

201221050A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と
標準化のための臨床研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西 村 恭 昌

平成 25 年（2013 年）3 月

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告	
頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と標準化のための臨床研究 -----	1
西村恭昌 (資料)	
II. 分担研究報告	
1. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究 -----	8
柴田 徹 (資料) 分担研究報告書	
2. IMRTの品質管理・品質保証に関する研究 -----	12
田村昌也 (資料) 分担研究報告書	
3. 頭頸部癌に対する化学放射線療法に関する研究 -----	14
岡本 勇 (資料) 分担研究報告書	
4. IMRTの品質管理・品質保証に関する研究-----	17
石倉 聡 (資料) 分担研究報告書	
5. IMRTの品質管理・品質保証に関する研究-----	19
峯村俊行 (資料) 分担研究報告書	
6. 頸部食道癌に対するIMRTの有用性に関する研究 -----	22
板坂 聡 (資料) 分担研究報告書	
7. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究 -----	25
幡野和男 (資料) 分担研究報告書	
8. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究 -----	27
古平 毅 (資料) 分担研究報告書	
9. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究 -----	30
小口正彦 (資料) 分担研究報告書	
10. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究-----	33
中田健生 (資料) 分担研究報告書	
11. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究 -----	36
伊藤芳紀 (資料) 分担研究報告書	
12. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究 -----	39
土屋 和彦 (資料) 分担研究報告書	
13. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究 -----	41
村上 祐司 (資料) 分担研究報告書	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	44
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	46

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

（総括・分担）研究報告書

頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と標準化のための臨床研究

研究代表者 西村 恭昌 近畿大学医学部放射線腫瘍学部門 教授

研究要旨

強度変調放射線治療(IMRT)は、最新の高精度照射法の一つであり、晩期障害を低減して局所制御を高めることが期待されている。しかしながら、わが国では標準的な IMRT 照射法は確立しておらず、その有効性と安全性を明らかにした多施設臨床試験もわが国ではまだなされていない。本研究では、症例ごとの個別化が重要で標準化が困難な頭頸部腫瘍を対象に IMRT の有効性と安全性を評価することを目的とする。

平成 23 年 5 月から「上咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同第 II 相臨床試験（JCOG 1015）」の症例登録を開始し、平成 25 年 1 月までに 35 例が登録された。現時点においては全例プロトコールに合致した IMRT が実施されていることが確認できている。平成 25 年 1 月に日本放射線腫瘍研究グループ（JROSG）で、「頸部食道癌に対する IMRT を用いた化学放射線療法 of 多施設共同第 II 相臨床試験(JROSG 12-1)」が承認され、同年 2 月から症例登録がはじまった。また、「T1-2N0-1M0 中咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同第 II 相試験実施計画書」プロトコールコンセプトは、平成 24 年 9 月 JCOG 運営委員会にて承認され（PC1208）、現在フルプロトコールを作成中である。来年度は上記 3 つの臨床試験での症例登録を行う。

IMRT は通常照射法では頭頸部腫瘍患者の QOL を落としていた唾液腺障害も低減でき、有効性を保ったままで、これまで以上に QOL のよいがん治療法となることが期待される。本研究で実施する臨床試験で得られた結果およびノウハウは、今後わが国での頭頸部 IMRT の参考・指針になると考えられる。以上より、本研究はわが国での頭頸部 IMRT 照射法の標準化・均てん化に有益であると考えられる。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

柴田 徹・香川大学医学部放射線治療部・教授

田村昌也・近畿大学大学院医学研究科・講師

岡本 勇・近畿大学医学部腫瘍内科部門・准教授

石倉 聡・順天堂大学放射線医学・准教授

峯村俊行・独立行政法人国立がん研究センター医学物理学・研究員

板坂 聡・京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学画像応用治療学・助教

幡野和男・千葉県がんセンター放射線治療部・部長

古平 毅・愛知県がんセンター中央病院・放射線治療部・部長

小口正彦・がん研有明病院放射線治療科・部長

中田健生・札幌医科大学放射線医学講座・助教

伊藤芳紀・独立行政法人国立がん研究センター中央病院放射線治療科・医長

村上祐司・広島大学大学院医歯薬保健学研究院・講師

土屋和彦・北海道大学病院放射線治療科・助教

A. 研究目的

強度変調放射線治療(IMRT)は、最新の高精

度照射法の一つであり、晩期障害を低減して局所制御を高めることが期待されている。しかしながら、わが国では IMRT の線量評価法、線量分割法、治療計画法など各施設が独自の方法で行い、標準的な IMRT 照射法は確立しておらず、その有効性と安全性を明らかにした多施設臨床試験もわが国ではまだなされていない。本研究では、症例ごとの個別化が重要で標準化が困難な頭頸部腫瘍を対象に IMRT の有効性と安全性を評価することを目的とする。

