

研究課題: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

課題番号:H21 - がん臨床 - 一般 - 018

研究代表者: 国立がんセンター中央病院放射線治療部医長 加賀美 芳和

## 1. 本年度の研究成果

JCOG 放射線治療グループにおいて「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」(JCOG0701) (『声門がん』)の症例集積および「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研究」(PC604) (『乳癌』)のプロトコール作成を行い放射線治療期間短縮による有効性と安全性を検討している。『声門がん』の付随試験として「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關与する遺伝子多型の解析研究」を行う。「限局性前立腺癌に対する寡分割照射法の臨床第Ⅱ相試験」についてもプロトコールコンセプト作成し JCOG 放射線治療グループで実施するかを検討中である。

以下に研究の進捗状況について報告する。

1)「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」JCOG でプロトコールが 2007 年 8 月承認され各施設の倫理審査委員会 (IRB) で承認された施設から症例登録行っている。この試験の目的は病理組織学的に扁平上皮癌と診断された T1-2N0M0 声門癌患者に対する一回線量を 2.4 Gy に増加させた加速照射法の遠隔成績と、一回 2 Gy の標準的分割法の遠隔成績をランダム化比較試験により比較評価(非劣性)する、ことである。Primary endpoint は 3 年無増悪生存割合、Secondary endpoints は全生存期間、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、有害事象である。治療内容:A 群、標準治療群は一回線量 2 Gy 週 5 回の標準分割照射法で 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。B 群、試験治療群は一回線量 2.4 Gy 週 5 回の加速照射法で 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 日間である。対象は以下の通りである。1)原発部位が声門。2)病理組織学的に扁平上皮癌と診断。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。4)胸部 X-P および頸部造影 CT で N0 かつ M0。5)祝祭日に関する条件をみたく治療計画をたてる事が登録前に可能。6)20 歳以上 80 歳以下。7)PS0-1。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)試験参加について患者本人から文書で同意。予定登録数と研究期間:予定登録患者数は 360 名、登録期間は 4 年間、追跡期間は登録終了後 3 年、総研究期間 7 年を予定している。2009 年 11 月現在 163 例が登録されている。ほぼ予定の登録状況である。

2)付随研究として「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關与する遺伝子多型の解析研究」を計画し現在 JCOG でプロトコール審査中である。声門癌放射線治療による急性および晩期有害事象の発生とその強さおよび放射線治療効果に關与する遺伝子多型のうち特に一塩基多型 (single nucleotide polymorphism :SNP)を明らかにすることを

目的としている。

3)「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研究」JCOG でプロトコールコンセプトの 2006 年 12 月承認後プロトコール作成し現在二次審査中で今年度内には症例登録が開始できる見込みである。この試験の目的は浸潤性乳癌の乳房温存手術後で切除断端に腫瘍細胞の露出がない症例を対象として、術後残存乳房への短期照射法「全乳房照射 42.56Gy/16 分割/22 日間(断端近接症例では腫瘍床追加照射 10.64Gy/4 分割/4 日間あり)」が、我が国において安全に施行可能かを確認することである。Primary endpoint は遅発性有害事象(Grade 2 以上)発生割合、Secondary endpoints は急性有害事象発生割合、5 年患側乳房内無再発生存率、5 年無再発生存率、5 年全生存率、乳房整容性、総治療期間である。対象は以下の通りである。1)乳房温存療法が施行され病理組織学的に浸潤癌。2)原発腫瘍が単発で臨床的腫瘍径が 3 cm 以下。3)切除断端に顕微鏡的に腫瘍細胞の露出がない。4)病理組織学的に腋窩リンパ節転移が 3 個以下。(センチネルリンパ節生検で転移が認められなければ腋窩郭清は省略することができる。)5)術前先行化学療法が施行されていない。6)ECOG の Performance Status (PS)0~1。7)日本語での説明同意が可能な東洋人の女性。8)20 歳以上 75 歳以下。9)試験参加について本人から文書による同意。登録数 360 例、症例集積期間、1 年間、追跡期間、登録終了後 5 年を予定している。付随試験として「声門がん」と同様に遺伝子多型の解析研究を予定している。

4)「限局性前立腺癌に対する寡分割照射法の臨床第Ⅱ相試験」現在プロトコールコンセプト作成中である。

## 2. 研究成果の意義及び今後の発展性

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6-8週の治療期間で行うことが標準的方法である。治療によ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。臨床試験により治療期間を短縮した治療方法の有効性、安全性が確認されると①患者の経済的負担が軽減、②必要通院日数・入院日数が減少し精神的ならびに時間的負担が軽減、③施設、医療スタッフへの負担が軽減でき医療資源を有効に活用できるなどが実現できる。

