

201221068A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

放射線治療期間短縮による治療法の
有効性と安全性に関する研究

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 加賀美 芳和

平成 25 (2013) 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 -----	8
III. (資料) プロトコル -----	43
「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)	
「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）
総括 研究報告書

放射線治療期間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 昭和大学医学部放射線医学講座放射線治療学部門 教授

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」の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。

声門がん JCOG0701: I、II期声門がんを対象に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。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解析研究を行う。（JCOG0701A1）

乳がん JCOG0906:本試験はカナダで施行された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。遺伝子多型の解析研究の附随研究を行う予定である。

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が、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。

研究の進捗状況: 1) JCOG0701は平成25年1月、370例となり登録が終了した。現在までに4回のプロトコル改訂を行った（平成21年2月、6月、11月、平成23年11月）。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。2) JCOG0906は平成24年9月、312例となり登録を終了した。現在までに2回のプロトコル改訂を行った。整容性中央判定、放射線治療QAを行っている。3) 附随研究JCOG0701A1は各施設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) JCOG0906附随研究は症例登録に向け準備中である。5) 「前立腺癌」はプロトコ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している。

研究分担者

加賀美 芳和	昭和大学医学部 教授
古平 毅	愛知県がんセンター中央病院 部長
鹿間 直人	埼玉医科大学 教授
晴山 雅人	札幌医科大学医学部 教授
野崎 美和子	獨協医科大学 教授
小口 正彦	癌研究会有明病院 部長
萬 憲篤	国立病院機構 東京医療センター 医長
秋元 哲夫	国立がん研究センター東病院 分野長
齊藤 吉弘	埼玉県立がんセンター 部長
松本 康男	新潟県立がんセンター 新潟病院 部長
吉岡 靖生	大阪大学医学部 准教授
金森 修一	近畿大学医学部 准教授
中村 和正	九州大学医学部 准教授
伊藤 芳紀	国立がん研究センター中央病院医長
手島 昭樹	大阪府立成人病センター 主任部長
宇野 隆	千葉大学医学部 教授

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）、「乳がん」（JCOG0906）および「前立腺癌」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

A. 研究目的

「T1-2NOMO声門癌に対する放射線治療の加速照

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。

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事が登録前に可能。
- 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。

平成23年11月の4回目改訂で予定登録数の増加（360例を370例に）、登録期間の延長（4

年を5年に）を行った。

[附随研究]

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年の予定であったが、平成23年11月の改訂により登録期間を1年延長し5年とした。

平成21年度症例登録、追跡調査、平成22年度、23年度症例登録、追跡調査、平成24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年を予定していたが、平成23年7月改訂し登録期間を1年から2年6月に延長した。平成21年度症例集積開始、平成22年度23年度症例集積、追跡調査、平成24年度症例集積終了。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「T1-2N0M0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關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. 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現に關与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關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關与する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關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の規準で、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 1) 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 2) 同意拒否と同 3) 人権保護 4) データの二次利用 5) 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24年度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25年1月、370例となり登録が終了した。現在までに4回のプロトコル改訂を行った（平成21年2月、6月、11月、平成23年11月）。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。
- 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月承認後され平成22年3月より症例登録が開始された。平成24年9月、312例となり登録を終了した。現在までに2回のプロトコル改訂を行った。整容性中央判定、放射線治療QAを行っている。
- 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している。

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した。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作成中である。

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

1. Katsumasa Nakamura, Yoshikazu Kagami et al. Patterns of Practice in Intensity-modulated Radiation Therapy and Image-guided Radiation Therapy for Prostate Cancer in Japan. JJCO 2012 42(1):53-57.
2. Nozaki, M., Kagami, Y. et al. A Multicenter Investigation of Late Adverse Events in Japanese Women Treated with Breast conserving Surgery plus Conventional Fractionated Whole-breast Radiation Therapy. JJCO 2012 42(6):522-7.
3. Toita, T. , Kagami, Y. et al. Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with nonbulky (<4-cm) stage I and II uterine cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2). IJROBP 2012 82(1):e49-56.
4. Tokumaru, S. , Kagami, Y. et al. Insufficiency Fractures After Pelvic Radiation Therapy for Uterine Cervical Cancer: An Analysis of Subjects in a Prospective Multi-institutional Trial, and Cooperative Study of the Japan Radiation Oncology Group (JAROG) and Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). IJROBP 2012 84(2):e195-200.
5. Sasaki, R. , Kagami, Y. et al. Multi-institutional analysis of solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck treated with curative radiotherapy IJROBP 2012 82(2):626-34.

