

N2-NSCLC の治療戦略

—放射線治療/化学療法—

久保田馨¹

要旨 — **目的.** 切除不能 III 期非小細胞肺癌に対する標準治療および今後の治療戦略について考察する. **方法.** 化学放射線治療に関するこれまでの論文報告, 学会発表, 現在進行中の臨床試験を基に検討した. **結果.** Full dose のシスプラチンを含む化学療法と放射線同時併用療法が逐次併用に比較して予後良好であり, 長期生存率も同時併用群で改善していた. 第 III 世代抗癌剤を用いた第 II 相試験で良好な成績が報告され, その意義を検証する第 III 相試験が現在進行中である. 分子標的薬剤を用いた臨床試験が進行中である. **結論.** 切除不能 III 期非小細胞肺癌の現在の標準治療は full dose のシスプラチンを含む化学療法と胸部放射線同時併用療法であり, 根治も期待出来る治療法であると位置付けられる. 分子標的薬剤を用いた臨床試験の今後の展開に期待が持たれる. (肺癌. 2005;45:295-299)

索引用語 — 非小細胞肺癌, 化学療法, 放射線治療, 併用療法

Treatment Strategy for N2 Non-Small-Cell Lung Cancer: Chemoradiotherapy

Kaoru Kubota¹

ABSTRACT — **Purpose.** To define the state of the art and explore the future direction of combined modality therapy (CMT) with chemotherapy and radiotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods.** Published papers and meeting abstracts regarding CMT with chemoradiotherapy for stage III NSCLC were reviewed and analyzed. **Results.** Phase III studies comparing sequential with concurrent chemoradiotherapy using a full dose of cisplatin-based chemotherapy demonstrated significantly better overall and long-term survival favoring concurrent chemoradiotherapy. Clinical trials with “third generation” chemotherapy regimen, “target-based” agents in the setting of CMT are ongoing. **Conclusion.** Cisplatin-based chemotherapy and concurrent thoracic radiotherapy is the standard of care for patients with unresectable stage III NSCLC. Further studies are needed to clarify the role of new agents. (JLCC. 2005;45:295-299)

KEY WORDS — Non-small-cell lung cancer, Chemotherapy, Radiotherapy, Combined modality treatment

はじめに

臨床病期における縦隔リンパ節転移 (N2) 診断の正診率は高いものではなく, N2 の治療戦略を考える上での問題点である. しかし, 臨床的に明らかな N2 症例では

殆どが「切除不能」である. また, 縦隔鏡等で術前に縦隔リンパ節転移が証明された N2 症例, 特に多部位への転移を有する N2 の手術成績は不良であり,¹ N2 が証明された症例での手術の意義は論議のあるところである.² 本稿では, 切除不能と判断された III 期非小細胞肺癌

¹国立がんセンター東病院呼吸器科.

別刷請求先: 久保田馨, 国立がんセンター東病院呼吸器科, 〒277-8577 柏市柏の葉 6-5-1 (e-mail: kkubota@east.ncc.go.jp).

¹Thoracic Oncology Division, National Cancer Center Hospital East, Japan.

Reprints: Kaoru Kubota, Thoracic Oncology Division, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa 277-8577, Japan (e-mail: kkubota@east.ncc.go.jp).

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Randomized Trials Comparing Chemoradiotherapy With Radiotherapy Alone for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer

Authors	Number of Patients	Chemotherapy	Radiotherapy Dose (Gy)	Median Survival Time (Month)	2-year Survival Rate (%)	P Value
Mattson	119	CAP	55	11.0	20	0.05
	119	—		10.3	15	
Dillman	78	PVlb	60	13.6	26	0.007
	77			9.6	13	
Le Chevalier	176	VCPCe	65	12.0	21	< 0.05
	177			10.0	14	
Sause	151	PVlb	60	13.8	32	0.04
	149			11.4	19	
Cullen	223	MIP	≥ 40	13.0	24	0.14
	224			9.9	18	

C: cyclophosphamide, A: doxorubicin, M: mitomycin, V: vindesine, Ce: lomustine, P: cisplatin, E: etoposide, Vib: vinblastine, I: ifosfamide.

