210　局所進行非小細胞肺癌に対する集学的治療の忍容性試験	井上　匡美

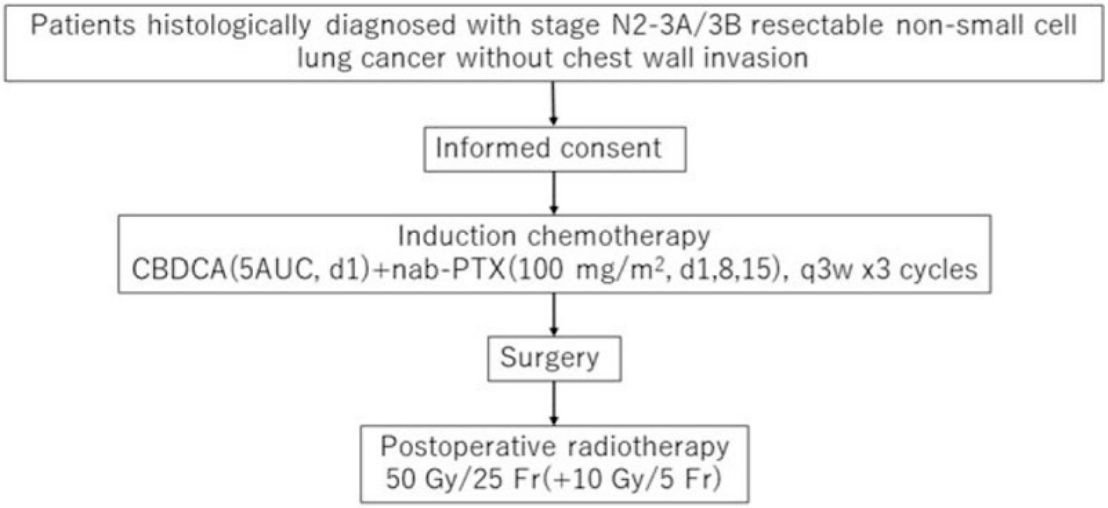
【目的】肺癌はがん死亡原因の第一位で、厚生労働省による 2015 年罹患数は 133,500 人、死亡数は 77,000 人と予測され、社会の高齢化に伴い増加の一途をたどっている。その中で、早期非小細胞肺癌は外科的根治術により治癒することが期待できるが、リンパ節転移を伴ったいわゆる局所進行非小細胞肺癌は難治性であり外科手術と化学療法、さらには放射線照射などを組み合わせた集学的治療を要するが、その治療成績は満足できるものではない。そこで本試験では、集学的治療による忍容性を評価し、局所進行非小細胞肺癌の治療方法を確立する。

【方法】術前に縦隔リンパ節転移（N2）が証明された N2-3A／3B 期非小細胞肺癌で完全切除が可能と判断された症例を登録し、術前化学療法としてカルボプラチン（CBDCA）＋ナブパクリタキセル（nab-PTX）を 3 コース投与した後、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）基準にて PD でない症例に対して肺葉切除以上の肺癌根治術を施行し、さらに術後放射線照射 50 Gy を行う集学的治療の忍容性を明らかにすることを目的として本研究を計画した。主要評価項目は治療完遂割合とし、副次評価項目として術前化学療法奏効割合、治療関連有害事象、術後 2 年無増悪生存割合を解析した。倫理的な観点から全参加施設からの登録 25 例中 5 例で安全性評価を確認することとした。

【結果】2020 年 1 月末現在、症例登録は 1 例であり、統計的解析による結果を得られていないが、2022 年までとした症例登録期間中に症例登録を進めていく。なお、本試験については UMIN000025010 and jRCT1051180028 として登録された。2019 年 7 月には以下のように雑誌 Medicine にプロトコール論文が掲載された。

Treatment rationale and design of the induction chemotherapy and adjuvant thoracic radiation in resectable N2-3A/3B non-small cell lung cancer （ICAT） study. Tsunezuka H、 Inoue. M.Medicine （Baltimore）. 2019 Jul;98（27）：e16298. doi: 10.1097 / MD.0000000000016298.

