

201020039A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

放射線治療期間の短縮による治療法の
有効性と安全性に関する研究

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 加賀美 芳和

平成 23 (2011) 年 3 月

目次

I. 総括報告書	
放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究 ——	1
加賀美 芳和	
II. 研究分担者研究報告	7
III. (資料) プロトコル	49
「T1-2NOMO声門癌に対する放射線治療の加速照射法と 標準分割照射法のランダム化比較試験」 (JCOG0701)	
「乳房温存療法の術後照射における短期全乳房照射法の安全性に 関する多施設共同試験」 (JCOG0906)	
「T1-2NOMO声門癌に対する放射線治療の加速照射法と 標準分割照射法のランダム化比較試験」 附随研究 「声門がん放射線治療後の急性粘膜炎および音声機能の変化に関する 遺伝子多型の解析研究」 (JCOG0701附随研究)	

I . 総括報告書

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

放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究

研究者代表者 加賀美 芳和 国立がん研究センター中央病院 放射線治療科 医長

研究要旨

「T1-2NOMO声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割照射法のランダム化比較試験」（JCOG0701）、「乳房温存療法術後照射における短期全乳房照射法の安全性に関する多施設共同試験」（JCOG0906）および「限局性前立腺癌に対する寡分割照射法の臨床第II相試験」3臨床試験により放射線治療期間短縮の安全性と有効性を検証することが目的である。治療期間短縮は①患者の経済的負担が軽減、②必要通院日数・入院日数が減少し精神的ならびに時間的負担が軽減、③施設、医療スタッフへの負担が軽減でき医療資源を有効に活用できるという利点がある。

JCOG放射線治療グループの試験で行われている「声門がん」（JCOG0701）および乳がん（JCOG0906）は症例登録行われている。JCOG0701の附随試験として「声門癌放射線治療後の急性粘膜炎および音声機能の変化に関与する遺伝子多型の解析研究」（JCOG0702-A1）の症例登録が開始された。「前立腺癌」は現在プロトコル作成中である。

【声門がん JCOG0701】

I、II期声門がんでは治療期間短縮により局所制御割合が上昇する可能性がある。2.4Gyと一回線量を増量し治療期間を7週から5週に短縮する試験治療と一回2.0Gyの標準治療を比較する第III相試験を行い加速治療の有効性と安全性を評価する。声門がんを対象とした線量分割の第II相、第III相試験は世界的にもほとんどなく科学的評価は不十分である。本試験は我が国の頭頸部がんおよび放射線治療領域では初めての多施設共同第III相試験である。

【声門癌放射線治療後遺伝子多型解析研究 JCOG0701A1】

JCOG0701附随研究として急性反応、晩期反応をエンドポイントとして行うSNPs解析研究である。

【乳がん JCOG0906】

乳がん組織の α/β は2-4と頭頸部がんの10前後と比べ低く1回線量が大きいと効果が高い可能性がある。カナダで乳房温存術後に短期照射群と標準照射群の2群間でのランダム化比較試験が施行された。両者の治療成績は、5年局所無再発生存割合、5年整容性評価、5年遅発性有害事象は統計学的有意差がなく短期照射が標準治療に匹敵できることが示された。本試験はこの試験での短期照射が我が国でも安全に行えるかを検証することが目的である。日本人女性の体型が欧米人と異なっているために乳房の形と照射エネルギーの関係から日本人では皮膚・皮下吸収線量が増加することなどの可能性があり我が国の日常臨床に導入するためには安全性を確認する必要がある。我が国では短期照射の報告は少なく、本試験が我が国での多施設共同試験としては初めて行われる。

【前立腺癌】

寡分割照射は欧米において複数報告されているがまだ多施設共同研究はまだ報告されていない。わが国ではまだほとんど報告がなく有効性、安全性に関しては明らかでない。本試験により有効性・安全性が確認されると従来の放射線治療期間よりも短縮できる。現在プロトコル作成中である。

研究分担者

古平 毅	愛知県がんセンター中央病院 部長	松本 康男	新潟県立がんセンター 新潟病院 部長
鹿間 直人	聖路加国際病院 医長	吉岡 靖生	大阪大学医学部 准教授
晴山 雅人	札幌医科大学医学部 教授	柴田 徹	近畿大学医学部 准教授
光森 通英	京都大学大学院 准教授	中村 和正	九州大学病院
野崎 美和子	獨協医科大学 教授		別府先進医療センター 准教授
小口 正彦	癌研究会有明病院 部長	西山 謹司	大阪府立成人病センター 部長
萬 憲篤	国立病院機構 東京医療センター 医長	宇野 隆	千葉大学医学部 准教授
秋元 哲夫	東京女子医科大学 准教授		
齊藤 吉弘	埼玉県立がんセンター 部長		

A. 研究目的

「T1-2NOMO声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割照射法のランダム化比較試験」(JCOG0701)、「乳房温存療法の術後照射における短期全乳房照射法の安全性に関する多施設共同試験」(JCOG0906)および「限局性前立腺癌に対する寡分割照射法の臨床第II相試験」3臨床試験により放射線治療期間短縮の安全性と有効性を検証することが目的である。治療期間短縮は①患者の経済的負担が軽減、②必要通院日数・入院日数が減少し精神的ならびに時間的負担が軽減、③施設、医療スタッフへの負担が軽減でき医療資源を有効に活用できるという利点がある。これらの研究は平成20年度で終了したががん研究助成金「放射線治療期間の短縮に関する多施設共同臨床試験の確立に関する研究」班(17-17)により企画された。JCOG放射線治療グループの試験で行われている「声門がん」(JCOG0701)および「乳がん」(JCOG0906)は症例登録行われている。JCOG0701の附随試験として「声門癌放射線治療後の急性粘膜炎および音声機能の変化に関する遺伝子多型の解析研究」(JCOG0702-A1)の症例登録が開始された。「前立腺癌」は現在プロトコール作成中である。

B. 研究方法

1. T1-2NOMO声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割照射法のランダム化比較試験 JCOG0701

[目的]

T1-2NOMO声門癌患者(扁平上皮癌)を対象に、一回線量を2.4 Gyに増加し治療期間を短縮した加速照射法を一回2 Gyの標準分割照射法とランダム化比較して3年無増悪生存割合において非劣性であることを検証する。Primary endpoint: 3年無増悪生存割合 Secondary endpoints: 全生存期間、喉頭無増悪生存期間、無病生存期間、音声機能温存生存期間、局所完全奏効割合、推奨治療期間達成割合、有害事象

[対象症例]

以下の適格基準を満たす症例

- 1) 原発部位が声門。
- 2) 病理組織学的に扁平上皮癌と診断。
- 3) T1または、声帯の運動制限のないT2
- 4) NOかつM0。
- 5) 祝祭日に関する条件を満たす治療計画をたてるのが登録前に可能。
- 5) 20歳以上80歳以下
- 6) PS (ECOG): 0~1
- 7) 喉頭に対する外科的手術、頸部への放射線療法の既往なし
- 8) 他のがん種に対する治療、登録前5年以内に抗がん剤での化学療法の既往なし。
- 9) 試験参加について患者本人から文書で同意取得。

[治療方法]

A群: 標準分割照射群
1回線量2 Gy週5回

T1: 66 Gy/33回/45日間

T2: 70 Gy/35回/47日間

B群: 加速照射群

1回線量2.4 Gy週5回

T1: 60 Gy/25回/33日間

T2: 64.8 Gy/27回/37日間

[予定症例数]

360名。算出根拠: 試験治療B群は治療期間短縮による利点があるが、B群がA群に替わって標準治療となるには、3年無増悪生存割合で5%以上下回ることは許容されない。有意水準片側 $\alpha=5\%$ 、非劣性マージン5%、A群、B群の3年無増悪生存割合を各々80%、85%と想定した場合、B群のA群に対する非劣性をDunnet-Gentの方法で検証するのに必要な両群合計の登録数を計算した。有意水準片側5%、検出力80%で両群合計358例が必要となる。不適格例を2例見込み、各群180例、合計360例を目標登録数とした。

