

肺癌の集学的治療 放射線科

放射線治療

宮本 一成 寺原 敦朗 塚田庸一郎
片野 厚人 清水 友理

東邦大学医学部放射線医学講座 (大森)

要約：臨床病期 IIIA, B 期の進行肺癌の治療成績はいまだ不良であり, 集学的治療として術前化学放射線療法が選択される場合がある。

IIIA 期 N2 を対象とした第 3 相試験が行われており, Intergroup Trial 0139 (INT0139) は, 化学放射線療法に手術を加えた群と放射線治療継続群を比較し, 5 年生存率はそれぞれ 27.2% と 20.3% で有意差はなかった。European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 08941 試験では, 化学療法奏功例を対象に外科切除群と放射線治療群とを比較し, 5 年生存率 15.7%, 14% とやはり有意差なく, いずれも術前治療 + 外科治療の意義を証明できなかった。

当院でも切除困難症例に対して, 術前化学放射線療法を施行しており, 5 年生存率 42.7% と, 前述の臨床試験と比較して良好であったが, 短い経過観察期間や selection bias の影響等も考慮する必要がある。

術前化学放射線療法の意義についての明確なエビデンスはないが, 臨床上有用である可能性はあり, 関連各診療科が協議を行い, 適切に症例を選んで適応することで成績改善を図ってきたい。

東邦医学会誌 61 (3) : 139-141, 2014

KEYWORDS : multidisciplinary treatment, lung cancer, induction chemoradiotherapy

肺癌の集学的治療

肺癌診療ガイドライン 2013 年版の肺癌の外科治療 : 手術適応 (臨床病期 IIIA 期) の項目では, 臨床病期 IIIA 期 N2 肺癌に対する外科治療単独の 5 年生存割合は 6~15% と報告されている。一方で化学放射線療法では, 5 年生存割合は 16~19.8% と報告されており, 外科治療の単独適応を勧める根拠はないとされている¹⁾。

進行肺癌の治療方針には, その臨床病期によってさまざまな治療選択肢が存在するが, 胸壁浸潤を伴う肺尖部肺癌 (superior sulcus tumor : SST) や縦隔リンパ節転移 (IIIA 期 N2) などの切除可能局所進行肺癌に対する治療成績はいまだ満足できるものではない。治療成績向上のために, 微小遠隔転移の抑制や down staging が得られることで完全切除率が向上する可能性を秘めた術前化学放射線療法等が選択される場合がある。

一方, 治療前診断時に IIIA, B 期で切除不能とされる症例も存在する。例えば原発巣が bulky で他臓器に浸潤している場合や, N3 で対側リンパ節転移を有している症例等である。切除不能といったんは判断された症例でも, 術前化学放射線療法施行後に病巣が縮小し, その後の再評価で切除可能となり, 完全切除されるケースも認められている。

今回は進行期肺癌に対する集学的治療として, 各診療科が協力して治療を行う必要性の高い, 主に IIIA, B 期の非小細胞肺癌に対する術前化学放射線療法について概説する。

術前化学放射線療法

SST のような stage T3-4 N0-1 症例に対しては, Kunitoh et al. が化学放射線療法後に手術を施行する第 II 相試験 [Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 9806] を行い, 完全切除割合が 68%, 5 年生存率 56% であったと報告し

ている²⁾。また Intergroup Trial 0160 (INT 0160) も同様の第 II 相試験であり、完全切除割合が 75%、5 年生存率 44% と同様に良好な成績であったため、肺癌診療ガイドライン 2013 年版でも SST に対しては、術前化学放射線療法施行後の外科的治療が推奨されている¹⁾(グレード B)。

一方、SST と比較して治療成績が不良な IIIA 期 N2 に対して、外科切除を追加する意義を検討する大規模な第 III 相試験が欧米で行われた。その 1 つが米国の Intergroup による Intergroup Trial 0139 (INT 0139) であり、術前化学放射線療法後に手術を加えた群と手術を追加せず放射線治療を継続した群とを比較した試験である。手術群と放射線治療群間で、5 年無増悪生存率 (progression-free survival: PFS) は、22%、11% と手術群が有意に良好であったが ($p=0.017$)、生存期間中央値は手術群で 23.6 カ月、放射線治療群で 22.2 カ月と有意差は認められず ($p=0.24$)、手術を追加する意義は明らかにならなかった³⁾。その理由の 1 つとして、手術群にて導入療法後の治療関連死が 16 例 (8%) に認められ、そのうち 14 例は片肺全摘術後であったことが関連している可能性が指摘されている。サブグループ解析で肺葉切除症例に限れば、手術群の生存期間中央値は 33.6 カ月となり、症例の条件を合わせて抽出した放射線治療群における 21.7 カ月に比べて、有意に延長が認められている ($p=0.002$)。術前化学放射線療法後に片肺全摘術が不要な症例を選択して手術を追加することにより、治療成績が向上する可能性もあると考えられるが、根拠としては不十分と思われる。

もう 1 つの試験は、IIIA 期 N2 症例にシスプラチンベースの化学療法を施行した後、奏功例を対象に放射線治療群と外科的手術群とを比較した European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 08941 である。生存期間中央値は手術群で 16.4 カ月、放射線治療群で 17.5 カ月であり、5 年生存率はそれぞれ 15.7%、14% で、有意差は認められず、外科治療の意義をこの試験でも証明できなかった⁴⁾。肺葉切除症例や、縦隔リンパ節転移に down staging が認められた症例では、生存期間の長い傾向が認められた。

