

D. 考察

画像誘導技術を用いた前立腺癌の強度変調放射線治療による寡分割照射（短期照射）の臨床試験を開始した。本試験の有用性が証明されれば、治療期間の短縮、医療費の低減が実現でき、また治療成績は同等以上の可能性があり、寡分割照射法が有望な治療法であることを証明できる。

E. 結論

前立腺癌寡分割照射のプロトコールを作成し臨床試験を開始した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Arimura H, Itano W, Shioyama Y, Matsushita N, Magome T, Yoshitake T, Anai S, Nakamura K, Yoshidome S, Yamagami A, Honda H, Ohki M, Toyofuku F, Hirata H. Computerized estimation of patient setup errors in portal images based on localized pelvic templates for prostate cancer radiotherapy. J Radiat Res. 53(6):961-72, 2012
- 2) 中村和正（ワーキンググループ委員）. 「II. 前立腺癌 一外部照射法一」放射線治療計画ガイドライン2012年版. 179-183, 日本放射線腫瘍学会編, 金原出版 2012.
- 3) 中村和正、佐々木智成、大賀才路、寺嶋広太郎. IMRT/ブラキセラピーの登場による前立腺癌の治療方針のパラダイムシフト. 臨床放射線 58(9): 1183-1188, 2013
- 4) 中村和正. 「リスクの選択肢」 P112-113, 新版 前立腺癌放射線治療のすべて - リスク別アプローチから合併症対策まで - 編 青木学、秋元哲夫、溝脇尚志、中村和正. 2013年11月号 臨床放射線増刊

学会発表

- 1) 中村和正. 「高リスク症例に対する治療戦略-IMRT-」第7回J-POPS中間報告会 2012 東京
- 2) 中村和正. 「CT計画の意義一放射線治療医として知っておくべき注意点一」第14回放射線腫瘍学夏季セミナー 2012 福岡市
- 3) K Nakamura. External radiation therapy for prostate cancer in Japan - present, past, and future - (invited) The 13th National Oncology Conference on Interstitial Brachytherapy of Radioactive Seeds. 2013 Guangzhou, Guangdong, China
- 4) 中村和正、鹿間直人、二瓶圭二、幡野和男、荒木仁、遠山尚紀、溝脇尚志、池田格、齊藤吉弘、中村直樹、小久保雅樹、伊藤善之、加賀美芳和. 「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」第51回日本癌治療学会学術集会. 2013 京都市
- 5) 中村和正、鹿間直人、二瓶圭二、幡野和男、溝脇尚志、堀正和、斎藤吉弘、中村直樹、小久保雅樹、伊藤善之、加賀美芳和. (口演発表) 「前立腺癌寡分割照射臨床試験におけるターゲット輪郭の施設間差の検討」日本放射線腫瘍学会第26回学術大会 2013 青森市

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

研究者分担者 手島 昭樹 大阪府立成人病センター 主任部長

研究要旨

非対称的に動く標的に対するcone beam CT(CBCT)画像が4次元CTによるmaximum intensity projection (MIP)とaverage intensity projection (AIP)画像と照合された。ファントム研究ではMIPによる照合誤差は足側に1.5mmであったが、AIP照合の誤差は0.1mm以内であった。早期肺癌16例では治療台の位置はMIP照合でAIP照合よりも有意に足側に偏っていた。したがってAIPはCBCT照合の際にMIPより望ましい参照画像である。

A. 研究目的

肺癌の定位放射線治療において4次元CTから再構成されたMIPとAIP画像のいずれが、CBCT画像との照合に適しているかを分析する。

B. 研究方法

1. 運動ファントムを用いて4D simulation CTでMIP, AIP画像を作成し、治療機搭載のcone beam CT (CBCT)で画像registrationして位置照合精度を検討した。
2. 対象は肺癌症例26例で、104回の定位照射で脊椎を指標としてtranslational shiftによるpatient positioningを行った。その時のrotational errorと腫瘍中心ずれを測定した。

(倫理面への配慮)

本研究を行うにあたってはヘルシンキ宣言（日本医師会：<http://www.med.or.jp/wma/>）に従い、患者への説明の上同意を得ることなど倫理的な配慮がなされている。

C. 研究結果

1. ファントム研究ではMIPによる照合誤差は足側に1.5-1.8mmであったが、AIP照合の誤差は0.1mm以内であった。
2. 早期肺癌16例では治療台の位置はMIP照合でAIP照合よりも有意に足側に偏っていた(平均-0.6mm, 頭側1.7mm～足側3.5mm, $p=0.02$)。

E. 結論

非対称的な呼吸運動の存在下で標的の設定が行われる際には自由呼気下のCBCTに照合させる参照画像としてはAIPが勧められる。一方、MIPは系統的な標的設定誤差の原因となっている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okami J, Nishiyama K, Teshima T, et al. Radiotherapy for postoperative thoracic lymph node recurrence of non-small-cell lung cancer provides better outcomes if the disease is asymptomatic and a single-station involvement., J Thoracic Oncol. 8 (11): 1417-24, 2013.
2. Shirai K, Nishiyama K, Teshima T, et al. Phantom and clinical study of differences in cone beam computed tomographic registration when aligned to maximum and average intensity projection. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 88(1): 189-94, 2014.
3. Takakura T., Teshima T., et al. Effects of interportal error on dose distribution in patients undergoing breath-holding in intensity-modulated radiotherapy for pancreatic cancer: evaluation of a new treatment planning method. J. Appl. Med. Phys. 2013; 14(5): 43-51.
4. Numasaki H., Teshima T., et al.; Japanese Society for Therapeutic Radiology and Oncology Database Committee. Japanese structure survey of radiation oncology in 2009 with special reference to designated cancer care hospitals. Int. J. Clin. Oncol. 2013; 18(5) : 775-83.

