

## 手術可能 I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の多施設共同研究成績

大西洋<sup>1)</sup>、永田靖<sup>2)</sup>、平岡眞寛<sup>2)</sup>、白土博樹<sup>3)</sup>、五味光太郎<sup>4)</sup>、有本卓朗<sup>5)</sup>、唐澤克之<sup>6)</sup>、新部譲<sup>7)</sup>、早川和重<sup>7)</sup>、高井良尋<sup>8)</sup>、木村智樹<sup>9)</sup>、武田篤也<sup>10)</sup>、大内敦<sup>11)</sup>、晴山雅人<sup>12)</sup>、小久保雅樹<sup>13)</sup>、原竜介<sup>14)</sup>、伊丹純<sup>15)</sup>、山田和成<sup>16)</sup>、萬利乃寛<sup>1)</sup>、斉藤亮<sup>1)</sup>、荒屋正幸<sup>1)</sup>、青木真一<sup>1)</sup>、栗山健吾<sup>17)</sup>、小宮山貴史<sup>18)</sup>、荒木力<sup>1)</sup>、

1) 山梨大学放射線科、2) 京都大学放射線科 3) 北海道大学放射線科、4) 諏訪赤十字病院放射線科、5) 北見赤十字病院放射線科、6) 都立駒込病院放射線科、7) 北里大学放射線科、8) 東北大学放射線科、9) 香川大学放射線科、10) 大船中央病院放射線科、11) 手稲溪仁会病院放射線科、12) 札幌医科大学放射線科、13) 先端医療センター診療開発部、14) 放射線医学総合研究所、15) 国立がんセンタ築地、16) 聖隷三方原病院放射線科、17) 山梨県立中央病院放射線科、18) 市立甲府病院放射線科

## 要旨

<目的> I 期非小細胞肺癌に対しては手術が標準治療であるのが現状であるが、手術拒否患者が少なからず存在し、最近定位放射線治療を受けている。今回、自施設および他施設の成績をまとめて見直し、手術可能 I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療成績を評価および考察した。

<対象と方法> 国内主要 14 施設において定位放射線治療を受けた I 期非小細胞肺癌のうち手術可能と判断される 87 症例の成績を遡及的に分析し、手術療法との生存率・有害事象について比較検討した。

<結果と考察> 5 年粗生存率は IA 期で 76%、IB 期で 64%であり、手術と比較して遜色ない生存率と低い有害事象発生率が得られた。I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療は患者の希望によっては選択しうる方法として提示されるべきであり、また将来的には手術との無作為比較試験も必要になるであろう。

キーワード: I 期非小細胞肺癌、定位放射線治療、手術可能、生存率

## &lt;はじめに&gt;

早期の非小細胞肺癌は、他臓器と比べても標準治療として手術の地位が強く確立している領域であるが、実は早期非小細胞肺癌に対する手術と放射線治療の無作為比較試験は文献的には見つからない。逆に言うと、早期非小細胞肺癌に対する従来型の放射線治療成績は手術成績に比べて著しく不良であり<sup>1)</sup>、「比べるまでもなく」手術の方が治癒率が高い、と考えられてきた。

これに対して、1990 年代半ばから急速に発展した照射関連機器の進歩とともに、三次元的照射が可能となり、また固定精度の向上、image-guide の治療技術が可能となるにつれて、周囲臓器への危険を回避しながら腫瘍への投与線量を上げる試みがなされてきた。そ

の最たる照射技術が「体幹部定位放射線治療」であり、生物学的効果では従来型放射線治療の約 2 倍の線量投与が安全に可能となった。定位照射の効果（腫瘍の制御、有害事象）については約 10 年間の経験しかなく十分とは言えないが、現時点で局所制御率も生存率も従来型の放射線治療成績に比べて飛躍的に向上した<sup>2)</sup>。定位放射線治療は現在すでに手術不能 I 期非小細胞肺癌に対しては積極的に行われているが、手術可能患者に関しても一部で手術を拒否するか担当医の判断で定位放射線治療を推奨されたりする場合があります。若干数の治療症例集積をみている。

