

Title	化学放射線療法-特に肺・食道・子宮頸癌に関して
Author(s)	田中, 正博
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2002, 62(9), p. 479-483
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17169
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

化学放射線療法 —特に肺・食道・子宮頸癌に関して

田中 正博

大阪市立総合医療センター放射線科

Chemoradiotherapy for Lung, Esophageal, and Uterine Cervix Cancer

Masahiro Tanaka

Some early cancer is completely cured by radiation therapy alone. In many advanced cases, however, local control rates are low with radiation therapy. Chemoradiotherapy has recently become a standard treatment to improve therapeutic results. The objective of chemoradiotherapy is to improve local tumor control, to control potential systemic metastases, or both. In chemoradiotherapy, drugs effective against primary tumors are selected, platinum compounds often being key drugs. Regarding the timing of radiation and chemotherapy, three patterns are possible: sequential, concurrent, and alternating. In the sequential pattern, the severity of acute toxicity decreases; however, an extended total therapeutic period can lower the antitumor effect. In the concurrent pattern, the maximum antitumor effect is expected because of the simultaneous action of radiation and chemotherapy, but the severity of acute toxicity is intensified to the extent that treatment withdrawal or dose reduction may be required. In the alternating pattern, radiation therapy is quit transiently during chemotherapy. As a result, the irradiation period is extended so that the antitumor effect might be reduced. To explore the methods and results of chemoradiotherapy in each disease, this paper also reports on the results of meta-analysis and randomized trials. Although chemoradiotherapy is not recommended for all patients, it is considered to be more appropriate than radiation therapy alone in patients who have good performance status and adequate organ function.

Research Code No.: 600.5

Key words: Lung cancer, Esophageal cancer, Uterine cervix cancer, Radiotherapy, Chemotherapy

Received July 5, 2002

Department of Radiology, Osaka City General Hospital

本論文は第61回日本医学放射線学会学術発表会(2002年4月)の教育講演において、「Chemoradiotherapy—特に肺・食道・子宮頸癌に関して」の演題で発表されたもので、日本医学放射線学会誌編集委員会より執筆依頼した。

別刷請求先

〒534-0021 大阪市都島区都島本通2-13-22

大阪市立総合医療センター 放射線科

田中 正博 mtanaka@ocgh.hospital.city.osaka.jp

はじめに

悪性腫瘍の治療方法は21世紀になった現在も手術療法、放射線療法、化学療法がまだまだ主流であり、遺伝子治療やオーダーメイド治療の開始は今しばらく時間がかかるものと思われる。放射線療法は手術と同様の局所療法であるが、その低侵襲性ゆえ、高齢者・全身状態の不良な患者にも施行可能である。病変が十分に小さければ、機能・形態を温存したままの治癒が可能である。しかしながら、病変が大きい場合や放射線抵抗性の細胞種の場合、根治は困難であるといわざるを得ない。近年放射線療法に化学療法を併用することで、局所制御の向上や生存率が向上することが明らかになってきた。本稿では放射線療法と化学療法の併用効果について、エビデンスの多い肺癌を中心にreviewし、食道癌、子宮頸癌の化学放射線療法についても述べる。

放射線療法と化学療法の同時併用時の併用効果

相加効果

放射線と抗癌剤は独立して作用する。同時併用しても殺細胞効果はそれぞれ単独の致死効果の和(相加)となる。

相乗効果

放射線と抗癌剤を併用した場合の殺細胞効果はおのおの単独で作用したときの効果(相加効果)よりも大きくなる。

増感効果

薬剤自体に殺細胞効果はないが、放射線と併用することで殺細胞効果を高くすることができる。正常細胞と腫瘍細胞が同じ程度増感されては意味がなく、腫瘍細胞や低酸素細胞のみ選択的に増感される必要がある。misonidazoleなどがよく知られているが、神経毒性などの有害事象のため、実用化には至っていない。

防護効果

放射線の殺細胞効果を低くする効果がある。増感効果の項と同様に、臨床的に用いるには正常細胞に選択的な防護

効果を発揮する必要がある。

化学放射線療法の目的

化学放射線療法の目的の一つには抗癌剤の全身的投与により照射野外の潜在的全身転移の制御ができることである。二番目には抗癌剤を放射線増感剤として用いて局所制御の向上ができることである。化学療法と放射線療法の副作用が異なる場合、副作用を増大することなく、治療効果が高めることができる可能性がある。とはいえ、併用により副作用は強くなることが多い。照射数カ月以降でも抗癌剤の投与により照射部位に一致して合併症の発生することが知られている (recall phenomenon)¹⁾。

