

研究課題 定位放射線治療による予後改善に関する研究
課題番号 H18-がん臨床-一般-014
研究代表者 京都大学大学院医学研究科 教授 平岡 真寛

1. 本年度の研究成果

2004年7月20日に登録を開始した、「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第II相試験」(JCOG0403)を継続し、2008年11月10日に169例の登録を完了した。また、定期モニタリングにより、追跡調査、CRF回収状況のチェック、CRFレビュー等を行うとともに、班会議においてプロトコル逸脱に関する検討、安全性および有効性の評価を行った。現在までのところ試験の遂行上問題となるものは認めていない。また、米国NCIのもとで放射線治療の品質保証活動を行っているAdvanced Technology Consortium(ATC)との共同プロジェクトであるJCOG0403登録全症例のreviewを引き続き実施した。これまでに154例の検討が終了しているが、5例の逸脱を除き97%でプロトコル規定が遵守されており、本試験の質は国際的に見ても極めて高いレベルに保たれており、2009年3月に開催されるInternational Conference on Translational Research(ICTR 2009)にて発表する予定である。また、2008年10月29日に開始された「手術不能または高齢者手術拒否 T2N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療」(JCOG0702)においても、JCOG0403同様にATCとの共同プロジェクトとして登録全症例のreviewを行い、その質を高く保つ予定である。早期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療は欧米でも注目されており、本研究班の成果は、米国放射線腫瘍学会等、主要国際学会で報告されている。

2. 前年度の研究成果

「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療第II相試験」の症例登録を2004年7月20日より開始した。2008年3月末の時点で142例が登録され、ほぼ順調な登録ペースであった。前年度は計2回の班会議を行い、定期モニタリングにより、追跡調査、CRF回収状況のチェック、CRFレビュー等を行うとともに、班会議においてプロトコル逸脱に関する検討、安全性および有効性の評価を行った。また、品質保証活動として、米国NCIのもとで放射線治療の品質保証活動を行っているAdvanced Technology Consortium(ATC)との共同プロジェクトとして、JCOG0403登録全症例のreviewを実施し、検討した126例中3例を除いてプロトコル規定遵守の結果であった。

また、「手術不能または高齢者手術拒否 T2N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療」(JCOG0702)における放射線治療品質管理プログラムの検討を行った。

3. 研究成果の意義および今後の発展性

高齢者ががんの増加、肺がんスクリーニングの普及により、手術不能な早期肺がん患者が数多く発見されるようになってきているが、従来の放射線治療では6-27%の5年生存率しか期待できない。本臨床試験にて、従来の放射線治療を凌駕する治療成績が検証されれば、手術不能な早期非小細胞肺癌に対する標準治療が一気に確立される。また手術成績に比肩しうる成績が得られれば、侵襲が少なくQOLの高い新たな治療法への発展につながるため、その社会的意義は大きい。

本治療法を技術的に研究・発展させたのは日本での研究であり、臨床応用についても先鞭をつけている。この分野の研究は、近年国際的な関心が持たれており、国際的なシンポジウム等が数多く開催されている。米国共同研究グループのRTOGでは、早期肺がんに対する第II相試験(RTOG-0239)がほぼ時を同じくして開始され、欧州でも同様な動きがある。本研究は重要な臨床試験として国際的に注目されており、わが国から世界に先駆けてエビデンスを発信できることは画期的なことである。

また、本治療法は、より進行した病期の肺がん、肝臓がん、前立腺がんなど他の多くの癌種への適用が可能な基盤治療技術である。本研究は、がんの治療成績向上に大きく貢献しうる高精度三次元治療を標準治療として如何に確立するかのモデル研究の役割も担っている。

この研究組織を基に、JCOG内に放射線治療グループを立ち上げたが、2007年度には厚生労働省がん研究助成金計画研究「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」班が「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法のランダム化比較試験」を実施するためにJCOG放射線治療グループに参加した。2008年度にはがん研究助成金「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究」(20S-5)班が放射線治療グループの基盤研究として発足し、同「放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究」(16-12)班の研究も引き継ぐことになった。今後はこの組織を基盤に、放射線治療単独あるいは放射線治療を含む集学的治療の

