

医療者がん研修会

第23回

広島市立広島市民病院
拠点病院(K-net)

開催日

2009年7月23日(木)

会場

広島市立広島市民病院 講堂

広島市立広島市民病院 拠点病院(K-net)

「がん研修会(第23回)」

医療者がん研修会

「ここまでまた 肺癌治療」

平成21年度 日医生涯教育講座 第216号

日時：平成21年7月23日(木) 19:00～

場所：広島市立広島市民病院 中央棟10階講堂

プログラム

座長 呼吸器外科 主任部長 松浦 求樹 先生

「院内がん登録データで見る一肺癌」

医療支援センター 診療情報管理室 梅本 礼子

「当院における肺癌外科治療」

呼吸器外科 部長 片岡 和彦 先生

「肺がんの内科的治療の進歩」

呼吸器内科 部長 北口 聡一 先生

「ここまで進歩した放射線治療」

放射線科 岡部 智行 先生

院内がん登録データで見る
—肺癌—

広島市立広島市民病院
医療支援センター 診療情報管理室
梅本 礼子

国立がんセンター院内がん登録中級者
国立がんセンター院内がん登録指導者
国立がんセンターがん登録実務者研修専門家パネル委員

②

2007年院内がん登録 新規登録腫瘍統計

2331症例

当院診断日および初診日:2007年1月1日~12月31日

全部位

外来症例・入院症例・(一部セカンドオピニオンを含む)

院内がん登録データベースから集計

広島市人口分布:広島市ホームページから

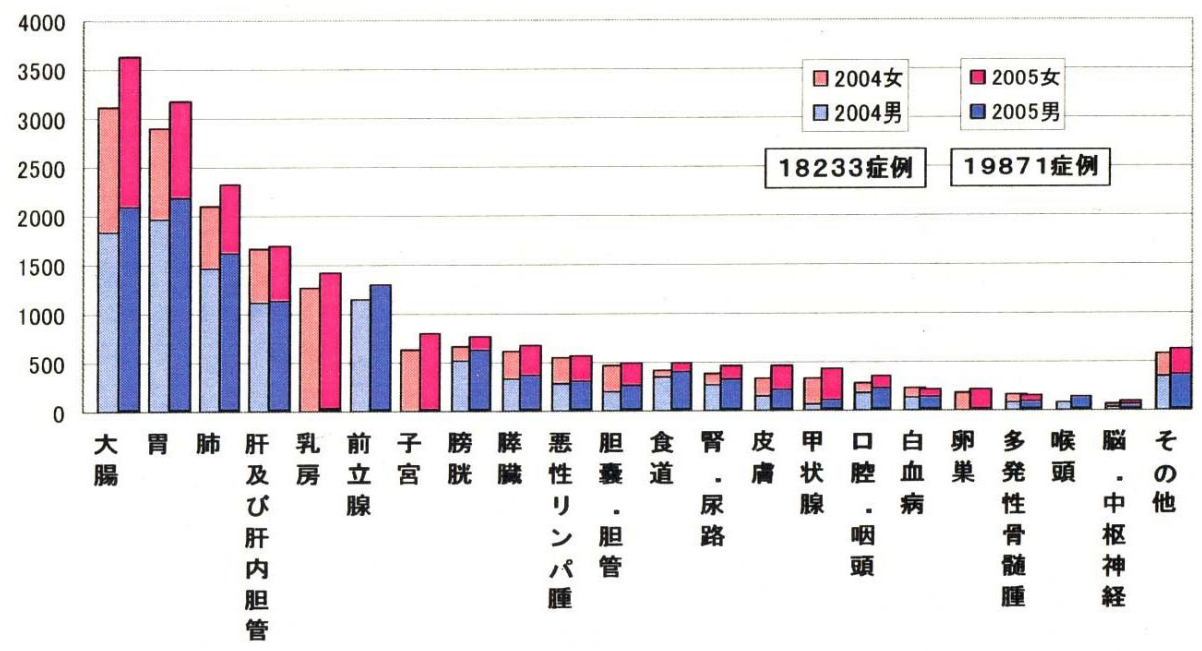
広島県地域がん主要部位罹患数:広島県ホームページから

臓器別ステージ:UICCTNM分類(第6版)

3

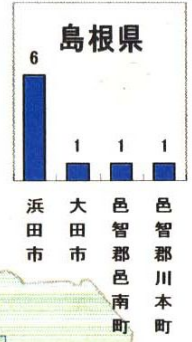
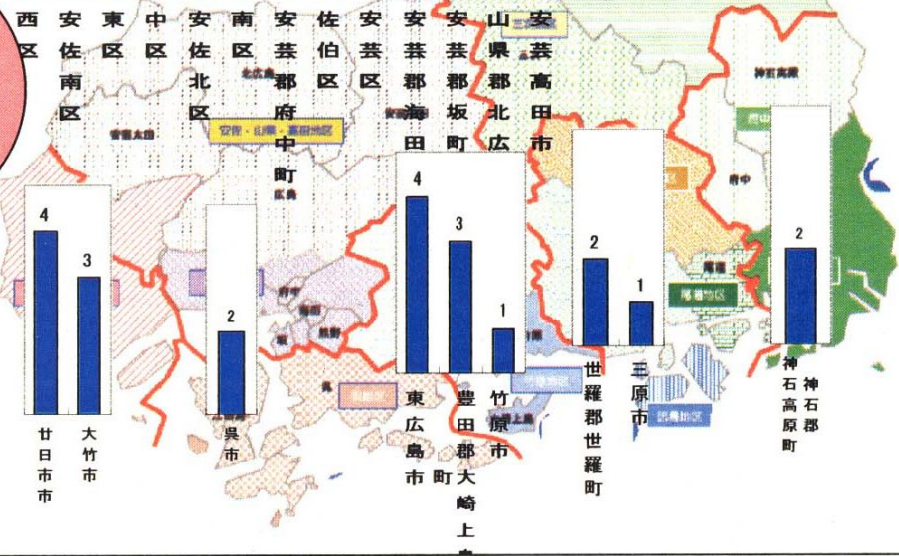
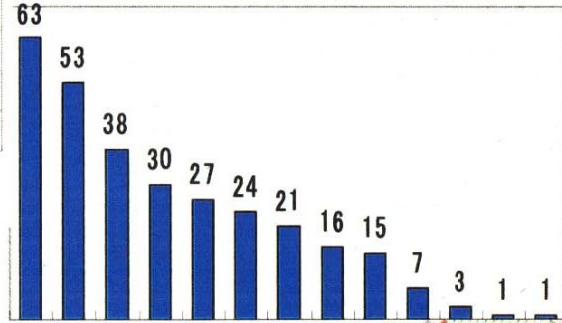
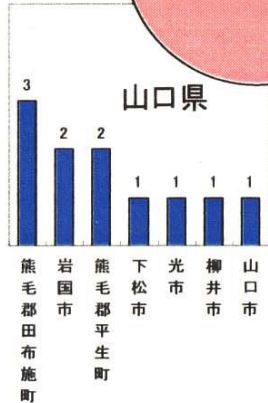
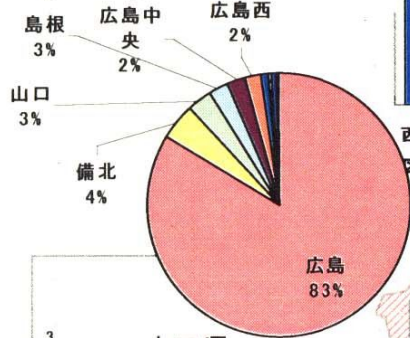
広島県のがん登録

(上皮内癌を含む・臓器別男女別罹患数)
2004年・2005年集計



広島市民病院2007年院内がん登録 肺癌の医療圏地域別症例数

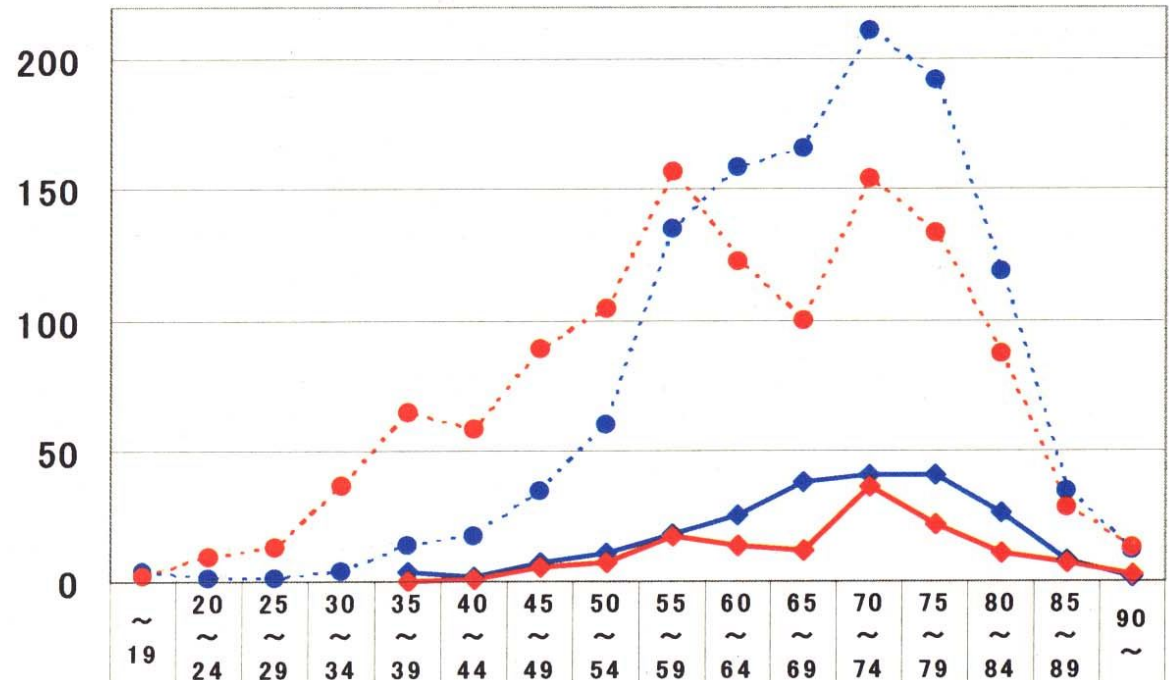
2007年 広島市の人口分布



5

2007院内がん登録全数と 肺癌の年齢別性別症例数

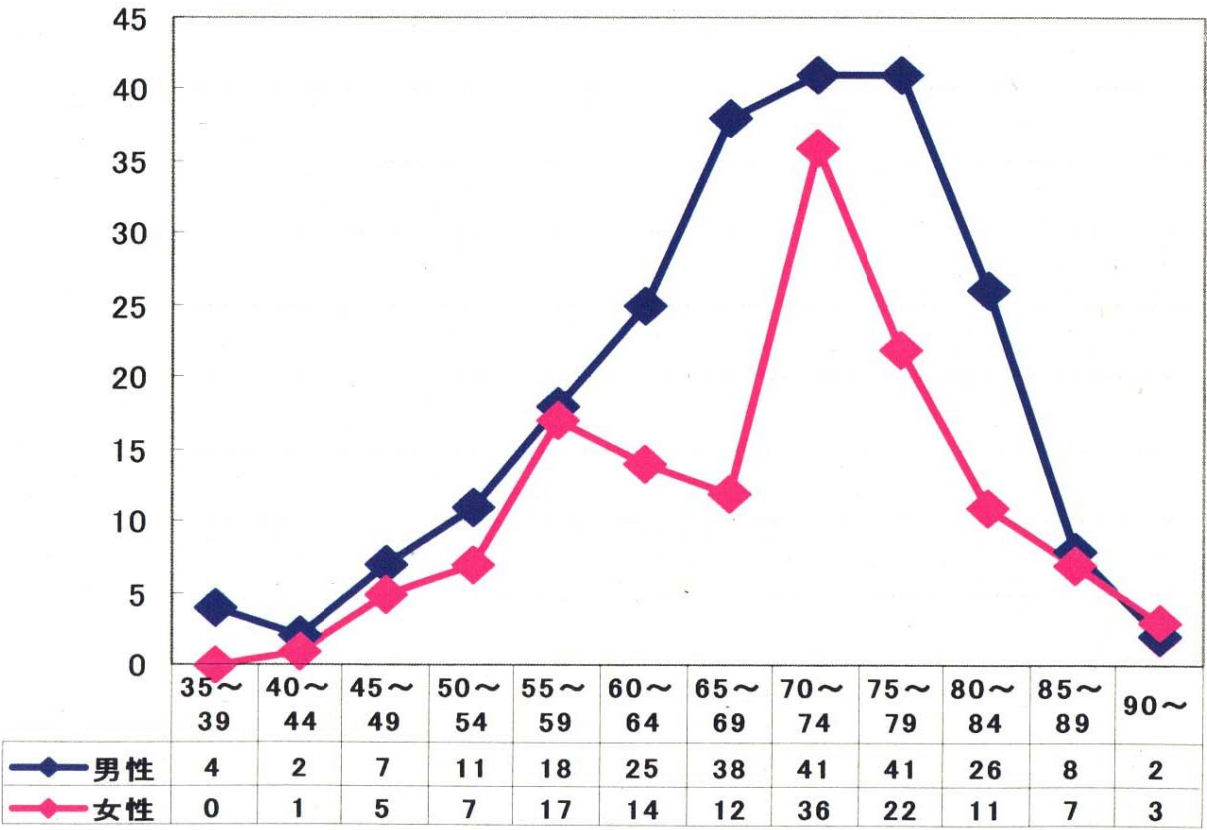
⑦



	~19	20~24	25~29	30~34	35~39	40~44	45~49	50~54	55~59	60~64	65~69	70~74	75~79	80~84	85~89	90~
肺癌男性					4	2	7	11	18	25	38	41	41	26	8	2
肺癌女性					0	1	5	7	17	14	12	36	22	11	7	3
全癌男性	4	1	1	4	14	17	34	60	135	158	166	211	192	119	34	12
全癌女性	2	9	13	36	64	58	89	104	157	122	100	154	133	87	28	13

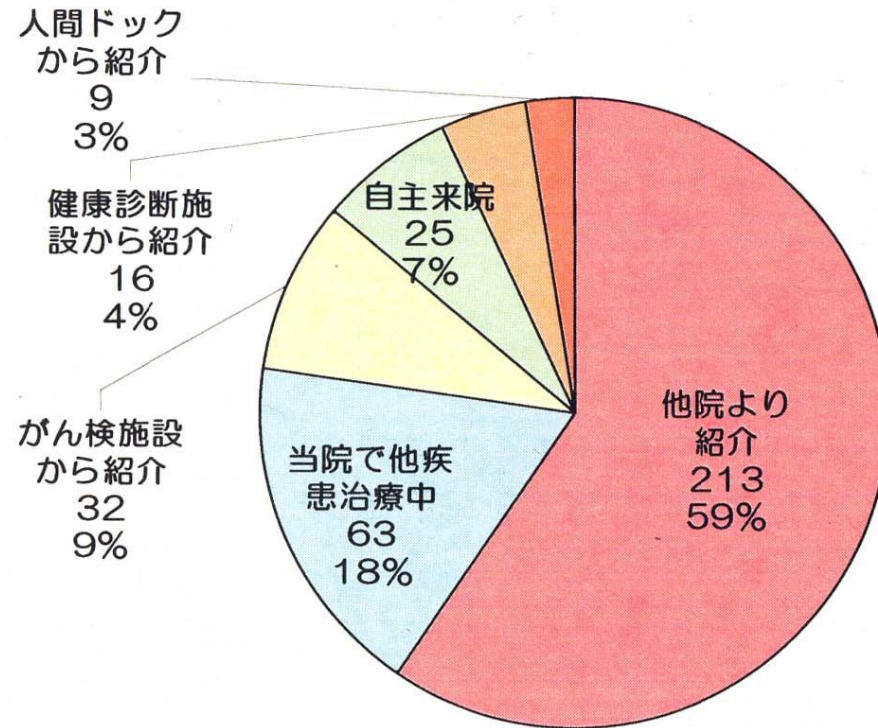
8

肺癌の年齢別性別症例数



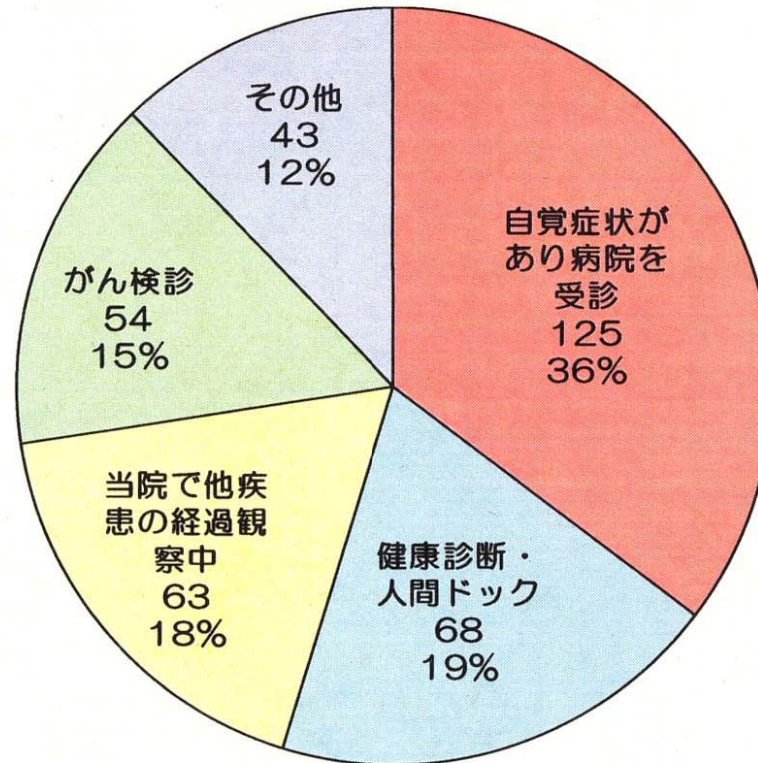
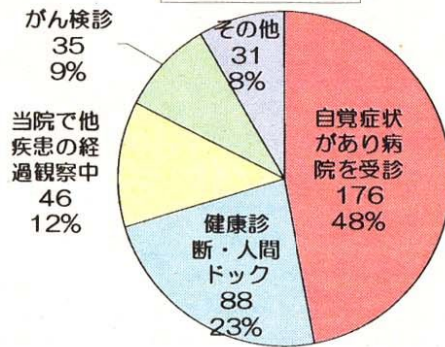
肺癌の患者さんはどの様な機関から 紹介・受診されたのでしょうか（来院経路）？

⑨



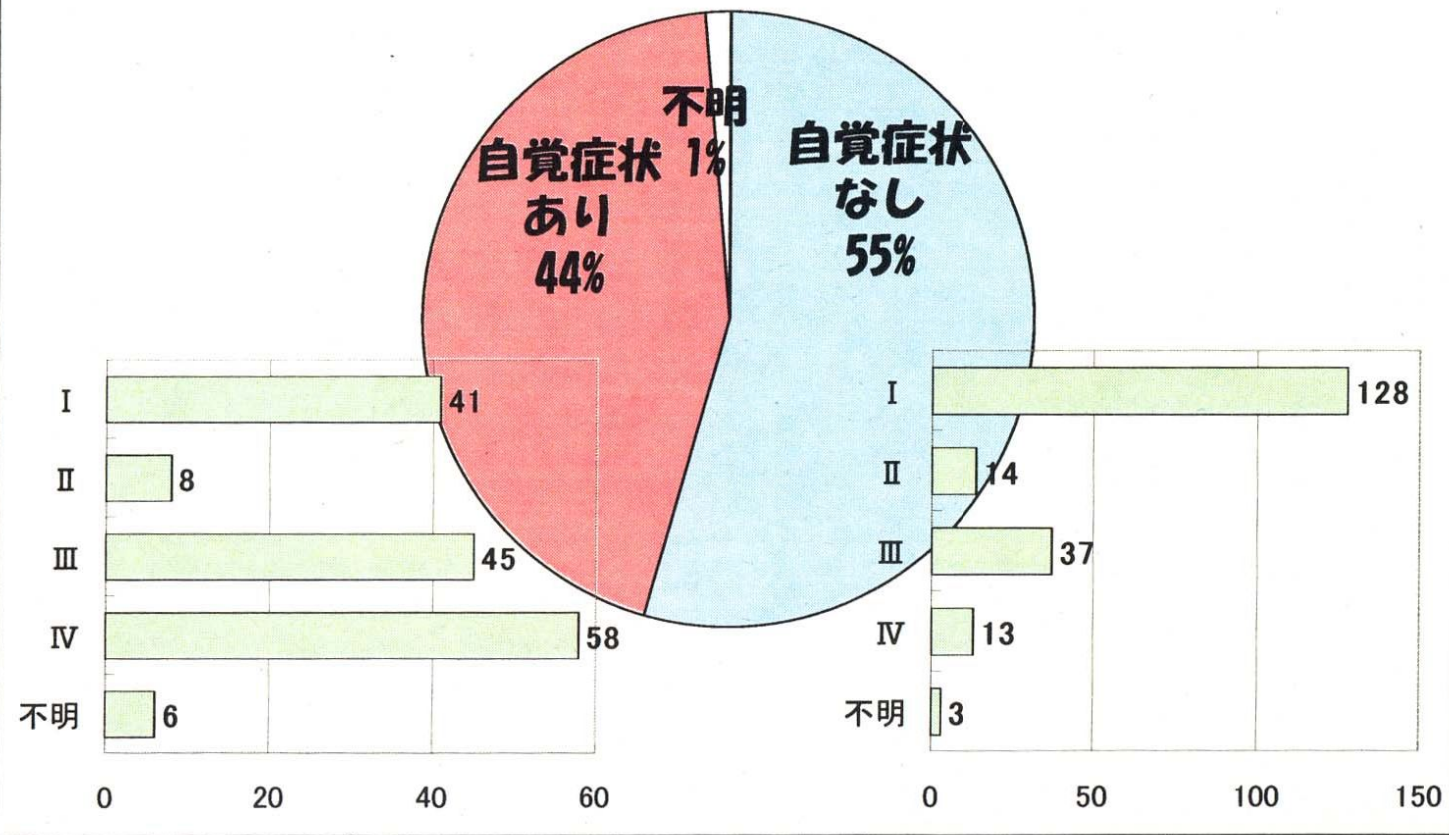
肺癌が発見されるきっかけとなったのは（発見経緯）？

胃癌の発見経緯



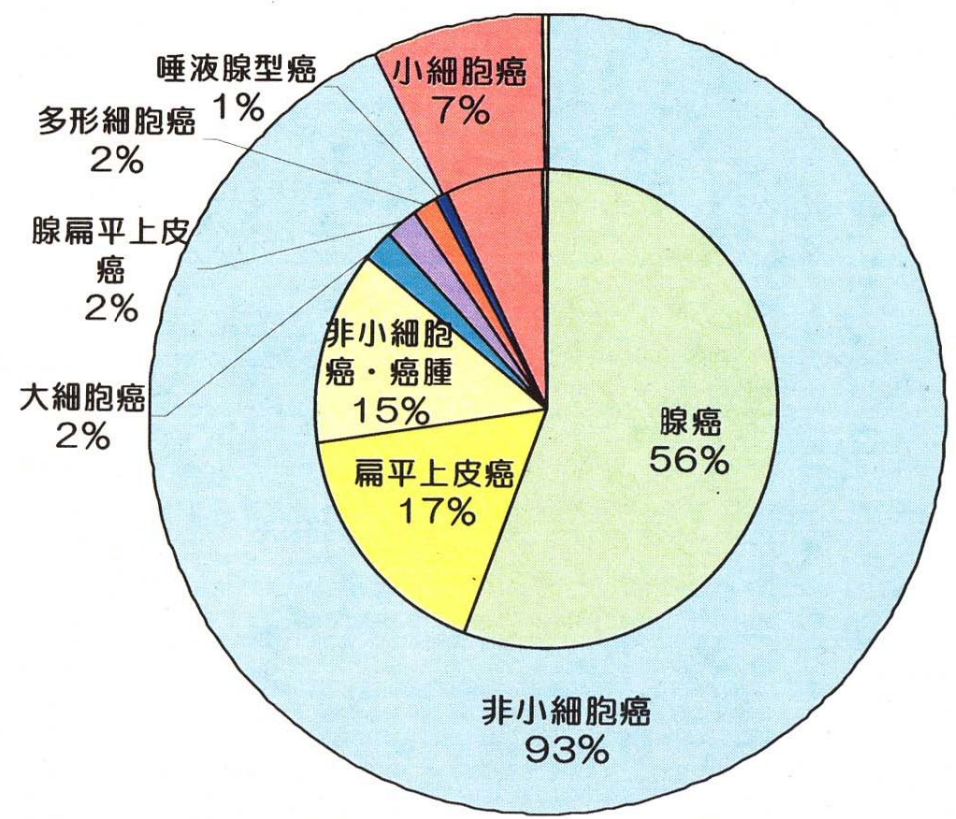
肺癌と診断されるまでに 自覚症状があったのでしょうか？

11

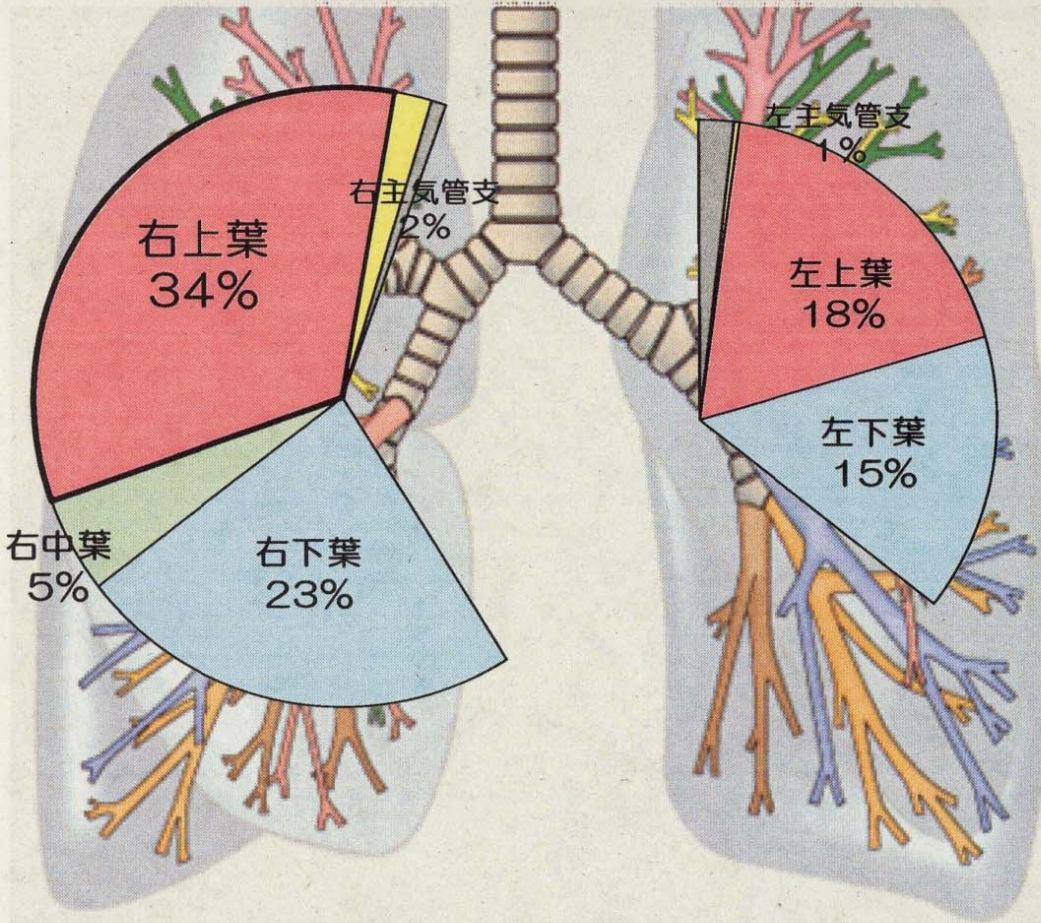


12

肺癌の病理組織型別割合



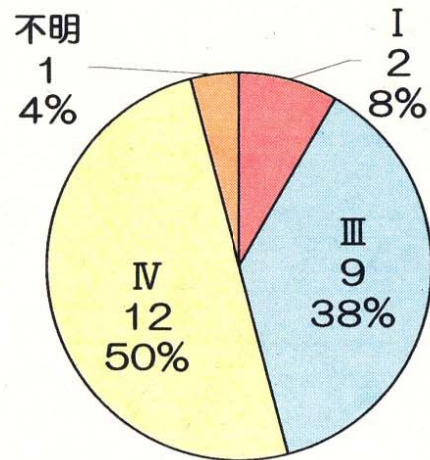
肺癌の発生部位・側性



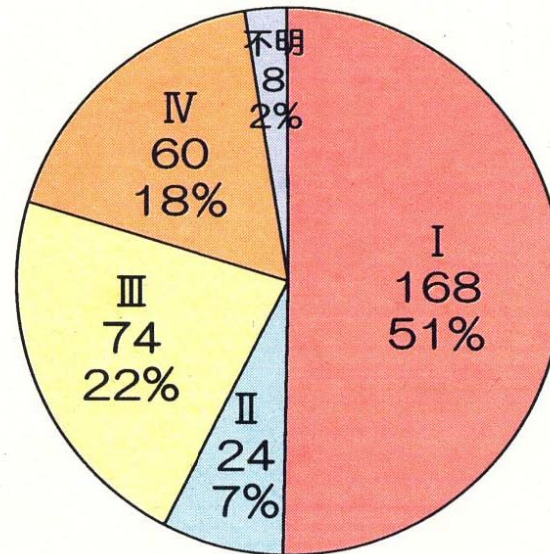
肺癌の組織別ステージ別症例数 (UICC第6版による)

14

小細胞がん症例 24例



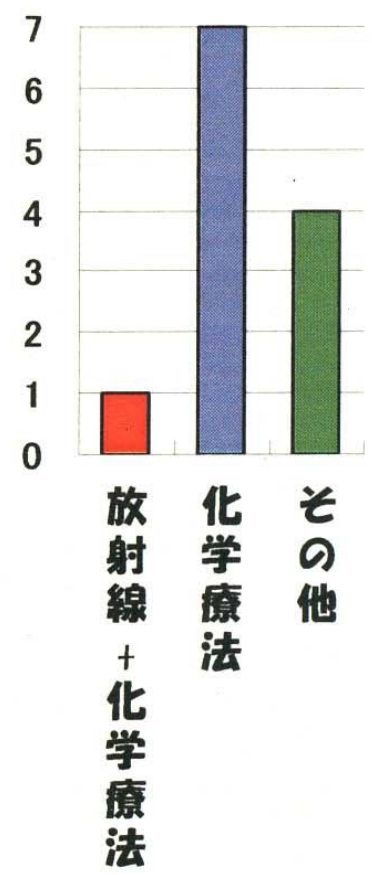
非小細胞がん症例 334例



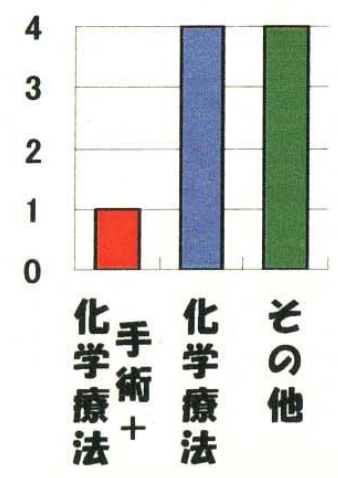
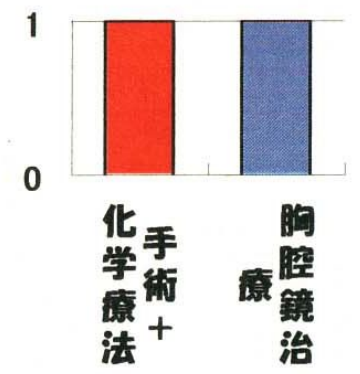
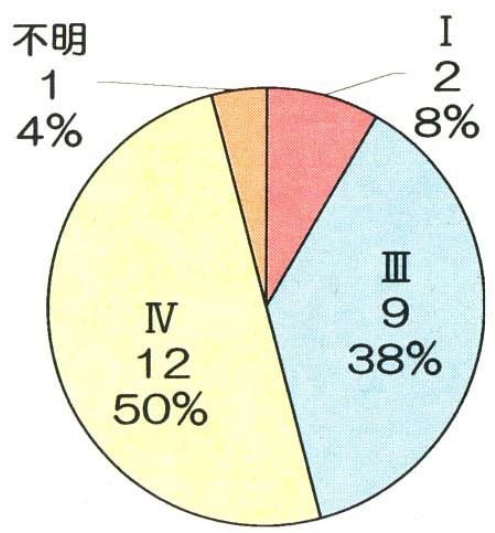
15

肺癌(小細胞がん)

ステージ別治療法 (UICC第6版による)



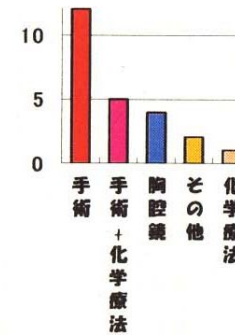
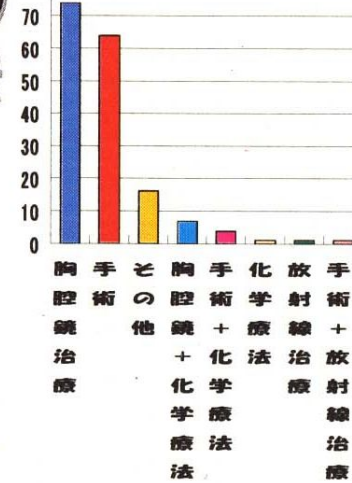
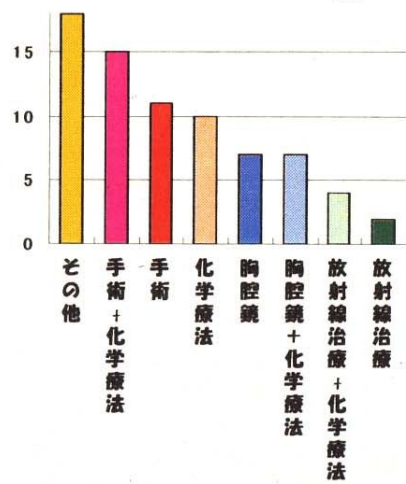
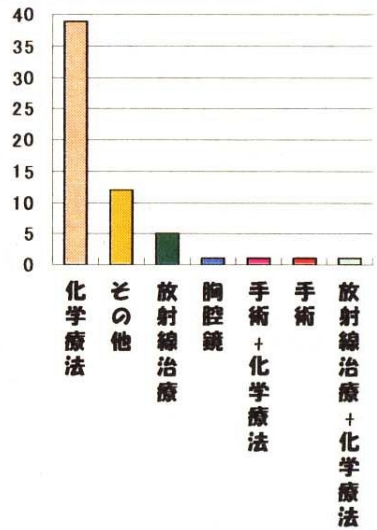
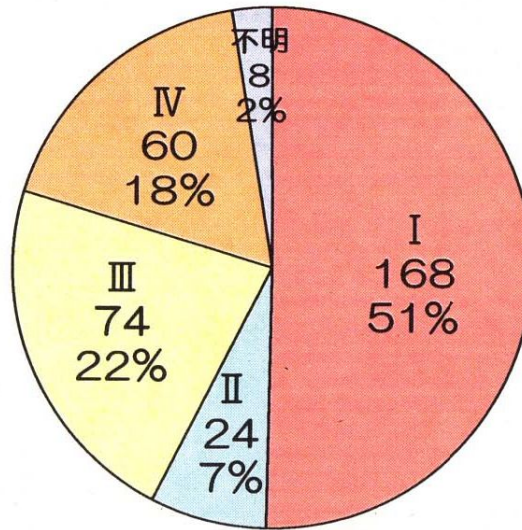
小細胞がん症例 24例



