



JASTRO

7/2/20
7PM JST

COVID-19



JASTRO x COVID-19 #009

Withコロナのがん医療：肺がん

肺がんの薬物治療

加藤晃史（神奈川県立がんセンター呼吸器内科）

肺がんの放射線治療

久保亘輝（群馬大学腫瘍放射線学講座）

ファシリテーター

小久保雅樹（神戸市立中央市民病院）

青木秀梨（国際医療福祉大学三田病院）

[ご略歴/活動はPeatix募集サイトをご覧ください](#)

Withコロナのがん治療：肺がん 肺がんの薬物療法

神奈川県立がんセンター
加藤晃史

terufumikato@gmail.com

利益相反開示事項

氏名	加藤晃史	所属／身分	神奈川県立がんセンター 呼吸器内科 医長
企業の職員	イーライリリー（親族）		
講演料・ 委員委嘱料など	アストラゼネカ イーライリリー MSD 小野薬品 中外製薬 ベーリンガーインゲルハイム		
治験研究費	アステラス アストラゼネカ アッヴィ イーライリリー MSD 小野薬品 杏林製薬 協和発酵キリン 大鵬薬品 中外製薬 ファイザー ブリストル・マイヤーズスクイブ ベーリンガーインゲルハイム メルクセローノ リジェネロン		

With コロナ 肺がん薬物療法」

1. 何がおこっているのか（神奈川がんCの場合）
2. 肺がん薬物療法の今（コロナ前）
3. With コロナ どう迎えるか？

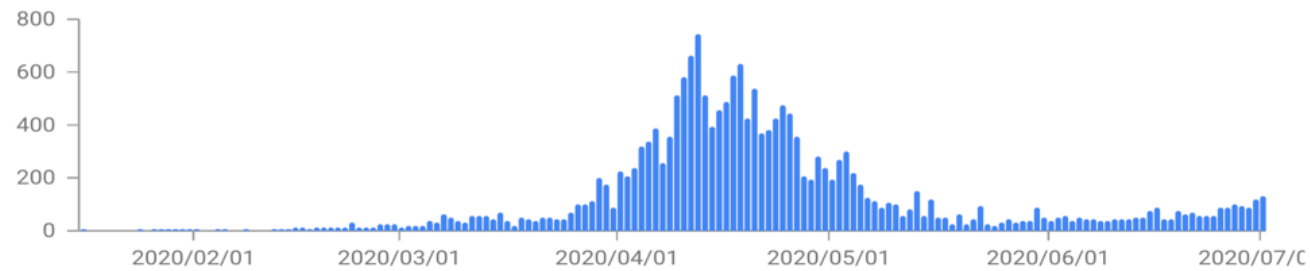
2020/7/2 現況

感染者数の推移

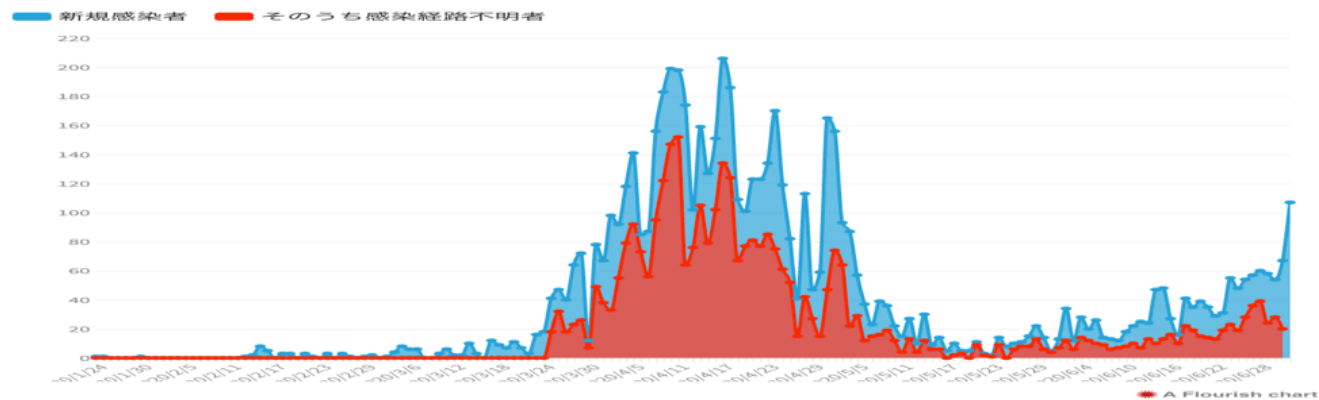
日本

新規

合計



東京都・新型コロナウイルス陽性患者数



神奈川県立がんセンター

新型コロナウイルス（COVID-19）対応フロー

2020. 6. 30改訂

- ①発熱37.5℃以上
- ②呼吸困難感（SpO₂93%以下、またはbaseの4%程低下）
- ③上気道症状（咽頭痛、咳・痰がらみなど）
- ④強い倦怠感
- ⑤化学療法に伴わない、急な味覚・嗅覚障害

なし

通常診療

①、②、③、④、⑤のいずれかある場合

【優先診察室にて診察（優先診察室の使用方法参照）】

* 優先診察室が使用できない場合は他の患者と1m以上離しカーテンを使用。

患者：サージカルマスクを着用してもらう。

職員：個人防護具着用（KN95かサージカルマスク・ガウン・手袋）

（患者がマスク着用が困難な時は、フェースシールド付マスク着用する）

優先診察室内で検査

※インフルエンザの確認は原則不要。

（採取時はN95マスク、フェースシールド付マスク、キャップを着用）

※ポータブル胸X-P、採血など必要な検査を行い発熱の原因検索を行う。

※胸X-Pは読影当番に読影依頼。必要時胸（単純）CT検査を実施し読影依頼。

→CT（単純）検査のオーダー時に検査目的に「R2対応」と入力する。

（CT撮影後：マスクを使用できる患者は使用後5分閉鎖後、清掃）

肺炎なし、かつ
上気道症状なし

通常診療

CT読影を読影担当呼吸器内科か村上へ相談
（複数名の呼吸器内科でR2対応必要か判定）

肺炎なし、R2を疑う肺炎像がない

通常診療

胸部X線写真・CT読影当番表

月	火	水	木	金
加藤 5946	放科 5031	村上 5247	加藤 5946	放科 5031

神奈川県立がんセンター

- 80才代女性 がん術後フォロー中
- 70才代男性 がん術後2週間

外来受診患者	1,000名/日
発熱対応	10-15名/日
	400名/通算
PCR実施	42名/通算
陽性者	2名

呼吸器内科

- 初診患者の変化
 - 住民・事業所検診が2ヶ月ストップ
 - 近隣施設でBFスキップ
 - 有症状患者の受診遅延
- 検査体制
 - 気管支鏡検査の感染対策
 - 実施件数の減少
- 治療体制
 - 変わらない
 - 治験・研究体制の変化すこし

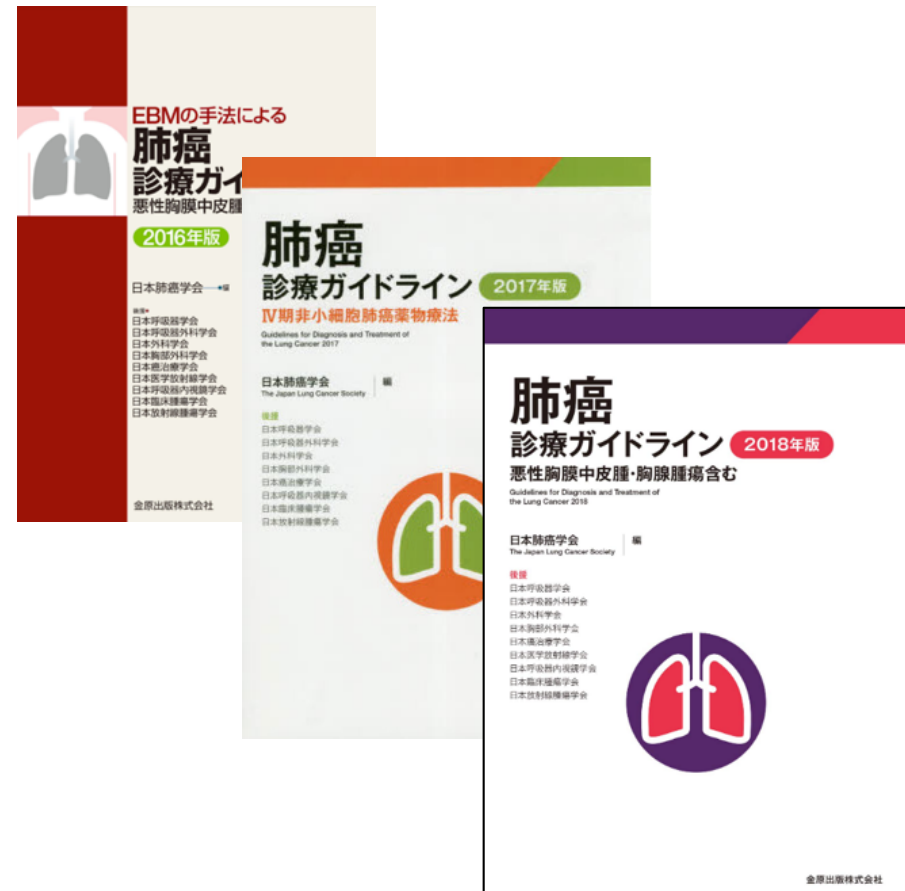
With コロナ 肺がん薬物療法」

1. 何がおこっているのか（神奈川がんCの場合）
2. 肺がん薬物療法の今（コロナ前）
3. With コロナ どう迎えるか？

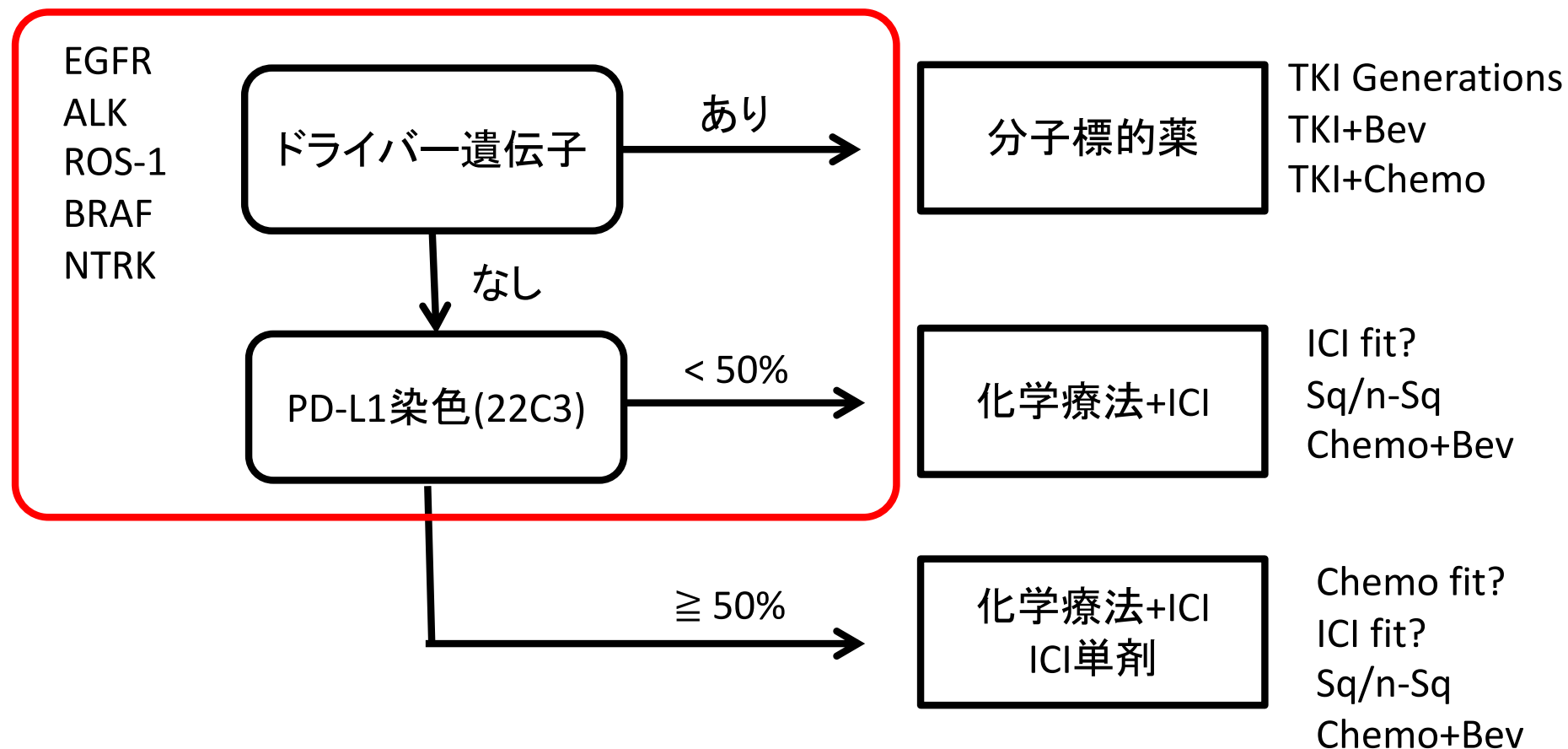
非小細胞肺癌 GL 毎年改訂

- 診療環境の大変化
 - 2017-19新薬承認
 - ペムブロリツマブ
 - アテゾリツマブ
 - オシメルチニブ(1L)
 - クリゾチニブ (ROS1)
 - デュルバルマブ
 - ダブラフェニブ・トラメチニブ
 - ロルラチニブ
 - ダコミチニブ
 - エヌトレクチニブ
 - 新たなバイオマーカーの導入
 - EGFR 耐性変異 T790M
 - PD-L1
 - ROS-1
 - BRAF
 - NTRK
- 肺癌取扱規約改訂 第8版(2017)
 - 組織分類 (WHO分類 2015)
 - 腺癌/扁平上皮癌/神経内分泌腫瘍
 - TNM分類の細分化 IASLC(2017)
 - T: 7段階 病期: 12段階

