

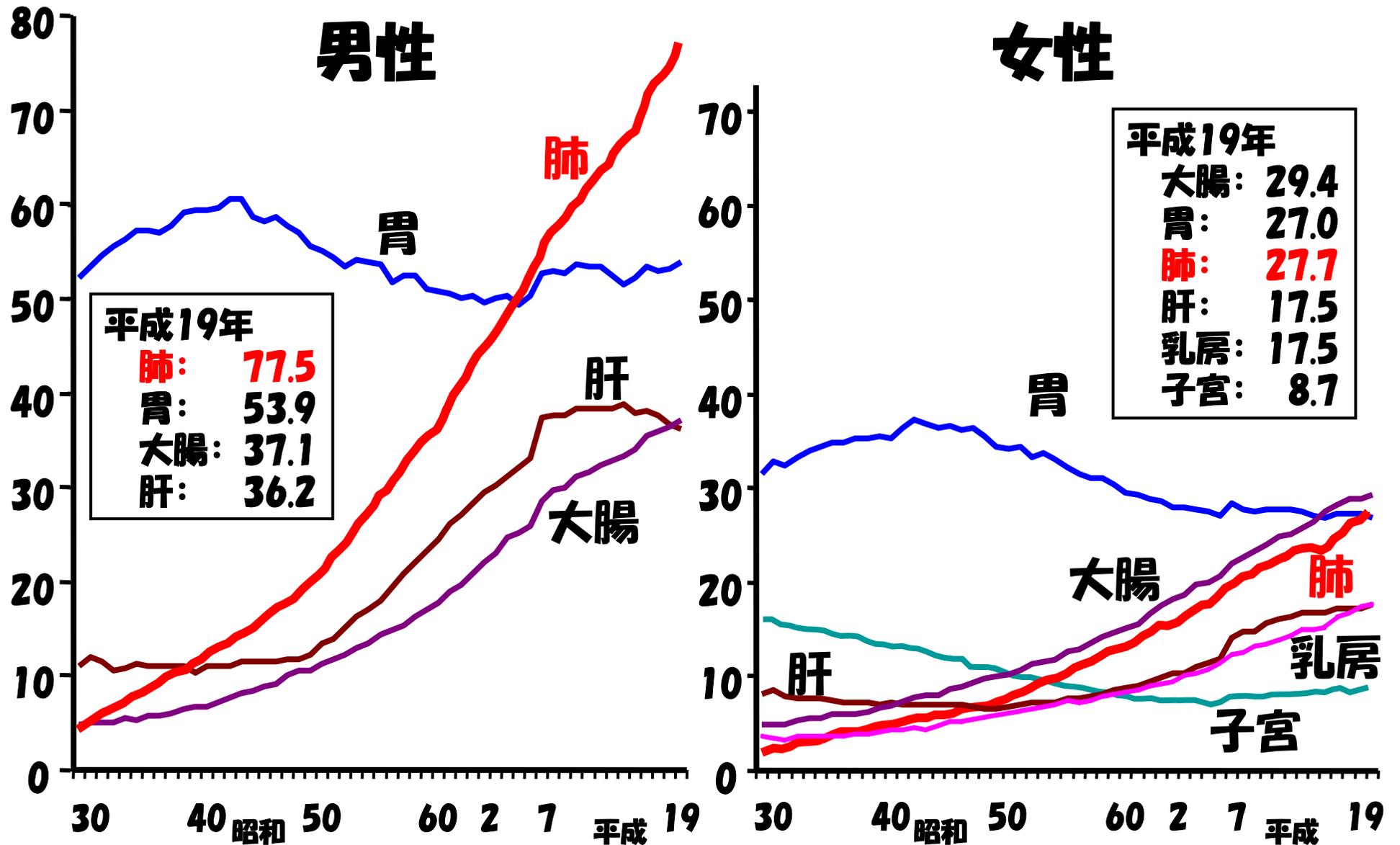
**医療者がん研修会(第38回)**  
**これからの肺癌治療**

**内科領域におけるこれからの肺癌治療**  
**—非小細胞肺癌・stageIVを中心に—**

**広島市民病院呼吸器内科**  
**金原正志**

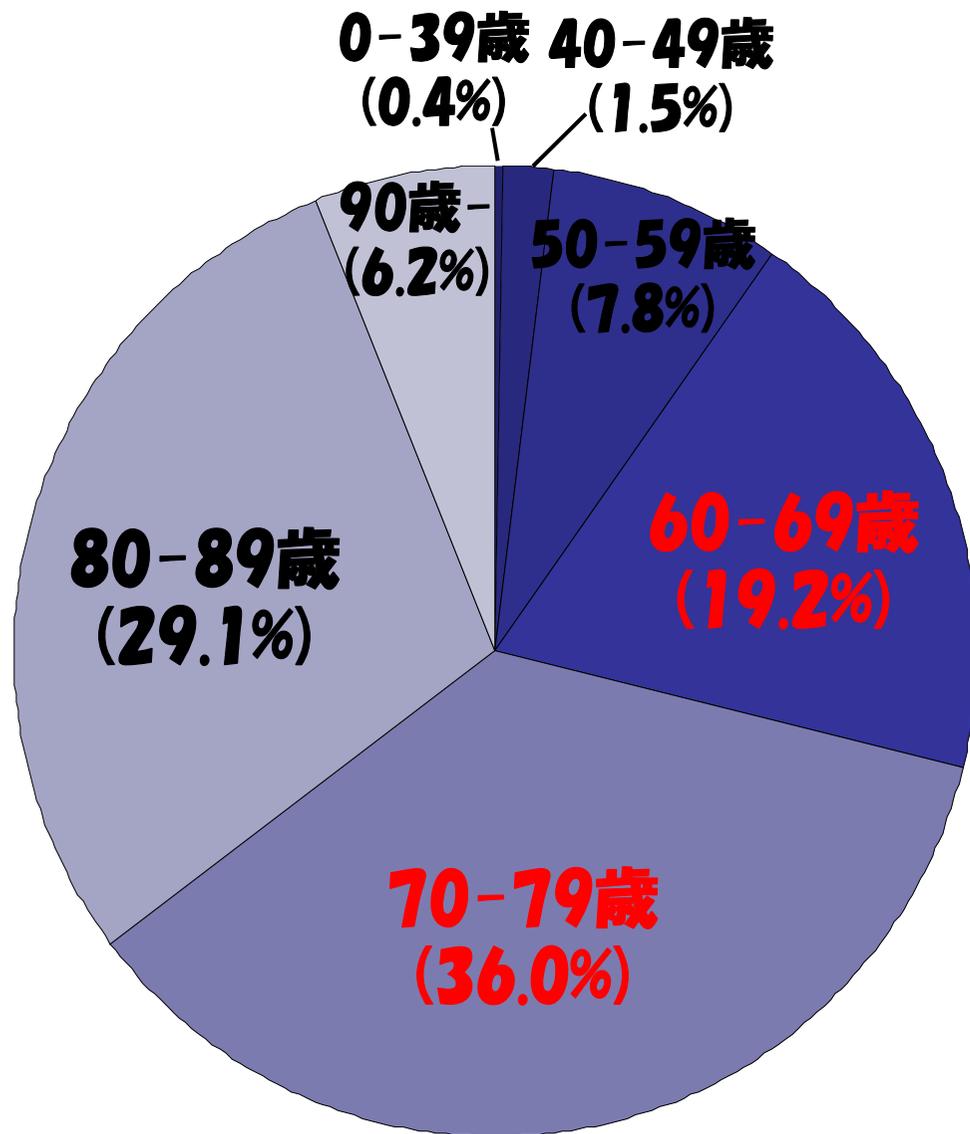
# 肺癌の疫学

# 平成19年癌の部位別死亡率（人口10万人対）



# 肺癌の特徴 ①死亡者の年齢階層構成比

平成19年構成比 (死亡者数:65,628人)



肺癌は60歳以降の年代に多い疾患

特に60歳～70歳代の症例で約55%を占める

高齢化が進んでいる



肺癌罹患患者数が増加

## 肺癌の特徴 ②

**2002年肺癌罹患患者数**  
**男性:51,988人、女性:21,647人 と推計**  
**合計:73,635人**

**2002年の肺癌による死亡者数**  
**男性:41,146人、女性:15,259人**  
**合計:56,405人**

予後不良な疾患

**1年に罹患患者の76.6%が死亡してしまう疾患**

**参考**

**胃癌: 46.1%、大腸癌: 36.0%、乳癌: 22.9%**

# 肺癌の組織分類

# 肺癌の組織分類

- ・ 広汎かつ迅速に**血行性、リンパ行性**転移をきたし**進行が早い**
- ・ 全身化学療法、放射線療法に対する感受性が非常に高い  
(化学療法、放射線療法が効きやすい)

## 肺癌

### 非小細胞肺癌 NSCLC

Non-Small Cell Lung Cancer

全体の**約85%**

**最近、女性の腺癌の比率が上昇**

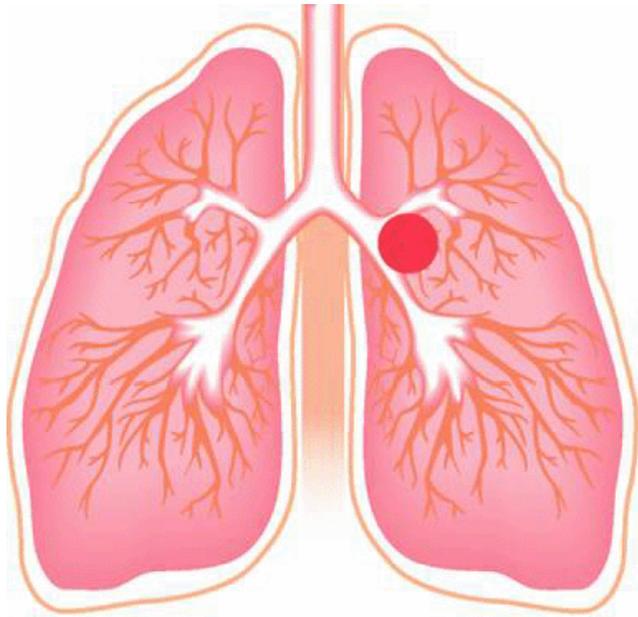
扁平上皮癌  
(Squamous Cell Carcinoma)

腺癌  
(Adenocarcinoma)

大細胞癌  
(Large Cell Carcinoma)

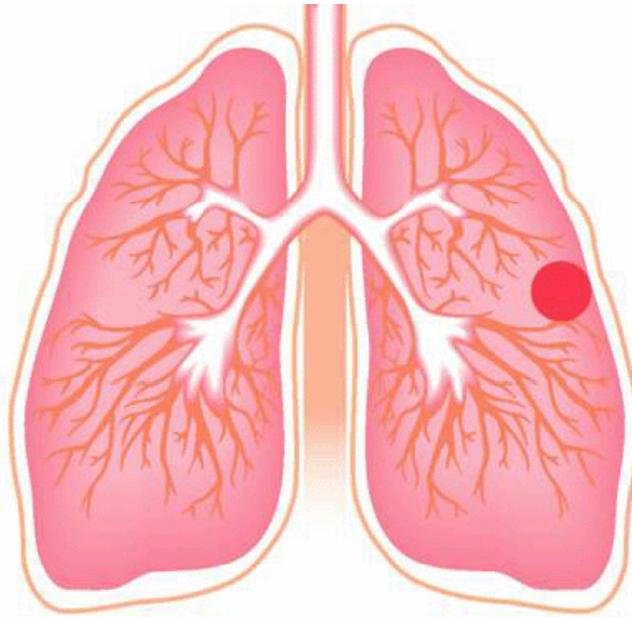
その他

# 肺癌の発生部位による分類



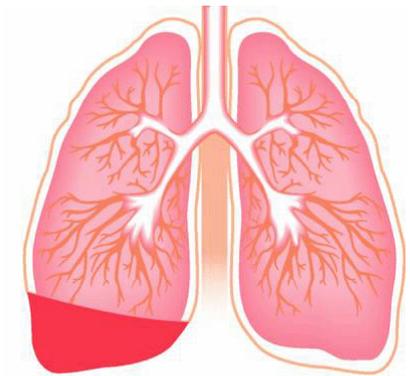
## 中心型（肺門型）

- 気管から細気管支まで
- 殆どが**扁平上皮癌、小細胞癌**
- **男性に多く、喫煙との関係大**
- 咳、痰、血痰などの自覚症状  
⇒ **喀痰細胞診で診断可能**