本稿では、日本における多施設定位放射線治療研究グループ登録データの中から、手術可能にも関わらず手術拒否または積極的に定位放

放射線治療を選択したI期非小細胞肺癌症例のみを抽出して治療成績を検討し、手術成績との比較、治療的意義や将来について考察した。

<対象と方法>

分析の対象としたのは、当施設を含めた定位置放射線治療の国内主要14施設(表1)における、手術可能にも関わらず手術拒否または積極的に定位置放射線治療を選択したI期非小細胞肺癌症例(全例病理組織学的に確認されている)のうち、Biological effective dose (BED:  $\alpha/\beta=10$  として計算)で100Gy以上(我々の以前の検討で定位置照射において適切判断された線量<sup>3)</sup>照射された87例である。stagingについては最低限頭部CTまたはMRI、腹部CT、骨シンチグラフィを行っていたが、PET検査の有無はまちまちであった。今回「手術可能」とした判断根拠を表2に示す。また患者背景の詳細を表3に示す。

定位置放射線治療の照射条件は以下の3つである。①治療計画時と実照射時の間で、5mm以内の照射中心位置の再現精度。②何らかの呼吸移動性対策を加えるがInternal marginの大きさにはこだわらない。③3次元的多方向から多ビーム収束法を用いた腫瘍への線量集中による従来よりも高線量の照射。

用いた放射線エネルギー、呼吸性移動対策、患者固定方法、照射野形状などの照射方法は施設によって様々であった。呼吸同期や呼吸停止を用いた施設は5施設しかないが、その他の施設でもボディフレームや酸素吸入などによる呼吸抑制を加えている。

照射線量は3Gy(25回)から35Gy(1回)と多岐にわたるが、BEDを計算すると照射線量はアイソセクタ線量で100-141Gy(中間値116Gy)であった。

解析方法

局所効果判定はRECISTの基準によった。有害事象のgradeはNCI-CTC version 2によった。

局所制御率と生存率は、Kaplan-Meier法にて算出し、有意差の検定はログランク検定によった。

表1 研究参加施設(症例数順)

|                  |
|------------------|
| 京都大学放射線科         |
| 北海道大学放射線科        |
| 癌研究会付属有明病院放射線科   |
| 山梨大学放射線科         |
| 北見赤十字病院放射線科      |
| 都立駒込病院放射線科       |
| 北里大学放射線科         |
| 東北大学放射線科         |
| 広島大学放射線科         |
| 都立広尾病院放射線科       |
| 札幌医科大学放射線科       |
| 先端医療センター診療開発部    |
| 国立国際医療センター放射線治療科 |
| 天理よろず 병원放射線科     |

表2 手術可能の条件

|                   |
|-------------------|
| PS (WHO) $\leq$ 2 |
| FEV1.0 > 700 ml   |
| SaO2 > 65 mmHg    |
| 手術に問題あるような合併疾患なし  |

なお、年齢にはよらない。

表3 患者背景

|   |
|---|
| 施設数: 14                                 |
| 患者総数: 87                                |
| 年齢: 43-87 (中間値 74)歳                     |
| 全身状態 (WHO) PS0:51, PS1:36, PS2:6, PS3:9 |
| 組織: 腺癌 54、扁平上皮癌 25、分類不能 8               |
| 病期: stage IA:65、stage IB:22             |
| 腫瘍径: 7-50 (中間値 25) mm                   |

<結果>

中間観察期間は2-126ヶ月(中間値53ヶ月)である。

局所効果

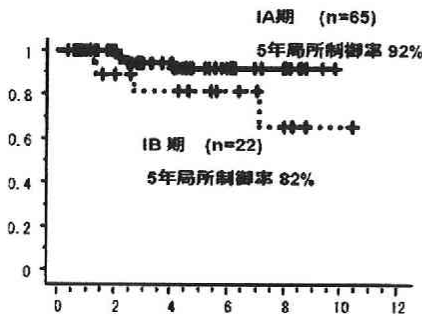
照射後の炎症性変化の混在により判定困難であり、サイズ自体で効果判定できるものではない

が、RECIST 基準によれば、CR 35%、PR 54%、NC 11%で、奏功率は 89%であった。

局所制御率

定位放射線治療後の局所制御(無増悪)率を図 1 に示す。5 年局所制御(無増悪)率は IA 期で 92%、IB 期で 82%であり、IA 期で良好な傾向を認めた(p=0.06)。

