

テーマ：肺腫瘍

特集：肺がん研究の動向

小細胞がんの化学療法

九州大学大学院附属胸部疾患研究施設

中西 洋一 内野 順治

要旨 小細胞肺癌は非小細胞肺癌に比べ、化学療法、放射線療法に感受性がある。進展型小細胞肺癌の治療は、PE療法またはPE/CAV交替療法が標準的とされている。一方、限局型小細胞肺癌については、化学放射線療法（特に、PE療法と加速分割放射線療法の同時併用）が標準的とされている。これらの治療による state of the art として進展型小細胞肺癌では MST 10 カ月、3 年生存率 10%、限局型小細胞肺癌では MST 23~27 カ月、2 年生存率約 50%、5 年生存率約 25% と考えられる。高齢者・PS 不良例に対する化学療法、再発症例に対する化学療法、大量化学療法、新規抗癌剤を含めた現在の治療成績を紹介する。

キーワード：小細胞肺癌，化学療法，放射線療法，治療成績

Small-cell lung cancer, chemotherapy, radiotherapy, state of the art

はじめに

わが国の平成 11 年の統計によると年間約 52,000 人が肺癌で死亡しており、2010 年には肺癌死亡数は 10 万人を越えると予測されている。そのうち約 7,000 人~10,000 人が小細胞肺癌で死亡すると推測される^{1,2)}。

小細胞肺癌 (SCLC) は非小細胞肺癌 (NSCLC) と比較し腫瘍の進展が早く、早期にリンパ行性、血行性に進展し、リンパ節転移や脳、骨、肝臓などに遠隔転移を認める。その反面抗癌剤、放射線治療に対し感受性が高く、NSCLC とは異なった臨床像を呈する。

従来の化学療法

ED-SCLC については 1970 年代にシクロフォスファミドを中心とした併用化学療法、特にシクロフォスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチンを併用した CAV 療法が標準レジメンとして広く行われた。その後 80 年代にはエトポシドやシスプラチンが登場しこれらを含む併用化学療法が試みられたが、シスプラチン、エトポシドによる EP 療法が奏効率、副作用の面において CAV 療法と同等の成績を認め、標準療法として CAV 療法、PE 療法、CAV/PE 交替療法³⁾が推奨されるようになった。しかし、明らかな延命効果は認めるもののほとんどの症例において再発を認め、ED-SCLC の MST は 8~10 カ月、3 年生存率は数%以下であった。したがって優れた新薬の導入による強力な化学療法の確立が必須とされた。

LD-SCLC についても 1970 年代に化学療法が標準的治療とされるようになり、治療成績が向上した。1980 年に入り、以前より SCLC の治療として行われていた胸部放射線療法との併用が試みられるようになった。化学

療法単独と、化学療法 + 放射線療法併用の比較試験が行われ、これらのメタアナリシスでは化学放射線併用療法が死亡リスクを 13% 減少させ、3 年生存率を 5% 向上させるとされた⁴⁾。これを受けて化学放射線併用療法が LD-SCLC に対して標準治療と考えられるようになった。1990 年代にはいと、放射線照射の時期や照射方法について検討が加えられた。

進展型小細胞肺癌 (ED-SCLC)

SCLC は NSCLC にくらべ腫瘍の進展が早く、著しく異なる臨床的特徴を有している。悪性腫瘍の病期分類では TNM 分類が一般的に用いられるが、SCLC に関しては病変が片側胸郭内に限局する限局型 (limited disease; LD) と、LD の範囲を越えて進展している、(extensive disease; ED) とに分類されることが多い。遠隔転移を有する ED に対しては全身療法としての化学療法単独が選択される。

1970 年代には SCLC に対する標準的な併用化学療法は CAV 療法、PE 療法または CAV/PE 交替療法と考えられていたが、CAV 療法を大きく越えるものではなく新規抗癌剤の出現が期待されていた。カナダの Murray ら⁵⁾が ED-SCLC 48 例に対して CDDP, VCR, ADM, ETP の 4 剤を weekly に投与する CODE 療法を施行し、CR: 40%、奏効率: 94%、MST: 14 カ月の優れた成績を報告した。JCOG では ED-SCLC を対象として CODE + G-CSF と CAV/PE 交替療法との第 III 相試験を施行した⁶⁾。CODE 群: CAV/PE 群において奏効率は 85%: 76%、CR は 16%: 15%、MST は 11.6 カ月: 10.9 カ月でありいずれにおいても両群間に差を認めなかった。1997 年の ASCO において Murray らは ED-SCLC の

