合病院	サイバーナイフセンター	坪倉 卓司	坪倉 卓司	坪倉 卓司		S(g)	×(S)
静岡県立静岡がんセンター	脳神経外科	中洲 庸子	三矢 幸一	西村 哲夫	23	S(I)WR	○
長崎大学病院	脳神経外科	松尾 孝之	鎌田 健作	林 靖之	24	S(I)WR	○
鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	脳神経外科	有田 和徳	平野 宏文	平木 嘉幸	25	WR	△(S)
藤元早鈴病院	脳神経外科	八代 一孝	八代 一孝	八代 一孝		S(g)	×(S)
日本大学医学部附属板橋病院	脳神経外科	渡邊 学郎	福島 崇夫	齋藤 勉	26	S(I)WR	○

がん・感染症センター都立駒込病院	脳神経外科	篠浦 伸禎	田部井 勇助	唐澤 克之	27	S(I)WR	○
兵庫医科大学	脳神経外科	有田 憲生	泉本 修一	上紺屋憲彦	28	S(I)WR	○

*: 施設タイプ

S: 定位放射線照射が施行可能 ()内は定位放射線照射の種類 g: γナイフ l: リニアック、ハイパーナイフ s: サイバーナイフ W: 全脳照射が施行可能

R: フォローアップが可能 Rを含む施設のみから登録が可能

◎: 登録可能、すべてのプロトコール治療をその施設で行い、かつ同じブロック内の登録可能施設で登録された()内の治療(S: 定位放射線照射、W: 全脳照射)を行う。

○: 登録可能、かつすべてのプロトコール治療をその施設で行う。

△: 登録可能、かつ()内の治療(S: 定位放射線照射、W: 全脳照射)を同じブロック内の他施設で施行

×: 登録不可能、かつ同じブロック内の登録可能施設で登録された()内の治療(S: 定位放射線照射、W: 全脳照射)のみを行う。

16.9. JCOG 臨床試験審査委員会

本研究実施計画書は参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG 臨床試験審査委員会の審査承認を得たものである。

(委員の所属・構成は 2005 年 4 月現在)

委員長	飛内賢正	国立がんセンター中央病院
副委員長	大津 敦	国立がんセンター東病院
委員	西條長宏	国立がんセンター東病院
委員	下山正徳	名古屋医療センター/国立がんセンター中央病院
委員	福田治彦	国立がんセンター
委員	藤原康弘	国立がんセンター中央病院
委員	島田安博	国立がんセンター中央病院
委員	渡辺 亨	国際医療福祉大学
委員	久保田馨	国立がんセンター東病院
委員	國頭英夫	国立がんセンター中央病院
委員	南 博信	国立がんセンター東病院
委員	佐野 武	国立がんセンター中央病院
委員	池田 恢	国立がんセンター東病院
委員	早川和重	北里大学医学部
委員	手島昭樹	大阪大学医学部
委員	田村友秀	国立がんセンター中央病院
委員	加藤治文	東京医科大学
委員	朴 成和	静岡県立がんセンター
委員	笹子 充	国立がんセンター中央病院
委員	安藤暢敏	東京歯科大学 市川総合病院
委員	堀田知光	東海大学医学部
委員	高嶋成光	四国がんセンター
委員	吉川裕之	筑波大学臨床医学系
委員	森谷亘皓	国立がんセンター中央病院
委員	鷲巣賢一	静岡県立がんセンター
委員	岩本幸英	九州大学医学部
委員	平岡真寛	京都大学医学部
委員	※野村和弘	国立がんセンター中央病院
委員会事務局長	室 圭	国立がんセンター中央病院

ただし、※印の委員は脳腫瘍グループのメンバーであるため審査には直接加わらない。

連絡先: JCOG 運営事務局 プロトコル審査委員会事務局
 国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター
 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
 TEL: 03-3542-2511 (内線 2404)
 FAX: 03-3542-7006
 E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.10. JCOG 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視(有害事象報告、中間解析審査、モニタリングレポート審査、プロトコル改訂審査など)を受ける。

(委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/jury.html> 参照。ただし、本試験を実施する研究グループの委員は、本試験の審査には直接加わらない。)

連絡先: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局
 国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター/JCOG 運営事務局

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
 TEL: 03-3542-2511 (内線 2404)
 FAX: 03-3542-7006
 E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.11. JCOG 監査委員会

研究期間中は監査委員会による施設訪問監査を受ける。
 (委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/audit.html> 参照)

連絡先: JCOG 監査委員会事務局
 国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター/JCOG 運営事務局
 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
 TEL: 03-3542-2511 (内線 2404)
 FAX: 03-3542-7006
 E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.12. データセンター/運営事務局

JCOG データセンター
 データセンター長 福田 治彦
 国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター
 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
 TEL: 03-3542-3373
 FAX: 03-3542-3374
 E-mail: jcogdata@ml.jcog.jp

JCOG 運営事務局
 運営事務局長 中村 健一
 国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター
 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
 TEL: 03-3542-2511 (内線 2404)
 FAX: 03-3542-7006
 E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

公式ホームページ <http://www.jcog.jp/>

研究グループ担当者

JCOG データセンター	
統計部門	福田 治彦
DM 部門	山田 英申
JCOG 運営事務局	
研究支援部門	高島 淳生/國枝 太史/金戸 啓介

16.13. 放射線治療品質管理・品質保証支援組織

特定非営利活動法人 放射線治療支援センター

担当: 石倉 聡

〒111-0052 東京都台東区柳橋 1-1-15 浅草橋産業会館柳橋タウン 408 号
 TEL: 03-6802-9304
 FAX: 03-6802-9314
 E-mail: s_ishikura@rtsupport.jp

