

日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン (2012年版)

進展型小細胞肺癌

2012/7/7 version 5

文献検索と採択(進展型小細胞肺癌)

Pubmedを用いて以下を検索:

Key words: small-cell lung cancer, chemotherapy, NOT non-small cell lung cancer

Limitation:

期間: 2004/12/1-2011/8/31

言語: English

文献: Meta Analysis, Randomized Control Trial

97編

- 小細胞肺癌、初回治療、進展型、メタアナリシス、第Ⅲ相試験、ランダム化第Ⅱ相試験を抽出した。ランダム化第Ⅱ相試験のうち、試験的治療同士のランダム化試験は除外し、17編を採用
- 以前のガイドラインの中で、今回の改訂でも必要と判断した10編は引き続き採用

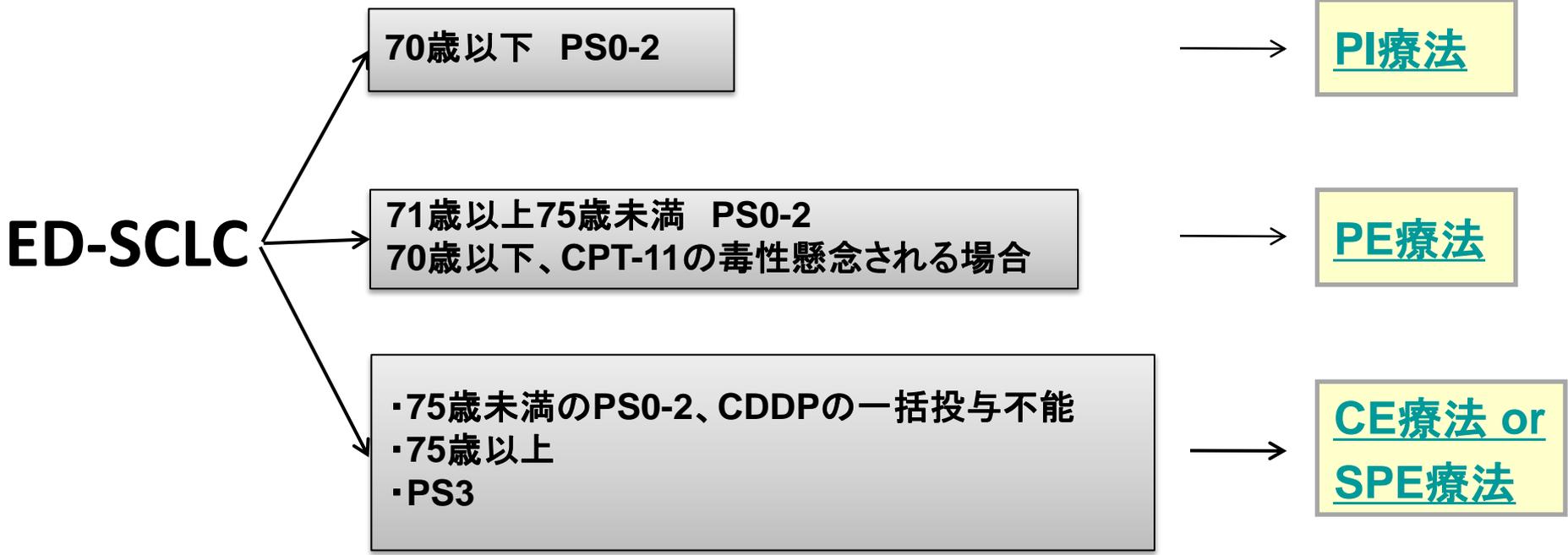
最終的に27編を採用

本文中に用いた略語及び用語の解説

CBDCA	カルボプラチン
CDDP	シスプラチン
CPT-11	イリノテカン
VP-16	エトポシド
プラチナ製剤	CDDPとCBDCAの総称

BSC, best supportive care	緩和療法
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
ED, extensive disease	進展型
SCLC, small cell lung cancer	小細胞肺癌
PCI, prophylactic cranial irradiation	予防的全脳照射

進展型(Extensive Disease ED)初回治療



上記の各治療法後
評価が著効
かつPS良好 → **予防的全脳照射(PCI)**

補足:小細胞肺癌の分類について(LD-SCLCへリンクさせる)