[附随試験]

急性反応および晩期反応をエンドポイントとしたSNPs解析研究を開始した。

[年次計画]

平成19年10月より登録開始し登録期間: 4年間、追跡期間: 3年、総研究期間: 7年の予定である。平成21年度症例登録、追跡調査、平成22年度症例登録、追跡調査、平成23年度症例登録終了、追跡調査の予定である。

[症例集積状況]平成23年3月現在250例の登録が行われている。

2. 乳房温存療法の術後照射における短期全乳房照射法の安全性に関する多施設共同試験 JCOG0906

[目的]

浸潤性乳癌の乳房温存手術後で切除断端に癌細胞の露出がない患者を対象として、術後残存乳房への短期照射法「全乳房照射42.56 Gy/16分割/22日間(断端近接例では腫瘍床へのブースト照射10.64 Gy/4分割/4日間あり)」が、我が国において安全に施行可能かどうかを確認する。Primary endpoint: 3年遅発性有害反応発生割合(Grade 2以上) Secondary endpoints: 全生存期間、無病生存期間、患側乳房内無再発生存期間、推奨期間内治療達成割合、急性有害事象発生割合、乳房整容性増悪割合、5年遅発性有害反応発生割合(Grade 2以上)

[対象症例]

- 1) 術前に以下の条件をすべて満たしていたことが確認されている① 原発腫瘍が多発でない(マンモグラフィ)② 最大腫瘍径が3.0 cm以下(術前超音波)③ 肺転移を認めない(胸部X線)④ 術前に薬物療法(化学療法、ホルモン療法、分子標的療法)が施行されていない⑤ 術前に行ったすべての検査において遠隔転移がない
- 2) 以下の条件をすべて満たす乳房温存手

術が施行された① 乳房円状部分切除術または乳房扇状部分切除術のいずれか② 鏡視下手術ではない③ 同時乳房再建術が行われていない④ 術後合併症に対して切開・排液・縫合などの外科的処置が行われていない、あるいは、行われた場合には終了している

- 3) 術後の病理組織診断で以下の条件をすべて満たす① 浸潤癌である② i) センチネルリンパ節生検で転移陰性と確認、ii) Level I までの腋窩リンパ節郭清が行われ転移陰性と確認、iii) Level I および level II の腋窩リンパ節郭清が行われ、腋窩リンパ節転移陽性個数が3個以下、のいずれかを満たす③ 切除断端に癌細胞の露出がない。切除断端5 mm 以内に癌細胞が存在する場合は適格であるが、「断端近接例」と扱う。④ 多発癌でない
- 4) 以下のいずれかの場合には、St. Gallen 2009 コンセンサス会議および日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン(薬物療法)2010年版の推奨に準じて、アンストラサイクリン系薬剤あるいはタキサン系薬剤を用いた術後補助化学療法が行われている(併用薬の種類は問わない)。術後補助化学療法にアンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤のいずれも含まれていない場合は不適格とする。① エストロゲンレセプター (ER) 陰性、プロゲステロンレセプター (PR) 陰性、HER2/neu 陰性のすべてを満たす② HER2/neu 過剰発現 (IHC3+、あるいは、「IHC2+かつ FISH 陽性」のいずれかを満たす)
- 5) 術後補助化学療法を行わない場合、手術から登録日までの期間が70日(10週)以内である。術後補助化学療法を行った場合は、最終化学療法日から28日(4週)以降42日(6週)以内である。
- 6) 「8.1.3. 術後登録前評価項目」の胸部X線写真にて肺転移を認めず、他の検査でも明らかな遠隔転移を認めない。
- 7) 日本語での説明・同意が可能な東洋人女性である
- 8) 20歳以上75歳以下
- 9) Performance status (ECOG) が0または1である
- 10) あらゆる疾患に対して胸部への放射線治療の既往がない
- 11) 主要な臓器機能が保たれている
- 12) 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

[治療方法]

分割照射方法：乳房温存術後の残存乳房に対して放射線治療を施行する。切除断端近接例に対してはブースト照射を行う。残存乳房照射(42.56 Gy/16回/22日間)ブースト照射(10.64 Gy/4回/4日間)

[予定症例数]

Primary endpointである3年遅発性有害事象発生割合の閾値を8%、期待値を4%とし、 α 片側0

.05、検出力90%とした場合、必要適格症例数は300例となる。若干の不適格例を見込んで予定症例数を310例とした。

[年次計画]

平成21年12月にJCOG承認され平成22年2月より症例登録可能となった。登録期間：1年、追跡期間：登録終了後5年、総研究期間：6年を予定している。平成21年度症例集積開始、平成22年度症例集積、追跡調査、平成23年度追跡調査。

[症例集積状況]平成23年3月現在117例の登録が行われている。

3. 声門癌放射線治療後の急性粘膜炎および音声機能の変化に関与する遺伝子多型の解析研究

[目的]

JCOG0701「T1-2N0M0声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割法のランダム化比較試験」の附随研究として、声門癌放射線治療による急性期および晩期有害事象の発現と程度(Grade)に関与する遺伝子多型のうち特に一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)を明らかにすることを目的としている。本研究は、放射線感受性遺伝子候補190遺伝子1,300SNPsのうち約1,000のSNPsを解析して、放射線治療による急性期および晩期有害事象の発現に関与している可能性が高いSNPsを同定する探索的研究である。

[対象症例]

本研究は、試料の外部提供を含めて本附随研究計画書に関するIRB承認が得られた施設で、JCOG0701に登録された患者を対象とする。本研究の参加に際しては、患者の再同意を必要とし、患者本人より同意が得られた場合のみ、本研究に登録する。

[予定症例数と研究期間]

JCOG0701の予定登録数が300例であることから、本附随研究の予定登録数は200-250例と見込んでいる。研究期間は5年間を見込む。

4. 「限局性前立腺癌に対する寡分割照射法の臨床第II相試験」

限局性前立腺癌患者に対して画像誘導による位置確認を用いた強度変調放射線治療による寡分割照射法70 Gy/28分割が安全かつ有効であるかを検討することを目的に現在プロトコール作成中である。

倫理面への配慮

本研究に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)および臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)に従って本研究を実施する。作成された臨床試験はJCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)で承認された後、各施設の倫理審査委員会の承認を得、得られた施設のみが臨床試験に参加するものとする。登録に先立って、担当医は患者本人に施設のIRB承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。1) 病名、病期、推測される予後に関する説明2) 本試験がJCOG臨床試験であること3) 本試験のデザインおよび根拠(rationale: 意義、登録数、

必要性、目的、割付など) 4) プロトコル治療の内容 5) プロトコル治療により期待される効果 6) 予測される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について 7) 費用負担と補償 8) 代替治療法と補償 9) 試験に参加することで患者に予測される利益と可能性のある不利益 10) 病歴の直接閲覧について 11) 放射線治療の品質管理・品質保証活動における診療情報の参照について 12) 同意拒否と同 13) 人権保護 14) データの二次利用 15) 質問の自由。試験についての説明を行った以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼し患者本人から同意を得る。

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、「JCOG プライバシーポリシー」に従い万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める「声門がん」「乳がん」附随研究は遺伝子多型に関する研究であるため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の適用範囲である。そのため、各々の参加施設から本研究のために提供され、かつ保存されている試料の利用にあたっては「ヒトゲノム・遺伝子解析研究臨床研究に関する倫理指針」の趣旨に準拠して取り扱う。なお、本研究では、個人情報は匿名化され、試料提供者に対する危険や不利益は極めて少なく、また、放射線治療の急性および晩期の有害事象を予測するSNPの探索的研究として高度の有用性があると思われる。本研究で測定対象とする試料は、JCOG研究として行われる試料解析研究のうち提供者の個体を形成する細胞に共通して存在し、その子孫に受け継がれ得るヒトゲノム及び遺伝子の構造又は機能を、試料等を用いて明らかにしようとする研究、すなわち「ヒトゲノム解析研究」の該当するため、JCOGで定めるヒトゲノム解析ポリシーの試料の取り扱い、匿名化などの方法を遵守した上で本研究を実施する。