16

肺癌(非小細胞がん) ステージ別治療法

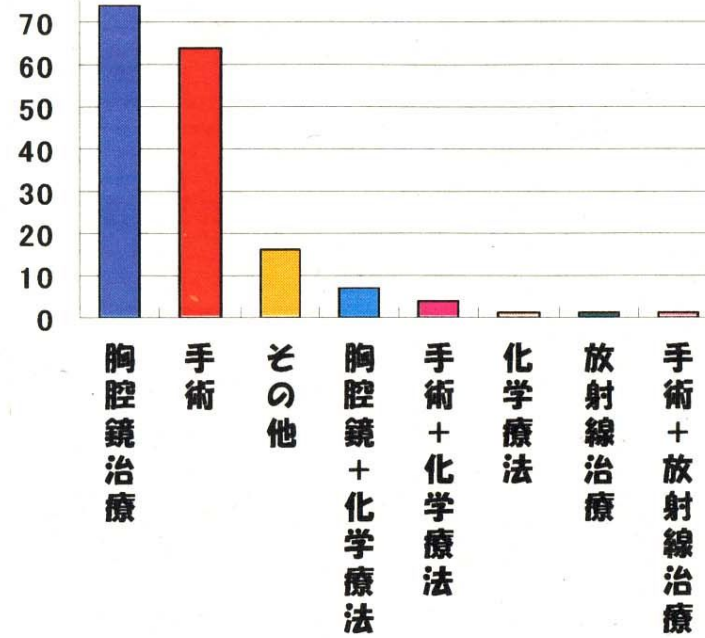
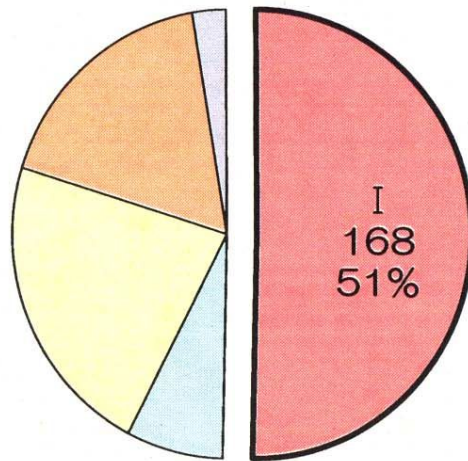
非小細胞がん症例 334例



肺癌(非小細胞がん) ステージ別治療法

17

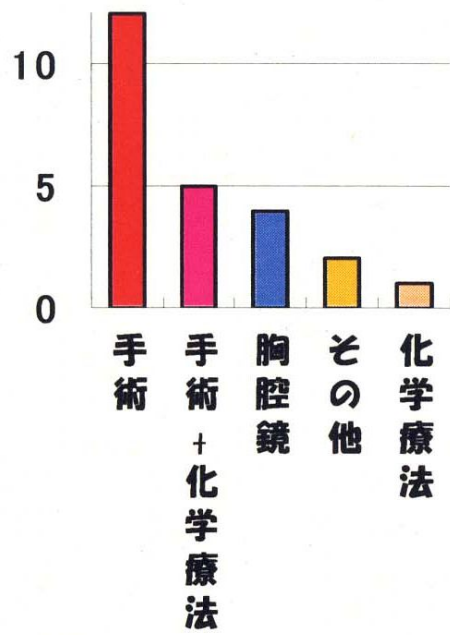
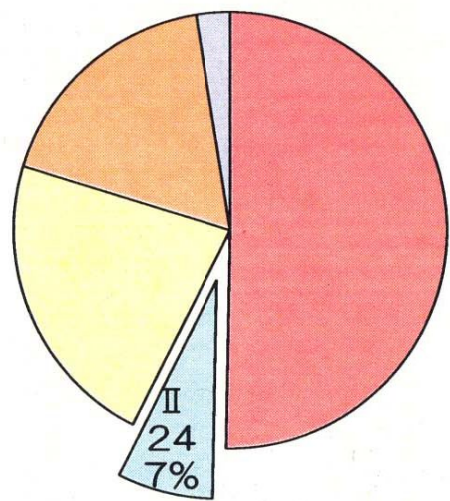
非小細胞がん症例
334例



その他：手術希望せず、合併症ありなど

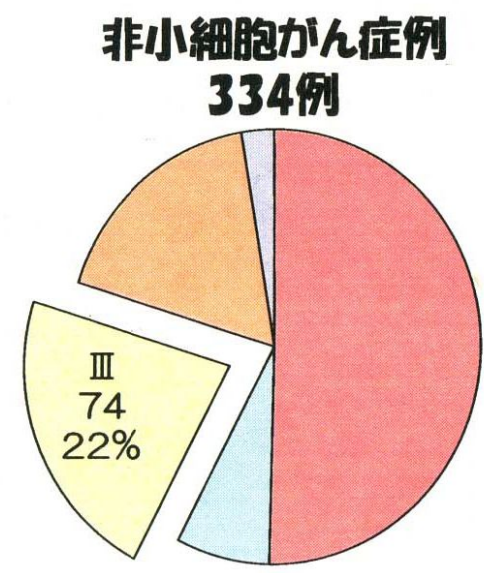
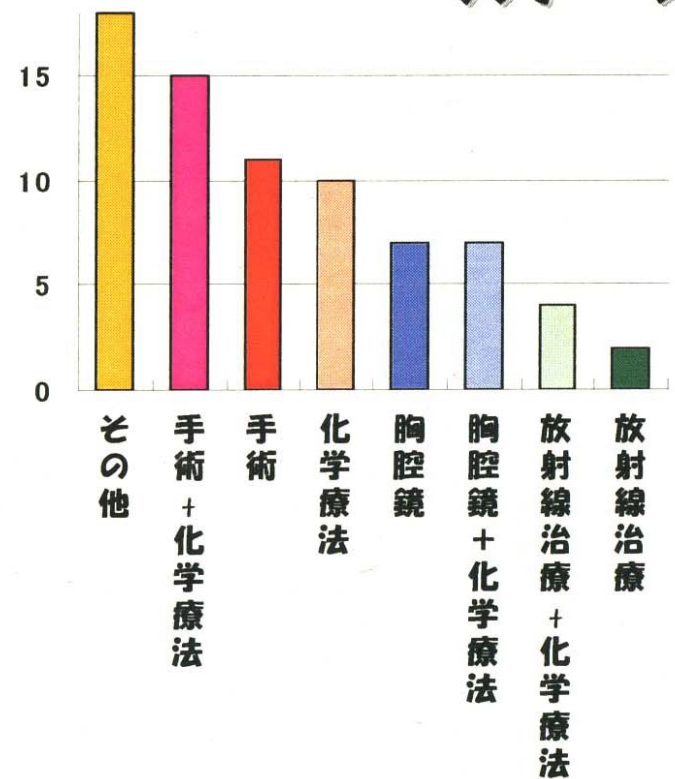
肺癌(非小細胞がん) ステージ別治療法

非小細胞がん症例



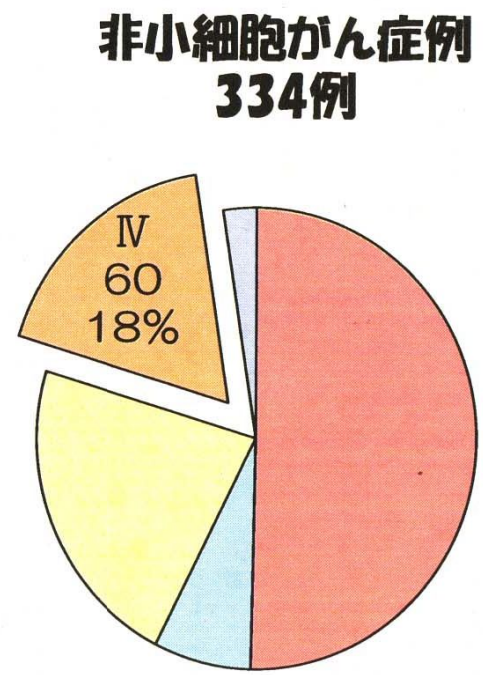
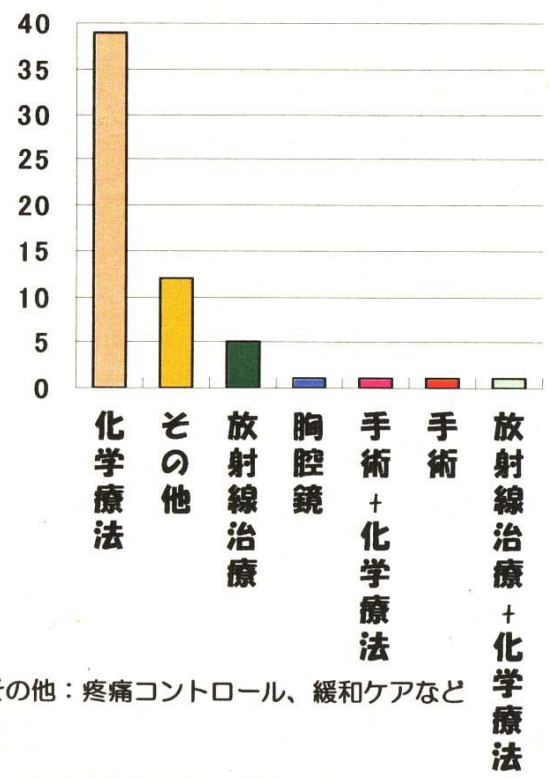
その他：放射線設備入替えにつき他施設へ紹介、合併症ありなど

肺癌(非小細胞がん) ステージ別治療法



その他：放射線設備入替えにつき他施設へ紹介、合併症ありなど

肺癌(非小細胞がん) ステージ別治療法



②

当院における肺癌外科治療

広島市立広島市民病院 呼吸器外科

片岡和彦

片岡

松浦

22



藤原

西川

23

本日の内容

- ① 肺癌手術のバリエーション
☆テラーメイドに手術します
- ② 手術症例からのフィードバック
☆今の肺癌のトレンドは?
- ③ こんな影は肺癌を疑おう
☆「炎症」と決めつけないで

① 肺癌手術のバリエーション

肺癌の標準的手術

肺葉切除＋リンパ節郭清(ND2a)

アプローチが大きな開胸からVATSへ

Video-assisted thoracic surgery

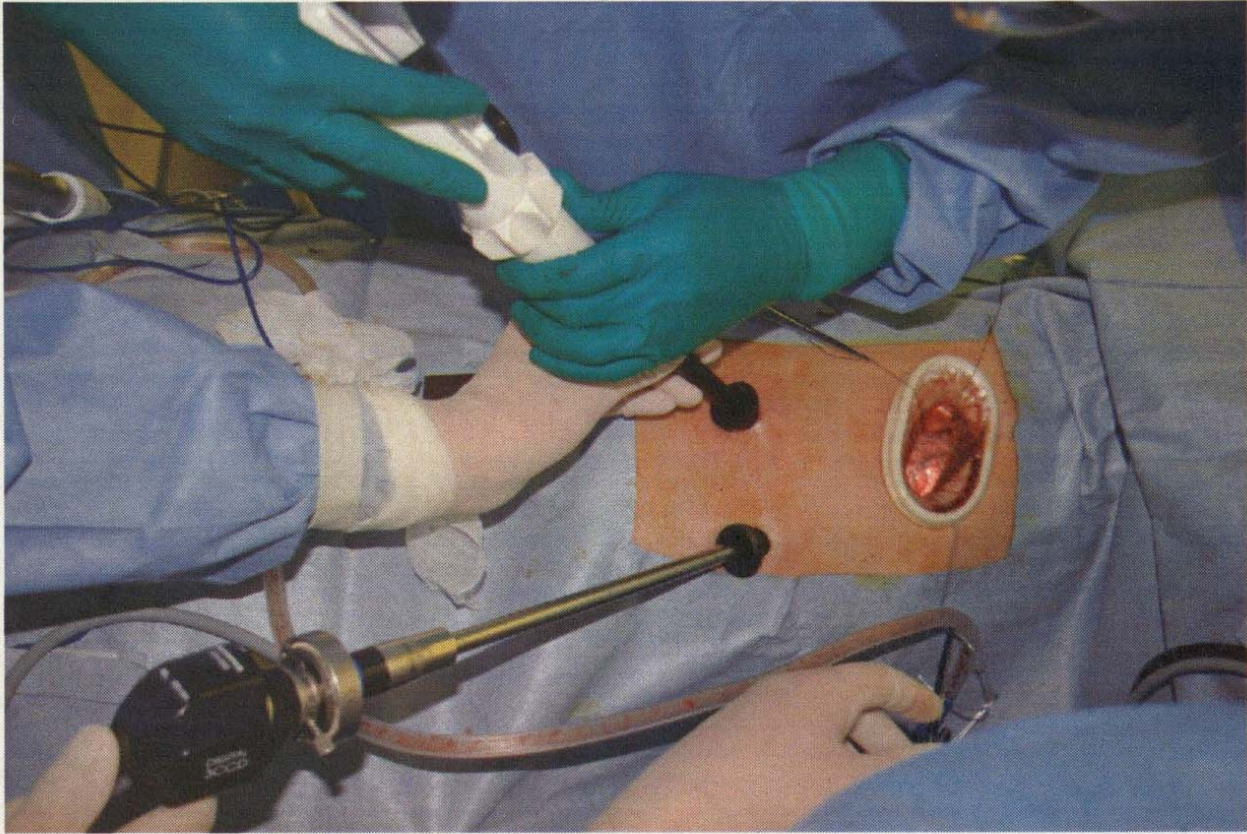
胸腔鏡を使った胸部手術

明確な定義はない

手が入らない程度までの小開胸手術

というのが大方のコンセンサス

25

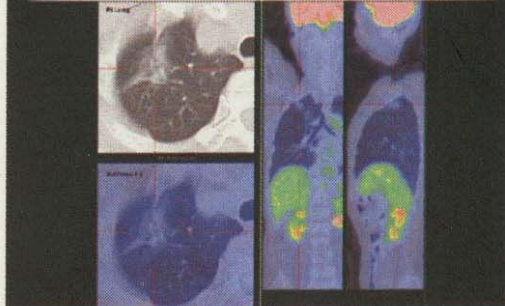
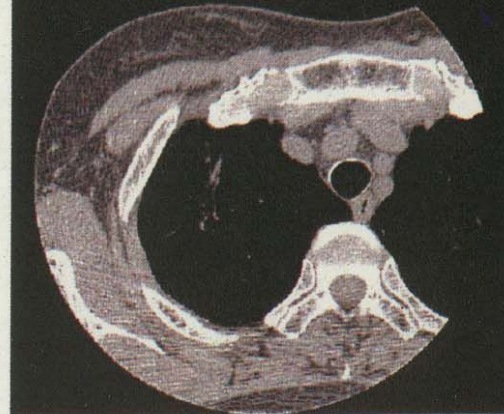
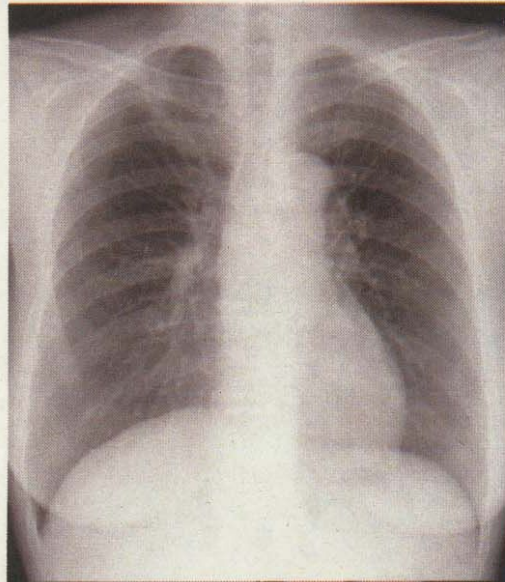


26



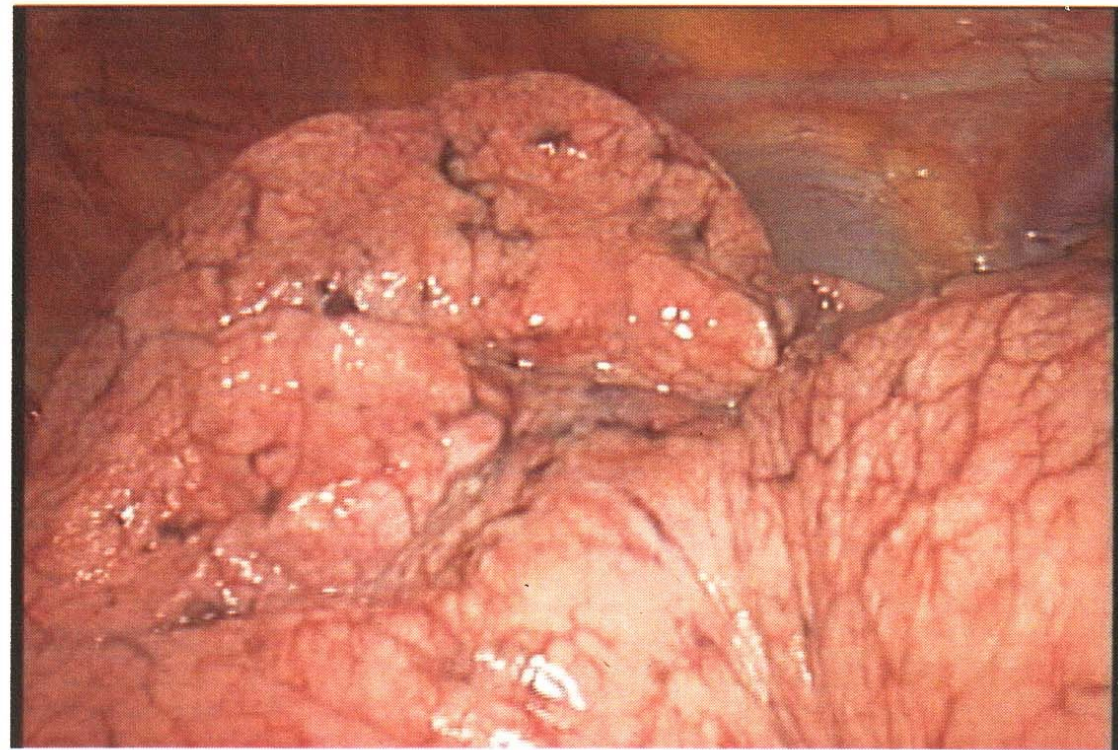
68歳女性 検診発見 PET SUV 1.5

27



2A

右上葉切除術+ND2a (小開胸)

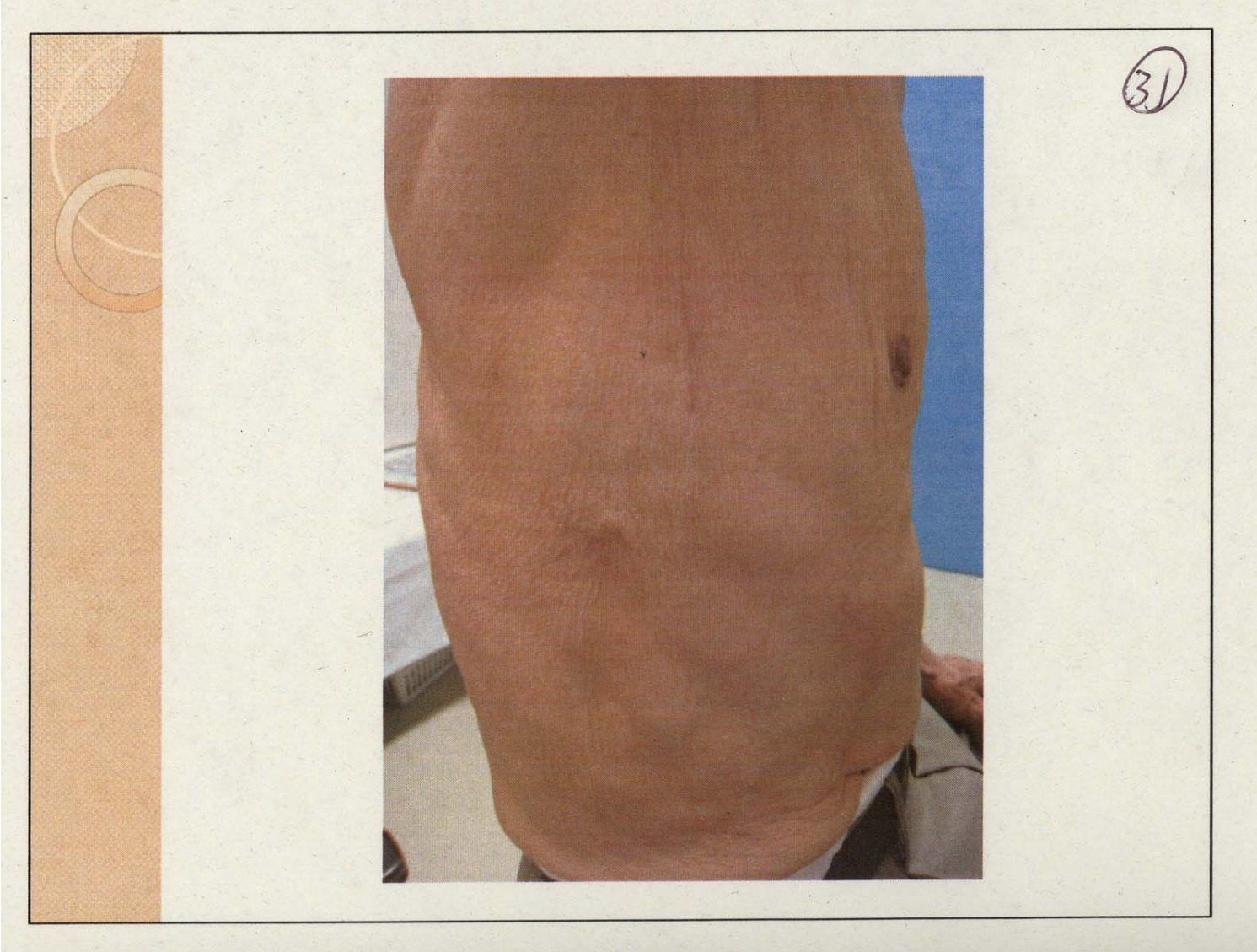


腺癌 T2N0M0 stage I B 42mm 29





30



縮小手術

肺部分切除

1cm 前後のGGOを対象

GGO:ground glass opacity

すりガラス影（淡い陰影）

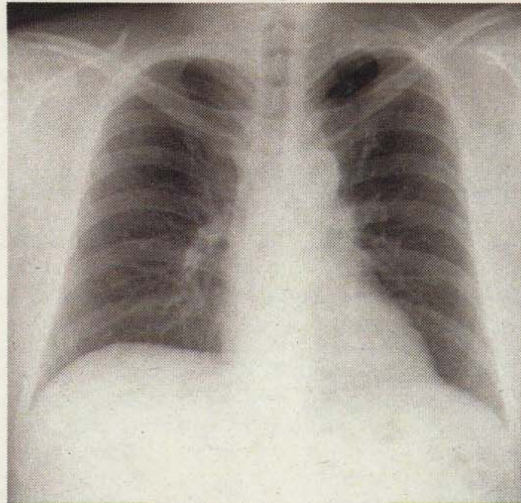
病理学的には肺胞上皮癌

リンパ節転移がない

再発しない

40歳男性 甲状腺癌術後CT発見 8mm

33



右上葉部分切除 (VATS)

34



35
肺胞上皮癌 野口 typeB T1N0M0 stage I A



縮小手術

肺区域切除

2cm までのmixed GGOを対象

GGO+high density

すりガラス影+濃い陰影

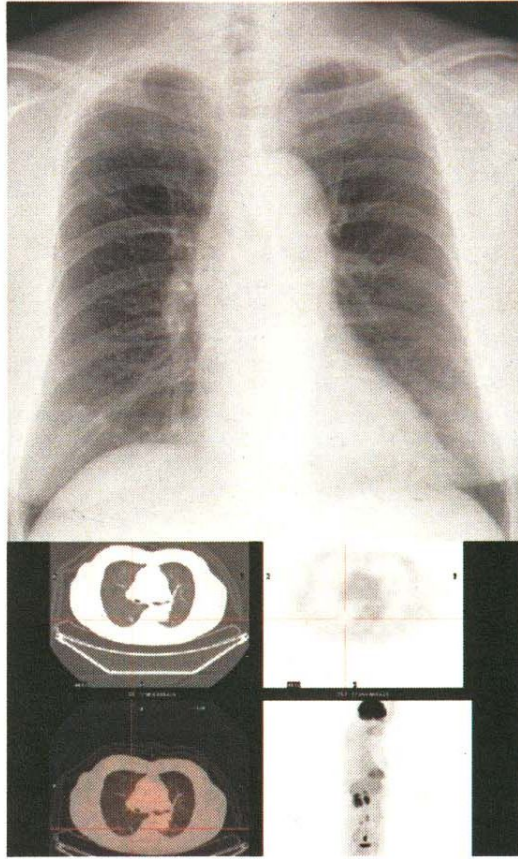
病理学的には線維化を伴う

肺胞上皮癌

リンパ節転移が少ない

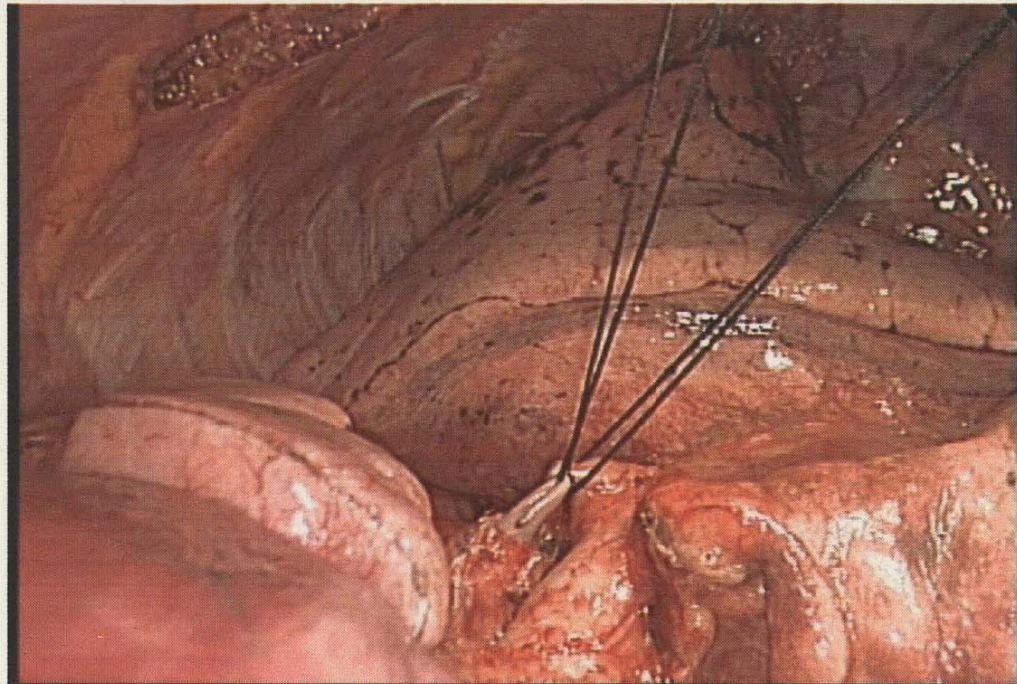
予後がいい

62歳女性 呼吸困難にて来院 (37)



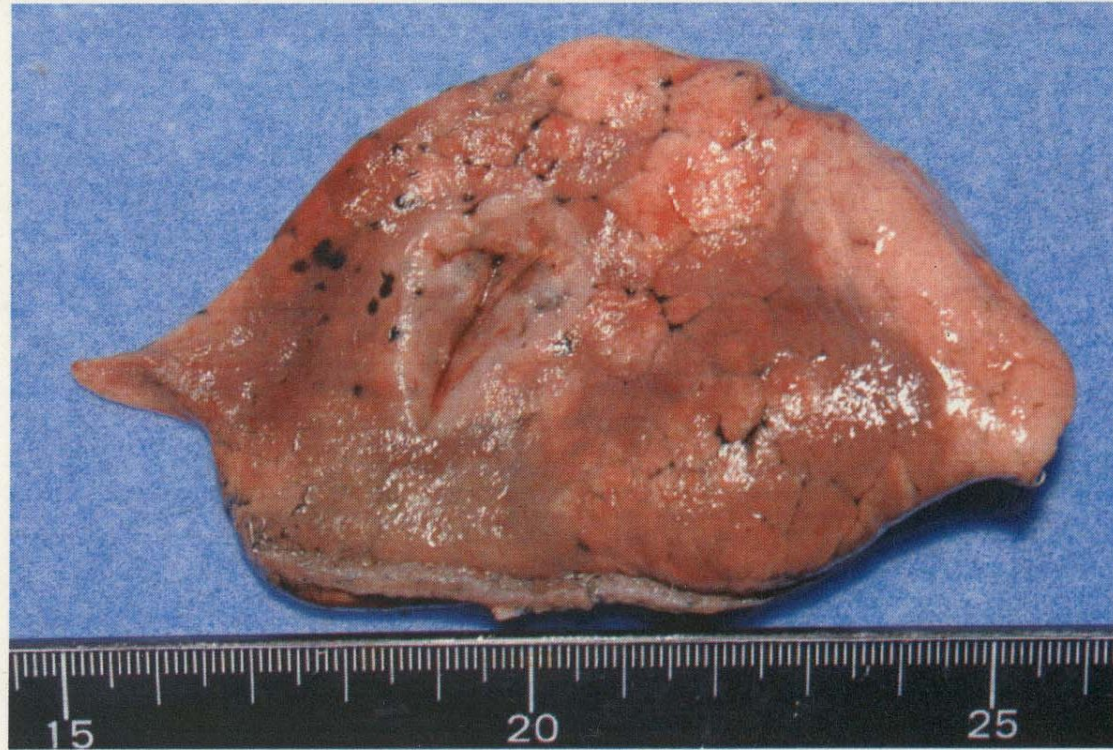
右下葉S6区域切除+ND1+#7 (小開胸)

38



39

腺癌 野口 typeC T1N0M0 stage I A 12mm



拡大手術

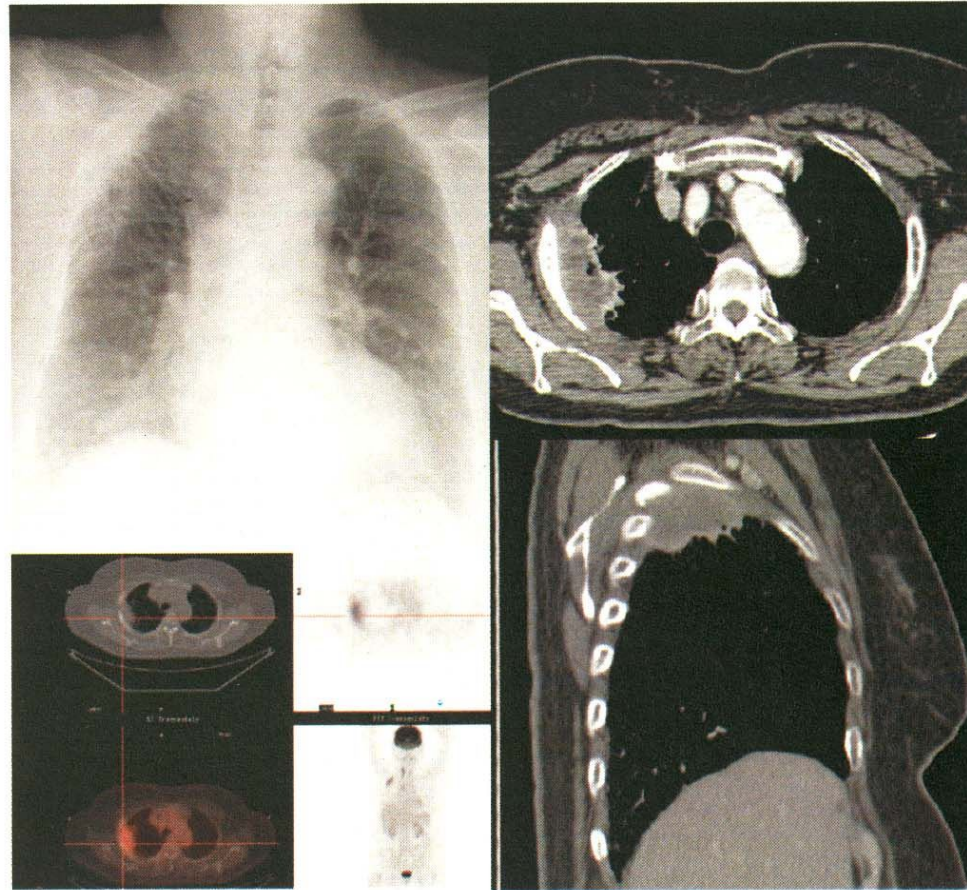
胸壁合併切除
気管支形成術
肺動脈形成術

肺全摘

形成術をすることにより、可能
であれば肺全摘は避けるように
しているため少ない。

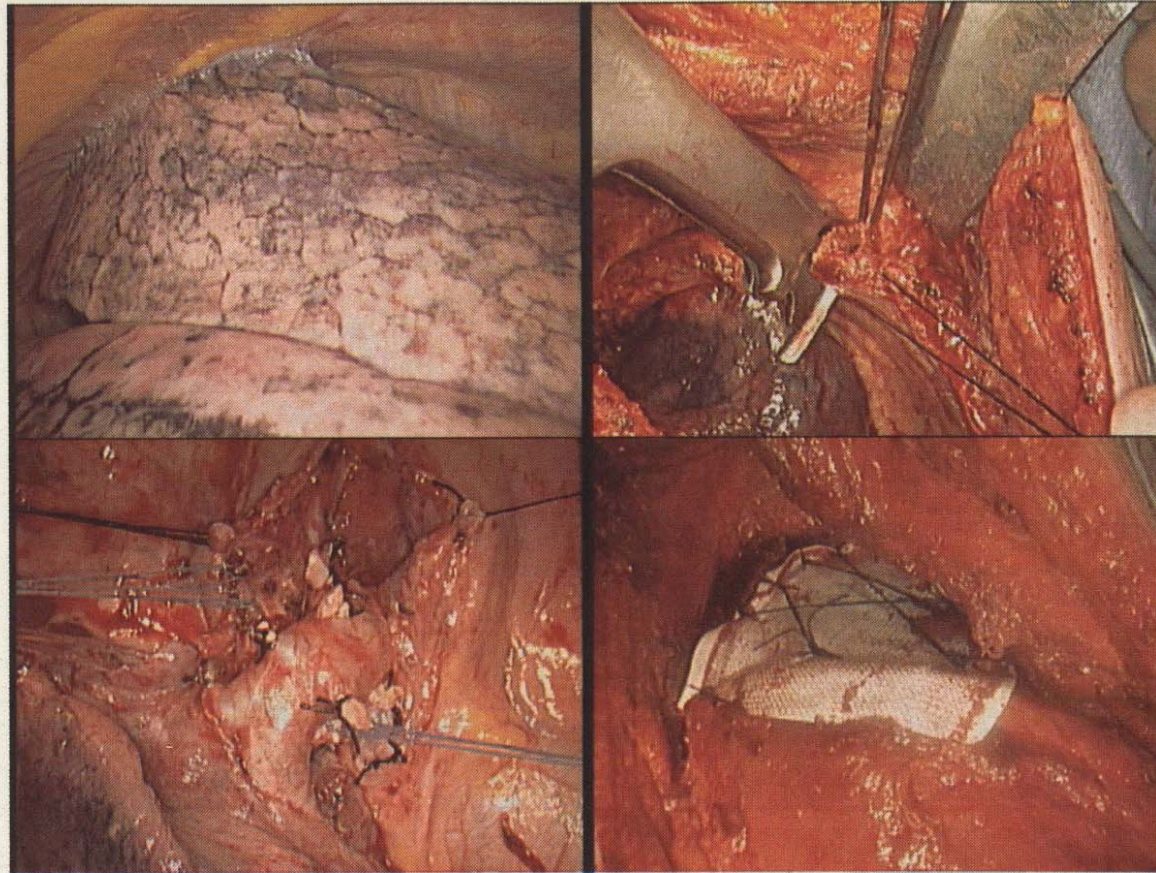
70歲女性 胸痛 PET SUV 8.5

41



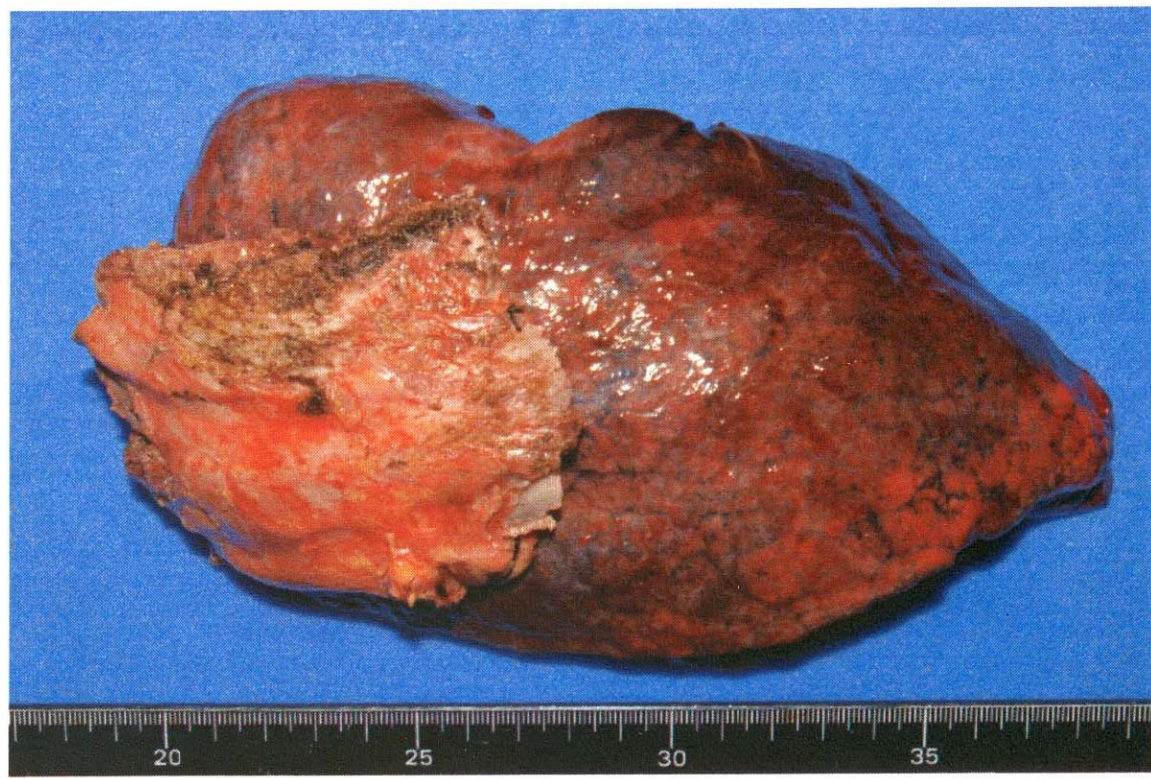
42

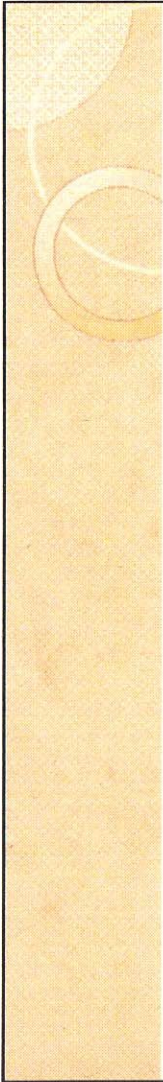
右上葉切除+胸壁合併切除+胸壁再建+ND2a (後側方開胸)



