

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 秋元哲夫 (国立がん研究センター東病院、粒子線医学開発分野)

研究要旨

頭頸部癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) の有用性を明らかにすることを目的に、中咽頭癌および術後照射における IMRT の治療成績とその問題点を解析した。

A. 頸部癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) の有用性を明らかにすることを目的に、中咽頭癌および術後照射における IMRT の治療成績とその問題点を解析した。その結果、両疾患に対する IMRT は安全に施行可能で、有害事象も許容範囲内であり、治療成績についても従来の方法と遜色がないと考えられた。

B. 研究方法

当院で IMRT にて治療した中咽頭癌および頭頸部扁平上皮癌術後照射例について、治療成績と再発形式などを遡及的に検討した。

C. 研究結果

1) 中咽頭癌については下記の結果を得ている。

【目的】当院における中咽頭癌に対する強度変調放射線治療を用いた根治照射例の再発形式と安全性に関する遡及的検討した。【方法】2005年6月から2010年11月までに治療した症例のうち、2年以上追跡された69名を対象とした。男/女61/8、年齢中央値64歳(35-82)、臨床病期Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ:7/2/51、術後再発9例であった。56例で化学療法を併用した(導入化学療法のみ1例、導入化学療法と同時併用30例、

同時併用のみ25例)。総線量66-70Gy/30-35回をSIB(simultaneously integrated boost)法で処方した。【結果】66例で予定線量の投与可能であった。急性粘膜炎はG1/2/3/5:4/21/43/1例、G3皮膚炎を12例に認めた。1例で治療関連死(1%:粘膜炎に関連した誤嚥性肺炎)を認めた。評価可能例における6ヶ月後のG2味覚低下が36%、口腔乾燥が86%に見られたが、24ヶ月後にはそれぞれ5%、27%となった。生存例の観察期間中央値35ヶ月時点での3年粗生存率65%、頭頸部制御率71%であった。高リスク標的体積辺縁からの頸部再発を3例に認めた。【結論】当院における中咽頭癌に対する強度変調放射線治療は安全に施行可能で、有害事象も許容範囲内であった。

2) 頭頸部扁平上皮癌術後照射における IMRT の有用性については、下記の結果を得ている。

【目的】進行・再発頭頸部扁平上皮癌に対する術後強度変調放射線治療成績、特に再発形式に関する遡及的検討【方法】2006年3月-2011年1月にIMRTを用いて術後照射を行った71例。男/女:53/18例、年齢23-75歳(中央値62歳)、原発部位は口腔/中咽頭/下咽頭/喉頭:33/8

／18／6 例、原発不明 6 例。術後/術後再発術後：48／23 例。術後症例の pStageIII/IV：2/46 例。48 例でプラチナ同時併用。標的は術前画像で腫瘍が存在した部位に仮想 GTV を設定し、節外浸潤陽性の場合これに 1cm、断端陽性ならば周囲粘膜間隙内に 2cm マージンを加え CTV high risk とした。これに隣接する anatomical compartment を CTV int risk、上記以外の全頸部及び術後瘢痕を CTV low risk とした。66Gy/33 回を SIB 法で投与し、腫瘍残存が強く疑われる部位には 70Gy まで追加した。【結果】70 例で予定治療を 43-58 日(中央値 50 日)で完遂した。生存例の追跡期間は 25-78 ヶ月(中央値；36 ヶ月)、3 年粗生存率 42% (95%ci. 29-55%)であった。頭頸部再発 23 例中、PTV high risk 内の再発を 13 例、辺縁再発を 10 例に認めた。3 年頭頸部制御率は 69% (58-80%)であった。【結論】IMRT を用いた進行再発頭頸部癌に対する術後(化学)放射線療法は安全に実施可能であった。

D. 考察

中咽頭癌および頭頸部扁平上皮癌術後照射における IMRT は安全に施行可能で、有害事象も許容範囲内であり、治療成績についても従来の方法と遜色がない結果が得られている。今後も他部位の頭頸部癌を対象に、IMRT の有効性について検討を加えていく予定である。

E. 結論

頭頸部癌に対する IMRT は、その有害事象を含めて治療成績向上に寄与すると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

4. 論文発表 (研究課題に関するもの)