一般に術前化学放射線療法施行症例では、術後 respiratory distress syndrome (RDS) や肺炎、気管支断端瘻が増加する傾向にあると多数報告されており、この集学的治療法の安全性確保も重要な課題である。前述の 2 つの臨床試験結果からも、片肺全摘が必要ない症例、術前治療において down staging が見込める可能性の高い症例等を適切に選択できれば、術前化学放射線療法+手術の集学的治療によって、IIIA 期 N2 症例の治療成績が向上する可能性があると考えられるが、今後のさらなる検討が必要と思われる。

当院における術前化学放射線療法成績

当院では、診断時に切除困難と判断された局所進行非小細胞肺癌に対する治療として、関連診療科がカンサーボードにおいて検討した上で、術前化学放射線療法を試みる場合がある。2004 年 8 月～2011 年 12 月に導入化学放射線療法を施行した 35 症例について、治療成績の検討を行った。経過観察期間は平均 25 カ月で、男/女=28/7、年齢 38～80 (平均 62 歳)、臨床病期は IB/IIB/IIIA/IIIB=1/1/27/6、組織型は扁平上皮癌/腺癌/低分化癌/非小細胞癌=12/19/1/3 であった。導入化学放射線療法後の初期効果は、PR/SD/PD=24/7/4 であった。27 例 (80%) が導入化学放射線療法後に手術が施行された。残り 8 例で手術が中止となった理由としては、病変が SD～PD で切除不可能と判断が 5 例/他疾患の増悪 (心筋梗塞) が 1 例/化学放射線療法の有害事象によるものが 2 例であった。手術施行症例 27 例中 24 例 (88.9%) で完全切除可能であり、切除断端陰性が確認された。組織学的治療効果 (肺癌取り扱い規約改訂第 6 版⁵⁾ に準じて判定) は EF3: 5 例, EF2: 13 例, EF1: 9 例であった。全体の 5 年全生存率は 42.7%、5 年無病生存率は 33.3% で、手術施行例の 5 年全生存率は 50.8%、5 年無病生存率は 42%、完全切除率は 68.6% であった。本治療成績は完全切除率、5 年生存率と共に、同様の進行病期に対する他施設からの報告よりも良好であった。その理由として、本研究では経過観察期間が短いことや、IIIA、B 期よりも臨床病期の低い症例も混在していることなどによる selection bias の存在なども考慮する必要がある。しかし、本治療法は治療成績向上に有効である可能性が考えられ、さらに検討を行っていきたい。

治療成績向上のための試み

治療成績向上のために放射線総線量増加や新規化学療法レジメンや投与方法の工夫等が試みられている。線量増加に関しては、欧米で、局所進行非小細胞肺癌症例に対する根治的放射線療法において高線量群 (74 Gy) と通常線量群 (60 Gy) に振り分け、全生存率を主要評価項目とした Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0617 試験が行われた。74 Gy 群、60 Gy 群の 1 年生存率がそれぞれ 70.4%、81% と、74 Gy 群は成績不良であったため、登録が中止された。現在は 60 Gy 群の (セツキシマブ投与あり/投与無し) のみが登録継続中である。この結果から、進行非小細胞肺癌に対する根治的放射線治療における標準総線量はやはり 60 Gy/30fr とされている。

その他、化学療法の新規レジメンとして、根治照射可能 III 期非小細胞肺癌に対するシスプラチン+TS-1+胸部照射併用療法とシスプラチン+ドセタキセル+胸部照射併用療法のランダム化第 II 相試験にて、TS-1 の有効性を確認

しようという Thoracic Oncology Research Group (TORG) 1018 が現在進行中である。その他国内では、ペメトレキセド+シスプラチン併用放射線治療の臨床試験が検討されている。ゲフィニチブやエルロチニブ、アファチニブ等の上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: EGFR-TKI) 併用放射線治療は、現時点では臨床試験の段階であり、有効性以上に安全性も疑問視されている。

治療方法の工夫の試みとして、低容量のパクリタキセルを併用した放射線治療+地固め化学療法をゲムシタビンとカルボプラチンで行う第 II 相臨床試験が欧州で行われている。パクリタキセルが細胞周期を G2/M 期で停止させる性質を利用し、化学療法投与後から照射までの時間を考慮して放射線感受性を高めようとしている点が興味深い⁶⁾。

おわりに

IIIA, B 期の非小細胞肺癆の治療成績はいまだ不良であり、治療成績向上のため、術前化学放射線療法等が試みられているが、その意義について明確なエビデンスが得られていないのが実情である。現時点では総線量増加による治療成績向上も否定的であり、新たな新規化学療法のレジメンや分子標的薬併用の有用性を認めるエビデンスも存在しない。しかし、術前化学放射線療法施行後の再評価の際に、肺葉切除で切除可能な症例や画像診断で down staging が認められた症例を選択するなど、適切な症例選択を行うこ

とにより、術前化学放射線療法が有効な根治的治療の一選択肢となる可能性がある。Stage IIIA, B 期にはさまざまな状況の病態が混在し、治療選択肢も複数存在するため、各関係診療科が密に治療方法について協議を行い、症例ごとに治療方法を適切に選択することが肺癆治療成績の向上に繋がるものと期待したい。

文 献

- 1) 日本肺癆学会：肺癆診療ガイドライン（最新版）。www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php
- 2) Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. (Japan Clinical Oncology Group): Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: Report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol* **26**: 644-649, 2008
- 3) Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al.: Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: A phase III randomized controlled trial. *Lancet* **374**: 379-386, 2009
- 4) Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. (European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group): Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* **99**: 442-450, 2007
- 5) 日本肺癆学会編：臨床・病理肺癆取扱い規約（第 6 版）206p. 金原出版、東京、2003
- 6) Zhang J, Gay HA, Russo S, et al.: Phase II study of low-dose paclitaxel with timed thoracic radiotherapy followed by adjuvant gemcitabine and carboplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **83**: 67-72, 2014