

201119018B

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21－23年度 総合研究報告書

研究代表者 加賀美 芳和

平成 24 (2012) 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 -----	41
「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)	
「前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相臨床試験」	

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）
総合 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の附随研究として「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。JCOG0906でも同様に遺伝子多型の解析研究の附随研究をプロトコール作成中である。「前立腺癌」はプロトコールが完成し登録開始準備中である。

【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。JCOG0906でも同様に遺伝子多型の解析研究の附随研究をプロトコール作成中である。

【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。

研究分担者

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

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。JCOG0906でも同様に遺伝子多型の解析研究の附随研究をプロトコール作成中である。「前立腺癌」はプロトコールが完成し登録開始準備中である。

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) N0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ことが登録前に可能。
- 6) 20歳以上80歳以下
- 7) PS (ECOG): 0~1
- 8) 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
- 9) 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。
- 10) 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%以上下回す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 $\gamma=5\%$ 、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Dunnett-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。

2. 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

[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る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 (PGR) 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。

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する遺伝子多型の解析研究

[目的]

JCOG0701「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する可能性が高い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. 乳房温存療法後の短期全乳房照射による急性反応および遅発性有害反応の発生に関する遺伝子多型解析研究

[目的]

JCOG0906「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」の附随研究として、短期全乳房照射による急性期(皮膚炎)および晩期有害事象(深部結合組織線維化および毛細血管拡張)の発現と程度(Grade)に関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。本附随研究は、後述する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、乳房温存療法の術後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する可能性が高いSNPsを同定する探索的研究であるとともに、これまでに報告されている乳房温存療法の術後放射線治療を含む放射線治療の有害事象発生に関するSNPsが、短期全乳房照射による急性期および晩期有害事象の発現とその程度にも関与しているかどうかを検証することも目的としている。

[対象症例]

本附随研究は、試料の外部提供を含めて本附随研究計画書に関する機関倫理審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) などの審査承認に基づく医療機関の長の承認 (以下IRBの承認) が得られた施設で、JCOG0906に登録された患者を対象とする。本附随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、本附随研究に登録する。

[予定症例数と研究期間]

JCOG0906は2010年3月より登録が開始され、予定登録期間は2.5年、追跡期間は5年の総研究期間が7.5年の研究であり、予定登録数が310例である。そのため、本附随研究の予定登録数は200-250例と見込んでいる。

5. 「前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相臨床試験」

[目的]

前立腺癌患者に対して画像誘導 (image-guided radiation therapy, IGRT) を用いた軟部組織照合を併用した強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) による寡分割照射法70 Gy/28回/6週間 (1回2.5 Gy) が有効かつ安全であるかを探索的に検討する。

[対象症例]

- 1) 病理学的に腺癌と診断された症例。
- 2) 低リスク前立腺癌 (T1-T2a and PSA < 10, and G = < 6)、中リスク前立腺癌 (T1-T2c and PSA = < 20 and G = < 7ただし、T1-T2a and PSA < 10 and G = < 6 は除く)、または、高リスク因子の一つのみを有するもの。高リスク因子は、T3a, 20 < PSA = < 30, G = 8, 9 のいずれかとする。ただし、リンパ節転移や遠隔転移を伴うものは含めない。
- 3) 登録日の年齢が、50歳以上80歳未満であること。
- 4) Performance status (PS)はECOGの標準で、0~1であること。
- 5) 本人から文書でインフォームド・コンセントが得られた症例。[治療方法] 中・高リスク例に関しては、放射線治療開始前の4-8か月間のネオアジュバントホルモン療法、および放射線治療中の同時ホルモン療法の併用を必須とする。ホルモン療法は、LHRH analog単独または、LHRH analog + antiandrogenとする。低リスク群では、原則的にホルモン療法は行わないこととする。放射線治療はIMRTにて行う。毎回の前立腺の位置は、画像誘導による位置確認により補正する。画像誘導の方法は、超音波、CT等の方法を用いる。病巣部局所照射野を用い予防的な所属リンパ領域への照射は行わない。照射線量は70 Gy / 28回/6週間 (1日1回2.5 Gy) とする。

