

切除不能局所進行肺癌の治療戦略

北里大学医学部附属新世紀医療開発センター
横断的医療領域開発部門 臨床腫瘍学
佐々木治一郎

発表者・研究責任者の利益相反開示事項(2015-2018)

研究費の財源	☒ 公的研究費 ☐ 受託 ☒ 寄付 ☒ その他（施設研究費） ☐ 該当なし	財源の スポンサー	下記
発表者氏名	佐々木 治一郎	所属／身分	北里大学医学部新世紀医療開発センター/教授
	該当なし	該当有りの場合:企業名等	
企業の職員, 顧問職等	☒		
株の保有	☒		
特許料	☒		
講演料 等	☐	アステラス製薬、アストラゼネカ、エーザイ、久光製薬、大鵬薬品工業、ファイザー、ノバルティス、日本化薬、グラクソ・スミスクライン、第一三共、日本イーライリリー、塩野義製薬、中外製薬、協和発酵キリン、小野薬品工業、日本ベーリンガーインゲルハイム、 Bristol-Myers Squibb、ノバルティスファーマ	
原稿料 等	☒		
研究費(治験 等)	☒		
寄附金・寄附講座等	☐	杏林製薬、日本イーライリリー、塩野義製薬、中外製薬、大鵬薬品工業、ヤクルト、協和発酵キリン、小野薬品工業	
専門的助言・証言等	☐	中外製薬、アストラゼネカ、杏林製薬、エイツーヘルスケア	
その他(贈答品 等)	☒		
臨床試験実施法人の代表	☒		

本日の内容

- III期非小細胞肺癌(NSCLC)総論
- III期NSCLCの標準治療
- 実際の症例のポイント

III期非小細胞肺癌 (NSCLC) の総論

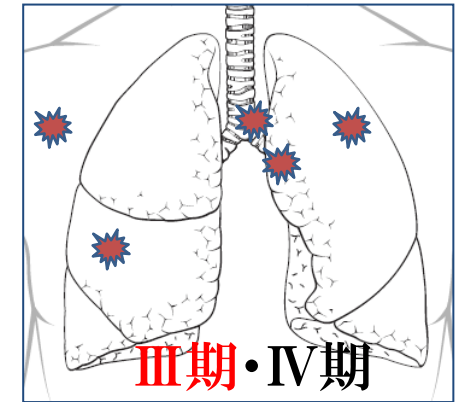
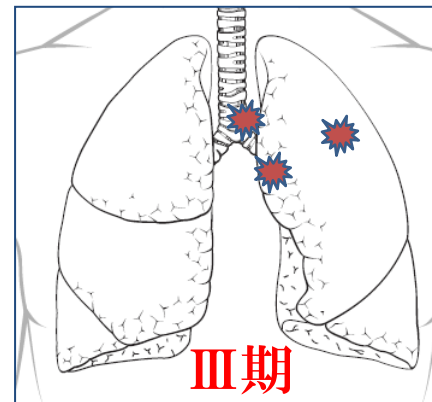
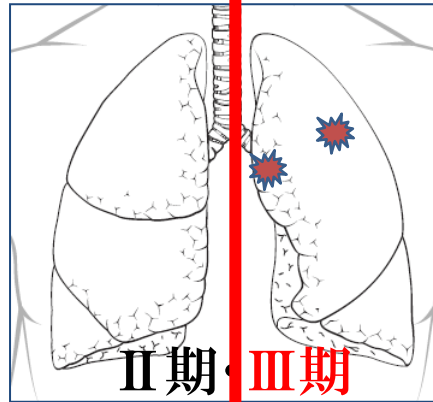
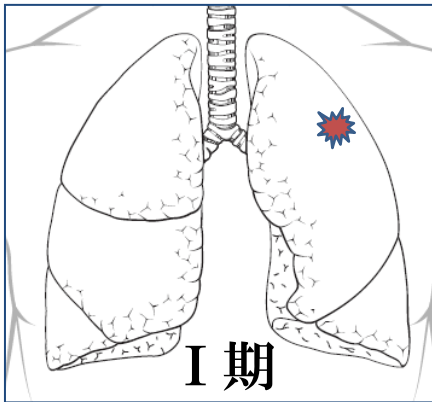
第8版TNM分類による臨床病期Ⅲ期肺癌

T	N0	N1	N2	N3
TX (細胞診のみ陽性)	潜伏癌	臨床病期Ⅲ期： N0～N2が混在 ⇒ヘテロな対象		
Tis (上皮内癌、充実=0cm)	0			
T1mi (充実≤0.5cm)	IA1			
T1a (0.5cm<, ≤1cm)	IA1	IIB	IIIA	IIIB
T1b (1cm<, ≤2cm)	IA2	IIB	IIIA	IIIB
T1c (2cm<, ≤3cm)	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2a (3cm<, ≤4cm)	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b (4cm<, ≤5cm)	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3 (5cm<, ≤7cmまたは浸潤または同一肺葉)	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4 (7cm<, または大浸潤または同側他葉)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1 (M1a, M1b, M1c)	IV	IV	IV	IV

非小細胞肺癌治療の原則

手術可能

手術不能



- 手術
- 手術→薬物療法 (経口)

- 手術→薬物療法 (点滴)

- 放射線療法 + 薬物療法 (点滴)

