

増悪生存期間ともに標準治療であるIPと試験治療であるTC, GP, NPの間に有意差は認められなかった。しかし、本試験の仮説である非劣性はTC, GP, NPのいずれでも証明できなかった。

毒性に関しては、IPと比較してTCでは脱毛、神経障害が多く、貧血、嘔吐、下痢が少なく、GPでは血小板減少が多く、好中球減少、発熱性好中球減少、下痢、倦怠感、脱毛が少なく、NPでは血小板減少、嘔吐、下痢、倦怠感、脱毛が少なかった。また、QOLの身体的領域(physical domain)は試験治療群で良好であった。

### FACSの解釈

本試験の結果では、有効性に関する項目で標準治療のIPと試験治療TC, GP, NPの間に有意差は認められていない。しかし、この結果

をもってTC, GP, NPとIPの有効性が同等と考えるのは誤りである。なぜならば、統計学的に有意差がないことは、同等であることとは異なるからである。先にも述べたように、本試験は非劣性のデザインで実施され、残念ながら仮説とした非劣性は証明できなかった。つまりTC, GP, NPともにIPと比較して1年生存率が10%以上劣る可能性が否定できなかったのである。

表2 有効性の結果<sup>5)</sup>

	IP	TC	GP	NP
生存期間中央値:MST(月)	14.2	12.3	14.8	11.4
1年生存率(%)	59	51	60	48
無増悪生存期間:TTP(月)	4.7	4.5	4.0	4.1
奏効率(%)	31	32	30	33

## COLUMN

### ゲフィチニブ(イレッサ<sup>®</sup>)の 評価と課題



中川和彦

近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門

#### 新しい抗がん薬への期待

進行非小細胞肺癌の標準的治療として、シスプラチンなどのプラチナ製剤と、1990年代に臨床導入されたパクリタキセルなどの細胞傷害性薬剤による、2剤併用療法が行われてきましたが、これによる延命効果はたかたか1~2ヶ月です。癌細胞株に対する薬剤の細胞増殖抑制効果を指標とする従来の抗がん薬開発では、この状況を打破するのは困難と考えられました。これに対して分子標的薬は、細胞の癌化や癌細胞の悪性化に関与する生物学的因子を標的とする点で、全く新しいコンセプトに基づく薬剤であり、大きな期待がもたれました。

EGF(上皮増殖因子)受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害するゲフィチニブ(イレッサ<sup>®</sup>)は、基礎研究段階では細胞株に

よって効果に著しい差がみられ、その理由は明確ではありませんでしたが、ともかく著効を奏する細胞株があったことから、試験が行われました。臨床第I相試験では投与量が200 mgを超えた時点から腫瘍縮小が認められはじめ、非小細胞肺癌23例中5例で短期間のうちに劇的な腫瘍縮小効果が得られました。この5例はすべて肺腺癌で、そのうちの4例が女性でした。

IDEAL 1と命名されたわが国を含む大規模な国際共同臨床第II相試験では、全体的な有効率は20%でしたが、注目すべきことに東洋人での有効率が約30%と高い数値を示しました。また、多変量解析では腺癌、女性で高い有効率が得られました。その後のIDEAL 2の試験結果などからは、非喫煙者で有効率が高いこともわかりました。このような患者背景の偏りとゲフィチニブの標的分子(EGF受容体)の間

係は不明なままでしたが、全体でも20%の有効率は既治療非小細胞肺癌の治療成績としては画期的と思われたので、厚労省は2002年7月にゲフィチニブの製造と販売を承認することになったのです。

#### 有効例と副作用例の背景

日本における市販後の臨床的有効性はほぼ期待どおりでした。日本で実施されたほとんどの臨床試験において、非小細胞肺癌全体では30%、女性の肺腺癌では50%を超える奏効率を示しています。当初は骨髄抑制も少なく、皮膚障害や肝機能障害なども投与法変更・一時的な休業により副作用をコントロールすることが期待されたので、投与量に注意すれば全体として副作用はほとんど問題にならないと予想されました。ところが、治験と市販前の先行使用において、間質性肺炎の合併が何例か確認され、しかも通常の間質性肺炎に比べてステロイド薬が効き難く、亡くなる例を経験するに至りました。われわれは最初の発売記念講演会でも自験例を報告し、注意を呼びかけました。しかし、前評判が高かったためにきわめて短期間に多くの患者に使用され、結果的に間質性肺炎による死亡例が増えてしまったのは残念なことです。

非劣性試験の場合、非劣性が証明され、さらに毒性、QOL、投与の簡便性などなんらかのメリットが試験治療に認められれば、標準治療よりも試験治療が優れていると判断される。しかし、非劣性が証明されなかった場合には、他の項目が試験治療でいかに勝っていても、試験治療が優れているとは判断されない。したがって、本試験の結果からは試験治療であるTC、GP、NPが本試験の標準治療IPより有用であるとは結論されない。

それでは、今後TC、GP、NPを臨床で用いることは誤りであろうか？ 一般臨床での治療の選択は臨床試験すべての結果を勘案して決定されるべきであり、当然TC、GP、NPともに世界的な標準治療であることに変わりはない。

## おわりに

「最善の治療法」がすべての患者にとって同一のものとは限ら

ない。他の臨床試験の結果なども勘案すると、FACSで用いられたIP、TC、GP、NPともに標準的に非小細胞肺癌に使用しうる治療法である。FACSで使用された投与量・スケジュールは海外の報告とは若干異なるものの、日本人に対する標準的な用法・用量と考えられる。IP、TC、GP、NPは有効性では大きな違いはないものの、毒性に関してはそれぞれの特徴があり、患者の全身状態、合併症や希望などから、個々の患者に対する「最善の治療法」を選択するのが妥当である。

IV

## 文献

- 1) Kelly K, et al. J Clin Oncol 2001; 19: 3210-8.
- 2) Schiller JH, et al. N Engl J Med 2002; 346: 92-8.
- 3) Scagliotti GV, et al. J Clin Oncol 2002; 20: 4285-91.
- 4) Fossella F, et al. J Clin Oncol 2003; 21: 3016-24.
- 5) Kubota K, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22: 618a.

厚労省は2002年10月に緊急安全性情報を出しました。しかしその時点で副作用に関する情報はきわめて少なかったため、西日本胸部腫瘍臨床研究機構(WJTOG)では同年9月から12月までの投与例に関する調査を行いました。1976例の背景を解析した結果、副作用としての急性肺障害・間質性肺炎の危険因子は男性、喫煙者、特発性間質性肺炎・肺線維症であり、予後不良因子は男性、PS 2以上、投与2週以内発症であることがわかりました。これらの情報に基づき、日本肺癌学会では実地医療と臨床試験での使用に関するガイドラインを作成し、投与開始後2週間は入院による厳重な観察を、さらに4週間は入院またはそれに準ずる管理下での観察を勧告することになったのです。

なぜ、ゲフィチニブが特定の患者集団に高い奏効率を示すのかについては、全くの謎だったのですが、2004年4月、EGF受容体遺伝子変異を有する症例が本剤に高い感受性を示すこと、またその遺伝子変異が東洋人、女性、肺腺癌例、非喫煙者に多いことが報告されました。これによって、ゲフィチニブの標的分子がEGF受容体であることが、初めて確実となったわけです。