- 診療ガイドライン大改訂
 - 2016, 17, 18年版
 - 樹形図含めた大改訂
 - 中皮腫・胸腺腫も併載

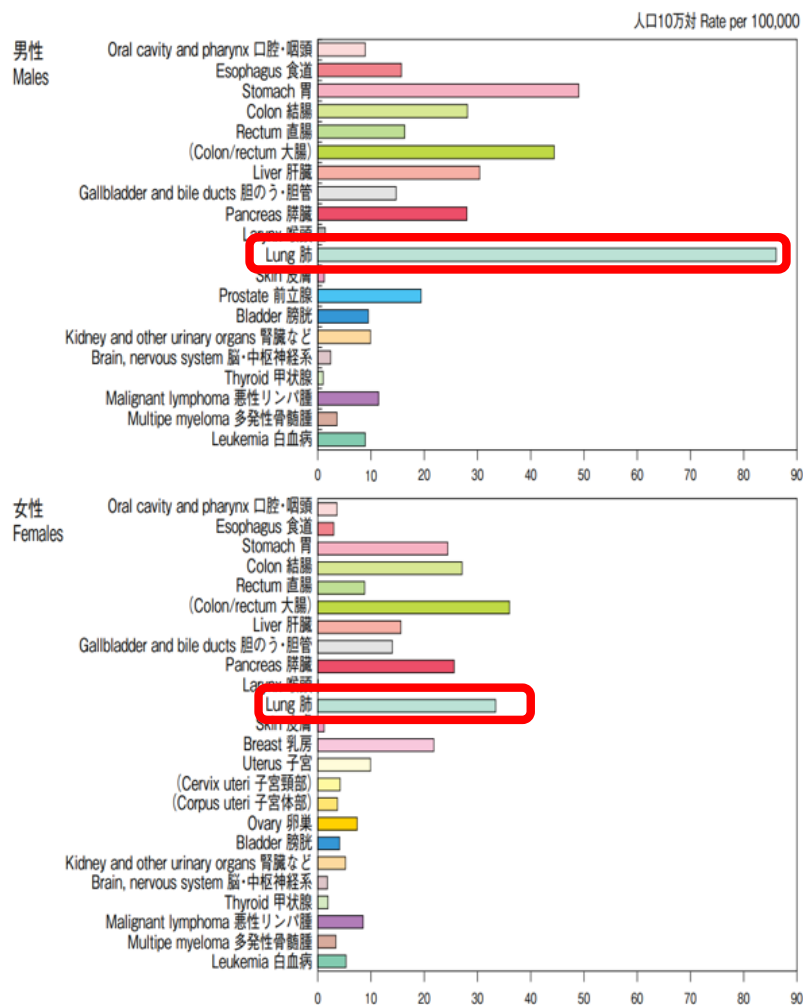


1次治療方針 2019

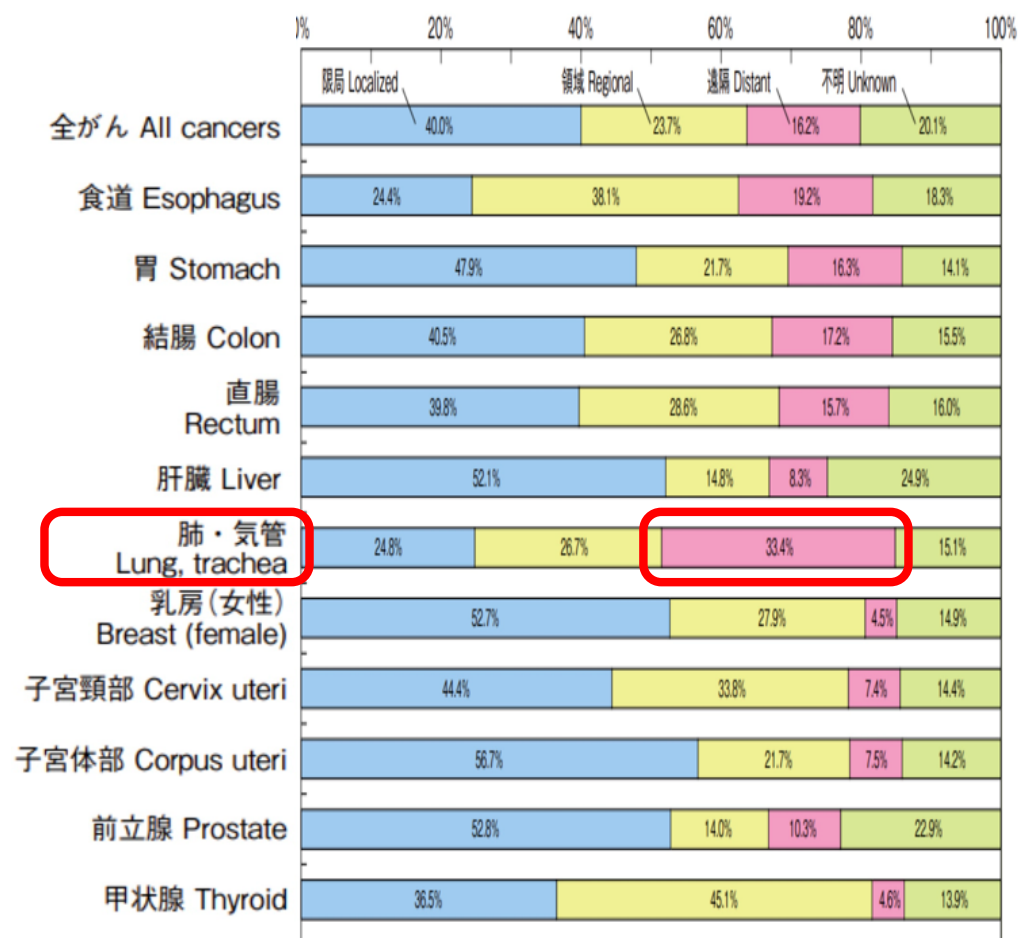


がん統計

部位別がん死亡率 2016



臨床進行度分布 2006-2008年診断時



生検診断（取扱い規約 第8版）

HE染色での特徴	IHC追加染色	生検用語
腺癌		Adenocarcinoma
非小細胞癌 （腺癌/扁平上皮癌の判定困難）	TTF-1陽性	NSCC, favor adeno.
	IHCいずれも陰性	NSCC, NOS (not otherwise specified)
	P40陽性	NSCC, favor squamous
扁平上皮癌		Squamous cell carcinoma
小細胞癌		Small cell carcinoma

非扁平上皮癌

non-squamous
NSCLC

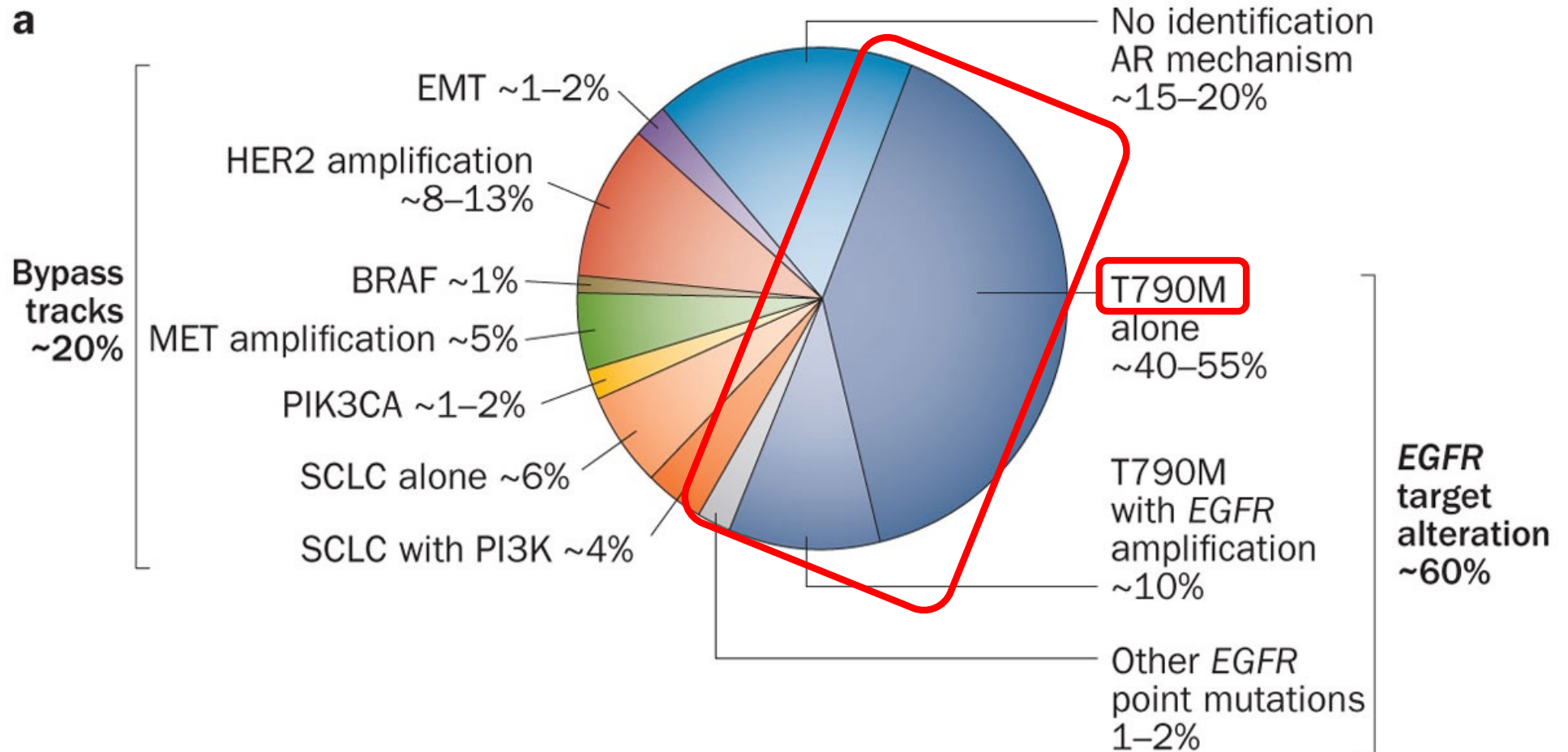
ドライバー遺伝子（変異・融合）

ドライバー遺伝子	薬剤	備考
EGFR	ゲフィチニブ	第1世代
	エルロチニブ	//
	アファチニブ	第2世代
	ダコミチニブ	//
	オシメルチニブ	第3世代
ALK	クリゾチニブ	第1世代
	アレクチニブ	第2世代
	セリチニブ	//
	ロルラチニブ	第3世代
	ブリガチニブ	//（国内未承認）
ROS1	クリゾチニブ	
BRAF	ダブラフェニブ ＋トラメチニブ	

