

201314025B

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24－25年度 総合研究報告書

研究代表者 加賀美 芳和

平成 26 (2014) 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 | 7 |
| III. (資料) プロトコル | 53 |
| 「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）
総合 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。

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例登録終了とした。5) 「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。

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) 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 $\alpha=5\%$ 、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。
 - 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「T1-2NOMO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)に関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関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. 「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

[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年度から平成25年度の研究の進捗状況について記載する。

- 1) 「T1-2NOM0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。急性有害事象の解析ではGrade 3以上の急性有害事象はなかった。放射線皮膚炎の発生割合はGrade 1; 77.1%, Grade 2; 8.2%であった。これは標準照射法の既報告と比較して多くなかった。
- 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25年12月現在、226例登録された。今後解析を行っていく。
- 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与する遺伝子多型解析研究」は計画を中止とした。
- 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」倫理審査委員会で承認された施設から症例登録が開始された。平成24年9月より患者登録を開始し平成26年2月末登録数は92例である。予定登録症例数の71%が集積されたことになる。

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。今後解析を順次開始する。「前立腺癌」は症例登録が順調に進捗している。

JCOG0701附随研究は試料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. K. Nakamura, Y. Kagami et al. Patterns of Practice in Intensity-modulated Radiation Therapy and Image-guided Radiation Therapy for Prostate Cancer in Japan. JJCO 42(1):53- 57, 2012
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 42(6):522-7, 2012
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 (JAROG04-01/JROSG04-2). IJROBP 82(1):e49-56, 2012
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 84(2):e195-200, 2012
5. Sasaki, R. , Kagami, Y. et al. Multi-institutional analysis of solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck treated with curative radiotherapy. IJROBP 82(2):626-34, 2012
6. Tada, K., Kagami, Y. et al. Comparison of outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma associated with follicular lymphoma, or de novo diffuse large B-cell lymphoma. Am J Hematol. 87(8):770-775, 2012
7. Murakami, N. Kagami, Y. et al. (106)Ruthenium Plaque Therapy (RPT) for Retinoblastoma. In International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 84(1):59-65, 2012
8. Kuroda, Y. Kagami, Y. et al. Impact of concurrent chemotherapy on definitive radiotherapy for women with FIGO IIIb cervical cancer. J Radiat Res. 53(4):588-593, 2012
9. 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

10. N Shikama, Y Kagami, et al.. Preliminary Results from a Multi-center Prospective Study (JROSG 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 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。

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）
総合 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

33施設で施設登録が済んでおり。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対象となる367例の提出資料について検討を行った。中央判定は11回行い現在362例の適格性について評価を行った。2013/12/21に試験登録後の中間判定を行い試験の継続を効果安全性評価委員会より承認されている。また早期安全性情報の結果公表について国内外の学会へ演題登録を行い発表予定である。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与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登録し、結果公表を予定している。

G. 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, Kinoshita 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, Mitsunashi 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) 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
- 11) 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* in press
- 12) Tomita N, Soga N, Ogura Y, Hayashi N, Shimizu H, Kubota T, Ito J, Hirata K, Ohshima Y, Tachibana H, Kodaira T. Preliminary analysis of risk factors for late rectal toxicity after helical tomotherapy for prostate cancer. *J Radiat Res* 54(1):98-107, 2013.
- 13) 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(1):98-107, 2013.
- 14) 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
- 15) Yamashita H, Niibe Y, Toita T, Kazumoto T, Nishimura T, Kodaira T, Eto H, Kinoshita R, Tsujino K, Onishi H, Takemoto M, Hayakawa K. High-dose rate intra-cavitary brachytherapy combined with external beam radiation therapy for under 40 years old patients with invasive uterine cervical carcinoma: clinical outcomes in 118 patients in a Japanese multi-institutional study of JASTRO *Jpn J of Clin Oncol*; 43(5):547-52, 2013
- 16) Kato K, Eguchi Nakajima T, Ito Y, Kataoka 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(6):608-15, 2013
- 17) 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.
- 18) Kasuya G, Toita T, Furutani K, Kodaira T, Ohno T, Kaneyasu Y, Yoshimura R, Uno T, Yogi A, Ishikura S, Hiraoka M. Distribution patterns of metastatic pelvic lymph nodes assessed by CT/MRI in patients with uterine cervical cancer. *Radiation Oncol Radiat Oncol* 8:8:139, 2013
- 19) 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* 2013

