

**日本肺癌学会
肺癌診療ガイドライン
2013年版**

LD-SCLC、PCI

文献検索と採択(小細胞肺癌StageI)

Pubmedを用いて以下を検索:

Key words: small-cell lung cancer, not non-small cell lung cancer

Limitation:

言語; English

期間: 2009/9/1-2011/8/31

212編

期間: 2011/9/1-2012/6/30

56編

- ・病期I期の治療法に関連する文献を表題と要旨の内容から文献を抽出
- ・review article、もしくは検索時点で日本における未承認薬を用いた試験は除外
- ・治療リスクに関する重要な文献、論文化されていない重要な学会報告は上記以外でも採用

41編

2編

最終的に43編採用

文献検索と採択(StageIを除く限局型)

Pubmedを用いて以下を検索:

Key words: Lung Neoplasms, Small cell lung carcinoma, Radiotherapy,
not non-small cell lung cancer

Limitation:

言語; English

文献; Meta analysis, Randomized controlled trial

期間: 2009/9/1-2011/8/31

期間: 2011/9/1-2012/6/30

71編

56編

- ・メタ・アナリシス、第III相試験、無作為比較第II相試験を抽出
- ・review article、もしくは検索時点で日本における未承認薬を用いた試験は除外
- ・治療リスクに関する重要な文献、論文化されていない重要な学会報告は上記以外でも採用

22編

学会抄録1編

最終的に23編採用

文献検索と採択(PCI)

Pubmedを用いて以下を検索:

Key words: prophylactic cranial irradiation, small cell lung cancer Limitation:

言語; English

文献; Meta analysis, Randomized controlled trial

期間: 2010/2/1-2011/8/31

期間: 2011/9/1-2012/6/30

4編

2編

- ・メタ・アナリシス、第III相試験、無作為比較第II相試験を抽出
- ・review article、もしくは検索時点で日本における未承認薬を用いた試験は除外
- ・治療リスクに関する重要な文献、論文化されていない重要な学会報告は上記以外でも採用

8編

1編

最終的に9編採用

主な変更点(LD-SCLC)

1. 推奨グレードの変更

変更箇所	変更前	変更後
なし		

2. 記述内容の追加、削除、変更など

- ・LD(StageI手術可能症例)
SCLC Stage I : 術式、手術成績の結果を追加
- ・LD(PS0-2)
LD-SCLC: JCOG0202の結果を追加記載

主な変更点(PCI)

1. 推奨グレードの変更

変更箇所	変更前	変更後
EDで、初期治療でCRが得られた症例に対するPCI	A	B

2. 記述内容の追加、削除、変更など

- ・PCIの有害事象に関する記載を追加

本文中に用いた略語及び用語の解説

CBDCA	カルボプラチン
CDDP	シスプラチン
CPT-11	塩酸イリノテカン
IFM	イホスファミド
VP-16	エトポシド
プラチナ製剤	CDDPとCBDCAの総称

BSC, best supportive care	緩和療法
OS, overall survival	全生存期間
PFS, progression free survival	無増悪生存期間
QOL, quality of life	生活の質
PS, performance status	一般状態
RR, response rate	奏効率
TTP, time to progression	無増悪期間
LD, limited disease	限局型
SCLC, small cell lung cancer	小細胞肺癌
PCI, prophylactic cranial irradiation	予防的全脳照射