[予定症例数と研究期間]

予定登録数: 130 例、登録期間: 3年、追跡期間: 放射線治療終了後5年、総研究期間: 8年

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研究では「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

平成21年度から平成23年度の期間での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24年3月現在250例の登録が行われている。現在までに4回のプロトコール改訂を行った。(平成21年2月、6月、11月、平成23年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は対象から除外、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ニンを追加、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。4回目の改訂では予定登録数の増加(360例を370例に)、登録期間の延長(4年を5年に)を行った。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。放射線治療QAを施行している。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。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でプロトコールが平成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。現在までに2回のプロトコール改訂を行った。(平成22年10月、平成23年7月)1回目の改訂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。2回目では登録期間を1年から2年6月に延長した。整容性中央判定、放射線治療QAを行っている。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。
- 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12月現在、191例登録され、順調に進行している。
- 4)「乳がん」の附随研究としての「乳房温存療法後の短期全乳房照射による急性反応お

よび遅発性有害反応の発生に関する遺伝子多型解析研究」はプロトコール審査がJCOGで行われている。

- 5)「前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相臨床試験」はプロトコールが完成し各施設倫理審査委員会で承認され次第順次登録を開始できる段階となった。

D. 考察 / E. 結論

JCOG0701、JCOG0906はプロトコール改訂を行い順調に症例登録が進んでいる。「前立腺癌」はプロトコールが完成し症例登録開始を準備中である。

JCOG0701附随研究では平成23年1月より試料採取が開始がされた。JCOG0906附随研究はプロトコール審査中である。

E. 健康危険情報

現在のところありません。

F. 研究発表

1. 論文発表

加賀美 芳和

- Nozaki M, Kagami Y, Mitsumori M, Hiraoka M.: A Multicenter Investigation of Late Adverse Events in Japanese Women Treated with Breast-conserving Surgery plus Conventional Fractionated Whole-breast Radiation Therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 in press.
- Nakamura K, Akimoto T, Mizowaki T, Hatano K, Kodaira T, Nakamura N, Kozuka T, Shikama N, Kagami Y.: Patterns of practice in intensity-modulated radiation therapy and image-guided radiation therapy for prostate cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Jan;42(1):53-7.
- Nagao T, Kinoshita T, Tamura N, Hojo T, Morota M, Kagami Y.: Locoregional recurrence risk factors in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes and the impact of postmastectomy radiotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2011 1007/s10147-011-0343-y
- Sasaki R, Yasuda K, Abe E, Uchida N, Kawashima M, Uno T, Fujiwara M, Shioyama Y, Kagami Y, Shibamoto Y, Nakata K, Takada Y, Kawabe T, Uehara K, Nibu K, Yamada S.: Multi-institutional analysis of solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck treated with curative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Feb 1;82(2):626-34.
- Shikama N, Oguchi M, Isobe K, Nakamura K, Tamaki Y, Hasegawa M, Kodaira T, Sasaki S, Kagami Y; Japan Radiation Oncology Group (JAROG).: A long-term follow-up study of prospective 80%-dose CHOP followed by involved-field radiotherapy in elderly lymphoma patients. *Jpn J Clin*

