

REVIEW ARTICLE

## N2 切除可能非小細胞肺癌に対する化学放射線療法の可能性 (WJOG5008L より)

佐々木智成<sup>1</sup>・瀬戸貴司<sup>2</sup>・大賀才路<sup>3</sup>・吉武忠正<sup>4</sup>

### The Possibility of Definitive Chemoradiotherapy for Patients with Resectable Stage IIIA N2 Non-Small Cell Lung Cancer

Tomonari Sasaki<sup>1</sup>; Takashi Seto<sup>2</sup>; Saiji Ohga<sup>3</sup>; Tadamasu Yoshitake<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology Informatics & Network, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan;

<sup>2</sup>Department of Thoracic Oncology, National Kyushu Cancer Center, Japan; <sup>3</sup>Department of Clinical Radiology, <sup>4</sup>Department of Comprehensive Clinical Oncology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan.

**ABSTRACT** — The 2014 edition of the clinical guidelines for lung cancer in Japan included the following description, “Surgical resection may be considered after induction therapy for patients with clinical N2-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC).” However, the definition of resectable lung cancer may vary from institution to institution, and preoperative chemotherapy regimens and radiation doses have not been standardized. Moreover, large-scale clinical trials including INT0139, EORTC08941 could not prove the significance of surgery in combination with preoperative treatment for patients with stage III NSCLC. Recently, chemoradiotherapy has been associated with improved clinical outcomes in patients with unresectable stage III NSCLC. Some phase II trials have shown 2-year overall survival rates of 40-80%; thus, with appropriate patient selection, some patients with resectable stage III NSCLC may be completely cured with chemoradiotherapy. The West Japan Oncology Group, which has been developing a new treatment strategy for patients with unresectable stage III NSCLC, reported the first results of WJOG5008L at ASCO2015. We review the possible use of chemoradiotherapy in the treatment of patients with resectable stage III NSCLC with reference to the first results from WJOG5008L.

(JLCC. 2015;55:982-985)

**KEY WORDS** — Definitive chemoradiotherapy, Resectable stage IIIA NSCLC, Guideline, Clinical trial

**要旨** — 臨床病期 N2-IIIa 期非小細胞肺癌に対して 2014 年版の肺癌診療ガイドラインでは、導入療法後に外科切除を行うことを考慮しても良い (グレード C1) とされている。しかしながら、一口に切除可能といってもその対象は施設ごとに異なっていることも多く、また術前治療の内容 (化学療法レジメンや放射線の線量) についても未だ標準的なものはない。また大規模な臨床試験である INT0139 や EORTC08941 では、いずれも術前治療 + 外科治療の意義を証明できていない。近年、III 期切除不能進行肺癌に対する化学療法・放射線療法の治療成績は大きく進歩を遂げている。いくつかの第 II 相試験で

は 2 年生存率で 40~80% 程度の成績が報告されており、切除可能症例においても適切な症例を選択すれば化学放射線療法により治療が期待できる集団があるかもしれない。西日本癌研究機構では切除不能 III 期肺癌に対してこれまでも新たな治療戦略を開発してきており、2015 年の米国臨床腫瘍学会では WJOG5008L の試験結果を発表した。本稿ではその結果の一部を参照しながら切除可能 IIIa 期 N2 肺癌に対する化学放射線療法の可能性を検討する。

**索引用語** — 根治的放射線療法, 切除可能 IIIa 期 N2 非小細胞肺癌, ガイドライン, 臨床試験

<sup>1</sup>九州大学大学院医学研究院放射線医療情報・ネットワーク講座; <sup>2</sup>九州がんセンター呼吸器腫瘍科; 九州大学大学院医学研究院 <sup>3</sup>臨床放射線科学, <sup>4</sup>九州連携臨床腫瘍学。

※第 55 回日本肺癌学会学術集会シンポジウム 11 「切除可能 N2 肺がん」。

cN2-IIIa 期非小細胞肺癌において、外科的切除可能例は多く存在するものの、一般には5年生存率で30~40%程度と言われており、後に遠隔転移などで再発する症例も多い。このためすでに微小遠隔転移を伴った病期とも考えられ、切除の是非が問われている。cN2-IIIa 期肺癌に対する外科治療単独あるいは同時化学放射線療法の結果は5年生存割合でそれぞれ10%前後、15~20%程度と報告されており、Suzuki らによれば手術例の再発のほとんどが遠隔転移であるとされている。<sup>1</sup> また Yoshino らの報告においても IIIa 期の手術成績は病理学的にリンパ節腫大が単発なのか、多発なのかによって予後が異なっており、IIIa 期という病期は腫瘍学的には極めて不均一な集団と考えられる。<sup>2</sup>

