

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射の実施の有無を比較するランダム化比較第III相試験に関する研究

研究代表者 山本信之 和歌山県立医科大学内科学第三教室 教授

研究要旨：進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射（PCI）に関しては、初回治療の効果が完全寛解（CR）の症例に対しては標準的治療と考えられている。一方、これまでCRに至らなかった症例でのPCIの意義は明らかではなかったが、2007年にCR例以外に対してPCIを行うことにより、生存率が有意に改善することが欧州より報告され、世界的にはこれが標準となっている。しかし、この報告では、CT・MRIにより脳転移の有無を確認した症例は29%にすぎない。我が国ではMRIの普及は海外と比較し抜きんでおり、脳転移の有無をMRIにて初回治療開始前、および治療経過中に検索することが一般的である。そのため、このエビデンスを我が国の日常診療にそのまま導入すること困難である。そこで我が国の日常臨床に則して、治療前および治療後の経過観察中に脳画像診断にて脳転移の検索を行うことを必須として、進展型小細胞肺癌症例に対するPCIの有効性を検討する第3相試験を実施した。Primary endpoint：全生存期間、Secondary endpoints：脳転移発症率、無増悪生存期間、PCIの毒性として、無治療群と比較してPCI群の優越性を検討するものである。予定登録数を330例とし1回目の中間解析を163例で実施したところ、PCI群で生存期間が有意に延長する可能性が0.00011と示されたため、2013年7月17日、登録数224例にて症例登録を中止した。その結果は、2014年のAmerican Society of Clinical Oncology meeting等で発表した。その後、登録全例の224例での解析を実施したが、やはり、PCI群で有意な生存期間の延長を示すことはできなかった。また、70歳以上の高齢者では、認知機能を示すMMSEの値がPCIにより低下することが確認された。この結果は、MRI等の高度な医療機器が普及しているわが国のような医療環境では、世界標準とされているPCIは不要であることを示したものであり、標準的治療を変える結果として注目されている。

分担研究者 瀬戸貴司

国立病院機構九州がんセンター・統括
診療部 呼吸器腫瘍科 医師

分担研究者 金田裕靖

近畿大学医学部・腫瘍内科 講師

分担研究者 西尾誠人

財団法人がん研究会有明病院・呼吸器
内科 部長

分担研究者 山中竹春

横浜市立大学大学院医学研究科 臨
床統計学 教授

分担研究者 後藤功一

独立行政法人国立がん研究センター
東病院・呼吸器内科 呼吸器内科長

分担研究者 高橋利明

静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内
科 部長

分担研究者 坂 英雄
国立病院機構名古屋医療センター・呼吸器科 がん総合診療部長

分担研究者 高山浩一
九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科学分野 准教授

分担研究者 軒原 浩
国立がん研究センター中央病院・呼吸器内科 医長

分担研究者 原田英幸
静岡県立静岡がんセンター・放射線治療科 医長

分担研究者 武田晃司
大阪市立総合医療センター・臨床腫瘍科 部長

分担研究者 大泉聡史
北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野 准教授

分担研究者 井上 彰
東北大学病院臨床試験推進センター・臨床腫瘍学 特任准教授

分担研究者 澤 祥幸
岐阜市民病院・がんセンター 診療局長

分担研究者 吉岡弘鎮
公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院・呼吸器内科 医長

分担研究者 赤松弘朗
和歌山県立医科大学内科学第三教室・助教

A . 研究目的

進展型小細胞肺癌 (ED-SCLC) に対する予防的全脳照射 (PCI) に関しては, 初回治療の効果が完全寛解(CR)の症例に対しては標準的治療と考えられている。一方、これまでCRに至らな

かった症例でのPCIの意義は明らかではなかったが、2007年にED-SCLCにおいて初回治療奏効例(CR以外も可)に対してPCIを行うことにより、生存率が有意に改善することが欧州より報告された(N Engl J Med: 357, 664-72, 2007)。