学会発表

- 1) Kodaira T, Tachibana H, Tomita N, Oshima Y, Hirata K, Ito J, Goto Y, Fuwa N: Efficacy Of Helical Tomotherapy For Nasopharyngeal Cancer Treated With Definite Concurrent Chemoradiotherapy. Clinical 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, Yukihiko 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) Kohei Shitara, Takeshi Kodaira, Chihiro Kondoh, Daisuke Takahashi, Takashi Ura, Hiroyuki Kojima, Minoru Kamata, Kei Muro, Satoshi Sawada: Recursive partitioning for new classification of patients with esophageal cancer treated by chemoradiotherapy Motoo Nomura, .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) Takeshi Kodaira, Hiroyuki Tachibana, Natsuo Tomita, Yukihiko 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)
- 10) N. Tomita, H. Tachibana, T. Kodaira, N. Soga, Y. Ogura, N. Hayashi Evaluation of Urinary Outcomes by International Prostate Symptom Scores (IPSS) in Intensity Modulated Radiation Therapy Combined with Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer 55th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology 2013 (Atlanta)
- 11) Takeshi Kodaira 3rd. Advances in Adaptive Radiotherapy and Biologic Imaging for Definitive Radiotherapy for Head and Neck Cancer Patient; Symposium 2: Advances in IGRT and Molecular Imaging for Radiation Therapy International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique 2013 (Sapporo)
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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72回日本医学放射線学会総会2013, 横浜
- 17) 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
- 18) 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

- 19) 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
- 20) 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）
総合 研究報告書

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：

患者の身体的・時間的負担を軽減する照射法の開発を行った。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り、予定登録370例を完了した。放射線治療の質を担保するため遠隔診断によるQA活動を行い、適切な照射が行われていることを確認した。また、乳房短期部分照射の臨床試験の登録を終了させた。

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）の円滑な運営を行い、放射線治療の質を担保するためのQA（品質保証）を行う。また乳房部分短期照射（APBI）の臨床試験を開始する。

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。

APBIの臨床試験のプロトコル作成し、3施設で試験を開始した。
(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

JCOG0701の登録は大きな有害事象もなく昨年1月に370例を完了した。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。

APBIの臨床試験は米国放射線腫瘍学会の推奨する適格規準に加え、我々が昨年度見出した安全にAPBIを行える因子を加え試験を開始した。25年10月に55例の登録を終え、追跡調査中である。

D. 考察

JCOG0701試験は順調に進行している。しかし、登録時の検査もれ、全身状態の記載不備が散見され、信頼性の高い試験とするために参加施設に注意喚起した。

APBIに関する多施設共同試験を開始した。

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。APBIの臨床試験を多施設共同で開始し、登録を完了させた。

G. 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* 43(2); 154-60, 2013.

2) 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(1);72-7, 2014.

3) Shikama N, Sekiguchi K, Nakamura N, et al. Preliminary results from a multi-center prospective study (JROSG 05-5) on postoperative radiotherapy for patients with high-risk ductal carcinoma in situ with involved margins or margin width ≤ 1 mm or less than. *American J Breast Cancer Research* (in press)

4) Shikama N, Nakamura N, Kunishima N, et al. 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.

- 5) Shikama N, Sasaki S, Shinoda A, Koiwai K. Treatment Outcome of Elderly Patients With Glioblastoma who Received Combination Therapy. Am J Clin Oncol 2012, 35, 486-9.
 - 6) 鹿間直人：乳房切除術後（進行乳癌）. 乳腺腫瘍学 日本乳癌学会編（金原出版）289-92. 2012
 - 7) 鹿間直人：放射線治療における個別化—乳房温存療法後の放射線療法が多様化と個別化. 腫瘍内科 科学評論社 2012, 10:126-30.
 - 8) 鹿間直人：多施設共同大規模データベースの意義JROSG (Japanese Radiation Oncology Group) 05-5試験の意義. 乳癌（第2版）基礎と臨床の最新研究動向 日本臨床 2012; 70; 773-76.
 - 9) 鹿間直人：放射線治療計画ガイドライン2012版. 日本放射線腫瘍学会（金原出版）2012; 242-45.
 - 10) 鹿間直人：DCISの放射線治療 乳癌の臨床No6（篠原出版新社）2012; 27 681(25)-85(29).
2. 学会発表
- 1) Shikama N, Kumazaki Y, Kato S, Ebara T, Makino S, Abe T, Miyaura K, Onozato Y, Osaka A, Saeki T. Validation of the utility of cranio-caudal clip distance (CCD) for identifying candidates for accelerated partial breast irradiation (APBI) using three-dimensional conformal external beam radiotherapy (3D-CRT). 米国放射線腫瘍学会第55回学術大会, 2013, アトランタ, 米国
 - 2) 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
 - 3) 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
 - 4) 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

