

局所進行非小細胞肺癌に対するパクリタクセル+カルボプラチン併用同時胸部放射線療法の検討

岸 一馬^{1,2}・岡崎 篤³・高谷久史²・
宮本 篤²・吉村邦彦²

要旨 — **目的.** 局所進行非小細胞肺癌に対するパクリタクセル+カルボプラチン併用同時胸部放射線療法の効果と副作用を検討する. **方法.** 2001年12月~2005年3月までにカルボプラチン+パクリタクセル併用同時胸部放射線療法を施行した切除不能III期非小細胞肺癌患者15例を対象とした. 治療は, パクリタクセル40 mg/m²とカルボプラチンAUC2(カルバートの式より算出)を第1, 8, 15, 22, 29, 36, 43日に投与し, 放射線照射を第1日より2.0 Gy/日×5回/週×6.5週(計66 Gy)で施行した. **結果.** 性別は男性12例, 女性3例, 年齢中央値は67歳であった. 放射線療法は, 13例に予定線量が照射された. 抗癌剤の投与回数は4~7回, 中央値6回であった. 治療効果は, PR13例, SD1例, PD1例で, 奏功率は86.7%であった. 副作用は全体に軽度で, grade3の食道炎は1例のみで, grade3/4の肺臓炎は認めなかった. 生存期間中央値は37.7ヵ月, 5年生存率は40.0%であった. **結語.** 局所進行非小細胞肺癌に対してパクリタクセル+カルボプラチン併用同時胸部放射線療法は有効な治療法で安全に実施することができる. (肺癌, 2007;47:855-859)

索引用語 — パクリタクセル, カルボプラチン, 非小細胞肺癌, 化学放射線療法

Weekly Paclitaxel and Carboplatin with Concurrent Radiation Therapy for Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Kazuma Kishi^{1,2}; Atsushi Okazaki³; Hisashi Takaya²;
Atsushi Miyamoto²; Kunihiko Yoshimura²

ABSTRACT — **Purpose.** The aim of this study was to evaluate the efficacy and toxicity of weekly paclitaxel and carboplatin with concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Patients and Methods.** Between December 2001 and March 2005, 15 patients with locally advanced unresectable stage III NSCLC were treated with concurrent chemoradiotherapy with carboplatin area under the concentration-time curve (AUC) of 2 and paclitaxel 40 mg/m² given on days 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43 during 66 Gy of thoracic radiotherapy. **Results.** Enrolled patients were 12 men and 3 women, with the median age of 67 years. Thirteen patients received the scheduled radiotherapy. The cycles of chemotherapy administered ranged from 4 to 7, with a median of 6. Overall toxicities were mild. Grade 3 esophagitis was noted in 1 patient, but there were no cases of grade 3/4 pneumonitis. The overall response rate was 86.7%. The median survival time and 5-year survival rate were 37.7 months and 40.0%, respectively. **Conclusion.** Weekly paclitaxel and carboplatin with concurrent radiation therapy is feasible and promising for locally advanced non-small cell lung cancer. (*JJLC*. 2007;47:855-859)

虎の門病院 ¹臨床腫瘍科, ²呼吸器センター内科, ³放射線科.
別刷請求先: 岸 一馬, 虎の門病院臨床腫瘍科, 〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2 (e-mail: kazumak@toranomon.gr.jp).

¹Department of Clinical Oncology, ²Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, ³Department of Radiology, Toranomon Hospital, Japan.

Reprints: Kazuma Kishi, Department of Clinical Oncology, Toranomon Hospital, 2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-8470, Japan (e-mail: kazumak@toranomon.gr.jp).

Received August 9, 2007; accepted October 1, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

KEY WORDS — Paclitaxel, Carboplatin, Non-small cell lung cancer, Chemoradiotherapy

はじめに

局所進行非小細胞肺癌患者に対する標準治療は、プラチナ製剤を含む化学放射線療法である。¹ 化学療法と放射線療法の併用時期に関しては、3つの無作為化比較試験で、同時併用のほうが逐次併用よりも生存期間を延長することが報告されている。²⁻⁴ この際の化学療法のレジメンとしては、シスプラチン+ビンデシン+マイトマイシン、² シスプラチン+ビンブラスチン、³ シスプラチン+ビノレルビン、⁴ が用いられている。

