



Title	限局型小細胞肺癌における放射線治療のタイミングの意義
Author(s)	水谷, 好秀; 西尾, 正道; 明神, 美弥子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(11), p. 726-730
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16340
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

限局型小細胞肺癌における放射線治療のタイミングの意義

水谷 好秀¹⁾ 西尾 正道¹⁾ 明神美弥子¹⁾ 赤嶺 珠¹⁾
神島 保¹⁾ 米坂 祥朗¹⁾ 中林 武仁²⁾
斎藤 孝久²⁾ 藤田 昭久³⁾ 晴山 雅人⁴⁾

1)国立札幌病院放射線科
3)南一条病院呼吸器科

2)国立札幌病院呼吸器科
4)札幌医科大学放射線科

Importance of Timing for Radiation Therapy in Limited-stage Small Cell Lung Cancer

Yoshihide Mizutani¹⁾, Masamichi Nishio¹⁾, Miyako Myojin¹⁾, Tamaki Akamine¹⁾, Tamotsu Kamishima¹⁾, Akio Yonesaka¹⁾, Takehito Nakabayashi²⁾, Takahisa Saitoh²⁾, Akihisa Fujita³⁾ and Masato Hareyama⁴⁾

We defined one group of patients who underwent radiotherapy within 75 days from the beginning of treatment as the early RT group, whereas another group of patients who underwent radiotherapy at least 75 days after the beginning of treatment was defined as the late RT group. The response rate (CR+PR) of the early RT group was 92.1% while that of the late RT group was 72.3%.

The response rate for radiation therapy thus was significantly better in the early RT group.

The 2 and 5-year actuarial survival rates of the early RT group were 22.1% and 9.2%, while those of the late RT group were 19.1% and 8.5%.

Then respective median survival times (MST) were 14 months and 13 months.

There was no significant difference in survival rates between the two groups. As much as the quality of life is concerned, early RT group would show here better results.

Research Code No. : 604

Key words : Small cell lung cancer, Radiation therapy, Chemotherapy

Received Aug. 21, 1995; revision accepted Dec. 19, 1995

- 1) Department of radiology, National Sapporo Hospital
- 2) Department of respiratory disease, National Sapporo Hospital
- 3) Department of respiratory disease, Minami-ichijo Hospital
- 4) Department of radiology, Sapporo Medical School

はじめに

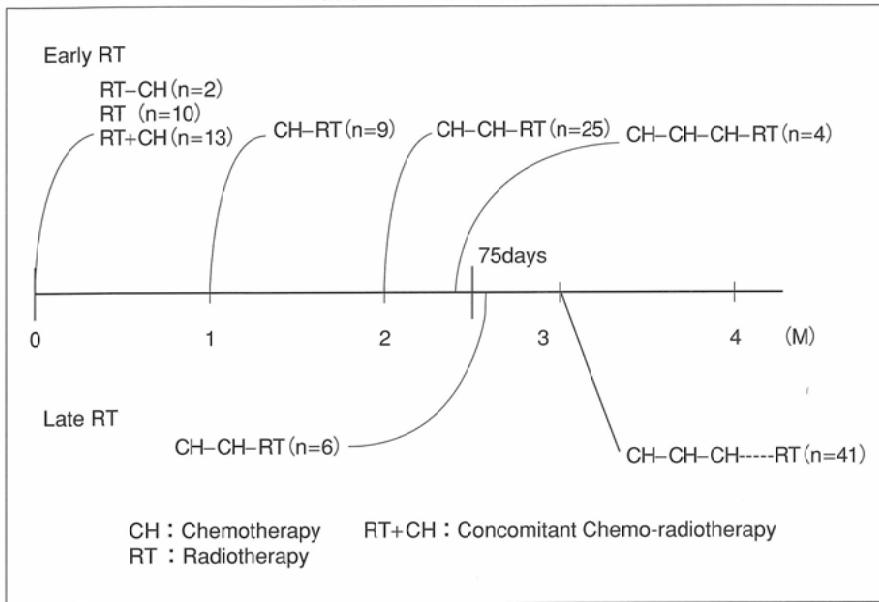
肺癌は男性の癌死原因の第一位であり、今後さらに肺癌発生率の増加が予測されている。組織学的に肺癌の中で15-20%を占める肺小細胞癌は他の組織型の癌と比較して腫瘍の増殖速度が速く初診時すでに遠隔転移で発症することも多い予後不良の肺癌である。一般に手術の適応にはなりにくいが、腫瘍の性質上化学療法および放射線治療には比較的効きやすいという特徴がある。特に、ここ10数年程前からCisplatin, Etoposide等の強力な抗癌剤の開発があり肺小細胞癌の治療成績は飛躍的に改善されてきた。ただこれらの薬剤を使用しても、数回の化学療法を施行しているうちに抗腫瘍効果が減弱し、さらには局所の完全寛解率の低下につながる。ここで一番問題となるのは薬剤耐性細胞の増殖である。これを克服するために作用機序の異なる薬剤を用いた併用化学療法あるいは放射線の併用療法が行なわれている。放射線は薬剤耐性細胞との間に完全な交叉耐性を示さないとの報告があり¹⁾、化学療法のみで完全寛解しても胸部の局所再発率は高く、放射線を併用することで、有意に局所再発率は低下し、さらには有意に良好な生存率が得られたとの多くの報告がある²⁾⁻⁴⁾。

