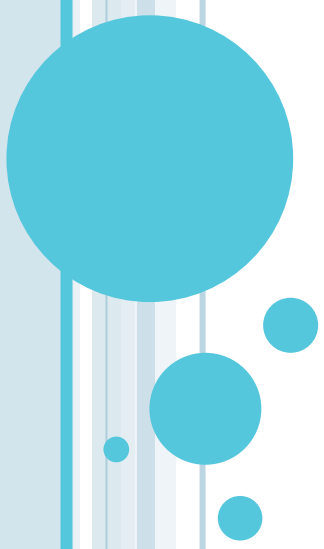


第71回医療者がん研修会
「知っておくべき肺がん治療」
2017年7月20日（木）



肺がんの 放射線治療

広島市民病院 放射線治療科
松浦寛司

肺がん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

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
 - 生存期間中央値：12ヵ月程度
 - 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：OD）
 - 生存期間中央値：18ヵ月程度
 - 5年生存率：15%程度
- 1990年代以降：**同時併用化学放射線療法（1日2回照射：BD）**
 - 生存期間中央値：24ヵ月程度
 - 5年生存率：20-25%程度

20年ぐらい標準治療として用いられている

小細胞肺癌Ⅱ-Ⅲ期：PS 0-2の治療

1-3. Ⅱ-Ⅲ期：PS 0-2

推 奨

- a. 臨床病期Ⅱ-Ⅲ期の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)

現時点での標準（的）治療方法

レジメン：限局型小細胞肺癌

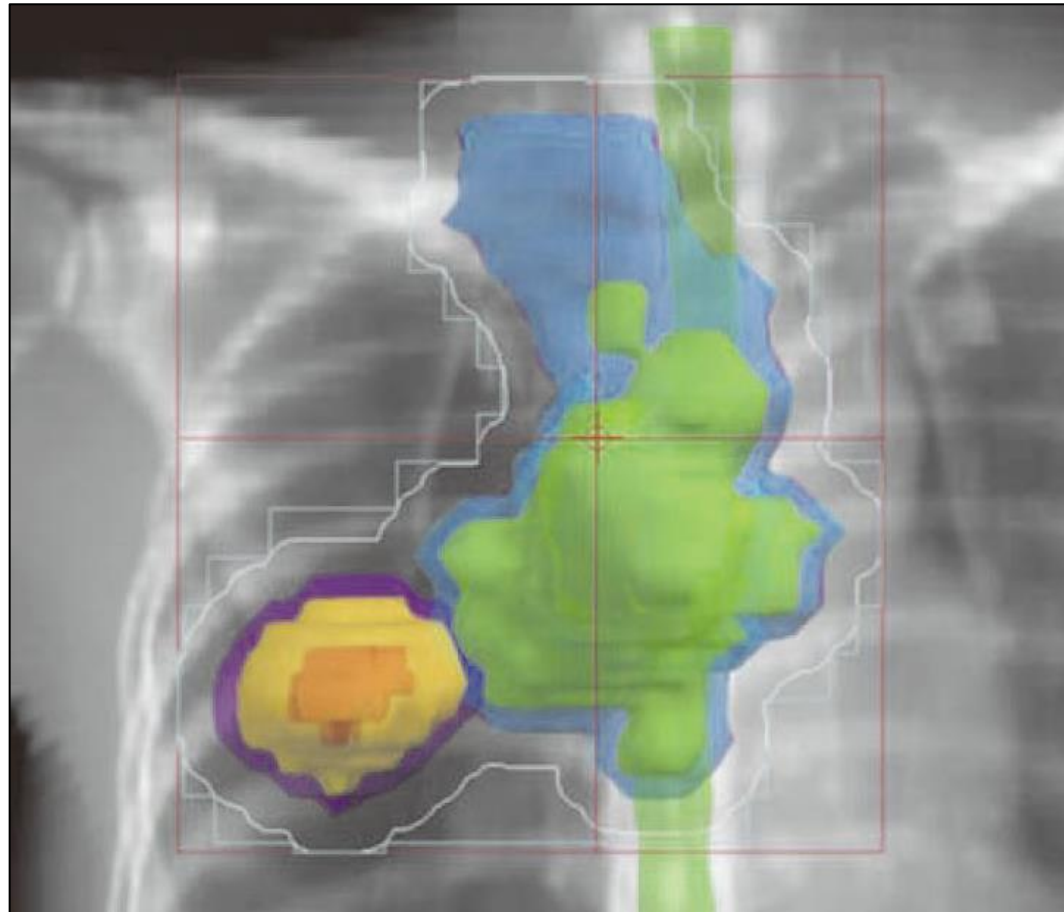
胸部放射線治療	加速過分割照射法 1日2回, 45 Gy/30回	3週
化学療法	CDDP 80 mg/m ² , on day 1	3-4週毎 (放射線治療施行中は4週毎)
	ETP 100 mg/m ² , on day 1, 2, 3	

- ※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50～60 Gy/25～30回（5～6週）を推奨
- “1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, 45 Gy/30回/3週を採用しているため、推奨グレードをBとした。” と記載されているが、至適な分割方法、照射線量についてはいまだ明確ではないのが現状・・・

限局型小細胞肺癌の 根治的放射線治療の照射野

図1 LD-SCLC の照射野の一例

原発巣が小さく、縦隔リンパ節が連続して腫大し、上大静脈症候群を呈していたLD-SCLCとして典型的な症例である。R#2リンパ節転移がR#1との境界領域まで上位にみられたため、右鎖骨上窩領域を予防領域に含めた。UICC-TNM 7版では、縦隔リンパ節の左右の境界は気管左側壁に設定されたため、右側縦隔リンパ節領域が広がった〔CTV primary=GTV primary+10mm, CTV lymph node=GTV lymph node (R#2, R#3, R#4, #7, R#10)+5mm+EN (R#1, L#4), PTV initial=(CTV primary+CTV lymph node)+5mm, PTV boost=(GTV primary+GTV lymph node)+5mm〕。



予防的リンパ節領域照射
ENI: Elective Nodal Irradiation

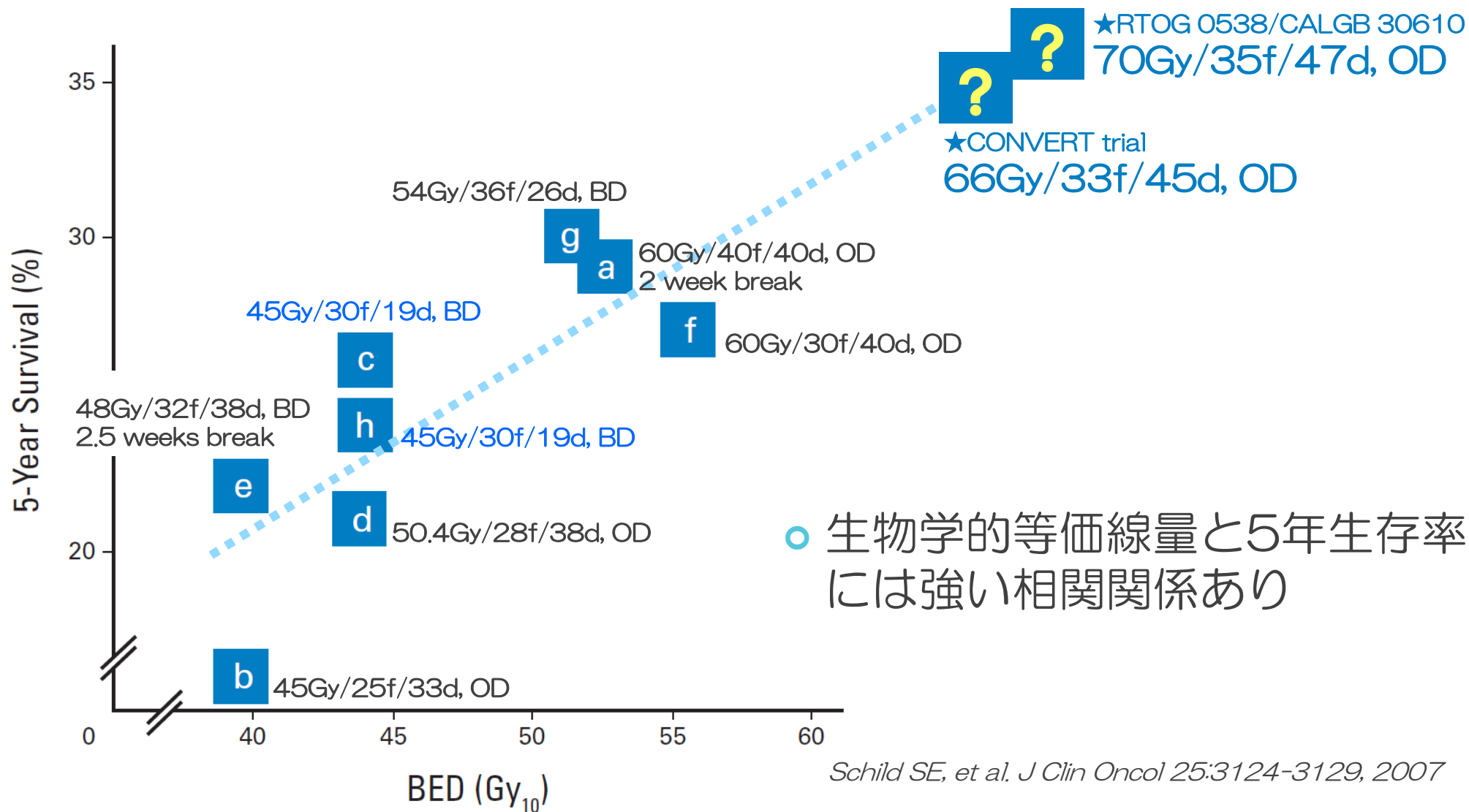
限局型小細胞肺癌に対する 45Gy/30回/3週間の治療成績

	報告者 (報告年)	総線量	粗生存率			生存期間 中央値	無増悪生存率			無増悪 生存期間 中央値
			2年	3年	5年		2年	3年	5年	
第3 相 比 較 臨 床 試 験	Turrisi (1999)	45Gy	47%	-	26%	23M	29%	-	-	-
	Takada (2002)	45Gy	54%	30%	24%	27M	-	-	-	-
	Kubota (2014)	45Gy	-	53%	36%	38M	-	32%	30%	13M
実地 臨 床 デ ー タ	永田* (2008)	45Gy	44- 60%	-	-	22- 27M	-	-	-	-