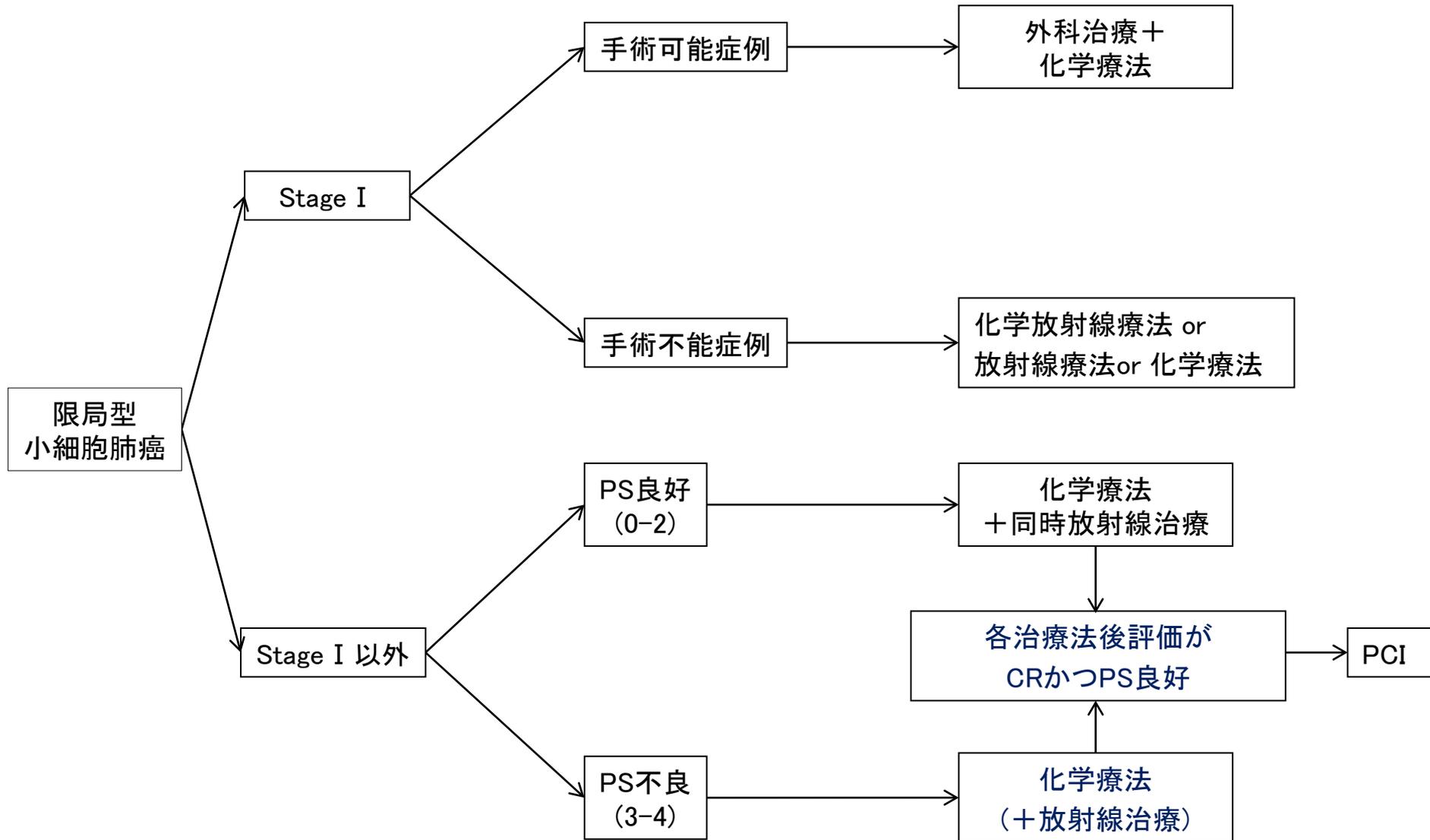
補足

小細胞肺癌の限局型(Limited Disease LD)および 進展型(Extensive disease ED)の定義について

肺癌取扱い規約第7版(日本肺癌学会編)では小細胞肺癌について、「limited disease」(限局型)と「extensive disease」(進展型)の分類には意見の一致が得られておらず、「limited」と「extensive」の定義が確立していない現状では、TNMの記載は重要であるとしている。

しかし、小細胞肺癌の治療選択の面からは、限局型と進展型の区分は重要と考えられるため、本ガイドラインでは多くの第III相臨床試験で採用されている定義、即ち病変が同側胸郭内に加え、対側縦隔、対側鎖骨上窩リンパ節までに限られており悪性胸水、心嚢水を有さないものを限局型小細胞肺癌と定義づけた。

限局型(Limited Disease LD)の1次治療



[ECOGパフォーマンス・ステータスの解説⇒](#)
[小細胞肺癌の分類について⇒](#)

LD(StageI手術可能症例)

- a. 臨床病期I期の小細胞肺癌に対する治療法として、全身状態が良好であれば、外科切除を行うことが勧められる。**(B)**
- b. 外科切除後に併用する治療法として、化学療法を行うことが勧められる。**(B)**

LD(StageI手術可能症例)

a. 臨床病期I期の小細胞肺癌に対する治療法として、全身状態が良好であれば、外科切除を行うことが勧められる。(B)

a. 限局型小細胞肺癌に対する標準治療は化学放射線療法とされているが、限局型病変の中でも比較的早い段階の臨床病期I期(特にcT1N0M0)については外科切除を含む治療法により治癒、長期生存が期待できる症例があることが報告されている¹⁻³。

外科切除単独あるいはこれに化学療法、放射線治療を加えることで、5年生存率40～70%がすでに報告されている⁴⁻³¹。術式では、肺葉切除以上の術式が部分切除術と比較して、生存期間が良好であると報告されている。^{32,33}。また化学療法単独群や化学放射線療法群よりは外科切除に化学療法に加えた群での局所制御率と生存期間中央値が有意に良好であることが報告されている^{5, 34}。しかしながら、外科切除の対象となる症例数は少ないため、外科切除を含む治療法とこれ以外の治療法の比較試験は存在せず、今後も施行の可能性は極めて乏しいことが予想される。臨床病期I期小細胞肺癌に対する外科切除を含む治療は治癒が得られる可能性もあり、すでに実地臨床においてもこの方針が踏襲されつつあることから、エビデンスレベルの高い研究を列挙することは困難であるが、治療法の選択肢の一つとして推奨されうる治療法であるため推奨グレードをBとする。

b. 外科切除後に併用する治療法として、化学療法を行うことが勧められる。(B)

b. 外科切除と併用される治療法として、どのタイミングでどの治療法を組み合わせるのが良いかということに関しては、推奨の根拠となる十分なエビデンスは存在しない^{4,35-37}。主として術前、術後の全身化学療法が併用された報告が多く^{5,38,39}、術後の放射線治療については報告が少ない^{17,40-42}。本邦からはTsuchiyaらが外科的治療後にシスプラチン+エトポシドによる化学療法の有用性を検証する第II相試験を報告している³⁹。臨床病期I期の44症例では3年生存率が68%であり、病理病期IAであった症例では5年生存率が73%、局所再発率が10%と良好な成績であった。

