

肺癌の放射線治療

—肺癌診療ガイドライン改訂の要点ならびに展望—

新部 譲¹・早川和重¹

要旨 — 肺癌は日本人のがんによる死因の第一であり、克服しなければならない多くの課題がある。近年、放射線治療方法が物理学的に飛躍的に向上するとともに、化学療法との併用方法も工夫されるようになってきた。これらの研究成果が診療上応用するに十分な evidence があると考えられ、まとめられたのが肺癌診療ガイドラインである。筆者らは2005年の初回改訂版の改訂作業にかかわったことから、改訂の要点ならびに改訂後の重要な evidence について放射線治療の立場から概説する。(肺癌. 2008;48:1-4)

索引用語 — 肺癌, 放射線治療, 診療ガイドライン

Radiation Therapy for Lung Cancer: Overview of the Clinical Guidelines for Lung Cancer 2005 and Perspectives

Yuzuru Niibe¹; Kazushige Hayakawa¹

ABSTRACT — Lung cancer is one of the most important cancers in Japan, because it has been the highest cause of cancer deaths in Japan since 1998. Recently, treatment strategies of radiation therapy are improving strivingly owing to improvement of medical physics and development anti-cancer drugs concomitantly available to radiation therapy. The Clinical Guidelines for Lung Cancer were established by experts in 2003. In 2005, first revision was performed. We were engaged in the revision of the Clinical Cancer Guidelines for Lung Cancer and then, we reviewed these guidelines in terms of radiation oncology. (*JJLC*. 2008;48:1-4)

KEY WORDS — Lung cancer, Radiation therapy, Clinical guidelines

はじめに

肺癌は1998年以来、日本人のがんによる死因の第1位であり、克服しなければならない多くの課題を抱えている疾患である。2007年4月にはがん対策基本法も施行され、国の基本計画でも“10年で20%のがん死亡率の軽減”が掲げられているが、この目標を達成するには肺癌対策の一層の向上が必要なのは論を待たない。このように重要な疾患であるが故に、毎年多くの研究成果が肺癌では報告されている。その中で診療上応用するのに十分

な evidence があると考えられる研究成果を集めたのが、2003年にはじめてまとめられた肺癌診療ガイドラインであり、2005年に初回の改訂が行われた。

筆者らは放射線治療ガイドラインの改訂作業にかかわったことから、その改訂の要点ならびに改訂後の重要な evidence を放射線治療の立場から概説する。

なお、改訂に際し、推奨グレードが変更された項目はなかったが、重要な evidence が以下の項目で追加となった。

1. 定位放射線治療

¹北里大学医学部放射線科学。

別刷請求先：新部 譲, 北里大学医学部放射線科学, 〒228-8555 神奈川県相模原市北里 1-15-1 (e-mail: joe-n@hkg.odn.ne.jp)。

※第47回日本肺癌学会総会教育講演。

¹Department of Radiology, Kitasato University School of Medi-

cine, Japan.

Reprints: Yuzuru Niibe, Department of Radiology, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara-shi, Kanagawa 228-8555, Japan (e-mail: joe-n@hkg.odn.ne.jp)。

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Outcomes of Stereotactic Radiotherapy for Stage I Lung Cancer

Author	Total dose (Gy)	Dose per fraction (Gy)	BED (Gy ₁₀)	LCR	OS
Uematsu	62.5	12.5	140	96%	66%
Nagata	48	12	106	94%	79%
Arimoto	60	7.5	105	92%	NA
Onimaru	60	7.5	105	100%	NA

BED: biological effective dose, LCR: locoregional control rate, OS: overall survival, NA: not available.