表 1

投与方法・投与量	症例数	CR	CR+PR (%)	MST (month)
CPT-11: 60mg/m ² dl, 8, 15 CDDP: 60mg/m ² dl 4週毎	77	2	64 (83)	13.0 *
VP-16: 100mg/m ² dl, 2, 3 CDDP: 60mg/m ² dl 3週毎	77	7	52 (68)	9.6 *

*: p = 0.0021

219例を対象としてCODE療法とCAV/PE療法の第III相試験を報告した⁷⁾。この試験では化学療法後に30GyのTRTを一部の患者に追加している。CODE群: CAV/PE群において奏効率は87%:70%, MSTは51週:46.3週, 2年生存率は両群とも約20%であり, 奏効率では有意差を認めたものの生存率では有意差を認めなかった。CODE群では9.1%の高い治療関連死を認めた(CAV/PE群では1.0%)。この結果よりMurrayはCODE療法を標準的な治療として行うべきでないと結論づけた。

1990年代のもっとも注目すべき新規抗癌剤としてイリノテカン(CPT-11)があげられる。シスプラチンとイリノテカンの併用療法(IP療法)の第II相試験がKudohらにより報告され, ED-SCLC 35例に対しCR 35%, MST 13カ月と良好な成績が得られた⁸⁾。これに引き続いてJCOGの肺がん内科グループは, ED-SCLCを対象にEP療法とIP療法の比較試験(JCOG 9511)を実施した(表1)。

当初両群あわせて230例の症例集積を予定していたが, 中間解析の時点で有意差を認めたため, プロトコル規定に基づいて途中で試験が終了した。1995年11月から1998年8月の間にPE群77例, IP群77例が登録され, 奏効率はIP群65%, EP群52%であり, MSTはIP群が12.8カ月, EP群が9.4カ月と有意差が認められた。2年生存率はIP群19.5%, EP群5.2%であった。この結果は2002年のNew England Journal of Medicineに報告され, 現在欧米にて3つの追試験が進行中であり, 抗腫瘍効果に関するデータは2004年ASCOで発表される見込みである。

限局型小細胞肺癌(LD-SCLC)

SCLCに対する併用化学療法の有用性が証明された1970年代以降, LD-SCLCに対しての胸部放射線療法(TRT)追加の有無を検討した比較試験がいくつか行われた。しかしこれらの試験の多くは5年生存率で5~10%の改善を証明するにはパワーが不足していた。そこでPignonら⁴⁾は化学療法単独と化学療法+胸部放射線合併療法に関するメタアナリシスを行った。その結果, 化学療法単独と比較し, 合併療法群の死亡相対危険率は0.86(p=0.001), 3年生存率は合併療法群で5.4±1.4%改善

していた。この結果により放射線治療の意義に対する議論に終止符を打つことになった。

化学療法とTRTの併用方式にはsequential法, alternating法, concurrence法などがあるが早期に放射線療法を開始した試験ほど3年生存率が高いと報告されている⁹⁾。JCOGは231例のLD-SCLCに対して化学療法とTRTを治療初期から同時投与するconcurrence法と化学療法後にTRTを行うsequential法の第III相比較試験を行った。化学療法はPE併用療法で, concurrent群では4週間隔, sequential群では3週間隔で両方とも4コース投与した。TRTは, 1.5Gy×2/day total 45Gyをconcurrent群では第1コースの化学療法の第2日目から, sequential群では4コースのPE療法後に照射された。生存期間中央値はconcurrent群で27.2カ月, sequential群で19.7カ月でありconcurrent群が有意に優れていた。

さらにTurrisiら¹⁰⁾はPE+1日2回TRTのpilot試験で良好な成績が報告されていることから417例のLD-SCLCに対して, PE療法とTRT 1.5Gy×2/dayを3週間, 総線量45Gyの加速多分割放射線療法(1日2回群)の同時併用と1日1回1.8Gyを5週間, 総線量45Gyの標準的分割照射(1日1回群)の同時併用の無作為比較試験を行った。奏効率は各群に差を認めなかったものの, 1日1回群と1日2回群の比較ではそれぞれ, MST 19カ月:23カ月, 2年生存率41%:47%, 5年生存率16%:26%であり, 1日2回群が有意に予後良好であった(p=0.04)。毒性ではgrade 3の食道炎の頻度が1日2回群で有意に高かったが, grade 4の食道炎の頻度には差を認めず, 持続的な食道狭窄の報告はなかった。血液毒性, 感染症, 消化器毒性には各群間に差はなかった(表2)。

