

令和元年5月7日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10378

研究課題名(和文) 低酸素細胞を有する原発性肺癌に対する動体追跡放射線治療の研究

研究課題名(英文) Real-time tumor tracking radiotherapy for patients with hypoxic primary lung cancer

研究代表者

井上 哲也 (INOUE, TETSUYA)

北海道大学・医学研究院・非常勤講師

研究者番号：10431363

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)：2013年9月から2017年8月の期間に29人のステージⅠの非小細胞肺癌の患者を集積し、動体追跡定位放射線治療を施行した。全員照射前にFDG-PET/CTとFMISO-PET/CTを施行した。再発症例は4例存在し、4例ともFMISO-PET/CTで有意な集積を認めていた。FMISO陽性・陰性での再発割合は、4/12・0/17であり、 $p=0.01$ とFMISO陽性の群が有意に再発率が高い結果であった。FDG陽性・陰性での再発割合は、4/19・0/10であり、 $p=0.12$ と有意ではなかった。低酸素細胞を有する原発性肺癌においては、低酸素細胞を有しないものよりも再発リスクが高い可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

早期の非小細胞肺癌への体幹部定位放射線治療は手術に匹敵する有効な治療法として確立されてきたが、少なからず再発症例も経験し、治療成績改善の余地がある。本研究により低酸素細胞を有する原発性肺癌においては、低酸素細胞を有しないものよりも再発リスクが高い可能性が示された。早期原発性肺癌に対して、再発リスクの高い症例群が選別可能となったが、それらの群に対してより適切な治療法を模索していくことが今後の課題である。

研究成果の概要(英文)：Hypoxic regions in tumors are known to be radio-resistant. Hypoxic imaging became possible by positron emission tomography (PET) using 18F-fluoromisonidazole (FMISO). Here we sought to determine whether FMISO-PET/CT can be used to predict the outcome for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated by stereotactic body radiotherapy (SBRT). From September 2013 to August 2017, 29 patients at Hokkaido university hospital with histopathologically confirmed stage I NSCLC were enrolled. FMISO-PET/CT was performed before SBRT for all patients.

18F-fluorodeoxy glucose (FDG)-PET/CT was also performed before SBRT. Four patients had a relapse. They were both FDG- and FMISO-positive. The proportion of recurrence in FMISO was 4/12 in positive and 0/17 in negative ( $p=0.01$ ), whereas that in FDG was 4/19 in positive and 0/10 in negative ( $p=0.12$ ). FMISO-PET/CT can be considered useful for predicting the outcome for stage I NSCLC patients treated by SBRT rather than FDG-PET/CT.

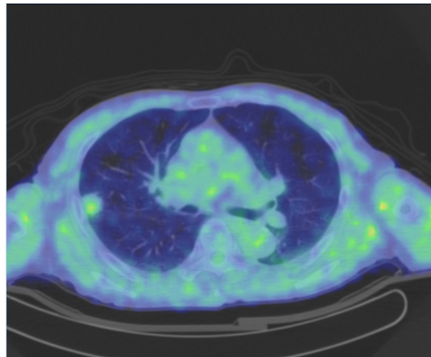
研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：原発性肺癌 体幹部定位放射線治療 低酸素

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

低酸素細胞を有する場合は放射線治療抵抗性であることが知られており、放射線治療における予後不良因子である可能性がある。低酸素イメージングプローブとしては、[18F]fluoromisonidazole ( FMISO ) ・ [18F]fluoroazomycin ( FAZA ) ・ [62Cu]-diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone)(Cu-ATSM)などが開発されており、PETもしくはPET-CTにて画像化が可能となっている。北海道大学ではFMISOによる低酸素イメージングを主に脳腫瘍、頭頸部腫瘍、原発性肺癌に対して施行している( Okamoto, Shiga et al. J Nucl Med. 2013;54:201-7 )。低酸素細胞を有する場合は放射線治療抵抗性であることが知られており、放射線治療における予後不良因子である可能性がある。我々は2013年度より「分子イメージングを用いた原発性肺癌に対する高精度放射線治療の研究」を開始しており、前向き研究を続けている。早期原発性肺癌(非小細胞肺癌)に対し体幹部定位放射線治療を行なう症例に対して、放射線治療前後に低酸素細胞に集積するFMISOを投与し、FMISO-PET/CTを撮像して腫瘍内の低酸素細胞の評価を行った。FMISO-PET/CTを撮像した症例のうち約60%の症例において、放射線治療前検査に腫瘍内の有意な低酸素細胞を認めた。低酸素細胞を認めた症例のうち80%の症例では、放射線治療後に低酸素細胞が消失したことを確認した。早期原発性肺癌に対して、FMISO-PET/CTで腫瘍内低酸素細胞の画像化が可能であった。また体幹部定位放射線治療後の再酸素化現象も放射線治療後のFMISO-PET/CTにて、確認することが可能であった( Inoue et al. 米国放射線腫瘍学会, 2015 )。



