

## 小細胞肺癌に対する放射線療法

西村恭昌<sup>1</sup>

**要旨** 近年，小細胞肺癌の治療における放射線療法の意義は明確になってきた．ここでは，2003年に公表された evidence-based medicine (EBM) の手法による肺癌診療ガイドラインおよび2004年にインターネット公開された放射線治療計画ガイドライン・2004などのガイドラインにそって，小細胞肺癌に対する放射線療法の標準的治療法について簡単にまとめる．全身状態の良好な限局型小細胞肺癌では，化学療法と胸部照射を早期に同時併用することによって有意な生存率の向上が示されている．また，予防的全脳照射は，脳転移率を下げるのみならず全生存率を向上させることが2つのメタアナリシスで示され，初期治療で腫瘍の完全消失 (CR) あるいはそれに近い状態 (good PR) となった症例には予防的全脳照射が標準治療として推奨されている．(肺癌．2004;44:71-75)

**索引用語** 小細胞肺癌，放射線療法，予防的全脳照射，加速過分割照射

## Radiation Therapy for Small Cell Lung Cancer

Yasumasa Nishimura<sup>1</sup>

**ABSTRACT** The role of radiation therapy (RT) in the treatment of small cell lung cancer has been established. Recently, guidelines for clinical practice for lung cancer according to the method of evidence-based medicine and guidelines for RT planning have been published. In this review, standard treatments of RT for small cell lung cancer were summarized. For patients with limited-stage small cell lung cancer, early and concurrent combination of chemotherapy and thoracic RT improve overall survival. Two meta-analyses on prophylactic cranial irradiation (PCI) demonstrated that PCI reduced the rates of brain metastases and improved the overall survival rates significantly. Therefore, for patients with CR or good PR by the initial treatment for small cell lung cancer, PCI is recommended by the guidelines. (JJLC. 2004;44:71-75)

**KEY WORDS** Small cell lung cancer, Radiation therapy, Prophylactic cranial irradiation, Accelerated hyperfractionation

### はじめに

厚生労働省藤村班で evidence-based medicine (EBM) の手法による肺癌診療のガイドライン作成を行った．肺癌診療ガイドラインは完成し，2003年に公表された<sup>1</sup>．この第3章を占める肺癌放射線治療のガイドラインは，班員の有吉寛と研究協力者の西村恭昌，早川和重，斉藤

博が EBM の手法に基づいて担当作成した．一方，放射線治療計画ガイドラインは，日本放射線科専門医会・医会放射線診療ガイドライン策定事業の一環として，放射線腫瘍学を専門とする放射線科専門医のワーキンググループによって策定され，最近公開された<sup>2</sup>．ここではこれらのガイドラインにそって，小細胞肺癌に対する放射線療法の標準的治療法について簡単にまとめる．

<sup>1</sup> 近畿大学医学部放射線科．

別刷請求先：西村恭昌，近畿大学医学部放射線科，〒589-8511 大阪狭山市大野東 377-2 (e-mail: ynishi@med.kindai.ac.jp)．

<sup>1</sup> Department of Radiology, Kinki University School of Medicine, Japan.

Reprints: Yasumasa Nishimura, Department of Radiology, Kinki University School of Medicine, 377-2 Ohno-Higashi, Osaka-Sayama, Osaka 589-8511, Japan (e-mail: ynishi@med.kindai.ac.jp)

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

## 放射線治療の目的・意義

小細胞肺癌のうち放射線療法の適応となるのは、腫瘍が片肺と縦隔および鎖骨上窩までに限局する限局型小細胞肺癌 (limited disease small cell lung cancer: LD-SCLC) である。ただし、LD-SCLC といっても潜在的全身転移を有している可能性が高く、放射線療法と化学療法を組み合わせる治療することが重要である。

1992年にLD-SCLCの化学療法と放射線療法に関するメタアナリシスが2編発表され<sup>3,4</sup> LD-SCLCでは胸部照射により局所制御率が向上し、結果として約5%生存率が向上することが明らかにされた。現在では化学療法と胸部放射線療法を早期に同時併用することが全身状態の良好なLD-SCLCに対する標準治療となっている。

