

とがヨーロッパを中心に行われている。

一方、アメリカでは分子標的薬を用いた臨床試験が行われており、stage I B(腫瘍径4 cm以上)～IIIを対象に術後化学療法4コースを行う際に bevacizumab の同時併用の効果があるかどうかを検証する試験(ECOG1505)が、1,500例を対象に現在進行中である。また、EGFR の FISH 陽性症例を対象に4コースの術後化学療法を行った後、タルセバ(erlotinib)を続けて投与する効果があるかどうかをみる試験(RADIANT試験)が登録を終了し、現在観察中である。

EGFR 変異陽性肺癌を対象とした EGFR-TKI を用いた術後補助療法は、現在アメリカで phase II 試験が行われている。それ以外に、日本と中国で EGFR 変異陽性肺癌の stage II～III を対象に CDDP doublet と EGFR-TKI の比較試験が2011年から開始されている。

また近年、癌特異性抗原を用いたペプチドワクチン療法の治験も行われているが、結果が出るのは当分先になると思われる。今後これらの試験の結果が出てくることで、個別化に向けた術後補助療法が日常的に行われるようになるものと思われる。

文献

- 1) Holmes, E. C. and Gail, M.: Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large-cell undifferentiated carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, **4**: 710-715, 1986.
- 2) Niiranen, A. et al.: Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J. Clin. Oncol.*, **10**: 1927-1932, 1992.
- 3) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*, **311**: 899-909, 1995.
- 4) Scagliotti, G. V. et al.: Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or III A non-small-cell Lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **95**: 1453-1461, 2003.
- 5) Arriagada, R. et al.: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, **350**: 351-360, 2004.
- 6) Rosell, R. et al.: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, **330**: 153-158, 1994.
- 7) Roth, J. A. et al.: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage III A non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **86**: 673-680, 1994.
- 8) Nagai, K. et al.: A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage III A N2 non-small cell lung cancer (JCOG9209). *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **125**: 254-260, 2003.
- 9) Depierre, A. et al.: Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and III a non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, **20**: 247-253, 2002.
- 10) Gilligan, D. et al.: Preoperative chemotherapy in patients with Hazard ratio resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/ EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*, **369**: 1929-1937, 2007.
- 11) Pisters, K. M. et al.: Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J. Clin. Oncol.*, **28**: 1843-1849, 2010.
- 12) Scagliotti, G. V. et al.: Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages I B to III A non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, **30**: 172-178, 2012.
- 13) Winton, T. L. et al.: A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage I B and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup, JBR. 10. *J. Clin. Oncol.*, **22**(Suppl. 14): S7018, 2004.
- 14) Douillard, J. Y. et al.: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage I B-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*, **7**: 719-727, 2006.
- 15) Strauss, G. M. et al.: Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage I B non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J. Clin. Oncol.*, **26**: 5043-5051, 2008.

* * *

がん分子標的治療

Theme

新しいシグナル伝達阻害剤

Vol.10 No.2

2012

4

Molecular Targeted Therapy for Cancer
Molecular Targeted Therapy for Cancer
Therapy for Cancer

CONTENTS

Theme

新しいシグナル伝達阻害剤

Round Table Meeting

新しいシグナル伝達阻害剤

大津 敦, 土井 俊彦, 高橋 俊二, 仁科 智裕

10

Interface on Cancer Therapy

【Basic Science】

PI3K-Akt-mTOR経路とその阻害剤

旦 慎吾 ほか

21

MEK阻害剤およびその併用療法の早期開発試験

永妻 晶子 ほか

30

【Clinical Research】

腎細胞がんにおけるmTOR阻害剤の位置づけ

高橋 俊二

39

胃がんに対するPI3K-Akt-mTOR阻害剤の臨床試験

設楽 紘平

46

編集顧問

西條 長宏 特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会事務局特別顧問
福岡 正博 和泉市立病院がんセンター長
新津洋司郎 札幌医科大学分子標的探索講座特任教授
上田 龍三 名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学講座教授
曾根 三郎 JA高知病院病院長

編集主幹

田村 友秀 独立行政法人国立がん研究センター中央病院
呼吸器腫瘍科呼吸器内科長

編集委員

光雷 徹哉 愛知県がんセンター中央病院副院長／呼吸器外科部長
西尾 和人 近畿大学医学部ゲノム生物学教室教授
中川 和彦 近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門教授
戸井 雅和 京都大学大学院医学研究科外科学講座乳腺外科学教授
大津 敦 独立行政法人国立がん研究センター東病院臨床開発センター長
畠 清彦 公益財団法人がん研究会がん研有明病院
化学療法科・血液腫瘍科部長

Pharmacogenomics for Cancer Therapy

結腸がんOncotype DXの現状

山中 竹春 ほか

53

Cancer-Prevention and Early Detection

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎の再活性化

池田 公史

60

Summing Up

胃がん幹細胞に関する最新知見

吉田 剛 ほか

66

Meeting Report

第52回 日本肺癌学会総会

多田 弘人

71

第36回 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO)

田中 薫

75

第34回 サンアントニオ乳癌シンポジウム (SABCS)

高野 利実

78

MEETING REPORT

第52回 日本肺癌学会総会

会期 2011年11月3～4日

会場 大阪国際会議場

多田 弘人 ● 大阪市立総合医療センター副院長

第52回日本肺癌学会総会は、2011年11月3～4日に大阪国際会議場にて開催された。参加人数は医師3,033人、コメディカル156人、学生18人(無料)、その他海外演者を含めた招待者などが若干名であった。

主なシンポジウムとワークショップは以下の通りである。

学術委員会提案のシンポジウムは「肺癌の分子標的治療の進歩」と「次世代肺癌治療-基礎医学と新規薬剤」という2つである。初めの「肺癌の分子標的治療の進歩」では、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)、ペバシズマブ(アバスタチン[®])の有効性と画像所見に基づく喀血リスクの評価、EGFR抗体開発の現状と方向性、EML4-ALK阻害剤について、4人の演者から報告があった。500人超える会場であるにもかかわらず、立ち見が出るほどの盛況であった。「次世代肺癌治療」のセッションは、EGFR耐性と次世代のEGFR-TKI、Met阻害剤、がん幹細胞理論と肺がん、バイオバンクについて4人の演者から報告があり、活発な討議が行われた。

