

特集：ここまできた低侵襲性がん治療の進歩 Part2

進行非小細胞肺癌に対する低侵襲性化学療法 of 進歩

Progress in Minimally Invasive Chemotherapy for
Advanced Non-small Cell Lung Cancer田中 洋史 闫 晓枫 才田 優 小山 建一
樋浦 徹 阿部 徹哉 横山 晶Hiroshi TANAKA, Xiao Feng YAN, Yu SAIDA, Kenichi KOYAMA
Toru HIURA, Tetsuya ABE and Akira YOKOYAMA

要 旨

進行非小細胞肺癌の治療において化学療法の果たす役割は大きい。近年の高齢者肺癌患者の増加を背景として、治療効果を維持しつつ患者負担・侵襲性を軽減した治療；低侵襲性治療の開発は引き続き重要な課題である。高齢者進行非小細胞肺癌に対するプラチナ併用化学療法の薬剤の分割投与法の検討が本邦や欧州で進められ、新たな知見が集積されている。

一方で、近年の新規薬剤、特に分子標的治療薬の導入と、組織型や遺伝子変異型に基づいた薬剤選択によって、治療の個別化が進んでいる。分子標的治療薬の多くは従来の殺細胞性抗癌薬と有害事象の内容が異なり、症例選択によって有害事象を許容範囲に制御しながら、高い治療効果を長期にわたって達成することが可能となった。また、初回治療で病状増悪が認められなかった場合に治療を継続する維持化学療法についても検証が進められ、実臨床に導入されている。

今後、治療の個別化をさらに進化させ、個々の患者に対して真の低侵襲性治療が開発されることが期待される。

はじめに

肺癌による死亡者数は年間7万人を超え、本邦の全癌死亡原因の第一位を占め現在も増加傾向にある¹⁾。早期診断・治療が重要であるが、年間の罹患数と死亡数が近似しており、現状では、診断時に半数以上が手術適応のない進行肺癌である。肺癌は小細胞肺癌と非小細胞肺癌に分類され、後者が全体の約80-85%を占める。進行非小細胞肺癌の治療において化学療法の果たす役割は大きく、プラチナ併用化学療法を基本に多くの新規薬剤が開発導入され、治療成績は確実に向上している。

新しい化学療法は、より高い治療効果と安全性をもつ薬剤の導入と、その使用法の最適化によって開発されるものであり、主に全身状態の良好な非高齢者を

対象とした治験や臨床試験で検証されてきた。複数の治療法の比較検討において、同程度の有害事象であれば治療効果の高い治療法が、同程度の治療効果であれば有害事象の軽微な治療法が選択されてきた。

高齢者は合併症や主要臓器機能の低下などにより化学療法に対する忍容性が一般的に低下しており、非高齢者で検証された治療法をそのまま適用することは難しい。近年の高齢者肺癌患者の増加を背景として高齢者を対象とした臨床試験の重要性が再認識され、高齢者の特性に応じた化学療法の開発が進められている。

一方、2000年代に入り、新規薬剤、特に分子標的治療薬の導入が進み、患者年齢や全身状態(PS)のみならず、肺癌の組織型や遺伝子変異型、分子生物学的特徴に基づいた治療戦略の個別化が進んでいる。

新潟県立がんセンター新潟病院 内科

Key words : 進行非小細胞肺癌(advanced non-small cell lung cancer), 化学療法(chemotherapy), 高齢患者(elderly patient), 低侵襲性治療(minimally invasive therapy), 分子標的治療(targeted therapy), 維持化学療法(maintenance chemotherapy)

その流れは、有害事象を制御しつつ、治療効果を維持しようとする維持化学療法の開発につながっている。

本稿では、高齢者進行非小細胞肺癌を対象とした臨床試験について当院を事務局として実施された臨床試験を含めて紹介し、さらに新規薬剤を用いた主要な臨床試験について述べ、今後の進行非小細胞肺癌に対する低侵襲性治療のあり方を考えたい。

1 高齢者進行期非小細胞肺癌に対する治療

1-1 単剤化学療法

人口の高齢化に伴い、高齢者肺癌患者は急激に増加している。70歳以上の肺癌患者は1980年代には全体の半分程度であったが、2005年には70%を超え²⁾、現在も高齢化が進行している。

一般的に高齢者は、非高齢者に比し合併症を多く有し、検査数値だけでは予測できない臓器機能の低下が認められることが多く、さらに個人差も大きい。そのため、臨床試験の対象集団になりにくい側面があった。1995年に、シスプラチン併用化学療法が緩和治療に比し、進行非小細胞肺癌患者の全生存期間 (Overall survival: OS) を有意に延長し、QOLを改善することがメタ解析により示された³⁾ が、このような高齢者の特性により、シスプラチン併用化学療法を非高齢者と同様に高齢者に適用することは困難と考えられてきた。1990年代に入って、いわゆる第3世代の抗癌剤；ビノレルビン (VNR)、ゲムシタビン (GEM)、パクリタキセル (PTX)、ドセタキセル (DTX)、イリノテカン (CPT-11) などが相次いで開発され、これらの薬剤による単剤化学療法が従来のシスプラチン併用化学療法に比し、遜色のない