16.14. プロトコール作成

プロトコール作成

山形大学医学部 脳神経外科 佐藤慎哉

プロトコール作成支援

JCOG データセンター

統計部門

吉村 健一

DM 部門

加幡 晴美

JCOG 運営事務局

研究支援部門

佐藤 暁洋/山内 みずき

17. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

プロトコールで規定された主たる解析・最終解析または公表目的での中間解析がプロトコールに明記されていない場合は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。

ただし、研究代表者または研究事務局は、研究の endpoint の解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表は研究グループ代表者および JCOG データセンター長の下承を得て行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者1名)、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の下承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の下承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局と JCOG データセンター長の下承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

18. 参考文献

- 1) Patchell, R. Brain metastases. *Handbook of Neurology* 1997; 25:135.
- 2) Posner, JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)* 1992; 148:477.
- 3) Sawaya, R, Bindal, RK. Metastatic brain tumors. In: *Brain Tumors*, Kaye, AH, Laws, ER (Eds), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995, p. 923.
- 4) Graus, F, Walker, RW, Allen, JC. Brain metastases in children. *J Pediatr* 1983; 103:558.
- 5) Wen, PY, Loeffler, JS. Management of brain metastases. *Oncology (Huntingt)* 1999; 13:941.
- 6) Johnson, JD, Young, B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 7:337.
- 7) Zimm, S, Wampler, GL, Stablein, D, et al. Intracerebral metastases in solid tumor patients: Natural history and results of treatment. *Cancer* 1981; 48:384.
- 8) Sneed, PK, Larson, DA, Wara, WM. Radiotherapy for cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 7:505.
- 9) Borgelt, B, Gelber, R, Kramer, S, et al. The palliation of brain metastases. Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:1.
- 10) Delattre, JY, Krol, G, Thaler, HT, Posner, JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988; 45:741.
- 11) Lagerwaard, FJ, Levendag, PC, Nowak, PJ, et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:795.
- 12) Wronski, M, Arbit, E, McCormick, B, Wronski M\$[corrected, to Wronski M]. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma [published erratum appears in *Cancer* 1998 Feb 15;82(4):following 800]. *Cancer* 1997; 80:1746.
- 13) Noordijk, EM, Vecht, CJ, Haaxma-Reiche, H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:711.
- 14) Sneed, PK, Lamborn, KR, Forstner, JM, et al. Radiosurgery for brain metastases: Is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:549.
- 15) York JE, Stringer J, Ajani JA, et al. Gastric cancer and metastasis to the brain. *Ann Surg Oncol*. 1999 Dec;6(8):771-6
- 16) Kasakura Y, Fuji M, Mochizuki F, et al. Clinicopathological study of brain metastasis in gastric cancer patients. *Surg Today*. 2000; 30(6): 485-90
- 17) Ogawa K, Toita T, Sueyama H, et al. Brain metastases from esophageal carcinoma: natural history, prognostic factors, and outcome. *Cancer*. 2002 Feb 1;94(3):759-64.
- 18) Nussbaum ES, Djallian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases, Histogy, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996 Oct 15; 78(8):1781-8
- 19) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of brain tumor registry of Japan(1969-1993), 10th ed. *Neurol Med Chir(Tokyo)* 40(Supple): 1-106, 1993
- 20) Patchell, RA, Tibbs, PA, Walsh, JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322:494.
- 21) Vecht, CJ, Haaxma-Reiche, H, Noordijk, EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery?. *Ann Neurol* 1993; 33:583.
- 22) Mintz, AP, Cairncross, JG. Treatment of a single brain metastasis: the role of radiation following surgical resection [editorial; comment]. *JAMA* 1998; 280:1527.
- 23) Patchell, RA, Tibbs, PA, Regine, WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single brain metastases to the brain. *JAMA* 1998; 280:1485.
- 24) Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, et al. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg*. 1993 Aug;79(2):210-6.
- 25) oshinori H, Douglas K, Flickinger JC, et al, Lunsford LD: Brain Metastases Treated with RadiosurgeryAlone: An Alternative to Whole Brain Radiotherapy ? *Neurosurgery* 52:
- 26) Frank J, Peter C, Peter J, et al: Identification of prognostic factors in patient with brain metastasis: a review of 1292 patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol.43 No4. 795-803, 1999
- 27) O'Neill, BP, Iturria, NJ, Link, MJ, et al. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:1169.
- 28) DeAngelis, LM, Delattre, JY, Posner, JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989; 39:789.
- 29) Ueki K, Matsutani M, Nakamura O, et al. Comparison of whole brain radiation therapy and locally limited radiation therapy in the treatment of solitary brain metastases from non-small cell lung cancer. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1996; 36(6); 364-369.
- 30) Sundaresan N, Galicich JH, Deck MD, et al. Radiation necrosis after treatment of solitary intracranial metastases. *Neurosurgery*. 1981; 8 (3); 329-333.