さらにはじめての試みとして、「肺癌患者への社会的支援の現状」というシンポジウムが生まれ、行政・メディア・国内の患者支援団体・海外の患者支援団体代表を交えた議論が行われた。

ワークショップには今話題になっている「神経内分泌癌の診断と治療」、「定位放射線治療」、「胸腺上皮性腫瘍の治療 up to date」、「肺癌化学療法の問題」、「術前・術後の補助療法」、「脳転移の治療」、「低侵襲手術の功罪」、「転移性肺腫瘍：大腸癌肺転移を中心に」、「我

が国の肺癌検診の問題点とCT検診の今後」という内容で、原則公募・一部指定演者で討論頂いた。外科的な話題として、ビデオワークショップを「気管・気管支形成」、「完全鏡視下手術」というテーマで討論して頂いた。

世界肺癌学会(IASLC)との合同シンポジウムは2つからなり、1つ目は「Combined modality for locally advanced NSCLC」というタイトルで行われた。浅村尚生先生(国立がん研究センター)と西村恭昌先生(近畿大学)に座長を務めて頂き(写真1)、演者として吉野一郎先生(千葉大学)に縦隔リンパ節転移の診断と治療について自験例を主にお話しして頂き、特に超音波気管支鏡(endobronchial ultrasonography; EBUS)による診断の有用性について述べられた。木浦勝行先生(岡山大学)からは瀬戸内肺癌研究会でのシスプラチン



写真1 52nd JLCS/IASLC Joint Symposium1

MEETING REPORT

(CDDP)+ドセタキセル(DOC) vs. マイトマイシン+ビンデシン+CDDP(MVP療法) concurrent 胸部放射線療法(TRT)の比較試験の長期フォローアップと対象症例のうち、外科切除された症例の成績について発表があった。特に外科切除症例の長期予後の成績は素晴らしく良好で、今後期待される modality であると思われた。

Karen Kelly 先生(カリフォルニア大学)は、局所進行非小細胞肺がんの化学療法について、小牧律子先生(M.D.アンダーソンがんセンター)は術後の放射線治療について論じられた。欧州の外科医である Walter Weder 先生(Zürich 大学病院)には T4, N2局所進行非小細胞肺がんについてのお話で、手術の可能



写真2 52nd JLCS/IASLC Joint Symposium2



写真3 プレナリーセッションの様子

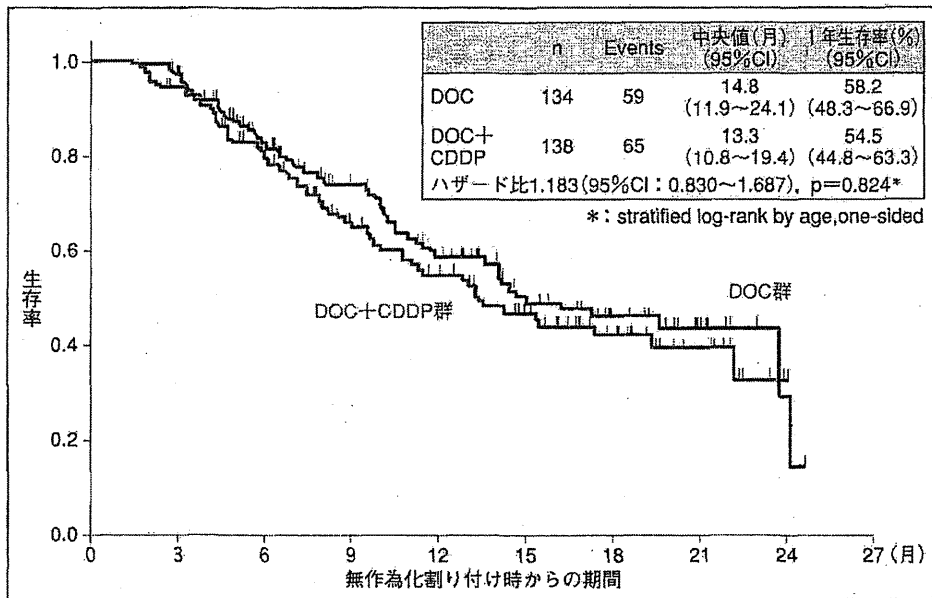


図1 JCOG0803/WJOG4307L 試験の OS
Median follow-up time for censored case: 13.1ヶ月
Data cut-off: 2010年11月

性について発表され、欧州のなかでもドイツと英国でガイドラインが微妙に異なることを指摘された。

もう1つのシンポジウムは「Molecular targeted therapy for NSCLC」というタイトルで、座長には光富徹哉先生(愛知県がんセンター中央病院)と矢野聖二先生(金沢大学)にお願いした(写真2)。「分子標的薬の将来」というタイトルで特別発言を西條長宏先生(近畿大学)にお話し頂いた後、ALK キナーゼ阻害剤の耐性について Pasi Jänne 先生(ダナ・ファーバー癌研究所)が、EGFR-TKI について前門戸任先生(宮城県立がんセンター)が、EGFR-TKI の耐性については矢野聖二先生が発表され、血管内皮増殖因子(VEGF)に対する治療は David Ettinger 先生(Sidney Kimmel 包括がんセンター)が、さまざまな標的に対する多面的戦略については Edward Kim 先生(M.D.アンダーソンがんセンター)が発表された。

プレナリーセッションは、準備委員会のメンバーによる全演題からの投票の結果、3つの演題が選ばれ、discussant を付けてほかには何も行わない設定にして討論頂いた(写真3)。1席目は、2011年の ASCO で口演に選ばれた、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)／