「声門がん」「乳がん」試験に付随した試験である「遺伝子多型の解析研究」で放射線治療による急性および晩期有害事象の発生とその強さおよび放射線治療効果に関与する遺伝子多型が判明すると治療の個別化が可能となってくる。

## 3. 倫理面への配慮

本研究に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)および臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)に従って本研究を実施する。作成された臨床試験は JCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)で承認された後、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。登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB 承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、試験について

の説明を行った以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼し患者本人から同意を得る。個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、「JCOG プライバシーポリシー」に従い万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。

#### 4. 発表論文

- (1) Yamaguchi M, Oguchi M, Kagami Y, et al.: Phase I/II Study of Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol* 2009;27:5594-5600.
- (2) Toita T, Oguchi M, Kodaira T, Shikama N, Kagami Y, et al.: Quality Assurance in the Prospective Multi-institutional Trial on Definitive Radiotherapy Using High-dose-rate Intracavitary Brachytherapy for Uterine Cervical Cancer: The Individual Case Review. *J Clin Oncol* 2009.in press.
- (3) Sanuki-Fujimoto N, Kagami Y, et al.: Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. *Radiother Oncol*;91:433-437. 2009.
- (4) Nakajima TE, Kagami Y, et al.: A phase I trial of 5-fluorouracil with cisplatin and concurrent standard-dose radiotherapy in Japanese patients with stage II/III esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* ;39:37-42. 2009.
- (5) Kato H, Kagami Y, et al.: A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Jpn J Clin Oncol* ;39:638-643. 2009.
- (6) Hashimoto K, Kagami Y, et al.: Palliative radiation therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer: a single institute experience. *J Cancer Res Clin Oncol* ;135:1117-1123.2009.
- (8) Utsumi, T., Yoshioka, Y., et al., Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer* 2009; in press
- (9) Sumida, I., Yoshioka, Y., et al., Verification of air-kerma strength 125I seed for permanent prostate implants in Japan. *Int J Clin Oncol* 2009; in press
- (10) Isohashi, F., Yoshioka, Y., et al., Rectal dose and source strength of the high-dose-rate iridium-192 both affect late rectal bleeding after intracavitary radiation therapy for uterine cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; in press
- (11) Mabuchi, S., Yoshioka, Y., et al., Postoperative concurrent nedaplatin-based chemoradiotherapy improves survival in early-stage cervical cancer patients with adverse risk factors. *Gynecol Oncol* 2009; in press
- (12) Kobayashi, S., Yoshioka, Y., et al., Impact of postoperative irradiation after non-curative resection of hilar biliary cancer. *J Surg Oncol* 2009; in press
- (13) Harada, H., Yoshioka, Y., et al., Radiological response and clinical outcome in patients with femoral bone metastases after radiotherapy. *J Radiat Res* 2009; in press
- (14) Mabuchi, S., Yoshioka, Y., et al., Concurrent weekly nedaplatin, external beam radiotherapy, and high-dose rate brachytherapy in patients with FIGO stage IIIB cervical cancer: a comparison with a cohort treated by radiotherapy alone. *Gynecol Obstet Invest* 2009; in press
- (15) Tomita N, Kodaira T. The Impact of Radiation Dose and Fractionation on Outcomes for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (in press).
- (16) Nishimura, Y., Shibata, T., et al. A Two-step Intensity-modulated Radiation Therapy Method for Nasopharyngeal Cancer: The Kinki University Experience *Jpn J Clin Oncol* 2009 (in press)
- (17) Okubo, M., Shibata, T., et al. Radiation treatment planning using positron emission and computed