しかしながらこの報告については

(1)治療開始時にCT・MRIにより脳転移の有無を確認した症例は29%にすぎない。

(2)我が国ではMRIあるいはCTにより脳転移の有無を初回治療開始前、および治療経過中に検索することが一般的である。また、脳転移検出能に優れるMRIの普及は海外と比較し抜きんでいる。

(3)PCIの照射線量、照射回数に大きなばらつきがあり、化学療法レジメンも統一されていない。

(4)脳転移再発時の治療についても、定位脳放射線治療が広く普及している。

などの理由から、我が国の日常診療にそのまま導入すること困難である。そこで我が国の日常臨床に則して、治療前および治療後の経過観察中に脳画像診断にて脳転移の検索を行うことを必須として、ED-SCLC症例に対するPCIの有効性を検討する第3相試験を計画した。

本試験の結果は、国内の多くの施設で日常臨床に導入可能な我が国発のエビデンスであり、参加施設が全国に広がることから質の高いがん医療水準の均てん化を推進することにもつながる。また、日本における脳MRIによる画像診断等の浸透を世界に対してアピールすることが可能となる。

B . 研究方法

< 研究対象 >

1. 初回化学療法開始前に脳画像検査にて明らかな脳転移を認めない進展型小細胞肺癌症例
2. 2コース以上の初回化学療法に対して腫瘍縮小がみられた症例
3. 初回化学療法終了後かつ登録前4週以内の脳MRI画像検査で脳転移が認められない。
4. 同意取得時年齢が20 歳以上
5. 登録時PS (ECOG) が0 - 2
6. 初回化学療法最終コース開始日から登録までが6 週以内
7. 頭部あるいは頸部への放射線治療の既往がない。
8. 臨床上問題となる精神疾患あるいは身体的合併症を有さない。
9. 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。

< 試験方法 >

PCI 非施行群に対し PCI 群の生存期間に対する優越性を検討するランダム化第 III 相試験
評価項目

Primary endpoint : 全生存期間

Secondary endpoints : 脳転移発症率, 無増悪生存期間, PCIによる毒性

症例数設定

PCI非施行群の2年生存率を10~15%と仮定し、ハザード比=0.71のもとでは、PCI施行群は20~26%の2年生存率を達成できることになる。このとき、 $\alpha=0.05$ (両側), 検出力85%のもとで、必要な総イベント数(死亡数)は約300例と計算される(Freedmanの方法による)。登録期間、追跡期間を考慮し、片群165例、両群計330例を予定登録数とする。

中間解析・効果安全性評価委員会

本試験では2回の中間解析を実施する。1回目の中間解析は予定登録数の1/2の登録が得られた時点のデータを用いて行い、2回目の中間解析は登録が終了し全ての登録患者のプロトコル治療が終了する時点のデータを用いて行う。原則として中間解析中も登録は停止しない。

中間解析の結果は、独立効果安全性評価委員会に報告し、継続の可否について検討する。

登録、割付

委託契約を締結して非営利活動法人西日本がん研究機構(WJOG)のデータセンターを使用する。登録はWJOGデータセンターでの中央登録方式とする。ランダム割り付けに際しては年齢(70歳以上/70歳未満)を調整因子とし、PS(0-1/2)、施設、化学療法に対する効果(CR・Partial Response(PR)/ Minor Response(MR))を動的割り付け因子とする。

< 治療方法 >

最終化学療法開始から4-6週以内に以下の方法でPCIを行う。

1回2.5Gy, 1日1回, 週5日, 計10回, 総線量25Gy, 総治療期間12日間, 許容総治療期間28日間とした。

< 効果・毒性の評価 >

PCIにより予期される有害反応には、PCI治療中の有害事象として脱毛、皮膚炎、頭痛、食欲不振、悪心・嘔吐、めまい、倦怠感、眠気などがあり、PCI後の晩期障害として認識力低下、歩行障害、排尿障害、白質脳症などが知られている。PCI終了後3カ月後、6か月後、9か月後、12か月後、18か月後、24ヶ月後に、PCI関連有

