

INVITED REVIEW ARTICLE

肺癌診療アップデート：進展型小細胞肺癌

津端由佳里¹

New Era for Treatment of Extensive-disease Small-cell Lung Cancer

Yukari Tsubata¹¹Department of Internal Medicine, Division of Medical Oncology & Respiratory Medicine, Shimane University Faculty of Medicine, Japan.

ABSTRACT — Chemotherapy is the standard treatment for extensive-disease small-cell lung cancer. However, no significant prolongation of the survival has been observed over the last 30 years, and many literature reviews have shown that new therapies are less effective in prolonging the survival than cisplatin plus etoposide or CPT-11. In 2018, the addition of atezolizumab, an anti-PD-L1 antibody, to carboplatin plus etoposide combination therapy was shown to prolong the survival and became one of the standard treatments, and durvalumab is now also used as an anti-PD-L1 inhibitor. In this article, I would like to describe the transition of treatment for extensive-disease small-cell lung cancer and highlight the latest treatment regimen, supportive care required for management and the approach to making decisions concerning treatment.

(JLCC. 2021;61:371-376)

KEY WORDS — Extensive-disease small-cell lung cancer, Chemotherapy combined with immune checkpoint inhibitor

Corresponding author: Yukari Tsubata.

要旨 — 進展型小細胞肺癌に対する治療の中心は化学療法である。しかしながら、この30年、顕著な生存期間の延長は認められず、この期間に発表された臨床試験結果のレビューでは生存期間延長の効果は乏しいことが示されている。2018年に、カルボプラチン+エトポシド併用療法に抗PD-L1抗体であるアテゾリズマブを上乗せすることで生存期間の延長が示され、標準治療の1つと

なり、現在は抗PD-L1阻害薬としてデュルバルマブも使用が可能となっている。本稿では、進展型小細胞肺癌の治療の変遷に触れつつ、最新の治療レジメンおよびマネジメントに必要な支持療法、さらには治療選択の考え方について述べたい。

索引用語 — 進展型小細胞肺癌、免疫チェックポイント阻害剤併用化学療法

1. 小細胞肺癌の特徴と病理分類

小細胞肺癌 (small-cell lung cancer; SCLC) は肺癌患者の10~15%を占め、近年減少傾向にある¹とされる。生物学的な特徴として多臓器転移・リンパ節転移をきたしやすく、初回診断時すでに約70%で遠隔転移を認め、手術不能な病期で見つかる²ことが多い。一方で、化学療法や放射線療法に対する感受性が高いことから、治療は細胞傷害性抗がん剤もしくは放射線療法を中心に発展してきた。

日本肺癌学会・肺癌取扱い規約³で規定されるTNM分類はSCLCでも適応されるが、治療法の選択や予後予測の点から限局型と進展型 (extensive-disease; ED) に分類することが多い。限局型は病変が同側胸郭内に加え、対側縦隔、対側鎖骨上窩リンパ節までに限られており悪性胸水、心嚢水を有さないものと定義されることが多く、病変が1つの照射野に収まり局所放射線療法が可能な症例を指す。また、肺癌取扱い規約³において、病理分類上SCLCは神経内分泌腫瘍の一亜型として位置づけられ、同じく神経内分泌腫瘍に分類される大細胞神経内分泌癌

¹ 島根大学医学部附属病院呼吸器・化学療法内科。

論文責任者：津端由佳里。

やカルチノイド腫瘍とは形態学的に、または免疫染色による神経内分泌マーカーや Ki-67 の染色性によって鑑別される。一般的に SCLC は有症状で発見されることが多く、腫瘍増殖速度も速いことから、経過や腫瘍マーカーから SCLC を疑った場合には、組織学的な確定診断と病期診断を並行して実施し、診断後速やかに治療に入れるよう計画することが重要である。

