

【目的】 これまで、多くの臨床試験結果より、III期非小細胞肺癌に対する化学放射線治療は、徐々に治療成績は改善しつつあるが、2年生存率が50%程度と厳しいのが現状である。治療方針としては、さらに発展的で革新的な治療が必要と考えられる。現状では、Pacific trialの結果から、最も良好な予後が期待できる治療として、通常のX線による同時併用化学放射線治療に1年間durvalumab(抗PD-L1抗体)を継続投与する治療が世界的に行われているが、このX線による放射線治療を、陽子線治療に置き換えることにより、1. 周辺臓器への副作用(特に肺臓炎、食道炎、心毒性、骨髄抑制など)の軽減による、抗PD-L1抗体の導入・維持の促進、2. より高い抗腫瘍効果による、免疫抗原提示による抗PD-L1抗体の増強、3. X線治療とは異なり、正常肺リンパ節防護による免疫増強で抗PD-L1抗体の効力の維持、この3点において、さらに有望な治療が可能となると考えられ、本治療が切除不能の難治性であるIII期非小細胞肺癌に対して安全で治癒率のより高い革新的な治療法となるのではないかと、という考えに至った。そのため、本研究において、同時併用化学陽子線治療+抗PD-L1抗体の併用による、免疫陽子線治療の臨床の場における確立と、基礎的な効力等の解明を目的とした。

【方法】 1. 臨床研究: 既にヒストリカルコントロールとして、同時併用化学放射線治療(X線)とそれにdurvalumabを追加したデータ(PACIFIC試験)があり、さらに我々のグループで行った同時併用化学陽子線治療のデータ(IJROBP 2021, in press)がある。今回、新たに、III期NSCLCに対して、同時併用化学陽子線治療を行い、終了時の一次評価として増悪のない症例に対して、14日以内(最長42日)に、抗PD-L1抗体(durvalumab)(10 mg/kg)を、1年間投与し、その効果と安全性を評価した。2項検定にてpowerを80%、片側95%CIの上限を5%として、期待無増悪生存期間25ヵ月、閾値無増悪生存期間15ヵ月、登録期間48ヵ月、追跡期間36ヵ月とした場合、(有意水準5%、検出率90%の場合)、必要症例数39例が必要となり、脱落例を見込み目標症例数を42例として設定し、登録を開始した。2. 基礎研究: 免疫放射線治療の鍵となる、癌細胞におけるPD-L1発現および活性化キラーT細胞による抗腫瘍活性に関して、陽子線治療がどの程度影響を与えるかについて評価を行うため、照射後のHMGB1の放出量の違いをHeLa細胞において検討した。

【結果】 1. 臨床研究: 2021年3月末時点で、現在22例をすでに登録しており、臨床試験継続中であり、最終評価は今後予定している。登録初期の同時併用化学陽子線治療後、14日以内にdurvalumabを投与した15例中3例において、Grade2の肺臓炎を認め、照射時期や陽子線治療計画図との対比から、通常の放射線肺臓炎とは異なり、免疫関連有害事象であることが判明した。Grade3以上への移行は認めず、安全性はX線治療の併用より比較的保たれていると考えられた。2. 生物研究: HeLa細胞に対して、X線と陽子線6 Gyをそれぞれ照射し、48、72、96時間後のHMGB1の放出量を検討すると、48、72時間後において、陽子線照射の方がX線照射より有意に放出量が増加していることが分かった、つまり陽子線照射の方が、抗腫瘍免疫の活性化が明らかとなった。

化学陽子線治療後に抗PD-L1抗体を投与後1か月時点での免疫関連有害事象とその経過