- 31) Johnson BE, Becker B, Goff WB 2d, et al. Neurologic, neuropsychologic, and computed cranial tomography scan abnormalities in 2- to 10-year survivors of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1659-1667.
- 32) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patient with one to three brain metastases: phase III result of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet*. 2004 May 22;363(9422):1665-72.
- 33) Kondziolka, D, Patel, A, Lunsford, LD, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases [In Process Citation]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:427.
- 34) Chougule, PB, Burton-Williams, M, Saris, S, et al. Randomized tretment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole b rain radiotherapy or both (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 38 (suppl):114.
- 35) Aoyama H, Shirato H, Nakagawa K, et al. Interim report of the JROSG99-1 multi-institutinoal randomized trial, comparing radiosurgery alone vs. radiosurgery plus whole brain irradiation for 1-4 brain metastasis. *Proceedings of 40th annual meeting of American society of clinical oncology*. 2004; 23: P108.
- 36) Sneed, PK, Suh, JH, Goetsch, SJ, et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:519.
- 37) Davis, PC, Hudgins, PA, Peterman, SB, et al. Diagnosis of cerebral metastases: Double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12:293.
- 38) Takahashi M, Narabayashi I, Kuroiwa T, et al.: Stereotactic radiosurgery (SRS) for multiple metastatic brain tumors: effects of the number of target tumors on exposure dose in normal brain tissures. *Int. J. Clin. Oncol* 8: 289-296, 2003
- 39) Ushio Y, Arita N, Hayakawa T, et al: Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: A controlled randomized study. *Neurosurgery* 28:201-205, 1991
- 40) Brown PD, Buckner JC, O' Fallon JR, Iturria NL, et al: Effects of Radiotherapy on Cognitive Function in Patients with Low-grade glioma measured by the Folstein Mini-Mental State Examination. *J. Clinical Oncology* 21: 2519-2524, 2003.
- 41) Murray KJ, Scott C, Zachariah B, et al: Importance of the Mini-Mental Statua Examination in the treatment of patients with brain metastases: A report from the Radiation Therapy Oncology Group protocol 91-04. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 48(1): 59-64, 2000.
- 42) Wronski M, Arbit E: Resection of brain metastases from colorectal Carcinoma in 73 patients. *Cancer* 1999. 85(8):1677-85

19. 附表 Appendix

- 説明文書・同意書
- 体表面積表
- 毒性規準 (CTCAE 日本語訳 JCOG/JSCO 版)
- CRF 一式
- MMSE
- MMT
- JCS

2011 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 研究代表者: 嘉山孝正 国立がん研究センター 研究事務局: 佐藤慎哉/櫻田香 山形大学医学部 データマネージャー: 山田英申/相原千賀子 JCOG データセンター 医学的コメント: 高島淳生/國枝太史 JCOG 運営事務局	試験進捗: 登録中 登録開始日: 2006 年 1 月 18 日 登録終了予定: 2012 年 1 月 追跡予定: 登録終了後 1 年 プロトコル改訂: 第 1 回: 2007 年 8 月 20 日 第 2 回: 2008 年 1 月 30 日 第 3 回: 2009 年 7 月 10 日 第 4 回: 2010 年 8 月 18 日	
--	---	--

提出日: 2011 年 9 月 5 日

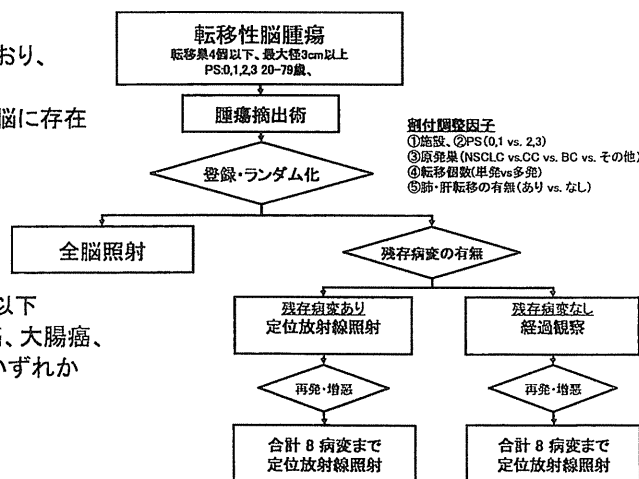
研究概要

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 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

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 を超えており、かつその他の病変が 3cm 以下である
- 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 以下
- 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



割付調整因子
 ①施設、②PS(0,1 vs. 2,3)
 ③原発巣(NSCLC vs. CC vs. BC vs. その他)
 ④転移個数(単発vs多発)
 ⑤肺・肝転移の有無(あり vs. なし)

エンドポイント

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

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: 6 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 原発癌の組織型: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

第2回

- ① 残存病変の規定:適格規準(組み入れ規準)腫瘍摘出後の条件に「ただし、残存病変を含む脳転移巣が3cmを超えていても、残存腫瘍の肉眼的腫瘍体積(GTV)が10cc以下であれば適格とする」を追加
それに合わせて、再発時のB群(定位放射線治療)治療変更規準も変更
- ② 残存病変に関する表記の統一:未満→以下、以上→超えるに変更
- ③ 照射線量の規定変更:B群定位放射線照射群の照射線量について、「腫瘍が不整形の場合は、腫瘍体積(GTV)が4cc以下の場合24Gy、4ccを超える場合は18Gyとする。」を追加
- ④ その他:放射線治療研究事務局の多湖先生より寺原先生へ変更

第3回

- ① 登録期間の延長
- ② 適格規準の変更:適格規準に条件を満たせば、登録施設外での摘出術を許容する
- ③ 予期される有害反応の追加
- ④ 放射線治療内容に関する相談担当者の変更