- Oncol. 2011 Jun;41(6):764-9.
6. Yoshimura R, 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 Radiat Oncol Biol Phys. 2010 15;77(4):1017-23.
 7. Yoshimura R, 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 Radiat Oncol Biol Phys. 2009 in press.
 8. Toita T, Oguchi M, Ohno T, Kato S, Niibe Y, Kodaira T, Kazumoto T, Kataoka M, Shikama N, Kenjo M, Teshima T, Kagami Y.: Quality assurance in the prospective multi-institutional trial on definitive radiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: the individual case review. Jpn J Clin Oncol. 2009, 39(12):813-9.
2. 学会発表
1. Y. Kagami, M. Morota, H. Okamoto, H. Mayahara, Y. Ito, M. Sumi, J. Itami, S. Akashi, T. Hojo, T. Kinoshita; Prospective Trial of Accelerated Partial Breast Irradiation with once a day treatment in Early Stage Breast Cancer: Report of short-term Outcome. ASTRO2011 annual meeting, Miami Beach, USA
 2. 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.
 3. 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.
 4. Yoshikazu 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.
5. Ito Y, Kato K, Kagami Y, Mayahara H, Yoshimura R, M. Sumi M, Morota M, Murakami N, Shimada Y, Itami J. Nonrandomized Comparison between Local Field and Extended Field in the Treatment of Definitive Chemoradiotherapy for Clinical Stage I Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. ASTRO2009 annual meeting, Chicago, Nov1-5, 2009.
 6. Yoshimura R Y. Kagami Y, Ito Y, Okamoto H, Murakami N, Morota M, Mayahara H, Sumi M J. Itami J. Oral Ulcer after Intensity- modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer. ASTRO2009 annual meeting, Chicago, Nov1-5, 2009.
 7. Kagami Y, Yoshimura R, Murota M, Mayahara H, Sumi M, to Y, Itami J, Akashi S, Hojo T, Kinoshita T. Short-term outcome of prospective trial for Japanese breast cancer patients treated with accelerated partial breast irradiation using 3D Conformal Radiotherapy. ECCO 15/ESMO 34 - Berlin 20 - 24 September 2009.
- G. 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)
総合研究報告書

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。

の急性粘膜炎および音声機能の変化に關与する「遺伝子多型の解析研究」が開始され2011/2/13時点で199例の症例登録が得られている。

B. 研究方法

JCOG放射線治療グループより31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2009-2010年度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、2011年度より厚生労働がん開発研究費「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究(先進放射線治療を用いた標準治療確立のための研究)」(主任研究者 伊藤 芳紀)との共同研究との共同研究で本研究の運用にあたった。

(倫理面への配慮)

本臨床試験プロトコルはJCOGの効果安全性評価委員会にて承認され、参加施設のIRBに申請承認後に実施運用されている。

D. 考察

登録集積ペースは概ね順調と思われた。本試験はH24年度中に登録が終了し追跡はH28年度中に終了する予定である。放射線治療の有害反応予測に關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。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nomura M, Shitara K, Kodaira T, Hatooka S, Mizota A, Kondoh C, Yokota T, Takahari D, Ura T, Muro K. Prognostic Impact of the 6th and 7th American Joint Committee on Cancer TNM Staging Systems on Esophageal Cancer Patients Treated with Chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 in press.
- 2) Nomura M, Kodaira T, Furutani K, Tachibana H, Tomita N, Goto Y. Predictive factors for radiation pneumonitis in esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy without prophylactic nodal irradiation. Br J Radiol 2012 in press
- 3) Tomita N, Kodaira T, Tomoda T, Nakajima K, Muraio T, Kitamura K. A case of cervical multicentric Castleman disease treated with intensity-modulated radiation

C. 研究結果

H24年1月現在31施設で施設登録が済んでいる。H21年度報告時点から7施設の施設登録の追加を行った。2012/2/15時点の登録状況で合計318例の登録が得られている。(2010/1時点で173例の報告であり145例の追加)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292例の提出資料について検討を行った。(2009年度報告の時点で173例の報告119例の追加)年2回の班会議において合計8回の中央判定を行い現在269例の適格性について評価を行った。(2009年度報告の時点で128例の報告114例の追加)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。この3年度の間に3回のプロトコル改訂を行い適切な運用を行った。また本試験の附随研究であるJCOG0701-A1「声門癌放射線治療後

therapy using helical tomotherapy. Jpn J Radiol 2012 in press.

