

Docetaxel Consolidation Therapy Following Cisplatin, Vinorelbine, and Concurrent Thoracic Radiotherapy in Patients with Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer

Ikuro Sekine,* Hiroshi Nokihara,* Minako Sumi,† Nagahiro Saijo,‡
Yutaka Nishiwaki,§ Satoshi Ishikura,|| Kiyoshi Mori,¶ Iwao Tsukiyama,#
and Tomohide Tamura*

Background: To evaluate the feasibility and efficacy of docetaxel consolidation therapy after concurrent chemoradiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC).

Patients and Methods: The eligibility criteria included unresectable stage III NSCLC, no previous treatment, age between 20 and 74 years, and performance status 0 or 1. Treatment consisted of cisplatin (80 mg/m² on days 1, 29, and 57), vinorelbine (20 mg/m² on days 1, 8, 29, 36, 57, and 64), and thoracic radiotherapy (TRT) (60 Gy/30 fractions over 6 weeks starting on day 2), followed by consolidation docetaxel (60 mg/m² every 3 to 4 weeks for three cycles).

Results: Of 97 patients who were enrolled in this study between 2001 and 2003, 93 (76 males and 17 females with a median age of 60) could be evaluated. Chemoradiotherapy was well tolerated; three cycles of chemotherapy and 60 Gy of TRT were administered in 80 (86%) and 87 (94%) patients, respectively. Grade 3 or 4 neutropenia, esophagitis, and pneumonitis developed in 62, 11, and 3 patients, respectively. Docetaxel consolidation was administered in 59 (63%) patients, but three cycles were completed in only 34 (37%) patients. The most common reason for discontinuation was pneumonitis, which developed in 14 (24%) of the 59 patients. During consolidation therapy, grade 3 or 4 neutropenia, esophagitis, and pneumonitis developed in 51, 2, and 4 patients, respectively. A total of four patients died of pneumonitis. We calculated a V₂₀ (the percent volume of the normal lung receiving 20 Gy or more) on a dose-volume histogram in 25 patients. Of these, five patients developed grade 3 or more severe radiation pneumonitis. A median V₂₀ for these five patients was 35% (range, 26–40%), whereas the median V₂₀ for the remaining 20 patients was 30% (range, 17–35%) (*p* =

0.035 by a Mann-Whitney test). The response rate was 81.7% (95% confidence interval [CI], 72.7–88.0%), with 5 complete and 71 partial responses. The median progression-free survival was 12.8 (CI, 10.2–15.4) months, and median survival was 30.4 (CI, 24.5–36.3) months. The 1-, 2-, and 3-year survival rates were 80.7, 60.2, and 42.6%, respectively.

Conclusion: This regimen produced promising overall survival in patients with stage III NSCLC, but the vast majority of patients could not continue with the docetaxel consolidation because of toxicity.

Key Words: Non-small cell lung cancer, Chemoradiotherapy, Consolidation, Docetaxel.

(*J Thorac Oncol.* 2006;1: 810–815)

Locally advanced unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC), stage IIIA with bulky N2 and stage IIIB disease without pleural effusion, is characterized by large primary lesions and/or involvement of the mediastinal or supraclavicular lymph nodes and occult systemic micrometastases. A combination of thoracic radiotherapy and chemotherapy is the standard medical treatment for this disease, but the optimal combination has not been established.¹ Although the available data are insufficient to accurately define the size of a potential benefit,² concurrent chemoradiotherapy using a platinum doublet has been shown to be superior to the sequential approach in phase III trials of this disease.^{3–5} However, third-generation cytotoxic agents, which have provided better patient survival with extrathoracic spread than the old-generation agents, must be reduced when administered concurrently with thoracic radiotherapy.⁶ Thus, it has been hypothesized that the addition of systemic dose chemotherapy with a new cytotoxic agent to concurrent chemoradiotherapy, either as induction or as consolidation chemotherapy, might further improve patient survival.¹

The consolidation chemotherapy with docetaxel was based on the observation that this drug was highly active in the primary treatment of metastatic NSCLC, producing a response rate (RR) as high as 20% after platinum-based chemotherapy failed.^{7–9} Highly encouraging results of a me-

Divisions of *Internal Medicine and Thoracic Oncology, and †Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; Divisions of ‡Internal Medicine, §Thoracic Oncology, and ||Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan; and Divisions of ¶Thoracic Oncology and #Radiotherapy, Tochigi Cancer Center, Utsunomiya, Japan.

Address for correspondence: Ikuro Sekine, Division of Thoracic Oncology and Internal Medicine, National Cancer Center Hospital, Tsukiji 5-1-1, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan. E-mail: isekine@ncc.go.jp

Copyright © 2006 by the International Association for the Study of Lung Cancer

ISSN: 1556-0864/06/0108-0810

dian survival time (MST) of more than 2 years and a 3-year survival rate of nearly 40% were obtained in a phase II trial of docetaxel consolidation after chemoradiotherapy with cisplatin and etoposide in patients with stage IIIB NSCLC (SWOG study S9504).¹⁰

We have developed a combination chemotherapy schedule with cisplatin and vinorelbine concurrently administered with thoracic radiotherapy at a total dose of 60 Gy in 30 fractions in patients with unresectable stage III NSCLC. The results of a phase I study in 18 patients were very promising, with a RR of 83%, a MST of 30 months, and a 3-year survival rate of 50%.⁶ Thus, addition of docetaxel consolidation to this regimen is a particularly interesting therapeutic strategy. The objectives of the current study were to evaluate the feasibility of docetaxel consolidation therapy after concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine and to evaluate the efficacy and safety of the whole treatment regimen including both the chemoradiotherapy and consolidation therapy in patients with unresectable stage IIIA and IIIB NSCLC.

PATIENTS AND METHODS

Patient Selection

The eligibility criteria were histologically or cytologically proven NSCLC; unresectable stage IIIA or IIIB disease; no previous treatment; measurable disease; tumor within an estimated irradiation field no larger than half the hemithorax; age between 20 and 74 years; Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) of 0 or 1; adequate bone marrow function ($12.0 \times 10^9/\text{liter} \geq$ white blood cell [WBC] count $\geq 4.0 \times 10^9/\text{liter}$, neutrophil count $\geq 2.0 \times 10^9/\text{liter}$, hemoglobin ≥ 10.0 g/dl, and platelet count $\geq 100 \times 10^9/\text{liter}$), liver function (total bilirubin ≤ 1.5 mg/dl and transaminase no more than twice the upper limit of the normal value), and renal function (serum creatinine ≤ 1.5 mg/dl and creatinine clearance ≥ 60 ml per minute); and a PaO₂ of 70 torr or more under room air conditions. Patients were excluded if they had malignant pleural or pericardial effusion, active double cancer, a concomitant serious illness such as uncontrolled angina pectoris, myocardial infarction in the previous 3 months, heart failure, uncontrolled diabetes mellitus, uncontrolled hypertension, interstitial pneumonia or lung fibrosis identified by a chest x-ray, chronic obstructive lung disease, infection or other diseases contraindicating chemotherapy or radiotherapy, pregnancy, or if they were breast feeding. All patients gave their written informed consent.

Pretreatment Evaluation

The pretreatment assessment included a complete blood cell count and differential count, routine chemistry determinations, creatinine clearance, blood gas analysis, electrocardiogram, lung function testing, chest x-rays, chest computed tomographic (CT) scan, brain CT scan or magnetic resonance imaging, abdominal CT scan or ultrasonography, and radio-nuclide bone scan.

Treatment Schedule

Treatment consisted of a chemoradiotherapy phase with three cycles of cisplatin and vinorelbine followed by a con-

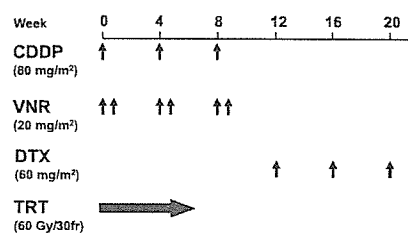


FIGURE 1. Treatment schema. CDDP, cisplatin; DTX, docetaxel; TRT, thoracic radiotherapy; VNR, vinorelbine.

solidation phase with three cycles of docetaxel (Figure 1). Cisplatin 80 mg/m² was administered on days 1, 29, and 57 by intravenous infusion for 60 minutes with 2500 to 3000 ml of fluid for hydration. Vinorelbine diluted in 50 ml of normal saline was administered intravenously on days 1, 8, 29, 36, 57, and 64. All patients received prophylactic antiemetic therapy consisting of a 5HT₃-antagonist and a steroid.

Radiation therapy was delivered with megavoltage equipment (≥ 6 MV) using anterior/posterior opposed fields up to 40 Gy in 20 fractions including the primary tumor, the metastatic lymph nodes, and the regional nodes. A booster dose of 20 Gy in 10 fractions was given to the primary tumor and the metastatic lymph nodes for a total dose of 60 Gy using bilateral oblique fields. A CT scan-based treatment planning was used in all patients. The clinical target volume (CTV) for the primary tumor was defined as the gross tumor volume (GTV) plus 1 cm taking account of subclinical extension. CTV and GTV for the metastatic nodes (>1 cm in shortest dimension) were the same. Regional nodes, excluding the contralateral hilar and supraclavicular nodes, were included in the CTV, but the lower mediastinal nodes were included only if the primary tumor was located in the lower lobe of the lung. The planning target volumes for the primary tumor, the metastatic lymph nodes, and regional nodes were determined as CTVs plus 0.5- to 1.0-cm margins laterally and 1.0- to 2.0-cm margins craniocaudally, taking account of setup variations and internal organ motion. Lung heterogeneity corrections were not used.