放射線療法と化学療法の併用の有用性

肺癌は症例数が多いことや臨床試験が積極的に行われてきたことより、多くの無作為比較試験が報告されている。1995年にNon-small Cell Lung Cancer Collaborative Groupより報告された非小細胞肺癌における放射線療法単独と化学放射線療法のメタアナリシスによれば放射線療法単独よりも、化学療法を併用することで優位に生存を改善することがわかった (Fig. 1)²⁾。子宮頸癌においても1999年2月に米国国立がんセンターから「すべての子宮頸癌に化学放射線療法が考慮されるべきである。」という臨床レポートが発表され、その後公表された子宮頸癌に対する化学放射線療法のメタアナリシスで、その有用性が確認された (Fig. 2)³⁾。

肺癌の化学放射線療法

放射線療法と化学療法の併用の時期

放射線療法と化学療法を併用するとき方法を組み合わせる順序により整理すると①連続併用 (sequential)：放射線療法か化学療法のいずれかを先行させ、残りの治療法を続けて行う。②同時併用 (concurrent)：放射線療法と化学療法を同時に行う。化学療法剤の投与方法により少量連日同時投与、週1回投与および通常量の使用など投与量・間隔に種類がある。③交互併用 (alternating)：放射線療法と化学療法を交互に行う、などが考えられる。

放射線療法単独 vs. 連続併用

連続併用では早期有害事象は軽くなるが、全治療期間が延長するため、抗腫瘍効果も低下する可能性がある。放射線療法を先行させるときをadjuvant chemotherapyといい、化学療法を先行させるときにはinduction chemotherapyあるいはneo-adjuvant chemotherapyという。Sauseら⁴⁾はRTOG (Radiation Therapy Oncology Group), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) およびSWOG (South West Oncology Group) の複数の臨床試験グループ共同研究で切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する放射線療法単独 (通常分割

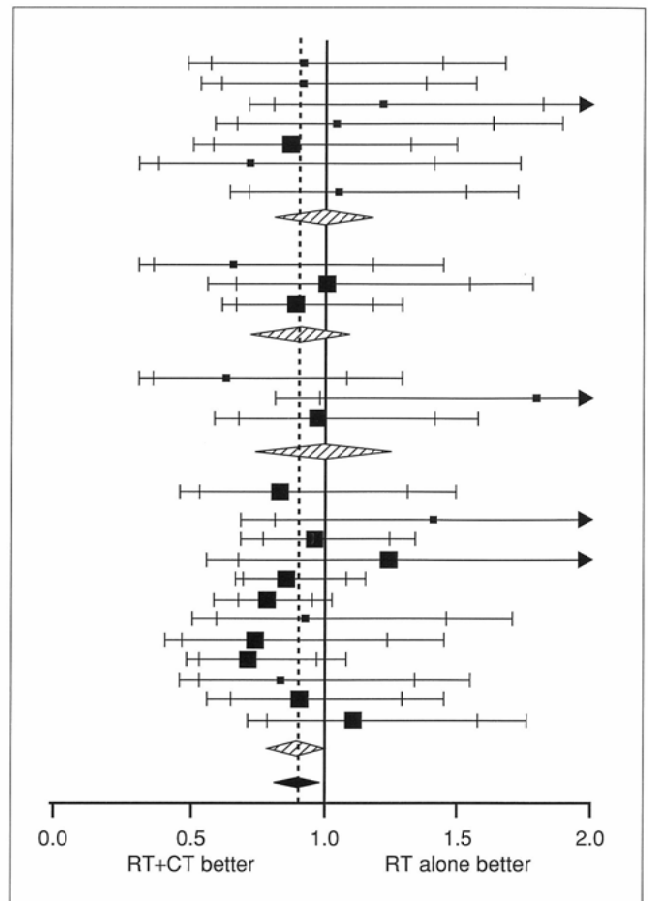


Fig. 1 肺癌の化学放射線療法：生存率に関するメタアナリシスの結果の一つの横棒が一つの臨床試験の結果を表している。横棒の外側の目盛は95%信頼区間、内側の目盛は95%信頼区間を示す。横棒中心部の■は患者数に比例した大きさになっている。横棒の下のはザード比の中心と95%信頼区間を示す。用いた化学療法薬剤別に上より順に、alkyl化剤、vincaalkaloidあるいはetoposide、他の薬剤、CDDPベースを示す。一番下の◀はすべての臨床試験の結果をまとめたものである。(文献2より一部改変引用)