【標準的な治療成績】
生存期間中央値：20～30M
2年粗生存率：45～55%
5年粗生存率：25～35%

*通常分割照射例含む5施設の集計

胸部放射線治療における 生物学的等価線量と5年生存率の相関



線量増加の有用性を検討する 第3相ランダム化試験

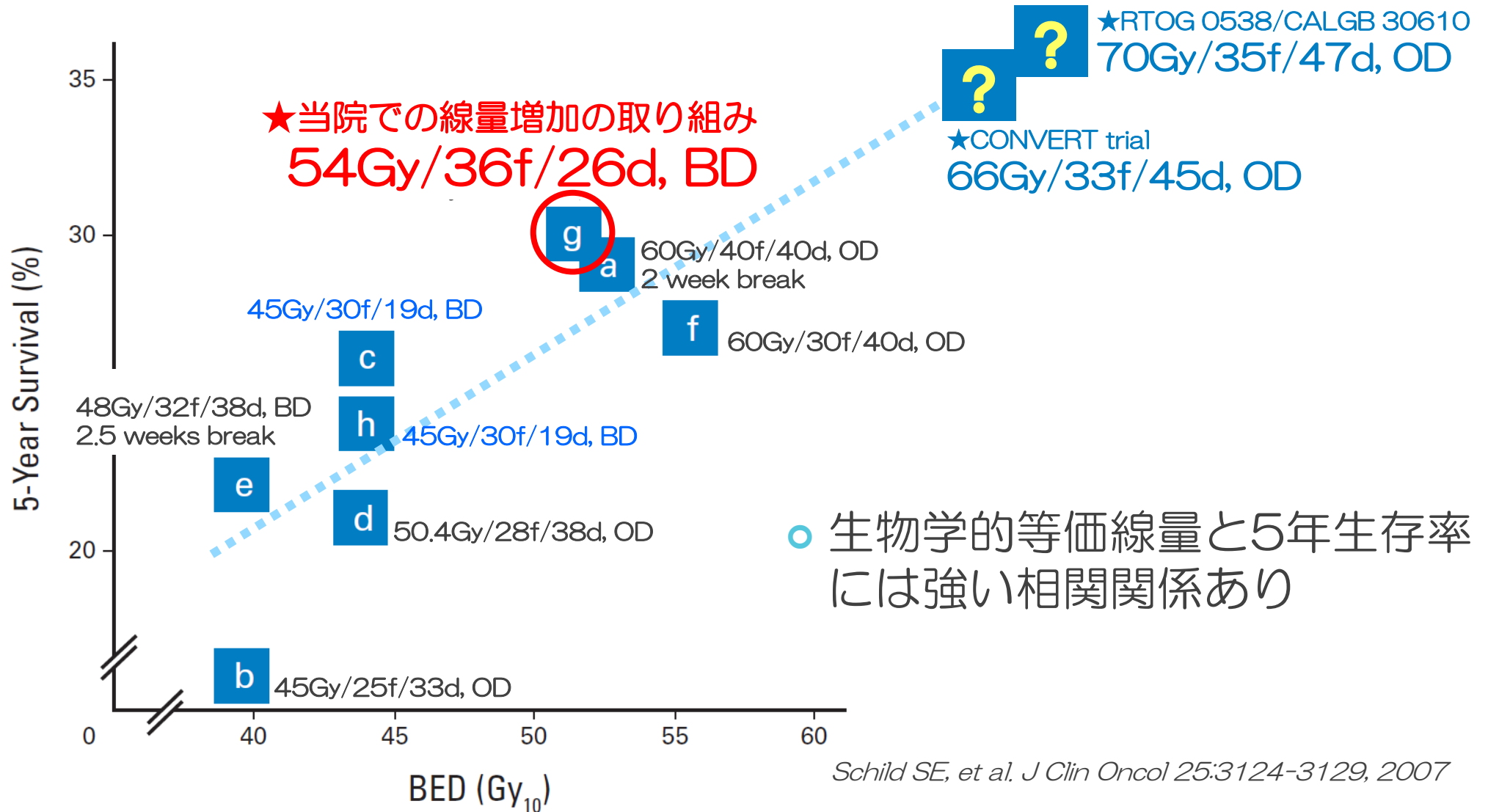
○ CONVERT trial ()

- ENIなし
- 45Gy/30回/3週 (BD) vs 66Gy/33回/6.5週 (OD)
- 生存期間中央値：30M vs 25M
- 3年生存率：43% vs 39%
- 無増悪生存期間中央値：15M vs 14M
- ODで生存率改善，毒性増加は認められなかった
 - いずれも実臨床において標準治療として支持される
- BDは1日2回なので不便ではあるが，短期間で照射終了

線量増加の有用性を検討する 第3相ランダム化試験

- RTOG 0538/CALGB 30610 ()
 - ENIなし
 - 45Gy/30回/3週 (BD) vs 70Gy/33回/7週 (OD)
 - 現在, 進行中

胸部放射線治療における 生物学的等価線量と5年生存率の相関



当院での線量増加の試み

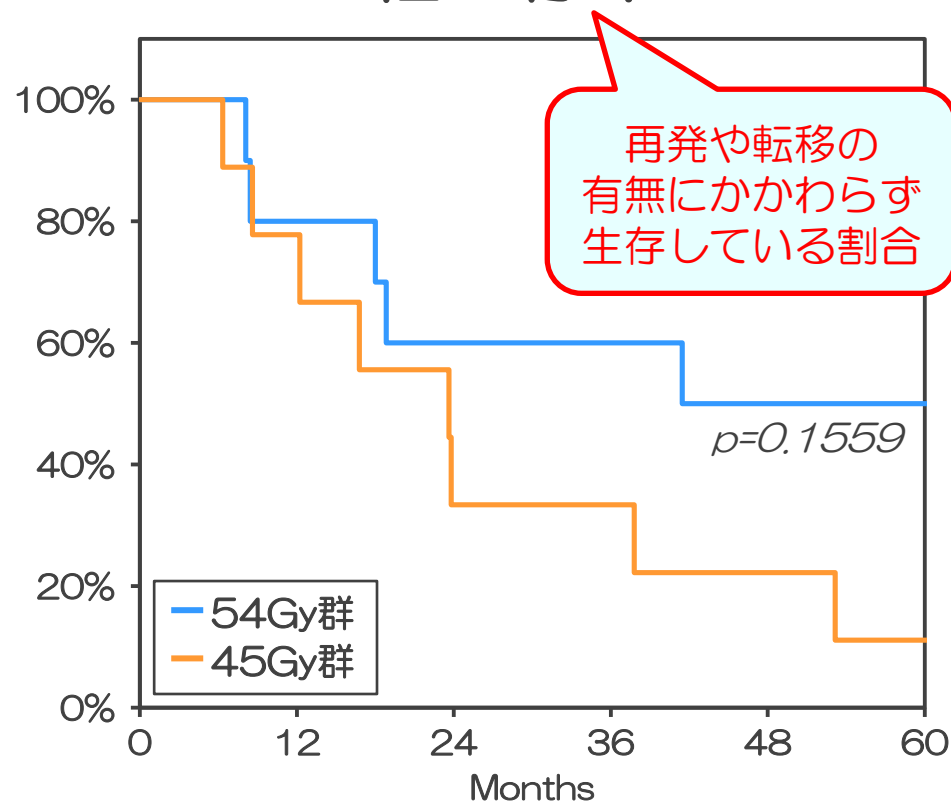
- 当院では、限局型小細胞肺癌の放射線治療成績向上を目指し、2011年より照射線量を45Gyから54Gyに増加して化学療法同時併用加速過分割照射を行っています（院内IRB承認済）
- 2006～2010年に45Gy/30回で治療された9例と2011～2012年に54Gy/36回で治療された10例を比較してみると・・・○

本年9月の第59回米国放射線腫瘍学会年次総会にて発表します

広島市民病院における治療成績の比較

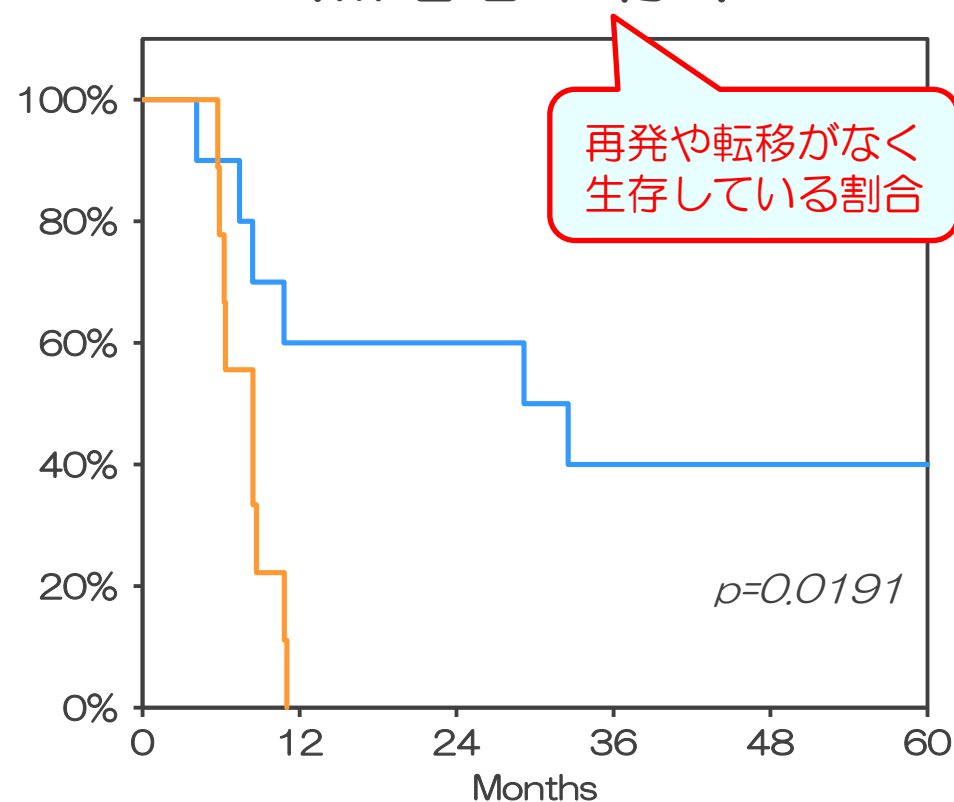
45Gy群 vs 54Gy群

粗生存率



生存期間中央値：41M
生存期間中央値：24M

無増悪生存率



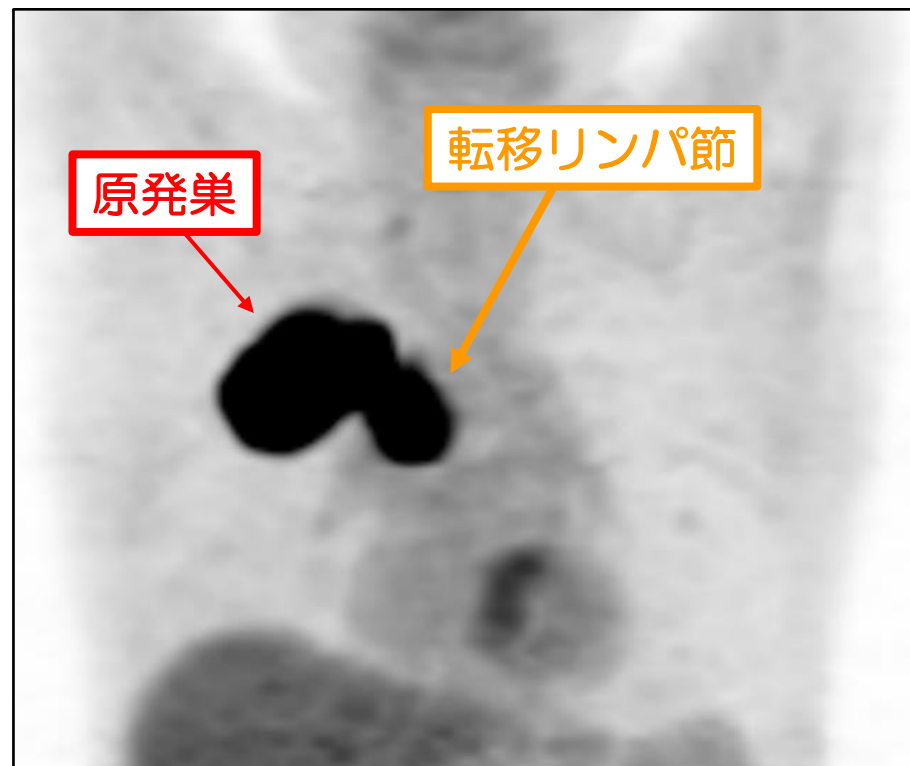
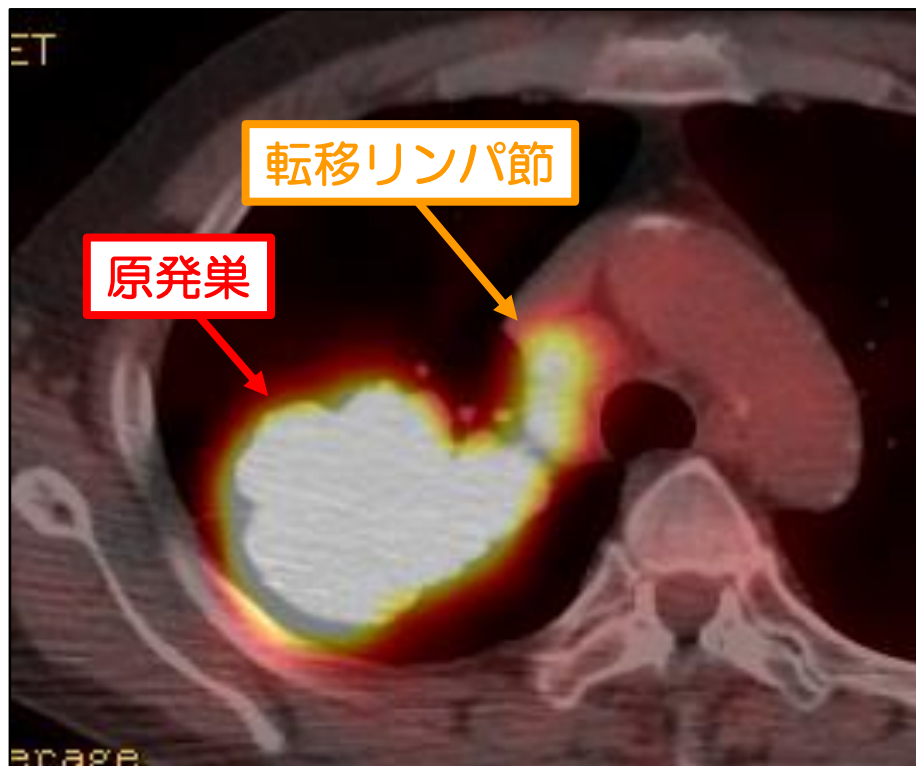
無増悪生存期間中央値：29M
無増悪生存期間中央値：8M

