

## がんの最新治療

## 各論 (1) 肺がん

東京女子医科大学呼吸器内科

ヤギ オサミツ タマオキ ジュン  
八木 理充・玉置 淳

(受理 平成 25 年 2 月 28 日)

## Current Treatment of Cancer

## Section (I) Lung Cancer

Osamitsu YAGI and Jun TAMAOKI

Department of Medicine, Chest Institute, Tokyo Women's Medical University

Lung cancer is the leading cause of death in cancer. However, treatment results are improving gradually through newly developed antineoplastic drugs, such as molecular targeting agents. We determined the pathological diagnosis with bronchoscopy, thoracoscopy, and CT guided lung biopsy. Furthermore, image inspection such as PET, CT, and brain MRI, were conducted to investigate the spread of disease and the existence of transition, and to determine the clinical stage (TNM classification). Medical treatment is determined in consideration with the clinical stage, general state, and complications.

Lung cancer is divided into non-small cell lung cancer and small cell lung cancer (about 20%), and treatment is roughly divided.

Small cell lung cancer is classified into either limited disease or extended disease according to the degree of progress. In limited disease, chemoradiotherapy is mainly performed, while chemotherapy is performed in extensive disease. In non-small cell lung cancer, a surgical operation is mainly performed in the first and second stages, chemoradiotherapy is mainly performed in the third stage, and chemotherapy is mainly performed in the fourth stage.

Additionally, in non-small cell cancer, therapy changes depending on whether it is non-squamous cell carcinoma or squamous cell carcinoma.

In cases of EGFR gene mutation and fusion oncogene between EML4 and ALK, molecular-target-drug agents can greatly improve prognosis.

Moreover, the efficacy of bevacizumab, an antivascular endothelial growth factor antibody, has been accepted.

It is important to investigate the histological type and genetic code in detail.

Here, we describe a standard therapy based on the latest guideline of the lung cancer society.

**Key Words:** guideline of the lung cancer society, molecular targeting agents

## はじめに

原発性肺がんは、新規抗がん剤の開発により、治療法は徐々に進歩している。肺がんは組織型により、非小細胞肺がんと小細胞肺がんに分かれ、治療方針が大きく分かれる。また非扁平上皮がんか扁平上皮が

んであるかの違いにより治療法が異なっている。

## 1. 診断

患者は、咳、痰、血痰、呼吸困難などの呼吸器症状を訴える。または、胸部単純レントゲン検査で異常影を指摘され来院する。

まず、喀痰を採取し細胞診を行う。しかし、末梢発生型の肺がんでは診断できないことも多い。その場合は、気管支鏡・胸腔鏡・CTガイド下肺生検を行い、病理診断を行う。そして、CT、PET/CT、脳MRIなどの画像検査を行い、病変の広がり、転移の有無を調べ、臨床病期（TNM分類）を決定する。臨床病期に、全身状態（performance status：PS、合併症、呼吸機能、年齢など）を考慮し、治療方針を決定する。合併症として間質性肺炎がある場合は、手術、放射線治療、化学療法、全ての治療法で増悪の危険がある。化学療法ではジェムシタビン、イリノテカン、アムルビシン、ゲフィチニブ、エルロニチブは禁忌であり、他の薬剤についても使用に注意が必要である。化学療法を行う場合は、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子などの有無を調べ、適切な薬剤を選択する。

## 2. 治療

### 1) 小細胞肺がん

小細胞肺がんは進行速度が速く、診断時に多くの症例でリンパ節転移や遠隔臓器の転移が認められる。このためI期を除き手術適応となることは少ない。一方、化学療法と放射線療法の感受性は高い。小細胞肺がんは、TNM 分類に加え、進展度により、限局型（LD）と進展型（ED）に分類され、治療法が異なる。LDは、病変が同側胸郭、対側縦隔、対側鎖骨上窩リンパ節までに限られているもの、EDはその範囲を越えて進展しているものである。

#### (1) LD の治療

化学放射線療法、または化学療法を行う。ただし、I期で手術可能症例では、手術後に化学療法を行う。化学療法は、シスプラチン（80mg/m<sup>2</sup>を day 1）+エトポシド（100mg/m<sup>2</sup>を day 1, 2, 3）を3~4週毎に4コース行う。なお、心・腎機能低下例や高齢者ではシスプラチンの代わりにカルボプラチンを用いる。放射線療法は、加速過分割照射法（1回1.5Gyを1日2回、合計45Gy）を行う。完全寛解例、またはCRに近い効果（good PR）が得られた症例では予防的全脳照射（1回2.5Gy、合計25Gy）を行う。

