



Title	限局型小細胞肺癌
Author(s)	末山, 博男
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2002, 62(5), p. 194-197
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20278
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

限局型小細胞肺癌

末山 博男

新潟県立中央病院放射線科治療部

**Current Status of Radiation Therapy
—Evidence-based Medicine (EBM) of Radiation Therapy—****Limited Stage Small Cell Lung Cancer**

Hiroo Sueyama

Recent progress in the treatment of limited stage small cell lung cancer (LD-SCLC) is reviewed. SCLC represents 15-20% of all lung cancers.

Combination chemotherapy is considered the treatment of choice because SCLC usually is widespread at diagnosis. The PE (CDDP+Etoposide) regimen and concurrent thoracic irradiation have yielded the best survival results in LD-SCLC. Although the timing of chemotherapy and thoracic radiation is still controversial, the early integration of chemotherapy and thoracic irradiation produces a small survival advantage over the late integration of chemoradiotherapy. Radiotherapy should be delivered to a smaller target volume based on CT planning, and twice-daily chest irradiation (accelerated hyperfractionation) is recommended because of improvement in local control and survival.

Meta-analysis has shown that prophylactic cranial irradiation reduced the rate of brain metastases and increased 3-year survival by 5% in patients with SCLC in complete response.

Research Code No.: 604**Key words:** Limited small-cell lung cancer, Radiotherapy, Chemotherapy, Combined modality

Received Jan. 28, 2002

Division of Radiation Therapy, Niigata Prefectural Central Hospital

本論文は、日本医学放射線学会誌編集委員会が企画し、執筆依頼した。

別刷請求先

〒943-0192 新潟県上越市新南町205
新潟県立中央病院放射線科治療部
末山 博男**はじめに**

小細胞肺癌(SCLC)は肺癌全体の15~20%を占める。臨床的には、腫瘍の増殖速度が速く、早期から全身転移を起こし、診断時すでに6割以上が遠隔転移を認める進展型で発見され、限局型も潜在的に微小転移を有していると考えられている。また、非小細胞肺癌に比し、抗癌剤や放射線に対して感受性が高いことが知られている。

本稿では、メタアナリシスや臨床比較試験で得られたエビデンスを基に、限局型SCLCの標準的治療法となっている化学療法と放射線治療の併用療法について概説する。

小細胞肺癌に有効な多剤併用化学療法

代表的なregimenとして1970年代に最も使用されたのは6コース行うCAV療法(CPA, ADM, VCR)があり、1980年以降汎用されてきたのは4コースを標準投与するPE療法(CDDP, ETP)であり、特に後者は正常組織の増殖が比較的低いため放射線治療と同時併用しやすく、現在の標準的化学療法となっている。さらに薬剤耐性の克服を目的とした非交差耐性交替化学療法としてCAV/PE療法も行われている。また最近ではJapan Clinical Oncology Group (JCOG)がED-SCLCに対してIP療法(CPT-11, CDDP)とPE療法の比較試験を行い、IP療法の有用性を報告し¹⁾、今後LD-SCLCに対する適用に期待が持たれている。

限局型小細胞肺癌に対する胸部照射の意義

1992年にPignonらは化学療法単独と化学療法に胸部照射を併用した13の比較試験のメタアナリシスにより、放射線併用群では死亡の相対危険率が0.86と減少し、3年生存率では5.4%の改善がみられたと報告した²⁾。さらにWardeらも11の比較試験のメタアナリシスを行い、放射線併用群が局所再発率で25.3%、2年生存率で5.4%の改善を認めたと報告している³⁾。これらのメタアナリシスにより化学療法に胸部放射線治療を併用する意義は確立されたが、この時点では化学療法と胸部照射の至適な併用方法やその時期に関しては明らかにされていない。

