

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西村 恭昌

平成 26 年 (2014 年) 3 月

研究報告書目次

目 次

・ 総括研究報告	
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	1
西村恭昌 (資料)	
・ 分担研究報告	
1. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究	10
柴田 徹 (資料) 分担研究報告書	
2. IMRTの品質管理・品質保証に関する研究	12
石倉 聡 (資料) 分担研究報告書	
3. IMRTの品質管理・品質保証に関する研究	15
峯村俊行 (資料) 分担研究報告書	
4. 頸部食道癌に対するIMRTの有用性に関する研究	17
板坂 聡 (資料) 分担研究報告書	
5. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究	19
秋元 哲夫 (資料) 分担研究報告書	
6. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究	23
古平 毅 (資料) 分担研究報告書	
7. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究	26
村上 祐司 (資料) 分担研究報告書	
8. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究	28
小口正彦 (資料) 分担研究報告書	
9. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究	31
中村 聡明 (資料) 分担研究報告書	
10. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究	33
伊藤芳紀 (資料) 分担研究報告書	
11. 頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究	36
土屋 和彦 (資料) 分担研究報告書	
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	38
・ 研究成果の刊行物・別刷	40

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
（総括・分担）研究報告書

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
研究代表者 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、原発部位別に 3 つの臨床試験を行うことによって IMRT の有効性と安全性を評価することを目的とする。

平成 23 年 5 月から「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（JCOG 1015）」の症例登録を開始し、平成 26 年 2 月までに 58 例が登録された。平成 25 年度は年間予定数を越える 23 例の登録が行えた。放射線治療の品質管理体制は、JCOG1015 におけるファントム測定と全登録例の治療計画のレビューを通して既に構築できている。平成 25 年 1 月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が多施設共同第 II 相臨床試験(JROSG 12-1)」が承認され、同年 2 月から症例登録がはじまり、平成 25 年度 6 例/44 例の症例が登録された。また、「T1-2N0-1M0 中咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同非ランダム化検証的試験（JCOG1208）」プロトコルコンセプトは、平成 24 年 9 月 JCOG 運営委員会にて承認され、平成 25 年 11 月 JCOG プロトコル審査委員会に提出し、現在最終審査中で、平成 25 年度内の承認を目指している。

IMRT は通常照射法では頭頸部腫瘍患者の QOL を落としていた唾液腺障害も低減でき、有効性を保ったままで、これまで以上に QOL のよいがん治療法となることが期待される。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。研究成果の一つとして、本研究で実施する IMRT の SIB 法と two-step 法は、「放射線治療計画ガイドライン 2012 年版」に新たに記載された。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

柴田 徹・香川大学医学部放射線治療部・教授

田村昌也・近畿大学大学院医学研究科・講師

石倉 聡・順天堂大学放射線医学・准教授

峯村俊行・独立行政法人国立がん研究センター医学物理学・研究員

板坂 聡・京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学画像応用治療学・助教

秋元哲夫・国立がん研究センター臨床開発センター粒子線医学開発分野・分野長

古平 毅・愛知県がんセンター中央病院・放射線治療部・部長

小口正彦・がん研有明病院放射線治療科・部長

中村聡明・京都府立医科大学・特任講師

伊藤芳紀・独立行政法人国立がん研究センター中央病院放射線治療科・医長

村上祐司・広島大学大学院医歯薬保健学研究院・講師

土屋和彦・北海道大学病院放射線治療科・助教

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IMRTの有効性と安全性を評価することを目的とする。

IMRTは通常照射法では頭頸部がん患者のQOLを落としていた唾液腺障害も低減でき、有効性を保ったままで、これまで以上にQOLのよいがん治療法となることが期待される。現状では限られた施設でしか頭頸部腫瘍に対するIMRTは行われていないが、本研究で実施する3つの第II相試験で得られた結果およびノウハウは、今後わが国での頭頸部IMRTの参考・指針になると考えられる。以上より、本研究はわが国での頭頸部IMRT照射法の標準化・均てん化に有益であると考えられる。

B . 研究方法

平成23年5月から「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)」の症例登録を開始した。本研究の目的は、臨床病期II~IVB期(UICC第7版)の上咽頭癌患者に対してIMRTを化学放射線療法として用いることの有効性と安全性を、多施設共同臨床試験において評価する。

Primary endpoint : 全適格例の3年全生存割合

Secondary endpoints : 3年無増悪生存割合、3年局所領域無増悪生存割合、増悪形式、治療完遂割合、Grade 2以上の口内乾燥発生割合(1年、2年、3年時点)、有害事象発生割合

適格条件 : 組織学的に診断されたII~IVB

期の上咽頭癌、20歳以上75歳以下、PS0-1、主要臓器機能が保持されている、患者本人からの文書での同意など。

治療：放射線療法：Two-step法（治療中に治療計画を変更する）IMRTで1回2Gy、1日1回、週5回、計35回、総線量70Gyまで照射し、同時化学療法はCDDP 80mg/m², day1を3週ごとに3コース、その後補助化学療法：5FU 700mg/m², day1-5, CDDP 70mg/m², day1を4週ごとに3コース行う。

本臨床試験における品質管理・品質保証として、参加施設に放射線治療計画の線量分布計算精度の第三者評価を義務づけ、登録開始前に複数の模擬症例を用いてIMRT治療計画の事前練習（ドライラン）を実施することにより施設間差を最小化した。また、Image-guided Therapy QA Centerの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ている。

IMRTを用いた simultaneous integrated boost(SIB)法（部位により異なる1回線量と総線量を照射する）による頸部食道癌プロトコルの対象、治療内容（処方線量、化学療法）を決定した。西村班と日本放射線腫瘍研究グループ（JROSG）消化器委員会の合同試験とすることとし、JROSG12-1として平成25年1月プロトコル承認された。平成25年度は上記2つの臨床試験での症例登録を行う。

「T1-2N0-1M0中咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同非ランダム化検証的試験」のプロトコルを作成した。抗癌剤の併用はなしで、IMRTはTwo-step法にて予防照射線量は

46Gy/23fr、総線量は70Gy/35frとする。

（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ル改訂の要否を検討する。JCOGのプロトコル審査委員会、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。JCOG1015は、平成25年の中間解析でも試験の継続を認められた。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

平成23年5月「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）」の症例登録を開始し、平成26年2月までに58例(77%)の症例が登録された。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 13 施設で調査完了しており、全施設において計画標的体積(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。これまで低 Na 血症、高尿酸血症、呼吸困難、眼内炎、敗血症など 6 例の比較的重篤な有害事象が報告され、これらを予期される有害事象に追加、減量規準、休止規準を定め、プロトコル改訂を含む適切な処置を行った。

SIB 法 IMRT による頸部食道癌プロトコルは平成 25 年 1 月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が多施設共同第 II 相臨床試験(JROSG 12-1)」承認され、同年 2 月から症例登録がはじまった。平成 26 年 2 月現在 6 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 中咽頭癌に対する強度変調放射線治療(IMRT)の多施設共同第 II 相試験実施計画書」プロトコルコンセプトは、平成 24 年 9 月 JCOG 運営委員会にて承認された(PC1208)。プロトコルを平成 25 年 11 月 JCOG プロトコル審査委員会に提出し、現在最終審査中、平成 25 年度内の承認を目指している。

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、IMRT を許容するプロトコル改訂案を提示した。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。本 IMRT プロトコル案に従ったドライランを行った。次年度はプロトコル改訂を行う予定である。

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。

「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(以下、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。研究成果の一つとして、本研究で実施する IMRT の SIB 法と two-step 法は、「放射線治療計画ガイドライン 2012 年版」に新たに記載された。また、本研究では、放射線治療の品質管理において医学物理士の果たす役割が大きく、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や放射線治療専門放射線技師などのスタッフ増につながることを期待される。

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、これまで予期されない grade 3,4 有害事象が 2 例、予期される grade 4 有害事象が 4 例報告され、プロトコルに従って JCOG 効果・安全性委員会に報告し、プロトコル改訂を含む適切な処置をとった。JROSG 12-1 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) Nishi T, Nishimura Y, Shibata T, Tamura M, Nishigaito N, Okumura M. Volume and dosimetric changes and initial clinical experience of a two-step adaptive intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 106:85-89, 2013
- 2) Matsumoto K, Okumura M, Asai Y, Shimomura K, Tamura M, Nishimura Y. Dosimetric properties and clinical application of an a-Si EPID for dynamic IMRT quality assurance. *Radiol Phys Technol* 6:210-218, 2013
- 3) 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* 54:1078-1084, 2013