第4回

- ① Secondary Endpoint「脳内無増悪生存期間」の追記
- ② 併用療法・支持療法に関する記載の補完
- ③ 有害事象項目の修正
- ④ 重篤な有害事象発生割合の記載の変更
- ⑤ MMSE非悪化割合の算出に関する記載の補完
- ⑥ 全身療法に関する記載の補完
- ⑦ 説明文書・同意文書の修正

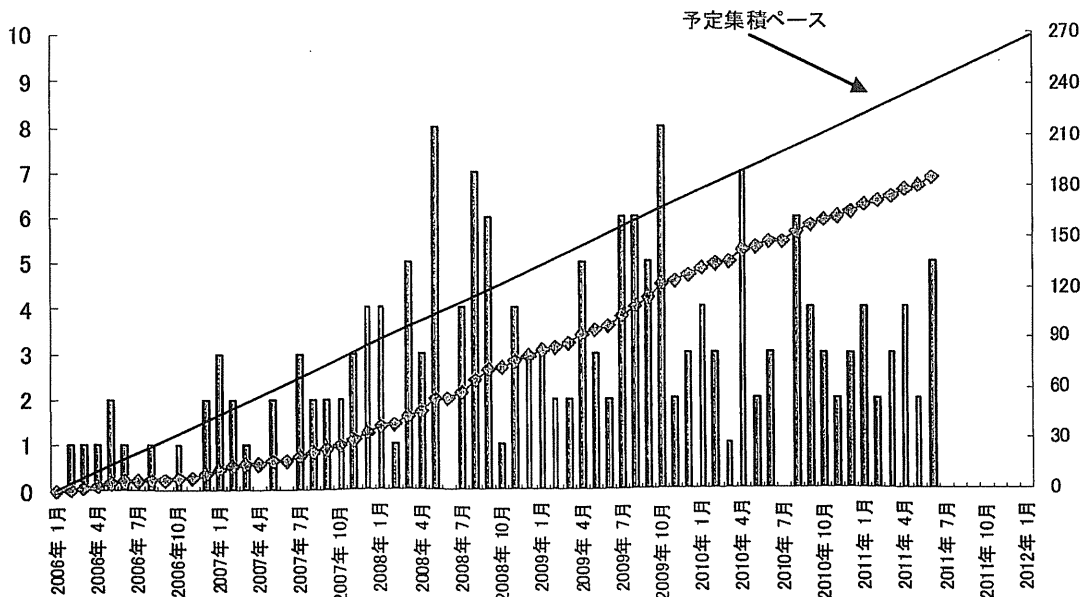
試験進捗状況

2010年9月11日:第1回中間解析にて試験の継続承認。

登録状況

登録例185例(2011年6月30日現在)

集積ペース



背景因子など

背景因子

対象:2011年7月31日までに登録された185例

項目	A群 n=83	B群 n=86	合計 n=169
年齢(歳)			
中央値	60	63.5	61
最小-最大	34-79	28-76	28-79
性別			
男	47	48	95
女	44	46	90

(割付調整因子)	A群 n=83	B群 n=86	合計 n=169
PS			
0	12	16	28
1	41	40	81
2	18	22	40
3	20	16	36
原発巣の組織型			
非小細胞肺癌	47	45	92
乳がん	18	16	34
大腸がん	11	13	24
その他	15	20	35
転移個数			
1	65	69	134
2	8	19	27
3	11	6	17
4	7	0	7
肺・肝転移の有無			
なし	53	52	105
あり	38	42	80

治療前報告 1

対象:2011年8月20日までに治療前報告1用紙が回収された185例

項目	A群 n=91	B群 n=94	合計 n=185
腫瘍摘出術前のPS 神経症状含まず			
0	46	35	81
1	32	38	70
2	13	20	33
3	0	1	1
4	0	0	0
術後かつ登録前21日以内のPS 神経症状含む			
0	28	24	52
1	46	50	96
2	12	12	24
3	5	8	13
4	0	0	0
神経症状含まず			
0	52	40	92
1	32	38	70
2	7	14	21
3	0	2	2
4	0	0	0
神経症状 MMT			
右上肢			
0	0	0	0
1	2	0	2
2	0	0	0
3	0	1	1
4	6	4	10
5	82	89	171
欠損	1	0	1
右下肢			
0	0	0	0
1	1	0	1
2	0	1	1
3	1	0	1
4	4	5	9
5	84	88	172
欠損	1	0	1
左上肢			
0	0	0	0
1	0	0	0
2	0	1	1
3	0	1	1
4	3	5	8
5	87	87	174
欠損	1	0	1
左下肢			
0	0	0	0
1	0	0	0
2	0	1	1
3	1	1	2
4	2	7	9
5	87	85	172
欠損	1	0	1
JCS			
0	71	71	142
1	14	15	29
2	5	6	11
3	1	1	2
10≤	0	0	0
欠損	0	1	1

