

REVIEW ARTICLE

I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の臨床研究のレビュー

大西 洋¹・荒木 力¹

Review of Clinical Studies of Stereotactic Body Radiotherapy for Stage I Non-small Cell Lung Cancer

Hiroshi Onishi¹; Tsutomu Araki¹

¹Department of Radiology, University of Yamanashi, Japan.

ABSTRACT — Stereotactic body radiotherapy (SBRT) has been regularly applied mainly for inoperable patients with stage I non-small cell lung cancer from approximately 1995, and various clinical trials have been performed in Japan. Uematsu et al. (2001) reported that the 3-year local control and overall survival rates of SBRT (50-60 Gy in 10 fractions) were 94% and 66%, respectively. Nagata et al. (2005) reported that the 3-year overall survival rate of SBRT (48 Gy in 4 fractions) was 83% in stage IA and 72% in stage IB. Onishi et al. reported that both local control and survival rates were better with a biologically effective dose of 100 Gy or more than those given less than 100 Gy in a multi-institutional retrospective study in Japan. In the USA, Timmerman et al. reported that the maximum tolerable dose was 60 Gy in 3 fractions in a phase I study, and the 3-year local control and overall survival rates were 98% and 56%, respectively, in a phase II trial using the same protocol (RTOG0236). In Japan, a phase II trial of SBRT with 48 Gy in 4 fractions for stage IA (JCOG0403) has been completed, with a total enrollment of 165 patients, and the results of the operable patients subgroup was presented in 2010. Enrollment for a phase II trial for operable patients (RTOG0618) has also been completed.

(JLCC. 2012;52:168-173)

KEY WORDS — Stereotactic body radiotherapy, Non-small cell lung cancer, Stage I, Clinical trial

Reprints: Hiroshi Onishi, Department of Radiology, University of Yamanashi, 1110 Shimokato, Chuo-city, Yamanashi 409-3898, Japan (e-mail: honishi@yamanashi.ac.jp).

要旨 — I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療は1995年頃から主に手術困難な患者に対して臨床応用が活発となり、さまざまな臨床試験が行われている。初期の報告としては、Uematsuらが2001年に、50~60 Gy/10回法で3年局所制御率が94%、3年粗生存率が66%と報告した。次いでNagataらが2005年に、48 Gy/4回法で3年局所制御率が98%、3年粗生存率がIA期で83%・IB期で72%と報告した。Onishiらは多施設研究でbiological effective dose (BED)が100 Gy以上の群で局所制御率・生存率ともに良好であると報告した。米国では

Timmermanらが第I相(線量増加)試験結果として60 Gy/3回が最大許容線量とした。次にRTOG0236として60 Gy/3回法の第II相試験が行われ、3年局所制御率98%、3年粗生存率56%と報告された。日本ではIA期に対する48 Gy/4回法の第II相試験がJCOG0403として全165症例が登録完了し、そのうち手術可能症例群の3年成績が2010年学会発表された。米国でも手術可能症例に対する第II相試験(RTOG0618)が登録終了している。

索引用語 — 定位放射線治療, 非小細胞肺癌, I期, 臨床研究

¹山梨大学医学部放射線科。
別刷請求先: 大西 洋, 山梨大学医学部放射線科, 〒409-3898
山梨県中央市下河東 1110 (e-mail: honishi@yamanashi.ac.jp).

※第51回日本肺癌学会総会シンポジウム「肺癌に対する高精度放射線治療の現状」。

1. はじめに

肺癌は世界で最も主要な癌腫であり、日本ではがん死因別で男女ともに1位である。近年は、CT診断の普及によって早期肺癌が多く見つかるようになった。現時点で早期肺癌の標準的治療は外科手術であるが、高齢化が急速に進行し、手術困難な症例が増加している状況の中、低侵襲治療である定位放射線治療の効果と安全性を明らかにすることは非常に意義が大きいと考える。本稿では、I期非小細胞肺癌に対する定位放射線治療についてのこれまでの臨床試験の内容や今後の課題について概説する。

2. 定位放射線治療の定義と歴史

1990年代半ばから急速に発展した照射関連機器の進歩の中で3次元的照射が可能となり、固定精度の向上やimage-guideなどの関連技術の発展とともに1995年頃から定位照射手法が少しずつ肺癌に対して臨床応用され始めた。^{1,2}