1. Motegi K, Kohno R, Ueda T, Shibuya T, Ariji T, Kawashima M, Akimoto T. Evaluating positional accuracy using megavoltage cone-beam computed tomography for IMRT with head-and-neck cancer. J Radiat Res. 2014 in press.
2. Motegi A, Kawashima M, Arahira S, Zenda S, Toshima M, Onozawa M, Hayashi R, Akimoto T. Accelerated radiotherapy for T1-T2 glottic cancer Head and Neck 2014 in press.
3. Aoki M, Mizowaki T, Akimoto T, Nakamura K, Ejima Y, Jingu K, Tamai Y, Nakajima N, Takemoto S, Kokubo M, Katoh H. Adjuvant radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer in Japan: a multi-institutional survey study of the JROSG. J Radiat Res. 2014 in press.
4. 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.
5. 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(12): 1218-25, 2013.
6. Zenda S, Nakagami Y, Toshima M, Arahira S, Kawashima M, Matsumoto Y, Kinoshita H, Satake M, Akimoto T. Strontium-89 (Sr-89) chloride in the treatment of various cancer patients with multiple bone metastases. *Int J Clin Oncol.* 2013.
7. Matsubara K, Kohno R, Nishioka S, Shibuya T, Arijji T, Akimoto T, Saitoh H. Experimental evaluation of actual delivered dose using mega-voltage cone-beam CT and direct point dose measurement. *Med. Dosim*, 38(2): 153-159, 2013.
8. 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(10): 4337-46, 2013.
9. 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(5): 476-82, 2013.
10. Sugimoto M, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Kinoshita T, Shibasaki H, Kojima M, Ochiai A, Zenda S, Akimoto T, Konishi M. Pancreatic resection for metastatic melanoma originating from the nasal cavity: a case report and literature review. *Anticancer Res.* 33(2): 567-73, 2013.
5. 学会発表
1. 秋元哲夫：(シンポジウム) 生物学的アプローチと放射線治療の臨床 第11回癌治療増感研究会シンポジウム 2月8日 2014. 奈良
2. 秋元哲夫：(招請講演) Particle therapy 「日ロ先端医療センタープロジェクト」官民ミッションセミナー 2月4日 2014. モスクワ。
3. 秋元哲夫：(招請講演) 放射線治療におけるPETの有用性 第1回関東PETフォーラム 12月21日 2013. 東京。
4. 秋元哲夫：(招請講演) 前立腺癌に対する放射線治療の現状と今後の展望 佐賀前立腺講演会 12月7日 2013. 佐賀。
5. 秋元哲夫：(招請講演) 放射線治療におけるPETの有用性 第3回東毛画像フォーラム 12

- 月 4 日 2013. 群馬。
6. 秋元哲夫：(シンポジウム) Particle therapy Korean-Japan Joint symposium on lung cancer 11 月 7 日 2013 年 韓国。
 7. 秋元哲夫：(シンポジウム) 化学放射線療法総論 第 51 回日本癌治療学会総会 10 月 25 日 2013. 京都。
 8. 秋元哲夫：(シンポジウム) 分子生物学的見地からみた分子標的治療と放射線治療の併用の有用性と課題 第 26 回日本放射線腫瘍学会 10 月 19 日 2013. 青森。
 9. 秋元哲夫：(招請講演) 骨転移による疼痛に対する放射線治療の有効性 千葉県骨軟部腫瘍症例研究会 10 月 7 日 2013. 千葉。
 10. 秋元哲夫：(シンポジウム) 食道癌に対する分子標的薬と放射線治療併用の安全性 第 11 回日本臨床腫瘍学会 8 月 31 日 2013. 仙台。
 11. 秋元哲夫：(シンポジウム) 前立腺癌の高線量率組織内照射 第 10 回癌治療増感研究会シンポジウム 6 月 10 日 2013. 奈良。
 12. 秋元哲夫：(招請講演) Current status and future direction of particle therapy in Japan 日露セミナー 4 月 30 日 2013. モスクワ。
 13. 秋元哲夫：(シンポジウム) Chemoradiation therapy (CRT) for non-small cell lung cancer 37th Annual Meeting of the MDACC Radiation Oncology / Gilbert H. Fletcher Society 4 月 19 日 2013. 京都。
 14. 秋元哲夫：(シンポジウム) Radiotherapeutic approaches of functional organ preservation for laryngeal cancer 第 25 回喉頭科学会 3 月 7 日 2013 横浜。
 15. 秋元哲夫：(招請講演) Current status and future direction of proton beam therapy Innovation of cancer diagnosis and treatment in Japan Lecture in Moscow 2 月 12 日 2013. モスクワ。
 16. 秋元哲夫：(招請講演) 頭頸部癌治療における陽子線治療を含めた放射線治療の役割 静岡県総合画像診断研究会 1 月 5 日 2013. 静岡。
 17. 秋元哲夫：(シンポジウム) CLINICAL OUTCOMES AND FUTURE DIRECTION OF PROTON BEAM THERAPY 国際がん研究シンポジウム 12 月 6 日 2013. 東京。
- F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得 該当なし
 6. 実用新案登録 該当なし
 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)
頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究
分担研究者 古平 毅 (愛知県がんセンター中央病院)

研究要旨

本邦において頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の臨床への浸透は未だ十分でないと思われる。本邦における臨床試験の実践の中で、本治療法の実地医療への普及とその標準化に与する臨床研究を行う。

A. 研究目的

本邦において頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の臨床への浸透は未だ十分でないと思われる。本邦における臨床試験の実践・開発への取り組みの中で、本治療法の普及と標準化に与する臨床研究を行う。

