

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25461926

研究課題名(和文)画像誘導放射線治療を用いたoligometastasesに対する標準治療の確立

研究課題名(英文) Establishment of Standards of Image-Guided Radiotherapy for Oligometastases

研究代表者

新部 譲 (NIIBE, Yuzuru)

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：00372912

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：「画像誘導放射線治療を用いたoligometastasesに対する標準治療の確立」に関して検討した。対象とした癌の種類、状態は、1.肺oligometastases, 2.非小細胞肺癌oligometastasesに対する定位放射線照射, 3.食道癌リンパ節oligo-recurrenceに対する(化学)放射線療法とした。結果、oligometastasesは、oligo-recurrenceとsync-oligometastasesに分けられるが、現状では、oligo-recurrenceは治癒をめざし、sync-oligometastasesは長期生存をめざすことがよいと示唆された。

研究成果の概要(英文)："Establishment of Standards of Image-Guided Radiotherapy for Oligometastases" was studied. Type and condition of the targeted cancer were as follows: 1. lung oligometastases, 2. stereotactic irradiation for non-small cell lung cancer oligometastases, 3. (chemical) radiotherapy for esophageal carcinoma lymph node oligo-recurrence. As a result, oligometastases can be divided into oligo-recurrence and sync-oligometastases, but at present it is suggested that oligo-recurrence aims to cure and that sync-oligometastases should aim for long-term survival.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：Oligometastases Oligo-recurrence Sync-oligometastases 画像誘導放射線治療

1. 研究開始当初の背景

Oligometastases は、Hellmann や Niibe などにより、2000 年代初頭から臨床研究などが行われてきた。その成果は脳 oligo-recurrence (原発部位問わず) についてや子宮頸癌腹部傍大動脈リンパ節 oligo-recurrence 症例などの放射線治療成績で報告されてきた (1, 2)。

近年、画像誘導を用いた放射線治療が臨床で施行可能となり、画像誘導下にターゲットである腫瘍により正確に放射線を照射することが可能となってきている。その際、CBCT を用いた腫瘍での位置合わせでは、自動調整と比較し、放射線腫瘍医が最終的に微調整することで、約 5mm ほどのターゲットとの位置の正確さが確保されることも分かっている。

また、脳の Stereotactic Radiosurgery (SRS) などの際に、造影 CT 画像のみでなく、MRI 画像もフュージョンして行う画像誘導下放射線治療も実施可能になっている。

文献)

1. Niibe Y et al. *Anticancer Res* 23: 4157-4159, 2003.
2. Niibe Y et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 1366-1369, 2006.

2. 研究の目的

これら上記の方法を用いて、以前より正確な放射線治療が可能となった画像誘導放射線治療を用いた種々の oligometastases の放射線治療成績と標準的治療方法の確立、さらに、予後にかかわる因子の検討を行うこととした。

3. 研究の方法

- A. 肺 oligometastases に対する体幹部定位放射線治療成績と予後因子を多施設共同研究で施行する。
- B. 非小細胞肺癌の脳 oligometastases に対して、Stereotactic Radiosurgery (SRS) や Stereotactic Radiotherapy (SRT) を用いた放射線治療成績と予後因子を多施設共同研究で行う。
- C. 食道癌リンパ節 oligo-recurrence に対する放射線治療成績と予後因子を多施設共同研究で検討する。

4. 研究成果

- A. 2 施設共同肺 oligometastases に関しては、聖路加国際病院 (聖ルカ・ライフサイエンス研究所) と東京大学の共同で実施した。結果は、2 年全生存率 (OS) 65.7%。2 年局所制御率 (LC) 79.1% であった。Oligostatus 別では、oligo-recurrence 群で、2 年 OS 68.5% であり、sync-oligometastases 群では、2 年 OS 50.0% であった ($p=0.037$) この結果、Oligometastases の中では、oligo-recurrence であることが有意な予

後因子となることを世界で初めて示した。また、生物学的等価線量 (BED10) は、75Gy 以上必要なことが分かった。

4 施設共同肺 oligometastases に関しては、東邦大学、東京大学、東北大学、岡山大学の共同研究で実施した。結果は、単変量解析、多変量解析ともに OS の有意な予後因子は、oligometastases では、oligo-recurrence が独立した因子として抽出された。

今後は、全国から 1300 例以上の症例を集め肺 oligometastases に対する体幹部定位放射線治療成績や予後因子を検証し、大規模データベースでも示せるか確認する。

B. 非小細胞肺癌の脳 oligometastases に対して、SRS や SRT 用いた放射線治療成績と予後因子を 6 施設共同研究で実施した。61 症例全例での OS の中央値は、26 か月であった (95% CI: 17.5-34.5 か月)。2 年、5 年 OS は、それぞれ、60.7%、15.7% であった。従来脳転移の予後因子である RPA や GPA などとともに、oligo-recurrence であることが有意な予後因子となるか検討したところ、単変量解析、多変量解析ともに有意な予後因子となったのは、oligo-recurrence のみであった。