項目	A群 n=91	B群 n=94	合計 n=185
失語			
なし	79	84	163
あり	12	10	22
MMSE			
30~24	69	78	147
23~20	13	9	22
19~10	8	4	12
9~0	0	1	1
欠損	1**	2	3
原発巣組織型			
<非小細胞肺癌>			
扁平上皮癌	3	10	13
腺癌	35	27	62
大細胞癌	4	4*	8
腺扁平上皮癌	0	2	2
その他*2	0	2	2
不明	3	2	5
<乳癌>			
乳頭腺管癌	7	5	12
充実腺管癌	0	1	1
硬癌	5	3	8
粘液癌	4	3	7
髄様癌	1	1	2
浸潤性小葉癌	0	0	0
腺様嚢胞癌	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	0
紡錘細胞癌	0	1	1
アポクリン癌	0	0	0
骨軟骨化生を伴う癌	0	0	0
管状癌	0	0	0
分泌癌	1	1	2
その他特殊型	0	0	0
不明	0	0	0
欠損	0	1	1
<大腸癌>			
高分化腺癌	3	5	8
中分化腺癌	6	7	13
低分化腺癌	1	0	1
粘液癌	1	0	1
印環細胞癌	0	0	0
線扁平上皮癌	0	0	0
その他	0	0	0
不明	0	1	1
<その他>*3			
腎癌	3	5	8
卵巣癌	5	3	8
子宮頸癌	0	3	3
子宮体癌	0	0	0
胃癌	2	5	7
食道癌	5	4	9
原発巣残存の有無			
T0	0	0	0
Tis	1	0	1
T1	19	17	36
T2	31	35	66
T3	22	26	48
T4	15	13	28
TX	2	3	5
欠損	1	0	1

* neuroendocrine carcinoma の 1 例を含む

**No.26 失語により判定できず

項目	A 群 n=79	B 群 n=78	合計 n=157
リンパ節転移の有無			
N0	22	27	49
N1	21	23	44
N2	25	22	47
N3	19	16	35
NX	3	5	8
遠隔転移の有無			
M0	39	39	78
M1	52	51	103
MX	0	1	1
欠損	0	3	3
遠隔転移 (複数選択を含む)			
肺	33	33	66
肝	8	14	22
骨	11	13	24
遠隔リンパ節	11	13	24
その他*1	7	5	12

*1.遠隔転移その他の詳細

治療前報告 2

対象:2011年8月20日までに治療前報告2用紙が回収された174例

項目	A 群 n=87	B 群 n=87	合計 n=174
残存病変 なし	37	34	71
残存病変 あり	50	53	103

治療経過要約

対象:2011年1月31日までに登録された169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	5	35	40
プロトコル治療終了または中止	86	59	145
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	86	0	86
2.プロトコル治療無効と判断	0	45	45
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 3 cm以上			
「定位照射病変数と再発した病変数」が合計 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			
3.有害事象	0	1	1
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	4	4
(最終プロトコル治療日から 30 日以内の死亡)			
6.治療期間中の死亡	0	7	7
(最終プロトコル治療日から 31 日以降の死亡)			
88.その他の理由	0	2	2

安全性の評価

一般的な有害事象(CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版による)

施設基準値について

- ・2009年5月11日時点の施設調査における施設基準値を使用した。
- ・2008年度後期より男女別施設基準値を用いた。

プロトコル治療開始より30日までの一般的な有害事象(CTCAE 日本語訳 JCOG 版による)

臨床検査値からの Grading

対象:2011年8月20日までに経過記録用紙が回収された145例

A群:全脳照射群

検査項目	G0	G1	G2	G3	G4	%G3-4	%G4	合計	欠損
白血球	39	21	14	2	0	2.6	0	76	2
ヘモグロビン	49	13	14	0	0	0	0	76	2
血小板	75	0	0	1	0	1.3	0	76	2
好中球	47	12	13	1	1	2.7	1.4	74	4
総ビリルビン	68	4	1	0	1	1.4	1.4	74	4
GOT	67	8	1	0	0	0	0	76	2
GPT	66	8	2	0	0	0	0	76	2
クレアチニン	66	8	1	0	0	0	0	75	3

B群:定位放射線照射群

検査項目	G0	G1	G2	G3	G4	%G3-4	%G4	合計	欠損
白血球	47	8	8	1	0	1.6	0	64	3
ヘモグロビン	35	13	15	1	0	1.6	0	64	3
血小板	60	4	0	0	0	0	0	64	3
好中球	49	7	5	3	0	4.7	0	64	3
総ビリルビン	63	1	0	0	0	0	0	64	3
GOT	51	10	3	0	0	0	0	64	3
GPT	52	7	2	3	0	4.7	0	64	3
クレアチニン	56	8	0	0	0	0	0	64	3

*白血球数、好中球、ヘモグロビン、血小板の Grade0 の下限は施設基準値ではなく、JCOG 毒性基準と同じ $4000/\text{mm}^3$ 、 $2,000/\text{mm}^3$ 、 11.0g/dl 、 $10.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ を用いた。

担当医判断の Grade

対象:2011年8月20日までに経過記録用紙が回収された149例

A群:全脳照射群

項目	G0	G1	G2	G3	G4	%G3-4	%G4	合計	欠損
発熱	69	9	0	0	0	0	0	78	
放射線皮膚炎-放射線	39	36	3	0	0	0	0	78	
食欲不振	39	31	6	2	0	2.6	0	78	
悪心	50	23	5	0	0	0	0	78	
嘔吐	62	15	1	0	0	0	0	78	
中枢神経出血	78	0	0	0	0	0	0	78	
中枢神経壊死	78	0	0	0	0	0	0	78	
記憶障害	66	6	4	1	0	1.3	0	77	1
認知障害	61	10	5	1	0	1.3	0	77	1
神経障害:運動性	71	3	0	4	0	5.1	0	78	
神経障害:感覚性	76	1	1	0	0	0	0	78	
痙攣	77	0	0	1	0	1.3	0	78	
傾眠	77	0	1	0	0	0	0	78	
言語障害	70	0	7	1	0	1.3	0	78	
水頭症	77	0	1	0	0	0	0	78	
疼痛-頭部/頭痛	63	12	3	0	0	0	0	78	

