

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

カレントセラピー (2011.11) 29巻11号:1007~1012.

【肺癌-パラダイムシフトを迎えた肺癌治療】
肺癌の診断と治療の最前線
進行非小細胞肺癌の治療選択と組織型

佐々木高明, 大崎能伸

進行非小細胞肺癌の 治療選択と組織型

佐々木高明*¹・大崎能伸*²

abstract

進行非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer : NSCLC) に対する治療において、分子生物学的特性を理解したうえで治療戦略を構築すること、いわゆる「個別化治療」の重要性が増してきた。2010年10月に改訂された『EBMの手法による肺癌診療ガイドライン』では、より有効で安全な肺癌に対する化学療法のために、組織型あるいはEGFR遺伝子変異の情報を得ることが治療選択の“鍵”とされている。抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 抗体「ベバシズマブ」療法においては、臨床試験の解析から「扁平上皮癌」が肺出血の予測因子として報告された。また、ペメトレキセド療法においては、複数の臨床試験のサブ解析で「非扁平上皮癌」が効果予測因子として示された。今後、抗癌剤の作用機序に基づいた効果予測バイオマーカーの探索、薬剤耐性の機序解明など、基礎研究との連携が一層重要となってくる。

I はじめに

進行非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer : NSCLC) に対する化学療法において、組織型や分子生物学的特性を理解したうえで治療戦略を構築すること、いわゆる「個別化治療」の重要性が増してきた。2010年10月に改訂された『EBMの手法による肺癌診療ガイドライン』では、適切な化学療法選択のために組織型あるいは上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 遺伝子変異の診断が必須となった。本稿では、進行NSCLCの治療選択と組織型に関する知見を概説する。

II 癌の診断と組織型、遺伝子型

進行NSCLCに対する化学療法は、プラチナ製剤と1990年代に開発された第3世代抗癌剤の併用療法

が標準的初回治療であり、現在も標準的治療の中心的な役割を果たしている¹⁾。しかし、2000年以降に開発された新規抗癌剤が臨床の現場に登場し、これらの特性を生かし、より有効で安全な化学療法を選択するためにも、組織型・遺伝子型の情報が必要になってきている。例えば扁平上皮癌か非扁平上皮癌かの分類が治療選択に重要となり、「非小細胞肺癌 (not otherwise specified : NOS)」は病理診断として不十分である時代に入っている。また、2007年、EGFR遺伝子検査が保険診療で認められて以来、特に肺腺癌症例においてEGFR遺伝子変異のスクリーニングが行われるようになり、新しい『EBMの手法による肺癌診療ガイドライン』にEGFR遺伝子変異の診断による治療選択が組み入れられた²⁾。

今後さらに「個別化治療」を進めていくためには、こうした組織型・遺伝子型を診断できる十分な肺癌組織の採取が重要となってくる。特に進行NSCLCにおいては組織を採取するのが困難なことがあるが、

*1 旭川医科大学病院呼吸器センター助教

*2 旭川医科大学病院呼吸器センター教授

臨床試験名	肺出血に関する除外基準	肺出血 (%)	
		Grade3以上	Grade5
AVF0757g	抗凝固薬投与	9.1	2.6
E4599	上記+扁平上皮癌・かつ血の既往	1.9	1.2
AVAIL	上記+大血管浸潤または近接	1.2	1.1
JO19907	上記+腫瘍の空洞化	0.8	0.8

表1
ベバシズマブによる肺出血のリスク

近年の超音波内視鏡を併用した気管支鏡による肺癌組織の生検は、肺癌の診断率向上に加えて組織型・遺伝子型の診断に大いに有用である（「EBUSがもたらす肺癌診断の進歩」の項参照）。また、より詳細な患者背景・組織型・遺伝子型の情報を共有するために、これまで以上に肺癌診断医（呼吸器内科・内視鏡科など）・病理医・肺癌治療医（呼吸器内科・呼吸器外科・腫瘍内科など）の連携が重要になってくると思われる。

II 組織型と治療選択

ここでは、組織型による個別化医療の例として、有害事象の予測因子としての組織型とベバシズマブ治療、治療効果の予測因子としての組織型とペメトレキセド治療について概説する。