(quoted from revised ref. 6 Fig. 1)

2. 粒子線治療

3. 脳転移のみの進展型小細胞肺癌 (extensive disease small cell lung cancer : ED-SCLC)
4. 放射線肺臓炎の事前予測因子

1. 定位放射線治療・粒子線治療

近年、放射線治療技術の発展はめざましく、小さな標的病巣に対して標的のみを狙い撃ちするいわゆる“ピンポイント照射”といわれる放射線治療法が急速に広まっている。“ピンポイント照射”にも大きく2つの流れがあり、通常のX線を用いて任意の方向からの照射を複数組み合わせて行う定位放射線治療と、X線とは線質の異なる陽子線や炭素線を用いて、標的の深さに合わせて大量の放射線を照射することができる粒子線治療とがある。

I期非小細胞肺癌の定位放射線治療については、2004年にOnishiらによる国内の大規模な遡及的調査の結果が公表された。¹ この研究成果は米国臨床腫瘍学会のoral presentationにも採択されるなど、世界中から注目された研究成果である。この研究成果が出る前は単施設からのみの小規模な研究成果であったが、良好な成績が得られていた (Table 1)。²⁻⁶ このことを多施設共同研究で確認したのがこの研究成果となる。観察期間中央値24か月で、5年生存率47%であり、従来の方法より良好な治療成績であった。さらに、手術可能な群のみの解析では3年生存率88.4%となっている。2007年に最新のデータが公表され、観察期間中央値38か月で、5年生存率47.2%との報告がなされている。⁷

粒子線治療については、炭素線治療によるI期非小細胞肺癌の5年生存率が放射線医学総合研究所から2003年に公表され、41%であった。⁸ 2007年になり、最新のデータが公表され、観察期間中央値59.2か月で、5年生存率50%と報告されている。⁹ 陽子線治療については2004年にロマリダ大学のBushらが公表した研究成果を採択した。これによるとI期非小細胞肺癌の3年原病生存率は72%であった。¹⁰

2. 脳単独転移のみの ED-SCLC

この点については、本ガイドライン文中には、“なお、小細胞肺癌で脳転移のみの進展型 (extensive disease : ED) 例の場合には5年以上生存する症例も報告されており、このような症例には積極的な治療を考慮する必要もある”と記載した。積極的な治療、と曖昧な表現になっているが、これは放射線治療を化学療法に追加することを意図している。

近年、oligometastases という概念が米国を中心に注目を集めている。¹¹ これは1個もしくは数個の遠隔転移のみの転移例が、画像診断、生化学的検査の進歩により容易にみつかるようになり、このような症例では転移部に局所治療 (手術や放射線治療) の追加の意義があるということを示唆した概念である。

また、oligo-recurrence という概念も生じてきた。^{12,13} これは、oligometastases のうち、原発巣が制御された遠隔再発の場合のみを示す概念である点が、oligometastases とは異なる。

いずれにしても、これらの概念を反映し、追加記載した背景がある。具体的な治療の方法については十分な報告がなされていないが、米国のMD Anderson Cancer Centerなどでも実地医療としてoligometastases やoligo-recurrence の治療が行われているという実情もあり、本ガイドラインにも掲載が必要と判断した。

3. 放射線肺臓炎の事前予測因子

近年の3次元治療計画により、容易に、線量—体積ヒストグラム解析という解析が実施できるようになった。このことにより、事前に症候性放射線肺臓炎の予測が可能になってきている。

症候性放射線肺臓炎の予測因子としては、V₁₀、V₂₀、平均肺照射線量など種々あるが、一番広く受け入れられているV₂₀について記載を加えた。V₂₀とは、20 Gy以上照射される正常肺の体積の両肺に対する割合を示す。