C. 研究結果

研究の進捗状況について記載する。

- 1) 「T1-2NOMO喉頭癌(声門癌)に対する放射線治療の加速照射法と標準分割法のランダム化比較試験」平成23年3月現在250例の登録が行われている。ほぼ予定の登録状況である。現在までに3回のプロトコル改訂を行った。(平成21年2月、6月、11月)改訂内容は放射線治療開始時期と治療スケジュール規定の明確化、気管切開や血液透析を要する場合を対象から除外、登録前胸部写真を省略できる条件を追加、T因子の適格性判断にCT所見を追加、適格条件にクレアチンを追加、中止規準に該当するが臨床的には治療継続が妥当な場合の規定追加、適格規準変更(T2病変の主座、咽頭に対する外科手術の有無)治療スケジュールに関する表現修正であった。原発巣の治療効果に関する中央判定は年2回行っている。2010年

度後期定期モニタリングレポートによると平成23年1月31日現在登録数は242例(A群122例、B群120例)であった。背景因子は性別;男234例、女性8例、年齢;中央値68歳(41-80歳)、T分類;T1:173例、T2:69例、PS;0:221例、1:21例であった。3年無増悪生存割合は82.9%平成22年9月第1回中間解析が行われ試験継続が承認された。

- 2) 「乳房温存療法の術後照射における短期全乳房照射法の安全性に関する研究」JCOGでプロトコルが平成21年12月承認後平成22年3月より症例登録が開始された。平成23年3月現在117例の登録が行われている。症例集積状況は予定よりかなり遅延している。平成22年10月プロトコル改正を行った。改正内容は術後補助化学療法の適応変更、病期分類の修正、マンモグラフィで確認できない腫瘍を適格とする追記、病理学的に多発癌と診断された例を不適格とする追記。レベルI腋窩郭清で転移陰性であった例でレベルIIまで郭清していなくとも適格とする追記、トラスツズマブ推奨投与方法の変更、診療報酬点数改訂に伴う医療費の変更、CTCAE用語・Gradeの整合性について、月経状況の評価時期、治療前検査の日程の整合性について、であった。2010年度後期定期モニタリングレポートによると平成23年1月31日現在登録数は103例であった。背景因子は年齢;中央値54歳(35-74歳)、PS;0:102例、1:1例であった。附随試験として「声門がん」と同様に遺伝子多型の解析研究を予定している。
- 3) 「声門がん」附随研究として「声門がん放射線治療後の急性粘膜炎および音声機能の変化に関与する遺伝子多型の解析研究」はJCOGおよび各施設IRB承認後平成23年1月より試料採取が開始されている。平成23年3月現在、40例を越す登録があり、順調に進行している。
- 4) 「限局性前立腺癌に対する寡分割照射法の臨床第II相試験」現在プロトコル作成中である。

D. 考察 / E. 結論

JCOG0701はほぼ予定通りやや遅れているが順調に症例集積がなされている。JCOG0906は平成22年3月から症例登録開始されているが当初予定よりも症例集積は遅れている。術後補助化学療法の適応変更などプロトコル改正を行ったが現時点ではまだ症例集積が増加しているとはいえない。今後症例集積遅延の原因を追及し速やかな症例集積を目指したい。

附随研究では遺伝子多型解析研究は平成23年1月より試料採取が開始がされた。

今後はJCOG0906での附随研究のプロトコル作成、前立腺癌寡分割照射のプロトコル作成を速やかに行っていき厚生労働科学研究費補助金による研究を推進していきたいと思う。

F. 健康危険情報

現在のところありません。

G. 研究発表

1. 論文発表

加賀美 芳和

1. Mori, M., Kobayashi, Y., Maeshima, A. M., Gotoda, T., Oda, I., Kagami, Y., Bennett, S., Nomoto, J., Azuma, T., Yokoyama, H., Maruyama, D., Kim, S. W., Watanabe, T., Matsuno, Y., Tobinai, K.: The indolent course and high incidence of t(14;18) in primary duodenal follicular lymphoma. *Annals of Oncology* 2010, 21(7): 1500-1505.
2. Yoshimura, R. I., Kagami, Y., Ito, Y., Asai, M., Mayahara, H., Sumi, M., Itami, J.: Outcomes in Patients with Early-Stage Hypopharyngeal Cancer Treated with Radiotherapy. *Int J Radiol Oncol Phys Biol* 2010, Vol. 77, No. 4, pp. 1017-1023.
3. 加賀美芳和：乳癌初期治療における放射線治療 コンセンサス癌治療 2010, 9(2): 78-80.
4. 加賀美芳和：食道癌 放射線治療学第4版（井上俊彦, 井上武宏, 手島昭樹編）南山堂 2010, 159-170.
5. 加賀美芳和：脳・脊髄腫瘍 放射線治療学第4版（井上俊彦, 井上武宏, 手島昭樹編）南山堂 2010, 265-280.

2. 学会発表

加賀美 芳和

1. Yoshikazu Kagami, Atsushi Imai, Madoka Morota, Hiroshi Mayahara, Minako Sumi, Yoshinori Ito, Naoya Murakami, Jun Itami, Sadako Akashi, Takashi Hojo, Takayuki Kinoshita.: Prospective trial for Japanese breast cancer patients treated with accelerated hypofractionated whole breast Irradiation for breast conserving treatment. the 7th European Breast Cancer Conference. in Barcelona, Spain 2010.
2. Yoshikazu Kagami, Madoka Morota, Hiroyuki Okamoto, Hiroshi Mayahara, Yoshinori Ito, Minako Sumi, Jun Itami, Sadako Akashi-Tanaka, Takashi Houjo, Takayuki Kinoshita: Short-term outcome of prospective trial for Japanese breast cancer patients treated with accelerated partial breast irradiation using 3D Conformal Radiotherapy 2010Breast Cancer Symposium, Washington DC, USA 2010.
3. Y. Kagami, W. Qin, I. Oda, M. Morota, Y. Ito, M. Sumi, H. Mayahara, N. Murakami, J. Itami, K. Tobinai, : Outcome of Radiotherapy for Gastric MALT Lymphoma Resistant to Helicobacter pylori Eradication Therapy: A Retrospective

Study of 43 Patients ASTRO2010 annual meeting, San Diego, USA 2010.

4. 加賀美芳和：治療期間が短縮される乳房温存療法での3D-CRTによる加速乳房部分放射線治療 (APBI) 第18回日本乳癌学会学術総会シンポジウム 2010.
5. 加賀美芳和：高精度放射線治療の新たな展開：加速部分乳房照射 (APBI) 第22回高精度外部照射研究会 シンポジウム 2010.