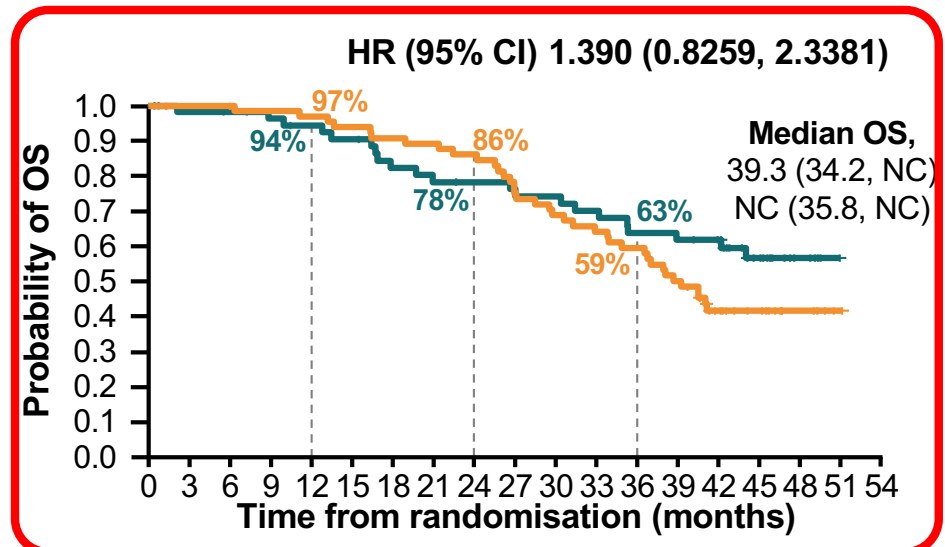
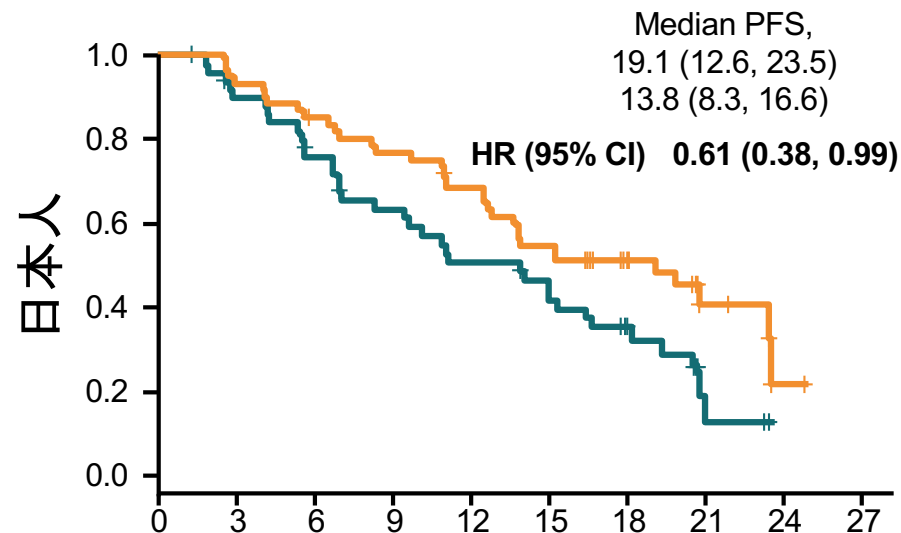
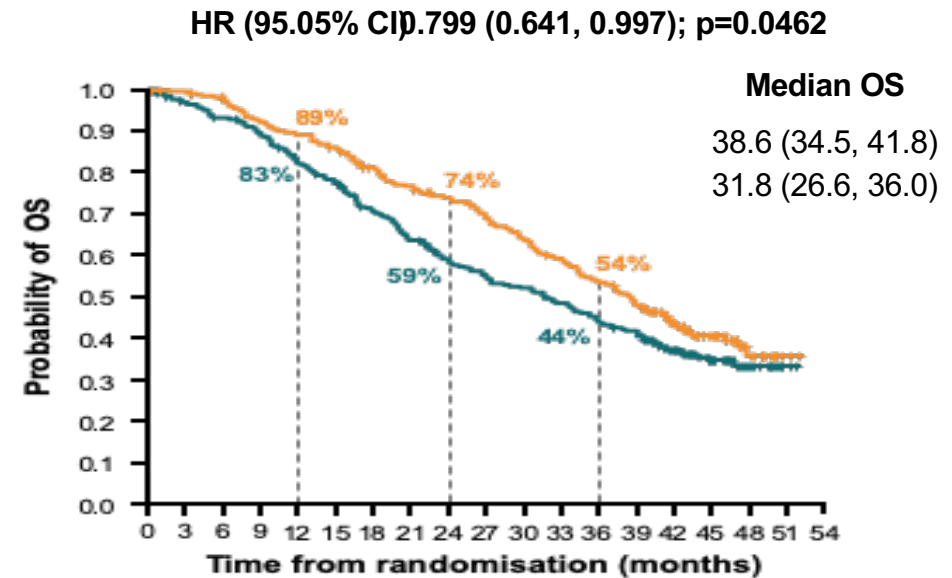
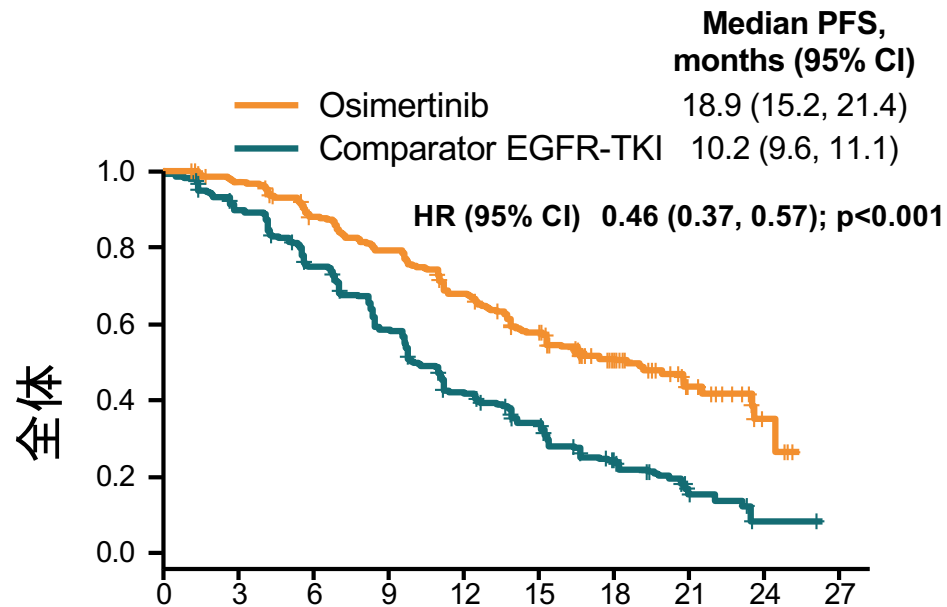
分子診断

遺伝子	主な遺伝子異常	測定方法	必要な検体 FFPEスライス数
EGFR	Exon 19 del(欠失変異) Exon 21 L858R(点変異) Exon 20 T790M(点変異)	DNA (PCR based: Cobas, Therascreen etc)	10μm x 5-10枚 血漿(T790M耐性変異)
ALK	EML4-ALK(融合)	IHC FISH	4μm x 4枚 4μm x 4枚
ROS1	CD74-ROS1(融合)	RNA(RT-PCR) FISH, IHC	10μm x 5-10枚
BRAF	V600E(点変異)	DNA(NGS: Oncomine Dx)	10μm x 5-10枚
PD-L1	-	IHC(22C3抗体)	4μm x 4枚

