

進行肺がん化学療法ガイドライン

山本 信之^{*1,2} 福岡 正博^{*1}[*Jpn J Cancer Chemother* 29(6):985-1007, June, 2002]

文献検索方法 データベースとしては Pub Med を用いた。網羅的検索として、過去10年の文献を lung cancer drug therapy のキーワードで検索: 7,332 の文献をピックアップ。その後、対象: human, 言語: English, publication type: randomized controlled trial と制限を設け、文献を527まで絞った。ただし、この検索方法では、重要な論文 (meta-analysis) が脱落することが判明したため、lung cancer meta-analysis のキーワードで、対象: human, 言語: English, 過去10年の制限を付け160の文献をピックアップした。これら total 687 の文献タイトル、アブストラクトより本ガイドラインに必要な文献を選別した。また、重要事項および過去10年以前の文献の欠落の有無を確認するために、Cancer Principle & Practice of Oncology 6th Edition (Devita VT, Hellman S, Rsenberg SA) および臨床腫瘍学 Second Edition (日本臨床腫瘍学会・編)などを参考にした。さらに、最新のデータの欠落を防ぐために、Program/Proceedings American Society of Clinical Oncology (ASCO) の1998~2001年度版を参照した。また、文献の重要度については、同じ程度の evidence の論文であれば、わが国の報告を尊重することとした。

概要 肺がんの組織型は、治療という観点からみれば小細胞肺がんとそれ以外 (非小細胞肺がん) に分類される。非小細胞肺がんは、小細胞肺がん比べて増殖速度が遅く抗がん剤に対して低感受性であるため、治療の主体は局所療法であり、化学療法は局所療法で効

果がない患者か局所療法をサポートするような形で行われることが多い。それに対して、小細胞肺がんは、増殖速度が速く抗がん剤に高感受性であるため、局所療法より全身化学療法を主体として治療が行われ、特に手術は、術前に早期がん (臨床病期I期) と診断されない限り実地臨床では選択しないのが一般的である。化学療法は、様々な場面で使用することが可能である。

たとえば、手術後または術前の使用、胸部放射線との併用や再発時に行われることもある。肺がんにおいては、これらすべての使用方法で、化学療法が有効であるとの evidence が存在するわけではない。以下、非小細胞・小細胞肺がんに分けて、それぞれの場面における化学療法の役割を示す。

I. 非小細胞肺がん

1. 切除可能 I~IIIA 期非小細胞肺がん

1) 化学療法の役割

a. 術前化学療法 (induction chemotherapy)

I B~IIIA 期症例に対して生存期間を延長させる可能性があるが、まだ一般的治療として確立されていない。

Quality of evidence: Ib

Grade of recommendation: A

IIIA 期を対象にして3個の無作為化比較試験が報告されている。いずれも手術単独群と比べて

*2 静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内科

術前化学療法群で有意に生存期間の延長を認めている。しかし、これらの報告は、すべてサンプルサイズが小さく(1群 13~32例)、対称となる手術単独群の成績が悪い(生存期間中央値 8.0~15.6か月)ことより、この成績のみで術前化学療法の有用性を確認することはできない¹⁻⁵⁾。しかも、最近初めて 355 例の大規模な比較試験が報告され、生存期間中央値(手術単独:化学療法=26か月:37か月)、4年生存率(手術単独:化学療法=35.3%:43.9%)とも化学療法群で良好な傾向であったが、有意差はみられなかった。ただし、この大規模臨床試験では、早期(I B, II期)の患者のサブグループ解析で、化学療法群で有意な生存期間の延長が認められ、また、化学療法群で遠隔転移での再発率が 53%低下したことも報告されている⁶⁾。そのため、上記のような recommendation となっている。

b. 術後化学療法 (adjuvant chemotherapy)