- 4) Kawakami H, Okamoto I, Terao K, Sakai K, Suzuki M, Ueda S, Tanaka K, Kuwata K, Morita Y, Ono K, Nishio K, Nishimura Y, Doi K, Nakagawa K. Human papillomavirus DNA and p16 expression in Japanese patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Medicine* 2(6):933-941, 2013
- 5) 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* 54:98-107, 2013
- 6) 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 Clin Oncol* 43:476-482, 2013
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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 Clin Oncol* 43:719-725,2013
- 10) Kubota K, Hida T, Ishikura S, Mizusawa J, Nishio M, Kawahara M, Yokoyama A, Imamura F, Takeda K, Negoro S, Harada M, Okamoto H, Yamamoto N, Shinkai T, Sakai H, Matsui K, Nakagawa K, Shibata T, Saijo N, Tamura T. Randomized phase III study of etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy: JCOG0202. *Lancet Oncol* 15:106-113, 2014
- 11) 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
- 12) Eriguchi T, Takeda A, Oku Y, Ishikura S, Kimura T, Ozawa S, Nakashima T, Matsuo Y, Nakamura M, Matsumoto Y, Yamazaki S, Sanuki N, Ito Y. Multi-institutional comparison of treatment planning using stereotactic ablative body radiotherapy for hepatocellular carcinoma - Benchmark for a prospective

- multi-institutional study. *Radiat Oncol* 2013 May 4;8:113. doi: 10.1186/1748-717X-8-113.
- 13) Tansho R, Takada Y, Kohno R, Hotta K, Hara Y, Mizutani S, Akimoto T. Experimental verification of dose calculation using the simplified Monte Carlo method with an improved initial beam model for a beam-wobbling system. *Phys Med Biol*. 58(17): 6047-64, 2013
- 14) Kawashima M, Arijii T, Kameoka S, Ueda T, Kohno R, Nishio T, Arahira S, Motegi A, Zenda S, Akimoto T, Tahara M, Hayashi R. Locoregional control after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma with an anatomy-based target definition. *Jpn J Clin Oncol* 43: 1218-1225, 2013
- 15) Kiyozuka M, Akimoto T, Fukutome M, Motegi A, Mitsuhashi N. Radiation-induced Dimer Formation of EGFR: Implications for the radiosensitizing effect of cetuximab. *Anticancer Res* 33: 4337-4346, 2013
- 16) 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
- 17) Suzuki G, Ogo E, Abe T, Hayabuchi N, Umeno H, Nakashima T, Yamazaki H, Nakamura S, Yoshida K. Non-surgical multimodality treatment for locally advanced (T3-4) hypopharyngeal cancer: the impact of pre-treatment hemoglobin level. *Anticancer Res* 33: 5561-5565, 2013
- 18) Yamazaki H, Ogita M, Kodani N, Nakamura S, Inoue H, Himei K, Kotsuma T, Yoshida K, Yoshioka Y, Yamashita K, Udono H. Frequency, outcome and prognostic factors of carotid blowout syndrome after hypofractionated re-irradiation of head and neck cancer using CyberKnife: a multi-institutional study. *Radiother Oncol* 107: 305-309, 2013
- 19) 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
- 20) Tsuchiya K, Kinoshita R, Shimizu S, Nishioka K, Harada K, Nishikawa N, Suzuki R, Shirato H. Dosimetric comparison between intensity-modulated radiotherapy and standard wedged tangential technique for whole-breast radiotherapy in Asian women with relatively small breast volumes. *Radiol Phys Technol* 7:67-72, 2014
- 21) Sakashita T, Homma A, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Furusawa J, Yoshida D, Fujima N, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S. The incidence of late neck recurrence in N0 maxillary sinus squamous cell carcinomas after superselective intra-arterial chemoradiotherapy without prophylactic neck irradiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*

Nov 9,2013 [Epub ahead of print]

22) Homma A, Sakashita T, Yoshida D, Onimaru R, Tsuchiya K, Suzuki F, Yasuda K, Hatakeyama H, Furusawa J, Mizumachi T, Kano S, Inamura N, Taki S, Shirato H, Fukuda S. Superselective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy for maxillary sinus cancer. *Br J Cancer* 109:2980-2986, 2013

23) Sakashita T, Homma A, Oridate N, Suzuki S, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S. Regional control after concomitant chemoradiotherapy without planned neck dissection in node-positive head and neck squamous cell carcinomas. *Auris Nasus Larynx*. 40:211-215,2013

24) Yasuda K, Onimaru R, Okamoto S, Shiga T, Katoh N, Tsuchiya K, Suzuki R, Takeuchi W, Kuge Y, Tamaki N, Shirato H. [18F]fluoromisonidazole and a new PET system with semiconductor detectors and a depth of interaction system for intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 85:142-7, 2013

2. 学会発表

1) Nishimura Y. A two-step method of IMRT for head and neck cancer. Presented as an invited speaker at the Third International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D

Molecular Imaging Technique, Sapporo, Japan, Feb. 7-8, 2013.

2) Nishimura Y. IMRT for head and neck cancer in Japan. Presented as an invited speaker at the MD Anderson Radiation Oncology Gilbert H Fletcher Society 37th Annual Scientific Meeting, Kyoto, Japan, April 18-19, 2013.

3) Nishimura Y. Chemoradiation therapy for locally advanced esophageal cancer; Japanese perspective. Presented as an invited speaker at the ESTRO-JASTRO Joint Symposium, 2nd ESTRO forum, Geneva, Switzerland, April 19-23, 2013

4) Nishimura Y. Esophageal squamous cell carcinoma. Panelist, the 5th CSTRO-JASTRO-KOSRO Trilateral Symposium, Chengdu, China, 21st Nov. 2013

5) Nakamatsu K, Nishimura Y, Tachibana I. High-dose intensity modulated radiation therapy (IMRT) using a simultaneous integrated boost (SIB) method combined with temozolomide (TMZ) for malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 87 (25), suppl.: S249, 2013.

(Presented at the 55th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, Boston, USA, Sept 22-25, 2013)

6) Nakamatsu K, Nishimura Y, Yokokawa M, Nishikawa T, Ishikawa K, Tamura M, Shibata T. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for high-risk prostate cancer: effects of total dose on PSA failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 87 (25), suppl.: S359-360, 2013. (Presented at the 55th Annual Meeting of the American

Society for Radiation Oncology, Boston,
USA, Sept 22-25, 2013)

7) Matsuura T, Ishikawa K, Tachibana
I, Yokokawa M, Nishimura Y. Clinical
outcomes of IMRT planned with or without
PET/CT simulation for patients with
pharyngeal cancer. Int J Radiat Oncol Biol
Phys, 87 (25), suppl.: S447-448, 2013.

(Presented at the 55th Annual Meeting of the
American Society for Radiation Oncology,
Boston, USA, Sept 22-25, 2013)

8) Tachibana I, Nishimura Y,
Kanamori S, Nakamatsu K, Yokokawa M,
Koike R, Nishikawa T, Ishikawa K, Matsuura
T. Clinical results of definitive radiation
therapy for postoperative locoregional
recurrence of non-small cell lung cancer
(NSCL). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 87
(25), suppl.: S521-522, 2013. (Presented at
the 55th Annual Meeting of the American
Society for Radiation Oncology, Boston,
USA, Sept 22-25, 2013)

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究

分担研究者 柴田 徹（香川大学医学部附属病院 放射線治療科）

研究要旨

平成 23 年より上咽頭癌に対する強度変調放射線療法（IMRT）を用いた臨床試験（JCOG1015）が実施中である。このような多施設共同試験の成否には IMRT の標準化が重要である。プロトコール準備段階での事前検証にて治療計画内容に施設間の差異があり、プロトコールの線量制約を達成困難な施設が多く認められたため、ドライランを重ねた。その結果を踏まえて、現在は標準化の一助となるよう治療計画図譜（アトラス）を作成し、プロトコール添付資料として提供している。本試験の参加認定要件としてドライランを実施しているが、今年度は 4 施設（3 新規、1 再度審査）の評価と承認を行った。現在、登録可能施設が 14 に増加し、症例集積の円滑な遂行に貢献した。また、本試験の全登録例の治療計画データは ITC remote review tool を活用して、プロトコールに沿った計画立案がなされているかを確認した。累計 54 症例 / 103 プランの遠隔評価を実施した。さらに班会議において症例毎の細部にわたる計画内容検証とフィードバックを実施し、共通する問題点や注意項目をメモランダムにまとめ配布するなど、さらなる標準化に努め、プロトコールに沿う計画がなされつつあることが確認された。今後も IMRT の標準化による均一性の高い試験治療の実施に繋がるよう、検証を継続する。平成 26 年 2 月班会議終了時点で 56 症例まで順調に登録が進んでいる。

A．研究目的

JCOG1015 は強度変調放射線治療（IMRT）を採用する本邦初の多施設共同臨床試験である。従来、頭頸部 IMRT は施設間で多様な差異が存在することが知られており、本試験において信頼性の高い結果を得るためには、治療計画や最適化、線量評価手法の確立と格差の排除が重要と考えられる。分担研究課題では頭頸部 IMRT の確立と標準化を目的とする。

B．研究方法

（ドライランの実施）本試験の実施に先立つ平成 21 年に IMRT 治療計画手法の標

準化を目指して上咽頭癌 2 例をドライラン用の模擬症例として選択し、適切な匿名化を施した後、MRI、PET-CT などの治療計画用画像を配布し、プロトコールに従った治療計画作成を依頼した。班会議において、各施設の治療計画内容の検討を行った。試験の実施以降は、登録症例毎の匿名化された臨床画像データを収集し、全登録例の治療計画と線量分布を確認、遠隔的に検証した。

