

The 30th Lung Cancer Workshop

肺癌の化学療法 総論 (小細胞肺癌)

中西洋一

Chemotherapy for Lung Cancer (Small-cell Lung Cancer)

Yoichi Nakanishi¹

¹Research Institute for Diseases of the Chest, Kyushu University, Japan.

ABSTRACT — Untreated small-cell lung cancer (SCLC) is highly sensitive to both chemotherapy and radiotherapy, although its growth is quite rapid. Clinically, SCLC is classified into limited disease (LD) and extensive disease (ED). Although there are no distinct criteria, LD is generally accepted to be a disease which is confined to the hemithorax of origin, the mediastinum, or the supraclavicular lymph nodes without malignant effusion, i.e., a disease in which curative radiotherapy is applicable. Nearly 30% of SCLC is LD at the initial diagnosis. LD-SCLC is a potentially curable disease, and standard treatment is chemoradiotherapy, and the concurrent use of chemotherapy and radiotherapy is chosen particularly if the performance status of the patient is 2 or less and the organ function is good. Cisplatin plus etoposide is typically administered together with radiotherapy, since the risk of radiation pneumonia is known to be low when this combination is selected. The median survival time of LD-SCLC is 16 to 24 months and the 5-year survival rate is nearly 15%. Conversely, the median survival time of ED-SCLC is 6-12 months, however, a long-term disease-free survival is rare. Chemotherapy alone is chosen for ED-SCLC. In the Japanese guideline, the combination of cisplatin plus irinotecan is the first choice if tolerable.

(JJLC. 2016;56:43-47)

KEY WORDS — Limited disease, Extensive disease, Chemoradiotherapy, Prophylactic cranial irradiation

要旨 — 小細胞肺癌は増殖速度が速く転移しやすい一方で、薬剤感受性が高い。臨床的には限局型と進展型に分類される。明確な境界は定められていないが、治療方針と予後からすると限局型とは一側胸郭、縦隔、鎖骨上リンパ節に限局しており、かつ悪性の腔水症がないケース、すなわち放射線照射領域に腫瘍が限局しているものを指すことが多い。このような進展範囲の腫瘍は全小細胞肺癌の30%程度である。限局型小細胞肺癌は根治が期待できる疾患として、化学放射線療法が選択される。標準的治療は化学放射線同時併用療法である。併用する化学療法は、放射性肺臓炎を起こすリスクの少な

いシスプラチンとエトポシドの併用療法が選択される。標準的治療を行った場合、中央生存が16~24ヵ月程度、5年生存率は14%程度である。一方、進展型小細胞肺癌は中央生存が6~12ヵ月程度で、長期生存はほとんど見込めない。進展型小細胞肺癌においては初回治療として薬物療法単独が選択される。我が国のガイドラインにおいては、耐用可能な症例に対してはシスプラチンとイリノテカンの併用療法が第一選択である。

索引用語 — 限局型, 進展型, 化学放射線療法, 予防的
全脳照射

はじめに

20世紀後半、小細胞肺癌 (small-cell lung cancer; SCLC) 研究は、がん研究の華であった。

1969年、化学療法が生存期間を有意に延長させることが明らかになり、¹ 肺癌薬物療法が初めて市民権を得た。1978年、腫瘍マーカー neuron-specific enolase が発見され、病勢、治療法選択、予後の判定基準としての有用性

¹九州大学胸部疾患研究施設。

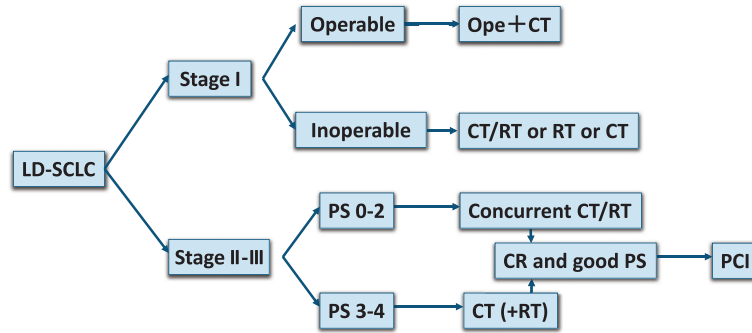


Figure 1. Algorithm for the first-line treatment of limited disease small-cell lung cancer (LD-SCLC). Abbreviations: Ope, operation; CT, chemotherapy; RT, radiotherapy; PCI, prophylactic cranial irradiation; CR, complete response; PS, performance status.

