

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）

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

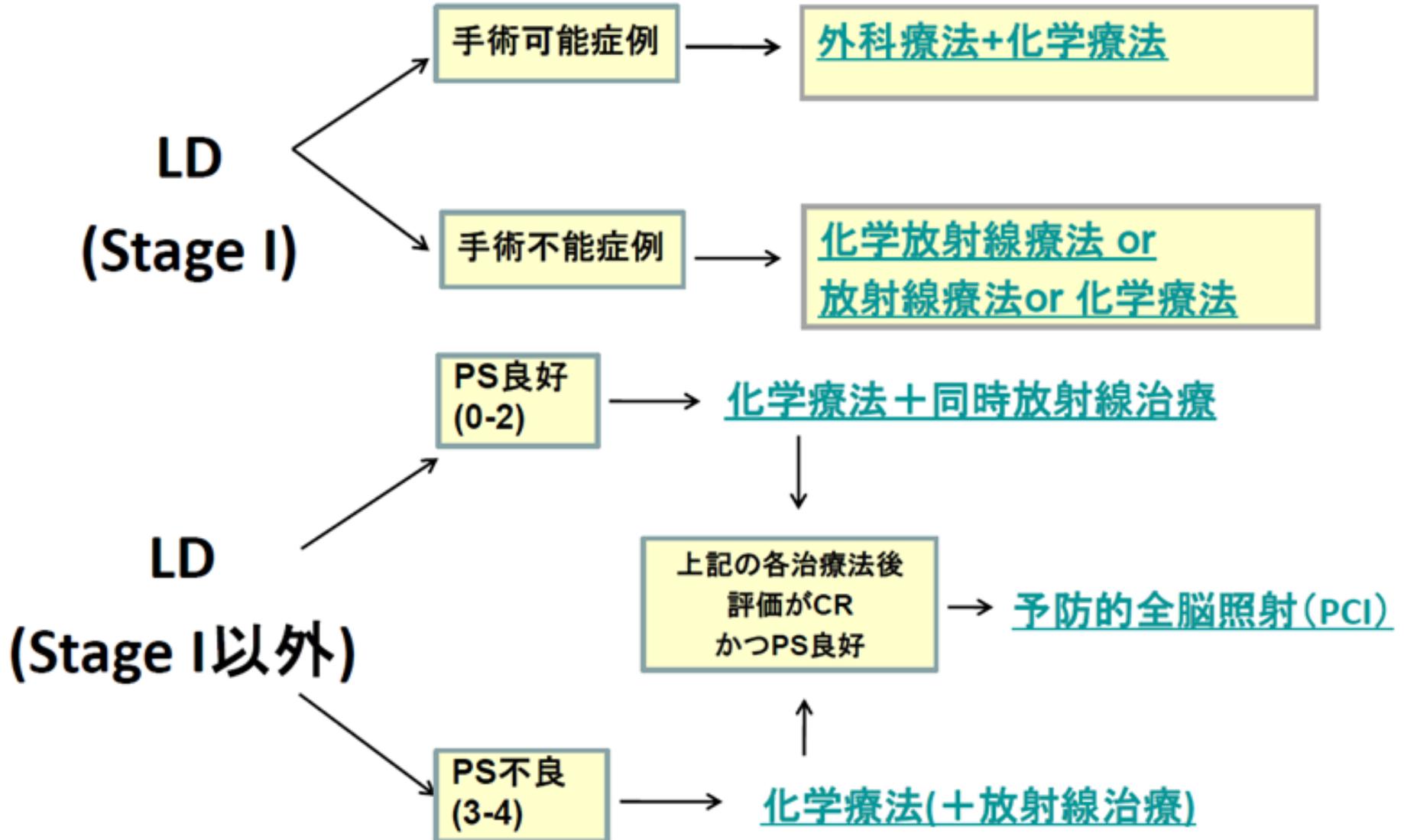
# 肺癌治療における放射線治療の出番

- 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

# 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<sup>1,2</sup>。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 $5.4 \pm 1.4\%$ 改善すると報告した<sup>1</sup>。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<sup>2</sup>。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<sup>17</sup>。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<sup>18</sup>。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/m<sup>2</sup>, on day1

VP-16 100mg/m<sup>2</sup>, 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)