B. 研究方法

JCOG の放射線治療グループ、頭頸部癌グループの臨床試験を中心に検討しており、当該研究は研究対象者に対する倫理面の十分な配慮の上に慎重に実施された。

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 相臨床試験である JCOG1015 への症例登録を行い、同症例の品質管理チェックのなかで強度変調放射線治療の標準化均てん化にフィードバックしうる情報交換を行う。

中咽頭癌への強度変調放射線治療の臨床試験を企画しグループ内でプロトコル立案にむけ準備する。

JCOG 頭頸部がんグループにおける JCOG1008 術後照射試験で実臨床に即し IMRT の治療が適切な施設ではこれに移行

するためワーキンググループを設置し支援体制を整備、プロトコル改訂を行う。

C. 研究成果

JCOG1015 では当施設より 14 例の症例登録を行った。放射線治療 QA 資料を提出し、会議において治療計画、強度変調放射線治療の DVH 解析から治療品質管理についての確認を行い重要な意見交換を行った。

中咽頭癌について照射範囲を絞ってより低侵襲な強度変調放射線治療法を確立する目的で、第 II 相臨床試験のプロトコル作成を京都府立大中村聡明先生と共同で研究事務局を担当した。プロトコル一次審査中で参加予定施設でドライランを実施した。

JCOG1008 試験について IMRT を許容するプロトコル改訂案を作成、ワーキンググループで検討し IMRT 希望施設の調整とドライランの実施を行い改訂の準備を行った。

D. 考察

上咽頭癌の臨床試験では当施設より登録を見込まれる症例数をほぼ達成できた。今後更に適格症例の登録を行い試験の円滑な推進に貢献する予定である。中咽頭癌につ

いても今後本邦での治療機会も増加し強度変調放射線治療の実地医療への浸透は重要な課題で、その臨床的意義は大きいと考えられた。

JCOG1008 試験においても頭頸部がんグループでの強度変調放射線治療の実地医療の浸透が進んでいるため、試験の円滑な運用に準備中の改訂は重要な課題であり、今後社会的要求が一層増加すると思われる。

E. 結論

頭頸部癌の強度変調放射線治療の確立、標準化にむけて臨床試験の実践、企画を行った。原時点において着実な成果をあげているが、今後の更なる研究に伴い、本治療法の実地医療への浸透に寄与すると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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(1): 30-7, 2014.
- 2) Goto Y, Kodaira T, Fuwa N, Mizoguchi N, Nakahara R, Nomura M, Tomita N, Tachibana H. Alternating chemoradiot

herapy in patients with nasopharyngeal cancer: prognostic factors and proposal for individualization of therapy. *J Radiat Res* 54(1): 98-107, 2013.

- 3) 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 of Clin Oncol*; 43(5): 476-82, 2013
- 4) 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 of Clin Oncol*; 43(7): 719-25, 2013.
- 5) Goto M, Hanai N, Ozawa T, Hirakawa H, Suzuki H, Hyodo I, Kodaira T, Ogawa T, Fujimoto Y, Terada A, Kato H, Hasegawa Y. Prognostic factors and outcomes for salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the tongue. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2 in press

2. 学会発表

- 1) Takeshi Kodaira, Hiroyuki Tachibana, Natsuo Tomita, Yukihiro Oshima, Kimiko Hirata, Nobukazu Fuwa Clinical efficacy of Helical TomoTherapy for nasopharyngeal cancer treated with definite concurrent chemoradiotherapy 55th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology 2013 (Atlanta)
 - 2) Takeshi Kodaira Advances in Adaptive Radiotherapy and Biologic Imaging for Definitive Radiotherapy for Head and Neck Cancer Patient; Symposium 2 : Advances in IGR T and Molecular Imaging for Radiation Therapy 3rd. International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique 2013 (Sapporo)
 - 3) 古平 毅 シンポジウム 5 進化した分子標的治療と放射線治療への寄与 セツキシマブ併用放射線治療の現状と課題 第26回日本放射線腫瘍学会 2013, 青森
 - 4) 古平 毅 シンポジウム 7 放射線治療高精度化に伴う有害事象の再評価 エビデンスからみた頭頸部癌の IMRT の有用性 第 26 回日本放射線腫瘍学会,2013 青森
 - 5) 古平 毅 シンポジウム 頭頸部がんの分子標的治療 日本人における cetuximab併用放射線療法 第11回日本臨床腫瘍学会 2013 仙台
 - 6) 古平 毅 シンポジウム 化学療法の現状と役割 化学放射線療法における放射線療法 古平 毅 第 37 回日本頭頸部癌学会 2013 東京
 - 7) 古平 毅 教育講演：高精度放射線治療の標準化と個別化 1：頭頸部癌 第26回日本高精度放射線外部照射研究会 2013 京都
- 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

厚生労働化学研究費補助金（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 村上 祐司（広島大学病院 放射線治療科）

