

REVIEW ARTICLE

高齢者肺癌患者に対する化学療法

岡本浩明¹

Chemotherapy for Elderly Patients with Lung Cancer

Hiroaki Okamoto¹¹Department of Respiratory Medicine and Medical Oncology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital, Japan.

ABSTRACT — In Japan, the number of elderly patients with lung cancer is increasing along with the prolongation of life. In the 2012 Japan cancer registry, 73% of lung cancer deaths occurred in patients ≥ 70 years of age. The Japanese guidelines recommend monotherapy with third-generation agents as grade A treatment and carboplatin-based doublets as grade C1 treatment for elderly patients with an epidermal growth factor receptor (EGFR) wild-type status or unknown advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) and recommend the same regimen for elderly patients with advanced squamous cell lung cancer. However, three meta-analyses reported conflicting results regarding the use of monotherapy vs. doublet chemotherapy in elderly patients with advanced NSCLC. Therefore, no clear-cut consensus for optimal chemotherapy for this population exists. In Japan, a phase III trial evaluating the inferiority of carboplatin-pemetrexed doublet chemotherapy to docetaxel monotherapy is ongoing among elderly patients with advanced non-squamous NSCLC. Although no comparative trials in elderly patients with EGFR mutation-positive disease have been reported, the use of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in this population has been widely accepted based on several phase II trials in Japan. A Japan Clinical Oncology Group (JCOG) phase III trial demonstrated the superiority of daily carboplatin plus thoracic radiotherapy over radiotherapy alone for elderly patients with locally advanced stage III NSCLC. In elderly patients with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC), carboplatin plus etoposide (CE) is considered to be a standard regimen, and a JCOG phase II/III study comparing carboplatin plus irinotecan with CE for elderly patients with ED-SCLC is ongoing. Although the use of a simple and effective comprehensive geriatric assessment (CGA) has been warranted for a long time, no standard CGA methods have been established to date. Additional clinical trials of elderly lung cancer patients are thus needed.

(JLCC. 2015;55:889-899)

KEY WORDS — Elderly, Chemotherapy, Small cell lung cancer (SCLC), Non-small cell lung cancer (NSCLC), Comprehensive geriatric assessment (CGA)

要旨 — わが国では高齢者肺癌が急増しており、2012年の統計によると肺癌死の73%は70歳以上である。日本のガイドラインはEGFR/ALK遺伝子変異陰性もしくは不明の高齢者進行非扁平上皮 (Non-SQ) 非小細胞肺癌 (NSCLC) に対しては、第3世代抗癌剤単剤を推奨グレードA、カルボプラチン併用療法をC1と位置付け、高齢者扁平上皮癌でも同様の記載である。しかし高齢者の単剤対併用の意義については、3つのメタアナリシスで相反する結果が示されており、明確な結論には至っていない。現在わが国では高齢者進行 Non-SQ NSCLC を対象にド

セタキセル単剤に対するカルボプラチン+ペメトレキセドの非劣性を検証する第III相試験が進行中である。EGFR遺伝子変異陽性の高齢者に対する比較試験はないが、複数の第II相試験に基づき、EGFR阻害剤の使用は概ね認知されている。局所進行型NSCLCについては、日本臨床腫瘍グループ (JCOG) は胸部放射線±カルボプラチン連日投与の第III相試験を行い、合併療法の優越性を証明した。高齢者の進展型小細胞癌はカルボプラチン+エトポシド (CE) が標準であり、現在JCOGでCEとカルボプラチン+イリノテカンを比較する第II/III相

¹横浜市立市民病院呼吸器内科・腫瘍内科。

近の話題—

※第55回日本肺癌学会学術集会シンポジウム3「化学療法—最

試験が進行中である。高齢者に対する簡易で効率的な高齢者総合的機能評価 (CGA) が求められて久しいが、依然標準と言える評価法はない。今後も高齢者肺癌に対す

る臨床試験の蓄積が望まれる。

索引用語—— 高齢者, 化学療法, 小細胞肺癌 (SCLC), 非小細胞肺癌 (NSCLC), 高齢者総合的機能評価 (CGA)

はじめに

わが国では死因の第1位は悪性腫瘍であり、中でも肺癌の罹患数・死亡数は年々増加し、罹患数は第3位、死亡数は第1位である。¹ 肺癌は難治癌の1つであり治療成績のさらなる向上が求められている。肺癌の治療方針は、小細胞癌 (SCLC) と非小細胞癌 (NSCLC) に分類されるが、高齢者でも同じ基本方針である。近年、NSCLC の治療の進歩は目覚ましく、ドライバー遺伝子 (EGFR 遺伝子変異, ALK 遺伝子転座) に基づいた個別化治療, ペメトレキセド (PEM) やベバシズマブを用いた組織亜型に基づく治療選択とその維持療法, 局所進行型に対する同時化学放射線併用療法, および術後補助化学療法の有用性などが証明され、予後の改善が示されたが、これらの戦略が全て高齢者においても証明されたわけではない。一方、SCLC に目を向けると分子標的薬は現在のところ全滅であり、この10年間目新しいものはなく、相変わらず旧薬に頼る。高齢者 SCLC の前向き試験は NSCLC よりさらに少ない。しかしながら、わが国は高齢化につれて高齢者肺癌が増加傾向にあり、2012年の統計では肺癌死のうち70歳以上が73%を占め、¹ もはやマイノリティではない。高齢者を対象としたより安全でより有効な治療の開発は、高齢化の進むわが国にとって重要な戦略である。本稿では高齢者肺癌に関する重要なエビデンスを概説し、今後の課題を論じた。