2. ED-SCLC 一次治療の変遷

1980 年代より、ED-SCLC の標準治療はシスプラチン (CDDP) + エトポシド (ETP) 療法 (PE 療法) であった。2002 年に 70 歳以下の performance status (PS) 0~2 の患者に対し、CDDP + イリノテカン (CPT-11) 療法 (PI 療法) の優越性を検証したランダム化第 III 相臨床試験 (JCOG9511) が実施⁴ され、生存期間中央値 (median overall survival ; mOS) は PE 療法が 9.4 か月であったのに対し PI 療法では 12.8 か月と有意な延長を認めた。この結果から、国内における標準治療は PI 療法であると考えられる。しかしながら、JCOG9511 を追試した海外の 2 つの臨床試験では PI 療法の PE 療法に対する優越性を示すことができなかった。そのうち、米国の臨床試験グループである SWOG では JCOG9511 と同一の投与スケジュール、用量で検証が実施されたが、mOS は PE 療法が 9.1 か月であったのに対し PI 療法では 9.9 か月 ($p=0.71$) と有意差を認めず、⁵ 世界的には標準治療として PE 療法が用いられてきた。この 2 つのレジメンの特徴は有害事象の差異にあり、血液毒性がメインとなる PE 療法に対し、PI 療法は下痢を主とする消化器毒性が多い。また、間質性肺疾患合併例において CPT-11 投与は添付文書上禁忌である。

さらに、高齢者もしくは PS 不良症例に対しては、70 歳以上 PS 0~2、70 歳以下 PS 3 の症例を対象に、CDDP 分割 + ETP 療法 (SPE 療法) に対するカルボプラチン (CBDCA) + ETP 療法 (CE 療法) の優越性を検討した臨床試験 (JCOG9702)⁶ があり、その結果主要評価項目である mOS は SPE 療法が 10.6 か月であったのに対し CE 療法では 9.9 か月 ($p=0.54$) と、CE 療法の優越性は証明されなかった。しかしながら血小板減少を除く他の血液毒性および非血液毒性が許容範囲内であったことから、これらの患者に対しては CE 療法も広く汎用されている。

日本肺癌学会編・肺癌診療ガイドラインにおける ED-SCLC 治療の樹形図は、2018 年版まで推奨レジメンを含むものを掲載していたが、2020 年版では PS と年齢で薬物療法と best supportive care (BSC) を選択するシンプルなものになっている⁷ (Figure 1)。実際に臨床で治療適応とレジメンを検討する際には、ガイドラインを参照し

たうえで、上述した一次治療の変遷および pivotal study の患者背景とその結果を理解し、決定することが求められる。

3. 免疫チェックポイント阻害剤併用療法の主な臨床成績

免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor ; ICI)、抗 PD-1/L1 抗体をプラチナ製剤 + ETP 療法に上乗せした臨床試験が複数実施されている。PS 0~1 の未治療 ED-SCLC を対象にアテゾリズマブを上乗せした IMpower133 試験⁸、ニボルマブを上乗せした ECOG-ACRIN EA5161 試験⁹、ペムプロリズマブを上乗せした KEYNOTE-604 試験¹⁰、デュルバルマブを上乗せした CASPIAN 試験¹¹ などがある (Table 1)。これらの試験結果をもとに、2019 年 8 月からアテゾリズマブが、2020 年 8 月からデュルバルマブが ED-SCLC の初回治療として細胞傷害性抗がん剤との併用で承認され、すでに ICI は ED-SCLC の治療に必要不可欠な薬剤となっている。IMpower133 試験では CE + アテゾリズマブ療法の後にアテゾリズマブの維持療法を行う群と CE 療法とを比較し、OS の有意な延長 (12.3 M vs 10.3 M, $p=0.007$) を認めた。⁸ CASPIAN 試験でも、プラチナ製剤 + ETP + デュルバルマブ療法の後にデュルバルマブの維持療法を行う群とプラチナ製剤 + ETP 療法を比較し、OS の有意な延長 (13.0 M vs 10.3 M, $p=0.0047$) を認めた。¹¹ しかしながら、KEYNOTE-604 試験ではプラチナ製剤 + ETP 療法に対するペムプロリズマブの上乗せによる OS は延長傾向にあったものの、事前に規定した基準をクリアできなかったことから統計学的には negative study となった。ニボルマブの上乗せ効果についても ECOG-ACRIN EA5161 試験では OS の延長を認めたが、その後ニボルマブの維持療法の有効性を検討する別デザインの臨床試験 (CheckMate 451 試験¹²) で有効性が示されず、ED-SCLC の一次治療としての開発は断念された。また、日本ですでに保険承認されているアテゾリズマブ、デュルバルマブを使用した IMpower133 試験、CASPIAN 試験ともに OS における Kaplan-Meier curve の開きが見られるのは治療開始から 6 か月以降、1 年生存率の上乗せは ICI 併用群で約 14% と、満足のいく数値とは言い難い (Figure 2, 3)。このことは、ED-SCLC の中でも特に ICI の恩恵を受ける可能性の高いサブセットとそうでないサブセットが混在している可能性を示唆している。よって、治療開始前に効果予測が可能な biomarker を探索することで、より個別化した医療の提供が可能となる。SCLC は喫煙関連肺癌の代表であり、一般的に tumor mutation burden (TMB) が高い癌種であることが報告¹³ されているが、IMpower133 試験のサブセット解析では

