

IV期非小細胞肺癌

1次治療

2012年版

文献検索と採択

Pubmedを用いて以下を検索：

Key words : lung cancer, chemotherapy

Limitation:

言語;English

文献;Clinical trial, Meta analysis, Randomized controlled trial

期間：2004/12/1-2009/8/31

期間：2009/9/1-2011/8/31

1757編

688編

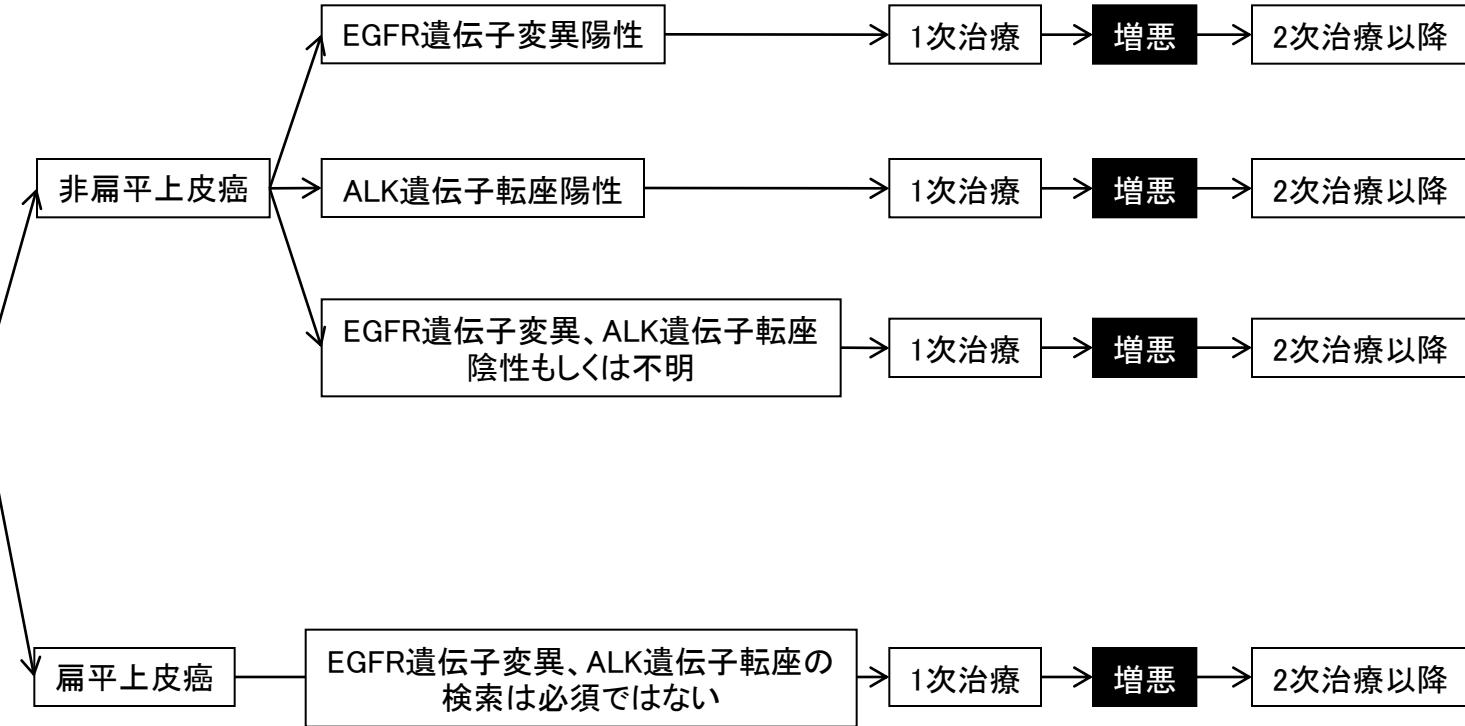
- ・メタ・アナリシス、第Ⅲ相試験、無作為比較第Ⅱ相試験を抽出
- ・review article、もしくは検索時点で日本における未承認薬を用いた試験は除外
- ・治療リスクに関する重要な文献、論文化されていない重要な学会報告は上記以外でも採用