高齢者限定の臨床試験の意義

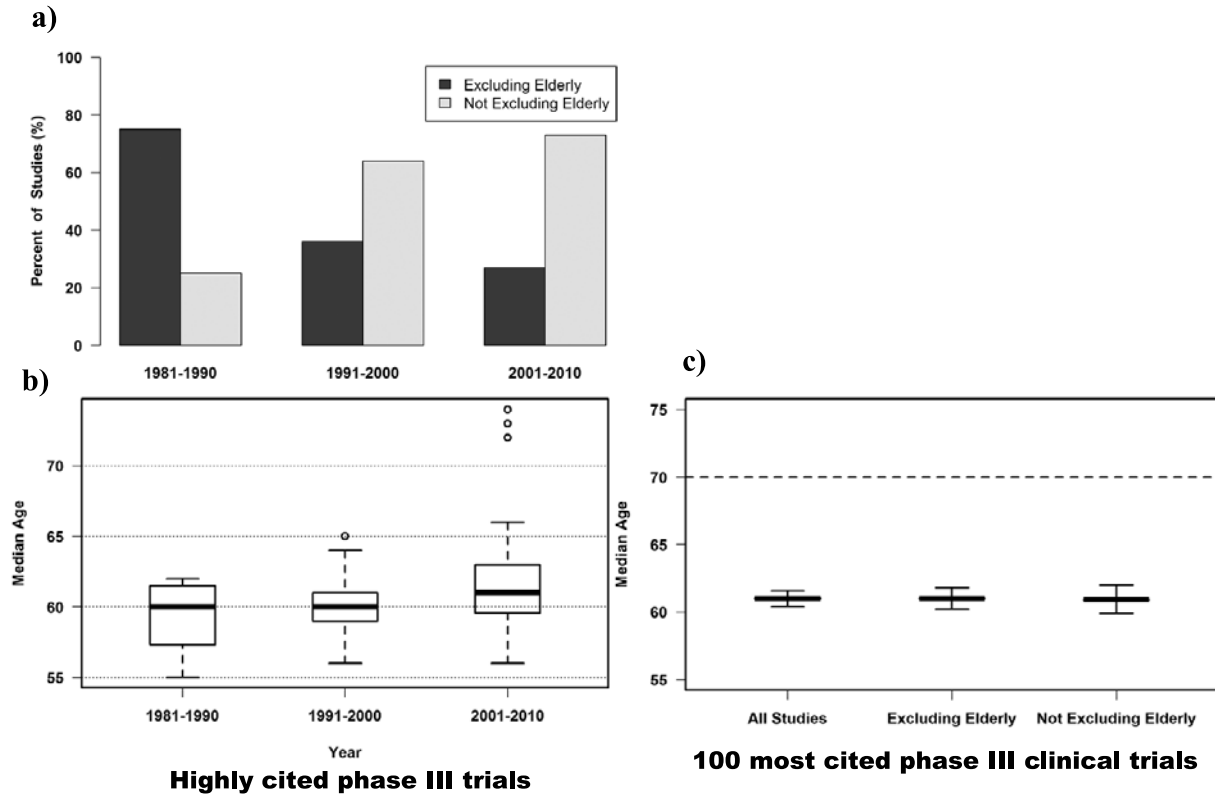
高齢者限定の臨床試験は必要か? の議論が一部の欧米にはある。根拠となっているのは、高齢者と非高齢者を区別せずに登録された臨床試験の後ろ向き解析である。Table 1 に、欧米から報告された NSCLC のファーストライン, セカンドライン, 維持療法, 術後補助化学療法の代表的な臨床試験の高齢者対若年者のサブセット解析結果を示す。高齢者の比率は15~18%であり、結論は概ね共通している。つまり臨床試験に登録された高齢者 (fit elderly) は、若年者と比べ毒性が増強する傾向にあるものの効果と生存は遜色ないとする結論である。したがって暦年齢のみで、高齢者を適切な治療から排除すべきでないこととされ、高齢者限定臨床試験の必要性を疑問視する根拠となっている。これ以外にも数多くの同様の報告があり、紹介すれば枚挙にいとまがない。しかしながら、米国の疫学調査では高齢者 NSCLC で化学療法を受けた患者は26%であり、プラチナ併用療法を受けた患者はさらに少なく、全体のわずか17%である。² つまり Table 1 に掲げる臨床試験に登録された“エリート高齢者”は全体の6分の1を占めるに過ぎず、高齢者全体を反映していないことは明らかである。近年、高齢者を除外した臨床試験は減少し、逆に高齢者を含んだ臨床試験が増加しつつある。³ しかし、直近30年間のプラクティスを変えた進行 NSCLC に関する重要な100本の第III相試験を分析すると、年齢中央値はほぼ横ばいである事

Table 1. Representative Retrospective Subset Analysis of Clinical Trials for Chemotherapy of NSCLC Comparing Elderly Patients with Their Younger Counterparts

Study name or first author	Therapy line	Regimen	No. of patients	Age subgroup	Elderly vs. non-elderly	
					Efficacies	Toxicities
ECOG5592 ¹⁾	First-line	CDDP/ETP vs. CDDP/PTX	574	≥70 years (15%) <70 years (85%)	No differences in ORR and OS	Some toxicities were worse in the elderly
Weiss et al ²⁾	Second-line	Docetaxel vs. PEM	571	≥70 years (15%) <70 years (85%)	No differences in TTP and OS	No major differences
PARAMOUNT ³⁾	Maintenance	CDDP + PEM → PEM vs. CDDP + PEM → placebo	539	≥70 years (18%) <70 years (82%)	Comparable OS and PFS	Some toxicities were worse in the elderly
JBR.10 ⁴⁾	Adjuvant	CDDP + VNR vs. Observation	482	≥65 years (18%) <65 years (82%)	No differences in OS	More dose omissions in the elderly

1) J Natl Cancer Inst 2002, 2) J Clin Oncol 2006, 3) J Thorac Oncol 2014, 4) J Clin Oncol 2007.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, CDDP: cisplatin, ETP: etoposide, PTX: paclitaxel, PEM: pemetrexed, VNR: vinorelbine, ORR: objective response rate, OS: overall survival, TTP: time to progression, PFS: progression-free survival.



Quoted from Sacher et al. *J Thorac Oncol* 2013;8: 366-368

Figure 1. Elderly patients with advanced NSCLC in phase III clinical trials: are the elderly excluded from practice-changing trials for advanced NSCLC? **a)** Percentage of studies by decade, explicitly excluding elderly patients among the 100 most cited phase III clinical trials for the treatment of advanced NSCLC. **b)** Average median age of the patients in highly cited phase III trials for advanced NSCLC by decade. There were four trials with a median patient age greater than 65 (○). **c)** Average median age of the patients in the 100 most cited phase III clinical trials for advanced NSCLC compared with the general population (---).