#### (2) ED の治療

化学療法単独の治療を行う。初回治療は、以下のレジメンを4コース行う。

##### ① 70歳以下のPS0~2の患者

シスプラチン（60mg/m<sup>2</sup>を day 1）+イリノテカン（60mg/m<sup>2</sup>を day 1, 8, 15）4週毎。なお、イリノテカンを用いる際には、UGT1A1を測定し副作用の有無

を調べる。

② 71歳以上75歳未満のPS0~2の患者と、イリノテカンの副作用が懸念される患者

シスプラチン（80mg/m<sup>2</sup>を day 1）+エトポシド（100mg/m<sup>2</sup>を day 1, 2, 3）3週毎。

③ 75歳以上、PS3の患者、シスプラチンの副作用が懸念される患者

カルボプラチン（AUC5を day 1）+エトポシド（80mg/m<sup>2</sup>を day 1, 2, 3）3~4週毎。

### (3) 再発小細胞肺がんの治療

初回化学療法が奏功し、治療終了から60日以上経過してから再発した症例では、化学療法の効果が期待できる。初回治療を用いた薬剤の他に、以下のレジメンを用いることができる。

①アムルビシン（35mg/m<sup>2</sup>を day 1, 2, 3）

②ハイカムチン（1mg/m<sup>2</sup>を day 1, 2, 3, 4, 5）

再発までの期間が短い場合（60日未満）は、化学療法の意義は確立していない。

### 2) 非小細胞肺がん

臨床病期に、全身状態を考慮し治療方針を決定する。

#### (1) I, II 期

I, II期の、根治切除可能で全身状態が良好な症例では、手術療法が第1選択となる。しかし、手術不可能な場合は、化学療法や放射線治療を行う。先進医療であるが、縦隔リンパ節転移がN1までの局所進行型肺がんなどでは、重粒子線治療が適応となる。

手術後は、再発予防のため化学療法を行う。IB期ではUFTの内服を行う（250mg/m<sup>2</sup>を1日2回、4週内服、1週休薬を2年間）<sup>1)2)</sup>。

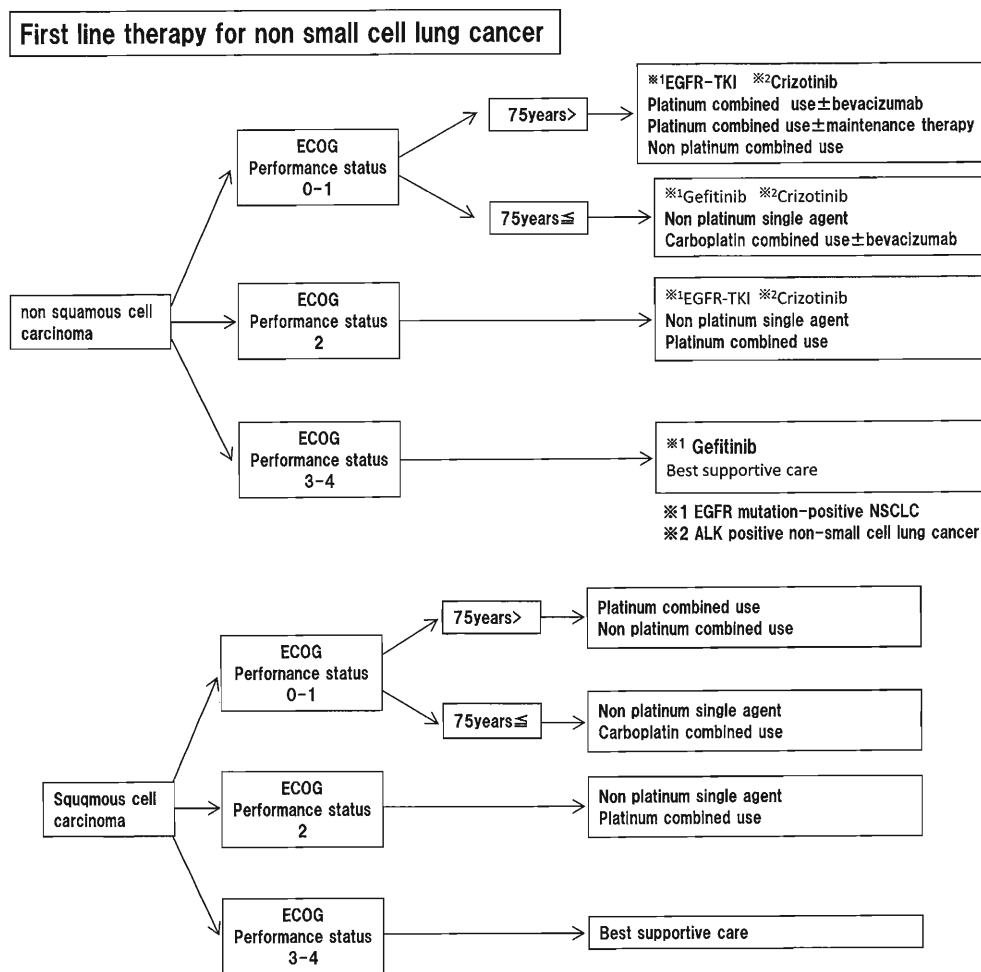
II期ではプラチナ併用の化学療法を4コース行う。シスプラチン（80mg/m<sup>2</sup>を day 1）+ビノレルビン（20mg/m<sup>2</sup>を day 1, 8）。