IMRT は通常照射法では頭頸部がん患者の QOL を落としていた唾液腺障害も低減でき、有効性を保ったままで、これまで以上に QOL のよいがん治療法となることが期待される。現状では限られた施設でしか頭頸部腫瘍に対する IMRT は行われていないが、本研究で実施する 3 つの第 II 相試験で得られた結果およびノウハウは、今後わが国での頭頸部 IMRT の参考・指針になると考えられる。以上より、本研究はわが国での頭頸部 IMRT 照射法の標準化・均てん化に有益であると考えられる。

B. 研究方法

平成 23 年 5 月から「上咽頭癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) の多施設共同第 II 相臨床試験 (JCOG1015)」の症例登録を開始した。本研究の目的は、臨床病期 II~IVB 期 (UICC 第 7 版) の上咽頭癌患者に対して IMRT を化学放射線療法として用いることの

有効性と安全性を、多施設共同臨床試験において評価する。

Primary endpoint：全適格例の3年全生存割合

Secondary endpoints：3年無増悪生存割合、3年局所領域無増悪生存割合、増悪形式、治療完遂割合、Grade 2以上の口内乾燥発生割合(1年、2年、3年時点)、有害事象発生割合

適格条件：組織学的に診断されたII～IVB期の上咽頭癌、20歳以上75歳以下、PS0-1、主要臓器機能が保持されている、患者本人からの文書での同意など。

治療：放射線療法：Two-step法IMRTで1回2Gy、1日1回、週5回、計35回、総線量70Gyまで照射し、同時化学療法はCDDP 80mg/m², day1を3週ごとに3コース、その後補助化学療法：5FU 700mg/m², day1-5, CDDP 70mg/m², day1を4週ごとに3コース行う。

本臨床試験における品質管理・品質保証として、参加施設に放射線治療計画の線量分布計算精度の第三者評価を義務づけ、登録開始前に複数の模擬症例を用いてIMRT治療計画の事前練習(ドライラン)を実施することにより施設間差を最小化した。また、Image-guided Therapy QA CenterのITC remote review toolを用いて、研究事務局で全例の治療計画と線量分布を確認している。

平成24年度はJCOG1015の症例登録を継続するとともに、頸部食道癌に対するIMRTプロトコルおよび早期中咽頭癌に対するIMRTプロトコルを完成させ、平成25年度

は上記3つの臨床試験での症例登録を行う。

(倫理面への配慮)

上咽頭癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)の多施設共同第II相臨床試験(JCOG1015)および早期中咽頭癌に対するIMRTプロトコルは、JCOGのプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努めている。参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。「頸部食道癌に対するIMRTを用いた化学放射線療法の多施設共同第II相臨床試験(JROSG 12-1)」も同様の対応をする。

C. 研究結果

平成23年5月「上咽頭癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)の多施設共同第II相臨床試験(JCOG1015)」の症例登録を開始し、平成25年2月までに35例(47%)の症例が登録された。本研究ではIMRTファントムを参加予定施設に送付、線量測定し、IMRT品質保証のための施設調査を行っている。全11施設で調査完了しており、全施設において計画標的体積(PTV)内の測定点での線量測定値に対

する線量計算の相違は±3% 以内で許容範囲であり、症例登録可能施設と認定された。また、ITC remote review tool を用いて、研究事務局で全例の治療計画と線量分布を確認し、IMRT の品質保証を行っている。これまで低Na血症、高尿酸血症、呼吸困難、眼内炎などの比較的重篤な有害事象が報告され、これらを予期される有害事象に追加し、減量規準、休止規準を定め、プロトコル改訂を含む適切な処置を行った。

同時ブースト (simultaneous integrated boost) 法 IMRT による頸部食道癌プロトコルが作成され、平成 25 年 1 月に日本放射線腫瘍研究グループ (JROSG) で、「頸部食道癌に対する IMRT を用いた化学放射線療法の多施設共同第 II 相臨床試験(JROSG 12-1)」が承認され、同年 2 月から症例登録がはじまった。

「T1-2N0-1M0 中咽頭癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) の多施設共同第 II 相試験実施計画書」プロトコルコンセプトは、平成 24 年 9 月 JCOG 運営委員会にて承認され (PC1208)、現在フルプロトコルを作成中である。来年度は上記 3 つの臨床試験での症例登録を行う。

D. 考察

頭頸部腫瘍に対する手術では外科的な臓器摘出により嚥下、発声などさまざまな機能が失われ、治療後の患者の生活の質(QOL)は著しく下がる。一方、放射線治療は臓器とその