非小細胞肺癌の oligometastases の場合は、oligo-recurrence である場合、治癒を目指す治療も選択肢になり得ることを示せた。

C. 食道癌リンパ節 oligo-recurrence に対する放射線治療成績と予後因子を 5 多施設共同研究で施行した。237 症例が登録され、3 年 OS 37% で、3 年 LC 45% であった。単変量、多変量解析を行い、化学療法併用例、リンパ節再発の最大径が 22mm 以下、再発までの期間 (DFI) が 12 か月以上が統計学的にも有意に予後が良い結果となった。

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 11 件)

1. Niibe Y, Jingu K, Onishi H. Long-term outcome of surgery or stereotactic radiotherapy for lung oligo-recurrence. *J Thorac Oncol* 12: e191, 2017. 査読有 Doi: 10.1016/j.jtho.2017.07.035.
2. 新部 譲, 神宮啓一, 寺原敦朗. 非小細胞肺癌の oligometastases: 副腎 oligometastases を中心に. *臨床放射線* 62: 601-604, 2017 査読有
3. Yamashita H, Jingu K, Niibe Y, Katsui K, Matsumoto T, Nishina T, Terahara A. Definitive salvage radiation therapy and chemoradiation

therapy for lymph node oligo-recurrence of esophageal cancer: a Japanese multi-institutional study of 237 patients. *Radiat Oncol* 12: 38, 2017. 査読有

4. Niibe Y, Nishimura T, Inoue T, Karasawa K, Shiroyama Y, Jingu K, Shirato H. Oligo-recurrence predicts favorable prognosis of brain-only oligometastases in patients with non-small cell lung cancer treated with stereotactic radiosurgery or stereotactic radiotherapy: a multi-institutional study of 61 subjects. *BMC Cancer* 16: 659, 2016. 査読有
Doi: 10.1186/s12855-016-2680-8.
5. Yamashita H, Niibe Y, Yamamoto T, Katsui K, Jingu K, Kanazawa S, Terahara A, Nakagawa K. Lung stereotactic radiotherapy for oligometastases: comparison of oligo-recurrence and sync-oligometastases. *Jpn J Clin Oncol* 46: 687-691, 2016. 査読有
Doi: 10.1093/jjco/hyw047.
6. 神宮啓一, 新部 譲. Oligometastases に対する放射線治療. 医学のあゆみ第 1 土曜日特集『がん放射線療法 Update 2016』 257: 123-126, 2016. 査読有.
7. Niibe Y, Yamashita H, Sekiguchi K, Takahashi W, Shiraishi K, Okuma K, Terahara A, Kawamori J, Nakagawa K. Stereotactic body radiotherapy results for pulmonary oligometastases: a two-institution collaborative investigation. 35: 4903-4908, 2015. 査読有.
8. Iwata S, Yonemoto T, Iizasa T, Niibe Y, Kamoda H, Ishii T. Oligo-recurrence of osteosarcoma patients: strategies for pulmonary metastases. *Ann Surg Oncol* 22: s1332-1338, 2015. 査読有
Doi: 10.1245/s10434-015-4682-1.
9. 新部 譲, 寺原敦朗. Oligometastatic Paradigm: 用語と概念の理解を中心に. *腫瘍内科* 15: 413-417, 2015. 査読有
10. 山下英臣, 新部 譲. Oligometastases, oligo-recurrence の実際: 実際の症例を提示して. 58: 1040-1048, 2013. 査読有
11. 白石憲史郎, 新部 譲. Oligometastases, oligo-recurrence のメカニズム 58: 1049-1052, 2013. 査読有

[学会発表](計 15 件)

1. Niibe Y, Yamamoto T, Onishi H, Yamashita H, Katsui K, Matsumoto T, Oh R-J, Aoki M, Shintani T, Myojin M, Yamada K, Kobayashi M, Ozaki M, Manabe K, Yahara K, Nishikawa H,

Kakuhara H, Matsuoka Y, Terahara A, Jingu K. Pulmonary oligometastases treated by stereotactic body radiotherapy: a nationwide multi-institutional study of 1,378 subjects. 59th Annual Meeting of American Society for Radiation Oncology. 2017.9 San Diego, USA.

2. Niibe Y, Jingu K, Yamashita H, Katsui K, Matsumoto T, Nishina T, Terahara A. Oligo-recurrence in the lymph node for esophageal cancer treated by chemoradiation therapy or radiation alone: a multi-institutional study of 185 subjects. 58th Annual Meeting of American Society for Radiation Oncology (ASTRO). 2016.9. Boston, USA

3. 新部 譲, 寺原敦朗. Oligo-recurrence は oligometastases の最大の予後良好因子である. 日本放射線腫瘍学会第 29 回高精度放射線外部照射部会学術大会 (招待講演). 2016.2. 一橋大学一橋講堂 (東京).