研究要旨

上咽頭癌に対する VMAT 治療を施行した 16 例の短期成績では、良好な全生存及び局所領域制御を得つつ、Grade2 以上の晩期口腔乾燥を著明に低減し、本治療の有用性が示唆された。また、当院に 2013 年 9 月に導入した珍奇放射線治療システムでは、上咽頭癌に対する VMAT において線量分布の改善を得つつ、治療計画にて最適化-線量計算時間の著明な短縮と照射時間短縮が可能となり、高精度放射線治療のさらなる適応拡大、患者待機時間短縮に貢献できると考えた。

A. 研究目的

①上咽頭癌に対する VMAT 治療成績

自由度の高い線量分布を作成可能な強度変調放射線治療では、腫瘍制御を保持しつつ晩期有害反応の低減が期待できる。上咽頭癌に対する強度変調回転照射 (VMAT) の短期抗腫瘍効果と口腔乾燥症についてデータをアップデートし報告する。

②新規治療システムによる上咽頭癌 VMAT の線量分布/時間短縮効果

2013 年 9 月に当院に導入した新規放射線治療システムによる上咽頭癌に対する VMAT における線量分布、計画および照射時間短縮効果について報告する。

B. 研究方法

①上咽頭癌に対する VMAT 治療成績

2010 年 10 月-2013.2 月に VMAT を施行した 16 症例を対象とした。年齢中央値 60 歳 (34-85)、病期 I/II/III/IV 期=1/7/5/3 例、組織型は旧 WHO 分類にて I/II/III/他、1/8/4/3 例。強度変調は SIB (simultaneous integrated boost) 法/2-step 法、11/5 例。線量処方 は SIB 法では肉眼病巣/高危険域/

予防域に 70/63/56 Gy/35 分割、2-step 法では肉眼病巣、予防域に 70 Gy/35 分割、46 Gy/23 分割とした。リスク臓器への線量は可能な範囲で低減した。化学療法は全例に併用した。

②新規治療システムによる上咽頭癌 VMAT の線量分布/時間短縮効果

新規治療システム：バリアン社製リニアック TrueBeam と治療計画装置 eclipse v11 を使用し、既治療の上咽頭癌 2 症例に対し、VMAT の治療計画を施行し、従来のシステム (バリアン社製 iX, eclipse v8.9) と線量分布、計画時間、照射時間について比較した。症例 1 では、SIB 法、症例 2 では 2-step 法を使用した。

C. 研究結果

①上咽頭癌に対する VMAT 治療成績

観察期間中央値 21 ヶ月 (11-36) にて、2 年全生存/局所無再発生存率は 84%、93%であった。局所領域再発は 1 例 (6%)、遠隔再発は 4 例 (25%) に認めた。Grade2 以上の晩期口腔乾燥は治療終了時/1 年経過時点で 94%、7%であった。Grade4 の喉頭浮腫を 1 例に認めた。

②新規治療システムによる上咽頭癌VMATの線量分布/時間短縮効果

最適化計算-線量計算に要する時間は従来の約50分から17分40秒(症例1)-20分5秒(症例2)へと著明に短縮した。標的に対する線量分布は従来システムと比較し、小回数の最適化計算-線量計算にて同等以上の線量分布を示し、リスク臓器に対する線量分布はほぼ同等であった。照射時間は症例1にて2分56秒から2分8秒、症例2にて3分13秒から2分10秒に短縮した。

D. 考察

①上咽頭癌に対するVMAT治療成績

短期成績ではあるが、良好な全生存及び局所領域制御が得られた。Grade2以上の口腔乾燥は急性期には高率に認められたが、経時的に改善しVMATの有用性が示唆された。

②新規治療システムによる上咽頭癌VMATの線量分布/時間短縮効果

頭頸部癌IMRTでは、最適化-線量計算時間の延長や照射時間の延長が各施設における適応範囲拡大の制限やIMRT患者数制限に影響している。新規システムでは、線量分布の改善を認めつつ、最適化-線量計算時間の著明短縮、照射時間短縮が得られた。適応疾患拡大、患者待機時間短縮につながり、癌患者への貢献が期待できる。

E. 結論

上咽頭癌に対するVMATは、良好な生存と有害反応低減を示し有用と考えた。放射線治療器、放射線治療計画コンピュータの技術向上は、線量分布を改善しつつ、治療計画～照射時間の短縮を達成し、高精度放射線治療適応拡大、患者待機時

間短縮に貢献できる。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表 (研究課題に関するもの) なし
2. 学会発表

1) Murakami Y, Takahashi I, Hirokawa J, Doi Y, Kaneyasu Y, Kenjo M, Kimura T, Ozawa S, Nagata Y: Twenty Years Treatment Results Of Radiation Therapy For T1N0M0 Esophageal Cancer. Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 55th annual meeting(ASTRO). 2013.9.22-24, Atlanta, USA