## 末梢型（肺野型）

- 細気管支から肺胞まで
- 多くが**腺癌**
- **女性に多い**
- 早期は自覚症状がない  
⇒ **早期の発見が難**



## 胸水型肺癌

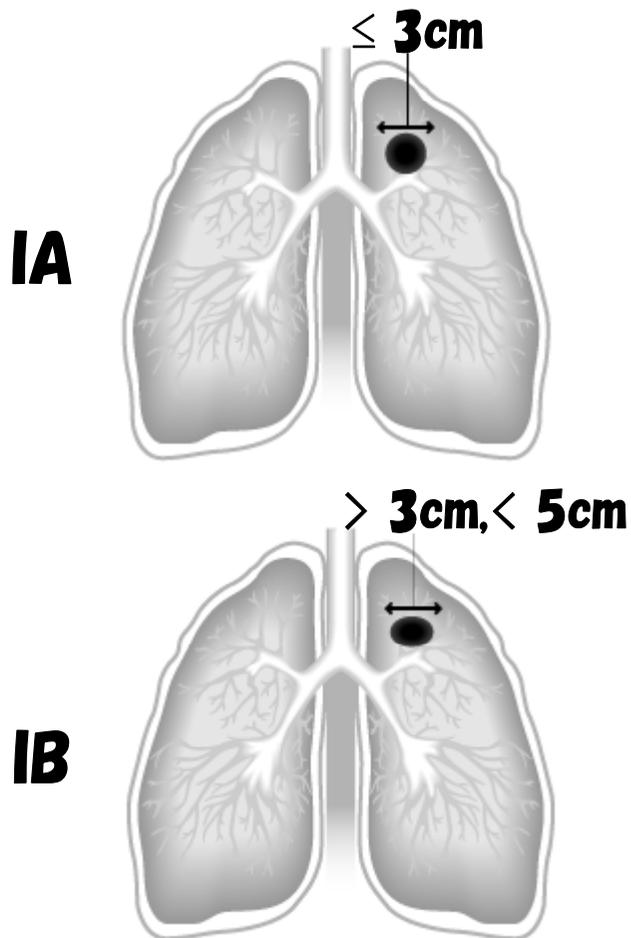
- 肺には癌がないが  
**胸水中に癌が発見される**

# 肺癌の病期(Stage)分類

# TNM分類 各Stageのイメージ

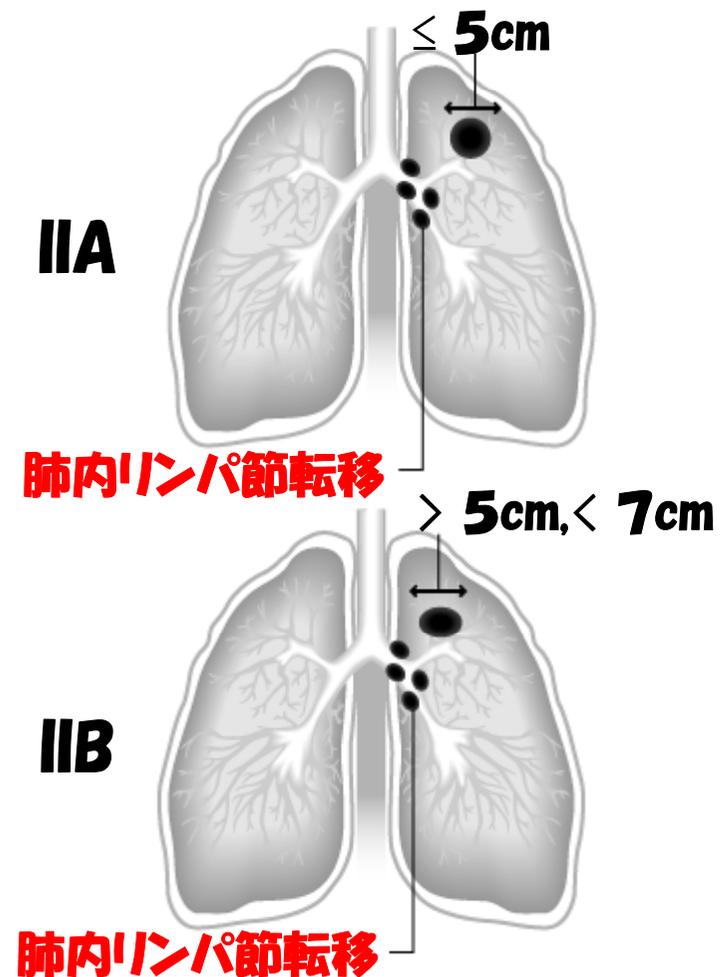
## Stage I

I期は原発巣のみ



## Stage II

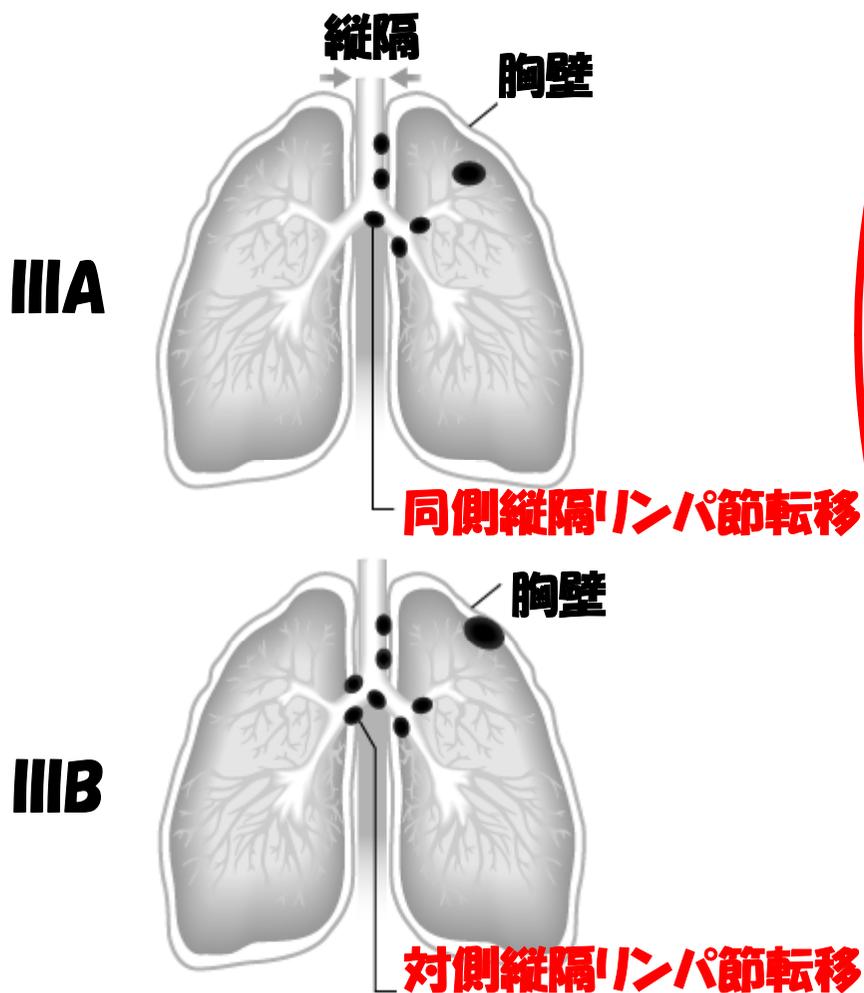
II期同側肺門リンパ節転移



# TNM分類 各Stageのイメージ

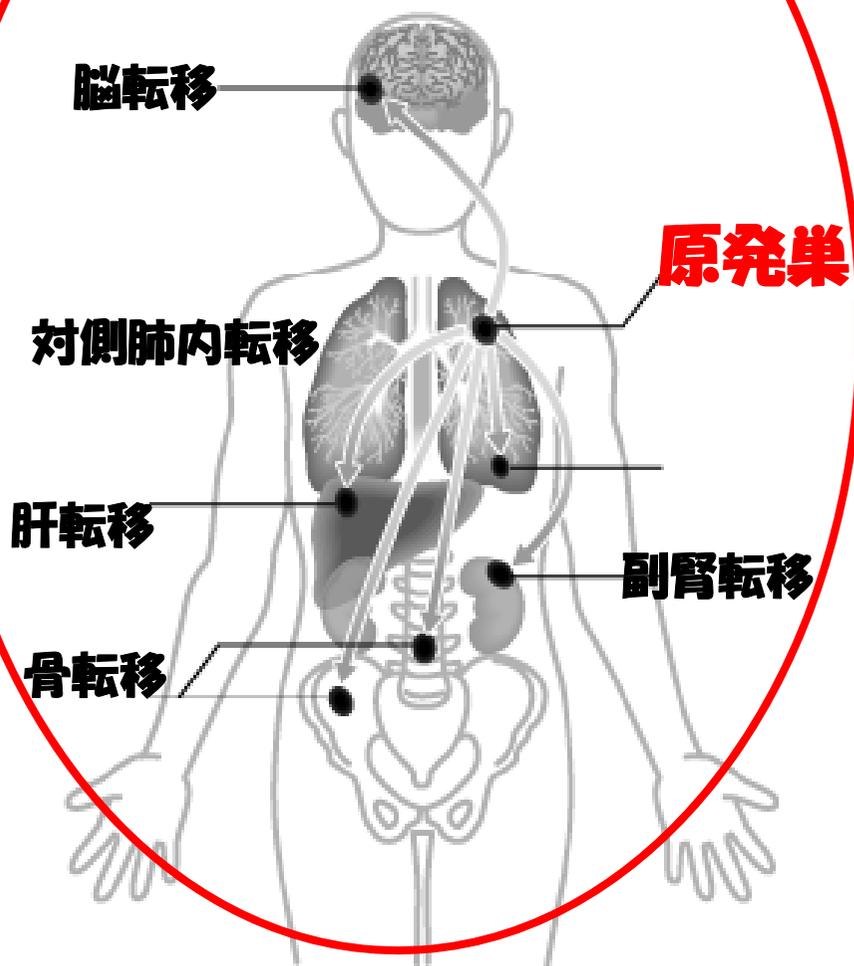
## Stage III

III期は縦隔リンパ節転移

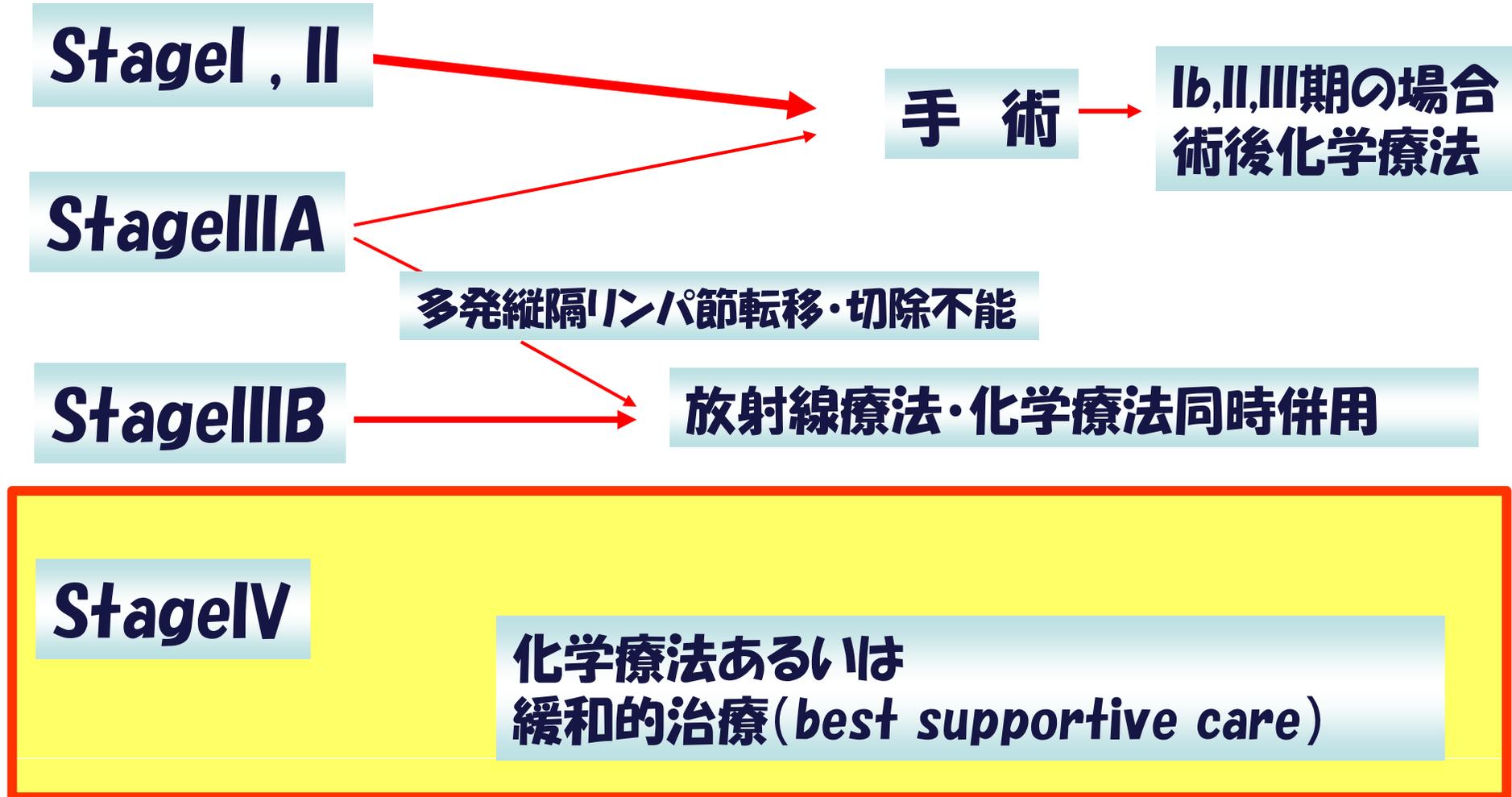


## Stage IV

IV期は遠隔転移  
および悪性胸水、心嚢水、対側肺内転移



# 非小細胞肺癌の治療



# 肺癌治療の変遷

# 肺癌治療における重大なマイルストーン

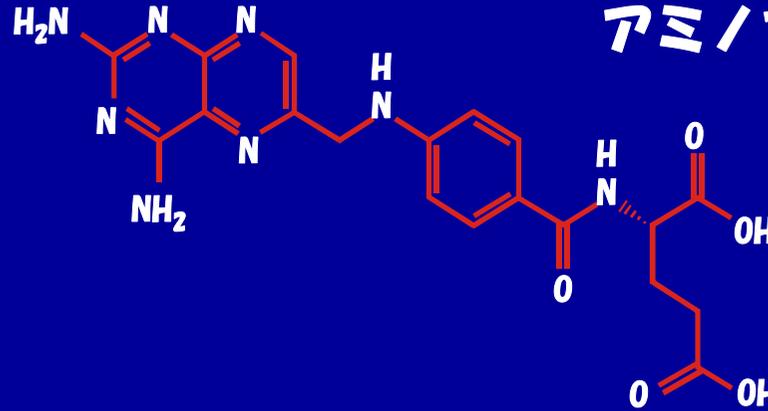
1946

化学兵器戦争の探索から初めての抗癌剤は誕生した



ムスチン (1946)

Goodman LS, et al, JAMA 1946:132:126-32



アミノプテリン (1948)

Farber S, et al, N Engl J Med 1948:238:787-93

1930

1940

1950

1960

1970

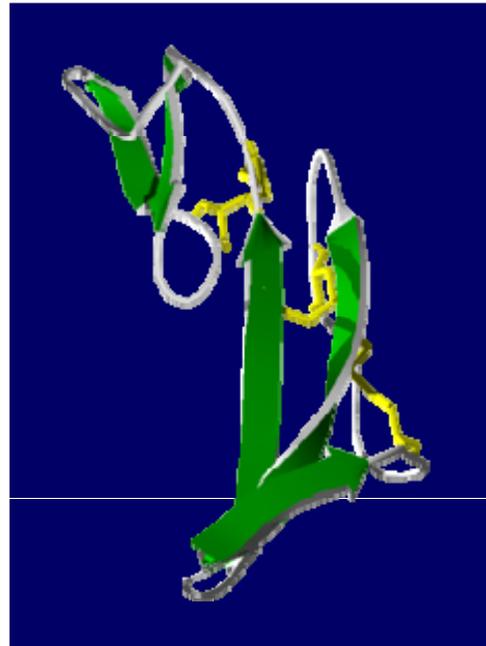
1980

1990

2000

2010

# 肺癌治療における重大なマイルストーン



**1962**

スタンリー・コーエンが  
マウスの**上皮成長因子**  
(**EGF** : epidermal growth factor )  
を確認

合理的な抗癌剤開発の新時代をもたらす  
研究の開始

Cohen S. J Biol Chem 1962;237:1555-62

1930

1940

1950

1960

1970

1980

1990

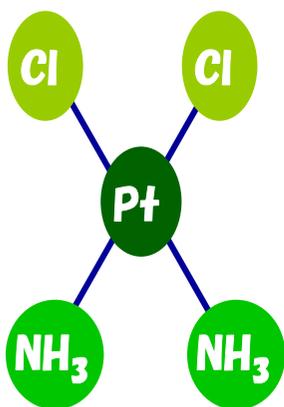
2000

2010

# 肺癌治療における重大なマイルストーン

1965

**フラキソ製剤の原点:**  
**シスフラキソの発見**



1967

**タキサンの原点:**  
**太平洋イチイの樹皮から**  
**パクリタキセルを発見**

1930

1940

1950

1960

1970

1980

1990

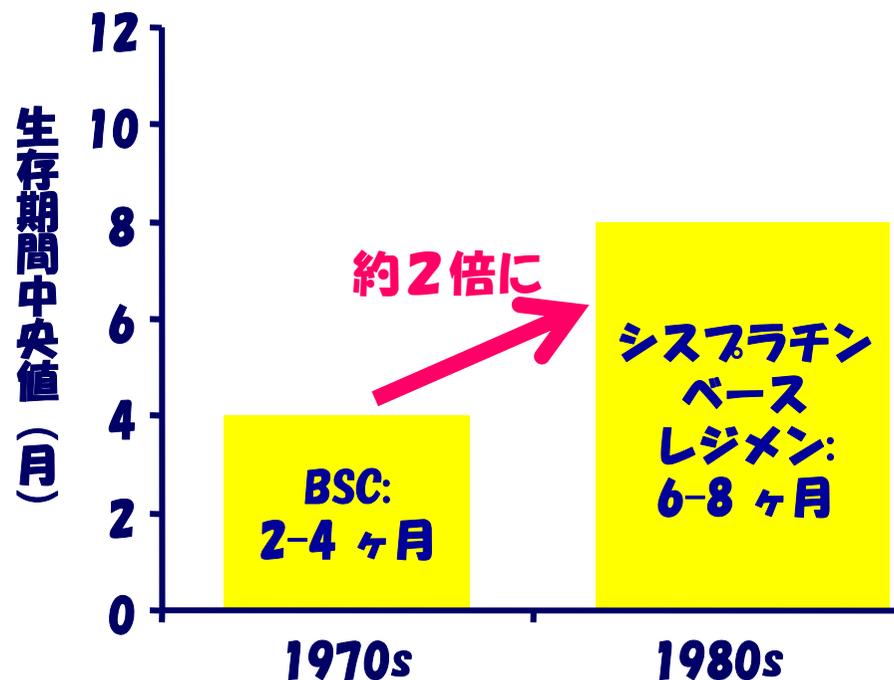
2000

2010

# 肺癌治療における重大なマイルストーン

1970sから1980s

シスプラチンベースレジメンが  
進行非小細胞肺癌の一次治療と  
して確立



1930

1940

1950

1960

1970

1980

1990

2000

2010

# 肺癌治療における重大なマイルストーン

**1980**

スタンリー・コーエン  
によって**上皮成長因子  
受容体 (EGFR) を分離**

Cohen S, et al. J Biol Chem 1980;255:4834-42



**1984**

ヒトEGFRの遺伝子  
クローン及び遺伝子配列  
を確認

Ullrich A, et al. Nature 1984;309:418-25

**EGFRの非小細胞肺癌の分子生物学における重要性が示唆される**

1930

1940

1950

1960

1970

1980

1990

2000

2010

# 肺癌治療における重大なマイルストーン

**1989**

ナポレオン・フェラーラと共同  
研究者が**血管内皮増殖因子**  
**(VEGF)** の遺伝子を分離し、VEGF  
の血管新生における役割を確認

Leung DW, et al. Science 1989;246:1306-9



1930

1940

1950

1960

1970

1980

1990

2000

2010

# 肺癌治療における重大なマイルストーン

**1990s**

いわゆる第3世代抗癌剤である  
パクリタキセル、ドセタキセル、  
ジェムシタビン、イリノテカン、  
ビノレルビンの単剤での活性が注目される。



1930

1940

1950

1960

1970

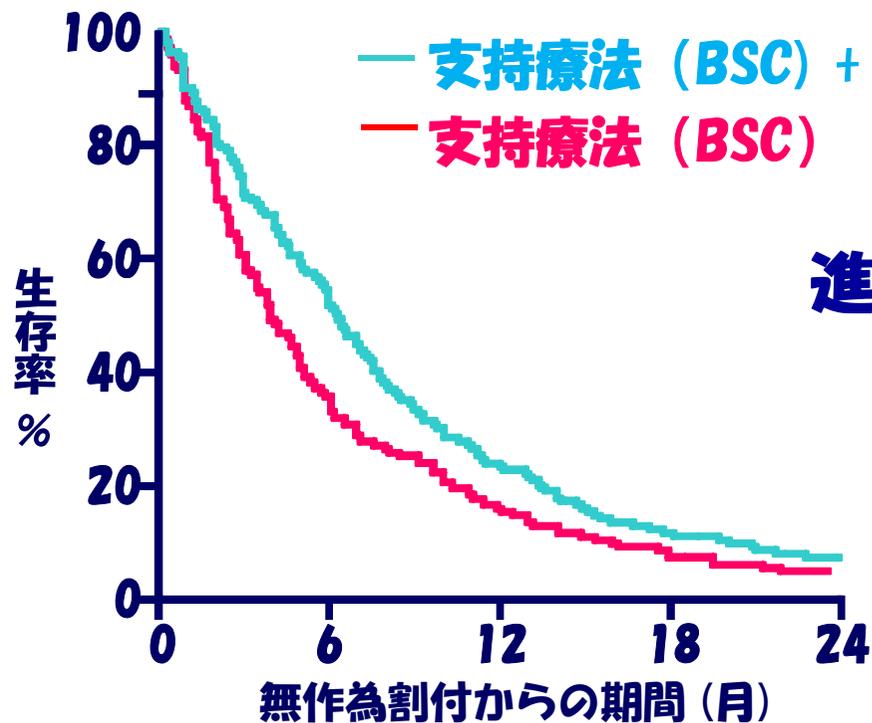
1980

1990

2000

2010

# 肺癌治療における重大なマイルストーン



**1995**

**進行非小細胞肺癌における  
化学療法の延命効果が  
メタ解析で確認**

NSCLC Collaborative Group.  
BMJ 1995;311:899-909

シスプラチンベースレジメンでの結果 (11 trials)

