

研究課題名：放射線治療期間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：H24- がん臨床 - 一般 - 007

研究代表者：昭和大学医学部放射線医学講座放射線治療学部門 教授 加賀美 芳和

1. 本年度の研究成果

臨床試験により放射線治療期間短縮の安全性・有効性を検証することが目的の研究である。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）（『声門癌』）、「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」（JCOG0906）（『乳癌』）を施行している。『声門癌』の付随試験として「声門癌放射線治療後の急性粘膜炎および音声機能の変化に関与する遺伝子多型の解析研究」（『遺伝子多型解析』（JCOG0701-A1））は『声門癌』登録症例の試料を集めている。『乳癌』付随試験「乳房温存療法後の短期全乳房照射による急性反応および遅発性有害反応の発生に関与する遺伝子多型解析研究」（『遺伝子多型解析』（JCOG0902-A1））を行う予定である。JCOG 以外の試験としては「前立腺癌に対する IMRT/IGRT 併用寡分割照射法の第 II 相臨床試験」（『前立腺癌』）および「乳房温存療法の術後照射における乳房部分短期照射法の安全性と有効性に関する前向き試験」（『乳癌 APBI』）を行っている。各試験の進捗状況は下記の通りである。

1) 『声門癌』：予定症例登録が終了した。各症例の放射線治療のQAおよび治療効果中央判定は予定通り行った。急性有害事象について解析を開始した。

2) 『乳癌』：予定症例登録が終了した。各症例の放射線治療のQAおよび整容性の評価を行っている。JCOGデータセンターにより、急性有害事象について解析された。登録例312例で不適合例はなくプロトコール治療完了例は304例であった。年齢の中央値は56歳（32歳～75歳）、腫瘍の局在は右169例、左143例、病理組織型は浸潤性乳管癌291例、その他21例であった。急性有害事象（治療開始から90日後までの最も高いGrade）は1) Grade 3以上の急性有害事象はなかった。2) 放射線皮膚炎の発生割合はGrade 1；77.1%、Grade 2；8.2%とこれまで報告されている標準治療の皮膚炎発生割合と比較して増悪はしていなかった。

3) 『遺伝子多型解析』：『声門癌』登録症例の試料を集めている。『乳癌』では未だ試料収集は開始していない。

4) 『前立腺癌』：2012年7月から登録を開始している。2013年8月現在、66例が登録されている。参加施設は20施設である。順調に症例集積が行われている。

5) 『乳癌 APBI』：予定症例 55 例が 2013 年 11 月に症例登録が終了した。

2. 前年度までの研究成果

昨年度までの各試験の進捗状況は下記の通りである。

1) 『声門癌』JCOG でプロトコールが 2007 年 8 月承認され各施設 IRB で承認された施設から症例登録をはじめた。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。プロトコール改訂を 4 回行った。2010 年 9 月に第 1 回中間解析を行い試験継続が承認された。症例登録は 2013 年 1 月 370 例で終了した。各症例の放射線治療の QA および治療効果中央判定は予定通り進捗していた。

2) 『乳癌』 JCOG で 2010 年 2 月承認され、その後各施設 IRB で承認された施設から症例登録をはじめた。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。プロトコール改訂は 2 回行われている。2009 年 St. Gallen コンセンサス会議の推奨に基づく術後補助化学療法 of 適応の変更および、登録期間を 1 年より 2 年 6 月に延長を行った。症例登録は 2012 年 9 月に 312 例となり登録を終了した。登録期間は 2.5 年でありプロトコール改訂により延長した予定登録期間内に登録を完了したことになる。各症例の放射線治療の QA および整容性の中央判定を行った。

3) 『声門癌』『乳癌』において放射線治療の効果、有害事象に関与する遺伝子多型のうち特に一塩基多型を明らかにすることを目的に附随試験を行っている。放射線医学総合研究所重粒子医学センターとの共同研究として行われ試料解析実施は同センターが担当する。先ず『声門癌』でプロトコール作成(JCOG0701-A1)を行い JCOG に承認されたのち施設倫理審査委員会(IRB)承認が得られた施設より試料収集中である。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関与する遺伝子多型のうち特に一塩基多型(SNPs)を明らかにすることを目的としている。『乳癌』付随試験はプロトコールが完成し現在 JCOG 審査中である。承認後各施設 IRB 審査に提出する。乳房温存療法の術後放射線治療による急性期および晩期有害事象の発現に関与している可能性が高い SNPs を同定する探索的研究であるとともに、これまでに報告されている乳房温存療法の術後放射線治療を含む放射線治療の有害事象発生に関与する SNPs が、短期全乳房照射による急性期および晩期有害事象の発現とその程度にも関与しているかどうかを検証することも目的である。