進展型小細胞肺癌に対する化学療法

a. 進展型小細胞肺癌に対する化学療法は生存期間を延長するため、PS0-2(A)およびPS3(B)の患者にはプラチナ製剤を含む併用化学療法を行うよう勧められる。

a - 1

70歳以下のPS0-2の患者にはシスプラチン+イリノテカンが推奨される(A)。

a - 2

71歳以上75歳未満のPS0-2患者および70歳以下でイリノテカンの毒性が懸念される患者にはシスプラチン+エトポシドが推奨される(A)。

a - 3

下記の患者にはシスプラチン分割もしくはカルボプラチン+エトポシドが推奨される(B)。

- ・PS0-2でシスプラチンの一括投与が出来ない
- ・75歳以上
- ・PS3

b. 進展型小細胞肺癌に対する初回治療は4コース行うよう勧められる(A)。

c. 維持療法の有用性は認められておらず、行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(C2)。

d. 大量化学療法あるいは単位時間あたりの投与量を増やし、治療強度を高めた化学療法は行わないよう勧められる(D)。

e. ED- SCLCの加療後著効例に対しては、PCIが推奨される(A)。⇒PCIへのリンク

[次へ](#)

進展型小細胞肺癌に対する化学療法

a. 進展型小細胞肺癌に対する化学療法は生存期間を延長するため、PS0-2(A)およびPS3(B)の患者にはプラチナ製剤を含む併用化学療法を行うよう勧められる。

a. 1960年代、進展型小細胞肺癌患者を対象に行われたシクロフォスファミド単剤とbest supportive careとの比較試験で、化学療法群の生存期間が約2倍に延長することが示された¹⁾。1970年代にはシクロフォスファミド単剤と多剤併用化学療法との比較試験が行われ、多剤併用化学療法での生存期間延長が示された²⁾⁻⁴⁾。1970-80年代はシクロフォスファミドを含む併用化学療法が広く用いられていたが、1980年代以降シスプラチン+エトポシド(PE)との比較試験が行われた。2000年に報告されたシスプラチンを含む化学療法とそれ以外との比較試験のメタアナリシスでは、シスプラチンを含むレジメンが奏効率および1年生存率が有意に高く、治療関連死には差を認めなかったとしている⁵⁾。2000年以降世界的にはPEが標準治療と考えられてきた。2008年にはプラチナ製剤を含む化学療法とそれ以外とのメタ解析が行われ、全生存期間、奏効率に差はなく、プラチナ併用群で悪心・嘔吐、貧血、血小板減少が多く、完全寛解率が高かった報告された⁶⁾。PEとドキシソルビシン+シクロフォスファミド+エトポシド(ACE)との比較試験では、奏効率、生存期間に有意差はなく、ACEが有意に好中球減少、敗血症の割合が高かったことが示されている⁷⁾。

進展型小細胞肺癌に対する化学療法

a - 1

70歳以下のPS0-2の患者にはシスプラチン+イリノテカンが推奨される(A)。

a - 2

71歳以上75歳未満のPS0-2患者、および70歳以下でイリノテカンの毒性が懸念される患者にはシスプラチン+エトポシドが推奨される(A)。

a - 3

下記の患者にはシスプラチン分割もしくはカルボプラチン+エトポシドが推奨される(B)。

- ・PS0-2でシスプラチンの一括投与が出来ない
- ・75歳以上
- ・PS3

a-1

我が国で行われた70歳以下のPS0-2を対象とした、PEとシスプラチン+イリノテカン(PI)との比較試験(JCOG9511)の結果、PIが有意に生存期間を延長することが示された(生存期間中央値9.4ヶ月 vs 12.8ヶ月)⁸⁾。その後、北米を中心にPEとPIとの比較試験の追試が行われたが、JCOG9511の結果を再現することは出来なかった⁹⁾⁻¹¹⁾。

しかし、プラチナ製剤+エトポシドとプラチナ製剤+イリノテカンとのランダム化試験のメタアナリシスでは、イリノテカン群が有意に奏効率が高く、生存期間を延長し、血液毒性が軽度で、嘔吐、下痢の頻度が高いことが示されている^{12), 13), 14)}。これらの結果から、JCOG9511の対象となったPS0-2の70歳以下の患者にはPIが推奨される。