B 群: 定位放射線照射群

項目	G0	G1	G2	G3	G4	%G3-4	%G4	合計	欠損
発熱	65	3	3	0	0	0	0	71	
放射線皮膚炎-放射線	71	0	0	0	0	0	0	71	
食欲不振	60	7	1	3	0	4.2	0	71	
悪心	69	0	1	1	0	1.4	0	71	
嘔吐	69	1	1	0	0	0	0	71	
中枢神経出血	71	0	0	0	0	0	0	71	
中枢神経壊死	71	0	0	0	0	0	0	71	
記憶障害	64	4	2	1	0	1.4	0	71	
認知障害	63	6	1	1	0	1.4	0	71	
神経障害:運動性	62	1	5	3	0	4.2	0	71	
神経障害:感覚性	63	5	3	0	0	0	0	71	
痙攣	71	0	0	0	0	0	0	71	
傾眠	71	0	0	0	0	0	0	71	
言語障害	65	0	6	0	0	0	0	71	
水頭症	71	0	0	0	0	0	0	71	
疼痛-頭部/頭痛	62	8	1	0	0	0	0	71	

プロトコル治療開始より31~90日までの一般的な有害事象(CTCAE 日本語訳 JCOG 版による)

担当医判断の Grade

対象:2010年8月20日までに経過記録用紙が回収された139例

A 群:全脳照射群

項目	G0	G1	G2	G3	G4	%G3-4	%G4	合計	欠損
発熱	66	1	4	0	0	0	0	71	
放射線皮膚炎-放射線	47	23	1	0	0	0	0	71	
食欲不振	44	15	9	3	0	4.2	0	71	
悪心	60	7	3	1	0	1.4	0	71	
嘔吐	66	4	0	1	0	1.4	0	71	
中枢神経出血	71	0	0	0	0	0	0	71	
中枢神経壊死	71	0	0	0	0	0	0	71	
記憶障害	62	5	3	1	0	1.4	0	71	
認知障害	60	6	3	2	0	2.8	0	71	
神経障害:運動性	66	2	1	2	0	2.8	0	71	
神経障害:感覚性	69	1	0	1	0	1.4	0	71	
痙攣	65	0	3	2	1	4.2	1.4	71	
傾眠	68	0	2	0	1	1.4	1.4	71	
言語障害	66	0	5	0	0	0	0	71	
水頭症	71	0	0	0	0	0	0	71	
疼痛-頭部/頭痛	67	4	0	0	0	0	0	71	

B 群: 定位放射線照射群

項目	G0	G1	G2	G3	G4	%G3-4	%G4	合計	欠損
発熱	65	1	1	0	0	0	0	67	1
放射線皮膚炎-放射線	65	2	0	0	0	0	0	67	1
食欲不振	55	8	2	1	1	2.9	1.5	67	1
悪心	62	4	1	0	0	0	0	67	1
嘔吐	66	0	1	0	0	0	0	67	1
中枢神経出血	67	0	0	0	0	0	0	67	1
中枢神経壊死	67	0	0	0	0	0	0	67	1
記憶障害	63	2	1	1	0	1.5	0	67	1
認知障害	61	3	1	0	2	2.9	2.9	67	1
神経障害:運動性	60	2	3	1	1	2.9	1.5	67	1
神経障害:感覚性	63	3	0	1	0	1.5	0	67	1
痙攣	65	0	2	0	0	0	0	67	1
傾眠	64	0	0	1	2	4.4	2.9	67	1
言語障害	64	0	2	1	0	1.5	0	67	1
水頭症	67	0	0	0	0	0	0	67	1
疼痛-頭部/頭痛	65	2	0	0	0	0	0	67	1

プロトコル治療開始より 91 日以降の有害反応 (CTCAE 日本語訳 JCOG 版による)

担当医判断の Grade

対象: 追跡調査の有害反応に評価があった 157 例

A 群: 全脳照射群

項目	G0	G 1	G 2	G 3	G 4	% G 3-4	% G 4	合計	欠損
発熱	75	5	3	0	0	0	0	83	
放射線皮膚炎-放射線	74	8	1	0	0	0	0	83	
食欲不振	57	8	9	9	0	10.8	0	83	
悪心	71	4	5	3	0	3.6	0	83	
嘔吐	75	3	3	2	0	2.4	0	83	
中枢神経出血	82	1	0	0	0	0	0	83	
中枢神経壊死	81	1	0	1	0	1.2	0	83	
記憶障害	63	8	4	7	1	9.6	1.2	83	
認知障害	64	9	3	6	1	8.4	1.2	83	
神経障害:運動性	73	2	3	5	0	6.0	0	83	
神経障害:感覚性	76	2	2	3	0	3.6	0	83	
痙攣	72	0	7	4	0	4.8	0	83	
傾眠	77	0	1	4	0	4.8	0	82	1
言語障害	73	0	6	4	0	4.8	0	83	
水頭症	81	1	0	1	0	1.2	0	83	
疼痛-頭部/頭痛	75	5	1	2	0	2.4	0	83	

