

がんフォーラム 2011

肺癌 内科的治療

呼吸器内科

巻幡 清

2011年7月14日

【尾道市立市民病院オープンカンファレンス 2011年7月】

肺癌の内科的治療について

肺癌の内科的治療としては、薬の治療：化学療法（抗がん剤治療）や緩和ケア治療があります。

肺癌の内科的治療（化学療法） 対象について

肺癌の場合 組織分類として非小細胞癌と小細胞癌の二つに分けて治療選択されます。

非小細胞癌の場合、早期というのは原発巣にとどまっている場合で、この段階であれば手術で治癒が可能です。対側リンパ節転移から遠隔転移をきたした進行期が化学療法の対象となります。

以前から化学療法により、症状緩和が可能でありましたが、最近では延命効果も示されるように治療法も進歩してきました。

小細胞癌の場合は、診断時にすでに全身にひろがっていることが多く、胸郭内に限局型した場合も含め化学療法の対象となります。治療により延命が可能です。

肺癌 病期と治療法

病期

治療

非小細胞肺癌 85%

早期発見→手術で治療

進行期:
化学療法で症状緩和→延命も期待

小細胞肺癌 15%

診断時転移していることが多い
化学療法 放射線治療 延命できる。

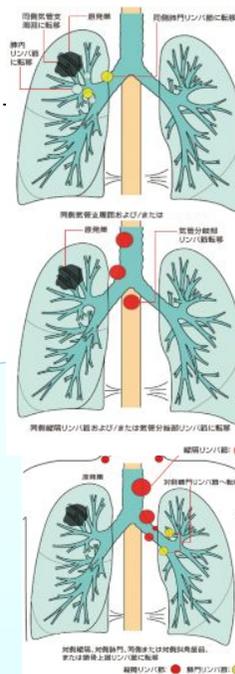
I・II期 (N1)

III期 (N2)

(N3)

IV期

限局型 (鎖骨上リンパ節含む一側胸郭内)



手術(+術後化学療法)

放射線化学療法→手術

放射線化学療法

化学療法

放射線化学療法

化学療法

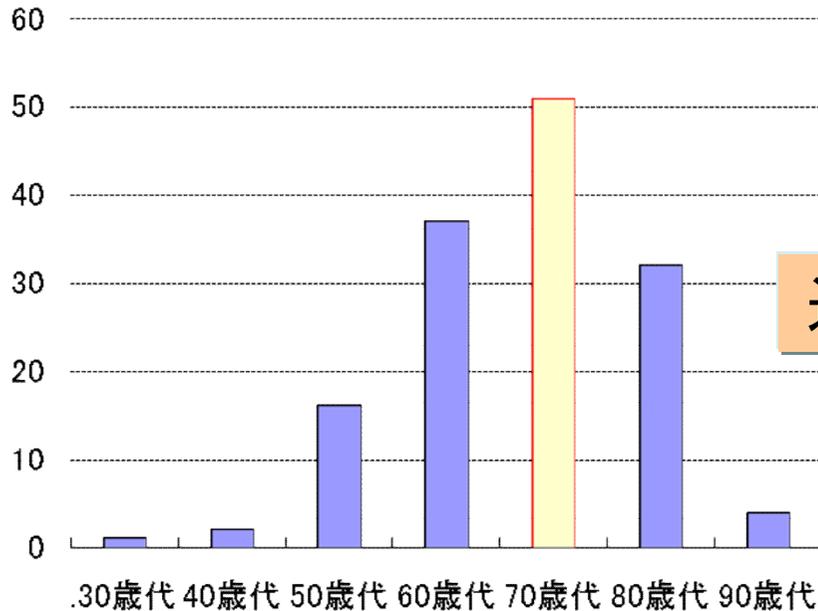
2007年4月1日から2009年12月31日までに当院呼吸器内科での肺癌例についてまとめてみました。
 142例 非小細胞癌128例 小細胞癌14例 平均年齢72.1歳
 進行性肺癌は全体の約7割を占めていました。

肺癌142例

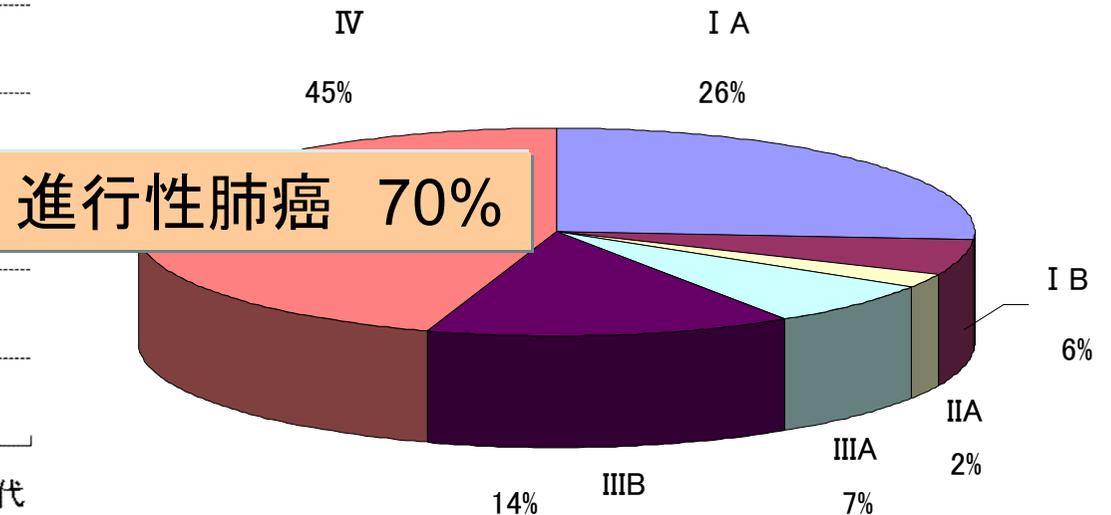
【性別】 男性95例 女性47例
 【組織型】 非小細胞肺癌128例 小細胞肺癌14例

【年齢分布】

平均年齢 72.1歳(37歳~95歳)



【臨床病期】



進行性肺癌 化学療法の効果 目標と適応

進行肺癌で化学療法の適応となる症例

進行期すべての人に抗癌剤治療が実施されるというわけではありません。治療に適した患者さんについて以下のような様々な状態チェックを行います。

- 全身状態のよい。PS0-1、2
歩行や身の廻りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。
軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
- 心肺腎機能の安定している。
- 化学療法について、副作用、効果 限界について理解できる。