次へ

進展型小細胞肺癌に対する化学療法

a-2

1980年代以降PEは小細胞肺癌の治療に頻用され、海外の第Ⅲ相試験では年齢制限なく臨床試験が行われている事が多い。日本では75歳未満のPS0-3の小細胞肺癌(限局型、進展型を含む)に対しPEとシクロフォスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン(CAV)とCAV/PE交代療法を比較する第Ⅲ相試験が行われ、PE療法とCAV/PE療法の奏効率がCAVより有意に高く、毒性は許容範囲であった。¹⁵⁾ シスプラチン+イリノテカンに関して、71歳以上の高齢者の小細胞肺癌に対する日本のエビデンスは現時点では存在しない。しかしながら、非小細胞肺癌に対する治療としてもシスプラチン+イリノテカンは使用されており、日本において74歳までのPS0-1の進行期非小細胞肺癌を対象にシスプラチン+イリノテカン、シスプラチン+ゲムシタビン、シスプラチン+ビノレルビン、カルボプラチン+パクリタキセルの4群を比較する第Ⅲ相試験¹⁶⁾の結果より毒性は許容範囲であることから、実地臨床では74歳までの小細胞肺癌に使用されることもある。また、一つの第Ⅲ相試験のサブセット解析のみであるが、シスプラチンを含む併用化学療法のランダム化試験に参加した70歳以上の高齢者の解析では、若年者との比較で明らかな差は認めていないとの報告もある¹⁷⁾。イリノテカンは下痢が臨床的に問題であり、また間質性肺炎を有する患者には禁忌とされている。そのため、下痢の発症が懸念される患者にはPEが推奨され、間質性肺炎の発症が懸念される患者にはPEが選択肢になる。

a-3

JCOGは、70歳以上かつPS0-2の高齢者および70歳以下のPS3の患者を対象にPE(3日間分割投与)とカルボプラチン+エトポシド(CE)との比較試験を行い、CE群で血小板減少が多く、奏効率、生存期間はほぼ同様であった(JCOG9702)¹⁸⁾。日本で行われたPS3に対する治療効果に関するエビデンスはJCOG9702のサブセット解析のみである。シスプラチンの毒性が懸念される患者に対しては、カルボプラチンを用いることも推奨される。また、海外の試験でも、約15%のPS3を含めた第Ⅲ相試験¹⁹⁾もあり、いずれもサブセット解析のみではあるが、PS3に関しては小細胞肺癌に対する治療効果によってPSの改善が得られる可能性があれば化学療法の対象になりうる。PS4を含めた第Ⅲ相試験²⁰⁾もあるが、PS4の登録は3%とごくわずかで、PS4を主たる対象にしての前向き試験の評価は行われておらず、進展型小細胞肺癌に関するエビデンスは無いのが現状である。

進展型小細胞肺癌に対する化学療法

- b. 進展型小細胞肺癌に対する初回治療は4コース行うよう勧められる(A)。
- c. 維持療法の有用性は認められておらず、行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(C2)。
- d. 大量化学療法あるいは単位時間あたりの投与量を増やし、治療強度を高めた化学療法は行わないよう勧められる(D)。
- e. ED- SCLCの加療後著効例に対しては、PCIが推奨される (A) 。⇒PCIへのリンク

b.c.

治療期間に関し、維持療法を含めたメタアナリシスで長期化学療法が予後を延長したとする報告がある²¹⁾。しかし、これらはかなり古い試験の解析であり、現在用いられている薬剤は少ない。最近報告されたイリノテカンを用いた維持療法のランダム化試験では明らかな差は認めておらず²²⁾、現時点で維持療法は推奨されない。シスプラチン＋イリノテカン、シスプラチン＋エトポシドを用いた臨床試験の多くは投与コース数を4コースとしていることより投与コース数は4コースが推奨される。a-3で述べたPE(3日間分割投与)とカルボプラチン＋エトポシド(CE)との比較試験(JCOG9702)においても投与コース数は4コースとされている。

d.大量化学療法あるいは治療強度を高めた治療法に関しては、最近の報告でも有用性を示したものはなく、一般診療では行わないよう勧められる^{23)–27)}。

[次へ](#)

