

ORIGINAL ARTICLE

限局型小細胞肺癌に対する化学療法同時併用
加速過分割照射の後方視的検討
—照射線量 45 Gy と 54 Gy との比較—

松浦寛司¹・勝田 剛¹・三浦慎一郎²・秦 雄介²・
稲田順也²・金原正志²・岩本康男³・影本正之¹

A Retrospective Analysis of Combination Treatment with Chemotherapy and Accelerated Hyperfractionated Thoracic Radiotherapy for Limited-stage Small-cell Lung Cancer —Comparison of 45 Versus 54 Gy—

Kanji Matsuura¹; Tsuyoshi Katsuta¹; Shinichiro Miura²; Yusuke Hata²; Junya Inata²; Masashi Kanehara²; Yasuo Iwamoto³; Masayuki Kagemoto¹

¹Department of Radiation Oncology, ²Department of Respiratory Medicine, ³Department of Medical Oncology, Hiroshima City Hospital Organization, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** In this study, we evaluated the efficacy of accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (AHF-TRT) with a high dose of 54 Gy for limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). **Methods.** We retrospectively assessed the results of nine patients treated with 45 Gy of AHF-TRT and 10 patients treated with 54 Gy between 2006 and 2012. The median patient age was 65 years, ranging from 50 to 72 years. There was one stage IIA patient, 12 stage IIIA patients and six stage IIIB patients. **Results.** The median survival time (MST) in the 45 Gy group was 23.6 months, whereas that in the 54 Gy group has not yet been reached. A comparison of the 45 and 54 Gy groups at two years showed overall survival rates of 33.3% vs. 60.0%, ($p = 0.3941$), with progression-free survival rates of 0% vs. 60.0% ($p = 0.0191$), in-field progression-free survival rates of 11.1% vs. 60.0% ($p = 0.1312$) and distant metastasis-free survival rates of 11.1% vs. 60.0% ($p = 0.0231$). No grade 3+ non-hematological adverse effects were observed. **Conclusions.** The outcomes obtained in this study suggest that dose escalation to 54 Gy on AHF-TRT for LS-SCLC is a promising modality for improving treatment results, with a low incidence of severe toxicities.

(JLCC. 2014;54:930-936)

KEY WORDS — Limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC), Accelerated hyperfractionation (AHF), Thoracic radiotherapy (TRT)

Reprints: Kanji Matsuura, Department of Radiation Oncology, Hiroshima City Hospital Organization, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, 7-33 Motomachi, Naka-ku, Hiroshima 730-8518, Japan.

Received August 26, 2014; accepted October 20, 2014.

要旨 — **目的.** 限局型小細胞肺癌に対する化学療法同時併用加速過分割照射による高線量照射 (54 Gy) の有用性を評価すること. **方法.** 2006~2012年に治療された45 Gy群9例と54 Gy群10例の治療成績を後方視的に検討した. 年齢は50~72歳 (中央値65歳), 病期はIIA:

IIIA: IIIB=1:12:6. **結果.** 生存期間中央値は, 45 Gy群で23.6カ月, 54 Gy群の全生存期間は中央値に達していない. 45 Gy群, 54 Gy群の2年全生存率, 2年無増悪生存率, 2年照射野内無増悪生存率, 2年無遠隔転移生存率はそれぞれ, 33.3% vs. 60.0% ($p = 0.3941$), 0% vs. 60.0%

地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立広島市民病院¹放射線治療科, ²呼吸器内科, ³腫瘍内科.
別刷請求先: 松浦寛司, 地方独立行政法人広島市立病院機構広

島市立広島市民病院放射線治療科, 〒730-8518 広島市中区基町7-33.
受付日: 2014年8月26日, 採択日: 2014年10月20日.