実は興味深い (Figure 1)。また高齢者を除外した臨床試験と除外していない臨床試験の年齢中央値も同じであった。つまり臨床試験において年齢制限を撤廃しても、結局高齢者は有意に臨床試験から除外され、エリート高齢者しか登録されない現実を示唆する。

一方、米国 North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) は、高齢者限定臨床試験と年齢制限のない臨床試験をプール解析し、高齢者のみを抽出して両群の比較検討を行った。年齢分布を見ると、高齢者限定試験において有意に高年齢層が登録され、毒性も有意に軽減した。さらに、高齢者限定臨床試験は毒性の軽い治療を行っているにも関わらず、その生存期間は年齢制限のない臨床試験に登録された高齢者と比較し劣っておらず、予後因子で調整しても有意差を認めなかった。⁴ つまり高齢者限定の臨床試験は、高齢者の中でも、とりわけ“超高齢者”に対し、より適切なエビデンスを提供していると言える。これは高齢者限定臨床試験推進派にとって有力

な根拠となり得る。

高齢者の定義

高齢者のカットオフ値について議論は尽きないが、海外では70歳あるいは65歳で区切ることが多い。わが国の肺癌診療ガイドラインでは2012年に70歳から75歳に引き上げられた。⁵ 理由としてわが国では高齢化が進み、前述の如く、70歳で区切れば大多数が高齢者になること、高齢者の臨床試験で適格規準を70歳以上としても、実際のわが国の臨床試験では75歳以上が多く登録され(77%)、中央値は76歳である事実に基づく。⁶ 換言すれば、日常診療では70歳代前半の元気な高齢者は若年者と同じ治療を受けている可能性が示唆される。しかし高齢者イコール poor risk ではないし、poor risk が必ずしも高齢者ではない。合併症の有無、臓器機能の状態、performance status (PS) に基づき、臨床試験に登録可能な元気な高齢者なのか、合併症を有する“ありふれた高齢

Table 2. Randomized Controlled Trials in Elderly Patients with Advanced NSCLC

Study name (Journal name)	No. of patients	Regimen	ORR (%)	MST (months)	1-yr (%)
ELVIS (J Natl Cancer Inst 1999)	78	BSC	-	4.8	14
	76	VNR	19.7	6.4	32
SICOG (J Clin Oncol 2000)	60	VNR	15	4.1	13
	60	VNR + GEM	22	6.7	30
MILES (J Natl Cancer Inst 2003)	233	VNR	18	8.2	38
	233	GEM	16	6.4	28
	232	GEM + VNR	21	6.9	30
WJTOG9904 (J Clin Oncol 2006)	91	VNR	9.9	9.9	36.7
	89	Triweekly DTX	22.7	14.3	58.6
JCOG0207 (Jpn J Clin Oncol 2015)	63	Weekly DTX	26.2	10.7	45.2
	63	Weekly CDDP + DTX	55.0	17.0	66.6

BSC: best supportive care, VNR: vinorelbine, GEM: gemcitabine, DTX: docetaxel, CDDP: cisplatin, ORR: objective response rate, MST: median survival time, 1-yr: one-year survival rate.

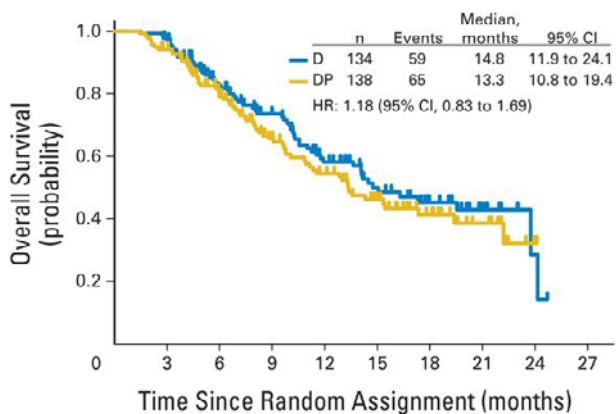


Figure 2. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin vs. docetaxel monotherapy every three weeks in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: The Intergroup Trial JCOG0803/WJOG4307L.

者”なのか慎重に見極める必要がある。

高齢者進行 NSCLC に対する比較試験

高齢者進行 NSCLC に対するエビデンスは、従来からイタリアと日本が中心となり比較試験を世界に発信してきた (Table 2)。ELVIS 試験では対症療法単独 (BSC) に対するビノレルビン (VNR) の有用性が証明され、SICOG 試験では VNR に対するゲムシタビン (GEM) + VNR 併用療法の有用性が報告されたが、より大規模な MILES 試験の結果に基づき、高齢者には VNR や GEM などの第 3 世代抗癌剤単剤が良いとするコンセンサスが得られた。この結果を受け、日本では 2 本の比較試験が実施された。西日本胸部腫瘍臨床研究機構 [WJTOG: 2009 年西日本がん研究機構 (WJOG) へ改名] の試験では、3 週毎

投与のドセタキセル (DTX) が VNR に対し有意ではないが良好な結果が示された。日本臨床腫瘍グループ (JCOG) では、毎週投与のシスプラチン (CDDP) + DTX が毎週投与の DTX に比較し良好な結果が得られ、これらの勝者を直接比較する第 III 相試験: JCOG0803/WJOG4307L が実施された (Figure 2)。⁶ CDDP の一括投与が不適切かつ PS 0~1 の 70 歳以上の進行 NSCLC を対象とし、併用療法が単剤を上回る優越性試験で計画された。DTX 単剤は 60 mg/m² で 3 週毎投与、併用群は CDDP 25 mg/m², DTX 20 mg/m², d1, 8, 15 で 3 週毎に投与され、登録された 276 例の患者背景因子は男性 71%, 腺癌 64%, 年齢中央値 76 歳, 77% は 75 歳以上であった。結果は、中間解析において併用療法が単剤を上回る確率が 1% 未満と判明し早期中止に至った。つまり併用ではなく単剤療法が良いとする結論である。血液毒性は単剤群で増強、非血液毒性は併用群で増強、症状スコアは単剤群で良好な結果であった。その後追跡調査が行われ、論文化された時点での生存期間中央値 (MST) は単剤群 14.8 ヶ月、併用群 13.3 ヶ月、ハザード比 1.18 (95% CI: 0.83~1.69) であった。一方、フランスでも単剤治療に対する併用療法の優越性を検証する第 III 相試験: IFCT-0501 が行われた。単剤群は、VNR 30 mg/m², d1, 8 もしくは GEM 1,250 mg/m², d1, 8 の 3 週毎投与、併用群はカルボプラチン (CBDCA) AUC 6, d1 + パクリタキセル (PTX) 90 mg/m², d1, 8, 15 の 4 週毎投与であった。男性 74%, 年齢中央値 77 歳, 腺癌 51%, PS 2 が 27% 含まれていた。結果は中間解析で併用療法の優越性が証明され、目標 522 例に対し 451 例登録の時点で試験中止となった。MST は単剤群 6.2 ヶ月、併用群 10.3 ヶ月、ハザード比 0.64 (95% CI: 0.52~0.78, p < 0.0001) であった (Figure 3)。⁷ つまり単剤対併用療法という観点におい