定位放射線治療の定義を満たすための照射条件は以下の通りである。³ ①治療計画時と実照射時における5 mm以内の照射中心位置の再現および固定精度、②呼吸移動性を縮小する対策、③3次元的多方向からの多ビーム収束による腫瘍への線量集中、④1回大線量（一般的には5 Gy以上）での短期間治療（一般的には2週間以内）、の4つである。肺癌に関しての保険適応上は、直径が5 cm以内で転移病巣のない原発性肺癌、または原発病巣が制御されており、他病巣のない直径が5 cm以内の3個までの転移性肺癌となっている。2004年度から保険収載され、治療計画から全治療を含んで全体で63000点が診療報酬とされている。

Nagataらの全国調査によると、2005年までの時点で日本では53施設で体幹部定位放射線治療が行われており、肺癌に対しては2104人（原発性肺癌1111人、転移性肺癌702人、組織未確定291人）が定位照射で治療されたと報告されている⁴が、おそらくその後照射患者数は飛躍的に増加していると思われる。

3. 第I相臨床試験（線量増加試験）

日本では肺癌に対する厳密な第I相臨床試験は存在せず、後述する遡及的研究結果から、biological effective dose (BED)で100 Gyを超える線量で満足いく局所制御が得られていると判断されて、⁵臨床試験や実地医療での処方線量がほぼ固定された。先述のNagataらの調査で最も頻度の高かった線量分割は12 Gy×4回法、であった。⁴

一方米国では8 Gy×3回からの線量増加試験が行わ

れ、20 Gy×3回が最大許容線量として設定された。^{6,7}この時に報告された線量制限毒性はgrade 3~4の皮膚炎、心膜炎、肺炎、気管壊死などであった。この結果を受けて、その後欧米では主に20 Gy×3回で実地診療が行われるようになった。日本では12 Gy×4回法が標準的に行われているが、腫瘍サイズが大きくなると局所制御が低下するという報告が多く、^{8,9}T2N0M0非小細胞肺癌に対して日本で線量増加試験(JCOG0702)が行われている。

4. 主に手術不能患者に対する後ろ向き研究

I期非小細胞肺癌の標準治療は言うまでもなく手術であるため、定位放射線治療は初期には専ら手術適応のない患者に対して行われた。一部には、患者の手術拒否による手術不能患者が少数含まれていた。手術不能患者を中心にした対象群に対する主な遡及的研究結果をTable 1に示す。^{5,8,10-12}発表者によって照射方法や処方線量がまちまちなために結果は異なるが、十分な線量が処方された場合の局所制御効果は90%を超えることが示唆されている。ただし、後述するように生存期間は十分に長くないため、長期経過観察した場合の局所制御率については十分なデータではない。また、生存率についてはばらつきが大きく手術結果と比べて良好とは言えないが、手術不能な高齢者や状態不良な対象が多く、他因死が多いからではないかと考えられる。

5. 手術可能（拒否）患者に対する後ろ向き研究

手術適応があるにも関わらず患者の希望で定位放射線治療を選択した患者数は単一施設では多くないため、日本の多施設集積データから手術可能症例を抽出して分析した報告がある。^{9,13}BEDで100 Gyを超える線量投与で、100 Gy未達症例群よりも良好な局所制御率と生存率が得られており、BEDで100 Gyを超える症例群87症例（中間年齢74歳）での5年局所無増悪率と5年生存率はIA期とIB期でそれぞれ90%、74%、89%、58%であった（中間観察期間が58ヶ月）。死因の中で他病死が38%と多くを占めていた。grade 3以上の有害事象は2%であったが、後ろ向き研究のため有害事象については十分に評価されていない可能性がある。

6. 標準手術不能患者に対する第II相臨床試験研究

Table 1に示すような初期の良好な局所制御効果に基づき、標準手術不能患者に対する第II相臨床試験が相次いで行われた。主な結果をTable 2に示す。¹⁴⁻²⁰日欧米で設定された処方線量は異なるが、90%以上の3年局所制御率や生存率のばらつきについて、後ろ向き研究結果とほぼ同様である。ただ、有害事象についてはgrade 3以上の発生率が後ろ向き研究結果よりも大きい報告があ

Table 1. Results of Retrospective Studies of Stereotactic Body Radiotherapy Mainly for Inoperable Patients with Stage I Non-small Cell Lung Cancer