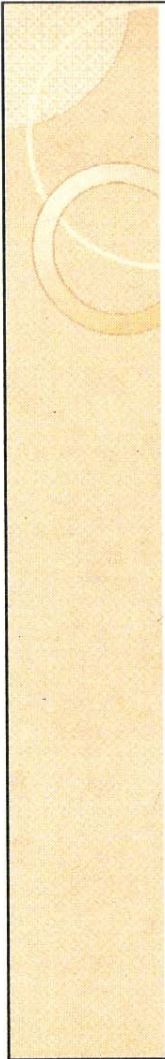
43

扁平上皮癌 T3N0M0 stage II B 55mm



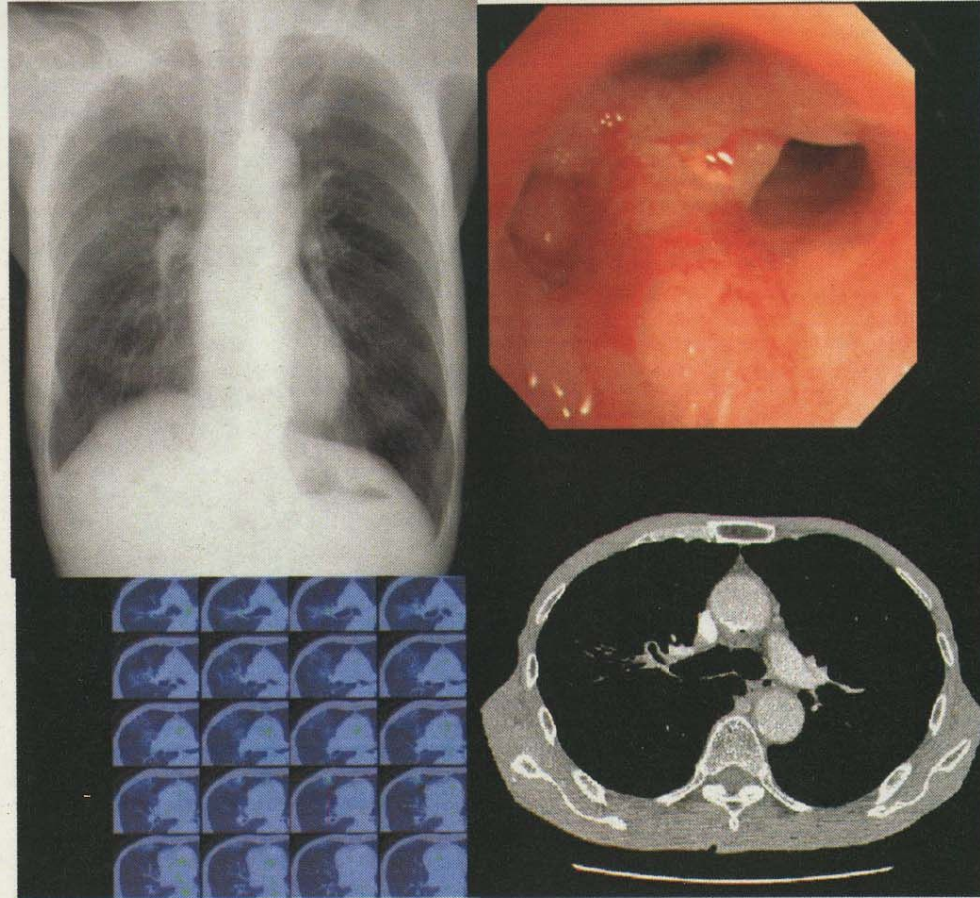


44



45

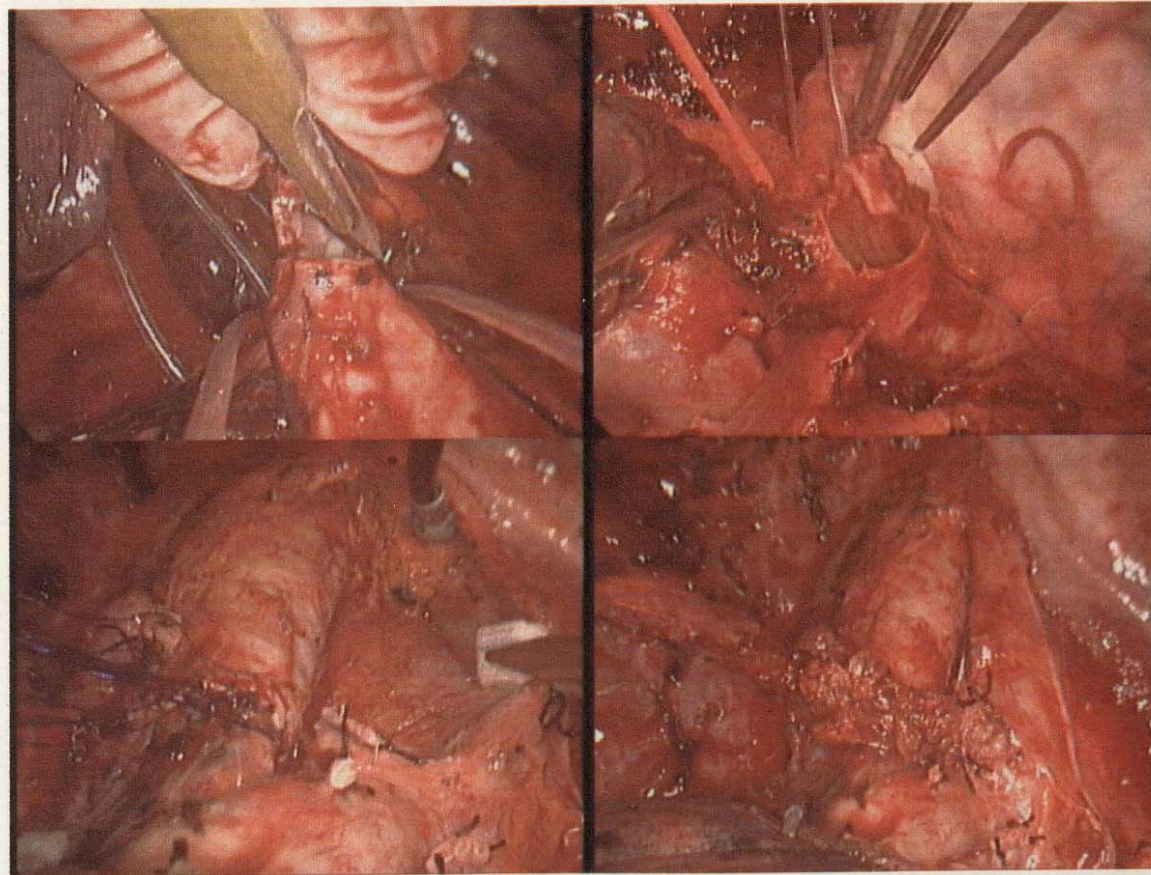
76歲男性 胸部異常影 PET SUV 3.0



46

47

右上葉切除+氣管支形成術 (wedge)+ND2a (後側方開胸)



48

扁平上皮癌 T1N0M0 stage I A 25mm



術前化学(放射線)治療

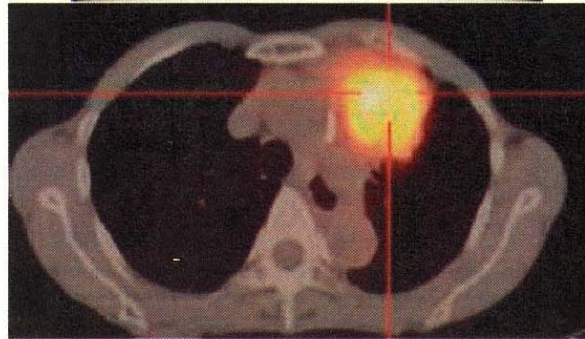
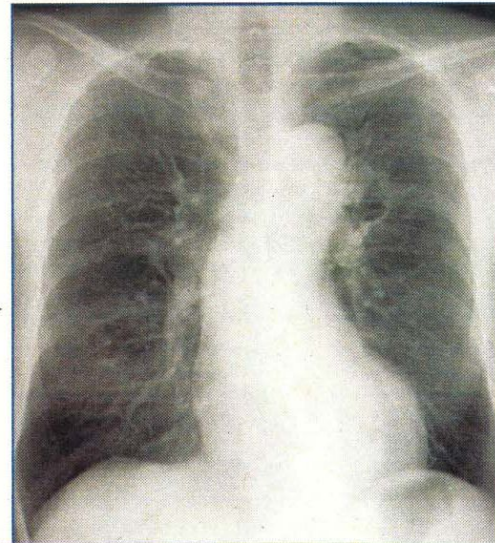
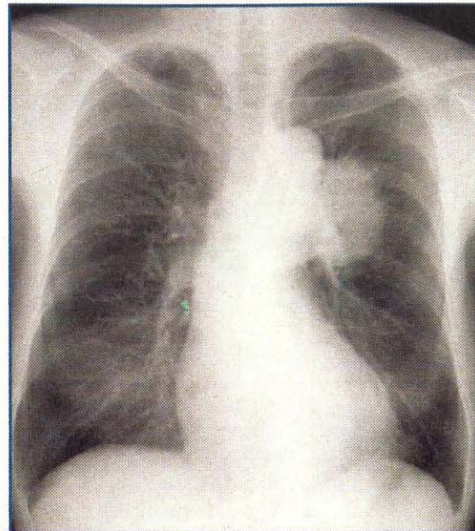
49

腫瘍が大きく肺全摘の可能性のある症例
Pancoast 腫瘍
Multi-station N2

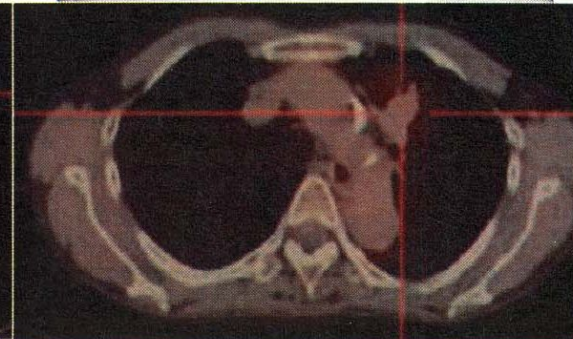
全身化学療法 2 コース
(+同時放射線 40Gy) 施行後
手術を行う
呼吸器内科とのカンファレンス
にて適応を決定
呼吸器内科にて術前治療施行

64歳女性 胸部異常影 術前CBDCA+PTX 2コース

50



SUV 12.0



SUV 1.8

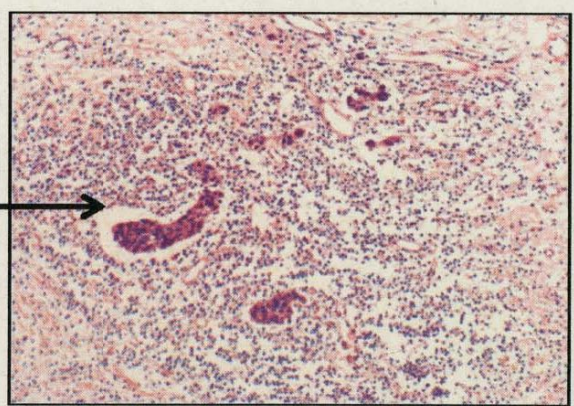
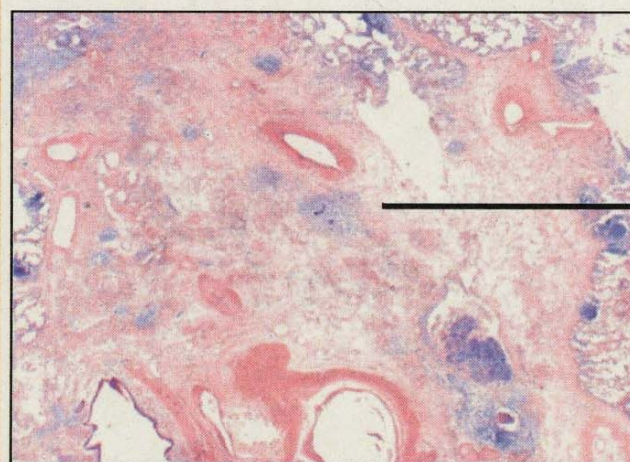
左上葉切除+ND2a (側方開胸)

51

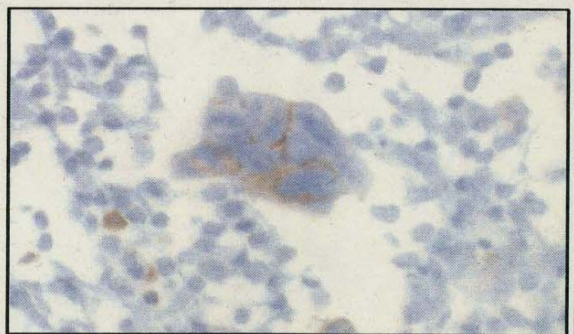


52

大細胞内分泌癌 T1N0M0 stage I A



1mm未満の腫瘍細胞群
を認めるのみ。
EF2



CD56

53

術後補助療法

病理病期 I B 期

UFT 内服

病理病期 II 期以上

全身化学療法4コース

呼吸器内科にて施行

① 肺癌手術のバリエーション

54

切除範囲，郭清範囲，開胸方法，術前治療の有無，術後補助療法の有無などの組み合わせでバリエーションが多数存在する。

個々の症例の画像所見，PET所見，身体的所見，呼吸機能，合併症の有無，PS，患者様の希望などから呼吸器外科・内科の合同カンファレンスにてテーラーメイドに必要な治療法を選択し，最終的には術中所見にて決定する。

② 手術症例からのフィードバック

肺がん手術

病院名	所在地	手術数	開胸	胸腔鏡
① 国立がんセンター中央病院	東京都中央区	484	484	0
② 国立がんセンター東病院	千葉県柏市	295	257	38
③ 東京医科大学病院	東京都新宿区	264	253	11
④ (国)姫路医療センター	兵庫県姫路市	256	46	210
⑤ 市立広島市民病院	広島市中区	219	82	137
⑥ 愛知県がんセンター中央病院	名古屋市中区	209	187	22
⑦ 大阪府立成人病センター	大阪市東成区	207	110	97
⑧ (国)山口宇部医療センター	山口県宇部市	195	85	110
⑨ 兵庫県立がんセンター	兵庫県明石市	190	—	—
⑩ 癌研有明病院	東京都江東区	182	177	5
⑪ 神奈川県立がんセンター	横浜市旭区	181	179	2
⑫ 大阪市立総合医療センター	大阪市都島区	181	62	119
⑬ 富教中央病院	岡山県倉敷市	176	45	131
⑭ 虎の門病院	東京都港区	173	8	165
⑮ 県立がんセンター新潟病院	新潟市中央区	171	133	38
⑯ 札幌南三条病院	札幌市中央区	168	47	121
⑰ 天理よろづ相談所病院	奈良県天理市	166	54	112
⑱ (国)四国がんセンター	松山市	161	49	112
⑲ 県立静岡がんセンター	静岡県長泉町	159	153	6
⑳ (国)近畿中央胸部疾患センター	堺市北区	159	142	17
㉑ 札幌医科大学病院	札幌市中央区	154	84	70
㉒ (国)北海道がんセンター	札幌市白石区	146	12	134
㉓ 聖隷三方原病院	浜松市北区	145	25	120
㉔ 東海大学病院	神奈川県伊勢原市	143	39	104
㉕ (国)九州がんセンター	福岡市南区	138	28	110
㉖ 埼玉県立がんセンター	埼玉県伊奈町	132	58	74
㉗ 岡山大学病院	岡山市	129	58	71
㉘ 三井記念病院	東京都千代田区	128	125	3
㉙ (国)西群馬病院	群馬県渋川市	127	117	10
㉚ 熊本中央病院	熊本市	127	29	98

手術数でわかる
いい病院 2009
週刊朝日 Mook
(2007年の手術)

2008年
肺癌手術 230例

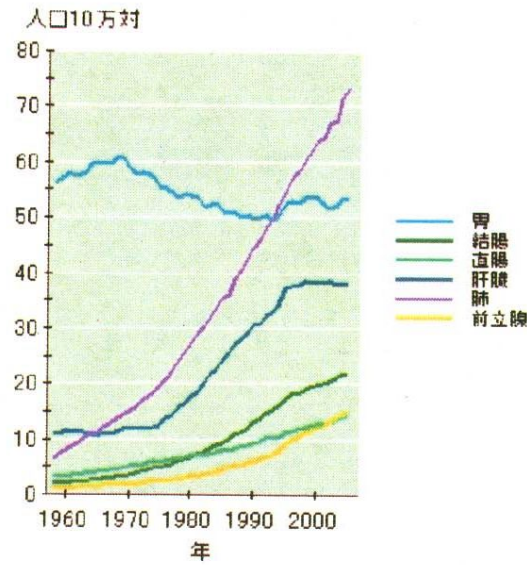
術死 0
在院死 1 (0.4%)
(MRSA肺炎)

1999年全国集計
術死 0.9%
在院死 1.1%

56

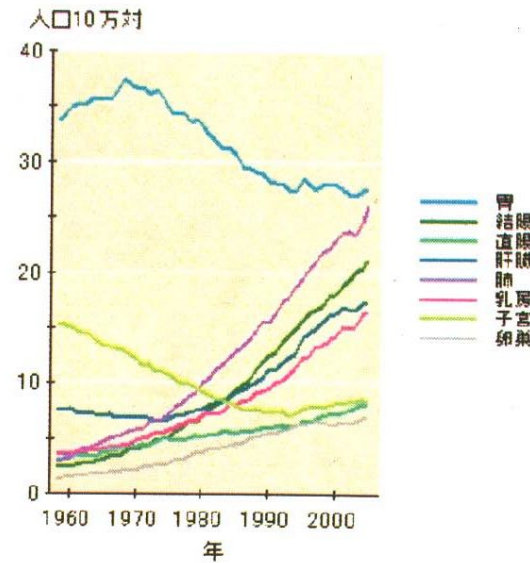
☆今の肺癌のトレンドは?—増加中

部位別がん粗死亡率の推移
(主要部位)
[男 1958年~2005年]



資料: 国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

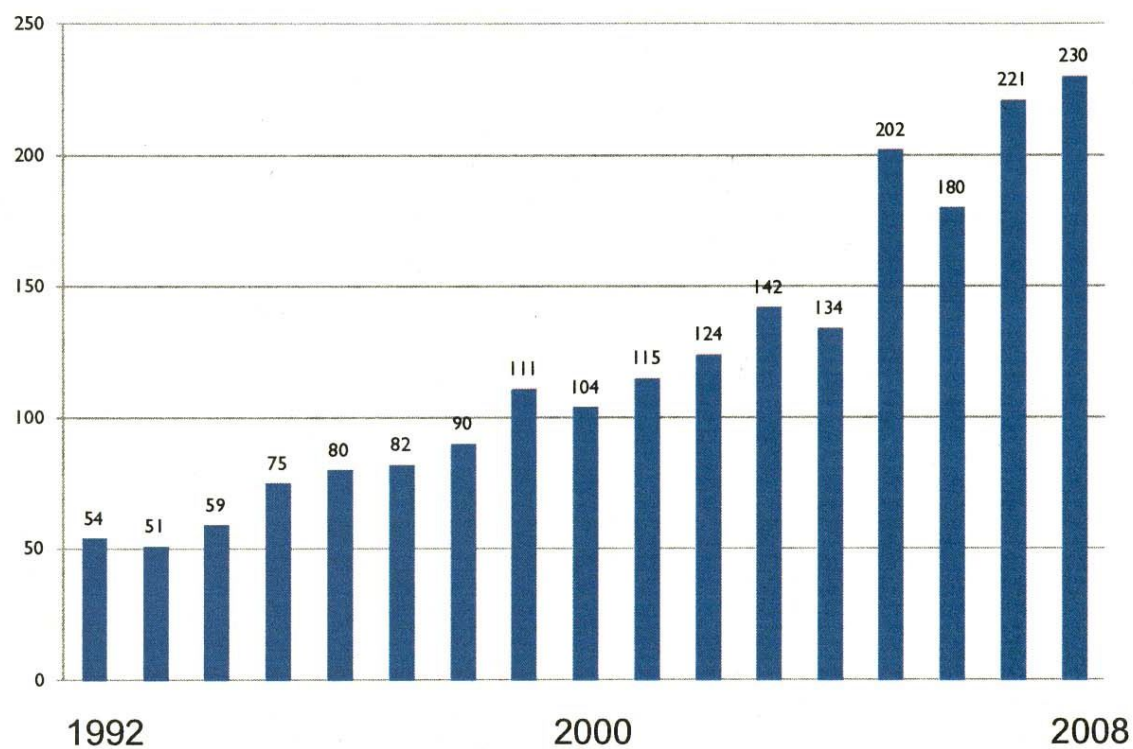
部位別がん粗死亡率の推移
(主要部位)
[女 1958年~2005年]



資料: 国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

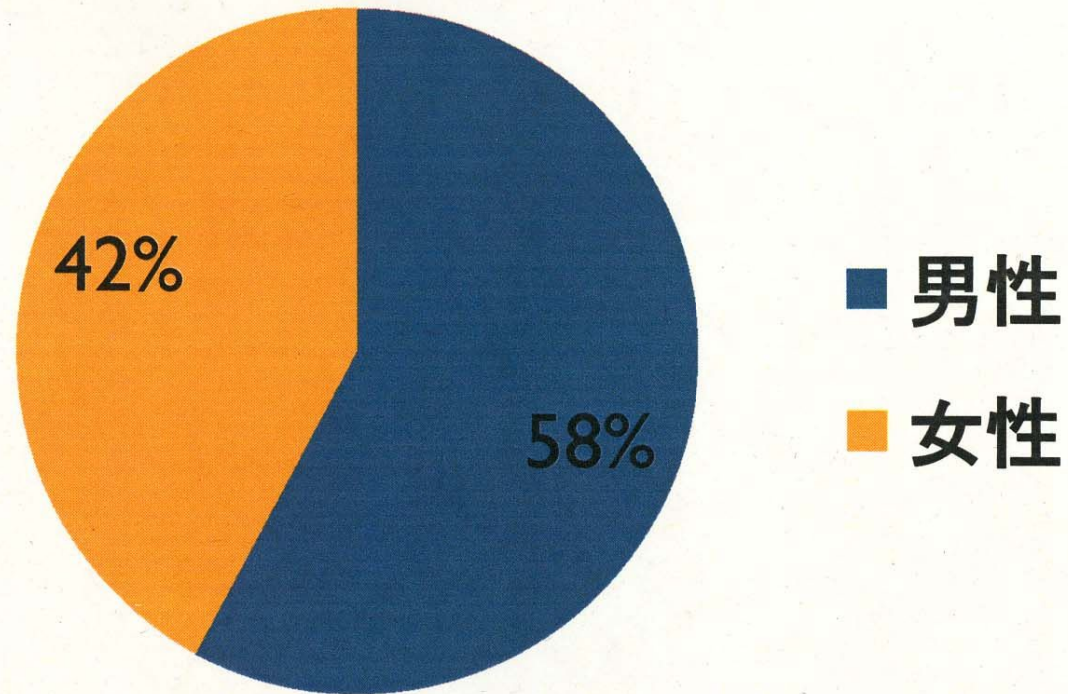
当院の肺癌手術症例も増加中

57



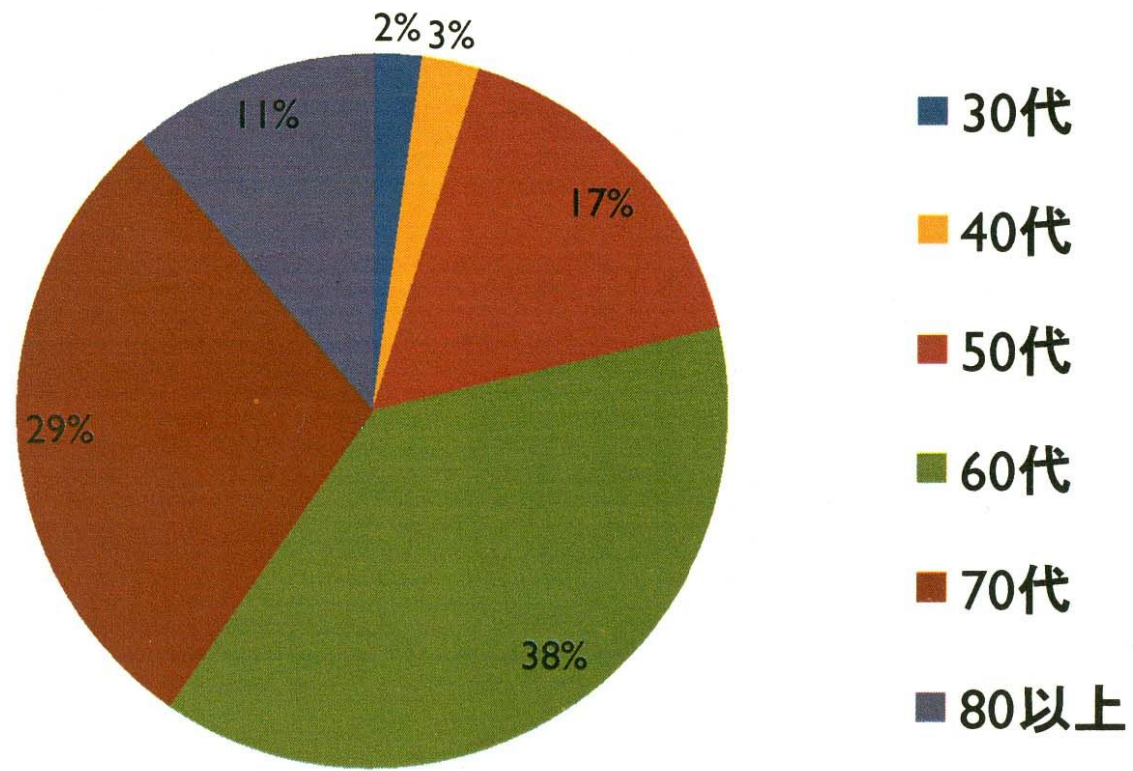
女性の肺癌は少なくない

58



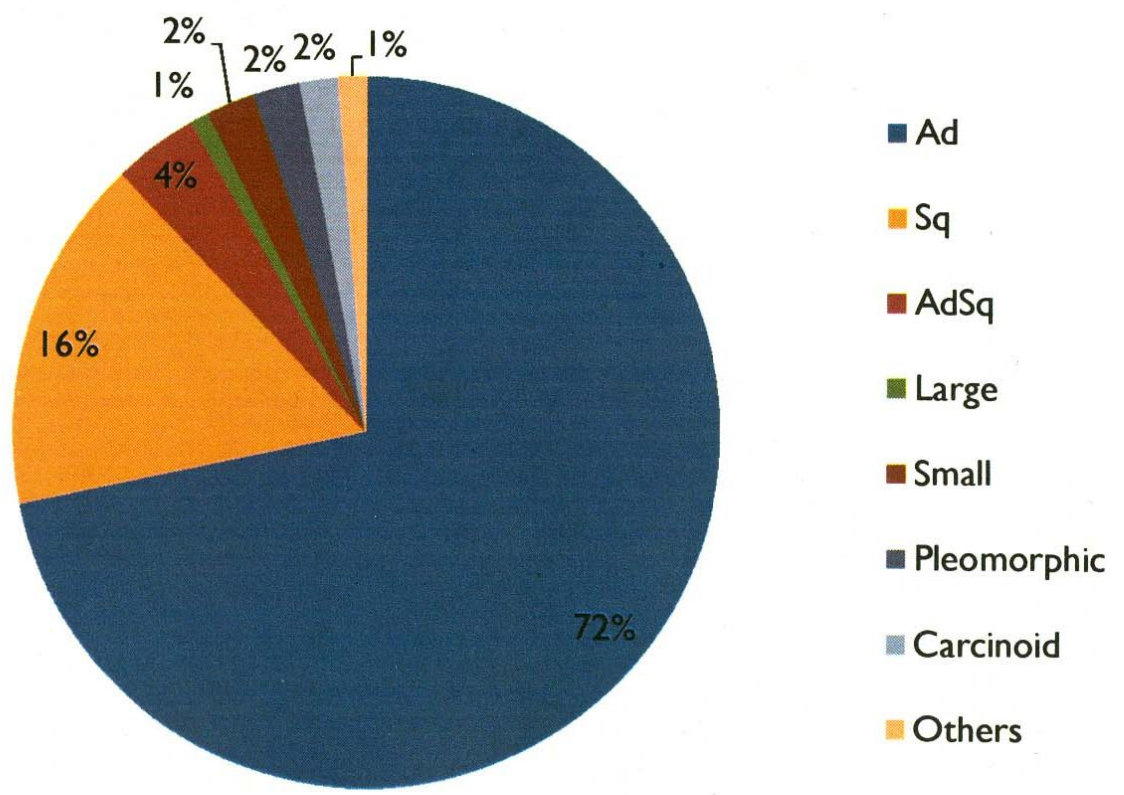
59

高齢者肺癌が増えている



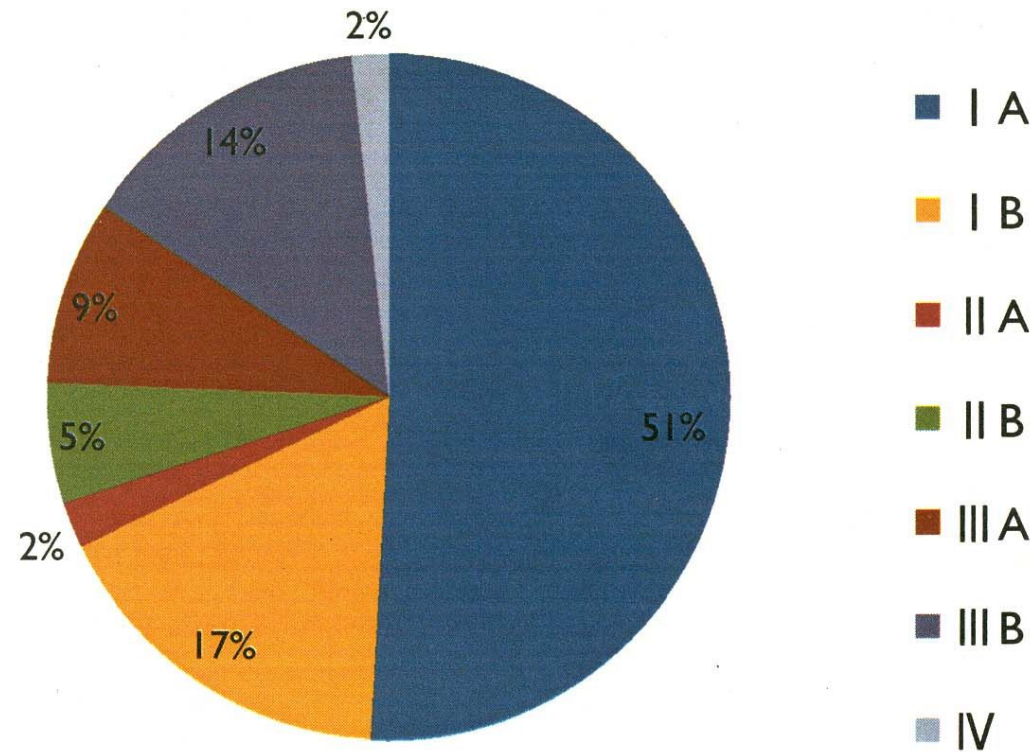
60

腺癌が増えている



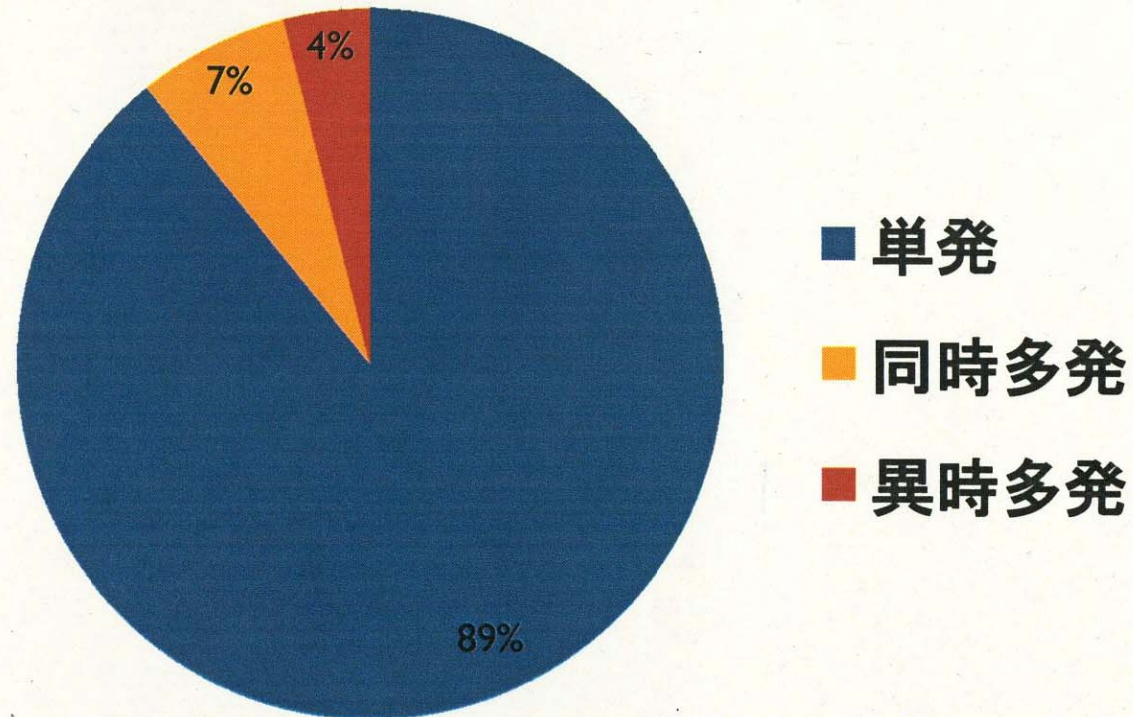
Stage I Aが増えている

(6)