III 期非小細胞肺癌に対する標準治療は根治的放射線療法であるとする一方で、近年は導入化学療法後の手術において有意に予後を改善するというメタアナリシスが報告されており、III 期ではベネフィットがあると考えられている。<sup>3</sup> また、さらに trimodality として術前化学放射線療法とその後の手術を組み合わせ、比較的良好な治療成績の報告もみられる。このため現在 NCCN のガイドラインでは IIIa 期に対する術前化学放射線療法の位置づけは一つのオプションとして記載されている。また本邦の肺癌診療ガイドラインの最新版（2014年）でも“臨床病期 IIIa 期 N2 非小細胞肺癌に対して、導入療法後に外科切除を行うことを考慮しても良い（グレード C1）”とされている。しかしながら、一口に切除可能といってもその対象は施設ごとに異なっていることも多く、術前治療の内容（化学療法レジメンや放射線の線量）についても未だ標準的なものはない。また大規模な臨床試験である INT0139 や EORTC08941 では、いずれも術前治療+外科治療の意義を証明できていない。<sup>4,5</sup> INT0139 では片肺全摘群が根治照射群と予後が変わらない一方で、肺葉切除群が根治照射群よりも成績が良かったという報告がなされており、文献の中ではこれらの群間比較についてはそれぞれの群からマッチするものを選んだとされている。しかしながら、根治照射例の生存率曲線を全摘群と肺葉切除群のそれぞれでみると、肺葉切除群と比較された根治照射例では生存率曲線が大きく下回っており、肺葉切除群の方に予後の悪い集団が含まれている可能性も否定はできない。また本邦では同様の臨床試験がこれまでも行われたが症例集積の問題もあって途中終了しており、明確な結論は出ていない。<sup>6</sup> 治療モダリティが大きく異なる群間の比較試験は実施が極めて困難ではあるが、最終的な決着をつけるにはランダム化比較試験が必要であり、今後 JCOG でも同様の試験についての検討が進んでいる。

さて、III 期肺癌に対する根治的放射線療法につい

てはこれまでの大規模第 III 相試験の結果からは、5年生存割合は16~20%と報告されている。<sup>7,8</sup> 2000年以降も第2/第3世代と言われる薬剤を含めて治療開発が進んできており、ガイドライン上は“プラチナ製剤を含む化学療法との同時併用療法を行うよう勧められる（グレード A）”とされている。具体的には CBDCA/PAC, CDDP/DOC, CBDCA/CPT-11 などがエビデンスとしてあげられているが、これら第3世代の薬剤の組み合わせは第2世代（VDS, MMC, ETP, および VBL）のものに比べて優越性が証明されるには至っていない。

このような状況において、III 期非小細胞肺癌の治療戦略として取り組むべきはさらなる化学療法レジメンの開発や線量増加などによる治療強度の増強である。WJOG では CBDCA/PAC の組み合わせ以外にも治療開発を進めており、WJTOG3706 として CDDP/S-1 と胸部放射線治療による第 II 相試験を行った。<sup>9</sup> その結果2年生存率70%（95% CI, 55~81%）と非常に有望と考えられたため、先の WJTOG0105 で標準アームとして採用された CBDCA/PAC に対して将来的に第 III 相試験の候補アームを準備するために WJOG5008L が施行された。この試験では胸部放射線治療 60 Gy/30 回に CDDP/S-1 もしくは CDDP/VNR を併用するランダム化比較第 II 相試験として企画され、2009~2012年の期間で112例が登録された。結果は2015年の ASCO で第1報が報告され、2年生存率は CDDP/S-1 群76%（95% CI, 62~85%）、CDDP/VNR 群69%（95% CI, 54~79%）であった。近年の III 期切除不能非小細胞肺癌に対する成績は、2年生存で比較的再現性良く60~70%程度の成績が発表されている。またこの他にも EGFR 遺伝子変異陽性例を対象とした臨床試験も行われており、さらなる化学療法レジメンの開発は継続されている。