術後化学療法の有用性については明らかではない。臨床試験以外では行うべきではない。

Quality of evidence: Ib

Grade of recommendation: A

Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group のメタアナリシスでは、cisplatin (CDDP) を含んだ術後化学療法を行った場合、手術単独に比べ、2年および5年生存率でそれぞれ 3%、5% の改善があるとしているが、生存期間の有意な延長は認めていない ($p=0.08$)⁷⁾。術後化学療法には、CDDP を含む併用化学療法が行われることが多いが、これが手術単独群に比べて生存期間を有意に延長させた報告はない⁸⁻¹⁰⁾。また、術後療法として放射線と放射線+化学療法の比較試験も行われているが、この報告でも化学療法を行っても予後は改善しないという結果であった¹¹⁾。

わが国では、術後化学療法としてフッ化ピリミジン系の経口抗がん剤の長期連用を行うことがある。Wada らは、臨床病期 I~IIIB の症例(約 70% は stage I) に UFT を投与することにより手術単独群に比べ有意に生存期間を延長させると報告している¹²⁾が、同じグループが臨床病期 I, II の症例に術後補助化学療法として CDDP/vindesine (VDS)/mitomycin C (MMC) 3 剤併用後に UFT

を 1 年間服用する試験では、手術単独群に比べて生存期間の有意な延長がみられなかったことより¹³⁾、現時点でフッ化ピリミジン系の経口抗がん剤の長期連用を術後化学療法として標準的に行うことは推奨できない。現在、術後補助化学療法での経口フッ化ピリミジン剤の大規模臨床試験が進行中であり、その結果が待たれる。

また、stage I の扁平上皮がんに対して、非特異免疫作用剤である ubenimex とプラセボとの比較試験が最近報告されており、ubenimex 群で、5年生存率が有意に高値となっている (81% vs 74%)¹⁴⁾。これが一般的治療となるかどうかは、再現性を確認する試験が必要である。

2. 切除不能 III 期非小細胞肺癌

1) 化学療法の役割 (role of chemotherapy)

胸部放射線と併用して化学療法を行うことは適切である。

Quality of evidence: Ia

Grade of recommendation: A

1980 年代の一般的治療は胸部放射線であるが、胸部放射線と抗がん剤単剤の化学療法の比較試験では生存期間に差はなく¹⁵⁾、胸部放射線治療が必ずしも絶対的な標準的治療であるとはいえない状況であった。そこで、胸部放射線と化学療法の併用療法の有用性を検討する比較試験は、対照群として胸部放射線を用いるものと化学療法を用いるものの両面から検討された。

胸部放射線単独と胸部放射線+化学療法の比較試験を集めた 3 編のメタアナリシス^{7,16,17)}では、(いずれも併用療法群で有意な生存期間の延長が示されている。化学療法 vs 胸部放射線+化学療法のメタアナリシスは報告されていないが、比較試験は 2 報報告されている。いずれも生存期間全体では有意な差は認められないが、長期生存率¹⁸⁾、局所コントロール¹⁹⁾で有意に胸部放射線併用群で優れているという結果であった。以上より、胸部放射線単独または化学療法単独より胸部放射線と化学療法の併用療法が優れていることが示され、併用療法が現在では一般的治療法として認知されている。

これらの治療法の併用時期は、抗がん剤を数コース投与後、放射線治療を行う(異時併用)こ

とが一般的であるが、最近では同時併用も行われている。わが国の Japan Clinical Oncology Group (JCOG) で行われた異時併用と同時併用の無作為化比較試験では、同時併用群が生存において有意に優れていることが示されている²⁰⁾。同じような比較試験の結果が米国からも報告されており²¹⁾、同時併用が異時併用に比べて効果が高いことが確認されている。ただし、これら二つの報告では、いずれも同時併用群で食道炎・骨髄毒性などの副作用が強く、同時併用を一般的治療として実施すべきとまではいい切れない。

2) 対象 (patient selection)

全身状態が良好 (ECOG PS: 0, 1) (±体重減少が5%未満)