($p = 0.0191$), 11.1% vs. 60.0% ($p = 0.1312$), 11.1% vs. 60.0% ($p = 0.0231$)であった。グレード3以上の非血液毒性は両線量群ともに認められなかった。結論。54 Gyへの線量増加は有害事象リスクの増加なく、安全に施行可

能であり、治療成績を向上させる可能性が示唆された。

索引用語—— 限局型小細胞肺癌, 加速過分割照射, 胸部放射線治療

はじめに

現在、限局型小細胞肺癌 (limited-stage small-cell lung cancer: LS-SCLC) の標準的治療は、PE (CDDP+VP-16) 療法と加速過分割照射による胸部放射線治療 (accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy: AHF-TRT) の併用とされている。^{1,2} しかし、TRT について至適な線量分割法・照射線量は未だ明確にされていない。

こうした状況の中、線量増加の有用性を検討すべく、欧米では大規模な第 III 相無作為化比較試験 (RTOG 0538/CALGB 30610, EORTC 22074-08072) が進行中である。

当院では治療成績向上を目指し、Jeremic らの無作為化試験 (1997 年)³ の結果をもとに、2011 年より AHF-TRT の照射線量を 45 Gy/30 回/3 週から 54 Gy/36 回/3.6 週に増加した。今回、LS-SCLC に対する照射線量 45 Gy 群と 54 Gy 群の治療成績を後方視的に比較し、54 Gy 群の有用性と安全性を検討したので報告する。

対象と方法

当院にて、2006 年から 2012 年までに化学療法同時併用 AHF-TRT (1 回線量 1.5 Gy, 1 日 2 回照射) で治療された LS-SCLC 症例 19 例を検討対象とした。このうち 2006 年から 2010 年の 9 例は照射線量 45 Gy で、2011 年から 2012 年の 10 例は照射線量 54 Gy で治療された (照射線量 54 Gy の治療プロトコルは院内倫理委員会にて承認されている)。性別は男性: 女性 = 16 例: 3 例、年齢は 50~72 歳 (中央値 65 歳)、臨床病期は IIA: IIIA: IIIB = 1 例: 12 例: 6 例であった。症例背景を線量別に Table 1 に示す。原則として、化学療法第 1 コース目と同時に AHF-TRT を行い、その後 3 コースの化学療法を

追加した。第 1 コース目の化学療法レジメンには、17 例で PE 療法、2 例で CE (CBDCA+VP-16) 療法が用いられた。18 症例で予定通りに 4 コースの化学療法が実施された (PE 療法 4 コース: 15 例, CE 療法 4 コース: 1 例, PE 療法 1 コース+CE 療法 3 コース: 1 例, PE 療法 2 コース+CE 療法 2 コース: 1 例)。残りの 1 症例は、腎機能低下のために PE 療法 3 コースで初期治療が終了となった。

AHF-TRT は、肺、食道、脊髄などの正常臓器への照射線量を可能な限り低減するために、三次元治療計画 (不均質補正あり) にもとづいた 3 門以上の多門照射にて実施した。照射は、肉眼的腫瘍体積 (原発腫瘍+転移リンパ節) に同側肺門、気管分岐リンパ節、および上縦隔リンパ節を含めた予防領域照射 (36 Gy) と、肉眼的腫瘍体積に限局したブースト照射 (45 Gy 群: 9 Gy, 54 Gy 群: 18 Gy) にて行った。線量制約については、肺 V20: 25% 以下、脊髄最大線量: 40 Gy 以下を目標とした。治療因子を線量別に Table 2 に示す。肺 V20 中央値、食道 V15 中央値、総照射期間中央値は、45 Gy 群: 17%, 43%, 22 日, 54 Gy 群: 24%, 52%, 29 日であった。

初期治療にて、CR ないし good PR が得られた症例では予防的全脳照射 (prophylactic cranial irradiation: PCI) を行った (45 Gy 群: 4 例, 54 Gy 群: 8 例)。PCI の線量分割には、25 Gy/10 回/2 週 (1 回線量 2.5 Gy, 1 日 1 回照射) を用いた。経過観察期間は、45 Gy 群で 6.3~75.3 カ月 (中央値 23.7 カ月)、54 Gy 群で 8.1~37.7 カ月 (中央値 24.6 カ月) であった。

2 群間比較にはカイ 2 乗検定を用いた。生存率、照射野内無増悪率、無遠隔転移率などの算出には Kaplan-Meier 法を用い、有意差検定は Log-rank test、多変量解析は Cox 比例ハザードモデルにて行った。有害事象については、NCI-CTCAE ver.4.0 にもとづいて判定した。