2. 学会発表

1. Otani K., Teshima T., et al. Preoperative chemoradiotherapy with gemcitabine for pancreatic cancer encountered vertebral compression fractures. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013; 87(25): S187.
2. Hirata T., Teshima T., et al. Dose-volume analysis for predicting histological effects and gastrointestinal complications after preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013; 87(25): S309.

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、
特記することありません。

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

研究者分担者 宇野 隆 千葉大学大学院 教授

研究要旨

本研究班はがんに対する治療期間を短縮した新たな放射線治療法の確立を目的に、JCOG放射線治療グループによる臨床試験の施行を推進した。喉頭癌における照射期間を比較するランダム化比較試験、乳房温存術後における短期照射の有効性と安全性に関する多施設共同試験を行い、予定された症例数を登録完了した。

A. 研究目的

放射線治療期間を従来よりも短縮することが可能であれば、患者負担の軽減と医療資源の有効配分が同時に達成される。本研究班では、各種がんに対する治療期間を短縮した新たな放射線治療スケジュールの確立が研究目標である。

B. 研究方法

1. T1-2NOMO声門癌患者に対する治療期間を2週間短縮させた加速照射法と標準分割照射法とを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第三相臨床試験(JCOG0701)に症例登録を行ってきた。
2. 乳房温存術後における全乳房短期照射の有効性と安全性に関する多施設共同試験(JCOG0906)への症例登録を進めた。

(倫理面への配慮)

すべての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示第255号に従って本試験を実施することとしている。本臨床試験はJCOGによる厳格な倫理審査で承認され、かつ各当該施設における倫理委員会による審査で承認を受けている。研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）、倫理面への配慮の内容及び方法について、プロトコールに詳細に記載し、また、患者説明文を作成、十分な説明の後に文書による同意を得ている。

C. 研究結果

JCOG0701、JCOG0906とも本研究期間中に予定症例例数が集積され、登録終了となった。当施設から喉頭癌9症例、乳癌14症例の登録が行われ、2014年1月現在、患者の経過観察が継続されている。今後、データセンターならびに事務局によるデータ解析が行われる予定である。

D. 考察

すでに欧米では臨床試験により短期照射の有効性

と安全性に関するデータの集積がある。短期照射では数学的モデルにより理論上は標準治療と同等の効果が得られることが予想される。しかし、放射線治療に対する感受性は化学療法同様に人種間差もあり得るため、有害事象について十分な検討がなされるべきである。この点について当研究班の臨床試験はプロトコールコンセプトの立案から十分な議論を経て実施に至った。すでに患者登録は終了し、データ解析が待たれる。JCOG0701、JCOG0906の結果により、短期照射が標準治療の新たな選択肢に加わることが期待される。

E. 結論

当施設はJCOG放射線治療グループの参加施設として臨床試験への患者登録を継続して行った。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ozawa S, Teshima T, Uno T, et al. Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2004 Esophagus 2012;9:75-98.
2. Akutsu Y, Uno T, Matsubara H, et al. T henumber of pathologic lymph nodes invol vedis still a significant prognostic factor even after neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. J Surg Oncol 2012;105:756-60.
3. Harada R, Isobe K, Uno T, et al. The incidence and significance of retropharyngeal lymph node metastases in hypopharyngeal cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. 2012;42:794-9.
4. Higashide T, Funabashi N, Uno T, et al. Detection of adrenal veins on selective retrograde CT adrenal venography in comparison with digital subtraction angiography in subjects with established diagnosis of one-sidedadrenal aldosterone-producing tumor confirmed by adrenal vein sampling, histopathologyand clinical course.

Int J Cardiol. 2013;168:3254-8.

5. Inaba K, Ito Y, Uno T, et al. Results of radical radiotherapy for squamous cell carcinoma of the eyelid. J Radiat Res. 2013;54:1131-7.
 6. Isohashi F, Ogawa K, Uno T, Japanese Radiation Oncology study Group (JROSG). Patterns of radiotherapy practice for biliary tract cancer in Japan: results of the Japanese radiation oncology study group (JROSG) survey. Radiat Oncol. 2013;8:76.
 7. Mikami WK, Kazama T, Uno T, et al. Fat suppression strategies in MR imaging of breast cancer at 3.0 T: comparison of the two-point Dixon technique and the frequency selective inversion method. Jpn J Radiol. 2013;31:615-22.
2. 学会発表
1. Watanabe M, Uno T, Taguchi N, et al. New Approach to Relief Pain and Distress During High-dose-rate Intracavitary Irradiation for Cervical Cancer. ASTRO 54th Annual Meeting, Boston, 2012.
 2. Uno T, Watanabe-Nemoto M, Harada R, et al. Failure pattern in patients with intermediate to high risk cervical cancer treated with postoperative chemoradiation using CT-based target delineation. ASTRO 55th Annual Meeting, Atlanta, 2013.
- 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
特記することはありません。