が示された。さらに、SCLCは神経内分泌細胞由来であることが多くの研究で示され、腫瘍随伴症候群に関する多くの知見が得られた。なかでも、gastrin releasing peptide (GRP; 当時 bombesin と呼ばれていた) は、autocrine growth factor²であり、その前駆体である proGRP が腫瘍マーカーとして臨床で広く使用されるに至った。³ 1983年には、Little らによって *myc* 遺伝子変異が発見された。⁴ 非小細胞肺癌において driver gene mutation とその阻害薬に関する話題が沸騰しているが、その皮切りとなる研究は SCLC から始まった。2000年、Ando らが、UGT1A1 遺伝子多型と塩酸イリノテカンによる骨髄抑制との関連を示し、⁵ pharmacogenomics が臨床の場に登場した。21世紀になり SCLC 研究はさらに輝きを増すかにみえたが、停滞期に入ってしまった。しかし、これは SCLC 研究の終焉ではない。次の発展に向けての準備段階であると考えたい。

SCLC のもっとも重要な予後因子は病変の広がり (進展度) である。以下に、進展度に応じた SCLC の治療、化学療法の現状を示す。

1. Stage I SCLC の化学療法

I 期 SCLC で手術可能症例 (日本肺癌学会ガイドラインでは特に cT1N1M0 と、NCCN ガイドラインは T1~2, N0 を越えないものと定めている) においては、外科療法とそれに続く化学療法が標準的治療である^{6,7} (Figure 1)。一方、リンパ節転移を認める限局型 (limited disease; LD-) における外科切除の有用性は明らかでない。

外科切除単独あるいはこれに化学療法、放射線治療を加えることで、5年生存率は 40~70% に達することが報告されているが、耐用可能であれば化学療法は実施すべきであり、その際選択すべき化学療法は、進展型 (extensive disease; ED-) SCLC に準拠する。ただし、症例数が

きわめて少なく比較試験は存在しない。また、切除後に SCLC と判明したケースもかなり含まれていることを忘れてはいけない。

2. LD-SCLC の化学療法 (手術可能 Stage I を除いたもの)

1992年には、Pignon ら⁸と Warde ら⁹が、それぞれにメタ解析を行い、LD-SCLC の標準的治療として化学放射線療法が標準的治療となり、SCLC は切らなくても治る疾患として認識されるようになった。現時点では臨床病期 II~III 期の LD 症例には、performance status (PS) が 2 以下であれば化学放射線療法が標準的治療である^{10,11} (Figure 1)。耐用可能であれば、化学療法剤の放射線増感効果を利用する同時併用化学療法を、放射線治療は加速過分割照射法¹²を、化学療法はシスプラチン+エトポシドを選択する。実施時期に関しては、早期に照射した方が予後良好である。治療成績は、中央生存が 16~24 ヶ月程度、5年生存率が 14% 程度である。一方で、治療効果を増強させるに伴い治療関連死も若干ながら増加することも事実であり、⁹ また化学放射線療法の臨床試験が比較的若年の患者を対象に実施された事実も考慮した上で、その適応を考えるべきである。

治療により complete response が得られた症例では、予防的全脳照射 (prophylactic cranial irradiation; PCI) が生存を延ばすことが示されている。¹³

3. ED-SCLC の化学療法

化学療法が選択される。1969年、ED-SCLC に対する化学療法 (シクロフォスファミド) は best supportive care (BSC) に比べ有意に生存期間を延ばすことが報告された。¹ 1970年代に入りシクロフォスファミド単剤と多剤併用療法の比較試験が行われた結果、シクロフォスファ