臨床試験が更に発展するものと期待される。

4. 倫理面への配慮

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変更規準を厳密に設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、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。4) 研究の第三者的監視: 本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

5. 発表論文

1. Norihisa Y., Nagata Y., Takayama K., Matsuo Y., Sakamoto T., Sakamoto M., Mizowaki T., Yano S., Hiraoka M.: Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors., *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 72(2):398-403. 2008.
2. Chevetov AV., Palta JJ., Nagata Y.. Time-dependent cell disintegration kinetics in lung tumors after irradiation. An integrated Monte Carlo dosimetric verification system for radiotherapy treatment planning., *Phy. Med. Biol.* 53; 2413-2423, 2008.
3. Nakamura M., Narita Y., Matuso Y., Narabayashi M., Nakata M., Yano S., Miyabe Y., Matsugi K., Sawada A., Norihisa Y., Mizowaki T., Nagata Y., Hiraoka M.: Geometrical difference in target volumes between slow CT and 4D CT imaging in stereotactic body radiotherapy for lung tumors in the upper and middle lobe., *Med. Phys.*, 35:4142-4148, 2008.
4. 永田 靖: 胸部 III. 肺癌に対する定位放射線治療., 2008 放射線治療計画ガイドライン(日本放射線科専門医会・医会, 日本放射線腫瘍学会, 日本医学放射線学会編集), 136-142, 2008.
5. Ishikura S. Quality assurance of radiotherapy in cancer treatment: Toward improvement of patient safety and quality of care. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:723-729
6. Nakamura K, Ishikura S., et al. Accelerated fractionation versus conventional fractionation radiation therapy for glottic cancer of T1-2N0M0 Phase III study: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 0701). *Jpn J Clin Oncol* 38:387-389, 2008
7. Mizuno H, Ishikura S., et al. Feasibility study of glass dosimeter postal dosimetry audit of high-energy radiotherapy photon beams. *Radiother Oncol* 86:258-263, 2008
8. Imura M, Shirato H., et al. Histopathologic Consideration of Fiducial Gold Markers Inserted for Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy Against Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70 (2); 382 - 384, 2008.
9. Kinoshita R, Shirato H. Three-Dimensional Intrafractional Motion of Breast During Tangential Breast Irradiation Monitored With High-Sampling Frequency Using a Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy System. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70 (3); 931 - 934, 2008.
10. Onimaru R, Shirato H. Steep Dose-Response Relationship for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Using Hypofractionated High-Dose Irradiation by Real-Time Tumor-Tracking Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70 (2); 374 - 381, 2008.
11. Teshima T, Numasaki H, Shibuya H, Nishio M, Ikeda H, Ito H, Sekiguchi K, Kamikonya N, Koizumi M, Tago M, Nagata Y., Masaki H, Nishimura T, Yamada S. JASTRO. Japanese structure survey of radiation oncology in 2005 based on institutional stratification of patterns of care study. *Int. J. radiation Oncology Biol. Phys.* 72(1):144-152, 2008.
12. Takeda A, Sanuki N, Kunieda E, Ohashi T, Oku Y, Takeda T, Shigematsu N, Kubo A. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for primary lung cancer at a dose of 50 Gy total in 5 fractions to the periphery of the planning target volume (PTV) calculated using a superposition algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; (in press).
13. Takeda A, Kunieda E, Takeda T, Tanaka M, Sanuki N, Fujii H, Shigematsu N, Kubo A. Possible Misinterpretation of Demarcated Solid Patterns of Radiation Fibrosis on CT Scans as Tumor Recurrence in Patients Receiving Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(4):1057-65.
14. Takeda A, Kunieda E, Sanuki N, Ohashi T, Oku Y, Sudo T, Iwashita H, Ooka Y, Aoki Y, Shigematsu N, Kubo A. Dose distribution analysis in stereotactic body radiotherapy (SBRT) using dynamic conformal multiple arc therapy (DCMAT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; (in press).
15. Kunieda E, DeLoar HM, Kishitani N, Fujisaki T, Kawase T, Seki S, Oku Y, Kubo A. Variation of dose distribution of stereotactic radiotherapy for small-volume lung tumors under different respiratory conditions. *Phys Med.* 2008; (in press).