1930

1940

1950

1960

1970

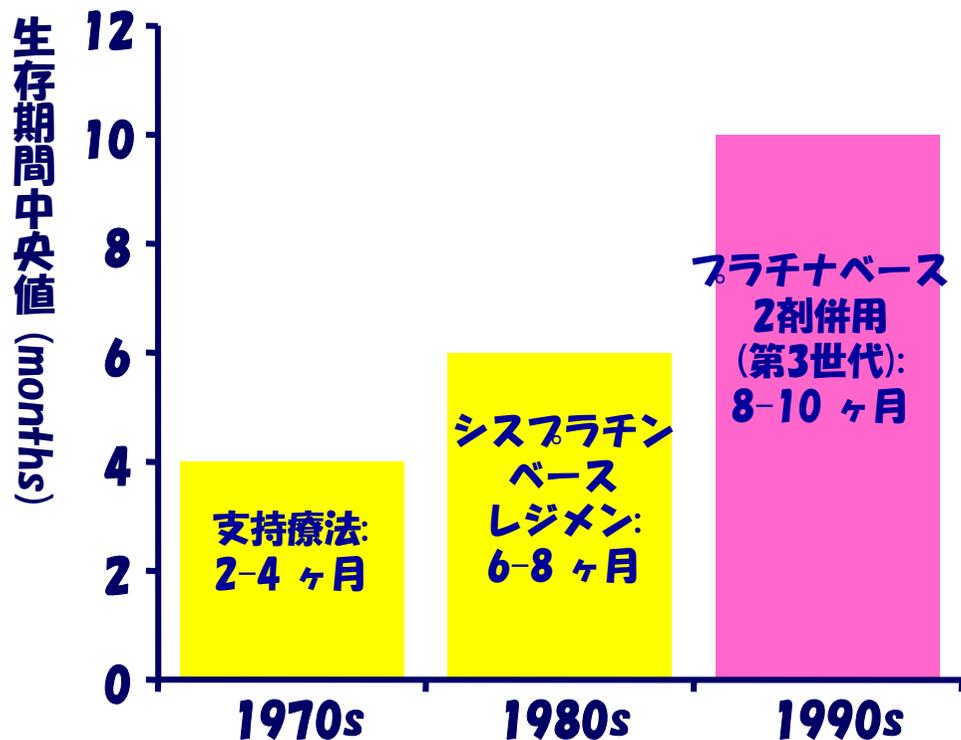
1980

1990

2000

2010

# 肺癌治療における重大なマイルストーン



1990s

進行非小細胞肺癌の  
初回治療における  
新規抗癌剤とプラチナの  
2剤併用が確立

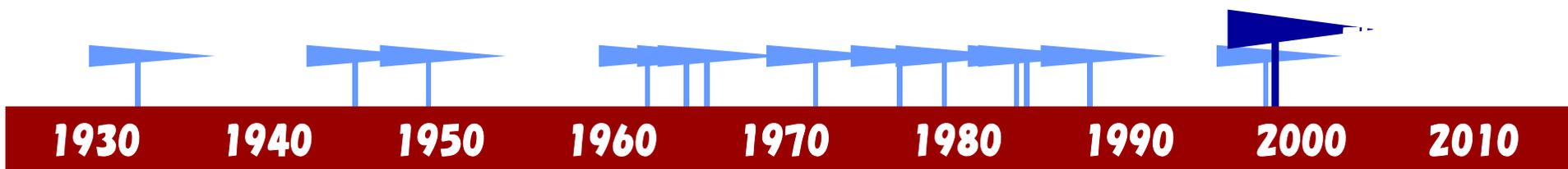
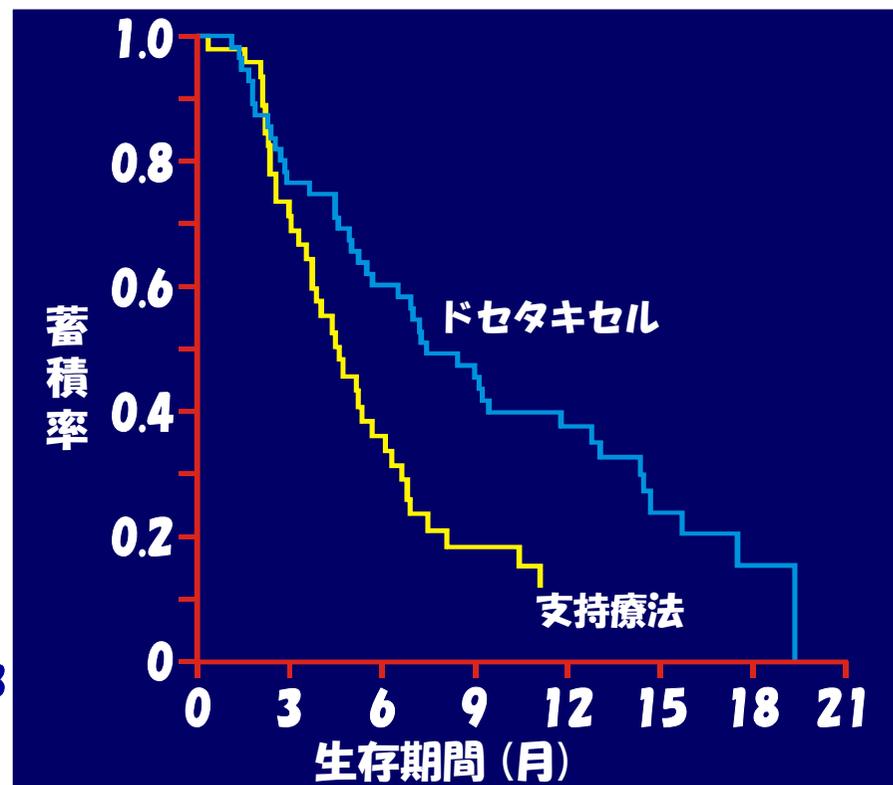
1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010

# 肺癌治療における重大なマイルストーン

**1999**

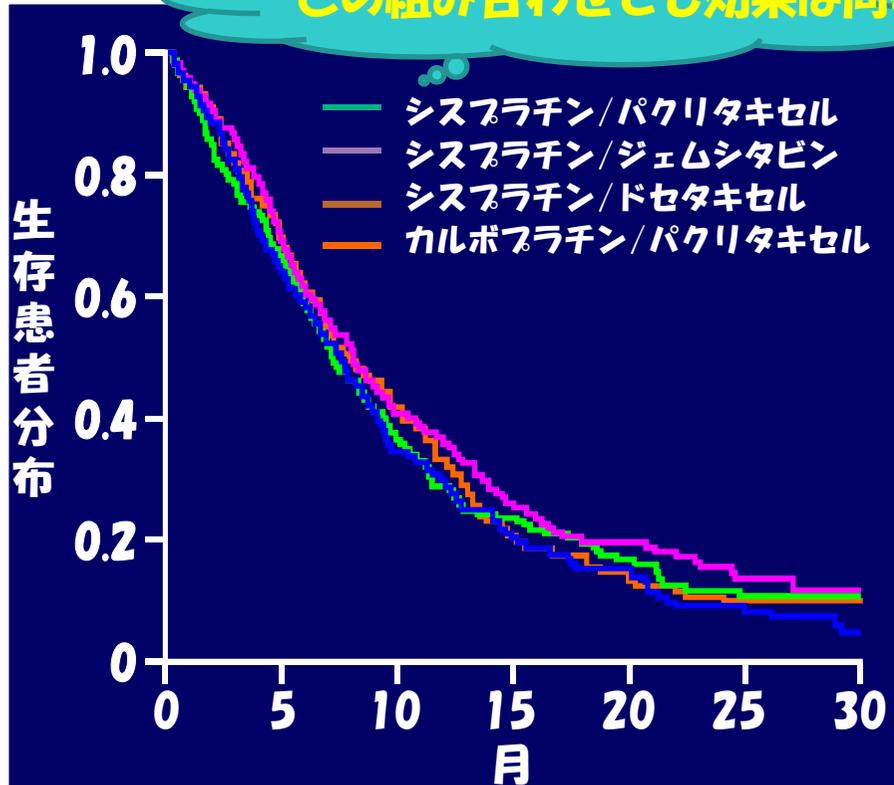
進行非小細胞肺癌における  
**2次治療での延命効果を  
初めて確認**

Shepherd FA, et al. J Clin Oncol 2000;18:2095-103



# 肺癌治療における重大なマイルストーン

どの組み合わせでも効果は同等



2002

進行非小細胞肺癌の初回治療における化学療法効果がフラットに



新たな治療オプションが急務となる

Schiller JH, et al. N Engl J Med 2002;346:92-8

1930

1940

1950

1960

1970

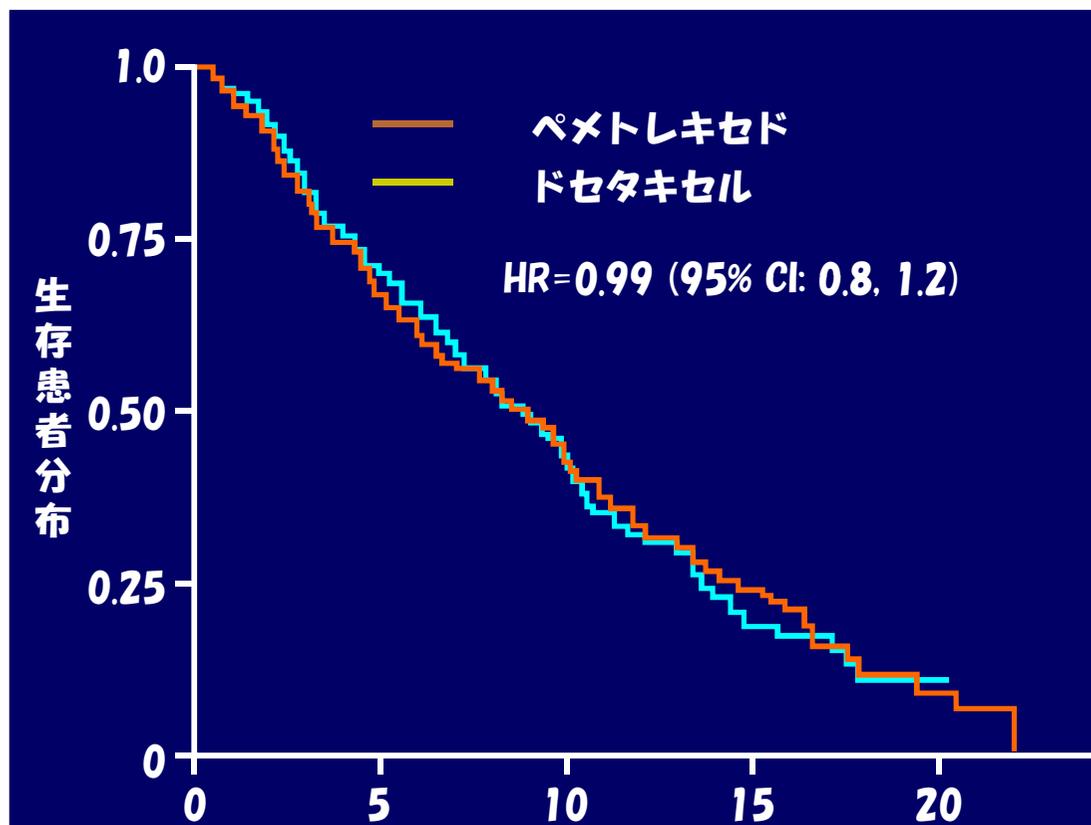
1980

1990

2000

2010

# 肺癌治療における重大なマイルストーン



**2003**

再発の進行非小細胞肺癌  
に対するペメトレキシド  
とドセタキセルの有効性  
が同等であると第III相試験  
で証明

Hanna N, et al, J Clin Oncol 2004;22:1589-97

1930

1940

1950

1960

1970

1980

1990

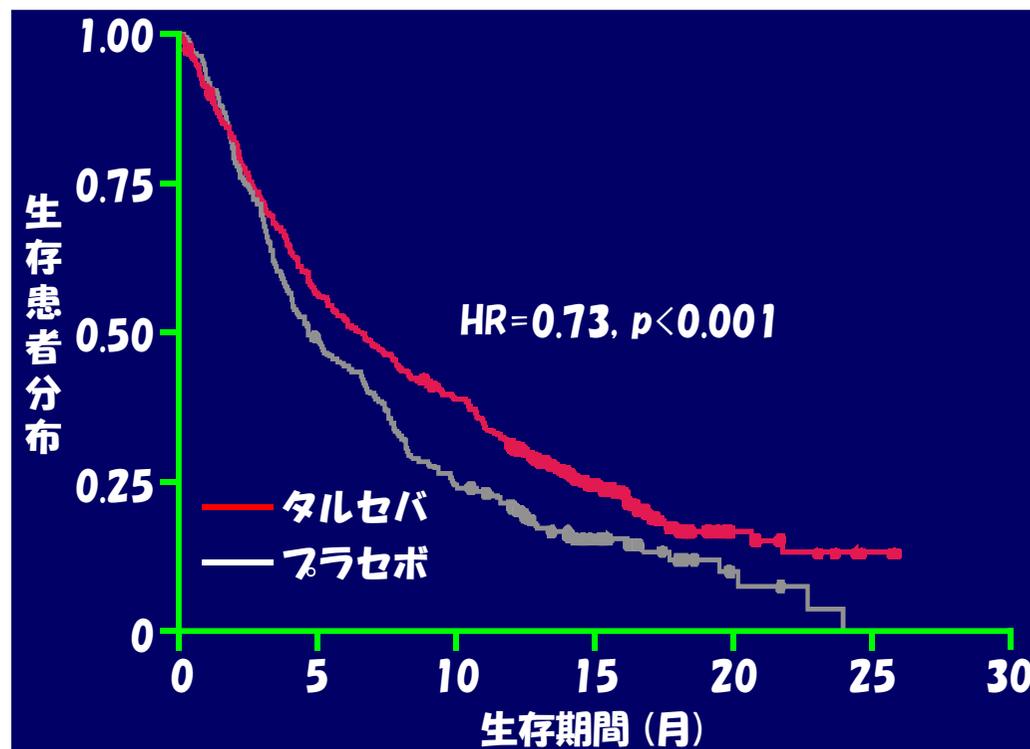
2000

2010

# 肺癌治療における重大なマイルストーン

**2004**

**再発の進行非小細胞肺癌  
において  
タルセバ (エルロチニブ)  
が有意な延命**



Shepherd FA, et al. N Engl J Med 2005;353:123-32

EU+US  
approvals

1930

1940

1950

1960

1970

1980

1990

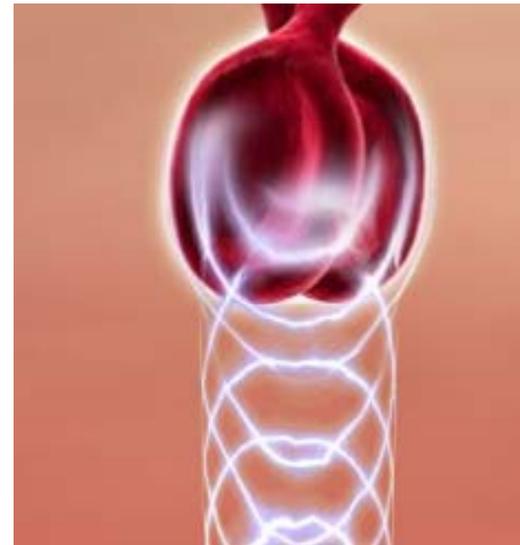
2000

2010

# 肺癌治療における重大なマイルストーン

**2004**

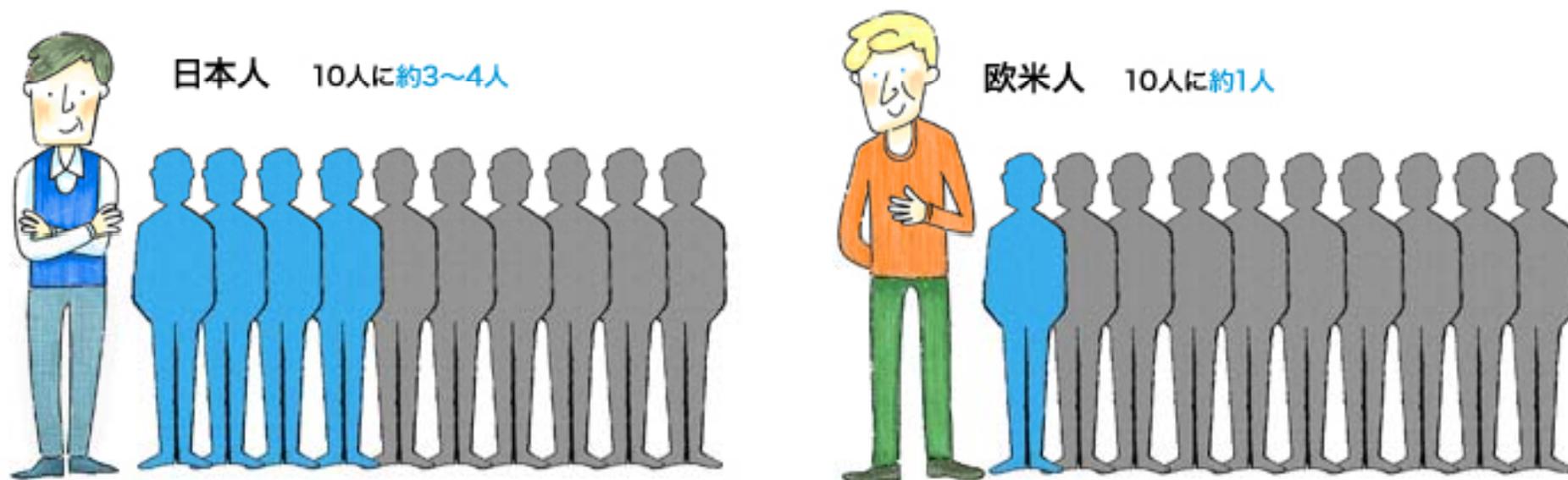
一部の非小細胞肺癌患者において  
EGFR チロシンキナーゼ領域の  
変異を確認



Lynch TJ, et al. N Engl J Med 2004;350:2129-39  
Paez JG, et al. Science 2004;304:1497-500