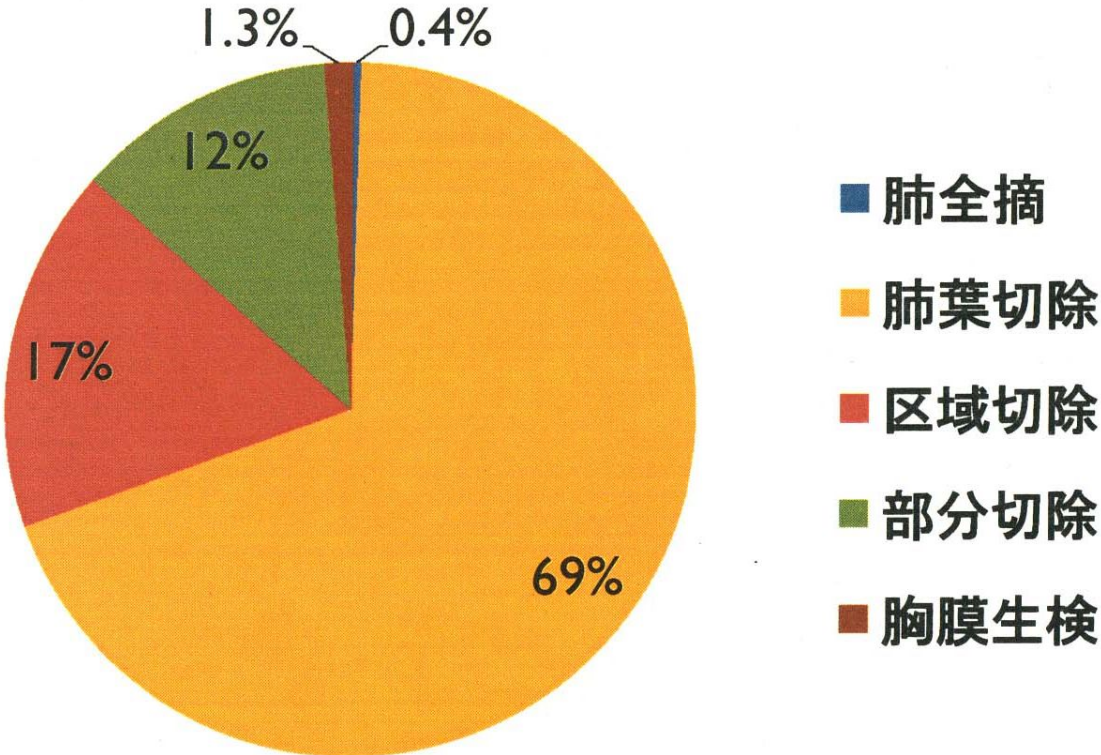
多発肺癌が増えている

62



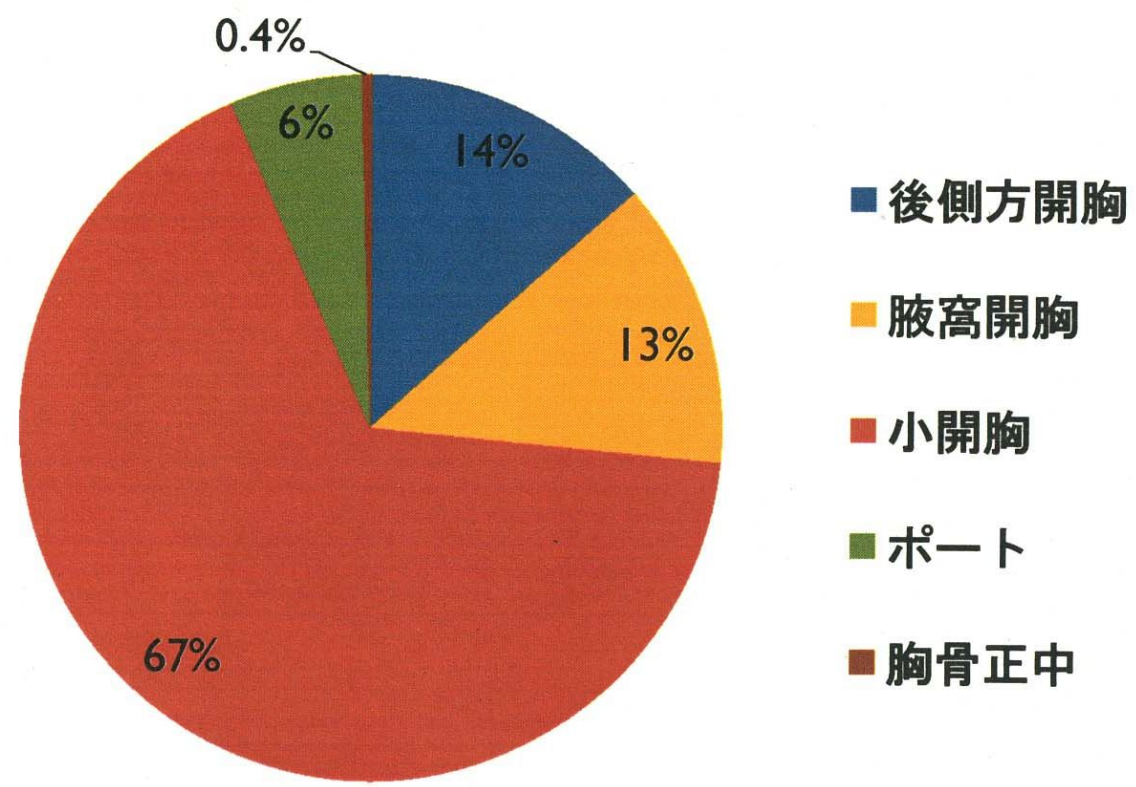
縮小手術が増えている

(13)



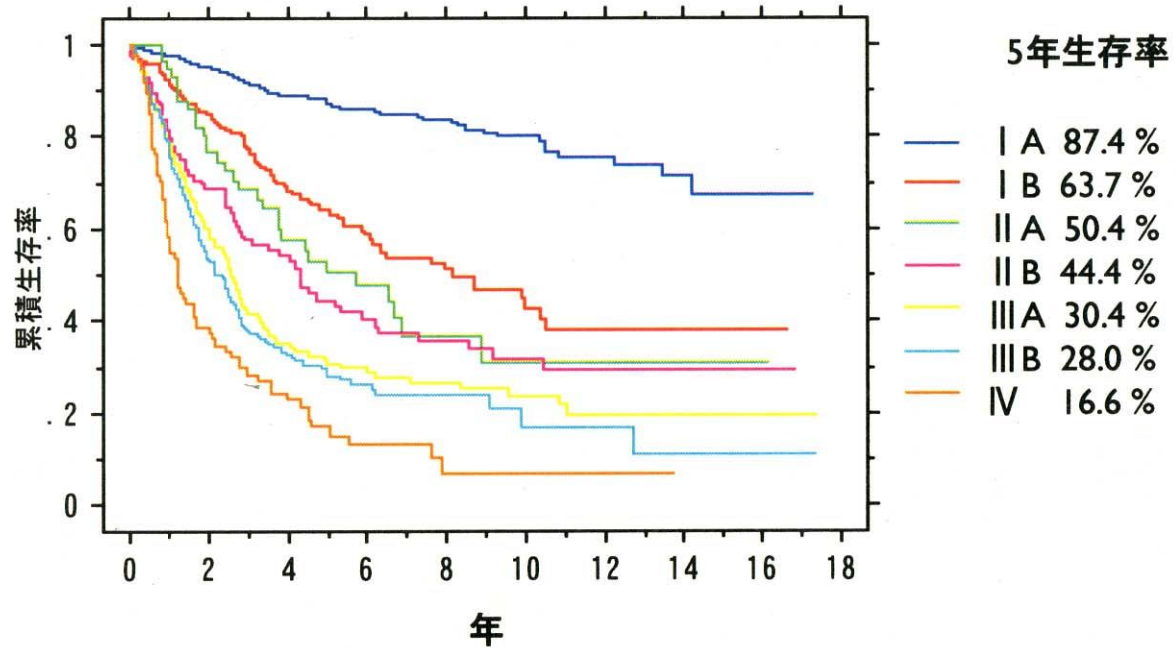
64

小開胸が増えている



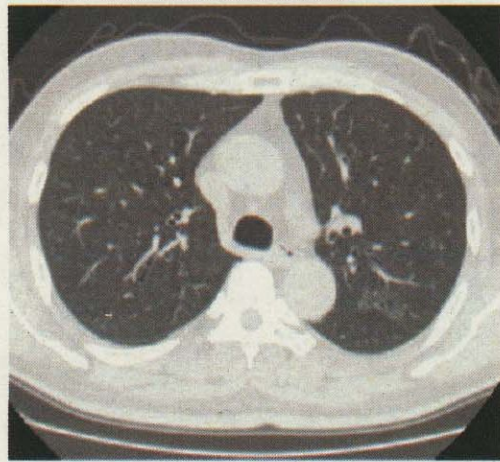
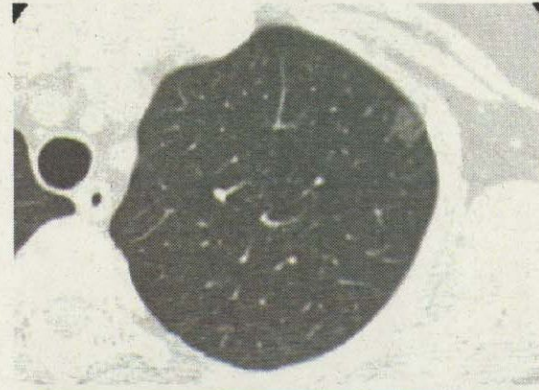
肺癌術後成績 (1992-2008, 2054例)

65



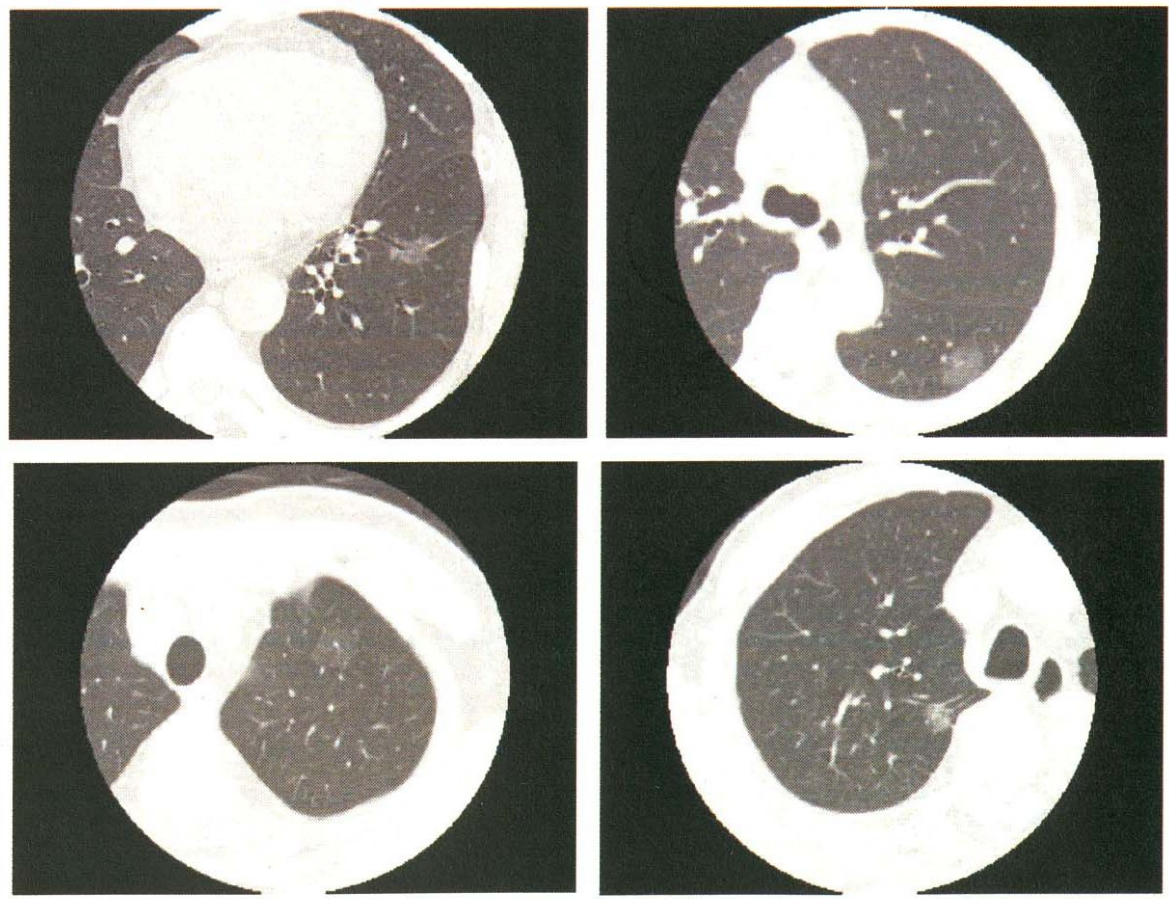
③こんな影は肺癌を疑おうー小さくならないGGO

66



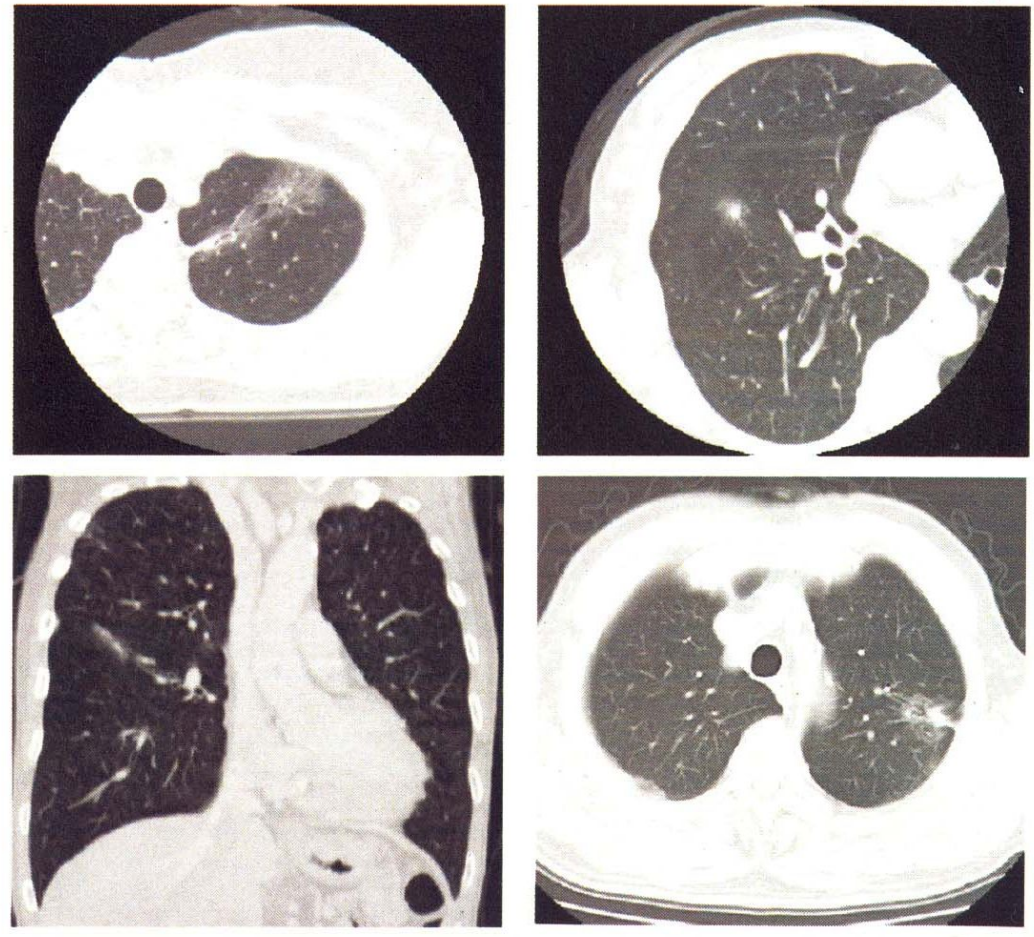
5.1

小さくならないGGOは肺癌を疑おう

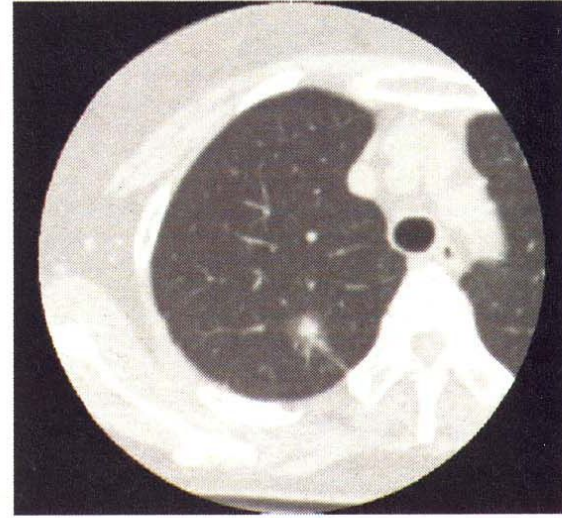
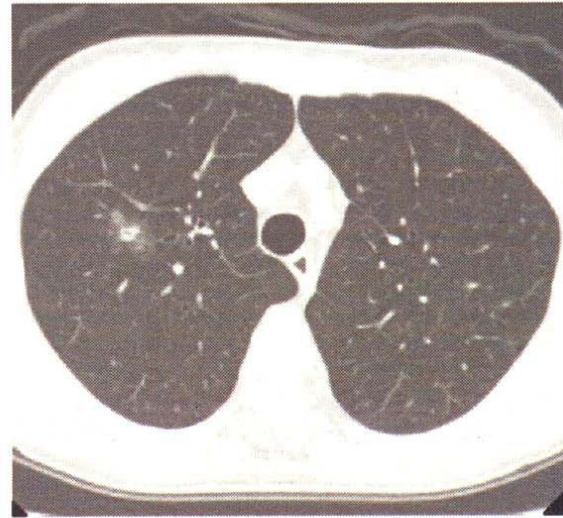
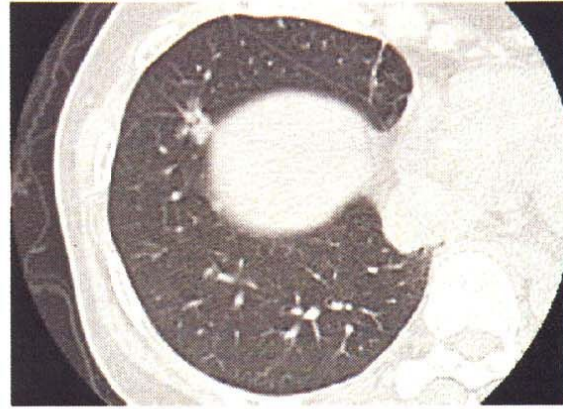


68

小さくならないmixed GGOは肺癌を疑おう



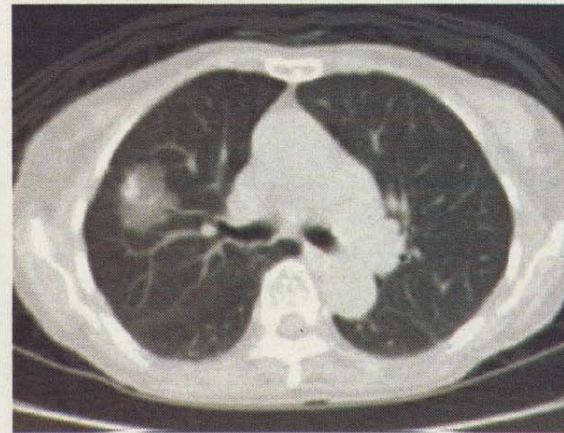
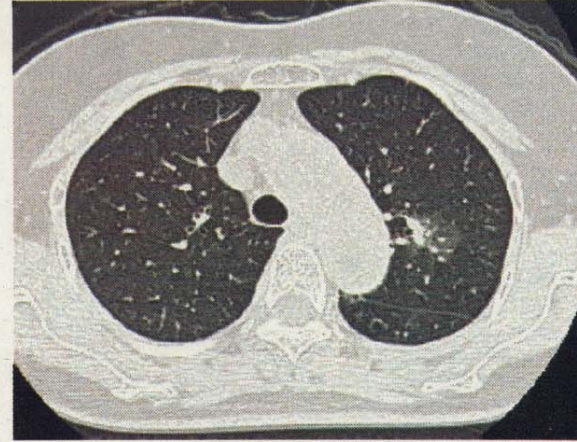
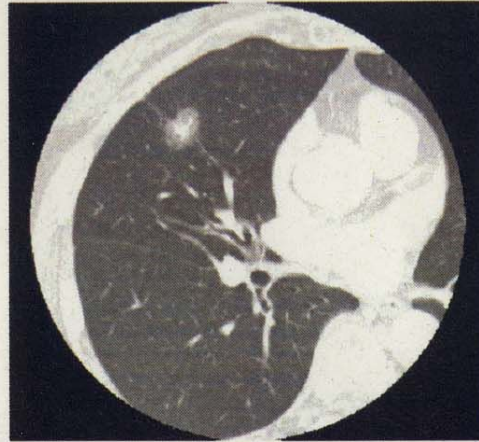
小さくならないmixed GGOは肺癌を疑おう



69

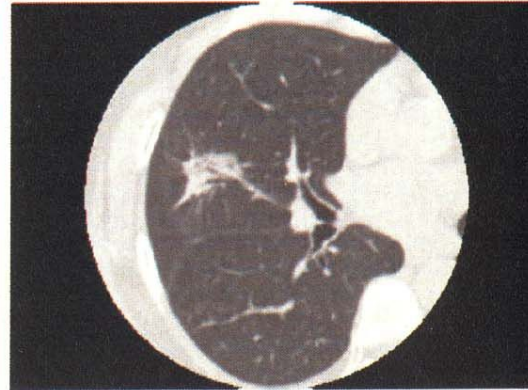
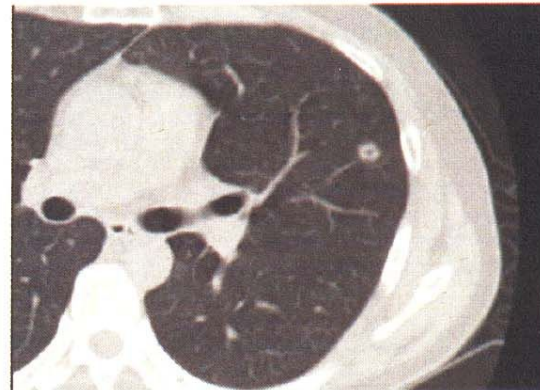
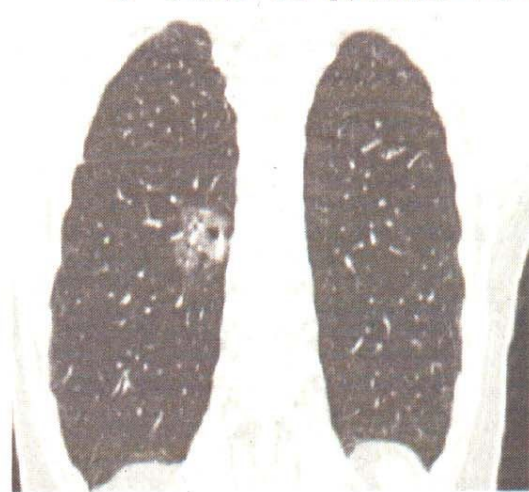
小さくならないmixed GGOは肺癌を疑おう

70



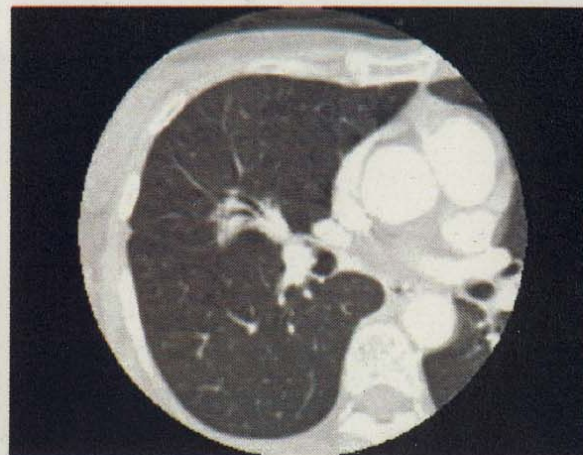
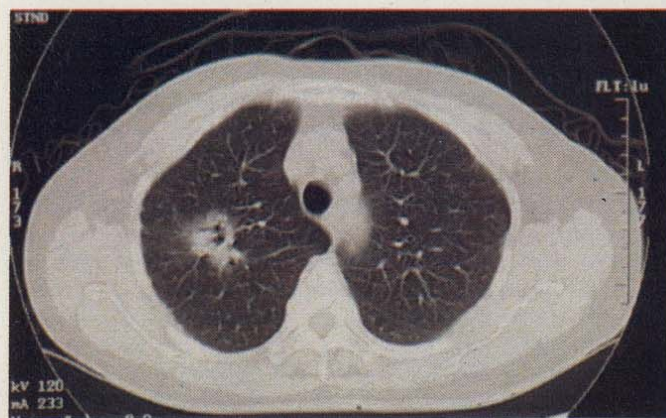
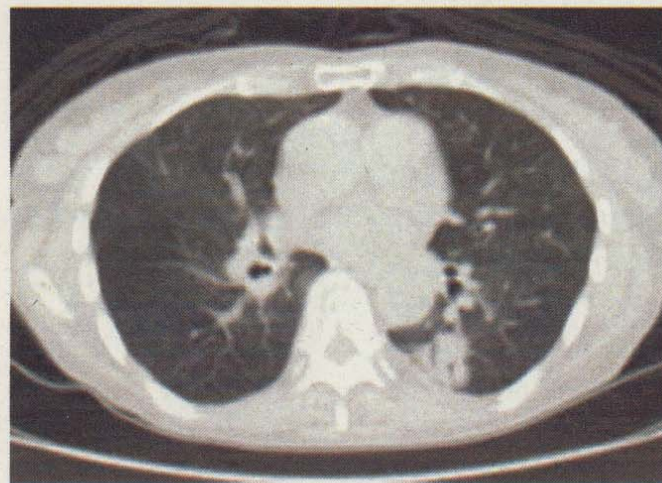
穴あき陰影は肺癌を疑おう

71



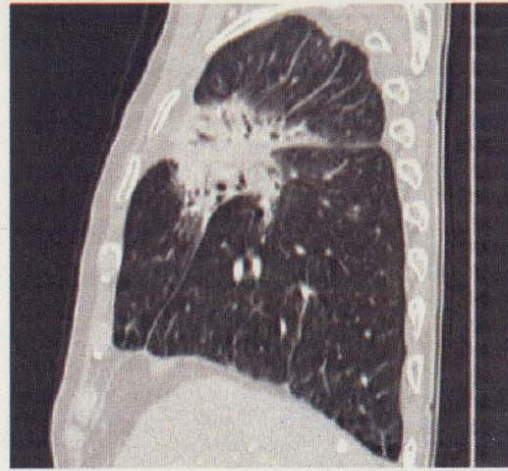
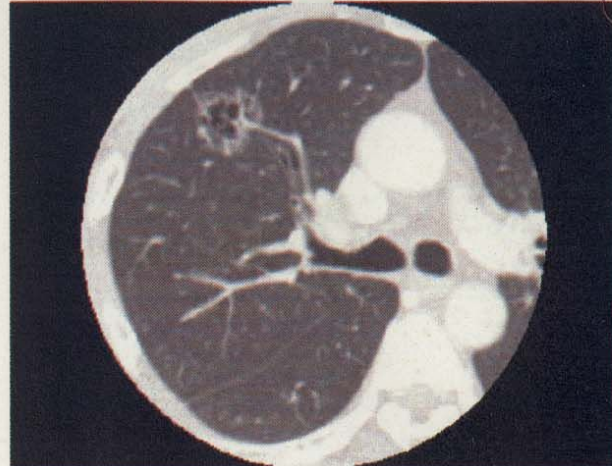
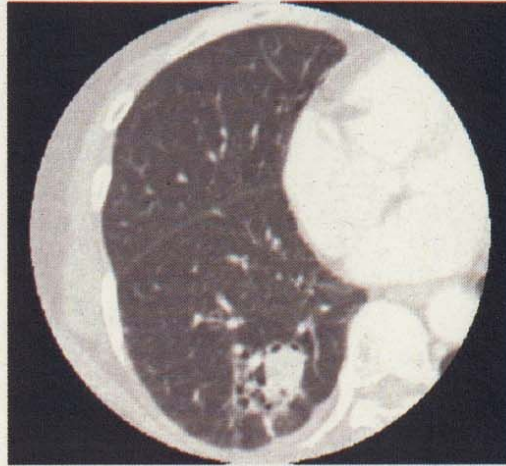
穴あき陰影は肺癌を疑おう

72



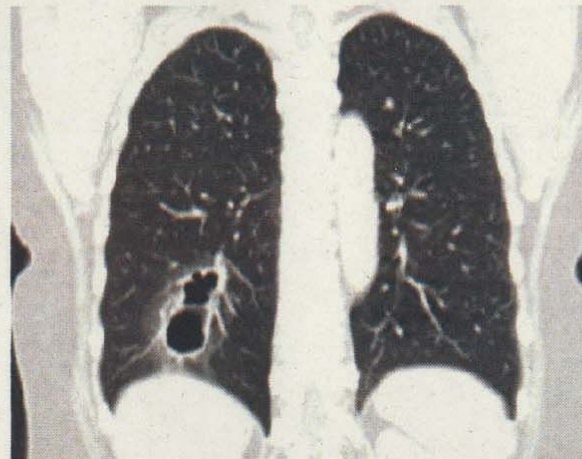
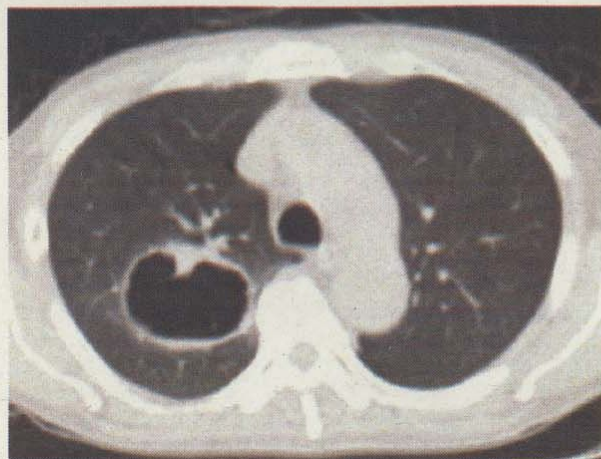
バブルな陰影は肺癌を疑おう

73



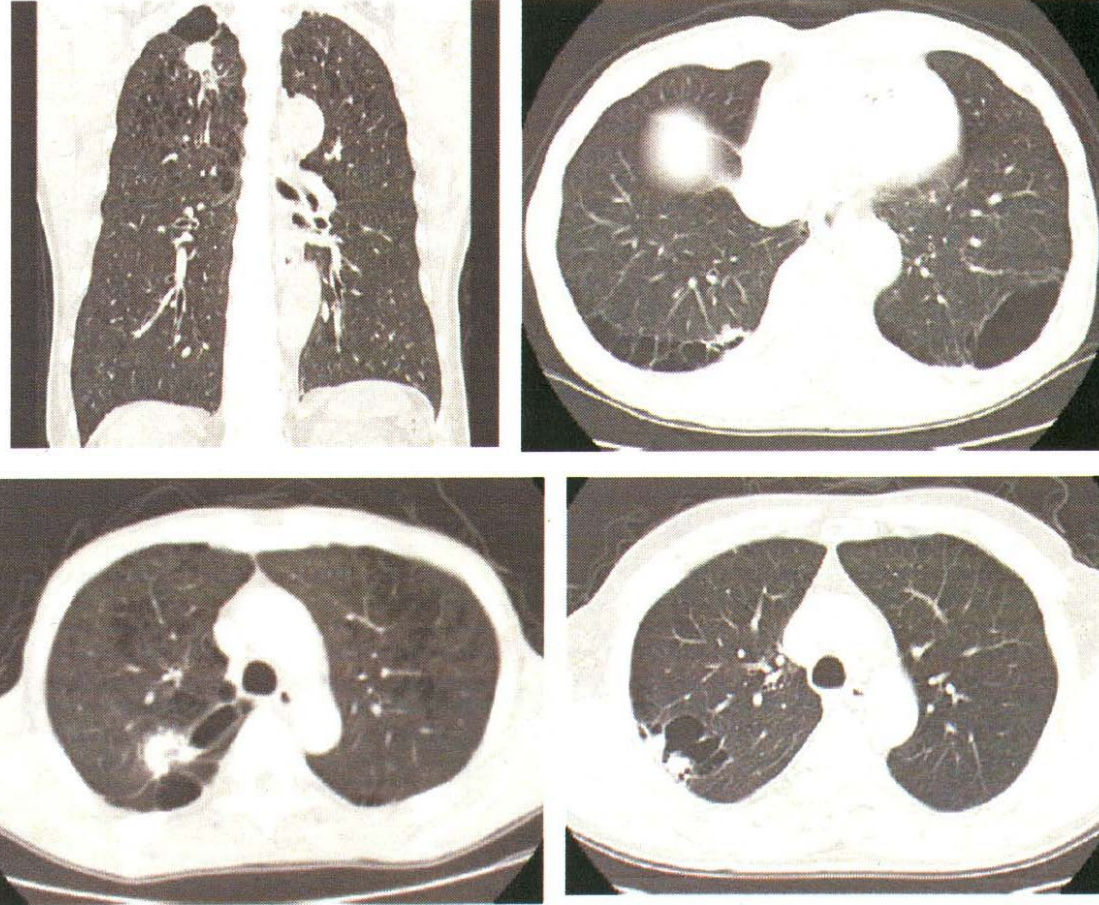
薄壁空洞陰影は肺癌を疑おう

74



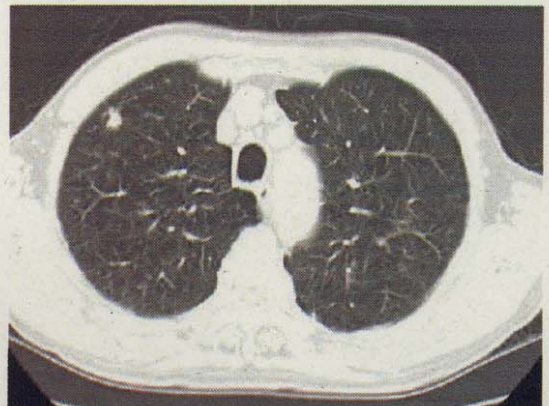
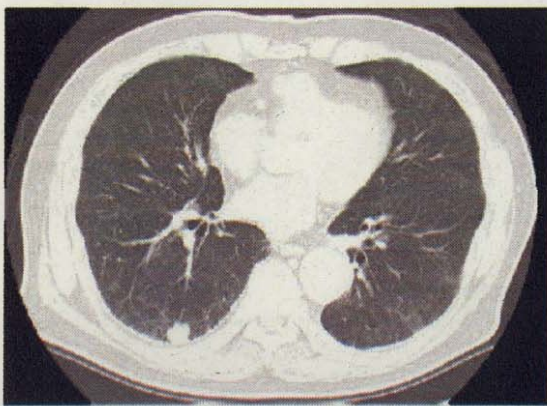
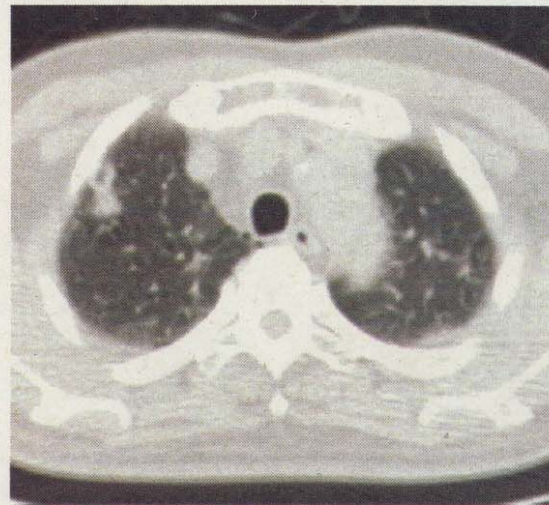
ブラに接する陰影は肺癌を疑おう

