

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。治療期間短縮は患者の経済的負担が軽減、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、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： 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II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。

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25年12月225例登録終了とし今後解析を行う。4) 「前立腺癌」は平成24年9月から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。平成26年2月現在92例集積されている。

平成25年度はJCOG0701：有効性の中央判定、急性有害事象の解析 JCOG0906：整容性の中央判定 急性有害事象の解析、「前立腺癌」：症例登録、放射線治療QAなどを行った。

研究分担者

古平 毅	愛知県がんセンター中央病院 部長
鹿間 直人	埼玉医科大学国際医療センター 教授
坂田 耕一	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	がん研究会有明病院 部長
萬 憲篤	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
中村 和正	九州大学病院 准教授
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
伊藤 芳紀	国立がん研究センター中央病院 医長
金森 修一	近畿大学医学部 准教授

A. 研究目的

「T1-2NOMO声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割照射法のランダム化比較試験」（JCOG0701）、「乳房温存療法術後照射における短期全乳房照射法の安全性に関する多施設共同試験」（JCOG0906）および「限局性前立腺癌に対する寡分割照射法の臨床第II相試験」3臨床試験により放射線治療期間短縮の安全性と有効性を検証することが目的である。治療期間短縮は患者の経済的負担が軽減、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、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計画していたが中止とした

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) NOかつM0。
- 5) 祝祭日に関する条件を満たす治療計画をたてることが登録前に可能。
- 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=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Dunnet-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 原発腫瘍が多発でない（マンモグラフィ） 最大腫瘍径が3.0 cm以下（術前超音波） 肺転移を認めない（胸部X線） 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 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 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 鏡視下手術ではない 同時乳房再建術が行われていない 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 浸潤癌である 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 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。多発癌でない

- 4) 以下のいずれかの場合には、St.Gallen 2009 コンセンサス会議および日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン(薬物療法)2010年版の推奨に準じて、アンストラサイクリン系薬剤あるいはタキサン系薬剤を用いた術後補助化学療法が行われている(併用薬の種類は問わない)。術後補助化学療法にアンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤のいずれも含まれていない場合は不適格とする。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 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でない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關与する遺伝子多型の解析研究

[目的]

JCOG0701「T1-2NOMO声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割法のランダム化比較試験」の附随研究として、声門癌放射線治療による急性期および晩期有害事象の発現と程度(Grade)に關与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關する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. 「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・高リスク例に關しては、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70Gy/

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

[研究体制]

20施設の多施設共同試験として施行中である。
データセンターは九州大学病院ARO 次世代
医療センター/データセンターである。

倫理面への配慮

本研究に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)および臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)に従って本研究を実施する。作成された臨床試験はJCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)で承認された後、各施設の倫理審査委員会の承認を得、得られた施設のみが臨床試験に参加するものとする。登録に先立って、担当医は患者本人に施設のIRB承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。1)病名、病期、推測される予後に関する説明2)本試験がJCOG臨床試験であること3)本試験のデザインおよび根拠(rationale:意義、登録数、必要性、目的、割付など)4)プロトコル治療の内容5)プロトコル治療により期待される効果6)予測される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について7)費用負担と補償8)代替治療法と補償9)試験に参加することで患者に予測される利益と可能性のある不利益10)病歴の直接閲覧について11)放射線治療の品質管理・品質保証活動における診療情報の参照について12)同意拒否と同13)人権保護14)データの二次利用15)質問の自由。試験についての説明を行った以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼し患者本人から同意を得る。

個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、JCOG研究では「JCOGプライバシーポリシー」に従い万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。「声門がん」「乳がん」附随研究は遺伝子多型に関する研究であるため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の適用範囲である。そのため、各々の参加施設から本研究のために提供され、かつ保存されている試料の利用にあたっては「ヒトゲノム・遺伝子解析研究臨床研究に関する倫理指針」の趣旨に準拠して取り扱う。なお、本研究では、個人情報は匿名化され、試料提供者に対する危険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25年度

各試験の進捗状況は下記の通りである。

- 1)『声門癌』：予定症例登録が終了した。各症例の放射線治療のQAおよび治療効果中央判定は予定通り行った。急性有害事象について解析を開始した。
- 2)『乳癌』：予定症例登録が終了した。各症例の放射線治療のQAおよび整容性の評価を行っている。JCOGデータセンターにより、急性有害事象について解析された。登録例312例で不適格例はなくプロトコル治療完了例は304例であった。年齢の中央値は56歳(32歳~75歳)、腫瘍の局在は右169例、左143例、病理組織型は浸潤性乳管癌291例、その他21例であった。急性有害事象(治療開始から90日後までの最も高いGrade)は1)Grade 3以上の急性有害事象はなかった。2)放射線皮膚炎の発生割合はGrade 1;77.1%、Grade 2;8.2%とこれまで報告されている標準治療の皮膚炎発生割合と比較して増悪はしていなかった。
- 3)『遺伝子多型解析』：『声門癌』登録症例の試料を集めている。『乳癌』では計画を中止した。
- 4)『前立腺癌』：2012年7月から登録を開始している。2015年2月現在、92例が登録されている。参加施設は20施設である。順調に症例集積が行われている。

平成25年度はJCOG0701：有効性の中央判定、急性有害事象の解析 JCOG0906：整容性の中央判定、急性有害事象の解析、「前立腺癌」：症例登録、放射線治療QAなどを行った。

D. 考察 / E. 結論

JCOG0701、JCOG0906はプロトコル改訂を行い順調に症例登録が終了した。今後経過観察を行い、解析を行っていく。「前立腺癌」は症例登録が順調に進捗している。

JCOG0701附随研究では平成23年1月より試料採取が開始がされ登録を終了し今後解析を行う。

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. Nagao, T., Kagami, Y. et al.. Locoregional recurrence risk factors in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes and the impact of postmastectomy radiotherapy. Int J Clin Oncol. 18(1):54-61, 2013
2. N Shikama, Y Kagami, et al.. Preliminary Results from a Multi-center Prospective Study (JRO SG 05-5) on Postoperative Radiotherapy for Patients with High-risk Ductal Carcinoma in situ with Involved Margins or Margin Widths 1 mm or less than. American Journal of Breast Cancer Research. 1(1) 1-8, 2014

2. 学会発表

1. 加賀美芳和：放射線治療最前線、加速乳房部分照射(APBI)の現状と今後。第21回乳癌学会治療プレナリーセッション、2013年
2. 加賀美芳和：放射線被曝と健康障害。第4回日本成人病（生活習慣病）学会教育集会 2013年
3. 加賀美芳和：乳房温存療法における放射線治療－治療期間の短縮－。第145回日本医学会シンポジウム乳がん 2013年

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。