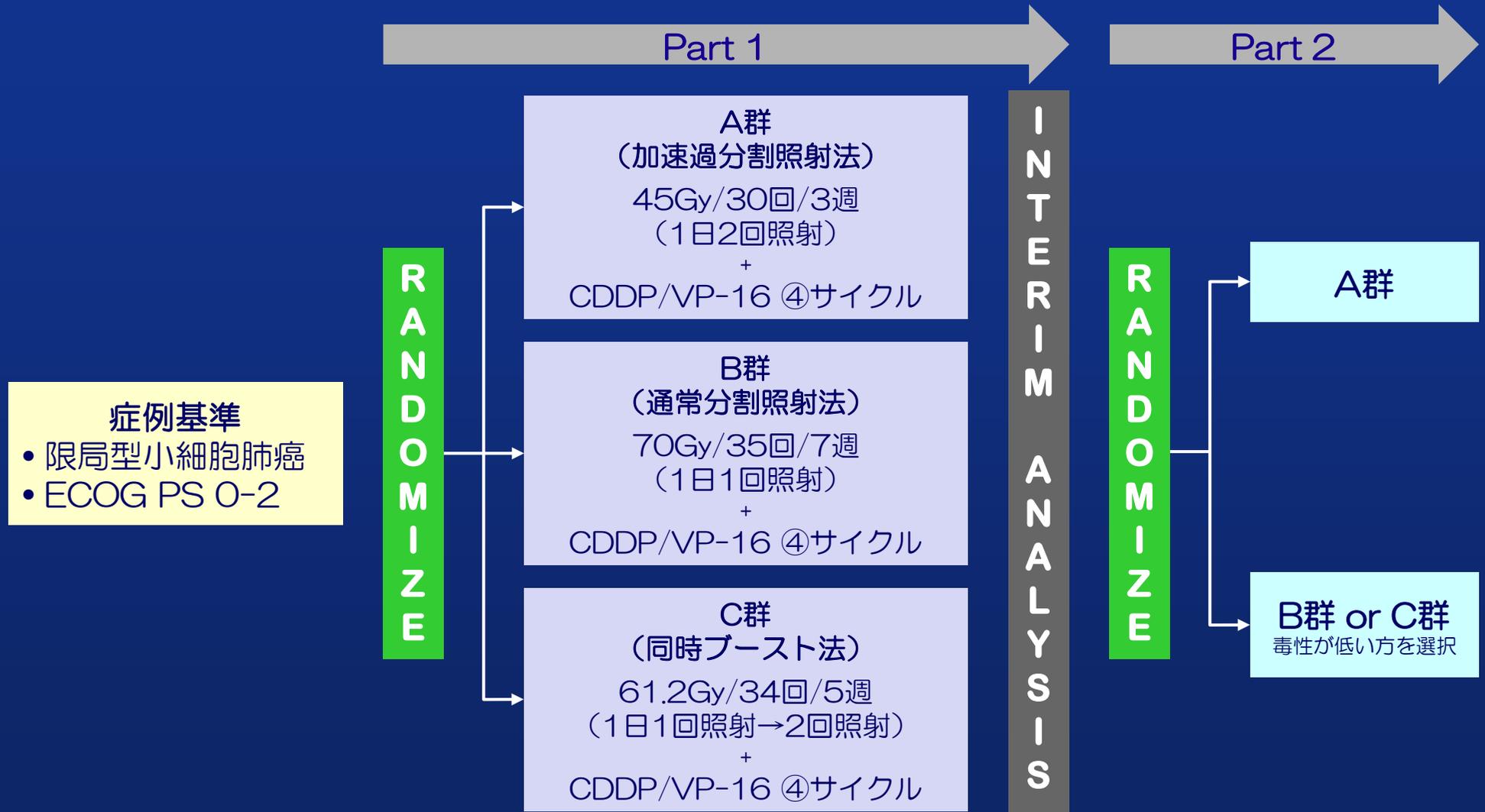
25Gy/10回(2週), 30Gy/15回(3週)

# 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
	<b>当院 (2013)</b>	<b>8</b>	<b>2007-2010</b>	<b>50%</b>	<b>100%</b>	<b>38%</b>		<b>24M</b>

