

## 研究の分類・属性

外科系その他

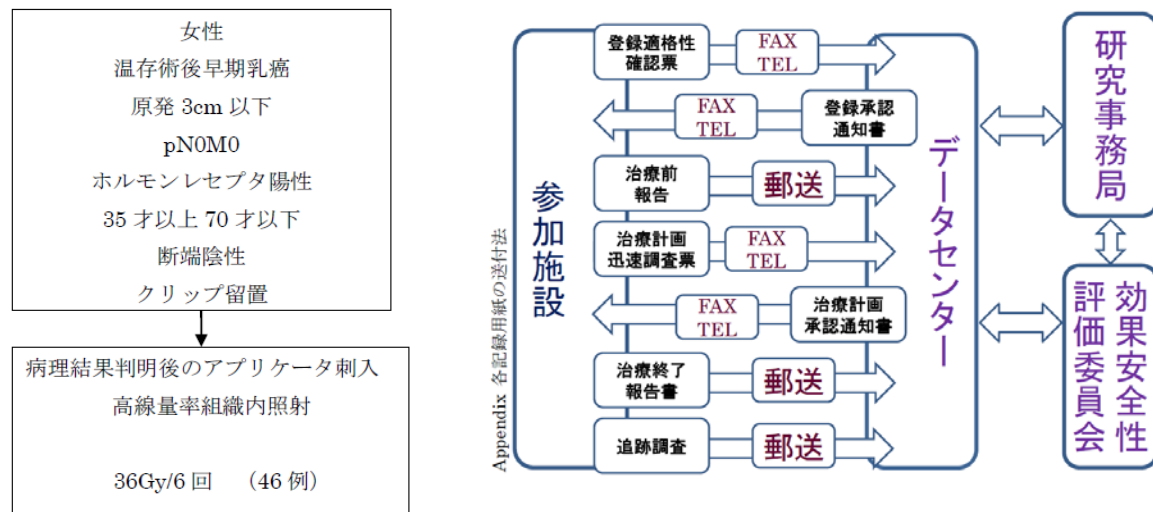
## 研究の概要

高線量率(HDR)イリジウム組織内照射などの密封小線源治療は、がん病巣に集中して放射線照射が可能な優れた治療である。放射線源をがん病巣に直接に配置するため、周辺臓器の被曝線量を抑えつつ病巣に大線量照射が可能であり、呼吸や蠕動などの臓器の生理的な動きによりがん病巣が移動する場合にも正確に治療可能である。しかし、線源配置するための誘導管：アプリータの挿入・刺入は患者にとって侵襲的であり、一定以上の技術を要するので日本国内にて標準放射線治療として普及するまでに至っていない。本研究では、HDR組織内照射等の臨床試験を実施することにより、日本人におけるエビデンスを得て、標準放射線治療の選択肢として確立することを目指す。合わせて臨床試験の品質保証作業により、HDR組織内照射技術の標準化を企図する。

### 1 「3cm以下pNOMO女性乳癌に対する組織内照射を使った 加速乳房部分照射法のfeasibility study」

5-7週間の通院が本人/家族や職場への負担となりやすい。治療期間をこれまでより1-2週間に短縮でき、患者や家族、職場への負担が減る。参加施設のIRB承認を得て、症例登録を開始した。既定の中間解析・モニタリングを行い、feasibilityを確認した。現在症例集積中であり、45/46例が登録され、2011年12月中に登録終了予定である。2012年2月までに主要評価項目に関する解析を終了する予定であり、2012年に学会発表と論文化を行う。

症例登録中の「3cm以下pNOMO女性乳癌に対する組織内照射を使った 加速乳房部分照射法のfeasibility study」について臨床試験のフローチャートとデータ集積方法を示す。



### 2 前立腺がん放射線治療後の再発例に対するHDR組織内照射による救済治療の多施設共同臨床試験

川崎医科大学におけるHDR組織内照射の高い制御率を受けて、多施設共同臨床試験の実施可能性を検討し、3年間で臨床試験ドラフト作成→実施計画書の策定→IRB承認・登録開始まで進めた。海外にても症例数の少ない臨床研究が報告され始めている。今後、症例登録を推進する。