治療効果を示すことが示されると、高齢者進行非小細胞肺癌を対象とした臨床試験が進められた。

代表的な臨床試験を表1に示す。本邦ではELVIS試験などで高齢者進行非小細胞肺癌に対する標準的な化学療法と位置づけられたVNR単剤療法とDTX単剤療法を比較する第Ⅲ相臨床試験が実施され、全生存期間では有意差を認めなかったものの、奏効率 (Objective response rate: ORR) と無増悪生存期間 (Progression-free survival: PFS) ではDTXが有意に良好であった (WJTOG9904試験)⁵⁾。この結果をもとに、現在、DTX単剤療法は高齢者進行非小細胞肺癌に対する本邦の標準的な単剤化学療法と位置づけられている。

1-2 プラチナ併用化学療法

プラチナ併用2剤による化学療法は現在、非高齢者の進行非小細胞肺癌に対する標準的な化学療法の骨幹である。そのエビデンスを構築した従来の臨床試験の多くは対象年齢に上限が設定されておらず、少数の高齢者サブグループについて検討することで、高齢者における治療効果や安全性が議論されてきた。しかし、そもそも“非高齢者と同じ臨床試験に参加可能であった高齢者”という特殊なサブグループの解析は、臨床背景上のバイアスを含む可能性が高く、その結果を一般臨床に適用することは必ずしも適切でないと考えられる。そのため、高齢者の特性を考慮し、高齢者に対象を絞った臨床試験の必要性が改めて認識されるようになった。治療効果を担保しながら、高齢者で増強する可能性のある有害事象を軽減させるための具体的な方策として、薬剤の分割投与方法の可能性が高齢者進行非小細胞肺癌を対象とした臨床試験で検証された。主な試験を表2に示す。

表1 高齢者進行非小細胞肺癌の単剤療法に関する主な第Ⅲ相臨床試験

試験	治療	症例数	ORR(%)	mPFS(月)	OS(月)
ELVIS ⁴⁾	BSC	78	-	NR	4.9
	VNR(30mg/m ²) day1, 8 q3W	76	19.7	NR	6.5 ^a
WJTOG9904 ⁵⁾	VNR(30mg/m ²) day1, 8 q3W	91	9.9	3.1	9.9
	DTX(60mg/m ²) day1 q3W	89	22.7	5.5 ^b	14.3
MILES ⁶⁾	VNR(30mg/m ²) day1, 8 q3W	233	18	4.2	8.4
	GEM(1200mg/m ²) day1, 8 q3W	233	16	4.0	6.5
SICOG ⁷⁾	VNR(30mg/m ²)+GEM(1200mg/m ²) day1, 8 q3W	232	21	4.4	7.0
	VNR(30mg/m ²) day1, 8 q3W	60	15	NR	4.2
MPCRN ⁸⁾	VNR(30mg/m ²)+GEM(1200mg/m ²) day1, 8 q3W	60	22	NR	6.8 ^c
	DTX(36mg/m ²) day1, 8, 15 q4W	171	17	2.9	5.1
	DTX(36mg/m ²)+GEM(800mg/m ²) day1, 8, 15 q4W	174	25	4.8 ^d	5.5

a: P=0.03, b: P<0.001, c: P<0.01, d: P=0.004

表2 高齢者進行非小細胞肺癌のプラチナ併用療法に関する主な第Ⅲ相臨床試験

試験	治療	症例数	ORR(%)	mPFS(月)	OS(月)
IFCT0501 ⁹⁾	VNR(30mg/m ²) or GEM(1150mg/m ²) day1, 8 q3W	226	10.9	3.0	6.2
	CBDC(AUC=6)day1+PTX(90mg/m ²)day1, 8, 15 q4W	225	29.0	6.1 ^a	10.3 ^a
JCOG0207 ¹⁰⁾	DTX(25mg/m ²) day1, 8, 15 q4W	62	26.2	3.7	10.7
	CDDP(25mg/m ²)+DTX(20mg/m ²) day1, 8, 15 q4W	63	55.0	6.2	17.0 ^b
JCOG0803/	DTX(60mg/m ²) day1 q3W	137	24.6	4.4	14.8
WJOG4307L ¹¹⁾	CDDP(25mg/m ²)+DTX(20mg/m ²) day1, 8, 15 q4W	139	34.4	4.7	13.3

a: P<0.0001, b: P=0.00515

フランスでは70歳以上、PS=0,1の進行非小細胞肺癌を対象として標準的治療法であるVNRまたはGEMの単剤療法と、CBDCA+PTX分割投与方法による治療を比較する第Ⅲ相臨床試験が実施された。その結果、PFS, OSともにCBDCA+PTX分割投与群で良好であった⁹⁾。しかし、CBDCA+PTX群では血液毒性や消化器毒性が高度に認められ、治療関連死も単剤治療群1.83%に比し、CBDCA+PTX群で6.62%と高度であった。さらに、CBDCA+PTX群のOSはWJTOG9904試験のDTX単剤群に比し4ヶ月も短いことが問題視されている。