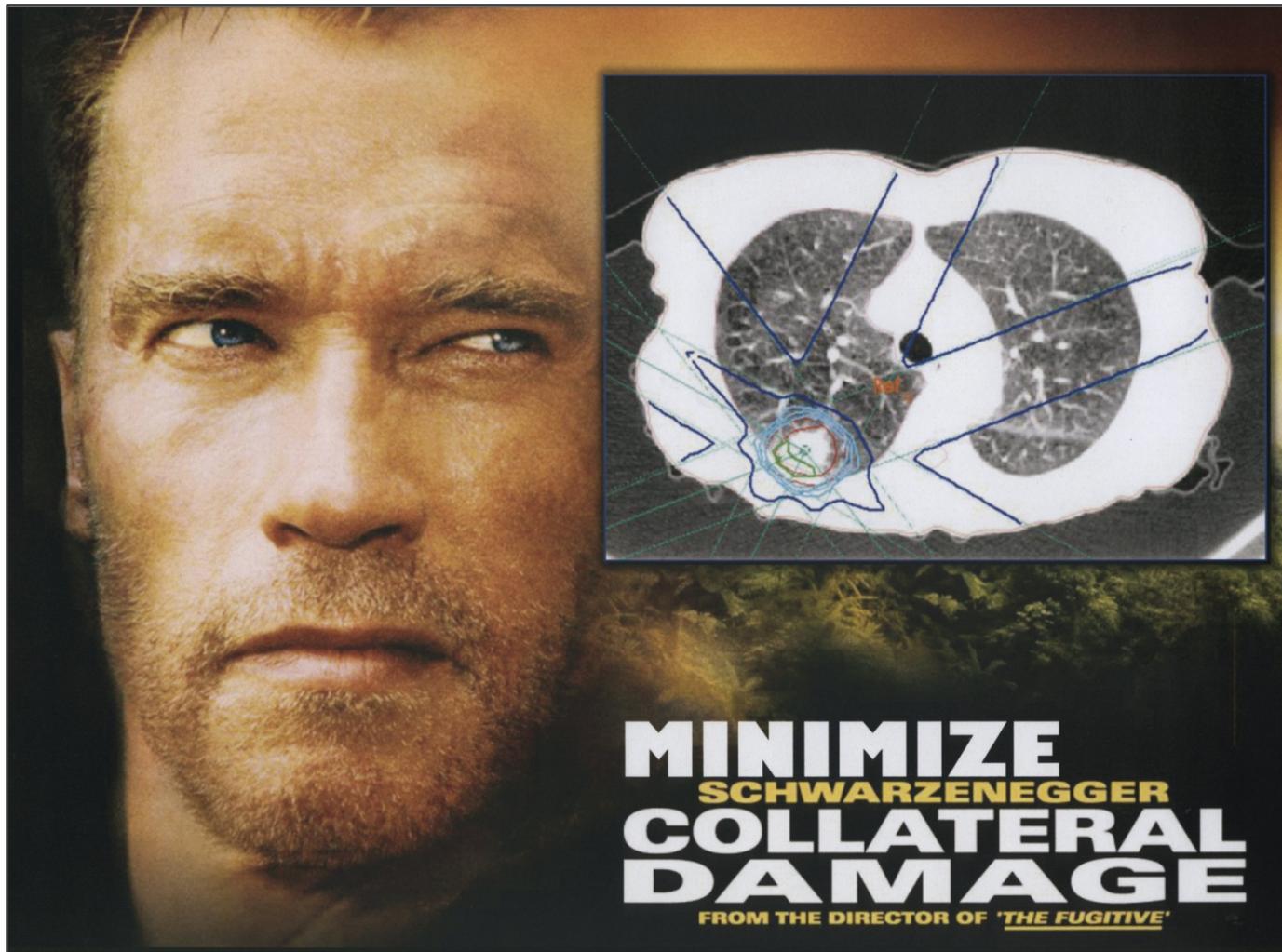
# RTOG 0538, CALGB 30610

(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

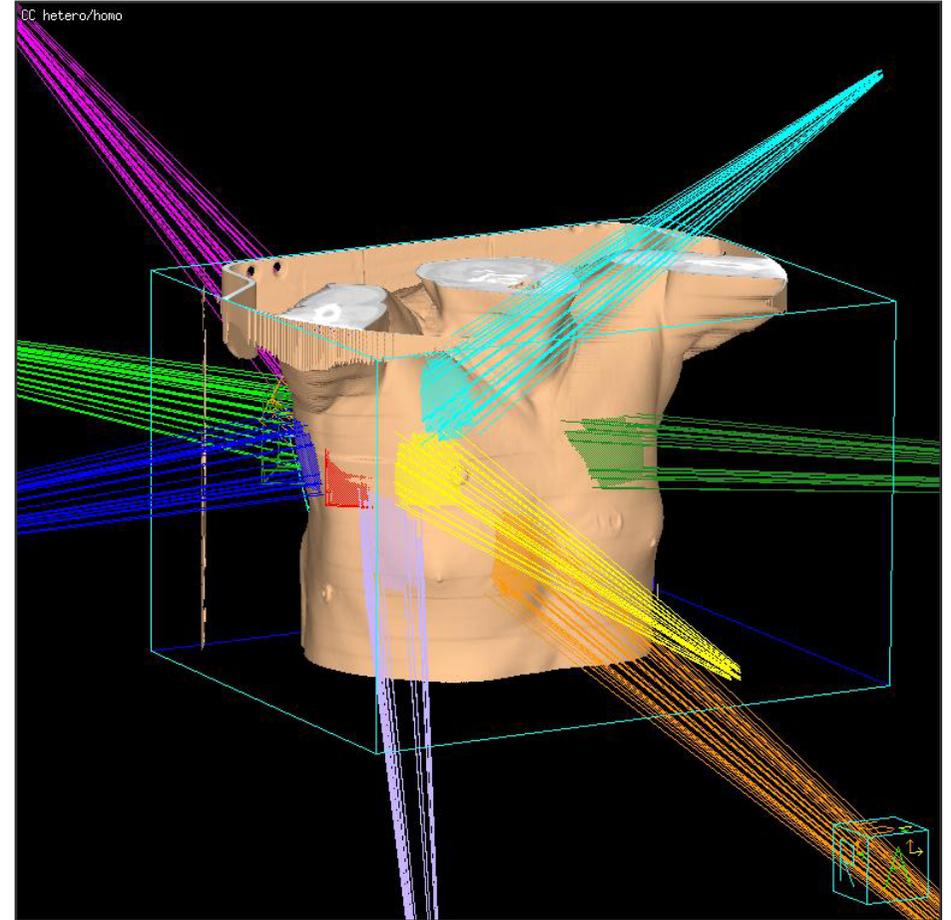
- 放射線治療が効くとはいうものの、45Gy/30回/3週での局所再発率は20-40%と決して低くない
- 45Gyまでは安全に照射できるという報告は、2次元照射が主流であった時代の話
- 3次元照射が可能な現在、安全に照射線量を増加可能であろう
  - » 局所制御率向上を目指して2010.11月から54Gyに線量増加しました



