

ORIGINAL ARTICLE

高齢者進行非小細胞癌に対する化学療法を検討

船井和仁^{1,2}・高持一矢¹・望月孝裕^{1,2}・
初木 茂²・鈴木一也¹

Retrospective Analysis of Chemotherapy for Elderly Patients with Advanced Non-small-cell Lung Cancer

Kazuhito Funai^{1,2}; Kazuya Takamochi¹; Takahiro Mochizuki^{1,2};
Shigeru Momiki²; Kazuya Suzuki¹

¹First Department of Surgery, Hamamatsu University School of Medicine, Japan; ²Division of Thoracic Surgery, Hamamatsu Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** To perform a retrospective analysis of chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in order to evaluate treatment efficacy and toxicity. **Methods.** We performed a retrospective analysis of 24 patients aged 70 years or more with advanced NSCLC who received chemotherapy from June 2003 to December 2006. **Results.** The median age was 75 years (range, 70-88). Twenty-four patients received a total of 50 cycles of chemotherapy; 76% (38 of 50 cycles) of which chemotherapies were platinum-based doublet regimens. The regimen of almost all combined chemotherapy patients consisted of carboplatin and paclitaxel. The overall response rate was 17% and disease control rate was 79%. The median survival time (MST) was 15.6 months. Although grade 3/4 neutropenia was observed in 58% of the patients, other toxicities were generally mild. **Conclusion.** Platinum-based doublet was used in 76% of the 24 elderly patients with advanced NSCLC. Although grade 3/4 neutropenia was observed in 58% of the patients, it was controllable. Chemotherapy performed in the present series was found generally safe. The observed 15.6 month MST was acceptable.

(JJLC. 2009;49:162-166)

KEY WORDS — Lung cancer, Elderly patients, Chemotherapy, Platinum-based chemotherapy, Fit elderly

Reprints: Kazuhito Funai, Division of Thoracic Surgery, Hamamatsu Medical Center, 328 Tomitsuka-cho, Naka-ku, Hamamatsu-shi, Shizuoka 432-8580, Japan (e-mail: kfunai@hmedc.or.jp).

Received June 13, 2007; accepted December 15, 2008.

要旨 — **目的.** 当科における高齢者非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者に対する化学療法をレトロスペクティブに解析し、治療効果と有害事象について検討する。 **対象.** 2003年6月から2006年12月までに当科で1st lineの化学療法を施行した70歳以上の高齢者NSCLC患者24例を対象とした。 **結果.** 年齢中央値は75歳(70~88歳)。24例に計50コースの化学療法が行われた。76%(38/50コース)にプラチナ製剤を含む2剤併用療法が施行され、そのほとんどはCarboplatin+Paclitaxelであった。治療効果は、奏効率17%、病勢コントロール率79%、生存期

間中央値(MST)15.6か月。Grade 3/4の好中球減少を58%に認めた以外は、副作用は比較的軽度であった。 **結論.** 高齢者NSCLCに対する化学療法症例24例のうち全体の76%にプラチナ製剤を含む2剤併用療法が行われた。Grade 3/4の好中球減少を58%に認めたが、安全に対処可能だった。MSTも15.6か月と良好であり、当科での高齢者化学療法は概ね安全に行われた。

索引用語 — 肺癌, 高齢者, 化学療法, プラチナベース化学療法, Fit elderly

¹浜松医科大学第1外科; ²県西部浜松医療センター呼吸器外科。
別刷請求先: 船井和仁, 県西部浜松医療センター呼吸器外科,
〒432-8580 静岡県浜松市中区富塚町 328 (e-mail: kfunai@hmedc.

or.jp).

受付日: 2007年6月13日, 採択日: 2008年12月15日。

はじめに

1999年、イタリアの Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group (ELVIS) によって初めて高齢者の非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する Vinorelbine (VNR) による化学療法の有効性が示されて以来,¹ その他の第 III 相試験の結果からも,^{2,3} 高齢者 NSCLC に対しては VNR 単剤の化学療法が第一選択とされてきた。日本からは西日本胸部腫瘍臨床研究機構 (WJTOG) が Docetaxel (DOC) 単剤と VNR 単剤とを比較する第 III 相試験 (WJTOG 9904) を行い、奏効率、無増悪期間は DOC 群で有意に勝っていたが、生存期間に有意差は認めないと報告した (生存期間中央値 (MST) DOC: 14.3 か月, VNR: 9.9 か月)。⁴