（倫理面への配慮）

本試験は、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通じて、科学性と倫理性の確保に努めている。また「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。分担研究に関しても、個人情報の保護を徹底し、画像、臨床情報の適切な匿名化を行い実施した。

C. 研究結果

今年度は、参加希望施設（群馬大、兵庫県がんセンター、昭和大、千葉県がんセンター）に対してドライランを施行した。前3者は新規参加のため、千葉県がんセンは研究担当者交代のため再度の評価を課した。全4施設に関して治療計画内容の提示と評価を完了し、プロトコール／アトラスに沿った計画が立案可能と判断されたため、症例登録が可能となった。これにより登録可能施設は14施設に増加した。

また ITC remote review tool を活用して、遠隔的に登録例の治療計画と線量分布の検討を担当した。班会議において検証結果の提示と相互評価を進め、プロトコールに沿った治療が行われたか否か、技術的改善や更なる標準化の可能性について議論を主導した。前年度に引き続き、全登録例に対する個別の治療計画確認を実施した。累計54症例まで/103プランの評価を実施済みとなっている。広範なリンパ節転移の存在する例や頭蓋底浸潤や視神経、海綿静脈洞に腫瘍進展のある例などの難解症例ではやむを得ずリスク臓器の線量制約が守られない場合が散見されたが、それ以外では従来のドライランにおいて指摘された問題点を周知するこ

とで、プロトコールの要求に沿う計画実施が可能となる症例が増加し、標準化が進んでいる。

D. 考察

以前より継続しているドライランの実施、アトラスの提供は、事前の治療計画手法の標準化に寄与した。治療計画データの遠隔評価により、これまでの登録症例については、プロトコールに沿った計画立案がなされたか確認を行った。問題のある事例や共通するピットフォールなどを指摘し、これらをメモランダムに纏め、班会議にて配布した。これらの手法は標準化と実質的検証に極めて有効であった。

E. 結論

JCOG1015 において IMRT の有効性と安全性を示すためには、今後も、班会議などを利用して全登録症例の詳細な治療計画内容の検証評価を提示し、継続的なフィードバックを IMRT 治療計画の標準化の推進取り組みが重要である。現在までに、参加施設間の治療計画内容の差異は減少しつつあり、標準化が図られつつあるものと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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. 54(6):1078-84, 2013
2. Nishi T, Nishimura Y, Shibata T, Tamura M, Nishigaito N, Okumura M. Volume and dosimetric changes and initial clinical experience of a two-step adaptive intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer. Radiother Oncol. 106(1):85-9, 2013.
 3. 柴田徹 IMRT のピットフォール 頭頸部癌を中心に 臨床放射線 58(5):651-658, 2013
2. 学会発表
1. 中松清志、西村恭昌、横川正樹、田村昌也、柴田 徹 ハイリスク前立腺癌に対する IMRT の治療成績 第 72 回日本医学放射線学会総会 横浜 平成 25 年 4 月
 2. 高橋重雄、片山博貴、戸上太郎、柴田 徹 上咽頭癌に対する根治的 化学放射線療法における deformable image registration ソフトウェアを用いた積算線量分布の遡及的解析 第 120 回日本医学放射線学会中国・四国地方会 出雲市 平成 25 年 6 月
 3. 柴田 徹 教育講演『IMRT 治療計画のピットフォール』第 15 回 放射線腫瘍学夏季セミナー in 徳島 日本放射線腫瘍学会教育委員会 徳島市 平成 25 年 8 月
 4. 柴田 徹 高精度放射線治療への
- 取り組みと多職種連携 香川県がん診療連携拠点病院研修セミナー 平成 25 年 9 月
5. 高橋重雄、戸上太郎、柴田 徹、金地伸拓、石井知也、坂東修二、松永卓也 LD-SCLC に対する AHF を用いた CCRT における EP 療法と EC 療法の比較 第 51 回日本癌治療学会学術集会 京都 平成 25 年 10 月
 6. 柴田 徹 招待講演 放射線療法の高精度化：治療効果と有害事象 高松赤十字病院がん診療セミナー 高松市 平成 25 年 11 月
 7. 柴田 徹 がん放射線治療の最新知識 第 5 回 香川総合医療教育研究コンソーシアム 香川県 平成 25 年 11 月
 8. 高橋重雄、戸上太郎、柴田 徹 加速過分割照射を施行した上咽頭原発小細胞癌の 1 例 第 121 回日本医学放射線学会中国・四国地方会 高松 平成 25 年 12 月
 9. 高橋重雄、戸上太郎、柴田 徹 小児髄芽腫に対する放射線治療計画法の検討 第 39 回香川放射線治療 談話会 高松 平成 25 年 12 月
- 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

分担研究報告書
厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
IMRTの品質管理・品質保証に関する研究
分担研究者 石倉 聡（順天堂大学医学部 放射線治療学講座）

研究要旨

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）に対する放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成し実施した。現在まで登録 55 例に対しプロトコル規定の遵守を評価し、臨床上大きな問題となる逸脱がないことを確認した。引き続き全登録例の評価を行い、本臨床試験の質、信頼性の確保を図る予定である。

A. 研究目的

放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成、実施することにより臨床試験の質、信頼性を向上させ、より有効な標準的治療の早期確立に貢献する。

B. 研究方法

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）に対する放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成し、実施する。品質保証活動としては臨床試験実施計画書に定められた放射線治療規定の遵守の程度(compliance)を判定する。compliance の判定は放射線治療開始直後および終了後の 2 回、治療開始前の各種診断画像、治療計画情報、放射線治療照射記録等を用いて放射線治療規定の遵守判定基準を用いて行う。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。3) 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。

C. 研究結果

JCOG1015「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」に対して、米国NCI傘下の4カ所のQAセンターを統括するAdvanced Technology Consortium (ATC)と連携し、共同プ

プロジェクトとして放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを作成し、実施した。2014年2月21日までに登録された55例のレビューを行った。現在まで、臨床上大きな問題となるプロトコル逸脱は認められず、complianceは良好であった。

D. 考察

2000年代前半より、我が国においても放射線治療を用いた臨床試験において品質管理・品質保証プログラムが作成されるようになり、本臨床試験に先立つ体幹部定位放射線治療の臨床試験（JCOG0403, JCOG0702）を含め複数の臨床試験において品質管理・品質保証プログラムが実施されることにより臨床試験データの信頼性が飛躍的に向上してきた。特に本試験はわが国で最初のIMRTを用いた多施設共同臨床試験であり、質の確保および安全な普及の観点から、品質管理・品質保証プログラムを実施する意義は大きい。

E. 結論

臨床試験における放射線治療の品質管理・品質保証プログラムにより、本臨床試験の信頼性は確保されるものと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Hurkmans CW, Ebert M, Xiao Y, Ishikura S, Weber DC, Zubizarreta E, Izewska J, Bosch WR, Clark C, Followill DS. Harmonizing quality assurance procedures and corresponding naming conventions in clinical trials in radiotherapy. The 2nd ESTRO Forum, 2013, Geneva.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書
厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
IMRT の品質管理・品質保証に関する研究
分担研究者 峯村 俊行（国立がん研究センターがん対策情報センター）

研究要旨

腫瘍に対して強度変調放射線治療（IMRT）のような高精度放射線治療では、高度な放射線治療技術が求められ、その品質保証・品質管理（QA・QC）が要求される。本研究では、JCOG 放射線治療グループ主導による IMRT を用いた多施設臨床試験の品質保証のため、ファントムを作成し、訪問による第三者評価プログラムを実施することで臨床試験参加施設に対する吸収線量の整合性を図り、放射線治療の品質保証を行う。

A. 研究目的

腫瘍に対して強度変調放射線治療（IMRT）のような線量集中性を高めた高精度放射線治療が急速に普及している。それゆえ、高度な放射線治療技術が求められ、その品質保証・品質管理（QA・QC）が要求される。本研究では、IMRT ファントムを用いた IMRT 訪問測定評価プログラムを作成、実施する。本研究では、臨床試験参加 16 施設に対して吸収線量の整合性を図ることで放射線治療の品質保証を行うことを目的とする。

B. 研究方法

IMRT 訪問測定評価プログラムは、制作した IMRT 用ファントムを用いて実施した。IMRT 用ファントムは、電離箱線量計用モジュールとフィルム測定用モジュールの他、CT 撮影用モジュールから成り、

それぞれの目的にあった検証を可能とする構造とした。CT 撮影モジュールは、内部が低密度組成物質の円柱状リスク臓器とそれを取り囲む馬蹄形のターゲットから成り、CT 撮影後に OAR や PTV について施設間で同じ輪郭設定を可能とした。IMRT 治療計画は、1) D95 処方線量 (PTV) : 2 Gy、2) PTV 最大線量 : $D_{max}(PTV) < 110\%$ 処方線量、3) リスク臓器 (OAR) : $D_{max}(OAR) < 60\%$ を満たす最適化条件に基づき施設側で立案した。IMRT 治療計画に対する線量検証は、電離箱線量計用モジュールおよびフィルム用モジュールを用いて実施した。尚、治療計画結果の線量検証には、電離箱 (PTW30013) とガフクロミックフィルム (EBT2) を使用した。吸収線量の評価は、PTV 内の 2 点 (C1, C2) に対して実施し