75



間質性肺炎にできた陰影は肺癌を疑おう

76



結 語

77

- ① 肺癌手術のバリエーション
☆テーラーメイドに最適な手術をお仕立ていたします。
- ② 手術症例からのフィードバック
☆治る肺癌が増え，進行癌にはあの手この手で治療します。
- ③ こんな影は肺癌を疑おう
☆「炎症」に見えても，肺癌を疑ってみることが重要。

78

おねがい

肺癌が増えている。
胸部単純XPではわからない肺癌が多い。
どこか気になればCTまでしてみる。
炎症っぽい陰影でも1度は再検してみる。
縮小しなければ一度ご紹介ください。
必要があれば責任を持って精査いたします。

79

K-net
医療者がん研修会
ここまできた肺癌治療

「肺がんの内科的治療の進歩」

広島市立広島市民病院
呼吸器内科
北口聡一

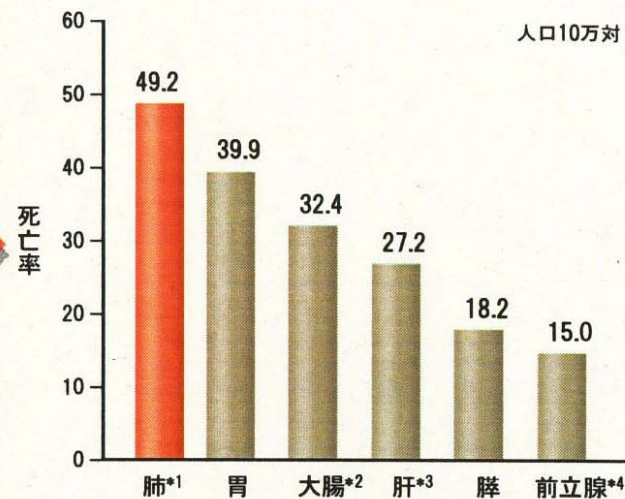
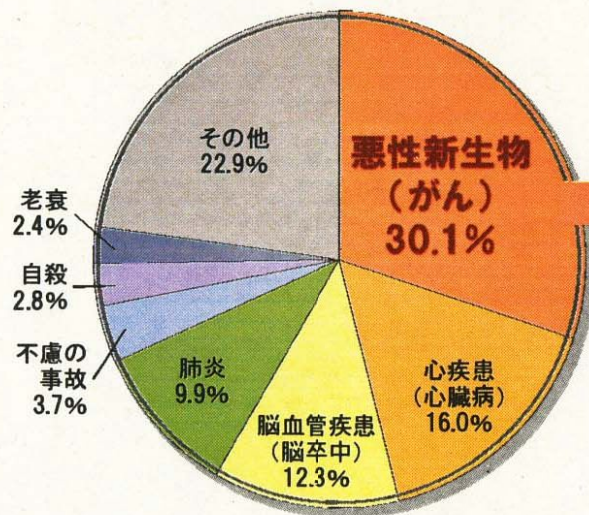
2009年7月23日

肺がんによる死亡率

AO

日本における死因の第1位は、「がん」です。
また、部位別がん死亡率の第1位は、「肺がん」です。

■ 主な死因別死亡数の割合(2005年)

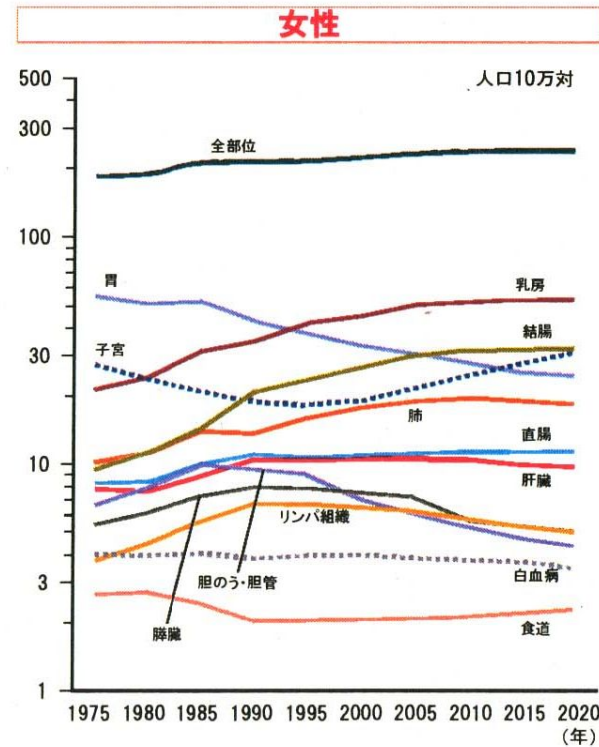
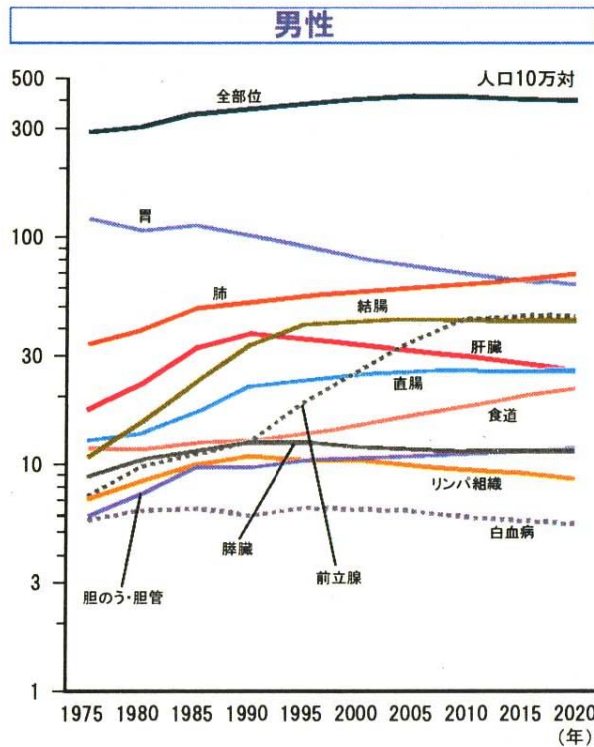


*1: 気管、気管支および肺の悪性新生物
*2: 結腸の悪性新生物、直腸S状結腸移行部および直腸の悪性新生物
*3: 肝および肝内胆管の悪性新生物
*4: 男子人口10万対

厚生労働省:平成17年人口動態統計

2020年までの部位別年齢調整罹患率の予測

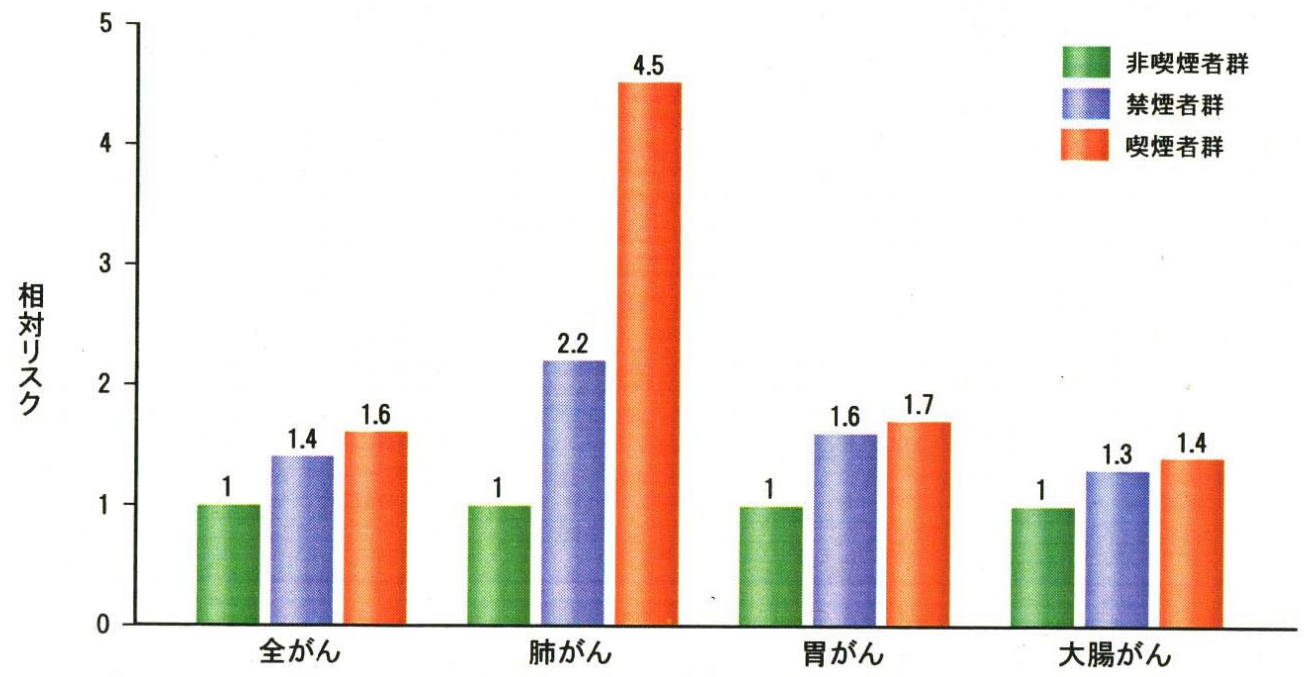
81



資料:大野ゆう子、中村 隆、他、日本のがん罹患の将来推計—ベイズ型ポワソン・コホートモデルによる解析に基づく2020年までの予測:がん・統計白書—罹患/死亡/予後/—2004. 大島 明ほか(編)篠原出版新社、p201-207, 2004.

A2

喫煙とがんの関係(男性)

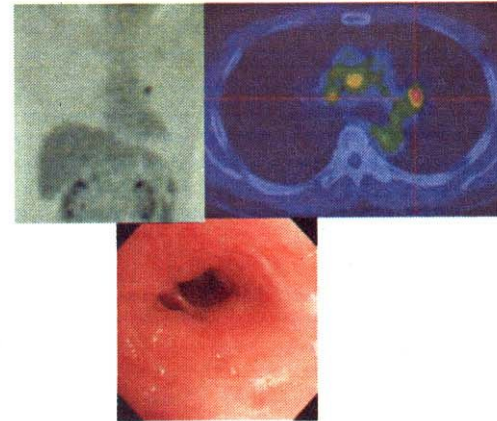


がんの統計2005年度版(財団法人がん研究振興財団発行)より

検査と診断法

A3

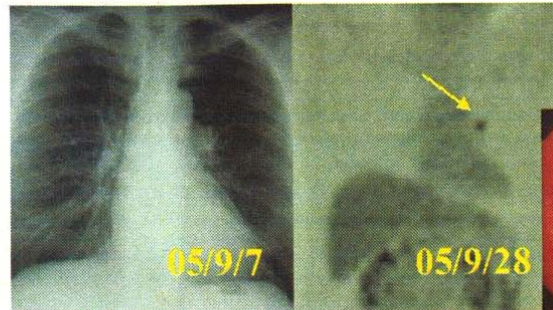
- 1) 問診、理学的所見
- 2) 画像診断: 好発転移部位に注意(肺、脳、肝、副腎、骨)
 - 胸部レントゲン
 - 胸腹部CT(造影)
 - 頭部MRI(造影)
 - PET
 - 骨シンチ
- 3) 組織検査
 - 喀痰細胞診
 - 気管支鏡検査
 - 経皮的(CT下)針生検
 - 縦隔鏡検査
 - 胸腔鏡検査



原発巣検索 (occult lung cancer?)

Male 48 y.o. Well diff. Squamous cell carcinoma
pT1N1M0 Stagella

84



喀痰細胞診: Class V

他院CT: 正常 □ 原発不明!

□ (当科紹介)

BF: LtB3入口部発赤、粗造

同部位細胞診: Class V

(Squamous cell carcinoma)

CT: 左B3b壁肥厚、内腔狭小

左肺門9mm腫瘤リンパ節腫大?

PET: B3入口部に一致する高集積

縦隔リンパ節腫大



CT&PETで左上葉S3及び周囲リンパ節への転移と
診断し2005/10/19 左上葉切除+ND2a隔清



B3a-cの気管支粘膜を置換して増生する扁平上皮癌及び
No13,14:リンパ節転移
No4,5,9,10,11:リンパ節転移
なし

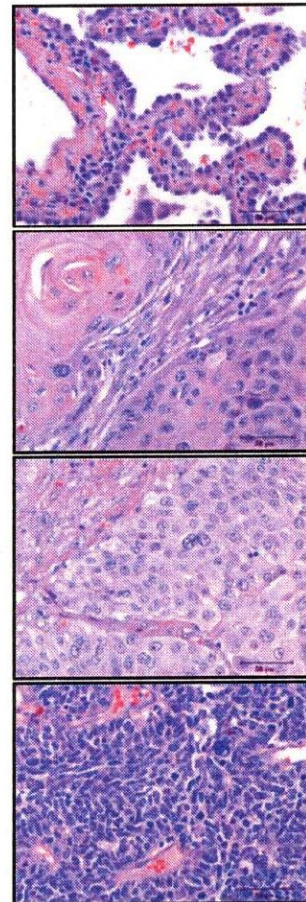
リンパ節

迅速な対応が必要な肺癌診断にPETは便利検査

AS

肺癌の組織型分類

- 腺癌 50-60%
- 扁平上皮癌 20-30%
- 大細胞癌 5-10%
(大細胞神経内分泌腫瘍)
- 小細胞癌 15%



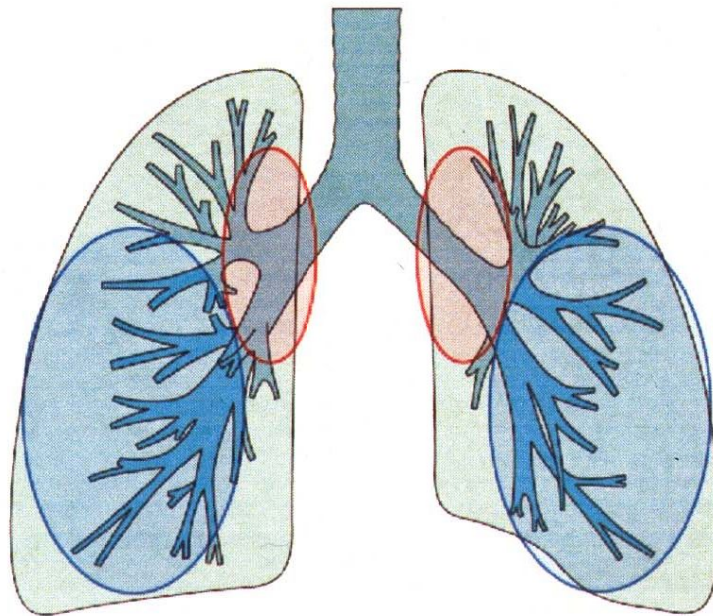
非小細胞肺癌

(治療が
小細胞癌と
異なる。)

A6

肺がんの発生部位とタイプ

がんができた場所による分類



【肺門型(中心型)】

肺の入り口(肺門)近くにできたもの
特徴:喫煙との関連が多い
血痰が出ることもある

このタイプの組織型に多いのは
扁平上皮がん 小細胞がん

【肺野型(末梢型)】

肺門から遠いところ(肺野)にできたもの
特徴:喫煙との関連が少ない
自覚症状が出にくい

このタイプの組織型に多いのは
腺がん 大細胞がん

組織型別臨床、病理学的特徴

①

組織型	発生部位	増殖速度 (DT)	転移形成	治療反応性	
				抗癌薬	放射線
腺癌	末梢	ゆるやか (4-36ヵ月)	多	低	低
扁平上皮癌	中枢	比較的速い (3-4ヵ月)	比較的少	中等度	中等度
大細胞癌	末梢	比較的速い	多	低	低
小細胞癌	中枢	速い (3-8ヵ月)	非常に多	高	高

DT: doubling time

肺癌：TNM分類



原発腫瘍(T)

TX:細胞診のみ陽性

T1:腫瘍の最大径 ≤ 3 cm

T2:腫瘍の最大径 > 3 cm

主気管支への進展が気管分岐から ≥ 2 cm

臓側胸膜への浸潤、部分的な無気肺

T3:胸壁・横隔膜・心膜・縦隔胸膜への浸潤

主気管支への進展が気管分岐部から < 2 cm

一側全肺の無気肺

T4:縦隔・心膜・大血管・気管分岐部・気管・食道・

椎骨への浸潤、同一肺葉内に存在する腫瘍結節

悪性胸水

肺癌：TNM分類

19

所属リンパ節転移(N)

N1: 同側気管支周囲、同側肺門

N2: 同側縦隔、気管分岐部

N3: 対側縦隔または対側肺門、斜角筋前
または鎖骨上窩

遠隔転移(M)

M1: 遠隔転移、複数の肺葉の腫瘍結節

病期の決定

90

原発巣(T)、リンパ節への転移(N)、遠隔転移(M)のそれぞれの状況を確認後、それらを組み合わせることによって病期を判断します。





■ 病期の分類表

潜伏癌	TX	N0	M0
0期	Tis	N0	M0
I A期	T1	N0	M0
I B期	T2	N0	M0
II A期	T1	N1	M0
II B期	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A期	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1/N2	M0
III B期	Tは関係なし	N3	M0
	T4	Nは関係なし	M0
IV期	Tは関係なし	Nは関係なし	M1

参考: 肺癌取扱い規約 2003年10月【改訂第6版】

非小細胞肺癌の治療概論

91

病期	基本治療	追加治療
IA IB IIA IIB IIIA (N2 single)	手術 	なし 術後補助化学療法 
IIIA IIIB	胸部放射線 + 化学療法 	
IIIB (胸水、対側肺門) IV	化学療法 	

92

非小細胞肺がんを使用する抗がん剤

1960年代

1990年代

2000年以降

殺細胞性抗腫瘍剤 (Cytotoxic agents)

プラチナ製剤

Cisplatin

Carboplatin

Vindesine

Irinotecan

Mitomycin C

Gemcitabine

Etoposide

Vinorelbine

TS-1

Amrubicine

Paclitaxel

Pemetrexed*

UFT

Docetaxel

分子標的薬

Gefitinib

Erlotinib

Bevacizumab*

*承認の可能性のある未承認薬

43

プラチナ製剤

(CDDP=シスプラチン、CBDCA=カルボプラチン)

- ❁ DNAの架橋形成を介して細胞死
- ❁ 固形癌併用化学療法の中心的薬剤
- ❁ CDDP:腎障害予防に大量の補液(2L以上の尿)、
- ❁ CBDCA: CDDPより少し効果が劣るが、
消化器症状、腎毒性が少ないため汎用

タキサン系 Paclitaxel:Taxol タキソール

- イチイ科の植物の針葉から抽出
- 微小管重合促進→細胞分裂を停止
- 副作用:急性過敏性反応ステロイド, 抗ヒスタミン, H2-blockerの前投与必要(3時間投与)
骨髄抑制、末梢神経障害、脱毛、嘔心、期外収縮
- 奏効率:単剤で30%、CBDCAとの併用で30-50%
- CBDCA+Paclitaxel:忍容性高い、現在の標準的治療
- Platelet-sparing effect:CBDCAの血小板減少の緩和

タキサン系

Docetaxel:Taxotere タキソテール

95

- ❁ 効果機序はタキソールと同じ
- ❁ 副作用: 骨髄抑制、脱毛、末梢神経障害
嘔心、浮腫、過敏反応
- ❁ Second-lineの単剤治療が効果
60mg/m²で投与、奏効率:19%
生存期間の延長と良好なQOL保てる
- ❁ 高齢者の治療成績が、VNRに勝る。

ビンカルカロイド系 Vinorelbine (VNR): ナベルビン

96

- ❁ ニチニチソウから抽出 微小管の重合阻害
- ❁ 単剤かCDDPとの併用で投与
- ❁ 単剤投与: 70歳以上高齢者NSCLC(非小細胞肺癌)の標準的治療 奏効率29%
25mg/m² 2投1休 3週間ごと治療
高齢者やpoorPS(2)のNSCLC治療に有効

97

Gemcitabine(GEM):ジエムシタビン

- ❁ DNA合成阻害
- ❁ 本邦ではNSCLCと膵癌、胆道癌で承認
- ❁ 副作用:脱毛少ない
- ❁ 奏効率:単剤:12%、CDDP+GEM:42%
CBDCA+GEM:30%(血小板減少目立つ)
- ❁ 単剤は毒性低く、高齢者向けの治療

9A

トポイソメラーゼ I 阻害剤 Irinotecan(CPT-11): イリノテカン:カンプト

- ❁ 喜樹(中国原産)より抽出、日本で開発
- ❁ I型topoisomeraseの作用阻害→DNA合成阻害
- ❁ 副作用: 下痢(注意!)、骨髄抑制(好中球減少)
- ❁ 小細胞癌のED例に、CDDP+CPT-11が
CDDP+VP-16より生存期間延長
CDDP+CPT-11: 奏効率84%
生存期間中央値: 12.8ヶ月

日本では、CDDP+CPT-11が、EDの標準的治療法。

アントラサイクリン系 Amrubicin (AMR) アムルビシン=カルセト

99

- ❁ ドキソルビシンより抗腫瘍効果高い、心毒性低い
- ❁ 副作用：骨髄抑制強い、脱毛、嘔心、嘔吐
- ❁ 単回投与より連日投与で抗腫瘍効果高い
- ❁ 進展型(ED)小細胞肺癌で45mg/m²、
❁ 3日間連続、3週間投与、奏効率79%、
CR 15.2%、MST11.7ヶ月→有望な薬。
- ❁ 再発小細胞肺癌で用いることが多い。
- ❁ 日本で開発、投与が簡単

抗癌剤の副作用

100

- 骨髄抑制(白血球(好中球)減少症、貧血
血小板減少症) Febrile neutropenia (FN: 発熱
性好中球減少症)
- 嘔心、嘔吐(セロニン受容体拮抗剤で対処)
- 脱毛、末梢神経障害
- 消火器症状(便秘、下痢)
- 肺毒性(間質性肺炎)、肝腎機能障害
- 過敏反応(気管れん縮、血圧低下、発疹:パクリタキセル)

非小細胞肺癌の化学療法 (初回治療)

(10)

初回化学療法は、
プラチナ製剤(シスプラチン、カルボプラチン)

+

1990年代登場の5薬剤
(イリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、ビルルビン)

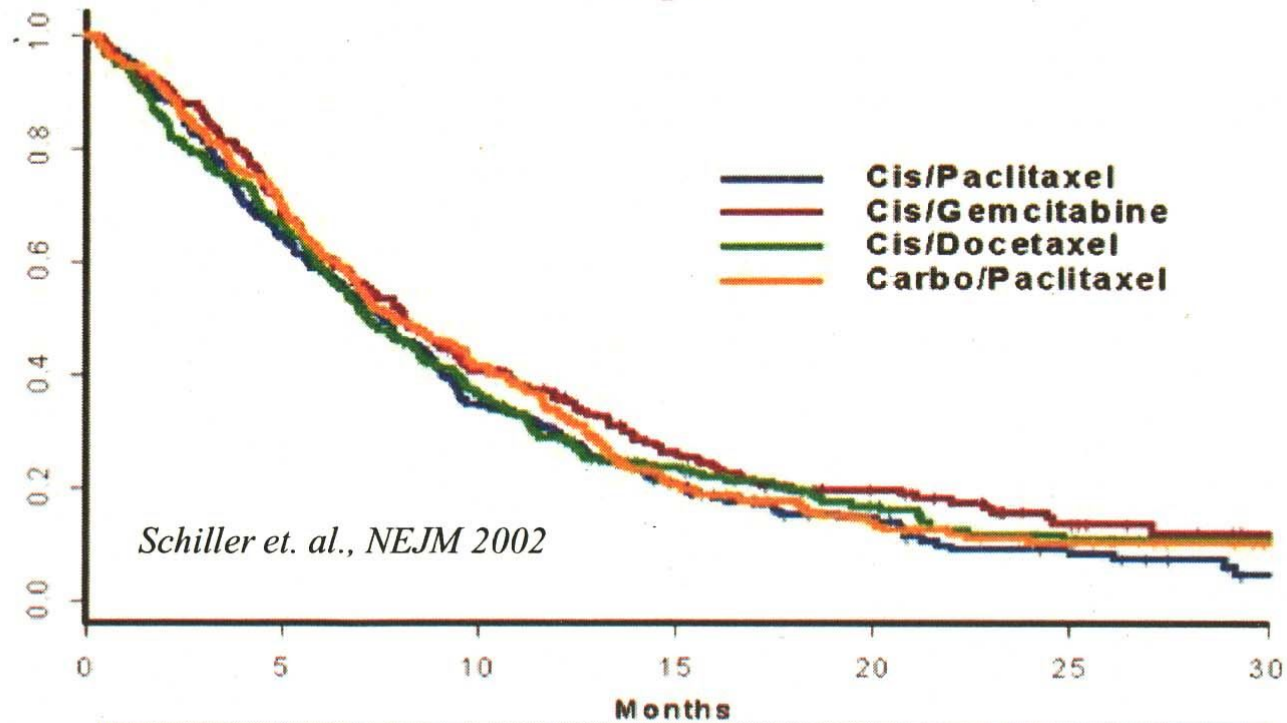
この2剤併用が標準的化学療法

進行非小細胞肺癌の治療は限界に達したのか？

102

米国での進行非小細胞肺癌に対する大規模な無作為比較試験

Survival by Treatment Group Stage IV



プラチナ系+新規抗がん剤の組み合わせであれば、生存率はどれも同じ
つまり、どれを用いてもよい。

103

非小細胞肺癌に対するプラチナ製剤＋新規抗癌剤の比較
(E1594試験) Stage IIIB-IV

	奏効率(%)	MST(月)	1生率(%)	2生率(%)
CDDP +PTX	21	7.8	31	10
CDDP+DTX	17	7.4	31	11
CDDP+GEM	22	8.1	36	13
CBDCA+PTX	17	8.1	34	11

(Schiller JH et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. N Engl J Med 346:92, 2004)

奏効率、生存率に有意な差はみられなかった

用語解説

- Progression free survival (PFS)

(104)

無増悪生存期間

治療開始日(登録日)から増悪か死亡のうち早い方までの期間

- Over all survival (OS)

生存期間:起算日は同上で死亡までの期間

Median Survival Time (MST): 生存期間中央値

Kaplan-Meier法で描出した生存曲線において、

起算日から数えて、生存割合(生存率)が初めて50%を下回る

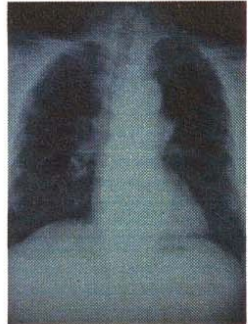
時点までの期間

- Response rate: 奏効率

腫瘍が半分以下(RECISTでは長径が70%)となる患者割合

症例:69歳 男性 肺癌(腺癌)T1N3M0 StageIIIB
200Y/1/5~CBDCA+Weekly Paclitaxel 6コース施行
ほぼ完全寛解(CR)

200X/12/15

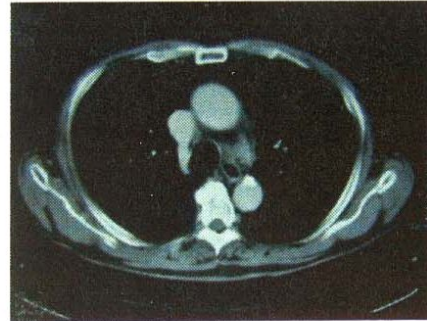
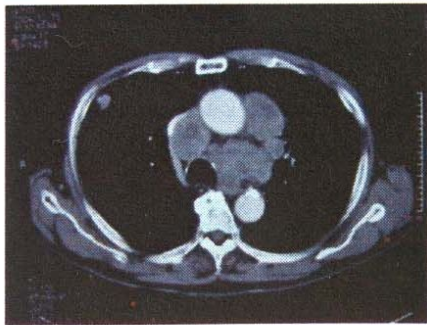


高度の縦隔
リンパ節腫張

200Y(翌年)/09/01



リンパ節は
著明に縮小
肺野病変消失



新薬Pemetrexed(アリムタ)の登場

- アリムタ(ペメトレキセドナトリウム水和物)は、TS,DHFR,GARFT等の複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害し、プリン及びピリミジン・ヌクレオチドのde novo合成を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する葉酸代謝拮抗薬。
- 効果が従来の抗がん剤と劣らず、副作用が軽い。
- セカンドライン、ファーストライン、今後維持療法として上記理由で重宝される可能性高い。

107

再発NSCLCに対するpemetrexed vs. DTXの比較試験

N Hanna, JCO 2004

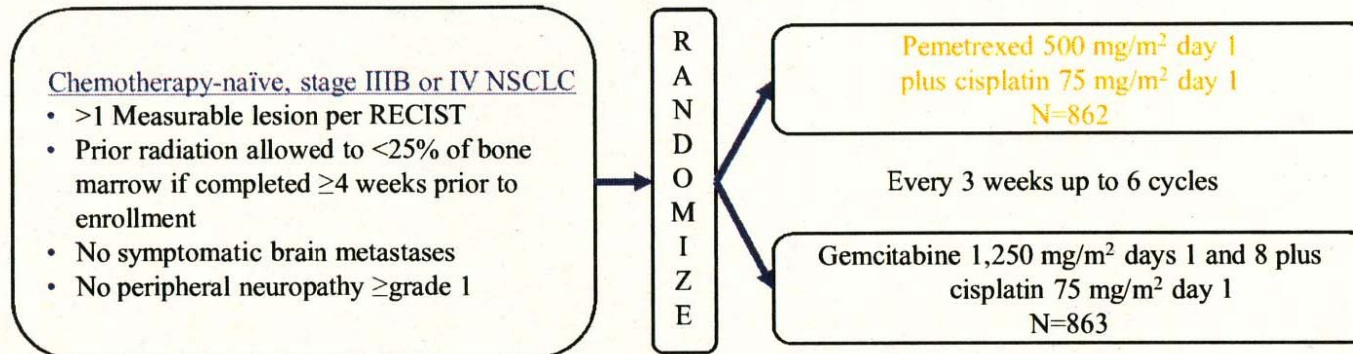
	pemetrexed群	DTX群	有意差
患者数	283	288	
奏効率 (%)	9	9	
MST (月)	8.3	7.9	なし
PFS (月)	2.9	2.9	なし
1年生存率 (%)	30	30	なし
毒性 (%)			
Gr.>3好中球減少	5	40	あり
発熱性好中球減少	2	13	あり
脱毛	6	38	あり

結論: セカンドラインは、pemetrexedが適する

注: 本試験で非劣勢は証明されていない

Phase III Trial: Pemetrexed/Cisplatin vs Gemcitabine/Cisplatin in Advanced NSCLC

108



Primary endpoint: OS

Secondary endpoints: response rate, duration of response (DOR), PFS,
time to progression, time to treatment failure, toxicity

今後腺癌、大細胞癌の1stline で Pemetrexed/ Cisplatinが大切な治療となる可能性が高い。

Pemetrexed/Cisplatin vs Gemcitabine/Cisplatin: Results

(109)

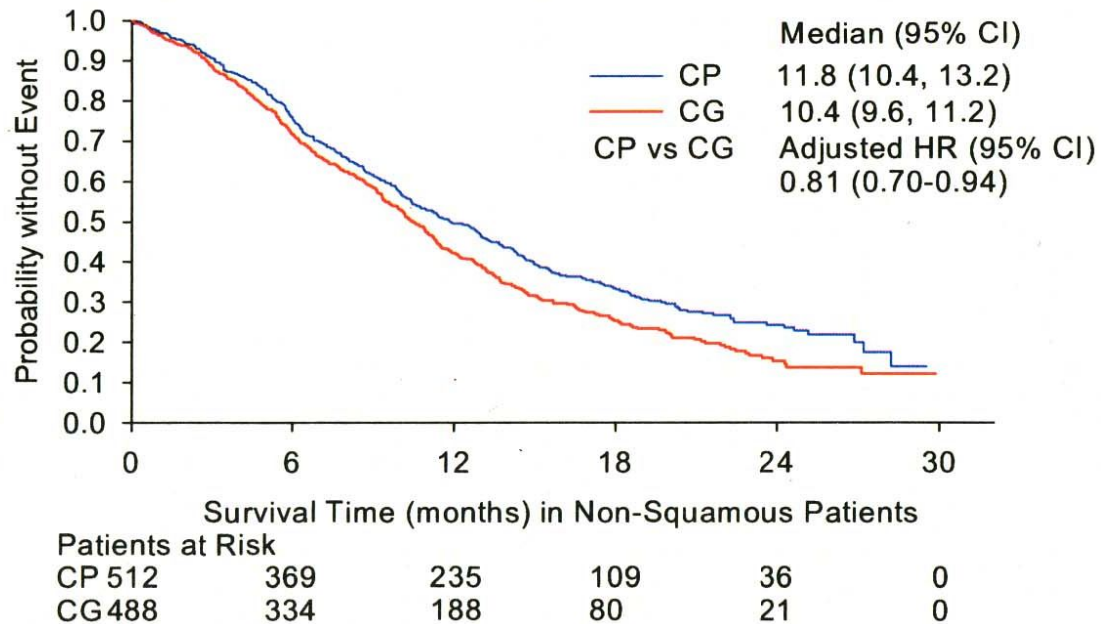
Endpoint	Pem/Cisplatin	Gem/Cisplatin	P Value or HR (95% CI)
ORR	30.6%	28.2%	P=0.312
DOR, mos	4.50	5.09	P=0.198
Median PFS, mos	4.8	5.1	HR=1.04 (0.94-1.15)
Median PFS, mos (adeno or large cell carcinoma)	5.3	4.7	HR=0.90 (0.79-1.02)
Median OS, mos	10.3	10.3	HR=0.94 (0.84-1.05)
Median OS, mos (adeno or large cell carcinoma)	11.8	10.4	HR=0.81 (0.70-0.94) P=0.03
Median OS, mos (squamous cell carcinoma)	9.36	10.84	HR=1.3 P=0.05

Scagliotti. *IASLC*. 2007.

110

Cis/Pem vs Cis/Gem in First-line NSCLC

Overall Survival: Adenocarcinoma or Large Cell



腺癌、大細胞癌では有意にCis/Pemの方が生存率がよかった。

Scagliotti GV et al, Presented at 12th World Conference on Lung Cancer: Sept 5, 2007; Seoul, Korea.

Pemetrexed/Cisplatin vs Gemcitabine/Cisplatin: Toxicity



Grade 3/4 Event, %	Pem/Cisplatin N=839	Gem/Cisplatin N=830	P Value
Neutropenia	15.1	26.7	<0.001
Anemia	5.6	9.9	0.001
Thrombocytopenia	4.1	12.7	<0.001
Leucocytes	4.8	7.6	0.019
Febrile neutropenia	1.3	3.7	0.002
Alopecia (any grade)	11.9	21.4	<0.001
Nausea	7.2	3.9	0.004
Vomiting	6.1	6.1	1.000
Fatigue	6.7	4.9	0.143
Dehydration (any grade)	3.6	2.0	0.075
Any transfusion	16.4	28.9	<0.001
RBCtransfusions	16.1	27.3	<0.001

Scagliotti. *IASLC*. 2007.

副作用はCis/Pemが有意に少なかった

非小細胞肺癌におけるPemetrexed

112

ペメトレキセドは、多数の標的を持ち、広範に効果を示す可能性を持つ葉酸代謝拮抗剤である。

2nd lineとしてのペメトレキセドは、非小細胞肺癌において、ドセタキセルと同等の効果とより安全性を有する治療法である。

非小細胞肺癌において1st lineとしてのペメトレキセド+シスプラチンは、シスプラチン+ジェムシダビン治療と同様の効果と、より安全性を有する治療法である。

以前の2つの無作為第III相試験では、組織型の違いで、ペメトレキセドの効果は異なっていた。

1st lineと2nd line両者の効果と、その安全性から、我々は、ペメトレキセドが、非小細胞肺癌の維持療法として適していると評価した。

maintenance therapy (維持療法)

従来の抗がん剤は、全身倦怠感や骨髄抑制などの副作用が強く、そもそも、継続治療は困難であった。4-6クール実施して。その後、PD (Progressive disease) になるまで経過をみるのが通常であった。

最近の抗がん剤は、毒性が弱く、通常れじめの抗がん剤ちりょうのあとに継続して投与することが可能となってきた。

肺癌診療ガイドライン2005版

114

初回化学療法は3-6コース行うよう勧められる。
(グレードB)

初回化学療法は、最大限6コースまでとするの
が、推奨される。(グレードB)

必要以上に化学療法を続行することは、
化学療法の蓄積毒性を増加させる。

進行非小細胞肺癌における維持療法

115

1st lineのプラチナベースの2剤併用抗癌剤治療の最適回数は4-6サイクルとされている。

上記治療の回数を増やすとPFS(無増悪生存期間)が改善したとする報告があるが、有意差はなかった。

1st lineに引き続いてすぐの、維持療法が、PFS(無増悪生存期間)を改善させたとする報告が最近でてきている。

116

Maintenance therapy for NSCLC: Is this a new paradigm?