機能を温存できるため頭頸部腫瘍に対して特に有用とされてきた。しかし、咽頭癌ではリンパ節転移の頻度が高いため全頸部照射が必要となることが多く、通常照射法では 80%～90%の患者に grade 2 以上 (経口摂取に支障あり) の唾液腺障害が生じ患者の QOL を落としていた。IMRT では、正常唾液腺への照射を回避しつつ腫瘍に対する充分量の照射を行うことが可能であり、これまでの報告では grade 2 以上の唾液腺障害を 20%～30%に低減できしており、これまで以上に QOL のよい治療法となることが期待される。IMRT は先進医療を経て平成 20 年度から、頭頸部腫瘍、中枢神経腫瘍、前立腺癌を対象に保険収載された。このうち、解剖学的複雑性のため治療の標準化が困難な頭頸部腫瘍では、各施設が独自の方法で治療しており、このままの現状で普及が進めば、数年後には辺縁再発や予期せぬ晩期障害の発生などの不利益が患者に頻発する可能性が危惧される。現状では限られた施設でしか頭頸部腫瘍に対する IMRT は行われていないが、本研究で実施する第 II 相試験で得られた結果およびノウハウに基づいて照射法の最適化を行うことによって、わが国での頭頸部腫瘍治療の標準化・均てん化が期待される。

E. 結論

本研究で実施予定の頭頸部腫瘍に対する 3 つの IMRT による臨床試験のうち、上咽頭癌

と頸部食道癌に対する臨床試験は症例登録が開始され、中咽頭癌に対する臨床試験もプロトコール完成が近い。ファントムでの線量測定と、ITC remote review tool を用いて、IMRT の品質保障も確認できている。

F. 健康危険情報

JCOG1015 においては予期されない grade 3,4 の有害事象が 5 例報告され、プロトコールに従って JCOG 効果・安全性委員会に報告し、プロトコール改訂を含む適切な処置をとった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nishi T, Nishimura Y, Shibata T, Tamura M, Nishigaito N, Okumura M. Volume and dosimetric changes and initial clinical experience of a two-step adaptive intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 106:85-89, 2013

2) Nishimura Y, Hiraoka M, Koike R, Nakamatsu K, Itasaka S, Kawamura M, Negoro Y, Araki N, Ishikawa H, Fujii T, Mitsunashi N. Long-term follow-up of a randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer (KROSG0101/JROSG021). *Jpn J Clin Oncol* 42:807-812, 2012

3) Nishimura Y, Koike R, Ogawa K, Sasamoto R, Murakami Y, Itoh Y, Negoro Y, Itasaka S,

Sakayauchi T, Tamamoto T. Clinical practice and outcome of radiotherapy for esophageal cancer between 1999 and 2003: The Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) survey. *Int J Clin Oncol* 17:48-54, 2012

4) Matsumoto K, Okumura M, Asai Y, Shimomura K, Tamura M, Nishimura Y. Dosimetric properties and clinical application of an a-Si EPID for dynamic IMRT quality assurance. *Radiol Phys Technol* 6:210-218, 2013

5) Goto Y, Kodaira T, Fuwa N, Mizoguchi N, Nakahara R, Nomura M, Tomita N, Tachibana H. Alternating chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal cancer: prognostic factors and proposal for individualization of therapy. *J Radiat Res* 54:98-107, 2013

6) Shimizu H, Matsushima S, Kinosada Y, Miyamura H, Tomita N, Kubota T, Osaki H, Nakayama M, Yoshimoto M, Kodaira T. Evaluation of parotid gland function using equivalent cross-relaxation rate imaging applied magnetization transfer effect. *J Radiat Res* 53:138-144, 2012

7) Nakahara R, Kodaira T, Furutani K, Tachibana H, Tomita N, Inokuchi H, Mizoguchi N, Goto Y, Ito Y, Naganawa S. Treatment outcomes of definitive chemoradiotherapy for patients with hypopharyngeal cancer. *J Radiat Res* 53:906-915, 2012

8) Nakata K, Sakata K, Someya M, Miura K, Hayashi J, Hori M, Takagi M, Himi T, Kondo A, Hareyama M. Phase I study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with head and neck cancer. *J Radiat Res* 2013 Jan 4. [Epub

ahead of print]

