

II. 小細胞肺癌

1. 放射線療法の目的・意義

小細胞肺癌のうち放射線療法の適応となるのは、腫瘍が片肺と縦隔および鎖骨上窩までに限局する限局型小細胞肺癌(LD-SCLC; limited disease small cell lung cancer)である。ただし、LD-SCLCといっても潜在的全身転移を有している可能性が高く、放射線療法と化学療法を組み合わせる治療することが重要である。

1992年にLD-SCLCの化学療法と放射線療法に関するメタアナリシスが2編発表され^{1, 2)}、LD-SCLCでは胸部照射により局所制御率が向上し、結果として約5%生存率が向上することが明らかにされた。現在では化学放射線療法が全身状態の良好なLD-SCLCに対する標準治療となっている³⁾。

また、予防的全脳照射(PCI; prophylactic cranial irradiation)が脳転移率を下げるのみならず生存率を向上させることがメタアナリシスで示され⁴⁾、初期治療でCRあるいはgood PRが得られた症例にはPCIが標準治療として推奨されている³⁾。

2. 病期分類による放射線療法の適応

小細胞肺癌は、LD-SCLCと遠隔転移を有する進展型小細胞肺癌(ED-SCLC; extensive disease small cell lung cancer)の2つに大きく分類され、LD-SCLCが根治的胸部照射の適応となる。ED-SCLCの場合も、遠隔転移が化学療法で消失した場合には胸部照射が行われることがある。また、脳転移、骨転移、あるいは症状を有する病変部に姑息照射が行われる。

LD-SCLCとは、もともとVeterans Administration Lung Cancer Study Groupが小細胞肺癌に採用した分類で、病巣が片肺と縦隔に限局し、かつ1つの照射野に全病巣を含むことが可能な症例と定義した。この分類は概念的には判りやすいが、細かな点では厳密さを欠いている。たとえば、同側悪性胸水を有する症例、対側鎖骨上リンパ節転移症例、あるいは対側肺門転移症例をLD-SCLCとするかに関しては必ずしもコンセンサスは得られていない。わが国では、両側鎖骨上リンパ節腫大および同側悪性胸水までがLD-SCLCに分類され、照射野が大きくなる対側肺門リンパ節腫大例などはED-SCLCに分類されることが多い。

3. 放射線治療

1) 標的体積

GTV: 肺野条件CT像で認められる原発巣、および腫大した肺門部、縦隔あるいは鎖骨上リンパ節。

CTV: GTV周囲1 cmまでの領域と、同側肺門、気管分岐部リンパ節、および上縦隔リンパ節領域まで。鎖骨上リンパ節転移がある場合は、同部位もCTVとする。

対側肺門および転移のない鎖骨上リンパ節はCTVには含まない。

PTV：X線透視などで症例ごとに呼吸性移動を観察し、CTVからITVを設定し、さらに0.5cm程度のセットアップマージンをつける。

2) 放射線治療計画

かつてLD-SCLCには、原発腫瘍から2cmのマージンを取り、両側肺門、気管分岐部リンパ節、両鎖骨上リンパ節などを十分含む広い照射野で治療すべきという報告がみられた。しかしながら、その後同時化学放射線療法の場合は、必ずしも広い照射野でなくても治療成績が下がらないことが明らかにされた^{5, 6)}。同時化学放射線療法では、広範な照射野はむしろ合併症増加の原因となりうる。米国で行われた加速過分割照射(45Gy/30回/3週)と通常分割照射(45Gy/25回/5週)のランダム化比較試験では⁷⁾、上縦隔リンパ節までは予防的照射領域としてCTVに含んだが、鎖骨上リンパ節はCTVに含まなかった。その結果、加速過分割照射群での5年生存率が26%と良好であったため、その後の欧米の臨床試験では、同様のCTVが採用されている。一方、症例数は少ないが、予防的照射領域を含まず、原発巣とCTで明らかなリンパ節転移巣にのみしぼったCTVで照射した場合、鎖骨上リンパ節再発および局所再発が高率に見られたとの前向き試験があり⁸⁾、LD-SCLCでは上縦隔リンパ節領域までを予防的照射領域として含むのが安全である。

導入化学療法後に胸部照射を行う場合、化学療法前のGTVを参考に照射野を決めるべきか、化学療法後の縮小したGTVで照射野を規定すべきかが問題となる。最近の強力な化学療法と放射線と併用療法では、化学療法後のGTVに局限した照射野でよいとする意見が多い^{5, 6)}。

