

図2 進展型小細胞肺癌に対するPCIの第III相試験
左：脳転移発生割合，右：全生存期間（文献¹³⁾より引用改変）

かに認められなかったものの($P=0.06$)，PCI群で良好な傾向が示された。生存曲線においてもAuperinらの報告と同様，常に一定の割合をもってPCI群が上回っているという結果であった。これらの報告により，初回治療にCRとなった症例に対してはPCIが標準治療として認識され，その後各国のガイドラインにも反映されることになっている¹¹⁾¹²⁾。

進展型小細胞肺癌に対するPCI

進展型小細胞肺癌は初回治療でCRに至ることは稀であり，通常は化学療法と緩和治療を中心に行う。しかし経過中の脳転移発生割合が高く，その場合の化学療法は前述したように効果が期待できない。そこで限局型小細胞肺癌におけるPCIの報告を受け，進展型に対してもPCIの導入が検討された。Slotmanらは初回化学療法によってなんらかの効果が得られた進展型小細胞肺癌を対象としてPCIと経過観察の第III相試験を行った¹³⁾。結果，1年以内の脳転移発生割合はPCI群14.6%に対し経過観察群40.4%と実に約1/3に抑えられ，かつ生存期間中央値についても前者6.7か月に対し後者5.4か月と有意な延長が示された(図2)。ただし，これについては後述するような問題点があり，本邦ではより厳密な対象選択をもとにした第III相試験が厚生労働省科学研究(研究班長 山本信之)において行われている。

至適線量・有害事象に関する報告

PCIの有効性が示されるとともに，至適線量や有害事象に関しても以下のようにさまざまな報告が行われてきた。

1. 至適線量

Auperinらのメタ解析では総線量の増加に従って脳転移発生が抑えられることが示されたものの，これが生存には関与しないことが報告された。これを確認すべく，PechouxらはCRが得られた限局型を対象に25 Gy/10 frsと36 Gy[18 frsもしくは24 frs(1日2回)]の第III相試験を行った¹⁴⁾。結果，主要評価項目であった2年時点の脳転移再発に差はなく，生存についてはむしろ高線量群が下回っていた[図3，37% vs. 42% (HR 1.00~1.44, $P=0.05$)]。高線量群で生存が劣っていた理由についてははっきりしないが，この結果をもって25 Gy/10 frsが標準線量と考えられるようになった。

2. 有害事象

全脳照射による晩期毒性についても，これまでに議論が行われてきた。無治療群との比較についてはGregorら⁷⁾・Arriagataら¹⁵⁾の試験で検討されているものの，半数近くの症例でPCI開始前に神経症状の出現が認められており，PCIの影響に関して厳密な判断は難しいと考えられた。しかし，がん腫は異なるものの非小細胞肺癌に対して行われたPCIと経過観察の比較試験¹⁶⁾では，

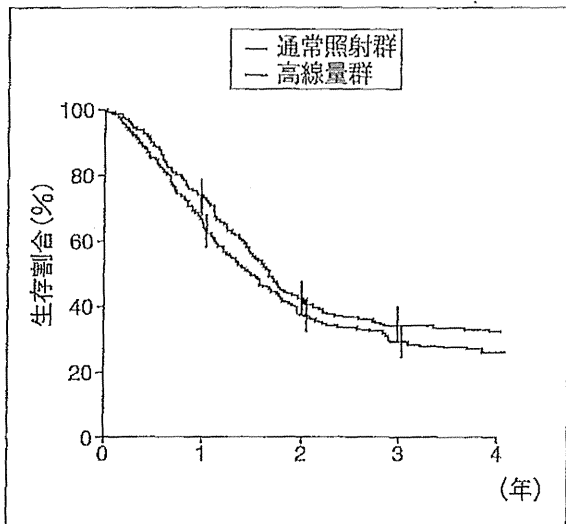


図3 高線量によるPCIは生存期間を延長しなかった
(文献¹⁴⁾より引用改変)

PCI群において1年時点の認知機能低下や記憶障害が指摘されている¹⁷⁾。また無治療との比較ではないが、前述したPechouxらの検討でも中央値3年以上の観察期間において、25 Gy・36 Gyの両群で下肢筋力・記憶力・知的能力などの経時的な低下が認められている¹⁸⁾。限局型の場合、根治に至る可能性もあるため、こうした晩期毒性について事前に十分説明しておく配慮が必要と思われる。

日常臨床へ外挿する前に…

ここまでPCIのエビデンスについて述べてきたが、実はこれらの試験が行われた20年近く前の背景を考えると、われわれの日常臨床に応用するにあたっては、いくつかの注意が必要である。