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

国立がん研究センター中央病院放射線治療科 伊藤 芳紀 外来医長

研究要旨

放射線治療期間短縮の安全性・有効性を評価する多施設共同臨床試験に参加施設として、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0701 (声門癌) に平成24年度は4例を登録し (計25例の登録)、JCOG0906 (乳癌) には平成24年度は登録できなかったが (計16例の登録)、平成25年度は有効性と安全性の評価についてプロトコール規定に従って経過観察を行った。また、声門癌の附随研究である放射線治療の急性期・遅発性有害事象に関する遺伝子多型の解析をする試験JCOG0701-A1についても重要性を認識し、24例の登録をし、末梢血液を採取した。さらに前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の試験は、平成25年7月に国立がん研究センター倫理委員会で承認され、平成25年度は1例の登録をした。プロトコール規定に沿った放射線治療計画を施行することができ、現在までに有効性と安全性の評価についても規定通り施行しており、今後も慎重に継続予定である。

A. 研究目的

放射線治療期間短縮の安全性・有効性を多施設共同臨床試験にて検証することを目的とする。放射線治療の短期治療による有用性が証明された場合、患者の経済的負担が軽減し、通院日数・入院日数の減少によって精神的、時間的負担が軽減し、また、施設、医療スタッフの負担も軽減することで医療資源をさらに有効に活用できる利点が見られることになる。

B. 研究方法

以下の寡分割照射を用いた臨床試験の適格例に対し、参加施設として実施する。

- 1) 「JCOG0701: T1-2N0M0 声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割照射法のランダム化比較試験」

臨床病期 T1-2N0M0 (UICC 第6版、2002年)、20才以上80才以下、PS0-1、未治療の声門癌に対し、同意取得後に登録し、割り付けられた群の以下の治療スケジュールを実施する。

A群：標準分割照射群 (1回線量2 Gy、週5回の標準分割照射法)

T1: 総線量66 Gy/33分割/総治療期間45日間

T2: 総線量70 Gy/35分割/総治療期間47日間

B群：加速照射群 (1回線量2.4 Gy、週5回の加速照射法)

T1: 総線量60 Gy/25分割/総治療期間33日間

T2: 総線量64.8 Gy/27分割/総治療期間37日間

- 2) 「JCOG0906: 乳房温存療法の術後照射における短期全乳房照射法の安全性に関する多施設共同試験」

乳房温存手術施行例のうち、臨床腫瘍径3cm以下、浸潤癌、切除断端に癌細胞の露出がない、腋窩リンパ節転移個数が3個以下、20才以上75才以下、PS0-1の乳癌に対し、同意取得後に登録し、以下の治療スケジュールを実施する。

残存乳房照射: 42.56 Gy/16分割/22日間
断端近接例ではさらに腫瘍床追加照射: 10.64 Gy/4分割/4日間

- 3) 「前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相試験」

低・中リスクまたは高リスク因子を有する危険因子 (T3a, <PSA ≤ 30, グリソンスコア=8,9) が一つのみ、50歳以上80歳未満、PS0-1の前立腺癌に対し、同意取得後に医科の治療スケジュールを実施する。

画像誘導併用強度変調放射線治療による寡分割照射: 70 Gy/28分割/38日間

(倫理面への配慮)

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プロトコー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、倫理性の確保に努めている。声門癌の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」に準拠する。

C. 研究結果

JCOG0701は平成19年10月に国立がん研究センター倫理審査委員会で承認され、平成23年度までに当院から21例の登録をし、プロトコール治療後に経過観察をしている。平成24年度は4例の登録をし、平成25年2月に試験全体として予定集積数の370例に到達し、登録終了となった。平成25年度は当院からの登録例について、有効性と安全性の評価のため、経過観察をしている。当院から登録した全25例において現在まで重篤な急性期および遅発性有害事象を認めない。附随研究である「JCOG0701-A1: 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」についても、登録後患者希望にて治療中止した1例を除く24例から同意を得て、平成24年度は22例、平成25年度は2例から末梢血液を採取した。

JCOG0906は平成22年2月に国立がん研究センター倫理審査委員会で承認され、平成23年度までに当院から16例の登録をし、プロトコール治療後に経過観察をしている。平成24年度は当院から登録できず、平成24年8月に試験全体として予定集積数の310例に到達し（実登録数312例）、登録終了となった。平成25年度は当院からの登録例について、有効性と安全性の評価のため、定期的な経過観察をしている。平成24年度に引き続き、登録後3年経過した登録例について順次、プロトコール規定の期間内で整容性評価のための写真撮影を施行している。

前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の試験は、平成25年7月に国立がん研究センター倫理委員会承認された。平成25年度は適格条件を満たした1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。

D. 考察

平成24年度、平成25年度はJCOG0701（喉頭癌）とJCOG0906（乳癌）の適格例に対して積極的に臨床試験の説明を行い、試験参加への同意取得後に登録した。特に平成24年度は、声門癌

ではランダム化比較試験にも関わらず、年齢や重複癌の既往などの不適格例を除く全4例において同意を得て、登録することができた。また、声門癌では放射線治療の急性期・遅発性有害事象に関する遺伝子多型の解析をする附随研究についてもJCOG0701への登録25例のうち、患者希望で治療中止した1例を除く24例に対して附随研究の説明をし、全例で同意を得て、平成25年度までに全24例から末梢血液を採取することができた。これらは担当医が研究の重要性を十分に認識していたためと思われる。今後、有効性と安全性の評価についてプロトコール規定に従って慎重に行う予定であるが、乳癌の整容性評価の写真撮影などエンドポイントに関わる評価については特に評価期間を失念しないように施設内で連絡している。前立腺癌の試験については、倫理委員会の承認後に適格例の1例を登録することができたが、予定よりも少ない登録数であった。これは全適格例に説明できていないことが原因であり、平成26年度は全適格例に説明するように努めたい。一方、実際の放射線治療内容の質も重要であり、放射線治療の品質保証活動に協力し、全登録例において放射線治療内容に関する資料を研究事務局に提出し、放射線治療内容の質の担保が図れるよう協力することができた。