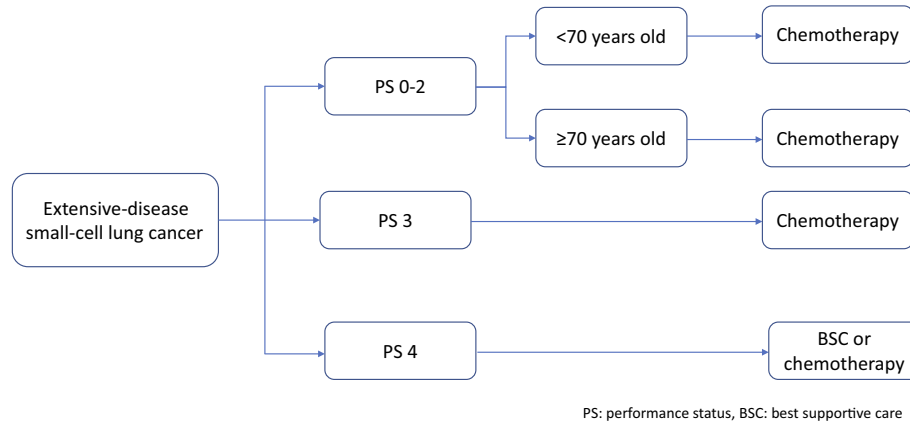


Figure 1. Treatment strategy of each subgroup of ED-SCLC.⁷

Table 1. Phase III Clinical Trials That Include Immunotherapy for ED-SCLC in the First Line

Clinical trial	Phase	Regimen	Number of patients	Median OS (M)	Hazard ratio (95% CI)	1-year survival rate (%)	Ref. No.
IMpower133	III	CE + atezolizumab vs CE	403	12.3 vs 10.3	0.70 (0.54-0.91)	52.7 vs 38.2	8
ECOG-ACRIN EA5161	II	PtE + nivolumab vs PtE	160	11.3 vs 8.5	0.67 (0.46-0.98)	No data	9
KEYNOTE-604	III	PtE + pembrolizumab vs PtE	453	10.8 vs 9.7	0.80 (0.64-0.98)	45.1 vs 39.6	10
CASPIAN	III	PtE + durvalumab vs PtE	537	13.0 vs 10.3	0.73 (0.59-0.91)	54.0 vs 40.0	11

Ref.: reference, CE: carboplatin + etoposide, PtE: platinum (cisplatin or carboplatin) + etoposide, CI: confidence interval.

TMB の値により ICI の上乘せ効果は変わらない結果となっている。今後、TMB や PD-L1 陽性細胞率以外の新規の predictive marker の開発が待たれるところである。

4. 治療選択の実際

肺癌診療ガイドライン 2020 年版⁷では、PS が 0~1 と良好な ED-SCLC 患者に対してはプラチナ製剤併用療法に PD-L1 阻害薬の上乗せを、推奨の強さ 1 で推奨している。SCLC の二次治療で ICI の使用は保険承認されていないことから、活動性のある間質性肺炎や自己免疫性疾患が併存症にあり ICI の禁忌となる症例以外は、基本的に一次治療で ICI の使用を前提にレジメンを検討する。併用する化学療法レジメンのプラチナ製剤としては、CPT-11 との併用でもエビデンスのある CDDP を優先して使用するという施設や、外来化学療法に利便性のある CBDCA を主に使用している施設もあるが、CDDP と CBDCA を比較したメタ解析で OS、無増悪生存期間 (progression free survival ; PFS) とともに差はなく、¹⁴ 両薬剤に明らかな優劣はないと考えられる。

