

14 指 - 2 呼吸器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 西 條 長 宏

研究成果の要旨

再発非小細胞がんに対するドセタキセルとドセタキセル+ゲムシタピンの第 III 期比較試験を行った。130 例集積した時点で併用療法群に間質性肺炎の頻度が高く両群間の生存期間に差を認めなかったことより、再発非小細胞がんの標準的治療はドセタキセルと示された (JCOG0104)。Superior sulcus tumor (SST) に対する放射線化学療法後手術による切除の第 II 相試験の治療成績の解析を行った。76 例がエントリーされた。病理学的完全切除例は 51 例 (89%) で組織学的 CR は 12 例 (21%)、全症例の 1 年生存率は 77.3% で米国 SWOG9416 の成績と一致していた。すなわち SST に対する「術前放射線化学療法+手術」が標準的戦略として評価された (JCOG9806)。EGFR チロシンキナーゼドメインの変異の有無を 2000 ~ 2002 年に外科的手術の行われた 277 例について行った。111 例に somatic mutation を認めたがエクソン 19 の欠失変異 59 例、エクソン 21、コドン 858 の点突然変異 49 例で大半を占めた。女性、非喫煙者、腺がん有意に高頻度であった。術後再発にゲフィチニブを使用した 59 例では 28 例に遺伝子変異を認めこのような症例ではゲフィチニブは 83% であった。また EGFR 変異を認める症例では生存期間が有意に長かった。高齢者および poor risk の肺小細胞がんに対する CBDCA+ETP 併用療法対 CDDP+ETP 併用療法の第 III 相無作為化比較試験の最終解析を行った 220 例の症例集積が終了し、3 例の治療関連死を認めた。奏効率、TTP、生存期間に関し両群間に差を認めなかった。血小板減少の頻度は CBDCA+VP-16 群で高かった。(JCOG9702) 再発小細胞肺癌に対する CDDP+VP-16+CPT-11 併用 weekly 化学療法の症例登録を終了した sensitive case 40 例、refractory case 28 例であった。Sensitive case では完遂率 80%、奏効率 78%、MST 11.8 カ月、1 年生存率 49% であった。本レジメンは sensitive relapse case に有効と考えられた。現在本レジメンとトポテカンの比較試験を計画しプロトコルコンセプトが承認されている。進行非小細胞がんに対する初回化学療法としてのゲフィチニブ単剤投与の第 II 相試験を行った。2003 年 3 月から 11 月までの間に 42 例が登録され 12 例に PR (30%) を認めた。ゲフィチニブ投与終了後 2 次化学療法を受けた 27 例での奏効率は 33% であった。50% 生存期間及び 1 年生存率は各々 14.7 カ月、55% であったが 10% の症例に急性肺障害による治療関連死を認めた。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
西 條 長 宏	* ¹ 国立がんセンター中央病院 部長 * ² 国立がんセンター東病院 副院長	肺がんに対する標準的治療の確立
加 藤 治 文	東京医科大学 教授	呼吸器悪性腫瘍に対する外科切除を含む標準的治療確立
西 脇 裕	国立がんセンター東病院 部長	進行した胸部悪性腫瘍に対する標準的治療と支持療法
杉 浦 孝 彦	愛知県がんセンター 部長	進行肺がんの集学的治療に関する研究