E. 結論

本研究班で施行している臨床試験の重要性を認識し、適格例に対しての説明、登録を継続的に行った。質の高い結果を出すために、登録例に対してプロトコール規定に従った有効性と安全性に関する評価を行っており、今後も継続することが重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Isohashi F, Ogawa K, Oikawa H, Onishi H, Uchida N, Maebayashi T, Kanesaka N, Tamamoto T, Asakura H, Kosugi T, Uno T, Ito Y, Karasawa K, Takayama M, Manabe Y, Yamazaki H, Takemoto M, Yoshioka Y, Nemoto K, Nishimura Y; Japanese Radiation Oncology study Group (JROSG). Patterns of radiotherapy practice for biliary tract cancer in Japan: results of the Japanese radiation oncology study group (JROSG) survey. Radiat Oncol 8:76, 2013.

- 3) Ikeda M, Ioka T, Ito Y, Yonemoto N, Nagase M, Yamao K, Miyakawa H, Ishii H, Furuse J, Sato K, Sato T, Okusaka T. A Multicenter Phase II Trial of S-1 With Concurrent Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013 85:163-169.
- 4) Sanuki N, Ishikura S, Shinoda M, Ito Y, Hayakawa K, Ando N. Radiotherapy quality assurance review for a multi-center randomized trial of locally advanced esophageal cancer: the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial 0303. Int J Clin Oncol 2012 17: 105-111.
- 5) Ogawa K, Ito Y, Hirokawa N, Shibuya K, Kokubo M, Ogo E, Shibuya H, Saito T, Onishi H, Karasawa K, Nemoto K, Nishimura Y; Japanese Radiation Oncology Study Group Working Subgroup of Gastrointestinal Cancers. Concurrent Radiotherapy and Gemcitabine for Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma: Impact of Adjuvant Chemotherapy on Survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 83: 559-565.

2. 学会発表
ありません。

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

研究者分担者 金森 修一 近畿大学医学部 放射線腫瘍学科

研究要旨

早期喉頭癌の治療期間の短縮による有効性および安全性についての多施設共同研究および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が施行中であり、それに伴い乳房温存療法について現在までの放射線科・乳腺外科・腫瘍内科およびコメディカルの乳癌治療コンセンサスを確認した。放射線治療期間の短縮のためには連携の取れたチーム医療の構築が必須であると考え、乳房温存療法のみならず近年増加傾向の著しい乳房切除後の放射線治療（PMRT）の治療戦略についても研究を行った。

乳癌の治療経過では再発・転移病巣に対する放射線治療も重要な役割を果たしている。翌年度では最短期間の放射線治療期間の放射線治療として転移性脳腫瘍に対する定位手術的照射について、効果と注意点などの検討を行った。

A. 研究目的

早期喉頭癌の放射線治療期間の短縮による有効性および安全性についての多施設共同研究および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を施行中である。当院の乳癌診療は医療技術の高度化・専門化に伴い乳腺外科・腫瘍内科・放射線科など多岐にわたる分業化が進んでおり、2012年3月現在の各科の意識調査を行い、コメディカルも含め院内コンセンサスを確認した。

乳癌に対する放射線治療は、再発予防を目的とした初期治療としての乳房温存術後・乳房切除術後の根治的照射と症状緩和を目的とした転移・再発乳癌に対する姑息照射に大きく二つに分けられるが、まず前者の初期治療に限定し調査した。

次年度ではQOLを著しく下げる脳転移に対して単回治療となる定位手術的照射（SRS）について検討を行った。

B. 研究方法

アンケート用紙による選択式に回答可能な質問をコメディカル・乳腺外科医・腫瘍内科医に配布し記入・回答いただいた。アンケート内容の概略は治療前の病期判定や術式・化学療法などの方針決定の基準、治療中の方針変更の基準とその評価方法、治療後・再発時の治療方針についてである。コメディカルに対しては乳房温存療法放射線治療に関して患者の不安を軽減

し治療できるような説明文書の作成を目指した。乳腺外科医には手術における乳房温存術および乳房切除術の断端判定、リンパ節郭清、一期的形成について調査した。乳房温存療法では再建術が保険適応となっており、今後増加する再建術に関する考え方を確認した。

腫瘍内科では術前化学療法と術後の補助化学療法について適応基準、使用する化学療法の内容について確認した。

各科の放射線治療についての認識とし乳房温存術後および乳房切除術後の放射線治療の目的と適応について、腋窩リンパ節転移の程度による照射野の差異や断端陽性例に対するブースト照射についての意見を抽出し、コンセンサスを得た。

乳癌の転移性脳腫瘍に対しては30Gy/10回または37.5Gy/15回の全脳照射が施行されることが多い。次年度では当院におけるSRSの方法を再検討し、その治療効果について遡って検討した。SRSは一回で完結する究極の短期照射であるが治療準備のステップが多く、調整が必要である。