限局型小細胞肺癌に対する 胸部照射線量・分割法・照射野

SCLCは放射線感受性が高く、少ない線量でも一時的には良好な効果が得られるが、永続的な局所制御を得るに必要な線量効果関係は明らかではない。これまでLD-SCLCの放射線治療には、1日1回1.8～3.0Gy、週5回、総線量40～50Gyの通常分割照射法(CF)が用いられてきた。NCIカナダではCAV/PE交替化学療法後に総線量の異なる25Gy/10分割/2週の照射と37.5Gy/15分割/3週の照射との比較試験を行い、2年局所再発率は少ない線量のほうが有意に高いと報告している⁴⁾。Choiらはretrospective studyでCFにおける2.5年半の局所再発率について、30Gyで84%、40Gyで49%、45Gyで39%、50Gyで37%と報告⁵⁾し、良好な局所制御を得るために少なくとも50Gyは必要と述べている。またChoiらは3コースのPCE療法後にPEとの同時併用で最大耐容線量を決定するための第I相試験で、CF法では70Gyまでは照射可能と報告している⁶⁾。一方、Arriagadaは交替照射法においては、45Gy、55Gy、65Gyでの3年局所制御率はそれぞれ66%、70%、70%で、5年生存率はそれぞれ16%、16%、20%で、45～65Gyの範囲内では明らかな線量効果関係は認めていない⁷⁾。これらの結果より、化学療法併用でのCFの至適線量は不明といわざるを得ないが、現時点では50～60Gyの総線量が望ましく、60Gy以上の線量投与の臨床的意義に関しては今後の検討課題である。

CFによる局所制御率は、最近の報告でもたかだか50%程度にすぎない。そこで、治療成績改善のために1日多分割照射(MFD)が試みられるようになった。MFDは二つの異なる生物学現象に基づいて考案された照射法である。一つは晚期組織反応が早期組織反応よりも回復能力が大きく、1回線量依存性が高いことを利用した過分割照射である。もう一つは治療期間中に生じる腫瘍幹細胞の加速再増殖を阻止するための加速分割照射である。この両者の生物学的特性を利用したものに加速過分割照射(AHF)がある。

小細胞肺癌の場合、線量生存率曲線のいわゆる肩がないことより、1回線量を少なくしても効果が期待でき、さらに増殖速度が速いため、AHFが行われている。Turrisiらはpilot studyで23例のLD-SMCLにPE療法と45Gy/30分割/3週のAHFにて同時併用を行い、CR率93%、2年生存率57%という良好な成績を報告した⁸⁾。その後AHFによる胸部照射と化学療法の併用が多く施設で施行されるようになった。そこで、IntergroupではCFとAHFの優劣を決定するために、ともにPE療法の初日より照射を開始し、AHF 45Gy/30分割/3週とCF 45Gy/25分割/5週による分割法の異なる比較試験を実施した⁹⁾。MSTはAHF群で23ヵ月、CF群で16ヵ月、2年生存率はAHF群で47%、CF群で41%、5年生存率はAHF群26%、CF群で16%で、いずれにおいてもAHF群のほうが有意に良好であった。局所再発でもCF群の52%に対し、AHF群では36%と改善傾向を示した。副作用では、Grade 3の食道炎の頻度がAHF群26%とCF群11%に比し有意に高かったのみである。これによって、AHFがLD-SCLCの標準的分割法として認知され、45Gy/30分割/3週が標準

準照射法となりつつある。しかし、この比較試験では、CF群の総線量が最大耐容線量70Gyより低い線量に設定されていることに批判がある。事実、前述のChoiらの第I相試験で、生存率の比較には問題があるが、AHFのMST、3年生存率は23ヵ月、25%であり、中央値63GyのCFでのそれは26ヵ月、35%と差異を認めていない⁶⁾。また、BonnerらはPE療法3コース終了後にsplitでのAHF 48Gy/32分割/5.7週とCF 50.4Gy/28分割/5.6週との比較試験を行っているが、局所制御率や生存率に差異を認めていない¹⁰⁾。このように、AHFを用いても、照射時期や化学療法のregimenによっては必ずしもCFによる成績を凌駕していないことに留意する必要がある。