早期非小細胞肺癌に対する定位照射

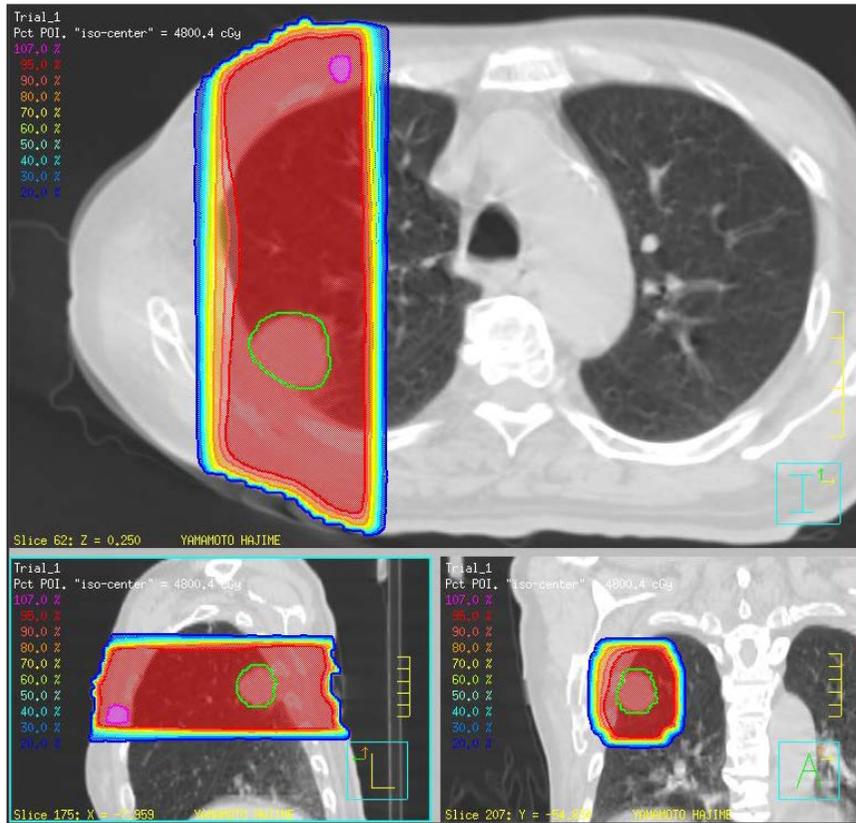
# 定位照射とは？

- 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



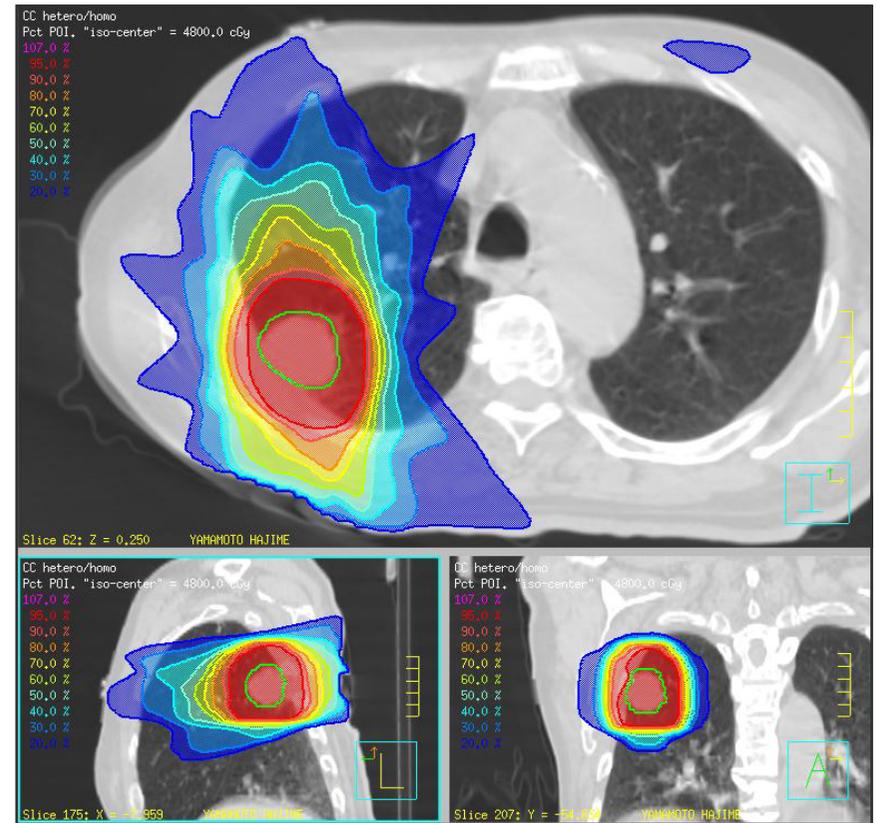
# 早期非小細胞肺癌の放射線治療

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

# 臨床病期期非小細胞肺癌の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) (IB期: 107例)	(IA期: 64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

