

研究課題名：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

課題番号：H23—がん臨床—一般—009

研究代表者：近畿大学医学部放射線腫瘍学部門 教授 西村 恭昌

1. 本年度の研究成果

1) 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)

平成 23 年 5 月から症例登録が開始され、平成 25 年 10 月現在 48 例/75 例の症例が登録された。症例登録施設と登録症例数は、愛知がん中央 (12 例)、近畿大 (10 例)、広島大 (5 例)、国がん東 (4 例)、北海道大 (4 例)、国がん中央 (4 例)、大阪成人病 (3 例)、癌研有明 (2 例)、群馬大 (2 例)、札幌医大 (1 例)、京大 (1 例) である。これまでほぼ予定通りの登録数である。

本研究では IMRT ファントムでの線量測定し、IMRT 品質保証のための施設調査を行っており、すべて症例登録可能施設と認定された。また、新規に参加希望の施設には班会議においてドライラン 2 症例のプロトコールに従った治療計画の提示を行い、プロトコールに従った治療計画ができていることを確認している。登録症例の治療計画は、Washington University, 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、問題点は班会議で検討している。

2) 頸部食道癌 IMRT プロトコール (JROSG12-1)

IMRT を用いた同時ブースト (simultaneous integrated boost; SIB) 法による頸部食道癌プロトコール案が作成された。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 月プロトコール承認された。平成 25 年 3 月から症例登録を開始し、平成 25 年 10 月現在 4 例/44 例の症例が登録された。症例登録施設と登録症例数は、京大 (2 例)、近畿大 (2 例) である。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。

3) 中咽頭癌 IMRT プロトコール

「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」のプロトコールを作成した。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。プロトコールコンセプトは、平成 24 年 9 月 JCOG 運営委員会にて承認された (PC1208)。プロトコールはほぼ完成し、班会議で最終確認が行われた。平成 25 年 11 月一次審査に提出し、年度内の試験開始を目指している。

4) 頭頸部腫瘍術後照射の IMRT プロトコール

頭頸部がんグループで実施中の JCOG1008 において、一部施設において IMRT を許容するプロトコール改訂案を提示し意見交換を行った。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。

2. 前年度までの研究成果

1) 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)の登録を平成 23 年 5 月から開始した。

2) 頸部食道癌 IMRT プロトコール

IMRT を用いた同時ブースト (simultaneous integrated boost) 法による頸部食道癌プロトコールの対象、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 月プロトコール承認された。

3) 中咽頭癌 IMRT プロトコール

T1-2N0-1 を中心とした早期中咽頭がんに対する IMRT 臨床試験を行う方向性が了承された。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 とするプロトコールコンセプトが、平成 24 年 9 月 JCOG 運営委員会にて承認された (PC1208)。

3. 研究成果の意義および今後の発展性

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、これまでの報告では grade 2 以上の唾液腺障害を 20%~30%に低減できており、これまで以上に 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。本研究で実施する第 II 相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。

4. 倫理面への配慮

上咽頭癌に対する IMRT の多施設共同第 II 相臨床試験 (JCOG1015) 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、その他の臨床試験も「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。

5. 発表論文

- 1) Nishimura Y, Hiraoka M, Koike R, Nakamatsu K, Itasaka S, Kawamura M, Negoro Y, Araki N, Ishikawa H, Fujii T, Mitsuhashi N. Long-term follow-up of a randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer (KROSG0101/JROSG021). Jpn J Clin Oncol 42:807-812, 2012
- 2) Shimizu H, Matsushima S, Kinoshita Y, Miyamura H, Tomita N, Kubota T, Osaki H, Nakayama M, Yoshimoto M, Kodaira T. Evaluation of parotid gland function using equivalent cross-relaxation rate imaging applied magnetization transfer effect. J Radiat Res 53:138-144, 2012.
- 3) Nakahara R, Kodaira T, Furutani K, Tachibana H, Tomita N, Inokuchi H, Mizoguchi N, Goto Y, Ito Y, Naganawa S. Treatment outcomes of definitive chemoradiotherapy for patients with hypopharyngeal cancer. J Radiat Res 53; 906-915, 2012
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 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 of Clin Oncol; 43:719-725, 2013.
- 9) 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 (in press)

6. 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③所 属 研 究 機 関 及 び 現 在 の 専 門 (研 究 実 施 場 所)	④所 属 研 究 機 関 に お け る 職 名
西村恭昌	研究総括	近畿大学医学部放射線腫瘍学部門・放射線腫瘍学	教授
柴田 徹	咽頭癌のIMRT	香川大学医学部附属病院・放射線治療部・放射線腫瘍学	教授
田村昌也	放射線治療の品質管理・品質保証	近畿大学大学院医学研究科・医学物理学	講師
石倉 聡	放射線治療の品質管理・品質保証	順天堂大学放射線医学・放射線腫瘍学	准教授
峯村俊行	放射線治療の品質管理・品質保証	国立がん研究センター・医学物理学	研究員
板坂 聡	頸部食道癌のIMRT	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	助教
秋元哲夫	咽頭癌のIMRT	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	咽頭癌のIMRT	愛知県がんセンター中央病院・放射線治療部・放射線腫瘍学	部長
小口正彦	咽頭癌のIMRT	がん研究会 有明病院・放射線治療科・放射線腫瘍学	部長
中村聡明	咽頭癌のIMRT	京都府立医科大学・放射線腫瘍学	特任講師
伊藤芳紀	咽頭癌のIMRT	国立がん研究センター中央病院 放射線治療科・放射線腫瘍学	医長
村上祐司	咽頭癌のIMRT	広島大学大学院・医歯薬保健学研究院・放射線腫瘍学	講師
土屋和彦	咽頭癌のIMRT	北海道大学病院・放射線治療科・放射線腫瘍学	助教