Platinum-based doublet を用いた比較試験のサブセット解析では、70 歳以上の高齢者でも 70 歳未満と比べて奏効率、生存率、有害事象の発生率に統計学的な有意差を認めないとの報告が多数なされている。⁵⁻¹³

現在、わが国の肺癌診療ガイドラインでは、「高齢者進行非小細胞肺癌に対する抗癌剤治療は生存期間を延長し QOL も改善する。行うよう勧められる (グレード B)」とされている。¹⁴

一方米国では、暦年齢で化学療法のレジメンを変更すべきでないという意見が主流であり、高齢者でも Performance status (PS) や臓器機能が良好な症例には若年者と同様のプラチナ製剤を含む 2 剤併用療法 (Platinum-based doublet) が行われている。⁶

今回、当科での 70 歳以上の高齢者に対する化学療法症例をレトロスペクティブに検討した。

対象と方法

2003 年 6 月から 2006 年 12 月までに当科に入院した 70 歳以上の高齢者肺癌患者 72 例のうち化学療法を行った 24 例全例を検討対象とし、1st line の化学療法を解析した。なお同時期に当科で行われていた Cisplatin (CDDP) + TS-1 の市販後調査に登録していた 2 例も今回の検討に含めた。化学療法を施行した症例は適応症例のうち、PS 0~2 で骨髄、肝・腎・肺機能が保持されている症例であり (白血球 $\geq 4,000/\mu\text{l}$, 好中球 $\geq 2,000/\mu\text{l}$, ヘモグロビン $\geq 10 \text{ g/dl}$, 血小板数 $\geq 100,000/\mu\text{l}$, 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$, AST, ALT, 総ビリルビン \leq 施設正常値上限の 2 倍, $\text{PaO}_2 \geq 70 \text{ mmHg}$)、市販後調査の 2 例を除いて、血清クレアチニン, AST, ALT, 総ビリルビンが施設正常値以内であれば、Carboplatin (CBDCA) + Paclitaxel (PTX) のレジメンを選択した。

腫瘍縮小効果判定基準は RECIST を用い、Complete Response (CR) + Partial Response (PR) + Stable Disease

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	No. of patients
Number of patients	24
Cycles	50
PS 0/1/2	8/14/2
Gender M/F	17/7
Age	70-88 (Median 75)
Clinical stage	
Stage II	1
Stage III	8
Stage IV	5
Relapse	10
Prior therapy	
Yes (surgery/radiation)	10 (9/1)
No	14

PS: Performance status.

(SD)/全例を病勢コントロール率として算定した。毒性記載基準は NCI-CTC Version 3 を用い、治療開始日を生存の算定開始日とした。

患者背景

男性 17 例, 女性 7 例。年齢は 70~88 歳で中央値が 75 歳。PS は 0 が 8 例, 1 が 14 例, 2 が 2 例。病期別では IIB 期が 1 例, IIIA 期が 4 例, IIIB 期が 4 例, IV 期が 5 例, 術後再発が 10 例だった。

結果

24 例に対して 1st line として 50 コースの化学療法が行われた (Table 1)。レジメン選択基準として、PS 0~2 で肝・腎・肺機能が基準 (白血球 $\geq 4,000/\mu\text{l}$, 好中球 $\geq 2,000/\mu\text{l}$, ヘモグロビン $\geq 10 \text{ g/dl}$, 血小板数 $\geq 100,000/\mu\text{l}$, 血清クレアチニン, AST, ALT, 総ビリルビン \leq 施設正常値上限, $\text{PaO}_2 \geq 70 \text{ mmHg}$) を満たす症例には CBDCA + PTX を適用した結果、Platinum-based doublet が 17 例 (38 コース), Non-platinum doublet が 1 例 (6 コース), Single-agent (Tegafur-uracil (UFT) 内服を含む) が 6 例 (6 コース) と大部分の症例で Platinum-based doublet が行われており、そのうち CBDCA (AUC 5) + PTX (180 mg/m²) が 15 例 (36 コース) と約 70% を占めていた (Table 2)。CBDCA + PTX が投与された 15 例のうち 40% (6 例) が 3 コース以上投与されており、平均で 2.4 コース (中央値 2 コース) が投与されていた。Single-agent の投与が行われた 6 例は、いずれも 1 コースのみの投与に終わっている。その理由は、UFT が投与された 2 例で病勢悪化 (PD) のため、DOC が投与された 2 例で PS の悪化のため、Gemcitabine (GEM) が投与された 1 例で Grade 3 の好中球減少のためであった。

Table 2. Chemotherapeutic Regimens

Regimen and dose (mg/m ²)	n	Cycles
First line chemotherapy		
Platinum-based doublet		
CBDCA (AUC 5)+PTX (180)	15	36
CDDP (60)+TS-1*	2	2
Non-platinum doublet		
GEM+VNR	1	6
Single-agent		
DOC (60)	3	3
GEM (800)	1	1
UFT (250)	2	2

*: 80-120 mg/day. CBDCA: carboplatin, AUC: area under the blood concentration-time curve, PTX: paclitaxel, CDDP: cisplatin, GEM: gemcitabine, VNR: vinorelbine, DOC: docetaxel, UFT: tegafur-uracil.