照射・多分割照射)および化学療法併用の3群間で第3相臨床試験を行い、最終結果を2000年のChestに報告している。化学療法併用群はcisplatinとvinblastine投与後、2Gy/30Fx/60Gyの照射をうけた。放射線療法単独群は2Gy/30Fx/60Gyの通常分割群と1.2Gy BID/58Fx/69.6Gyの多分割照射群の2群である。490名が臨床試験に登録され、458名が適格であった。中間生存期間 (median survival time, 以下MST)は化学療法併用群13.2カ月、多分割照射群12.0カ月、通常分割照射11.4カ月、5年生存率は化学療法併用群8%、多分割照射群6%、通常分割照射5%であった。化学療法併用群が放射線療法単独群よりも優れていた。

放射線療法単独 vs. 同時併用

同時併用は放射線と抗癌剤が同時に作用するため、抗腫瘍効果は最大になることが予想される。その一方で早期有害事象も増強される。治療の休止、投与量の減量などが必要になることもある。投与方法により放射線の増感効果を期待する少量連続投与方法、外来で化学療法を行うときのコ

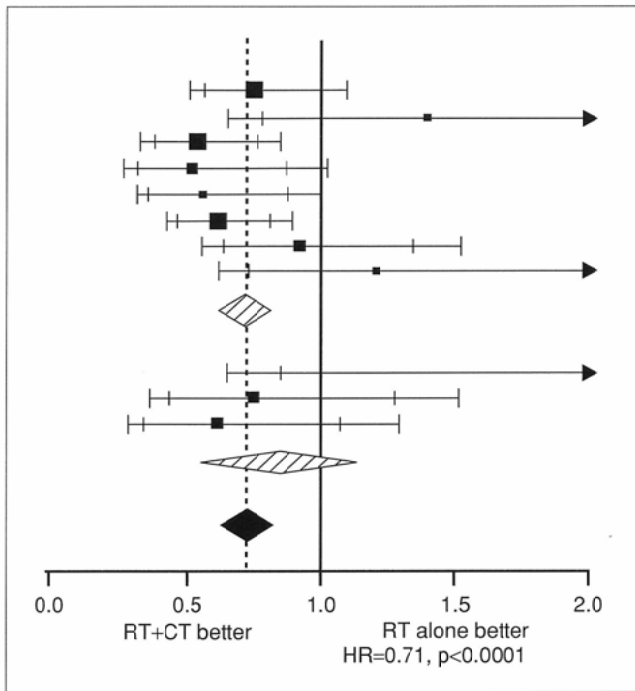


Fig. 2 子宮頸癌の化学放射線療法：生存率に関するメタアナリシスの結果
一つの横棒が一つの臨床試験の結果を表している。
横棒の外側の目盛は99%信頼区間、内側の目盛は95%信頼区間を示す。
横棒中心部の■は患者数に比例した大きさになっている。
横棒の下のはハザード比の中心と95%信頼区間を示す。
上から白金製剤、白金製剤を含まない化学療法併用を示す。
下の◆は全ての臨床試験の結果をまとめたものである。
(文献3より一部改変引用)

ンプライアンスを考慮した週1回投与方法，相乗効果を期待する大量投与方法がある。まず少量連続投与方法の臨床試験としてSchaaque-Koningらの報告⁵⁾がよく知られている。切除不能局所進行非小細胞肺癌を対象にしている。放射線療法単独群は3Gy/10Fx/30Gy/2wの照射後3週休止してさらに2.5Gy/10Fx/25Gy/2wのスケジュールで行った。週1回の化学療法併用群は放射線照射のある週の第1日目に30mg/m²のcisplatinを投与した。連日の化学療法併用群は放射線照射のある日に6mg/m²のcisplatinを投与した。放射線療法のスケジュールはいずれの群も同じである。1, 2, 3年生存率は連日群54, 26, 16%, 週1回群44, 19, 13%, 放射線療法単独群46, 13, 2%で連日群と放射線療法単独群には有意差が認められた(p=0.009)。局所再発なしの1, 2年生存率は連日群59, 31%, 週1回群42, 30%, 放射線療法単独群41, 19%であった。同様に非小細胞肺癌に放射線を多分割照射しつつ，化学療法の有無を比較した報告にJeremicら⁶⁾の論文がある。対象は非小細胞肺癌3AあるいはB期で，多分割照射単独群(I)(1.2Gy BID/64.8Gy)，化学療法併用群(II)は同じ放射線療法にCBDCAとVP-16を毎週投与，化学療法併用群(III)は同じ放射線療法にCBDCAとVP-16を2週ごとに投与(化学療法の総投与量はA, Bともほぼ同量)である。結果はMSTでみるとI, II, III群はおのおの8, 18, 13カ月。3年生存率は6, 23, 16%。IとIIの生存率には有意差が認められたが，IとIII, IIとIIIの間には