西日本がん研究機構(WJOG)共同試験というかたちで行われた高齢者進行非小細胞肺癌に対する DOC 単剤と DOC+CDDP(以下、併用群)の比較試験で、光岡茂樹先生(大阪市立大学)から報告された。DOC 単剤を3週ごとに投与する群と DOC+CDDP を3週1休で投与する群に無差別に割り付けるものである。併用療法の優越性を全生存期間(OS)で検証する試験であった。221例/380例登録された段階で、第1回の中間解析が行われた。この時点で、DOC 単剤群の生存期間中央値(MST)が17.3ヵ月、併用群の MST が13.3ヵ月であり、併用群の優越性を証明する可能性が0.996%しかないために、無効中止を効果安全性委員会から勧告され中止となった。その後の予後調査の結果、DOC 単剤群の MST は14.8ヵ月、併用群の MST は13.3ヵ月のままであり両群の差は縮まってきている(図1)。結論としては、現時点での高齢者進行非小細胞肺癌の標準治療は DOC 単剤のままということになる。2席目は、2011年の欧州臨床腫瘍学会(ESMO)の口演に選ばれた WJTOG0101試験という術後補助化学療法の比較試験で、横井香平先生(名古屋大学)から報告された。術後病期 IB~IIIA を対象に、UFT とゲムシタピン

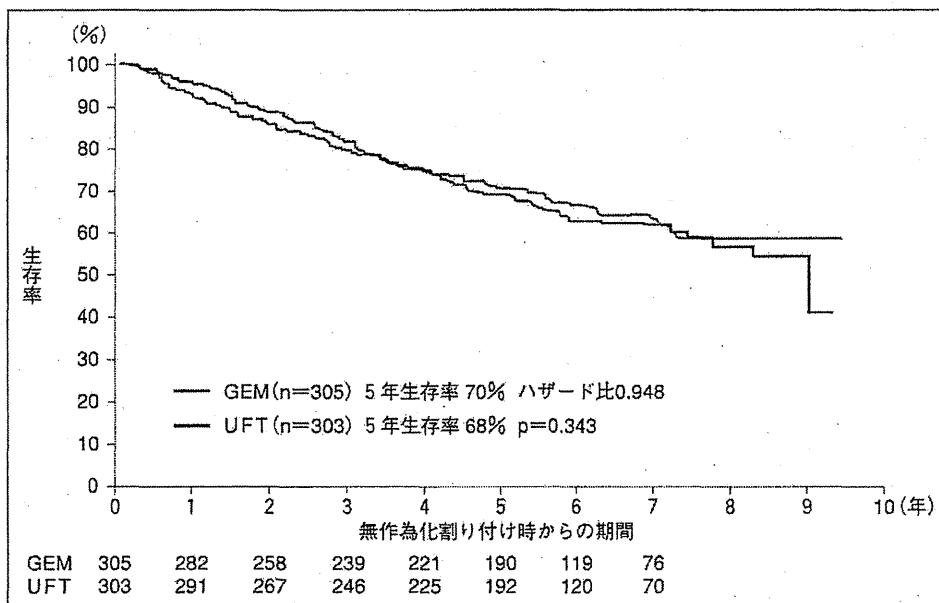


図2 WJTOG0101試験のOS

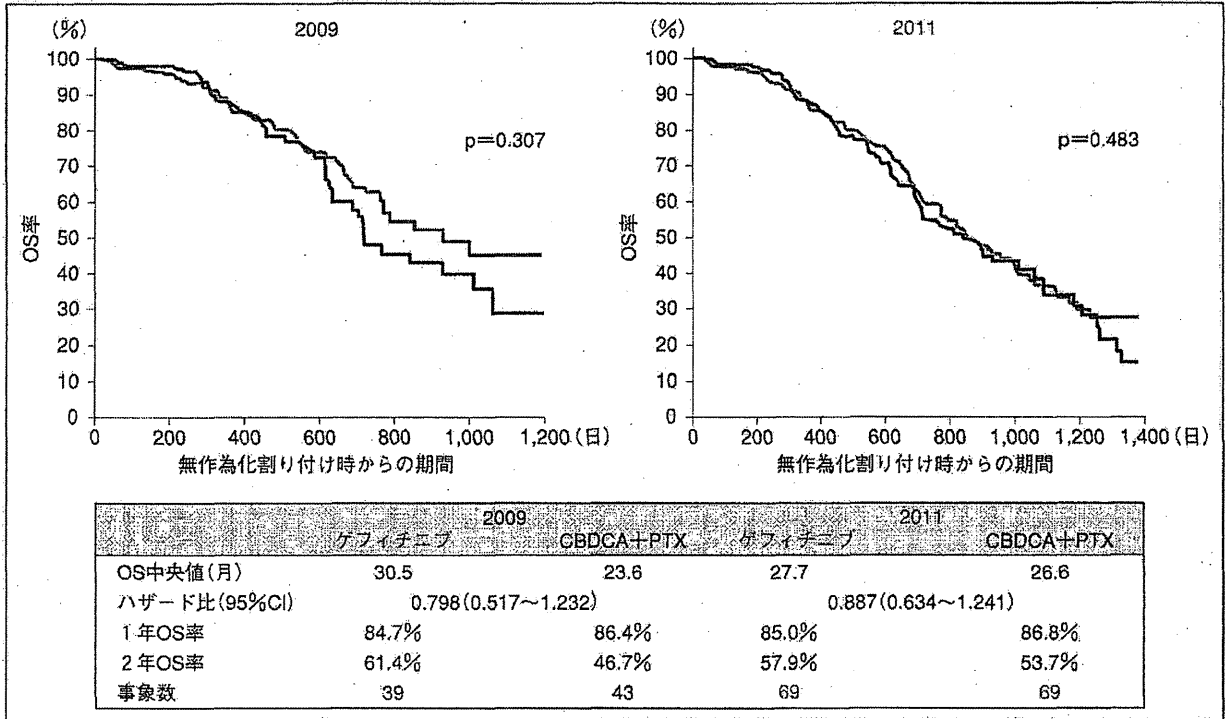


図3 NEJ002試験のOS

(GEM)単剤の比較試験である。約半数が stage IB であり、60%強が腺がんであった。いずれも5年生存率が60~70%であり、両群間に有意差を認めなかった(図2)。多変量解析では年齢、性別、病期が予後因子であった。サブセット解析では化学療法の効果につながるような因子はみつからなかった。3席目は、ASCOでポスターディスカッションに選ばれたNEJ002試験の最終解析で、沖永壯治先生(東北大学)が報告された。本試験はEGFR遺伝子変異がある進行非小細胞肺癌症例の1次治療として、カルボプラチン(CBDCA)+パクリタキセル(PTX)とゲフィチニブ(イレッサ[®])のどちらの無増悪生存期間(PFS)が長いかを検討する試験であったが、そのセカンダリーエンドポイントであ