4. 新部 譲. 肺癌の oligometastases と oligo-recurrence. 第 32 回東北肺癌研究談話会 (招待講演). 2016.2. 長陵会館 (仙台市, 宮城県).

5. Katsui K, Niibe Y, Yamashita H, Yamamoto T, Takahashi W, Kawamori J, Jingu K, Nakagawa K, Terahara A, Kanazawa S. A retrospective evaluation of stereotactic body radiotherapy for pulmonary oligometastases in a multicenter study. 101st Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological of North America (RSNA). 2015.12. Chicago, USA.

6. Niibe Y, Yamamoto T, Yamashita H, Katui K, Nakagawa K, Takahashi W, Jingu K, Terahara A. SBRT for metastatic lung tumors: oligo-recurrence achieves better PFS than sync-oligometastases. 日本放射線腫瘍学会第 28 回学術大会. 2015.11. ベイシア文化ホール. (前橋市, 群馬県)

7. Matsumoto T, Nishina T, Kajiwara T, Umezu K, Nishikawa A, Niibe Y, Kataoka M. Role of radiotherapy or chemoradiotherapy for oligo-recurrence of esophageal cancer after curative resection or chemoradiotherapy. 17th ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer. 2015.7. Barcelona, Spain.

8. Niibe Y, Yamashita H, Yamamoto T, Katsui K, Nakagawa K, Kanazawa S, Takahashi W, Terahara A, Jingu K. SBRT for pulmonary oligometastases with emphasis on the difference in oligometastatic state. 第 13 回日本臨床腫

瘍学会学術集会. 2015.7. ロイトン札幌 (札幌市, 北海道).

9. 新部 譲, 清水友理, 谷島 聡, 菊池由宣, 島田英昭, 寺原敦朗. 食道癌のリンパ節 oligo-recurrence に対する放射線治療成績. 2015.7. 第 69 回日本食道学会学術集会.

パシフィコ横浜 (横浜市, 神奈川県).

10. Yamamoto T, Niibe Y, Yamashita H, Katsui K, Takahashi W, Shiraiishi K, Sekiguchi K, Nakagawa K, Kanazawa S, Kawamori J, Terahara A, Jingu K. 15 th International Congress of Radiation Research. 2015.5. Kyoto, Japan.

11. Yamamoto T, Niibe Y, Yamashita H, Katsui K, Nakagawa K, Kanazawa S, Kawamori J, Koto M, Terahara A, Jingu K. Stereotactic body radiotherapy for metastatic lung tumors, with emphasis on the difference of oligometastatic state. 3rd ESTRO Forum. 2015.4, Barcelona Spain.

12. 新部 譲, 山下英臣, 白石憲史郎, 大熊加恵, 関口建次, 河守次郎, 中川恵一. 肺 oligometastases に対する体幹部定位放射線治療: 2 施設共同研究. 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会. 2014.12. パシフィコ横浜 (横浜市, 神奈川県).

13. Niibe Y. Oligo-recurrence is the most valuable prognostic factor in patients with oligometastases from NSCLC.

第 12 回 日本臨床腫瘍学会学術集会 (招待講演). 2014.7. 福岡国際会議場 (福岡県, 福岡市).

14. 新部 譲. NSCLC 脳 oligometastases に対する定位放射線照射: Oligo-recurrence は予後因子となるか? 第 53 回日本肺癌学会総会 (招待講演). 2013.11. ホテルニューオータニ (東京).

15. 新部 譲, 山下英臣, 高橋 涉, 白石憲史郎, 早川和重, 中川恵一. Oligo-recurrence として出現した転移性肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療: 42 例での解析. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013.10. パシフィコ横浜 (横浜市, 神奈川県).

〔図書〕(計 1 件)

1. 木村智樹, 国枝悦男, 唐澤久美子, 青山英史, 高橋健夫, 永倉久奏, 中村直樹, 新部 譲, 萬 篤憲, 原田英幸. 緩和(脳転移, 骨転移, 緊急照射, オリゴメタスタシス (oligometastases): 放射線治療計画ガイドライン 2016 年版. p15, 2016, 金原出版.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新部 譲 (NIIBE, Yuzuru)
東邦大学・医学部・准教授
研究者番号: 00372912

(2) 研究分担者

白石 憲史郎 (SHIRAIISHI, Kenshiro)
帝京大学・医学部・教授
研究者番号: 40447404

山下 英臣 (YAMASHITA, Hideomi)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 70447407

(3) 連携研究者

該当者なし

研究者番号:

(4) 研究協力者

寺原 敦朗 (TERAHARA, Atsuro)

神宮 啓一 (JINGU, Keiichi)