また、予防的全脳照射 (prophylactic cranial irradiation: PCI) が脳転移率を下げるのみならず全生存率を向上させることが2つのメタアナリシスで示され<sup>5,6</sup> 初期治療で腫瘍の完全消失 (CR) あるいはそれに近い状態 (good PR) となった症例にはPCIが標準治療として推奨されている。

## 病期分類による放射線治療の適応

小細胞肺癌は、LD-SCLCと遠隔転移を有する進展型小細胞肺癌 (extensive disease small cell lung cancer: ED-SCLC) の2つに大きく分類され、LD-SCLCが根治的胸部照射の適応となる。ED-SCLCの場合も、遠隔転移が化学療法で消失した場合には胸部照射が行われることがある。また、脳転移、骨転移、あるいは症状を有する病変部に姑息照射が行われる。

LD-SCLCとは、もともとVeterans Administration Lung Cancer Study Groupが小細胞肺癌に採用した分類で、病巣が片肺と縦隔に限局し、かつひとつの照射野に全病巣を含むことが可能な症例と定義した。この分類は概念的には判りやすいが、細かな点では厳密さを欠いている。たとえば、同側悪性胸水を有する症例、対側鎖骨上リンパ節転移症例、あるいは対側肺門転移症例をLD-SCLCとするかに関しては必ずしもコンセンサスは得られていない。わが国では、両側鎖骨上リンパ節腫大および同側悪性胸水までがLD-SCLCに分類され、対側肺門リンパ節腫大および一側肺の1/2以上の大きな照射野になる症例はED-SCLCに分類されることが多い。

## 限局型小細胞肺癌の標的体積

肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume: GTV) は、肺野条件CT像で認められる原発巣、および腫大した肺門部、縦隔あるいは鎖骨上リンパ節である。臨床標的体積 (clinical target volume: CTV) は、GTV周囲1 cmまでの

領域と、同側肺門、気管分岐部リンパ節、および上縦隔リンパ節領域までである。鎖骨上リンパ節転移がある場合は、同部位もCTVとする。対側肺門および転移のない鎖骨上リンパ節はCTVには含まない。

計画標的体積 (planning target volume: PTV) は、X線透視などで症例ごとに呼吸性移動を観察し、CTVからITV (internal target volume) を設定し、さらに0.5 cm程度のセットアップマージンをつける。

## 放射線治療計画

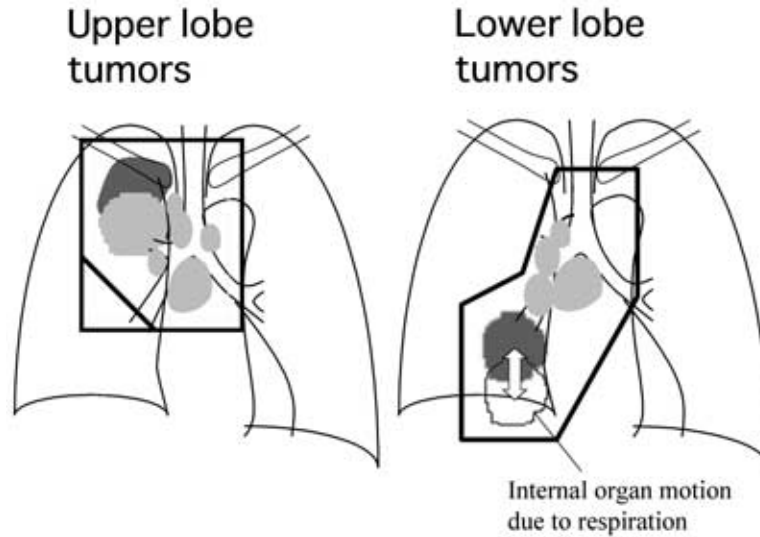
かつてLD-SCLCには、原発腫瘍から2 cmのマージンを取り、両側肺門、気管分岐部リンパ節、両鎖骨上リンパ節などを十分含む広い照射野で治療すべきという報告がみられた。しかしながら、その後同時化学放射線療法の場合は、必ずしも広い照射野でなくても治療成績が下がらないことが明らかにされた<sup>7,8</sup> 同時化学放射線療法では、広範な照射野はむしろ合併症増加の原因となりうる。