最近の報告⁵⁾では、13件の2100例を超える無作為化比較試験のmeta-analysisで放射線療法を併用することで化学療法単独に比べ死亡率で14%の減少、3年生存率で5.4%の改善が見られ、明らかな有意差があったとしている。また、薬剤耐性細胞の増殖という点から放射線照射を併用するとなると、特に照射のタイミングが問題となる。そこで今回retrospectiveに放射線照射をどの時期に施行するのがより良い生存率およびQuality of life (QOL) をもたらすのか検討した。

対象と方法

当院にX線CT装置が導入された1983年から1992年までの10年間に当科で放射線治療が施行された肺小細胞癌195症例のうち当科初診時遠隔転移が認められず30Gy以上照射した110症例について検討した。全例組織診あるいは細胞診で小細胞癌の病理学的診断がついていた。

Table 1 Treatment Schema



照射のタイミングによって、化学療法が開始された日あるいは照射単独例では照射開始日から75日以内に放射線治療を開始した群を早期照射群(early RT群)とし、化学療法が開始された日から76日以上たってから放射線治療を開始した群を後期照射群(late RT群)とした。(Table 1)

75日で両群を分けたのはearly RT群を2コースまでの化学療法後の放射線治療の群としたかったためである。early RT群の中で、3コースの化学療法が施行された症例も4例認められたが、実際大半の化学療法は4週を1コースとし、2コース終了後CT等で治療の評価を下し、実際照射開始するのに約60-75日位かかっていたからである。また、週1回約1/4量の抗癌剤を投与しそれを8週から10週繰り返す化学療法が行われた時は、それらのコース数は化学療法開始より照射開始までの期間に応じて決定した。

early RT群の63例のうち化学療法との同時併用群は13例、照射を先行し化学療法施行した群は2例、照射単独群は10例、化学療法1コース後照射を開始した群は9例、2コース後は25例、3コース後は4例で、照射開始までの平均月数は1.0ヶ月であった。late RT群47例のうち化学療法2コース後照射を開始した群は6例、3コース以上は41例で、76日から6ヶ月までに照射を開始した群は38例、6ヶ月から1年までに照射を開始した群は5例、1年以上経過してから照射した群は4例で最長14ヶ月で、照射開始までの平均月数は4.9ヶ月であった。

背景因子として性別、当科初診時のPerformance status、年齢、鎖骨上窩リンパ節の有

無、および既往症とした。early RT群は年齢ではやや高齢が多く、化学療法を施行するうえで障害となるような既往症を持つ患者が比較的多かった。

late RT群はややPerformance statusが不良で鎖骨上窩リンパ節転移の症例が多くなった。しかしいずれも有意差は認められなかった(Table 2)。

治療因子としては化学療法のメニュー、総線量とした。化学療法のメニューに関してはearly RT群でEtoposide単剤が4例で、late RT群でCisplatin+Etoposide(EP)とCyclophosphamide+Doxorubicin+Vincristine(CAV)の交代療法が8例で目立つが、多くはCisplatinとEtoposideを中心としたメニューであった。

放射線治療に関しては総線量の平均値でearly RT群が55.3Gy、late RT群が52.7Gyであり、比較的early RT群で50Gy以上の照射を施行した例が多かった。(Table 3)