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

T1-2N0M0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 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。

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というかたちで本臨床試験の運用にあたった。(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。

C. 研究結果

H25年1月24日現在33施設で施設登録が済んでいる。2012/1/16に目標症例の370例目の登録が終了した。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H24年の班会議報告時点で336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合計10回の中央判定を行い現在319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。また本試験の附随研究であるJCOG0701-A1「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」が開始され平行して試験登録が行われている。

D. 考察

修正後の登録集積ペースにそって予定登録が終了した。本試験は3年間の追跡期間を経て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。

E. 結論

JCOG0701試験は計画された集積ペースにより予定登録症例をくりあし、症例登録を終了した。

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 .82(2)946-52, 2012
- 2) Nomura M, Shitara K, Kodaira T, Kondoh C, Takahari D, Ura T, Kojima H, Kamata M, Kei Muro, Sawada S. Recursive partitioning analysis for new classification of patients with esophageal cancer treated by chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys .84(3); 786-92, 2012
- 3) Tomita N, Kodaira T, Tomoda T, Nakajima K, Murao T, Kitamura K. A case of cervical multicentric Castleman disease treated with intensity-modulated radiation therapy using helical tomotherapy. Jpn J Radiol.30(4);349-53, 2012
- 4) 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 (1), p138-44, 2012
- 5) Tokumaru S, Toita T, Oguchi M, Ohno T, Kato S, Niibe Y, Kazumoto T, Kodaira T, Kataoka M, Shikama N, Kenji M, Yamauchi C, Suzuki O, Sakurai H, Teshima T, Kagami Y, Nakano T, Hiraoka M, Mitsuhashi N, Kudo S. Insufficiency Fractures After Pelvic Radiation Therapy for Uterine Cervical Cancer: An Analysis of Subjects in a Prospective Multi-institutional Trial, and Cooperative Study of the Japan Radiation Oncology Group (JAROG) and Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 84(2); e195-200, 2012
 - 6) Tomita N, Soga N, Ogura Y, Hayashi N, Shimizu H, Kubota T, Ito J, Hirata K, Ohshima Y, Tachibana H, Kodaira T. Preliminary results of intensity modulated radiation therapy with helical tomotherapy for prostate cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 138(11);1931-6, 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(6) 906-15, 2012
 - 8) Tomita N, Toita T, Kodaira T, Shinoda A, Uno T, Numasaki H, Teshima T, Mitsumori M. Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer in Japan (2003-2005): Changing trends in the pattern of care process. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83 (5);1506-13, 2012
 - 9) 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. 85, 813-818, 2012
 - 10) 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 in press.
 - 11) Sawaki M, Kondo N, Horio A, Ushio A, Gondo N, Adachi E, Hattori M, Fujita T, Tachibana H, Kodaira T, Iwata H. Feasibility of intraoperative radiation therapy for early breast cancer in Japan: a single-center pilot study and literature review. Breast Cancer in press
2. 学会発表
 - 1) 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. 54th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, 2012, Boston
 - 2) 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. 54th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, 2012, Boston
 - 3) Hirata K, Kodaira T, Tachibana H, Tomita N, Ito J, Oshima Y, Nakanishi T: Clinical efficacy of Alternating Chemoradiotherapy Accompanied with Moderate Dose Brachytherapy for high-risk Patients of Cervical Carcinoma. 54th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology 2012, Boston
 - 4) Ito Y, Nakajima T, Ishiyama H, Tanaka M, Hashimoto T, Kodaira T, Nakazawa M, Mayahara H, Kato K: Phase II trial of 5-Fluorouracil in combination with Cisplatin and Concurrent Radiotherapy (50.4 Gy) with elective nodal irradiation for clinical stage II/III Esophageal Cancer. 54th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, 2012, Boston
 - 5) Harumi Kato, Takeshi Kodaira, Kazuhito Yamamoto, Yukihiro Oshima, Yasuhiro Oki, Hiroyuki Tachibana, Satsuki Murakami, Daiki Hirano, Natsuo Tomita, Hirofumi Taji, and Tomohiro Kinoshita: Durable local disease control and survival in

- patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma receiving involved-node radiation therapy plus short-course R-CHOP or CHOP chemotherapy: involved-node vs. involved-field radiation therapy. 4th ASH annual meeting and exposition ,2012, Atlanta
- 6) 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, 2012, Hiroshima
- 7) Motoo Nomura, Kohei Shitara, Takeshi Kodaira, Chihiro Kondoh, Daisuke Takahari, Takashi Ura, Hiroyuki Kojima, Minoru Kamata, Kei Muro, Satoshi Sawada: Recursive partitioning for new classification of patients with esophageal cancer treated by chemoradiotherapy. 2012 ASCO meeting ,2012, Chicago
- 8) Shimizu H, Iwata M, Sasaki K, Kawai M, Kubota T, Osaki H, Nakayama M, Yoshimoto M, Kodaira T: NEW QUALITY ASSURANCE METHOD FOR ROTATIONAL DELIVERY USING THE ROTATIONAL THERAPY PHANTOM with ABSID. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering ,2012, Beijing
- 9) 古平 毅、立花 弘之、富田 夏夫、大島幸彦、平田希美子、伊藤 淳二: 上咽頭癌に対するIMRTを用いた化学放射線療法の臨床的検討. 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会, 2012, 東京
- 10) 古平 毅: 教育講演 教育講演アドバンスコース 先端治療機器3 Tomotherapy. 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会, 2012, 東京
- 11) 立花 弘之、富田 夏夫、大島 幸彦、平田希美子、伊藤 淳二、古平 毅、澤木正孝、岩田広治: 早期乳癌に対する乳房温存手術・術中照射の初期経験. 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会, 2012, 東京
- 12) 富田 夏夫、古平 毅、立花 弘之、伊藤淳二、大島 幸彦、平田希美子、清水秀年、久保田隆士: 前立腺癌に対するHelical Tomotherapy後の晩期直腸有害事象の検討. 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会, 2012, 東京
- 13) 大島 幸彦、平田 希美子、伊藤 淳二、富田 夏夫、立花 弘之、古平 毅: 当院における肛門管癌治療成績の検討. 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会, 2012, 東京
- 14) 平田希美子、古平 毅、大島 幸彦、伊藤淳二、富田 夏夫、立花 弘之: 高リスク子宮頸癌に対する化学放射線治療成績. 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会, 2012, 東京
- 15) 野村 基雄、古平 毅、鎌田 実、立花 弘之、富田 夏夫、小島博之、林 謙治、谷川昇: 食道癌化学放射線治療患者におけるリンパ節の大きさを含む新たなStage 分類. 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会, 2012, 東京
- 16) 富田 夏夫、古平 毅、立花 弘之、伊藤淳二、大島 幸彦、平田希美子、清水秀年、曾我倫久人、小倉友二、林宣男: 前立腺癌に対するHelical Tomotherapyによる内分泌治療併用放射線治療の初期成績. 第25回日本高精度放射線外部照射研究会, 2012, 広島
- 17) 古平 毅: シンポジウム1 IMRTのピットフォール. 第25回日本高精度放射線外部照射研究会, 2012, 広島
- 18) 古平 毅、立花 弘之、富田 夏夫、大島幸彦、平田希美子、伊藤 淳二: 上咽頭癌に対するIMRTを用いた化学放射線療法の臨床的検討. 日本医学放射線学会第150回中部地方会, 2012, 岐阜
- 19) 立花 弘之、富田 夏夫、大島 幸彦、平田希美子、古平 毅、澤木正孝、岩田広治: 術中照射による乳房温存療法の初期経験. 日本医学放射線学会第150回中部地方会, 2012, 岐阜
- 20) 富田 夏夫、古平 毅、立花 弘之、伊藤淳二、大島 幸彦、平田希美子: 限局期前立腺癌に対するHelical Tomotherapyの短期治療成績. 日本医学放射線学会第150回中部地方会, 2012, 岐阜
- 21) 大島 幸彦、古平 毅、立花 弘之、富田夏夫、平田希美子: 骨転移巣に対する定位放射線治療の初期経験および有用性の検討. 日本医学放射線学会第150回中部地方会, 2012, 岐阜
- 22) 戸板 孝文、喜多川亮、小口正彦、能勢隆之、馬屋原健司、西村哲夫、平嶋泰之、青木陽一、伊井憲子、片岡正明、新部譲、加藤真吾、辻野佳世子、古平 毅、宇野隆、幡野和男、櫻井英幸、石倉聡、濱野鉄太郎、福谷美紀、瀧澤 憲、三上幹男: 局所進行子宮頸癌に対する高線量率腔内照射を用いた同時化学放射線療法に関する多施設共同第II相試験 (JGOG1066). 第14回小線源治療部会研究会, 2012, 軽井沢
- 23) 清水秀年、松島秀、宮村廣樹、紀ノ定保臣、久保田隆士、大崎光、中山雅詞、吉本学、藤井啓輔、古平毅: 磁化移動効果を応用した equivalent cross-relaxation rate imaging による耳下腺機能評価. 第103回日本医学物理学会学術大会, 2012, 横浜
- 24) 大島 幸彦、平田希美子、伊藤 淳二、富田夏夫、