適応の進行性肺癌例において化学療法をしたほうが患者さんにとってよいのかどうか調査した論文があります。結果は、症状コントロールのみの例と比較すると化学療法例のほうが約1.5ヶ月の延命、QOLの向上が認められたことから、進行癌でも条件のそろった適応のある患者さんには積極的に化学療法をお勧めすることになりました。

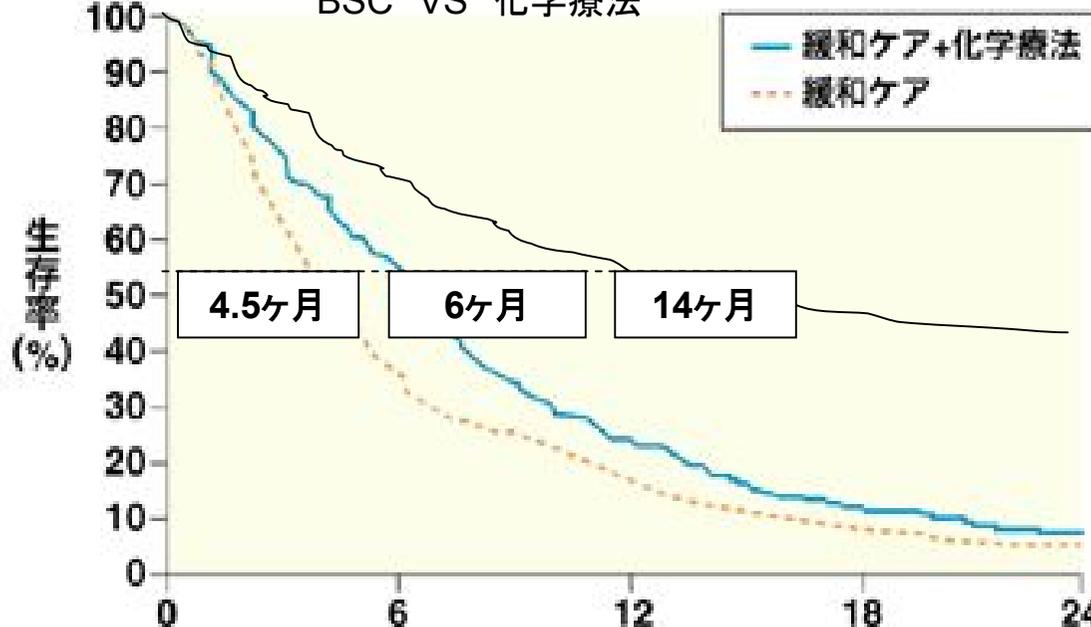
治療目標は、癌を小さくすること、あるいはは大きくならない状態にして全身状態に影響が及ばないような状態をできるだけ長く維持し、安定した日常生活を送ることが目標です。

このように化学療法の治療効果が上がっていく中で、近年では治療の場が、入院でなく、外来化学療法にシフトしてきました。

尾道市民病院では集学的治療センターが開設され、外来化学療法が充実してきました。

選ばれた症例に対して適切に治療がされると

BSC VS 化学療法



シスプラチンを含む化学療法は症状緩和を目的とした治療法(BSC)と比較して、1年生存率がBSCの10パーセントから約2倍改善され、生存期間中央値では約1.5カ月の延長が示された。

腫瘍が大きくならないようにすること 安定(stable disease; SD)

在宅で安定した生活を送る期間を作ること



外来化学療法

尾道市立市民病院 集学的治療センター

【尾道市立市民病院オープンカンファレンス 2011年7月】

非小細胞肺癌の化学療法の実際

肺癌のなかで約9割を占める非小細胞肺癌の化学療法について示します。

効果が認められている薬剤

様々な薬剤がありますが、鍵になる薬剤は白金製剤です。

最近では、分子標的治療薬ゲフィチニブ、エルロチニブ、ベバシズマブといった薬剤が用いられることもあります。

【白金製剤】

キードラッグ

CDDP (シスプラチン)、CBDCA (カルボプラチン)

DNA合成を阻害鎖間架橋を形成

【代謝拮抗剤】

GEM (ジェムザール) PEM (アリムタ) UFT TS-1

S期分裂増殖さかんな細胞内に正常代謝物と類似した形で入り込み細胞死へ。

【トポイソメラーゼ阻害薬】

CPT-11 (トポテシン) etoposide(ベプシド) Amurubicin (カルセド)

S期DNAの複製、転写、組み替えに必要なトポイソメラーゼ酵素阻害

【微小管阻害剤】

TXL・PXL (タキソール) TXT,DOC (タキソテール) タキサン系

VNR (ナベルビン) ビンカルカロイド

M期細胞分裂に必要な紡錘体形成に不可欠な微小管のもとであるチューブリンを障害

【分指標的治療薬】

イレッサ (gefitinib)、タルセバ (Erlotinib)、アバスチン (bevacizumab)

EGFR-TKIs

VEGFモノクローナル抗体

がん細胞内の分子を特異的標的とする。

化学療法 初回治療からその後の治療スケジュール

初回治療とその後の治療スケジュール

白金製剤に第3世代から4世代の抗癌剤の2剤併用が標準です。

高齢者 全身状態がいまひとつの場合にはプラチナ製剤をのぞいた単剤治療になる場合もあります。

スケジュールは、1コースが3-4週間の間に決められた日に投与され、効果があれば4コース。最大で6コースまで継続します。

効果がなくなれば2次—3次治療へ治療内容変更します。

最近では、初回治療が終了後、増悪前に2次治療へという維持療法を実施することもあります。

初回治療

キードラッグの白金製剤

CDDP(シスプラチン)、CBDCA(カルボプラチン)

+第3-4世代抗癌剤の2剤併用療法が標準

(高齢、PS2 第3-4世代抗癌剤単剤かあるいはプラチナ製剤以外の薬剤のうち2つを併用)

	day1	day8	day15	day22	day29
CDDP	↓				↓
CPT	↓	↓	↓	休薬	↓

1コース

治療周期 3-4週毎

効果があれば、4-6コース継続。(6コース以上は継続しない。)

効果なくなれば2次→3次治療へ。(病状進行前に2次治療へ:維持療法)

