特 集

粒子線治療

10 臨床例—適応疾患と治療成績 2) 肺

白井克幸[†], 中野隆史

群馬大学 大学院医学系研究科 腫瘍放射線学分野

371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-22

[†]kshirai@gunma-u.ac.jp

粒子線治療（陽子線並びに重粒子線治療）はその良好な線量分布により、X線治療に比べ周囲のリスク臓器の線量を低減しつつ、腫瘍への高線量照射が両立できる。肺癌治療においては、X線治療の高精度化により成績向上がみられているものの、いまだに局所制御不良や周囲の正常組織への障害が問題となり、治療成績改善の障壁となっている。粒子線治療を用いた高線量照射によりさらなる局所制御の向上・副作用の低減が期待され、これまでに複数の臨床試験が報告されており、本稿にて概説する。

Key Words : lung cancer, particle therapy, proton therapy, carbon-ion therapy

1. はじめに

X線治療に比べ粒子線治療（陽子線並びに重粒子線治療）では、その物理学的な線量分布の特性（Bragg peak）から、周囲の正常臓器を避け病変部のみへの高線量の照射が可能である¹⁾。また重粒子線（炭素イオン線）治療では、その良好な線量分布に加え、生物学的効果比が高く放射線抵抗性腫瘍に対しても高い治療効果が期待できる。肺癌に対する放射線治療は、手術不能症例や手術拒否例に対しての根治療法として期待されているが、高線量の胸部照射を施行した際には放射線肺臓炎や食道炎、心毒性など合併症の危険性があり、注意を要する。粒子線治療では高齢や肺気腫合併などの症例でも安全に治療が可能であると考えられ、I期肺癌を中心に治療成績が報告されてきている。また、III期肺癌においては、現在X線治療を用いた化学放射線治療が標準的ではあるが、X線治療を用いた線量増加には副作用も多く限界があり、治療成績向上を目的とした粒子線治療が試みられてきている。本稿ではこれまで報告されてい

る肺癌に対する粒子線治療の臨床成績について概説する。

2. I期肺癌に対する粒子線治療

I期肺癌に対する標準的治療は手術療法であり、手術不能症例に対しかつてはX線治療を用いた通常分割照射を施行していたが、局所制御率は50%前後、5年生存率も22%と予後は極めて不良であった²⁾。近年、X線を多方向から病変部に集中して照射し、1回大線量で短期間に治療を行う定位照射が開発され、これまでの報告では3年局所制御率80～90%、並びに3年全生存率は約50%と治療成績の改善が認められている^{3),4)}。しかし、I期肺癌でも原発巣が大きくなるにつれ局所制御率は低下することが報告されており、Onishiらの手術可能症例を対象とした定位照射の成績では、5年局所制御率がStage IA（≤3 cm）で92%、Stage IB（>3 cm）で73%であった⁵⁾。ShibamotoらはStage IAに比べStage IBの肺癌に対して線量増加を試みており（Stage IA：44～48 Gy/4回、Stage IB：52 Gy/4回）、良好な局所制御が認

められるものの, Grade 2 以上の肺臓炎のリスクが上昇していることから (Stage IA: 10%, IB: 21%), X 線治療における局所制御を目的とした線量増加には限界が示唆されている⁶⁾。欧米の報告でも中枢型の肺癌を中心に重篤な合併症も報告されており, 1 回線量が大きいため治療計画の際には十分に注意する必要がある⁷⁾。また, CyberKnife[®]などの定位照射専用機による照射法も有望視されているが, いまだ単施設の遡及的な報告にとどまっており, その有用性は明らかとなっていない⁸⁾。

