

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07772

研究課題名(和文) 早期乳癌に対し腫瘍非切除で炭素イオン線治療を行う治療法の第Ⅰ相臨床試験

研究課題名(英文) Phase I/II trial of carbon ion radiotherapy for breast cancer

研究代表者

唐澤 久美子 (Karasawa, Kumiko)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：60214574

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：20歳以上の0期・1期乳管癌に対し、標準的薬物療法とX線の全乳房照射を組み合わせた乳腺腫瘍に対する局所の炭素イオン線治療を行いその有用性を検討した。

第1相は線量増加試験で、52.8Gy(RBE)/4回、60.0Gy(RBE)/4回の2レベルで照射し、安全性を確認後に推奨線量60.0Gy(RBE)/4回で第2相に移行した。2022年2月までに登録された適格症例15例中の2度以上の有害事象は、急性放射線皮膚炎の2度が1例、肺炎の3度が1例で、2022年4月時点で全例再発なく、整容性良好で経過している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳がんは日本人女性で最も多いがんであり、根治のみならず切らずに治す低侵襲治療の要望も多い。今までの早期乳癌に対する炭素イオン線治療の研究では、対象を高年齢者の低リスク患者に限定していたが、本研究により、20歳以上の全てのサブタイプの早期乳癌に対して、標準的補助療法との組み合わせで、非切除の根治乳癌治療が可能となるとしたら、併存症や高齢で手術切除に適さない患者、あるいは精神的理由などで手術が行えない患者、手術を希望しない患者にとっての恩恵となる。

研究成果の概要(英文)：We conducted clinical trial of curative partial breast irradiation using carbon ion radiotherapy to patients with stage 0 and I breast cancer. The candidate of this study was patients with Tis-1N0M0 breast cancer aged 20 years and older. In this study, carbon ion partial breast irradiations were combined with standard systemic therapy and x-ray whole-breast irradiation. Phase I was a dose-escalation study and phase II was treated with the recommended dose determined in Phase I. The starting dose is 52.8 Gy (RBE). By April 2022, a total of 5 eligible cases were enrolled in phase I, and 10 eligible cases in phase II with a recommended dose of 60.0 Gy (RBE). As acute adverse effects more than grade 2, acute grade 2 radiation dermatitis was observed in 1 case. As late adverse effects, grade 3 pneumonia of unknown causality were observed in 1 case. The cosmetic results of breast were excellent in all cases. No local recurrences or metastases have been observed.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：乳癌 炭素イオン線治療

様式 c-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

炭素イオン線治療は、線量集中性にすぐれ、生物学的効果比 3 の高い局所効果が期待でき、エックス線による高精度治療と比較しても優位性が報告されている。1994 年の臨床研究開始以降、骨軟部腫瘍などのエックス線治療に抵抗性であったがん腫や眼腫瘍などの希少がんに限らず、前立腺癌、肺癌、肝細胞癌、直腸癌など罹患率が高い腫瘍での研究も進んでいる。その実績より 2022 年 4 月現在、健康保険の適用が、切除不能な骨軟部腫瘍、膵癌、肝癌、胆道癌、頭蓋底腫瘍、眼腫瘍、扁平上皮癌以外の頭頸部腫瘍、前立腺癌、子宮頸部腺癌、大腸癌再発まで広がっている。しかし、女性の罹患率第一位である乳癌に関しては、申請者らが取り組むまでほとんど研究されていなかった。

そこで、申請者らは平成 25 年に科研費基盤(C)にて乳癌細胞の炭素イオン線に対する感受性の基礎研究を開始し、平成 26 年から放射線医学総合研究所（現 量子科学技術研究開発機構：QST）にて 早期乳癌に対する臨床研究を開始した。

本研究以前は、60 歳以上の低リスク群を中心に治療を行い良好な効果を得ていたが、若年者や低リスク以外の乳癌患者からの要望が多く、全てタイプ、年齢の乳癌への適応の拡大が期待されていた。