以上をまとめるとLD-SCLCのCTVは、GTVと同側肺門、気管分岐部リンパ節、

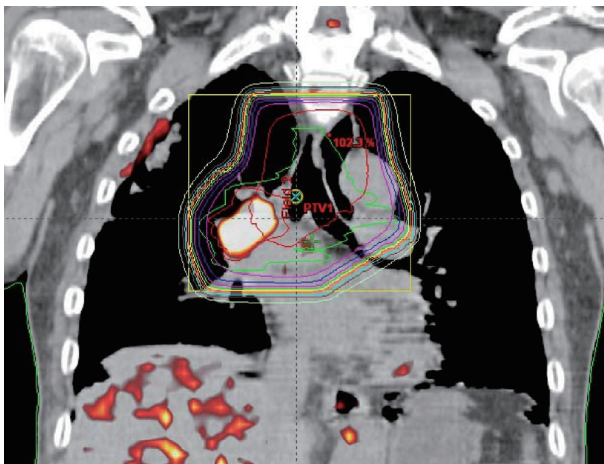


図1. 限局型小細胞肺癌の照射野, PET-CT シミュレーションによる照射野の例

および上縦隔リンパ節まで（鎖骨上リンパ節転移がある場合にはこれを含む）とし、これに呼吸性移動を考慮したITVに基づくPTVへの照射を推奨する。図1にLD-SCLCに対する照射野を示す。この症例はPET-CTによる治療計画を行い、上縦隔リンパ節への転移は明らかでないが、上縦隔リンパ節領域を含む照射野となっている。なお、腫瘍体積が大きく、巨大照射野となる場合は、導入化学療法後に縮小した腫瘍体積に対して照射するのもよい。

CT画像に基づく三次元治療計画での注意点は、X線透視などで症例ごとに腫瘍の呼吸性移動を把握し、必要十分なPTVマージンを設定する点にある。三次元治療計画によって、PTVへの線量を減らすことなく肺、心臓などのリスク臓器への線量を減少することができる。また、照射野縮小時には、斜入二門照射法などで確実に脊髓を外すことができる。

肺癌の放射線治療では、不均質補正の有無は線量分布に大きな影響を与える。近年では、三次元的な散乱X線分布を考慮し、さらに二次荷電粒子を含めて三次元的な不均質補正までも行う計算アルゴリズムが実用化されており、より現実的な線量分布計算が可能になっている。現状では、実測値に近い計算アルゴリズムを用いた不均質肺補正を行い、三次元的線量分布を検査することが望ましい。

3) 照射法

胸部照射には6～10MV X線を用いる。10MVを超えるエネルギーのX線では、肺野原発巣の線量が低下する可能性があり、注意が必要である。多くの場合、前後対向二門照射で治療を開始し、途中で脊髓を照射野からはずし、照射野を縮小する。ただし、原発巣が肺末梢部にある場合は、治療開始時から三次元治療計画により原発巣と縦隔リンパ節に照射野を分けて治療する照射法も考慮すべきである。

LD-SCLCでは強力な化学療法を併用する放射線療法となるので、通常分割照射法では40Gyで、加速過分割照射では30～39Gyで脊髓を照射野からはずす。また、過分割照射では、脊髓の垂致死障害からの回復は6時間でも不完全なため、少なくとも6時間は照射間隔をあける必要がある。脊髓線量を下げするために、前後対向二門照射のまま後方照射に脊髓ブロックを用いる方法は、縦隔リンパ節への線量が低くなるため行ってはならない。

4) 線量分割

LD-SCLCに対して化学放射線療法を行う場合、加速過分割照射法が通常分割照射法に比べて生存率を改善することが明らかにされた。米国で行われたランダム化比較試験では、シスプラチン、エトポシドの化学療法合計4コースの初回に、加速過分割照射(45Gy/30回/3週)あるいは通常分割照射(45Gy/25回/5週)が同時併用された⁷⁾。その結果、通常分割照射群での5年生存率16%に対して、加速過分割照射群では26%と有意に向上した。これは、LD-SCLCにおいて照射期間を短縮することが治療成績向上のために重要であることを示している。

通常分割照射法では40Gy以下の線量では局所制御率が不十分であり⁵⁾、45Gy以上での局所制御率および生存率に対する線量依存性については、不明な点が多い。同時化学放射線療法を加速過分割照射で行う場合は最大45Gy/30回/3週まで、通常分割照射では最大70Gy/35回/7週まで安全に照射が可能であるという第I相試験がある。以上の点を考慮し、LD-SCLCに対する同時化学放射線療法の標準的な線量分割として、通常分割照射法では、合計45~54Gy/25~30回/5~6週を、加速過分割照射では45Gy/30回/3週を推奨する³⁾。なお加速過分割照射では30~39Gyで、通常分割照射では40Gyで照射野をGTVに縮小する。無気肺などを伴う場合には胸部X線撮影で腫瘍の部位、形状が変わったらそれに合わせて照射野を変更することも重要である。

5) 化学療法との併用

LD-SCLCに対しては、化学放射線療法が標準治療になっている³⁾。小細胞肺癌に有効なシスプラチン、エトポシドであれば、放射線との同時併用が可能で、かついずれの薬剤も放射線増感効果を有しているため、最近の臨床試験では同時化学放射線療法としてこの2剤がしばしば用いられる。

