

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10483

研究課題名(和文) I期非小細胞肺癌に対するTS-1併用体幹部定位放射線治療の認容性試験

研究課題名(英文) Feasibility study of stereotactic body radiotherapy in combination with TS-1 for patients with stage I non-small cell lung cancer

研究代表者

佐々木 智成 (Sasaki, Tomonari)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：10380437

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：I-IIA期非小細胞肺癌症例を対象に内服化学療法併用体幹部放射線治療の認容性試験を実施した。1年間で18例の症例集積を予定していたが、競合する臨床試験や昨今の癌の遺伝子診断による治療選択の普及の影響もあり、化学療法併用が可能な症例が予想以上に少なく、当初4施設の参加施設にさらに2施設を追加し、登録期間を1年延長したものの、最終的に1例のみの登録しか得られなかった。体幹部定位放射線治療をもちいた治療開発は線量を増加する方向ですすめていく必要があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床病期I-IIA期非小細胞肺癌症例に対する体幹部定位放射線治療において化学療法を併用することで治療強度を増強する治療戦略を考案し、その認容性試験を企画した。当初予定したよりも症例集積が進まなかった。これは本試験が対象とする集団がこれまでよりも手術治療を選択していることや相対的に化学療法の併用が困難な症例が現在の対象集団となりつつあることを示していると考えられた。今後、体幹部定位放射線治療による治療開発には併用療法よりも単純な線量増加試験を行っていくことが現実的と考えられる。

研究成果の概要(英文)：A feasibility study of stereotactic body radiotherapy with oral chemotherapy was conducted for patients with stage I-IIA non-small cell lung cancer. We planned to accumulate 18 cases in 1 year, but due to the influence of competing clinical trials and the recent spread of treatment selection by genetic diagnosis of cancer, the number of cases that can be combined with chemotherapy is less than expected, initially. Although two institutes were added to the four participating facilities and the registration period was extended by one year, only one patient was finally registered. We need to promote treatment development using stereotactic radiotherapy by dose escalation in the future.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：I-IIA期非小細胞肺癌 体幹部定位放射線治療 化学療法

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

CTの普及などによって比較的早期の肺癌が検診で発見されることが多くなり c-stage I、IIの限局期非小細胞肺癌が非小細胞肺癌に占める割合は増加傾向にある。特に c-stage I の症例は全非小細胞肺癌患者の約 20% (全肺癌患者の 15%程度) を占めるに至っており、c-stage I の非小細胞肺癌に対する治療法開発の必要性は手術や放射線治療の両分野に渡って重要視されている。

従来の I 期非小細胞肺癌に対する放射線治療の成績は 5 年生存率で 10-30%と報告されており、その成績は決して満足のいくものではなかったが、近年の放射線治療技術 (ハードウェア・ソフトウェア) の長足の進歩によって 3 次元照射が可能となり、病変に対して高い線量を集中して照射する“定位放射線治療”(stereotactic radiotherapy) が注目を集めており、I 期の肺癌に対しては手術に匹敵する成績が報告されてきた (文献 2)。

研究開始当時 I 期肺癌に対する体幹部定位放射線治療は、本邦では 48 Gy/4 分割で実施されることが多く、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) が行った臨床試験 (JCOG0403) ではその有効性、安全性が示されている (文献 3)。そして前述のように治療成績は当初手術に比肩するものとして報告されていたが、さらなる長期の経過観察後の報告 (Nagata et al. ASTRO2010) では手術可能例 65 例の解析で 3 年粗生存率 76%、局所無再発率 69%とされており、その成績は十分なものとは言えなくなってきた。

また、九州大学でも 2003~2012 年に治療を施行した組織確定非小細胞肺癌 108 例の解析を行い、上記と同様の線量による治療にて 2 年の局所制御率はそれぞれ T1a:86%, T1b:83%, T2a:74%であり、無病生存率はそれぞれ T1a:79%, T1b:72%, T2a:60%という結果であった。このような状況を背景に本邦では JCOG によって線量増加試験 (JCOG0702) が開始され、米国放射線腫瘍研究グループ (RTOG) でも手術可能例に対する第 2 相試験として RTOG0618 が施行されている。またこの他に中枢側の I 期肺癌に対する線量増加試験として RTOG0813, JROSG10-1、1 回照射を採用した試験として RTOG0915 なども行われている。このように現在でも I 期非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療を用いた臨床試験が複数進行しているにもかかわらず、研究開始時点では化学療法を併用した試験はなかった。

2. 研究の目的

切除不能局所進行肺癌に対して現在は化学放射線治療が標準治療となっており、化学療法を加えることによる治療強度の増強により近年は治療成績が向上している。一方、体幹部定位放射線治療に関しては線量増加以外に治療強度の増強を目指した試験的治療はなく、化学療法を併用した大規模な遡及的報告もない。線量増加以外の方法で治療強度の増強を図ることは治療選択肢を増やすことにもなり、今後 I 期非小細胞肺癌に対する治療戦略を拡大していくためにも有用と考えられる。

本研究では具体的な化学療法としては内服薬である TS-1 を治療計画から治療終了までの 2 週間に限定して使用を予定している。これはこれまでの治療症例の年齢の中央値が 75 歳以上であり、通常のプラチナ系の抗がん剤の使用が困難と考えられることと、また本研究では高容量の抗がん剤による遠隔転移の予防を目的としたものではなく、直接的に治療強度を増強するためには TS-1 が持つ放射線増感作用が最適と考えられるからである。

文献 1) Naruke T, et al. Implication of staging in lung cancer. Chest 1997;112:242-248,

文献 2) Onishi H, et al. J Thorac Oncol. 2007 2(7 Suppl 3):S94-100.,

文献 3) Nagata Y, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 75(2):343-7.