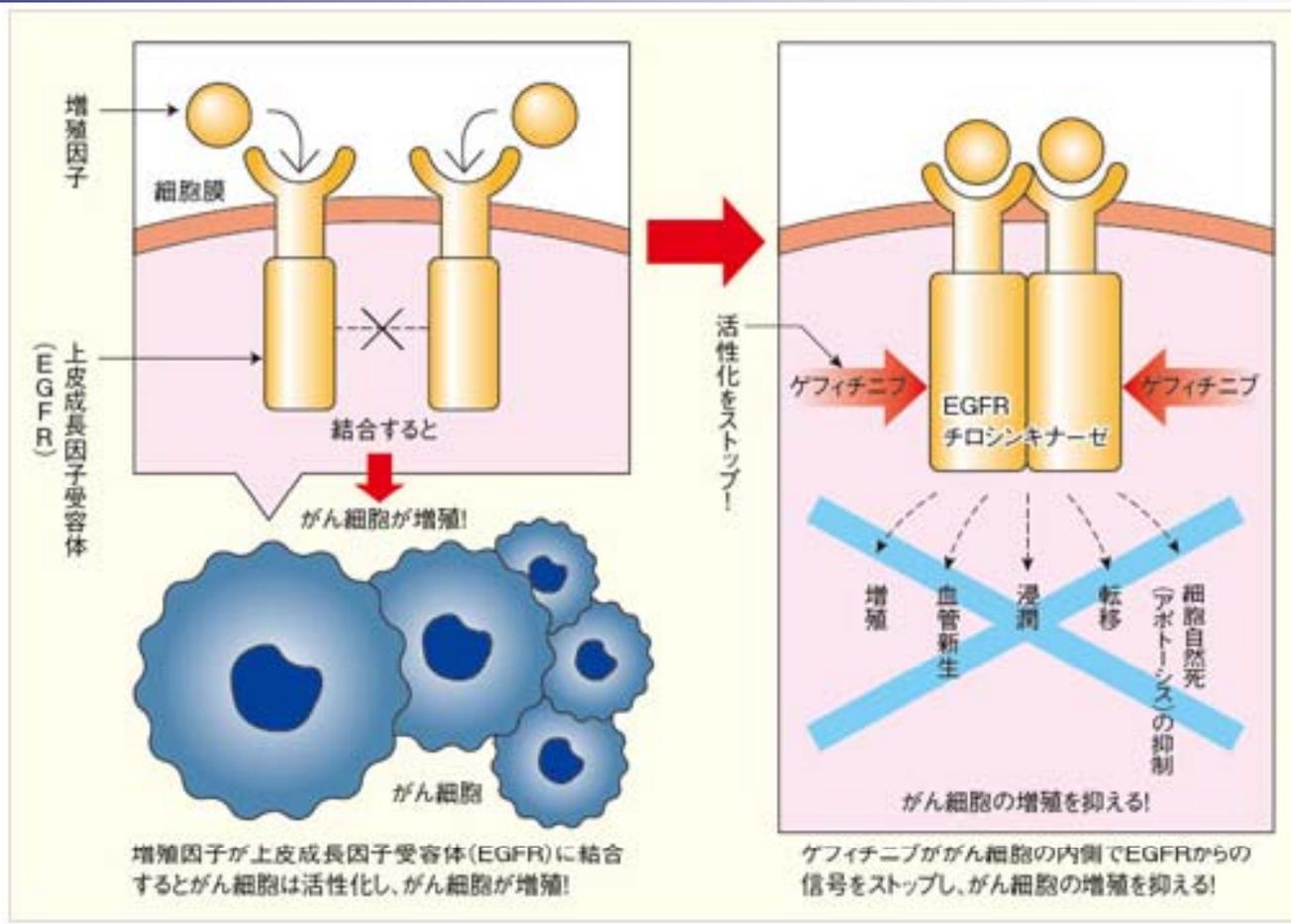
# EGFR遺伝子変異



EGFR遺伝子変異の多いと言われている非小細胞肺癌の患者

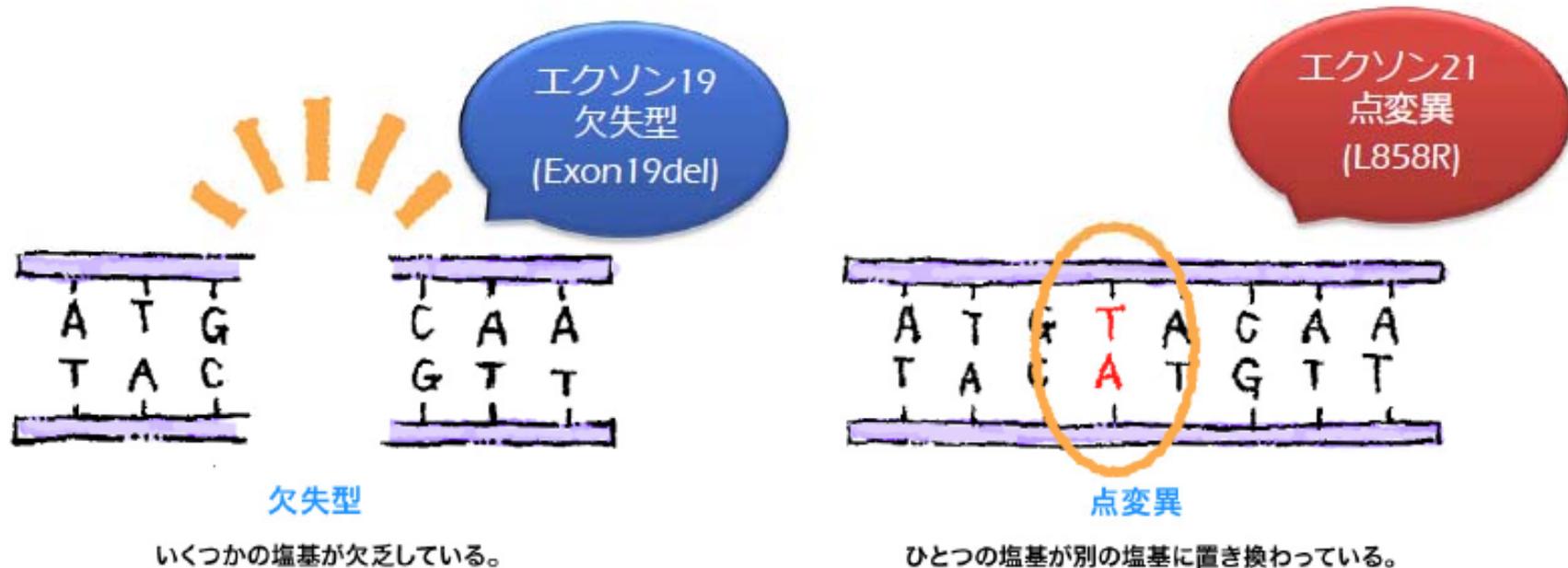
- 男性よりも**女性**
- たばこを吸う人よりも**吸わない人**
- 非小細胞肺癌の中でも**腺癌**
- **アジア人**

# EGFR遺伝子変異が認められるとどうなるの？



**EGFR遺伝子変異が認められる患者さんにおいて、EGFR-TKI（イレッサ、タルセバ）による効果が得られる可能性が高いことがわかってきた。**

# EGFR遺伝子変異があるとEGFR-TKIが良く効く理由



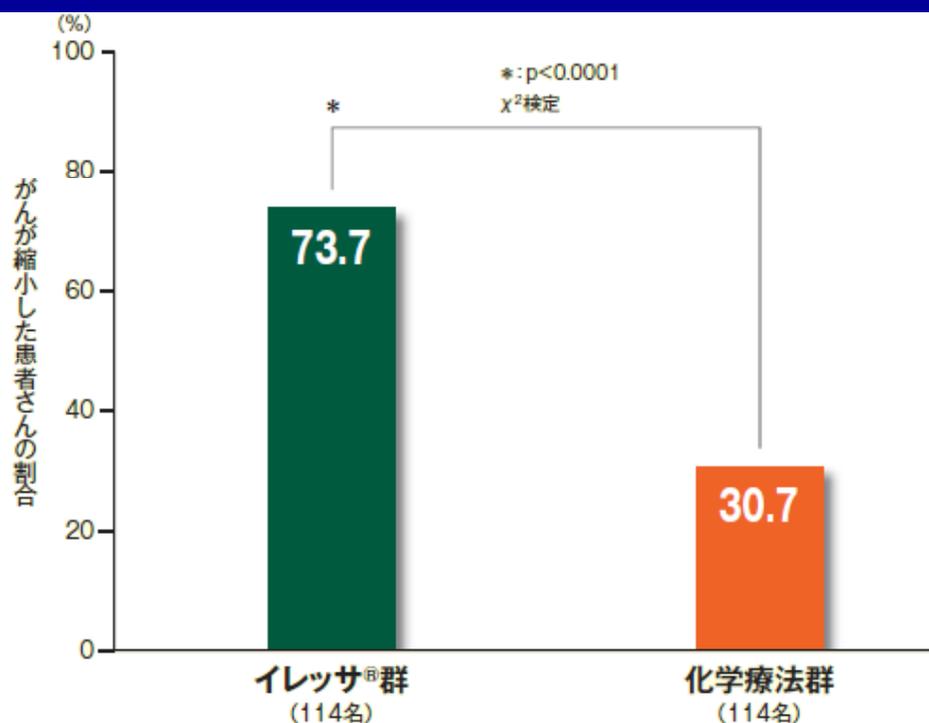
- 遺伝子（設計図）に変異があると、出来上がってくる受容体（蛋白質）も変化する

**EGFRのATP結合部位に、構造的な変化が起こりEGFR-TKIが結合しやすくなる**

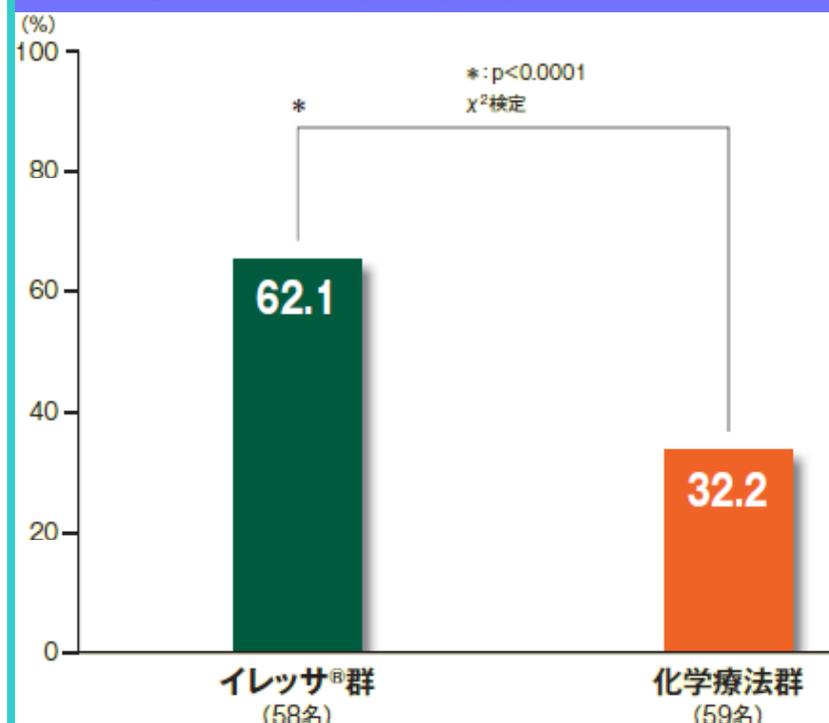
Lynch, Tet al., New England Journal of Medicine, 350(21), 2129-2139, 2004  
Paez, J.G. et al., Science, 304(5676), 1497-1500, 2004  
Sordella, R. et al., Science, 305(-), 1163-1167, 2004

# EGFR-TKI（イレッサ）による治療効果 －EGFR遺伝子変異が陽性の場合－

## 北東日本臨床試験グループ（NEJ002）



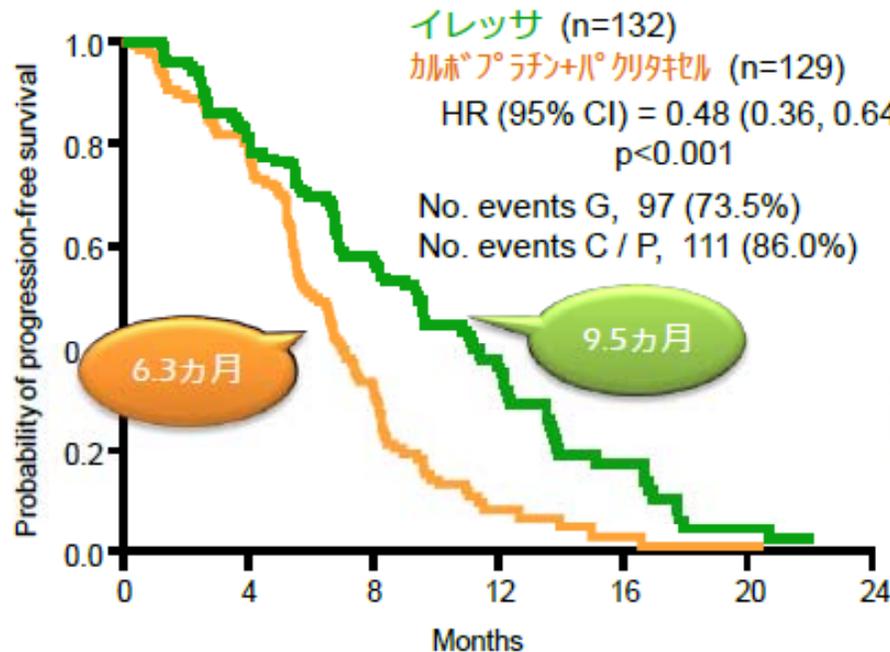
## 西日本がん研究機構（WJTOG3405）



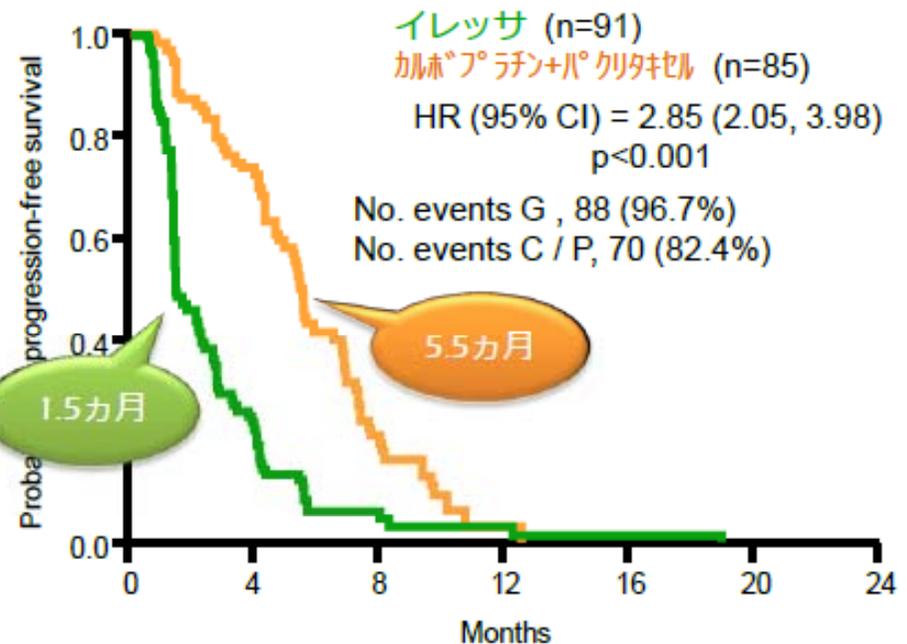
初回治療としてEGFR-TKI（ゲフィチニブ）を服用していた患者さんは化学療法を受けた患者さんと比べて、がんが縮小した患者さんの割合が高いことが統計学的に証明された。

# IPASS試験でのEGFR遺伝子変異別の無増悪生存期間

## EGFR 遺伝子変異陽性例



## EGFR 遺伝子変異陰性例



At risk :

G	132	108	71	31	11	3	0	91	21	4	2	1	0	0
C / P	129	103	37	7	2	1	0	85	58	14	1	0	0	0

ITT population

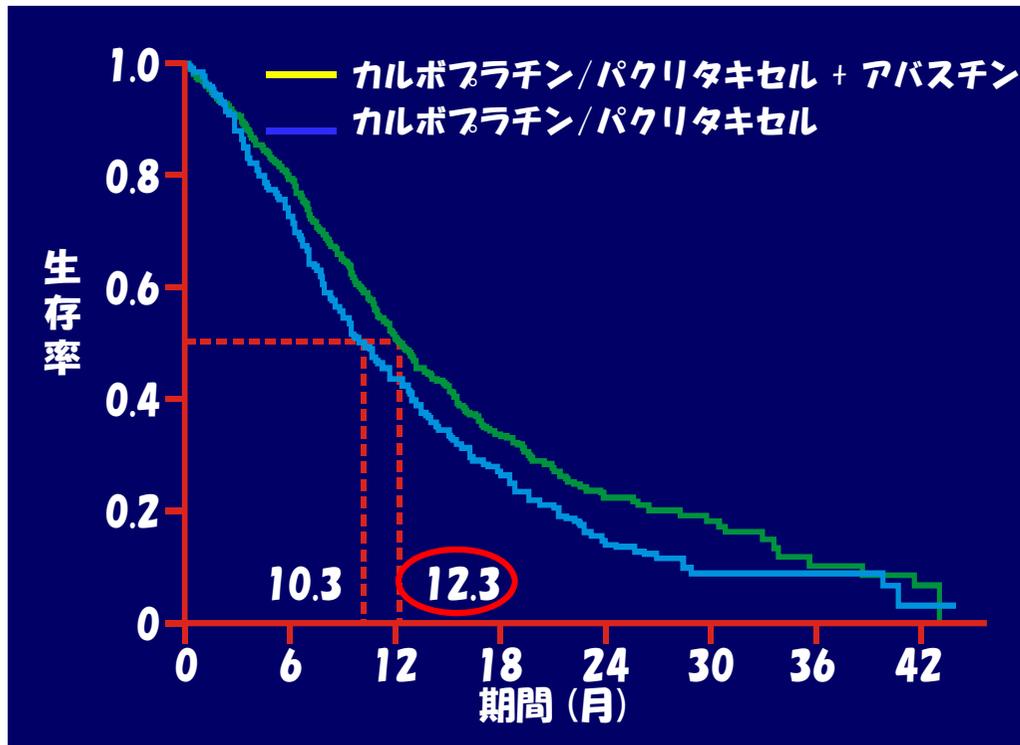
Cox analysis with covariates

Treatment by subgroup interaction test, p < 0.0001

Mok et al. NEJM2009

**EGFR遺伝子陽性患者にはイレッサが有効であるが、遺伝子変異陰性患者では効果が乏しい。**

# 肺癌治療における重大なマイルストーン



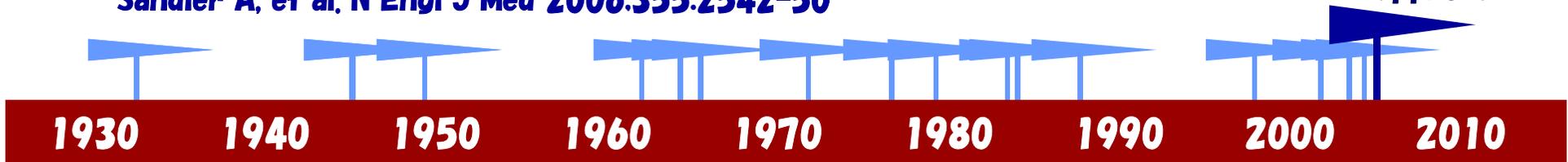
**2005**

**非扁平上皮癌の初回治療における化学療法単独との比較においてアバスチン併用療法が有意に生存期間延長を示した。**

**維持療法の有用性も同時に証明。**

Sandler A, et al, J Clin Oncol 2005;23(Suppl. 16):2s (Abs. LBA4)  
Sandler A, et al, N Engl J Med 2006;355:2542-50

