

# 17-18 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

主任研究者 国立がんセンター中央病院 加賀美芳和

## 研究成果の要旨

わが国の放射線治療では治癒を目的とする場合、1回1.8-2.0Gyで6-7週の治療期間で行うことが標準的方法である。長期間の通院あるいは入院生活は患者に多大な負担をかけている。仕事、家庭の都合で治療期間の短縮を希望する患者は少なくない。多施設共同臨床試験により治療期間短縮の放射線治療の安全性、有用性を評価することはわが国の標準治療法に変革をもたらす患者の負担が少ない治療法を可能とする。また治療期間短縮はより多数の患者の治療が可能となり、急速に増大している治療患者の治療開始までの待機期間短縮にも寄与すると思われる。国立がんセンター中央病院および東病院で行われた「T1、T2N0M0 声門がんに対する一回線量2.4Gyによる加速放射線治療の安全性と有効性についての研究」の成果を基礎に声門がんⅠ、Ⅱ期を対象として「T1-2N0M0 喉頭癌（声門癌）に対する放射線治療の加速照射法と標準分割法のランダム化比較試験」プロトコールコンセプトを作成した。このコンセプトはJCOGでの審査で承認された。今後はプロトコールを完成させしだい症例登録を開始することとなる。

## 研究者名および所属施設

| 研究者名       | 所属施設および職名            | 分担研究課題                         |
|------------|----------------------|--------------------------------|
| 加賀美芳和      | 国立がんセンター中央病院 医長      | 放射線治療期間の短縮に関する多施設共同試験の確立に関する研究 |
| 晴山 雅人      | 札幌医科大学 放射線医学講座教授     | 放射線治療期間の短縮に関する多施設共同試験の確立に関する研究 |
| 井上 武宏      | 大阪大学大学院 専攻医用制御工学講座教授 | 放射線治療期間の短縮に関する多施設共同試験の確立に関する研究 |
| 西村 恭昌      | 近畿大学医学部 放射線医学講座 教授   | 放射線治療期間の短縮に関する多施設共同試験の確立に関する研究 |
| 萬 篤憲       | 国立病院機構 東京医療センター 医長   | 放射線治療期間の短縮に関する多施設共同試験の確立に関する研究 |
| 古平 毅<br>班友 | 愛知県がんセンター中央病院 医長     | 放射線治療期間の短縮に関する多施設共同試験の確立に関する研究 |
| 富高 悦司      | 熊本医療センター 医長          | 転移性骨腫瘍の照射期間短縮に関する研究            |

## 研究報告

### 1 研究目的

わが国の放射線治療では治癒を目的とする場合、1回 1.8-2.0Gy で6-7週の治療期間で行うことが標準的方

法である。長期間の通院あるいは入院生活は患者に多大な負担をかけている。仕事、家庭の都合で治療期間の短縮を希望する患者は少なくない。また放射線治療期間の短縮は頭頸部腫瘍、子宮頸がんなどでは治療成績の向上を示唆する報告もされている。

国立がんセンター中央病院では一回線量を増量して乳房温存療法での放射線治療期間を5週から3週とする治療方法、および声門がんでは7週を5週とする治療方法を臨床試験として行い短期間の観察ではあるが安全性に問題がないことが確認できている。

同様の臨床試験を多施設共同で行い治療期間短縮の放射線治療の安全性、有用性を評価することはわが国の標準治療法に変革をもたらす患者の負担が少ない治療法を可能とする。また治療期間短縮はより多数の患者の治療が可能となり、急速に増大している治療患者の治療開始までの待機期間短縮にも寄与すると思われる。

## 2 研究方法

今年度は声門がんⅠ、Ⅱ期を対象に短治療期間群（一回照射 2.4Gy）と標準群（一回照射 2.0Gy）の2群での比較試験施行するための準備を開始する。声門がんⅠ、Ⅱ期を対象とした比較試験は国立がんセンター中央病院および東病院で行われた「T1、T2N0M0 声門がんに対する一回線量 2.4Gy による加速放射線治療の安全性と有効性についての研究」の成果を基礎に行われる。この試験は国立がんセンターIRB承認後1999年6月から2001年12月に症例登録が行われた。声門がん T1、T2N0M0を対象に1回線量を 2.4Gy と増量し治療期間を短縮する加速放射線治療が標準的治療である1回 2.0Gy での治療との比較試験を行うに足る安全性と有効性を有するかどうかを検討することを目的とした。primary endpoint は晩期有害事象の頻度と重篤度、secondary endpoint は原発局所制御期間、治療終了時点での腫瘍消失の有無、急性期有害事象の頻度と重篤度であった。この試験は国立がんセンターIRB承認後1999年6月から2001年12月に47症例登録が行われた。観察期間：3-69月（中央値 53月）でGrade3 晩期有害事象は1例 2.1%であった。急性期有害事象 Grade3も1例のみであった。原発局所制御は5年で90.5%±4.5であった。以上より一回線量 2.4Gy による加速放射線治療は安全性に問題なく有効性も高い治療であると考えられた。この治療を試験治療として一回線量 2.0Gy を標準治療群とする第Ⅲ相試験を行うこととした。臨床試験実施に向けコンセプトの作成を行う。その後コンセプトに基づき実施計画書を作成する。