一方、リンパ節転移を認める限局型症例における外科切除の有用性は明らかでない。Bischofらは外科切除を受けた限局型の39例のレトロスペクティブな解析で、生存期間中央値が47ヶ月、5年生存率が49%と報告している⁴²。この内、胸部放射線治療を追加した症例が41%であり、全生存期間および局所再発までの期間を延長する傾向であったとしている。近年では国際肺癌学会による肺癌患者12620例のデータベースから、349例の小細胞肺癌症例が外科切除を施行されたことが報告されている。その結果、病理病期N0症例では生存期間中央値が51ヶ月(5年生存率49%)であったのに対し、N1症例では24ヶ月(5年生存率33%)と低下することが示されている⁴³。またNCIのデータベースで解析したstage Iの小細胞肺癌の手術成績も同様の結果であった(5年生存率45-50%)^{32,33}。

外科切除を施行した症例でリンパ節転移を有する場合には、胸部放射線治療が有用な可能性があるが、レトロスペクティブな報告のみしか存在せず、前向きに胸部放射線治療を評価した十分なエビデンスは存在しない。また、病理病期I期の患者群に対する全脳照射の意義も明確でない⁴²。

外科切除の対象となる限局型病変の症例数が極めて少ないことを考えると、外科切除に付加する併用療法の意義を検証する比較試験は今後も実現不可能と考えられる。そこで、本疾患の特性から、90%以上の症例で化学療法に感受性を有すること、術後の化学療法に対する第II相臨床試験では良好な治療成績が報告されていること、さらに実地臨床においては切除して初めて小細胞肺癌と診断される症例数も存在することなどを考慮に入れると、外科切除後の全身化学療法は施行が勧められる治療法の選択であるといえるため推奨グレードをBとする。

LD(StageI手術可能症例)

1) Maassen W, Greschuchna D. Thorac Cardiovasc Surg 1986; 34:71-76.

[Small cell carcinoma of the lung--to operate or not? Surgical experience and results. \(IV\)](#)

2) Namikawa S, Den T, Kimura M, et al. Surg Today 1994; 24:342-346.

[The role of surgical resection and the effects of neo-adjuvant therapy in the management of small cell lung cancer. \(IV\)](#)

3) Niiranen A. Eur J Cancer Clin Oncol 1988; 24:749-752.

[Long-term survival in small cell carcinoma of the lung. \(IV\)](#)

4) Hara N, Ohta M, Ichinose Y, et al. J Surg Oncol 1991; 47:53-61.

[Influence of surgical resection before and after chemotherapy on survival in small cell lung cancer. \(IV\)](#)

5) Badzio A, Kurowski K, Karnicka-Mlodkowska H, et al. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26:183-188.

[A retrospective comparative study of surgery followed by chemotherapy vs. non-surgical management in limited-disease small cell lung cancer. \(IV\)](#)

6) Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. Chest 1994; 106:320S-323S.

[A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. \(II\)](#)

7) Miller AB, Fox W, Tall R. Lancet 1969; 2:501-505.

[Five-year follow-up of the Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. \(IV\)](#)

8) Osterlind K, Hansen M, Hansen HH, et al. Thorax 1985; 40:272-277.

[Treatment policy of surgery in small cell carcinoma of the lung: retrospective analysis of a series of 874 consecutive patients.\(IV\)](#)

9) Prasad US, Naylor AR, Walker WS, et al. Thorax 1989; 44:784-787.

[Long term survival after pulmonary resection for small cell carcinoma of the lung. \(IV\)](#)

10) Shah SS, Thompson J, Goldstraw P. Ann Thorac Surg 1992; 54:498-501.

[Results of operation without adjuvant therapy in the treatment of small cell lung cancer. \(IV\)](#)

LD(StageI手術可能症例)

11) Shore DF, Paneth M. Thorax 1980; 35:819-822.

[Survival after resection of small cell carcinoma of the bronchus. \(IV\)](#)

12) Smit EF, Groen HJ, Timens W, et al. Thorax 1994; 49:20-22.

[Surgical resection for small cell carcinoma of the lung: a retrospective study. \(IV\)](#)

13) Sorensen HR, Lund C, Alstrup P. Thorax 1986; 41:479-482.

[Survival in small cell lung carcinoma after surgery. \(IV\)](#)

14) Shepherd FA, Ginsberg RJ, Evans WK, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86:498-506.

[Reduction in local recurrence and improved survival in surgically treated patients with small cell lung cancer. \(IV\)](#)

15) Rea F, Callegaro D, Favaretto A, et al. Eur J Cardiothorac Surg 1998; 14:398-402.

[Long term results of surgery and chemotherapy in small cell lung cancer. \(IV\)](#)

16) Meyer JA, Gullo JJ, Ikins PM, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 88:495-501.

[Adverse prognostic effect of N2 disease in treated small cell carcinoma of the lung. \(IV\)](#)

17) Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T, et al. Ann Thorac Surg 2000; 70:1615-1619.

[Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan. \(IV\)](#)

18) Shields TW, Higgins GA, Jr., Matthews MJ, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 84:481-488.

[Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. \(IV\)](#)

19) Shepherd FA, Evans WK, Feld R, et al. J Clin Oncol 1988; 6:832-838.

[Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small-cell carcinoma of the lung. \(IV\)](#)

20) Ohta M, Hara N, Ichinose Y, et al. Surg Today 1994; 24:342-6.

[The role of surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. \(IV\)](#)

21) Muller LC, Salzer GM, Huber H, et al. Ann Thorac Surg 1992; 54:493-497.

