

学 位 論 文 要 旨

氏 名 三角 祐生



論 文 題 目

「Phase I/II study of induction chemotherapy using carboplatin plus irinotecan and sequential thoracic radiotherapy (TRT) for elderly patients with limited-disease small-cell lung cancer (LD-SCLC): TORG 0604. (高齢者の限局型小細胞肺癌に対するカルボプラチン+イリノテカン併用療法および逐次胸部放射線治療の第Ⅰ/Ⅱ相試験(TORG0604))」

指 導 教 授 承 認 印

佐々木 治一郎



Phase I/II study of induction chemotherapy using carboplatin plus irinotecan and sequential thoracic radiotherapy (TRT) for elderly patients with limited-disease small-cell lung cancer (LD-SCLC): TORG 0604. (高齢者の限局型小細胞肺癌に対するカルボプラチン+イリノテカン併用療法および逐次胸部放射線治療の第 I/II 相試験 (TORG0604))」

氏 名 三角 祐生

【背景】

昨今、小細胞肺癌の 3 割から 4 割は 70 歳以上の高齢者であり、また高齢者の比率は増加傾向にある。高齢者は臓器機能の低下が高頻度でしばしば臨床試験の対象から外れることが多く、特に高齢者の限局型小細胞肺癌 (LD-SCLC) においては小規模な第 II 相試験が散見される程度であり、その標準治療は定まっていない。

小細胞肺癌治療を検討する際、イリノテカンの有効性は注目に値する。若年者の進展型小細胞肺癌を対象とした日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 9501 試験において、試験治療群のシスプラチン+イリノテカン併用療法 (IP 療法) は比較治療群のシスプラチン+エトポシド併用療法 (EP 療法) 群に対して有意に全生存期間で上回り、対照患者群の標準治療と位置づけられている。高齢者小細胞肺癌を対象とした海外のプラチナ併用療法を用いる試験でも一定の有効性が認められており、高齢者に投与しやすいカルボプラチンとの組み合わせによるカルボプラチン+イリノテカン併用療法 (CI 療法) を用いた臨床試験を提案した。イリノテカンが間質性肺炎に対して投与禁忌であることも考慮し、胸部放射線治療は同時照射ではなく逐次照射を選択することが適切と考えた。今後の第 III 相試験の試験治療群として CI 療法+逐次放射線照射が有望であるかを検討することとした。

【方法】

70 歳以上の限局型小細胞肺癌患者を対象とした多施設共同第 I/II 相試験を計画した。パフォーマンスステータス (PS)0-2 の高齢者 LD-SCLC を対象とした。最大 4 コースの CI 療法 (3 週 1 コース、イリノテカン day1,8 投与、カルボプラチン day1 投与) を投与し、最終コースの day22 より逐次放射線治療 54Gy/27Fr を施行した。第 I 相ではイリノテカン投与量は固定 (50mg/m²) とし、カルボプラチン (レベル 1:AUC=4、レベル 2:AUC=5) の至適投与量を検討した。推奨投与量 (RD) の決定が主要評価項目となり、各レベル 6 例の最大 12 例で検討することとした。また決定された RD を用いて第 II 相試験を施行し、主要評価項目は奏効率とした。第 II 相の副次評価項目は全生存期間、無増悪生存期間、有害事象、治療完遂率 (完遂の定義は 2 コースの全身化学療法と逐次放射線治療の完了とする) とした。Simon の two-stage design を用い、奏効率を閾値 60% から期待値 80% への改善を狙い、これを α エラー 5%、 β エラー 20% で検出することとした。その結果、第 II 相は全 35 例での検討を行うこととした。病勢進行まで後治療は行わず、予防的全脳照射は主治医判断とした。

【結果】

2006 年 12 月から 2013 年 6 月まで全 43 症例を 12 施設で集積し、第 II 相まで完遂した。2 例は

登録後に進展型と判明し解析から除外した。用量規定有害事象はレベル 1: 1 例 (CTCAE グレード 3 の高血圧)、レベル 2: 2 例 (いずれも同グレード 4 の血小板減少) であり、レベル 1 を RD として第 II 相へ進んだ。化学療法の投与サイクル中央値は 4 サイクル (範囲: 1-4 サイクル) であり、放射線照射量の中央値は 54Gy (範囲: 36-60Gy) であった。化学療法中の有害事象はグレード 3 以上の非血液毒性として食思不振、発熱性好中球減少症、低ナトリウム血症等を認めたが、比較的軽微に留まった。放射線照射に伴う有害事象も、概して軽微であった (グレード 3 の肺臓炎: 2 例)。いずれの有害事象もグレード 2 以下に改善し、治療関連死は生じなかった。第 II 相 35 例中、4 例の完全奏効と 27 例の部分奏効を認め、奏効率は 88.6%と主要評価項目を満たした。第 2 相の治療完遂は 29 例であり、完遂率は 82.9%であった。52 ヶ月の追跡時点で、無増悪生存期間中央値は 11.2 ヶ月 (95%信頼区間: 8.5-13.8 ヶ月) であり、全生存期間は 27.1 ヶ月 (同: 17.0-37.2 ヶ月) であった。

【考察】

本試験は、高齢者を対象にしながらも、比較的有害事象は認容可能であり、また高齢者 LD-SCLC を対象とした過去の試験結果と比較しても有効性において遜色ない結果が得られた。本研究の限界として比較試験ではない点、逐次放射線照射が治療法としてベストかどうか判断が難しい点、至適投与量としてさらに多いカルボプラチンが投与できた可能性の有無、集積患者群においてシスプラチン投与が本当に困難であったか判定が難しい点などが挙げられる。また、本研究は集積に時間がかかり、41 例に 6 年半を費やしたことから、この患者群における第 III 相試験の実施はさらなる多数の集積を必要とすることから本グループでは困難と考えられた。

【結語】

高齢者 LD-SCLC に対する CI 療法と逐次放射線治療は、適切な忍容性であり、有効性も期待されるものであった。さらに多くの知見が待たれる。