

1. 非小細胞肺癌の標準的 化学療法

がん治療において、近年の大きな進展は分子標的治療薬の登場であり、多くの領域で生存期間の延長がもたらされている。肺癌の領域でも上皮細胞成長因子受容体（EGFR）のチロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）が広く用いられ、意味のあるエビデンスが多く得られた。その結果、肺癌診療には、「治療の個別化」の確立という大きな変化がもたらされた。この流れは、2004年、*EGFR* 遺伝子変異を有する腫瘍が、EGFR-TKIに感受性を有することが報告されたことに始まる^{1,2)}。続いて第Ⅲ相試験で初期治療における有用性が認められ、2010年、改訂された進行非小細胞癌Ⅳ期の診療ガイドラインにも明確に*EGFR* 遺伝子変異による個別化が示され、現在も受けつがれている。すなわち、*EGFR* 遺伝子変異の有無により治療方針が異なる指針となっている。

また、確立した分子標的として*ALK* 融合遺伝子がある。非小細胞肺癌の約2%前後の症例に、第2染色体短腕（2p）上に存在する*ALK* 遺伝子の一部が、逆位、転座、融合して生じた*ALK* 融合遺伝子が存在し、その機能はキナーゼ活性を有するがん遺伝子であることが報告された³⁾。そして、この阻害薬、クリゾチニブについて、すでに*EGFR* 遺伝子変異と同様の結果が報告されアレクチニブも有効性が示されつつある。その他、*RET*、*ROS*などの融合遺伝子の存在が報告された⁴⁻⁶⁾。個別化治療は急速に進められることになる。

1 非小細胞癌治療の概説

肺癌は、基本的に病期と患者の状況によって推奨される治療が異なる。病期は、原発巣の進展度、リンパ節転移、遠隔転移などから分類されるが、2010年に改訂された日本肺癌学会「肺癌取扱い規約」は2009年のUICC（国際対がん連合）/IASLC（世界肺癌学会）TNM病期分類改訂版を採用している⁷⁾。

非小細胞癌では、病期ⅠA期から、治療手術可能なⅢA期までの症例は外科治療が主体となる。しかし、組織学的に確定したN2症例について、切除の意義は確立していない。切除不能で根治的放射線照射が可能なⅢ期では化学放射線療法を行う。根治的放射線照射不能Ⅲ期、Ⅳ期の症例には化学療法を行う。

a) Ⅰ期，Ⅱ期，根治手術可能ⅢA期

手術を行うことが勧められている。わが国での術後5年生存率は、臨床病期ⅠA期約70%、ⅠB期約50%、ⅡA期約50%、ⅡB期約40%、ⅢA期約35%である。ただ、c-N2症例では5~15%であり、特に、組織学的に確定した（あるいは、bulky）N2症例における切除の意義は明確ではない。ⅡA期からⅢA期までの手術例については、術後化学療法を行う。海外での研究から、シスプラチン（CDDP）を含む2剤併用療法による術後化学療法が推奨される⁸⁾。わが国の臨床試験では、原発が2cm以下のⅠ期を除いたⅠAおよびⅠB期腺癌症例でUFTによる術後化学療法が良好な報告がなされている⁹⁾。

b) 根治手術不能ⅢA期，ⅢB期

根治的放射線照射可能な症例は、原則的に、シスプラチンを含む化学放射線同時併用療法を行う。ただし、毒性を考慮し、全身状態不良な症例などでは、放射線単独療法などが選択される。

c) 根治的放射線照射不能Ⅲ期，Ⅳ期

化学療法を行う。プラチナ化合物〔シスプラチン，カルボプラチン（CBDCA）など〕と第3世代抗がん剤〔ドセタキセル（DTX），パクリタキセル（PTX），ゲムシタピン（GEM），ビノレルビン（VNR），S-

1, アブラキサン (nab-PTX)] による 2 剤併用が標準治療とされている¹⁰⁻¹²⁾。海外では、シスプラチンとペメトレキセド (PEM) の併用療法の有効性も示されている¹³⁾。しかし、PS 3-4 症例、肝臓、腎臓、骨髄などの臓器機能が保たれていない症例、脳転移、疼痛の強い骨転移のある症例などでは、局所病変制御や対症療法のみとなることも多い。

最近のガイドラインの変更点として、ゲフィチニブやエルロチニブなどの EGFR-TKI, ALK 阻害薬, ペメトレキセド, S-1, アブラキサン, ベバシツマブ (Beva) などの位置づけがあげられる。

前述のように、癌細胞の *EGFR* 遺伝子に変異を認める症例で、ゲフィチニブのファーストライン投与がプラチナ化合物を含む 2 剤併用薬よりも progression free survival (PFS) や QOL の成績を高める可能性を示唆する報告がなされた。大きな流れなので具体的に概説する。まず、アジア各国の腺癌かつ喫煙歴のない、または軽喫煙者患者を対象とした進行非小細胞肺癌の初回治療としてゲフィチニブと標準的化学療法であるカルボプラチン+パクリタキセルを比較する大規模試験 (IPASS: IRESSA Pan Asia Study) が実施され、ゲフィチニブがより有効であったと報告されている¹⁴⁾。その後、高感度法開発により (図 1)、内科症例での *EGFR* 変異が可能になり、*EGFR* 変異陽性例に対するゲフィチニブの有効性を検証する前向き試験としてゲフィチニブと標準的プラチナ併用化学療法とを比較する第Ⅲ相試験 (NEJ002¹⁵⁾, WJTOG3405¹⁶⁾) が実施され結果が報告された。NEJ002 試験では、ゲフィチニブ群が、プライマリーエンドポイントである PFS (中央値) においてカルボプラチン+パクリタキセル群に対し 10.4 カ月 vs 5.5 カ月で明らかに延長していた。診療ガイドラインでは、*EGFR* 遺伝子変異の有無により、治療法が異なる指針となっている。このような症例では、現在、EGFR-TKI が最も強力な治療であり、このような症例では、PS 3-4 症例でもゲフィチニブの適応を検討するべきである¹⁷⁾。ただし、比較的特異的な副作用として、間質性肺炎が認められ、PS 不良例は、そのリスクファクターでもあるので¹⁸⁾、リスクベネフィットバランスを考慮するとともに、十分なインフォームドコンセントを得