るOSについての最終解析が報告された。最終登録から2年7ヵ月が経過した時点で、MSTはCBDCA+PTX群が26.6ヵ月、ゲフィチニブ群が27.7ヵ月で、両群間にまったく差がみられなかった(図3)。後治療については、ゲフィチニブ群で2年半以上経過しているにもかかわらず7%はゲフィチニブの投与が継続されているが、CBDCA+PTX群は98%がTKIの投与を受けており、いずれかの時点でEGFR-TKIを投与することが第一義で、投与時期については予後に影響しないことが示唆された。

全般に、2日間の会場は熱気に包まれ、活発な討論が行われ盛況のうちに閉会した。

癌の臨床

2

JAPANESE JOURNAL OF CANCER CLINICS

Vol.58 No.2
2012

特集
病理から：がん取扱い規約の統一化は必要ないか

原著1編
症例1編

連載
Global Oncology News

特

…………… 病理から：がん取扱い規約の統一化は必要ないか ……………

集

癌取扱い規約とそのコンセプト：UICC および AJCC-TNM 分類との比較

多田 弘人*1

Comparison between Japanese Lung Cancer Staging Rule and UICC or AJCC-TNM Staging: Tada H*1 (*1Osaka City General Hospital)

During these 3 decades, staging rules for lung cancer between UICC and AJCC and Japanese version have been unified. Main reason for this attitude was depend on the work at staging committee in International Association Society for Lung Cancer (IASLC). Lymph node mapping was initially created by Naruke, Japan. American Joint Committee has created another version lately. These last decades, we have been agreed with new version of lymph node map which is modified from AJCC with Japanese opinion. Staging rule unification is indispensable to international discussion about lung cancer.

Key words: UICC, AJCC, Lymph node mapping, IASLC, Lung cancer

Jpn J Cancer Clin 58(2): 77~81, 2012

はじめに

肺癌の領域では、1970年代より国際交流が盛んに行われておりわが国の研究者も多く参加していた。そのなかで、TNM分類の制定もその国際交流の中で論議されるようになった。そのため、肺癌のTNM分類はInternational Association for the study of Lung Cancer (以下IASLC)で決定され、AJCCに提案され、それがUICCに取り入れられる仕組みになっている。IASLCにTNM committeeが作られわが国からも多くの委員が参加していたためそのコンセプトは比較的早期から統一されていた。IASLCという国際会議がTNM作成に関わることで世界標準を作ることが可能となっている。

1 ● 肺癌 TNM 分類の歴史

肺癌の領域では、1972年に15カ国の参加があった第一回の国際肺癌治療ワークショップが米国で開催された。それに続いて、1974年にイタリアで行われたUICCの第11回International Cancer Congressの時に、International Association for the study of Lung Cancerという会議が250人のメンバーからなる組織として発足した。1974年MD Andersonの2,155例のデータ¹⁾を元に肺癌のAJCCのTNM分類が提案され、1974年のUICCの会議で承認された。その後、1978年に第1回World Conference of Lung Cancerが開催された。1973年、1982年と1997年²⁾に肺癌症例のデータベースを提供したのがMD AndersonのDr. Clifton Mountainである。彼は1977~1978年の間IASLCのPresidentをつとめ、1982~1985年はわが国の石川七郎先生がIASLCの

*1 大阪市立総合医療センター呼吸器外科

Table The IASL Lung Cancer Staging Project

	Number of Non-small Cell Lung Cancer Cases Analyzed by Type of Database, Continent, and Type of Staging (Clinical vs. Pathological)						
	Total	Clinically Staged		Pathologically Staged			
		Total	cT1-cT4	*cM1	Total	pT1-pT4	*pM1
Total with sufficient T descriptors	18,198	5,784	5,760	24	15,414	15,234	180
Clinical trial							
Australia	58	58	58	0	0	0	0
Europe	67	67	67	0	0	0	0
North America	1,552	1,140	1,140	0	446	446	0
Consortium/surgical series							
Asia	6,307	0	0	0	6,307	6,183	124
Australia	1,914	51	51	0	1,869	1,869	0
Europe	4,122	3,121	3,118	3	3,447	3,404	43
North America	789	43	43	0	779	778	1
Registry/series							
Asia	465	414	394	20	278	266	12
Australia	123	123	122	1	0	0	0
Europe	2,216	453	453	0	1,777	1,777	0
North America	585	314	314	0	511	511	0

*M1 attributable to additional nodules on the same side but on a different lobe from the primary tumor.

Presidentを務めた。そして1982年の第3回 World Congress of Lung Cancerは東京で開かれた。

1997年からIASLCのTNM分類の委員が創設され、総勢15名のうち米国から4名、ヨーロッパから6名、日本から4名、オーストラリアから1名参加していた。この時から、世界中のデータベースを集めて次期TNM分類を作ることがコンセンサスとして承認された。それ以降、データベースはCancer Research and Biostatistics (CRAB)に順調に登録され、2005年には20カ国の45のソースから100,869名の肺癌データが集積された。2006年には、TNM分類の素案が制定され³⁾2007年UICCに伝達された。それ以降journalを通じて全世界に供覧され、2008年に確定され第7版として2009年1月から使用されることになった。この間、わが国からのものを含む多くの論文がTNMの骨格に採用され、このデータベースにより予後因子として確立されるというプロセスが踏まれている (Table)。

2 ● 欧米との相違

TNM分類そのものは1984年の版からは世界的に統一されていたが、肺癌取扱い規約第4版⁴⁾までは手術記載についての部分が異なっていた。わが国では、郭清の程度に根ざした根治度という概念が適応されていた。リンパ節転移がないもの、1群リンパ節まで転移があるものに対して、2群リンパ節まで郭清した場合に絶対治癒といい、2群リンパ節まで転移があるものに2群郭清を行った場合相対的治癒切除という取り決めが行われていた。UICC分類の第5版にあわせて、肺癌取扱い規約第5版⁵⁾からR0, R1, R2という完全切除/顕微鏡的遺残/肉眼的遺残の3分類に合わせた表記を採用するようになった。もう一つの大きな違いはリンパ節マッピングである。わが国では、がんセンターの成毛先生が提案されたリンパ節マッピング⁶⁾(図1)を導入していたが、海外では1983年にATSがCT画像に基づいたAJCCリンパ節マッピング⁷⁾を発表した。それをCTの画像としてreviseしたものが1993年に報告され、さらにMountainがIASLCのリンパ節

