

①-1

医療者がん研修会 第46回

広島市立広島市民病院
拠点病院(K-net)

開催日

2013年 5月16日(木)

会場

広島市立広島市民病院 講堂

①-2

広島市立広島市民病院 拠点病院(K-net)

第46回「医療者がん研修会」

もっと知りたい 肺がん治療

平成25年度 日医生涯教育講座 第184号
2単位 カリキュラムコード(2・8・9・10)

日時:平成25年5月16日(木) **19:00~21:00**

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:広島市立広島市民病院 呼吸器外科 主任部長 松浦 求樹

「もっと伝えよう がん登録 -肺がん-」

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

「肺癌の外科治療」

広島市立広島市民病院 呼吸器外科 部長 小谷 一敏

「肺癌の内科的療法」

広島市立広島市民病院 呼吸器内科 部長 稲田 順也

「もっと知ってほしい 肺癌の放射線治療」

広島市立広島市民病院 放射線治療科 部長 松浦 寛司



もっと伝えよう がん登録 一肺がん

②

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

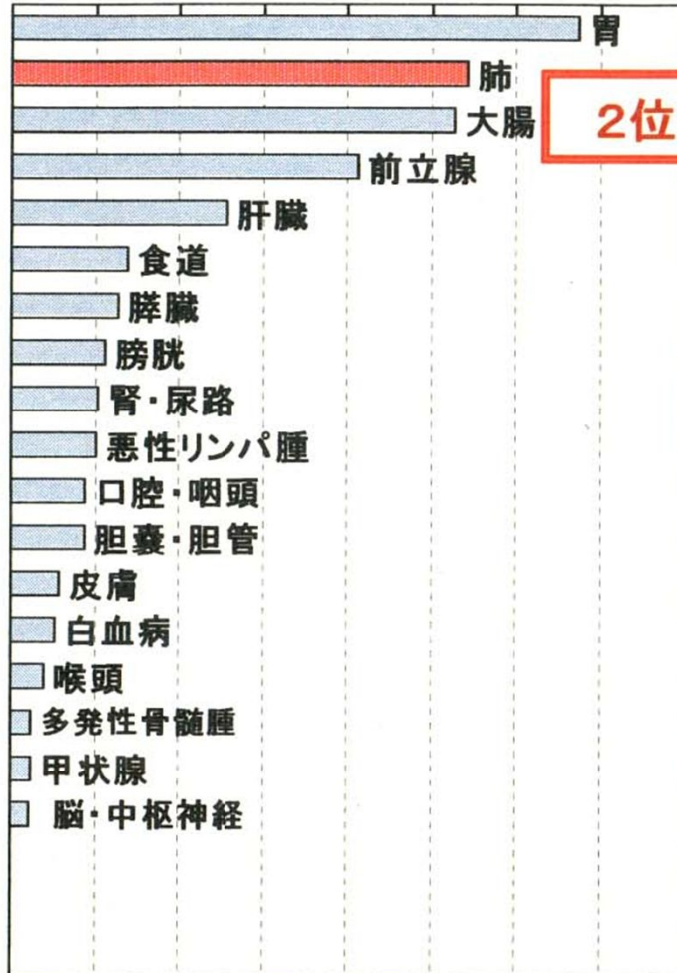
症例区分	生存率を算定する上で対象となる症例範囲を決定する区分 症例区分2: 診断ならびに初回治療に関する決定・施行がなされた症例 症例区分3: 他施設で診断確定され、自施設で初回治療方針に関する決定・施行がなされた症例。 上記を集計対象とし、算出することとする。
治療前ステージ	UICCの定めるステージング方法に基づき、何らかの治療の行われる以前につけられた病期を指す。 我国の通常臨床現場で使用されるがん取扱い規約に基づくステージとは若干異なる部分がある。 癌腫が分類の対象となっていることから、組織診断名コードをもとに、肉腫やリンパ腫、カルチノイドを除いて集計している。
治療	登録対象となったがんに対する初回治療である。
初回治療	治療開始時点で計画された一連の治療のことであり、症状・治療の進行に従って後に追加された治療は含まれないことに注意する必要がある。特に当初、経過観察が計画されて病状が悪化したために治療が行われた場合も初回治療はなしとなる。初回治療として計画されていても、他院で施行されたものは登録されず、登録施設で行われた治療のみが登録対象となる。症状緩和的な目的でおこなわれた手術や放射線治療も部分的に腫瘍に対する治療であるといえることから、登録対象の治療に含まれる。

部位別がん罹患率 2008年 (人口10万対)

3

0 20 40 60 80 100 120 140 160

男性



0 20 40 60 80 100 120 140 160

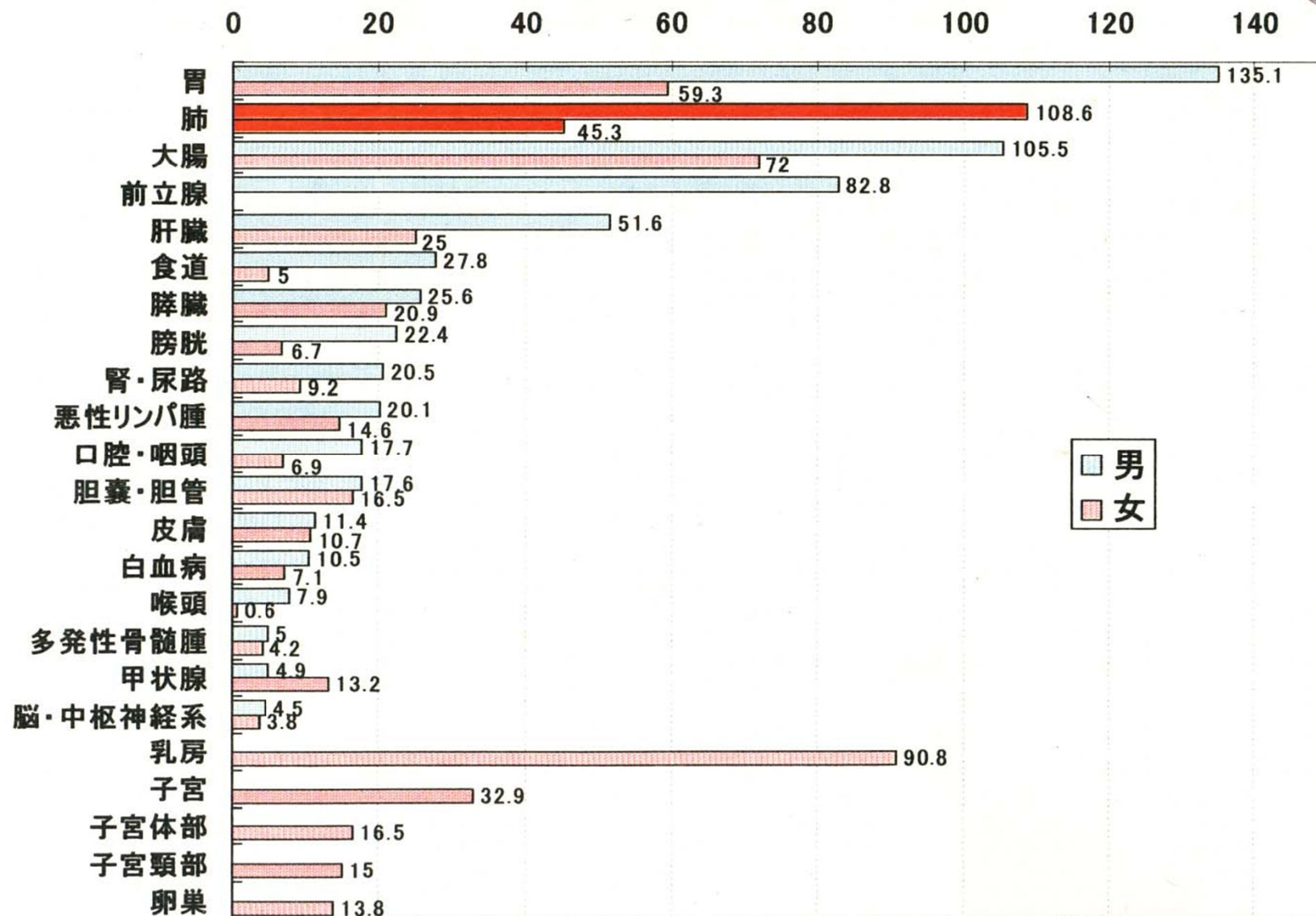
女性



出典: 国立がん研究センターがん対策情報センター
Cancer incidence(1975-2008)

部位別性別がん罹患率2008年

④

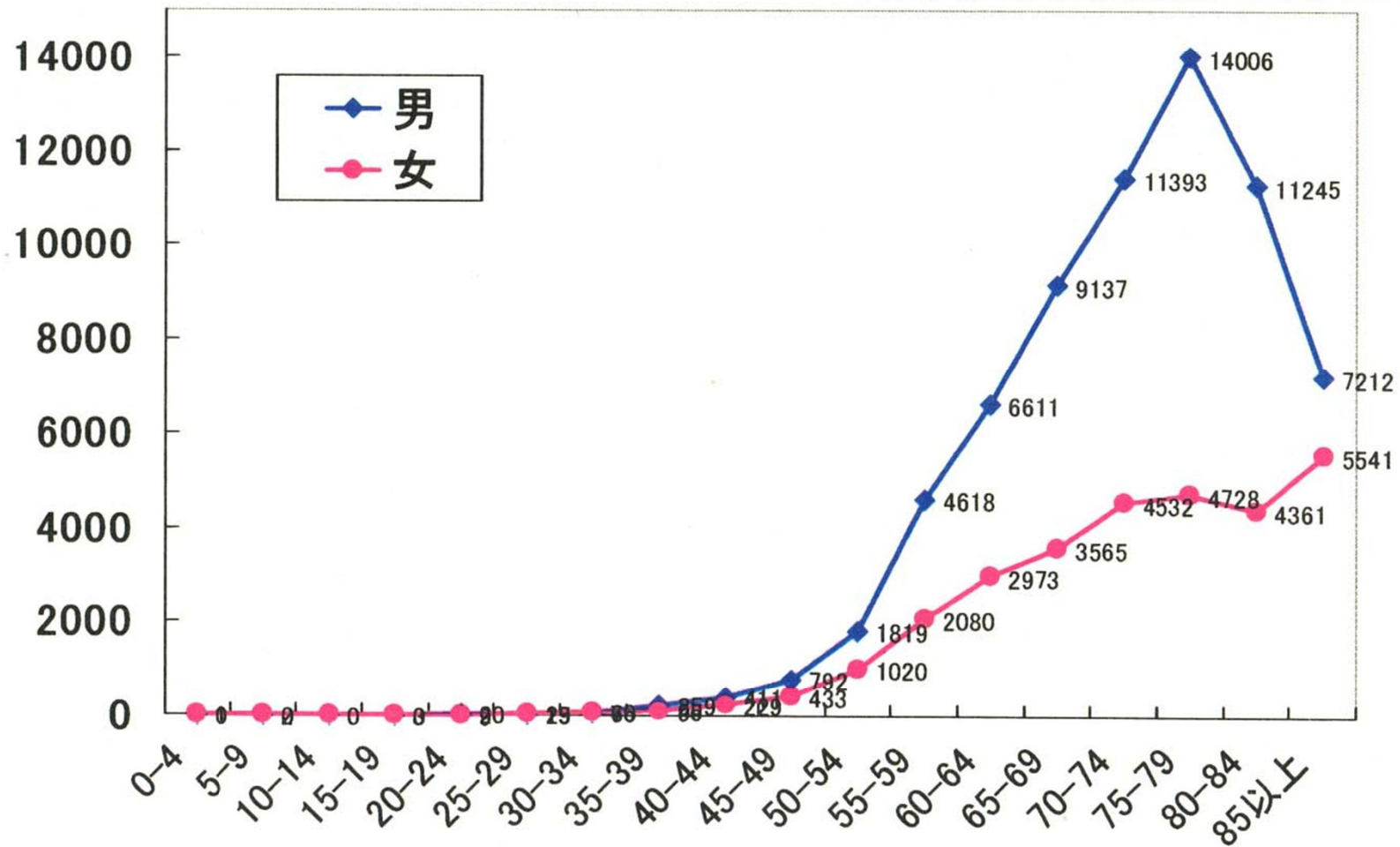


出典：国立がん研究センターがん対策情報センター
Cancer incidence(1975-2008)

全国年齢階級別性別推定罹患数

5

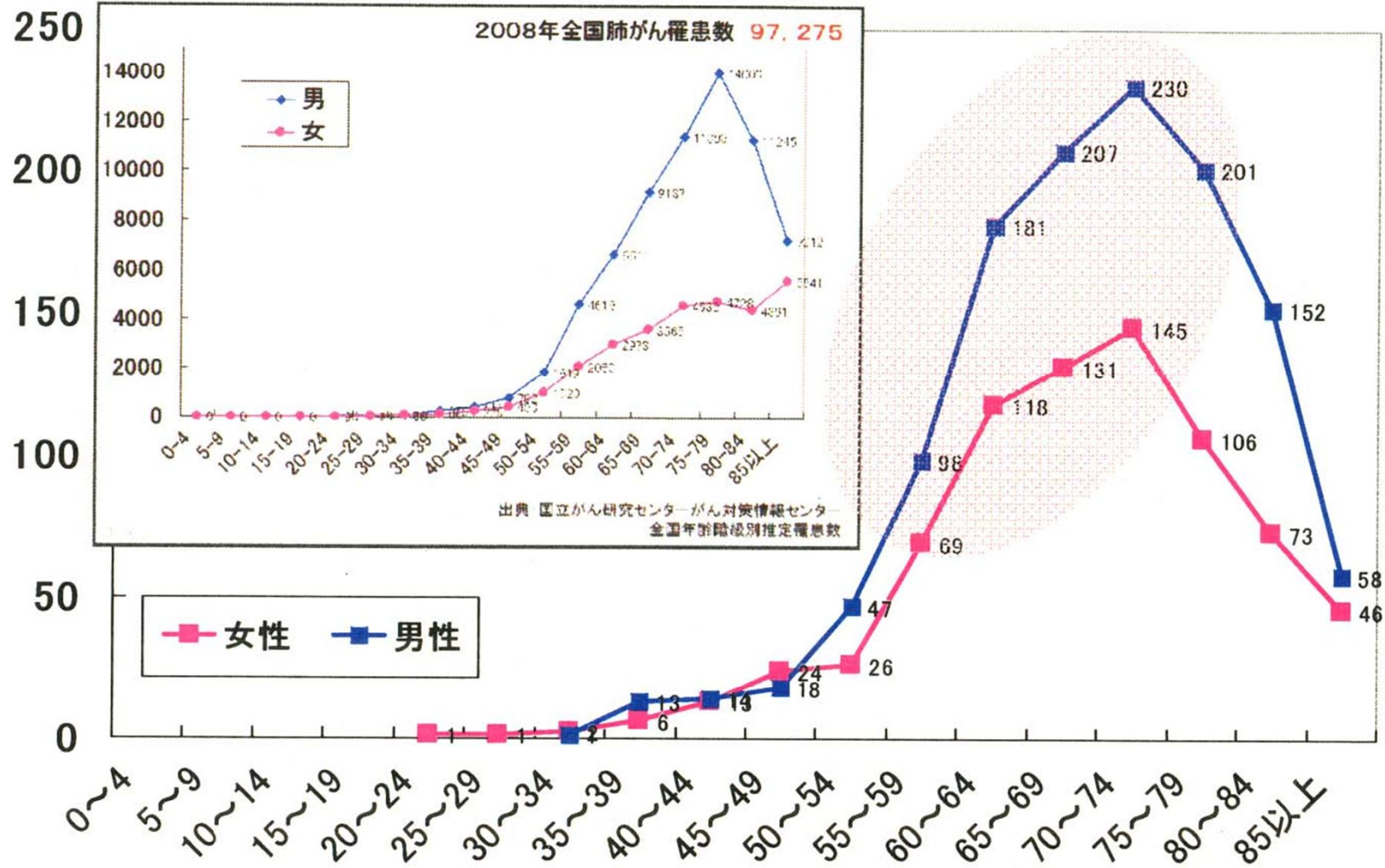
2008年全国肺がん罹患数 97,275



出典: 国立がん研究センターがん対策情報センター
Cancer incidence(1975-2008)

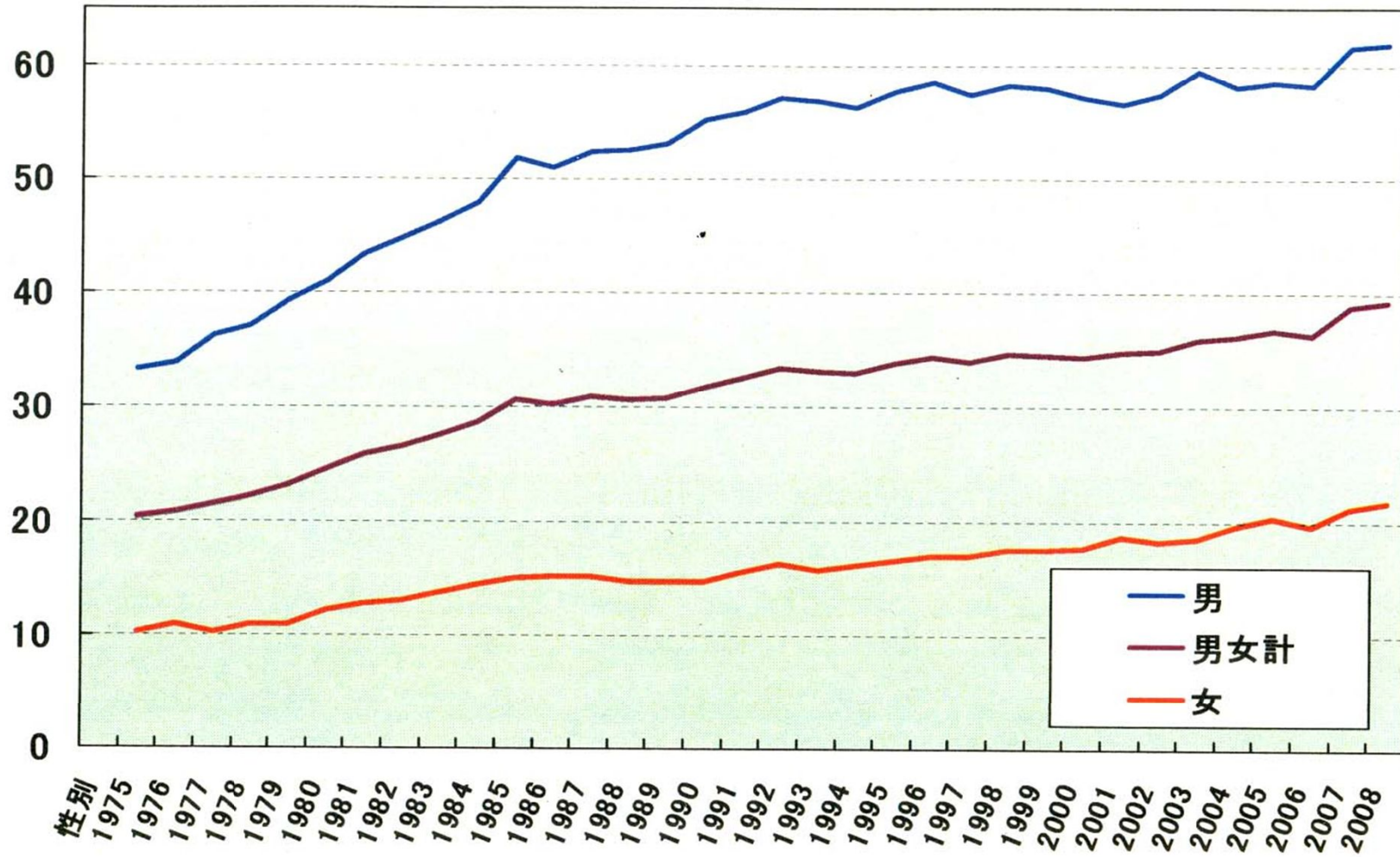
院内がん登録 肺がん 性別年齢階級別罹患数

2007年～2011年
1981例



全国推定年齢調整罹患率(肺がん)
(対人口10万人)(昭和60年日本人モデル人口)

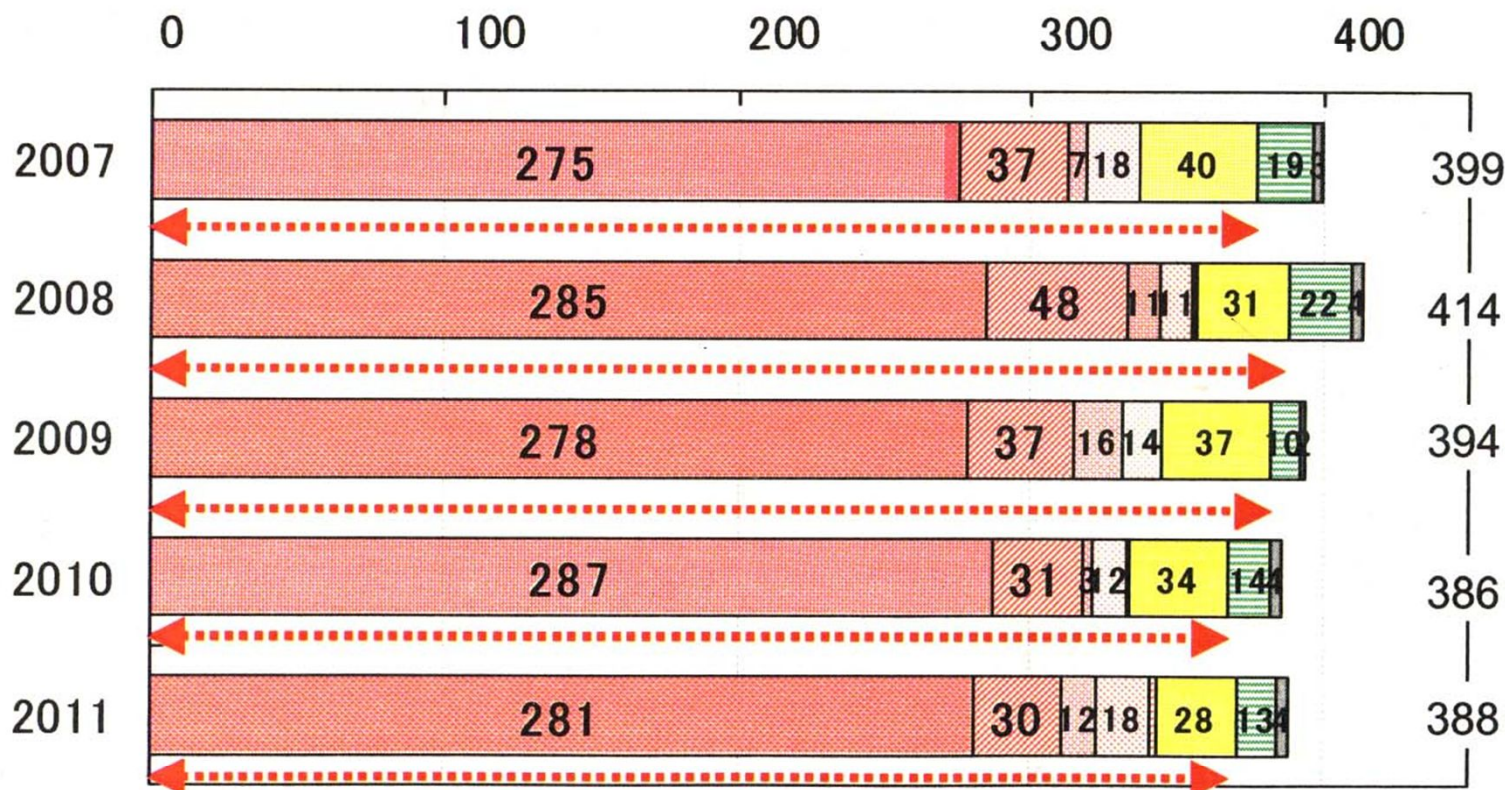
⑦



出典: 国立がん研究センターがん対策情報センター
Cancer incidence(1975-2008)

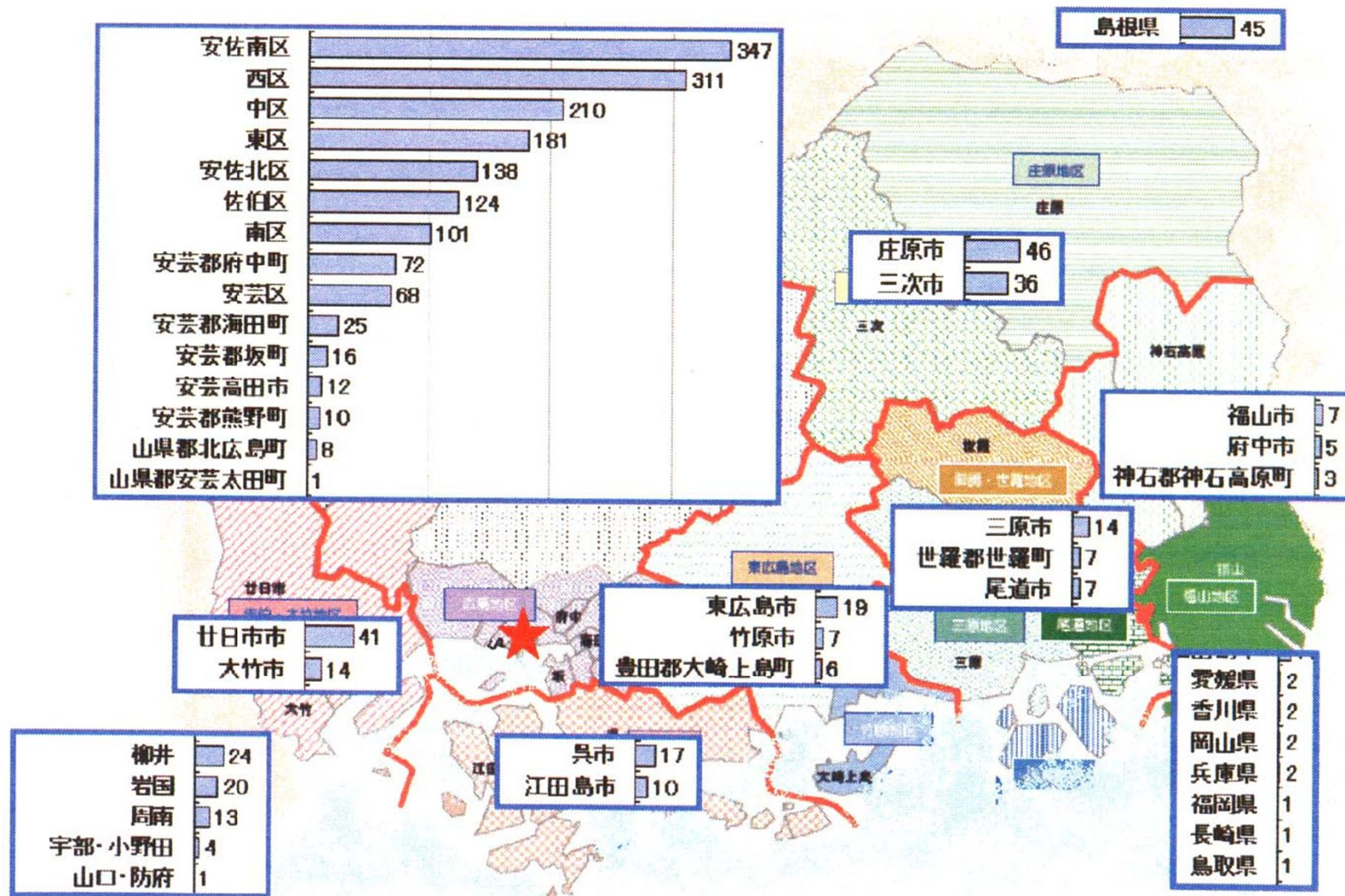
院内がん登録 肺がん 症例区分別登録数推移

2007年～2011年
1981例

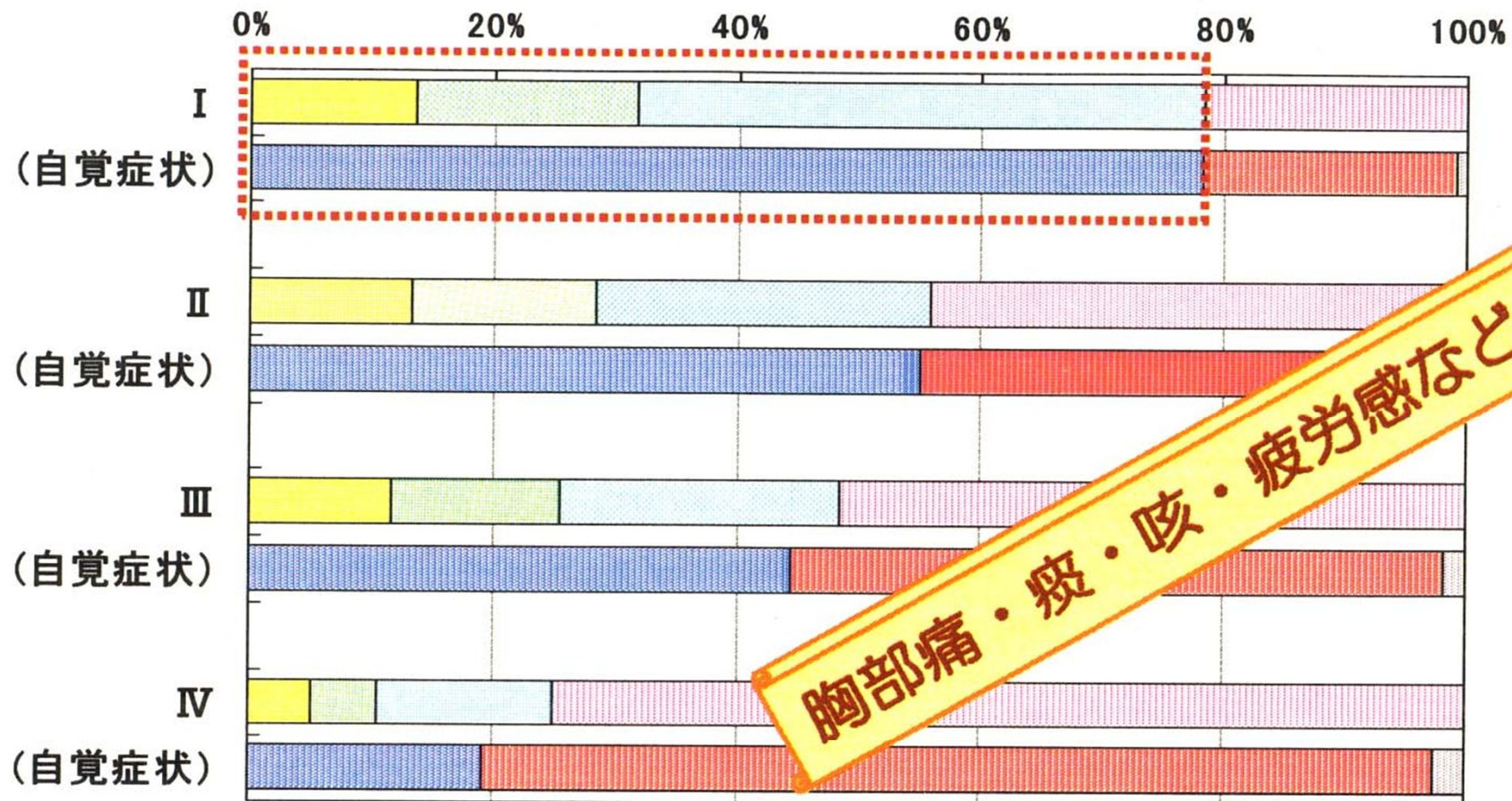


- 自施設診断ならびに初回治療施行
- 他) 初回治療施行後、自施設継続治療、もしくは再発
- 他施設診断後、自施設経過観察
- 自施設診断後、他施設へ紹介
- 自施設診断後、来院中断
- 他) 診断後、自施設初回治療施行
- 自施設診断後、経過観察
- 他) 初回治療施行後、自施設経過観察
- セカンドオピニオン

肺がん患者さんの居住地地域別（医療圏別）割合 9



最終ステージ別発見経緯別(どうしてがんが見つかったの?) ⑩ & 発見前自覚症状の有無の割合



胸部痛・痰・咳・疲労感など

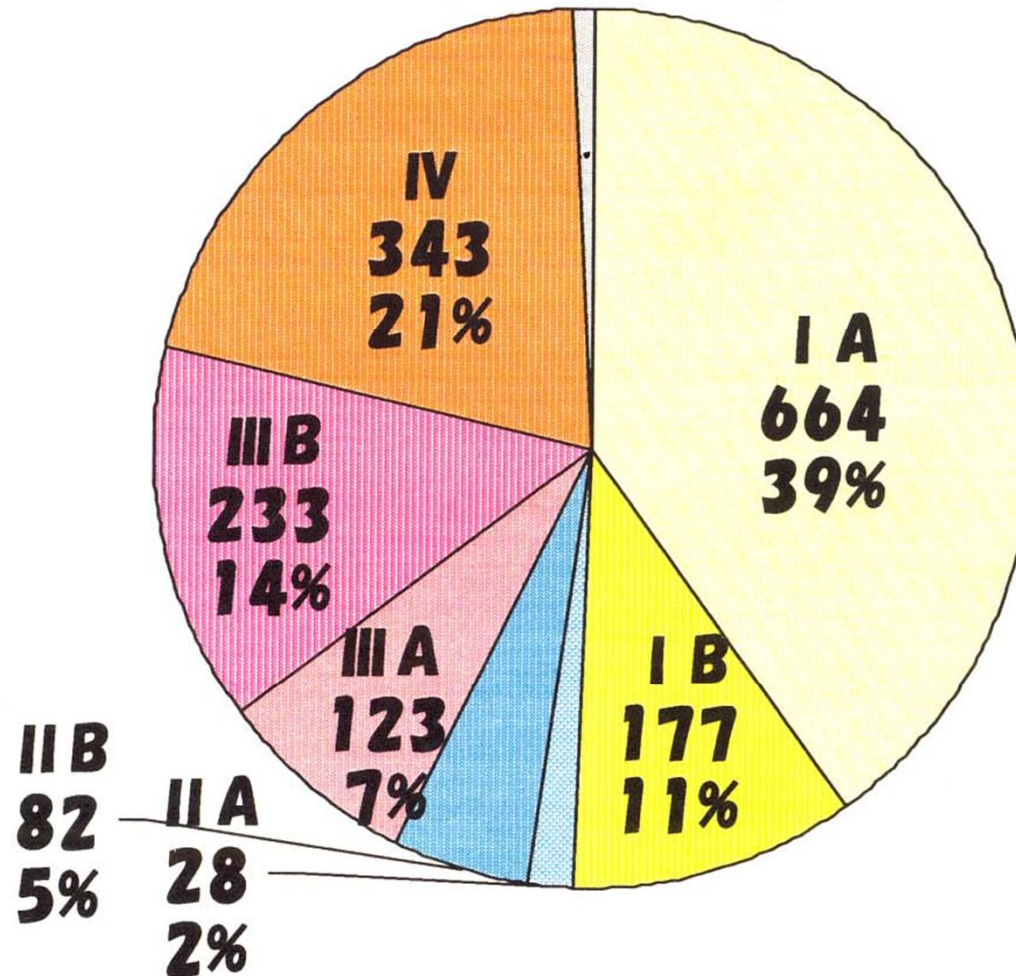
- がん検診
- 健康診断・人間ドック
- 他疾患観察中
- 自覚症状があり受診
- 自覚症状なし
- 自覚症状あり
- 不明

院内がん登録 肺癌

①①

最終ステージ別登録数(初回治療施行)

2007年～2011年
1662例(癌腫のみ)