TRT併用のタイミングに関してはMurrayら¹¹⁾が308例のLD-SCLCに対してCAV/PE交替療法を3サイクル行う化学療法において, TRT(3週間で総量40Gyを照射)を最初のPE投与時(3週目)から開始する群と, 最後のPE投与時(15週目)に開始する群の無作為比較試験を行った。MSTはそれぞれ21カ月, 16カ月であり早期群が有意に予後良好であった(p=0.008)。

以上よりPS良好なLD-SCLCに対してはPE療法と

表 2

報告者	化学療法	放射線療法	症例数	MST (月)	生存率 (%)		P 値
					2年	5年	
Takada	PE	Concurrent	114	27.2	54	24	0.097
	PE	Sequential	114	19.7	35	18	
Turrisi	PE	Twice-daily	211	23	47	26	0.04
	PE	Once-daily	206	19	41	16	

同時併用で TRT を早期から 1 日 2 回の加速多分割照射法で治療することが標準的治療と考えられる。この療法による現在の治療成績は MST が 23~27 カ月、2 年生存率が約 50%、5 年生存率が約 25% と考えられる。

高齢者と PS 不良症例の化学療法

SCLC は化学療法に高い感受性を示すため、高齢者であっても積極的に治療法が検討されるべきである。

LD-SCLC の場合高齢者においても化学療法 + 同時放射線治療が検討された。Jeremic ら¹²⁾は 70 歳以上の Karnofsky PS 60% 以上を対象にカルボプラチン + 経口エトポシド併用療法に 45 Gy の多分割照射を行い、奏効率 75%、MST 15 カ月と良好な結果を報告した。しかし Yuen ら¹³⁾によると、シスプラチン + エトポシド併用療法に同時放射線治療を行い、多分割照射と通常照射を比較した第 III 相試験のサブセット解析では、70 歳以上の高齢者には血液毒性が多く見られ、奏効率は非高齢者と遜色なかったが、5 年生存率は不良傾向であった。現在のところ高齢者 LD-SCLC に化学療法 + 同時放射線療法を行う意義についてエビデンスは十分とはいえず、今後の検討が必要である。

ED-SCLC の場合は腎毒性が少なく、神経、消化器毒性も少ないなどの毒性の面からシスプラチンよりカルボプラチンが適しているとの考えの下に、カルボプラチン + エトポシド併用療法の第 II 相試験がいくつか報告されている。70 歳以上の prospective な検討では Quoix ら¹⁴⁾は MST が 8 カ月、Okamoto ら¹⁵⁾は MST が 10 カ月であったと報告している。その他の報告も総合すると、70 歳以上の化学療法はプラチナ併用レジメンで投与量と、投与回数を減量調節することにより、70 歳未満に匹敵する予後が得られる可能性がある。

一方、PS 不良症例に対しては 1990 年代まで経口エトポシド単独療法が毒性も少なく簡便で有効な治療として十分なエビデンスがないまま汎用されてきた。しかし Souhami ら¹⁶⁾は経口エトポシド単独療法と多剤併用化学療法との生存および QOL における比較試験を施行し、経口エトポシドは生存率において劣っており QOL も良好とはいえないと報告している。

初回治療例であれば、PS-3 の症例に対しても化学療法

により、PS の改善が期待でき長期生存例も報告されている¹⁷⁾。しかし、PS-4 の症例では治療関連死の危険性が大きく、PS の改善などの効果も期待しがたい¹⁷⁾¹⁸⁾。したがって、PS-4 の症例に対しては原則的に、対症療法が考慮されるべきである。

再発症例の治療

SCLC の 95% は初回治療後に再発・再燃し、その場合、MST は 2~4 カ月程度である。再発例では、腫瘍細胞が抗癌剤および放射線治療に対して耐性を獲得している場合が多く、その治療は初回治療に比較して著しく困難である。再発・再燃 SCLC の化学療法への response は初回治療から再発・再燃までの期間に高く相関する。再発・再燃までの期間が 6 カ月以上の場合には初回治療と同じ化学療法を行うのが一般的である。この場合、50~60% の奏効率が期待できる。初回化学療法に奏効しなかった、または再発・再燃までの期間が 6 カ月以内の場合には標準的な治療がなく新薬の臨床試験を含め他の化学療法を考慮することとなる。