- 9) Hayashi J, Sakata K, Someya M, Matsumoto Y, Satoh M, Nakata K, Hori M, Takagi M, Kondoh A, Himi T, Hareyama M. Analysis and results of Ku and XRCC4 expression in hypopharyngeal cancer tissues treated with chemoradiotherapy. *Oncol Lett* 4:151-155, 2012
- 10) Kimura T, Nishibuchi I, Murakami Y, Kenjo M, Kaneyasu Y, Nagata Y. Functional image-guided radiotherapy planning in respiratory-gated intensity-modulated radiotherapy for lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:e663-e670, 2012
- 11) Hayashi H, Okamoto I, Kimura H, Sakai K, Nishimura Y, Nishio K, Nakagawa K. Clinical outcomes of thoracic radiotherapy for locally advanced NSCLC with EGFR mutations or EML4-ALK Rearrangement. *Anticancer Res* 32:4533-4537, 2012
- 12) Hasegawa Y, Okamoto I, Takezawa K, Miyazaki M, Tsurutani J, Yonesaka K, Morinaga R, Tsuya A, Terashima M, Kudoh T, Azuma K, Kurata T, Nishikawa T, Fukuoka M, Nishimura Y, Nakagawa K. A phase I study of S-1 with concurrent radiotherapy in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* (in press)

2. 学会発表

- 1) Nishimura Y, Harada H, Soejima T, Tsujino K, Hayakawa K, Kozuka T, Tanaka M, Sasaki T, Yamamoto N, Nakagawa K. Phase II study of

nimotuzumab in combination with concurrent chemoradiotherapy (CRT) in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 84 (35), suppl.: S68, 2012. (Presented at the 54th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, Boston, USA, Oct 28-31, 2012)

- 2) Koike R, Nishimura Y, Ishikawa K, Nakamatsu K, Kanamori S, Nishikawa T, Tachibana I, Matsuura T. Definitive chemoradiation therapy (CRT) using intensity modulated radiation therapy (IMRT) boost for cervical esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 84 (35), suppl.: S306, 2012. (Presented at the 54th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, Boston, USA, Oct 28-31, 2012)
- 3) Nishimura Y. A two-step adaptive Intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer. Presented as an invited speaker at the JASTRO-ESTRO Workshop in the 25th annual meeting of JASTRO. Tokyo, Japan, November 23, 2012
- 4) Nishimura Y. A two-step method of IMRT for head and neck cancer. Presented as an invited speaker at the Third International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique, Sapporo, Japan, Feb. 7-8, 2013.
- 5) Kodaira T, Tachibana H, Tomita N, Oshima Y, Hirata K, Ito J, Goto Y, Fuwa N. Clinical efficacy of helical Tomotherapy for nasopharyngeal cancer treated with definite concurrent chemoradiotherapy. the 54th annual meeting of

the American Society for Radiation Oncology, Boston, USA, Oct 28-31, 2012

6) Yamazaki T, Kodaira T, Ota Y, Akimoto T, Wada H, Hiratsuka J, Nishimura Y, Ishihara S, Nonoshita T, Hayakawa T. Retrospective analysis of definitive radiotherapy for neck node metastasis from unknown primary tumor: Japanese Radiation Oncology Study Group Study. the 54th annual meeting of the American Society for Radiation Oncology, Boston, USA, Oct 28-31, 2012

7) Kodaira T, Tachibana H, Tomita N, Oshima Y, Ito J, Hirata K, Fuwa N. Clinical evaluation of helical Tomotherapy combined with concurrent chemotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. Takahashi Memorial Symposium & 6th Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium, Hiroshima, July 2012

8) Nomura M, Shitara K, Kodaira T, Kondoh C, Takahari D, Ura T, Kojima H, Kamata M, Muro K, Sawada S. Recursive partitioning for new classification of patients with esophageal cancer treated by chemoradiotherapy. 2012 ASCO meeting, Chicago, USA, 2012

9) Melidis C, Bosch WR, Izewska J, Fidarova E,

Ishikura S, Followill D, Galvin J, Haworth A, Kron T, Hurkmans CW. Harmonisation of quality assurance for clinical trials in radiotherapy. The 31st ESTRO Annual Meeting, 2012, Barcelona.

10) Tsuchiya K, Yasuda K, Nishikawa Y, Kinoshita R, Onimaru R, Shirato H. Retrospective comparison between cisplatin plus fluorouracil and weekly cisplatin in concurrent chemotherapy setting for stage II-IV nasopharyngeal carcinoma: Hokkaido University Hospital experience. the 54th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, Boston, USA, Oct 28-31, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究

