K-net
医療者がん研修会
ここまできた肺癌治療

「肺がんの内科的治療の進歩」

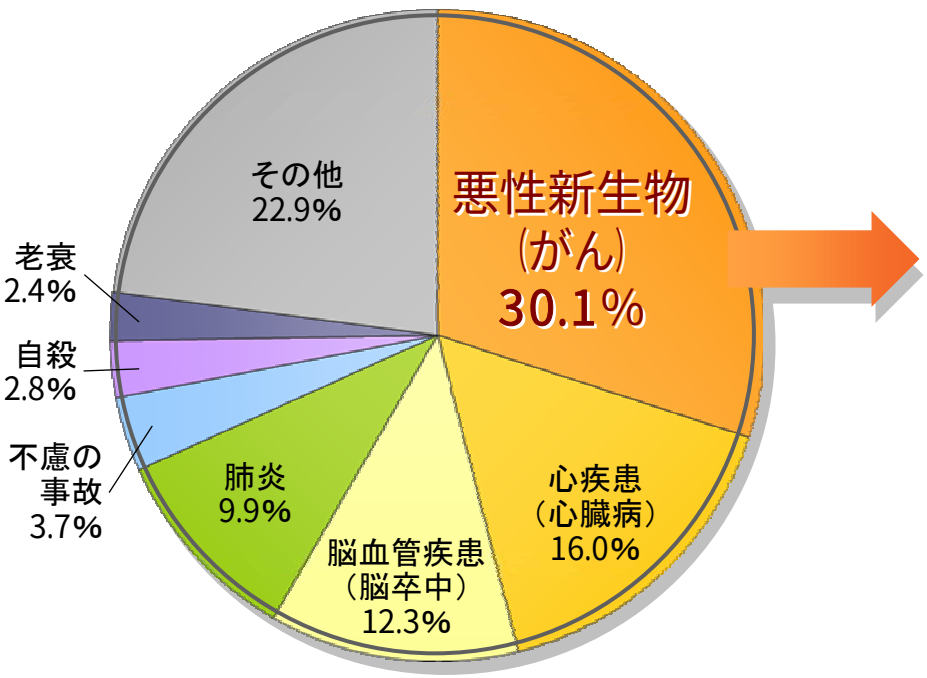
広島市立広島市民病院
呼吸器内科
北口聡一

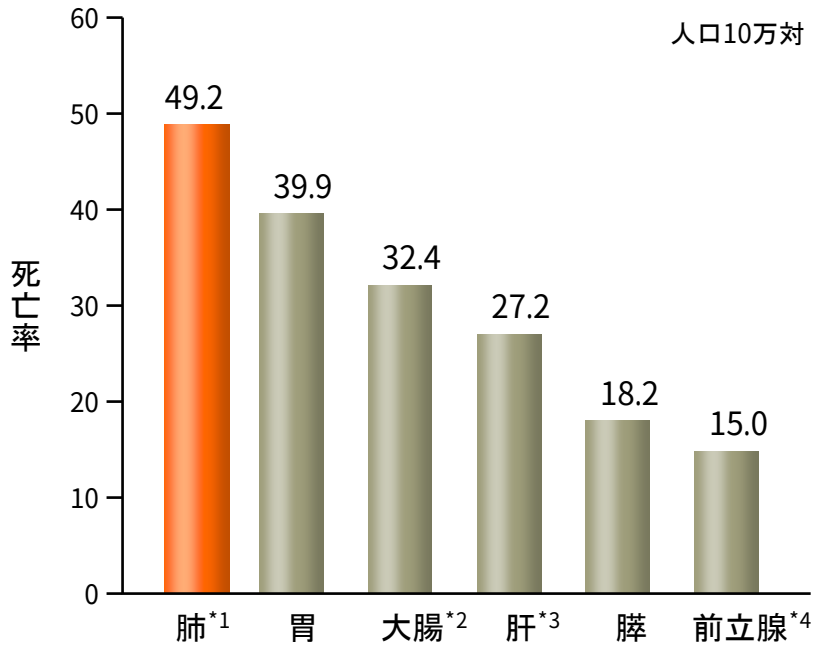
2009年7月23日

肺がんによる死亡率

日本における死因の第1位は、「がん」です。
また、部位別がん死亡率の第1位は、「肺がん」です。

■ 主な死因別死亡数の割合（2005年）

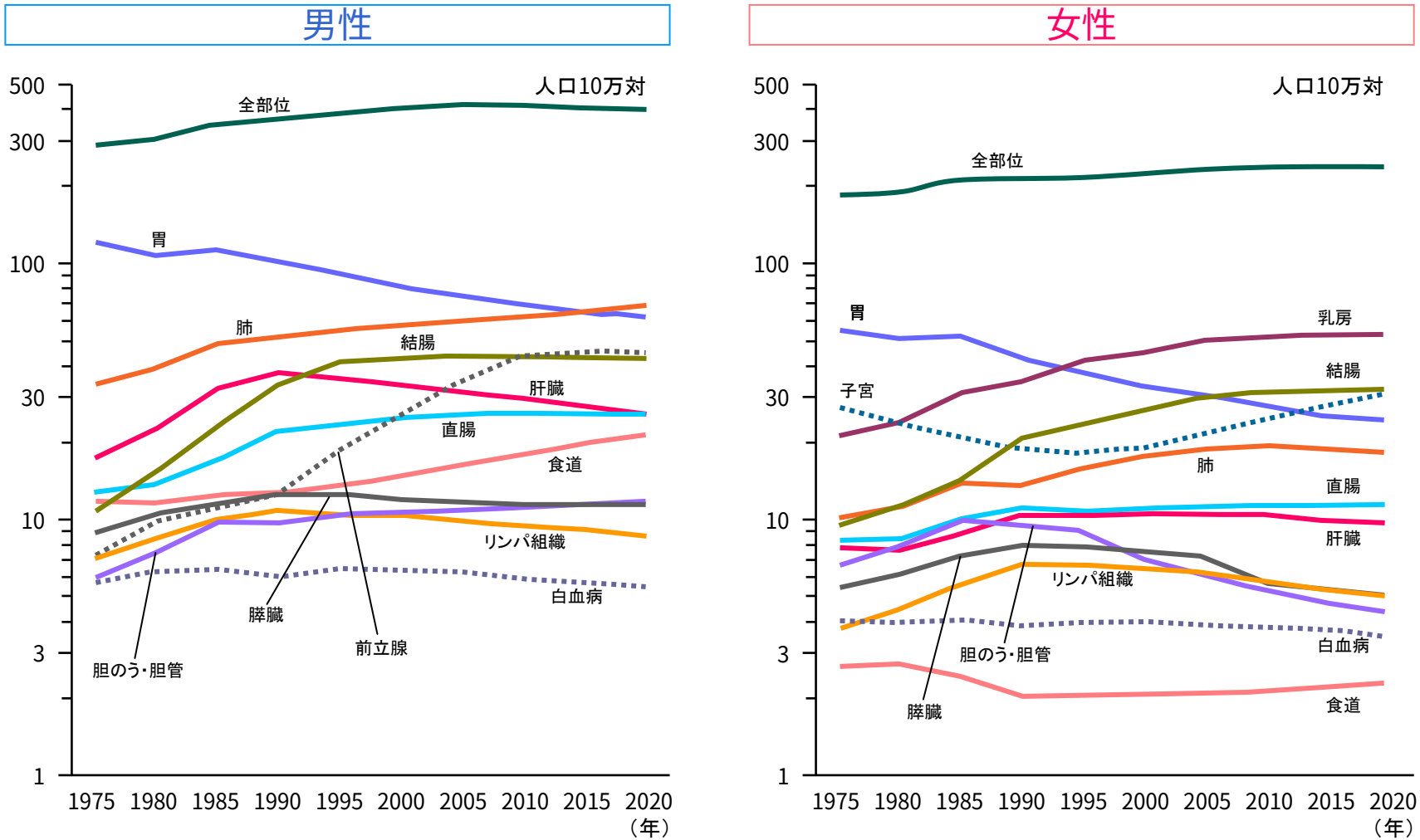




＊1：気管、気管支および肺の悪性新生物
＊2：結腸の悪性新生物、直腸S状結腸移行部および直腸の悪性新生物
＊3：肝および肝内胆管の悪性新生物
＊4：男子人口10万対

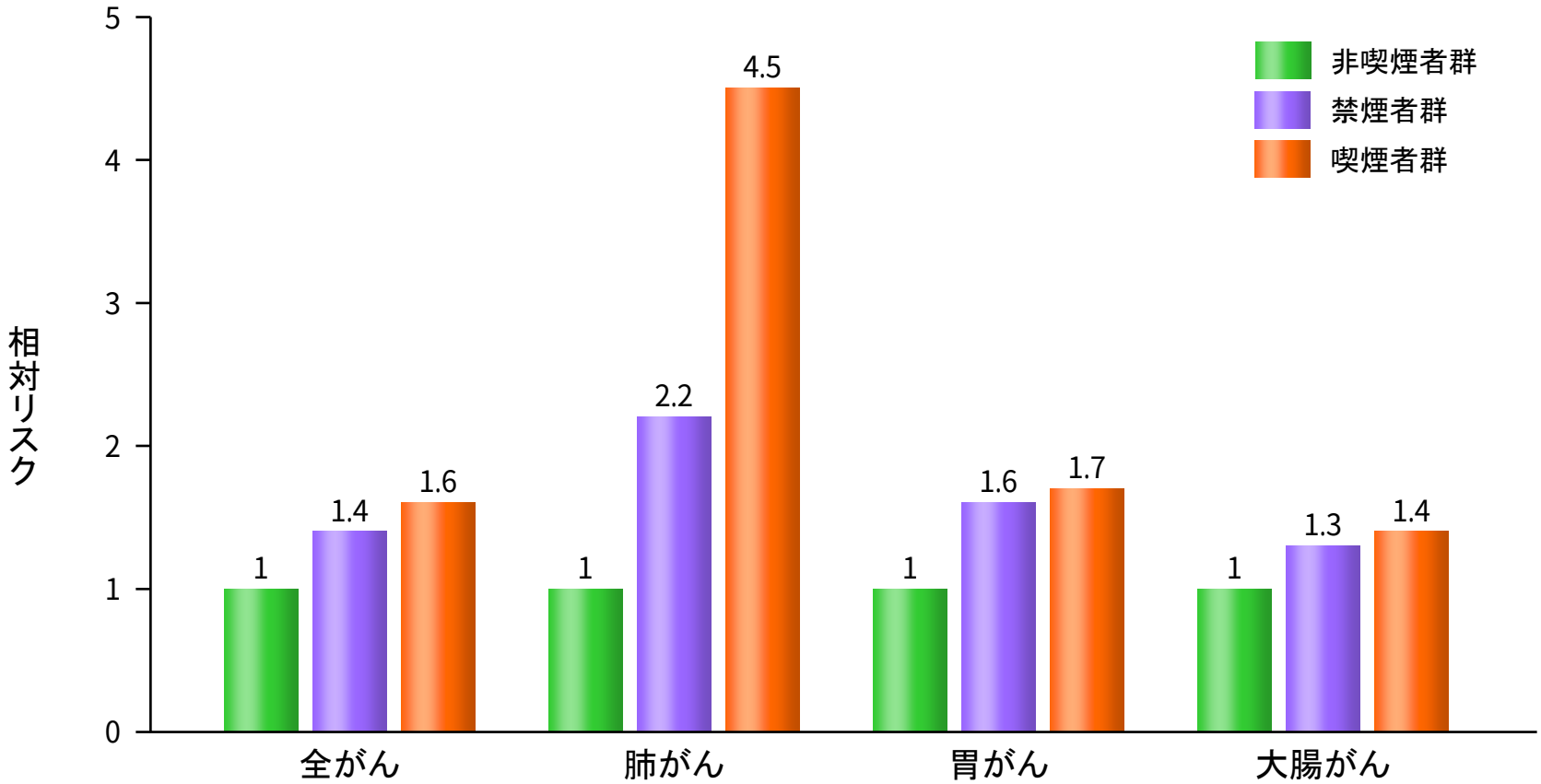
厚生労働省：平成17年人口動態統計

2020年までの部位別年齢調整罹患率の予測



資料：大野ゆう子、中村　隆、他．日本のがん罹患の将来推計－ベイズ型ポワソン・コウホートモデルによる解析に基づく2020年までの予測：がん・統計白書－罹患／死亡／予後／－2004．大島　明ほか（編）篠原出版新社、p201-207，2004．

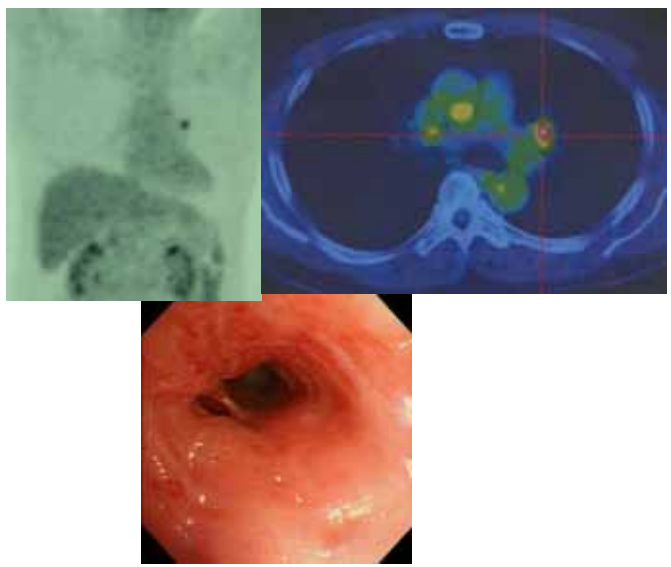
喫煙とがんの関係（男性）



がんの統計2005年度版（財団法人がん研究振興財団発行）より

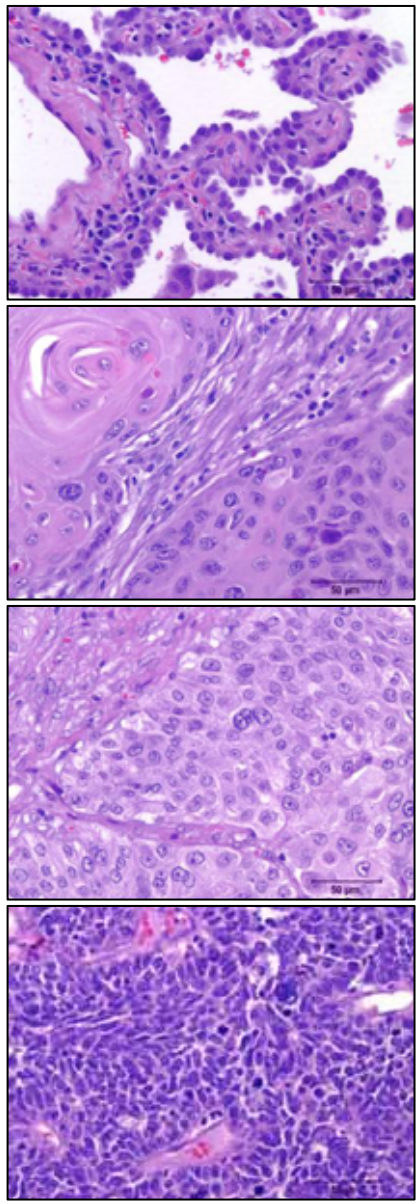
検査と診断法

1）問診、理学的所見
2）画像診断：好発転移部位に注意（肺、脳、肝、副腎、骨）
　　胸部レントゲン
　　胸腹部CT（造影）
　　頭部MRI（造影）
　　PET
　　骨シンチ
3）組織検査
　　喀痰細胞診
　　気管支鏡検査
　　経皮的（CT下）針生検
　　縦隔鏡検査
　　胸腔鏡検査