[Multimodal therapy of small cell lung cancer in TNM stages I through IIIa. \(IV\)](#)

22) Merkle NM, Mickisch GH, Kayser K, et al. Thorac Cardiovasc Surg 1986; 34:39-42.

[Surgical resection and adjuvant chemotherapy for small cell carcinoma. \(IV\)](#)

LD(StageI手術可能症例)

- 23) Macchiarini P, Hardin M, Basolo F, et al. Am J Clin Oncol 1991; 14:218-224.
[Surgery plus adjuvant chemotherapy for T1-3N0M0 small-cell lung cancer. Rationale for current approach. \(III\)](#)
- 24) Lucchi M, Mussi A, Chella A, et al. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12:689-693.
[Surgery in the management of small cell lung cancer. \(IV\)](#)
- 25) Karrer K, Ulsperger E. Acta Oncol 1995; 34:899-906.
[Surgery for cure followed by chemotherapy in small cell carcinoma of the lung. For the ISC-Lung Cancer Study Group. \(IV\)](#)
- 26) Karrer K, Shields TW, Denck H, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97:168-176.
[The importance of surgical and multimodality treatment for small cell bronchial carcinoma. \(IV\)](#)
- 27) Friess GG, McCracken JD, Troxell ML, et al. J Clin Oncol 1985; 3:964-968.
[Effect of initial resection of small-cell carcinoma of the lung: a review of Southwest Oncology Group Study 7628. \(IV\)](#)
- 28) Davis S, Crino L, Tonato M, et al. Am J Clin Oncol 1993; 16:93-95.
[A prospective analysis of chemotherapy following surgical resection of clinical stage I-II small-cell lung cancer. \(III\)](#)
- 29) Angeletti CA, Macchiarini P, Mussi A, et al. Eur J Surg Oncol 1989; 15:337-340.
[Influence of T and N stages on long-term survival in resectable small cell lung cancer. \(IV\)](#)
- 30) Coolen L, Van den Eeckhout A, Deneffe G, et al. Eur J Cardiothorac Surg 1995; 9:59-64.
[Surgical treatment of small cell lung cancer. \(IV\)](#)
- 31) Ogawa S, Horio Y, Yatabe Y, et al. Int J Clin Oncol. 2012;17:218-24.
[Patterns of recurrence and outcome in patients with surgically resected small cell lung cancer. \(IV\)](#)
- 32) Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. J Thorac Oncol. 2010; 5:215-9.
[Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. \(IV\)](#)
- 33) Weksler B, Nason KS, Shende M, et al. Ann Thorac Surg. 2012;94:889-93.
[Surgical Resection Should Be Considered for Stage I and II Small Cell Carcinoma of the Lung. \(IV\)](#)
- 34) Rostad H, Naalsund A, Jacobsen R, et al. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26:782-786.
[Small cell lung cancer in Norway. Should more patients have been offered surgical therapy? \(IV\)](#)

LD(StageI手術可能症例)

35) Macchiarini P, Mussi A, Basolo F, et al. Anticancer Res 1989; 9:1623-1625.

[Optimal treatment for T1-3NOMO small cell lung cancer: surgery plus adjuvant chemotherapy. \(IV\)](#)

36) Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101:385-393.

[Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. The University of Toronto Lung Oncology Group experience. \(IV\)](#)

37) Wada H, Yokomise H, Tanaka F, et al. Lung Cancer 1995; 13:45-56.

[Surgical treatment of small cell carcinoma of the lung: advantage of preoperative chemotherapy. \(IV\)](#)

38) Brock MV, Hooker CM, Syphard JE, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129:64-72.

[Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. \(IV\)](#)

39) Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129:977-983.

[Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial \(JCOG9101\). \(III\)](#)

40) Shepherd FA, Ginsberg RJ, Patterson GA, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97:177-186.

[A prospective study of adjuvant surgical resection after chemotherapy for limited small cell lung cancer. A University of Toronto Lung Oncology Group study. \(III\)](#)

41) Bates M, Levison V, Hurt R, et al. Lancet 1974; 1:1134-1135.

[Treatment of oat-cell carcinoma of bronchus by preoperative radiotherapy and surgery. \(IV\)](#)

42) Bischof M, Debus J, Herfarth K, et al. Strahlenther Onkol 2007; 183:679-684.

[Surgery and chemotherapy for small cell lung cancer in stages I-II with or without radiotherapy. \(IV\)](#)

43) [The IASLC Lung Cancer Staging Project Proposals Regarding the Relevance of TNM in the Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming \(Seventh\) Edition of The TNM Classification for Lung Cancer](#)

J Thorac Oncol 2009; 4:1049-1059. (IV)

LD(StageI手術不能症例)

a. 臨床病期I期の手術不能小細胞肺癌に対する治療法として、可能であれば化学療法や放射線治療、化学放射線療法を行うよう勧められる。(B)

a. 臨床病期I期で手術不能症例を対象とした臨床試験は存在しない。また限局型小細胞肺癌に対する標準治療は化学放射線療法とされており^{1,2}、臨床病期I期でも手術が困難であれば治療オプションの一つとなりうる。また、全身状態が不良であるため、手術不能である患者では化学放射線療法の施行も困難な可能性が考えられる。明確なエビデンスは無いものの、小細胞肺癌の生物学的特性を鑑みると、臨床病期I期であっても化学療法の施行は患者背景によっては選択肢として検討できる。また、臨床病期I期の小細胞肺癌においても局所治療による治療効果も期待できる可能性がPS良好例で示されていることから、化学療法同様に患者背景によっては放射線治療に関しても選択肢となりうる。以上より、臨床病期I期の中でも手術不能症例は症例数が極めて乏しく、明確なエビデンスも存在しないが、化学療法や放射線治療、化学放射線療法の施行により予後の改善が得られる可能性が高いと考えられるため、推奨グレードをBとする。

1) Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. N Engl J Med 1992; 327:1618-1624.