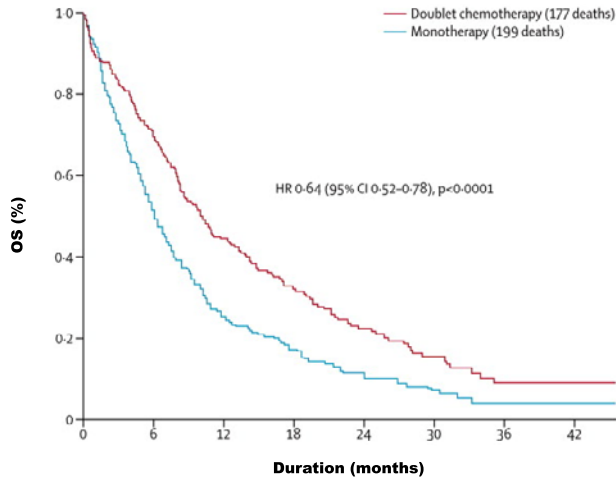
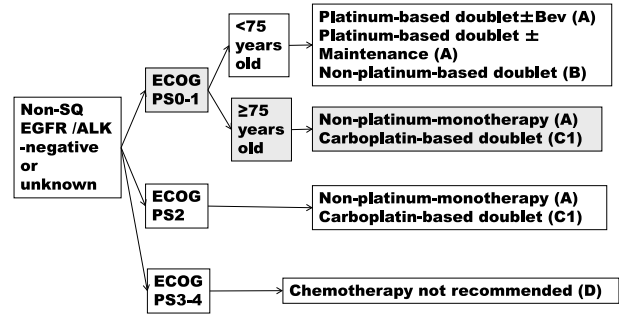


Figure 3. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced NSCLC: IFCT-0501 randomized, phase III trial.

て、日仏で相反する結果が示されたことになる。しかし IFCT-0501 における併用療法の治療関連死 (TRD) は 4.4% と高いこと、予後不良の低い体格指数 (BMI) と体重減少を有する患者が単剤群に多いことが指摘されている。また本試験の単剤は VNR あるいは GEM の施設毎選択であるが、日本の 3 週毎 DTX との同等性を疑問視する意見もある。一方、わが国の試験でも結論に大きな影響を及ぼす可能性は低いが、単剤群に女性、腺癌、EGFR 遺伝子変異陽性の予後良好患者が若干偏っているとの指摘もある。しかしわが国では自国の第 III 相試験の結果を重視し、3 週毎 DTX が標準治療と位置付けられている。

近年 PEM が非扁平上皮癌 (Non-SQ) に対する有効性を認めていることから、現在わが国では高齢者の Non-SQ NSCLC に対し、JCOG と WJOG のインターグループによる 3 週毎 DTX 対 CBDCA + PEM 併用療法の第 III 相試験が進行中である。併用療法の毒性が軽いことを期待し、DTX 単剤に対する CBDCA + PEM 併用療法の非劣性試験であるが、非劣性が証明された場合はプロトコルで予め規定した方法で優越性の検定も行う試験デザインである。

その他の期待される戦略として、ナブパクリタキセル (nab-PTX) があげられる。Socinski らの報告した CBDCA + nab-PTX 対 CBDCA + PTX の第 III 相試験において、サブセット解析ではあるが、高齢者や扁平上皮癌に対する有用性が示された。⁸ PTX に比べ nab-PTX は、神経障害、関節痛、好中球減少が軽く、高齢者に対する高い認容性が見込まれ、その結果初回治療に引き続く二次治療への高い移行率も期待できる。本結果を受け、



Palliative care should be given concurrently with any treatment allocation regardless of PS.

Quoted from Treatment Guideline of The Japan Lung Cancer Society 2014.

Figure 4. Treatment guidelines of the Japan Lung Cancer Society 2014: First-line chemotherapy for stage IV NSCLC.

内外で高齢者 (扁平上皮癌) に対する nab-PTX を組み込んだ前向き試験が行われている。

単剤対併用のメタアナリシス

高齢者進行 NSCLC に関する単剤対併用療法のメタアナリシスが 3 本ある。⁹⁻¹¹ しかしこれらは EGFR や ALK の status に関係なく解析され、また個々の患者データに基づかない論文ベースの報告であり、解釈に注意が必要である。結果は単剤に比較し、併用療法の奏効率は一貫して改善を示すが、生存期間の延長は決定的ではなく明確な結論には至っていない。しかも解析対象の試験が少しでも異なると結果も異なっており、今後も流動的である可能性は高い。

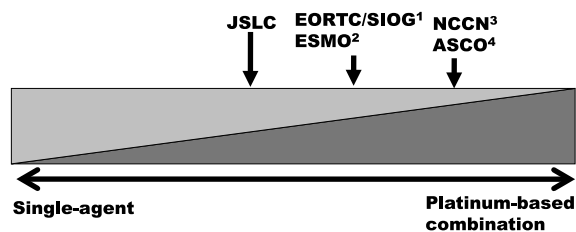
高齢者進行 NSCLC に対しに治療すべきか

日本のガイドライン (Figure 4)⁵ ではドライバー遺伝子 (EGFR/ALK) 変異陰性もしくは不明の Non-SQ NSCLC に対しては、JCOG/WJOG および海外の比較試験の結果に基づき、第 3 世代抗癌剤単剤を推奨グレード A、CBDCA 併用療法を C1 とし、扁平上皮癌においても同様の記載である。欧州のガイドラインでは、fit elderly には CBDCA 併用療法が、少し元気でない患者には単剤療法が推奨されている。ただしどの単剤がベストかは決定されていない。高齢者進行 NSCLC に対する単剤対併用療法の内外ガイドラインの立ち位置を Figure 5 に示す。日本のガイドラインは自国の第 III 相試験の結果に基づき単剤寄りである。欧州は、元気な高齢者には併用療法、そうでない高齢者には単剤を勧めている。^{12,13} 米国のガイドラインは明確に併用療法である。American Society of Clinical Oncology (ASCO) は暦年齢のみで特別な治療を推奨するのは困難とし、元気な高齢者であれ