た。線量計算値と実測値の相違比較では、ICRU Report 24 によるファントム内の出力線量評価(±2.5%)に測定誤差も考慮し、許容範囲を前門合計で±3%以内とした。また、線量分布は Axial 面、Coronal 面、Sagittal 面をフィルムで測定し、計算による線量分布と比較した。測定した軸における位置ズレの相違を 1 mm 以内とし、空間的な相違は測定誤差も考慮に入れて位置のズレに対する許容範囲を±2 mm 以内とした。測定値と計算値の線量勾配が急峻となっている部分をそれぞれ線形近似することにより、その近似曲線間の距離を求め、位置のズレが許容範囲内であることを確認した。

(倫理面への配慮)

本研究では患者個人識別情報は扱わない。

C. 研究結果

H25年度は、臨床試験参加8施設に対してIMRT訪問測定を実施した。電離箱線量計による線量検証では、PTV内の2点(C1, C2)において、線量測定値に対する線量計算値の相違が全て±3%以内であった。また、フィルムによる線量分布測定結果では、位置ズレの相違に対し、全て±2mm以内であり、勾配の傾きにも大きな変動はみられなかった。IMRT臨床試験における品質保証、品質管理プログラムにおいて、全施設とも許容範囲内であることを確認した。

D. 考察

電離箱線量計による線量検証において、OAR の評価は、線量勾配が急峻な場所での計算グリッドの影響や、処方線量の50%等線量域以下での比較による線量の僅かな差により大きな相違が示される場

合があった。それゆえ、OAR は評価対象外とし、OAR の測定値は参考値として示した。線量分布の検証では、通常、分布についての比較が行われるが、評価項目の多様化により未だ統一されていない状況である。本プログラムでは、IMRT の最大の特徴である PTV 周囲の正常組織との接点で見られる急峻な線量勾配の位置ずれのみを評価対象とした。今後、物理的な不確かさを考慮に入れた線量分布の検証方法を検討する必要があると考える。

E. 結論

本研究では、IMRT を用いた多施設共同臨床試験を支援する目的で、線量の品質保証を行うべく検証用ファントムや測定機器の開発を行い、第三者評価プログラムを作成、実施した。また、臨床試験参加 16 施設(平成 23 年度: 11 施設、平成 24 年度: 3 施設、平成 25 年度: 8 施設、放射線照射装置の入替えなどによる再測定 6 施設)に対して IMRT 訪問測定を実施した結果、全ての施設が許容範囲内であることを確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 峯村俊行、他．がん診療連携拠点病院を対象とした第三者 Q A 評価機関の役割．日本医学物理学会第 105 回学術大会 2013 年 4 月 11-14, パシフィコ横浜
- 2) 峯村俊行、他．安全な放射線治療を実施するために．日本

放射線技術学会第41回秋季学術
大会 . 2013年10月17-19, アク
ロス福岡

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を
含む)

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

頭頸部癌に対するIMRTの有用性に関する研究

分担研究者 板坂 聡(京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学)

研究要旨

頸部食道癌に対する放射線治療は臓器温存という利点が非常に大きい。さらに放射線治療のなかでも強度変調放射線治療(IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy)が有用と考えられている。IMRTを用いた化学放射線療法が多施設共同第II相臨床試験を行い、IMRTの有効性と安全性を評価する。

A. 研究目的

頸部食道癌に対して、IMRTの有効性と安全性を臨床試験にて評価する。

B. 研究方法

頸部食道癌に対して上咽頭癌と同様にIMRTの有効性と安全性について多施設臨床試験を通じて評価する。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則、臨床研究に関する倫理指針に則った研究計画に従い、参加各施設の倫理委員会を通じたうえ、インフォームド・コンセントを取得して臨床研究を進める。

C. 研究結果

対象は臨床病期stage - 、あるいは鎖骨上窩リンパ節転移のみにてM1の頸部食道癌(UICC7th)で手術不能あるいは化学

放射線療法を希望された患者である。治療内容は原発巣、リンパ節転移に対して60Gy、予防リンパ節領域に48Gyの同時ブースト(simultaneous integrated boost)法を用いたIMRTにシスプラチン、5FUを2コース同時併用、その後補助化学療法として2コース追加する。プライマリーエンドポイントは3年全生存割合、セカンダリーエンドポイントは、3年無増悪生存割合、3年食道温存生存割合、3年喉頭温存生存割合、早期、遅発性有害事象発生割合を設定した。手術不能・手術拒否の頸部食道癌について手術と化学放射線療法との間に大きな治療成績の差がないこと、すなわち3年全生存割合の90%信頼区間上限が、期待3年全生存割合40%を下回らないことを目的とし、必要適格症例数は44例、登録期間3年、追跡期間3年とである。

プロトコールは日本放射線腫瘍研究グル

ープ（JROSG）にて平成25年1月9日付けで承認され、平成25年2月16日にキックオフミーティングを行い症例登録開始した。現時点で12施設が登録可能であり、6例の症例登録がなされた。各登録症例の治療計画については参加施設全体でレビューし、放射線治療の品質を確保している。

D. 考察

多施設臨床試験が開始され、6例の症例登録がなされた。各施設での倫理委員会承認が進んでおり、今後、登録ペースが早くなることが期待される。

E. 結論

日本放射線腫瘍研究グループ（JROSG）にて「頸部食道癌に対する強度変調放射線治療（IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy）を用いた化学放射線療法が多施設共同第Ⅱ相臨床試験」のプロトコール承認がなされ症例登録が開始された。引き続き、症例登録を継続予定である。

F. 健康危険情報

これまで登録された6症例では報告対象となる重大な有害事象の発生は認めていない。

G. 研究発表

3. 論文発表（研究課題に関するもの）
なし
4. 学会発表
(ア) 6/14 第67回日本食道学会頸部食道癌に対する強

度変調放射線治療（IMRT）の初期成績

- (イ) 10/24 第51回日本癌治療学会「放射線治療医からみた」食道がん治療の最前線

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究

分担研究者 秋元哲夫（国立がん研究センター東病院、粒子線医学開発分野）

研究要旨

頭頸部癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) の有用性を明らかにすることを目的に、中咽頭癌および術後照射における IMRT の治療成績とその問題点を解析した。

A. 頸部癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) の有用性を明らかにすることを目的に、中咽頭癌および術後照射における IMRT の治療成績とその問題点を解析した。その結果、両疾患に対する IMRT は安全に施行可能で、有害事象も許容範囲内であり、治療成績についても従来の方法と遜色がないと考えられた。

B. 研究方法

当院で IMRT にて治療した中咽頭癌および頭頸部扁平上皮癌術後照射例について、治療成績と再発形式などを遡及的に検討した。

C. 研究結果

1) 中咽頭癌については下記の結果を得ている。

【目的】当院における中咽頭癌に対する強度変調放射線治療を用いた根治照射例の再発形式と安全性に関する遡及的検討した。【方法】2005年6月から2010年11

月までに治療した症例のうち、2年以上追跡された69名を対象とした。男/女61/8、年齢中央値64歳(35-82)、臨床病期 / / : 7/2/51、術後再発9例であった。56例で化学療法を併用した(導入化学療法のみ1例、導入化学療法と同時併用30例、同時併用のみ25例)。総線量66-70Gy/30-35回をSIB(simultaneously integrated boost)法で処方した。【結果】66例で予定線量の投与可能であった。急性粘膜炎はG1/2/3/5:4/21/43/1例、G3皮膚炎を12例に認めた。1例で治療関連死(1%: 粘膜炎に関連した誤嚥性肺炎)を認めた。評価可能例における6ヶ月後のG2味覚低下が36%、口腔乾燥が86%に見られたが、24ヶ月後にはそれぞれ5%、27%となった。生存例の観察期間中央値35ヶ月時点での3年粗生存率65%、頭頸部制御率71%であった。高リスク標的体積辺縁からの頸部再発を3例に認めた。【結論】当院における中咽頭癌に対する強度変調

放射線治療は安全に施行可能で、有害事象も許容範囲内であった。

2) 頭頸部扁平上皮癌術後照射における IMRT の有用性については、下記の結果を得ている。

【目的】進行・再発頭頸部扁平上皮癌に対する術後強度変調放射線治療成績、特に再発形式に関する遡及的検討【方法】

2006年3月-2011年1月にIMRTを用いて術後照射を行った71例。男/女：53/18例、年齢23-75歳(中央値62歳)。原発部位は口腔/中咽頭/下咽頭/喉頭：33/8/18/6例、原発不明6例。術後/術後再発術後：48/23例。術後症例のpStage / : 2/46例。48例でプラチナ同時併用。標的は術前画像で腫瘍が存在した部位に仮想GTVを設定し、節外浸潤陽性の場合これに1cm、断端陽性ならば周囲粘膜間隙内に2cmマージンを加えCTV high riskとした。これに隣接するanatomical compartmentをCTV int risk、上記以外の全頸部及び術後瘢痕をCTV low riskとした。66Gy/33回をSIB法で投与し、腫瘍残存が強く疑われる部位には70Gyまで追加した。【結果】70例で予定治療を43-58日(中央値50日)で完遂した。生存例の追跡期間は25-78ヶ月(中央値;36ヶ月)、3年粗生存率42%(95%ci. 29-55%)であった。頭頸部再発23例中、PTV high risk内の再発を13例、辺縁再発を10例に認めた。3年頭頸部制御率は69%(58-80%)であった。【結論】IMRTを用いた進行再発頭頸部癌に対する術後(化学)放射線療法は安全に実施可能であった。