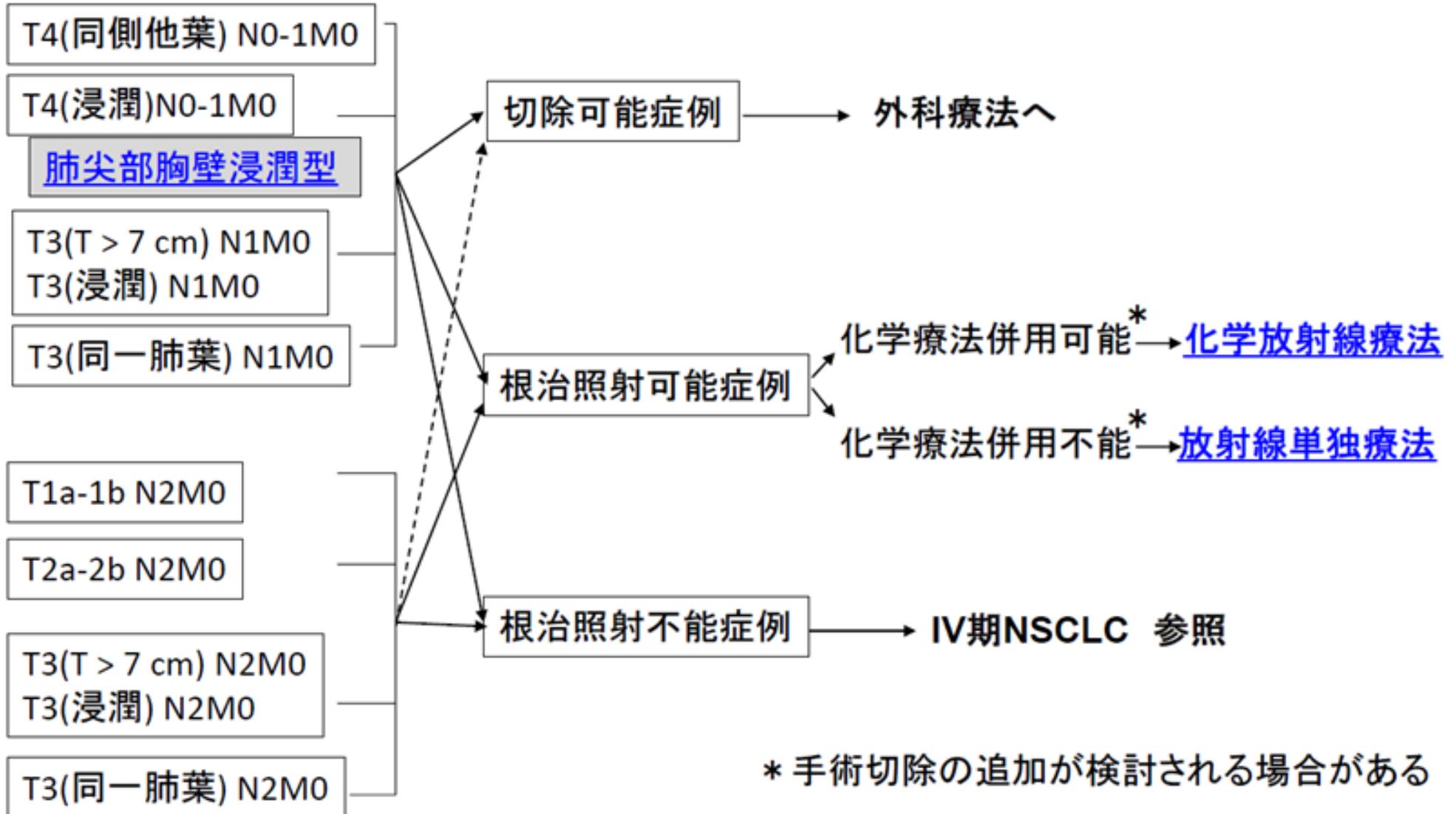


局所進行非小細胞肺癌に対する放射線治療

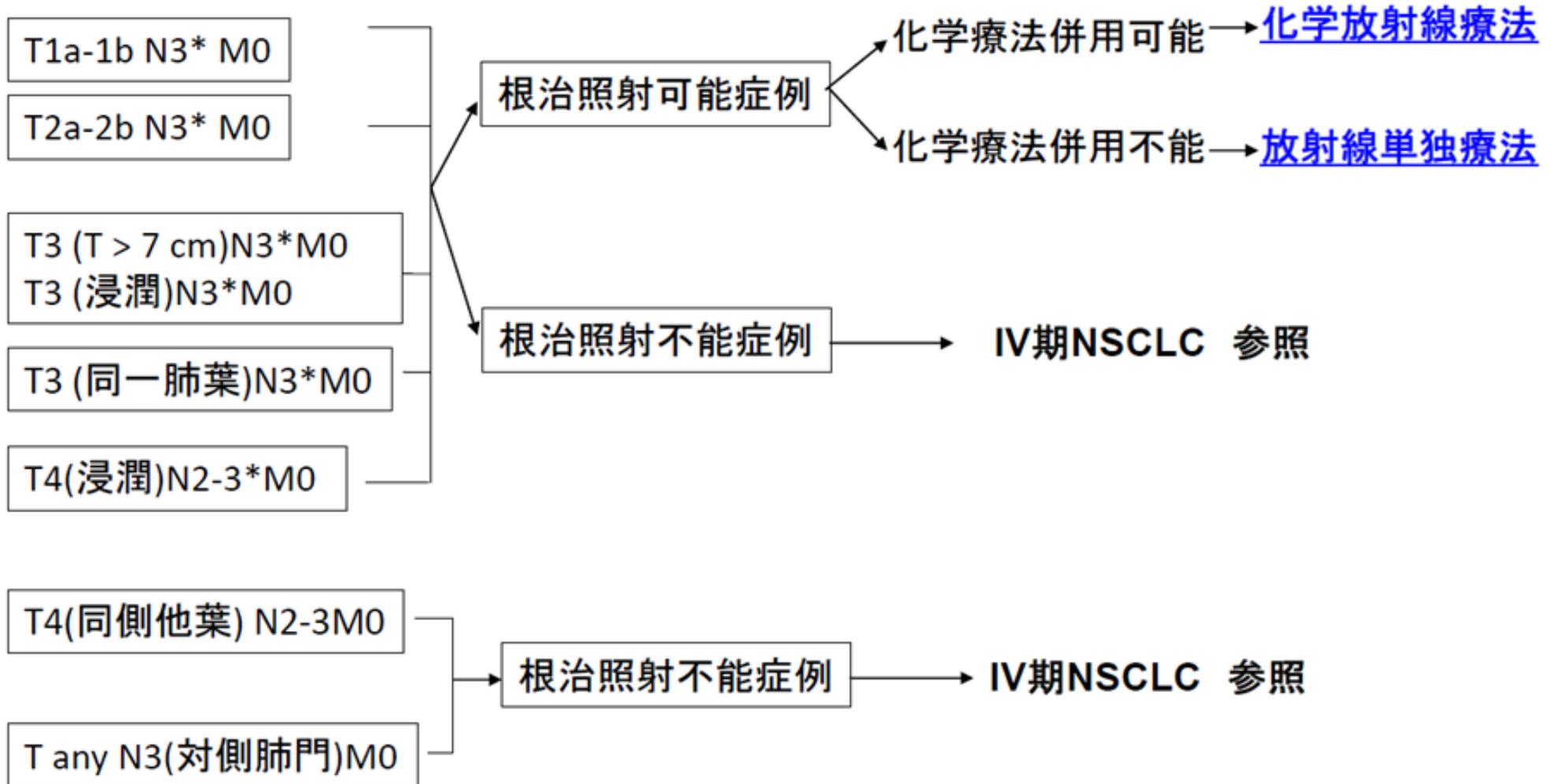
# 切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌に対する標準的治療の変遷とその治療成績