ばプラチナ併用療法を推奨している。¹⁴ NCCN ガイドラインも高齢者進行 NSCLC については単剤ではなく併用療法を推奨しており、記述も簡素である。¹⁵ しかし繰り返すが、米国ではプラチナ併用療法に適格な高齢者は6人に1人である。高齢者の治療方針は日本、欧州、米国でそれぞれ異なっており、もはやエビデンスに対する解釈の違いではなく、文化の違いではないかとさえ思われる。

高齢者における EGFR 阻害剤の位置付け

EGFR 遺伝子変異陽性的高齢者に対する EGFR 阻害剤の研究は主に日本から発信され、非高齢者の成績と比較し遜色ない結果を示していることから、その使用は概ね認知されていると言えよう (Table 3)。ただし、比較試験の報告はないこと、Table 3 の試験は全てゲフィチニブであり、しかも単一アームの第 II 相試験であること、



1. Prospective trials support the use of carboplatin-based doublets in fit elderly patients. For less fit patients, single-agent treatment represents a valid option. *Ann Oncol* 2014.

2. Platinum-based chemotherapy is the preferred option for PS 0-1 and selected PS 2. Single-agent treatment is recommended for unfit patients (I,B). *Ann Oncol* 2014.

3. Emerging data have confirmed the survival benefit of doublet chemotherapy in comparison to single-agent treatment. *NCCN guidelines v1, 2015*.

4. The evidence does not support the selection of a specific drug or combination based on age alone. *J Clin Oncol* 2011.

Figure 5. Recommendation grade stated in the international guidelines regarding the use of single-agent vs. platinum-based combination for chemotherapy in elderly patients with advanced NSCLC.

高齢者 EGFR 遺伝子変異陽性患者に対するエルロチニブやアファチニブのデータは少ない点は、注意せねばならない。日本のガイドラインは、グレード A をゲフィチニブあるいはエルロチニブ、グレード B を細胞障害性抗癌剤と位置付けている。

高齢者におけるペバシズマブ

高齢者のペバシズマブは全く controversial である。CDDP+GEM±ペバシズマブの第 III 相試験 (AVAil) のサブセット解析,¹⁶ および 2 本の市販後調査 (SAil, ARIES) では高齢者でも有用性が証明されたが,^{17,18} CBDCA+PTX±ペバシズマブの第 III 相試験 (E4599)¹⁹ では、高齢者のペバシズマブは毒性が増強し、効果と生存についても非併用群と比較し利益はないと報告された。米国の Medicare Database²⁰ の疫学調査でも、非併用群と比較し生存期間の延長を認めていない。しかしこれらは全て後ろ向き解析であり、断定的な結論は困難である。以上のエビデンスを踏まえ、日本のガイドラインでは高齢者におけるペバシズマブの使用は C2 の位置付けである。⁵ 胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG) は、75 歳以上の Non-SQ NSCLC を対象に PEM+ペバシズマブ対 DTX+ペバシズマブの比較第 II 相試験を実施中である。

高齢者進行 NSCLC に対する現在進行中の比較試験

Table 4 に海外で実施されている現在進行中の無作為比較試験を示す。一般的に非高齢者で証明されたことを高齢者でも再現しようとする試みが多い。韓国では PEM に対する CBDCA の上乗せ効果を見る試験、ドイツではペバシズマブを用いた試験、米国では nab-PTX の試験、フランスでは維持療法の試験、イタリアでは CDDP の上乗せ効果を見る試験、および薬理遺伝学的検索に基づいた試験が進行中であり、結果が待たれる。一方、ALK 肺癌は元々若年者に多く頻度自体も少ないので、高齢者での検討はほとんどなされていない。

Table 3. Phase II Trials of Gefitinib in EGFR-mutant Elderly Patients

Study name or first author	Eligibility	No. of Patients	ORR (%)	PFS (months)	MST (months)
NEJ003 ¹⁾	≥75 years	31	74	12.1	33.8
Asami ²⁾	≥75 years	17	59	12.9	Not reached
CJLSG0901 ³⁾	≥70 years	20	70	10.0	26.4
Inoue ⁴⁾	20-74 years and PS 3-4	30	66	6.5	17.8
	75-79 years and PS 2-4				
	≥80 years and PS 1-4				

1) *J Thorac Oncol* 2012, 2) *Clin Lung Cancer* 2011, 3) *Cancer Chemother Pharmacol* 2014, 4) *J Clin Oncol* 2009.

EGFR: epidermal growth factor receptor, ORR: objective response rate, PFS: progression-free survival, MST: median survival time, PS: performance status.

Table 4. Ongoing Randomized Controlled Trials in Elderly Patients with Advanced NSCLC

Principal investigator or trial name	Country	Phase	Regimen
Kim	Korea	Phase III	CBDCA + PEM vs. PEM
Schuetz	Germany	Phase III	CBDCA + PEM + Bev vs. PEM + Bev
Celgene Cor.	US	Randomized phase IV	CBDCA + nab-PAC (every 3 weeks) vs. CBDCA + nab-PAC (every 4 weeks)
IFCT-1201	France	Phase III	CBDCA + PTX → Switch maintenance (PEM or GEM) vs. CBDCA + PTX → observation
MILES 03-04	Italy	Phase III: factorial design	Sq: CDDP (60) + GEM vs. GEM Non-sq: CDDP + GEM vs. GEM vs. CDDP + PEM vs. PEM
EPIC	Italy	Phase III	Pharmacogenomic-driven allocation based on histology, ERCC1, RRM1 and TS status (doublets or single chemotherapy) vs. Physician's choice

NSCLC: non-small cell lung cancer, CBDCA: carboplatin, PEM: pemetrexed, BEV: bevacizumab, nab-PAC: nab-paclitaxel, PTX: paclitaxel, GEM: gemcitabine, CDDP: cisplatin, ERCC1: excision repair cross-complementing rodent repair deficiency-1, RRM1: ribonucleotide reductase M1, TS: thymidylate synthase.