D. 考察

中咽頭癌および頭頸部扁平上皮癌術後照射におけるIMRTは安全に施行可能で、有害事象も許容範囲内であり、治療成績についても従来の方法と遜色がない結果が得られている。今後も他部位の頭頸部癌を対象に、IMRTの有効性について検討を加えていく予定である。

E. 結論

頭頸部癌に対するIMRTは、その有害事象を含めて治療成績向上に寄与すると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

4. 論文発表 (研究課題に関するもの)

1. Motegi K, Kohno R, Ueda T, Shibuya T, Ariji T, Kawashima M, Akimoto T. Evaluating positional accuracy using megavoltage cone-beam computed tomography for IMRT with head-and-neck cancer. J Radiat Res. 2014 in press.
2. Motegi A, Kawashima M, Arahira S, Zenda S, Toshima M, Onozawa M, Hayashi R, Akimoto T. Accelerated radiotherapy for T1-T2 glottic cancer Head and Neck 2014 in press.
3. Aoki M, Mizowaki T, Akimoto T, Nakamura K, Ejima Y, Jingu K, Tamai Y, Nakajima N, Takemoto S, Kokubo M, Katoh H. Adjuvant radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer in Japan: a multi-institutional survey study of

- the JROSG. J Radiat Res. 2014 in press.
- 4 . Tansho R, Takada Y, Kohno R, Hotta K, Hara Y, Mizutani S, Akimoto T. Experimental verification of dose calculation using the simplified Monte Carlo method with an improved initial beam model for a beam-wobbling system. Phys Med Biol. 58(17): 6047-64, 2013.
 - 5 . Kawashima M, Arijii T, Kameoka S, Ueda T, Kohno R, Nishio T, Arahira S, Motegi A, Zenda S, Akimoto T, Tahara M, Hayashi R. Locoregional Control After Intensity-modulated Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma with an Anatomy-based Target Definition. Jpn J Clin Oncol. 43(12): 1218-25, 2013.
 - 6 . Zenda S, Nakagami Y, Toshima M, Arahira S, Kawashima M, Matsumoto Y, Kinoshita H, Satake M, Akimoto T. Strontium-89 (Sr-89) chloride in the treatment of various cancer patients with multiple bone metastases. Int J Clin Oncol. 2013.
 - 7 . Matsubara K, Kohno R, Nishioka S, Shibuya T, Arijii T, Akimoto T, Saitoh H. Experimental evaluation of actual delivered dose using mega-voltage cone-beam CT and direct point dose measurement. Med. Dosim, 38(2): 153-159, 2013.
 - 8 . Kiyozuka M, Akimoto T, Fukutome M, Motegi A, Mitsuhashi N. Radiation-induced Dimer Formation of EGFR: Implications for the Radiosensitizing Effect of Cetuximab. Anticancer Res. 33(10): 4337-46, 2013.
 - 9 . 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 Clin Oncol. 43(5): 476-82, 2013.
 - 10 . Sugimoto M, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Kinoshita T, Shibasaki H, Kojima M, Ochiai A, Zenda S, Akimoto T, Konishi M. Pancreatic resection for metastatic melanoma originating from the nasal cavity: a case report and literature review. Anticancer Res. 33(2): 567-73, 2013.
- 5 . 学会発表
 - 1 . 秋元哲夫 : (シンポジウム) 生物学的アプローチと放射線治療の臨床 第 11 回癌治療増感研究会シンポジウム 2 月 8 日 2014 . 奈良
 - 2 . 秋元哲夫 : (招請講演) Particle

- therapy 「日口先端医療センタープロジェクト」官民ミッションセミナー 2月4日 2014. モスクワ。
- 3 . 秋元哲夫:(招請講演)放射線治療におけるPETの有用性 第1回関東PETフォーラム 12月21日 2013. 東京。
 - 4 . 秋元哲夫:(招請講演) 前立腺癌に対する放射線治療の現状と今後の展望 佐賀前立腺講演会 12月7日 2013. 佐賀。
 - 5 . 秋元哲夫:(招請講演) 放射線治療におけるPETの有用性 第3回東毛画像フォーラム 12月4日 2013. 群馬。
 - 6 . 秋元哲夫:(シンポジウム) Particle therapy Korean-Japan Joint symposium on lung cancer 11月7日 2013年 韓国。
 - 7 . 秋元哲夫:(シンポジウム)化学放射線療法総論 第51回日本癌治療学会総会 10月25日 2013. 京都。
 - 8 . 秋元哲夫:(シンポジウム)分子生物学的見地からみた分子標的治療と放射線治療の併用の有用性と課題 第26回日本放射線腫瘍学会 10月19日 2013. 青森。
 - 9 . 秋元哲夫:(招請講演)骨転移による疼痛に対する放射線治療の有効性 千葉県骨軟部腫瘍症例研究会 10月7日 2013. 千葉。
 - 10 . 秋元哲夫:(シンポジウム)食道癌に対する分子標的薬と放射線治療併用の安全性 第11回日本臨床腫瘍学会 8月31日 2013. 仙台。
 - 11 . 秋元哲夫:(シンポジウム)前立腺癌の高線量率組織内照射 第10回癌治療増感研究会シンポジウム 6月10日 2013. 奈良。
 - 12 . 秋元哲夫:(招請講演) Current status and future direction of particle therapy in Japan 日露セミナー 4月30日 2013. モスクワ。
 - 13 . 秋元哲夫:(シンポジウム) Chemoradiation therapy (CRT) for non-small cell lung cancer 37th Annual Meeting of the MDACC Radiation Oncology / Gilbert H. Fletcher Society 4月19日 2013. 京都。
 - 14 . 秋元哲夫:(シンポジウム)Radiotherapeutic approaches of functional organ preservation for laryngeal cancer 第25回喉頭科学会 3月7日 2013 横浜。
 - 15 . 秋元哲夫:(招請講演) Current status and future direction of proton beam therapy Innovation of cancer diagnosis and treatment in Japan Lecture in Moscow 2月12日 2013. モスクワ。
 - 16 . 秋元哲夫:(招請講演) 頭頸部癌治療における陽子線治療を含めた放射線治療の役割 静岡県総合画像診断研究会 1月5日 2013. 静岡。
 - 17 . 秋元哲夫:(シンポジウ

△)CLINICAL OUTCOMES AND
FUTURE DIRECTION OF
PROTON BEAM THERAPY 国
際がん研究シンポジウム 12月
6日 2013. 東京。

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む）

- 1 . 特許取得
 該当なし
- 6 . 実用新案登録
 該当なし
- 3 . その他

分担研究報告書
厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)
頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究
分担研究者 古平 毅 (愛知県がんセンター中央病院)

研究要旨

本邦において頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の臨床への浸透は未だ十分でないと思われる。本邦における臨床試験の実践の中で、本治療法の実地医療への普及とその標準化に与する臨床研究を行う。

A . 研究目的

本邦において頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の臨床への浸透は未だ十分でないと思われる。本邦における臨床試験の実践・開発への取り組みの中で、本治療法の普及と標準化に与する臨床研究を行う。

B . 研究方法

JCOG の放射線治療グループ、頭頸部癌グループの臨床試験を中心に検討しており、当該研究は研究対象者に対する倫理面の十分な配慮の上に慎重に実施された。

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 相臨床試験である JCOG1015 への症例登録を行い、同症例の品質管理チェックのなかで強度変調放射線治療の標準化均てん化にフィードバックしうる情報交換を行う。

中咽頭癌への強度変調放射線治療の臨床試験を企画しグループ内でプロトコル立案にむけ準備する。

JCOG 頭頸部がんグループにおける

JCOG1008 術後照射試験で実臨床に即し IMRT の治療が適切な施設ではこれに移行するためワーキンググループを設置し支援体制を整備、プロトコル改訂を行う。

C . 研究成果

JCOG1015 では当施設より 14 例の症例登録を行った。放射線治療 QA 資料を提出し、会議において治療計画、強度変調放射線治療の DVH 解析から治療品質管理についての確認を行い重要な意見交換を行った。

中咽頭癌について照射範囲を絞ってより低侵襲な強度変調放射線治療法を確立する目的で、第 II 相臨床試験のプロトコル作成を京都府立大中村聡明先生と共同で研究事務局を担当した。プロトコル一次審査中で参加予定施設でドライランを実施した。

JCOG1008 試験について IMRT を許容するプロトコル改訂案を作成、ワーキンググループで検討し IMRT 希望施設の調整とドライランの実施を行い改訂の準備を行った。

D . 考察

上咽頭癌の臨床試験では当施設より登録を見込まれる症例数をほぼ達成できた。今後更に適格症例の登録を行い試験の円滑な推進に貢献する予定である。中咽頭癌についても今後本邦での治療機会も増加し強度変調放射線治療の実地医療への浸透は重要な課題で、その臨床的意義は大きいと考えられた。

JCOG1008 試験においても頭頸部がんグループでの強度変調放射線治療の実地医療の浸透が進んでいるため、試験の円滑な運用に準備中の改訂は重要な課題であり、今後社会的要求が一層増加すると思われる。

E . 結論

頭頸部癌の強度変調放射線治療の確立、標準化にむけて臨床試験の実践、企画を行った。原時点において着実な成果をあげているが、今後の更なる研究に伴い、本治療法の実地医療への浸透に寄与すると思われた。

F . 健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

- 1) Hanai N, Kawakita D, Ozawa T, Hsarakawa 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(1): 30-7, 2014.