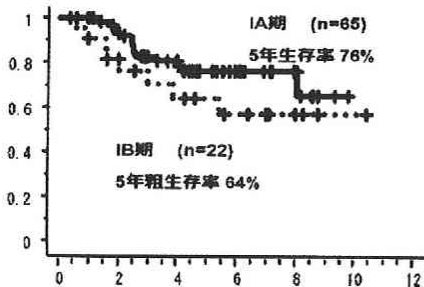
図 1 局所制御(無増悪)率



生存率

定位放射線治療後の粗生存率を図 2 に示す。5 年粗生存率は IA 期で 76%、IB 期で 64%であり、IA 期で良好な傾向を認めた(p=0.10)。

図 2 粗生存率



有害事象

定位放射線治療後の有害事象を表 4 に示す。懸念された放射線肺炎については Grade 3 以上は 1.4%に認めたのみであった。肋骨骨折や皮膚炎を生じた症例は胸壁に近い腫瘍であった。

表 4 有害事象

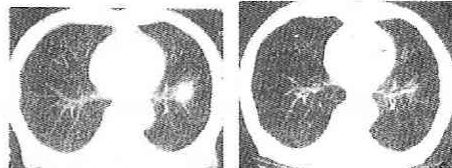
|                 |                 |
|-----------------|-----------------|
| 放射線肺炎           | Grade 0 : 24.3% |
|                 | Grade 1 : 70.0% |
|                 | Grade 2 : 4.3%  |
|                 | Grade 3 : 1.4%  |
| 皮膚炎 (grade 1-2) | 2.3%            |
| 食道炎 (grade3)    | 1.2%            |
| 一過性胸水           | 1.6%            |
| 肋骨骨折            | 3.4%            |
| 骨髄抑制            | 0.0%            |

<症例>

1 期非小細胞肺癌に対する定位照射後の代表的な経過を示す症例を図 3 に示す。

図 3 症例 78 歳、男性 T2N0M0 腺癌 72Gy/10回/5日間 照射後 6ヶ月で腫瘍ほぼ消失し、その後 2年間無再発健存中。

定位照射前                      定位照射後



<考察>

肺癌への定位照射は、1990 年代半ばから急速に発展した照射関連機器の進歩とともに、三次元的照射が可能となり、また固定精度の向上、image-guide の治療技術が可能となるにつれて、周囲臓器への危険を回避しながら腫瘍への投与線量を上げる試みがなされてきた。実際にはもつと早くから臨床応用されていたとも言われているが、初めて体幹部腫瘍に対して定位的に照射して論文化したのは、1995年の Blomgrenらの報告が最初である<sup>4)</sup>。その後、植松らが CT 一体型リニアックを考案して我が国でも体幹部に対する定位照射の臨床応用が始まり<sup>5)</sup>、その後の体幹部定位照射に対する報告のほとんどは日本発であり、世界中が日本の治療成績を注目し、参考にしているのが現状である<sup>3)</sup>。早期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療は平成 16 年 4 月から保険診療対象となって以来症例数が飛躍的に

増加している。また、これまで手術が絶対的な標準治療とされてきた早期癌領域において、放射線治療が手術に匹敵するかどうかは重要関心事項であり、医療界・マスコミ・一般市民を問わず、現在最も注目を集めている医療技術の一つと言えよう。

もともと定位放射線治療の対象がほとんど手術不能症例であったため、生存率についての手術との比較は困難であった。しかし、日本では世界で最も定位放射線治療が普及しつつあり、大規模多施設データベース中に手術可能・拒否症例が蓄積される中で、本研究が可能となった。Stage I 非小細胞肺癌に対する標準的な手術成績との比較を表5に提示する<sup>6-8)</sup>。定位放射線治療成績は症例数や観察期間が十分でないことに注意が必要であるが、現時点までは手術成績と遜色ない。2004年8月からは、Japanese Clinical Oncology Group(JCOG)の放射線治療研究グループにおいて、T1N0M0 非小細胞肺癌を対象にした前向き phase II 臨床試験が開始されており、治療成績の報告を見守っているところである。

有害事象については、今回の対象中では重篤なものほとんど認めなかったが、定位照射の歴史は浅く、高線量による長期的な毒性については不明な点も多い。手術不能症例も含んだ分析でも grade 3 以上の出現頻度は3%以下と安全性が高いことが分かっている<sup>9)</sup>が、肺線維症が基礎にある症例では間質性肺炎の重症化に十分注意が必要である。また、腫瘍が食道・腹腔臓器・肺動脈・胸壁の近傍に位置する場合には穿孔・出血・潰瘍形成といった合併症が非常にまれだが報告されている。また、脊髄・心・気管・大動脈に対しては、1 回大線量で照射された場合の合併症は未知の部分が多く残されている。

