

# 当院における再発小細胞肺癌に対する 初回レジメン再投与の検討

長崎忠雄 宮崎慶宗 野田彰大 東 正徳  
佐渡紀克 佐藤竜一 齊藤隆一 春田由貴  
福島有星 上田哲也 長谷川吉則

大阪府済生会中津病院 呼吸器内科

## 抄録

再発小細胞肺癌で初回レジメン（カルボプラチン+エトポシド）を再投与した12例の無増悪生存期間（progression free survival: PFS）と全生存期間（overall survival: OS）の関連を後方視的に検討した。2次治療PFS（PFS2）と1次治療PFS（PFS1）の差がOSおよびPFS1と有意に相関した。再発小細胞肺癌に初回レジメン再投与が有効である可能性がある。

**Key Words** : 再発小細胞肺癌 全生存期間 再投与

## 緒 言

小細胞肺癌は化学療法によって著明な腫瘍縮小を認めやすいこと、再発が頻回にみられることが知られているが、レジメンの投与スケジュールや副作用の管理の煩雑さなどから施設毎に頻用するレジメン内容に一定の傾向がある可能性がある。本研究では大阪府がん診療拠点病院（単施設）における小細胞肺癌に対する治療の実態を明らかにすることを目的とした。

## 研究対象、方法

### 1) 対象

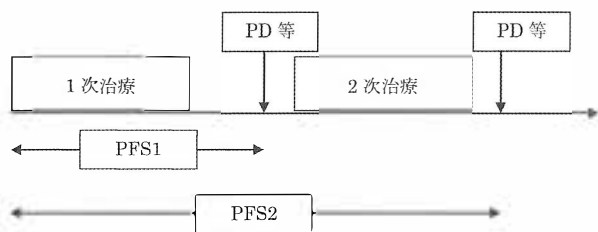
大阪府済生会中津病院呼吸器内科において2014年12月1日から2019年4月31日の間に新規に進展型小細胞肺癌と確定診断された患者を対象に治療内容を診療録に基づいて後方視的に検討した。当研究は当院における臨床研究倫理審査委員会にて承認されている（承認番号: 2019-73）。

### 2) 方法

まず、原発性肺癌の中で小細胞癌の頻度を記述し、限局型小細胞肺癌、進展型小細胞肺癌の割合を調べた。さらに、小細胞肺癌患者に対する1次治療を記述し、進展型小細胞肺癌に対して最も使用頻度の高かったレジメンを調べた。次に、1次治療で最頻であったレジメンを用いた例で2次治療として対症療法（best

supportive care: BSC）、1次治療と同レジメン、1次療法と異なる治療を行った3群それぞれの人数および無増悪生存期間（progression free survival: PFS）、全生存期間（overall survival: OS）を記述した。また、3群それぞれでPFS2-PFS1とOS、PFS1、背景因子（性別、年齢、Body mass index: BMI、喫煙歴、PS、脳転移の有無、血液検査値）との関連を検討した。なお、PFSの定義を、肺癌に対する初回治療開始日から画像上もしくは臨床上で増悪と判断した日、あるいは、あらゆる原因による死亡日のいずれか早い日、副作用により治療が中止された場合はその副作用が確認された日までの期間とした。解析を行う時点で死亡または増悪が確認されていない患者や、これらのイベントに達した日が不明の患者は、最も新しい外来受診日または入院中の診療日をもって打ち切りとした。PFS1の定義は初回治療開始日から初回病勢進行（progressive disease: PD）、死亡、あるいは治療中止を要した副作用を確認した日のいずれか早い日まで、PFS2は初回治療開始日から2回目のPD、死亡、もしくは治療中止を要した副作用を確認した日のいずれか早い日までとした（Fig. 1）。OSの定義を原発性肺癌初回治療開始日からあらゆる原因による死亡までの期間とし、解析を行う時点で生存している患者や追跡不

Fig. 1. Definition of PFS1, PFS2.