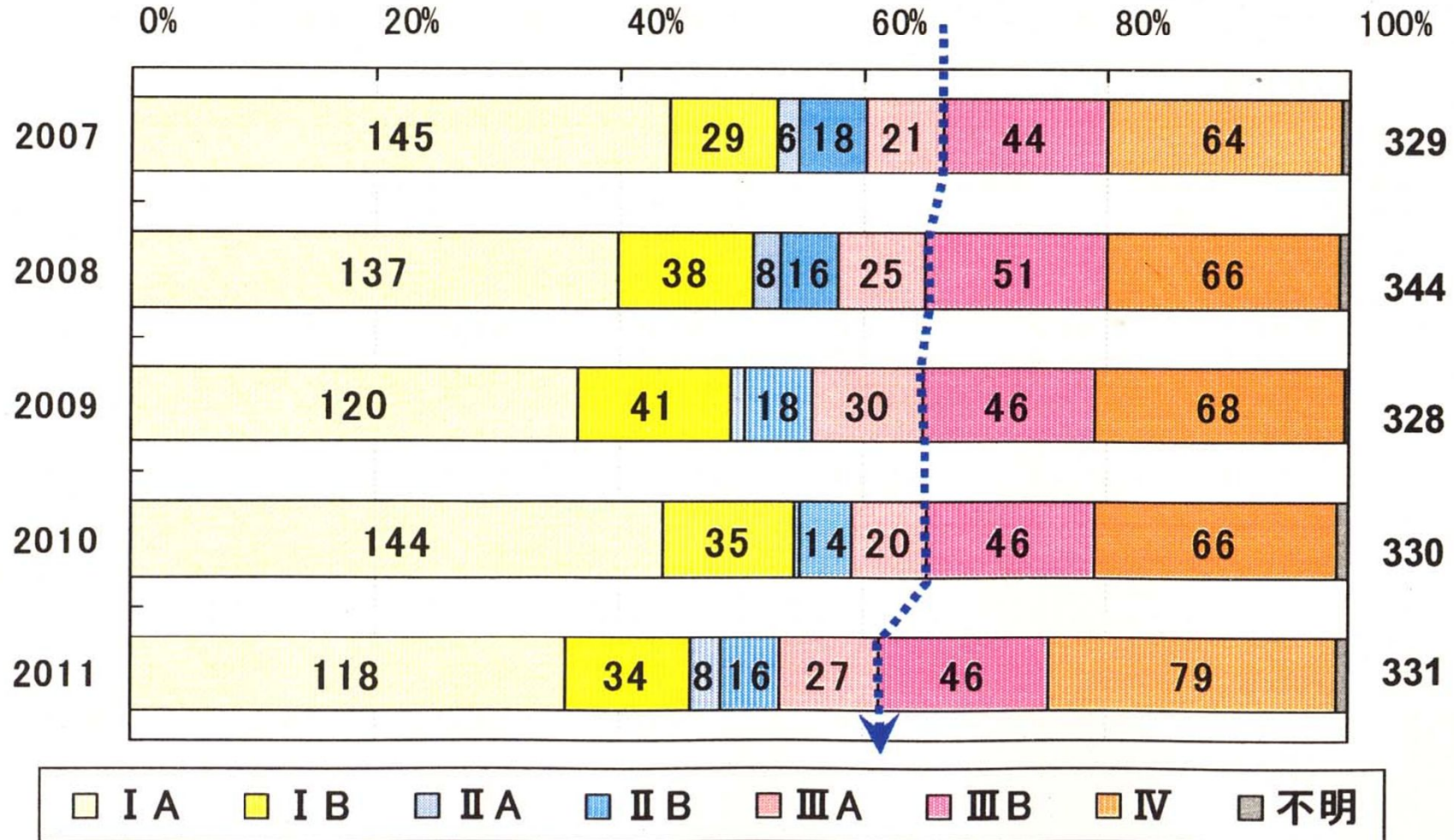


院内がん登録 肺癌

2007年～2011年
1662例 (癌腫のみ)

ステージ別登録数推移(初回治療施行)

12

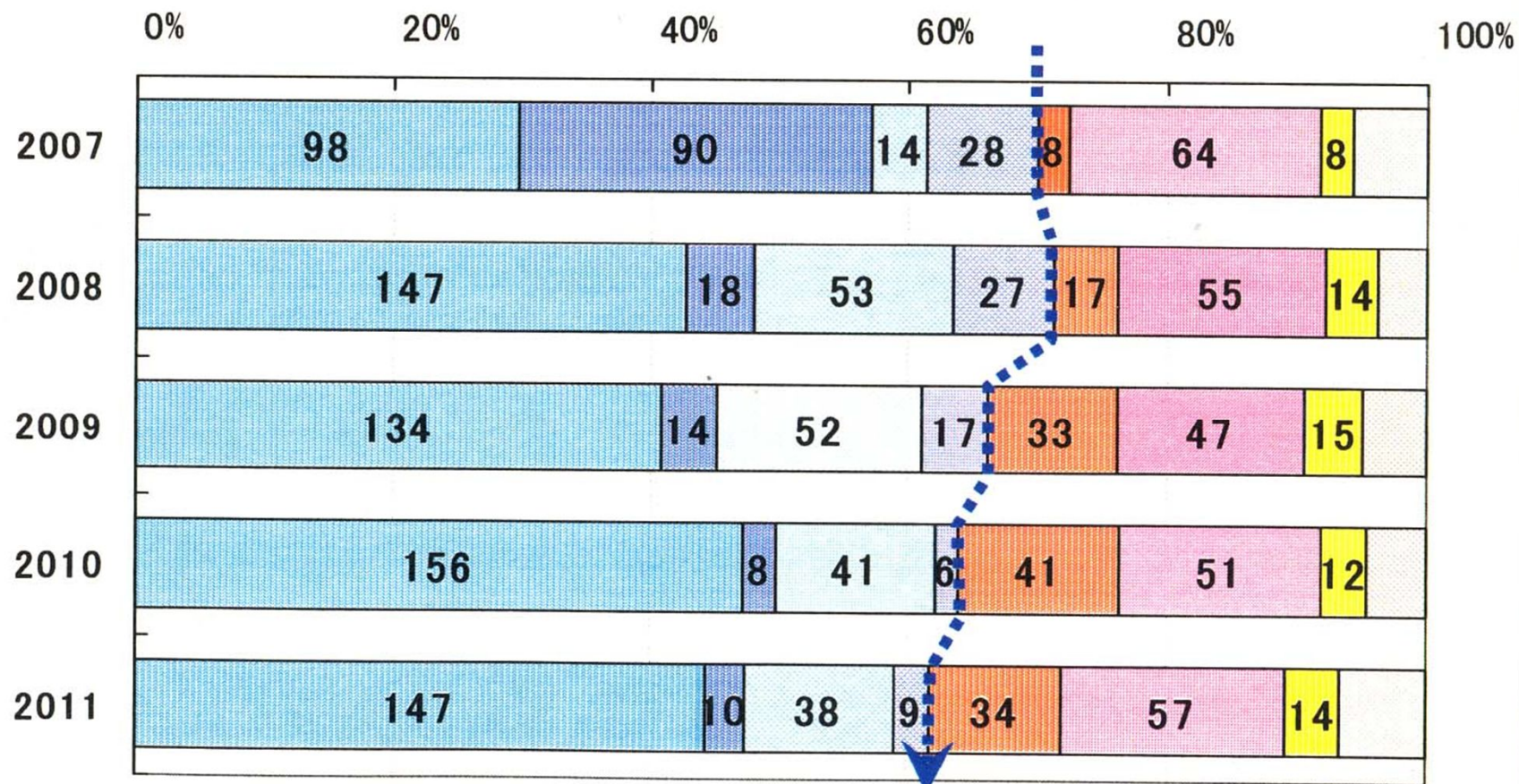


院内がん登録 肺癌

年別治療法別症例数推移 (初回治療施行)

2007年～2011年
1662例 (癌腫のみ)

13

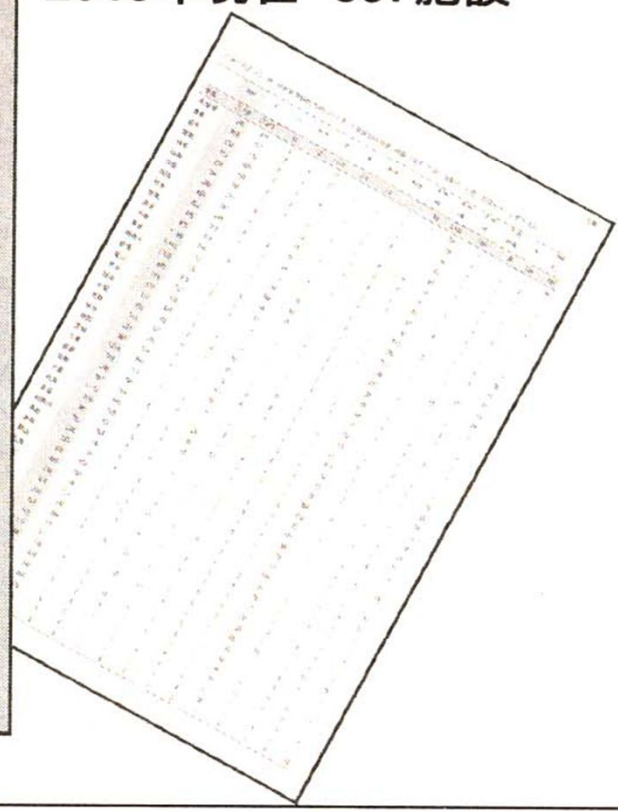
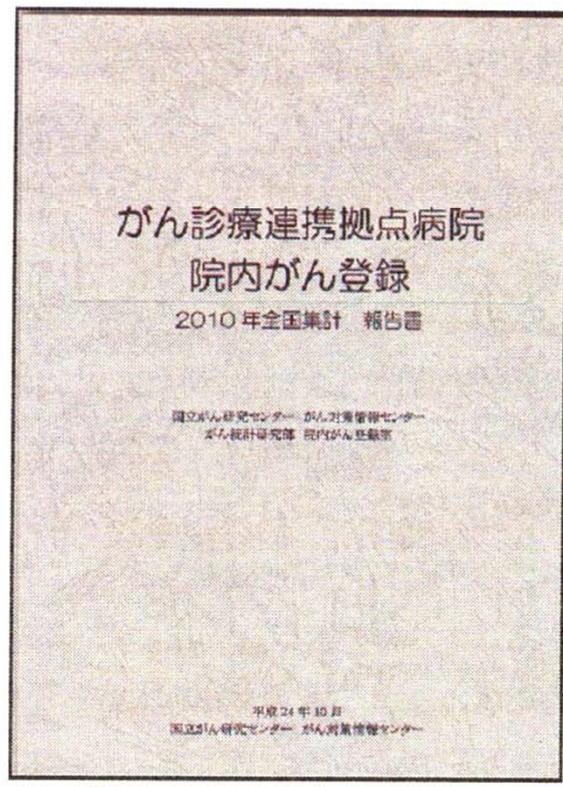


- 胸腔鏡下手術
- 開胸術
- 開胸術+補助療法
- 放射線+薬物
- 薬物
- 放射線
- その他

平成24年11月 **388施設実名入りの情報公開（今回で3度目）**

**国立がん研究センターがん対策情報センターから
院内がん登録「施設別集計結果」が一般公開される**

「がん診療連携拠点病院 院内がん登録 2010年全国集計報告」
2013年現在 397施設



調査の背景と目的

15

平成19年4月よりがん対策基本法が施行され、その定める、がん診療の均てん化を推進するために、がん診療連携拠点病院が指定・拡充されてきた。

これらのがん診療連携拠点病院は都道府県および地域におけるがん診療の拠点となり、各種医療機関との有機的な連携を図る役割を持つ共に、院内がん登録の体制の整備を通じて施設の実態を把握し、さらに国レベルでのがん対策の進捗を評価するために、そのデータを国立がんセンターがん対策情報センターに提出することが指定要件として定められている。

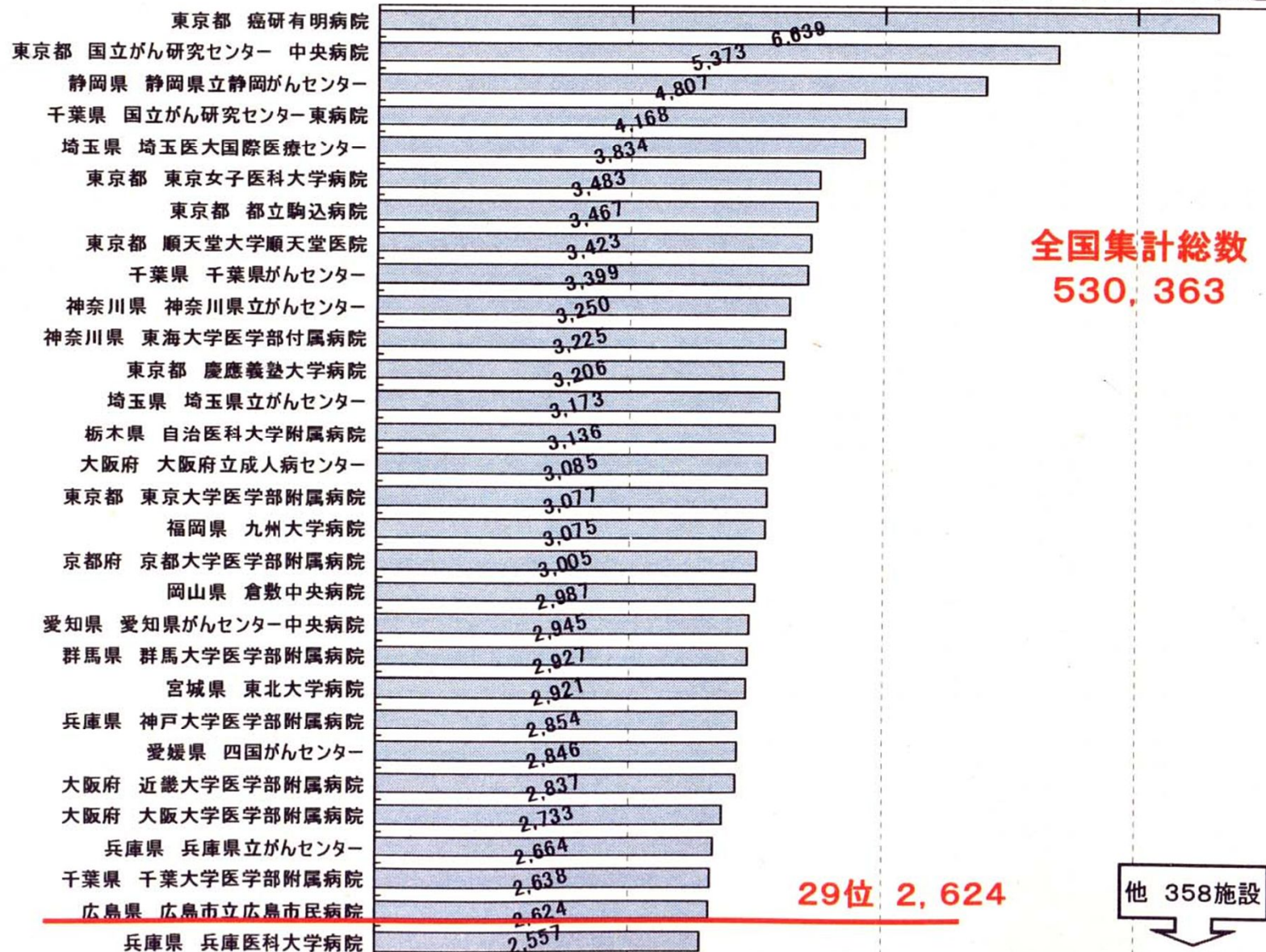
本調査の目的は、全国のがん診療連携拠点病院において実施されている院内がん登録のデータを集計することにより、

①各がん種、進行度、その治療の分布を把握し、国や都道府県のがん対策に役立てる

②各施設が全国と比較した自施設のがん診療状況を把握し、がん診療の方向性等を検討する

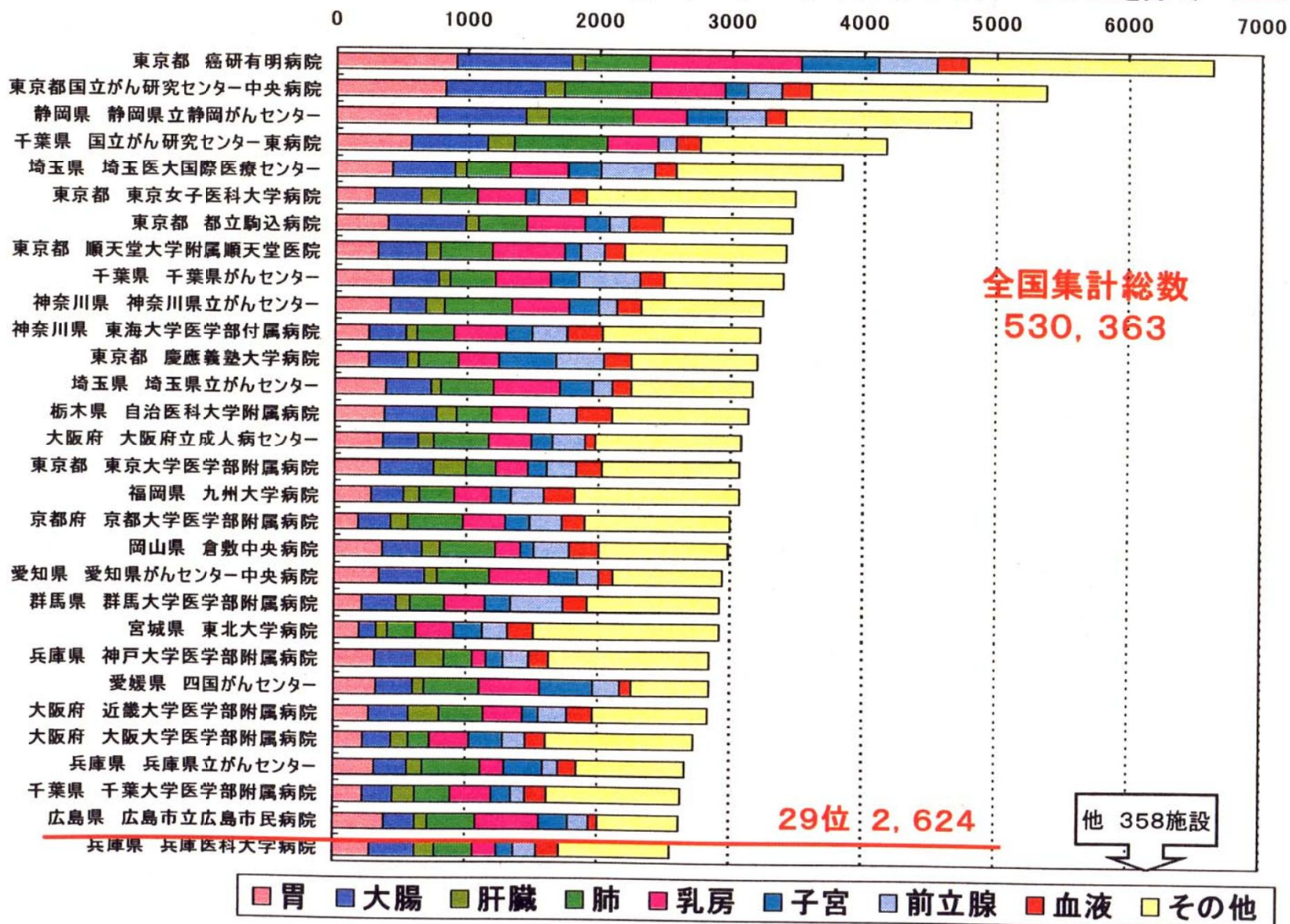
ための基礎資料を提供することにある。

全国がん診療連携拠点病院「院内がん登録」2010年集計結果(登録総数)388施設中上位30位
 (セカンドオピニオン他を除く) (16)



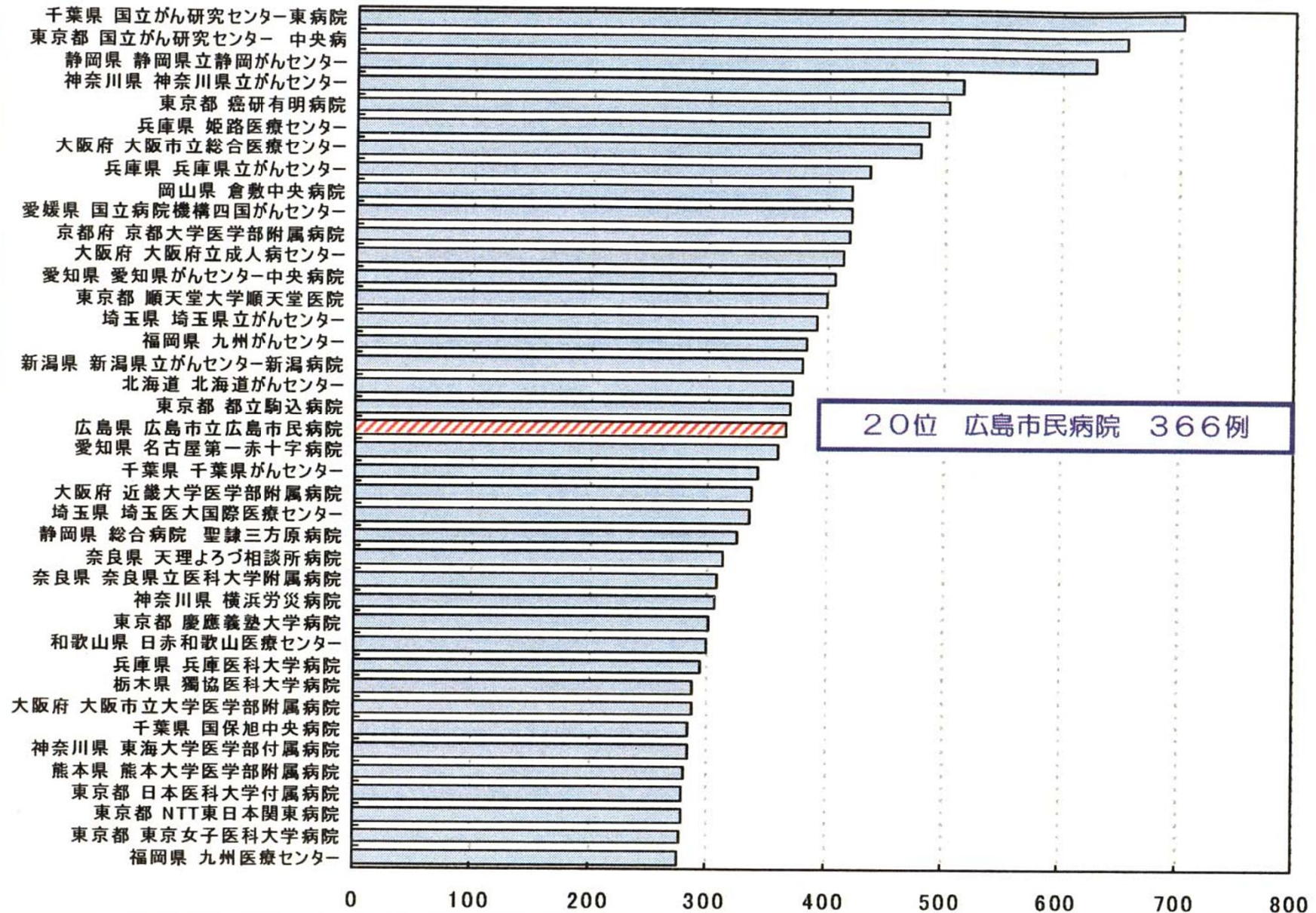
全国がん診療連携拠点病院「院内がん登録」2010年集計結果(部位別登録数)
 (5大癌・子宮・前立腺・血液・他) 387施設中上位30位(セカンドオピニオン他を除く)

17



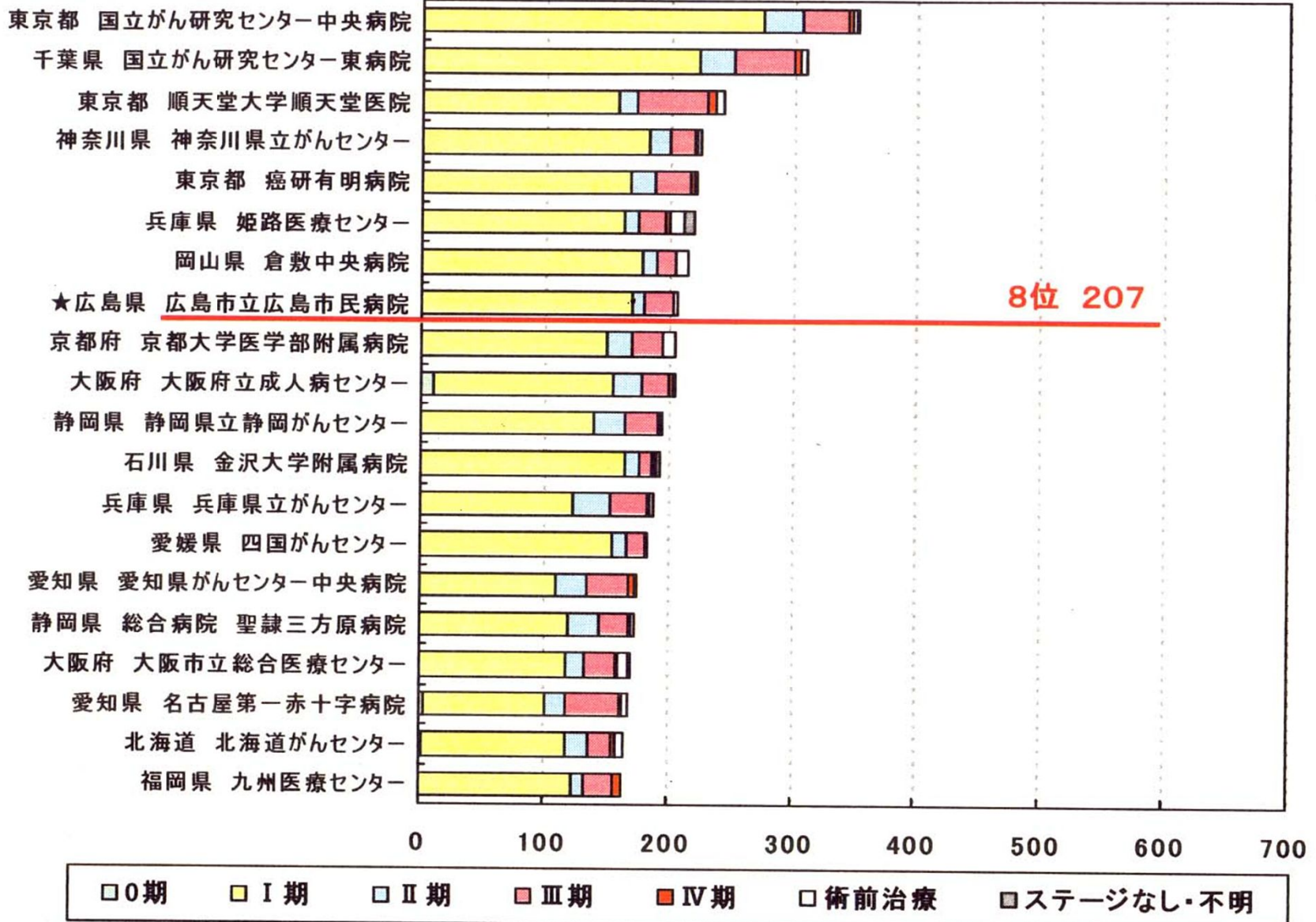
全国がん診療連携拠点病院「院内がん登録」2010年集計結果
 (388医療機関別 肺癌 登録数 61083例)上位40位

18



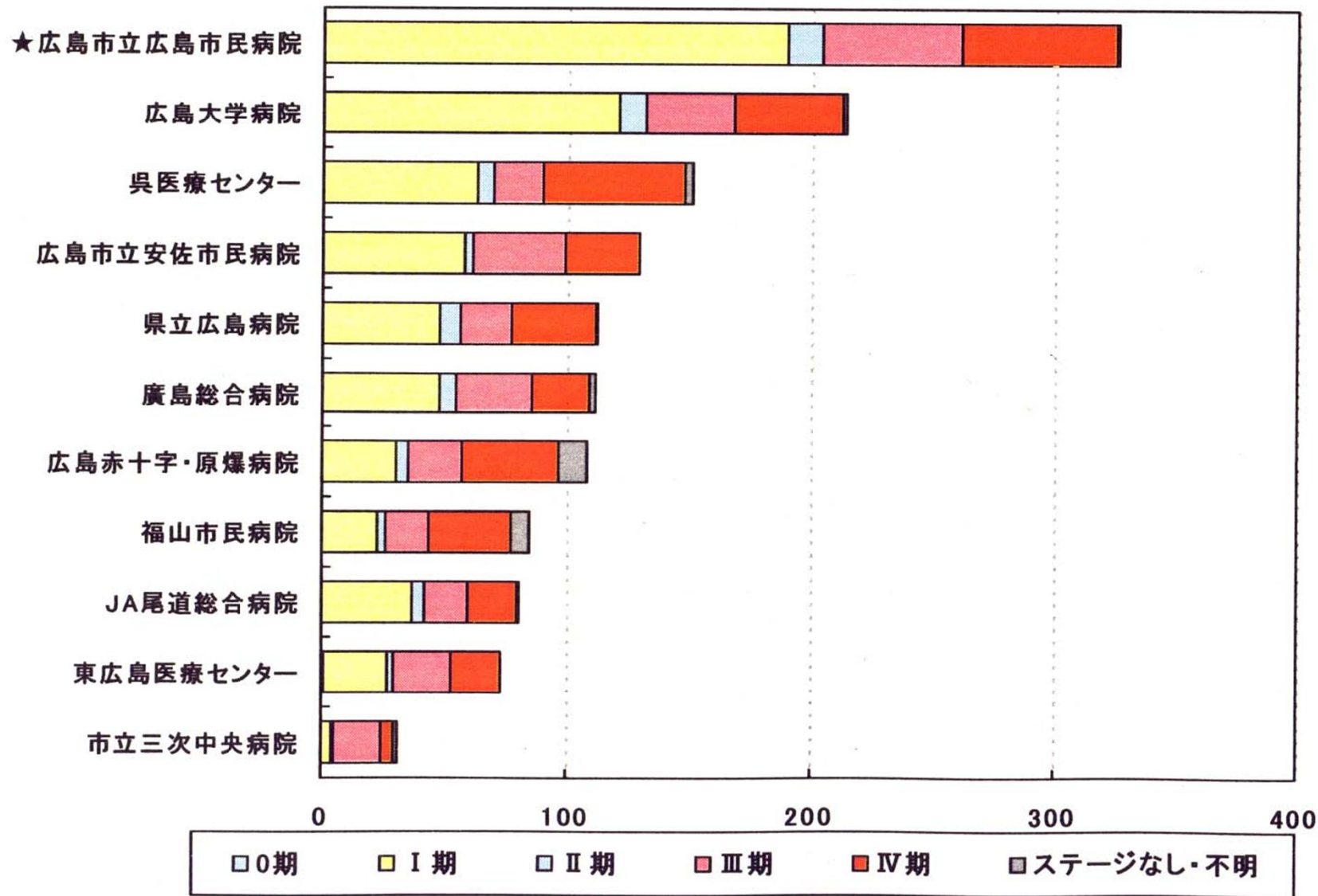
全国がん診療連携拠点病院「院内がん登録」2010年集計＝手術実施症例

肺癌 初回治療施行症例 癌腫のみ UICC6thによる術後病理学的ステージ別上位20位



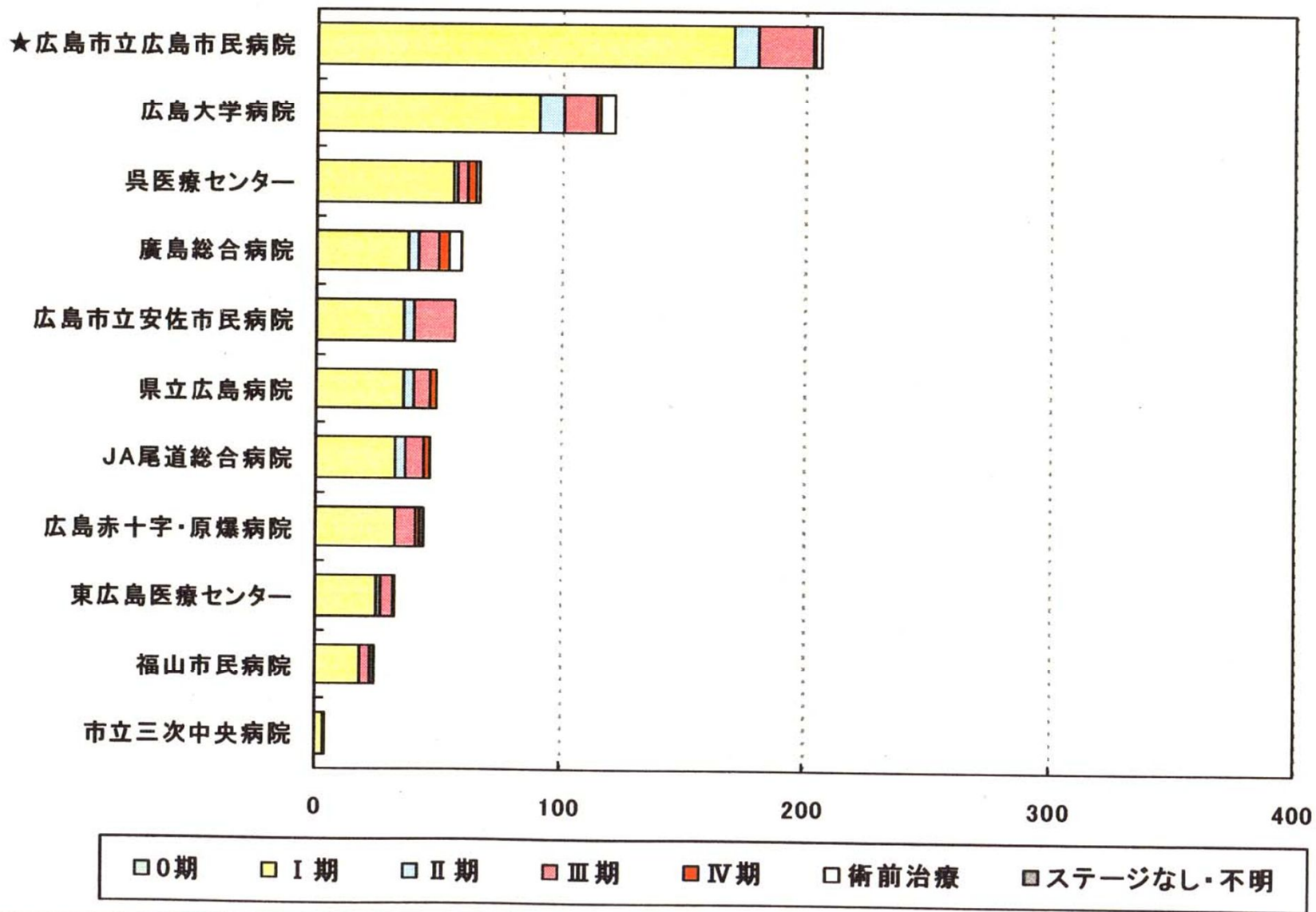
広島県がん診療連携拠点病院「院内がん登録」2010年集計＝治療症例
 肺癌 初回治療施行症例 癌腫のみ UICC6thによる治療前ステージ別