導入化学療法後に胸部照射を行う場合、化学療法前のGTVを参考に照射野を決めるべきか、化学療法後の縮小したGTVで照射野を規定すべきかが問題となる。最近の強力な化学療法と放射線との併用療法では、化学療法後のGTVに限局した照射野でよいとする意見が多い<sup>7,8</sup>

以上をまとめるとLD-SCLCのCTVは、GTVと同側肺門、気管分岐部リンパ節、および上縦隔リンパ節まで (鎖骨上リンパ節転移がある場合にはこれを含む) とし、これに呼吸性移動を考慮したITVに基づくPTVへの照射を推奨する。Figure 1に標準的な照射野を示す。なお、照射野が一側肺の1/2を明らかに越える場合などでは、導入化学療法後に照射するのもよい。

CT画像に基づく三次元治療計画での注意点は、X線透視などで症例ごとに腫瘍の呼吸性移動を把握し、必要十分なPTVマージンを設定する点にある。三次元治療計画によって、PTVへの線量を減らすことなく肺、心臓などのリスク臓器への線量を減少することができる。また、照射野縮小時には、斜入二門照射法などで確実に脊髄を外すことができる。

肺癌の放射線治療では、不均質補正の有無は線量分布に大きな影響を与える。不均質補正に最適な計算アルゴリズムは示されていないが、最近の治療計画装置の進歩で、もっとも正確に線量計算ができるとされているモンテカルロ法とほとんど大差のないsuperposition/convolution法などの計算アルゴリズムが、市販の治療計画装置に搭載され、実測値とも大差のないことが報告されている。現状では、実測値に近い計算アルゴリズムを用いた不均質補正を行い、三次元的線量分布を検討することが望ましい。



**Figure 1.** Radiation fields for limited disease small cell lung cancer. Margins for PTV depend on the internal organ motion due to respiration.

## 照射法

胸部照射には6~10 MV X線を用いる。10 MVを超えるエネルギーのX線では、肺野原発巣の線量が低下する可能性があり、注意が必要である。多くの場合、前後対向二門照射で治療を開始し、途中で脊髄を照射野から外し、照射野を縮小する。ただし、原発巣が肺末梢部にある場合は、治療開始時から三次元治療計画により原発巣と縦隔リンパ節に照射野を分けて治療する照射法も考慮すべきである。

LD-SCLCでは強力な化学療法を併用する放射線療法となるので、通常分割照射法では40 Gyで、加速過分割照射では30~39 Gyで脊髄を照射野から外す。また、過分割照射では、脊髄の亜致死障害からの回復は6時間でも不完全なため、少なくとも6時間は照射間隔をあける必要がある。脊髄線量を下げするために、前後対向二門照射のまま後方照射に脊髄ブロックを用いる方法は、縦隔リンパ節への線量が低くなるため行ってはならない。

## 線量分割

LD-SCLCに対して化学放射線療法を行う場合、加速過分割照射法が通常分割照射法に比べて生存率を改善することが明らかにされた。米国で行われたランダム化比較試験では、<sup>9)</sup> シスプラチン、エトポシドの化学療法合計4コースの初回に、加速過分割照射(45 Gy/30回/3週)あるいは通常分割照射(45 Gy/25回/5週)が同時併用された。その結果、通常分割照射群での5年生存率16%に対して、加速過分割照射群では26%と有意に向上した。こ

れは、LD-SCLCにおいて照射期間を短縮することが治療成績向上のために重要であることを示している。

通常分割照射法では40 Gy以下の線量では局所制御率が不十分であり、<sup>7)</sup> 45 Gy以上の局所制御率および生存率に対する線量依存性については、不明な点が多い。同時化学放射線療法を加速過分割照射で行う場合は最大45 Gy/30回/3週まで、通常分割照射では最大70 Gy/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。以上の点を考慮し、LD-SCLCに対する同時化学放射線療法の標準的な線量分割として、通常分割照射法では、合計45~54 Gy/25~30回/5~6週を、加速過分割照射では45 Gy/30回/3週が推奨されている。<sup>1,2)</sup> なお加速過分割照射では30~39 Gyで、通常分割照射では40 Gyで照射野をGTVに縮小する。無気肺などを伴う場合には胸部X線撮影で腫瘍の部位、形状が変わったらそれに合わせて照射野を変更することも重要である。