- 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

# ⅢA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

## 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/m<sup>2</sup>, day1, 8, 15, 22, 29, 36

→ CBDCA(AUC=5), day1 2コース

PAC 200mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, day1, 8, 29, 36

DTX 40mg/m<sup>2</sup>, 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~

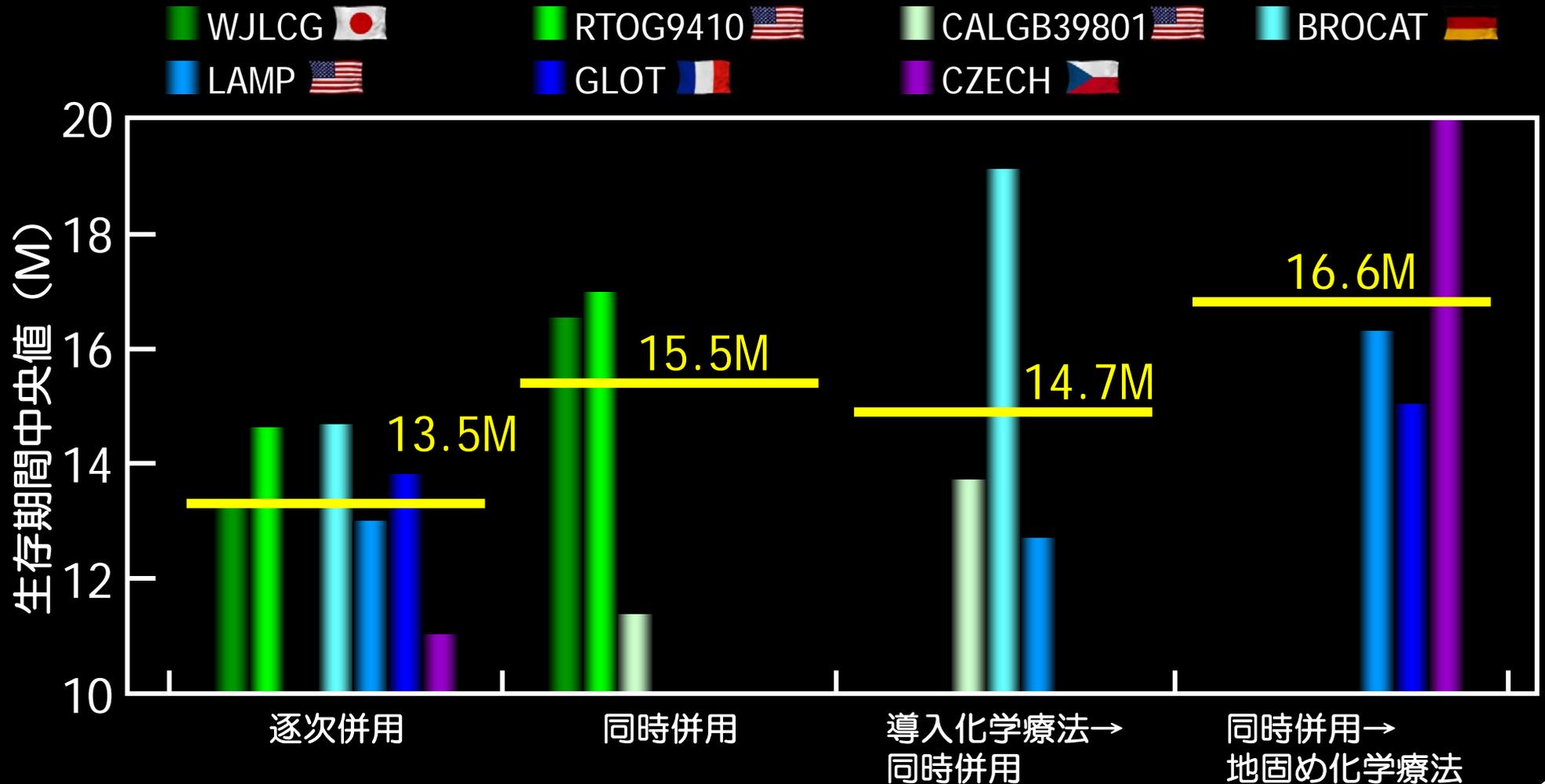
#### 化学療法

CDDP 80mg/m<sup>2</sup>, day1 4コース

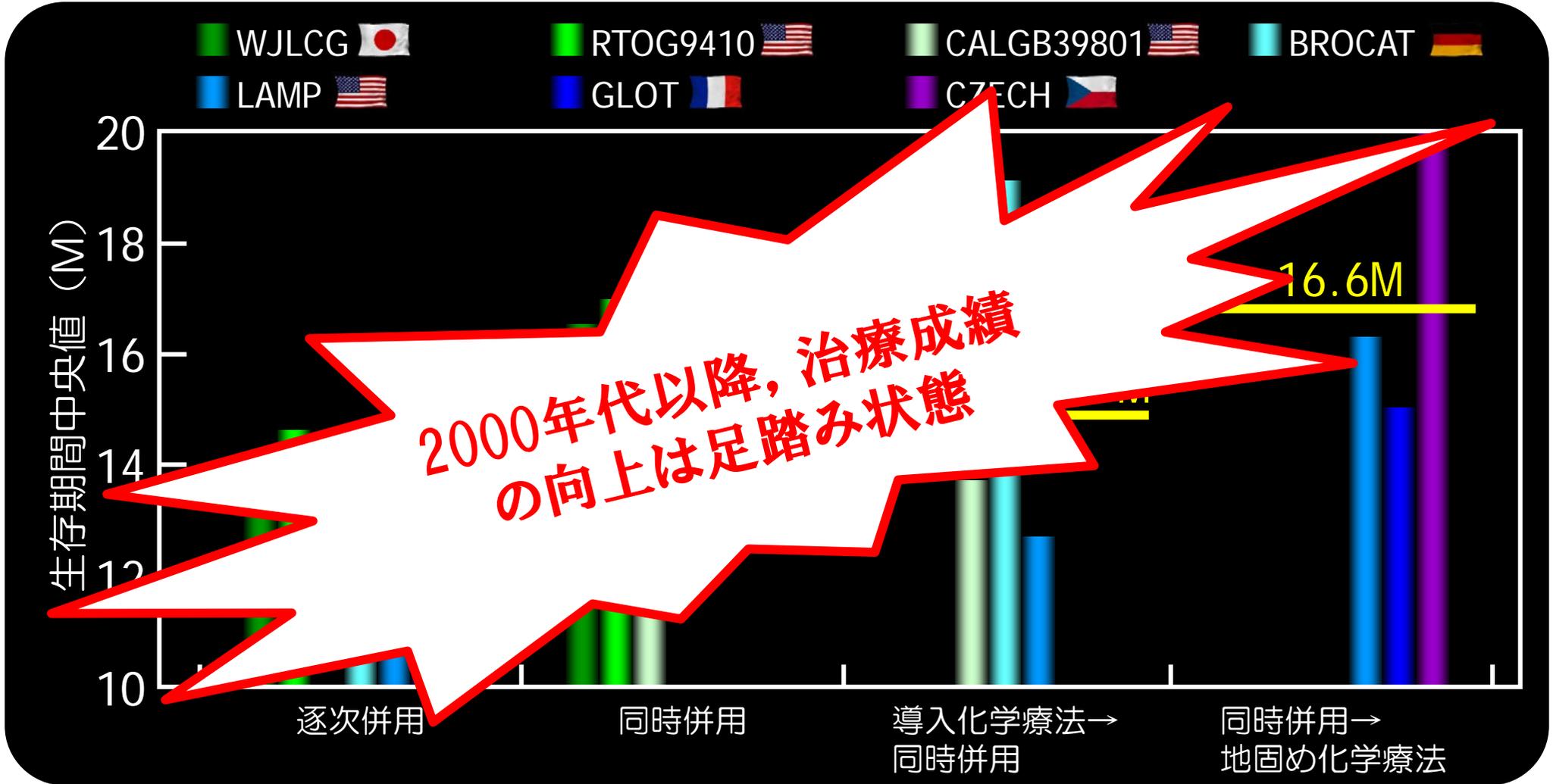
VNR 25mg/m<sup>2</sup>, day1, 8, 15, 28 1, 4コース目

