

総括報告書

JCOG0202:「限局型小細胞肺癌に対する、エトポシド+シスプラチン(EP)と胸部放射線多分割照射同時併用療法に引き続く、イリノテカン+シスプラチン(IP)と EP を比較する第 III 相試験(EP/TRT-IPIII)」

[2018年5月8日]

研究事務局:久保田 馨

日本医科大学付属病院 がん診療センター

研究代表者:田村 友秀

聖路加国際病院 呼吸器内科

グループ代表者:大江 裕一郎

国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科

0. 試験概要

試験の目的:限局型小細胞肺癌(LD-SCLC)に対する、1コースのエトポシド+シスプラチンと胸部放射線多分割照射同時併用療法に引き続く、標準的治療である3コースのエトポシド+シスプラチン療法(EP/TRT-EP)に対する3コースのイリノテカン+シスプラチン療法(EP/TRT-IP)の優越性を検証する。

対象:未治療限局型小細胞肺癌患者。年齢20歳以上70歳以下。PS 0-1。

治療の概要:一次登録後、1コースのEP/TRT同時併用(導入化学放射線療法)を行う。導入治療終了後に二次登録(ランダム化)を行う。

標準治療:3コースのEP療法

試験治療:3コースのIP療法

効果判定により、CRまたはgood PRであった患者には予防脳照射を行う。

Primary endpoint:二次登録後全生存期間

Secondary endpoints:導入化学放射線療法の有害事象、放射線治療後化学療法の有害事象、胸部照射の遅発性放射線反応、予防脳照射治療中の有害事象、重篤な有害事象発生割合、二次登録後無増悪生存期間

予定登録数:二次登録 250名(一次登録 約270名)、登録期間:4年、追跡期間:二次登録終了後5年

1. 背景

併用化学療法が小細胞肺癌(small-cell lung cancer: SCLC)に対する治療の基本である。シスプラチンを含む併用化学療法であるエトポシド+シスプラチン(EP)療法が SCLC に対する標準的レジメンである。

進展型(extensive disease: ED)を対象にエトポシド+シスプラチン(EP 療法)とイリノテカン+シスプラチン(IP 療法)を比較した JCOG9511 では、IP 療法が EP 療法に比し統計学的に有意に予後良好であった。

限局型(limited disease: LD)では化学療法と胸部放射線治療(thoracic radiotherapy: TRT)との併用療法が標準治療である。JCOG9104 では EP 療法を用いた化学放射線療法における同時併用と逐次併用の比較試験を行った。有意差は認めなかったが、同時併用が予後良好であった。JCOG9903DI では、限局型小細胞肺癌(LD-SCLC)に対し 1 コースの EP 療法と TRT 同時併用療法に引き続く 3 コースの IP 療法(EP/TRT-IP)の pilot study を行い、feasible なレジメンであると考えられた。この結果を元に、4 コースの EP 療法と TRT 同時併用療法との比較において、EP/TRT-IP 療法の有用性を検証する第 III 相試験を計画した。IP 療法は進展型小細胞肺癌(ED-SCLC)に対してはその意義が示されたが、化学放射線療法が標準治療である LD-SCLC においてはその意義を別の比較試験で検討する必要があるためである。

2. 試験経過

2002年9月1日から登録を開始。2006年9月12日までに281名の患者が一次登録された。2006年10月2日までに258名が二次登録され、登録終了した。

プロトコル改訂は計4回行われた。その内容は以下のとおりである。

第1回(2003/11/25承認):休止規定・中止規定・減量規定の追加、放射線治療品質管理活動についての項目追加。

第 2 回(2005/3/29 承認):放射線治療品質保証センターの NPO 移管に関する改訂など。

第 3 回(2006/6/26 承認):登録期間延長、放射線治療の適応についての適格規準への追記、治療変更規準の追記など。

第 4 回(2007/9/5 承認):中間解析の回数追加など。

3. 登録状況

JCOG 肺がん内科グループ全 41 施設中(当時)、36 施設から登録が行われた。施設別登録数は、国立がん研究センター中央病院 29 例、愛知県がんセンター 20 例、国立がん研究センター東病院、がん研究会有明病院、国立病院機構近畿中央胸部疾患センターがそれぞれ 17 例、新潟県立がんセンター新潟病院が 16 例(以下省略)の順であった。当初登録期間を 3 年と設定していたが、予定より登録が遅れ、登録期間を 1 年延長するプロトコル改訂を行った。誤登録が 1 例あったものの、重複登録はなかった。患者登録が遅れた理由は明確ではないが、70 歳以下の小細胞肺がん患者数の減少、小細胞肺がん患者の殆どは喫煙歴があり、重複がん、心肺疾患、腎機能障害などの合併症を有することが多いこと、などが考えられる。