従来の進行性非小細胞肺癌の治療方針

非小細胞肺癌 化学療法の変遷と分子標的治療薬

使用薬剤の選択

従来の非進行性小細胞癌の治療方針は、組織型には関係なく、非小細胞癌であればひとくくりで使用薬剤、組み合わせは同じでありました。

腺癌	50%	従来 使用薬剤・組み合わせも同じ
大細胞癌	数%	
扁平上皮癌	35%	

海外、日本での報告でも
白金製剤含む2剤併用療法は、どの組み合わせでも効果に差はなく、奏効率30-40% 生存期間中央値は10—12ヶ月でした。

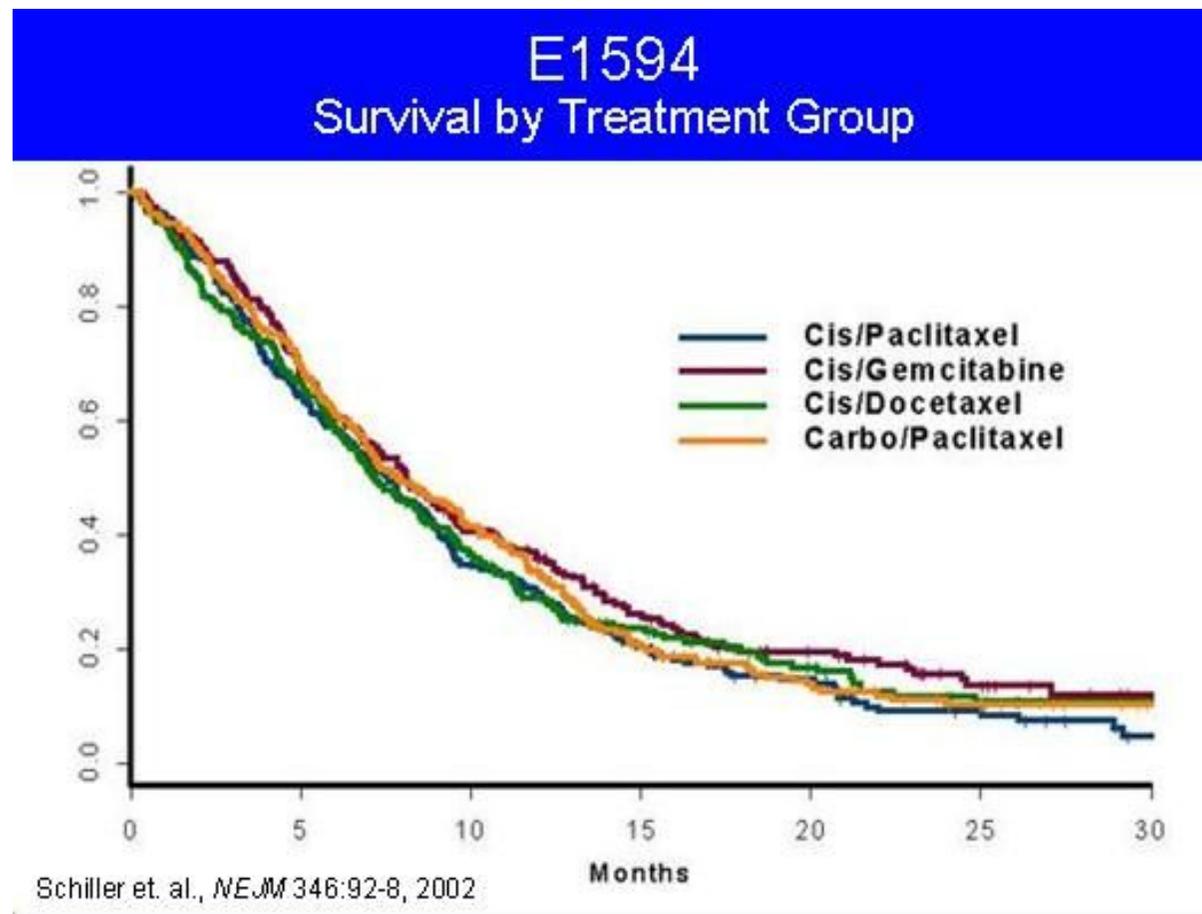
初回治療(4-6コース)
CDDP (CBDCA) + 第3世代
どれをしても効果に差はなし。

2次治療
TXT (タキソテール)

3次治療
推奨される薬剤なし。

奏効率30-40%

生存期間中央値10-12ヶ月



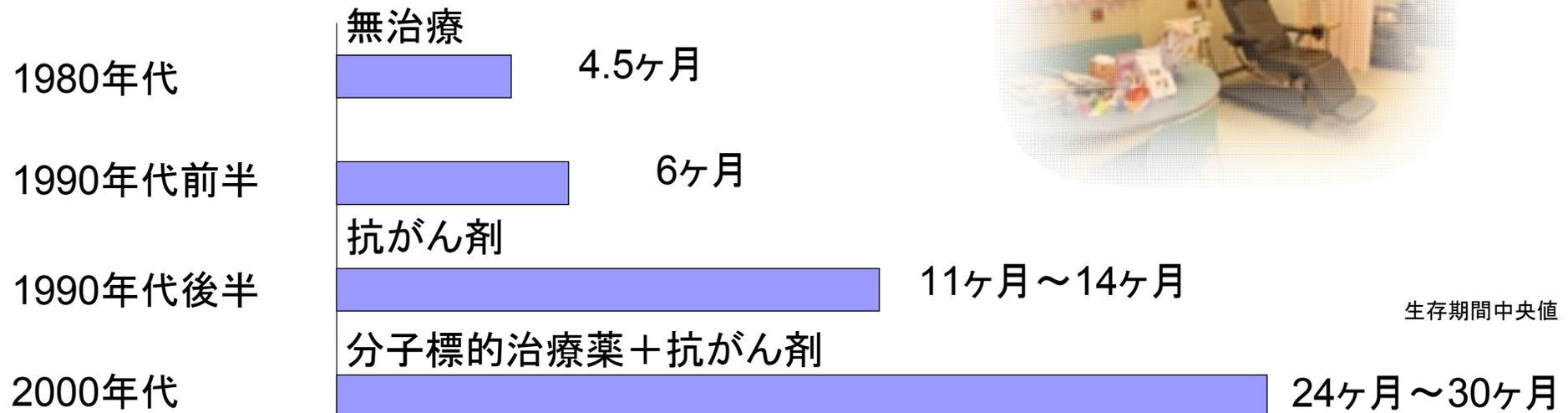
非小細胞肺癌 化学療法の進歩

しかし近年非小細胞肺癌の化学療法の進歩は目覚しく

90年代から治療成績は向上し、2000年に入り、がん細胞遺伝子を調べ、遺伝子異常によっては、分子標的治療薬と従来の抗がん剤治療を使用していくことで長期にわたってがんを抑えることができるようになりました。