肺癌の組織型分類

- 腺癌　50-60%
- 扁平上皮癌　20-30%
- 大細胞癌　5-10%
  （大細胞神経内分泌腫癌）
- 小細胞癌　15%

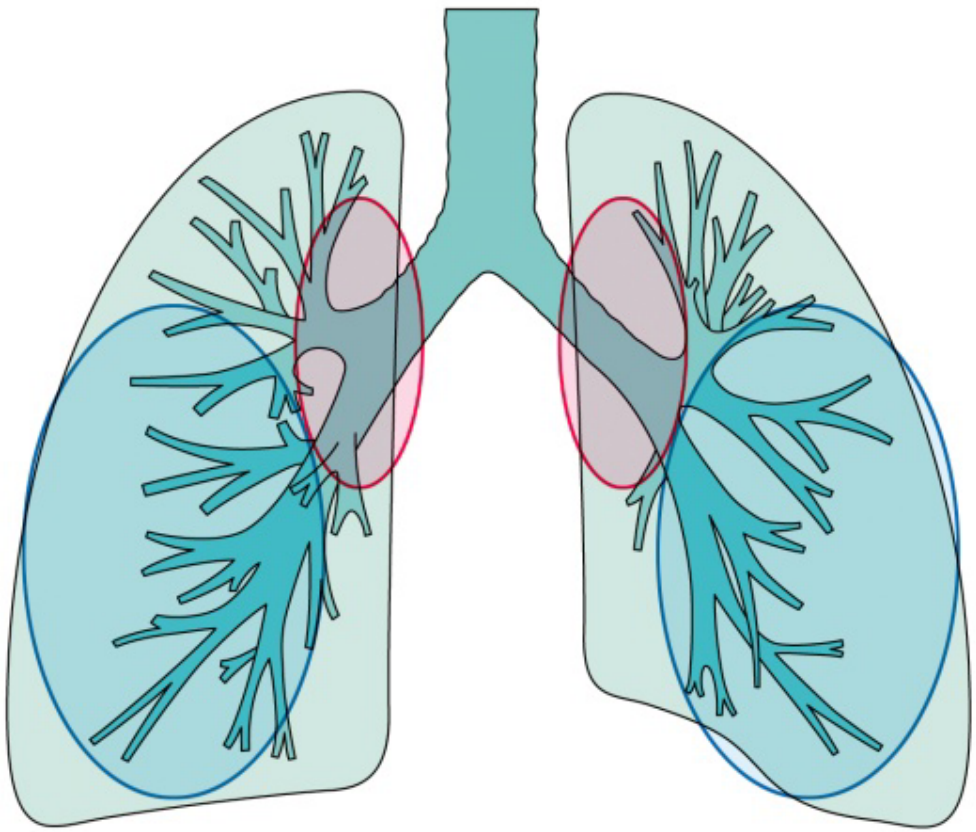


非小細胞肺癌

（治療が
小細胞癌と
異なる。）

肺がんの発生部位とタイプ

がんができた場所による分類



【肺門型（中心型）】

肺の入り口（肺門）近くにできたもの

特徴：喫煙との関連が多い
　　血痰が出ることがある

このタイプの組織型に多いのは
扁平上皮がん　小細胞がん

【肺野型（末梢型）】

肺門から遠いところ（肺野）にできたもの

特徴：喫煙との関連が少ない
　　自覚症状が出にくい

このタイプの組織型に多いのは
腺がん　大細胞がん

組織型別臨床、病理学的特徴

組織型	発生部位	増殖速度（DT）	転移形成	治療反応性 抗癌薬	治療反応性 放射線
腺癌	末梢	ゆるやか（4－36ヵ月）	多	低	低
扁平上皮癌	中枢	比較的速い（3－4ヵ月）	比較的少	中等度	中等度
大細胞癌	末梢	比較的速い	多	低	低
小細胞癌	中枢	速い（3－8ヵ月）	非常に多	高	高

DT: doubling time

肺癌：TNM分類

原発腫瘍（T）

TX：細胞診のみ陽性

T1：腫瘍の最大径≦3cm

T2：腫瘍の最大径＞3cm

　　主気管支への進展が気管分岐から≧2cm

　　臓側胸膜への浸潤、部分的な無気肺

T3：胸壁・横隔膜・心膜・縦隔胸膜への浸潤

　　主気管支への進展が気管分岐部から＜2cm

　　一側全肺の無気肺

T4：縦隔・心膜・大血管・気管分岐部・気管・食道・

　　椎骨への浸潤、同一肺葉内に存在する腫瘍結節

　　悪性胸水

肺癌：TNM分類

所属リンパ節転移（N）

N1：同側気管支周囲、同側肺門

N2：同側縦隔、気管分岐部

N3：対側縦隔または対側肺門、斜角筋前または鎖骨上窩

遠隔転移（M）

M1：遠隔転移、複数の肺葉の腫瘍結節

病期の決定

原発巣(T)、リンパ節への転移(N)、遠隔転移(M)のそれぞれの状況を確認後、
それらを組み合わせることによって病期を判断します。

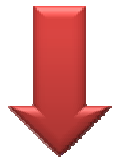
■ 病期の分類表

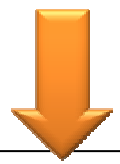
潜伏癌	TX	N0	M0
0期	Tis	N0	M0
Ⅰ A期	T1	N0	M0
Ⅰ B期	T2	N0	M0
Ⅱ A期	T1	N1	M0
Ⅱ B期	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
ⅢA期	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1/N2	M0
ⅢB期	Tは関係なし	N3	M0
	T4	Nは関係なし	M0
Ⅳ期	Tは関係なし	Nは関係なし	M1

参考:肺癌取扱い規約 2003年10月【改訂第6版】

非小細胞肺癌の治療概論

病期	基本治療	追加治療
IA IB IIA IIB IIIA (N2 single)	手術	なし 術後補助化学療法
IIIA IIIB	胸部放射線 + 化学療法	
IIIB (胸水、対側肺門) IV	化学療法	





非小細胞肺がんに使用する抗がん剤

	1960年代	1990年代	2000年以降
殺細胞性抗腫瘍剤（Cytotoxic agents）			
プラチナ製剤	Cisplatin	Carboplatin	
	Vindesine Mitomycin C Etoposide UFT	Irinotecan Gemcitabine Vinorelbine Paclitaxel Docetaxel	TS-1 Amrubicine *Pemetrexed**
分子標的薬			*Gefitinib* *Erlotinib* Bevacizumab*

*承認の可能性のある未承認薬

プラチナ製剤

（CDDP＝ｼｽﾌﾟﾗﾁﾝ、CBDCA=ｶﾙﾎﾞﾌﾟﾗﾁﾝ）

- DNAの架橋形成を介して細胞死
- 固形癌併用化学療法の中心的薬剤
- CDDP:腎障害予防に大量の補液（2L以上の尿）、
- CBDCA: CDDPより少し効果が劣るが、
  消化器症状、腎毒性が少ないため汎用

タキサン系
Paclitaxel:Taxol タキソール

- イチイ科の植物の針葉から抽出
- 微小管重合促進→細胞分裂を停止
- 副作用：急性過敏性反応ｽﾃﾛｲﾄﾞ，抗ヒスタミン，
  H2-blockerの前投与必要（3時間投与）
  骨髄抑制、末梢神経障害、脱毛、嘔心、期外収縮
- 奏効率：単剤で30%、CBDCAとの併用で30-50%
- CBDCA+Paclitaxel:忍容性高い、現在の標準的治療
- Platelet-sparing effect:CBDCAの血小板減少の緩和

タキサン系
Docetaxel:Taxotere タキソテーレ

- 効果機序はタキソールと同じ
- 副作用：骨髄抑制、脱毛、末梢神経障害
  嘔心、浮腫、過敏反応
- Second-lineの単剤治療が効果
  60mg/m2で投与、奏効率：19%
  生存期間の延長と良好なQOL保てる
- 高齢者の治療成績が、VNRに勝る。

ﾋﾞﾝｶｱﾙｶﾛｲﾄﾞ系
Vinorelbine (VNR): ﾅﾍﾞﾙﾋﾞﾝ

- ﾆﾁﾆﾁｿｳから抽出　微小管の重合阻害
- 単剤かCDDPとの併用で投与
- 単剤投与：70歳以上高齢者NSCLC(非小細胞肺癌)の標準的治療　奏効率29%
  25mg/m2　2投1休　　3週間ごと治療

高齢者やpoorPS(2)のNSCLC治療に有効

Gemcitabine(GEM):ｼﾞｪﾑｼﾀﾋﾞﾝ

- DNA合成阻害
- 本邦ではNSCLCと膵癌、胆道癌で承認
- 副作用：脱毛少ない
- 奏効率：単剤：12%、CDDP+GEM:42%
  CBDCA+GEM:30%（血小板減少目立つ）
- 単剤は毒性低く、高齢者向けの治療

トポイソメラーゼ Ⅰ 阻害剤
Irinotecan(CPT-11): イリノテカン:カンプト

- 喜樹（中国原産）より抽出、日本で開発
- I型topoisomeraseの作用阻害→DNA合成阻害
- 副作用：下痢（注意！）、骨髄抑制（好中球減少）
- 小細胞癌のED例に、CDDP＋CPT-11がCDDP+VP-16より生存期間延長
  CDDP＋CPT-11：奏効率84%
  生存期間中央値：12.8ヶ月

日本では、CDDP+CPT-11が、EDの標準的治療法。

アントラサイクリン系
Amrubicin（AMR）アムルビシン=カルセド

- ドキソルビシンより抗腫瘍効果高い、心毒性低い
- 副作用：骨髄抑制強い、脱毛、嘔心、嘔吐
- 単回投与より連日投与で抗腫瘍効果高い
- 進展型（ED）小細胞肺癌で45mg/m2、
- 3日間連続、3週間投与、奏効率79%、CR 15.2%、MST11．7ヶ月→有望な薬。
- 再発小細胞肺癌で用いることが多い。
- 日本で開発、投与が簡単

抗癌剤の副作用

- 骨髄抑制(白血球（好中球）減少症、貧血
  血小板減少症)　Febrile neutropenia（FN：発熱性好中球減少症）
- 嘔心、嘔吐(ｾﾛﾄﾆﾝ受容体拮抗剤で対処）
- 脱毛、末梢神経障害
- 消火器症状（便秘、下痢）
- 肺毒性（間質性肺炎）、肝腎機能障害
- 過敏反応（気管れん縮、血圧低下、発疹：ﾊﾟｸﾘﾀｷｾﾙ）

非小細胞肺癌の化学療法（初回治療）

初回化学療法は、

プラチナ製剤（ｼｽﾌﾟﾗﾁﾝ、ｶﾙﾎﾞﾌﾟﾗﾁﾝ）

＋

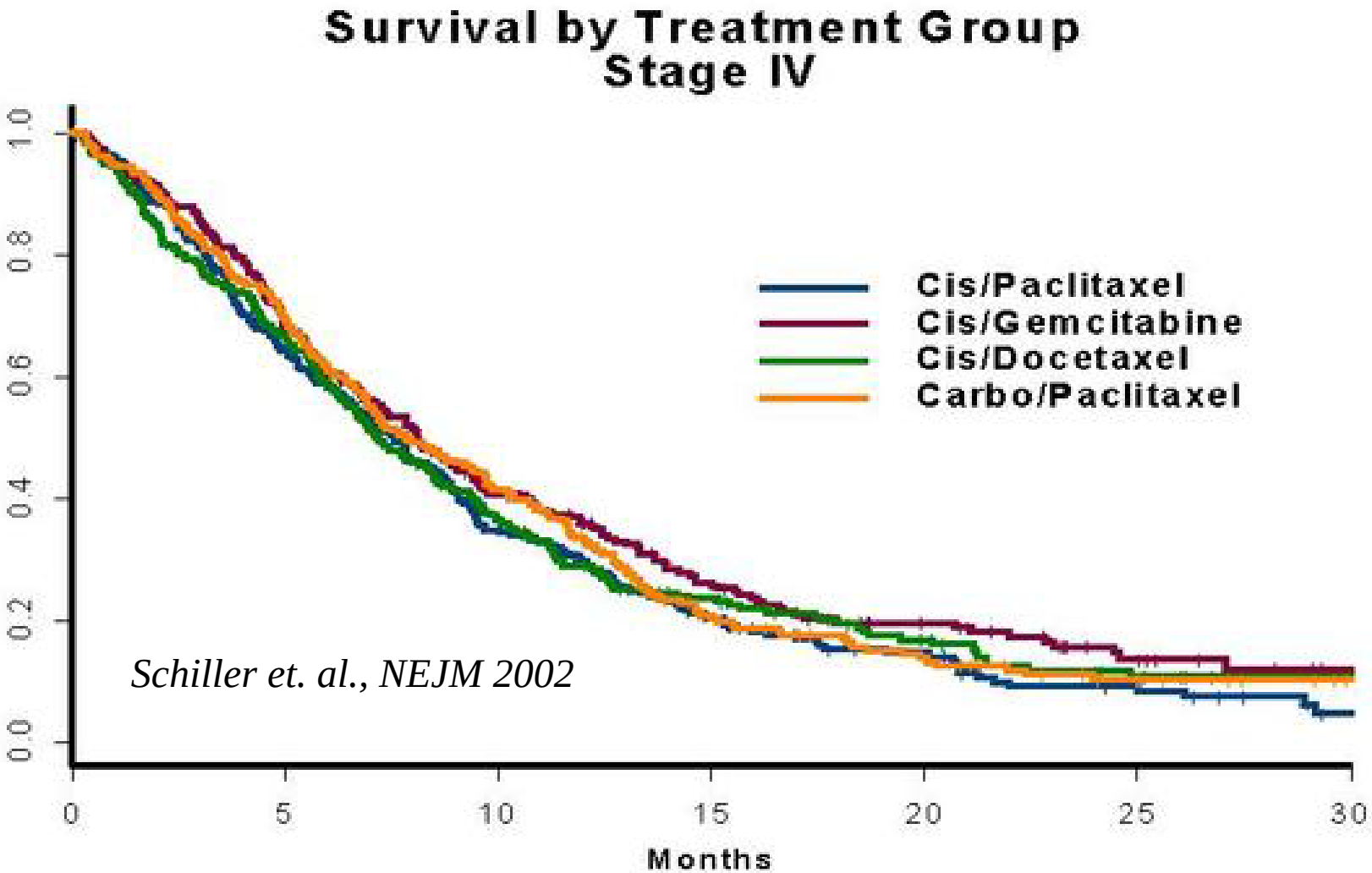
1990年代登場の5薬剤

（ｲﾘﾉﾃｶﾝ、ﾊﾟｸﾘﾀｷｾﾙ、ﾄﾞｾﾀｷｾﾙ、ｹﾞﾑｼﾀﾋﾞﾝ、ﾋﾞﾉﾚﾙﾋﾞﾝ）

<u>この2剤併用が標準的化学療法</u>

進行非小細胞肺癌の治療は限界に達したのか？

米国での進行非小細胞肺癌に対する大規模な無作為比較試験



Schiller et. al., NEJM 2002

プラチナ系+新規抗がん剤の組み合わせであれば、生存率はどれも同じ
つまり、どれを用いてよい。

非小細胞肺癌に対するプラチナ製剤＋新規抗癌剤の比較
（E1594試験）StageIIIB-IV

	奏効率（%）	MST（月）	1生率（%）	2生率（%）
CDDP +PTX	21	7.8	31	10
CDDP+DTX	17	7.4	31	11
CDDP+GEM	22	8.1	36	13
CBDCA+PTX	17	8.1	34	11