20



広島県がん診療連携拠点病院「院内がん登録」2010年集計＝手術実施症例
 肺癌 初回治療施行症例 癌腫のみ UICC6thによる術後病理学的ステージ別

21



22

肺癌の外科治療

広島市民病院 呼吸器外科
小谷一敏

TNM病期分類

T因子: tumor 主腫瘍の状態

N因子: lymph nodes リンパ節の状態

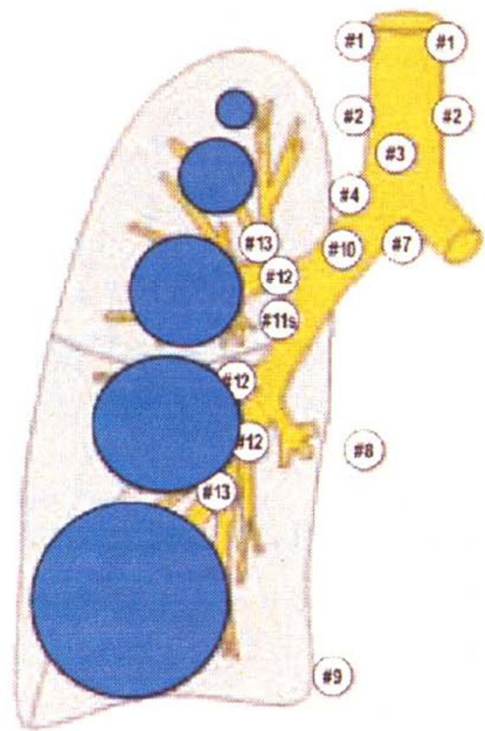
M因子: metastasis 遠隔臓器の状態

治療法の選択、予後の推定、治療成績
の施設間、国際比較などのためには
欠かせない情報

腫瘍の大きさによるT因子の細分化

24

図 1. 腫瘍径による新しい T カテゴリーの分類



- T1a ($\leq 2\text{cm}$)
- T1b ($>2\text{cm}, \leq 3\text{cm}$)
- T2a ($>3\text{cm}, \leq 5\text{cm}$)
- T2b ($>5\text{cm}, \leq 7\text{cm}$)
- T3 ($>7\text{cm}$)

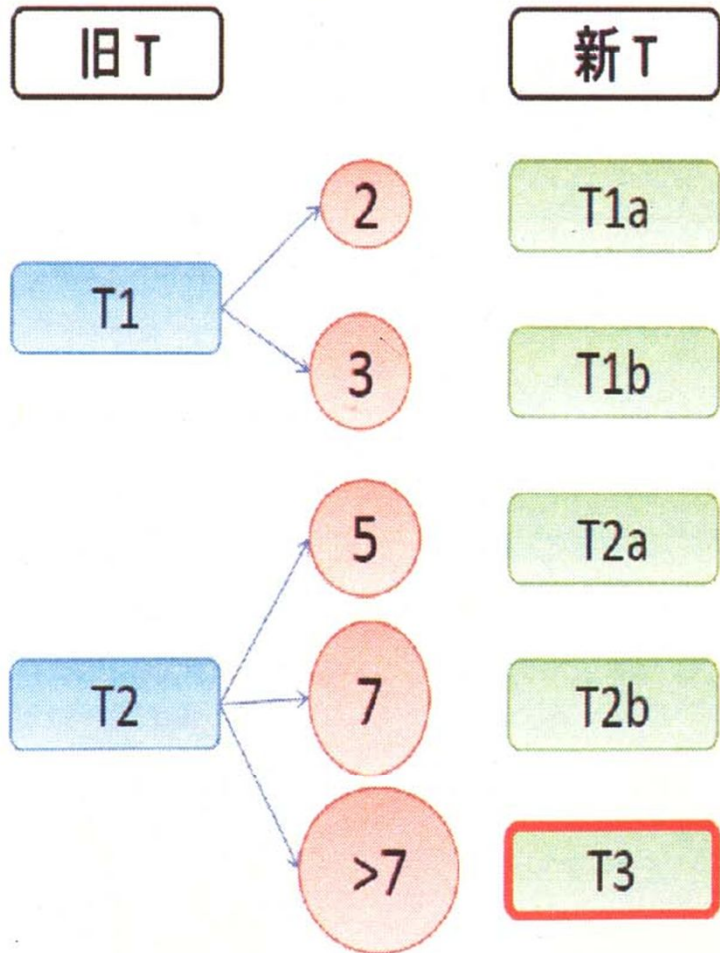
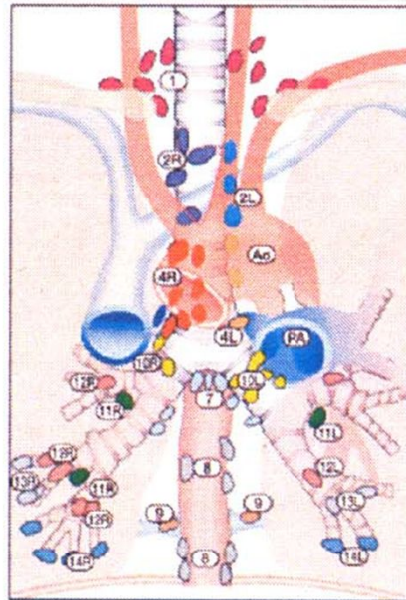


図2. 新しいリンパ節マップ

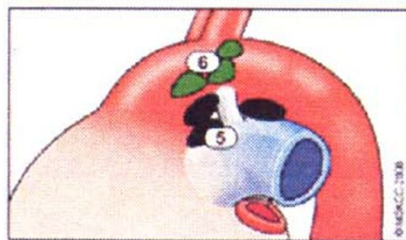


鎖骨上 ZONE
● 1 鎖骨上窩リンパ節

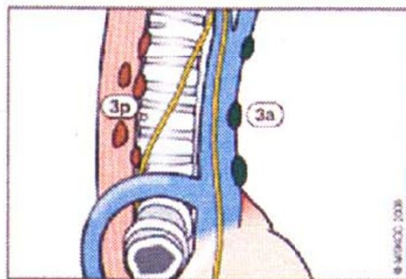
上縦隔リンパ節
上部 ZONE
● 2R 右上部気管傍リンパ節
● 2L 左上部気管傍リンパ節
● 3a 血管前リンパ節
● 3p 気管後リンパ節
● 4R 右下部気管傍リンパ節
● 4L 左下部気管傍リンパ節

大動脈リンパ節
AP ZONE
● 5 大動脈下リンパ節
● 6 大動脈傍リンパ節

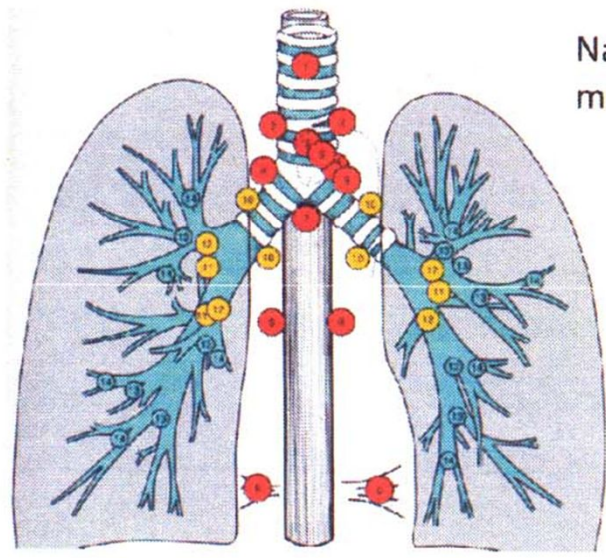
下縦隔リンパ節
気管分岐下 ZONE
○ 7 気管分岐下リンパ節
下部 ZONE
○ 8 食道傍リンパ節(気管分岐部より下方)
○ 9 肺韧带リンパ節



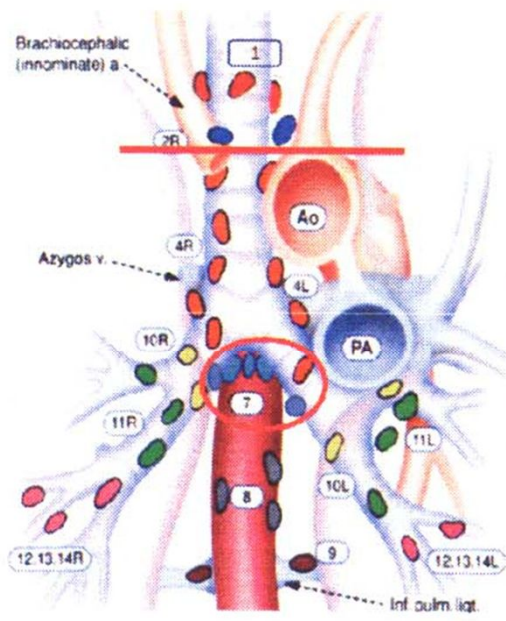
N1 リンパ節
肺門葉間 ZONE
● 10 主気管支周囲リンパ節
● 11 葉気管支間リンパ節
末梢 ZONE
● 12 葉気管支周囲リンパ節
● 13 区域気管支周囲リンパ節
● 14 亜区域気管支周囲リンパ節



25



Naruke map



Mountain map

Chest 111:17, 1997

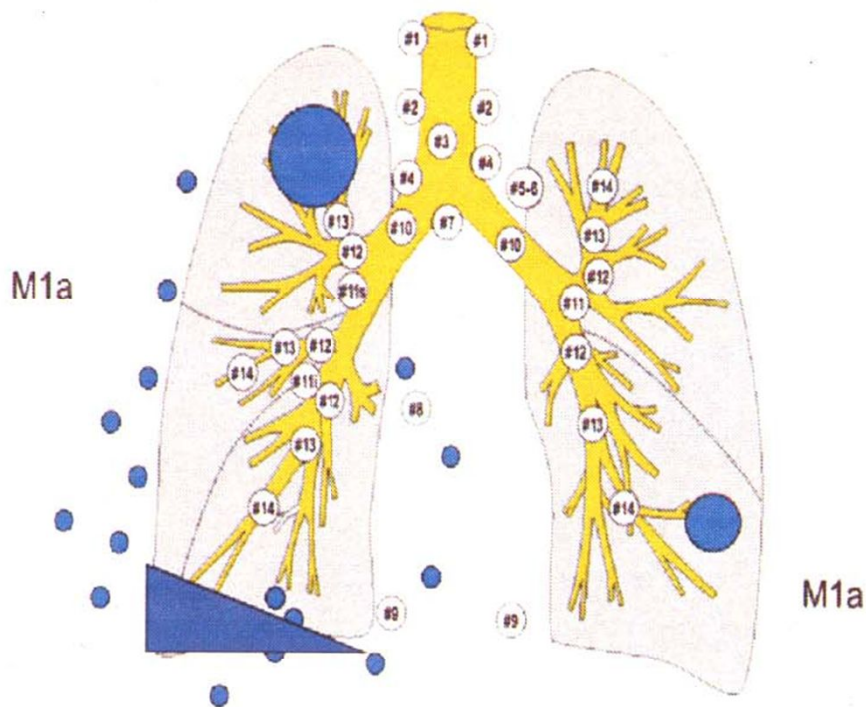
#1,6,8,9,11,12,13はほぼ同じ
Aortaの上縁までは#4

胸膜折り返しの内側は主気管支周囲も#4 or #7
このリンパ節は日本はN1他はN2

T4, M因子の見直し

26

図3. 悪性胸水、胸膜播腫とM1の定義



	旧 T/M	新 T/M
同一肺葉結節	T4	T3
臓器浸潤	T4	T4
同側他葉結節	M1	T4
対側結節	M1	M1a
播種、悪性胸水	T4	M1a
遠隔転移	M1	M1b

表 2. Stage grouping

TとM		N0	N1	N2	N3
第6版 TNM	第7版 TNM	Stg	Stg	Stg	Stg
T1 (≤2cm)	T1a	IA	IA	IIA	IIB
T1 (>2-3cm)	T1b	IA	IA	IIA	IIB
T2 (≤5cm)	T2a	IB	IIA(1B)	IIA	IIB
T2 (>5-7cm)	T2b	IIA(1B)	IB	IIA	IIB
T2 (>7cm)	T3	IIB(1B)	IIIA(1B)	IIA	IIB
T3 (浸潤)		IB	IIA	IIA	IIB
T4 (同一肺葉)		IIB(IIIB)	IIIA(IIIB)	IIIA(IIIB)	IIB
T4 (伸展)	T4	IIIA(IIIB)	IIIA(IIIB)	IIIB	IIB
M1 (同側肺)		IIIA(N)	IIIA(N)	IIIB(N)	IIIB(N)
T4 (胸水)	M1a	IV(IIIB)	IV(IIIB)	IV(IIIB)	IV(IIIB)
M1 (対側肺)		V	V	V	V
M1 (遠隔転移)		M1b	V	V	V

青地は、第7版で変更になったもので、括弧内に第6版における病期を示している。

肺癌に対する手術の目的

- ① 肺癌の局所制御

- ② 切除標本による組織診断
 - 組織型、大きさ、胸膜浸潤の有無
 - 脈管浸潤、リンパ管浸潤、リンパ節転移
 - EGFRなどのがん遺伝子



術後補助化学療法、再発時化学療法に役立つ

肺癌に対する病期別の治療

Stage IA(T1a)	手術
IA(T1b)	手術+術後補助化学療法
IB	手術+術後補助化学療法
IIA	手術+術後補助化学療法
IIB	手術+術後補助化学療法
IIIA	(手術)+化学療法+(放射線療法)
IIIB	化学療法+(放射線療法)
IV	化学療法+(放射線療法)

肺癌診療ガイドライン2012年版

臨床病期I-II期に対する手術適応

30

- a. 臨床病期I期またはII期非小細胞肺癌で外科切除可能な患者には外科切除を行うよう勧められる(グレードA)
- b. 臨床病期I期またはII期非小細胞肺癌で外科切除可能な患者には、肺葉以上の切除を行うよう勧められる(グレードA)
- c. 臨床病期IA期、最大腫瘍径2cm以下の非小細胞肺癌に対して、画像所見、病変の位置などを勘案したうえで縮小切除を行うことを考慮してもよい(グレードC1)
- d. 臨床病期I期非小細胞肺癌で外科切除が可能であるが肺葉切除以上の切除が不可能な患者には、縮小切除を行うことを考慮してもよい(グレードC1)
- e. 可能な場合は気管支形成術を行うことを考慮してもよい(グレードC1)

肺癌診療ガイドライン2012年版

臨床病期IIIA期に対する手術適応

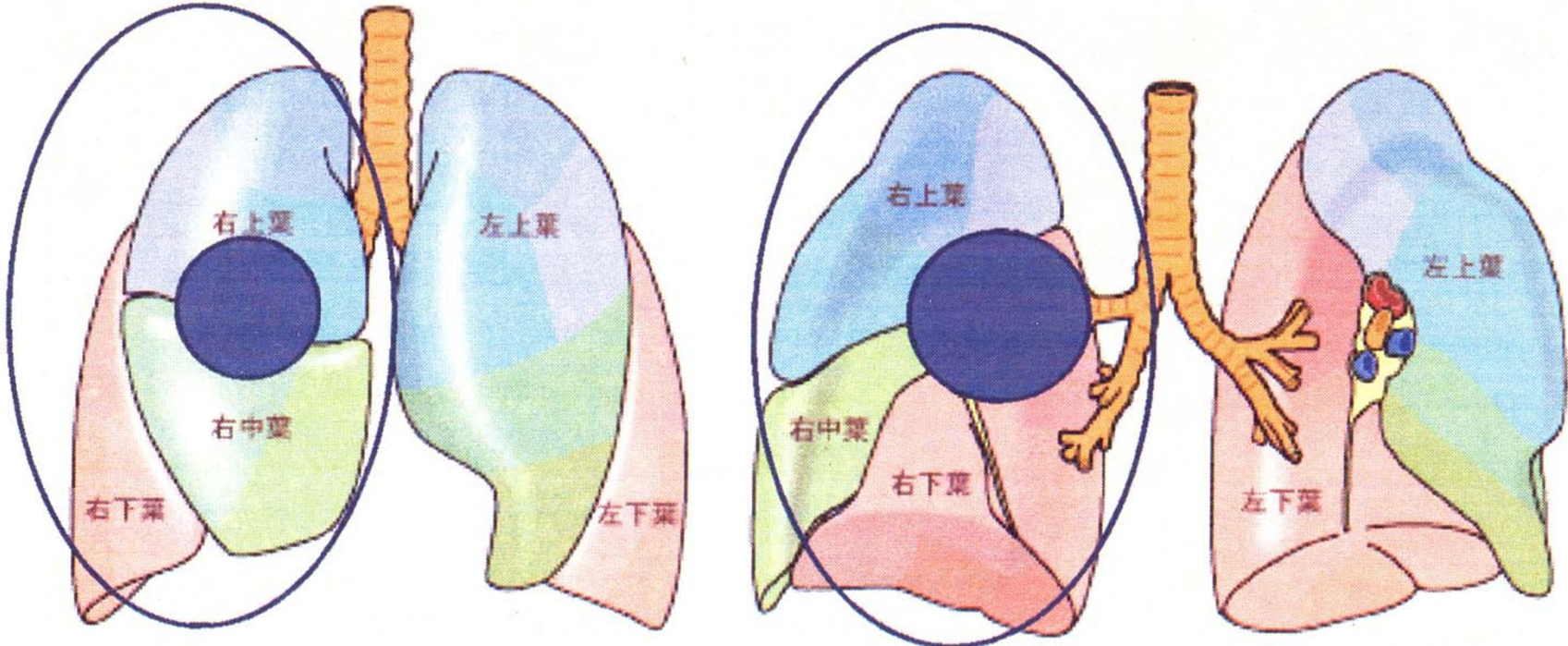
31

- a. 臨床病期IIIA期非小細胞肺癌の治療方針は呼吸器外科医を含めた集学的治療グループで検討するよう勧められる
(グレードA)
- b. 臨床病期IIIA期N2非小細胞肺癌に対して外科切除単独療法を行うよう勧められる科学的根拠が明確でない(グレードC2)
- c. 臨床病期IIIA期N2非小細胞肺癌に対して導入療法後に外科切除を行うことを考慮してもよい(グレードC1)
- d. 臨床病期IIIA期T4N0-1非小細胞肺癌に対して外科切除行うことを考慮してもよい(グレードC1)

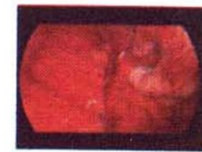
肺癌診療ガイドライン2012年版 縦隔リンパ節郭清,VATS,肺内転移

- ・切除可能な非小細胞肺癌に対しては、肺門縦隔リンパ節の郭清を行い、病理学的評価を行うように勧められる(グレードB)
- ・臨床病期I期肺癌に対する胸腔鏡補助下肺葉切除は、科学的根拠は十分ではないが行うことを考慮してもよい(グレードC1)
- ・同一肺葉内結節で転移(PM1)もしくは多発肺癌を疑うcN0症例においては、手術を行うよう勧められる(グレードB)
- ・他肺葉内結節で肺内転移(PM2,3)を疑う症例においては、手術を勧める科学的根拠が明確でない(グレードC2)

肺癌に対する術式(肺全摘)

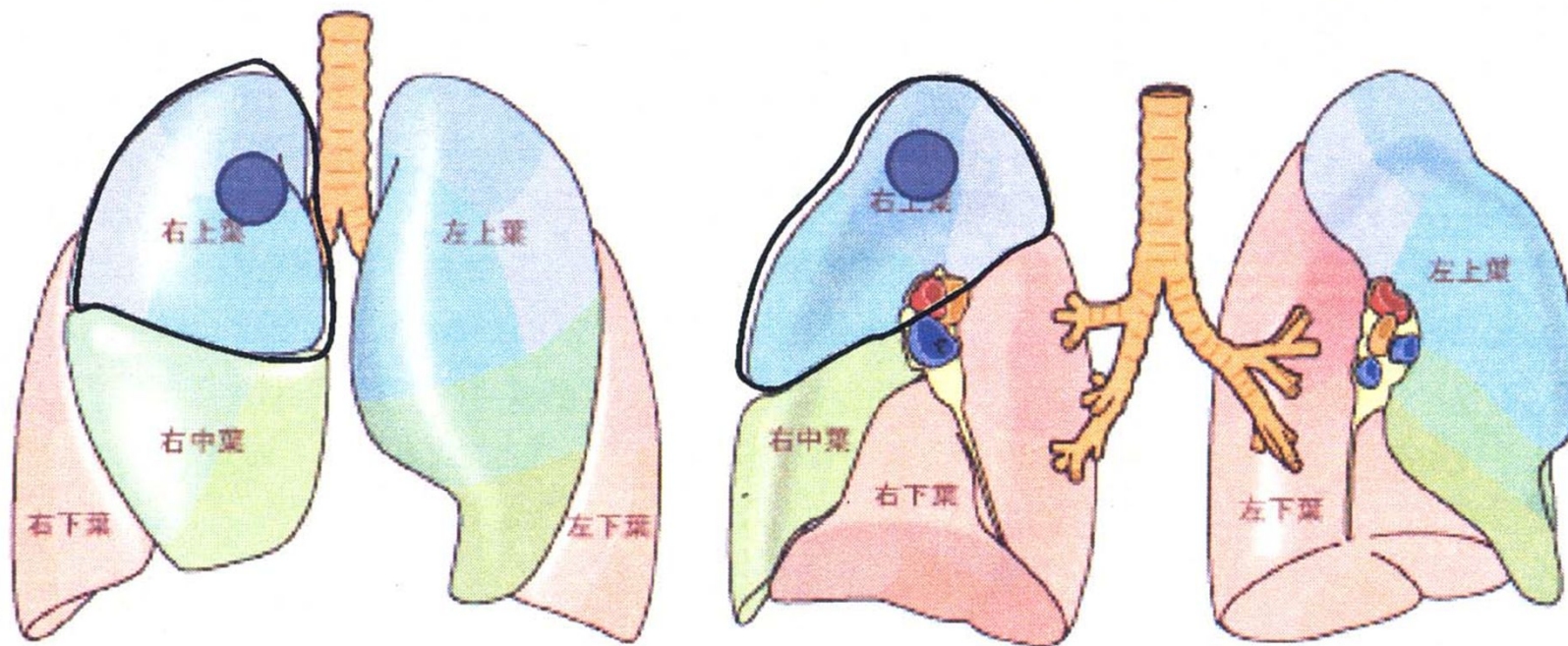


1950年代から1960年代までは肺癌に対する標準手術であったが、肺機能の損失が大きく現在は肺門部の比較的大きな病変に限って行われている。



肺癌に対する術式(肺葉切除)

34

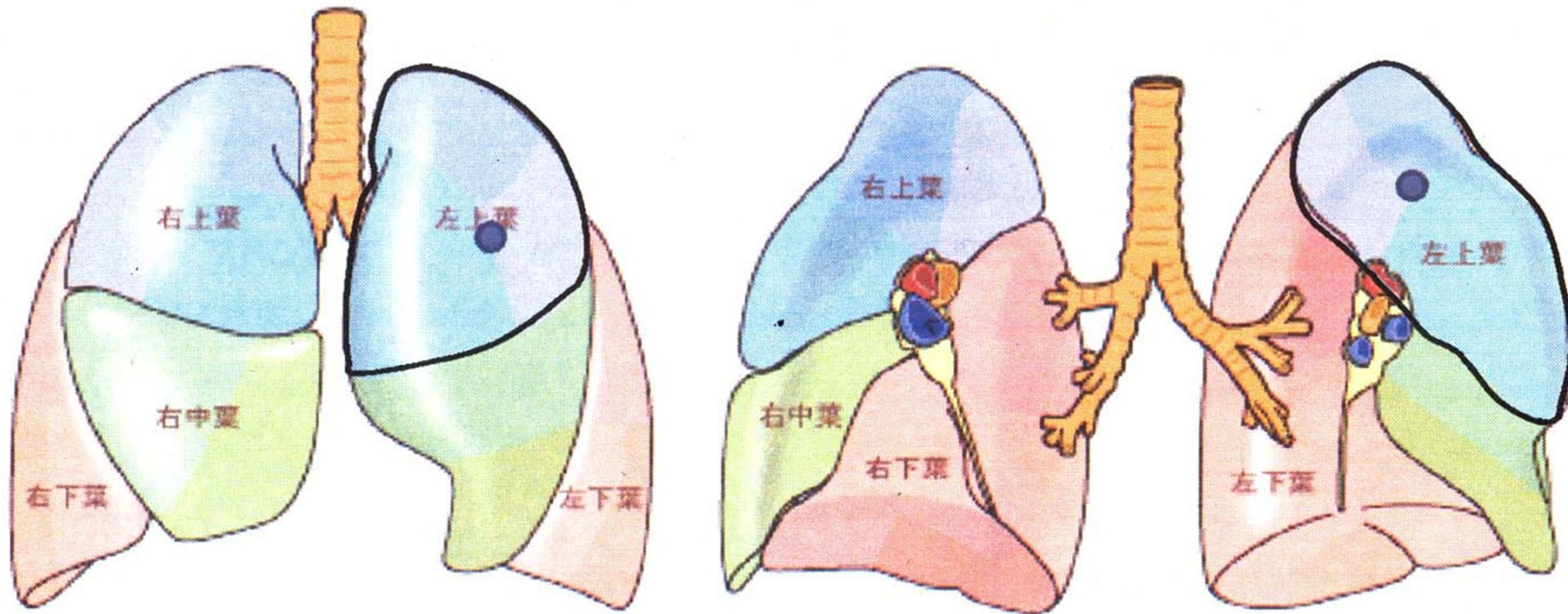


1970年代から肺がんに対する標準手術となっている。
右肺下葉や左肺上葉・下葉ではやや機能損失が大きい。



肺癌に対する術式(区域切除)

35

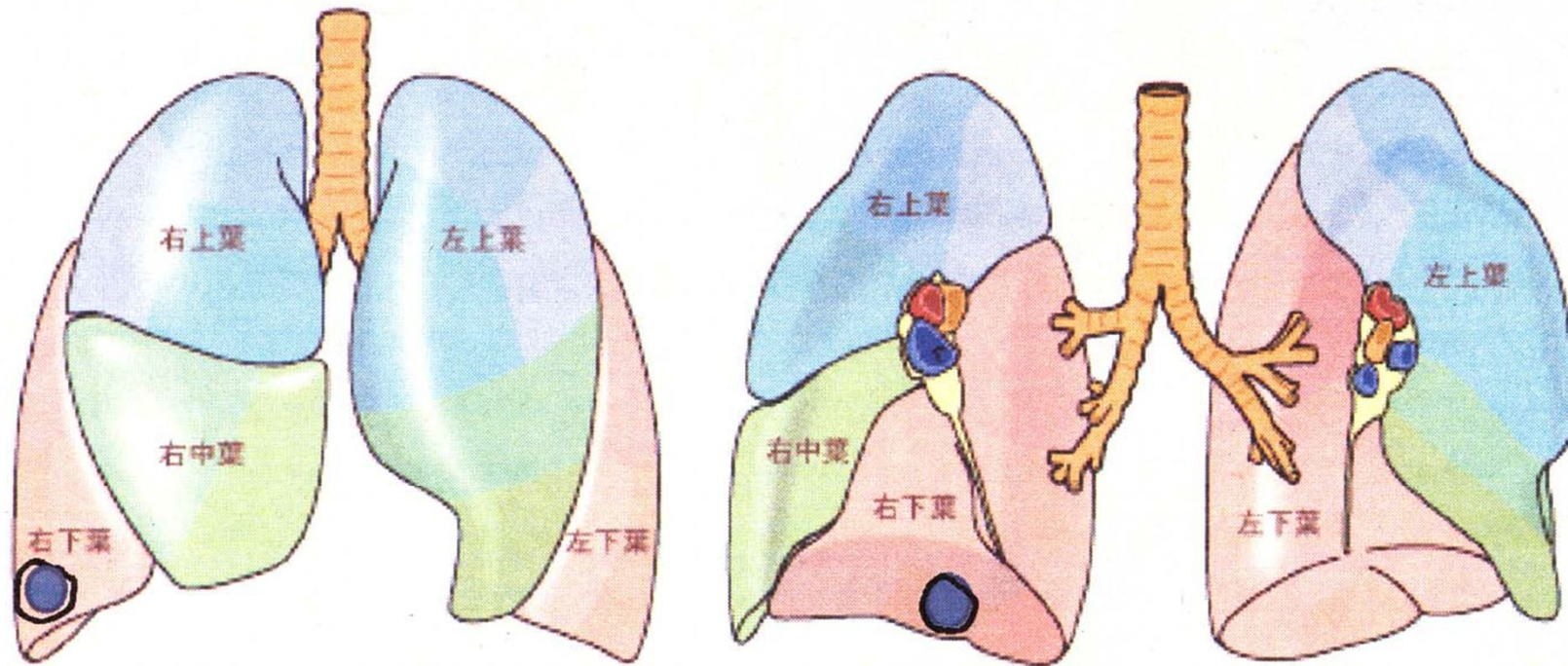


病変の存在する肺葉の1-2区域を切除する。
右下葉、左上・下葉では機能温存のメリットが大きい。
近年、末梢小型肺癌の標準手術と成り得るか注目されている。手術は肺葉切除と比較するとやや煩雑。



肺癌に対する術式(部分切除)

36

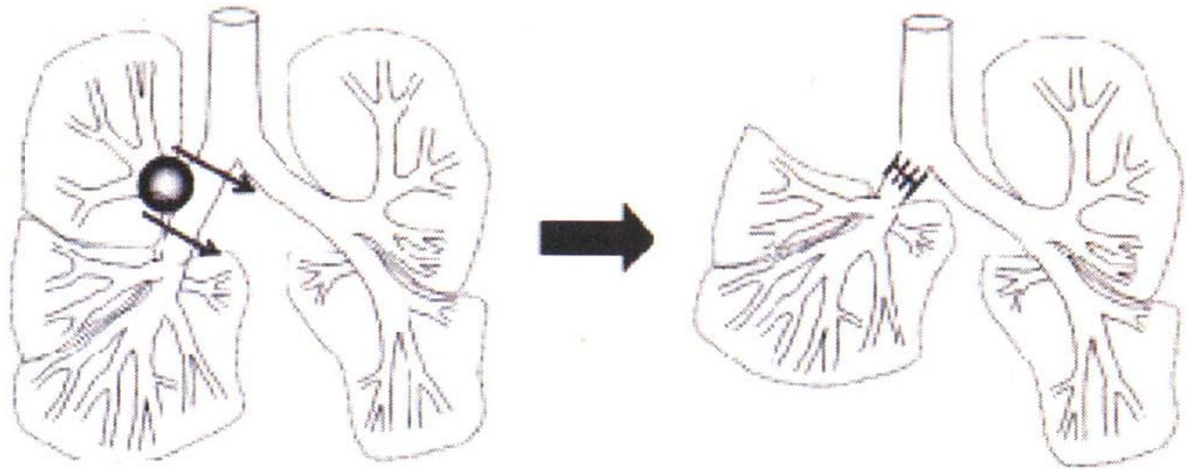


病変部のみを切除する術式。肺機能の損失が小さく、手技的にも簡便。胸膜直下の小型病変以外では断端再発の可能性が高くなる。また、肺門部リンパ節の評価も不可能。



気管支形成・肺動脈形成

右肺上葉スリーブ(管状)切除における気管支形成術



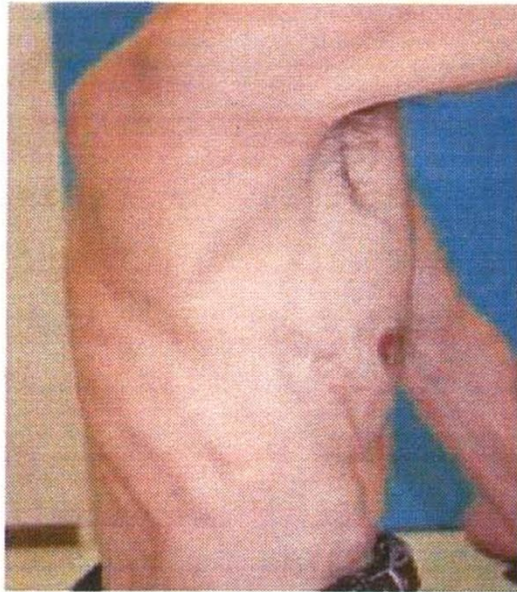
肺門部肺がんに対して気管支形成、肺動脈形成を併用することで肺全摘を避ける術式。手術難易度は高いが呼吸機能温存のメリットは大きい。



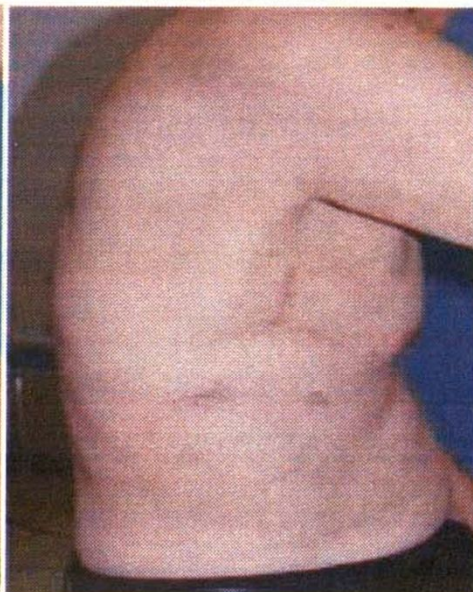
手術アプローチ

3A

後側方開胸



小開胸



完全胸腔鏡

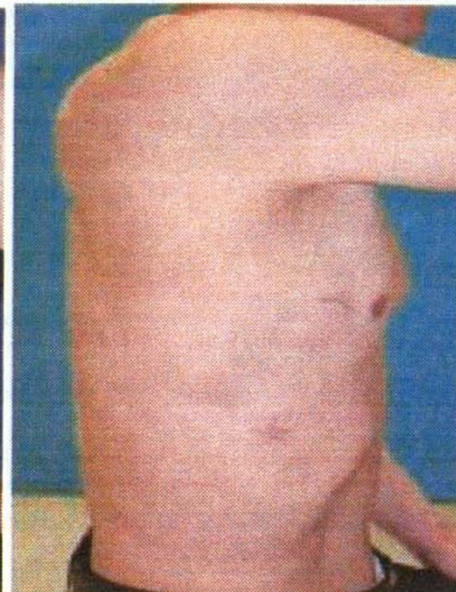


写真5. 術後(肺葉切除)の創の比較

手術アプローチについては手術内容、病変の局在、胸腔内所見によって選択。進行癌であっても胸腔鏡下手術(VATS)の適応がないわけではない。

胸腔鏡下手術 (VATS)

Hybrid VATS

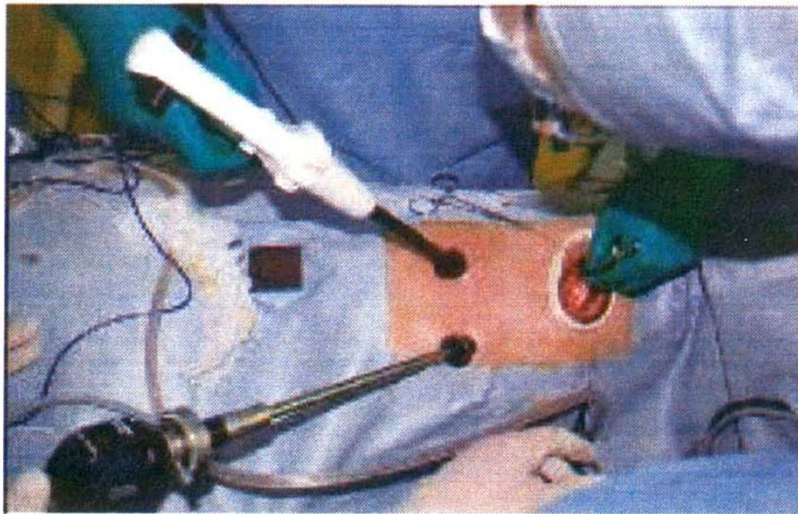


写真2. 胸腔鏡補助下手術

胸腔鏡を光源として使用し、
手術操作は主に直視下で行う。
肺葉切除での小開胸創は5-8cm

Complete VATS

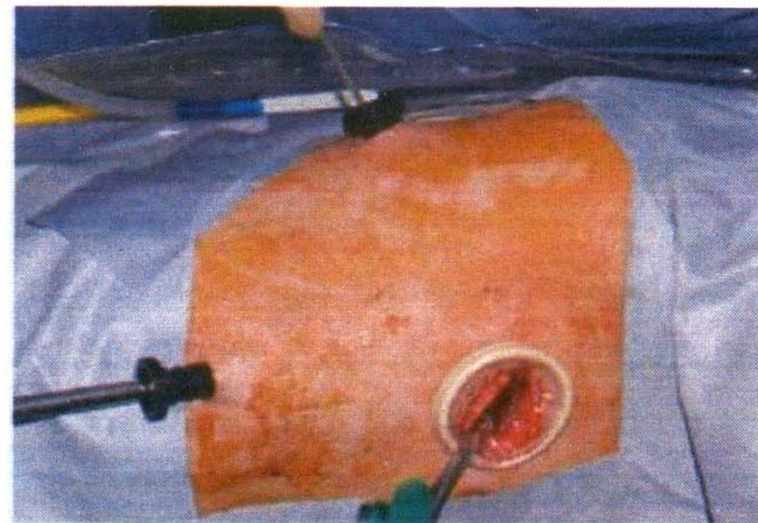


写真3. 完全胸腔鏡下手術

胸腔鏡によるモニター画面のみ
で手術操作を行う。
肺葉切除での小開胸創は3-5cm

今後の展望

40

- ①末梢小型肺癌に対して区域切除が標準術式になる？
(現在進行中のJCOG 0802 / WJOG 4607L 結果待ち)
- ②StageIIIA肺癌に対する新たな導入療法の確立に期待。
(術前導入療法としての放射線化学療法は有効な症例もあるが、術後合併症のリスクが高くなる)
- ③Hybrid VATS, Complete VATS, Robotic Surgery
主流になるのは？