限局型小細胞肺癌に対する 45Gy/30回/3週間の治療成績

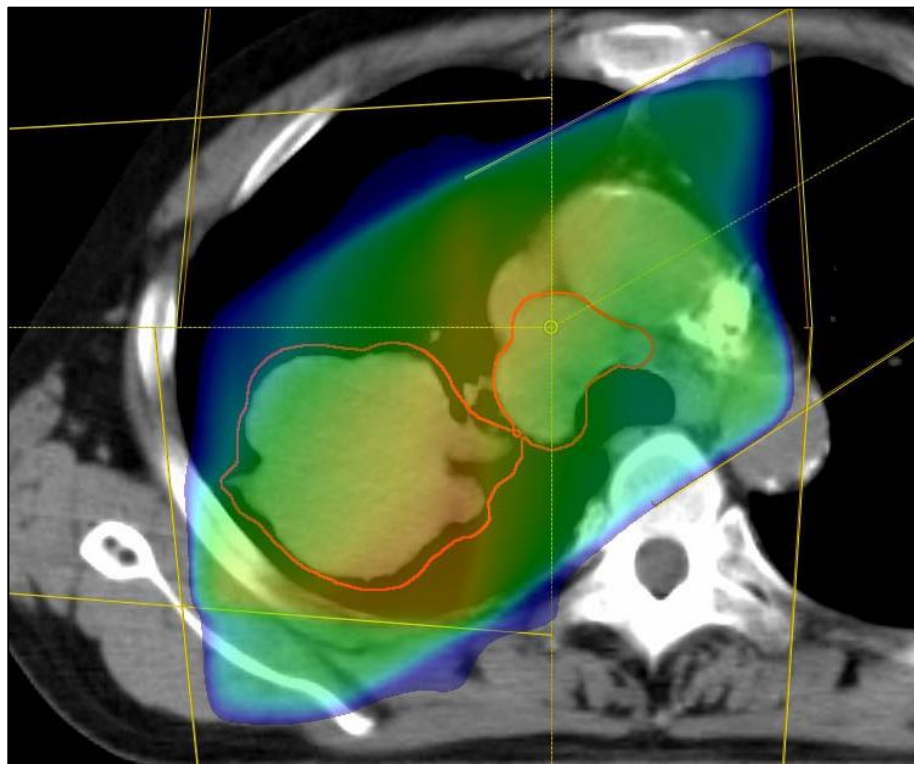
	報告者 (報告年)	総線量	粗生存率			生存期間 中央値	無増悪生存率			無増悪 生存期間 中央値
			2年	3年	5年		2年	3年	5年	
第3 相比較 臨床試験	Turrisi (1999)	45Gy	47%	-	26%	23M	29%	-	-	-
	Takada (2002)	45Gy	54%	30%	24%	27M	-	-	-	-
	Kubota (2014)	45Gy	-	53%	36%	38M	-	32%	30%	13M
	Faivre-Finn (2016)	45Gy	56%	43%	34%	30M	-	-	-	15M
実地 臨床デ ータ	永田* (2008)	45Gy	44- 60%	-	-	22- 27M	-	-	-	-
	Matsuura (2017)	45Gy	33%	22%	11%	24M	0%	0%	0%	8M
	Matsuura (2017)	54Gy	60%	60%	50%	41M	60%	40%	40%	29M

*通常分割照射例含む5施設の集計

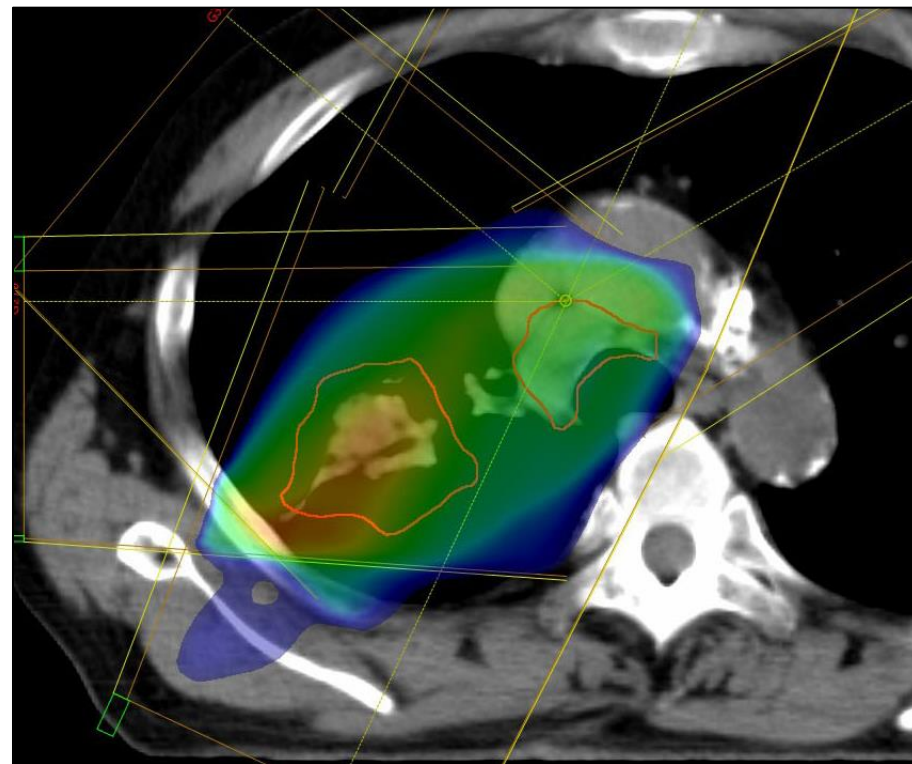
＜症例提示＞ 限局型小細胞肺癌（T3N2M0）



＜症例提示＞ 限局型小細胞肺癌（T3N2M0）



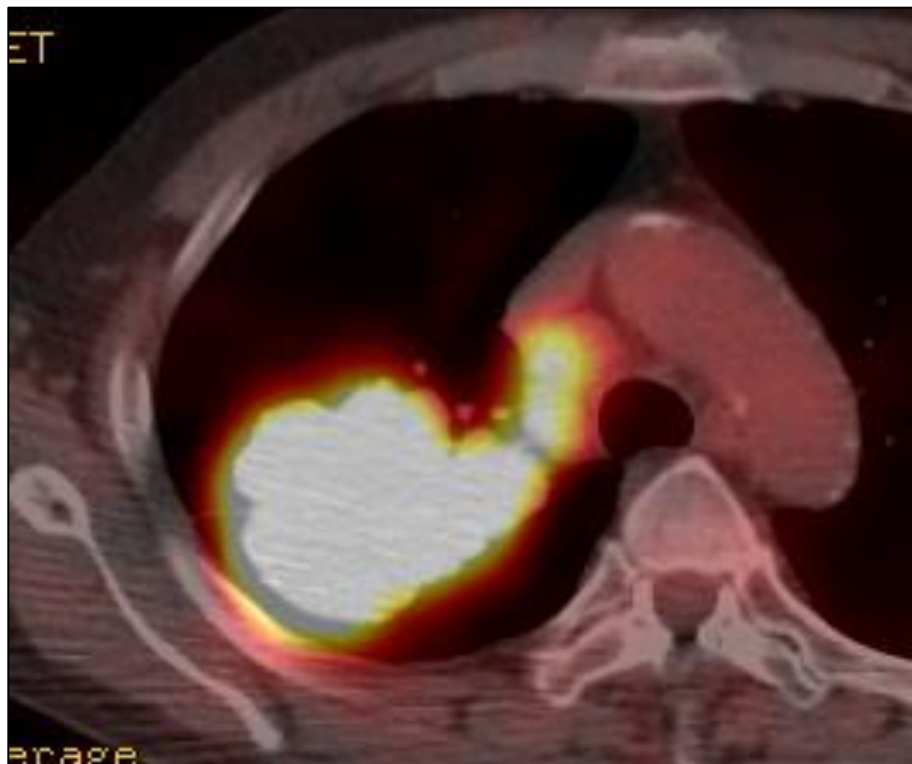
予防的リンパ領域を含めた照射：36Gy



肉眼的腫瘍のみのブースト照射：18Gy

<症例提示>
限局型小細胞肺癌（T3N2M0）

放射線治療前



放射線治療後



なんということでしょう!!

がんは消えました
無再発にて5年経過

線量増加に伴う医療費の比較

加速過分割照射 vs 通常分割照射

TRT+PE④コース
を入院治療した場合

加速過分割照射
54Gy/36回/3.6週

通常分割照射
66Gy/33回/6.6週

○ 総入院期間 ¹	47日	63日
○ 入院費 ²	¥1,243,140	¥1,621,940
○ 放射線治療費	¥785,300	¥818,300
• 放射線治療管理料	¥80,000	¥80,000
• 放射線治療専任加算	¥3,300	¥3,300
• 放射線治療1回目	¥324,000	¥594,000
• 放射線治療2回目	¥324,000	¥0
• IGRT加算	¥54,000	¥99,000
○ 合 計	¥2,028,440	¥2,398,240

¹化学放射線療法期間+14日，化学療法3および4コース目入院期間は4日と仮定し計算

²広島市民病院でのDPCによる入院基本料のみで算出

肺がん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・・・

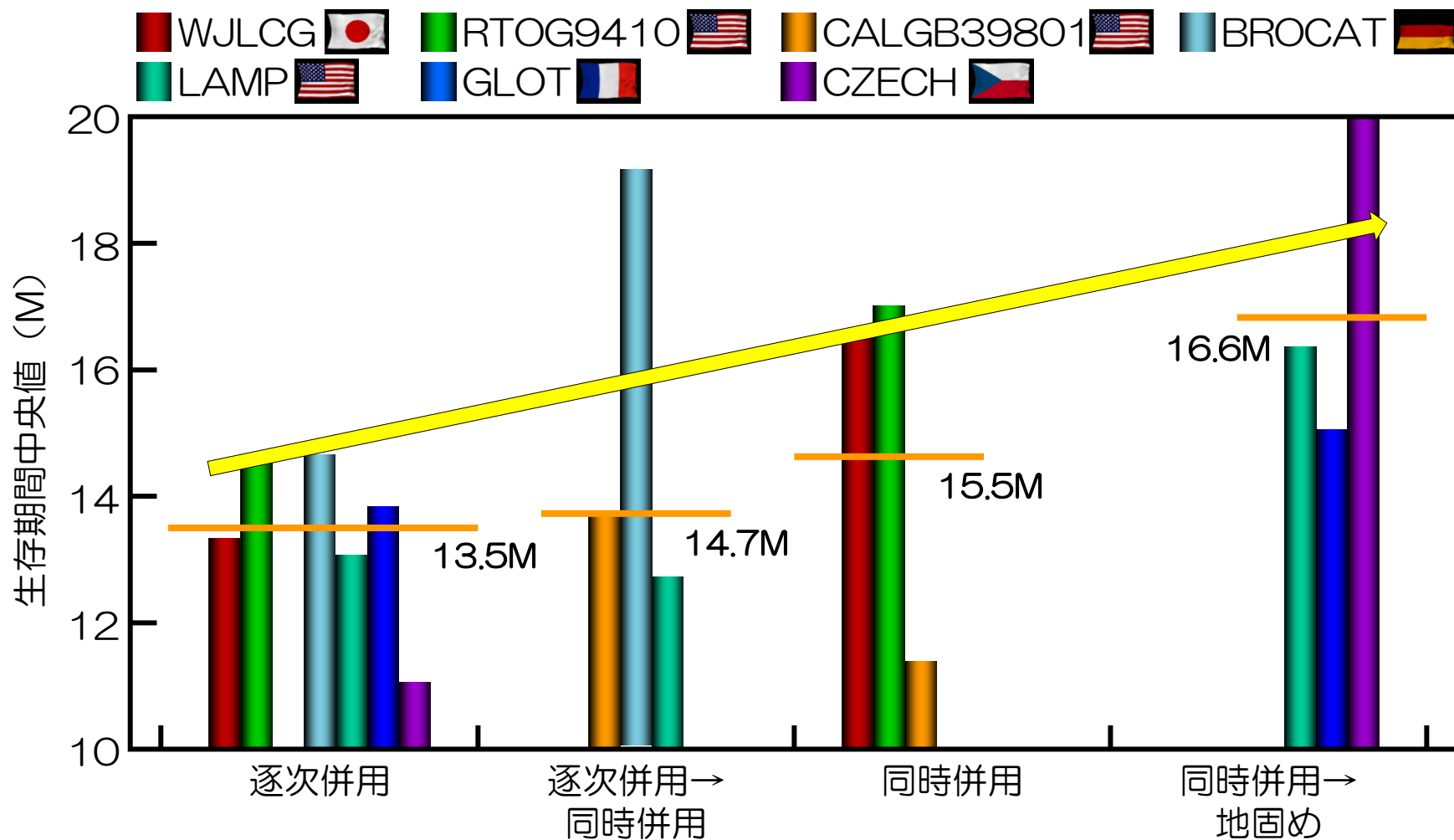
- I 期症例に対する定位照射（ピンポイント照射）
- 局所進行症例に対する同時併用化学放射線療法