再発 SCLC に対する標準治療はまだなく、散発的に症例数の少ない報告がでているだけである。Masuda ら¹⁹⁾や Kudoh ら²⁰⁾によると初回化学療法として PE 療法または CAV/PE 交替療法を受けた症例に対しては、イリノテカン単剤もしくはシスプラチン + イリノテカンによる化学療法を行うのもひとつの方法であると報告している。

新規抗癌剤による治療

1990 年代に入り SCLC に有効なパクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、トポテカン、ゲムシタピン、ビノレルピン、アムルピシンといった薬剤が新たに登場した。単剤における第 II 相試験が次々に行われた(表 3)。併用療法では主にプラチナ製剤との併用が検討されており、新規抗癌剤を含んだ併用療法の第 II 相試験の結果を示す(表 4)。

イリノテカン、トポテカン、パクリタキセルは化学療法治療例には 30% 以上、再発治療症例に対しては 20% を越える奏効率が示され、SCLC に有効な薬剤であることが示された。注目すべきはアムルピシンが単剤投与にて未治療の ED-SCLC 33 例中 CR 5 例を含む 79% の奏

効率が認められ、しかも MST は 11.7 カ月と多剤併用化学療法と同等の効果が示された点であり今後の展開が期待される²¹⁾。

大量化学療法

1990 年以前にも自家骨髄移植を併用した大量化学療法は試みられてきたが、骨髄抑制の回復が遅く、補助療法も不十分であったため治療関連死が高率に認められたこと、胸部放射線照射が併用されなかったため胸郭内病変の制御が不十分であったことからあまり良好な結果は報告されていない。しかし 1990 年代に入り PBST を併用した high-dose chemotherapy の有用性を示唆するような報告がいくつか認められている。

近年、限られた対象症例での成績であるが、Elias ら²²⁾、Fetscher ら²³⁾は LD 症例に対して大量化学療法を行い、5 年生存率がそれぞれ 53%、50% と非常に良好な成績を報告している。また我々の施設を含めた多施設共同研究においても LD 症例 21 例に対しシスプラチン + エトポシドにて導入療法を行い、イフォスファミド + カルボプラチン + エトポシドにて大量療法を施行するプロトコールにて第 II 相試験を行った。CR 63%、CR

+ PR 95%、MST 36.4 カ月、3 年生存率 55.6% ± 11.7% と良好な成績を認めた。これらの成績は PBST 下の high-dose chemotherapy の有用性を指示するものであるが、症例選択の偏りやいずれも小規模の第 II 相試験であることが問題である。この点を明らかにするために現在本邦で PBST 下の high-dose chemotherapy と LD-SCLC に対する標準的治療を比較する試験が開始されている。一方、現時点では ED 症例に対してはあまり良好な成績は得られていない。

まとめ（現状と今後の展開）

ED-SCLC については、PE 療法または PE/CAV 交替療法による成績により、MST 10 カ月、3 年生存率 10% が state of the art と考えられる。しかし JCOG において奏効率 65%、MST 12.8 カ月、2 年生存率 19.5% の結果を認めた IP 療法が今後の標準的治療として認知されつつあり、3 つの追試験が進行中である。一方、単剤で高い奏効率を示したアムルピシンにシスプラチンを併用するレジメンも今年の ASCO の中間報告において良好な成績が報告されており、シスプラチン + イリノテカンとの比較は、今後興味深い課題のひとつである。

LD-SCLC に関しては、PE 療法と同時併用で TRT を早期から 1 日 2 回の加速多分割照射法で治療することが標準的治療と考えられる。この療法による現在の治療成績は MST が 23 ~ 27 カ月、2 年生存率が約 50%、5 年生存率が約 25% と考えられる。化学療法レジメンは、ED-SCLC で有効性が確認されたシスプラチン + イリノテカン療法の導入が試みられ、放射線との同時併用では full dose の投与が困難なことから、シスプラチン + エトポシド + 放射線同時併用後にシスプラチン + イリノテカンを投与するアプローチが進められている。すでに、このレジメンとシスプラチン + エトポシド + 放射線同時併用後シスプラチン + エトポシドを繰り返し投与するレジメンとを比較する無作為化比較試験が JCOG よって進行中である。