（倫理面への配慮）

治療方法については、十分な説明と同意を行った上で施行している。また、JCOG0701、JCOG0906においてはデータセンターとともに定期モニタリングを通じ安全な試験の遂行に努めている

C. 研究結果

チーム医療の意義・重要性を確認することを目的とし各科の治療方針と意識調査を行った。放射線治療全般にわたる各科の認識には微妙な差異があり、些細なことでも疑問点を適時解決することが高度なチーム医療の構築に貢献する。

SRSはピンポイントの高線量放射線治療であり、全脳照射と比し脱毛もなく合併症は少ない。乳癌診療ガイドラインにもSRSは推奨治療とされている標準的治療の一つである。治療後の経過を観察する際には再発腫瘍と脳壊死について鑑別困難な場合もあり、PETが有効な症例もあり、今後の調査研究を継続していく。

D. 考察

乳癌の増加は著しく、放射線治療を受ける患者は増加している。放射線治療は高精度に進化し、ピンポイントの定位照射も積極的に行われるようになった。放射線治療は合併症の少ない安全な治療と確立してきたが、日本では原発事故を経験したこともあり、放射線に対する不安や興味を持つ患者は増えている。臨床現場で放射線治療について質問を受ける機会も増加しており安全な乳癌治療を提供するためにチーム医療が重要であり、職種を超えて放射線治療の内容と工夫について情報共有する意義は高いと考えている。

E. 結論

治療成績向上のためのチーム医療の重要性について遡及的に解析し、放射線療法の治療戦略について研究を行った。

G. 研究発表

1. 論文

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. 2013 Nov 1;54(6):1078-84.

2. 金森修一 立花和泉 石川一樹 西川龍之 西村恭昌 【乳癌(第2版)-基礎と臨床の最新研究動向-】 乳癌の治療戦略 放射線療法 PMRT(post-mastectomy radiation therapy) 日本臨床(0047-1852)70巻増刊7 乳癌 Page543-547 (2012. 09)

3. 長尾充子 金森修一 【疾患別知識獲得特集 医師の指示が理解できる!治療の最前線がわかる!治療の最新事情と看護師に求められる役割 乳がん】 放射線治療と副作用対策がん患者ケア 第6巻 第1号 28頁 ~ 33頁 (2012. 09) 日総研出版

2. 学会発表

1. 金森修一, 立花和泉, 石川一樹, 西川龍之, 小池竜太, 西村恭昌 乳房温存療法後の乳房術創に対する放射線治療の影響 日本創傷治癒学会プログラム・抄録集42回 Page136(2012. 12)

2. 金森修一, 石川一樹, 立花和泉, 西川龍之, 藤島成, 安積達也, 塩崎均, 綿谷正弘, 大和宗久, 西村恭昌 乳房温存療法における放射線治療が術創治癒のQOLに貢献する役割 日本乳癌学会総会プログラム抄録集20回 Page354(2012. 05)

3. 金森修一 石川一樹 立花和泉 西川龍之 西村恭昌 藤島成 安積達也 橋本幸彦 塩崎均 鶴谷純司 近畿大学における乳癌に対する治療方針 第33回 京都放射線腫瘍研究会プログラム抄録集 第33巻 26頁 (2012. 3)

4. 金森修一 がん放射線療法の代表的な有害事象 近畿大学附属病院がんセンター 第1回 がん放射線療法研修 (2012. 1)

5. 西川龍之, 中松清志, 立花和泉, 石川一樹, 小池竜太, 金森修一, 柴田徹, 西村恭昌 3期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法の成績 日本医学放射線学会学術集会抄録集(0048-0428)71回 PageS308(2012. 02)

7. 石川一樹, 小池竜太, 立花和泉, 西川龍之, 中松清志, 金森修一, 柴田徹, 西村恭昌 切除不能局所進行食道癌に対する術前化学放射線療法(CRT)の検討 Japanese Journal of Radiology(1867-1071)30巻Suppl. I Page51(2012. 02)

8. 立花和泉, 西村恭昌, 柴田徹, 金森修一, 中松清志, 小池竜太, 西川龍之 カルチノイドに対する姑息照射を行った2例 Japanese Journal of Radiology(1867-1071)30巻Suppl. I Page 39(2012. 02)

2. 学会発表
ありません。

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。

Ⅲ. (資料) プロトコル

厚生労働省がん研究助成金計画研究(17-17)

「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

厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業

「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」班

厚生労働省がん研究助成金計画研究(16-12)

「放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究 -安全管理と質の管理を含む-」班

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-21

「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」班

JCOG0701

T1-2N0M0 声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割照射 法のランダム化比較試験実施計画書 ver 1.4

Accelerated fractionation vs. conventional fractionation radiation therapy for glottic cancer of

T1-2N0M0 Phase III study

略称: Glottis-AF/CF-P3

グループ代表者: 平岡 真寛

京都大学医学部附属病院

研究代表者 : 加賀美 芳和

昭和大学病院放射線治療科

〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8

TEL&FAX: 03-3784-8835

E-mail: kagami@med.showa-u.ac.jp

研究事務局:

古平 毅

愛知県がんセンター中央病院放射線治療部

〒464-8681 愛知県名古屋市中種区鹿子殿 1-1

TEL: 052-762-6111 FAX: 052-752-8390

E-mail: 109103@aichi-cc.jp

鹿間 直人

埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科

〒350-1209 埼玉県日高市山根 1397-1

TEL: 042-974-4111 (7105) FAX: 042-984-4136

E-mail: nshikama0525@gmail.com

2005年 12月 3日 プロトコルコンセプト承認 (PG507)

