

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) : 局所進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するシスプラチン+S-1 同時胸部放射線治療とシスプラチン+ペメトレキセド同時胸部放射線治療の無作為化第Ⅱ相試験
(英語) : A randomized phase II study of cisplatin plus S-1 versus cisplatin plus pemetrexed with thoracic radiotherapy for locally advanced non-squamous non-small cell lung cancer

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 東病院 呼吸器内科 病棟医長 仁保誠治

所属 役職 氏名： (英語) Seiji Niho, Head, Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究開発課題名：

(日本語) 放射線治療研究事務局及び局所進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する至適放射線治療に関する検討

(英語) Evaluation of the optimal radiation therapy for locally advanced non-squamous non-small cell lung cancer (Radiotherapy study secretariat)

研究開発担当者所属 役職 氏名：

(日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 東病院 放射線治療科 科長 秋元哲夫

(英語) Tetsuo Akimoto, Head, Division of Radiation Oncology and Particle Therapy, National Cancer Center Hospital East

分担研究開発課題名：

(日本語) 臨床試験の統計学的サポート、データ管理

(英語) Statistical support and data management for the clinical study

研究開発担当者所属 役職 氏名：

(日本語) 公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科 臨床統計学 教授 山中竹春

(英語) Takeharu Yamanaka, Professor, Department of Biostatistics, Yokohama City University School of Medicine

分担研究開発課題名：

(日本語) 局所進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する至適化学療法に関する検討、化学放射線治療を施行したⅢ期局所進行非小細胞肺癌における Circulating biomarker による治療効果・再発モニタリングの検討

(英語) Evaluation of the optimal chemotherapy for locally advanced non-squamous non-small cell lung cancer and evaluation of the therapeutic effect and monitoring of recurrence by using circulating tumor DNA in patients with locally advanced non-small cell lung cancer after chemoradiotherapy.

研究開発担当者所属 役職 氏名：

(日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 先端医療科 科長 山本昇

(英語) Noboru Yamamoto, Chief, Department of Experimental Therapeutics, National Cancer Center Hospital

分担研究開発課題名：

(日本語) 局所進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する至適化学療法に関する検討、化学放射線治療を施行したⅢ期局所進行非小細胞肺癌における Circulating biomarker による治療効果・再発モニタリングの検討

(英語) Evaluation of the optimal chemotherapy for locally advanced non-squamous non-small cell lung cancer and evaluation of the therapeutic effect and monitoring of recurrence by using circulating tumor DNA in patients with locally advanced non-small cell lung cancer after chemoradiotherapy.

研究開発担当者所属 役職 氏名：

(日本語) 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター臨床研究センター 治験推進室 室長 瀬戸貴司

(英語) Takashi Seto, Chief, Office for Clinical Trials, Clinical Research Institute, National Kyushu Cancer Center

分担研究開発課題名：

(日本語) 局所進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する至適化学療法に関する検討、化学放射線治療を施行したⅢ期局所進行非小細胞肺癌における Circulating biomarker による治療効果・再発モニタリングの検討

(英 語) Evaluation of the optimal chemotherapy for locally advanced non-squamous non-small cell lung cancer and evaluation of the therapeutic effect and monitoring of recurrence by using circulating tumor DNA in patients with locally advanced non-small cell lung cancer after chemoradiotherapy.

研究開発担当者所属 役職 氏名：

(日本語) 愛知県がんセンター中央病院呼吸器内科 部長 樋田豊明

(英 語) Toyoaki Hida, Chief of Department of Thoracic Oncology, Aichi Cancer Center Central Hospital

分担研究開発課題名：

(日本語) 局所進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する至適化学療法に関する検討

(英 語) Evaluation of the optimal chemotherapy for locally advanced non-squamous non-small cell lung cancer

研究開発担当者所属 役職 氏名：

(日本語) 公益財団法人がん研究会有明病院呼吸器内科 部長 西尾誠人

(英 語) Makoto Nishio, MD, PhD, Department director, Department of Thoracic Medical Oncology, Cancer Institute Hospital of JFCR.