12.5mg/m<sup>2</sup>, 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



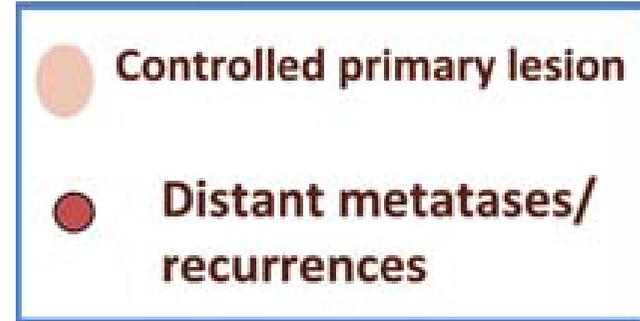
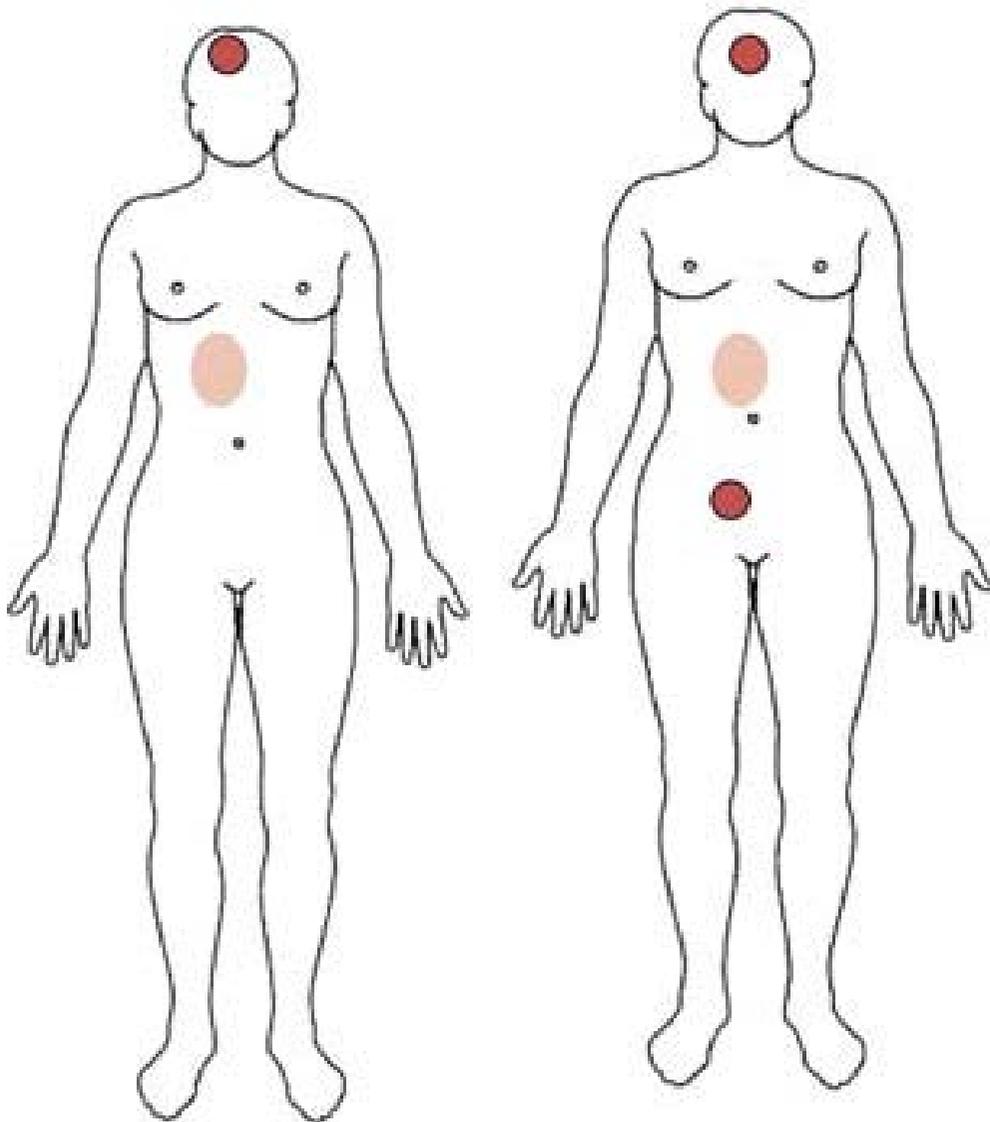
# 放射線治療と化学療法の併用様式による 中間生存期間の比較