- 4) Kato H, Kagami Y, Kodaira T, Oka S, Oki Y, Chihara D, Taji H, Yatabe Y, Nakamura T, Nakamura S, Seto M, Yamamoto K, Morishima Y. Nodal relapse after Helicobacter pylori eradication in a patient with primary localized gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. Am J Gastroenterology 2011, 106 (3); 549-51.
- 5) Tomita N, Fuwa N, Ariji Y, Kodaira T Mizoguchi Factors associated with nodal metastasis in nasopharyngeal cancer: an approach to reduce the radiation field in selected patients. Br J Radiol 84(999); 2011, 265-70.

2. 学会発表

- 1) 古平 毅: 頭頸部癌. Best of ASTRO 2011. 第25回ミッドウインターセミナー, 2012, 福岡
- 2) 古平 毅: シンポジウム 高精度放射線治療の今後の課題 頭頸部癌IMRTに関する現状と課題. 日本放射線腫瘍学会第24回学術大会, 2011, 神戸
- 3) 古平 毅: シンポジウム5 放射線治療 その治療成績と課題 頭頸部癌. 第49回癌治療学会, 2011, 名古屋
- 4) 古平 毅: 子宮頸癌治療ガイドライン解説 照射野外および未照射の骨盤外再発に対する治療. 第50回日本婦人科腫瘍学会, 2011, 札幌
- 5) 古平 毅, 古谷 和久, 立花 弘之, 不破 信和: 上咽頭癌の放射線治療成績の検討-3次元治療とIMRTの対比-. 第35回日本頭頸部腫瘍学会, 2011, 名古屋

G. 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。

厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)
総合研究報告書

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

研究分担者 鹿間直人 埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科・教授

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。放射線治療の質を担保するため遠隔診断を用いたQA活動を行い、適切な照射が行われていることを確認した。また、乳房短期部分照射の臨床試験に向け準備を進めた。

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) の円滑な運営を行い、放射線治療の質を担保するためのQA (品質保証) を行う。また、乳房部分短期照射 (APBI) の準備を進める。

B. 研究方法

JCOG0701の研究事務局として参加施設と連絡を取り円滑な患者登録、プロトコル治療、CRFの回収に努める。遠隔診断を用いて放射線治療の質の確保を行う。

APBIに適した症例の選別に有用な因子を遡及的データから解析する。

(倫理面への配慮)

JCOGデータセンターと定期的なモニタリングを行い、安全な試験の運営に努める。

C. 研究結果

現在までに279例が登録されており、大きな有害事象もなく経過している。治療期間の短縮を目的とした試験であり、祝祭日による休止が生じないよう注意喚起を促した。

毒性を増加させることなくAPBIを施行可能な症例としてクリップが頭尾方向の距離が5cm以下の症例が適していることが判明した。

D. 考察

試験は順調に進行している。しかし、登録時の検査もれ、全身状態の記載不備が散見され、信頼性の高い試験とするために参加施設に注意喚起した。

APBIに関する多施設共同試験に向け、二施設で新規準を組み入れた臨床試験を開始した。

E. 結論

ランダム化比較試験を行い、安全で有効な治療開発を進めた。QA活動を通じて放射線治療の質の確保が担保された。安全なAPBIの臨床試験に向け準備を進めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shikama N, Sekiguchi K, Nakamura N. Management of locoregional recurrence of breast cancer. Breast Cancer. 2011, 18; 252-258.
- 2) Shikama N, Oguchi M, Isobe K, Nakamura K, Tamaki Y, Hasegawa M, Kodaira T, Sasaki S, Kagami Y. A Long-term Follow-up Study of Prospective 80%-dose CHOP Followed by Involved-field Radiotherapy in Elderly Lymphoma Patients. Jpn J Clin Oncol. 2011, 41 (6);764-769.
- 3) 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 induced by chemoradiotherapy for head and neck cancers. Radiother Oncol. 2010, 97(1):132-5.
- 4) 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.
- 5) 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.