2007年 8月 13日 プロトコル承認

2009年 2月 16日 第1回改訂 ver1.1 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 2月 23日発効

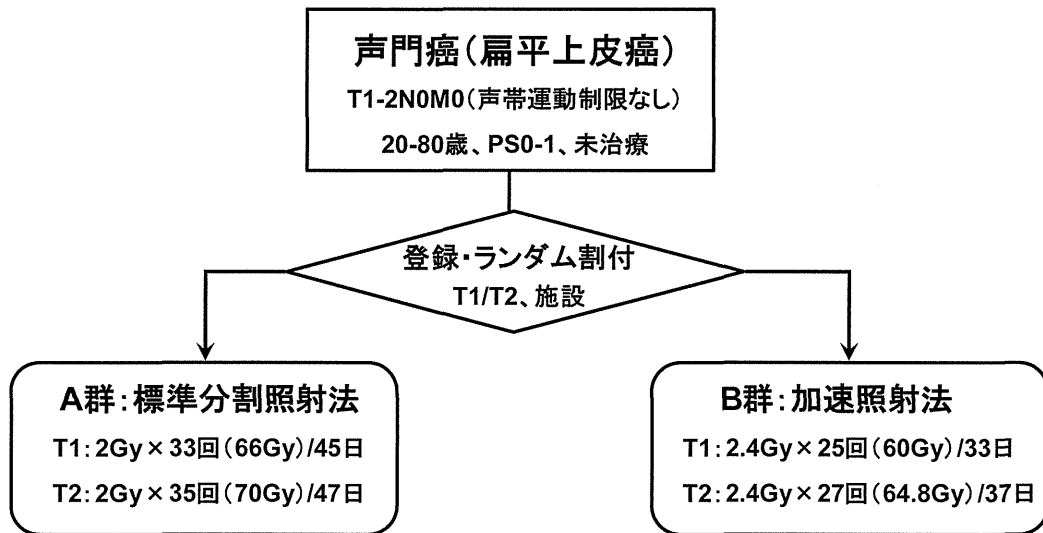
2009年 6月 10日 第2回改訂 ver1.2 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 6月 15日発効

2009年 11月 4日 第3回改訂 ver1.3 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 11月 10日発効

2011年 11月 7日 第4回改訂 ver1.4 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 11月 8日発効

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

病理組織学的に扁平上皮癌と診断された T1-2N0M0 声門癌患者を対象として、一回線量を 2.4 Gy に増加させて治療期間を短縮させた加速照射法を、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

0.3. 対象

- 1) 腫瘍の原発部位が声門である
- 2) 病理組織学的に扁平上皮癌と診断されている
- 3) 喉頭ファイバー所見で T1 または、声帯の運動制限のない T2 である
- 4) 胸部 X-P および頸部造影 CT で N0 かつ M0 である
- 5) 祝祭日に関する条件をみだす治療スケジュールをたてるのが登録前に可能である
- 6) 20 歳以上 80 歳以下である
- 7) Performance Status (ECOG): 0~1
- 8) 喉頭に対する外科的手術、頸部への放射線療法いずれの既往もない
- 9) 他のがん種に対する治療を含めて、登録前 5 年以内に抗がん剤による化学療法の既往がない
- 10) 十分な臓器機能を有する
- 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

0.4. 治療

A 群: 標準分割照射群

1 回線量 2 Gy 週 5 回の標準分割照射法

T1: 総線量 66 Gy/33 分割 総治療期間 45 日間

T2: 総線量 70 Gy/35 分割 総治療期間 47 日間

B 群: 加速照射群

1 回線量 2.4 Gy 週 5 回の加速照射法

T1: 総線量 60 Gy/25 分割 総治療期間 33 日間

T2: 総線量 64.8 Gy/27 分割 総治療期間 37 日間

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 370 名

登録期間: 5 年間

追跡期間: 登録終了後 3 年

総研究期間 8 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局 (表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙 (CRF) 記入など: JCOG データセンター (16.11.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局 (16.9.)

目次

0. 概要	2
0.1. シーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	2
0.5. 予定登録数と研究期間	3
0.6. 問い合わせ先	3
1. 目的	7
2. 背景と試験計画の根拠	8
2.1. 対象	8
2.2. 対象に対する標準治療	9
2.3. 治療計画設定の根拠	10
2.4. 試験デザイン	14
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	16
2.6. 本試験の意義	16
2.7. 附随研究	17
3. 本試験で用いる規準・定義	18
3.1. 解剖学的事項	18
3.2. 臨床病期分類規準	18
3.3. 病理組織分類	19
4. 患者選択規準	20
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	20
4.2. 除外規準	20
5. 登録・割付	22
5.1. 登録の手順	22
5.2. ランダム割付と割付調整因子	22
6. 治療計画と治療変更規準	23
6.1. プロトコール治療	23
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	26
6.3. 治療変更規準	26
6.4. 併用療法・支持療法	27
6.5. 後治療	27
6.6. 適格性および原発巣の効果判定のための写真撮影	28
7. 薬剤情報と予期される有害反応	30
7.1. 薬剤情報	30
7.2. 予期される有害反応	30
7.3. 有害事象/有害反応の評価	31
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	32
8.1. 登録前評価項目	32
8.2. 治療期間中の検査と評価項目	32
8.3. 治療終了後の検査と評価項目	32
8.4. スタディカレンダー	34