（*Schiller JH et al: Comparison iof four chemotherapy regimens foe advanced non-small cell lung cancer. N Engl J Med 346:92, 2004*）
奏効率、生存率に有意な差はみられなかった

用語解説

- Progression free survival （PFS）

無増悪生存期間

治療開始日（登録日）から増悪か死亡のうち早い方までの期間

- Over all survival （OS）

生存期間：起算日は同上で死亡までの期間

Median Survival Time (MST): 生存期間中央値

Kaplan-Meier法で描出した生存曲線において、

起算日から数えて、生存割合（生存率）が初めて50%を下回る時点までの期間

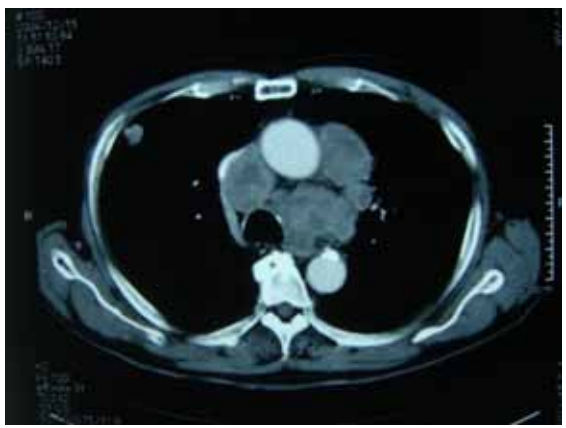
- Response rate: 奏効率

腫瘍が半分以下（RECISTでは長径が70%）となる患者割合

症例:69歳　男性　肺癌(腺癌)T1N3M0 StageIIIB
200Y/ 1/5～CBDCA+Weekly Paclitaxel 6コース施行
ほぼ完全寛解(CR)

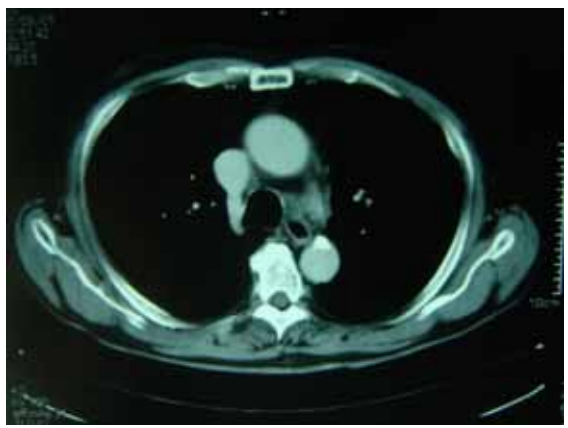
200X/12/15

高度の縦隔
リンパ節腫張



200Y(翌年)/09/01

リンパ節は
著明に縮小
肺野病変消失



新薬Pemetrexed(アリムタ)の登場

- アリムタ（ペメトレキセドナトリウム水和物）は、TS,DHFR,GARFT等の複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害し、プリン及びピリミジン・ヌクレオチドのde novo合成を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する葉酸代謝拮抗薬。
- 効果が従来の抗がん剤と劣らず、副作用が軽い。
- セカンドライン、ファーストライン、今後維持療法として上記理由で重宝される可能性高い。

再発NSCLCに対するpemetrexed vs. DTXの比較試験

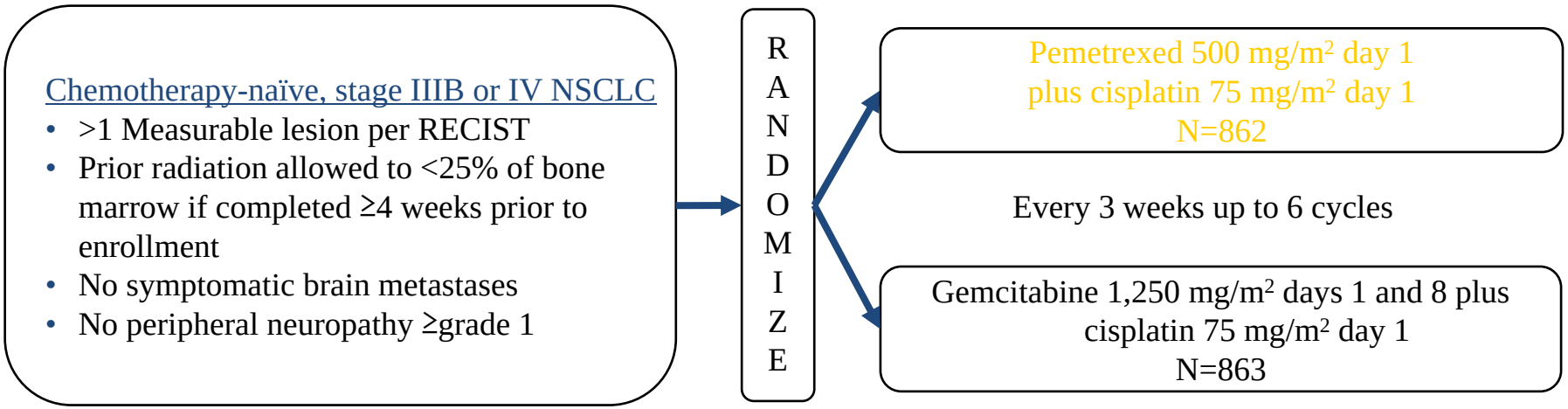
N Hanna, JCO 2004

	pemetrexed群	DTX群	有意差
患者数	283	288	
奏効率 (%)	9	9	
MST (月)	8.3	7.9	なし
PFS (月)	2.9	2.9	なし
1年生存率 (%)	30	30	なし
毒性 (%)			
Gr.>3好中球減少	5	40	あり
発熱性好中球減少	2	13	あり
脱毛	6	38	あり

結論：セカンドラインは、pemetrexedが適する

注：本試験で非劣勢は証明されていない

Phase III Trial: Pemetrexed/Cisplatin vs Gemcitabine/Cisplatin in Advanced NSCLC



Primary endpoint: OS
Secondary endpoints: response rate, duration of response (DOR), PFS, time to progression, time to treatment failure, toxicity

今後腺癌、大細胞癌の1stline で Pemetrexed/ Cisplatinが大切な治療となる可能性が高い。

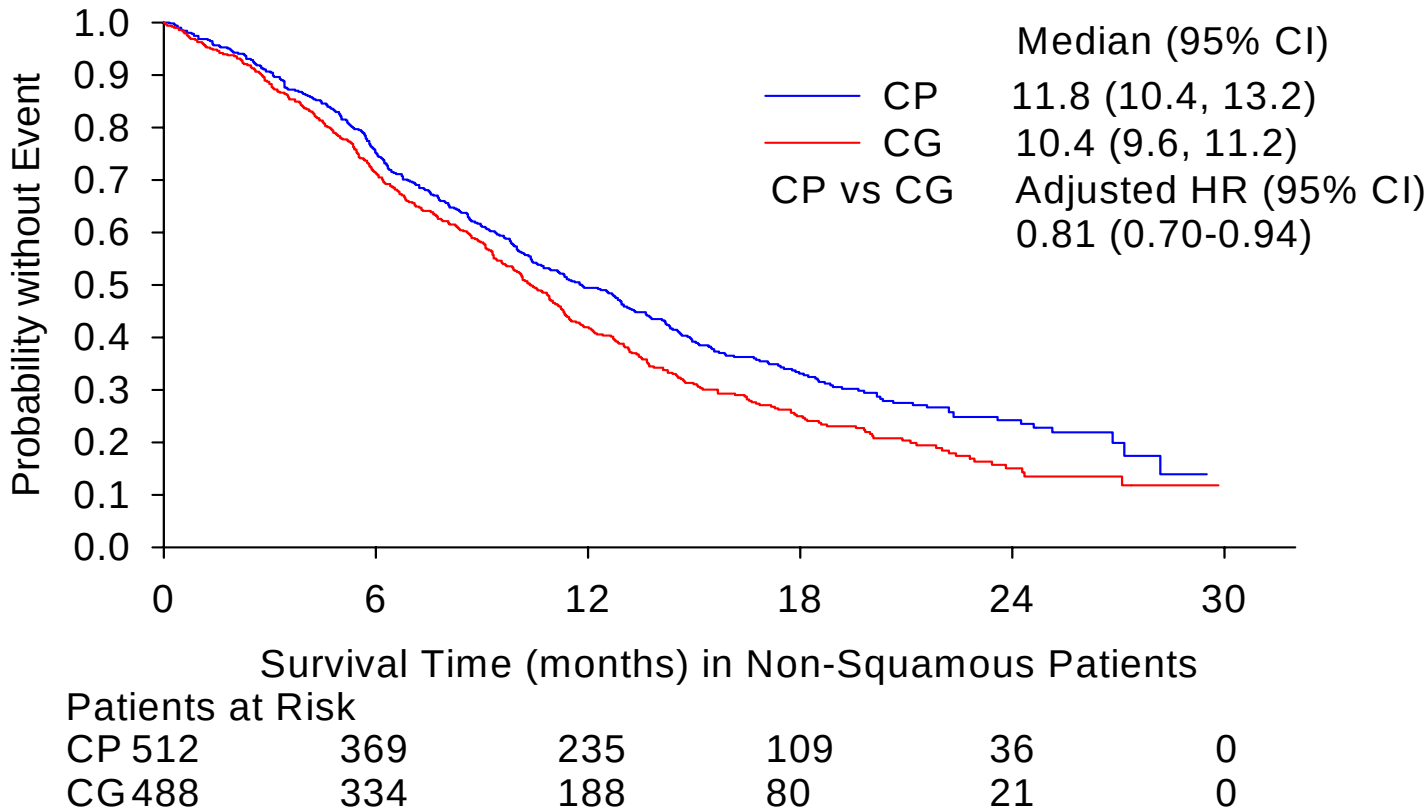
Scagliotti. *IASLC*. 2007.

Pemetrexed/Cisplatin vs Gemcitabine/Cisplatin: Results

Endpoint	Pem/Cisplatin	Gem/Cisplatin	*P* Value or HR (95% CI)
ORR	30.6%	28.2%	*P*=0.312
DOR, mos	4.50	5.09	*P*=0.198
Median PFS, mos	4.8	5.1	HR=1.04 (0.94-1.15)
Median PFS, mos (adeno or large cell carcinoma)	5.3	4.7	HR=0.90 (0.79-1.02)
Median OS, mos	10.3	10.3	HR=0.94 (0.84-1.05)
Median OS, mos (adeno or large cell carcinoma)	11.8	10.4	HR=0.81 (0.70-0.94) *P*=0.03
Median OS, mos (squamous cell carcinoma)	9.36	10.84	HR=1.3 *P*=0.05

Scagliotti. *IASLC*. 2007.

Cis/Pem vs Cis/Gem in First-line NSCLC Overall Survival: Adenocarcinoma or Large



腺癌、大細胞癌では有意にCis/Pemの方が生存率がよかった。

Scagliotti GV et al, Presented at 12th World Conference on Lung Cancer: Sept 5, 2007; Seoul, Korea.

Pemetrexed/Cisplatin vs Gemcitabine/Cisplatin:Toxicity

Grade 3/4 Event, %	Pem/Cisplatin N=839	Gem/Cisplatin N=830	*P* Value
Neutropenia	15.1	26.7	<0.001
Anemia	5.6	9.9	0.001
Thrombocytopenia	4.1	12.7	<0.001
Leucocytes	4.8	7.6	0.019
Febrile neutropenia	1.3	3.7	0.002
Alopecia (any grade)	11.9	21.4	<0.001
Nausea	7.2	3.9	0.004
Vomiting	6.1	6.1	1.000
Fatigue	6.7	4.9	0.143
Dehydration (any grade)	3.6	2.0	0.075
Any transfusion	16.4	28.9	<0.001
RBCtransfusions	16.1	27.3	<0.001

Scagliotti. *IASLC*. 2007.

副作用はCis/Pemが有意に少なかった

非小細胞肺癌におけるPemetrexed

ペメトレキセドは、多数の標的を持ち、広範に効果を示す可能性を持つ葉酸代謝拮抗剤である。

2nd lineとしてのペメトレキセドは、非小細胞肺癌において、ドセタキセルと同等の効果とより安全性を有する治療法である。

非小細胞肺癌において1st lineとしてのペメトレキセド+シスプラチンは、シスプラチン＋ジェムシダビン治療と同様の効果と、より安全性を有する治療法である。

以前の2つの無作為第III相試験では、組織型の違いで、ペメトレキセドの効果は異なっていた。

1st lineと2nd line両者の効果と、その安全性から、我々は、ペメトレキセドが、非小細胞肺癌の維持療法として適していると評価した。

maintenance therapy（維持療法）

従来の抗がん剤は、全身倦怠感や骨髄抑制などの副作用が強く、そもそも、継続治療は困難であった。4-6クール実施して。その後、PD（Progressive disease）になるまで経過をみるのが通常であった。

最近の抗がん剤は、毒性が弱く、通常れじめの抗がん剤ちりょうのあとに継続して投与することが可能となってきた。

肺癌診療ガイドライン2005版

初回化学療法は3-6コース行うよう勧められる。
（グレードB）
初回化学療法は、最大限6コースまでとするのが、推奨される。（グレードB）
必要以上に化学療法を続行することは、
化学療法の蓄積毒性を増加させる。

進行非小細胞肺癌における維持療法

1st lineのプラチナベースの２剤併用抗癌剤治療の最適回数は４－６サイクルとされている。

上記治療の回数を増やすとPFS(無増悪生存期間)が改善したとする報告があるが、有意差はなかった。

1st lineに引き続いてすぐの、維持療法が、PFS(無増悪生存期間)を改善させたとする報告が最近でてきている。

Maintenance therapy for NSCLC: Is this a new paradigm?