Nasser Hanna, MD
Indiana University

117

Maintenance Pemetrexed Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC: A Phase III Study in NSCLC

C.P. Belani¹, T. Brodowicz^{2, 3}, T. Ciuleanu^{3, 4}, J.H. Kim⁵,
M. Krzakowski^{3, 6*}, E. Laack⁷, Y.L. Wu⁸, P. Peterson⁹,
K.Krejcy¹⁰, C. Zielinski^{2, 3}

¹Penn State Hershey Cancer Institute, Hershey, PA, USA;

²Medical University, Vienna, Austria; ³Central European Cooperative Oncology Group (CECOG);

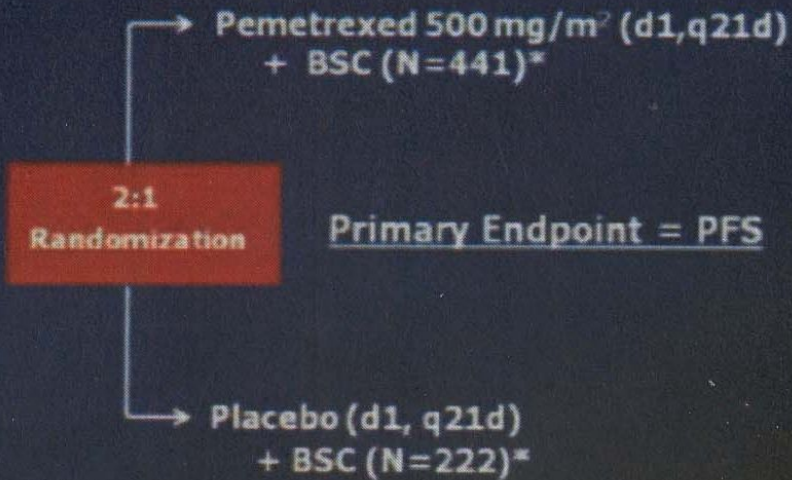
⁴Institutul Oncologic I Chiricuta, Cluj, Romania; ⁵Yonsei Cancer Center, Seoul, Korea; ⁶Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center & Institute Of Oncology, Warsaw, Poland; ⁷Cancer Center, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Germany; ⁸Guangdong General Hospital, Guangzhou, China; ⁹Eli Lilly and Co. IN, USA; ¹⁰Lilly Regional Operations, Vienna, Austria

11/8

Study Design

Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Phase III Trial

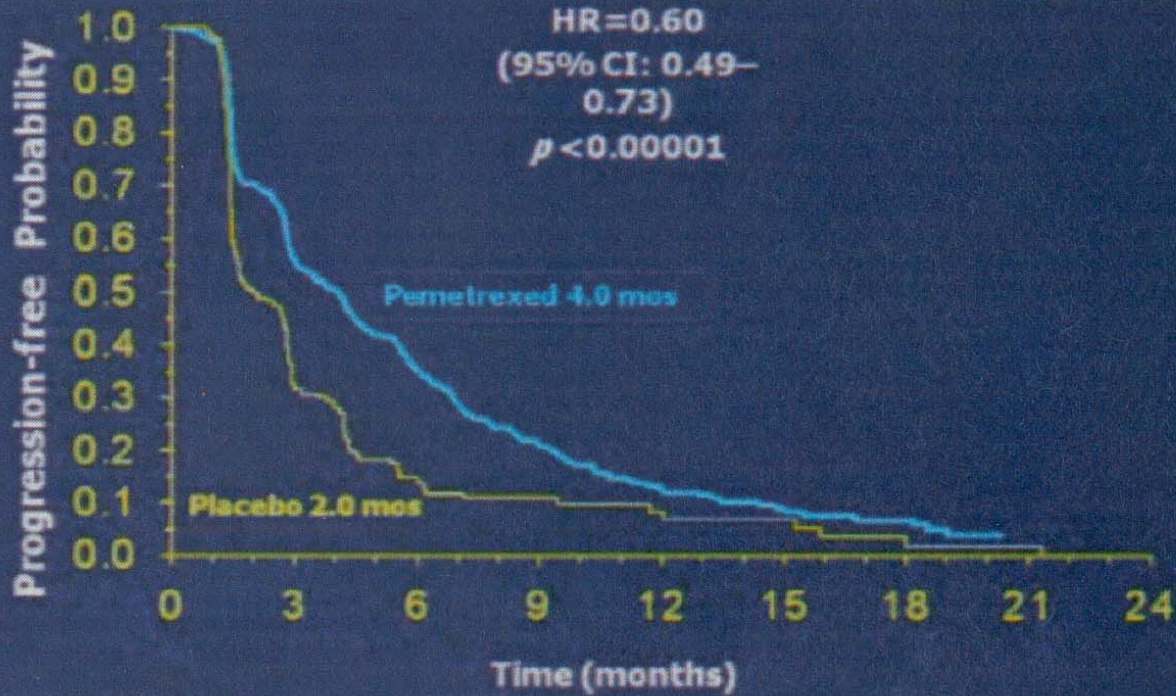
- Stage IIIB/IV NSCLC
- ECOG PS 0-1
- 4 prior cycles of gem, doc, or tax + cis or carb, with CR, PR, or SD
- Randomization factors:
 - gender
 - PS
 - stage
 - best tumor response
 - non-platinum drug
 - brain mets



* B₁₂, folate, and dexamethasone given in both arms

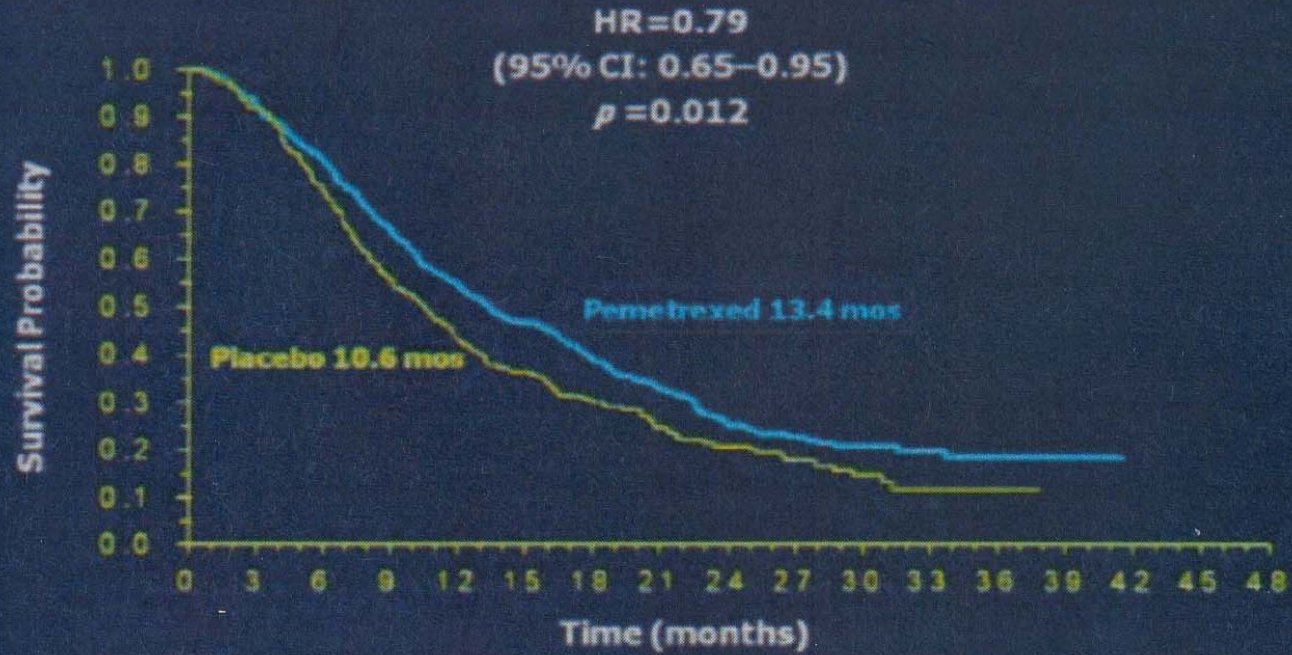
Progression-free Survival

119



Overall Survival (N = 663)

120

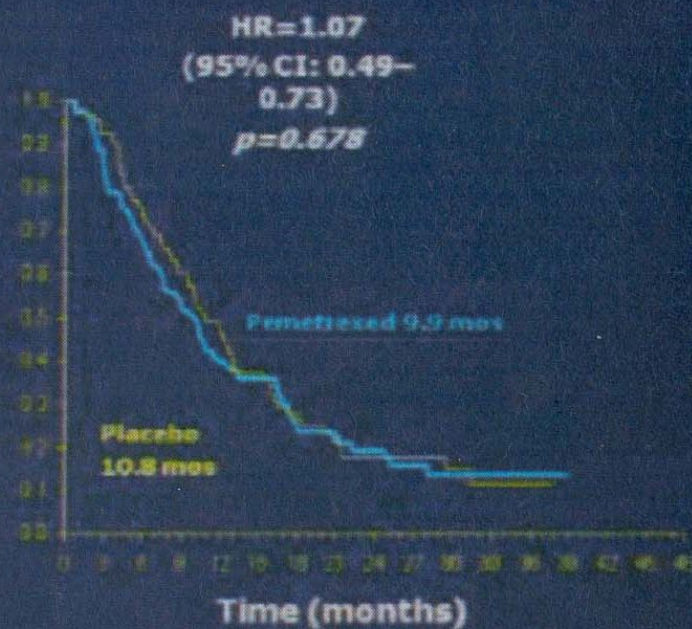
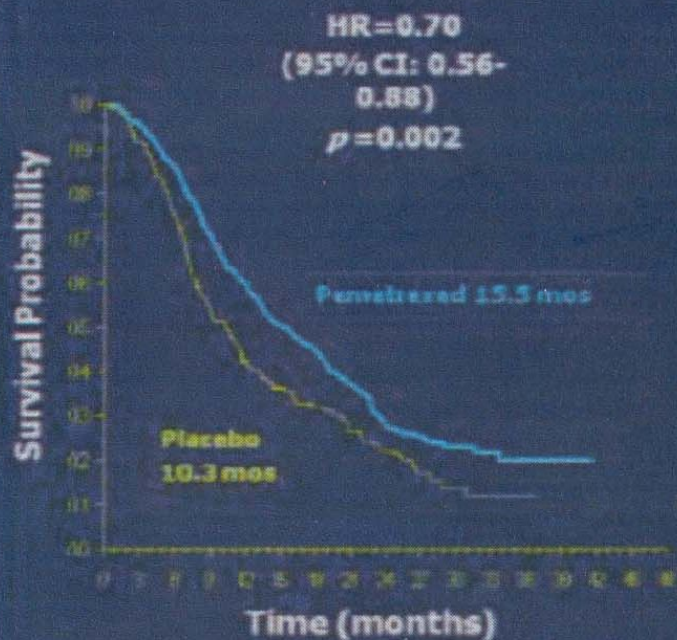


(121)

Overall Survival by Histology

Non-squamous (n=481)

Squamous (n=182)



122

Efficacy by Histologic Groups

Histology Groups	Median OS, mos			Median PFS, mos		
	Pem	Plac	P-value (HR)	Pem	Plac	P-value (HR)
Non-squamous (n=481)	15.5	10.3	0.002 (0.70)	4.4	1.8	<0.00001 (0.47)
Adeno (n=329)	16.8	11.5	0.026 (0.73)	4.6	2.7	<0.00001 (0.51)
Large cell (n=20)	8.4	7.9	0.964 (0.98)	4.5	1.5	0.104 (0.40)
Other (n=133)	11.3	7.7	0.025 (0.61)	4.1	1.6	0.0002 (0.44)
Squamous (n=182)	9.9	10.8	0.678 (1.07)	2.4	2.5	0.896 (1.03)

There was a statistically significant treatment-by-histology interaction with both PFS ($P=0.036$) and OS ($P=0.033$)

アリムタ維持療法結論

(123)

アリムタ維持療法群は、PFS(無増悪生存期間)を優位に改善させた

OS(全生存期間は、とくに非扁平上皮癌で改善の傾向があった。

本試験は。アリムタが非扁平上皮癌で効果を示した3番目の無作為比較試験であった。

ペトレキセドの維持療法は忍容性が高い。

Conclusions on Living Better

124

- Maintenance therapy improve PFS
- Improved PFS alone is less meaningful unless it also results in
 - decreased cancer symptoms
 - complications
 - improved QoL
- AE's and SAE's increased with maintenance

125

So, what does this mean?

- Do **any** patients need maintenance Rx prior to disease progression? **Yes, some would benefit.**
- Do **all** patients require it? **Definitely NOT. Many patients will be over-treated unnecessarily**
- Many patients can still enjoy a treatment holiday, ~30% for several (3-6) months
- Frequent, close follow-up is **NECESSARY** to avoid losing the opportunity to treat patients
 - Interval of f/u depends on clinical presentation and the pace of disease
 - Initially should be done early, though, since most patients progress early

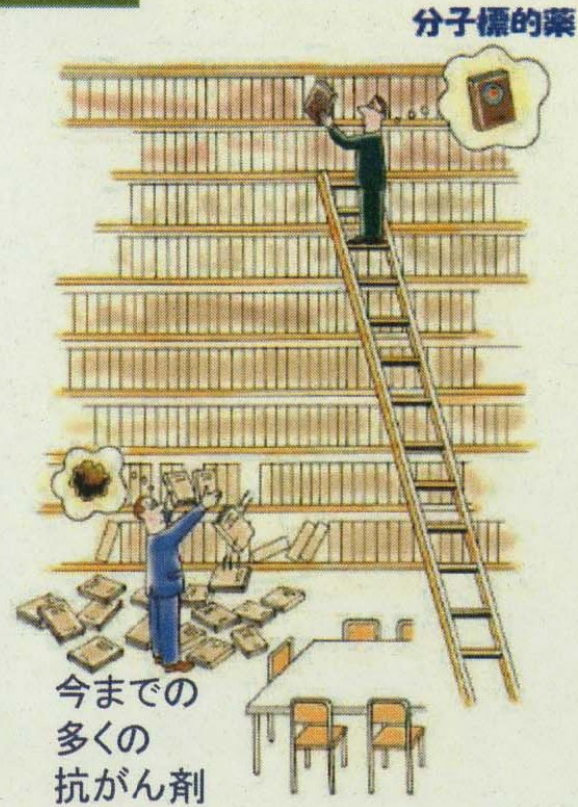
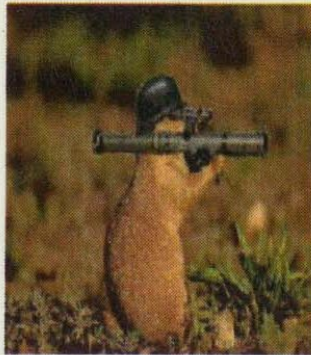
分子標的薬の登場

(126)

分子 = 遺伝子、蛋白質

標的

分子を狙い撃ち



127

イレッサ®の特徴

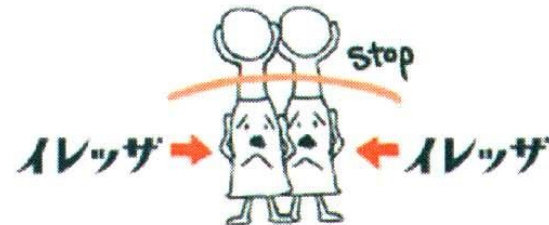
イレッサ®は「分子標的治療薬」と呼ばれるタイプのお薬です。

がん細胞は自分自身が増殖することで大きくなり、病気を悪化させます。



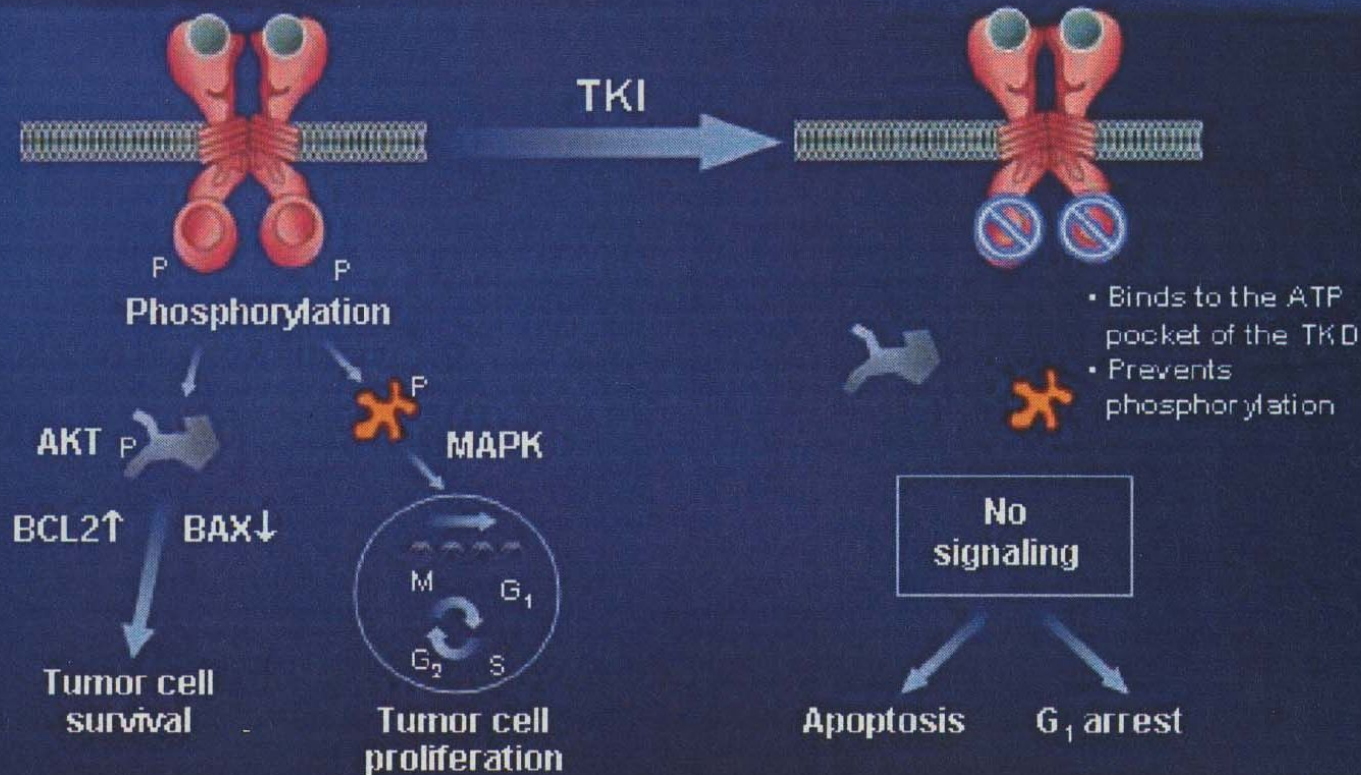
がん細胞の表面にはEGFR（上皮成長因子受容体）と呼ばれるタンパク質がたくさん発現していることが多く、このタンパク質からの信号が細胞内に伝わるとがん細胞が増殖します。

イレッサ®はがん細胞を直接攻撃するのではなく、この信号の伝達を止めることで、がん細胞の増殖を抑える、または、がんを小さくすると考えられています。詳細はまだわかりませんが、



Erlotinib: Mechanism of Action

128



TKI = tyrosine kinase inhibitor.

Data from Moyer et al. *Cancer Res.* 1997;57:4938.

129

Gefitinib (Iressa)

- 分子標的薬(上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害薬)
- コンセプト:細胞分裂を阻止して、SD(stable disease)を保つ
- 著効例あり(約2週間の早期で咳、痰自覚症状改善、縮小効果も)
- 治療開始の最初の4週間以内に約7割の症例で奏功(4ヶ月以内で100%)
- 非小細胞肺癌に対して約20%の有効率、しかし生存延長効果は東洋人のみ、既存の抗癌剤との相乗効果なし。
- 2nd line以後の使われ方が、認可されてる。
- 女性、非喫煙者、腺癌(細気管支肺胞上皮癌(BAC))、東洋人に効果。
- EGFRの遺伝子変異がイレッサの奏功と相関。
- 間質性肺炎は、要注意!!(5%が重症肺炎(2%が死亡)男性、喫煙者、肺線維症例がリスクファクター)皮疹も悩み
- 原則入院最低2週間
- くれぐれも十分なICが大切！必ず文章に残し同意書を得る)
- 同類のErlotinib(タルセバ)も登場。

EGFR変異とgefitinib,erlotonibの 治療効果

130

- EGFRのキナーゼ部位における後天的がん特異的変異(エクソン19,21)はgefitinibやerlotonibの奏効を予測する。変異陽性患者では80%近い奏効であった。ドセタキセル等の化学治療も奏効する可能性がある。
- 耐性遺伝子T790Mがあると、効きにくくなる。
- この2種類の変異は、臨床上の奏効因子(アジア人、女性、腺がん、非喫煙)において高頻度に認められた。
- EGFR増幅がgefitinibらの奏効に相関するとの報告もある。

(131)

IPASS (IRESSA Pan-Asia Study) 試験

進行NSCLC 腺癌・非喫煙/軽喫煙症例に対するPhase III 試験 (IPASS)



症例数: 1,217例(日本人は233例)

主な選択基準

化学療法治療歴なし	年齢 ≥ 18歳
腺癌症例	非喫煙者あるいは軽喫煙者
期待余命 ≥ 12週	WHO PS 0-2
測定可能病変を有する臨床病期 III B期/IV期	

【副次的評価項目】

- 奏効率
- 全生存期間
- QOL
- 肺癌関連症状
- 安全性および忍容性

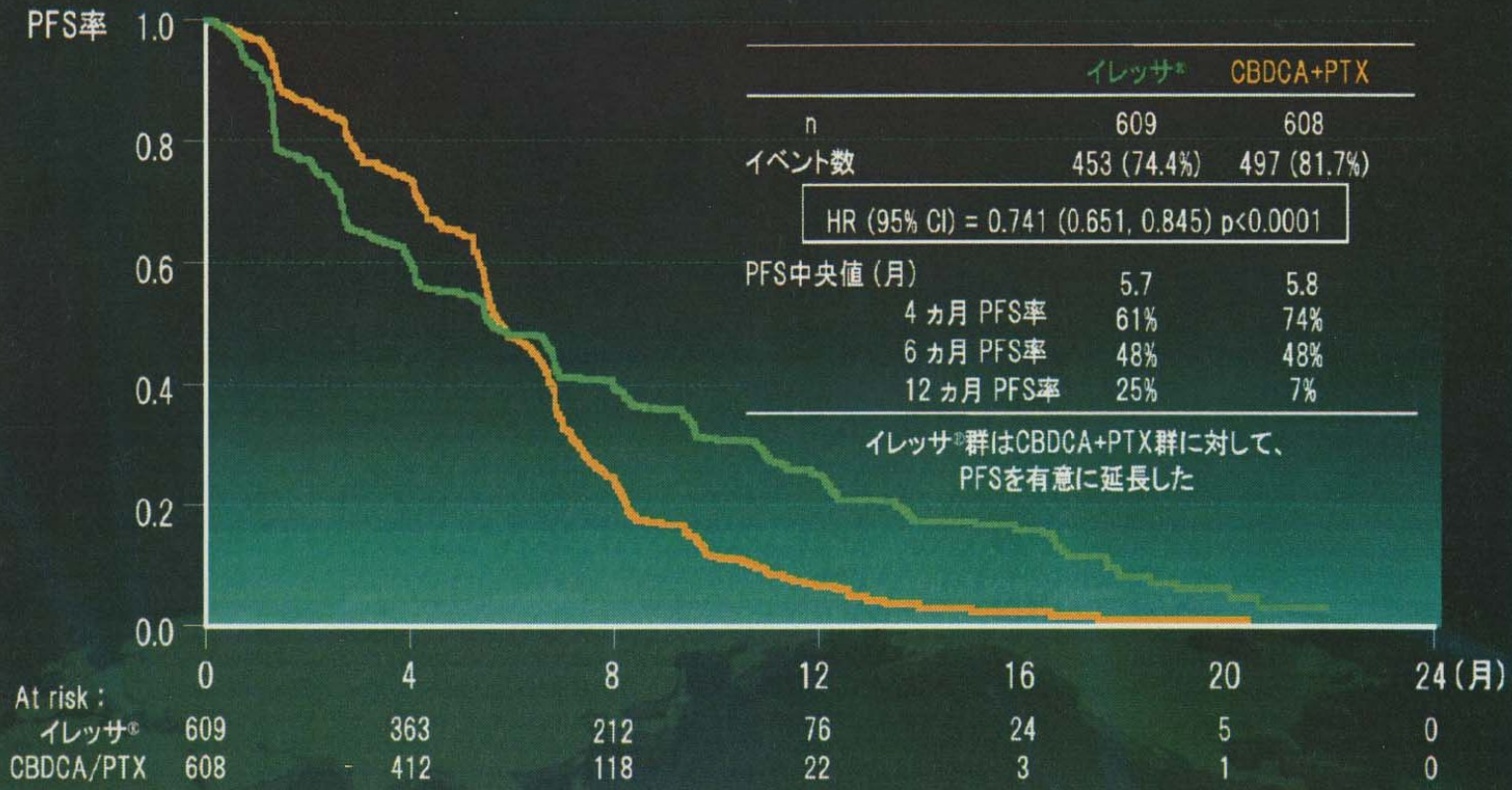
【探索的評価項目】

- バイオマーカー
 - EGFR遺伝子変異
 - EGFR遺伝子コピー数
 - EGFR蛋白発現

無増悪生存期間 (ITT)

進行非小細胞肺癌 腺癌・非喫煙/軽喫煙症例に対するPhase III試験 (IPASS)

132



共変量を考慮したCox解析
 ハザード比<1は化学療法群に比べイレッサ®群の病勢進行のリスクが低値であることを示す
 HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PFS, progression-free survival

EGFR遺伝子変異状況別の無増悪生存期間(PFS)

進行非小細胞肺癌 腺癌・非喫煙/軽喫煙症例に対するPhaseIII試験 (IPASS)

133

EGFR 遺伝子変異 (+)

PFS率



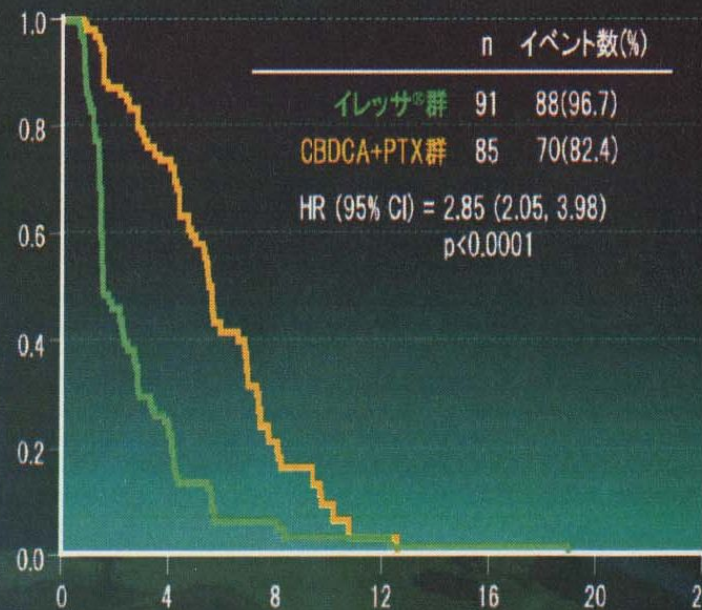
At risk :

	0	4	8	12	16	20	24
イレッサ®	132	108	71	31	11	3	0
C/P	129	103	37	7	2	1	0

Treatment by subgroup interaction test, p < 0.0001

EGFR 遺伝子変異 (-)

PFS率



At risk :

	0	4	8	12	16	20	24
イレッサ®	91	21	4	2	1	0	0
C/P	85	58	14	1	0	0	0

ITT population
共変量を考慮したCox解析

IPASS(Irresa Pan Asia Study)

134

- 2008年9月15日-ストックホルムで開催されている(ESMO)で、臨床背景因子により選択されたアジアの進行非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験IPASS(IRESSA Pan-ASia Study)において、イレッサがカルボプラチン/パクリタキセル併用化学療法に対して無増悪生存期間の非劣性を証明するという主要目的を上回り、優越性を証明したことが報告された。
- IPASS試験より、EGFR遺伝子変異ありの腺癌の患者にはファーストラインから用いてよいであろう。

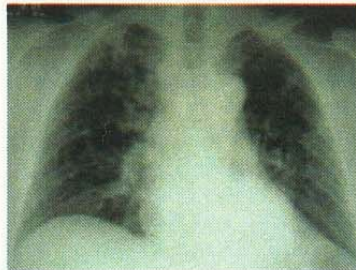
IPASS(Irresa Pan Asia Study)

135

- 事前に計画されていたバイオマーカーに基づくサブグループ解析では、無増悪生存期間は
 - 1) **EGFR遺伝子変異陽性患者**ではイレッサ群が化学療法群に比べ有意に長く (HR 0.48, 95% CI 0.36~0.64, $p < 0.0001$)、
 - 2) **EGFR遺伝子変異陰性患者**では化学療法群がイレッサ群に比べ有意に長い (HR 2.85, 95% CI 2.05~3.98, $p < 0.0001$) ことが示されました。
 - 3) **EGFR遺伝子変異の状況が不明な患者群**においては、全試験患者の結果と同様の結果でした。

症例:57歳 男性 肺癌(腺癌)T4N2M1 StageIV
2003/12~CBDCA+GEM, DOC, CBDCA+Weekly TAXOL, NVB, AMR,
DOC→2006/3/1からIressa開始

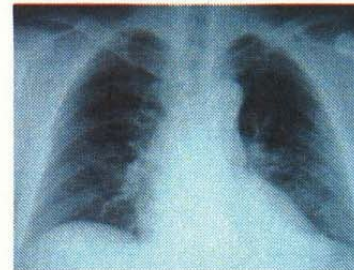
2006/2



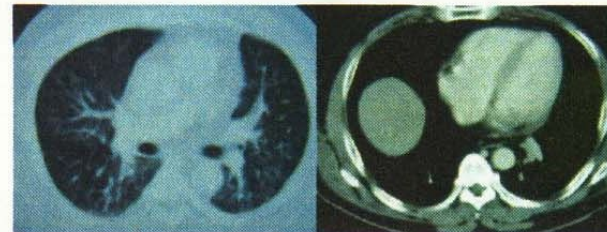
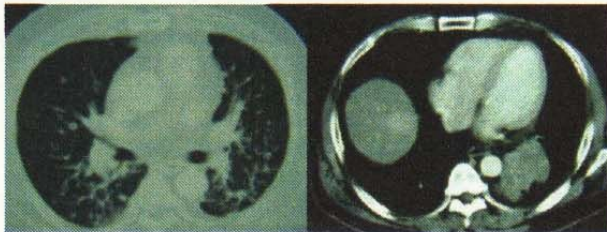
左肺門腫瘍
左無気肺
両肺転移



2007/2



1年以上
奏効
陰影改善継続



当初、イレッサによる間質性間質性肺炎を心配され抗癌剤治療を先行
Never smoker

136

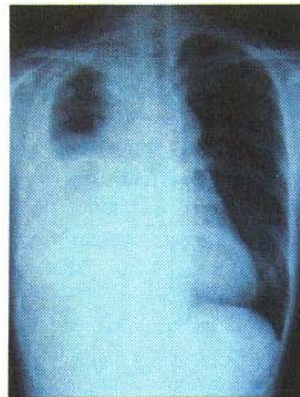
症例:47歳 女性 肺癌(腺癌)T4N2M1 StageIV
1st lineからIressa開始(200X/5/7から開始)

200X/5

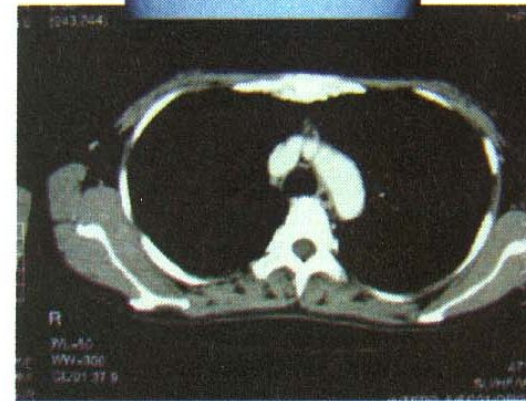
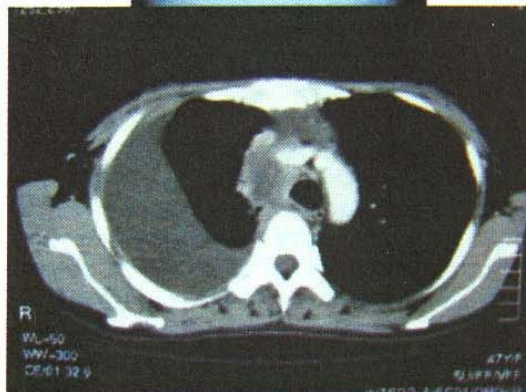
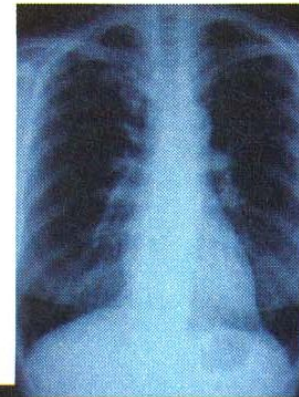
Never smoker

翌年/8

137



CR
(完全寛解)



胸水細胞診でEGFR遺伝子変異 (Exon19の欠失)があった。

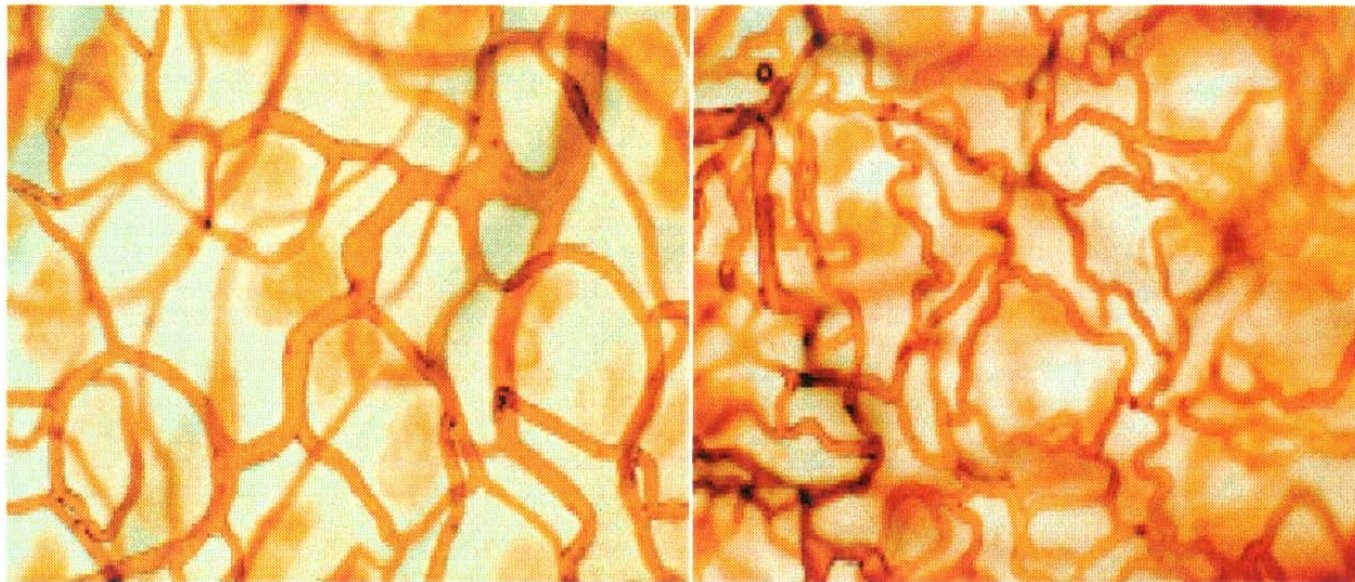
症例:47歳 女性 肺癌(腺癌)T4N2M1 StageIV
1st lineからIressa開始 (200X/5から開始)

13A

- 胸水細胞診で腺癌、EGFR遺伝子変異(Exon19の欠失)があった。
- その後、腫瘍は消退していたが、右上葉の陰影が徐々に増大し右肺上葉切除実施。切除標本からは、感受性遺伝子(Exon19の欠失)と耐性遺伝子(Exon20のT790M)の両者が認められた。

Overexpression of VEGF Is Associated With Disorganized and Dysfunctional Vasculature

139



Normal vasculature
(wild-type mouse)

Abnormal vasculature
(mouse overexpressing VEGF)

Thurston et al. *Science*. 1999;286:2511.