能例では最終生存確認日をもって打ち切りとした。P S評価はEastern Cooperative Oncology Groupに基づいて行った<sup>1)</sup>。

### 3) 統計解析

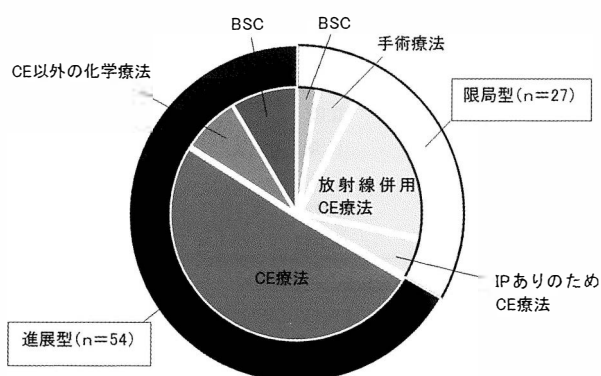
2次治療の3群間で背景因子の差異をt検定もしくはWilcoxon検定で解析した。PFS2-PFS1と相関する因子をSpearmanの順位相関係数を用いて解析した。統計解析にJMP® Pro Version 12 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) を用いた。P値<0.05を有意とした。

## 結 果

### 肺癌内訳、患者背景

4年5ヶ月の期間で肺癌と新規に確定診断された833例のうち小細胞癌は92例(11.0%)であり、限局型30例(32.6%)、進展型62例(67.4%)であった。限局型のうち、2例が重複癌、2例が対症療法(BSC)、1例が他院で加療、4例が手術療法、17例が放射線療法併用の化学療法施行(カルボプラチン+エトポシド(CE)治療10例、シスプラチン+エトポシド治療7例)、4例が間質性肺炎のため放射線療法を施行せずに化学療法のみ(CE治療4例)施行していた。進展型の中で重複癌、BSC、他院での加療例を除いた47例のうち、41例がCE療法、3例がシスプラチン+イリノテカン、3例がシスプラチン+エトポシド療法を施行していた

Fig. 2. First-line treatment of small-cell lung cancer



(Fig. 2)。

次に、進展型小細胞肺癌に対する1次治療として最も頻度の高かったCE療法を行った例の2次治療の内訳は、BSC 12例、CE治療 12例、non-CE治療 17例であった。3群それぞれの患者背景をTable 1に記す。OS, PFS1, PFS2-PFS1に3群間で差を認め、CEとnon-CEの2群間でも差を認めた(OS,  $p = 0.002$ ; PFS1,  $p = 0.01$ ; PFS2-PFS1,  $p = 0.003$ )。なお、2次治療CE例の奏効率に関しては、CR 5例、PR 7例であった。

### (PFS2-PFS1)とOS、PFS1の関連

CE群でPFS2-PFS1がOS, PFS1と有意に相関し、OSとPFS1が有意に相関した(Table 2, Fig. 3-5)。OSとPFS1はnon-CE群でも相関した(Fig. 6)。non-CE群でPFS2-PFS1はOS, PFS1と相関しなかった(Table 3)。

## 考 察

当院呼吸器内科における進展型小細胞肺癌に対する1次治療、2次治療を検討し、1次治療としてCE療法を行った例の中で再発時に初回レジメンと同じCEを投与した例における再投与の効果を検討した。なお、この研究は小細胞肺癌に対して免疫チェックポイント阻害薬が保険収載された2019年8月より前に治療を行った例の検討である。

当院での肺癌に対する小細胞癌の割合は11.0%で既報10.8%と同程度であった<sup>2)</sup>。本研究では、1次治療としてCE療法を行った41例(喫煙歴98% (40/41)、年齢平均値 72歳、女性 20%、BMI平均値 22.1 kg/m<sup>2</sup>)を2次治療としてCE再投与、CE以外の化学療法施行、BSCを行った3群にわけて検討した。3群いずれにおいても初回治療開始時から再発までの期間が長いほど生存期間が長かった。1次治療の効果が予後を規定し、既報通りの結果であった<sup>3-5)</sup>。

再発小細胞癌に対して、初回化学療法が奏功し初回治療終了後から再発までの期間が長い患者に対して、初回治療と同じレジメンを再投与した際の有効性が数多く報告されており<sup>6-11)</sup>、特にプラチナベースの再投与の有効性が示されている<sup>9-11)</sup>。再投与の効果の機序に関しては明らかでないが、①初回治療で初回治療に感受性を示す癌細胞がわずかながらも残っていた可能性や、②初回治療が中断されることで癌細胞が耐性化しなかった可能性などが考えられる。もっとも、プラチナベース再投与のアムルピシン単剤などに対する優

