

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：32620

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24650648

研究課題名(和文) Superior Sulcus Tumor に対する術前化学放射線治療の第2相試験

研究課題名(英文) A phase II study of induction cisplatin plus TS-1 with concurrent radiotherapy (66Gy) followed by surgical resection in patients with superior sulcus tumor

研究代表者

都島 由紀雄 (Tsushima, Yukio)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：20560684

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：遠隔転移や縦隔リンパ節転移がない肺尖部胸壁浸潤癌に対する標準治療である術前導入化学放射線療法後の手術の成績は、局所単独再発率9～13%、5年生存割合44～56%と決して満足できる成績ではない。そこで、術前導入療法として最新の抗癌剤治療レジメン(シスプラチン+ティーエスワン)と最大照射量(66Gy)の胸部放射線照射を同時に行った後に手術を行う最強の治療戦略の有効性と安全性を評価する前向き臨床試験を計画した。日本で有数の肺癌治療実績のある27施設による多施設共同試験として2014年6月に試験を開始し、予定症例数60例、登録期間3年の予定で、現在進行中である(UMIN000014386)。

研究成果の概要(英文)：The standard treatment strategy for superior sulcus tumor without mediastinal lymph node involvement and distant metastasis is an induction concurrent chemoradiation followed by surgery. However, the surgical outcomes are far from satisfactory (local recurrence rate = 9~13%, 5 year-survival rate = 44~56%). Therefore, we planned a multicentre, single arm, confirmatory trial to evaluate the effectiveness and safety of induction cisplatin plus TS-1 with concurrent radiotherapy(66Gy) followed by surgical resection in patients with superior sulcus tumor (UMIN000014386). This induction therapy consists of the latest platinum doublet chemotherapy and the maximum dose of irradiation, which would to be the strongest treatment to date. This study started from June 2014 and is now going on to recruit 60 patients during 3 years.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：肺癌 Superior sulcus tumor 術前導入療法 手術

## 1. 研究開始当初の背景

本研究の対象となる肺尖部胸壁浸潤癌 (superior sulcus tumor, SST)は、解剖学的な特徴から病変の進展に伴って、鎖骨下動静脈、反回神経、上位肋骨、胸椎、腕神経叢、交感神経幹などに浸潤し、それらに伴う様々な臨床症状を生じさせる。肺尖部は非常に狭いスペースに上記の重要な血管や神経が密集しているため、手術のみでは十分な余裕をもって切除することが困難で、局所再発率が高いことが報告されている。したがって、遠隔転移や縦隔リンパ節転移がない場合には、手術前に放射線照射や抗がん剤治療を行って腫瘍を小さくしてから手術を試みるのが一般的な治療法であるが、局所単独の再発率は9~13%、5年生存割合44~56%と決して満足できる成績ではない<sup>1)2)</sup>。

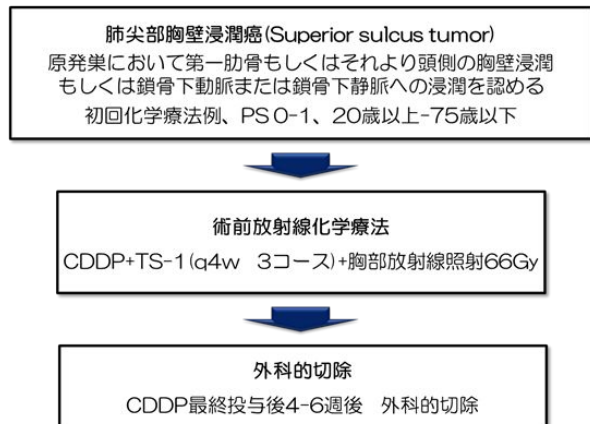
## 2. 研究の目的

本研究では放射線療法は従来よりも照射量を上げる(66Gy)ことで局所再発率を下げ、同時に化学療法には非小細胞肺癌に対する最新の抗がん剤の組み合わせのひとつで放射線療法と併用しても副作用が比較的少ないシスプラチン(CDDP)とティーエスワン(TS-1)を用いて遠隔転移を制御することで、従来の治療成績を上回る治療効果を期待している。本研究の目的は、上記の集学的治療が周術期の安全性を担保した上で、予後の改善と局所制御率の向上が可能な有効な治療法であるかを検証することである。