109編

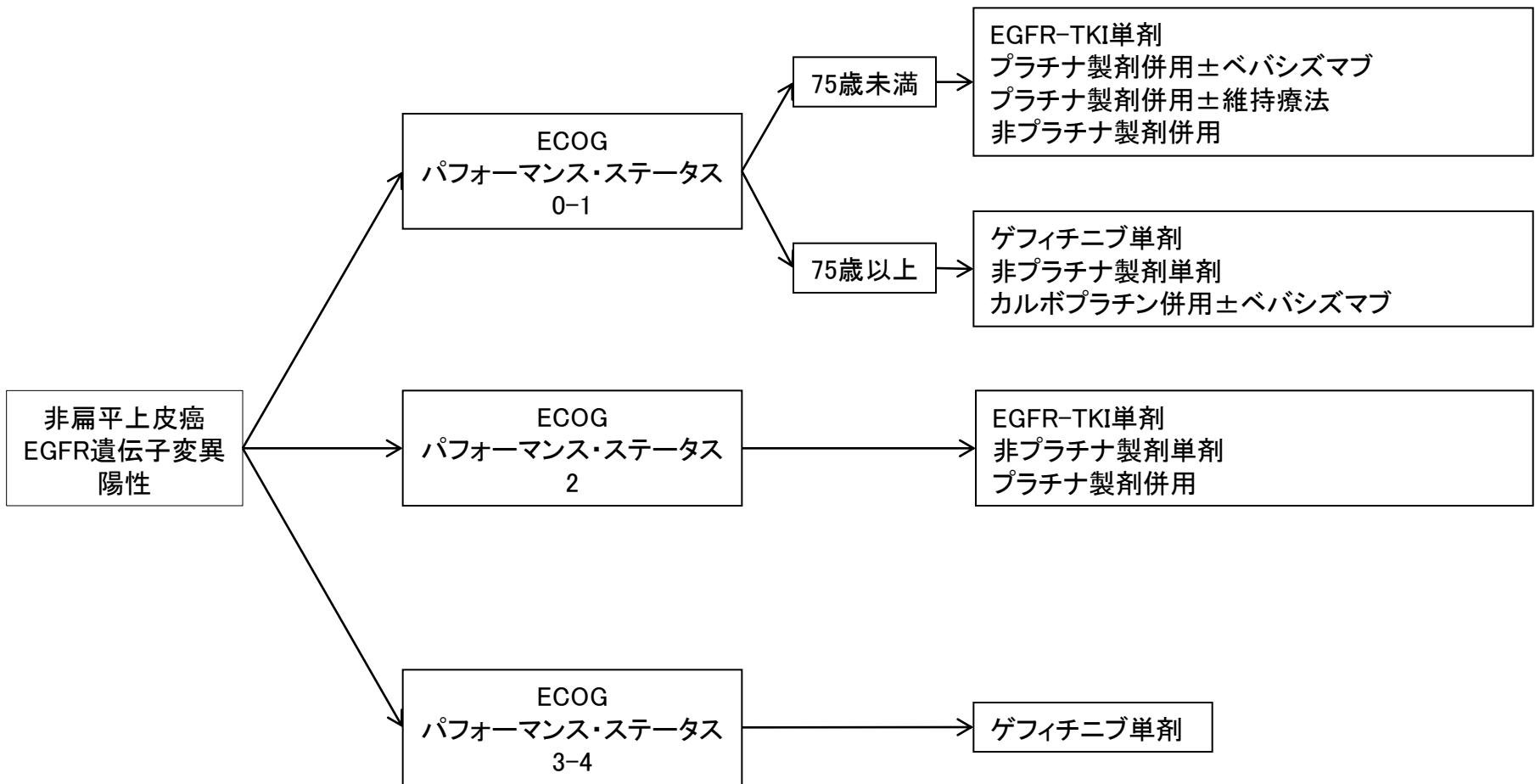
95編+学会抄録38編

最終的に56編を採用

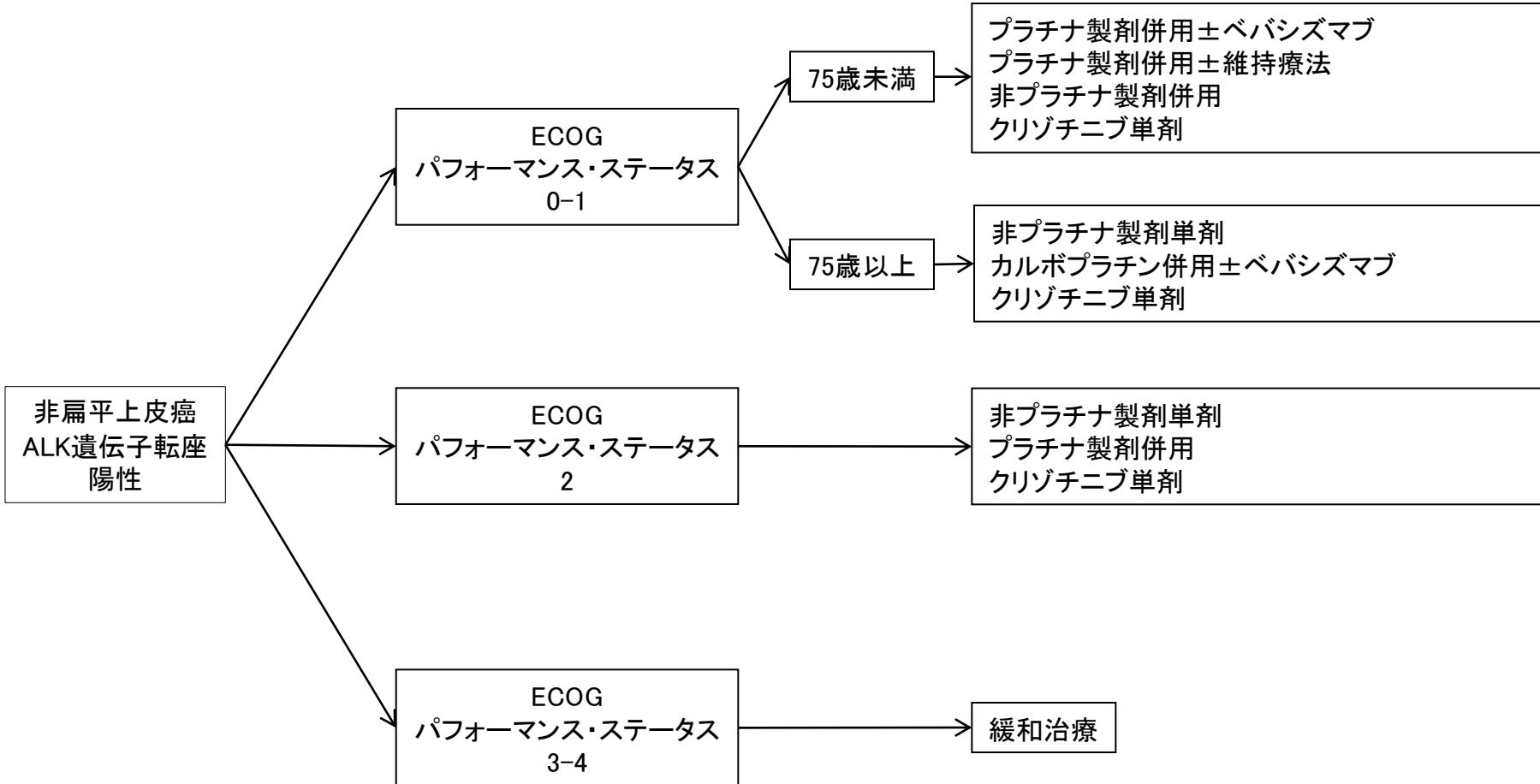
進行期非小細胞肺癌の化学療法



進行期非小細胞肺癌の1次治療

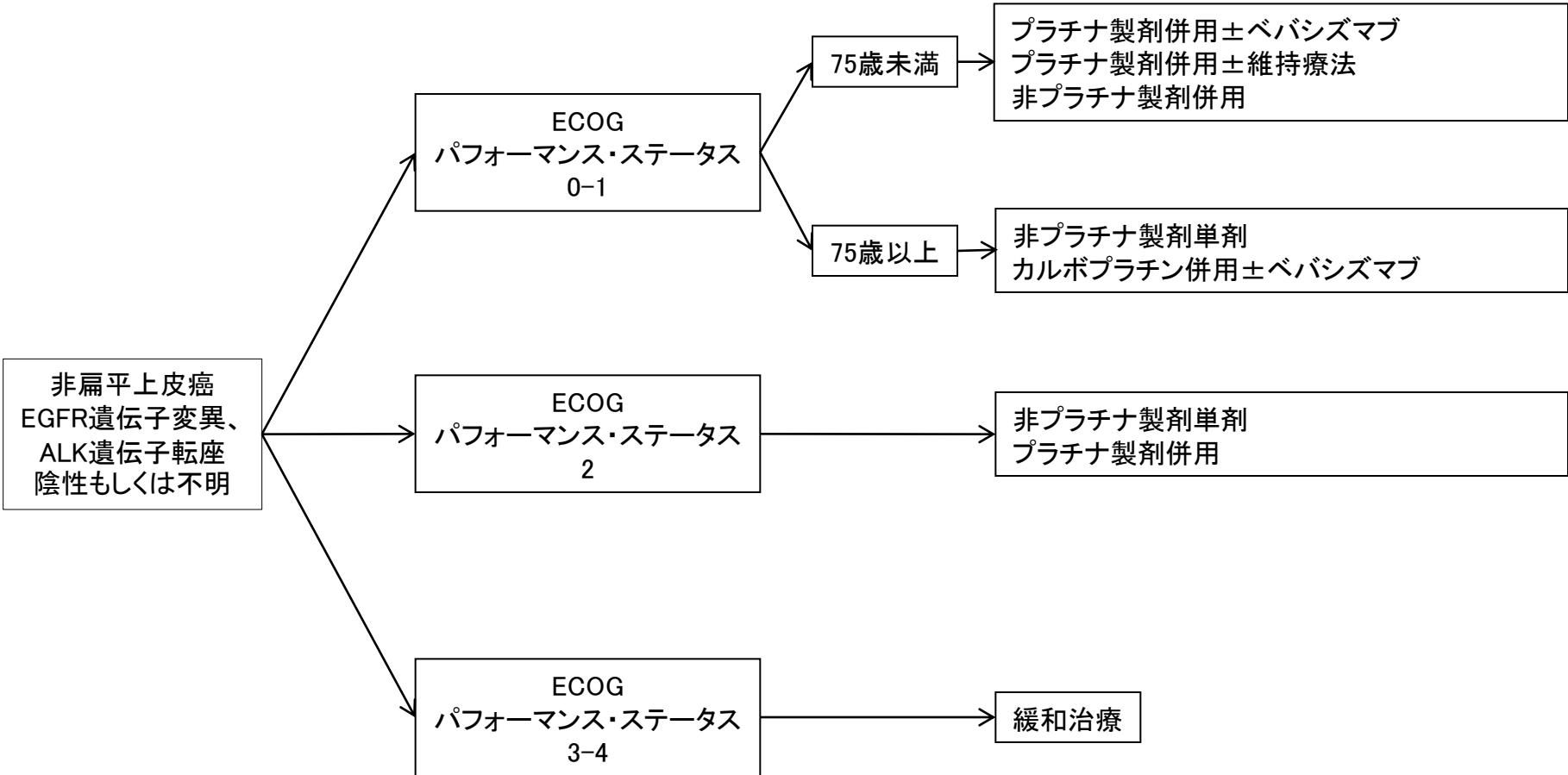


進行期非小細胞肺癌の1次治療



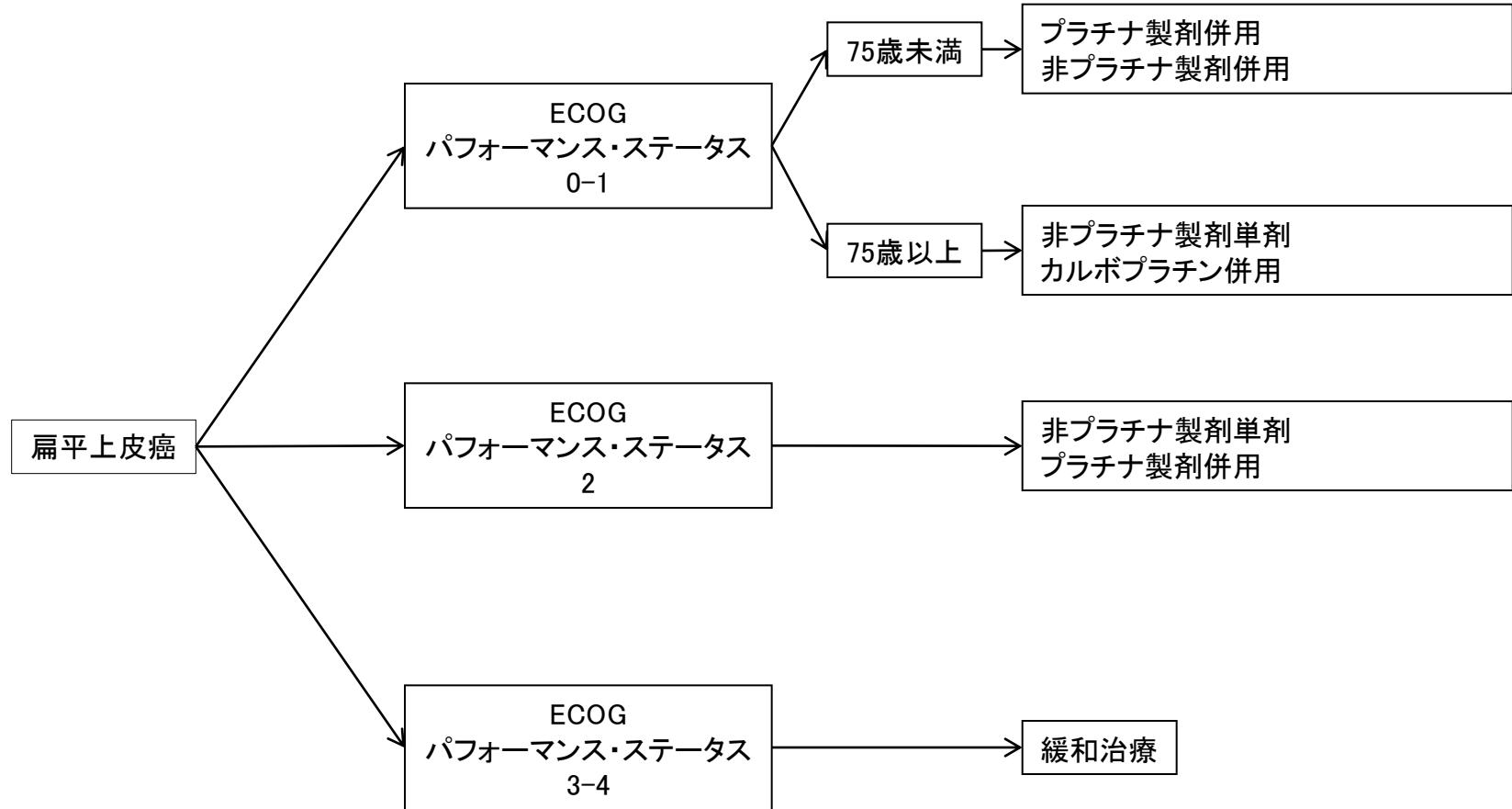
注)ただし緩和治療については、PSの如何にかかわらず、必要に応じがん治療と併行して行う。

進行期非小細胞肺癌の1次治療



注)ただし緩和治療については、PSの如何にかかわらず、必要に応じがん治療と併行して行う。

進行期非小細胞肺癌の1次治療



注)ただし緩和治療については、PSの如何にかかわらず、必要に応じがん治療と併行して行う。

非小細胞肺癌stage IVの化学療法

非小細胞肺癌stage IVの患者に対する化学療法は生存期間を延長し、QOLも改善することから、行うよう勧められる。(A)

メタ・アナリシスによって化学療法が緩和治療に対して有意に生存に寄与していることが示されている¹⁾。これは1年生存率にして9%(20%から29%)の改善、もしくは約1.5ヶ月のOS延長に値する。またBaggstromらは第3世代抗がん剤を用いたレジメンの検討を行い、第3世代単剤治療でも緩和治療に比して1年生存率で約7%の改善を示していることを示した²⁾。

一方で重大な毒性については、別のメタ・アナリシスで進行NSCLCにおける化学療法の治療関連死が1.26%であったとされている³⁾。

QOLに関しては第3世代抗がん剤単剤と緩和治療との比較において前者でのQOL改善が報告されている⁴⁾、またSederholmらはGEMとCBDCA+GEMの第III相試験において後者がOS・PFS延長を示すと同時にQOLは同等であったとしている⁵⁾。ゲフィチニブ単剤はCBDCA+PTXとの第III相試験においてQOL指標の一部が有意に優れていた事が示されている⁶⁾。

1) Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Cochrane Database Syst Rev. 2010;12(5):CD007309
[Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer.](#)(I)

2) Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, et al. J Thorac Oncol. 2007;2(9):845-53.
[Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis.](#)(I)

3) Fujiwara Y, Hotta K, Di Maio M, et al. Ann Oncol. 2011;22(2):376-82.