再発小細胞肺癌の初回レジメン再投与

Table 1. Characteristics of patients

|   | BSC (N = 12)         | Non-CE (n = 17)       | CE (n = 12)           | p value           |
|---|----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| Age, years,<br>means $\pm$ SD             | 75 $\pm$ 5           | 69 $\pm$ 7            | 72 $\pm$ 7            | 0.13              |
| Sex (F/M), n                              | 2/10                 | 5/12                  | 1/11                  | 0.35              |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                    | 21.4 $\pm$ 3.5       | 23.3 $\pm$ 4.3        | 21.0 $\pm$ 3.7        | 0.25              |
| Smoking status (Current/Ex/Never)         | 6/6/0                | 6/1                   | 6/6/0                 | 0.66              |
| PS (0/1/2/3/4), n                         | 0/8/1/2/1            | 0/14/2/0/1            | 2/6/1/1/2             | 0.29              |
| <b>OS, days</b>                           | <b>105 (44, 220)</b> | <b>292 (212, 377)</b> | <b>572 (469, 666)</b> | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>PFS1, days</b>                         | <b>93 (33, 141)</b>  | <b>133 (89, 191)</b>  | <b>181 (155, 234)</b> | <b>0.002</b>      |
| <b>PFS2 - PFS1, days</b>                  | <b>NA</b>            | <b>70 (53, 123)</b>   | <b>195 (102, 275)</b> | <b>0.003</b>      |
| ProGRP, pg/ml, data missing for 1 patient | 5474 (411, 15183)    | 1023 (65, 5289)       | 535 (165, 535)        | 0.32              |
| NSE, ng/ml, data missing for 14 patients  | 46 (23, 462)         | 116 (54, 194)         | 61 (18, 125)          | 0.31              |
| Na, mEq/l                                 | 139 (135, 141)       | 138 (131, 140)        | 138 (131, 140)        | 0.79              |
| BUN, mg/dl                                | 15 (13, 22)          | 13 (10, 17)           | 19 (13, 26)           | 0.07              |
| Cre, mg/dl                                | 0.86 (0.71, 1.00)    | 0.68 (0.57, 0.75)     | 0.78 (0.63, 1.02)     | 0.09              |
| LDH, U/l                                  | 312 (255, 1007)      | 308 (245, 374)        | 289 (224, 360)        | 0.51              |
| Alb, g/dl, data missing for 2 patients    | 3.7 $\pm$ 0.5        | 3.8 $\pm$ 0.5         | 4.0 $\pm$ 0.4         | 0.81              |
| CRP, mg/dl                                | 0.48 (0.18, 1.78)    | 2.54 (0.49, 6.83)     | 1.11 (0.23, 5.66)     | 0.25              |
| WBC, / $\mu$ l                            | 8200 (4625, 11000)   | 7800 (5450, 10200)    | 7450 (6200, 12175)    | 0.82              |
| Eosiniphils, %                            | 1.4 (0.1, 2.4)       | 1.3 (0.2, 3.1)        | 1.1 (0.3, 2.4)        | 0.95              |
| Hgb, g/dl                                 | 12.3 $\pm$ 1.7       | 12.2 $\pm$ 2.0        | 12.2 $\pm$ 2.6        | 0.91              |
| Hct, %                                    | 37.1 $\pm$ 4.9       | 36.7 $\pm$ 5.4        | 36.8 $\pm$ 6.8        | 0.98              |
| Brain metastases (no/yes)                 | 6/6                  | 3/14                  | 9/3                   | 0.16              |

Data as means  $\pm$  SDs or median (IQR)

Abbreviations: BSC, Best supportive care; CE, Carboplatin/Etoposide; PS, Performance Status; OS, Overall Survival; PFS, progression-free survival.