照射野に関しては、1980年代前半までは一般に予防領域を含んだ広範な照射野が要求されていたが、最近では適切な抗癌剤が併用されるようになり、従来より狭い肉眼的の腫瘍体積(gross tumor volume)を含んだ照射野でも局所制御率や生存率を低下させないことが解ってきた。Mayo Clinicからの報告¹¹⁾では、化学療法施行前の病巣をすべて含んだ照射野と化学療法後の縮小した残存病巣を含んだ照射野との比較では、胸腔内再発様式はともに高線量が投入されている照射野内であった。Brodinらも胸腔内再発は照射野の適切さいかんにかかわらず86%が照射野内再発であり、むしろ不適切な総線量のほうを問題としている¹²⁾。化学療法と胸部照射を初回から同時併用する照射野に関しては、Intergroup0096では、腫瘍から1.5cmのマージンをとり、同側肺門、縦隔は胸郭入口部から気管分岐部までとし、対側肺門および両側鎖骨上窩は含んでいない⁹⁾。

限局型小細胞肺癌に対する 胸部照射のsequencingと併用時期

化学療法と放射線治療の併用方法は、化学療法後に放射線治療を行う逐次併用法(sequential chemoradiotherapy)、化学療法と放射線治療を同時期に併用する同時併用法(concurrent chemoradiotherapy)、化学療法のスケジュールを遅らせることなく化学療法と放射線治療を交互に行う交替法(alternating chemoradiotherapy)がある。

GregorらはCDE(CPA、ADM、ETP)療法を使用して逐次併用法と交替法の比較試験を行った¹³⁾。逐次併用法では5コースのCDE療法終了後に50Gy/20分割/4週の照射を実施し、交替法では2コース後から5コース終了までsplitでそれぞれ12.5Gy/5分割を挿入し、計50Gy/20分割の照射を投与した。前者のMST、2年生存率は15ヵ月、23%で、後者のそれは14ヵ月、26%と治療成績に有意差を認めなかった。Lebeauらは同じくCDE療法を用いて同時併用法と交替法の比較試験を行った¹⁴⁾。2コースの化学療法を投与したのち、同時併用では50Gy/20分割/5～6週、交替法ではsplitで55Gy/22分割/9～10週を行ったが、前者のMST、2年生存率は13.5ヵ月、13%であり、後者のそれは14ヵ月、17%と治療成績に有意差を認めなかった。JCOGではPE療法にAHF 45Gy/30分割/3週を用いて同時併用と逐次法の比較試験を行った¹⁵⁾。前者のMST、3

Table Timing of thoracic radiotherapy combined with chemotherapy in limited small-cell lung cancer

Author	Published year	RT (T.D./fr/weeks)	RT Timing (wk)		CT	Number of patients		MST (mo)	
			Early	Late		Early	Late	Early	Late
Perry et al ¹⁶⁾	1987	50Gy/25fr/5wk	1	9	CEV/CAV	125	145	13.0	14.5
Gregor et al ¹³⁾	1997	50Gy/20fr/4-12wk	7	15	CDE	170	165	14	15
Work et al ¹⁷⁾	1997	40-45Gy/22fr/6wk	1/4	18/21	CAV/PE	99	100	10.7	12.9
Murray et al ¹⁸⁾	1993	40Gy/15fr/3wk	3	15	CAV/PE	155	153	21.2	16.0
Jeremic et al ¹⁹⁾	1997	54Gy/36fr/3.6wk	1	6	CBDCA/ETP	52	51	34	26
Goto et al ¹⁵⁾	1999	45Gy/30fr/3wk	1	15	PE	114	114	27.2	19.5

RT: radiotherapy, CT: chemotherapy, MST: median survival time, CEV: cyclophosphamide+etoposide+vincristine, CAV: cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine, CDE: cisplatin+doxorubicin+etoposide, PE: cisplatin+etoposide, NA: not available

年生存率は27.2カ月、30.9%，後者のそれは19.5カ月、20.7%で、有意差はないものの同時併用群が良好であった。

同時に、逐次、交替の三つの併用方法においての比較試験では有意差を認めなかつたが、最近の報告では同時併用法での治療成績が良好なため⁹⁾、現在では同時併用法が主流となっている。

