

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（総括）

頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の確立と標準化のための臨床研究

業務項目：頭頸部腫瘍 IMRT プロジェクトの総合推進

業務主任者 西村 恭昌（近畿大学医学部放射線腫瘍学部門 教授）

研究要旨

強度変調放射線治療(IMRT)は、最新の高精度照射法の一つであり、晩期障害を低減して局所制御を高めることが期待されている。しかしながら、わが国では標準的な IMRT 照射法は確立しておらず、その有効性と安全性を明らかにした多施設臨床試験もわが国ではまだなされていない。本研究では、症例ごとの個別化が重要で標準化が困難な頭頸部腫瘍を対象に、部位別あるいは照射法別の IMRT を用いた 4 つの臨床試験を実施することによって IMRT の有効性と安全性を評価することを目的とする。このうち、JCOG1015 では上咽頭癌に対する化学放射線療法 IMRT、JCOG1208 では早期中咽頭癌に対する IMRT 単独治療、JROSG12-1 では頸部食道癌に対する化学放射線療法 IMRT、JCOG1008 では進行頭頸部腫瘍に対する術後化学放射線療法 IMRT の臨床試験を実施する。頭頸部腫瘍 IMRT の品質管理の総合的推進のため、すべての臨床試験参加施設に対して、IMRT 治療計画のファントム線量分布計測の第三者評価、登録開始前に模擬症例を用いた IMRT 治療計画のドライラン、全症例の治療計画のレビューを実施し、IMRT の品質管理を行った。

上咽頭癌に対する IMRT の多施設共同第 II 相臨床試験（JCOG1015）は、平成 23 年から症例登録を開始し、平成 26 年 10 月に予定 75 例の登録が完了した。頸部食道癌に対する IMRT を用いた化学放射線療法の多施設共同第 II 相臨床試験（JROSG12-1）は、平成 25 年症例登録開始し、平成 27 年 2 月までに予定登録 44 例のうち 13 例(30%)が登録された。T1-2N0-1M0 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（JCOG1208）は、平成 26 年度 6 月に症例登録を開始し、4 例が登録された。JCOG 頭頸部がんグループで実施中の進行頭頸部腫瘍に対する術後照射プロトコール(JCOG1008)において、平成 26 年に IMRT を許容するプロトコール改訂を行った。10 例が IMRT で治療されている。

本研究に参加する施設は、大学病院もしくはがん診療連携拠点病院であり、本研究で得られた IMRT の品質保証と実施手順は全国各地での安全かつ効果的な頭頸部腫瘍 IMRT の基準となり、わが国での頭頸部 IMRT 照射法の標準化・均てん化に有益であると考えられる。

担当責任者：氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

柴田 徹・香川大学医学部・教授
石倉 聡・順天堂大学医学部・客員准教授
峯村俊行・独立行政法人国立がん研究センター・研究員
秋元哲夫・国立がん研究センター東病院・分野長
村上祐司・広島大学大学院医歯薬保健学研究院・講師
伊藤芳紀・独立行政法人国立がん研究センター中央病院・医長
土屋和彦・北海道大学病院・助教
小口正彦・がん研有明病院・部長
板坂 聡・倉敷中央病院・部長
中村聡明・京都府立医科大学・特任講師
清田尚臣・神戸大学大学院医学系研究科・助教
古平 毅・愛知県がんセンター中央病院・部長

A . 研究目的

強度変調放射線治療(IMRT)は、最新の高精度照射法の一つであり、晩期障害を低減して局所制御を高めることが期待されている。しかしながら、わが国ではIMRTの線量評価法、線量分割法、治療計画法など各施設が独自の方法で行い、標準的なIMRT照射法は確立しておらず、その有効性と安全性を明らかにした多施設臨床試験もわが国ではなされていなかった。本研究では、症例ごとの個別化が重要で標準化が困難な頭頸部腫瘍を対象にIMRTの有効性と安全性を評価するこ

