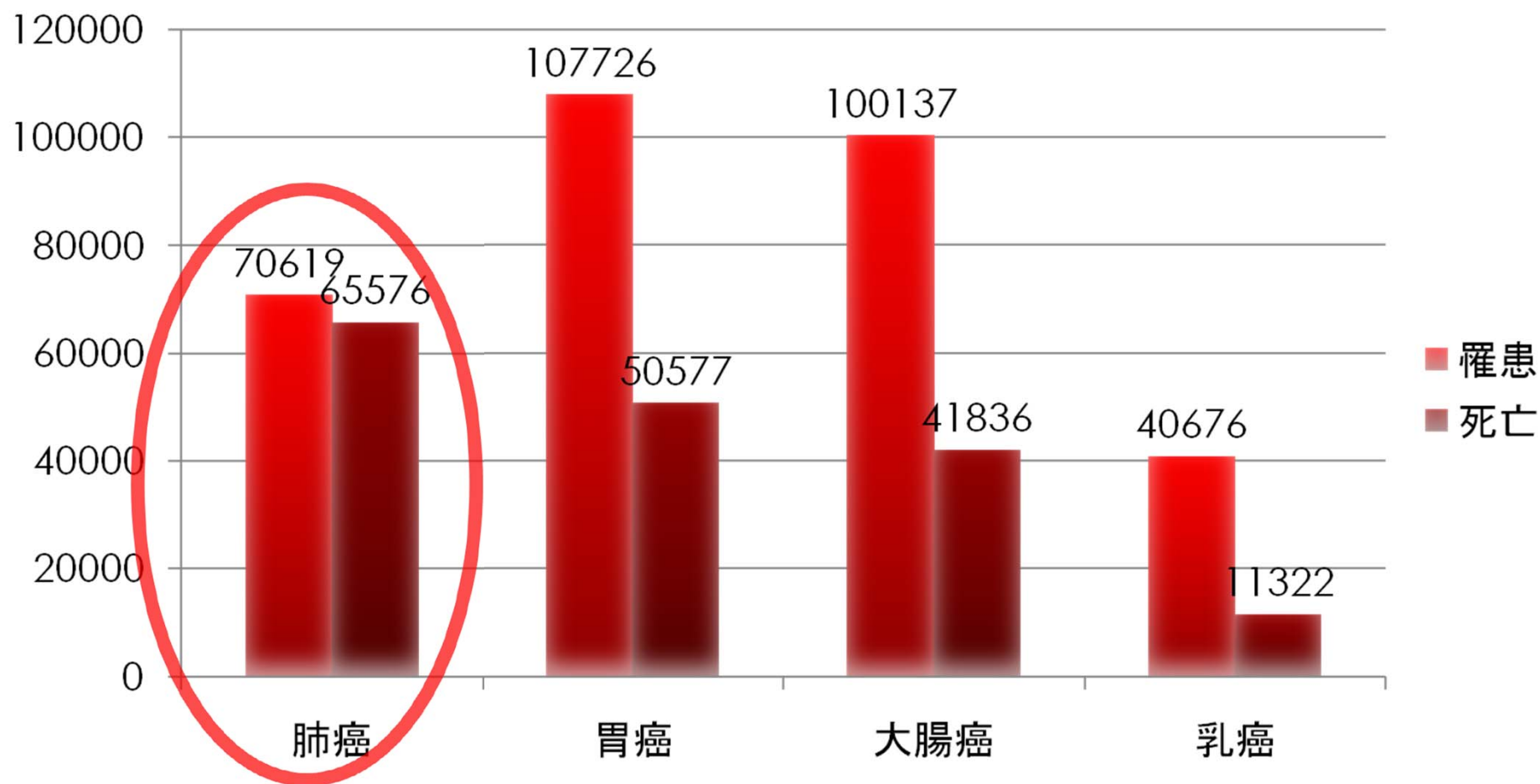


平成22年10月3日  
肺がんの地域連携パス説明会

# 肺がん

愛知県がんセンター中央病院 胸部外科  
光富徹哉

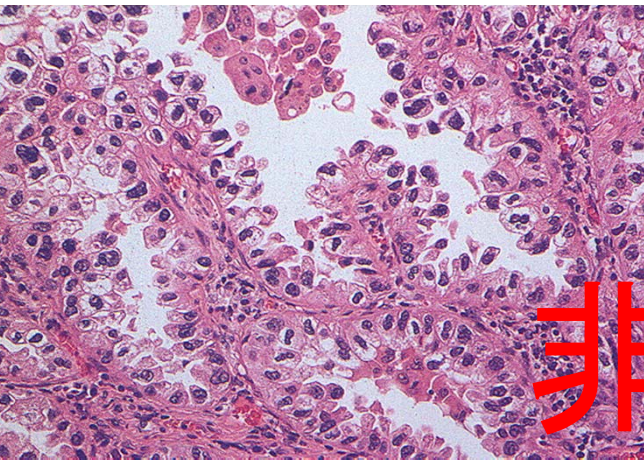
# 主要ながんの罹患と死亡



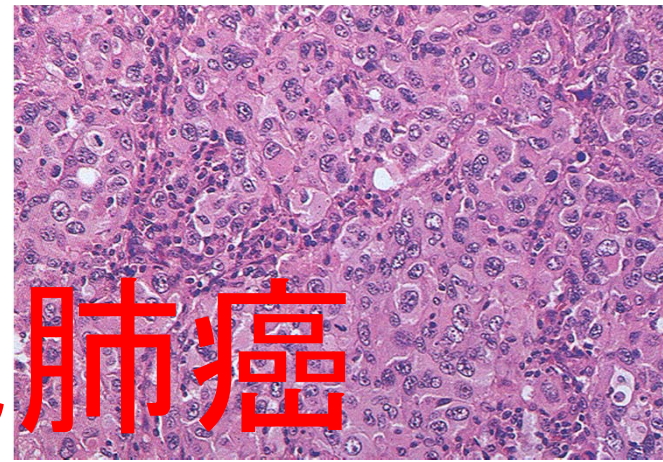
罹患は2001年、死亡は2007年のデータ。日本対がん協会HPより

# 肺がん治療の現状

- がん死亡原因の第一位、2007年には65576名が死亡（男47659， 女17917）
- 非喫煙者、女性、腺がんの増加
- 化学療法や手術による治療成績の改善は限界？
  - 全ステージの5年生存率 15%
- 早期に全身化するため薬物療法の進歩が必須
- 分子標的治療に期待



# 非小細胞肺癌



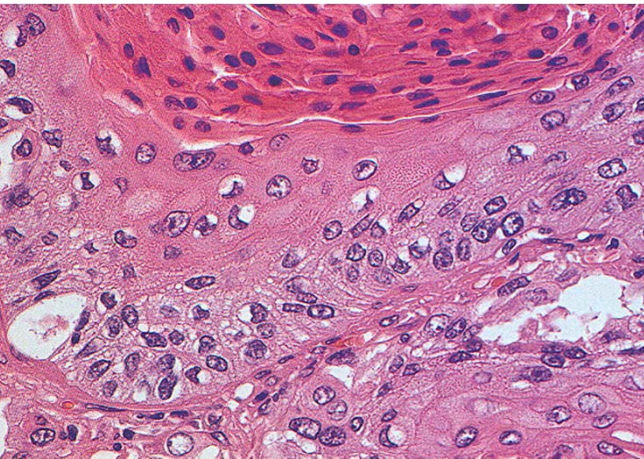
## 腺癌

60%、末梢型、女性肺がん、喫煙との関連少

## 大細胞癌

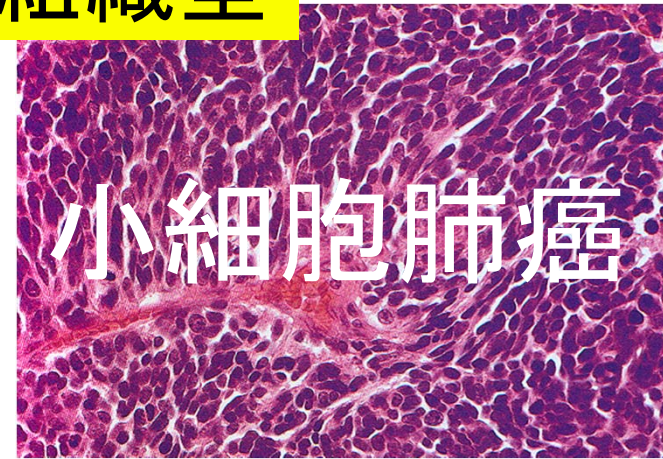
5%、末梢、腺がんでも扁平上皮がんでもない

## 肺がんの組織型



## 扁平上皮癌

25%、肺門、喫煙との関連大



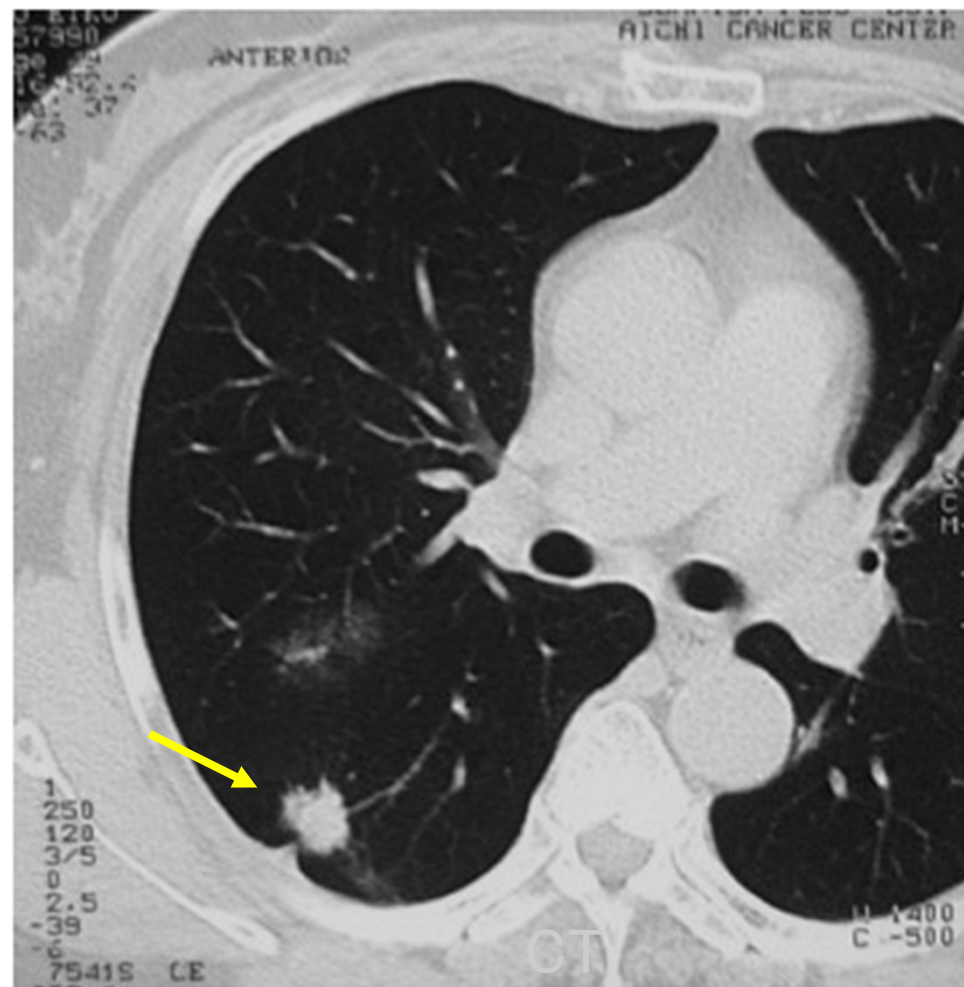
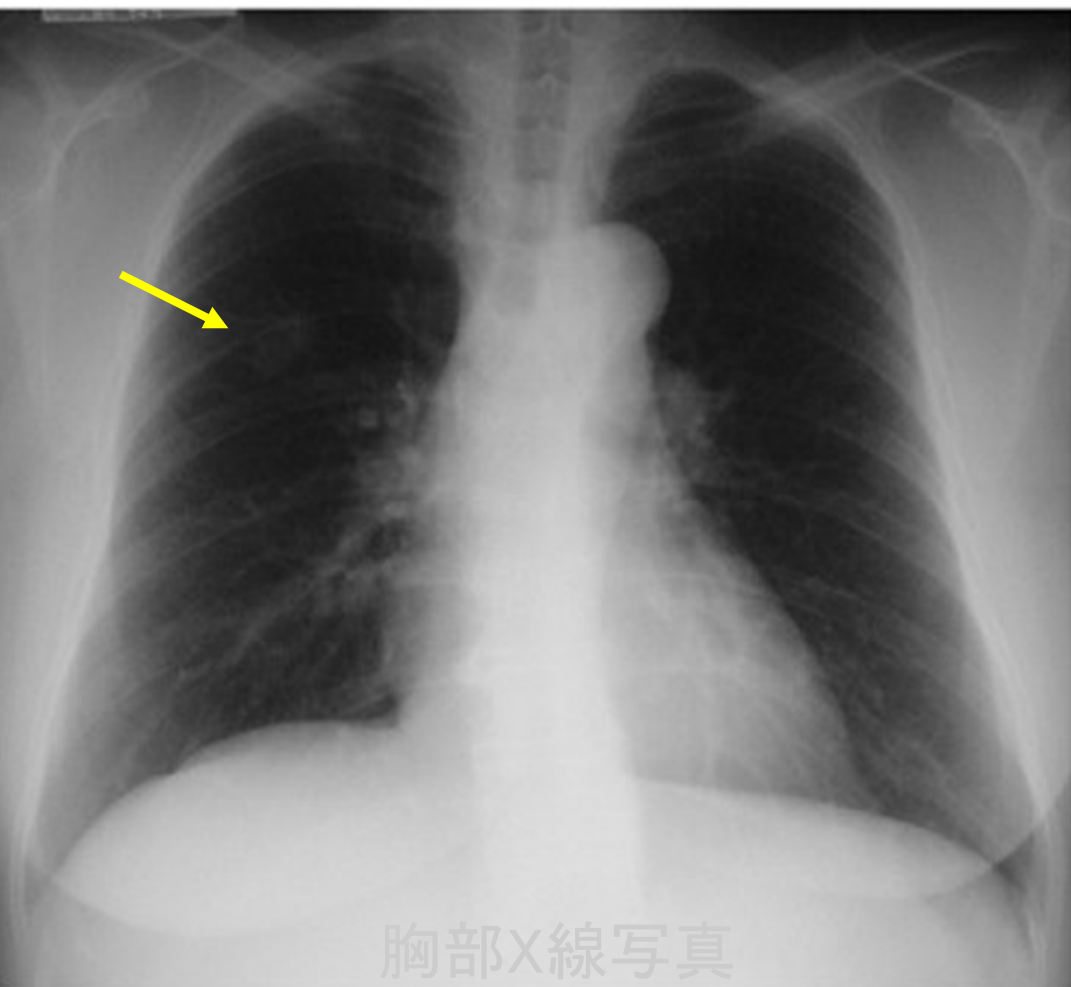
## 小細胞肺癌

## 小細胞癌

10%、肺門、転移傾向大、放化疗有効、手術適応なし

60才 女性

右肺下葉腺癌



# 肺がんの組織診断——しばしば困難

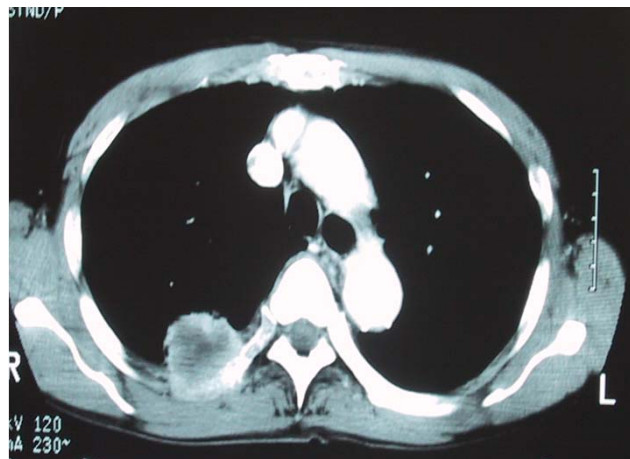
- TBLB (Trans Bronchial Lung Biopsy)