[Time trend in treatment-related deaths of patients with advanced non-small-cell lung cancer enrolled into phase III trials of systemic treatment.](#)(I)

4) Anderson H, Hopwood P, Sstephens RJ, et al. Br J Cancer. 2000;83(4):447-53.
[Gemcitabine plus best supportive care \(BSC\) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer.](#)(II)

5) Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, et al. J Clin Oncol. 2005;23(33):8380-8.
[Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group.](#)(II)

6) Yoshizawa H, Kobayashi K, Inoue A, et al. ESMO 2010,364PD.
QOL analysis from NEJ002 study comparing gefitinib to chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR.(II)

非小細胞肺癌stageIVの1次治療

非扁平上皮癌、EGFR遺伝子変異陽性

- ①EGFR-TKI単剤もしくは1次治療で推奨される細胞障害性抗がん剤が選択肢となる。(A)
- ②ゲフィチニブ単剤は高齢者においても若年者と同等の効果・安全性が期待できる。(C1)
- ③ゲフィチニブ単剤はPS 3-4において考慮可能だが、PS不良は間質性肺障害発症の危険因子でもあることから慎重に検討する必要がある。(C1)

①EGFR遺伝子変異陽性の進行NSCLCを対象にしたゲフィチニブ単剤とプラチナ製剤併用療法の第III相試験(WJOG3405試験⁷⁾・NEJ002試験⁸⁾)においてゲフィチニブ単剤はPFSの有意な延長を示し、後者では更にQOL指標の一部が改善することも示されている⁶⁾。エルロチニブ単剤については同様のデザインの第III相試験(OPTIMAL試験⁹⁾・EURTAC試験¹⁰⁾)が中国・欧州で行われ、ともにプラチナ製剤併用療法に対するPFSの有意な延長が報告された。

一方で1次治療におけるEGFR-TKI単剤とプラチナ製剤併用療法の比較において、OSにおける優越性は示されておらず¹¹⁾、同様の対象におけるRosellらの大規模研究¹²⁾でも1次から3次治療のエルロチニブ単剤はPFSに有意差を認めなかった。現時点でEGFR遺伝子変異陽性例に対するEGFR-TKI単剤の最適な投与時期について結論は出ていない。