胸部照射の併用時期に関しては、同時併用法と交替法で問題となり、早期照射と後期照射のどちらが有用であるかについて議論されている。一方、逐次法では併用時期からしてすべて後期照射の範疇に属する。Cancer and leukemia Group BではCEV/CAV療法に、化学療法単独群、化学療法の開始日から胸部照射(50Gy/5週)を併用する群、化学療法の64日目から同様の胸部照射を併用する3群に分けた比較試験を行った¹⁶⁾。結果はMSTではそれぞれ13カ月、13カ月、15.6カ月で、2年生存率では14%，22%，30%であり、化学療法単独群に比較し、照射併用群が有意に良好であったが、併用時期に関しては後期併用群が良好な傾向を示した。これはCPA中心の化学療法を用いており、1コース目の胸部照射との同時併用で早期有害事象が多く出現したため、その後の化学療法のdose intensityが低くなつたことが原因であると考えられている。WorkらはCAV/PE療法にsplitでの照射40～45Gy/22分割/6週で、1コースからこれらを施行する早期併用群と19週目から施行する後期併用群とで比較試験を行い、前者のMST、2年生存率は10.5カ月、20%で、後者のそれは12カ月、19%と有意差を認めなかつたと報告している¹⁷⁾。前述したGregorらの交替法(早期併用群)と逐次併用法(後期併用群)との比較試験でも治療成績に有意差を認めない¹³⁾。一方、MurrayらはCAV/PE療法を用いて40Gy/15分割/3週の照射を2コース目に施行する早期照射群と6コース目に施行する後期照射群の比較試験を行つた¹⁸⁾。前者のMST、2年生存率は21.2カ月、40%，後者のそれは16カ月、33.7%で、早期照射群が有意に治療成績が良好であった。Jeremicらは少量連日投与のCBDCAとETPの化学療法とAHF 54Gy/36分割/3.6週の同時併用で、化学療法開始から1～4週以内に胸部照射を行う早期併用群と6～9週以内に照射を行う後期併用群とで比較試験を施行し、前者のMST、5年生存率は34カ月、30%で、後者のそれは26カ月、15%と早期併

用群が有意に良好であったと報告している¹⁹⁾。また、局所制御率に関しても早期併用群が有意に良好であった。前述したJCOGでもPE療法とAHF 45Gy/30分割/3週を用いて、同時併用の早期照射群と逐次併用の後期照射群での比較試験で、早期照射群の有用性を報告している¹⁵⁾。これらの結果をTableにまとめたが、早期併用群のMST、2年生存率が後期照射群のそれよりもかなり良好であり、プラチナ製剤を含むregimenでは早期の放射線治療の併用が推奨される。

予防的全脳照射 prophylactic cranial irradiation(PCI)

SCLCは脳転移を起こしやすく、とりわけ長期生存者には高率に発現する。この遅発性脳転移は、血液脳関門のためほとんどの抗癌剤が浸透しない薬理学的聖域となり、診断時すでに存在していた微小転移巣が抗癌剤の影響を受けずに次第に顕在化したものと考えられている。こうしてSCLCの脳転移が臨床的に発現すると、一般的には全脳照射が行われる。これによって随伴する症状は軽減されるが、脳以外に病巣を認めない症例ですら、MSTは4.7カ月にすぎない²⁰⁾。換言すれば放射線感受性が高いSCLCといえども、いったん脳転移が出現すると長期生存は望めないのである。そのため脳転移の抑制を目的として、SCLCに対するPCIが1970年頃より試みられるようになった。その後、PCIが脳転移の発現率を低下させることは認められたが、それでもPCI施行の是非は長い間論争の的となっていた。それは、PCIが生存期間の延長に寄与せず、また晚期有害事象である神経・精神症状に影響を与えていたのではないかという懸念であった。この問題を解決するために、Arriagadaらは300例のCR例を対象として、24Gy/8分割のPCIを施行する群と施行しない群との比較試験を行つた²¹⁾。脳転移の初発再発率は19%対45%，2年時の累積再発率は45%対67%で、PCIによって有意に抑制された。ただし、生存期間に関しては改善傾向を認めたのみで、有意差はなかった。また遅発性の神経毒性に関しては、両群間に差異を認めなかつた。その後、Auperinらによって1977～1995年までのCR例のみを対象とした七つのPCIに関する比較試験を集積したメタアナリシスが実施された²²⁾。結果は、PCI群の死亡相対危険度は0.84と低下し、3年生存率は20.7%