- 2) 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.
- 3) 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
- 4) 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.
- 5) 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. 2 in press

2. 学会発表

- 1) Takeshi Kodaira, Hiroyuki Tachibana, Natsuo Tomita, Yukihiro 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)
- 2) Takeshi Kodaira 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 3rd. International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique 2013 (Sapporo)
- 3) 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 26 回日本放射線腫瘍学会 2013,青森
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

分担研究報告書

厚生労働化学研究費補助金（がん臨床研究事業）
頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究
分担研究者 村上 祐司（広島大学病院 放射線治療科）

研究要旨

上咽頭癌に対する VMAT 治療を施行した 16 例の短期成績では、良好な全生存及び局所領域制御を得つつ、Grade2 以上の晩期口腔乾燥を著明に低減し、本治療の有用性が示唆された。また、当院に 2013 年 9 月に導入した珍奇放射線治療システムでは、上咽頭癌に対する VMAT において線量分布の改善を得つつ、治療計画にて最適化-線量計算時間の著明な短縮と照射時間短縮が可能となり、高精度放射線治療のさらなる適応拡大、患者待機時間短縮に貢献できると考えた。

A. 研究目的

上咽頭癌に対する VMAT 治療成績

自由度の高い線量分布を作成可能な強度変調放射線治療では、腫瘍制御を保持しつつ晩期有害反応の低減が期待できる。上咽頭癌に対する強度変調回転照射（VMAT）の短期抗腫瘍効果と口腔乾燥症についてデータをアップデートし報告する。

新規治療システムによる上咽頭癌 VMAT の線量分布/時間短縮効果

2013 年 9 月に当院に導入した新規放射線治療システムによる上咽頭癌に対する VMAT における線量分布、計画および照射時間短縮効果について報告する。

B. 研究方法

上咽頭癌に対する VMAT 治療成績

2010 年 10 月-2013.2 月に VMAT を施行した 16 症例を対象とした。年齢中央値 60 歳（34-85）、病期 I/II/III/IV 期=1/7/5/3 例、組織型は旧 WHO 分類にて I/II/III/他、1/8/4/3 例。強度変調は SIB（simultaneous integrated boost）法/2-step 法、11/5 例。線量処方 は SIB 法では肉眼病巣/高危険域/

予防域に 70/63/56 Gy/35 分割、2-step 法では肉眼病巣、予防域に 70 Gy/35 分割、46 Gy/23 分割とした。リスク臓器への線量は可能な範囲で低減した。化学療法は全例に併用した。

新規治療システムによる上咽頭癌 VMAT の線量分布/時間短縮効果

新規治療システム：バリアン社製リアック TrueBeam と治療計画装置 eclipse v11 を使用し、既治療の上咽頭癌 2 症例に対し、VMAT の治療計画を施行し、従来のシステム（バリアン社製 iX, eclipse v8.9）と線量分布、計画時間、照射時間について比較した。症例 1 では、SIB 法、症例 2 では 2-step 法を使用した。

C. 研究結果

上咽頭癌に対する VMAT 治療成績

観察期間中央値 21 ヶ月（11-36）にて、2 年全生存/局所無再発生存率は 84%、93%であった。局所領域再発は 1 例（6%）、遠隔再発は 4 例（25%）に認められた。Grade2 以上の晩期口腔乾燥は治療終了時/1 年経過時点で 94%、7%であった。Grade4 の喉頭浮腫を 1 例に認められた。

新規治療システムによる上咽頭癌VMATの線量分布/時間短縮効果

最適化計算-線量計算に要する時間は従来の約50分から17分40秒(症例1)-20分5秒(症例2)へと著明に短縮した。標的に対する線量分布は従来システムと比較し、小回数の最適化計算-線量計算にて同等以上の線量分布を示し、リスク臓器に対する線量分布はほぼ同等であった。照射時間は症例1にて2分56秒から2分8秒、症例2にて3分13秒から2分10秒に短縮した。

D. 考察

上咽頭癌に対するVMAT治療成績

短期成績ではあるが、良好な全生存及び局所領域制御が得られた。Grade2以上の口腔乾燥は急性期には高率に認められたが、経時的に改善しVMATの有用性が示唆された。

新規治療システムによる上咽頭癌VMATの線量分布/時間短縮効果

頭頸部癌IMRTでは、最適化-線量計算時間の延長や照射時間の延長が各施設における適応範囲拡大の制限やIMRT患者数制限に影響している。新規システムでは、線量分布の改善を認めつつ、最適化-線量計算時間の著明短縮、照射時間短縮が得られた。適応疾患拡大、患者待機時間短縮につながり、癌患者への貢献が期待できる。

E. 結論

上咽頭癌に対するVMATは、良好な生存と有害反応低減を示し有用と考えた。放射線治療器、放射線治療計画コンピュータの技術向上は、線量分布を改善しつつ、治療計画~照射時間の短縮を達成し、

高精度放射線治療適応拡大、患者待機時間短縮に貢献できる。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表 (研究課題に関するもの) なし
2. 学会発表

1) Murakami Y, Takahashi I, Hirokawa J, Doi Y, Kaneyasu Y, Kenjo M, Kimura T, Ozawa S, Nagata Y: Twenty Years Treatment Results Of Radiation Therapy For T1N0M0 Esophageal Cancer. Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 55th annual meeting(ASTRO). 2013.9.22-24, Atlanta, USA

2) Doi Y, Kimura T, Nakashima T, Takahashi S, Takahashi I, Hirokawa J, Kenjo M, Ozawa S, Murakami Y, Nagata Y: Functional Image-Guided Radiotherapy Planning in Volumetric Modulated Arc Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma Patients with Pulmonary Emphysema. Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 55th annual meeting(ASTRO). 2013.9.22-24, Atlanta, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

分担研究報告書
厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究
分担研究者 小口 正彦（がん研有明病院 放射線治療科）

研究要旨

中咽頭がんの化学放射線療法の治療成績・再発形式を、遡及的に検討した。これをもとに HPV に関連する予後因子が、中咽頭癌の治療方法選択および予後予測に有用であることを確認した。さらに重要な予後因子として、リンパ節転移（大きさ、性状、分布）が認められた。

A 研究目的

中咽頭癌の化学放射線療法の治療効果と再発形式

中咽頭扁平上皮癌：HPV 関連腫瘍の調査
を調査することにより当院の中咽頭癌の治療方法の妥当性を検討する。

B

HPV 検索に関しては当院 IRB にて承認。その他カルテ調査。

C

2005年4月～2012年10月にがん研有明病院にて治療開始した、中咽頭扁平上皮癌に対し根治的放射線治療（外照射症例 除外：放射線治療前扁桃摘出例）を施行した158例を対象とし、その病期・治療方法・効果を回顧的に調査した。年齢中央値：62.5歳（41-89）男：122人、女性：36人、PS=0-1、病期：I/II/III/IVA/IVB/IVC=2/27/23/97/8/1、中咽頭亜部位：側壁/前壁/上壁/後壁

=119/24/5/1。進行症例23例に導入化学療法が施行された。巨大転移リンパ節、多発リンパ節転移症例20例に対し、放射線治療前に頸部かく清、リンパ節摘出術が施行された。導入化学療法後、（化学）放射線療法を施行した症例は23例、同時化学放射線療法は85例、放射線療法は50例であった。照射方法 3D-CRT：IMRT=106例：52例、放射線治療総線量/分割回数 60-72.6Gy/30-38Fr であった。導入化学療法はDCF療法3コース基本とし、同時化学放射線療法は CDDP 80-100mg/m² 2-3コース基本とした。経過観察中央値は29か月。3年全生存/局所制御率/無増悪生存率は、それぞれ 91%/78%/68% であった。原発病変のCR率は93%であった。T4症例（19例）に限ってもCR率は84%（16/19）と高かった。原発病変の残存・再発17例中、11例において救済手術が施行され10例が無再発を維持した。照射前頸部かく清を施行した

20 例にかく清部位頸部再発は認めなかった。頸部リンパ節の残存・再発 22 例中、15 例において頸部かく清が施行され、13 例が無再発維持を維持した。切除リンパ節の最大径の中央値 38mm (20-58)であった。照射前頸部かく清非施行例 93 例のうち、21 例に頸部リンパ領域の増悪を認めた。制御不可能もしくは再発を認めたリンパ節の最大径 (中央値) は 35mm (16-65)であったのに対し、制御可能であったリンパ節の最大径 (中央値) 27.5mm (9-70)であった。増悪 23 例 (15%)に救済手術が施行された。7 例 (4%)に遠隔転移 (肺 5 例、骨 1 例、肝 1 例)を認めた。同時化学放射線療法中に Grade 4-5 の急性腎不全を 2 例に認めた。3D-CRT にて照射を行った 3 例に晩期障害として顎骨骨髓炎を認めた。