分担研究者 柴田 徹（香川大学医学部附属病院 放射線治療科）

研究要旨

上咽頭癌に対する JCOG1015 プロトコールが実施中であり、平成 25 年 2 月現在、順調に参加施設も増加し、35 症例まで登録が進んでいる。このような多施設共同試験の成否には強度変調放射線療法（IMRT）の確立と標準化が重要である。治療内容の施設間格差にエンドポイントへの影響を最小化するため、参加希望施設に対しドライランの事前実施を課した。開始当初は標的、リスク臓器の輪郭入力等、施設間でかなりの多様性があり、プロトコール通りの線量制約を達成困難な施設が認められ、再検討と相互評価を重ねた。結果を踏まえて、参加施設の合意のもと、治療計画図譜（アトラス）を作成し、標準化の一助とすべくプロトコールに添付する資料として提供した。本試験の登録例は Washington University の ITC remote review tool をオンライン活用して、治療計画データを遠隔評価し、結果を班会議にて提示した。全登録症例がプロトコールに沿った計画立案がなされているかを確認した。さらに班会議において症例毎の細部にわたる治療計画の内容検証とフィードバックを実施し、共通する問題点や注意項目をメモランダムにまとめ配布するなど、さらなる標準化の進展に努めた。今後も IMRT の標準化による均一性の高い試験治療の実施に繋がるよう、検証を継続する。

A. 研究目的

JCOG1015 は強度変調放射線治療（IMRT）を採用する本邦初の多施設共同臨床試験である。従来、頭頸部 IMRT は施設間で多様な差異が存在することが知られており、本試験において信頼性の高い結果を得るためには、治療計画や最適化、線量評価手法の確立と格差の排除が重要と考えられる。分担研究課題では頭頸部 IMRT の確立と標準化を目的とする。

B. 研究方法

本試験の実施に先立ち、IMRT 治療計画手法の標準化を目指して上咽頭癌 2 例をドライラン用の模擬症例として選択した。適切な匿名化を施した後、MRI、PET-CT などの治療計画用画像を配布し、プロトコールに従った治療計画の作成を依頼した。ワーキンググループ（WG）および班会議の場で、各施設の治療計画内容の検討を行った。その結果を踏まえて、最終プロトコールに反映させ、標準化を進めるためのアトラスの作成を行い、その効

果を評価した。試験の承認・実施以降は、登録症例毎の匿名化された臨床画像データを収集し、Washington University, Image-guided Therapy QA Center の ITC remote review tool を活用して、全登録例の治療計画と線量分布を確認、検証した。

(倫理面への配慮)

本試験は、JCOG のプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を通じて、科学性と倫理性の確保に努めている。また「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。分担研究に関しても、個人情報の保護を徹底し、画像、臨床情報の適切な匿名化を行い実施した。

C. 研究結果

前年までに、参加施設間におけるドライランの結果を踏まえて、標的輪郭、リスク臓器の入力等、プロトコル内容の周知を図り、そのため、まず輪郭入力 of 標準化を図るべく、治療計画の際に参考となる画像的なガイダンスが必要との結論に達し、全体のコンセンサスを得て、標的やリスク臓器の設定に関するアトラスを作成した。

今年度も引き続き、WG 発足以降の参加希望施設（国立がんセンター東、北海道大学、大阪成人病センター、広島大、群馬大、兵庫県がんセンター、昭和大）に対して順次ドライランを施行した。広島大までの各施設に関し

ては、治療計画内容の提示と評価を完了し、症例登録が可能となった。群馬大以下の施設については現在検証中であり、プロトコル／アトラスに沿った計画が立案可能と判断された時点からの参加開始となる見込みである。本試験の開始後は、事務局指示のもとで、Washington University, Image-guided Therapy QA Center の ITC remote review tool をオンライン活用して、遠隔的に登録例の治療計画と線量分布の検討を担当した。班会議において検証結果の提示と相互評価を進め、プロトコルに沿った治療が行われたか否か、技術的改善や更なる標準化の可能性について議論を主導した。前年度に引き続き、全登録例に対する個別の治療計画確認を実施した。従来のドライランにおいて指摘された問題点と共通する技術的不統一が依然として散見された。例えば（１）GTV/CTV/PTV の作成において同心円状にマージンを付与して拡大することにより、過大な体積となり、耳下腺、脳などのリスク臓器との重複が大きく、最適化が不可能となった例、（２）脊髄、耳下腺や咽頭収縮筋、喉頭などの線量制約を過度に付与することにより PTV の線量低下と off-target の高線量域を認める例（３）皮膚近傍のビルドアップ領域に存在する PTV 内での線量低下域に起因する線量制約逸脱例など共通する特徴があった。（１）については、アトラスの参照と遵守を指示し、特に上咽頭領域や腫瘍体積の設定において解剖学的、臨床腫瘍学的な進展を考

慮した輪郭入力的重要性を繰り返し指摘した。特に同心円状の拡大を行う限られた施設に対して注意喚起を行った。(2)については適切な線量制約の設定を指示、(3)については線量計算マトリックスが小さい場合、空気の影響を排除できないので、腫瘍が皮膚表面まで近接している場合を除き、適切な PTV の削り込みを指示した。これらの諸点については、事務局に指示により、2 回に分けてメモランダムを作成した。治療計画の施設間差を無くし、標準化を進める上で、貴重なデータが得られた。