14 指 - 2 呼吸器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究

横 山 晶	* ³ 新潟県立がんセンター新潟病院 部長	進行肺癌の化学療法の研究
	* ⁴ 新潟県立がんセンター新潟病院 副院長	
野 田 和 正	神奈川県立がんセンター 部長	切除不能の進行肺がんに対する集学的治療
河 原 正 明	独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 部長	進行肺癌に対する集学的治療の研究
根 来 俊 一	* ⁵ 大阪市立総合医療センター 部長	進行肺癌に対する集学的治療
	* ⁶ 兵庫県立成人病センター 部長	
福 岡 正 博	* ³ 近畿大学医学部 教授	進行肺癌の集学的治療
中 川 和 彦	* ⁴ 近畿大学医学部 助教授	進行肺癌の集学的治療
渡 辺 古 志 郎	* ⁷ 横浜市立市民病院 副病院長	肺小細胞がんに対する標準的治療法の確立、進行肺非小細胞がんに対する有効な治療の開発
	* ⁸ 横浜市立市民病院 病院長	
小 池 輝 明	新潟県立がんセンター新潟病院 部長	肺がんにおける外科的標準的治療確立の研究
多 田 弘 人	大阪市立総合医療センター 部長	肺がん切除例の集学的治療
土 屋 了 介	* ¹ 国立がんセンター中央病院 副院長	進行肺がんの集学的治療
浅 村 尚 生	* ² 国立がんセンター中央病院 医長	進行肺がんの集学的治療
一 瀬 幸 人	* ¹ 国立病院九州がんセンター 医長	肺癌切除例を対象とした集学的治療の有用性
	* ² 国立病院九州がんセンター 部長	
永 井 完 治	国立がんセンター東病院 医長	進行肺癌に対する手術療法を中心とした集学的治療
松 井 薫	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 部長	進行肺癌に対する有効な化学療法の開発
近 藤 丘	東北大学加齢医学研究所 教授	肺癌の Adjuvant therapy に関する研究
西 尾 渉	* ⁹ 兵庫県立成人病センター 医長	肺癌に対する拡大区域切除の妥当性
岡 田 守 人	* ¹⁰ 兵庫県立成人病センター 医長	肺癌に対する拡大区域切除の妥当性
森 清 志	栃木県立がんセンター 医長	進行性肺癌に対する集学的治療とその標準的治療の確立
今 村 文 生	大阪府立成人病センター 部長	進行肺癌に対する化学療法
光 富 徹 哉	愛知県がんセンター 部長	進行肺癌の集学的治療の研究
田 村 友 秀	* ² 国立がんセンター中央病院 部長	進行肺がんの集学的治療

*1：平成14年4月1日～平成16年3月31日

*2：平成16年4月1日～平成17年3月31日

*3：平成14年4月1日～平成15年3月31日

*4：平成15年4月1日～平成17年3月31日

*5：平成16年4月1日～平成16年6月30日

*6：平成16年7月1日～平成17年3月31日

*7：平成14年4月1日～平成17年1月26日

*8：平成17年1月27日～平成17年3月31日

*9：平成14年4月1日～平成16年5月30日

*10：平成16年5月31日～平成17年3月31日

総括研究報告

1 研究目的

本研究は肺がんの局所病巣、遠隔転移に対し、手術療法、放射線療法、化学療法などを用いた集学的治療の科学的、倫理的な臨床試験を展開し、治癒率の更なる向上を目指す。治癒率の向上は比較試験により証明する。また、治療効果や予後に影響を及ぼすがん細胞自身や宿主側因子の解析を行い、これらの情報の肺がんに対する治療方針決定における意義を検討する。

高率の喫煙習慣と人口の高齢化により急増する肺がんに対する対策は緊急の課題といえる。手術療法が対象と

なるのは非小細胞がんのⅠ、Ⅱおよび一部のⅢⅠA 期に限定されている。しかし T_1N_0 の肺がんを除きその 5 年生存率は約 50% であり、更なる集学的治療研究の集積が必須である。手術療法の対象となる症例に対する術前・術後化学療法の臨床試験により治癒率の向上を検討する。局所進行非小細胞がんに対する放射線化学療法の治療成績の向上は著しく臨床試験により手術療法の役割を明らかにしより優れた集学的治療をどのような集団に対し行うかを明らかにする。また、 N_2 例およびⅢⅠB 期、Ⅳ期肺がんの治療成績は向上しつつあるものの遅々としており今後新たな治療戦略を導入が必要である。数多くの有望な抗がん剤や新しい機序をもつ分子標的治療薬が臨床導入されつつある現在、Ⅳ期非小細胞がんを対象に様々な患者集団毎にこれらを含む新しい標準的化学療法 arm を確立する。限局型小細胞がんの治療成績は化学療法と放射線療法の併用により向上したが、3 年生存率は 30% 程度である。又、全身転移のある進展型小細胞がんに対し化学療法は高い奏効率を示すものの、根治例はごくわずかしか認められない。抗がん剤や放射線治療感受性の高い小細胞がんに対する新しい抗がん剤・分子標的治療薬の導入を行い治療成績を更に向上させる。