- CTガイド下生検



# 肺がんの病期診断

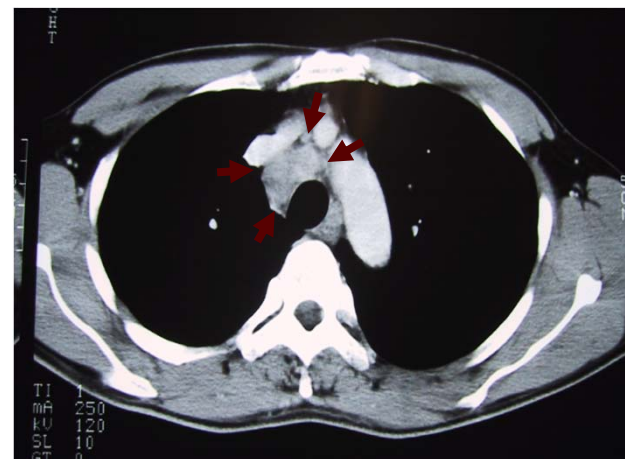
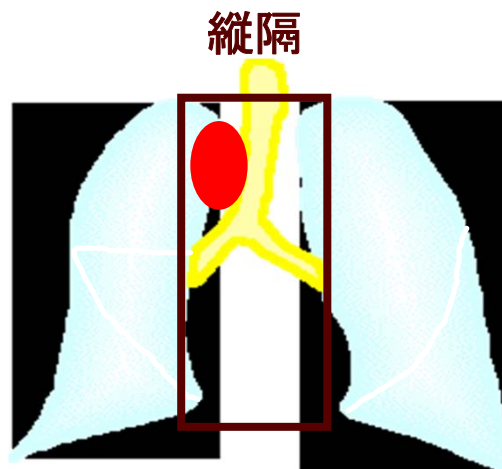


## ■ T因子

- CT, MRI

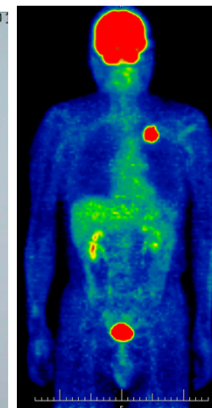
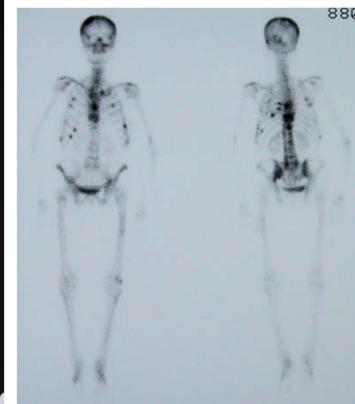
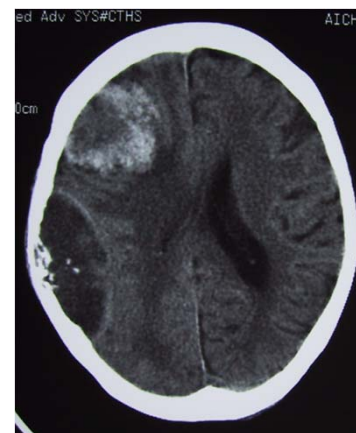
## ■ N因子

- CT, PET
- 縦隔鏡



## ■ M因子

- CT, PET
- 骨シンチグラム
- 脳MRI



# 肺がんの臨床病期 (第7版)

限局

局所進展

遠隔転移

IA, IB期

IIA, IIB期

IIIA期

IIIB期

IV期

手術

放射線化学療法

化学療法

A: 3cm以下  
転移なし

B: 3-5cm  
転移なし

A: 5cm以下肺門LN  
5-7cm転移なし

B: 5-7cm肺門LN  
7cm超、胸壁浸潤  
でLN転移なし  
同一葉肺転移LN転  
移なし

縦隔リンパ節転移

7cm超、胸壁浸潤で肺門LN  
転移  
同一葉肺転移で肺門LN転移

縦隔臓器浸潤 or 同側肺転  
移、LN転移なし or 肺門LN

対側縦隔LN

縦隔臓器浸潤or 同側肺  
転移、  
かつ縦隔LN

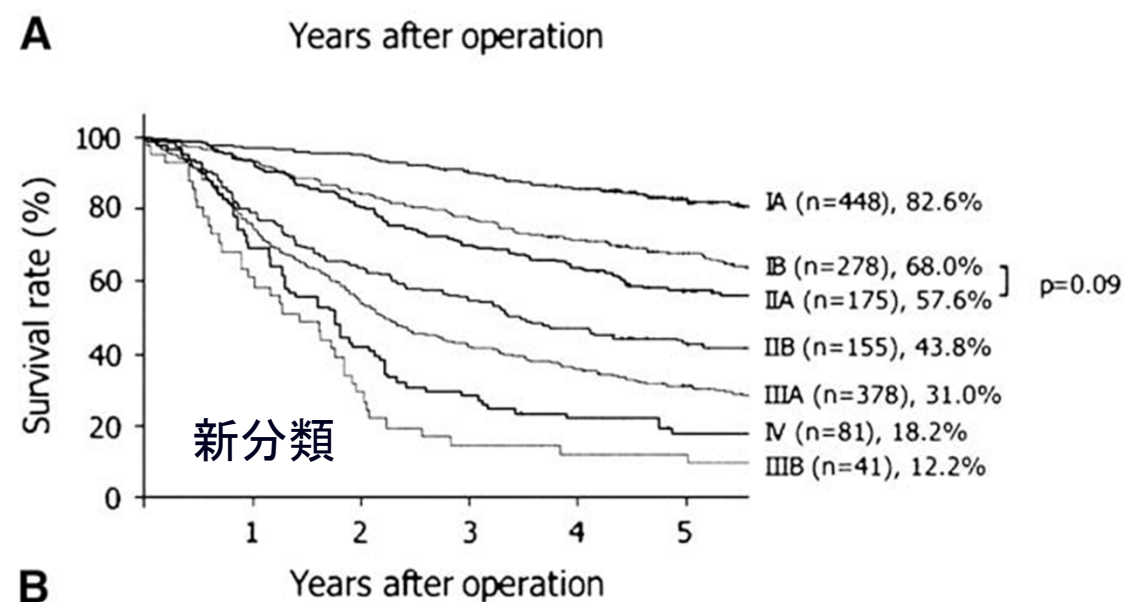
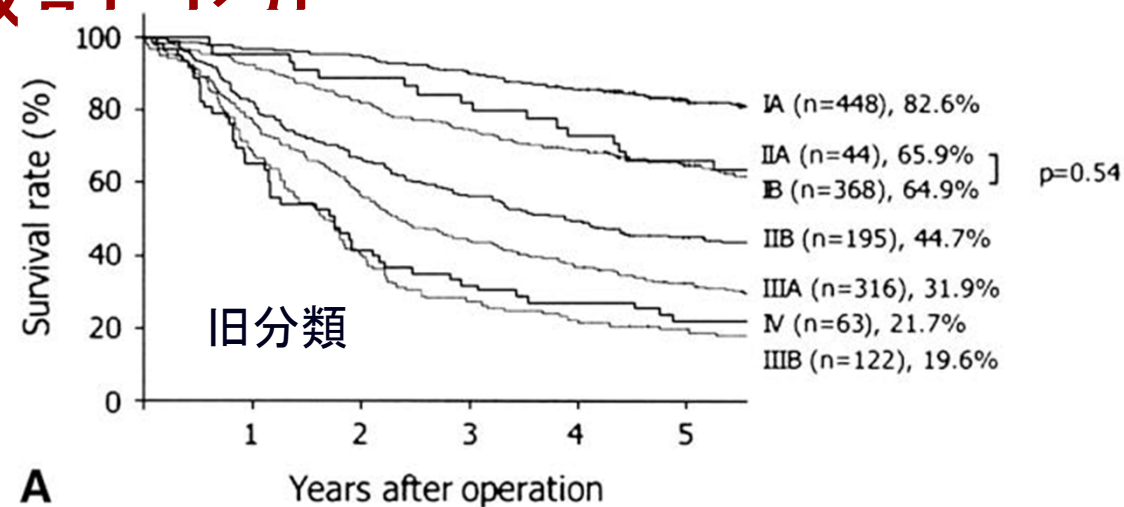
遠隔転移  
癌性胸膜炎



# ただし・・・2010改訂予定

現行	大きさ	新分類
T1	≤ 2cm	T1a
T1	2< ~ ≤3cm	T1b
T2	3< ~ ≤5cm	T2a
T2	5< ~ ≤7cm	T2b
T2	7<	T3
T4	同一葉結節	T3
T4	胸膜播種	M1a
M1	同側他葉結節	T4
M1	対側結節	M1a
M1	肺以外の遠隔転移	M1b

	N0	N1	N2	N3
T1a/1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIIB→IIA	IIIA	IIIB
T2b	IB→IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIB→IIIA	IIIB→IIIA	IIIB	IIIB



The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery • Volume 136, Number 5 1343

# 非小細胞肺癌の治療

## 切除可能肺癌

(IA~IIB期、一部のIIIA期)

## 局所進行肺癌

(IIIA、IIIB期)

## 進行肺癌

(IV期)

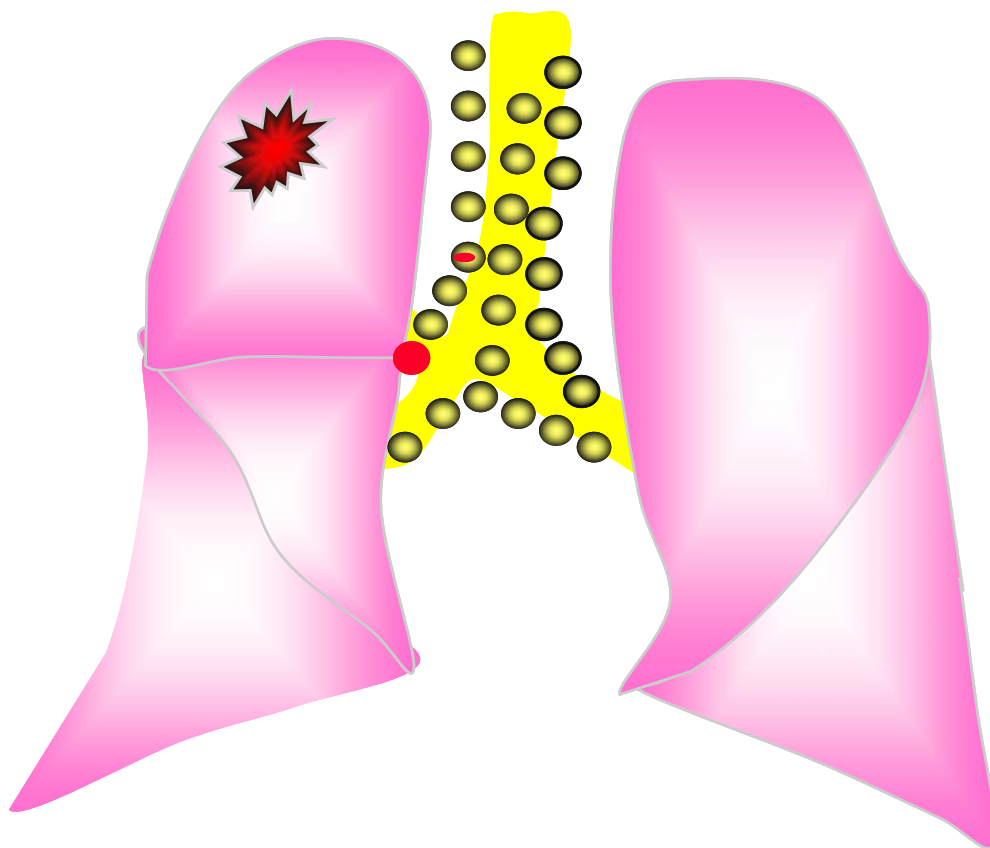
# Stage I-II(IIIA) 切除可能 NSCLC



- 外科治療をおこなうよう強く勧められる(A)
- 標準外科治療として肺葉切除以上の術式をおこなうよう強く勧められる(A)
- 術後病期IB-III A非小細胞肺癌、完全切除例に対しては術後化学療法をおこなうよう勧められる(B)
- IB期 UFT, II-III期 シスプラチンベース