分担研究開発課題名：

(日本語) 局所進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する至適化学療法に関する検討

(英 語) Evaluation of the optimal chemotherapy for locally advanced non-squamous non-small cell lung cancer

研究開発担当者所属 役職 氏名：

(日本語) 静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科 部長 高橋利明

(英 語) Toshiaki Takahashi, Chief, Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center

分担研究開発課題名：

(日本語) 局所進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する至適化学療法に関する検討

(英 語) Evaluation of the optimal chemotherapy for locally advanced non-squamous non-small cell lung cancer

研究開発担当者所属 役職 氏名：

(日本語) 横浜市立市民病院 呼吸器内科・腫瘍内科・がんセンター 科長/センター長 岡本浩明

(英 語) Hiroaki Okamoto, Chief of the Department of Respiratory Medicine and Medical Oncology, Director of Cancer Center, Yokohama Municipal Citizen's Hospital

分担研究開発課題名：

(日本語) 局所進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する至適化学療法に関する検討

(英 語) Evaluation of the optimal chemotherapy for locally advanced non-squamous non-small cell lung cancer

研究開発担当者所属 役職 氏名：

(日本語) 関西医科大学付属病院 呼吸器腫瘍内科 診療教授 倉田宝保

(英語) Takayasu Kurata, Professor, Department of Thoracic Oncology, Kansai Medical University Hospital

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

切除不能局所進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する有効な化学放射線治療を開発するため、胸部放射線治療と同時に行うシスプラチン+S-1 併用化学療法とシスプラチン+ペメトレキセド併用化学療法の有効性と安全性を検討する多施設共同無作為化第Ⅱ相試験を行った。研究参加施設は国立がん研究センター東病院、がん研有明病院、静岡がんセンター、九州がんセンター、愛知県がんセンター中央病院、関西医科大学附属枚方病院、横浜市立市民病院、国立がん研究センター中央病院、兵庫県立がんセンターの9施設である。主要評価項目は2年無増悪生存割合、副次的評価項目は治療完遂割合、有害事象割合、奏効割合、全生存期間である。目標症例数は100例とした。2013年1月から症例登録を開始し、2016年10月までに102例が登録され、症例登録を完了した。2017年2月に最終登録症例のプロトコル治療が終了しており、経過観察を行っている。

登録例の放射線治療品質管理として76例の線量分布評価を、1)輪郭入力と照射野設定の妥当性、2)線量均一性、3)リスク臓器の線量制約遵守、を中心に評価した。正常肺V20の平均は24.7%であり、全例で35%以下の規定が守られていた。脊髄最大線量が50Gyを超えている症例は3例ほどあったが、いずれも1cc以下の範囲にとどまっていた。心臓平均線量は腫瘍が心臓近傍に位置する1例で36Gyを超えていた。計画標的体積の最大・最低線量はばらつきがあるものの、全例許容範囲内であった。

附随研究として、「局所進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するシスプラチン+S-1 同時胸部放射線治療とシスプラチン+ペメトレキセド同時胸部放射線治療の無作為化第Ⅱ相試験」に参加している研究協力施設から治療前の腫瘍組織および治療前、放射線治療終了時、化学療法終了時、治療開始1年時、治療開始2年時、再発時に採取された末梢血から circulating tumor DNA (ctDNA)を解析する研究を開始した。化学放射線療法の治療効果の判定や再発モニタリングにおける ctDNA の有用性を明らかにすることを目的としている。研究参加施設は、国立がん研究センター東病院、九州がんセンター、愛知県がんセンター中央病院、国立がん研究センター中央病院の4施設である。2015年7月から2016年10月までに30例が登録された。2017年3月時点で、18例の治療前組織検体と30例の血漿検体を用いて標的遺伝子の同定研究を行った。今後、経時的に血液検体を採取し、治療効果、再発モニタリング、化学放射線療法の耐性に関わる遺伝子変異の検討を行う。

We conducted a randomized phase II study of cisplatin plus S-1 versus cisplatin plus pemetrexed with thoracic radiotherapy for locally advanced non-squamous non-small cell lung cancer (SPECTRA). Nine institutions, including National Cancer Center Hospital East, Cancer Institute Hospital, Shizuoka Cancer Center, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, Aichi Cancer Center Hospital, Kansai Medical University Hirakata Hospital, Yokohama Municipal Citizen's Hospital, National Cancer Center Hospital, and Hyogo Cancer Center, participate in our study. The primary endpoint is progression-free survival, and the secondary endpoints are treatment completion rate, safety, response rate, and overall survival. The planned sample size was set to be 100. A total of 102 patients were entered into our study between January 2013 and October 2016. The last enrolled patient finished the protocol treatment in February 2017, and surviving patients have been followed up.

Quality assurance for radiotherapy, including 1) validity of irradiation field, 2) uniformity of prescribed dose in planned target volume, 3) dose to risk organ, was conducted in 76 patients. The average value of lung V20 was 24.7%, being kept within 35% as planned. The maximum dose of spinal cord in 3 patients exceeded 50Gy, but the volume was less than 1cc. One patient whose tumors located adjacent to heart exceeded the dose restriction of average heart. The uniformity and variation of prescribed dose in the planning target volume were within acceptable level. in the all evaluable patients.