2 研究成果

JCOG9902-D1「進展型小細胞肺癌患者におけるシスプラチン、エトポシド、イリノテカンの毎週投与方法または 4 週毎投与方法の無作為化第Ⅱ相試験」：未治療進展型小細胞肺癌に対する 2 通りの CDDP + ETOP + CPT-11 療法 (A 法および B 法) の効果と安全性を評価し、第Ⅲ相試験の arm にどちらが相応しいかを選択することを目的とした。進展型小細胞肺癌と診断され、前治療がなく、年齢が 20 歳以上 70 歳未満、PS が 2 以下、主要臓器機能が保たれている患者を対象とした。A 法では CDDP (25 mg/m², day 1) を毎週投与 (9 週間)、CPT-11 (90mg/m², day 1) を第 1、3、5、7、9 週目に投与、ETOP (60mg/m², day 1-3) を第 2、4、6、8 週目に投与した。B 法では CDDP (60mg/m², day 1)、CPT-11 (60mg/m², day 1、8、15)、ETOP (50mg/m², day 1-3) を 4 週間隔で 4 コース行った。A 法、B 法ともに G-CSF を併用した。1999 年 8 月から 2000 年 10 月までに 60 例が登録され、A 法、B 法各々に 30 例が割り付けられた。治療完遂率は A 法で 73%、B 法で 70% であった。Grade 3-4 の好中球減少、貧血、血小板減少、感染、下痢の発生頻度は A 法で各々 57%、43%、27%、7%、7%、B 法で各々 87%、47%、10%、13%、10% であった。治療関連死が A 法で 1 例認められた。奏効率は A 法で 83%、B 法で 73%、生存

期間中央値は A 法で 8.9 ヶ月、B 法で 13.8 ヶ月、1 年生存率は A 法で 40%、B 法で 56% であった。CDDP + ETOP + CPT-11 療法における 2 つの投与方法のうち 4 週毎投与方法 (B 法) が今後さらに評価するに値すると考えられた。

JCOG9806 (Superior sulcus tumor (SST) に対する術前 chemoradiotherapy の phase II study) : JCOG9806 : superior sulcus tumor (SST) (pulmonary sulcus より上方の肺尖部に生ずる悪性腫瘍) に対する concurrent chemoradiotherapy (化学療法 + 同時放射線療法) と外科手術による集学的治療の安全性と有効性を検討する研究である。平成 14 年 11 月に 76 例が登録され症例集積を終了した。集積状況は、予定集積ペースをほぼ維持していた。本年前期のモニタリングでは登録例 76 例について報告されている。76 例の背景は、男性 67 例、女性 9 例、平均年齢は 57.5 歳 (34 - 74) であった。CRF 未回収が 6 例。65 例が前治療を完遂した。前治療奏効率は 60% (95% C.I. : 48-72 %)。手術報告例は 57 例あり、53 例に肺葉切除、3 例に肺部分切除が行われ、そのうち 51 例に隣接臓器合併切除が行われた。病理学的完全切除例は 51 例 (89%) で、組織学的に CR であったものは 12 例 (21%) であった。治療関連死は治療開始後 day 6 に死亡した症例 1 例であった。本症例は治療開始前よりステロイドを使用しており、骨髄機能低下がマスクされていた可能性が高く、治療との因果関係は「definite」と判断された。Off protocol になった症例で、治療関連死を疑う症例が 1 例あった。その他、術後合併症としては乳び胸 2 例、膿胸 2 例、肺炎 2 例を認めた。1 年無再発生存割合は 65.6% (95% C.I. : 54-77 %)、1 年生存割合は 77.3% (95% C.I. : 67-88 %)。これらの結果は SWOG で行われた試験 (SWOG9416) の中間解析データに一致しており、対象疾患に対する治療として「術前放射線化学療法 + 手術」が標準的戦略として評価された。

JCOG0104 再発非小細胞肺癌に対するドセタキセルとドセタキセル・ゲムシタビン併用の第Ⅲ相ランダム化比較試験：今年度は、本研究に参加している施設の協力を得て症例登録は、ほぼ予定のペースに近い速度で集積されてきた。しかし、ドセタキセル・ゲムシタビン併用療法 (B 群) で間質性肺炎が高頻度に発症したため、平成 15 年 4 月 21 日に本試験の新規症例の登録を中止した。この時点で、両群に各 65 例、合計 130 例が集積されていた。目標症例数は、各群 142 例 (合計 284 例) であるから、中止時点で目標症例数の約 46% が集積されていた。平成 15 年 9 月 6 日の第 44 回 JCOG 運営委員会 / 効果・安全性評価委員会で JCOG0104 の中間解析レポートが審