本邦では、70歳以上、PS=0,1の進行非小細胞肺癌を対象として、DTX単剤療法（週1回分割投与方法）とCDDP+DTX併用療法（週1回分割投与方法）の比較試験が当院を事務局として実施された（JCOG0207試験）。その中間解析において、70-74歳ではCDDP+DTX併用療法のほうが有効である可能性が高いことが示され、試験は早期中止された¹⁰⁾。この試験では、CDDPの上乗せ効果を明確にするために、DTX単剤療法群も週1回の分割投与方法が採択された。しかし、DTX単剤療法については、WJTOG9904試験で示された3週毎一括投与方法が良好な治療成績を示していたことから、DTX週1回分割投与方法の効果が十分でなかった可能性が考えられた。そこで、DTX単剤療法（3週毎一括投与方法）とCDDP+DTX併用療法（週1回分

割投与方法）を比較するJCOGとWJOGの共同第3相臨床試験（JCOG0803/WJOG4307L）が当院を試験事務局として実施された（図1）。その中間解析では、CDDP+DTX併用療法の効果がDTX単剤療法の効果を下回る可能性が極めて高いことが示され、試験は早期中止された¹¹⁾。ORRについてはCDDP+DTX群34.4%、DTX群24.6%と併用群で良好であったが、OSはCDDP+DTX群13.3ヶ月、DTX群14.8ヶ月であり、ORRがOSに反映されていない結果であった。また、同時に検証された治療中のQOLについてはDTX群のほうが良好な結果であった。以上より、高齢者進行非小細胞肺癌に対するプラチナ併用化学療法の意義は現時点で不明であり、現在も検証が進められている。JCOGでは後述するペメトレキセド（PEM）の非扁平上皮非小細胞肺癌に対する高い治療効果を考慮し、75歳以上の高齢者進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象としてDTXとCBDCA+PEMを比較する第Ⅲ相臨床試験が進められている（図2）。現在当院では70-74歳の進行非小細胞肺癌に対しては、臨床試験や治験、プラチナ併用化学療法の適応を検討し、合併症や臓器機能などから難しいと判断された場合はDTXをはじめとする単剤化学療法を実施している。75歳以上の患者に対しては、臨床試験への参加を検討し、不適格の場合にはDTXをはじめとする単剤化学療法を実施している。

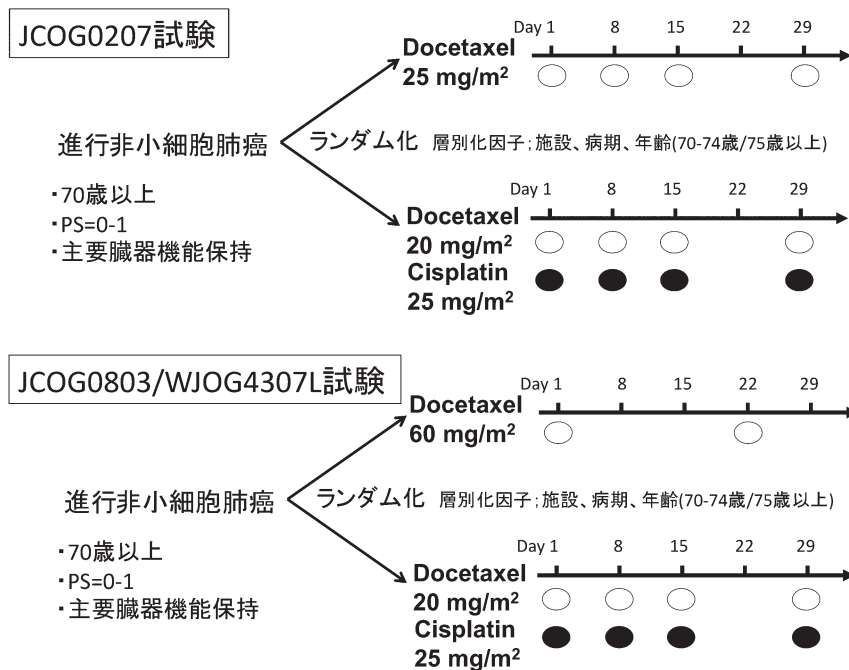


図1 高齢者進行非小細胞肺癌を対象にした本邦の第Ⅲ相臨床試験

1-3 化学放射線療法

局所進行Ⅲ期の非小細胞肺癌で根治的放射線療法が可能な症例に対しては、化学療法と放射線療法の同時併用療法が優れた治療効果を示すことが示されている¹²⁾が、同時併用療法は有害事象も高度であり、高齢患者におけるその意義については不明であった。本邦では71歳以上の局所進行非小細胞肺癌を対象としてCBDCA少量分割投与方法と胸部放射線療法の同時併用療法と胸部放射線単独療法を比較する第Ⅲ相臨床試験(JCOG0301試験)が実施された。その第2回中間解析において、OSは放射線治療単独群の16.9ヶ月に対して同時併用群は22.4ヶ月であり、同時併用群の優越性が示され(HR 0.68, 95.4%CI 0.47-0.98)、試験は中止された¹³⁾。本試験は当院も参加した重要な臨床試験であり、当院でも同治療を実践している。