Nasser Hanna, MD
Indiana University

ASCO Annual '09 Meeting

Maintenance Pemetrexed Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC: A Phase III Study in NSCLC

C.P. Belani[1], T. Brodowicz[2, 3], T. Ciuleanu[3, 4], J.H. Kim[5],

M. Krzakowski[3, 6*], E. Laack[7], Y.L. Wu[8], P. Peterson[9],

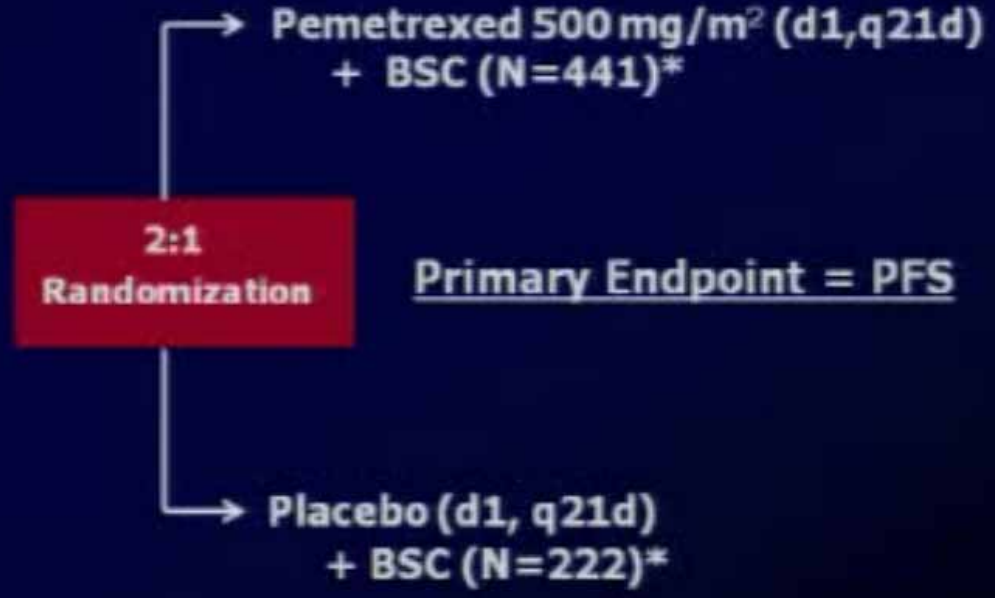
K.Krejcy[10], C. Zielinski[2, 3]

[1]Penn State Hershey Cancer Institute, Hershey, PA, USA;
[2]Medical University, Vienna, Austria; [3]Central European Cooperative Oncology Group (CECOG); [4]Institutul Oncologic I Chiricuta, Cluj, Romania; [5]Yonsei Cancer Center, Seoul, Korea; [6] Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center & Institute Of Oncology, Warsaw, Poland; [7]Cancer Center, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Germany; [8]Guangdong General Hospital, Guangzhou, China; [9]Eli Lilly and Co. IN, USA; [10]Lilly Regional Operations, Vienna, Austria

Study Design

Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Phase III Trial

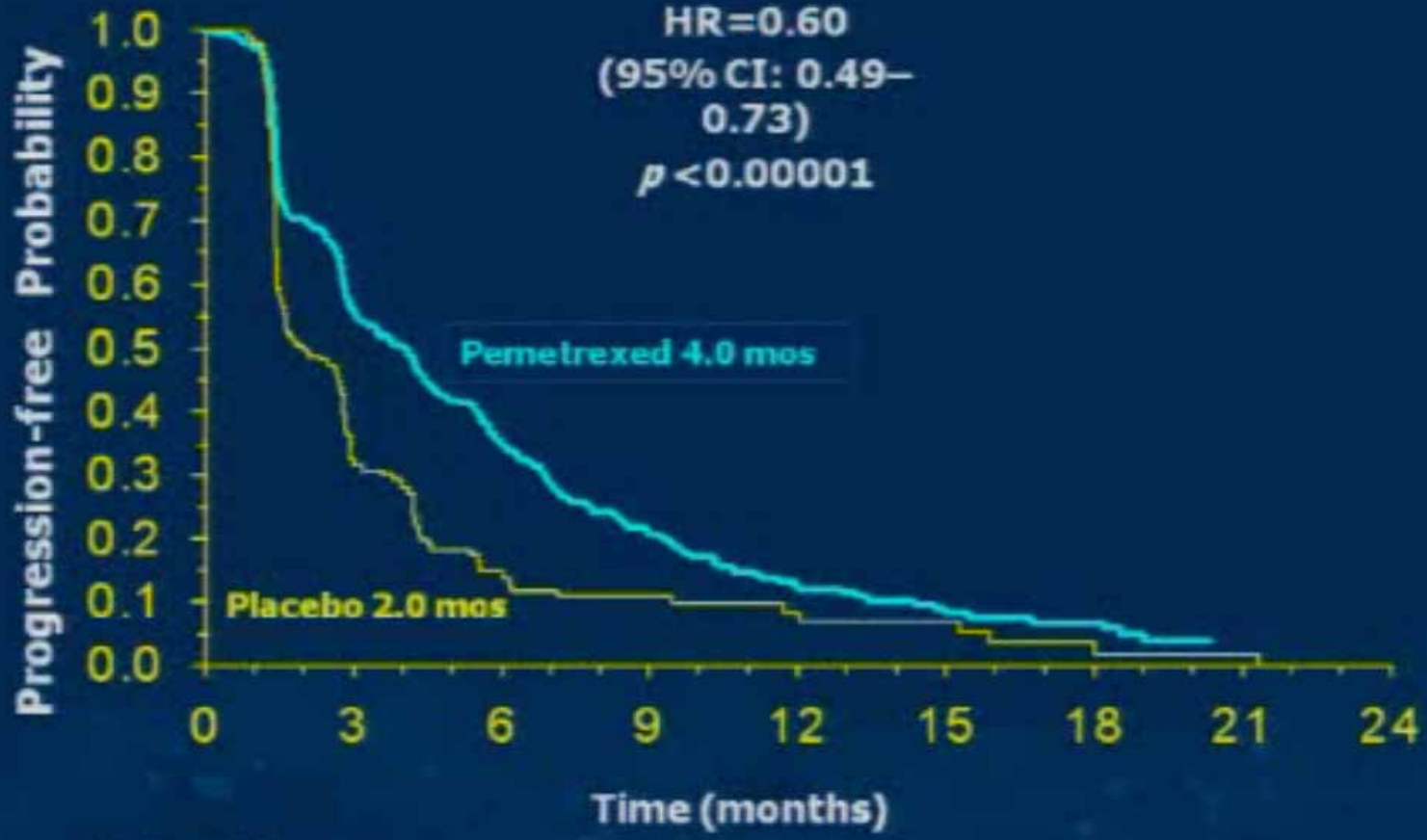
- Stage IIIB/IV NSCLC
- ECOG PS 0-1
- 4 prior cycles of gem, doc, or tax + cis or carb, with CR, PR, or SD
- Randomization factors:
  - gender
  - PS
  - stage
  - best tumor response
  - non-platinum drug
  - brain mets



Primary Endpoint = PFS

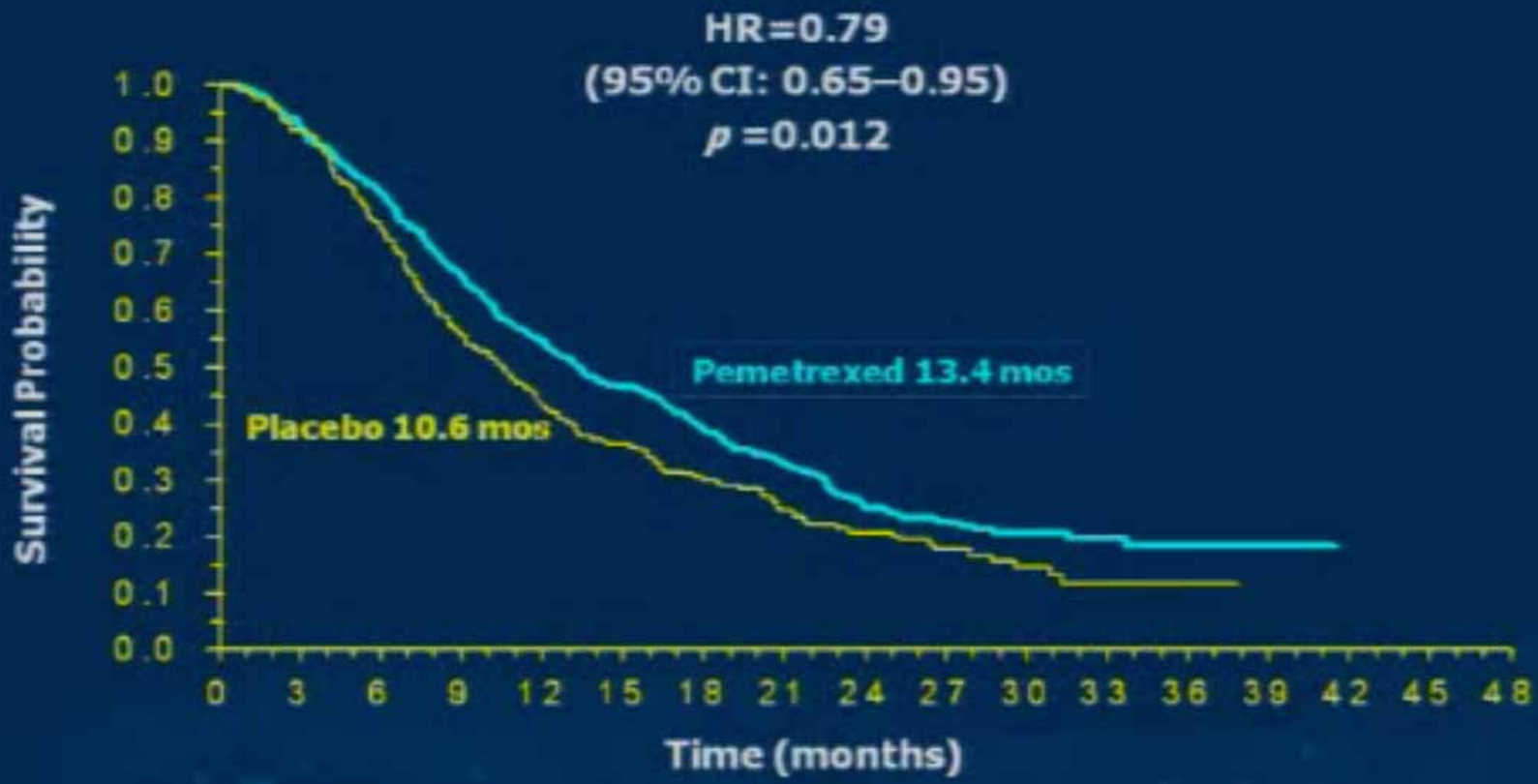
*B_{12}, folate, and dexamethasone given in both arms

Progression-free Survival



ASCO Annual '09 Meeting

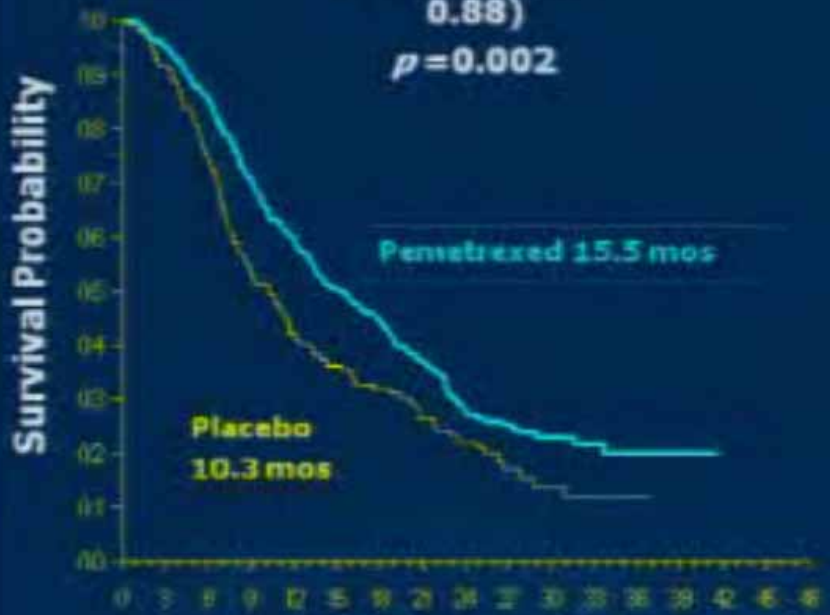
Overall Survival (N = 663)



Overall Survival by Histology

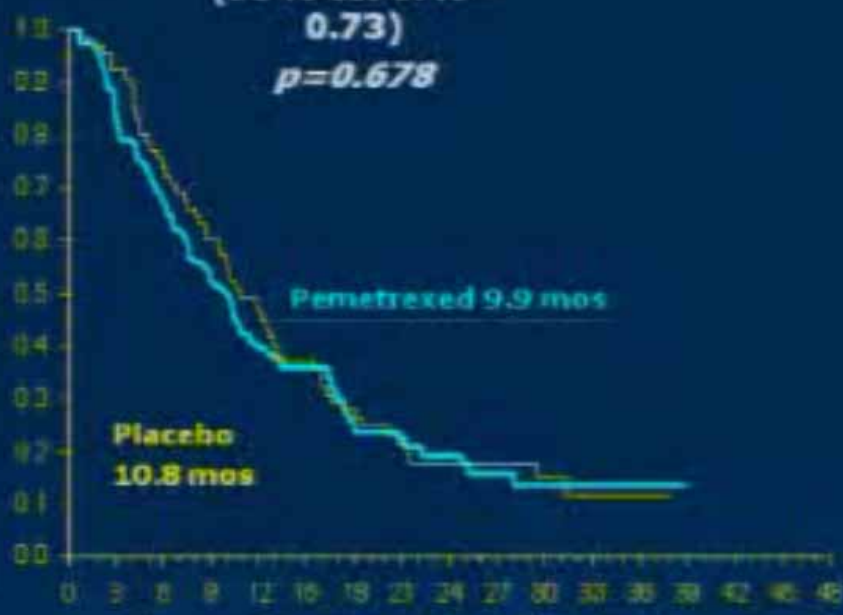
Non-squamous (n=481)

HR=0.70
(95% CI: 0.56-0.88)
p=0.002



Squamous (n=182)

HR=1.07
(95% CI: 0.49–0.73)
p=0.678



ASCO Annual '09 Meeting

Substantial improvement in MST in the non-squamous patient population

Efficacy by Histologic Groups

Histology Groups	Median OS, mos			Median PFS, mos		
	Pem	Plac	*P*-value (HR)	Pem	Plac	*P*-value (HR)
Non-squamous (n=481)	15.5	10.3	0.002 (0.70)	4.4	1.8	<0.00001 (0.47)
Adeno (n=329)	16.8	11.5	0.026 (0.73)	4.6	2.7	<0.00001 (0.51)
Large cell (n=20)	8.4	7.9	0.964 (0.98)	4.5	1.5	0.104 (0.40)
Other (n=133)	11.3	7.7	0.025 (0.61)	4.1	1.6	0.0002 (0.44)
Squamous (n=182)	9.9	10.8	0.678 (1.07)	2.4	2.5	0.896 (1.03)

There was a statistically significant treatment-by-histology interaction with both PFS (P=0·036) and OS (P=0·033)

アリムタ維持療法結論

アリムタ維持療法群は、PFS（無増悪生存期間）を
優位に改善させた

OS（全生存期間は、とくにに非扁平上皮癌で
改善の傾向があった。

本試験は。アリムタが非扁平上皮癌で効果を示した3番目の
無作為比較試験であった。

ペメトレキセドの維持療法は忍容性が高い。

Conclusions on Living Better

- Maintenance therapy improve PFS
- Improved PFS alone is less meaningful unless it also results in
  - decreased cancer symptoms
  - complications
  - improved QoI
- AE's and SAE's increased with maintenance

So, what does this mean?