プロトコール治療



210. 局所進行非小細胞肺癌に対する集学的治療の忍容性試験

井上　匡美

京都府立医科大学 大学院医学研究科 呼吸器外科学

Key words：非小細胞肺癌，局所進行肺癌，集学的治療

緒　言

上肺癌はがん死亡原因の第一位で、厚生労働省による 2015 年罹患数は 133,500 人、死亡数は 77,000 人と予測され、社会の高齢化に伴い増加の一途をたどっている。その中で、早期非小細胞肺癌は外科的根治術により治癒することが期待できるが、リンパ節転移を伴ったいわゆる局所進行非小細胞肺癌は難治性であり外科手術と化学療法、さらには放射線照射などを組み合わせた集学的治療を要するが、その治療成績は満足できるものではない［1～3］。そこで本試験では、集学的治療による忍容性を評価し、局所進行非小細胞肺癌の治療方法を確立する。

方法および結果

この試験は、多施設、単群、非盲検の前向き介入第Ⅱ相試験で実施した。図 1 に研究のフローチャートを示す。

1.　プロトコール

本試験にて実施する CBDCA＋nab-PTX 術前化学療法⇒肺葉切除以上の肺癌根治術⇒肺門縦隔に術後放射線照射 50 Gy（腫瘍遺残を認めた場合は 60 Gy）をプロトコール治療（図 2）と定義する。中止基準に該当した場合の後治療は規定しない。

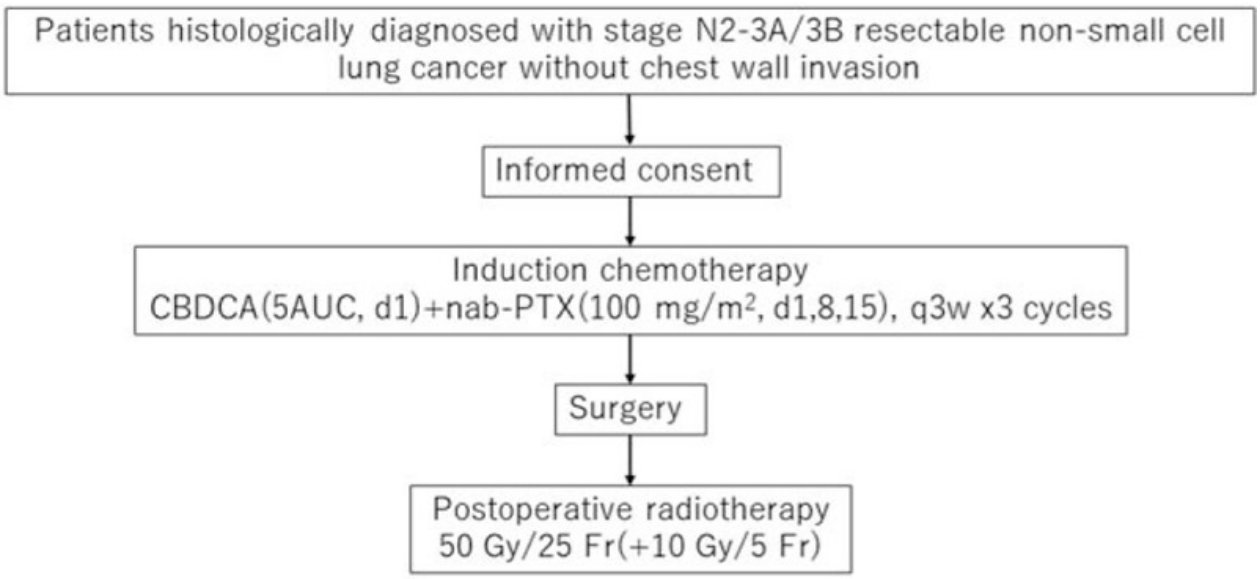


図 1. 研究フローチャート

切除可能 N2-Stage 3A／3B 非小細胞肺癌に対し、カルボプラチン＋ナブパクリタキセルによる術前化学療法を施行し、根治切除を行い、術後放射線照射を追加する研究プロトコールである。