## 化学療法との併用

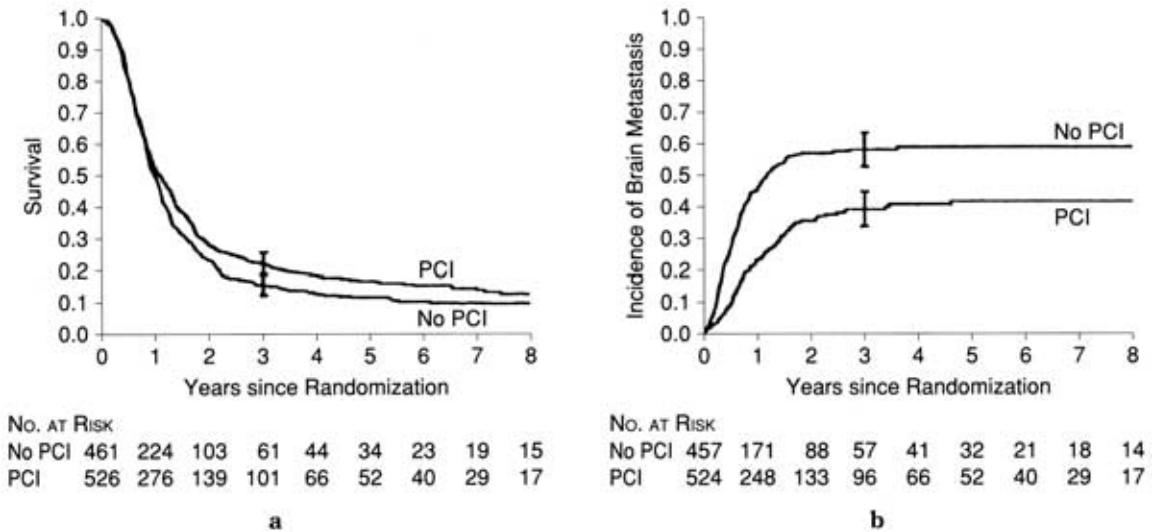
LD-SCLCに対しては、化学放射線療法が標準治療になっている。小細胞肺癌に有効なシスプラチン、エトポシドであれば、放射線との同時併用が可能で、かついずれの薬剤も放射線増感効果を有しているため、最近の臨床試験では同時化学放射線療法としてこの2剤がしばしば用いられる。

放射線療法を化学療法の早期と後期どちらに併用するのがよいかに関しては、これまで6つのランダム化比較試験が行われている。このうち放射線療法が著しいスプリットコースで、不適切な照射法となっている2試験を

**Table 1.** Randomized clinical trials comparing timing of radiation therapy and chemotherapy for limited-disease small cell lung cancer

Study	year	n	RT timing ( wk )		RT dose	CT	MST ( mo )		5-y survival rate ( % )		
			early	late			early	late	early	late	p
Perry	1987	270	1	9	50 Gy/25 fr/5 w	CAVE	13	15	7	10	NS
Murray	1993	308	3	15	40 Gy/15 fr/3 w	CAV/PE	21	16	20	11	0.008
Jeremic	1997	103	1	6	54 Gy/36 fr/3.5 w	CE/PE	34	26	30	15	0.052
Takada	2002	231	1	13	45 Gy/30 fr/3 w	PE	27	20	24	18	0.057

RT: radiation therapy; CT: chemotherapy; CAVE: cyclophosphamide, etoposide, vincristine, and doxorubicin; CAV/EP: cyclophosphamide, vincristine, and doxorubicin alternating with cisplatin and etoposide; CE/PE: daily carboplatin, etoposide during RT, cisplatin, etoposide for CT alone; PE: cisplatin, etoposide.