- 薬物療法

【術後補助化学療法】

【化学放射線療法】

- 支持療法・緩和療法

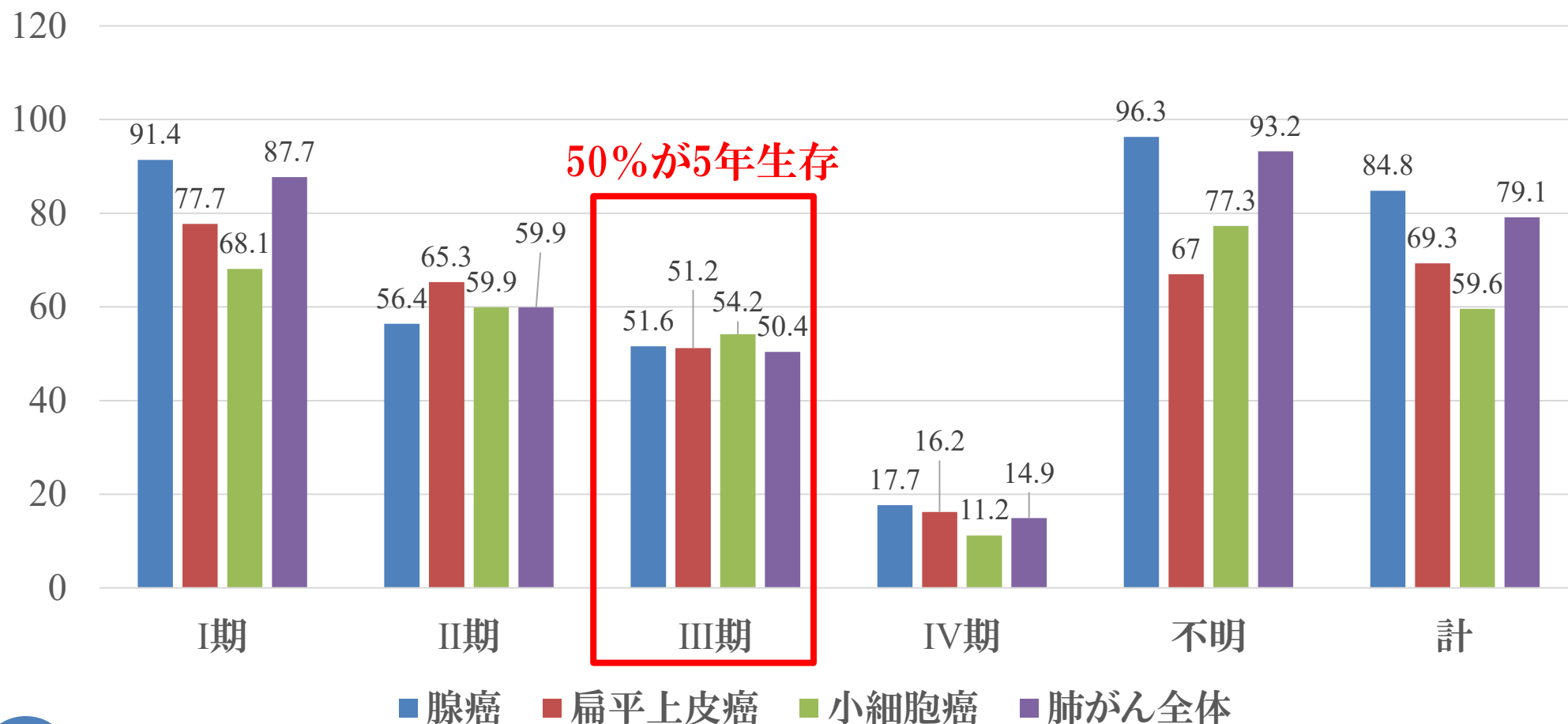
根治を目標

延命・QOL
維持を目標

20191203

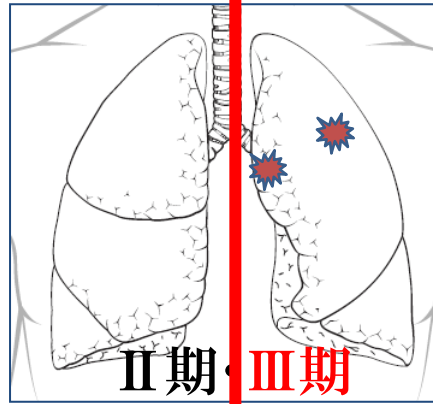
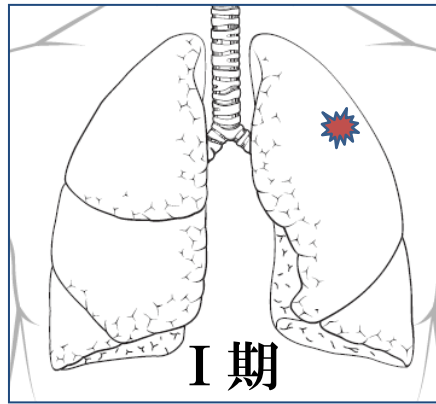
肺がん臨床病期別5年相対生存率(%)

2006年～2008年診断分手術例

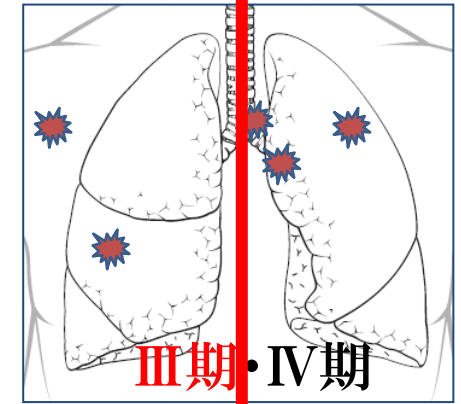
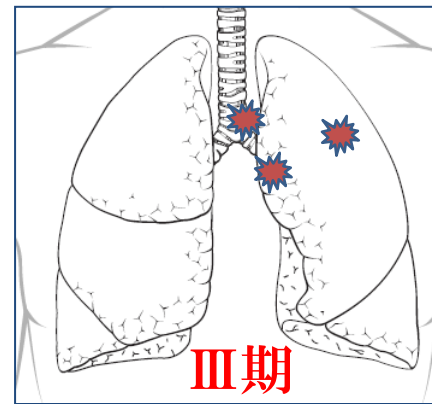