3. 研究の方法

本研究はまず体幹部定位放射線治療に化学療法を併用することの妥当性・安全性を確認するために認容性試験として実施した。対象は I 期~IIA 期非小細胞肺癌とし、プライマリーエンドポイントは治療完遂割合、セカンダリーエンドポイントは: Grade2 以上の肺臓炎発現割合、その他の Grade3 以上の有害事象発現割合、2 年生存率、2 年無病生存率、2 年局所制御率とした。適格規準は 1) 以下のいずれかにより診断された手術不能/拒否臨床病期 I- A 期 (T1-T2bN0M0) 非小細胞肺癌 (細胞診もしくは組織診で診断された非小細胞肺癌 組織診/細胞診を施行したが悪性の診断がつかない場合も臨床所見・画像所見・経過により強く疑われる非小細胞肺癌、2) 56 日以内の画像検査 (胸部 CT および PET 検査) にて末梢型 T1-2bN0M0 であることが確認された症例、3) 原疾患に対し治療歴のない症例、4) 年齢が 20 歳以上の症例 (同意取得時)、5) ECOG の Performance Status (PS) が 0-2、6) 経口摂取可能な症例、7) 登録前 2 週間以内の検査で以下のすべての項目を満たす 動脈血酸素分圧 60 Torr 以上または、SpO₂ 90% 以上、FEV₁ 0.700 ml 以上、好中球数 1500/mm³ 以上、ヘモグロビン 10g/dL 以上、血小板数 10 万/mm³ 以上、AST 100 IU/ml 未満、ALT 100 IU/ml 未満、総ビリルビン < 2 mg/dL 未満、血清クレアチニン < 1.5 mg/dL 未満、クレアチニンクリアランス > 60 ml/min 以上、8) 本研究登録前に研究内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている、とした。

そして除外規準として 1) 胸部 X-P にて明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する、2) 外用薬以外の治療を必要とする、活動性の感染症を合併している、3) 活動性の重複癌がある、4) 妊娠中・妊娠の可能性のある女性、5) 精神病または精神症状を合併しており研究

への参加が困難と判断される、6)ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている、7)間欠的または持続的酸素投与を必要としている、8)38度以上の発熱がある、9)その他、担当医師が不相当と判断した症例とした。

治療の実際については1)放射線治療として、体幹部定位放射線治療:1回12Gy、1日1回、計4回 総線量48Gy、許容総治療期間14日間とした。また、2)化学療法としてTS-1内服は治療計画時より行い、内服期間は2週間。また内服開始から治療開始までは少なくとも3日以上あける(すなわち治療計画～治療終了までは2週間以内とする)。投与量は1日2回投与を原則とし、体表面積によって1回40-60mgとした。予定登録症例は18例、追跡期間は登録終了後2年とした。

4. 研究成果

平成29-30年度:臨床試験プロトコルを作成した。当初は九州大学単独の試験として実施を想定していたが多施設での試験実施がその後の第2相試験実施に必要と判断し、九州肺癌研究機構の協力のもとで多施設共同試験としてプロトコルを作成した。当初の参加施設は九州大学、九州がんセンター、大分県立病院、福岡大学病院であったが、その後北九州市立医療センター、JCHO九州病院も追加された。平成30年6月より、九州大学病院での症例登録を開始した。過去に九州大学病院で実施された症例実績から当初予定では1年程度で集積が完了する予定であったが平成31年3月までの時点で1例のみが登録されたに留まった。そこで、プロトコル改訂により症例集積期間を1年延長し、令和2年3月まで症例登録を行うこととなった。しかしながら、令和元年12月の段階で症例登録がまったく無かったため、これ以上の症例集積の続行は不可能と判断し、本試験は症例数一例のみの登録として終了した。今後はこの貴重な一例について経過を観察し、症例報告として結果を公表する予定である。

症例登録が進まなかった理由として、主な症例集積となる九州大学病院での対象症例が想定をかなり下回ったことにある。これは以前よりも手術拒否例が減ったためではないかと推察された。近年、分子標的薬剤の登場によりある程度の組織を採取し、腫瘍の組織型のみならず遺伝子変異を検索することで万一の再発時に薬剤を使用できるメリットが強調され、これまで手術を拒否してきた集団が手術を希望したため体幹部定位放射線治療を希望した症例が減少している可能性が高い。また、手術手技も高度化しこれまで耐術不能と考えられた症例に対しても鏡視下での部分切除・区域切除などの低侵襲手術が実施されるようになり、そういった手術さえ不可能な高齢者・全身状態の悪い患者が相対的に増加し、化学療法を併用できない症例が増えたことも要因と考えられた。加えて、競合試験でもあるJCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)による線量増加試験が同時に行われており、2年間で九州大学からも4例程度がそちらに登録されたことも一因と思われる。

本研究が当初予定していた対象の多くが現実には手術されるような状況下では化学療法をもちいた治療戦略の拡大は難しいと考えられ、今後は放射線治療単独での線量増加試験をさらにすすめていく必要があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大賀 才路 (Ohga Saiji) (90380427)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	吉武 忠正 (Yoshitake Tadamasa) (40452750)	九州大学・医学研究院・講師 (17102)	
研究分担者	浅井 佳央里 (Asai Kaori) (40635471)	九州大学・医学研究院・助教 (17102)	
研究分担者	平田 秀成 (Hirata Hidenari) (90721267)	九州大学・大学病院・医員 (17102)	
研究分担者	野元 諭 (Nomoto Satoshi) (90258608)	九州大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (17102)	
研究分担者	本田 浩 (Honda Hiroshi) (90145433)	九州大学・大学病院・教授 (17102)	