[A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. \(I\)](#)

2) Warde P, Payne D. J Clin Oncol 1992; 10:890-89.

[Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. \(I\)](#)

- a. 限局型小細胞肺癌には、化学療法と胸部放射線治療の併用を行うよう勧められる。(A)
- b. PSが良好な症例には、化学療法と放射線治療の併用のタイミングとして早期同時併用を行うよう勧められる。(A)
- c. 胸部照射の線量分割法として全照射期間を短縮する加速過分割照射法を行うよう勧められる。(B) ただし、加速過分割照射が不可能な場合は通常照射法を行うよう勧められる。(B)

a. 限局型小細胞肺癌には、化学療法と胸部放射線治療の併用を行うよう勧められる。(A)

a. 限局型小細胞肺癌に対して化学療法と胸部放射線治療の併用は化学療法単独に比べて生存を改善することが2つのメタアナリシスにより明らかにされた^{1,2}。Pignonらは、13の比較試験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と、死亡の絶対リスクが14%減少し、3年生存率が $5.4 \pm 1.4\%$ 改善すると報告した¹。Wardeらは、11の比較試験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と、2年生存率が5.4%、局所制御率が25.3%改善すると報告した²。しかし、この報告では化学療法と胸部放射線治療の併用により、治療関連死が1.2%増加しており、併用する場合には有害事象の発生について十分に注意する必要がある。複数のメタアナリシスにて放射線治療の化学療法の併用の有用性が示されていることから、推奨グレードはAとした。

b. PSが良好な症例には、化学療法と放射線治療の併用のタイミングとして早期同時併用を行うよう勧められる。(A)

b. 限局型小細胞肺癌で化学療法に胸部放射線治療を併用する場合のタイミングとして1)早期同時併用 2)後期同時併用 3)逐次併用が主に挙げられる。化学療法と通常照射法を用いた胸部放射線治療の早期同時併用と後期同時併用を比較した臨床試験は2つ³⁻⁵、化学療法と過分割照射を用いた胸部放射線治療との比較試験が2つ^{6,7}(早期同時併用と後期同時併用および早期同時併用と逐次併用)、合計4つのランダム化比較試験が行われた。これらのうち3つの試験で、胸部放射線治療と化学療法とを早期同時併用することにより限局型小細胞肺癌の生存が改善することが示された。

放射線治療の施行のタイミングに関してはさらに4つのメタアナリシスが存在する⁸⁻¹¹。Friedらは7つの比較試験のメタアナリシスにより早期の施行が後期の施行に比べて3年生存率では有意ではないものの(RR:1.13、P=0.23)、2年生存率で有意な改善(RR:1.17 P=0.03)を認めることを報告している⁸。とりわけ過分割照射を利用したサブグループにおいては、2年生存率(RR:1.44 P=0.001)、3年生存率(RR:1.39 P=0.04)ともに早期放射線治療施行群において有意な改善が得られている。またプラチナ製剤を含む化学療法を使用したサブグループにおいても2年生存率(RR:1.30 P=0.002)、3年生存率(RR:1.35 P=0.01)共に早期放射線治療施行群で有意な改善が得られている。

また、別の報告では4つの第Ⅲ相臨床試験のメタアナリシスで治療開始(放射線治療もしくは化学療法)から放射線治療の終了日までの期間による生存期間について解析しているが⁹、この期間が30日以内であれば、局所制御率には差は認められないものの5年生存率の有意な改善(RR=0.62 P=0.0003)を認めるとしている。さらに、もう一つの7つの比較試験によるメタアナリシスでは¹⁰、全体では放射線照射時期による治療成績に差がなかったものの、プラチナ製剤を含む化学療法を使用したサブグループでは早期照射施行群で5年生存率に有意な改善(RR=0.65 P=0.02)を認めており、とりわけ、過分割照射を主体とした30日以内の短期照射を施行した群ではこの傾向が明確であること(RR=0.57 P=0.005)を示している。この3つのメタアナリシスは早期の放射線治療の施行、照射期間の短縮が独立した因子あるいは相互的に影響して予後を改善する可能性を支持している。

しかし、SpiroらはCAV／PE交代療法6クールと放射線治療の併用において早期の併用(2クール目)と後期併用(6クール目)を比較した第III相臨床試験にて¹¹、両者において生存期間に差は認められなかったとし、この報告を含めた8の試験のメタアナリシスでも早期放射線治療施行と後期放射線治療施行に生存期間に有意な差を認めなかったとしている。ただし別のグループによる同様の比較試験では早期同時併用が後期同時併用に比べて有意に生存が改善している³。