4. 背景因子

患者背景には特に問題は見られなかった。各群の背景因子に偏りはなかった。限局型小細胞肺癌を対象に行われた第 III 相試験 JCOG9104 では PS 0-2、年齢 74 歳以下を対象としていたが、本試験では、PS 0-1、年齢 20 歳以上、70 歳以下と、比較的予後良好群を対象としていた。

5. 治療経過

281 名が 1 次登録され、7 名がプロトコル治療を一切受けなかった(4 名は不適格と判定されたため、3 名は登録後に増悪したため)。また、登録後腫瘍増悪のため放射線照射範囲が不適切となった 1 名とエトポシドのアレルギーを発症した 1 名が放射線治療を受けず、上記 9 名を除いた 272 名に導入化学放射線療法が行われた。14 名は導入化学放射線療法後にプロトコル治療中止となった。

258 名が二次登録され、エトポシド+シスプラチン(A 群)またはイリノテカン+シスプラチン(B 群)へ、ランダム割付された。各群 129 名であった。B 群へ割付された 1 名が対側肺門リンパ節転移のため、二次登録不適格とされた。この患者は有効性の解析からは除外し、安全性の解析には含めた。A 群へ割付された 1 名が、導入化学放射線療法後の腎機能悪化のため、二次登録されるも放射線治療後の化学療法(放治後化療)は受けなかった。A 群で 3 コースの放治後化療を受けたのは 116 名(90%)であり、2 コースが 4 名(3%)、1 コースが 8 名(6%)であった。B 群では、110 名(86%)が 3 コースの放治後化療を受けた。6 名(5%)が 2 コース、12 名(9%)が 1 コースで終了した。3 コース未満での治療中止の理由はほとんどが有害事象であった。腫瘍増悪で中止した例は各群 1 名ずつであった。予防脳照射は A 群:76 名、B 群:73 名に行われた。

6. プロトコル遵守

導入化学放射線療法における逸脱は、中止規定/開始規定不遵守が 4 名、放射線休止規定 22 名、照射中の休止(規定以外の理由による休止)37 名、1 回/日照射 20 名、照射間隔が 6 時間未満 8 名、その他 13 名であった。脊髄への照射量 45Gy(規定は 36Gy)の 3 名を違反とした。本プロトコルでは、導入化学放射線治療時に、好中球減少の程度によらず放射線治療を続行することとした。この規定に関する逸脱が 26 名に認められた。好中球減少があっても胸部放射線治療を継続することによる臨床的問題はなかった。これらの逸脱はランダム化前であり、結果には影響を及ぼさないと考える。一方、ランダム化後の化学療法においては、中止、減量、コース開始、スキップ、投与量、終了規定に関する逸脱を 54 名に認めたが、重大な臨床的問題になり得るものはなかった。ただし、IP 療法 2 コース day 3 に PD 判定(脳転移)を認めたため、IP 療法に全脳照射施行を併用した 1 名があり、これは違反として扱った。PCI および後治療に関する逸脱は 34 名、違反は 1 名に認めたが臨床的に重大な問題となるものはなかった。

7. 安全性

放治後化療による有害事象はほぼ予測どおりであった。グレード 3/4 の好中球減少、貧血、血小板減少は、それぞれ A 群 94%、34%、20%、B 群 78%、39%、5%に認められた。発熱性好中球減少症は A 群 16%、B 群 14%、グレード 3/4 の下痢は A 群 2%、B 群 10%であった。治療関連死亡は 3 名に認められた。そのうち、1 名は導入化学放射線治療中、28.5Gy の加速過分割放射線照射後にびまん性の胸部間質性陰影を認めたためプロトコル治療中止となり、二次登録されなかった。治療終了後 86 日目に肺臓炎のため死亡した。A 群にランダム割付された 1 名は治療終了後 116 日目に放射線肺臓炎のため死亡した。B 群にランダム割付された 1 名は放治後化療 3 コース施行中に脳梗塞を発症し、死亡した。限局型小細胞肺癌は積極的治療無しでは極めて予後不良であり、リスク/ベネフィットを考慮すると、これらの有害事象は許容範囲内と考える。

8. 有効性

本試験は、primary endpoint である全生存期間において、A 群(3 コースの EP 療法)に対し B 群(3 コースの IP 療法)が有意に上回るかどうかを検証する優越性試験デザイン(片側有意水準 2.5%、検出力 70%、期待ハザード比 0.71)であった。一次登録された 281 名のうち 258 名が二次登録に進み、このうち B 群の不適合例 1 例を除いた全二次登録適合例 257 名が主たる解析の解析対象集団となった。