- tomography (PET/CT) for lung and pharyngeal cancers: a multiple thresholds method for FDG activity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 (in press)
- (18) Nakamura K, Akimoto T, et al. Phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin in patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0706). *Jpn J Clin Oncol.* 39(7):460-3, 2009.
- (19) Sasaki, T., Mitsumori, M. et al., T. Radiotherapy for patients with localized hormone-refractory prostate cancer: results of the Patterns of Care Study in Japan. *BJU Int.* 2009
- (20) Ogawa, K., Mitsumori, M. et al.. External beam radiotherapy for clinically localized hormone-refractory prostate cancer: clinical significance of Nadir prostate-specific antigen value within 12 months. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (74) 3 759-765. 2009
- (21) Nishimura, Y., Mitsumori, M., et al.. A randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: Short-term infusion versus protracted infusion chemotherapy (KROSG0101/JROSG021). *Radiother Oncol.* (92) 2 260-265. 2009
- (23) Nakamura, K., Mitsumori, M. et al.. Patterns of Radiation Treatment Planning for Localized Prostate Cancer in Japan: 2003-05 Patterns of Care Study Report. *Jpn J Clin Oncol.* 2009
- (24) Mitsumori, M., et al.. Impact of radiation therapy on breast-conserving therapy for breast cancer in Japanese women: a retrospective analyses of multi-institutional experience. *Kansai Breast Cancer Radiation Therapy Study Group. Oncol Rep.* (21) 6 1461-1466. 2009
- (25) Matsumoto, K., Mitsumori, M. et al.. Questionnaire survey of treatment choice for breast cancer patients with brain metastasis in Japan: results of a nationwide survey by the task force of the Japanese Breast Cancer Society. *Jpn J Clin Oncol.* (39) 1 22-26. 2009
- (26) Kenjo, M., Mitsumori, M. et al. Radiation therapy for esophageal cancer in Japan: results of the Patterns of Care Study 1999-2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (75) 2 357-363. 2009
- (27) Yanagisawa R, Shikama N et al. Low toxicity of a conditioning with 8-Gy total body irradiation, fludarabine and cyclophosphamide as preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric hematological malignancies. *Pediatr Transplant.* 13(6):737-45, 2009.
- (27) Nakamura M, Shikama N, et al. Cisplatin and weekly docetaxel with concurrent thoracic radiotherapy for locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 63: 1091-1096, 2009.
- (28) Koiwai K, Shikama N et al. Risk factors for severe dysphasia after concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol* 39(7):413-7, 2009.
- (29) Ohigashi H, Nishiyama K Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative full-dose gemcitabine, concurrent three-dimensional conformal radiation, surgery, and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer. *Ann Surg.* 250(1); 88-95, 2009
- (30) Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al.: Phase I/II Study of Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol.* 2009.
- (31) Morota M, Oguchi M, et al.: Late toxicity after definitive concurrent chemoradiotherapy for thoracic esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 75(1):122-8. 2009
- (32) Nemoto K, Oguchi M, et al.: Cardiac-sparing radiotherapy for the left breast cancer with deep breath-holding. *Jpn J Radiol.* 27(7):259-63. 2009
- (33) Hyodoh H, Hareyama M, et al.: Effects of blood flow control on clinical outcomes after ethanolamine oleate sclerotherapy for vascular malformations. *Jpn J Radiol.* Oct;27(8):297-302. 2009.
- (34) Inoue T, Hareyama M, et al.: Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for small lung lesions clinically diagnosed as primary lung cancer on radiologic examination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Nov 1;75(3):683-7. 2009.