近年の化学療法を中心とした治療法の著しい進歩により、小細胞肺癌の治療成績は向上し、治療による明らかな延命効果が期待され、少数ではあるが治癒する症例も認められている。しかし依然として ED 症例の長期生存

表 3

薬剤	前治療	症例数	奏効率 (%)
パクリタキセル	なし	75	45
	あり	24	29
ドセタキセル	なし	58	22
	あり	28	25
イリノテカン	なし	8	50
	あり	59	24
トポテカン	なし	48	39
	あり	362	17
ゲムシタピン	なし	26	27
	あり	36	14
ピノレルピン	なし	47	26
	あり	83	14
アムルピシン	なし	33	79
	あり		

表 4

報告者	治療法	症例数	奏効率 (%)	CR 率 (%)	MST
Kudoh	CDDP+CPT-11	LD: 40	83	30	14.3 mo
		ED: 35	86	29	13 mo
Hainsworth	CBDCA+ETP+oral ETP	LD: 41	98	71	> 16 mo
		ED: 38	84	21	10 mo
Gridelli	CBDCA+VRB	ED: 43	74	23	37 wk

は期待しがたい状況であり，今後の化学療法の発展や，本稿では述べなかったが分子標的学的治療の進歩が期待される．

文 献

- 1) 厚生省大臣官房統計情報部 (編): 平成 11 年人口動態統計. 東京: 厚生省大臣官房統計情報部, 2001.
- 2) がんの統計編集委員会 (編): がんの統計 '99. 東京: 財団法人がん研究振興財団, 1999.
- 3) Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA: Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 439-449.
- 4) Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-1624.
- 5) Murray N, Shah A, Osoba D, et al: Intensive weekly chemotherapy for the treatment of extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1632-1638.
- 6) Furuse K, Fukuoka M, Nishiwaki Y, et al: Phase III study of intensive weekly chemotherapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus standard chemotherapy in extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2126-2132.
- 7) Murray N, Livingston RB, Shepherd FA, et al: Randomized study of CODE versus alternating CAV/EP for extensive-stage small-cell lung cancer: an Intergroup Study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2300-2308.
- 8) Kudoh S, Fujiwara Y, Takada Y, et al: Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1068-1074.
- 9) Murray N: Treatment of small cell lung cancer: the state of the art. *Lung Cancer* 1997; 17 (Suppl 1): s 75-89.
- 10) Turrisi III AT, Kim K, Blum 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.
- 11) Murray N, Coy P, Pater JL: 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.
- 12) Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al: Carboplatin, etoposide, and accelerated hyperfractionated radiotherapy for elderly patients with limited small cell lung carcinoma: a phase II study. *Cancer* 1998; 82: 836-841.
- 13) Yuen AR, Zou G, Turrisi AT, et al: Similar outcome of elderly patients in intergroup trial 0096: Cisplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage small cell lung carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1953-1960.
- 14) Quoix E, Breton JL, Daniel C, et al: Etoposide phosphate with carboplatin in the treatment of elderly patients with small-cell lung cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 2001; 12: 957-962.
- 15) Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, 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.
- 16) Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al: Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 577-580.
- 17) Sakuragi T, Oshita F, Nagashima S, et al: Retrospective analysis of the treatment of patients with small cell lung cancer showing poor performance status. *Jpn J Clin Oncol* 1996; 26: 128-133.
- 18) Ohe Y, Yamamoto S, Suzuki K, et al: Risk factors of treatment-related death in chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 54-63.
- 19) Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al: CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1225-1229.
- 20) Kudoh S, Fujiwara Y, Takada Y, et al: Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1068-1074.
- 21) Yana T, Negoro S, Takada Y, Yokota S, Fukuoka M, and the West Japan Lung Cancer Group: Phase II study of amrubicin (SM-5887) a 9-amino-anthracycline, in previously untreated patients with extensive stage small-cell lung cancer (ES-SCLC): a west Japan lung cancer group trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 450a.
- 22) Elias A, Ibrahim J, Skarin AT, et al: Dose-intensive therapy for limited-stage small-cell lung cancer: long-term outcome. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 1175.
- 23) Fetscher S, Brugger W, Engelhardt R, et al: Standard- and high-dose etoposide, ifosfamide, carboplatin, and epirubicin in 100 patients with small-cell lung cancer: a mature follow-up report. *Ann Oncol* 1999; 10: 561-567.