立花 弘之、古平 毅:頸部リンパ腫に対するIMRTの有用性の検討. 第30回頭頸部腫瘍研究会, 2012, 名古屋

- 25) 富田 夏夫、古平 毅、立花 弘之、伊藤淳二、大島 幸彦、平田希美子: 限局性前立腺癌に対する直腸打抜き原体照射野長期治療成績. 日本医学放射線学会第149回中部地方会, 2012, 愛知
- 26) 平田希美子、古平 毅、大島 幸彦、伊藤淳二、富田 夏夫、立花 弘之、古谷 和久: 当院における下咽頭癌に対するIMRTの初期臨床経験. 日本医学放射線学会第149回中部地方会, 2012, 愛知
- 27) 大島 幸彦、古平 毅、立花 弘之、富田夏夫、伊藤 淳二、平田希美子: 当院における肛門管癌の治療成績の検討. 日本医学放射線学会第149回中部地方会, 2012, 愛知
- 28) 大島 幸彦 平田希美子 伊藤 淳二 富田夏夫 立花 弘之 古平 毅: 頸部リンパ腫に対するIMRTの有用性の検討. 第24日本高精度放射線外部照射研究会, 2012, 横浜
- 29) 平田希美子、大島 幸彦、伊藤 淳二、富田夏夫、立花 弘之、古平 毅: 当院における下咽頭癌に対するIMRTの初期臨床経験. 第24日本高精度放射線外部照射研究会, 2012, 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）
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安全性を確保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。370例の登録を無事終了した。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、不適切な照射がないことを確認した。

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）の円滑な運営を行う。また、放射線治療の質を担保するためのQA（品質保証）を行う。

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。

（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

本年1月に370例の登録を無事終了した。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。定期モニタリングで安全性、登録の適格性に問題がないことを確認した。

D. 考察

試験は順調に進行している。重篤な有害事象もなく、再発症例も両群あわせての解析ではあるが想定の範囲内であった。QA活動を通じて不適切な治療が行われていないことを確認した。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shikama N, Kumazaki Y, Tsukamoto N, Ebara T, Makino S, Abe T, Nakahira M, Sugawara M, Kato S. Validation of nomogram-based prediction of survival probability after salvage reirradiation of head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol*. (in press)

2) Shikama N, Nakamura N, Kunishima N, Hatanaka S, Sekiguchi K. Identifying Patients Who Are Unsuitable for Accelerated Partial Breast Irradiation Using Three-dimensional External Beam Conformal Techniques. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2012, 83(3):e313-8.