2 新規薬剤の導入と治療の個別化

2-1 ペメトレキセド (PEM)

ペメトレキセド (PEM) は葉酸代謝拮抗薬であり、本邦では悪性胸膜中皮腫に続き2009年に非小細胞肺癌に対して適応が拡大された。複数の臨床試験で、非扁平上皮癌において有用性が高いことが示されており¹⁴⁻¹⁶⁾、肺癌の組織型に基づいた治療薬の選択が実臨床で実践されている。血液毒性や消化器毒性が比較的軽微であることなどを背景に、次項で述べる維持療法における中心的な薬剤となっている。また、従来化学療法の適応となりにくかったPS 2症例のみを対象としてPEMとCBDCA+PEMを比較する第Ⅲ相臨床試験が実施され、その結果、CBDCA+PEM

群のOSは9.3ヶ月で、PEM群の5.3ヶ月に比し有意な延長が認められた¹⁷⁾。現在本邦では前述したように、DTX単剤療法と、CBDCA+PEMを比較する第Ⅲ相臨床試験が、対象を高年齢者進行非扁平上皮非小細胞肺癌に絞って進行中である(図2)。

2-2 ベバシズマブ (BEV)

ベバシズマブ (BEV) は血管内皮細胞成長因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体薬である。癌の局所では癌細胞自らがVEGFを産生し、癌局所の血管新生促進により自らの増殖を助けている。非小細胞肺癌ではBEVをCBDCA+PTXに加えることによって、生存期間を有意に延長することがECOG4599試験で検証された¹⁸⁾。開発段階で、咯血や出血などの重篤な有害事象が報告され、それらを避ける目的で、対象疾患はPS良好な非扁平上皮非小細胞肺癌に限定されている。本邦でも同様のデザインの第Ⅱ相試験が実施され、BEVの追加による極めて高いORRとPFSの延長が示された¹⁹⁾。BEVでは、骨髄毒性や消化器毒性はほとんど認められず、患者負担の比較的軽微な薬剤としてPEMと同様に維持療法での使用について多くの検討が行われている。高齢者における本剤の有用性についてはECOG4599試験のサブセット解析では明らかでなく²⁰⁾、現在も検討が進められている。

2-3 EGFR-TKI

2002年に上皮細胞成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) であるゲフィチニブが世界に先駆けて本邦で上梓された。使用症例の中に劇的な治療効果を示す症例が存在し、そのような症例においてEGFRの遺伝子変異が認められることが

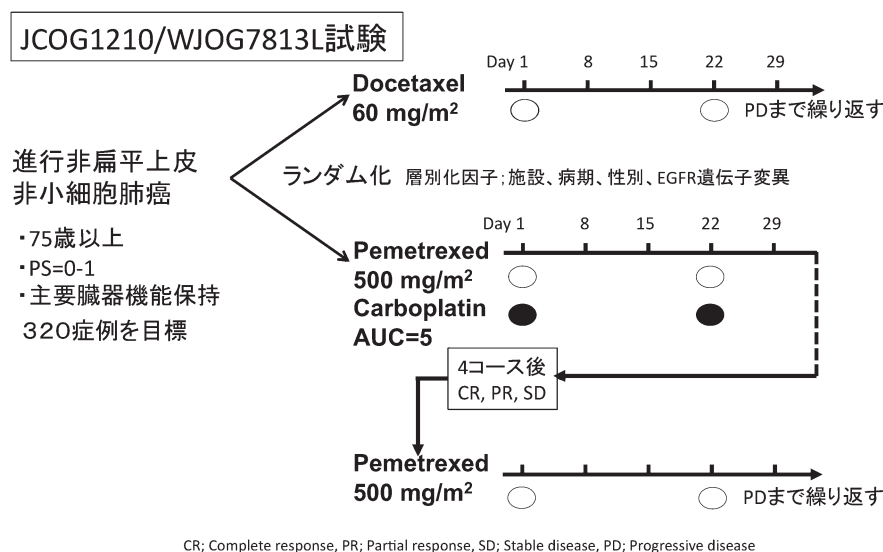


図2 JCOG1210/WJOG7813L試験

2004年に報告された²¹⁾。その後の検証で、EGFR遺伝子変異を有する症例のほとんどは腺癌で、東アジア人、女性、非喫煙者に多く認められることが判明した²²⁾。

現在使用可能なEGFR-TKIにはゲフィチニブの他にエルロチニブがある。EGFR変異を要する症例を対象をしばり、EGFR-TKIとプラチナ併用化学療法を比較する第Ⅲ相臨床試験が進められた(表3)。その結果、EGFR遺伝子変異を有する症例ではEGFR-TKIの奏効率は70%以上、PFSは10-12ヶ月とされ、従来の標準的なプラチナ併用化学療法の成績を大きく上回るものであった。OSについては、EGFR-TKIによる治療を先行した場合でも、プラチナ併用化学療法を先行した場合でも24-30ヶ月程度とされ、有意差はないとされている。2013年の日本肺癌学会ガイドラインでは、進行非小細胞肺癌のうち、特に腺癌においては診断時にEGFR遺伝子変異の検索を行い、陽性例に対してはEGFR-TKIによる一次治療を選択肢の一つとして検討すべきとされている。EGFR-TKIによる治療で特に問題となる有害事象としては肺障害の他、肝機能障害、皮疹、下痢などが挙げられる。従来のプラチナ併用化学療法で用量規定毒性となっていた骨髄抑制は軽微である。結果的に、治療中のQOLの維持に関してもEGFR-TKIはプラチナ併用化学療法に比し優位性があり²⁹⁾、高齢者やPS不良例を対象とした臨床試験においてもその有用性が示されている³⁰⁾。現在当院では、インフォームドコンセントの結果、EGFR遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌のほとんどの症例でEGFR-TKIを用いた初回化学療法を実施している。