The criteria for starting consolidation chemotherapy were completion of three cycles of cisplatin and vinorelbine and a full dose of thoracic radiotherapy, the absence of progressive disease, adequate general condition within 6 weeks of the start of the third cycle of cisplatin and vinorelbine (PS 0 or 1, WBC count $\geq 3.0 \times 10^9/\text{liter}$, neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9/\text{liter}$, hemoglobin ≥ 9.0 g/dl and platelet count $\geq 100 \times 10^9/\text{liter}$, total bilirubin ≤ 1.5 mg/dl and transaminase no more than twice the upper limit of the normal value, and a PaO₂ of 70 torr or more at room air). Docetaxel (60 mg/m²) was administered intravenously for 1 hour every 3 to 4 weeks for three cycles.

Toxicity Assessment and Treatment Modification

Complete blood cell counts and differential counts, routine chemistry determinations, and a chest x-ray were performed once a week during the course of treatment. Acute toxicity was graded according to the NCI Common Toxicity Criteria, and late toxicity associated with thoracic radiother-

apy was graded according to the Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer late radiation morbidity scoring scheme. Vinorelbine administration on day 8 was omitted if any of the following were noted: WBC count $<3.0 \times 10^9$ /liter, neutrophil count $<1.5 \times 10^9$ /liter, platelet count $<100 \times 10^9$ /liter, elevated hepatic transaminase level or total serum bilirubin of at least grade 2, fever $\geq 38^\circ\text{C}$, or PS ≥ 2 . Subsequent cycles of cisplatin and vinorelbine chemotherapy were delayed if any of the following toxicities were noted on day 1: WBC count $<3.0 \times 10^9$ /liter, neutrophil count $<1.5 \times 10^9$ /liter, platelet count $<100 \times 10^9$ /liter, serum creatinine level ≥ 1.6 mg/dl, elevated hepatic transaminase level or total serum bilirubin of at least grade 2, fever $\geq 38^\circ\text{C}$, or PS ≥ 2 . The dose of cisplatin was reduced by 25% in all subsequent cycles if the serum creatinine level rose to 2.0 mg/dl or higher. The dose of vinorelbine or docetaxel was reduced by 25% in all subsequent cycles if any of the following toxicities were noted: WBC count $<1.0 \times 10^9$ /liter, platelet count $<10 \times 10^9$ /liter, or grade 3 or 4 infection or liver dysfunction. Thoracic radiotherapy was suspended if any of the following were noted: fever $\geq 38^\circ\text{C}$, grade 3 esophagitis, PS of 3, or $\text{PaO}_2 < 70$ torr. Thoracic radiotherapy was terminated if any of the following were noted: grade 4 esophagitis, grade 3 or 4 pneumonitis, PS of 4, or duration of radiotherapy of over 60 days. The use of granulocyte colony-stimulating factor during radiotherapy was not permitted unless radiotherapy was on hold. The criteria for termination of docetaxel consolidation were not defined in the protocol.

Response Evaluation

Objective tumor response was evaluated according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumor.¹¹ Local recurrence was defined as tumor progression in the primary site and in the hilar, mediastinal, and supraclavicular lymph nodes after a partial or complete response; regional recurrence as the development of malignant pleural and pericardial effusions; and distant recurrence as the appearance of a distant metastasis.

Study Design, Data Management, and Statistical Considerations

This study was conducted at three institutions: the National Cancer Center Hospital, National Cancer Center Hospital East, and Tochigi Cancer Center. The protocol and consent form were approved by the institutional review board of each institution. Registration was conducted at the registration center. Data management, periodic monitoring, and the final analysis were performed by the study coordinator.

The primary objective of the current study was to evaluate the feasibility of docetaxel consolidation therapy. The secondary endpoints were toxicity observed during chemoradiotherapy and consolidation therapy, the best response, and overall survival in all patients eligible to participate in this study. Because no standard method to evaluate consolidation chemotherapy after chemoradiotherapy has been established, we arbitrarily defined the primary endpoint of this study as a ratio (R) of the number of patients receiving docetaxel without grade 4 nonhematological toxicity or treat-

ment-related death to the total number of patients receiving docetaxel. The sample size was initially estimated to be 34 patients with a power of 0.80 at a significance level of 0.05, under the assumption that a R of 0.95 would indicate potential usefulness, whereas a R of 0.8 would be the lower limit of interest, and that 85% of patients would move into the consolidation phase. An analysis of the first 13 patients, however, showed that only 8 (61%) patients advanced into the consolidation phase. The reasons for not receiving docetaxel were disease progression in one, delay in completion of chemoradiotherapy in two, grade 3 esophagitis in one, and death due to hemoptysis in one patient. Considering that the SWOG trial S9504 included 83 patients, we decided to revise the number of patients in the current study. According to Simon's two-stage minimax design, the required number of patients was calculated to be 59 with a power of 0.80 at a significance level of 0.05, under the assumption that a R of 0.85 would indicate potential usefulness, whereas a R of 0.7 would be the lower limit of interest.¹² Assuming that 61% of registered patients would move into the consolidation phase, the sample size was determined to be 97 patients.

Overall survival time and progression-free survival time were estimated by the Kaplan-Meier method, and confidence intervals (CI) were based on Greenwood's formula.¹³ Overall survival time was measured from the date of registration to the date of death (from any cause) or to the last follow-up. Progression-free survival time was measured from the date of registration to the date of disease progression, death (from any cause), or the last follow-up. Patients who were lost to follow-up without event were censored at the date of their last known follow-up. A CI for RR was calculated using methods for exact binomial CIs. The Dr. SPSS II 11.0 for Windows software package (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan) was used for statistical analyses.

RESULTS

Registration and Characteristics of the Patients

A total of 97 patients were enrolled in this study between April 2001 and June 2003. Four patients were excluded from this study before the treatment was started because the radiation treatment planning disclosed that their tumors were too advanced for curative thoracic radiotherapy. Thus, 93 patients who received the protocol-defined treatment were the subjects of this analysis (Figure 2). There were 76 males and 17 females, with a median age of 60 (range 31-74). Body weight loss was less than 5% in 77 patients; adenocarcinoma histology was noted in 57 patients, and stage IIIA disease was noted in 41 patients (Table 1).

Treatment Delivery

Treatment delivery was generally well maintained in the chemoradiotherapy phase (Table 2). Full cycles of cisplatin and vinorelbine and the full dose of thoracic radiotherapy were administered in 80 (86%) and 87 (94%) patients, respectively. Delay in radiotherapy was less than 5 days in 61 (66%) patients. In contrast, the delivery of docetaxel was poor (Table 2). A total of 59 (63%) patients could enter the consolidation phase, and only 34 (37%) patients completed three cycles of docetaxel chemotherapy. The reasons for not

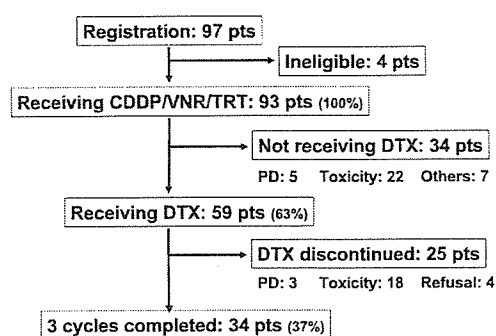


FIGURE 2. Patient registration. CDDP, cisplatin; DTX, docetaxel; TRT, thoracic radiotherapy; VNR, vinorelbine.

receiving consolidation were toxicity in 22 (65%) patients including pneumonitis in seven patients, myelosuppression in five patients, esophagitis in four patients, liver dysfunction in two patients, infection in two patients, other toxicity in two patients, progressive disease in five (15%) patients, patient refusal in three (9%) patients, early death due to hemoptysis in one (3%) patient, and other reasons in three (9%) patients. Of the 59 patients, 18 (31%) discontinued docetaxel consolidation because of toxicity, including pneumonitis ($n = 14$) and esophagitis, infection, gastric ulcer, and allergic reaction ($n = 1$ each), four (7%) because of patient refusal, and three (5%) because of progressive disease.

