

200500526B

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

先進的高精度三次元放射線治療による
予後改善に関する研究
(臨床研究実施チームの整備)

平成16年度～17年度 総合研究報告書

主任研究者 平岡 真寛

平成18(2006)年3月

目 次

I. 総括研究年度終了報告書

- 先進的高精度三次元放射線治療による予後改善に関する研究
（臨床研究実施チームの整備） 1
平岡 真寛

厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)
研究年度終了報告書

先進的高精度三次元放射線治療による予後改善に関する研究
(臨床研究実施チームの整備)

主任研究者： 平岡 真寛 (京都大学 医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学)

研究要旨： 本研究においてはわが国における肺癌患者の診察、検査、放射線治療、化学療法、そして治療終了後の経過観察までを一貫して行うための呼吸器内科と放射線科との臨床研究チームを結成した。具体的には1. JCOG0403「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線照射を用いた多施設共同臨床試験」に対する症例集積、2. 「局所進行型肺非小細胞肺癌に対する化学放射線放射併用療法の多施設間治療成績の比較調査研究(アウトカムスタディー)」の症例解析、3. RTOG0239に準拠した「限局期小細胞肺癌に対する加速多分割照射法を用いた化学放射線療法」のプロトコール作成、4. KCOG(関西臨床腫瘍研究会) T-0401「局所進行非小細胞肺癌に対する weekly Paclitaxel /Carboplatin 併用療法による化学療法/放射線同時併用療法と逐次化学療法の検討(臨床第 I/II 相試験)」の倫理委員会申請から症例集積まで、の4種類の臨床研究を行った。

A. 採択された研究事業での研究概要

現在の臨床医学において、進行期非小細胞性肺癌および限局期小細胞性肺癌に対する標準的治療法は化学放射線療法である。また近年早期肺癌に対する定位放射線照射の有用性が着目されている。一方で、わが国において肺癌のスクリーニングを行うのは呼吸器内科医であり、この治療法を効果的に行うためには、呼吸器内科医と放射線腫瘍医との密接なる連携が不可欠である。現在までに欧米では、腫瘍内科医と放射線腫瘍医との密接なるチーム医療体制が確立しており、そのため種々の化学療法と放射線療法とを併用した臨床試験がスムーズに行われてきた。しかしわが国においては、呼吸器内科医と放射線腫瘍医との間で臨床研究を行うためのチーム医療が未だ確立しているとは言い難い。

本研究は、わが国における肺癌患者の診察、検査、放射線治療、化学療法、そして治療終了後の経過観察までを一貫して行うための臨床研究チーム作りを目的とし、種々の臨床試験の実施を最終目標とする。

B. 採択された研究事業での研究実績

1. JCOG0403「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線照射を用いた多施設共同臨床試験」に対する症例集積
具体的には上記臨床試験の対象となる、手術不能ないし手術拒否の IA(T1N0M0)

期非小細胞肺癌患者を集積する。当該施設は本研究の研究事務局として全症例の管理をおこなっているが、初年度は1例であったが次年度は当該施設よりは4症例の登録を行った。また初期には症例集積の遅れが懸念されたが、最近では毎月5例の集積ペースで、順調である。本年3月末現在では、全国各施設からは70例の症例が集積されている。

また、また JCOG 0403 臨床試験の開始に先立ち、治療計画の施設間差を評価する試験を行った。具体的には、参加予定施設に模擬症例4例のCTデータを配布。各施設において標的体積の入力から線量分布の計算に至る治療計画を実施した。線量計算アルゴリズムやX線エネルギー、照射方法などは各施設の実地臨床と同じ条件になるよう依頼した。標的体積入力の指標として ITV 体積を評価し、線量分布の指標として PTV の最大線量(Max)、最低線量 (Min)、95%体積線量(D95)、Homogeneity index (HI)および Conformity index (CI)を評価した。その結果 ITV 体積のばらつきは変動係数で16.6%となり、従来報告と概ね一致するものであった。しかし ITV 体積の施設間格差は有意とは言えなかった。また線量分布に関しては、Max, Min, D95, HI において施設間差が有意であった。