切除不能局所進行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
 - 生存期間中央値：10ヵ月程度
 - 5年生存率：10%程度
- 1980年代：先行化学療法→**放射線治療**
 - 生存期間中央値：13-14ヵ月程度
 - 5年生存率：15%程度
- 1990年代以降：**同時併用化学放射線療法**
 - 生存期間中央値：16-22ヵ月程度
 - 5年生存率：20-25%程度

しかし、2000年以降は治療成績の向上は頭打ち

放射線治療と化学療法の併用様式による 生存期間中央値の比較



Ⅲ期非小細胞肺癌：切除不能例の治療

推 奨

a. 化学療法と根治的胸部放射線治療の併用療法が可能な局所進行非小細胞肺癌患者にはプラチナを含む化学放射線療法を行うよう勧められる。

(グレードA)

b. 全身状態が良好（PS 0-1）な患者に，化学放射線療法を行うよう勧められる。

(グレードA)

c. 高齢者でも全身状態が良好であれば，化学放射線療法は選択肢の1つとして勧められる。

(グレードB)

d. 化学療法と放射線療法の併用時期は同時併用を行うよう勧められる。

(グレードA)

e. プラチナ製剤を含む化学療法との同時併用療法を行うよう勧められる。

(グレードA)

Ⅲ期非小細胞肺癌：切除不能例の治療

- | |
|---|
| f. 化学放射線同時併用後に薬剤を変更し地固め化学療法を行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。
(グレードC2) |
| g. 化学放射線療法後の維持療法としてEGFR-TKIの投与を行わないよう勧められる。
(グレードD) |
| h. 化学療法併用時の通常分割照射法（1日1回1.8～2 Gy週5回法）では、60 Gyを最低合計線量とするよう勧められる。
(グレードA) |
| i. 74 Gyの高線量照射は行わないよう勧められる。
(グレードD) |
| j. 放射線治療は休止期間をおかずに継続して行うよう勧められる。
(グレードB) |

現時点での標準（的）治療方法

レジメン：切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌の同時併用

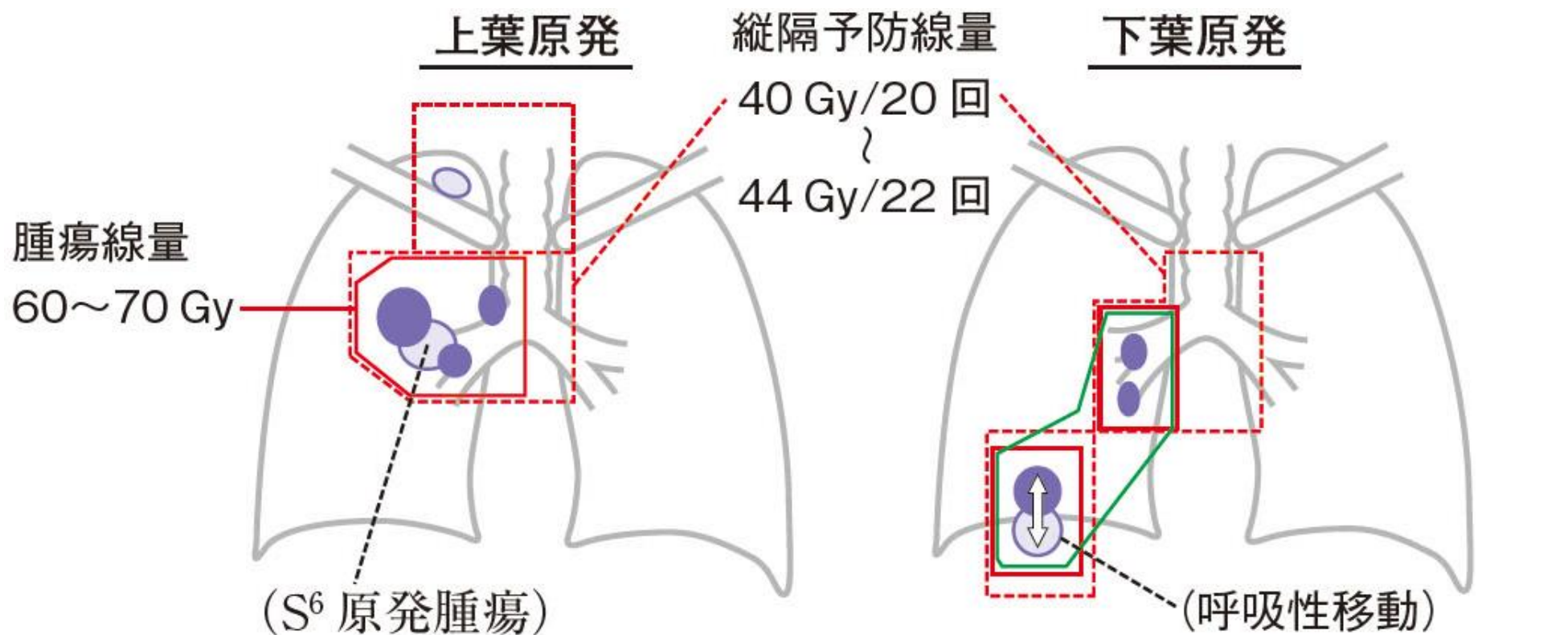
CP療法	胸部放射線治療	60 Gy/30回（6週）， day 1～	
	化学療法	CBDCA	（AUC=2）， day 1, 8, 15, 22, 29, 36
		PAC	40 mg/m ² , day 1, 8, 15, 22, 29, 36
		CBDCA	（AUC=5）， day 1 2コース
		⇒ PAC	200 mg/m ² , day 1 2コース
CD療法	胸部放射線治療	60 Gy/30回（6週）， day 1～	
	化学療法	CDDP	40 mg/m ² , day 1, 8, 29, 36
		DTX	40 mg/m ² , day 1, 8, 29, 36

⇒ 地固め療法は行わない

- 具体的な照射野や照射方法については言及されていない・・・

標準的

非小細胞肺癌の 根治的放射線治療の照射野



* : 最初の照射野, : 治療後半の縮小照射野

予防的リンパ節領域照射
ENI: Elective Nodal Irradiation

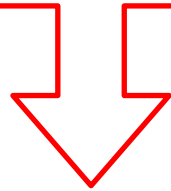
放射線治療計画ガイドライン2016年版より引用

肺癌診療ガイドライン2016年版に記載されている Ⅲ期非小細胞肺癌の照射野に関する解説

- 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、**予防的リンパ節領域**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。
 - ・ **照射野内制御が期待できる高線量照射が困難な根拠のないENIが標準的照射方法として未だに用いられているのが現状・・・**

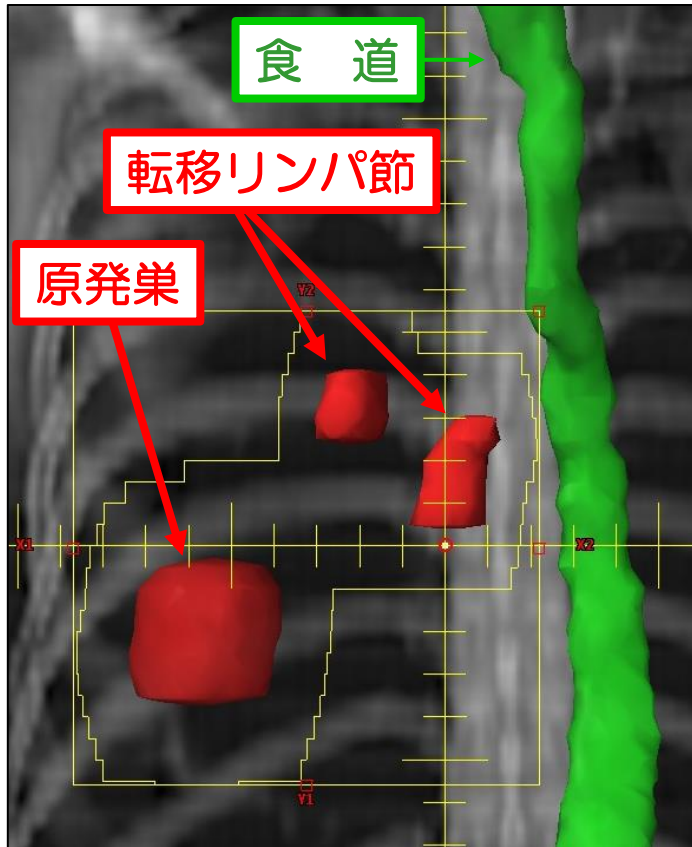
ENIの問題点

- ENIを用いた場合の照射野内再発率は40-50%
- 肉眼的病変のみを照射した場合の予防領域内リンパ節再発率は数%
- 転移リスクが低いリンパ節領域へのENIに力を入れるより、照射野内の治療強度を高めたほうが、治療成績が向上するのでは？



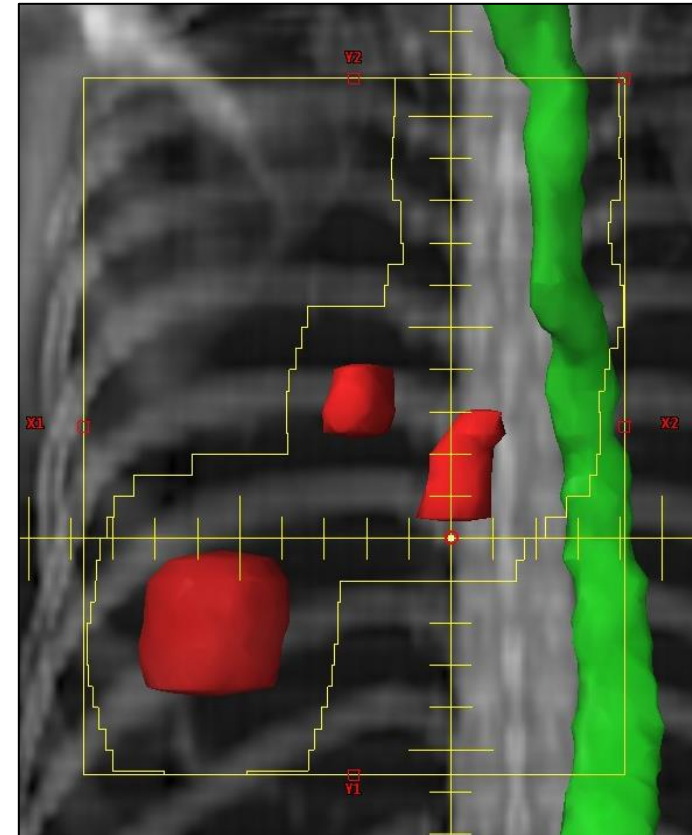
Involved Field Radiation Therapy
(IFRT)