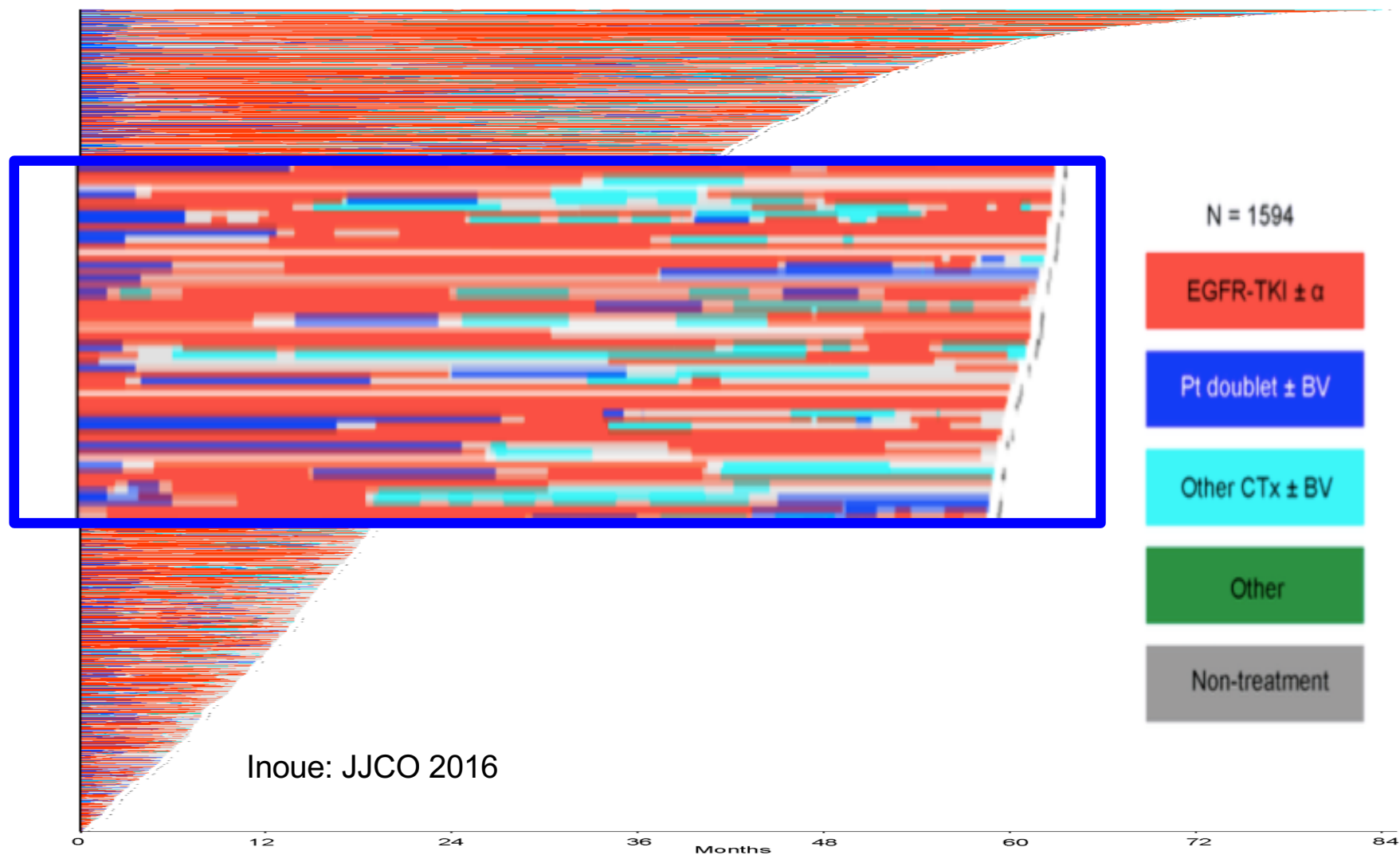
EGFR-TKI後 耐性



第1世代 vs 第3世代, 全体 vs 日本人



ずっと治療中



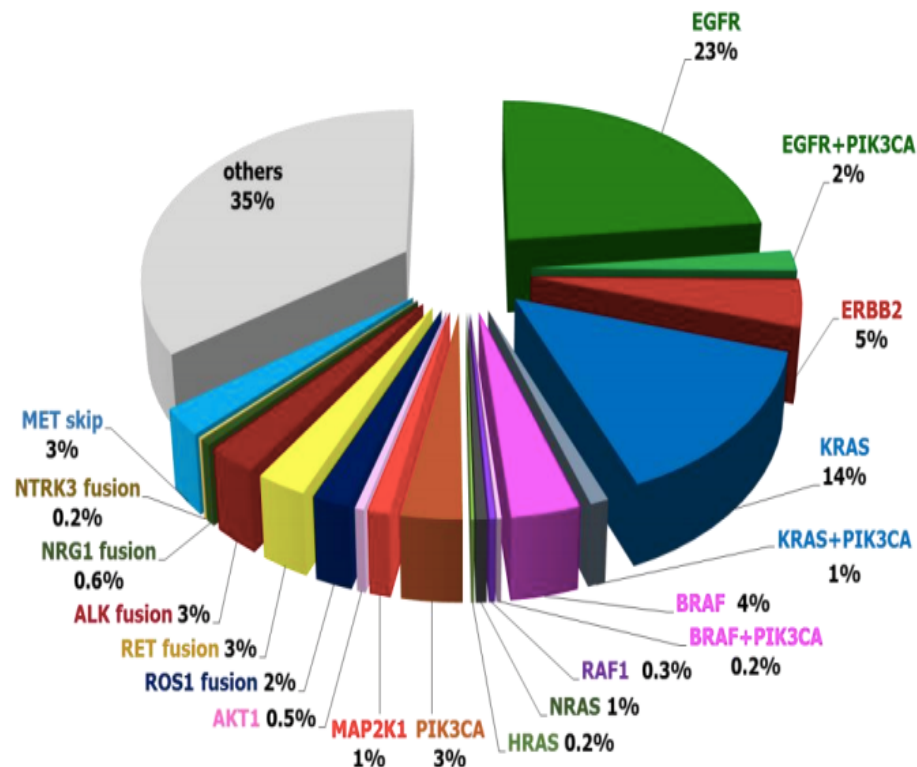
Rare mutations by NGS LC-SCRUM Japan



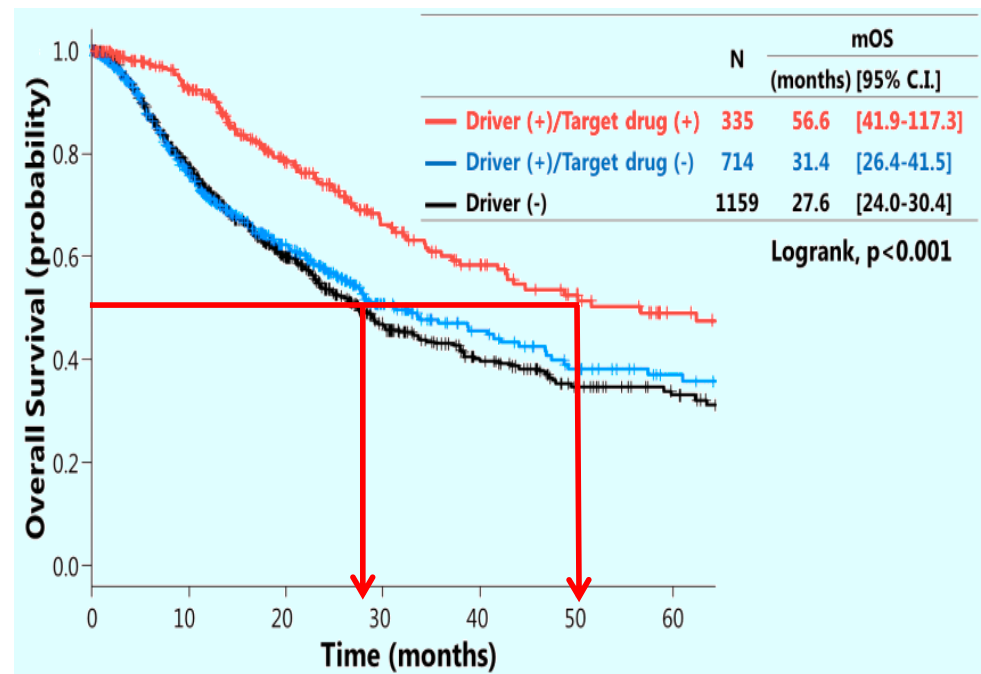
nSq-NSCLC

Biomarker positive
patients

need appropriate drug

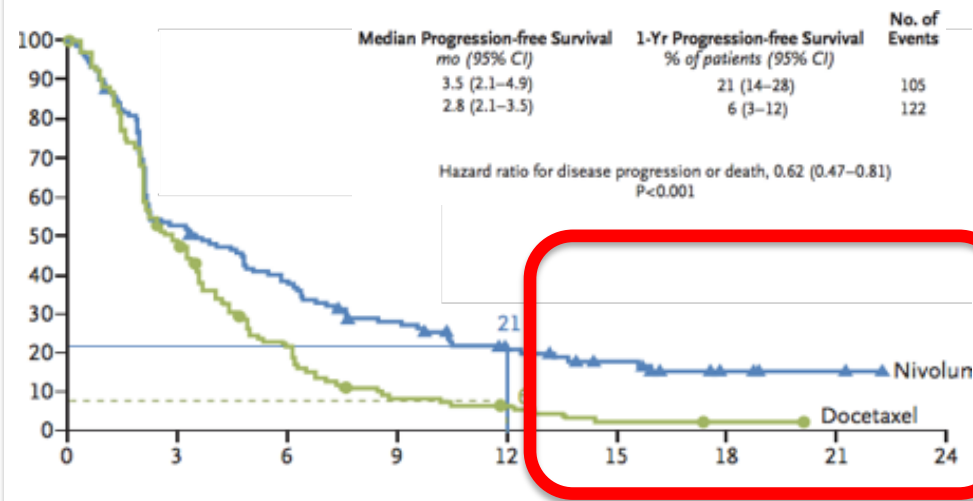


(n=1,316, OCA ver.3, May. 2017~Apr. 2018)

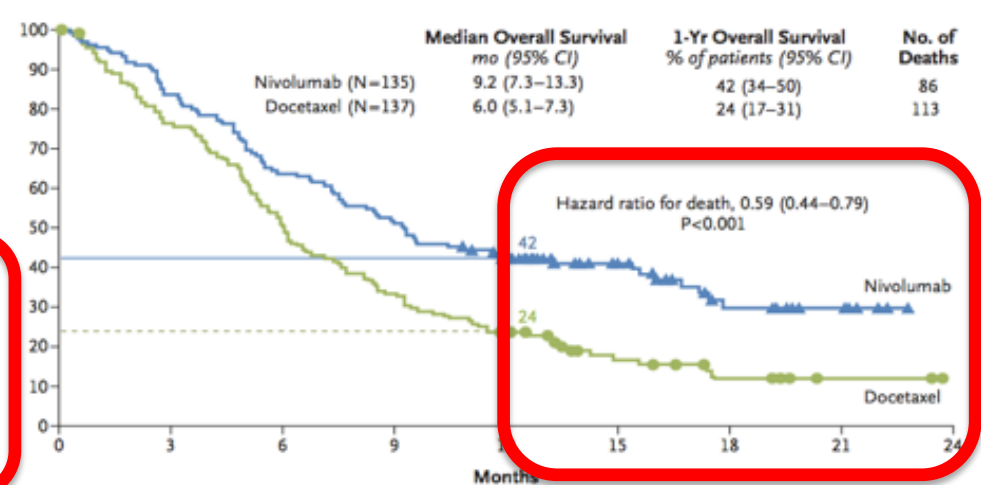


ニボルマブ “Long tail effect”

- PFS



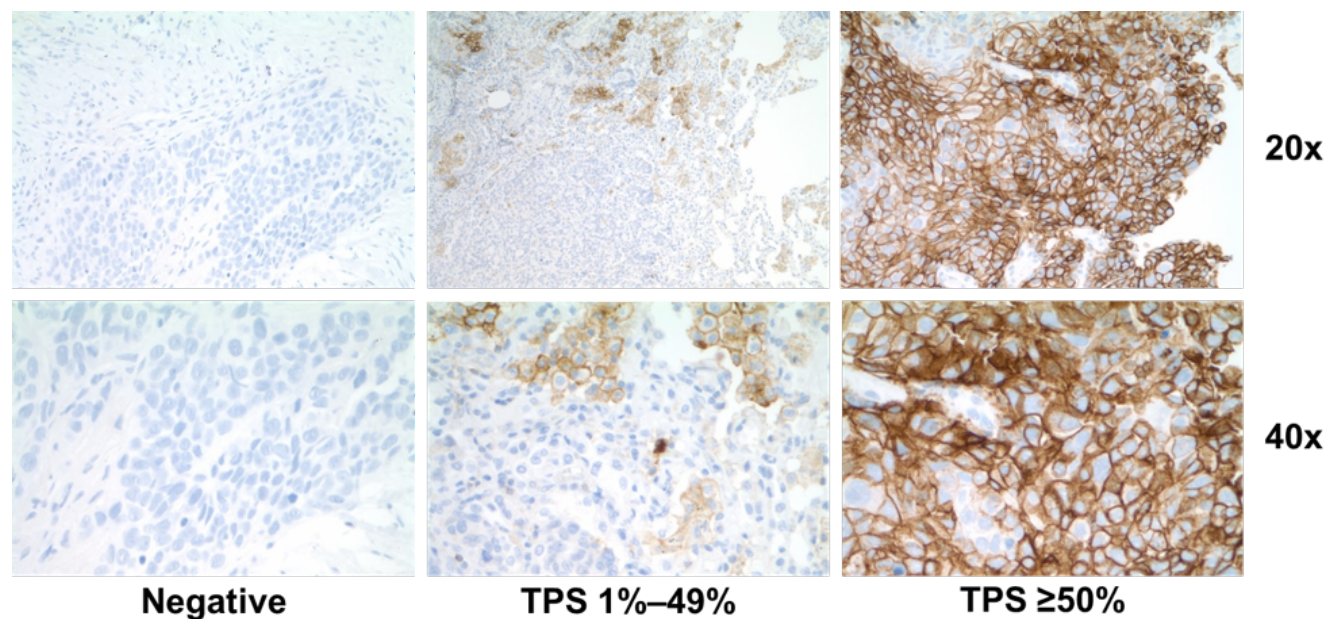
- OS



Brahmer:NEJM 2015

ペムブロリツマブ PD-L1 発現

- PD-L1 TPS cutpoint of 50% was identified in KEYNOTE-001 using independent training and validation sets¹
- FDA-approved and CE-marked companion diagnostic: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Dako)

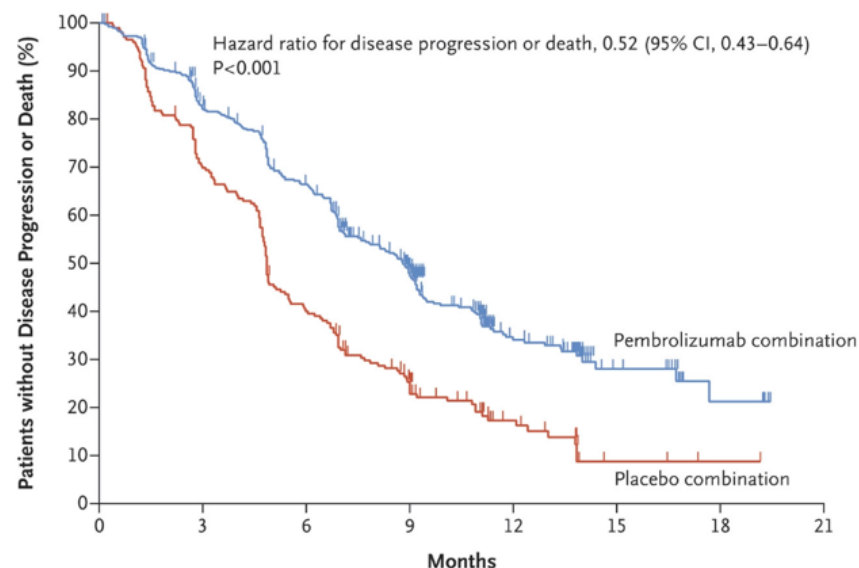


1. Garon EB et al. *N Engl J Med*. 2015;372:2018-2028.

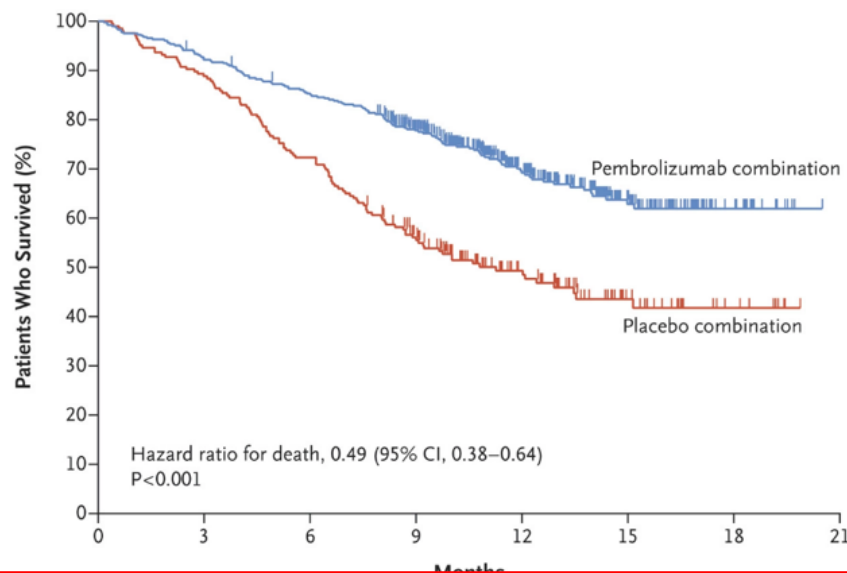
PD-L1 staining images from Herbst RS et al. *J Clin Oncol*, 2016;34(15_suppl): abstr 3030.