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合 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 坂田 耕一 札幌医科大学 医学部 放射線医学講座 教授

研究要旨

当病院における声門癌（T1、T2）に対する加速多分割照射の経験の解析を行ったところ、T1では、58.4Gyを照射した加速過分割群（1回1.72Gy、1日2回、総線量55 - 58.4Gy）は、通常分割群（66-70Gy、2Gy/Fr.）より、有意に局所制御が向上した。T2症例でも加速過分割群のほうが通常分割群より、局所制御率が良好な傾向がみられたが、有意差はみられなかった。晩期の有害事象は、2群間で差がみられなかった。また、前立腺癌のJCOGのランダム化試験（IMRTにて、70 Gy / 28回/6週間、2.5 Gy/Fr.）に参加して、2例を経験した。

A. 研究目的

放射線治療はI、II期の早期声門癌において音声機能温存が優れていることから、放射線治療が施行される。

通常は、1回線量2Gy週5回の通常分割（Conventional fractionation：CF）により、T1に対して66Gy、T2に対して70Gy照射する治療が行われている。当院（札幌医大）では1990年より1回線量1.72Gyを1日2回、週5日間の加速過分割法（Accelerated hyper fractionation：AHF）により55 - 58.4Gy照射する治療を行っている。CF法とAHF法の局所制御率、晩期有害事象に差異が見られないかretrospectiveに検討した。

また、前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相臨床試験に参加しており、2例を経験した。

G. 研究方法

札幌医大にて、1984年6月から2005年3月までに根治的放射線治療を施行した声門癌196例（扁平上皮癌）を分析の対象とした。（1）通常分割群1984年6月～1989年12月に治療した、T1が37例、T2が19例。総線量：64～70Gy/32～35fr（平均64.6Gy）治療期間：41～59日（平均46.8日間）（2）加速過分割群1990年1月～2005年3月に治療した、T1が94例、T2が46例。1.72Gy/frの1日2回照射（照射間隔6時間以上）

総線量：55Gy/16×2frまたは58.4Gy/17×2fr治療期間：18～28日（平均22.1日間）。

前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相臨床試験の概略は以下のとおりである。

ホルモン療法は、中・高リスク例には併用し、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。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。

C. 研究結果

「声門癌の結果」T1では、58.4Gyを照射した加速過分割群は、通常分割群より、有意に局所制御が向上した。T2症例でも加速過分割群のほうが通常分割群より、局所制御率が良好な傾向がみられたが、有意差はみられなかった。また、咽頭炎、喉頭炎などの粘膜炎などの急性有害事象は、加速過分割群の方が、通常分割群より、発生頻度も多く、gradeも高かった。しかし、喉頭浮腫などの急性有害事象は、2群間で同等であった。

「前立腺癌の結果」前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相試験において、2012年9月に一例目の照射を開始した。スケジュール通り70Gy/28回のIMRTを完遂した。急性期の尿路症状は、一時的なgrade2の頻尿を認め、また一時的なgrade2の頻便、肛門痛を認めるのみで経過した。治療終了後より症状の改善を認め、通常分割照射と比べ強い急性反応は認めなかった。その後、1年5ヶ月が経過しているが、grade1の頻尿を認めるのみで、直腸出血は無く、PSAは漸減し経過している。2013年2月に、

2例目の照射を開始した。同様に予定通りIMRTを完遂した。Grade2の頻尿を一時的に認めるのみで、消化器症状については明らかな急性有害事象を認めなかった。頻尿は照射後1ヶ月で改善、11ヶ月の経過で直腸出血等明らかな有害反応なく経過し、PSAも順調に低下し経過している。