2011 年 10 月 12 日をデータカットオフとした最終解析(主たる解析)に基づく、一次登録された 281 名における一次登録後全生存期間の生存期間中央値(median survival time:MST)は 2.9 年、3 年生存割合は 48.4%、5 年生存割合は 34.3%であった。全二次登録適合例 257 名において、primary endpoint である二次登録後全生存期間の MST・3 年生存割合・5 年生存割合は A 群と B 群でそれぞれ、3.2 年(95%信頼区間(CI):2.4-4.1)・52.9%・35.8%、2.8 年(95%CI:2.4-3.6)・46.6%・33.7%であった。PS・導入化学療法の効果を層とした層別ログランク検定(主たる解析に位置づけた仮説検定)により算出した片側 P 値は $p=0.7030$ であった。この片側 P 値は最終解析までに実施された 3 回の中間解析による多重性を考慮した片側有意水準 0.0233 を上回り、両群間に差を認めなかった(HR 1.09 [95% CI:0.80-1.46], $P=0.70$)。

Secondary endpoints のうち、有効性に関するものは二次登録後無増悪生存期間であった。全二次登録適合例 257 名において、二次登録後無増悪生存期間中央値・3 年無増悪生存割合、5 年無増悪生存割合は A 群と B 群でそれぞれ、1.1 年・32.0%・30.2%、1.0 年・30.8%・27.7%であった。初回増悪部位に両群間に差を認めなかった。増悪をきたした 175 名中、A 群では、放射線照射野内増悪が 30 名、放射線照射野外の胸部での増悪が 7 名、脳が 26 名、35 名がその他の部位であった。B 群では、放射線照射野内増悪が 27 名、放射線照射野外の胸部での増悪が 6 名、脳が 33 名、38 名がその他であった。

全二次登録適合例 257 名を対象とした二次登録後全生存期間のサブグループ解析では、女性 49 名の 5 年生存割合が A 群で 55.3%、B 群で 26.1%(HR:2.56; 95% CI 1.20-5.44)と A 群で良好であった。同様の傾向は二次登録後無増悪生存期間でも確認された。他のサブグループでは大きな差を認めなかった。

9. 考察

<有効性>

1 コースの EP 療法+胸部放射線治療後の 3 コースの IP 療法の追加治療は、標準治療である 3 コースの EP 療法追加の有効性を上回ることには無かった。JCOG9511 及びエトポシドとイリノテカンと比較した試験のメタ解析で示された進展型でのイリノテカンの有効性を限局型で示すことはできなかった。

これまでの限局型小細胞肺癌(LD-SCLC)に対する EP 療法+胸部放射線同時併用療法に関する第 III 相試験の 5 年生存割合は 24-26%であった。本試験では、一次登録された患者の 5 年生存割合は 34.3%であり、これまでで最も良好な成績であった。起算日を二次登録日とした全生存期間において、特に標準治療群における女性の 5 年生存割合は 55.3%と極めて良好であった。サブグループ解析であり、この結果は慎重に解釈する必要があるが、女性は予後良好因子の一つでもある。全体の予後が良好であった理由は、患者選択、放射線治療品質管理/品質保証活動、患者への説明同意文書での予後開示、有害事象管理に関する具体的説明などが考えられる。

これまでの検討では、標準量のイリノテカン胸部放射線と同時に併用することは毒性の観点から不可

能である。今後の限局型小細胞肺癌の予後改善には放射線増感作用を有する新規薬剤の開発が必要であると考えられる。現在米国では、胸部放射線治療の線量、スケジュールを比較検討する臨床試験が進行中である。

<安全性>

有害事象は予測された範囲内であった。Grade 3/4 の下痢は IP 療法群に多く認められたが、それ以外は両群間に明らかな差は認めなかった。遅発性放射線反応に関しても IP 療法での増加は認めなかった。

10. 結論と今後の方針

4 コースの EP 療法と胸部放射線治療が今後も限局型小細胞肺癌に対する標準治療と結論された。

Sanuki-Fujimoto N, Ishikura S, Hayakawa K, Kubota K, Nishiwaki Y, Tamura T, Radiotherapy quality assurance review in a multi-center randomized trial of limited-disease small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial 0202. *Radiat Oncol* 2009; 4: 16, 2009

Kubota K, Hida T, Ishikura S, Mizusawa J, Nishio M, Kawahara M, Yokoyama A, Imamura F, Takeda K, Negoro S, Harada M, Okamoto H, Yamamoto N, Shinkai T, Sakai H, Matsui K, Nakagawa K, Shibata T, Saijo N, Tamura, T. Randomized Phase III Study of Etoposide and Cisplatin versus Irinotecan and Cisplatin in Patients with Limited Small-Cell Lung Cancer Treated with Etoposide and Cisplatin plus Concurrent Accelerated Hyperfractionated Thoracic Radiotherapy: JCOG0202. *Lancet Oncol* 2014; 15: 106-13

11. その他の考察

今回のデータは、今後の第 III 相試験開始を決定する場合の state of the art になると考えられる。放射線治療品質管理/品質保証は施行可能であり、有用であると考えられた。導入化学放射線治療時の好中球減少による放射線治療継続に関する逸脱が多かったが、逸脱の影響を retrospective に検討することも課題の一つである。患者説明同意文書に予後及び有害事象管理に関する記載は可能と考えられた。

以上