照射方法は4MVあるいは10MVのX線を使用し前後対向2門で照射開始し、1回線量は2-2.5Gy、週4回法で照射開始し、途中40-45Gy程度で脊髄をはずす方法がとられた。

最終調査日は1994年9月23日で、背景因子の有意差検定はFisher's exact probability、放射線による一次効果の有意差

Table 2 Patients' Characteristics According to Irradiation Timing

Characteristics	early RT (n = 63)	late RT (n = 47)	p-value *1
Performance Status			
0-1	50	31	
2-3	13	16	0.1302
Age			
≥75	6	1	
≤74	57	46	0.2351
Sex			
male	50	32	
female	13	15	0.1924
Supraclavicular node			
(+)	5	7	
(-)	58	40	0.3549
Other disease			
(+)	18	7	
(-)	45	40	0.1102
Second primary cancer	3	1	
Diabetes mellitus	6	2	
Heart disease	2	3	
Pulmonary injury	3	1	
Cerebrovascular injury	6	2	
Sjögren syndrome	1	0	

*1 Fisher's exact probability

Table 3 Treatments' Characteristics According to Irradiation Timing

	early RT (n = 63)	late RT (n = 47)
Chemo-Therapy (+)		
EP	53	47
EP + Ifosfamide	24 *1)	15 *2)
CAV	7	6
CAV	1	8
CAE	1	1
CAVE	2	5
Etoposide	4	2
Others	13	0
Chemo-Therapy (-)	10	0
Radiotherapy (Total Dose, Gy)		
30≤	1	5
40≤	4	5
50≤	27	20
60≤	31	17
Mean (Gy)	55.3Gy	52.7Gy

*1) 3例はCBDCA, *2) 1例はCBDCA

EP : CDDP+Etoposide,

CAV : Cyclophosphamide+Doxorubicin+Vincristine

CAE : Cyclophosphamide+Doxorubicin+Etoposide

CAVE : Cyclophosphamide+Doxorubicin+Vincristine+Etoposide

検定はカイ二乗検定、生存期間は何らかの治療の開始日から算出し、生存曲線はKaplan-Meier法によった。生存の有意差検定はLog rank testを使用した。

結 果

放射線治療による一次効果に関しての評価は、照射前の胸部CTと照射後0-1カ月のCTを比較した。照射前すでに化

Table 4 Response Rate According to Chest Irradiation Timing

Response	early RT (%)	late RT (%)
CR	37 (58.7%)	22 (46.8%)
PR	21 (33.3%)	12 (25.5%)
NC	5 (7.9%)	13 (27.7%)

学療法でCR (complete remission)であった場合は、照射で変化がなければCRとした。

early RT群でCR率 58.7%, 奏功率(CR + PR)92.1%, late RT群ではCR率 46.8%, 奏功率72.3%であった。カイ二乗検定による両群のCR率に関しては有意差は認められなかつたが、奏功率では $p < 0.05$ で early RT群が有意に効果的であった。(Table 4)

放射線治療の一次効果別のKaplan-Meier法による生存曲線をFig.1に示した。CR群の1年、2年、5年の累積生存率は72.9%, 28.8%, 16.1%で、生存期間中央値(MST)は17カ月、PR群の1年、2年、5年の累積生存率は42.4%, 14.5%, 0%でMSTは11カ月、NC群の1年、2年、5年の累積生存率は50%, 5.6%, 0%でMSTは12カ月であった。Log rank testによる3群の生存による有意差はCR群とPR群、CR群とNC群で $p < 0.01$ で有為に生存の差が認められた。

総線量別に50Gy未満、50Gy以上60Gy未満、60Gy以上の3群に分けて、Kaplan-Meier法による生存曲線をFig.2に示した。

2年、5年の累積生存率およびMSTは60Gy以上照射群で20.6%, 12.9%, 13カ月、50Gy以上60Gy未満照射群で25.5%, 12.8%, 16カ月、50Gy未満照射群で6.7%, 0%, 13カ月であった。Log rank testによる3群の生存の有意差は認められなかつたが、比較的50Gy以上照射した群で良好な長