## 3 研究成果

厚生労働省がん研究助成金（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（主任研究者；小口正彦）との共同研究として「T1-2N0M0 喉頭癌（声門癌）に対する放射線治療の加速照射法と標準分割法のランダム化比較試験」プロトコールコンセプトを作成した。

コンセプトの概要を下記に記載する。

試験の目的は病理組織学的に扁平上皮癌と診断された声門癌（T1-2N0M0、UICC 2002）に対し、一回線量を 2.4Gy に増加させた加速照射法が一回 2 Gy を用いた標準的分割法に比較して同等以上の効果が得られることを検証することである。Primary endpoint は3年喉頭無増悪生存率、Secondary endpoints は急性有害事象割合、晩期有害事象割合、生存期間、無イベント生存期間、無増悪生存期間、総治療期間、Complete Response (CR) 割合である。患者選択の適格規準は 1) 扁平上皮癌と病理組織診断がされた声門癌、2) T1-2N0M0 (UICC 2002) ただし声門の運動制限のある T2 は除外、3) 年齢 20 才以上 80 才以下 4) 以前に頭頸部腫瘍に対する化学療法、手術療法、放射線療法を受けていないこと、5) ECOG の Performance Status (PS) 0~2、6) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られていることである。プロトコール治療の照射方法は一日一回週 5 回の標準分割法による治療を行う。計画標的体積 (Planning Target Volume) の上縁は thyroid notch をこえ、下縁は輪状軟骨を含む。前縁は皮膚縁の 1 cm 上方とし後縁は椎体前縁にかかる。声門下部への進展を伴う病変の場合には下縁は第 1 気管軟骨輪を含む。CTV+各方向 1 cm の範囲が含まれる。照射野が 5 cm×5 cm を下回らないよう配慮する。照射野の面積は 50 cm<sup>2</sup> を超えないこととする。線量・分割・総線量は試験治療群（加速照射）では 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 日間であり、対照群（標準分割）では 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 日間である。いずれの治療群でも許容日数以内で予定総線量に達した場合にプロトコール治療完了とする。効果判定方法は本疾患は喉頭ファイバーによる診断が基準となり Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) にはそぐわないと思われるため、喉頭ファイバーによる病変の消失の確認を持って CR とする。CR の判定は少なくとも一ヵ月以上の間隔のある連続 2 回の喉頭ファイバーによる判定を持って病変の消失と判定する。治療後の効果判定は1年までは1ヵ月毎、

2年までは2ヵ月毎、3年までは3ヵ月毎定期的に評価を行う。治療中および治療終了後の有害反応についてはCTCAE ver3.0にて評価を行う。1年までは1ヵ月毎、2年までは2ヵ月毎、3年までは3ヵ月毎定期的に評価を行う。

予定症例数は各群180例、両群計360例である。参加予定施設のアンケート調査の結果、この1年間に1施設平均T1N0 8.8例、T2N0 4.4例、合計13.2例の治療実績があった。現「先進的高精度三次元放射線治療による予後改善に関する研究」班16施設に10施設が新規に参入して予定参加施設は26施設と予想される。活動性の重複がんを有する症例の除外や同意取得困難などの理由から、実際の登録施設での登録見込みを年間約78~104例と予想すると4年間の予定登録期間で必要登録数の360例は達成可能であると考えられる。

以上のコンセプト案はJCOGでの審査で承認された。今後は厚生労働科学研究費補助金効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「がん臨床研究事業」「先進的高精度三次元放射線治療による予後改善に関する研究」班（主任研究者 平岡真寛）、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 主任研究者（小口正彦）厚生労働省がん研究助成金指定研究（17指-5）「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班（主任研究者 福田治彦）の各研究組織との共同研究として臨床試験を行う。プロトコールコンセプトに基づきプロトコール作成を開始している。2006年度中には症例登録を開始する予定である。

#### 4 倫理面への配慮

本研究で施行される全ての臨床試験はヘルシンキ宣言に則り作成する。作成された臨床試験は各施設の倫理審査委員会の承認を得、得られた施設のみが臨床試験に参加するものとする。試験に適格の患者には文書により説明し同意を得られた対象者のみに試験を実施するものとする。