結果

2014 年 8 月の時点における転帰は、45 Gy 群では有病生存 1 例、原病死 8 例であり、無病生存例は認められなかった。一方、54 Gy 群では無病生存 5 例、有病生存 1 例、原病死 4 例であった。2 年全生存率は、45 Gy 群: 33.3%, 54 Gy 群: 60.0% であったが、統計学的有意差は認められなかった ($p = 0.3941$) (Figure 1)。生存期間中央

Table 1. Patient Characteristics According to the Total Dose

Characteristics	Category	45 Gy	54 Gy
Years		2006-2010	2011-2012
No. of cases		9	10
Mean age (range)		65 (50-69)	66 (52-72)
Gender	Male : Female	8 : 1	8 : 2
Performance status	0 : 1	7 : 2	7 : 3
Stage	IIA : IIIA : IIIB	0 : 6 : 3	1 : 6 : 3

Table 2. Treatment Factors According to the Total Dose

Characteristics	Category	45 Gy	54 Gy
TRT			
OTT (range)		22 days (19-27)	29 days (23-30)
Lung	Median V20 (range)	17% (14-32)	24% (15-30)
	Median MLD (range)	8.7 Gy (6.6-15.3)	13.0 Gy (8.5-15.2)
Esophagus	Median V15 (range)	43% (18-59)	52% (31-65)
	Median MED (range)	15.2 Gy (6.0-23.3)	21.4 Gy (11.6-26.0)
Concurrent CHT	PE : CE	8 : 1	9 : 1
PCI	Yes : No	4 : 5	8 : 2

Abbreviations: TRT, thoracic radiotherapy; OTT, overall treatment time; MLD, mean lung dose; MED, mean esophageal dose; CHT, chemotherapy; PE, CDDP + VP-16; CE, CBDCA + VP-16; PCI, prophylactic cranial irradiation.

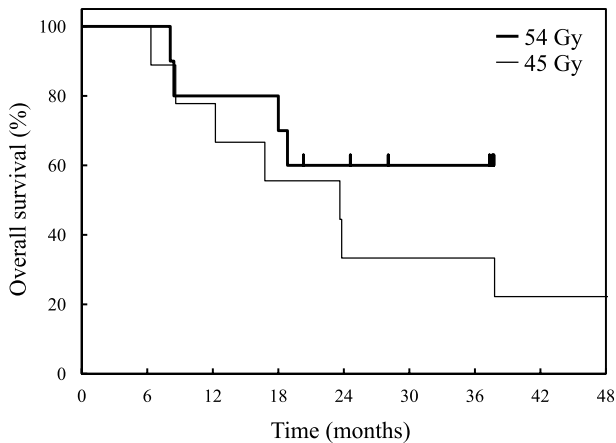


Figure 1. Overall survival. The 1-, 2- and 3-year overall survival rates were 77.8%, 33.3% and 33.3%, respectively, in the 45 Gy group, versus 80.0%, 60.0% and 60.0%, respectively, in the 54 Gy group ($p=0.3941$).

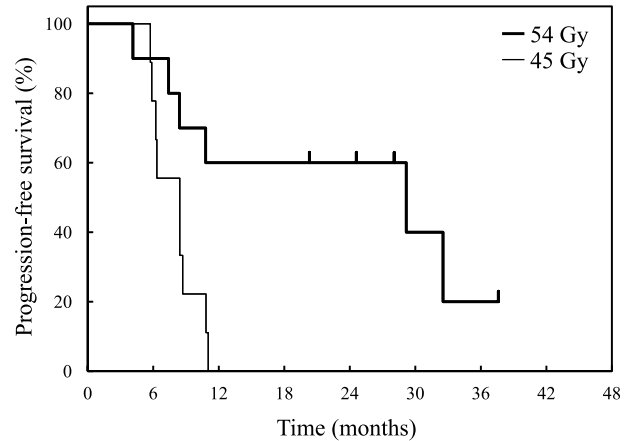


Figure 2. Progression-free survival. The 1-, 2- and 3-year progression-free survival rates were 0%, 0% and 0%, respectively, in the 45 Gy group, and 60.0%, 60.0% and 20.0%, respectively, in the 54 Gy group ($p=0.0191$).

