

非小細胞肺癌Ⅲ期に対する Hyperfractionation と 通常分割照射（1日1回照射）との比較検討

国立札幌病院，北海道地方がんセンター放射線科（*現：桜井内科胃腸科）

加賀美芳和　西尾　正道　成松　直人
小川　　肇　　桜井　智康*

（平成3年12月18日受付）

（平成4年2月14日最終原稿受付）

Prospective Randomized Trials Comparing Hyperfractionated Radiotherapy with Conventional Radiotherapy in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer

Yoshikazu Kagami, Masamichi Nishio, Naoto Narimatsu, Hajime Ogawa and Tomoyasu Sakurai
Department of Radiology, Sapporo National Hospital, Hokkaido Cancer Center

Research Code No. : 604.9

Key Words : Non-small cell lung cancer, Radiotherapy,
Hyperfractionation, Conventional fractionation

From September 1987 to August 1990, 36 patients with stage III non-small cell lung cancer were randomly assigned to 65 Gy in 26 fractions of 2.5 Gy each (conventional radiotherapy) or 71.5 Gy in 52 fractions of 1.375 Gy given twice a day (hyperfractionated radiotherapy). The overall time for both groups was 6.5 weeks. The groups were similar in terms of age, performance status, previous chemotherapy, stage IIIA and IIIB, and histopathology.

The rate of complete response was 44.4% for hyperfractionation, and 16.7% for conventional fractionation.

Overall survival rates at 24 months and 36 months were 50.0% and 21.8% for hyperfractionation, and 31.3% and 0% for conventional fractionation.

Fever due to radiation pneumonitis occurred in seven of 18 patients with hyperfractionation (38.9%) and four patients with conventional fractionation (22.2%). No severe late toxicity has been observed in either group.

We conclude that hyperfractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer may improve survival without increasing severe toxicity.

はじめに

非小細胞肺癌に対する放射線治療成績はその主な対象がⅢ期と進行例であることもありあまり芳しい成績ではない。治療成績が良くない主な原因は局所の制御ができていないことである¹⁾。このことは局所制御率を向上させることが可能ならば

生存率も向上する余地があることを示唆している。最近、従来の1日1回照射よりも治療可能比を向上させうる照射法として多分割照射法が注目されている。多分割照射法は大きく2つに分類される。1日に多分割照射することにより1日の投与線量を10～20%増量し、全治療期間間が通

常分割とほぼ同じであるから総線量も増加する hyperfractionation と、総線量は通常分割とほぼ同じかやや低い治療期間を短縮する accelerated hyperfractionation である²³⁾。今回われわれは非小細胞肺癌Ⅲ期に対して hyperfractionation と当院での通常分割照射との比較検討を試み、hyperfractionation が治療成績を向上しうるかを考察した。

対象症例

1987年9月から1990年8月の期間に、全身状態が良く予定投与線量までの治療が可能と思われた非小細胞肺癌Ⅲ期を hyperfractionation 群と通常分割照射群の2群に無作為割り付けした。無作為割り付けは4例を1組とする block randomization を封筒法で施行した。対象症例は両群とも18例で男女比、年齢、全身状態、IIIA 期と IIIB 期の比、前化学療法の有無、病理組織の分布におおきな違いはなかった (Table)。

放射線治療前の化学療法は hyperfractionation 群では11例に施行されていて PR 4 例で奏効率は 36.4%であった。通常分割照射群では10例に施行され30%の奏効率で両群に大きな差はなかった。化学療法の投与薬剤は cisplatin (CDDP)+vinorelbine (VDS) が8例、その他はすべて1例ずつで CDDP に ifosmide, adriamycin, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, mitomycin, vincristine を単剤あるいは2剤組み合わせたものであった。

1 コースから3 コース施行され、最終のコースは少なくとも放射線治療開始の4週前には終了していた。

治療方法

hyperfractionation は1日2回照射、週4日治療、1回照射線量137.5cGy、総線量71.5Gy/52回/6.5週とし通常分割照射群は1日1回照射、週4日治療、1回照射線量250cGy、総線量65Gy/26回/6.5週であり両群の治療期間は全く同じにし、hyperfractionation 群で総線量を10%増加させた。治療装置は10MV Linac X 線を使用し、原発部位と縦隔を照射野とし(鎖骨上窩にリンパ節転移がある例では同部も含めた。)脊椎の遮蔽は hyperfractionation で44Gy/32回、通常分割照射で40Gy/16回以降施行した。肺補正は施行していない。

hyperfractionation の平均照射間隔は当初4時間以上としていたが、その後は6時間以上を目標とした。その結果4時間から5時間が3例、5時間から6時間が5例、6時間以上が10例であった。4時間22分から6時間44分の間に分布し平均5時間45分であった。