Table 3. Treatment Efficacy (n=24)

Characteristics			
Regimen	Platinum-based doublet	Non-platinum	Total
Number of patients	17	7	24
Treatment efficacy			
Complete Response	1	0	1
Partial Response	3	0	3
Stable Disease	12	3	15
Progression Disease	1	4	5
Response rates	24%	0%	17%
Disease control rates	94%	43%	79%
MST (Months)	17.6	3.7	15.6
Treatment-related death	0	1	1

治療効果はCRが1例, PRが3例, SDが15例, PDが5例で, 奏効率17%, 病勢コントロール率79%, 生存期間中央値(MST)が15.6か月(平均観察期間:16.9か月)だった(Table 3). Platinum-based doubletとそれ以外のレジメンを比較した場合(Table 3), Platinum-based doubletの群では奏効率24%, 病勢コントロール率94%, MST17.6か月であったのに対してその他の群では奏効率0%, 病勢コントロール率43%, MST3.7か月と効果に差を認めた.

有害事象は, 血液毒性としてGrade 3/4の好中球減少を58%(14例), 貧血を4%(1例)に認めた以外はGrade 1/2の軽度なものであった(Table 4). 非血液毒性ではGrade 3/4の嘔気, 嘔吐を21%(5例)に認めた以外は低頻度だったが, Single-agent(DOC)の化学療法を施行した最高齢の88歳男性に腎不全による治療関連死を認めた(Table 4).

Table 4. Toxicities (n=24)

Toxicity	Grade 1/2	Grade 3/4
Hematological toxicity		
Neutropenia	8 (33)	14 (58)
Thrombocytopenia	3 (13)	0
Anemia	15 (63)	1 (4)
Febrile neutropenia	1 (4)	0
Nonhematological toxicity		
Nausea/Vomiting	8 (33)	5 (21)
Hypokalemia	1 (4)	0
Hyponatremia	2 (8)	1 (4)
Gastric ulcer	1 (4)	0
Neuropathy-sensory	7 (29)	1 (4)
Electrolyte disturbance	0	1 (4)
Heart failure	0	1 (4)
Renal failure	0	1 (4)*

*: Grade 5.

考 察

今回検討した24例全体の治療効果は, 奏効率17%, MST15.6か月と良好であった. 病勢コントロール率が79%と高い点は, 高齢者の化学療法としては一つのメリットとなると考えている. 過去の第III相試験ではELVISでのVNR単剤の治療効果が奏効率20%, MST6.4か月であり,¹ Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES)での奏効率は16~18%, MSTが6.5~8.3か月である.³ 最も良好な成績を示したWJTOG 9904試験におけるDOCが奏効率22.7%, MST14.3か月であり,⁴ 今回の我々の奏効率17%, MST15.6か月という成績はレトロスペクティブな検討ではあるが過去の報告と遜色ない結果であり, 現状では満足すべきものと考えている(Table 5).

高齢者に対する化学療法の毒性ではGrade 3/4の好中球減少の頻度が最も高いとされ, MILESでのVNR単剤では25%に認めた.³ 国内からの報告ではWJTOG 9904の臨床試験で, DOC群で82.9%, VNR群で69.3%と海外の報告に比べ高頻度にGrade 3/4の好中球減少を認めている.⁴ 今回検討した24例(50コース)のうち, Platinum-based doubletは76%(38/50コース)に施行されていた. 最も高頻度の血液毒性として全体で58%にGrade 3/4の好中球減少を認め, 非血液毒性では21%に嘔気, 嘔吐がみられた. その他のGrade 3/4の毒性はいずれも1例のみ(4%)と軽度であった. この結果は過去の単剤での報告と比べても決して高いとは言えない. Okamotoら¹⁵は70歳以上の高齢者に対してCBDCA+PTX併用療法による第II相試験を行いGrade 3/4の好中球減少を68%に認めたと報告しており, 今回の我々の

