

抗がん剤適正使用のガイドライン

進行がん(胃がん)

— 手術不能進行・再発胃がんの化学療法 —

1. 手術不能進行・再発胃がんの化学療法
の役割

〔勧告〕 進行胃がん患者(PS 0~2)には化学療法を行うことを推奨する。

- エビデンスのレベル：I
- 勧告のグレード：A

切除不能進行胃がんに対する化学療法の臨床的意義を検討した海外無作為化比較試験は、PS 0~2 の患者で best supportive care (BSC)を対照に行われている¹⁻³⁾。対照群の生存期間(本稿では生存期間の中央値を単に生存期間と表現する)がいずれも3~4か月に対して化学療法群では9~12か月であり、すべての報告で有意に生存期間延長が認められている。検討された化学療法のレジメンは FAMTX 療法 [5-fluorouracil (5-FU)/adriamycin (ADM)/methotrexate (MTX)], FEMTX 療法 [5-FU/epirubicin (EPI)/MTX], ELF 療法 [etoposide (ETP)/leucovorin (LV)/5-FU] であった。このような臨床試験は国内では行われていないが、日本における BSC のみの報告は生存期間が3.9か月であり⁴⁾、予後3~4か月が切除不能進行胃がん(PS 0~2)の natural history と考えられる。したがって、切除不能進行胃がん(PS 0~2)に対して化学療法は延命効果が示されていると判断する。

2. 手術不能進行・再発胃がん化学療法
レジメンと安全性

〔勧告1〕 単剤の化学療法では、下記の薬剤のいずれかの使用が勧められる。

- ① 5-FU (±LV)
- ② 経口フッ化ピリミジン剤 UFT, doxifluridine (5'-DFUR), S-1 など

- ③ irinotecan (CPT-11)
- ④ taxanes (Taxol, Taxotere)
 - エビデンスのレベル：II
 - 勧告のグレード：B

〔勧告2〕 併用化学療法では、下記の併用療法のいずれかの使用が勧められる。

- ① 5-FU/cisplatin (CDDP)
- ② CPT-11/CDDP
- ③ S-1/CDDP
- ④ MTX/5-FU
- ⑤ S-1/CPT-11
- ⑥ CPT-11/MMC
 - エビデンスのレベル：II
 - 勧告のグレード：B

進行胃がんに対する化学療法レジメンは種々試みられ、その有用性を検証するため多くの臨床試験が施行されている。単剤での有効性(腫瘍縮小効果および安全性)は第II相試験で検討され、5-FU (±LV), UFT, 5'-DFUR, S-1, CPT-11, taxanes などが進行期胃がんに対する化学療法剤として使用されている。このほかに、MMC, CDDP, ADM, THP-ADM, Epi-ADM なども使用されるが、これらは多くの場合併用療法に組み込まれている。

エビデンスのレベルをIIと評価した海外での無作為化比較試験で生存期間の延長が検討された化学療法レジメンは FAM 療法 [5-FU+ADM+MMC] に対する FAMTX 療法⁵⁾、FAMTX 療法に対する ECF 療法⁶⁾ [EPI+CDDP+5-FU]、FP 療法に対する DCF 療法(Docetaxel)⁷⁾のみであり、これらもその後否定あるいは議論の多い試験結果とされている。以上より、現時点において進行胃がんに対する化学療法の標準的治療は存在しない。標準治療を確立するために、臨床試験適格例は可能な限り臨床試験に登録して検討を続ける必要がある。

国内で行われた大規模臨床試験の結果では、厚生省がん助成金による無作為化比較試験(JCOG)の結果⁸⁾が参考になる。UFT/MMC : 5-FU/CDDP : 5-FU 単独の奏効率は 9% : 34% : 11% であり、生存期間は約 7 か月であり群間に有意差は認めなかった。5-FU/CDDP (FP 療法)の奏効率、無増悪期間は 5-FU 単独より優れていたが、有害事象が明らかに多い結果であった。このため JCOG の結論として、今後の胃がんの化学療法比較試験では生存期間で負けなかった 5-FU 単独を対照群としており、実地医療において FP 療法の施行を勧めるものではなかった。しかし、一般臨床においては FP 療法は国内外において汎用されている。生存期間の延長が未確定であること以外に国内での FP 療法の問題点として 5-FU の投与方法が静注、持続点滴、経口投与、あるいは 5-FU と CDDP の投与量が少量、中等量と極めて多様な施行方法がとられていることである。胃癌学会における胃癌治療ガイドライン⁹⁾でも低用量 FP 療法は、今後比較試験の実施が必要であると記載されており、評価は定まっていない。

最近の CPT-11¹⁰⁾、S-1^{11,12)}、Taxanes¹³⁻¹⁶⁾などの新薬登場により今後の進歩が期待されるが、併用第 I / II 相試験により新規併用療法を評価し、第 III 相試験による延命効果の検証が必須である。JCOG9912 において 5-FU 単独⁸⁾/CPT-11+CDDP¹⁷⁾/S-1 単独^{11,12)}、市販後臨床試験として 5-FU+l-LV/S-1 単独、S-1 単独/S-1+CDDP¹⁸⁾の 3 種類の第 III 相試験が実施されており、これらから国内における標準治療が確立されることが期待される。以下に、第 III 相試験で採用されている治療レジメンを示す。

- ① 5-FU 単独⁸⁾ : 800mg/m²/day を第 1 ~ 5 日まで 120 時間持続点滴, 4 週毎繰り返す。
- ② CPT-11+CDDP¹⁷⁾ : CPT-11 70mg/m², 90 分点滴, 第 1 日と第 15 日; CDDP 80mg/m², 120 分点滴, 第 1 日のみ; 4 週毎繰り返す。
- ③ S-1 単独^{11,12)} : 80~120mg/日, 28 日内服, 14 日休薬, 6 週毎繰り返す。
- ④ 5-FU/l-LV : 5-FU 600mg/m², l-LV 点滴 1 時間後に急速静注; l-LV 250mg/m², 2 時間点滴; 毎週 1 回, 6 週間連続投与, 2 週間休薬, 8 週毎繰り返す。
- ⑤ S-1+CDDP¹⁸⁾ : S-1 80~120mg/日, 21 日内服, 14 日休薬, 5 週毎繰り返す。CDDP 60mg/m², 2 時間点滴, 第 8 日。

癌性腹膜炎に対する化学療法については、腹水貯留、消化管閉塞、経口摂取不良、低タンパク血症などの合併により全身状態が比較的不良であり注意を要する。MTX+5-FU 併用療法で腹水減少などの臨床効果の報告があるが、血液毒性や重篤な下痢の発生があり、治療関連死亡も報告されているので慎重な症例選択と十分な有害事象管理を行わなければいけない。その他、taxane 系薬剤や経口可能な症例では S-1 において奏効例が報告されている(レベル 3)。

3. 手術不能進行・再発胃がん化学療法の期間

[勧告] 有害反応が許容範囲内で患者の同意があれば、増悪が認められない間は同じ化学療法を続けることが勧められる。

- エビデンスのレベル : IV
- 勧告のグレード : E

進行期胃がんの化学療法をどこまで継続すべきかのエビデンスはない。重篤な有害事象が許容範囲内で回復性を有する場合には、画像診断上、CR (完全奏効)、PR (部分奏効)、NC・SD (不変)の間は施行している化学療法を中止する理由はない。胃がんの実地医療では、PD (増悪)が認められるまでは臨床症状が悪化することは少なく、この間は同じ化学療法を続けることが勧められる。

4. 手術不能進行・再発胃がんの second line の化学療法

[勧告] 最初に行った化学療法と異なるいずれかのレジメンが second line の化学療法となり得る。

- エビデンスのレベル : IV
- 勧告のグレード : E

標準的化学療法のない胃がんの化学療法に、未だ first line と second line の化学療法の区別はない。一般的に、最初に行った化学療法と異なるレジメンが second line の化学療法となる。その場合、どの程度の効果が期待できるのかエビデンスはない。

しかしながら、second line 化学療法の対象となる症例は、全身状態が不良であることが多く、十分な治療ができないため、腫瘍縮小率はさらに低く、薬物有害事象は重篤

化するので、適応を十分注意する必要がある。

化学療法により症状コントロールができない場合は緩和ケアなどに切り替えるなど、適切な対応が必要であり、漫然と無効な治療を継続することは厳に慎むべきである(レベル4)。

【文 献】

- 1) Murad AM, et al: Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 72: 37-41, 1993.
- 2) Glimelius B, et al: Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 5: 189-190, 1994.
- 3) Pyrhönen S, et al: Randomized comparison of fluorouracil epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 71: 587-591, 1995.
- 4) 中村 朗, 他: 切除不能胃癌に対する best supportive care(BSC)の長期成績. *日癌治療会誌*30: 1488 (示-283), 1995.
- 5) Wils J, et al: Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin: A step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 9: 827-831, 1991.
- 6) Webb A, et al: Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 15: 261-267, 1997.
- 7) Ajani JA, et al: Docetaxel (D), cisplatin, 5-fluorouracil compare to cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) for chemotherapy-naïve patients with metastatic or locally recurrent, unresectable gastric carcinoma (MGC): Interim results of a randomized phase III trial (V325). *Proc ASCO* 22: 249 (abst #999), 2003.
- 8) Ohtsu A, et al: Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 21: 54-59, 2003.
- 9) 日本胃癌学会: 胃癌治療ガイドライン(医師用)2004年4月改訂版. 金原出版, 東京, 2004, pp17.
- 10) 坂田 優, 他: 進行胃癌に対するCPT-11 (塩酸イリノテカン)の後期第II相試験. *癌と化学療法* 21: 1039-1046, 1994.
- 11) Sakata Y, et al: Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 34: 1715-1720, 1998.
- 12) Koizumi W, et al: Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. *Oncology* 58: 191-197, 2000.
- 13) Ohtsu A, et al: An early phase II study of a 3-hour infusion of paclitaxel for advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 21: 416-9, 1998.
- 14) Yamada Y, et al: Phase II trial of paclitaxel by three-hour infusion for advanced gastric cancer with short premedication for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. *Ann Oncol* 12: 1133-1137, 2001.
- 15) Taguchi T, et al: Late phase II clinical study of RP 56976 (docetaxel) in patients with advanced/recurrent gastric cancer: a Japanese Cooperative Study Group trial (group A). *Gan To Kagaku Ryoho* 25: 1915-1924, 1998.
- 16) Mai M, et al: A late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a cooperative study group trial (group B). *Gan To Kagaku Ryoho* 26: 487-496, 1999.
- 17) Boku N, et al: Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 17: 319-323, 1999.
- 18) Koizumi W, et al: Phase I/II study S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 89: 2207-2212, 2003.