(NSCLC)に対する治療戦略についてこれまでの歴史、現況、今後の方向について述べる。

放射線治療単独と化学放射線治療

1980年代以降、シスプラチンを含む併用化学療法+胸部放射線併用療法（CMT）と胸部放射線治療単独との比較試験が行われてきた（Table 1）。Dillmanらはシスプラチン+ビンブラスチン2コース後に60 Gyの胸部放射線を追加治療する群と放射線治療単独との比較試験を行い、CMT群が有意に予後良好であることを報告した。^{3,4} この試験は1990年のNew England Journal of Medicineに掲載され、大きな影響を与えたが、中間解析の時点で試験が有効中止されたため症例数が少ない等の批判があり、CMTが標準治療と考えられるようになったのは、Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 共同の比較試験でDillman試験の結果が確認された1990年代半ば以降である。⁵ Le Chevalierらもfull doseのシスプラチンを含む化学療法と放射線療法のCMTが放射線治療単独に比較して有意に予後を改善することを報告したが、この試験ではCMT群で遠隔転移の頻度が有意に減少していることが示された。しかし、局所コントロールの割合には差を認めなかった。⁶

少量のシスプラチンまたはカルボプラチンを連日あるいは週毎に胸部放射線と同時併用するCMTと放射線治療単独との比較試験がいくつか行われた。これらの試験は試験デザイン、信頼性の面で問題があるものの、放射線治療単独に比較して有意な予後改善を認めている。^{7,8} これらの試験では遠隔転移発現頻度には差は無く、局所コントロールが優れていたことが報告されている。

これらの試験結果から、full doseのシスプラチンを含

む化学療法によって遠隔微小転移の減少が、化学放射線同時併用療法によって局所コントロールの改善が期待される。

Full doseのシスプラチンを含む化学放射線同時併用療法

上記の結果から、full doseのシスプラチンを含む化学療法と胸部放射線治療同時併用によって、局所、遠隔転移共に改善されることが期待される。シスプラチン+ビンカルカロイド+マイトマイシンと胸部放射線との同時併用の第II相試験で良好な成績が報告され、CMT逐次併用と同時併用を比較する第III相試験が日・米・欧でそれぞれ行われた。⁹⁻¹² Table 2に示すとおり、殆どの試験で同時併用群における有意な予後改善を認めている。注目すべきは長期生存率も同時併用群で改善していることである。III期非小細胞肺癌に対しては化学放射線療法により、根治も期待できることを銘記すべきである。毒性に関しては、同時併用群で血液毒性、食道炎の増加を認めるが、肺毒性に関しては差を認めていない。これらの結果から、臨床試験の適格規準を満たすPS良好な患者に対してはfull doseのシスプラチンを含む同時化学放射線治療が標準治療であると考えられる。

「新規抗癌剤」と胸部放射線との併用

IV期非小細胞肺癌に対しては、第III世代と云われる「新規抗癌剤」、ビノレルビン、ゲムシタビン、ドセタキセル、パクリタキセル、イリノテカンとプラチナ製剤との併用療法が標準化学療法レジメンとされている。新規抗癌剤と胸部放射線との同時併用では毒性のため、full doseの新規抗癌剤の投与が困難であることが問題である。Vokesらはゲムシタビン、パクリタキセル、ビノレル

Table 2. Randomized Trials Comparing Concurrent With Sequential Chemoradiotherapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer

Authors	Number of Patients	Chemotherapy	Radiotherapy Dose (Gy)	Median Survival Time (Month)	2-year Survival Rate (%)	5-year Survival Rate (%)	P Value
Furuse	156	MVP con.	56 (split)	16.5	34.6	15.8	0.04
	158	MVP seq.	56	13.3	27.4	8.9	
Curran	200	PVlb con.	63	17.0	37	21 (4-year)	0.046
	199	PVlb seq.	63	14.6	31	12 (4-year)	
	159	PE con.	HF69.6	15.2	32	17 (4-year)	
Pierre	104	PE con.	66	15.0	35	NR	0.41
	103	PVn seq.	66	13.8	24	NR	
Zatloukal	52	PVn con.	60	16.6	34.2	18.6 (3-year)	0.04
	50	PVn seq.	60	12.9	14.3	9.5 (3-year)	

M: mitomycin, V: vindesine, P: cisplatin, E: etoposide, Vlb: vinblastine, HF: hyperfractionated, Vn: vinorelbine, NR: not reported, con.: concurrent, seq.: sequential.