D. 考察

以前より継続しているドライランの実施、アトラスの提供は、事前の治療計画手法の標準化に寄与した。試験の開始後は治療計画データの遠隔評価により、これまでの登録症例については、プロトコルに沿った計画立案がなされたか確認を行った。問題のある事例や共通するピットフォールなどを指摘し、これらをメモランダムに纏め、班会議にて配布した。これらの手法は標準化と実質的検証に極めて有効であった。

E. 結論

JCOG1015 において IMRT の有効性と安全性を示すためには、今後も登録症例の詳細な検証による継続的なフィードバックを通じた IMRT 治療計画の標準化の推進取り組みが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishi T, Nishimura Y, Shibata T, Tamura M, Nishigaito N, Okumura M. Volume and dosimetric changes and initial clinical experience of a two-step adaptive intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 106(1):85-9, 2013.
2. 柴田 徹 強度変調放射線治療のピットフォール：頭頸部癌を中心に 臨床放射線 印刷中

2. 学会発表

1. 柴田 徹 教育講演 12『2.IMRT』 第 71 回日本医学放射線学会学術大会 横浜市 平成 24 年 4 月 12-15 日
2. 柴田 徹 特別講演『強度変調放射線治療の標準化と均てん化』第 38 回香川県放射線治療談話会 高松市 平成 24 年 6 月 2 日
3. 柴田 徹 シンポジウム 1 強度変調放射線治療のピットフォール：頭頸部癌を中心に 第 25 回日本高精度放射線治療外部照射研究会 広島市 平成 24 年 7 月 21 日
4. 柴田 徹 特別講演「前立腺癌に対する強度変調放射線治療の実際」第 2 回中讃地区前立腺癌勉強会 善通寺市 平成 24 年 12 月 3 日
5. 柴田 徹 頭頸部癌の IMRT 札幌医科

大学インテンシブ研修コース 厚生労働
省「平成 24 年度がん診療連携拠点病院機
能強化事業」 札幌市 平成 24 年 12 月 7
日

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

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

IMRT の品質管理・品質保証に関する研究

分担研究者 田村 昌也（近畿大学大学院医学研究科）

研究要旨

上咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同第 II 相臨床試験（JCOG1015）が平成 23 年 5 月から開始され、近畿大学からも 7 例の症例登録が行われた。本研究では、当施設において実施された JCOG1015 症例の線量検証結果を評価する。

A. 研究目的

2011 年 11 月に当院の治療計画装置 Varian Eclipse の更新に伴い、IMRT の計算アルゴリズムも変更された。本研究では、更新後の Eclipse10.0 による最適化計算で得られた JCOG1015 登録症例の IMRT プランを、実測との比較により評価することを目的とした。

B. 研究方法

治療装置は Varian 社製 CLINAC-600C (CL-600C)、CLINAC-21EX (CL-21EX) を用いた。CL-600C では 4MV-X 線、CL-21EX では 6MV-X 線による JCOG1015 に登録された上咽頭癌を対象とした。症例数は 4X で 3 症例、6X で 2 症例であり、それぞれ initial plan および boost plan の計 10 プランを評価した。

線量分布測定は、CL-600C (4X) では MapCheck (SUN NUCLEAR 社) を、CL-21EX (6X) では EPID による Portal Dosimetry を使用して、各門につき実施した。絶対線量測定は、

固体ファントムと電離箱線量計を用いて、線量分布中の 1 点を選択し initial plan は各門および全門合計で、boost plan は全門合計で実施した。

C. 研究結果

線量分布測定では、ガンマ法を用いて %Pass を算出した。各症例に対し 3%/3mm (Dose Difference: $\Delta D=3\%$ 、DTA: $\Delta d=3\text{mm}$) を条件とし、それぞれ最大線量の 10% 以上の領域で評価した。4X では、3 症例 6 プラン全 42 門に対し平均 $92.1 \pm 3.2\%$ であった。6X では、Split Field を各門として含み 2 症例 4 プラン 45 門に対し $98.7 \pm 1.2\%$ であった。

各門に対する絶対線量測定の結果は、5 症例 5 プラン計 35 門に対し平均 $-0.04\% \pm 1.5\%$ であり、エネルギー毎では 4X (3 プラン 21 門) で $-0.5\% \pm 1.4\%$ 、6X (2 プラン 14 門) では $0.7\% \pm 1.3\%$ となった。全門合計に対する結果は、5 症例 10 プランに対し平均 $-1.1\% \pm 1.5\%$ であり、