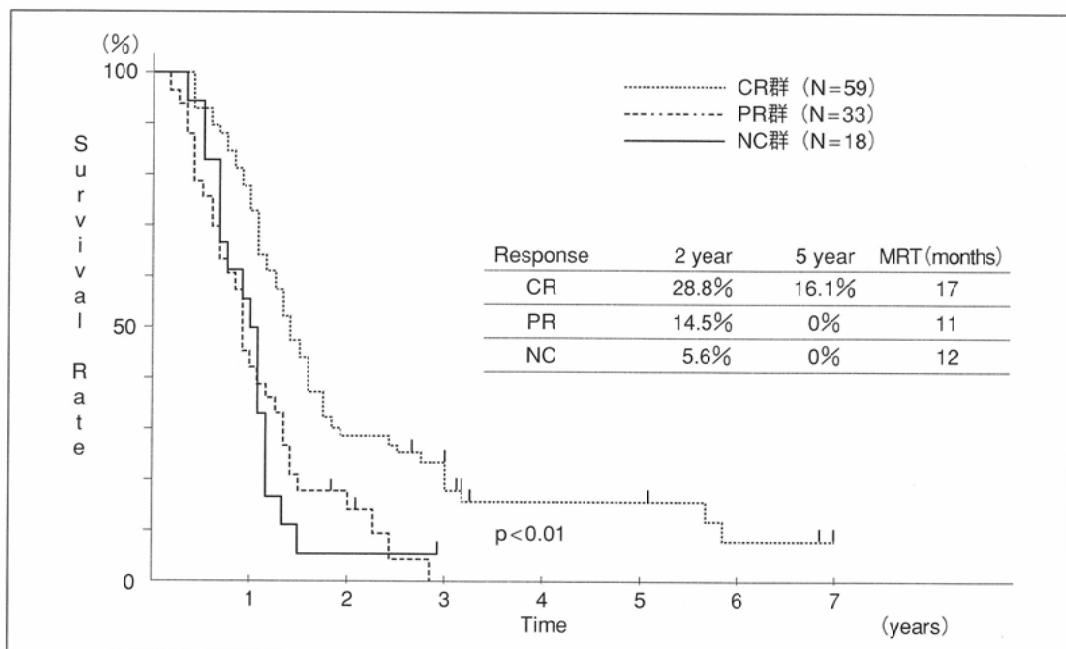


Fig. 1 Overall Survival : response

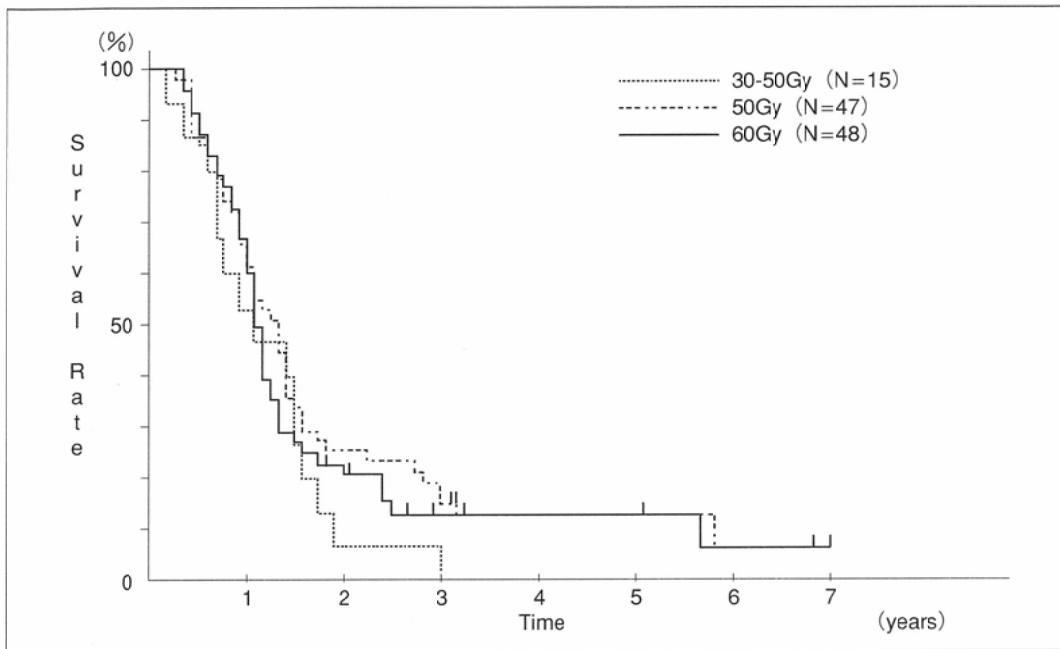


Fig. 2 Overall Survival : total dose

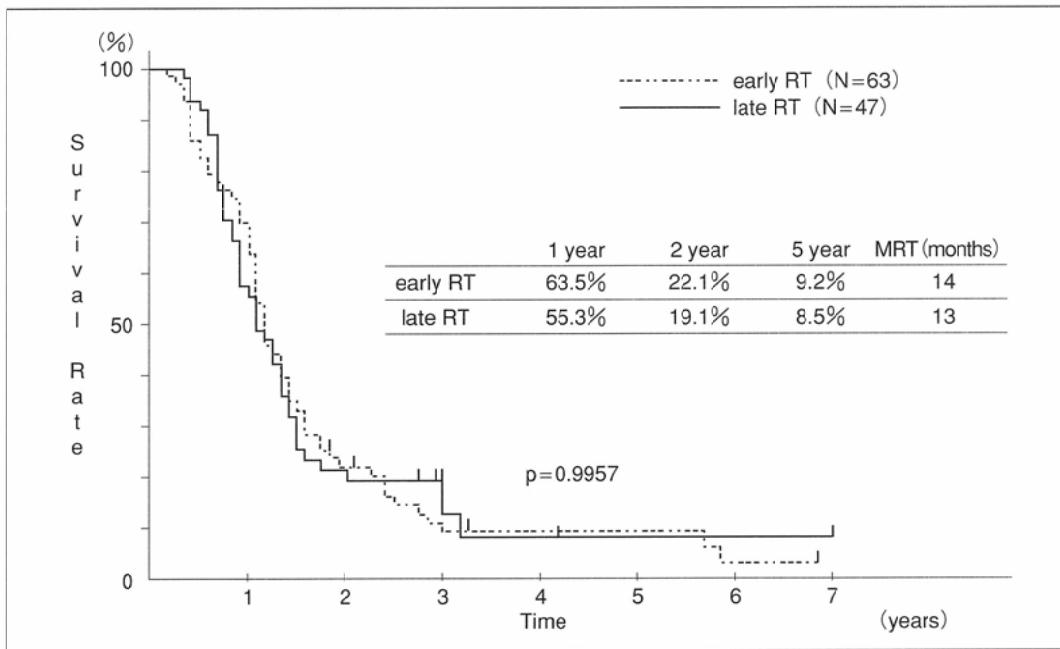


Fig. 3 Overall Survival : early RT vs. Late RT

期生存が得られた。

Kaplan-Meier法によるearly RT群およびlate RT群の生存曲線をFig.3に示した。early RT群の1年、2年、5年の累積生存率は63.5%，22.1%，9.2%でMSTは14カ月、late RT群の1年、2年、5年の累積生存率は55.3%，19.1%，8.5%でMSTは13カ月であった。

Log rank testによる両群の生存による有意差は認められなかった($p = 0.9957$)。

考 察

放射線による一次効果に関しては、early RT群でCR率58.7%，奏功率(CR + PR)92.1%，late RT群ではCR率46.8%，