Two-year Survival(%)		Five-year Survival(%)		P-value
Early	Late	Early	Late	
17	21	7	10	NS
26	23	4	10	NS
20	19	11	12	NS
40	34	20	11	0.013
71	53	30	15	0.027
55.3	35.4	NA		0.057

対15.3%で、5.4%の改善が示された。また、脳転移の発現率は3年累積で、33.3%対58.6%とPCI群で有意に低率であった。これによりPCIの有効性が確認され、現在では標準的治

療法に組み込まれるようになった。PCIの施行時期は、一般には一連の治療が終了した時点でのCR例に対して行われている。線量に関しては25Gy/10分割、または30~36Gy/15~18分割が用いられている。今後、さらに長期生存者の晚期神経障害や至適総線量・分割法を検討する必要がある。

おわりに

現時点でのLD-SCLCの標準的治療法は、4コースのPE療法と早期からの放射線療法の同時併用で、AHFでの45Gy/30分割/3週が望ましいが、CFを用いるときには50~60Gy/5~7週を投与する。またCR症例にはPCIを25Gy/10分割、または30~36Gy/15~18分割で施行するのが推奨される。今後、新規抗癌剤の適用や分子標的治療薬の導入により、さらなる治療成績の改善が期待される。

文 献

- Negoro S, Noda K, Nishiwaki Y, et al: A randomized phase III study of irinotecan and cisplatin (CP) versus etoposide and cisplatin (EP) in extensive-disease small-cell lung cancer (ED-SCLC): Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9511). Lung Cancer 29: suppl 1: 30, 2001
- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med 327: 1618~1624, 1992
- Warde P, and 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
- Coy P, Hodson I, Payne DG, et al: The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited stage small-cell lung cancer: initial results of a Canadian multicenter randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14: 219~226, 1988
- Choi NC and Carey RW: Importance of radiation dose in achieving improved locoregional tumor control in limited stage small-cell lung carcinoma : An update. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17: 307~310, 1989
- Choi NC, Herndon JE, Rosenman J, et al: Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 16: 3528~3537, 1998
- Arriagada R, Le Chevalier T, Ruffie P, et al: Alternating radiotherapy and chemotherapy in 173 consecutive patients with limited small-cell lung carcinoma. GROG and the French Cancer Center's Lung Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 1135~1138, 1990
- Turrisi AT, Glover DJ, Mason BA: A preliminary report: Concurrent twice-daily radiotherapy plus platinum-etoposide chemotherapy for limited small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15: 183~187, 1988
- Turrisi AT, 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
- Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, et al: Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. J Clin Oncol 17: 2681~2691, 1999
- Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, et al: Limited-stage small-cell lung cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. J Clin Oncol 12: 496~502, 1994
- Brodin O, Rikner G, Steinholtz L, et al: Local failure in patients treated with radiotherapy and multidrug chemotherapy for small cell lung cancer. Acta Oncol 29: 739~746, 1990
- Gregor A, Drings P, Burghouts J, et al: Randomized trial of alternating versus 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
- Lebeau B, Urban T, Brechot JM, et al: A randomized clinical trial comparing concurrent and alternated thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. Cancer 86: 1480~1487, 1999
- Goto K, Nishiwaki Y, Takada M, et al: Final results of phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy (TRT) in combination with cisplatin (P) and etoposide (E) for limited-stage small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study. Proc Am Soc Clin Oncol 18: 468a, 1999
- Perry MC, Eaton WL, 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
- Work E, Nielsen O, Bentzen S, et al: Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 15: 3030~3037, 1997
- Murray N, Coy P, Pater JL, et al: Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-staged small-cell lung cancer. J Clin Oncol 11: 336~344, 1993
- 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
- Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Gregor A, et al: Brain-only metastases of small cell lung cancer; efficacy of whole brain radiotherapy. An EORTC phase II study. Radiother Oncol 46: 29~32, 1998
- Arriagada R, Le Chevalier T, Borie E, et al: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. J Natl Cancer Inst 87: 183~190, 1995
- Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. N Engl J Med 341: 476~484, 1999