

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591842

研究課題名(和文)根治的放射線治療後再発食道癌に対する高精度放射線治療技術を用いた臨床試験

研究課題名(英文)Clinical trial with high precision radiotherapy techniques for patients with recurrent esophageal cancer after definitive radiotherapy

研究代表者

佐々木 智成 (Sasaki, Tomonari)

九州大学・医学(系)研究科(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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、根治的放射線治療後の局所再発食道癌に対して強度変調放射線治療をもちいた再照射をおこなうことで救済治療が可能かどうかを明らかにすることを目的とした。当初の予定では線量増加試験として行う方針であったが、過去症例や文献的な解析の結果30-40Gy程度での根治は困難と判断し、50-60Gy程度の根治線量による試験を行う方針とした。しかしながらその後症例集積が想定以上に困難であることや強度変調放射線治療を用いたとしても気管・心臓などの隣接臓器への線量低減は困難であることが解析の結果明らかとなった。症例集積の問題と気管食道瘻などの重篤な有害事象のリスクの問題から臨床試験の実行には至らなかった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to clarify whether it is possible to give re-irradiation for patients with locally recurrent esophageal cancer after definitive radiotherapy using an intensity-modulated radiation therapy. Although we planned to carry out our study as dose-escalation study from 30 Gy, we considered that there was no curability by irradiation of 30-40Gy from the results of past cases and literature analysis. We planned to perform the trial by radical dose of about 50-60Gy. However, it was clarified that case enrollment is more difficult than expected and dose reduction is difficult to adjacent organs such as the trachea, heart even with intensity modulated radiation therapy from the results of case simulation. We could not execute the clinical trial for the above reasons

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：高精度放射線治療 食道癌 根治的放射線治療 再照射

1. 研究開始当初の背景

食道癌に対する根治的治療として放射線療法は手術療法とともに標準治療の一つとして認知されており、特に高齢者や全身状態により手術不可能な症例においては唯一の根治的治療法である。これまでの報告では局所進行食道癌の場合、化学放射線治療後の5年生存率は15-40%前後とされており、なかでも局所再発は珍しくなく40-60%程度にみられるとされている。局所再発を来した場合の救済療法は唯一手術だけであるが、根治的放射線治療後の救済手術においては術死のリスクが高く5-10%程度とされており、またそもそも耐術能が低い症例では選択肢とはなりにくいのが現状である。

我々はこれまで、局所再発例に対して腔内照射を行うことである程度の根治性をもった治療を行ってきたが、表在型の再発に対しては比較的有効であったものの、進行癌の再発例や再発病変が大きなものに対しての有効性は十分とは言えなかった。また、これまで根治照射後再発食道癌に対する外部照射による治療成績についてはまとまった報告はないが、これは初期治療の段階で気管・食道など正常組織に対する照射が耐容線量に近い線量まで行われることにより再照射の際には有害事象の頻度が増加すると考えられるため、通常根治線量と考えられている50Gy以上の照射は一般には行われていないと推測される。一方、強度変調放射線治療は2010年におよそすべての癌腫・部位に対して保険診療の適応となり、それまでの前立腺・脳腫瘍などの対象から徐々に適応範囲が広がっている。現在では頭頸部やその他の部位においても国内からの報告例がみられるようになり、多くの施設で実地臨床の一部になりつつある。しかしながら、欧米では胸部・縦隔病変に対する強度変調放射線治療の報告が多数あるのに対して、本邦では肺に対する低線量域の拡大にともなう肺障害のリスクなどが懸念されることなどから、現時点で縦隔に対する強度変調放射線治療を安全に行うための指標についての明確なものはなく、今後日本放射線腫瘍学会などを中心にガイドラインの策定などが予定されている。

我々は前述のように根治的放射線治療後に局所再発を来した食道癌症例に対して手術以外の救済治療として腔内照射がある程度奏功したことから、外照射によっても救済が可能ではないかと考えた。また、外照射を行うにあたっては強度変調放射線治療と画像誘導放射線治療の技術を用いて、再発病変のみにたいして極力照射範囲を絞りながら根治的放射線治療を行うことで有害事象のリスクを低下させることが可能ではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、根治的放射線治療後の局所再発食道癌に対する再照射をおこなうことで救