最も注意すべき事項は対象患者の適切さである。これらの試験では初回治療については化学療法単独のみのものが含まれており、CRの確認についても多くが胸部X線のみでなされていた。PCI直前の脳転移の有無について確認されていない試験も多い。つまり対象患者における真のCR割合が低い可能性があるため、これらの試験で行われたPCIが実は「無症候性脳転移に対する全脳照射であった」可能性が潜んでいることは否定できない。近年ではCT・PETの普及によって病期診断・効果判定がより正確になされるようになってきている。1999年に報告されたAuperinらによるメタ解析におけるPCI群の3年生存割合が20%

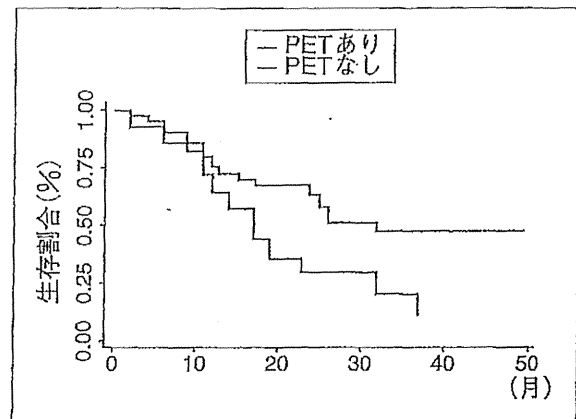


図4 限局型小細胞肺癌におけるPETの有用性；stagingにおけるPETの有無が生存期間に影響する
(文献¹⁹⁾より引用改変)

であるのに対し、Pechouxらによる第III相試験(2009年)における3年生存割合が35%と大きな開きがあるのは、こうした患者選択の正確性に影響されている可能性がある。後方視的研究ではあるが、Xanthopoulosらは54例の限局型小細胞肺癌について、病期診断におけるPETの有無がもたらす有効性について報告しており¹⁹⁾、stagingにおけるPETの有無によって生存期間に有意な差が生じており(図4)、多変量解析においても全身状態(performance status)・N因子と並んでPETの有無が有意な予後因子であった(HR 0.24, $P=0.04$)としている。

特に脳転移の頻度が増す進展型においては、こうした背景に注意が必要と考えられる。Slotmanらの報告では登録時の脳転移検索が行われた症例は30%に満たなかったとされているが、本邦のようにMRIの普及が進んでいる国においては、定期的な頭部検索により迅速に無症候性脳転移を治療することが可能かもしれず、PCIより生存期間や有害事象で優れる可能性がある。こうした考えをもとに、本邦では厳密な対象選択を行った上での進展型小細胞肺癌に対するPCIの意義を問う第III相試験を行っている(シェーマを図5に示す)。本試験ではPCI前の頭部MRIを必須とし、また照射線量もこれまでで最もエビデンスのある25 Gy/10 frsに統一した。本研究の結果は2014年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で報告される予定であり、詳細な結果報告が非常に待たれる。

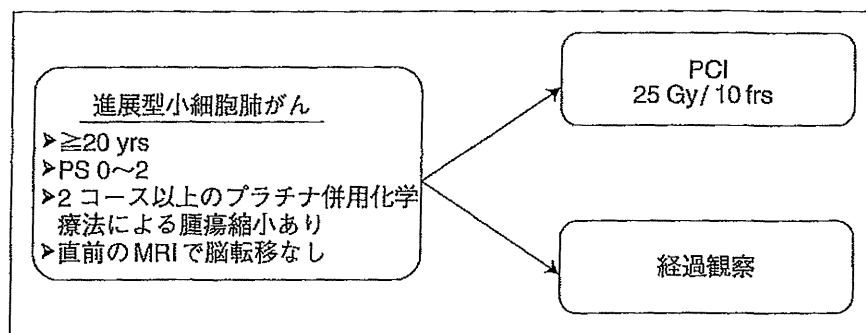


図5 本邦で行われた、進展型小細胞肺癌に対するPCIの第III相試験

おわりに

小細胞肺癌におけるPCIについて述べた。PCIというアイデア自体は非常に斬新であり、化学療法の弱点を補うよい手段と考えられるが、進展型については本邦からの臨床試験結果が実地に沿った解答を与えてくれるだろう。今後は適切なフォローアップの方法やより有効性が期待される対象の選別などに焦点が当たると思われ、大いに注目が集まると思われる。