B 群: 定位放射線照射群

項目	G0	G 1	G 2	G 3	G 4	% G 3-4	% G 4	合計	欠損
発熱	65	7	0	1	0	1.4	0	73	1
放射線皮膚炎-放射線	72	1	0	0	0	0	0	73	1
食欲不振	52	10	5	6	0	8.1	0	73	1
悪心	63	5	3	2	0	2.7	0	73	1
嘔吐	67	4	2	0	0	0	0	73	1
中枢神経出血	72	0	1	0	0	0	0	73	1
中枢神経壊死	72	1	0	0	0	0	0	73	1
記憶障害	69	0	0	4	0	5.4	0	73	1
認知障害	63	2	1	4	0	5.4	0	70	4
神経障害:運動性	60	2	0	7	0	9.5	0	69	5
神経障害:感覚性	62	1	4	4	0	5.4	0	71	3
痙攣	66	0	4	3	0	4.1	0	73	1
傾眠	65	1	2	4	0	5.4	0	72	2
言語障害	67	0	1	4	0	5.4	0	72	2
水頭症	68	2	1	2	0	2.7	0	73	1
疼痛-頭部/頭痛	65	5	3	0	0	0	0	73	1

担当医判断の Grade

対象: 追跡調査の有害反応に評価があった 6 ヶ月: 133 例/12 ヶ月: 84 例

A 群: 全脳照射群

時期	項目	G0	G 1	G 2	G 3	G 4	% G 3-4	% G 4	合計	欠損
6ヵ月	ACTH	38	16	0	0	0	0	0	54	13
	ADH	37	17	0	0	0	0	0	54	13
12ヵ月	ACTH	25	6	0	0	0	0	0	31	14
	ADH	25	6	0	0	0	0	0	31	14

B 群: 定位放射線照射群

時期	項目	G0	G 1	G 2	G 3	G 4	% G 3-4	% G 4	合計	欠損
6ヵ月	ACTH	37	19	0	0	0	0	0	56	10
	ADH	38	18	0	0	0	0	0	56	10
12ヵ月	ACTH	25	12	0	0	0	0	0	37	2
	ADH	25	12	0	0	0	0	0	37	2

MMSE

対象: 追跡調査に評価があった6ヵ月:123例/12ヵ月:140例

得点	判定	登録後6ヵ月	登録後12ヵ月
30-24	正常	89	61
23-20	軽度知能低下	6	1
19-10	中程度知能低下	4	5
9-0	高度知能低下	2	0
転院・増悪等による未施行 (死亡による未施行は除く)		34	37
欠損		2	2

PS

対象: 追跡調査に評価があった6ヵ月:123例/12ヵ月:140例

	登録後6ヵ月		登録後12ヵ月	
神経症状含む				
0	63		44	
1	40		21	
2	11		5	
3	5		3	
4	4		2	
転院・増悪等による未施行 (死亡による未施行は除く)	A群:6	B群:9	A群:8	B群:1
欠損	2		0	
神経症状含まず				
0	76		52	
1	32		16	
2	8		5	
3	3		0	
4	4		2	
転院・増悪等による未施行 (死亡による未施行は除く)	A群:6	B群:9	A群:8	B群:1
欠損	2		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:2011年5月31日までの登録数 180例

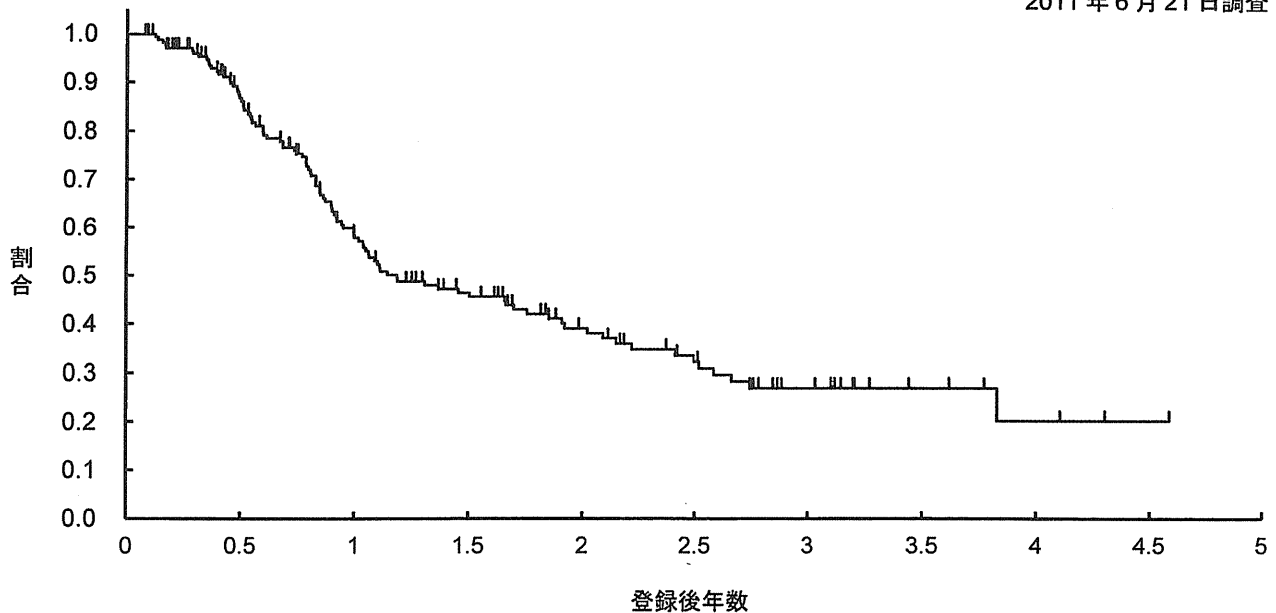
起算日:登録日

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

Kaplan-Meier 法による推定生存曲線

2011年6月21日調査



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)
180例	101例	4.59年	3例	1.19年 (1.02年-1.85年)