1 抗血管内皮増殖因子（VEGF）抗体療法：ベバシズマブ（アバスチン®）

NSCLCにおいて腫瘍組織周囲の微小血管数は独立した予後不良因子である³⁾。また腫瘍組織周囲のVEGF発現量は予後不良因子であることが示され⁴⁾、これらの知見から腫瘍血管新生を抑制する治療法の開発が行われてきた⁵⁾。その代表的な分子標的薬剤が、抗VEGF抗体やVEGF受容体リン酸化阻害薬である⁵⁾。これらの薬剤は、腫瘍血管内皮にあるVEGF受容体の活性阻害によって血管内皮細胞の細胞死を誘導し、腫瘍増殖に必要な酸素・栄養を遮断することで間接的に抗腫瘍効果を示すと考えられている^{6),7)}。また、血管新生は血管新生促進因子と抑制因子の平衡で成り立っているが、腫瘍組織では腫瘍細胞や骨髄由来細胞、あるいは浸潤してきた血液細胞が分泌する血管新生促進因子が過剰な状態である⁸⁾。腫瘍血管は、走行性は乱れ、壁細胞の内皮細胞への接着が乏しく、無秩序な血管構造を示すようになる。基

礎研究レベルではベバシズマブ単剤では抗腫瘍効果はさほど認められず、抗癌剤との併用で腫瘍縮小効果が大きいとされている^{8),9)}。つまりこの結果は、抗VEGF抗体で血管新生促進因子と抑制因子のバランスを平衡にし、血管構造を正常化させ、血管透過性の制御をコントロールできるような血管に誘導し、抗癌剤を組織内へ浸透させ、腫瘍細胞を死滅させるという作用機序が想定されている。

近年、ベバシズマブのNSCLCに対する臨床効果については多数報告されてきているが、これらの臨床試験の過程でベバシズマブによる肺出血のリスク因子として、扁平上皮癌や患者背景（かつ血の既往）・腫瘍の局在（大血管浸潤・中枢性病変・腫瘍内空洞）が挙げられている¹⁰⁾。比較的太い大動脈・肺動脈・肺静脈に近接する中枢性に発生することが多い扁平上皮癌は腺癌に比較して腫瘍血管の発達が著しい。また腫瘍血管は脆弱な構造であり、癌巢の中心部に低酸素を生じ壊死を認めることがある。これが気管支を通して排出されると腫瘍内空洞を形成し、脈管と交通すると血痰・かつ血となると考えられる。

北米で実施されたAVF0757g試験は、未治療進行NSCLCを対象として、標準治療であるカルボプラチン+パクリタキセル療法（CP）とCPにベバシズマブ7.5mg/kgあるいは15mg/kgを併用した際の有効性を比較検証する無作為化第Ⅱ相試験である¹¹⁾。奏効率、無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）、全生存期間（overall survival：OS）のいずれにおいてもベバシズマブ併用群で良好であり、特にベバシズマブ15mg/kg併用群がPFSにおいて他の2群より有意に改善していた。しかしベバシズマブ併用群において重篤な肺出血を6例（9%）に認め、うち4例が死亡した（表1）¹¹⁾。この結果を受け、北米のグループより未治療進行非扁平NSCLCを対

象として、CPとCP+ベバシズマブ15mg/kgの2群を比較する無作為化第Ⅲ相試験（E4599）が実施された^{12）}。このE4599試験は組織型によって症例選択をされた初めての臨床試験である。AVF0757g試験の結果を踏まえ、除外基準に加えさらにかっ血の既往がある症例と扁平上皮癌の症例が除外された。878例の症例が登録され、主要評価項目であるOSにおいてベバシズマブ併用群で有意な延長を認め、奏効率、PFSにおいてもベバシズマブ併用群が良好であった^{12）}。一方、毒性では、高血圧、低ナトリウム血症、発熱性好中球減少、タンパク尿がベバシズマブ併用群において多くみられた。また、Grade3以上のかっ血がベバシズマブ併用群において427例中8例（1.9%）に認められ、うち5例（1.2%）が死亡した（表1）^{12）}。欧州では、未治療進行非扁平NSCLCを対象として、標準治療のひとつであるシスプラチン+ゲムシタピン療法（CG）を用い、CG+プラセボとCG+ベバシズマブ7.5mg/kg、CG+ベバシズマブ15mg/kgの3群を比較する無作為化第Ⅲ相試験（AVAiL）が実施された^{13）}。E4599試験での除外基準に加え、原発巣やリンパ節転移が大血管の内腔に陥入している、または大血管壁に180度以上隣接している症例を除外した。AVAiL試験では、1,043例の症例が登録され、ベバシズマブ併用群は7.5mg/kg群、15mg/kg群ともに主要評価項目であるPFSにおいて有意な延長を認めた^{13）}。この結果をもって、ベバシズマブは北米に続き欧州においても承認に至ったが、その後報告されたOSでは有意な差を認めなかった。Grade3以上の肺出血がプラセボ群2例（0.6%）に対し7.5mg/kg群で5例（1.5%）、15mg/kg群3例（0.9%）と、ベバシズマブ併用群においてわずかに多く認められた（表1）^{13）}。北米・欧州での良好な結果を受け、わが国でもベバシズマブ併用療法の有効性、安全性を検証する無作為化第Ⅱ相試験（JO19907）が実施された。未治療進行非扁平NSCLC 180例が登録され、CPとCP+ベバシズマブ15mg/kgの2群に1:2で割りつけられた。除外基準としてさらに腫瘍の空洞病変を有する症例が加えられた。主要評価項目であるPFSにおいて有意な延長を認めた^{14）}。また、奏効率もベバシズマブ併用群で有意に高く、毒性は両群ともほぼ同等であったが、ベバシズマブ群

