

」研究課題名：切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療法の確立に関する研究

課題番号：H23ーがん臨床ー一般ー010

研究代表者：兵庫医科大学医学部内科学呼吸器RCU科 教授 中野 孝司

## 1：本年度の研究成果

本研究は、極めて予後不良の悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療法の確立を目指し、患側肺を温存する胸膜切除・肺剥皮術(Pleurectomy/Decortication：P/D)を含む治療法と、胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除する胸膜肺全摘術(Extrapleural Pneumonectomy：EPP)を含む治療法を比較し、胸膜中皮腫に対する最適な治療法を確立するものである。P/Dは、欧米では比較的良好に実施されている術式であるが、我が国の呼吸器外科医にとっては、欧米に比して中皮腫患者が少ないということもあり、P/Dの実施経験が非常に限られ、多くはP/Dの経験がない。EPPは悪性胸膜中皮腫に対する侵襲的な拡大術式であり、P/Dに比して肉眼的完全切除率(macroscopic complete resection：MCR)が高く、術後の放射線治療が実施しやすいメリットがあるが、反面、術後合併症や治療関連死亡率が高い。一方、P/Dは患側肺を温存する縮小術式であり、EPPに比べて治療関連死亡率が低い反面、MCR率が低く、局所再発率も高い。我が国で殆ど実施されることがないP/D術式の標準化を行うと共に、本術式を含む治療法の遂行可能性確認試験(feasibility study)を行い、EPPを含む治療法の成績と比較する。

### (1)登録状況

本年10月25日に目標登録数(24例)に達し、症例登録を完了した(表)。我が国ではP/Dは殆ど実施されていない術式であり、中皮腫に対する外科治療術式の標準化を目的に、研修会(専門分野研究者研修会・がん医療水準均てん化推進事業)や学会などを通じて、P/D術式の標準化に努めた。

### (2)試験内容

【試験タイトル】切除可能悪性胸膜中皮腫に対してメトレキセドとシスプラチンによる術前化学療法を実施後にP/Dを企図して肉眼的完全切除(MCR)を行う治療法の遂行可能性確認試験

【対象】MCR可能と判断される未治療切除可能悪性胸膜中皮腫(組織型は問わない)、臨床病期Ⅰ～Ⅲ期(T1-3・N0-2・M0)、年齢75歳未満、PS(ECOG)0-1、EPPに術式を移行した場合の予測残存1秒量が1L以上

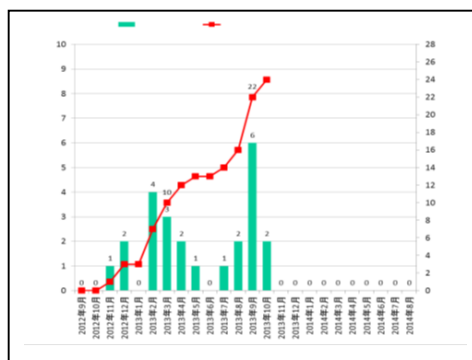
【治療方法】ペメトレキセドとシスプラチンによる導入化学療法を3コース施行後、病勢の進行のない症例に対して、抗癌剤最終投与日から6週間以内にP/Dを施行する。術式はMCRを目指したP/Dであるが、如何なるP/D術式を用いてもMCR達成が不可能であるが、EPPを行えばMCR達成可能と術者が術中に判断した場合は、術式をEPPに変更することは可能とする。

【評価項目】主要評価項目は、P/Dを含む如何なる術式にも関わらず、MCR達成率である。

副次的評価項目は、P/D 実施率、全生存期間(術後 2 年)、治療関連死亡率、有害事象発生率、術後 3 か月の肺機能である。

【結果】平成 25 年 12 月現在、P/D 実施例に治療関連死亡(30-day-mortality)はない。20 例目の化学療法後の P/D は 12 月 5 日に実施した。(平成 26 年 2 月に解析終了の予定)

施設名	登録数
1：兵庫医科大学	9
2：獨協医科大学	1
3：松阪市民病院	0
4：長崎大学病院	1
5：川崎医科大学	0
6：三重中央医療センター	0
7：藤田保健衛生大学	0
8：広島大学	1
9：国立がん研究センター東	1
10：近畿大学	1
11：産業医科大学	1
12：三重大学	0
13：府立呼・ア医療(セ)	0
14：名古屋大学	4
15：九州がんセンター	1
16：千葉大学	2
17：呉医(セ)・中国がん(セ)	0
18：都立駒込病院	1
19：東北大学加齢医学研究	1
20：金沢大学	0
21：静岡がんセンター	0
合計	24



本試験の IRB 承認済み施設は 21 施設であり、施設別症例登録状況は表の通りである。  
(2013 年 10 月 25 日登録終了)

## 2：前年度までの研究成果

本臨床試験の P/D 術式に対して、もう一つの術式である EPP は、根治性を高めた侵襲的な拡大手術である。中皮腫に対する EPP を含む集学的治療法は、本臨床試験とほぼ同一の施設による多施設共同試験を行い、終了している。試験タイトルは、「切除可能悪性胸膜中皮腫に対してペメトレキセドとシスプラチンによる導入化学療法後に EPP と術後片側全胸郭放射線照射を行う集学的治療法の安全性確認試験」である(最終症例登録数 42)。その結果、主要エンドポイントである MCR 率は 71.4%、治療関連死亡率は 9.5%であった。何れも設定していた基準を達成し、feasibility が確認された。しかしながら、副次エンドポイントである治療完遂率は 40.5%であり、必ずしも満足できるものではなく、また、治療関連死亡率の 9.5%は、許容範囲内であったとしても決して低い値ではなかった。切除可能悪性胸膜中皮腫に対する拡大術式である EPP を含む集学的治療法は、一般的に実施するような治療法ではなく、経験のある施設での慎重な実施が望まれる結果であった。