プラチナ併用 +/- ICI nSq: ペムブロリズマブ

PFS

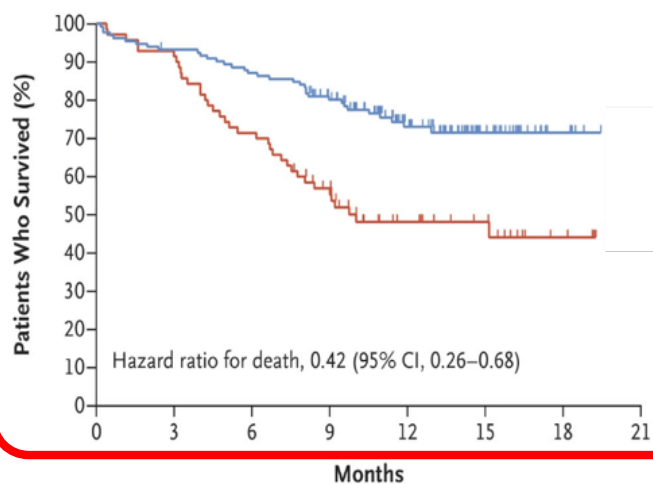


OS

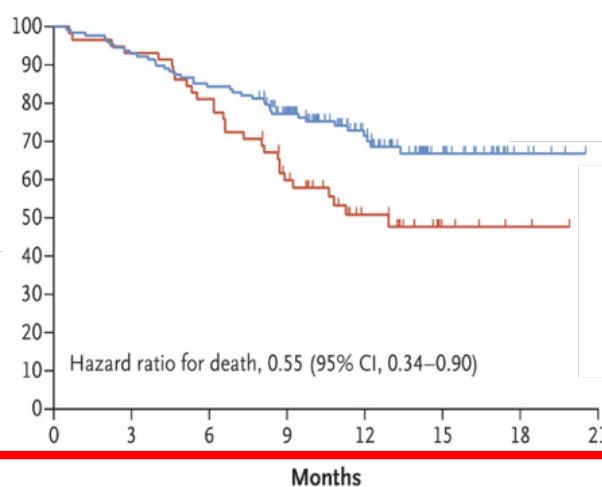


OS

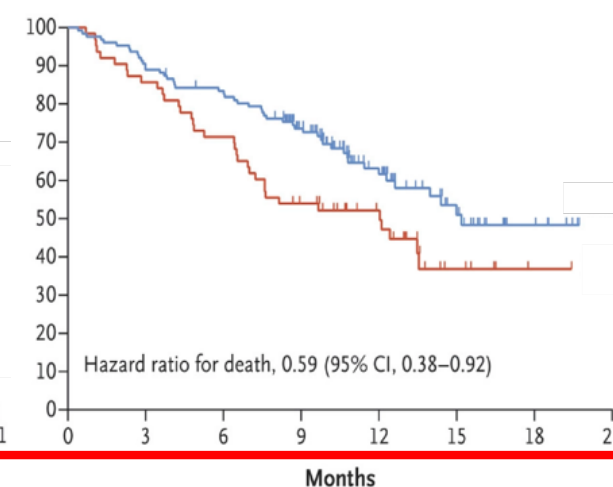
PD-L1 $\geq$ 50%



1-49%



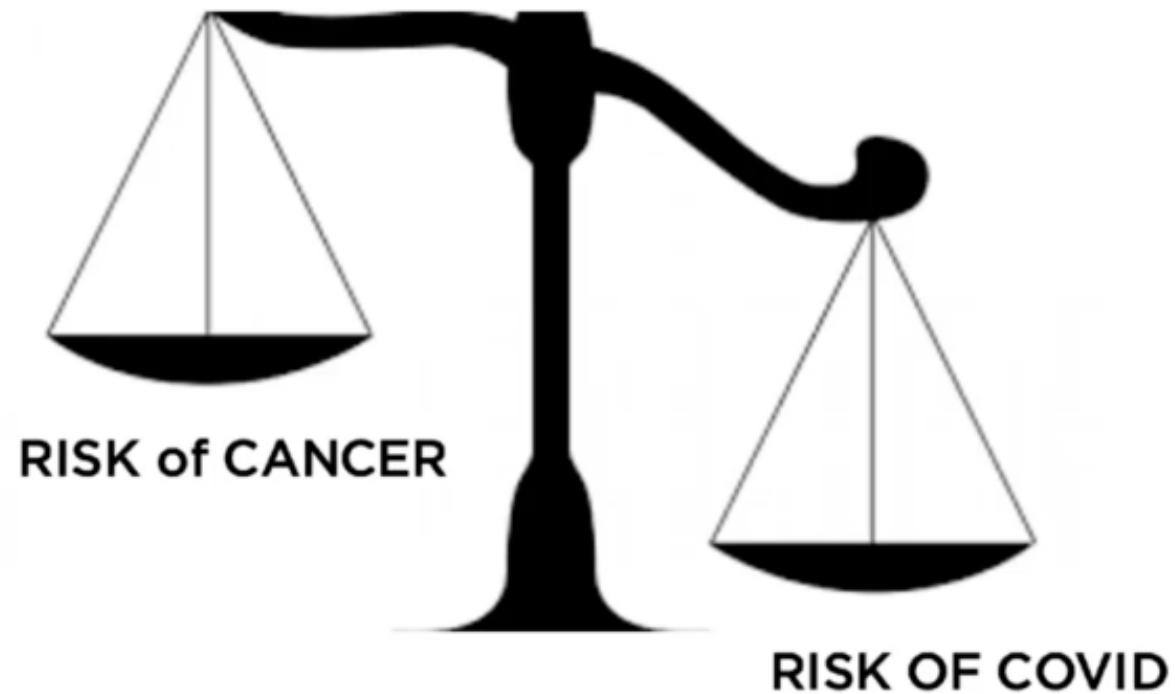
1%>



With コロナ 肺がん薬物療法」

1. 何がおこっているのか（神奈川がんCの場合）
2. 肺がん薬物療法の今（コロナ前）
3. With コロナ どう迎えるか？

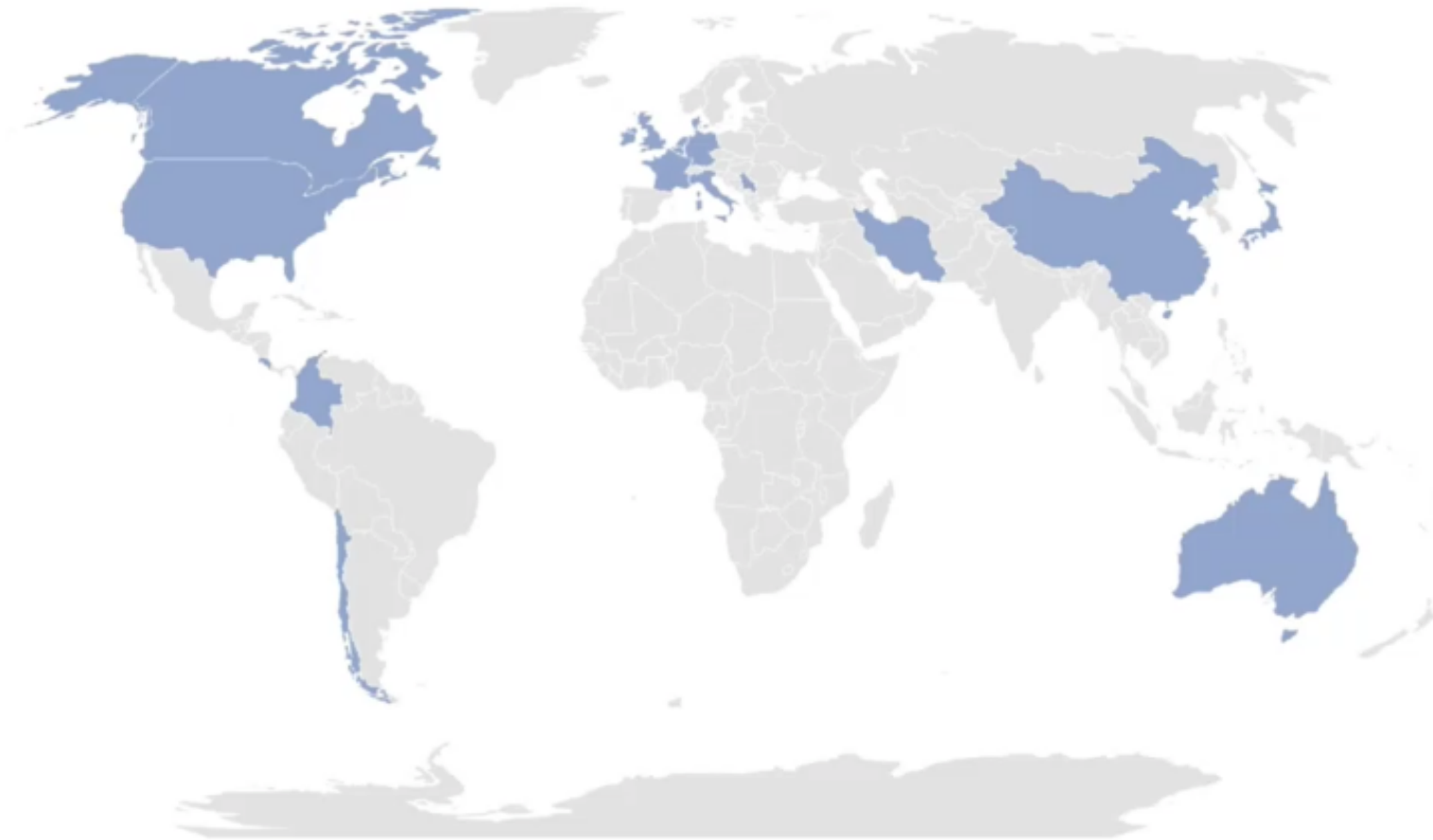
IF THE PANDEMIC WILL LAST FOR MONTHS, IF NOT FOR YEARS



First results of a global collaboration to address the impact of **COVID-19** in patients with thoracic malignancies: **TERAVOLT**

Marina Chiara GARASSINO
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori
Milano
Italy

21 countries in all continents



Australia
Belgium
Canada
Chile
China
Colombia
Costa Rica
Denmark
France
Germany
Italy
Iran
Ireland
Japan
Netherlands
Serbia
Singapore
UK
USA

Inclusion Criteria

Any thoracic cancer patients with a COVID-19 diagnosis defined as follow:

1. Laboratory confirmed (RT-PCR techniques) COVID-19.
2. Suspected COVID-19 cases
 - a) Clinically based on symptoms and exposure
fever $>37.5^{\circ}$, decrease of oximeter saturation of at least 5 %, cough, diarrhoea, otitis, dysgeusia, myalgia, arthralgia, conjunctivitis and rhinorrhoea and exposures.
 - b) Radiologically suspected cases with lung imaging features consistent features consistent with coronavirus pneumonia and symptoms.
3. Asymptomatic cases confirmed with RT-PCR

Characteristics of the Patients	All patients (N=200)
Age in years - median	68.0 (61.8 - 75.0)
Female	59 (29.5)
Male	141 (70.5)
Smoking Status - no./total no. (%)	
Current/Former	159/196 (81.1)
Never	37/196 (18.9)
Stage of disease at COVID 19 diagnosis no. (%)	
Stage I-II	17 (8.5)
Stage III	36 (18.0)
Stage IV	147 (73.5)
Diagnosis - no. (%)	
NSCLC	151 (75.5)
SCLC	29 (14.5)
Thymoma/Thymic carcinoma	8 (4.0)
Malignant Pleural Mesothelioma	8 (4.0)
Carcinoid/neuroendocrine	4 (2.0)

Oncological treatments

Current treatment	no./total no. (%)
Yes	147/199 (73.9)
No	52/199 (26.1)
Therapy - no./total no. treatment (%)	
TKI alone	28/147 (19.0)
Chemotherapy alone	48/147 (32.7)
Immunotherapy alone	34/147 (23.1)
Chemotherapy-Immunotherapy	20/147 (13.6)
Other	17/147 (11.6)

COVID-19 Diagnosis and Course of illness

Clinical presentation Symptoms	no./total no.(%)
--------------------------------	------------------

	All
--	-----

Fever (>37.5 degrees C)	127/198 (64.1)
-----------------------------------	-----------------------

Cough	103/198 (52.0)
--------------	-----------------------

Dyspnea	106/198 (53.5)
----------------	-----------------------

Nasal Congestion	6/198 (3.0)
------------------	-------------

Conjunctival Congestion	1/198 (0.5)
-------------------------	-------------

Diarrhea	10/198 (5.1)
----------	--------------

Myalgia	10/198 (5.1)
---------	--------------

Otitis	0/198 (0)
--------	-----------

Anosmia	7/198 (3.5)
---------	-------------

Dysgeusia	7/198 (3.5)
-----------	-------------

Headache	13/198 (6.6)
----------	--------------

Fatigue	54/198 (27.3)
----------------	----------------------

Shivers	4/198 (2.0)
---------	-------------

Other	19/198 (9.6)
-------	--------------

None (asymptomatic)	24/198 (12.1)
---------------------	---------------

Complications - no./total no. (%)	All
Pneumonia/Pneumonitis	125/157 (79.6)
ARDS	42/157 (26.8)
Sepsis	8/157 (5.1)
Coagulopathy	8/157 (5.1)
Arrhythmia	3/157 (1.9)
Heart Failure	1/157 (0.6)
Multi-organ Failure	12/157 (7.6)
Bacterial infection	6/157 (3.8)
Other	15/157 (9.6)
Hospitalization -no./total no.(%)	
Yes	152 (76.0)
No	48 (24.0)
Death (during hospitalization, ICU or at home)	
Yes	66/191 (34.6)
No	125/191 (65.4)

Intensive Care	
ICU Admission	no./total no. (%)
Yes	17/147 (8.8)
No	134/147 (91.2)
Mechanical Ventilation	
Yes	5/199 (2.5)
No	194/199 (97.5)
For patients no admitted to ICU who needed it why	
Not indicated	90/99 (90.9)
No resources available	2/99 (2.0)
Institutional policy	2/99 (2.0)
Patient declined	5/99 (5.1)