上述のごとく粒子線治療はその良好な線量集中性により, I 期肺癌に対してより高い局所制御並びに副作用の低減の両立が期待されており, これまでに複数の論文が報告されている。陽子線治療において, Bush らは Loma Linda University における I 期肺癌の Phase II の成績を報告している⁹⁾。線量は 51 ~ 60 CGE (cobalt gray equivalent) の 20 分割を施行し, 3 年局所制御率は Stage IA で 87%, Stage IB で 49% であった。また, ステロイドや入院治療を要する肺臓炎は認めなかった。本邦からの Nihei らの報告では, 70 ~ 94 GyE*/20 回照射を施行し, Stage IA (17 症例) 及び IB (20 症例) での局所再発はそれぞれ, 0 例 (0%) 及び 2 例 (10%) と良好な成績であった。2 年全生存率は Stage IA 及び IB で 83% 及び 82% であり, Grade 2 以上の肺炎は 6 例に認め 16% であった¹⁰⁾。また, Kanemoto らは I 期肺癌 74 例に対する遡及的な検討を報告しており, 中枢病変に対して 72.6 Gy (RBE: relative biological effectiveness)/22 回, 末梢病変に対して 66 Gy (RBE)/10 ~ 12 回を施行した¹¹⁾。3 年全生存率と無病生存率はそれぞれ 77% と 59% であり, Stage IA の 3 年局所制御率は 86% で, Stage IB では 67.0% であった。Grade 2 以上の肺臓炎は 2 例 (3%) と軽微であった。上記のごとく, 陽子線

治療の治療成績では定位照射とはほぼ同程度となる報告が多いが, 重篤な肺臓炎の発症リスクは低い可能性が示唆されている。

I 期肺癌に対する重粒子線治療の成績について, 放射線医学総合研究所を中心に報告されている。50 症例を対象とした第 II 相試験では総線量 72.0 GyE*/9 回照射が用いられ, 5 年局所制御率は 95%, 5 年原病生存率 76% (IA 期 89%, IB 期 55%), 5 年全生存率 50% (IA 期は 55%, IB 期 43%) と良好な成績であった¹²⁾。また, Grade 3 以上の重篤な肺への有害事象は認められず, Grade 2 の肺臓炎も 6% であった。同施設において, 治療期間の短縮を目的に 4 回/1 週間の線量分割法を用いた第 II 相試験も行われ, IA 期に対して 53.2 GyE*, IB 期に対して 60.0 GyE* の線量が施行された¹³⁾。79 症例が登録され, 5 年局所制御率は 90% (IA 期 98%, IB 期 80%), 5 年原病生存率は 68% (IA 期 87%, IB 期 42%), 5 年全生存率 45% (IA 期 62%, IB 期 25%) で, Grade 3 以上の肺臓炎は認められず, Grade 2 の肺臓炎が 3% であった。また, 80 歳以上の高齢の患者に対しても, 安全性が報告されており¹⁴⁾, 手術不能や合併症が多い症例などにも安全に治療ができる可能性が期待される。

I 期非小細胞肺癌において, 粒子線治療は比較的良好的な局所制御率を示し, Grade 2 以上の肺臓炎も定位照射に比べて少ない傾向にあった (Table)。しかし, 陽子線治療では遡及的な解析が多く, meta-analysis による定位照射との比較では, 有意な成績向上は未だ明らかではない¹⁵⁾。また, 陽子線, 重粒子線治療ともに報告される施設は限られているため, 今後は多施設による前向き試験における成績を蓄積する必要がある。粒子線治療においても, IA 期の肺癌に比べて IB 期では成績向上の余地があり, 追加補助化学療法などの検討や, 至適線量・分割回数の設定など, さらなる治療法の確立が必要である。

*GyE (グレイ等価線量): 重粒子線から X 線に照射線量を換算した単位。Gy (RBE) と同義である。

Table Stage IA 及び Stage IB に対する定位照射, 陽子線及び重粒子線治療による成績比較

治療法 著者 (Ref)	Study design	病期	患者数	線量 / 分割回数	局所制御率	全生存率	肺臓炎 (≥Grade 2)
定位照射 Onishi (5)	遡及的解析 (多施設)	IA期 IB期	65例 22例	24-72.5Gy / 3-25回	92% (5y) 73% (5y)	72% (5y) 62% (5y)	5.7%
定位照射 Shibamoto (6)	遡及的解析	IA期 IB期	128例 52例	44-48 Gy / 4回 52 Gy / 4回	86% (3y) 73% (3y)	78% (3y) 60% (3y)	10% 21%
定位照射 Timmerman (3)	Phase II (多施設)	IA期 IB期	44例 11例	54 Gy / 3回	98% (3y)	54% (3y)	16% (≥Grade 3)
陽子線 Bush (9)	Phase II	IA期 IB期	29例 39例	51-60 CGE / 20回	87% (3y) 49% (3y)	44% (3y)	0%
陽子線 Nihei (10)	遡及的解析	IA期 IB期	17例 20例	70-94 GyE / 20回	100% 90%	83% (2y) 82% (2y)	16%
陽子線 Kanemoto (11)	遡及的解析	IA期 IB期	59 例 21 例	中枢: 72.6Gy(RBE) / 22回 末梢: 66Gy(RBE) / 10-12回	86% (3y) 67% (3y)	77% (3y)	3%
重粒子線 Miyamoto (12)	Phase II	IA期 IB期	29例 21例	72.0 GyE / 9回	95% (5y)	55% (5y) 43% (5y)	6%
重粒子線 Miyamoto (13)	Phase II	IA期 IB期	42例 37例	52.8 GyE / 4回 60.0 GyE / 4回	97% (5y) 80% (5y)	62% (5y) 25% (5y)	3%