- Do **any** patients need maintenance Rx prior to disease progression? Yes, some would benefit.
- Do **all** patients require it? Definitely NOT. Many patients will be over-treated unnecessarily
- Many patients can still enjoy a treatment holiday, ~30% for several (3-6) months
- Frequent, close follow-up is NECESSARY to avoid losing the opportunity to treat patients
  - Interval of f/u depends on clinical presentation and the pace of disease
  - Initially should be done early, though, since most patients progress early

分子標的薬の登場

分子　＝　遺伝子、蛋白質

標的

分子を狙い撃ち

イレッサ®の特徴

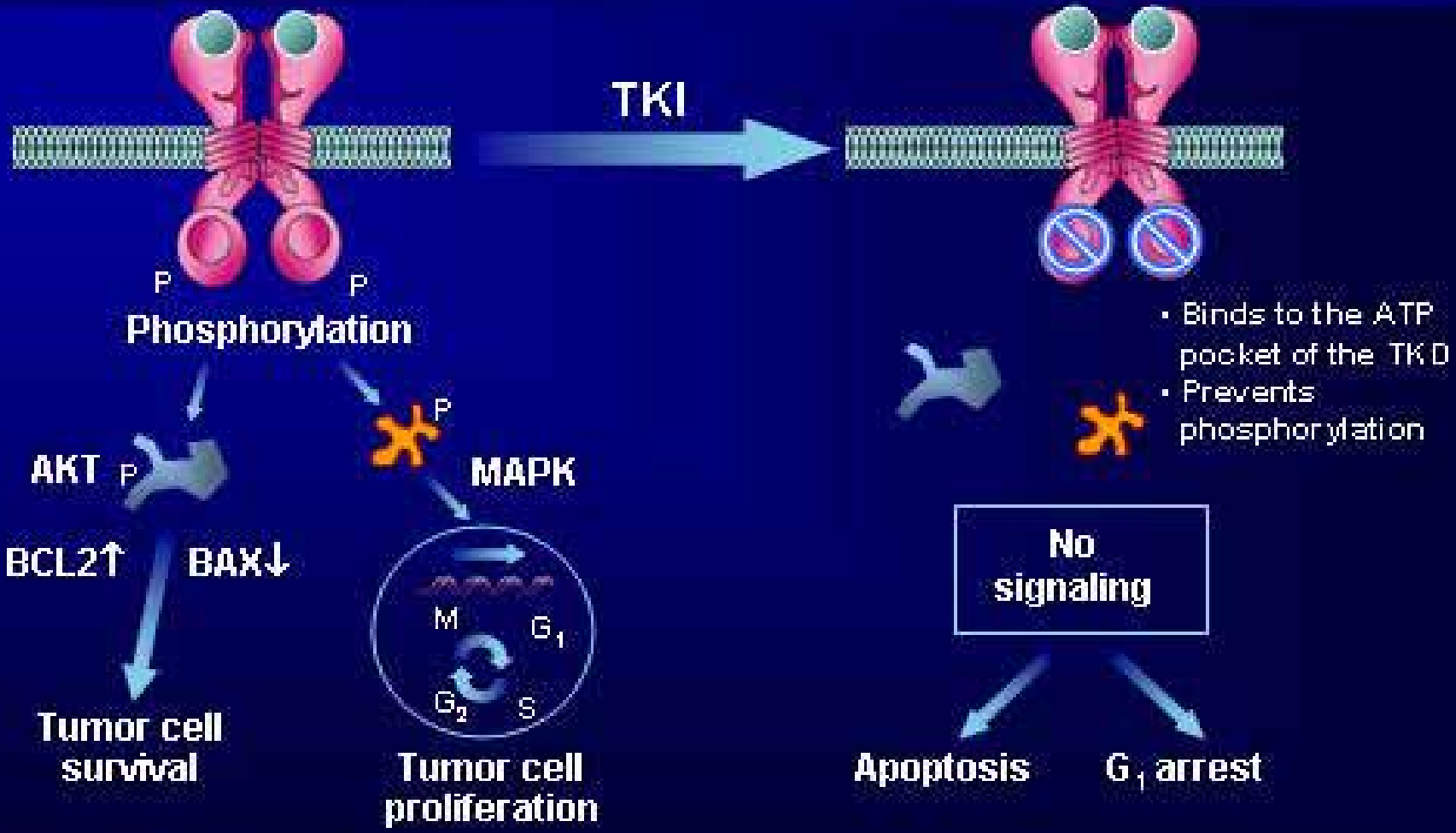
イレッサ®は「分子標的治療薬」と呼ばれるタイプのお薬です。

がん細胞は自分自身が増殖することで大きくなり、病気を悪化させます。

がん細胞の表面にはEGFR（上皮成長因子受容体）と呼ばれるタンパク質がたくさん発現していることが多く、このタンパク質からの信号が細胞内に伝わるとがん細胞が増殖します。

イレッサ®はがん細胞を直接攻撃するのではなく、この信号の伝達を止めることで、がん細胞の増殖を抑える、または、がんを小さくすると考えられていますが、詳細はまだわかっていません。

Erlotinib: Mechanism of Action



TKI = tyrosine kinase inhibitor.

Data from Moyer et al. *Cancer Res*. 1997;57:4838.

Gefitinib（ Iressa ）

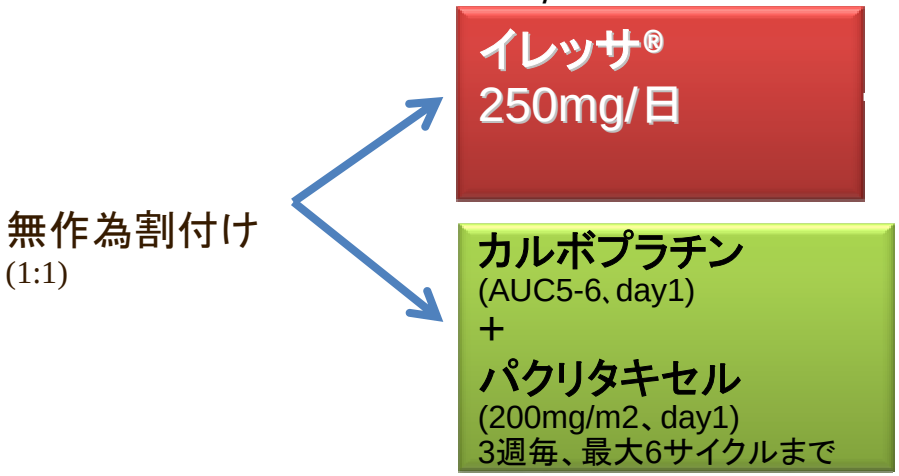
- 分子標的薬（上皮成長因子受容体（EGFR）ﾁﾛｼﾝｷﾅｰｾﾞ阻害薬）
- ｺﾝｾﾌﾟﾄ:細胞分裂を阻止して、SD（stable disease）を保つ
- 著効例あり（約2週間の早期で咳、痰自覚症状改善、縮小効果も）
- 治療開始の最初の4週間以内に約7割の症例で奏功（4ヶ月以内で100%）
- 非小細胞肺癌に対して約20%の有効率、しかし生存延長効果は東洋人のみ、既存の抗癌剤との相乗効果なし。
- 2nd line以後の使われ方が、認可されてる。
- 女性、非喫煙者、腺癌（細気管支肺胞上皮癌（BAC））、東洋人に効果。
- EGFRの遺伝子変異がイレッサの奏功と相関。
- 間質性肺炎は、要注意!!(5%が重症肺炎（2%が死亡）男性、喫煙者、 肺線維症例がリスクファクター）皮疹も悩み
- 原則入院最低2週間
- くれぐれも十分なICが大切！必ず文章に残し同意書を得る)
- 同類のErlotinib（タルセバ）も登場。

EGFR変異とgefitinib,erlotonibの治療効果

- EGFRのキナーゼ部位における後天的がん特異的変異（エクソン19,21）はgefitinibやerlotonibの奏効を予測する。変異陽性患者では80%近い奏効であった。ドセタキセル等の化学治療も奏効する可能性がある。
- 耐性遺伝子T790Mがあると、効きにくくなる。
- この2種類の変異は、臨床上の奏効因子（アジア人、女性、腺がん、非喫煙）において高頻度に認められた。
- EGFR増幅がgefitinibらの奏効に相関するとの報告もある。

IPASS（IRESSA Pan-Asia Study）試験

進行NSCLC　腺癌・非喫煙/軽喫煙症例に対するPhaseIII試験（IPASS）



【主要評価項目】

◆無増悪生存期間 (非劣性)

症例数：1,217例(日本人は233例)

主な選択基準

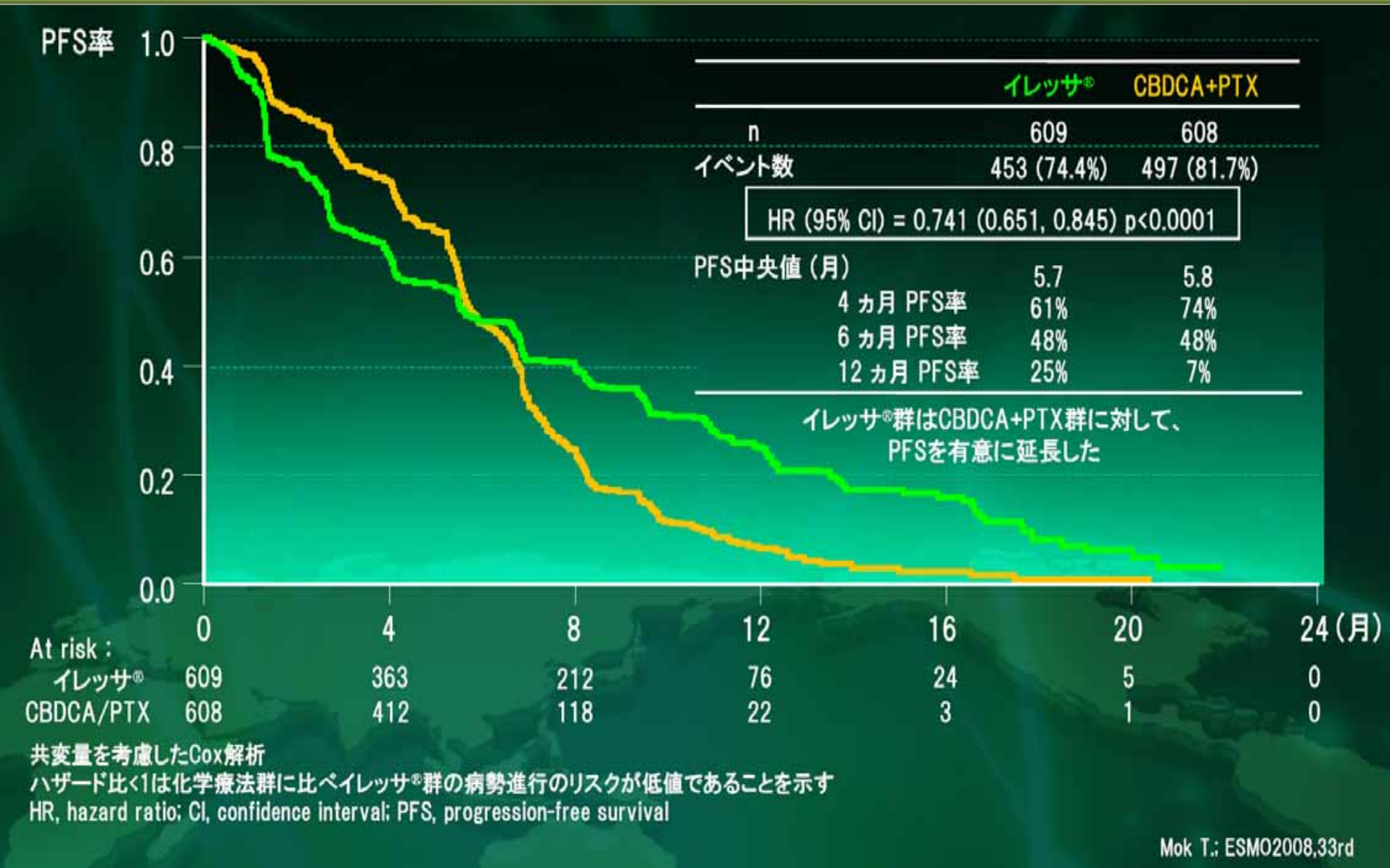
- 化学療法治療歴なし
- 年齢≧18歳
- 腺癌症例
- 非喫煙者あるいは軽喫煙者
- 期待余命≧12週
- WHO PS 0-2
- 測定可能病変を有する臨床病期ⅢB期/Ⅳ期

【副次的評価項目】
- 奏効率
- 全生存期間
- QOL
- 肺癌関連症状
- 安全性および忍容性

【探索的評価項目】
- バイオマーカー
  - EGFR遺伝子変異
  - EGFR遺伝子コピー数
  - EGFR蛋白発現

無増悪生存期間 (ITT)

進行非小細胞肺癌　腺癌・非喫煙/軽喫煙症例に対するPhaseIII試験　(IPASS)