文 献

- 1) Lally BE, Urbanic JJ, Blackstock AW, et al. Small cell lung cancer : have we made any progress over the last 25 years? *Oncologist* 2007 ; 12 : 1096.
- 2) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 85.
- 3) 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* 2002 ; 20 : 3054.
- 4) Turrisi AT 3rd, 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* 1999 ; 340 : 265.
- 5) Seute T, Leffers P, ten Velde GPM, et al. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. *Cancer* 2004 ; 100 : 801.
- 6) Groen HJ, Smit EF, Haaxma-Reiche H, et al. Carboplatin as second line treatment for recurrent or progressive brain metastases from small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1993 ; 29A : 1696.
- 7) Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer : results of a multicentre randomised trial. *Eur J Cancer* 1997 ; 33 : 1752.
- 8) Ohonoshi T, Ueoka H, Kawahara S, et al. Comparative study of prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer achieving a complete response : a long-term follow-up result. *Lung Cancer* 1993 ; 10 : 47.
- 9) Laplanche A, Monnet I, Santos-Miranda JA, et al. Controlled clinical trial of prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Lung Cancer* 1998 ; 21 : 193.
- 10) Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 476.
- 11) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2013年版. URL : <http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/618.pdf>.
- 12) NCCNガイドライン Small cell lung cancer, 2014 ver 2. URL : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/scic.pdf.
- 13) Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 664.
- 14) Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation

- (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01) : a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 467.
- 15) Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87 : 183.
- 16) Gore EM, Bae K, Wong SJ, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer : primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 272.
- 17) Sun A, Bae K, Gore EM, et al. Phase III trial of prophylactic cranial irradiation compared with observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer : neurocognitive and quality-of-life analysis. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 279.
- 18) Pechoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, et al. Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 1154.
- 19) Xanthopoulos EP, Corradetti MN, Mitra N, et al. Impact of PET staging in limited-stage small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013 ; 8 : 899.

* * *

Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial.

Meeting:

2014 ASCO Annual Meeting

Category:

Lung Cancer - Non-Small Cell Local-Regional/Small Cell/Other Thoracic Cancers

Subcategory:

Small Cell Lung Cancer

Session Type and Session Title:

Oral Abstract Session, Lung Cancer - Non-small Cell Local-regional/Small Cell/Other Thoracic Cancers

Abstract Number:

7503

Citation:

J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 7503)

Author(s):

Takashi Seto, Toshiaki Takahashi, Takeharu Yamanaka, Hideyuki Harada, Hiroshi Nokihara, Hideo Saka, Makoto Nishio, Kazuhiko Nakagawa, Koichi Takayama, Osamu Ishimoto, Koji Takeda, Hiroshige Yoshioka, Motoko Tachihara, Hiroshi Sakai, Koichi Goto, Nobuyuki Yamamoto; Department of Thoracic Oncology, National Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan; Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, Japan; National Cancer Center, Tokyo, Japan; Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, Japan; National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; National Hospital Organization, Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan; Cancer Institute Hospital of the Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan; Kinki University Faculty of Medicine, Osaka, Japan; Kyushu University, Fukuoka, Japan; Sendai Kousei Hospital, Sendai, Japan; Department of Clinical Oncology, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan; Kurashiki Central Hospital, Kurashiki, Japan; Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan; Saitama Cancer Center, Saitama, Japan; National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan; Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

Background: A previous study has shown that PCI reduced the risk of brain metastases (BM) and prolonged the OS of patients with ED-SCLC (Slotman B et al, NEJM 2007). There were, however, several concerns that arose in association with that study, including the lack of magnetic resonance imaging (MRI) assessment to confirm the absence of BM before enrollment, the use of induction chemotherapy other than platinum, and variations in the radiation doses. **Methods:** From March 2009, pts with ED-SCLC who had any response to first-line platinum doublet chemotherapy were randomized to either PCI (25Gy/10 fractions) or observation (Obs) alone. The patients were required to prove the absence of BM by MRI prior to enrollment. The primary endpoint was OS and a planned sample size of 330 was determined to detect the hazard ratio (HR)

of 0.75 at a significance level of 0.05 and a power of 80%. Secondary endpoints included time to BM (evaluated every 3 months by imaging), progression-free survival (PFS), and adverse effects (AEs). **Results:** In July 2013, a preplanned interim analysis was conducted for the survival data of 163 pts from 41 centers. The study was terminated because of futility; with a median follow-up of 9.4 months and 111 observed deaths, the median OS was 10.1 and 15.1 months for PCI ($n=84$) and Obs ($n=79$), respectively (HR=1.38, 95%CI= 0.95-2.01; stratified log-rank test, $P=0.091$). Bayesian predictive probability of showing superiority of PCI over Obs was 0.01%. PCI significantly reduced the risk of BM as compared to Obs (32.4% vs 58.0% at 12 months; Gray's test, $P<0.001$), whereas PFS was comparable between the two arms (median, 2.2 vs. 2.4 months; HR=1.12, 95%CI=0.82-1.54). No significant difference in AEs greater than Grade 2 was observed between the two arms. **Conclusions:** PCI after response to chemotherapy had a negative impact on OS in pts with ED-SCLC. Clinical trial information: 000001755.

Source URL: <http://meetinglibrary.asco.org/content/129034-144>