Toxicity

Acute severe toxicity in the chemoradiotherapy phase was mainly leukopenia and neutropenia, whereas grade 3 or 4 thrombocytopenia was not noted (Table 3). Severe nonhematological toxicity was sporadic, and grade 3 esophagitis and pneumonitis were observed in only 11 (12%) and 3 (3%) patients, respectively. Acute severe toxicity in the consolidation phase also consisted of neutropenia and associated in-

TABLE 1. Patient Characteristics

Characteristics	n	%
Gender		
Male	76	82
Female	17	18
Age median (range)	60	31-74
Weight loss		
<5%	76	81
5-9%	12	13
≥10%	3	3
Unknown	2	2
Histology		
Adenocarcinoma	57	61
Squamous cell carcinoma	23	25
Large cell carcinoma	12	13
Others	1	1
Stage		
IIIA	41	44
IIIB	52	56

TABLE 2. Treatment Delivery

Variables	n	%
Cisplatin and vinorelbine chemotherapy		
Total number of cycles		
3	80	86
2	10	11
1	3	3
Number of vinorelbine skips		
0	63	68
1	25	27
2-3	5	5
Thoracic radiotherapy		
Total dose (Gy)		
60	87	94
50-59	4	4
<50	2	2
Delay (days)		
<5	61	66
5-9	20	22
10-16	6	6
Not evaluable (<60 Gy)	6	6
Docetaxel consolidation		
Number of cycles		
3	34	37
2	12	13
1	13	14
0	34	34

fection (Table 4). In addition, grade 3 or 4 pneumonitis developed in 4 (7%) patients. The R observed in this study was 0.05 (3 out of 57 patients), which was much lower than the hypothetical value. Grade 3 or 4 late toxicities were included lung toxicity in four patients, esophageal toxicity in two patients, renal toxicity in one patient, and a second esophageal cancer that developed 35.4 months after the start of the chemoradiotherapy in one patient. Treatment-related

TABLE 3. Acute Toxicity in Chemoradiotherapy ($n = 93$)

Toxicity	Grade			%
	3	4	3 + 4	
Leukopenia	54	18	72	77
Neutropenia	33	29	62	67
Anemia	21	0	21	23
Infection	15	1	16	17
Esophagitis	11	0	11	12
Hyponatremia	11	0	11	12
Anorexia	9	1	10	11
Nausea	5	—	5	5
Pneumonitis	3	0	3	3
Syncope	2	0	2	2
Hyperkalemia	2	0	2	2
Ileus	0	1	1	1
Cardiac ischemia	1	0	1	1

TABLE 4. Acute Toxicity in Consolidation Therapy (n = 57)

Toxicity	Grade			%
	3	4	3 + 4	
Leukopenia	33	11	44	77
Neutropenia	24	26	50	88
Anemia	5	0	5	9
Infection	5	1	6	11
Esophagitis	2	0	2	3
Anorexia	1	0	1	2
Pneumonitis	2	2	4	7

death was observed in four (4%) patients. Of these, three received docetaxel, and one did not. The reason for death was pneumonitis in all patients. We calculated a V₂₀ (the percent volume of the normal lung receiving 20 Gy or more) on a dose-volume histogram in 25 patients. Of these, five patients developed grade 3 or severer radiation pneumonitis. A median V₂₀ for these five patients was 35% (range, 26–40%), whereas that for the remaining 20 patients was 30% (range, 17–35%) (p = 0.035 by a Mann-Whitney test).

Objective Responses, Relapse Pattern, and Survival

All 93 patients were included in the analyses of tumor response and survival. Complete and partial responses were obtained in 5 (5%) and 71 patients (76%), respectively, for an overall RR of 81.7% (95% CI, 72.7–88.0%). Stable and progressive diseases occurred in 12 (13%) and 5 (5%) patients, respectively. With a median follow-up period of 29.7 months, 38 patients developed locoregional recurrence, 32 developed distant recurrence, 4 developed both locoregional and distant recurrences, and 19 did not. The median progression-free survival time was 12.8 (95% CI, 10.2–15.4) months (Figure 3). Two patients underwent salvage surgery for a recurrent primary tumors. Conventional chemotherapy and gefitinib monotherapy were administered after recurrence in 20 and 25 patients, respectively. The median overall survival time was 30.4 (95% CI,

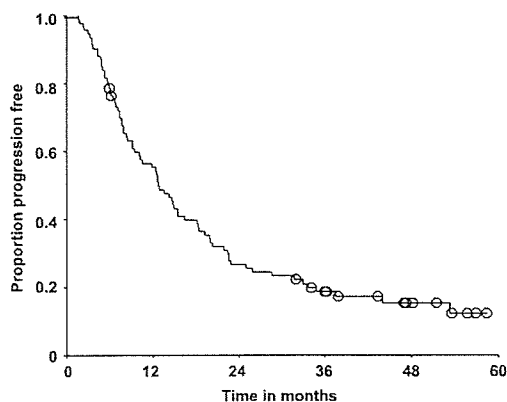


FIGURE 3. Progression-free survival (n = 93). The median progression-free survival time was 12.8 (95% CI, 10.2–15.4) months.

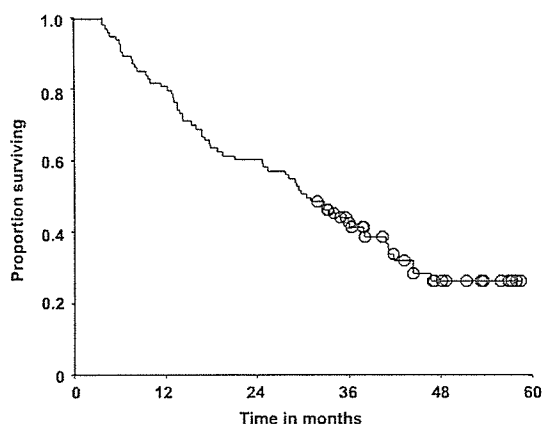


FIGURE 4. Overall survival (n = 93). The median overall survival time was 30.4 (95% CI, 25.4–35.4) months. The 1-, 2-, and 3-year survival rates were 80, 60, and 40%, respectively.

24.5–36.3) months. The 1-, 2-, and 3-year survival rates were 80.7, 60.2, and 42.6%, respectively. (Figure 4).

DISCUSSION

This study showed that concurrent chemoradiotherapy with cisplatin, vinorelbine, and standard thoracic radiotherapy was well tolerated, with a high completion rate exceeding 80%. The incidence of acute toxicity, including 67% (62/93) of grade 3 or 4 neutropenia, 12% (11/93) of grade 3 esophagitis, and 3% (3/93) of grade 3 pneumonitis, were comparable with other reports of concurrent chemoradiotherapy.^{3,4,10} In contrast, consolidation docetaxel could be administered in only 59 of 93 (63%) patients eligible to participate in this study. Of the remaining 34 patients, 22 (65%) patients did not receive consolidation chemotherapy because of toxicities affecting various organs. Other studies also showed that not all patients proceeded to the consolidation phase after completion of concurrent chemoradiotherapy: 61 to 78% of patients after two cycles of cisplatin and etoposide with radiotherapy,^{3,10} and 54 to 75% of patients after weekly carboplatin and paclitaxel with radiotherapy.^{14,15} Thus, for 20 to 40% of the patients, concurrent chemoradiotherapy was as much as they could undergo, and the additional chemotherapy was not practical.

Furthermore, the number of patients who fulfilled the three cycles of consolidation docetaxel was only 34 (58%) of the 59 patients, which corresponded to only 37% of those eligible in this study. The reason for the termination of docetaxel in the 25 patients was toxicity in 18 (72%) patients, especially pneumonitis in 14 (56%) patients. The grade of pneumonitis during the consolidation phase was within grade 2 in most cases, and this was probably because docetaxel was discontinued early. Considering that pneumonitis associated with cancer treatment is more common in Japan, docetaxel consolidation is not thought to be feasible in the Japanese population. The MST and the 3-year survival rate in all eligible patients were 33 months and 44% in this study, but docetaxel consolidation was unlikely to contribute to these promising results because only 37% of patients received full cycles of docetaxel. This contrasts clearly with the result of

the SWOG study S9504, a phase II trial of two cycles of cisplatin and etoposide with thoracic radiation followed by three cycles of docetaxel. In this trial, 75% of patients starting consolidation and 59% of those entering the trial received full cycles. In addition, docetaxel consolidation seemed to prolong survival, although this was drawn from a retrospective comparison of the results between the two SWOG studies S9504 and S9019.¹⁰

There is no widely used definition of consolidation therapy following chemoradiotherapy. Given that consolidation therapy is arbitrarily defined as chemotherapy with three cycles or more after the completion of concurrent chemoradiotherapy, only one randomized trial is available in the literature. The randomized phase III trial of standard chemoradiotherapy with carboplatin and paclitaxel followed by either weekly paclitaxel or observation in patients with stage III NSCLC showed that only 54% of patients proceeded to randomization, and overall survival was worse in the consolidation arm (MST, 16 versus 27 months).¹⁵ Thus, there have been no data supporting the use of consolidation therapy, especially when a third-generation cytotoxic agent such as paclitaxel and vinorelbine is incorporated into concurrent chemoradiation therapy.

The low complete-response rate of 5% in this study may be explained partly by an inability to distinguish between inactive scarring or necrotic tumor and active tumor after radiotherapy. Positron emission tomography (PET) using 18F-fluorodeoxyglucose showed a much higher rate of complete response than conventional CT scanning and provided a better correlation of the response assessment using PET with patterns of failure and patient survival.¹⁶ In addition, the high locoregional relapse rate in this study clearly showed that the conventional total dose of 60 Gy was insufficient. Three-dimensional treatment planning, omission of elective nodal irradiation, and precise evaluation of the gross tumor volume by PET may facilitate the escalation of the total radiation dose without enhanced toxicity.