②75歳以上の高齢者を対象として国内でゲフィチニブ単剤の单アーム第II相試験が行われ¹³⁾、効果・安全性ともに若年者と同様であった。エルロチニブ単剤については第III相試験(OPTIMAL試験⁹⁾・EURTAC試験¹⁰⁾)における65歳以上のサブセットで若年者と同様の効果が報告されているが安全性に関する検討は不明である。よって、日本人高齢者に対してはゲフィチニブ単剤を推奨グレードC1とした。

③PS3-4に対しては細胞障害性抗がん剤の適応がないことから、これまで症状緩和が行われてきた。

InoueらはEGFR遺伝子変異陽性だがPS3-4が大多数を占める予後不良群を対象としてゲフィチニブ単剤の投与を行い、80%近くでPSが改善し、ORR 66%・OS 17.8カ月・PFS 6.5カ月と極めて良好な治療効果が得られたとしている¹⁴⁾。一方でPS不良、男性、喫煙歴、既存の間質性肺炎、正常肺領域が少ないもの、心疾患を合併したものなどで間質性肺障害発症のリスクが高いことが知られていることから^{15,16)}、慎重な検討も必要である。よって、全身状態不良例に対してはゲフィチニブ単剤を推奨グレードC1とした。

* エルロチニブについては2011年12月現在、添付文書に「切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない」と記載されている。

7) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Lancet Oncol. 2010;11(2):121-8.

Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. (II)

8) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. N Engl J Med. 2010;362(25):2380-8.

Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. (II)

9) Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Lancet Oncol. 2011;12(8):735-42.

Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. (II)

10) Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, et al. ASCO MEETING ABSTRACTS 2011:7503

Erlotinib vs chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor activating mutations; interim results of European Tarceva vs Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. (II)

11) Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. ASCO MEETING ABSTRACTS 2011:7519

Final overall survival results of NEJ002, a phase 3 trial comparing gefitinib to carboplatin plus paclitaxel as the first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer with EGFR mutations.(II)

12) Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. N Engl J Med. 2009;361(10):958-67.

Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer.(III)

13) Minegishi Y, Maemondo M, Okinaga S, et al. ASCO MEETING ABSTRACTS 2010: 7561

First line gefitinib therapy for elder advanced non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutations; multi center phase II trial (NEJ 003 study) .(III)

14) Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. J Clin Oncol. 2009;27(9):1394-400.

First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy.(III)

15) Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, et al. J Clin Oncol. 2006;24(16):2549-56

Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib.(IV)

16) Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(12):1348-57.

Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study.(IV)

非小細胞肺癌stageIVの1次治療 非扁平上皮癌、ALK遺伝子転座陽性

- ①1次治療で用いられる細胞障害性抗がん剤が推奨される。(A)
- ②クリゾチニブ単剤も選択肢となるが、1次治療における十分なデータはない。(C1)

①、②ALK遺伝子転座陽性に対するクリゾチニブ単剤はPS 0-2が大部分を占める第I/II相試験にてORR 61%、PFS 10カ月と良好な結果を示した^{17,18)}。またレトロスペクティブ解析の結果から、ALK遺伝子転座陽性例ではクリゾチニブ単剤投与の有無によってOSが大きく異なる事が示唆されている¹⁹⁾。

しかし本試験では90%近くが2次治療以降の使用であり、1次治療における十分なデータはない。また日本人における安全性も十分確認されていないことから投与に際しては慎重な検討が必要であり、推奨グレードはC1とした。

また、EGFR遺伝子変異陽性・PS不良例においてゲフィチニブ単剤の有効性が示されたように、ALK遺伝子転座陽性・PS不良例においてもクリゾチニブ単剤の有効性が期待できる可能性はあるが、PS不良例に関してはこれまでの臨床試験で数例の参加が確認されるのみで有効性・安全性に関するデータは乏しい。クリゾチニブ単剤による死亡例(間質性肺障害・肝機能障害)も報告されており、PS不良例における安全性については慎重に検討していく必要がある。以上のような背景から、ALK遺伝子転座陽性・PS不良例に対するクリゾチニブ単剤について現時点では推奨グレードをおく十分な根拠がないと考え、本項への追加記載にとどめる。

17) Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. N Engl J Med. 2010;363(18):1693-703.

Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. (III)

18) Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. ASCO MEETING ABSTRACTS 2011;2501

Progression free survival from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer.(III)

19) Shaw A, Yeap BY, Solomon BJ, et al. ASCO MEETING ABSTRACTS 2011;7507

Impact of crizotinib on overall survival of patients with advanced, ALK-positive NSCLC. (IVa)

非小細胞肺癌stageIVの1次治療

非扁平上皮癌(EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座 陰性、もしくは不明)

①細胞障害性抗がん剤が推奨される。(A)

* レジメンについては

- ・PS 0-1,75歳未満
- ・PS 0-1,75歳以上
- ・PS 2

の項目を参照する事。

②EGFR遺伝子変異不明の場合、背景因子によってはEGFR-TKI単剤を考慮してもよい。(C1)

①非/軽喫煙者の進行肺腺癌を対象にしたゲフィチニブ単剤とCBDCA+PTXの第III相試験(IPASS試験)においてEGFR遺伝子変異陽性と陰性でゲフィチニブ単剤のORRに著明な差が見られ(72% vs 1%)、PFSにおいても同様の傾向が確認された(9.5ヶ月 vs 1.5ヶ月)^{20,21)}。よってEGFR遺伝子変異陰性例に対するEGFR-TKI単剤は推奨されない。

ALK遺伝子転座陰性例に対するクリゾチニブ単剤の有効性は確認されておらず、推奨されない。

以上より、EGFR遺伝子変異陰性例・ALK遺伝子転座陰性例に対しては細胞障害性抗がん剤が推奨される。

②IPASS試験のサブセット解析で、EGFR遺伝子変異不明例における6ヶ月以降のPFSはゲフィチニブ単剤がCBDCA+PTXよりも優れていたが、両群のPFS曲線が交差しており、この結果からゲフィチニブ単剤の優位性を判断することは困難である。また背景因子による選択のみでは約40%でEGFR遺伝子変異陰性であったことも留意する必要がある。

よって、EGFR遺伝子変異不明例に対してはEGFR遺伝子変異陰性例と同様に細胞障害性抗がん剤を第一選択とすることを推奨する。背景因子によってはEGFR-TKI単剤を考慮してもよいが推奨グレードはC1とし、可能な限りEGFR遺伝子変異の検索を行うよう努力する。

* ゲフィチニブについては2011年12月現在、添付文書の効能効果に「EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」と記載されており、関連する使用上の注意として「EGFR 遺伝子変異検査を実施すること。EGFR 遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと」と述べられている。

* エルロチニブについては2011年12月現在、添付文書に「切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない」と記載されている。

20) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. N Engl J Med. 2009;361(10):947-57.

[Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma.](#) (II)

21) Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. J Clin Oncol. 2011;20;29(21):2866-74.

[Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia \(IPASS\).](#) (II)

非小細胞肺癌stageIVの1次治療

非扁平上皮癌(EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座 陰性、もしくは不明)

PS 0-1,75歳未満

<レジメン>

- ①プラチナ製剤と第3世代以降の抗がん剤併用が推奨される。(A)
- ②CDDPはCBDCAより効果が優れる可能性があるが、第3世代抗がん剤との組み合わせにおいて差はわずかであり、毒性も含めて選択する。(A)
- ③第3世代抗がん剤併用(ノンプラチナレジメン)も選択肢の一つとなる。(A)

①Baggstromらはプラチナ製剤併用の薬剤を第2世代と第3世代抗がん剤で比較したメタ・アナリシスにおいて、後者がORRで12%・1年生存率で6%優ると報告した²⁾。日本人においては、Oheらが4種類の第3世代抗がん剤とプラチナ製剤併用の第III相試験の結果を報告しており、いずれの効果も同等であった²²⁾。またOkamotoらはCBDCA+S-1のCBDCA+PTXに対する非劣性を報告している²³⁾。各レジメンに固有の毒性プロファイルが報告されており、これらも踏まえて選択するべきと考えられる。