非小細胞肺癌治療の原則

手術可能



手術不能



- 手術
- 手術→薬物療法（経口）

- 手術→薬物療法（点滴）

- 放射線療法 + 薬物療法（点滴）

- 薬物療法

【術後補助化学療法】

【化学放射線療法】

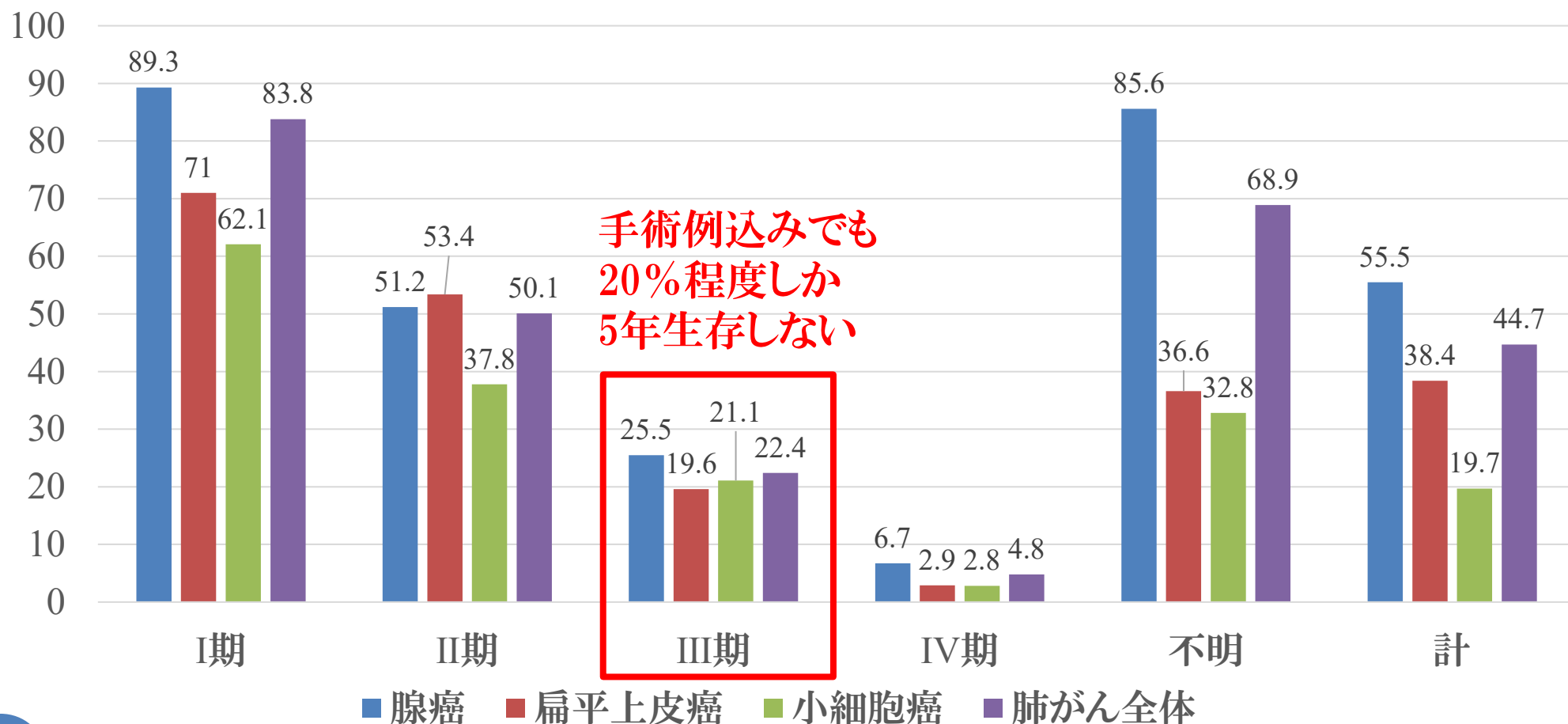
- 支持療法・緩和療法

根治を目標

延命・QOL
維持を目標

肺がん臨床病期別5年相対死亡率(%)

2006年～2008年診断分



臨床病期III期肺癌の治療目標

手術可能

手術不能根治的放射線照射可能

手術不能根治的放射線照射不能III期
= IV期に準ずる

根治

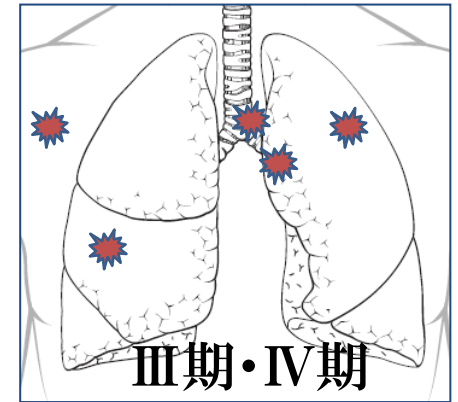
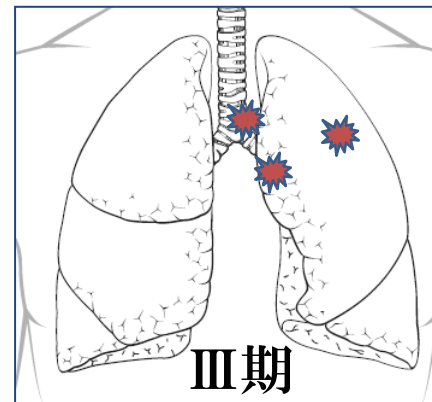
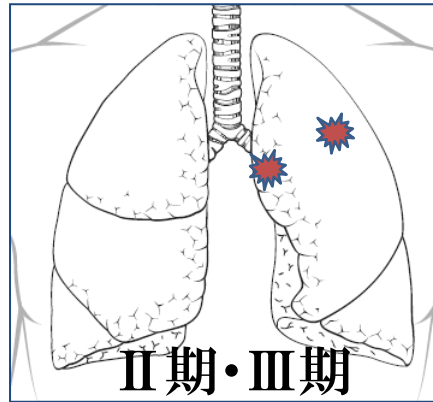
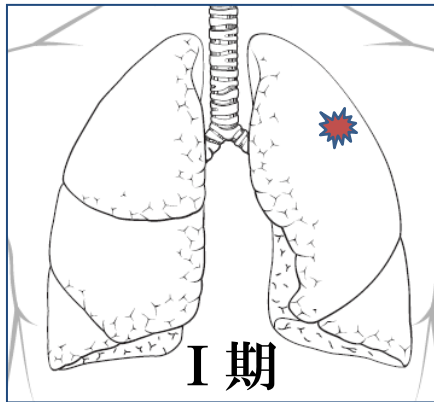
延命・QOL ↑