ビンについて、full doseで2サイクルのシスプラチンとの併用化学療法を施行したのち、減量した新規抗癌剤+シスプラチンと放射線との同時併用のランダム化第II相試験を行った。生存期間中央値および3年生存率はゲムシタビン、パクリタキセル、ビノレルビン群、それぞれ17.2ヵ月、14.1ヵ月、17.7ヵ月、28%、19%、23%であった。¹³ また、Choyらはweeklyパクリタキセル+カルボプラチンとの同時併用のpilot研究を行い、生存期間中央値14から20ヵ月と良好な成績を報告している。¹⁴⁻¹⁶ ドセタキセルとの併用では、シスプラチン、ドセタキセル共に40 mg/m²をday 1, 8に投与し、胸部放射線と同時併用する第II相試験を行い、2年生存率54%であった。¹⁷ Gandaraらはシスプラチン+エトポシドと胸部放射線同時併用後にドセタキセルを逐次併用する第II相試験を行い、生存期間中央値26ヵ月、3年生存率36%と極めて良好な成績を報告している。¹⁸

「新規抗癌剤」を含む第III相試験

シスプラチンを含む第II世代と第III世代レジメンとの比較試験はIV期症例では多く行われたが、III期例では数少ない。2004年のAmerican Society of Clinical Oncology (ASCO)では、weeklyパクリタキセル+カルボプラチンと胸部放射線同時併用療法において、full doseのパクリタキセル+カルボプラチン導入化学療法の意義を検討する第III相試験結果がCALGBから報告された。生存期間中央値は導入化学療法群14ヵ月、対照群11.4ヵ月で有意差は認めず、共にシスプラチンを用いたこれまでの第III相試験の結果に比較して不良であった。¹⁹ 米国では第II相試験での良好な結果を基にweekly化学療法と放射線同時併用療法が一般臨床でも広く行われてきたが、evidence based medicineの重要性が再認識される試験結果であった。また、同様にカルボプラチン+パク

リタキセル導入化学療法後にweeklyカルボプラチン+パクリタキセルと胸部放射線同時併用を行い、経過観察群とweeklyパクリタキセル(地固め)群とにランダム化する試験では地固め群が有意に予後不良という驚くべき結果であった。²⁰ Hoosier Oncology Groupではシスプラチン+エトポシドと胸部放射線同時併用後にドセタキセル追加有無の比較試験を実施中である。

我が国ではWest Japan Thoracic Oncology Groupがマイトマイシン+ビンデシン+シスプラチン(MVP)と胸部放射線同時併用をコントロール群として、weeklyカルボプラチン+パクリタキセル、weeklyカルボプラチン+イリノテカンを試験治療とした第III相試験が現在進行中である。また、Okayama GroupではMVP+胸部放射線同時併用療法をコントロール群として、シスプラチン+ドセタキセル胸部放射線同時併用を試験治療とする第III相試験を施行中である。これらの結果から「新規抗癌剤」の役割が明確になるものと期待される。

新しい胸部放射線治療法

III期非小細胞肺癌に対する胸部放射線治療の意義は我が国での比較試験で確認されている。また、化学放射線同時併用療法でも局所での再発は30%程度に認められ、更なる局所療法の改善は必要である。放射線単独と1日3回の放射線治療(CHART)との比較試験ではCHART群が有意に予後良好であった。²¹ Ishikuraらはシスプラチン+ビノレルビン2コース後に1日3回照射し、土曜日、日曜日を休止するHARTの第2相試験を行い、MST24ヵ月、2年生存率50%と良好な成績を報告している。²² ECOGではカルボプラチン+パクリタキセル後に標準的胸部放射線とHARTを比較する第III相試験を行ったが、登録が予定より少なく、試験は途中で中止となった。結果はHART群がやや良好であるが、有意な