特にEGFR遺伝子変異のあるタイプの肺がんでは、

分子標的治療薬 ゲフィチニブの効果がかなりあり、生存期間24—30ヶ月と今までの2倍の生存期間延長効果を認めるようになりました。



EGFR遺伝子変異のある非小細胞肺癌

今までの2倍以上の生存期間！！

新たな薬剤の登場

【非扁平上皮癌(特に腺癌)】

さらに非扁平上皮癌 特に腺癌の治療薬において
ベバシズマブ(腫瘍血管新生阻害薬)や新規抗癌剤ペメトレキセドなどの薬剤の使用により治療成績が向上しています。

分子標的治療薬

- ① **EGFR-TKI**: (上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬; イレッサ、タルセバ)
EGFR遺伝子変異陽性肺癌で生存期間延長。 2002年7月5日



- ② **bevacizumab (VEGF血管新生因子阻害: ベバシズマブ)**
化学療法に上乗せ効果あり。
(扁平上皮癌、喀血例は除外 高血圧、血栓症の合併に留意) 2009年11月9日

抗癌剤

- ③ **葉酸代謝拮抗剤Pemetrexed (アリムタ)**
非扁平上皮癌の生存改善。 2009年5月20日

【尾道市立市民病院オープンカンファレンス 2011年7月】

分子標的治療薬 その1

EGFR-TKI: 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬(イレッサ、タルセバ)

最近の化学療法の中で、最も変化があったのは、イレッサ、タルセバという分子標的治療薬は、肺癌化学療法の中で、最も大きな変化をもたらした治療薬のひとつです。

癌の増殖因子がEGFR受容体にくっつき、癌の増殖がすすむながれをピンポイントでブロックする作用があり、奏効率は80%とかなり高く、その効果は平均でも10ヶ月と効果が長く、下氣的に効果がでるケースもあります。

この薬剤は、EGFR遺伝子変異のある癌において効果が出ることが判っており治療する前に癌細胞の遺伝子変異を調べることで、効果が予測が可能という従来の抗癌剤治療上のはなかった特徴があります。

副作用の面では、致死の間質性肺炎や皮疹に気を付ける必要があります。

【遺伝子変異と効果】

奏効率80%、

PFS(無増悪生存期間)10カ月

劇的な効果がみられることがあり、PS不良例においても推奨。

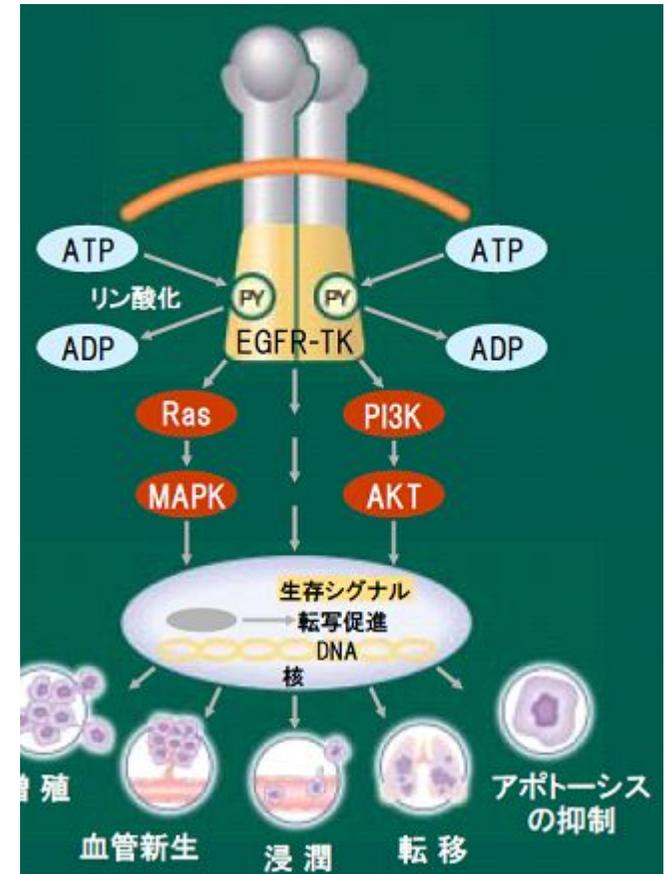
EGFR遺伝子変異があれば、EGFR-TKIの効果が期待できる。

日本人では、EGFR遺伝子変異陽性 腺癌の約40%

【副作用】

間質性肺炎 発生率5-6%、うち1/3は致死性肺障害

皮疹、下痢など



分子標的治療薬 その2

肺癌領域で使用可能な分子標的治療薬にもうひとつ ベバシズマブという薬剤があります。大腸癌等で効果があり、肺癌でも使用されるようになってきましたが、作用機序は、腫瘍血管新生に関与する血管内皮増殖因子をターゲットにした抗体で、新生血管の増殖をブロックし、腫瘍を兵糧攻めにするといった作用があります。