②CDDPとCBDCAの比較について、Ardizzoniらのメタ・アナリシスではCDDP併用がORRにおいて優るもの(30% vs 24%, OR=1.37, p<0.001)、OS・1年生存率は同等であった(9.1ヶ月 vs 8.4ヶ月, 37% vs 34%, p=0.1)としている²⁴⁾。しかし併用の組み合わせを第3世代抗がん剤に限定した場合、CDDP併用においてOSで有意差を認めた(CDDPに対するCBDCAのHR: 1.11)。一方、Jiangらのメタ・アナリシスでは併用の組み合わせを限らない場合と第3世代抗がん剤に限定した場合どちらにおいても1年生存率は同等であったとしている²⁵⁾。毒性については、CDDP併用では消化器毒性・腎毒性が強く、CBDCA併用で血小板減少が多かった。

③Pujolらは第3世代抗がん剤併用(ノンプラチナレジメン)とプラチナ製剤併用との比較を第III相試験に限って抽出し、メタ・アナリシスを行った²⁶⁾。プラチナ製剤併用はORRで13%・1年生存率で12%優り、血液毒性・消化器症状は増加するものの発熱性好中球減少症や治療関連死の発生には有意差を認めないという結果であった。

一方D'Addarioらの検討では、プラチナ製剤併用がプラチナ製剤非使用に優るもの、第3世代抗がん剤併用レジメンに限って比較した場合、ORRのオッズ比が1.62から1.17に減少し1年生存率において5%の差が有意差なしにまで低下する、という結果であった²⁷⁾。毒性に関しては血液毒性・消化器毒性・腎毒性が増加するものの発熱性好中球減少症や治療関連死の発生には有意差を認めなかった。

BarlesiらはGEM+VNR、GEM+PTX、GEM+DTXをプラチナ製剤併用と比較した第III相試験のメタ・アナリシスを行い²⁸⁾、いずれもOSは劣る傾向にあったが有意差は認めず、毒性は軽減していた。

④ペメトレキセドは非扁平上皮癌に対して使用することが推奨される。(A)

⑤ベバシズマブは下記リスクのない非扁平上皮癌ではプラチナ製剤併用療法に追加することを検討する。(A)

④ScagliottiらはCDDP+PEMとCDDP+GEMの第III相試験を行い、全体では同等の効果であったが組織型による差が認められた。非扁平上皮癌においてはCDDP+PEM群でOS延長(11.8カ月 vs 10.4カ月, HR 0.81, p=0.0011)を認め、扁平上皮癌では、逆にCDDP+PEM群で劣っていた²⁹⁾。組織型によるPEMの効果の違いについてはPEM単剤を用いた第III相試験も併せて解析され、上記同様の傾向が確認されている³⁰⁾。

⑤複数のメタ解析の結果、プラチナ併用療法にベバシズマブを追加する事でORR上昇(HR 1.88-2.34)、PFS延長(HR 0.73-0.78)が示されているが、OSについては有意な延長を認めなかつた^{31,32)}。

一方、これらに先立つ第II相試験においてGr3以上の肺胞出血が9.1%に認められ、出血リスクに関する検討が行われた。現在のところ、扁平上皮癌や空洞を有する症例、大血管への浸潤や隣接を認めるもの、その他喀血・コントロール不能な高血圧、重篤な大血管病変や消化管における活動性出血の既往があるもの、脳転移を有するものなどが高リスク群と考えられており、ベバシズマブの投与に際してはその適応を十分に検討する必要がある³³⁾。

ベバシズマブの投与についてはプラチナ製剤併用療法の終了後、病勢増悪もしくは毒性中止まで単剤投与を継続する方法で有効性が確認されている³¹⁻³³⁾。

22) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Ann Oncol. 2007;18(2):317-23.

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. (II)

23) Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, et al. J Clin Oncol. 2010;28(36):5240-6.

Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan oncology group study. (II)

24) Ardizzone A, Boni L, Tiseo M, et al. J Natl Cancer Inst. 2007;99(11):847-57.

Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. (I)

25) Jiang J, Liang X, Zhou X, et al. Lung Cancer. 2007;57(3):348-58.

A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. (I)

26) Pujol JL, Barlesi F, Daures JP, et al. Lung Cancer. 2006;51(3):335-45.

Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. (I)

27) D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, et al. J Clin Oncol. 2005;23(13):2926-36.

Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. (I)

28) Barlesi F, and Pujol JL. Lung Cancer. 2005;49(3):289-98.

Combination of chemotherapy without platinum compounds in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of phase III trials. (I)

- 29) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. J Clin Oncol. 2008;26(21):3543-51
Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. (II)
- 30) Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. Oncologist. 2009;14(3):253-63.
The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. (IV)
- 31) Botrel TE, Clark O, Clark L, et al. Lung Cancer. 2011;74(1):89-97.
Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis. (I)
- 32) Lima AB, Macedo LT, and Sasse AD. PLoS One. 2011;6(8):e22681.
Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. (I)
- 33) Sandler AB, Schiller JH, Gray R, et al. J Clin Oncol. 2009;27(9):1405-12.
Retrospective evaluation of the clinical and radiographic risk factors associated with severe pulmonary hemorrhage in first-line advanced, unresectable non-small-cell lung cancer treated with Carboplatin and Paclitaxel plus bevacizumab. (IV)

<投与期間>

①プラチナ製剤併用療法の投与期間は基本的に6コース以下とするよう勧められる。(A)

<維持療法>

PS 0-1に対するプラチナ製剤併用療法4コース後、病勢増悪を認めず毒性も忍容可能なものに対して

①PEM・エルロチニブによるswitch maintenanceを考慮してもよい。(C1)

②PEMによるcontinuation maintenanceを考慮してもよい。(C1)

<投与期間>

①Plessenら、Parkらは第3世代抗がん剤とプラチナ製剤との併用について、3コースもしくは4コースを6コースと比較し、いずれにおいても1年生存率やOSは同等で毒性は前者が軽いと報告した^{34,35)}。一方、非扁平上皮癌に対するCDDP+PEMの優越性が示された、CDDP+GEMとの第III相試験においてCDDP+PEM群の投与中央値は5コースであった²⁹⁾。

<維持療法>

①プラチナ製剤併用療法後のPEM、エルロチニブを用いたswitch maintenanceの第III相試験(JMEN試験³⁶⁾、SATURN試験³⁷⁾)でPFS・OSの延長が示された。しかしながら両試験ともプラセボ群に対する2次療法以降でのクロスオーバーが少ない事が問題とされている。エルロチニブ維持療法を行ったもう一つの第III相試験(IFCT-GFPC0502試験³⁸⁾)ではプラセボ群の54%で2次治療にエルロチニブが用いられており、OSに有意差は見られなかった。こうした点は今後も議論されるべきだが、これらを含んだメタ・アナリシスではPFS・OSとともに有意な延長が示されており³⁹⁾、PEM・エルロチニブによるswitch maintenanceは選択肢の一つと考えられる。ただし維持療法群で毒性が増強することも確認されており、推奨グレードはC1とした。

②プラチナ製剤併用療法後のPEMを用いたcontinuation maintenanceの第III相試験(PARAMOUNT試験⁴⁰⁾)でPFSの延長が示された。ただし OSについては現時点で判明しておらず、維持療法群で毒性が増強することが確認されている事などを踏まえて推奨グレードはC1とした。

* エルロチニブについては2011年12月現在、添付文書に「切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない」と記載されている。

34) von Plessen C, et al. Br J Cancer. 2006;95(8):966-73.

Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. (II)

35) Park JO, et al. J Clin Oncol. 2007;25(33):5233-9.

Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. (II)

36) Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Lancet. 2009;374(9699):1432-40.

Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. (II)

37) Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Lancet Oncol. 2010;11(6):521-9.

Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. (II)

38) Perol M, Chouaid C, Milleron B, et al. ASCO MEETING ABSTRACTS 2010;7507

Maintenance with either Gemcitabine or Erlotinib versus Observation with Predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study.(II)

39) Zhang X, Zang J, Xu J, et al. Chest. 2011;140(1):117-26.