We started a translational study to evaluate circulating tumor DNA (ctDNA) in patients who entered into the SPECTRA study. Tumor samples before treatment and plasma samples at pre-treatment, post-radiotherapy, post-chemotherapy, after 1 year from the start of the treatment, after 2 years from the start of the treatment, and recurrence have been collected. The purpose of the study is to evaluate the usefulness of ctDNA in respect of treatment efficacy of chemoradiotherapy and monitoring of recurrence. Four institutes, including National Cancer Center Hospital East, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, Aichi Cancer Center Hospital, and National Cancer Center Hospital participate in this study. Thirty patients were enrolled between July 2015 and October 2016. Multiple targeted-gene alterations were analyzed in 18 pre-treatment tissue samples and 30 pre-treatment plasma samples as of March 2017. We will further collect plasma samples during and after the treatments, and assess gene mutations which associated with response and resistance to chemoradiotherapy and monitoring of recurrence.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. Wu CT, Motegi A, Motegi K, Hotta K, Kohno R, Tachibana H, Kumagai M, Nakamura N, Hojo H, Niho S, Goto K, Akimoto T: Dosimetric comparison between proton beam therapy and photon radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46:1008-14.
2. Niho S, Nokihara H, Nihei K, Akimoto T, Sumi M, Ito Y, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Horinouchi H, Yamamoto N, Sekine I, Kubota K, Ohe Y, Tamura T: Dose-Escalation Study of Thoracic Radiotherapy in Combination With Pemetrexed Plus Cisplatin in Japanese Patients With Locally Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Post Hoc Analysis of Survival and Recurrent Sites. *Am J Clin Oncol.* 2016;39:132-5.
3. Kohno R, Yamaguchi H, Motegi K, Hotta K, Nishioka S, Akimoto T. In Vivo Dosimetry of an Anthropomorphic Phantom Using the RADPOS for Proton Beam Therapy. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*, 2016;5: 177-183.
4. Mizutani S, Takada Y, Kohno R, Hotta K, Tansho R, Akimoto T; Application of dose kernel calculation using a simplified Monte Carlo method to treatment planning for scanned proton beams; Accepted in *J. Appl. Clin. Med. Phys* 2016;8: 17(2): 574.
5. Sumita K, Harada H, Asakura H, Ogawa H, Onoe T, Murayama S, Nakamura S, Tanigawa N, Takahashi T, Nishimura T. Re-irradiation for locoregionally recurrent tumors of the thorax: a single-institution, retrospective study. *Radiat Oncol.* 2016, Aug 2;11:104.
6. Imai H, Murakami H, Yoshino R, Mori K, Sumita K, Ono A, Akamatsu H, Taira T, Kenmotsu H, Harada H, Naito T, Kaira K, Tomizawa Y, Ohde Y, Matsuura M, Endo M, Saito R, Nakajima T, Takahashi T. Comparison of the efficacy of radiotherapy between postoperative mediastinal lymph node recurrence and stage III disease in non-small cell lung cancer patients. *J BUON.* 2016, Mar-Apr;21(2):333-40.
7. Harada H, Fuji H, Ono A, Kenmotsu H, Naito T, Yamashita H, Asakura H, Nishimura T, Takahashi T, Murayama S. Dose escalation study of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2016, Jul;107(7):1018-21.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 局所進行非小細胞肺癌に対する化学療法併用陽子線治療、口頭、秋元哲夫、茂木厚、中村直樹、仁保誠治、後藤功一、日本臨床腫瘍学会総会、2016/7/29、国内
2. 高齢者局所進行非小細胞肺癌に対するカルボプラチン、S-1 併用化学療法、同時胸部放射線治療の第 1 相試験、ポスター、渡邊景明、仁保誠治、葉清隆、後藤功一、細見幸生、田中洋史、岡本浩明、二瓶圭二、秋元哲夫、大江裕一郎、日本臨床腫瘍学会総会、2016/7/28、国内

3. 術後局所再発を認めた非小細胞肺癌に対する救済化学放射線療法、口頭、久金翔、葉清隆、宇田川響、桐田圭輔、梅村茂樹、松本慎吾、仁保誠治、秋元哲夫、坪井正博、後藤功一、日本肺癌学会総会、2016/12/21、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

記載事項無し

(4) 特許出願

記載事項無し