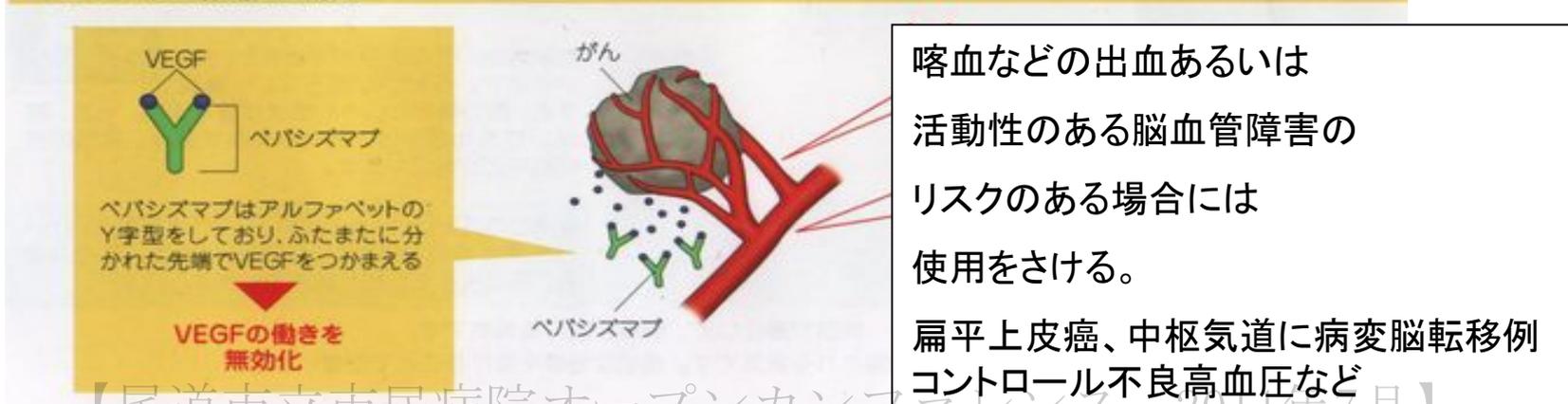
血管の増殖が癌以外でも影響することがあり、もともと喀血がある場合や脳心臓血管障害がある場合には出血、血栓症の危険性もあるので、肺癌の組織型や患者さんの状態によっては使用できないケースもあります。

ベバシズマブ：アバスチン： VEGF（血管内皮増殖因子）を標的とした拮抗モノクローナル抗体

通常のVEGFの働きとがん細胞の増殖・転移

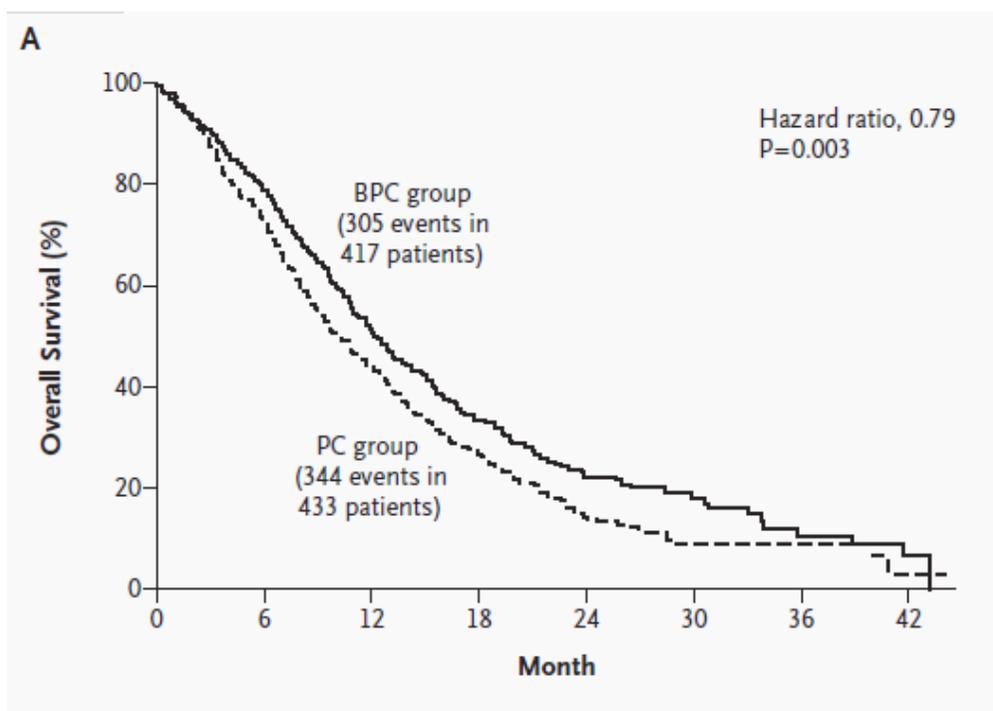


ベバシズマブが作用した場合



CBDCA+TXL VS CBDCA+TXL+ベバシズマブ

海外の報告では、従来の化学療法と化学療法にベバシズマブを上乗せした群の臨床試験がありますが、それでは、ベバシズマブを上乗せすることで、生存期間延長効果がみられたという結果がでました。奏効率も高く、また治療早期から効果が現れるケースもあります。



N Engl J Med 2006;355:2542-50.

生存期間中央値は
CBDCA+TXL+Bev12.3
ヶ月(434例)

CBDCA+TXL10.3ヶ月
(444例)

治療関連死15例 うち5
例肺出血。

ベバシズマブを併用することで、高い奏効率（約30%→70%）

②ベバシズマブ: リスク因子のない非扁平上皮癌でプラチナ製剤併用化学療法に追加することを検討

【尾道市立市民病院オープンカンファレンス 2011年7月】

非扁平上皮癌と扁平上皮癌

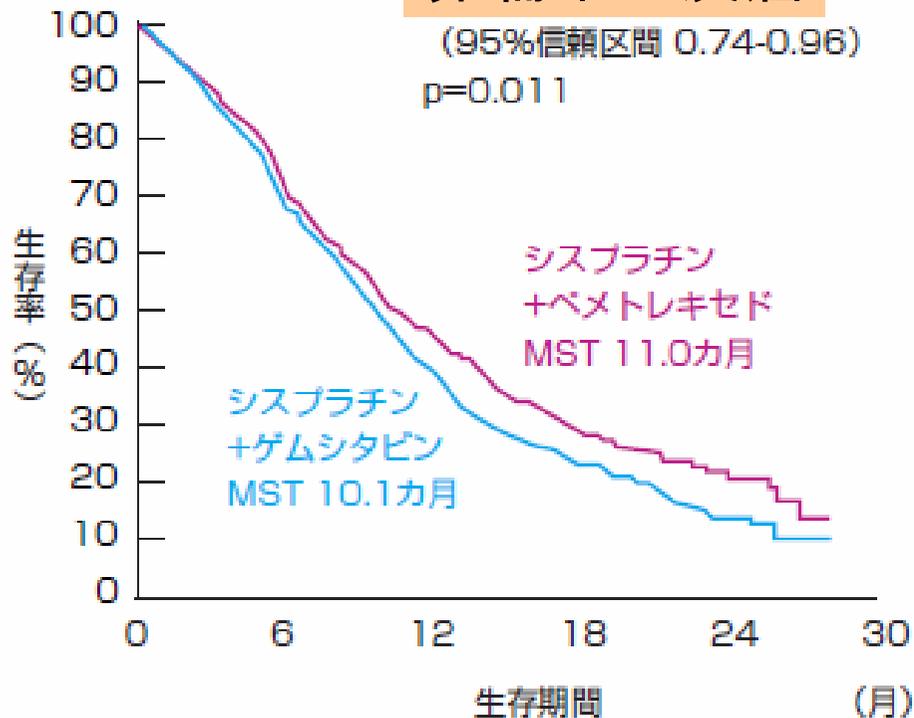
抗癌剤 ペムトレキセドについて

報告では、この薬剤がでてきて、非小細胞肺癌のなかで、非扁平上皮癌と扁平上皮癌という組織型で分けて治療効果をみた場合、非扁平上皮癌では、ペムトレキセドを使用したほうが、従来の化学療法より、効果があったということで、組織型によって治療効果に差がみられました。