Univariate Analysis

Hospitalization	Proportion	Hospitalization	Proportion	prolonged Hospitalization >8 days	Proportion	Death
None	45/52 (86.5)	Reference	15/26 (57.7)	Reference	13/49 (26.5)	Reference
TKI alone	17/28 (60.7)	0.240 (0.077 to 0.708)	2/7 (28.6)	0.293 (0.037 to 1.641)	8/28 (28.6)	1.108 (0.381 to 3.096)
Chemo alone	35/48 (72.9)	0.419 (0.144 to 1.134)	2/11 (18.2)	0.163 (0.022 to 0.787)	22/46 (47.8)	2.538 (1.089 to 6.113)
IO alone	26/34 (76.5)	0.506 (0.160 to 1.563)	7/13 (53.8)	0.856 (0.222 to 3.341)	11/33 (33.3)	1.385 (0.524 to 3.639)
Chemo-IO	16/20 (80.0)	0.622 (0.164 to 2.633)	3/9 (33.3)	0.367 (0.065 to 1.713)	5/19 (26.3)	0.989 (0.276 to 3.183)
Other	12/17 (70.6)	0.373 (0.100 to 1.451)	2/6 (33.3)	0.367 (0.045 to 2.232)	7/16 (43.8)	2.154 (0.653 to 7.022)

Multivariable Model of Factors Associated With Outcome

	Death (die during hospitalization, ICU or at home)
Characteristic	Odds Ratio (95% CI)
COPD	
Yes	1.441 (0.729 to 2.849)
No	Reference
Hypertension	
Yes	1.259 (0.669 to 2.370)
No	Reference
Gender	
Female	Reference
Male	1.691 (0.830 to 3.444)
Age >65 years	
Yes	1.585 (0.806 to 3.116)
No	Reference
LR test: P=0.10 c stat= 0.63	

Conclusions

1. Our data suggest an unexpectedly high mortality among thoracic cancer patients, with a 34.6% death rate in this first large dataset
 - Pneumonitis and ARDS are the most frequent complications
 - Cause of death in the large majority is attributed to SARS-CoV2 infection and not cancer
 - Many patients were not offered of ICU admissions (possibly following shortages and institutional rules)
2. There are no comorbidities significantly associated to a higher risk of death
3. There are no anti-cancer treatments associated to higher mortality
4. Our study has several limitations
 - Short follow-up
 - Selected population (majority on treatment, few surgical cases, reporting bias)
5. With a strong united thoracic community we were able to activate a global registry and provide preliminary data in only a month, in absence of dedicated funding

With コロナ 肺がん薬物療法」

1. 何がおこっているのか（神奈川がんCの場合）
2. 肺がん薬物療法の今（コロナ前）
3. With コロナ どう迎えるか？

With コロナ 肺がん薬物療法」

- 何がおこっているのか
 - 神奈川県立がんセンターの場合
 - 水際対策
 - 肺がん診療
- 肺がん薬物療法の今（コロナ前）
 - 治療方針決定プロセスの変化・細分化
 - 組織採取の重要性
 - 分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬の進出
 - 圧倒的版図拡大
- With コロナ どう迎えるか？
 - やっぱり水際？
 - 治療適応の見直し？

Withコロナのがん医療 肺癌と放射線治療

群馬大学放射線科
久保亘輝



本日の内容

1. 各学会からの肺癌放射線治療のガイドライン
2. パンデミック期のRT 各国からの報告
3. 胸部照射とCOVID19の重症化
4. 放射線肺臓炎とCOVID19



現在公表されているガイドライン

COVID19流行時の肺癌放射線治療に関する提言は幾つかある

- ESMO Recommendation
- ESTRO-ASTRO consensus statement
- JASTRO提言

エビデンスではなく、コンセンサス
内容はおおむね同様

流行初期に作成されたため、今後は変更する可能性あり
現在の状況にガイドラインが適用できるかを検討する必要がある



ESMO Recommendation

Priorities for Lung Cancer: Radiation Oncology

High Priority 優先度が高い

- Radiotherapy for inoperable stage II-III cancers, with contra-indications for chemotherapy
- Concomitant (preferred) or sequential chemoradiotherapy for inoperable NSCLC stage II/III
- Concomitant (preferred) or sequential chemoradiotherapy for SCLC limited disease
- Superior vena cava obstruction, significant haemoptysis, spinal cord compression, significant bone pain or any life-threatening condition amenable to palliative radiotherapy

Medium Priority 6週間を超えると大きな問題となりえる

- SABR-SBRT for stage I cancers
- Adjuvant PORT for R1 resection, if indicated in NSCLC could be considered at the at the end of adjuvant chemotherapy or delayed up to 3 months from surgery
- PCI in limited stage SCLC after chemotherapy

Low priority 状態は安定しており、延期しても問題ない

- Adjuvant PORT N2 R0, if indicated in NSCLC should be discussed and if retained considered at the at the end of adjuvant chemotherapy or delayed up to 3 months from surgery
- PCI in extensive stage SCLC after chemotherapy may be replaced by MRI active surveillance
- Non-life-threatening conditions such as mild bone or chest pain should be considered for more aggressive analgesics and use of palliative radiotherapy should be individualised depending on individual benefit/risk ratio



ESTRO-ASTRO consensus statement

6つの症例で対応を検討
32人の専門家
66%以上の一致でコンセンサスあり
80%以上の一致で強いコンセンサス

Pandemicの時期を2つに分ける

Early pandemic scenario “contingency standard of care”

放射線治療をする余力はあるが、COVID-19の感染リスクの軽減や、放射線治療後の重篤なCOVID-19になる可能性も考慮する。

Later pandemic scenario “crisis standard of care”

放射線治療をする十分な資源がない(スタッフの不足、メーカーによるサービスの不足など)。患者のトリアージが必要。



Case 2: Stage IIIA (bulky N2) NSCLC

Early pandemic scenario

4-6週間の延期を推奨するか？ Yes: 4% No: 96%(strong consensus)

遺伝子変異陽性 (EGFR or ALK) またはhighly PD-L1 positive (i.e. > 50%)に治療法が変わるか？→inductionとして治療を延期するか、という問いかけではコンセンサスは得られず。

寡分割照射を勧めるか？

放射線治療単独 or Sequential CRTであれば寡分割照射はコンセンサスあり
CCRTでは寡分割照射をしないことにコンセンサスあり

寡分割照射 60Gy/15-20fr、60–66 Gy/24–30fr, 55Gy/20fr

Later pandemic scenario

Maximum hypofractionation 55–60 Gy in 20 Fx



治療の優先順位

Prioritization of lung cancer patients		
Rank	Case*	Relative Priority Compared All Other Types Cancer Cases in Department**
1.	Stage III NSCLC	Very high/high (71% consensus)
2.	LS-SCLC SCLC	Very high/high (78% consensus)
3.	Stage I NSCLC	High/average (near consensus: 65%)
4.	Palliative NSCLC	No consensus. Widely dispersed responses.
5.	PORT NSCLC	Low/very low (68% consensus)
6.	SCLC PCI	Low/very low (81% consensus)

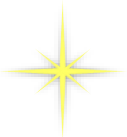


COVID-19陽性患者への対応

Patient case	Time patient is diagnosed as COVID-19 positive	Postpone or interrupt RT?
Case 1: Stage I NSCLC	Start of Tx	Yes: 96% (Strong consensus)
	After start of Tx	Yes: 54%
Case 2: Stage III NSCLC	Start of Tx	Yes: 100% (Strong consensus)
	After start of Tx	Yes: 57%
Case 3: PORT NSCLC	Start of Tx	Yes: 96% (Strong consensus)
	After start of Tx	Yes: 68% (Consensus)
Case 4: LS SCLC	Start of Tx	Yes: 89% (Strong consensus)
	After start of Tx	Yes: 48%
Case 5: PCI SCLC	Start of Tx	Yes: 93% (Strong consensus)
	After start of Tx	Yes: 67% (consensus)
Case 6: Palliative NSCLC	Start of Tx	Yes: 74% (Consensus)
	After start of Tx	Yes: 78% (Consensus)

治療開始前→全症例で治療開始を延期することがコンセンサス

治療中 →限局期小細胞肺癌でも48%が治療の中断を選択



ESTRO-ASTRO consensus statementへの反対意見

陽性患者に対して‘postponement or interruption (….) is generally recommended’は、言いすぎなのではないか、という批判がある

- 個々人の状況や、医療資源との兼ね合いにはなるが、COVID19陽性患者を無症状、軽症、重症に分けて対応したほう良い。 Troost EGC. doi:10.1016/j.radonc.2020.04.030.
- III期肺癌の長期生存は15-20%なのに対して、COVID19の死亡率は2-8%くらい。そのため、治療の延期や中止に関しては個別に判断する必要がある。
Magrini SM. doi:10.1016/j.radonc.2020.04.034.

再反論もあり

「根治可能症例の治療制限をしているわけでない」「パンデミック下での話であり、医療従事者や他の患者などを守る意味もある」

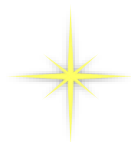
Guckenberger M. doi:10.1016/j.radonc.2020.04.049.



COVID-19パンデミックにおける放射線治療 JASTRO提言（第1.1版）

患者（確定例）および疑似症患者に対しての放射線治療の適応

一般に放射線治療の中断（あるいは開始の遅延）は可能な限り避けるべきである。しかし、放射線治療中（あるいは治療開始予定）の患者がSARS-CoV-2陽性となった場合は、他の患者へ感染が拡大するリスクならびに医療スタッフの感染拡大により施設の放射線治療機能が低下するリスクを低減し、ひいては放射線治療の全停止を回避することを最優先し、**原則として放射線治療はいったん中止**（または開始を延期）する。現状では、どの施設でもCOVID-19蔓延の阻止が最優先されると考えられるが、緊急性の高い放射線治療の場合には継続（あるいは治療開始）の可否に関して、感染症制御部等と連携し病院としての判断を求めるなどの対応を検討する。



肺癌：はじめに

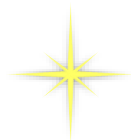
- 発熱や呼吸器症状を伴う肺癌患者においては、COVID-19陽性の可能性も考慮し、適切な感染防護策を講じる必要がある。
- 胸部への放射線治療がCOVID-19肺炎の増悪因子になり得るかどうかは明らかではないが、少なくとも放射線肺臓炎とCOVID-19肺炎が併存すると状態悪化の可能性があり、放射線治療中および放射線治療後の肺癌患者に対する感染対策と放射線肺臓炎発症時の対処は十分に行うべきである。
- 放射線肺臓炎とCOVID-19肺炎との鑑別は、画像所見や臨床所見を参考にして総合的に判断すべきである



省略できる病期/組織型と代替手段

肺癌に省略可能な病期は存在しない

- 手術可能I期肺癌であっても、手術件数を制限せざるを得ない場合には根治的体幹部定位照射（SBRT）の適応がある。
- 手術可能II-III期肺癌であっても、手術件数を制限せざるを得ない場合には根治的外照射（化学放射線療法ないし放射線単独療法）を考慮してもよい。



延期できる病期/組織型と延期可能な期間

肺癌に省略可能な病期は存在しない

下記症例において4-6週程度の治療開始の延期を検討してもよい

- 非小細胞肺癌に対する術後照射
- 小細胞癌全脳予防照射（MRIを用いた経過観察が可能）
- I期肺癌については、腫瘍の増大速度や腫瘍の所見（サイズ、GGO）などを勘案し、個々の症例毎に延期を検討してもよい



推奨される寡分割照射での分割方法

緩和照射以外では推奨される寡分割照射はない。

- 限局性小細胞肺癌に対する根治的化学放射線治療においては、短期間に照射の終了する1日2回照射法が望ましい。
 - 放射線治療件数が著しく制限される状況において、文献的に報告のある下記線量分割は検討可能である。しかし、有害事象増加への懸念もあるため、施設の実施経験を勘案し、さらに他科と十分な検討をした上で、慎重な体制のもとに実施すべきである。
 - 末梢型I期非小細胞肺癌に対するSBRT 30-34 Gy/1回
 - III期非小細胞肺癌に対する寡分割照射（55-60 Gy/20回）
- ただし、同時化学療法は推奨されない。



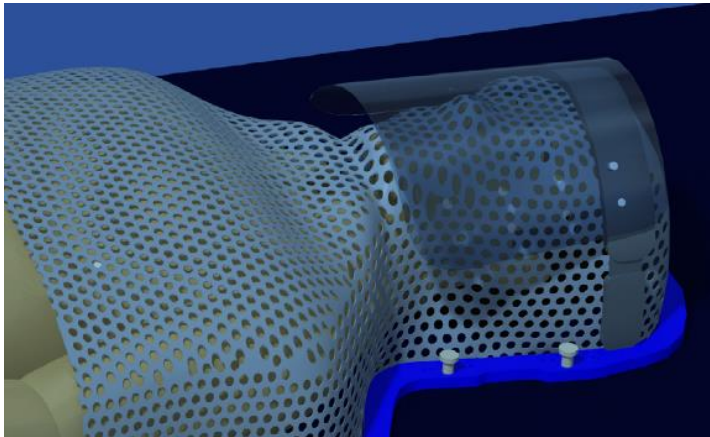
本日の内容

1. 各学会からの肺癌放射線治療のガイドライン
2. パンデミック期のRT 各国からの報告
3. 胸部照射とCOVID19の重症化
4. 放射線肺臓炎とCOVID19