一方、Choyらは、カルボプラチン+パクリタキセルを毎週投与し、同時に放射線照射を行う治療を研究してきた。⁵⁻⁷ この治療は米国では実地診療としてひろく行われているが、⁷ 本邦における報告は少ない。⁸ われわれは、カルボプラチン+パクリタキセル併用同時胸部放射線療法の効果と安全性をみる pilot study を実施したので報告する。

対象と方法

2001年12月～2005年3月までに当院でカルボプラチン+パクリタキセル併用同時胸部放射線療法を施行した15例を対象とした。症例の選択基準は以下の通りである。組織診または細胞診で確定診断のついた非小細胞肺癌、切除不能なIIIA期またはIIIB期で根治照射が可能、肺野部分の照射野が片肺1/2を超えない、測定可能病変を有する、主要臓器機能が保たれている、年齢20歳以上75歳以下、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) が0～1、文書による説明と同意が得られている。除外規定は、重篤な合併症を有する、重篤な過敏症の既往歴、妊娠中あるいは授乳中、その他治療の遂行に重大な支障を来すと考えられる合併症を有する、である。

治療は、パクリタキセル 40 mg/m² とカルボプラチン AUC 2 (カルバートの式より算出) を第1, 8, 15, 22, 29, 36, 43日に投与し、放射線照射を第1日より2.0 Gy/日×5回/週×6.5週(計66 Gy)で施行した (Figure

1)。前投薬として、パクリタキセルの投与開始30分前までにデキサメタゾン 20 mg (第1日に過敏反応がない場合には以後10 mgに減量) とラニチジン 50 mg の点滴とジフェンヒドラン 50 mg の経口投与を行った。

放射線療法は、Linac 10 MV X線をを用い、gross tumor volume (GTV) を原発巣および転移リンパ節、clinical target volume (CTV) を原発巣、同側肺門リンパ節、気管分岐部リンパ節、両側上縦隔リンパ節として、40 Gyの時点で治療計画用CTを行い、46 Gyの時点で照射野をGTVの領域に縮小するとともに脊髄の防護を行う。この時のGTVには原発巣は必ず含め、転移リンパ節を可能な限り含める。

毒性の評価はNational Cancer Institute-Common Toxicity Criteria Version 2.0を用いた。

化学療法は、化学療法前(24時間以内)の白血球数3,000/μl未満、血小板数75,000/μl未満、38度以上の発熱、PS 3、上記以外のgrade 3以上の非血液毒性、が認められた場合に投与をskipし、それぞれ基準が回復次第、再開した。血液毒性によりskipした場合、次回から各抗癌剤の投与量を75%に減量する。一度減量した症例においては、さらなる減量は行わない。

放射線治療は、grade 4の白血球減少・血小板減少、38度以上の発熱、grade 2の肺臓炎、PS 3、上記以外のgrade 3以上の非血液毒性、が認められた場合に一時休止し、それぞれ基準が回復次第、再開した。

治療中止基準は、明らかな病変の進行、重篤な有害事象(敗血症性ショック、grade 4の非血液毒性)、患者の拒否または同意の撤回、有害事象などにより第9週までに治療を完遂できない、主治医が治療継続を困難と判断する、である。

抗腫瘍効果の判定は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumorの効果判定基準に基づいて実施し、治療開始日から起算した生存率の評価はKaplan-Meier法によった。

Day	1	8	15	22	29	36	43
Paclitaxel (40 mg/m ²)	○	○	○	○	○	○	○
Carboplatin (AUC 2)	△	△	△	△	△	△	△
Radiotherapy (66 Gy/ 33 fractions)	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑

Figure 1. Treatment schema.