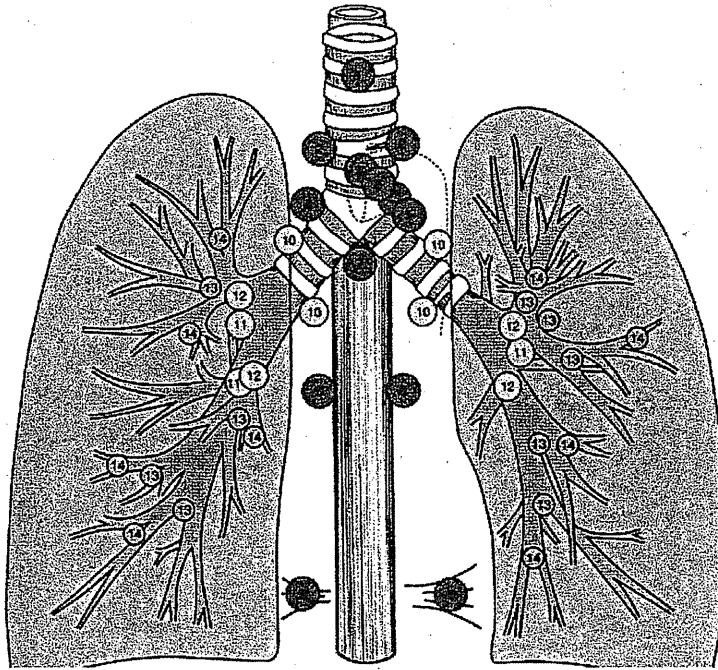


図1 成毛マップ

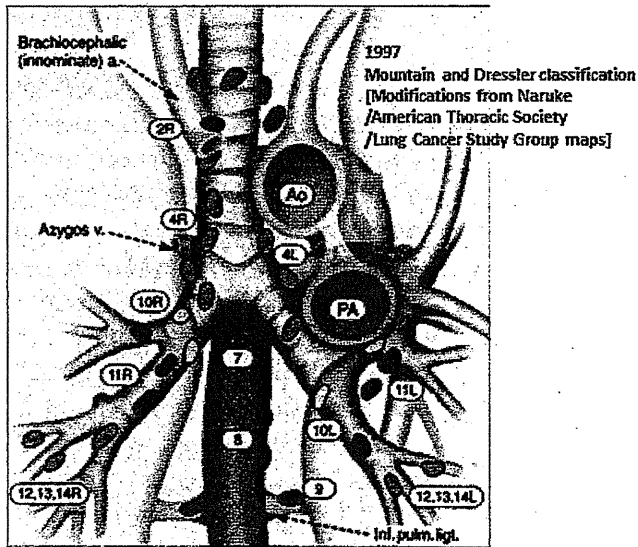


図2 Mountain and Dressler リンパ節マップ

mapとしてATS mapに準拠したものを1997年に採用し^{8,9)}、AJCCもそれに倣った(図2)。第7版では、AJCCマップに基づいてわが国の意見をいくらか導入するという作業の中で新しい

IASLCリンパ節マッピング^{10,11)}が採用されることとなり、わが国の取扱い規約もそれに倣うこととしたため、最後の障壁もなくなった(図3)。

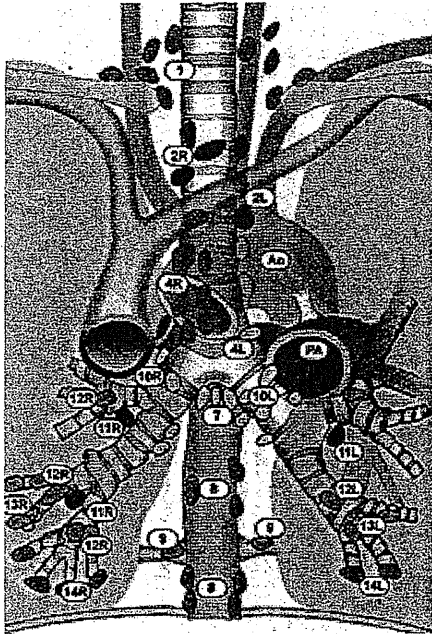


図3 UICC第7版TNM分類リンパ節マップ

3 ● TNM 分類統一の意義

IASLCにおいては、TNM分類の策定作業の中に病理医がはやくから関与している。現在ではIASLCの病理パネルがWHO分類の改定作業をしていることになる。当初、肺癌は小細胞肺癌と非小細胞肺癌に大きく分けられるだけであった。1990年頃には神経内分泌がんの定義が提唱され、各国間の調整が進んでいる。かつて、扁平上皮がんにおけるcarcinoma in situが発見されその取り扱いが検討された。最近では腺癌において非浸潤癌の定義が行われるようになった。今後これら早期癌が定義づけられるとともに、定義に基づいた治療法の決定に応用されるようになるであろう。

たとえば、非小細胞肺癌の切除成績は日本の方がかなり良好である。この理由には、発見動機の違い・術前検査の精緻度の違い・組織型の違い・生物学的悪性度の違い・手術の違いなどが考えられる。従来は発見動機の違いと手術の違いが大きいのではないかと考えられていた。しかし、非小

細胞肺癌のⅣ期症例ではどちらも遠隔転移がある訳なので進行度に違いはないようだが、こういった進行期の肺癌でも欧米よりも日本の予後が良好である。その大きな理由の1つとしてEGFR遺伝子変異の頻度のアジアにおいて高いことが注目されている。しかし、EGFR野生型であっても、アジアの方の予後が良好である。TNM分類が同じであるために予後の比較をすることができるのであり、違う分類で表現している限り比較することはできない。一方で、薬剤の代謝も人種による格差があることも証明されつつありグローバル化の中でTNM分類が置き去りにされることがあってはならない。

