

単剤と多剤併用療法の meta-analysis では、併用療法で若干の生存期間の延長があるものの、毒性においては併用療法で明らかに増強されており、併用療法の明らかな優位性は示されていない^{62,63}。ただし、これらの meta-analysis には 1990 年代に開発された新薬 (CPT-11, vinorelbine, gemcitabine, TXL, TXT) を含んだ併用療法はほとんど含まれていない (Lilenbaum らの報告⁶³) には vinorelbine の試験は含まれている)。これら新薬と CDDP の 2 剤併用療法と CDDP 単剤との比較試験では、併用療法で CDDP 単剤に比べて有意に生存期間が延長することが報告されている^{64,65}か、生存期間の差は認めないまでも無増悪期間の有意な延長がみられている^{66,67}。新薬登場以前の CDDP を含む 2 剤併用療法と 3 剤併用療法との比較試験では、3 剤併用群で奏効率が高い傾向にあったが、いずれも生存には有意差を認めなかった⁶⁸⁻⁷³。新薬を含む 2 剤併用と 3 剤併用療法の比較試験では、3 剤併用で有意に生存期間が延長したとの報告がある^{74,75}。2001 年度の ASCO meeting では 3 剤併用療法の報告はいずれも否定的であった⁷⁶⁻⁷⁸。これらの結果より、現時点では CDDP を含む 2 剤併用療法が一般的治療として推奨される。

2 剤併用の場合、一世代前の一般的なレジメンである、CDDP/VDS±MMC, CDDP/etoposide (ETP) などと、新薬 (TXL, vinorelbine, gemcitabine, CPT-11)+CDDP との比較試験が行われており、総合的には従来の併用療法より新薬を併用したほうが、治療効果の点でわずかながら勝っていることが明らかとなった⁷⁹⁻⁹²。また、これらの新薬併用療法はいずれのレジメンにおいても、効果には大きな差がないことが明らかになってきている⁹³⁻⁹⁶。結果として、現時点での一般的な治療は、CDDP+TXL or CBDCA+TXL, CDDP+vinorelbine or CDDP+gemcitabine or CDDP+CPT-11 の 2 剤併用療法である。

CDDP は一般的には一括投与されることが多いが、腎機能障害・嘔気などの対策のため分割投与で行われることもある。ただし、一括投与と分割投与の比較試験は少ない。Boni らは、一括投与と 5 日間分割投与との比較試験を CDDP/VDS/

MMC レジメンで行い、分割投与は一括投与と比べて血液毒性は軽減されるが、奏効率は低く、生存期間の差はないため、CDDP を分割投与にするメリットはないと報告している⁹⁷。また、Goldberg らは、CDDP/ETP で 3 日間分割 bolus 投与と 2 日間持続投与の比較試験を行い、奏効率、生存期間ともほぼ同等であった⁹⁸。ただ、CDDP を含む 3 剤併用療法では、CDDP を二分割にすることで嘔気などの軽減が認められており⁷⁴、治療方法によっては、CDDP を分割投与することのメリットが得られる可能性もある。

CDDP の誘導体である CBDCA は第 II 世代のプラチナ化合物で、単剤での奏効率は低い (10% 未満) が、CDDP に比べ使用方法が簡便で嘔気などの毒性が軽いため、併用療法で使用される機会が増加している。ただ、すべての併用化学療法で CBDCA が CDDP にとって代われるわけではなく、それを明らかにするためには無作為化比較試験が必要である。新薬では、TXL/CBDCA については CDDP+新薬と同等の効果を有していることが複数の比較試験で証明されているため⁹³⁻⁹⁵、この治療法も一般的治療レジメンとして推奨される。しかし、他の新薬と CBDCA の併用療法の効果については今のところ未定である。

b. プラチナ製剤の使用不能な患者に対する推奨される化学療法レジメン

gemcitabine^{99,100}, vinorelbine^{85,86}, CPT-11⁷⁹ は、単剤でも一世代前の一般的な化学療法レジメンである CDDP/ETP, CDDP/VDS などの旧併用療法レジメンとほぼ同等の延命効果が得られたことが報告されている。また、TXL¹⁰¹, TXT¹⁰², gemcitabine⁵³, vinorelbine⁴⁸ は、BSC との比較試験で生存期間または QOL で勝っているとの結果も得られている。そのためプラチナ製剤が使用困難な患者に対しては、新薬単剤でも治療を行うメリットはあると思われる。この場合、単剤もしくは 2 剤以上の併用療法のいずれが優れているのかは、いまのところ十分なデータが得られていない。高齢者を対象とした gemcitabine 単剤と gemcitabine/vinorelbine の併用療法の比較試験では、併用療法群での有意な生存期間の延長が報告されている¹⁰³。しかし、同じ国 (イタリア) から

報告されたより大規模な臨床試験である gemcitabine 単剤 vs vinorelbine 単剤 vs gemcitabine/vinorelbine の比較試験では、併用療法の有用性は証明されなかった¹⁰⁴⁾。また、新薬同士の2剤併用療法と CDDP+新薬または CBDCA/TXL の比較試験では、新薬2剤併用療法は CDDP+新薬もしくは CBDCA/TXL と治療成績に差はないという成績が報告されている¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾。ただ、その一方で最近報告されたヨーロッパにおける大規模比較試験では、新薬2剤併用療法は CDDP+新薬と比べて生存期間で若干劣る傾向にあるとされている¹⁰⁸⁾。これらの結果を考慮すると、プラチナを含む2剤併用療法が実施困難な症例に対しては、新薬単剤での治療が推奨される。

4) 期間 (duration of therapy)

3コース以上 (最大8コース)

Quality of evidence: Ib

Grade of recommendation: A

非小細胞肺癌で抗がん剤治療の施行期間について検討した報告は少ない。CDDP を含む併用化学療法で3コースと6コースの比較試験が報告されており、生存期間および症状緩和に差がなかった¹⁰⁹⁾。CBDCA と TXL の併用療法では、4コースとそれ以上継続するものの比較試験が行われ、4コース以上継続しても、生存期間、QOL の有意な改善はみられなかった¹¹⁰⁾。また、症例数は少ないが (両群で74例)、プラチナ製剤を含まないレジメンでも2~3コースで終了する群とそれ以上継続する群で、生存期間に有意な差は認めなかった¹¹¹⁾。これらの報告からは抗がん剤の投与期間は3~4コースが推奨される。しかし、抗がん剤の投与期間について検討した報告が他にないことや、Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group の meta-analysis⁷⁾で、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ことを考えると、ASCO のガイドラインに示されているように⁴⁾、「最大限8コースまでの投与」としておいたほうがよいと思われる。

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ところが望ましい。ただし、腫瘍に起因する咯血、胸痛などの胸部症状がある場合は、IV期でも短期間の放射線治療で高率に症状の改善が認められるとの報告があり、そのような場合は胸部放射線治療を優先させることも一つの方法である¹¹²⁾。

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

4. Second line の化学療法 (second line of therapy)

前化学療法でプラチナ製剤単独もしくはそれを含む併用化学療法を施行された後、再発した症例には TXT の投与が有効である。

Quality of evidence: Ia

Grade of recommendation: A

second line の化学療法についての臨床試験は数多く行われているが、そのほとんどは比較試験ではない。そのなかで、TXT に関してはプラチナ製剤再発例に対する2種類の第III相試験が報告されている。一つは TXT (100 mg/m² or 75 mg/m²) vs vinorelbine or ifosfamide (IFM)¹¹³⁾で、もう一方は、TXT (100 mg/m² or 75 mg/m²) vs BSC¹¹⁴⁾である。vinorelbine or IFM との比較では、TXT は生存期間では有意な差はみられないものの、腫瘍増大までの期間 (time to progression) および奏効率で有意に勝っていた。また、BSC との比較試験では、TXT 群で腫瘍増大までの期間および生存期間で有意な延長が認められ、QOL についても改善がみられた。さらにいずれの試験においても、TXT 75 mg/m²群が最も治療成績が優れていた。これらの結果より、プラチナ製剤再発例に対する TXT 75 mg/m²の有用性が確認された。わが国の TXT の承認用量は 60 mg/m²であるが、この用量でも second line の化学療

法として上記二つの第III相試験の TXT 75 mg/m²群と同等の効果を有する結果が第II相試験で報告されている¹¹⁵⁾。

TXT 以外には, gemcitabine も再発例に対し, 20%前後の奏効率と約 30 週の生存期間中央値が報告されている¹¹⁶⁻¹¹⁹⁾が, いずれも第II相試験であり, 比較試験による確認が必要である。

II. 小細胞肺がん

1. 限局型(limited disease: LD)小細胞肺がん

1) 化学療法の役割 (role of chemotherapy)
化学療法を行うことは適切である。

標準的治療は, 化学療法と胸部放射線の併用療法である。

Quality of evidence: Ia

Grade of recommendation: A

化学療法と胸部放射線との併用時期は早期の同時併用が望ましい。

Quality of evidence: Ib

Grade of recommendation: A

臨床病期 I 期に関しては手術後の抗がん剤治療を追加することを推奨する。

Quality of evidence: IIb

Grade of recommendation: B

1973 年に報告された手術と胸部放射線の無作為化比較試験で, 胸部放射線群で有意な生存期間の延長が得られ¹²⁰⁾, 局所療法としては胸部放射線が手術にとって代わるようになった。同時期に cyclophosphamide (CPA) が進展型症例の生存期間中央値を 2 倍に延長することが示されたため¹²¹⁾, 胸部放射線照射後に CPA を中心とした化学療法を追加するかどうかの比較試験がいくつか行われ, 化学療法を追加することにより生存期間が延長することが確認された¹²²⁻¹²⁴⁾。その後, 化学療法の治療成績が向上し, 化学療法と化学療法+胸部放射線の併用療法で, 生存期間についてはほとんど差を認めなくなってきた。最終的に, 胸部放射線併用の意義を検討する二つの meta-analysis が報告され^{125,126)}, どちらも胸部放射線の追加により有意に生存期間が延長するとの結果であったため, 化学療法と胸部放射線の併用療法が標準的治療として確立され現在に至っている。

化学療法と胸部放射線の併用方法については, 同時併用・異時併用・交互併用, 併用時期については早期併用・晚期併用などが検討されている。わが国の JCOG では同時併用と異時併用との比較試験が行われ, 同時併用群で有意ではないが明らかな生存期間の延長が認められた (生存期間中央値: 27.2 か月 vs 19.5 か月, $p=0.057$)¹²⁷⁾。異時併用と交互併用の比較試験では, 交互併用で血液毒性が有意に増悪したが生存期間に大きな差はなかった¹²⁸⁾。同時併用と交互併用の比較試験では, 同時併用群で肺障害による死亡が高率に出現し, 生存期間には差を認めなかった¹²⁹⁾。また, 併用時期の問題については, 前述の JCOG の試験 (同時 vs 異時) やカナダ¹³⁰⁾およびユーゴスラビアのグループ¹³¹⁾の試験 (早期同時 vs 晚期同時) では, 早期併用で生存期間の延長が報告されているが (カナダ: $p=0.036$, ユーゴスラビア: $p=0.027$), 米国の Cancer and Leukemia Group B (CALGB)^{132,133)}, デンマーク¹³⁴⁾, およびギリシャのグループ¹³⁵⁾が行った早期同時 vs 晚期同時の比較試験では, 生存期間に差はみられなかった。以上のように, 適切な併用方法・時期を特定するために様々な比較試験が行われているが, それぞれの比較試験で相反する結果が報告されており未だ決着はついていない。しかし, 上述の同時併用と交互併用の比較では, 両群とも治療成績が悪く (生存期間中央値: 13 か月 vs 14 か月), 治療レジメンの問題が指摘されている。早期同時と晚期同時で差がみられなかった三つの試験については CALGB およびデンマークの試験では, 生存期間が不良であること (CALGB: 13.0 か月 vs 14.5 か月, デンマーク: 10.7 か月 vs 12.9 か月) や, 化学療法レジメンの問題 (CALGB: CDDP が入っていない, デンマーク: CDDP/ETP を使用してはいるが ETP の投与量が通常量の 1/3 程度である) が, また, ギリシャの試験については無作為化第II相試験であるため, 生存期間を検討するには症例数が少ないことが欠点である。逆に, 早期同時併用を推奨している JCOG, カナダ, ユーゴスラビアの試験では, 症例数が十分にあり, CDDP または CBDCA と ETP との併用で良好な治療成績 (生存期間中央値 27.2, 21.2, 34 か月) が得られてい

る。また、この治療方法(CDDP/ETPと胸部放射線との同時併用)での成績は、最近米国から報告された大規模な第III相試験(早期同時併用で胸部放射線の照射方法の比較試験)でも確認されている(生存期間中央値:23か月)¹³⁶⁾。

以上より、自国で行われた比較試験の結果があること、治療成績が一般的に優れていることより、化学療法と胸部放射線は早期に同時併用することを推奨する。

臨床病期I期に関しては手術後化学療法を追加することで良好な成績が得られている。そのほとんどがretrospectiveな少数例での解析であり、抗がん剤もしくは手術の追加をみた比較試験は行われていないが、JCOGでは44例のI期症例を登録したprospectiveな検討を行い、5年生存率64%と良好な治療成績を報告している¹³⁷⁾。

2) 対象(patient selection)

化学療法と胸部放射線の同時併用を行う場合、全身状態が良好(ECOG PS=0~1,時には2)な患者。

Quality of evidence: IIb

Grade of recommendation: B

異時併用の場合はPS 3まで。

Quality of evidence: III

Grade of recommendation: B

70~75歳以上において胸部放射線の追加効果は明らかではない。

Quality of evidence: IIb

Grade of recommendation: C

化学療法のみの場合は、PS 3(時には4)まで。

Quality of evidence: IIb

Grade of recommendation: B

LD症例の予後因子についての検討では、CALGBでは803例を検討し、PS:2以下、年齢:60歳以上、性別:男性を予後不良因子と報告している¹³⁸⁾。Southwest Oncology Group (SWOG)の解析では、予後不良因子としてLDH:異常値、PS:2以下、性別:女性、年齢:70歳以上が選別された¹³⁹⁾。また、JCOGではLDH:異常高値、ALP:異常高値、PS:2,3以下をLD症例の有意な予後不良因子として報告している¹⁴⁰⁾。

上記よりPS 2以下は予後不良因子であると思

われるが、臨床試験ではPS 2まで登録可能とされることが多い。しかし、同時併用の有用性を示している上述のJCOGやカナダの臨床試験などでは5~10%程度しかPS 2以下の患者は含まれていない。そのため、化学療法と胸部放射線の同時併用を行う場合にはPS:0,1(最大2まで)を対象にすることが推奨される。また、異時併用の場合は、PS 3の患者にも耐用可能でPSの改善が図れるとの報告があるが、これは少数例のretrospectiveな検討である¹⁴¹⁾。

PS不良例に対する化学療法(LD,ED症例の区別はなし)の臨床試験はいくつか報告があり、その代表的な2報の比較試験(いずれもETP vs多剤併用療法)では、PS 2,³¹⁴²⁾またはPS 2~4¹⁴³⁾までその対象としており、多剤併用療法での生存期間中央値は6か月程度である。これらの症例でのBSCのみの成績は不明であるが、1960年代における手術不能LD症例のBSCの治療成績が12週と報告されている¹⁴⁴⁾ことより、PS不良例においても化学療法を行う意義はあると考える。ただし、他の合併症を有するPS 4の患者に関しては治療の効果は乏しいとの報告もあり¹⁴¹⁾、治療を行う場合には慎重な対応が望まれる。

年齢がLD症例の生存期間に及ぼす影響については、様々な見解が報告されている。化学療法と胸部放射線の併用療法の意義を示したメタアナリシスでは、65歳以上では胸部放射線追加による生存の改善は認められず、70歳以上では逆に死亡の相対危険率が増大する傾向であった¹²⁵⁾。また、年齢を0~64,65~69,70~74,75歳以上に分類し、それぞれの生存期間を比較した検討では、75歳以上ではそれ未満の患者に比べて有意に生存期間が短縮していた($p=0.02$)¹⁴⁵⁾。さらに、JCOGで行われた70歳以上の高齢者を対象としたCBDCA/ETPの第II相試験でのLD症例の生存期間中央値は11.6か月¹⁴⁶⁾と、現在の治療成績(化学療法の役割の項参照)から比べると満足できるものではなかった。しかし、CDDP/ETPと胸部放射線との同時併用における胸部放射線の照射方法の比較を行った臨床試験¹³⁶⁾のretrospectiveな解析では、70歳以上とそれ未満では奏効率(80% vs 88%)、5年生存率(16% vs 22%)で有意な差は認めな

かった。ただし、この報告では、70歳以上で重篤な血液毒性が有意に高頻度に出現し、死亡につながる毒性も10%と高率であった(1% vs 10%, $p=0.01$)¹⁴⁷⁾。

以上のように、年齢により治療方法を区別する場合は70~75歳が目安になるが、その必要があるかどうかは一定の見解は得られていない。

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

化学療法と胸部放射線の併用 (主に同時) を行う場合、CDDP+ETPの2剤併用療法が推奨される。

Quality of evidence: IIb

Grade of recommendation: A

PS不良などの理由により化学療法のみを行う場合、単剤(経口ETP)より多剤併用療法を行う。

Quality of evidence: Ib

Grade of recommendation: A

化学療法と胸部放射線の併用療法で化学療法レジメンを比較した報告は少ない。最近の同時併用療法の比較試験ではわが国のJCOGの試験も含め、CDDP/ETPの2剤併用療法を用いた良好な治療成績が報告されている^{127,136,148)}。同時併用療法の主な副作用は、白血球減少とそれに伴う感染、食道炎、肺臓炎などである。放射線併用時の白血球減少にCSF製剤の使用が推奨されないのは、非小細胞肺癌と同様である(切除不能III期非小細胞肺癌: 3) 薬剤 (selection of drugs) とその安全性 (adverse events of drugs) の項参照)。報告されている治療関連死は約3%で、その原因としては感染または肺臓炎が多い。

臨床病期I期に対する術後化学療法においても、CDDP/ETPで良好な成績が得られている¹³⁷⁾。JCOGの報告では治療関連死は報告されていない。

進展型 (extensive disease: ED) 症例において最近、標準的治療方法として確立されたCDDP/CPT-11 (ED小細胞肺癌: 3) 薬剤 (selection of drugs) とその安全性 (adverse events of drugs) の項参照) は、胸部放射線との併用療法では実行可能性および治療成績が十分に確立されており¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾、LD症例においては未だ研究的な治療方

法である。

LD症例に対する抗がん剤を増量する試みは何報か報告されている。Arriagadaらは、1コース目の抗がん剤を約30%増量することにより、生存期間の延長を報告している¹⁵²⁾。また、骨髄移植などを用いた大量化学療法でも、Eliasらが60歳未満の患者に対して良好な治療成績を報告している¹⁵³⁾。ただ、これらいずれの報告も、報告されてから10年近く経過しても別の比較試験での確認がなく、可能性はあるものの未だ研究段階の治療法である。

PS不良例に対しては、上述したように(LD小細胞肺癌: 2) 患者選択参照)、単剤(経口ETP)と多剤併用療法の比較試験が実施され、このような症例に対しても多剤併用療法が推奨されている^{142,143)}。

4) 期間 (duration of therapy)

4コース以上 (最大6コース)

Quality of evidence: IIb

Grade of recommendation: A

最近の化学療法と胸部放射線の同時併用療法では、CDDP/ETPを4~6コース施行されている^{127,136,148)}。またCDDP/ETPと胸部放射線の同時併用後に、別の化学療法を維持化学療法として追加することの是非を検討した比較試験では、追加することによる生存期間の延長はなく毒性を増大させた¹⁵⁴⁾。

5) 開始時期 (timing of treatment)

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。ただし、小細胞肺癌の進行は早く、可能な限り速やかに治療を行うべきであると考えられる。

2. 進展型 (extensive disease: ED) 小細胞肺癌

1) 化学療法の役割 (role of chemotherapy)
化学療法を行うことは適切である。

Quality of evidence: I a

Grade of recommendation: A

1969年にVeterans Administration Lung

Cancer Study GroupにおいてED症例に対するCPA単剤とBSCの比較試験が行われた。化学療法群の生存期間中央値は、4か月ではあるがBSCの約2倍に延長することが示された¹²¹⁾。また、最近のED症例の比較試験における化学療法の成績が約10か月であることを考慮すると、可能な症例には積極的に化学療法を行うべきである。

2) 対象 (patient selection)

全症例が化学療法の対象となり得る。

Quality of evidence: IIb

Grade of recommendation: B

ED症例においてもPSなどが予後因子として認められており、PS不良例や高齢者に対しては異なった治療方法が考慮されることがある。ただし、LD小細胞肺癌: 2) 対象 (patient selection) の項でも述べたように、そのような患者に対しても至適な化学療法を検討する臨床試験が行われており、PS不良や高齢という理由のみで化学療法の対象とならないことはない。また、上述したようにPS 4に化学療法を行う場合には、特に十分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を含む併用化学療法を行う。

Quality of evidence: Ia

Grade of recommendation: A

CDDPとの併用にはETPまたはCPT-11の2剤併用療法が推奨される。

Quality of evidence: Ib

Grade of recommendation: A

CDDPが使用不能な患者に対してはCPA/doxorubicin (DXR)/vincristineまたはCBDCA/ETPが推奨される。

Quality of evidence: Ib

Grade of recommendation: A

PS不良症例に対しても単剤 (経口ETP) より多剤併用療法が推奨される。

Quality of evidence: Ib

Grade of recommendation: A

単剤と多剤併用療法の比較では、多剤併用療法で生存期間の延長が認められている¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾。CPAの有効性が確認されたことより、本薬剤を中心と

した多剤併用療法が検討され、1970年代には、CPA/DXR/vincristineの3剤併用療法 (CAV療法) が、一般的治療方法として確立された。その後、ETP, CDDPが登場し、CAV療法におけるETPの組み込みやCDDP/ETPの併用療法が1980年後半から1990年代初頭にかけて検討された。CAV vs CAV+ETPやCAV vs CA+ETPの比較試験では、ETPを含んだレジメンで奏効率が高い傾向にあるが、生存については有意な差は認めなかった¹⁵⁸⁻¹⁶¹⁾。また、CDDPとETPの併用療法についてはCAVとの比較で生存期間の有意な差は認めなかった^{162,163)}。ただし、CDDP/ETPとCAVの交替療法とCAVとの比較試験の3報¹⁶²⁻¹⁶⁴⁾中の1報¹⁶⁴⁾は、ED症例において交替療法群で有意な生存期間の延長を報告している。これらの結果からは、CAV, CDDP/ETP, CAVとCDDP+ETPの交替療法の治療成績はほぼ同等であるといえる。しかし、CAV実施後でもCDDP/ETPは40~50%の奏効率を認めたのに対し、CDDP/ETP後の再発症例に対するCAVの奏効率は15%以下であったこと^{162,163,165,166)}、CDDP/ETPの4コースとCAVまたは交替療法の6コースの治療成績が同等であり、CDDP/ETPが最も短期間に治療を終了できることなどの理由のため、近年はCDDP/ETPが比較試験の対照群として最も頻用されている。また、小細胞肺癌の治療にCDDPが必要かどうかを検討したmeta-analysisにおいても、CDDPを含むレジメンを使用することによりCDDPを含まないレジメンより、治療関連死を増加させることなく、奏効率、6か月生存率、1年生存率の有意な改善が認められた¹⁶⁷⁾。CDDP/ETPについては、投与量・スケジュールについて様々な検討が行われている。投与量については、通常量の67%増量 (CDDP 80 mg/m² (day 1) → 27 mg/m² (day 1~5), ETP 80 mg/m² (day 1~3) → 80 mg/m² (day 1~5)) しても、生存期間に差は認めなかった¹⁶⁸⁾。またスケジュールについては、ETPの投与期間を3日間静脈投与 vs 21日間経口と比較した結果、21日間に投与期間を延長しても、重篤な血液毒性を増加させるのみで生存期間の改善は認めなかった¹⁶⁹⁾。

CDDP/ETP に新たな抗がん剤を追加する試みもいくつか行われている。Loehrer らの CDDP/ETP vs CDDP/ETP/IFM の比較試験では、IFM を追加することにより有意な生存期間の延長を認めている¹⁷⁰⁾。しかし、わが国で行われた同様の第 III 相試験では IFM の追加効果は証明されなかった¹⁷¹⁾。また、ギリシャのグループから報告された CDDP/ETP vs CDDP/ETP/TXL の比較試験では、TXL の追加効果は認めていない¹⁷²⁾。ただし、同様の比較試験が現在米国で進行中であり、その結果が待たれる。CDDP/ETP に新たに 2 剤 (CPA, 4'-epidoxorubicin) を加えたフランスのグループでの検討では、4 剤併用群で血液毒性は増悪されたが、治療関連死には差がなく、生存期間も有意に延長していた (10.5 か月 vs 9.3 か月)¹⁷³⁾。ただし、別のフランスのグループによる ETP/CPA/DXR vs CDDP/ETP/CPA/DXR の比較試験では、4 剤併用群で致死的な血液毒性の頻度が有意に高く、生存期間では差を認めなかった¹⁷⁴⁾。

わが国の JCOG では CDDP/ETP vs CDDP/CPT-11 の第 III 相試験を行った。その結果、CDDP/CPT-11 は CDDP/ETP に比べ有意に生存期間が延長されることが示された (生存期間中央値 12.8 か月 vs 9.4 か月)¹⁷⁵⁾。現在、この比較試験の追試が米国で実施中である。

小細胞肺癌では単位時間当たりの薬剤投与量 (dose intensity: DI) を高めることによる治療効果増強を狙った臨床試験が数多く行われているが、ED 症例では、high dose 化学療法 vs 通常量の化学療法、weekly chemotherapy vs 通常の 3~4 週ごとの化学療法のいずれの比較においても DI を高めた化学療法が有用であるとの結論は得られていない¹⁷⁶⁻¹⁸²⁾。

CDDP の誘導体である CBDCA と ETP の併用療法と、CDDP/ETP の比較試験では両群間の生存期間に有意な差は認めなかった¹⁸³⁾。CBDCA/ETP は、CDDP 併用レジメンのように大量の輸液を有しないこともあり、高齢者での検討が行われている。いずれも第 II 相試験ではあるが、ED 例に対し CDDP/ETP と同様の治療成績が報告されている^{146,184,185)}。現在、JCOG で 70 歳以上の高

齢者に対する CDDP/ETP vs CBDCA/ETP の比較試験が進行中である。

PS 不良例に対しては、上述したように (LD 小細胞肺癌: 2) 患者選択参照), 単剤 (経口 ETP) と多剤併用療法の比較試験が実施され、このような症例に対しても可能であれば多剤併用療法を行うべきであるとされている^{142,143)}。

4) 期間 (duration of therapy)

CPA を含む併用療法の場合 3 コース以上 (最大 6 コース)

Quality of evidence: Ib

Grade of recommendation: A

CDDP/ETP または CPT-11 の場合: 4~6 コース

Quality of evidence: IIb

Grade of recommendation: B

維持療法の有用性は認められていない。

Quality of evidence: Ib

Grade of recommendation: A

化学療法の至適な治療期間は明確ではないが、長期間治療を続けても効果は乏しいとされている。CPA/DXR/ETP を 5 コース行う群と、その後さらに 7 コース追加する群の比較試験では、無増悪期間では 7 コース追加群が優れていたものの、生存期間には差がなかった¹⁸⁶⁾。イギリスのグループは、CPA を含む 4 剤併用療法の治療期間について検討した。まず 6 コースと 12 コースとの比較では生存期間に差がなかったため¹⁸⁷⁾、次に 6 コースと 3 コースとを比較した結果、6 コース群での生存期間の延長はわずかであり、3 コース以上の治療効果は確認されなかった¹⁸⁸⁾。また、CPA を含む併用化学療法では、その他に 4 コース vs 8 コースが行われているが、長期間化学療法を継続する有用性は示されていない¹⁸⁹⁾。

CDDP/ETP については 4 コースと 6 コースの比較試験が行われており、subset analysis ではあるが、ED 症例には 6 コース群で生存期間が延長する傾向にあった (9.0 か月 vs 6.5 か月, $p=0.09$)¹⁹⁰⁾。最近の臨床試験でも 4 コース^{170,175,191)}~6 コース^{173,174)}の治療が行われており、わが国では 4 コースでの治療が一般的である。CDDP/CPT-11 も 4 コース¹⁷⁵⁾~6 コース¹⁵¹⁾での成績が報告されている。

維持化学療法については、無増悪期間は延長するものの全体的な生存期間の延長につながらないとする否定的な報告が多い^{192,193}。最近のCDDP/ETP後にtopotecanの維持療法を検討する比較試験でも、無増悪期間は有意に延長されたものの生存期間には有意な差がみられなかった¹⁹¹。ただ、CDDP/IFM/ETPを4コース終了後に経口ETPを投与する比較試験では、ETPの投与により無増悪期間(p=0.0018)のみならず生存期間も延長する傾向にあった(生存期間中央値:12.2か月vs11.2か月,3年生存率:9.1%vs1.9%,p=0.07)¹⁹⁴。ただし、経口ETPの維持化学療法が真に生存期間を延長させるかどうかを明らかにするためには、今後の追試が必要である。

5) 開始時期 (timing of treatment)

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。ただし、小細胞肺癌の進行は早く、可能な限り速やかに治療を行うべきであると考ええる。

3. Second lineの化学療法 (second line of therapy)

標準的治療はない。ただし、前治療終了後90日以上経過後に再発したものは、second lineの化学療法の効果が高い傾向にある。

Quality of evidence: IIb

Grade of recommendation: B

小細胞肺癌のsecond lineの化学療法としては様々な化学療法が行われており、なおかつ比較試験で優劣が明らかとなったものはほとんどないため、標準的治療といえるものはない。ただし、前治療に奏効し再発までの期間が前治療終了後90日以上経過しているものについては、second lineの化学療法で腫瘍縮小効果の得られる可能性が高くなることが知られている^{195,196}。前述したようにCAV療法で再発したものについてはCDDP/ETPの効果が認められるが、CDDP/ETP再発後にはCAV療法の効果は乏しい(ED小細胞がん:3)薬剤(selection of drugs)とその安全性(adverse events of drugs)の項参照)。近年、臨

床での使用が可能となった抗がん剤にも再発小細胞肺癌に有望な薬剤があり、特にtopotecanは前治療後60日以上経過して再発した小細胞肺癌に対し、単剤でCAV療法と同等の効果を有していることが比較試験により示されている¹⁹⁷。その他ではCPT-11, TXLなども抗腫瘍効果が確認されている^{198,199}。

文 献

- 1) Pass HI, *et al*: Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. *Ann Thorac Surg* 53: 922-928, 1992.
- 2) Rosell R, *et al*: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 330: 153-158, 1994.
- 3) Rosell R, *et al*: Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: A 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 26: 7-14, 1999.
- 4) Roth JA, *et al*: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86: 673-680, 1994.
- 5) Roth JA, *et al*: Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 21: 1-6, 1998.
- 6) Depierre A, *et al*: Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20(1): 247-253, 2002.
- 7) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 311: 899-909, 1995.
- 8) Feld R, *et al*: Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 299-306, 1993.
- 9) Niiranen A, *et al*: Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 10: 1927-1932, 1992.
- 10) Ohta M, *et al*: Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small cell