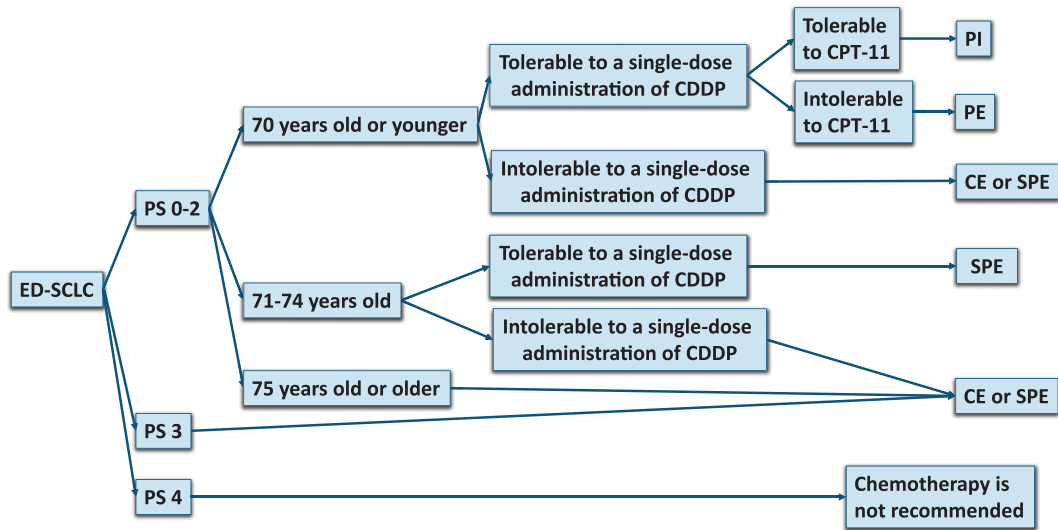


Figure 2. Algorithm for the first-line treatment of extensive disease small-cell lung cancer (ED-SCLC). Abbreviations: CDDP, cisplatin; CPT-11, irinotecan; PI, prophylactic cranial irradiation; PE, cisplatin plus etoposide; CE, carboplatin plus etoposide; SPE, split doses of cisplatin plus etoposide.

ミド単剤療法は、シクロフォスファミド+ドキソルピシン+ビンクリスチンの3剤併用療法 (CAV療法) に取って代わられた。^{14,16} その後、交替療法、CODE療法、超大量化学療法など多くの治療法が考案され、臨床試験が繰り返されたが、1980年代には、シスプラチン+エトポシド (PE) 療法が標準的治療となった。¹⁷ 2002年、JCOGの臨床試験によりシスプラチン+イリノテカン (PI) 療法がPEと比較し有意に生存期間延長をきたすこと (生存期間中央値9.4ヵ月対12.8ヵ月) が報告され、我が国の標準的治療となった。¹⁸ PIの優越性は欧米の試験では再現できなかったが、プラチナにエトポシドを併用した治療と、イリノテカンを併用した治療の比較試験のメタ解析では、プラチナ+イリノテカン群が奏効割合、生存期間ともに優れていることが示された。我が国においては、70歳以下でPS2以下の患者にはシスプラチン+イリノテカンの併用が推奨されている。我が国の肺癌診療ガイドラインにおいては、PS、年齢、各薬剤に対する忍容性を加味して詳細なアルゴリズムが提唱されている (Figure 2)。

また、最近の報告では、薬物治療に反応した患者に胸部照射を行うことで予後が改善したという成績も出ており、confirmationされるべきである。¹⁹ また、PCIに関しては、治療に反応した症例では予後が改善したという成績も発表された^{13,20} が、我が国においては否定的な試験結果が出ており、²¹ ED-SCLCに対するPCIについては日本のガイドラインでは実施すべきでない (グレードD) とされている。²²

4. 再発 SCLC の化学療法

SCLCは初回化学療法にはよく奏効するが、高い確率で耐性化し再発する。したがって、再発SCLCの薬物療法をいかに行うかも重要な臨床的課題である。再発例に関してはまず、sensitive relapsesかrefractory relapseかを確認する必要がある。なぜなら、初回化学療法終了後から再発までの期間が長い患者は、再発後の化学療法が奏効しやすいからである。通常、初回化学療法が奏効しかつ初回化学療法終了後から再発までの期間が(60~)90日以上の場合、sensitive relapse、それ以外をrefractory relapseと定義される。前者は化学療法が奏効する確率が高く、2次治療としての化学療法を行うことが推奨される。一方、後者に対する標準的治療は確立していない。日本肺癌学会のガイドラインでは、全身状態を考慮した上で化学療法をしても良い (推奨グレードC1) と定めている²² (Figure 3)。検証されているわけではないが、選択薬剤としては、ノギテカン、エトポシド、イリノテカン、あるいはアムルピシンの単剤投与で有用性を示唆するデータが報告されている。また、再発SCLCにおいてアムルピシンとトポテカンと比較した臨床第III相試験のサブセット解析において、refractory relapseにおいてはアムルピシンがノギテカンに比べて優れているという試験結果²³があるが、あくまでもサブセット解析であり現時点では確立された治療法はない。