Table 2. Factors associated with PFS2-PFS1 in patients with CE therapy

|   | Correlation coefficient | P value      |
|---|-------------------------|--------------|
| Age, years                                | 0.18                    | 0.57         |
| Sex (female=0, male=1)                    | 0.13                    | 0.68         |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                    | 0.3                     | 0.34         |
| Smoking status (Current=2, Ex=1, Never=0) | 0.19                    | 0.55         |
| PS (0,1,2,3,4)/ (0,1=0, 2,3,4=1)          | -0.28/-0.41             | 0.38/0.19    |
| Brain metastases (Yes = 1, NO = 0)        | 0.25                    | 0.43         |
| ProGRP, pg/ml                             | -0.15                   | 0.63         |
| NSE, ng/ml, data missing for 5 patients   | -0.25                   | 0.59         |
| Na, mEq/l                                 | -0.02                   | 0.95         |
| BUN, mg/dl                                | 0.13                    | 0.7          |
| Cre, mg/dl                                | 0.13                    | 0.68         |
| LDH, U/l                                  | -0.2                    | 0.53         |
| Alb g/dl                                  | 0.44                    | 0.16         |
| CRP, mg/dl                                | -0.19                   | 0.56         |
| WBC, / $\mu$ l                            | -0.2                    | 0.54         |
| <b>Eosiniphils, %</b>                     | <b>0.67</b>             | <b>0.02</b>  |
| Hgb, g/dl                                 | -0.007                  | 0.98         |
| Hct, %                                    | 0.06                    | 0.86         |
| <b>PFS1, days</b>                         | <b>0.66</b>             | <b>0.02</b>  |
| <b>OS, days</b>                           | <b>0.8</b>              | <b>0.002</b> |

Abbreviations: PFS, progression-free survival; CE, Carboplatin/Etoposide; PS, Performance Status; OS, Overall Survival.

Fig. 3. Association between (PFS2-PFS1) and OS in patients with CE-therapy (n = 12) ( $\rho = 0.80, p = 0.002$ )

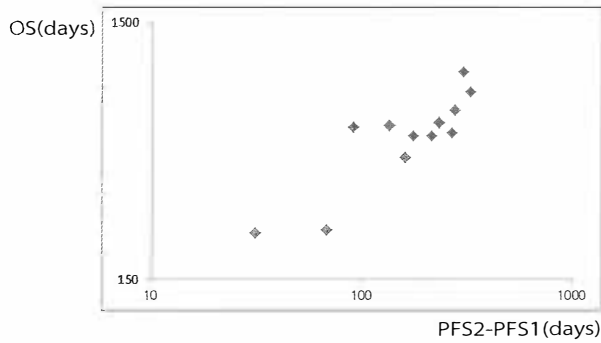


Fig. 4. Association between (PFS2-PFS1) and PFS1 in patients with CE-therapy (n = 12) ( $\rho = 0.66, p = 0.02$ )

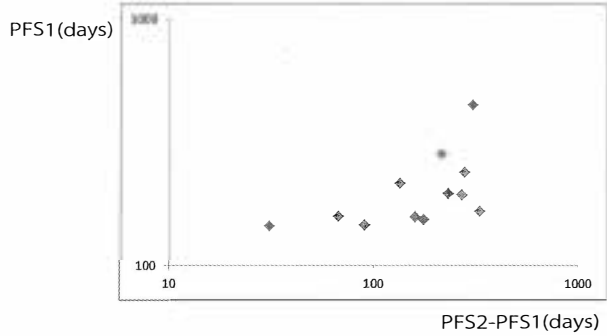


Fig. 5. Association between PFS1 and OS in patients with CE-therapy (n = 12) ( $\rho = 0.63, p = 0.03$ )

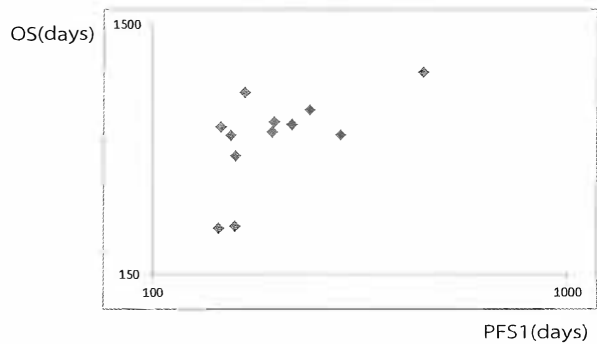


Fig. 6. Association between PFS1 and OS in patients with non-CE therapy (n = 17) ( $\rho = 0.74, p = 0.0007$ )