④

肺癌の内科的療法

広島市立広島市民病院 呼吸器内科
稲田順也

本日の内容

1. 肺癌の疫学
2. 肺癌（非小細胞肺癌）の内科的治療の進歩

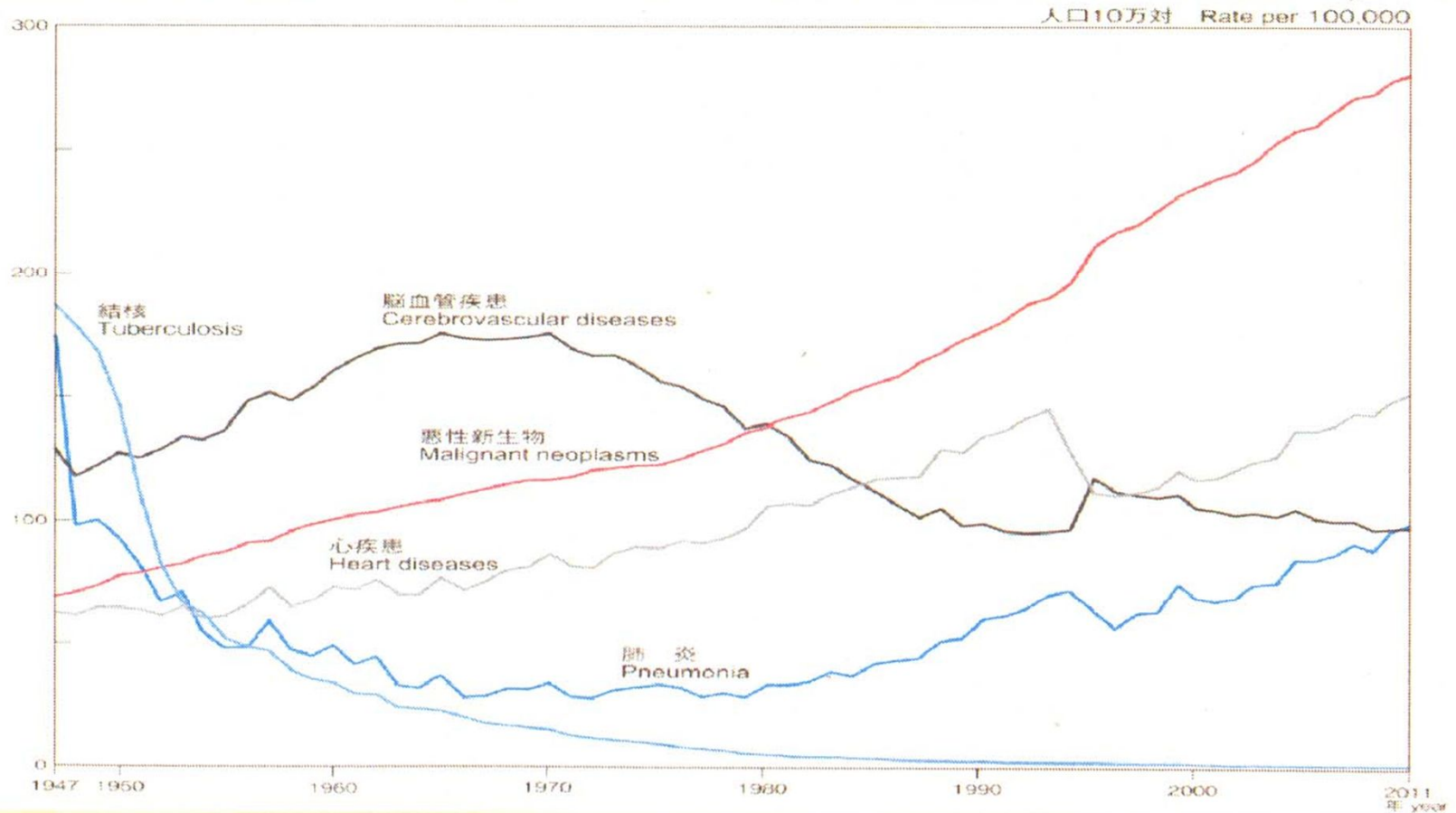
43

1. 肺癌の疫学

がんの脅威

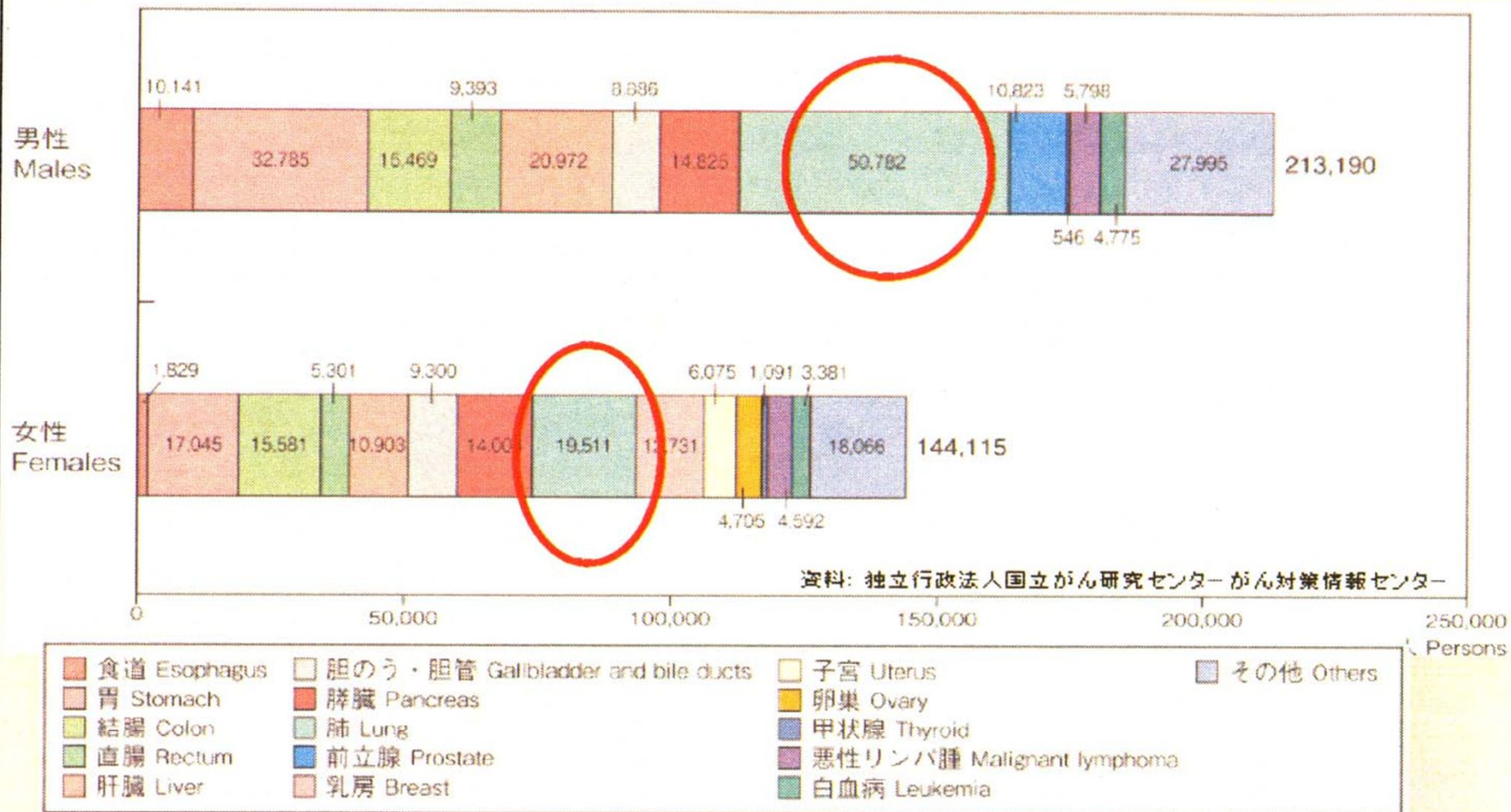
44

がんによる死亡者数は増加を続けており、2011年度には年間35万人を超えている。



悪性腫瘍臓器別死亡数 2011年度

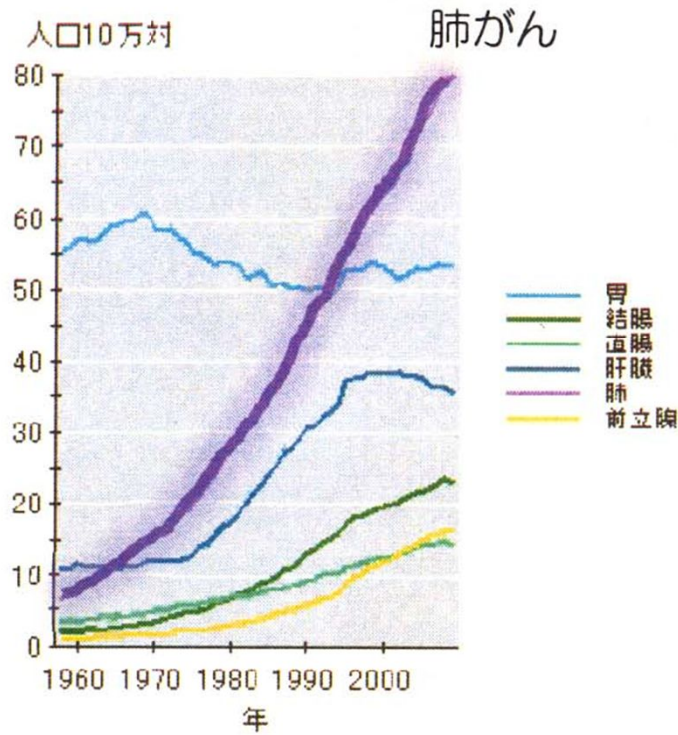
45



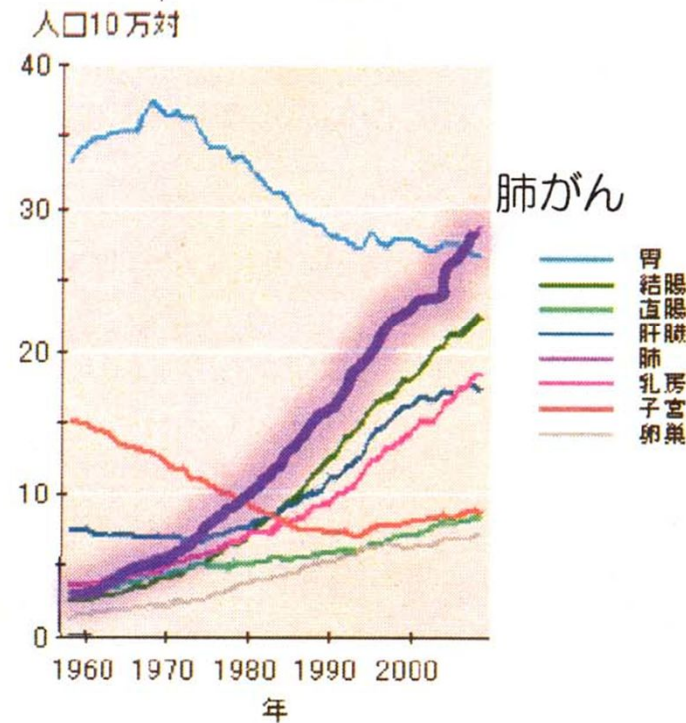
肺癌での死亡数は増加しており、肺癌での死亡数は年間約69000人に達している

部位別のがん粗死亡率

部位別がん粗死亡率の推移
(主要部位)
[男 1958年~2009年]



部位別がん粗死亡率の推移
(主要部位)
[女 1958年~2009年]



資料: 独立行政法人国立がん研究センター がん対策情報センター

年齢調整を行わない人口10万人あたりの死亡率は肺癌を含めほとんどの癌で著明に増加傾向にある

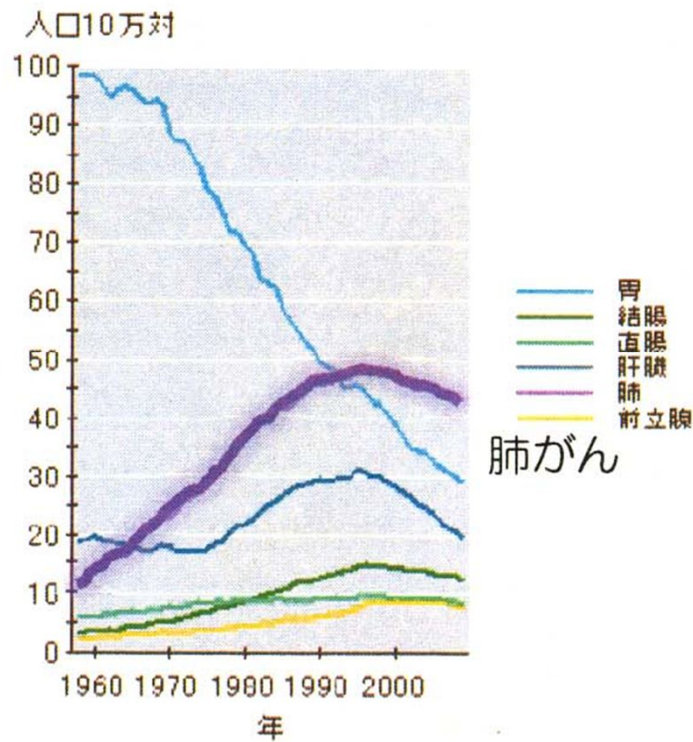
47

肺癌死亡数は年々増加している
ということは、肺癌治療はあまり
進歩していないのではない
か？

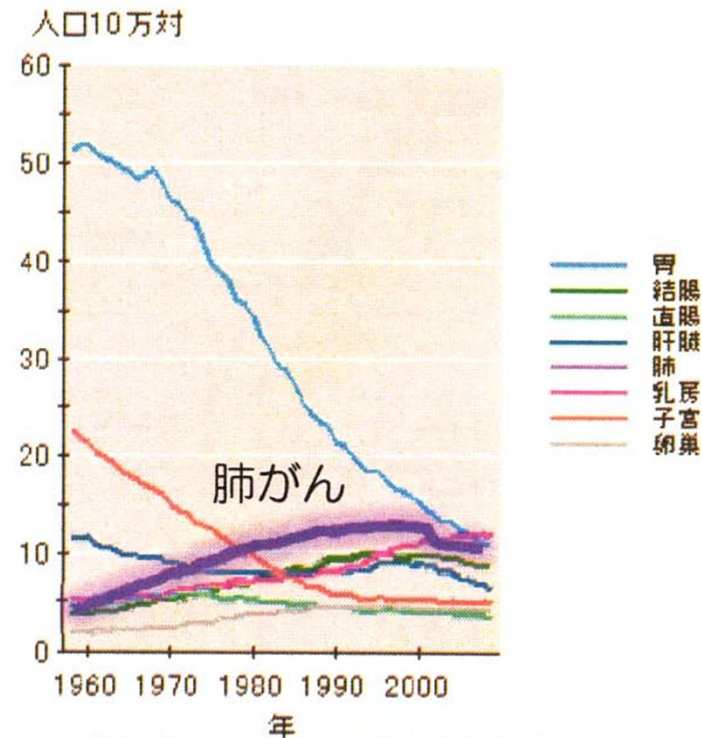
部位別のがん年齢調整死亡率の推移

48

部位別がん年齢調整死亡率の推移
(主要部位)
[男 1958年~2009年]



部位別がん年齢調整死亡率の推移
(主要部位)
[女 1958年~2009年]

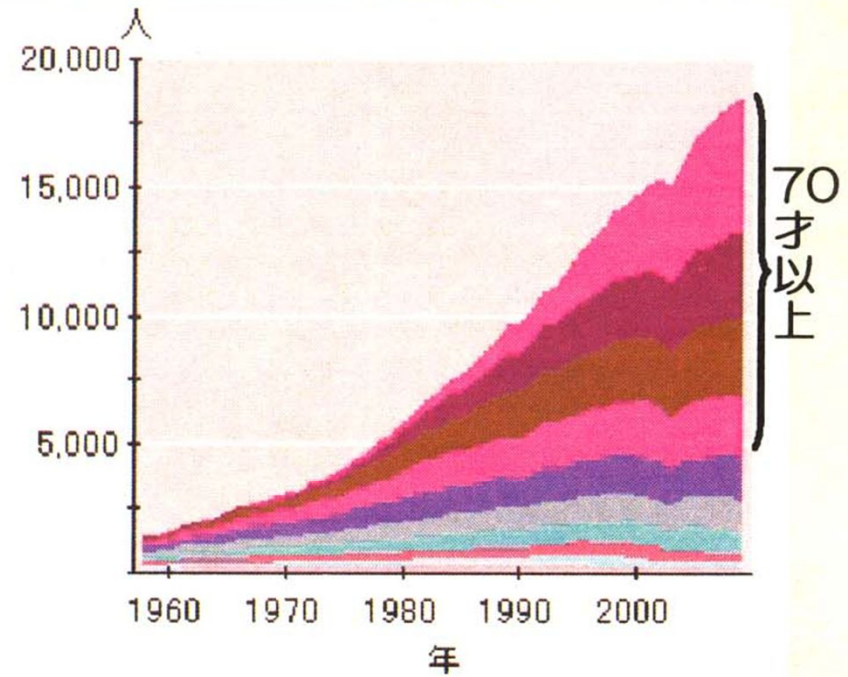
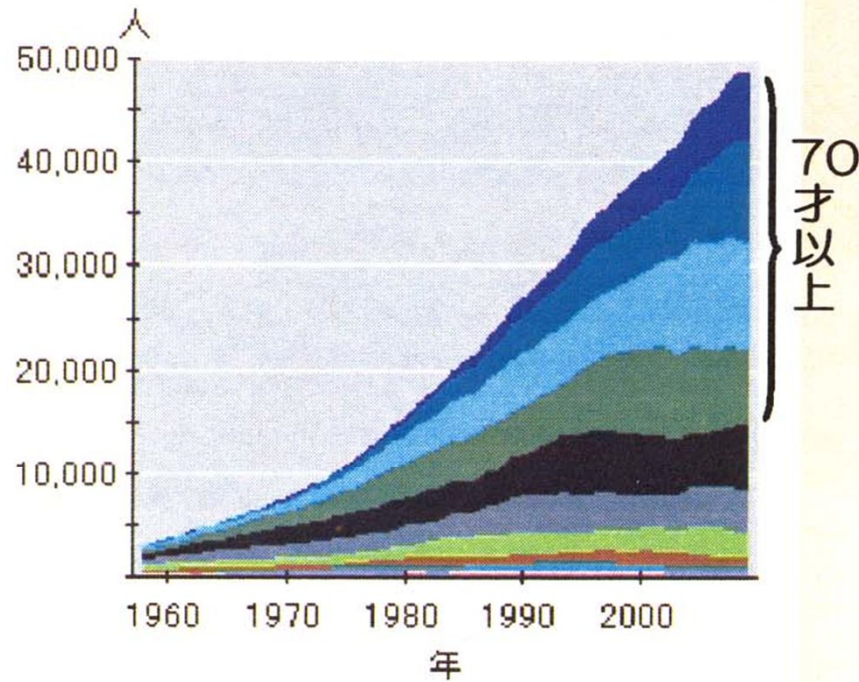


資料: 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター

昭和60年の人口モデルで年齢調整を行った人口10万人あたりの死亡率は肺癌を含めほとんどの癌で現在減少傾向にある

肺癌死亡数推移(1958~2009)

49



資料: 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター

高齢者の肺癌患者が著明に増加してきている

年齢調整をおこなった死亡率は改善が得られてきており、肺癌死亡数の増加は高齢者が増加していることが大きな要因となっている

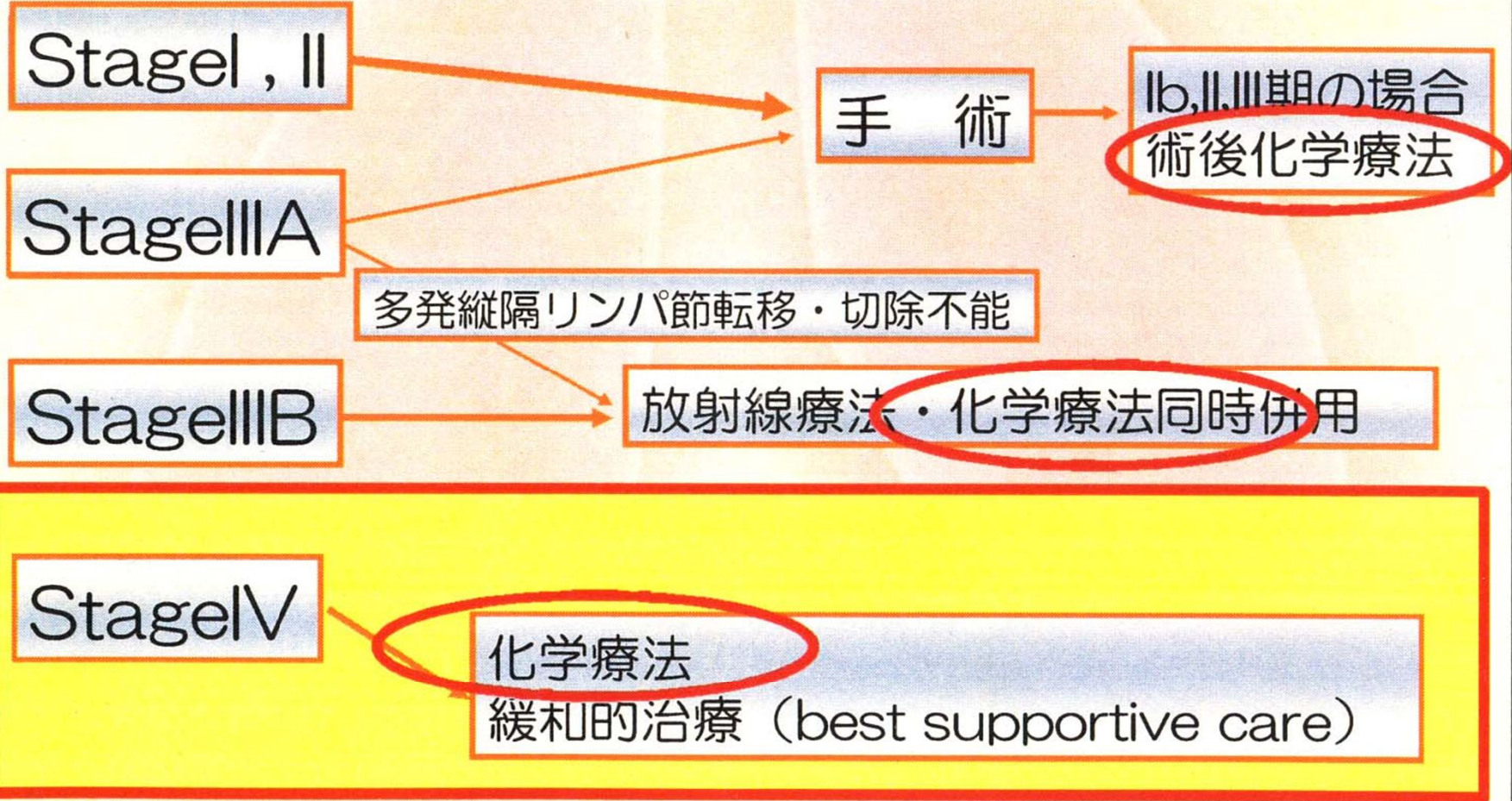
肺癌死亡数は年々増加しているということは、肺癌治療はあまり進んでいないのではないか？



51

2. 肺癌（非小細胞肺癌）の 内科的治療の進歩

非小細胞肺癌の治療



53

IV期非小細胞肺癌の治療

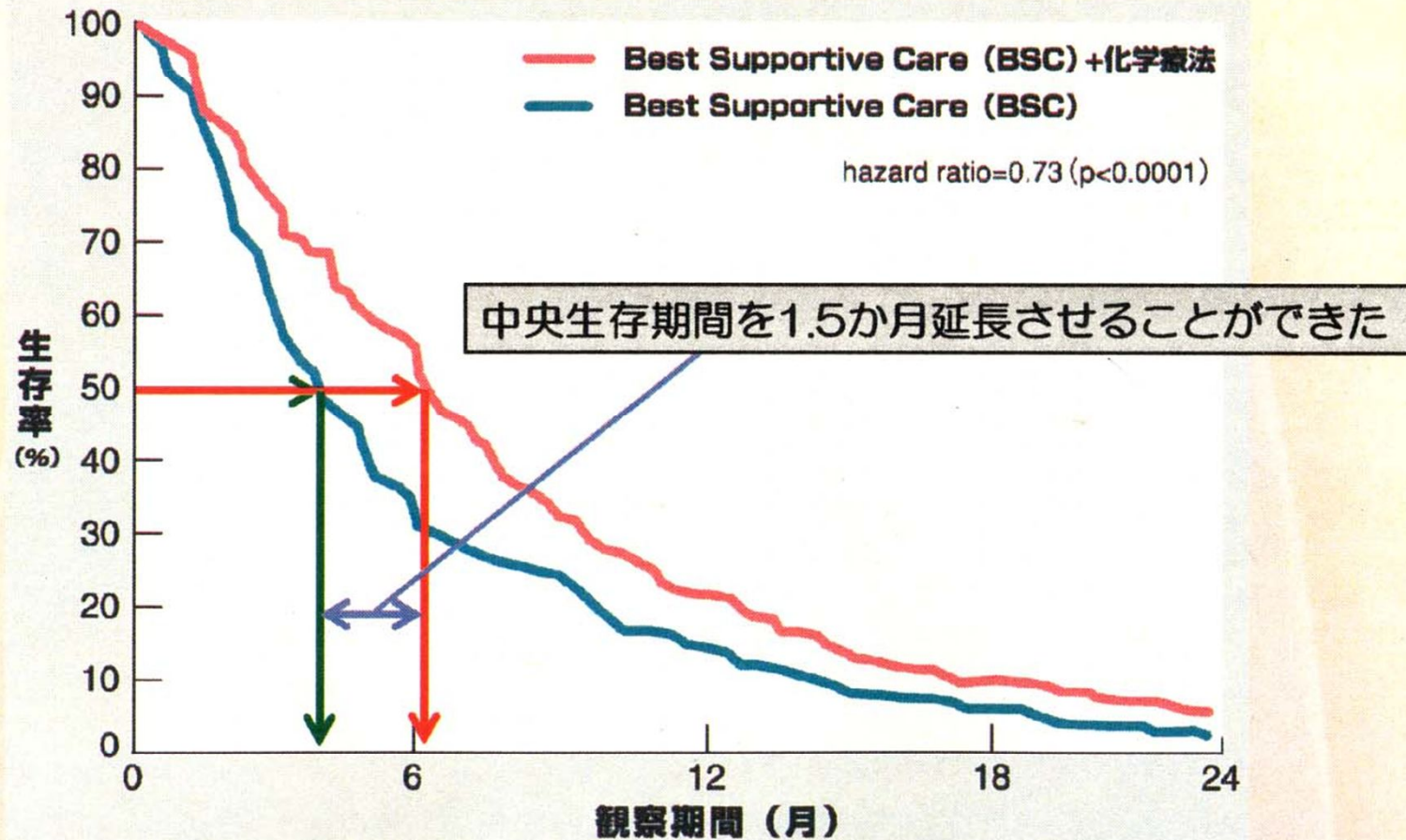
化学療法はどれだけのメリットがあるのか？

治療の選択

- Evidence-Based Medicine (EBM) の実践が望ましい
- EBMとは「科学的根拠に基づいた医療」のこと

IV期非小細胞肺癌に対する化学療法 (1990年代)

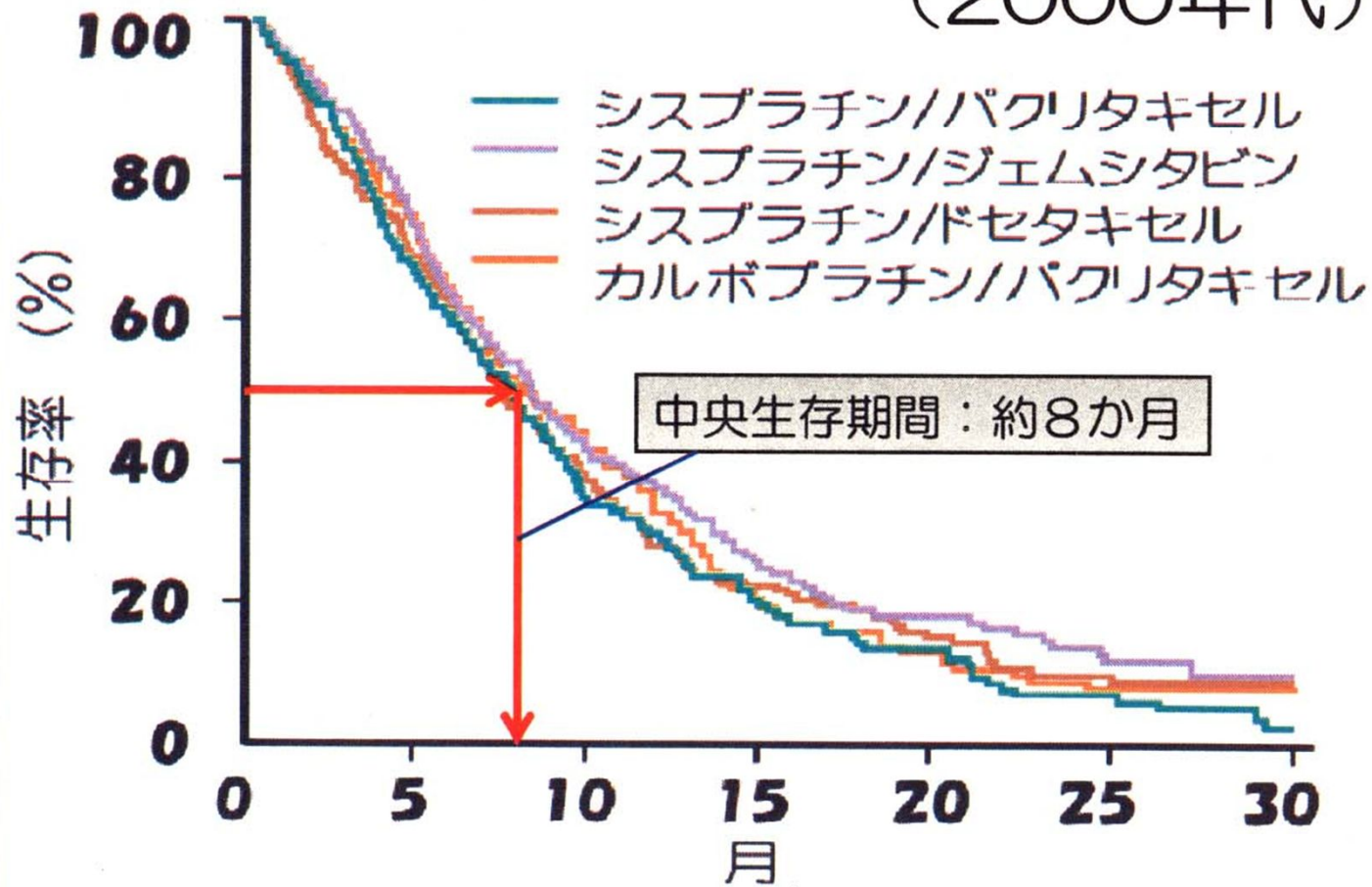
55



(BMJ, 1995)

シスプラチンを含む化学療法は優位に生存期間を延長させる

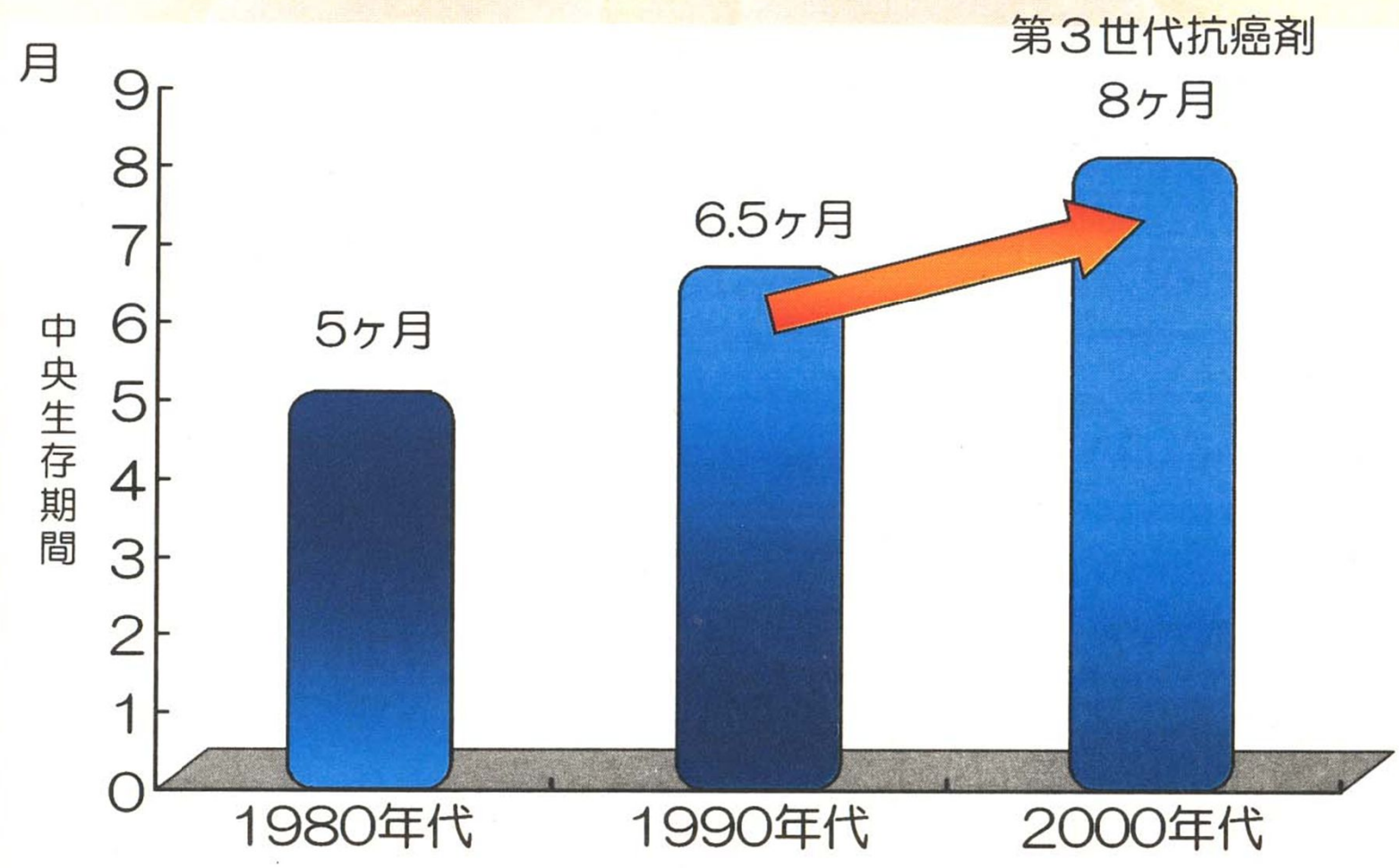
プラチナ製剤＋第三世代抗癌剤の比較試験 (56) (2000年代)