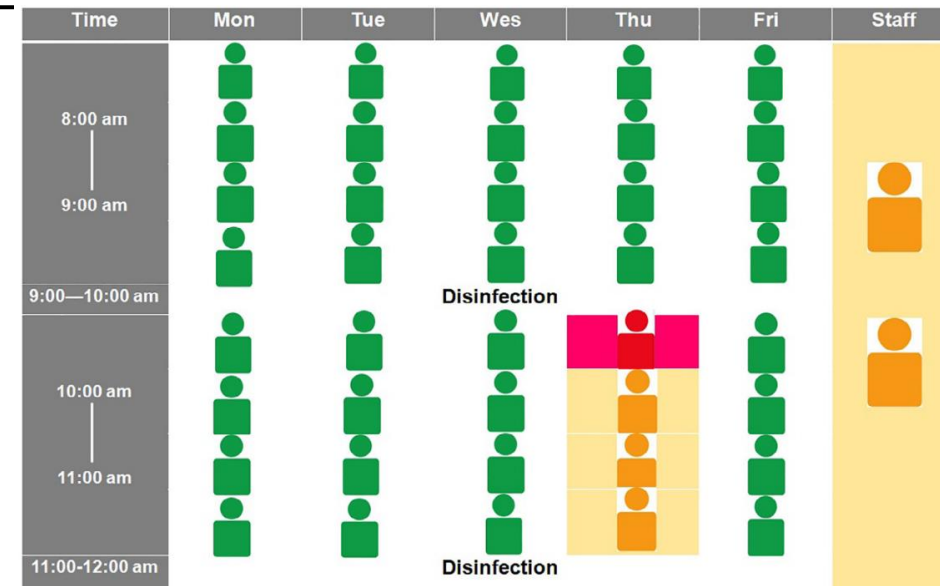


武漢からの報告

- 単施設の報告 1/1～3/28までに679人の患者を治療
- 病院到着時に患者とスタッフはスクリーニング(血液検査、CT、PCR検査)を受けて、COVID19を除外
- 患者に対して交差感染のリスクと予防策の教育をした
- 動線を整備し、患者の接触度に応じて3つのゾーン分けをした
- マスクやフェイスシールドの活用
- 1名のみ治療開始後2週間程度でCOVID19陽性
→同時時間帯の3人とスタッフ2名を14日間の隔離



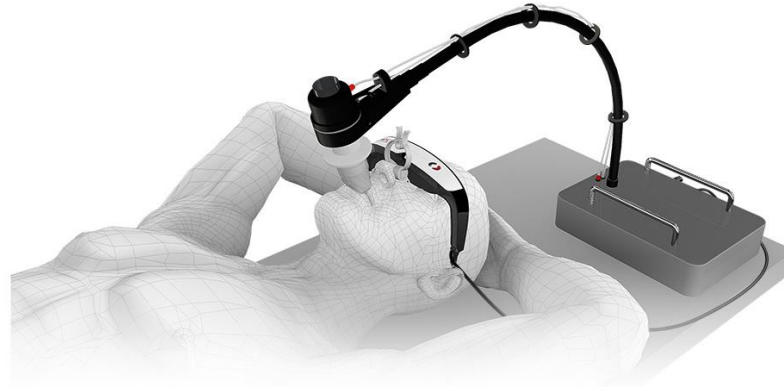
Zhang L. Radiother Oncol 2020;149:104–6



フランスからの報告

- キューリー研究所の報告（3都市にある パリ、サンクラウド、オルセー）
- フランスは3/17-5/11までロックダウン
- 優先順位をつけて放射線治療をした
- 肺癌患者では呼吸同期用のスパイロメーターの使用は一時的にやめた
- COVID19陽性患者は自由呼吸下で、daily CBCTを用いて治療した
- COVID19陽性患者は他患者と接触しない動線を設定して治療を行った

SDX[®] Voluntary Breath Hold Method



Beddok A. *Radiother. Oncol.* 2020.

<http://www.sdx-gating.com/voluntary-breath-hold-method/>



スペインからの報告

- ❑ 緊急度に応じて5つのカテゴリーに分けた
- ❑ 肺癌は5日以内に治療開始した
- ❑ 感染者に対してRTをする時は手袋、N95マスク、ゴーグル、フードカバー、サージカルガウン、シューカバーをした。治療はその日の最後にして、他の患者と会わないようにした
- ❑ 治療が継続できるようにバックアップチームを作った。これらは在宅での仕事をした。電子カルテやTPSにremote accessできた。
- ❑ 3月2日実施した調査：17の施設、224人のスタッフの調査をしたところ18人（8%）がCOVID-19か疑わしい症状があった。PCR検査陽性は7人であった（検査ができない症例も多かった）。
- ❑ 3月7日では36人が疑われ、21人がPCR陽性であった



トルコの放射線腫瘍学会からの報告

- トルコ 4月最終週の調査 126施設から回答
- 54例の放射線治療患者がCOVID19と診断された。70%(38例)が治療を完遂した（中断した症例も含む）。24%(13例)が放射線治療を中止した。
- 放射線治療患者のCOVID19の死亡率は5.5%（3/54）※肺癌に局限した話ではない

Anacak Y. Radiother. Oncol. 2020.

→これまでの報告はまだ初期報告のみで、癌種ごとに詳細に検討した報告はない。COVID19陽性例でも治療したとの報告は散見されるが、具体的な基準は示されていない。また、感染がかなり拡大した地域からの報告が多く、現在の日本とは状況が異なる。



本日の内容

1. 各学会からの肺癌放射線治療のガイドライン
2. パンデミック期のRT 各国からの報告
3. 胸部照射とCOVID19の重症化
4. 放射線肺臓炎とCOVID19



胸部照射とCOVID19

- ニューヨーク市（NYC）の単施設からの報告
- 電子カルテでCOVID19陽性かつ放射線治療歴ある人が対象
- 期間は2020/3/14-4/15

- 107例が対象
- COVID19陽性と診断されてからの観察期間中央値は7日間
- PCR陽性患者の14日間の死亡率は34%



胸部照射とCOVID19

患者背景

Primary cancer site,* n (%)	
Breast	28 (26%)
Prostate	27 (25%)
Lung	14 (13%)
Gynecologic	7 (7%)
Head and neck	6 (6%)
Hematologic	4 (4%)
Other	23 (21%)
Interval from last RT to COVID-19 testing, n (%)	
<1 mo	10 (9%)
1 mo to 1 y	18 (17%)
1-5 y	35 (33%)
>5 y	44 (41%)
Mean lung radiation therapy dose, median (range)	0.2 Gy (0-16.6 Gy)
Mean lung radiation therapy dose, n (%)	
0 Gy	52 (49%)
0-4 Gy	30 (28%)
>4 Gy	25 (23%)

単変量解析(多変量解析は施行されていない)

Primary cancer site		
Breast	[reference]	-
Prostate	0.13 (0.02-1.10)	0.061
Lung	3.18 (1.09-9.27)*	0.034*
Other	1.07 (0.38-3.01)	0.900
Interval from last RT to COVID-19 testing		
<1 mo	0.40 (0.05-3.22)	0.386
1 mo to 1 y	2.96 (1.03-8.51)*	0.044*
1-5 y	1.52 (0.57-4.09)	0.405
> 5 y	[reference]	-
Mean lung radiation therapy dose, per Gy	1.12 (1.04-1.20)*	0.002*
Mean lung radiation therapy dose		
0 Gy	[reference]	-
0-4 Gy	2.02 (0.17-5.75)	0.856
> 4 Gy	3.42 (1.29-9.03)*	0.013*



胸部照射とCOVID19

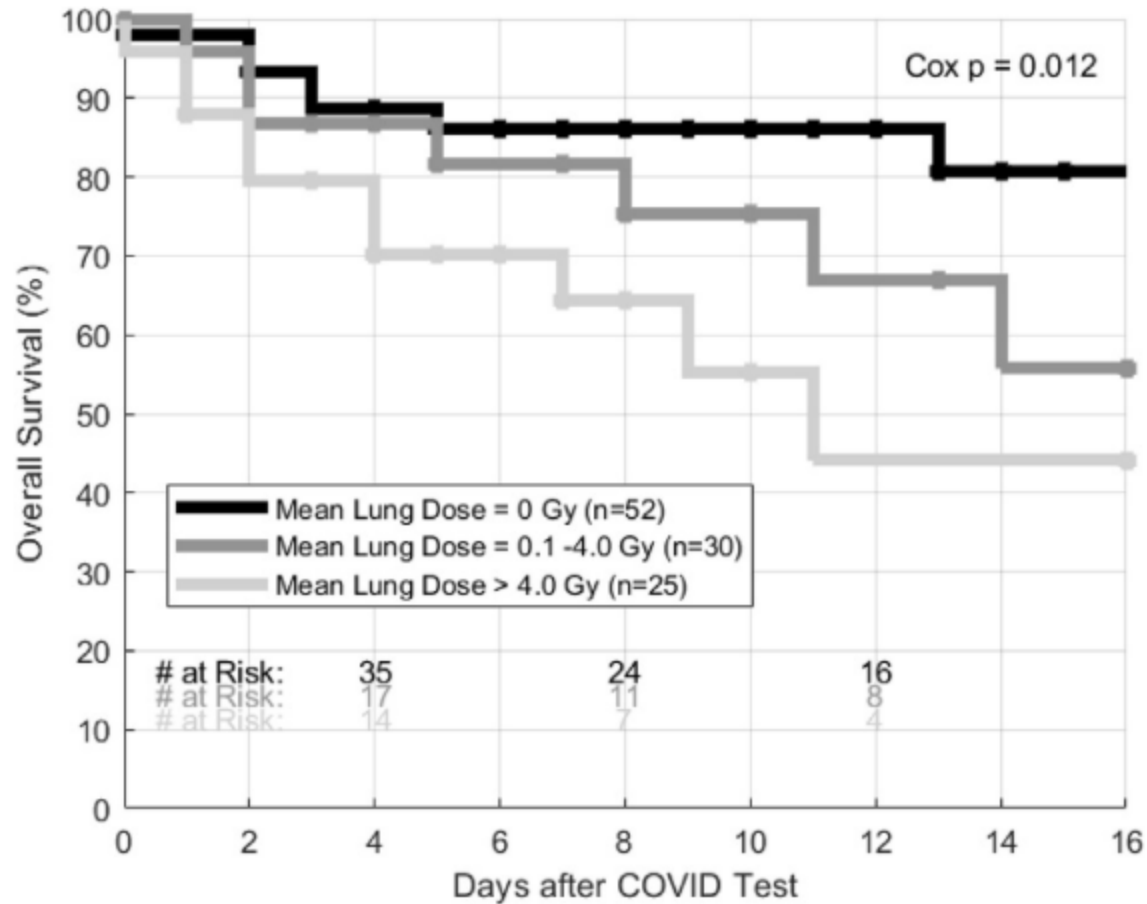


Figure 1 Kaplan-Meier curves showing overall survival for patients grouped by mean lung radiation therapy dose received.