Table 5. Randomized Trials Dedicated to Elderly Patients with Advanced NSCLC

Trial	Study arm	No. of patients	Response rate (%)	MST (months)	1-year overall survival (%)	P
ELVIS	Vinorelbine	76	20	6.4	32	0.03
	BSC	78	NA	4.8	14	
SICOG	Vinorelbine + Gemcitabine	60	22	7.0	30	<0.01
	VNR	60	15	4.5	13	
MILES	Vinorelbine + Gemcitabine	232	18	6.9	30	NS
	GEM	233	16	6.5	28	
	Vinorelbine	233	18	8.3	38	
WJTOG 9904	Docetaxel	88	22.7	14.3	58.6	NS
	Vinorelbine	91	9.9	9.9	36.7	

ELVIS: The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group, SICOG: A Southern Italy Cooperative Oncology Group, MILES: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study, WJTOG: West Japan Thoracic Oncology Group Trial, BSC: best supportive care, NA: not applicable, VNR: vinorelbine, GEM: gemcitabine, NS: not significant.

Table 6. Toxicities of Grade 3/4

Toxicity	Platinum-based doublet (%)	Non-platinum (%)
Number of patients	17 (100)	7 (100)
Neutropenia	11 (65)	3 (43)
Anemia	1 (6)	0
Nausea/Vomiting	5 (29)	0
Hyponatremia	1 (6)	0
Neuropathy-sensory	1 (6)	0
Electrolyte disturbance	1 (6)	0
Heart failure	1 (6)	0
Renal failure	0	1 (14)*

*: Grade 5.

結果とほぼ同等である。患者背景に差があるため、厳密には比較できないが、Platinum-based doubletとNon-platinumとのGrade 3以上の有害事象の比較では血液毒性に大きな差は認めなかった (Table 6)。非血液毒性はPlatinum-based doubletで発生率が高い傾向にあるが、治療関連死はDOCを投与した最高齢 (88歳) の腎不全による1例のみであった。以上より本研究でのCBDCA + PTXの認容性は高いことが示された。

高齢者に対するPlatinum-based doubletの有効性を示すProspectiveな試験や比較試験の結果は報告されておらず、第II相試験やサブセット解析の結果から臓器機能が充分保たれた症例では若年者同様に施行可能であるというのが現状であり、^{14,16} その施行に当たっては十分な注意が必要であることは言うまでもないが、PSや臓器機能によって症例を絞り込むことでPlatinum-based doubletが可能な高齢者 (Fit elderly) も確実に存在することもまた事実である。当科では70歳以上の高齢者でもPS 0~2で肝・腎・肺機能が基準 (白血球 \geq 4,000/ μ l, 好中球 \geq 2,000/ μ l, ヘモグロビン \geq 10 g/dl, 血小板数 \geq

100,000/ μ l, 血清クレアチニン, AST, ALT, 総ビリルビン \leq 施設正常値上限, PaO₂ \geq 70 mmHg)を満たす症例にはCBDCA + PTXを用いた化学療法を行ってきた。今回検討した24例は同時期に入院した高齢者非小細胞肺癌患者の1/3にとどまっており、年齢以外の要因が治療の可否決定に影響している可能性が示唆されており、これについては別途考慮すべきものであり、ここでは触れない。今回の24例のうち約70%にCBDCA + PTXが投与可能であり、治療効果と認容性は良好であった。Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1594の年齢によるサブセット解析では全体の20%が70歳以上の高齢者であり、これらの症例 (Fit elderly) では70歳以下の症例と同様に安全にPlatinum-based doubletが投与できている。⁶ したがって実地臨床で遭遇する高齢者肺癌患者の中から暦年齢ではなくPlatinum-based doubletの適格患者 (Fit elderly) を抽出する方法が重要である。Okamotoら¹⁵が第II相試験で用いたCBDCA + PTX併用療法の適格患者基準はPS 0~1で白血球4,000~12,000/ μ l, ヘモグロビン $>$ 9 g/dl, 血小板数 $>$ 100,000/ μ l, 血清クレアチニン $<$ 1.5 mg/dl, 総ビリルビン $<$ 1.5 mg/dl, AST, ALT $<$ 施設正常値上限の1.5倍, PaO₂ \geq 70 mmHgであり、我々のCBDCA + PTX選択基準より多少甘い60%の症例で3コース以上の投与が行われている。今回の我々の検討結果とほぼ同様の治療効果を示していることも合わせると、Fit elderlyを選別する基準として我々の用いた指標は概ね妥当であり、高齢者に対して暦年齢ではなく生物学的指標を用いて化学療法の適応を決定するという考え方 (Fit elderly) が示されたと言える。