# 肺がんの標準手術

## 肺葉切除+同側縦隔リンパ節郭清術



# 外科治療

## ■ 低侵襲手術

- 胸腔鏡 胸壁の損傷を最小限に
- 縮小手術 GGO病変を中心に切除範囲を縮小

## ■ 術後補助化学療法

- I（とくに2cm以上でリンパ節転移なし） → 経口UFT二年間
- II, IIIシスプラチンベースの化学療法

## ■ 術前化学療法

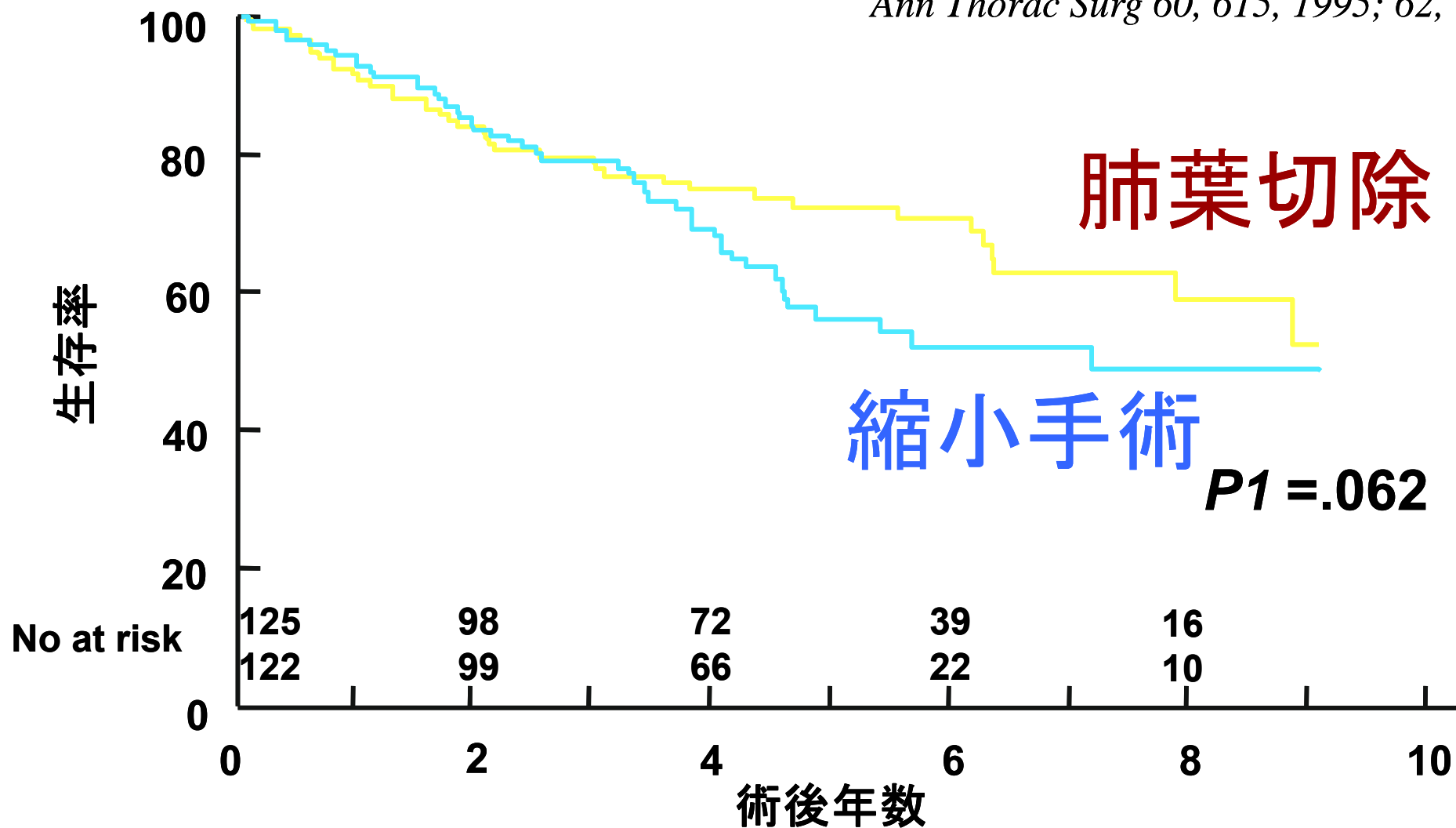
- はっきりとしたエビデンスはないがおそらく術後治療と同等

## ■ 術前放射線化学療法

- はっきりとしたエビデンスなし
- N2症例の予後を改善する可能性はある（葉切除）

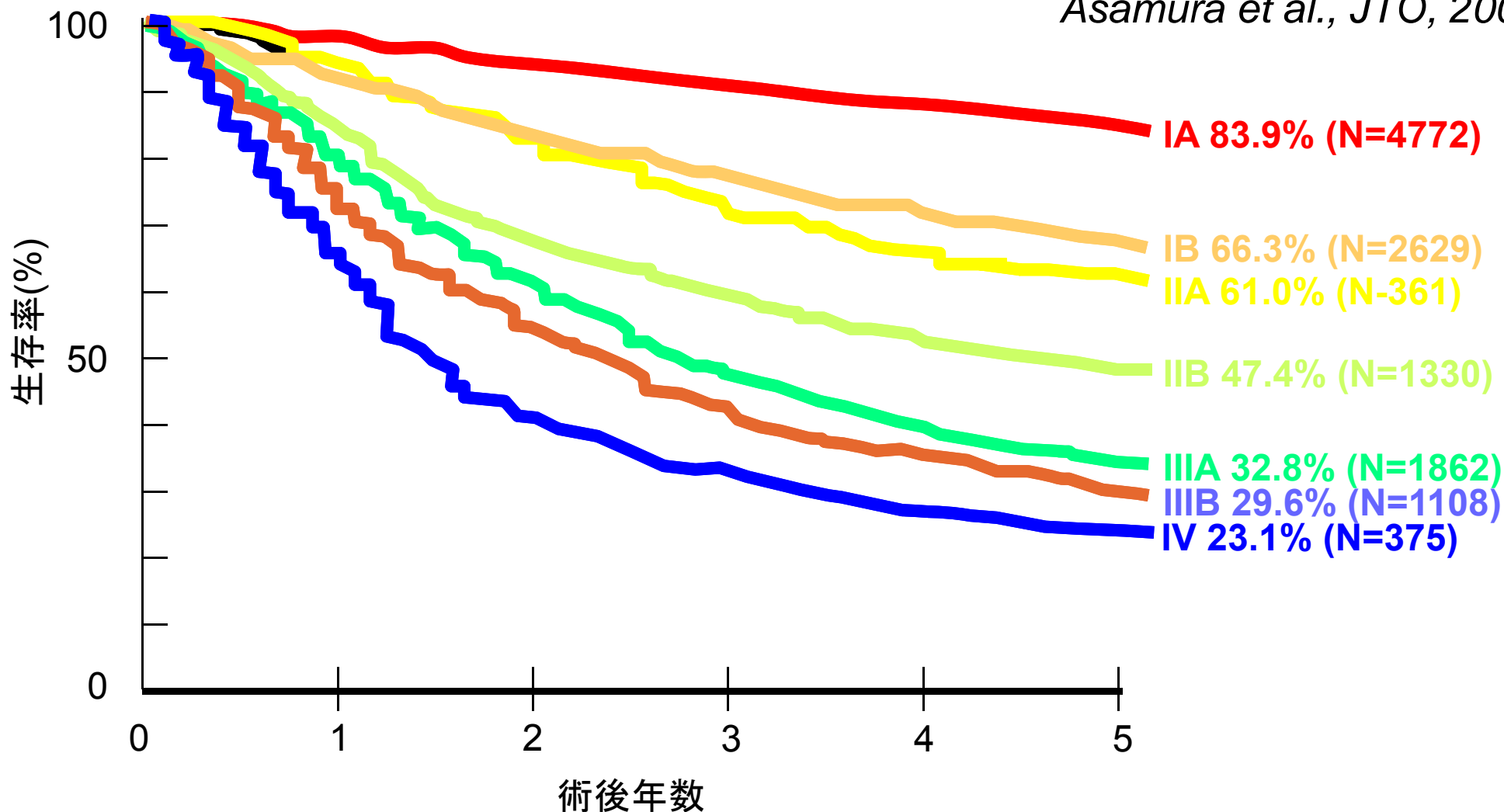
# 一期の肺がんでも肺葉切除が必要 米国の臨床試験の結果

*Ann Thorac Surg 60, 615, 1995; 62, 1249, 1996*



# 肺がん手術後の病理病期別生存曲線 (1999年切除例 N=12,620)

Asamura et al., JTO, 2008



# 肺がんの補助化学療法

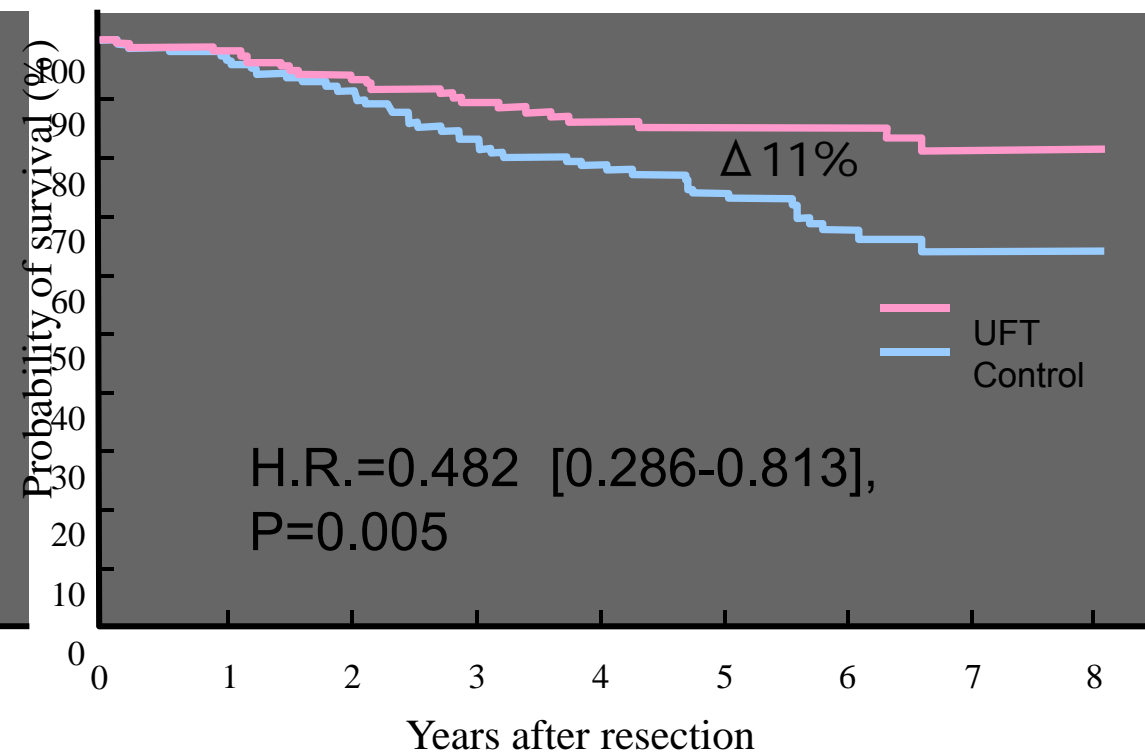
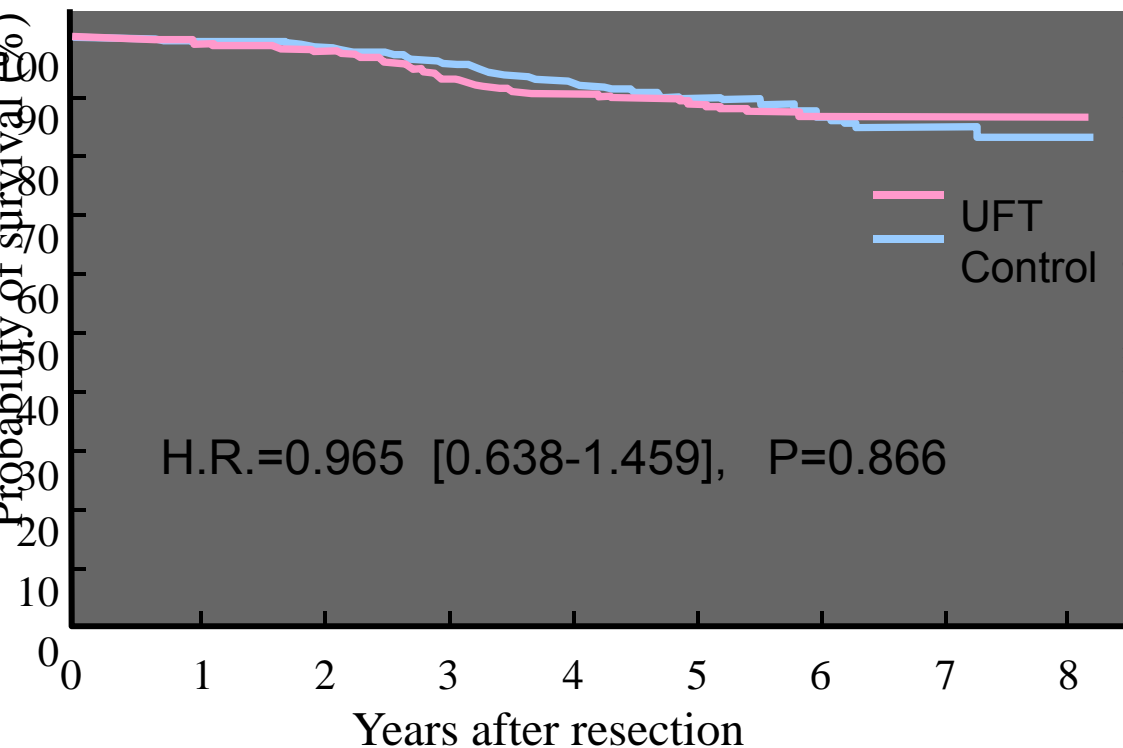
- 肺癌術後再発は遠隔転移によることが多い
  - (T1N0 15%, T2N0 30%, II期 40%, III期60%)
  - 全身的な治療の必要性
- 2003年以降、術後の化学療法は予後を改善するとのデータが連続して報告されている
  - IB UFT
  - II-III シスプラチン+ビンoreルビン
- 手術前に化学療法を行っても予後改善の可能性



# T因子別に見た全生存曲線

T1 (n=716)

T2 (n=263)

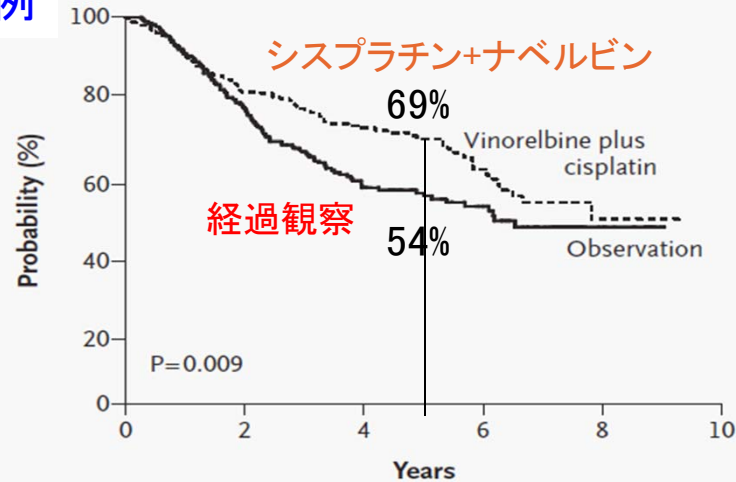


# IB-II期の肺癌術後の補助化学療法

JBR. 10試験 Winton et al., NEJM 2005

全症例

Overall Survival, All Patients

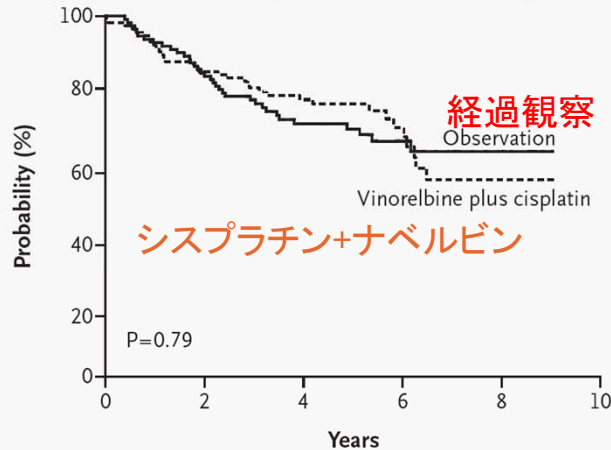


No. at Risk

Observation	240	182	94	47	13	0
Vinorelbine plus cisplatin	242	193	121	51	10	0

IB

Overall Survival, Patients with Stage IB Non-Small-Cell Lung Cancer

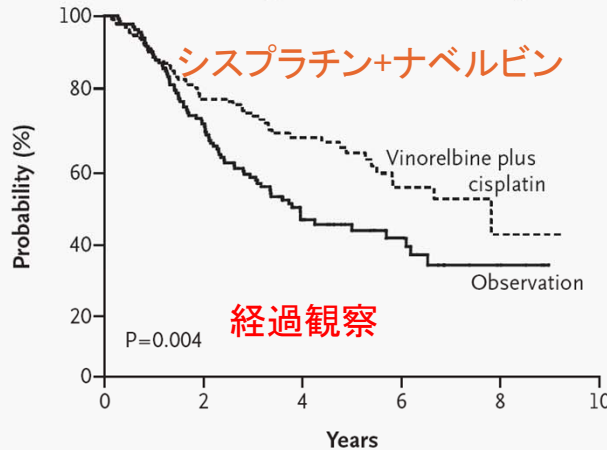


No. at Risk

Observation	108	91	57	29	8	0
Vinorelbine plus cisplatin	111	93	65	27	6	0

II

Overall Survival, Patients with Stage II Non-Small-Cell Lung Cancer



No. at Risk

Observation	132	91	37	18	5	0
Vinorelbine plus cisplatin	131	100	56	24	4	0

# Stage III 切除不能局所進行 NSCLC



手術不能で根治的胸部放射線治療が可能な局所進行 NSCLCの標準治療は化学放射線同時併用を行うよう強く勧められる。

(A)

