

2013/4007A

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西 村 恭 昌

平成 26 年 (2014 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	-----	10
	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	-----	13
	石倉 聡 (資料) 分担研究報告書		
	3. IMRTの品質管理・品質保証に関する研究	-----	15
	峯村俊行 (資料) 分担研究報告書		
	4. 頸部食道癌に対するIMRTの有用性に関する研究	-----	17
	板坂 聡 (資料) 分担研究報告書		
	5. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究	-----	19
	秋元 哲夫 (資料) 分担研究報告書		
	6. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究	-----	23
	古平 毅 (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	-----	26
	村上 祐司 (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	-----	28
	小口正彦 (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	-----	31
	中村 聡明 (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
	伊藤芳紀 (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
	土屋 和彦 (資料) 分担研究報告書		
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	38
IV.	研究成果の刊行物・別刷	-----	41

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、原発部位別に3つの臨床試験を行うことによって 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 26 年 2 月までに 58 例が登録された。平成 25 年度は年間予定数を越える 23 例の登録が行えた。放射線治療の品質管理体制は、JCOG1015 におけるファントム測定と全登録例の治療計画のレビューを通して既に構築できている。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り、平成 25 年度 6 例/44 例の症例が登録された。また、「T1-2N0-1M0 中咽頭癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) の多施設共同非ランダム化検証的試験 (JCOG1208)」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、平成 25 年 11 月 JCOG プロトコール審査委員会に提出し、現在最終審査中で、平成 25 年度内の承認を目指している。

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。本研究に参加する施設は、大学病院もしくはがん診療連携拠点病院であり、本研究で得られた IMRT の品質保証と実施手順は全国各地での安全かつ効果的な頭頸部腫瘍 IMRT の基準となり、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。研究成果の一つとして、本研究で実施する IMRT の SIB 法と two-step 法は、「放射線治療計画ガイドライン 2012 年版」に新たに記載された。

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

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

秋元哲夫・国立がん研究センター臨床開発センター粒子線医学開発分野・分野長

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

中村聡明・京都府立医科大学・特任講師

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（治療中に治療計画を変更する）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。

IMRTを用いたsimultaneous integrated boost(SIB)法（部位により異なる1回線量と総線量を照射する）による頸部食道癌プロトコルの対象、治療内容（処方線量、化学療法）を決定した。西村班と日本放射線腫瘍研究グループ（JROSG）消化器委員会の合同試験とすることとし、JROSG12-1として平成25年1月プロトコール承認された。平成25年度は上記2つの臨床試験での症例登録を行う。

「T1-2N0-1M0中咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同非ランダム化検証的試験」のプロトコールを作成した。抗癌剤の併用はなしで、IMRTはTwo-step法にて予防照射線量は

46Gy/23fr、総線量は70Gy/35frとする。

（倫理面への配慮）

JCOG1015、JCOG1208、JCOG1008は、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）で実施し、JCOG放射線治療グループの13施設以上が参加する。試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、年2回定期モニタリングを行う。これらを基に、登録の一時中止、治療法の変更などプロトコール改訂の要否を検討する。JCOGのプロトコール審査委員会、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ー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。JCOG1015は、平成25年の中間解析でも試験の継続を認められた。また、日本放射線腫瘍研究グループ（JROSG）で行うJROSG12-1は、これに準じ、「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。

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26年2月までに58例(77%)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 13 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 $\pm 3\%$ 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、敗血症など 6 例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、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。

SIB 法 IMRT による頸部食道癌プロトコルは平成 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が多施設共同第 II 相臨床試験 (JROSG 12-1)」承認され、同年 2 月から症例登録がはじまった。平成 26 年 2 月現在 6 例/44 例の症例が登録された。JCOG1015 同様、ファントムでの線量測定とドライラン症例の提示を義務付けている。

「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た (PC1208)。プロトコルを平成 25 年 11 月 JCOG プロトコル審査委員会に提出し、現在最終審査中、平成 25 年度内の承認を目指している。

JCOG 頭頸部がんグループで実施中の進行頭頸部腫瘍に対する術後照射臨床試験 (JCOG1008) において、IMRT を許容するプロトコル改訂案を提示した。照

射法については SIB 法を用いて 3 つのリスク領域設定でおこなうこととした。本 IMRT プロトコル案に従ったドライランを行った。次年度はプロトコル改訂を行う予定である。