- (1) 主要エンドポイント：3年全生存割合
- (2) 副次的エンドポイント：3年・5年無増悪生存割合、5年全生存割合、治療完遂割合(すべてのプロトコル治療の完遂割合)、完全切除施行割合、術前導入療法前後の画像診断による奏効割合、有害事象発生割合、組織学的治療効果(Ef)、ダウンステージ割合、腫瘍マーカー(CEA/CYFRA)の推移、導入療法前後でのFDG-PET所見(SUVmax値)の推移

## 3. 研究の方法

### 3.1. シェーマ



### 3.2. 適格規準

登録時に下記選択規準を満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を本試験の対象とする。

#### 選択規準

以下の規準をすべて満たす患者を対象とする。なお、性別は問わない。

- (1) 喀痰細胞診を除く原発巣もしくは転移リンパ節から採取した検体(組織診もしくは細胞診)によって、病理学的に非小細胞肺癌と診断されている。
- (2) 胸部CTもしくは胸部MRIにて、以下のいずれかの臓器への原発巣の直接浸潤が疑われる。
  - 第一肋骨もしくはそれより頭側の胸壁浸潤(少なくとも壁側胸膜への浸潤)
  - 鎖骨下動脈または鎖骨下静脈
- (3) cN0、cN1 症例 である。  
(但し、肺門・縦隔リンパ節に腫大を認めない同側鎖骨上リンパ節のみのN3症例は可。)
- (4) 測定可能病変または評価可能病変を有する。
- (5) 同意取得時の年齢が20歳以上、75歳以下である。
- (6) ECOG performance status (PS) が0-1である。
- (7) 切除後の予測残存一秒量が800ml以上

である。

- (8) 主要臓器機能が保持されている。すなわち臨床検査結果が以下の規準を満たす。
- (9) 本試験の参加について、文書で本人の同意が得られている。

#### 除外規準

以下の規準のいずれかに抵触する患者は、本試験から除外する。

- (1) 遠隔転移を有さない。
- (2) 悪性胸水、心嚢水、胸腔内播種を有さない。
- (3) 重度又はコントロールが困難な全身疾患の合併を有する。
- (4) フルシトシン(TS-1 併用禁忌)を投与中である。
- (5) プラチナ製剤あるいは他の抗体製剤に対して重篤な過敏症の既往歴を有する。あるいは、他の薬剤に対して重篤な薬物アレルギーを有する。
- (6) 抗生物質、抗真菌剤又は抗ウイルス剤の静脈内投与を要する感染症を合併している。
- (7) HBs 抗原陽性である。
- (8) 症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、治療を要する不整脈を有する。登録前1年以内に心筋梗塞の既往を有する。
- (9) 未治療の骨折(骨粗鬆症に伴う圧迫骨折等は除く)又は高度の創傷を有する。
- (10) 下痢を持続的に有する。
- (11) 治験薬あるいは未承認薬の投与を行っている。
- (12) 胸部 CT 上、明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する。
- (13) 本試験の対象となる肺癌以外の悪性腫瘍を有する。
- (14) 妊婦、授乳中又は妊娠している可能性のある女性、または挙児を希望する男性、もしくは避妊する意思がない。
- (15) その他医師が本試験を安全に実施す

るのに不相当と判断した場合。

#### 3.3. プロトコール治療

術前同時化学放射線療法(CDDP + TS-1 + 胸部放射線照射 66Gy)

- (1) 病理組織型が非小細胞癌の SST に対して、CDDP+TS-1 併用療法3コースに66Gyの同時放射線治療後、外科的切除術を行う。
- (2) 導入治療と手術をあわせて、本試験のプロトコール治療とする。但し、術前導入療法を完遂できない場合、その時点で再評価を行い、切除可能と判断されれば外科的切除を行う。この場合もプロトコール治療に含まれることとする。
- (3) 照射は 2Gy/fra/day、33fractions (7weeks) の分割照射とし、総線量 66Gy とする。
- (4) TS-1 は 80mg/m<sup>2</sup> を朝・夕食後の1日2回に分け、day1-14(第1コース)、day29-42(第2コース)、day57-70(第3コース)に経口投与する。
- (5) CDDP は 60mg/m<sup>2</sup> を day1(第1コース)、day29(第2コース)、day57(第3コース)に投与する。
- (6) 外科的切除は最終CDDP投与後4-9週間後に実施する。
- (7) 手術術式は、SST を前方の anterior apical tumor と後方の posterior sulcus tumor ではアプローチが異なるが、
- (8) 開胸による浸潤臓器合併切除を伴う肺葉切除術+系統的リンパ節郭清が基本である。
- (9) 完全切除を遂行した症例では後治療は行わない。