今後がんの領域は、一層の個別化医療が発展する事が予想される。個別化が進むという事は、一つ一つの集団が小さくなることである。たとえばALK遺伝子転座が認められる非小細胞肺癌の集団はかなり少ない。このような小さな集団に対する治療方法の開発・確立には1つの国だけで試験を行うことは不可能である。そのため今後多くの個別化治療の開発が国際共同試験として行われるようになるので、そのためにもTNM分類と組織型分類の共通化を行う必要がある。これは薬物療法だけでなく、手術療法の試験であってもTNM分類によってその集団を特定することにより治療が選択される。現在2cm未満のT1aN0M0を対象とした縮小手術の比較試験が米国と本邦で施行中であるが、その適格条件となるTNM分類は2つの試験とも同じであるため最終的に統合解析を行うことも可能である。

海外では食道癌も肺癌も一般胸部外科医が従事する。そのため肺癌と食道癌のリンパ節マッピングによる命名法は共通しており、同一リンパ節は同一名称を持つ。日本では、食道癌は消化器外科から派生したため、腹部のリンパ節マッピングの名称に引きずられて、世界標準の命名法が用いられないと言ったガラパゴス現象が発生している。今後、多国籍で共同試験を行う必要性が高まってきており、早急の取り扱いの統一が望まれるものと考えられる。

文献

- 1) Mountain CF, DT Carr, WA Anderson: A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 120(1): 130-138, 1974
- 2) Mountain CF: The new International Staging System for Lung Cancer. *Surg Clin North Am* 67(5): 925-935, 1987
- 3) Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al: The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2(7): 593-602, 2007
- 4) 日本肺癌学会：臨床・病理 肺癌取り扱い規約 [改定第4版], 1995
- 5) 日本肺癌学会：臨床・病理 肺癌取り扱い規約 [改定第5版], 1999
- 6) Naruke T, K Suemasu, S Ishikawa: Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 76(6): 832-839, 1978
- 7) American Thoracic Society: Medical section of the American Lung Association. Clinical staging of primary lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 127(5): 659-664, 1983
- 8) Mountain CF, CM Dresler: Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 111(6): 1718-1723, 1997
- 9) Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111(6): 1710-1717, 1997
- 10) Zielinski M, R Rami-Porta: Proposals for changes in the Mountain and Dresler mediastinal and pulmonary lymph node map. *J Thorac Oncol* 2(1): 3-6, 2007
- 11) Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al: The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 4(5): 568-577, 2009

臨床外科

2012 VOL.67 NO.11

増刊号

外科医のための

癌診療データ

数字が語る
癌診療の「いま」

治療に、説明に、論文に

最新ガイドライン
主要スタディも解説

医学書院

Contents

外科医のための 癌診療データ

本書の目的と使い方	島津元秀	5
総論		
癌疫学データベース	片野田耕太	6
癌外科治療成績の正しい評価と解析・解釈	坂本純一 他	12
臓器別最新データ		
甲状腺癌		
甲状腺癌の疫学	小川利久	19
甲状腺癌の診断	宮 章博 他	25
甲状腺癌の治療	池田佳史	31
甲状腺癌の非切除・再発例	松津賢一 他	36
肺癌		
肺癌の疫学	川後光正 他	42
肺癌の診断	江口研二 他	46
肺癌の治療	池田徳彦	55
非小細胞肺癌の非切除・再発例	多田弘人	62
乳癌		
乳癌の疫学	神保健二郎 他	66
乳癌の診断	佐野宗明	72
乳癌の治療	藤井公人 他	80
乳癌の非切除・再発例	松本暁子 他	85
食道癌		
食道癌の疫学	大木進司 他	90
食道癌の診断	廣野靖夫 他	97
食道癌の治療	川久保博文 他	102
食道癌の非切除・再発例	宮崎達也 他	107
胃癌		
胃癌の疫学	森田信司 他	112
胃癌の診断	小川雅子 他	120
胃癌の治療	布部創也 他	126
胃癌の非切除・再発例	田中浩明 他	132

非小細胞肺癌の非切除・再発例

大阪市立総合医療センター呼吸器外科

多田弘人

覚えておきたいデータ

- ◆ 非切除例の治療法と治療成績：放射線治療可能な症例は、可能な限り放射線と化学療法の同時併用療法が選択される。その成績は中間生存期間（MST）が約 27 か月である。放射線治療不能な集団については可能ならばプラチナを含む多剤併用化学療法が推奨され、その MST は約 13 か月とされている。ただし、非小細胞肺癌のなかで EGFR に遺伝子変異がみられる症例では化学療法と EGFR チロシンキナーゼ阻害薬を投与すると MST が約 27 か月である。
- ◆ 術後フォローアップの方法：一般的に術後の経過観察は当初の 2 年間は 6～12 か月ごとの診察と CT 検査、その後の 3 年間は 1 年ごとの診察と CT 検査が推奨されている。
- ◆ 再発時期・再発部位：完全切除された症例は多くの場合 2 年以内に再発することが知られている。多いのは術後 9 か月目と 2 年目、4 年目といわれている。しかし、5 年以降に再発することも稀ではない。
- ◆ 再発後の治療法と治療成績：原則的に再発後の治療は非切除例と同様である。原病巣がコントロールされている、単発の再発転移例に対して根治を目的とした局所治療は予後を改善する。

非小細胞肺癌の非切除例の治療法と治療成績

非小細胞肺癌の治療法は、局所進行癌の場合は根治的放射線照射が可能であれば放射線治療が原則である。放射線治療と化学療法を同時併用できるならば、同時併用療法が望ましい。同時併用した場合には生存期間の中央値は約 27 か月である¹⁾。同時併用が不能でも、可能ならば逐次照射することが望ましい。ただし、根治的照射不能な場合には化学療法単独となる。

放射線治療の方法については、多くの方法が提案されており確立されているものはないように思われる。併用する化学療法については、シスプラチンを含む 2 剤併用療法を 3～4 週ごとに投与することが一般的である。シスプラチンに併用する薬剤は、米国ではエトポシドが安全性の観点から頻用されているが、国によって併用薬剤はまちまちである。カルボプラチン＋パクリタキセルを毎週投与する方法も主に米国で行われている。