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、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十分量の照射を行うことが可能であり、2 つのランダム化比較試験を含め grade 2 以上の唾液腺障害を 20%~30% に有意に低減できており、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。

「がん診療提供体制の在り方に関するワーキンググループ報告書 (以下、WG 報告書)」 (平成 25 年 8 月 1 日) には、地域がん診療連携拠点病院の診療体制におい

て、IMRT は集約化し効果的な配置が必要との記載がある。本研究に参加する施設は、すべて大学病院あるいはがん診療連携拠点病院であり、本研究で得られた IMRT の品質保証と実施手順は全国各地での安全かつ効果的な頭頸部腫瘍 IMRT の基準となる。さらに、それぞれの地域での関連施設への連携、展開が期待される。研究成果の一つとして、本研究で実施する IMRT の SIB 法と two-step 法は、「放射線治療計画ガイドライン 2012 年版」に新たに記載された。また、本研究では、放射線治療の品質管理において医学物理士の果たす役割が大きく、WG 報告書においても拠点病院に必要な人材とされている医学物理士や放射線治療専門放射線技師などのスタッフ増につながることを期待される。

以上、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 IMRT の標準化・均てん化が期待される。

E. 結論

本研究には IMRT を先行実施している主要施設が参加し、臨床試験における放射線治療の品質管理・品質保証の体制を持つ JCOG 放射線治療グループで行うことが特徴である。本研究を継続することによってさまざまな頭頸部腫瘍の根治照射および術後照射に対して、two-step 法および SIB 法 IMRT の有効性と安全性の評価と標準化を図ることが可能である。

F. 健康危険情報

JCOG1015 においては、これまで予期されない grade 3,4 有害事象が 2 例、予期される grade 4 有害事象が 4 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。JROSG 12-1 では、これまで重篤な有害事象は報告されていない。

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. *Radiation Oncology* 106:85-89, 2013
- 2) 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. *Radiation Physics and Technology* 6:210-218, 2013
- 3) Tachibana I, Nishimura Y, Shibata T, Kanamori S, Nakamatsu K, Koike R, Nishikawa T, Ishikawa K, Tamura M, Hosono M. A prospective clinical trial of tumor hypoxia imaging with ¹⁸F-fluoromisonidazole positron emission tomography and computed tomography (F-MISO PET/CT) before and during radiation therapy. *Journal of Radiation Research* 54:1078-1084, 2013

- 4) Kawakami H, Okamoto I, Terao K, Sakai K, Suzuki M, Ueda S, Tanaka K, Kuwata K, Morita Y, Ono K, Nishio K, Nishimura Y, Doi K, Nakagawa K. Human papillomavirus DNA and p16 expression in Japanese patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Medicine* 2(6):933-941, 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) Okano S, Yoshino T, Fujii M, Onozawa Y, Kodaira T, Fujii H, Akimoto T, Ishikura S, Oguchi M, Zenda S, de Blas B, Tahara M. Phase II study of cetuximab plus concomitant boost radiotherapy in Japanese patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol* 43:476-482, 2013
- 7) Hanai N, Kawakita D, Ozawa T, Hisrakawa H, Kodaira T, Hasegawa Y. Neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal and hypopharyngeal cancer: the correlation between cervical lymph node metastasis and prognosis. *Int J Clin Oncol* 19:30-37, 2014
- 8) Kato K, Eguchi Nakajima T, Ito Y, Katada C, Ishiyama H, Tokunaga SY, Tanaka M, Hironaka S, Hashimoto T, Ura T, Kodaira T, Yoshimura KI. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy at the dose of 50.4 Gy with elective nodal irradiation for stage II-III esophageal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 43:608-615, 2013
- 9) Goto Y, Kodaira T, Furutani K, Tachibana H, Tomita N, Ito J, Hanai N, Ozawa T, Hirakawa H, Suzuki H, Hasegawa Y. Clinical outcome and patterns of recurrence of head and neck squamous cell carcinoma with a limited field of postoperative radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 43:719-725, 2013
- 10) Kubota K, Hida T, Ishikura S, Mizusawa J, Nishio M, Kawahara M, Yokoyama A, Imamura F, Takeda K, Negoro S, Harada M, Okamoto H, Yamamoto N, Shinkai T, Sakai H, Matsui K, Nakagawa K, Shibata T, Saijo N, Tamura T. Randomized phase III study of etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy: JCOG0202. *Lancet Oncol* 15:106-113, 2014
- 11) Shikama N, Tsujino K, Nakamura K, Ishikura S. Survey of advanced radiation technologies used at designated cancer care hospitals in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 44:72-77, 2014
- 12) Eriguchi T, Takeda A, Oku Y, Ishikura S, Kimura T, Ozawa S, Nakashima T, Matsuo Y, Nakamura M, Matsumoto Y, Yamazaki S, Sanuki N, Ito Y. Multi-institutional comparison of treatment planning using stereotactic ablative body radiotherapy for hepatocellular carcinoma - Benchmark for a prospective