2. 学会発表

- 1) 鹿間直人. シンポジウム「乳癌領域における放射線治療医に求められる資質」日本乳癌学会第20回学術大会, 2012, 熊本
- 2) 鹿間直人. サテライトシンポジウム「放射線科からみる骨転移診断治療の現状と今後の展望」日本乳癌学会第20回学術大会, 2012, 熊本
- 3) 鹿間直人. シンポジウム「乳癌治療の過去と未来 放射線治療」日本癌治療学会第50回学術大会, 2012, 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）
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 医学部 放射線医学講座 非常勤講師

研究要旨

頭頸部がんにおいてはシスプラチンを基本とした同時化学放射線治療が標準治療としてなされている。高齢者が増加してきている現在、S-1 は tegafur, gimeracil, oteracil から構成されている 5-Fu 製剤であり経口投与で用いられるため、シスプラチン投与よりも患者への負担は少ない。TS1 を同時併用した化学放射線治療の第 1 相臨床試験を行った。総線量は 64-70Gy (6-7 週間) 投与した。S-1 は 1 日 2 回 (朝および夕食後) で照射日のみ服用され、土、日、祭日は休止された。試験患者は 12 名で行われ、maximum tolerated dose はレベル 2 の 60 mg/m² と判明した。今後、寡分割照射による S1 の MDT を検討して行きたい。

A. 研究目的

頭頸部がんにおいてはシスプラチンを基本とした同時化学放射線治療が標準治療としてなされている。シスプラチンを用いる場合には排尿促進のために水分補給が重要である。しかしながら、患者における補液の負担、腎機能低下や心不全が圧患者に投与ができない。高齢者が増加してきている現在、S-1 は tegafur, gimeracil, oteracil から構成されている 5-Fu 製剤であり経口投与で用いられるため、シスプラチン投与よりも患者への負担は少ない。また、gimeracil は放射線増感剤作用があるとの報告もある。すでに、わが国においては頭頸部がんに対する S-1 投与は保険適応となっている。今回、シスプラチンの投与が不可能と思われる患者において TS1 を同時併用した化学放射線治療の第 1 相臨床試験を行った。

B. 研究方法

対象は頭頸部がんである。放射線治療は 4MVX 線を用い、1 回線量 2Gy、週 5 回治療にて行われ、総線量は 64-70Gy (6-7 週間) 投与した。S-1 は 1 日 2 回 (朝および夕食後) で照射日のみ服用され、土、日、祭日は休止された。レベル 1 は 40 mg/m²、レベル 2 は 60 mg/m²、レベル 3 は 80 mg/m² であった。評価は治療中および治療後 2 週間までの粘膜反応を含む身体的影響、血液および生化学的数値のグレード 3 以上を

もって dose-limiting toxicities (DLT) と評価した。最初の 3 名の中、だれにも DLT が認められない場合に次のレベルに上げた。最初の 3 名中 1 名に DLT が認められた時さらに同レベルの 3 名の追加が行われた。6 名の中 2 名までに DLT が生じた場合に次のレベルに進んだが、3 名以上 DLT が認められた場合には前のレベルを maximum tolerated dose (MTD) とした。

なお、本臨床試験は倫理委員会および患者からの承認を得ている。

C. 研究結果

試験患者は 12 名で行われた。レベル 1 では 3 名、レベル 2 は 6 名、レベル 3 は 3 名であった。DLT はレベル 2 で 2 名、レベル 3 では 2 名に認められた。従って、MTD はレベル 2 の 60 mg/m² と判明した。

頭頸部がんにおいては同時化学放射線治療によって制御率が高まっている。今回、より患者の負担が少ない経口抗がん剤との同時併用を用いた第 1 相臨床試験を行い MTD を明らかにした。今後、寡分割照射による S1 の MDT を検討して行きたい。

D. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakata K, Hareyama M. et al. Phase I study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with head and neck cancer. J Radiat Res. 2013; 4:1-5.

2. Miura K, Hareyama M. et al. The combination of olaparib and camptothecin for effective radiosensitization. Radiation Oncology 2012; 7: 62
3. Someya M, Hareyama M. et al. Effect of Depletion of Dihydropyrimidine Dehydrogenase on Focus Formation and RPA Phosphorylation. J. Radiat. Res 2012; 53:250-6
4. 中田健生、晴山雅人、他. 早期喉頭癌根治的放射線治療における分割照射法による入院期間の検討. 頭頸部癌 2012;38(3):315-7

2. 学会発表

1. 林潤一、晴山雅人、他. 下咽頭がんにおけるKuおよびXRCC4発現と化学放射線療法における治療成績の関係. 第38回北海道頭頸部腫瘍研究会. 2012年3月. 札幌市.