害事象、脳転移の有無、認知機能、PSを評価する。

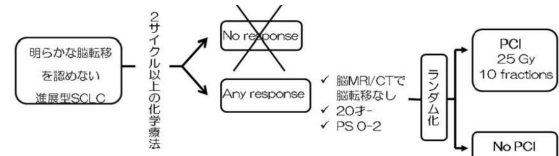
< 倫理面への配慮 >

試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針にしたがって本試験を実施し、以下の事項を厳守した。登録に先立って、すべてに患者に施設の倫理審査委員会承認が得られた説明文書を用いて十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後に患者自身の自由意志による同意を文書にて取得する。

個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。データの取り扱いに関しては直接個人を識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティーを確保し、個人情報の保護を厳守する。

効果安全性評価委員会を組織し、研究者の第三者的監視を行う。

試験シエマ



層別化因子: 年齢 (70歳以上/70歳未満)

動的割り付け: 施設, PS(0-1/2), 化学療法の効果 (CR・PR/MR)

C. 研究結果

本試験については、平成21年4月から症例登録を開始している。予定されている中間解析を163例にて実施したところ、PCI施行群で生存期間が有意に延長する可能性が0.00011であったため、2013年7月17日、登録数224例にて症例登録を中止した。

2014年には、224例全例での生存期間、脳転移発生率と認知機能の指標であるMMSEの解析を実施した。

全例の解析でもPCI群で有意な生存期間の延長は示されなかった($p=0.107$)。

ただし、脳転移の発生率はPCI群で有意に低下していた($p<0.001$)。

MMSEの解析では、70歳以上でPCI群にてMMSEの低下傾向を認め、高齢者ではPCIを実施することで認知機能が低下する可能性が示唆された。

患者背景 (224 例全例)

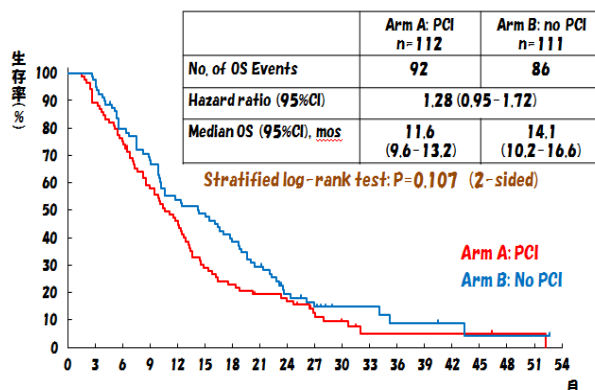
	PCI 施行群 n=113	PCI 未施行群 n=111
年齢		
範囲	43-86	37-86
中央値	69 歳	68 歳
70 歳以上	53 人	51 人
70 歳未満	60 人	60 人
性別		
男性	94 人	98 人
女性	18 人	13 人
PS		
0-1	108 人	107 人
2	5 人	4 人
化学療法の効果		
CR	13 人	13 人
PR・MR	100 人	98 人

PCI 実施状況

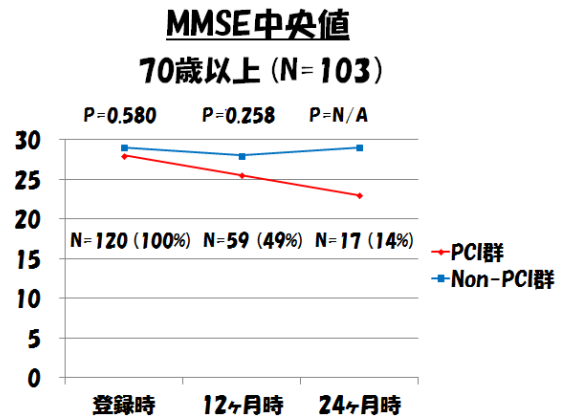
	n=106*
総線量	106
= 25 Gy	
< 25 Gy	0
> 25 Gy	0
PCI の期間	
11 日以下	0
12 日 ~ 28 日	106
29 日以上	0