2. 術前化学療法

CBDCA AUC5 を第 1 日目および nab-PTX 100 mg/m² を第 1、8、15 日目に投与する。21 日間（3 週間）を 1 コースとしこれを 3 コース繰り返す。

3. 外科治療

術前化学療法を完遂した PD ではない症例に対して、最終化学療法投与施行日から 14 日目から 56 日目以内に手術を行う。手術は日本肺癌学会による取扱い規約による ND2a-1 以上の縦隔郭清を伴う肺葉切除以上の術式を行うものとする。

4. 術後胸部放射線治療

手術療法を完遂した症例に対して、手術後 56 日以内に術後胸部放射線照射を開始する。本試験では術後照射であるため肉眼的腫瘍体積は存在しない。術前画像による臨床病期診断、および術後病理診断により転移ありと判断されたリンパ節を含むリンパ節領域を臨床的標的体積とし、さらに 0.5 cm 以上の呼吸性移動と患者固定再現性誤差を見込んだマージンを設定し計画標的体積として 50 Gy／25Fr の術後照射を行う。原発巣切除断端が陽性となった場合には、根治性を考慮して断端陽性部に 10 Gy／5Fr の追加照射（合計 60 Gy）を行った。治療計画には CT シミュレーターならびに 3 次元治療計画装置を用いた。リンパ節領域の設定には小宮山らのアトラスを用いた。

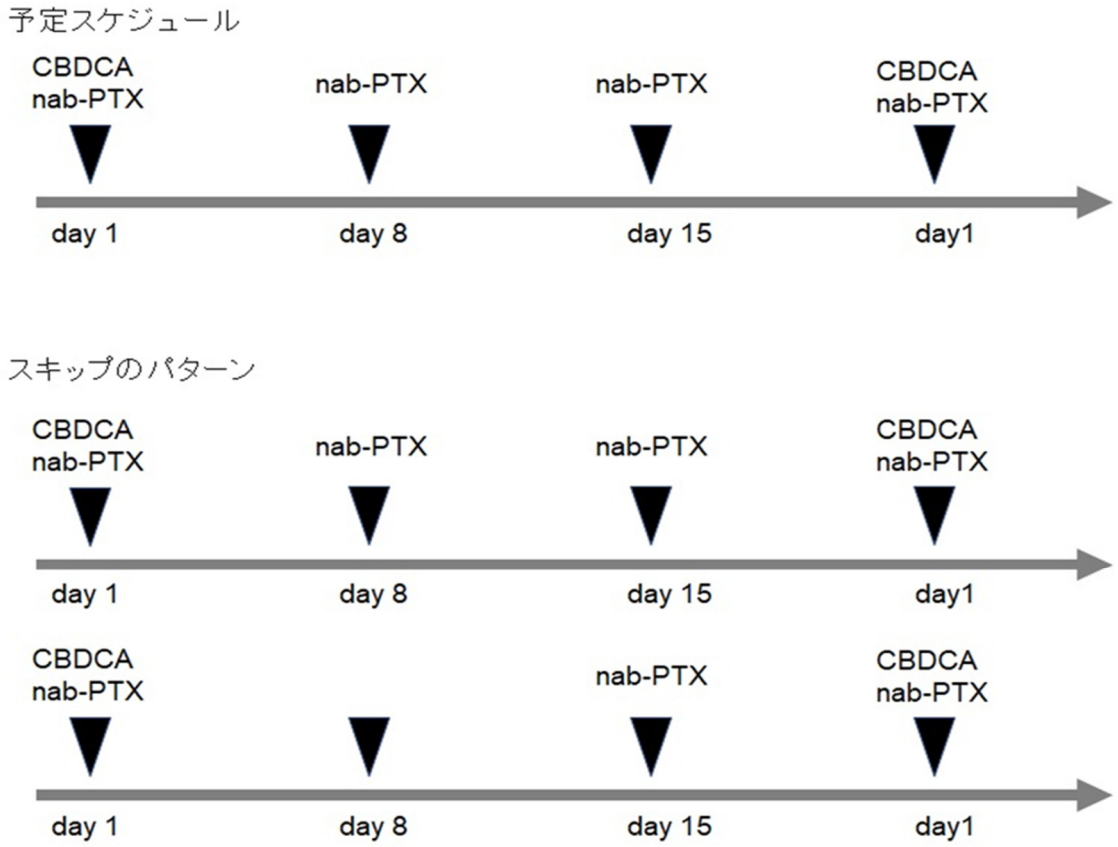


図 2. 化学療法プロトコール

術前化学療法は 3 週間を 1 コースとして 3 コース行うが、有害事象等により day8 や day15 をスキップした場合は、そのまま次のコースに移行することとする。