有意差は認められなかった。いずれの論文も放射線療法単独よりも化学療法併用が優れているという結論であった。

連続併用 vs. 同時併用

放射線療法単独よりも化学療法併用が優れているならば，どのように併用するかが，次の問題になってくる。連続併用と同時併用との比較であるが，古瀬らの報告⁷⁾が現在の肺癌の標準的治療が同時化学放射線療法であることの根拠の一つとなっている。同時化学放射線療法群はCDDPを治療開始第1, 29日目に，vindesineを第1, 8, 29, 36日目に，MMCを第1, 29日目に投与する。放射線療法は第2日目より開始し，1回2Gy，週5回で28Gy投与し，10日間の休止期間において，再び同じ方法で28Gy投与する。連続化学放射線療法群は化学療法のレジメンを同一にして，放射線療法を化学療法終了後開始としている。この臨床試験に320名が登録された。奏効率84対66%(p=0.0002)，MST16.5対13.3カ月(p=0.03998)，2/3/4/5年生存率34.6%, 22.3%, 16.9%, 15.8%対27.4%, 14.7%, 10.1%, 8.9%という結果になり，統計学的に有意差をもって同時化学放射線療法群が連続化学放射線療法群よりも優れているという結論を導いた。

化学放射線療法を同時併用で行うときに，化学療法の早期から放射線療法を開始するほうがよいのか，後期から開始するほうがよいのかという質問に対する答えは結論がでていないが，化学療法や放射線療法の感受性が高い小細胞肺癌を対象にした臨床試験では，早期に放射線療法を開始するほうが遅い時期に放射線療法を開始するよりも良いという報告がある^{8), 9)}。また照射方法も1日1回よりも2回が優れているという報告がある¹⁰⁾。

交互併用

交互併用は間に入る化学療法の期間だけ放射線照射が休止する。その結果照射期間が延長する。放射線療法を中心に考えると，総治療期間が延長した分だけ抗腫瘍効果の低下が予想されるため，最近の主流からはずれてきている。限局型小細胞肺癌の臨床試験の結果を1つ紹介する¹¹⁾。335名の患者がcyclophosphamide, doxorubicinおよびetoposide (CDE)療法と放射線療法を受けた。連続併用群は化学療法後50Gyを20分割で照射された。交互群は5日の照射を4分割して，化学療法と交互に照射された。MSTは交互群14カ月，連続併用群15カ月。1, 2, 3年生存率は交互群60, 26, 12%，連続併用群64, 23, 15%で有意差は認められなかった。WHOグレード3, 4血液毒性は交互群が有意に高かった。非血液毒性と他の毒性に有意差は認められなかった。

食道癌の化学放射線療法

本邦において内視鏡的粘膜切除術(EMR)で根治可能なm期癌以外は外科的切除が第一選択とされている。手術適応のない進行癌症例，合併症のため手術不能症例，手術拒否症例に放射線療法が実施されることが多かった。当然，食