- multi-institutional study. *Radiat Oncol* 2013 May 4;8:113. doi: 10.1186/1748-717X-8-113.
- 13) Tansho R, Takada Y, Kohno R, Hotta K, Hara Y, Mizutani S, Akimoto T. Experimental verification of dose calculation using the simplified Monte Carlo method with an improved initial beam model for a beam-wobbling system. *Phys Med Biol*. 58(17): 6047-64, 2013
- 14) Kawashima M, Ariji T, Kameoka S, Ueda T, Kohno R, Nishio T, Arahira S, Motegi A, Zenda S, Akimoto T, Tahara M, Hayashi R. Locoregional control after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma with an anatomy-based target definition. *Jpn J Clin Oncol* 43: 1218-1225, 2013
- 15) Kiyozuka M, Akimoto T, Fukutome M, Motegi A, Mitsuhashi N. Radiation-induced Dimer Formation of EGFR: Implications for the radiosensitizing effect of cetuximab. *Anticancer Res* 33: 4337-4346, 2013
- 16) Suzuki G, Yamazaki H, Ogo E, Abe T, Hayabuchi N, Umeno H, Nakashima T, Nakamura S, Yoshida K. Multimodal treatment for T1-2 supraglottic cancer: the impact of tumor location. *Anticancer Res* 34: 203-207, 2014
- 17) Suzuki G, Ogo E, Abe T, Hayabuchi N, Umeno H, Nakashima T, Yamazaki H, Nakamura S, Yoshida K. Non-surgical multimodality treatment for locally advanced (T3-4) hypopharyngeal cancer: the impact of pre-treatment hemoglobin level. *Anticancer Res* 33: 5561-5565, 2013
- 18) Yamazaki H, Ogita M, Kodani N, Nakamura S, Inoue H, Himei K, Kotsuma T, Yoshida K, Yoshioka Y, Yamashita K, Udono H. Frequency, outcome and prognostic factors of carotid blowout syndrome after hypofractionated re-irradiation of head and neck cancer using CyberKnife: a multi-institutional study. *Radiother Oncol* 107: 305-309, 2013
- 19) Makazu M, Kato K, Takisawa H, Yoshinaga S, Oda I, Saito Y, Mayahara H, Ito Y, Itami J, Hamaguchi T, Yamada Y, Shimada Y. Feasibility of endoscopic mucosal resection as salvage treatment for patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for stage IB, II, and III esophageal squamous cell cancer. *Dis Esophagus* 27:42-49, 2014
- 20) Tsuchiya K, Kinoshita R, Shimizu S, Nishioka K, Harada K, Nishikawa N, Suzuki R, Shirato H. Dosimetric comparison between intensity-modulated radiotherapy and standard wedged tangential technique for whole-breast radiotherapy in Asian women with relatively small breast volumes. *Radiol Phys Technol* 7:67-72, 2014
- 21) Sakashita T, Homma A, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Furusawa J, Yoshida D, Fujima N, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S. The incidence of late neck recurrence in N0 maxillary sinus squamous cell carcinomas after superselective intra-arterial chemoradiotherapy without prophylactic neck irradiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*

Nov 9,2013 [Epub ahead of print]

22) Homma A, Sakashita T, Yoshida D, Onimaru R, Tsuchiya K, Suzuki F, Yasuda K, Hatakeyama H, Furusawa J, Mizumachi T, Kano S, Inamura N, Taki S, Shirato H, Fukuda S. Superselective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy for maxillary sinus cancer. *Br J Cancer* 109:2980-2986, 2013