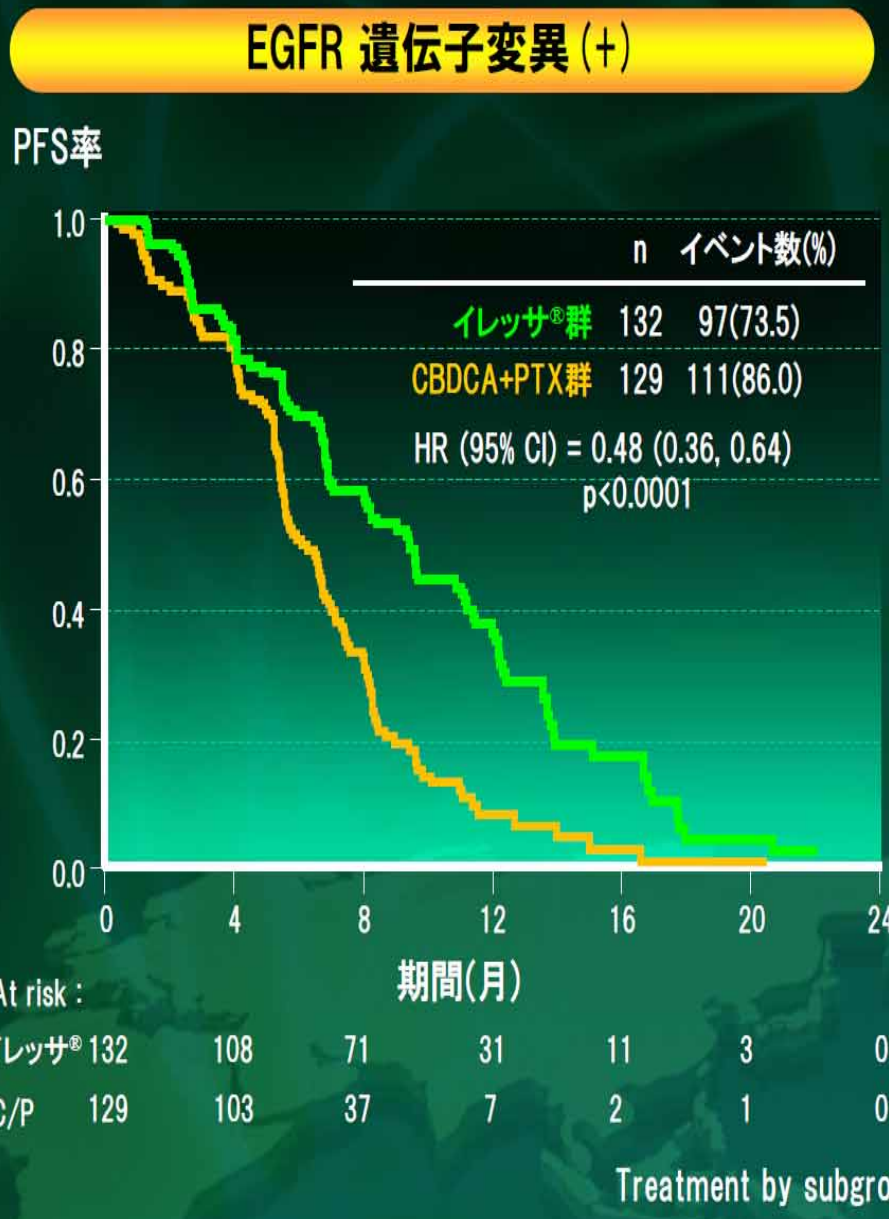


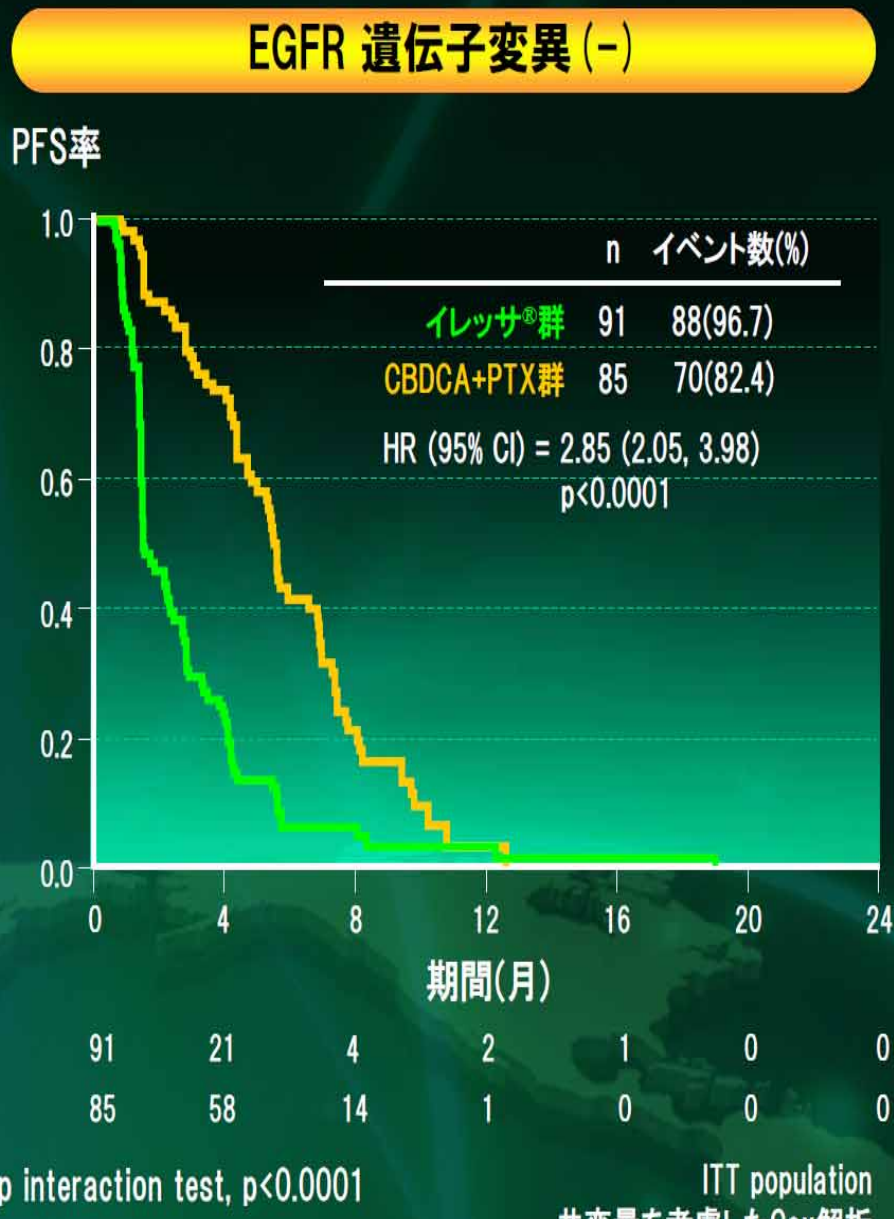
共変量を考慮したCox解析
ハザード比<1は化学療法群に比べイレッサ®群の病勢進行のリスクが低値であることを示す
HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PFS, progression-free survival

Mok T.; ESMO2008,33rd

EGFR遺伝子変異状況別の無増悪生存期間(PFS)

進行非小細胞肺癌　腺癌・非喫煙/軽喫煙症例に対するPhaseIII試験　(IPASS)





Treatment by subgroup interaction test, p<0.0001

ITT population

共変量を考慮したCox解析

IPASS(Irresa Pan Asia Study)

- 2008年9月15日-ストックホルムで開催されている（ESMO）で、臨床背景因子により選択されたアジアの進行非小細胞肺がん患者を対象とした臨床試験IPASS（IRESSA Pan-ASia Study）において、イレッサがカルボプラチン/パクリタキセル併用化学療法に対して無増悪生存期間の非劣性を証明するという主要目的を上回り、優越性を証明したことが報告された。

- IPASS試験より、EGFR遺伝子変異ありの腺癌の患者にはファーストラインから用いてよいであろう。

IPASS(Irresa Pan Asia Study)

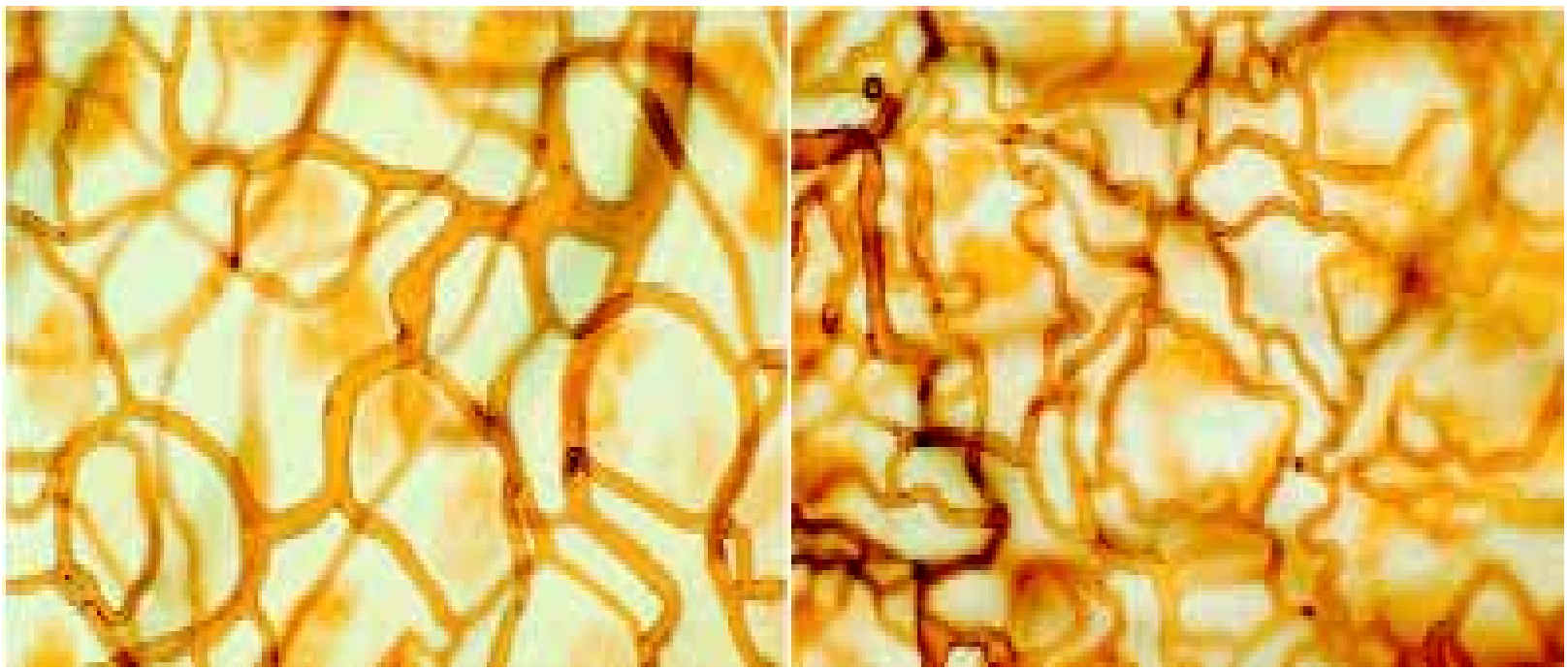
- 事前に計画されていたバイオマーカーに基づくサブグループ解析では、無増悪生存期間は

1）EGFR遺伝子変異陽性患者ではイレッサ群が化学療法群に比べ有意に長く (HR 0.48, 95% CI 0.36～0.64, p<0.0001)、

2）EGFR遺伝子変異陰性患者では化学療法群がイレッサ群に比べ有意に長い(HR 2.85, 95% CI 2.05～3.98, p<0.0001)ことが示されました。

3）EGFR遺伝子変異の状況が不明な患者群においては、全試験患者の結果と同様の結果でした。

Overexpression of VEGF Is Associated With Disorganized and Dysfunctional Vasculature



Normal vasculature
(wild-type mouse)

Abnormal vasculature
(mouse overexpressing VEGF)

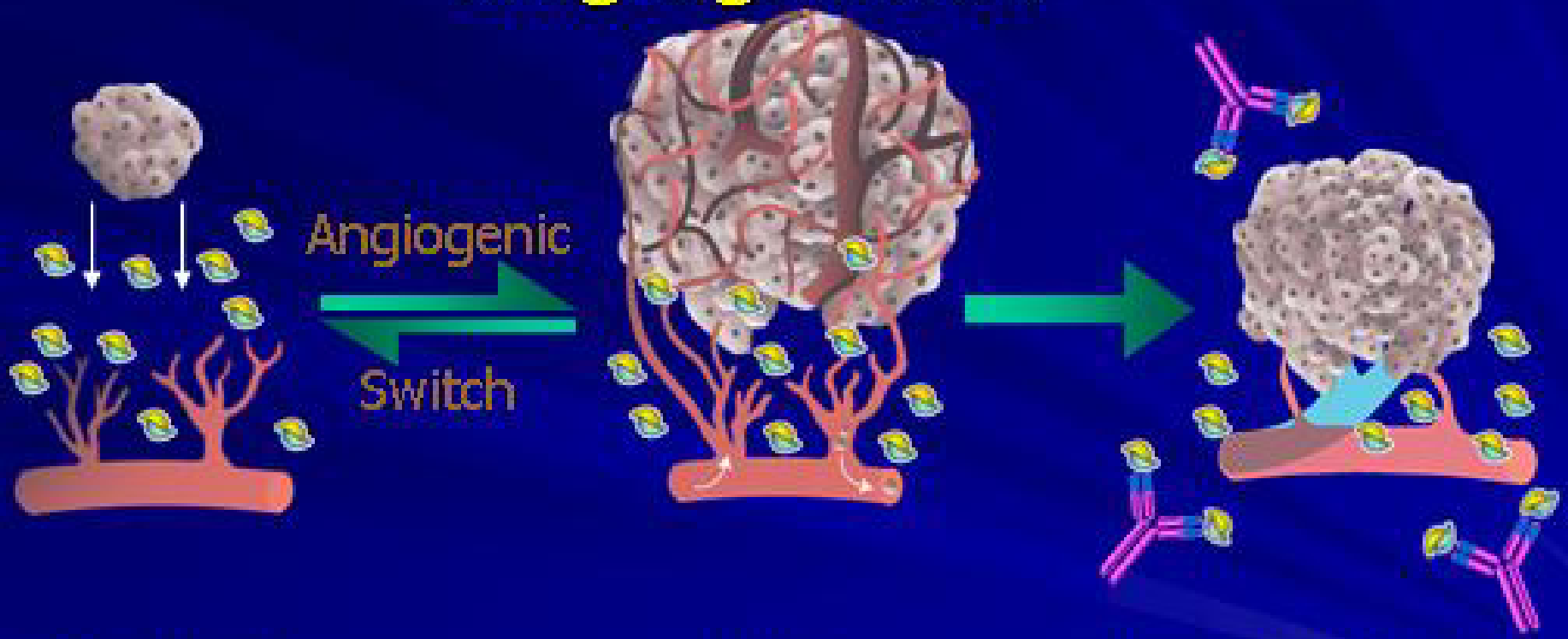
Thurston et al. *Science*. 1999;286:2511.

- VEGF:Vascular Endothelial Growth Factor
（血管内皮増殖因子）

Bevacizumab(Avastin)

- VEGF（Vascular Endothelial Growth Factor（血管内皮増殖因子）に対するモノクローナル抗体であり、血管内皮細胞に存在するVEGFの受容体への結合を阻害し、腫瘍の血管新生を抑制することにより抗腫瘍効果を示す。
- 適応：現在は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん
- 非小細胞肺癌（非扁平上皮癌）にも適応となりそう
- 抗がん剤との併用で上乗せ効果あり（Sandler）

Bevacizumab: targeting angiogenesis



VEGF secreted by tumors and nearby stromal cells stimulates angiogenesis

Tumor vascularization allows rapid tumor growth and metastasis

Bevacizumab binds to VEGF to prevent neovascularization and inhibition of tumor growth

Bergers and Benjamin, *Nat Rev Cancer* 2003.