#### 3.4. 目標症例数と試験期間

##### 目標症例数

全体 60 例

(設定根拠) 本試験は、肺尖部胸壁浸潤癌

に対する CDDP+TS-1 併用術前化学放射線療法の安全性および有効性を検証するための第 II 相試験として実施する。

本試験の対象において、本邦にて実施された MVP 療法を用いた化学放射線療法の報告では、3年生存割合は61%(95%CI:49%-71%)と報告されている。本研究の CDDP+TS-1 併用術前化学放射線療法が上記研究の3年生存割合に20%の上乗せ効果を期待し閾値を60%、期待値を80%と設定した。

この条件で有意水準両側5%、検出力90%で必要な症例数は54例と算出され、最終的な目標症例数は上記の算出数に不適格例および除外例等を考慮し60例とした。95%信頼区間の下限值が閾値60%を上回っている場合に、試験治療が有用であると判断する。

#### 試験期間

登録期間:3年

追跡期間:5年

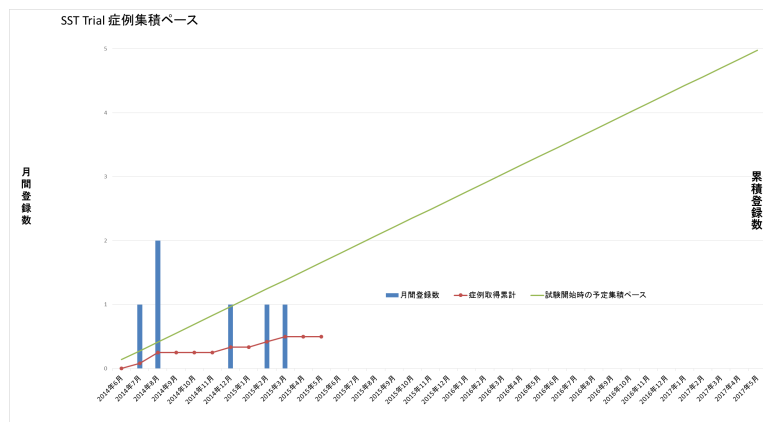
総研究期間:8年

#### 4. 研究成果

本研究は当初は順天堂大学単施設での第 II 相試験として計画したが、対象疾患となる SST は肺癌の中で非常に稀で1%程度である(当院の SST 年間切除例3-5例/肺癌年間全切除例350例)ことから、試験の完遂を目指すには多施設共同試験として行う必要があると考えて計画を変更した。

多施設共同研究を行うに当たり、H25~26年度は主に研究組織の基盤作りを行った。まず研究事務局を順天堂大学に設立し、プロトコルの作成を行った。同時にデータセンターを特定非営利活動法人 Japanese Organisation for Research and Treatment of Cancer (JORTC) に委託した。JORTC では、プロトコル審査委員会(PRC)によるプロトコルの事前審査、データ集積・品質管理、統計解析、効果安全委員会による試験の安全性の管理などを行っており、これによって本臨床試験の質が保証

された。研究プロトコルは H26/6/20 に順天堂大学の倫理審査委員会(IRB)で承認され、UMIN 登録(UMIN000014386)の後、試験登録を開始した。H27/5/29 の時点で、日本で有数の肺癌治療実績のある27施設からなる研究グループのうち17施設において各施設の IRB の承認が得られており、計6例の試験登録が行われている(予定症例数60例、登録期間3年)。本試験は術前導入療法として最新の抗癌剤治療と最大照射量(66Gy)の放射線照射を同時に行った後に手術を行う、現在考えられる最強の治療である。まだ試験登録が始まって間もないが症例集積を推進し、All Japan のこの研究グループで完遂させて SST に対する新たなエビデンスを世界に示したいと考えている。



