

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 齊藤 吉弘 埼玉県立がんセンター放射線科部長

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、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、前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相臨床試験の多施設共同研究を施行している。それと並行して、中咽頭癌、下咽頭癌の(化学)放射線療法の有効性および安全性についての解析、進行下咽頭癌の術後照射の成績および再発様式の検討、(化学)放射線療法との対比から、(化学)放射線療法の治療戦略について研究を行った。その結果、I期の中、下咽頭癌は、放射線単独療法で十分である。II期の中咽頭癌および中咽頭癌の一部は、化学放射線療法が必要である。III、IV期中、下咽頭癌は、強力な化学放射線療法が必要である。進行癌に対しては、タキサン、シスプラチン、フルオロウラシル(TPF)による導入化学療法と化学放射線療法により、遠隔病巣の制御と局所制御率の向上をはかるべきである。頸部郭清術と化学放射線療法は、良好な制御が期待できる可能性がある。強度変調放射線療法(IMRT)と化学療法の併用は、有害事象を減少させて治療効果を高める治療方法である。下咽頭癌の術後照射例と(化学)放射線療法との比較では、放射線療法例に局所再発率が高く、IMRTを含めた放射線療法の強化、強力な化学療法の併用が必要であり、術後照射例では、化学療法の併用によるリンパ節再発の減少、遠隔再発に対する考慮が必要である。両者の対象例がランダム化されたデータに基づくものではないにしても、生存率に相違がみられないことは、進行症例でも、喉頭温存を考慮した導入化学療法併用のIMRTによる化学放射線療法の積極的な導入を検討すべきではないかと考えられた。

A. 研究目的

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、前立腺癌に対するIMRT/IGRT併用寡分割照射法の第II相臨床試験の多施設共同研究を施行している。それと並行して、頭頸部癌に対する放射線療法±化学療法の適応症例を明確にする試みおよび導入化学療法を含めた化学放射線療法の適応、強度変調放射線療法(IMRT)の導入により、頭頸部癌の治療戦略について研究を行った。

B. 研究方法

1) 2000年1月から2011年12月までに放射線単独療法あるいは化学放射線療法を施行した中咽頭癌患者107例および下咽頭癌患者123例を対象とした。中咽頭癌の治療は、I期は、全例放射線単独療法、II期は、放射線単独療法が66.7%、残りに化学放射線療法を施行している。III、IV期は、化学放射線療法が68.6%、残りが放射線単独療法である。下咽頭癌の治療は、I期は、全例放射線単独療法、II期

は、全例放射線単独療法、II期は、化学放射線療法が58.1%、III、IV期は、化学放射線療法が83.3%、残りに放射線単独療法を施行している。また、頸部郭清術は、15例に施行されている。放射線療法は、1回2 Gyの通常分割照射で66-70 Gyを投与している。

2) つぎに、2002年1月から2011年12月までに進行下咽頭癌で術後照射を施行した103例の治療成績および再発様式を、同時期に(化学)放射線療法を施行した進行下咽頭癌患者66例と比較検討した。術後照射例は、臨床病期 III期20例(19.4%)、IVA期76例(73.8%)、IVB期7例(6.8%)で咽喉頭頸部食道摘出術と両側頸部郭清を基本とし、術後照射は全頸部に46 Gy、脊髄をはずして50 Gy照射し、高リスク病巣に10 Gyの追加照射を施行した。化学療法は併用していない。同時期の(化学)放射線療法例は、III期15例(22.7%)、IVA期33例(50%)、IVB期18例(27.3%)で、術後照射例よりもIVA期が少なく、かわりにIVB期が多い構成となっていた。放射線療法は、1日2 Gyの通常分割照射で、66-70 Gyを投与した。化学療法は、69.7%に施行された。

#### (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

- 1) 中咽頭癌患者の局所制御率は、I期75.0%、II期78.8%、III期75.0%、IVA期78.8%、IVB期52.9%、リンパ節の制御率は、I-II期は100%、III期95.0%、IVA期90.9%、IVB期58.8%で、IVA期までの局所領域制御率は良好であった。遠隔転移は、II期6.1%、III期10.0%、IVA期18.2%、IVB期17.6%であった。つぎに、下咽頭癌患者の局所およびリンパ節の2年制御率はI期100%、II期85.0%、III期57.8%、IVA期48.4%、IVB期32.3%であり、III, IV期の制御率が不十分であった。IV期で導入化学療法(CDDP, 5-FU, 1コース) + 放射線あるいは化学放射線療法を施行した71.4%で早期に局所の再発がみられており、導入化学療法の投与方法の改善が必要であると考えられた。また、リンパ節の頸部郭清後に放射線あるいは化学放射線療法を施行した症例では、80%が制御されており、本治療法の有効性が示唆された。
- 2) つぎに、術後照射例の再発様式は、局所領域再発33.0%、遠隔再発22.3%、局所 + 遠隔再発1.0%、非再発43.7%であった。4年生存率は、III期57.8%、IVA期31.2%、IVB期28.6%であった。(化学)放射線療法例の再発様式は、局所領域再発50.0%、遠隔再発6.0%、局所 + 遠隔再発3.0%、非再発41.0%であった。放射線療法例に局所再発が多い理由として、IVB期の非切除症例が多く含まれていたこと、治療方法が強度変調放射線療法(IMRT)ではないこと、化学療法が不十分であることが原因として考えられた。4年生存率は、III期58.7%、IVA期34.0%、IVB期22.2%であり、IVB期以外では、手術症例と相違はみられなかった。