23) Sakashita T, Homma A, Oridate N, Suzuki S, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S. Regional control after concomitant chemoradiotherapy without planned neck dissection in node-positive head and neck squamous cell carcinomas. *Auris Nasus Larynx*. 40:211-215,2013

24) Yasuda K, Onimaru R, Okamoto S, Shiga T, Katoh N, Tsuchiya K, Suzuki R, Takeuchi W, Kuge Y, Tamaki N, Shirato H. [¹⁸F]fluoromisonidazole and a new PET system with semiconductor detectors and a depth of interaction system for intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 85:142-7, 2013

2. 学会発表

1) 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.

2) Nishimura Y. IMRT for head and neck cancer in Japan. Presented as an invited speaker at the MD Anderson Radiation Oncology Gilbert H Fletcher Society 37th Annual Scientific Meeting, Kyoto, Japan, April 18-19, 2013.

3) Nishimura Y. Chemoradiation therapy for locally advanced esophageal cancer; Japanese perspective. Presented as an invited speaker at the ESTRO-JASTRO Joint Symposium, 2nd ESTRO forum, Geneva, Switzerland, April 19-23, 2013

4) Nishimura Y. Esophageal squamous cell carcinoma. Panelist, the 5th CSTRO-JASTRO-KOSRO Trilateral Symposium, Chengdu, China, 21st Nov. 2013

5) Nakamatsu K, Nishimura Y, Tachibana I. High-dose intensity modulated radiation therapy (IMRT) using a simultaneous integrated boost (SIB) method combined with temozolomide (TMZ) for malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 87 (25), suppl.: S249, 2013.

(Presented at the 55th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, Boston, USA, Sept 22-25, 2013)

6) Nakamatsu K, Nishimura Y, Yokokawa M, Nishikawa T, Ishikawa K, Tamura M, Shibata T. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for high-risk prostate cancer: effects of total dose on PSA failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 87 (25), suppl.: S359-360, 2013. (Presented at the 55th Annual Meeting of the American

Society for Radiation Oncology, Boston,
USA, Sept 22-25, 2013)

7) Matsuura T, Ishikawa K, Tachibana
I, Yokokawa M, Nishimura Y. Clinical
outcomes of IMRT planned with or without
PET/CT simulation for patients with
pharyngeal cancer. Int J Radiat Oncol Biol
Phys, 87 (25), suppl.: S447-448, 2013.

(Presented at the 55th Annual Meeting of the
American Society for Radiation Oncology,
Boston, USA, Sept 22-25, 2013)

8) Tachibana I, Nishimura Y,
Kanamori S, Nakamatsu K, Yokokawa M,
Koike R, Nishikawa T, Ishikawa K, Matsuura
T. Clinical results of definitive radiation
therapy for postoperative locoregional
recurrence of non-small cell lung cancer
(NSCL). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 87
(25), suppl.: S521-522, 2013. (Presented at
the 55th Annual Meeting of the American
Society for Radiation Oncology, Boston,
USA, Sept 22-25, 2013)

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

平成 23 年より上咽頭癌に対する強度変調放射線療法（IMRT）を用いた臨床試験（JCOG1015）が実施中である。このような多施設共同試験の成否には IMRT の標準化が重要である。プロトコール準備段階での事前検証にて治療計画内容に施設間の差異があり、プロトコールの線量制約を達成困難な施設が多く認められたため、ドライランを重ねた。その結果を踏まえて、現在は標準化の一助となるよう治療計画図譜（アトラス）を作成し、プロトコール添付資料として提供している。本試験の参加認定要件としてドライランを実施しているが、今年度は 4 施設（3 新規、1 再度審査）の評価と承認を行った。現在、登録可能施設が 14 に増加し、症例集積の円滑な遂行に貢献した。また、本試験の全登録例の治療計画データは ITC remote review tool を活用して、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。累計 54 症例／103 プランの遠隔評価を実施した。さらに班会議において症例毎の細部にわたる計画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、さらなる標準化に努め、プロトコールに沿う計画がなされつつあることが確認された。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。平成 26 年 2 月班会議終了時点で 56 症例まで順調に登録が進んでいる。