## 予後改善効果は証明できるか

しかし、ゲフィチニブを初回治療における標準的化学療法と同時併用したINTACT-1やINTACT-2、ゲフィチニブと同様EGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬であるerlotinib(Tarceva<sup>®</sup>)を同様に同時併用したTALENT試験やTRIBUTE試験では、プラセボ群と比較していずれも有意な延命効果は認められませんでした。二次または三次治療の非小細胞肺癌を対象としてゲフィチニブ治療群とプラセボ群を比較したISEL試験では、全体としての延命効果は示されなかったものの、そのサブセット解析によると、東洋人や非喫煙者では有意な延命効果が示唆されました。また、erlotinibによる同様の試験(BR21)においてはerlotinib治療群がプラセボ群に比較して有意な延命効果を認めたことから、これらEGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬は非小細胞肺癌、とりわけアジア人女性の肺腺癌で非喫煙者に有効な治療薬であると結論できます。

ゲフィチニブをどのような患者に投与するべきかについては議論のあるところです。臨床的背景因子で十分だという意見や、いやEGF受容体の遺伝子変異を有する患

者に投与すべきとの意見もあります。この疑問に答える第一歩として、現在WJTOGではEGF受容体遺伝子を事前に検査し、変異を有する患者のみを対象とするブラスベクティブな試験を実施しています。

## その他の分子標的薬

ゲフィチニブの予後改善効果は未だ証明されていませんが、従来の細胞傷害性の抗癌薬とは異なる作用機序をもち、非小細胞肺癌の腫瘍を縮小させる効果ははるかに強いことは事実です。今後も多くの分子標的薬が開発され、臨床で使われることが予想されます。例えば、VEGF(血管内皮増殖因子)の抗体で、血管新生を阻害するbevacizumab(Avastin<sup>®</sup>)が、プラチナ製剤を基本とした化学療法(パブリタキセルとカルボプラチン)との併用により、進行性非小細胞肺癌患者の生存期間を延長したという報告もあります。

腎癌に対する有効性が確認された分子標的薬の中には、VEGFR、PDGFR、そのほかいくつかの分子を同時に標的とするものがあり(sorafenib, mTOR阻害薬など)、これらは非小細胞肺癌にも有効であることが予想され、おおいに期待されています。

IV

【MOOK 肺癌の臨床 2004-2005】

# 進行非小細胞肺癌の化学療法

中野 絵里子 加藤 晃史 大江 裕一郎

株式会社 篠原出版新社

## 疫学

## 発見

## 診断

## 治療

非小細胞肺癌

# 進行非小細胞肺癌の化学療法

## はじめに

わが国において肺がんの死亡者数は年間約5万5千人を占め、男性では死因の第1位、女性では第3位となっている。肺がんの約8割が非小細胞肺癌で、さらにその1/3の患者は胸水貯留や遠隔転移を有する進行非小細胞肺癌に分類される。肺がんは男女共に今後も罹患者数の増加が予想される悪性腫瘍で、2015年には年間の罹患者数は13万人を超えると予想されている<sup>1)</sup>。

Cisplatin 登場前の1970年代には進行非小細胞肺癌に対してCA療法 (cyclophosphamide, doxorubicin) やCAMP療法 (cyclophosphamide, doxorubicin, methotrexate, procarbazine) といった cisplatin を含まない併用化学療法が行われていたが、1980年代に cisplatin が登場することによって進行非小細胞肺癌に対する化学療法は大きく進歩した<sup>2,3)</sup>。その後、Best Supportive Care (BSC) と化学療法との比較試験が複数施行され、化学療法が有意に生存期間を延長することが示された<sup>3~7)</sup>。

1990年代に入ると、新規抗がん剤もしくは第3世代抗がん剤といわれる薬剤が開発された。わが国でもirinotecan, docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine, amrubicin, S-1 が相次いで臨床応用されている。第3世代抗がん剤の登場によってさらに多種の組み合わせでの多剤併用療法が可能となり、現在も大規模な臨床試験が世界各国で行われている。しかしながら、依然として満足できる効果には至らず、進行非小細胞肺癌における化学療法の目的は症状緩和と延命に留まっている。

その一方で、数多くの抗がん剤の中から個々の患者の臨床像に合わせた治療法が選択できるようになった。治療方針の決定にあたっては病期や病理組織像、年齢、Performance Status、合併症など患者の臨床像を十分に把握した上で、科学的根拠に基づいた抗がん剤を選択しなくてはならない。

本稿では進行非小細胞肺癌に対する現在の標準的化学療法について概説したい。

## ①…初回化学療法

### 1 || Best Supportive Care (BSC) vs 第3世代抗がん剤単剤使用

BSC と化学療法で生存期間、奏効率を比較したメタアナリシスの結果では、プラチナ製剤登場前の抗がん剤の延命効果は明らかではなかったが、cisplatin といゆる旧薬の併用による化学療法のわずかな延命効果が証明された<sup>3)</sup>。1990年代に入り第3世代抗がん剤が使用されるようになると、BSC より抗がん剤使用群で生存期間が有意に延長することが複数の臨床試験で示された。第3世代抗がん剤単剤とBSCの比較試験が複数行われ、化学療法施行群の方がBSCに比べて有意に生存期間を延長することが現在の共通認識となっている<sup>4~11)</sup> (表1)。

### 2 || Cisplatin 単剤 vs Cisplatin + 第3世代抗がん剤

第3世代抗がん剤は1990年代に開発された薬剤であり、1980年代以前の薬剤とは異なる作用機序を持

表1 第3世代抗がん剤の延命効果

報告者	化学療法	症例数	奏効率	MST
ELVIS <sup>4)</sup>	BSC	75	---	21 wk (P=0.03)
	VNR	74	19.7%	28 wk
Shepherd <sup>5)</sup>	BSC	100	---	4.6 m (P=0.047)
	DTX	103	7.1%	7.0 m
Ranson <sup>6)</sup>	BSC	78	---	4.6 m (P=0.037)
	PTX	79	16%	6.8 m
Anderson <sup>7)</sup>	BSC	150	---	5.0 m (P=0.84)
	GEM	150	19%	5.7 m
Wozniak <sup>8)</sup>	CDDP	209	12% (P=.0002)	6 m (P=0.0018)
	CDDP+VNR	206	26%	8 m
Gatzemeier <sup>9)</sup>	CDDP (100 mg/m <sup>2</sup> )	207	17% (P=0.028)	8.1 m (P=0.862)
	CDDP (80 mg/m <sup>2</sup> ) + PTX	207	26%	8.6 m
Sander <sup>10)</sup>	CDDP	262	11.1% (P<.0001)	7.6% (P=0.0013)
	CDDP+GEM	260	30.4%	9.1 m
Von Pawel <sup>11)</sup>	CDDP	219	13.7% (P<.001)	27.7 wk (P=0.0078)
	CDDP+TPZ	219	27.5%	34.6 wk

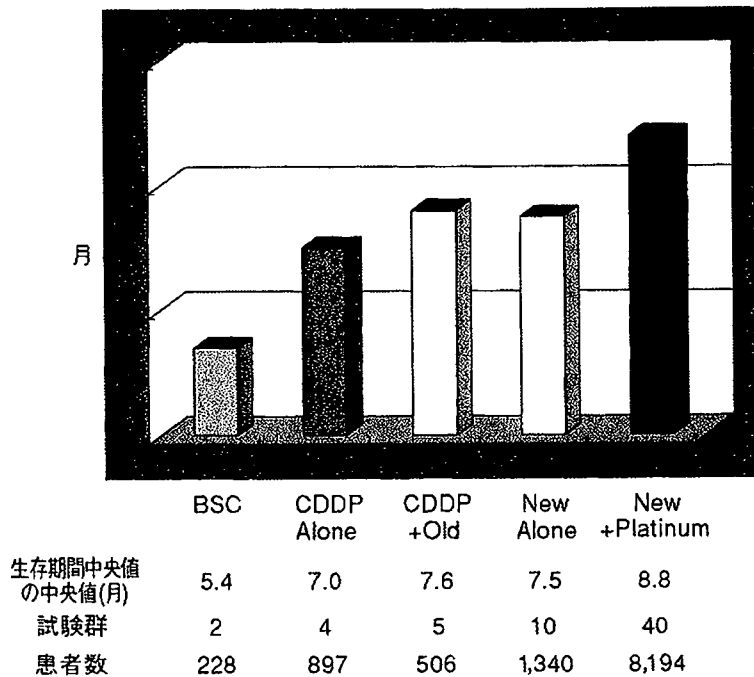


図1 第Ⅲ相試験での生存期間中央値

つものが多い。具体的には Paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, tirapazamine などのことを指し、第3世代抗がん剤は単剤でも vindesine や etoposide などの第2世代抗がん剤と cisplatin の併用とほぼ同等の効果を有している (図1)。