- VEGF:Vascular Endothelial Growth Factor
(血管内皮增殖因子)

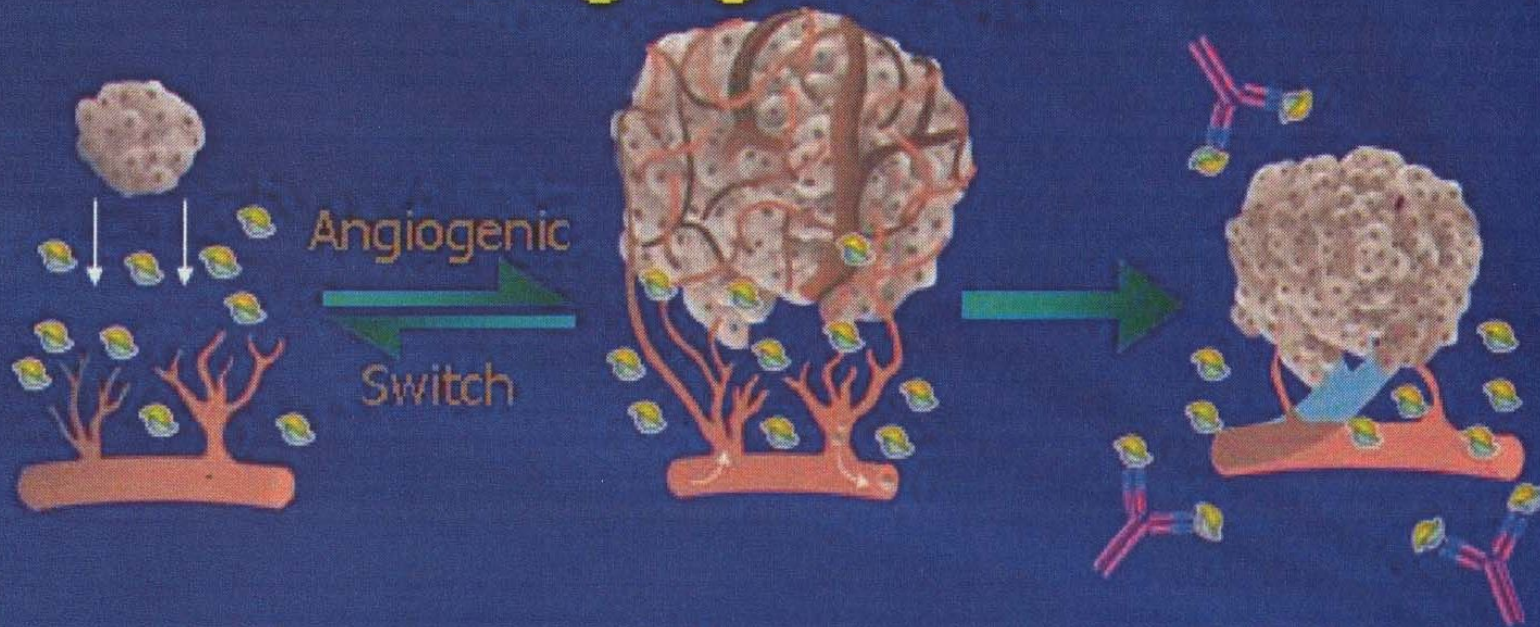
Bevacizumab(Avastin)

140

- VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor (血管内皮増殖因子))に対するモノクローナル抗体であり、血管内皮細胞に存在するVEGFの受容体への結合を阻害し、腫瘍の血管新生を抑制することにより抗腫瘍効果を示す。
- 適応: 現在は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん
- 非小細胞肺癌(非扁平上皮癌)にも適応となりそう
- 抗がん剤との併用で上乗せ効果あり(Sandler)

Bevacizumab: targeting angiogenesis

14



VEGF secreted by tumors and nearby stromal cells stimulates angiogenesis

Tumor vascularization allows rapid tumor growth and metastasis

Bevacizumab binds to VEGF to prevent neovascularization and inhibition of tumor growth

血管内皮増殖因子(VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor)に対するモノクローナル抗体: **Bevacizumab**
(商品名:アバステン)

Sandler et al. N Engl J Med 355:2542, 2006.

対象患者は進行NSCLC (扁平上皮癌を除く)

治療群	患者数	生存期間 中央値	重篤な 出血
カルボプラチン +タキソール	444	10.3ヶ月	0.7%
カルボプラチン +タキソール +アバステン	434	12.3ヶ月*	4.4%#

* HR: 0.79, $p=0.003$, # $p<0.001$

Carboplatin/Paclitaxel +/- Bevacizumab: Key Clinical Outcomes

143

	CP	BvCP	P 値
奏効率	15%	35%	<0.001
PFS (中央値)	4.5ヵ月	6.2ヵ月	<0.001
OS (中央値)	10.3ヵ月	12.3ヵ月	0.003

PFS: 無増悪生存期間

OS: 全生存期間

OS(中央値): 生存期間中央値

Carboplatin/Paclitaxel +/- Bevacizumab:
Conclusion

144

- 1) プラチナ製剤を用いた標準的化学療法に対して血管内皮細胞増殖因子(VEGF)阻害剤の上乗せ効果があるか検討した臨床試験。
- 2) Bvの追加により奏効率、予後(無増悪生存期間、全生存期間)は改善したが、治療関連死は、肺出血5例など、化学治療単独群に比較して有意に治療関連死が多かった。
- 3) 分子標的薬の上乗せ効果を認めた初めての試験

145

高齢者進行非小細胞肺癌の臨床試験

臨床試験 報告年 治療法 奏効率(%) *MST(月) 1年生存率(%) 生存比較P値

臨床試験	報告年	治療法	奏効率(%)	*MST(月)	1年生存率(%)	生存比較P値
ELVIS	1999	BSC	—	4.8	14	
		VNR	19.7	6.4	32	0.03
MILES	2003	VNR	18	8.3	38	*0.93
		GEM	16	6.5	28	*0.69
		VNR +GEM	21	6.9	30	
WJTOG	2006	VNR	9.9	9.9	37	
		DTX	22.7	14.3	59	0.138

MST: 生存期間中央値。0.93: VNR VS Com, 0.69: GEM VS Com,
高齢者も化学治療をすると生存期間は延長する。

標準的治療は、VNR,GEM.....

さらに最近の日本のデータからは、DTXが、無増悪生存期間や、奏効率、症状改善でVNRに勝っていた。

146

進行非小細胞癌に対する
Weekly(CBDCA+Paclitaxel)と
同時胸部放射線療法の検討

Treatment schema of concurrent chemoradiotherapy with carboplatin and paclitaxel in patients with NSCLC

(147)

Chemotherapy

Day	1	8	15	22	29	36
Paclitaxel	▼	▼	▼	▼	▼	▼
Carboplatin	▼	▼	▼	▼	▼	▼

Radiation therapy

■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■

2Gy per fraction, once daily

Premedications : 30 minutes before the Paclitaxel infusion
Dexamethasone 20mg iv ; Famotidine 20mg iv ;
Diphenhydramine hydrochloride 50mg p.o.

症例: 56歳男性肺癌(大細胞癌)T3N2M0StageIIA
左上葉切除後再発

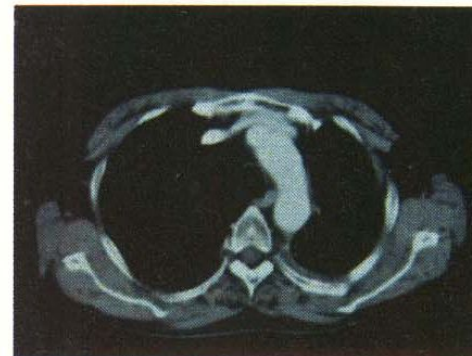
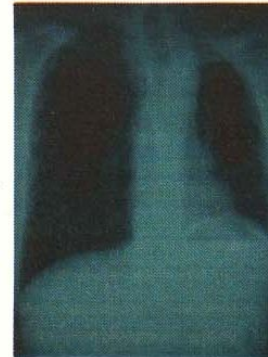
Weekly(CBDCA+PTX)+RT CR

200X/9/28



→ CBDCA(AUC1.5)
PTX(30mg/m²)
60Gy →
左肺の腫瘍は
ほとんど消失

200X/11/9



140

148

**Randomized Phase III Study of
Mitomycin/Vindesine/Cisplatin (MVP) versus Weekly
Irinotecan/Carboplatin (IC) and Weekly
Paclitaxel/Carboplatin (PC) with Concurrent
Thoracic Radiotherapy (TRT) for Unresectable Stage
III Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) :
WJTOG0105**

**M. Satouchi¹, N. Yamamoto², Y. Chiba³, S. Kudoh⁴, T.Hida⁵,
A.Kubo⁶, T.Seto⁷, Y. Nishimura³, K.Nakagawa³, M.Fukuoka⁸**

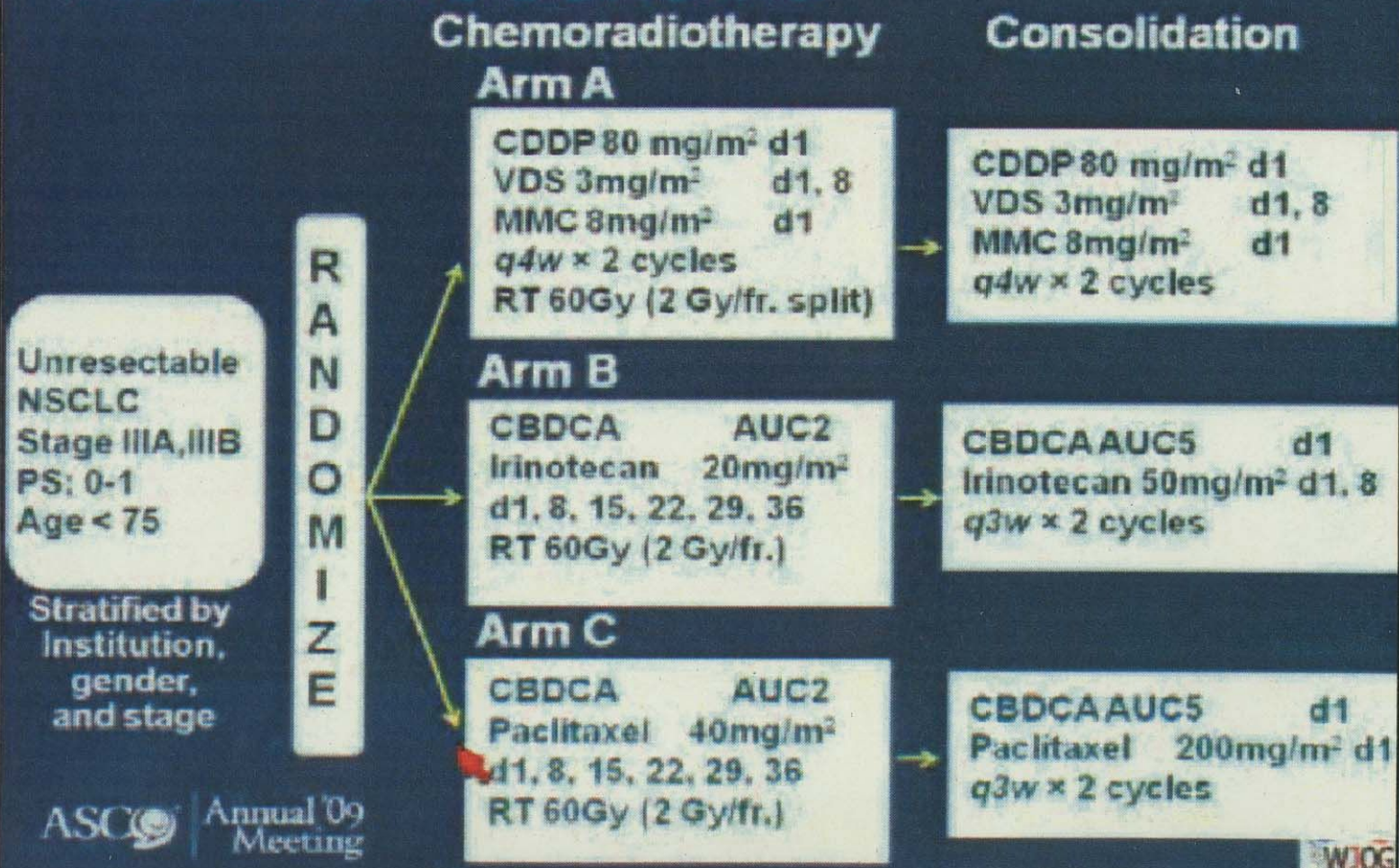
West Japan Oncology Group(WJOG)

¹Hyogo Cancer Center, Akashi, Japan ; ²Shizuoka Cancer Center, Naga-Izumi,
Japan ; ³Kinki University School of Medicine, Osaka-Sayama, Japan ; ⁴Osaka City
University Medical School , Osaka, Japan; ⁵Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya,
Japan; ⁶Kinki-Chuo Chest Medical Center, Sakai, Japan; ⁷National Kyushu Cancer
Center, Fukuoka, Japan; ⁸Kinki University School of Medicine Sakai Hospital,
Sakai, Japan



Treatment Schema

150



Survival according to Treatment

(15)

	Arm A (MVP)	Arm B (IC)	Arm C (PC)
No. of patients (%)	146	147	147
Progression Free Survival			
Median	8.2	8.0	9.5
95% CI	7.4 – 9.7	6.9 – 8.5	7.8 – 11.5
HR	1.096 (0.857-1.402)		0.939 (0.733-1.204)
Overall Survival			
Median	20.5	19.8	22.0
95% CI	17.5 – 26.0	16.7 – 23.5	19.3 – 26.2
HR	1.120 (0.828-1.516)		1.021 (0.754-1.384)
2-year survival rate (%)	45.8%	40.7%	46.2%
3-year survival rate (%)	35.3%	24.2%	26.4%
5-year survival rate (%)	17.5%	17.8%	19.5%

Summary of Results

- Non-inferiority of the two experimental arms as compared to MVP was not achieved. Arm A MST was better than expected, and the relatively small sample is one reason why non-inferiority could not be demonstrated.
- The PC arm exhibited the favorable MST, 5-year survival rate, and MPFS.
- Pts in the MVP arm had significantly higher rates of hematological and gastrointestinal toxicities than those in either the PC or IC arm.
- Chemotherapy interruptions were more common in arm B (IC) than in A (MVP) or C (PC) in both the concurrent and consolidation phases.

152

153

Conclusions

- Based on our data on the efficacy and toxicity, we believe that concurrent chemoradiotherapy involving the combined use of carboplatin plus paclitaxel and thoracic radiation yielded the best results among the three groups
- We, the WJOG, plan to select this treatment regimen as the reference arm for forthcoming phase III studies.

154

肺小細胞癌の治療

小細胞肺癌の病期分類(JCOG)

155

限局型(LD:Limited disease)

腫瘍が一侧胸郭内・同側肺門リンパ節・両側縦隔リンパ節・両側鎖骨上リンパ節に限局した場合。

胸部CTでの胸水の幅が1cm以下の少量の胸水、少量の心嚢水はLDに含める。

TNM分類のI-III期の内、悪性胸水(T4の定義の一部、IIIB期に相当)を除いたものが、LDにほぼ対応する。

小細胞肺癌の病期分類(JCOG)

156

進展型(ED: Extensive disease)

LDの範囲を超えて進展した場合

悪性胸水(細胞診陽性、あるいは、細胞診陰性でも中等度以上の胸水; T4)、心嚢水貯留はEDとする。TNM分類でのIIIB期(anyT, N3, M0 or T4, anyN, M0)の一部およびIV期がEDに対応する。

157

小細胞肺癌の標準的化学療法

❁ 限局型(LD)

CDDP+VP-16+放射線同時照射

(+予防的全能照射PCI)

(完全寛解率40%/生存期間中央値27カ月/奏効率96%)

❁ 進展型(ED)(JCOG 9511)

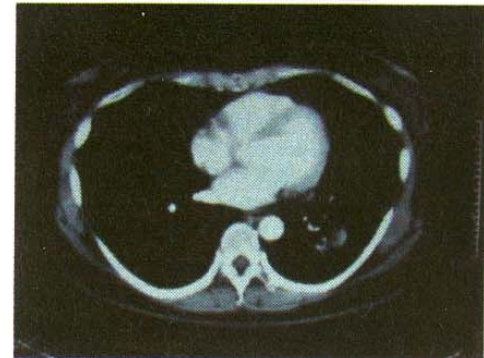
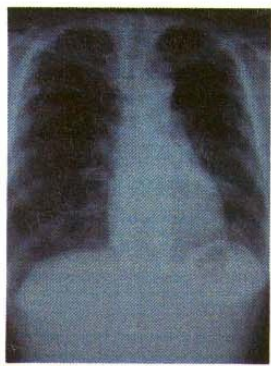
CDDP+CPT-11

(完全寛解率2.6%/生存期間中央値12.8カ月/奏効率84%)

158

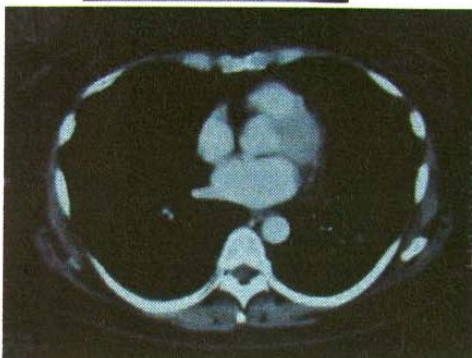
症例:女性 50歳 小細胞肺癌CDDP+VP-16+RT
で完全寛解後再発 AMR治療

200X/11



AMR4クール
PR
左S9腫瘍
ほぼ消失

翌年/6



JCOG 9511: Phase III Trial in Extensive Stage SCLC

159

Stratify
PS (0, 1, 2)

R
A
N
D
O
M
I
Z
E



Irinotecan 60 mg/m² d1,8,15 } Q4wk x 4
Cisplatin 60 mg/m² d1

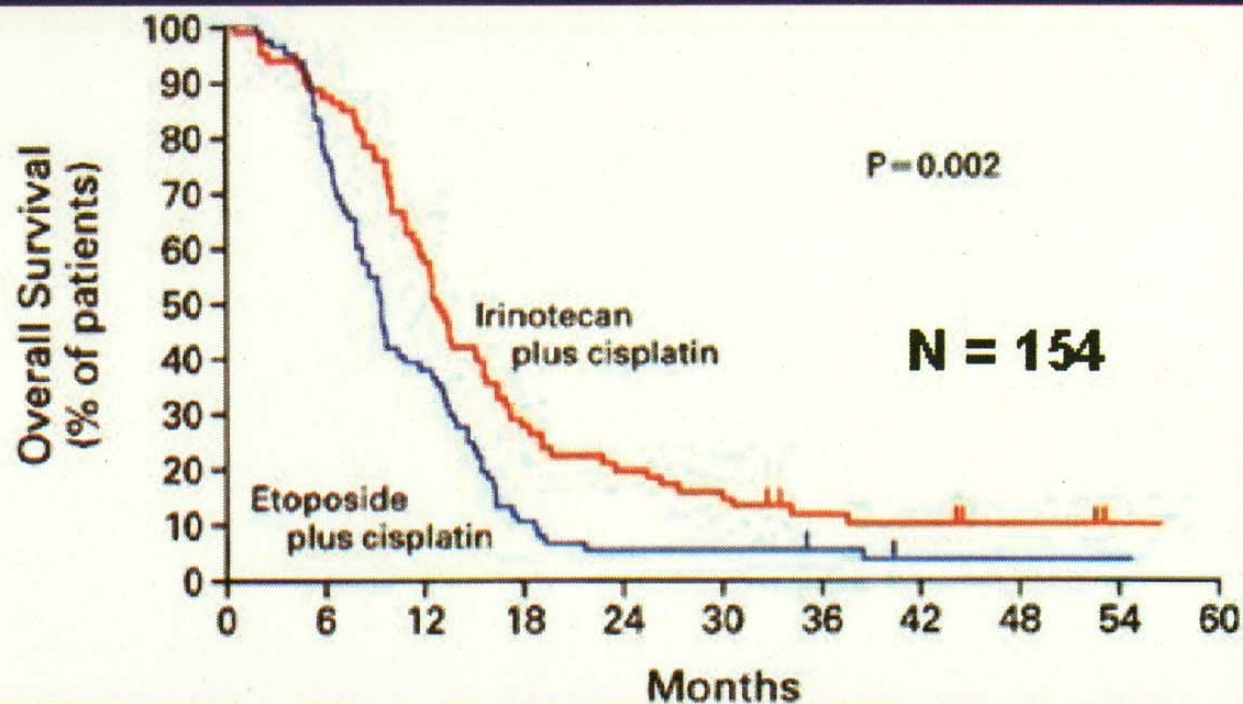


Etoposide 100 mg/m² d1-3 } Q3wk x 4
Cisplatin 80 mg/m² d1

- 1st line Extensive SCLC
- Primary endpoint: survival
- Secondary endpoints: response, response duration, mode of recurrence, TTP, toxicity, QOL

JCOG 9511: Overall Survival*

160



Survival	Cisplatin/Irinotecan	Cisplatin/Etoposide
Median (95% CI)	12.8 mos (11.7-15.2)	9.4 mos (8.1-10.8)
% 1 yr	58.4%	37.7%
% 2 yr	19.5%	5.2%

Noda: NEJM, 2002

*Closed early by DSMC due to improved survival

State of the art for SCLC

	1981年			2000年	
	LD	ED		LD	ED
CR rate (%)	50	25		60	30
Response rate (%)	80	75	→	95	80
MST (mo)	14	7		24	14
3-year survival rate(%)	15-20	0		20-40	10

(16)

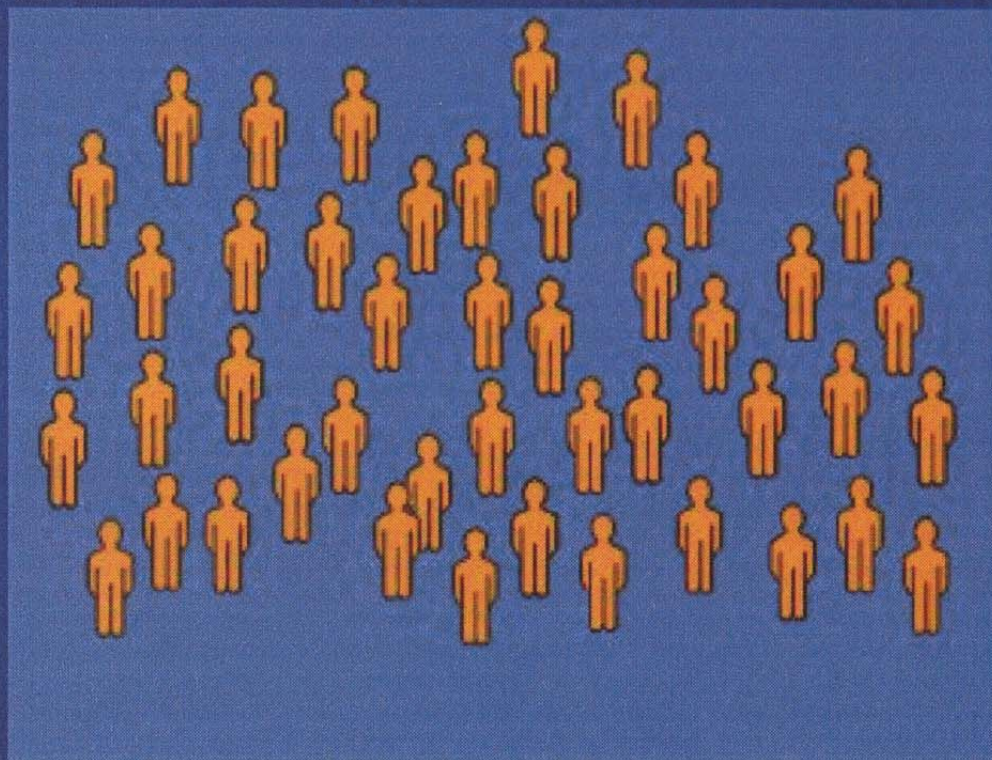
生存期間中央値は2倍になってきた！

肺癌患者の予後

- 進行非小細胞肺癌
 - 切除不能IIIA,IIIB:MST 15-20ヶ月、3年率 35%
 - IV期 :MST 8-10ヶ月、1年率 35%
 - 5年生存率 IA:79%, IB:60%, IIA:57%, IIB:45%,
IIIA24%, IIIB17%, IV5%
 - (Naruke T, et al. Ann Thorac Surg 71,1759-1764 2001)
 - 小細胞肺癌
 - 限局型 :MST 20ヶ月、3年率 30%以上
 - 進展型 :MST 9-13ヶ月、3年率 約5%
- MST=Median Survival Time (生存期間中央値)

Exploiting the Molecular Profile of Individual Patients for Selection of Therapy

Patients with the same Diagnosis & Clinical Features
(Advanced Stage Non-small Cell Lung Cancer)

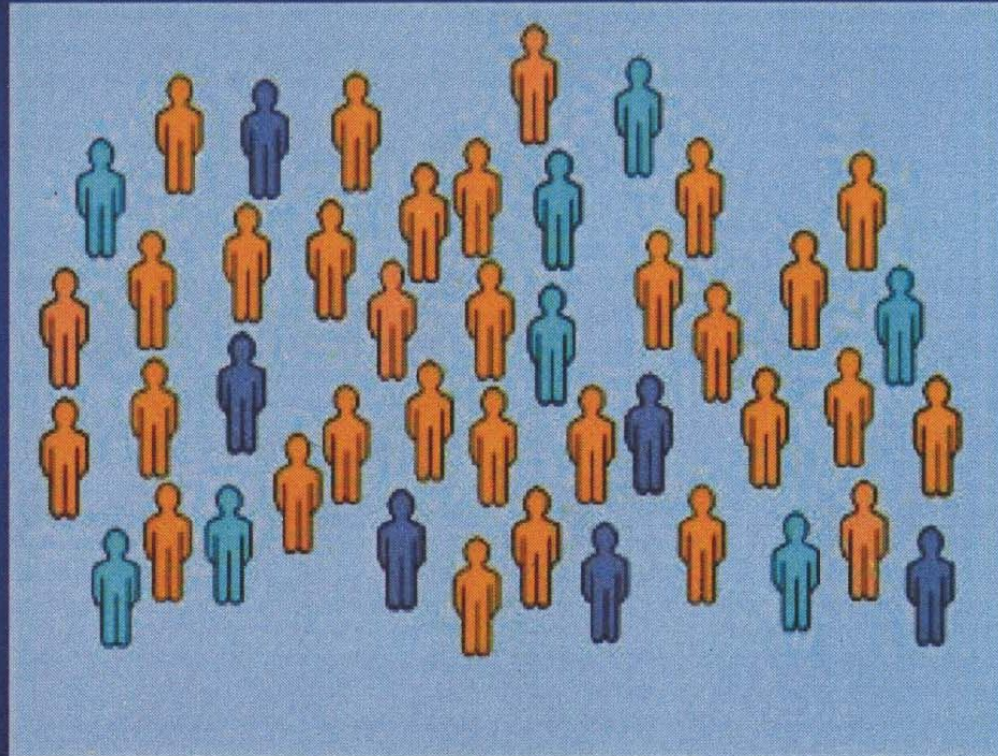


From McLeod

163

Exploiting the Molecular Profile of Individual Patients for Selection of Therapy

Patients with same diagnosis, but different Molecular Profiles

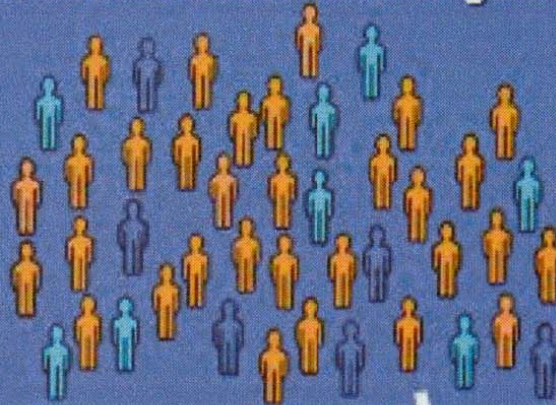


164

Exploiting the Molecular Profile of Individual Patients for Selection of Therapy

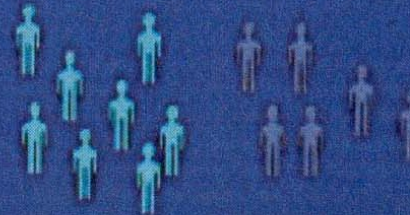
165

Patients with same diagnosis



Alternate therapy

non-responders & "toxic responders"



Standard therapy

for Patients predicted to benefit
& those not Predisposed to Toxicity



西条長宏先生コメント2009/5/16

166

- 分子標的薬、血管新生抑制剤、葉酸代謝拮抗剤の参入で治療法が変わってくるであろう
- 組織型が大切になってくる。腺癌か扁平上皮癌か、あるいは非扁平上皮癌か。
- Biomarkerの検討が大切となり、個別化医療が進むであろう。(EGFRmutation.Kras, 等)

ご清聴ありがとうございました。

167



Dr. Joan H. Schiller

168

ここまで進歩した放射線治療

広島市民病院 放射線科 岡部智行

内容

- ④ 肺癌治療における放射線治療の役割
- ④ ガイドラインにおける放射線治療の位置づけ
- ④ 定位放射線照射
- ④ 臨床試験
- ④ 当院の現状

肺癌治療における放射線治療の役割



- a 放射線治療は初期治療から緩和治療まで病状にあわせて選択される治療法。

内容

- ④ 肺癌治療における放射線治療の役割
- ④ ガイドラインにおける放射線治療の位置づけ
- ④ 定位放射線照射
- ④ 臨床試験
- ④ 当院の現状

ガイドラインにおける放射線治療の位置づけ

173

The screenshot shows the Minds website interface. At the top, the 'Minds' logo is displayed with the text '医療情報サービス Minds (マインズ) 厚生労働科学研究費補助金により公開中'. Below the logo, there are navigation tabs for 'Mindsスタンダード' and 'Mindsプロフェッショナル'. Under 'Mindsスタンダード', there are sub-tabs for '医療提供者向け' and '一般向け'. The '一般向け' tab is selected, showing a menu with 'ホーム', 'ガイドライン', 'MINDSアブストラクト', 'コクランレビュー', 'トピックス', 'CPGLレビュー', 'ガイドライン', '解説', '最新情報一覧', and 'マイメニュー'. A search bar is visible with the text 'Minds ID' and 'パスワード'. Below the search bar, there is a link to '日本肺癌学会 / 編(2005年版) / ガイドライン'. The main content area displays '肺癌' and '■日本肺癌学会 / 編(2005年版) / ガイドライン'. There are several links for '表紙', '2015年版序', '2009年版序', '肺癌診療ガイドライン(2005年版)ガイドライン検討委員会', '肺癌診療ガイドライン(2009年版)執筆者・協力者一覧', '本ガイドラインについて', and '第1章 肺癌の診断'. A 'マイメニューに追加する' button is also present.

Minds (<http://minds.jcqh.or.jp/index.asp>)

財団法人 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部

医学的に手術不能なI, II期非小細胞肺癌

- a 根治的放射線単独治療の適応があり、
行うよう勧められる (グレードB)

I/II期非小細胞肺癌に対しては、通常分割単独の放射線療法の治療成績は不十分で、過分割照射や**定位放射線照射**、**粒子線治療**により**線量増加**や**線量集中性**を高めた照射を行うべきと考えられる。

局所進行非小細胞肺癌

- 手術不能で根治的胸部放射線治療が可能な局所進行非小細胞肺癌患者にはシスプラチンを含む化学放射線療法を行うよう強く勧められる（グレードA）。

現在では、局所進行非小細胞肺癌の標準治療は化学放射線療法であるとして広く認知されており...