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

（ドライランの実施）本試験の実施に先立つ平成 21 年に 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、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作成を依頼した。班会議において、各施設の治療計画内容の検討を行った。試験の実施以降は、登録症例毎の匿名化された臨床画像データを収集し、全登録例の治療計画と線量分布を確認、遠隔的に検証した。

（倫理面への配慮）

本試験は、JCOG のプロトコール審査委員会、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

今年度は、参加希望施設（群馬大、兵庫県がんセンター、昭和大、千葉県がんセンター）に対してドライランを施行した。前3者は新規参加のため、千葉県がんセンは研究担当者交代のため再度の評価を課した。全4施設に関して治療計画内容の提示と評価を完了し、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ため、症例登録が可能となった。これにより登録可能施設は14施設に増加した。

また ITC remote review tool を活用して、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。累計54症例まで／103プランの評価を実施済みとなっている。広範なりんぱ節転移の存在する例や頭蓋底浸潤や視神経、海綿静脈洞に腫瘍進展のある例などの難解症例ではやむを得ずリスク臓器の線量制約が守られない場合が散見されたが、それ以外では従来のドライランにおいて指摘された問題点を周知することで、プロトコルの要求に沿う計画実施が可能となる症例が増加し、標準化が進んでいる。

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。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、班会議などを利用して全登録症例の詳細な治療計画内容の検証評価を提示し、継続的なフィードバックをIMRT治療計画の標準化の推進取り組みが重要である。現在までに、参加施設間の治療計画内容の差異は減少しつつあり、標準化が図られつつあるものと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tachibana, I., Nishimura, Y., Shibata, T., Kanamori, S., Nakamatsu, K., Koike, R., Nishikawa, T., Ishikawa, K., Tamura, M., Hosono, M. A prospective clinical trial of tumor hypoxia imaging with ¹⁸F-fluoromisonidazole positron emission tomography and computed tomography (F-MISO PET/CT) before and during radiation therapy J Radiat Res. 54(6):1078-84, 2013
2. 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.

3. 柴田徹 IMRT のピットフォール
頭頸部癌を中心に 臨床放射線
58(5):651-658, 2013

2. 学会発表

1. 中松清志、西村恭昌、横川正樹、田
村昌也、柴田 徹 ハイリスク前立
腺癌に対する IMRT の治療成績 第
72回日本医学放射線学会総会 横浜
平成 25 年 4 月
2. 高橋重雄、片山博貴、戸上太郎、柴
田 徹 上咽頭癌に対する根治的化
学放射線療法における deformable
image registration ソフトウェアを用
いた積算線量分布の遡及的解析 第
120 回日本医学放射線学会中国・四
国地方会 出雲市 平成 25 年 6 月
3. 柴田 徹 教育講演『IMRT 治療計
画のピットフォール』第 15 回 放
射線腫瘍学夏季セミナー in 徳島
日本放射線腫瘍学会教育委員会
徳島市 平成 25 年 8 月
4. 柴田 徹 高精度放射線治療への取
り組みと多職種連携 香川県がん診
療連携拠点病院研修セミナー平 成
25 年 9 月
5. 高橋重雄、戸上太郎、柴田 徹、金
地伸拓、石井知也、坂東修二、松永

卓也 LD-SCLC に対する AHF を用
いた CCRT における EP 療法と EC 療
法の比較 第 51 回日本癌治療学会
学術集会 京都 平成 25 年 10 月

6. 柴田 徹 招待講演 放射線療法の高
精度化：治療効果と有害事象 高
松赤十字病院がん診療セミナー 高
松市 平成 25 年 11 月
7. 柴田 徹 がん放射線治療の最新知
識 第 5 回 香川総合医療教育研究
コンソーシアム 香川県 平成 25
年 11 月
8. 高橋重雄、戸上太郎、柴田 徹 加
速過分割照射を施行した上咽頭原発
小細胞癌の 1 例 第 121 回日本医学
放射線学会中国・四国地方会 高松
平成 25 年 12 月
9. 高橋重雄、戸上太郎、柴田 徹 小
児髄芽腫に対する放射線治療計画法
の検討 第 39 回香川放射線治療
談話会 高松 平成 25 年 12 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