FMISO-PET/CT



FMISO-PET

### 2. 研究の目的

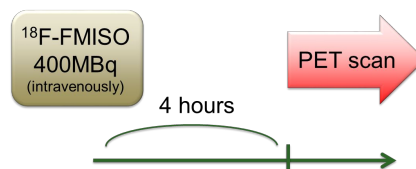
分子イメージングの手法により低酸素細胞の画像化が可能であり、低酸素細胞が放射線治療抵抗性を有することが以前より知られている。早期の非小細胞肺癌への体幹部定位放射線治療は手術に匹敵する有効な治療法として確立されてきたが、少なからず再発症例も経験し、治療成績改善の余地がある。そこで本研究では、低酸素細胞を有する早期の原発性肺癌の予後を明らかにしたい。

近年、体幹部定位放射線治療・強度変調放射線治療・粒子線治療といった高精度放射線治療の適応拡大が活発に行われており、本研究では分子イメージングの手法を用いて、早期の非小細胞肺癌のうち再発リスクの高い症例を特定し、それらの群に対して体幹部定位放射線治療による更なる治療成績向上を目標とする。

本研究は早期の非小細胞肺癌への高精度放射線治療と最適な分子イメージング手法の確立を目指すものである。

### 3. 研究の方法

当院で開発した動体追跡照射装置において体幹部定位放射線治療を行う予定である早期の非小細胞肺癌症例に対して、照射前にFMISO PET-CTを撮像する。PET-CT撮像においては、4D PET-CTを使用し、呼吸同期による収集を行なう。腫瘍内部の低酸素状態につき、SUVを用いて評価を行う。FMISO-PETはFMISOを400MBq投与し、4時間後に撮像する。



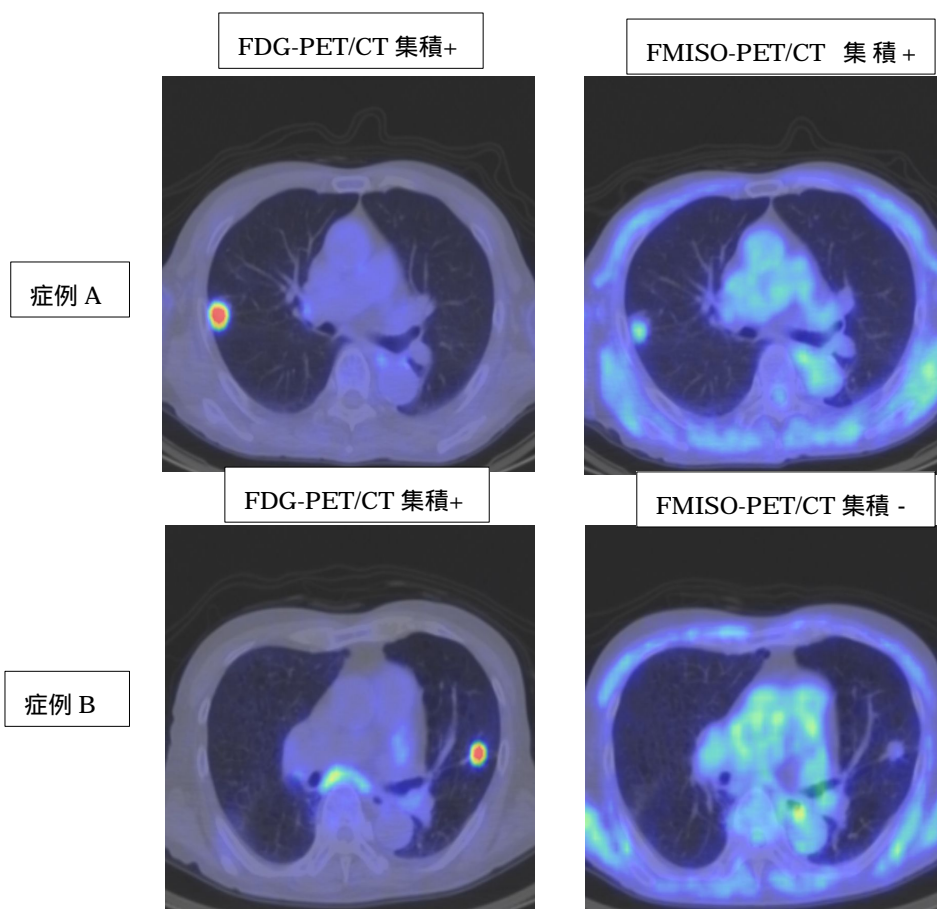
照射後の経過観察において再発症例群と無再発症例群の二群に分けて、それぞれの照射前の腫瘍内の低酸素状態につき検討を行なう。再発群と無再発群の間において、照射前の状態で SUV の値に差があったかどうかを検討する。再発群の治療前における低酸素状態の状況进行评估し、これを予後因子として推定する。上記手法にて 2013 年 9 月より症例集積を開始した。