# 肺がん治療の標準レジメン・・・プラチナ二剤

プラチナ製剤

シスプラチン (CDDP): 商品名ランダ

カルボプラチン (CBDCA): 商品名パラプラチン

+

パクリタキセル (PAC, TXL): 商品名タキソール

ドセタキセル (DOC, TXT): 商品名タキソテール

ビノレルビン (VNR, NVB): 商品名ナベルビン

ジェムシタビン (GEM): 商品名ジェムザール

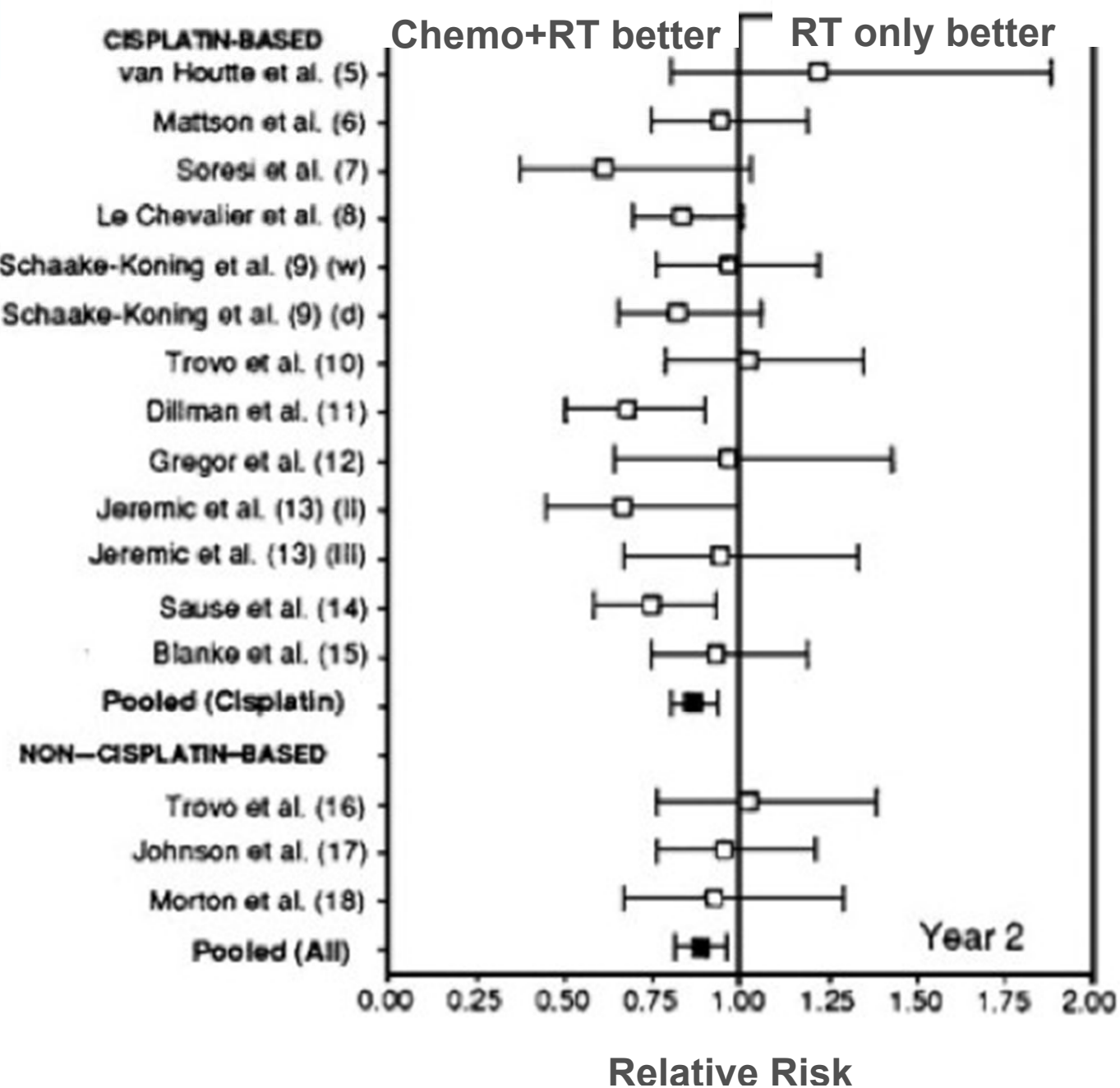
イリノテカン (CPT-11): 商品名トポテシン

エトポシド (Etop, VP16): 商品名ベプシド

ペメトレキセド (PEM): 商品名アリムタ

その他の抗癌剤

# 切除不能III期肺癌の治療



Ann. Intern. Med. 125:723-729, 1996

放射線治療に化学療法  
を加えると予後が改善  
する

1980年代: 放射線治療のみ

1990年代: 化学療法

→ 放射線

# 切除不能III期肺癌の治療

逐次的放射線化学療法

VS

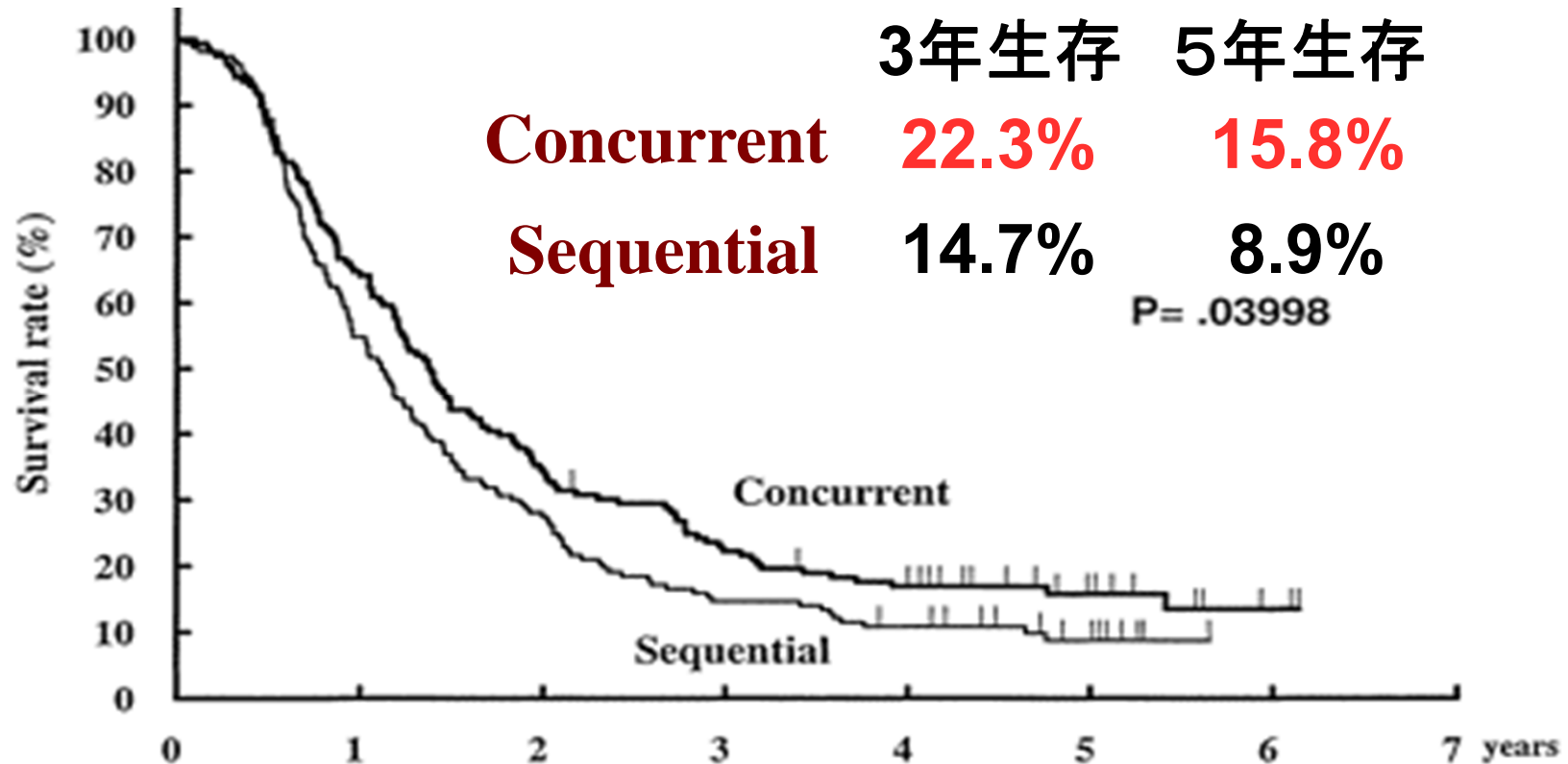
同時併用放射線化学療法

Stage III NSCLC

無作為化

CDDP+VDS+MMC 2cycles + RT (56Gy)  
(n=156)

CDDP+VDS+MMC 2cycles → RT (56Gy)  
(n=158)



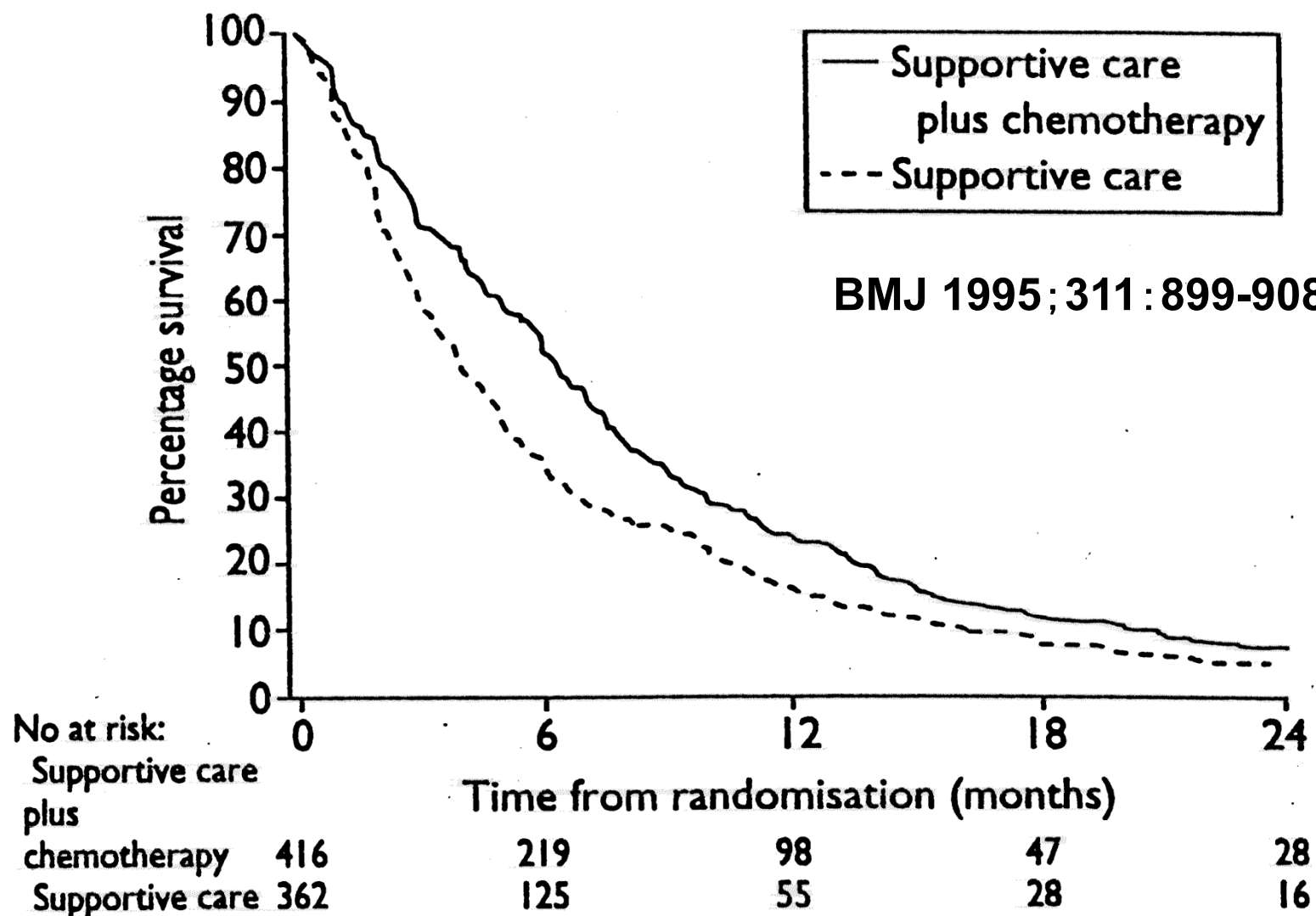
# Stage IV NSCLC



- 抗癌剤治療は生存期間が延長しQOLも改善することから行うよう強く勧められる (A)
- 75才未満、PS0,1の患者にはCDDPをふくむ併用療法をおこなうよう強く勧められる (A)
- CDDPの併用薬はCPT,VNR,GEM,PAC, DOCが強く勧められる (A)
- CDDPの毒性が懸念される患者に対してはその他の二剤併用も選択肢である (A)
- 前化学療法が無効、再発例にはドセタキセル投与を行う (B)