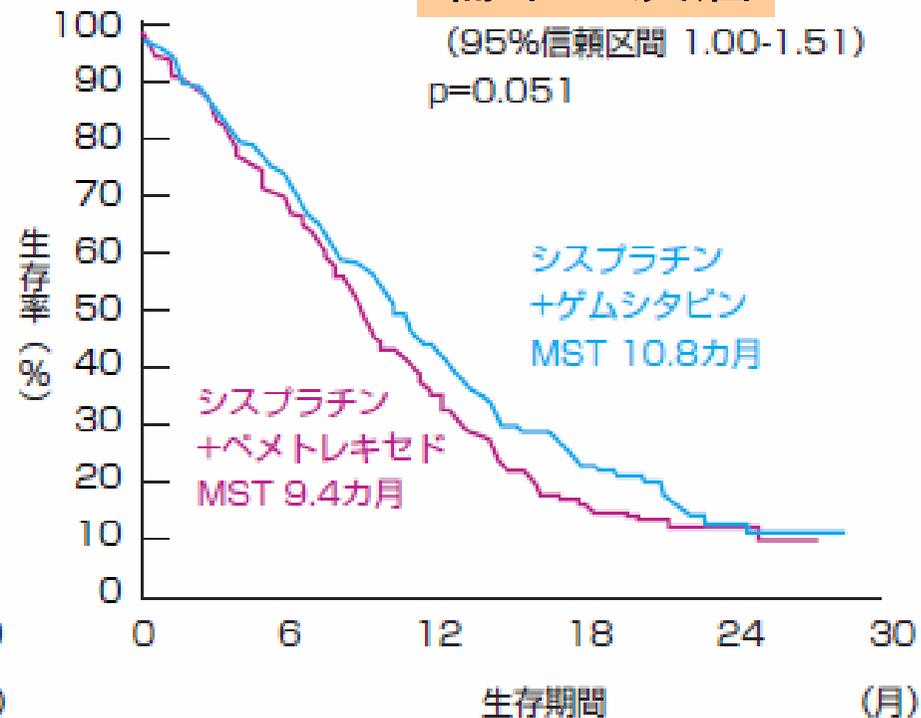
この結果を踏まえ、非小細胞肺癌の中では非扁平上皮癌に対してはペムトレキセドを使用することが推奨されることとなりました。