In conclusion, cisplatin and vinorelbine chemotherapy concurrently combined with standard thoracic radiotherapy and followed by docetaxel consolidation produced promising overall survival in patients with stage III NSCLC, but the vast majority of patients could not continue with the docetaxel consolidation because of toxicity.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank residents and staff doctors in the National Cancer Center Hospital, National Cancer Center Hospital East, and Tochigi Cancer Center for their care of patients and valuable suggestions and comments on this study. We would also like to thank Fumiko Koh, Yuko Yabe, and Mika Nagai for preparation of the manuscript.

This study was supported in part by Grants-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

REFERENCES

- Vokes EE, Crawford J, Bogart J, et al. Concurrent chemoradiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;11:5045s–5050s.
- Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006;17:473–483.
- Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupeqfrancaisqqq de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2006;23:5910–5917.
- Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, 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.
- Curran W, Scott CJ, Langer C, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:621 (abstr 2499).
- Sekine I, Noda K, Oshita F, et al. Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2004;95:691–695.
- Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354–2362.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095–2103.
- Fossella FV, Lee JS, Shin DM, et al. Phase II study of docetaxel for advanced or metastatic platinum-refractory non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:645–651.
- Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003;21:2004–2010.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–216.
- Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* 1989;10:1–10.
- Armitage P, Berry G, Matthews J. Survival analysis. In Armitage P, Berry G, Matthews J (eds.), *Statistical Methods in Medical Research* (4th ed.). Oxford: Blackwell Science Ltd, 2002, pp. 568–590.
- Belani CP, Choy H, Bonomi P, 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* 2006;23:5883–5891.
- Carter D, Keller A, Tolley R, et al. A randomized phase III trial of combined paclitaxel, carboplatin, and radiation therapy followed by either weekly paclitaxel or observation in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;22:635s (abstr 7076).
- Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. Metabolic (FDG-PET) response after radical radiotherapy/chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer correlates with patterns of failure. *Lung Cancer* 2006;49:95–108.

II

新しい薬物療法

悪性固形腫瘍

河本 博・牧本 敦

Hiroshi KAWAMOTO Atsushi MAKIMOTO

国立がんセンター中央病院小児科

◀ キーポイント ▶

小児悪性腫瘍は、小児疾患のなかではまれなものといえるが、その重症度、治療の複雑さ、および日常診療における鑑別診断の重要性から、無視することはできない疾患である。小児悪性固形腫瘍の治療においては、薬物療法のみならず、手術療法や放射線治療を組み合わせた集学的治療法が重要であり、適切な治療を施せば、全体の約70%が長期生存を期待できる治癒可能な疾患である。

本稿では、小児悪性固形腫瘍の治療の概略、とくに最近の治療がどのような戦略に基づき施行され、開発されているかに焦点を絞る、非専門医や若手医師の参考となるように解説する。

小児悪性腫瘍をどうとらえるか

小児悪性腫瘍は、15歳以下の死亡原因としては不慮の事故に次いで第2位を占め、小児慢性特定疾患治療研究事業の登録数は18,000～19,000人/年（平成11～14年度の集計）と内分泌疾患について第2位を占める重要な疾患で

ある。一方、有病率は約1,000人に1人の概算となり、小児疾患ではまれなものといえる。また治療も特殊で、抗癌薬や放射線など毒性が高い組み合わせであることから、他の小児疾患とはリスク・ベネフィットバランスの取り方も大きく異なる。このため実際の治療は小児病院や大学病院、がん専門病院に限られており、他の分野を専門とする小児科医や一般小児科医にとって、「小児腫瘍を専門とする医師のみがかかわればよい特殊な疾患」であり、馴染み薄い疾患であることは否めない。しかしながら、小児外来における初診時の鑑別疾患としては重要であり、疾患概念、診断、治療に対する知識は一般小児科医にとっても必要となる。

本稿では小児悪性固形腫瘍の薬物療法について、非専門医でも患者さんに説明する際に必要となる治療情報、もしくは今後悪性腫瘍領域を専門にしようと考えている若手医師への入門にもなるよう、治療の概略、とくに最近の治療がどのような戦略に基づき施行され、開発されているかに焦点を絞って述べることとする。

表 主な小児悪性固形腫瘍に対する第1選択および第2選択の抗がん剤

	ピンカアル カロイド	アルキル化剤		抗生物質		プラチナ製剤		トポイソ メラーゼ 阻害薬
	ピンクリス チン	シクロホス ファミド	イホス ファミド	アドリア マイシン	アクチノ マイシンD	シスプラ チン	カルボプ ラチン	エトポシド
神経芽腫	◎*	◎*	○	◎		◎*	○	◎
RMS	◎*	◎*	○	○	◎	○	○	○
ESFT	◎*	◎*	◎	◎	◎	○	○	◎
骨肉腫	*	○	◎	◎		◎		○
ウィルムス腫瘍	◎*	○	○	◎	◎*	○	○	○
肝芽腫	◎*		◎	◎		◎		
網膜芽腫	◎*	◎*	○	◎		○	◎	◎

RMS：横紋筋肉腫，ESFT：ユースング肉腫ファミリー腫瘍

◎：第1選択薬として教科書に記載，○：第2選択薬として日常的に使用

*：抗がん剤併用療法に関する検討会以前に効能のあったもの

◎，○：抗がん剤併用療法に関する検討会にて承認されたもの

小児悪性固形腫瘍の種類と特徴

小児期に発生する悪性固形腫瘍（以下、小児がん）は、発生頻度の多いものから、脳腫瘍、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽細胞腫、肝芽腫、横紋筋肉腫、ユースング肉腫、骨肉腫、軟部肉腫、胚細胞腫など多くのがん種が含まれ、好発年齢や好発部位、治療に対する反応性などそれぞれに異なる特徴をもつ。小児がんは成人の悪性腫瘍との違いとして、一般に①発生原因、②組織型、③化学療法感受性、④予後があげられる。たばこなどの環境因子の影響は少ないといわれ、胎児期から残存する遺伝子異常や染色体異常のある細胞が悪性化することで生じる腫瘍がその多くを占める。組織型としては成人に多い上皮癌はほとんどみられず、肉腫が多い。抗癌薬の感受性が高く、抗癌薬の投与法の検討を系統的に積み重ねてきた結果、現在小児がんは70%が長期生存するといわれている。

成人の上皮癌における抗癌薬治療は、腫瘍の

増大を抑え、生存期間を延長することに主眼が置かれる一方、小児がんでは、いかなる進行期の患者においても「治癒」を目的に設定される。小児臨床腫瘍医は、実地臨床の場において治療計画を立てる際、①奏効する抗癌薬は何か？②現在の標準的な治療法の開発経緯がどうであったか？を常に念頭に入れ、開発時の臨床試験の詳細な結果から個々の患者さんに適切な方法を選択しつつ、治療を設定する。

小児がん治療に用いられる薬剤

現在、小児がん治療に使用する薬剤は、1970～1980年代に臨床応用されるようになった薬剤であり、逆にその当時から用いられる薬剤と現在使用の薬剤はほとんど変わっていない。アルキル化剤、抗生物質、トポイソメラーゼII阻害薬であるポドフィロトキシン、白金製剤、代謝拮抗薬、微小管に作用するピンカアルカロイドなど、疾患ごとに標準治療として用いられる薬剤の一覧を表に示す。小児がん治療に

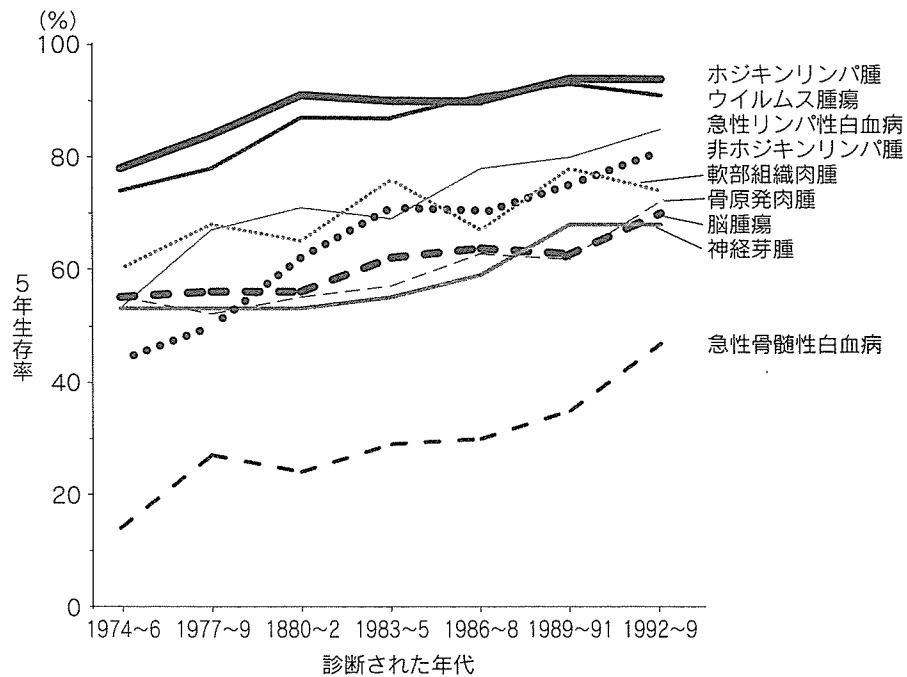


図1 小児がんの生存割合の推移

(Jemal A et al : Cancer Statistics, 2004 CA 54 : 8-29, 2004)