* 生存期間中央値(95%信頼区間)の月換算:14.28か月(12.24か月-22.20か月)

1年生存割合 (95%信頼区間)	2年生存割合 (95%信頼区間)	3年生存割合 (95%信頼区間)	4年生存割合 (95%信頼区間)
58.7% (50.5%-66.0%)	39.2% (31.0%-47.3%)	26.9% (18.8%-35.7%)	20.2% (9.1%-34.4%)

脳内無増悪生存期間

解析対象:2011年5月31日までの登録数180例のうち、回答のない1例*を除く179例
(※No.127は生存情報はありますが最終脳内無増悪確認日のデータ未回収のため除いた)

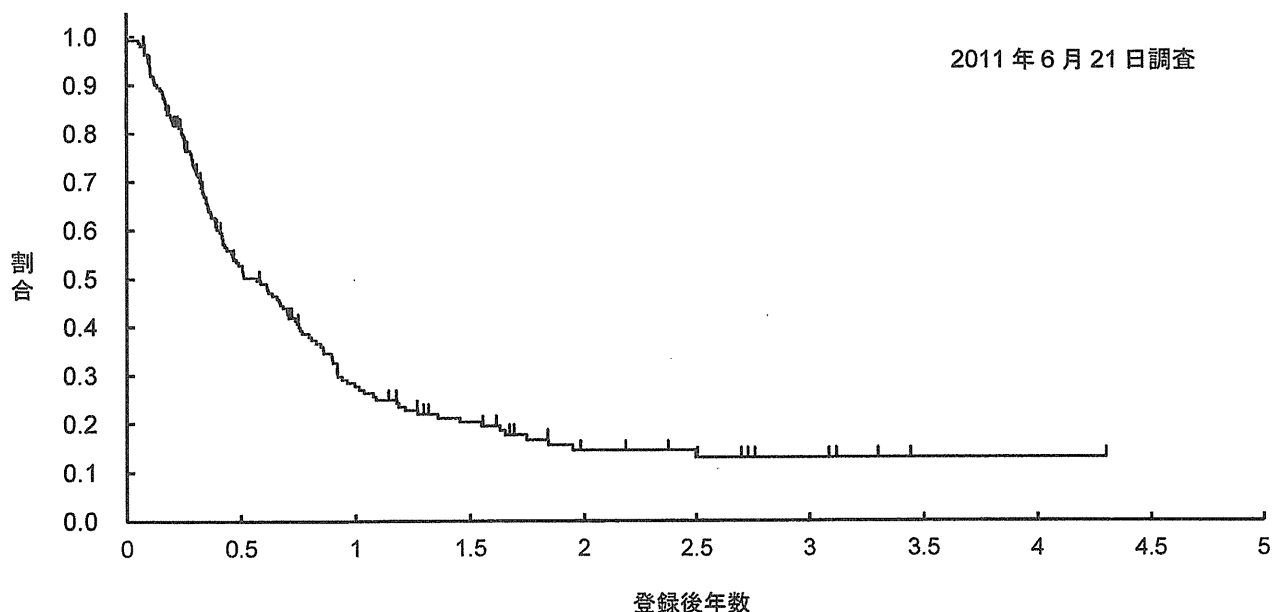
起算日:登録日

イベント:中枢神経系の再発および増悪、もしくは死亡(他臓器の再発や増悪はイベントとも打ち切りともしない)

打ち切り:脳内無増悪生存例、追跡不能例は最終脳内無増悪生存確認日で打ち切り

※従前のモニタリングレポートにおける「無増悪生存期間」と同一のエンドポイントであるが、プロトコル改訂にあわせ、正確を期すため表記を変更した。

Kaplan-Meier 法による推定脳内無増悪生存曲線



解析対象	イベント (脳内増悪・死亡)	打ち切り例の 最長追跡期間	最後のイベントが起こった 時点での脳内無増悪生存	脳内無増悪生存期間 中央値 (95%信頼区間)
179例	135例	4.30年	9例	0.57年 (0.42年-0.71年)

* 脳内無増悪生存期間中央値(95%信頼区間)の月換算:6.84か月(5.04か月-8.52か月)

1年脳内無増悪生存割合 (95%信頼区間)	2年脳内無増悪生存割合 (95%信頼区間)	3年脳内無増悪生存割合 (95%信頼区間)	4年脳内無増悪生存割合 (95%信頼区間)
27.8% (21.0%-35.0%)	14.5% (9.0%-21.2%)	13.1% (7.7%-19.9%)	13.1% (7.7%-19.9%)

追跡調査のデータがアップデートされていない例

2011年8月30日現在

No.	群	施設名	最終無増悪確認日	担当医コメント
127	A	田附興風会医学研究所北野病院	-	退院後一度も外来を受診せず、住所に連絡しても転居になっており所在不明の状態です。

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する 一覧表