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他
現在のところありません。

II. 研究分担者研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究報告書

T1-2NOMO声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割照射法のランダム化比較試験に関する研究

研究者分担者 古平 毅 愛知県がんセンター中央病院放射線治療部

研究要旨

喉頭癌に対しての現在の標準治療である一回2Gyの標準分割照射と一回2.4Gyの加速照射法をランダム化試験により有効性を比較する。短期間で治療回数を少なくした治療法が同等の有効性があり十分な安全性が担保されれば新規標準治療として有望であると考えられる。

A. 研究目的

早期喉頭癌に対して治療期間を短縮した1回2.4Gyの治療法と、本邦で広く行われている1回2Gyの標準分割法での照射法とのランダム化試験を行い新しい標準治療を決定する。

放射線治療の有害反応予測に関連する重要な情報がランダム化試験に参加した登録患者より得るため、極めて貴重なデータを得ることができると予想される。

B. 研究方法

JCOG放射線治療グループより24の参加施設からの施設登録が行われている。本研究班では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「がん臨床研究事業」（主任研究者 平岡真寛）主催によるJCOG放射線治療研究グループとの共同研究との共同研究というかたちで本臨床試験の運用にあたった。

E. 結論

JCOG0701試験の進捗は順調であり概ね予定されたペースで試験登録が行われていると思われる。

C. 研究結果

H23年1月現在31施設で施設登録が済んでいる。今年度は栃木がんセンター、千葉がんセンター、大阪市立総合医療センター、兵庫がんセンターの4施設が新たに施設登録した。2011/2/3時点の登録状況で合計243例の登録が得られている。また放射線品質管理の資料はインターネットを介したシステムにより研究事務局にて検討を行っており229例の提出資料について検討を行った。年2回の班会議において中央判定を行い現在197例の適格性について評価を行った。メーリングリストおよび班会議において試験運用上の留意点、登録状況について周知し、試験進捗の円滑な進行と集積データの精度を向上するための情報提供を行った。適切な試験の運用に修正が必要と思われた時点でプロトコル改訂をこれまで合計3回行い試験の適切な運用を心がけた。本試験の附随研究であるJCOG0701「声門癌放射線治療後の急性粘膜炎および音声機能の変化に関与する遺伝子多型の解析研究」が開始されており既登録例についての同意取得例についても症例登録が進められている状況である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inokuchi H, Kodaira T, Tachibana H, Nakamura T, Tomita N, Nakahara R, Takada A, Mizoguchi N, Tamaki T, Fuwa N. Clinical Usefulness of [(18)F] Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose Uptake in 178 Head-and-Neck Cancer Patients with Nodal Metastasis Treated with Definitive Chemoradiotherapy: Consideration of Its Prognostic Value and Ability to Provide Guidance for Optimal Selection of Patients for Planned Neck Dissection. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011, 79(3) ; 747-55.
- 2) Kodaira T, Fuwa N, Nakanishi T, Tachibana H, Nakamura T, Tomita N, Nakahara R, Inokuchi H, Mizoguchi N, Takada A. Retrospective analysis of definitive radiotherapy for patients with superficial esophageal carcinoma: Consideration of the optimal treatment method with a focus on late morbidity. Radiotherapy and Oncology 2010, 95 : 234-9.
- 3) Tomita N, Kodaira T, Hida T, Tachibana H, Nakamura T, Nakahara R, Inokuchi H. The Impact of Radiation Dose and Fractionation on Outcomes for Limited-Stage Small-Cell

D. 考察

登録集積ペースは概ね順調と思われた。本試験はH23年度中に登録が終了し追跡はH27年度中に終了する予定であったが若干登録終了の見込みが延長することが見込まれる。

Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010, 76(4):1121-6.

- 4) Kodaira T, Fuwa N, Nakanishi T, Tachibana H, Nakamura T, Tomita N, Nakahra R, Inokuchi H. Prospective study of alternating chemoradiotherapy consisted of extended-field dynamic conformational radiotherapy and systemic chemotherapy using 5FU and Nedaplatin for patients with high-risk group of cervical carcinoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 73 2009, (1):251-258.
- 5) Kodaira T, Tomita N, Tachibana H, Nakamura T, Nakahra R, Inokuchi H, Fuwa N. Aichi Cancer Center initial experience of intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal cancer using helical tomotherapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 73 2009, (4):1135-1140.

学会発表

- 001) Takeshi Kodaira. Chemoradiotherapy for head and neck cancer; Improving benefits using IMRT and molecular target agent: 9th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society, 2010, (Gifu)
- 002) Takeshi Kodaira, Kazuhisa Furutani, Hiroyuki Tachibana, Natsuo Tomita, Motoo Nomura, Yoko Goto, Jyunji Ito: Intensity Modulated Radiotherapy Combined with concomitant chemotherapy using Helical Tomotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma, 2010, ESTRO 29 (Barcelona)
- 003) Takeshi Kodaira M.D., Takafumi Toita M.D., Takashi Uno M.D., Atsunori Shinoda M.D., Natsuo Tomita M.D., Katsutomo Tsujii M.S., Teruki Teshima M.D., Michihide Mitsumori, M.D. and Japanese Patterns of Care Study Working Subgroup of Cervical Cancer: Japanese Patterns of Care Study of definitive radiotherapy for cervical carcinoma among three surveys. 51th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, 2009, (Chicago)
- 004) ○ Takeshi Kodaira, Naoto Shikama, Yoshikazu Kagami, Satoshi Ishikura, Masahiro Hiraoka: Accelerated Fractionation versus Conventional Fractionation Radiation Therapy for Glottic Cancer of T1-2N0M0 Phase III Study: Japan Clinical Oncology Group

Study (JCOG 0701), Korean Society for Theapeutic Radiology and Oncology Th27th Annual meeting of Korean Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2009, (Seoul, Korea)

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他
特記すべきことありません。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究報告書

T1-2N0M0声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割照射法のランダム化比較試験に関する研究

研究者分担者 鹿間 直人 佐久総合病院放射線科部長

研究要旨

患者の利便性の向上と放射線治療機器の有効利用を目指した照射スケジュールの開発を行った。現在、進行中の早期喉頭癌に対するランダム化比較試験（JCOG0701）の研究事務局として試験の運営にあたった。乳房温存療法における短期全乳房照射の安全性を確認するブリッジング試験（JCOG0906）が平成22年3月に開始された。更なる治療期間短縮を図るため乳房部分短期照射の臨床試験を立案中である。

A. 研究目的

現在進行中の早期喉頭癌に対するランダム化比較試験（JCOG0701）の円滑な運営を行う。さらに、乳房温存療法における短期全乳房照射よりさらに照射期間を短縮させる乳房部分短期照射に関する臨床試験を立案する。

B. 研究方法

JCOG0701では研究事務局として参加施設との連絡を密に行い円滑な運営を図る。また放射線治療の質の評価（QA）を行い放射線治療の質を確保する。乳房部分短期照射では遅発性有害事象が生じる可能性が高い症例を見いだすため過去のシミュレーションデータより解析する。

（倫理面への配慮）

JCOG0701においては十分な説明と同意を行った上で登録を行っている。データセンターとともに定期モニタリングを通じ安全な試験の遂行に努める。

C. 研究結果

JCOG0701では登録規準に関しての改訂すべき事項が確認され所定の手続きを経てプロトコル改訂を行った。定期モニタリングおよび放射線治療のQAにおいて大きな問題は確認されなかった。現在も試験は継続中である。

乳房部分短期照射に関しては過去の症例を用いて再治療計画（シミュレーション）を行い、手術時に留置するクリップ間距離が頭尾方法で5.5 cm以上の症例では有意に遅発有害事象が増加する可能性が高いことが示された。乳房部分短期照射の試験を開始するにあたっては、欧米で推奨されている適格規準に加え、クリップ間距離の規準を加えるべきと考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Koiwai K, Shikama N, Sasaki S, Shinoda A, Kadoya M. Validation of the Total Dysphagia Risk Score (TDRS) as a predictive measure for acute swallowing dysfunction indu

ced by chemoradiotherapy for head and neck cancers. Radiother Oncol. 2010, 97(1):132-5