2. 研究の目的

本研究では 20 歳以上の 0 期・ 1 期乳管癌全体に適応を拡大し、腫瘍切除術を炭素イオン線治療に置き換え、標準的補助療法を組み合わせた治療を行いその有用性を検討した。研究名は、「早期乳癌に対し腫瘍非切除で炭素イオン線治療を行い標準的補助療法を併用する治療法の第 I/II 相臨床試験」とした。

3. 研究の方法

対象は、組織学的に浸潤性乳管癌あるいは非浸潤性乳管癌と診断された腫瘍径 2cm 以下のセンチネルリンパ節生検と全身精査で N0M0 と確認された症例である。広範なリンパ管浸潤（LVSI）や広範な乳管内進展（EIC）例は除外した。重粒子線治療の照射範囲は、MRI で同定された腫瘍の進展範囲を含み、皮膚を含まない範囲とし、位置照合は金属マーカーを参考に行い、呼吸同期照射とした。第 1 相は線量増加試験で、52.8Gy(RBE)/4 回、60.0Gy(RBE) /4 回の 2 レベルで照射し、安全性を確認後に推奨線量 60.0Gy(RBE) /4 回で第 2 相に移行した。

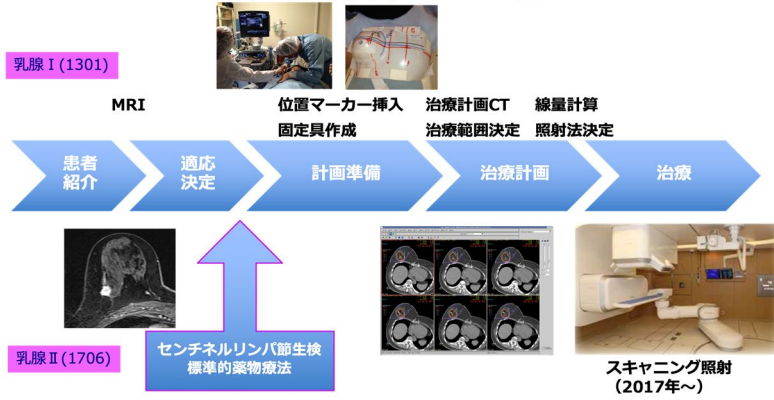
がん薬物療法は、リスク因子に応じて日本乳癌学会乳癌診療ガイドラインに準じた標準的薬物療法を施行することとした。化学療法施行は全乳房照射前とし、分子標的薬剤、内分泌療法剤は全乳房照射前から開始可能とした。

患側全乳房に対するエックス線照射は、4~6 MV エックス線にて線量分割は日本乳癌学会乳癌診療ガイドラインに準じ、通常分割法 50 Gy/25 回あるいは寡分割法 42.5Gy~43.2 Gy/16 回（2.66 Gy~2.7 Gy/回）とし、センチネルリンパ節にミクロ転移があった場合、乳房接線照射の上縁を腋窩リンパ節領域を含む範囲（いわゆる high tangent）まで拡大することを考慮した。

主要評価項目は、正常組織の早期有害反応、副次的評価項目は、正常組織の遅発性有害反応、局所一次効果（腫瘍消失(CR)率）、局所制御（推奨線量 RD における腫瘍制御率）、整容性、無再発生存期間とした。

炭素イオン線治療までの流れ、治療と経過観察の流れを以下の図に示す。

重粒子線治療までの流れ



治療と経過観察



4. 研究成果

2020年1月までに第1相に5例が登録されたが、1例は後治療の同意を撤回し中止症例となった。評価対象においてDLTは認められずプロトコルの規定に従い60 Gy (RBE)/4回で第2相に移行した。