済治療が可能かどうかを明らかにするとともに、それにさいして画像誘導放射線治療と強度変調放射線治療を併用し、食道周囲の正常組織にたいする線量を抑制することで、重篤な有害事象を軽減できるかどうかを明らかにする。

3. 研究の方法

基礎実験としてこれまでに再照射を行った食道癌照射後再発症例を九州大学病院と九州がんセンターで30例程度を集積し、これらに対して通常照射および強度変調放射線治療を行った場合の線量比較から、食道周囲組織のおおよその耐容線量およびDLTを同定する。そのうえで、臨床試験計画書を作成し、九州大学病院倫理委員会および九州がんセンター倫理委員会に提出し、承認され次第、症例登録を開始。まずは登録症例に対して根治的放射線治療として40Gy/20回を施行し5例が集積された時点で、一時症例集積を中断する。半年間の経過観察中に有害事象が発生しなければ、線量を増加し、5例に対して50Gy/25回を施行し、同様に半年間の経過観察を行う。経過観察中に1-3例のDLTが出現した場合にはさらに5例の症例集積を行い、DLTが1-4例であれば、次の線量へ増加し5例以上であれば試験終了とする。(DLTは基礎実験のデータをもとに検討するが、その基準としては、治療中および治療後に認められた有害事象をCTCAE ver.3.0にて判定し、そのうち治療と因果関係が否定できないと判断されたものとし、現時点で想定されるものとして：肺臓炎、食道炎、皮膚炎、肺/上気道出血、心膜炎、心臓虚血/心筋梗塞などが考えられる。

また、本研究においてはEndpointsは以下の項目とする。

- 1) Primary endpoint: 治療開始後6ヶ月以内に発生した有害反応(非血液毒性)の割合
- 2) Secondary endpoints: 治療完遂割合、遅発性有害反応の頻度(治療開始後6ヶ月以降)、2年局所制御率、2年照射野外再発率、2年全生存率

4. 研究成果

1) 過去症例の解析

九州がんセンター、九州大学病院にて過去10年間での食道癌根治照射後の局所再発症例を検索した結果は10例であった。これは当初の想定よりもかなり少ない数であり、年々減少傾向であった。特に2010年以降は依頼がいずれの施設においてもほとんどなくなっており、背景には救済手術の症例が増加している可能性がある。本研究の当初の予定では年間10例程度を想定していたが、このような状況での症例集積は困難と考えられた。

また、集積した10例に対する解析の結果、再照射の際に行われた放射線治療の総線量の内訳は30-40Gyが5例、60Gyが5例であった。これらのうち6例が原病死、1例が放射

線肺臓炎で死亡していた。また、再照射後 2 年生存が 1 例、1 年生存が 1 例みとめられた。線量と生存の関係で見ると再照射の線量が 30-40Gy 程度の照射を行った症例では 1 例のみ 1 年生存が得られたがその後追跡が不能となっている。60G 照射例でも 1 例のみ 2 年生存が得られた。これらの結果からは 40Gy 程度の線量での根治は期待できないと考えられるが、文献的には 50Gy 以上の照射では食道気管瘻などによる治療関連死の報告もあり、線量増加には慎重を期すべきと考えられた。

2) 高精度照射技術を用いた放射線治療計画

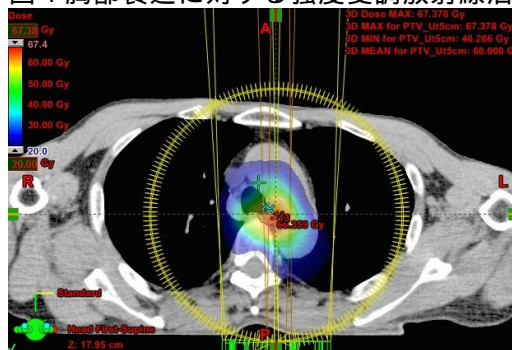
これまでの報告では食道がんに対する再照射の文献からは気管・食道などの耐容線量は 80-100Gy 程度と考えられるが、Kim らの比較的最近の報告では 3 次元原体照射および強度変調放射線治療を用いて 10 例に対して 50Gy 程度の再照射を行い、3 例で気管食道瘻による死亡が報告されている。