#### D. 考察

I期の中、下咽頭癌は、放射線単独療法で十分である。II期の中咽頭癌および中咽頭癌の一部は、化学放射線療法が必要である。III, IV期の中、下咽頭癌は、強力な化学放射線療法が必要である。進行癌に対しては、タキサン、シスプラチン、フルオロウラシル(TPF)による導入化学療法と化学放射線療法により、遠隔病巣の制御と局所制御率の向上をはかるべきである。化学放射線療法と頸部郭清術の併用は、良好な制御が期待できる可能性がある。強度変調放射線療法(IMRT)と化学療法の併用は、有害事象を減少させて治療効果を高める治療方法であり、積極的に導入すべきである。下咽頭癌の術後照射例と(化学)放射線療法との比較では、放射線療法例に局所再発率が高く、IMRTを含めた放射線療法の強化、強力な化学療法の併用が必要であり、術後照射例では、化学療法の併用によるリンパ節再発の減少、遠隔再発に対する考慮が必要である。両者の対象例がランダム化されたデー

ターに基づくものではないにしても、生存率に相違がみられないことは、喉頭温存を考慮した治療法の積極的な導入を検討すべきではないかと考えられた。

#### E. 結論

中咽頭癌、下咽頭癌の治療方法は、早期症例では、IMRTによる放射線療法あるいは一部で化学放射線療法が妥当である。進行症例では、進行下咽頭癌の手術症例との比較でもわかるように、化学放射線療法あるいはリンパ節転移の多い症例では、導入化学療法併用とIMRTによる化学放射線療法の積極的な導入を検討すべきではないかと考えられた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文

1. 大久保 悠、齊藤吉弘、楮本智子、牛島弘毅、川原正寛、酒井 洋、栗本太嗣、須藤淳子、山名一平、山根由紀、高橋 聡、田中洋一、埼玉県医学会雑誌 第48巻1号 p79-83, 2013
2. Saitoh Jun-ichi, Saito Yoshihiro, Kazumoto Tomoko, Kudo Shigehiro, Yoshida Daisaku, Ichikawa Akihiro, Sakai Hiroshi, Kurimoto Futoshi, Kato Shingo, Shibuya Kei, Concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy with bi-weekly docetaxel and carboplatin for stage III unresectable, non-small-cell lung cancer: clinical application of a protocol used in a previous phase II study, Int J Radiation Oncology Biol Phys, 82(5), 1791-6, 2012

##### 2. 学会発表

1. 齊藤吉弘、大久保 悠、楮本智子、牛島弘毅、川原正寛、別府 武、白倉 聡、畑中章生、岡崎 雅、得丸貴夫、西島 渡: 下咽頭癌術後照射の再発様式とIMRTへの移行について 第26回日本放射線腫瘍学会 (青森 10月18日-20日) 2013
2. 楮本智子、大久保 悠、牛島弘毅、川原正寛、齊藤吉弘、松本広志、林 祐二、黒住昌史、大庭華子、井上賢一、武井寛幸早期乳癌温存術時のセンチネルリンパ節転移偽陰性例に対し、腋窩照射は有用か? 第26回日本放射線腫瘍学会 (青森 10月18日-20日) 2013
3. 大久保 悠、齊藤吉弘、川原正寛、牛島弘毅、楮本智子、別府 武、白倉 聡、畑中章生、岡崎雅、西島 渡、耳下腺癌術後に予防的頸部リンパ節照射は必要か? 第26回日本放射線腫瘍学会 (青森 10月18日-20日) 2013
4. 川原正寛、大久保 悠、牛島弘毅、楮本智子、齊藤吉弘、疼痛を伴った筋肉内転移に対する緩和照射の有効性、第26回日本放射線腫瘍学会 (青森 10月18日-20日) 2013
5. 牛島弘毅、齊藤吉弘、楮本智子、大久保 悠、川原正寛、酒井 洋、栗本太嗣、須藤淳子、秋山博彦、木下裕康、中島由貴、局所進行非小細胞肺癌への化学放射線療法の治療成績と晩期有害事象に関する検討、j 第51回癌治療学会 (京都 10月24日-26日) 2013
6. 大久保 悠、齊藤吉弘、楮本智子、牛島弘毅、川原正寛、西村洋治、八岡利昌、山口研成、

大木 暁, 田中洋一, 直腸癌および肛門管癌に対する強度変調放射線療法 (IMRT) の導入, 第51回埼玉県医学会総会(浦和 .2月.23日) 2014

7. 齊藤吉弘, 楮本智子, 大久保 悠, 牛島弘毅, 川原正寛, 白倉 聡, 畑中章生, 服部夏子, 岡崎 雅, 別府 武根治的放射線療法および化学放射線療法を施行した中咽頭癌の治療成績 第25回日本放射線腫瘍学会 (東京 11月23日-25日)2012
8. 大久保 悠, 齊藤吉弘, 川原正寛, 牛島弘毅, 楮本智子, 齋藤淳一, 久保田靖子, 小林泰文, 柵木信男, 胃MALTリンパ腫に対する放射線治療の長期成績 第25回日本放射線腫瘍学会 (東京 11月23日-25日)2012
9. 牛島弘毅, 齊藤吉弘, 楮本智子, 大久保 悠, 川原正寛, 酒井 洋, 栗本太嗣, 秋山博彦, 齋藤淳一, 渋谷 圭, 化学放射線療法を施行した期非小細胞肺癌の治療成績と晩期有害反応について 第25回日本放射線腫瘍学会 (東京 11月23日-25日)2012
10. 川原正寛, 大久保 悠, 牛島弘毅, 楮本智子, 早瀬宣昭, 楮本清史, 齊藤吉弘 脳転移に対し脳定位照射後2年以上生存した患者の晩期有害反応 第25回日本放射線腫瘍学会 (東京 11月23日-25日)2012

#### 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。