Table 5. Retrospective Subset Analyses of Elderly Patients in Clinical Trials of Stage III NSCLC

Category	Statement	Reference
1	Patients aged ≥ 70 years had the best OS with RT alone, while patients aged < 70 years achieved the best OS with CRT.	1) RTOG. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45: 1143, 1999. 2) Intergroup (RTOG, ECOG, SWOG). Chest 117: 358, 2000.
2	Fit elderly in clinical trials using CCRT had increased toxicities, but they had similar OS with younger patients.	1) CALGB. Cancer 94: 181, 2002. 2) RTOG. J Clin Oncol 21: 299a, 2002. 3) NCCTG. J Clin Oncol 21: 3201, 2003. 4) HOG. Ann Oncol 23: 1730, 2012. 5) Okayama Group. J Thorac Oncol 6: 1087, 2011.
3	CCRT had better OS than RT alone even in the elderly.	1) IPD meta-analysis. Ann Oncol 17: 473, 2006. 2) NCCTG. Cancer 110: 363, 2007.

NSCLC: non-small cell lung cancer, OS: overall survival, RT: radiotherapy, CRT: chemoradiotherapy, CCRT: concurrent chemoradiotherapy, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, SWOG: Southwest Oncology Group, CALGB: Cancer and Leukemia Group B, NCCTG: North Central Cancer Treatment Group, HOG: Hoosier Oncology Group, IPD: individual patient data.

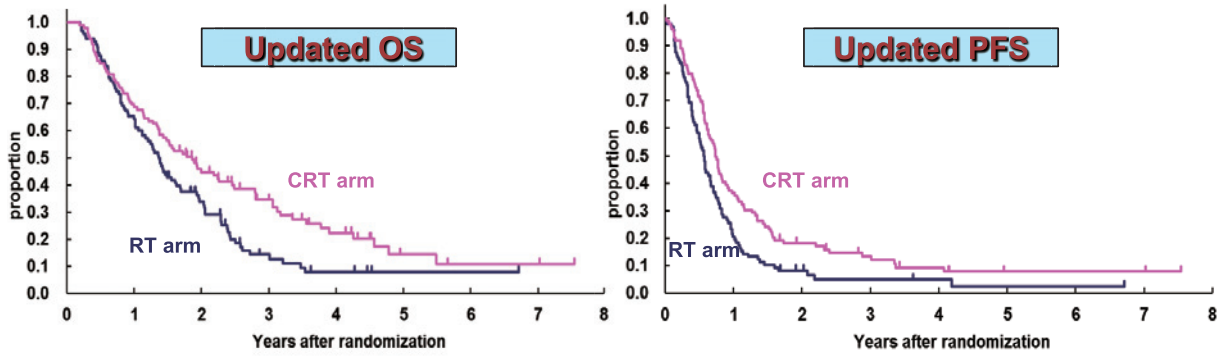
高齢者局所進行 NSCLC

高齢者の局所進行 (III 期) NSCLC においては前向き試験が少なく、多くは後ろ向き解析の報告である (Table 5)。それらの結果は概ね 3 つに大別できる。① 70 歳以上の高齢者は、化学放射線療法 (CRT) よりも放射線 (RT) 単独の生存が最も良いとする報告、② 元気な高齢者に対する同時化学放射線療法 (CCRT) は毒性を増強するも、生存は若年者と同等であったとする報告、③ 高齢者に対する CCRT は RT 単独より優れた生存を示す、の 3 つである。どれが良いかの国際的コンセンサスはないが、最近のデータほど CCRT が良い傾向にある。日本で行われた JCOG0301 は、世界で唯一の高齢者 NSCLC に対する比較試験である (Figure 6)。²¹ CDDP 一括投与が不適切な 70 歳以上の患者 200 人を対象に、RT 単独 (60 Gy/30 fr) 対 RT + 連日 CBDCA (30 mg/m² × 20 回) 同時併用療

法の比較試験を行い、併用療法の優越性が証明された。本試験は同じデザインであった JCOG9812 の早期毒性中止を踏まえ、適応症例の選択および照射野設定や線量計算などの品質管理を適切に行い、別試験として再スタートしたものである。本結果を受けて、日本のガイドラインは高齢者でも全身状態が良好であれば、化学放射線療法は選択肢の 1 つとして推奨しグレード B と位置付けたが、プラクティスで行う場合にも臨床試験と同様の患者選択と放射線治療の品質管理が求められることは言うまでもない。現在わが国では CCRT に併用する試験治療の候補として、S-1 や CBDCA + S-1 などが JCOG などで検討されている。

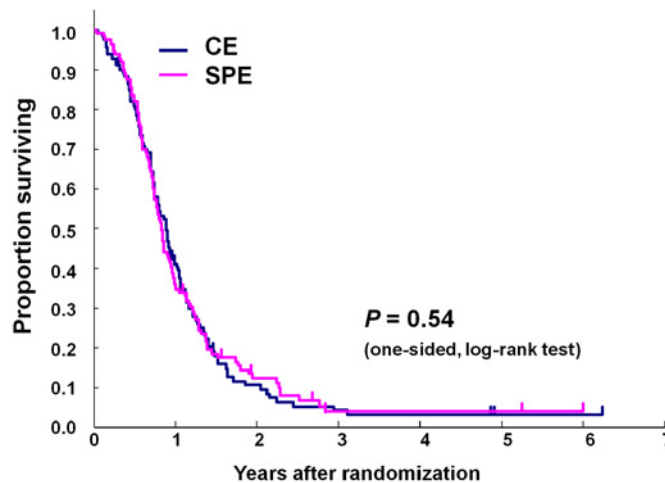
高齢者 SCLC について

わが国では、高齢者 SCLC に対する CBDCA + エトボシド (ETP) 療法 (CE) の第 II 相試験: JCOG9409 の結



	MST	3-yr	HR (95%CI)	p	Med PFS	p
RT arm	16.5M	14.3%	.64	.0033	6.9M	.0030
CRT arm	22.4M	34.6%	(.46-.89)	(one-sided)	8.9M	(one-sided)

Figure 6. JCOG0301: Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with NSCLC.