Author	No. of patients	Age range (years) (median)	Dose Gy/fraction (fx)	Median follow-up period (months)	3-year overall survival rate + stage	Local control	Complications
Uematsu ¹⁰ (2001)	50	54-86 (71)	50-60 Gy/5-10 fx	36	66%	94%	Rib fracture: 2%
Hof ¹¹ (2003)	10	58-83 (71)	19-26 Gy/1 fx	15	37%	60%	No complications > RTOG grade 2
Onishi ⁵ (2004)	35	65-92 (71)	60 Gy/10 fx	13	64% (at 2 years)	88%	NCI-CTC (V2) grade 3 pneumonia: 9%
Onimaru ⁸ (2008)	28	52-85 (76)	48 Gy/4 fx	27	IA 82% IB 32%	64%	NCI-CTC (V3.0) grade 3 pneumonia: 4%
Takeda ¹² (2009)	63	56-91 (78)	50 Gy/5 fx	31	IA 90% IB 63%	95%	NCI-CTC (V3.0) grade 3 pneumonia: 3%

Table 2. Results of Phase II Trials of Stereotactic Body Radiotherapy Mainly for Inoperable Patients with Stage I Non-small Cell Lung Cancer

Author	No. of patients	Age range (years) (median)	Dose Gy/fraction (fx) (prescription)	Median follow-up period (months)	3-year overall survival rate + stage	3-year local control	Complications
Nagata ¹⁴ (2005)	42	51-87 (77)	48 Gy/4 fx (tumor center)	30	IA 83% IB 72%	98%	NCI-CTC (V2) grade 2 pneumonia: 4%
Zimmermann ¹⁵ (2006)	68	59-92 (76)	37.5 Gy/3-5 fx (60% isodose)	17	53%	94%	RTOG grade 3 pneumonia: 6% Rib fracture: 3%
Timmerman ¹⁶ (2006)	70	51-86 (70)	60-66 Gy/3 fx	18	55% (at 2 years)	95% (at 2 years)	NCI-CTC (V2) grades 3-5: 20% grade 5: 8.5%
Baumann ¹⁸ (2006)	57	59-87 (75)	45 Gy/3 fx (67% isodose)	35	60%	92%	NCI-CTC (V2) grade 3: 28%
Fakiris ¹⁷ (2009)	70	Not shown	T1: 60 Gy/3 fx T2: 66 Gy/3 fx (80% isodose)	50	43%	94%	Peripheral; NCI-CTC (V2) grades 3-5: 10% Central; NCI-CTC (V2) grades 3-5: 27%
Ricardi ¹⁹ (2010)	62	53-83 (74)	45 Gy/3 fx (80% isodose)	28	57%	92%	Pneumonia ≥ RTOG grade 3: 3% Rib fracture: 2%
Timmerman ²⁰ (2010)	55	48-89 (72)	60 Gy/3 fx (D95)	34	56%	98%	Grade 3 NCI-CTC (V3.0): 12.7% Grade 4 NCI-CTC (V3.0): 3.6%

るが、前向き研究による定期的で欠落のない経過観察によるためかもしれない。特に、気管・葉気管支周辺のいわゆる「中心型」肺癌を含む症例を対象にした60~66 Gy/3回法による定位放射線治療では、grade 3以上の有害事象が70人中14人(20%)に発生し、grade 5が6人(肺炎4人、心膜炎1人、咯血1人)でそのうち4例は中心型であったと報告され、¹⁶ 中心型肺癌への投与線量についてTable 3に示すように米国では10 Gy×5回(RTOG0813)、日本では7.5 Gy×8回(JROSG10-1)からの線量増加試験が施行されることになった。

7. 手術可能患者に対する第II相臨床試験

Japanese Clinical Oncology Group (JCOG) に本研究を

きっかけにして放射線治療グループ(代表:平岡真寛)が初めて形成され、臨床病期IA期の非小細胞肺癌に対する定位放射線治療の第II相試験(JCOG0403)が施行された。全例病理学的に確定され、標準手術可能群と不可能群の療法の登録されたが、可能群が先に目標症例数に達し、3年の経過観察の後に2010年の米国放射線腫瘍学会や日本肺癌学会などで、初期結果がNagataらによって報告された。手術可能症例群に対する第II相臨床試験としては世界で最初の報告であった。学会で報告された内容から要点を抜粋する。処方線量はアイソセンタで48 Gy/4回が処方された。2004年7月から2007年1月までに65症例が登録された。平均年齢79歳(50~91)、男性45、女性20、平均腫瘍径21 mm(10~30)、組織型では