**Figure 2.** Overall survival rate (a) and incidence of brain metastasis (b) with or without PCI for patients with CR by the initial treatment. Bars indicate 95% confidential limits.( Redrawn from Auperin A: N Engl J Med. 1999; 341:476-484 )

除く 4 試験の成績を Table 1 にまとめた .4 試験中 3 試験で、早期同時照射は、数コースの導入化学療法後に照射する後期(同時)照射に比較し、局所制御率を向上させ、高い長期生存率が得られることが示されている<sup>7,10</sup> 以上の結果より、LD-SCLC には、放射線療法と化学療法の早期同時併用が推奨されている<sup>1,2</sup> 最近では適切な同時化学放射線療法により LD-SCLC の 5 年生存率は 26 ~ 30% に向上している<sup>7,9,10</sup>

**予防的全脳照射 (PCI)**

LD-SCLC で、PCI を行わない場合の最終的な脳転移の発生率は 50 ~ 60% と言われている .PCI の有無を比較したメタアナリシスの結果<sup>5,6</sup> 化学療法あるいは化学放射線療法により CR となった症例に対し、PCI を行うと脳転移の頻度を著しく低下させるばかりでなく、生存率の

有意な向上が得られ、3 年生存率が 15.3% から 20.7% となった ( Figure 2 ) .

PCI の線量別に生存率および脳転移率を分析すると、脳転移抑制率は 30 ~ 35 Gy/2 Gy 以下で線量依存性を認められたが、生存率では線量依存性が認められなかった<sup>11</sup> PCI の施行時期に関しては、厳密な比較試験はないものの、早期の PCI で脳転移抑制効果が高いことが示されており、<sup>5</sup> 良好な初期治療効果が確認され次第、PCI を早期に施行する方が望ましい。

以上より化学放射線療法によって CR あるいは good PR となった LD-SCLC には、PCI を行うことが推奨されている . ED-SCLC で化学療法により CR となった場合、PCI を追加するべきか否かに関してはまだ十分なコンセンサスはないが、メタアナリシスの結果では、CR 例では PCI を追加することにより生存率は LD・ED 合わせて上

昇すると報告されている。PCIの線量分割は25 Gy/10回から36 Gy/18~24回程度を推奨する。また、PCIの1回線量は、晩期神経障害を考慮し1回2.5 Gy以下が推奨されている<sup>1,2</sup>

### 放射線療法に伴う合併症

化学放射線療法の代表的な急性有害反応は、骨髄抑制、放射線食道炎、放射線肺炎である。これらの急性有害反応は、同時化学放射線療法では増強され、NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) version 2.0: Grade 3以上の急性毒性は、骨髄抑制が90%以上、放射線食道炎が10~30%に認められ<sup>9,10</sup> 照射を休止せざるを得ない場合がある。

放射線脊髄症はもっとも避けるべき晩期有害反応のひとつである。同時化学放射線療法においては、脊髄への合計線量は通常線量分割法で40 Gy以下とすることが推奨されている。PCIの晩期神経障害の増加が懸念されていたが、25 Gy/10回程度のPCIは重篤な晩期神経障害をきたさないことが示されている。ただし、30 Gy/10回のPCIで重篤な晩期神経障害が発生したとの報告もあり、1回線量を3 Gyとするのは危険である。

### REFERENCES

1. Evidence-based Medicine (EBM)の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班, 編. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン: 2003年版. 東京: 金原出版; 2003.
2. 放射線治療計画ガイドライン・2004, 放射線治療計画総論 小細胞肺癌. <http://web.sapmed.ac.jp/radiol/guideline/>
3. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992;327:1618-1624.
4. Warde 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.* 1992;10:890-895.
5. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1999;341:476-484.
6. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer.* 2001;1:5.
7. Komaki R. Management of limited small-cell lung cancer. *Int J Clin Oncol.* 2000;5:205-216.
8. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1987;5:592-600.
9. 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.* 1999;340:265-271.
10. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. 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. *J Clin Oncol.* 2002;20:3054-3060.
11. 西村恭昌. 小細胞肺癌に対する予防的全脳照射. 加藤治文, 西條長宏, 福岡正博, 他, 監修. MOOK 肺癌の臨床 2003. 東京: 篠原出版新社; 2003:165-170.