SWOG で実施された cisplatin+vinorelbine と cisplatin 単剤の比較試験では cisplatin と vinorelbine 併用群における血液毒性は cisplatin 単剤より高かったが、無増悪生存期間中央値は2カ月長く (4カ月 vs 2カ月)、生存期間中央値においても2カ月長い (8カ月 vs 6カ月) 結果となり、わずかな差ではあるが明らかに2剤併用で良好な結果となっている<sup>8)</sup>。一方で cisplatin+gemcitabine と cisplatin 単剤の比較試験も行われ、cisplatin 単剤より cisplatin+gemcitabine 併用の方が奏効率 (30% vs 11%)、生存期間 (9.1カ月 vs

7.6 カ月)ともに良好であった<sup>10)</sup>。

これらの比較試験の結果 1990 年代後半以降は、プラチナ製剤と第 3 世代抗がん剤の 2 剤併用療法が非小細胞肺癌の標準療法と考えられている。

### 3 || 2 剤 vs 3 剤

2 剤併用と 3 剤併用の比較試験も複数行われ、2004 年に報告されたメタアナリシスでは、1980 年から 2003 年の間に施行された 57 試験について解析している<sup>12)</sup>。単剤 vs 2 剤併用、2 剤併用 vs 3 剤併用で奏効率、生存期間、毒性に関して解析されており、3 剤併用は 2 剤併用、単剤より高い奏効率を示した。しかし生存期間では単剤よりも 2 剤併用で延長がみられるものの、2 剤併用と 3 剤併用では有意な差は認められず、毒性は 2 剤より 3 剤で増強していた。生存期間と毒性のバランスを考慮すると 2 剤併用療法が現在の標準治療として適当であると結論されている<sup>12)</sup>。

### 4 || 投与コース数

わが国では明確な腫瘍縮小効果が認められない場合には初回化学療法を 2~3 コースで終了もしくは変更することが多いが、欧米では SD であれば治療を継続することが多いようである。初回化学療法を何コースまで継続すべきかを検討した試験は多くないが、Smith らは cisplatin+mitomycin+vinblastin を 3 コースと 6 コースで比較し、Socinski らは carboplatin+paclitaxel を 4 コースで終了する群と PD となるまで継続する群での比較を行っている<sup>13,14)</sup>。いずれの報告も化学療法を 3 コースもしくは 4 コース以上継続することの有用性は認められないとの結論であった。また、初回化学療法後に paclitaxel もしくは vinorelbine を用いた維持化学療法の有用性も認められていない。したがってプラチナ製剤と第 3 世代抗がん剤の 2 剤併用化学療法を 3~4 コース実施するのが現在の非小細胞肺癌に対する標準的な初回化学療法である。

### 5 || Cisplatin vs Carboplatin

Carboplatin は cisplatin の誘導体であり、単剤では非小細胞肺癌に対して約 10%の奏効率を有し、cisplatin と比較して腎毒性や消化器毒性が低いことが特徴である。

EORTC が etoposide と併用して cisplatin と carboplatin を比較する大規模無作為化試験を行って以来、cisplatin と carboplatin を比較する試験が複数報告されてきた。EORTC の試験では、奏効率は cisplatin で 27%、carboplatin で 16%と cisplatin の方が高かったが、生存期間中央値ではそれぞれ 30 週と 27 週とほとんど変わらない結果となった。嘔気、腎毒性は cisplatin が強く、血小板減少は carboplatin が強かった<sup>15)</sup>。

2004 年に cisplatin と carboplatin の比較試験のメタアナリシスが JCO に報告された<sup>16)</sup>。過去 13 回の ASCO の abstracts と PubMed より検索された全 2,948 患者、8 トライアルを解析したものである。奏効率は cisplatin の方が carboplatin より有意に高かったが、生存期間では両者に有意差は認められなかった (hazard ratio=1.050; 95%CI, 0.907 to 1.216; P=0.515)。さらに毒性の点でもやはり血小板減少以外の項目は cisplatin に強く出る傾向にあった。しかし、第 3 世代抗がん剤に cisplatin もしくは carboplatin を併用した比較試験に限った解析では、奏効率、生存期間ともに cisplatin が勝っていた (hazard ratio=1.106; 95%CI, 1.005 to 1.218; P=0.039)<sup>16~21)</sup>。Cisplatin と carboplatin では cisplatin の延命効果が若干強いようではあるが、その違いはごくわずかである。腫瘍縮小もしくは緩和目的で行うⅣ期非小細胞肺癌の治療には、毒性や利便性を考慮して carboplatin が選択されることも許容されるが、治癒を狙うⅢ期非小細胞肺癌を対象とした放射線併用療法では cisplatin を使用するべきとの意見も多い (表 2)。

### 6 || 新薬 vs 旧薬

フランスで行われた cisplatin+vindesine と cisplatin+vinorelbine、vinorelbine 単剤の三者を比較する第Ⅲ相試験では、第 3 世代抗がん剤を使用した cisplatin+vinorelbine 群が奏効率、生存期間ともに良好な傾

- 29) Bunn PA Jr, Lilembaum R: Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 95: 341, 2003
- 30) Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al: 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. *J Natl Cancer Inst* 95: 362-372, 2003
- 31) Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al: Gemcitabine plus vinorelbine yields better survival outcome than vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) phase III trial. *Lung Cancer* 34: S65-S69, 2001
- 32) Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Litchy S, et al: Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. A Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II Trial. *Cancer* 89: 328-333, 2000
- 33) Ohe Y, Niho S, Kakinuma R, et al: A phase II study of cisplatin and docetaxel administered as three consecutive weekly infusions for advanced non-small-cell lung cancer in elderly patients. *Ann Oncol* 15: 45-50, 2004
- 34) Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 18: 2354-2362, 2000
- 35) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* May 1 22(9): 1589-1597, 2004

(中野 絵里子・加藤 晃 史・大江 裕一郎)

表2 CDDPとCBDCAの比較

報告者	化学療法	症例数	奏効率	MST
Schiller <sup>17)</sup>	CDDP+PTX (24 h : 135 mg/m <sup>2</sup> )	303	21%	7.8 m
	CBDCA+PTX (3 h : 225 mg/m <sup>2</sup> )	299	NS 17%	NS 8.1 m
Rosell <sup>18)</sup>	CDDP+PTX	302	28% P=0.45	9.8 m P=0.019
	CBDCA+PTX	306	25%	8.2 m
Fossella <sup>19)</sup>	CDDP+DTX	408	31.6% NR	11.3 m NR
	CBDCA+DTX	406	23.9%	9.4 m
Mazzanti <sup>20)</sup>	CDDP+GEM	62	41.9% P=0.29	10.4 m P=0.39
	CBDCA+GEM	58	31.0%	10.8 m
Zatlouka <sup>21)</sup>	CDDP+GEM	87	41% P=0.09	8.75 m P=0.90
	CBDCA+GEM	89	29%	7.97 m