抗がん剤適正使用のガイドライン

肝細胞癌(肝がん)

シスプラチン*

*動注製剤(100mg)のみ

はじめに

肝がんの化学療法に関する報告のほとんどが少数例の対照を伴わない検討で、臨床第Ⅰ相または第Ⅱ相研究である。一部の論文で無治療群(best supportive care)を対照とした小規模な臨床試験¹⁾があるものの、化学療法の生存期間延長効果を示した研究や他の治療と比較し優れていることを示した研究によって標準的な治療としてのコンセンサスを得たものではない。

しかし、門脈腫瘍塞栓を有する症例や他の治療が無効と考えられる肝内多発症例などの高度進行肝がんは、無治療では予後が非常に悪いと考えられ、化学療法が奏効した例では長期生存例もある。

進行肝がんに対する治療として化学療法は未だ確立されておらず、標準的なものはないため、実際の臨床では他の治療と組み合わせた集学的治療が行われていることが多い。

このガイドラインは先に発表された「科学的根拠に基づく肝がん診療ガイドライン作成に関する研究班」による「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」に準じて作成した。

現在、保険診療で肝がんが適応疾患として認められている抗がん剤は、以下の薬剤であり、このガイドラインにある他の抗がん剤は現在保険適応がない。インターフェロンに関しても保険適応外である。

アルキル化剤(マスタード類)

シクロホスファミド

代謝拮抗薬(ピリミジン系)

フルオロウラシル(5-FU), テガフル・ウラシル配合剤(UFT), シタラビン

抗生物質(アントラサイクリン系)

ドキシソルピシン, エピルピシン, ミトキサントロン
抗生物質(その他)

マイトマイシンC

白金製剤

文献の選択

英語文献として、MEDLINEをデータベースとして、1982年～2002年10月第3週までを検索対象期間とし、研究デザインがGuideline, Systematic Review, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial (RCT), Controlled Clinical Trial (CCT), Clinical Trial, Multi-Center Study, Cohort Study, Case-Control Study, Case Seriesを対象に、「Hepatocellular carcinoma」, 「Chemotherapy」をキーワードに検索した855件についてAbstractを評価した。

日本語文献については、医学中央雑誌をデータベースとして、「肝がん」, 「化学療法」などをキーワードとして検索した2,103件について抄録を評価した。

原則として英語文献を採択し、評価は、論文形式、症例数、研究デザインをもとに選択した。また塞栓を含む治療、手術前後の化学療法、開発中の薬剤や使用されなくなった薬剤を用いたものは除外した。抗腫瘍効果判定があいまいなものも除外した。

1. 進行肝がんの化学療法を行う対象

[勧告] 手術, 局所療法, TAEなどの治療にて効果が期待できない症例が化学療法の対象となる。

- エビデンスのレベル: VI
- 勧告の基準: C

進行肝がんに対する化学療法をどのような症例にするべきであるかを検討した論文はなかった。

進行肝がんに対して化学療法を施行した論文の中では、治療の対象は切除不能肝がんや、手術、経皮的治療、TAEなど既存の治療にて効果が期待できない症例であった。肝がんの進行度に関しては明確な記載がなく、門脈塞栓を有する進行肝がんや両葉多発肝がんなど報告により一

定でなかった。ほとんどの対象症例が、既存の治療法である肝切除、局所療法、TAEの適応外またはそれらで治療困難な症例であった。対象の選択基準は、使用する薬剤により、白血球数(好中球数)、血小板数、performance status、腎機能(血清クレアチニン値)、肝機能(血清ビリルビン値、アミノトランスフェラーゼ)、心機能(心筋梗塞の既往など)などにそれぞれ基準を設けていた。

また、全身化学療法の効果因子を検討した報告では、performance status 2～3、腹水、腫瘍の肝占有率50%以上、門脈本幹腫瘍塞栓、血清ビリルビン値2.0mg/dl以上に該当する症例では奏効例がなく、高度進行肝がん、高度肝機能低下例では全身化学療法は推奨されないと結論されている²⁾。

遠隔転移を伴う進行肝がんに関しては、一部の論文で遠隔転移のある症例を含めた検討をしていたが^{3,4)}、遠隔転移症例のみを論じた論文はなかった。また遠隔転移症例を適応外とする論文⁵⁻⁸⁾はあったが、適応外とする科学的根拠もなかった。

化学療法の適応に関して論じた論文はなかったため、科学的根拠がある推奨は行い得ない。しかし現時点での対象は既存の治療法の適応外や治療効果が期待できない症例が対象となると考えられる。

2. 進行肝がんの化学療法の薬剤の投与方法

[勧告] 全身化学療法に比較し肝動注化学療法は有用という十分な科学的根拠がない。肝動注化学療法は行うことを考慮してもよいが十分な科学的根拠がない。

- エビデンスのレベル：II
- 勧告の基準：C

日本肝がん研究会の第16回調査報告では肝がんに対する化学療法を実施したうちの91.2%は経肝動脈的に施行されていた。肝動注化学療法と全身化学療法による肝がんへの薬剤の集積についてシスプラチン(CDDP)を用いた比較では、肝動注化学療法でより多くの薬剤が腫瘍に集積した⁹⁾。ドキシソルピシンによる肝動注化学療法と全身化学療法を比較したRCTでは、抗腫瘍効果(奏効率)は肝動注化学療法が優れていた(60% vs. 44.1%)が、生存期間は両群に統計学的有意差を認めなかった⁸⁾。皮下埋め込み型動注ポートを用いた肝動注化学療法は、入院期間、費用、QOLの面で優れていた^{10,11)}という報告がある。

肝動注化学療法は、その手技の特殊性はあるものの、高濃度の抗がん剤を肝がんへ直接投与することが可能であり、また全身の抗がん剤の濃度も低く抑えられ全身への副作用の頻度は低くなるものと考えられている。

肝がん化学療法の投与方法として、全身化学療法と肝動注化学療法を比較したRCTが1件だけあったが、動注化学療法が有用であるという結論には至っていなかった⁸⁾。また、それぞれ化学療法を施行している論文の奏効率について比較したところ、症例数や対象症例選択などの違いはあるものの、全身化学療法の奏効率は0～39%、肝動注化学療法の奏効率は8～77%の報告であり、肝動注化学療法がより高い傾向がある(表1参照)。これらの奏効率と1件のRCTでの奏効率の差と入院期間、費用、QOLの面でも優れているという報告と動注化学療法がより多く行われているという現在の状況から肝動注化学療法がより有用であろうと推測される。しかし、RCTがあるものの1件のみで各群35例程度の症例数であること、生存期間でも有意差はみられず、肝動注の有用性の科学的な結論は出ていないことを認識する必要がある。

また、副作用の点でも肝動注化学療法は、全身化学療法に比較して血中の抗がん剤の濃度を低く抑えることができるという有利な点、また動注用のカテーテル挿入やポート作製の手技、高濃度の薬剤が肝臓に直接到達することの肝機能への影響やカテーテル感染や逸脱・閉塞などのカテーテル合併症といった不利な点が考えられるが、副作用について比較検討した論文はなかった。

3. 進行肝がんの化学療法の薬剤の選択

[勧告1] 肝がん化学療法に科学的根拠に基づいて推奨される有用な薬剤やその組み合わせはない。そのため行うことを考慮してよいが、十分な科学的根拠がある薬剤やその組み合わせはない。

- エビデンスのレベル：IV
- 勧告の基準：C

[勧告2] インターフェロン併用化学療法は有効と考えられ、行うことを考慮してもよいが、現時点では十分な科学的根拠がない。

- エビデンスのレベル：II
- 勧告の基準：C

[勧告3] 経口化学療法はあまり効果がなく、有効で

あるという科学的根拠がないので勧められない。

- エビデンスのレベル：IV
- 勧告の基準：C

肝がんに対する化学療法としてさまざまな薬剤が単剤または多剤併用で用いられている。論文の多くは、少数例を対象としたパイロット的検討であり、有効とされる薬剤またその組み合わせについては研究段階であった。それぞれの論文での奏効率を比較したところ、単剤での奏効率は全身投与 5～28%、肝動注 8～60% であった。また、多剤併用での奏効率は全身投与 11.8～39%、肝動注で 33～77% の報告があった(表 1 参照)。

奏効率が 50% を越える報告もあるが、いずれも少数例を対象としたエビデンスレベルⅢの対照を伴わない研究であったため、進行肝がんに対して標準となる推奨される薬剤またはその組み合わせはないと判断した。

使用されている薬剤として、以前はドキソルビシンが中心に用いられ、近年 5-FU、CDDP が中心となって用いられるようになってきた。また最近ではイリノテカン、ゲムシタピン、パクリタキセルなどの新しい抗がん剤も検討されているが効果は低かった。少数例の phase I/II に相当する報告がほとんどであるが、単剤よりも多剤で用いられるほうが奏効率は高い傾向があった。最近の報告では低用量 CDDP と 5-FU を組み合わせた方法やインターフェロンを併用した化学療法が比較的よい奏効率を示していた(表 1, 表 2 参照)。