*: PCI 群の 7 人は PCI 実施せず

全生存期間



MMSE



D. 考察

わが国の医療環境下でのED-SCLCに対するPCIの有用性を検討するランダム化比較試験を実施した。前述のように、本治療に関しては、欧州のグループよりNew England Journal of Medicineに報告され(N Engl J Med: 357, 664-72, 2007)、米国や欧州の主なガイドラインに、標準的治療として記載されている。しかしながら、その実施状況がわが国の日常診療の医療現場と大きくかけ離れていたこと、ED-SCLCの腫瘍特性から(がんの増大スピードが速い)、抗がん剤治療後で他に画像で確認できる腫瘍が残存していた場合、PCIの実施により生存期間の延長が得られることが論理的に考えにくいこと、などよりわが国での再現性を確認する必要があると考え実施した。

欧米のガイドラインに記載されている治療であったため、有効中止を考慮し2回の間中解析を予定していたが、実際には1回目の中間解析で無効中止と判断され、登録を中止している。本試験ではPCIの有用性が示されなかったため、抗がん剤治療後に脳MRIで真に脳転移がないことが確認された症例で、他の臓器に腫瘍が残存している場合にはPCIが不要であることが証明されたと考えている。

前報の欧州の試験では、PCI施行前のMRI実施率が低頻度であったため、実際は既に脳転移を有していた症例が一定頻度で含まれており、それらの症例に放射線治療を行うことで脳転移の治療になり、結果として生存期間が延長された可能性があるのではないかと類推される。

欧米では、MRIの普及率はわが国と比較して低

率であり、治療後の脳転移の有無を全症例でMRIを用いて確認することは困難である。逆に、放射線治療医はわが国と比較して充足しているため、放射線治療を実施することに困難を感じることは少ない。そのため、MRIで脳転移を確認することなく脳症状がないものを脳転移がない症例としてPCIを実施するのは、日常臨床に則していると思われる。しかしながら、わが国では逆に放射線治療医は少なくMRI装置は潤沢に普及している。そのため、化学療法後にMRIを実施して脳転移の有無の確認することは普通に実施できるのに対し、放射線治療の実施件数を増やすことは容易ではない。

それぞれの地域の医療事情に則した臨床試験を実施することが重要であることは言うまでもない。また、海外で報告された重要なエビデンスを全てわが国で確認する必要がないことも自明である。しかしながら、明らかにわが国の医療環境と異なった状況下で得られたエビデンスについては、海外の結果を鵜呑みにせず、再確認する必要があるということが確認されたことも今回の試験の重要な成果の一つであると考えている。

全症例での生存期間解析の結果でもPCI施行群で有意に生存期間の延長は示せず、逆に未施行群と比較して逆に生存期間で劣っているような生存曲線が得られている。PCIを実施することで70歳以上の高齢者では認知機能が低下する傾向があり、これが原因の可能性も考えられる。この研究機関終了後も生存期間を追跡し、PCIで生存期間を短縮してしまう傾向があるかどうかについても確認したいと考えている。

E . 結論

進展型小細胞肺癌(ED-SCLC)で化学療法で腫瘍縮小を認めた症例に対しては、予防的全脳照射(PCI)の実施で生存期間の延長は認めなかった

F . 健康危険情報

治療関連死亡などの重篤な有害事象は認められていない。

G . 研究発表

American Society of Clinical Oncology
Meeting 2014年6月
Oral Abstract Session
Prophylactic cranial irradiation (PCI) has

a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial.

T. Seto, N Yamamoto, et al (Abstract 7503)

第55回日本肺癌学会学術集会 2014年11月
プレナリーセッション 進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射の実施の有無を比較するランダム化比較第III相試験

軒原浩、山本信之ら.肺癌 54(5): 264, 2014