#### 研究成果の刊行発表

##### 外国語論文

- Morizane C, Kagami Y, et al.: Chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma in elderly patients. *Oncology*. 68(4-6):432-7. 2005
- Yonemori K, Kagami Y, et al.: Pro-gastrin-releasing peptide as a factor predicting the incidence of brain metastasis in patients with small cell lung carcinoma with limited disease receiving prophylactic cranial irradiation. *Cancer*. Aug 15;104(4):811-6. 2005
- Ishikura S, Kagami Y, et al.: Japanese multicenter phase II study of CHOP followed by radiotherapy in stage I-II, diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Cancer Sci*. Jun;96(6):349-52. 2005
- Sakata KI, Hareyama M, et al.; Analysis of Local Control in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma According to the WHO Classification. *Strahlenther Onkol*. 181(6):385-91. 2005
- Someya M, Hareyama M, et al.: The association of DNA-dependent protein kinase activity with chromosomal instability and risk of cancer. *Carcinogenesis*. 112(16); 2005
- Shimizutani K, Inoue T, et al: Late complications after high-dose-rate interstitial brachytherapy for tongue cancer. *Oral Radiol* 21:1-5. 2005
- Yamazaki H, Inoue T: Pelvic irradiation-induced eosinophilia is correlated to prognosis of cervical cancer patients and transient elevation of serum interleukin 5 level. *Radiat Med* 23(5): 317-321, 2005.
- Sumida I, Inoue T, et al: Optimization of dose distribution for HDR brachytherapy of the prostate using Attraction-Repulsion Model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; in press
- Sai H, Nishimura Y, et al.: Long-term results of definitive radiotherapy for stage I esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 62:1339-44, 2005
- Nishimura Y, et al.: Importance of the initial volume of parotid glands in xerostomia for patients with head and neck cancers treated with IMRT. *Jpn J Clin Oncol* 35:375-379, 2005
- Suzuki M, Nishimura Y. et al. Are there dose-rate effects on cell killing following irradiation by intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Austral-Asian J Cancer* 4: 151-154, 2005
- Suzuki M, Nishimura Y. et al. Glioblastoma multiforme: case study. In *Intensity Modulated Radiation Therapy; A clinical perspective*, Eds.

- Mundt AJ, Roeske JC, BC Decker, pp.253-256, 2005
13. A Yorozu. :Radiotherapy for nodal recurrence after chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. Esophagus 2:21-23, 2005
  14. T. Ohashi, A. Yorozu, et al. Acute urinary morbidity following I-125 prostate brachytherapy. Int J Clin Oncol 10:262-268, 2005
  15. Akira Yokomizo, Nihei K, et al. Randomized controlled trial to evaluate radiotherapy +/- endocrine therapy vs. endocrine therapy alone for PSA failure after radical prostatectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0401.
  16. Ishikura S, Nihei K, et al. A phase II study of hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) following induction cisplatin (CDDP) and vinorelbine (VNR) for stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; (in press)
  17. Kodaira T, et al.: Phase I trial of weekly docetaxel and concurrent radiotherapy for head and neck cancer in elderly patients or patients with complications. Jpn J Clin Oncol. 35:173-6, 2005.
  18. Toita T, Kodaira T, et al. Radiotherapy for uterine cervical cancer: results of the 1995-1997 patterns of care process survey in Japan. Jpn J Clin Oncol. ;35:139-48. 2005
  19. Karasawa K, Kodaira T, et al. Treatment outcome of breast-conserving therapy in patients with positive or close resection margins: Japanese multi institute survey for radiation dose effect. Breast cancer;12:91-98. 2005
  20. Ichimiya, Kodaira T, et al. Treatment results of stage I oral tongue cancer with definitive radiotherapy. Oral Oncol. ;41:520-5. 2005
  21. Kodaira T, et al. Single-institute phase I/II trial of alternating chemoradiotherapy with 5-FU and nedaplatin for esophageal carcinoma. Anticancer Research. in press
  22. Kawashima M. Kagami Y. et al. Prospective trial of radiotherapy for patients 80 years of age or older with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Mar 15;64(4):1112-21 2006
  - 線 50:619-624, 2005
  2. 萬 篤憲、他前立腺癌の小線源治療 日医放 65:87-91, 2005
  3. 佐藤智春、萬 篤憲. 他前立腺永久挿入密封小線源治療におけるI-125 シード線源の脱落と回収 日放腫会誌 16:121-127, 2005
  4. 深田淳一、萬 篤憲. 他I-125 シード線源による前立腺密封小線源治療を受けた患者に対する 1cm線量当量率の測定 日放腫会誌 17:123-127, 2005
  5. 萬 篤憲. 他前立腺密封小線源療法におけるI-125 シード線源の肺塞栓 65:121-123, 2005
  6. 萬 篤憲. 他放射線治療グリーンマニュアル 小線源治療、消化器 202-217、56-59, 2005
  7. 一宮 結加子、古平 毅、他口腔底癌の放射線治療成績 日放腫会誌 17 ; 103-107. 2005.
  8. 古谷 和久、古平 毅、他浅側頭動脈カテーテルからの持続動注と放射線治療の併用療法：III, IV期舌癌を中心として 頭頸部癌 31(3);419-423. 2005.
  9. 篠田 充功、古平 毅、他PCSによる子宮頸癌術後放射線治療の現状 -95-97 PCS, 99-01 PCSの比較からの検討-癌の臨床(掲載予定)
  10. 古平 毅、他子宮頸癌非手術(根治的放射線治療)症例におけるPatterns of Care Study(PCS)95-97, 99-01 調査の比較からみるevidenceの臨床への浸透 癌の臨床(掲載予定)

#### 日本語論文

1. 萬 篤憲、他I-125 永久挿入小線源治療 臨床放射