US approval



# ベバシツマブ (アバスチン)

血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体である。VEGFの働きを阻害し、血管新生をおさえることにより抗腫瘍効果を発揮する薬剤。分子標的治療薬の一つである。

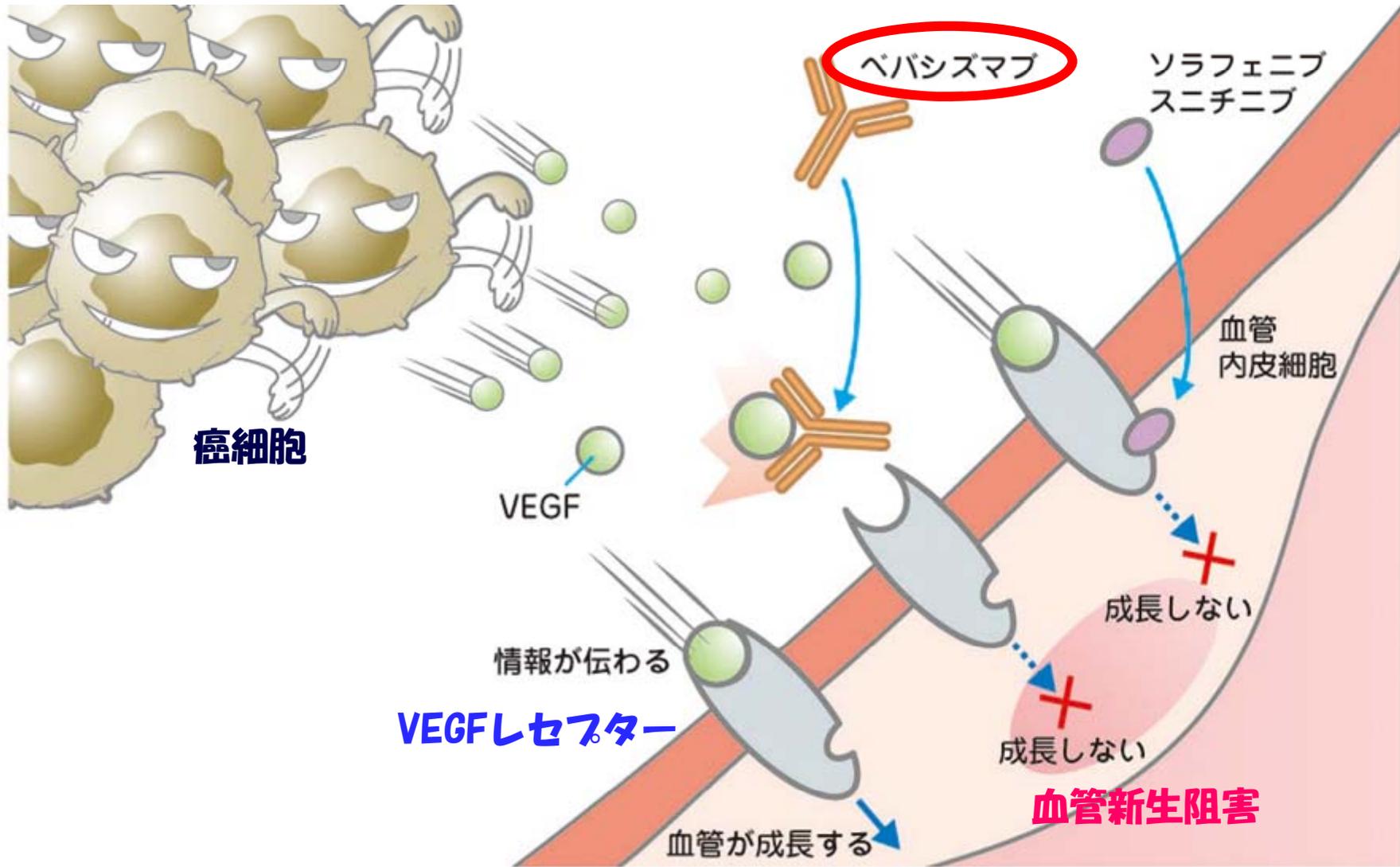
2009.11 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に適応追加

※禁忌：喀血の既往, 原則禁忌：脳転移を有する



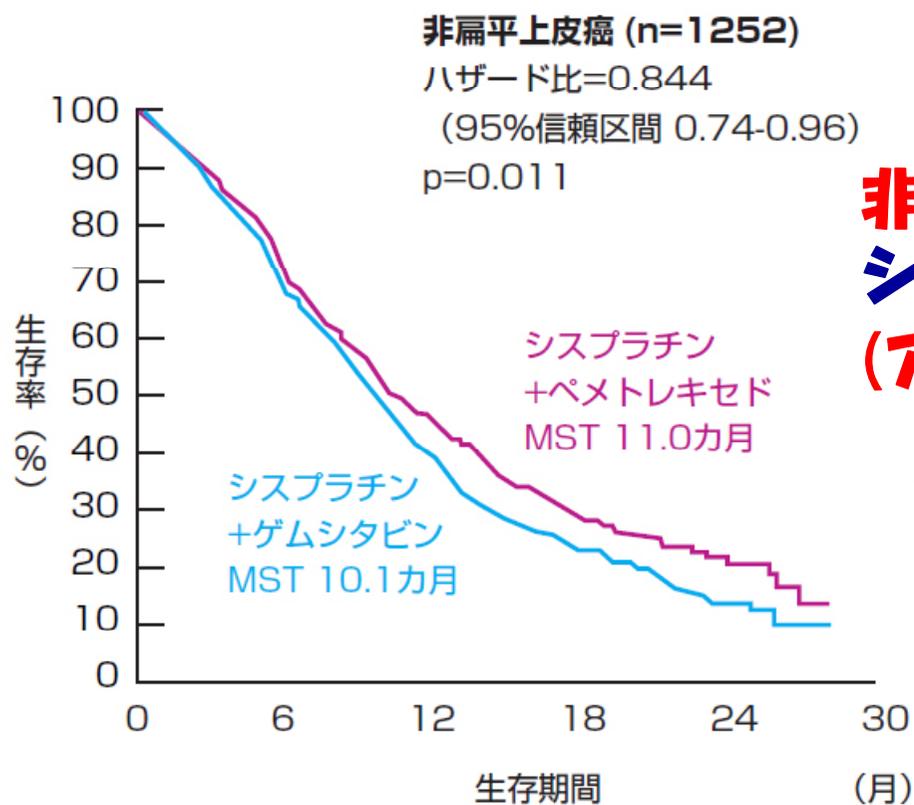
アバスチン注射用 400 mg 1バイアルで  
190,253円

# ベバシツマブ (アバスチン) の作用機序



# 肺癌治療における重大なマイルストーン

## JMDB試験 組織型別の生存期間中央値(MST)



**2008**

**非扁平上皮癌の初回治療における  
シスプラチン+ペメトレキセド  
(アリムタ)併用療法が有意に延命**

**腺癌、大細胞癌で有効**

Scagliotti GV, et al. J Clin Oncol. 2008

# ペメトレキセド（アリムタ）

分子構造のよく似た葉酸の代謝を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する薬剤（葉酸代謝拮抗剤）。

プリンおよびピリミジンの合成に使用される3つの酵素 (TS, DHFR, GARFT) を阻害することにより作用する。

**2007.1 悪性胸膜中皮腫に適応承認**

**2009.5 切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に適応追加**



**アリムタ注射用 500 mg 1バイアルで  
240,649円**

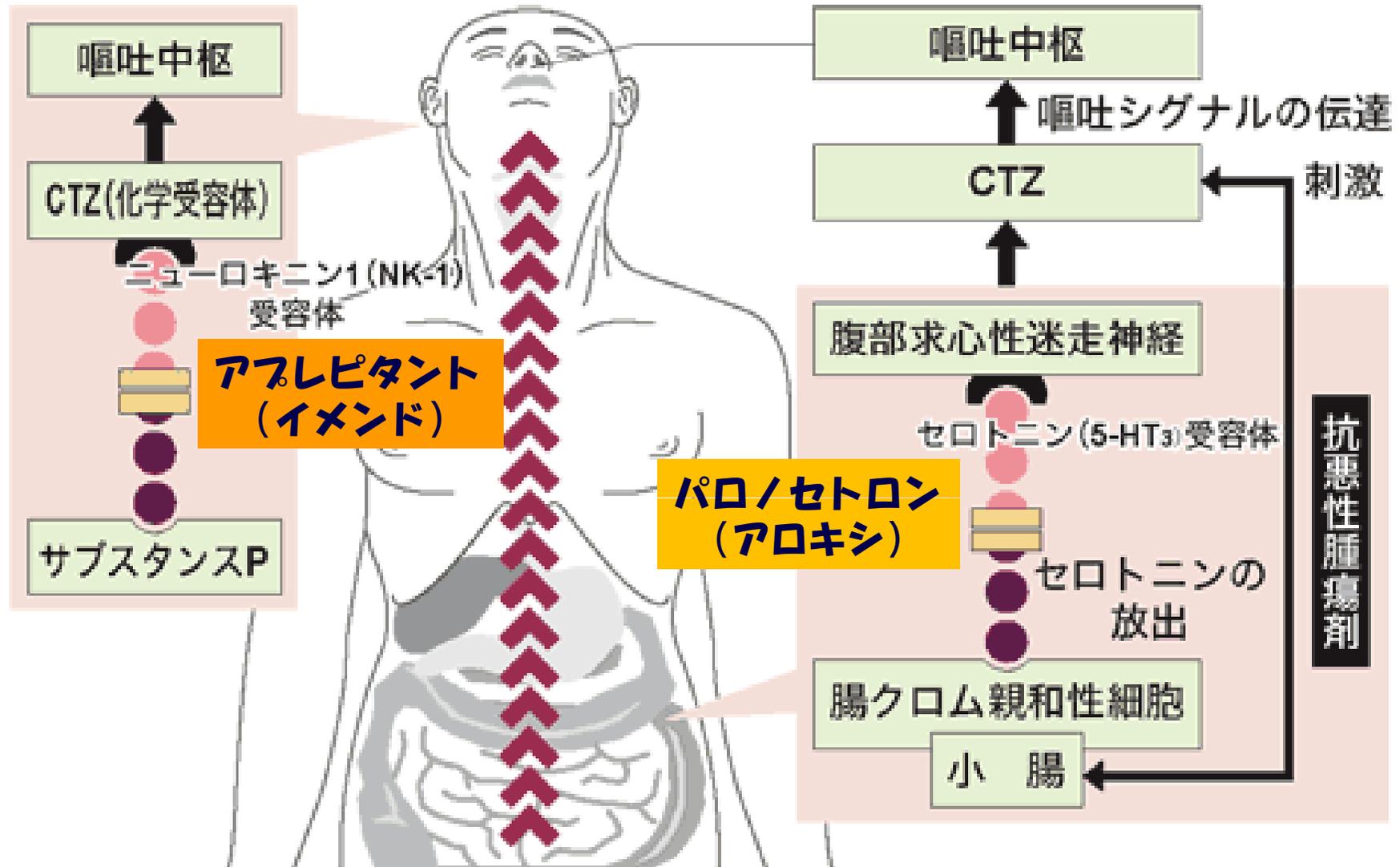
**副作用の軽減における進歩は？**

# がん化学療法で患者が最も嫌う重篤な副作用の変遷

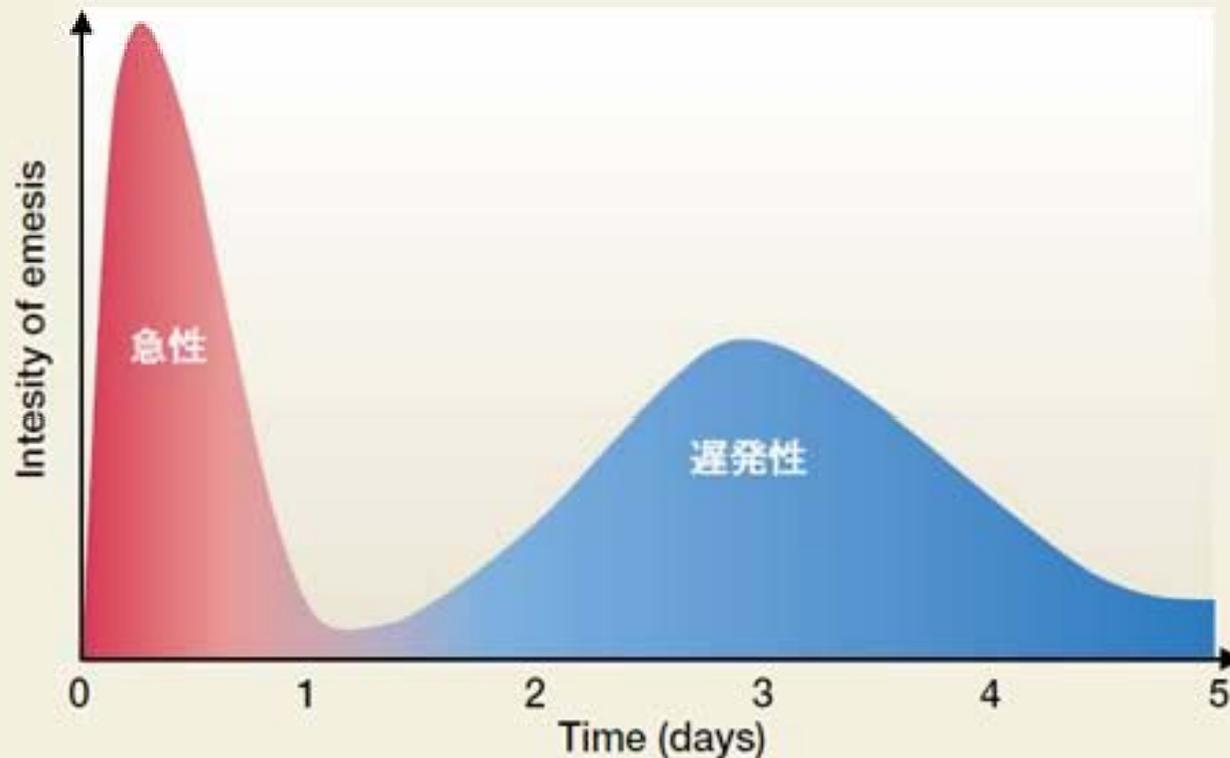
順位	1983	1993	1995	1999
1位	嘔吐	悪心	悪心	悪心
2位	悪心	全身倦怠感	脱毛	脱毛
3位	脱毛	脱毛	嘔吐	全身倦怠感
4位	治療への不安	家族への影響	全身倦怠感	嘔吐
5位	治療期間の長さ	嘔吐	注射への不快感	味覚の変化