値は、45 Gy 群で 23.6 カ月、54 Gy 群の全生存期間は中央値に達していない。2 年無増悪生存率および無増悪生存期間中央値は、45 Gy 群：0%，8.4 カ月、54 Gy 群：60.0%，29.2 カ月であり、54 Gy 群で有意に良好であった ($p=0.0191$) (Figure 2)。

初発増悪部位について、照射野内増悪症例は、45 Gy 群：1 例 (11%)、54 Gy 群：1 例 (10%)、照射野外増悪症例 (遠隔、対側肺門、下縦隔) は 45 Gy 群：6 例 (67%)、54 Gy 群：5 例 (50%)、照射野内および照射野外増悪症例は 45 Gy 群：2 例 (22%)、54 Gy 群：0 例 (0%) であった。照射野外増悪症例のうち、遠隔転移は 45 Gy 群：5 例 (88%)、54 Gy 群：4 例 (80%) に認めた。初発遠隔転移の部位は、45 Gy 群では脳：2 例、骨：2 例、肺：1 例、胸膜：1 例、54 Gy 群では脳：2 例、肺：1 例、骨：1 例、肝臓：1 例、髄膜：1 例であった (重複あり)。

照射野内増悪を認めた症例は、45 Gy 群：4 例 (44%)、54 Gy 群：4 例 (40%) であった。2 年照射野内無増悪率および照射野内無増悪期間中央値は、45 Gy 群：30.0%、23.6 カ月、54 Gy 群：75.0%、32.5 カ月であった。照射野内無増悪率は 54 Gy 群で良好な印象であったが、両線量群間に統計学的有意差は認められなかった ($p=0.3345$)。照射野内増悪までの期間は、45 Gy 群：6.7~23.6 カ月 (中央値 9.6 カ月)、54 Gy 群：14.0~36.2 カ月 (中央値 23.9 カ月) であった。2 年照射野内無増悪生存率および照射野内無増悪生存期間中央値は、45 Gy 群：11.1%、10.8 カ月、54 Gy 群：60.0%、32.5 カ月であった。照射野内無増悪生存率も 54 Gy 群で良好な印象であったが、両線量群間に統計学的有意差は認められなかった ($p=0.1312$) (Figure 3)。照射野内増悪症例のうち原発巣再発は両群ともに 1 例のみであった。54 Gy 群の原発巣再発症例は、病理組織

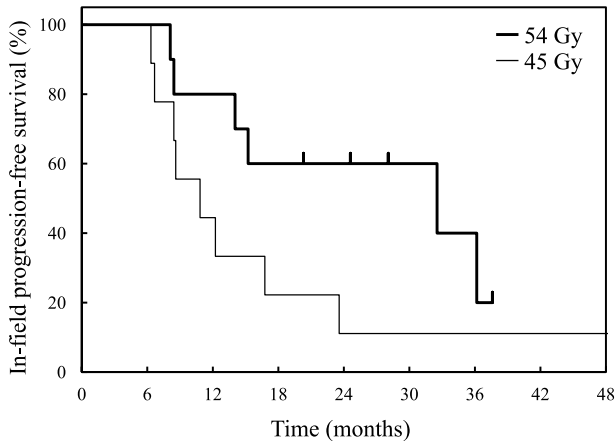


Figure 3. In-field progression-free survival. The 1-, 2- and 3-year in-field progression-free survival rates were 44.4%, 11.1% and 11.1%, respectively, in the 45 Gy group, and 80.0%, 60.0% and 40.0%, respectively, in the 54 Gy group ($p=0.1312$).

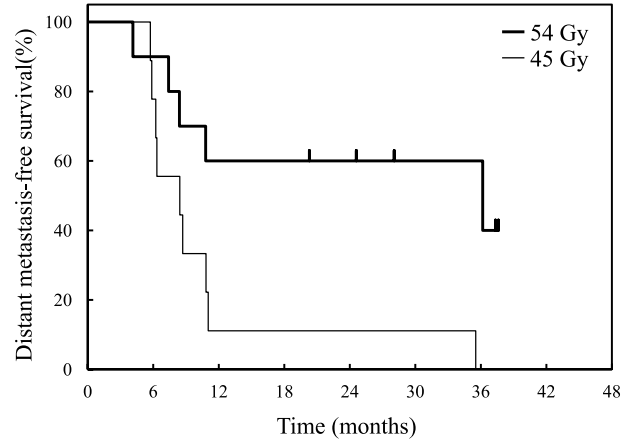


Figure 4. Distant metastasis-free survival. The 1-, 2- and 3-year distant metastasis-free survival rates were 11.1%, 11.1% and 0%, respectively, in the 45 Gy group, and 60.0%, 60.0% and 60.0%, respectively, in the 54 Gy group ($p=0.0231$).

Table 3. Clinical and Treatment Characteristics for Progression-free and Distant Metastasis-free Survival

Characteristics	Category	PFS		DMFS	
		Univariate analysis (p-value)	Univariate analysis (p-value)	Multivariate analysis (p-value)	Multivariate analysis (p-value)
Gender	Male vs. Female	0.2507	0.1445		
Age	≤65 vs. ≥66 years	0.3323	0.3259		
PS	0 vs. 1	0.9077	0.9701		
Stage	IIA/IIIA vs. IIIB	0.0504	0.0341		0.0148
Total dose	45 Gy vs. 54 Gy	0.0191	0.0231		0.0122

Abbreviations: PS, performance status; PFS, progression-free survival; DMFS, distant metastasis-free survival.

型が腺癌成分を含む混合型小細胞癌であり、32.5カ月時に原発巣の再発と診断された。救済手術が行われたが、病理所見は腺癌の診断であり、小細胞癌の成分は認められなかった。照射野内リンパ節再発は両群ともに3例に認めた。45 Gy群の照射野内リンパ節再発はいずれも肉眼的腫瘍体積からの再発であった。54 Gy群の照射野内リンパ節再発のうち1例は、29.2カ月時に予防領域照射野外（対側下縦隔リンパ節）に再発し、その7カ月後に予防領域照射野内（対側下部気管傍リンパ節）に再発を来した。

遠隔転移を認めた症例は、45 Gy群：7例（78%）、54 Gy群：5例（50%）であり（ $p=0.2101$ ）、脳転移は、45 Gy群：3例（43%）、54 Gy群：2例（40%）に認めた（ $p=0.5099$ ）。脳転移についてPCI施行の有無でみると、PCI施行群：12例中3例（25%）、PCI非施行例：7例中2例（29%）であり、両群間に有意差は認められなかった（ $p=0.8646$ ）。2年無遠隔転移率および無遠隔転移期間中央値は、45 Gy群：15.6%、8.7カ月、54 Gy群：60.0%、

36.2カ月であり、54 Gy群で良好な有意差傾向を認めた（ $p=0.0775$ ）。遠隔転移症例における初発遠隔転移までの期間は、45 Gy群：5.7～35.5カ月（中央値8.7カ月）、54 Gy群：4.1～36.2カ月（中央値8.4カ月）であり、両線量群間でほぼ同等と思われた。2年無遠隔転移生存率および無遠隔転移生存期間中央値は、45 Gy群：11.1%、8.4カ月、54 Gy群：60.0%、36.2カ月であり、54 Gy群で有意に良好であった（ $p=0.0231$ ）（Figure 4）。

両線量群間に有意差を認めた無増悪生存率および無遠隔転移生存率に関しては、線量以外の因子（性別、年齢、PS、病期）についても単変量解析を行った。無増悪生存率に関しては、IIA/IIIA期がIIIB期と比較して良好な有意差傾向を認めたものの、線量以外に有意な予後因子は認められなかった。無遠隔転移生存率に関しては、病期も有意な予後因子であった（ $p=0.0341$ ）。線量、病期の2因子で多変量解析を行ったところ、無遠隔転移生存率における最も重要な予後因子は「線量」という結果であった（ $p=0.0122$ ）（Table 3）。

Table 4. Non-hematological Toxicities According to the Total Dose

Adverse event		45 Gy	54 Gy
Esophagitis	Grade 2	4 (44%)	9 (90%)
	Grade 3/4/5	0 (0%)	0 (0%)
Esophageal pain	Grade 1	3 (33%)	6 (60%)
	Grade 2	0 (0%)	2 (20%)
	Grade 3/4/5	0 (0%)	0 (0%)
Pneumonitis	Grade 2	1 (11%)	2 (20%)
	Grade 3/4/5	0 (0%)	0 (0%)

化学療法同時併用 AHF-TRT の非血液毒性を Table 4 に示す。放射線肺臓炎、放射線食道炎を含めグレード 3 以上の非血液毒性は両線量群ともに認められなかった。グレード 2 放射線肺臓炎は、45 Gy 群 1 例 (11%) / 54 Gy 群 2 例 (20%) に認めたが、両線量群間で有意差は認められなかった ($p=0.5957$)。グレード 2 放射線食道炎は、45 Gy 群 4 例 (44%) / 54 Gy 群 9 例 (90%) に認め、54 Gy 群で有意に高率にみられた ($p=0.0329$)。しかし、グレード 2 放射線食道炎により照射休止した症例は、両線量群ともに認められなかった。

考 察

現時点において、PE 療法と AHF-TRT (推奨線量 45 Gy/30 回/3 週) の同時併用が LS-SCLC の標準治療と考えられている。^{1,2} 推奨線量 45 Gy の根拠となっている intergroup 0096 (RTOG 88-15/ECOG 3588) 試験における AHF-TRT 群の治療成績は、2 年生存率 47%、5 年生存率 26%、生存期間中央値 23 カ月と報告されている。⁴ 一方、実地臨床の治療成績 (本邦 5 施設のデータ集計) においても、2 年生存率 44~60%、生存期間中央値 22~27 カ月と intergroup 0096 試験とほぼ同等の結果が示されている。⁵ しかし、これらの治療成績は決して満足できるものではなく、改善の余地があるとされている。

intergroup 0096 試験では、治療強度の高い AHF-TRT 群の局所再発および遠隔転移が通常分割照射群と比較して有意に低率であり、局所治療の強度を高めることが局所制御率改善のみならず生存率改善にも繋がるとしている。⁴ 局所制御率向上、すなわち照射野内無増悪率向上のためには、線量分割法、照射方法の工夫、照射線量増加などを勘案する必要がある。こうした状況の中、欧米では線量増加の有用性を検討する大規模な 2 つの第 III 相無作為化比較試験が進行中である。米国の RTOG 0538/CALGB 30610 試験では、標準線量群 (AHF, 45 Gy/30 回/3 週) と高線量群の比較が行われている。パート 1

部分で、後期加速過分割照射 (照射前半は 1 日 1 回照射、照射後半に 1 日 2 回照射、61.2 Gy/34 回/5 週) と通常分割照射 (1 日 1 回照射、70 Gy/35 回/7 週) の異なる線量分割での高線量照射が評価された。途中評価で毒性が少なかった通常分割照射が選択され、現在パート 2 部分において標準線量群との無作為化比較試験が進行中である。欧州の EORTC 22074-08072 では、標準線量群と通常分割での高線量群 (66 Gy/33 回/6.5 週) の比較が行われている。至適な線量分割法、照射線量が明確なることを期待し、これらの第 III 相無作為化比較試験の結果を待ちたい。

今回の検討において、照射野内無増悪率、照射野内無増悪生存率、および全生存率は 54 Gy 群で良好な印象であったが、45 Gy 群と 54 Gy 群の間に有意差は認められなかった。照射野内無増悪率に有意差が認められなかったことに関しては、54 Gy 群の照射野内増悪症例の 2 例が影響していると思われる。2 例のうちの 1 例は、混合型小細胞癌の腺癌成分のみの再発を来した症例であり、小細胞癌成分は制御されていた。もう 1 例は照射野内予防領域にリンパ節再発を来した症例で、照射野外の対側下縦隔リンパ節再発から照射野内の対側下部気管傍リンパ節へ転移を来した可能性が考えられる。この 2 症例について、狭義の意味で小細胞肺癌が照射野内制御されていると考えるならば、いずれの症例も 3 年以上の生存期間が得られていることより、照射野内無増悪率向上が長期生存に繋がる可能性が示唆される。一方、無遠隔転移生存率および無増悪生存率は 54 Gy 群で有意に良好であった。照射野内無増悪期間中央値に注目すると、54 Gy 群は 45 Gy 群と比較して約 9 カ月長く、また無遠隔転移期間中央値は 54 Gy 群が約 28 カ月長かった。これらの結果からは、線量増加による照射野内治療強化によって照射野内無増悪期間および無遠隔転移期間の延長が得られ、その結果として無増悪生存率向上が得られた可能性が推察される。

これまでに、LS-SCLC に対する AHF-TRT での高線量照射の臨床試験としていくつか報告がある。NCCTG 95-20-53 (第 II 相試験) では、導入化学療法 (PE 療法) 3 コース後に、60 Gy/40 回/6 週 (30 Gy/2 週間 + 照射休止 2 週間 + 30 Gy/2 週間) の AHF-TRT と PE 療法 2 コースを同時併用で行い、2 年生存率、5 年生存率、生存期間中央値は、46%、29%、22 カ月であったと報告している。⁶ 残念ながら、この結果は intergroup 0096 試験と同等程度の治療成績であり、期待されたような治療成績向上は得られていない。放射線生物学の観点からは、2 週間の休止期間による総照射期間延長が照射期間中の腫瘍加速再増殖を招き、線量増加による効果が相殺されたことがその理由として推察される。LS-SCLC に対する化学放射線

療法で良好な治療成績を得るには、化学療法開始から放射線治療開始までの期間、総照射期間、化学療法開始から放射線治療終了までの期間を可能な限り短縮することが望ましいとされている。^{7,8} 照射期間を含め、総治療期間が延長しないような治療プロトコルを勘案すべきと考える。Jeremic らは、照射休止期間を設けない 54 Gy/36 回/3.6 週の AHF-TRT と化学療法(低用量 CE 連日投与)の早期同時併用群と後期同時併用群を比較する無作為化試験を行い、2 年生存率、5 年生存率、生存期間中央値は、早期併用群で 71%、30%、34 カ月、後期併用群で 53%、15%、26 カ月と早期併用群で有意に良好であったと報告している。³ 当院では、Jeremic らの報告をもとに、2011 年より AHF-TRT の照射線量を 54 Gy に増加した。今回の検討からは、当院で実施した 54 Gy の AHF-TRT の短期治療成績は、Jeremic らの早期同時併用群の治療成績とほぼ同等の良好な結果が得られたと考えている。

有害事象に関しては、グレード 3 以上の放射線食道炎は上述した臨床試験の AHF-TRT 群で高率に生じている (intergroup 0096 : 32%, NCCTG 95-20-53 : 25%, Jeremic らの早期同時併用群 : 29%)。当院では、45 Gy 群および 54 Gy 群ともに、放射線食道炎を含めグレード 3 以上の有害事象は認められなかった。この点については、照射技術が大きく関係していると考えている。上述した臨床試験や、AHF-TRT の最大耐容線量を 45 Gy/30 回/3 週とした CALGB 8837 など 1990 年代の臨床試験では、三次元放射線治療ではなく、二次元放射線治療が用いられていた。⁹ 二次元放射線治療では、腫瘍や周囲正常臓器の位置を大まかに推測して設定した広い照射野での対向 2 門照射が基本であった。上述の臨床試験の予防領域照射では、縦隔が広範囲に含まれる前後対向 2 門照射が用いられており、食道の広範囲に標的と同等の線量が照射されるためにグレード 3 以上の放射線食道炎が高率に生じたと考えられる。現在の主流である三次元放射線治療では、腫瘍輪郭や周囲正常臓器の幾何学的構造や位置を正確に把握して、周囲臓器を適切に外す照射野と照射方向を設定できるため、食道や肺への線量を可能な限り抑えながら腫瘍へ高線量を集中させることが可能である。今回の検討において、グレード 3 以上の放射線食道炎は認められなかったが、グレード 2 放射線食道炎は 54 Gy 群で有意に高率に認められた。照射線量増加に伴う食道線量の増加がその導因である。グレード 2 放射線食道炎とは、食道痛による嚥下困難や経口摂取低下は患者の quality of life や PS の低下に繋がるため、可能な限り食道線量低減を目指すべきである。現在進行中の RTOG 0538/CALGB 30610 試験や EORTC 22074-08072 試験を含め、最近の臨床試験には三次元放射線治療が用いられており、治療成績向上のみならず有害事象の軽減も期待

されている。当院の放射線治療は、原則として多門照射にて行っており、今回の 54 Gy 照射においても、グレード 3 以上の有害事象なく安全に照射実施可能であったと考えている。

医療費についても考察する。RTOG 0538/CALGB 30610 の試験アームとして設定された後期加速過分割照射 (61.2 Gy/5 週)、通常分割照射 (70 Gy/7 週) は、標準治療である AHF (45 Gy/3 週) より総照射期間が 2 週間ないし 4 週間程度延長するため、入院期間の 2 週間ないし 4 週間程度の延長を余儀なくされる。一方、AHF による 54 Gy/3.6 週での高線量照射であれば、3 日間のみ総照射期間延長、入院期間延長で済ませられる。入院期間をもとに、初期治療(放射線治療および PE/CE 計 4 コース)にかかる医療費を線量分割別に試算すると(放射線治療にかかる費用および現時点での広島市立広島市民病院における diagnosis procedure combination/per diem payment system (DPC/PDPS) に基づく入院基本料のみで算出)、AHF (54 Gy/3.6 週) : 2,028,440 円、後期加速過分割照射 (61.2 Gy/5 週) : 2,188,540 円、通常分割照射 (70 Gy/7 週) : 2,440,240 円となり、AHF (54 Gy/3.6 週) 照射が医療費を最も低く抑えられる高線量照射方法と思われる。医療費削減が叫ばれる我が国においては、医療費増加を抑えつつ治療成績向上が期待できる AHF (54 Gy/3.6 週) は、合理的かつ妥当な治療法の一つとして受け入れられやすいと考える。

本研究の限界として、症例数が少なく観察期間も短いこと、後方視的検討であることがまず挙げられる。また、54 Gy 群において無増悪生存率および無遠隔転移生存率の有意な向上が得られたものの、照射野内無増悪率の有意な向上は認められなかった。この結果からは、線量増加による生存率向上を裏付けできなかったと言わざるを得ない。さらに言うならば、無増悪生存率および無遠隔転移生存率の向上は、再発後の後治療やサポーターケアなどの進歩も影響していると思われる。しかし、54 Gy 群の照射野内再発 4 症例に、腺癌成分のみの再発と照射野外リンパ節再発からの照射野内へのリンパ節転移という特殊な再発形式 2 例が含まれていることを考慮するならば、線量増加による照射野内無増悪率向上の可能性は十分あると思われ、症例数を増加した上での前向き研究が期待される。今回の結果をもとに、広島赤十字・原爆病院、県立広島病院、当院の三施設共同で“限局型小細胞肺癌に対する胸部放射線療法線量増加に関する第 II 相試験”を開始する予定である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Socinski MA, Bogart JA. Limited-stage small-cell lung cancer: the current status of combined-modality therapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:4137-4145.
2. “日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン 2014 年版 LD-SCLC・PCI”. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン (最新版). 2014.
3. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol.* 1997;15:893-900.
4. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki 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.
5. 永田 靖, 兼安祐子, 齊藤吉弘, 辻野佳世子, 畑山佳臣, 江原 威. 小細胞肺癌に対する放射線治療—JASTRO シンポジウムのまとめ—. 肺癌の外科治療. 日本放射線腫瘍学会第 21 回学術大会調査報告集. 2008:27-30.
6. Schild SE, Bonner JA, Hillman S, Kozelsky TF, Vigliotti AP, Marks RS, et al. Results of a phase II study of high-dose thoracic radiation therapy with concurrent cisplatin and etoposide in limited-stage small-cell lung cancer (NCCTG 95-20-53). *J Clin Oncol.* 2007;25:3124-3129.
7. 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.
8. 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.
9. Choi NC, Herndon JE 2nd, Rosenman J, Carey RW, Chung CT, Bernard S, et al. 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. *J Clin Oncol.* 1998;16: 3528-3536.