奏功率72.3%であった。early RT群でCR率に関しては有意差は認められなかつたが、奏功率では $p < 0.05$ で有意差が認められた。MSTでCR群は17カ月、PR群11カ月、NC群12カ月とCR群はPR群、NC群に対し生存の有意差が $p < 0.01$ で認められた。これらは放射線による胸部の寛解率がいかに生存率を向上させる上で重要な因子であるかを示していると思われた。

適正な総線量は、照射野のとりかたによる照射容積の相違や化学療法との併用方式(同時、連続、交代)などの違いもあり、現在でも定まっていない。化学療法との併用の場合は、特に抗腫瘍効果と傷害の微妙なバランスの上に存在すると思われる。同時併用でなければ50Gy以上の総線量は必要であろうと思われた。

今回の検討では放射線照射が同時併用であることにはこだわらず、ただ単にどの時点で照射を開始するのが望ましいのか検討してみた。early RT群およびlate RT群の生存月数はearly RT群では照射単独であれば照射開始日よりそれ以外は化学療法開始日よりlate RT群は化学療法開始日より算出されており、early RT群の照射開始までの平均月数は1.0カ月、late RT群は4.9カ月その差約3.9カ月間あり、その間遠隔転移を免れた症例がlate RT群であり、それを考慮すると、今回の検討では両群の生存の有意差はないが、early RT群の方が比較的望ましい治療方法であると思われる。また、early RT群の方がlate RT群に比べ一般的に入院日数で短くなるし、QOLといった観点から見ても望ましい治療方法であると思われた。