差は認めていない。²³ 今後 3D 照射等により、食道炎等の有害反応が低下し、局所効果が高まることが期待される。

分子標的薬剤

ゲフィチニブを中心とした「分子標的薬剤」がある種の肺癌に高い効果を示すこと、および基礎研究で放射線増感作用を示すことが報告されている。^{24,25} 従って III 期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法にゲフィチニブを組み込むことによって、更なる治療効果の改善が期待される。しかし、同時にゲフィチニブは間質性肺炎等の肺障害を引き起こすことが報告されており、また化学療法との同時併用においては、基礎研究で増感効果が示されていたにも拘わらず、その意義を示すことは出来なかった。従って、ゲフィチニブを用いた臨床試験においては、現在の標準治療の効果を下回ること無く、安全性に配慮することが特に重要である。現在 Japan Clinical Oncology Group (JCOG) では full dose のシスプラチン+ビノレルビン後にゲフィチニブと胸部放射線を同時併用する第 II 相試験を施行中である。

おわりに

切除不能 III 期非小細胞に対する現在の標準治療は full dose のシスプラチンを含む化学療法と胸部放射線同時併用療法であり、根治も期待できる治療法であると位置付けられる。2004 年 ASCO の報告から、evidence based medicine の重要性が再認識される。分子標的薬剤を用いた臨床試験の今後の展開に期待が持たれる。

REFERENCES

1. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol.* 2000;18:2981-2989.
2. Albain K, Scott C, Rusch V, et al. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:621.
3. Dillman R, Seagren S, Propert K, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1990;323:940-945.
4. Dillman R, Herndon J, Seagren S, et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1210-1215.
5. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:198-205.
6. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83:417-423.
7. 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.* 1992;326:524-530.
8. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol.* 1996;14:1065-1070.
9. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:2692-2699.
10. Curran D, Scott C, Langer C, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:621.
11. Pierre F, Maurice P, Gilles R, et al. A randomized phase III trial of sequential chemo-radiotherapy versus concurrent chemo-radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (GLOTGFPC NPC 95-01 study). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:312 (Abstr 1246).
12. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer.* 2004;46:87-98.
13. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer, Cancer and Leukemia Group B study 9431. *J Clin Oncol.* 2002;20:4191-4198.
14. Choy H, Devore RF 3rd, Hande KR, et al. A phase II study of paclitaxel, carboplatin, and hyperfractionated radiation therapy for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer (a Vanderbilt Cancer Center Affiliate Network Study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 200;47:931-937.
15. Choy H, Akerley W, Safran H, et al. Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:3316-3322.
16. Choy H, Safran H, Akerley W, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 1998;4:1931-1936.
17. Kiura K, Ueoka H, Segawa Y, et al. Phase I/II study of docetaxel and cisplatin with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2003;89:795-802.

18. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol*. 2003;21:2004-2010.
19. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy (CT/XRT) versus CT/XRT alone for regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial analysis of a randomized phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;23:618s.
20. Carter DL, Keller AM, Tolley RC, et al. A randomized phase III trial of combined paclitaxel, carboplatin, and radiation therapy followed by either weekly paclitaxel or observation in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;23:635s.
21. Saunders M, Dische S, Barrett A, et al. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. *Radiother Oncol*. 1999;52:137-148.
22. Ishikura S, Ohe Y, Nihei K, et al. A phase II study of hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) following induction cisplatin (CDDP) and vinorelbine (VNR) for stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (in press).
23. Belani CP, Wang W, Johnson DH, et al. Induction chemotherapy followed by standard thoracic radiotherapy (Std. TRT) vs. hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) for patients with unresectable stage IIIA & B non-small cell lung cancer (NSCLC): Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:622a.
24. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:2237-2246.
25. Williams KJ, Telfer BA, Stratford IJ, et al. ZD1839 ("Iressa"), a specific oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, potentiates radiotherapy in a human colorectal cancer xenograft model. *Br J Cancer*. 2002;86:1157-1161.