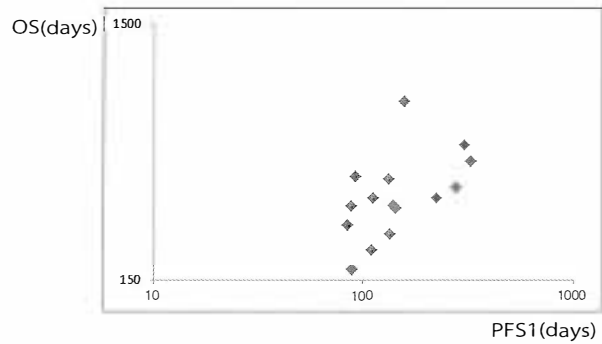


Table 3. Factors associated with PFS2-PFS1 in patients with non-CE therapy

|   | Correlation coefficient | P value   |
|---|-------------------------|-----------|
| Age                                       | 0.23                    | 0.37      |
| Sex (female=0, male=1)                    | -0.12                   | 0.65      |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                    | 0.27                    | 0.29      |
| Smoking status (Current=2, Ex=1, Never=0) | -0.13                   | 0.63      |
| PS (0,1,2,3,4)/ (0,1=0, 2,3,4=1)          | =-0.02/-0.05            | 0.93/0.86 |
| Brain metastases (Yes = 1, NO = 0)        | 0.24                    | 0.36      |
| ProGRP, pg/ml, data missing for 1 patient | 0.08                    | 0.76      |
| NSE, ng/ml, data missing for 4 patients   | 0.17                    | 0.59      |
| Na, mEq/l                                 | 0.37                    | 0.15      |
| BUN, mg/dl                                | 0.19                    | 0.46      |
| Cre, mg/dl                                | 0.12                    | 0.66      |
| LDH, U/l                                  | 0.21                    | 0.42      |
| Alb data missing for 2 patient            | -0.02                   | 0.93      |
| CRP, mg/dl                                | -0.11                   | 0.67      |
| WBC, / $\mu$ l                            | -0.02                   | 0.93      |
| Eosiniphils, %                            | 0.34                    | 0.18      |
| Hgb, g/dl                                 | 0.24                    | 0.36      |
| Hct, %                                    | 0.31                    | 0.22      |
| PFS1, days                                | 0.09                    | 0.74      |
| OS, days                                  | 0.36                    | 0.16      |

Abbreviations: PFS, progression-free survival; CE, Carboplatin + Etoposide; PS, Performance Status; OS, Overall Survival.

位性は確立していない<sup>12,14</sup>。本研究では、2次治療で1次治療と同じくCE療法を施行した12例が、2次治療でCE以外の化学療法を行った17例（うちアムルビシン10例）に比しOSがより長かったものの（アムルビシンOS中央値291日）、PFS1にCE療法とnon-CE療法の2群間で有意差を認めるなど患者背景に差異がある。なお、本研究では初回化学療法が奏功し、かつ、初回治療開始時から再発までの期間が長い例でCE療法とCE療法と異なる薬剤（アムルビシンなど）を使用した例との比較を行っていない。ただ、CE療法再投与例のOS中央値は572日と長く、1次治療で治療効果が高く副作用が少ない際には、2次治療としてのCE療法は1つの選択肢となりうるかもしれない。

1次治療CEが奏功し2次治療でもCE療法を施行した例で、2次治療の効果を反映する期間であるPFS2-PFS1が長いほどOSが延長でき、2次治療の有効性を示した。PFS2-PFS1はPFS1とも相関し、1次治療のCE療法の効果があるほど2次治療のCE治療も効果が高く、Garassinoらの報告と矛盾しなかった<sup>9</sup>。なお、本研究では初回レジメン再投与の検討をCE療法以外の薬剤では行っていない。免疫チェックポイント阻害薬が使用されない再発小細胞肺癌に対して、①CE療法を一次療法で用い、高い奏効率および長い無再発期間を認めた例におけるCE療法とCE以外の治療（特にアムルビシン）の副作用を含めた比較の検討、また、②CE療法以外でのプラチナベース初回治療で高い効果を認めた例での初回と異なるレジメン投与に対する同レジメン再投与の効果など、今後の比較試験の実施が待たれる。

本研究の限界について。まず、後方視的研究であり、2次治療施行時のPSが明らかでなかった。2つ目は単施設の研究であり、地域患者およびレジメンの偏りがあった。本研究では、エビデンスレベルの高いシスプラチン+イリノテカンの一次治療投与例が少なかった。当レジメンが避けられる傾向にあった理由として、副作用を認めやすいこと、投与時に時間的な煩雑さを伴うことが考えられる。3つ目は症例数の少なさである。今後、多施設の前向きの研究を行うことが望まれる。