#### 4. 研究成果

2013 年 9 月から 2017 年 8 月の期間に 29 人のステージ Ⅲ の非小細胞肺癌の患者を集積し、動体追跡定位放射線治療を施行した。年齢中央値は 83 歳、腫瘍サイズの中央値は 21mm であった。定位照射線量はアイソセンター指示で 48Gy/4fr もしくは PTV D95 指示で 40Gy/4fr であった。全員照射前に FDG-PET/CT と FMISO-PET/CT を施行した。FMISO-PET/CT は全症例 400MBq 投与後 4 時間後に撮像している。有意な低酸素領域については正常筋肉組織の SUVmax を用いて算出し、その結果 FMISO-PET/CT は SUVmax にて 1.60 以上を有意な低酸素領域と設定した。

低酸素腫瘍の割合は 12/29 で 41% であった。再発症例は 4 例存在し、4 例とも FMISO-PET/CT で有意な集積を認めていた。FMISO 陽性・陰性での再発割合は、4/12・0/17 であり、 $p=0.01$  と FMISO 陽性の群が有意に再発率が高い結果であった。一方、FDG 陽性・陰性での再発割合は、4/19・0/10 であり、 $p=0.12$  と有意ではなかった。早期原発性肺癌に対する FMISO-PET/CT は FDG-PET/CT よりも予後予測因子として有用な可能性が示唆された。

本研究により低酸素細胞を有する原発性肺癌においては、低酸素細胞を有しないものよりも再発リスクが高い可能性が示された。



## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)(査読あり)

Inoue T, Katoh N, Ito YM, Kimura T, Nagata Y, Kuriyama K, Onishi H, Yoshitake T, Shioyama Y, Iizuka Y, Inaba K, Konishi K, Kokubo M, Karasawa K, Kozuka T, Tanaka K, Sakakibara-Konishi J, Kinoshita I, Shirato H. Stereotactic body radiotherapy to treat small lung lesions clinically diagnosed as primary lung cancer by radiological examination: A prospective observational study. Lung Cancer. 2018 Aug;122:107-112. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.05.025. Epub 2018 May 29.

〔学会発表〕(計 1 件)

Inoue T, Watanabe S, Okamoto S, Yasuda K, Katoh N, Harada K, Shiga T, Tamaki N, Kuge Y, Shirato H: Can 18F-fluoromisonidazole PET/CT predict the clinical outcome for stage I non-small cell lung cancer treated by stereotactic body radiotherapy? (poster) The 59th Annual Meeting, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, San Diego, 2017.9.25

〔図書〕(計 0 件)

〔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：  
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：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

研究分担者氏名：志賀 哲

ローマ字氏名：SHIGA TORU

所属研究機関名：北海道大学

部局名：医学研究院

職名：准教授

研究者番号(8桁)：80374495

研究分担者氏名：榊原 純

ローマ字氏名：SAKAKIBARA JUN

所属研究機関名：北海道大学

部局名：大学病院

職名：講師

研究者番号(8桁)：50374278

## (2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。