インターフェロン併用化学療法については、シスプラチン肝動注とインターフェロン- α 全身投与の併用療法を門脈本幹腫瘍塞栓または遠隔転移のある肝がんに対し用い、シスプラチン単剤肝動注と比較した RCT にてインターフェロン併用療法の有用性が示されていた(奏効率 33% vs. 14%, $p < 0.05$)¹⁾。インターフェロン併用の有無を比較した RCT はこの 1 件だけであるが、インターフェロン併用化学療法を施行した論文の奏効率は全身投与で 10～18%、肝動注で 33～73% であり、肝動注化学療法に併用することによってより効果がある傾向であった(表 2 参照)。RCT は 1 件だけの報告であり、検討症例数が各群 20 例程度であるため、エビデンスⅡであるが勧告の基準を C とした。

また経口抗がん剤については 5-FU とその誘導体が用いられることが多く、その奏効率は 0～17% であった¹²⁻¹⁷⁾。ホルモン療法と経口抗がん剤との併用により 24.2% の奏効率を示した¹⁸⁾ 報告もある。経口抗がん剤としてさまざま

な薬剤が使用されているが、いずれも 10～45 例の少数例の報告にとどまり、副作用は軽度で耐容性があるものの、奏効率も低く、奏効を示さなかった論文も 3 件あり、また予後改善効果もみられなかった。そのため現時点では経口抗がん剤に関しては化学療法として勧められないと考えられる。

4. 進行肝がんの化学療法以外の抗悪性腫瘍薬

[勧告] 進行肝がんにおいてホルモン療法やインターフェロン単独療法は無効であり、行わないよう勧められる。

- エビデンスのレベル：I
- 勧告の基準：D

肝がんに対して抗がん剤以外の化学療法としてタモキシフェンを中心としたホルモン療法とインターフェロン療法が行われてきた。

ホルモン療法に関しては、二重盲検 RCT にてタモキシフェンは抗腫瘍効果や生存期間延長を示さなかった¹⁹⁾。タモキシフェンは進行例、治癒的局所治療例のいずれの症例の生命予後も改善しない²⁰⁾。RCT でタモキシフェンは進行肝がん合併肝硬変患者の予後を改善しなかった²¹⁾。抗アンドロゲン療法は効果がない²²⁾。タモキシフェンは肝がん患者の生存期間延長に有用でない²³⁾。高用量タモキシフェンによる RCT では生存期間の延長はなく、死亡率が増加し、QOL の改善も認めなかった²⁴⁾。このようにホルモン療法については大規模 RCT が行われており、効果がないという十分なエビデンスがある。

進行肝がん患者に対するインターフェロン単独治療では 300 万単位でも副作用が多く認められ約 50% の症例が治療を中断し、奏効率も 6.6% と低かった²⁵⁾。さらに高用量のインターフェロンを用いた場合は、腫瘍縮小は認めず、63% の症例が減量または中断を要し治療継続不能であった²⁶⁾。これらのインターフェロン単独治療に関する RCT により、インターフェロン単独治療は、副作用のため耐容性が十分ではなく、また抗腫瘍効果はみられないこと、生存期間延長もみられず、多くの副作用を伴うことが示された。対象症例は少ないものの 2 件の RCT があり、いずれも効果がないと結論している。そのためインターフェロン単独療法は肝がんの化学療法とはならないと判断した。

5. 進行肝がんの症例での留意点

[勧告] 骨髄抑制や肝不全に注意すべきである。

- エビデンスのレベル：VI
- 勧告の基準：A

肝がんのほとんどが慢性肝炎や肝硬変などの慢性肝疾患を背景に有するため、白血球、赤血球、血小板が治療前より低下していることが多い。抗がん剤の多くはその副作用として骨髄抑制があるので、治療の際にはその血液毒性に十分注意して用量と投与方法を検討する必要がある。また肝硬変をともなった例では、抗がん剤による悪心・嘔吐などの消化器副作用により栄養障害、肝炎の増悪や薬剤による肝毒性により容易に肝不全へと進展する場合があるため十分注意する必要がある。

6. 進行肝がんの化学療法の投与期間

[勧告] 薬物有害反応が許容範囲内であり、患者の同意があれば、増悪が認められない間は化学療法継続を考慮してもよい。

- エビデンスのレベル：VI
- 勧告の基準：C

現在、切除不能・再発肝がんの化学療法をどれだけの期間継続するかはコンセンサスはない。安全性に大きな問題のない場合には腫瘍が増悪が認められない間は化学療法を継続する。化学療法開始後の症例に対して治療を一時的に打ち切る群と、そのまま増悪するまで治療継続する群を比較した論文はなく、また治療対象症例は肝機能低下例がほとんどであるため肝不全兆候に注意しながら継続の可能性について検討する。

7. 術後の補助化学療法

[勧告] 再発抑制効果や生存率の向上のために推奨できる術後化学療法はない。二次発がん予防として有効と報告されている補助療法はあるが、推奨するまでには至っていない。

- エビデンスのレベル：IV
- 勧告の基準：C

肝がんの手術後の再発予防のための全身化学療法について、肝機能良好例では有用であったとの報告がみられるが、逆に肝機能を悪化させ予後が不良になったとの報告もあり一定の見解を得るにいたっていない²⁷⁻²⁹⁾。また動注化学療法の効果について種々のプロトコルが試みられており、中には進行肝がんでは予後が改善できたとの報告もあるが、一定の見解が得られていない^{5,30)}。

術後の抗がん剤による化学療法は投与経路として全身化学療法と肝動注化学療法が行われている。しかし、投与経路に関わらず結果は一致していない。今後、有効との報告のあるプロトコルの検証が必要である。

二次発がん予防としてのIFN- α 療法³¹⁾、術後再発予防としての養子免疫療法³²⁾により再発が抑制されたとの報告があるが、生存率を有意に改善するまでには至っていない。またacyclic retinoid^{33,34)}により再発が抑制され生存率が改善したと報告されている。131-I-lipiodolの肝動脈内投与が再発を減少させ生存延長に有効との報告があるが³⁵⁾、本邦では放射性同位元素の取り扱いから施行困難と考えられる。それぞれの報告は異なる治療法の少数例の比較試験であり、現段階では術後補助療法として推奨するまでには至っていない。分枝鎖アミノ酸長期投与は生存率の改善効果はない³⁶⁾。

おわりに

肝がん化学療法における研究は、他の固形がん、例えば欧米より報告のある大腸がんのような大規模なランダム化研究はなく、100例未満、ほとんどが50例未満でランダム化されていないパイロット的研究であった。今回の「エビデンスに基づいた」という点からは一部を除きレベルの高いものは少ない。

未だに「どのような症例に、どのような抗がん剤をどのように投与することが好ましいのか」という結論さえ出していない状態である。

そのため化学療法を施行するにあたっては、少ないとはいえエビデンスに基づいて行うこと、またRCTによって肝がん化学療法についてより質の高い情報を蓄積していくことが必要である。

表1 肝細胞癌化学療法投与方法・薬剤別奏効率

薬剤群別		症例数	奏効率(%)	参考文献	Study design	
全身	単剤	doxorubicin	106	3.3	37	RCT
		doxorubicin	35	28	38	RCT
		doxorubicin	66	24.5	39	CCT
		doxorubicin	52	11	40	Cohort Study
		VP-16		18		
		vindesine	16	0	41	Cohort Study
		epirubicin	52	9	42	Case-Control Study
		5-FU	25	28	43	Cohort Study
		5-FU	20	0	44	Cohort Study
		mitoxantrone	74	8	45	CCT
		CDDP		17		
		CDDP	42	2.3	46	Case Series
		CDDP	28	15.4	47	Cohort Study
		etoposide	24	5	48	Cohort Study
		etoposide	18	0	49	Case Series
		gemcitabine	28	17.8	50	Case-Control Study
		gemcitabine	17	0	51	Cohort Study
		topotecan	36	13.9	52	Cohort Study
irinotecan	14	7	53	Cohort Study		
paclitaxel	20	0	54	Cohort Study		
全身	多剤	epirubicin, VP-16	36	39	55	Cohort Study
		gemcitabine, doxorubicin	50	11.8	56	Cohort Study
		epirubicin, CDDP, 5-FU	21	14.5	57	Cohort Study
肝動注	単剤	doxorubicin	72	60	58	RCT
		epirubicin	20	8	59	CCT
		IFEX	19	37.5	60	Cohort Study
		CDDP	67	37	61	Cohort Study
肝動注	多剤	oxaliplatin, topotecan	13	77	62	Cohort Study
		CDDP, etoposide	26	38	63	Cohort Study
		etoposide, CDDP, 5-FU, doxorubicin	28	46	64	Cohort Study
		CDDP, 5-FU (low FP)	9	44.4	65	Cohort Study
		CDDP, 5-FU (low FP)	21	14.3	66	Cohort Study
		CDDP, 5-FU (low FP)	52	71	67	Case-Control Study
		CDDP, 5-FU (low FP)	7	33	68	Cohort Study
		CDDP, 5-FU (low FP)	48	48	69	Case-Control Study
		CDDP, 5-FU (low FP), LV	19	LV併用 56 LVなし 20	70	RCT

low FP : 5-fluorouracil (5-FU) + cisplatin (CDDP), LV : leucovorin, VP-16 : etoposide
 RCT : randomized controlled trial, CCT : controlled clinical trial

表2 肝細胞癌インターフェロン併用化学療法奏効率

薬剤群別		症例数	奏効率(%)	文献ID	Study design
全身	CDDP, IFN	56	13.3	71	CCT
	doxorubicin, IFN	22	10	72	Cohort Study
	5-FU, IFN	29	18	73	Cohort Study
肝動注	CDDP, IFN	68	33	74	RCT
	5-FU, IFN	11	73	75	Cohort Study
	CDDP, 5-FU, IFN, MTX, LV	34	45	76	Cohort Study

CDDP : cisplatin, IFN : interferon, 5-FU : 5-fluorouracil, MTX : methotrexate, LV : leucovorin
 CCT : controlled clinical trial, RCT : randomized controlled trial