Maintenance therapy with continuous or switch strategy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. (I)

40) Paz-Ares LG, de Marinis F, Dedi M, et al. ASCO MEETING ABSTRACTS 2011;CRA7510

PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). (II)

非小細胞肺癌stageIVの1次治療

非扁平上皮癌(EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座 陰性、もしくは不明)
PS 0-1、75歳以上

①暦年齢のみで化学療法の対象外とするべきではない。(A)

<レジメン>

- ①第3世代抗がん剤単剤が推奨される。(A)
- ②カルボプラチニ併用療法も選択肢と考えられる。(C1)

①化学療法1次治療の第III相試験と術後補助療法を対象とした検討では、65歳以上、以下で治療効果の差は認めず、暦年齢よりも日常生活自立度が予後に関係していた⁴¹⁾。またHeskethらは80歳以上でもPS良好のものは80歳以下と比べて効果・毒性に明らかな差は認めなかったと報告している⁴²⁾。

<レジメン>

①高齢者においては緩和治療と比較してVNRが有効であること、VNRと比較してGEMが同様の有効性を示すことが確認されている^{43,44)}。その後我が国で行われた第III相試験(WJTOG9904試験)においてDTXはVNRに対し有意差は認めなかったもののPFS 5.5カ月、OS 14.3カ月と良好な結果を示した⁴⁵⁾。以上より、高齢者に対する標準治療はDTXをはじめとした第3世代抗がん剤単剤と考えられる。

②高齢者に対するプラチナ製剤併用療法については第II相試験や第III相試験のサブセットから様々な報告がなされてきたが明確な結論には至っていない⁴⁶⁾。2010年版ガイドラインでは70歳以上に対して「PS0-1で臓器機能が維持されている者にはプラチナ製剤併用療法も選択肢と考えられる」としていた。しかしながら、これまでに行われたプラチナ製剤併用療法の臨床試験においては75歳以上の患者が除外されていることが多かったことも問題であった。

近年高齢者を対象とした第3世代抗がん剤単剤とプラチナ製剤併用療法を比較した第III相試験が2編報告され、両試験とも登録された患者の多くが75歳以上であった。JCOG 0803/WJOG 4307L試験⁴⁷⁾はweekly CDDP+DTXとDTXの比較であるが、この試験では中間解析において併用療法が単剤治療の成績を上回らない事が示され、試験中止となった。IFCT 0501試験⁴⁸⁾はCBDCA+weekly PTXとGEMもしくはVNRの比較であり、PFS・OSにおける併用療法の優越性が示された(PFS; 6.0カ月 vs 2.8カ月, p<0.0001, OS; 10.3カ月 vs 6.2カ月, p<0.001)。しかしながらこの成績は①に述べた本邦での単剤治療の成績を大きく上回っているとは言えず、併用群における治療関連死が4.4%と高いなどの問題点が指摘されている。また投与量も本邦における標準的なものとは異なっており、データの解釈には注意を要する。

以上より、PS 0-1の75歳以上に対してはCBDCA併用療法が選択肢の一つと考えられるが、推奨グレードはC1とした。

③ベバシズマブ併用はリスクを十分に評価した上で適応を検討する。(C1)

③高齢者におけるプラチナ製剤併用療法+ベバシズマブについて、E4599試験におけるサブセット解析で70歳以上の高齢者では効果の上乗せは認められず、若年に比してGr 3以上の好中球減少・出血・蛋白尿が多かったとされている⁴⁹⁾。米国における観察研究(ARIES)では70歳未満と70歳以上で効果は同等であったが、後者でGr 3以上の動脈血栓塞栓症が増える傾向にあり、80歳以上ではさらに高かった(70歳未満; 1.2%、70歳以上; 3.2%、80歳以上; 4.1%)⁵⁰⁾。以上より、75歳以上に対するベバシズマブ併用はリスクを十分に評価した上で慎重に適応を検討するべきであり推奨グレードC1とした。

41) Maione P, Perrone F, Gallo C, et al. J Clin Oncol. 2005;23(28):6865-72.

Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study.(IV)

42) Hesketh PJ, Lilienbaum, Chansky K, et al. J Thorac Oncol. 2007;2(6):494-8.

Chemotherapy in patients > or = 80 with advanced non-small cell lung cancer: combined results from SWOG 0027 and LUN 6. (IV)

43) The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. J Natl Cancer Inst. 1999;91(1):66-72.

Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. (II)

44) Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. J Natl Cancer Inst. 2003;95(5):362-72.

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. (II)

45) Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. J Clin Oncol. 2006;24(22):3657-63.

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). (II)

46) Belani CP, and Fossella F. Cancer. 2005;104(12):2766-74.

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). (IV)

47) Abe T, Yokoyama K, Takeda A, et al. ASCO MEETING ABSTRACTS 2011;7509

Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel (D)-cisplatin (P) combination with triweekly D alone in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): An intergroup trial of JCOG0803/WJOG4307L.(II)

48) Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Lancet. 2011;378(9796):1079-88.

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. (II)

49) Ramalingam SS, Dahlberg SE, Lamger CJ, et al. J Clin Oncol. 2008;26(1):60-5.

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.(IV)

50) Wozniak AJ, Garst J, Jahanzeb M, et al. ASCO MEETING ABSTRACTS 2010;7618

Clinical outcomes (CO) for special populations of patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from ARIES, a bevacizumab (BV) observational cohort study (OCS).(IV)

非小細胞肺癌stageIVの1次治療

非扁平上皮癌(EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座 隱性、もしくは不明)

PS 2

<レジメン>

- ①第3世代抗がん剤単剤が推奨される。(A)
- ②プラチナ製剤併用療法を考慮してもよい。(C1)
- ③第3世代抗がん剤併用のエビデンスは乏しい。(C2)

PS 2は多様な集団であり標準治療は定まっていない。

しかし化学療法と緩和治療を比較したメタ・アナリシスのサブセットにおいて、PSに関わらず化学療法による生存期間の延長が認められている(PS 2以上の場合、化学療法によって1年生存率にして6%(8%から14%)の改善)¹⁾。

<レジメン>

①Baggstromらのメタ・アナリシスにおいて第3世代抗がん剤(DTX・PTX・VNR・GEM)単剤治療は緩和治療に比して1年生存率で約7%の改善を示しているが²⁾、この中にPS 2以上は約30%含まれていた。またこの解析でも採り上げられた3つの試験においてPS 2サブセットの治療成績が明らかになっており、いずれもOSが延長する傾向が確認されている⁵¹⁾。

②CALGB9730試験においてPS2患者のサブセット解析が報告されている⁵²⁾。CBDCA+PTXはPTXに対して1年生存率で有意に上回っていた(18% vs 10%, HR 0.60, p=0.016)。E1599試験ではPS2に対するCBDCA+PTXとCDDP+GEMの比較が行われ、OSはそれぞれ6.2、6.9ヶ月と良好であり、毒性に関しても忍容可能と考えられた⁵³⁾。KosmidisらはGEM単剤に対するCBDCA+GEMの比較を行い、有意差は認めなかったもののOS(4.8ヶ月 vs 6.7ヶ月, p=0.49)・PFS(3.0ヶ月 vs 4.1ヶ月, p=0.36)の延長傾向を示している⁵⁴⁾。

以上より、毒性が耐用可能と思われるPS2に対してはプラチナ製剤併用療法を考慮してもよい。しかしながらPS 2に関するエビデンスはいずれも第II相試験のサブセットあるいは第III相試験といった少数のデータであり、その殆どがCBDCA併用レジメン、もしくは通常より減量した用量が用いられていることに注意が必要である。推奨グレードとしてもC1と考えられる。

③PS2に対する第3世代抗がん剤併用のエビデンスは少ない。Hainsworthらはweekly DTXとDTX+GEMの比較第II相試験を行ったが、約35%を占めたPS2患者において併用によるOS延長は認めず(2.9ヶ月 vs 3.8ヶ月, p=0.62)、毒性が増強していた⁵⁵⁾。よって明確な推奨がないことから推奨グレードC2とした。

51) Gridelli C, Ardizzone A, Chevalier TL, et al. Ann Oncol. 2004;15(3):419-26.

Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel.(IV)

52) Lilienbaum R, Herndon JE, List MA, et al. J Clin Oncol. 2005;23(1):190-6.

Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). (IV)

53) Langer C, Li S, Schiller J, et al. J Clin Oncol. 2007;25(4):418-23.

Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus cisplatin in Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 non-small-cell lung cancer patients: ECOG 1599. (II)

54) Kosmidis PA, Dimopoulos MA, Syrigos K, et al. J Thorac Oncol. 2007;2(2):135-40.

Gemcitabine versus gemcitabine-carboplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: a prospective randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. (II)

55) Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, et al. Cancer. 2007;110(9):2027-34.

Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. (II)

非小細胞肺癌stageIVの1次治療

扁平上皮癌

PS 0-1、75歳未満

<レジメン>

- ① プラチナ製剤と第3世代以降の抗がん剤併用が推奨される。(A)
- ② CDDPはCBDCAより効果が優れる可能性があるが、第3世代抗がん剤との組み合わせにおいて差はわずかであり、毒性も含めて選択する。(A)
- ③ 第3世代抗がん剤併用(ノンプラチナレジメン)も選択肢の一つとなる。(A)

① Baggstromらはプラチナ製剤併用の薬剤を第2世代と第3世代抗がん剤で比較したメタ・アナリシスにおいて、後者がORRで12%・1年生存率で6%優ると報告した²⁾。日本人においては、Oheらが4種類の第3世代抗がん剤とプラチナ製剤併用の第III相試験の結果を報告しており、いずれの効果も同等であった²²⁾。またOkamotoらはCBDCA+S-1のCBDCA+PTXに対する非劣性を報告している²³⁾。各レジメンに固有の毒性プロファイルが報告されており、これらも踏まえて選択するべきと考えられる。

なおPEMについてはCDDP併用の第III相試験で組織型による効果の違いが認められ、扁平上皮癌ではCDDP+GEMより劣っていた²⁹⁾。この傾向はPEM単剤の第III相試験を併せた解析でも確認されている³⁰⁾。

② CDDPとCBDCAの比較について、Ardizzoniらのメタ・アナリシスではCDDP併用がORRにおいて優るもの(30% vs 24%, OR=1.37, p<0.001)、OS・1年生存率は同等であった(9.1ヶ月 vs 8.4ヶ月, 37% vs 34%, p=0.1)としている²⁴⁾。しかし併用の組み合わせを第3世代抗がん剤に限定した場合、CDDP併用においてOSで有意差を認めた(CDDPに対するCBDCAのHR: 1.11)。一方、Jiangらのメタ・アナリシスでは併用の組み合わせを限らない場合と第3世代抗がん剤に限定した場合どちらにおいても1年生存率は同等であったとしている²⁵⁾。毒性については、CDDP併用では消化器毒性・腎毒性が強く、CBDCA併用で血小板減少が多かった。

③ Pujolらは第3世代抗がん剤併用(ノンプラチナレジメン)とプラチナ製剤併用との比較を第III相試験に限って抽出し、メタ・アナリシスを行った²⁶⁾。プラチナ製剤併用はORRで13%・1年生存率で12%優り、血液毒性・消化器症状は増加するものの発熱性好中球減少症や治療関連死の発生には有意差を認めないという結果であった。

一方D'Addarioらの検討では、プラチナ製剤併用がプラチナ製剤非使用に優るもの、第3世代抗がん剤併用レジメンに限って比較した場合、ORRのオッズ比が1.62から1.17に減少し1年生存率において5%の差が有意差なしにまで低下する、という結果であった²⁷⁾。毒性に関しては血液毒性・消化器毒性・腎毒性が増加するものの発熱性好中球減少症や治療関連死の発生には有意差を認めなかった。

BarlesiらはGEM+VNR、GEM+PTX、GEM+DTXをプラチナ製剤併用と比較した第III相試験のメタ・アナリシスを行い²⁸⁾、いずれもOSは劣る傾向にあったが有意差は認めず、毒性は軽減していた。

④ベバシズマブは扁平上皮癌に対して行わないよう勧められる。(D)

④ベバシズマブの第II相試験においてGr3以上の肺胞出血が9.1%に認められ、出血リスクに関する検討が行われた。現在のところ、扁平上皮癌や空洞を有する症例、大血管への浸潤や隣接を認めるもの、その他喀血・コントロール不能な高血圧、重篤な大血管病変や消化管における活動性出血の既往があるもの、脳転移を有するものなどが高リスク群と考えられており³³⁾、ベバシズマブは扁平上皮癌に対して行わないよう勧められる。

<投与期間>

①プラチナ製剤併用療法の投与期間は基本的に6コース以下とすることが望ましい。(A)

<維持療法>

PS 0-1に対するプラチナ製剤併用療法4コース後、病勢増悪を認めず毒性も忍容可能なものに対して
switch maintenance、continuation maintenanceともに推奨するだけの根拠に乏しい。(C2)

<投与期間>

①Plessenら、Parkらは第3世代抗がん剤とプラチナ製剤との併用について、3コースもしくは4コースを6コースと比較し、いずれにおいても1年生存率やOSは同等で毒性は前者が軽いと報告した^{34,35)}。

<維持療法>

プラチナ製剤併用療法後のPEM、エルロチニブを用いたswitch maintenanceの第III相試験(JMEN試験³⁶)、SATURN試験³⁷⁾でPFS・OSの延長が示されたが、扁平上皮癌のサブセットにおいてはOSにおける有意差が消失している。エルロチニブ維持療法を行ったもう一つの第III相試験(IFCT-GFPC0502試験³⁸⁾)では非腺癌のサブセットでPFSの延長が示されなかった。

これらはいずれもサブセット解析ではあるものの、維持療法による毒性増強がメタ・アナリシスで確認されていることも踏まえると³⁹⁾、扁平上皮癌に対するswitch maintenanceは推奨するだけの根拠に乏しい。よって、グレードはC2とした。

continuation maintenanceについても扁平上皮癌に対する有効性は示されておらず、グレードはC2とした。

非小細胞肺癌stageIVの1次治療

扁平上皮癌

PS 0-1、75歳以上

①暦年齢のみで化学療法の対象外とするべきではない。(A)

<レジメン>

- ①第3世代抗がん剤単剤が推奨される。(A)
- ②カルボプラチニ併用療法も選択肢と考えられる。(C1)

①化学療法1次治療の第III相試験と術後補助療法を対象とした検討では、65歳以上、以下で治療効果の差は認めず、暦年齢よりも日常生活自立度が予後に関係していた⁴¹⁾。またHeskethらは80歳以上でもPS良好のものは80歳以下と比べて効果・毒性に明らかな差は認めなかったと報告している⁴²⁾。

<レジメン>

①高齢者においては緩和治療と比較してVNRが有効であること、VNRと比較してGEMが同様の有効性を示すことが確認されている^{43,44)}。その後我が国で行われた第III相試験(WJTOG9904試験)においてDTXはVNRに対し有意差は認めなかったもののPFS 5.5カ月、OS14.3カ月と良好な結果を示した⁴⁵⁾。以上より、高齢者に対する標準治療はDTXをはじめとした第3世代抗がん剤単剤と考えられる。

②高齢者に対するプラチナ製剤併用療法については第II相試験や第III相試験のサブセットから様々な報告がなされてきたが明確な結論には至っていない⁴⁶⁾。2010年版ガイドラインでは70歳以上に対して「PS0-1で臓器機能が維持されている者にはプラチナ製剤併用療法も選択肢と考えられる」としていた。しかしながら、これまでに行われたプラチナ製剤併用療法の臨床試験においては75歳以上の患者が除外されていることが多かったことも問題であった。

