

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 31 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591617

研究課題名（和文） 肺癌の放射線療法・化学療法の治療効果予測に関する分子生物学的・病理組織学的研究

研究課題名（英文） Clinico-pathological research for predictive factors of the treatment effects in radiation therapy combined with or without chemotherapy for lung cancer

研究代表者

早川 和重 (HAYAKAWA KAZUSHIGE)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：70114189

研究成果の概要（和文）：

末梢型 I 期非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線照射の 5 年全生存率、疾患特異生存率、局所制御率は 63%、74%、72% と良好であったが、扁平上皮癌の治療成績が不良であった。また、EGFR 変異の特異的抗体を用いた免疫組織化学検討では、肺癌における EGFR 遺伝子変異のヘテロジェネイティが示唆された。また、6B6 抗体は相応の EGFR 変異に対する特異性と感度が極めて高かったため、TKI 投与症例のスクリーニングに有用であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

In the patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy, the 5-year overall survival rate, cause-specific survival rate and local progression-free rate were 63%, 74% and 72%, respectively. But the patients with squamous cell carcinoma of the lung had a worse prognosis. The immunohistochemical study for EGFR mutation showed that the heterogeneity of gene mutation commonly developed in the various types of lung cancer. The 6B6 antibody staining was specific for EGFR mutation and considered to be useful for screening patients effective to EGFR TKI.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 2,200,000 | 660,000 | 2,860,000 |
| 2010年度 | 700,000 | 210,000 | 910,000 |
| 2011年度 | 700,000 | 210,000 | 910,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,600,000 | 1,080,000 | 4,680,000 |

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：肺癌、放射線療法、定位放射線治療、分子標的薬、EGFR、化学放射線療法

1. 研究開始当初の背景

肺癌はわが国のがん死因の第一位であり、

肺癌罹患率はさらに増加することが予想されている。また、高齢者肺癌の増加とともに、

心肺機能の低下や他の合併症のために手術不能の早期癌症例の増加も予測される。また、局所進行癌に対する化学放射線療法の至適治療法については未だ研究段階である。とくに肺癌では個々の腫瘍の生物学的特性に大きな差が認められ、腫瘍の特徴に応じた最適な治療法の選択が重要である。また、高齢者では、通常の化学療法が不可能な場合が多く、分子標的薬や全身状態をも考慮した治療の個別化(テイラーメイド治療)も必要である。

2. 研究の目的

- 個々の肺癌組織の微小環境を含む分子生物学的特長と臨床的病態との関連性を検討すること
- 放射線ならびに抗癌剤・分子標的薬による治療効果を予測しうる腫瘍の特徴を検索すること
- 肺癌の病理組織所見と放射線・化学療法による治療効果とを比較検討すること
- 血管新生関連因子と放射線による局所制御との関連性について検討すること
- 抗癌剤・分子標的薬による腫瘍ならびに正常組織への照射効果の修飾についても併せて検討すること

3. 研究の方法

(1)肺癌の病理組織所見・免疫組織化学的所見と治療効果に関する検討

肺癌術後症例・剖検症例を対象に各腫瘍の臨床的ならびに病理組織学的特徴と放射線療法、化学療法に対する治療効果、臨床経過との関連性を分析・検討する。

(2)腫瘍微小環境と治療前後の画像所見の変化との比較検討

各腫瘍の病理像と画像所見との比較検討を行い、予後に関する画像所見についての検討を行う。

(3)肺癌における遺伝子解析と臨床病態・治療効果の検討

各腫瘍の分子生物学的特徴と臨床経過との比較検討を行い、治療効果・予後予測に関連する分子生物学的マーカーについて検討する。

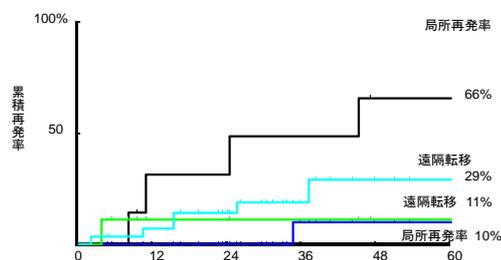
4. 研究成果

(1)末梢型 I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療成績の検討

末梢型 I 期非小細胞肺癌 49 例に対する導体追跡照射法を用いた体幹部定位放射線照射(SBRT)の治療成績を分析し、動体追跡照射法の有効性ならびに今後の課題について検討した。その結果、有害事象は grade 3 の放射線肺臓炎が 2 例にみられたのみで、全生存率は 2 年 79%、5 年 63%、疾患特異生存率は 2 年 89%、5 年 74%、局所制御率は 2 年 88%、5 年 72%と良好であった。組織型では扁平上