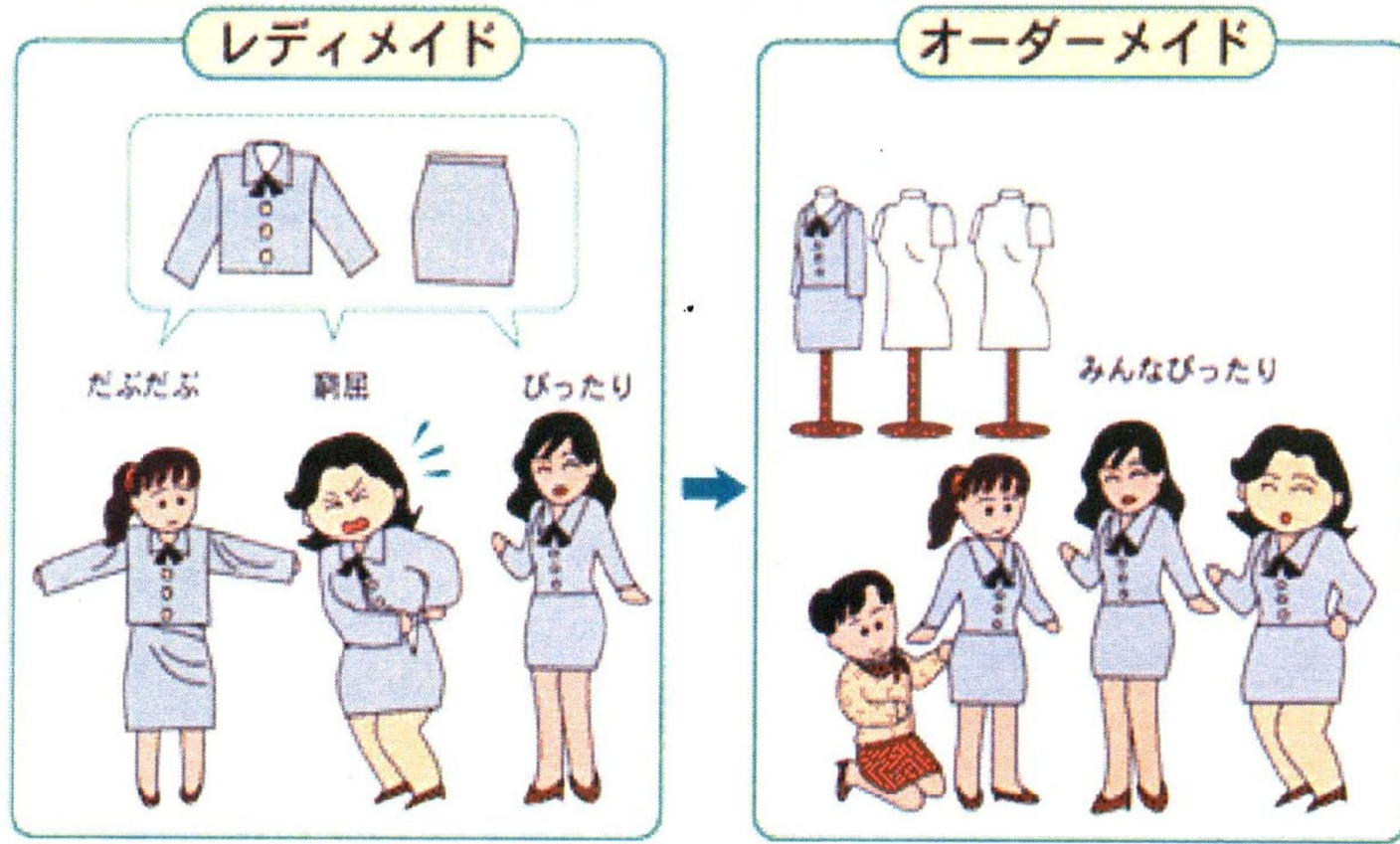
(Schiller et al, N Engl J Med, 2002)

中央生存期間は約8か月であり、併用抗癌剤の薬剤による効果の違いはほとんど認めなかった

I-V期非小細胞肺癌の生命予後の変化



21世紀は個別化医療の時代



個々の肺癌の性質・特徴に応じて治療選択をおこなっていくことが重要となってきた

59

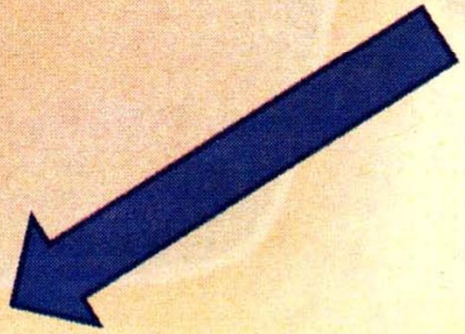
肺癌



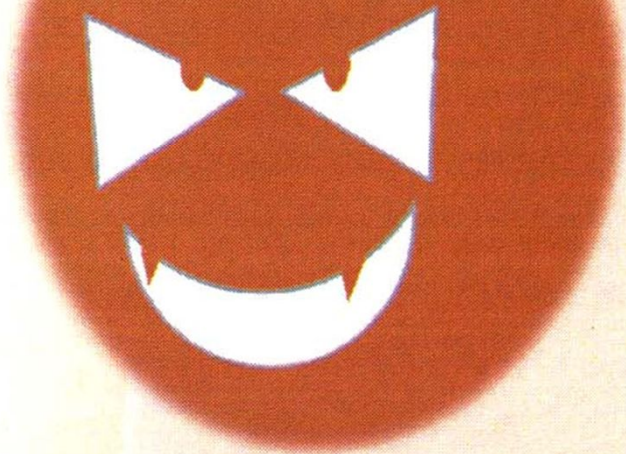
小細胞癌



非小細胞癌



扁平上皮癌



非扁平上皮癌
(ほとんど腺癌)

アリムタ

アバステン

⑫

Ⅳ期非小細胞肺癌に対する化学療法の選択

- ・ 非扁平上皮癌であれば、アリムタの効果が期待できる
- ・ 非扁平上皮癌であれば、アバスチンの効果が期待できる

アリムタ（ペメトレキセド）

63

分子構造のよく似た葉酸の代謝を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する薬剤（葉酸代謝拮抗剤）。

プリンおよびピリミジンの合成に使用される3つの酵素（TS, DHFR, GARFT）を阻害することにより作用する。

2007.1 悪性胸膜中皮腫に適応承認

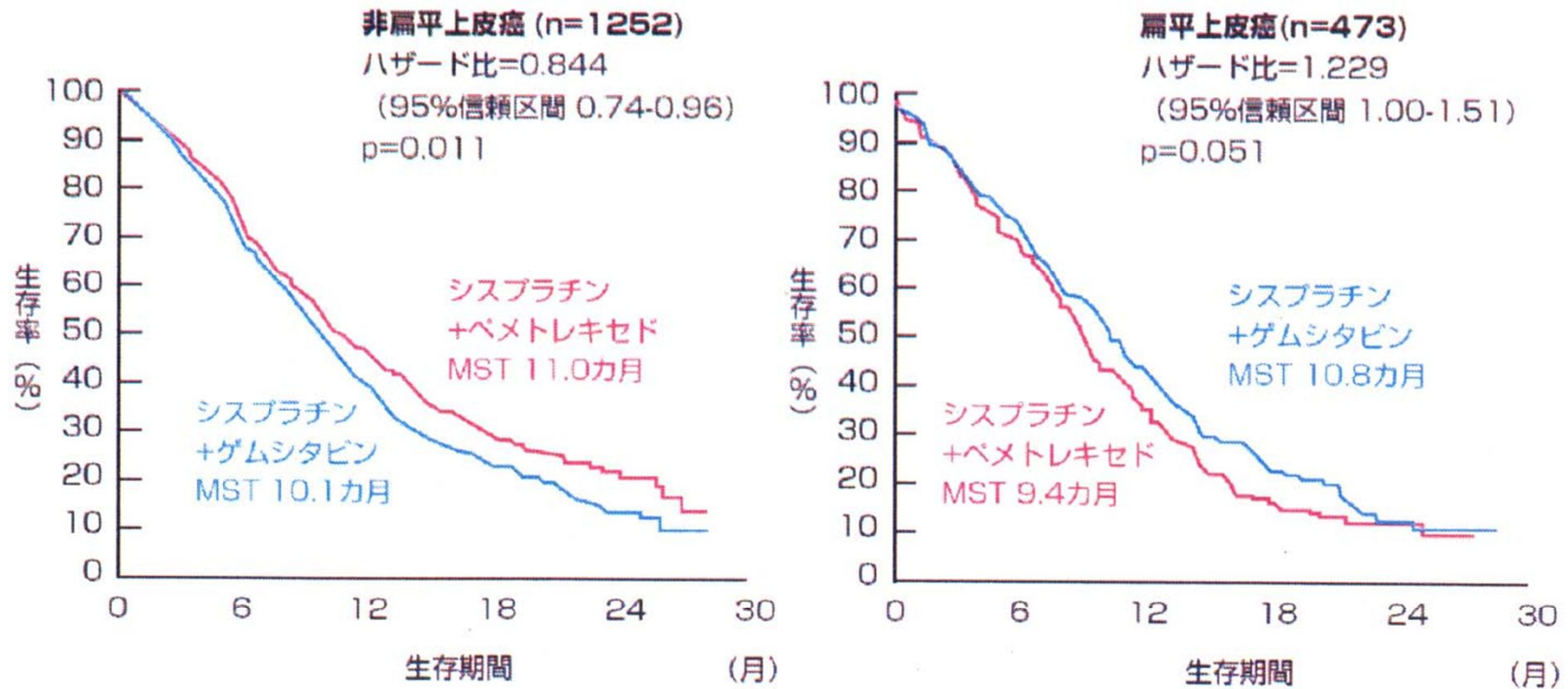
2009.5 切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に適応追加



アリムタ注射用 500 mg 1バイアルで
180,225円

非扁平上皮癌であればアリムタ（ペメトレキセド）の効果期待できる

JMDB試験 組織型別の生存期間中央値(MST)



Scagliotti GV, et al. J Clin Oncol. 2008

65

アバスチン（ベバシズマブ）

血管内皮細胞増殖因子（VEGF）に対するモノクローナル抗体である。VEGFの働きを阻害し、血管新生をおさえることにより抗腫瘍効果を発揮する薬剤。

分子標的治療薬の一つである。

2009.11 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に適応追加

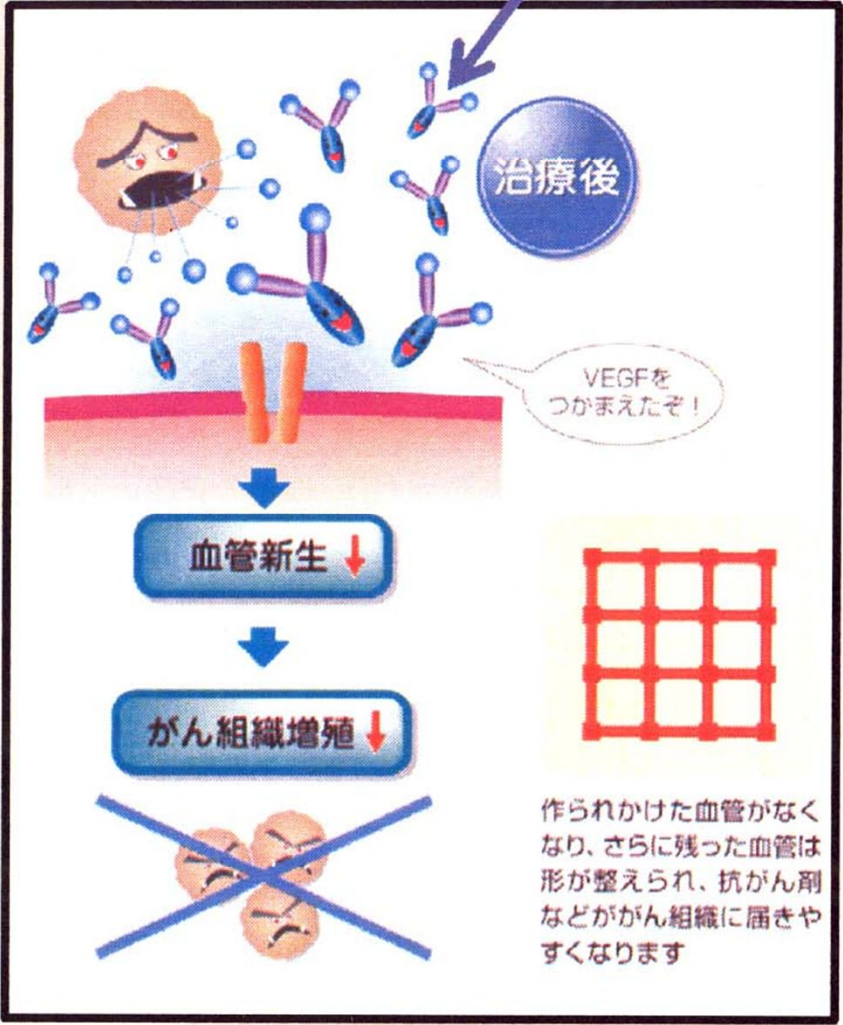
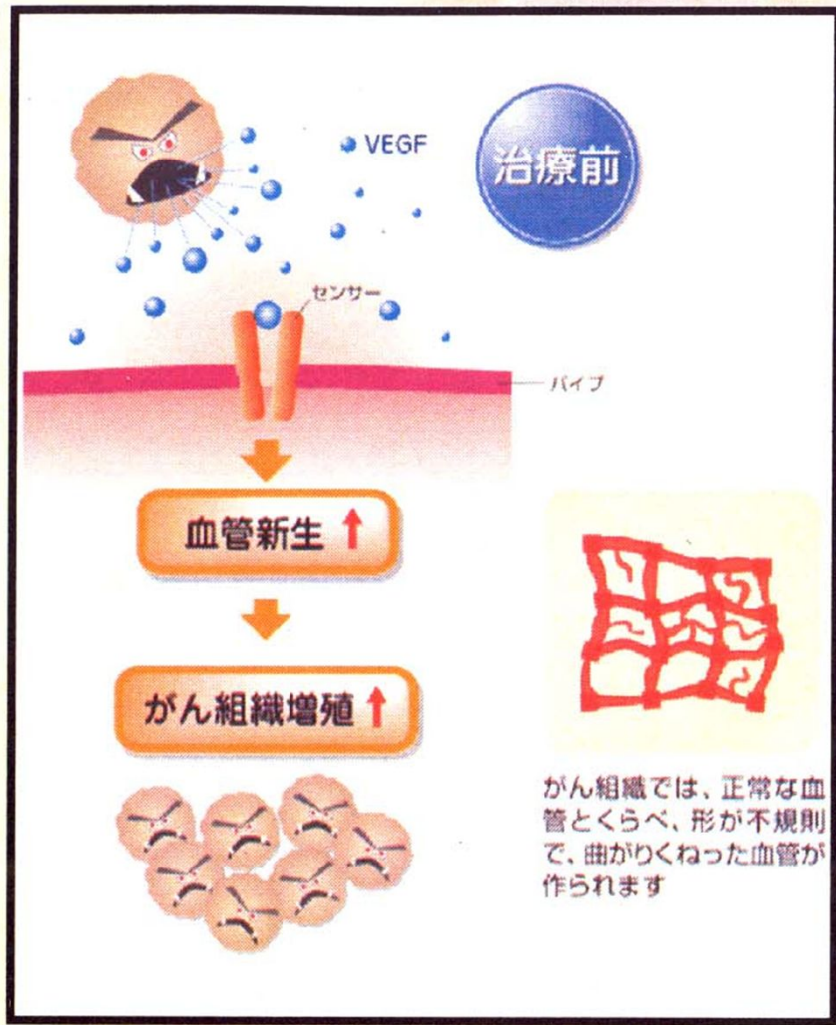


※禁忌：喀血の既往,

アバスチン注射用 400 mg 1バイアルで
173,511円

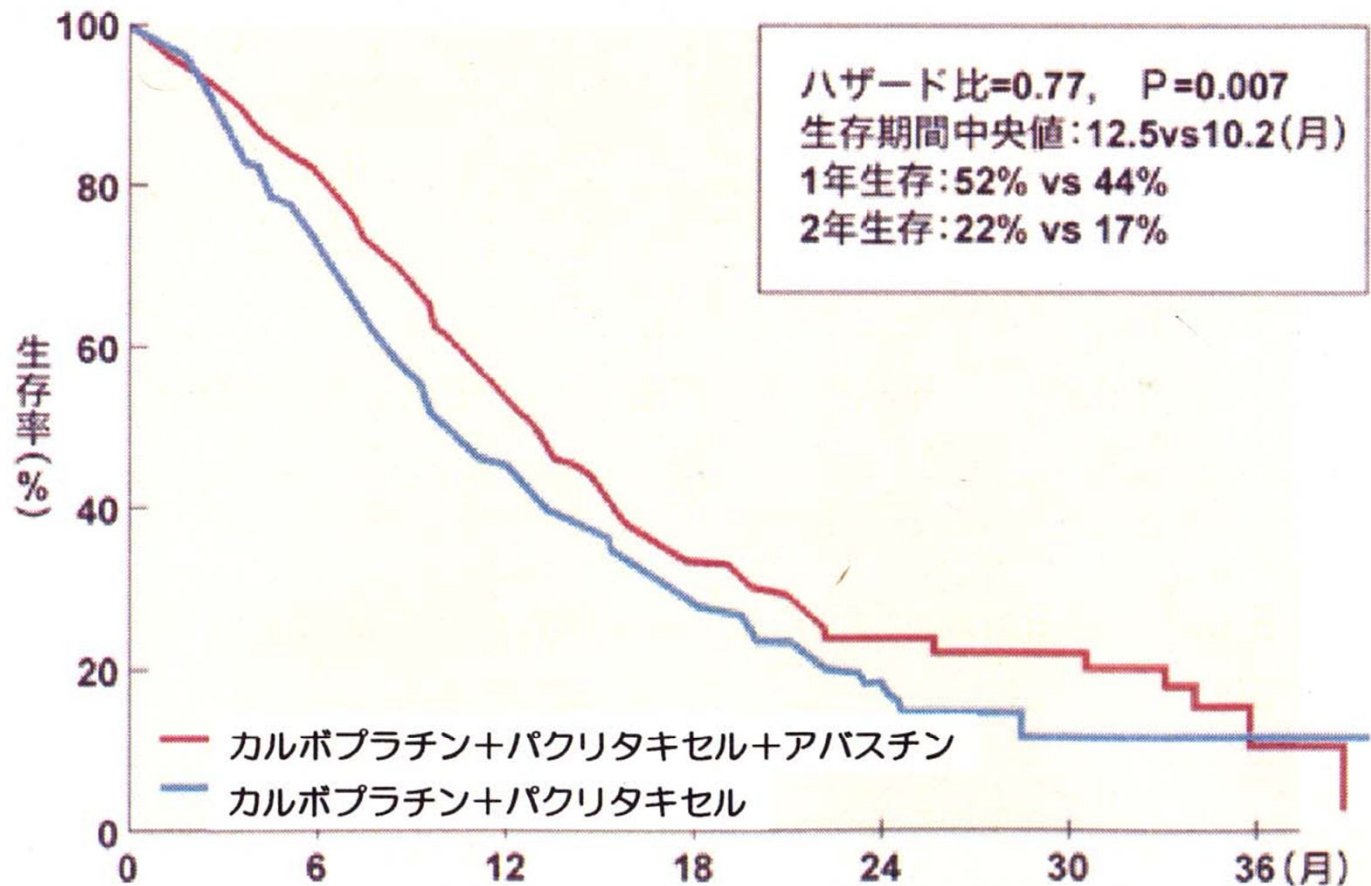
アバスチン

66



アバスチンの作用 (C)中外製薬

非扁平上皮癌であればアバスチンの効果が期待できる



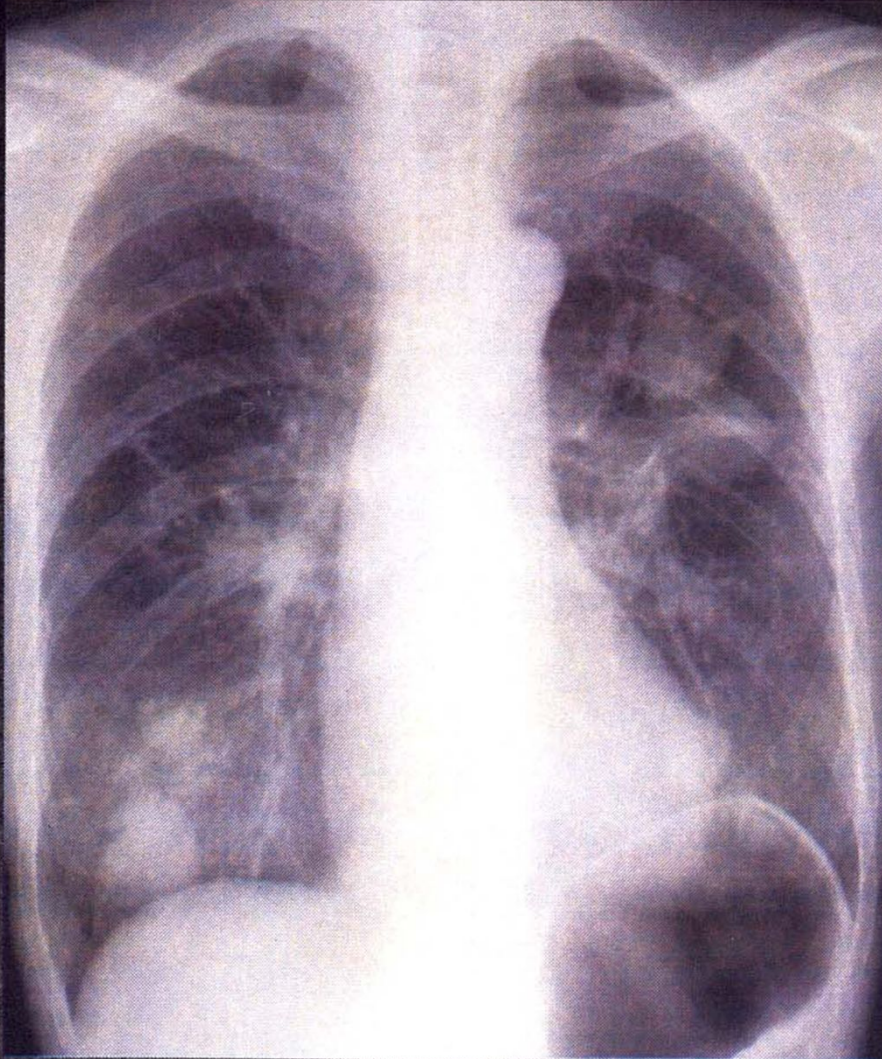
ハザード比=0.77, P=0.007
生存期間中央値:12.5vs10.2(月)
1年生存:52% vs 44%
2年生存:22% vs 17%

— カルボプラチン+パクリタキセル+アバスチン
— カルボプラチン+パクリタキセル

出典: Sandler A, N Engl JMed, 2006

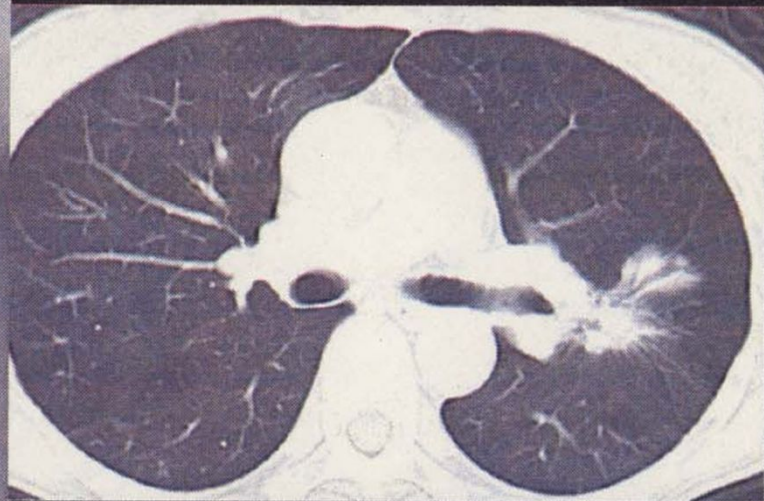
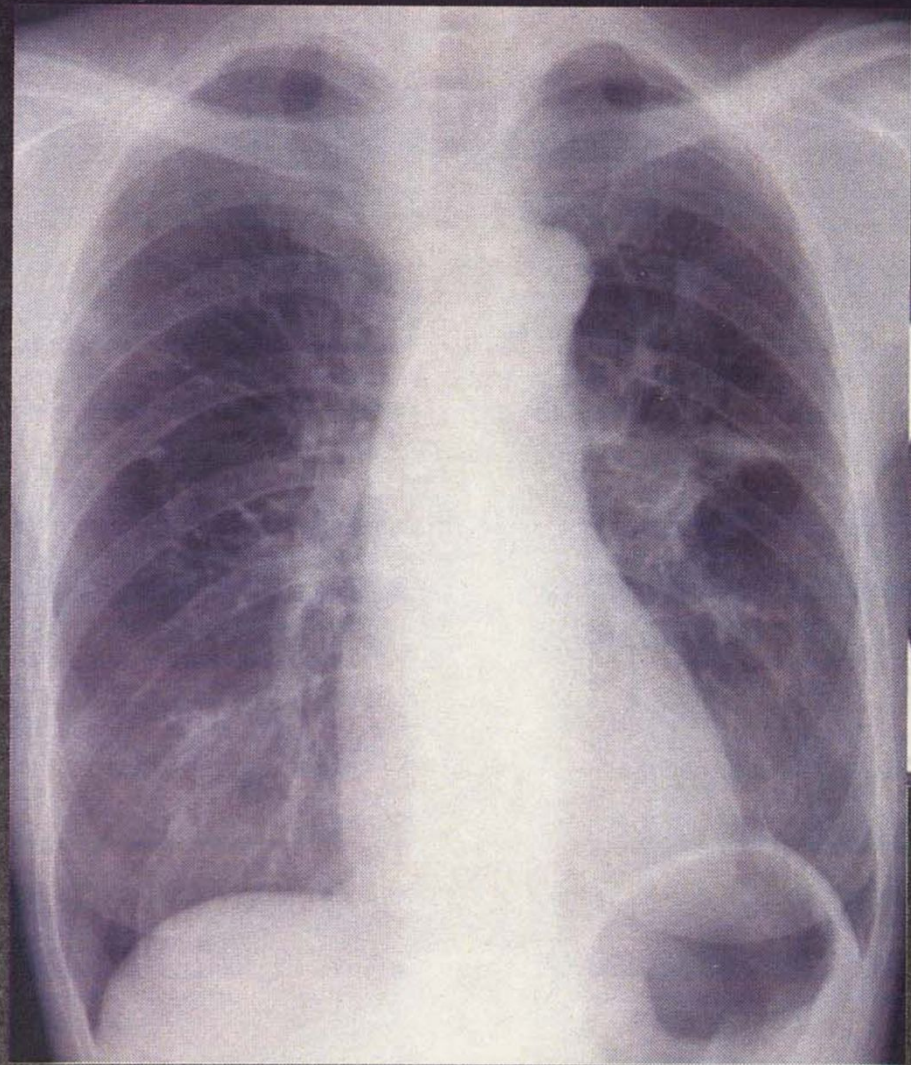
62

肺腺癌 カルボプラチン+パクリタキセル+アバスチン治療前

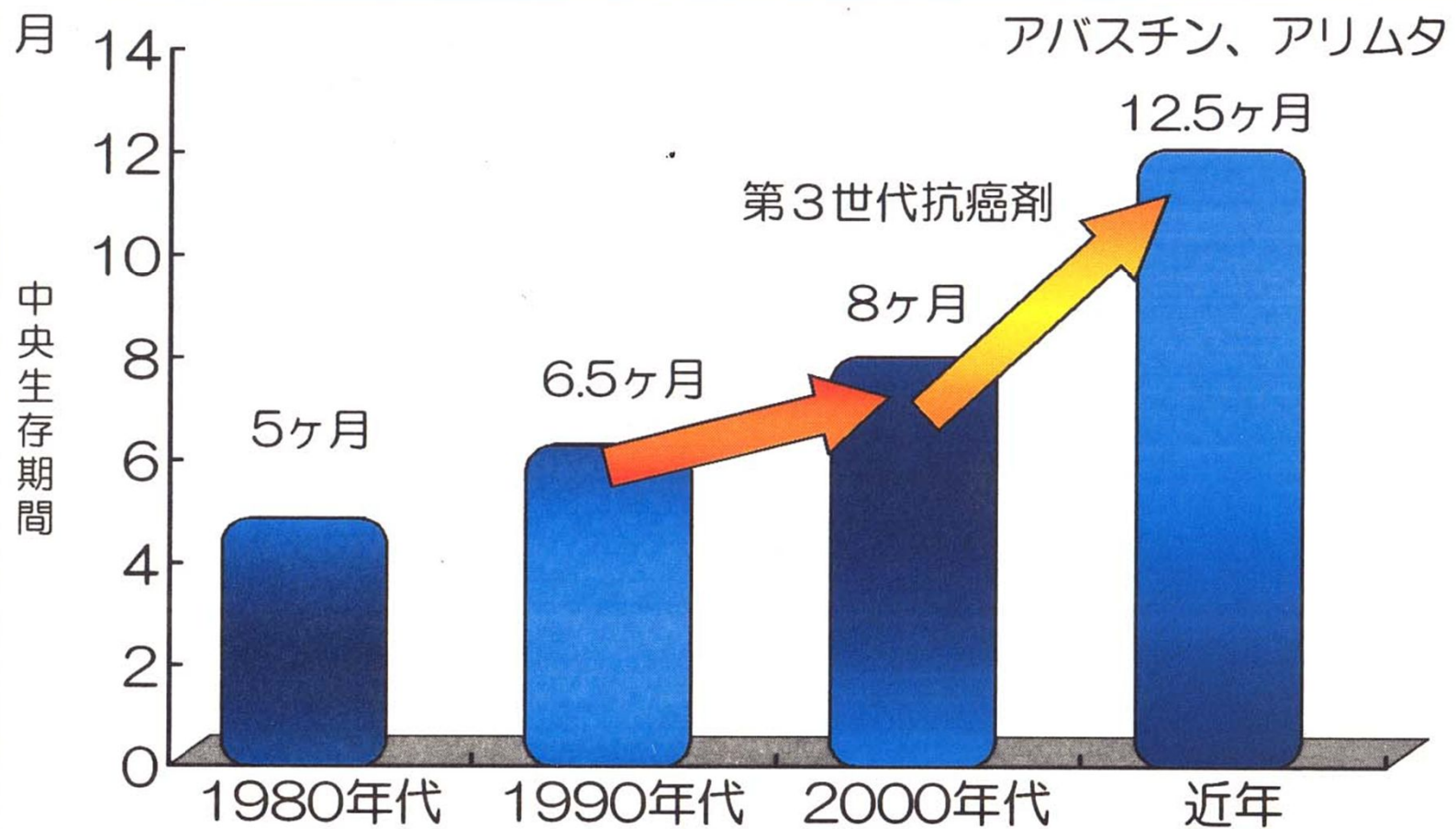


カルボプラチン+パクリタキセル+アバスチン治療後

69



I-V期非小細胞肺癌の生命予後の変化

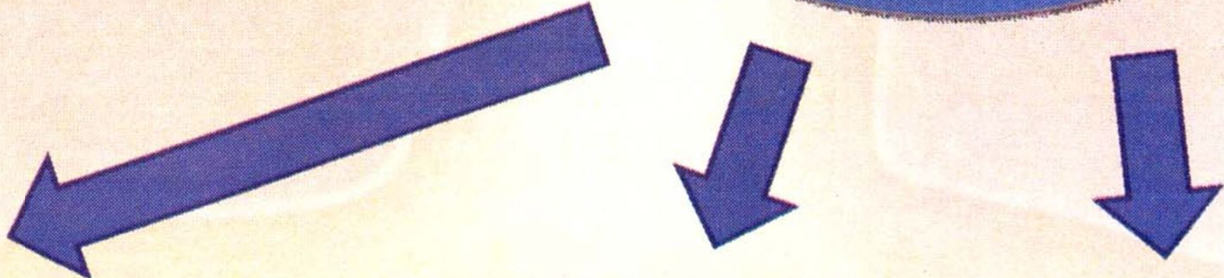




扁平上皮癌



非扁平上皮癌
(ほとんど腺癌)





イレッサ・タルセバ

日本人の肺癌の
30~40%



ザーコリ

日本人の肺癌の
5%

イレッサ (ゲフィチニブ)

①73

イレッサは、細胞の上皮成長因子受容体 (EGFR) を阻害することにより、シグナル伝達を遮断し、腫瘍の増殖抑制、アポトーシス (細胞死) を誘導することにより抗腫瘍効果を発揮する薬剤

分子標的治療薬のひとつである

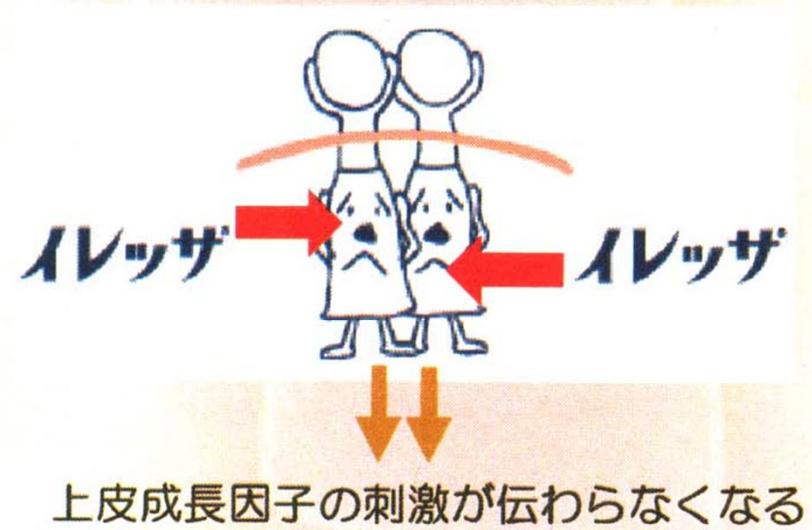
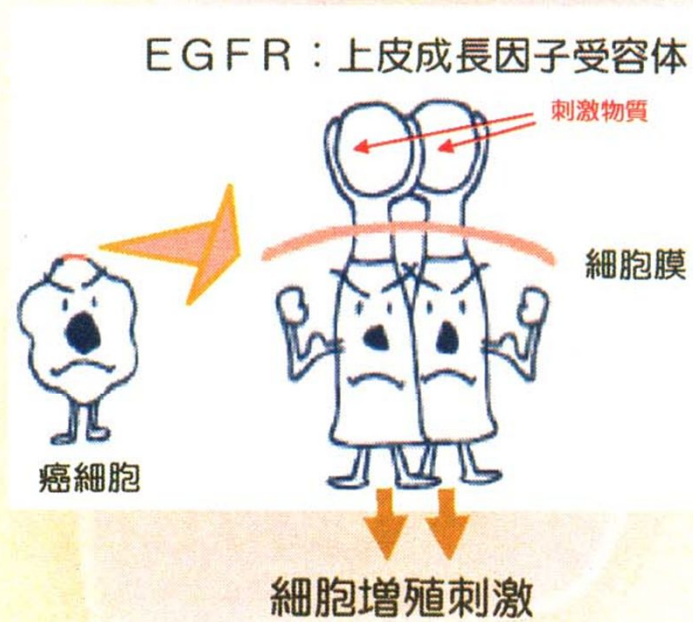
2002.8 切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に適応承認