査された結果、「試験の中止を勧告し、安全性を含めた本試験内容を可及的速やかに論文発表することを推奨する」とされた。そこで、JCOG 効果・安全性評価委員会の中止勧告を受け入れ、平成 15 年 9 月 17 日 JCOG0104 の試験中止を決定した。本試験新規症例登録中止時点（平成 15 年 4 月 21 日）で、ドセタキセル単独群（A 群）とドセタキセル・ゲムシタビン併用群（B 群）に各々 65 例、合計 130 例が集積されていた。2003 年前期モニタリングレポートによれば、登録例の内訳は、性別（男/女）は A 群 48/17、B 群 51/14、年齢中央値は A 群 62 才、B 群 60 才、PS（0/1）は A 群 20/45、B 群 21/44、臨床病期（IIIB/）は A 群 20/44、B 群 18/45 であった。組織型（腺癌/扁平上皮癌/大細胞癌/その他）は、A 群（40/19/4/2）、B 群（40/20/3/0）であった。本試験において 10 例の間質性肺炎が報告されたが、全てドセタキセル・ゲムシタビン併用群（B 群）であった。間質性肺炎発症 10 例の内訳は、全て男性、年齢中央値 67 才、腺癌 6 例、扁平上皮癌 4 例、胸郭内放射線照射のあるもの 2 例であった。10 例中 3 例が間質性肺炎により死亡した。現時点で間質性肺炎発症の予測因子は明確ではない。両群全体の生存期間については、1 年生存率は 41.8% で、50% 生存期間は 314 日であった。結果を 2004 年の ASCO で発表できるようにデータセンターと調整中である。

EGFR のチロシンキナーゼドメインの somatic mutation とゲフィチニブ感受性の関わりを検討した。愛知がんセンターで 2000～2002 年に外科的手術の行われた 277 例（Sq 35 例、Ad 224 例、La 9 例、Ad-Sq 5 例、Sm 3 例、カルチノイド 1 例）の癌組織新鮮凍結標本より total RNA を調整し RT-PCR ののち direct sequence を行った。全 277 症例中、111 例に somatic mutation を認めた。52 例はエクソン 19 の欠失変異、49 例がエクソン 21 コドン 858 の点突然変異、4 例がエクソン 18 コドン 719 の点突然変異、その他 6 例であった。これらの変異は単変量解析では女性、非喫煙者、腺癌に有意に高頻度であったが、ロジスティック回帰モデルで多変量解析を行うと非喫煙者と腺癌が独立に関与していることが明らかとなった。また、腺癌に多いとされる K-ras 遺伝子変異とは排他的な関係にあることが明らかとなった。次に、術後再発にゲフィチニブを使用した 59 例を検討した。28 例に遺伝子変異を認め、このような症例ではゲフィチニブは 83% で有効でなかった。また、EGFR 変異を有する症例はゲフィチニブ投与開始よりの生存期間が有意に延長していた（ $P=0.0053$ ）。

JCOG 9702：高齢者および poor risk の肺小細胞がんに

対する CBDCA+ETP 併用療法 対 CDDP+ETP 併用療法の第 III 相無作為化比較試験：高齢者もしくは全身状態不良の進展型肺小細胞がんに対する標準的治療の確立のために、CBDCA+ETP 対 CDDP（分割）+ETP の比較試験が進行中である。中間解析は H14 年 3 月 13 日に行われたが効果安全性評価委員会の決定は臨床試験の継続であった。目標症例数は 220 例で 2004 年 2 月 5 日に予定症例の集積を終了している。モニタリングレポートによれば、両群間の毒性は許容範囲内であり、大きな差もみられていない。また現在まで 190 例中 3 例の治療関連死が発生したが、30 日以内に限定すると 2 例のみであった。この頻度も許容範囲内と考えられる。白血球、好中球減少の程度は両群同程度であったが Gr 3/4 の血小板減少の頻度は CBDCA+VP-16 の方が高かった。両群を合わせた MST および PFS は各々 0.85 年及び 0.41 年であった。2005 年 2 月に最終解析を行う予定である。

「再発小細胞肺癌に対するシスプラチン(CDDP)、イトリブシド(ETP)、リリケカ(CPT-11)併用 weekly chemotherapy の第 II 相試験」CPT-11, CDDP, ETP3 剤による weekly chemotherapy（CDDP は毎週 1 日、CPT-11 は隔週 1 日、ETP は隔週 3 日間、計 6-9 週間、G-CSF は 2 週目より抗癌剤投与日を除き、連日投与）の第 I/II 相試験（JCOG9507）を行った結果、至適投与量は CPT-11 90mg/m²、CDDP 25mg/m²、ETP 60mg/m² と決定した。上記の試験に登録された小細胞肺癌は 4 例と少なかったが、全例奏効していた。今回、我々の施設が事務局となって、この至適投与量を用いた、再発小細胞肺癌に対する第 2 相試験を行った。対象群を前化学療法の感受性により、sensitive case と refractory case に分けて、それぞれで奏効率、毒性、生存期間などを検討する。sensitive case は 40 例、refractory case は 28 例の症例登録が終了した。

sensitive case では 6 週間化学療法の完遂率は 80%、奏効率 78%（CR5, PR26）、50% 生存期間 11.8 カ月、1 年生存率 49% であった。grade3/4 の白血球減少、好中球減少、血小板減少症は各々 55%、73%、33% であった。非血液毒性は軽度であり、一過性であった。grade3/4 の下痢が 8%（3 例）に認められた。結論として、本レジメンは再発小細胞肺癌 sensitive case に対して、有効であり、耐用可能と判断した。

