

肺癌術後の再発に対するペバシズマブの使用経験

山梨大学医学部附属病院 第二外科

内田巖、松原寛知、奥脇英人、宮内善広、市原智史、松岡弘泰、松本雅彦

要旨：非小細胞肺癌術後の再発症例については、現時点で確立された化学療法は存在しない。現在、切除不能非小細胞肺癌に対する1次治療において有用性が示されているペメトレキセドを含むプラチナダブレットの併用療法に、ペバシズマブを加えたレジメンを、肺癌術後の再発症例に対して使用したので報告する。当院において肺癌手術施行後に、再発をきたした患者でPS0の3例に対してシスプラチン、ペメトレキセド、ペバシズマブの3剤併用療法を施行した。結果として全例画像診断上明らかな腫瘍の縮小を認めた。副作用はいずれもGrade1の食欲不振、全身倦怠感を認めたのみであった。肺癌術後再発症例に対してシスプラチン、ペメトレキセド、ペバシズマブの3剤併用療法を施行し、良好な結果を得られた。長期的な予後については今後も検討が必要である。

キーワード：非小細胞肺癌、シスプラチン、ペメトレキセド、ペバシズマブ

はじめに

肺癌はがん死の原因第一位であり、2006年には約62000人が肺癌により死亡しており¹⁾、その後も患者数は増加している。治療成績が他臓器の癌に比して満足できるようなものでなく、予後不良である理由には発見時に切除可能な状態で見つかることが少ないことと、術後の再発率が高いことが理由として挙げられる。しかし、肺癌術後の再発症例に対して、現時点では確立された化学療法のレジメンは存在しない。そこで、当科では術後再発症例に対して、切除不能非小細胞肺癌（非扁平上皮癌）に対する1次治療について有用性が示されているペメトレキセドを含むプラチナダブレットの併用療法にペバシズマブを加えたレジメンの使用を始めた。3例とまだ使用開始して間もない状況であるが短期的には良好な結果が得られているのでこれを報告する。

症例

症例1：55歳、男性。

主訴：特になし。

既往歴：右肺上葉腺癌に対して右肺上葉切除後（病理病期T1bN0M0、EGFR遺伝子変異は陰性）。

現病歴：2009年9月右肺上葉切除後、術後補助化学療法としてUFTを内服していたが、2010年10月より徐々にCEAの上昇を認めた。精査の結果縦隔リンパ節の再発と診断し、2011年8月より化学療法を開始する方針となった。

入院時現症：血圧125/79mmHg、脈拍60bpm、体温36.5℃。

血液生化学所見：特記事項なし。CEAは36.6ng/mlと上昇を認めていた。

治療前画像所見：図1左で示すようにCTで気管分岐下のリンパ節腫大を認めた。PETでも集積を認めていた。

化学療法：シスプラチン(CDDP)75mg/m²、ペメ

トレキセド (PEM) 500 mg/m²、ベバシズマブ (Bev) 15mg/kg の 3 剤併用療法 (以下 CDDP+PEM+Bev) を 4 コース施行した。

化学療法開始後経過: 腫瘍マーカーは低下を認め、図 1 で示すように気管分岐下のリンパ節は明らかに縮小を認め、効果判定は Partial Response (PR) だった。副作用は Grade I の食欲不振と全身倦怠感だった。

症例 2: 56 歳、男性。

主訴: 特になし。

既往歴: 右上葉肺癌に対して右肺上葉切除術と胸壁合併切除後 (病理病期 T3N1M0 EGFR 遺伝子変異は陰性)。

現病歴: 2008 年 7 月の術後補助療法として局所放射線照射施行した後、外来にて経過観察されていた。2011 年 4 月の CT で肺内転移を疑う所見を認め、増大傾向認めため多発肺転移の診断にて 9 月から化学療法を開始する方針となった。

入院時現症: 血圧 107/57mmHg、脈拍 62bpm、体温 36.6℃。

血液生化学所見: 特記事項なし。CEA は 26.9ng/ml と上昇を認めた。

治療前画像所見: 図 2 左で示すように CT で肺野に微小結節影を多数認めた。

化学療法: CDDP+PEM+Bev3 剤併用療法を 3 コース施行した。

化学療法後経過: 腫瘍マーカーは低下を認め、結節影は縮小あるいは消失を認め、効果判定は PR だった。副作用は Grade I の食欲不振と全身倦怠感だった。

症例 3: 50 歳、女性。

主訴: 特になし。

既往歴: 右肺上葉腺癌に対して、上葉切除術後 (病理病期 T1N2M0 EGFR 遺伝子は変異陰性)。

現病歴: 2007 年 2 月術後補助化学療法として

カルボプラチン+タキソテール 4 コース施行した。外来にて経過観察中、2011 年 8 月の CT で多発肺転移と診断され 10 月から化学療法開始の方針となった。

入院時現症: 血圧 131/78mmHg、脈拍 96bpm、体温 35.5℃。

血液生化学所見: 特記事項なし。CEA も 1.5ng/ml と正常範囲内であった。

治療前画像所見: 図 3 左で示すように CT で肺野に微小結節影を多数認めた。

化学療法: CDDP+PEM+Bev3 剤併用療法を 4 コース施行した。

化学療法後経過: 転移巣は縮小、消失を認め、効果判定は PR だった。副作用は Grade I の食欲不振と全身倦怠感だった。

考察

当科の肺癌術後再発症例に対する治療方針は EGFR 遺伝子変異と PS の検討によって決定する。EGFR 遺伝子変異が陽性の場合にはゲフェチニブの使用を考慮する。一方で陰性である場合、今回のような症例では PS が良好であれば殺細胞性抗癌剤の使用を検討する。殺細胞性抗癌剤の内容は、扁平上皮癌であれば、カルボプラチン+タキソテール等を考慮する。非扁平上皮癌であれば、CDDP+PEM+Bev の 3 剤を考慮する。これは、Bev とプラチナダブルレットの併用療法が扁平上皮癌を除く進行・再発非小細胞癌に対する 1 次治療において 2 つの第 III 相試験 (ECOG4599²⁾、AVAiL 試験³⁾) で有用性が示されており、さらに PEM についても扁平上皮癌を除く進行 NSCLC に対する 1 次治療と維持療法において有用性が示されている⁴⁾⁵⁾⁶⁾ からである。プラチナ製剤としてカルボプラチンではなく CDDP を選択するのは CDDP の方が効果の優れる可能性があることが示さ

れている⁷⁾⁸⁾からである。以上のエビデンスをもとに今回、CDDP+PEM+Bevの3剤併用療法を施行した。いずれも転移巣に対して良好な結果が得られ、重篤な副作用の出現も認められなかった。

当科では今後維持療法としてPEM+Bevの2剤を使用していく方針である。この2剤併用の維持療法によりPEM単剤よりもPFSが延長されることは2011年欧州臨床腫瘍学会にてAVAPERL試験の最終解析結果として示されている。

今回使用した化学療法について長期的な予後は不明であるが、当科で施行した3例は良好な結果を得られている。今後も慎重に使用していく必要があるが、CDDP+PEM+Bevの3剤併用療法は術後再発症例に対する1st lineとして有用であると考えられる。

まとめ

肺癌の術後再発に対してCDDP+PEM+Bevの3剤併用化学療法が有用であった。

引用文献

- 1) 正岡 昭、藤井 義敬、矢野 智紀、他. 呼吸器外科学 改訂第4版. 東京: 南江堂; 2009: 144.
- 2) Sandler A, Robert Gray, Michael C. Perry, et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-2550.
- 3) Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, 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* 2009; 27:1227-1234.

- 4) 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* 2009; 14:253-263.
- 5) Tudor Ciuleanu, Thomas Brodowicz, Christoph Zielinski, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374:1432-1440.
- 6) Paz-Ares LG, Gomez-Roca C, Delord JP, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic dose-escalation study of RG7160 (GA201), the first glycoengineered monoclonal antibody against the epidermal growth factor receptor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2011; 29:3783-3790.
- 7) Andrea Ardizzone, Luca Boni, Marcello Tiseo, et al. Cisplatin Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:847-857.
- 8) Jiang J, Liang X, Zhou X, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2007; 57(3):348-358.



図 1. 症例 1 の治療前後の CT 比較。気管分岐部リンパ節の縮小を認める。

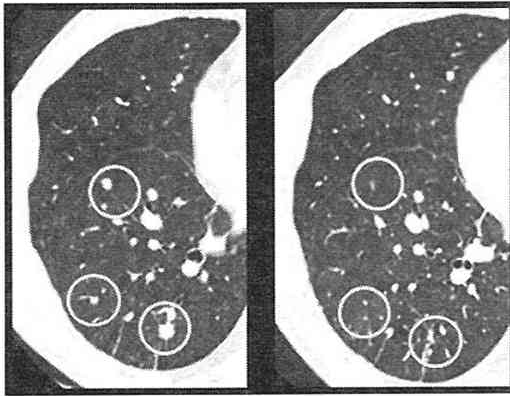


図 2. 症例 2 の治療前後の CT 比較。結節影の縮小・消失を認める。

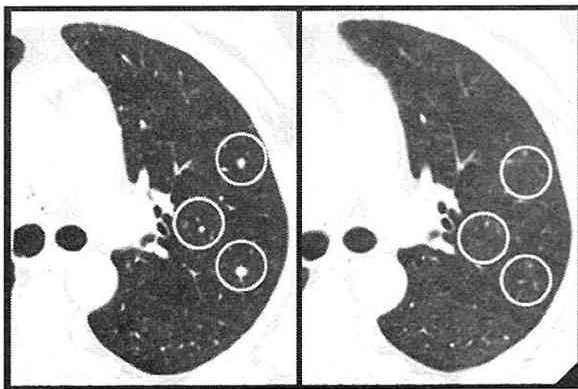


図 3. 症例 3 の治療前後 CT の比較。多発結節影の縮小・消失を認める