引用文献およびエビデンスレベル

1. Green RA, Humphrey E, Close H, et al. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 46:516-25,1969 (II)
2. Edmonson JH, Lagakos SW, Selawry OS, et al. Cyclophosphamide and CCNU in the treatment of inoperable small cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 60:925-32, 1976 (II)
3. Alberto P, Brunner KW, Martz G, et al. Treatment of bronchogenic carcinoma with simultaneous or sequential combination chemotherapy, including methotrexate, cyclophosphamide, procarbazine and vincristine. *Cancer* 38:2208-16, 1976 (II)
4. Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV, et al. The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer* 44:406-13, 1979 (II)
5. Pujol JL, Carestia, Daurès JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 83: 8–15, 2000 (I)
6. Amarasena IU, Walters JA, Wood-Baker R, et al. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 8:CD006849, 2008 (I)
7. Baka S, Califano R, Ferraldeschi R, et al. Phase III randomised trial of doxorubicin-based chemotherapy compared with platinum-based chemotherapy in small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 99:442-7, 2008 (II)
8. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N. Engl J Med* 346:85-91, 2002 (II)
9. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24:2038-43, 2006 (II)
10. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 27:2530-5, 2009 (II)
11. Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A, et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol* 21:1810-6, 2010 (II)
12. Jiang L, Yang KH, Mi DH, et al. Safety of irinotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: a metaanalysis. *Clin Lung Cancer* 8:497-501, 2007 (I)
13. Jiang J, Liang X, Zhou X, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 5:867-73, 2010 (I)
14. Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, et al. Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage small cell lung cancer: systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol.* 2010 Dec;5(12):1986-93. (I)

引用文献およびエビデンスレベル

15. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 83:855-61, 1991(II)
16. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. 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. *Ann Oncol* 18:317-23, 2007(II)
17. Safont MJ, Artal-Cortes A, Sirera R, et al. Retrospective study of efficacy and toxicity on patients older than 70 years within a randomized clinical trial of two cisplatin-based combinations in patients with small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 63:83-7, 2009 (III)
18. 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* 97:162-9, 2007 (II)
19. 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.* 89:577-580, 1997(II)
20. Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. *Lancet* 348: 563-66, 1996 (II)
21. Bozcuk H, Artac M, Ozdogan M, et al. Does maintenance/consolidation chemotherapy have a role in the management of small cell lung cancer (SCLC)? A metaanalysis of the published controlled trials. *Cancer* 104:2650-7, 2005 (I)
22. Han JY, Kim HT, Lim KY, et al. Randomized phase II study of maintenance irinotecan therapy versus observation following induction chemotherapy with irinotecan and cisplatin in extensive disease small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 3:1039-45, 2008 (II)
23. Lorigan P, Woll PJ, O'Brien ME, et al. Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 97:666-74, 2005 (II)
24. Buchholz E, Manegold C, Pilz L, et al. Standard versus dose-intensified chemotherapy with sequential reinfusion of hematopoietic progenitor cells in small cell lung cancer patients with favorable prognosis. *J Thorac Oncol* 2:51-8, 2007 (II)
25. Leyvraz S, Pampallona S, Martinelli G, et al. A threefold dose intensity treatment with ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with small cell lung cancer: a randomized trial; Solid Tumors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Natl Cancer Inst* 100:533-41, 2008 (II)
26. Heigener DF, Manegold C, Jäger E, et al. Multicenter randomized open-label phase III study comparing efficacy, safety, and tolerability of conventional carboplatin plus etoposide versus dose-intensified carboplatin plus etoposide plus lenograstim in small-cell lung cancer in "extensive disease" stage. *Am J Clin Oncol* 32:61-4, 2009 (II)
27. Jiang J, Shi HZ, Deng JM, et al. Efficacy of intensified chemotherapy with hematopoietic progenitors in small-cell lung cancer: A meta-analysis of the published literature. *Lung Cancer* 65:214-8, 2009 (I)

次へ

日本肺癌学会編

樹形図に戻る

進展型小細胞肺癌レジメン

PI療法

CDDP 60mg/m², on day1

CPT-11 60mg/m², on day1, 8, 15

4週毎

PE療法

CDDP 80mg/m², on day1

VP-16 100mg/m², on day1, 2, 3

3週毎

CE療法

CBDCA AUC=5, on day1

VP-16 80mg/m², on day1, 2, 3

3～4週毎

SPE (CDDP分割) 療法

CDDP 25mg/m², on day1, 2, 3

VP-16 80mg/m², on day1, 2, 3

3～4週毎