Arm	N	RR (%)	NST (M)	Gr 3/4 (%)				Improvement of symptom score (%)
				ANC	PLT	Infection	Bleeding	
CE	110	73	10.6	95	56	7	0	63
SPE	109	73	9.9	90	16	6	0	56

Figure 7. Phase III trial of CE vs. SPE in elderly or poor-risk patients with ED-SCLC: JCOG9702.

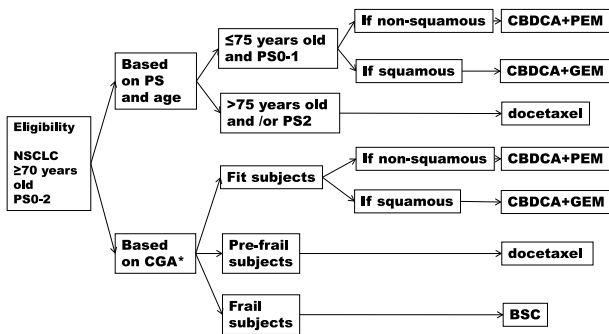
果を踏まえ、²² 高齢者もしくは poor risk の進展型 (ED)-SCLC に対して、CE 療法と CDDP 分割+ETP 療法 (SPE) を比較する第 III 相試験：JCOG9702 が実施された (Figure 7).²³ 適格条件は 70 歳以上 PS 0~2 および 70 歳未満の PS 3 であったが、実際は PS 3 が 8%、年齢

中央値 74 歳、PS 0~1 が 74% と主に fit elderly が登録された試験であった。CE 群は CBDCA (AUC : 5) d1 + ETP 80 mg/m² d1~3, SPE 群は CDDP 25 mg/m² d1~3 + ETP 80 mg/m² d1~3 で、両群とも 3~4 週毎に 4 コース実施した。毒性は CE 群で有意に血小板減少が発

Table 6. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)

Geriatric domains	Methods	No. of items	Score range	Cutoff value	Time (min)
Function					
Activities of daily living (ADL)	S or I	8	0-16	≤14	5-10
Instrumental ADL (IADL)	S or I	7	0-14	≤12	5-10
Objective physical performance					
Short physical performance battery	I	4	0-12	<9	5-10
Timed up and go	I	1	time	>8.5 sec.	5
Comorbidity					
Charlson Comorbidity Index (CCI)	S or I	18	0-54	>10	15
Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)	S or I	13	0-52	≥5	10
Nutrition					
Mini nutritional assessment (MNA)	I	6	0-12	≤11	<5
Social support					
Rand medical social support scale	S	5	0-5	<4	<5
Cognition					
Short portable mental status questionnaire	I	10	0-10	>3	<5
Blessed orientation memory	I	6	0-28	>10	<5
Mini-mental state examination (MMSE)	I	7	0-30	<24	5-10
Depression					
Geriatric Depression Scale (GDS)	S	15	0-15	≥5	<5
Beck depression scale	S	21	0-63	≥13	10

S: self-reported, I: interviewer. Rodin et al. J Clin Oncol 25: 1936-44, 2007.



Primary endpoint: time to failure free survival (TFFS)
Target accrual: 490
***CGA: comprehensive geriatric assessment**

Figure 8. ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 study.

現したが重篤な出血は見られず、また両群ともグレード3以上の好中球減少が90%以上発現したが重篤な感染症は少なかった。効果と生存は全く同等で、SPEに対するCEの優越性を示すことはできなかったが、効果が同じであればhydration不要のCEの利便性は高く、JCOGはCEが標準療法と結論付けた。現在高齢者におけるイリノテカンの意義を検証すべく、CBDCA+イリノテカン(CI)とCEを比較する第II/III相試験:JCOG1201が進行中である。

再発のSCLCやNSCLCではアムルピシン(AMR)の有用性が報告されているが、高齢者SCLCでは注意を要

する。日本で行われた高齢者ED-SCLCに対するCE対AMR単剤の比較試験は、AMRの毒性増強のため、試験中止に至った。AMR 40~45 mg/m²/dayの投与量が高齢者にとって過量だった可能性が指摘されている。両群併せて62例と少ない症例数であるが、生存はほぼ同等であった。²⁴一方、高齢者の限局型(LD)-SCLCは患者数が少なく、比較試験の報告はない。TORGでは少ない症例数ではあるが、LD-SCLCに対しCI療法に引き続く逐次放射線療法の第I/II相試験を行い、第II相部分(n=35)における忍容可能な毒性とMST 27.1ヶ月の良好な成績を報告した。²⁵

高齢者総合的機能評価 (CGA) について

高齢者に対する簡易で効率的な高齢者総合的機能評価(CGGA)が求められて久しいが、依然標準と言える評価法はない。フルバージョンのCGA評価は通常1時間半~2時間を要し、日常診療には適用し難い(Table 6)。NCCNガイドラインは、高齢者全員に実施する必要はないと明記しており、¹⁵現実的にはG8,²⁶aCGA,²⁷VES-13²⁸の簡易法が検討されている。最近CGAを用いた興味深い臨床試験が欧州から公表された(Figure 8)。²⁹PSと年齢に基づいて、治療方針を決定する標準治療群と、CGAに基づいて治療方針を決定する試験治療群の比較試験である。患者の状態に応じて、併用療法、単剤療法、対症療法(BSC)に割り付けた。エンドポイントはtime to fail-

Table 7. ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study

N = 493	Standard strategy	CGA-based strategy	p
CBDCA-based doublets, %	35.0	45.7	
Docetaxel, %	65.0	31.3	
BSC, %	-	23.0	
TFFS, months	3.2	3.1	0.71
All grade toxicities, %	92.4	85.6	0.015
QOL utility score using a linear mixed generalized model	No difference		0.86
Life expectancy adjusted on QOL, days	130.1	133.3	0.51

ESOGIA: elderly selection on geriatric index assessment, GFPC: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie, GFPC: Grupo Espanol de Cancer de Pulmon, N: number of patients, CGA: comprehensive geriatric assessment, CBDCA: carboplatin, BSC: best supportive care, TFFS: time to failure free survival, QOL: quality of life.