はさまざまな併用療法レジメンがあるため、多くの薬剤が存在するかのよう思うが、成人の悪性腫瘍で用いられているものに比して、その数は非常に限られている。これは上述の通り、
 ① 小児がんは化学療法感受性がよく、表の示す古典的薬剤でも数薬剤を併用することで成人の悪性腫瘍では達成困難な治癒率が得られていること、
 ② 小児がん症例の少なさと社会的弱者であるという倫理的問題、
 ③ 外科切除中心の治療戦略からの脱却が遅れ、小児腫瘍内科医が治療開発へ貢献できなかった事実、などにより、試験性の高い治療が行いにくい状況にあり、治療開発の進捗が遅かったことにある。

さらに、表に示す薬剤は、90年代には日本国内でも標準的薬剤と見なされながら、小児がんに対しては保険適応外医薬品となっていたことがもう一つの問題点としてあげられる。これらの古典的薬剤は古くて新しい薬剤であり、通常の薬剤で行われる市販後調査がなされていない

ため、国内には小児での精度の高い安全性情報は存在しない。2005年の厚生労働省に抗がん剤併用療法検討委員会の活動によって、これらの標準治療薬が保険診療の範囲内で使用できるようになった¹⁾。また、現在、国内の中心となる小児がん治療施設の関連専門医が協力して、疾患ごとに標準治療の実行可能性を検討する内容の試験を計画・実施しており、近く日本人患者における副作用や生存割合などの情報を得ることができるようになると思われる²⁾。

図1は米國小児がん多施設共同研究グループである Children Oncology Group (COG) で行った臨床試験に参加した患者の年代・疾患ごとの生存割合である。これは疫学研究で得られたものではないため、実地臨床として試験に参加しなかった患者は含まないが、米国の小児がん症例の80%以上がCOGの試験の登録患者であることから、全国統計に近いものといえる。長期生存割合の試験で得られた推定値は徐々に

上昇はしているものの、1980年代後半からは大きな改善はなく、新規薬剤の開発が望まれる。

わが国の小児がん領域における新規薬剤の臨床導入は、治験の制度上困難であり、小児腫瘍内科医が携わることが少なかった。しかし2002年の薬事法改正によって医師主導の治験が可能になった。今後、小児腫瘍内科医は薬剤承認の責任の一端も負いつつ、積極的に新規薬剤の臨床試験を行っていく必要がある。その最初の試みとして、1990年代に成人の悪性腫瘍で標準薬となっている塩酸イリノテカンの有効性検討が医師主導治験として進められている³⁾。

一方、すでに米国では、10年近く前から多施設で効率的に早期試験を行う基盤整備が整っており、薬剤開発土壌に大きな違いがある。完全合成の白金製剤であるオキサリプラチンや代謝阻害薬の一つ、ゲムシタビンなどのいわゆる抗癌薬やゲフィチニブやイマチニブなどの腫瘍細胞特異的な殺細胞効果をもつ薬剤など、さまざまな薬剤が開発されつつある。米国で有効と確認された薬剤が日本で使用できるようにするためには、臨床試験による治療開発における小児腫瘍内科医の責任は大きい。

薬剤投与方法

小児がんの治療は、外科治療、放射線治療(ある特定の部位に行われる治療であることから、これらは局所療法と総称される)が重要な治療要素であり、治療の基本は適切な局所療法にある。小児がんでは成人の固形腫瘍に比して、抗癌薬が非常に高い奏効を示すことから、多剤併用による効果的な薬物療法も不可欠な要素となっはいるが、薬剤のみで治癒を目指せる疾患は悪性リンパ腫を除き存在しない。したがって、薬剤投与方法は、① 薬剤の有効性を最大化するための投与量と投与方法は何か? ② 数種の薬剤を組み合わせる相加的・相乗的な有効性を

得ることができるか? ③ 局所療法に対してどのようなタイミングで薬剤による治療を行うのがもっとも有効か? をそれぞれの疾患および腫瘍の進展度合い(病期)、治療歴の有無(初発・再発)に合わせて検討することが重要となる。これらは治療開発の段階そのもので、①がもっとも早期の単剤第I/II相試験、②が併用療法の早期第I/II相試験、③が集学的治療の後期第II相、III相試験として行われることが多い。多くの場合、①は疾患を問わず、小児がんのすべての再発例を対象として行われ、③はより疾患特異的に初発例での標準治療を確立するために行われている。②は多がん種を対象にすることもあれば、特定の疾患の初回治療増悪例に対して行われることもある。特定の疾患の特定の病期のみで①~③がそれぞれ検討されるわけではない。以下、初発例の標準治療:③について述べる。

◀切除可能な病期の治療

現在の初発例での標準治療は疾患を問わず、まず外科治療を行い、腫瘍の大きさや部位、切除標本の病理検査を元に、治療終了、放射線治療、薬物療法(術後補助化学療法)のいずれかが選択される。成人悪性腫瘍で1990年代後半から2000年代前半にかけて盛んに検討された外科治療の前に薬物療法を行う治療(術前化学療法)は、限局性病変のみの病期では骨肉腫のみで標準治療となっており、網膜芽細胞腫でも試験治療として試みられている段階あり、一般的とはいえない。

多くの小児がんは抗癌薬に対する反応がよい一方で、ある臓器の一部にしか病変のない限局性病変でもリンパ節転移、血行性転移による再発をきたすものが少なくなく、切除可能な病期でも外科治療の後に何らかの治療が追加される。たとえば、腎芽腫、神経芽腫などは術後放射線治療が行われる。横紋筋肉腫では術後化学療法である。一般には症状出現により発見される患者さんが多いことから、切除可能でもより

week	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
		A		A		A		A		A		A		A		A		A	
		V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V*		V*		V*	

A: アクチノマイシン D 1.35 mg/m², max 2.3 mg
V: ビンクリスチン 1.5 mg/m², max 2.0 mg
V*: ビンクリスチン 2.0 mg/m², max 2.0 mg

図2 National Wilms Tumor Study (NWTs)-4
におけるステージ I のウイルムス腫瘍に対する標準レジメン EE 4 A

進行した病期であること（局所進行期）が多く、多くの例が術後補助化学療法を受けることになる。限局例に対しての術後化学療法の多くは20年以上前に標準治療として確立し、典型的な治療法は血液毒性がそれほど強くない治療を約3週ごとに6カ月～1年程度継続するものである。総治療期間がどのように決められたかの詳細は不明な部分が多いが、急性リンパ性白血病で長期生存割合を大きく改善することに成功した維持療法期間が導入されたものと思われる。例として、図2に腎芽腫に対する標準治療を示す⁴⁾。

1990年代後半以降は、長期生存者の合併症を最小化するために術後化学療法期間を少なくする、もしくは病期を細分化してより早期の患者や病理学的、分子生物学的な因子（特定の遺伝子変異など）などで特定される予後良好な患者に術後化学療法をなくすなどの試みがなされている。最近報告されたもののなかには同じ腎芽腫についての試験もあり、中間リスクもしくは退形成性の組織型で6カ月以上のstage Iの症例のみを対象に2年の無イベント生存期間をエンドポイントとして、6コースの標準治療に対して4コースの減量治療が、ヨーロッパの多国間多施設共同非劣性試験として行われ、非劣性が証明されている⁵⁾。この組織型、病期、年齢ではコース数の少ない治療が現在の標準治療となっている。

◀切除不能な病期の治療

この病期には切除可能にすることを目的として行われる場合と、再発リスクは高くなるが、切除せずに放射線治療（疾患によっては原発巣切除も行われるが）と組み合わせて治癒を目指す場合が存在する。いずれも薬物治療が先行して行われ、奏効が得られたら1カ月程度で局所治療を行い、その後も多くの場合、局所治療と同じ化学療法が行われる。この場合の薬物治療は切除可能の場合とは異なり、血液毒性が強い多剤併用療法が多い。横紋筋肉腫の標準治療を図3に示す。薬物治療で腫瘍を縮小し、ある程度縮小したら、腫瘍を局所治療で大幅に減量し、残りの微少な病変を引き続き薬物治療でなくすことが治療の基本戦略である。この病期の治療開発は主に再発症例で検討されてきた多剤併用の薬物治療を初回治療に導入することでの有効性を検討することによりなされる。

ここでは①横紋筋肉腫に対して行われたnegative studyと、②ユーイング肉腫に対して行われpositive studyとなった2つの結果を例として示す。いずれも1990年代に再発例から初発例の治療に応用されるようになった新規アルキル化剤であるイホスファミドの併用療法の導入について検討されたものである。

1990年代に入って、イホスファミドとエトポシドの2剤併用療法（IE）が再発例で有望な投与方法（レジメン）として開発された。このレジ

Induction	wks	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	+Surgery	
		V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	評価		
		A			A			A			A					
		C			C			C			C					
Local Control	wks	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		
		V			V			V	V	V	V	V	V	評価		
		A									A					
		C			C			C			C					
RADIATION-----																
Continuation	wks	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	39	42
		V			V			V	V	V	V	V	V	V	V	評価
		A			A			A			A			A	A	
		C			C			C			C			C	C	