イレッサ 250 mg 1錠で6526.2円

イレッサ (ゲフィチニブ) の作用

アストラゼネカ社のHP



イレッサって怖い薬？

イレッサって肺癌に効果があるの？

イレッサの歴史

76

2001.5 第I相臨床試験結果発表

2001.11 第II相臨床試験結果発表



2002.7 世界に先駆けて日本にて手術不能・再発非小細胞肺癌に適応承認

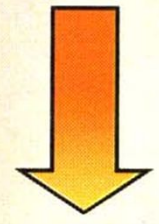
承認後

- ・ 劇的に治療効果が得られる患者が存在すること
- ・ 致死的な間質性肺炎発症の報告
- ・ 欧州：通常の抗癌剤と比較し有用性なし

イレッサの逆襲

2004.6 「Sciense」, 「New England Journal of Medicine」にEGFR mutationに関する論文が掲載

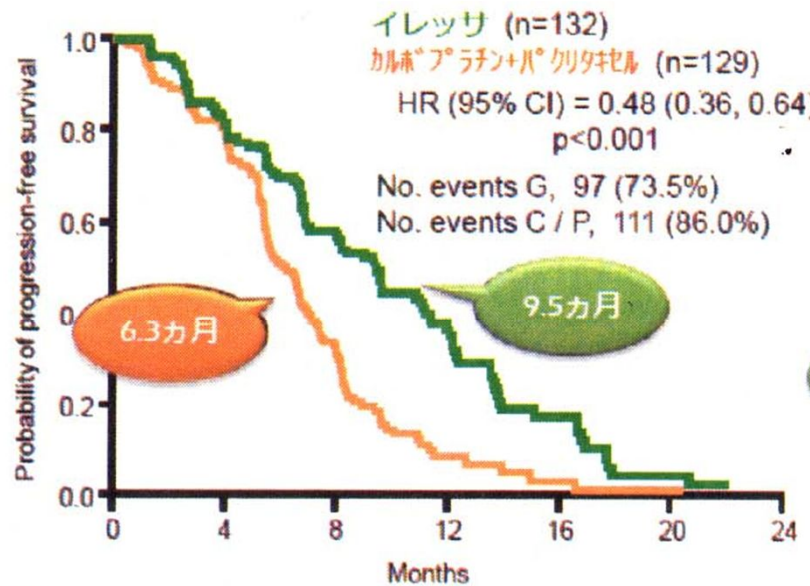
→その後の相次ぐ研究にて、イレッサはEGFR遺伝子変異をもった肺癌に効果を発揮することが判明した



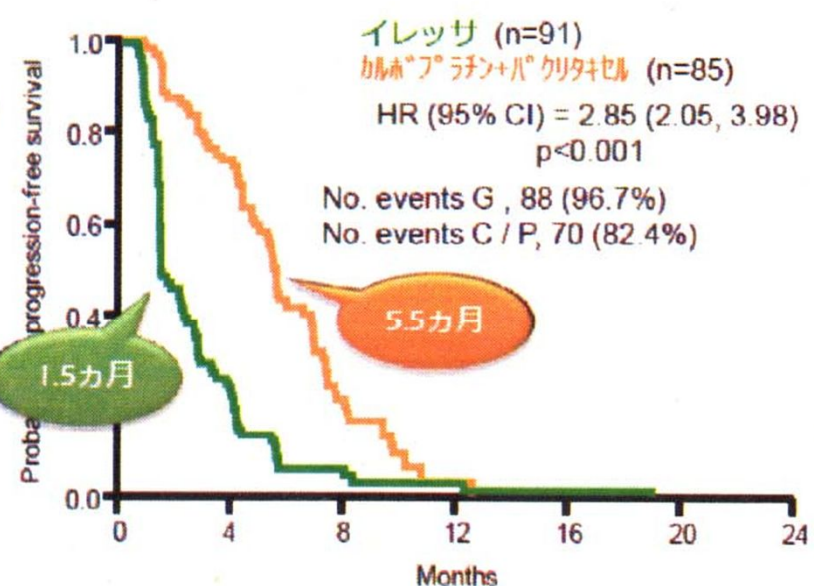
2011.1 効果・効能を「EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に改訂

IPASS試験でのEGFR遺伝子変異別の無増悪生存期間

EGFR 遺伝子変異陽性例



EGFR 遺伝子変異陰性例



At risk :

G	132	108	71	31	11	3	0
C / P	129	103	37	7	2	1	0

G	91	21	4	2	1	0	0
C / P	85	58	14	1	0	0	0

ITT population

Cox analysis with covariates

Treatment by subgroup interaction test, p<0.0001

Mok et al. NEJM2009

EGFR遺伝子変異陽性患者にはイレッサが有効であるが、遺伝子変異陰性患者では効果が乏しい。

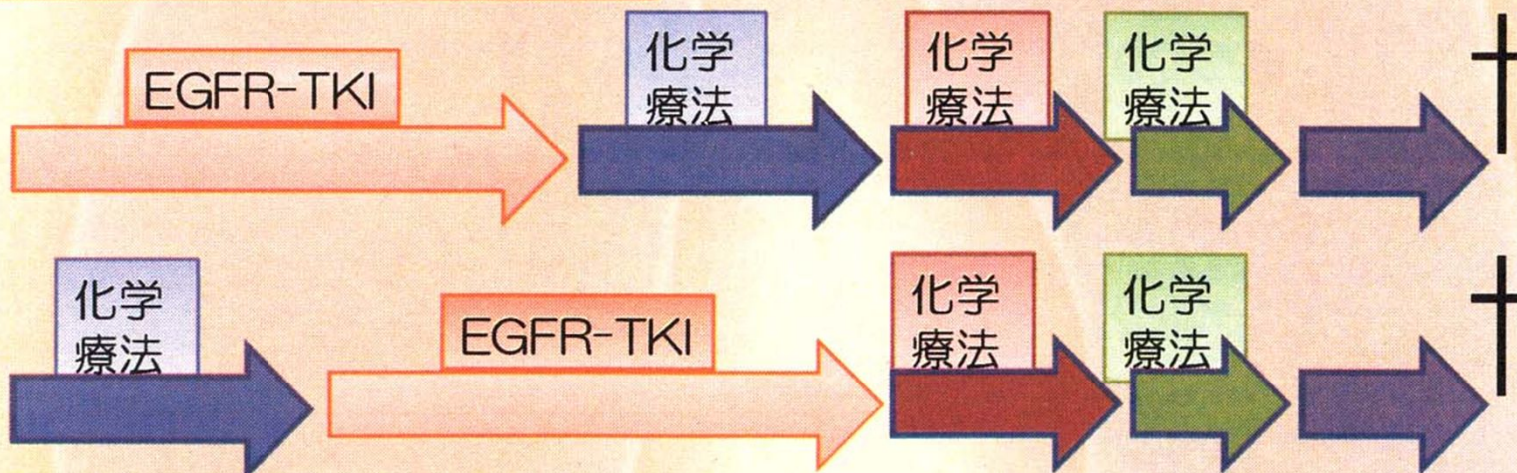
EGFR遺伝子変異陽性患者にたいする治療効果 29

化学療法のみ



生存中央期間 約13か月

EGFR-TKIを含んだ治療

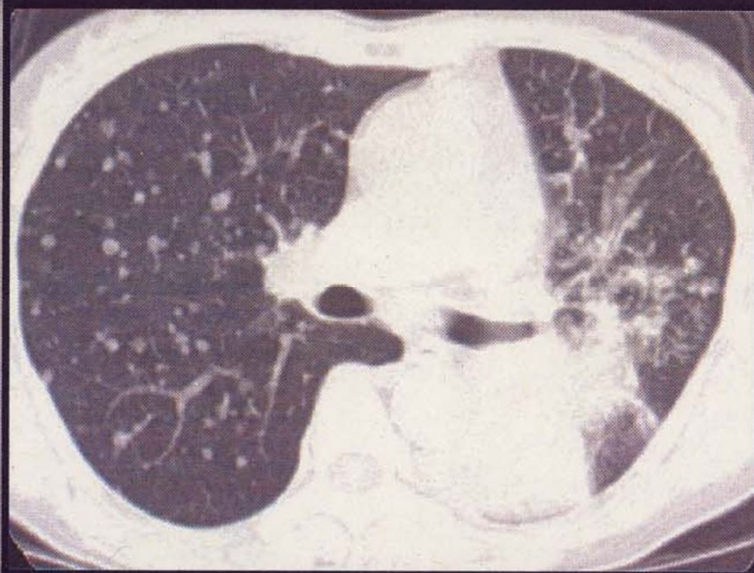
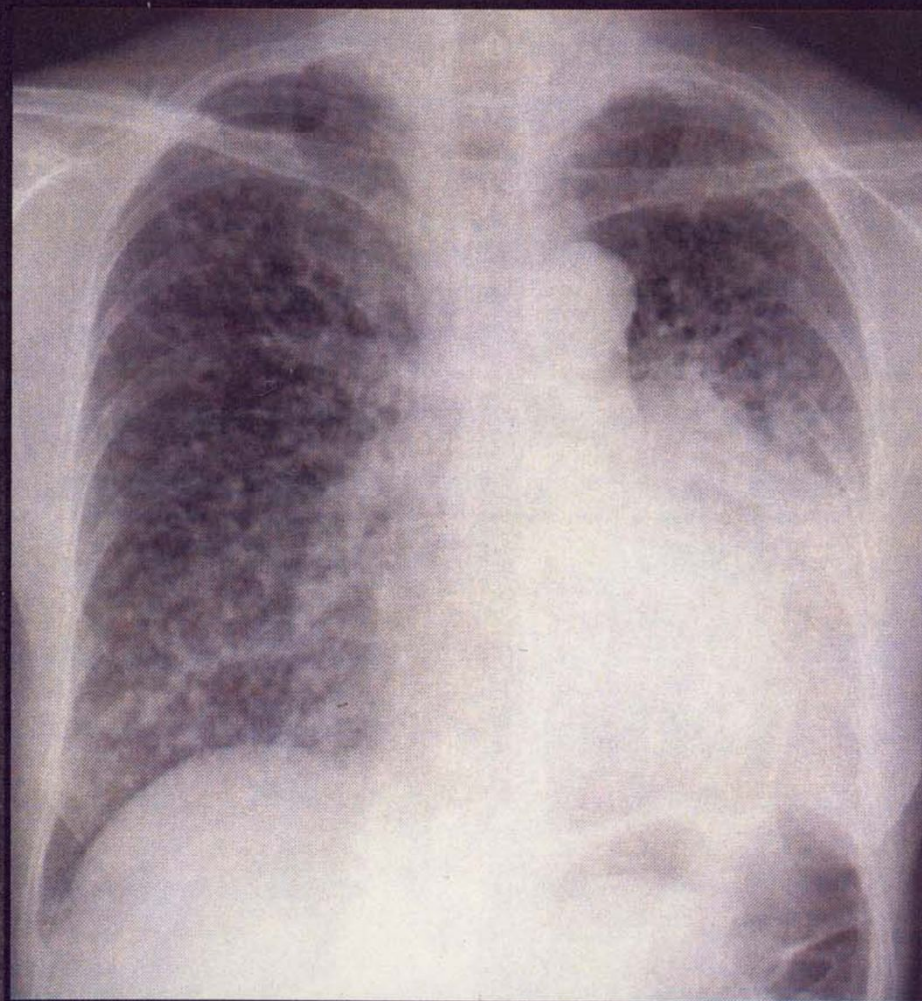


生存中央期間 約27か月

EGFR遺伝子変異陽性患者にはどこかの時点でEGFR-TKIを使用することにより生存延長が期待できる

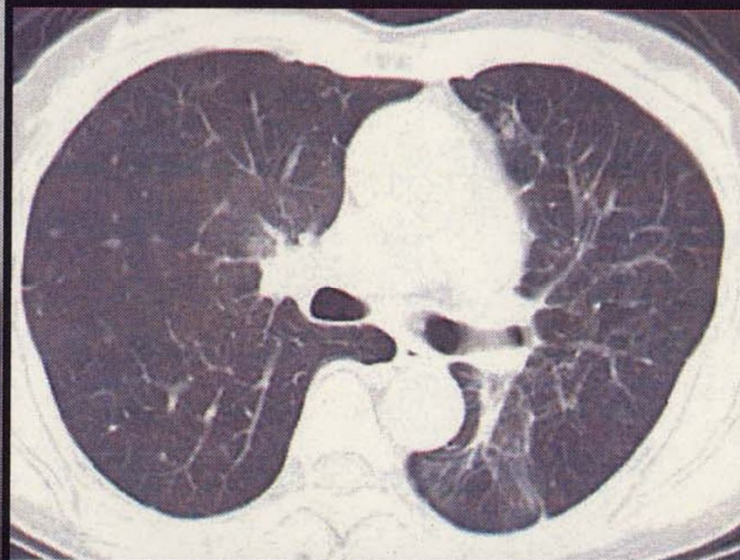
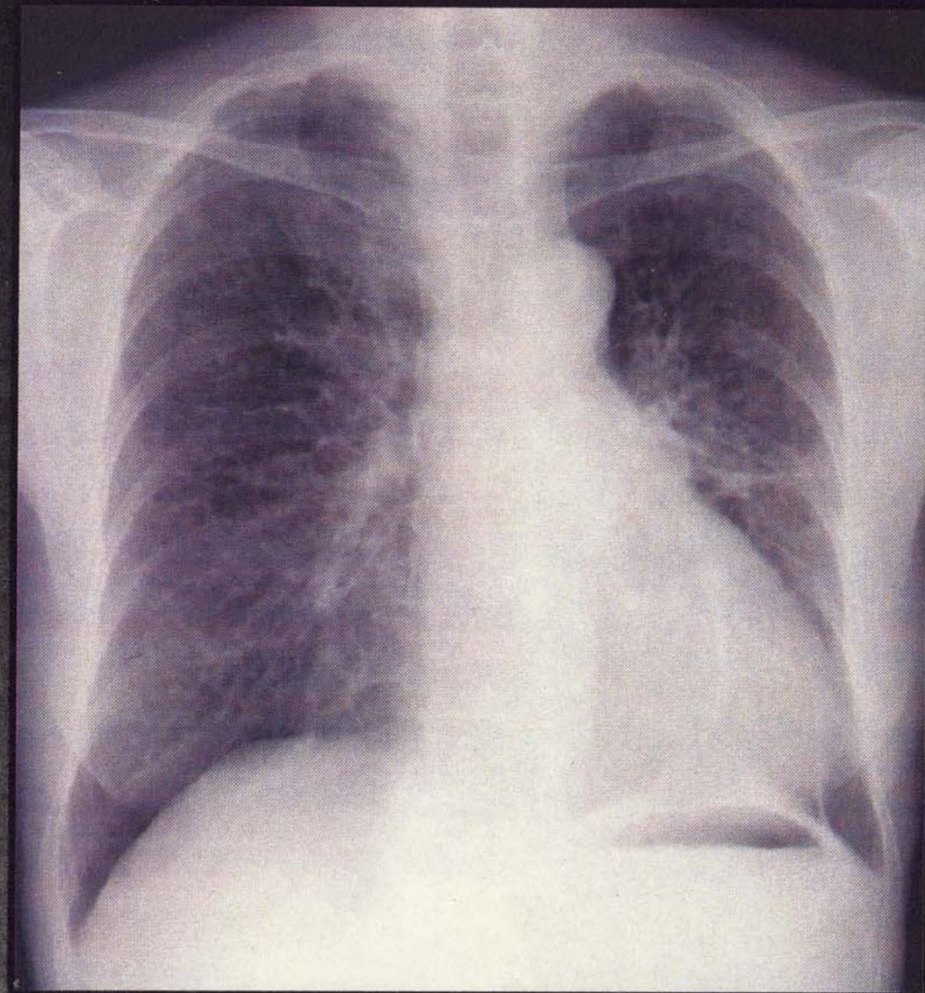
EGFR遺伝子変異陽性肺腺癌 イレッサ治療前

AO



イレッサ治療開始後10日目

⑧1



A2

イレッサって怖い薬？

イレッサって肺癌に効果があるの？



「EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者」

といった、適切な患者選択をおこなうと、非常に有用性が高い薬剤である

A3

ザーコリ (クリゾチニブ)

癌細胞のALKを阻害することにより、シグナル伝達を遮断し、腫瘍の増殖抑制、アポトーシス（細胞死）を誘導することにより抗腫瘍効果を発揮する薬剤。

分子標的治療薬の一つである

2007年 肺癌でALK融合遺伝子が発見

2011.8 FDA (米国食品医薬品局) でザーコリ承認

2012.3 日本でALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行非小細胞肺癌に適応承認

ザーコリ250 mg 1錠で11692.3円

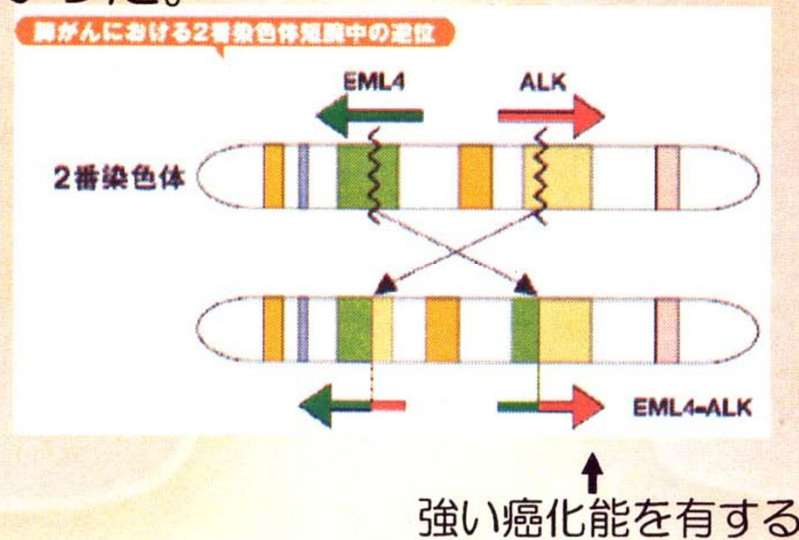


A4

EML4-ALK

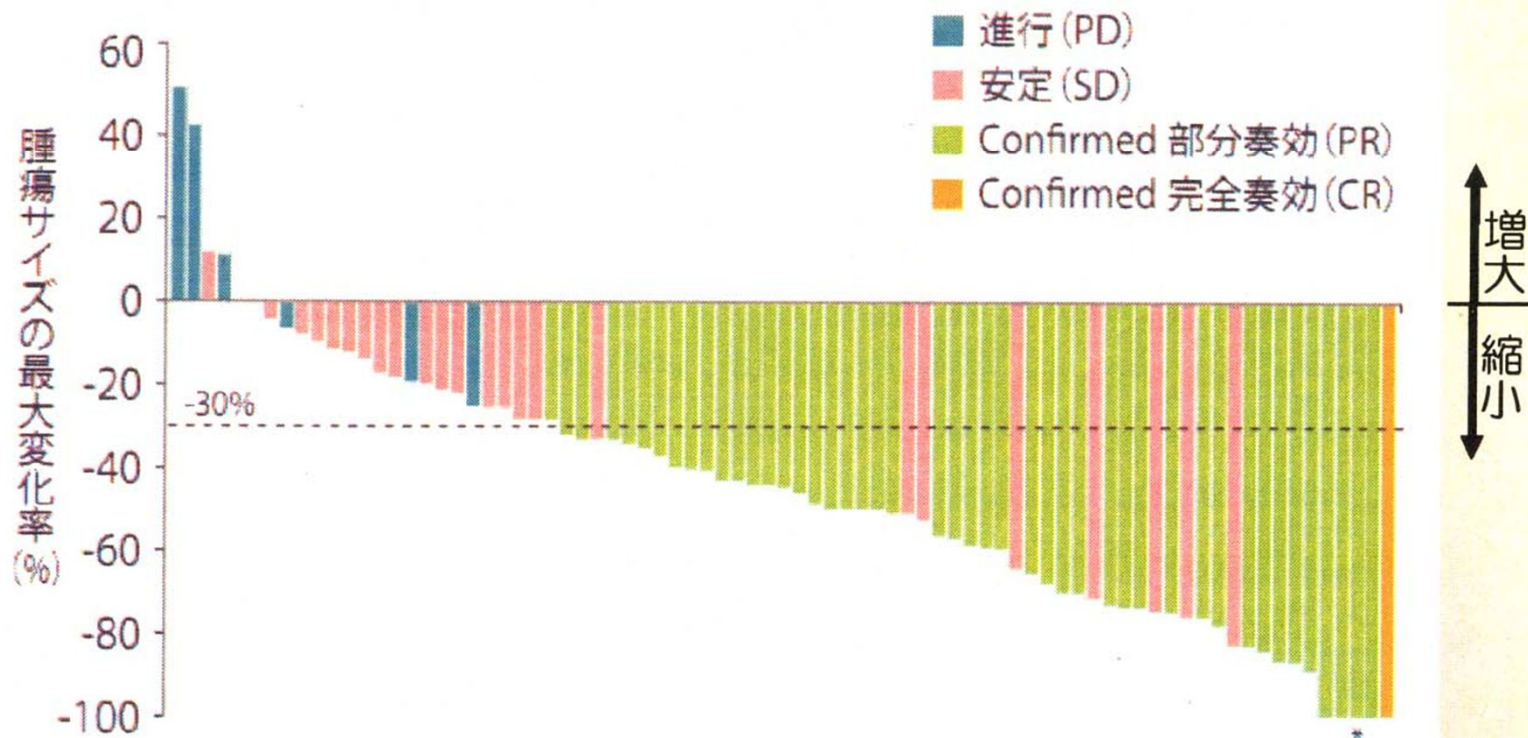
受容体型チロシンキナーゼをコードするALK (anaplastic lymphoma kinase) の転座または活性化突然変異は、数種類の癌で見付かっている。

EML4-ALK遺伝子転座は2007年に初めて報告された。肺癌において、2番染色体の転座によりALKとEML4が融合し非常に強い癌化能を有する活性型チロシンキナーゼとなっていることがわかった。



ALK阻害剤の効果

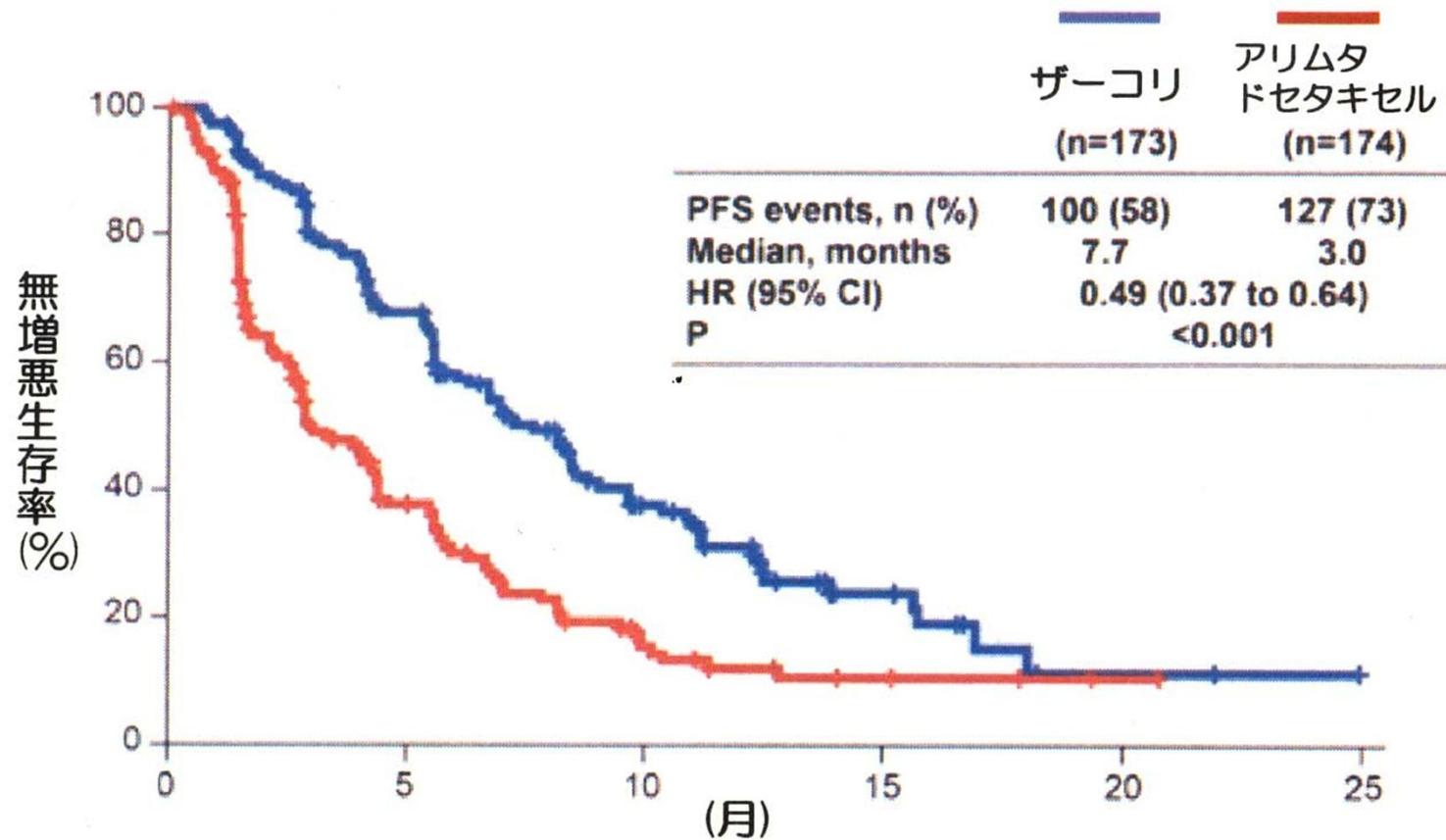
85



ALK融合遺伝子陽性患者にたいするザーコリ
は
奏効率は57%、病勢制御率は90%と非常に
有効性が高い

N Engl J Med 2010

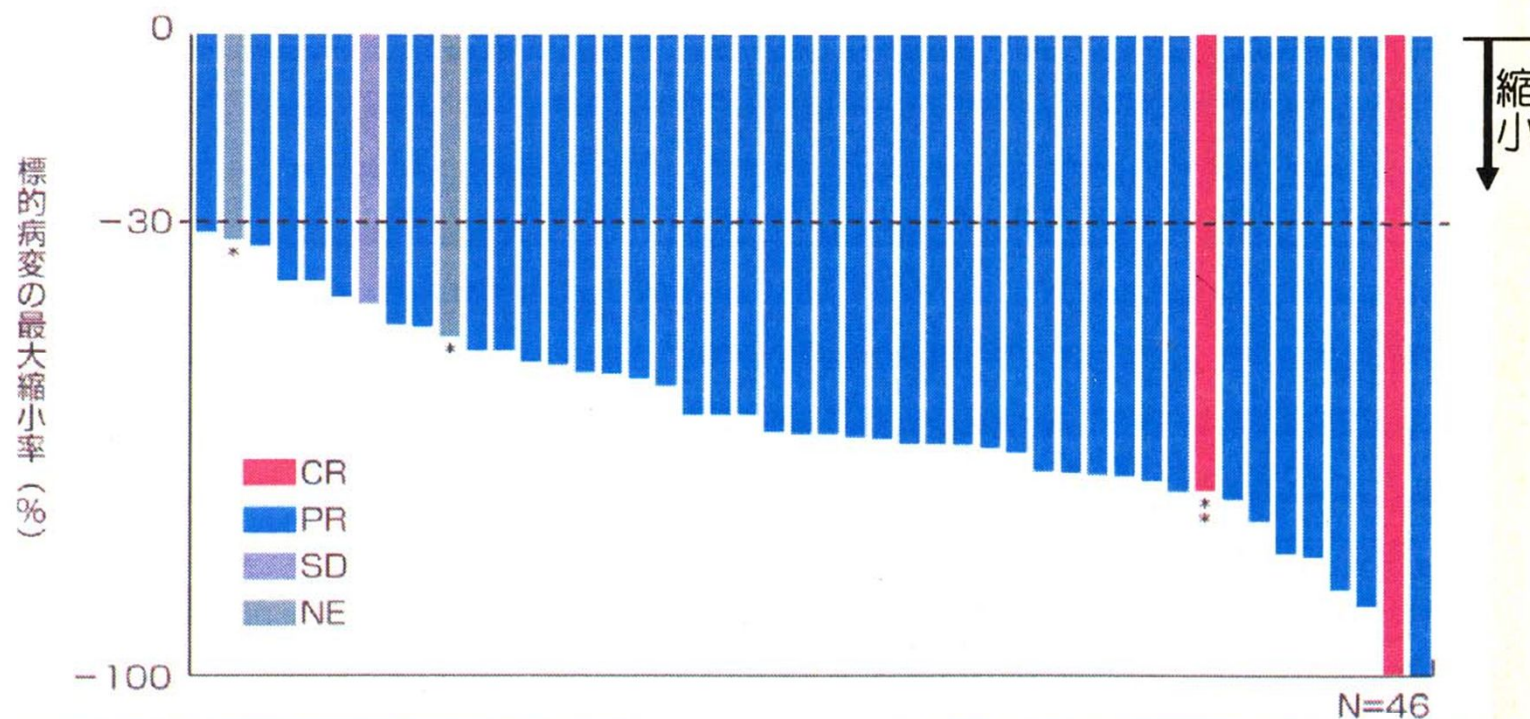
ALK阻害剤の効果



ALK融合遺伝子陽性の再発非小細胞肺癌患者に対しザーコリはアリムタもしくはドセタキセルよりも効果が高い

ALK阻害剤の今後の展望 新しいALK阻害剤 87

AF802国内フェーズI/II試験結果



The Lancet Oncology 2013

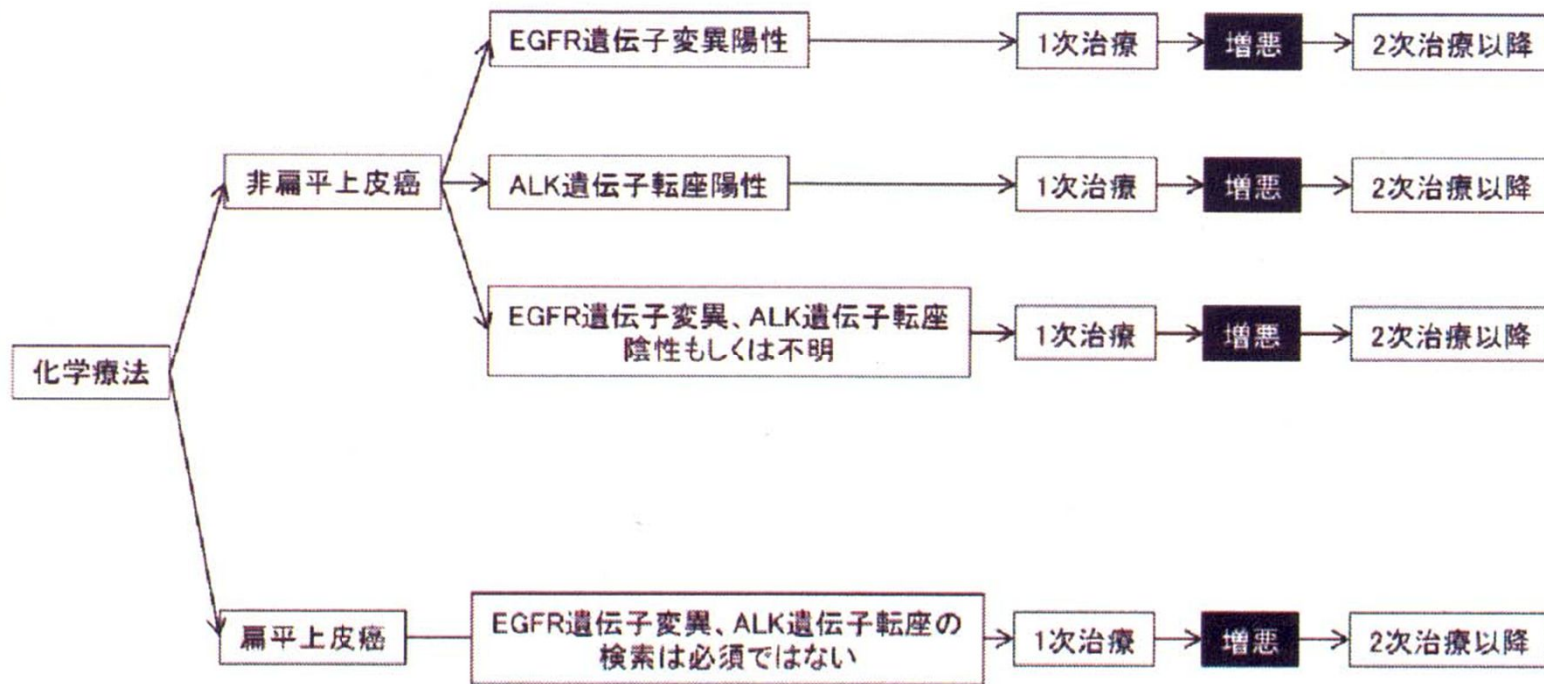
現在開発中の新しいALK阻害剤であるAF802は**奏効率93.5%**、**病勢制御率100%**と非常に期待できる薬剤である