III期NSCLCの標準治療

手術可能III期NSCLCの治療戦略

手術可能

手術不能



- 手術
- 手術→薬物療法

- 手術→薬物療法

- 放射線療法 + 薬物療法

- 薬物療法

【術後補助化学療法】

【化学放射線療法】

- 支持療法・緩和療法

根治を目標

延命・QOL
維持を目標

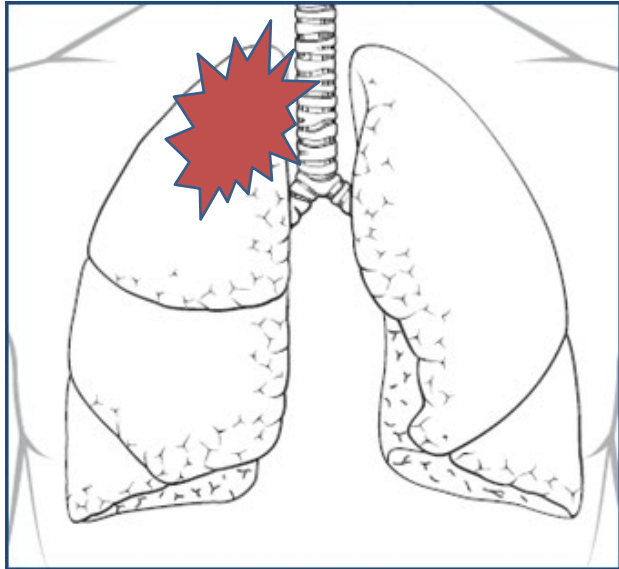
切除可能III期NSCLCの周術期治療

- 臨床病期ⅢA期NSCLCに対して、術前プラチナ併用化学療法を行うよう提案する【推奨の強さ:2、エビデンスの強さ:C、合意率:65%】
- 切除可能な臨床病期ⅢA期(N2)NSCLCに対して、術前化学放射線療法を行うよう提案する【推奨の強さ:2、エビデンスの強さ:C、合意率:68%】
- 術後病理病期ⅢA期(N2)NSCLC完全切除例に対して、シスプラチン併用化学療法を行うよう推奨する【推奨の強さ:1、エビデンスの強さ:A、合意率:100%】
- 術後病理病期ⅢA期(N2)NSCLC完全切除例に対して、術後放射線療法(PORT)は考慮しても良いが、行うよう勧めるだけの根拠が明確ではない

解釈の留意点

1. 対象の相違:術前治療の臨床試験は臨床病期で、術後治療の試験は病理病期
2. 対照の設定:標準治療群は手術単独群
3. 化学療法レジメンの時代格差

肺尖部胸壁浸潤癌 (SST) の治療

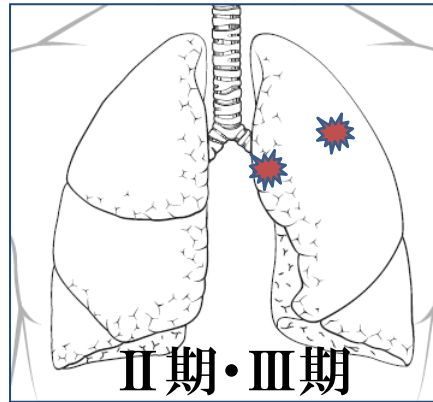
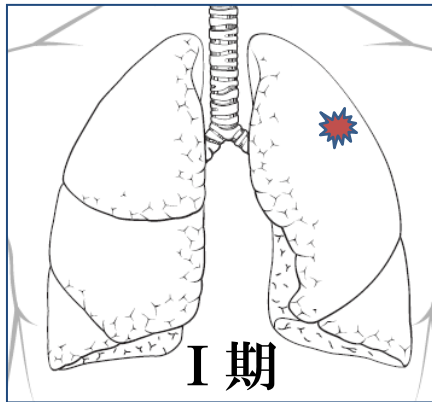


- 臨床病期T3-4N0-1が対象
- SWOG9416/INT0160で5年生存率44%
- JCOG9896で5年生存率56%
- 放射線療法は45Gy/25回
- 化学療法はプラチナ併用療法

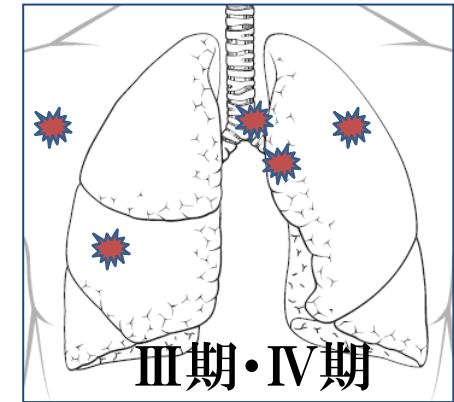
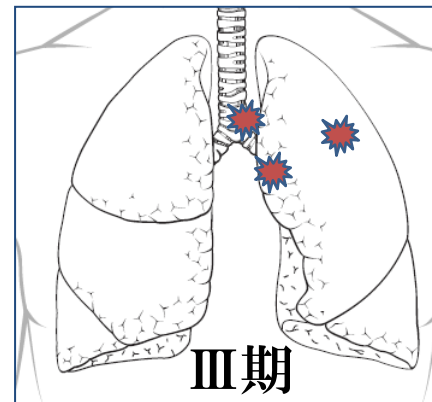
切除可能な肺尖部胸壁浸潤癌(臨床病期T3-4N0-1)に対して、術前化学放射線療法後に外科治療を実施する集学的治療を行うよう推奨する
【推奨の強さ:1、エビデンスの強さ:C、合意率:92%】