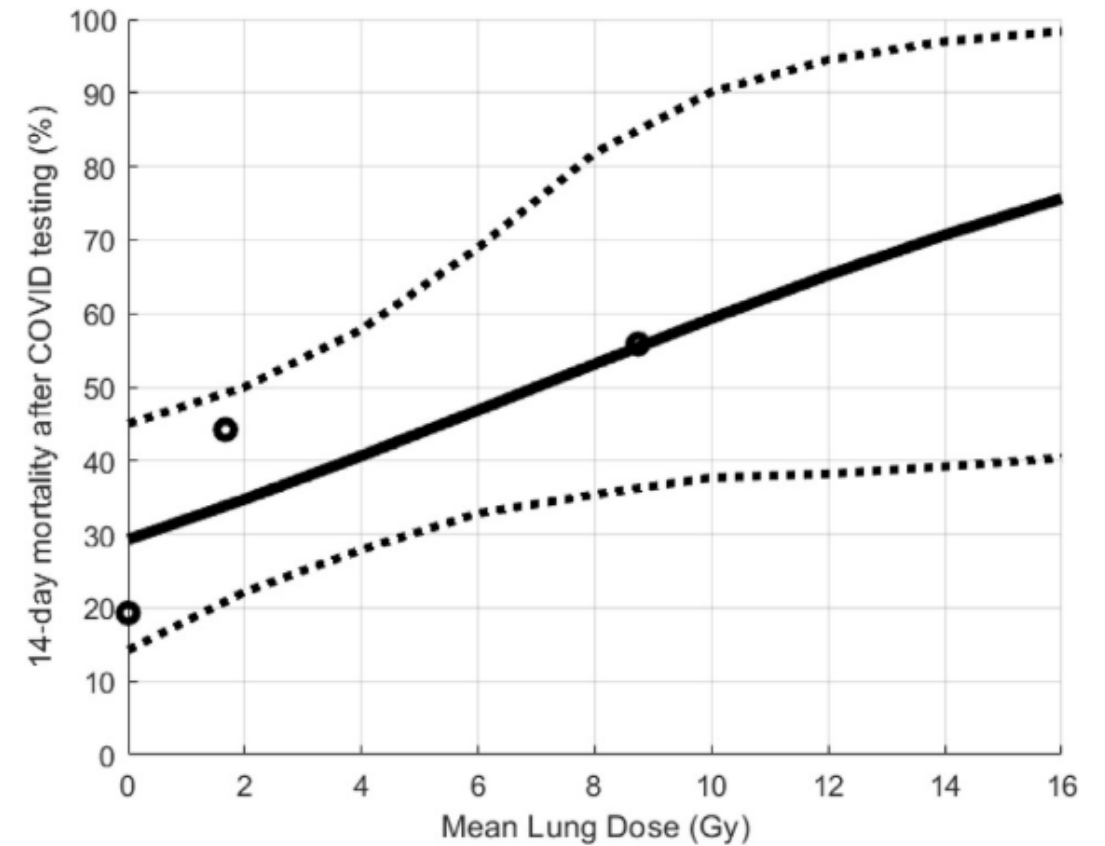


Figure 2 Normal tissue complication probability model of 14-day mortality after Coronavirus Disease 2019 (COVID) testing



胸部照射とCOVID19

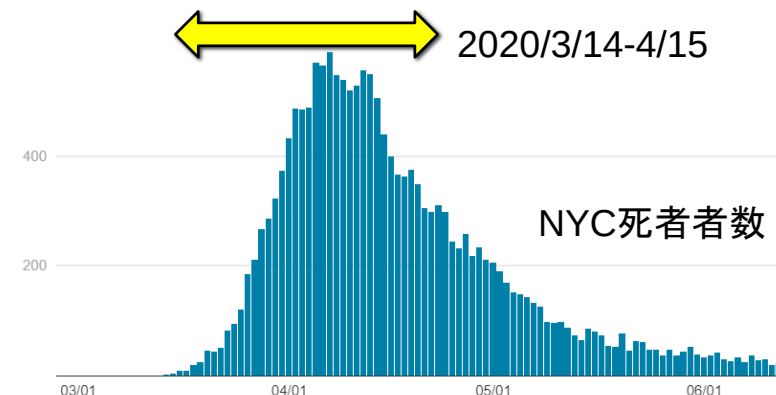
論文の注意点

❑ 報告した施設のあるNYCの2020/3/14-4/15の期間の新規感染者数は約13万（NYC人口830万の1.6%）、死者数は約1万(同0.12%)であり、医療崩壊が起きて死亡率が高く出ている可能性はある

❑ 肺癌ではMean lung doseが4Gy以上の症例が多数を占めると思われるので、放射線治療をしたために予後が悪いのか、肺癌（又はその基礎疾患や喫煙歴）があったために予後が悪いかは不確か

これらの注意点はああるが、過去1か月～1年の放射線治療歴がリスク因子というのは放射線肺臓炎時期と一致

→そもそも、がん患者ではCOVID19重症化のリスクが高い。肺癌放射線治療時にはCOVID19の感染症対策の指導をするようにした方が良い（マスクをつける、三密を避けるなど）



Kabarriti R. Adv. Radiat. Oncol. 2020;2:1-4.
<https://www1.nyc.gov/site/doh/covid/covid-19-data.page>



本日の内容

1. 各学会からの肺癌放射線治療のガイドライン
2. パンデミック期のRT 各国からの報告
3. 胸部照射とCOVID19の重症化
4. 放射線肺臓炎とCOVID19



放射線肺臓炎とCOVID19

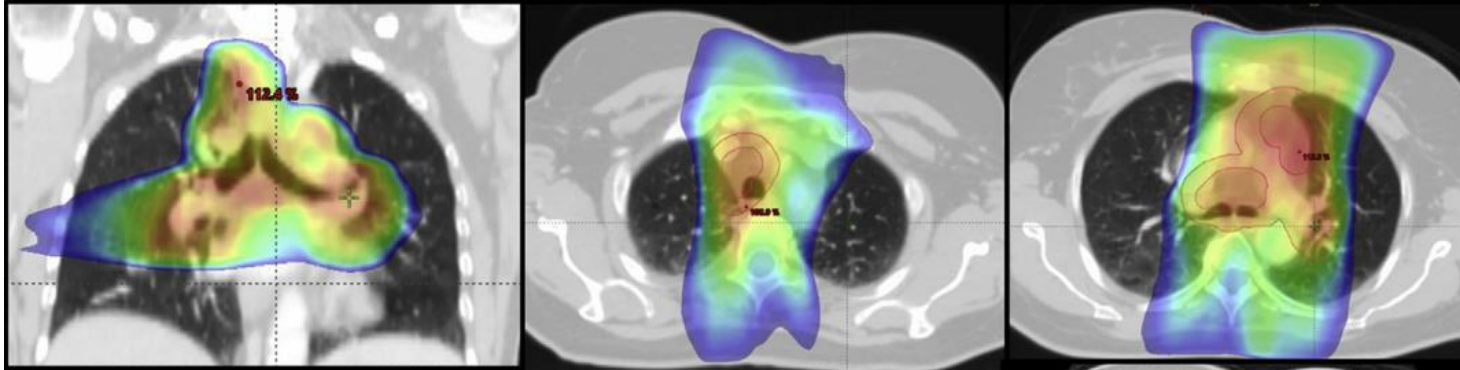
放射線肺臓とCOVID19は似ているところもあるが、

1. 放射線肺臓炎で急速に症状が出る場合は放射線治療終了後から3か月以内が多い。その為、それ以降の高い発熱を伴う間質性肺炎は放射線肺臓炎の可能性は低い
2. 放射線肺臓炎は線量分布に一致することが多い
3. 放射線肺臓炎の症状の出現はCOVID19より緩やかなことが多い。
COVID19では5日以内に急速に進行し、8日以内にARDSになりえる



パンデミック期の放射線肺臓炎 症例提示

線量分布



症状出現



73歳女性

SCLC stageIIIB

CCRT後6週後に乾性咳嗽

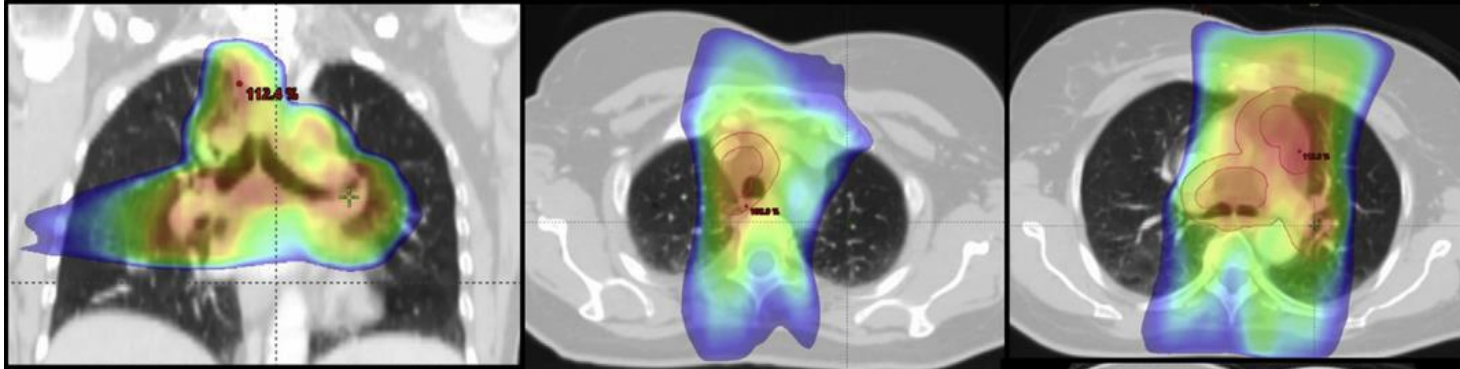
→1週間の経過観察症状増悪。

放射線肺臓炎として高容量
ステロイド投与



パンデミック期の放射線肺臓炎 症例提示

線量分布



症状出現



COVID19
診断



73歳女性

SCLC stageIIIB

CCRT後6週後に乾性咳嗽

→1週間の経過観察症状増悪。

放射線肺臓炎として高用量
ステロイド投与

→1週間後に呼吸困難増悪。

低酸素血症で救急外来へ。

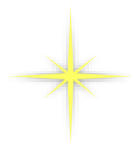
COVID19と診断

Shaverdian N. *Adv. Radiat. Oncol.* 2020;1-4.



パンデミック期の放射線肺臓炎

- NYCの単施設の報告
- 2020年3月に放射線肺臓炎を疑った4人のうち3人はCOVID19であった。
(陽性症例はRT後6,8,11週、陰性例は16週後に症状出現)
- 高用量ステロイドを使用した2名はともに症状が増悪し、COVID19とわかった。
- 筆者らは高用量ステロイドの使用でCOVID19が増悪する可能性があり、ステロイド使用前にはPCR検査をすることを推奨している
- 偽陰性の可能性もあるため、PCR検査が陰性であっても緊密なモニタリングが必要と主張している。



ステロイドとCOVID19



COVID19陽性の入院患者に対するランダム化試験

ステロイド(デキサメサゾン6mg)を10日間投与 2104症例

通常治療群(4321症例)の28日間の死亡率

人工呼吸器→41%

酸素投与→25%

呼吸器的処置不要→13%

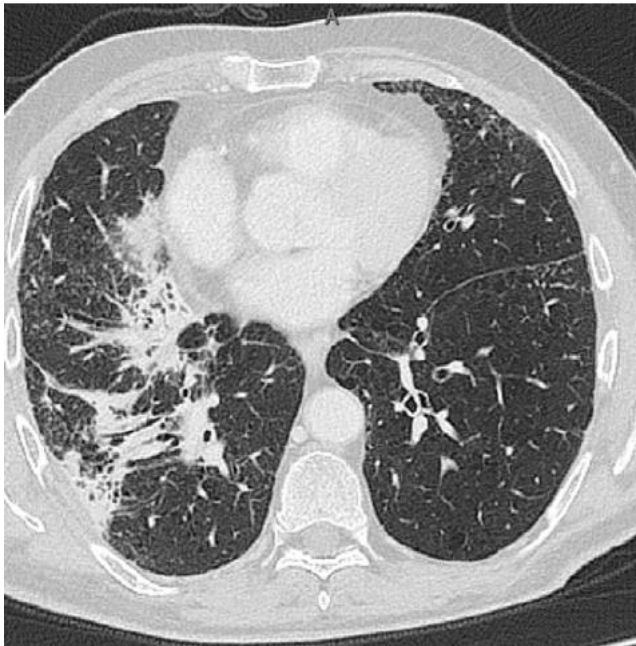
デキサメサゾン投与で人工呼吸器症例の8例に1例、酸素投与症例の25例の1例の死を防げた

→ステロイドは有効かもしれないが、感染対策やその他の治療が異なるので、早期の診断は大切



症例提示 2

- 75歳男性
- 右下葉肺腺癌T1cN2M0stageIIIA
- CCRT 60Gy/30fr + CBDCA, PTX→Durvalumab
- 1/8 5サイクル目のDurvalumab投与時に倦怠感、呼吸困難、乾性咳嗽
- PSL 50mg(COVID19は疑わなかった)
→症状改善→4週間でPSL終了



症例提示 2

- 75歳男性
- 右下葉肺腺癌T1cN2M0stageIIIA
- CCRT 60Gy/30fr + CBDCA, PTX →Durvalumab
- 1/8 5サイクル目のdurvalumab投与時に倦怠感、呼吸困難、乾性咳嗽



- PSL 50mg(COVID19は疑わなかった)
→症状改善→4週間でPSL終了
- 3/4 発熱、呼吸困難増悪、下痢
- SARS-CoV2 PCR陽性
- COVID19が流行しており、人工呼吸器使用不可
- 3/7 死亡



Take Home Messages

- ❑ 肺癌放射線治療の優先順位を知り、パンデミックが起きた場合は出来る範囲で治療の継続を行う（安易に治療を中止しないことも大切）。
- ❑ 肺癌放射線治療後にCOVID19が重症化する可能性は否定できない。そもそも、がん患者は一般的にCOVID19の重症化リスクが高い。これらのことを考慮すると放射線治療時は感染予防のアドバイスをした方が良い。
- ❑ 放射線肺臓炎とCOVID19の鑑別は困難。COVID19が流行しているのであればPCR検査をする方が無難。

