

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

先進的高精度三次元放射線治療による
予後改善に関する研究
(臨床研究実施チームの整備)

平成 17 年度 総括研究報告書

主任研究者 平岡 真寛

平成 18(2006)年 3 月

目次

I. 総括研究報告書

先進的高精度三次元放射線治療による予後改善に関する研究 (臨床研究実施チームの整備)	・・・・・・・・・・	1
平岡 真寛		

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

先進的高精度三次元放射線治療による予後改善に関する研究
(臨床研究実施チームの整備)

主任研究者： 平岡 真寛 (京都大学医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学)

研究要旨： わが国における肺癌患者の診察、検査、放射線治療、化学療法、そして治療終了後の経過観察までを一貫して行うための呼吸器内科と放射線科との臨床研究チームを結成した。平成17年度には1. JCOG0403「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線照射を用いた多施設共同臨床試験」に対する症例集積、2. 「局所進行型肺非小細胞肺癌に対する化学放射線放射併用療法の多施設間治療成績の比較調査研究 (アウトカムスタディー)」の症例解析、3. RTOG0239 に準拠した「限局期小細胞肺癌に対する加速多分割照射法を用いた化学放射線療法」のプロトコール作成準備、4. KCOG (関西臨床腫瘍研究会) T-0401「局所進行非小細胞肺癌に対する weekly Paclitaxel/Carboplatin 併用療法による化学療法/放射線同時併用療法と逐次化学療法の検討 (臨床第 I/II 相試験)」の倫理委員会申請から症例集積開始、等の複数の臨床研究を行った。

A. 採択された研究事業での研究概要

現在の臨床医学において、進行期非小細胞性肺癌および限局期小細胞性肺癌に対する標準的治療法は化学放射線療法である。この治療法を効率的に行うためには、呼吸器内科医と放射線腫瘍医との密接なる連携が不可欠である。現在までに欧米では、腫瘍内科医と放射線腫瘍医とのチーム医療体制が確立しており、そのため種々の化学療法と放射線療法とを併用した臨床試験がスムーズに行われてきた。しかしわが国においては、呼吸器内科医と放射線腫瘍医との間で臨床研究を行うためのチーム医療が未だ確立しているとはいえない。

本研究は、わが国における肺癌患者の診察、検査、放射線治療、化学療法、そして治療終了後の経過観察までを一貫して行うための臨床研究チーム作りを目的とし、種々の臨床試験の実施を最終目標とする。

B. 採択された研究事業での研究実績

1. JCOG0403「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線照射を用いた多施設共同臨床試験」に対する症例集積

具体的には上記臨床試験の対象となる、手術不能ないし手術拒否のIA(T1N0M0)期非小細胞肺癌患者を集積する。当該施設は本研究の研究事務局として全症例の管理をおこなっているが、本年度はすべての症例の精度管理を行うとともに、当該施設よりは4症

例の登録を行った。

また JCOG 0403 臨床試験の開始に先立ち、治療計画の施設間差を評価する試験を行った。具体的には、参加予定施設に模擬症例4例のCTデータを配布。各施設において標的体積の入力から線量分布の計算に至る治療計画を実施した。線量計算アルゴリズムやX線エネルギー、照射方法などは各施設の実地臨床と同じ条件になるよう依頼した。標的体積入力の指標として ITV 体積を評価し、線量分布の指標として PTV の最大線量 (Max)、最低線量 (Min)、95% 体積線量 (D95)、Homogeneity index (HI) および Conformity index (CI) を評価した。その結果 ITV 体積のばらつきは変動係数で 16.6% となり、従来の報告と概ね一致するものであった。ITV 体積の施設間格差は有意とは言えなかった。線量分布に関しては、Max, Min, D95, HI において施設間差が有意であった。

2. 「局所進行型肺非小細胞肺癌に対する化学放射線放射併用療法の多施設間治療成績の比較調査研究 (アウトカムスタディー)」の症例解析

これは京都大学放射線科・呼吸器内科および関係施設の化学放射線併用療法の治療成績に関するアウトカムスタディーである。本年度はデータ解析を行った。具体的には、京大病院関係9施設の参加が得られ、419症例の検討を

行った。対象は年齢 64.5±9.5 歳，男/女=354/65，病期：IIIA 期/IIIB 期=189/230，組織型：Sq./Ad./Large./Others = 225/154/14/26. であった。IIIA 病期 189 症例については MST は 21.2(月)であった。化学放射線療法(CRT)群，化学放射線療法後手術(OP/CRT)群，放射線単独(RT)群の生存期間中央値は、それぞれ 19.1 月，61.7 月，and 18.0 月であり、CRT 群，OP/CRT 群の全生存期間を検討すると両者間に有意差が得られた(p = 0.038)。しかし、CRT 群、RT 群間の全生存期間の検討では、有意差が得られなかった(p = 0.573)。多変量解析の結果、年齢、PS、重複癌、糖尿病、病期、白血球、ヘモグロビンが予後因子として挙げられた。組織型、喫煙は予後因子として選択されなかった。治療スケジュール別の解析結果では、全生存期間に有意差は認めなかった。併用する化学療法に関する解析ではプラチナ製剤を含む化学療法の方が予後がよい傾向にあり、プラチナ製剤の中ではシスプラチン使用群がカルボプラチン使用群より予後がよかった。(P=0.0365)