【文 献】

- 1) Chung YH, Song IH, Song BC, Lee GC, Koh MS, Yoon HK, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 2000; 88(9): 1986-91.
- 2) Nagahama H, Okada S, Okusaka T, Ishii H, Ikeda M, Nakasuka H, et al. Predictive factors for tumor response to systemic chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27(5): 321-4.
- 3) Chung YH, Song IH, Song BC, Lee GC, Koh MS, Yoon HK, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 2000; 88 (9): 1986-91.
- 4) Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, Kusano N, Hironaka K, Masuhara M, et al. Novel arterial infusion chemotherapy using cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2002; 1(23): 7-17.
- 5) Okuda K, Tanaka M, Shibata J, Ando E, Ogata T, Kinoshita H, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy with continuous low dose administration of cisplatin and 5-fluorouracil for multiple recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment. *Oncol Rep* 1999; 6(3): 587-91
- 6) Kaneko S, Urabe T, Kobayashi K. Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* 2002; 62 Suppl 1:69-73.
- 7) Sangro B, Rios R, Bilbao I, Belouqui O, Herrero JI, Quiroga J, et al. Efficacy and toxicity of intra-arterial cisplatin and etoposide for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002; 62 (4): 293-8.
- 8) Tzoracoleftherakis EE, Spiliotis JD, Kyriakopoulou T, Kakkos SK. Intra-arterial versus systemic chemotherapy for non-operable hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46(26): 1122-5.
- 9) Court WS, Order SE, Siegel JA, Johnson E, DeNittis AS, Principato R, et al. Remission and survival following monthly intraarterial cisplatin in nonresectable hepatoma. *Cancer Invest* 2002; 20(5-6): 613-25.
- 10) Sakai Y, Izumi N, Tazawa J, Yoshida T, Sakai H, Yauchi T, et al. Treatment for advanced hepatocellular carcinoma by transarterial chemotherapy using reservoirs or one-shot arterial chemotherapy. *J Chemother* 1997; 9(5): 347-51.
- 11) Iwamiya T, Sawada S, Ohta Y. Repeated arterial infusion chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma using an implantable drug delivery system. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33 Suppl:S134-8.
- 12) Llovet JM, Ruff P, Tassopoulos N, Castells L, Bruix J, El-Hariry I, et al. A phase II trial of oral niluracil/5-fluorouracil in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2001; 37(11): 1352-8.
- 13) Yamashita F, Tanaka M, Fukumori K, Ando E, Yano Y, Kato O, et al. A crossover study of oral administration of UFT in chronic liver disease: comparison of continuous and intermittent schedules. *Anticancer Drugs* 1998; 9(5): 399-404.
- 14) Suto T, Miyazawa J, Watanabe Y, Suto K, Yoshida Y, Sakata Y. The effect of YNK-01 (an oral prodrug of cytarabine) on hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 1997; 24(2 Suppl 6): S6-122-S6-9.
- 15) Cheng AL, Chen YC, Yeh KH, Chuang SE, Chen BR, Chen DS. Chronic oral etoposide and tamoxifen in the treatment of far-advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996; 77(5): 872-7.
- 16) Wierzbicki R, Ezzat A, Abdel-Warith A, Ayoub A, Kagevi I, Fadda M, et al. Phase II trial of chronic daily VP-16 administration in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 1994; 5(5): 466-7.
- 17) Link JS, Bateman JR, Paroly WS, Durkin WJ, Peters RL. 5-Fluorouracil in hepatocellular carcinoma: report of twenty-one cases. *Cancer* 1977; 39(5): 1936-9.
- 18) Lencioni M, Falcone A, Allegrini G, Pfanner E, Masi G, Brunetti I, et al. Oral doxifluridine in advanced hepatocellular carcinoma: A phase II study. *Oncology* 2000; 59 (3): 204-9.
- 19) Castells A, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Roca M, Boix L, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 1995; 109(3): 917-22.
- 20) Perrone F, Gallo C, Daniele B, Gaeta GB, Izzo F, Capuano G, et al. Tamoxifen in the treatment of hepatocellular carcinoma: 5-year results of the CLIP-1 multicentre randomised controlled trial. *Curr Pharm Des* 2002; 8(11): 1013-9.
- 21) Riestra S, Rodriguez M, Delgado M, Suarez A, Gonzalez N, de la Mata M, et al. Tamoxifen does not improve survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26(3): 200-3.
- 22) Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC, et al. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol* 1998; 16 (2): 411-7.
- 23) Anonymous. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme). *Lancet* 1998; 352(9121): 17-20.
- 24) Chow PK, Tai BC, Tan CK, Machin D, Win KM, Johnson PJ, et al. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 2002; 5(36): 1221-6.
- 25) Llovet JM, Sala M, Castells L, Suarez Y, Vilana R, Bianchi L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31(1): 54-8.
- 26) Sachs E, Di Bisceglie AM, Dusheiko GM, Song E, Lyons SF, Schoub BD, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with interferon- α and tamoxifen. *Hepatology* 1997; 25(4): 1013-8.

- lar carcinoma with recombinant leucocyte interferon: a pilot study. *Br J Cancer* 1985; 52(1): 105-9.
- 27) Ono T, Yamanoi A, Nazmy El Assal O, Kohno H, Nagasue N, Adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma causes deterioration of long-term prognosis in cirrhotic patients: metaanalysis of three randomized controlled trials. *Cancer* 2001; 91(12): 2378-85
 - 28) Lai EC, Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wong J, Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 1998; 133(2): 183-8
 - 29) Yamamoto M, Arii S, Sugahara K, Tobe T, Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma: *Br J Surg* 1996; 83(3): 336-40
 - 30) Kohno H, Nagasue N, Hayashi T, Yamanoi A, Uchida M, Ono T, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy after radical hepatic resection for hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepatogastroenterology* 1996; 43(12): 1405-9
 - 31) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Yamazaki O, et al. Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134(10): 963-7
 - 32) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356(10):963-7
 - 33) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Prevention Study Group. N Engl J Med* 1996; 334(24): 1561-7
 - 34) Muto Y, Moriwaki H, Saito A. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340(13): 797-801
 - 35) Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for respectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Lancet* 1999; 353(9155): 797-801
 - 36) The San-in Group of Liver Surgery. Long-term oral administration of branched chain amino acids after curative resection of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Br J Surg* 1997; 84(11): 1525-31.
 - 37) Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1988; 62(3): 479-83.
 - 38) Melia WM, Johnson PJ, Williams R. Induction of remission in hepatocellular carcinoma. A comparison of VP 16 with adriamycin. *Cancer* 1983; 51(2): 206-10.
 - 39) Colombo M, Tommasini MA, Del Ninno E, Rumi MG, De Fazio C, Dioguardi ML. Hepatocellular carcinoma in Italy: report of a clinical trial with intravenous doxorubicin. *Liver* 1985; 5(6): 336-41.
 - 40) Chlebowski RT, Brzechwa-Adjukiewicz A, Cowden A, Block JB, Tong M, Chan KK. Doxorubicin (75mg/m²) for hepatocellular carcinoma: clinical and pharmacokinetic results. *Cancer Treat Rep* 1984; 68(3): 487-91.
 - 41) Falkson G, Burger W. A phase II trial of vindesine in hepatocellular cancer. *Oncology* 1995; 52(1): 86-7.
 - 42) Pohl J, Zuna I, Stremmel W, Rudi J. Systemic chemotherapy with epirubicin for treatment of advanced or multifocal hepatocellular carcinoma. *Chemotherapy* 2001; 47(5): 359-65.
 - 43) Porta C, Moroni M, Nastasi G, Arcangeli G. 5-Fluorouracil and d, l-leucovorin calcium are active to treat unresectable hepatocellular carcinoma patients: preliminary results of a phase II study. *Oncology* 1995; 52(6): 487-91.
 - 44) Ueno H, Okada S, Okusaka T, Ikeda M, Kuriyama H. Phase I and pharmacokinetic study of 5-fluorouracil administered by 5-day continuous infusion in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49(2): 155-60.
 - 45) Falkson G, Ryan LM, Johnson LA, Simson IW, Coetzer BJ, Carbone PP, et al. A random phase II study of mitoxantrone and cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. An ECOG study. *Cancer* 1987; 60(9): 2141-5.
 - 46) Ravry MJ, Omura GA, Bartolucci AA, Einhorn L, Kramer B, Davila E. Phase II evaluation of cisplatin in advanced hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: a Southeastern Cancer Study Group Trial. *Cancer Treat Rep* 1986; 70(2): 311-2.
 - 47) Okada S, Okazaki N, Nose H, Shimada Y, Yoshimori M, Aoki K. A phase 2 study of cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 1993; 50(1): 22-6.
 - 48) Yoshino M, Okazaki N, Yoshida T, Kanda Y, Miki M, Oda H, et al. A phase II study of etoposide in patients with hepatocellular carcinoma by the Tokyo Liver Cancer Chemotherapy Study Group. *Jpn J Clin Oncol* 1989; 19(2): 120-2.
 - 49) Shiu W, Mok SD, Leung N, Li M, Zacharia A, Li A, et al. Phase 2 study of high dose etoposide (VP16-213) in hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1987; 17 (2): 113-5.
 - 50) Yang TS, Lin YC, Chen JS, Wang HM, Wang CH. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 89(4): 750-6.
 - 51) Ulrich-Pur H, Kornek GV, Fiebigler W, Schull B, Raderer M, Scheithauer W. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with biweekly high-dose gemcitabine. *Oncology* 2001; 4(60): 313-5.
 - 52) Wall JG, Benedetti JK, O'Rourke MA, Natale RB, Macdonald JS. Phase II trial to topotecan in hepatocellular carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *Invest New Drugs* 1997; 15(3): 257-60.
 - 53) O'Reilly EM, Stuart KE, Sanz-Altamira PM, Schwartz GK, Steger CM, Raeburn L, et al. A phase II study of irinotecan in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; 91(1): 101-5.
 - 54) Chao Y, Chan WK, Birkhofer MJ, Hu OY, Wang SS, Huang YS, et al. Phase II and pharmacokinetic study of