PS 2 については IMpower133, CASPIAN 試験のい

ずれも対象から外れているため現時点ではエビデンスはない。しかしながら、腫瘍による症状で PS が低下しており、化学療法によって PS の改善が見込まれる場合には、SCLC では PS 3 であっても化学療法の実施が検討されるため、PS 2 に対する ICI の上乘せは日常診療でも実施する場面は少なくない。PS 2 の ED-SCLC に対する ICI の有効性を検討する臨床試験は現在複数行われているため、その結果が待たれるところである。

高齢者については、IMpower133, CASPIAN 試験のいずれも症例登録の適格基準に年齢の上限は設けていない。IMpower133 試験には 75 歳以上が 10.2% 含まれており、75 歳未満と比較して OS のハザード比で大きく劣ることはない結果となっている。⁸ このことから 75 歳以上の高齢者であっても ICI の投与が可能で恩恵を受けられる集団は存在すると考えられるため、暦年齢に関係なく投与を検討すべきである。しかしながら一般的に臨床試験に登録される高齢者と日常診療で我々が治療を提供する高齢者の身体機能や認知機能、栄養状態、社会的背景は異なる可能性が高い。IMpower133, CASPIAN 試験のいずれも登録された高齢者に対する高齢者機能評価も

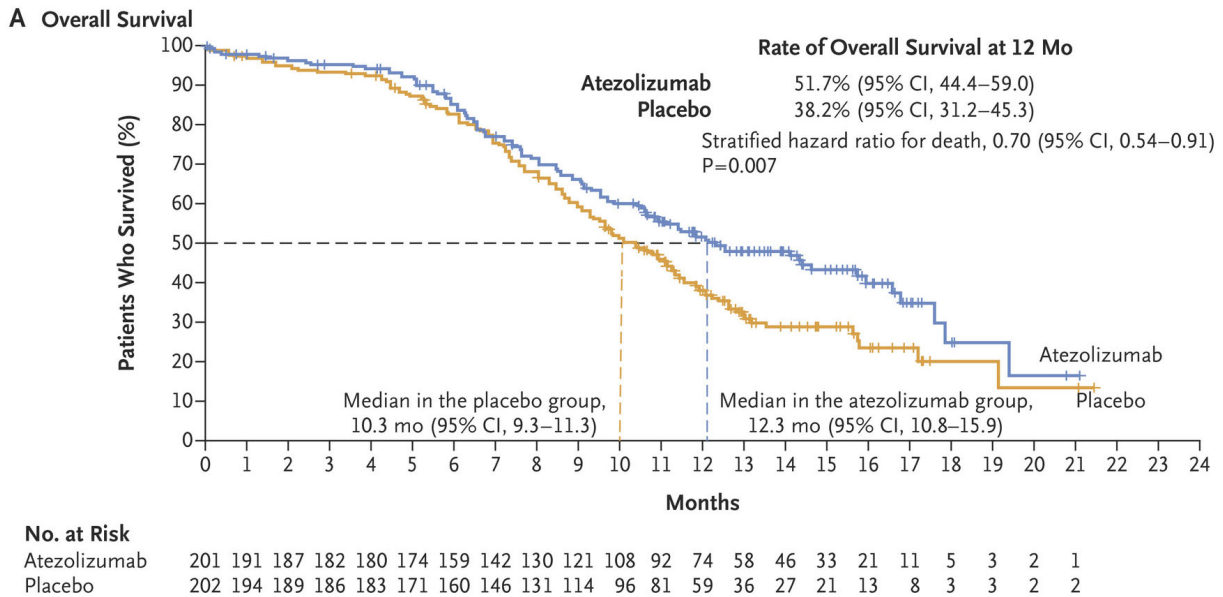


Figure 2. Overall survival curve of results from the IMpower133 trial.⁸

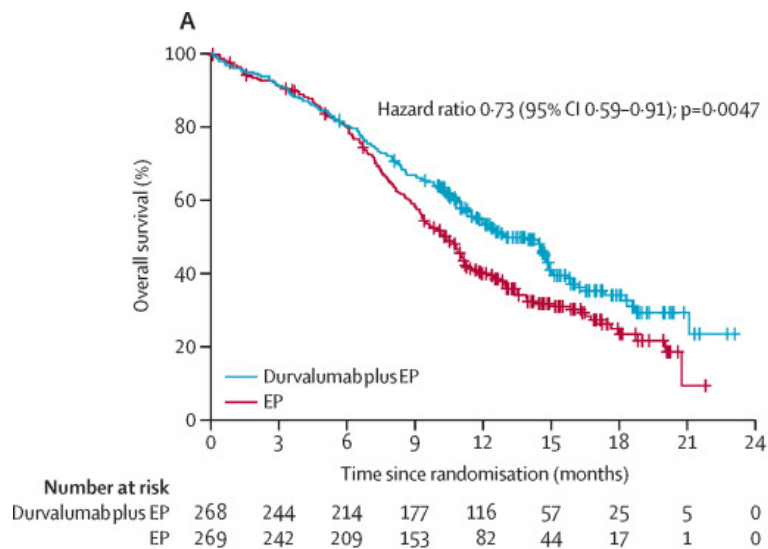


Figure 3. Overall survival curve of results from the CASPIAN trial.¹¹

しくは老年症候群の評価はなされておらず、日常診療で高齢者にICIを上乗せして投与する場合には慎重な判断が要求される。

5. 有害事象の管理

PE療法とPI療法の有害事象の特徴には大きな違いがある。日本人を対象に実施されたJCOG9511試験において、PI療法では消化器症状の発現が多くCPT-11に起因する下痢はグレード3以上が16.0% (PE療法では報告なし)、PE療法では血液毒性が出現しやすくグレード3