「進行非小細胞肺癌に対する初回化学療法としてのゲフィチニブ単剤投与の第 2 相試験」プラチナ製剤投与後の再発非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの効果は IDEAL 1、IDEAL 2 などの第 2 相試験で報告されている。従来の抗癌剤と併用した場合の非小細胞肺癌に対するゲ

フィチニブの効果は INTACT 1、INTACT 2 の第 3 相試験で報告されている。しかし、初回治療としてのゲフィチニブの効果は検討されていない。そこで、化学療法未治療の進行非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ単剤療法の有効性を検討することを目的に、進行非小細胞肺癌の初回化学療法例で、胸部写真で明かな肺線維症・間質性肺炎を認めず、主要臓器機能が保持されていて、74 歳以下、ECOG の PS0-1 を対象として、ゲフィチニブ 250mg を 1 日 1 回投与した。治療開始後 4 週の時点で標的病変の長径和の縮小が 10% 以上、かつ治療開始 8 週の時点で PR 導入が得られれば、ゲフィチニブによる治療を継続することとした。ゲフィチニブの投与を終了した場合、原則としてプラチナ製剤を含む併用化学療法を行うこととした。Simon の two-stage minimax design に従い、期待奏効率 25%、閾値奏効率 10%、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ とすると、適格症例が 22 例の時点で中間解析を行い、3 例以上の奏効例があれば 40 例まで症例を登録し、40 例中 8 例以上に奏効例がみられれば、有効と判断することとした。

2003 年 3 月から 11 月までの間に 42 例が登録されたが、その内の 1 例は貧血、1 例は登録後に IIIA 期と判明したため不適格であった。患者背景は年齢中央値 61 歳（範囲 44-74 歳）、男性 24 例、女性 16 例、腺癌 30 例、扁平上皮癌 3 例、低分化癌 7 例、ECOG の PS 0 が 14 例、PS 1 が 26 例、現喫煙 27 例、過去喫煙 5 例、非喫煙 8 例であった。腫瘍縮小効果は PR12 例、SD16 例、PD12 例であり、奏効率は 30%であった。現在、ゲフィチニブ投与継続例は 5 例（投与期間 11-18 ヶ月）であるが、ゲフィチニブ投与を終了した 35 例中 27 例に 2 次化学療法が施行された。2 次化学療法の奏効率は 33%（PR:9, SD:11, PD:7）であった。症例毎にゲフィチニブと 2 次化学療法の腫瘍縮小効果を比較すると、ゲフィチニブ奏効例での 2 次化学療法の奏効率は 17%（1/6）、ゲフィチニブ無効例での 2 次化学療法の奏効率は 38%（8/21）であったが、症例が少なく、有意差を認めなかった。観察期間中央値 14 ヶ月時点で、50%生存期間、1 年生存率は各々 14.7 ヶ月、55%であった。

ゲフィチニブの急性肺障害は 4 例（10%）に認めて、全例治療関連死した。3 例は重喫煙者（1 例は非喫煙者）で、3 例は投与 3-5 週後、1 例は 45 日後に発症しており、全例がゲフィチニブ無効例であった。患者選択条件に「胸部写真で明かな肺線維症・間質性肺炎を認めない」事を加えたが、急性肺障害の発生を減少させることはできなかった。CT でのみ認められるような軽微な、限局した肺線維症・間質性肺炎も対象から除外すべきかどうかは不

明である。

以上より、初回化学療法のゲフィチニブは 30%の奏効率を示したが、10%の急性肺毒性による治療関連死を認めたために、初回化学療法としてのゲフィチニブは推奨されないと考えられる。

3 倫理面への配慮

全てのプロトコールは各施設の倫理審査委員会で審査をうける。また JCOG study として行うものはデータセンターの関与の有無に拘わらず JCOG 臨床試験審査委員会の審査をうける。また一旦研究が開始された場合データセンターによる定期モニタリングおよびプロトコールに定められた申告により研究継続の可否が効果安全評価委員会で検討される。