とを目的とする。

「がん診療提供体制の在り方に関するワーキンググループ報告書(WG報告書)」(平成25年8月1日)には、「地域がん診療連携拠点病院の診療体制においてIMRTは集約化し効果的な配置が必要」との記載がある。本研究に参加する施設は、すべて大学病院あるいはがん診療連携拠点病院であり、本研究で得られたIMRTの品質保証と実施手順は全国各地での安全かつ効果的なIMRTの基準となる。さらに、それぞれの地域での関連施設への連携、展開が期待される。また、放射線治療の品質管理において、IMRTでは通常照射以上に医学物理士の果たす役割が大きく、IMRTの有効性と安全性を確立し、品質管理の重要性と共にエビデンスを発信することにより、WG報告書においても拠点病院に必要な人材とされている医学物理士の増加につながることを期待される。

B . 研究方法

IMRTの有効性と安全性を明らかにするために、部位別あるいは照射法別のIMRTを用いた4つの多施設臨床試験を行う。JCOG1015では上咽頭癌に対する化学放射線療法IMRT、JCOG1208では早期中咽頭癌に対するIMRT単独治療、JROSG12-1では頸部食道癌に対する化学放射線療法IMRT、JCOG1008では進行頭頸部腫瘍に対する術後化学放射線療法IMRTの臨床試験を実施する。

特に、頭頸部腫瘍IMRTの品質管理の総合的推進のため、すべての臨床試験参加施設に対して、IMRT治療計画のファン

トム線量分布計測の第三者評価、登録開始前に模擬症例を用いた IMRT 治療計画のドライラン、全症例の治療計画のレビューを実施し、IMRT の品質管理を行う。症例登録状況確認および、IMRT の品質管理のための症例検討会を年 4 回実施する。

(倫理面への配慮)

JCOG1015、JCOG1208、JCOG1008 は、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)で実施し、JCOG 放射線治療グループの 13 施設以上が参加する。試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、年 2 回定期モニタリングを行う。これらを基に、登録の一時中止、治療法の変更などプロトコール改訂の要否を検討する。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、科学性と倫理性の確保に努めている。参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、日本放射線腫瘍研究グループ (JROSG) で行う JROSG12-1 は、これに準じ、「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を遵守する。

C . 研究結果

「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 (JCOG1015)」は、two-step 法 IMRT を用いた化学放射線療法の臨床試験である。

平成 23 年から患者登録が開始され、平成 26 年 10 月に予定より半年早く全 75 症例の登録が完了した。本研究では IMRT ファントムを参加予定施設に送付、線量測定し、IMRT 品質保証のための施設調査を行っている。全参加施設で調査完了し、計画標的体積 (PTV) 内の測定点での線量測定値に対する線量計算の相違は $\pm 3\%$ 以内で許容範囲であり、症例登録可能施設と認定された。また、ITC remote review tool を用いて、研究事務局で全例の治療計画と線量分布を確認し、IMRT の品質保証を行っている。

SIB 法 IMRT による頸部食道癌プロトコールは平成 25 年に日本放射線腫瘍研究グループ (JROSG) で、「頸部食道癌に対する IMRT を用いた化学放射線療法の多施設共同第 II 相臨床試験(JROSG 12-1)」承認され、症例登録がはじまった。平成 27 年 2 月現在 13 例/44 例の症例が登録された。JCOG1015 同様、ファントムでの線量測定とドライラン症例の提示を義務付けている。

T1-2N0-1M0 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 (JCOG1208) は、平成 26 年度 6 月から症例登録を開始した。27 年 2 月現在 4 例の症例が登録された。

JCOG 頭頸部がんグループで実施中の進行頭頸部腫瘍に対する術後照射臨床試験 (JCOG1008) において、平成 26 年 7 月 IMRT を許容するプロトコール改訂 (version 1.2)を行った。照射法については SIB 法を用いて 3 つのリスク領域設定でおこなうこととした。各施設でのファントムを用いた IMRT 線量測定と、術後照

射 IMRT プロトコールに従ったドライランを班会議で確認後、12 施設での IMRT 実施が承認され、これまで 10 例が IMRT で治療されている。

D . 考察

頭頸部腫瘍に対する手術では外科的な臓器摘出により嚥下、発声などさまざまな機能が失われ、治療後の患者の生活の質(QOL)は著しく下がる。一方、放射線治療は臓器とその機能を温存できるため頭頸部腫瘍に対して特に有用とされてきた。しかし、通常照射法では 80% ~ 90% の患者に grade 2 以上 (経口摂取に支障あり) の唾液腺障害が生じ患者の QOL を落としていた。IMRT では、正常唾液腺への照射を回避しつつ腫瘍に対する十分量の照射を行うことが可能であり、2 つのランダム化比較試験を含め grade 2 以上の唾液腺障害を 20% ~ 30% に有意に低減できており、QOL のよい治療法となることが期待される。