そこで、高精度照射技術を用いて再照射を行った場合にどの程度の線量がこれらのリスク臓器に対して照射されるかを検討した。

まず、5mm リーフのリニアックによる強度変調放射線治療の計画を模擬症例について根治線量 60Gy 再照射することを仮定して施行した。模擬症例は頸部食道、胸部中部食道、胸部下部食道のそれぞれに食道癌が再発したと仮定して計画を作成し、解析を行った（頸部の再発病変は長径 3cm、胸部の再発病変は長径 5cm と仮定し、微視的な病変の広がりはないものとして標的体積を設定した）。

図 1 に示すごとく、強度変調放射線治療を行うことにより、肺野および脊髄の線量はかなり低減することは可能であったが、隣接する気管・心臓・正常食道に対してはその一部が PTV 内に存在することによりかなりの volume に対して full dose の照射が行われてしまうことになる。気管に対して再照射を行った場合、気管狭窄・穿孔のリスクが高まると考えられた。

図 1 胸部食道に対する強度変調放射線治療

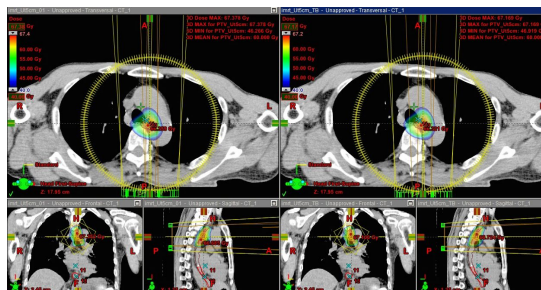


による線量分布

次にリーフ幅の違いによる線量分布について、頸部・胸部中部・胸部下部それぞれの部

位毎に解析を行った。頸部食道では脊髄の線量を低下させることは可能であるが、そのため気管の線量が上昇する傾向にあった。肺野についてはほとんど線量の上昇は見られなかった。中部食道では気管・心臓・食道、下部食道では心臓の線量が上昇することが判明した。また、当初予想していた肺の低線量域に関しては病変の範囲が 5cm 程度であれば強度変調放射線を行ったとしてもさほど広がらないことが判明した。

図 2 5mm リーフと 2.5mm リーフによる線量



分布の違い

また、各部位毎に根治照射の際の線量分布および再照射の際の線量分布を積算し、その DVH を解析した。

頸部食道（図 3-1）では肺野がほとんど入らないため肺臓炎のリスクは低いものの、気管・食道の線量が高くなる傾向にあり、100Gy 以上照射される体積の割合が食道・気管ともに 10%以上となった。

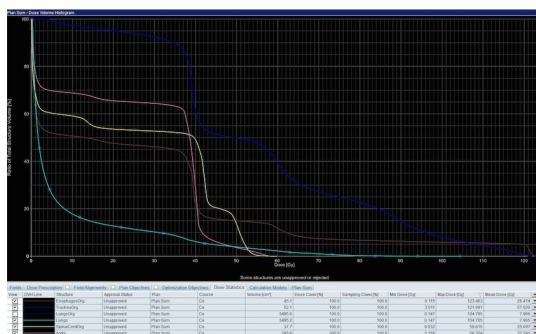


図 3-1 : 頸部食道の例

胸部上部食道（図 3-2）では気管・食道に 100Gy 以上照射される容積が 20%を超える結果となった。一方懸念された肺線量については合算を行っても V20 の値は 20%以下であり、腫瘍長径が 5cm 程度であれば、肺臓炎のリスクはかなり低い可能性があると思われる。過去症例において肺臓炎による死亡例がみられたが、これは当時の技術として 3 次元原体照射が不可能であり、対向 2 門照射を行ったことにより、肺線量が十分に低減できなかったことが一因と考えられた。