NS : 有意差なし, NR : 報告なし

向であった<sup>22)</sup>。新しい抗がん剤が次々と開発され臨床応用されていく中で、この試験の結果に基づきヨーロッパ圏では cisplatin と vinorelbine の併用療法が標準治療として用いられるようになった。一方、米国では ECOG で、cisplatin + paclitaxel と cisplatin + etoposide の比較試験が行われた。これまでに用いられてきた cisplatin + etoposide 療法に比べて cisplatin + paclitaxel 群の方が奏効率、生存期間ともに良好な傾向であった<sup>23)</sup>。わが国で実施された cisplatin + vindesine と cisplatin + docetaxel を比較した第Ⅲ相試験の結果では、奏効率、生存期間ともに有意に cisplatin + docetaxel が良好であった<sup>24)</sup>。プラチナ製剤 + 旧薬（1980年代以前に開発された薬剤）とプラチナ製剤 + 新薬（第3世代抗がん剤）を比較した臨床試験は数多く実施されているが、統計学的に有意な生存期間延長を示したのはわが国で実施した cisplatin + vindesine と cisplatin + docetaxel を比較した第Ⅲ相試験のみである。しかし、他の試験でもほとんどの試験で、プラチナ製剤 + 新薬で生存期間が延長する傾向が得られており、メタアナリシスの結果では、プラチナ製剤 + 新薬で生存期間が有意延長していることが示されている。しかたがって、現在では cisplatin + 第3世代抗がん剤の組み合わせが標準治療と考えられている。

## 7 || プラチナ製剤 + 第3世代抗がん剤

2002年に報告された ECOG の比較試験では、約1,200例の症例を対象として cisplatin + paclitaxel, cisplatin + gemcitabine, cisplatin + docetaxel, carboplatin + paclitaxel のプラチナ製剤 + 第3世代抗がん剤の4群を比較している。結論としては、この4群間で奏効率、生存期間共に有意な差は認められなかった<sup>25)</sup>。また、Fossella らの試験では cisplatin + docetaxel が cisplatin + vinorelbine よりも生存期間が延長する傾向 (MST: 11.3 カ月 vs 10.1 カ月,  $p=0.044$ ) が認められたが3群比較の試験であり、検定の多重性を考慮すると有意差とはなっていない<sup>19)</sup>。したがって、これらの結果から cisplatin + 第3世代抗がん剤であればレジメンによる有効性の違いはほとんどなく、ほぼ同等の効果が得られるものと考えられている。

わが国でも602症例を登録してプラチナ製剤と第3世代抗がん剤の2剤併用を比較する4群の第Ⅲ相試験 (FACS) が実施された<sup>26)</sup>。わが国で開発された irinotecan を含む cisplatin + irinotecan を対象群とし、試験群の薬剤として gemcitabine, paclitaxel, vinorelbine の3剤を使用した。結論としては4群間の奏効率に關していずれの組み合わせでも30~33%でほとんど差はなく、生存期間中央値、1年生存率、病勢進行までの期間でも有意差はみられなかった (表3)。この試験は試験群の1年生存率が対象群の1年生存率より10%以上劣らないことを証明する非劣性デザインで実施された。しかし、3群の試験群いずれもが非劣性を



表3 FACSの結果(ASCO 2004)

	cisplatin-irinotecan	carboplatin-paclitaxel	cisplatin-gemcitabine	cisplatin-vinorelbine
症例数	145	145	146	145
生存期間中央値	14.2月	12.3月	14.8月	11.4月
1年生存率	59%	51%	60%	48%
病勢進行までの期間	4.7月	4.5月	4.0月	4.1月
奏効率	31%	32%	30%	33%

証明することはできなかった。毒性に関しては、carboplatin+paclitaxelで脱毛，神経障害が多くみられ，cisplatin+gemcitabineで血小板減少が多くみられた。cisplatin+vinorelbineでは血小板減少，消化器症状，脱毛，倦怠感がより少ない結果となった。またQOL調査では対象群であったcisplatin+irinotecanで身体領域のQOLが下がる結果であったが，このQOLの違いに臨床的な意味があるか否かは議論のあるところである。FACSの結果のみからは非劣性が証明できなかったので今後もcisplatin+irinotecanを標準的治療と考えるのが妥当である。しかし，一般臨床において治療法を選択する場合には，他の第Ⅲ相試験の結果，毒性の特徴，利便性などを勘案する必要がある。したがって，FACSで使用された併用化学療法はいずれもが進行非小細胞肺癌の化学療法として一般臨床で選択し得る治療法である。

## 8 || プラチナ製剤を含まない第3世代抗がん剤併用療法

プラチナ製剤を含まない第3世代抗がん剤の2剤併用療法は，従来のプラチナ製剤との2剤併用療法と比較して毒性が低いという点で新たな可能性を広げた<sup>27)</sup>。プラチナ製剤を含まない第3世代抗がん剤の2剤併用は奏効率，生存期間でプラチナ製剤を含む2剤併用療法を凌駕するものではないため，PSのよい初回治療患者では第3世代抗がん剤の2剤併用療法は適応にはならないが，合併症などでプラチナ製剤が使用できない症例などの症状緩和目的の使用に期待される<sup>28)</sup>。第3世代抗がん剤の一方は比較的毒性の低いgemcitabineが選択されることが多く，gemcitabine+vinorelbine，gemcitabine+docetaxel，gemcitabine+paclitaxelの併用療法とプラチナ製剤併用療法の比較試験が多く行われた。しかし，いずれも生存期間の点でプラチナ製剤併用療法に優ることはなく，標準治療とはなっていない。また，わが国で実施された臨床試験でgemcitabine+docetaxelの治療により高率に間質性肺炎が出現し，2つの試験が毒性のために中止となっている。原因は不明であるが，わが国では諸外国と比較して間質性肺炎が種々の抗がん剤で高頻度に発生しており注意が必要である。

## 9 || 高齢者に対する化学療法

非小細胞肺癌と新たに診断される患者のうち50%以上が70歳以上の高齢者といわれている。高齢者を通常の臨床試験に組み入れるべきか否かについては議論があるものの，高齢者を対象とした化学療法の臨床試験は各国で行われている<sup>29)</sup>(表4)。ELVIS試験では，70歳以上の高齢者を対象にvinorelbine投与群とBSCと比較し，vinorelbine投与群で生存期間中央値が7週間延びる結果となった(28週 vs 21週)<sup>4)</sup>。さらに第3世代抗がん剤はプラチナ製剤と比較して毒性が低いことから，70歳以上の高齢者を対象にgemcitabine単剤とvinorelbine単剤，gemcitabine+vinorelbineの併用療法の三者を比較した臨床試験が行われた<sup>31)</sup>。MILES試験では，gemcitabineとvinorelbineの併用が，それぞれの単剤使用に比べて奏効率，生存期間ともに有意差を示さなかった<sup>30)</sup>。三者間でQuality of life(QOL)はほとんど同じで，毒性だけが併用療法で強かった。高齢者を対象とした臨床試験の多くは70歳以上を対象としており，その中でPS 2の患者は18~41%にのぼる。そして，非プラチナ製剤単使用もしくは2剤併用療法の奏効率は15~22%で，生存期間中央値は18~36週であった<sup>32~34)</sup>。