血管内皮増殖因子(VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor)に対するモノクローナル抗体: Bevacizumab

(商品名:アバスチン)

Sandler et al. N Engl J Med 355:2542, 2006.

対象患者は進行NSCLC (扁平上皮癌を除く)

治療群	患者数	生存期間 中央値	重篤な 出血
カルボプラチン +タキソール	444	10.3ヶ月	0.7%
カルボプラチン +タキソール +アバスチン	434	12.3ヶ月 *	4.4%#

* HR: 0.79, p=.003, # p<.001

Carboplatin/Paclitaxel +/- Bevacizumab: Key Clinical Outcomes

	CP	BvCP	P 値
奏効率	15%	35%	＜0.001
PFS (中央値)	4.5ヵ月	6.2ヵ月	＜0.001
OS (中央値)	10.3ヵ月	12.3ヵ月	0.003

PFS: 無増悪生存期間
OS : 全生存期間
OS（中央値）: 生存期間中央値

Carboplatin/Paclitaxel +/- Bevacizumab: Conclusion

1）プラチナ製剤を用いた標準的化学療法に対して血管内皮細胞増殖因子（VEGF）阻害剤の上乗せ効果があるか検討した臨床試験。

2）Bvの追加により奏効率、予後（無増悪生存期間、全生存期間）は改善したが、治療関連死は、肺出血5例など、化学治療単独群に比較して有意に治療関連死が多かった。

3）分子標的薬の上乗せ効果を認めた初めての試験

高齢者進行非小細胞肺癌の臨床試験

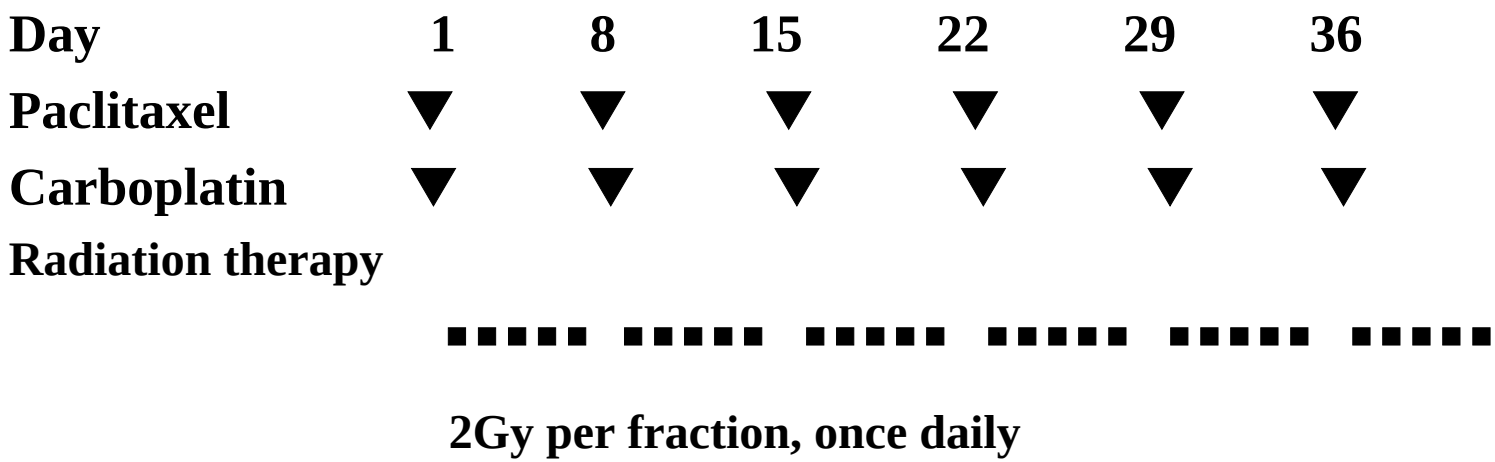
臨床試験	報告年	治療法	奏効率(%)	*MST(月)	1年生存率(%)	生存比較P値
ELVIS	1999	BSC	ー	4.8	14	
		VNR	19.7	6.4	32	0.03
MILES	2003	VNR	18	8.3	38	*0.93
		GEM	16	6.5	28	*0.69
		VNR +GEM	21	6.9	30	
WJTOG	2006	VNR	9.9	9.9	37	
		DTX	22.7	14.3	59	0.138

MST: 生存期間中央値。0.93:VNR VS Com, 0.69: GEM VS Com,
高齢者も化学治療をすると生存期間は延長する。
標準的治療は、VNR,GEM…….
さらに最近の日本のデータからは、DTXが、無増悪生存期間や、奏効率、症状改善でVNRに勝っていた。

進行非小細胞癌に対するWeekly(CBDCA+Paclitaxel)と同時胸部放射線療法の検討

Treatment shema of concurrent chemoradiotherapy with carboplatin and paclitaxel in patients with NSCLC

Chemotherapy



2Gy per fraction, once daily

Premedications : 30 minutes before the Paclitaxel infusion
Dexamethasone 20mg iv ; Famotidine 20mg iv ;
Diphenhydramine hydrochloride 50mg p.o.

Randomized Phase III Study of Mitomycin/Vindesine/Cisplatin (MVP) versus Weekly Irinotecan/Carboplatin (IC) and Weekly Paclitaxel/Carboplatin (PC) with Concurrent Thoracic Radiotherapy (TRT) for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) : WJTOG0105

M. Satouchi[1], N. Yamamoto[2], Y. Chiba[3], S. Kudoh[4], T.Hida[5], A.Kubo[6], T.Seto[7], Y. Nishimura[3], K.Nakagawa[3], M.Fukuoka[8]

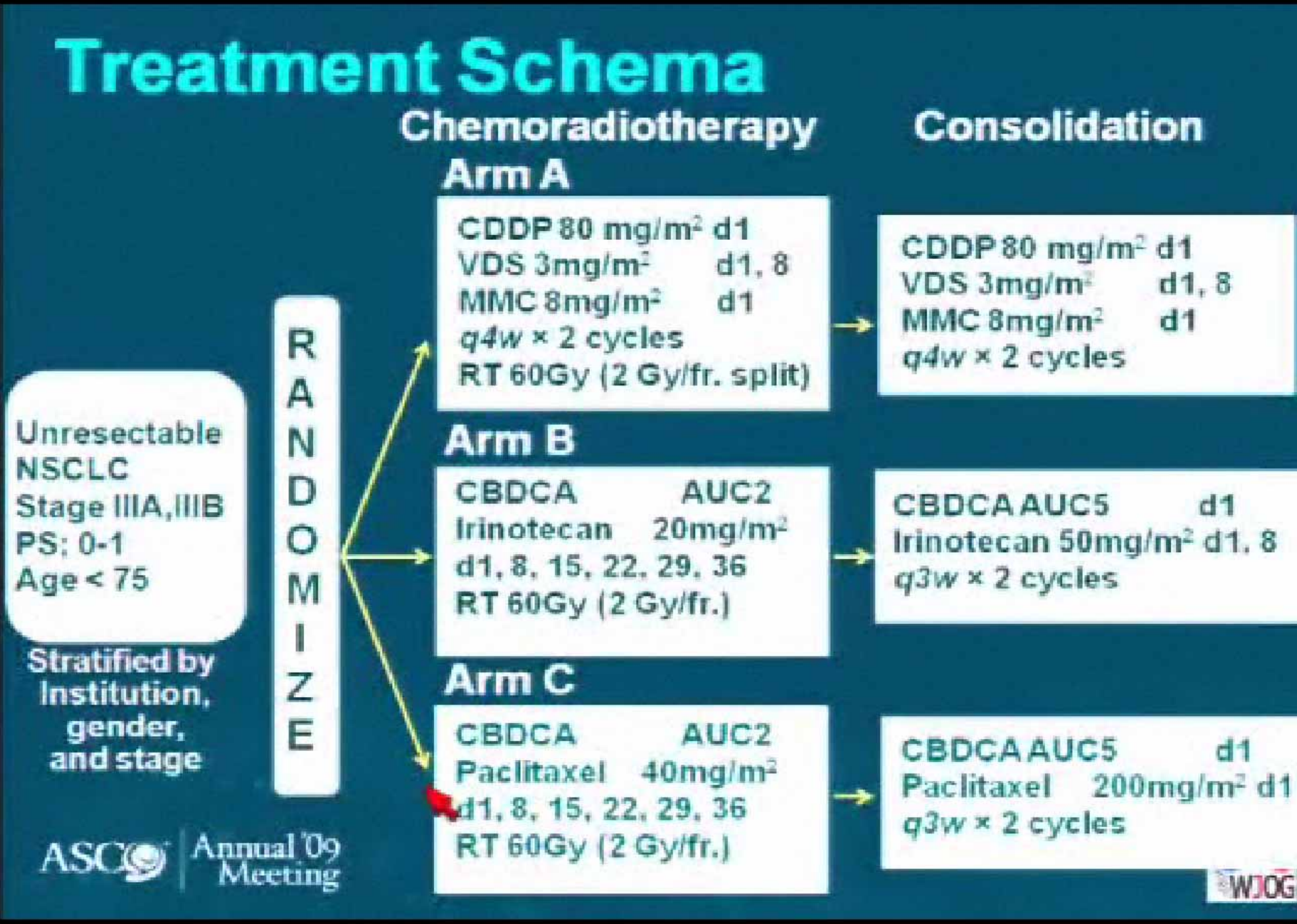
West Japan Oncology Group(WJOG)

[1]Hyogo Cancer Center, Akashi, Japan ; [2]Shizuoka Cancer Center, Naga-Izumi, Japan ; [3]Kinki University School of Medicine, Osaka-Sayama, Japan ; [4]Osaka City University Medical School , Osaka, Japan; [5]Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan; [6]Kinki-Chuo Chest Medical Center, Sakai, Japan; [7]National Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan; [8]Kinki University School of Medicine Sakai Hospital, Sakai, Japan

ASCO Annual '09 Meeting

00:06/13:40

Treatment Schema



04:26/13:40

Survival according to Treatment

	Arm A (MVP)	Arm B (IC)	Arm C (PC)
No. of patients (%)	146	147	147
Progression Free Survival			
Median	8.2	8.0	9.5
95% CI	7.4 – 9.7	6.9 – 8.5	7.8 – 11.5
HR		1.096 (0.857-1.402)	0.939 (0.733-1.204)
Overall Survival			
Median	20.5	19.8	22.0
95% CI	17.5 – 26.0	16.7 - 23.5	19.3 – 26.2
HR		1.120 (0.828-1.516)	1.021 (0.754-1.384)
2 –year survival rate (%)	45.8%	40.7%	46.2%
3 –year survival rate (%)	35.3%	24.2%	26.4%
5 –year survival rate (%)	17.5%	17.8%	19.5%

09:48/13:40

Summary of Results

- Non-inferiority of the two experimental arms as compared to MVP was not achieved. Arm A MST was better than expected, and the relatively small sample is one reason why non-inferiority could not be demonstrated.
- The PC arm exhibited the favorable MST, 5-year survival rate, and MPFS.
- Pts in the MVP arm had significantly higher rates of hematological and gastrointestinal toxicities than those in either the PC or IC arm.
- Chemotherapy interruptions were more common in arm B (IC) than in A (MVP) or C (PC) in both the concurrent and consolidation phases.

ASCO Annual '09 Meeting

WJOG

10:49/13:40

Conclusions

- Based on our data on the efficacy and toxicity, we believe that concurrent chemoradiotherapy involving the combined use of carboplatin plus paclitaxel and thoracic radiation yielded the best results among the three groups
- We, the WJOG, plan to select this treatment regimen as the reference arm for forthcoming phase III studies.

ASCO Annual '09 Meeting

WJOG

11:22/13:40

肺小細胞癌の治療

小細胞肺癌の病期分類（JCOG）

限局型（LD：Limited　disease）

腫瘍が一側胸郭内・同側肺門リンパ節・両側縦隔リンパ節・両側鎖骨上リンパ節に限局した場合。

胸部CTでの胸水の幅が1cm以下の少量の胸水、少量の心嚢水はLDに含める。

TNM分類のI-III期の内、悪性胸水（T4の定義の一部、IIIB期に相当）を除いたものが、LDにほぼ対応する。

小細胞肺癌の病期分類（JCOG）

進展型（ED：Extensive　disease）

LDの範囲を超えて進展した場合

悪性胸水（細胞診陽性、あるいは、細胞診陰性でも中等度以上の胸水；T4）、心嚢水貯留はEDとする。TNM分類でのIIIB期（anyT, N3, M0 or T4, anyN, M0）の一部およびIV期がEDに対応する。

小細胞肺癌の標準的化学療法

- 限局型（LD）

  CDDP+VP-16+放射線同時照射

  （+予防的全能照射PCI）

（完全寛解率40%/生存期間中央値27カ月/奏効率96%）

- 進展型（ED）（JCOG 9511）

  CDDP+CPT-11

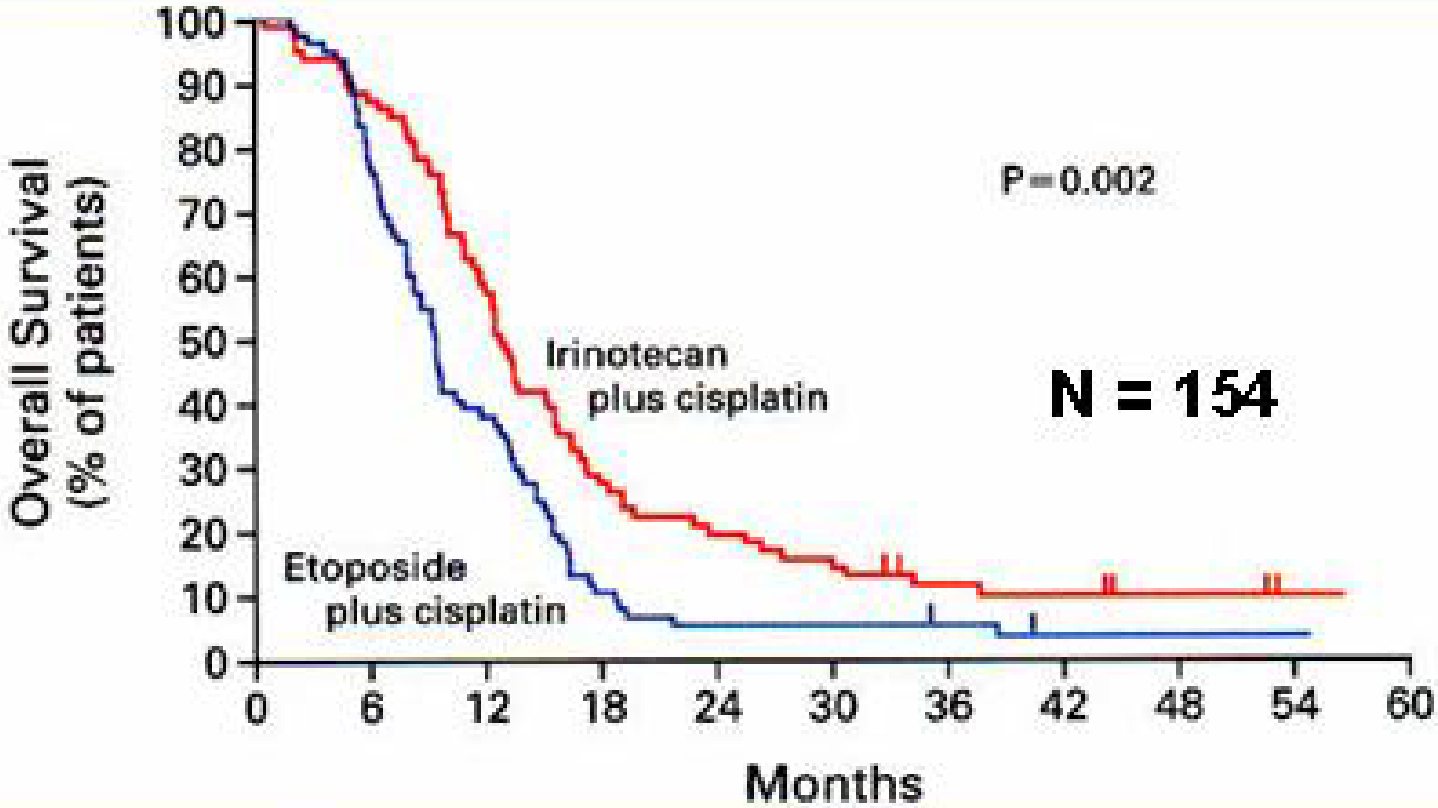
（完全寛解率2.6%/生存期間中央値12.8カ月/奏効率84%）

JCOG 9511:
Phase III Trial in Extensive Stage SCLC

- 1st line Extensive SCLC
- Primary endpoint: survival
- Secondary endpoints: response, response duration, mode of recurrence, TTP, toxicity, QOL