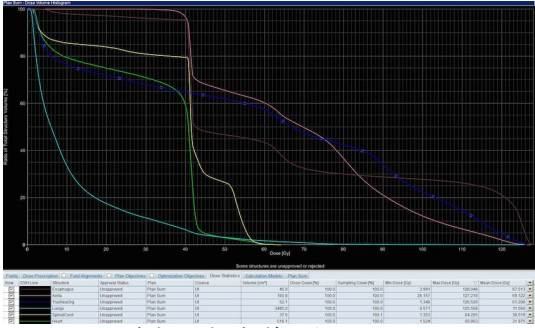
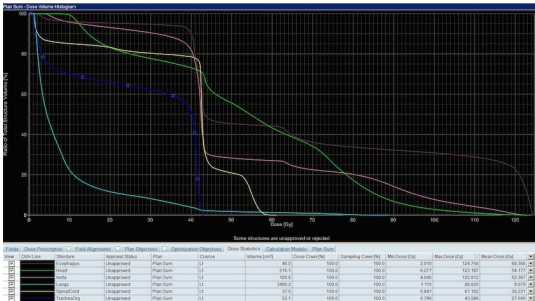


図3-2：胸部上部食道の例

胸部下部食道（図3-3）では気管がほとんど含まれないことから、気管食道瘻などの致死的な有害事象のリスクは他の部位に比べて低い可能性はあるものの、隣接する心臓への線量が著明に高くなるため、100Gy以上照射される容積は5%以上となった。

図3-3：Ltの例



以上のような結果から、本研究においては50-60Gy以上の線量をもちいた再照射の臨床試験は患者集積の問題と有害事象のリスクから実行困難と判断した。

参考文献

Kim YS, et al. Re-irradiation of recurrent esophageal cancer after primary definitive radiotherapy. Radiat Oncol J. 2012 Dec;30(4):182-8.

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 2 件)

1. Atsumi, K., Nakamura, K., Abe, K., Hirakawa, M., Shioyama, Y., Sasaki, T., Baba, S., Isoda, T., Ohga, S., Yoshitake, T., Shinoto, M., Asai, K. and Honda, H. Prediction of outcome with FDG-PET in definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. J Radiat Res 54(5) 890-8. 2013 DOI: 10.1093/jrr/rrt021
2. Nakamura, K., Sasaki, T., Ohga, S., Yoshitake, T., Terashima, K., Asai, K., Matsumoto, K., Shioyama, Y. and Honda, H. Recent advances in radiation oncology: intensity-modulated radiotherapy, a

clinical perspective. Int J Clin Oncol 19 (4)564-9. 2014
DOI:10.1007/s10147-014-0718-y

〔学会発表〕(計 2 件)

山口俊博、佐々木智成、大賀才路、吉武忠正、浅井佳央里、松本圭司、脇山浩明、吉川真由美、本田浩. 食道癌を有する透析患者の放射線治療に伴う有害事象. 第 43 回食道癌合併療法談話会. 2015.7.4 福岡市

脇山浩明、佐々木智成、大賀才路、山口俊博、吉武忠正、浅井佳央里、松本圭司、吉川真由美、本田浩. 放射線治療後にニボルマブが使用され、局所病変の著明な縮小を認めた食道原発悪性黒色腫の 1 例. 第 181 回日本医学放射線学会九州地方会 2015.7.11-12. 別府市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

中村 和正 (NAKAMURA katsumasa)
九州大学・大学病院・准教授
研究者番号：20284507

吉武 忠正 (YOSHITAKE tadamasa)
九州大学・医学研究院・講師
研究者番号：40452750

本田 浩 (HONDA hiroshi)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号：90145433

大賀 才路 (OHGA saiji)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：90380427

寺嶋 広太郎 (Terashima kotaro)
独立行政法人国立病院機構・その他部局等・その他
研究者番号：40627676