2. Shikama N, Sekiguchi K, Nakamura N. Management of locoregional recurrence of breast cancer. Breast Cancer. 2010, 7(電子版)
3. Ishida F, Nishina S, Asano N, Sasaki S, Sekiguchi N, Nakazawa H, Ito T, Shikama N. Late relapse of extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type, after more than ten years. Leuk Lymphoma. 2010, 51:171-3.
4. 鹿間直人：原発性悪性脳腫瘍 標準治療と次世代の治療開発. 臨床放射線 2010, 55:218-220.
5. 中村直樹, 鹿間直人, 小口正彦：治療の新たな取り組み 放射線療法 強度変調放射線治療. 日本臨床 2010, 68:1035-1039.
6. 鹿間直人, 小口正彦 放射線治療の最近の進歩. 乳癌の臨床 2010, 25:131-138.
7. 小口正彦, 鹿間直人：Hodgkinリンパ腫の放射線治療の実際. 悪性リンパ腫 中外医学社 2010, 231-242.
8. 光森通英, 山内智香子, 鹿間直人, 沼崎穂高, 林達也, 手島昭樹：乳房温存療法. 癌の臨床 2010, 56:105-114.
9. 鹿間直人, 山内智香子, 沼崎穂高, 林達也, 手島昭樹, 光森通英：乳房切除術後・放射線療法. 癌の臨床 2010, 56:115-120.
2. 学会発表
 1. ○Shikama N, Nakamura N, Kunishima N, Sekiguchi K. How to predict patients unsuitable for accelerated partial breast irradiation (APBI) using 3D conformal techniques. 米国放射線腫瘍学会 (ASTRO) サンディエゴ, 米国 2010年10月.
 2. ○鹿間直人. 教育講演「早期乳がんに対する

部分加速照射・短期照射」第69回日本医学放射線学会総会 横浜 2010年4月.

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他
特記すべきことありません。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究報告書

放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究

研究分担者 晴山雅人 札幌医科大学教授

研究要旨

テーマは札幌医大における肺定位放射線治療の初期治療成績である。1993～2007年に当院で肺定位放射線治療を施行した肺腫瘍44症例56部位を対象とした。原発性肺癌15例15部位、転移性肺癌29例41部位であった。照射線量は基本的に中心線量60Gy/9分割であるが、この他48Gy/4分割、60Gy/8分割など症例によりバリエーションがあった。

原発性肺腫瘍の治療成績は生存7例、死亡8例、局所制御11部位、局所再発4部位、5年局所制御率・全生存率はそれぞれ69.1%、48.2%であった。また、T別局所再発率はT1 22.2%、T2 33.3%、T3 50%であった。

転移性肺腫瘍の治療成績は生存8例、死亡21例、局所再発は3部位であった。5年局所制御率ならびに全生存率は91.9%と29%であった。

Grade2以上の放射線肺炎発生率は全体で20.6%、原発性腫瘍で26.6%、転移性腫瘍で移10.3%であった。

以上より、肺癌に対する放射線治療期間の短縮による治療法は極めて有効であった。

A. 研究目的

札幌医科大学では1993年より肺腫瘍に対する体幹部定位照射を開始している。2007年7月からは治療機器更新に伴い、ExacTrackを用いた骨合わせのIGRT、呼吸同期を併用している。今回2007年以前の肺定位放射線治療前期の治療成績について報告する。

B. 対象および治療方法

対象は1993～2007年に当院で肺定位放射線治療を施行した肺腫瘍44症例56部位である。

使用機器はLINACはVALIAN社CLINAC2100C、RT PtはCMS社FOCUS/Xio、計算アルゴリズムはconvolutionを使用した。GTV=CTVとし、Internal marginは個々に透視下で呼吸性移動を確認し設定、Setup marginは5mmとしPTVを設定した。照射は基本的に9arcを用いた多門振子照射で中心線量60Gy/9分割、週3回、1回1arcの照射を行った。90%線量領域にPTVが含まれるよう照射野を設定した。毎回の照射毎にLinacgraphyを撮影し位置照合を行った。照射線量は基本的に中心線量60Gy/9分割であるが、この他48Gy/4分割、60Gy/8分割など症例によりバリエーションがあった。

C. 結果

症例の内訳は原発性肺癌15例15部位、転移性肺癌29例41部位であった。原発性肺癌の内訳は男：女11：4、年齢中央値73歳（63～88）、扁平上皮癌6部位、腺癌5部位、その他のNSCLCは2部位、組織診断が得られずFDG-PETなどの臨床的診断が2部位であった。T1：9例、T2：3例、T3：2例、術後断端陽性1例であった。生存7例、死亡8例、局所制御11部位、局所再発

4部位、5年局所制御率・全生存率はそれぞれ69.1%、48.2%であった。また、T別局所再発率はT1 22.2%、T2 33.3%、T3 50%であった。

転移性肺腫瘍の内訳は男14例、女15例、年齢中央値63歳（34～80）、7例は治療部位2箇所、1例が治療部位は6箇所最多であった。原発部位は乳房、結腸が各々8例、甲状腺3例、腎、膀胱、胸腺が各々2例、子宮、胃、耳下腺、前立腺が各々1例であった。生存8例、死亡21例、局所再発は3部位であった。5年局所制御率ならびに全生存率は91.9%と29%であった。

線量・分割をBEDで分けると100Gy未満が転移5部位、原発4部位、100Gy以上が転移36部位、原発11部位であった。Grade2以上の放射線肺炎発生率は全体で20.6%、原発性腫瘍で26.6%、転移性腫瘍で移10.3%であった。

D. 考察

前期治療群では照射法、線量/分割を含め姑息的な転移性肺腫瘍を中心に治療を進めてきたが、上記のような結果で重篤な有害事象をささずに治療ができ、また良好な局所治療効果が得られた。2007年までの前期治療例では年間症例数のうち転移性肺腫瘍の割合が多かったが、2007年からの後期治療例では原発性肺腫瘍の症例数が多く、転移性肺腫瘍と比べ割合も多くなっている。2007年からの後期治療ではExacTrackを用いたIGRT、呼吸同期、線量は48Gy/4分割、もしくは60Gy/8分割に固定した肺定位照射を行っている。今後は前期治療群との治療成績の比較を行っていく予定である。