乳腺 II (1706) 第 I 相症例の治療結果

炭素イオン線治療期間：2018.5 -2020.1

年齢	部位	腫瘍径 mm	IDC/ DCIS	ER	PaR	HER2	Ki-67	治療開始日	重粒子線量 Gy (RBE)	X線照射	皮膚 反応	乳房 反応	
1	46	左CD	9	DCIS	-	-	N/R	N/R	2018/5/29	52.8	43.2 Gy/16fr.	1	1
2	49	右BD	10	DCIS	+	+	-	8	2018/11/13	52.8	43.2 Gy/16fr.	1	0
3	57	左CD	18	IDC	+	-	-	50-70	2018/12/18	52.8	Refusal*	0	0
4	49	右AC	16	IDC	+	-	-	N/R	2020/1/21 [†]	52.8	43.2 Gy/16fr.	1	0
5	48	左A	6	DCIS	+	-	-	N/R	2020/1/21 [†]	52.8	43.2 Gy/16fr.	1	0

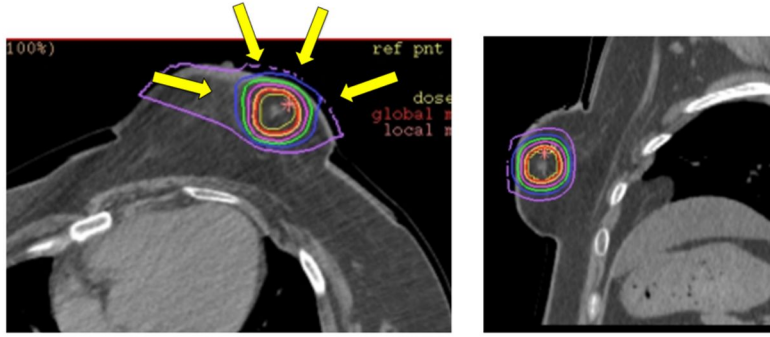
* 臨床試験として、重粒子線治療後の補助治療が必要である旨を、複数回に渡り説明するも受診拒否（全てカルテに記載）、後治療の同意を撤回された。CRB報告、規定に従い中止症例となり、関東信越厚生局に報告済み。DLT評価対象外と扱うこととした。
† 同一日に症例検討会で検討され、臨床試験の適格性を有する承認を受けたため、共にDLT評価対象とした。

評価対象において、DLTは認められなかった。
プロトコルの規定に従い、60 Gy (RBE)/4回の重粒子線治療に移行することとなった。

症例を提示する。

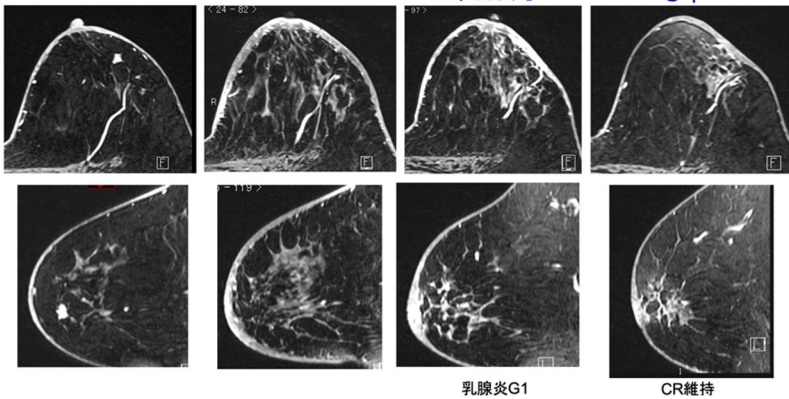
1706-1

46歳 左乳癌TisN0M0、DCIS、9 mm、ER -、PgR -
2018.5.29-2018.6.1 52.8 Gy (RBE)/4回



1706-1

治療前 画像の効果：CR
重粒子後 6か月 重粒子後
1年3か月 重粒子後
3年



第2相には2022年2月までに12例が登録されたが、1例は後治療の同意を撤回し中止症例となった。適格症例15例中の有害事象は、急性放射線皮膚炎の1度が12例、2度が1例、肺炎の3度が1例、1度が1例などであった。X線による全乳房照射は全例で43.2Gy/16回で行われ、化学療法が4例、内分泌療法が8例に行われた。2022年4月時点で全例再発なく、整容性良好で経過している。