9. データ収集	35
9.1. 記録用紙(CASE REPORT FORM:CRF)	35
9.2. 放射線治療品質管理・品質保証に関するもの	36
10. 有害事象の報告	37
10.1. 報告義務のある有害事象.....	37
10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順.....	37
10.3. 研究代表者/研究事務局の責務	38
10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応.....	39
10.5. 効果・安全性評価委員会での検討.....	39
11. 効果判定とエンドポイントの定義	40
11.1. 効果判定	40
11.2. 解析対象集団の定義.....	41
11.3. エンドポイントの定義.....	42
12. 統計的事項	45
12.1. 主たる解析と判断規準.....	45
12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間.....	45
12.3. 中間解析と試験の早期中止.....	46
12.4. SECONDARY ENDPOINTS の解析	47
12.5. 最終解析	48
13. 倫理的事項	49
13.1. 患者の保護.....	49
13.2. インフォームドコンセント.....	49
13.3. 個人情報の保護と患者識別.....	50
13.4. プロトコールの遵守.....	51
13.5. 医療機関の倫理審査委員会の承認.....	51
13.6. プロトコールの内容変更について.....	51
13.7. JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について.....	52
13.8. 補償について.....	52
14. モニタリングと監査	53
14.1. 定期モニタリング.....	53
14.2. 施設訪問監査.....	54
14.3. 放射線治療の品質管理・品質保証活動.....	54
15. 特記事項	55
15.1. 適格性の中央判定.....	55
15.2. 効果の中央判定.....	55
15.3. 附随研究.....	55
16. 研究組織	57
16.1. 本試験の主たる研究班.....	57
16.2. JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ).....	57
16.3. JCOG 代表者.....	58
16.4. 研究グループとグループ代表者.....	58
16.5. 研究代表者.....	58
16.6. 研究事務局.....	58
16.7. 参加施設.....	59
16.8. JCOG プロトコール審査委員会	60

16.9.	JCOG 効果・安全性評価委員会	60
16.10.	JCOG 監査委員会	60
16.11.	データセンター/運営事務局	61
16.12.	放射線治療品質管理推進室	61
16.13.	プロトコール作成	61
17.	研究結果の発表	62
18.	参考文献	63
19.	付表 APPENDIX	65

1. 目的

病理組織学的に扁平上皮癌と診断された T1-2N0M0 声門癌患者を対象として、一回線量を 2.4 Gy に増加させて治療期間を短縮させた加速照射法を、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

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

1) 死亡率、罹患率

頭頸部癌は口唇・口腔癌、咽頭癌、喉頭癌、鼻腔・副鼻腔癌、唾液腺癌、甲状腺癌の総称である。わが国の1980年における頭頸部癌の死亡率は人口10万人対男性3.5、女性1.2であったのに対し、2002年には男性7.8、女性2.5となり男女とも死亡率の増加傾向が示されている。2002年度の全悪性新生物による死亡の2%を頭頸部癌が占めている。

このうち喉頭癌は60歳以上に好発する疾患である¹。厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録」研究班による日本のがん罹患率の推移によると、喉頭がんの年齢調整罹患率は、1975年度では男3.3、女0.3(人口10万人対)であったのに対し、1999年度では男4.0、女0.2(人口10万人対)²であった。喉頭癌は発生部位により更に細分類され声門部にできる声門癌と、これよりやや頭側にできる声門上部癌、声門より尾側にできる声門下部癌の3つに分けられている。

2) 声門癌の臨床的特徴

喉頭癌のうち、声門癌が60-65%を占め、声門上部癌は30-35%で、声門下部癌は極めて少ない。声門癌の組織型の95%以上は扁平上皮癌である^{1,3}。臨床病期の内訳はI期(T1N0M0)が40%、II期(T2N0M0)が25%を占め、早期癌が過半数を占める³。声門癌I-II期の潜在的頸部リンパ節転移の割合は1-8%とされ局所に限局した癌である。

3) 声門癌の標準治療の概略

喉頭癌全体の5年無再発生存割合は約70%であり、頭頸部癌の中でも治癒する可能性が高く、早期に発見されれば音声機能を失うことなく治癒させることが可能である。標準治療としては放射線治療が第一に挙げられるが、病変の性状や部位により適応を慎重に判断した上で、レーザー治療を含めた音声機能温存手術が行われることがある。現在まで放射線治療と手術との比較試験は行われていないが、手術後の音声機能が放射線治療後の音声機能に匹敵するという信頼に足る十分なデータはなく、一般的には音声機能温存に関しては放射線治療が優ると考えられている。このような理由から声門癌は早期の場合、放射線治療が第一選択とされることが多く、放射線の単独治療によりI期では約90%が、II期では70-80%が局所完全奏効を得られる⁴。本試験の対象である、放射線治療を行った声門癌I-II期全体では5年局所制御割合は85-95%と報告されている。なお、声門癌に関する過去の文献の多くが5年局所制御割合をエンドポイントとして用いているが、局所制御とは局所無再発完全奏効を維持している状態を指し、本プロトコルでも同じ意味として用いる。T3-4の声門癌は放射線治療により治癒する癌もあるが、局所治療効果が劣るため手術治療が一般的である。なお、音声機能温存の目的で化学放射線療法が試みられる場合もある⁵。声門癌の手術成績は良好であるが、手術が行われた場合には音声機能損失という大きなデメリットがある⁶。