EGFR-TKIは癌細胞の増殖を抑制するというその作用機序からも、進行肺癌の根治を達成することは困難で、奏効例においても薬剤耐性化が高い確率

で起こることが問題である。現在、EGFR遺伝子変異陽性例を対象をしばり、既存の化学療法とEGFR-TKIの併用療法や、次世代のEGFR-TKIなどの新規分子標的治療薬の開発導入による耐性克服の試みが重点的に行われている。

2-4 クリゾチニブ

2007年に、EML4-ALK遺伝子変異が非小細胞肺癌の3-5%に存在し、肺癌の原因であることが示された^{31, 32)}。ALK-TKIであるクリゾチニブがEML4-ALK陽性非小細胞肺癌に奏効することが示され³³⁾、2012年3月に本邦でも承認された。EML4-ALK遺伝子変異は、比較的若年の非～軽喫煙者に比較的多く認められ、そのほとんどは腺癌症例である。遺伝子変異陽性例に対するクリゾチニブの奏効率は60-70%であり、二次化学療法において、標準的治療であるDTX単剤療法に対して、PFSを有意に延長し、QOLを改善することが示された³⁴⁾。現在、初回化学療法でプラチナ併用療法とクリゾチニブを比較する第Ⅲ相臨床試験が進行している。一方で、すでにクリゾチニブ耐性化機序の解明が進められており³⁵⁾、耐性化を克服可能な次世代の複数の新規ALK-TKIが開発され、導入予定である。

2-5 その他の分子標的治療薬

EGFR遺伝子変異やEML4-ALK遺伝子変異は癌化を強力に促進するドライバー遺伝子変異と考えられている。そのような遺伝子変異を有する場合、癌細胞の増殖は当該遺伝子に強く依存しているため、当該遺伝子を標的とする分子標的治療薬が劇的な治療効果を示すと考えられる。その他のドライバー遺伝子異常としてKRAS, HER2, BRAF, MET, AKT1, MAP2KI, PIK3CA, ROS1, RETが同定され、そのうちのいくつかについては、特異的なTKIの同定、開発がすでに進められている³⁶⁾。これらの遺伝子変異

表3 EGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験

試験	治療	症例数	mPFS(月)	OS(月)
IPASS ²³⁾ (subset)	Gefitinib	132	9.5 ^a	21.6
	CBDC+PTX	129	6.3	21.9
NEJ002 ^{24, 25)}	Gefitinib	114	10.8 ^b	27.7
	CBDC+PTX	114	5.4	26.6
WJTOG3405 ²⁶⁾	Gefitinib	86	9.2 ^c	35.5
	CDDP+DTX	86	6.3	38.8
Optimal ²⁷⁾	Erlotinib	82	13.1 ^c	22.69
	CBDC+GEM	72	4.6	28.85
EURTAC ²⁸⁾	Erlotinib	86	9.7 ^c	19.3
	プラチナ併用2剤	87	5.2	19.5

a: P<0.005, b: P<0.001, c: P<0.0001

は、現状ではほとんど腺癌において認められ、本邦における各遺伝子変異の頻度についても報告されている (図3)³⁷⁾。

Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan) が実施中である。

3 維持化学療法 (Maintenance chemotherapy)

進行非小細胞肺癌に対するプラチナ併用化学療法は、4～6コースを超えて実施した場合、PFSを延長することはできても、OSは延長しないことが示されていた^{38, 39)}。進行非小細胞肺癌は根治が極めて困難な病態であるのに対して、化学療法の効果は限定的で多様な有害事象を伴うために、患者のQOLを損ねる可能性を常にはらんでいる。従来、良好な治療効果が認められた場合でも、OSを延長しないという状況のもとでは、治療効果と有害事象のバランスから、6コースを超えて治療を実施することは標準的ではないとされてきた。

しかし、新規薬剤の高い抗腫瘍効果と安全性、さらには効果予測因子などに基づいた薬剤選択などによって治療の個別化が進む中で、有効な導入化学療法後に治療を休止せず、できるだけ長く継続して実施するという維持化学療法が臨床試験で検証され、新たなエビデンスを構築している。維持化学療法は現状では2つに分類されている。導入化学療法で未使用の薬剤を使用するSwitch maintenance (SM) と、導入化学療法で使用した薬剤の一部を使用するContinuation maintenance (CM) である (図4)。これまでにEGFR-TKI, PEM, BEVを中心に維