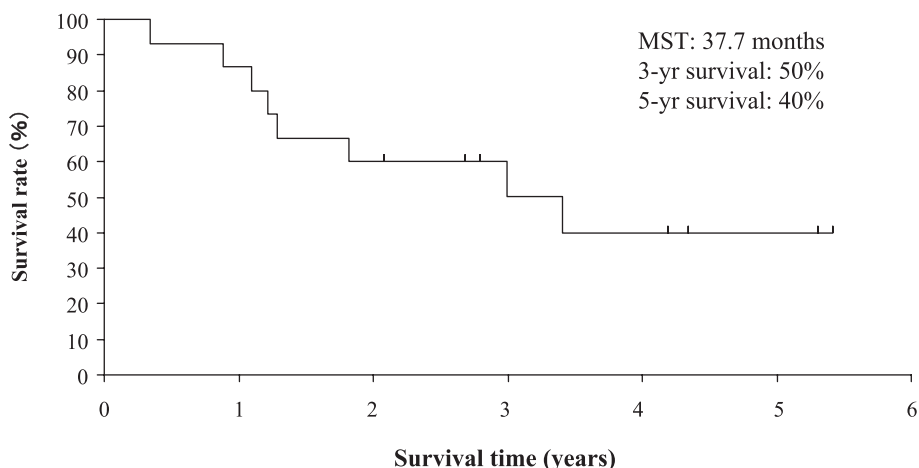
Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	Value
Number of patients	15
Sex, N	
Male	12
Female	3
Age, years	
Median	67
Range	39-75
ECOG performance status	
0	6
1	9
Stage	
IIIA	8
IIIB	7
Histology	
Squamous cell carcinoma	7
Adenocarcinoma	7
Non-small cell lung cancer	1

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Table 2. Adverse Events (n = 15)

Variable	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Leukocytopenia	0	8	5	0
Neutropenia	2	7	2	0
Anemia	2	1	0	0
Thrombocytopenia	0	0	1	0
Appetite loss	3	0	1	0
Nausea	4	0	1	0
Esophagitis	4	2	1	0
Pneumonitis	5	6	0	0

**Figure 2.** Overall survival.

成績

性別は男性 12 例，女性 3 例，年齢は 39～75 歳（中央値 67 歳）であった（Table 1）。喫煙歴は 13 例（86.7%）が有した。PS は 0 が 6 例，1 が 9 例で，病期は IIIA 期 8 例，IIIB 期 7 例であった。組織型は腺癌と扁平上皮癌が各 7 例で，1 例は非小細胞肺癌と診断された。

放射線療法は，13 例に 66 Gy の予定線量が実施された。照射が完遂できなかった 2 例の理由は，病変の進行が 1 例，grade 3 の食道炎による患者の治療拒否が 1 例であった。一方，抗癌剤の投与回数は 4～7 回（4 回 2 例，5 回 5 例，6 回 7 例，7 回 1 例）で，中央値は 6 回で

あった。投与中止の主な理由は白血球減少であった。

治療効果は，Partial response 13 例，Stable disease 1 例，Progressive disease 1 例で，奏功率は 86.7% であった。副作用は全体に軽度で，血液毒性では grade 3 の白血球減少が 5 例（33.3%），非血液毒性では grade 3 の食道炎が 1 例に認められたが，grade 3/4 の肺臓炎はなかった（Table 2）。

後治療として，手術が 1 例，カルボプラチン＋パクリタケセルの化学療法が 2 例に施行された。

再発は 10 例に認められ，初回再発部位は，遠隔転移 5 例（脳 2 例，胸水 2 例，肺内転移 1 例），原発巣 3 例，原発巣＋遠隔転移 2 例（胸水 1 例，胸水＋肺内転移 1 例）で

あった。なお、経過中に原発巣の再増大は7例(46.7%)に認められ、再増大が明らかでなかった症例は8例であった。

観察期間は4.2~65.9ヵ月、中央値32.7ヵ月で、中間無増悪生存期間は6.6ヵ月であった。全体の生存期間中央値は37.7ヵ月、3年および5年生存率はそれぞれ50.0%、40.0%であった(Figure 2)。

考 案

われわれは、局所進行非小細胞肺癌に対してカルボプラチン+パクリタクセル併用同時胸部放射線療法を行い、症例数は少ないものの、奏効率86.7%、中間生存期間37.7ヵ月、5年生存率40.0%と良好な成績が得られた。治療は、安全に実施可能で、重篤な副作用は認められなかった。

Choyら⁶は、パクリタクセル50 mg/m²+カルボプラチンAUC2の7週連続投与と同時放射線照射(総線量66 Gy)のスケジュールで多施設臨床第II相試験を実施し、1年および2年生存率は各々56.3%、38.3%、生存期間中央値は20.5ヵ月と報告した。われわれはこの治療スケジュールを参考にしたが、パクリタクセルの投与量は40 mg/m²に減量した。Endoら⁸による臨床第I相試験では、カルボプラチンをAUC2(6週投与)、総線量を60 Gyに固定し、パクリタクセルの推奨用量は45 mg/m²と決定された。全体の奏効率は72%(18例中13例)で、用量制限因子は肺毒性であった。