Table 3. Ongoing Prospective Studies of SBRT Other Than RTOG0236 and JCOG0702

Trial name	Purpose	Status
RTOG0618	Phase II study for operable T1-3N0M0 NSCLC (60 Gy/3 fx)	Active, not recruiting
JCOG0702	Dose escalation study for T2N0M0 NSCLC (started from 40 Gy/4 fx)	Recruiting
RTOG0813	Dose escalation study for centrally located stage I NSCLC (started from 50 Gy/5 fx)	Recruiting
JROSG10-1	Dose escalation study for centrally located stage I NSCLC (started from 60 Gy/8 fx)	Recruiting
RTOG0915	Randomized study for medically inoperable stage I NSCLC (34 Gy/1 fx versus 48 Gy/4 fx)	Recruiting
ACOSOG Z4099/RTOG1021	Randomized study for high risk patients with stage I NSCLC (SBRT versus surgery +/- brachytherapy)	Recruiting

腺癌 40, 扁平上皮癌 21, その他 4 であり, performance status (PS) は 0/1/2 = 43/20/2 であった. 中間観察期間 45 ヶ月で, 3 年生存割合 76%, 3 年局所無増悪生存割合 69% であった. grade 3 以上の有害事象として胸痛 1, 呼吸困難 2, 低酸素血症 1, 放射線肺臓炎 2 を認めたが, grade 4 以上の有害事象は認めなかった.

8. 手術可能患者に対する手術との第 III 相試験 (無作為比較試験)

前述のように, JCOG0403 の報告が手術可能症例に対する世界初の第 II 相試験結果であったが, それに先駆けて 2 つの手術との無作為比較試験が開始されている. MD Anderson Cancer Center を代表とするサイバーナイフを用いた国際多施設試験 (STARS) 21 と, オランダの VU University Medical Center を代表とした ROSEL 22 である.

これらの試験は, 前述の手術可能症例に対する世界初の第 II 相試験結果が出る以前に開始されたもので, rationale が十分でない上に, 手術との比較試験ということで患者集積が困難を極め, 前者は患者の選択を許容することとなり, 後者は試験中止に追い込まれたとのことである.

9. その他現在進行中の臨床試験

調べられる限りで現在世界で肺癌に対して 50 件以上のさまざまな定位放射線治療に関する臨床試験が施行されている. その中で注目されているものを Table 3 にまとめる. 前述の試験の他, RTOG0618 は手術可能な T1~3N0M0 非小細胞肺癌に対する第 II 相試験, RTOG0813 と JROSG10-1 は気管や葉気管支近傍の中心型肺癌に対する投与線量についての線量増加試験, RTOG0915 は I 期非小細胞肺癌に対する 1 回照射法と 4 回照射法の安全性と有効性に関する試験, ACOSOG Z4099/RTOG1021 は I 期非小細胞肺癌で肺葉切除困難症例に対する定位放射線治療と部分切除 +/- 小線源治療の無作為比較試験

である. またこの他, 白土らによって組織未確定小型肺癌への定位放射線治療の有効性と安全性についての前向き試験が施行されており, 現在症例蓄積中である.

10. 未解決な今後の課題

これまで多くの臨床試験が行われてきたが, 以下のような未解決な課題が数多く残されており, これまでの臨床試験の長期経過観察と今後の新たな臨床試験構築によって解決されていくべきであると考え.

- ①より明確な適応と安全性
- ②最適な線量と分割方法
- ③異なる線量分割の照射法による生物学的効果の比較方法
- ④補助療法・再発後の治療
- ⑤長期予後 (10 年以上)