- paclitaxel therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients. *Br J Cancer* 1998; 78(1): 34-9.
- 55) Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Moroni M, Bertulezzi G, Civelli L, Pugliese P, et al. Epirubicin and etoposide combination chemotherapy to treat hepatocellular carcinoma patients: a phase II study. *Eur J Cancer* 1997; 33(11): 1784-8.
- 56) Yang TS, Wang CH, Hsieh RK, Chen JS, Fung MC. Gemcitabine and doxorubicin for the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase I-II trial. *Ann Oncol* 2002; 11(13): 1771-8.
- 57) Boucher E, Corbinais S, Brissot P, Boudjema K, Raoul JL. Treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with systemic chemotherapy combining epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (ECF regimen). *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 4(50): 305-8.
- 58) Tzoracoleftherakis EE, Spiliotis JD, Kyriakopoulou T, Kakkos SK. Intra-arterial versus systemic chemotherapy for non-operable hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46(26): 1122-5.
- 59) Sakai Y, Izumi N, Tazawa J, Yoshida T, Sakai H, Yauchi T, et al. Treatment for advanced hepatocellular carcinoma by transarterial chemotherapy using reservoirs or one-shot arterial chemotherapy. *J Chemother* 1997; 9(5): 347-51.
- 60) Malik IA, Khan WA, Haq S, Sabih M. A prospective phase II trial to evaluate the efficacy and toxicity of hepatic arterial infusion of ifosfamide in patients with inoperable localized hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(3): 289-92.
- 61) Court WS, Order SE, Siegel JA, Johnson E, DeNittis AS, Principato R, et al. Remission and survival following monthly intraarterial cisplatin in nonresectable hepatoma. *Cancer Invest* 2002; 20(5-6): 613-25.
- 62) Alexandre J, Tigaud JM, Gross-Goupil M, Gornet JM, Romain D, Azoulay D, et al. Combination of topotecan and oxaliplatin in inoperable hepatocellular cancer patients. *Am J Clin Oncol* 2002; 25(2): 198-203.
- 63) Sangro B, Rios R, Bilbao I, Belouqui O, Herrero JJ, Quiroga J, et al. Efficacy and toxicity of intra-arterial cisplatin and etoposide for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002; 62(4): 293-8.
- 64) Yodono H, Sasaki T, Tarusawa K, Midorikawa H, Saito Y, Takekawa SD. Arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma using EPF and EAP therapies. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31 Suppl:S89-92.
- 65) Ando E, Yamashita F, Tanaka M, Tanikawa K. A novel chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk of the portal vein. *Cancer* 1997; 79(10): 1890-6.
- 66) Toyoda H, Nakano S, Kumada T, Takeda I, Sugiyama K, Osada T, et al. The efficacy of continuous local arterial infusion of 5-fluorouracil and cisplatin through an implanted reservoir for severe advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 1995; 52(4): 295-9.
- 67) Okuda K, Tanaka M, Shibata J, Ando E, Ogata T, Kinoshita H, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy with continuous low dose administration of cisplatin and 5-fluorouracil for multiple recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment. *Oncol Rep* 1999; 6(3): 587-91.
- 68) Itamoto T, Nakahara H, Tashiro H, Haruta N, Asahara T, Naito A, et al. Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil and cisplatin for unresectable or recurrent hepatocellular carcinoma with tumor thrombus of the portal vein. *J Surg Oncol* 2002; 80(3): 143-8.
- 69) Ando E, Tanaka M, Yamashita F, Kuromatsu R, Yutani S, Fukumori K, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer* 2002; 3(95): 588-95.
- 70) Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, Kusano N, Hironaka K, Masuhara M, et al. Novel arterial infusion chemotherapy using cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2002; 1(23): 7-17.
- 71) Ji SK, Park NH, Choi HM, Kim YW, Lee SH, Lee KH, et al. Combined cis-platinum and alpha interferon therapy of advanced hepatocellular carcinoma. *Korean J Intern Med* 1996; 11(1): 58-68.
- 72) Feun LG, Savaraj N, Hung S, Reddy R, Jeffers L, Benedetto P, et al. A phase II trial of recombinant leukocyte interferon plus doxorubicin in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1994; 17(5): 393-5.
- 73) Patt YZ, Yoffe B, Charnsangavej C, Pazdur R, Fischer H, Cleary K, et al. Low serum alpha-fetoprotein level in patients with hepatocellular carcinoma as a predictor of response to 5-FU and interferon-alpha-2b. *Cancer* 1993; 72(9): 2574-82.
- 74) Chung YH, Song IH, Song BC, Lee GC, Koh MS, Yoon HK, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 2000; 88(9): 1986-91.
- 75) Sakon M, Nagano H, Dono K, Nakamori S, Umeshita K, Yamada A, et al. Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 2002; 94(2): 435-42.
- 76) Kaneko S, Urabe T, Kobayashi K. Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* 2002; 62 Suppl 1:69-73.

International Journal of Clinical Oncology
Vol. 11 Supplement

2006年6月25日 発行

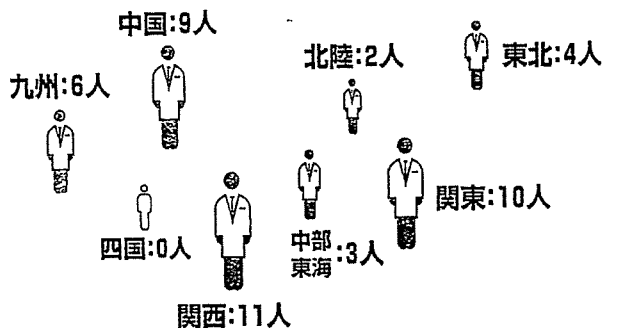
編者 日本癌治療学会
〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14
近畿地方発明センター内
電話 : 075-751-7150
ファクス : 075-761-9724
E-mail : office@jsco.gr.jp

印刷所 河北印刷株式会社

●ブロック別がん薬物療法専門医数

都道府県別 ベスト3

- ①位 大阪府 (7人)
- ②位 東京都 (5人)
- ③位 宮城県、福岡県 (4人)



*2007年春には全国で130~140人に増える予定で、ほぼ全県にがん薬物療法専門医が配置される見込み
図版イラスト/古橋義文



がん薬物療法専門医の数

わが国でも「抗がん剤治療」のエキスパートが登場

西條長宏 (日本臨床腫瘍学会理事長・国立がんセンター東病院副院長)

この春、わが国で初めて誕生した「がん薬物療法専門医」を存じですか。日本臨床腫瘍学会が認定する専門資格で、現在、四七人のがん薬物療法専門医たちが各地の医療機関で活躍しています。

がんの治療は、外科手術や放射線治療による局所療法と抗がん剤や分子標的薬、ホルモン療法などの薬物による全身療法に大別されます。日本では長い間、外科手術が主流でしたが、新しい抗がん剤や分子標的薬が開発され、毒性(副作用)

用)対策も進んできた近年は、再発・転移予防以外にも、さまざまな目的で抗がん剤が使われるようになってきました。「一般のかたには抗がん剤治療といえ

ば、手術や放射線では手に負えない患者さんに行うイメージが強いかもしれませんが、最近では手術前後に行ったり、放射線治療と組み合わせたりしながら、薬物療法を併用することで治るケースが増えてきました」と説明するのは、がん薬物療法専門医の生みの親の一人でもある西條長宏・日本臨床腫瘍学会理事長です。

しかし、毒性対策が進んできたといっても、抗がん剤は取り扱いの難しい薬です。俗にいわれる「さじ加減」の技術が必要で、このテクニックを持たない医師が投与すれば、患者を死に至らしめることもあり

ます。さらに、日本の大学には臨床腫瘍学を系統的に教育する講座がなかったこともあり、欧米に比べて専門医の育成が遅れていました。そこで、日本臨床腫瘍学会では、

抗がん剤など薬物療法のエキスパートを育成する目的で「がん薬物療法専門医」を認定する制度を導入したのです。

欧米の研究カリキュラムに倣い「がん薬物療法専門医」には、米国のメデイカル・オンコロジスト(臨床腫瘍専門医)のように、がん治療における「司令塔」のような役割も期待しています」と西條理事長。そこで、日本臨床腫瘍学会では、欧米の臨床腫瘍学会(ASCO、ESMO)が専門医修練のために作成した「グローバル・コア・カリキュラム」に関するガイドラインを参考にしながら、日本版の研究カリキュラムを作りました。

がん薬物療法専門医になるには、この研修カリキュラムに則った教育セミナーを受けるとともに研修認定施設において実地教育を一年以上受けていることなどが条件になります。そのうえで、日本臨床腫瘍学会が実施する筆記と口頭試問の試験を受ける仕組みです。口頭試問では、受験者が提出した症例実績報告書の記載症例に対する質問が行われ、化学療法および各臓器がんの標準的治療を理解しているか、治療技術は十分にあるか、といった臨床能力が重点的に評価されます。西條理事長は、「この認定試験はかなりのハードルの高いものであると自負しています。がん薬物療法専門医は、①薬物療法に関する十分な基礎知識のほかに、

②標準的治療が正しく実施できる、③がん化学療法に伴う副作用に適正に対処できる、④EBM(科学的根拠)創生のための臨床試験が実施できる、⑤緩和医療ができる、⑥がん治療に関するセカンドオピニオンができるなどの条件を満たしている専門家です」と説明します。

セカンドオピニオンにも最適な専門家今は、がんの治療といえは手術だけという時代ではありません。いくつもの選択肢があるなかで、自分にとって最適な治療法を選ぶためにも、セカンドオピニオンを積極的に受けたいものです。

しかし、その際にどこでセカンドオピニオンを受ければよいのかというのが、一般の人にはわかりにくいところ。一つの目安として、「がんの標準治療を十分に理解し、公平な視点からそれぞれの治療の効果とリスクを検討できる、がん薬物療法専門医に聞くのがよいでしょう」と、西條理事長はアドバイスします。がん薬物療法専門医の名簿は、日本臨床腫瘍学会のホームページで公開されていますので、参考にしてください。今秋には第二回目の認定試験が実施され、全国で二〇〇〜二四〇人ほどに増える予定です。西條理事長は「二〇〇〇人を目標に認定を続け、全国どこでも同質のがん治療が受けられる体制に貢献したい」と話しています。(取材/文/渡辺千穂)