表4 高齢者に対する非小細胞肺癌の臨床試験

報告者	化学療法	年齢	PS2	Ⅲ期	症例数	奏効率	MST
ELVIS <sup>4)</sup>	None	≥70	24%	28%	78	—	21 wks
	VNR 30 mg/m <sup>2</sup> d1, 8 q3 wks		24%	26%	76	20%	28 wks
Gridelli <sup>30)</sup>	VNR 30 mg/m <sup>2</sup> d1, 8 q3 wks	≥70	19%	29%	228	19%	37 wks
	GEM 1,200 mg/m <sup>2</sup> d1, 8 q3 wks		18%	30%	224	17%	28 wks
	GEM 1,000 mg/m <sup>2</sup> +VNR 25 mg/m <sup>2</sup> d1, 8 q3 wks		19%	31%	229	20%	32 wks
Fraci <sup>31)</sup>	VNR 30 mg/m <sup>2</sup> d1, 8 q3 wks	≥70	22%	42%	60	15%	18 wks
	GEM 1,200 mg/m <sup>2</sup> +VNR 30 mg/m <sup>2</sup> d1, 8 q3 wks		27%	40%	60	22%	29 wks
Hainsworth <sup>32)</sup>	DTX 36 mg/m <sup>2</sup> weekly×6 q8 wks	≥65	41%	31%	39	18%	5 mo
Ohe <sup>33)</sup>	CDDP 25 mg/m <sup>2</sup> +DTX 20 mg/m <sup>2</sup> d1, 8, 15 q4 wks	≥75	0%	29%	33	52%	15.8 mo (69 wks)

表5 Pemetrexed と docetaxel の第Ⅲ相試験

薬剤	Pemetrexed	DTX
奏効率 (%)	9.1 (24/264)	8.8 (24/274)
	95%CI (5.9~13.2)	95%CI (5.7~12.8)
1年生存率 (%)	29.7	29.7
無増悪生存期間中央値 (月)	2.9	2.9
増悪までの期間中央値 (月)	3.4	3.5

わが国で75歳以上の高齢者を対象とした weekly 投与による cisplatin+docetaxel の2剤併用療法の第Ⅱ相試験が行われた。対象症例は75歳以上でかつ PS 0-1 の患者に限定された。奏効率は52%、生存期間中央値は69週 (15.8カ月) で、weekly 投与による cisplatin+docetaxel は高齢者の非小細胞肺癌に有効で安全に投与できるというものであった<sup>35)</sup>。この結果をふまえて70歳以上の高齢者で cisplatin の一括投与が難しい症例を対象に weekly の cisplatin+docetaxel と weekly の docetaxel 単剤の第Ⅲ相試験が JCOG で現在進行中 (JCOG0207) である。

## ②…セカンドライン治療

### 1 || Docetaxel

プラチナ製剤と第3世代抗がん剤の2剤併用療法後に再発した例に対するセカンドライン治療としては、docetaxel の単剤使用が標準的である。Shepherdらは、プラチナ製剤での初回治療後に3週間毎の docetaxel 投与群と BSC で生存期間、奏効率、毒性、QOL の比較を行った<sup>5)</sup>。Docetaxel は75 mg/m<sup>2</sup> と100 mg/m<sup>2</sup> の異なる投与量で比較された。結果として BSC と比較した場合に docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> 投与にてセカンドライン治療の有用性が認められた。Paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan といった第3世代抗がん剤をセカンドライン治療薬として用いた第Ⅱ相試験が行われたが、第Ⅲ相試験でセカンドライン治療としての有用性が示されたのは docetaxel のみであった。Fossellaらは、docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> と docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>、そしてコントロール群として vinorelbine もしくは ifosfamide を比較する第Ⅲ相試験を行った<sup>34)</sup>。奏効率は docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 投与群が10.8%であり、docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> 群の6.7%と vinorelbine もしくは ifosfamide 群の0.8%に比べて高いものの、1年生存率は docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 群で

21%, docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> 群で 32%, vinorelbine もしくは ifosfamide 群で 19% と docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> で良好であった。

これらの臨床試験の結果, 欧米ではプラチナ製剤によるファーストライン治療後の再発例には docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> の単剤使用が標準的と考えられている。

## 2 || Pemetrexed

Pemetrexed (Alimta) は葉酸と似た構造式を持ち, 葉酸などの代謝拮抗剤としてがん細胞の増殖を抑えるというものである。さらに総合ビタミン剤, ビタミン B12 の併用により血液毒性を軽減させることができるため, 臨床試験では 1,000 mg/m<sup>2</sup> までの投与が実施されている。Pemetrexed はセカンドライン治療として使用した場合, docetaxel と比較して奏効率, 生存期間ともにほぼ同じであることが海外の第Ⅲ相臨床試験で判明しているが, Pemetrexed の大きな特徴は docetaxel よりも毒性が軽いことである<sup>35)</sup>。今後 docetaxel に加えてセカンドライン以降の治療の中樞をなす薬剤となることが期待される (表 5)。

## おわりに

近年, 化学療法の研究が従来の抗がん剤からいわゆる分子標的薬にシフトしていることは明らかであるが, 従来の抗がん剤を用いてさらに治療成績を向上させることを期待して, sequential chemotherapy のランダム化第Ⅱ相試験 (SWOG9806) が実施された。Sequential chemotherapy は Norton-Simon の理論などに基づいて, 1つの化学療法を最大効果があがるまで繰り返した後に, 次の化学療法レジメンに切り替える方法である。SWOG9806 では, carboplatin+gemcitabine 3 コース投与後に paclitaxel 3 コースを投与する方法と cisplatin+vinorelbine 3 コース投与後に docetaxel 3 コースを投与する方法が検討された。しかし, いずれの方法でも生存期間中央値は 9 カ月であり, 第Ⅲ相試験に進めるような結果は得られなかった。既存の抗がん剤を用いて治療成績を向上させる試みとして, sequential chemotherapy 以外にも 3 剤併用, プラチナ製剤を含まない併用化学療法などが行われてはいるが, いずれも既存の成績を凌駕するものではない。

今後は, gefitinib (Iressa) などの分子標的薬をいかに有効に既存の抗がん剤と併用するかが重要な課題と考えられる。また, 血管新生阻害作用を有するモノクローナル抗体である Bevacizumab など, 肺がんに対しても効果が期待される EGFR 以外を標的とした分子標的薬の開発にも期待が寄せられている。

## 文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部「人口動態統計」
- 2) Shepard KV, Golomb HM, Bitran JD, et al: CAMP chemotherapy for metastatic non-oat cell bronchogenic carcinoma. A 7-year experience (1975-1981) with 160 patients. *Cancer* 56: 2385, 1985
- 3) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 311: 899-909, 1995
- 4) The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group: Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 91: 66-72, 1999
- 5) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18: 2095-2103, 2000
- 6) Ranson M, Davidson N, Nicolson M, et al: Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 92: 1074-1080, 2000
- 7) Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, et al: 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. *Br J Cancer* 83: 447-453, 2000
- 8) Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al: Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in