V: ビンクリスチン 1.5 mg/m², max 2.0 mg
A: アクチノマイシン D 1.5 mg/m², max 2.5 mg
C: シクロホスファミド 2.2 mg/m²

図3 横紋筋肉腫に対する VAC 療法

メンは各疾患の初発例の初回治療への導入の検討が積極的に行われ、上記の代表的な2つの試験結果が得られている。

横紋筋肉腫の試験ではそれまでの標準治療であるアクチノマイシンとシクロホスファミド、ビンクリスチンの3剤併用療法(VAC)に対して、イホスファミドとエトポシドにビンクリスチンを加えた併用療法(VIE)およびアクチノマイシンとイホスファミド、ビンクリスチン(VIA)の併用療法の2レジメンを試験治療として生存期間、原病増悪なく生存している期間をエンドポイントに比較試験が行われ、いずれも標準治療であるVACとほぼ同じ推定値が得られ、イホスファミドによる腎毒性発生が少なくないことから、VACが標準となっている⁶⁾。

ユーイング肉腫では、横紋筋肉腫とは異なるかたちで、IEの初回治療導入が検討された。標準治療であるビンクリスチン、アドリアマイシン、シクロホスファミドの3剤併用療法(VDC)を継続する治療に対して、VDCとIEを交互に用いて治療を行うという方法が、原病の増悪、原病死、二次がんの発生とそれによる死亡をイベントとして、無イベント生存期間をエ

ンドポイントにして検討された。当初は転移のある症例とない症例の両方を対象とした試験であったが、症例集積がよいことから、転移のない症例で検証できるように、症例設定をやり直して継続された試験である⁷⁾。結果、転移のない症例では、試験治療が無イベント生存期間でも全生存期間でも有意に上回り、IEを初回治療に導入するという方法が有効であることが検証された。

以上のように初発例での標準治療は、薬物療法そのものの有効性を超えて、薬物療法をどのように施行していくか、また局所療法との薬物治療をスムーズに施行できるようにするか、などが重要な要素となる。そのため小児腫瘍内科医は治療全体を把握し、適切に外科医や放射線科医と協力して、コーディネートする能力が必要とされている。

◆再発例の治療

小児がんの治療開発は治癒を目指して行われるため、初回治療を徹底的に改善することが最優先とされる。そのため、再発したときに「次の一手がない」疾患も少なくなかった。しかし、単剤療法、多剤併用療法の開発基盤が欧米で整

うに従って、「セカンドライン」として使用される化学療法の開発も行われるようになっている。

セカンドライン薬剤の開発は、再発腫瘍を対象とし、多くのがん種に共通した再発レジメンとして開発される。現在の標準的セカンドラインは、すでに横紋筋肉腫や神経芽腫では初回治療導入が多施設共同後期試験で検討されつつあるシクロホスファミドとトポテカンの2剤併用療法である⁹⁾。また現在開発をほぼ終了しているものの一つにICE療法がある。これは上記のIE療法を基本治療として、カルボプラチンというシスプラチンの腎毒性を軽減した白金製剤を3剤目としてさらに併用を試みたレジメンである。

カルボプラチンは単剤での有効性検討のころから、腎機能に合わせた用量設定〔area under curve (AUC) による投与量設定〕が検討されており、初回治療で長い間化学療法を行った患者で、腎機能が低下している場合にも用いることができる。実際の開発は固定されたIE用量に対してカルボプラチンのAUCを大きくしていく増量試験として行われている⁹⁾。

このように、併用療法の開発も単剤治療と同様に、毒性出現の有無を指標に投与量を決定するdose-finding study (第I相試験)、次に決定した用量を用いて有効性と安全性を検討するsafety and efficacy study (第II相試験)を順に行っていく。過去には国内でも医師の経験を生かし、個々の施設、個々の医師で投与量のさじ加減を決定して、根拠が乏しいなか、患者に直接投与することが行われることもあった、さらに、このような治療を個々の患者に合わせたオーダーメイド治療と謳うことで、正当化する向きもあった。医師の治療経験が、より重要な情報として治療開発(特に第I相試験)に取り入れられることもあり、開発効率の向上やより適切な用量を決定するための有効な手段とも考えられ、「治療経験」は現代においても非常に重

要ではある。しかし、小児腫瘍内科医はあくまで、第I相試験、第II相試験での客観的な安全性・有効性情報を重視すべきであり、治療計画や投与量変更の根拠をこれらに求めることが必須である。

支持療法

最後に固形腫瘍の薬物療法は、抗癌薬だけではなく、さまざまな支持療法薬剤があって成立することを付しておく。小児腫瘍内科医は、支持療法の知識を一定以上もっていることが重要である。一般に、感染症罹患により抗癌薬治療を休止しなければならない期間が長期にわたることは患者の不利益に直接つながる。したがって、有効性を減じる最大の要因の一つである感染症などに対する知識は必須であり、米国感染症センターなどが勧告する標準的な治療を常に確認することは、固形腫瘍の薬物治療においても重要な位置を占める。さらに、固形腫瘍の治療でも放射線科医や外科医との連携が重要であったように、他の分野の専門家との緊密なコミュニケーションをもつことも治療を進めていくうえでのkeyとなる。米国ではがん専門病院であっても循環器、腎臓の分野の専門医を要しており、支持療法のなかで治療遂行を支えている。これらは小児内科医共通の内容であるが、自分への戒めも兼ね、本稿の最後に強調しておくものである。

参考文献

- 1) 牧本 敦, 陳 基明, 永利義久:小児科分野の抗がん剤併用療法への適応拡大. 月刊薬事 47: 1155-1160, 2005
- 2) 牧本 敦:わが国における小児固形腫瘍の本格的臨床研究確立のための基盤整備. 小児科診療 67: 577-582, 2004
- 3) 牧本 敦:難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカン(CPT-11)の第I-II相試験. 薬局

- 56 : 2593-2600, 2005
- 4) Green DM et al : Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor : A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* **16** : 237-245, 1998
 - 5) de Kraker J et al : Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate-risk and anaplastic Wilms' tumour (SIOP 93-01 trial) : A randomised controlled trial. *Lancet* **364**(9441) : 1229-1235, 2004
 - 6) Crist WM et al : Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV : Results for patients with non-metastatic disease. *J Clin Oncol* **19** : 3091-3102, 2001
 - 7) Grier HE et al : Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* **348** : 694-701, 2003
 - 8) Kretschmar CS et al : Response to paclitaxel, topotecan, and topotecan-cyclophosphamide in children with untreated disseminated neuroblastoma treated in an upfront phase II investigational window : A pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* **22** : 4119-4126, 2004
 - 9) Van Winkle P et al : Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma : The Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr Blood Cancer* **44** : 338-347, 2005
-



特集◇がん化学療法の新しい潮流 (2)

■ がん化学療法の実践 — EBM を中心に

小児がん

牧本 敦 国立がんセンター中央病院小児科

Key words : 小児がん, 肉腫, 集学的治療

はじめに

小児の悪性腫瘍（以下、小児がん）は、15歳以下の死亡原因としては不慮の事故に次いで第2位を占め、かつ、小児慢性特定疾患治療研究事業の登録数は18,000～19,000人/年（平成11～14年度の集計）、有病率は約1,000人に1人の概算となり、悪性疾患の中でもまれなものといえる。また、ひとくちに小児がんといっても、大きく造血器腫瘍と固形腫瘍に分類され、かつ組織学的分類ではさらに細分化されるため、それぞれの疾患発生数は年間数十から数百に留まる。体の深部から発生する「肉腫」が多く、体の表面（上皮）から発生する成人の「癌」と違い、抗がん剤を用いた化学療法に高感受性である。ところが、これらの抗がん剤を単剤で使用すると、当初は効果を認めるものの、いずれ再発し、疾患を治癒させるに至らない。このため、小児がんに対する薬物治療開発は、併用療法を基本として行われてきた。さらに、特に固形腫瘍では、たとえ転移例であっても治癒を目指すことが基本だと考えられており、手術や放射線を併用した「集学的治療」という名の強力な治療を行う傾向にあるため、他の悪性腫瘍分野とはリスク・ベネフィットバランスの取り方も大きく異なる。

I. 小児がん治療に用いられる薬剤

現在、小児がん治療に使用する薬剤は、1970～1980年代に臨床応用されるようになった薬剤であり、逆にその当時から用いられる薬剤と現在使用の薬剤はほとんど変わっていない。アルキル化剤、抗生物質、トポイソメラーゼII阻害剤であるポドフィロトキシン、白金製剤、代謝拮抗薬、微小管に作用するビンカルカロイドなど、疾患ごとに標準治療として用いられる薬剤の一覧を表1に示す。小児がん治療にはさまざまな併用療法レジメンがあるため、多くの薬剤が存在するかのよう思うが、成人の悪性腫瘍で用いられているものに比して、その数は非常に限られている。しかしながら小児がんは化学療法感受性が良いため、そのような古典的薬剤でも数種の薬剤を併用することで成人の悪性腫瘍では達成困難なほど良好な治癒率が得られていること、小児がん症例の少なさと社会的弱者であるという倫理的問題、外科切除中心の治療戦略からの脱却が遅れ小児腫瘍内科医が治療開発へ貢献できなかった事実、などにより、試験性の高い治療が行いにくい状況にあり、治療開発の進度が遅かった。