わが国初の「がん薬物療法専門医制度」誕生

合格者 47 人がチーム医療の司令塔として始動

医療の質の向上を目指した取り組みとしてチーム医療が注目されている。特に薬物療法の重要性が増しているがん治療の分野において4月1日、わが国初の「がん薬物療法専門医」が誕生した。国内のがん治療が新しい段階に入る目前の3月、大阪市で開かれた第4回日本臨床腫瘍学会総会から新しい専門医に求められる役割とそれを受け入れる側である医療現場の課題を報告する。

① 治療の成績や質向上に期待

プレスカンファレンスの冒頭、「NPO 法人日本臨床腫瘍学会 (JSMO)」全般について、理事長で、国立がんセンター東病院副院長の西條長宏氏が、学会の活動と今後の展望について語った。

最初に同病院が紹介を受けた乳がん患者に聞いた「前医における治療内容」(図1)を示し、「エビデンスに基づいた治療を受けていた患者さんはごくわずか」であって、約半数が「標準からかなり外れた治療」または「害を及ぼす可能性がある治療」が行われていた点を示して、これまでの腫瘍学が、器官別に細分化されて全体をカバーできる専門医がいなかったことによる弊害を指摘した。



西條 長宏氏

このような背景から誕生した「がん薬物療法専門医」の役割は、手術療法、緩和療法、放射線療法の中心にあって、がん治療の司令塔として薬物療法を行うこと。これは臨床技術の向上やがんの臨床試験の活性化などにとっても重要なことであり、結果的に薬物治療成績の向

上、治療の標準化・均てん化にもつながると期待される。

NPO 法人として今後は専門医の質的・量的な充実が課題となる。JSMO の会員数(今年2月28日現在)は、個人会員4,342人の約9割に当たる3,921人を医師会員が占める。

専門医に求められるのは①薬物療法に関する十分な基礎知識がある②標準的治療が正しく実施できる③がん化学療法に伴う有害作用に適正に対処できる④EBM 創生のための臨床試験が実施できる⑤緩和医療ができる⑥がん治療に関するセカンドオピニオンができる。そのための訓練は、1,480人の暫定指導医が行い、訓練の場としては245施設が認定されている。

西條氏は、こうした専門医を育てるための国立がんセンター東病院レジデント研修過程における「腫瘍内科研修コース」(表1)を紹介した。

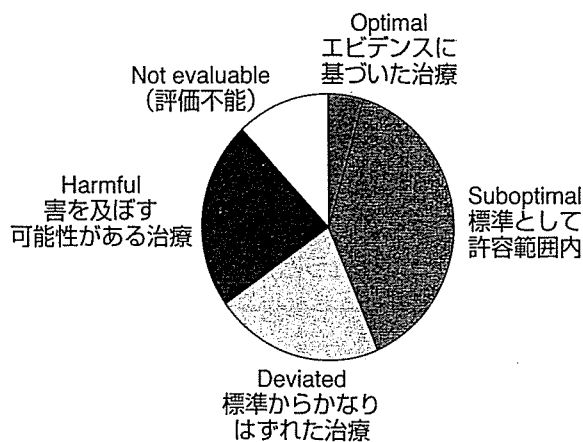
そのうえで西條氏は学会が取り組むべき今後の課題として、「基礎的な知識や最新の知識の教育と専門医の質的・量的充実」を挙げる。そのためには、JSMO の教育カリキュラムに合わせた教育施設を整えたり、医学教育の中でのOncology の位置づけをより明確にする必要があるという。

② 縦割りから横断的な治療へ

日本の医学教育の問題点の1つとして、臨床腫瘍学の

図1 紹介乳がん患者の前医における治療

(国立がんセンター東病院 2003/2～2005/1)



欠如が指摘されている。

近畿大学医学部教授で日本臨床腫瘍学会専門医制度委員長の福岡正博氏はいう。

「がん治療には全人的医療と全身管理が必要であり、治療域の狭い抗がん剤には危険性もあり、高い専門性が求められます」

がん治療では臨床薬理学の知識の重要性が増大しており、それによって初めて最新の研究成果に基づく新しい治療法が臨床に応用できるようになる。ところが「ますます高度化するがん薬物療法に対応するには、専門性の高い医師の絶対数が足りません」と福岡氏は話す。

同学会がとりまとめた専門医の条件は、2年以上会員であって①2年の初期研修を修了後に5年以上のがん治療の臨床経験がある②研修認定施設(241施設)で所定の研修カリキュラムに従った研修を2年以上③各科の基本学会の認定医あるいは専門医の資格を有している④臨床腫瘍学に関連した論文1編以上および本学会発表1編以上⑤教育セミナー(A、Bセッションを含む)に3年間に2回以上出席⑥過去5年間に行ったがん薬物療法30例(3領域で各3例以上で、1がん腫20例以下)の症例を報告⑦専門医認定試験に合格——となっている。当面、⑥には「造血器がんを含むことが望ましい」との条件が付されているが、福岡氏は「将来は必須になる」との見通しを示した。

症例報告の条件のうち「3領域で各3例以上」をクリアするには、複数の診療科の横断的な体制が重要になる。

また認定試験は3段階で、最初の「病歴要約」は、査読

表1 腫瘍内科研修コース

【習得すべき内容】

- ・腫瘍内科学全般の知識
- ・すべての領域の悪性腫瘍に対する内科的治療
- ・腫瘍内科学に関するコンサルテーション能力
- ・外来化学療法の実行能力
- ・抗悪性腫瘍薬の臨床薬理学的知識
- ・支持療法、症状緩和治療

【2年間の研修】

- ・頭頸部・消化管 (5カ月以上)
- ・肝胆臓 (2カ月以上)
- ・肺、胸膜、縦隔 (5カ月以上)
- ・乳がん、その他の固形がん (5カ月以上)
- ・悪性リンパ腫、白血病 (3カ月以上)
- ・緩和医療、精神医療 (5カ月以上)

【1年間の選択研修】

- ・各臓器別内科、放射線治療、画像診断、内視鏡診断・治療、臨床病理、PCUなどから選択

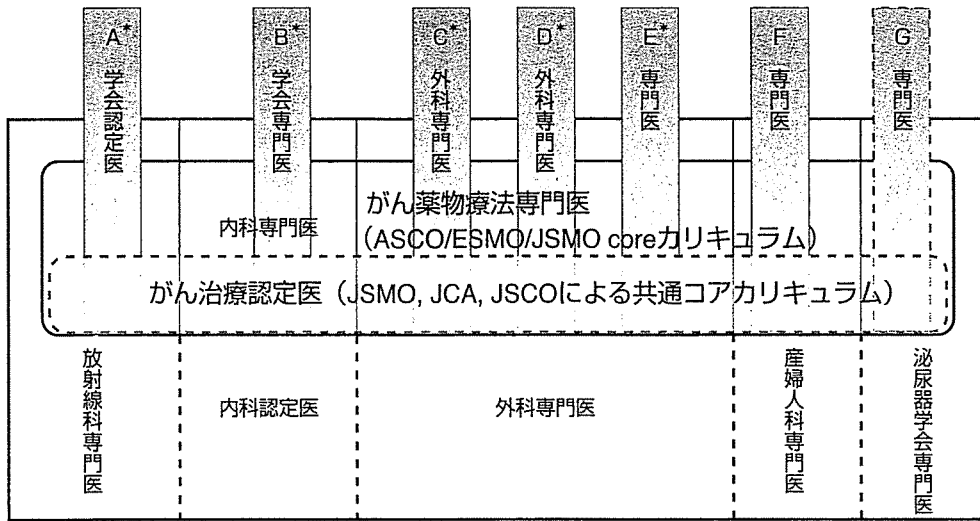
者2人の点数が60点以上で筆記試験と口頭試験の受験資格が与えられる。筆記試験は70点以上が合格で、70点未満であってもその年の問題が難しい場合には合格が認められる場合がある。口頭試験は、受験者自身が報告した30の症例から出題される。2人の面接官とディスカッションし、理解度や安全管理などを評価する。

最終的な合格率を70%台としているが、今年は90%で目標はクリアした。これを他の内科系専門医の合格率(カッコ内、単位は%)と比較すると、循環器(88)、呼吸器(87)、血液(85)、糖尿病(78)、内科専門医(73)、神経(65)は上回り、老年病(99)、腎臓(88)、内分泌(96)、感染症(96)、アレルギー(95)、消化器(93)、肝臓(92)よりは低かった。

専門医制度創設に向けて指導医(会員歴3年以上で、がん薬物治療の業績があるなどの条件を満たす者)約1,500人を暫定的に置いた。「今回は暫定的な措置であり、2014年3月には指導医の資格を失います。これから続々と誕生する専門医が経験を積みながら指導医の役割を果たすこととなります」と福岡氏は言う。

これと同様に現在245の認定施設についても、認定条件のうち「院内がん登録がなされていることが望ましい」という項目を努力目標としてきたが、2007年からは必須要件に切り替えられる。認定施設数は「200～300が

図2 がん関連学会専門医とがん薬物療法専門医・がん治療認定医の関係



- ①各がん関連学会の専門医取得に際し、がん治療認定医の取得を必修とするか否かは各がん関連学会の方針に基づく。*はすでに存在する。
- ②がん薬物療法専門医取得には内科認定医（専門医）、外科専門医、放射線科専門医、産婦人科専門医、泌尿器学会専門医など基礎になる学会の専門医（認定医）の取得を必要とする。

