

## The 28th Lung Cancer Workshop

### 早期肺癌に対する体幹部定位放射線治療

松尾幸憲<sup>1</sup>

#### Stereotactic Body Radiotherapy for Early Stage Lung Cancer

Yukinori Matsuo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology and Image-Applied Therapy, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is an important treatment option for inoperable patients with stage I non-small cell lung cancer, especially elderly patients, the number of which is currently increasing. An impaired pulmonary function itself is not a contraindication for SBRT; however, interstitial pneumonia should be treated with care, as it is a significant risk factor for severe radiation pneumonitis after SBRT. The use of SBRT in cases of centrally located tumors also requires special care due to the potential for severe toxicity. Multi-institutional trials of SBRT have demonstrated a local control rate of 90% and 3-year overall survival rate of 60% among inoperable patients. Therefore, it is necessary to accumulate further evidence and develop new therapies in order to improve outcomes, reduce toxicities and expand SBRT indications.

(JLCC. 2014;54:821-824)

**KEY WORDS** — Early stage lung cancer, Non-small cell lung cancer, Radiotherapy, Stereotactic body radiotherapy

**要旨** — 体幹部定位放射線治療は、手術不能もしくは手術困難なI期非小細胞肺癌に対する治療オプションとして認められつつあり、特に近年増加している高齢癌患者のニーズにマッチしている。肺機能に関して治療後の一秒量変化は軽微であり、それ自体は治療適応に影響しないとの報告が多いが、間質性肺炎が併存する場合には治療後の重篤な放射線肺臓炎の頻度が高いとされる。また、中枢側存在型肺癌においては致死的な有害事象が報告されており、適応には慎重を要する。国内外で実施された

多施設共同前向き臨床試験の結果を見ると、局所制御率は約90%、手術不能症例における3年全生存は約60%と見込まれる。今後も治療成績の向上ならびに有害事象の低減、治療適応の拡大を目指したエビデンスの蓄積を進めるとともに、新規の技術開発を継続して行っていくことが求められる。

**索引用語** — 早期肺癌、非小細胞肺癌、放射線治療、体幹部定位放射線治療

#### 背景

体幹部定位放射線治療は、高精度放射線治療技術の1つである。手術不能もしくは手術困難なI期非小細胞肺癌に対する治療オプションとして認知されつつあり、その実施件数は年々増加している。日本放射線腫瘍学会の全国構造調査によれば、2001年に801件の実施件数<sup>1</sup>であったものが、保険収載後の2005年に1,658件、<sup>2</sup>2009年には2,537件<sup>3</sup>へと著増している。体幹部定位放射線治

療の利点は侵襲が少ない点にあり、高齢、低肺機能、併存疾患などの理由で手術困難なI期肺癌症例においても、治療実施可能である。近年の増加している高齢癌患者のニーズにマッチした治療法と言える。

#### 体幹部定位放射線治療の特徴

体幹部定位放射線治療ガイドライン<sup>4</sup>によれば、「体幹部定位放射線治療とは、体幹部の限局した小腫瘍に対して、局所制御の向上と周囲臓器への有害事象の低減を目

<sup>1</sup>京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学。

**Table 1.** Multi-institutional Trials of Inoperable Patients

	<i>n</i>	Age	T1/T2	3y OS	3y PFS	LCR
Nordic study [17]	57	75 (59-87)	40/17	60%	52%	92%
RTOG 0236 [18]	55	72 (48-89)	44/11	56%	48%	98%
JCOG 0403 [19]	100	78 (59-90)	100/0	60%	50%	88%

Abbreviations: OS = overall survival, PFS = progression-free survival, LCR = local control rate, RTOG = Radiation Therapy Oncology Group, JCOG = Japan Clinical Oncology Group.

**Table 2.** Multi-institutional Trials of Operable Patients

	<i>n</i>	Age	T1/T2	OS	PFS	LCR
JCOG 0403 [20]	64	79 (50-91)	64/0	78% (3 y)	55% (3 y)	88%
RTOG 0618 [21]	26	72.5	23/3	60% (2 y)	65% (2 y)	92%

The abbreviations are the same as in Table 1.