E. 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）
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.

3. 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

4. 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。

5. 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、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遵守について啓発した。

平成24年8月23日で、予定登録数312例に到達したため登録を終了しや。急性有害事象については1例の予期されないGrade3の有害事象が報告されたが、その他のGrade3以上の有害事象はなかった。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。

平成24年8月23日をもって登録症例数は312例となり予定症例数に到達した。登録された312例中重篤な急性有害事象は認められず、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。遅発性有害事象と乳房整容性については継続して経過観察をおこなっていく。

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) Nakamura N, Shikama N, Wada H, Harada H, Nozaki M, Nagakura H, Tago M, Oguchi M, Uchida N, and the Japanese Radiation Oncology Study Group Working Subgroup of Palliative Radiotherapy: Patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: A survey in Japan. Internal Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 82012 3: 117-120.
- 2) Kawashima M, Katada Y, Shukuya T, Kojima M, Nozaki M: MR perfusion imaging using the arterial spine

- labeling technique for breast cancer. J. Magn Reson Imaging 2012; 35: 436-440.
- 3) 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 42:522-527.
 - 4) Ishizuna K, Ninomiya N, Kojima M, Nakane E, Kawashima M, Nozaki M, Yamagishi H, Ueda Y, Oya M: A case of breast cancer with multiple lung metastases: complete response achieved after trastuzumab and weekly paclitaxel therapy and sustained over 8 years after withdrawal of these drugs. Int Cancer Conf J. Published online: 24 Augst 2013 in press.
 - 5) Ishizuna K, Ninomiya J, Kojima M, Nakane E, Nishibayashi F, Kawashima M, Nozaki M, Yamagishi H, Ueda Y, Oya M: HER2-positive recurrent breast cancer and metastases of breast cancer, including life-threatening metastases to the brain and dura mater: a case effectively treated with lapatinib plus capecitabine before whole brain radiotherapy Int Cancer Conf J. Publised online: 2013 in press.
- 7) 野崎美和子、高橋健夫、中野隆史: 乳癌術後放射線治療に関するアンケート調査: 関東地域. 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会. 有楽町. 2012. 11. 24
 - 8) 川島実穂、野崎美和子、古田雅也、小林俊策、駒崎和博: 乳房温存療法術後乳房内再発症例の検討. 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会. 有楽町. 2012. 11. 25.
 - 9) 中根えりな、石綱一央、小島誠人、二宮淳、瀧澤淳、奈良橋健、川島実穂、野崎美和子、大矢雅敏: 検診マンモグラフィで局所性非対称性陰影を指摘され別の部位に浸潤癌を認めた一例. 第9回日本乳癌学会関東地方会. さいたま. 2012. 12. 1.
- 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
特記すべきことはありません。

2. 学会発表

- 1) 中根えりな、石綱一央、小島誠人、二宮淳、奈良橋健、大矢雅敏、川島実穂、野崎美和子、山岸秀嗣: 胸壁腫瘍と鑑別を要した悪性葉状腫瘍の1例. 第43回埼玉群馬乳腺疾患研究会. 高崎. 2012. 5. 12
- 2) 野崎美和子、川島実穂、石綱一央、中根えりな、小島誠人: 乳房温存療法における術後放射線治療の意義. 第19回日本乳癌学会学術総会. 熊本. 2012. 6. 28.
- 3) 川島実穂、片田芳明、野崎美和子、中根えりな、石綱一央、奈良橋健、瀧澤淳、二宮淳、小島誠人、大矢雅敏: 乳腺MRIにおけるASL (arterial spin labeling) 法による乳癌病変描出の試み. 第19回日本乳癌学会学術総会. 熊本. 2012. 6. 28.
- 4) 石綱一央、小島誠人、二宮淳、中根えりな、瀧澤淳、奈良橋健、川島実穂、野崎美和子、大矢雅敏: 進行・再発乳癌に対する高用量Toremifene療法の治療成績. 熊本. 2012. 6. 28.
- 5) 中根えりな、小島誠人、石綱一央、二宮淳、瀧澤淳、奈良橋健、川島実穂、野崎美和子、大矢雅敏: 当院における悪性葉状腫瘍の検討. 第19回日本乳癌学会学術総会. 熊本. 2012. 6. 29.
- 6) 小島誠人、石綱一央、二宮淳、中根えりな、瀧澤淳、奈良橋健、川島実穂、野崎美和子、大矢雅敏: 進行・再発乳癌におけるTS-1使