適正」(福岡氏)としており、この目標はほぼ達成されている。

研修カリキュラムは、米欧の臨床腫瘍学会が推奨するグローバル・コア・カリキュラムに基づいて作成されている。

現在のところ日本の専門医は47人で、1万人近い米国とは比べるべくもない(表2)が、あえて従来の専門医制度から独立した制度としてスタートした(図2)。

福岡氏は日本の専門医制度の特徴として「内科医に限っていません。今回は乳がんを主とする外科医1人が合格しました」と話す。そのうえで今後目標に①専門医1,000人を早急に達成②最終目標は4,000～4,500人として、それを超えて認定しない③制度発足から3年後には真の指導医が登場する④更新時に試験を実施——などを挙げた。

③ 患者のニーズに応える

がん治療においては従来からがんに関連する学会ごとに専門医制度があった。既存の制度との関係については、埼玉医科大学乳腺腫瘍科教授の佐伯俊昭氏が乳腺専門医の例を示しながら解説した。

乳腺専門医のカリキュラムをみると、1年目は、乳がん診療全般、基礎知識の習得、診断の方法(特に手術前検査)、手術の助手および病理検査依頼。2年目は、マンモトーム検査の適応と実施、乳がん手術の執刀、病理診断の理解、細胞診断の実施と針生検の実施、マンモグラフィの読影(100例)、乳房超音波診断の習得。3年目になると外来診療および外来薬物療法を実施するほか、入院薬物治療の基礎を半年間の研修で行う。4年目には臨床経験を重ねながら、症例検討会で司会を務めたり、乳がん手術の指導および学会活動が課される。最終の5年目に乳腺専門医試験を受験し、合格すると指導者となり1年目のカリキュラムを担当することになる。

佐伯さんは「では、乳がん患者が受診するのは、乳がん専門医でしょうか、臨床腫瘍医でしょうか」と言う。そのうえで「患者さんはおそらく乳がん専門医を受診するのではないのでしょうか」とみる。

しかしながら乳がん専門医には、外科系と婦人科系のほかに、内科や放射線科医も含まれる。このような状況にあって臨床腫瘍医には「チーム医療の司令塔として適切な情報を患者さんに提供すること」が求められ、患者さんに対しては治療指針を説明し、必要に応じて乳腺外科を紹介することもある。そのためにも内科、放射線科、

表2 臨床腫瘍医に関する日本と米国の比較

	日本	米国	日本の割合
人口	1億2800万人	2億9800万人	43%
医師数	24万9575人	63万2818人	39%
内科認定医	5万5278人	18万2253人	30%
専門医	47人	9,706人	0.3%

※専門医:日本は「がん薬物療法専門医」、米国は「Subspeciality in Medical Oncology」の人数

緩和医療などの専門医と適切な連携を保つことが重要になる。

がん領域の専門医制度で最大の問題は、外科で専門医となるよりも、内科の認定医となってから乳腺専門医になる方が容易なことだ、と佐伯さんは言う。国民が理解しやすい制度へと移行するためにも腫瘍学を1つの学問体系として認め、臨床腫瘍医に一本化すべきであると述べた。

最後の質疑で佐伯氏は「内科領域の10～20%を占める腫瘍学が学問的にみるとゼロ。がん全体を知識として学び、常に最新の情報を持つことはそれほど難しいことではない」と述べた。

④ 外来治療へのシフトは患者にメリットはあるのか

今総会では、外来がん化学療法をテーマにプレスセミナーが開かれた。入院期間の短縮と外来治療へのシフトが、医療の大きな課題となっており、がん治療においては化学療法の専門家として「がん薬物療法専門医」への期待が高まっている。講演後には講師が会場からの質疑に答えた。

外来で薬物治療に対応できるのかどうかという質問に対して国立がんセンター東病院化学療法科医長の南博信氏は「患者の理解度が重要になります。その前提となるのが、治療を行うことで治る場合と、治らない場合があることを医師がきちんと伝えること。それが重要になります」と話す。

また東北大学加齢医学研究所教授で同大学病院腫瘍内科医長の石岡千加史氏は「大学病院で十分に対応できるのかという難しい面もあります」と答えた。そのうえで「患者さんが精神的に治療に集中できる場を提供する

ことも重要です」と述べた。がん治療の性格上、延命のための治療から緩和へと切り替えるタイミングが難しく、南氏が指摘した患者の理解度が重要なファクターになりそうだ。

東北大学では、主治医が登録プロトコルに従い、化学療法を薬剤部にオーダーするが、これは事前に仮申請し、審査を受けて承認されたものだ。こうした審査について、乳がん、肺がん、大腸がんなど幅広い領域を審査するのに、すべての分野を等しくチェックできるのかとの質問があった。

この点について石岡氏は「大学病院には各分野ごとに複数のスペシャリストがいます。実際には1つのプロトコルを3人以上で審査します。そこには領域外の専門家も入ります」と回答。「がん治療では複数の薬剤を併用するので、重要なのは薬剤師が委員会に加わることで」と説明した。そのうえで「委員会は、外科的治療、薬物治療、放射線治療といった選択肢から一番のエビデンスを選択している」と述べた。

病院側の受け入れ態勢を整えるのは当然ながら、外来治療を受ける患者にも不安はあるだろう。この点について司会の名古屋市立大学病院長、上田龍三氏は「本当に患者が不安を抱えている時に看護師や薬剤師が受けとめることができるのでしょうか」と問いかけた。

大阪医科大学附属病院化学療法センター長の瀧内比呂也氏は「患者の安全が最優先されるべきです。外来にシフトすることでベッドに空きがあるので、緊急入院に対応できるというメリットもあります」と自宅にいることに不安を感じる患者への対応も可能になると言う。そのうえで「現在は移行期ということで外来と入院が半々ですが、患者さんの95%は外来を望んでいます」とデータを示した。

一方、入院することにより患者に治療を徹底するための教育的効果も期待できる。しかしながら包括医療制度の導入が、外来へのシフトを促進しているという点をみると、患者にとって望ましいと言い切れない面もありそうだ。中には入院しないと保険金の給付が受けられないという訴えもあって、金銭面での患者の負担増は無視できないようだ。

How should the TNM staging system for lung cancer be revised? A simulation based on the Japanese Lung Cancer Registry populations

Hisao Asamura, MD,^a Tomoyuki Goya, MD,^b Yoshihiko Koshiishi, MD,^b Yasunori Sohara, MD,^c Ryosuke Tsuchiya, MD,^a and Etsuo Miyaoka, MD,^d for The Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry



Dr Asamura

Objective: The 1997 version of the TNM staging system for lung cancer has several prognostic problems. Among these, the overlapping survival of stages IB and IIA is the most serious. We performed this retrospective study to test a revised TNM staging system for lung cancer.

Methods: We revised the T1 descriptor definition and stage grouping for testing as follows. According to the greatest tumor diameter, T1 tumors were divided into T1a tumors (≤ 2.0 cm) and T1b tumors (2.1-3.0 cm). With these descriptors, new IA, IB, and IIA stages were defined as T1a N0 M0, T1b N0 M0, and T2 N0 M0 + T1 N1 M0, respectively. For 6644 patients with histologically non-small cell lung cancers resected in 1994 and reported in the Japanese Lung Cancer Registry Study, the survivals and prognostic difference between neighboring stages were studied.

Results: The 5-year survival of the entire population was 52.6%. In the clinical setting, the 5-year survivals of the new IA, new IB, new IIA, IIB, IIIA, IIIB, and IV stages were 77.5%, 69.3%, 49.8%, 40.6%, 35.8%, 28.0%, and 20.8%, respectively. In the pathologic setting, they were 83.7%, 76.0%, 60.0%, 42.2%, 29.8%, 19.3%, and 20.0%, respectively. For both clinical and pathologic settings, differences between all neighboring stages were statistically significant, except for that between IIIB and IV.

Conclusion: Subcategorization of T1 and minor changes in stage grouping results in a system with significant differences in prognosis between neighboring stages. The unification of stages IB and IIA, especially, improves the discriminatory power of the staging system.

From the Division of Thoracic Surgery, National Cancer Center Hospital, Tokyo,^a the Department of Surgery, Kyorin University, Tokyo,^b the Department of Surgery, Jichi Medical School, Tochigi,^c and the Department of Mathematics, Science University of Tokyo, Tokyo,^d Japan.

Received for publication Jan 31, 2006; revisions received March 9, 2006; accepted for publication March 28, 2006.

Address for reprints: Hisao Asamura, MD, Division of Thoracic Surgery, National Cancer Center Hospital, 5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan (E-mail: hasamura@ncc.go.jp).

J Thorac Cardiovasc Surg 2006;132:316-9
0022-5223/\$32.00

Copyright © 2006 by The American Association for Thoracic Surgery

doi:10.1016/j.jtcvs.2006.03.048

The sixth edition of the International Union Against Cancer (UICC) TNM staging system for lung cancer has been available worldwide since 1997,¹ and the next revision is scheduled for 2009. In a few years, the thoracic oncologic community must finalize a review of the current system and possible changes to it to identify existing and potential problems. As is well known, an important objective of the TNM staging system is to provide a differential prognosis for patients with similar "stages" of the disease, applicable worldwide. As such, overlapping prognoses for patients with different stages must be avoided.

For these purposes, the Japan Lung Cancer Society and the Japanese Association for Chest Surgery established an ad hoc task force, the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry, and performed a large-scale retrospective study of the primary lung neoplasms resected in 1994 at the 320 certified teaching hospitals in Japan. We received replies from 303 institutions (94.7%) that included data forms from 7408 patients. The results of a detailed analysis of 6644 histologically typed non-small cell lung cancers (NSCLCs) have been published previously, with a critique of the current system.² An important failing of the current staging system

Abbreviations and Acronyms

BAC	= bronchioloalveolar carcinoma
CT	= computed tomography
NSCLC	= non-small cell lung cancer
UICC	= International Union Against Cancer

is that no difference in prognosis between stages IB and IIA is seen in either the clinical or the pathologic setting. The survival curves of patients in both groups are essentially superimposed for their entire length. The purpose of this study was therefore to improve the TNM staging system by modifying the T descriptors and stage grouping in the early stages and then to test the new staging retrospectively against the Japanese Lung Cancer Registry.