# 非小細胞肺癌

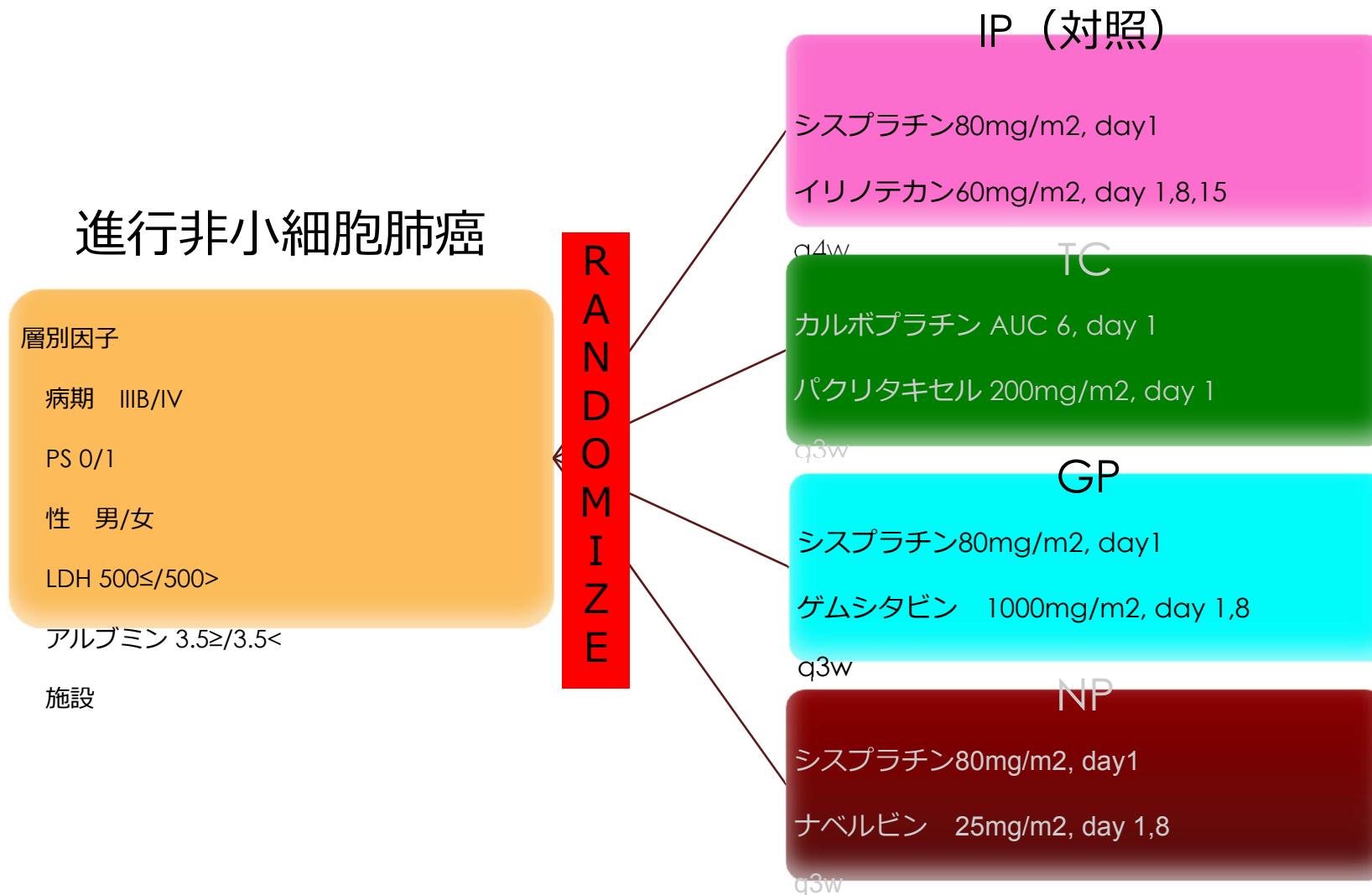
Best Supportive Care vs 化学療法





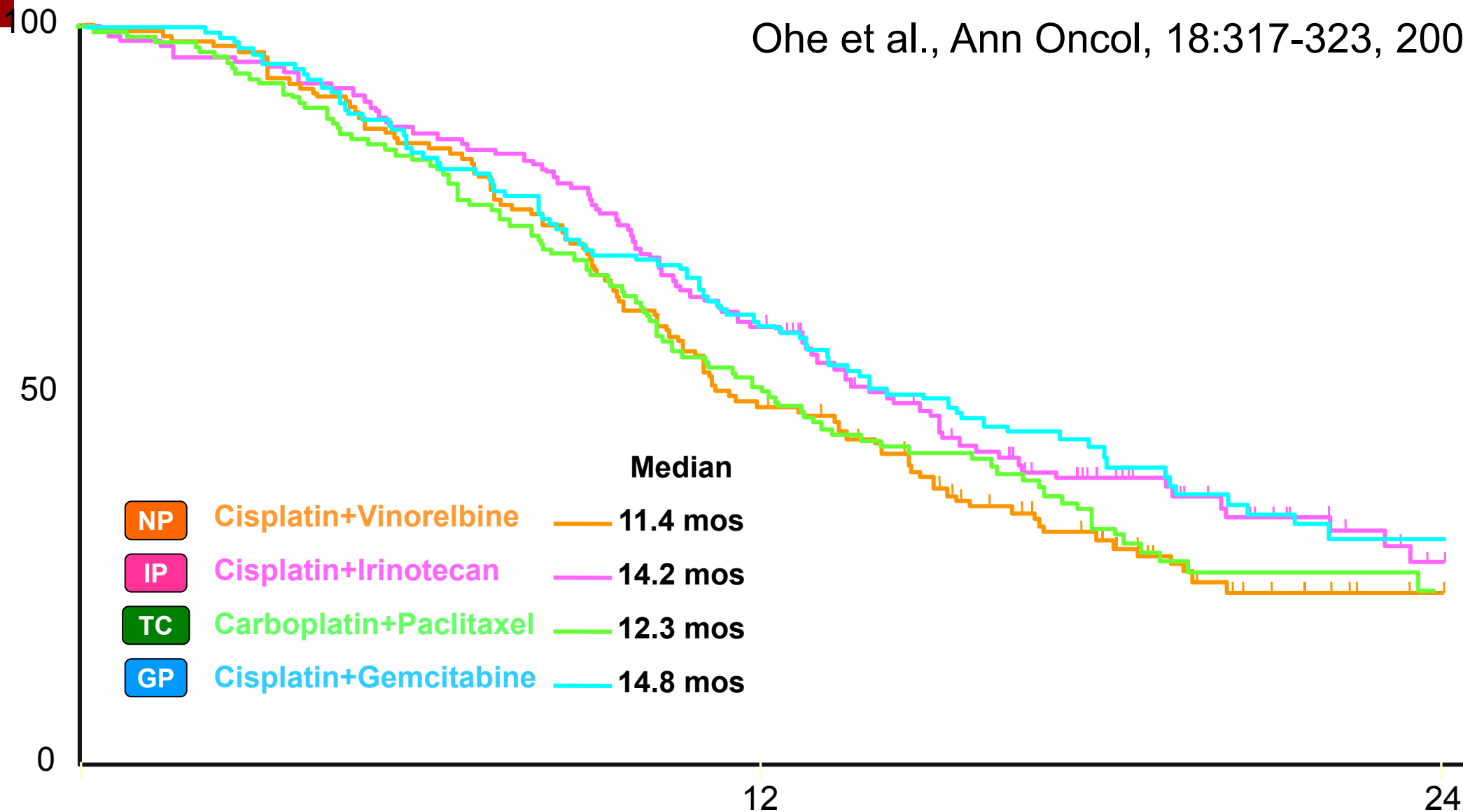
# 進行非小細胞肺癌における 4アームの多施設共同臨床試験 (FACS研)

Ohe et al., Ann Oncol, 18:317-323, 2007



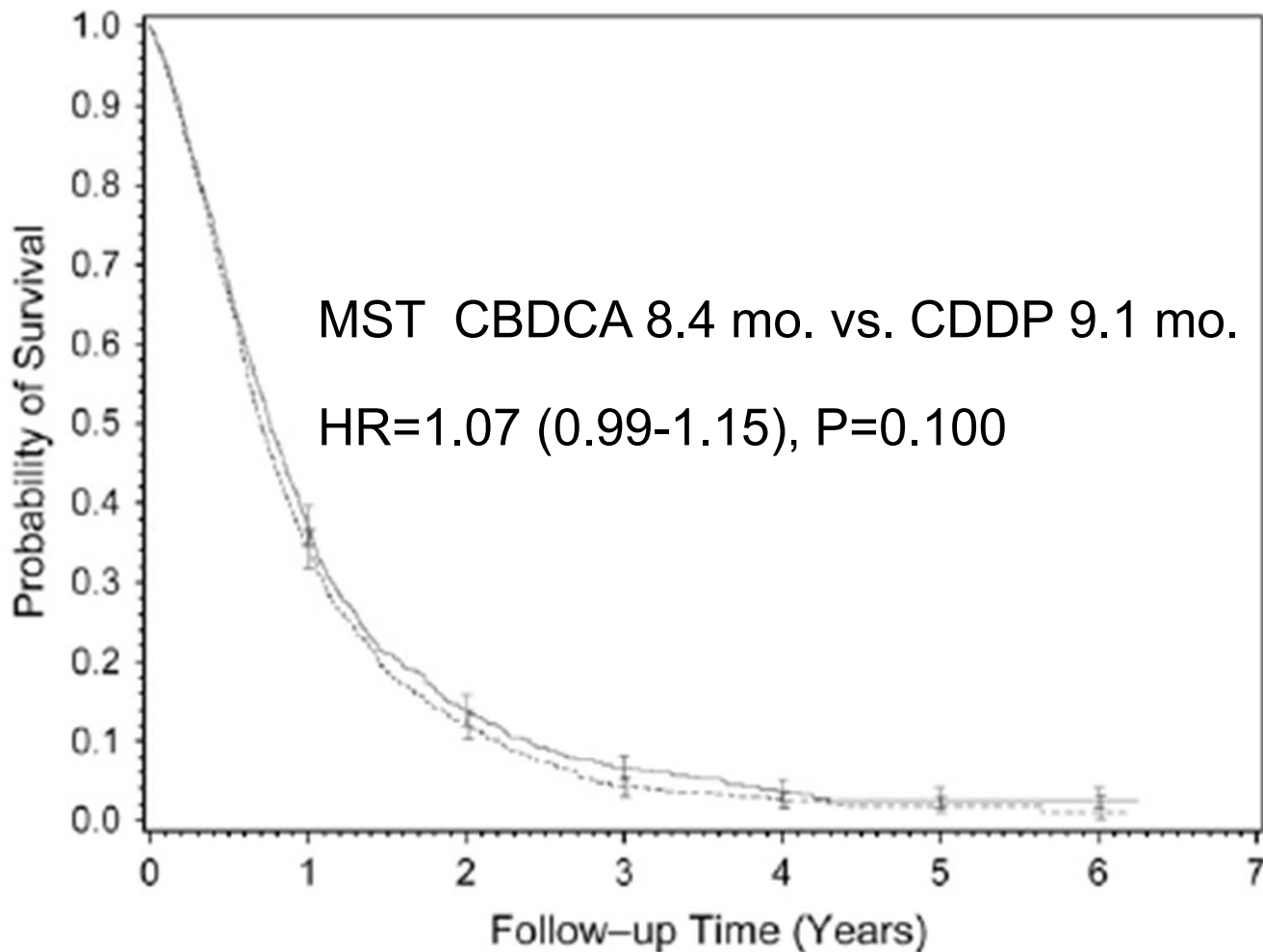
# 全生存曲線 FACS研

Ohe et al., Ann Oncol, 18:317-323, 2007



# シスプラチン vs カルボプラチン

CISCA meta-analysis, JNCI 99:847-857, 2007



Number of patients at risk

Time (Years)	0	1	2	3	4	5	6
Cisplatin	1489	527	127	46	19	7	2
Carboplatin	1479	484	108	32	15	4	1

奏効率 CIS>CA  
生存

全体 CIS≥CA NS  
non-sq, CIS>CA  
3<sup>rd</sup> gen. chemo CIS>CA

毒性

悪心嘔吐  
CIS>CA

腎障害  
CIS>CA

血小板減少 CIS<CA

# セカンドライン治療

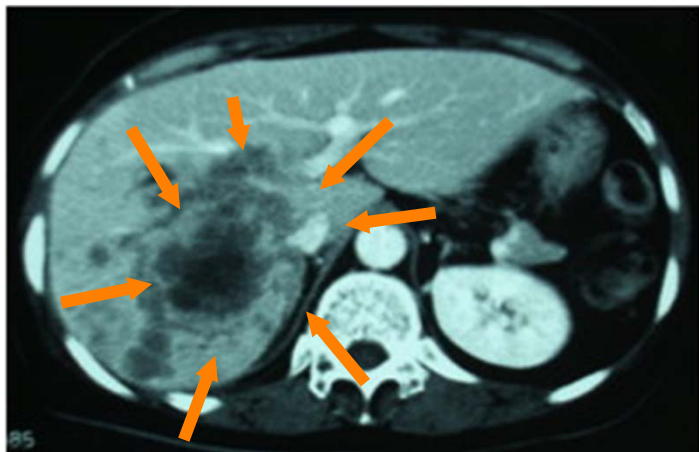
- ドセタキセル（タキソテール）単剤
  - ドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup> 3週ごと
    - MST 7.5月、一年生存率 37%
  - BSC
    - MST 4.6月、一年生存率 12%
  -
- ペメトリキセド（アリムタ）もドセタキセルと同等であると考えられているが、日本では2009.12承認

# 肺癌の分子標的治療薬

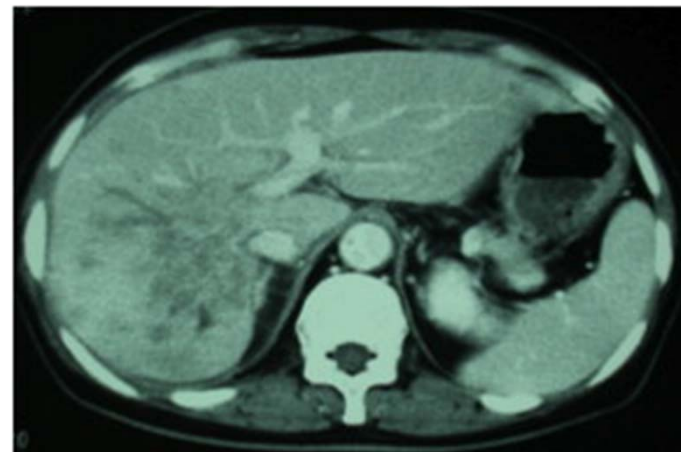
標的	作用機序	薬物
EGFR	TK阻害	ゲフィチニブ (イレッサ)、エルロチニブ(タルセバ)
	抗体	セツキシマブ、パニツズマブ, マツズマブ
EGFR+HER2...	不可逆TK阻害	BIBW2992, PF00299804
VEGF	抗体	ベバシズマブ(アバスチン)
VEGFR+EGFR	TK阻害	バンデタニブ (ザクティマ)
VEGFR+KIT+RAF...	TK阻害	ソラフェニブ(ネクサバル)
VEGFR+KIT+PDGFR ...	TK阻害	スニチニブ (スーテント)、アキシチニブ, AZD2171
IGF1R	抗体	CP751,871
MET	TK阻害	ARQ197, XL184
mTOR		CCI-779, RAD009
HSP90		17-AAG, 17-DMAG, CNF1010
血管破壊剤		ASA-404 (DMXAA)