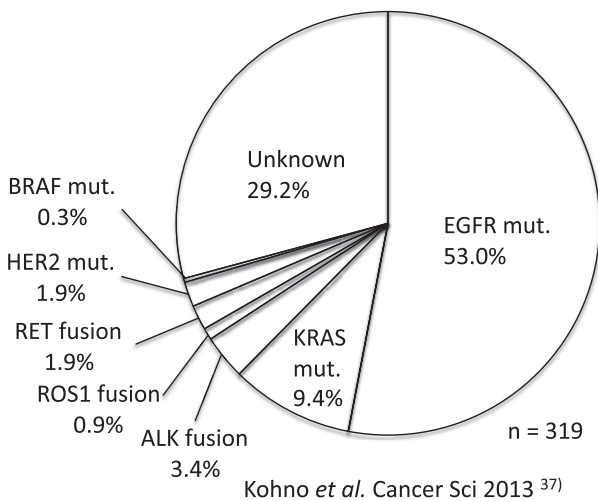


図3 本邦の肺腺癌における遺伝子異常の頻度

2013年の日本肺癌学会ガイドラインでは、進行非小細胞肺癌の治療方針において、EGFR, EML4-ALK 遺伝子変異の検索を端緒とすることが示されている。将来的には、診断時により多くの遺伝子変異を網羅的に調べて、治療方針を決定することが望まれる。そのための枠組みとして、LC-SCRUM (Lung

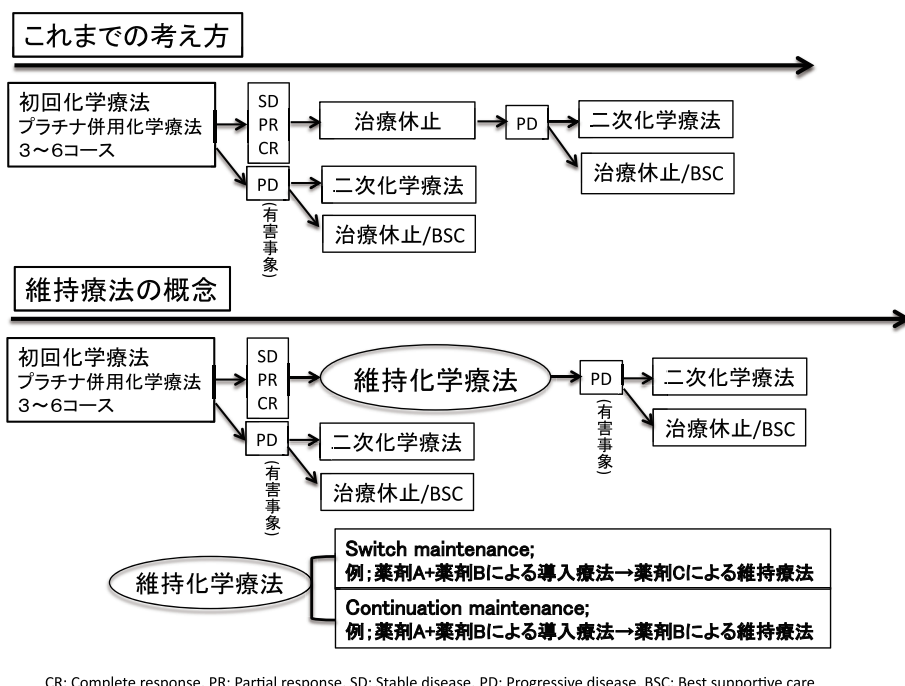


図4 進行非小細胞肺癌に対する維持療法

持療法に関する多くの臨床試験が実施されてきた。主な試験の一覧を表4に示す。SMの臨床試験では導入化学療法後に病状悪化が認められない症例をランダム化しているが、CMの臨床試験では、導入療法開始前にランダム化が実施されているものも多く、エンドポイントの設定や結果の解釈に十分な注意が必要である。多くの試験で維持療法がPFSを有意に延長することが示されている一方で、OSについては、これまでのところ、JMEN試験のPEM、SATURN試験のエルロチニブ、PARAMOUNT試験

のPEMが有意な延長効果を示している。ECOG4599試験については、CBDCA+PTX+BEV→BEV群でCBDCA+PTX→Placebo群に比しOSの有意な延長が認められたが、試験デザイン上、BEV維持療法の有無の差の検証にはなっていない。

維持療法は薬物療法の継続であり、実施中の有害事象は避けられないが、JMEN試験やPARAMOUNT試験、AVAPERL試験ではQOL評価が実施され、維持治療実施群においても有害事象は増加するもののQOLは低下しないことが示された。また、PARAMOUNT試験