結　果

2019 年 3 月末現在、症例登録は 1 例であり、統計的解析による結果を得られていないが、2022 年までとした症例登録期間中に症例登録を進めていく。なお、本試験については以下としてプロトコール論文が掲載された。
Tsunezuka H、Inoue M. Treatment rationale and design of the induction chemotherapy and adjuvant thoracic radiation in resectable N2-3A/3B non-small cell lung cancer （ICAT） study. Medicine （Baltimore）. 2019 Jul;98（27）：e16298. doi: 10.1097 / MD.0000000000016298.

考　察

N2-3A／3B期のNSCLCの治療は、その病態が多様性なために議論の余地がある。特に、集学的治療は、N2-3A／3B期の切除可能なNSCLC患者の標準治療オプションと考えられているが、最適な併用アプローチを明確にする必要がある。化学療法は、N2-3A／3Bの切除可能なNSCLC患者の治療のために不可欠であるが、術前化学療法と術後化学療法の間に生存利益に有意差は証明されていない［4, 5］。一般的に、術前化学療法の忍容性は良好であるが、術前化学療法は術後の合併症と手術の複雑さを増加させる可能性があるため、慎重な手術手技と術後管理が必要である。放射線療法は導入化学療法に生存上の利益をもたらさず、また、気管支断端瘻などの重篤な術後合併症の割合を増加させる可能性がある。術後放射線治療の有効性は明らかにされていないが、後ろ向き観察研究の結果からは、N2-3A／3B期肺癌には有効な可能性がある［6～10］。N2-3A／3B期の手術可能なNSCLC患者では、本試験プロトコールの完遂により、特に生存に関して、集学的治療の効果を最大化することが期待される。本試験は、N2-3A／3B期の切除可能なNSCLC患者に対する集学的治療の最も適切な併用アプローチに関するデータを提供する。

共同研究者

本研究の共同研究者は、京都府立医科大学大学院医学研究科臨床研究推進機構研究質管理センターの井上郁である。

文　献

1） EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2015 年版.日本肺癌学会編.金原出版.
2） NCCN Guideline Version 3.2016. Non-small cell lung cancer. National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org/patients.
3） Veeramachaneni NK, Fenis RH, Stephenson BJK, et al. Management of stage IIIA non-small cell lung cancer by thoracic surgeons in North America. Ann Thorac Surg 2012;94:922-928, PMID:: 22742842, doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.087.
4） Pless M, Stupp R, Ris HB, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small cell lung cancer: a phase 3 randamized trial. Lancet 2015;386:1049-1056, PMID:: 26275735, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60294-X.
5） Yang CJ, Gulack BC, Gu L, et al. Adding radiation to induction chemotherapy does not improve survival of patinets with operable clinical N2 non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2015;150:1484-1493, PMID: :26259994, DOI:10.1016/j.jtcvs.2015.06.06.
6） PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. Lancet 1998;352:257-263, PMID: 9690404.
7） Burdett S, Stewart L; PORT Meta-analysis Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Update of an individual patient data meta-analysis. Lung Cancer 2005;47:81-83, PMID: 15603857, DOI: 10.1016/j.lungcan.2004.09.010.

8) Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffy BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II, III non-small cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. J Clin Oncol 2006;24:2998-3006, PMID: 16769986, DOI: 10.1200/JCO.2005.04.6110.
9) Douillard JY, Rosell R, De Lena M,et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72:695-701, PMID: 18439766, DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.044.
10) Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. J Clin Oncol. 2015;33:870-876, PMID: 25667283, doi: 10.1200/JCO.2014.58.5380.