皮癌の治療成績が不良であり(下図)、理由として、総治療期間が短いため、分割照射効果の一つである再酸素化が起こりにくいことが一因と考えられた。

Stage I A 病理別
局所再発率 遠隔リンパ節転移



(2)局所進行非小細胞肺癌に対する化学放射線療法の検討

シスプラチン(CDDP)/ビノレルビン(VNR)併用で同時化学放射線療法を行った III 期非小細胞性肺癌 59 例の治療成績について検討した。対象の年齢は 35~71 歳(平均 59.1 歳、中央値 60 歳)男性 49 例、女性 10 例、組織型は腺癌 31 例、扁平上皮癌 20 例、非小細胞肺癌 8 例であった。病期は IIIa 期 21 例、IIIb 期 38 例であった。放射線療法は 1 回 2Gy の通常分割照射で総線量 60Gy を予定した。化学療法は、CDDP 80mg/m² d1+VNR 20mg/m² d1、d8 を 2 コース同時併用し、放射線療法後 CDDP/VNR(25mg/m²に変更)の化学療法 2 コース追加した。その結果、有害事象により化学療法を変更した症例が 9 例、化学療法の非完遂例が 14 例、放射線療法の中止例は 6 例であった(50Gy 未満 2 例、50Gy~60Gy 未満が 4 例)。全生存率は 2 年 56%、5 年 25%、生存期間中央値は 30.1 か月で、死因は全て原癌死であった。Grade 3 以上の非血液毒性は 6 例のみであった。以上から III 期非小細胞肺癌に対する CDDP/VNR 同時併用化学放射線療法は、毒性も許容範囲内であり、生存期間も従来の成績よりも良好で、有効な治療法と考えられた。

(3)EGFR 変異の特異的抗体を用いた免疫組織化学検討

平成 21、22 年度の研究で direct sequencing にて EGFR 遺伝子変異を解析した 134 症例の肺癌を対象に、EGFR exon 19 の delE746-A750 に特異性のある 6B6 抗体と exon 21 の L858R 変異に特異性のある 43B2 抗体の免疫染色を行った。6B6 抗体の免疫染色では、direct sequencing 法にて確認した 11 例の E746-A750 症例のみが陽性であった。Direct sequencing にて確定した 18 例の L858R 症例は全て 43B2 免疫染色陽性であったが、direct sequencing にて変異が検出され

なかった4症例にも部分的な陽性染色像を認めた。何れの抗体も、特に6B6抗体は相応のEGFR変異に対する特異性と感度が極めて高かったため、TKI投与症例のスクリーニングに有用であると考えられた。また、7/11の6B6陽性症例と22/22の43B2陽性症例についての発色はheterogeneousであり、明らかな陽性部分を認める一方、弱陽性や陰性の部分も混在しており、肺癌におけるEGFR遺伝子変異のヘテロジェネイティが示唆された。

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12件)