道癌に対する放射線療法の成績も満足することはできないものであった。しかしながら欧米を中心に化学放射線療法の優れた治療成績が報告され、外科手術と同等の治療成績が得られるのでは、という考えが外科医以外には存在している。al-Sarrafら¹²⁾はRTOG, SWOG, NCCTG (North Central Cancer Treatment Group)の複数の臨床試験グループ間の無作為比較第3相試験を行っている。1983年AJC病期分類でT1-3, N0-1, M0を対象とし、放射線療法単独群は1回2Gyを週5日合計64Gy照射、化学放射線療法群はCDDPと5FUを放射線療法開始と同時に併用し、放射線照射は1回2Gyを週5日合計50Gy照射した。129人の登録がすんだ時点で中間解析を行い、化学放射線療法群が良好のため、それ以降の比較試験は倫理的に問題があるため中止し、以後の73名は化学放射線療法群に割り付けて再現性を確認することになった。放射線療法単独群のMSTと5年生存率は9.3カ月・0%、化学放射線療法群14.1カ月・21% (p<0.0001)であり、追加で行われた化学放射線療法群のMSTと3年生存率は17.2カ月・30%であり、再現性があると考えられている (Fig. 3・Table 1)。本邦においてもJCOG (Japan Clinical Oncology Group)消化器内科グループの大津ら¹³⁾は化学放射線療法が手術と同等の治療成績であると報告している。

以上の結果を受けて室ら¹⁴⁾はJCOG9906 (Stage II, III進行食道がんに対する放射線化学療法同時併用療法の第II相臨床試験)を計画した。この臨床試験の目的は切除可能な臨床病期における根治目的の化学放射線療法の治療成績をprospectiveに集積し、外科切除の成績に匹敵するか否かを検討することである。2000年4月に症例登録を開始、2002年3月に目標症例の登録を終了し、現在は3年間の追跡期間中である。

また、食道は適度な内腔の大きさを持つ管腔臓器であり、口から近い位置にあるため、しばしば腔内照射が併用される。腫瘍に局限して大線量を投与できる腔内照射は魅力的な照射方法であるが、外照射単独と比較して、食道潰瘍・瘻孔などの重篤な発生頻度が高いといわれている。1回線量とアプリケータの直径が重要であると考えられ、1回線量4Gy以下、アプリケータの外径20mmが適切と考えられている^{15), 16)}。

子宮頸癌の化学放射線療法

子宮頸癌に対する放射線療法と手術療法の治療成績は同等であることが証明されており、欧米では放射線療法が主体である。本邦では婦人科を初診する患者が多いためか、理由は不明であるが手術療法が選択されることが多い。複数の第3相無作為比較試験の結果を受けて1999年2月に米国国立がんセンターから「すべての子宮頸癌に化学放射線療法を考慮されるべきである。」という臨床レポートが発表された。Morrisら¹⁷⁾はステージIIBから、Aの進行癌あるいはIB・IIAではあるが腫瘍径が5cm以上の大きな腫瘍、あるいは骨盤内リンパ節転移陽性例の子宮頸癌患者403名を対象にした臨床試験を報告している。放射線療法単独群は骨盤と傍大動脈周囲リンパ節に45Gyの照射。化学放射線療法群は全骨盤のみに45Gy照射であるが、CDDPと5FUを同時併用している。両群ともに低線量率腔内照射を使用している。併用群と単独群の5年生存率、無病生存率はおおの73対58% (p=0.004)、67対40% (p<0.001)であった。遠隔転移率、局所・領域再発率のいずれも単独群が高かった (p<0.001)。血液毒性は併用群に高頻度にみられたが、重篤な有害事象は両群とも同程度であった。

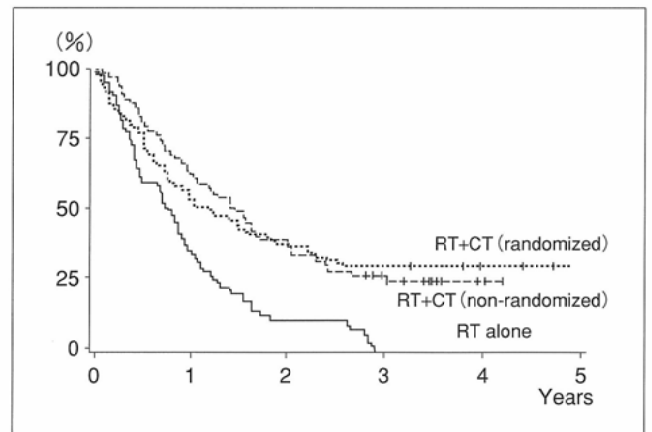


Fig. 3 食道癌の化学放射線療法：生存率曲線 (文献12より一部改変引用)

Table 1 食道癌の化学放射線療法：生存率 (文献12より引用)

Years	RT only		Chemo-RT			
	No at risk	%Alive	Randomized		Non-randomized	
	No at risk	%Alive	No at risk	%Alive	No at risk	%Alive
0	62	100	61	100	69	100
1	21	34	32	52	42	63
2	6	10	22	36	23	35
3	0	0	18	30	13	26
4	0	0	15	30	3	—
5	0	0	10	27	0	—
MST (M)	9.3		14.1		17.2	