以上の好中球減少は92.2% (PI療法では65.3%)と報告⁴されている。70歳以下のPS3もしくは70歳以上のPS0~2を対象に実施されたJCOG9702試験⁶ではCE療法群でのグレード4の血小板減少は32%と高く、治療中は常に注意を払う必要がある。また、日本人は発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia; FN) を発症しやすく、プラチナ製剤+ETP療法にICIを上乗せしたIMpower133, CASPIAN試験の日本人サブセットでFNの発症率はそれぞれ11.9%,¹⁵ 33.3%¹⁶と、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) から発出されているG-CSF製剤の使用に

関するガイドライン¹⁷で一次予防投与の基準とされる発症率 20% に近いが、上回っている。よって、これらのレジメンを使用する場合には安全な化学療法の実施のため、症例個々のリスクを評価し、必要に応じて G-CSF 製剤の予防投与を検討する。

さらに、ICI を併用する場合には免疫関連有害事象 (immune-related adverse events ; ir-AE) の出現に注意が必要である。IMpower133, CASPIAN 試験ともに ICI を上乗せした群では ir-AE の頻度が増加するものの、全体としてグレード 3 以上の有害事象の増加は認められず、肺臓炎についても有意な増加はなかったと報告されている。しかしながら、いったん肺臓炎を発症すると治療の中断を余儀なくされるばかりか、二次治療以降の抗がん剤の選択にも大きな影響を及ぼす。投与開始前に呼吸機能検査と十分な聴診を実施し、投与前後で KL-6, SP-D などの間質性肺疾患の血清マーカーを適切にモニタリングする必要がある。

6. ED-SCLC の二次治療

ED-SCLC が再発した場合、sensitive relapse と refractory relapse に分けて治療を検討する。再発 ED-SCLC に対する多くの第 II 相試験において、初回薬物療法終了後から再発までの期間が長い患者は、再発後の薬物療法の奏効率が高いことが報告されており、このため初回薬物療法が奏効し、かつ初回治療終了後から再発までの期間が長い患者を sensitive relapse と定義し、それ以外を refractory relapse と定義する、と肺癌診療ガイドライン 2020 年版⁷には記載されている。Sensitive relapse は再発までが 60~90 日以上とされることが多い。