4つのメタアナリシスのうち3つが早期の放射線治療施行を支持しており、特に放射線治療と併用する化学療法として現在頻用されているプラチナ製剤との併用において、早期放射線治療施行が有意な生存期間の改善を認めることから全身状態が良好な限局型小細胞肺癌においては放射線治療と化学療法の早期同時併用を推奨する。(推奨グレードA)。また、化学療法と胸部放射線治療の交代併用は3つの比較試験でそれぞれ逐次併用または早期同時併用と比較検討されたが、いずれも生存の改善は認められていない¹²⁻¹⁴。

- c. 胸部照射の線量分割法として全照射期間を短縮する加速過分割照射法を行うよう勧められる。
(B) ただし、加速過分割照射が不可能な場合は通常照射法を行うよう勧められる。(B)

c. 化学療法と胸部放射線治療を併用する場合、過分割照射法と通常照射法のどちらが優れているかが2つのランダム化比較試験で検討された^{15,161}。このうち通常照射法45Gy/25回/5週と加速過分割照射法45Gy/30回/3週を比較した臨床試験では、加速過分割照射法のほうが通常照射法に比べて有意に生存を改善した¹⁵。これに対して通常照射法50.4Gy/28回/6週と2.5週間の休止期間を含む過分割照射48Gy/32回/6週を比較した試験では全生存期間、局所制御率、無再発生存期間について両群間で差が認められず、長期経過報告でも同様の結果が報告された¹⁶。上記2試験が異なる結果となった理由の1つとして全照射期間の違いが考えられる。全照射期間の延長は腫瘍の照射中の加速再増殖を促す可能性があり、その結果、放射線治療成績に影響することはよく知られており、小細胞肺癌においても加速過分割照射による全照射期間の短縮が治療成績の向上につながることを意味している。もう一つの理由としては、通常分割照射法での照射線量の違いが考えられる。照射線量の増加は局所制御を向上することもよく知られた事実である。Turrisiらが用いた通常照射法45Gy/25回/5週と加速過分割照射法45Gy/30回/3週では¹⁵、総線量は同じであるものの、生物学的な効果を示す線量としては加速分割照射法が高い線量となる。これに対して、Bonnerらの使用した通常分割照射法の線量は50.4Gy/28回/6週であり、Turrisiらの試験と比較してより高い線量を使用している¹⁶。

化学療法と放射線治療を同時に併用する治療において、放射線治療の照射方法を一定にして、化学療法レジメンを比較検討した臨床試験は認められなかった。化学療法と過分割照射による胸部放射線治療の同時併用の比較試験ではJeremicら⁶の試験を除きシスプラチン+エトポシド併用療法が用いられている。進展型を含んだランダム化比較試験で、エトポシド併用化学療法でカルボプラチンとシスプラチンを比較する試験が1件行われ、生存期間に差がないと報告されているが、積極的にシスプラチンの代わりにカルボプラチンを用いる根拠にはなり得なかった。

本邦では、エトポシド＋シスプラチン(EP)(1サイクル)と多分割照射同時併用療法後に、進展型小細胞肺癌の標準治療であるシスプラチン＋イリノテカン(IP)へ変更する群(3サイクル)とシスプラチン＋エトポシドを継続する群(3サイクル)を比較した第Ⅲ相試験が行われたが、IP群は、生存期間延長効果を認めず¹⁷、化学療法と放射線治療を同時併用する場合の化学療法のレジメンとしては、シスプラチン＋エトポシドが推奨される。

また、70歳もしくは75歳以上の高齢者に限定した第Ⅲ相臨床試験は存在しない。限局型小細胞肺癌に対する化学放射線療法を評価する多くの臨床試験では、対象は75歳以下の患者に限定されているが、一部の臨床試験では年齢制限を設けておらず実際に少数ではあるが75歳以上の患者も登録されている^{1, 15}。サブグループ解析で70歳以上と70歳以下の患者の治療成績が比較検討されているが、毒性は有意に増すものの生存期間などの治療成績は同等と報告されている^{20, 21}。限局型小細胞肺癌の治療目標は治癒である事から、暦年齢が高齢である事のみを理由に治療強度を減弱させるのは好ましくないが、同時併用の化学放射線療法(シスプラチン、エトポシド併用療法を使用)はその毒性を鑑みると慎重に行う必要がある。全身状態や臓器機能など総合的に判断した上で、PS不良例に準じた治療も選択肢として検討されうる。

合計線量に関して、これまでのところ通常照射法での至適合計線量に関するエビデンスはほとんどない。最大耐容線量に関しては、化学療法との同時併用放射線治療では、加速過分割照射では45Gy/30回/3週、通常分割では70Gy/35回/7週まで安全に照射が可能であるという第Ⅰ相試験がある¹⁸。しかしながら、高線量照射および過分割照射に化学療法を併用した場合には急性障害としての食道炎がとくに増強される懸念があり、線量—容積ヒストグラムを用いた慎重な照射野・照射線量の設定が必要と考えられる¹⁹。一つのランダム化比較試験において加速過分割照射の有効性が認められており、複数のランダム化比較試験が加速過分割照射、45Gy/30回/3週を採用しているため、推奨グレードをBとした。しかし、加速過分割照射による急性障害の増強の懸念や、通常照射でも線量増加により同程度の治療効果が得られる報告も存在することから、加速過分割照射が困難であれば通常照射での治療も選択肢となる。

3) Murray N, Coy P, Pater JL, et al. J Clin Oncol 1993; 11:336-344.

[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. \(II\)](#)

4) Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, et al. N Engl J Med 1987; 316:912-918.

[Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. \(II\)](#)

5) Perry MC, Herndon JE, 3rd, Eaton WL, et al. J Clin Oncol 1998; 16:2466-2467.

[Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083 \(II\)](#)

6) Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. J Clin Oncol 1997; 15:893-900.

[Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. \(II\)](#)

7) Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. J Clin Oncol 2002 20:3054-60.

[Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. \(II\)](#)

8) Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. J Clin Oncol 2004; 22:4837-4845.

[Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. \(I\)](#)

9) De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. J Clin Oncol 2006; 24:1057-1063.

[Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. \(I\)](#)

10) Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J, et al. Cancer Treat Rev 33:461-73, 2007.

[Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. \(I\)](#)

11) Spiro SG, James LE, Rudd RM, et al. J Clin Oncol 2006; 24:3823-3830.

[Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. \(I\)](#)

12) Gregor A, Drings P, Burghouts J, et al. J Clin Oncol 1997; 15:2840-2849.

[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. \(II\)](#)

13) Lebeau B, Urban T, Brechot JM, et al. Cancer 1999; 86:1480-1487.

[A randomized clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. "Petites Cellules" Group. \(II\)](#)

14) Work E, Nielsen OS, Bentzen SM, et al. J Clin Oncol 1997; 15:3030-3037.

[Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Aarhus Lung Cancer Group. \(II\)](#)

15) Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, et al. N Engl J Med 1999; 340:265-27.

[Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. \(II\)](#)

16) Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, et al. J Clin Oncol 1999; 17:2681-2691.

[Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. \(II\)](#)

17) Kubota K, Hida T, Ishikura S, et al. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:7028.

[Randomized phase III study comparing etoposide and cisplatin \(EP\) with irinotecan and cisplatin \(IP\) following EP plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy \(EP/AHTRT\) for the treatment of limited-stage small-cell lung cancer \(LD-SCLC\): JCOG0202. \(II\)](#)

18) Choi NC, Herndon JE 2nd, Rosenman J, et al. J Clin Oncol 1998; 16: 3528-36.

[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. \(V\)](#)

19) Watkins JM, Wahlquist AE, Shirai K, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74:1108-1113.

[Factors associated with severe acute esophagitis from hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. \(IV\)](#)

20) Schild SE, Stella PJ, Geyer SM et al. J Clin Oncol. 2003 ; 17:3201-3206.

[The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. \(IV\)](#)

21) Yuen AR, Zou G, Turrisi AT et.al. Cancer. 2000; 89:1953-1960.

[Similar outcome of elderly patients in intergroup trial 0096: Cisplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage small cell lung carcinoma. \(IV\)](#)

PS不良限局型小細胞肺癌に対する治療法として、少なくとも化学療法を行うよう勧められる。(B)化学療法の施行にてPSが改善すれば放射線治療の追加併用を行うよう勧められる。(B)

限局型に対する化学放射線療法の通常の臨床試験は、PS 0-2の患者を対象に行われており、PS 3-4の患者に対しての化学放射線療法の意義は明確ではない。しかし、進展型小細胞肺癌では、PS不良例に対しても至適な化学療法を検討する臨床試験が行われており^{22,23}、PSの悪化の原因が小細胞肺癌によるものであり、小細胞肺癌に対する治療効果によってPSの改善が得られる可能性があれば化学療法単独治療の対象になりうる。また、化学療法中もしくは化学療法後にPSが0~2に改善した場合、限局型小細胞肺癌に対して化学療法と胸部放射線治療の併用が化学療法単独に比べて生存を改善することが2つのメタアナリシスにより明らかにされていることから^{1,2}、例え同時併用でなくとも胸部放射線治療を追加することで生存期間が延長する可能性があることから、化学療法の施行でPSが改善が得られれば放射線治療の追加も勧められる。以上から、この患者群に対する臨床試験は存在しないものの、限局型小細胞肺癌のメタアナリシスはPS不良例においても化学療法や可能となれば放射線治療の有用性を示唆しており勧められる。(推奨グレードB)

22) Girling DJ. Lancet 1996; 348:563-566.

[Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. \(II\)](#)

23) Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al. J Natl Cancer Inst 1997; 89:577-580.

[Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. \(II\)](#)

- a. LDで、初期治療でCRが得られた症例では、予防的全脳照射(PCI)を標準治療として行うよう勧められる。(A)
- b. EDで、初期治療でCRが得られた症例では、予防的全脳照射(PCI)を標準治療として行うよう勧められる。(B)
- c. 良好な初期効果が確認され次第、出来るだけ早期(治療開始6ヵ月以内)にPCIを行うよう勧められる。(B)
- d. PCIの線量分割法は25 Gy/ 10回相当を用いることが勧められる。(B)

- a. LDで、初期治療でCRが得られた症例では、予防的全脳照射(PCI)を標準治療として行うよう勧められる。(A)
- b. EDで、初期治療でCRが得られた症例では、予防的全脳照射(PCI)を標準治療として行うよう勧められる。(B)

a.b. Auperinら¹は1977年から1995年までの7つの臨床試験登録例のうちcomplete remission (CR) 症例987例のメタアナリシスを行い、予防的全脳照射(prophylactic cranial irradiation: PCI)はCR例(CRの判定には胸部単純X線撮影によるものも含まれていた)に限れば3年脳転移再発率を58.6%から33.3%へと有意に低下させ、かつLD・ED合わせて3年生存率を15.3%から20.7%へと有意に向上させることを報告した。現在では小細胞癌の初期治療でCRあるいはCRに近い効果(いわゆるgood PR)が得られた症例には、LD/ED問わず、PCIを行うことが標準治療として推奨されるが、本メタアナリシスに含まれたED症例は、LD症例と比較して少数例であるため、LDではPCIを推奨グレードAとし、EDではPCIを推奨グレードBとした。