放射線治療の適応でない場合で、全身状態が良好であればプラチナを用いた多剤併用療法が推奨されている。その成績は、生存期間中央はほぼ 13 か月とされて

いる²⁾。しかし、年々生存期間は延長されてきているのでそのつど更新されていくものと思われる。また、近年では非扁平上皮癌の場合にはペメトレキセド³⁾やベバシズマブ⁴⁾の使用がより効果があるとされており、今後は病理学的分類により治療法が選択される時代になってきている。近年の治療法のガイドラインの 1 つを図 1 に示すが、ガイドラインの発効組織によって微妙に差があるので、1 つの参考としていただきたい。

さらに、上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor: EGFR）の一部の変異が少分子化合物のチロシンキナーゼ阻害薬の効果予測因子であることが証明されており、これらの症例ではいずれかの時期にこれらの薬剤を用いることが推奨されている。さらに、これらの分子標的阻害薬は従来の化学療法剤と副作用の種類が異なっており、全身状態が悪くても標的遺伝子の異常が認められる場合には効果が期待できるので、投与の機会を逃さないようにすることが重要である。全身状態が良好で、この遺伝子異常が見出された場合の生存期間の中央値は 27 か月と報告されている。

また、近年発見された *EML4-ALK* 融合遺伝子をもつ肺癌⁵⁾に対する ALK 阻害薬⁶⁾が承認され、今後使用

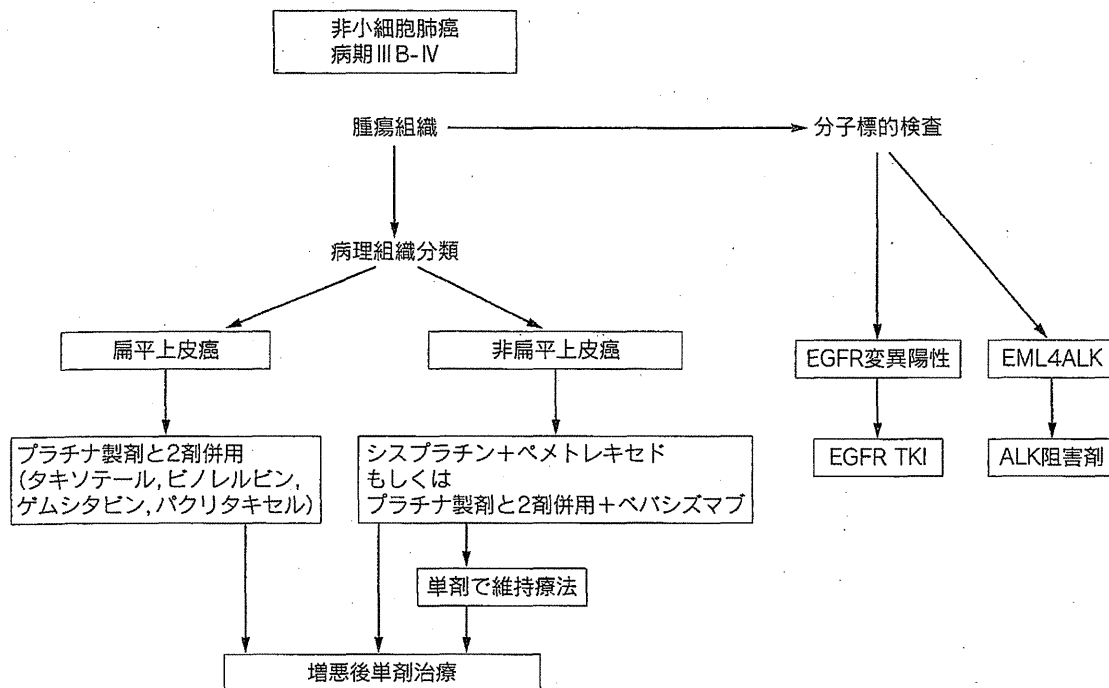


図1 NSCLCの治療に対するアルゴリズムの提案 (文献17より引用・改変)

可能となってきた。この薬剤も、この遺伝子変異がある場合にはいつの時点かで使用することが望ましいとされている。

症状をもつ脳転移・骨転移症例では、症状緩和を目的とした放射線治療が推奨されている。また、胸水や心嚢水による有症状例では症状緩和目的のドレナージが適応となる。

ることが比較的多いことや silent metastasis を発見することが予後の延長につながるというデータはない。また、局所治療の成功例に対して予防的脳照射を行っても、脳転移の頻度を抑制することはできるが予後の延長につながらない⁹⁾。以上のことから定期的に脳転移を検索することは現在のところ推奨されるに至っていない。

術後フォローアップの方法

再発を早期に発見することで予後が改善するという比較試験はない。そのため、従来はフォローアップについての記載はなかったが、2012年4月24日のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN)のガイドラインに記載されるようになった⁷⁾。ただし、参考文献はない。NCCNのガイドラインが推奨しているのは術後2年間に6~12か月ごとに診察と胸部CT撮影を行い、その後は1年ごとの診察と胸部単純CTを推奨している。

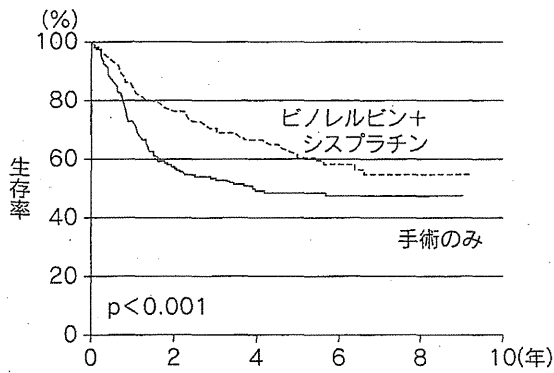
再発が観察されたときに根治的治療が望まれるのは、通常は単発肺転移と異時性重複癌である。骨転移や肝転移には当然ながら、根治的局所治療を行えない。そのため、根治的治療が可能な病変を探す目的で、胸部CTだけが推奨されているものと思われる。脳転移も根治的治療の可能性は残っているが、有症状で見つか