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。

G. 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. Suzuki J, Sakata K, et al. Uncertainty in patient set-up margin analysis in radiation therapy. J Radiat Res, 2013;53(4):615-619.
3. Miura K, Sakata K. et al. The combination of olaparib and camptothecin for effective radiosensitization. Radiation Oncology 2012 ; 7: 62
4. Someya M, Sakata K. et al. Effect of Depletion of Dihydropyrimidine Dehydrogenase on Focus Formation and RPA Phosphorylation. J. Radiat. Res 2012; 53:250-6
5. Hayashi J, Sakata K, et al. Himi T. Analysis of Ku and XRCC4 expressions of hypopharyngeal cancer tissues and results treated with chemoradiotherapy. Oncol Letters, 2012;4(1):151-155.
5. Shima K, Sakata K, et al. Analysis of post-exposure density growth in radiochromic film with respect to the radiation dose. J Radiat Res, 2012;53(2):301-305.
6. 中田健生、坂田耕一、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. 中田健生、坂田耕一。他。CBCTを用いたIMRT期間中の前立腺体積変化の検討。第27回日本高精度外部照射研究会。2012年2月。東京。
2. 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。
3. 堀正和、坂田耕一。他。外照射併用シード療法におけるIMRTと四門照射の比較。第29回前立腺シンポジウム。2013年12月。東京都。

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合 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法の一つである。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. 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リンパ節転移陰性と診断されている。

③ 鏡視下手術ではない

④ 同時乳房再建術が行われていない

⑤ 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

3. 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。

4. 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ールは平成21年12月8日にJCOGプロトコー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。プロトコー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ー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ール改訂ver1.2を行った。同時にプロトコー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。プロトコー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。急性有害事象については平成25年6月27日に第21回日本乳癌学会で報告した。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。

G. 研究報告

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. 83: 117-120, 2012
- 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 42:522-527. 2012.
 - 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 2012.
 - 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. Publied online: 29 September 2012.
 - 6) Kotestu S, Sameshima S, Kubota Y, Hirano K, Suzuki A, Makino N, Sugamata Y, Yoshiba H, Kakihara T, Nozaki M, Oya M: Safety and feasibility of the venous access via internal jugular vein puncture approach for totally implantable venous access device placements compared with subclavian vein puncture. Journal of Cancer Therapy. 4: 161-164, 2013
 - 7) Ishizuna K, Ninomiya N, Kojima M, Nakane E, Kawashima M, Nozaki M, Yamagishi H, Ueda Y, Oya M: Paclitaxel-resistant advanced recurrent breast cancer: a case of partial response due to addition of bevacizumab to paclitaxel therapy: a case report. BMC research Notes. 6:254, 2013.
 - 8) Ishizuna K, Ninomiya J, Kojima M, Kawashima M, Nishibayashi F, Nozaki M, Yamagishi H, Ueda Y, Oya M: Positive therapeutic response to bevacizumab plus paclitaxel in a patient with advanced life-threatening breast cancer therapy. Dokkyo Journal of Medical Sciences. 40:113-117, 2013.
- 著書
- 1) 野崎美和子:窩分割全乳房照射. チームで取り組む乳癌の放射線療法. 佐々木良平, 淡河恵津世, 唐澤久美子編. メデイカル教育社. 2013. 230-233
- 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
 - 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20回日本乳癌学会. 熊本. 2012. 6
 - 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) 法による乳癌病変抽出の試み. 第20回日本乳癌学会. 熊本. 2012. 6
 - 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. 第20回日本乳癌学会. 熊本. 2012. 6
 - 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20回日本乳癌学会. 熊本. 2012. 6
 - 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使用症例の検討. 第20回日本乳癌学会. 熊本. 2012. 6
 - 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. 千代田区. 2012. 11
 - 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始発症例の検討. 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会. 千代田区. 2012. 11
 - 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
 - 10) 野崎美和子, 加賀美芳和, 平岡眞寛: 放射線治療最前線 窩分割全乳房照射 諸外国臨床試験とASTROガイドラインならびにJCOG臨床試験について. 第21回日本乳癌学会.