セロトニン受容体拮抗薬発売後も抗癌剤投与による悪心・嘔吐は、いまだ患者の苦痛度順位のトップ3にランクインされ、コントロールが不十分である。

# 抗がん剤の悪心・嘔吐発現のメカニズム



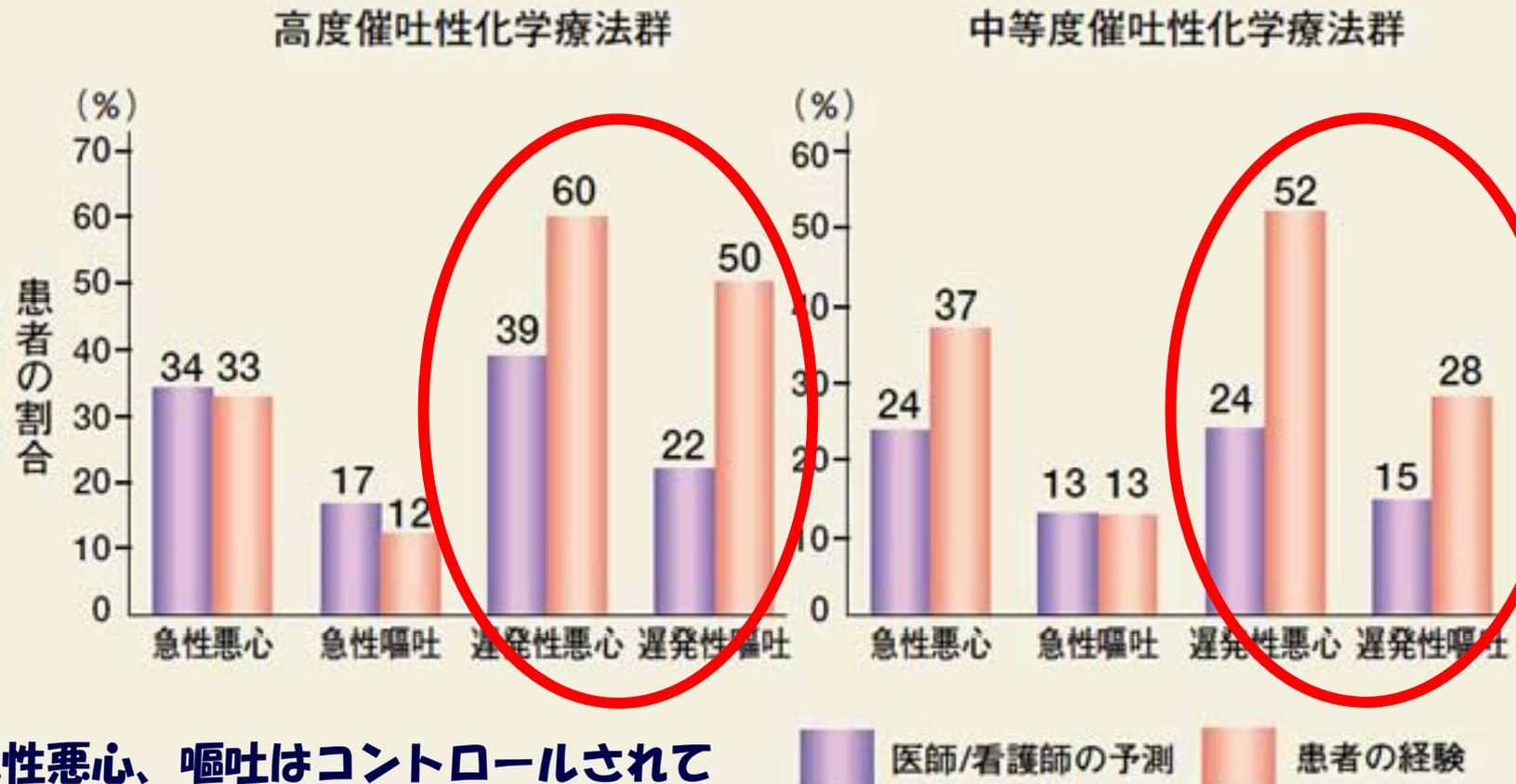
# 化学療法誘発性嘔吐のパターン



抗がん剤投与後に起こる嘔吐には、抗がん剤投与開始から24時間の間に出現する「急性嘔吐」と抗がん剤投与後24～48時間後ごろから始まり、2～5日ほど続く「遅発性嘔吐」がある。これらのほかに、前回の抗がん剤投与時にコントロールが不十分な場合に、その不快な記憶から抗がん剤に対する嫌悪感に由来する「予測性嘔吐」も临床上問題になる。

# 化学療法誘発性悪心嘔吐の頻度

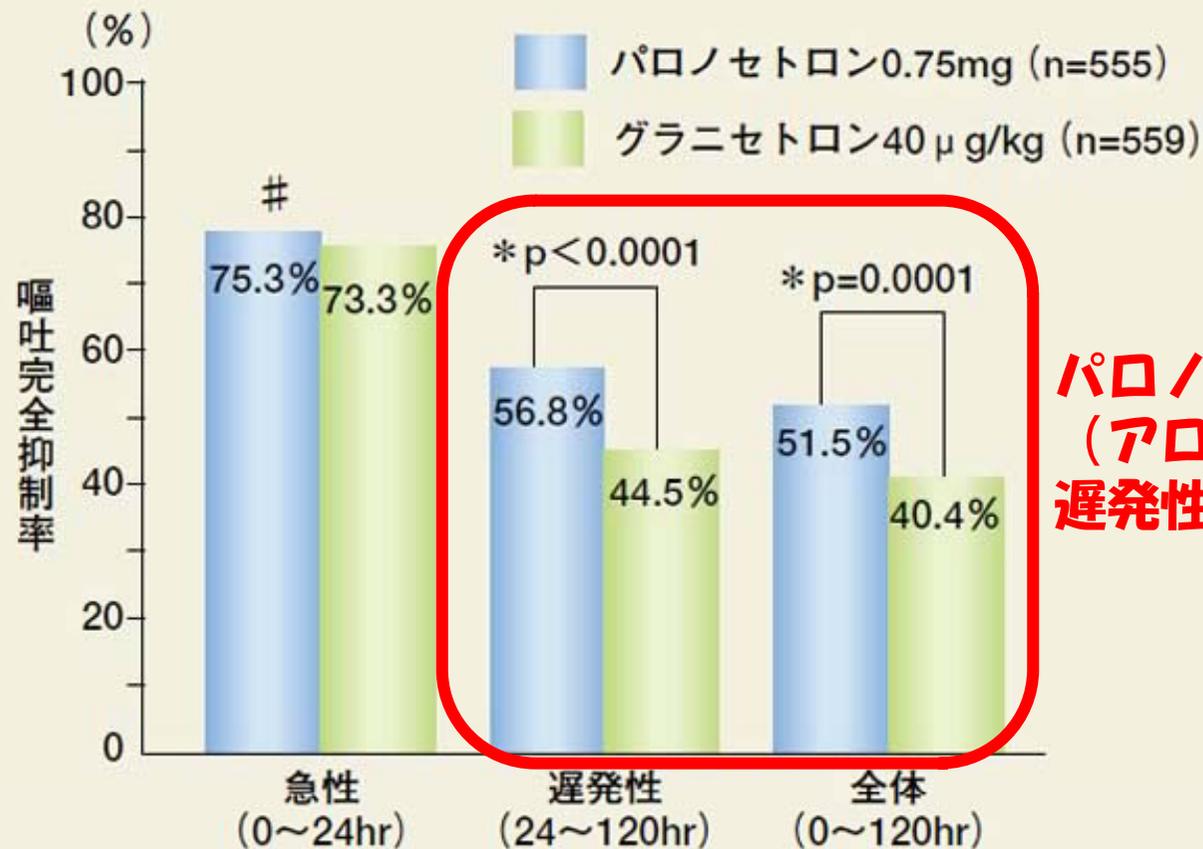
## —医療者側の認識と患者経験—



急性悪心、嘔吐はコントロールされているが、患者は医療者側の予測を上回る遅発性嘔吐を経験している。

Grunberg, S: Cancer 2004; 100: 2261-2268

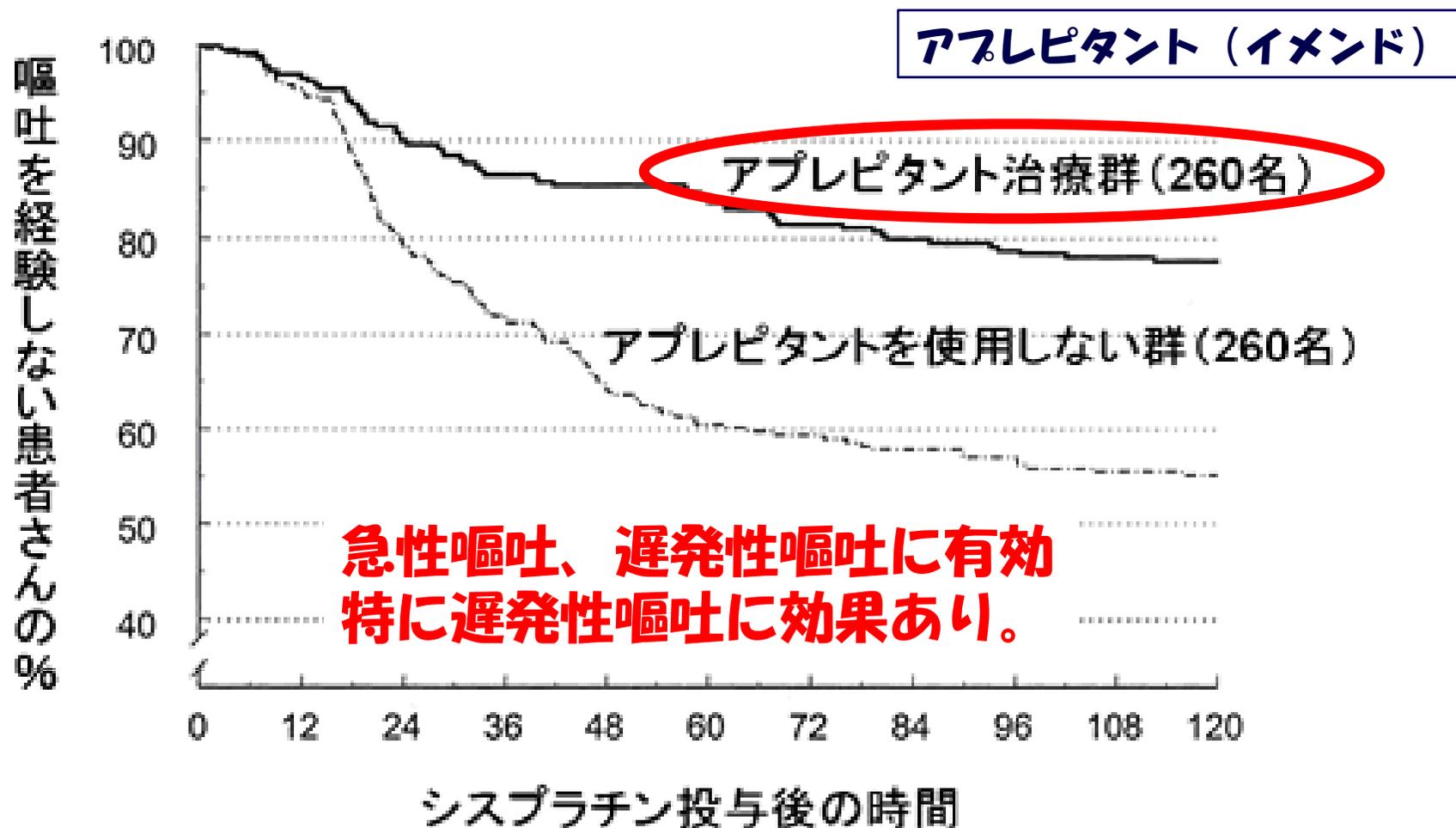
# PROTECT 試験の結果（嘔吐完全抑制率）



**パロノセトロン  
(アロキシ)は  
遅発性嘔吐にも有効**

# : パロノセトロンとグラニセトロンの差95%信頼区間 [-2.70, 7.27] の下限値が -10%を上回り、パロノセトロンの非劣性が示された。  
\* : Cochran Mantel Haenszel検定により、パロノセトロンのグラニセトロンに対する優越性が示された (有意水準: 両側確率0.05未満)。

シスプラチン投与後5日目まで、嘔吐を経験しない患者さんの割合  
アプレピタント使用群 vs 使用しない群



Hesketh, P. J. et al. J Clin Oncol; 21:4112-4119 2003

# 制吐療法ガイドラインにおける制吐薬の位置付け

催吐リスク

ASCO2006

NCCN2009

制吐薬適正使用ガイドライン  
日本癌治療学会

制吐薬の進歩により経口摂取、飲水が可能となる。



腎保護のための大量輸液が必要なくなる。

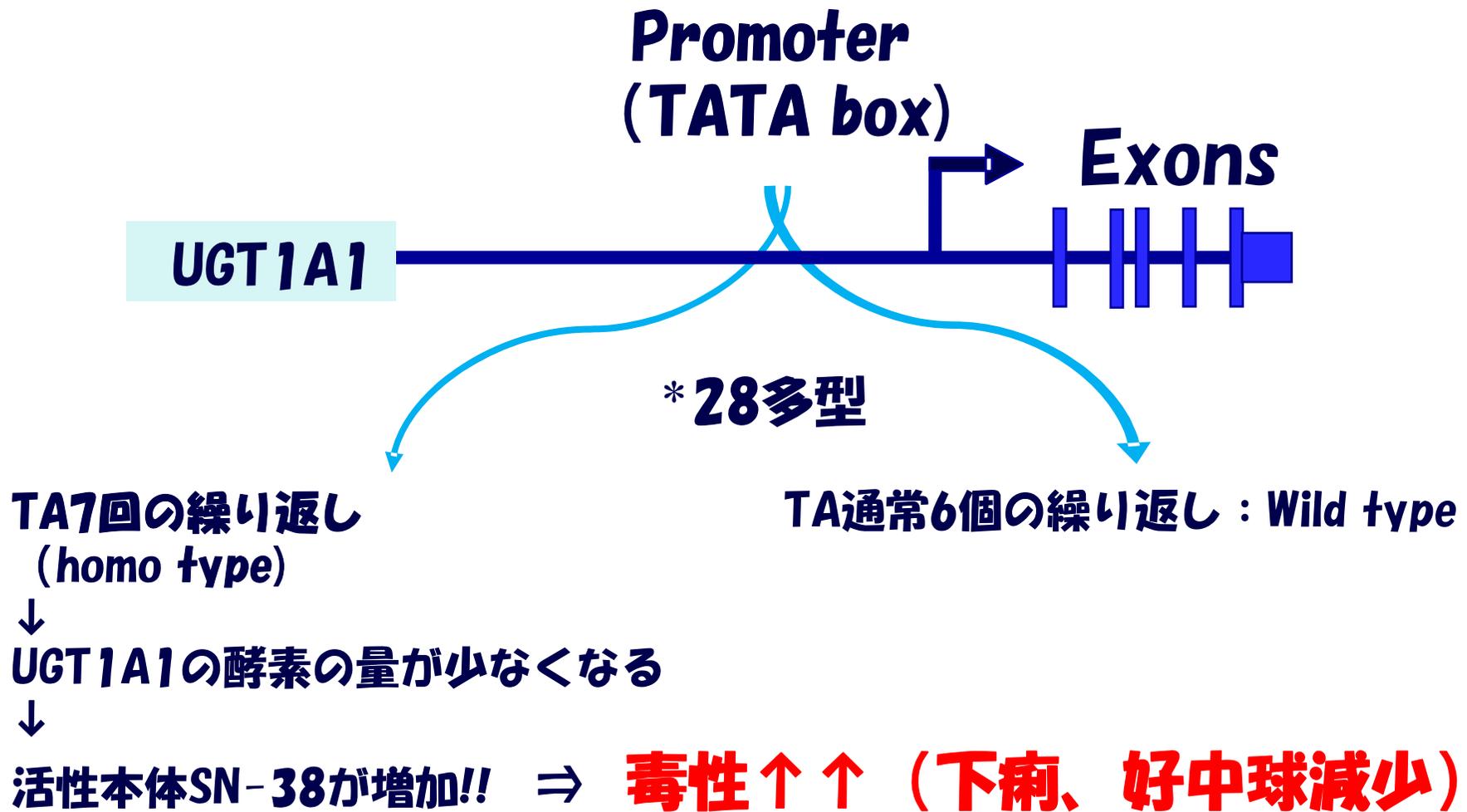


シスプラチンベースの外来化学療法が可能となる？！

中等度 (30-90%)	・ テキサメタゾン ・ アプレピタント (イメンド) AC以外	・ テキサメタゾン ・ アプレピタント (イメンド) *	・ テキサメタゾン ・ アプレピタント (イメンド) *
	・ 5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬 ・ テキサメタゾン		

\*:特定の患者【カルボプラチン、シスプラチン (50mg/m<sup>2</sup>未満、ドキシソルビシン、イホスマイド、イリノテカンまたはメトトレキサート (250mg/m<sup>2</sup>以上1000mg/m<sup>2</sup>未満) による化学療法を受ける患者] の場合

# イリノテカンとUGT1A1\*28の遺伝子多型



# UGT1A1\*28 多型と副作用の関係

22種類の常染色体と性染色体 (XもしくはY)をそれぞれ母方と父方から受け継いでいる。

ヘテロ型の性質は、野生型とホモ型の中間になることが多い。

Distribution of genotype	日本人	酵素の発現量	SN-38の解毒効率	重篤な副作用
6/6 (Wild type)	80%	+++	+++	+
6/7 (Heterozygote)	10-20%	++	++	++
7/7 (Homozygote)	5%	+	+	+++

## IV期非小細胞肺癌に対する化学療法の選択

個々の肺癌の性質に応じて、抗癌剤の種類を選択するという個別化治療、バイオマーカーといった概念がでてきている。

- **非扁平上皮癌**であれば、**アリムタ**の効果が期待できる。
- **非扁平上皮癌**（脳転移（+）、喀血の既往を除く）であれば、**アバスチン**の効果が期待できる。
- 肺癌細胞で、**EGFRの遺伝子変異**が検出された場合は**EGFR-TKI（イレッサ・タルセバ）**の効果が期待できる。
- **UGT1A1遺伝子多型検査**によって**CPT11の副作用**の増強が予測可能である。

# 今後期待できる治療として

---

- **ALK阻害剤（クリゾチニブ）**  
今春保険適用となる予定。

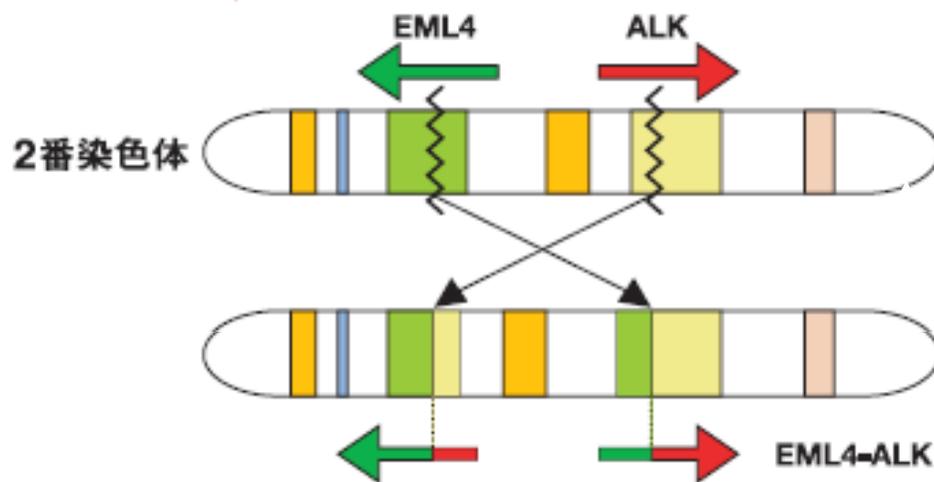
- **維持療法**

# EML4-ALK遺伝子転座

受容体型チロシンキナーゼをコードするALK(anaplastic lymphoma Kinase)の転座または活性化突然変異は、数種類の癌で見付かっている。

EML4-ALK遺伝子転座は2007年に初めて報告された。肺癌において、2番染色体の転座によりALKとEML4が融合し非常に強い**癌化能を有する活性型チロシンキナーゼ**となっていることがわかった。