照射野の比較



IFRT

食道は照射野から外れている



ENI

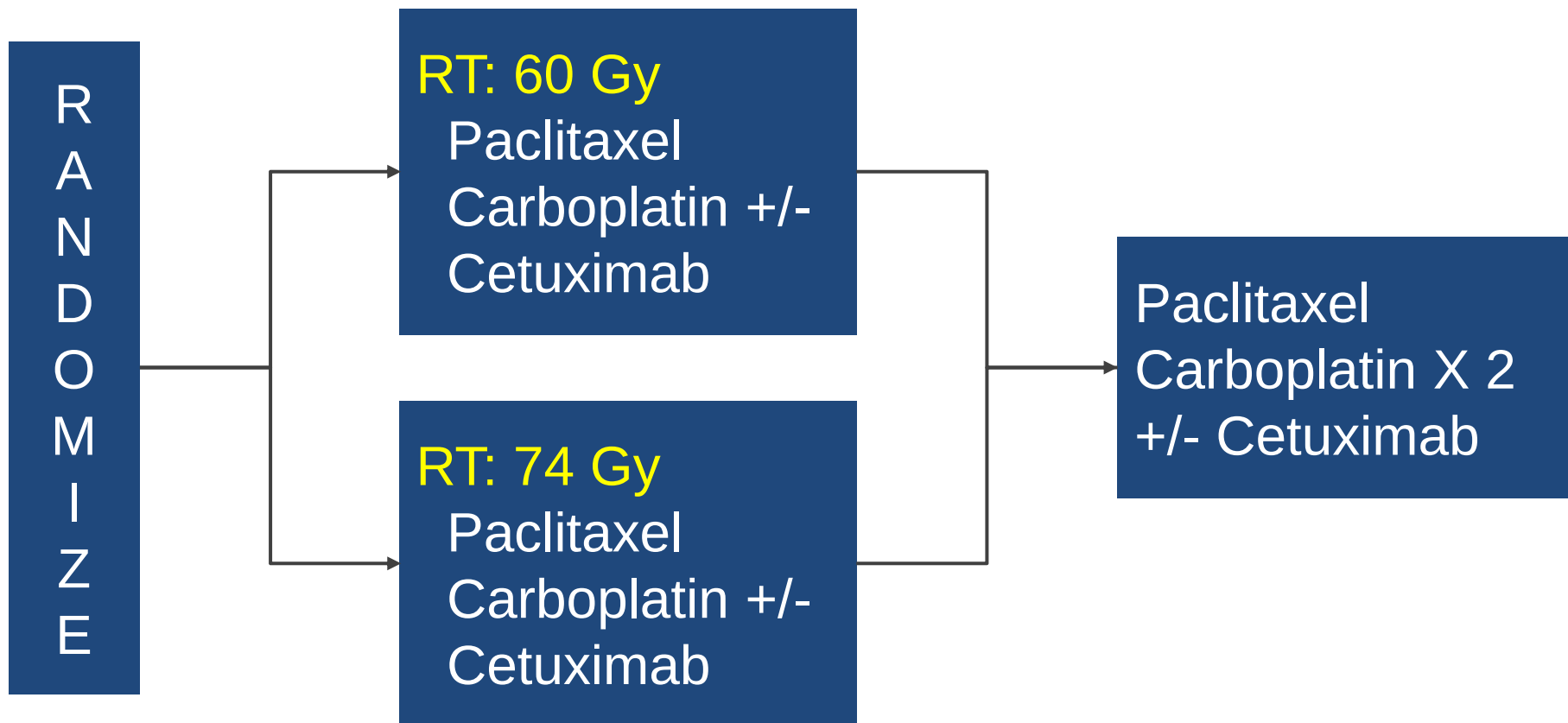
食道は照射野内に含まれている

CBDCA/PTX併用IFRTによる 高線量照射の第1/2相臨床試験

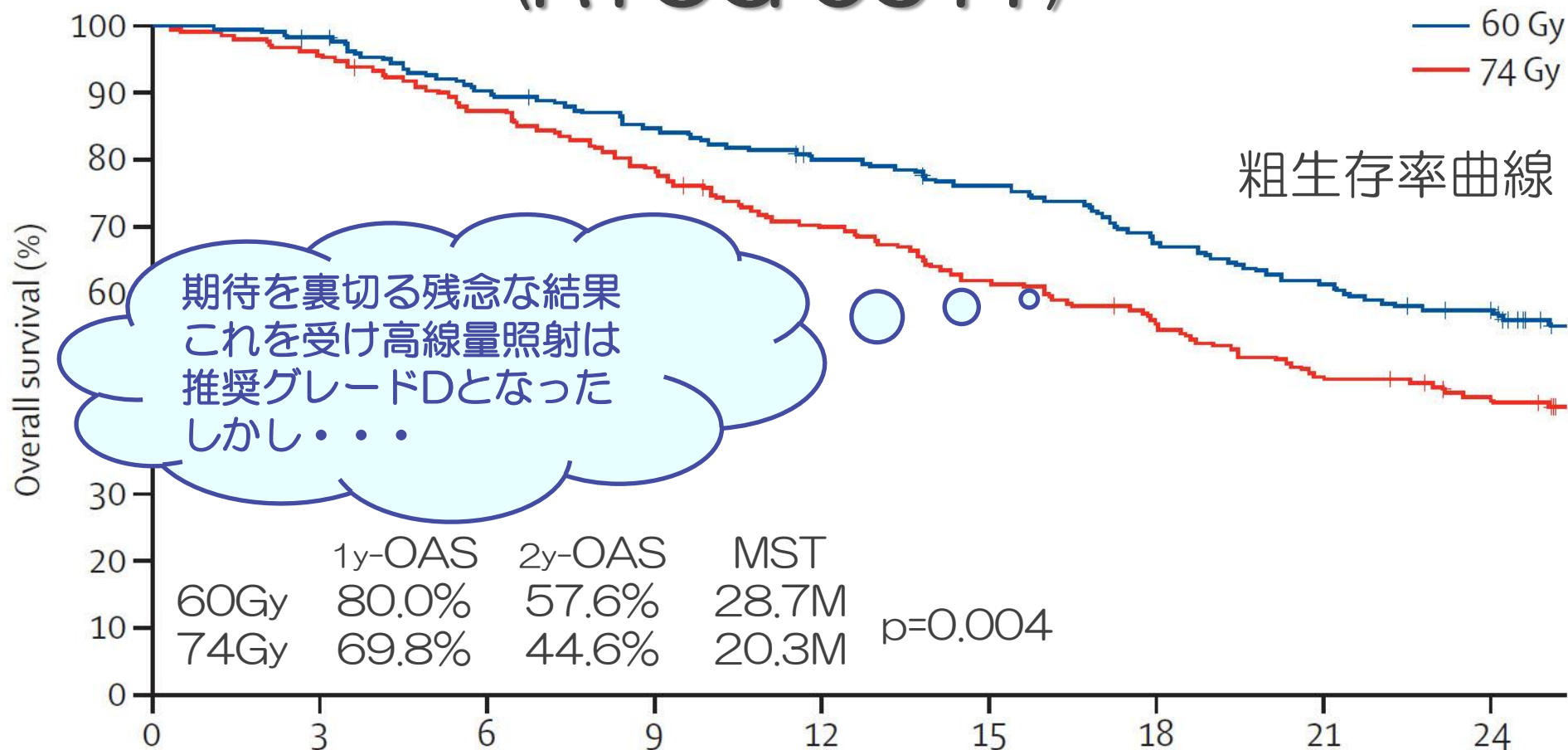
	<u>研究グループ</u>	<u>試験タイプ</u>	<u>1回線量</u>	<u>総線量</u>	<u>生存期間 中央値</u>	<u>Grade 3/4 食道炎</u>
	RTOG 0117	P-II	2Gy	74Gy	22M	11%
	NCCTG 0028	P-I	2Gy	74Gy	37M	0%
	CALGB 30105	P-II	2Gy	74Gy	24M	0%
	UNC	P-I/II	2Gy	74Gy	24M	8%
	HTCARP	P-I	2.5Gy	67.5Gy	30M	0%

Matsuura K, et al. Int J Clin Oncol 14:408-415, 2009

CBDCA/PTX併用IFRTによる 標準線量 vs 高線量の第3相臨床試験 (RTOG 0617)



CBDCA/PTX併用IFRTによる 標準線量 vs 高線量の第3相臨床試験 (RTOG 0617)



RTOG 0617の結果は真実なのか？

- 単施設，小数施設での第1-2相試験でよい結果が出たのに，なぜ多施設での第3相試験でその結果が再現されなかったのか？
- 推奨グレードのエビデンスの基となる多施設共同第3相ランダム化比較試験といえども，個々の施設の放射線治療のレベル・品質が揃っていなければ，その結果を鵜呑みにはできないのではないか？



Ⅲ期非小細胞肺癌：切除不能例の治療

4-2-1. 放射線治療装置・治療計画法

推 奨

- a. 肺癌に対する胸部放射線治療には直線加速器による6～10 MV X線を用いるよう勧められる。
(グレードA)
- b. 放射線治療計画には、CTシミュレーションによる3次元治療計画を行うよう勧められる。
(グレードA)

4-2-2. 放射線療法の品質管理

推 奨

放射線療法では、照射野設定、線量計算などの品質管理を適切に行うよう勧められる。
(グレードA)

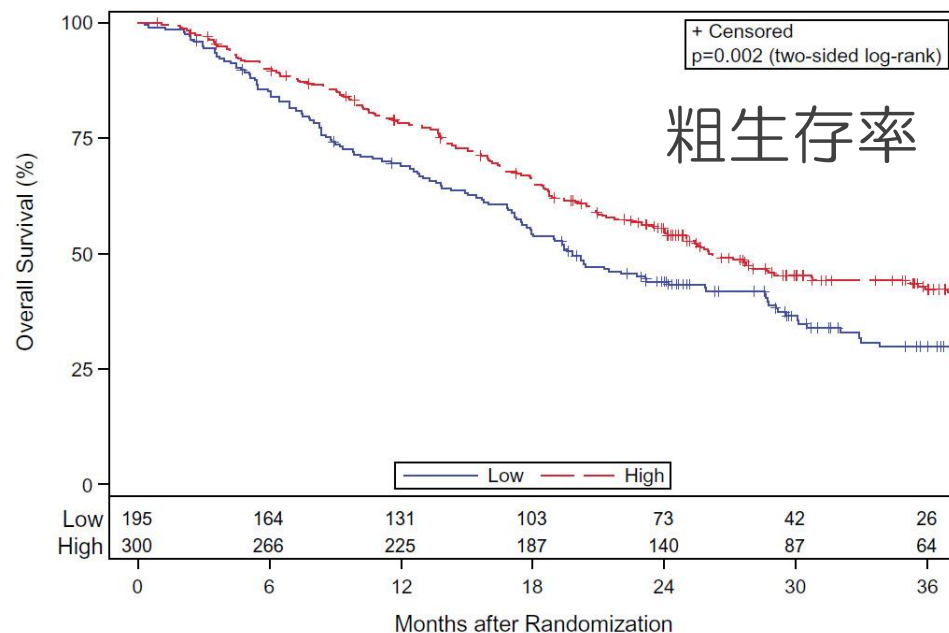
治療成績の施設間格差

Low volume center vs High volume center

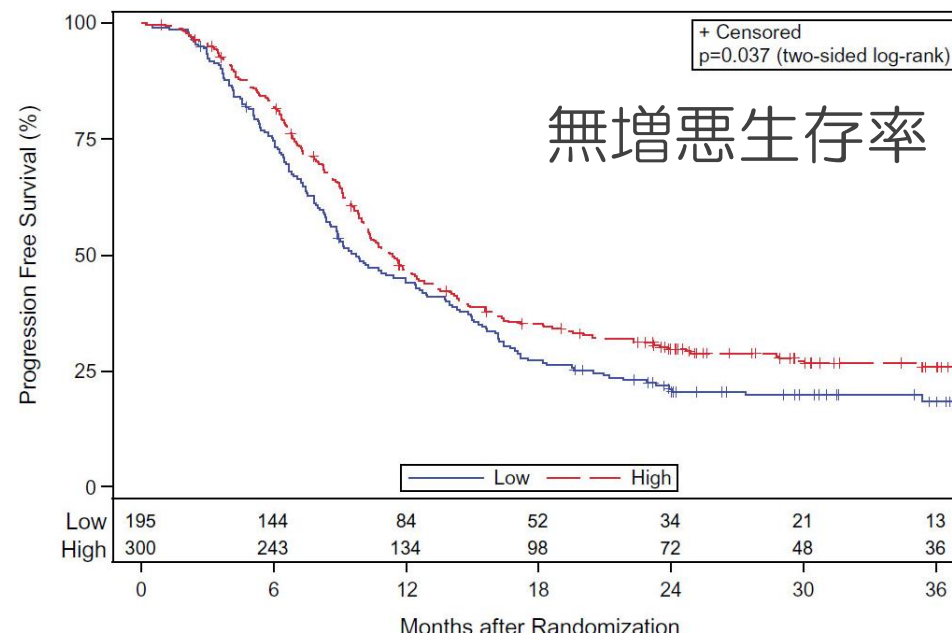
(RTOG 0617)