Noda: *NEJM*, 2002

JCOG 9511: Overall Survival*



Survival	Cisplatin/Irinotecan	Cisplatin/Etoposide
Median (95% CI)	12.8 mos (11.7-15.2)	9.4 mos (8.1-10.8)
% 1 yr	58.4%	37.7%
% 2 yr	19.5%	5.2%

Noda: *NEJM*, 2002

*Closed early by DSMC due to improved survival

State of the art for SCLC

	1981年		2000年	
	LD	ED	LD	ED
CR rate (%)	50	25	60	30
Response rate (%)	80	75	95	80
MST (mo)	14	7	24	14
3-year survival rate(%)	15-20	0	20-40	10

生存期間中央値は2倍になってきた！

肺癌患者の予後

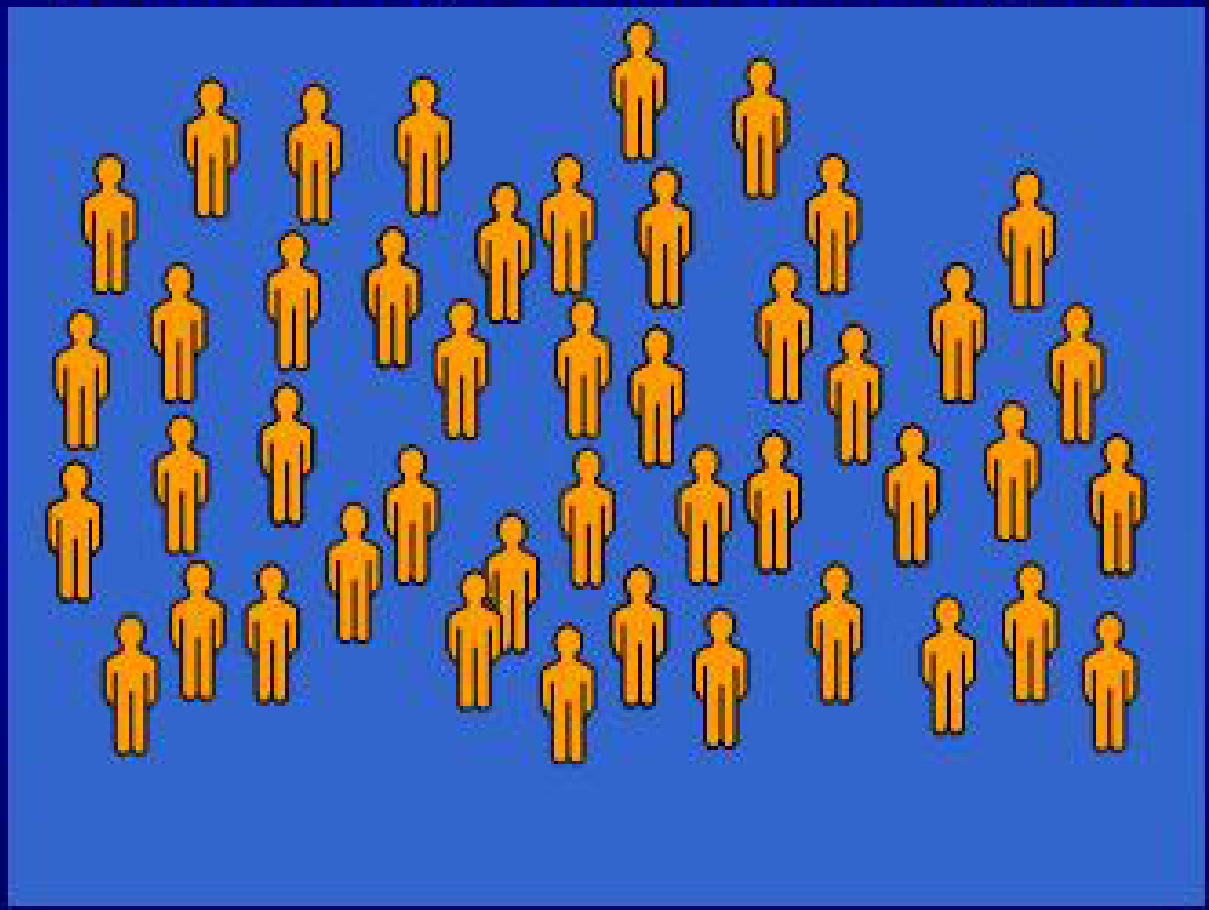
- 進行非小細胞肺癌
- 　切除不能IIIA,IIIB：MST 15-20ヶ月、3年率　35%
- 　　IV期　　：MST　8-10ヶ月、1年率　35%
- 5年生存率　IA:79%, IB:60%, IIA:57%, IIB:45%,
  IIIA24%, IIIB17%, IV5%
  （*Naruke T, et al. Ann Thorac Surg 71,1759-1764 2001*）
- 小細胞肺癌
- 　限局型　　：MST 20ヶ月、3年率　30%以上
- 　進展型　　：MST 9-13ヶ月、3年率　約5%

MST=Median Survival Time (生存期間中央値)

Exploiting the Molecular Profile of Individual Patients for Selection of Therapy

Patients with the same Diagnosis & Clinical Features

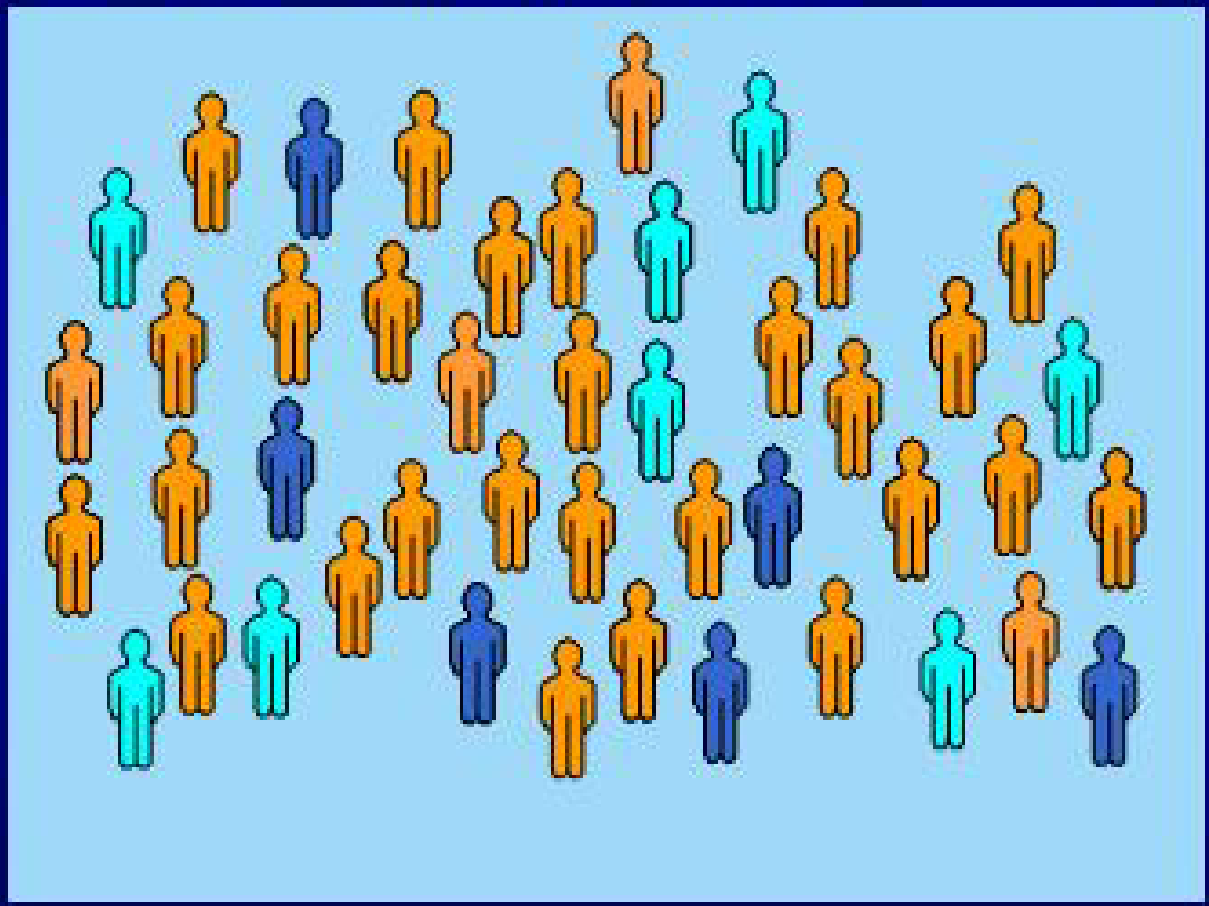
(Advanced Stage Non-small Cell Lung Cancer)



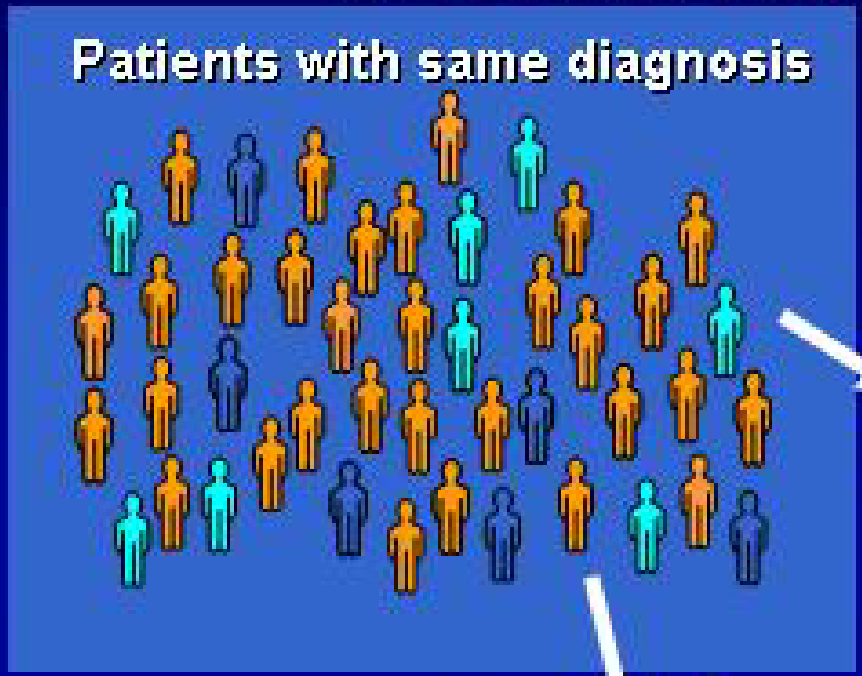
From McLeod

Exploiting the Molecular Profile of Individual Patients for Selection of Therapy

Patients with same diagnosis, but different Molecular Profiles

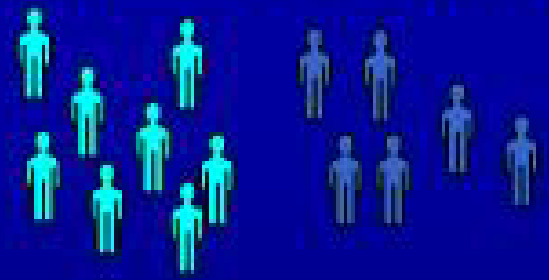


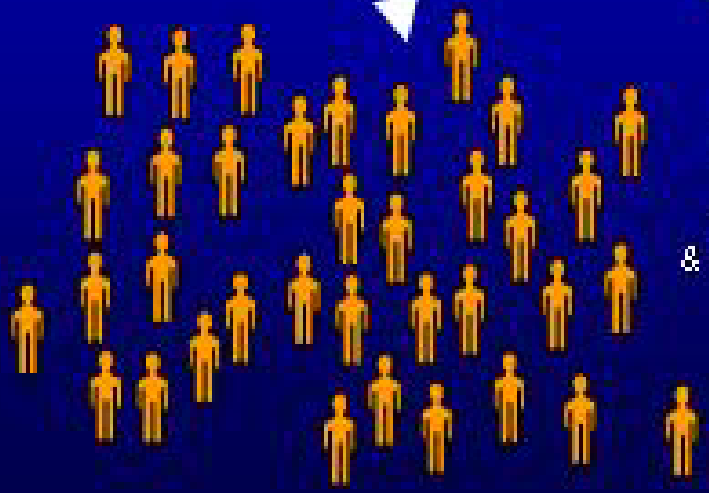
Exploiting the Molecular Profile of Individual Patients for Selection of Therapy



Alternate therapy

non-responders & "toxic responders"





Standard therapy

for Patients predicted to benefit
& those not Predisposed to Toxicity

西条長宏先生コメント2009/5/16

- 分子標的薬、血管新生抑制剤、葉酸代謝拮抗剤の参入で治療法が変わってくるであろう
- 組織型が大切になってくる。腺癌か扁平上皮癌か、あるいは非扁平上皮癌か。
- Biomarkerの検討が大切となり、個別化医療が進むであろう。（EGFRmutation.Kras, 等）

ご清聴ありがとうございました。

Dr. Joan H. Schiller