ure free survival (TFFS) の優越性試験であったが、結果は期待に反し、TFFS の優越性は証明されず、生存の有意差も見られなかった。試験治療群で全グレードの毒性は軽減したが、グレード 3/4 の有意差はなく、QOL の改善も見られなかった (Table 7)。結果は negative であるが、CGA を用いた大規模な第 III 相試験は初の試みであり、大いに評価したい。欧米のガイドラインは高齢者肺癌の治療を検討する際は、CGA 評価を推奨しているが、これまで前向き試験による検証はなく、データに基づいた明確な指針・規準があるわけでもない。本試験で CGA の期待感に水を差された印象はあるが、今後の CGA 評価のあり方に一石を投じた試験でもある。興味深いことに、対照群は全例化学療法を受けたが、CGA 群の 23.0% は BSC であった。にもかかわらず、TFFS と生存期間が両群でほぼ同等であった事実は、言い換えれば、症例適格規準を満足しても、事前に無益な化学療法を回避し得た、いやむしろ回避すべき症例が 23.0% も存在したという推測が可能である。また CGA 群の 45.7% はプラチナ併用療法に割り付けられたが標準治療群は 35% にとどまり、併用療法に耐え得る患者をより適切に選別したという解釈も可能であり、この戦略全てが否定されたとは思えない。引き続き CGA を評価する前向き試験が望まれる。

おわりに

高齢者肺癌の治療成績と今後の課題を概説した。今日現在、ニボルマブ、イピリムマブなどの免疫療法は肺癌に対し未承認であるが、従来の細胞障害性抗癌剤と毒性プロファイルが異なるため、今後高齢者に対する臨床試験が期待される。わが国で高齢者肺癌は増加しつつあり、

優れたエビデンスの蓄積が望まれている。

本論文内容に関連する著者の利益相反：岡本浩明 [委受託研究 (治験等)] 武田薬品工業 (株), MSD (株), 小野薬品工業 (株), アストラゼネカ (株), メルクセロノ (株), 中外製薬 (株), 大鵬薬品工業 (株), ブリストル・マイヤーズ (株)

REFERENCES

1. がん情報サービス. <http://ganjoho.jp/public/statistics/index.html>
2. Davidoff AJ, Tang M, Seal B, Edelman MJ. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:2191-2197.
3. Sacher AG, Le LW, Leighl NB, Coate LE. Elderly patients with advanced NSCLC in phase III clinical trials: are the elderly excluded from practice-changing trials in advanced NSCLC? *J Thorac Oncol*. 2013;8:366-368.
4. Jatoi A, Hillman S, Stella P, Green E, Adjei A, Nair S, et al. Should elderly non-small-cell lung cancer patients be offered elderly-specific trials? Results of a pooled analysis from the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:9113-9119.
5. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2014 年版. <https://www.haigan.gr.jp/>
6. Abe T, Takeda K, Ohe Y, Kudoh S, Ichinose Y, Okamoto H, et al. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin versus docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L. *J Clin Oncol*. 2015;33:575-581.
7. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:1079-1088.
8. Socinski MA, Langer CJ, Okamoto I, Hon JK, Hirsh V, Dakhil SR, et al. Safety and efficacy of weekly nab[®]-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2013;24:314-321.
9. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Valeyre D, Sebbane G, Morere JF. Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;84:340-349.
10. Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Lin F, Yao Y. Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung*. 2012;190:477-485.
11. Xu CA, Chang ZY, Wang XJ, Qi HY. Doublets versus single-agent therapy as first-line therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer? A systematic review of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2013;67:1118-1127.

12. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, Faivre-Finn C, Veronesi G, Jaklitsch M, et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol*. 2014;25:1270-1283.
13. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl 3):iii27-iii39.
14. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S Jr, Brahmer J, Johnson DH, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:3825-3831.
15. NCCN guidelines: Older adult oncology version 2. 2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
16. Leighl NB, Zatloukal P, Mezger J, Ramlau R, Moore N, Reck M, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based therapy in elderly patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer in the phase III BO17704 study (AVAiL). *J Thorac Oncol*. 2010;5:1970-1976.
17. Laskin J, Crinò L, Felip E, Franke F, Gorbunova V, Groen H, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer: safety of avastin in lung trial (MO19390). *J Thorac Oncol*. 2012;7:203-211.
18. Wozniak AJ, Kosty MP, Jahanzeb M, Brahmer JR, Spigel DR, Leon L, et al. Clinical outcomes in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015;27:187-196.
19. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, Gray R, Belani CP, Brahmer JR, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2008;26:60-65.
20. Zhu J, Sharma DB, Gray SW, Chen AB, Weeks JC, Schrag D. Carboplatin and paclitaxel with vs without bevacizumab in older patients with advanced non-small cell lung cancer. *JAMA*. 2012;307:1593-1601.
21. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol*. 2012;13:671-678.
22. Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, Mori K, Kurita Y, Hayashi I, et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:3540-3545.
23. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, 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*. 2007;97:162-169.
24. Sekine I, Okamoto H, Horai T, Nakagawa K, Ohmatsu H, Yokoyama A, et al. A randomized phase III study of single-agent amrubicin vs. carboplatin/etoposide in elderly patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2014;15:96-102.
25. Misumi Y, Okamoto H, Naoki K, Hosomi Y, Takagi Y, Kato T, et al. Phase I/II study of induction chemotherapy of carboplatin and irinotecan followed by sequential thoracic radiotherapy (TRT) for elderly patients with limited-stage small-cell lung cancer (LD-SCLC): TORG 0604. 39th ESMO Congress. Madrid: 2014;abstr 1469P.
26. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélessier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012;23:2166-2172.
27. Overcash JA, Beckstead J, Extermann M, Cobb S. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA): a retrospective analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;54:129-136.
28. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:1691-1699.
29. Corre R, Chouaid C, Greillier L, Le Caer H, Audigier-Valette C, Baize N, et al. Quality of life analysis of ESOGIA-GFPC-GECP trial- a phase III, randomized, multicenter study comparing in elderly patients (≥ 70 years) with stage IV NSCLC a treatment allocation based on PS and age with an experimental strategy according to a comprehensive geriatric assessment (CGA). 39th ESMO Congress. Madrid: 2014;abstr 1246P.