Abbreviation, CGE: cobalt Gray equivalent, RBE: relative biological effectiveness

3. III 期肺癌に対する粒子線治療の成績

切除不能 III 期肺癌では, X 線治療 (60 Gy) 並びにプラチナ製剤を含む同時化学療法が標準的治療とされている¹⁶⁾。しかしながら, 局所再発は 20 ~ 40% と未だ不良であり, また同時化学療法の施行により有害事象の発生も危惧される。近年の meta-analysis によると, Grade 3 ~ 4 の食道炎は同時併用化学放射線治療で 18% であり, 漸次併用での 4% に比べ有意に上昇すると報告されている¹⁷⁾。また, 本邦にて汎用されるレジメンである cisplatin, docetaxel 併用放射線治療 (60 Gy) では, Grade 3 以上の放射線肺臓炎は 10% と報告されている (Grade 3/4/5 = 7%/1%/2%)¹⁸⁾。さらなる治療成績向上のため, 安全性の担保と局所制御率向上を目的とした, 放射線治療法の確立が期待されている。

北米の放射線がん療法グループ RTOG (Ra-

diation therapy oncology group) によるランダム化比較試験 (RTOG 0617) により, X 線治療の高線量群 (74 Gy) と標準的線量群 (60 Gy) の 2 群間を比較する大規模臨床試験が施行された。しかし, 早期の解析にて高線量群の生存期間中央値が 19.5 か月と, 標準線量群の 28.7 か月より不良であり, 試験中止となった。高線量群では治療関連死が多く成績不良であったと考えられており, X 線による高線量胸部照射は周囲臓器の副作用のため, 治療成績改善には限界があることが示唆された¹⁹⁾。X 線治療における高精度照射法である IMRT (Intensity modulated radiotherapy) についても, その病変部への集中性の良さから III 期肺癌に対して肺炎の発症が減らせる可能性が報告されている²⁰⁾。しかし, IMRT では低線量の照射線量が通常照射法より高くなること, 呼吸性移動の多い腫瘍に対して IMRT は不確実性が高いことから, その報告は一部の施設にとどまっており, 一般

診療においては未だ普及していない¹⁹⁾。これらの状況から、より線量集中性の良好な粒子線治療が、副作用を増加させずに安全に原発巣の線量増加を施行できると考えられ、近年治療成績が報告されている。

米国 MD Anderson Cancer Center から III 期肺癌に対して、74 Gy (RBE)/37 回の陽子線と carboplatin, paclitaxel の同時併用を用いた第 II 相試験が報告されている²¹⁾。生存期間中央値は 29.4 か月と良好であり、Grade 3 の食道炎が 5 例 (11%)、肺臓炎が 1 例 (2%) であり、Grade 4 以上の重篤な事象は認められていない。本邦からは III 期肺癌 15 例を対象に、74 Gy (RBE)/37 回の陽子線及び cisplatin, vinorelbine を同時併用した第 II 相試験が報告されている²²⁾。生存期間中央値は 26.7 か月であり、Grade 3 以上の肺臓炎は 2 例 (13%)、食道炎は 1 例 (7%) を認めたものの、Grade 4 以上の非血液毒性は認められなかった。

陽子線治療を用いた化学放射線治療は結果が期待され、有望な結果は報告されつつあるが、X 線治療と比べその明らかな有用性は確立されてはいない。そこで米国ではこれらの III 期肺癌に対する陽子線治療成績をもとに、X 線と陽子線治療を比較するランダム化第 II 相試験が進行しており、高線量を用いた陽子線治療で良好な局所効果及び安全性が認められるか検討される予定である。