4) 『前立腺癌』は画像誘導(IGRT)を用いた軟部組織照合を併用した強度変調放射線治療(IMRT)による寡分割照射法 70 Gy/28 回/6 週間(1 回 2.5 Gy)が有効かつ安全であるかを探索的に検討する研究である。Primary endpoint：5 年遅発性有害事象発生割合、Secondary endpoints：急性期有害事象発生割合、5 年生化学的無再発生存割合、5 年臨床的無再発生存割合、5 年全生存割合である。登録期間：3 年、追跡期間：登録終了後 5 年、総研究期間：8 年を予定している。IRB 承認が得られた施設より症例登録を開始している。2012 年 11 月現在 9 例登録されていた。データセンターは九州大学病院高度先端医療センター/データセンターに委託している。

5) 『乳癌 APBI』は乳房温存手術後の残存乳房への部分短期照射法「30 Gy/5 分割/10~15 日間」が安全に施行可能かどうかを確認することを目的にした臨床試験である。症例登録を開始した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

臨床試験により短期治療の有効性、安全性が証明されると、現在の放射線治療期間よりは短縮された治療が標準治療と位置づけられる。短期治療は①患者の経済的負担が軽減、②通院日数・入院日数が減少し精神的、時間的負担が軽減、③施設、医療スタッフの負担が軽減し医療資源をさらに有効に活用できるという利点を得られる。

『声門癌』では短期治療の有用性が示されない場合でも現在の治療が標準であることが証明され、エビデンスなく行われてきた短期治療に歯止めがかかる。乳房温存療法患者が放射線治療患者の3割以上の施設がある。『乳癌』で安全性が示され短期治療が標準となると乳癌患者への照射延べ時間が減少する。他疾患の治療機会が増加し放射線治療の恩恵を得る患者を増やす可能性がある。『前立腺癌』では安全性・有効性が証明されると欧米の第Ⅲ相試験の結果も踏まえつつ、短期治療が標準となる。本研究対象の頭頸部癌、乳癌、前立腺癌を合せるとわが国の放射線治療施行例の40%以上を占める。放射線治療患者数は急速に増加し、特に乳癌、前立腺癌の増加は著明であるとの予測されている。短期治療を評価する臨床試験の成果は患者、医療者、医療施設に多大な良好な影響を及ぼしわが国のがん診療に貢献し社会的にも有益性が高いと考える。

付随研究『遺伝子多型解析』により急性・晩期有害事象および治療効果に関与する遺伝子多型が判明すると治療個別化が可能となってくる

4. 倫理面への配慮

本試験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：）に従って本試験を実施する。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。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、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。声門癌と乳癌の付随研究は遺伝子多型に関する研究であるため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の適用範囲である。そのため、各々の参加施設から本研究のために提供され、かつ保存されている試料の利用にあたっては「ヒトゲノム・遺伝子解析研究臨床研究に関する倫理指針」に準拠する。

5. 発表論文

1. Nagao T, Kagami Y et al. Locoregional recurrence risk factors in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes and the impact of postmastectomy radiotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2013;18(1):54-61.
2. Okano S, Kodaira T, Akimoto T, Oguchi M et al. 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.* 2013;43(5):476-82.
3. Nakamura K, Akimoto T, Kagami Y et al. (2012). “Patterns of practice in intensity-modulated radiation therapy and image-guided radiation therapy for prostate cancer in Japan.” *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42(1): 53-57.
4. Nozaki M, Kagami Y et al. (2012). “A multicenter investigation of late adverse events in Japanese women treated with breast-conserving surgery plus conventional

fractionated whole-breast radiation therapy.” Jpn J Clin Oncol. 2012; 42(6): 522-527.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する究項目	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
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	昭和大学医学部放射線医学講座放射線治療学部門	教授
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	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	埼玉医科大学国際医療センター放射線治療科	教授
坂田耕一	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放射線医学講座	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	獨協医科大学越谷病院 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	がん研究会有明病院放射線治療科	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	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	国立がん研究センター東病院臨床開発センター 粒子医学開発部	科長
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	埼玉県立がんセンター放射線治療科	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	大阪大学医学部放射線腫瘍学	准教授
金森修一	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	近畿大学医学部放射線腫瘍学部門	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	九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学	准教授
手島昭樹	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	大阪府立成人病センター放射線治療科	主任部長
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	千葉大学大学院医学研究院放射線医学	教授
伊藤芳紀	放射線治療期間の短縮による治	国立がん研究センター中央病院放射線治療	医長

	療法の有効性と安全性に関する 研究	科	
--	----------------------	---	--