近年高齢者を対象とした第3世代抗がん剤単剤とプラチナ製剤併用療法を比較した第III相試験が2編報告され、両試験とも登録された患者の多くが75歳以上であった。JCOG 0803/WJOG 4307L試験⁴⁷⁾はweekly CDDP+DTXとDTXの比較であるが、この試験では中間解析において併用療法が単剤治療の成績を上回らない事が示され、試験中止となった。IFCT 0501試験⁴⁸⁾はCBDCA+weekly PTXとGEMもしくはVNRの比較であり、PFS・OSにおける併用療法の優越性が示された(PFS; 6.0カ月 vs 2.8カ月, p<0.0001, OS; 10.3カ月 vs 6.2カ月, p<0.001)。しかしながらこの成績は①に述べた本邦での単剤治療の成績を大きく上回っているとは言えず、併用群における治療関連死が4.4%と高いなどの問題点が指摘されている。また投与量も本邦における標準的なものとは異なっており、データの解釈には注意を要する。

以上より、PS 0-1の75歳以上に対してはCBDCA併用療法が選択肢の一つと考えられるが、推奨グレードはC1とした。

③ベバシズマブは扁平上皮癌に対して行わないよう勧められる。(D)

③ベバシズマブの第II相試験においてGr3以上の肺胞出血が9.1%に認められ、出血リスクに関する検討が行われた。現在のところ、扁平上皮癌や空洞を有する症例、大血管への浸潤や隣接を認めるもの、その他喀血・コントロール不能な高血圧、重篤な大血管病変や消化管における活動性出血の既往があるもの、脳転移を有するものなどが高リスク群と考えられており³³⁾、ベバシズマブは扁平上皮癌に対して行わないよう勧められる。

非小細胞肺癌stageIVの1次治療

扁平上皮癌

PS 2

<レジメン>

- ①第3世代抗がん剤単剤が推奨される。(A)
- ②プラチナ製剤併用療法を考慮してもよい。(C1)
- ③第3世代抗がん剤併用のエビデンスは乏しい。(C2)

PS 2は多様な集団であり標準治療は定まっていない。

しかし化学療法と緩和治療を比較したメタ・アナリシスのサブセットにおいて、PSに関わらず化学療法による生存期間の延長が認められている(PS 2以上の場合、化学療法によって1年生存率にして6%(8%から14%)の改善)¹⁾。

<レジメン>

①Baggstromらのメタ・アナリシスにおいて第3世代抗がん剤(DTX・PTX・VNR・GEM)単剤治療は緩和治療に比して1年生存率で約7%の改善を示しているが²⁾、この中にPS 2以上は約30%含まれていた。またこの解析でも採り上げられた3つの試験においてPS 2サブセットの治療成績が明らかになっており、いずれもOSが延長する傾向が確認されている⁵¹⁾。

②CALGB9730試験においてPS2患者のサブセット解析が報告されている⁵²⁾。CBDCA+PTXはPTXに対して1年生存率で有意に上回っていた(18% vs 10%, HR 0.60, p=0.016)。E1599試験ではPS2に対するCBDCA+PTXとCDDP+GEMの比較が行われ、OSはそれぞれ6.2、6.9ヶ月と良好であり、毒性に関しては容認可能と考えられた⁵³⁾。KosmidisらはGEM単剤に対するCBDCA+GEMの比較を行い、有意差は認めなかったもののOS(4.8ヶ月 vs 6.7ヶ月, p=0.49)・PFS(3.0ヶ月 vs 4.1ヶ月, p=0.36)の延長傾向を示している⁵⁴⁾。

以上より、毒性が耐用可能と思われるPS2に対してはプラチナ製剤併用療法を考慮してもよい。しかしながらPS 2に関するエビデンスはいずれも第II相試験のサブセットあるいは第III相試験といった少数のデータであり、その殆どがCBDCA併用レジメン、もしくは通常より減量した用量が用いられていることに注意が必要である。推奨グレードとしてもC1と考えられる。

③PS2に対する第3世代抗がん剤併用のエビデンスは少ない。Hainsworthらはweekly DTXとDTX+GEMの比較第II相試験を行ったが、約35%を占めたPS2患者において併用によるOS延長は認めず(2.9ヶ月 vs 3.8ヶ月, p=0.62)、毒性が増強していた⁵⁵⁾。よって明確な推奨がないことから推奨グレードC2とした。

④ベバシズマブは扁平上皮癌に対して行わないよう勧められる。(D)

④ベバシズマブの第II相試験においてGr3以上の肺胞出血が9.1%に認められ、出血リスクに関する検討が行われた。現在のところ、扁平上皮癌や空洞を有する症例、大血管への浸潤や隣接を認めるもの、その他喀血・コントロール不能な高血圧、重篤な大血管病変や消化管における活動性出血の既往があるもの、脳転移を有するものなどが高リスク群と考えられており³³⁾、ベバシズマブは扁平上皮癌に対して行わないよう勧められる。

非小細胞肺癌stageIVの1次治療

非扁平上皮癌(EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座 陰性、もしくは不明)

扁平上皮癌

PS 3-4

化学療法は推奨されず、緩和治療を行う。(A)

PS3-4に対する細胞障害性抗がん剤の適応はない。

プラチナ製剤併用療法の対象とならないNSCLCに対してエルロチニブ単剤と緩和治療の第III相試験(TOPICAL試験)が行われた⁵⁶⁾。患者背景として年齢中央値77歳、PS 3が30%を占め、EGFR遺伝子変異については陰性、不明がそれぞれ52%、46%であった。この試験においてOSの延長が見られなかったことから、EGFR遺伝子変異陰性もしくは不明のPS3-4についてEGFR-TKI単剤は推奨されない。

ALK遺伝子転座陰性例に対するクリゾチニブ単剤の有効性は確認されておらず、推奨されない。

以上よりEGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座陰性、もしくは不明の非扁平上皮癌、扁平上皮癌 でPS 3-4については、緩和治療が推奨される。

56) Lee SM, Rudd R, Khan I, et al. ASCO MEETING ABSTRACTS 2010;7504

TOPICAL: Randomized phase III trial of erlotinib compared with placebo in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and unsuitable for first-line chemotherapy. (II)

CDDPレジメン

CDDP 75mg/m²,on day1

PEM 500mg/m²,on day1

q3w

CDDP 80mg/m²,on day1

DTX 60mg/m²,on day1

q3w

CDDP 80mg/m²,on day1

GEM 1000mg/m²,on day1,8

q3w

CDDP 80mg/m²,on day1

VNR 25mg/m²,on day1,8

q3w

CDDP 80mg/m²,on day1

CPT-11 60mg/m²,on day1,8,15

q4w

- ・増悪しなければ上記を6コース以内で繰り返す。
- ・維持療法を行う場合はプラチナ製剤併用を4コースで終了し、病勢増悪を認めず、毒性が忍容可能な場合に(プラチナ製剤を含まない)単剤化学療法に移行する。

CBDCAレジメン

CBDCA(AUC=6),day1

PAC 200mg/m²,day1

q3w

CBDCA(AUC=5),day1

GEM 1000mg/m²,day1,8

q3w

CBDCA(AUC=5),day1

S-1 40mg/m² bid,day1-14

q3w

- ・増悪しなければ上記を6コース以内で繰り返す。
- ・維持療法を行う場合はプラチナ製剤併用を4コースで終了し、病勢増悪を認めず、毒性が忍容可能な場合に(プラチナ製剤を含まない)単剤化学療法に移行する。

Beva併用レジメン

CBDCA(AUC=6),on day1

PAC 200mg/m²,on day1

Bevacizumab 15mg/kg, on day1

q3w

CDDP 80mg/m²,on day1

GEM 1000mg/m²,on day1

Bevacizumab 15mg/kg, on day1

q3w

- ・増悪しなければ上記を6コース以内で繰り返す。ベバシズマブについてはプラチナ製剤併用療法の終了後、病勢増悪もしくは毒性中止まで単剤投与を継続する。

単剤療法レジメン

DTX 60mg/m²,on day1

q3w

GEM 1000mg/m²,on day1,8,15

q4w

VNR 25mg/m²,on day1,8

q3w