Quality of evidence: Ib

Grade of recommendation: A

化学療法と胸部放射線療法の併用が胸部放射線治療よりも生存期間の改善がみられたのは、米国の報告では、ECOG PS=0, 1, 体重減少が5%未満、鎖骨上窩リンパ節転移のない患者群であった²²⁻²⁵⁾。ただし、フランスで行われた同様の比較試験では、体重減少や鎖骨上窩リンパ節転移の有無は選択基準に含まれていないが、化学療法と放射線の併用群で生存期間の延長がみられている^{26,27)}。また、わが国の JCOG での化学療法と放射線療法の同時併用と異時併用の比較試験においても、体重減少や鎖骨上窩リンパ節転移の有無を問わずに治療を行い、良好な治療成績が得られている²⁰⁾。しかも、米国の Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) の解析では、鎖骨上窩リンパ節転移の有無は、化学療法と胸部放射線療法の併用療法の予後不良因子ではなかった²⁸⁾。そのため、体重減少はともかく、鎖骨上窩リンパ節転移が陽性であっても併用療法を実施しない理由はないと考える。また、最近70歳以上では、放射線治療に抗がん剤治療を追加する意味がないとの報告もなされている²⁹⁾が、この報告は retrospective な解析であり、年齢の上限については、今後も検討が必要である。

3) 薬剤 (selection of drugs) とその安全性 (adverse events of drugs)

CDDP を含む多剤 (2 または 3 剤) 併用療法が推

奨される。ただし、胸部放射線との併用が禁忌とされている薬剤 (gemcitabine など) もあるので、注意すること。

Quality of evidence: Ib

Grade of recommendation: A

胸部放射線単独と胸部放射線+化学療法の比較試験を集めた3編のメタアナリシス^{7,16,17)}では、いずれも CDDP を含む化学療法レジメンで有意な生存期間の延長が示されている。たとえば、Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group の報告⁷⁾では、CDDP を含んだ抗がん剤治療を放射線治療に加えることで、死亡率が13%減少し、2年生存率が4%上昇することが示されている。

胸部放射線と抗がん剤との併用療法が、胸部放射線単独より有意に生存期間を延長している無作為化比較試験における抗がん剤治療は、Sahhake-Koning らの報告を除けばいずれも多剤併用療法である^{22-27,29-31)}。また、併用療法と放射線治療で差を認めなかった8報の比較試験のうち、4報の抗がん剤治療は単剤である^{15,32-38)}。そのため放射線との併用療法においては、単剤よりも多剤併用療法が有用であると思われるが、単剤と多剤の比較試験は行われていないため、結論は得られていない。

最も一般的に用いられているレジメンは CDDP/vinblastine を2コース終了後、胸部放射線治療を60 Gy照射する方法であると思われる²²⁻²⁵⁾。ただし、本邦では vinblastine の代わりに VDS が用いられることが多い³⁹⁾。また、MMC/VDS/CDDP と放射線との同時併用療法が行われることもある²⁰⁾。これらの治療成績は、生存期間中央値12~16か月、2年生存率20~36%である。

新規抗がん剤 (irinotecan (CPT-11), paclitaxel (TXL), docetaxel (TXT), vinorelbine, gemcitabine) と放射線の併用療法については、いくつかの臨床試験が報告されているが、まだ大規模臨床試験でのデータが乏しく臨床試験以外では推奨できない。特に gemcitabine は、わが国では胸部放射線との併用療法は禁忌とされているため注意が必要である。

主な副作用は、白血球減少とそれに伴う感染、食道炎などである。白血球減少の対処方法として

は、一般的に CSF 製剤の使用が行われるが、放射線と GM-CSF との併用で重篤な血小板減少の頻度および治療関連死が増加することが報告されている⁴⁰⁾。また、ASCO のガイドラインでも、CSF 製剤と放射線の併用は避けるべきであるとの勧告がなされていることより⁴¹⁾、放射線治療中は白血球減少がみられても CSF 製剤は使用すべきではない。食道炎については、欧米に比べ日本では程度が軽く、ほとんどの場合、制酸剤の予防的投与で対処可能である。報告されている治療関連死は 2% 以下である。

<補足> プラチナ製剤の放射線増感作用について

Sahhake-Koning²⁹⁾らが少量 CDDP と胸部放射線との同時併用療法が胸部放射線治療単独に比べて有意に生存期間を延長させることを報告して以来、放射線増感作用を狙って少量のプラチナ製剤と放射線治療との同時併用療法の試みがなされている。近年、このような治療方法に際し CDDP に代わって、投与方法がより簡便な carboplatin (CBDCA) が用いられることが多くなっているが、化学療法後に CBDCA 毎週投与+胸部放射線と胸部放射線⁴²⁾、CBDCA 毎日投与+胸部放射線療法と胸部放射線⁴³⁾、CBDCA 持続点滴+放射線療法と胸部放射線⁴⁴⁾のいずれの第 III 相試験も CBDCA を放射線増感作用として加える意義はないと結論している。また、CDDP に関しても、Sahhake-Koning らの報告以外に有用性を証明するものはなく、これらの結果からは臨床試験以外で少量のプラチナ製剤を放射線増感剤として使用することは推奨できない。

4) 期間 (duration of therapy)

2~3 コース (最大 8 コース)

Quality of evidence: I b

Grade of recommendation: A

米国で行われた二つの化学療法/胸部放射線併用治療と胸部放射線治療の比較試験では、2 コースの抗がん剤治療で生存期間の延長がみられた²¹⁻²⁵⁾。わが国で行われた化学療法と化学放射線療法との比較試験では、導入化学療法 2 コース後胸部放射線治療を行うことで、3 年生存率の有意な改善を認めている¹⁸⁾。また、導入化学療法を 3

コース行い、明らかな抗腫瘍効果が得られた症例に対して、同じレジメンを 3 コース追加するか胸部放射線を行うかの無作為化比較では、どちらを行っても生存期間に有意差は認めなかったが、局所制御は胸部放射線群が優れていた¹⁹⁾と報告されている。Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group の meta-analysis では、CDDP を含む抗がん剤治療では、2~8 コースの抗がん剤投与が行われていた⁷⁾。以上より、導入化学療法としては 2~3 コース行うべきであると考えられる。同時併用の場合は、抗がん剤の使用目的により使用方法が異なるが (少量毎日、週 1 回、full dose の化学療法など)、無作為化比較試験で異時併用に対する有効性が示されたものは、いずれも full dose の全身化学療法であり、その場合は、2~4 コース施行されている^{20,21)}。

ただし、異時併用・同時併用のいずれにおいても、抗がん剤治療の最適の期間については、まだ十分に研究されていない。

5) 開始時期 (timing of treatment)

staging および主要臓器機能の検討の終了後、できるだけ速やかに治療を開始する。

Quality of evidence: IV

Grade of recommendation: D

抗がん剤治療の開始時期については、ほとんど検討されていない。一般的には、臨床病期が確定し、主要臓器機能が化学療法に耐えられると判断され、本人の同意が得られれば、できるだけ速やかに治療を開始することが望ましい。

6) 化学療法と組織型 (histology)

組織型により化学療法の効果が異なるとの報告は少なく、確実なデータはない。

Quality of evidence: IV

Grade of recommendation: D

3. 切除不能 IV 期非小細胞肺癌

1) 手術不能非小細胞肺癌の化学療法の役割 (role of chemotherapy)

抗がん剤治療を行うことにより生存期間が延長し QOL も改善するが、標準的治療といえるほどの治療成績は得られていない。

Quality of evidence: Ia

Grade of recommendation: A

いくつかのメタアナリシスなどにより、進行非小細胞肺癌に対して化学療法を行うことにより、有意に生存期間が改善することが示されている^{7,44-47}。たとえば、Cochrane Reviewでは、化学療法を行うことにより無治療 (best supportive care: BSC) と比べて1年生存率を10%向上させることを報告している⁴⁷。また、最近では高齢者のみを対象とした第III相試験でも、BSCより抗がん剤治療群 (vinorelbine 単剤) で有意な生存期間の延長が認められた⁴⁸。

QOLをエンドポイントの一つとした臨床試験もいくつか報告されている。プラチナ製剤を含む併用化学療法とBSCとの比較試験において、化学療法群でQOLの改善がみられたことが報告されている⁴⁹⁻⁵¹。また、上記の70歳以上の高齢者を対象としたvinorelbineとBSCとの無作為化比較試験では、vinorelbine群で生存期間の延長とQOLの改善が認められた⁴⁸。Vinorelbineは、5-FU/Leucovorinとの比較試験においてもQOLを主要評価項目の一つとして検討されており、生存期間では有意にvinorelbine群で優れているが、QOLには差はなかったと報告されている⁵²。GemcitabineとBSCとの比較試験では、生存期間には差がなかったものの、QOLはgemcitabine投与群で有意に改善していた⁵³。

2) 対象 (patient selection)

全身状態が良好 (ECOG PS=0~1, 時には2) な患者。70歳以上高齢者でも化学療法の対象となる。

Quality of evidence: III

Grade of recommendation: B

全身状態の良好な患者は、化学療法による効果の得られる可能性が不良な患者より高く、重篤な毒性の出現する頻度が少なくなる傾向があり、生存期間も長い⁵⁴⁻⁵⁶。また、米国のEastern Cooperative Oncology Group (ECOG) で行われていた2剤併用化学療法の比較試験 (ECOG 1594) において、PS 2の症例における重篤な毒性の発現率が高く予後不良のため、臨床試験中にPS 2の登録を中止したとの報告がなされた⁵⁷。このためPS 2の患者は併用化学療法の適応外とされる傾向にある。しかし、後の解析でECOG 1594における重篤

な毒性の発現頻度は、PS 0, 1と有意差がなく、PS 2における治療中の死亡5/64例中の3例が治療関連でないことも判明している⁵⁸。PS 2の患者をどのような化学療法レジメンで治療するかは今後の課題であるが、少なくとも副作用や合併症のケアに十分な注意が必要であることは確かである。

年齢については、一般的に75歳以上の患者は臨床試験から除外されることが多く、このような高齢者が抗がん剤治療の対象になるかどうかは不明である。75歳以上を対象とした併用化学療法の臨床試験において、多くの高齢者が主要臓器機能の異常・低下のため対象外となり、臨床試験に登録可能であった患者でも、重篤な毒性が出現する頻度が高かったとの報告がある⁵⁹。ただし、CDDPを含む併用化学療法の比較試験における70歳以上の高齢者とそれ以下との比較検討で、高齢者に白血球減少などが高率に認められるものの、奏効率、生存期間にまったく差がなかったとする報告もある^{60,61}。暦年齢のみで抗がん剤の使用を制限することは、患者の治療機会を失う可能性があり、高齢者に対する抗がん剤治療は、より慎重な配慮が必要である。

3) 薬剤 (selection of drugs) とその安全性 (adverse events of drugs)

CDDPを含む2剤併用療法が推奨される。CDDPとの併用薬は、CPT-11, vinorelbine, gemcitabine, TXL, TXTが推奨される。CDDPの代わりにCBDCAを使用する場合には、現時点ではTXLとの併用が推奨される。

CDDPが使用不能な患者では、上記のCBDCAとTXLの併用療法もしくはCPT-11, vinorelbine, gemcitabine, TXL, TXTの単剤療法が推奨される。

Quality of evidence: Ib

Grade of recommendation: A

a. 推奨される化学療法レジメン

Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Groupのmeta-analysisでは、CDDPを含む抗がん剤治療がBSCと比べて生存期間中央値を6~8週、1年生存率を15→25%に改善することを示している⁷。