再発時期と再発部位

再発部位については、1~2期を対象とした場合には遠隔転移がその70%を占めており、かつ大半が2年内に再発している(図2)⁹⁾。報告によってもう少し局所再発の割合が増加するものもあるが、局所再発であれ遠隔再発であれ2年くらいで再発する率が非常に高いことがわかる(図3)¹⁰⁾。ただし、術後5年以降になっても再発する症例が報告されており、いつまで経過観察を続けるかについては一定の見解はない¹¹⁾。

再発後の治療方法と治療成績

局所再発のうちで、断端再発に関しては放射線治療が望ましいと考えられているが¹²⁾、再切除や放射線化学療法も選択肢として考えられる。遠隔転移のなかで単発の脳転移では局所治療が望ましい。局所治療とし



手術のみ	240	131	78	37	10	0
ビノレルビン+ シスプラチン	242	174	101	41	9	0

図2 JBR.10における補助化学療法群と手術単独群の無再発生存曲線

手術単独群で術後2年以内に再発している症例が大半であることがよくわかる。(文献9より引用・改変)

て外科切除, stereotactic radio-surgery, whole brain irradiation のいずれが勝っているかについての検討はあまりされていないが¹³⁾, 腫瘍のサイズがおおむね2 cm 以内であれば stereotactic radio-surgery が推奨される。脳転移の個数が多数の場合は whole brain irradiation が選択される。

局所がコントロールされており, かつ単発の副腎転移に対する切除成績は5年生存で25%と報告されている¹⁴⁾。ただし, 10の症例報告の pooled analysis であり, すべてで114症例しかないことは念頭に置く必要がある。また, 単発の肺転移も切除の対象と考えられるが, 転移なのか新しく発生した肺癌かを区別することは困難であるので, second primary lung cancer という表現をされることもある。それらの切除成績は比較的良好で切除後の2年生存率が72%という報告もある¹⁵⁾。肺の単発結節であり切除不能である場合は, 非切除症例と同様に放射線治療が適応となる。

そのほかの部位への転移・再発に対する治療は分子標的薬を含む化学療法となり, 全身状態が良好であれば治療の対象となる。治療法の選択と成績については非切除例と同等であり, EGFR 遺伝子変異があればいつかの時点でEGFR-TKIを使用することが望まれるし, EML4-ALK 陽性の場合にはALK inhibitor をいずれかの時点で用いることが望ましい。非切除症例は, 年代が新しくなるほど診断精度の向上や新規薬剤の出現などのため, 次第に予後が改善してきている。それと同様に再発後の治療成績も年代とともに次第に良好になってきている¹⁶⁾。

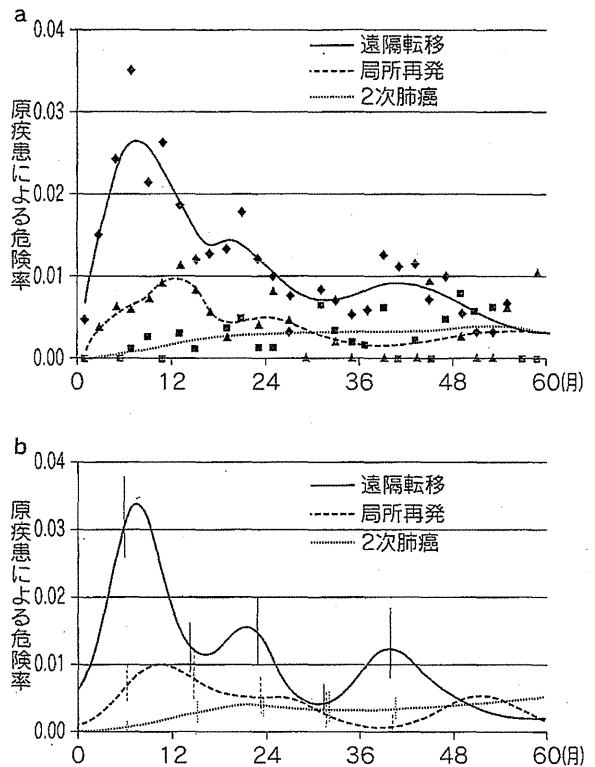


図3 遠隔転移と局所再発, および新発生の肺癌についての1,506例の2か月ごとのハザード比とスムージングした曲線 (文献10より引用・改変)

文献

- Machtay M, Bae K, Movsas B, et al: Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 425-434, 2012
- Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al: Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 18: 317-323, 2007
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26: 3543-3551, 2008
- Sandler A, Gray R, Perry MC, et al: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355: 2542-2550, 2006
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448: 561-566, 2007
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363: 1693-1703, 2010
- NCCN Guidelines Version 2.2012 Non-Small Cell Lung Cancer (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)

- 8) Gore EM, Bae K, Wong SJ, et al : Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer : primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *J Clin Oncol* 29 : 272-278, 2011
- 9) Winton T, Livingston R, Johnson D, et al : Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 352 : 2589-2597, 2005
- 10) Demicheli R, Fornilli M, Ambrogi F, et al : Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer : effect of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol* 7 : 723-730, 2012
- 11) Maeda R, Yoshida J, Hishida T, et al : Late recurrence of non-small cell lung cancer more than 5 years after complete resection : incidence and clinical implications in patient follow-up. *Chest* 138 : 145-150, 2010
- 12) Jeremic B, Bamberg M : External beam radiation therapy for bronchial stump recurrence of non-small-cell lung cancer after complete resection. *Radiother Oncol* 64 : 251-257, 2002
- 13) Jawahar A, Matthew RE, Minagar A, et al : Gamma knife surgery in the management of brain metastases from lung carcinoma : a retrospective analysis of survival, local tumor control, and freedom from new brain metastasis. *J Neurosurg* 100 : 842-847, 2004
- 14) Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al : Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer : a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 26 : 1142-1147, 2008
- 15) Sugimura H, Nichols FC, Yang P, et al : Survival after recurrent non-small-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 83 : 409-417, discussion 417-418, 2007
- 16) Hung JJ, Jeng WC, Hsu WH, et al : Time trends of overall survival and survival after recurrence in completely resected stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 7 : 397-405, 2012
- 17) Klastersky J, Awada A : Milestones in the use of chemotherapy for the management of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Crit Rev Oncol Hematol* 81 : 49-57, 2012

TADA Hirohito

大阪市立総合医療センター呼吸器外科

〒534-0021 大阪府大阪市都島区都島本通 2-13-22