11. 考 察

体幹部腫瘍に対する定位放射線治療は未だ歴史が浅く症例数も十分でないため, 治療成績の正当な評価には今後も症例蓄積と十分な経過観察が必要である. また, 腫瘍の部位や肺基礎疾患など, 適応の選択にも注意が必要である. 肺癌に対する定位放射線治療の有効性のエビデンスは十分ではないが, 適切な対象を選べば患者にとって有意義な治療法の選択肢となりうる可能性がある. 今後その位置づけをさらに明らかにするために, 現在行われている臨床試験の進捗を待つとともに, 新たな臨床試験を構築していく必要がある. 外科的手法との比較では, 今後 JCOG0403 の長期成績が安定したものであれば, 低肺機能や全身状態により標準手術が困難な (縮小手術が検討されるような) いわゆる high risk または marginally operable と言われている症例群を対象にして, 縮小手術と定位放射線治療の比較試験が日本でも検討されても良いかもしれない. また, 定位放射線治療はリンパ節転移についての診断を欠くため, 現在肺癌外科グループで遂行されている JCOG0804/WJOG4507L の結果で, 小型で

ground glass opacity (GGO) 成分を含むような腫瘍においてリンパ節転移の可能性の低い対象を特定できるようになれば、そのような症例群に対する定位照射の有用性を明らかにする臨床試験の意義があるだろう。

12. おわりに

体幹部定位放射線治療は開始から15年を経て、今なお以下のような技術的進歩を重ねている。①治療計画時の計算アルゴリズムの高精度化と高速化、②照射装置の小型化と高線量率化、③呼吸性移動対策の高精度化などである。これらの先端技術が治療効果に結びつくかどうかは今後の検証が必要であるが、今後も「より正確により集中的に」照射する技術進歩が期待される。このような今後も変化が予測される定位放射線治療が適切に臨床応用されるために、不明なクリニカルクエスチョンに答えるための新たな臨床試験の実施とともに、既に得られた臨床試験結果について、それぞれの時代における照射技術によって検証と見直しが必要であると考え。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Uematsu M, Fukui T, Shioda A, Tokumitsu H, Takai K, Kojima T, et al. A dual computed tomography linear accelerator unit for stereotactic radiation therapy: a new approach without cranially fixated stereotactic frames. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35:587-592.
- Shirato H, Shimizu S, Shimizu T, Nishioka T, Miyasaka K. Real-time tumour-tracking radiotherapy. *Lancet.* 1999; 353:1331-1332.
- 大西 洋, 平岡真寛. 詳説・体幹部定位放射線治療 ガイドラインの詳細と照射マニュアル. 東京: 中外医学社; 2006.
- Nagata Y, Hiraoka M, Mizowaki T, Narita Y, Matsuo Y, Norihisa Y, et al. Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:343-347.
- Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T, Tanaka S, Sano N, Marino K, et al. Clinical outcomes of stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a novel irradiation technique: patient self-controlled breath-hold and beam switching using a combination of linear accelerator and CT scanner. *Lung Cancer.* 2004;45: 45-55.
- Timmerman R, Papiez L, McGarry R, Likes L, DesRosiers C, Frost S, et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003;124: 1946-1955.
- McGarry RC, Papiez L, Williams M, Whitford T, Timmerman RD. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1010-1015.
- Onimaru R, Fujino M, Yamazaki K, Onodera Y, Taguchi H, Katoh N, et al. Steep dose-response relationship for stage I non-small-cell lung cancer using hypofractionated high-dose irradiation by real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:374-381.
- Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, 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(Suppl 3):S94-S100.
- Uematsu M, Shioda A, Suda A, Fukui T, Ozeki Y, Hama Y, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51: 666-670.
- Hof H, Herfarth KK, Mütter M, Hoess A, Motsch J, Wannemacher M, et al. Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:335-341.
- Takeda A, Sanuki N, Kunieda E, Ohashi T, Oku Y, Takeda T, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary lung cancer at a dose of 50 Gy total in five fractions to the periphery of the planning target volume calculated using a superposition algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:442-448.
- Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. 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.* 2011; 81:1352-1358.
- Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1427-1431.
- Zimmermann FB, Geinitz H, Schill S, Thamm R, Nieder C, Schratzenstaller U, et al. Stereotactic hypofractionated radiotherapy in stage I (T1-2 N0 M0) non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Acta Oncol.* 2006;45:796-801.
- Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. 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.* 2006;24:4833-4839.
- Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:677-682.
- Baumann P, Nyman J, Lax I, Friesland S, Hoyer M, Rehn Ericsson S, et al. Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries. *Acta Oncol.* 2006;45:787-795.
- Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, et al. Stereotactic body radiation therapy

- for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer*. 2010;68:72-77.
20. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303:1070-1076.
21. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00840749>
22. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00687986>