乳腺II(1706) 第I/II相症例の治療経過

年齢	部位	腫瘍径 mm	IDC/DCIS	ER	PgR	HER2	Ki-67	治療開始日	重粒子 Gy(RBE)	X線照射	皮膚反応	乳房反応	薬物療法	PR	CR	晩期反応	経過観察 (月)	転帰
1	46 左CD	9	DCIS	-	-	N/R	N/R	2018/5	52.8	43.2 Gy/16f	1	1	-	6m	6m	乳腺炎G1	45.2	NER
2	49 右BD	10	DCIS	+	+	-	8	2018/11	52.8	43.2 Gy/16f	1	0	-	1y	2y	-	39.9	NER
3	57 左CD	18	IDC	+	-	-	50-70	2018/12	52.8	拒否	0	0	-	-	-	-	4.3	
4	49 右AC	16	IDC	+	-	-	N/R	2020/1	52.8	43.2 Gy/16f	1	0	AI	6m	1y	-	14.5	NER
5	48 左A	6	DCIS	+	-	-	N/R	2020/1	52.8	43.2 Gy/16f	1	0	-	6m	6m	-	24.7	NER
6	49 右B	15	IDC	+	+	-	<10	2020/5	60	43.2 Gy/16f	1	1	TAM	6m	1y	-	22.1	NER
7	53 右BD	9	IDC	+	+	-	10-20	2020/7	60	43.2 Gy/16f	1	0	TAM	6m	1y	-	19.7	NER
8	42 右B	19	IDC	+	+	1+	10-30	2020/7	60	43.2 Gy/16f	1	0	LHRH+TAM	6m	yet	肺炎G1	18.9	NER
9	48 右CD	15	IDC	+	+	1+	40	2020/9	60	43.2 Gy/16f	1	0	Chemo	1y	1y	-	17.2	NER
10	74 右BE	9	IDC	+	+	2+	5	2020/11	60	43.2 Gy/16f	1	0	AI	6m	yet	肺炎G3	15.8	NER
11	73 右B	15	IDC	+	+	1+	36	2020/9	60	拒否	0	0	-	-	-	-	3.3	
12	53 左D	15	IDC	-	-	3+	N/R	2021/1	60	43.2 Gy/16f	1	0	Chemo	6m	6m	-	12.7	NER
13	52 右D	12	IDC	+	+	1+	15	2021/4	60	43.2 Gy/16f	0	0	AI	6m	yet	-	9.5	NER
14	42 左CA	11	IDC	+	+	1+	40	2021/6	60	43.2 Gy/16f	1	0	Chemo LHRH+TAM	yet	yet	-	6.0	NER
15	46 右A	11	IDC	+	+	1+	10	2021/7	60	43.2 Gy/16f	2	0	Chemo	yet	yet	yet	3.4	NER
16	57 右A	15	IDC	+	-	-	7	2021/9	60	43.2 Gy/16f	0	0	AI	yet	yet	yet	3.0	NER
17	37 右D	9	DCIS	+	+	-	24	2022/2	60	43.2 Gy/16f	1	0	-	yet	yet	yet	3.0	NER

IDC: invasive ductal carcinoma, DCIS: ductal carcinoma in situ, AI: aromatase inhibitor, TAM: tamoxifen, NED: no evidence of disease