一方、放射線治療に関していえば、線量増加については転機とも言える臨床試験の結果がつい最近明らかになった。欧米では1990年代後半から比較的小規模ではあるものの複数の線量増加試験が行われ、通常分割照射であれば化学放射線療法では74 Gy 程度まで線量増加が可能であり、その成績も生存期間の中央値がおおよそ25ヶ月程度とされてきた。<sup>10,11</sup> RTOG ではこれらの結果をもとに、標準治療群（60 Gy）に対して高線量群（74 Gy）およびこれにセツキシマブの併用の有無を加えた4アームの臨床試験（RTOG0617）を実施した。2012年の米国放射線腫瘍学会でその第1報が報告されたが、高線量群の成績が明らかに劣ることから線量増加群の症例集積を中止するという衝撃的なものであった。この試験はその後、標準線量のみが集積され、先日 Lancet Oncology に結果が発表された。これまでの報告でも明らかだったのは高線量群に治療関連死亡が多く、食道炎などの有害事象が

多くみられたこと、特に放射線治療についてはプロトコルからの逸脱が標準線量群で10%程度だったのに対して、高線量群では20%にも及んでいたこともあって、学会発表時は放射線治療のコンプライアンスが主因の可能性もささやかれたが、論文ではその可能性については否定された。

本邦では2000年以降3次元治療計画が多く施設で導入された。これによって病変に対して正確な照射が可能になっただけでなく、肺線量などの評価が可能となったことで肺臓炎などの有害事象のリスクを事前に予想することも可能となった。<sup>12,13</sup> その一方で、治療担当医ごとの輪郭抽出のバラツキなど治療計画の質が問題になっている。<sup>14</sup> つまりプロトコルの逸脱が多い試験では治療成績が下回る可能性があり、試験結果を正しく評価できない可能性があるとされる。<sup>15,16</sup> 例えば本邦においてはJCOG9812として高齢者III期非小細胞肺癌症例に対する放射線治療についてCBDCA併用の有無でランダム化した比較試験が行われたが、治療関連死を早期に4例認めたことで試験が中止となった。結果を解析したところ放射線治療のプロトコル遵守率は軽微な逸脱を含めても40%程度であり、多くの症例で照射範囲の不足が認められた。<sup>17</sup> この試験以降、JCOGでは放射線治療が関係する試験では放射線治療事務局がおかれることとなり、各症例について放射線治療の品質保証/品質管理(QA/QC)が行われている。そしてJCOG9812とほぼ同様の内容のプロトコルがJCOG0301として行われ、先日その結果がLancet Oncologyに報告された。<sup>18</sup>

WJOG5008LではWJOGとしても本格的に放射線治療のQAを行う方針となり、試験開始後ある程度の症例が集積されるごとに検討会を開催し、放射線治療委員と治療担当医の同席のもとに全症例について治療計画の評価を行った。検討会では病期決定に用いた画像や治療計画に関する資料をすべて電子ファイル(DICOM形式)で収集し、QA評価基準にそって合議にて各症例の治療計画が評価された。107例の解析例のうち80例ではプロトコルが遵守され、26例では軽微な逸脱があったものの臨床的には許容範囲とされた。1例のみ脊髄線量が規定を超えていたため臨床的にも許容できないと判断された。本試験は、放射線治療QAの解析結果からは放射線治療プロトコルについては妥当だが一部に実臨床と異なる評価項目があり、今後第III相試験に臨む場合には検討が必要と考えられた。また各施設とも初期の症例で逸脱例がみられる傾向にあったことから、プロトコルに対する習熟度をある程度のレベルにしておく必要があり、今後の第III相試験では模擬症例を用いた事前のダミーランが必要だろうと考えられた。またこの試験では開始後に4例の治療関連死が発生し、1年間の休止期間を経て若干

のプロトコル改訂を行ったが、治療関連死亡を9例(8.4%)に認めた。これらの結果からは本プロトコル治療は極めて安全な治療とは言えないものの、全例に対する放射線治療のQAの結果からは日常臨床とかけ離れたものではなく、妥当と考えられた。本試験では対象が切除不能III期肺癌であり切除可能例で同様の成績が残せるかどうかはわからないが、本試験以降も継続的に放射線治療のQAを行っていくことで参加施設全体のレベルアップやプロトコルの理解につながり、ひいては標準的な治療成績の改善にも寄与すると思われる。