### 3：研究成果の意義および今後の発展性

患側肺を温存する P/D 術式は、EPP よりも低侵襲であり、欧米の報告では治療関連死亡は EPP の概ね半分である(4%)。P/D は MCR 率が低く、局所再発率が高いため、拡大術式の EPP よりも生存期間が劣ることが予想されるが、欧米の後ろ向きの検討では、予想に反して、縮小術式の P/D の生存期間の方が有意に長いことが示されている。悪性胸膜中皮腫の外科治療は、腫瘍が壁側胸膜に初発するため Surgical margin の確保が不可能であり、臨床早期例に対する根治性の高い EPP でも、R1 切除となる。従って、術後の局所治療法である放射線治療が重要になり、その科学的評価も必要になる。EPP 後の放射線照射は、EPP の侵襲性が影響し、完遂率は 40.5% である。P/D 後の放射線治療は現在の技術では不可能であるため、両術式を含む治療法の比較は、EPP は術前化学療法+EPP+術後放射線治療の Trimodal treatment、P/D は術前化学療法+P/D の Bimodal treatment での成績の比較になる。

英国で行われた Surgery(EPP) vs Non-surgery(化学療法のみ)の比較試験(2011 年)では、EPP 実施例の生存期間の方が劣っていた。今後、EPP よりも低侵襲の P/D 試験の安全性が本臨床試験で確立すれば、我が国における切除可能悪性胸膜中皮腫の治療方針が大きく変革し、発展するものと思われる。

### 4：倫理面への配慮

臨床試験に際してはヘルシンキ宣言及び厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守した。症例登録は施設ごとの「症例識別コード」により匿名化し、登録患者の同定や照合は「症例識別コード」を用いて行い、インフォームドコンセントに関しては、登録前に各施設の倫理審査委員会の承認を得た同意・説明文書を用いて十分な説明をしている。

### 5：発表論文

(1)Shimokawa M, Hasegawa S, Fukuoka K, Okada M, Yokoi K, Tanaka F, Yamanaka T, Daimon T, Nakano T. A Feasibility Study of Induction Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Pleurectomy/Decortication Aimed at Macroscopic Complete Resection for Malignant Pleural Mesothelioma. Jpn J Clin Oncol, 43:575-8, 2013

(2)Tsutani Y, Takuwa T, Miyata Y, Fukuoka K, Hasegawa S, Nakano T, Okada M. Prognostic significance of metabolic response by positron emission tomography after neoadjuvant chemotherapy for resectable malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol. 24:1005-10, 2013

(3)Horiuchi T, Ogata S, Tominaga S, Hiroi S, Kawahara K, Hebisawa A, Irei I, Ito I, Kameya T, Tsujimura T, Nakano T, Nakanishi K, Kawai T. Immunohistochemistry of cytokines 7,8, 17, 18, and GKUT-1 aids differentiation of desmoplastic malignant mesothelioma from fibrous pleuritis. Histol Histopathol, 28:663-70, 2013

(4)Masachika E, Kanno T, Nakano T, Gotoh A, Nishizaki T. Naftopidil Induces Apoptosis in Malignant Mesothelioma Cell Lines Independently of  $\alpha$ 1-Adrenoceptor Blocking. Anticancer Res. 33:887-894, 2013

(5)Yoneda K, Tanaka F, Kondo N, Hashimoto M, Takuwa T, Matsumoto S, Okumura Y, Tsubota N, Sato A, Tsujimura T, Kuribayashi K, Fukuoka K, Tabata C, Nakano T, Hasegawa S. Circulating Tumor Cells (CTCs) in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). Ann Surg Oncol. 2013 Dec 4. [Epub ahead of print]

(6)Rusch V, Baldini EH, Bueno R, De Perrot M, Flores R, Hasegawa S, Klepetko W, Krug L, Pass H, Weder W, Sugarbaker DJ. The role of surgical cytoreduction in the treatment of malignant pleural mesothelioma: Meeting Summary of the International Mesothelioma Interest Group Congress, September 11-14, 2012, Boston, Mass. J Thorac Cardiovasc Surg. 145: 909-10, 2013

## 6：研究組織

① 研究者名	②分担する研究項目	③所属研究機関および現在の専門	④職名
中野孝司	臨床試験の総括	兵庫医科大学・呼吸器内科	教授
田端千春	臨床試験・化学療法の総括	兵庫医科大学・呼吸器内科	准教授
長谷川誠紀	臨床試験・外科治療の総括	兵庫医科大学・呼吸器外科	教授
田中文啓	臨床試験・外科治療の総括	産業医科大学第二外科・呼吸器外科	教授
岡田守人	臨床試験・外科治療の総括	広島大学原爆放射線医科学研究所腫瘍外科・腫瘍外科	教授
横井香平	臨床試験・外科治療の総括	名古屋大学大学院医学系研究科病態外科学・呼吸器外科	教授
上紺屋憲彦	臨床試験・放射線治療の総括	兵庫医科大学医学部放射線科・放射線治療	教授
福岡順也	病理中央診断・総括	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態病理学・病理診断	教授
澁谷景子	臨床試験・放射線治療の総括	山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系学域 放射線治療学分野・放射線治療	教授
副島俊典	臨床試験・放射線治療の総括	兵庫県立がんセンター放射線治療科・放射線治療	部長
竹之山光宏	臨床試験・外科治療の総括	九州がんセンター呼吸器腫瘍科・呼吸器外科	医長
寺田貴普	臨床試験・化学療法	兵庫医科大学・呼吸器内科	講師
下川元継	臨床試験データセンター統括および統計解析	九州がんセンター臨床研究センター腫瘍情報研究部腫瘍統計学研究室・生物統計学	室長