結 果

放射線治療の一次効果を二次陰影が出現する前の胸部 X 線写真等で評価すると hyperfractionation 群で CR が8例44.4%にみられ通常分割照射群の3例16.7%よりやや高かった。生存率は放射線治療開始日を起点とし1991年11月に Kaplan-Meier 法で算出した。hyperfractionation 群は6月88.9%、12月66.7%、18月60.6%、24月50.0%、

Table Patient characteristics

	hyperfractionated radiotherapy	conventional radiotherapy	χ^2 -test
Male/Female	18/0	17/1	n.s.
Age (median) year old	51-75 (65)	42-76 (65)	n.s.
Performance status			n.s.
grade 1	16	16	
2	1	1	
3	1	1	
4	0	0	
Stage IIIA/IIIB	14/4	11/7	n.s.
Previous chemotherapy			n.s.
Yes/No	11/7	10/8	
Histopathology			n.s.
squamous cell carcinoma	15	11	
adenocarcinoma	2	6	
large cell carcinoma	1	1	

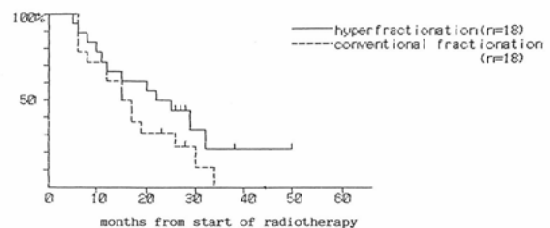


Fig. 1 Survival curve of hyperfractionation and conventional fractionation

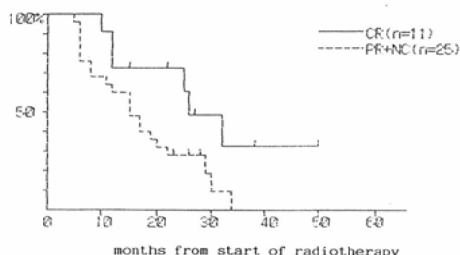


Fig. 2 Survival curve of complete response group and partial response and non-response group

30月32.8%, 36月21.8%であり、通常分割照射群では6月77.8%, 12月61.1%, 18月37.5%, 24月31.3%, 30月11.7%であり有意差はみられないが、hyperfractionation群で生存率がやや高かった (Fig. 1).

ほぼ全例に軽度の食道炎症状 (食道閉塞感、軽度の嚥下時痛) が認められたが両群とも治療の中断が必要なほど重篤な例はなかった。放射線肺炎による発熱はhyperfractionation群に7例 (38.9%), 通常分割照射群に4例 (22.2%) に認められ、hyperfractionation群に多く発生したが充分に対応可能であった。照射野内の肺線維症は全例にみられたが、それに伴う重篤な障害例および死亡例はない。

今回の症例を治療法ではなく放射線治療後の一次効果の違いでわけ生存率を算出した (Fig. 2)。CR例では6月100%, 12月, 18月, 24月72.7%, 30月48.5%, 36月32.3%でPR+NC例では6月76%, 12月60%, 18月40%, 24月28.0%, 30月9.3%で両群の間には有意差があった (logrank検定: $p=0.0463$)。このことからより高いCR率が得られる治療法が望まれ hyperfractionation もそのひとつかもしれない。

考 察

hyperfractionationは1日2～3回照射することにより1日の照射線量を10～20%増加し、通常1.8～2.0Gy/日、30～35分割とほぼ同じ治療期間のため総線量を増加する照射方法である。この方法の目的は晩期障害を同程度 (あるいは減じて) にし腫瘍に対する効果を上げることである。

Fowler⁴⁾は頭頸部腫瘍、膀胱癌では10%総線量

を増加させると局所制御率は8～20%向上すると文献的検討をしている。肺癌 (非小細胞肺癌) での投与線量と局所制御率および生存率の関係の報告はあまりないが、RTOG¹⁾では40Gy, 50Gy, 60Gyの投与線量を比較し40Gyよりも50Gy, 60Gyで生存率、局所制御率で優れていたと報告している。Choiら⁵⁾は40～64Gyの範囲で線量と局所制御率、生存率の関係を報告している。それによると局所制御率は56～64Gyが18月で76%とそれ以下の線量よりも高く、生存率も60～64Gyでそれ以下の線量よりも高い生存率が得られ、少なくともこの線量範囲ならばより高い線量がより高い治療成績を出せることが示唆された。