# ゲフィチニブ・・・しばしば劇的な抗腫瘍効果

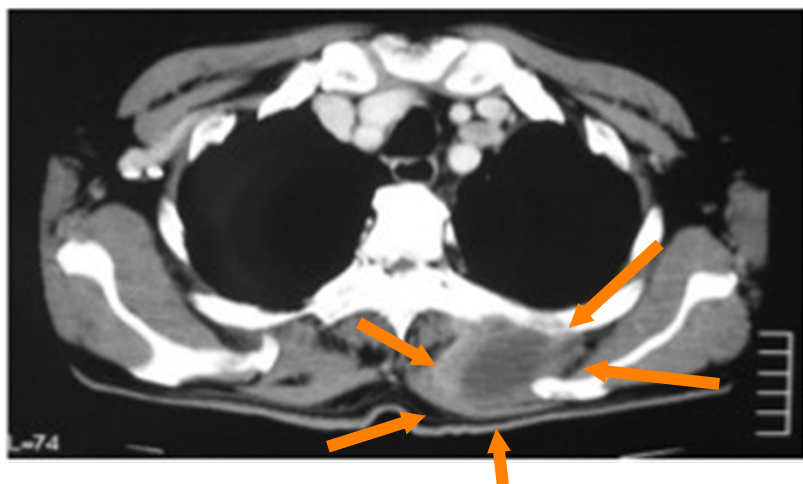
KH 52才女性, 腺癌



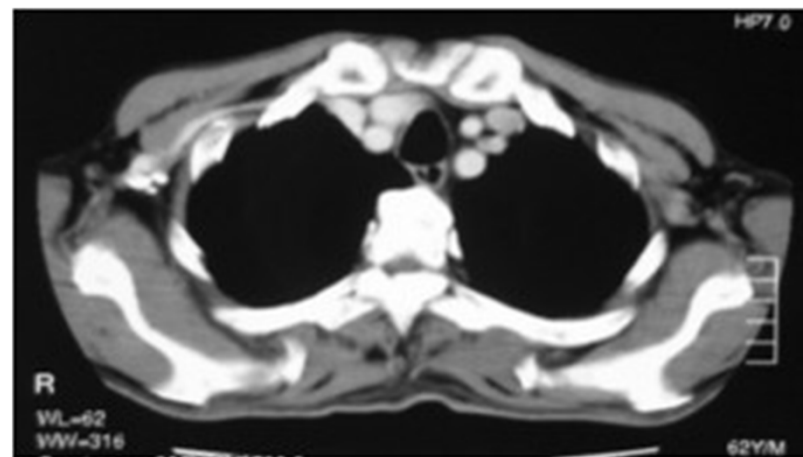
10 days  
after gefitinib



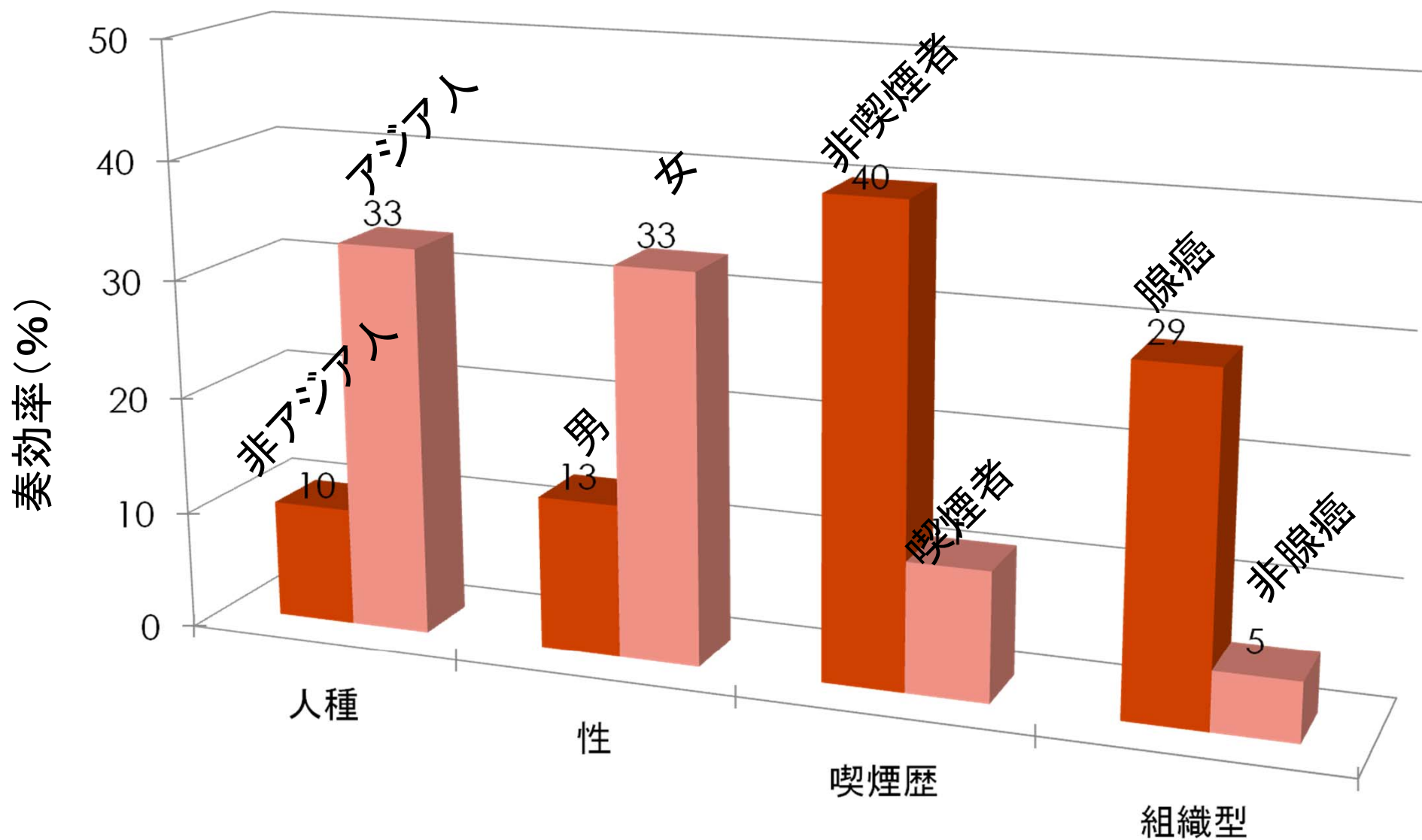
NT 62才男性, 腺扁平上皮癌



13 weeks  
after gefitinib

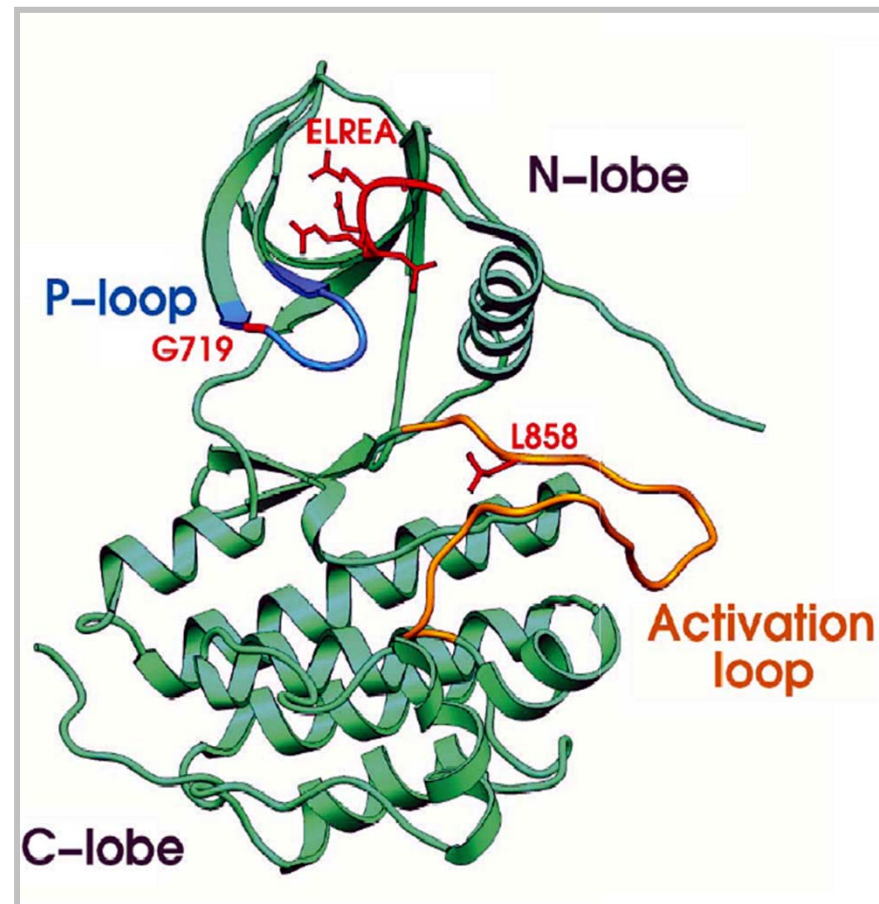


# 臨床背景別にみたEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の奏効率 (Mitsudomi et al., IJCO, 2006, N=1974)



# EGFR遺伝子の活性化突然変異・・・2004年 春

- 肺癌特異的
- チロシンキナーゼドメインに集中
  - In-frame deletions (exon 19)
  - L858R (exon 21)
  - G719X (exon 18)
  - insertion (exon 20)など
- チロシンキナーゼ活性が上昇
- 臨床的背景と強く関係
  - 腺癌、非喫煙者、東洋人、女性
- EGFR-TKI奏効と強く相関
  - 変異あり80% vs 変異なし10%



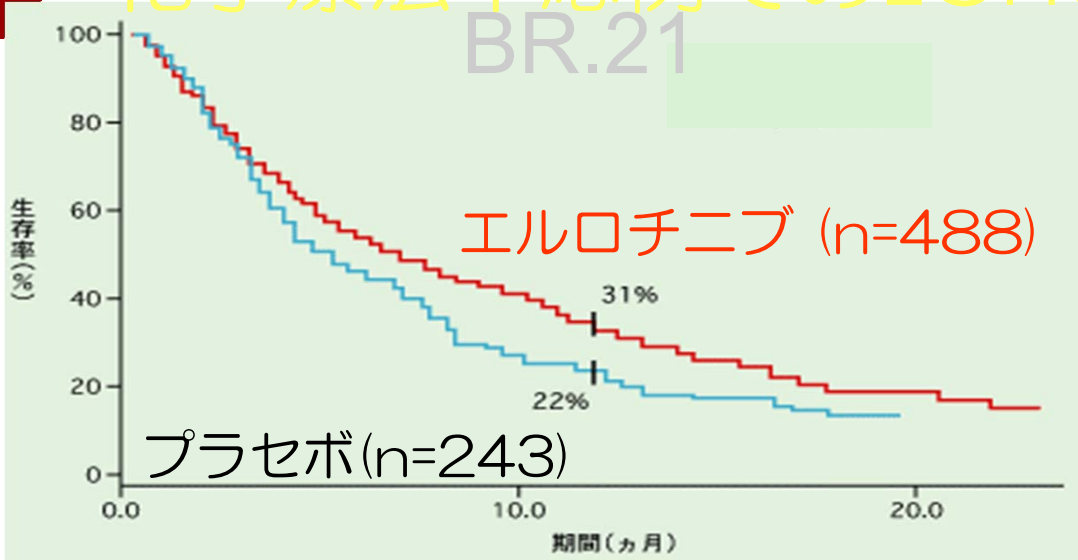


## 選択されない症例におけるEGFR-TKIの第三相試験

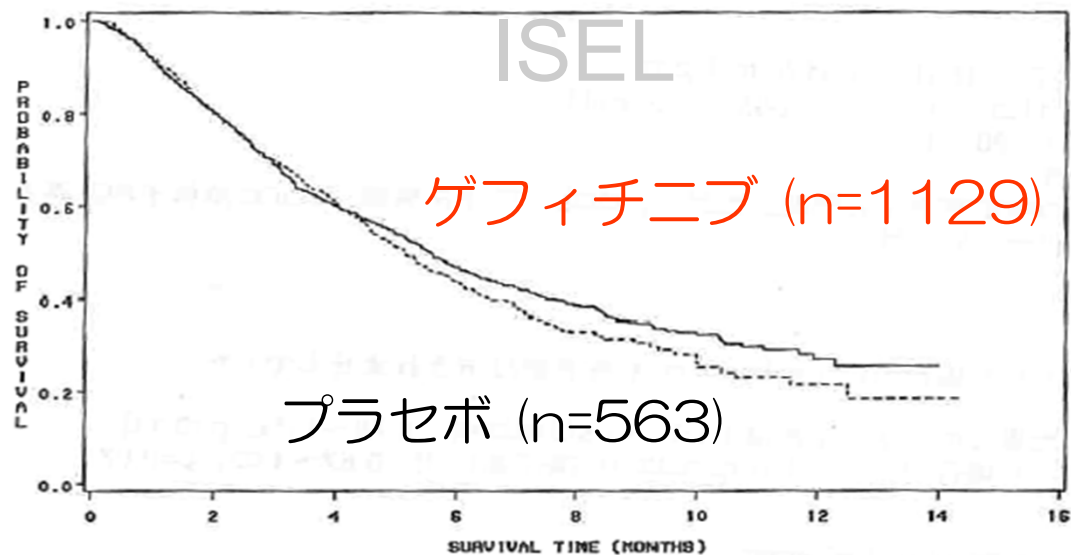
TKI	臨床試験	比較	結果
ゲフィチニブ	INTACT I	GP+G vs GP	negative
ゲフィチニブ	INTACT II	PC+G vs PC	negative
エルロチニブ	TRIBUTE	PC+E vs PC	negative
エルロチニブ	TALENT	GP+E vs GP	negative
エルロチニブ	BR.21	E vs BSC	positive
ゲフィチニブ	ISEL	G vs BSC	negative
ゲフィチニブ	S0023	PE/TRT→D→G vs observe	negative
ゲフィチニブ	V15-32	G vs DOC	negative
ゲフィチニブ	INTEREST	G vs DOC	positive(非劣性)
ゲフィチニブ	WJTOG 0203	PT doublet vs PT doublet→G	positive(?)

GP=Gemcitabine+CDDP, PC=Paclitaxel+Carboplatin, BSC=Best supportive care  
 PE=CDDP+Etoposide, DOC=Docetaxel

# 化学療法不応例でのEGFR-TKI vs BSCの臨床試験

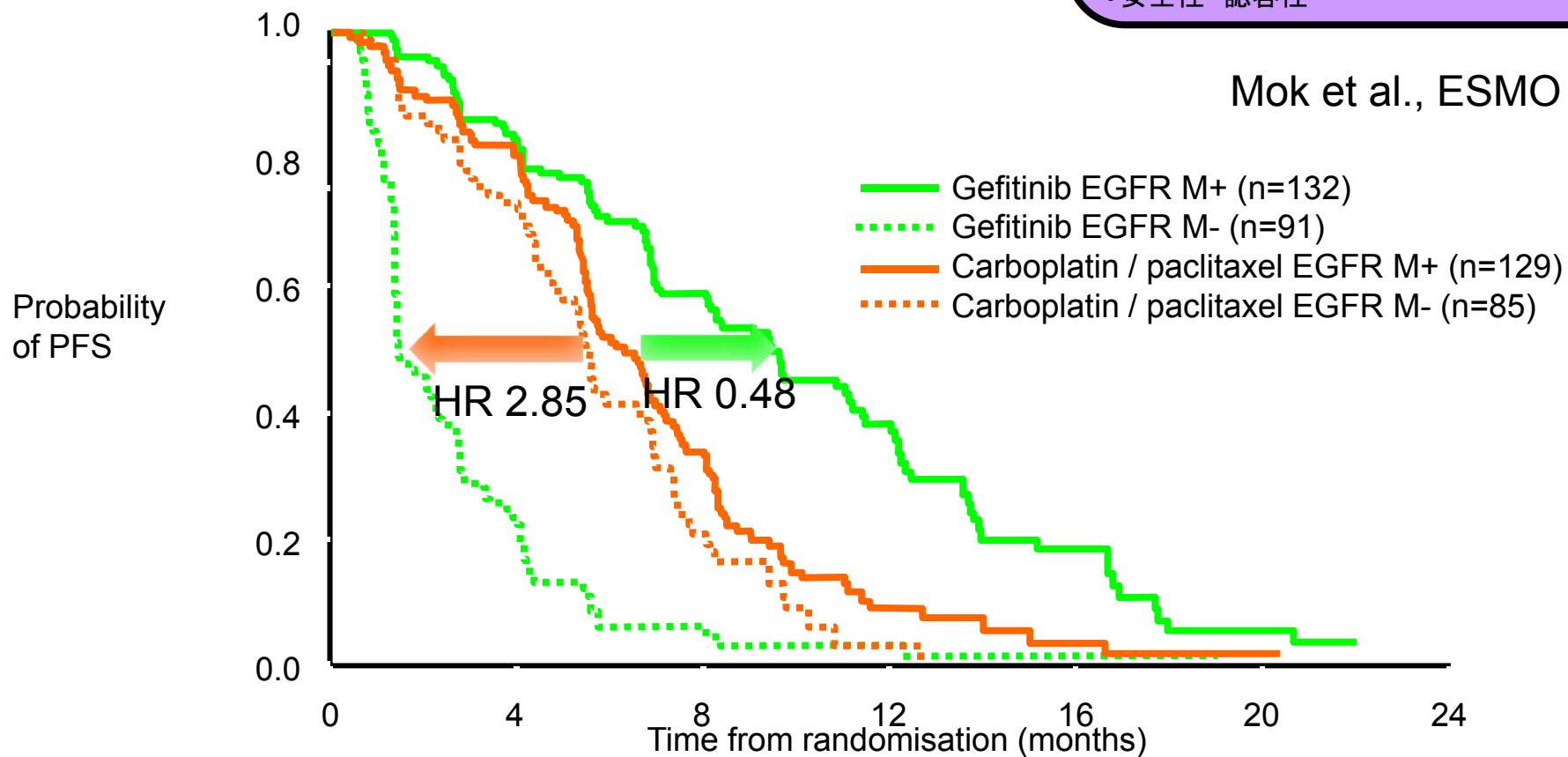
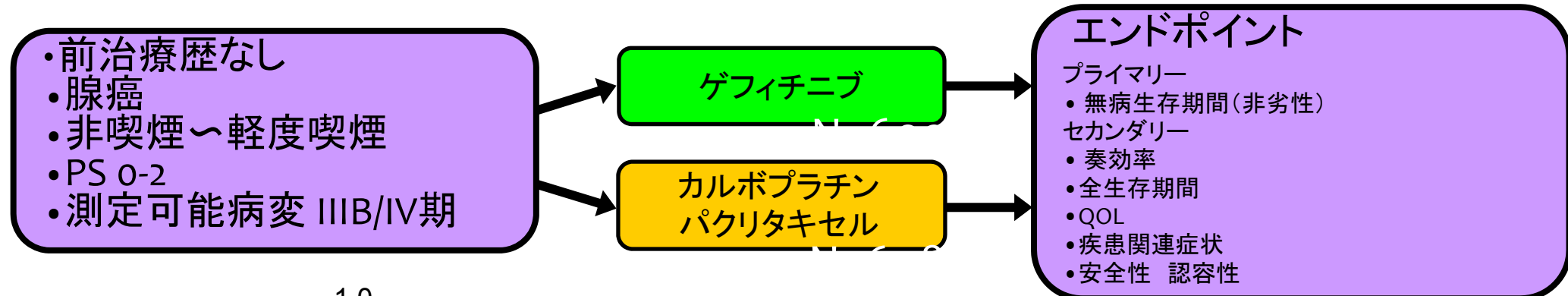


Shepherd et al., NEJM, 2005



	BR21	ISEL
TKI	エルロチニブ	ゲフィチニブ
N	731	1692
RR	8.9%	8.0%
MST	6.7 M 4.7 M	5.6 M 5.1 M
HR	0.71	0.89
P	<0.0001	P=0.087
COX	-	P=0.0299

# IPASS試験のサブセット解析: EGFR変異の有無別にみた無病生存期間



# ゲフィチニブと間質性肺炎

副作用 56.2% (1867/3322例)

発疹 17%

肝機能障害 11%

下痢 11%

急性肺傷害・間質性肺炎 5.8%

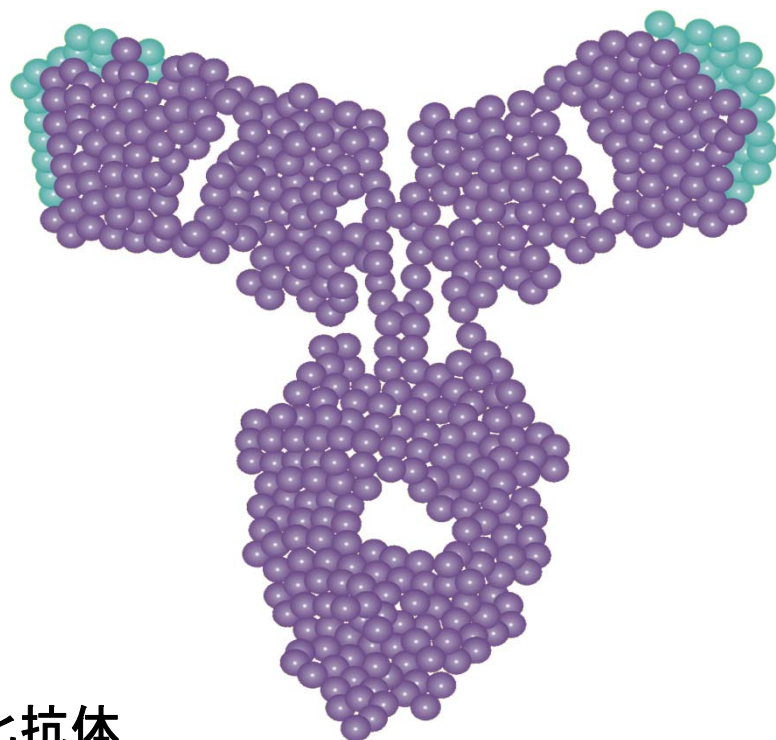
日本人、男性、喫煙者、扁平上皮癌

発症者の1/3は死亡

イレッサ特別調査 (2004)