#### 引用文献

- 1) Rusch VW, Giroux DJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). J Clin Oncol. 2007 Jan 20;25(3):313-8.
- 2) Kunitoh H, Kato H, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers:

report of Japan Clinical Oncology  
Group trial 9806. J Clin Oncol.  
2008 Feb 1;26(4):644-9

5. 主な発表論文等  
〔図書〕(計1件)

高持一矢：症例から学ぶ肺癌最新治療ストラ  
テジー，メディカルレビュー社，2014，  
29-37.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

都島 由紀雄 (Yukio, Tsushima)  
順天堂大学・医学部・非常勤講師  
研究者番号：20560684

(2) 研究分担者

鈴木 健司 (Kenji, Suzuki)  
順天堂大学・医学部・教授  
研究者番号：10415523

高持 一矢 (Kazuya, Takamochi)  
順天堂大学・医学部・准教授  
研究者番号：30397369

王 志明 (Shiaki, Oh)  
順天堂大学・医学部・准教授  
研究者番号：50306958

(3) 連携研究者

岡田 守人 (Morihiro, Okada)  
広島大学・医学部・教授  
研究者番号：70446045

池田 徳彦 (Norihiro, Ikeda)  
東京医科大学・医学部・教授  
研究者番号：70246205

田中 文啓 (Fumihiro, Tanaka)  
産業医科大学・医学部・教授  
研究者番号：10283673

奥村 栄 (Sakae, Okumura)  
がん研有明病院・呼吸器外科・部長  
研究者番号：40465935

中村 治彦 (Haruhiko, Nakamura)  
聖マリアンナ医科大学・医学部・教授  
研究者番号：80183523

鈴木 弘行 (Hiroyuki, Suzuki)  
福島県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号：30322340

中村 廣繁 (Hiroshige, Nakamura)

鳥取大学・医学部・教授  
研究者番号：30252852

岩田 尚 (Hisashi, Iwata)  
岐阜大学・医学部・教授  
研究者番号：90303495

坪井 正博 (Masahiro, Tsuboi)  
国立がん研究センター東病院・呼吸器外  
科・科長  
研究者番号：90297309

杉尾 賢二 (Kenji, Sugio)  
大分大学・医学部・教授  
研究者番号：70235927

真庭 謙昌 (Yoshimasa, Maniwa)  
神戸大学・医学部・教授  
研究者番号：50362778

上田 和弘 (Kazuhiro, Ueda)  
山口大学・医学部・講師  
研究者番号：90420520

土岐 善紀 (Yoshinori, Doki)  
富山大学・医学部・講師  
研究者番号：90303221

前原 喜彦 (Yoshihiko, Maehara)  
九州大学・医学研究科・教授  
研究者番号：80165662

上野 剛 (Tsuyoshi, Ueno)  
四国がんセンター・呼吸器外科・医師  
研究者番号：80509456

竹之山 光広 (Mitsuhiro, Takenoyama)  
九州がんセンター・呼吸器腫瘍科・部長  
研究者番号：10309966

浦本 秀隆 (Hidetaka, Uramoto)  
埼玉県立がんセンター・胸部外科・科長兼  
部長  
研究者番号：90389445

吉野 一郎 (Ichiro, Yoshino)  
千葉大学・医学研究科・教授  
研究者番号：40281547

(4) 研究協力者

永島 琢也 (Takuya, Nagasima)  
横浜市立大学附属市民総合医療センター  
外科・助教

塩野 知志 (Satoshi, Shiono)  
山形県立中央病院・呼吸器外科

松浦 求樹 (Motoki, Matsuura)  
広島市立広島市民病院・呼吸器外科・主任  
部長

奥村 典仁 (Norihito, Okumura)  
倉敷中央病院・呼吸器外科・主任部長

堀尾 裕俊 (Hiroto, Horio)  
がん・感染症センター都立駒込病院・呼吸  
器外科・部長

稲沢 慶太郎 (Keitaro, Inasawa)  
財団法人 厚生会 仙台厚生病院・呼吸器外  
科・主任部長

船井 和仁 (Kazuhiro, Funai)  
浜松医科大学・医学部・講師

伊藤 宏之 (Hiroyuki, Ito)  
神奈川県立がんセンター・呼吸器外科・  
医長