CDDP+GEM、CDDP+PEM(ペムトレキセド)の比較

非扁平上皮癌



扁平上皮癌



Ciuleanu et al. ASCO 2008, Peterson et al. WCLC 2007

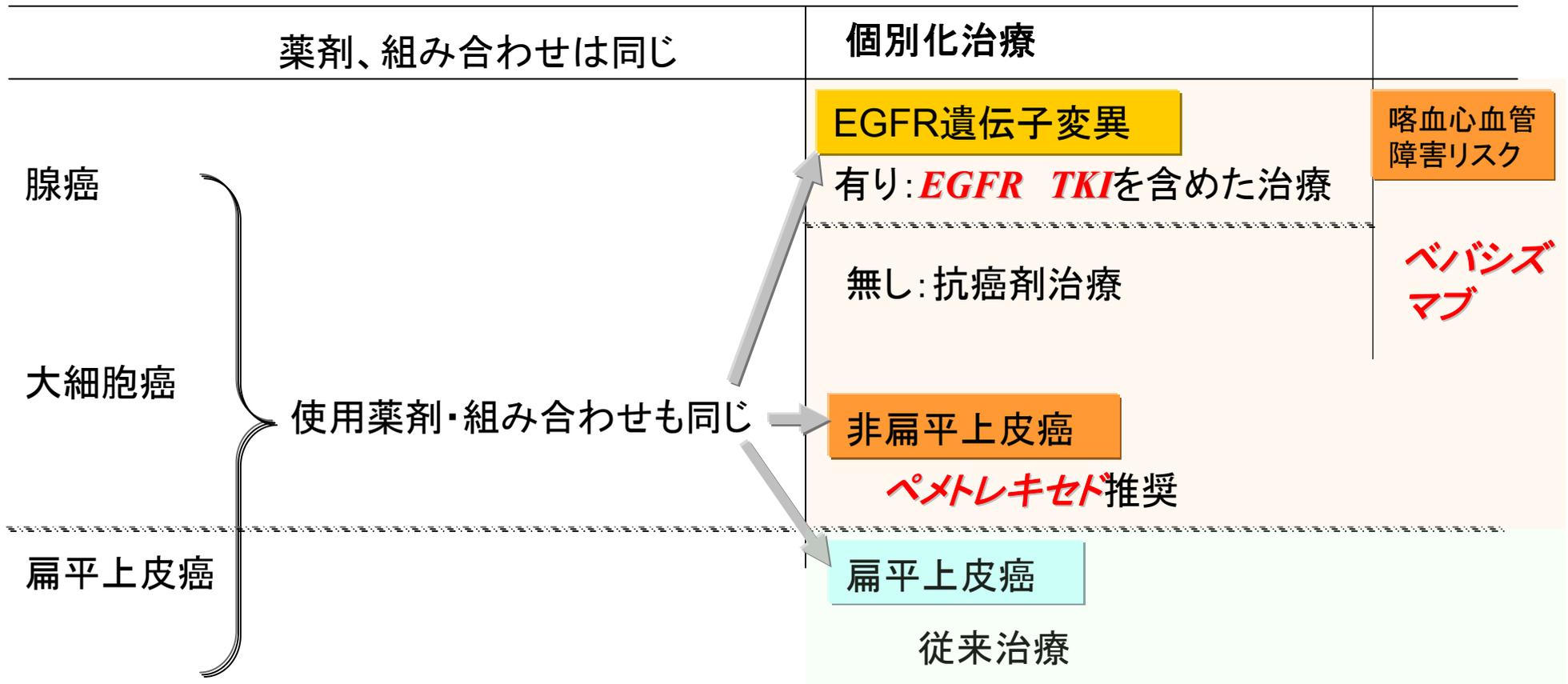
④ペムトレキセドは非扁平上皮癌に対して使用することが推奨

【尾道市立市民病院オプティマカンファレンス 2011年7月】

進行性非小細胞肺癌の分類と治療方針

以上、最近の治療ガイドラインでは、

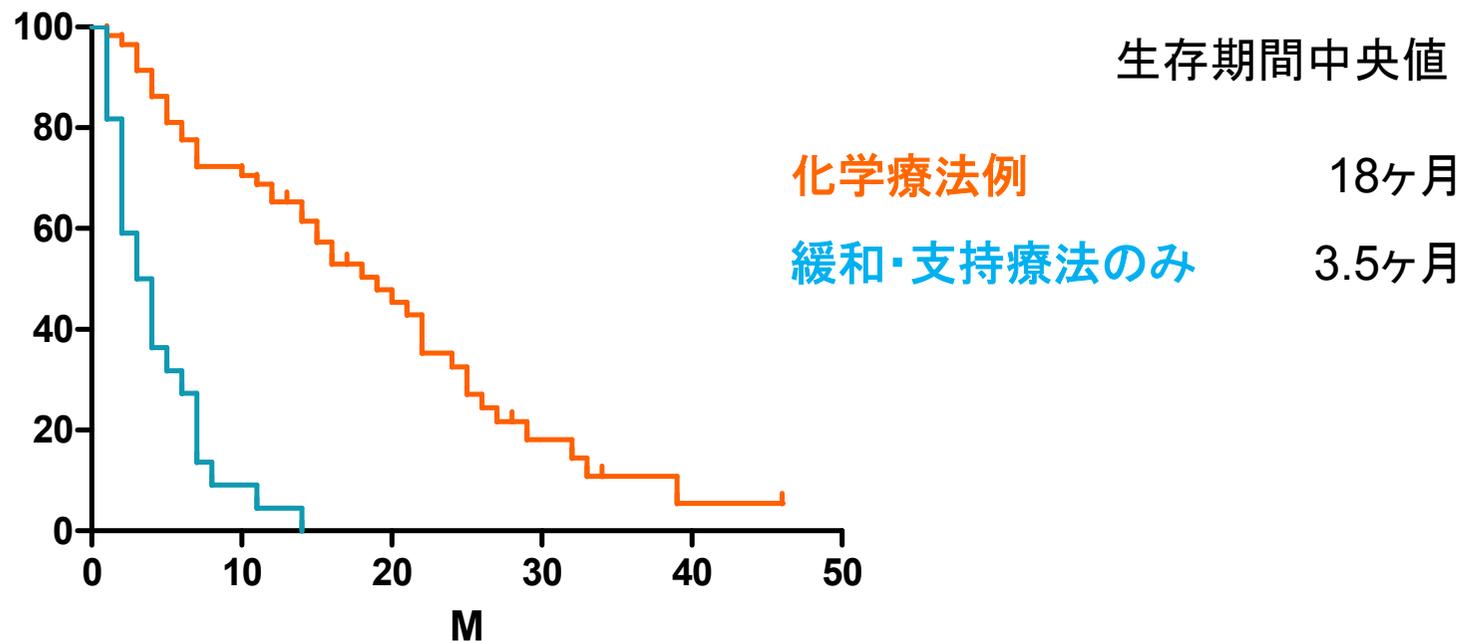
従来の非小細胞肺癌の治療法は使用薬剤組み合わせは一括りの治療方針であったものが、個々の患者さんの状態によって、特にEGFR遺伝子変異別あるいは組織型別(非扁平上皮癌か扁平上皮癌)などまた効果と血管障害リスクの面から治療内容を選択する個別化治療へ変化しています。



化学療法の効果予測、リスク回避を考慮した症例群を選択が重要。

IV期 非小細胞肺癌 治療成績

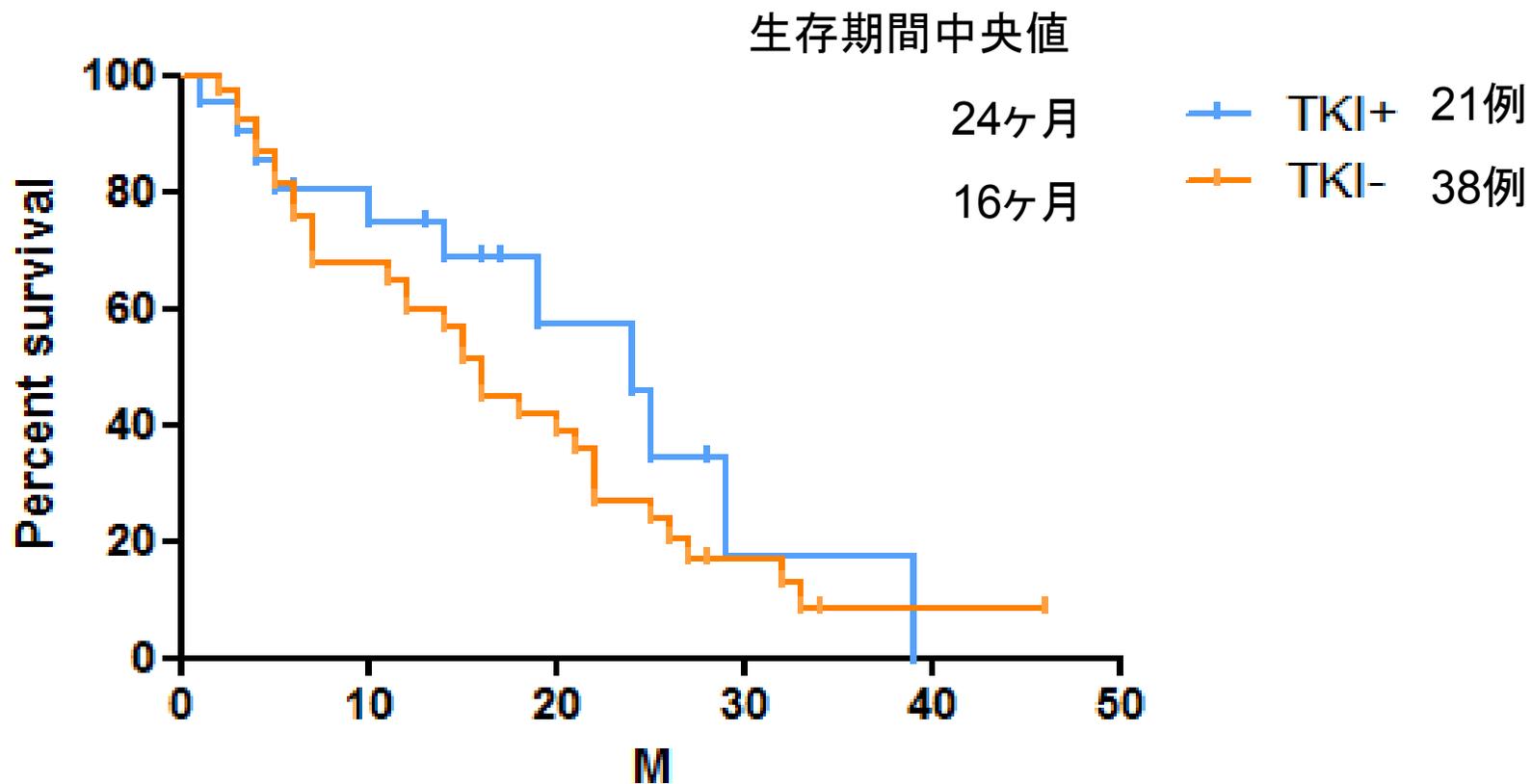
群	例	男性	女性	平均年齢
全症例	85例	54例	31例	72.4歳 (37歳~95歳)
化学療法	59例			70歳 (37歳~87歳)
緩和・支持療法のみ	26例			78歳 (58~95歳)