2) Doi Y, Kimura T, Nakashima T, Takahashi S, Takahashi I, Hirokawa J, Kenjo M, Ozawa S, Murakami Y, Nagata Y: Functional Image-Guided Radiotherapy Planning in Volumetric Modulated Arc Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma Patients with Pulmonary Emphysema. Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 55th annual meeting(ASTRO). 2013.9.22-24, Atlanta, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
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）

頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究

分担研究者 小口 正彦（がん研有明病院 放射線治療科）

研究要旨

中咽頭がんの化学放射線療法の治療成績・再発形式を、遡及的に検討した。これをもとに HPV に関連する予後因子が、中咽頭癌の治療方法選択および予後予測に有用であることを確認した。さらに重要な予後因子として、リンパ節転移（大きさ、性状、分布）が認められた。

A 研究目的

① 中咽頭癌の化学放射線療法の治療効果と再発形式

② 中咽頭扁平上皮癌：HPV 関連腫瘍の調査

① を調査することにより当院の中咽頭癌の治療方法の妥当性を検討する。

B

HPV 検索に関しては当院 IRB にて承認。その他カルテ調査。

C

①

2005年4月～2012年10月にがん研有明病院にて治療開始した、中咽頭扁平上皮癌に対し根治的放射線治療（外照射症例 除外：放射線治療前扁桃摘出例）を施行した158例を対象とし、その病期・治療方法、・効果を回顧的に調査した。年齢中央値：62.5歳（41-89）、男：122人、女性：36人、PS=0-1、病期：I/II/III/IVA/IVB/IVC=2/27/23/97/8/1、中咽頭亜部位：側壁/前壁/上壁/後壁=119/24/5/1。進行症例23例に導入化学療法が施行された。巨大転移リンパ

節、多発リンパ節転移症例20例に対し、放射線治療前に頸部かく清、リンパ節摘出術が施行された。導入化学療法後、（化学）放射線療法を施行した症例は23例、同時化学放射線療法は85例、放射線療法は50例であった。照射方法 3D-CRT：IMRT=106例：52例、放射線治療総線量/分割回数 60-72.6Gy/30-38Frであった。導入化学療法はDCF療法3コース基本とし、同時化学放射線療法はCDDP 80-100mg/m² 2-3コース基本とした。経過観察中央値は29か月。3年全生存/局所制御率/無増悪生存率は、それぞれ91%/78%/68%であった。原発病変のCR率は93%であった。T4症例（19例）に限ってもCR率は84%（16/19）と高かった。原発病変の残存・再発17例中、11例において救済手術が施行され10例が無再発を維持した。照射前頸部かく清を施行した20例にかく清部位頸部再発は認めなかった。頸部リンパ節の残存・再発22例中、15例において頸部かく清が施行され、13例が無再発維持を維持

した。切除リンパ節の最大径の中央値 38mm (20-58)であった。照射前頸部かく清非施行例 93 例のうち、21 例に頸部リンパ領域の増悪を認めた。制御不可能もしくは再発を認めたリンパ節の最大径 (中央値) は 35mm (16-65) であったのに対し、制御可能であったリンパ節の最大径 (中央値) 27.5mm (9-70)であった。増悪 23 例 (15%)に救済手術が施行された。7 例 (4%)に遠隔転移 (肺 5 例、骨 1 例、肝 1 例) を認めた。同時化学放射線療法中に Grade 4-5 の急性腎不全を 2 例に認めた。3D-CRT にて照射を行った 3 例に晩期障害として顎骨骨髄炎を認めた。

- ② 2009 年 11 月から 2013 年 6 月に治療を開始した症例のうち 70 例 (男 : 女 = 62 : 8) を対象とした。生検パラフィンブロックを用い HPV 検出、p16 免疫染色態度および喫煙歴との相関などを検討した。【結果】年齢中央値は 62.5 歳 (39-89)。病変部位は、側壁 41 例、前壁 18 例、上壁 7 例、後壁 4 例。p16 免疫染色結果は、陽性 37 例 (53%)、陰性 30 例 (43%)、部分陽性 2 例、判定困難 1 例。部位別 p16 陽性率は、側壁 71% (29/41)、前壁 39% (7/18)、上壁 0% (0/7)、後壁 25% (1/4)。喫煙歴別 p16 陽性率は、喫煙歴あり 46% (26/56)、喫煙歴なし 100% (11/11)。初回治療に手術を施行した 32 例 (側壁 15 例、前壁 10 例、上壁 5 例、後壁 2 例) 中、p16 陽性率は 31% (10/32) であった。化学療法併用を含む放射線治療を施行した 38 例 (側壁 26 例、前

壁 8 例、上壁 2 例、後壁 1 例) 中、p16 陽性率は 71% (27/38) であった。HPV-DNA に関しては現在進行中である。

D 考察

- ① 中咽頭癌に対する手術と化学療法を組み合わせた放射線治療は良好な成績を認めた。

頸部かく清術、導入化学療法を組みあわせることで制御可能な進行症例を多く認めた。

比較的大きな頸部リンパ節転移症例は照射により制御困難な場合もあり、その場合頸部かく清術が有効であった。一方、放射線療法と化学療法のみで制御可能な症例も多く認められ、初期治療選択時の転移リンパ節の評価は重要と考えられた。