2. 「局所進行型肺非小細胞肺癌に対する化学放射線放射併用療法の多施設間治療成績の比較調査研究（アウトカムスタディー）」の症例解析

これは京都大学放射線科・呼吸器内科および関係施設の化学放射線併用療法の治療成績に関するアウトカムスタディーである。具体的には、京大病院関係9施設の合計419症例の検討を行った。対象は年齢 64.5 ± 9.5 歳，男/女=354/65，病期：IIIA期/IIIB期=189/230，組織型：Sq./Ad./Large./Others = 225/154/14/26.であった。IIIA病期189症例については生存期間中央値は21.2(月)であった。化学放射線療法(CRT)群，化学放射線療法後手術(OP/CRT)群、放射線単独(RT)群の生存期間中央値は、それぞれ19.1月、61.7月、and 18.0月であり、CRT群、OP/CRT群の全生存期間を検討すると両者間に有意差が得られた($p = 0.038$)。しかし、CRT群、RT群間の全生存期間の検討では、有意差が得られなかった($p = 0.573$)。多変量解析の結果、年齢、PS、重複癌、糖尿病、病期、白血球、ヘモグロビンが予後因子として挙げられた。組織型、喫煙は予後因子として選択されなかった。治療スケジュール別の解析結果では、全生存期間に有意差は認めなかった。併用する化学療法に関する解析ではプラチナ製剤を含む化学療法の方が予後がよい傾向にあり、プラチナ製剤の中ではシスプラチン使用群がカルボプラチン使用群より予後がよかった。(P=0.0365)

3. RTOG0239に準拠した「限局期小細胞肺癌に対する加速多分割照射法を用いた化学放射線療法」のプロトコール作成

国内では同様の加速多分割線量増加試験は前例がなく、米国RTOGの主任研究者と緊密な連携をとりながら、限局期小細胞肺癌に対する加速多分割照射法を用いた臨床試験を開始する。

現在までにJMOおよびJROSGの協力を得てプロトコールおよび症例登録用紙の翻訳版を作成した。現在最終プロトコール作成にむけて作業中である。

4. KCOG (関西臨床腫瘍研究会) T-0401 「局所進行非小細胞肺癌に対する

weekly Paclitaxel /Carboplatin 併用療法による化学療法/放射線同時併用療法と逐次化学療法の検討 (臨床第I/II相試験)」の症例集積

本臨床研究は関西臨床腫瘍研究会(KCOG)において作成した多施設共同研究であり、京都大学病院および関係施設である北野病院・兵庫県立塚口病院などを中心に立案した。京大病院においては2005年10月に院内倫理委員会での承認を得てから登録開始している。2006年3月時点で薬剤量レベル1に6症例が登録され、今後レベル2に進む予定である。レベル1の6例中の4症例は京都大学病院からの登録である。

倫理面への配慮

上記臨床試験に当たっては、十分に倫理面に配慮している。

C. 考察

JCOG0403「T1N0M0非小細胞肺癌に対する定位放射線照射を用いた多施設共同臨床試験」は、本邦で最初の高精度放射線治療に関連する多施設共同試験である。現在までに各施設間のターゲット設定誤差、治療計画による線量設定誤差について解析を行った。これらの内容はわが国が世界をリードする領域であり、その実現の意義は高い。そのために、早期の臨床試験の症例登録を行って、この治療法の有用性についての解析が待たれている。

また「局所進行型肺非小細胞肺癌に対する化学放射線放射併用療法の多施設間治療成績の比較調査研究（アウトカムスタディー）」においても、大規模な臨床第II相・第III相試験の遂行のためには前提条件として施設間較差は重要な問題である。本研究では現在までの化学放射線療法の問題点を明らかにするとともに、今後の臨床研究のための基盤整備に役立つ結果が得られることが期待できる。局所進行型肺非小細胞肺癌に対する治療としては放射線単独治療に比べて化学放射線併用による予後の改善が報告されている。Pritchardらの報告では化学放射線治療併用群・放射線治療単独治療群のMSTはそれぞれ12.0月、10.3月と報告している。本調査結果では、MSTはそれぞれ15.4月と17.9月であり、化学放射線治療の併用効果が見られなかった。優位な差が認められなかった理由としては放射

線単独治療群の症例数が少ないこと、施設が限られていることなどが挙げられる。

一方で肺非小細胞癌 IIIA pN2 症例に対する、化学放射線治療単独とその後手術治療を追加した場合の手術による予後の改善はないとされている。Albain らの報告では、無増悪生存期間では有意差を認めているが、全生存期間では有意差を認めておらず、MST はそれぞれ 22.2 月、23.6 月であった。この報告では PS 0・1 の、pN2 症例を対象を限っており、われわれの研究とは対象が異なる。本調査結果では、化学放射線治療単独の生存期間中央値は 15.4 月で、全生存期間において有意差を認め、化学放射線治療の後に手術治療を追加した場合の生存期間中央値は 61.7 月であった。