声門癌は重複癌の発生が多く、他の頭頸部癌、食道癌、胃癌、肺癌の合併には留意が必要である⁷。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

1) 対象を声門癌 T1-T2N0 にした理由

喉頭癌の中でもT1-T2N0声門癌は放射線治療単独で良好な予後が得られる集団である。海外を含めた観察研究の報告によると、放射線治療によりT1では5年で80-95%、T2では70-80%の患者の腫瘍が局所無再発完全奏効の状態を維持している。これらの報告のT2には①声門運動障害のあるT2、②現在はT3と診断される、声門周囲腔(paraglottic space)に浸潤する腫瘍や、甲状軟骨にわずかなびらんを伴う腫瘍が含まれており、本試験で対象とするT2は、これらのハイリスク群を除いた早期の病変であるため、放射線治療単独でT1と同様の良好な予後が期待できる。

これら放射線治療単独で高率に治癒が得られるT1-T2声門癌に対しては従来、1回2Gyの通常分割照射法が行われていたが、約1か月半もの治療期間を要するため、有効性や安全性を損なわず、より治療期間やコストの面で患者負担の少ない照射法が求められている。実際に線量分割を工夫した様々な照射法がこれまで試みられてきたが、これらの新しい照射法が従来の標準分割照射法を有効性、安全性で上まわったというエビデンスはない。ところが、実地臨床では探索的に様々な分割照射法により治療が行われているのが現状である。

そのためT1-T2声門癌で正しい方法論に基づいたランダム化比較試験により加速照射法の意義を検証することは臨床的にも非常に重要であり、対象の母集団となる患者へのメリットも大きい。以上によりT1-T2

声門癌を対象に、治療期間を短縮させた加速照射法と標準分割照射法を比較する試験を行うこととした。

2) 声門運動障害のある T2 を対象から除外する理由

T2のうち声門運動障害がある場合は、5年局所制御割合が23-76%と声門運動が正常の場合に比べ予後不良であるため^{3,8-11}、70 Gy/35回では不十分とする考えがあり、後述する過分割照射や加速過分割照射法など放射線照射の線量分割を変更して行う治療法が試みられることがある^{12,13}。また、声門運動障害のある T2 声門癌ではリンパ節再発の頻度が16-25%とやや多いため、治療方針を別にすべきであるという意見もある¹⁴。これらは本試験対象とは異なった治療が必要とされるため、対象から除外することとした。

3) 声門上部癌を対象から除外する理由

- ① 声門癌に比べてリンパ節転移の頻度が25-50%と高く^{3,15}放射線単独照射の予後は必ずしも良好ではない。
- ② 手術療法や化学放射線療法といった、声門癌とは異なる治療法が取られることが多い³⁻⁵。

4) 声門下部癌を対象から除外する理由

- ① 声門下部癌の発生割合は喉頭癌全体の1%未満と稀である。
- ② 放射線感受性が低く、手術や手術+放射線治療が行われることが多い。³⁻⁵

2.1.3. 腫瘍関連合併症

声門癌は小さな腫瘍の段階から音声への影響が出やすく、嘔声が出現しやすい。癌の進行により腫瘍よりの出血、呼吸困難、反回神経麻痺、誤嚥が出現するが、これらの症状の発現は本試験の対象集団ではまれである。

2.1.4. 再発/増悪形式

喉頭癌のうち I-II 期声門癌では、放射線治療後の再発は、大部分が3年以内に局所に限局して起こる³。頸部リンパ節への再発は再発全体の1%程度とされ^{3,4}、まれであるため領域リンパ節への治療は通常行わない。なお、本試験では局所増悪は、原発巣での再発および局所遺残後の増悪を指し、頸部リンパ節再発は含まない。局所増悪に対しては局所の救済手術が行われ、救済手術後の5年生存割合は90%前後である。適切に発見された局所増悪では音声機能を温存した限局手術により良好な予後が期待できる^{3,4,16}。局所増悪後の死因は原疾患によるものは少なく、重複癌による死亡や、重複癌を除いた他因死による死亡の割合が大きい。

2.1.5. 予後因子/予測因子

治療成績に関連する予後因子として T 因子^{3,4,9-11,13,17,18}、腫瘍の大きさ^{8,17,19,20}、声門の運動制限^{3,8-12}、前連合浸潤の有無^{3,8,19,21}、治療開始時の Hb 値^{17,22,23}、p53 の過剰発現²⁴などが挙げられている。ほとんどは遡及的調査および観察研究による報告である。本試験では声門運動制限を有する T2 声門癌など予後不良の集団は対象から除外されるものの、一般に T 因子は予後因子としてのハザード比が大きいと考えられ、割付調整因子に設定することとした。

表 2.1.5. 過去の文献で報告された主な予後因子

予後因子	変数	ハザード比(点推定値)
T 因子	T1/T2	2.9-4.0
腫瘍の大きさ	小/大	1.3-1.6
声門運動制限	なし/あり	1.4
前連合浸潤	なし/あり	1.3-1.9

2.2. 対象に対する標準治療

声門癌 I-II 期に対しては放射線治療が一般的に行われている。放射線治療が標準治療である明確なエビデンスはないが、高い治療効果と優れた音声機能保持が可能となることより community standard として実臨床に定着している。手術またはレーザー切除術を行っても音声機能温存が可能と考えられる小病変に対しては、