肺癌における2番染色体短腕中の逆位

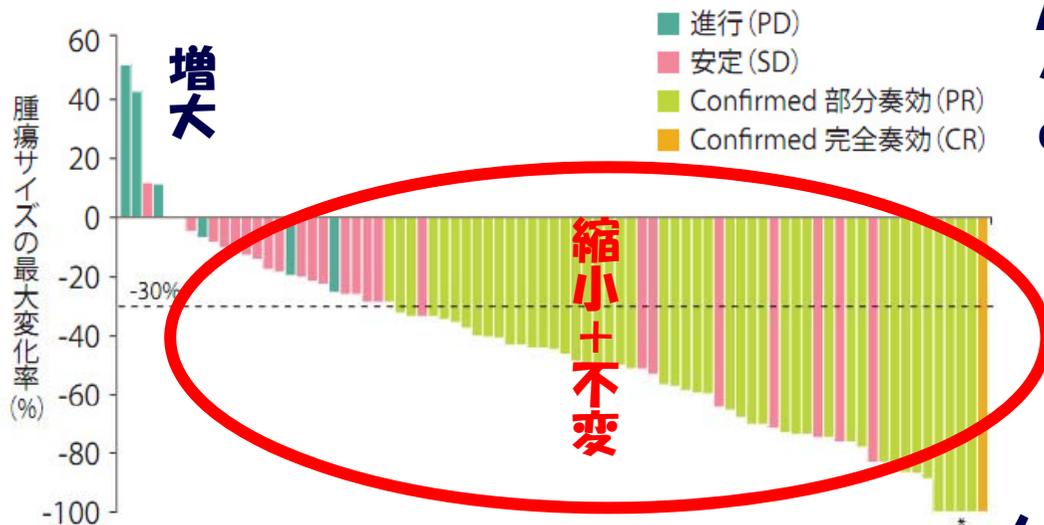


# EML4-ALK陽性患者の特徴

## 現時点での特徴

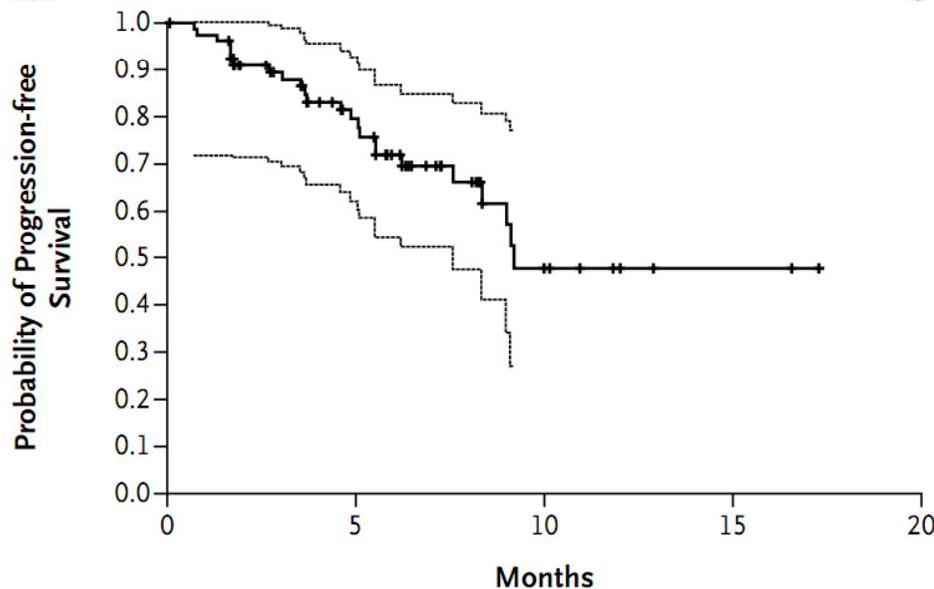
- 1) 若年発症の肺腺癌
- 2) 非喫煙者
- 3) 粘液産生を伴い、腺房状構造を示す低分化腺癌
- 4) BACパターンが見られない
- 5) EGFR変異がない
- 6) 進行が早い
- 7) 非小細胞肺癌のうち 5% 程度
- 8) アリムタの有効性が高い可能性がある

# EML4 – ALK阻害剤の効果



ALK転座陽性患者にたいする  
クリゾチニフはPRは57%、SDは33%  
と非常に有効性が高い

6カ月無増悪生存率は推定72%



ALK転座陽性非小細胞肺癌患者に対し  
ALK阻害剤であるクリゾチニフは有効  
である

# 今後期待できる治療として

---

- **ALK阻害剤（クリゾチニブ）**

今春保険適用となる予定。

- **維持療法**

# 維持療法(maintenance therapy)

---

維持療法というのは、一次化学療法でいったん癌が退縮した患者に対して、その後癌が復活（再発、悪化）してくるのを待たずに、継続して抗癌剤治療をおこなっていく治療法。

有害事象が少なく、継続して投与できる薬剤が模索されてきた。

# 維持療法とは？

## これまでの治療法

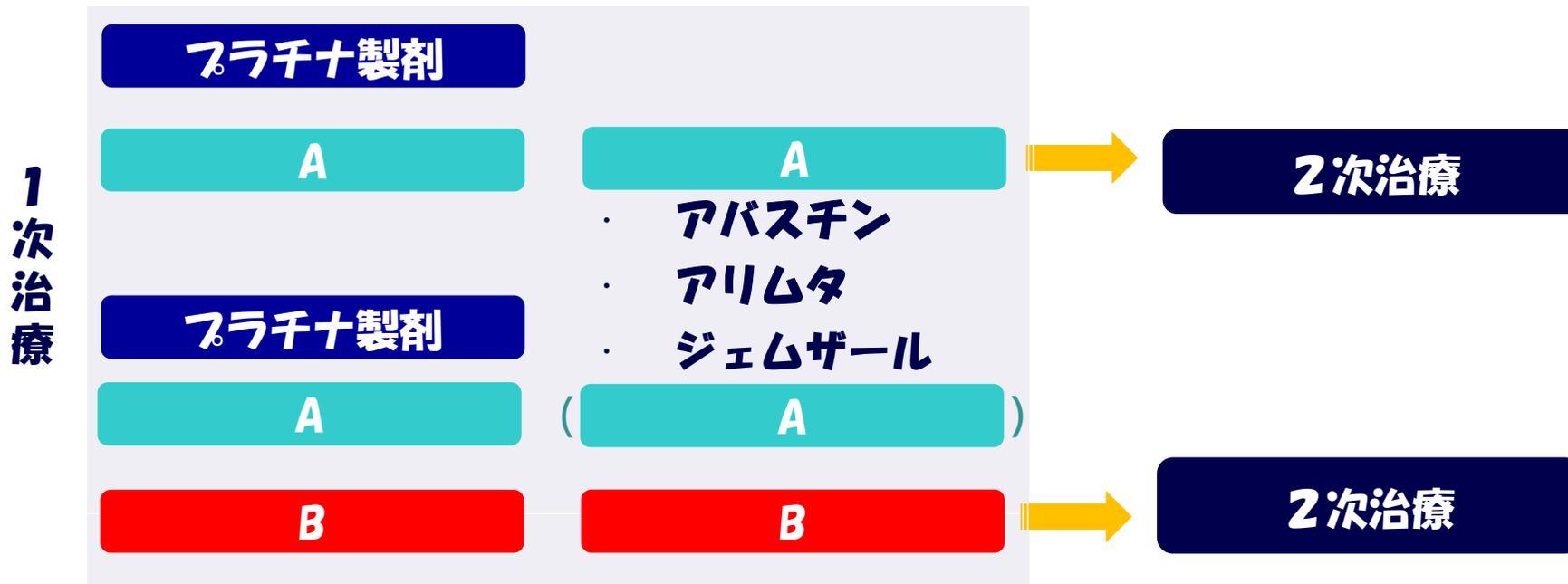


## 新しい治療法



# 維持療法の種類

## ➤ Continuation maintenance



## ➤ Switch maintenance



# 維持療法に最適な薬剤とは？

- 臨床的に有効性が認められている。
- 認容性が高い。
- 蓄積毒性がない。

# 維持療法に関する臨床試験

Fidias, et al.<sup>1</sup>

維持療法vs 2次治療 (docetaxel)

JMEN<sup>2</sup>,  
PARAMOUNT<sup>3</sup>

アリムタ vs フラセボー

SATURN<sup>4</sup>

タルセバ vs フラセボー

IFCT-GFPC  
0502<sup>5</sup>

タルセバor ジェムザール vs 無治療

ATLAS<sup>6</sup>

アバスチン+ タルセバ vs  
アバスチン + フラセボー

**さまざまな組み合わせの薬剤を用いた維持療法に関する臨床試験が進行中**

<sup>1</sup>Fidias, et al, JCO 2009; <sup>2</sup>Ciuleanu, et al, Lancet 2010, <sup>3</sup>MLG.Paz-Ares, et al, ASCO 2011  
<sup>4</sup>Cappuzzo, et al, Lancet Oncol 2010; <sup>5</sup>Pérol, et al, ESMO 2010; <sup>6</sup>Miller, et al, ASCO 2009

# 現段階でのガイドラインにおける維持療法の位置づけ

## ・ NCCNガイドライン

**Bevacizumab, Cetuximab** : **Category A**  
**Pemetrexed, Erlotinib** : **Category 2B**  
**Docetaxel** : **Category C**

## ・ 肺癌学会ガイドライン

**Bevacizumab** : **グレードA**  
**その他の薬剤** : **グレードC**

**1次治療終了後、増悪を確認することなくレジメンの一部もしくは他の薬剤を維持療法として投与することの有用性は明確ではない (C)、ただしベバシスマブについてはフラチナ併用療法の終了後、病勢増悪もしくは毒性中止まで単剤投与を継続する (A)**

日本肺癌学会ガイドライン 2010

# 実地医療で維持療法はやるべきか？

---

- 海外のIII相試験の結果からは、初回化学療法後の治療の一つのオプションと考えられる。
- 海外のエビデンスをふまえ、患者の希望、全身状態、コストと副作用を考慮したICが必要。