# ベバシズマブ (アバスチン™)



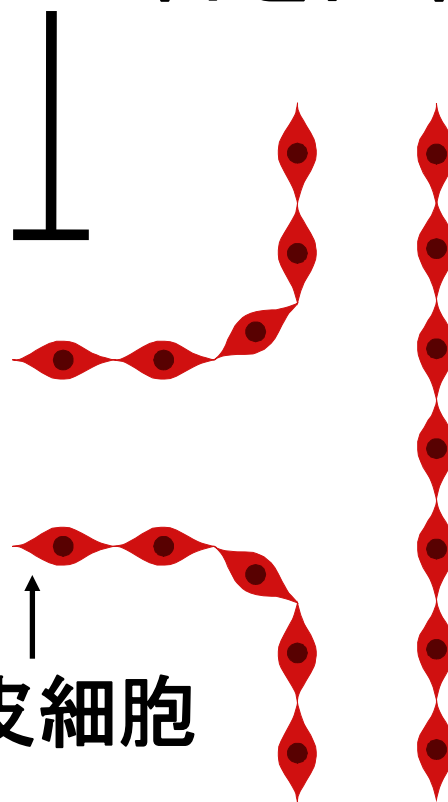
ヒト化抗体

93% human, 7% murine

VEGFの全アイソフォームを認識  $K_d = 8 \times 10^{-10} \text{ M}$

半減期 = 17-21 days

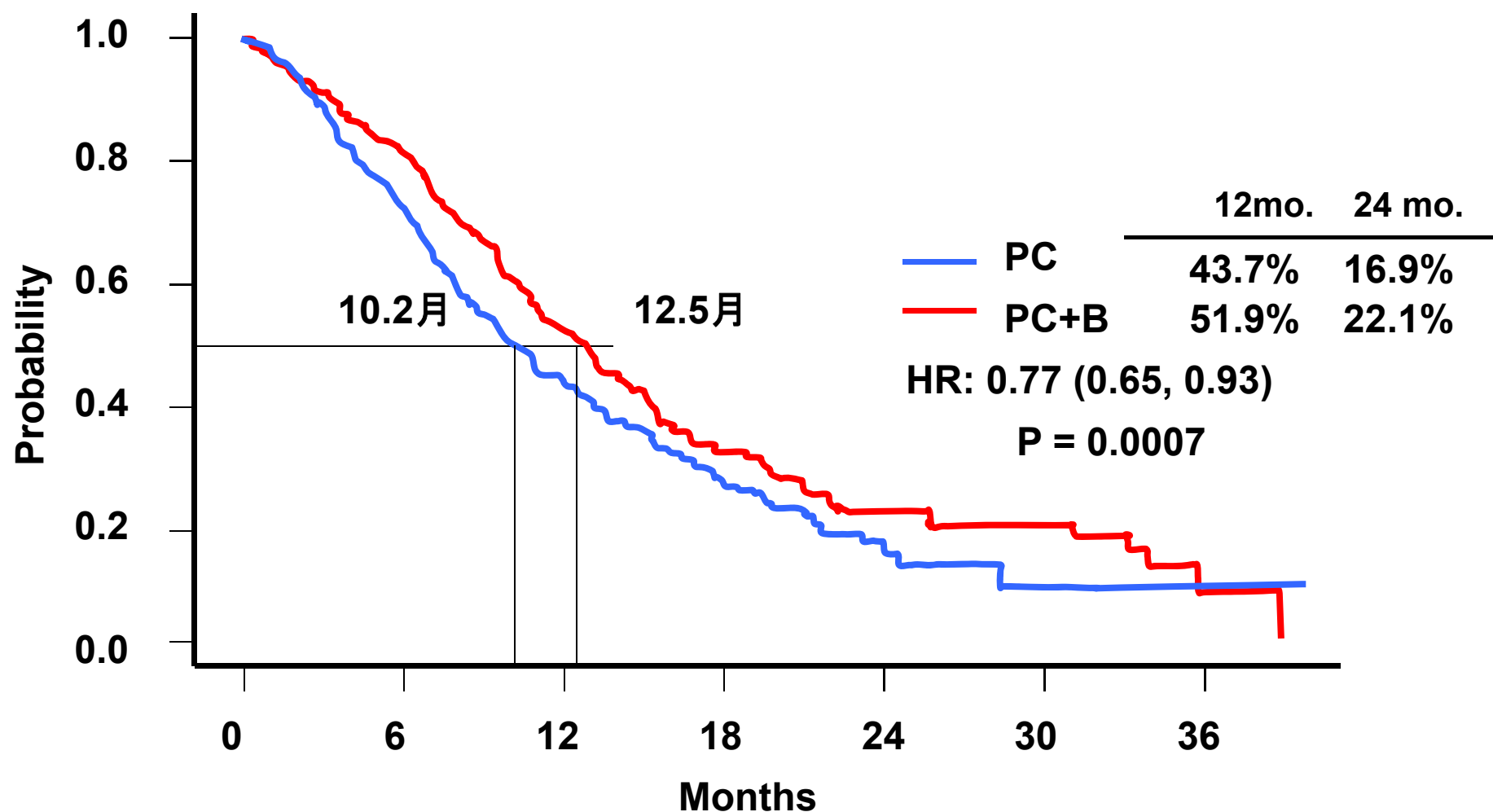
## 内皮細胞のVEGFへの応答を阻害



内皮細胞

# カルボプラチン+パクリタキセル治療に対するベバシズマブ (抗血管内皮成長因子抗体)の上乗せ効果 (E4599)

Sandler et al., NEJM 2006



# ベバシズマブの臨床試験のまとめ: AVAIL, 4599 and JO19907

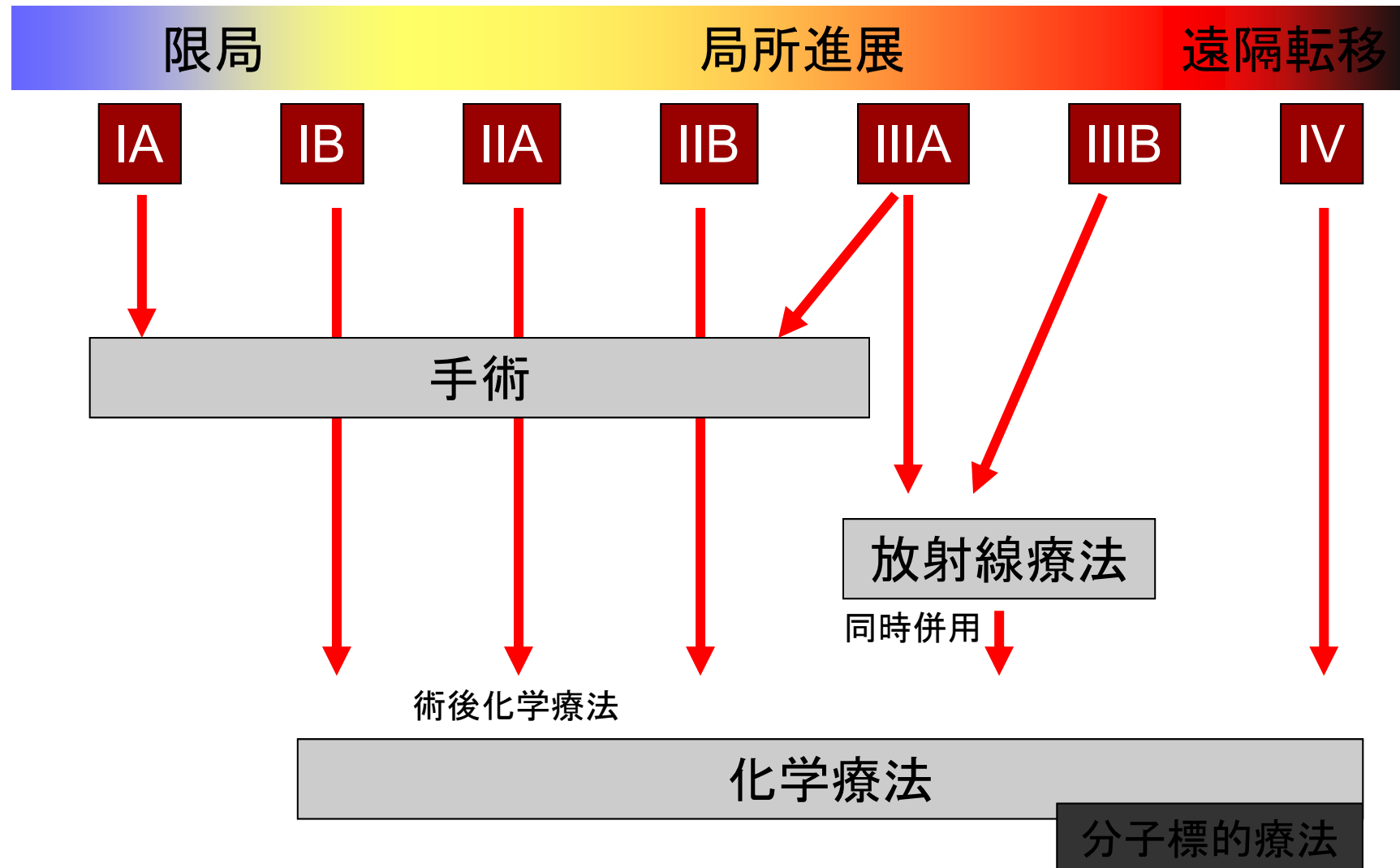


	E4599		AVAIL			JO19907	
	C/P	C/P/B15	G/P	G/P/B7.5	G/P/B15	C/P	C/P/B15
患者数	433	417	347	345	351	59	121
奏効率	15%	35%*	20%	34%*	30%*	31%	61%*
PFS中央値	4.5	6.2*	6.1	6.7*	6.5*	5.9	6.9*
OS中央値	10.3	12.3*	13.1	13.6	13.4	23.4	22.8

\*p<0.05<sup>39</sup>

# 非小細胞肺がんの治療方針

胸腹部CT, 骨シンチ, 脳MRI, (PET)

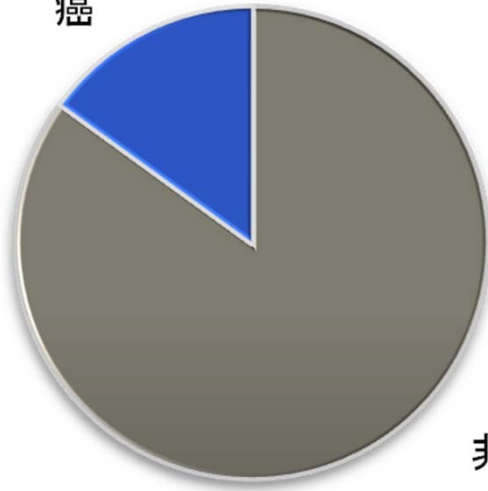




# 肺がんの分類 2000年と2009年

2000

小細胞肺  
癌



非小細胞  
肺がん

2009

小細胞肺癌

非腺癌

その他  
の腺癌

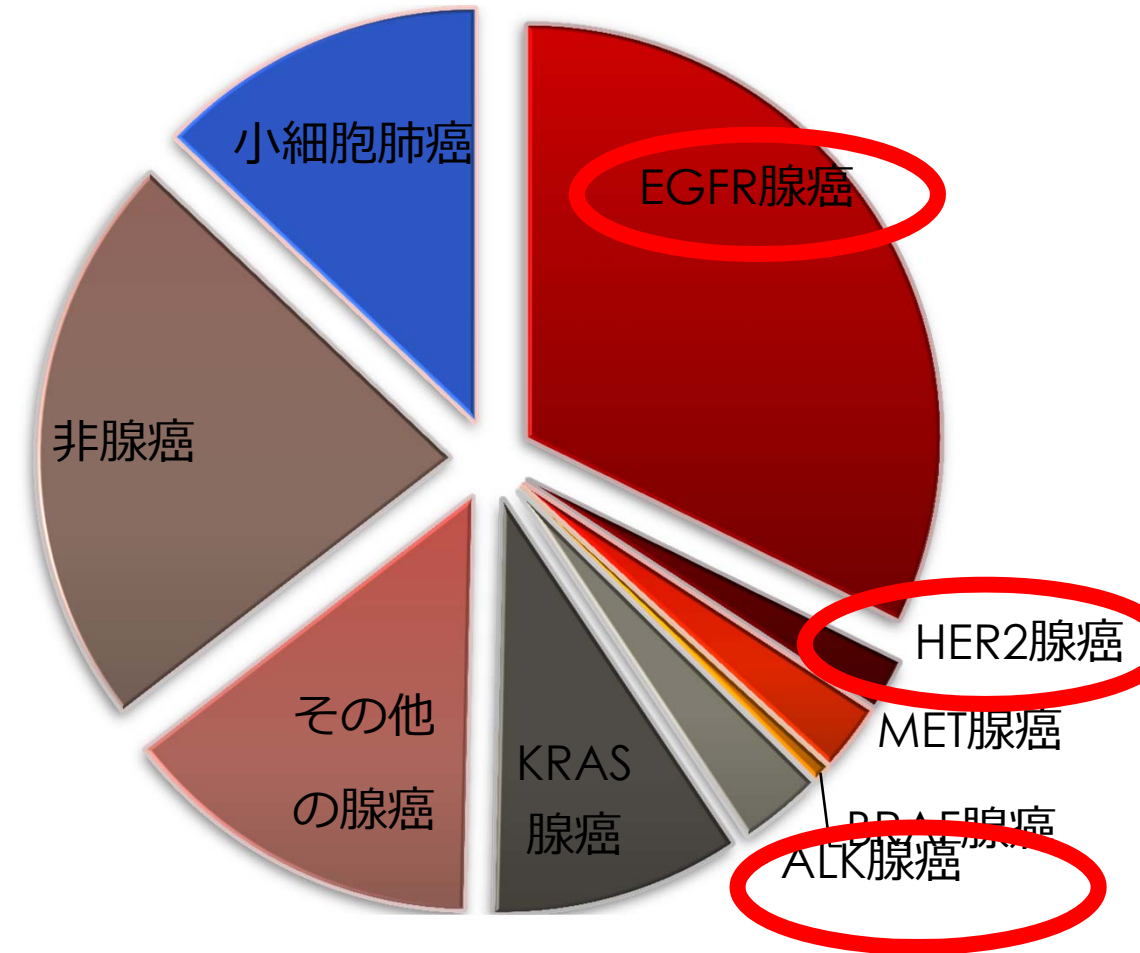
KRAS  
腺癌

EGFR腺癌

HER2腺癌

MET腺癌

BRCA1腺癌  
ALK腺癌



# IV期非小細胞肺癌の治療 2010

組織型	EGFR遺伝子	一次治療		
腺癌	変異あり	ゲフィチニブ		
		CP or GP+Bev		
		CDDP+PEM		
	変異なし	CP or GP+Bev		
CDDP+PEM				
扁平上皮癌		Pt 二剤 (PEM以外)		