Sensitive relapse に対する治療はノギテカン単剤、アムルビシン (AMR) 単剤、PE + CPT-11 (PEI) 療法が、それぞれ推奨の強さ 1 で推奨されている。PEI 療法は、ノギテカン単剤と比較した第 III 相臨床試験 (JCOG0605)¹⁸ で OS の優越性が示された (18.2 M vs 12.5 M, $p=0.0079$)。しかし、G-CSF 製剤の予防投与を行ったにもかかわらずグレード 3 以上の FN が 31% 発現しており、投与症例の選択には注意を要する。一方、refractory relapse のみを対象とした大規模なランダム化比較試験はなく、複数の試験のシステマティックレビューの結果、¹⁹ AMR 単剤が refractory relapse の治療として推奨の強さ 1 で推奨されている。

今後、ED-SCLC の初回治療は ICI 併用が主流となることから、再発 SCLC の治療は sensitive relapse と refractory relapse の定義の再確認を含め、あらためて ICI failure 後の AMR やプラチナ製剤再投与の有効性に関して検討する余地があると考えられる。

7. おわりに

ED-SCLC の一次治療として、ICI を上乗せした治療レジメンの登場によって、生存期間の延長が認められた。しかしながら、その mOS は 12.3~13.0 か月と満足いく数値とは到底言えない状況である。SCLC の治療適応となる driver 遺伝子変異ははまだ見つかっておらず、現時点で ED-SCLC の治療は従来の one-size-fits-all から抜け出すことはできていない。ゲノム解析の進歩により、SCLC を遺伝子変異からサブタイプに分類する取り組みや、ICI の治療効果を予測する biomarker の探索なども進行中であり、新たな治療ターゲットの発見とともに臨床応用が可能な新規治療薬の開発が期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：津端由佳里 [日当・講演料] 第一三共株式会社、中外製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社 [研究費・助成金などの総額] 小野薬品工業株式会社 [奨学 (奨励) 寄附金などの総額] ファイザーヘルスリサーチ振興財団

REFERENCES

1. Toyoda Y, Nakayama T, Ioka A, Tsukuma H. Trends in lung cancer incidence by histological type in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:534-539.
2. <http://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/seasonritsu/seasonritsu2009.html>
3. 日本肺癌学会, 編集. 臨床・病理 肺癌取扱い規約. 第 8 版. 金原出版; 2017.
4. 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.
5. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, 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*. 2009;27:2530-2535.
6. 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.
7. https://www.haigan.gr.jp/guideline/2020/1/3/200103020100.html#j_2_1
8. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2220-2229.
9. Leal TA, Wang Y, Dowlati A, Lewis DA, Chen Y, Mohindra AR, et al. Randomized phase II clinical trial of cisplatin/carboplatin and etoposide (CE) alone or in combination with nivolumab as frontline therapy for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): ECOG-

- ACRIN EA5161. *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl):abstr 9000.
10. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Cs6szi T, et al. Pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: Randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-604 study. *J Clin Oncol*. 2020;38:2369-2379.
 11. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394:1929-1939.
 12. Owonikoko TK, Park K, Govindan R, Ready N, Reck M, Peters S, et al. Nivolumab and ipilimumab as maintenance therapy in extensive-disease small-cell lung cancer: CheckMate 451. *J Clin Oncol*. 2021;39:1349-1359.
 13. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500:415-421.
 14. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*. 2012;30:1692-1698.
 15. Nishio M, Sugawara S, Atagi S, Akamatsu H, Sakai H, Okamoto I, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase III study of atezolizumab in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133). *Clin Lung Cancer*. 2019;20:469-476.e1.
 16. イミフィンジ®審査結果報告書 (2020年8月21日) : 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 : PMDA 670227000_23000AMX00485_A100_1.pdf (pmda.go.jp)
 17. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2015;33: 3199-3212.
 18. Goto K, Ohe Y, Shibata T, Seto T, Takahashi T, Nakagawa K, et al. Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17:1147-1157.
 19. Horita N, Yamamoto M, Sato T, Tsukahara T, Nagakura H, Tashiro K, et al. Amrubicin for relapsed small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of 803 patients. *Sci Rep*. 2016;6:18999.