2009 年 11 月から 2013 年 6 月に治療を開始した症例のうち 70 例 (男 : 女 = 62 : 8) を対象とした。生検パラフィンブロックを用い HPV 検出、p16 免疫染色態度および喫煙歴との相関などを検討した。【結果】年齢中央値は 62.5 歳 (39-89)。病変部位は、側壁 41 例、前壁 18 例、上壁 7 例、後壁 4 例。p16 免疫染色結果は、陽性 37 例 (53%)、陰性 30 例 (43%)、部分陽性 2 例、判定困難 1 例。部位別 p16 陽性率は、側壁 71% (29/41)、前壁 39% (7/18)、上壁 0% (0/7)、後壁 25% (1/4)。喫煙歴別 p16 陽性率は、喫煙歴あり 46% (26/56)、喫煙歴なし

100% (11/11)。初回治療に手術を施行した 32 例 (側壁 15 例、前壁 10 例、上壁 5 例、後壁 2 例)中、p16 陽性率は 31% (10/32)であった。化学療法併用を含む放射線治療を施行した 38 例 (側壁 26 例、前壁 8 例、上壁 2 例、後壁 1 例)中、p16 陽性率は 71% (27/38)であった。HPV-DNA に関しては現在進行中である。

D 考察

中咽頭癌に対する手術と化学療法を組み合わせた放射線治療は良好な成績を認めた。

頸部かく清術、導入化学療法を組み合わせることで制御可能な進行症例を多く認めた。

比較的大きな頸部リンパ節転移症例は照射により制御困難な場合もあり、その場合頸部かく清術が有効であった。一方、放射線療法と化学療法のみで制御可能な症例も多く認められ、初期治療選択時の転移リンパ節の評価は重要と考えられた。

下顎骨線量の増加に伴う晩期有害事象と判断される下顎骨骨髓炎を 3DCRT 症例で認めている。中咽頭に十分な根治線量を投与する上では、3DCRT では不可避な合併症であった可能性もあり、このような場合にも IMRT の有用性は高いと考えられる。中咽頭側壁癌は HPV 関連腫瘍の割合が非常に高かった。病変部位により HPV 関連の程度が異なり、治療方法を選択する上でも重要と考えられた。今後の詳細

な検討が必要と思われた。

E 結論

中咽頭癌の治療方法選択、予後予測には HPV 因子は有用である。

中咽頭癌、初期治療選択時の転移リンパ節の評価(大きさ、性状、分布)は重要と考える。

中咽頭癌患者の HPV 関連腫瘍の評価は治療方針決定において非常に重要である。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

論文：なし

学会発表：

平成 25 年 第 37 回 日本頭頸部学会

" 中咽頭扁平上皮癌に対する放射線治療：治療効果と再発形式 "

第 26 回 日本放射線腫瘍学会学術大会

" 当院の中咽頭扁平上皮癌に対する放射線治療成績 "

分担研究報告書
厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究
分担研究者 中村聡明（京都府立医科大学附属病院、放射線科）

研究要旨

早期中咽頭癌に対する IMRT の有効性と安全性を評価する多施設共同臨床試験プロトコール（JCOG1208）を作成し、症例登録開始予定である。中咽頭癌に対しても安全かつ有効に IMRT が行えることを確認し、頭頸部領域における IMRT の標準化と普及を図る。

A. 研究目的

早期中咽頭癌に対する IMRT の有効性と安全性を、多施設共同臨床試験において評価する。

B. 研究方法

早期中咽頭癌に対する、IMRT の有効性と安全性を評価するため多施設共同臨床試験プロトコールを作成し、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）にて試験を開始する。

（倫理面への配慮）ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

1）研究計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。2）すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。3）データの取り扱い上、患者氏名など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、個人情報保護を厳守する。

C. 研究結果

早期中咽頭癌に対する強度変調放射線治療（IMRT）の多施設共同非ランダム化検証的試験としてプロトコールを作成した（JCOG1208）。

対象は、T1-2N0-1M0 の中咽頭癌（扁桃（舌根浸潤なし）、舌根、軟口蓋）。治療内容は放射線治療単独の Two-step 法による IMRT 70 Gy/35 回/7 週（予防照射線量 46 Gy/23 回）、プライマリーエンドポイントの 3 年生存割合は従来の通常照射法を用いた放射線治療と同等であることを期待し、期待 3 年生存割合を 90%、閾値 3 年生存割合 80%と設定した。予定登録数 98 人、登録期間 4 年、追跡期間 3 年とした。

試験の放射線治療品質管理・品質保証プログラムとして、中咽頭癌の CT 画像を用いた模擬症例による治療計画のダミーランを行い、各施設の治療計画の妥当性を参加施設全体で確認した。

D. 考察

頭頸部癌の放射線治療で問題となる唾液腺障害の主な原因となる耳下腺への照射線量が多くなるのは、予防的照射領域が広く、原発巣が耳下腺に近い上咽頭癌および中咽頭癌である。西村班では、上咽頭癌 IMRT 臨床試験 (JCOG1015) を 2011 年から開始している。JCOG1015 で整備された放射線治療の品質管理・品質保証プログラムを使用し、中咽頭癌に対しても安全かつ有効に IMRT が行えることを確認し、頭頸部領域における IMRT の標準化と普及を目的としている。

E. 結論

早期中咽頭癌に対する IMRT の多施設共同非ランダム化検証的試験としてプロトコルを作成し、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) にて平成 25 年度内のプロトコル承認 (JCOG1208)、症例登録開始予定である。

F. 危険危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Suzuki G, Ogo E, Abe T, Hayabuchi N, Umeno H, Nakashima T, Yamazaki H,

3. 研究会 2013 年 12 月 7 日, 新潟

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

Nakamura S, Yoshida K. Non-surgical multimodality treatment for locally advanced (T3-4) hypopharyngeal cancer: the impact of pre-treatment hemoglobin level. *Anticancer Res* 33: 5561-5565, 2013.
2) Yamazaki H, Ogita M, Kodani N, Nakamura S, Inoue H, Himei K, Kotsuma T, Yoshida K, Yoshioka Y, Yamashita K, Udono H. Frequency, outcome and prognostic factors of carotid blowout syndrome after hypofractionated re-irradiation of head and neck cancer using CyberKnife: a multi-institutional study. *Radiother Oncol* 107: 305-309, 2013.

3) 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.

2. 学会発表

1) 中村聡明 .教育講演:頭頸部腫瘍 . 第 15 回放射線腫瘍学夏季セミナー , 2013 年 8 月 3 日, 徳島

2) 中村聡明 . 基調講演 : 頭頸部がんの放射線治療 第 7 回日本頭頸部がん支持療法

3. その他 なし

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究

研究分担者 伊藤 芳紀（国立がん研究センター中央病院 放射線治療科）

研究要旨

臨床病期 II-IVB 期 (UICC 第 7 版、2009 年)の上咽頭癌患者に対して強度変調放射線治療を化学放射線療法として用いることの有効性と安全性を評価する Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 1015 臨床第 II 相試験の参加施設として、平成 25 年度は適格規準を満たした 2 例に臨床試験の説明をし、試験参加同意を確認後に登録し、プロトコル治療を施行した。放射線治療については、多施設共同臨床試験であるため、治療内容の均一化を目指して、施設間、治療計画医間の格差を最小化する努力が必要であり、本試験は我が国初の頭頸部癌に対する強度変調放射線治療の臨床試験として実践している。

A. 研究目的

臨床病期 II-IVB 期 (UICC 第 7 版、2009 年)の上咽頭癌患者に対して強度変調放射線治療を化学放射線療法として用いることの有効性と安全性を、多施設共同臨床試験において評価する。強度変調放射線治療により、精度の高い計画標的体積への照射と耳下腺の照射線量低減による口内乾燥割合の軽減を目指す。

B. 研究方法

「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 : JCOG

1015」を適格例に対し、参加施設として実施する。臨床病期 II-IVB 期 (UICC

第 7 版、2009 年)、20 才以上 75 歳以下、PS0-1、未治療の上咽頭癌患者に対し、以下の化学放射線療法のレジメンと補助化学療法のレジメンを実施する。

化学放射線療法

強度変調放射線治療 70 Gy/35 回/7 週

two-step 法

CDDP 80mg/m² (div), day1, 22, 43

補助化学療法

放射線治療の最終照射日の翌日を 1 日目として 28 日目に開始し、以下のレジメンを 4 週 1 コースとして 3 コース繰り返す。

5-FU: 700mg/m² (civ), day1-5

CDDP: 70mg/m² (div), day1

(倫理面の配慮)

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。

C . 研究結果

平成23年5月に国立がん研究センター倫理審査委員会で承認され、登録可能となった。平成24年度までに登録した3例において化学放射線療法を予定通り完遂できた。引き続き補助化学療法は3例とも2コースまで施行した。効果判定は、3例ともcomplete response (CR)となり、再発所見なく現在経過観察中である。また、口内乾燥も全例Gr1以下である。平成25年度は、平成26年2月末までの未治療上咽頭癌患者は4例で、適格条件を満たした2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。不適格の2例はいずれもT1N0M0、I期の診断であった。登録