限局型小細胞肺癌

- a 限局型小細胞肺癌の標準的治療法として、化学療法と胸部放射線療法の併用を行うよう強く勧められる（グレードA）。
- a 胸部照射の線量分割法として、全照射期間を短縮する加速過分割照射法（45Gy/30回/3週）を行うよう勧められる（グレードB）。

小括 1

176

- a 肺癌における放射線治療は初期治療から緩和治療までは幅広く用いられている。
- a 肺癌診療ガイドライン2005では手術不能Stage I / II、進行肺癌の一部、限局期小細胞肺癌が（化学）放射線療法
のよい適応。

内容

177

- ④ 肺癌治療における放射線治療の役割
- ④ ガイドラインにおける放射線治療の位置づけ
- ④ 定位放射線照射
- ④ 臨床試験
- ④ 当院の現状

定位放射線照射 (Stereotactic irradiation)

* 手術的定位照射： (ラジオサージャリー)
(Stereotactic radiosurgery: SRS)

1回で定位照射を行う。ガンマナイフ、等

* 定位放射線治療
(Stereotactic radiotherapy: SRT)

脳幹腫瘍等に複数回に分割して照射する。

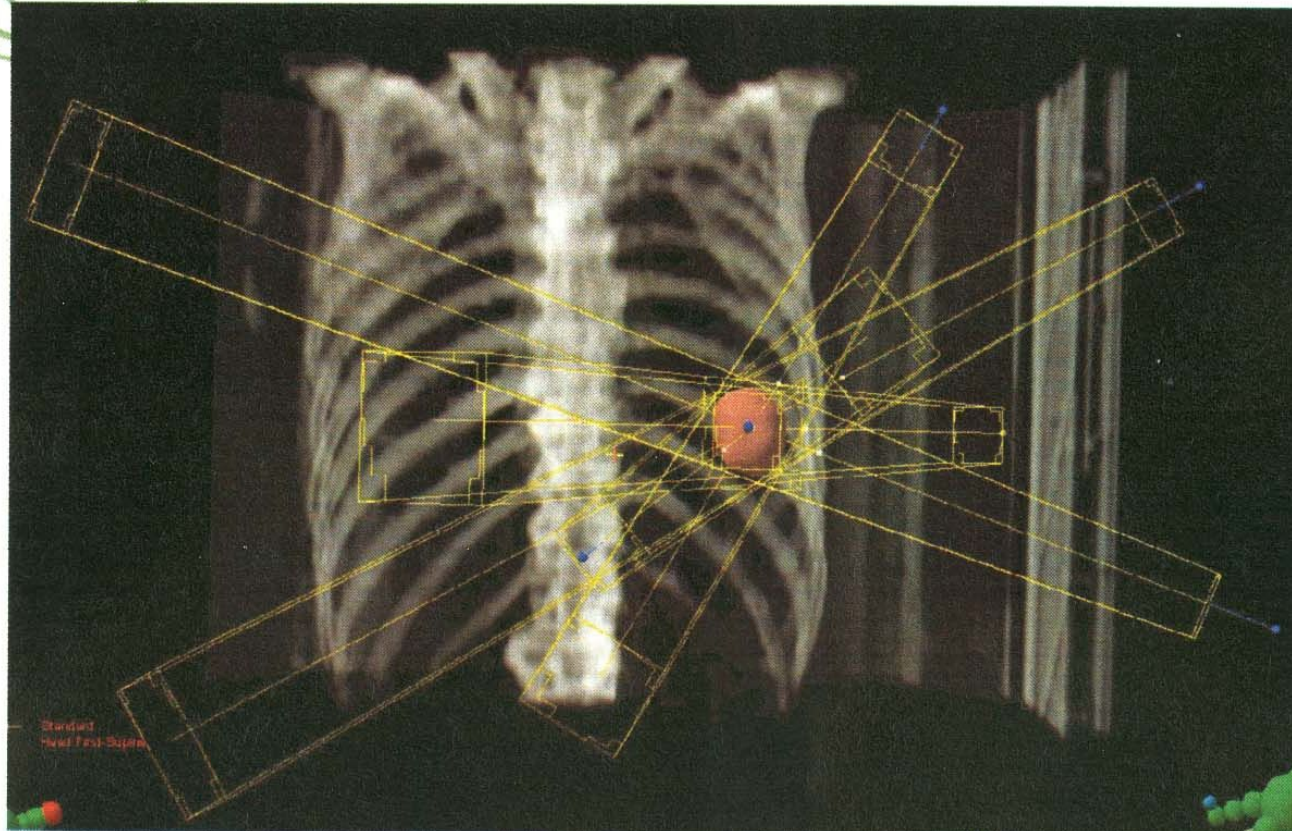
体幹部定位放射線治療

(Stereotactic body radiation therapy: SBRT)

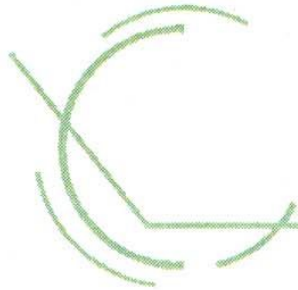
肺癌、肝癌に

肺癌に対する定位放射線照射 (ピンポイント照射)

179



広大 永田先生のご厚意



体幹部定位放射線照射 (ピンポイント照射) とは？

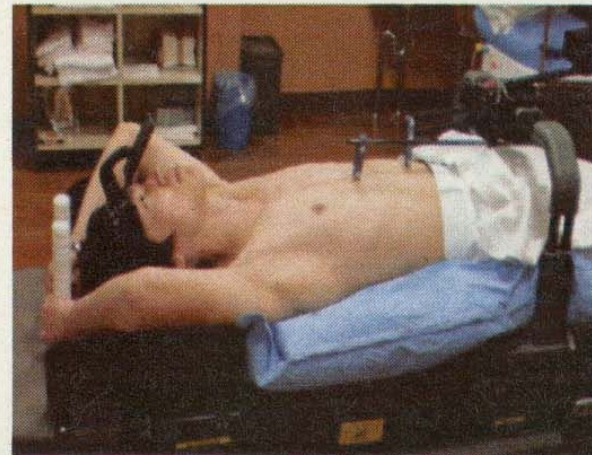
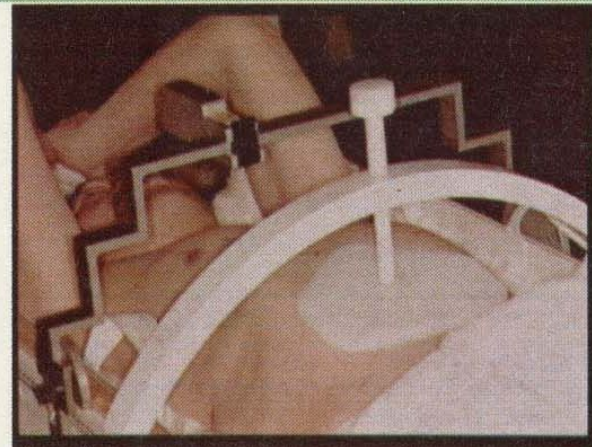
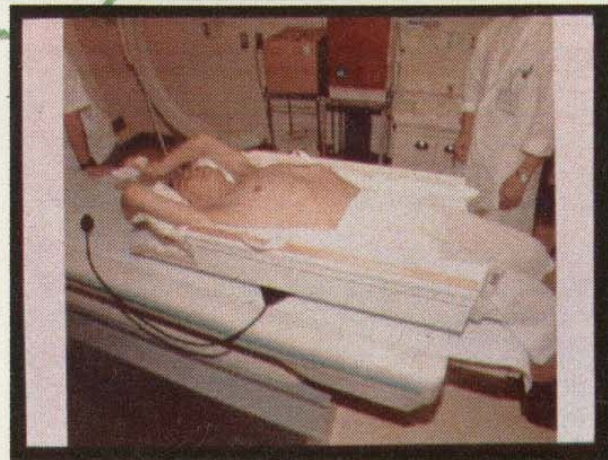
180

- 脳腫瘍に対して開発された定位放射線照射技術を体幹部腫瘍（肺癌、肝癌）に応用するには
1. 高い照射位置精度の確保のための**正確な体幹部の固定**が必要
 2. **腫瘍の動きが大きい場合は、呼吸抑制必要**

通常は1回12Gyを6-10方向から分割して1日1回30分以内で合計4回の照射を**1週間以内**に終了する

正確な体位固定と呼吸抑制が必要

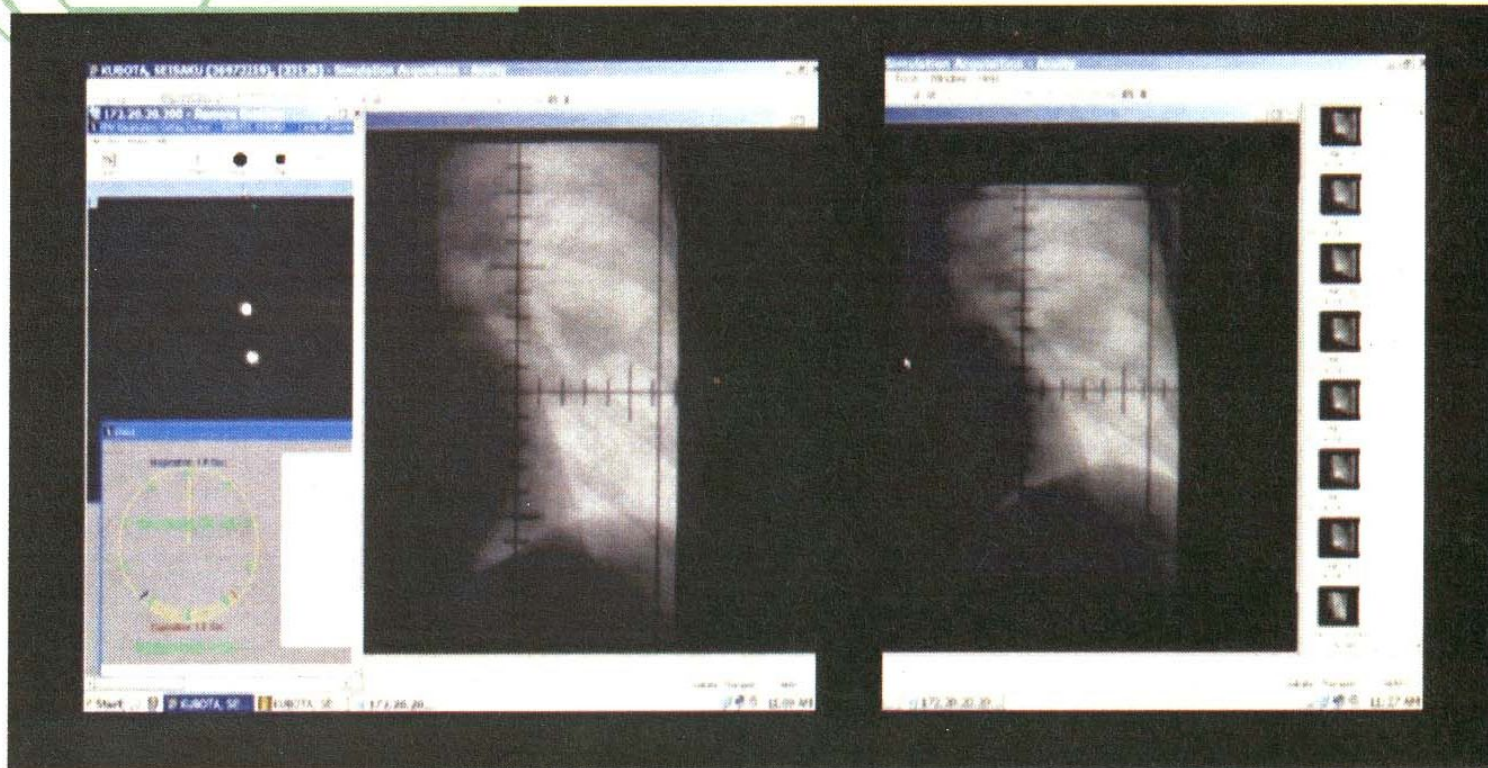
181



広大 永田先生のご厚意

1A2

呼吸抑制の効果



呼吸抑制なし

呼吸抑制あり

広大 永田先生のご厚意

放射線治療線量について

1A3

放射線治療において

$12\text{Gy} \times 4\text{回} = 48\text{Gy}$ と

$2\text{Gy} \times 24\text{回} = 48\text{Gy}$ とは

全く放射線生物学的な効果が異なる。

放射線治療効果は、

1回線量、総線量、総治療期間に関連

BED (Biological effective dose)

生物学的等価線量として換算する。

SBRTの至適線量について

1A4

48Gy/ 12GyX4 JCOG0403 for T1NOMO

=BED: **106**Gy

45Gy/ 15GyX3

=BED: **113**Gy

60Gy/ 20GyX3 RTOG0236 for inoperable
T1-3NOMO

=BED: **180**Gy

60Gy/ 12GyX5=**132**Gy, 30GyX1=**120**Gy

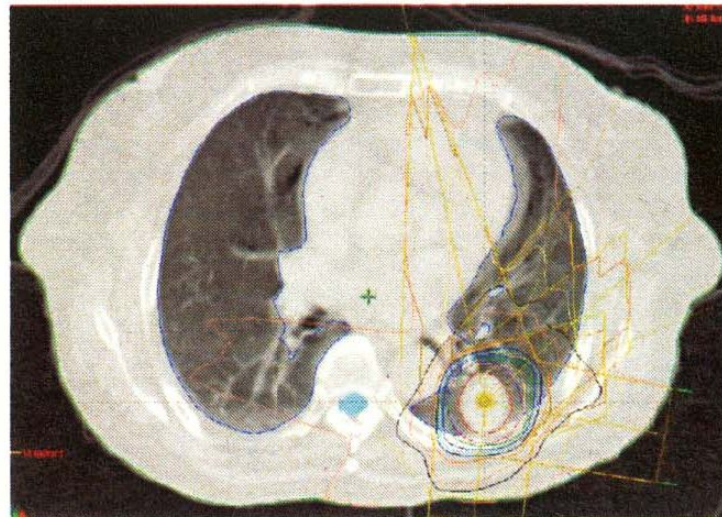
線量評価点 (Isocenter, PTV-margin, D95)
計算アルゴリズム (Heterogeneity correction,
Superposition, Monte Carlo)
などによって線量は変化する。

予防的リンパ領域照射の要否について

1A5

a 過去の手術不能I期肺癌において
予防照射を行わなかった症例における
肺門・縦隔リンパ再発頻度

a 0-3% (Rowell:
Systematic review)
4-6% (Chung)
そのため腫瘍のみ
照射する



1A6

体幹部定位放射線照射国内調査の概要

- 調査期間：2008年12月
- 対象：高精度外部照射研究会参加施設
＋体幹部定位照射実施報告施設
- 合計 122施設
- 回答： 89施設 (73%)
- 治療実施 76施設 (85%)

187

肺腫瘍の治療症例数 (下段は2005年まで)

原発性肺癌 組織確認済	3185 (1111)
転移性肺癌ないし 再発肺癌	1553 (702)
組織確認困難肺腫瘍	985 (291)

年間約1000-1500例の肺腫瘍に定位照射施行

1A8

組織確定原発性肺癌 (下段は2005年まで)

T1N0M0 (Stage I A)	1719 (637)
T2N0M0 (Stage I B)	739 (272)
Others	208 (202)

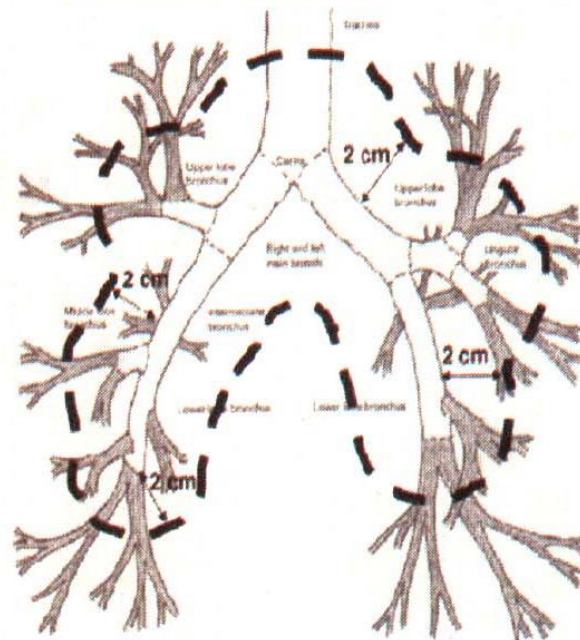
189 定位放射線照射の適応基準

原発性肺癌

1. **5cm 以内**の単発腫瘍で、リンパ節転移や遠隔転移がない。(T1-2N0M0)
2. 手術不能ないし手術拒否症例。
3. 縦隔に近接していない。
4. 間質性肺炎ではない。
5. 固定フレーム内での安静臥床可能。

190

RTOG 0236 で除外条件になっている中枢性腫瘍



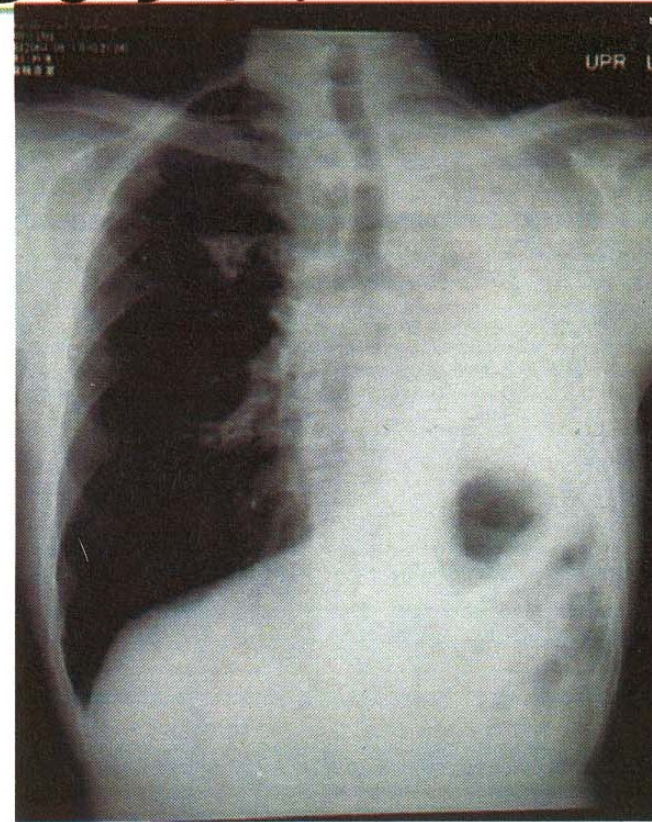
--- Defines zone of the proximal bronchial tree

(気管や主気管支より2 cm以内)

191

どの程度の呼吸機能が保たれていれば
SBRTの適応になりますか？

1. JCOG0403では
PaO₂⇒60 torr
FEV1.0⇒700ml
2. 酸素が常時必要
ではない程度が
安全か？



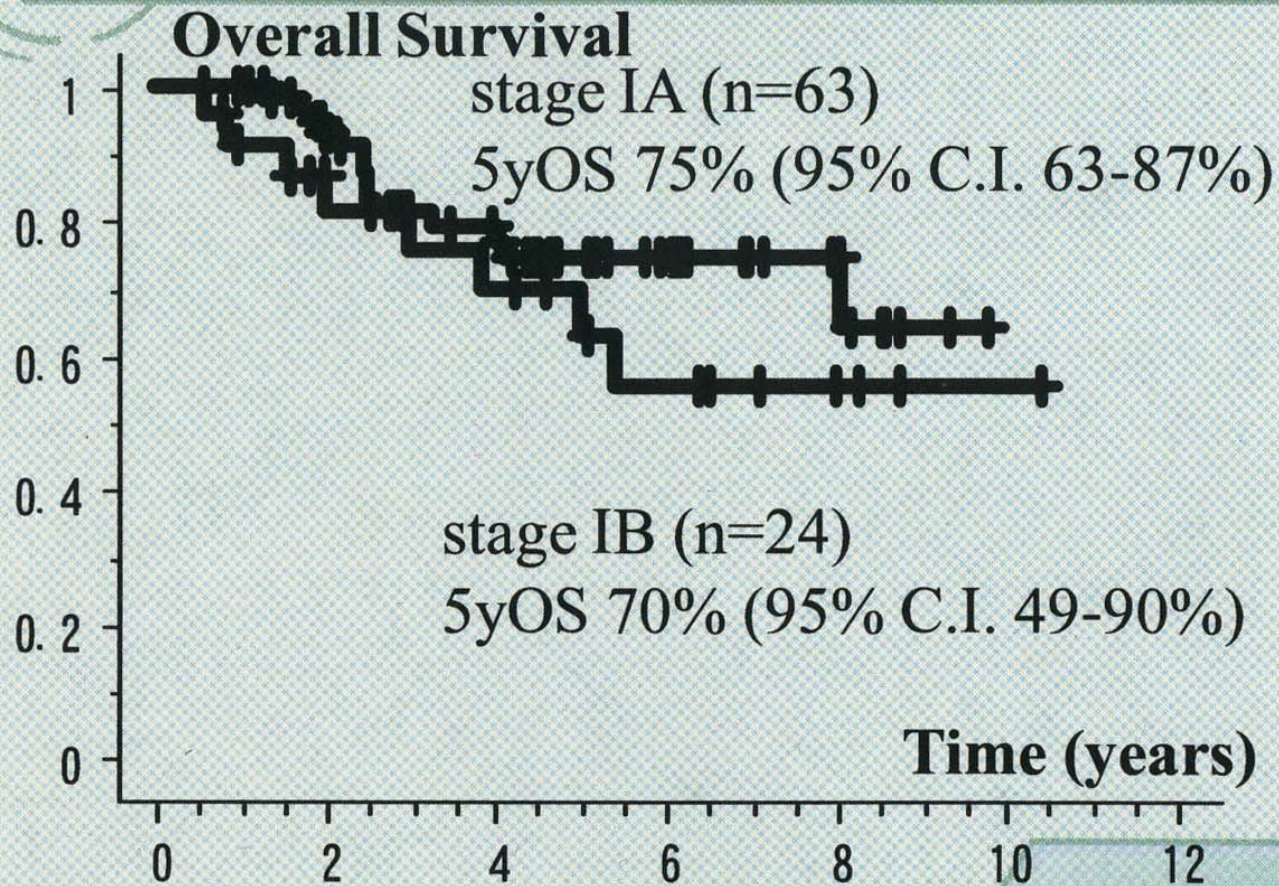
stage I NSCLCに関する成績

192

Author	Pub Year	Dose	Pts	Median F/U (mo)	Local Progression
Uematsu	2001	72Gy/10Fr	50	60	6%
Fukumoto	2002	48-60Gy/8Fr	17	24	6%
Hof	2003	19-26Gy/1Fr	10	15	20%
Onishi	2004	72Gy/10Fr	28	24	8%
Wulf	2004	26-57Gy/1-3Fr	12	11	5%
Nagata	2005	48Gy/4Fr	42	52	3%
McGarry	2005	75Gy/3Fr	47	15	13%

我が国の多施設における
operable & BED ≥ 100 Gy

193



Slide courtesy of Dr. Onishi

転移性肺腫瘍に対する体幹部定位照射

Oligometastasis

転移腫瘍の中には、局所治療により長期生存の期待できる場合がある。

1. 腫瘍個数が1 - 3個以内
2. 原発巣が制御されている
3. 他の臓器転移がない

照射線量は未確定であるが、肺癌以外なら14Gy X 4回等、線量増加が妥当

組織未確認の肺腫瘍に対する 体幹部定位照射

195

1. PETで強い取り込みがあり、かつCT画像で強く肺癌の疑われる場合。
2. 時間経過によりCT上で肺腫瘍の拡大が確実の場合。

1または2の場合でかつ生検が困難な相当の理由のある場合では、患者への十分なI¹³¹Cを経た上で許容されないか？

内容

196

- ・ 肺癌治療における放射線治療の役割
- ・ ガイドラインにおける放射線治療の位置づけ
- ・ 定位放射線照射
- ・ 臨床試験
- ・ 当院の現状

JCOG-0403

197

T1N0M0非小細胞肺癌に対する
体幹部定位放射線治療第II相試験

T1N0M0 肺非小細胞癌に対する体幹部定
位放射線治療の有効性と安全性を検討する
-手術不能例に対して、従来の放射線治療に
替わる標準治療となりうるか？
-手術可能（手術拒否）例に対して、標準治
療である肺葉切除に比肩しうる治療成績が
得られるか（探索的検討）



JCOG 0403 今後の予定

198

登録開始	:	July 20, 2004
標準手術可能例75例登録完了:		Jan 23, 2007
同上 経過観察終了:		Jan 23, 2010
同上 全例画像解析:		Jan-Feb, 2010
同上 結果報告		2010 ASTRO

標準手術不能例94例登録完了		Nov 10, 2008
同上 経過観察終了:		Nov 10, 2011
同上 全例画像解析:		Nov-Dec, 2011
同上 結果報告		2012

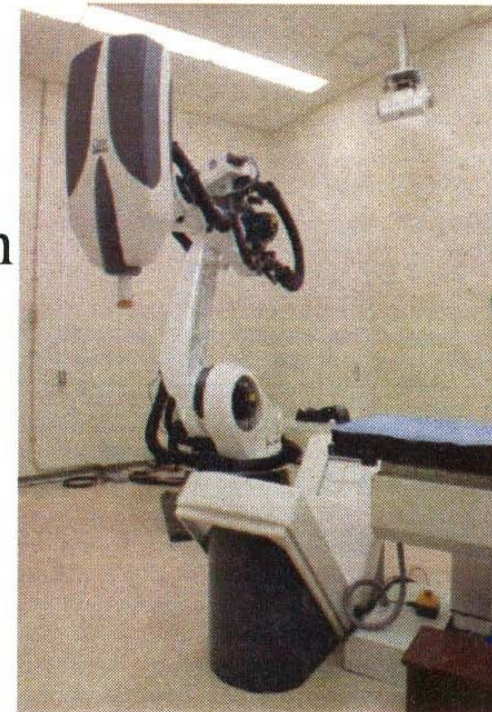
体幹部定位照射で進行中の臨床試験

- JCOG0702 for T2N0M0 (線量増加試験) 40Gy/4fr-
- RTOG0618 for operable T1 (SBRT後PRなら手術)
- RTOG0813 for central tumor (中枢側肺癌)
(Dose escalation from 10Gy X 5 times)
- Nordic 12 center trial (SBRT vs 通常照射)
(Stage I NSCLC: 45Gy/3fr vs 70Gy/35fr)
- Surgery vs SBRT: ROSEL, Lung Cancer STARS trial
MD ANDERSON

Lung cancer STARS trial

200

- a International randomized study to compare Cyberknife stereotactic radiotherapy with surgical resection in stage I non-small cell lung cancer
- a (Thoracic Surgery Clinics 17:251,2007)
- a *Cyberknife (Accuray) 限定
- a *Stage IA IB(<4cm) 1030人予定
- a *世界中で40-60施設の参加予定



小括2

201

- ④ 定位放射線照射はT1/2N0M0肺癌に対して有効な治療法である。
- ④ 本邦ではPhase II 臨床試験が解析中であり、海外ではSurgery vs SBRTのrandomized study が行われている。

内容

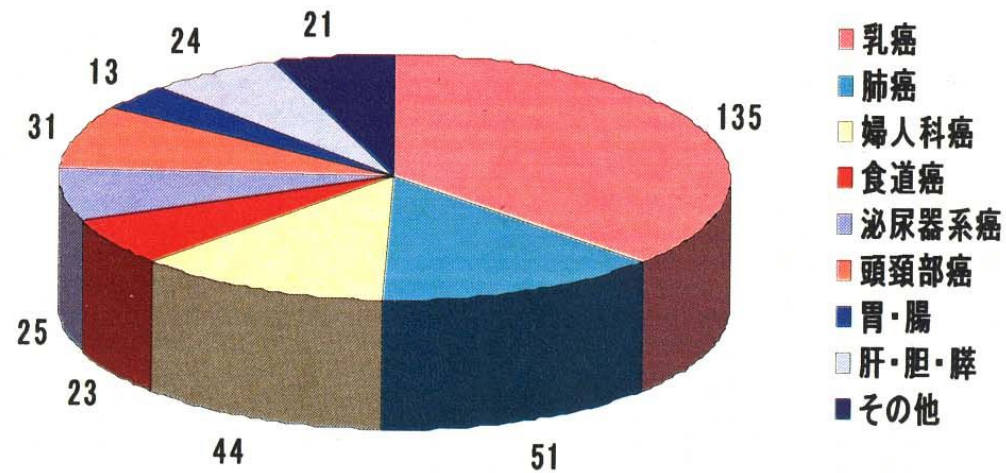
202

- ・ 肺癌治療における放射線治療の役割
- ・ ガイドラインにおける放射線治療の位置づけ
- ・ 定位放射線照射
- ・ 臨床試験
- ・ 当院の現状

203

2007年原発巣別新規患者数

(2007.1.1～12.31 367例)



2007.8.7～機器更新のため治療休止あり
6.20～新規患者受付休止



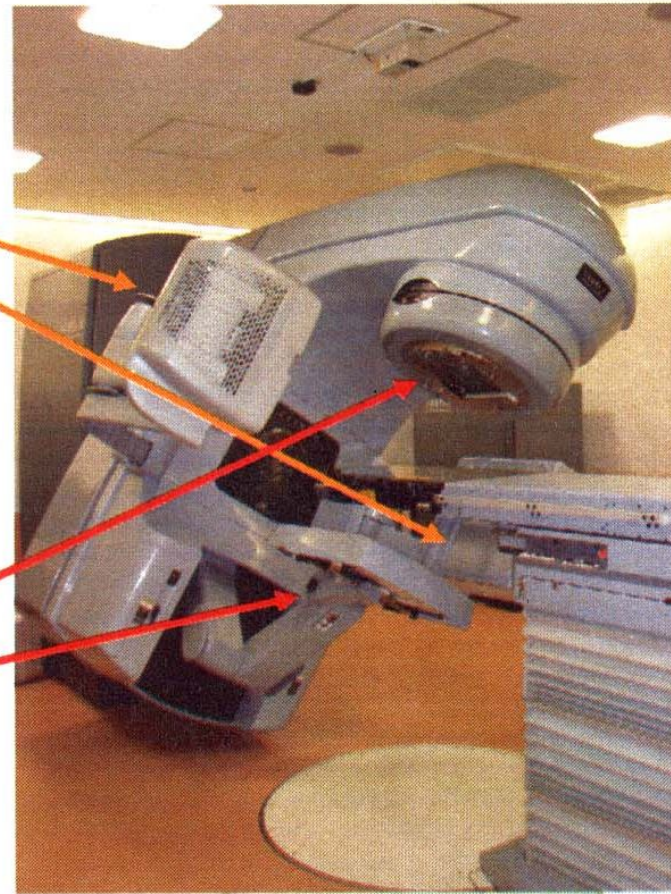
CLINAC iX

204

OBI

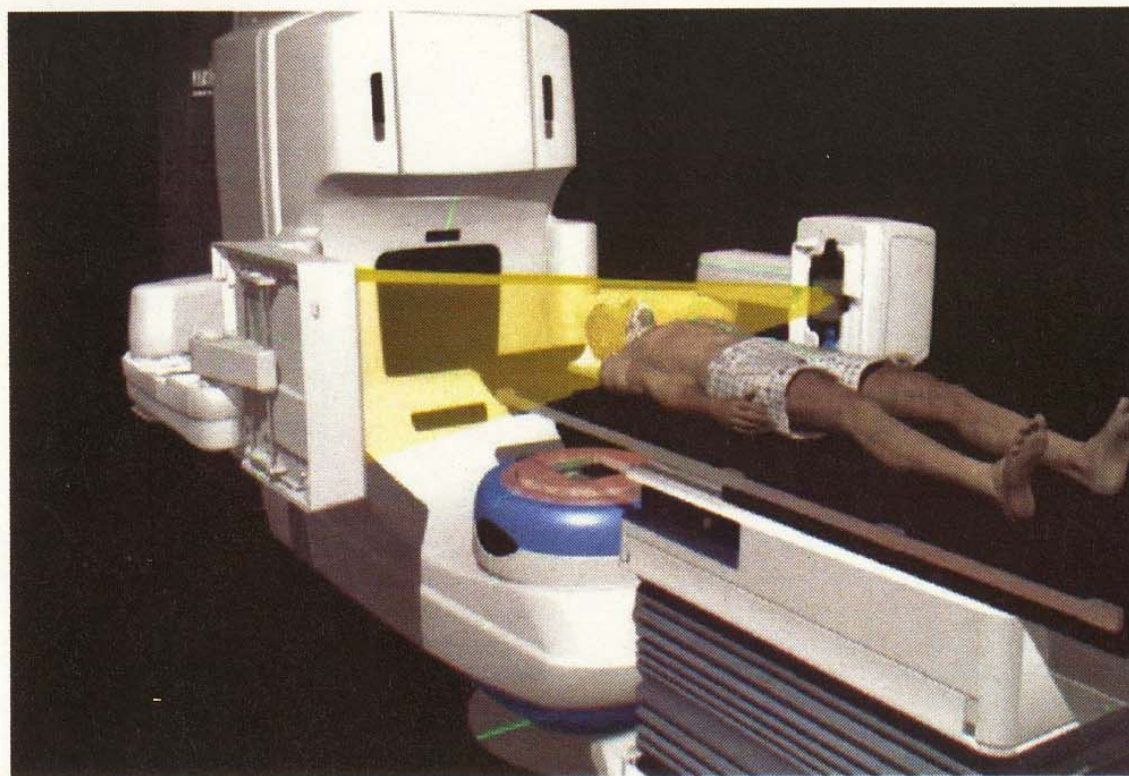
- ロボットアーム方式のX線透視
- イメージャーはフラットパネル
- 自動位置決めシステム搭載
- コーンビームCT機能

Portal Image



Cone Beam CT

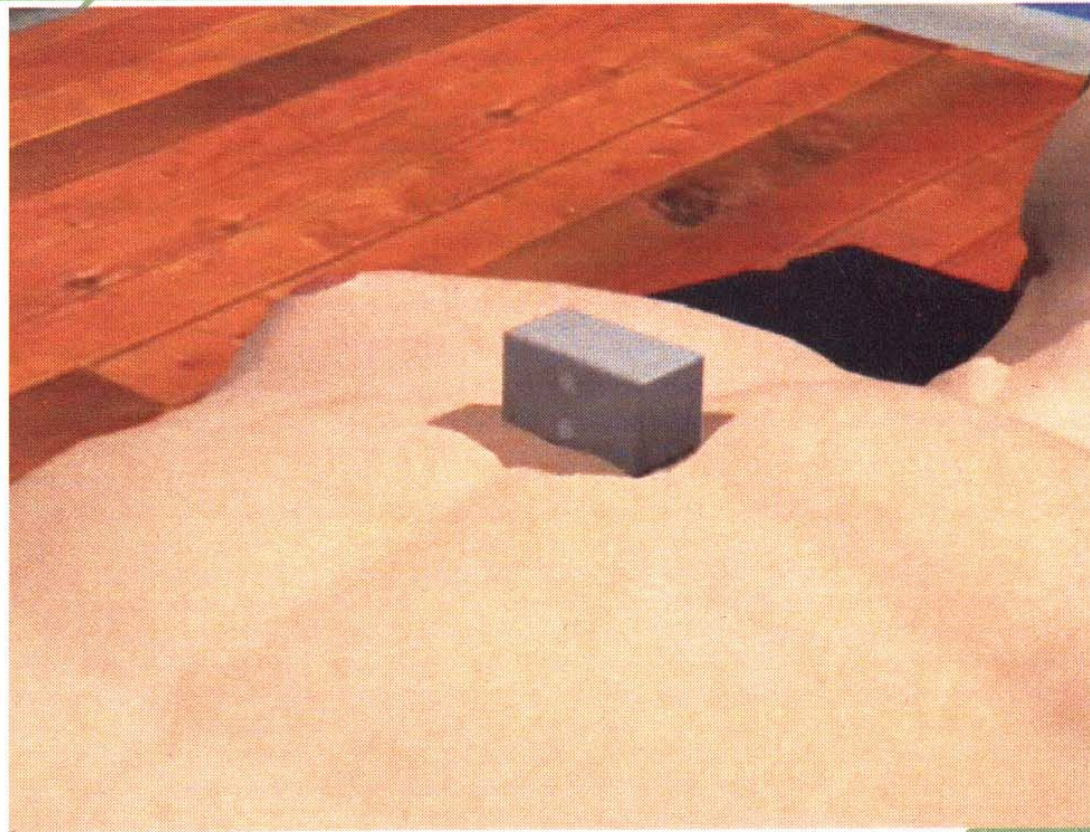
205



Varian提供

RPMゲーティング

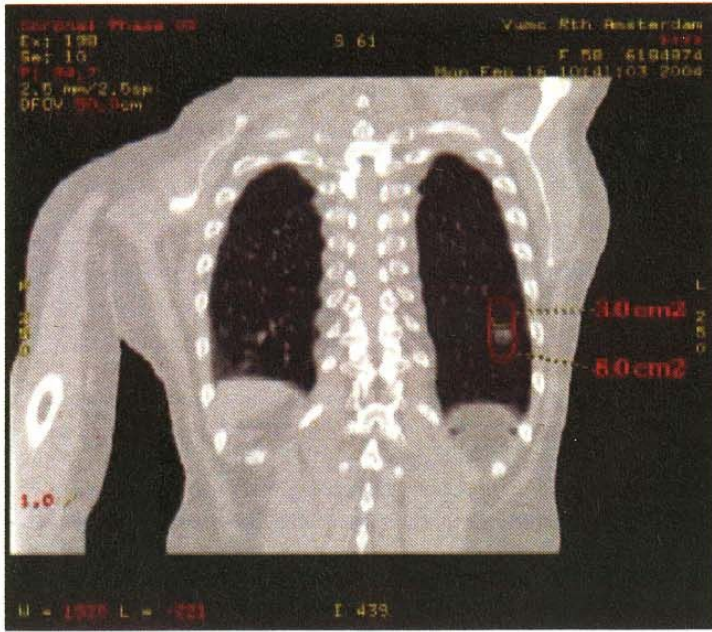
206



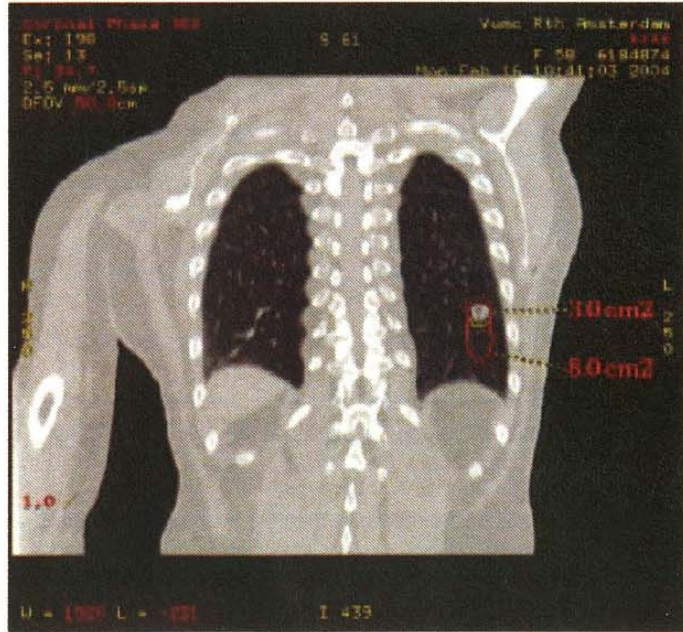
Varian提供

207

4D CT & RPM Results



No-gated



Gated

Varian提供

当院放射線治療部の現状

208

- 最新の治療装置
- 1日の放射線治療人数 約70人(かなり多い)
- 高精度治療を行う時間・人員の不足
- 定位放射線照射開始に向けて鋭意努力
中です！！

広島市立広島市民病院 拠点病院(K-net)

209

「医療者がん研修会(第24回)」

「ここまでまた大腸癌治療」

平成21年度 日医生涯教育講座 第359号

日時：平成21年9月17日(木) 19:00～

場所：広島市立広島市民病院 中央棟10階講堂

座長

内視鏡科主任部長 水野 元夫

講師

医療支援センター 梅本 礼子

内科 副部長 黒目 学

内科 部長 大江 啓常

外科 部長 小島 康知

腫瘍内科部長 岩本 康男

広島市立広島市民病院 拠点病院 (K-net)

平成21年度 第2回

2/0

がんセミナー

「がん化学療法における 支持療法について」

講師

広島市民病院 薬剤部 部長 開 浩 一

日時 : 平成21年8月20日 (木) 午後6時~

場所 : 広島市民病院 中央棟 10階講堂