- ③ 下顎骨線量の増加に伴う晩期有害事象と判断される下顎骨骨髄炎を 3DCRT 症例で認めている。中咽頭に十分な根治線量を投与する上では、3DCRT では不可避な合併症であった可能性もあり、このような場合にも IMRT の有用性は高いと考えられる。

- ④ 中咽頭側壁癌は HPV 関連腫瘍の割合が非常に高かった。病変部位により HPV 関連の程度が異なり、治療方法を選択する上でも重要と考えられた。今後の詳細な検討が必要と思われた。

E 結論

- ① 中咽頭癌の治療方法選択、予後予測には HPV 因子は有用である。

- ② 中咽頭癌、初期治療選択時の転移リンパ節の評価（大きさ、性状、分布）は重要と考える。
- ③ 中咽頭癌患者の HPV 関連腫瘍の評価は治療方針決定において非常に重要である。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

論文：なし

学会発表：

平成 25 年 第 37 回 日本頭頸部学会

" 中咽頭扁平上皮癌に対する放射線治療：治療効果と再発形式 "

第 26 回 日本放射線腫瘍学会学術大会 "
当院の中咽頭扁平上皮癌に対する放射線治療成績 "

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 中村聡明（京都府立医科大学附属病院、放射線科）

研究要旨

早期中咽頭癌に対する IMRT の有効性と安全性を評価する多施設共同臨床試験プロトコール（JCOG1208）を作成し、症例登録開始予定である。中咽頭癌に対しても安全かつ有効に IMRT が行えることを確認し、頭頸部領域における IMRT の標準化と普及を図る。

A. 研究目的

早期中咽頭癌に対する IMRT 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。

B. 研究方法

早期中咽頭癌に対する、IMRT の有効性と安全性を評価するため多施設共同臨床試験プロトコールを作成し、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）にて試験を開始する。

（倫理面への配慮）ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

1) 研究計画書の 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、患者氏名など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、個人情報保護を厳守する。

C. 研究結果

早期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としてプロトコールを作成した（JCOG1208）。

対象は、T1-2N0-1M0 の中咽頭癌（扁桃（舌根浸潤なし）、舌根、軟口蓋）。治療内容は放射線治療単独の Two-step 法による IMRT 70 Gy/35 回/7 週（予防照射線量 46 Gy/23 回）。プライマリーエンドポイントの 3 年生存割合は従来の通常照射法を用いた放射線治療と同等であることを期待し、期待 3 年生存割合を 90%、閾値 3 年生存割合 80%と設定した。予定登録数 98 人、登録期間 4 年、追跡期間 3 年とした。

試験の放射線治療品質管理・品質保証プログラムとして、中咽頭癌の CT 画像を用いた模擬症例による治療計画のダミーランを行い、各施設の治療計画の妥当性を参加施設全体で確認した。

D. 考察

頭頸部癌の放射線治療で問題となる唾液腺障害の主な原因となる耳下腺への照射線量が多くなるのは、予防的照射領域

が広く、原発巣が耳下腺に近い上咽頭癌および中咽頭癌である。西村班では、上咽頭癌 IMRT 臨床試験 (JCOG1015) を 2011 年から開始している。JCOG1015 で整備された放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを使用し、中咽頭癌に対しても安全かつ有効に IMRT が行えることを確認し、頭頸部領域における IMRT の標準化と普及を目的としている。

E. 結論

早期中咽頭癌に対する IMRT の多施設共同非ランダム化検証的試験としてプロトコルを作成し、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) にて平成 25 年度内のプロトコル承認 (JCOG1208)、症例登録開始予定である。

F. 危険危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Suzuki G, Ogo E, Abe T, Hayabuchi N, Umeno H, Nakashima T, Yamazaki H, Nakamura S, Yoshida K. Non-surgical

3. 研究会 2013 年 12 月 7 日, 新潟

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

2. 実用新案登録

なし

3. その他 なし

multimodality treatment for locally advanced (T3-4) hypopharyngeal cancer: the impact of pre-treatment hemoglobin level. *Anticancer Res* 33: 5561-5565, 2013.
2) 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.
3) 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.