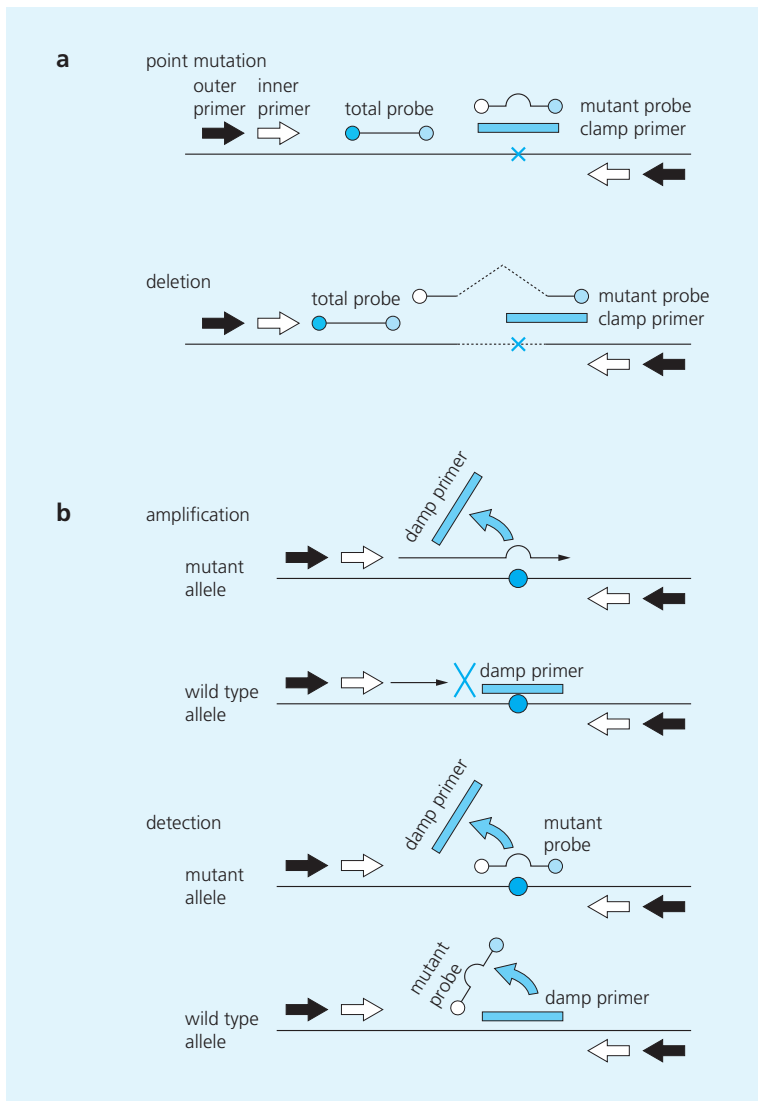


図 1 PNA-LNA PCR clamp 法

(Maemondo M, et al. N Engl J Med. 2010; 362(25): 2380-8¹⁵⁾より)

ることが重要である。ALK 融合遺伝子でも同様の位置づけとなっている^{19,20)}分子標的薬の個々の薬剤について推奨グレードは異なっていることに留意するべきである。たとえば、75歳以上ではゲフィチニブとエルロチニブが推奨されPS 3, 4. についてはゲフィチニブが推奨されている。ALK 阻害薬についてはクリゾチニブのエビデンスが先行している。

ペメトレキセドについては、シスプラチン+ペメトレキセド vs シスプラチン+ゲムシタピンの phase III 試験では非扁平上皮癌で有意にシスプラチン+ペメトレキセド群の生存期間延長 (11.8 vs 10.4, HR0.81, p=0.0011) を認めたが、逆に扁平上皮癌では劣っていた¹³⁾。また、この薬剤の特徴は、「長期間投与が可能」というより、「薬理的に長期間投与が推奨されるべき」細胞周期特異的な代謝拮抗薬であり、この切り口でのエビデンスが得られつつある²¹⁾。同様の分類がされる S-1 についても、わが国でのエビデンスが蓄積されてきており、どのように用いていくべきか、わが国での一層の研究が望まれている。

ベバシツマブは、抗 VEGF モノクローナル抗体であり、未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対して 2009 年 11 月に承認された。先の臨床試験から²²⁾、IV 期肺癌診療ガイドラインでは、PS 良好の非扁平上皮肺癌の初期治療においてプラチナ併用化学療法との併用が推奨されている。その作用機序としては、腫瘍組織内での血管新生を制御し未熟な腫瘍血管を退縮させる直接的な効果のほか、脈管構造の正常化、血管透過性の低下、間質圧の低下などにより併用する抗がん剤の細胞内への移行を促進するといわれている (図 2)²³⁾。先の第 II 相試験では grade 3 以上の肺出血が 9.1% に認められ、空洞を有する症例や、大血管への浸潤や隣接を認めるものなどが高リスク群と考えられており、本剤の投与に際しては適応を十分に検討する必要がある。

d) セカンドライン化学療法

セカンドライン以降の化学療法は、有効な薬剤が開発されてくるなか重要性を増してきているものの、複雑な状況で、かつ、エビデンスは限られたものである。少し、詳細に項目立てし概説したい。