- E. 結論
前期群における原発および転移性肺腫瘍の定位照射の治療成績は良好であった。
- F. 健康危険情報
特になし
- G. 研究発表
1. 論文発表
 1. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Karasawa K, Hayakawa K, Niibe Y, Takai Y, Kimura T, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Kozuka T, Arimoto T, Hara R, Itami J, Araki T. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Operable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: Can SBRT Be Comparable to Surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (In Print)
 2. Takagi M, Sakata KI, Someya M, Tauchi H, Iijima K, Matsumoto Y, Torigoe T, Takahashi A, Hareyama M, Fukushima M. Gemcitabine sensitizes cells to radiation via inhibition of homologous recombination. *Radiation Oncol.* 2010, 96(2):259-66.
 3. Teshima T, Numasaki H, Shibuya H, Nishio M, Ikeda H, Sekiguchi K, Kamikonya N, Koizumi M, Tago M, Ando Y, Tsukamoto N, Terahara A, Nakamura K, Mitsumori M, Nishimura T, Hareyama M. Japanese Structure Survey of Radiation Oncology in 2007 Based on Institutional Stratification of Patterns of Care Study. Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology Database Committee. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010, 78(5):1483-93.
 4. 晴山雅人. 放射線腫瘍総論 放射線治療認定制度(医師、施設). *がん・放射線療法*. 篠原出版新社. 2010、51-8.
 5. 浅井真友美、中田健生、高田優、小島一男、高木克、染谷正則、坂田耕一、晴山雅人. Stage, II Aの直腸癌に対してS-1併用の放射線治療を施行しpCRを得られた2例. *臨床放射線*. 2010, 55(7):924-7.
 6. Oouchi A, Sakata KI, Masuoka H, Tamakawa M, Nagakura H, Someya M, Nakata K, Asaishi K, Okazaki M, Okazaki Y, Ohmura T, Hareyama M, Hori M, Shimokawara I, Okazaki A, Watanabe Y, Yamada T, Yuyama T, Satoh T, Hirata K. The treatment outcome of patients undergoing breast-conserving therapy: the clinical role of postoperative radiotherapy. *Breast Cancer.* 2009, 16(1):49-57.
 7. Inoue T, Shimizu S, Onimaru R, Takeda A, Onishi H, Nagata Y, Kimura T, Karasawa K, Arimoto T, Hareyama M, Kikuchi E, Shirato H. Clinical Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Small Lung Lesions Clinically Diagnosed as Primary Lung Cancer on Radiologic Examination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75(3):683-7.
 8. 坂田耕一、廣川直樹、晴山雅人. 舌癌の治療. *日本医事新報* 2009, 4433 : 65-8.
 9. 平田公一、木村康利、信岡隆幸、永山稔、今村将史、秋月恵美、山口洋志、伊東竜哉、廣川直樹、晴山雅人. 腭癌の治療成績と診療別コスト-両者の関係を考える時期はいつか-. *臨床雑誌「外科」* 2009 ; 71 (5) : 510-8.
 10. Sakata K, Someya M, Nagakura H, Nakata K, Oouchi A, Takagi M, Hareyama M. Brachytherapy for oral tongue cancer: an analysis of treatment results with various biological markers. *Jpn J Clin Oncol.* 2008 Jun;38(6):402-7.
 11. Sakata K, Someya M, Hori M, Nakata K, Takagi M, Hareyama M. Hyperfractionated accelerated radiotherapy for T1,2 glottic carcinoma. Consideration of time-dose factors. *Strahlenther Onkol.* 2008, 184(7):364-9.
 12. Tateoka K, Oouchi A, Nakata K, Hareyama M. Dose verifications by use of liquid ionization chamber of an electronic portal imaging device (EPID). *Radiol Phys Technol.* 2008, 1:171-7.
 13. 舘岡邦彦、大内敦、長瀬大輝、佐藤崇史、中田健生、清水目一成、晴山雅人. MLCファントムを用いた三次元放射線治療計画システムにおけるnon-dosimetric QA. *日本放射線腫瘍学会誌*. 2008, 20(2) : 55-65.
 14. 坂田耕一、染谷正則、中田健生、高木克、晴山雅人. 多分割照射の理論の臨床への応用. *癌と化学療法*. 2008, 35(11):1823-6
 15. 中田健生、晴山雅人. 特集2 放射線治療: 切らずに治す早期の癌(1) 頭頸部癌. *映像情報Medical.* 2008, 40(11):1008-13.
 16. 武居史泰、舛森直哉、伊藤直樹、高橋敦、大内敦、晴山雅人、佐々木文、長谷川匡、塚本泰司. T3-4N0M0 前立腺癌77例の治療成績. *泌尿器外科*. 2008. 21(10):1383-9.
2. 学会発表
1. Wada M, Adachi M, Sakamoto H, Imai K, Hareyama M, Shinomura Y. Histone methylation affects radiosensitivity; Implications a biomarker of radiosensitivity. The 7th international symposium on cancer research and therapy. 2010, Nov. 18-20 東京都
 2. 染谷正則、中田健生、坂田耕一、晴山雅人. ヒト末梢血リンパ球のDNA-PK活性と癌罹患性、放射線治療に対する反応、予後との関係. 日本放射線腫瘍学会第23回学術大会2010, 11月18-20日 東京都
 3. 高田優、三浦勝利、林潤一、堀正和、高木克、中田健生、染谷正則、坂田耕一、晴山雅人. 当院における子宮頸癌の根治的放射線治療成績. 日本放射線腫瘍学会第23回学術大会2010, 11月18-20日 東京都
 4. 中田健生、長瀬大輝、高田優、堀正和、染谷正則、舘岡邦彦、林潤一、三浦勝利、坂田耕一、晴山雅人. 肺定位放射線治療における計算アルゴリズムによる計画線量の比較. 日本放射線腫瘍学会第23回学術大会 2010, 11月18-20日 東京都
 5. 島勝美、舘岡邦彦、鈴木淳司、村上幸一、関

澤充規、齋藤優一、八重樫祐司、藤本和則、
晴山雅人. MOSFET線量計を用いたIMRT線量検
証. 日本放射線腫瘍学会第23回学術大会2010,
11月18-20日 東京都

6. 高木克、池田光、高田優、三浦勝利、林潤一、
堀正和、中田健生、染谷正則、坂田耕一、晴山
雅人. 前立腺癌に対する3D-CRTの治療成績日本
放射線腫瘍学会第23回学術大会2010, 11月18-2
7. 鈴木淳司、館岡邦彦、島勝美、不破端宏、星
野充英、溝口史樹、池田潤、八重樫祐司、藤本
和則、晴山雅人. 患者セットアップエラーの解
析における不確かさの検討. 日本放射線腫瘍学
会第23回学術大会 2010, 11月18-20日 東京
都
8. 坂田耕一、染谷正則、高木克、中田健生、晴
山雅人、松本義久、田内広、福島正和ギメラ
シル放射線増感効果の分子メカニズムの検討.
日本放射線腫瘍学会第23回学術大会 2010, 1
1月18-20日 東京都
9. 中田健生、高木克、染谷正則、坂田耕一、晴
山雅人. 当院における肺定位放射線治療成績.
21回高精度放射線外部照射研究会2010, 1月30
日 熊本市

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他
特記すべきことありません。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究報告書

乳房温存療法の術後照射における短期全乳房照射法の安全性に関する多施設共同試験に関する研究

研究者分担者 光森 通英 京都大学大学院医学研究科放射線医学講座 准教授

研究要旨

乳房温存療法における全乳房短期照射の多施設前向き橋渡し研究のプロトコールを作成し、現在試験実施中である。本年度は、本試験において放射線治療に関する品質保証・品質管理活動を行った。

A. 研究目的

わが国では現在年間約5万人が乳がん罹患している。そのうち約60%の患者が初回手術として乳房温存療法を受け、さらにその約80%が全乳房照射を受けている。現在全乳房照射は総線量50Gy、一回2Gy、5週間で行われる通常分割照射がほとんどであり、乳がん患者にとって時間的経済的な負担となっている。一方カナダや英国では従来より一回あたりの線量を増やして治療回数を減らす、いわゆる短期照射が行われ、通常分割照射との無作為比較試験で同側乳房内制御率、整容性ともに同等であることが示されている。わが国の実臨床にこの短期全乳房照射を導入する際には、彼我の患者の体格の差による皮下軟部組織での線量増加とそれによる整容性の変化を多施設共同前向き試験で見極める必要がある。

B. 研究方法

JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）において、多施設による前向き試験を企画した。研究事務局を組織し（獨協医大：野崎、京大：光森）、JCOG放射線治療グループおよびJCOGデータセンターの支援を得てプロトコールを作成した。

試験治療では乳房温存術後に総線量42.56Gy、一回2.66Gy、16回の全乳房照射を行い、切除断端が5mm以内の近接例においては総線量10.64Gy、一回2.66Gy、4回の腫瘍床ブースト照射を追加する。

Primary endpointは遅発性有害事象発生割合（Grade 2以上の皮膚、筋骨格/軟部組織、肺、心臓の遅発性有害事象発生割合）Secondary endpointsは全生存期間、無病生存期間、患側乳房内無再発生存期間、推奨期間内治療完遂割合、急性有害事象発生割合（CTCAE v3.0）、乳房整容性増悪割合である。

Primary endpointであるGrade 2以上の遅発性有害反応発生割合について、全適格例を対象に、各被験者の治療開始後3年までに観察されたGrade 2以上の遅発性有害反応発生割合に基づいて「真の遅発性有害反応発生割合が、無効と判断する閾値遅発性有害反応発生割合（ $P_0=8\%$ ）以上である」という帰無仮説（ H_0 ）の検定を有意水準片側5%で二項分布