手術不能III期NSCLCの治療戦略

手術可能



手術不能



- 手術
- 手術→薬物療法

- 手術→薬物療法

- 放射線療法
+ 薬物療法

- 薬物療法

【術後補助化学療法】

【化学放射線療法】

- 支持療法・緩和療法

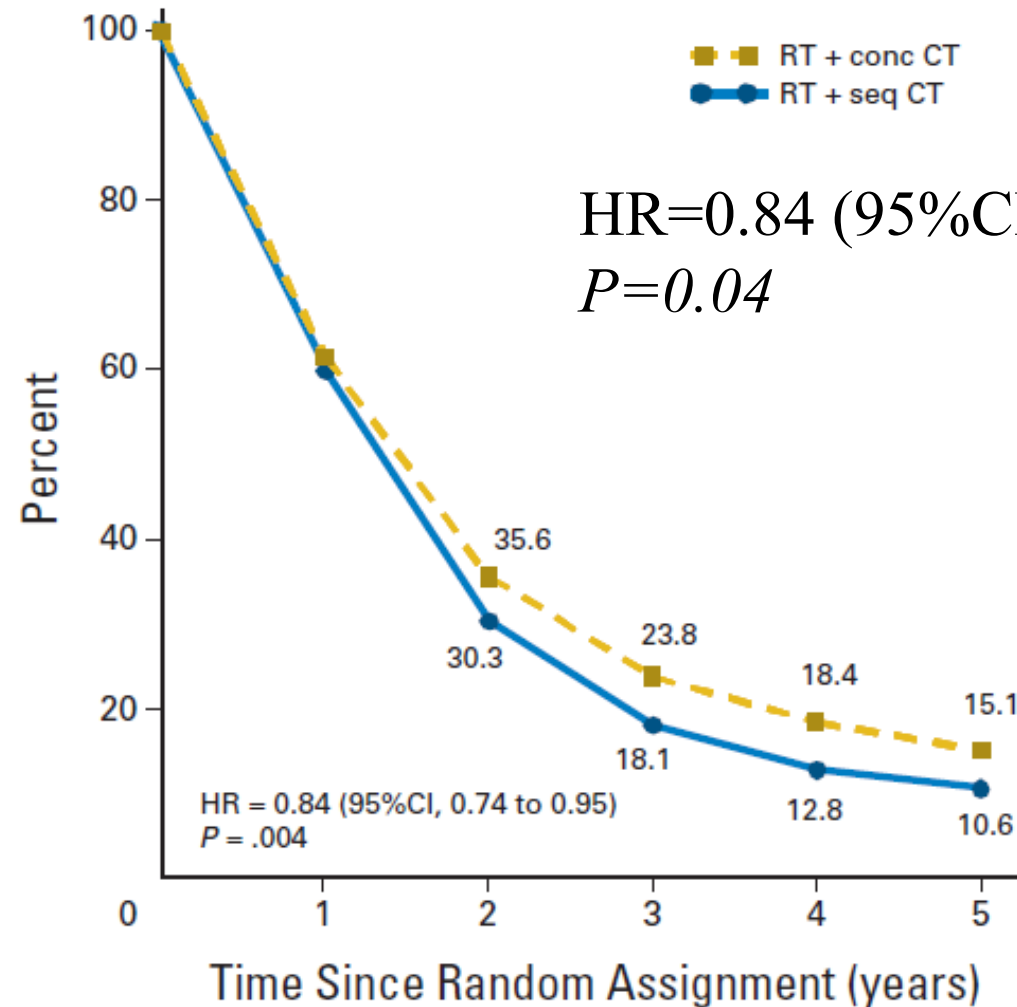
根治を目標

延命・QOL
維持を目標

逐次化学放射線療法 vs 同時化学放射線療法

Meta-analysis

OS



手術不能III期NSCLCの治療戦略の変遷

➤ ステップ1: 放射線療法単独 vs 化学放射線療法

⇒ 手術不能根治的放射線照射可能のIII期NSCLCの治療は
化学放射線療法が推奨される。

➤ ステップ2: がん薬物療法レジメン

⇒ **第3世代プラチナ併用療法**が推奨される

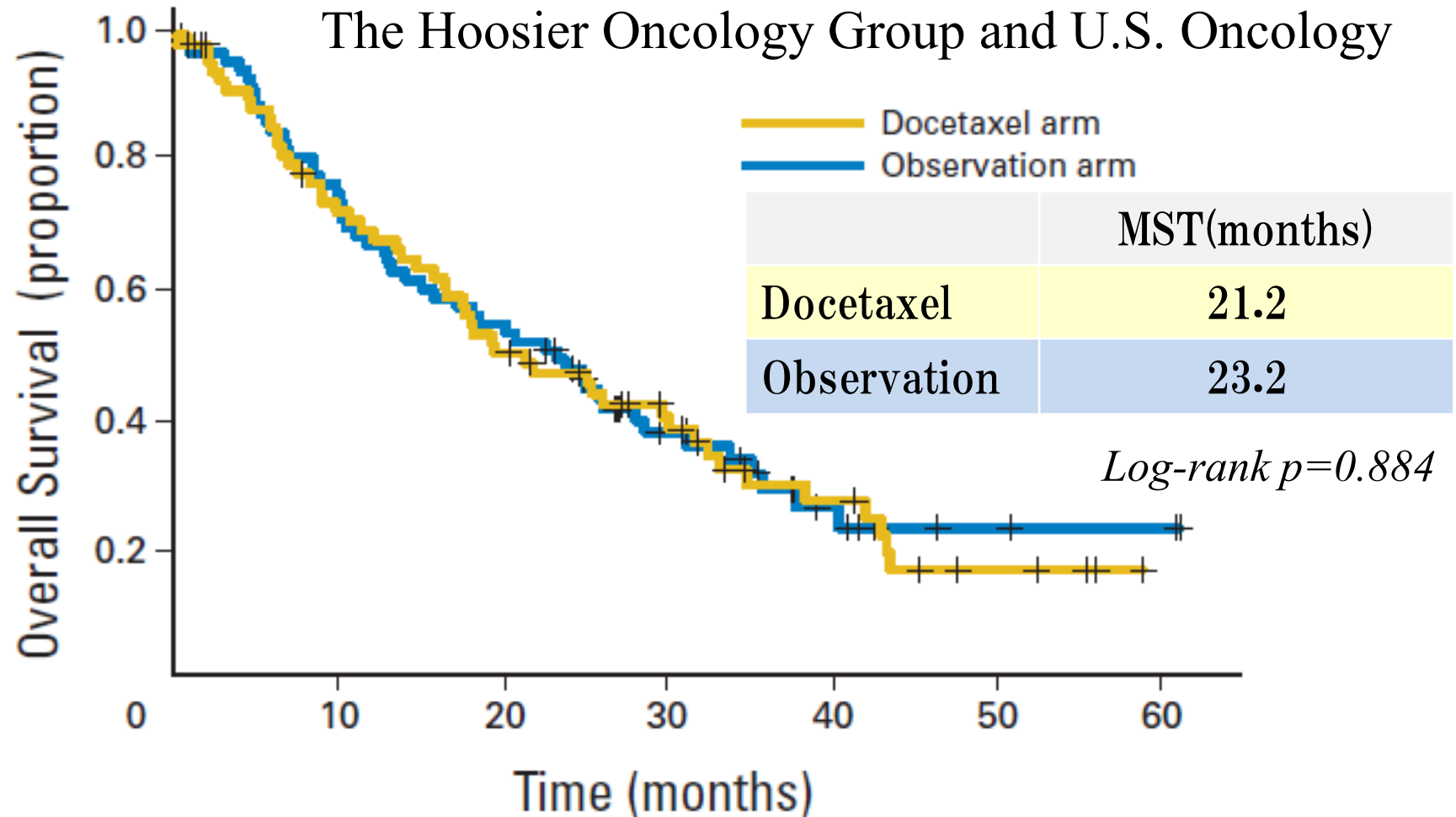
➤ ステップ3: 逐次化学放射線療法 vs 同時化学放射線療法

⇒ **同時化学放射線療法**が推奨される。

➤ ステップ4: 放射線照射法

⇒ 化学放射線療法の放射線照射法は、最低でも計**60Gy**、
通常分割照射が推奨される。

地固め療法は必要か？



手術不能III期非小細胞肺癌の治療戦略

➤ ステップ5: 地固め療法

⇒ 薬剤を変更する地固め療法については推奨されない

同時化学放射線療法後に異なる細胞障害性抗癌剤に変更しての地固め化学療法は行わないように提案する

【推奨の強さ:1、エビデンスの強さ:B、合意率:100%】

同時化学放射線療法後の免疫チェックポイント阻害薬の効果は？

PACIFIC 試験

根治的同時化学放射線療法

化学療法

白金系抗悪性腫瘍剤(白金製剤)を用いた化学療法

放射線療法

総照射線量は
60Gy ± 10% (54 ~ 66Gy)

最終照射後
1 ~ 42日以内に
無作為割付けし、投与

R

2:1の比で無作為割付け
(層別因子:年齢、性別、喫煙歴)

(n=713)

デュルバルマブ群

10mg/kgを2週間間隔
60分間以上かけて点滴静注
12ヵ月間投与
n=476

プラセボ群

2週間間隔
60分間以上かけて点滴静注
12ヵ月間投与
n=237

主要評価項目

- 全生存期間(OS)
- 無増悪生存期間(PFS)