ただ、死亡率や後遺症発生率についての手術<sup>9)</sup>と定位照射の比較<sup>3)</sup>(表6)すると、定位照

射法の有害事象の不確定要素を考慮しても、定位照射が手術に比べて低侵襲で安全な治療かは明らかであろう。

また、今回の定位放射線治療群は平均年齢が74歳前後と手術群に比べて10歳ほど高く、また手術可能とは言っても何らかの合併症を持ち合わせている患者も多い。病期別の75歳以上と未満の手術成績の比較では、特にI期では75歳以上では予後不良とする報告がある<sup>10)</sup>。また、定位放射線治療症例群は組織確定のためにある程度のサイズと密度が必要であるが、手術症例群では術前に組織診断がつかないような小サイズやGGOのような低密度の腫瘍もある程度含まれていると考えられる。従って、手術可能症例のみを抽出した定位放射線治療成績は、手術成績に比べて負のセレクションバイアスを内在させている可能性があり、定位放射線治療を支持できる一つの要素であると考えられる。

#### <結語>

定位放射線治療は、I期非小細胞肺癌に対して多くの治療経験がたまり、その効果と有害事象については一定の評価を得つつある。手術不能な症例の根治的治療戦略として定着しつつある<sup>11)</sup>が、今回の検討によって、手術可能症例に対しても根治的治療法の一つとしての選択肢になりうる可能性が示唆された。ただ、本結果は遡及的研究によるものであり、症例数や経過観察期間は十分でない。今後前向き研究については、JCOG 放射線治療グループによる stage IA 非小細胞肺癌に対する多施設での phase II 臨床試験(JCOG0403)や米国の臨床試験(RTOG0236)の結果が心待ちにされるが、これまでの後ろ向き研究結果を裏切るものでなければ、いずれ手術との無作為比較試験を行う理論的根拠となるであろう。

表5 標準的な手術成績との比較(臨床病期による5年粗生存率)

| 施設名    | 手術・海外 <sup>6)</sup> | 手術・NCCH <sup>7)</sup> | 手術・National survey <sup>8)</sup> | 肺定位照射 <sup>4)</sup> |
|--------|---------------------|-----------------------|----------------------------------|---------------------|
| T1N0M0 | 61%                 | 71%                   | 72%                              | 77%                 |
| T2N0M0 | 40%                 | 44%                   | 50%                              | 68%                 |

NCCH: 国立がんセン

表6 死亡率と後遺症発生率

| 治療法と年齢    | 死亡率  | 後遺症発生率 |
|-----------|------|--------|
| 肺葉切除 (全体) | 2.9% | 15%    |
| 60歳未満     | 1.3% | 7%     |
| 60-80歳    | 5.5% | 14%    |
| 80歳以上     | 8.1% | 20%    |
| 定位照射      | 0.5% | 2%     |

## &lt;文献&gt;

- 1) 大西洋. I,II 期肺癌の従来型放射線治療. エビデンス放射線治療、中外医学出版.; 2007年7月発刊: 141-147
- 2) Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(7 Suppl 3):S94-100.
- 3) Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer.*2004; 101:1623-31.
- 4) Blomgren H, Lax I, Naslund I, et al. tactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 34:861-870, 1995.
- 5) Uematsu M, Shioda A, Suda A, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer: 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51: 666-670.
- 6) Mountain CF. The international system for staging lung cancer. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Semin Surg Oncol* 2000;18:106-115.
- 7) Naruke T, Tsuchiura R, Kondo H, et al. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1759-1764.
- 8) Shirakusa T, Kobayashi K. Lung Cancer in Japan: analysis of lung cancer registry for resected cases in 1994. *Japanese Journal of Lung Cancer* 2002; 42:555-562.
- 9) Deslauriers J, Ginsberg RJ, Dubois P, et al. Current operative morbidity associated with elective surgical resection for lung cancer. *Can J Surg* 1989;32:335-339.
- 10) Nakagawa T et al. Clinical assessment of surgical treatment for elderly patients with non-small cell cancer. *Jap J Lung Cancer* 2005;45:697-703. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン.; 2005年版. 金原出版: 47.