Methods**Patients**

Only primary lung neoplasms that had been resected in 1994 at certified teaching hospitals in Japan were considered, to ensure a follow-up period of at least 5 years. All cases were staged according to the sixth edition of the UICC TNM staging system.¹ The details of this registry study have been published elsewhere.² In brief, the registry included 7408 patients; among them, data from 6644 patients (89.7%) with histologically typed NSCLC were analyzed. For the preoperative evaluation of the surgical candidates, the standard workup at the time of resection (1994) was performed, in which at least the chest radiography and computed tomography (CT) were performed for all the patients. The use of mediastinoscopy, brain CT (or magnetic resonance imaging), bone scan, or abdominal CT (ultrasonography) was considered if necessary. Positron emission tomography was not routinely used in 1994. The same population was used for this simulation study. The patients included 4601 men (69.6%) and 2010 women (30.4%). Sex was not noted in the records of 33 patients. Patients ranged in age from 19 to 90 years, with an average of 64.5 years. The histologic type of the tumor was described according to the World Health Organization classification.³ The most common histologic type was adenocarcinoma in 3922 patients (59.0%), followed by squamous cell carcinoma in 2300 (34.6%), large cell carcinoma in 245 (3.7%), and adenosquamous carcinoma in 177 (2.7%).

Simulation

In the previous study, the 5-year survivals by stage for clinical and pathologic settings were as follows: stage IA, 72.1% and 79.5%; IB, 49.9% and 60.1%; IIA, 48.7% and 59.9%; IIB, 40.6% and 42.2%; IIIA, 35.8% and 29.8%; IIIB, 28.0% and 19.3%; and IV, 20.8% and 20.0%.² No statistically significant difference in survival was observed between stages IB and IIA in either the clinical or the pathologic setting. On the basis of these results, we have proposed the following new definition of T descriptors and stage grouping. All the other definitions of T, N, and M descriptors, as well as the stage groupings, remained unchanged.

T descriptors. T1 tumors were originally defined as those 3 cm or smaller in greatest diameter, surrounded by lung or visceral

TABLE 1. Five-year survivals according to clinical stage, including new IA, new IB, and new IIA stages*

Clinical stage	n (%)	5-y Survival (%)	Difference in survival†
IA	1204 (18.8%)	77.5	<0.001
IB	993 (15.5%)	69.3	0
IIA	1692 (26.4%)	49.8	0
IIB	746 (11.6%)	40.6	0.0439
IIIA	1270 (19.8%)	35.8	0
IIIB	366 (5.7%)	28.0	0.1577
IV	147 (2.3%)	20.8	—
Total	6418 (100%)	—	—

*There were 226 missing data points (3.4% of the total). †Significance of difference in survival between this stage and next higher stage (*P* value).

pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (not in the main bronchus).¹ In our revision to the staging system, T1 tumors were divided into T1a and T1b subcategories according to size. T1a tumors were defined as 2.0 cm or smaller in greatest diameter; T1b tumors were defined as 2.1 to 3.0 cm in greatest diameter. Other T descriptors remained unchanged.

Stage grouping. In our revised system, we defined T1a N0 M0 as new stage IA and T1b N0 M0 as new stage IB. T2 N0 M0 (stage IB) and T1 N1 M0 (stage IIA) were merged as new stage IIA. All other stage groupings remained unchanged.

Statistical Analysis

The survival time was defined as the date of surgery to the last follow-up date. The survival curves were estimated according to these new stage definitions for the same population with histologically typed NSCLC as in the previous study, and the differences in survival between neighboring stages was tested to evaluate the appropriateness of stage distribution. The survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method, and the difference in survival was tested by the log-rank test.

Results**Clinical Setting**

The 5-year survival for the entire population of 6644 patients was 52.6%. In the clinical setting, prognostic data were not available for 226 patients (3.4%). The distribution of patients and 5-year survivals are presented in Table 1. The stages new I, new II, III, and IV comprised 34.3%, 38.0%, 25.5%, and 2.3% of the total, respectively. Survival curves according to the clinical stage are shown in Figure 1. The 5-year survivals for patients with tumors classified as new IA, new IB, and new IIA were 77.5%, 69.3%, and 49.8%, respectively (Table 1). The differences in survival between neighboring stages were tested. The differences between all neighboring stages were statistically significant (*P* < .001), except for that between IIIB and IV (*P* = .1577).

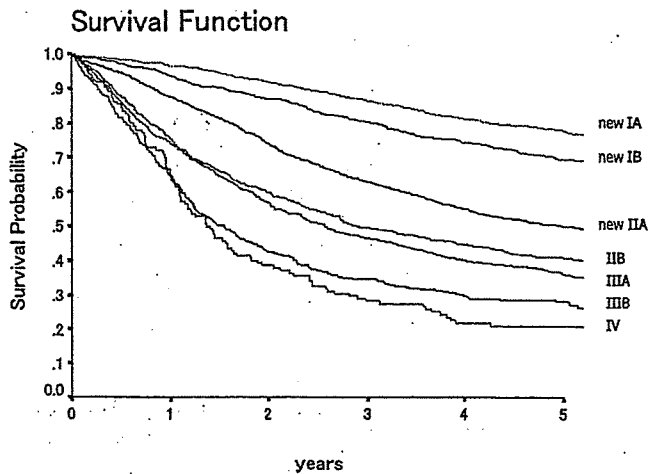


Figure 1. Survival curves for clinical setting with new IA, new IB, and new IIA stages: 5-year survivals were 77.5% for new IA (n = 1204), 69.3% for new IB (n = 993), 49.8% for new IIA (n = 1692), 40.6% for IIB (n = 746), 35.8% for IIIA (n = 1270), 28.0% for IIIB (n = 366), and 20.8% for IV (n = 147). Differences in survival between neighboring stages were significant ($P < .001$) except that between IIIB and IV ($P = .1577$).

Pathologic Setting

In the pathologic setting, prognostic data were not available for 58 patients (0.9%). The distribution of patients and 5-year survival rates are presented in Table 2. The stages new I, new II, III, and IV comprised 29.7%, 36.6%, 29.9%, and 3.9%, respectively. Survival curves according to the pathologic stage are shown in Figure 2. The 5-year survivals of patients with disease classified as new IA, new IB, and new IIA were 83.7%, 76.0%, and 60.0%, respectively (Table 2). The differences in survival between neighboring stages were tested. The differences between all neighboring stages were statistically significant ($P < .001$), except for that between IIIB and IV ($P = .8833$).

TABLE 2. Five-year survivals according to the pathologic stage, including new IA, new IB, and new IIA stages*

Pathologic stage	n (%)	5-y Survival (%)	Difference in survival†
IA	1065 (16.2%)	83.7	<0.001
IB	886 (13.5%)	76.0	0
IIA	1650 (25.1%)	60.0	0
IIB	757 (11.5%)	42.2	0
IIIA	1250 (19.0%)	29.8	0
IIIB	719 (10.9%)	19.3	0.8833
IV	259 (3.9%)	20.0	—
Total	6586 (100%)	—	—

There were 58 missing data points (0.9%) of the total. †Significance of difference in survival between this stage and next higher stage (P value).

Discussion

The retrospective survey by the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry was one of the largest studies of its type ever performed.² For NSCLC histologic types, the demographic and prognostic data of 6644 patients were analyzed. The most remarkable finding in that study was the overlapping prognoses of patients with stage IB and IIA cancer. Despite the different stage categories, the survival curves of stages IB and IIA were almost identical, with 5-year survivals of 49.9% versus 48.7% (clinical stage) and 60.1% versus 59.9% (pathologic stage), respectively. No significant difference in survival was observed in either the clinical or the pathologic setting. Similar results have been reported in the past, raising a concern about the current TNM staging system.⁴⁻⁷ These findings clearly indicated that the current stages IB and IIA should be merged together, either as a new stage IB or a new stage IIA. There would be two alternative ways to name the merged IB + IIA category, as new IB or new IIA. Considering that this merged category has a 5-year survival of only approximately 50% in a clinical setting, it should be a part of stage II and not of stage I.

Separation of the subgroup of patients with worse prognoses in stage IB (T2 N0 M0) has been attempted previously. Larger tumors, such as those at least 5 or 6 cm in diameter, have been proposed for an upgrade to T3.^{8,9} Tumors larger than 6 cm in our current data set comprised 12.1% (n = 341) of the entire group of T2 lesions (n = 2809), so even if these tumors were transferred to the T3 category, the prognostic difference between stages IB and IIA would remain un-

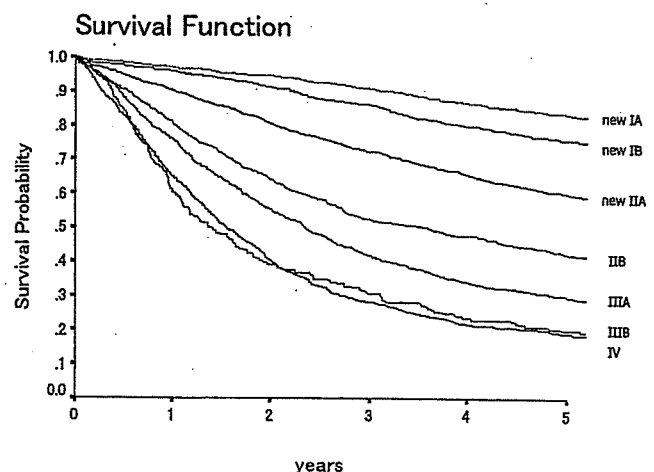


Figure 2. Survival curves for pathologic setting with new IA, new IB, and new IIA stages: 5-year survivals were 83.7% for new IA (n = 1065), 76.0% for new IB (n = 886), 60.0% for new IIA (n = 1650), 42.2% for IIB (n = 757), 29.8% for IIIA (n = 1250), 19.3% for IIIB (n = 719), and 20.0% for IV (n = 259). Differences in survival between neighboring stages were significant ($P < .001$) except that between IIIB and IV ($P = .8833$).