平成19年4月1日から平成22年12月31日 尾道市立市民病院 呼吸器内科

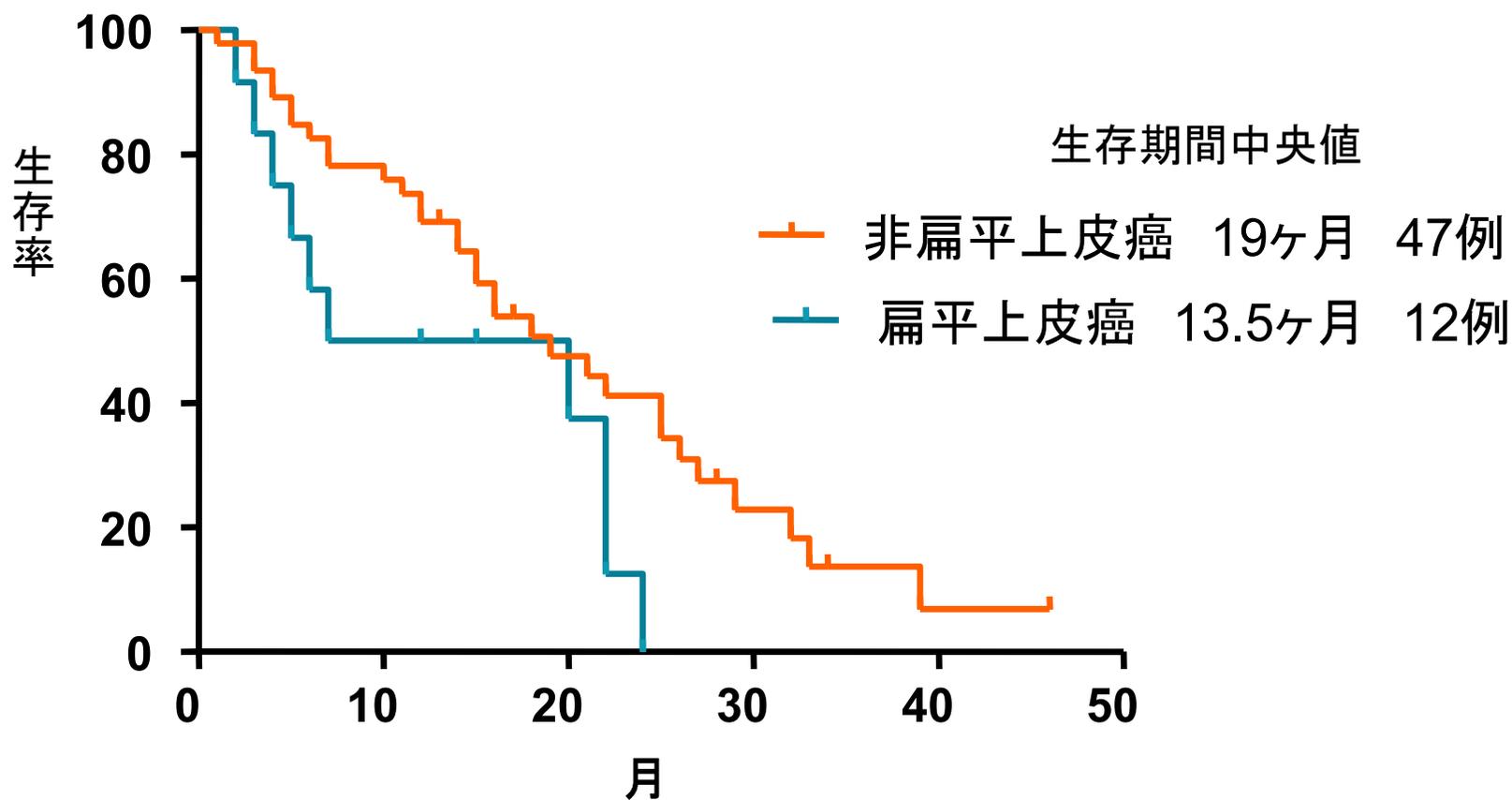
【尾道市立市民病院オープンカンファレンス 2011年7月】

IV期 非小細胞肺癌 化学療法 治療成績
EGFR-TKI(イレッサ・タルセバ)の使用有無別



平成19年4月1日から平成22年12月31日 尾道市立市民病院 呼吸器内科

IV期 非小細胞肺癌 化学療法 治療成績
組織型別(非扁平上皮癌 扁平上皮癌)



平成19年4月1日から平成22年12月31日 尾道市立市民病院 呼吸器内科

【尾道市立市民病院オープンカンファレンス 2011年7月】