### 3 前立腺がんに対する高精度放射性ヨウ素(I-125)シード療法

放射性ヨウ素シード療法に関する調査研究を実施した。高精度の照射技術や術中計画により、線量増加により外照射や併用療法を最小限にできれば、患者負担軽減につながる。本邦の前立腺がんI-125シード療法に関する継続的な質の向上に必要な回顧的モニタリング研究である。

### 4 眼窩内腫瘍に対する放射性ヨウ素(I-125) プラーク療法の基礎研究と臨床第I/II相試験

埼玉医科大学では、プラーク療法開発のための基礎的研究を行った。

## 5 密封小線源治療コンセンサスガイドラインの改訂支援・ガイドラインの作成

密封小線源療法、特に放射性ヨウ素シード療法の物理QAガイドライン・マニュアルの改訂を支援した。このガイドラインは、臨床試験の少ない密封小線源療法領域の質の向上を図るためにエキスパート・コンセンサスとして作成され、新発見や技術革新の際に継続的に更新・改訂してきている。平成22年度に本研究班のメンバーが主体となり前立腺がんI-125シード療法の物理QAガイドラインおよび臨床治療指針を改訂した。

## 6 今後の画像誘導小線源療法研究のための準備：多施設アンケート調査研究

海外では主流となりつつある画像誘導小線源療法を日本国内での普及させるために、今後の班研究のための準備として、密封小線源治療における計画用CTに関するアンケート調査研究を行った。これを基に、小線源治療計画用CTの開発に向けて、提言書を作成中である。

## 平成 23 年度研究経費

9,328 千円

## 研究班の組織

小口正彦	がん研究会有明病院 放射線治療科・部長	HDR 組織内照射の臨床試験遂行上の 問題点の研究
師田まどか	独立行政法人国立がん研究センター放 射線治療科・医師	HDR 組織内照射の臨床試験遂行上の 問題点の研究
土器屋卓志	埼玉医科大学包括がんセンター放射線 腫瘍科・主任教授	密封小線源療法の標準化の研究
平塚純一	川崎医科大学放射線科・主任教授	前立腺がんに対する HDR 組織内照射 の臨床試験の研究
吉岡靖生	大阪大学大学院医学系研究科・放射線腫 瘍学・准教授	前立腺がんに対する HDR 組織内照射 の臨床試験の研究
秋元哲夫	国立がん研究センター東病院・部長	前立腺がんに対する HDR 組織内照射 の臨床試験の研究
萬篤憲	国立病院機構東京医療センター・放射線 科・部長	密封小線源療法の臨床研究と線量評 価の研究
能勢隆之	日本医科大学多摩永山病院放射線科・準 教授	乳がんに対する HDR 組織内照射の臨 床試験の研究
吉田謙	国立病院機構 大阪医療センター放射線 科・医長	加速乳房部分照射 (APBI) の標準化の ための治療技術指導
斉藤史郎	国立病院機構東京医療センター泌尿器 科・部長	前立腺がんに対する密封小線源治療 の標準化の研究
青木学	東京慈恵会医科大学放射線医学講座・講 師	前立腺がん HDR・LDR 組織内照射技術 の標準化の研究
橋根勝義	四国がんセンター泌尿器科・医師	前立腺 HDR 組織内照射および密封小 線源治療後の QOL に関する研究

## 研究の目的と到達目標及び実績要点

### 全期間

(目的と到達目標)：

高線量率(HDR)イリジウム組織内照射などの密封小線源治療は、周辺臓器の被曝線量を抑えつつ、がん病巣に集中して大線量放射線照射が可能な優れた治療である。放射線源をがん病巣に直接に配置するため、呼吸や蠕動などの臓器の生理的な動きによりがん病巣が移動する場合にも正確に治療可能である。しかし、線源配置するための誘導管：アプリケータの挿入・刺入は患者にとって侵襲的であり、一定以上の技術を要するので、日本国内にて標準放射線治療として普及するまでに至っていない。本研究では、HDR組織内照射等の臨床試験を実施することにより、日本人におけるエビデンスを得て、標準放射線治療の選択肢として確立することを目指す。合わせて臨床試験の品質保証作業により、HDR組織内照射技術の標準化を企図する。

### 1 「3cm以下pNOMO女性乳癌に対する組織内照射を使った 加速乳房部分照射法のfeasibility study」

加速乳房部分照射法は、治療期間をこれまでより1-2週間に短縮でき、患者や家族、職場への負担が減る。体格の良い海外の女性を対象としたプロトコール治療が、日本人女性に対しても適切に行われるかどうかを検証する必要がある。その上で加速乳房部分照射法が本邦の標準治療として成り立つか評価する多施設共同第II/III 相試験が必要である。この準備として本試験のPrimary endpointは、多施設における組織内照射の再現性とした。本邦でも組織内照射を使った加速乳房部分照射法が安全に実施できることを証明する。本試験の品質保証過程が、新規導入施設の教育システムの一環となるようにしたい。

### 2 前立腺がん放射線治療後の再発例に対するHDR組織内照射による救済治療の多施設共同臨床試験

放射線照射で治療される数が急増している今日にあって、放射線治療後の再発症例も今後増加 してくることが予想される。放射線治療後の再発症例に対する救済療法として一般的にはホルモン剤投与が選択される。しかし、ホルモン剤で前立腺癌を根治させることは出来ず、平均2~3年でホルモン抵抗性癌となり、その1~2年で癌死に至る。高額なホルモン剤の長期投与による経済的負担、骨粗鬆症、うつ状態など身体的・精神的負担を無視することは出来ない。このような現状を背景にSalvage 治療としてHDR-BTの可能性を模索する試みがなされている。川崎医科大学におけるHDR組織内照射の高い救済率を受けて、臨床試験を企画した。本試験治療は限局再発例に真の救済を提供できる可能性があるHDR組織内照射技術を職人芸的な個人の経験と技術に基づく治療から普遍性のある科学的判断に基づく治療に交換すべく、多施設共同臨床試験プロトコールを検討し、症例登録を開始する。

### 3 前立腺がんに対する高精度放射性ヨウ素シード療法

高精度の照射技術や術中計画により、線量増加により外照射や併用療法を最小限にできれば、患者負担軽減につながる。放射性ヨウ素シード療法に関する調査研究を実施した。本邦の前立腺がんI-125シード療法に関する継続的な質の向上に必要な回顧的モニタリング研究である。

### 4 眼窩内腫瘍に対する放射性ヨウ素プラーク療法の基礎研究

米国Collaborative Ocular Melanoma StudyによりI-125プラーク眼球温存療法が行われている。放射性ヨウ素プラーク療法を本邦に導入することで、眼球温存療法を推進するできる。現在は眼球摘出が標準治療であるが、眼球摘出を免れる患者が増加することが期待される。埼玉医科大学では、プラーク療法開発のための基礎物理的研究を行ってきた。海外では有効な治療として行われている小線源治療で、本邦にて実施困難な治療法をなくす努力である。

### 5 密封小線源治療コンセンサスガイドラインの改訂支援・ガイドラインの作成

密封小線源療法、特に前立腺がんI-125シード療法の物理QAガイドラインおよび臨床治療指針の改訂を支援する。

### 6 今後の画像誘導小線源療法研究のための準備：多施設アンケート調査研究

海外では主流となりつつある画像誘導小線源療法を日本国内での普及させるために、今後の研究のための準備として、密封小線源治療における計画用CTに関するアンケート調査研究を行った。これを基に、小線源治療計画用CTの開発に向けて、意見書を作成中である。

(第3年次評価時点の実績要点)

### 1 「3cm以下pNOMO女性乳癌に対する組織内照射を使った 加速乳房部分照射法のfeasibility study」

登録を終了し、主要評価項目に関する最終解析を行う。

### 2 前立腺がん放射線治療後の再発例に対するHDR組織内照射による救済治療の多施設共同臨床試験

実施計画書を完成させ、症例登録を開始する。

### 3 前立腺がんに対する高精度放射性ヨウ素シード療法

モニタリング研究を継続する。

### 4 眼窩内腫瘍に対する放射性ヨウ素プラーク療法の基礎研究

基礎物理的研究を報告する。

### 5 密封小線源治療コンセンサスガイドラインの改訂支援・ガイドラインの作成

前立腺がん I-125 シード療法物理 QA ガイドラインおよび臨床治療指針の改訂を支援する。

6 今後の画像誘導小線源療法研究のための準備：多施設アンケート調査研究

アンケート調査研究を基に、小線源治療計画用 CT の開発に向けて、提案書を作成する。

第3年次

(到達目標)

- 1 「3cm以下 pNOMO 女性乳癌に対する組織内照射を使った 加速乳房部分照射法の feasibility study」  
症例登録を終了する。最終解析を行い、試験結果を判断する。
- 2 前立腺がん放射線治療後の再発例に対するHDR組織内照射による救済治療の多施設共同臨床試験  
各施設にて IRB の承認を得て、臨床試験を実施する。
- 3 前立腺がんに対する高精度放射性ヨウ素シード療法  
症例調査研究を回顧的に実施し、モニタリング研究を継続する。
- 5 今後の画像誘導小線源療法研究のための準備：多施設アンケート調査研究  
アンケート調査研究を基に、小線源治療計画用 CT の開発に向けて、意見書を作成する。
- 6 密封小線源治療のガイドライン  
日本放射線腫瘍学会による密封小線源ガイドライン改訂作業を支援する。

(年次評価時点の実績要点)

- 1 「3cm以下 pNOMO 女性乳癌に対する組織内照射を使った 加速乳房部分照射法の feasibility study」  
症例登録終了・最終解析を予定している。
- 2 前立腺がん放射線治療後の再発例に対するHDR組織内照射による救済治療の多施設共同臨床試験  
各施設にて IRB の承認を得た。
- 3 前立腺がんに対する高精度放射性ヨウ素シード療法  
症例調査研究を継続した。
- 5 今後の画像誘導小線源療法研究のための準備：多施設アンケート調査研究  
アンケート調査研究を基に、小線源治療計画用 CT の開発に向けて、意見書を作成する。
- 6 密封小線源治療のガイドライン  
密封小線源ガイドライン改訂作業準備会を開催した。

## 研究成果と考察

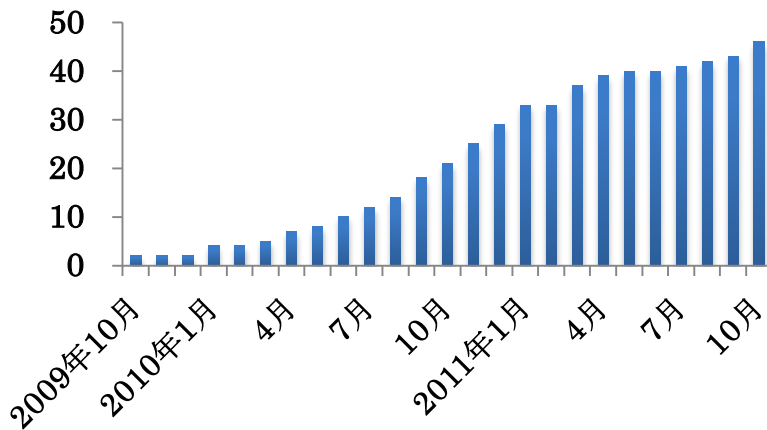
### 第3年次評価時点

1 「3cm以下 pNOMO 女性乳癌に対する組織内照射を使った 加速乳房部分照射法の feasibility study」

症例登録を推進し、予定期間に予定症例数を登録した。2012年2月27日に最終解析を終了した。適格症例46例中、合計3例で再現性なし、43例が再現性あり、と判断した。再現性なしが4例以下(3例)であったため、プロトコル12.2.に従い、組織内照射を使った加速乳房部分照射法に再現性ありと判断した。2012年2月28日に効果・安全性評価委員会に提出し、承認を得て、組織内照射を使った加速乳房部分照射法の feasibility を確認した。

これまでのモニタリングにて、プロトコル違反・大きな逸脱は認められていない。複数の症例で追跡調査日が予定より50日程度前後しているものの、追跡調査票の未提出はない。乳がんの再発は認められず、全登録例が無病生存中である。急性毒性は、評価可能な41例中、NCICTCにて grade 0が18例、grade 1が18例、grade 2が5例であった。経過観察を継続している。

図 1 累積登録症例数の推移



2 前立腺がん放射線治療後の再発例に対するHDR組織内照射による救済治療の多施設共同臨床試験

川崎医科大学式の救済治療の臨床試験実施計画書を作成した。

3 前立腺がんに対する高精度放射性ヨウ素シート療法

症例調査研究を回顧的に実施し、モニタリング研究結果を班会議で報告した。

4 放射性ヨウ素プラーク療法

基礎的物理事験測定結果を班会議で報告した。

5 今後の画像誘導小線源療法研究のための準備：多施設アンケート調査研究

アンケート調査を、2011年9月～10月に、小線源治療装置（HDR）を保有していると思われる153施設を対象に、小線源治療室の大きさ・運用概略・周辺機器・小線源治療用CTに必要な条件 etc.の内容で実施した、回答率は85/153 55.6%（非稼働施設も含む）であった。小線源治療計画用CTの開発に向けて、意見書を作成する。

6 密封小線源治療のガイドライン

密封小線源ガイドライン改訂作業準備会を開催した。

全期間（第3年次評価時点）

1 「3cm以下pNOMO女性乳癌に対する組織内照射を使った加速乳房部分照射法のfeasibility study」

組織内照射を使った加速乳房部分照射法が、日本人に適応可能か判断できる。

2 前立腺がん放射線治療後の再発例に対するHDR組織内照射による救済治療の多施設共同臨床試験

臨床試験を実施する。

3 前立腺がんに対する高精度放射性ヨウ素シート療法

症例調査研究を回顧的に実施する。

4 放射性ヨウ素プラーク療法

基礎的物理事験測定結果を報告する。

5 今後の画像誘導小線源療法研究のための準備：多施設アンケート調査研究

小線源治療計画用CTの開発に向けて、提案書を発行する。

6 密封小線源治療のガイドライン

密封小線源ガイドライン改訂作業を支援する。

**倫理面への配慮**

HDR組織内照射の臨床試験における品質保証作業および手技標準化に際しては、手技の施設間相互比較が重要であり、その際手技を記録する場合がある。各参加施設での倫理委員会の承認が前提であり、患者への十分な説明と理解に基づく自発的同意を患者本人より文書で得る。患者氏名など個人が識別できないようにし、個人情報保護を厳守する。

臨床試験参加患者の権利に関しては「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する。試験の実施に際しては、各参加施設での倫理委員会での承認を得る。試験参加患者には、臨床試験参加による不利益および危険性を説明し、患者の自発的同意を本人より文書で得、それを保存する。臨床試験および臨床研究データ取り扱い上、患者氏名など直接個人同定が可能な情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報の保護を厳守する。実施されるHDR組織内照射プロトコル治療や研究予定の密封小線源治療はすべて保険診療範囲内で行われ、有害事象発生の際にも保険診療となるが、その旨も文書で同意を得る。

## 本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

### (雑誌論文)

- 1) Kojima H, Hanada T, Yorozu A, Katsuta S, Maruyama K. 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
- 2) Aoki M, Yorozu A, Dokiya T. Evaluation of interobserver differences in postimplant dosimetry following prostate brachytherapy and the efficacy of CT/MRI fusion imaging. *Jpn J Radiol* 27:342-347 2009
- 3) Aoki M, Yorozu A, Dokiya T. Results of a dummy run of postimplant dosimetry between multi-institutional centers in prostate brachytherapy with I-125 seeds. *Jpn J Radiol* 27:410-415 2009
- 4) Yoshida K, Nose T, Masuda N, et al. Preliminary result of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery. *Breast Cancer* 16:105-112. 2009
- 5) Hashine K, et al. Health-related quality of life using SF-8 and EPIC questionnaires after treatment with radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy. *Jpn J Clin Oncol* 39:502-508. 2009
- 6) Yoshioka Y: Current status and perspectives of brachytherapy for prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 14:31-36 2009
- 7) Konishi K, Yoshioka Y, Isohashi F, Sumida I, Kawaguchi Y, Kotsuma T, Adachi K, Morimoto M, Fukuda S, Inoue T: 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
- 8) Tamada T, Sone T, Jo Y, Hiratsuka J, Higaki A, Higashi H, Ito K. Locally recurrent prostate cancer after high-dose-rate brachytherapy: The value of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI, and T2-weighted imaging in localizing tumors. *AJR*; 197: 408-414 2010
- 9) Hanada T, Yorozu A, Ohashi T, Shigematsu N, Maruyama K. Evaluation of the dosimetric parameters from I-125 brachytherapy determined in prostate medium using CT images. *Journal of Radiation Research* 51:553-562 2010
- 10) Itami J, Sumi M, Morota M, et al. High-dose rate brachytherapy alone in postoperative soft tissue sarcomas with close or positive margins. *Brachytherapy*. 9(4):349-353 2010
- 11) Yoshioka Y, Konishi K, Sumida I, Takahashi Y, Isohashi F, Ogata T, Koizumi M, Yamazaki H, Nonomura N, Okuyama A, Inoue T: Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Five-year results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:469-475 2011
- 12) Tanaka E, Yamazaki H, Yoshida K, Takenaka T, Masuda N, Kotsuma T, Yoshioka Y, Inoue T: Objective and longitudinal assessment of dermatitis after postoperative accelerated partial breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy in patients with breast cancer treated with breast conserving therapy: reduction of moisture deterioration by APBI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:1098-1104 2011
- 13) Jo Y, Fujii T, Hara R, Yokoyama T, Miyaji Y, Yoden E, Hiratsuka J, Nagai A. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local prostate cancer recurrence after radiotherapy - preliminary results. *BJU Int*. 2011 Sep 20. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.
- 14) Hanada T, Yorozu A, Ohashi T, Shigematsu N, Saito K, Maruyama K. The effect of tissue composition of the prostate on the dose calculation for I-125 brachytherapy. *The Kitasato Medical Journal*. 2011;41:136-144
- 15) Shiraishi Y, Yorozu A, Ohashi T, Toya K, Saito S, Nishiyama T. Dose constraint for minimizing Grade 2 rectal bleeding following brachytherapy combined with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: rectal dose-volume histogram analysis for 457 patients. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e127-133

### (学会発表)

- 1) 大谷侑輝、熊崎祐、関根広、福田一郎、土器屋卓志 APBI の治療計画 マイクロセレクトロンHDR研究会第5回 学術研究会 2009年12月5日
- 2) 大谷侑輝、熊勢隆之、関根広、築山巖、吉田謙、余田栄作、上原智、立入誠司、小口正彦、土器屋卓志 組織内照射を使った加速乳房部分照射法における治療計画の再現性—予行演習について 第12回小線源治療部会 2010年5月15日
- 3) Konishi K, Yoshioka Y, Sumida I, Takahashi Y, Ogata T, Isohashi F, Koizumi M, Inoue T: Monotherapeutic

high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: 15 years experience of Osaka University. 52nd Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology (ASTRO), San Diego, USA, November 2, 2010

- 4) 大谷侑輝、熊崎祐、関根広、土器屋卓志、能勢隆之、吉田謙、築山巖、上原智、余田栄作、松村泰成、立入誠司、伊丹純、小口正彦 APBI 中間報告 マイクロセレクトロンHDR研究会第6回学術研究会 2010年12月4日
- 5) 大谷侑輝、能勢隆之、熊崎祐、関根広、土器屋卓志、佐伯俊昭、築山巖、旭修司、余田栄作、中島一毅、吉田謙、武中正、増田慎三、上原智、松村泰成、藤井輝彦、立入誠司、森口喜生、西村哲夫、石倉聡、伊丹純、木下貴之、西村誠一郎、小口正彦 加速乳房部分照射 (APBI) の多施設共同臨床試験の中間解析結果 第13回小線源治療部会 2011年5月13日
- 6) 大谷侑輝、能勢隆之、熊崎祐、土器屋卓志、加藤眞吾、築山巖、旭修司、吉田謙、小口正彦 加速乳房部分照射 (APBI) の多施設共同臨床試験の中間解析結果 第24回日本放射線腫瘍学会 2011年11月17日

(書籍)

- 1) 前立腺癌 放射性ヨードシード治療 診療指針「Expert recommendation 2011」
- 2) I-125 永久挿入治療物理 QA マニュアル (2011)

(知的財産権) なし

(政策提言 (寄与した指針等))

- 1) 前立腺癌 放射性ヨードシード治療 診療指針「Expert recommendation 2011」
- 2) I-125 永久挿入治療物理 QA マニュアル (2011)