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 55 例に対しプロトコー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。2014年2月21日までに登録された55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。

含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Hurkmans CW, Ebert M, Xiao Y, Ishikura S, Weber DC, Zubizarreta E, Izewska J, Bosch WR, Clark C, Followill DS. Harmonizing quality assurance procedures and corresponding naming conventions in clinical trials in radiotherapy. The 2nd ESTRO Forum, 2013, Geneva.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を

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 峯村 俊行（国立がん研究センターがん対策情報センター）

研究要旨

腫瘍に対して強度変調放射線治療（IMRT）のような高精度放射線治療では、高度な放射線治療技術が求められ、その品質保証・品質管理（QA・QC）が要求される。本研究では、JCOG 放射線治療グループ主導による IMRT を用いた多施設臨床試験の品質保証のため、ファントムを作成し、訪問による第三者評価プログラムを実施することで臨床試験参加施設に対する吸収線量の整合性を図り、放射線治療の品質保証を行う。

A. 研究目的

腫瘍に対して強度変調放射線治療（IMRT）のような線量集中性を高めた高精度放射線治療が急速に普及している。それゆえ、高度な放射線治療技術が求められ、その品質保証・品質管理（QA・QC）が要求される。本研究では、IMRT ファントムを用いた IMRT 訪問測定評価プログラムを作成、実施する。本研究では、臨床試験参加 16 施設に対して吸収線量の整合性を図ることで放射線治療の品質保証を行うことを目的とする。

B. 研究方法

IMRT 訪問測定評価プログラムは、制作した IMRT 用ファントムを用いて実施した。IMRT 用ファントムは、電離箱線量計用モジュールとフィルム測定用モジュールの他、CT 撮影用モジュールから成り、それぞれの目的にあった検証を可能とする構造とした。CT 撮影モジュールは、内部が低密度組成物質の円柱状リスク臓器とそれを取り囲む馬蹄形のターゲットから成り、CT 撮影後に OAR や PTV につい

て施設間で同じ輪郭設定を可能とした。

IMRT 治療計画は、1) D95 処方線量 (PTV) : 2 Gy、2) PTV 最大線量 : Dmax (PTV) < 110% 処方線量、3) リスク臓器 (OAR) : Dmax (OAR) < 60% を満たす最適化条件に基づき施設側で立案した。IMRT 治療計画に対する線量検証は、電離箱線量計用モジュールおよびフィルム用モジュールを用いて実施した。尚、治療計画結果の線量検証には、電離箱 (PTW30013) とガフクロミックフィルム (EBT2) を使用した。吸収線量の評価は、PTV 内の 2 点 (C1, C2) に対して実施した。線量計算値と実測値の相違比較では、ICRU Report 24 によるファントム内の出力線量評価 ($\pm 2.5\%$) に測定誤差も考慮し、許容範囲を前門合計で $\pm 3\%$ 以内とした。また、線量分布は Axial 面、Coronal 面、Sagittal 面をフィルムで測定し、計算による線量分布と比較した。測定した軸における位置ズレの相違を 1 mm 以内とし、空間的な相違は測定誤差も考慮に入れて位置のズレに対する許容範囲を ± 2 mm 以内とした。測

定値と計算値の線量勾配が急峻となっている部分をそれぞれ線形近似することにより、その近似曲線間の距離を求め、位置のズレが許容範囲内であることを確認した。

(倫理面への配慮)

本研究では患者個人識別情報は扱わない。

C. 研究結果

H25年度は、臨床試験参加8施設に対してIMRT訪問測定を実施した。電離箱線量計による線量検証では、PTV内の2点(C1, C2)において、線量測定値に対する線量計算値の相違が全て $\pm 3\%$ 以内であった。また、フィルムによる線量分布測定結果では、位置ズレの相違に対し、全て $\pm 2\text{mm}$ 以内であり、勾配の傾きにも大きな変動はみられなかった。IMRT臨床試験における品質保証、品質管理プログラムにおいて、全施設とも許容範囲内であることを確認した。