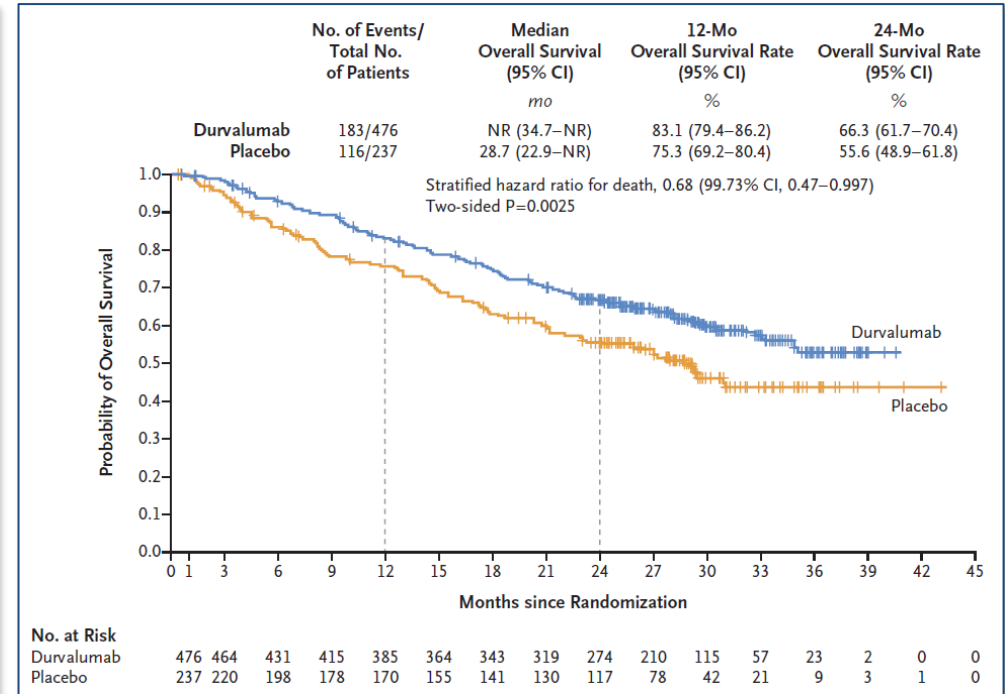
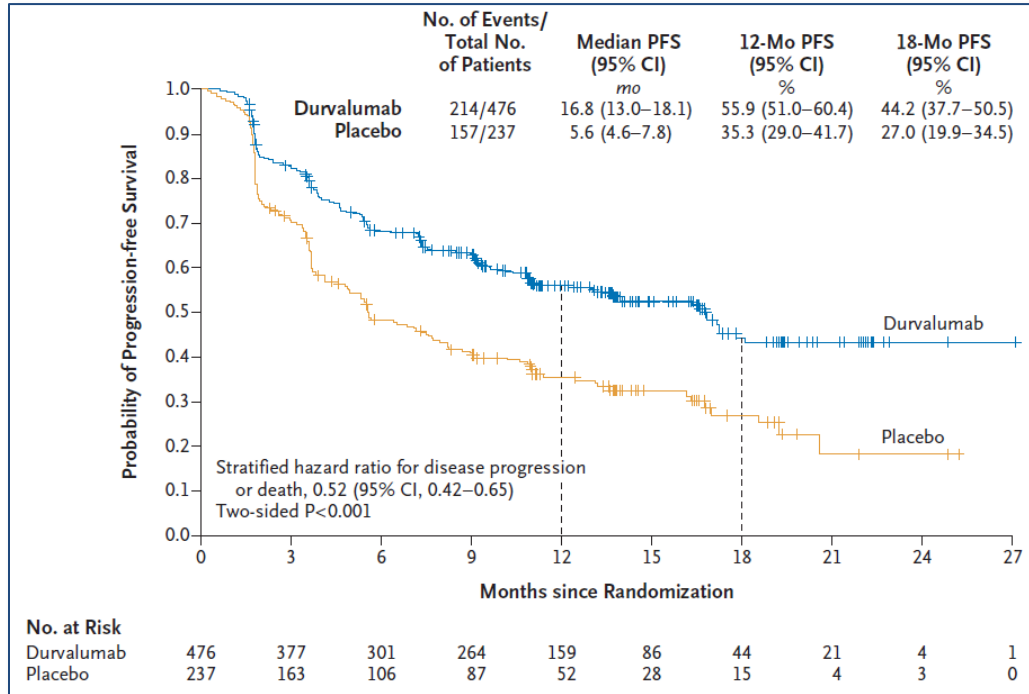
副次評価項目

- 12ヵ月および18ヵ月時点での無増悪生存率(APF12・APF18)
- 無作為割付け後2回目の疾患進行(PD)までの期間(PFS2)
- 客観的奏効率(ORR)
- 奏効期間(DoR)
- 死亡または遠隔転移発現までの期間(TTDM)
- 24ヵ月時点での全生存率(OS24)
- 患者報告アウトカム(PRO)
- 安全性および忍容性
- 薬物動態、免疫原性

その他の項目

- 新規病変の発現数 他

PACIFIC 試験



Antonia SJ et al., N Engl J Med 2017;377:1919-29.

同時化学放射線療法後にデュルバルマブによる地固め療法を行うように提案する
【推奨の強さ:2、エビデンスの強さ:B、合意率:94%】

PACIFIC試験における化学療法終了のタイミング

化学療法の最終サイクルは、放射線の最終照射前または最終照射と同時に終わらなければならないとした。

- 化学療法および放射線療法の終了タイミング

試験への組み入れ

白金製剤を含む化学療法を2サイクル以上

総照射線量54～66Gy

OK

白金製剤を含む化学療法を2サイクル以上

総照射線量54～66Gy

OK

白金製剤を含む化学療法を2サイクル以上

総照射線量54～66Gy

NO

白金製剤を含む化学療法を2サイクル以上

総照射線量54～66Gy

OK

【効能・効果】切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

【用法・用量】通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回10mg/kg（体重）を2週間間隔で60分以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。

理想的な適応

- ✓ 18歳以上の手術不能Ⅲ期非小細胞肺癌
- ✓ PS 0-1
- ✓ プラチナ併用化学療法と同時放射線照射後SD以上の効果
- ✓ 化学療法は2コース終了
- ✓ 化学放射線療法終了後6週間以内
- ✓ G2の肺臓炎と活動性の自己免疫疾患がない

現実的な適応

- ✓ 18歳以上の手術不能Ⅲ期非小細胞肺癌
- ✓ PS 0-1
- ✓ プラチナ併用化学療法と同時放射線照射後SD以上の効果
- ✓ 化学療法は2コース終了
- ✓ 化学放射線療法終了後6週間以内
- ✓ G2の肺臓炎と活動性の自己免疫疾患がない

実際の症例のポイント

臨床病期III期肺癌の治療目標

手術可能

手術不能根治的放射線照射可能

手術不能根治的放射線照射不能III期
= IV期に準ずる

根治

延命・QOL ↑

Ⅲ期肺癌に対する治療方針の決定に必要な情報

- 腫瘍因子：組織型（小細胞肺癌？、非小細胞肺癌？）
臨床病期（N0-1？、N2？）
腫瘍の位置（上葉？、下葉？）
- 宿主因子（患者因子）：年齢（70歳以下？、71歳以上？）
併存症（COPD？、IP？）
臨床背景（喫煙歴？粉塵曝露？）
臓器機能（肺機能は？心機能は？）
- 施設因子：医療者（外科＋内科＋放射線治療医？）
機材（EBUS？放射線治療装置？）
薬剤（免疫チェックポイント阻害薬？）