- ① Harada H, Seto T, Igawa S, Tsuya A, Wada M, Kaira K, Naito T, Hayakawa K, Nishimura T, Masuda N, Yamamoto N: Phase I Results of Vinorelbine With Concurrent Radiotherapy in Elderly Patients With Unresectable, Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG3005-DI). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(5):1777-82.
- ② Sanuki N, Ishikura S, Shinoda M, Ito Y, Hayakawa K, Ando N: Radiotherapy quality assurance review for a multi-center randomized trial of locally advanced esophageal cancer: the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial 0303. *Int J Clin Oncol.* 2012; 17(2):105-11.
- ③ Sato T, Ozawa H, Hatate K, Onosato W, Naito M, Nakamura T, Ihara A, Koizumi W, Hayakawa K, Okayasu I, Yamashita K, Watanabe M: A phase II trial of neoadjuvant preoperative chemoradiotherapy with S-1 plus irinotecan and radiation in patients with locally advanced rectal cancer: clinical feasibility and response rate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79(3):677-83.
- ④ Asano Y, Inoue Y, Ikeda Y, Kikuchi K, Hara T, Taguchi C, Tokushige T, Maruo H, Takeda T, Nakamura T, Fujita T, Kumagai Y, Hayakawa K: Phase I clinical study of NMK36: a new PET tracer with the synthetic amino acid analogue anti-[(18)F]FACBC. *Ann Nucl Med.* 2011 Jul;25(6):414-8.
- ⑤ Nakayama M, Laccourreye O, Holsinger FC, Okamoto M, Hayakawa K: Functional organ preservation for laryngeal cancer: past, present and future. *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42(3):155-60.
- ⑥ Kageyama T, Nagashio R, Ryuge S, Matsumoto T, Iyoda A, Satoh Y, Masuda N, Jiang SX, Saegusa M, Sato Y: HADHA is a potential predictor of response to platinum-based chemotherapy for lung cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2011;12:3457-63.
- ⑦ 早川和重: 肺癌治療における新しい放射線療法. 成人病と生活習慣病, 2012, 42(1): 81-86.
- ⑧ 早川和重: 肺がん (非小細胞肺がん). がん治療レクチャー, 2011, 2(1): 103-107.
- ⑨ 早川和重, 坪井正博: 肺癌診療ガイドライン改訂の概要. 日本胸部臨床, 2011, 70(2): 109-117.
- ⑩ 早川和重, 坪井正博: がん治療ガイドラインの検証「肺癌」-EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2005年版-. 癌と化学療法, 2010, 37(4):609-612.
- ⑪ 早川和重: 新しい放射線治療. 成人病と生活習慣病, 2010, 40(5): 484-489.
- ⑫ 新部 譲, 小谷承子, 早田 格, 早川和重: 少数転移・少数再発 (oligometastases, oligo-recurrence) に対する放射線治療. 日獨医報, 2010, 55(3・4), 266-270.

[学会発表] (計7件)

- ① 早田 格, 早川和重, 新部 譲, 石山博條, 小谷承子, 関口茜衣, 井川 聡, 三藤 久, 片桐真人, 益田典幸: 非小細胞肺癌I期症例に対する動体追跡を用いた定位放射線照射の治療成績. 第24回日本高精度放射線外部照射研究会, パシフィコ横浜, 横浜, 平成24年2月4日.
- ② 早田 格, 早川和重, 新部 譲, 石山博條, 小谷承子, 関口茜衣, 井川 聡, 三藤 久, 片桐真人, 益田典幸: 非小細胞肺癌に対するシスプラチン/ビノレルビン同時併用化学放射線療法の検討. 日本放射線腫瘍学会第24回学術大会, 神戸, 平成23年11月18日.
- ③ 早川和重: 肺がん放射線療法の進歩と課題. 第49回日本癌治療学会学術集会 (シンポジウム「放射線治療: その治療成績と課題」), 名古屋国際会議場, 名古屋, 2011年10月29日.
- ④ 早川和重: 非小細胞肺癌に対する定位放射線治療. 第47回日本医学放射線学会秋季臨床大会 (シンポジウム4「肺癌の低侵襲治療」), 海峡メッセ下関・下関市生涯学習プラザ, 下関, 2011年10月22日.
- ⑤ 早川和重: 肺がんに対する化学放射線療法の新展開 (日本臨床腫瘍学会/日本放

射線腫瘍学会 合同シンポジウム). 第9
回日本臨床腫瘍学会学術集会, 横浜 (パ
シフィコ横浜), 2011年7月22日

- ⑥ 早川和重: 肺癌放射線治療の進歩と課題.
第92回日本肺癌学会関西支部会, 薬業
年金会館, 大阪, 平成22年7月10日.
- ⑦ 早川和重: 肺癌放射線治療の現状と課題.
広島肺がん研究会学術講演会, 広島大学
医学部 広仁会館大会議室 (広島), 平
成22年2月18日.

[図書] (計2件)

- ① 早川和重(分担): 新しい放射線治療法の
エビデンス (線質, 照射法など). 永井
厚志, 大田 健, 大田 健, 江口研二,
橋本 修・編: 2011-2012 EBM 呼吸器疾
患の治療. 中外医学社, 東京, 2011,
465-470.
- ② 早川和重(分担): 放射線療法. 阿部庄
作編: 新しい診断と治療のABC 34「肺癌」
(最新医学別冊), 最新医学社, 大阪,
2012, pp.145-153.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

早川 和重 (HAYAKAWA KAZUSHIGE)
北里大学・医学部・教授
研究者番号: 70114189

(2) 研究分担者

蒋 世旭 (Jiang Shi-Xu)
北里大学・医学部・講師
研究者番号: 70276153

三藤 久 (MITSUFUJI HISASHI)
北里大学・医学部・講師
研究者番号: 40260856