3. RTOG0239 に準拠した「限局期小細胞肺癌に対する加速多分割照射法を用いた化学放射線療法」のプロトコール作成
国内では同様の試験は前例がなく、米国 RTOG と緊密な連携をとりながら、限局期小細胞肺癌に対する加速多分割照射法を用いた臨床試験を開始する。
本年度は JMO と JROSG との協力を得てプロトコール本文および症例登録用紙(CRF)の翻訳版を作成した。
4. KCOG (関西臨床腫瘍研究会) T-0401 「局所進行非小細胞肺癌に対する weekly Paclitaxel /Carboplatin 併用療法による化学療法/放射線同時併用療法と逐次化学療法の検討 (臨床第 I/II 相試験)」の症例集積

これは、京都大学呼吸器内科・放射線科関係施設を中心とした臨床第 I/II 相研究である。京大病院においては 2005 年 10 月に院内倫理委員会での承認を得てから登録開始している。2006 年 3 月時点で薬剤量レベル 1 に 6 症例が登録され、今後レベル 2 に進む予定であ

る。レベル 1 の 6 例中の 4 症例は京都大学病院からの登録である。

倫理面への配慮

上記臨床試験に当たっては、十分に倫理面に配慮している。

C. 考察

JCOG0403 「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線照射を用いた多施設共同臨床試験」は、本邦で最初の高精度放射線治療に関連する多施設共同試験であり、またその内容はわが国より生まれた体幹部定位照射の有用性を実証しようとするものであり、その臨床試験実現の意義は高い。

JCOG 0403 臨床試験の開始に先立ち、治療計画の施設間差を評価する試験を行った。その結果 ITV 体積のばらつきは変動係数で 16.6%となり、従来報告と概ね一致するものであった。ITV 体積の施設間格差は有意とは言えなかった。線量分布に関しては、Max, Min, D95, HI において施設間差が有意であった。その原因としては線量計算アルゴリズムの影響が最も大きいと考えられた。

以上の点より、施設間差は、標的体積入力では許容範囲内であったが、線量分布においては許容できないと考えられた。このため本試験では使用できる線量計算アルゴリズムの種類を制限することとした。

また「局所進行型肺非小細胞肺癌に対する化学放射線放射併用療法の多施設間治療成績の比較調査研究 (アウトカムスタディー)」においても、大規模な臨床第 II 相・第 III 試験の遂行のためには施設間較差についての解析は重要な問題である。本研究ではその点にも留意し、現在までの化学放射線療法の問題点を明らかにするとともに、今後の臨床研究のための基盤整備に役立つ結果が得られることが期待できる。

RTOG0239 に準拠した限局期小細胞肺癌に対する加速多分割照射法を用いた化学放射線療法については、米国 RTOG と緊密な連携をとりながら、限局期小細胞肺癌に対する加速多分割照射法を用いた臨床試験を近日中に開始する予定である。

KCOG (関西臨床腫瘍研究会) T-0401 「局所進行非小細胞肺癌に対する weekly Paclitaxel /Carboplatin 併用療法による化学療法/放射線同時併用療法と逐次化学

療法の検討（臨床第 I/II 相試験）」も重要な臨床研究である。現在までに米国・日本において最も多く行われている化学・放射線治療は Paclitaxel+Carboplatin の化学療法と放射線治療の併用であるが、日本における臨床成績が確立した治療であるとは言えない。また日本人においては放射性肺臓炎の発生頻度が高いとされており、同治療の安全性は必ずしも確立しているとはいえず、日本人を対象とした臨床研究が必要である。本研究では、日本人における本治療法の奏効率と有害事象の検討を目標とする。

本研究の母体となる放射線科と呼吸器内科との間では従来より毎週 1 回の定期臨床カンファレンスが開催されている。このカンファレンスにおいては、肺癌患者に関する放射線治療の適応の有無、化学放射線療法の患者状況について検討しているとともに、本研究チームの総括を行った。

現在までに作成してある（1）プロトコル作成チーム、（2）化学療法実施チーム、（3）臨床データ管理チーム、（4）患者追跡調査チーム、が緊密な連携をとりながら、複数の臨床研究の運営をめざした。

まず（1）プロトコル作成チームは JMO との協力の上で「限局期小細胞肺癌に対する加速多分割照射法を用いた化学放射線療法」のプロトコル翻訳文作成を行った。特に合併症の記述や治療計画の記述については、詳細に検討している。次に（2）化学療法実施チームは、KCOG: T-0401「局所進行非小細胞肺癌に対する weekly Paclitaxel /Carboplatin 併用療法による化学療法／放射線同時併用療法と逐次化学療法の検討（臨床第 I/II 相試験）」のプロトコル実施に向けて入院、外来化学療法マニュアルを作成した。本マニュアルを活用して、入院中ないし外来における化学療法の安全な実施をめざしている。

京都大学は外来化学療法部をもち、外来化学療法に重点をおいている。本研究では、その活用を目標とするとともに、その問題点を解析した。

また（3）臨床データ管理チームでは、JCOG0403「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線照射を用いた多施設共同臨床試験」の施設内データ管理を行った。最後に

（4）患者追跡調査チームでは、「局所進行型肺非小細胞肺癌に対する化学放射線放射

併用療法の多施設間治療成績の比較調査研究」において、追跡調査を行った。

現在までにわが国における肺癌患者の診察、検査、放射線治療、化学療法、そして治療終了後の経過観察までを一貫して行うための呼吸器内科と放射線科との臨床研究チームを作成した。また肺癌共通外来の実現に向けても検討中である。

D. 健康危険情報

特になし

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

特になし