IMRT は先進医療を経て平成 20 年度から、頭頸部腫瘍、中枢神経腫瘍、前立腺癌を対象に保険収載された。このうち、解剖学的複雑性のため治療の標準化が困難な頭頸部腫瘍では、各施設が独自の方法で治療しており、このままの現状で普及が進めば、数年後には辺縁再発や予期せぬ晩期障害の発生などの不利益が患者に頻発する可能性が危惧される。

本研究に参加する施設は、すべて大病院あるいはがん診療連携拠点病院であり、本研究で得られた IMRT の品質保証と実施手順は全国各地での安全かつ効果的な頭頸部腫瘍 IMRT の基準となる。さ

らに、それぞれの地域での関連施設への連携、展開が期待される。

以上、本研究で実施する臨床試験で得られた結果およびノウハウに基づいて照射法の最適化を行うことによって、わが国での頭頸部腫瘍 IMRT の標準化・均てん化が期待される。

E . 結論

本研究には IMRT を先行実施している主要施設が参加し、臨床試験における放射線治療の品質管理・品質保証の体制を持つ JCOG 放射線治療グループで行うことが特徴である。本研究を継続することによってさまざまな頭頸部腫瘍の根治照射および術後照射に対して、two-step 法および SIB 法 IMRT の有効性と安全性の評価と標準化を図ることが可能である。

F . 健康危険情報

JCOG1015 においては、呼吸困難など予期されない grade 3,4 有害事象が 2 例、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症など予期される grade 4 有害事象が 8 例報告され、プロトコールに従って JCOG 効果・安全性委員会に報告し、プロトコール改訂、参加施設への周知など適切な処置をとった。JROSG 12-1、JCOG1208、JCOG1008 では、これまで重篤な有害事象は報告されていない。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, Kato H, Kitagawa Y, Kusano M, Shimada H, Takiuchi H, Toh Y, Doki Y, Naomoto Y, Matsubara H, Miyazaki T, Muto M, Yanagisawa A. Guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society. *Esophagus* 12:1-30, 2015
- 2) Ishikawa K, Nakamatsu K, Shiraishi O, Yasuda T, Nishimura Y. Clinical results of definitive-dose (50 Gy/25 fractions) preoperative chemo-radiotherapy for unresectable esophageal cancer. *Int J Clin Oncol* 2014 Jul 31. [Epub ahead of print]
- 3) Kodaira T, Nishimura Y, Kagami Y, Ito Y, Shikama N, Ishikura S, Hiraoka M. Definitive radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: update and perspectives on the basis of EBM. *JJCO* 2014 (doi: 10.1093/jjco/hyu209)
- 4) 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
- 5) Melidis C, Bosch WR, Izewska J, Fidarova E, Zubizarreta E, Ishikura S, Followill D, Galvin J, Xiao Y, Ebert MA, Kron T, Clark CH, Miles EA, Aird EG, Weber DC, Ulin K, Verellen D, Hurkmans CW. Radiation therapy quality assurance in clinical trials--Global Harmonisation Group. *Radiother Oncol* 111:327-329, 2014
- 6) 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* 44:72-77, 2014
- 7) Kunieda F, Kiyota N, Tahara M, Kodaira T, Hayashi R, Ishikura S, Mizusawa J, Nakamura K, Fukuda H, Fujii M, and Head and Neck Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomized phase II/III trial of postoperative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1008). *Jpn J Clin Oncol* 44:770-774, 2014
- 8) 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
- 9) Makazu M, Kato K, Takisawa H, Yoshinaga S, Oda I, Saito Y, Mayahara H, Ito Y, Itami J, Hamaguchi T, Yamada Y, Shimada Y. Feasibility of endoscopic mucosal resection as salvage treatment for patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for stage IB, II, and III esophageal squamous cell cancer. *Dis Esophagus* 27:42-49, 2014
- 10) Takahashi S, Miyashita T,

Hoshikawa H, Haba R, Togami T, Shibata T. Accelerated hyperfractionated radiotherapy for small-cell carcinoma of the nasopharynx. *Head Neck* 2014 Oct 1. [Epub ahead of print]