乳癌の炭素イオン線治療は、標準的な薬物療法とX線の全乳房照射を併用しても有害事象が軽度で効果が期待でき、麻酔や手術切除が不可能な高齢者にも行える治療であり、継続して研究する意義があるものと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Karasawa Kumiko, Omatsu Tokuhiko, Shiba Shintaro, Irie Daisuke, Wakatsuki Masaru, Fukuda Shigekazu	4. 巻 15
2. 論文標題 A clinical study of curative partial breast irradiation for stage I breast cancer using carbon ion radiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 265-273
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13014-020-01713-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Karasawa Kumiko, Omatsu Tokuhiko, Arakawa Atsushi, Yamamoto Naohito, Ishikawa Takashi, Saito Mitsue, Fukuda Shigekazu, Kamada Tadashi, Working Group for Breast Cancer	4. 巻 60
2. 論文標題 A Phase I clinical trial of carbon ion radiotherapy for Stage I breast cancer: clinical and pathological evaluation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 342 ~ 347
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rry113	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 唐澤久美子、河野佐和、小此木範之、尾松徳彦	4. 巻 64
2. 論文標題 乳癌に対する粒子線治療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床放射線	6. 最初と最後の頁 611-616
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hiroaki Matsubara, Kumiko Karasawa, Wataru Furuichi, Mitsuji Wakaisami, Shintaro Shiba, Masaru Wakatsuki, Tokuhiko Omatsu, Taku Inaniwa, Shigekazu Fukuda, Tadashi Kamada	4. 巻 20
2. 論文標題 Comparison of passive and scanning irradiation methods for carbon-ion radiotherapy for breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 929-942
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rry052	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 唐澤久美子、河野佐和、尾松徳彦、小此木範之、村田裕人
2. 発表標題 早期乳癌に対する重粒子線治療の臨床試験経過
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第29回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 唐澤久美子、小此木範之、村田裕人、尾松徳彦、河野佐和、平野明、神尾孝子、山本尚人、石川孝
2. 発表標題 早期乳癌に対する炭素イオン線治療の臨床試験の経過
3. 学会等名 第28回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 唐澤久美子、尾松徳彦、小此木範之、河野佐和
2. 発表標題 乳癌に対する根治放射線治療の可能性
3. 学会等名 第29回日本乳癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Karasawa Kumiko, Omatsu Tokuhiko, Okonogi Noriyuki, Murata Hiroto, Fukuda, Shigekazu, Kamada Tadashi
2. 発表標題 Clinical Trial of Curative Accelerated Partial Breast Irradiation for Stage I Breast Cancer using Carbon Ion Radiotherapy
3. 学会等名 American Society for Radiation Oncology 61st Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 唐澤久美子、河野佐和、尾松徳彦、小此木範之、村田裕人
2. 発表標題 早期乳癌に対する重粒子線治療の臨床試験経過
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第29回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 唐澤久美子、尾松徳彦、小此木範之、河野佐和、山本 尚人、石川孝
2. 発表標題 早期乳癌に対する炭素イオン線治療の臨床試験の現状
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 唐澤久美子、河野佐和、尾松徳彦、小此木範之、鎌田正
2. 発表標題 早期乳癌に対する粒子線治療による根治照射の臨床試験と課題
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第28回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 唐澤久美子、尾松徳彦、小此木範之、山本尚人、石川孝
2. 発表標題 早期乳癌に対する粒子線治療による根治照射の臨床試験と課題
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔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	小此木 範之 (Okonogi Noriyuki) (00750572)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 重粒子線治療研究部・医長(定常) (82502)	
研究分担者	平野 明 (Hirano Akira) (10349665)	東京女子医科大学・医学部・准教授 (32653)	
研究分担者	神尾 孝子 (Kamio Takako) (20177570)	東京女子医科大学・医学部・准教授 (32653)	
研究分担者	川井 佐和(河野佐和) (Kawai Sawa) (80645820)	東京女子医科大学・医学部・助教 (32653)	
研究分担者	尾松 徳彦 (Omatus Tokuhiko) (90374280)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部・医長(定常) (82502)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------