肺癌でわれわれが今回報告した、通常分割照射とほぼ同じ治療期間での多分割照射いわゆる hyperfractionation の報告は少ない。RTOG⁶⁾によると1回1.2Gyで1日2回照射をし総線量60Gy, 64.8Gy, 69.6Gy, 74.4Gy, 79.2Gyで比較検討したところ急性期および晩期の放射線障害に差はなかったが、69.6Gyと60, 64.8Gyでは生存率に有意差をもって69.6Gyで向上していた。69.6Gy以上で差はなかった。通常分割照射 (総線量60Gy, 1日1回照射, 1回2Gy, 週5回照射) との比較でも hyperfractionation の69.6Gyが生存率で優れていることが示されている。hyperfractionationは頭頸部腫瘍での報告が多い。Parsonsら⁷⁾は頭頸部腫瘍での hyperfractionation は通常分割照射と比べると急性症状は激しいが晩期障害は同程度かやや少なく腫瘍制御は10～15%向上したと報告している。菊池ら⁸⁾は79.2Gy/66回/8週の hyperfractionation は上咽頭癌および喉頭癌で良好な成績がえられたと報告している。Pintoら⁹⁾は3, 4期の中咽頭癌にたいして66Gy/33回/6.5週の通常分割照射と70.4Gy/64回/6.5週 (1回1.1Gy, 1日2回照射) の hyperfractionation を比較し hyperfractionation 群で障害の増悪なしに有意に生存率の向上を認めた。以上数少ないが hyperfractionation が通常分割照射と比較し障害の増悪なしに治療成績が優れているという報告が散見される。

Coxら¹⁰⁾は頭頸部への hyperfractionation で

は照射間隔が4.5時間を境にそれ以下では晩期障害の頻度が高かったと報告している。われわれの例では照射間隔の平均は5時間45分であったが、晩期障害の重篤な例がなく分析できず最適な照射間隔には言及できない。Fowler¹⁾, Withers²⁾は照射間隔は5～6時間必要と述べている。acute responding normal tissues の sublethal damage は3時間ではほぼ完全に回復するが、late responding normal tissue の回復には6時間(少なくとも4時間)は必要であり晩期障害の増悪を回避するにはその程度の時間が必要としている。

まとめ

非小細胞肺癌Ⅲ期に対して hyperfractionation を試み、1日1回照射との比較検討を行った。両群とも18例と少数例の検討のため明確な結論はだしえなかったが、以下にあげたことがいえる。

1. 放射線治療の一次効果は hyperfractionation 群でCR率が44.4%と通常分割照射群の16.7%と比べると有意差はなかったが、hyperfractionation 群で高かった。

2. 生存率は hyperfractionation 群で12月66.7%, 24月50.0%, 36月21.8%であり、通常分割照射群では12月61.1%, 24月31.3%であり有意差はみられないが、hyperfractionation がやや高かった。

3. 全例に食道炎症状が認められたが両群共治療の中断が必要なほど重篤な例はなかった。放射線肺炎による発熱は hyperfractionation 群に7例(38.9%), 対照群に4例(22.2%)に認められ、hyperfractionation 群に多く発生したが充分に対応可能であった。また重篤な晩期障害は認められなかった。

以上、1日2回照射することにより1日1回照射よりも総線量を10%増加させた hyperfractionation は急性障害をやや増悪させる傾向があるも施行可能で生存率の向上も期待できる。

この論文の要旨は第50回日本医学放射線学会総会(1991年京都)にて発表した。本研究の一部は厚生省国立病院共同治療研究班(朝倉英男班長)の援助を受けた。

文 献

1) Perez CA, Stanley K, Kramer S, et al: A

prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedule in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung —Preliminary report by the radiation therapy oncology group—. *Cancer* 45: 2744—2753, 1980

2) Withers HR: Biological basis for altered fractionation schemes. *Cancer* 55: 2086—2095, 1985

3) 兼平千裕, 望月幸夫: 多分割照射法の治療効果比, 癌の臨床, 34: 1757—1763, 1988

4) Fowler JF: Potential for increasing the differential response between tumors and normal tissues; can proliferation rate be used? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 641—645, 1986

5) Choi NC, Doucette JA: Improved survival of patients with unresectable non-small-cell bronchogenic carcinoma by an innovated high-dose en-bloc radiotherapeutic approach. *Cancer* 48: 101—109, 1981

6) Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al: A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0Gy to 79.2Gy; possible survival benefit with >69.6Gy in favorable patients with radiation therapy oncology group stage III non-small cell lung carcinoma; report of radiation therapy oncology group 89—11. *J Clin Oncol* 8: 1543—1555, 1990

7) Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi nJ, et al: Hyperfractionation for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14: 649—658, 1988

8) 菊池雄三, 齊藤泰博, 上北洋一, 他: 頭頸部腫瘍に対する hyperfractionation の治療経験, 癌の臨床, 37: 909—913, 1991

9) Pinto LHJ, Canary PCV, Araujo CMM, et al: Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stage III and IV oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 557—562, 1991

10) Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, et al: ASTRO Plenary: Interfraction interval is a major determinant of late effects, with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of upper respiratory and digestive tracts; results from radiation therapy oncology group protocol 8313. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 1191—1195, 1991

11) Fowler JF: Intervals between multiple fractions per day —Difference between early and late radiation reactions—. *Acta Oncol* 27: 2337—2347, 1988