Canada NCIのrandomized studyでMurrayらは、CAV-EPの交代療法に1コース目のEPに同時併用で総線量40Gy、15分割、3週間の胸部照射を施行した群でMST 21.2カ月、3コース目のEPに照射を併用した群ではMST 16.0カ月、 $p=0.008$ で生存の有意差が認められたとの報告をしている⁵⁾。

Begg⁶⁾はCDDPと放射線を同時併用することは殺腫瘍細胞効果において相乗効果につながると報告をしている。放射線と化学療法の同時併用で早期に照射を開始する事の重要性についてM. D. Anderson Cancer Center の Komakiら⁷⁾の報告ではCOPE(cyclophosphamide, vincristine, Cisplatin, etoposide)を3コース施行後照射を開始する群とEP(etoposide, Cisplatin)と照射の同時併用療法を比較して、有意に同時併用療法の方が生存において良好であったとの報告をしている。Johnsonら⁸⁾は386例の無作為化比較試験でCAV(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine)と照射の同時併用とCAV単独を比較して生存の有意差はなかったと報告している。照射と化学療法の同時併用による良好な生

存期間は他の多くの報告でもなされている^{9),10)}。

肺小細胞癌の治療では、比較的早期に放射線と化学療法、特にCisplatinとの同時併用を実施するといった、集学的治療方法が必要になってくると思われた。

結語

- 1) 放射線治療による一次効果ではearly RT群でCR率58.7%，奏功率(CR + PR)92.1%，late RT群ではCR率46.8%，奏功率72.3%であった。CR率では有意差は認められなかつたが奏功率では $p < 0.05$ でearly RT群が有意に効果的であった。放射線治療による一次効果別の生存率では、CR群の1年、2年、5年の累積生存率は72.9%，28.8%，16.1%でMSTは17カ月、PR群の1年、2年、5年の累積生存率は42.4%，14.5%，0%でMSTは11カ月、NC群の1年、2年、5年の累積生存率は50%，5.6%，0%でMSTは12カ月であった。CR群はPR群およびNC群に対し有意に予後良好であった。原発部位の局所制御的重要性が示唆された。
- 2) 総線量別に50Gy未満、50Gy以上60Gy未満、60Gy以上の3群に分けると、生存の有意差は認められなかつたが、比較的50Gy以上照射した群で良好な長期生存が得られた。
- 3) early RT群の1年、2年、5年の累積生存率は63.5%，22.1%，9.2%でMSTは14カ月、late RT群の1年、2年、5年の累積生存率は55.3%，19.1%，8.5%でMSTは13カ月であった。両群の生存による有意差は認められなかつたが、両群の照射開始までの期間の差3.9カ月およびQOLを考慮するとearly RT群のほうが望ましいと考えられる。

本研究は厚生省がん研究助成金(5-24、および6-13)および指定研究「難治がんの総合的な対策に関する研究」の援助によった。

文献

- 1) Ochs JJ, Tester WJ, Cohen MH et al: Salvage radiation therapy for intrathoracic small cell carcinoma of the lung progressing on combination chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 67: 1123-1126, 1983
- 2) Johnson DH, Arriagada R, Ihde DC, et al: Meta-analysis of randomized trials evaluating the role of thoracic radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 11: 288, 1992
- 3) Perry MC, Eaton W, Propert KJ, et al: Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 316: 912-918, 1987
- 4) Ward P, Payne D: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 10: 890-895, 1992
- 5) Murray N, Coy P, Pater JL, et al: Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 11: 336-344, 1993
- 6) Begg AC: Cisplatin and radiation: interaction probabilities and therapeutic possibilities. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 19: 1183-1189, 1990
- 7) Komaki R, Shin DM, Glisson BS, et al: Interdigitating versus concurrent chemotherapy and radiotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 31: 807-811, 1995
- 8) Johnson DH, Bass D, Einhorn LH, et al: Combination chemotherapy with or without thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer: a randomized trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 11: 1223-1229, 1993
- 9) McCracke JD, Janaki LM, Crowley JJ, et al: Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 8: 892-898 1990
- 10) Turrisi AT, Glover DJ, Mason BA, et al: A preliminary report: concurrent twice-daily radiotherapy plus platinum-etoposide chemotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 15: 183-187, 1988