2. 学会発表

1) 中村聡明. 教育講演: 頭頸部腫瘍. 第 15 回放射線腫瘍学夏季セミナー, 2013 年 8 月 3 日, 徳島

2) 中村聡明. 基調講演: 頭頸部がんの放射線治療. 第 7 回日本頭頸部がん支持療法

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 伊藤 芳紀（国立がん研究センター中央病院 放射線治療科）

研究要旨

臨床病期 II-IVB 期 (UICC 第 7 版、2009 年)の上咽頭癌患者に対して強度変調放射線治療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評価する Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 1015 臨床第 II 相試験の参加施設として、平成 25 年度は適格規準を満たした 2 例に臨床試験の説明をし、試験参加同意を確認後に登録し、プロトコル治療を施行した。放射線治療については、多施設共同臨床試験であるため、治療内容の均一化を目指して、施設間、治療計画医間の格差を最小化する努力が必要であり、本試験は我が国初の頭頸部癌に対する強度変調放射線治療の臨床試験として実践している。

A. 研究目的

臨床病期 II-IVB 期 (UICC 第 7 版、2009 年)の上咽頭癌患者に対して強度変調放射線治療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。強度変調放射線治療により、精度の高い計画標的体積への照射と耳下腺の照射線量低減による口内乾燥割合の軽減を目指す。

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 : JCOG 1015」を適格例に対し、参加施設として実施する。臨床病期 II-IVB 期 (UICC 第 7 版、2009 年)、20 才以上 75 歳以下、PS0-1、未治療の上咽頭癌患者に対し、以下の化学放射線療法のレジメ

ンと補助化学療法のレジメンを実施する。

化学放射線療法

強度変調放射線治療 70 Gy/35 回/7 週

two-step 法

CDDP 80mg/m² (div), day1, 22, 43

補助化学療法

放射線治療の最終照射日の翌日を 1 日目として 28 日目に開始し、以下のレジメンを 4 週 1 コースとして 3 コース繰り返す。

5-FU: 700mg/m² (civ), day1-5

CDDP: 70mg/m² (div), day1

(倫理面の配慮)

本臨床試験は、「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に従って遂行している。説明同意文書を作成し、JCOG

プロトコル審査委員会と国立がん研究センター倫理委員会において審査承認された文書で登録前に患者本人に対して十分な説明を行い、文書で同意を得て症例登録を行う。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。

JCOG に所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織しており、本研究も、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、倫理性の確保に努めている。

C. 研究結果

平成23年5月に国立がん研究センター倫理審査委員会で承認され、登録可能となった。平成24年度までに登録した3例において化学放射線療法を予定通り完遂できた。引き続き補助化学療法は3例とも2コースまで施行した。効果判定は、3例ともcomplete response (CR)となり、再発所見なく現在経過観察中である。また、口内乾燥も全例Gr1以下である。平成25年度は、平成26年2月末までの未治療上咽頭癌患者は4例で、適格条件を満たした2例に対して本臨床試験の説明をし、試験参加同意を確認後に登録した。不適格の2例はいずれもT1N0M0、I期の診断であった。登録例に対し、標的体積設定や計画標的体積・正常組織の線量制約などの放射線治療規定に従い、強度変調放射線治療計画を施行した。

その際、上咽頭領域、所属リンパ節領域、正常組織の輪郭の囲みについて、研究事務局がアトラスとして作成した囲みの例を参照してCT画像の各スライス上で輪郭を囲み、放射線治療内容の均一化に努めた。また、治療計画内容は個人情報をマスキングの上、研究事務局に提出した。登録した5例において、現在までに重篤な急性期および遅発性有害事象は認めていない。

D. 考察

上咽頭癌は希少疾患であるため、これまでの治療実績から本施設からの年間登録予定数は2例に設定している。本年度の適格例は平成26年2月末の時点で2例であり、臨床試験参加登録の同意を得て登録をすることができた。担当医は適格例に対しては必ず本試験の説明をするように努めており、今後も継続していきたい。登録例に対する強度変調放射線治療については、ばらつきが生じやすい上咽頭領域や所属リンパ節領域の輪郭の囲みについて、アトラスによる輪郭の囲みの例の参照は本施設での治療計画者間の格差の最小化に有用であった。研究事務局に提出した治療計画内容については、班会議で検討され、問題点、留意点を把握することで、次の治療計画に反映することが可能であった。補助化学療法については、化学放射線療法を完遂した3例において3コース目が施行できなかった理由として、化学放射線療法期間中の粘膜炎、骨髄抑制、食欲不振、腎機能障害などの有害反応も影響したものとする。現在までのところ有効性として、腫瘍縮小効果は良好である。安全性としては、口内乾燥は1

年経過した 2 例は Gr1 以下であり、今後もレルミッテ徴候も含めて遅発性有害事象の評価も正確に行う予定である。

E. 結論

本臨床試験の重要性を認識し、適格例に対しての説明、登録を積極的に行うことを継続し、登録例に対する強度変調放射線治療において、治療内容が均一になるようにプロトコール規定に従った治療計画を行うことが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

伊藤芳紀、村上直也、吉本世一、稲葉浩二、吉尾浩太郎、高橋加奈、関井修平、師田まどか、角美奈子、岡本裕之、伊丹純. 臨床病期 I 期、II 期下咽頭癌に対する強度変調放射線治療の治療成績. 日本放射線腫瘍学会 第 26 回学術大会 2013 年 10 月 18 日 青森.