#### (2) III 期

III期の、手術不可能で根治照射可能な症例では、化学放射線療法を行う。根治照射可能な症例とは、病巣（原発巣とリンパ節転移）すべてに対して根治線量を照射可能で正常組織障害を最小限に抑えることができる症例である。

放射線治療は1日1回2Gyで計60Gyを行う。カルボプラチン（AUC=2, 1週間毎）+パクリタキセル（40mg/m<sup>2</sup>, 1週間毎）。

放射線治療終了後に、以下を2コース行う。カルボプラチン（AUC=5を day 1）+パクリタキセル（200mg/m<sup>2</sup>を day 1）。



A part is revised from The Japan Lung Cancer Society,  
Guideline for Lung cancer therapy 2012

Figure

### (3) IV 期, IIIB 期

手術が不可能な非小細胞肺癌では、化学療法を行う。組織型（扁平上皮がんとは扁平上皮がん）の違い、EGFR 遺伝子変異・ALK 遺伝子転座の有無で、治療方針が異なる（Figure）。初回治療として、PS0～1, 75 歳未満であれば、プラチナ製剤と第 3 世代の抗がん剤（第 3 世代抗がん剤＝イリノテカン、ジェムシタビン、パクリタキセル、ビノレルビンの総称）の 2 剤併用治療を行う。

75 歳以上であれば、第 3 世代抗がん剤単剤による治療を行う。カルボプラチン併用療法も選択肢となるが、副作用は単剤療法に比べ強いいため、適応を慎重に検討する必要がある。

PS2 であれば、プラチナ製剤併用を用いることもできるが、非プラチナ製剤単剤療法も選択となる。

PS3 以上では、化学療法は勧められず、緩和治療を行う。

非扁平上皮がんでは、EGFR 遺伝子変異陽性または ALK 遺伝子転座陽性例では、分子標的薬剤も治療の選択肢となる。

EGFR 遺伝子変異陽性であれば、初回治療で単剤 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI, ゲフィチニブとエルロニチブ）を用いることもできる。EGFR-TKI は、初回と 2 次治療のどちらでも使うことができるが、最適な治療時期については結論が出ていない。なおゲフィチニブについては PS3, 4 の症例でも用いることができるが、間質性肺炎の発症率が高いため適応を慎重に検討する必要がある。

ALK 遺伝子転座陽性では、クリゾチニブは初回治療における十分なデータがなく、2 次治療以降で用いることが勧められる。

非扁平上皮がんにはペメトレキセドにシスプラチンを併用して使用した場合、扁平上皮がんに比べ全生存期間の延長を認めている（11.8 ヶ月 vs 10.4 ヶ月、

HR 0.81,  $p=0.001$ ). このため、ペメトレキセドを非扁平上皮がんに対して使用すること勧められる<sup>3)</sup>.

血管新生阻害剤であるベバシズマブは、プラチナ製剤併用療法に追加することによって、全生存期間 (overall survival) の延長を認めないが、無増悪生存期間 (progression free survival) の延長が認められている<sup>4,5)</sup>. このためベバシズマブをプラチナ製剤併用療法に追加することを検討する. ただし、出血の危険があり、大血管への浸潤、脳転移を有する症例などでは、適応を十分に検討する必要がある.

再発症例で、EGFR 遺伝子変異陽性、初回治療 EGFR-TKI 未使用例では、EGFR-TKI を用いる. 初回治療 EGFR-TKI 使用例では、細胞障害性抗がん剤によるレジメンを用いた治療を行う. その場合、初回治療に準じた治療を行う.

EGFR 遺伝子変異陰性または不明例で、初回治療でプラチナ製剤を含む化学療法を行った場合は、2 次治療ではドセタキセル単剤による治療を行う.