経験の少ない施設

経験豊富な施設



	Dead	# of Patients	Median Survival (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)
Low	132	195	19.8 (17.5, 25.9)	RL
High	167	300	26.2 (23.5, 35.2)	0.70 (0.56, 0.88)



	Failed	# of Patients	Median Survival (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)
Low	156	195	9.7 (8.4, 12.4)	RL
High	216	300	11.4 (10.2, 12.5)	0.80 (0.65, 0.99)

High Volume Centerで生存率が有意に高かった

治療成績の施設間格差

Low volume center vs High volume center (RTOG 0617)

- HVC（登録症例4例以上の施設）では・・・
 - 強度変調放射線治療（IMRT）の施行率が有意に高かった！
 - 食道や心臓への照射線量が有意に低かった！
 - プロトコルの遵守率が高かった！

● 経験の差が治療成績に影響を与えた？

強度変調放射線治療

(Intensity **M**odulated **R**adiation **T**herapy; IMRT)

○ **IMRT**とは・・・

- 照射野内の放射線の強度 (intensity) を
- 変調させた (modulated)
- 放射線治療 (radiation therapy)

○ **IMRT**の利点は？

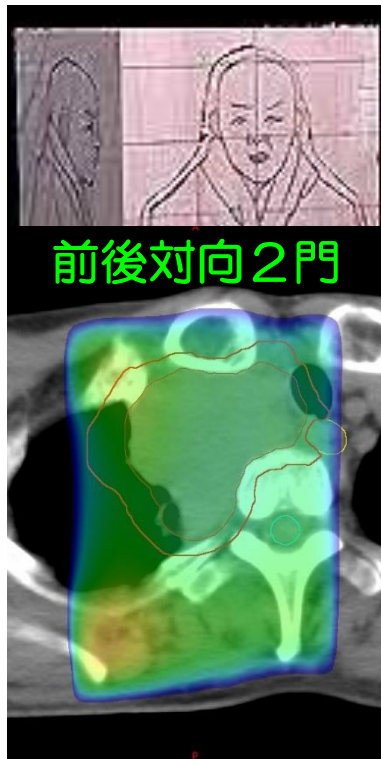
- 3次元原体照射 (3D-CRT) より線量集中性が優れる！
- 腫瘍が正常臓器と近接したり，取り囲んだりしているような状況でも，正常組織の線量を増やすことなく，腫瘍への高線量照射が可能！

照射技術と線量分布

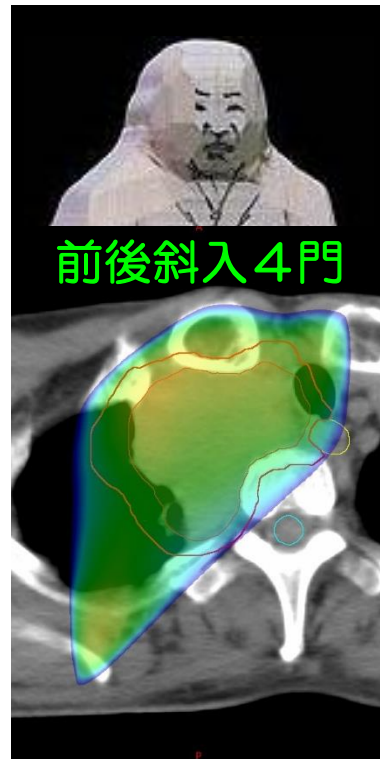
- 木彫り像の製造過程でたとえると -



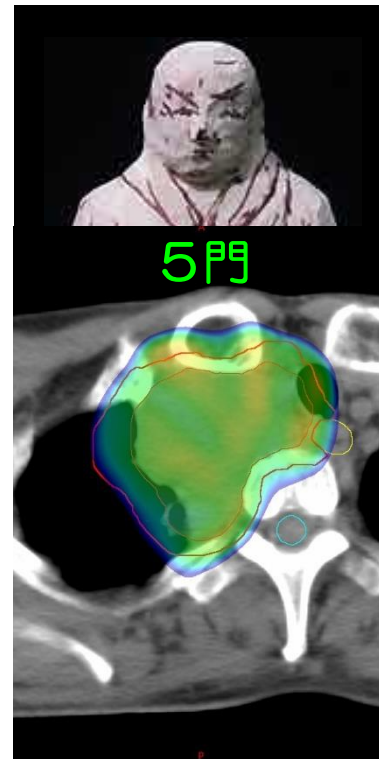
木彫り像完成形を
標的体積
とすると



面取りしただけの
2D-RT



荒削りの
3D-CRT



かなり彫り進んだ
IMRT

治療成績の放射線治療技術格差 強度変調放射線治療 vs 三次元原体照射 (RTOG 0617)

Table 4. CTCAE $\geq$ Grade 3 Radiation-Related Adverse Events of 3D-CRT and IMRT

$\geq$ Grade 3 Toxicity	3D-CRT, % (No.)	IMRT, % (No.)	<i>P</i>
No. of patients	254	228	
Pneumonitis	7.9 (20)	3.5 (8)	.039
Esophagitis/dysphagia	15.4 (39)	13.2 (30)	.534
Weight loss	2.8 (7)	3.9 (9)	.419
Cardiovascular	8.3 (21)	4.8 (11)	.131

- Grade 3肺臓炎はIMRT群で有意に低かった

治療成績の放射線治療技術格差 強度変調放射線治療 vs 三次元原体照射 (RTOG 0617)

Table 5. Multivariable Logistic Regression Analysis of CTCAE $\geq$ Grade 3 Pneumonitis

Covariate	Comparison	OR (95% CI)	P
RT technique	3D-CRT (RL) v IMRT	0.410 (0.171 to 0.986)	.046
AJCC stage group	IIIA (RL) v IIIB	2.276 (1.009 to 5.137)	.048
Lung V20, %	Continuous	1.071 (1.008 to 1.137)	.026
PTV, mL	Continuous (log-transformed)	1.701 (0.708 to 4.085)	.235

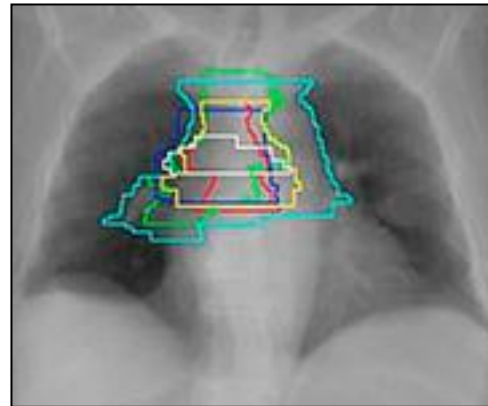
- 多変量解析では、**照射テクニック**、**肺V20**といった技術的因子がGrade 3肺臓炎の有意なリスク因子

Ⅲ期非小細胞肺癌の術後照射における ターゲット設定の放射線腫瘍医間のばらつき

- Lung Adjuvant Radiotherapy Trial (Lung ART)の研究
- ヨーロッパ，アジア，オーストラリア，北アメリカから，肺癌専門の放射線腫瘍医（エキスパート）を17名抽出
- そのうち6名が，pT2N2肺癌術後に縦隔照射を行うという設定の模擬症例2例においてCT画像上でターゲット輪郭を下記の順序で2パターン作成
 1. 普段の実臨床通りにターゲット輪郭作成
 2. Lung ARTプロトコルに従ってターゲット輪郭作成

Ⅲ期非小細胞肺癌の術後照射における ターゲット設定の放射線腫瘍医間のばらつき

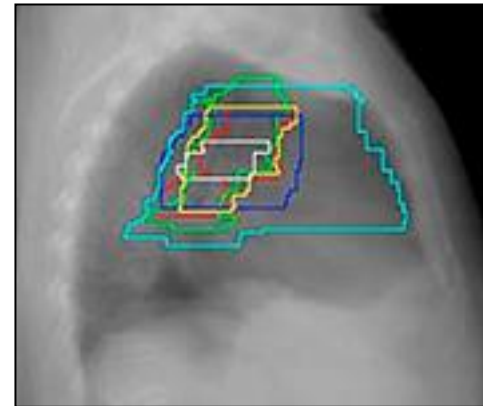
正面画像



普段の実臨床通りに
作成したターゲット

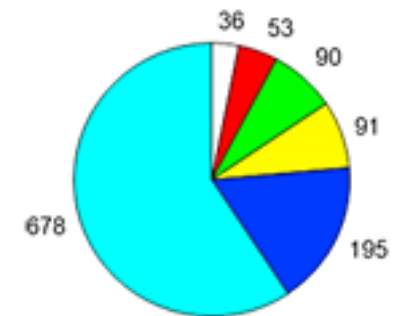


側面画像



ターゲット体積

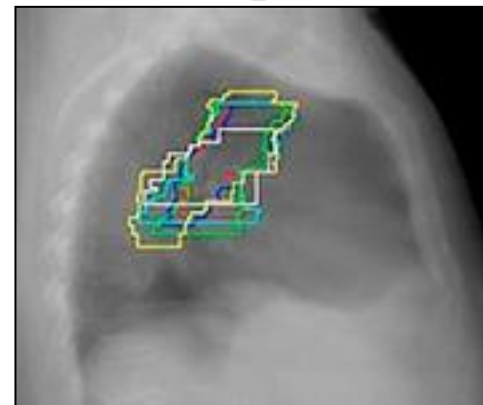
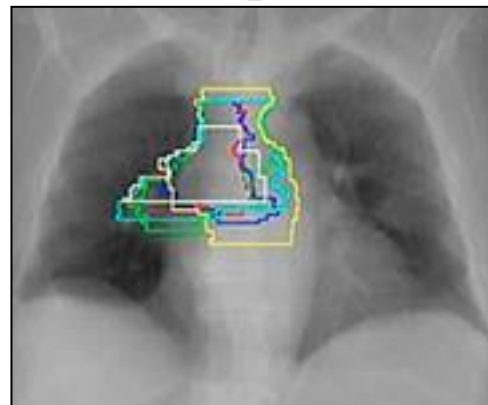
Case 1: routine CTV (cc)



Case 1: protocol CTV (cc)



プロトコルに従って
作成したターゲット



Ⅲ期非小細胞肺癌の術後照射における ターゲット設定の放射線腫瘍医間のばらつき

	普段の実臨床通りに作成した ターゲットを用いた治療計画		プロトコルに従って作成した ターゲットを用いた治療計画	
	レンジ	(最大-最小)	レンジ	(最大-最小)
計画標的体積 (cc)	148-1,342	(1,194)	297-382	(85)
肺V20 (%)	12.7-54.0	(41.3)	20.6-29.2	(8.6)
最大脊髄線量 (Gy)	45.3-49.5	(4.2)	47.8-50.0	(2.2)
食道線量>45Gy (cm)	4.5-11.5	(7.0)	6.8-9.5	(2.8)

放射線肺臓炎の発症リスクを低減させるために肺V20は25%を超えないことが推奨される・・・
しかし、プロトコルを順守してエキスパートが治療計画しても25%を境にばらついている