- the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 16: 2459-2465, 1998
- 9) Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M, et al: Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 18: 3390-3399, 2000
  - 10) Sandler AB, Nemnitis J, Denham C, et al: Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 18: 122-130, 2000
  - 11) Von Pawel J, Von Roemeling R, Gatzemeier U, et al: Tirapazamine plus cisplatin versus cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A report of the international CATAPULT I study group. Cisplatin and Tirapazamine in Subjects with Advanced Previously Untreated Non-Small-Cell Lung Tumors. *J Clin Oncol* 18: 1351-1359, 2000
  - 12) Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al: Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 292: 470-484, 2004
  - 13) Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, et al: Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 19: 1336-1343, 2001
  - 14) Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al: Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage III B/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20: 1335-1343, 2002
  - 15) Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, et al: A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol Sep* 8(9): 1556-1562, 1990
  - 16) Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al: Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22: 3852-3859, 2004
  - 17) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 92-98, 2002
  - 18) Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al: Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 13: 1539-1549, 2002
  - 19) Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al: Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 21: 3016-3024, 2003
  - 20) Mazzanti P, Massacesi C, Rocchi MB, et al: Randomized, multicenter, phase II study of gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 41: 81-89, 2003
  - 21) Zatloukal P, Petruzalka L, Zemanova M, et al: Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage III b and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Lung Cancer* 41: 321-331, 2003
  - 22) Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al: Randomized study of vinorelbine and cisplatin vs vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 12: 360-367, 1994
  - 23) Bonomi P, Kim KM, Fairclough D, et al: Comparisity of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin vs etoposide with cisplatin: results of an Eastan Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 18: 623-631, 2000
  - 24) Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, et al: Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 22: 254-261, 2004
  - 25) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 92-98, 2002
  - 26) Kubota K, Nishiwaki Y, Ohashi Y, et al: The Four-Arm Cooperative Study (FACS) for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 22 14S(July 15 Supplement): 7006, 2004
  - 27) Georgoulis V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al: Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 357: 1478-1484, 2001
  - 28) Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al: Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group-EORTC 08975. *J Clin Oncol* 1: 3909-3917, 2003

## 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)

Shinzoh Kudoh, Koji Takeda, Kazuhiko Nakagawa, Minoru Takada, Nobuyuki Katakami, Kaoru Matsui, Tetsu Shinkai, Toshiyuki Sawa, Isao Goto, Hiroshi Semba, Takashi Seto, Masahiko Ando, Taroh Satoh, Naruo Yoshimura, Shunichi Negoro, and Masahiro Fukuoka

### A B S T R A C T

#### Purpose

Docetaxel has shown activity in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). This randomized phase III trial evaluated the efficacy and safety of docetaxel versus vinorelbine (the current standard treatment) in elderly patients.

#### Patients and Methods

Chemotherapy-naïve patients age 70 years or older with stage IIIB/IV NSCLC and performance status 2 or lower were eligible. Patients randomly received docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> (day 1) or vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> (days 1 and 8) every 21 days for four cycles. The primary end point was overall survival. Overall disease-related symptom improvement was assessed using an eight-item questionnaire.

#### Results

In total, 182 patients were enrolled. Median age was 76 years (range, 70 years to 86 years). There was no statistical difference in median overall survival with docetaxel versus vinorelbine (14.3 months v 9.9 months; hazard ratio, 0.780; 95% CI, 0.561 to 1.085;  $P = .138$ ). There was a significant difference in median progression-free survival (5.5 months v 3.1 months;  $P < .001$ ). Response rates were also significantly improved with docetaxel versus vinorelbine (22.7% v 9.9%;  $P = .019$ ). The most common grade 3 to 4 toxicities were neutropenia (82.9% for docetaxel; 69.2% for vinorelbine;  $P = .031$ ) and leukopenia (58.0% for docetaxel; 51.7% for vinorelbine). Other toxicities were mild and generally well tolerated. Docetaxel improved overall disease-related symptoms over vinorelbine (odds ratio, 1.86; 95% CI, 1.09 to 3.20).

#### Conclusion

Docetaxel improved progression-free survival, response rate, and disease-related symptoms versus vinorelbine. Overall survival was not statistically significantly improved at this time. Docetaxel monotherapy may be considered as an option in the standard treatment of elderly patients with advanced NSCLC.

*J Clin Oncol* 24:3657-3663. © 2006 by American Society of Clinical Oncology

From the Department of Respiratory Medicine, Osaka City University Medical School; Department of Medical Oncology, Osaka City General Hospital; Department of Medical Oncology, Kinki University Medical School; Department of Respiratory Medicine, Rinku General Medical Center; Department of Thoracic Malignancy, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases; Department of Respiratory Medicine, Osaka Medical College, Osaka; Division of Respiratory Medicine, Kobe City General Hospital, Kobe; Department of Internal Medicine, Shikoku Cancer Center, Ehime; Department of Respiratory Medicine, Gifu Municipal Hospital, Gifu; Department of Internal Medicine, Kumamoto Regional Medical Center, Kumamoto; and the Health Service, Kyoto University, Kyoto, Japan.

Submitted February 11, 2006; accepted June 5, 2006.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Address reprint requests to Shinzoh Kudoh, MD, Department of Respiratory Medicine, Osaka City University Medical School, 1-4-3, Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan; e-mail: shinzohykudoh@med.osaka-cu.ac.jp.

© 2006 by American Society of Clinical Oncology

DOI: 10.1200/JCO.2006.06.1044

### INTRODUCTION

Due to a general increase in life expectancy in developed countries worldwide, the proportion of the general population in these countries that is elderly is increasing. For example, in 1970 in Japan, 7.9% of the general population was 65 years or older, which increased to 17.3% by 2000, and is estimated to reach 29.6% by 2030.<sup>1</sup> As non-small-cell lung cancer (NSCLC) is a common disease in the elderly population, the question of how best to treat elderly NSCLC patients will become increasingly important.<sup>2</sup>

Chemotherapy in patients with advanced NSCLC improves survival, reduces disease-related symptoms, and improves quality of life (QOL) compared with best supportive care.<sup>3</sup> Although platinum-based doublets involving newer agents, such as docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine, and irinotecan, are standard first-line chemotherapy for most patients with advanced NSCLC,<sup>4,5</sup> the use of these regimens in elderly patients remains a topic of debate.<sup>2</sup> The main reasons given for withholding standard platinum-based doublet regimens from elderly patients are age-related impairment of organ function, presence of potentially complicating

comorbid conditions, and a lower ability to tolerate the potential toxicity of combination chemotherapy than younger patients.

Three prospective randomized trials have investigated the optimal chemotherapy for elderly (70 years or older) NSCLC patients.<sup>6-8</sup> The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group reported significantly superior survival and QOL with single-agent vinorelbine over best supportive care (median survival time, 6.4 months and 4.8 months, respectively;  $n = 161$ ).<sup>6</sup> Two other studies have attempted to determine whether doublet regimens are optimal over single-agent therapy in elderly patients.<sup>7,8</sup> The conclusive results were reported in the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES), which enrolled more than 700 patients and reported no significant survival difference between single-agent vinorelbine, single-agent gemcitabine, or a regimen with both agents combined.<sup>8</sup>

Docetaxel has demonstrated activity and acceptable toxicity in the treatment of advanced NSCLC, including elderly patients.<sup>9-12</sup> However, to date, no prospective randomized trials of docetaxel in elderly patients have been published. Two phase II trials of tri-weekly docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> (the recommended dose and schedule in Japan) have been performed in adult patients with NSCLC.<sup>13,14</sup> We conducted an exploratory, combined-subset analysis of the cohorts of patients age 70 years or older from these two trials: in 53 patients with a median age of 74 years (range, 70 years to 80 years), the median survival time was 10.3 months and the response rate was 24.5% (unpublished data). This encouraging retrospective result led us to design a prospective phase III trial to evaluate the efficacy of docetaxel versus vinorelbine in elderly patients with previously untreated advanced NSCLC, the results of which are reported herein.