例に対し、標的体積設定や計画標的体積・正常組織の線量制約などの放射線治療規定に従い、強度変調放射線治療計画を施行した。その際、上咽頭領域、所属リンパ節領域、正常組織の輪郭の囲みについて、研究事務局がアトラスとして作成した囲みの例を参照してCT画像の各スライス上で輪郭を囲み、放射線治療内容の均一化に努めた。また、治療計画内容は個人情報をマスキングの上、研究事務局に提出した。登録した5例において、現在までに重篤な急性期および遅発性有害事象は認めていない。

D . 考察

上咽頭癌は希少疾患であるため、これまでの治療実績から本施設からの年間登録予定数は2例に設定している。本年度の適格例は平成26年2月末の時点で2例であり、臨床試験参加登録の同意を得て登録をすることができた。担当医は適格例に対しては必ず本試験の説明をするように努めており、今後も継続していきたい。登録例に対する強度変調放射線治療については、ばらつきが生じやすい上咽頭領域や所属リンパ節領域の輪郭の囲みについて、アトラスによる輪郭の囲みの例の参照は本施設での治療計画者間の格差の最小化に有用であった。研究事務局に提出した治療計画内容については、班会議で検討され、問題点、留意点を把握することで、次の治療計画に反映することが可能であった。補助化学療法については、化学放射線療法を完遂した3例において3コース目が施行できなかった理由

として、化学放射線療法期間中の粘膜炎、骨髄抑制、食欲不振、腎機能障害などの有害反応も影響したものとする。現在までのところ有効性として、腫瘍縮小効果は良好である。安全性としては、口内乾燥は1年経過した2例はGr1以下で対象の評価も正確に行う予定である。

り、今後
もレルミッテ徴候も含めて遅発性有害事

なし

3. その他

E. 結論

本臨床試験の重要性を認識し、適格例に対する説明、登録を積極的に行うことを継続し、登録例に対する強度変調放射線治療において、治療内容が均一になるようにプロトコル規定に従った治療計画を行うことが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

伊藤芳紀、村上直也、吉本世一、稲葉浩二、吉尾浩太郎、高橋加奈、関井修平、師田まどか、角美奈子、岡本裕之、伊丹純．臨床病期Ⅰ期、Ⅱ期下咽頭癌に対する強度変調放射線治療の治療成績．日本放射線腫瘍学会 第26回学術大会 2013年10月18日 青森．

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

分担研究報告書
厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
頭頸部癌に対する IMRT の有用性に関する研究
分担研究者 土屋 和彦（北海道大学病院 放射線治療科）

研究要旨

当院では 2000 年以降上咽頭癌の治療は化学放射線同時併用療法を原則としている。今年度は昨年の研究に引き続き症例、観察期間を延ばし検討を行った。併用化学療法として 2000-2005 年まで CDDP/5-FU(FP)を照射中 2 コース、それ以降 2011 年まで weekly CDDP(wCDDP)を照射中 5 コースを原則とした。照射法は 2000-2004 年まで 3DCRT,2005 年以降 IMRT を原則とした。今回併用化学療法の違い及び照射法の違いによる治療成績、IMRT による照射後口腔内乾燥への影響を検討した。FP 群 25 例、wCDDP 群 30 例の計 55 例がこの期間に治療されており観察期間は FP 群 7-129 ヶ月、wCDDP 群 9-74 ヶ月。wCDDP 群の方が stage II の症例数が多い傾向にあった。3 年全生存率、無増悪生存期間は FP 群で 80%,59%、wCDDP 群で 86%,51%でいずれも 2 群間に有意差を認めなかった。急性期有害事象は FP 群の方が Gr.4 皮膚炎が多く、wCDDP 群の方が Gr.3 以上の白血球減少の頻度が高かった。照射法による成績に有意差は認めなかった。口腔内乾燥は IMRT 治療例の方が 3DCRT に比し軽度であった。

研究目的

当院では上咽頭癌の治療は化学放射線同時併用療法を原則としている。併用化学療法として 2000 年-2005 年までは CDDP/5-FU(FP)を照射中に 2 コース、それ以降は 2011 年までは weekly CDDP(wCDDP)を照射中に 5 コースを原則として治療を行った。また照射法としては 2000-2004 年までは 3DCRT,2005 年以降は原則強度変調放射線治療 (IMRT) で治療を行った。今年度は昨年に引き続き症例および経過観察期間を増やし成績を検討すると共に IMRT と 3DCRT 感での成績の違いについても検討を加えた。

A. 研究方法

2000 年から 2011 年の期間中、当院で化学放射線同時併用療法を施行した II-IV 期上咽頭癌患者に関し治療成績、有害事象を調べ併用化学療法別に後ろ向きに比較検討を行うとともに IMRT の導入前後における放射線治療後の口腔内乾燥の程度、また照射法の違いによる治療成績を比較検討した。

（倫理面への配慮）

国の倫理指針および当院自主臨床研究事務局によって承認された内容を遵守し研究を行った。患者のプライバシーの保護に十分配慮し、個人情報が出ないよう細心の注意を払った。

B. 研究結果

FP 群 25 例、wCDDP 群 30 例の計 55 例がこの期間に治療されていた。観察期間は FP 群 7-129 ヶ月（中央値 86）、wCDDP 群 8-74 ヶ月（中央値 43）。全患者の 3 年 overall survival rate, progression free survival rate はそれぞれ 84%、54%であり、FP 群で 80%、59%、wCDDP 群で 86%、51%で 2 群間に有意差を認めなかった。FP 群の 7 例（24%）に Grade 4 の皮膚炎を認めたが wCDDP 群では 1 例も認めなかった（ $p = 0.0025$ ）。一方 Grade 3-4 の白血球減少の頻度は wCDDP 群が有意に高かった（ $p = 0.0001$ ）。患者を 3DCRT と IMRT の 2 群に分けて検討したところ 3 年 overall survival rate, progression free survival rate に有意差を認めなかった（それぞれ $p = 0.48$, $p = 0.87$ ）。Grade 0-1 の口腔内乾燥の頻度に関しては 3DCRT に比し IMRT の方が有意に高かった（ $p = 0.006$ ）。

C. 考察

他の報告に比べ無増悪生存期間はやや悪い傾向にあったが全生存率はほぼ同等であった。口腔内乾燥に関しては IMRT の方が Grade 0-1 の割合が有意に高く耳下腺線量低減が効いているものと考えられた。

D. 結論

急性期有害事象の違いはあるが 2 つの併

用化学療法間で治療成績に差は認められなかった。また照射法による治療成績の違いは認めなかった。IMRT により口腔内乾燥は軽度となる傾向があった。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 土屋和彦 安 耕一 木下留美子 鬼丸力也 白 博樹 本 明宏 福田諭 清水康 秋田弘俊

II-IV 期上咽頭癌に対する化学放射線同時併用療法：併用化学療法に関する後ろ向き比較検討．第 37 回頭頸部癌学会、東京、2013

2) 土屋和彦 安田耕一 西川昇 原田慶一 西川由記子 鬼丸力也 白土博樹 本間明宏 福田諭 田口純 清水康

当院における II-IV 期上咽頭癌に対する化学放射線同時併用療法．

日本放射線腫瘍学会第 26 回学術大会、青森、2013

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

研究成果の刊行に関する一覧

- 1) Nishi T, Nishimura Y, Shibata T, Tamura M, Nishigaito N, Okumura M. Volume and dosimetric changes and initial clinical experience of a two-step adaptive intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 106:85-89, 2013
- 2) Matsumoto K, Okumura M, Asai Y, Shimomura K, Tamura M, Nishimura Y. Dosimetric properties and clinical application of an a-Si EPID for dynamic IMRT quality assurance. *Radiol Phys Technol* 6:210-218, 2013
- 3) 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* 54:1078-1084, 2013
- 4) Kawakami H, Okamoto I, Terao K, Sakai K, Suzuki M, Ueda S, Tanaka K, Kuwata K, Morita Y, Ono K, Nishio K, Nishimura Y, Doi K, Nakagawa K. Human papillomavirus DNA and p16 expression in Japanese patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Medicine* 2(6):933-941, 2013
- 5) 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* 54:98-107, 2013
- 6) 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 Clin Oncol* 43:476-482, 2013
- 7) 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
- 8) 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 Clin Oncol 43:719-725,2013

9) Kawashima M, Ariji T, Kameoka S, Ueda T, Kohno R, Nishio T, Arahira S, Motegi A, Zenda S, Akimoto T, Tahara M, Hayashi R. Locoregional control after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma with an anatomy-based target definition. Jpn J Clin Oncol 43: 1218-1225, 2013

10) Yasuda K, Onimaru R, Okamoto S, Shiga T, Katoh N, Tsuchiya K, Suzuki R, Takeuchi W, Kuge Y, Tamaki N, Shirato H. [18F]fluoromisonidazole and a new PET system with semiconductor detectors and a depth of interaction system for intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 85:142-7, 2013