一般臨床に置き換えて考えると・・・

- 放射線治療計画難易度の高い進行肺癌は、肺癌エキスパートの放射線腫瘍医が計画しても大きな差がある！
 - 肺癌エキスパートでない放射線腫瘍医もいる一般臨床においては、治療成績や副作用リスクの施設間格差は相当大きい
- 施設間格差は放射線腫瘍医の技術の差とも言える！
 - 最新鋭の高精度放射線治療器で治療すれば、よい治療成績が出せるわけではない！
 - ターゲットの決定や照射方法の設定など放射線腫瘍医のスキルアップ（腕前を上げること）は**品質管理**（≡治療成績向上）には不可欠！



当院でのIFRTによる高線量照射の試み

- 当院では、局所進行非小細胞肺癌の放射線治療成績向上を目指し、2010年よりIFでの高線量寡分割照射を行っています（院内IRB承認済）
- 2010～2016年に化学療法同時併用IFRT（1回線量2.5Gy，総線量60～70Gy）による根治照射を行った35例のデータをまとめると・・・

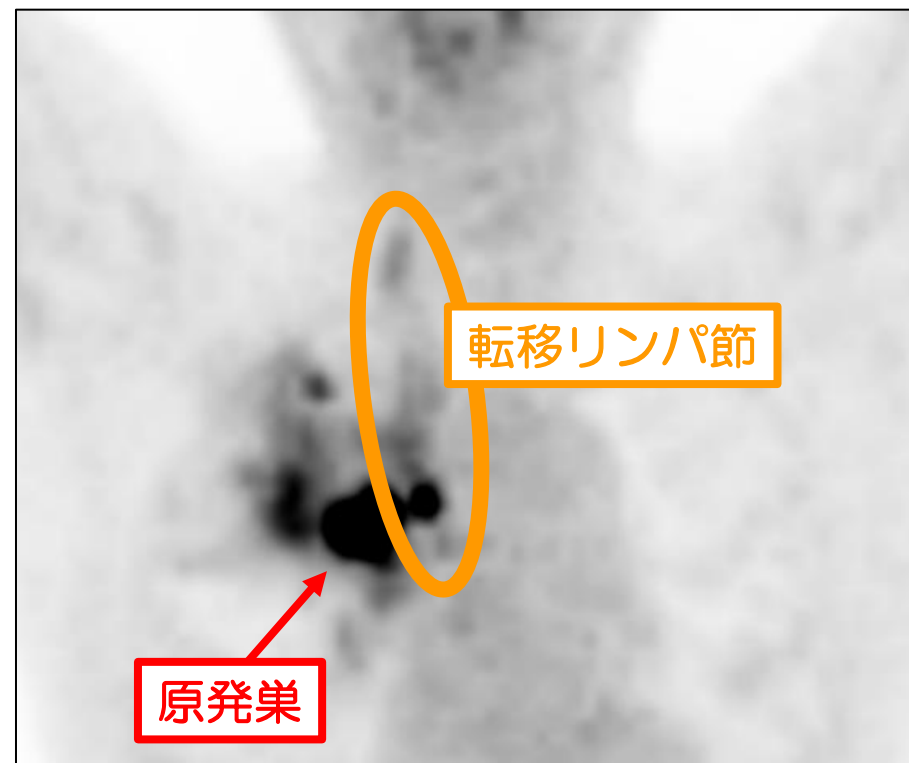
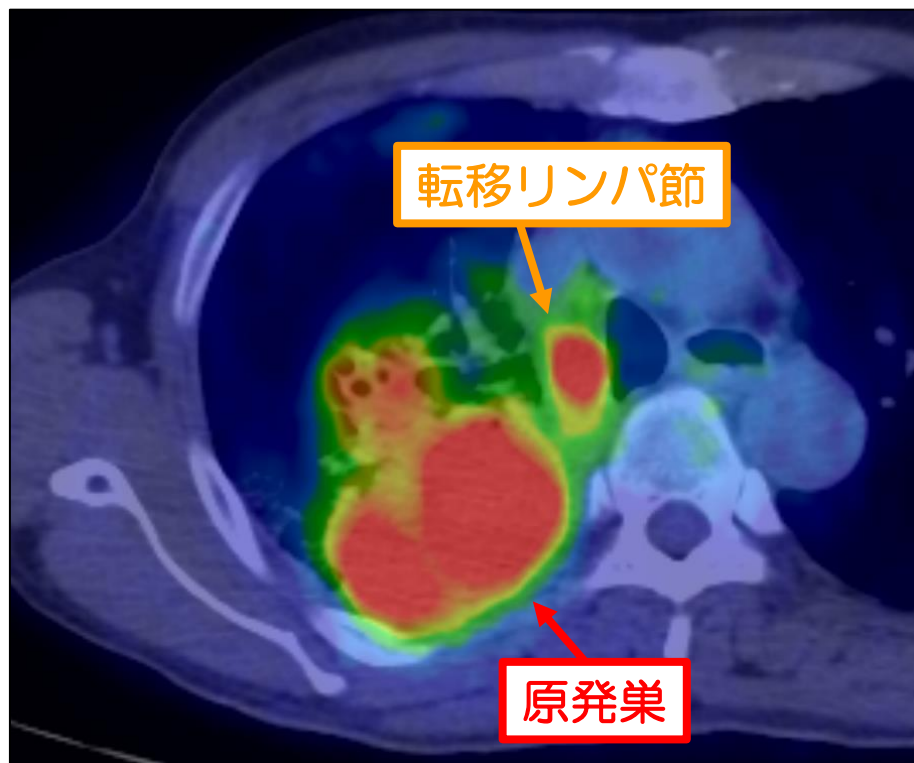
広島市民病院とRTOG 0617の 治療成績の比較

		症例数	2年粗生存率	2年無再発生存率	2年局所再発率
RTOG 0617	60Gy	217	58%	29%	31%
	74Gy	207	45%	21%	39%
	LVC	195	44%	21%	48%
	HVC	300	56%	30%	42%
広島市民病院		35	76%	37%	31%

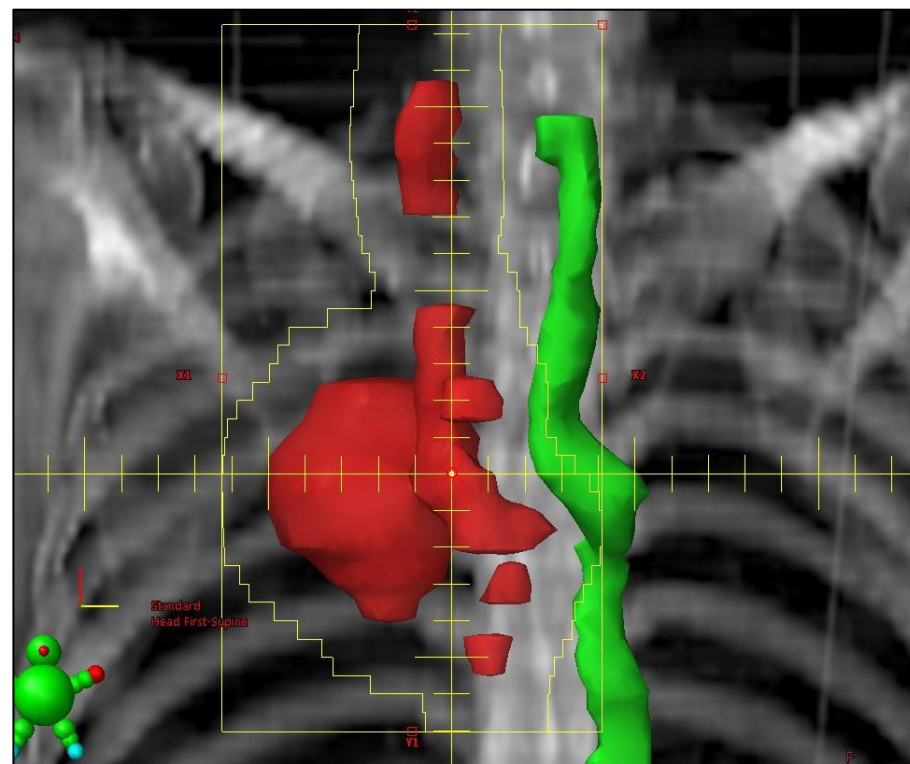
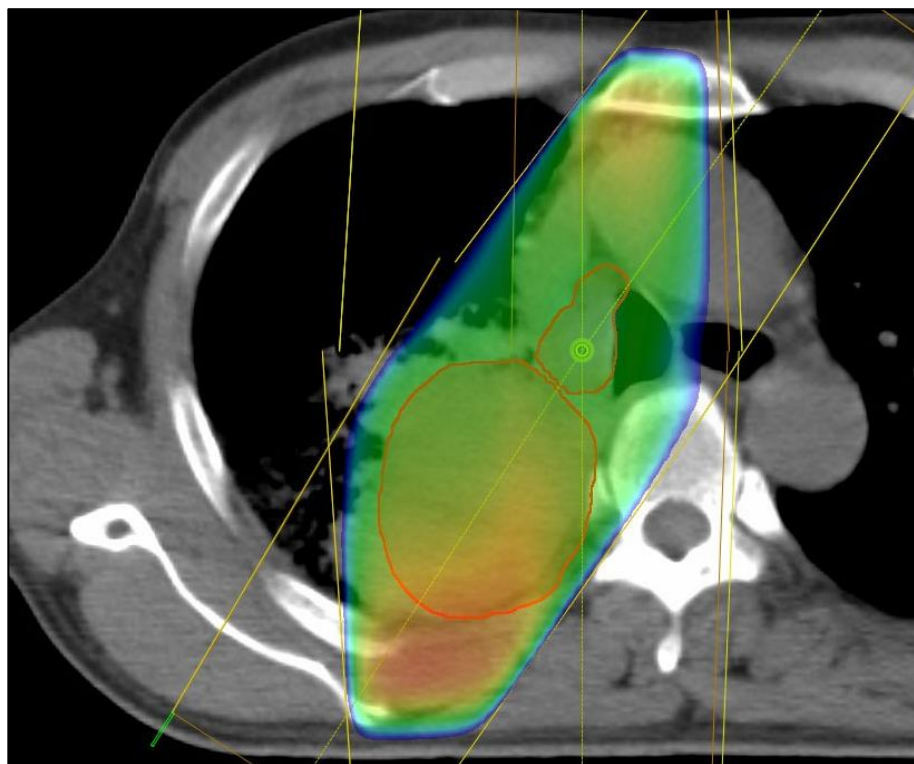
		症例数	G3+食道炎	G3+肺臓炎	G5有害事象
RTOG 0617	60Gy	217	7%	7%	NA
	74Gy	207	21%	4%	NA
	LVC	195	13%	7%	9%
	HVC	300	10%	5%	9%
広島市民病院		35	3%	11%	3%