### Eligibility Criteria

Chemotherapy- and radiotherapy-naïve patients with histologically or cytologically proven stage IIIB/IV NSCLC were enrolled. Other inclusion criteria included: age 70 years or older with a life expectancy of 3 months or longer; measurable and assessable disease; Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 or lower; adequate function of the bone marrow (leukocyte count, 4,000/ $\mu$ L or higher; absolute neutrophil count, 2,000/ $\mu$ L or higher; hemoglobin concentration, 9.5 g/dL or higher; platelet count, 100,000/ $\mu$ L or higher), kidney (serum creatinine, 1.2 mg/dL or lower), and liver (total bilirubin, 1.5 $\times$  the institutional upper limits of normal or lower; AST and ALT 2.5 $\times$  the institutional upper limits of normal or lower). Exclusion criteria included: presence of symptomatic brain metastasis or apparent dementia; active concomitant malignancy; massive pleural effusion or ascites; active infection; severe heart disease or grade 2 or higher ECG abnormality; uncontrolled diabetes mellitus, ileus, pulmonary fibrosis, diarrhea; bleeding tendency. All patients gave written informed consent and the protocol was approved by the institutional review board at each participating center.

Before treatment, all patients underwent a complete medical history and physical examination, chest radiography, fiberoptic bronchoscopy, chest and abdominal computed tomography (CT) scan, a brain CT or magnetic resonance imaging scan, an ECG, pulmonary function tests, and arterial blood gas analysis. A radionuclide bone scan was also performed to document the extent of the disease. Laboratory tests included a CBC with WBC differential, liver function tests, serum electrolytes, serum creatinine, blood urea nitrogen, and urinalysis.

The physical examination and laboratory tests were performed weekly. Chest radiography and/or CT were repeated every cycle to evaluate tumor response.

### Treatment Plan

Patients were randomly assigned to receive a minimum of four cycles of tri-weekly docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> (1-hour intravenous infusion, day 1) or tri-weekly vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> (intravenous infusion, days 1 and 8; weekly vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> is the recommended dose in Japan<sup>15</sup>). Random assignment was centralized at the West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) data center in Osaka, Japan; patients were stratified according to institution, disease stage (IIIB v IV), and performance status (0 to 1 v 2).

Vinorelbine was delayed on day 8 if leukocyte and platelet counts were lower than 2,000/ $\mu$ L and lower than 50,000/ $\mu$ L, respectively, and was withheld until the counts had recovered to 4,000/ $\mu$ L or higher and 100,000/ $\mu$ L or higher, respectively; patients were withdrawn from the study if longer than 5 weeks had elapsed from the time of the last treatment until these criteria were satisfied. The presence of grade 4 leukopenia and/or neutropenia led to reductions in the doses of docetaxel and vinorelbine by 10 mg/m<sup>2</sup> and 5 mg/m<sup>2</sup>, respectively, in the subsequent cycle. Patients were withdrawn from the study in the event of progressive disease, consent withdrawal or grade 3 or higher nonhematologic toxicity without myelosuppression, nausea, vomiting, or alopecia. Second-line treatment was given at the physician's discretion.

Patients were evaluated for objective response before every cycle using WHO criteria.<sup>16</sup> A minimum duration of 4 weeks was required to document a response and the best response was recorded for each patient. Drug-induced toxicity was assessed before every cycle and was classified in accordance with National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2.0.<sup>17</sup> The worst data for each patient across all chemotherapy cycles were used in the toxicity analysis.

### QOL Assessment

QOL was assessed using a self-administered questionnaire, which included a visual face scale for global QOL<sup>18</sup> (primary QOL analysis) and eight separate measures for assessing disease-related symptoms (secondary QOL analysis; Fig 1). The eight disease-related symptom items were derived from two sources: the disease-specific symptoms score for the first four items of the Lung Cancer Working Party, Medical Research Council<sup>19</sup> and the treatment-related symptoms for the last four items of the Functional Living Index, Cancer.<sup>20</sup> Patients completed the questionnaires at enrollment and at 3 weeks, 9 weeks, and 12 weeks. QOL was considered to have improved if the difference in score between any survey point and baseline was positive and to have worsened if the difference was negative.

### Statistical Analysis

The primary objective was to determine whether docetaxel improved survival compared with vinorelbine. The study was designed with an 80% power using a two-sided log-rank test at a level of .05 to detect a 60% improvement in median survival time from 6.4 months with vinorelbine to 10.3 months with docetaxel; this required 90 patients per treatment arm. An interim analysis was performed after 120 patients were accrued; after the data had been reviewed, a decision was made to continue the study.

Survival analyses were conducted on the intent-to-treat population using follow-up data available at March 28, 2005. Overall survival was calculated from the start of therapy to the date of death from any cause or last follow-up. Progression-free survival was calculated from the start of therapy to the date of disease progression, recurrence, or death from any cause. Survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method. A Cox proportional hazards regression model adjusted by the stratification factors (performance status, stage) was applied.

The  $\chi^2$  test was used in the response rate comparison and the toxicity analysis. For the QOL analyses, the comparison between the arms was conducted using generalized estimating equation regression models by GENMOD procedure in SAS (SAS Institute, Cary, NC).<sup>21</sup> An odds ratio of higher than 1 indicated that QOL was better with docetaxel than vinorelbine, achieving statistical significance if the 95% CI excluded 1.

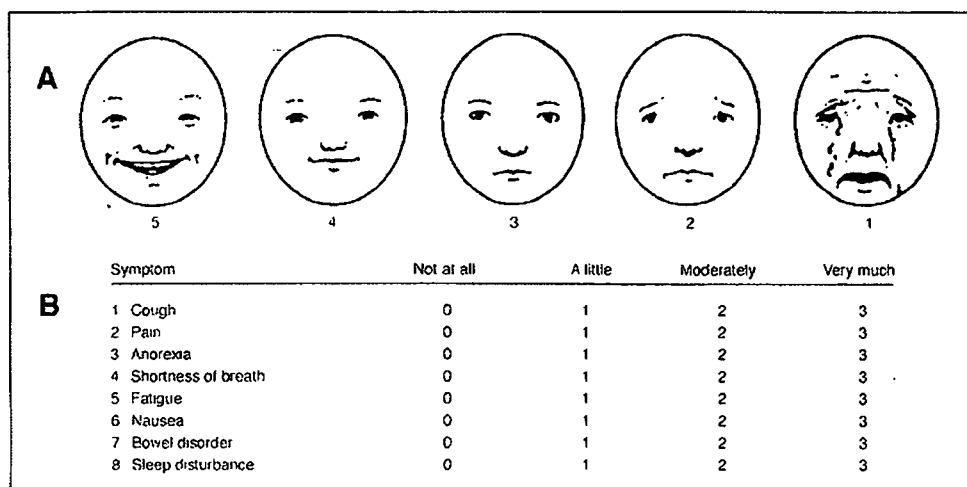


Fig 1. (A) An illustration of the visual face scale for global quality of life and (B) the disease-related symptoms questionnaire.

**Patient Characteristics**

A total of 182 patients were enrolled and randomly assigned (90 to docetaxel, 92 to vinorelbine) between May 2000 and September 2003 from 32 institutions in WJTOG (Fig 2). Two patients were subsequently considered ineligible due to being entered twice in the study (n = 1, vinorelbine arm) and consent withdrawal immediately after random assignment (n = 1, docetaxel arm). Therefore, the intent-to-treat population comprised 180 patients: 89 assigned to docetaxel and 91 assigned to vinorelbine. One patient assigned to docetaxel developed disease progression before starting chemotherapy and was therefore not treated. Thus, toxicity and response were evaluated in 88 docetaxel patients and 91 vinorelbine patients.

Patients' baseline characteristics were well balanced between the treatment arms (Table 1). Although more patients receiving vinorelbine than docetaxel had a performance status of 2, the difference was not significant (P = .057).