米国では、切除不能III期非小細胞肺癌患者を対象として、パクリタクセル+カルボプラチンと放射線療法の併用に関する3群間のランダム化第II相試験が行われた。arm1は、パクリタクセル200 mg/m²+カルボプラチンAUC6によるfull doseの化学療法を2コース施行後に放射線療法63 Gyを行う逐次療法群、arm2はfull doseの化学療法2コース後にパクリタクセル45 mg/m²+カルボプラチンAUC2を毎週投与し、放射線療法63 Gyを同時照射する導入/同時療法群、arm3はarm2の同時化学放射線療法後にfull doseの化学療法を2コース行う同時/地固め療法群である。各群の生存期間中央値は、arm1が13.0ヵ月、arm2が12.7ヵ月、arm3が16.3ヵ月であった。最も頻度の高いgrade3/4の副作用は食道炎で、arm1で3%、arm2で19%、arm3で28%と同時療法群に多かった。この研究ではRadiation Therapy Oncology Group 88-08の逐次化学放射線療法群の生存期間をhistorical controlとし、⁹ arm3の中間生存期間16.3ヵ月、arm2の13.7ヵ月より数字上は良い成績であったと報告している。本プロトコルでは、化学放射線療法後の地固め療法については規定しなかった。しかし、遠隔転移再発を7例に認めた

ことから、全身制御は不十分であり、地固め療法としてfull doseの化学療法を実施することが望ましいと考えられる。

今回の検討では、抗癌剤の投与回数が少ない症例が問題となった。その主な理由は白血球減少で、本試験では白血球数3,000/μl未満で当日の抗癌剤投与を中止としたが、実際には3,000/μlをわずかに下回る症例が多かった。Endoら⁸の第I相試験では好中球数1,000/μlで当日の化学療法を中止と規定しており、この基準に従うならばさらに抗癌剤が投与可能であったと考えられる。

放射線療法に関しては、とくに時間的線量配分において今なお単純分割照射法(1回照射線量2 Gyで週5回照射)が主として用いられている。しかし、局所制御率を向上させる目的で、有効性が単純分割照射法にまさる線量漸増照射法が研究され、¹⁰ われわれの施設ではこの照射法を臨床に応用している。今回報告した症例では、生存率は良好であったが、全身制御に加えて原発巣の制御率も必ずしも十分とはいえない成績であった。今後、原発巣制御が期待できる線量漸増照射法を採用することで、生存率の向上にも寄与しうると期待される。

局所進行非小細胞肺癌に対する治療として、カルボプラチン+パクリタクセル併用同時胸部放射線療法は選択肢の1つと考えられ、本邦で現在進行中の本レジメンを含む第III相試験の結果が待たれる。¹¹

REFERENCES

1. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol*. 2004;22:330-353.
2. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, 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.
3. Curran W Jr, Scott C, Langer C, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients (pts) with unresected stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): initial report of radiation therapy oncology group (RTOG) 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000;19:1891.
4. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, 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.
5. Choy H, Akerley W, Safran H, Clark J, Rege V, Papa A, et al. Phase I trial of outpatient weekly paclitaxel and concurrent radiation therapy for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12:2682-2686.

6. Choy H, Akerley W, Safran H, Graziano S, Chung C, Williams T, 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.
7. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*. 2005;23:5883-5891.
8. Endo M, Takada Y, Obayashi K, Kotani Y, Satouchi M, Kado T, et al. Weekly paclitaxel and carboplatin with concurrent radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: phase I study. *Radiat Med*. 2005;23:331-335.
9. Sause WT, Scott C, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, 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.
10. 岡崎 篤, 篠崎 淳, 馬場貞明, 前原忠行, 末松直美, 山口和克. 肺非小細胞癌の放射線治療における有効な照射法に関する臨床的研究. *日放腫会誌*. 1992;4:101-111.
11. Kimura T, Uejima H, Satouchi M, Nakagawa K, Hida T, Kawahara M, et al. Randomized, phase III study of mitomycin/vindesine/cisplatin (MVP) versus weekly irinotecan/carboplatin (IC) or weekly paclitaxel/carboplatin (PC) with concurrent thoracic radiotherapy (TRT) for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2007;25 (18 Suppl): 7530.