一般的に肺非小細胞癌症例の予後因子として PS、病期や男性、高齢、非扁平上皮癌が報告されている。最近 Colinet らは、PS、病期、白血球、リンパ球、LDH、CYFRA21-1 であると報告している。本研究では病期 III 期で化学放射線治療を行った症例を対象としており、対象症例が異なるが、年齢、重複癌、糖尿病、ヘモグロビンも予後因子として選択された。

有害事象や再発様式の検討も含めて、今後更に解析を進める予定である。

RTOG0239 に準拠した限局期小細胞肺癌に対する加速多分割照射法を用いた化学放射線療法」については、米国 RTOG と緊密な連携をとりながら、限局期小細胞肺癌に対する加速多分割照射法を用いた臨床試験を開始する。この試験では日米で全く同一の化学放射線療法を行って、その治療効果と合併症とをみることにより、両者の遺伝子多型も含めた解析を行う予定である。

KCOG (関西臨床腫瘍研究会) T-0401 「局所進行非小細胞肺癌に対する weekly Paclitaxel /Carboplatin 併用療法による化学療法／放射線同時併用療法と逐次化学療法の検討 (臨床第 I/II 相試験)」も重要な臨床研究である。現在までに米国・日本において最も多く行われている化学・放射線治療は Paclitaxel + Carboplatin の化学療法と放射線治療の併用であるが、日本における臨床成績が確立した治療であるとは言えない。また日本人においては放射性肺臓炎の発生頻度が高いとされており、同治療の安全性は必ずしも確立しているとはいえず、日本人を対象とした臨床研究が必

要である。本研究では、日本人における本治療法の奏効率と有害事象の検討を目標とする。

本研究の母体となる放射線科と呼吸器内科との間では毎週 1 回の定期臨床カンファレンスが開催されている。このカンファレンスにおいては、肺癌患者に関する放射線治療の適応の有無、化学放射線療法の患者状況について検討しているとともに、本研究チームの総括を行っている。

現在までに作成した (1) プロトコール作成チーム、(2) 化学療法実施チーム、(3) 臨床データ管理チーム、(4) 患者追跡調査チーム、が緊密な連携をとりながら、複数の臨床研究の運営をめざす。

まず (1) プロトコール作成チームは JMT0 との協力の上で「限局期小細胞肺癌に対する加速多分割照射法を用いた化学放射線療法」のプロトコールを作成している。特に放射線治療計画については、詳細に検討している。次に (2) 化学療法実施チームは、KCOG: T-0401 「局所進行非小細胞肺癌に対する weekly Paclitaxel /Carboplatin 併用療法による化学療法／放射線同時併用療法と逐次化学療法の検討 (臨床第 I/II 相試験)」のプロトコール実施に向けて入院、外来化学療法マニュアルを作成している。本マニュアルを活用して、入院中ないし外来における化学療法の安全な実施をめざしている。

呼吸器内科における外来化学療法回数は 2003 年 313 回、2004 年 585 回、2005 年度 816 回と急激に増加している。割合においても 2005 年度の外来での投与回数は総回数の約 55% を占め、肺癌診療における外来診療の比重が増しきっている。外来化学療法の急激な増加に伴い、外来機能・カンファレンスなどによる治療方針決定・救急時の対応などの問題が出てきている。まず、外来機能であるが、外来業務の増加に対応した人員・外来数の拡充が必要である。次に治療方針の決定であるが、入院患者に対しては従来よりカンファレンス・回診などを通じて複数の医師による治療方針の決定が行われているが、外来診療には同様の制度はなかった。我々は呼吸器内科・外来化学療法部で週 1 回カンファレンスを行い治療方針を協議しているが、今後も更に拡張が必要である。また、外来で化学療法を安全に行うためには緊急時の対応が極めて重要

である。京大全体での救急体制の充実をはかっていかねばならないが、それに加えて患者さんの家に近い病院との地域連携が必須であり今後の課題である。

また（３）臨床データ管理チームでは、JCOG0403「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する定位放射線照射を用いた多施設共同臨床試験」の施設内データ管理を行っている。最後に（４）患者追跡調査チームでは、「局所進行型肺非小細胞肺癌に対する化学放射線放射併用療法の多施設間治療成績の比較調査研究」において、追跡調査を行った。

本研究により、わが国における肺癌患者の診察、検査、放射線治療、化学療法、そして治療終了後の経過観察までを一貫して行うための呼吸器内科と放射線科との臨床研究チームの作成を試み、その現状と問題点について解析した。近日中に肺癌を対象とした各科共通外来を立ち上げる構想である。

D. 健康危険情報

特になし

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

特になし