的に、多方向から照射する技術と照射する放射線を病変に正確に照準する技術の両者を満たすものであり、従来の放射線治療よりも大線量を短期間に照射することを目的にした治療である」とされる。また、同ガイドラインの中で必要な3条件が挙げられているが、要約すると以下のようなになる。

1. 多方向から三次元的に、小さな照射領域に対して大線量を短期間に照射する
2. 照射回毎の照射中心のずれ（固定精度）を5 mm以内に収める
3. 固定フレームやシェルを用いて患者の動きを固定する、または呼吸運動や臓器の体内運動に同期または追跡して照射を行い、治療中のずれに対しても精度管理を行う

1回大線量を用いて短期間に治療を終了させることで、局所制御率は飛躍的に向上した。しかしながら、1回大線量は諸刃の剣であり、従来通りの正常組織を大きく含める照射法であれば有害事象の増加は避けられない。これを避けるためには病巣への線量集中が必要であり、高い固定精度および高度な照射技術が必須となる。上述の通り固定精度に関しては5 mm以内であることが求められる。

## 適応疾患

健康保険の観点から言えば、体幹部定位放射線治療は胸部領域では以下の2疾患で保険適応となる：(1) 原発性肺癌（直径5 cm以内、転移のないもの）、(2) 転移性肺腫瘍（直径5 cm以内、3個以内、他病巣のないもの）。なお、体幹部定位放射線治療を保険診療として行う場合、疾患の規準のみならず、実施施設の条件もある。これに

は機器的要件の他に人的要件も含まれており、施設はこれを満たし、地方社会保険事務局長に届け出が必要である。

先述の通り、体幹部定位放射線治療は手術不能もしくは困難な例に実施されることが多く、その理由として高齢や低肺機能が挙げられる。80歳以上の症例に対し体幹部定位放射線治療を実施しても、重篤な有害事象は低率で50%前後の3年生存率が報告されている。<sup>5,6</sup> 体幹部定位放射線治療の導入後、75歳以上のI期肺癌に対して無治療とされる割合が減ったというオランダからの報告がある。<sup>7</sup> 肺機能に関しては、治療後の一秒量変化は軽微であるとの報告が多い。<sup>8-11</sup> ただし、間質性肺炎が併存する場合には治療後の重篤な放射線肺臓炎の頻度が高く、体幹部定位放射線治療の適応には慎重を要する。<sup>12,13</sup>

体幹部定位放射線治療実施の際に腫瘍の存在部位が問題となることがある。肺野末梢存在型の腫瘍が体幹部定位放射線治療のよい適応とされ、中枢型ものは慎重に実施すべきとされている。その大きなきっかけとなったのが2006年にTimmermanらが発表した論文である。<sup>14</sup> この論文で、中枢型肺癌に体幹部定位放射線治療を行った場合に重篤な有害事象が46%もの高率で認められた。この他にも、中枢型肺癌における食道潰瘍穿孔<sup>15</sup>や気管支壊死<sup>16</sup>による死亡例が報告されている。

## 治療成績

国内外において多施設共同前向き臨床試験が実施され、それらの結果が報告されつつある。代表的な臨床試験をTable 1<sup>17-19</sup>およびTable 2<sup>20,21</sup>に示す。局所制御率は約90%であり、標準手術不能症例における3年全生存率は約60%と報告されている。

有害事象に関して、Grade 3以上の重篤な有害事象はRTOG 0236において28%、JCOG 0403では11%にそれぞれ認められ、いずれも呼吸器関連事象が主であった。<sup>18,19</sup> 重篤な有害事象の頻度はそれほど高くないと思われるが、稀にGrade 5の致死性の肺臓炎がありうること、また先述のように中枢型肺癌での有害事象頻度は高いことに留意が必要である。

## 今後の展望

今後、肺癌に対する体幹部定位放射線治療が発展し普及していくためには、さらなるエビデンスの構築や新しい技術開発などが必要と考えられる。エビデンス構築の観点からは、現在の標準治療である手術との比較試験が期待される。しかしながら、これまでに開始された3つの第III相ランダム化比較試験はいずれも症例集積不良のために途中中止となっており、全く異なる治療モダリティを直接比較する試験の実施は難しいと考えられる。

注目される技術開発としては、呼吸性移動への対応がある。体幹部定位放射線治療において病変に線量を集中させることが治療効果および有害事象の両面から重要である。先に述べたように照射中心の精度を5 mm以内にするには既の実現できている。しかしながら、肺においては体内の臓器移動、特に呼吸性移動の制御は十分とは言えず、これが病変への線量集中の妨げとなっていた。平成24年4月の保険改訂にて、呼吸性移動対策に対して加算が認められるようになった。これは腫瘍の呼吸性移動が10 mmを超える場合に、呼吸性移動対策によって必要な照射野拡大を5 mm以内に抑えることができた場合に認められる。我が国における呼吸性移動対策のガイドライン<sup>22</sup>も整備され、今後の発展が期待される。