GrahamらはV₂₀が40%を超えないようにすることが重要であると報告した。¹⁴ Tsujinoらは化学療法を併

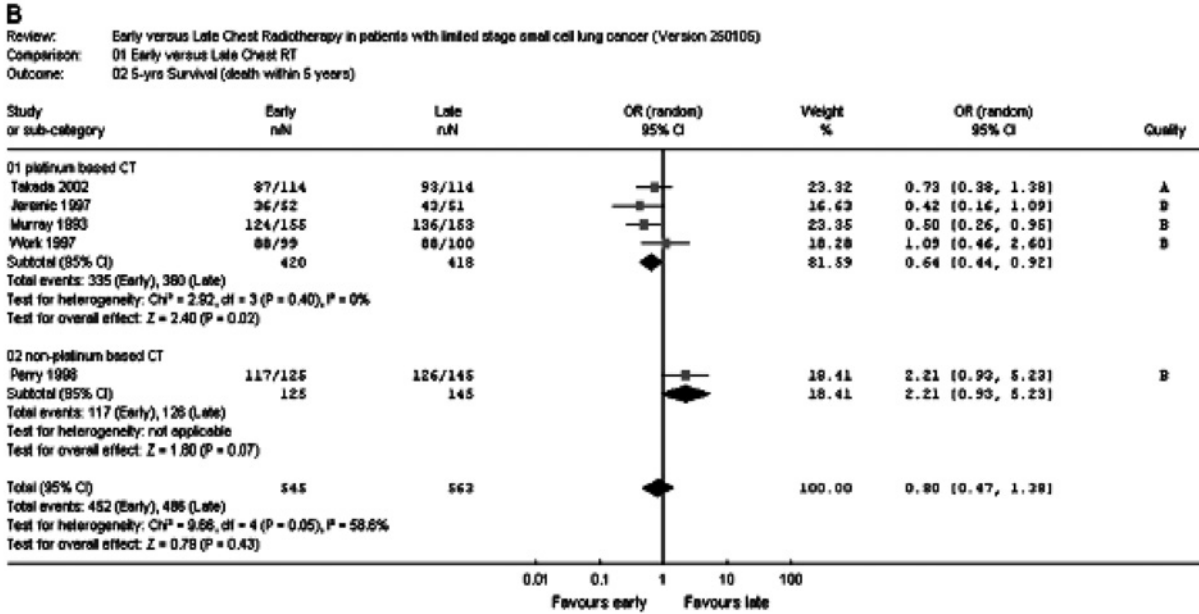


Figure 1. Meta-analysis of survival as a function of the timing of chest radiotherapy. (A) 2–3 year survival*; (B) 5-year survival.

(quoted from ref. 16 Figure 1: De Ruyscher D et al. Ann Oncol. 2006;17:543-552.)

Figure 1. Timing of chest radiation therapy and chemotherapy.

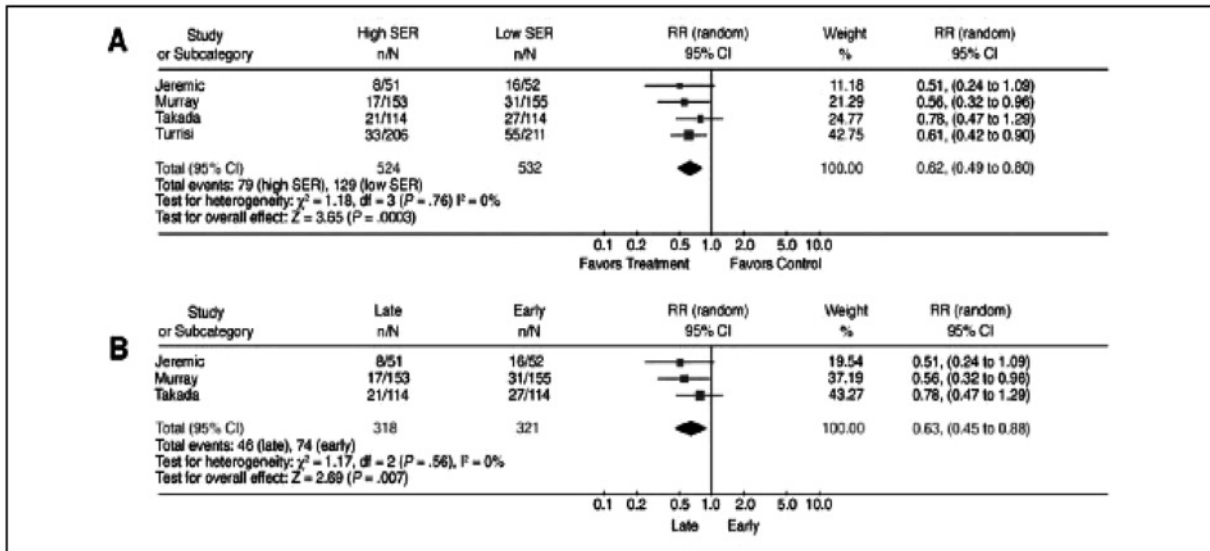


Fig 1. (A) The survival at 5 years as a function of the start of any treatment and the end of radiotherapy (SER). The relative risk (RR) for the 5-year survival is significantly in favor of the study arms with the lowest SER ($P = .0003$). (B) The survival at 5 years as a function of the timing of the chest radiotherapy. The RR for the 5-year survival is significantly in favor of the study arms with early radiotherapy ($P = .007$).