に基づく正確な方法を用いて行う。帰無仮説が棄却され、試験治療の安全性に問題ないと判断された場合には、短期照射法を新たな標準治療のひとつと位置づける。

2010年度は本プロトコールに従って実施された全登録症例について、各施設での実際の治療がプロトコール規定に従って行われたかどうかを確認するとともに、その後に登録される患者の治療にフィードバックすることを目的として、放射線治療終了後の段階で放射線治療規定の遵守に関する評価を行った。これらの品質保証・品質管理は、放射線治療支援センターの協力の元に、データを匿名化し電子媒体を用いて行われた。

（倫理面への配慮）

海外での研究結果から治療成績については通常分割照射と同等であると考えられているが、整容性・放射線治療の晩期障害について体格の異なる日本人では欧米人種より増強される可能性がある。これらを十分に説明した上で自発的な同意が得られた場合のみ臨床試験への登録を行う。

C. 研究結果

本プロトコールは2009年12月5日付でJCOG運営委員会の承認を受け、UMIN CTRへの臨床試験登録を行い、2010年2月18日より症例登録が開始された。

2010年11月27日現在、15施設において倫理委員会審査を通過し、77症例が登録されている。（予定登録患者数310例。登録期間1年。）

放射線治療の品質保証・品質管理については、総数51例について評価を行い、照射野サイズの平均値は 18.9×7.6 cm（縦×横）、Central lung distance (CLD)の平均値は1.9 cm、Maximum heart distance (MHD)の平均値は0.8 cm、ブースト照射の施行率は23.5%（12例）、ブーストプロトコールの違反率は3.9%（2例）、全乳房照射野の逸脱率は5.9%（3例）、推奨治療期間達成割合は100%であった。

なお、米国放射線腫瘍学会より本年度に出版された全乳房照射における線量分布に関するガイドラインを参考に、プロトコールに心臓や肺の遮蔽に関する記載を追記し、ver 1.1として2010年10月19日にJCOG 効果・安全性評価委員会

承認された。班会議では上記評価結果の詳細を報告すると共に、プロトコル変更についても解説し、引き続きプロトコル規定を遵守するよう確認した。

D. 考察

放射線治療のプロトコル違反は少なく、遵守率は比較的良好であったが、その理由としてはガイドラインの浸透により、そもそも照射法のバリエーションが少なくなっていることが背景として考えられる。またプロトコルで許容されたfield in field法などの技術を用いて、線量分布が極めて良好な症例が出てきていることなども挙げられる。

一方、全乳房照射野では照射野腹側の空中へのフリーマージンが1cm以下の逸脱症例が3例、ブースト照射野では電子線エネルギー違反、照射野面積違反がそれぞれ1例ずつ見られた。実際の臨床でも同様のことが起こっているはずであり、ガイドライン等を通じてさらに啓蒙してゆく必要があるものと思われる。

E. 結論

乳房温存療法における短期全乳房照射の多施設前向き試験プロトコルを現在実施中であり、放射線治療に関する品質保証・品質管理活動を行った。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Teshima T., Numasaki H., Shibuya H., Nishio M., Ikeda H., Sekiguchi K., Kamikonya N., Koizumi M., Tago M., Ando Y., Tsukamoto N., Terahara A., Nakamura K., Mitsumori M., Nishimura T., Hareyama M. Japanese structure survey of radiation oncology in 2007 based on institutional stratification of patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010, 1;78(5):1483-93.
- 2 Mitsumori, M., Hiraoka, M., Inaji, H., Noguchi, S., Oishi, H., Kodama, H. and Koyama, H. Impact of radiation therapy on breast-conserving therapy for breast cancer in Japanese women: a retrospective analyses of multi-institutional experience. *Kansai Breast Cancer Radiation Therapy Study Group. Oncol Rep.* 2009, (21) 6 1461-1466.
- 3 Sasaki, T., Nakamura, K., Ogawa, K., Onishi, H., Okamoto, A., Koizumi, M., Shioyama, Y., Mitsumori, M. and Teshima, T. Radiotherapy for patients with localized hormone-refractory prostate cancer: results of the Patterns of Care Study in Japan. *BJU Int.* 2009, (104) 10 1462-1466.
- 4 Ogawa, K., Nakamura, K., Sasaki, T., Onishi, H., Koizumi, M., Shioyama, Y., Araya, M., Mukumoto, N., Mitsumori, M. and Teshima, T. External beam radioth-

erapy for clinically localized hormone-refractory prostate cancer: clinical significance of Nadir prostate-specific antigen value within 12 months. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009, (74) 3 759-765.

- 5 Ogawa, K., Nakamura, K., Sasaki, T., Onishi, H., Koizumi, M., Araya, M., Mukumoto, N., Mitsumori, M. and Teshima, T. Postoperative radiotherapy for localized prostate cancer: clinical significance of nadir prostate-specific antigen value within 12 months. *Anticancer Res.* 2009, (29) 11 4605-4613.
- 6 Nishimura, Y., Mitsumori, M., Hiraoka, M., Koike, R., Nakamatsu, K., Kawamura, M., Negoro, Y., Fujiwara, K., Sakurai, H. and Mitsushashi, N. A randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: Short-term infusion versus protracted infusion chemotherapy (KROSGO101/JROSG021). *Radiother Oncol.* 2009, (92) 2 260-265.
- 7 Nakamura, K., Ogawa, K., Sasaki, T., Onishi, H., Koizumi, M., Araya, M., Mukumoto, N., Mitsumori, M. and Teshima, T. Patterns of Radiation Treatment Planning for Localized Prostate Cancer in Japan: 2003-05 Patterns of Care Study Report. *Jpn J Clin Oncol.* 2009, (39) 12 820-824.
- 8 Matsumoto, K., Ando, M., Yamauchi, C., Egawa, C., Hamamoto, Y., Kataoka, M., Shuto, T., Karasawa, K., Kurosumi, M., Kan, N. and Mitsumori, M. Questionnaire survey of treatment choice for breast cancer patients with brain metastasis in Japan: results of a nationwide survey by the task force of the Japanese Breast Cancer Society. *Jpn J Clin Oncol.* 2009, (39) 1 22-26.
- 9 Kenjo, M., Uno, T., Murakami, Y., Nagata, Y., Oguchi, M., Saito, S., Numasaki, H., Teshima, T. and Mitsumori, M. Radiation therapy for esophageal cancer in Japan: results of the Patterns of Care Study 1999-2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009, (75) 2 357-363.

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他
特記すべきことありません。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担 研究報告書

「乳房温存療法術後照射における短期全乳房照射法の安全性に関する多施設共同試験に関する研究」

研究分担者 野崎美和子 獨協医科大学教授

研究要旨

乳房温存療法とは乳房温存術と術後照射を組み合わせた早期乳癌の標準治療法の一つである。術後照射によって乳房内再発は1/3以下に減少するが、標準照射法では通常25～30回の照射が必要とされており、約5～6週間を要するため乳房温存術後患者が術後放射線治療を受ける場合の時間的負担が大きいことが問題点としてあげられている。これは、日本のみならず世界的に指摘されている問題で、乳房温存療法における術後照射期間を短縮する試みとして、外国では1回照射線量を増加させて治療期間を短縮する「短期照射」と「標準照射」のランダム化比較試験が複数行われ、安全性や有効性に差がなかった。一方で、この「短期照射」を日本人に適応する場合には、日本女性の乳房の形や大きさが西洋人とは異なるため、乳房や皮膚などの正常組織の有害事象が同じかどうかについて確認する必要がある。そこで、1回の照射線量を通常の2Gyから、2.66Gyに増量して16回、約3週間で全乳房照射を完遂するレジメンを用いた「乳房温存療法術後照射における短期全乳房照射の安全性に関する多施設共同試験」をJCOG放射線治療グループで行って「短期全乳房照射」が日本で安全に施行できるかを確認する。

A. 研究目的

浸潤性乳癌の乳房温存手術後で切除断端に癌細胞の露出がない患者を対象として、術後残存乳房への短期照射法「全乳房照射42.56 Gy/16分割/22日間（断端近接例では腫瘍床へのブースト照射10.64 Gy/4分割/4日間あり）」が、我が国において安全に施行可能かどうかを確認する。