さらに、表1に示す薬剤は、1990年代には日本国内でも標準的薬剤と見なされながら、小児

表 1 主な小児悪性固形腫瘍に対する第一選択および第二選択の抗がん剤

	ビンカアル カロイド	アルキル化剤		抗生物質		白金製剤		トポイソメ ラーゼII 阻害剤
	ピンクリス チン	シクロホス ファミド	イホスファ ミド	アドリア マイシン	アクチノマ イシンD	シスプラ チン	カルボプラ チン	エトポシド
神経芽腫	◎*	◎*	○	◎		◎*	○	◎
RMS	◎*	◎*	○	○	◎	○	○	○
ESFT	◎*	◎*	◎	◎	◎	○	○	◎
骨肉腫	*	○	◎	◎		◎		○
Wilms 腫瘍	◎*	○	○	◎	◎*	○	○	○
肝芽腫	◎*		◎	◎		◎		
網膜芽腫	◎*	◎*	○	◎		○	◎	◎

RMS：横紋筋肉腫 ESFT：ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

◎：第一選択薬として教科書に記載 ○：第二選択薬として日常的に使用

*：抗がん剤併用療法に関する検討会以前に効能のあったもの

□：抗がん剤併用療法に関する検討会にて承認されたもの

がんに対しては保険適応外医薬品となっていたことがもう一つの問題点として挙げられる。これらの古典的薬剤は古くて新しい薬剤であり、通常の薬剤で行われる市販後調査がなされていないため、国内には小児での精度の高い安全性情報は存在しない。2005年の厚生労働省に抗がん剤併用療法検討委員会の活動によって、これらの標準治療薬が保険診療の範囲内で使用できるようになった¹⁾。また、現在、国内の中心となる小児がん治療施設の関連専門医が協力して、疾患ごとに標準治療の実行可能性を検討する内容の試験を計画・実施しており、近く日本人患者における副作用や生存割合などの情報を得ることができるようになると思われる²⁾。

米國小児がん多施設共同研究グループである Children Oncology Group (COG) で行った臨床試験に参加した患者さんの年代・疾患ごとの生存割合では、これは疫学研究で得られたものではないため実地臨床として試験に参加しないで行われた患者は含まないが、米国の小児がん症例の80%以上がCOGの試験の登録患者であることから、全国統計に近いものといえる。長期

生存割合の試験で得られた推定値は徐々に上昇はしているものの、1980年代後半からは大きな改善はなく、新規薬剤の開発が望まれる。

わが国の小児がん領域における新規薬剤の臨床導入は、治験の制度上困難であり、小児腫瘍内科医が携わることが少なかった。しかし2002年の薬事法改正によって医師主導の治験が可能になった。今後、小児腫瘍内科医は薬剤承認の責任の一端も負いつつ、積極的に新規薬剤の臨床試験を行っていく必要がある。その最初の試みとして、1990年代に成人の悪性腫瘍で標準薬となっている塩酸イリノテカンの有効性検討が医師主導治験として進められている³⁾。

一方、米国ではすでに10年近く前から多施設で効率的に早期試験を行う基盤整備が整っており、薬剤開発土壌に大きな違いがある。完全合成の白金製剤であるオキサリプラチンや代謝阻害薬の一つゲムシタビンなどのいわゆる抗がん剤やゲフィチニブやイマチニブなどの腫瘍細胞特異的な殺細胞効果を持つ薬剤など、さまざまな薬剤が開発されつつある。米国で有効と確認された薬剤が日本で使用できるようにするため

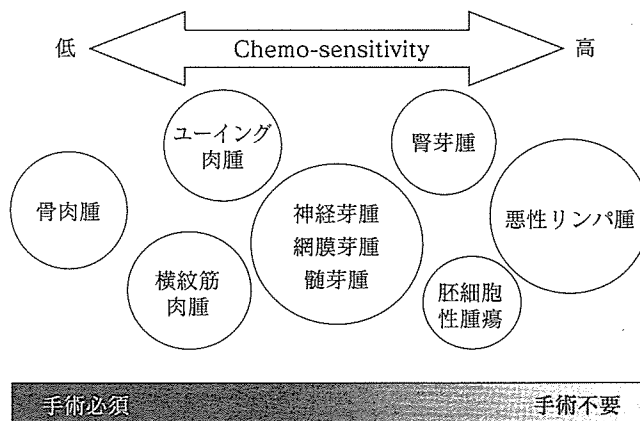
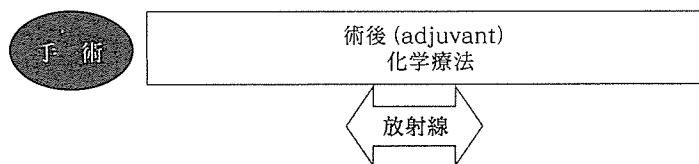


図 1 小児悪性固形腫瘍の化学療法感受性
小児固形腫瘍に対しては、腫瘍局所に対する手術や放射線療法を併用して集学的治療を行うことが重要であり、通常は抗がん剤のみで疾患を治癒させることはできない。

[Group I および II]



[Group III および IV]

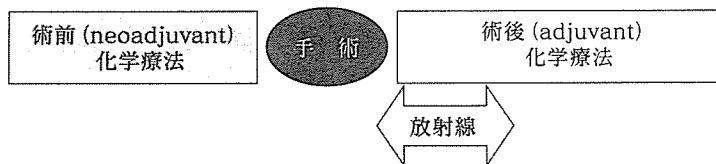


図 2 横紋筋肉腫の術後グループ分類と治療方針
同一疾患において adjuvant と neoadjuvant のレジメンを変えることは例外的であるため、同一レジメンの繰り返しの中で、手術や放射線療法の時期が違うだけ、と考えたほうが理解しやすい。横紋筋肉腫では、術後グループ分類によって自ずと治療方針が決定し、それぞれの試験治療の評価対象集団が規定される。

には、臨床試験による治療開発における小児腫瘍内科医の責任は大きい。

II. 小児固形腫瘍に対する薬物療法

小児固形腫瘍に対しては、腫瘍局所に対する手術や放射線療法を併用して集学的治療を行うことが重要であり、通常は抗がん剤のみで疾患を治癒させることはできない(図1)。治療開発の歴史をたどると、化学療法の位置づけとして次の二通りに区別される。まず、根治療法の手術が存在し、完全切除症例においても局所また

は遠隔の再発が観察されることから、術後化学療法 (adjuvant 化学療法) が発達した。次いで、一次的に切除できない腫瘍や遠隔転移のある腫瘍に対して、手術を行う前に化学療法を行って完全摘出をしやすいとする、または寛解へ持ち込む、という目的で、術前化学療法 (neoadjuvant 化学療法) が発達した。小児がん領域では、同一疾患において adjuvant と neoadjuvant のレジメンを変えることは例外的であるため、単に同一レジメンの繰り返しの中で、手術や放射線療法の時期が違うだけ、という考えのほうが理

表2 小児悪性固形腫瘍に対する代表的な薬物療法レジメン

	レジメン名	使用薬剤	推奨治療期間 or コース数	文献
神経芽腫	New A1	VCR 1.5 mg/m ² (第1日) THP 40 mg/m ² (第1日) CDDP 90 mg/m ² over 120時間 (第1~5日) CPA 1,200 mg/m ² (第1日)	6コース	16)
RMS	VAC	VCR 1.5 mg/m ² iv (第1日) CPA 2,200 mg/m ² div (第1日) Act-D 0.015 mg/kg を緩徐に静注 (第1~5日)	42週間	7)
ESFT	VDC	VCR 1.5 mg/m ² iv (第1日) CPA 2,200 mg/m ² div (第1日) DOX 75 mg/m ² over 48時間 (第1~2日)	5コース, その後 DOXを除き 全52週間	10)
Wilms腫瘍	EE-4A	Act-D 0.045 mg/kg (体重30kg未満) または1.35 mg/m ² (体重30kg以上) 静注 (最大1回投与量2.3mg) を3週ごとに投与。 VCR 0.05 mg/kg (体重30kg未満) または1.5 mg/m ² (体重30kg以上) 静注 週1回投与を併用。	24週間	1)
肝芽腫	PLADO	CDDP 80 mg/m ² over 24時間 DOX 60 mg/m ² over 48時間	6コース	11)
網膜芽腫	VEC	ETP 5 mg/kg [3歳未満] (第1~2日) CBDCA 18.6 mg/kg [3歳未満] (第1日) VCR 0.05 mg/kg [3歳未満] (第1日)	6コース	17)

RMS:横紋筋肉腫 ESFT:ユーイング肉腫ファミリー腫瘍
Act-D:アクチノマイシンD CBDCA:カルボプラチン CDDP:シスプラチン
CPA:シクロホスファミド DOX:ドキシソルピシン ETP:エトポシド
THP:ピラルピシン VCR:ビンクリスチン