AA

**IV期非小細胞肺癌
1次治療
2012年版**

進行期非小細胞肺癌の化学療法

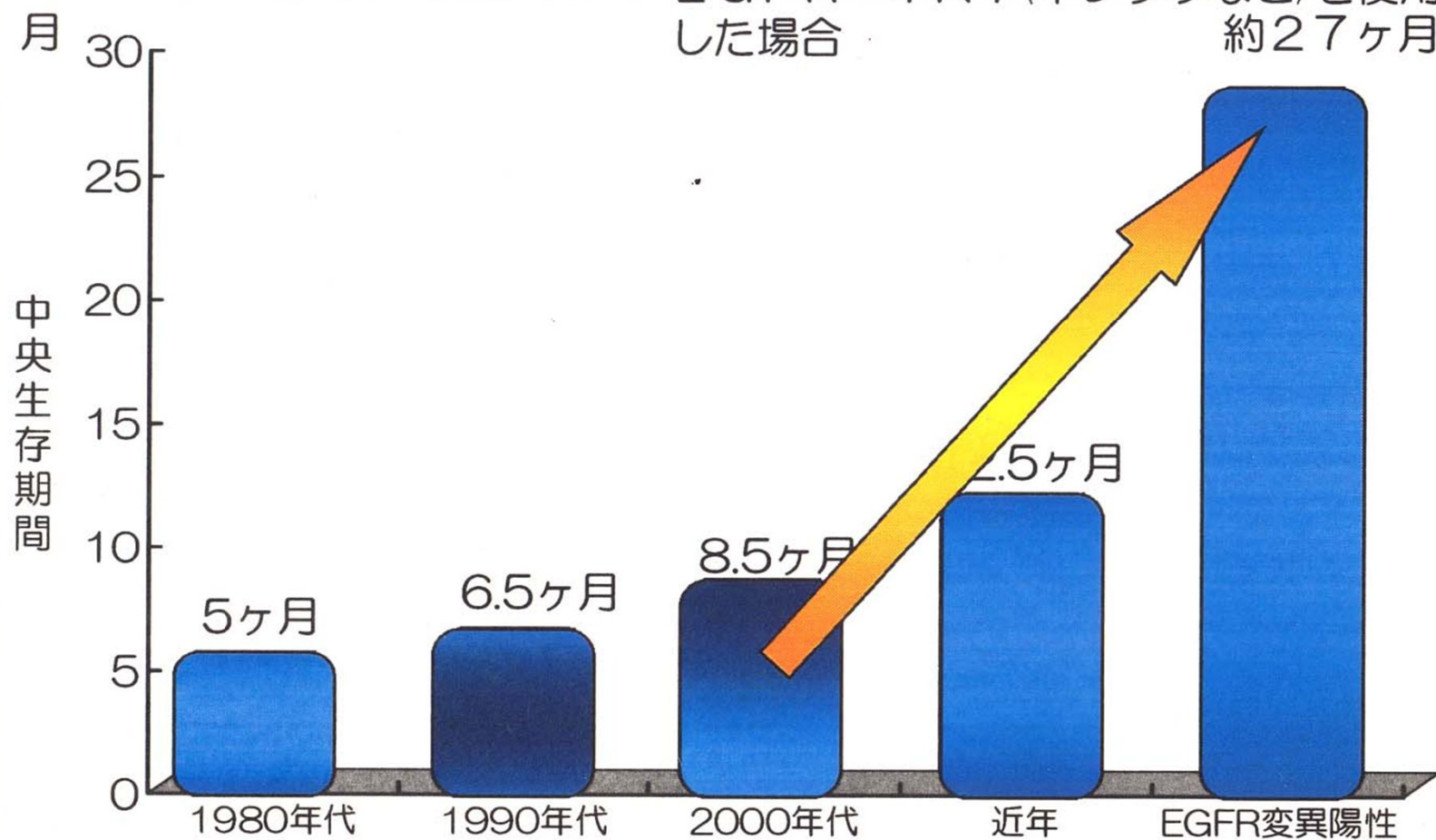
89



I-V期非小細胞肺癌の生命予後の変化

30

EGFR遺伝子変異を認める患者に対し
EGFR TKI (イレッサなど)を使用
した場合 約27ヶ月



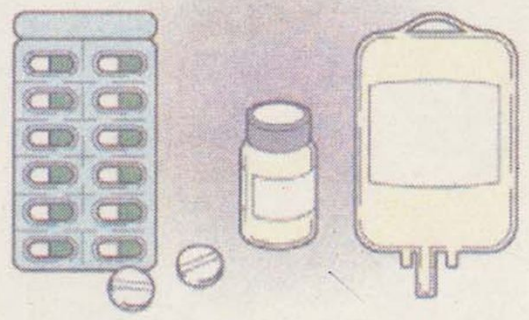
これまでのがんの治療薬

自然界から成分を抽出



毛根、血液をつくる骨髄

木の幹 盛んに分裂する細胞を殺す物質を見つける



20年

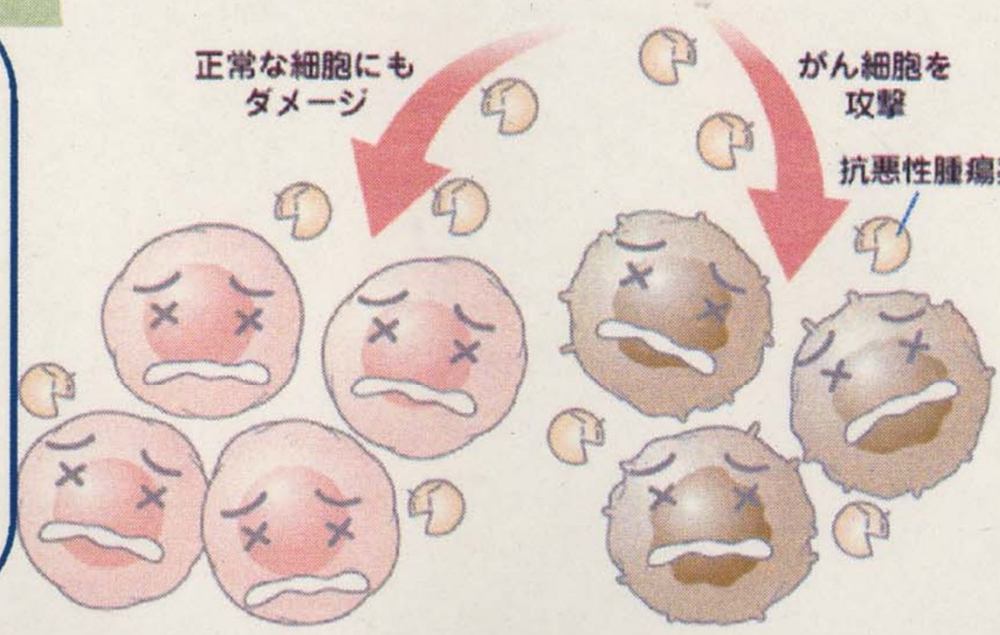
日々草

抗がん剤 ナベルピン

正常な細胞にもダメージ

がん細胞を攻撃

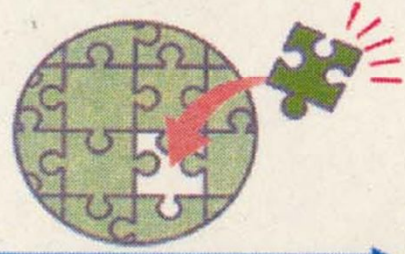
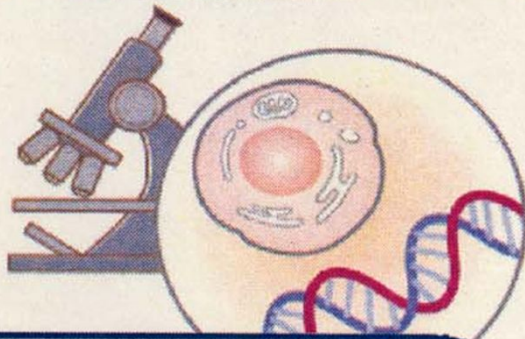
抗悪性腫瘍薬



出典「イラストでわかる 分子標的治療薬のしくみ」

分子標的治療薬ができるまで

研究によるがんのしくみの解明

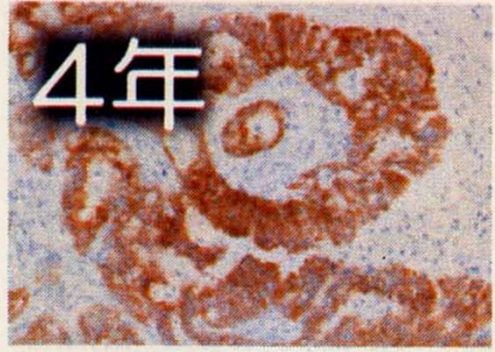
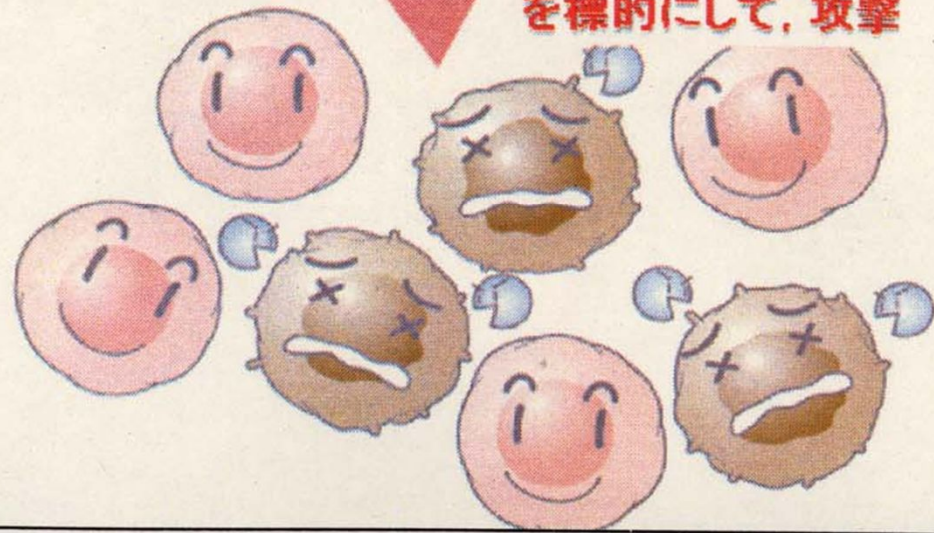


がんの目印を発見
目印を攻撃する薬の開発



分子標的治療薬

がんの特徴的な分子を標的にして、攻撃



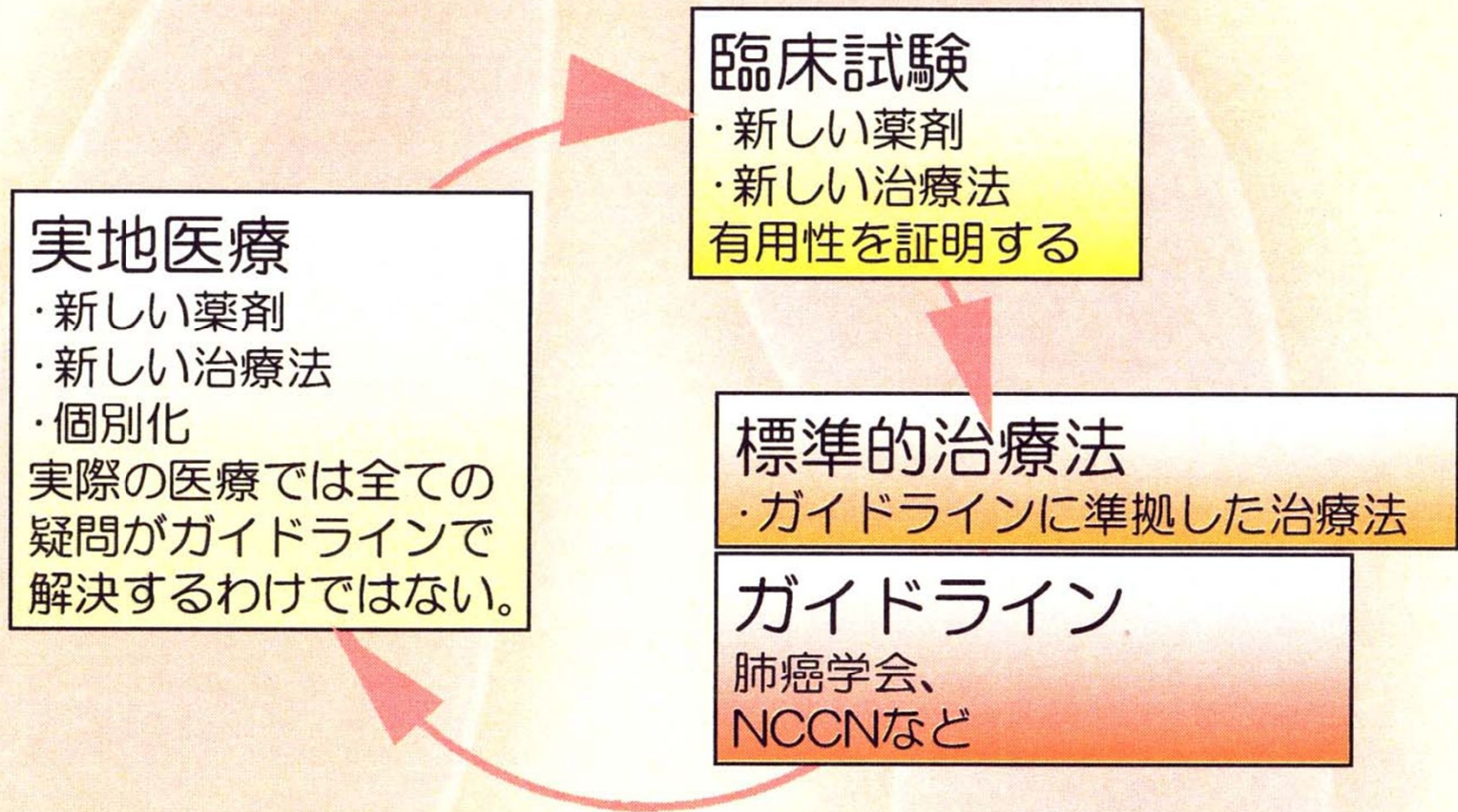
4年

肺癌細胞のEML4-ALK融合遺伝子

抗がん剤 ザーコリ

出典「イラストでわかる 分子標的治療薬のしくみ」

臨床試験



実地医療
・新しい薬剤
・新しい治療法
・個別化
実際の医療では全ての疑問がガイドラインで解決するわけではない。

臨床試験
・新しい薬剤
・新しい治療法
有用性を証明する

標準的治療法
・ガイドラインに準拠した治療法

ガイドライン
肺癌学会、
NCCNなど

当科で現在おこなっている治験・臨床試験

治験

- ・癌性浮腫を対象としたOPC-41061第ⅠⅠ相臨床試験
- ・ゲフィチニブ術後化学療法第ⅠⅠⅠ相医師主導治験
- ・切除不能局所進行肺扁平上皮癌にたいするDE-766+シスプラチン+ビノレルビン+胸部放射線同時併用療法のプラセボ対照第Ⅲ相臨床試験

臨床試験

- ・カルボプラチン+ペメトレキセド+ベバシズマブ併用療法後、ペメトレキセド+ベバシズマブ併用維持療法とベバシズマブ維持療法を比較する第Ⅲ相臨床試験
- ・アムルビシン+CPT11併用療法とシスプラチン+CPT11併用療法を比較する第Ⅲ相臨床試験
- ・進展型小細胞肺癌加療後の予防的全脳照射療法の第Ⅲ相臨床試験
- ・再発非小細胞肺癌にたいするドセタキセルとベバシズマブ併用第Ⅱ相試験
- ・扁平上皮癌を除く進行非小細胞肺癌に対するベバシズマブを含むプラチナ併用療法施行後の増悪例における、ドセタキセル+ベバシズマブ併用療法とドセタキセル単剤を比較する第ⅠⅠ相試験
- ・高齢者のゲフィチニブ療法施行後の増悪例における、ドセタキセル+ゲフィチニブ併用療法とドセタキセルを比較する第ⅠⅠ相臨床試験
- ・EGFR遺伝子変異を有する切除不能ⅠⅠⅠ期非小細胞肺癌にたいするゲフィチニブと胸部放射線治療同時併用療法の第ⅠⅠ相試験

おわり

肺癌はいまだ増加しつづけている疾患であり、死亡率も高い。

しかし、肺癌に対する内科的治療は飛躍的に進歩しており、治療効果は期待できる状況である。

また、今後もさらなる進歩の期待ができる。

医療者がん研修会（第46回）
「もっと知りたい 肺がん治療」
平成25年5月16日（木）

96

もっと知ってほしい
肺癌の放射線治療

広島市民病院放射線治療科
松浦寛司

肺癌治療における放射線治療の出番

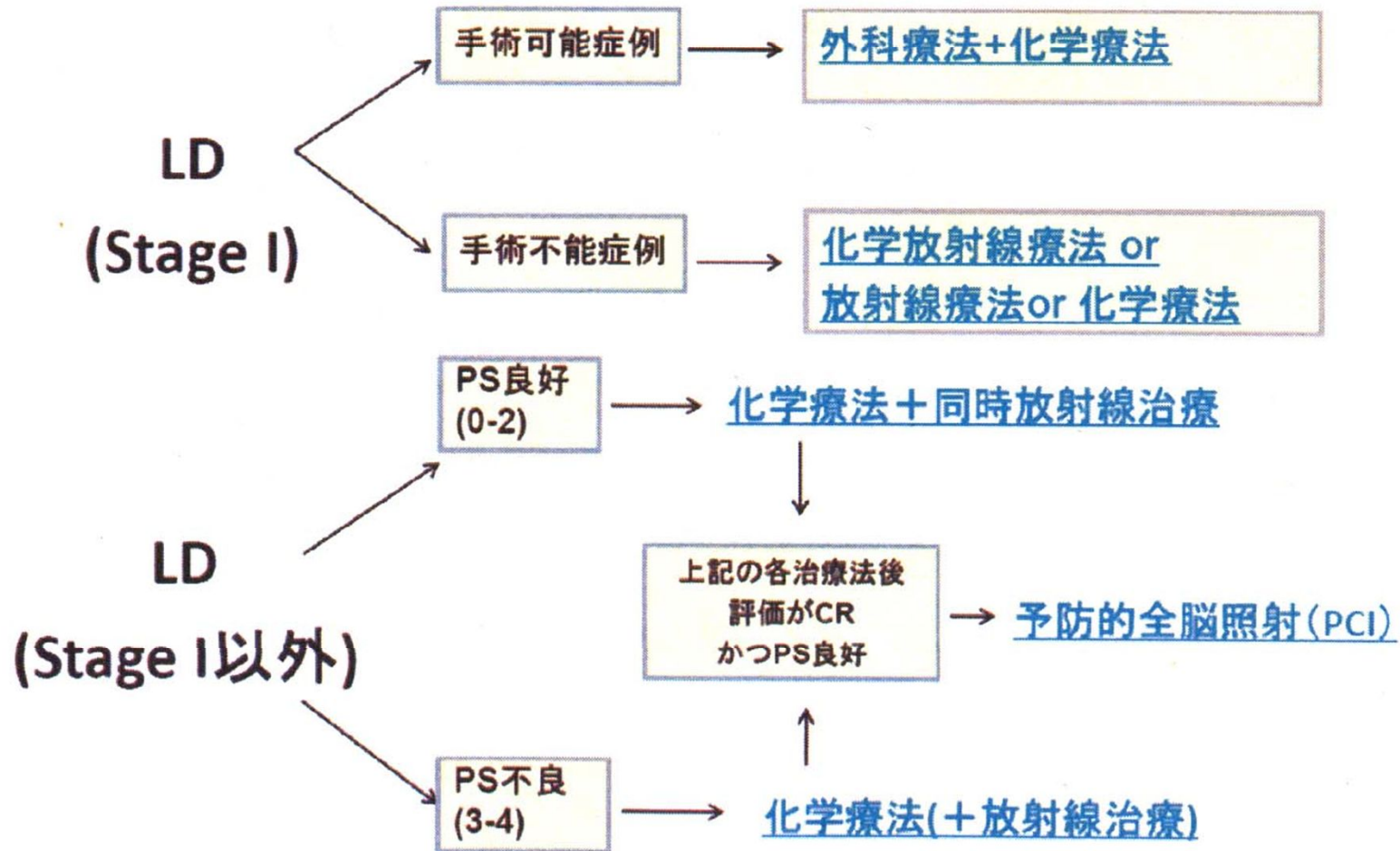
- 小細胞肺癌では
 - 限局型症例に対する同時併用化学放射線療法
 - 初回治療後CR例に対する予防的全脳照射
- 非小細胞肺癌では
 - I期症例に対する定位照射（ピンポイント照射）
 - 局所進行症例に対する同時併用化学放射線療法
- 緩和治療として
 - 骨転移，脳転移などの症状緩和目的の照射
- 緊急照射として
 - 気道閉塞，上大静脈症候群に対する照射

9A

限局型小細胞肺癌に対する 標準的治療の変遷とその治療成績

- 1970年代 多剤併用化学療法
 - 中間生存期間：12ヶ月程度
 - 5年生存率：5-10%程度
- 1980年代 先行化学療法→放射線治療（1日1回照射）
 - 中間生存期間：18ヶ月程度
 - 5年生存率：15%程度
- 1990年代～ 早期の同時併用化学放射線療法（1日2回照射）
 - 中間生存期間：24ヶ月程度
 - 5年生存率：20-25%程度

限局型小細胞肺癌の治療方針



限局型小細胞肺癌放射線治療の勧告事項

LD(PS0-2)

- a. 限局型小細胞肺癌には、化学療法と胸部放射線治療の併用を行うよう勧められる。(グレードA)
 - b. PSが良好な症例には、化学療法と放射線治療の併用のタイミングとして早期同時併用を行うよう勧められる。(グレードA)
 - c. 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を行うよう勧められる。(グレードB)
- ただし、加速過分割照射が不可能な場合は通常照射法を行うよう勧められる。(グレードB)

a. 限局型小細胞肺癌に対して化学療法と胸部放射線治療の併用は化学療法単独に比べて生存を改善することが2つのメタアナリシスにより明らかにされた^{1,2}。Pignonらは、13の比較試験のメタアナリシスにより化学療法に胸部放射線治療を併用すると、死亡の絶対リスクが14%減少し、3年生存率が5.4±1.4%改善すると報告した¹。Wardeらは、11の比較試験のメタアナリシスにより化学療法に胸部放射線治療を併用すると、2年生存率が5.4%、局所制御率が25.3%改善すると報告した²。しかし、この報告では化学療法と胸部放射線治療の併用により、治療関連死が1.2%増加しており、併用する場合には有害事象の発生について十分に注意する必要がある。複数のメタアナリシスにて放射線治療の化学療法の併用の有用性が示されていることから、推奨グレードはAとした。

限局型小細胞肺癌の化学放射線療法では 治療期間，照射開始のタイミングが重要！

- 化学療法開始から放射線治療開始までの期間を
 - 30日以下に抑えることで，5年生存率が改善！

De Ruysscher D, et al. Ann Oncol 2006;17: 543-552

- 化学療法開始から放射線治療終了までの期間を
 - 30日以下に抑えることで，5年生存率20%以上が得られる！

De Ruysscher D, et al. J Clin Oncol 2006;24: 1057-1063

- 照射期間を
 - 30日以下に抑えることで，5年生存率改善！

De Ruysscher D, et al. Ann Oncol 2006;17: 543-552

- 照射期間が
 - 1週間延びる毎に5年生存率が1.83%低下する！

De Ruysscher D, et al. J Clin Oncol 2006;24: 1057-1063

限局型小細胞肺癌放射線治療の勧告事項

分割方法・照射線量は……

合計線量に関して、これまでのところ通常照射法での至適合計線量に関するエビデンスはほとんどない。最大耐容線量に関しては、化学療法との同時併用放射線治療では、加速過分割照射では45Gy/30回/3週、通常分割では70Gy/35回/7週まで安全に照射が可能であるという第I相試験がある¹⁷。しかしながら、高線量照射および過分割照射に化学療法を併用した場合には急性障害としての食道炎がとくに増強される懸念があり、線量—容積ヒストグラムを用いた慎重な照射野・照射線量の設定が必要と考えられる¹⁸。一つのランダム化比較試験において加速過分割照射の有効性が認められており、複数のランダム化比較試験が加速過分割照射、45Gy/30回/3週を採用しているため、推奨グレードをBとした。しかし、加速過分割照射による急性障害の増強の懸念や、通常照射でも線量増加により同程度の治療効果が得られる報告も存在することから、加速過分割照射が困難であれば通常照射での治療も選択肢となる。

- 分割方法も照射線量も絶対的なものはない

限局型小細胞肺癌の治療レジメン

限局型小細胞肺癌レジメン

胸部放射線治療

加速過分割照射法 1日2回, 45Gy/30回(3週)

化学療法

CDDP 80mg/m², on day1

VP-16 100mg/m², on day1, 2, 3 3-4週毎(放射線治療施行中は4週毎)

- ※1. 放射線治療は化学療法1コース目の第2日目から開始
(早期併用)
- ※2. 化学療法は放射線治療完遂後も合計4コースまで継続
- ※3. 加速過分割照射法が困難であれば、通常分割照射法
50~60Gy/25~30回(5~6週)を推奨

小細胞肺癌予防的全脳照射(PCI)

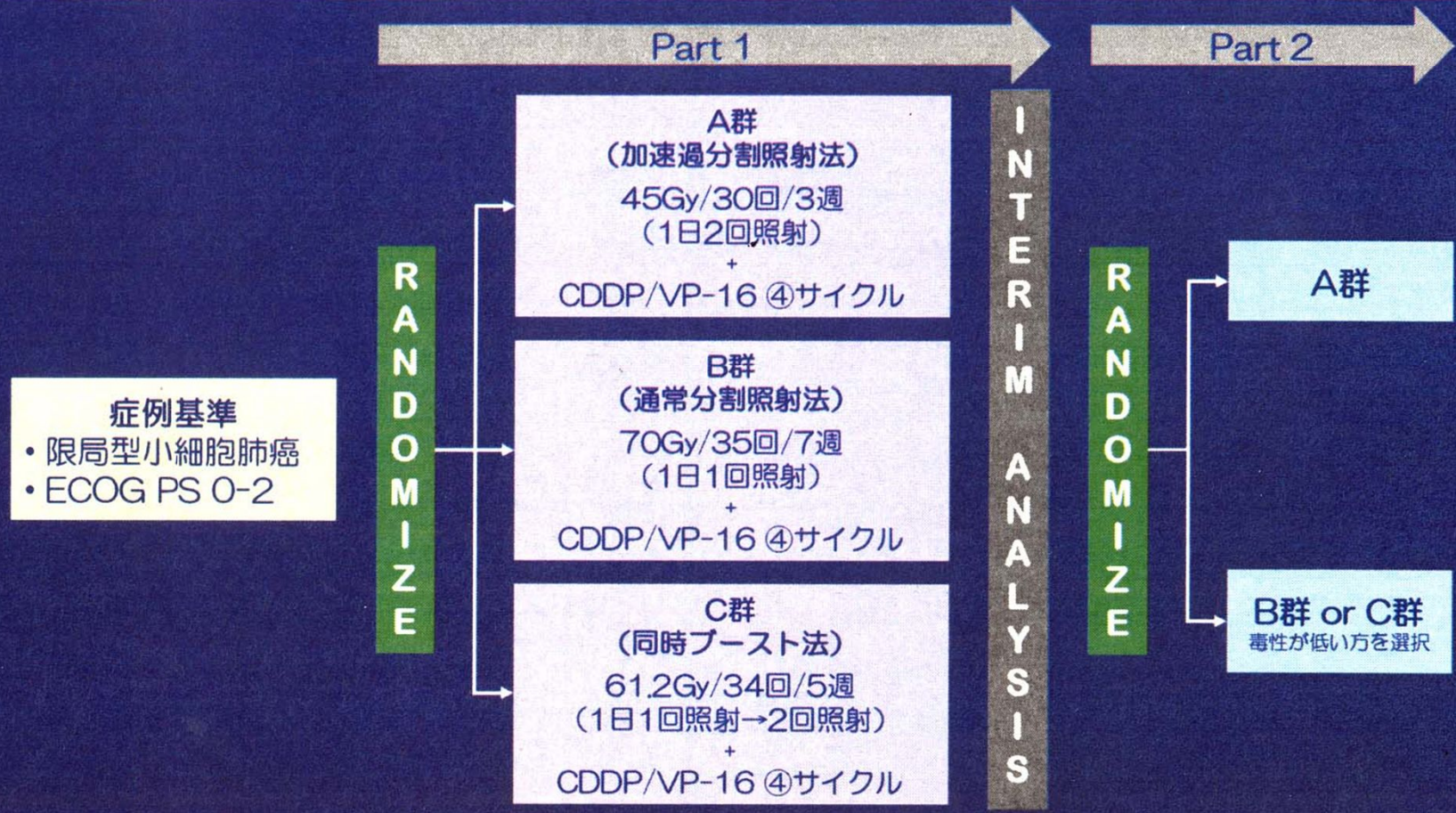
25Gy/10回(2週), 30Gy/15回(3週)

限局型小細胞肺癌に対する 45Gy/30回/3週間の治療成績

	報告者 (報告年)	症例数	症例 登録期間	再発形式		粗生存率		中間 生存期間
				局所	遠隔	2年	5年	
第3相臨床試験	Turrisi (1999)	211	1989-1992	36%	ND	47%	26%	23M
	Takata (2002)	114	1991-1995	18%	46%	30%	24%	27M
実地臨床データ	本邦5施設 (2008)	314	ND	28%	50%	44-60%	ND	24M
	当院 (2013)	8	2007-2010	50%	100%	38%		24M

RTOG 0538, CALGB 30610

(線量増加の有用性を検討する第3相ランダム化比較試験)

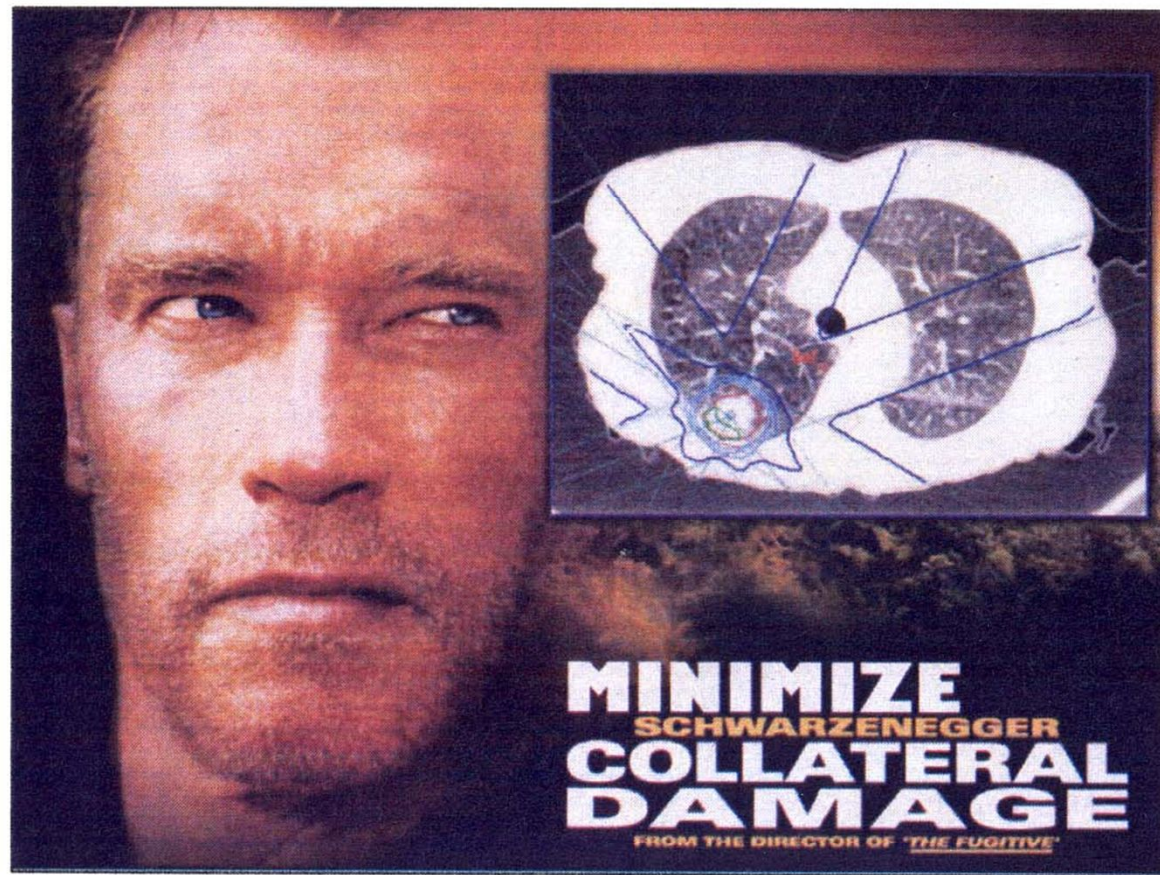


広島市民病院放射線治療科での取り組み (106)

- 放射線治療が効くとはいうものの、45Gy/30回/3週での局所再発率は20-40%と決して低くない
- 45Gyまでは安全に照射できるという報告は、2次元照射が主流であった時代の話
- 3次元照射が可能な現在、安全に照射線量を増加可能であろう

»局所制御率向上を目指して2010.11月から
54Gyに線量増加しました

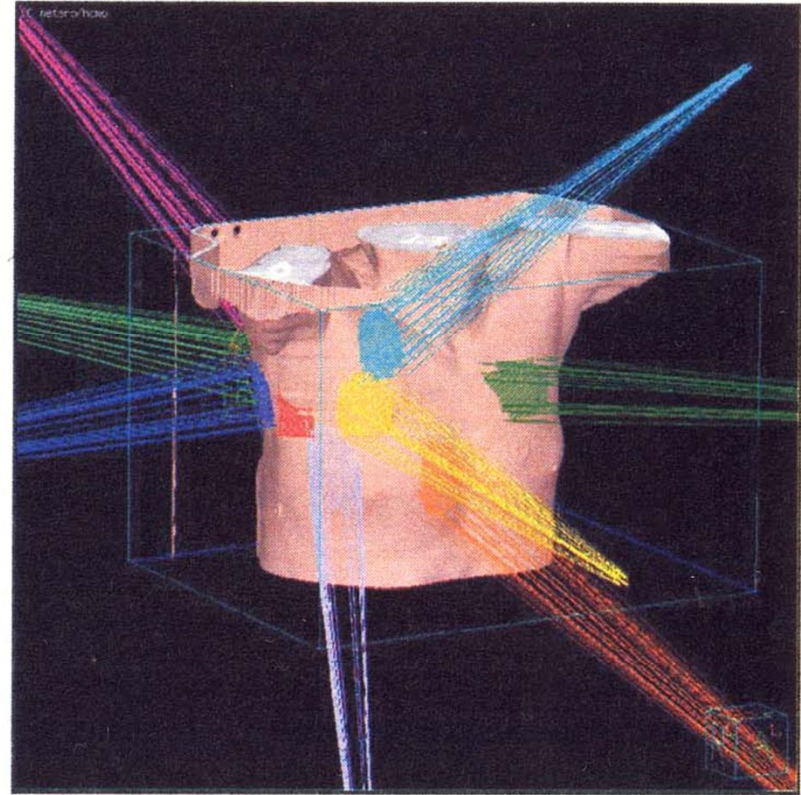
107



1期非小細胞肺癌に対する定位照射

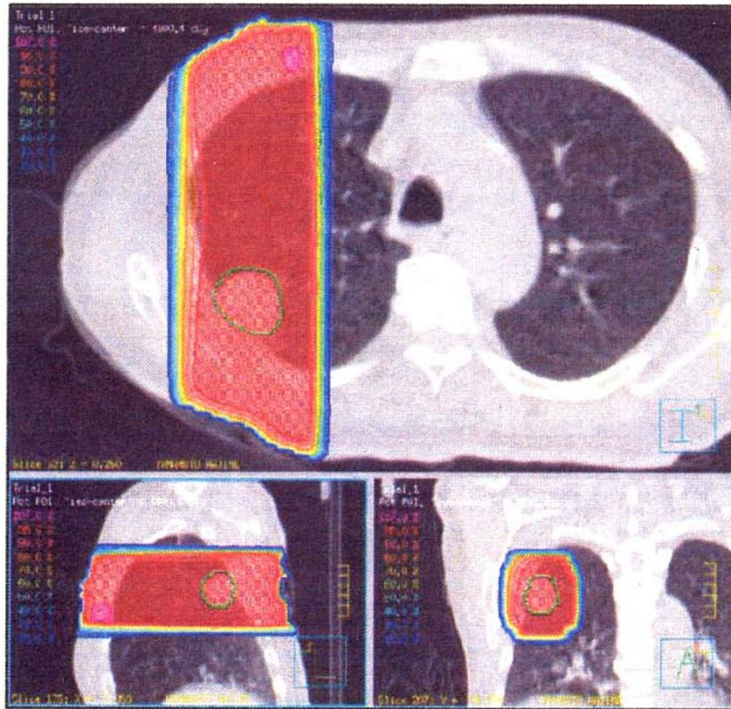
定位照射とは？

- 診療報酬によると
 - 直線加速器により極小照射野で線量を集中的に照射する治療法
- 詳しく言うと
 - 病変周囲の正常組織の照射線量を可能な限り軽減し、かつ高線量を病変に集中させて局所制御率の向上を図る照射方法



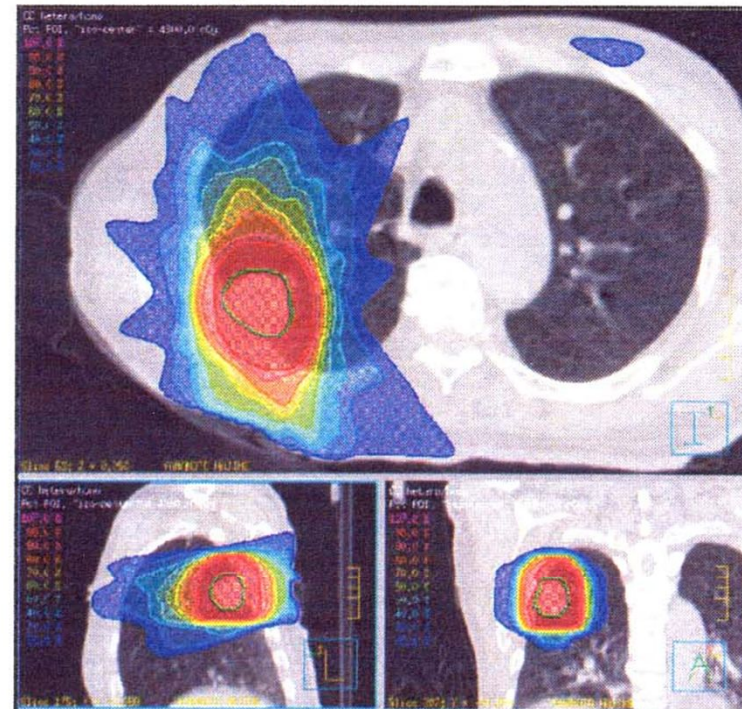
1期非小細胞肺癌の放射線治療

いにしへの
前後対向二門照射



腫瘍前方肺組織の広範囲に
高線量域が広がっている

現在の
三次元多門照射



腫瘍と腫瘍近傍の肺組織にのみ
高線量域が局限

臨床病期別非小細胞肺癌の5年生存率の比較

	外科切除	放射線治療	
	2004全国集計* 全国253施設 (IA期: 6295例) (IB期: 2788例)	いにしへの 2次元照射	定位照射 2010年全国集計 全国14施設 全登録症例** 手術可能症例*** (IA期: 193例) (IA期: 64例) (IB期: 107例) (IB期: 23例)
IA期	82%	10-20%	74%
IB期	63%		63%

*澤端章好ら. 肺癌 2010;50: p875-888

**大西 洋. 日本放射線腫瘍学会第24学術大会報文集 2011: p68

***Onishi H, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81: 1352-1358



I期非小細胞肺癌に対する 定位照射の位置づけ

- 現時点では、手術不能例の第一選択根治的治療として利用されるべきであろう
- 手術可能例においては標準治療が手術であることを前提に踏まえた上で、根治的治療の選択肢の一つに加えられてもよいかもしれない
- 手術不能例，拒否例では第一選択根治的治療

112



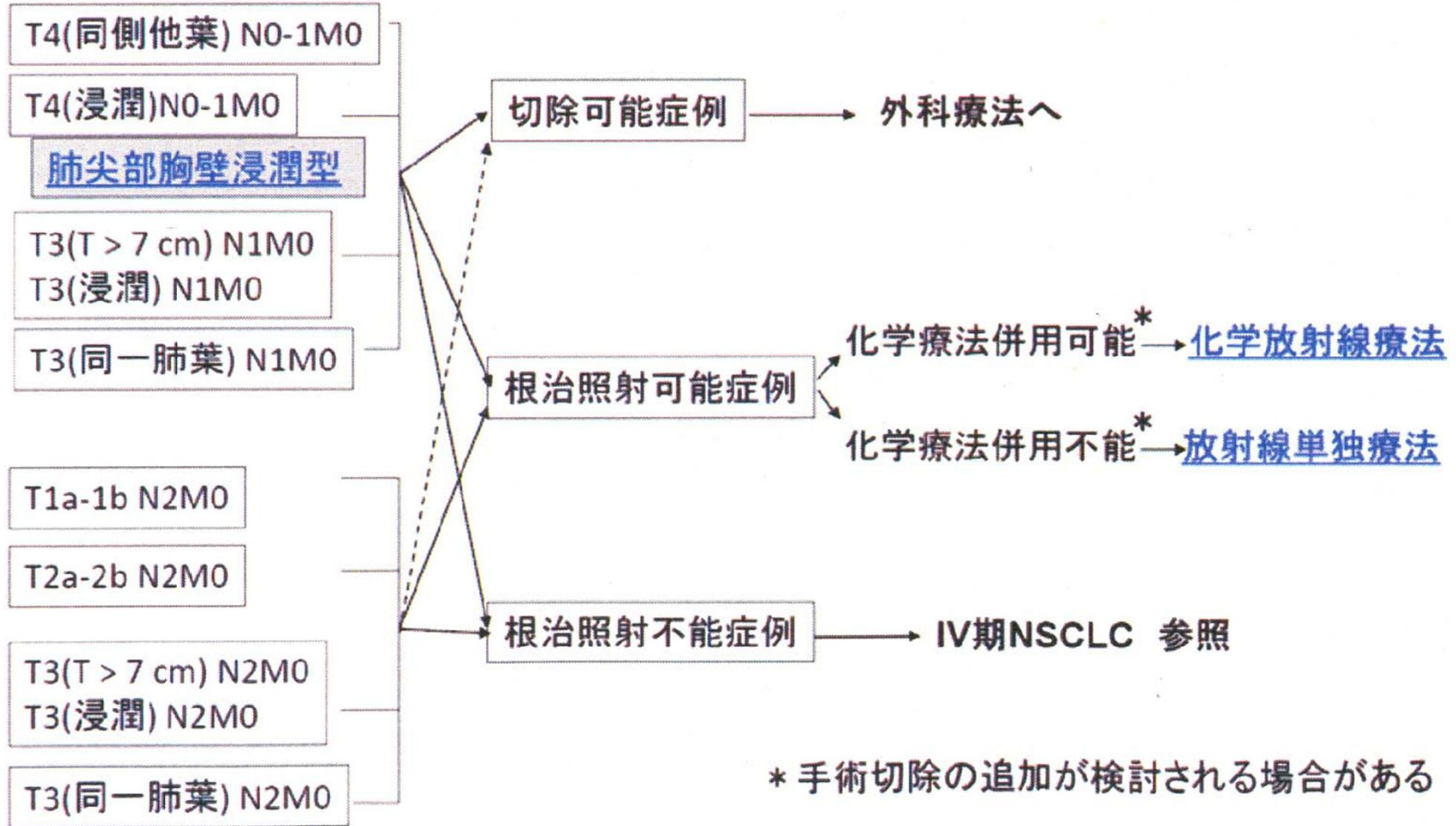
局所進行非小細胞肺癌に対する放射線治療

切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌に対する 標準的治療の変遷とその治療成績

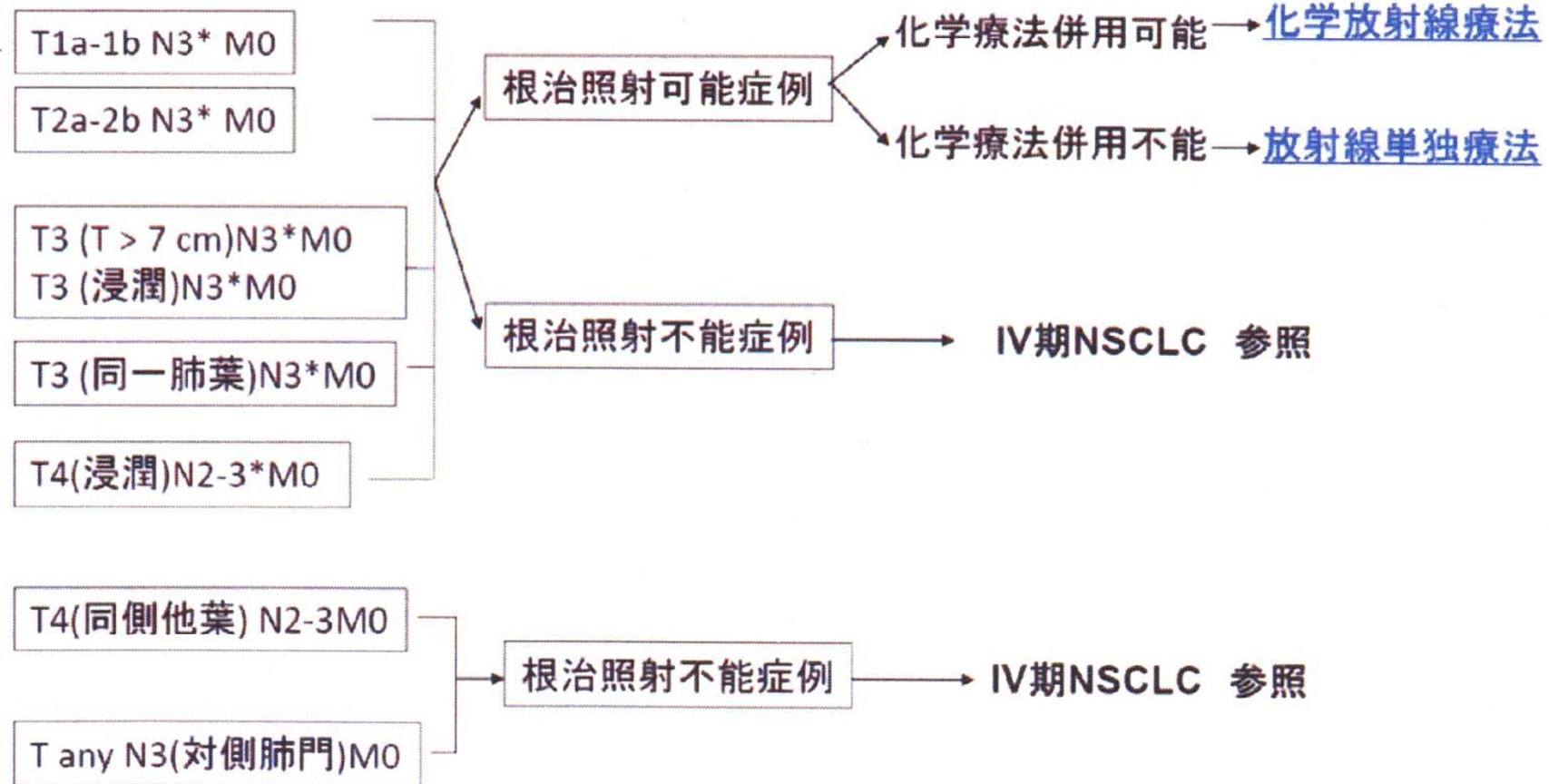
113

- 1970年代 放射線治療単独
 - 中間生存期間：10ヶ月程度
 - 5年生存率：10%程度
- 1980年代 先行化学療法→放射線治療
 - 中間生存期間：13-14ヶ月程度
 - 5年生存率：15%程度
- 1990年代～ 同時併用化学放射線療法
 - 中間生存期間：16-20ヶ月程度
 - 5年生存率：20-25%程度

III A期非小細胞肺癌の治療方針



IIIB期非小細胞肺癌の治療方針



切除不能III期非小細胞肺癌の治療レジメン 116

切除不能III期非小細胞肺癌 同時併用レジメン

CP療法

胸部放射線治療 60Gy/30回 (6週), day1~

化学療法

CBDCA(AUC=2), day1, 8, 15, 22, 29, 36

PAC 40mg/m², day1, 8, 15, 22, 29, 36

→ CBDCA(AUC=5), day1 2コース

PAC 200mg/m², day1 2コース

CD療法

胸部放射線治療 60Gy/30回 (6週), day1~

化学療法

CDDP 40mg/m², day1, 8, 29, 36

DTX 40mg/m², day1, 8, 29, 36

CV療法

胸部放射線治療 60Gy/30回 (6週), 2コース目のday4~

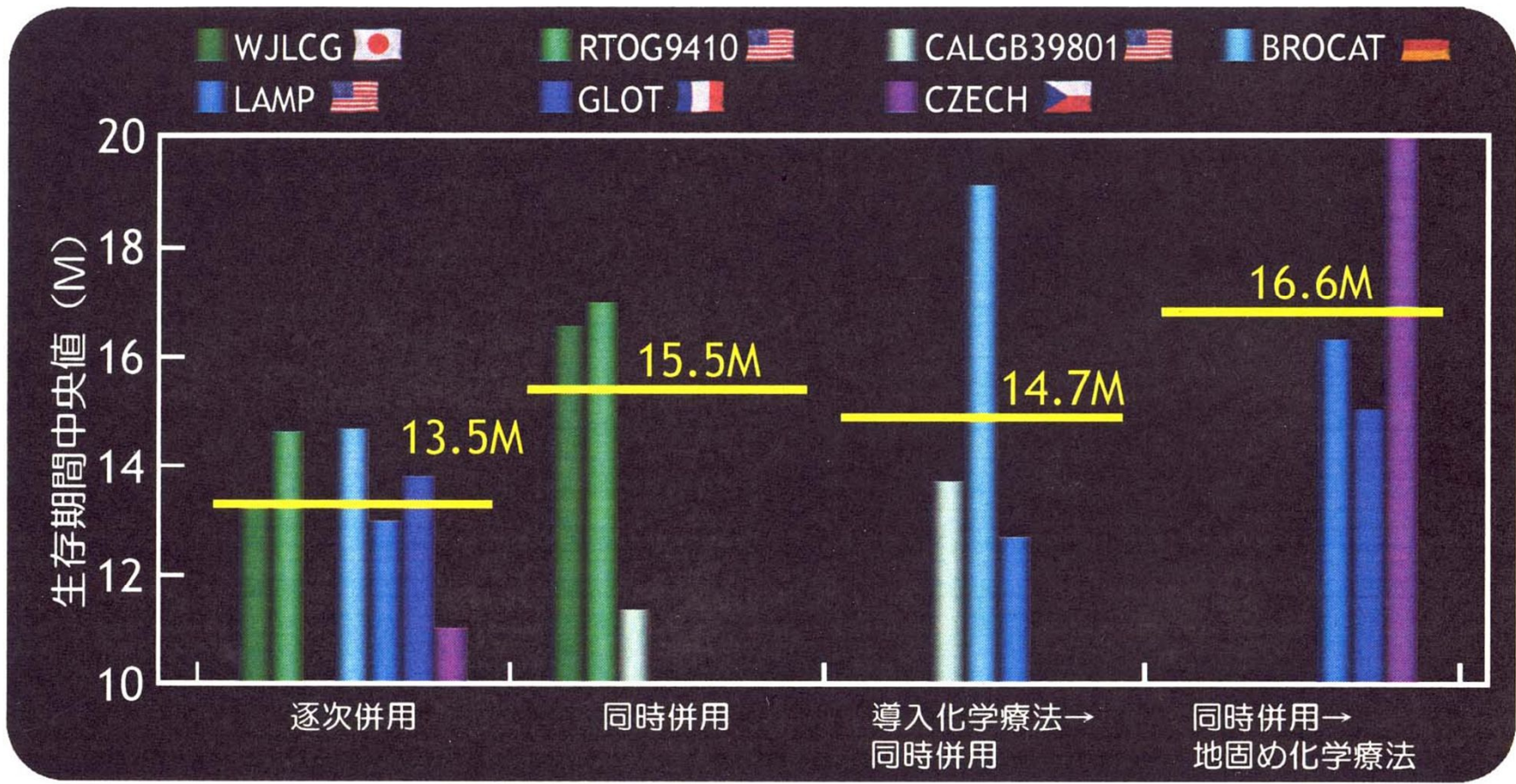
化学療法

CDDP 80mg/m², day1 4コース

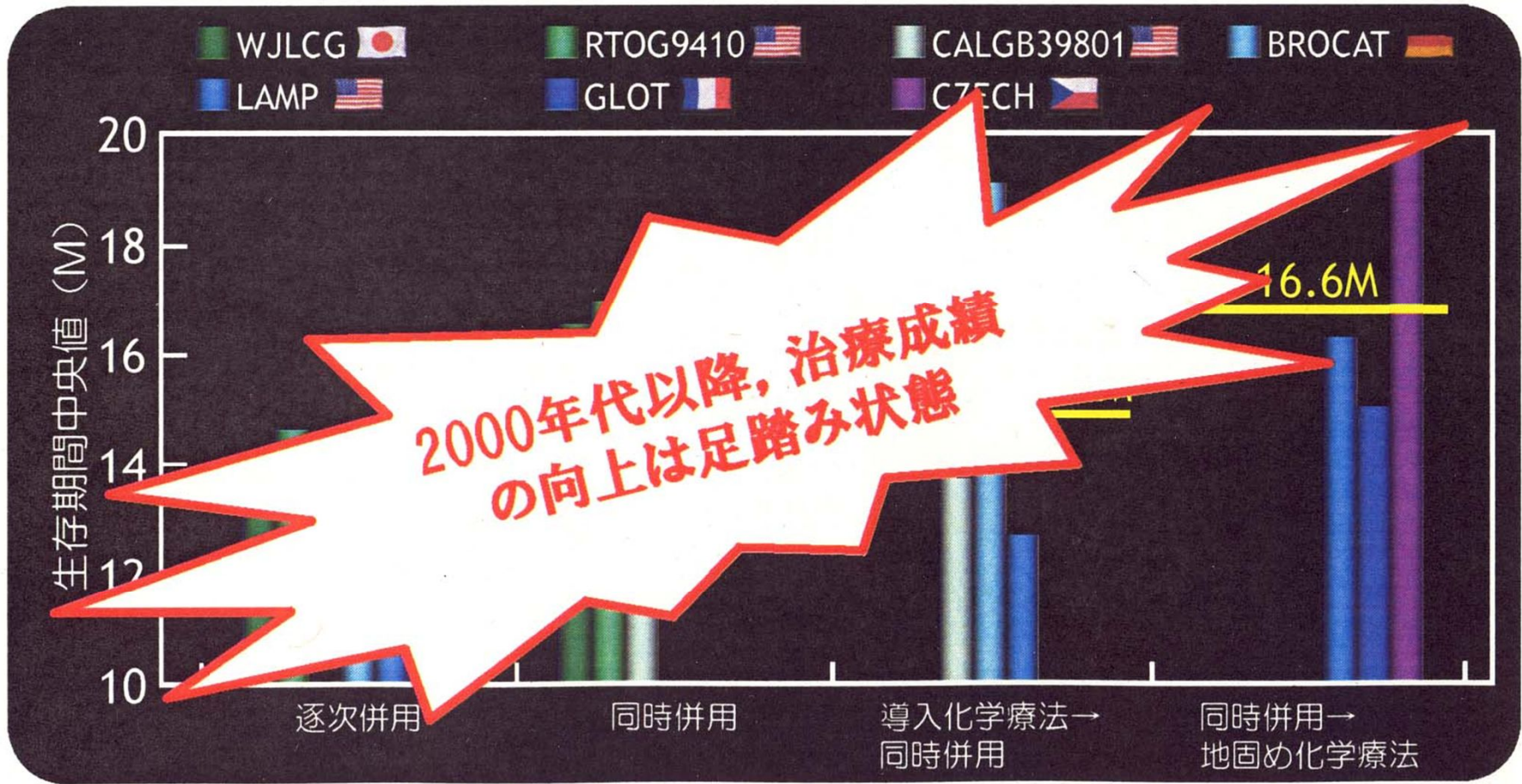
VNR 25mg/m², day1, 8, 15, 28 1, 4コース目

12.5mg/m², day1, 8, 15, 28 2, 3コース目









放射線治療と化学療法の併用様式による 中間生存期間の比較



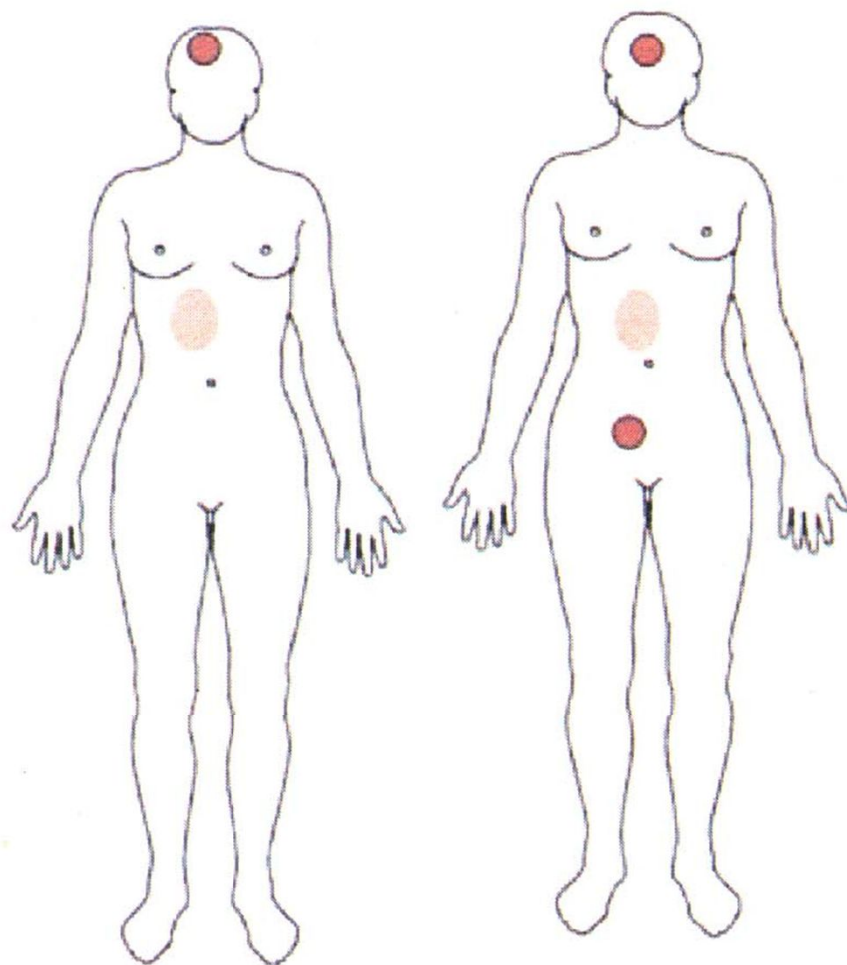
放射線治療と化学療法の併用様式による 中間生存期間の比較



局所進行非小細胞肺癌に対する 分子標的治療薬+同時併用化学放射線療法のI/II相試験

Study	化学療法	分子標的薬	放射線治療	G3-4 有害事象		MST	2y-OS
				食道炎	好中球減少		
 Univ. of Chicago	CDDP/VP-16 CBDCA/PTX	Erlotinib	66Gy	19% 40%	50% 20%	11M 15M	-
 MDACC	CBDCA/PTX	Erlotinib	63Gy	-	-	26M	-
 CALGB 30106	CBDCA/PTX	Gefitinib	66Gy	31%	38%	13M	-
 Univ. of North Carolina	CBDCA/PTX	Gefitinib	63Gy	19.5%	19%	16M	20%
 Zurich	CDDP	Gefitinib	66Gy	22%	11%	12.5M	-
 RTOG 0324	CBDCA/PTX	Cetuximab	63Gy	7%	20%	22.7M	49%
 CALGB 30407	CDDP/PEM	Cetuximab None	70Gy	13% 16%	53% 50%	25.2M 21.2M	-
 Japan multicenter	CDDP/VNR	Nimotuzumab	60Gy	-	-	-	76%

Oligo-recurrence



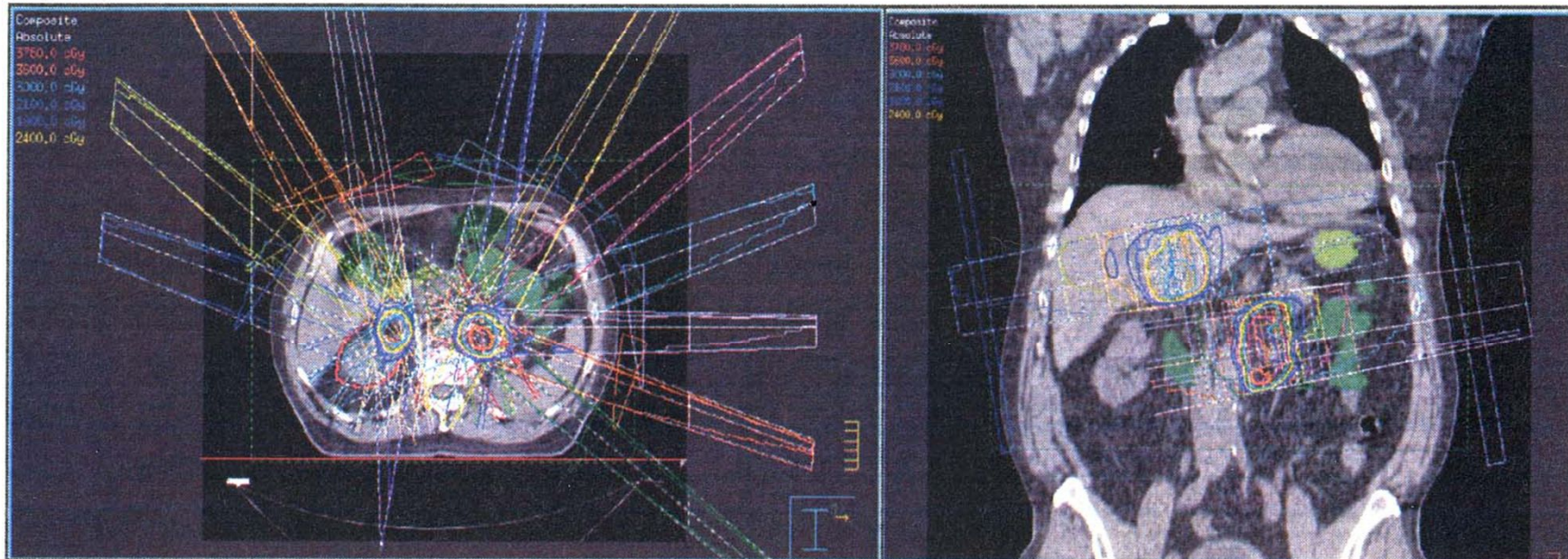
Controlled primary lesion

Distant metatases/
recurrences

- 原発巣が制御されており，転移病巣が1〜3個
- 局所治療による
 - 長期生存の可能性がある
 - 長期生存が期待できる

非小細胞肺癌オリゴ再発に対する Hypofractionated image-guided RT

(2)

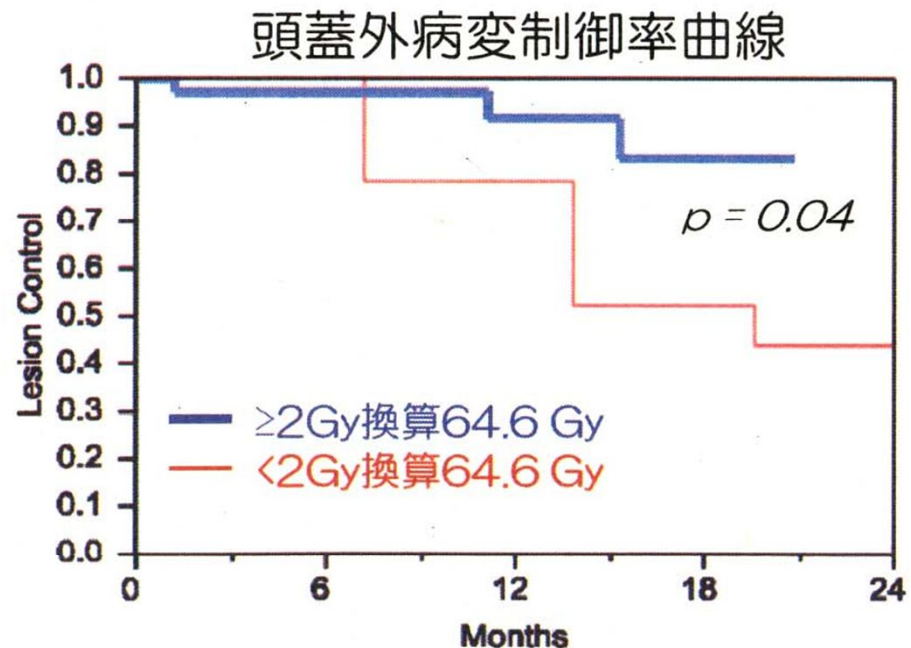


Salama JK, et al. *J Clin Oncol* 2013;31: 1029-1038

- 照射時にリニアック上でCTを撮像，患者位置の“ずれ”を計測，患者位置を補正し，治療計画で決定した位置をミリ単位の誤差で再現
 - セットアップマージンを縮小でき，標的周囲の正常組織照射線量が軽減可能となる
- セットアップマージンを縮小することで1回線量の増加が可能
 - 治療強度が高まり，局所制御率の向上が期待できる

Hypofractionated Image-Guided Radiation Therapy ⁽¹²²⁾ Therapy for Patients with Limited Volume Metastatic Non-small Cell Lung Cancer

- 対象：再発/IV期非小細胞肺癌で病巣が5個以下の25例62病巣
 - 肺28, 副腎8, リンパ節10, 肝5, 脳5, 骨4, 脾1, 筋肉1
- 線量分割
 - 5Gy×10回：28
 - 8Gy×3回：9
 - 10Gy×3回：8
 - 14Gy×3回：6
 - 3.5Gy×20回：4
 - 12Gy×3回：2
 - 2Gy換算で37.6–73.9Gy
(中央値64.6Gy)



肺がん診療ガイドラインに記載されている切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌の

123

放射線治療に関する推奨グレードA事項

- 放射線治療単独で治療する場合、Ⅲ期非小細胞肺癌には通常線量分割で少なくとも60Gy/30回/6週を行うよう勧められる。
- 化学療法併用時の通常分割照射法（1日1回1.8～2Gy週5回法）では、60Gyを最低合計線量とするよう勧められる。
- 肺癌に対する胸部放射線治療には直線加速器による6～10MV X線を用いるよう勧められる。
- 放射線治療計画には、CTシミュレーションによる三次元治療計画を行うよう勧められる。

»照射野設定，照射方法に言及したグレードA事項はない（Bもない）

肺がん診療ガイドラインに記載されている切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌の(124)

照射野に関する解説

- 局所進行非小細胞肺癌に対する最適な照射野は明らかになっておらず、長い間、慣例的に用いられてきた照射野は、**予防的リンパ領域**を含む照射野である。
- 現在の標準的照射線量である60Gyでは局所制御が不十分であるが、従来の**予防的リンパ節領域**を含む照射体積では毒性の点から総線量を増やすのは困難であった。近年のCT治療計画による3D-CRTの普及により、**ENI**を省く**IF**を用いた高線量照射が試みられるようになった。

Involved field

Elective nodal irradiation

肺癌治療における放射線治療の出番⁽¹²⁵⁾

- 小細胞肺癌では
 - 限局型症例に対する同時併用化学放射線療法
 - 初回治療後CR例に対する予防的全脳照射
- 非小細胞肺癌では
 - I期症例に対する定位照射（ピンポイント照射）
 - 局所進行症例に対する同時併用化学放射線療法
- 緩和治療として
 - 骨転移，脳転移などの症状緩和目的の照射
- 緊急照射として
 - 気道閉塞，上大静脈症候群に対する照射

肺癌に対する緊急照射



126

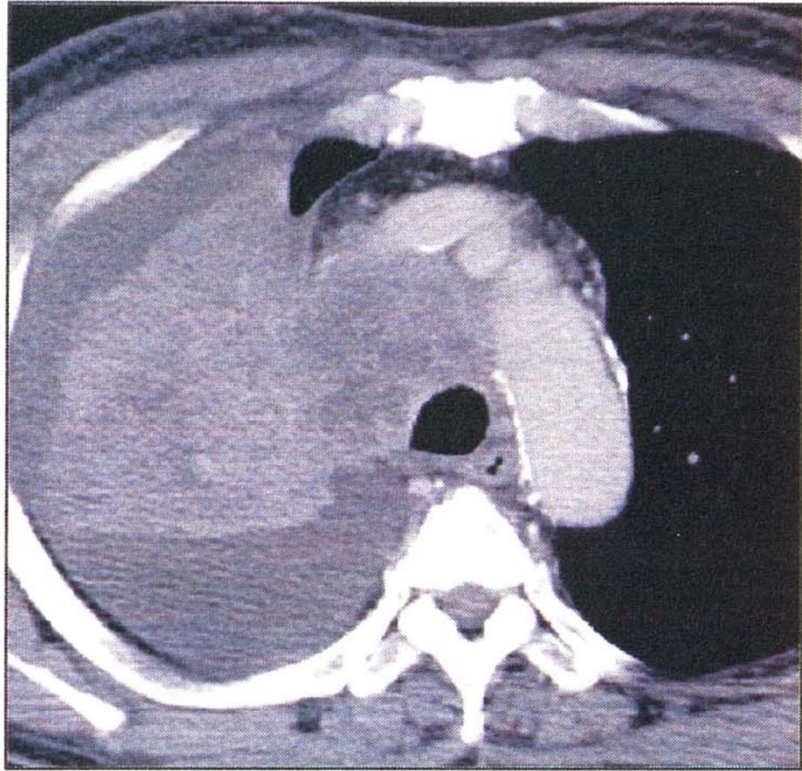
- その適応となる疾患は？
 - 胸部では
 - » 気道閉塞
 - » 上大静脈症候群
 - 胸部以外では
 - » 転移性脊髄圧迫

照射が奏功した気道閉塞症例

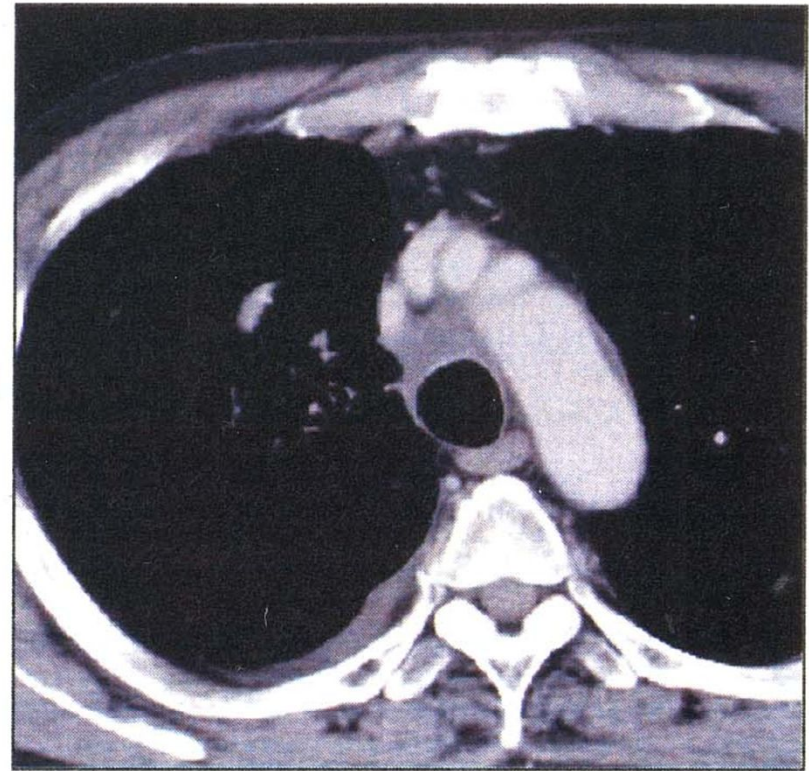


124

照射が奏功した上大静脈症候群症例



照射前



照射後

おわりに

- 肺癌治療において“放射線治療”が重要な役割を担っていることを知っていただけましたでしょうか？
- 放射線治療科では肺癌患者さんに最適な放射線治療を提供し，肺癌の治療成績の更なる向上を目指して頑張っていきます

130

ご清聴ありがとうございました



広島市立広島市民病院 放射線治療科

いいね! 236人・話題にしている人98人

✓ 「いいね!」しています



健康/医療/医薬品

広島市立広島市民病院では、2011年4月1日より放射線治療科を標榜しています。



236

平成24年度放射線治療業績
平成24年度広島市放射線治療科業績



<http://www.facebook.com/radonc.hiroshima.city.hosp.jp>

広島市立広島市民病院 拠点病院 (K-net)

平成25年度 第2回 《がんセミナー》

131

「疼痛緩和の処方箋」

司会：広島市立広島市民病院 がん看護専門看護師 仁井山 由香

演者：広島市立広島市民病院 薬剤部 部長 岡井 由美子



日時：平成 25 年 6 月 27 日 (木) 18時~19時

場所：広島市立広島市民病院 中央棟 10階 講堂

広島市立広島市民病院 拠点病院(K-net)
「医療者がん研修会」(第47回)

132

「もっと知りたい 甲状腺がん治療」

平成25年度 日医生涯教育講座

座長：広島市立広島市民病院 耳鼻咽喉科 主任部長 井口 郁雄

《内容》 「もっと伝えよう がん登録 —甲状腺癌—」
甲状腺腫瘍の「みかた」や「治療」
「甲状腺医療連携パス」の最新情報



日時：平成25年 7月18日 (木) 19:00～21:00

場所：広島市立広島市民病院 中央棟 10階 講堂

広島市立広島市民病院
拠点病院 K-net

133

第46回 医療者がん研修会

「もっと知りたい 肺がん治療」

2013年 5月 (非売品)

発行 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

〒730-8518 広島市中区基町 7-33

082-221-2291 内線 5950

byoreki@city-hosp.naka.hiroshima.jp