2. 学会発表

- 1) 鹿間直人. 「がん診療連携拠点病院の指定要件改定に向けての提言」日本放射線腫瘍学会第24回学術大会, 2011, 神戸
- 2) Shikama N, Nakamura N, Kunishima N, Sekiguchi K. How to predict patients unsuitable for accelerated partial breast irradiation (APBI) using 3D conformal technique. 米国放射線腫瘍学会 (ASTRO) サンディエゴ, 2011, 米国
- 3) 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, 2010, 横浜

G. 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。

厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)
総合研究報告書

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 医学部 放射線医学講座 教授

研究要旨

寡分割照射の基礎と臨床

放射線生物学モデル (分割照射の L-Q モデル) を用いて、多・寡分割照射の問題点を検討した。さらに、肺腫瘍の寡分割照射の治療成績の分析を行ない良好な成績を得た。また、下咽頭癌における非相同末端結合修復と関連する蛋白についての検討を行ない、放射線感受性の予測が可能な結果を得た。

A. 研究方法

多分割照射法では、放射線生物学的には二つの異なった概念がその理論的根拠になっている。1つは低線量では細胞の回復能力が晩期組織反応の方が早期組織反応より大きいことで、過分割照射法はこのことに基づいている。もう1つは腫瘍幹細胞の増殖速度が治療期間中の後半に著しく加速されることで、これを克服するために加速分割照射法が提唱された。上記の二つの概念は独立した現象であり、線量分割法よっては、両方の線量分割法の要素が含まれる場合もあると考えられる。これらの照射法の臨床における効果は、照射期間中の腫瘍細胞の再増殖を考慮した放射線生物学モデル (分割照射の L-Q モデル) によりある程度は予測可能である。しかし、これらのモデルは、未解明な数値を前提条件として使用しているし、実際の臨床の条件に比べ単純化されているので、注意が必要である。特に、多分割照射と化学療法の同時併用するような場合は、単純化した放射線生物学モデルで予測する事は困難である。従って、その有効性の検証には、慎重に計画されたランダム化試験が必要である。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

関する研究として肺癌ならびに下咽頭癌の放射線治療について検討した。

B. 研究方法

1993～2007年に当院で寡分割肺定位放射線治療を施行した肺腫瘍44症例56部位を対象として分析した。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。

また、化学放射線療法を施行した下咽頭扁平上皮癌の治療成績と、Ku70、Ku86、XRCC4の蛋白発現率との関連性について研究を行った。2002年3月から2010年12月までの期間、治療既往のない下咽頭扁平上皮癌57症例である。性別は男性:48人、女性:9人。年齢は33～82歳(中間値:63)。原発部位は、梨状窩:48例、輪状後部:7例、咽頭後部:2例。進展度はTNM分類(第7版)でstage I:4例、stage II:10例、stage III:8例、stage IV:35例で、stage III以上の進行期症例が75%を占める。

51例は化学療法同時併用での放射線治療を、6例は放射線治療単独での治療を行った。化学療法はシスプラチン+5FU (FP)あるいはS-1を選択し、それぞれ19例、12例であった。FPはシスプラチン(50-80mg/body)の静脈内投与、続く4日間に5FU(400-700mg/body)の持続静注にて施行した。S-1(50-80mg/body)は照射期間内に経口投与した。

(本研究開始に当たり札幌医科大学倫理委員会の承認を得た。)

C. 研究結果

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。

また、Ku70、XRCC4の蛋白発現率が低いほど局所制御率が高く放射線感受性が高い可能性があることが示唆された。本研究の成果により、非相同末端結合修復と関連する蛋白の発現率は放射線感受性と関連している可能性が示された。

D. 考察

肺腫瘍の定位照射において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。

下咽頭癌の分析により治療前の段階である種の蛋白を調べることにより、下咽頭扁平上皮癌症例において化学放射線療法の効果を予測できる有用な情報が得られるようになることが期待された。今後、治療前に非相同末端結合修復と関連する蛋白の発現率と短期分割照射における放射線感受性との関連を研究して行きたい。

E. 結論

肺腫瘍における寡分割照射の治療成績は極めて良好であり、放射線肺臓炎等の副作用も軽微で極めて有効な治療法であった。放射線治療前に非相同末端結合修復と関連する蛋白を検索することにより放射線感受性が解明され、より個別化した放射線治療が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakata KI, Hareyama M. et al. Gimeracil, an inhibitor of dihydropyrimidine dehydrogenase, inhibits the early step in homologous recombination. *Cancer Sci.* 2011 Jun 11.
2. Onishi H, Hareyama M. et al. 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.* 2011;81(5):1352-8.
3. Takagi M, Hareyama M. et al. Gimeracil sensitizes cells to radiation via inhibition of homologous recombination. *Radiother Oncol.* 2010, 96(2):259-66.
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, 晴山雅人. 他. 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.