本症例の腫瘍因子

本症例

- 非小細胞肺癌(腺癌)
- 右上葉胸壁浸潤癌
- N1

ガイドライン上の治療方針

SSTの可能性
⇒化学放射線療法＋外科切除術

確認が必要な事項:追加検査

- 血管や神経浸潤の有無の確認:縦隔MRI
- N2(#4R)転移の有無の確認:EBUS-TBNA

本症例の宿主因子

本症例

- COPD合併
- 間質性肺炎合併
- 胸膜プラーク合併

ガイドライン上の治療方針

標準治療のコントラインディケーション

確認が必要な事項：追加検査

- 粉塵曝露・アスベスト曝露の確認：問診
- 膠原病合併の検索：採血（自己抗体）
- 急性増悪の既往の確認：問診や入退院歴
- 間質性肺炎の確認：聴診（fine crackles）、採血（WBC, LDH, CRP, KL-6）

本症例の施設因子

本症例

ガイドライン上の治療方針

- EBUSとMRIは有り
- 放射線治療医が非常勤
- 内科-外科連携は良好

診療科横断的カンファレンス

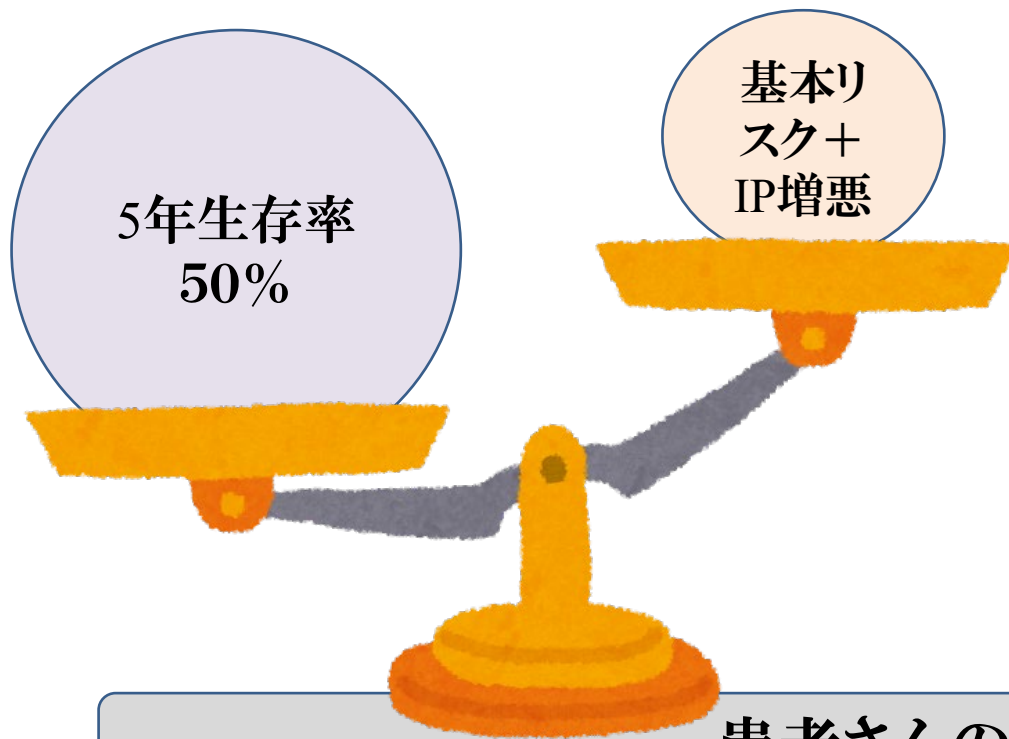
確認が必要な事項：追加検査

- 放射線治療医も含んだ協働包括的カンファレンスの有無
- EBUSの枠やスキル
- 縦隔鏡の有無

Shared Decision Making

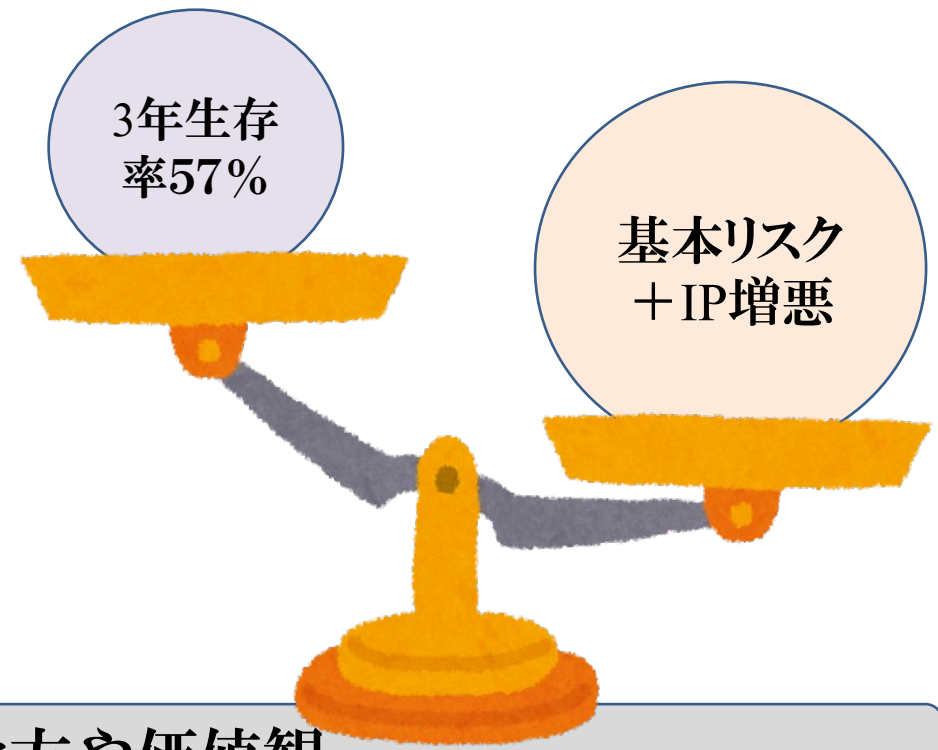
SSTと判断した場合

⇒化学放射線療法＋外科切除



手術不能N2と判断した場合

⇒化学放射線療法＋デュルバルマブ



患者さんの生き方や価値観

Evidence Based Medicine