またSlotmanら²はED症例で初期治療に反応した症例(PR症例が87%)に対するランダム化比較試験を行い、PCIにより生存期間中央値が約1か月延長すること(6.7ヶ月 vs 5.4ヶ月, $p=0.003$)を報告しているが、登録前に脳転移の有無が画像診断により確認されていたものが29%にとどまっていた。また症状のない脳転移症例を含むという問題があり、PR例に対するPCIの有効性は明らかとなっていない。

Arriagadaら³はPCIの脳に対する毒性の評価を加えたランダム化比較試験を行い、PCIによる精神症状や脳萎縮の発現などの有意な増強は認められなかったと報告し、Gregorら⁴もランダム化比較試験により、PCIによる明らかな脳への毒性の増強は認められなかったと報告している。いずれの試験においてもPCIの3開始前に既に40~60%の症例で精神神経症状が認められている。原因として喫煙、paraneoplastic syndromeあるいは化学療法の影響などをあげ、PCIによる毒性の増強に否定的な見解が示されているが、観察期間も1~2年と短く、長期生存例における晩期の神経毒性については明らかとなっていない。

c. 良好な初期効果が確認され次第、出来るだけ早期(治療開始6ヵ月以内)にPCIを行うよう勧められる。(B)

c. PCIの施行時期を比較した臨床試験の報告はないが、治療による良好な初期効果が確認され次第、早期に施行したほうが脳転移再発率が低い傾向があると報告^{1, 5}されている。厳密な比較試験はないもののAuperinら¹のメタアナリシスでは、6ヵ月以上たってからのPCIは有意に脳転移を抑制しないことが示されており、良好な治療効果が確認され次第、できるだけ早期(治療開始から6ヵ月以内)に行うことが勧められる。

なお、PCIを化学療法と同時併用すると精神神経症状の増強をもたらす可能性があるため、PCIの前後1週間は化学療法を控えるべきとする報告⁵もある。

d. PCIの線量分割法は25 Gy/ 10回相当を用いることが勧められる。(B)

d. PCIの線量についてはこれまで24～36 Gy/ 8～18回が用いられ、線量が多いほど効果が高い傾向が示唆されていたが^{5, 6}, Le Pechouxら⁷は25 Gy/ 10回と36 Gy/ 18回あるいは36 Gy/ 24回(1日2回)のランダム化比較試験を行い、主要評価項目である2年での脳転移の発生率に有意差を認めないだけでなく、2年高線量群の生存率が標準線量群の生存率よりも悪いことを報告した(hazard ratio 1.20 [95%CI 1.00-1.44], p=0.05)。また3年以上の経過観察の結果では、遅発性有害反応の出現が、線量によって差がないとの報告⁸がある一方で、他の評価法では、認知機能障害が高線量群に多いとの報告⁹もある。軽度の会話能力の低下や下肢の筋力低下、知的障害や記憶力の低下は両群ともに報告されている。以上の結果よりPCIの線量分割法は25 Gy/ 10回相当を用いることが勧められる。また、1回線量については、遅発性有害反応軽減のため、1回2.5Gyを超えないことが望ましい⁵。

1) Auperin A, , Arriagada R, Pignon JP, et al. N Engl J Med 1999;341(7):476-84

[Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. \(I\)](#)

2) Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. N Engl J Med 2007;357(7):664-72

[Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. \(II\)](#)

3) Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. J Natl Cancer Inst 1995;87(3):183-90

[Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. \(II\)](#)

4) Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. Eur J Cancer 1997;33(11):1752-8

[Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research \(UKCCCR\) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer \(EORTC\).](#) (II)

5) Kotalik J, Yu E, Markman BR, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50(2):309-16

[Practice guideline on prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer.](#) (III)

6) Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, et al. BMC Cancer 2001;1:5

[Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis.](#) (III)

7) Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Lancet Oncol 2009;10(5):467-74

[Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation \(PCI\) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy \(PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01\): a randomised clinical trial.](#) (II)

8) Le Pechoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, et al. Ann Oncol 2011; 22(5):1154-63

[Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial \(PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01\).](#) (III)

9) Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 ;81(1):77-84.

[Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group \(RTOG\) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer.](#) (III)

限局型小細胞肺癌レジメン

胸部放射線治療

加速過分割照射法 1日2回, 45Gy/30回 (3週)

化学療法

CDDP 80mg/m², on day1

VP-16 100mg/m², on day1, 2, 3 3-4週毎(放射線治療施行中は4週毎)

- ※1. 放射線治療は化学療法1コース目の第2日目から開始
(早期併用)
- ※2. 化学療法は放射線治療完遂後も合計4コースまで継続
- ※3. 加速過分割照射法が困難であれば、通常分割照射法
50~60Gy/25~30回 (5~6週) を推奨

小細胞肺癌予防的全脳照射(PCI)

25Gy/10回 (2週), 30Gy/15回 (3週)

終 了

•ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status

PS	
0	無症状で社会活動ができ、制限をうけることなく発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる。たとえば軽い家事、事務など
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身の回りのある程度のことではできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

[戻る⇒](#)