表4 進行非小細胞肺癌の維持療法に関する主な第Ⅲ相臨床試験

Switch maintenance					
試験	導入療法	維持療法	症例数	mPFS(月)	OS(月)
Fidias, et al ⁴⁰⁾	CBDCA+GEM	Delayed DTX	153	2.7	9.7
		Immediate DTX	154	5.7 ^a	12.3
JMEN ¹⁶⁾	Platinum doublet	Placebo	222	2.6	10.6
		PEM	441	4.3 ^a	13.4 ^a
SATURN ⁴¹⁾	Platinum doublet	Placebo	451	2.6	11.0
		Erlotinib	433	2.9 ^a	12.0 ^a
INFORM ⁴²⁾	Platinum doublet	Placebo	148	2.6	NA
		Gefitinib	147	4.8 ^b	NA
Continuation maintenance					
試験	導入療法	維持療法	症例数	mPFS(月)	MST(月)
CECOG ⁴³⁾	CDDP+GEM	BSC	68	5.0	11.0
		GEM	138	6.6 ^a	13.0
ECOG4599 ¹⁸⁾	CBDCA+PTX	Placebo	433	4.5	10.3
		CBDCA+PTX+BEV	417	6.2 ^a	12.3 ^c
PARAMOUNT ^{44 45)}	CDDP+PEM	Placebo	180	2.8	11.0
		PEM	359	4.4 ^a	13.9 ^d
PointBreak ⁴⁶⁾	CBDCA+PTX+BEV	BEV	467	5.6	13.4
		CBDCA+PEM+BEV	472	6.0 ^e	12.6
AVAPERL ⁴⁷⁾	CDDP+PEM+BEV	BEV	125	3.7	13.2
		PEM+BEV	128	7.4 ^a	17.1
PRONOUNCE ⁴⁸⁾	CBDCA+PTX+BEV	BEV	179	5.5	11.7
		CBDCA+PEM	182	4.4	10.5
ERACLE ⁴⁹⁾	CBDCA+PTX+BEV	BEV	58	8.0	14.7
		CDDP+PEM	60	8.2	15.3
Switch/Continuation					
試験	導入療法	維持療法	症例数	mPFS(月)	MST(月)
ATLAS ⁵⁰⁾	Platinum doublet+BEV	BEV	373	3.7	13.3
		BEV+ERL	370	4.8 ^b	14.4
IFCT-GFPC 0502 ⁵¹⁾	CDDP+GEM	Observation	155	1.9	10.8
		GEM	154	3.8 ^a	12.1
		Erlotinib	155	2.9 ^f	11.4

a: P<0.001, b: P=0.001, c: P=0.003, d: P=0.0195, e: P=0.012, f: P=0.002

のサブグループ解析では70歳以上の高齢者においても、PEM維持療法によりOSを延長することが示された⁴⁵⁾。

Eracle試験ではCDDP+PEM→PEMによる維持療法を試験治療群として、CBDCA+PTX+BEV→BEVによる維持療法との比較を行った。本試験のPrimary endpointは、患者自己申告によるQOL評価であり、試験治療群では、統計学的に有意に優れたQOLの維持が示され、また、PFSやOSにおいても、遜色のない結果であった⁴⁹⁾。

現在もCBDCA+PTX+BEV導入療法後のBEV+PEM, BEV, PEMによる維持療法を比較するECOG5508試験や、CBDCA+PEM+BEV導入療法後のPEM+BEV, BEVによる維持療法を比較するWJOG5610L試験など実施されており、結果が注目される。

当院では現在、治療経過が良好な個々の症例について、PEM, BEVを用いたCMの一つの選択肢として提示し、同意のもと慎重に実施している。2010年12月以降、2013年3月までに臨床試験以外でCBDCA/CDDP+PEM+BEV療法を実施した25例の検討ではORR 64%, 病勢制御率88%で、17例(68%)に維持療法を実施した。維持療法の内容はPEM+BEVが15例、PEM, BEVが各1例ずつで、維持療法コース数の中央値は4コースであった。10コース以上の維持療法を実施している症例もあり、PFSは16ヶ月、OSはまだ到達していない。報告されている臨床試験の結果に比し、遜色のない良好な治療成績が得られている。

まとめと今後の展望

進行非小細胞肺癌に対する化学療法の現状を低侵襲性治療の観点から解説した。新規薬剤の導入による治療の個別化は、侵襲性を高めることなく高い治療効果を実現し、従来は治療適応とならなかった高齢患者やPSの不良な患者にも治療適応を拡大しつつある。年齢やPSが進行肺癌の治療方針の決定にあたって重要な要素であることに変わりはないが、肺癌の組織型や遺伝子型などの特徴による治療選択の重要性は今後も確実に高まるであろう。

一方、維持療法については、有用性が明らかになってきてはいるが、具体的にどのような症例がその恩恵を受けるのかという点については不明な点が多い。各薬剤の作用機序や、個々の薬物代謝の違いなども考慮した“維持療法の細分化・個別化”が今後の課題である。また、治療の長期化に伴う患者の負担やQOLについても十分な配慮が必要である。

これまでの分子標的治療薬や維持療法の対象は、非小細胞肺癌の中でもほとんどが腺癌に限られており、その他の組織型についてはこれからという状況である。既存の化学療法剤の使用法の工夫などによる低侵襲性治療の開発、そのための臨床試験は今後も重要である。

実臨床においては、多くの臨床試験の結果を、眼前の患者にどのように適用するかが最終的な治療の個別化となる。臨床試験や治験を推進するとともに、個々の患者にとって、治療効果が高く侵襲性の低い、真の低侵襲性治療を提供できるように、今後も当院としての役割を果たしていきたい。

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス. がん統計13. <http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2013/fig13.pdf>
- 2) Matsuda T, Marugame T, Kamo K, et al: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2005: based on data from 12 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 41(1):139-47, 2011.
- 3) Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 311(7010):899-909, 1995.
- 4) Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 91(1):66-72, 1999.
- 5) Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al: Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 24(22):3657-63, 2006.
- 6) Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al: Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95(5):362-72, 2003.
- 7) Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al: Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 18(13):2529-36, 2000.
- 8) Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, et al: Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer* 110(9):2027-34, 2007.
- 9) Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al: Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 378(9796):1079-88, 2011
- 10) Tsukada H, Yokoyama A, Nishiwaki Y, et al: Randomized controlled trial comparing docetaxel (D)- Cisplatin (P) combination with D alone in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): JCOG0207 [abstract7629]. *J Clin Oncol* 25(18part1of2 Suppl):416s, 2007.
- 11) Abe T, Yokoyama A, Takeda K, et al: Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel (D)- Cisplatin (P) combination with triweekly D alone in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): an intergroup trial of JCOG0803/WJOG4307L [abstract7509]. *J Clin Oncol* 29(15 Suppl):478s, 2011.
- 12) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al: Phase III

- study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17(9):2692-9, 1999.
- 13) Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, et al: Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 13(7):671-8, 2012.
 - 14) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22(9):1589-97, 2004.
 - 15) 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(21):3543-51, 2008.
 - 16) Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al: Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 374(9699):1432-40, 2009.
 - 17) Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, et al: Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 31(23):2849-53, 2013.
 - 18) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355(24):2542-50, 2006.
 - 19) Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, et al: Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 76(3):362-7, 2012.
 - 20) Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, et al: Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol* 26(1):60-5, 2008.
 - 21) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350(21):2129-39, 2004.
 - 22) Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al: Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 97(5):339-46, 2005.
 - 23) Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al: Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 29(21):2866-74, 2011.
 - 24) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362(25):2380-8, 2010.
 - 25) Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al: Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 24(1):54-9, 2013.
 - 26) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11(2):121-8, 2010.
 - 27) Zhou C, Wu YL, Chen G, et al: Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 12(8):735-42, 2011.
 - 28) Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13(3):239-46, 2012.
 - 29) Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, et al: Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist* 17(6):863-70, 2012.
 - 30) Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al: First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 27(9):1394-400, 2009.
 - 31) Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448(7153):561-6, 2007.
 - 32) Soda M, Takada S, Takeuchi K, et al: A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(50):19893-7, 2008.
 - 33) Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al: Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 12(11):1004-12, 2011.
 - 34) Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 368(25):2385-94, 2013.
 - 35) Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al: EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med* 363(18):1734-9, 2010.
 - 36) Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al: RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 18(3):378-81, 2012.
 - 37) Kohno T, Tsuta K, Tsuchihara K, et al: RET fusion gene: Translation to personalized lung cancer therapy. *Cancer Sci* 104(11):1396-1400, 2013.
 - 38) von Plessen C, Bergman B, Andresen O, et al: Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 95(8):966-73, 2006.
 - 39) Park JO, Kim SW, Ahn JS, et al: Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25(33):5233-9, 2007.
 - 40) Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al: Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27(4):591-8, 2009.
 - 41) Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al: Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 11(6):521-9, 2010.
 - 42) Zhang L, Ma S, Song X, et al: Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial.

- Lancet Oncol 13(5):466-75, 2012.
- 43) Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al: Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 52(2):155-63, 2006.
- 44) Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al: Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 13(3):247-55, 2012.
- 45) Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al: PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 31(23):2895-902, 2013.
- 46) Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al: PointBreak: A Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Carboplatin and Bevacizumab Followed by Maintenance Pemetrexed and Bevacizumab Versus Paclitaxel Plus Carboplatin and Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Patients With Stage IIIB or IV Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 31(34):4349-57, 2013.
- 47) Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al: Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 31(24):3004-11, 2013.
- 48) Zinner R, Ross HJ, Weaver RW, et al: Randomized, open-label, phase 3 study of pemetrexed (Pem)+ carboplatin (Cb) followed by maintenance pemetrexed vs. paclitaxel (Pac) + carboplatin + bevacizumab (Bev) followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NS-NSCLC). *J Clin Oncol* 31(18suppl): abstract LBA8003, 2013.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/18_suppl/LBA8003?sid=d226efb1-f10f-4e01-8f0e-65ec825276c1
- 49) Galetta D, Pisconti S, Cinieri S, et al: First-line pemetrexed plus cisplatin followed by maintenance pemetrexed vs carboplatin-paclitaxel plus bevacizumab followed by maintenance bevacizumab (ERACLE) in advanced non squamous non-small cell lung cancer: a quality of life-oriented, multicenter randomized phase III trial of the GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale). [Abstract P2.24-007] *J Thorac Oncol* 8(2 Suppl), S1002, 2013.
- 50) Johnson BE, Kabbavar F, Fehrenbacher L, et al: ATLAS: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIB trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 31(31):3926-34, 2013.
- 51) Perol M, Chouaid C, Perol D, et al: Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 30(28):3516-24, 2012.