

肺癌診療 Q&A

一つ上を行く診療の実践

【編著】弦間昭彦 日本医科大学主任教授

中外医学社

本邦の人口の高齢化は急速に進行しており、2015年には65歳以上の人口比率は約27%に達するとされている。全肺癌の15%を占める小細胞肺癌は喫煙率の低下に伴い減少傾向にあるが、実臨床の場で、高齢者小細胞肺癌患者を診療する機会は多い。高齢者肺癌の治療上の大きな問題点は、慢性閉塞性疾患、虚血性心疾患、脳血管障害、代謝性疾患など、なんらかの内科的合併症を有する症例が多くを占め、これら合併症例では治療の毒性が増強されることにある。小細胞肺癌の化学療法に対する感受性はきわめて高いことから、高齢やpoor-risk例であっても、延命や症状緩和、Quality of Life (QOL) の改善を得られる可能性が十分であることを念頭において、最善の治療法を選択すべきである。

1 経口エトポシド単剤療法

高齢やpoor-risk例に対して、毒性の軽減を主眼においた経口エトポシドの単剤療法が複数の第II相試験として実施された。奏効率53～84%、生存期間中央値は4.6～16カ月と比較的良好であったことから、経口エトポシド連続投与が汎用されていた¹⁻³⁾。しかし、エトポシド+ピンクリスチンまたはシクロフォスファミド+ドキシソルピシン+ピンクリスチン(CAV)との比較⁴⁾、CAV/シスプラチン+エトポシド(PE)交代療法との比較第III相試験⁵⁾ではこれら併用化学療法に比べて有意に劣っていたことから、経口エトポシド単剤療法は推奨されない。

2 併用化学療法

大規模比較試験により、高齢者やpoor-risk症例においても併用化学療法の優位性が示されたがその生存期間中央値(MST)はたかだか6～7カ月であり、治療成績の改善を目指した複数のII相試験が実施された。PE療法は1990年代初頭には小細胞肺癌Fit patientに対する標準的治療としての地位が確立されていたが、高齢者やpoor-risk症例への適用ではシスプラチンの毒性が問題となる。高齢者では腎機能や心機能が低下した症例が多いため、多量の補液を必要とせず、腎毒性がシスプラチンに比べて軽いカルボプラチンにエトポシドを併用した第II相試験が多数実施された(表1)。これらII相試験での奏効率は59～81%、MSTは進展型症例においても10カ月前後と良好な成績が示された⁶⁻¹¹⁾。一方で、シスプラチンの毒性軽減の方法として、分割投与方法についても検討が行われた。シスプラチン分割投与+エトポシド療法(SPE: split doses of PE)の第II相試験では高齢者やpoor-risk例に対しても、安全に実施可能で有効であることが示された^{12,13)}。

3 高齢者小細胞肺癌の標準的治療

高齢者やpoor-risk症例に対して、毒性軽減を試みた2つの併用療法、つまりカルボプラチン+エ

表1 Carboplatin + Etoposide 併用化学療法第II相試験

author	適格条件	regimen	症例数	奏効率 (%)		MST (月)		治験関連死 (%)
				PR	CR	LD	ED	
Carney, 1995 ⁶⁾	65歳以上 PS 3-4	Carboplatin (300mg/m ²) 経口 Etoposide (200mg × 5)	70	51	28	10		2
Evans, 1995 ⁷⁾	65歳以上 ED 合併症のある LD	Carboplatin (150mg/m ² × 2) 経口 Etoposide (100mg/m ² × 7)	47	37	23	13.6	10.4	8
Matsui, 1998 ⁸⁾	70歳以上 PS 0-3	Carboplatin (Egorin 式) 経口 Etoposide (40mg/m ² × 14)	38	75	6	15.1	8.6	6
Okamoto, 1999 ⁹⁾	70歳以上 PS 0-2	Carboplatin (AUC5) Etoposide (100mg/m ² × 3)	36	6	69	11.6	10.1	3
Larive, 2002 ¹⁰⁾	70歳以上 PS 0-2	Carboplatin (AUC5) 経口 Etoposide (100mg/m ² × 5)	26	59		9		9
Quoix, 2001 ¹¹⁾	70歳以上 PS 0-2	Carboplatin (AUC5) 経口 Etoposide (100mg/m ² × 3)	31	7	66	8.6	7.3	3

トポシド (CE) 療法と SPE 療法を比較する第 III 相試験が本邦で実施された (JCOG 9702)¹⁴⁾. 70 歳以上の高齢者, PS3 の進展型小細胞肺癌を対象に, SPE 療法群 (シスプラチン 25mg/m² days 1~3, エトポシド 80mg/m² days 1~3) または CE 療法群 (カルボプラチン AUC5, エトポシド 80mg/m² days 1~3) に 220 例が割り付けられた. 年齢中央値 74 歳, 70 歳以上が 92% と大部分を占め, 70 歳未満 PS3 の症例は 8% であった. 4 コース完遂率は (CE 群/SPE 群) 63%/67% で治療関連死は CE 群 3 例, SPE 群 1 例であった. Grade 3 以上の毒性は, 白血球減少, 好中球減少, 貧血, 感染, 悪心嘔吐に関しては両群で差がなかった. カルボプラチンの用量規制毒性である血小板減少は CE 群で 63%, SPE 群 16% と CE 群で有意に高頻度であったが, 問題となる出血症状は両群で認められていない. 奏効率は両群とも 73%, 無増悪生存期間は CE 群 5.3 カ月, SPE 群 4.7 カ月, 生存期間中央値と 1 年生存率は CE 群 10.6 カ月/41%, SPE 群 9.8 カ月/35% でいずれも有意差なしの結果であった (図 1). 症状緩和スコアもモニターされているが, 改善度は CE 群 63%, SPE 群 55% で有意差を認めていない. この試験では G-CSF の予防投与を推奨し, 両群で約半数の症例で投与されている. 実地医療での CE 療法では G-CSF の予防投与を推奨している. これらの結果から, SPE 療法に加え CE 療法も高齢者小細胞肺癌進展型に適用可能と考えられる.

まとめ

これまでの臨床試験は暦年齢により高齢者を定義して行われてきている. 暦年齢での定義では, 実際には非常に heterogeneous な集団を対象とすることになるため, 臨床試験から得られた結果の解釈や実臨床への直接の応用が難しい. 個々の症例での PS や臓器機能, 合併症の有無を十分に把握し, 慎重に治療の選択を行うべきである. 今後は, より明確に高齢者を定義するために, 高齢者総合的機能評価 (Comprehensive Geriatric Assessment: CGA) などの指標を積極的に導入し, 真に高齢者として定義すべき target population を明確にすることが重要であると思われる.

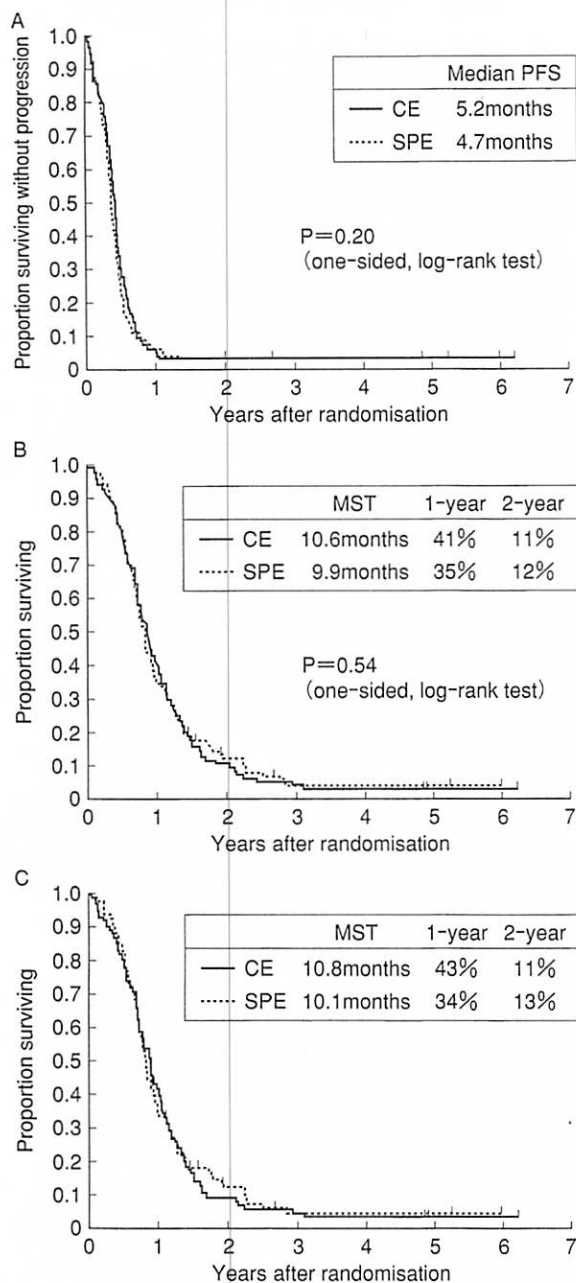


図1 JCOG9702の生存曲線

A: 無増悪生存期間曲線 (n = 220)
 B: 全生存期間曲線 (n = 220)
 C: 70歳以上でPS0-2症例の全生存期間曲線 (n = 202)

■文献

- 1) Smit EF, Carney DN, Harford P, et al. A phase II study of oral etoposide in elderly patients with small cell lung cancer. *Thorax*. 1989; 44(8): 631-3.
- 2) Carney DN, Grogan L, Smit EF, et al. Single-agent oral etoposide for elderly small cell lung cancer patients. *Semin Oncol*. 1990; 17(1 Suppl 2): 49-53.
- 3) Keane M, Carney DN. Treatment for elderly patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1993; 9 (Suppl 1): S91.
- 4) Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. *Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Lancet*. 1996; 348(9027): 563-6.

- 5) Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89(8): 577-80.
- 6) Carney DN. Carboplatin/etoposide combination chemotherapy in the treatment of poor prognosis patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1995; 12 Suppl 3: S77-83.
- 7) Evans WK, Radwi A, Tomiak E, et al. Oral etoposide and carboplatin. Effective therapy for elderly patients with small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.* 1995; 18(2): 149-55.
- 8) Matsui K, Masuda N, Fukuoka M, et al. Phase II trial of carboplatin plus oral etoposide for elderly patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 1998; 77(11): 1961-5.
- 9) Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17(11): 3540-5.
- 10) Larive S, Bombaron P, Riou R, et al. Carboplatin-etoposide combination in small cell lung cancer patients older than 70 years: a phase II trial. *Lung Cancer.* 2002; 35(1): 1-7.
- 11) Quoix E, Breton JL, Daniel C, et al. Etoposide phosphate with carboplatin in the treatment of elderly patients with small-cell lung cancer: a phase II study. *Ann Oncol.* 2001; 12(7): 957-62.
- 12) Murray N, Grafton C, Shah A, et al. Abbreviated treatment for elderly, infirm, or noncompliant patients with limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1998; 16(10): 3323-8.
- 13) Westeel V, Murray N, Gelmon K, et al. New combination of the old drugs for elderly patients with small-cell lung cancer: a phase II study of the PAVE regimen. *J Clin Oncol.* 1998; 16(5): 1940-7.
- 14) Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer.* 2007; 97(2): 162-9.

〈吉澤弘久〉

はいがんしんりょう
肺癌診療 Q & A
ひと うえ い しんりょう じっせん
一つ上を行く診療の実践 ©

発行 2011年6月25日 初版1刷

編著者 げん ま あき ひこ
弦間昭彦

発行者 株式会社 中外医学社
代表取締役 青木 滋

〒162-0805 東京都新宿区矢来町62
電話 03-3268-2701(代)
振替口座 00190-1-98814 番

印刷・製本/三報社印刷(株) (MS・SH)
ISBN 978-4-498-03194-4 Printed in Japan

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構
(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.
or.jp) の許諾を得てください。