11) Shinozaki T, Hayashi R, Miyazaki M, Tomioka T, Zenda, Tahara T, Akimoto T. Gastrostomy dependence in head and neck carcinoma patient receiving post-operative therapy. *Jpn J Clin Oncol* 44: 1058-1062, 2014

12) Motegi K, Kohno R, Ueda T, Shibuya T, Arijii T, Kawashima M, Akimoto T. Evaluating positional accuracy using megavoltage cone-beam computed tomography for IMRT with head-and-neck cancer. *J Radiat Res.* 55: 568-574, 2014

2. 学会発表

1) Nishimura Y. Adaptive IMRT for head and neck cancer in Japan. Presented as Keynote Speech at the 2nd Taiwan-Japan Conference on the High Precision Radiation Therapy, Taipei, Taiwan, July 19-20, 2014

2) Nishimura Y, Jingu K, Itasaka S, Negoro Y, Murakami Y, Karasawa K, Kawaguchi G, Isohashi F, Kobayashi M, Itoh Y, Ariga T. Clinical outcome of radiation therapy for esophageal cancer between 2004 and 2008: second survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90 (15), suppl.: S337-338, 2014. (Presented at the 56th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, San Francisco, USA, Sept 14-17, 2014)

3) Ishikawa K, Tatebe H, Matsuura T,

Tachibana I, Yokokawa M, Nakamatsu K, Kanamori S, Nishimura Y. Clinical results of definitive chemoradiation therapy for T4 esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90 (15), suppl.: S345, 2014. (Presented at the 56th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, San Francisco, USA, Sept 14-17, 2014)

4) Matsumoto K, Okumura M, Asai Y, Shimomura K, Tamura M, Nishimura Y. Statistical process control for EPID dosimetry in the quality assurance of IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90 (15), suppl.: S867, 2014. (Presented at the 56th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, San Francisco, USA, Sept 14-17, 2014)

5) Ishikawa M, Minemura T, Tachibana H, Nishimura Y, Nishio T, Narita Y, Tohyama N, Tsuchiya K, Suzuki R, Ishikura S. Consideration of pass criteria for IMRT credentialing using the Gradient method in multi-institutional clinical trials. the 7th Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics (2014.9.25-27) Busan [Oral Presentation Award]

6) Kodaira T, Tachibana H, Tomita N, Makita C, Shimizu A, Takehana K, Fuwa N. Clinical efficacy of helical Tomotherapy for nasopharyngeal cancer treated with definite concurrent chemoradiotherapy. Presented at the 56th Annual meeting of the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, San Francisco, USA, Sept 14-17, 2014

7) Kodaira T, Shikama N, Kagami Y,

Ishikura S, Hiraoka M, Nakamura K,
Mizusawa J, Saito Y, Matsumoto Y,
Nishiyama K, Itami J, Ito Y, Akimoto T,
Nakata K, Oguchi M, Nishimura Y,
Nakagawa K, Nagata Y, Nishimura T, Uno T,
Kataoka M, Yorozu A. Accelerated versus
conventional fractionated radiotherapy for
glottic cancer of T1-2N0M0 (JCOG 0701):
comparison of acute toxicity of both group.
Presented at the 5th World Congress of
IFHNOS and Annual Meeting of the AHNS.
New York City, NY, USA, July 27-30, 2014
8) Kodaira T, Yoshida M, Kimura K,
Shimizu A, Takehana K, Makita C, Tomita N,
Tachibana H. Aichi Cancer Experience of
chemo-IMRT using helical Tomotherapy for
nasopharyngeal carcinoma. Presented at the
2nd Taiwan-Japan Conference on the High
Precision Radiation Therapy, Taipei, Taiwan,
July 19-20, 2014
9) Shibata T. Delineating target in
head and neck cancer. IAEA/RCA regional
training course: An update on Advanced
Technologies in Radiotherapy.
HICARE/IAEA, Hiroshima, Japan. Jan. 2015
10) Murakami Y, Imano N, Doi Y, et al.
Results of neoadjuvant chemoradiotherapy
followed by surgery for locally advanced
esophageal squamous cell carcinoma,
American Society for Radiation Oncology
56rd annual meeting (ASTRO), 2014.9.14-17

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