重粒子線治療による III 期肺癌に対する報告は未だ行われておらず、その治療成績は不明である。群馬大学重粒子線医学研究センターでは、化学療法不能 III 期肺癌を対象に重粒子線単独療法の安全性を確認すべく、現在第 I 相試験を施行している。重粒子線治療の安全性が確認された後には、同時化学療法を用いた重粒子線治療の安全性/有効性の検討を行う予定である。

粒子線治療の線量集中性により、III 期肺癌に対して病変部への線量の増加を安全に施行できる可能性はある。しかしながら、これまでの粒子線治療による有効性・安全性は、限られた

施設のための報告であり、症例数も未だ十分ではない。X 線治療との比較検討も重要であり、今後の粒子線治療の普及・発展のためにも、多施設共同前向き試験によるエビデンスの確立が期待される。

文 献

- 1) Schulz-Ertner, D. and Tsujii, H., Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams, *J. Clin. Oncol.*, **25**, 953-964 (2007)
- 2) Morita, K., Fuwa, N., Suzuki, Y., Nishio, M., Sakai, K., Tamaki, Y., Niibe, H., Chujo, M., Wada, S., Sugawara, T. and Kita, M., Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients, *Radiother. Oncol.*, **42**, 31-36 (1997)
- 3) Timmerman, R., Paulus, R., Galvin, J., Michalski, J., Straube, W., Bradley, J., Fakiris, A., Bezjak, A., Videtic, G., Johnstone, D., Fowler, J., Gore, E. and Choy, H., Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer, *JAMA*, **303**, 1070-1076 (2010)
- 4) Onishi, H., Araki, T., Shirato, H., Nagata, Y., Hiraoka, M., Gomi, K., Yamashita, T., Niibe, Y., Karasawa, K., Hayakawa, K., Takai, Y., Kimura, T., Hirokawa, Y., Takeda, A., Ouchi, A., Hareyama, M., Kokubo, M., Hara, R., Itami, J. and Yamada, K., Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study, *Cancer*, **101**, 1623-1631 (2004)
- 5) Onishi, H., Shirato, H., Nagata, Y., Hiraoka, M., Fujino, M., Gomi, K., Karasawa, K., Hayakawa, K., Niibe, Y., Takai, Y., Kimura, T., Takeda, A., Ouchi, A., Hareyama, M., Kokubo, M., Kozuka, T., Arimoto, T., Hara, R., Itami, J. and Araki, T., Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery?, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **81**, 1352-1358 (2011)
- 6) Shibamoto, Y., Hashizume, C., Baba, F., Ayakawa, S., Manabe, Y., Nagai, A., Miyakawa, A., Murai, T., Iwata, H., Mori, Y., Mimura, M. and Ishikura, S.,

- Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage I nonsmall cell lung cancer : a multicenter study, *Cancer*, **118**, 2078-84 (2012)
- 7) Timmerman, R., McGarry, R., Yiannoutsos, C., Papiez, L., Tudor, K., DeLuca, J., Ewing, M., Abdulrahman, R., DesRosiers, C., Williams, M. and Fletcher, J., Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer, *J. Clin. Oncol.*, **24**, 4833-4839 (2006)
 - 8) Brown, W. T., Wu, X., Fayad, F., Fowler, J. F., Amendola, B. E., García, S., Han, H., de la Zerda, A., Bossart, E., Huang, Z. and Schwade, J. G., CyberKnife radiosurgery for stage I lung cancer : results at 36 months, *Clin. Lung Cancer*, **8**, 488-492 (2007)
 - 9) Bush, D. A., Slater, J. D., Shin, B. B., Cheek, G., Miller, D. W. and Slater, J. M., Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer, *Chest*, **126**, 1198-1203 (2004)
 - 10) Nihei, K., Ogino, T., Ishikura, S. and Nishimura, H., High-dose proton beam therapy for Stage I non-small-cell lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **65**, 107-111 (2006)
 - 11) Kanemoto, A., Okumura, T., Ishikawa, H., Mizumoto, M., Oshiro, Y., Kurishima, K., Homma, S., Hashimoto, T., Ohkawa, A., Numajiri, H., Ohno, T., Moritake, T., Tsuboi, K., Sakae, T. and Sakurai, H., Outcomes and prognostic factors for recurrence after high-dose proton beam therapy for centrally and peripherally located stage I non-small-cell lung cancer, *Clin. Lung Cancer*, **15**, e7-12 (2014)
 - 12) Miyamoto, T., Baba, M., Yamamoto, N., Koto, M., Sugawara, T., Yashiro, T., Kadono, K., Ezawa, H., Tsujii, H., Mizoe, J. E., Yoshikawa, K., Kandatsu, S. and Fujisawa, T., Working Group for Lung Cancer, Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **67**, 750-758 (2007)
 - 13) Miyamoto, T., Baba, M., Sugane, T., Nakajima, M., Yashiro, T., Kagei, K., Hirasawa, N., Sugawara, T., Yamamoto, N., Koto, M., Ezawa, H., Kadono, K., Tsujii, H., Mizoe, J. E., Yoshikawa, K., Kandatsu, S. and Fujisawa, T., Working Group for Lung Cancer, Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during 1 week, *J. Thorac. Oncol.*, **2**, 916-926 (2007)
 - 14) Sugane, T., Baba, M., Imai, R., Nakajima, M., Yamamoto, N., Miyamoto, T., Ezawa, H., Yoshikawa, K., Kandatsu, S., Kamada, T., Mizoe, J. and Tsujii, H., Carbon ion radiotherapy for elderly patients 80 years and older with stage I non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, **64**, 45-50 (2009)
 - 15) Grutters, J. P., Kessels, A. G., Pijls-Johannesma, M., De Ruyscher, D., Joore, M. A. and Lambin, P., Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer : a meta-analysis, *Radiother. Oncol.*, **95**, 32-40 (2010)
 - 16) Furuse, K., Fukuoka, M., Kawahara, M., Nishikawa, H., Takada, Y., Kudoh, S., Katagami, N. and Ariyoshi, Y., Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer, *J. Clin. Oncol.*, **17**, 2692-2699 (1999)
 - 17) Aupérin, A., Le, Pécoux, C., Rolland, E., Curran, W. J., Furuse, K., Fournel, P., Belderbos, J., Clamon, G., Ulutin, H. C., Paulus, R., Yamanaka, T., Bozonnet, M. C., Uitterhoeve, A., Wang, X., Stewart, L., Arriagada, R., Burdett, S. and Pignon, J. P., Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer, *J. Clin. Oncol.*, **28**, 2181-2190 (2010)
 - 18) Segawa, Y., Kiura, K., Takigawa, N., Kamei, H., Harita, S., Hiraki, S., Watanabe, Y., Sugimoto, K., Shibayama, T., Yonei, T., Ueoka, H., Takemoto, M., Kanazawa, S., Takata, I., Nogami, N., Hotta, K., Hiraki, A., Tabata, M., Matsuo, K. and Tanimoto, M., Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy

- in locally advanced non-small-cell lung cancer :
OLCSG 0007, *J. Clin. Oncol.*, **28**, 3299-32306 (2010)
- 19) Cox, J. D., Are the results of RTOG 0617 mysterious?, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **82**, 1042-1044 (2012)
- 20) Yom, S. S., Liao, Z., Liu, H. H., Tucker, S. L., Hu, C. S., Wei, X., Wang, X., Wang, S., Mohan, R., Cox, J. D. and Komaki, R., Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **68**, 94-102 (2007)
- 21) Chang, J. Y., Komaki, R., Lu, C., Wen, H. Y., Allen, P. K., Tsao, A., Gillin, M., Mohan, R. and Cox, J. D., Phase 2 study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer, *Cancer*, **117**, 4707-4713 (2011)
- 22) Oshiro, Y., Okumura, T., Kurishima, K., Homma, S., Mizumoto, M., Ishikawa, H., Onizuka, M., Sakai, M., Goto, Y., Hizawa, N., Sato, Y. and Sakurai, H., High-dose concurrent chemo-proton therapy for

Stage III NSCLC : preliminary results of a Phase II study, *J. Radiat. Res.*, **55**, 959-965 (2014)

Abstract

Particle Beam Therapy

10 Clinical Results of Carbon-Ion Radiotherapy for Lung Cancer

Katsuyuki SHIRAI and Takashi NAKANO : Graduate School of Medicine, Gunma University, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi-shi, Gunma Pref. 371-8511, Japan

Particle therapy, such as proton and carbon-ion radiotherapy, has better dose distribution than X-irradiation. Therefore, high dose of particle therapy is expected to control the primary tumor without high severe adverse effects. Several studies have reported that efficacy and safety of particle therapy for lung cancer, and we will review the overview these clinical results.