2. 学会発表

1. 晴山雅人特別講演「放射線治療とその進歩」. 第7回放射線防護医療. 札幌市. 2011年12月
2. 坂田耕一, 晴山雅人. 他. 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, 11月18-20日 東京都

3. 染谷正則、晴山雅人、他. 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
4. 高田優、晴山雅人、他. 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
5. 中田健生、晴山雅人、他. 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

G. 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。

厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)
総合研究報告書

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「乳房温存療法の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. 研究経過と結果

本臨床研究プロトコルは平成21年12月8日にJCOGプロトコ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。プロトコル作成時に本臨床試験の参照資料を収集する目的で参加予定施設による遅発性有害事象の予備調査を行った。24施設が参加し、703例が集積された。703例中、Grade 2または3の遅発性有害事象が見られた症例は、全体の3.8%であった。

平成21年の世界乳癌コンセンサス会議以後に日本の乳癌薬物療法の適応基準も変遷が見られたため、実臨床に合わせてプロトコルの適格規準を平成22年11月に改訂した。

平成23年6月の時点で登録症例数は170例で試験開始時の目標症例数に到達できなかった。これは同意取得率が期待値よりも低かったため、7月に登録実数ベースに合わせて登録期間を延長するとともにプロトコル改訂ver1.2を行った。同時にプロトコル治療実施マニュアルを改訂しQA/AC遵守を啓発した。

平成24年2月28日時点での登録症例数は234例である。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。プロトコル治療である放射線治療法についてのQA/QCの検証で重大な逸脱例はなかった。

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234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

1. 論文発表

(1) Nozaki M, Kagami Y, Mitsumori M, Hiraoka M: A multiple investigation of late adverse events in Japanese women treated with breast-conserving surgery plus conventional fractionated whole-breast radiation therapy. Jpn J Clin Oncol, 2012, in press.

- (2) 野崎美和子：ウィルムス腫瘍（小児腎腫瘍）；がん・放射線療法2010，大西洋・唐澤久美子・唐澤克之（編），篠原出版新社2010；1138-1143.
- (3) 野崎美和子：小児白血病・悪性リンパ腫；がん・放射線療法2010，大西洋・唐澤久美子・唐澤克之（編），篠原出版新社2010；1147-1153
- (4) 野崎美和子・正木英一：小児軟部組織腫瘍：がん・放射線療法2010別冊代表的照射野のCT上のターゲット，大西洋・唐澤久美子・唐澤克之（編），篠原出版新社2010；132-133
放射線腫瘍学会.
- (5) 野崎美和子：乳癌の初期治療における放射線治療の役割：治療. 2011. 93(5);1255-1260.

2. 学会発表

- (1) 野崎美和子：乳がんの放射線治療と新しい考え方. 第57回日本放射線技術学会関東部会研究発表大会. さいたま. 2011. 2. 5.
- (2) 野崎美和子, 加賀美芳和, 鹿間直人, 石倉聡, 中村香織, 有賀久哲, 萬篤憲, 平岡真寛：乳房温存療法術後標準照射における遅発性有害事象に関する多施設前向き試験. 第23回日本放射線腫瘍学会. 舞浜. 2010. 11. 20
- (3) 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.
- (4) 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回乳腺カンファレンス. 久留米. 2010. 2. 5.
- (5) 野崎美和子：がん対策推進基本計画—がん診療連携拠点病院—. 第5回埼玉県放射線腫瘍研究会. さいたま. 2009. 9. 12

G. 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
特記することありません。