解しやすい(図2)。

まず一期手術を行ってから adjuvant 化学療法で治療を行うがん種の代表として腎芽腫が挙げられる。腎芽腫の治療開発は全体として治療軽減の方向にあるため、治療前における正確なステージ分類が求められ、この意味で一期手術の重要性が高い⁴⁾⁵⁾。神経芽腫と腎芽腫はともに1歳未満に好発年齢を持ち、発生部位も類似することから、過去には同様の adjuvant 戦略が取られたが⁶⁾、1980年代に白金製剤が開発されるとともに、特に神経芽腫において neoadjuvant 化学療法が重視されるようになってきた⁷⁾⁸⁾。横紋筋肉腫も adjuvant 化学療法を基本とする腫瘍であるが、身体のあるゆる部位から発生し得る腫瘍のため、部位によっても手術の切除可能性が異なる。このため、疾患特異的

な治療戦略を単純に論じることはできないが、Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG)では、初回手術の切除度合に基づく「術後グループ分類」を提唱し、これに基づいた治療戦略決定を行っている⁹⁾¹⁰⁾。骨肉腫、ユーイング肉腫に至っては、手術が基本的な治療法であったために、当初は adjuvant 化学療法が基本であったが¹¹⁾、抗がん剤の併用による生存延長効果が示され、次いで切除可能性や患肢温存の可能性が高める目的で neoadjuvant 化学療法を先行させても長期生存率が劣らないことが明らかとなり、この治療戦略を選択することが多くなっている¹²⁾¹³⁾。部位は異なる肝芽腫なども50%以上が一期手術による切除不能例であるが、neoadjuvant 化学療法により90%以上の例で完全切除が可能となるため、同様の治療戦

表3 小児急性リンパ性白血病に対する併用療法

治療のフェーズ	主に使用される薬剤
寛解導入療法	副腎皮質ステロイド, ビンクリスチン, L-アスパラギナーゼ
地固め療法	シクロホスファミド, シタラビン, 6-メルカプトプリン
維持療法	6-メルカプトプリン, メトトレキサート

高リスク群に対しては、寛解導入療法としてアントラサイクリン系薬剤も使用される。

略を選択する¹⁴⁾¹⁵⁾。

代表的な小児固形腫瘍に用いられるレジメンについて表2にまとめた。通常は3週間を1コースとして同じレジメンを繰り返すが、有望な薬剤が多数存在する場合に2種類のレジメンを交互に繰り返すこともある。また、ビンクリスチンの神経毒性やドキソルビシンの蓄積毒性などのため、治療後半に一部薬剤を省略して行うなどの細かな工夫がされているのが通常であり、表2の記載はあくまでレジメンの紹介であることに留意されたい。

小児固形腫瘍のほとんどは放射線感受性も高いため、放射線治療も重要な治療モダリティの一つである。神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫などは、手術不能例であっても、適切な放射線治療を行うことで長期の局所コントロールを得ることが可能となる場合が多く、外科手術侵襲とのバランスを考慮して局所コントロールの戦略が決定されることが多い¹⁸⁾。また、成人の上皮性悪性腫瘍と異なり、腎芽腫の肺転移に対して行われる全肺照射など、転移巣に対する放射線照射も積極的に行われる傾向にある¹⁹⁾²⁰⁾。

III. 小児造血器腫瘍に対する薬物療法

一方、小児白血病や悪性リンパ腫など、造血器腫瘍に対しては、特殊な場合を除いて手術や放射線療法を使用することはない。造血器腫瘍に対する標準的な化学療法は、国や臨床研究グループによる治療開発の歴史の違いから、多少のバリエーションがあるが、一般的に使用される薬剤とその治療戦略は決まっている。さらに、抗がん剤の特殊な使用方法として、造血幹細胞移

植の前処置として用いる大量化学療法（メルファランなど）や、中枢神経白血病に対する髄腔内注射（メトトレキサートなど）など、用量や用法に多くのバリエーションがある。抗がん剤による小児がんの治療は、これらの治療法を熟知した専門家によってのみ、適正に使用され得るものであることに留意されたい。

小児急性リンパ性白血病（ALL）は、人類が初めて克服を可能とした悪性腫瘍である。この治療開発は、Farber らによる葉酸代謝拮抗剤の開発に始まり²¹⁾、現在は表3のような薬剤の組み合わせが用いられている²²⁾。発症時には、骨髄内の大部分を白血病細胞が占めるような状態のため、骨髄毒性が少なく、かつ、リンパ球毒性が強力なステロイド剤、ビンクリスチン、L-アスパラギナーゼを中心に寛解導入療法を行って正常細胞の回復を図った後、シクロホスファミド、シタラビンなどの骨髄毒性の強い薬剤を用いて、さらに深い寛解へ持ち込む。その後は、経口の6-メルカプトプリン、メトトレキサートを用いた維持療法を3年間継続する。また、中枢神経白血病の予防目的でメトトレキサートを中心とした抗がん剤の髄腔内注射を併用する。明らかな中枢神経浸潤に対しては、脳脊髄への放射線治療を行うことが主流である。ALLは長年の治療データの蓄積によって、発症時の年齢と白血球数、および白血病細胞の持つ特異的な遺伝子異常の有無などによって、治療前にその再発リスクを予測するモデルが確立している²³⁾。高リスク白血病に対しては、この基本的な治療スキームの維持療法早期に再寛解導入療法、再強化療法を1~2回行うような治療強化が行われ、一定の成果を上げている²⁴⁾²⁵⁾。

同じリンパ系腫瘍である悪性リンパ腫は、そのサブタイプによって治療方針が異なる。小児の場合、95%以上の例がいわゆる aggressive lymphoma であり、化学療法は必須である。リンパ芽球性リンパ腫に対しては、ALL とほぼ同じ化学療法を行う^{26)~28)}。びまん性大細胞性リンパ腫およびバーキットリンパ腫に対しては、シクロホスファミド、メトトレキサート、シタラピンを含む強力な化学療法を4~6コース行う²⁹⁾³⁰⁾。退形成性大細胞性リンパ腫も同様の治療を行って効果を上げているが、若年者はALK陽性の予後が良いタイプが多いため、次第に治療軽減の方向にある³¹⁾³²⁾。

急性骨髄性白血病の治療成績は、世界的にみてもそれほど満足できるものではなく、治療戦略として成人のそれと変わるところはない。シタラピン、アントラサイクリン系薬剤、エトポシドを基軸にした化学療法を通常5~6コース行う^{33)~35)}。また、FAB分類のM0、M4~7、寛解導入不良、特定の染色体異常などの例については、第1寛解期でも積極的に同種骨髄移植を考慮する場合がある。

IV. 大量化学療法と造血幹細胞移植

薬物療法に対する高感度腫瘍の代表である小児がんに対しては、早くから自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法が注目され、造血器腫瘍および固形腫瘍に対する医療実践として応用されてきた。造血器腫瘍に関しては1980年代の後半から経験が蓄積され、化学療法との比較試験も行われたが結果的には生存利益が顕著ではなかったため^{36)~39)}、現在では再発および不応性の悪性リンパ腫に対する治療オプションにすぎない⁴⁰⁾。固形腫瘍に関しては、比較試験での優越性が証明されているのは神経芽腫のみであるが⁴¹⁾、ほとんどすべてのがん種に対して報告があり、限られた難治性症例に対して有効性を示唆するデータも多い^{42)~45)}。

一方、同種造血幹細胞移植は、近年、免疫療法としての位置付けが定まりつつあり、純粋な意味での薬物療法とはいえないが、特に造血器

腫瘍の再発例の救済のためには、依然、特効薬的な位置付けである。雑多な疾患を対象とし、かつ移植ソースやHLAの一致度といったドナー側の要因によって効果やリスクが変化することから、臨床試験による評価が極めて困難な治療モダリティである。この分野でも臨床試験に基づく治療開発の重要性が叫ばれており、国内でもいくつかの試みがなされている。

V. 再発小児がんの治療

小児がんの治療開発は治癒を目指して行われるため、初回治療を徹底的に改善することが最優先とされる。そのため、再発したときに「次の一手がない」疾患も少なくなかった。しかし、単剤療法、多剤併用療法の開発基盤が欧米で整うにしたがって、「セカンドライン」として使用され得る化学療法の開発も行われるようになっていく。

セカンドライン薬剤の開発は、再発腫瘍を対象とし、多くのがん種に共通した再発レジメンとして開発される。造血器腫瘍においては、特に小児急性リンパ性白血病において、成人とは独立した開発が行われた薬剤が複数ある。例えば、L-アスパラギナーゼに過敏性反応をきたすALL患者に対して開発されたPEG-アスパラギナーゼ⁴⁶⁾、思春期・若年成人に多いT細胞性ALLの特効薬的位置付けとなっているネララビン⁴⁷⁾、小児ALLに対して単剤でも30%の有効率を示すクロファラビン⁴⁸⁾などである。これらの薬剤はすでに米国医薬食品局(FDA)の承認を受けており、厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議でもわが国への導入の妥当性が検討された⁴⁹⁾。固形腫瘍に対する現在の標準的セカンドラインは、シクロホスファミドとトポテカンの2剤併用療法であり、すでに横紋筋肉腫や神経芽腫では初回治療導入が多施設共同後期試験で検討されつつある⁵⁰⁾。また現在開発をほぼ終了しているものの一つにICE療法がある。これはイホスファミド・エトポシド併用療法を基本治療として、カルボプラチンというシスプラチンの腎毒性を軽減した白金製剤を3剤目とし