でGrade3以上の高血圧を11%に認め、Grade3以上のかっ血を1例（0.8%）に認めた（表1）^{14）}。

以上のように、ベバシズマブによる肺出血は、そのリスク要因をもつ患者を除外していくことで減少してきたが、きびしい患者選択で適応症例が狭められている。基礎実験、トランスレーショナル研究を通じて得られた一部に、効果予測因子として可能性が示唆されたものもあるが、まだ前臨床段階である。今後、血清学的・遺伝学的相違の検討により、作用機序に基づいた効果予測因子・有害事象予測因子の探索、薬剤耐性の機序解明、最適な治療レジメン開発が望まれる。

2 ペメトレキセド（アリムタ®）

ペメトレキセドは葉酸キャリアというタンパクに結合して、細胞内に取り込まれ、ホリルポリグルタミン酸合成酵素（folylpoly- γ -glutamate synthetase：FPGS）によってグルタミン酸化され、非常に強い活性を示す分子となる。DNAやRNAの合成に関与するチミジル酸シンターゼ（thymidylate synthase：TS）と、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（dihydrofolate reductase：DHFR）、グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ（glycinamide ribonucleotide formyl transferase：GARFT）という3つの酵素を標的としているため、ピリミジン代謝拮抗剤+葉酸拮抗剤+プリン代謝拮抗剤として作用する新しい代謝拮抗剤である^{15）、16）}。

ペメトレキセドは進行NSCLCに対する初回化学療法、2次化学療法、維持療法での有効性が第Ⅲ相臨床試験で示されている。わが国では2007年1月に悪性胸膜中皮腫に対して承認され、2009年5月にNSCLCに対しても適応が拡大されている。

進行NSCLCの初回治療としてのシスプラチン+ペメトレキセド（CP）療法とシスプラチン+ゲムシタピン（CG）療法の第Ⅲ相試験（JMDB）は1,725例を対象に行われた^{17）}。この試験のサブセット解析では、非扁平上皮癌ではCP群がCG群より有意にOSを延長し、扁平上皮癌ではCG群がCP群より有意にOSを延長する結果であった（表2）^{17）}。非扁平上皮癌では、性別（女性 vs. 男性）、人種（白人 vs. その他、東・東南アジア系 vs. その他）、喫煙状況（喫煙者・元喫煙者 vs. 喫煙なし）、病期（ⅢB vs. Ⅳ）

臨床試験	治療	おもな結果	臨床効果と組織型
JMDB (初回治療)	CDDP+PEM CDDP+GEM	非劣性	非扁平上皮癌>扁平上皮癌
JMEI (2次治療)	PEM DOC	非劣性	非扁平上皮癌>扁平上皮癌
JMEM (維持療法)	PEM BSC	PEM>BSC	非扁平上皮癌>扁平上皮癌
NS-01 (2次・3次療法)	PEM 500mg PEM 1,000mg		非扁平上皮癌>扁平上皮癌

表2
ペメトレキシドの臨床効果と組織型
BSC : best supportive care
CDDP : シスプラチン
DOC : ドセタキセル
PEM : ペメトレキシド

およびperformance status (0 vs. 1) は予後因子であった。人種と喫煙状況を補正因子として解析モデルに追加しても、非扁平上皮癌のOSはCP群でCG群よりも有意に長かった¹⁸⁾。進行NSCLCの2次治療としてペメトレキシドとドセタキセルを比較した第Ⅲ相試験 (JMEI) におけるサブセット解析でも、ペメトレキシドとドセタキセルのOSは非扁平上皮癌では9.3カ月 vs. 8.0カ月とペメトレキシドで優れ、扁平上皮癌では6.2カ月 vs. 7.4カ月と、ペメトレキシドが劣っていることが示されている (表2)¹⁹⁾。さらに、維持療法としてのペメトレキシドとプラセボを比較した第Ⅲ相試験 (JMEM) のサブセット解析によると、PFSとOSの改善は非扁平上皮癌でみられ、PFSのハザード比は0.44、OSのハザード比は0.70であったが、扁平上皮癌ではPFSのハザード比は0.69、OS中央値のハザード比は1.07であった²⁰⁾。わが国で行われた、既治療NSCLCに対するペメトレキシド500mg/m²と1,000mg/m²の無作為化比較第Ⅱ相試験 (NS-01) のサブセット解析の結果においても、非扁平上皮癌と扁平上皮癌の奏効率は20.8% vs. 2.1% (p<0.001)、OSは16.0カ月 vs. 8.5カ月 (p<0.001)、PFS中央値は3.1カ月 vs. 1.6カ月 (p<0.001) であり、非扁平上皮癌に対する有効性が示されている²¹⁾。

すべてサブセット解析の結果であるが、ペメトレキシドは再現性をもって扁平上皮癌に対する効果が低いことが、複数の臨床試験の結果から明らかとなっており、その理由として組織型によるTS活性の違いが示唆されている。扁平上皮癌では腺癌よりTS発現が高く、腺癌では大細胞肺癌よりTS発現が低いことが示されているが^{22), 23)}、TS発現がペメトレキシドの感受性や薬剤耐性のバイオマーカーになるかについての解析は今後の課題となるであろう。

IV 進行非小細胞肺癌の治療

日本肺癌学会の『EBMの手法による肺癌診療ガイドライン』に基づいた進行NSCLCのアルゴリズムを図に示す。まず組織型によって扁平上皮癌か非扁平上皮癌かに分類する。

扁平上皮癌に対する初回治療はシスプラチンが投与可能であればシスプラチンレジメンを、高齢者、腎機能低下症例に対してはカルボプラチンレジメンが実施され、ペメトレキシドを除いたプラチナ製剤併用療法が中心となる。これらの治療後の2次治療としては、ドセタキセル、ペメトレキシド、エルロチニブが考えられる (図)。

非扁平上皮癌では、可能な限りEGFR遺伝子変異の有無を調べ、EGFR遺伝子変異陽性例にはゲフィチニブまたはシスプラチン+ペメトレキシドあるいはカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ、EGFR遺伝子変異陰性例または不明の症例にはシスプラチン+ペメトレキシドあるいはカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ、またはその他のプラチナ製剤併用療法も候補となる。これらの治療後の2次治療としては、EGFR遺伝子変異陽性例で初回治療としてゲフィチニブを使用した場合は、シスプラチン+ペメトレキシドあるいはカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ、EGFR遺伝子陽性または不明でプラチナ製剤を含む化学療法を施行した場合はゲフィチニブを投与する。EGFR遺伝子変異陰性例には、ドセタキセル、ペメトレキシド、エルロチニブが考えられる (図)。3次治療以降はドセタキセル、ペメトレキシド、エルロチニブ、ゲフィチニブのなかで、初回あるいは2次治療で使用して

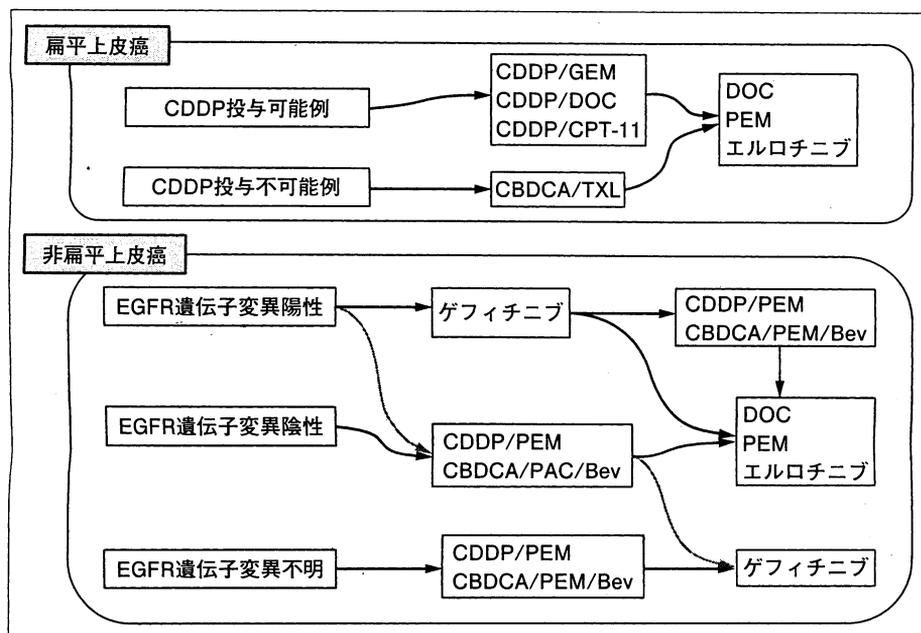


図 進行非小細胞肺癌の治療アルゴリズム

Bev : ベバシズマブ
 CBDCA : カルボプラチン
 CDDP : シスプラチン
 DOC : ドセタキセル
 GEM : ゲムシタビン
 PAC : パクリタキセル
 PEM : ペメトレキセド

いないものを選ぶ。

V おわりに

近年、進行NSCLCに対する抗癌剤治療は、2000年以降に開発された新規抗癌剤の登場によって生存期間延長に寄与している。この過程で、これらの抗癌剤は、組織型によって抗腫瘍効果や副作用のプロファイルが異なることが臨床情報から明らかにされてきた。今後、これらの抗癌剤の作用機序に基づいた効果予測バイオマーカーの探索、薬剤耐性の機序解明を含め、基礎研究との連携が一層重要となってくる。

参考文献

- Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al : Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer : Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 18 : 317-323, 2007
- 日本肺癌学会編 : EBMの手法による肺癌診療ガイドライン, 2010 (http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3)
- Fontanini G, Lucchi M, Vignati S, et al : Angiogenesis as a prognostic indicator of survival in non-small-cell lung carcinoma : a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 89 : 881-886, 1997
- O'Byrne KJ, Koukourakis MI, Giatromanolaki A, et al : Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell growth factor and angiogenesis in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 82 : 1427-1432, 2000
- Yano S, Matsumori Y, Ikuta K, et al : Current status and perspective of angiogenesis and antivascular therapeutic strategy : non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 11 : 73-81, 2006
- Goto H, Yano S, Zhang H, et al : Activity of a new vascular targeting agent, ZD6126, in pulmonary metastases by human lung adenocarcinoma in nude mice. *Cancer Res* 62 : 3711-3715, 2002
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350 : 2335-2342, 2004
- Jain RK : Normalization of tumor vasculature : an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 307 : 58-62, 2005
- Bagri A, Kouros-Mehr H, Leong KG, et al : Use of anti-VEGF adjuvant therapy in cancer : challenges and rationale. *Trends Mol Med* 16 : 122-132, 2010
- Sandler AB, Schiller JH, Gray R, et al : Retrospective evaluation of the clinical and radiographic risk factors associated with severe pulmonary hemorrhage in first-line advanced, unresectable non-small-cell lung cancer treated with Carboplatin and Paclitaxel plus bevacizumab. *J Clin Oncol* 27 : 1405-1412, 2009
- Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al : Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22 : 2184-2191, 2004
- 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 : 2542-2550, 2006

- 13) Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al : Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer : AVAIL. *J Clin Oncol* 27 : 1227-1234, 2009
- 14) Nishio M, Horai T, Kunitoh H, et al : Randomized, open-label, multicenter phase II study of Bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naive Japanese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer : JO19907. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 27 : 8036, 2009
- 15) Chattopadhyay S, Moran RG, Goldman ID : Pemetrexed : biochemical and cellular pharmacology, mechanisms, and clinical applications. *Mol Cancer Ther* 6 : 404-417, 2007
- 16) Shih C, Chen VJ, Gossett LS, et al : LY231514, a pyrrolo [2,3-d] pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res* 57 : 1116-1123, 1997
- 17) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al : Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26 : 3543-3551, 2008
- 18) Syrigos KN, Vansteenkiste J, Parikh P, et al : Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 21 : 556-561, 2010
- 19) Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al : The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology : a review of two Phase III studies. *Oncologist* 14 : 253-263, 2009
- 20) 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 : 1432-1440, 2009
- 21) Kubota K, Niho S, Enatsu S, et al : Efficacy differences of pemetrexed by histology in pretreated patients with stage III B/IV non-small cell lung cancer : review of results from an open-label randomized phase II study. *J Thorac Oncol* 4 : 1530-1536, 2009
- 22) Ceppi P, Volante M, Saviozzi S, et al : Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 107 : 1589-1596, 2006
- 23) Sigmond J, Backus HH, Wouters D, et al : Induction of resistance to the multitargeted antifolate Pemetrexed (ALIMTA) in WiDr human colon cancer cells is associated with thymidylate synthase overexpression. *Biochem Pharmacol* 66 : 431-438, 2003