### 3) 非扁平上皮がん

①シスプラチン ( $75\text{mg}/\text{m}^2$  を day 1) + ペメトレキセド ( $500\text{mg}/\text{m}^2$  を day 1) を 3 週毎に 4 コース行う. その後は維持療法として、ペメトレキセド ( $500\text{mg}/\text{m}^2$  を day 1) を 3 週毎に投与する.

②カルボプラチン ( $\text{AUC}=6$  を day 1) + パクリタキセル ( $200\text{mg}/\text{m}^2$  を day 1) + ベバシズマブ ( $15\text{mg}/\text{m}^2$ , day 1) を 3 週間毎に 4 コース行う. その後は維持療法として、ベバシズマブ ( $15\text{mg}/\text{m}^2$ , day 1) を 3 週間毎に投与する.

### 4) 非小細胞肺癌共通

以下の治療を 3 週毎 (イリノテカン は 4 週毎) に 4~6 コース行う.

①シスプラチン ( $80\text{mg}/\text{m}^2$  を day 1) + ドセタキセル ( $60\text{mg}/\text{m}^2$  を day 1)

②シスプラチン ( $80\text{mg}/\text{m}^2$  を day 1) + ジェムシタビン ( $1,000\text{mg}/\text{m}^2$  を day 1, 8)

③シスプラチン ( $80\text{mg}/\text{m}^2$ , day 1) + ビノレルビン ( $25\text{mg}/\text{m}^2$  を day 1, 8)

④シスプラチン ( $80\text{mg}/\text{m}^2$ , day 1) + イリノテカン ( $60\text{mg}/\text{m}^2$  を day 1, 8, 15)

⑤カルボプラチン ( $\text{AUC}=6$  を day 1) + パクリタキセル ( $200\text{mg}/\text{m}^2$  を day 1)

⑥カルボプラチン ( $\text{AUC}=5$  を day 1) + TS-1 ( $40\text{mg}/\text{m}^2$  を内服, day 1~14)

### 5) PS2 または高齢者

以下の治療を 3 週毎 (ジェムシタビンは 4 週毎) に

行う.

①ドセタキセル ( $60\text{mg}/\text{m}^2$  を day 1) を 3 週間毎

②ジェムシタビン ( $1,000\text{mg}/\text{m}^2$  を day 1, 8, 15) を 4 週間毎

③ビノレルビン ( $25\text{mg}/\text{m}^2$ , day 1, 8) を 3 週間毎

④ペメトレキセド ( $500\text{mg}/\text{m}^2$  を day 1) を 3 週間毎 (非扁平上皮癌のみ)

6) EGFR 遺伝子変異陽性

ゲフィチニブ ( $250\text{mg}$ ) を 1 日 1 錠.

7) ALK 遺伝子転座陽性

クリゾチニブ ( $250\text{mg}$ ) 1 錠を, 1 日 2 回.

### おわりに

肺がんの治療は、徐々に進歩している. 特に EGFR 遺伝子変異陽性で、EGFR-TKI を用いた症例の全生存期間は 27 ヶ月と、従来の化学療法と比べて著明に延長している<sup>6)</sup>. さらに 2012 年に、肺がん全体の約 4% を占める ALK 遺伝子転座陽性の症例に対し、クリゾチニブの使用が開始された<sup>7-9)</sup>. 遺伝情報から適切な治療法を選択することが重要となってきた.

現在、新しい oncogenic driver mutation を用いた分子標的薬、分子標的薬の耐性克服、免疫療法についての研究が進んでおり、さらに治療が進歩していくと考えられる.

開示すべき利益相反状態はない.

### 文 献

- 1) Hamada C, Tanaka F, Ohta M et al: Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23: 4999-5006, 2005
- 2) Hamada C, Tsuboi M, Ohta M et al: Effect of post-operative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil on survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer: an exploratory analysis from a meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Thorac Oncol* 4: 1511-1516, 2009
- 3) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26: 3543-3551, 2008
- 4) Botrel TE, Clark O, Clark L et al: Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 74: 89-97, 2011
- 5) Lima AB, Macedo LT, Sasse AD: Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer; a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 6: e22681, 2011
- 6) Rosell R, Moran T, Queralt C et al: Screening for

- epidermal growth factor receptor mutation in lung cancer. *N Engl J Med* **361**: 958–967, 2009
- 7) **Kraw 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
- 8) **Camidge DR, Bang Y, Kraw EL et al**: Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* **29**: 165s, 2011
- 9) **日本肺癌学会**：肺癌診療ガイドライン 2012 年版. [http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content\\_id=3](http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3) (参照 平成 24 年 11 月)
-