# 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

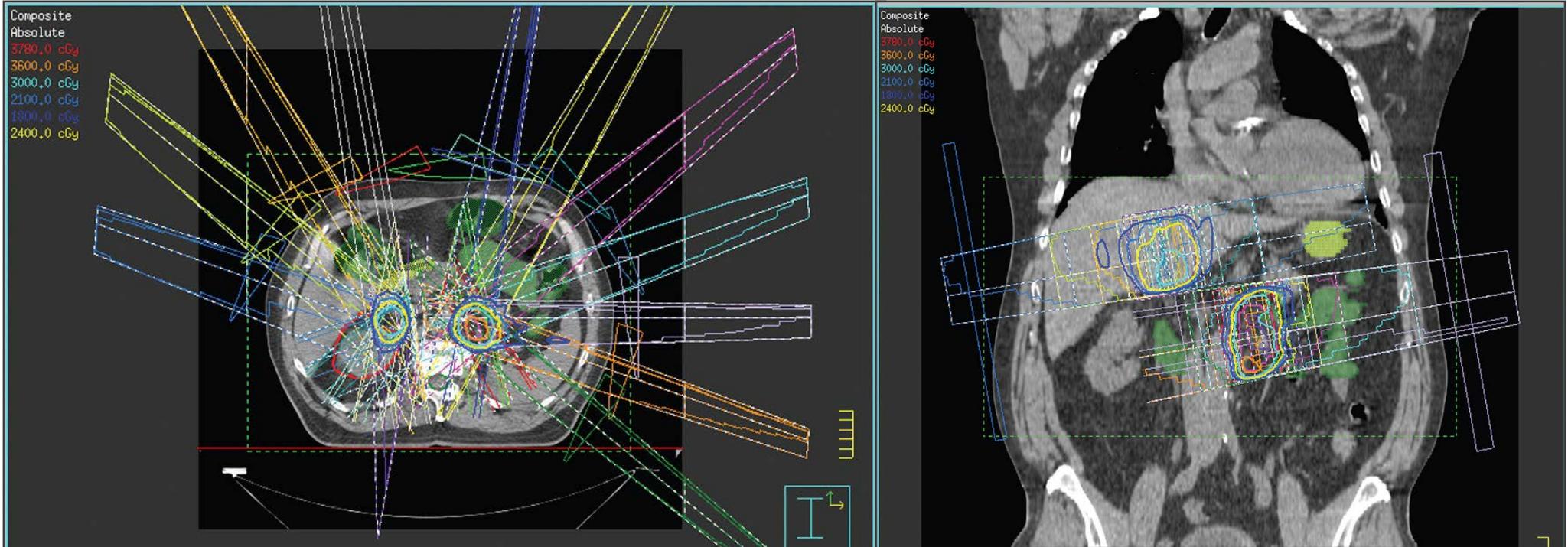
	Study	化学療法	分子標的薬	放射線 治療	G3-4 有害事象		MST	2y-OS
					食道炎	好中球減少		
	Univ. of Chicago	CDDP/VP-16 CBDCA/PTX	<b>Erlotinib</b>	66Gy	19% 40%	50% 20%	11M 15M	-
	MDACC	CBDCA/PTX	<b>Erlotinib</b>	63Gy	-	-	26M	-
	CALGB 30106	CBDCA/PTX	<b>Gefitinib</b>	66Gy	31%	38%	13M	-
	Univ. of North Carolina	CBDCA/PTX	<b>Gefitinib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

# Oligo-recurrence



- 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

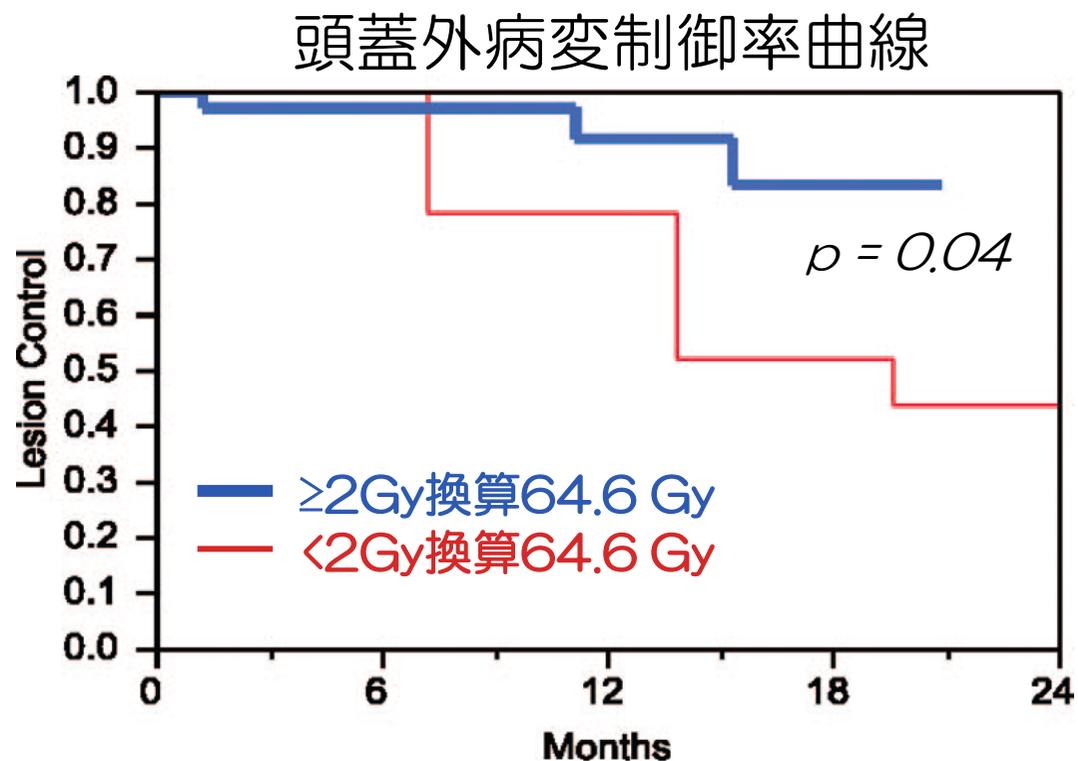


*Salama JK, et al. J Clin Oncol 2013;31: 1029-1038*

- 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 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 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

- 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



- 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



# 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

# 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年度放射線治療科業績  
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>