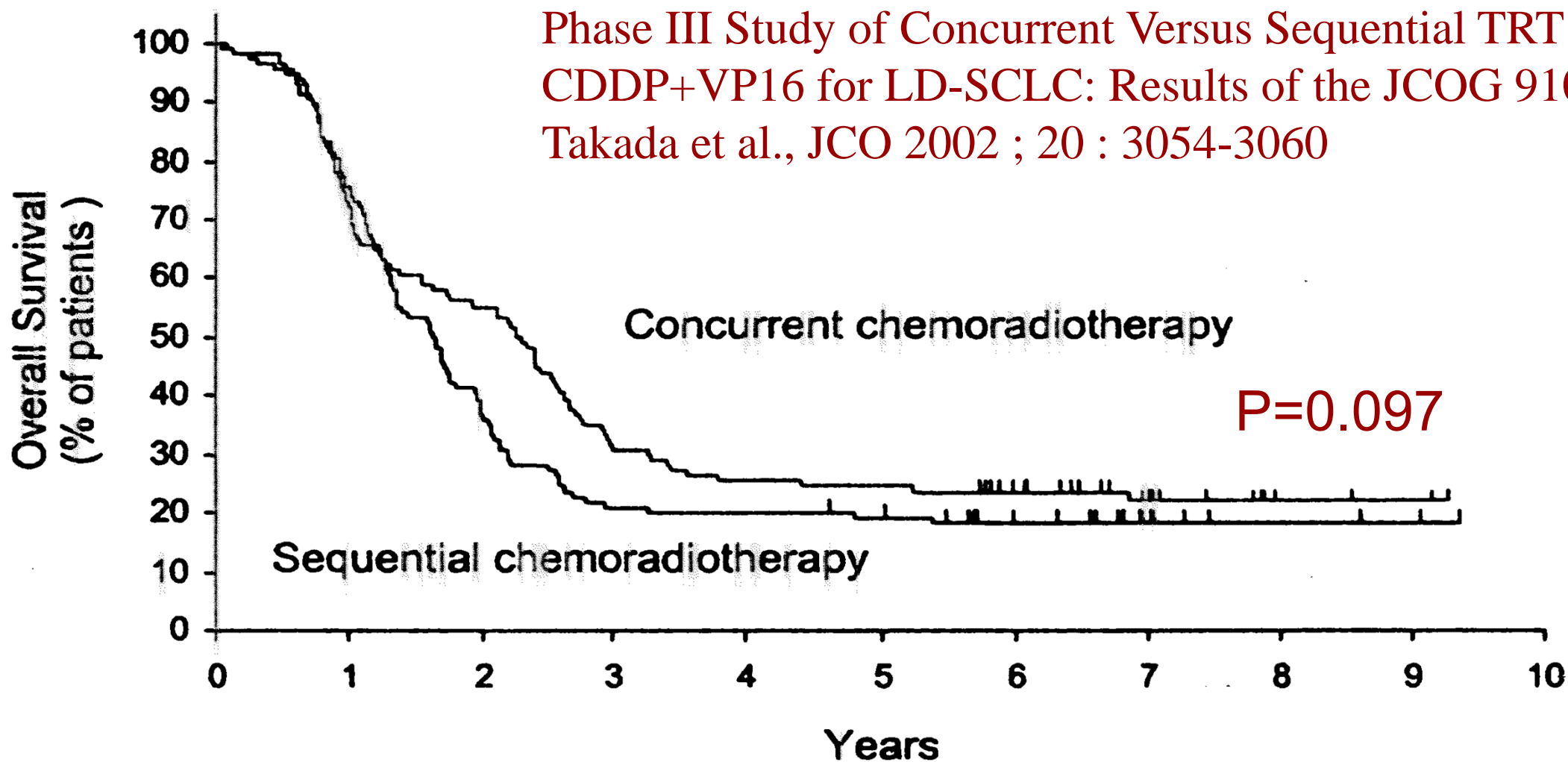
# 小細胞肺がんのLD, ED分類

- LD (Limited Disease) 限局型
  - 病巣が一側胸郭と同側肺門, 両側縦隔, 鎖骨上窩のリンパ節まで (同側胸水のとりあつかいは様々)
- ED (Extensive Disease) 進展型
  - LDの範囲をこえる

# 限局型小細胞癌

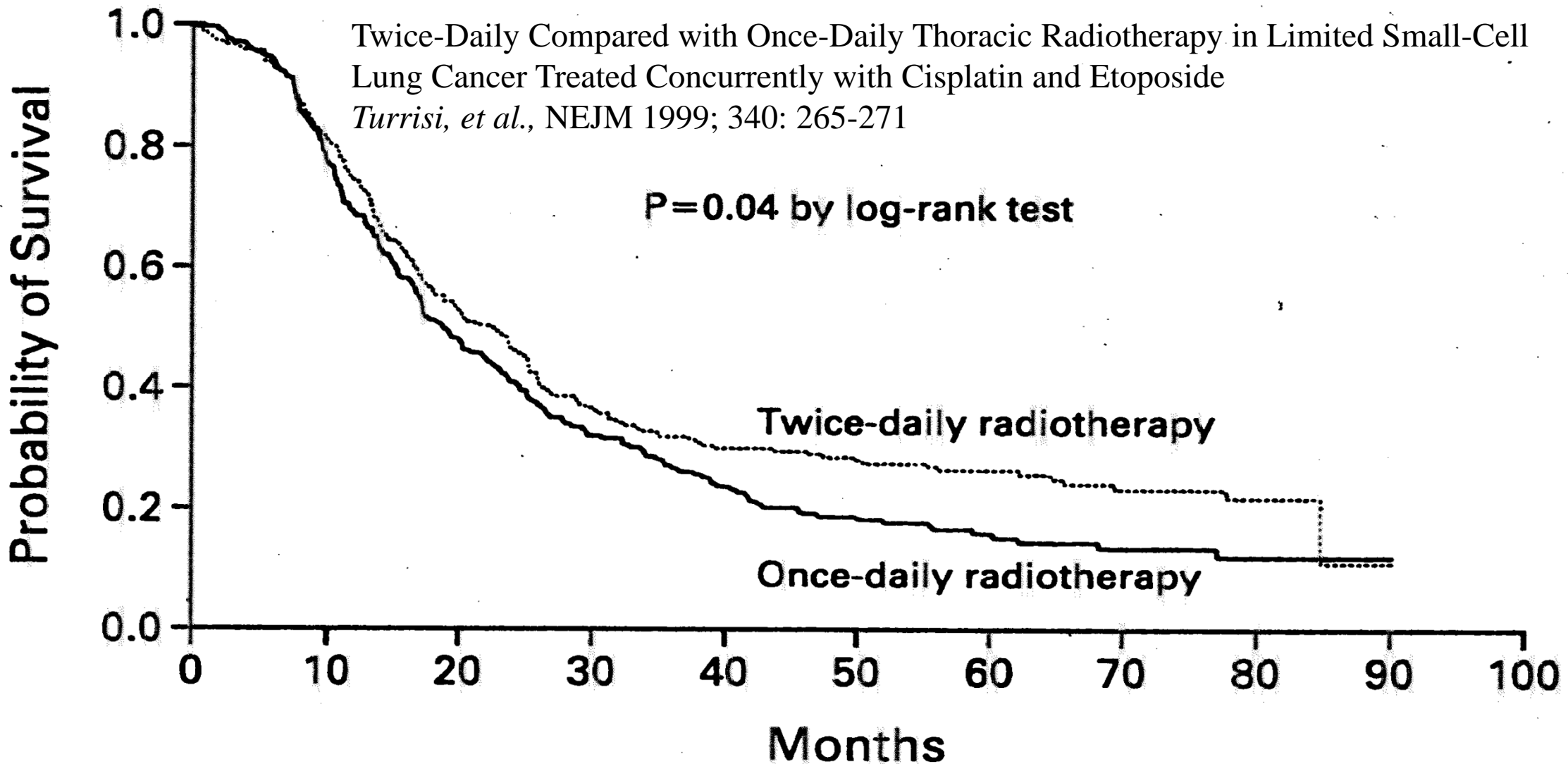
## 同時併用 vs. 逐次併用 放射線化学療法

Phase III Study of Concurrent Versus Sequential TRT in CDDP+VP16 for LD-SCLC: Results of the JCOG 9104  
Takada et al., JCO 2002 ; 20 : 3054-3060



# 限局型小細胞癌

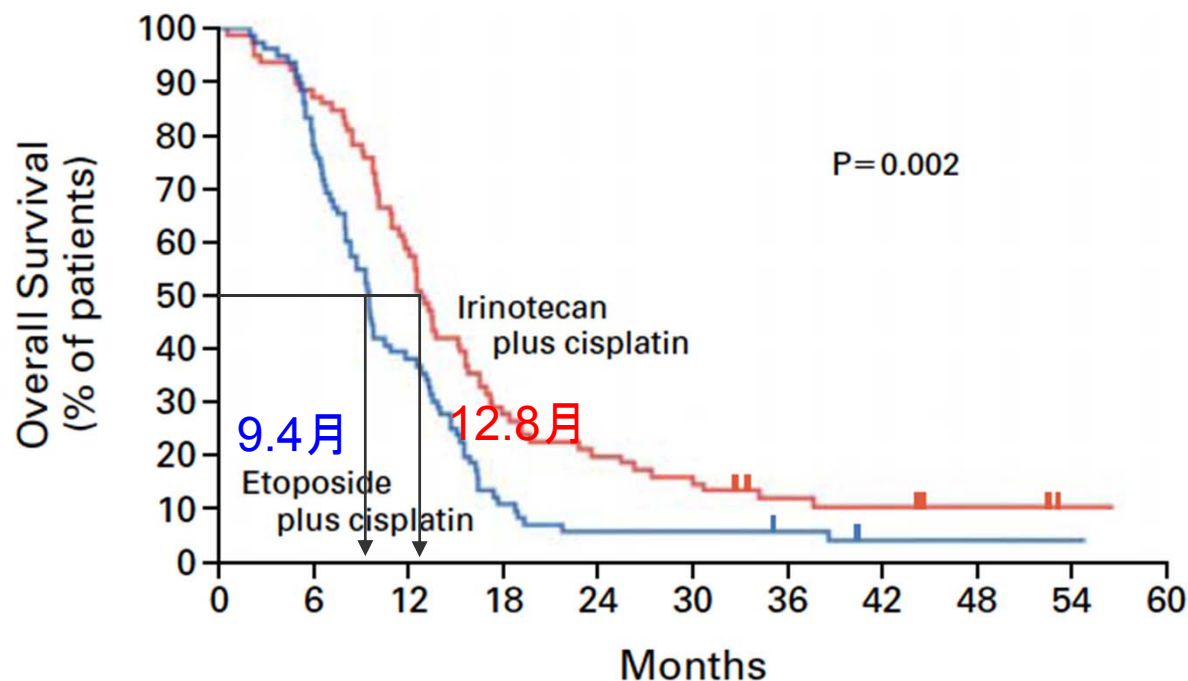
## 1日1回 vs 1日2回 (加速分割照射) 放射線療法



# 進展型小細胞癌

## シスプラチン+エトポシド vs. シスプラチン+イリノテカン

### JCOG9511 日本発のエビデンス



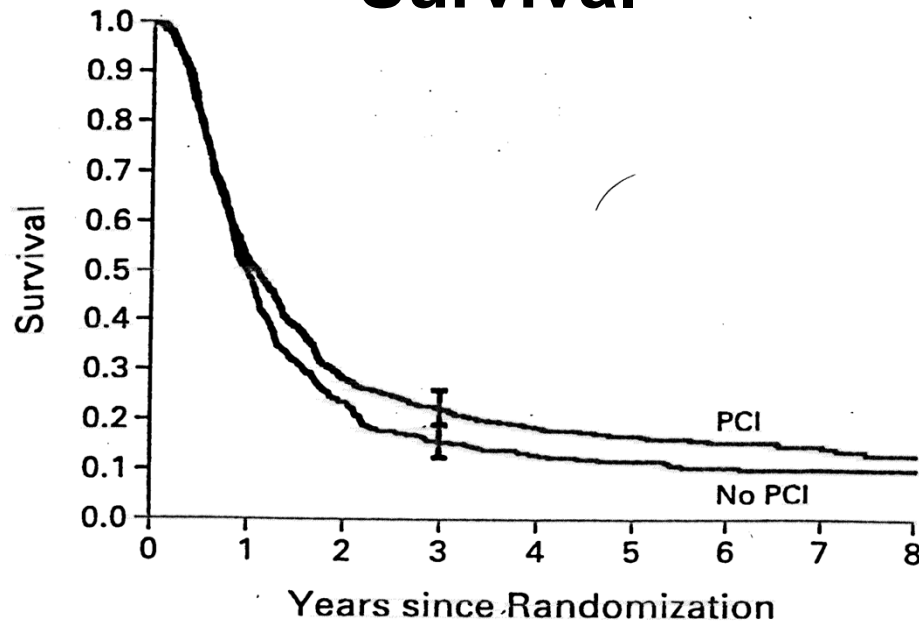
No. AT RISK

Irinotecan plus cisplatin	77	67	45	21	15	11	7
Etoposide plus cisplatin	77	60	29	8	4	4	3

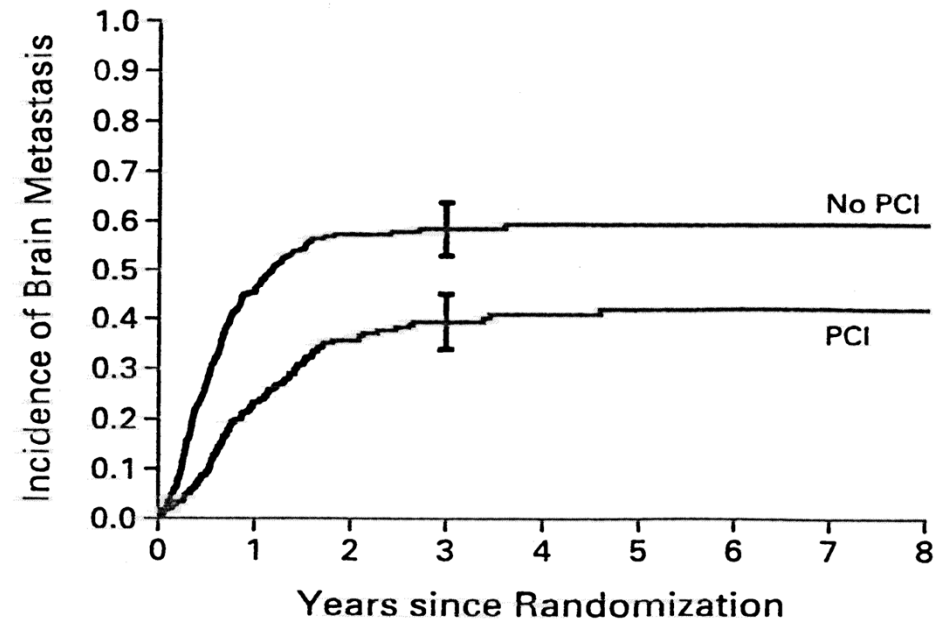
# 预防的全脑照射

(PCI: prophylactic cranial irradiation)

## Survival



## Brain Metastasis



Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Small-Cell Lung Cancer in Complete Remission

Auperin et al., *NEJM* 1999;341:476-484

# 小細胞癌

EBMの手法による  
**肺癌**  
診療ガイドライン

2005年版

日本肺癌学会／編

後援  
日本肺癌学会  
日本呼吸器科学会  
日本外科学会  
日本胸部科学会  
日本癌治療学会  
日本医学放射線学会  
日本呼吸器内科学会



## LD SCLC

化学療法と胸部放射線療法の早期同時併用を行う(A)

## ED SCLC

PS0-3の全症例に化学療法を行う(A)

シスプラチン・エトポシド(A)、シスプラチン・イリノテカン(B)



# 肺癌の治療成績の向上

- 一次予防 (肺癌にならないために)
  - 禁煙
- 二次予防 (早期発見)
  - 検診 (症例対照研究で有効性)
  - CT検診 (RCT結果まち)
  - PET検診 (効果は不明)
- 治療法の改善 臨床試験で証明を
  - 手術 低侵襲化、縮小手術, アジュバント
  - 放射線 定位放射線、粒子線
  - 化学療法 頭打ち ペメトレキセドの承認まち
  - 分子標的治療 期待はあるがエビデンスはまだ乏しい
    - EGFR-TKI 患者選択の必要性?
    - ベバシズマブ
    - New targets