(quoted from ref. 17 Figure 1: De Ruyscher D et al. J Clin Oncol. 2006;24:1057-1063.)

Figure 2. Relationship between overall treatment time and total dose.

用した場合の症候性放射線肺臓炎はさらに低い V_{20} で生じることを示し、化学療法併用例では V_{20} が 25% を超えないように治療を計画することが推奨されると報告しており、この記載も加えた。¹⁵

4. 2005 年版後の evidence

改訂版後も多くの evidence が公表されているが、重要なものとして限局型小細胞肺癌 (limited disease small

cell lung cancer : LD-SCLC) における, 胸部照射と化学療法の併用時期ならびに, 総線量と全治療期間の関係でのメタアナリシスの研究成果がある (Figure 1, 2).^{16,17} 従来から LD-SCLC では胸部照射と化学療法の早期の併用が推奨されてきたが, このことがメタアナリシスにより確認され, さらに evidence level の高い推奨項目となった. 総線量と全治療期間の関係では, LD-SCLC では総線量を増加させるよりも全治療期間を延長させないことの方が治療成績の向上に寄与することが示された. これら 2 つの evidence からは LD-SCLC では短期間に intensive な治療 (胸部照射と化学療法) を施行することに意義があり, ただ単に線量増加を目指した治療はふさわしくないことが示されたといえる.

ED-SCLC にも新たな展開があり, 2007 年の米国臨床腫瘍学会の plenary session で発表された European Cooperative Oncology Group (ECOG) study の化学療法に反応した ED-SCLC 群は予防的全脳照射 (prophylactic cranial irradiation : PCI) を行うことで 1 年生存率が向上するという第 III 相試験の結果がある. 次回の改訂版で議論する必要のある項目である.

まとめ

次々報告される膨大な量の研究成果を信頼できる evidence の点からまとめたものが診療ガイドラインである. 2005 年版以降の evidence については現在検証中であり, 重要な evidence については来年度出版予定の次回の改訂版で反映する予定である.

REFERENCES

1. Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*. 2004;101:1623-1631.
2. Uematsu M, Shioda A, Suda A, Fukui T, Ozeki Y, Hama Y, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:666-670.
3. Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, Mizowaki T, Takayama K, Kokubo M, et al. Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:1041-1046.
4. Arimoto T, Usubuchi H, Matsuzawa T, et al. Small volume multiple non-coplanar arc radiotherapy for tumors of the lung, head & neck and the abdominopelvic region. In: Lemke HU, ed. *CAR'98 Computed assisted radiology and surgery*. Tokyo: Elsevier; 1998.
5. Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, Xu B, Fukumoto S, et al. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:126-135.
6. 新部 譲, 早川和重. I 期非小細胞肺癌に対する定位放射線照射. *呼吸器科*. 2005;7:119-125.
7. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol*. 2007;2 (Suppl 3):S94-100.
8. Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H, Koto M, Tsujii H, Mizoe JE, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2003;66:127-140.
9. Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N, Koto M, Sugawara T, Yashiro T, et al. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:750-758.
10. Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, Slater JM. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest*. 2004;126:1198-1203.
11. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13:8-10.
12. Niibe Y, Kazumoto T, Toita T, Yamazaki H, Higuchi K, Ii N, et al. Frequency and characteristics of isolated para-aortic lymph node recurrence in patients with uterine cervical carcinoma in Japan: a multi-institutional study. *Gynecol Oncol*. 2006;103:435-438.
13. Niibe Y, Kenjo M, Kazumoto T, Michimoto K, Takayama M, Yamauchi C, et al. Multi-institutional study of radiation therapy for isolated para-aortic lymph node recurrence in uterine cervical carcinoma: 84 subjects of a population of more than 5,000. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:1366-1369.
14. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:323-329.
15. Tsujino K, Hirota S, Endo M, Obayashi K, Kotani Y, Satouchi M, et al. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:110-115.
16. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2006;17:543-552.
17. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2006;24:1057-1063.