エネルギー毎では 4X (6 プラン) で-2.0%±1.0%、6X (4 プラン) では 0.1%±1.2%となった。

D. 考察

線量分布比較において、4X におけるガンマ法%Pass の平均値が 6X に比べ 6.6%低かった。4X では、2 次元検出器である MapCheck を用いており、6X における EPID による Portal Dosimetry とは数値的に単純な比較はできないが、共に良好な結果と考える。当院において現在ラジオクロミックフィルム EBT3 の導入を進めており、IMRT 検証にも併用する予定である。

4X の絶対線量測定的全門合計の評価において、実測が計算値と比較し平均-2%と低い傾向にあった。当院において、他の頭頸部 IMRT プランに対しても同様の傾向があるが大きな問題はないと考える。6X に関しては良好な結果が得られた。

今後、頸部食道癌と中咽頭癌に対する臨床試験も開始される予定であるが、治療計画を含めて安全に実施できるよう心がけたい。

E. 結論

当施設から JCOG1015 に登録された上咽頭癌の IMRT プランは、実測と比較してよい一致を示した。診療試験が開始される予定の頸部食道癌および中咽頭癌に関しても、線量検証データの蓄積を行い、安全に実施していき

たい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

頭頸部癌に対する化学放射線療法に関する研究

分担研究者 岡本 勇（近畿大学医学部内科学腫瘍内科学部門）

研究要旨：

中咽頭癌患者におけるヒトパピローマウイルス（HPV）の罹患率を、PCR および免疫染色によって明らかにした。また HPV 陽性中咽頭癌患者は非喫煙歴、扁桃原発、リンパ節転移と相関していた。また HPV-DNA 陽性例は陰性例と比して予後が良好であり、多変量解析によっても、HPV-DNA 陽性は独立した予後良好因子であることが明らかとなった。

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス（human papilloma virus、以下 HPV）は環状構造の2本鎖 DNA ウィルスである。HPV は子宮頸癌の発癌に関わることで知られているが、HPV が関連する発癌は子宮頸癌のみならず、扁平上皮癌のなかでも頭頸部癌、特に中咽頭癌でその割合が高い。発癌因子としてこれまでに知られている喫煙やアルコールに加え、HPV 感染も独立した寄与危険因子であると考えられている。喫煙率の低下に伴い、頭頸部癌の総数は低下傾向にあるにも関わらず、中咽頭癌は増加傾向であることから、近年 HPV と中咽頭癌の関連が相次いで報告されるようになった。特に HPV に感染歴のある中咽頭癌患者は、HPV 感染のない中咽頭癌と比較して、放射線化学療法に対する治療反応性および予後が良好であることが明らかに注目されている。しかし中咽頭癌

と HPV の相関は海外からの報告がほとんどであり、本邦における正確な罹患率および予後に与える影響についてはあまりよく知られておらず、これを明らかにする必要がある。

B. 研究方法

2000年から2011年までに当院で診断された中咽頭癌症例のうち、手術または生検による病理組織（パラフィンブロック）を有する症例を対象とした。HPV-DNA は発癌に関与すると考えられている、高リスク HPV（HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35）を対象とした。HPV-DNA の存在診断には、HPV-DNA の E6 もしくは E6E7 を標的とした PCR（Taq Man 法）を用いた。また HPV 感染のサロゲートマーカーとして考えられている p16 の免疫染色も行った。

C. 研究結果

上記適格条件を満たす 104 例を解析対象とした。対象症例の年齢中央値は 64 歳（範囲：35-80 歳）であり、男性（77.8%）、stageIV（83.7%）を多く認めた。PCR の結果、HPV-DNA 陽性例は 40 例（38%）に認められ、そのほとんど（37 例）は HPV16 陽性例であった。HPV18 は 2 例に認められ、1 例は HPV16 と HPV18 の重複感染であった。その他の高リスク HPV は認められなかった。HPV-DNA 陰性例と比較して、HPV-DNA 陽性症例は、非喫煙者に多く認められ（ $P = 0.020$ ）、原発巣としては扁桃（ $P = 0.002$ ）と相関があり、リンパ節転移を有する症例で有意に多く認められた（N0 vs. N1-3; $P = 0.021$ ）。一方、性別、年齢、原発巣の大きさ（T 因子）では差がみられなかった。免疫染色では、HPV-DNA 陽性例のうち 32 例（80%）で p16 強発現を認め、HPV-DNA 陰性例のほとんどが p16 免疫染色も陰性であった（64 例中 57 例で陰性：89.9%）。結果として、PCR 陽性例と p16 強発現例では高い一致率が認められた（ $k = 0.65$; 95% confidence interval [CI], 0.50 to 0.80; $r = 0.631$, $P < 0.001$ ）。HPV-DNA の生存における影響を解析したところ、HPV-DNA 陽性例は陰性例と比較して有意に良好な生存を示した（(hazard ratio [HR], 0.214; 95% CI, 0.074-0.614; log-lank test $P = 0.002$ ）。また p16 免疫染色による層別にも同様に p16 陽性例で有意に良好な生存