**これからの内科領域の肺癌治療は？**

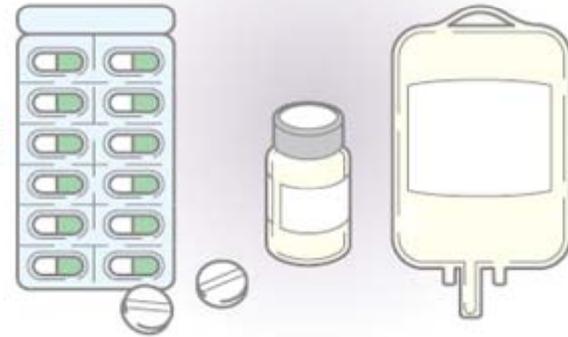
# これまでのがんの治療薬

自然界から  
成分を抽出



毛根、血液をつくる骨髄

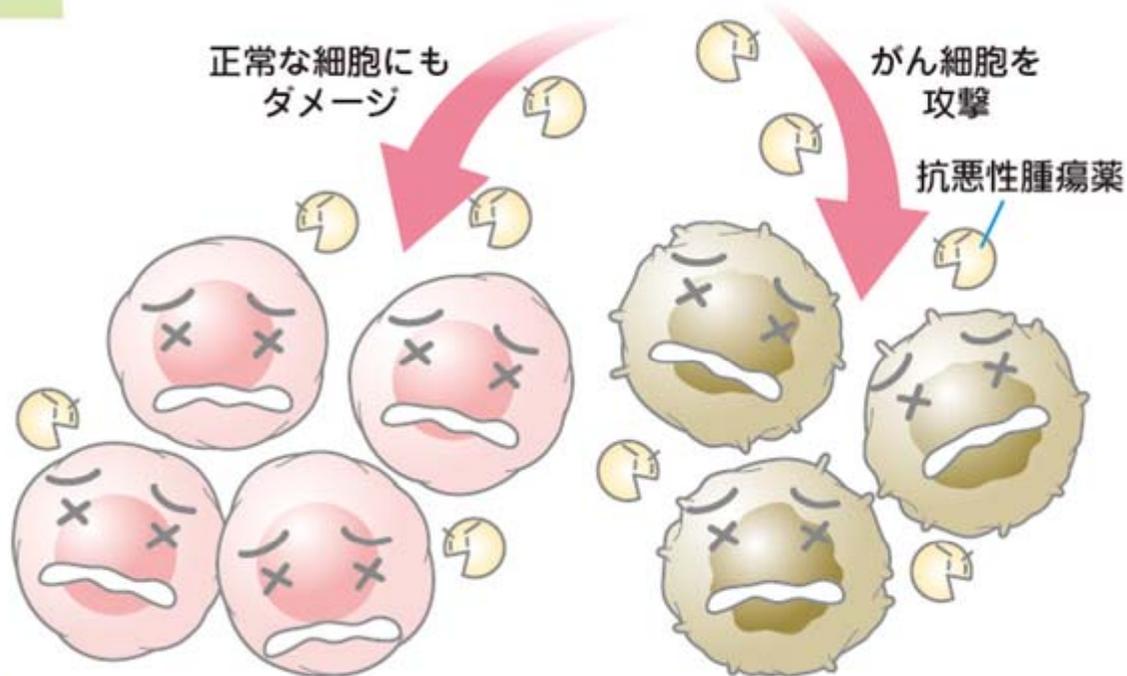
木の幹 盛んに分裂する細胞を  
殺す物質を見つける



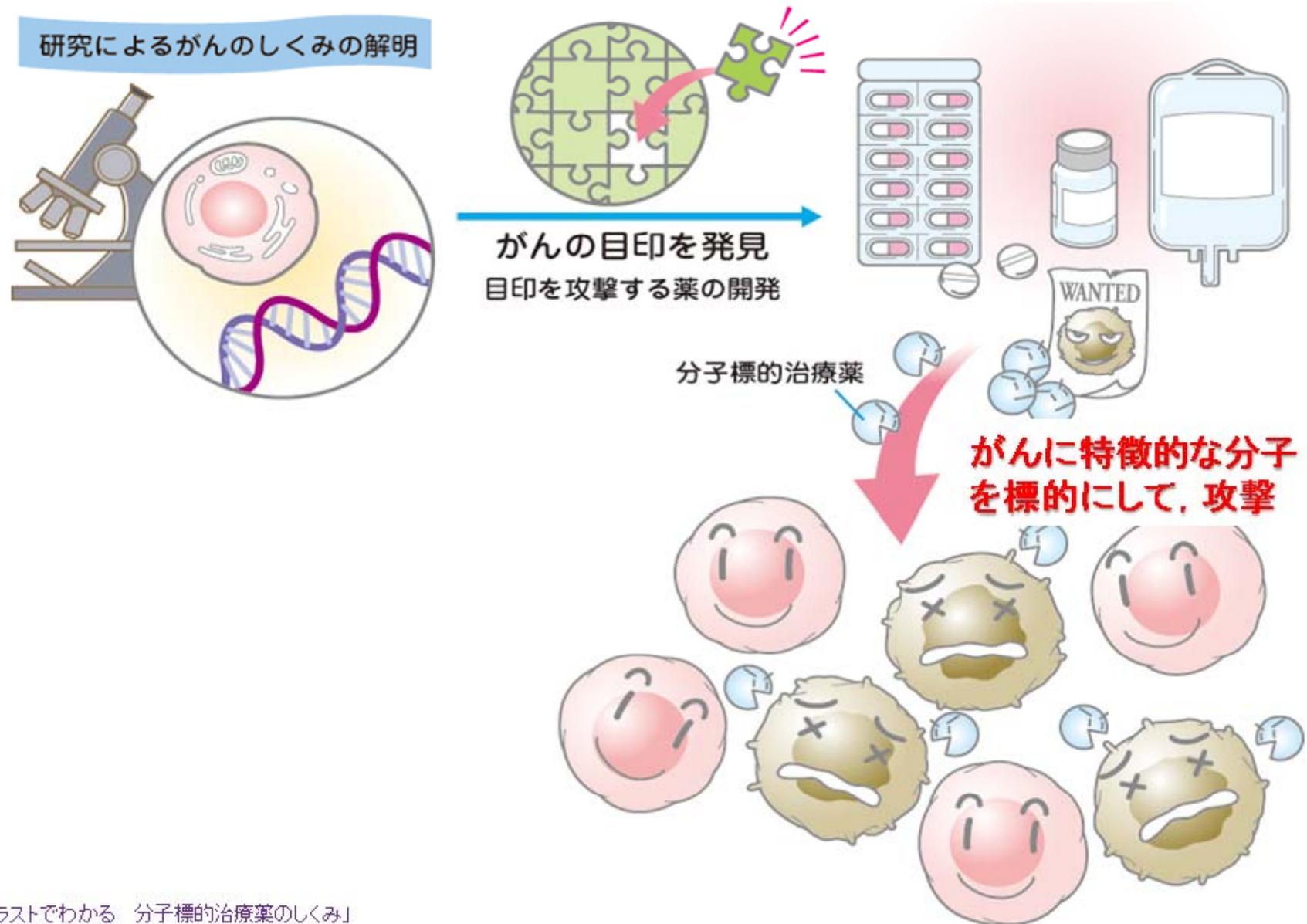
正常な細胞にも  
ダメージ

がん細胞を  
攻撃

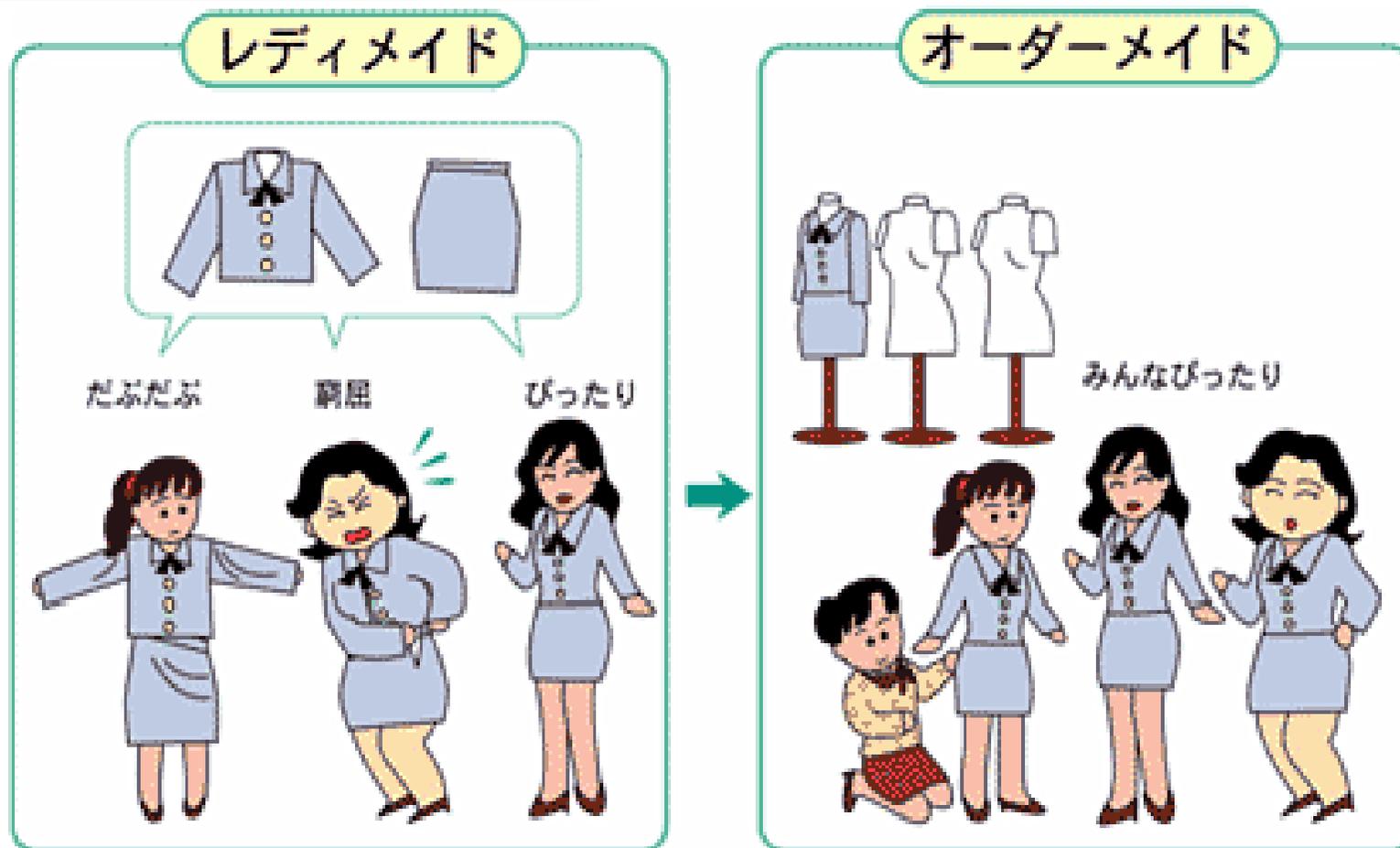
抗悪性腫瘍薬



# 分子標的治療薬ができるまで



# 21世紀は個別化医療の時代



**患者それぞれの特徴に合わせた治療が必要。  
個々の肺癌の性質に関する情報をより多く収集する必要がある。**

# 個別化治療の選択因子

- ①臨床因子：EGFR-TKI      **女性、非喫煙者、アジア人**
- ②組織型：EGFR-TKI（イレッサ、タルセバ）  
ベバシスマブ(アバスチン)  
ペメトレキセド（アリムタ）      **腺癌  
非扁平上皮癌  
非扁平上皮癌**
- ③分子マーカー：EGFR遺伝子変異 陽性      **EGFR-TKI（イレッサ、タルセバ）**  
EML4-ALK遺伝子転座      **クリゾチニブ**  
UGT1A1遺伝子多型      **CPT11**

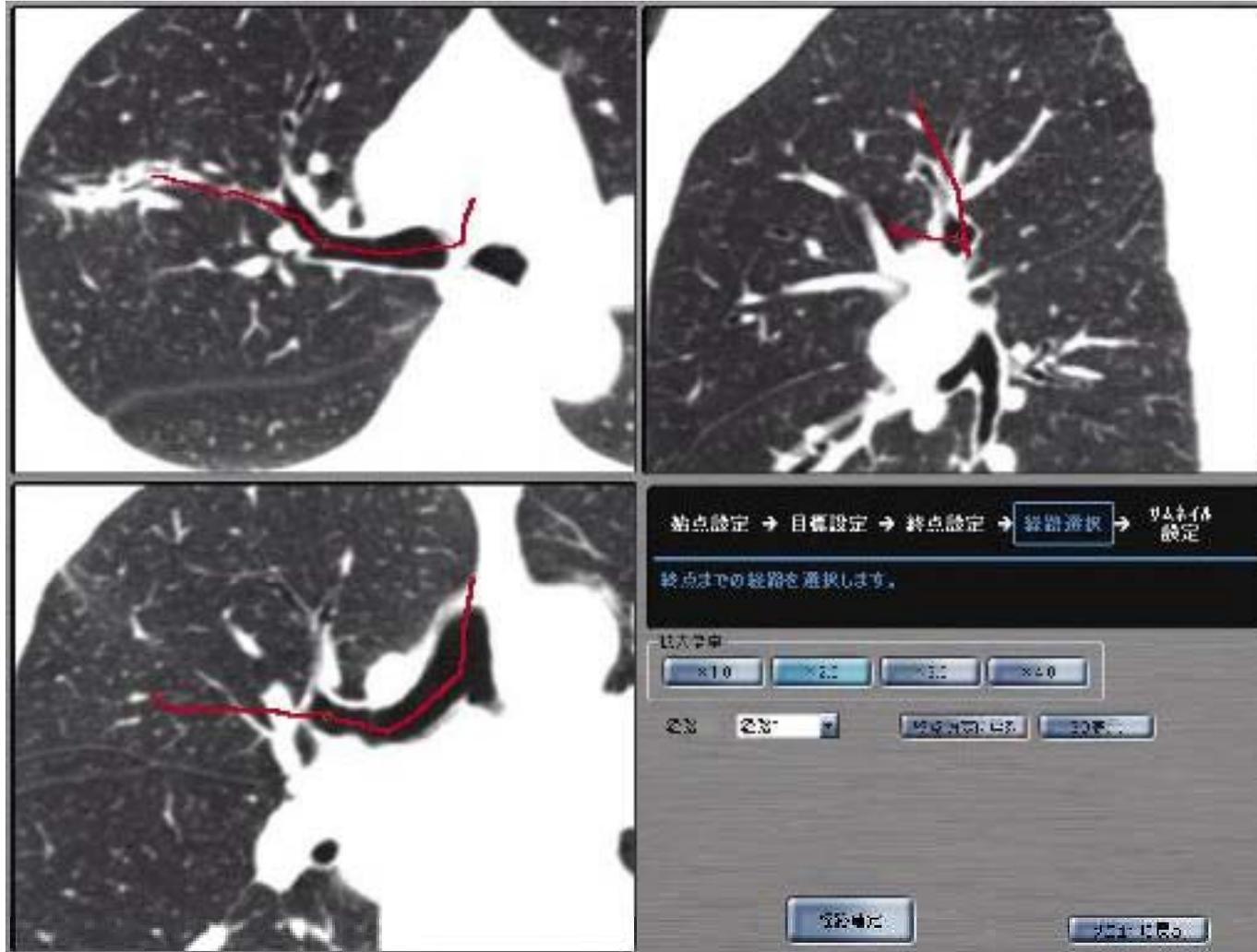
小細胞肺癌、非小細胞肺癌の鑑別だけでなく、組織型、分子マーカーの検索まで行うことにより個別化医療が可能になる。

**確実に癌組織を採取し癌の性質を調べる必要がある！**

検査法の進歩は？

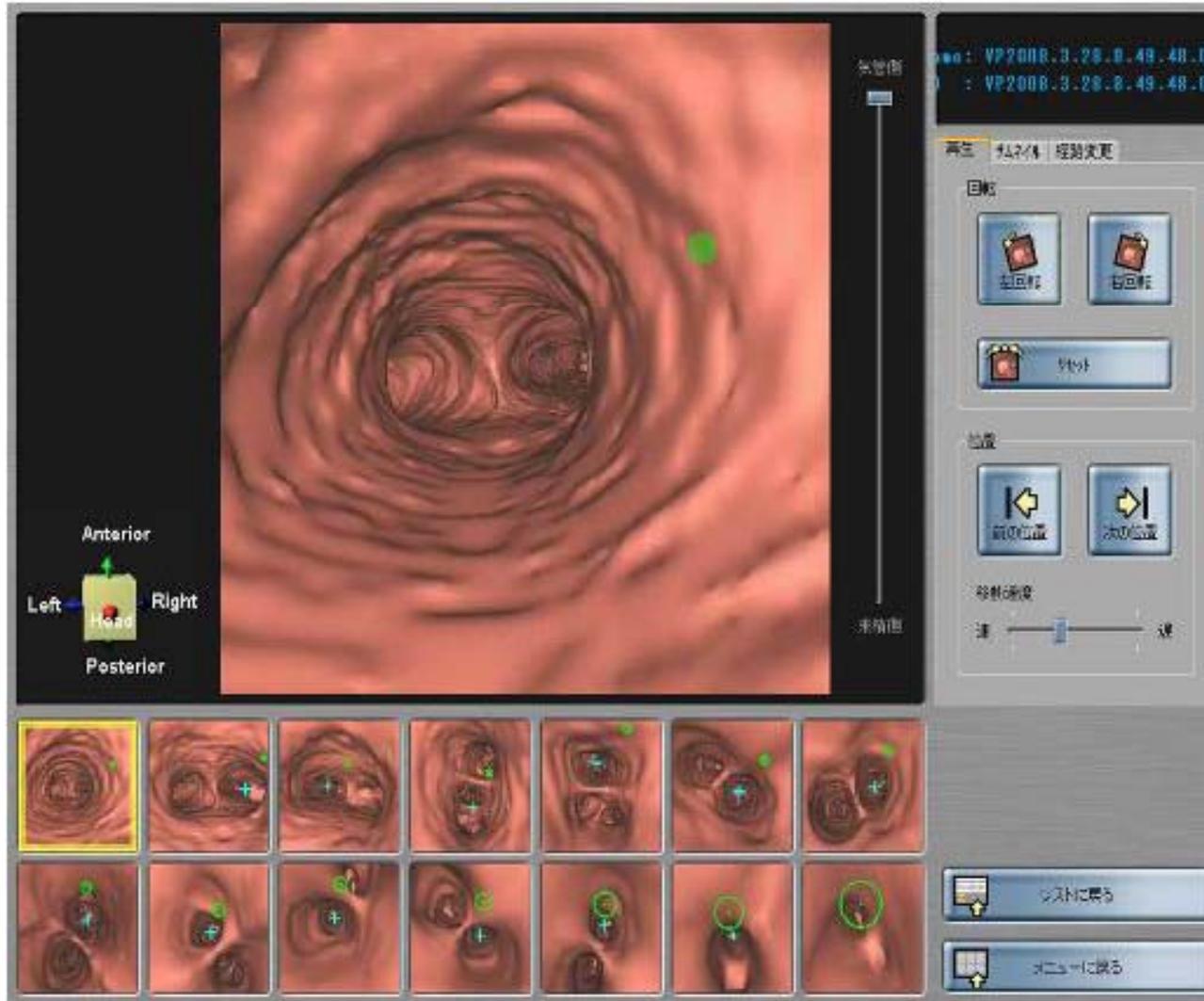
**これからの気管支鏡検査は？**

# 気管支鏡ナビゲーションシステム



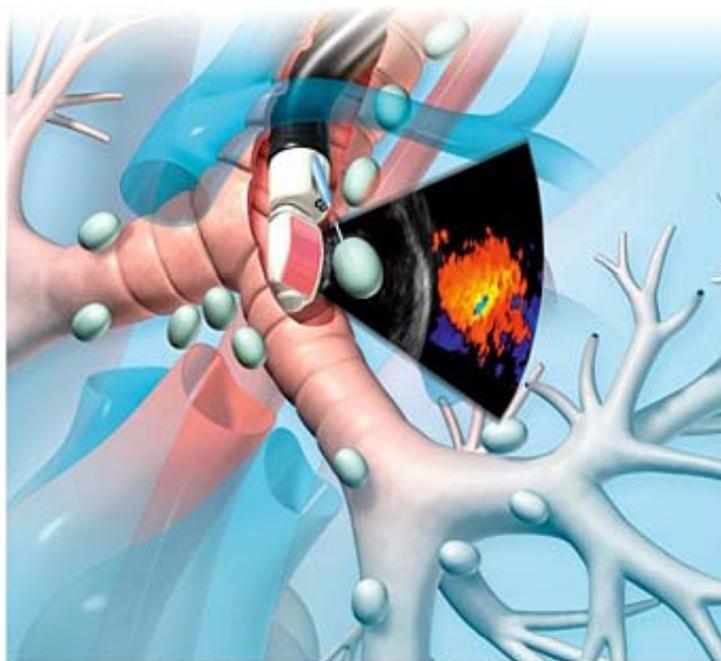
ただし作像には放射線科技師、Drの協力が不可欠

# 気管支鏡ナビゲーションシステム

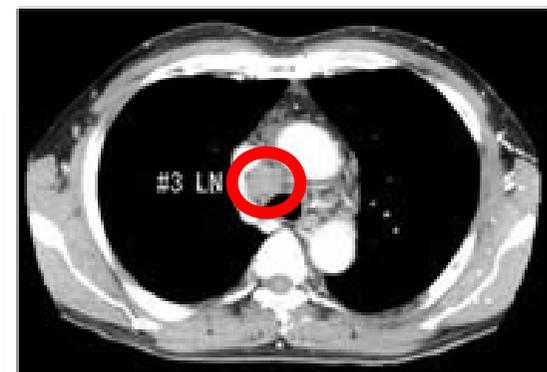


ただし作像には放射線科技師、Drの協力が不可欠

# 気管・気管支周囲リンパ節の描出・穿刺（EBUS-TBNA）

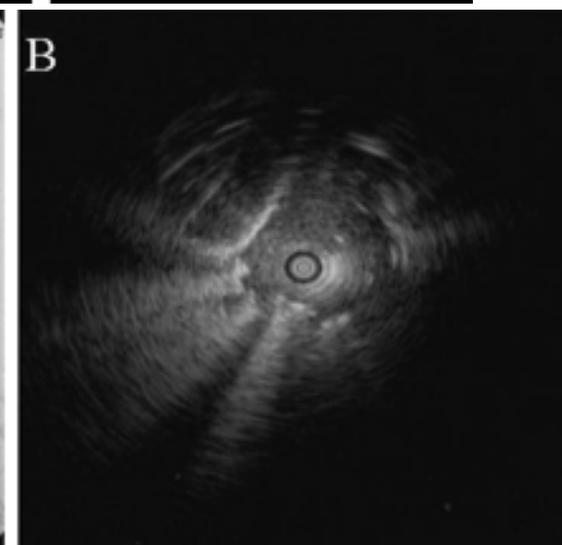
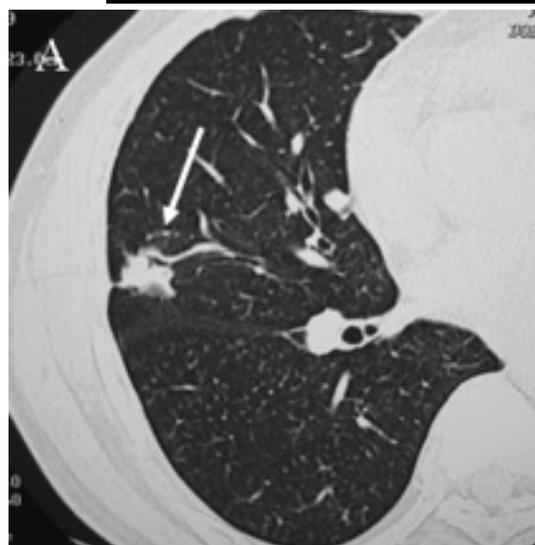
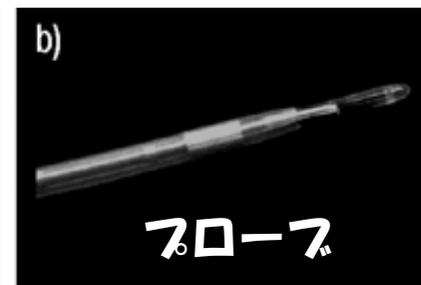


コンベックス型超音波フローブが先端に装着された超音波気管支鏡が開発され気管・気管支周囲の情報を得ることが可能となった。本法ではリンパ節を描出しながら穿刺を行うため、診断率、安全性が向上した。本法は肺癌診断のみならず、病期分類、にも有用。



# 末梢病変の描出・穿刺（EBUS-GS）

○肺末梢病変の診断ではX線透視下に生検が行われてきましたが、透視で位置確認の困難な病変の場合、正確な診断がない。本法は、フローブを病変に誘導し**EBUSで病変を描出し位置を確認**する方法です。フローブにガイドシースをかぶせて病変まで誘導し生検鉗子を挿入する手技は、EBUS-GS(guide-sheath)法と呼ばれます。



# 診断率向上および肺癌組織を 確実に採取するには？

## 20mm以下の腫瘍の診断率

透視下の診断率 . . . 約60%

ナビゲーションシステム  
+EBUS-GS . . . 約90%

ナビゲーションシステム  
+EBUS-GSの導入が急務である。

# まとめ

- **EBMに基づき、個々の症例に合わせた内科的治療（化学療法）の選択が必要な時代** となってきた。
- **非小細胞肺癌、小細胞肺癌の鑑別のみならず組織型まで診断** することが必須である。
- **肺癌の化学療法の個別化に様々な遺伝子変異や遺伝子多型の検索が必要** である。
- **将来の遺伝子検査に備え、病変組織を採取し保存しておくことが重要** である。