16. Kawase T, Takeda A, Kunieda E, Kokubo M, Kamikubo Y, Ishibashi R, Shigematsu N, Kubo A. Extrapulmonary soft-tissue fibrosis resulting from hypofractionated stereotactic body radiotherapy (HSBRT) for pulmonary nodular lesions. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; (in press).
17. Shibamoto Y, Baba F, Oda K, Hayashi S, Kokubo M, et al. Incidence of brain atrophy and decline in mini-mental state examination score after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases: a prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:1168-73
18. Arimura H, Egashira Y, Shioyama Y, et al. Computerized method for estimation of the location of a lung tumor on EPID cine images without implanted markers in stereotactic body radiotherapy Physics in Medicine and Biology (in press)

6. 研究組織

(1) 研究者名	(2) 分担する研究項目	(3) 最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	(4) 所属施設及び現在の専門(研究実施場所)	(5) 所属施設における職名
平岡 真寛	定位放射線治療の研究総括	京都大学医学部昭和 52 年卒・京大医博・放射線腫瘍学	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、腫瘍放射線科学(京都大学)	教授
白土 博樹	定位放射線治療による臨床試験の研究	北海道大学医学部昭和 56 年卒・北大医博・放射線腫瘍学	北海道大学大学院医学研究科放射線医学教室、放射線腫瘍学(北海道大学)	教授
永田 靖	定位放射線治療による臨床試験の研究	京都大学医学部昭和 57 年卒・京大医博・放射線腫瘍学	広島大学病院・放射線治療部(広島大学)	教授
晴山 雅人	定位放射線治療の技術評価の研究	札幌医科大学医学部昭和 47 年卒・札幌医科大医博・放射線腫瘍学	札幌医科大学医学部放射線医学講座、放射線医学(札幌医科大学)	教授
小口 正彦	定位放射線治療の臨床評価の研究	信州大学医学部 昭和 58 年卒・信州大医博・放射線科学	(財)癌研究会有明病院放射線治療科、放射線腫瘍学((財)癌研究会有明病院)	副部長
山田 章吾	定位放射線治療の技術評価の研究	東北大学医学部昭和 50 年卒・東北大医博・放射線腫瘍学	東北大学大学院医学系研究科量子治療学分野、放射線腫瘍学(東北大学)	教授
大西 洋	定位放射線治療のガイドライン作成研究	千葉大学医学部昭和 63 年卒・山梨大医博・放射線腫瘍学	山梨大学医学部放射線科、定位放射線治療(山梨大学)	准教授
久保 敦司	定位放射線治療の線量評価に関する研究	慶應義塾大学医学部 昭和 43 年卒・慶応医博・放射線医学	慶應大学医学部放射線科学教室、放射線医学(慶應大学)	教授
唐澤 克之	定位放射線治療の臨床評価の研究	東京大学昭和 59 年卒・東大医博・放射線腫瘍学	東京都立駒込病院放射線診療科治療部門、放射線腫瘍学(東京都立駒込病院)	放射線診療科部長
石倉 聡	多施設共同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の研究	京都大学医学部平成元年卒・京大医博・放射線腫瘍学	国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部、放射線腫瘍学(国立がんセンター)	がん治療品質管理推進室長
塩山 善之	定位放射線治療の臨床評価の研究	九州大学医学部平成 2 年卒・九大医博・放射線腫瘍学	九州大学病院放射線科、放射線腫瘍学(九州大学)	助教
小久保 雅樹	定位放射線治療の臨床評価の研究	京都大学医学部平成 3 年卒・京大医博・放射線腫瘍学	先端医療センター診療開発部、放射線腫瘍学(先端医療センター)	部長
西尾 禎治	多施設共同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の研究	立教大学大学院理学研究科博士後期課程平成 8 年卒・物理学	国立がんセンター東病院臨床開発センター粒子線医学開発部(国立がんセンター東病院)	粒子線生物学室長