## 最後に

体幹部定位放射線治療は、手術困難な早期肺癌症例に対する治療法として非常に有用と考えられる。今後も治療成績の向上ならびに有害事象の低減、治療適応の拡大を目指し、エビデンスの蓄積を進めるとともに、新規の技術開発を継続して行っていくことが求められる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. 日本放射線腫瘍学会・データベース委員会. 全国放射線治療施設の2001年定期構造調査結果. 日放腫会誌. 2003;15:51-59.
2. JASTRO データベース委員会. 全国放射線治療施設の2005年定期構造調査報告(第1報). 日放腫会誌. 2007;19:181-192.
3. JASTRO データベース委員会. 全国放射線治療施設の2009年定期構造調査報告(第1報). <http://www.jastro.or.jp/aboutus/child.php?eid=00025>
4. 遠藤真広, 大西 洋. 体幹部定位放射線治療ガイドライン. 日放腫会誌. 2006;18:1-17.
5. Takeda A, Sanuki N, Eriguchi T, Kaneko T, Morita S, Handa H, et al. Stereotactic ablative body radiation therapy for octogenarians with non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:257-263.
6. van der Voort van Zyp NC, van der Holt B, van Klaveren RJ, Pattynama P, Maat A, Nuyttens JJ. Stereotactic body radiotherapy using real-time tumor tracking in octogenarians with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010;69:296-301.
7. Palma DA, Tyldesley S, Sheehan F, Mohamed IG, Smith S, Wai E, et al. Stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) in patients aged 75 years and older: does age determine survival after radical treatment? *J Thorac Oncol*. 2010;5:818-824.
8. Bishawi M, Kim B, Moore WH, Bilfinger TV. Pulmonary function testing after stereotactic body radiotherapy to the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:e107-e110.
9. Ohashi T, Takeda A, Shigematsu N, Kunieda E, Ishizaka A, Fukada J, et al. Differences in pulmonary function before vs. 1 year after hypofractionated stereotactic radiotherapy for small peripheral lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:1003-1008.
10. Takeda A, Kunieda E, Ohashi T, Aoki Y, Oku Y, Enomoto T, et al. Severe COPD is correlated with mild radiation pneumonitis following stereotactic body radiotherapy. *Chest*. 2012;141:858-866.
11. Guckenberger M, Kestin LL, Hope AJ, Belderbos J, Werner-Wasik M, Yan D, et al. Is there a lower limit of pretreatment pulmonary function for safe and effective stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol*. 2012;7:542-551.
12. Iwata H, Shibamoto Y, Baba F, Sugie C, Ogino H, Murata R, et al. Correlation between the serum KL-6 level and the grade of radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy for stage I lung cancer or small lung metastasis. *Radiation Oncol*. 2011;101:267-270.
13. Yamashita H, Kobayashi-Shibata S, Terahara A, Okuma K, Haga A, Wakui R, et al. Prescreening based on the presence of CT-scan abnormalities and biomarkers (KL-6 and SP-D) may reduce severe radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2010;5:32.
14. 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.
15. Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, Xu B, Fukumoto S, et al. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:126-135.
16. Corradetti MN, Haas AR, Rengan R. Central-airway necrosis after stereotactic body-radiation therapy. *N Engl J Med*. 2012;366:2327-2329.
17. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi

- G, Lax I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27:3290-3296.
18. 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.
  19. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy For T1N0M0 Non-small Cell Lung Cancer: First Report for Inoperable Population of a Phase II Trial by Japan Clinical Oncology Group (JCOG 0403). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84:S46.
  20. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable T1N0M0 Non-small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG 0403). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78:S27-S28.
  21. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, Gore E, Edelman MJ, Galvin JM, et al. RTOG 0618: Stereotactic body radiation therapy (SBRT) to treat operable early-stage lung cancer patients. *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl):abstr 7523.
  22. Matsuo Y, Onishi H, Nakagawa K, Nakamura M, Ariji T, Kumazaki Y, et al. Guidelines for respiratory motion management in radiation therapy. *J Radiat Res*. 2013;54:561-568.