子宮頸癌に対する化学放射線療法の役割をもっとはつきりさせるために1981年から2000年の間に行われた19の無作為比較臨床試験のメタアナリシスが行われた。4,580名が臨床試験に登録されており、2,865~3,611名(62~78%)が解析に有効であった。CDDPが一番多く使用されており、CDDPを含むレジメンであれば生存率を改善できるが(hazard ratio 0.70, $p < 0.0001$)、CDDPを含まないと効果は少ない(0.81, $p = 0.20$)。ステージ I, IIの割合が高いほうが化学放射線療法の効果大きい。局所再発(odds ratio 0.61, $p < 0.0001$)や遠隔転移(0.57, $p < 0.0001$)についても化学放射線療法の優位性が証明された。一方血液毒性(odds ratio 1.49~8.60)や消化器症状(2.22)は併用群が強い。遅発性の有害事象については十分なデータがなかった。もちろん、この臨床レポートに対する反論もある。欧州や日本のデータと比較して、米国の子宮頸癌に対する放射線療法単独の成績が悪すぎるとか、対象症例の年齢が日本などと比較して若いので、単純に当てはめることは無理があり、化学放射線療法の適応は60歳未満に限定すべきであると茶谷は報告している¹⁸⁾。さらにvan Der Zeeら¹⁹⁾は子宮頸癌に対して温熱

療法を併用し、放射線療法単独よりも優秀な成績を得ている。この結果から放射線療法、温熱療法に化学療法を併用する3者併用の有効性を確かめるため、欧米と日本において国際的な臨床試験計画が始まっている²⁰⁾。

まとめ

一部の早期癌は放射線療法単独でも十分な治癒が望めるが、多くの進行癌において放射線療法単独では局所制御率は低い。局所制御率を高め、さらには生存率を高めるため、放射線療法は単独で用いられることが少なくなり、化学療法と併用されることが多くなった。化学放射線療法は有害事象が強くなるため、すべての症例に適応があるとはいえないが、年齢・全身状態・適切な臓器機能などの条件が満たされた症例には、放射線療法単独よりも化学放射線療法がより適切であると考えられる。化学放射線療法を安全に行うためには、その結論の元になった臨床試験の背景を理解し、治療プロトコル(患者適格条件・治療方法・開始・休止・中止基準など)を遵守する必要がある。

文 献

- 1) Jeter MD, Janne PA, Brooks S, et al: Gemcitabine-induced radiation recall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 394-400, 2002
- 2) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 53 randomised trials. *BMJ* 311: 899-909, 1995
- 3) Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al: Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 358: 781-786, 2001
- 4) Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, et al: Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable NSCLC: RTOG, ECOG, and SWOG. *Chest* 117: 358-364, 2000
- 5) Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al.: Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 326: 524-530, 1992
- 6) Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al: Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 13: 452-458, 1995
- 7) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al: Phase III study of concurrent vs. sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17: 2692-2699, 1999
- 8) 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
- 9) Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al: Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 15: 893-900, 1997
- 10) Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 340: 265-271, 1999
- 11) Gregor A, Drings P, Burghouts J, et al: Randomized trial of alternating vs. sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer, Lung Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 15: 2840-2849, 1997
- 12) al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al.: Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 15: 277-284, 1997
- 13) Ohtsu A, Boku N, Muro K, et al: Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 17: 2915-2921, 1999
- 14) 国立がんセンターホームページ <http://www.ncc.go.jp/jp/ncc-cis/pro/jcog/9906.html>
- 15) Yoroza A, Dokiya T, Oki Y: High-dose-rate brachytherapy boost following concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 271-275, 1999
- 16) Gaspar LE, Winter K, Kocha WI, et al: A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report. *Cancer* 88: 988-995, 2000
- 17) Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*. 340: 1137-1143, 1999
- 18) 茶谷正史: 子宮頸がんに対する化学放射線療法に関するプロトコルについて. *JASTRO NEWSLETTER* 62: 13-14, 2002
- 19) van D Zee J, Gonzalez GD: The Dutch deep hyperthermia trial: results in cervical cancer. *Int J Hyperthermia* 18: 1-12, 2002
- 20) 百万遍ネット. ホームページ <http://www.taishitsu.or.jp/info/1/index.html>