放射線療法と化学療法の併用時期に関しては、いくつかのランダム化比較試験で、化学療法1~2コース目からの早期同時照射は、4~6コースの導入化学療法後に照射する後期(同時)照射に比較し、局所制御率を向上させ、高い長期生存率が得られることが示されている^{5, 9)}。2006年に報告されたメタアナリシスでは、化学療法あるいは放射線療法の開始日から、胸部照射の最終日までの期間が短いほど5年生存率が高いことが示されている¹⁰⁾。この期間が1週間延長すると5年生存率が1.8%低下すると報告されている。一方、2006年に発表された英国での早期同時併用と後期同時併用のランダム化比較試験では、両群に有意差が見られなかった¹¹⁾。この試験では早期同時併用群の化学療法6コースの完遂率が有意に低く、これが早期同時併用群の治療成績が悪かった理由と考察されている。早期同時併用が後期(同時)併用に比較して生存率が良好であったランダム化比較試験が3報あるが、これらはいずれも両群の化学療法完遂率に差がなかった¹¹⁾。以上より、LD-SCLCでは化学療法および放射線療法の完遂が重要で、併用時期に関しては早期同時併用を推奨する³⁾。

6) 予防的全脳照射 (PCI)

LD-SCLCで、PCIを行わない場合の最終的な脳転移の発生率は50~60%と言われている。PCIの有無を比較したメタアナリシスの結果⁴⁾、化学療法あるいは化学放射線療法によりCRとなった症例に対し、PCIを行うと脳転移の頻度を著しく低下させるばかりでなく、生存率の有意な向上が得られ、3年生存率が15.3%から20.7%となった。

PCIの線量別に生存率および脳転移率を分析すると、脳転移抑制率は30~35Gy/2 Gy以下で線量依存性を認めたが、生存率では線量依存性が認められなかつ

た。PCIの施行時期に関しては、厳密な比較試験はないものの、早期のPCIで脳転移抑制効果が高いことが示されており⁴⁾、良好な初期治療効果が確認され次第、PCIを早期に施行する方が望ましい。

以上より化学放射線療法によってCRあるいはgood PRとなったLD-SCLCには、PCIを行うことを推奨する。ED-SCLCが化学療法によりCRとなった場合、PCIを追加すべきか否かに関してはまだ十分なコンセンサスはないが、メタアナリシスの結果では、CR例ではPCIを追加することにより生存率はLD・ED合わせて上昇すると報告されている。PCIの線量分割は25Gy/10回から36Gy/18~24回程度を推奨する。また、PCIの1回線量は、晩期神経障害を考慮し1回2.5Gy以下を推奨する³⁾。

4. 標準的な治療成績

最近では適切な同時化学放射線療法によりLD-SCLCの生存期間中央値(MST)は、20~34ヵ月、5年生存率は26~30%に向上している^{5, 7, 9)}。

5. 合併症

化学放射線療法の代表的な急性有害反応は、骨髄抑制、放射線食道炎、放射線肺臓炎である。これらの急性有害反応は、同時化学放射線療法では増強され、NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) version 2.0 : Grade 3以上の急性毒性は、骨髄抑制が90%以上、放射線食道炎が10~30%に認められ^{7, 9)}、照射を休止せざるを得ない場合がある。放射線肺臓炎は、照射される肺の線量および体積に依存し、45Gyの加速過分割照射によってGrade 2以上の放射線肺臓炎の発生する頻度は、全肺の20Gy以上照射される体積(V₂₀)が26~30%で25%、31%以上で43%との報告がある¹²⁾。

放射線脊髄症はもっとも避けるべき晩期有害反応の一つである。同時化学放射線療法においては、脊髄への合計線量は通常線量分割法で40Gy以下とすることを推奨する。PCIの晩期神経障害の増加が懸念されていたが、25Gy/10回程度のPCIは重篤な晩期神経障害をきたさないことが示されている。ただし、30Gy/10回のPCIで重篤な晩期神経障害が発生したとの報告もあり、1回線量を3Gyとするのは危険であり、1回線量2.5Gy以下が推奨されている³⁾。

6. 参考文献

- 1) Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 327 : 1618-1624, 1992.
- 2) Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 10 : 890-895, 1992.

- 3) EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 日本肺癌学会編, 2005年版, 東京, 金原出版, 2005.
- 4) Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 341 : 476-484, 1999.
- 5) Komaki R. Management of limited small-cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 5 : 205-216, 2000.
- 6) Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer : a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders ; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders : a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 5 : 592-600, 1987.
- 7) Turrisi AT, Kim K, Blum 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* 340 : 265-271, 1999.
- 8) De Ruyscher D, Bremer RH, Koppe F, et al. Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer : a phase II trial. *Radiother Oncol* 80 : 307-312, 2006.
- 9) Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer : results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 20 : 3054-3060, 2002.
- 10) De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, 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* 24 : 1057-1063, 2006.
- 11) Spiro SG, James LE, Rudd RM, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer : a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol* 24 : 3823-3830, 2006.
- 12) Tsujino K, Hirota S, Kotani Y, 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* 64 : 1100-1105, 2006.