5. 将来展望

現在、SCLCにおいてもdriver gene mutationに関する

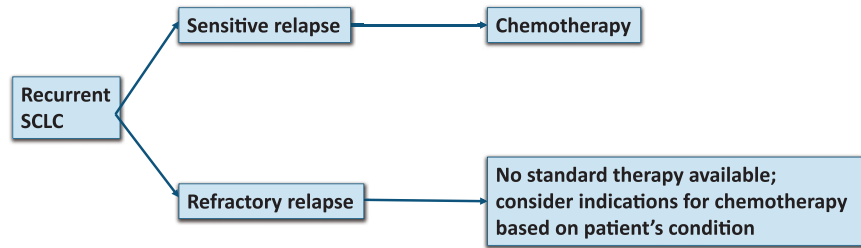


Figure 3. Chemotherapy for relapsed small-cell lung cancer.

る研究²⁴が進み、また海外では ipilimumab (抗 CTLA-4 抗体) や bevacizumab などの分子標的治療薬についての臨床試験も進められている。SCLC 研究の新たな展開に期待したい。

本論文内容に関連する著者の利益相反：中西洋一 [講演料など]ファイザー(株)、ベーリンガーインゲルハイム製薬(株)、中外製薬(株)[寄付金]ファイザー(株)、ベーリンガーインゲルハイム製薬(株)、中外製薬(株)、第一三共(株)

REFERENCES

- Green RA, Humphrey E, Close H, Patno ME. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med.* 1969;46:516-525.
- Cuttitta F, Carney DN, Mulshine J, Moody TW, Fedorko J, Fischler A, et al. Bombesin-like peptides can function as autocrine growth factors in human small-cell lung cancer. *Nature.* 1985;316:823-826.
- Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide(31-98) is a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res.* 1994;54:2136-2140.
- Little CD, Nau MM, Carney DN, Gazdar AF, Minna JD. Amplification and expression of the c-myc oncogene in human lung cancer cell lines. *Nature.* 1983;306:194-196.
- Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res.* 2000;60:6921-6926.
- Maassen W, Greschuchna D. Small cell carcinoma of the lung—to operate or not? Surgical experience and results. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;34:71-76.
- Namikawa S, Den T, Kimura M, Kusagawa M. The role of surgical resection and the effects of neo-adjuvant therapy in the management of small cell lung cancer. *Surg Today.* 1994;24:342-346.
- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992;327:1618-1624.
- Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1992;10:890-895.
- Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1993;11:336-344.
- Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Chahinian AP, et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med.* 1987;316:912-918.
- Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med.* 1999;340:265-271.
- Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1999;341:476-484.
- Edmonson JH, Lagakos SW, Selawry OS, Perlia CP, Bennett JM, Muggia FM, et al. Cyclophosphamide and CCNU in the treatment of inoperable small cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep.* 1976;60:925-932.
- Alberto P, Brunner KW, Martz G, Obrecht J, Sonntag RW. Treatment of bronchogenic carcinoma with simultaneous or sequential combination chemotherapy, including methotrexate, cyclophosphamide, procarbazine and vincristine. *Cancer.* 1976;38:2208-2216.
- Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV, Lynn M, Krauss S, Durant JR. The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer.* 1979;44:406-413.
- Baka S, Califano R, Ferraldeschi R, Aschroft L, Thatcher N, Taylor P, et al. Phase III randomised trial of doxorubicin-based chemotherapy compared with platinum-based chemotherapy in small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2008;99:442-447.
- Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:85-91.
- Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneegens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:36-

- 42.
20. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:664-672.
21. Seto T, Takahashi T, Yamanaka T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(Suppl):abstr 7503.
22. 日本肺癌学会. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2015 年. https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3
23. von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, O'Brien ME, Socinski MA, Mezger J, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:4012-4019.
24. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, George J, Seidel D, Kasper LH, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet*. 2012;44:1104-1110.