現時点では局所制御については化学放射線治療よりも手術の方が勝るため、IIIA期ではリンパ節転移の状況によっては可能な限り術前治療を行って手術とする方針の施設も多い。しかしながら、放射線治療医としては、今後の新たなレジメン開発や放射線治療レベルの向上により、切除可能IIIA期N2肺癌においても根治的放射線治療で手術に劣らない成績を出せる可能性を追求していく必要がある。RTOG0617の結果ではCBDCA/PAC併用での74 Gyまでの線量増加が治療成績の改善にはつながらなかったものの、他の併用レジメンではどうなのか、そして66~70 Gy程度までの線量増加ではどうなのか、あるいは本邦において病巣限局照射野や強度変調放射線治療を試験に採用した場合はどうなのかなどについてはまだ未知の領域であり、残された課題はまだ大きいと言える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：佐々木智成[その他]富士フィルム(株)、瀬戸貴司[講演料など]中外製薬(株)、日本イーライリリー(株)、ファイザー(株)、小野薬品工業(株)[委受託研究(治験等)]中外製薬(株)、アステラス製薬(株)、アストラゼネカ(株)、バイエル薬品(株)、ノバルティスファーマ(株)、ファイザー(株)、MSD(株)、ヤクルト薬品工業(株)

## REFERENCES

1. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nishiwaki Y. The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118:145-153.
2. Yoshino I, Yoshida S, Miyaoka E, Asamura H, Nomori H, Fujii Y, et al. Surgical outcome of stage IIIA- cN2/pN2 non-small-cell lung cancer patients in Japanese lung cancer registry study in 2004. *J Thorac Oncol*. 2012;7:850-855.
3. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014;383:1561-1571.
4. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III

- non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:379-386.
5. Splinter TA, van Schil PE, Kramer GW, van Meerbeeck J, Gregor A, Rocmans P, et al. Randomized trial of surgery versus radiotherapy in patients with stage IIIA (N2) non small-cell lung cancer after a response to induction chemotherapy. EORTC 08941. *Clin Lung Cancer*. 2000;2:69-72; discussion 73.
  6. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, Kudoh S, Senba H, Matsui K, et al. A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer*. 2012;118:6126-6135.
  7. 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.
  8. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S, et al. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol*. 2010;28:3739-3745.
  9. Ichinose Y, Seto T, Sasaki T, Yamanaka T, Okamoto I, Takeda K, et al. S-1 plus cisplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial (West Japan Thoracic Oncology Group 3706). *J Thorac Oncol*. 2011;6:2069-2075.
  10. Bradley JD, Bae K, Graham MV, Byhardt R, Govindan R, Fowler J, et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. *J Clin Oncol*. 2010;28:2475-2480.
  11. Socinski MA, Blackstock AW, Bogart JA, Wang X, Munley M, Rosenman J, et al. Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105. *J Clin Oncol*. 2008;26:2457-2463.
  12. 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.
  13. Tsujino K, Hirota S, Kotani Y, Kado T, Yoden E, Fujii O, et al. Radiation pneumonitis following concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: Dose-volume histogram analysis and comparison with conventional chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:1100-1105.
  14. Vorwerk H, Beckmann G, Bremer M, Degen M, Dietl B, Fietkau R, et al. The delineation of target volumes for radiotherapy of lung cancer patients. *Radiother Oncol*. 2009;91:455-460.
  15. Peters LJ, O'Sullivan B, Giralt J, Fitzgerald TJ, Trotti A, Bernier J, et al. Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results from TROG 02.02. *J Clin Oncol*. 2010;28:2996-3001.
  16. Sanuki N, Ishikura S, Shinoda M, Ito Y, Hayakawa K, Ando N. Radiotherapy quality assurance review for a multi-center randomized trial of locally advanced esophageal cancer: the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial 0303. *Int J Clin Oncol*. 2012;17:105-111.
  17. Atagi S, Kawahara M, Tamura T, Noda K, Watanabe K, Yokoyama A, et al. Standard thoracic radiotherapy with or without concurrent daily low-dose carboplatin in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG9812). *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35:195-201.
  18. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol*. 2012;13:671-678.