を示した（HR, 0.245; 95% CI, 0.085-0.705; $P = 0.005$ ）。また多変量解析においても、HPV-DNA は独立した予後良好因子であることが示された（HR 0.264; 95% CI 0.086-0.813; $P = 0.020$ ）。

D. 考察

今回 HPV-DNA 陽性率は 38%であり、海外のデータと比較してもほぼ一致していた。また、非喫煙歴、扁桃原発、リンパ節転移傾向など、HPV 陽性中咽頭癌患者の特徴および良好な予後についても欧米と同様であった。また p16 免疫染色陽性率は HPV-DNA 感染陽性率と一致は認められるものの、疑陽性/疑陰性に対するさらなる解析が必要である。また HPV 陽性中咽頭癌でなぜ放射線感受性が良好であるかに関する基礎的なメカニズムは明らかではなく今後の検討が必要である。中咽頭癌という比較的均一と思われていた集団に明らかに治療感受性の異なる集団が一定の割合で存在しているということは臨床的には大きな意義がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hayashi H, Okamoto I, Kimura H, Sakai K, Nishimura Y, Nishio K, Nakagawa K. Clinical Outcomes of Thoracic Radiotherapy for Locally Advanced NSCLC with EGFR Mutations or EML4-ALK Rearrangement. Anticancer Res. 32(10):4533-4537, 2012
2. Hasegawa Y, Okamoto I, Takezawa K, Miyazaki M, Tsurutani J, Yonesaka K, Morinaga R, Tsuya A, Terashima M, Kudoh T, Azuma K, Kurata T, Nishikawa T, Fukuoka M, Nishimura Y, Nakagawa K. A phase I study of S-1 with concurrent radiotherapy in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer. Invest New Drugs. 2012. in press.

3. その他
なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産等の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

IMRT の品質管理・品質保証に関する研究

分担研究者 石倉 聡（順天堂大学医学部 放射線治療学講座）

研究要旨:

上咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同第 II 相臨床試験（JCOG1015）に対する放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成し実施した。現在まで登録 35 例に対しプロトコル規定の遵守を評価し、臨床上大きな問題となる逸脱がないことを確認した。引き続き全登録例の評価を行い、本臨床試験の質、信頼性の確保を図る予定である。

A. 研究目的

放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成、実施することにより臨床試験の質、信頼性を向上させ、より有効な標準的治療の早期確立に貢献する。

B. 研究方法

上咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同第 II 相臨床試験（JCOG1015）に対する放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成し、実施する。品質保証活動としては臨床試験実施計画書に定められた放射線治療規定の遵守の程度 (compliance) を判定する。compliance の判定は放射線治療開始直後および終了後の 2 回、治療開始前の各種診断画像、治療計画情報、放射線治療照射記録等を用いて放射線治療規定の遵守判定基準を用いて行う。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従

い以下を遵守する。1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

C. 研究結果

JCOG1015「上咽頭癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) の多施設共同第 II 相臨床試験」に対して、米国 NCI 傘下の 4 カ所の QA センターを統括する Advanced Technology Consortium (ATC) と連携し、共同プロジェクトとして放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成し、実施した。2013 年 2 月 4 日までに登録された 35 例のレビューを行った。現在まで、臨床上大きな問題となるプロトコ

ール逸脱は認められず、compliance は良好であった。

D. 考察

2000 年代前半より、我が国においても放射線治療を用いた臨床試験において品質管理・品質保証プログラムが作成されるようになり、本臨床試験に先立つ体幹部定位放射線治療の臨床試験（JCOG0403, JCOG0702）を含め複数の臨床試験において品質管理・品質保証プログラムが実施されることにより臨床試験データの信頼性が飛躍的に向上してきた。特に本試験はわが国で最初の IMRT を用いた多施設共同臨床試験であり、質の確保および安全な普及の観点から、品質管理・品質保証プログラムを実施する意義は大きい。

E. 結論

臨床試験における放射線治療の品質管理・品質保証プログラムにより、本臨床試験の信頼性は確保されるものと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

1. Melidis C, Bosch WR, Izewska J, Fidarova E, Ishikura S, Followill D, Galvin J, Haworth A,

Kron T, Hurkmans CW. Harmonisation of quality assurance for clinical trials in radiotherapy. The 31st ESTRO Annual Meeting, 2012, Barcelona.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし