

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 年度～ 2011 年度

課題番号：21591614

研究課題名（和文） 局所進行子宮頸癌の同時化学放射線療法における最適放射線治療スケジュールの開発

研究課題名（英文） Development of optimal radiotherapy schedule on concurrent chemoradiotherapy for locally advanced uterine cervical cancer

研究代表者

戸板 孝文（TOITA TAKAFUMI）

琉球大学・医学研究科・准教授

研究者番号：30237036

研究成果の概要（和文）：

局所進行子宮頸癌に対する標準治療の同時化学放射線療法（CCRT）において、日本の放射線治療量（線量）は米国が提唱する世界標準よりも少なく、治療効果に関して疑念がもたれていた。そこで全国の婦人科腫瘍医及び放射線腫瘍医とともに多施設共同前向き臨床試験（JGOG1066）を実施し、日本の線量の安全性と有効性を科学的に明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

In concurrent chemoradiotherapy for patients with locally advanced cervical cancer, lower total radiation dose has been utilized in Japan compared with global dose recommended by the US investigators. To determine whether the Japanese radiation dose is appropriate, multi-institutional prospective study (JGOG1066) was conducted. The study demonstrated both safety and efficacy of the Japanese radiotherapy dose.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：子宮頸癌、放射線治療、同時化学放射線療法、臨床試験、品質保証

## 1. 研究開始当初の背景

局所進行子宮頸癌に対し同時化学放射線療法（CCRT）は標準治療である。放射線治療の線量に関して米国は本邦のものと比較して著しく高い。本邦の線量で同等の有効性を示唆する遡及的解析は多いが米国研究者の理解を得られていない。

我々は基盤研究（C）「子宮頸がん同時化

学放射線療法における高線量率腔内照射の最適スケジュールの開発」（課題番号 18591387）にて「局所進行子宮頸癌に対する高線量率腔内照射（High-dose-rate intracavitary brachytherapy: HDR-ICBT）を用いた同時化学放射線療法（Concurrent chemoradiotherapy: CCRT）に関する多施設共同第 II 相試験：JGOG1066」の実施計画書

を完成し、試験参加施設の適格性の確認作業までを実施した。

25施設より72例が症例登録された(2008年3月-2009年1月)

## 2. 研究の目的

局所進行子宮頸癌の CCRT における本邦の線量の妥当性 (有効性と安全性) を前向き臨床試験により明らかにする。

## 3. 研究の方法

「局所進行子宮頸癌に対する高線量率腔内照射 (High-dose-rate intracavitary brachytherapy: HDR-ICBT) を用いた同時化学放射線療法 (Concurrent chemoradiotherapy: CCRT) に関する多施設共同第 II 相試験: JGOG1066」の実施計画書に基づき、症例解析を進める。データセンターを北里大学臨床薬理研究所におきデータ管理を行う。

## 4. 研究成果

### 1) 放射線治療の品質評価・品質管理 (QA・QC): JGOG1066 試験

試験治療実施全例について放射線治療内容の評価 (Individual case review: ICR) を行なうことが実施計画書に規定された。別に規定した「JGOG 放射線治療委員会 放射線治療品質保証検討手順書」に従い、GOG 放射線治療委員会で評価作業を行った。外部照射 Boost の適用状況をのぞきほぼ実施計画書を遵守して治療が行われていた。

### 2) 最終解析

登録72例中71例をEligibleとして解析した。年齢中央値は57才、PS0は63例(89%)であった。Stage IIIA: 3例、IIIB: 64例、IVA: 4例で、扁平上皮癌66例(93%)であった。

観察期間中央値28ヶ月にて、2年無増悪生存割合(PFS)は66%(95%CI, 54-76%)であった。2年PFSの95%信頼区間の下限が閾値2年PFS40%を越えたため、試験治療の有効性(放射線治療単独と比較してPFSを改善)が示された。

2年骨盤内無増悪割合(PDPF)は73%(95%CI, 61-82%)、2年遠隔転移発生割合(DM)は25%(95%CI, 16-37%)であった。腫瘍径が大きいほど、PFS、PDPFは低下し、DMは増加した。Grade 3以上の晩期合併症は3例(膀胱炎1例、尿管閉塞1例、血清クレアチニン上昇1例)のみであった。

Table 2. Patient characteristics

Clinical variable	n	%
Median age (range)	57 years (32-70 years)	
PS		
0	63	89
1	8	11
FIGO stage		
IIIA	3	4
IIIB	64	90
IVA	4	6
Histological diagnosis		
Squamous cell carcinoma	66	93
Adenosquamous carcinoma	2	3
Adenocarcinoma	3	4
Parametrial involvement (Fixed to pelvic wall)		
No	4	6
Yes	67	94
unilateral	47	66
bilateral	20	28
Maximum tumor diameter (mm)*		
< 40	16	22.5
40 ≤, <50	10	14
50 ≤, <60	16	22.5
60 ≤, <70	16	22.5
70 ≤, <80	6	8.5
80 ≤	7	10
Pelvic node enlargement#		
Yes	41	58
No	30	42

\* assessed by MRI T2WI

# ≥ 10mm in shortest diameter assessed by CT/MRI

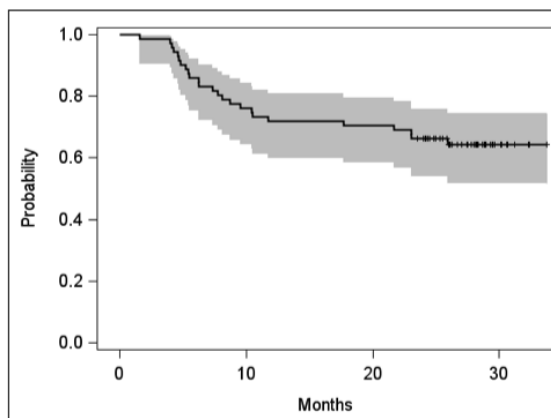


Table 3. Reported late adverse events (n=71)

Events	Grade (n)				3 ≤ (% , 95% CI)
	1	2	3	4	
Gastrointestinal					
Colitis	2	5	0	0	0
Enteritis	1	1	0	0	0
Proctitis	3	2	0	0	0
Nausea	1	0	0	0	0
Vomiting	1	0	0	0	0
Other (hemorrhage, upper GI)	1	0	0	0	0
Renal/genitourinary					
Cystitis	2	5	1	0	1 (0-8)
Incontinence	0	1	0	0	0
Obstruction (ureter)	0	0	1	0	1 (0-8)
Urinary retention	0	1	0	0	0
Other					
Edema: limb	3	0	0	0	0
Creatinine	0	0	1	0	1 (0-8)
Pain (pelvis)	0	1	0	0	0

試験治療は米国で行われた臨床試験と同様の有効性をもちより安全であった。以上の結果より本邦の放射線治療スケジュールは米国治療スケジュールと同等の有効性を持ち、より安全であることが示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 25 件)

1. Toita T, Kitagawa R, Hamano T, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, Oguchi M, Mikami M, Takizawa K; Cervical Cancer (Vulva Cancer) Committee of the Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG). Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with locally advanced uterine cervical cancer: Efficacy and toxicity of a low cumulative radiation dose schedule. *Gynecol Oncol*. in press. (査読有)
2. Tokumaru S, Toita T, Oguchi M, Ohno T, Kato S, Niibe Y, Kazumoto T, Kodaira T, Kataoka M, Shikama N, Kenjo M, Yamauchi C, Suzuki O, Sakurai H, Teshima T, Kagami Y, Nakano T, Hiraoka M, Mitsuhashi N, Kudo S. Insufficiency Fractures After Pelvic Radiation Therapy for Uterine Cervical Cancer: An Analysis of Subjects in a Prospective Multi-institutional Trial, and Cooperative Study of the Japan Radiation Oncology Group (JAROG) and Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. In press. (査読有)
3. Toita T, Kato S, Niibe Y, Ohno T, Kazumoto T, Kodaira T, Kataoka M, Shikama N, Kenjo M, Tokumaru S, Yamauchi C, Suzuki O, Sakurai H, Numasaki H, Teshima T, Oguchi M, Kagami Y, Nakano T, Hiraoka M, Mitsuhashi N. Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with nonbulky (<4-cm) stage I and II uterine cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:e49-56. (査読有)
4. Viswanathan AN, Creutzberg CL, Craighead P, McCormack M, Toita T, Narayan K, Reed N, Long H, Kim HJ, Marth C, Lindegaard JC, Cerrotta A, Small W Jr, Trimble E. International Brachytherapy Practice Patterns: A Survey of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82(1):250-5. (査読有)
5. Toita T, Kato S, Ishikura S, Tsujino K, Kodaira T, Uno T, Hatano K, Sakurai H, Niibe Y, Kazumoto T, Nishimura T, Kitagawa R, Fukutani M, Oguchi M, Umayahara K, Hirashima Y, Aoki Y, Takizawa K; Disease Committee of Radiation Oncology, Japanese Gynecologic Oncology Group. Radiotherapy quality assurance of the Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG1066): a cooperative phase II study of concurrent chemoradiotherapy for uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2011;16:379-86. (査読有)
6. Toita T, Ohno T, Kaneyasu Y, Kato T, Uno T, Hatano K, Norihisa Y, Kasamatsu T, Kodaira T, Yoshimura R, Ishikura S, Hiraoka M; JCOG Radiation Therapy Study Group. A consensus-based guideline defining clinical target volume for primary disease in external beam radiotherapy for intact uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Sep;41(9):1119-26. (査読有)
7. Toita T, Ohno T, Kaneyasu Y, Uno T, Yoshimura R, Kodaira T, Furutani K, Kasuya G, Ishikura S, Kamura T, Hiraoka M. A consensus-based guideline defining the clinical target volume for pelvic lymph nodes in external beam radiotherapy for uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40: 456-63. (査読有)
8. 戸板孝文、石倉聡、村山貞之. がん臨床試験と放射線療法:放射線治療の品質保証(QA)・品質管理(QC)の重要性. 特集: 婦人科がん臨床試験参加に必要な知識. 産科と婦人科 2010; 77: 542-546. (査読無)
9. Toita T, Oguchi M, Ohno T, Kato S, Niibe Y, Kodaira T, Kazumoto T, Kataoka M, Shikama N, Kenjo M, Teshima T, Kagami Y. 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. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39:813-9. (査読有)
10. Gaffney DK, Du Bois A, Narayan K, Reed N, Toita T, Pignata S, Blake P, Portelance L, Sadoyze A, Potter R, Colombo A, Randall M, Mirza MR, Trimble

EL. Patterns of care for radiotherapy in vulvar cancer: a Gynecologic Cancer Intergroup study. Int J Gynecol Cancer. 2009; 19: 163-7. (査読有)

11. Toita T. Current status and perspectives of brachytherapy for cervical cancer. Int J Clin Oncol. 2009; 14:25-30. (査読無)

[学会発表] (計 8 件)

1. Umayahara K, Toita T., et al. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy of low cumulative prescribed dose schedule for locally advanced cervical carcinoma in Japanese women (JGOG1066). The 2012 Annual Meeting on Women's Cancer. 2012年3月24日. Austin.
2. Toita T., et al. Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy with high-dose rate intracavitary brachytherapy in patients with non-bulky (<4cm) stage I, II uterine cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2). 52<sup>nd</sup> Annual Meeting of ASTRO. 2010年11月3日. San Diego.

[図書] (計 3 件)

1. 戸板孝文. 婦人科腫瘍 子宮頸癌. In: 大西洋、唐澤久美子、唐澤克之, editors. がん・放射線療法 2010. 東京: 篠原出版新社, 2010: 997-1004.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

戸板 孝文 (TOITA TAKAFUMI)  
琉球大学・医学研究科・准教授  
研究者番号：30237036

### (2) 研究分担者

長井 裕 (NAGAI YUTAKA)  
琉球大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：70305209

垣花 泰政 (KAKINOHANA YASUMASA)  
琉球大学・医学研究科・助教  
研究者番号：20185713

藤原 恵一 (FUJIWARA KEIICHI)  
埼玉医科大学・医学部・教授  
研究者番号：20238629

手島 昭樹 (TESHIMA TERUKI)  
大阪大学・医学(系)研究科・教授  
研究者番号：40136049

石倉 聡 (ISHIKURA SATOSHI)  
名古屋市立大学・医学部・准教授  
研究者番号：40407242

宇野 隆 (UNO TAKASHI)  
千葉大学・医学(系)研究科・准教授  
研究者番号：30302540

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：