- (35) Isohashi, F., Yoshioka, Y., et al., High-dose-rate interstitial brachytherapy for previously untreated cervical carcinoma. *Brachytherapy* 8:234-239,2009.
- (36) Yoshioka, Y., et al., External-beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer in Osaka, Japan, 1995-2006: Time trends, outcome, and risk stratification. *Strahlenther Onkol* 185:446-452,2009.
- (37) Konishi, K., Yoshioka, Y., et al., Correlation between dosimetric parameters and late rectal and urinary toxicities in patients treated with high-dose-rate brachytherapy used as monotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:1003-1007,2009.
- (38) Uno, T. Vessel-contouring-based pelvic radiotherapy in patients with uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 39:376-80,2009.
- (39) Akutsu, Y., Uno, T. Clinical and pathologic evaluation of the effectiveness of neoadjuvant chemoradiation therapy in advanced esophageal cancer patients. *World J Surg* 33:1002-9,2009.
- (40) Iyoda, A., Uno, T. Postoperative recurrence and the role of adjuvant chemotherapy in patients with pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138:446-53,2009.
- (41) Kojima H, Yorozu A. New method for obtaining position and time structure of source in HDR remote afterloading brachytherapy unit utilizing light emission from scintillator. *J Applied Clinical Medical Physics* 10:86-95,2009
- (42) Kodaira T. Prospective study of alternating chemoradiotherapy consisted of extended-field dynamic conformal radiotherapy and systemic chemotherapy using 5FU and Nedaplatin for patients with high-risk group of cervical carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 73 (1):251-258, 2009.
- (43) Kodaira T. Aichi Cancer Center initial experience of intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal cancer using helical tomotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 73 (4):1135-1140,2009.
- (44) Ariji Y, Kodaira T. False-positive positron emission tomography appearance with 18F-fluorodeoxyglucose after definitive radiotherapy for cancer of the mobile tongue. *Br J Radiol* 82 (973); e3-7, 2009.
- (45) Tomita N, Kodaira T. A. Favorable outcomes of radiotherapy for early-stage mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Radiother Oncol* 90(2); 231-235, 2009.
- (46) Nakamura T, Kodaira T. Determination of the Irradiation Field for Clinical T1-T3N0M0 Thoracic/Abdominal Esophageal Cancer Based on the Postoperative Pathological Results. *Jpn J of Clin Oncol* 39(2):86-91,2009.
- (47) Tomita N, Kodaira T. Dynamic conformal arc radiotherapy with rectum hollow-out technique for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 90(3):346-352 ,2009.
- (48) Tomita N, Kodaira T. A comparison of radiation treatment plans using IMRT with helical tomotherapy and 3D conformal radiotherapy for nasal natural killer/T-cell lymphoma. *Br J Radiol* 82(981); 756-63,2009.
- (49) Nakamura T, Kodaira T. Clinical outcome of oropharyngeal carcinoma treated with platinum-based chemoradiotherapy. *Oral Oncol.* 45(9); 830-4, 2009.
- (50) Tomita N, Kodaira T. Early salvage radiotherapy for patients with PSA relapse after radical prostatectomy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 135(11); 1561-7, 2009.
- (51) Tomihara K, Hareyama M. et al.: Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa in a young adult with history of allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute leukemia. *Head Neck.* Apr;31(4):565-8. 2009.
- (52) Oue T., Nozaki M., et al., Outcome of pediatric renal tumor treated using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) protocol: a report from the JWITS Group. *Pediatr Surg* 25; 923-929, 2009.

## 5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
加賀美芳和	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	札幌医科大学医学部昭和 53 年卒業放射線腫瘍学	国立がんセンター中央病院放射線治療部	医長
古平毅	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に関する研究	名古屋大学医学部昭和 65 年卒業医学博士放射線腫瘍学	愛知県がんセンター中央病院放射線治療部	部長
鹿間直人	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に関する研究	信州大学医学部昭和 62 年医博・放射線腫瘍学	聖路加国際病院放射線科	医長
晴山雅人	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	札幌医科大学医学部昭和 47 年医学博士・放射線医学	札幌医科大学医学部放射線医学講座・放射線医学	教授
光森通英	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に関する研究	京都大学大学院医学研究科博士課程平成 6 年卒業京大医博(分子医学系専攻)放射線腫瘍学	京都大学大学院医学研究科放射線医学講座放射線腫瘍学・画像応用治療学放射線腫瘍学	准教授
野崎美和子	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に関する研究	群馬大学医学部医学科昭和 56 年年卒業 博士(医学)放射線科学	獨協医科大学放射線科	教授
小口正彦	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	信州大学医学部昭和 58 年医学博士放射線科学	癌研究会有明病院放射線治療科	品質管理担当部長
萬篤憲	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	慶應義塾大学医学部昭和 62 年卒学位同大学専攻放射線科	国立病院機構東京医療センター放射線科	医長

秋元哲夫	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する遺伝子多型の解析研究	群馬大学医学部 昭和 61 年卒業 医学博士放射線腫瘍学	東京女子医科大学 医学部放射線医学教室	准教授
齊藤吉弘	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	群馬大学医学部 昭和 55 年卒 医学博士放射線腫瘍学	埼玉県立がんセンター放射線科	部長
松本康男	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	新潟大学医学部 医学科平成元年卒 医学博士放射線腫瘍学	新潟県立がんセンター新潟病院 放射線治療科	部長
吉岡靖生	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	大阪大学平成 7 年 医学博士放射線腫瘍学	大阪大学医学部 放射線腫瘍学	准教授
柴田徹	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	京都大学大学院 平成 8 年京大医(博) 内科系放射線腫瘍学	近畿大学医学部 放射線腫瘍学部門 放射線腫瘍学	准教授
中村 和正	早期前立腺癌に対する少数分割照射法についての研究	九州大学医学部 昭和63年卒 医学博士医学系研究科生理系専攻	九州大学病院別府先進医療センター放射線治療科	准教授
西山 謹司	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	大阪大学医学部 昭和51年卒	大阪府立成人病センター放射線科	外科系診療局長兼放射線科部長
宇野 隆	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	千葉大学医学部 昭和63年 医学博士・放射線腫瘍学	千葉大学大学院 医学研究院・放射線医学	准教授