- ・ Primary endpoint：3年遅発性有害反応発生割合（Grade 2以上）
- ・ Secondary endpoints：全生存期間、無病生存期間、患側乳房内無再発生存期間、推奨期間内治療達成割合、急性有害事象発生割合、乳房整容性増悪割合、5年遅発性有害反応発生割合（Grade 2以上）

B. 研究方法

1. 試験デザイン：多施設共同無対照試験

2. 対象患者：乳房温存術後乳癌患者

1) 術前に以下の条件をすべて満たしていたことが確認されている

- ① 原発腫瘍が単発（マンモグラフィ）
- ② 最大腫瘍径が3.0 cm以下（術前超音波）
- ③ 肺転移を認めない（胸部X線）
- ④ 術前に薬物療法（化学療法、ホルモン療法、分子標的療法）が施行されていない
- ⑤ 術前に行ったすべての検査において遠隔転移がない

2) 以下の条件をすべて満たす乳房温存手術が施行された

- ① 乳房円状部分切除術または乳房扇状部分切除術のいずれか
- ② Level Iおよびlevel IIの腋窩リンパ節郭清が行われている、もしくはセンチネル

- ③ リンパ節転移陰性と診断されている。
 - ④ 鏡視下手術ではない
 - ⑤ 同時乳房再建術が行われていない
 - ⑥ 術後合併症に対して切開・排液・縫合などの外科的処置が行われていない、あるいは行われた場合には終了している
- 3) 術後の病理組織診断で以下の条件をすべて満たす
- ① 浸潤癌である（[3.1.病理組織分類]参照）
 - ② 腋窩リンパ節転移陽性個数が3個以下である、もしくはセンチネルリンパ節生検が行われて、センチネルリンパ節転移陰性である
 - ③ 切除断端に癌細胞の露出がない
- 4) 以下のリスク因子のいずれかを有する場合には、日本乳癌学会乳癌診療ガイドラインに準じて、アンストラサイクリン系薬剤あるいはタキサン系薬剤を用いた術後補助化学療法が行われている。
- ① エストロゲンレセプター（ER）陰性、かつプロゲステロンレセプター（PGR）陰性、かつHer2/neu陰性
 - ② Her2/neu過剰発現（IHC3+またはFISH陽性）
- 5) 術後補助化学療法を行わない場合、手術から登録日までの期間が70日（10週）以内である。術後補助化学療法を行った場合は、最終化学療法日から28日（4週）以降42日（6週）以内である。
- 6) 日本語での説明・同意が可能な東洋人女性である
 - 7) 20歳以上75歳以下
 - 8) Performance status（ECOG）が0または1

である

- 9) あらゆる疾患に対して胸部への放射線治療の既往がない
- 10) 主要な臓器機能が保たれている
- 11) 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

3. 試験治療:

乳房温存手術後の残存乳房に対して下記の放射線治療を行う。病理組織診断による切除断端近接例(切除断端距離 5 mm以下)に対しては腫瘍床へブースト照射を行う。

- ① 割照射法は以下のとおりとする。
残存乳房照射 (42.56 Gy/16分割 /22日間)
ブースト照射 (10.64 Gy/4分割/4日間)
- ② 線源:線源は以下のとおりとする。
残存乳房接線照射:6 MV以下の X線
ブースト照射:6MeV以上13MeV以下の電子線、あるいは6MV以下のX線
- ③ 照射野・線量評価点:臨床標的体積(Clinical Target Volume:CTV)ならびに計画標的体積(Planning Target Volume:PTV)は乳房温存療法ガイドライン[10,23]の記述に従う。腋窩リンパ節・胸骨傍リンパ節は照射野に含めないものとし、腋窩リンパ節郭清例と郭清省略例とでPTVは変更しない。線量評価点は乳房接線照射野では照射野の中心(アイソセンター)とし、電子線を用いたブースト照射ではピーク深度地点とする。

4. 試験の流れ

乳房温存術後→参加同意→登録→試験治療→5年後まで追跡調査
(倫理面への配慮)

- 1) 同意取得方法:登録に先立って担当医は医療機関の承認の得られた同意説明文書を患者本人に渡し、試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で患者に試験への参加について依頼する。
- 2) 機密保持および個人情報保護: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。
- 3) 健康被害が生じた場合の対策:通常診療と同様に適切に対応する。

C. 研究結果

本臨床研究プロトコールは平成21年12月8日にJCOGプロトコール審査委員会で承認され、研究代表者(加賀美芳和)施設である国立がんセンター中央病院でIBR承認の後、平成22年2月18日から試験開始となった。

日本の乳癌薬物療法の適応基準が平成21年の世界乳癌コンセンサス会議以降変化してきたため、プロトコール治療の適格規準を実情にあわせて平成22年11月に改訂した。

平成23年2月28日時点での登録症例数は114

例で、うち同意撤回が3例であった。急性期有害事象についてはGrade3以上の有害事象は報告されなかった。プロトコール治療である放射線治療法についてのQA/QCの検証で逸脱例はなかった。

D. 考察

乳房温存術後の照射期間短縮の試みとして、本試験は、primary endpointをGrade 2以上の3年遅発性有害反応発生割合とし、短期照射法を現在の我が国の乳房温存療法の日常診療に導入する場合に安全性に問題がないかどうかを確認することを目的としている。

現在までに登録された114例にGrade3以上の急性有害事象の報告はなく、乳房温存術後の短期全乳房照射は安全に施行可能であると考えられるが、長期有害事象については継続した経過観察が必要である。

E. 結論

本研究の主たる解析は全登録終了後3年後、最終解析は全登録終了後5年後に行う。本試験の結果から短期照射法の安全性が証明できれば、短期照射法を乳房温存手術後の標準照射法の選択枝の一つとして位置づけ日常診療に導入する。

F. 研究発表

学会発表

- 1) 野崎美和子:短期乳房温照射—乳房温存術後の照射期間短縮の試み. 第30回乳癌カンファレンス. 久留米. 2010. 2. 5.
- 2) 川島実穂, 野崎美和子, 古田雅也, 片田芳明, 西林文子:乳房温存療法における皮膚粘弾性の経時的変化. 第69回日本医学放射線学会. 横浜. 2010. 4. 10
- 3) 川島実穂, 野崎美和子, 古田雅也, 小島誠人, 二宮淳, 瀧澤淳, 奈良橋健, 泉里豪俊:マンモグラフィでFADを呈した乳癌の画像診断. 第18回日本乳癌学会学術総会. 札幌. 2010. 6. 25.
- 4) 泉里豪俊, 小島誠人, 二宮淳, 瀧澤淳, 奈良橋健, 斎藤一幸, 川島実穂, 野崎美和子:乳癌脳転移に対してTykerb+Xelodaが奏功した1例. 第18回日本乳癌学会学術総会. 札幌. 2010. 6. 25.
- 5) 小島誠人, 二宮淳, 瀧澤淳, 奈良橋健, 斎藤一幸, 泉里豪俊, 川島実穂, 野崎美和子:再発乳癌における化学療法剤の位置づけと今後の展望—vinorelbine症例を中心に—. 第18回日本乳癌学会学術総会. 札幌. 2010. 6. 25.
- 6) 野崎美和子:乳房温存術後の短期照射—臨床試験からの考察—. 第22回九州放射線治療セミナー. 久山. 2010. 8. 7.
- 7) 淡河恵津世, 関口建次, 関根広, 野崎美和子, 兼安裕子, 鈴木弦:乳房温存療法における放射線治療の皮膚ケアに関する研究. 第23回日本放射線腫瘍学会. 舞浜. 2010. 11. 18
- 8) 川島実穂, 野崎美和子, 古田雅也, 駒崎和博:乳房温存療法後乳房皮膚粘弾性の経時的変化の検討. 第23回日本放射線腫瘍学会.