結論として、実地臨床における進展型小細胞肺癌のCE再投与例で十分なOSを得られた例があった。今後の症例集積が必要である。

利益相反に関する開示：著者全員は本論文の研究内

容に関して開示すべき利益相反はない。

1. Common Toxicity Criteria, Version 2.0 Publish Date April 30, 1999. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf)
2. 吉村克俊, 山本延男: 全国集計よりみた肺癌の組織型別臨床統計. 肺がん, 1982, 22: 1-16
3. Ebi N, Kubota K, Nishiwaki Y, et al: Second-line chemotherapy for relapsed small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol. 1997, 27: 166-9.
4. Ardizzoni A, Tiseo M, Boni L, et al: Validation of standard definition of sensitive versus refractory relapsed small cell lung cancer: a pooled analysis of topotecan second-line trials. Eur J Cancer. 2014, 50: 2211-8.
5. Kim Y H, Goto K, Yoh K, et al: Performance status and sensitivity to first-line chemotherapy are significant prognostic factors in patients with recurrent small cell lung cancer receiving second-line chemotherapy. Cancer. 2008, 113: 2518-2523.
6. Postmus P E, Berendsen H H, van Zandwijk N, et al: Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. European Journal of Cancer and Clinical Oncology. 1987, 23: 1409-1411.
7. Giaccone G, Ferrati P, Donadio M, et al: Reinduction chemotherapy in small cell lung cancer. European Journal of Cancer and Clinical Oncology. 1987, 23: 1697-1699.
8. Batist G, Ihde D C, Zabell A, et al: Small-cell carcinoma of lung: reinduction therapy after late relapse. Ann Intern Med. 1983, 98: 472-474.
9. Garassino MC, Torri V, Michetti G, et al: Outcomes of small-cell lung cancer patients treated with second-line chemotherapy: a multi-institutional retrospective analysis. Lung Cancer. 2011, 72: 378-83.
10. Genestreti G, Tiseo M, Kenmotsu H, et al: Outcomes of Platinum-Sensitive Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Platinum/Etoposide Rechallenge: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. Clin Lung Cancer. 2015, 16: e223-8.

11. Korkmaz T, Seber S, Kefeli U, et al: Comparison of second-line treatment outcomes between sensitive and refractory small-cell lung cancer patients: a retrospective analysis. *Clin Transl Oncol*. 2013, 15: 535-540.
12. Inoue A, Sugawara S, Maemondo M, et al: Randomized phase II trial comparing amrubicin with re-challenge of platinum doublet in patients with sensitive-relapsed small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group trial 0702. *Lung Cancer*. 2015, 89: 61-5.
13. Nakamura A, Inoue A, Maemondo M, et al: A randomized phase III study of cisplatin (CDDP), etoposide (ETOP) and irinotecan versus topotecan as second-line chemotherapy in patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (SCLC): Japan Clinical Oncology Group study JCOG0605 (abstract 7520). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2014, 32:5 suppl.
14. Wakuda K, Kenmotsu H, Naito T, et al: Efficacy of rechallenge chemotherapy in patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2015, 38: 28-32.

## Retreatment with the first-line chemotherapy in patients with relapsed small-cell lung cancer

Tadao Nagasaki, Yoshimune Miyazaki, Akihiro Noda, Masanori Azuma,  
Toshikatsu Sado, Ryuichi Sato, Ryuichi Saito, Yuki Haruta,  
Yusei Fukushima, Tetsuya Ueda, Yoshinori Hasegawa

Department of Respiratory Medicine, Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital

Abstract: In this study, we performed a retrospective analysis of 12 patients with small-cell lung cancer (SCLC) in Japan who relapsed after first-line carboplatin + etoposide chemotherapy followed by retreatment with the same regimen and examined progression-free survival (PFS) rates. We found that the differences between PFS of first-line therapy (PFS1;  $\rho = 0.66$ ,  $p = 0.02$ ) and that of second-line therapy (PFS2;  $\rho = 0.80$ ,  $p = 0.002$ ) were significantly associated with overall survival. These data indicate that some patients with relapsed SCLC could benefit from retreatment with first-line carboplatin + etoposide chemotherapy in real-world settings.