D. 考察

電離箱線量計による線量検証において、OARの評価は、線量勾配が急峻な場所での計算グリッドの影響や、処方線量の50%等線量域以下での比較による線量の僅かな差により大きな相違が示される場合があった。それゆえ、OARは評価対象外とし、OARの測定値は参考値として示した。線量分布の検証では、通常、分布についての比較が行われるが、評価項目の多様化により未だ統一されていない状況である。本プログラムでは、IMRTの最大の特徴であるPTV周囲の正常組織との接点で見られる急峻な線量勾配の位置ずれのみを評価対象とした。今後、物理的な不確かさを考慮に入れた線量分布の検

証方法を検討する必要があると考える。

E. 結論

本研究では、IMRTを用いた多施設共同臨床試験を支援する目的で、線量の品質保証を行うべく検証用ファントムや測定機器の開発を行い、第三者評価プログラムを作成、実施した。また、臨床試験参加16施設(平成23年度:11施設、平成24年度:3施設、平成25年度:8施設、放射線照射装置の入替えなどによる再測定6施設)に対してIMRT訪問測定を実施した結果、全ての施設が許容範囲内であることを確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 峯村俊行、他. がん診療連携拠点病院を対象とした第三者QA評価機関の役割. 日本医学物理学会第105回学術大会. 2013年4月11-14, パシフィコ横浜

2) 峯村俊行、他. 安全な放射線治療を実施するために. 日本放射線技術学会第41回秋季学術大会. 2013年10月17-19, アクロス福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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 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）

研究要旨

頸部食道癌に対する放射線治療は臓器温存という利点が非常に大きい。さらに放射線治療のなかでも強度変調放射線治療（IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy）が有用と考えられている。IMRT を用いた化学放射線療法が多施設共同第 II 相臨床試験を行い、IMRT の有効性と安全性を評価する。

A. 研究目的

頸部食道癌に対して、IMRT の有効性と安全性を臨床試験にて評価する。

B. 研究方法

頸部食道癌に対して上咽頭癌と同様に IMRT の有効性と安全性について多施設臨床試験を通じて評価する。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則、臨床研究に関する倫理指針に則った研究計画に従い、参加各施設の倫理委員会を通じたうえ、インフォームド・コンセントを取得して臨床研究を進める。

C. 研究結果

対象は臨床病期 stage II - III、あるいは鎖骨上窩リンパ節転移のみにて M1 の頸部食道癌 (UICC^{7th}) で手術不能あるいは化学放射線療法を希望された患者である。治療内容は原発巣、リンパ節転移に対して 60Gy、予防リンパ節領域に 48Gy の同時ブースト (simultaneous integrated boost) を用いた IMRT にシスプラチン、5FU を

2コース同時併用、その後補助化学療法として2コース追加する。プライマリーエンドポイントは3年全生存割合、セカンダリーエンドポイントは、3年無増悪生存割合、3年食道温存生存割合、3年喉頭温存生存割合、早期、遅発性有害事象発生割合を設定した。手術不能・手術拒否の頸部食道癌について手術と化学放射線療法との間に大きな治療成績の差がないこと、すなわち3年全生存割合の90%信頼区間上限が、期待3年全生存割合40%を下回らないことを目的とし、必要適格症例数は44例、登録期間3年、追跡期間3年とである。

プロトコールは日本放射線腫瘍研究グループ (JROSG) にて平成25年1月9日付けで承認され、平成25年2月16日にキックオフミーティングを行い症例登録開始した。現時点で12施設が登録可能であり、6例の症例登録がなされた。各登録症例の治療計画については参加施設全体でレビューし、放射線治療の品質を確保している。

D. 考察

多施設臨床試験が開始され、6例の症例登

録がなされた。各施設での倫理委員会承認が進んでおり、今後、登録ペースが早くなることが期待される。

2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

E. 結論

日本放射線腫瘍研究グループ（JROSG）にて「頸部食道癌に対する強度変調放射線治療（IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy）を用いた化学放射線療法が多施設共同第Ⅱ相臨床試験」のプロトコール承認がなされ症例登録が開始された。引き続き、症例登録を継続予定である。

F. 健康危険情報

これまで登録された6症例では報告対象となる重大な有害事象の発生は認めていない。

G. 研究発表

3. 論文発表（研究課題に関するもの）
なし
4. 学会発表
 - (ア) 6/14 第67回日本食道学会頸部食道癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の初期成績
 - (イ) 10/24 第51回日本癌治療学会「放射線治療医からみた」食道がん治療の最前線

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし