

日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン

Stage IV 未治療非小細胞肺癌

2010年10月

Pubmedを用いて以下を検索:

Key words: lung cancer, chemotherapy

Limitation:

期間: 2004/12/1-2009/8/31

言語: English

文献: Clinical Trial, Meta Analysis, Randomised Control Trial

↓
1757編

- ・メタ・アナリシス、第Ⅲ相試験、無作為比較第Ⅱ相試験を抽出
- ・review article、もしくは検索時点で日本における未承認薬を用いた試験は除外
- ・治療リスクに関する重要な文献は上記条件でも採用
- ・上記期間以前のもので、今回の改訂でも必要と判断したものは引き続き採用

↓
109編

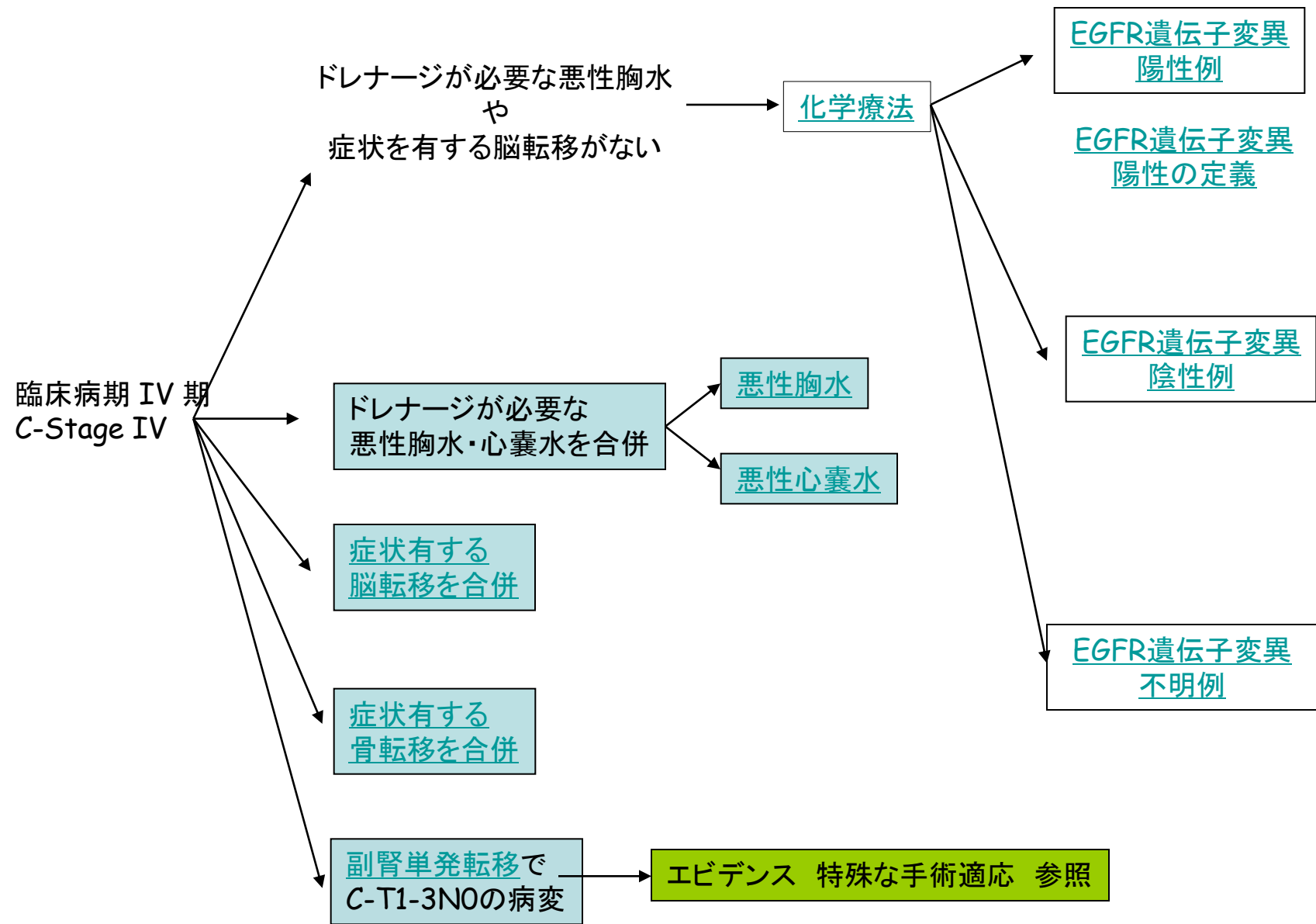
最終的に40編を採用

本文中に用いた略語及び用語の解説

Beva	ベバシズマブ
CBDCA	カルボプラチン
CDDP	シスプラチン
CPT-11	塩酸イリノテカン
DTX	ドセタキセル
EGFR-TKI	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤
GEM	ゲムシタビン
PAC	パクリタキセル
PEM	ペメトレキセド
VNR	ビノレルビン
プラチナ製剤	CDDPとCBDCAの総称
第三世代抗癌剤	CPT-11, DTX, GEM, PAC, VNRの総称

BSC, best supportive care	緩和療法
EGFR, epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
OS, overall survival	全生存期間
PFS, progression free survival	無増悪生存期間
QOL, quality of life	生活の質
PS, performance status	一般状態
RR, response rate	奏効率
TTP, time to progression	無増悪期間

進行期非小細胞肺癌の初回治療



非小細胞肺癌stageⅣ期の患者に対する化学療法は生存期間を延長し、治療によりQOLを改善すると思われることから、行うよう強く勧められる (A)

NCSLCメタ・アナリシスグループは16編のRCTを検討し、化学療法はBSCに対して有意に生存に寄与していることを示した (HR0.77, $p < 0.001$)¹⁾。これは1年生存率にして9% (20%から29%)の改善、もしくは約1.5カ月の生存期間延長に値する。またBaggstromらは第3世代抗癌剤 (DTX・PTX・VNR・CPT-11)を用いたレジメンの検討を行い、第3世代単剤治療でもBSCに比して1年生存率で約7%の改善を示していることを示した²⁾。

QOLに関しては第3世代抗癌剤単剤とBSCとの比較において前者でのQOL改善が報告されている³⁾、またSederholmらはGEMとCBDCA+GEMの第Ⅲ相試験において後者がOS・PFS延長を示すと同時にQOLは同等であったとしている⁴⁾。

EGFR遺伝子変異陽性の定義

本ガイドラインに示す**EGFR遺伝子変異陽性の定義**は、EGFR-TKIに対して高感受性を示すEGFR遺伝子変異であり、EGFR-TKIに対して耐性となるT790Mなどの遺伝子変異ではない。EGFR-TKIに対して高感受性を示すEGFR遺伝子変異の内容については、日本肺癌学会の肺癌患者におけるEGFR 遺伝子変異検査の解説を参照すること

1) NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group.
J Clin Oncol. 2008 ; 26(28):4617-25.

[Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. \(I \)](#)

2) Baggstrom MQ, et al. J Thorac Oncol. 2007 ; 2(9):845-53.

[Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. \(I \)](#)

3) Anderson H, et al. Br J Cancer. 2000 ; 83(4):447-53.

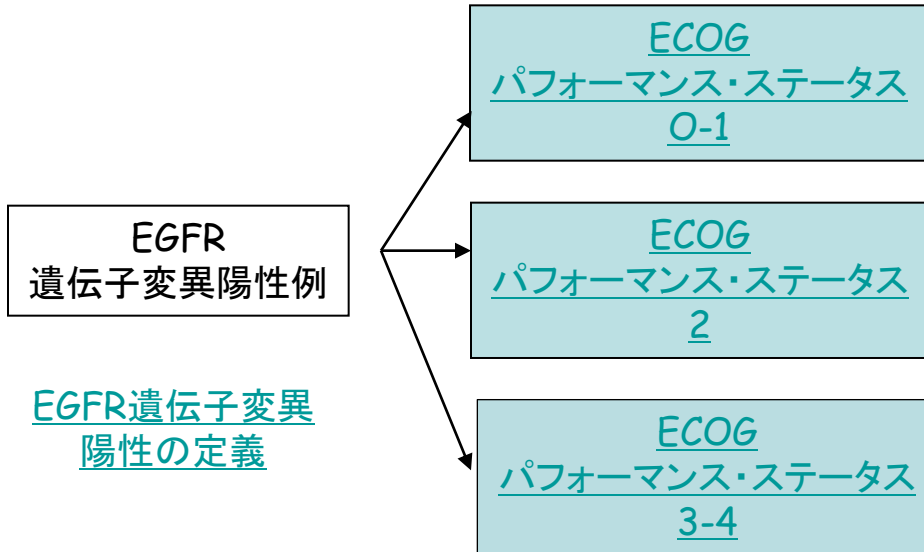
[Gemcitabine plus best supportive care \(BSC\) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer. \(II \)](#)

4) Sederholm C, et al. J Clin Oncol. 2005 ; 23(33):8380-8.

[Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. \(II \)](#)

最初に戻る

EGFR遺伝子変異陽性例の初回治療



[最初に戻る](#)

EGFR遺伝子変異陽性例の初回治療:PSO-1

- ①ゲフィチニブもしくは変異陰性例初回治療PSO-1で推奨されるレジメンが選択肢となる(A)
- ②ゲフィチニブ初回投与の妥当性は確立しているが、2次・3次治療で使用するより明らかに優れているとする根拠は確立していない(A)

①非/軽喫煙者の進行肺腺癌を対象にしたゲフィチニブとCBDCA+PACの第III相試験(IPASS試験)において、EGFR遺伝子変異陽性患者のサブセット解析では、ゲフィチニブはCBDCA+PACに対してOSは同等ながらPFSの有意な延長(HR 0.48,p<0.001)とQOLの改善を示した⁵⁾、この結果はサブセット解析ではあるが、これまでの第II相試験と同様の結果であるため、信頼性は高いと考える。そのため、本患者群に対して変異陰性例で推奨されるレジメンと同様にゲフィチニブも選択肢として考えることを推奨する。変異陰性例で推奨されるレジメンは、年齢により治療方法の選択肢が分かれている。EGFR-TKIに関しては、ゲフィチニブと同様のEGFR-TKIであるエルロチニブは、2次・3次治療の非小細胞肺癌を対象にしたプラセボとの第III相試験(BR21試験)のサブセット解析で、高齢者においてもプラセボに対してPFSの有意な延長(3.0 vs 2.1カ月,HR 0.63,p=0.009)とOS延長傾向(7.6 vs 5.0カ月, HR 0.92,p=0.67)を認め⁶⁾、毒性についても若年者に比して高齢者で有意に増加していたが(Gr3-4の毒性;18% vs 35%,p<0.001、毒性による治療中断;3% vs 12%,p<0.0001)、致死性のものについては差を認めなかった。また、Andoらのゲフィチニブによる間質性肺障害の検討でも年齢はリスク因子ではなかったと報告されている⁷⁾。これらより、ゲフィチニブ・エルロチニブは、年齢にかかわらず使用可能と考える。

②投与時期について、I-CAMPでは1次・2次治療におけるゲフィチニブ群のPFSに有意差を認めなかった⁸⁾。同様にRosellらの大規模後ろ向き研究でも1次から3次治療におけるエルロチニブのPFSは有意差を認めなかった⁹⁾。現時点ではEGFR遺伝子変異陽性例に対するEGFR-TKIの最適な投与時期について結論は出ていない。

5)Mok TS, et al.N Engl J Med. 2009;361(10):947-57.

[Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma.](#) (II)

6)Wheatley-Price P, et al.J Clin Oncol. 2008; 26(14):2350-7.

[Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21.](#) (IV)

続く

EGFR遺伝子変異陽性例
の初回治療へ戻る

最初に戻る

7)Ando M, et al.J Clin Oncol. 2006; 24(16):2549-56

[Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib.](#) (Ⅳ)

8)Morita S, et al.Clin Cancer Res. 2009; 15(13):4493-8.

[Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations.](#) (Ⅲ)

9)Rosell R, et al.N Engl J Med. 2009; 361(10):958-67.

[Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer.](#) (Ⅳ)



EGFR遺伝子変異陽性例
の初回治療へ戻る



最初に戻る

EGFR遺伝子変異陽性例の初回治療:PS2

- ①ゲフィチニブもしくは変異陰性例初回治療PS2で推奨されるレジメンが選択肢となる(A)
- ②ゲフィチニブ初回投与の妥当性は確立しているが、2次・3次治療で使用するより明らかに優れているとする根拠は確立していない(A)

①非/軽喫煙者の進行肺腺癌を対象にしたゲフィチニブとCBDCA+PACの第Ⅲ相試験(IPASS試験)において、EGFR遺伝子変異陽性患者のサブセット解析では、ゲフィチニブはCBDCA+PACに対してOSは同等ながらPFSの有意な延長(HR 0.48, $p < 0.001$)とQOLの改善を示した⁵⁾、この結果は、サブセット解析であるが、これまでの第Ⅱ相試験と同様の結果であるため、信頼性は高いと考える。IPASS試験や第Ⅱ相試験の統合解析であるI-CAMP⁸⁾にはPS2患者が約10%含まれており、本患者群に対して変異陰性例で推奨されるレジメンと同様にゲフィチニブも選択肢として考えることを推奨する。変異陰性例で推奨されるレジメンは、年齢により治療方法の選択肢が分かれている。EGFR-TKIに関しては、ゲフィチニブと同様のEGFR-TKIであるエルロチニブは、2次・3次治療の非小細胞肺癌を対象にしたプラセボとの第Ⅲ相試験(BR21試験)のサブセット解析で、高齢者においてもプラセボに対してPFSの有意な延長(3.0 vs 2.1カ月, HR 0.63, $p = 0.009$)とOS延長傾向(7.6 vs 5.0カ月, HR 0.92, $p = 0.67$)を認め⁶⁾、毒性についても若年者に比して高齢者で有意に増加していたが(Gr3-4の毒性; 18% vs 35%, $p < 0.001$ 、毒性による治療中断; 3% vs 12%, $p < 0.0001$)、致死性のもについては差を認めなかった。また、Andoらのゲフィチニブによる間質性肺障害の検討でも年齢はリスク因子ではなかったと報告されている⁷⁾。これらより、ゲフィチニブ・エルロチニブは、年齢にかかわらず使用可能と考える。

②投与時期について、I-CAMPでは1次・2次治療におけるゲフィチニブ群のPFSに有意差を認めなかった⁸⁾。同様にRosellらの大規模後ろ向き研究でも1次から3次治療におけるエルロチニブのPFSは有意差を認めなかった⁹⁾。現時点ではEGFR遺伝子変異陽性例に対するEGFR-TKIの最適な投与時期について結論は出ていない。

5) Mok TS, et al. N Engl J Med. 2009; 361(10):947-57.

[Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma.](#) (Ⅱ)

6) Wheatley-Price P, et al. J Clin Oncol. 2008; 26(14):2350-7.

[Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21.](#) (Ⅳ)

続く

EGFR遺伝子変異陽性例
の初回治療へ戻る

最初に戻る

7)Ando M, et al.J Clin Oncol. 2006; 24(16):2549-56

[Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib.](#) (Ⅳ)

8)Morita S, et al.Clin Cancer Res. 2009 ;15(13):4493-8.

[Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations.](#) (Ⅲ)

9)Rosell R, et al.N Engl J Med. 2009;361(10):958-67.

[Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer.](#) (Ⅳ)



EGFR遺伝子変異陽性例
の初回治療へ戻る



最初に戻る

EGFR遺伝子変異陽性例の初回治療:PS3-4

ゲフィチニブの投与を考慮する。(B)

がPS不良は間質性肺障害発症の危険因子であり、リスクとベネフィットについて十分な検討が必要である(A)

PS3-4のものに対しては殺細胞性抗癌剤の適応がないことから、これまで症状緩和が行われてきた。InoueらはEGFR遺伝子変異陽性だがPS3-4が大多数を占める予後不良群を対象としてゲフィチニブの投与を行い、80%近くでPSが改善し、RR 66%・OS 17.8カ月・PFS 6.5カ月と極めて良好な治療効果が得られたとしている¹⁰⁾。

一方でPS不良、男性、喫煙歴、既存の間質性肺炎、正常肺領域が少ないもの、心疾患を合併したものなどで間質性肺障害発症のリスクが高いことが知られており^{7, 11)}、これらに対してはゲフィチニブの投与は慎重に行う必要がある。

10)Inoue A, et al.J Clin Oncol. 2009 ;27(9):1394-400.

[First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy.](#) (III)

7)Ando M, et al.J Clin Oncol. 2006 ;24(16):2549-56

[Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib.](#) (IV)

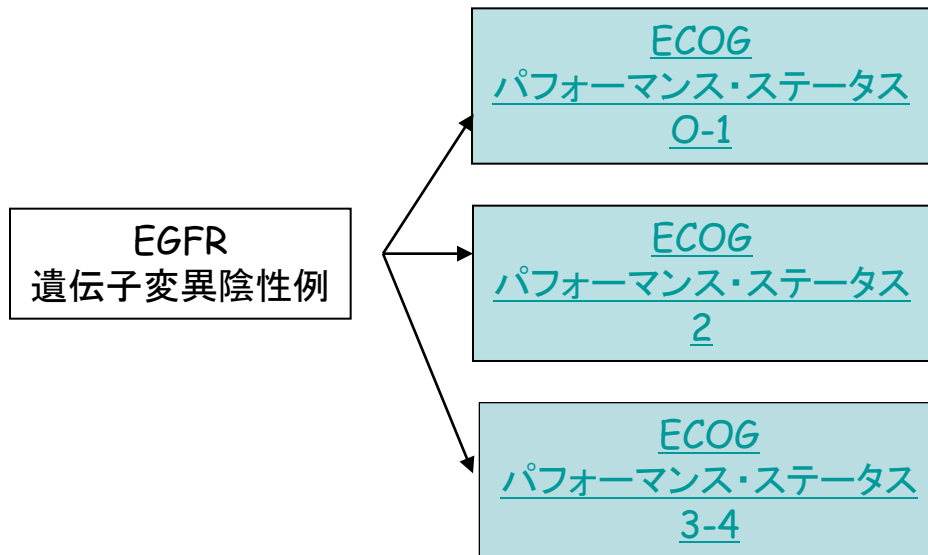
11)Kudoh S, et al.Am J Respir Crit Care Med. 2008 177(12):1348-57.

[Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study.](#) (IV)

[EGFR遺伝子変異陽性例
の初回治療へ戻る](#)

[最初に戻る](#)

EGFR遺伝子変異陰性例の初回治療



最初に戻る

EGFR遺伝子変異陰性例の初回治療:PSO-1

ゲフィチニブは推奨されず、**殺細胞性抗癌剤**を検討する(A)

非/軽喫煙者の進行肺腺癌を対象にしたゲフィチニブとCBDCA+PACの第III相試験(IPASS試験)においてEGFR遺伝子変異陽性と陰性でゲフィチニブの奏効率に著明な差が見られ(72% vs 1%)、PFSにおいても同様の傾向が確認されている⁵⁾。EGFR遺伝子変異陰性の場合ゲフィチニブの適応はなく、PSO-1に用いられる殺細胞性抗癌剤の適応を検討するべきである。

5)Mok TS, et al.N Engl J Med. 2009;361(10):947-57.

[Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma.](#) (II)

[EGFR遺伝子変異陰性例
の初回治療へ戻る](#)

[最初に戻る](#)

EGFR遺伝子変異陰性例の初回治療:PS2

ゲフィチニブは推奨されず、**殺細胞性抗癌剤**を検討する(A)

非/軽喫煙者の進行肺腺癌を対象にしたゲフィチニブとCBDCA+PACの第III相試験(IPASS試験)においてEGFR遺伝子変異陽性と陰性でゲフィチニブの奏効率に著明な差が見られ(72% vs 1%)、PFSにおいても同様の傾向が確認されている⁵⁾。EGFR遺伝子変異陰性の場合ゲフィチニブの適応はなく、PS2に用いられる殺細胞性抗癌剤を検討するべきである。

5)Mok TS, et al.N Engl J Med. 2009;361(10):947-57.

[Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma.](#) (Ⅱ)

[EGFR遺伝子変異陰性例
の初回治療へ戻る](#)

[最初に戻る](#)

EGFR遺伝子変異陰性例の初回治療:PS3-4

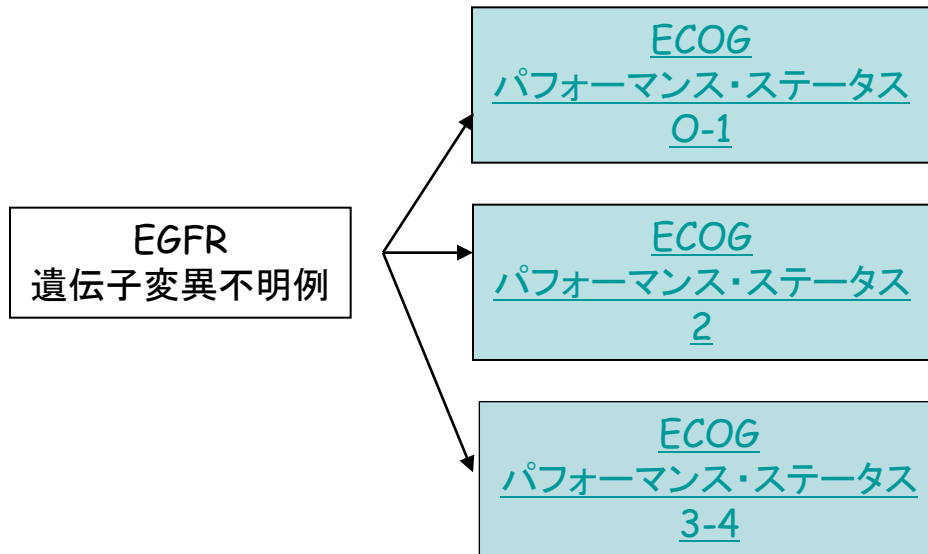
ゲフィチニブ・殺細胞性抗癌剤ともに推奨されず、緩和療法を行う(A)

PS3-4 変異陰性例については、ゲフィチニブ, 殺細胞性抗癌剤とも有効であるとの報告はない。症状緩和療法を推奨する。

[EGFR遺伝子変異陰性例
の初回治療へ戻る](#)

[最初に戻る](#)

EGFR遺伝子変異不明例の初回治療



最初に戻る

EGFR遺伝子変異不明例の初回治療:PSO-1

① **変異陰性例初回治療PSO-1で推奨されるレジメンが推奨される(A)**

② 背景因子によってはゲフィチニブも選択肢となりうるが、可能な限りEGFR変異検索を行うよう努力する(B)

① 非/軽喫煙者の進行肺腺癌を対象にしたゲフィチニブとCBDCA+PACの第III相試験(IPASS試験)において、EGFR遺伝子変異不明例におけるゲフィチニブはCBDCA+PACに対して統計学的には有意にPFSの延長を認めた(HR 0.68, $p < 0.001$)⁵⁾が、全体例における結果同様に両群のPFS曲線が交差していた⁵⁾。そのため、EGFR遺伝子変異不明例に対して、ゲフィチニブがCBDCA+PACに対して優れていると判断することはできない。よってEGFR遺伝子変異不明例に対しては、EGFR遺伝子変異陰性例と同様に、殺細胞性抗癌剤を第一選択とすることを推奨する。

② 上記試験と同様の背景因子(腺癌、非/軽喫煙者)を有する場合には、6カ月以降のPFSについてゲフィチニブがCBDCA+PACより優れていることも事実であるため、ゲフィチニブを選択肢の一つと考えることは妥当である。ただし、このような背景因子においても約40%でEGFR遺伝子変異陰性であったことに留意し、可能な限りEGFR遺伝子変異の検索を行う。

5) Mok TS, et al. N Engl J Med. 2009;361(10):947-57.

[Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma.](#) (II)

[EGFR遺伝子変異不明例
の初回治療へ戻る](#)

[最初に戻る](#)

EGFR遺伝子変異不明例の初回治療:PS2

- ① **変異陰性例初回治療PS2で推奨されるレジメンが、推奨される(A)**
- ② 背景因子によってはゲフィチニブも選択肢となりうるが、可能な限りEGFR変異検索を行うよう努力する**(B)**

①非/軽喫煙者の進行肺腺癌を対象にしたゲフィチニブとCBDCA+PACの第III相試験(IPASS試験)において、EGFR遺伝子変異不明例におけるゲフィチニブはCBDCA+PACに対して統計学的には有意にPFSの延長を認めた(HR 0.68, $p < 0.001$)⁵⁾が、全体例における結果同様に両群のPFS曲線が交差していた⁵⁾。そのため、EGFR遺伝子変異不明例に対して、ゲフィチニブがCBDCA+PACに対して優れていると判断することはできない。よってEGFR遺伝子変異不明例に対しては、EGFR遺伝子変異陰性例と同様に、殺細胞性抗癌剤を第一選択とすることを推奨する。

②上記試験と同様の背景因子(腺癌、非/軽喫煙者)を有する場合には、6カ月以降のPFSについてゲフィチニブがCBDCA+PACより優れていることも事実であるため、ゲフィチニブを選択肢の一つと考えることは妥当である。ただし、このような背景因子においても約40%でEGFR遺伝子変異陰性であったことに留意し、可能な限りEGFR遺伝子変異の検索を行う。

5) Mok TS, et al. N Engl J Med. 2009;361(10):947-57.

[Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma.](#) (II)

[EGFR遺伝子変異不明例
の初回治療へ戻る](#)

[最初に戻る](#)

EGFR遺伝子変異不明例の初回治療:PS3-4

ゲフィチニブ・殺細胞性抗癌剤ともに推奨されず、緩和療法を行う(A)

PS3-4に対する殺細胞性抗癌剤の適応はない。

GossらはEGFR遺伝子変異不明のPS2-3を対象にゲフィチニブとプラセボを比較し、PFS・OSに差を認めなかった¹²⁾。

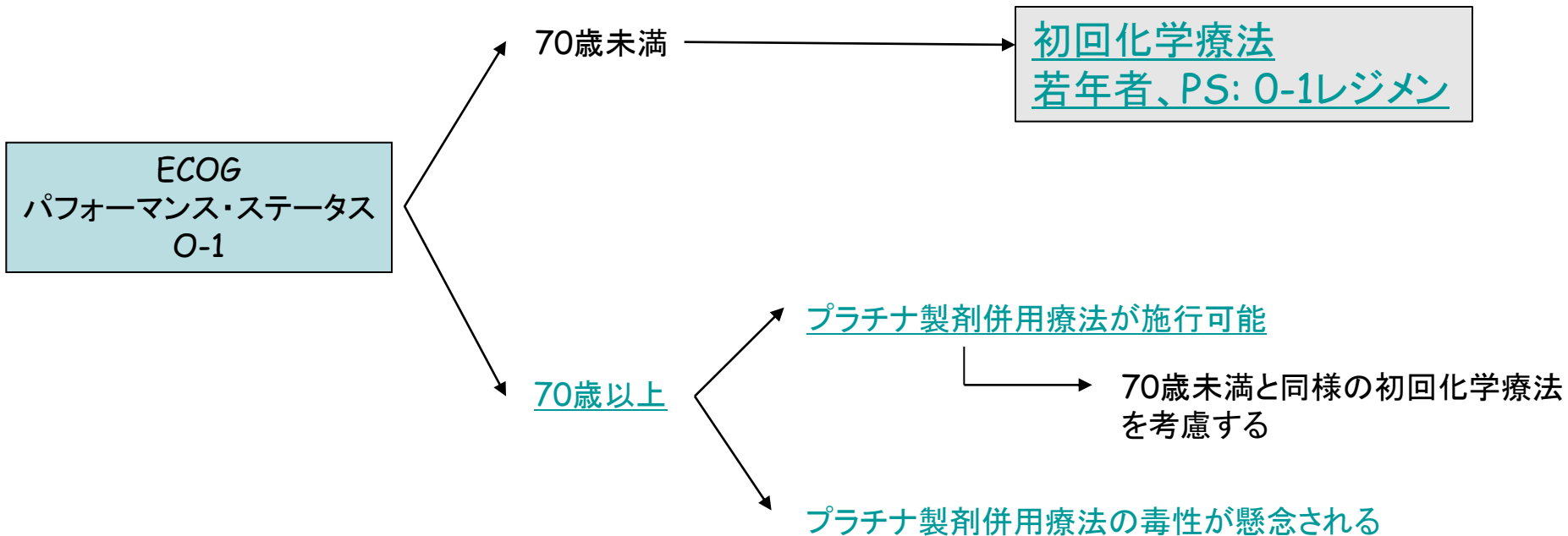
12)Goss G, et al. J Clin Oncol. 2009;27(13):2253-60.

[Randomized phase II study of gefitinib compared with placebo in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status. \(II\)](#)

[EGFR遺伝子変異不明例
の初回治療へ戻る](#)

[最初に戻る](#)

進行期非小細胞肺癌の初回治療:PS0-1



EGFR遺伝子変異陽性例
の初回治療へ戻る

EGFR遺伝子変異陰性例
の初回治療へ戻る

EGFR遺伝子変異不明例
の初回治療へ戻る

最初に戻る

進行期非小細胞肺癌の初回治療: 高齢者

- ①高齢者は暦年齢のみで化学療法の対象外とするべきではない(A)
- ②PS0-1で臓器機能が維持されている高齢者に対してはプラチナ製剤併用療法も選択肢と考えられる(B)

①初回化学療法の第Ⅲ相試験と術後補助療法を対象とした検討では、65歳以上・以下で治療効果の差は認めず、暦年齢よりも日常生活自立度が予後に関係していた¹³⁾。またHeskethらは80歳以上でもPS良好のものは80歳以下と比べて効果・毒性に明らかな差は認めなかったと報告している¹⁴⁾。

②Belaniらは第3世代抗癌剤とプラチナ製剤併用を行った第Ⅲ相試験の高齢者におけるサブセット解析を行い、年齢による治療効果の差は認めなかったが、高齢者ではGr 3-4の感染・発熱性好中球減少・肺障害が多かったとしている¹⁵⁾。

13)Maione P, et al. J Clin Oncol. 2005; 23(28):6865-72.

[Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study.](#) (I)

14)Hesketh PJ, et al. J Thorac Oncol. 2007 ;2(6):494-8.

[Chemotherapy in patients > or = 80 with advanced non-small cell lung cancer: combined results from SWOG 0027 and LUN 6.](#) (IV)

15)Belani CP, et al. Cancer. 2005 ;104(12):2766-74.

[Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced nonsmall cell lung carcinoma \(TAX 326\).](#) (IV)

[PS0-1のフローチャートに戻る](#)

進行期非小細胞肺癌の初回治療: 若年者、PSO-1レジメン

扁平上皮癌

シスプラチンの毒性
が懸念される

CBDCA+第3世代抗癌剤 *
第3世代抗癌剤併用

シスプラチンの投与が可能

CDDP+第3世代抗癌剤 *

非扁平上皮癌

ベバシズマブの毒性
が懸念される

シスプラチンの毒性
が懸念される

CBDCA+第3世代抗癌剤 *
第3世代抗癌剤併用

シスプラチンの投与が可能

CDDP+第3世代抗癌剤 *

ベバシズマブの投与が可能

上記レジメン以外に
以下2レジメンも考慮
CBDCA+PAC+Beva *
CDDP+GEM+Beva *

PSO-1のフローチャートに戻る

進行期非小細胞肺癌の初回治療:若年者、PSO-1レジメン

- ①プラチナ製剤と第3世代抗癌剤の併用投与が推奨される(A)
- ②CDDPはCBDCAより効果が優れる可能性があるが、第3世代抗癌剤との組み合わせにおいて差はわずかであり、毒性も含めて選択する(A)
- ③第3世代抗癌剤併用(ノンプラチナレジメン)も選択肢の一つとなる(A)
- ④ペメトレキセドは非扁平上皮癌に対して使用することが推奨される(A)
- ⑤ベバシズマブは下記リスクのない非扁平上皮癌ではプラチナ製剤と第3世代抗癌剤の併用療法に追加することを検討する(A)

①Baggstromらはプラチナ製剤併用の薬剤を第2世代と第3世代抗癌剤で比較したメタ・アナリシスにおいて、後者がRRで12%・1年生存率で6%優ると報告した²⁾。Oheらは、日本人において、4種類の第3世代抗癌剤とプラチナ製剤併用の第Ⅲ相試験の結果を報告しており、いずれの効果も同等であった¹⁶⁾。各レジメンに固有の毒性プロファイルが報告されており、これらも踏まえて選択するべきと考えられる。

②CDDPとCBDCAの比較について、Ardizzoniらのメタ・アナリシスではCDDP併用がRRにおいて優るものの(30% vs 24%, OR=1.37, p<0.001)、OS・1年生存率は同等であった(9.1カ月 vs 8.4カ月, 37% vs 34%, p=0.1)としている¹⁷⁾。しかし併用の組み合わせを第3世代抗癌剤に限定した場合、CDDP併用においてOSで有意差を認めた(CDDPに対するCBDCAのHR:1.11)。一方、Jiangらのメタ・アナリシスでは併用の組み合わせを限らない場合と第3世代抗癌剤に限定した場合どちらにおいても1年生存率は同等であったとしている¹⁸⁾。毒性については、CDDP併用では消化器毒性・腎毒性が強く、CBDCA併用でPlt減少が多かった。

③Pujolらは第3世代抗癌剤併用(ノンプラチナレジメン)とプラチナ製剤併用との比較を第Ⅲ相試験に限って抽出し、メタ・アナリシスを行った¹⁹⁾。プラチナ製剤併用はRRで13%・1年生存率で12%優り、血液毒性・消化器症状は増加するものの発熱性好中球減少症や治療関連死の発生には有意差を認めないという結果であった。一方D'Addarioらの検討では、プラチナ製剤併用がプラチナ製剤非使用に優るものの、第3世代抗癌剤併用レジメンに限って比較した場合、RRのオッズ比が1.62から1.17に減少し1年生存率において5%の差が有意差なしにまで低下する、という結果であった²⁰⁾。毒性に関しては血液毒性・消化器症状・腎毒性が増加するものの発熱性好中球減少症や治療関連死の発生には有意差を認めなかった。BarlesiらはGEM+VNR、GEM+PAC、GEM+DTXをプラチナ製剤併用と比較した第Ⅲ相試験のメタ・アナリシスを行い²¹⁾、いずれもOSは劣る傾向にあったが有意差は認めず、毒性は軽減していた。

[PSO-1レジメンへ](#)

[続く](#)

④ScagliottiらはCDDP+PEMとCDDP+GEMの第Ⅲ相試験を行い、全体では同等の効果であったが、組織型による差が認められた(非扁平上皮癌においてはCDDP+PEMでOS延長(11.8カ月 vs 10.4カ月,HR 0.81,p=0.0011)を認め、扁平上皮癌では、逆にCDDP+PEM群で劣っていた²²⁾。組織型によるPEMの効果の違いについてはPEM単剤を用いた第Ⅲ相試験も併せて解析され、上記同様の傾向が確認されている²³⁾。

⑤ベバシズマブはCDDP+GEMとの併用においてPFS延長(6.5カ月 vs 6.1カ月,HR 0.82,p=0.03)²⁴⁾を、CBDCA+PACとの併用(E4599試験)においてOS延長(12.3カ月 vs 10.3カ月,HR 0.79,p=0.003)、PFS延長(6.2カ月 vs 4.5カ月,HR 0.66,p<0.001)を示している²⁵⁾。一方、これらに先立つ第Ⅱ相試験においてGr3以上の肺胞出血が9.1%に認められ、出血リスクに関する検討が行われた。現在のところ、扁平上皮癌や空洞を有する症例、大血管への浸潤や隣接を認めるもの、その他喀血・コントロール不能な高血圧、重篤な大血管病変や消化管における活動性出血の既往があるもの、脳転移を有するものなどが高リスク群と考えられており、ベバシズマブの投与に際してはその適応を十分に検討する必要がある²⁶⁾。またE4599試験にける高齢者のサブセット解析において、効果の上乗せは認められず、若年に比してGr 3-5の好中球減少・出血・蛋白尿が多かったことから、70歳以上の高齢者については慎重に使用することが望ましい²⁷⁾。

2)Baggstrom MQ, et al.J Thorac Oncol. 2007 ;2(9):845-53.

[Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. \(I \)](#)

16) Ohe Y, et al. Ann Oncol. 2007 ;18(2):317-23.

[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. \(II \)](#)

17)Ardizzoni A, et al.J Natl Cancer Inst. 2007 ; 99(11):847-57.

[Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. \(I \)](#)

18)Jiang J, et al.Lung Cancer. 2007 ; 57(3):348-58.

[A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. \(I \)](#)

[PS0-1レジメンへ](#)

[続く](#)

19) Pujol JL, et al. Lung Cancer. 2006; 51(3):335-45.

[Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials.](#) (I)

20) D'Addario G, et al. J Clin Oncol. 2005 ; 23(13):2926-36.

[Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature.](#) (I)

21) Barlési F, et al. Lung Cancer. 2005;49(3):289-98.

[Combination of chemotherapy without platinum compounds in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of phase III trials.](#) (I)

22) Scagliotti GV, et al. J Clin Oncol. 2008;26(21):3543-51

[Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer.](#) (II)

23) Scagliotti G, et al. Oncologist. 2009; 14(3):253-63.

[The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies.](#) (I)

24) Reck M, et al. J Clin Oncol. 2009 ; 27(8):1227-34.

[Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL.](#) (II)

25) Sandler A, et al. N Engl J Med. 2006 ;355(24):2542-50.

[Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer.](#) (II)

26) Sandler AB, et al. J Clin Oncol. 2009;27(9):1405-12.

[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.](#) (I)

27) Ramalingam SS, et al. J Clin Oncol. 2008;26(1):60-5.

[Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599.](#) (IV)

[PS0-1レジメンへ](#)

日本肺癌学会編

進行期非小細胞肺癌の初回治療: 単剤治療

併用治療の毒性が懸念されるものに対しては第3世代抗癌単剤でも予後延長が期待できる (A)

Baggstromらのメタ・アナリシスによると、第3世代抗癌剤単剤治療はBSCに比して1年生存率を7%改善しており、第2世代抗癌剤とプラチナ製剤の併用と比較してもOSは同等であった²⁾。これまで高齢者に対してBSCに対するVNRの有効性やVNRに対してGEMが同様に有効であることが示されている^{28,29)}。またKudohらは高齢者に対するDTXとVNRの第Ⅲ相試験を行い、有意差には至らなかったもののDTXが明らかなOS延長効果を示した(14.3カ月 vs 9.9カ月, HR 0.78, p=0.138)³⁰⁾。

高齢者においては、第三世代抗癌剤同士の併用療法(ノンプラチナレジメン)は、それら単剤と比較して、有意な生存期間の延長などが認められないため²⁹⁾、高齢者でプラチナ製剤の毒性が懸念される症例に対しては、第三世代抗癌剤同士の併用療法ではなく、それら単剤での治療が推奨される。

2) Baggstrom MQ, et al. J Thorac Oncol. 2007 ; 2(9):845-53.

[Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis.](#) (I)

28) J Natl Cancer Inst. 1999 ; 91(1):66-72.

[Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer.](#) (II)

29) Gridelli C, et al. J Natl Cancer Inst. 2003 ; 95(5):362-72.

[Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study \(MILES\) phase III randomized trial.](#) (II)

30) Kudoh S, et al. J Clin Oncol. 2006 ; 24(22):3657-63.

[Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial \(WJTOG 9904\).](#) (II)

[PS0-1のフローチャートに戻る](#)

[PS2のフローチャートへに戻る](#)

進行期非小細胞肺癌の初回治療:PS 2

ECOG
パフォーマンス・ステータス
2

70歳未満

初回化学療法
若年者、PS:2レジメン

70歳以上

プラチナ製剤併用療法が施行可能

70歳未満と同様の初回化学療法
を考慮する

プラチナ製剤併用療法の毒性が懸念される

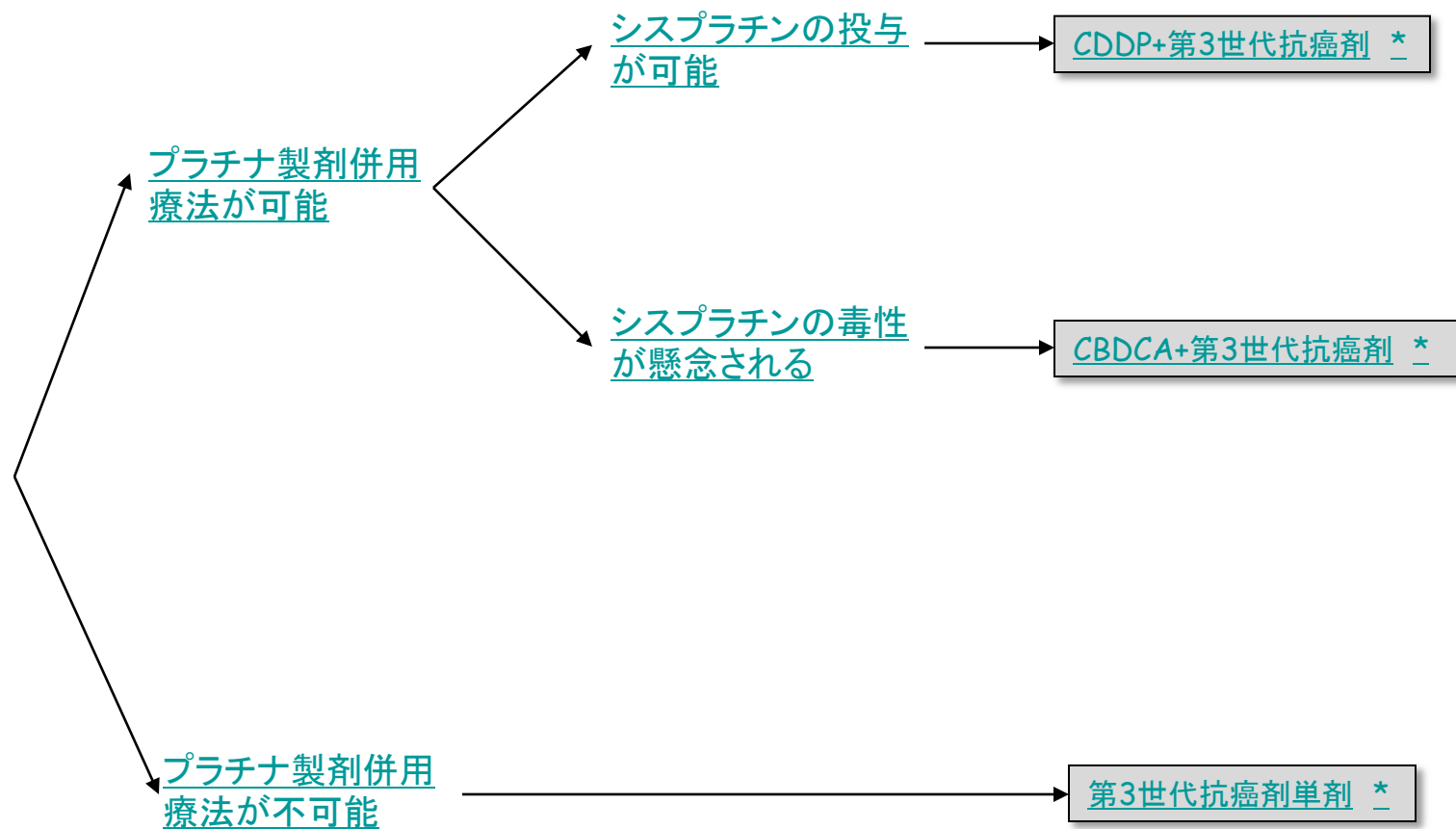
EGFR遺伝子変異陽性例
の初回治療へ戻る

EGFR遺伝子変異陰性例
の初回治療へ戻る

EGFR遺伝子変異不明例
の初回治療へ戻る

最初に戻る

進行期非小細胞肺癌の初回治療: 若年者、PS 2レジメン



PS 2 非扁平上皮癌に対するベバシズマブ追加投与の有用性は確認されていない

PS2のフローチャートへに戻る

進行期非小細胞肺癌の初回治療: 若年者、PS 2レジメン

- ①毒性が耐用可能と思われるPS2患者に対してはプラチナ製剤併用を検討する (B)
- ②PS2に対する第3世代抗癌剤併用のエビデンスは乏しいため、プラチナ製剤併用療法の毒性が懸念されるPS2患者に対しては第3世代抗癌剤単剤が推奨される (A)

①CALGB9730試験においてPS2患者のサブセット解析が報告されている³¹⁾。CBDCA+PACはPACに対して1年生存率で有意に上回っていた(18% vs 10%, HR 0.60, p=0.016)。E1599試験ではPS2に対するCBDCA+PACとCDDP+GEMの比較が行われ、OSはそれぞれ6.2、6.9カ月と良好であり、毒性に関しても認容可能と考えられた³²⁾。KosmidisらはGEM単剤に対するCBDCA+GEMの比較を行い、有意差は認めなかったもののOS(4.8カ月 vs 6.7カ月, p=0.49)・PFS(2.98カ月 vs 4.07カ月, p=0.36)の延長傾向を示している³³⁾。

併用群の多くで通常より減量したレジメンが用いられていることや、併用による毒性の増強が報告されていることに注意する必要があるものの、毒性が耐用可能なものに対してはプラチナ製剤併用によってOSもしくはPFSの延長が期待できる結果が示されている。

②PS2に対する第3世代抗癌剤併用のエビデンスは少ない。Hainsworthらはweekly DTXとDTX+GEMの比較第Ⅱ相試験を行ったが、約35%を占めたPS2患者において併用によるOS延長は認めず(2.9 vs 3.8カ月, p=0.62)、毒性が増強していた³⁴⁾。

LeongらはPS不良患者もしくは高齢者を対照とした第Ⅱ相試験を行い、GEM・VNR・DTXの3群間で効果・QOL・毒性はいずれもほぼ同等であり、OSは5-6カ月と良好な結果であった³⁵⁾。

[PS2レジメンへ](#)

[続く](#)

31) Lilenbaum R, et al. J Clin Oncol. 2005 ;23(1):190-6.

[Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B \(study 9730\).](#) (Ⅱ)

32) Langer C, et al. J Clin Oncol. 2007 ;25(4):418-23.

[Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus cisplatin in Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 non-small-cell lung cancer patients: ECOG 1599.](#) (Ⅱ)

33) Kosmidis PA, et al. J Thorac Oncol. 2007 ; 2(2):135-40.

[Gemcitabine versus gemcitabine-carboplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: a prospective randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group.](#) (Ⅱ)

34) Hainsworth JD, et al. Cancer. 2007 ; 110(9):2027-34.

[Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network.](#) (Ⅱ)

35) Leong SS, et al. J Thorac Oncol. 2007 ; 2(3):230-6.

[A randomized phase II trial of single-agent gemcitabine, vinorelbine, or docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer who have poor performance status and/or are elderly.](#) (Ⅱ)



[PS2レジメンへ](#)

日本肺癌学会編

CDDPレジメン

CDDP 75mg/m², on day1
PEM 500mg/m², on day1

q3w

CDDP 80mg/m², on day1
DTX 60mg/m², on day1

q3w

CDDP 80mg/m², on day1
GEM 1000mg/m², on day1,8

q3w

CDDP 80mg/m², on day1
VNR 25mg/m², on day1,8

q3w

CDDP 80mg/m², on day1
CPT-11 60mg/m², on day1,8,15

q4w

増悪しなければ上記を6コース以内で繰り返す

PS0-1レジメンへ

PS2レジメンへ

CBDCAレジメン

CBDCA(AUC=6),day1
PAC 200mg/m²,day1

q3w

CBDCA(AUC=5),day1
GEM 1000mg/m²,day1,8

q3w

増悪しなければ上記を6コース以内で繰り返す

PS0-1レジメンへ

PS2レジメンへ

- ①プラチナ製剤を含む1次治療の投与期間は6コース以下とすることが望ましい(A)
②1次治療終了後、増悪を確認することなくレジメンの一部もしくは他の薬剤を維持療法として投与することの有効性は明確ではない(C)、ただしベバシズマブについてはプラチナ併用療法の終了後、病勢増悪もしくは毒性中止まで単剤投与を継続する(A)

①Plessenら、Parkらは第3世代抗癌剤とプラチナ製剤との併用について、3コースもしくは4コースを6コースと比較し、いずれにおいても1年生存率やOSは同等で毒性は前者が軽いと報告した^{36,37)}。一方、非扁平上皮癌に対するCDDP+PEMの優越性が示された、CDDP+GEMとの第3相試験においてCDDP+PEM群の投与中央値は5コースであった²²⁾。

②2剤併用治療後の維持療法も含めたメタ・アナリシスをLimaら、Soonらが報告している。両報告とも、長期投与によってPFSの延長は認めるものの(両報告ともHR 0.75, $p < 0.0001$)、Limaらの報告では、OSへの寄与は認められなかった(HR 0.78, $p = 0.96$)^{38, 39)}。Soonらのメタ・アナリシスでは、維持療法を行うことでOSは有意差に延長していた(HR 0.92, $p < 0.03$)³⁹⁾が、その差はわずかであり、毒性の増強とQOLの低下を伴っていた³⁹⁾。

維持療法に関しては、2次療法以降の化学療法の実施程度などの医療環境の差も考慮する必要があり、現時点では、我が国においては、推奨に足るだけのエビデンスが十分とは言えない。ただしベバシズマブについてはプラチナ併用療法の終了後、病勢増悪もしくは毒性中止まで単剤投与を継続することで有効性が確認されている^{24, 25)}。

36) von Plessen C, et al. Br J Cancer. 2006 ; 95(8):966-73.

[Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. \(II\)](#)

37) Park JO, et al. J Clin Oncol. 2007; 25(33):5233-9.

[Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. \(II\)](#)

22) Scagliotti GV, et al. J Clin Oncol. 2008;26(21):3543-51

[Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. \(II\)](#)

続く

CDDPレジメンへ戻る

CBDCAレジメンへ戻る

38) Lima SN, et al. Eur J Of Cancer. 2009;45:601-607.

[Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. \(I \)](#)

39) Soon YY, et al. J Clin Oncol. 2009 ; 27(20):3277-83.

[Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. \(I \)](#)

24) Reck M, et al. J Clin Oncol. 2009 ; 27(8):1227-34.

[Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiI. \(II \)](#)

25) Sandler A, et al. N Engl J Med. 2006 ;355(24):2542-50.

[Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. \(II \)](#)

[CDDPレジメンへ戻る](#)

[CBDCAレジメンへ戻る](#)

Beva併用レジメン

CBDCA(AUC=6),on day1
PAC 200mg/m²,on day1
Bevacizumab 15mg/kg,on day1

q3w

CDDP 80mg/m²,on day1
GEM 1000mg/m²,on day1, 8
Bevacizumab 15mg/kg,on day1

q3w

[PS0-1レジメンへ戻る](#)

単剤療法レジメン

DTX 60mg/m², on day1

q3w

GEM 1000mg/m², on day1,8,15

q4w

VNR 25mg/m², on day1,8

q3w

[PS0-1のフローチャートに戻る](#)

[PS2のフローチャートへに戻る](#)

Pubmedを用いて以下を検索:

Key words: lung cancer, pleural effusion

Limitation:

期間: 2000/02/04-2010/02/04

言語: English

文献: Clinical Trial, Meta Analysis, Randomised Control Trial

↓
127編

- ・メタ・アナリシス、第Ⅲ相試験、無作為比較第Ⅱ相試験を抽出
- ・review article、もしくは検索時点で日本における未承認薬を用いた試験は除外
- ・治療リスクに関する重要な文献は上記条件でも採用
- ・上記期間以前のもので、今回の改訂でも必要と判断したものは引き続き採用

↓
最終的に7編を採用

本文中に用いた略語及び用語の解説

TC	テトラサイクリン
DOXY	ドキシサイクリン
BLM	ブレオマイシン
MINO	ミノサイクリン
Talc	タルク
OK-432	ピシバニール
CDDP	シスプラチン
VP-16	エトポシド

癌性胸膜炎・悪性胸水

胸水貯留あり

癌性胸膜炎

胸水貯留に伴う
症状あり

胸水ドレナージを検討

癌性胸膜炎の治療へ

胸水貯留に伴う
症状なし

胸水ドレナージ必要

胸水ドレナージ不必要（経過観察可能）

化学療法を検討

進行期肺癌の化学療法へ

癌性胸膜炎以外の
胸水貯留

原疾患の治療を検討

樹形図へ戻る

- a. 胸水貯留を認め、症状を伴う癌性胸膜炎に対しては胸腔持続ドレナージを行うよう勧められる(A)
- b. 胸腔ドレナージ後に胸膜癒着術を行うよう勧められる(A)

a. 癌性胸膜炎による胸水貯留に対して、経過観察群と胸水ドレナージ群、胸腔穿刺間欠的ドレナージと胸腔持続ドレナージを比較した試験は存在しないが、症状を有するがん性胸膜炎には一般的に胸腔持続ドレナージが行われるため、推奨レベルをAとした。

b. 胸水ドレナージ後の胸膜癒着術と胸水ドレナージ単独を比較する試験が報告され、胸膜癒着術施行群(使用薬剤:talk¹⁾、TC²⁾)の方が胸水コントロールが優れていた³⁾。

胸膜癒着術の使用薬剤としては抗菌薬(TC、DOXY、MINOなど)、抗がん剤(BLM、CDDPなど)、鉍物(Talc)および溶連菌製剤(OK-432)などを比較した臨床試験が報告されている。各薬剤の比較では抗菌薬(TC)よりも抗がん剤(BLM)の方が優れていた^{3,4)}。また、比較試験においてBLMよりTalcの方が胸水コントロールは良好であると報告されている^{3,5)}。さらに、Talcは混濁液より粉末を用いたものの方が胸水コントロールは良好であった⁶⁾。胸膜癒着術後の胸水コントロール率(奏功率)は各臨床試験での効果方法より差を認め、54%–93%との報告されている。各種薬剤別ではtalcによる胸水コントロール率が最も高く報告されている。

日本においてはBLM、OK-432、CDDP + VP-16(PE)の3療法を比較する無作為化比較第Ⅱ相試験が報告されている。プライマリーエンドポイントは4週間後の胸水コントロール率とされ、BLM群(68.6%)、OK-432群(75.8%)およびPE群(70.6%)であった。3群間に有意差は認めなかったものの、最も胸水コントロール率の高かったOK-432が推奨されると結論された⁷⁾。

以上の結果より、胸水ドレナージ後に胸膜癒着術を行うことの推奨グレードAとした。その際の使用薬剤に関してはTalkは日本において未承認薬剤であり、現時点ではOK-432が標準薬剤と考えられる。

1) Sørensen PG et al. *Eur J Respir Dis* 1984 ; 65:131-5.

[Treatment of malignant pleural effusion with drainage, with and without instillation of talc.](#) (Ⅲ)

2) Zaloznik AJ et al. *Cancer* 1983 ; 51:752-5.

[Intrapleural tetracycline in malignant pleural effusions. A randomized study.](#) (Ⅱ)

3) Tan C et al. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 ; 29:829-38.

[The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review.](#) (Ⅰ)

4) Ruckdeschel JC et al. *Chest* 1991 ; 100:1528-1535.

[Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. A randomized comparison of bleomycin and tetracycline.](#) (Ⅱ)

5) Hartman DL et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 ; 105:743-7.

[Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions.](#) (Ⅱ)

6) Stefani A et al. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 ; 30:827-32.

[Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study.](#) (Ⅱ)

7) Yoshida K et al. *Lung Cancer* 2007 ; 58: 362-8.

[Randomized phase II trial of three intrapleural therapy regimens for the management of malignant pleural effusion in previously untreated non-small cell lung cancer: JCOG 9515.](#) (Ⅱ)

[樹形図へ戻る](#)

Pubmedを用いて以下を検索:

Key words: lung cancer, pericardial effusion

Limitation:

期間: 2000/02/04-2010/02/04

言語: English

文献: Clinical Trial, Meta Analysis, Randomised Control Trial

↓
22編

- ・メタ・アナリシス、第Ⅲ相試験、無作為比較第Ⅱ相試験を抽出
- ・review article、もしくは検索時点で日本における未承認薬を用いた試験は除外
- ・治療リスクに関する重要な文献は上記条件でも採用
- ・上記期間以前のもので、今回の改訂でも必要と判断したものは引き続き採用

↓
最終的に5編を採用

本文中に用いた略語及び用語の解説

BLM

MMC

CBDCA

ブレオマイシン

マイトマイシンC

カルボプラチン

癌性心膜炎・心嚢液貯留

心嚢液貯留あり

癌性心膜炎

心嚢液貯留に伴う
症状あり

心嚢ドレナージを検討

[癌性心膜炎・心嚢液貯留治療へ](#)

心嚢液貯留に伴う
症状なし

化学療法を検討

[進行期肺癌の化学療法へ](#)

癌性心膜炎以外の
心嚢液貯留

原疾患の治療を検討

[樹形図へ戻る](#)

- a. 心嚢液貯留を認め、症状を伴う癌性心膜炎に対しては心嚢ドレナージを行うよう勧められる(A)
- b. 心嚢ドレナージ後には心膜癒着術が考慮されるが行うよう勧められる明確な根拠はない(B)

a. 癌性心膜炎に対する臨床試験として、症状を有する癌性心膜炎に対して心嚢ドレナージを行うか否かについての比較試験はないが、心タンポナーデはoncologic emergencyであり、心嚢ドレナージを行うことが勧められる。

心嚢ドレナージの方法を検討する比較試験が行われたが、外科的処置(開窓術)もしくは非外科的処置(経皮的ドレナージ、心嚢穿刺のみ)を行うべきかの明確なエビデンスは存在しない¹⁾。

b. 心嚢ドレナージ後に心膜癒着術を行う意義について検討した臨床試験では、BLMを使用した比較試験(JCOG9811)が存在する。心膜癒着術の有用性は症例数の問題から有意さは認めなかったと結論されたが、BLMを用いて心膜癒着術を施行することにより癌性心膜炎発症後の生存期間の延長効果(ドレナージ単独群 30日、BLM使用群 57日)が示唆された²⁾たため、推奨グレードをBとした。

心膜癒着術に使用する薬剤としては各種薬剤について検討されている。癌性心膜炎発症後の生存期間はBLM(125.3日)、MMC(80日)、CBDCA(69日)と報告されている³⁻⁵⁾。

1) Park JS et al. Cancer 1991 ; 67:76–80.

[Surgical management of pericardial effusion in patients with malignancies. Comparison of subxiphoid window versus pericardiectomy.](#) (Ⅱ)

2) Kunitoh H et al. Br J Cancer 2009 ; 100:464–9.

[A randomised trial of intrapericardial bleomycin for malignant pericardial effusion with lung cancer \(JCOG9811\).](#) (Ⅱ)

3) Maruyama R et al. J Thorac Oncol 2007 ; 2: 65–8.

[Catheter drainage followed by the instillation of bleomycin to manage malignant pericardial effusion in non-small cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial.](#) (Ⅲ)

4) Kaira Ket al. Jpn J Clin Oncol 2005 ; 35: 57–60.

[Management of malignant pericardial effusion with instillation of mitomycin C in non-small cell lung cancer.](#) (Ⅲ)

5) Moriya T et al. Br J Cancer 2000 ; 83: 858–62.

[Controlling malignant pericardial effusion by intrapericardial carboplatin administration in patients with primary non-small-cell lung cancer.](#) (Ⅲ)

[樹形図へ戻る](#)

Pubmedを用いて以下を検索:

Key words: lung cancer, adrenal metastasis

Limitation:

期間: 2004/12/01-2010/10/15

言語: English

文献: Clinical Trial, Meta Analysis, Randomized Controlled Trial

6編

- ・メタ・アナリシス、第Ⅲ相試験、無作為比較第Ⅱ相試験を抽出
- ・治療リスクに関する重要な文献は上記条件以外でも採用
- ・上記期間以前のもので、今回の改訂でも必要と判断したものは引き続き採用

最終的に3編を採用

特殊な局所的治療

- a. 肺癌の副腎単発転移に対する外科的治療および放射線治療は行うように勧めるだけのエビデンスは明確でない。(グレードC)
- b. 肺癌の副腎単発転移に対しても臨床病期IVb期としての治療を行うよう勧められる。(グレードA)

a. 副腎転移に対する外科的切除の検討として、非小細胞肺癌を含む固形癌の30症例を対象とした報告があり、副腎単発症例において、外科的切除により予後良好な傾向がみられた。ただし、この検討においては結腸・直腸癌および腎細胞癌においては予後良好な傾向が見られたが、非小細胞肺癌および悪性黒色腫は予後不良とされた¹⁾。

肺癌の副腎単発転移に対しては外科的治療(摘出術)および放射線治療(定位照射)を行うことにより、長期生存が得られたとの報告は散見されるが¹⁻³⁾、計画された比較試験は存在せず、行うように勧められるだけの十分なエビデンスは存在しないため、推奨グレードはCとした。

b. 副腎転移が単発であっても、臨床病期IVb期の進行肺癌であるため、切除などが行われた場合でも進行期肺癌として治療されるべきなので、推奨グレードはAとした。

1)) Muth A, et al. Eur J Surg Oncol. 2010 Jul;36(7):699-704.

[Prognostic factors for survival after surgery for adrenal metastasis.](#) (IV)

2) Reyes L, et al. J Surg Oncol. 1990 May;44(1):32-4.

[Adrenalectomy for adrenal metastasis from lung carcinoma.](#) (IV)

3) Raviv G, et al. J Surg Oncol. 1990 Feb;43(2):123-4.

[Surgical treatment of solitary adrenal metastases from lung carcinoma.](#) (IV)

文献検索と採択(骨転移)

Pubmedを用いて以下を検索:

Key words: lung neoplasm, bone metastasis, palliative therapy

Limitation:

期間: 2004/12/1-2009/8/31

言語; English

↓
20編

- ・病期IV期の治療法に関連する文献を表題と要旨の内容から絞り込み、新たに4編の文献(文献1, 2, 3, 10)をIncluding Studyとした。また今回の検索期間以前の文献においても重要と考えられる1編の文献を追加した(文献9)。選ばれた文献一つ一つについて全文を読みその内容に対して批判的吟味を行った。
- ・上記期間以前のもので、今回の改訂でも必要と判断したものは引き続き採用

↓
最終的に10編を採用

骨転移を有する症例

a. 骨転移の疼痛緩和の目的において、放射線治療は行うよう勧められる(グレードA)。

a.肺癌の骨転移は進行非小細胞肺癌では約30 - 40%に生じるとされ¹、生存期間の中央値は1年にも満たないとされる。本邦における259人の非小細胞肺癌でのレトロスペクティブな解析²ではその経過で70人、30.4%に骨転移が認められている。そのうち46人(65.7%)は初回Staging時点で認められ、また35人(50%)は骨関連事象(Skeletal related event :SRE)をその経過で認めた。特に疼痛は最も多い症状であり、肺癌の骨転移症例の約80%に認められるという報告もある³。

骨転移に対する放射線照射の有効率(除痛効果)は75~90%と高く、20Gy/5回、30Gy/10回、35Gy/14回が疼痛緩和に有効である⁴⁻⁷。未治療の骨転移合併非小細胞肺癌において可能なら全身治療としての化学療法を導入すべきであるが、症状を有する骨転移合併例ではしばしば症状緩和が重要と考えられるため、症状緩和が高率に得られる放射線照射の施行が強く勧められる。

1 Saad F. Future Oncol 2005; 1:149-159

[Zoledronic acid: past, present and future roles in cancer treatment. \(IV\)](#)

2 Tsuya A, Kurata T, Tamura K, et al. Lung Cancer 2007; 57:229-232

[Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study. \(IV\)](#)

3 Kosteva J, Langer C. Curr Opin Oncol 2008; 20:155-161

[The changing landscape of the medical management of skeletal metastases in nonsmall cell lung cancer. \(IV\)](#)

続<

樹形図へ戻る

骨転移を有する症例

また、照射方法に関して、1970年代から80年代にかけての転移性骨腫瘍に対する分割照射法の臨床試験では、疼痛の軽快率について明らかな線量-効果関係を示した試験は認められなかったが、分割回数が多く、線量が高い方が疼痛完全消失率が高いという報告^{4,7}もある。緩和治療としての分割照射法は、20Gy/5回、30Gy/10回、35Gy/14回が実地医療として推奨されるが、PS良好で原疾患が制御されている孤立性転移など長期予後が期待される患者に限れば高線量の放射線治療が推奨される⁴⁻⁷。一方、1日線量が4Gyを超える少分割照射法は一般的には支持されないが、少分割短期照射は期待生存期間3カ月以内、毎日の治療が困難、原腫瘍の増大などの患者に適応となる^{4,5}。過重骨で皮質の50%以上に破壊がみられるか溶骨病変が2.5cm以上の場合には病的骨折のリスクが高く、固定と照射の適応である⁴。広範囲な骨転移に対する半身照射6Gy、8Gyの臨床試験では除痛効果73~86%と高いが、化学療法を計画する場合には行うべきではない⁴。

4 Anderson PR, Coia LR. Semin Radiat Oncol 2000; 10: 191-9.

[Fractionation and outcomes with palliative radiation therapy. \(III\)](#)

5 Rose CM, Kagan AR. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40: 1117-24.

[The final report of the expert panel for the radiation oncology bone metastasis work group of the American College of Radiology. \(III\)](#)

6 Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44:1-18

[Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. \(III\)](#)

7 McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, et al. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD001793

[Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. \(III\)](#)

続<

樹形図へ戻る

骨転移を有する症例

b. 骨転移を有する症例に対して骨関連事象の発現率を軽減し、発現までの時期を延長させるために、ビスフォスフォネート製剤(ゾレドロン酸)を投与するよう勧められる(グレードB)

b. 乳がん、前立腺がんを中心とした固形腫瘍においてビスフォスフォネート製剤がSREの発生率を減じ、またSREの発症時期を遅らせることが知られている。肺癌においても、骨転移を有する症例ではビスフォスフォネート製剤を投与することで骨転移による症状の発現率を減少させる可能性が高く、ビスフォスフォネート製剤を投与する事が推奨される。

Rosenらは乳がんおよび前立腺がん以外の肺癌を中心とした773人の固形がんの骨転移患者(非小細胞肺癌:378人50%、小細胞肺癌:58人8%)を対象に、ビスフォスフォネート製剤であるゾレドロン酸とプラセボにおいてSREの発症率および発症までの期間を比較したランダム化比較試験の結果を報告している^{8,9}。87週目までのSREを発現割合がゾレドロン酸4mg投与群で38.9%(100人/257例)と、プラセボ投与群の48.0%(120例/250例)と比較して有意に低かった($p=0.039$)。また、発症時期を約3ヶ月延長させた(236日 vs 155日)。疼痛スコアや鎮痛剤の使用およびPSの変化についても同試験で検討されているが、有意ではないものの増悪度に減弱傾向が認められた。

続く

樹形図へ戻る

ビスフォスフォネート製剤の継続期間に関して検討した報告は無く、SRE出現後の継続の意義に関しても不明である。ビスフォスフォネート製剤の重要な有害事象に顎骨壊死があげられる。レトスペクティブな解析では、顎骨壊死のリスク因子として直近の歯科的処置やビスフォスフォネート製剤の36カ月以上の投与が挙げられている¹⁰。日常診療におけるビスフォスフォネート製剤の長期使用において、顎骨壊死は十分に注意すべき有害事象と考えられる。(参考資料:

<http://jsbmr.umin.jp/pdf/BRONJpositionpaper.pdf>)

ビスフォスフォネート製剤における比較試験は症状を有しない骨転移症例によるものであるが、症状を有する骨転移症例に対しても、続発するSREの発生を抑制する事でQOLの低下を避ける事ができる可能性があり、症状を有する骨転移症例においてもビスフォスフォネート製剤の使用が望ましいと考えられる。

ビスフォスフォネート製剤には数種類が、2010年現在固形癌骨転移による骨病変に対して適応承認されているが、ランダム化比較試験で有用性を示したものはゾレドロン酸のみであり、骨転移症例に対して使用するビスフォスフォネート製剤としてはゾレドロン酸を推奨する。

8 Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Cancer 2003; 98:1735-1744

[Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. \(II\)](#)

9 Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S, et al. J Clin Oncol 2003; 21:3150-3157

[Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. \(III\)](#)

10 Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Lancet Oncol 2006; 7:508-514

[Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. \(III\)](#)

骨転移の最初に戻る

日本肺癌学会編

樹形図へ戻る

Pubmedを用いて以下を検索:

Key words: lung cancer, brain metastases, radiotherapy

Limitation:

期間: 2004/12/01-2011/03/01

言語: English

文献: Clinical Trial, Meta Analysis, Randomized Controlled Trial

↓
67編

- ・メタ・アナリシス、第Ⅲ相試験、無作為比較第Ⅱ相試験を抽出
- ・治療リスクに関する重要な文献は上記条件以外でも採用
- ・上記期間以前のもので、今回の改訂でも必要と判断したものは引き続き採用

↓
最終的に12編を採用

本文中に用いた略語及び用語の解説

QOL, quality of life

STI, stereotactic irradiation

SRS, stereotactic radiosurgery

SRT, stereotactic radiotherapy

生活の質

定位放射線照射

定位手術的照射

定位放射線治療

- ① 症状を有する脳転移には放射線治療を行うよう勧められる。(A)
- ② 多発性脳転移に対して全脳照射を行うよう勧められる。(A)
- ③ 孤立性の脳転移は、SRS(+全脳照射)を行うよう勧められる。(B)

① 肺癌は脳転移の頻度が高く、様々な神経症状を呈しQOLを低下させることが多いため、対症的に放射線治療が施行されてきた。放射線治療により、症状の緩解は70～90%の患者に得られ、対症療法として有用である¹⁾。IV期非小細胞肺癌に対しては全身療法として化学療法の適応であるが、化学療法の脳転移に対する奏効率は20-40%と低い²⁾。したがって、症状を有する脳転移例では症状の緩解が高率に得られる放射線治療を行うよう勧められる。

②③多発性脳転移に対しては全脳照射が行われてきた。全脳照射の照射法としては線量分割法の違いにおける治療成績には明らかな差は認められていないが、30Gy/10回/2週の照射法が一般的である³⁾⁻⁷⁾。期待生存が5～6週と短い患者には短期照射も選択肢として挙げられる。一方、**長期予後が期待できる患者には、遅発性有害反応軽減のために40Gy/20回など、1回線量2.5Gy以下の分割照射法を検討すべきである。**なお、加速過分割照射法の利益は明らかではない^{5), 8)}。全脳照射以外の放射線治療の方法として、STIがある。STIは、照射法の違いにより、1回照射の場合をSRS、分割照射の場合をSRTとそれぞれ定義されている。ガンマナイフはSRSに含まれる。多発性脳転移2～4個(大きさ2.5cm以下)の患者に対する全脳照射のみと全脳照射+SRS併用とのランダム化比較試験では登録27例(全脳照射のみ14例、全脳+SRS13例)の中間解析でSRS併用の有効性が明らかとなり試験が中止されている⁹⁾。その後、RTOGのランダム化比較第Ⅲ相試験にて1～3個(大きさ4cm以下)の脳転移病変を有する固形がん患者に対し、全脳照射に対するSRSの追加効果の有用性が検討された¹⁰⁾。全生存期間では、SRSの追加による有意な改善は認められなかったが(5.7 vs 6.5ヶ月)、脳転移が単発であった症例に限れば全生存期間の有意な改善が得られた(4.9 vs 6.5ヶ月)。これらの比較試験やコホート解析を統合したメタアナリシスでは全脳照射と全脳照射+SRSの生存期間に有意差は認められなかった(HR:0.86 p=0.54)¹¹⁾。ただし脳転移が単発であれば全脳照射+SRS群において有意に予後が良好であった。また、脳転移の個数に関わらず24ヶ月後の脳転移巣の局所制御率に関しては全脳照射+SRS群で有意に良好であった。一方、SRS単独とSRS+全脳照射のランダム化比較試験が、1～4個(大きさ3cm以下)の脳転移を有する患者を対象に本邦で行われた¹²⁾。この結果、全脳照射を追加することで有意に脳内再発を低下したが、生存期間への寄与は明らかではなかった。

以上から、非小細胞肺癌の孤立性の脳転移に関しては、SRS(+全脳照射)を行うよう勧められる。2個以上の脳転移に関しては全脳照射単独に対するSRSの優位性は明らかでない。

1. Borgelt B, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980;6: 1-19.
[The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group.](#) (II)
2. Nieder C, et al. Radiat Oncol 2006; 1:19
[Integration of chemotherapy into current treatment strategies for brain metastases from solid tumors.](#) (IV)
3. Coia LR. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23:229-238.
[The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases.](#) (IV)
4. Coia LR, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23:223-227.
[A report of the consensus workshop panel on the treatment of brain metastases.](#) (IV)
5. Murray KJ, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48:59-64.
[Importance of the mini-mental status examination in the treatment of patients with brain metastases: a report from the Radiation Therapy Oncology Group protocol 91-04.](#) (II)
6. Chatani M, et al. Strahlenther Onkol 162:157-161, 1986.
[Prognostic factors in patients with brain metastases from lung carcinoma.](#) (II)
7. Haie-Meder C, et al. Radiother Oncol 1993; 26:111-116.
[Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases.](#) (II)
8. Murray KJ, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39:571-574.
[A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group \(RTOG\) 9104.](#) (II)
9. Kondziolka D, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45:427-434.
[Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases.](#) (II)
10. Andrews DW, et al. Lancet 2004; 363:1665-1672.
[Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial.](#) (II)
11. Stafinski T, et al. Cancer Treat Rev 2006; 32:203-213 .
[Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and meta-analysis.](#) (I)
12. Aoyama H, et al. JAMA. 2006 Jun 7;295(21):2483-91.
[Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial.](#) (II)

終了