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

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 土屋 和彦（北海道大学病院 放射線治療科）

研究要旨

当院では 2000 年以降上咽頭癌の治療は化学放射線同時併用療法を原則としている。今年度は昨年の研究に引き続き症例、観察期間を延ばし検討を行った。併用化学療法として 2000-2005 年まで CDDP/5-FU(FP)を照射中 2 コース、それ以降 2011 年まで weekly CDDP(wCDDP)を照射中 5 コースを原則とした。照射法は 2000-2004 年まで 3DCRT,2005 年以降 IMRT を原則とした。今回併用化学療法の違い及び照射法の違いによる治療成績、IMRT による照射後口腔内乾燥への影響を検討した。FP 群 25 例、wCDDP 群 30 例の計 55 例がこの期間に治療されており観察期間は FP 群 7-129 ヶ月、wCDDP 群 9-74 ヶ月。wCDDP 群の方が stage II の症例数が多い傾向にあった。3 年全生存率、無増悪生存期間は FP 群で 80%,59%、wCDDP 群で 86%,51%でいずれも 2 群間に有意差を認めなかった。急性期有害事象は FP 群の方が Gr.4 皮膚炎が多く、wCDDP 群の方が Gr.3 以上の白血球減少の頻度が高かった。照射法による成績に有意差は認めなかった。口腔内乾燥は IMRT 治療例の方が 3DCRT に比し軽度であった。

A. 研究目的

当院では上咽頭癌の治療は化学放射線同時併用療法を原則としている。併用化学療法として 2000 年-2005 年までは CDDP/5-FU(FP)を照射中に 2 コース、それ以降は 2011 年までは weekly CDDP(wCDDP)を照射中に 5 コースを原則として治療を行った。また照射法としては 2000-2004 年までは 3DCRT,2005 年以降は原則強度変調放射線治療 (IMRT) で治療を行った。今年度は昨年に引き続き症例および経過観察期間を増やし成績を検討すると共に IMRT と 3DCRT 感での成績の違いについても検討を加えた。

B. 研究方法

2000 年から 2011 年の期間中、当院で化学放射線同時併用療法を施行した II-IV 期上

咽頭癌患者に関し治療成績、有害事象を調べ併用化学療法別に後ろ向きに比較検討を行うとともに IMRT の導入前後における放射線治療後の口腔内乾燥の程度、また照射法の違いによる治療成績を比較検討した。

(倫理面への配慮)

国の倫理指針および当院自主臨床研究事務局によって承認された内容を遵守し研究を行った。患者のプライバシーの保護に十分配慮し、個人情報が出ないよう細心の注意を払った。

C. 研究結果

FP 群 25 例、wCDDP 群 30 例の計 55 例がこの期間に治療されていた。観察期間は FP 群 7-129 ヶ月 (中央値 86)、wCDDP 群 8-74 ヶ月 (中央値 43)。全患者の 3 年 overall

survival rate, progression free survival rate はそれぞれ 84%, 54%であり, FP 群で 80%, 59%, wCDDP 群で 86%, 51%で 2 群間に有意差を認めなかった。FP 群の 7 例 (24%)に Grade 4 の皮膚炎を認めたが wCDDP 群では 1 例も認めなかった ($p = 0.0025$)。一方 Grade 3-4 の白血球減少の頻度は wCDDP 群が有意に高かった ($p = 0.0001$)。患者を 3DCRT と IMRT の 2 群に分けて検討したところ 3 年 overall survival rate, progression free survival rate に有意差を認めなかった (それぞれ $p = 0.48, p = 0.87$)。Grade 0-1 の口腔内乾燥の頻度に関しては 3DCRT に比し IMRT の方が有意に高かった ($p = 0.006$)。

D. 考察

他の報告に比べ無増悪生存期間はやや悪い傾向にあったが全生存率はほぼ同等であった。口腔内乾燥に関しては IMRT の方が Grade 0-1 の割合が有意に高く耳下腺線量低減が効いているものと考えられた。

E. 結論

急性期有害事象の違いはあるが 2 つの併用化学療法間で治療成績に差は認められなかった。また照射法による治療成績の違いは認めなかった。IMRT により口腔内乾燥は軽度となる傾向があった。

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) 土屋和彦 安 耕一 木下留美子 鬼丸力也 白 博樹 本 明宏 福田諭 清水康 秋田弘俊

II-IV 期上咽頭癌に対する化学放射線同時併用療法：併用化学療法に関する後ろ向き比較検討. 第 37 回頭頸部癌学会、東京、2013

2) 土屋和彦 安田耕一 西川昇 原田慶一 西川由記子 鬼丸力也 白土博樹 本間明宏 福田諭 田口純 清水康
当院における II-IV 期上咽頭癌に対する化学放射線同時併用療法.

日本放射線腫瘍学会第 26 回学術大会、青森、2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

研究成果の刊行に関する一覧

- 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) 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

- 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. *J Radiat Res* 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) 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