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 小口正彦 がん研究会有明病院放射線治療部部長

研究要旨

乳房温存術後の全乳房寡分割照射において、急性放射線毒性の頻度・重症度を遡及的に検討し、放射線皮膚炎・放射線肺臓炎の頻度・重症度も低く安全と思われた。

A. 研究目的

乳房温存術後の全乳房寡分割照射において、急性放射線毒性の頻度・重症度に関する遡及的検討を更新する。

B. 研究方法

2005年から2012年12月までの間にかん研究会有明病院にて、乳がん温存療法術後全乳房照射を実施した連続した2071例について後方視的調査を実施した。

短期全乳房寡分割照射：カナダ方式：1回42.5 Gy/16回（1回2.66 Gy）+boost群の591例599乳房の放射線皮膚炎・症候性放射線肺臓炎について、全乳房標準分割照射：50 Gy/25回（1回2 Gy）+boost群1480例1518乳房を対照として、CTC-AEを用いて評価し比較した。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言（付表）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）に従って実施した。

C. 研究結果

短期全乳房寡分割照射では、Grade 2/3の放射線皮膚炎は48例（8%）であり、通常分割照射の230例（15%）より少なかった。Grade 2以上の放射線肺臓炎は、寡分割照射の3例（0.5%）と通常分割照射の14例（1%）で有意差を認めなかった。現在、乳房内制御・遅発性有害事象に関して経過観察中である。

	通常分割	短期寡分割
症例数	1480	591
部位数	1518	599
総線量	60-66 Gy	53.2 Gy
分割回数	30-33	20
1日線量	2 Gy	2.66 Gy
期間	6-6.6 wks	4 wks
Boost	10-16 Gy	12.5 Gy
照射法	Wedge 2門 FIF 3-4門	FIF 3-4門
急性皮膚炎Grade 0-1	1288 (85%)	551 (92%)
急性皮膚炎Grade 2-3	230 (15%)	48 (8%)
放射線肺臓炎Grade 2-3	14 (1%)	3 (0.5%)

D. 考察

乳房温存術後の全乳房寡分割照射における放射線性皮膚炎は、通常照射と比べて軽度であったが、放射線照射技術の進歩、特にField-in field法による線量均等性の寄与も否定できない。全乳房寡分割照射のうち、1回線量の差について、急性毒性：放射線性皮膚炎・放射線性肺臓炎の発症頻度と重症度に違いはない。我が国では、がん治療における放射線治療の急速な需要の増加にともなって放射線治療患者が急増しており、放射線治療施設や放射線治療専門医の数が絶対的、相対的に不足しているという社会的問題がある。間接的な意義ではあるが、短期照射法により治療期間が短くなることは同一施設内で治療を受ける患者数を増加させることにつながり、他疾患に対する放射線治療の機会を増加させることができる。

E. 結論

症例を追加しても短期全乳房寡分割照射では、重度の放射線皮膚炎・放射線肺臓炎の発症は稀であり、標準分割照射と有意差を認めない。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi M, Ooguchi M, et al. Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: An Updated Analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. J Clin Oncol. 2012 30(32):4044-6.
- 2) Toita T, Ooguchi M, et al. Cervical Cancer (Vulva Cancer) Committee of the Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG). Feasibility and Acute Toxicity of Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) With High-Dose Rate Intracavitary Brachytherapy (HDR-ICBT) and 40-mg/m² Weekly Cisplatin for Japanese Patients With Cervical Cancer: Results of a Multi-Institutional Phase 2 Study (JGOG1066). Int J Gynecol Cancer. 2012 22(8):1420-1426.