3例中2例はベース肺に間質性変化あり

<症例提示>
局所進行非小細胞肺癌（Ad, T3N3M0）



<症例提示> 局所進行非小細胞肺癌（Ad, T3N3M0）

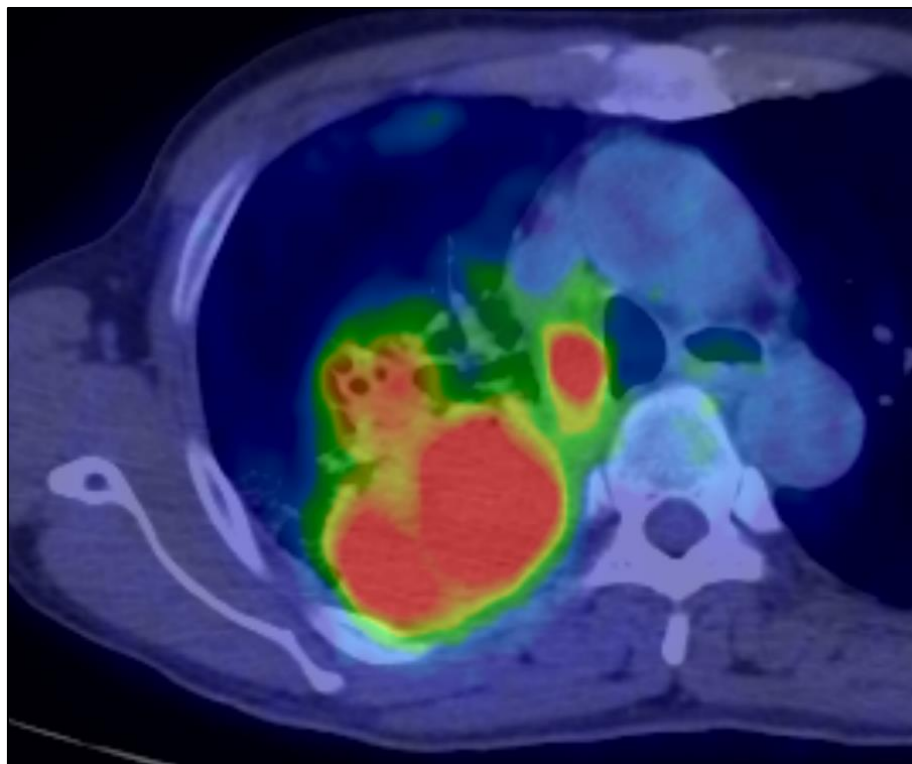


IFRT : 67.5Gy+CDDP/VNR②コース
有害事象は肺臓炎G1，食道炎G1

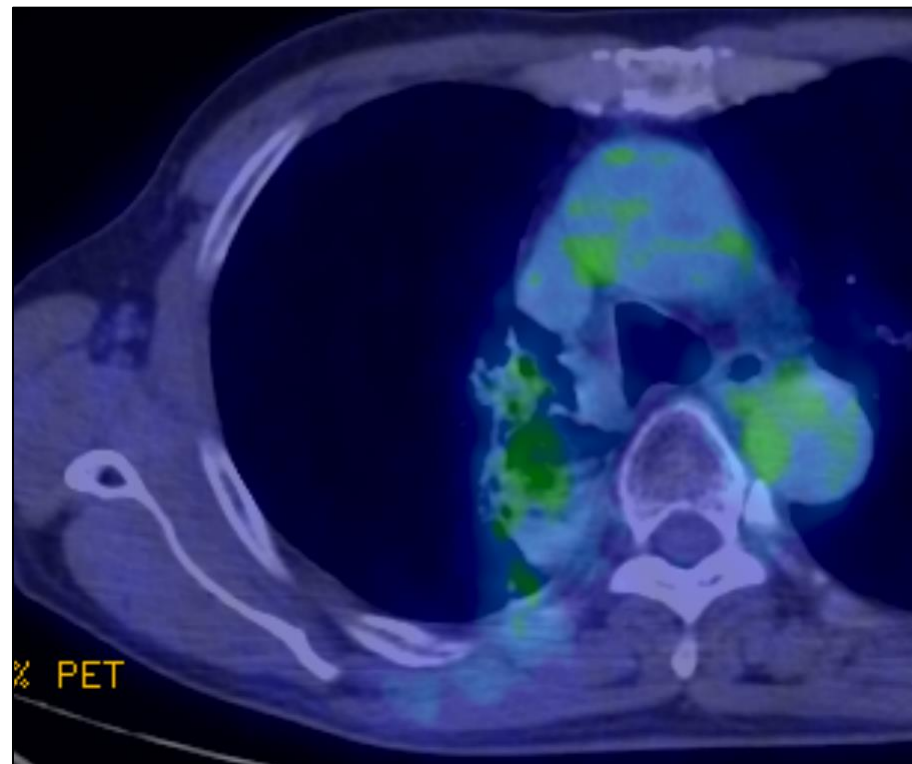
＜症例提示＞

局所進行非小細胞肺癌（Ad, T3N3M0）

放射線治療前



放射線治療後



なんということでしょう!!

がんは消えました
無再発にて4年半経過

照射スケジュールでみる医療費の比較

寡分割高線量照射 vs 通常分割照射

加速過分割照射
70Gy/28回/5.6週

通常分割照射
60Gy/30回/6週

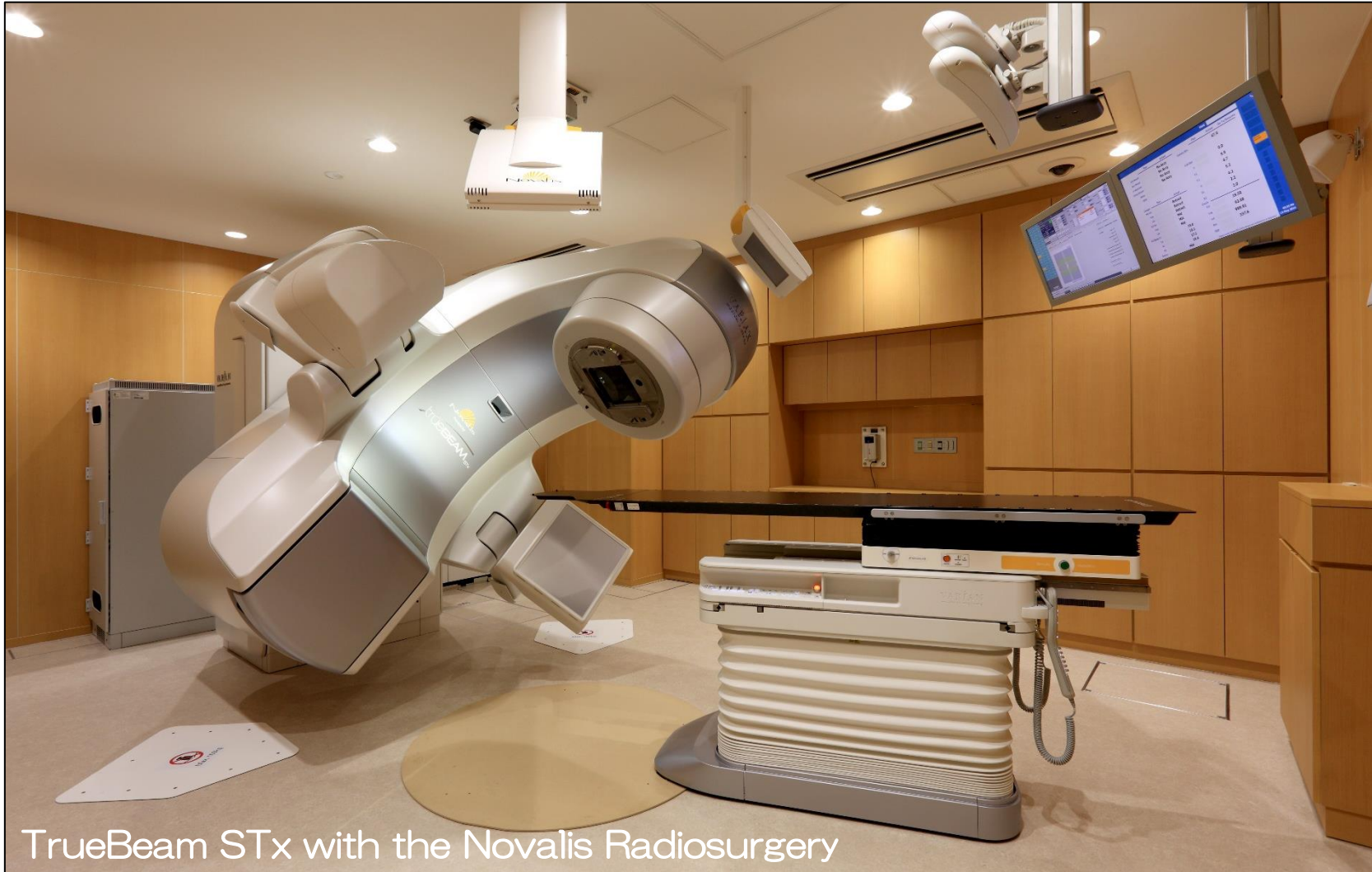
○ 総入院期間 ¹	52日	54日
○ 入院費 ²	¥1,247,810	¥1,282,830
○ 放射線治療費	¥671,300	¥713,300
• 放射線治療管理料	¥80,000	¥80,000
• 放射線治療専任加算	¥3,300	¥3,300
• 放射線治療	¥504,000	¥540,000
• IGRT加算	¥84,000	¥90,000
○ 合 計	¥2,028,440	¥2,440,240

¹入院期間は化学放射線療法期間+14日として計算

²広島市民病院でのDPCによる入院基本料のみで算出

2016年10月最新鋭リニアック稼働開始

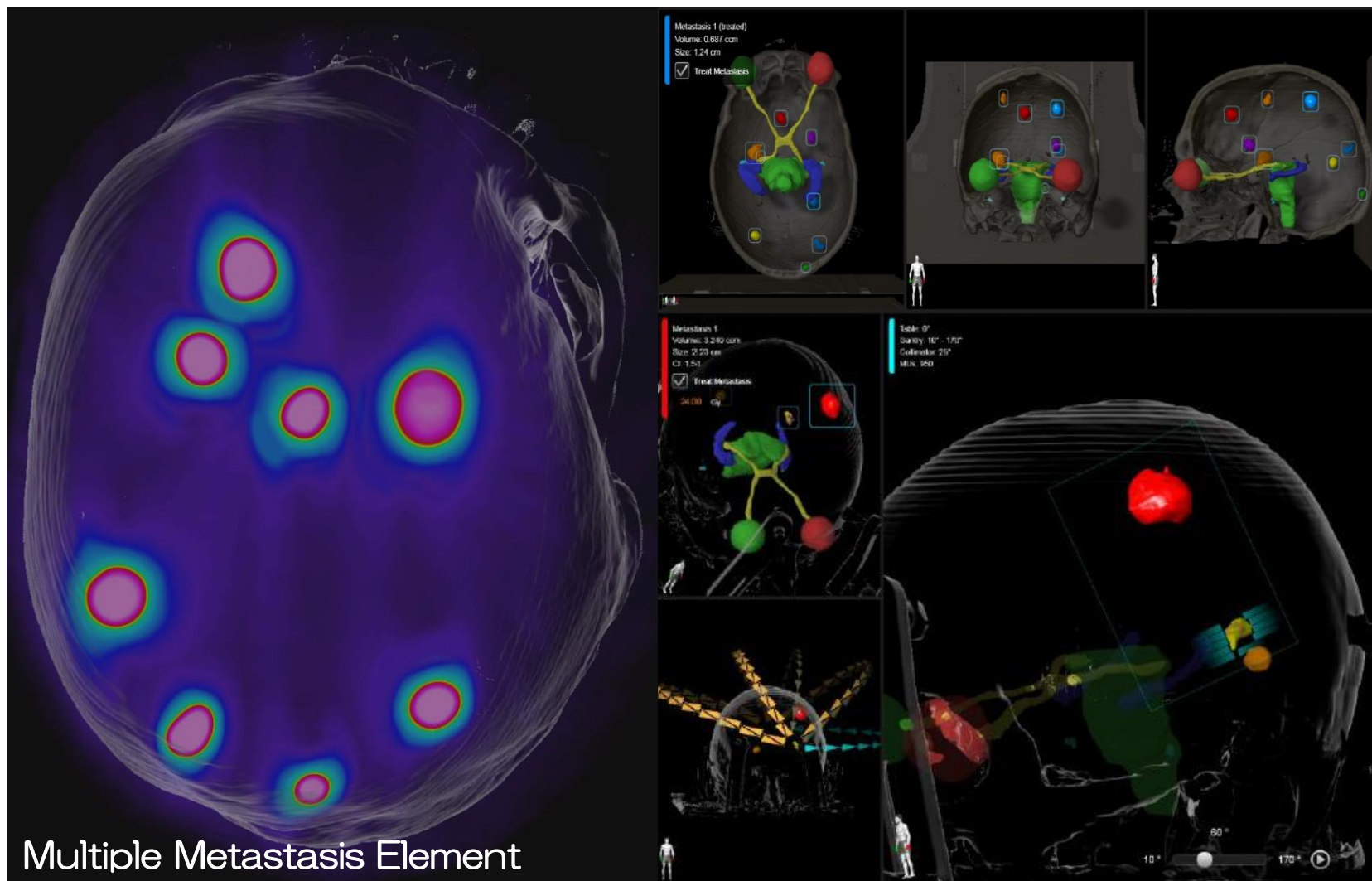
今までよりさらに高精度の放射線治療が可能になりました



TrueBeam STx with the Novalis Radiosurgery

Automatic Brain Metastases Planning

10個の脳転移を1回の照射で治療できるようになりました



最後に

- 最新鋭リニアックを導入により，肺がんの放射線治療がより高精度に，より短時間に，より安全に実施可能になりました
- 今後も，肺がん患者さんに対して高精度かつ高品質の放射線治療を提供していきます
- いつでもお気軽にご相談ください

ご清聴ありがとうございました



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