2007年の米国臨床腫瘍学会で発表された日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 0207試験は70歳以上の高齢者に対するDOC (D群) 対DOC + CDDP (DP群) のラン

ダム化第 III 相試験¹⁷で 126 例が登録されたが、割付調整因子別の生存曲線で年齢と治療群間に強い交互作用を認めため早期中止となった。奏効率は D 群が 26.2%，DP 群が 55% で耐容可能範囲内、QOL に差を認めず、74 歳以下の PS 良好な群では CDDP 追加の有効性が示唆されたが、高齢者全体に対して CDDP を追加する意義は証明できなかった。現在、JCOG と西日本がん研究機構 (WJOG) が共同で「高齢者進行非小細胞肺癌に対するドセタキセルとドセタキセル・シスプラチン併用を比較する第 III 相ランダム化比較試験 (JCOG0803/WJOG 4307L)」を行っており、この試験によって高齢者での Single-agent 対 Platinum-based doublet の比較や Fit elderly の選択基準の有用性など日本における新たなエビデンスを生み出す可能性があり、その結果が注目される。

結語

当科で施行した高齢者 NSCLC に対する化学療法症例を検討した。76% に Platinum-based doublet が施行され、概ね安全に投与可能で病勢コントロール率 79%，MST 15.6 か月と良好な成績であった。

本論文の要旨は第 47 回日本肺癌学会総会 (2006 年 12 月、京都) シンポジウム「高齢者・ハイリスク患者への抗癌剤治療」において発表した。

REFERENCES

1. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:66-72.
2. Frasci G, Lorusso V, Panza N, Comella P, Nicoletta G, Bianco A, et al. Gemcitabine plus vinorelbine yields better survival outcome than vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) phase III trial. *Lung Cancer.* 2001;34(Suppl 4):S65-69.
3. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, et al. 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. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:362-372.
4. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K, et al. 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). *J Clin Oncol.* 2006;24:3657-3663.
5. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, 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.* 2007;18:317-323.
6. Langer CJ, Vangel M, Schiller J, Harrington DP, Sandler A, Belani CP, et al. Age-specific subanalysis of ECOG 1594: Fit elderly patients (70-80 YRS) with NSCLC do as well as younger pts (<70). *Proc ASCO.* 2003;22:639.
7. Belani CP, Fossella F. 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). *Cancer.* 2005;104:2766-2774.
8. Nguyen B, Sandler A, Denham C. The safety and efficacy of gemcitabine plus cisplatin in the elderly chemonaive NSCLC patients (age >= 70 years) as compared to those with age < 70 years. *Proc ASCO.* 1999;18:471a.
9. Kelly K, Giarritta S, Akerley W, Hesketh P, Wozniak A, Albain K, et al. Should older patient (pts) receive combination chemotherapy for advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC)? An analysis of Southwest Oncology Trials 9509 and 9308. *Proc ASCO.* 2001;20:329a.
10. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, Kugler JW, Bonomi P, Cella D, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:173-181.
11. Lilenbaum RC, Herndon J, List M, Desch C, Watson D, Holland J, et al. Single-agent (SA) versus combination chemotherapy (CC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a CALGB randomized trial of efficacy, quality of life (QOL), and cost-effectiveness. *Proc ASCO.* 2002; 21:1a.
12. Rocha Lima CM, Herndon JE 2nd, Kosty M, Clamon G, Green MR. Therapy choices among older patients with lung carcinoma: an evaluation of two trials of the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer.* 2002;94:181-187.
13. Hensing TA, Peterman AH, Schell MJ, Lee JH, Socinski MA. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, Stage IIIB or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. *Cancer.* 2003;98:779-788.
14. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン. 日本肺癌学会, 編集. 2005 年版. 東京: 金原出版: 2005.
15. Okamoto I, Moriyama E, Fujii S, Kishi H, Nomura M, Goto E, et al. Phase II study of carboplatin-paclitaxel combination chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2005; 35:188-194.
16. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, Balducci L, De Marinis F, Kelly K, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel. *J Clin Oncol.* 2005;23:3125-3137.
17. Tsukada H, Yokoyama A, Nishiwaki Y, Shinkai T, Harada M, Ando M, et al. Randomized controlled trial comparing docetaxel (D)-cisplatin (P) combination with D alone in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): JCOG0207. *J Clin Oncol.* 2007;25 (Suppl):7629.