The median number of treatment cycles was four in the docetaxel arm and three in the vinorelbine arm, which was significantly different (P = .050). Overall, 45 (51.1%) of 88 docetaxel patients and 37 (40.7%) of 91 vinorelbine patients completed four cycles of chemotherapy. The major reasons for treatment withdrawal in the docetaxel versus vinorelbine arms were disease progression (19.3% v 35.2%), adverse events (12.5% v 9.9%), physician's decision to withdraw patient (6.8% v 5.5%), protocol violation (3.4% v 3.3%), and consent withdrawal (2.3% v 3.3%). The relative dose intensities were 90.7% and 83.1% for docetaxel

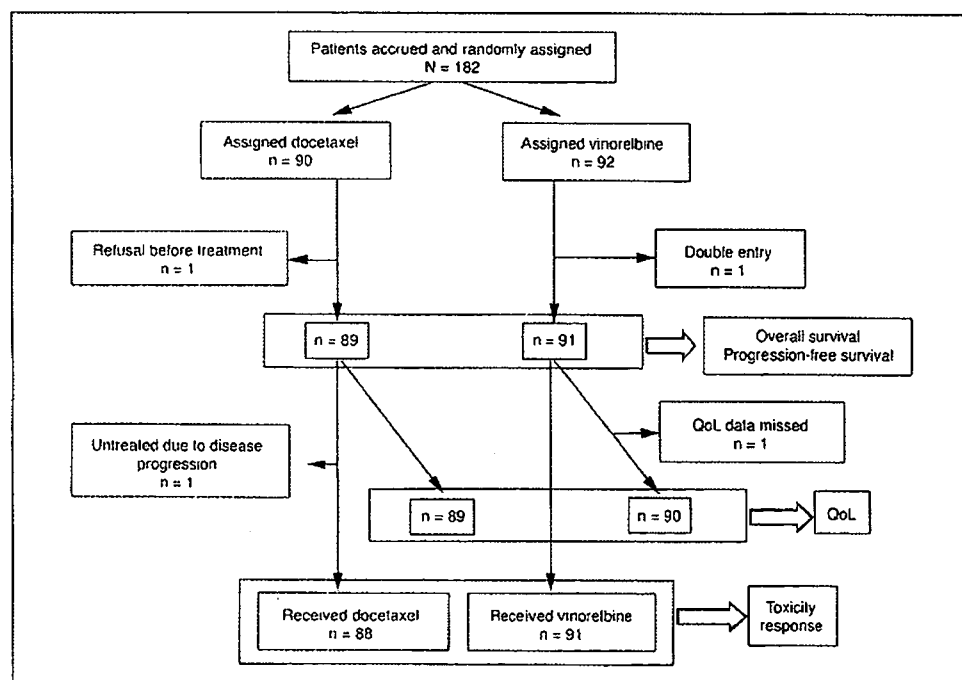


Fig 2. Flow diagram for the study. QoL, quality of life.

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	Docetaxel (n = 89)		Vinorelbine (n = 91)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Age, years				
Median	76		76	
Range	70-86		70-84	
Sex				
Male	69	77.5	68	74.7
Female	20	22.5	23	25.3
Performance status				
0-1	88	98.9	85	93.4
2	1	1.1	6	6.6
Stage				
IIIB	33	37.1	33	36.3
IV	56	62.9	58	63.7
Histology				
Adenocarcinoma	57	64.0	51	56.0
Squamous cell carcinoma	26	29.2	31	34.1
Other	6	6.7	9	9.9
Weight loss*				
> 10%	12	13.5	12	13.1
≤ 10%	77	86.5	78	85.7
Comorbid illness				
None	38	42.6	36	39.6
None	51	57.3	55	60.4
Smoker				
Never	18	20.2	23	25.2
Never	71	79.8	68	74.7

\*A data was not obtained from one vinorelbine patient.

and vinorelbine, respectively; most patients received the projected dose of chemotherapy in both treatment arms.

Second-line chemotherapy was administered to 85 patients (47.5%; 45 docetaxel patients and 40 vinorelbine patients). Among patients initially treated with docetaxel, five patients received second-line vinorelbine, while nine patients enrolled in the vinorelbine arm received crossover treatment with docetaxel. Fifty-two patients (29.0%) received second-line gefitinib: 33 patients (37.5%) in the docetaxel arm and 19 patients (20.9%) in the vinorelbine arm.

### Response and Survival

Overall response rates significantly favored docetaxel over vinorelbine (22.7% v 9.9%;  $P = .019$ ; Table 2). Progressive disease during treatment occurred in 37.4% of vinorelbine-treated patients

Table 2. Response to Treatment

Response	Docetaxel (n = 88)		Vinorelbine (n = 91)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Complete response	0		0	
Partial response	20	22.7	9	9.9
Stable disease	47	53.4	45	49.5
Progressive disease	18	20.5	34	37.4
Not assessable	3	3.4	3	3.3
Overall response rate	22.7		9.9	
95% CI	13.9 to 31.5		3.8 to 16.0	

NOTE.  $P = .019$ .

and in 20.5% of docetaxel-treated patients; the difference between arms was significant ( $P = .012$ ).

By March 28, 2005, 143 (79.4%) of 180 patients had died (docetaxel, 68; vinorelbine, 75). Median follow-up for survivors was 11.6 months. The median progression-free survival time with docetaxel was significantly longer than with vinorelbine (5.5 months v 3.1 months; hazard ratio, 0.606; 95% CI, 0.450 to 0.816;  $P < .001$ ; Fig 3). Median survival time was 14.3 months and 9.9 months with docetaxel and vinorelbine, respectively. Although docetaxel prolonged median survival time by 4.4 months, the overall survival distributions were not statistically significant (hazard ratio, 0.780; 95% CI, 0.561 to 1.085; log-rank  $P = .138$  and generalized Wilcoxon test  $P = .065$ ; Fig 4). One-year survival rates were 58.6% and 36.7% for docetaxel and vinorelbine, respectively.

### Toxicity

Overall, 179 patients were assessable for toxicity. Table 3 summarizes the major toxicities. Grade 3 to 4 neutropenia occurred in more patients in the docetaxel arm than in the vinorelbine arm ( $P = .031$ ). However, there were no significant differences between the docetaxel and vinorelbine arms in the occurrence of grade 3 to 4 febrile neutropenia and infection. The incidence of grade 3 to 4 anemia was relatively low and there was no grade 2 or higher thrombocytopenia in either arm (Table 3). Alopecia (any grade) occurred significantly more frequently in the docetaxel arm than the vinorelbine arm ( $P < .0001$ ). Overall toxicity in both treatment arms was generally mild and well tolerated in elderly patients with NSCLC.

One patient (age 76 years with stage IV disease and a performance status of 1) developed treatment-related interstitial pneumonia after three cycles of docetaxel; despite steroid pulse treatment, the patient died from this toxicity on day 65 after the start of the third treatment cycle.

### QOL

Baseline QOL data were available for all patients except one vinorelbine patient (for whom data were not collected due to human error; Fig 2). Thus, 179 patients completed baseline questionnaires; questionnaire completion rates were 92.2% at 3 weeks, 83.2% at 9 weeks, and 69.8% at 12 weeks. Compliance rates were not significantly different between the arms ( $P = .311$ ). QOL data were missing in 28 surveys due to death or severe impairment of the patient's general condition; this accounted for 3.9% of the total number of surveys scheduled. The proportions of data missing at baseline and at 3 weeks, 9 weeks, and 12 weeks were 0%, 1.1%, 2.3%, and 6.7% in the docetaxel

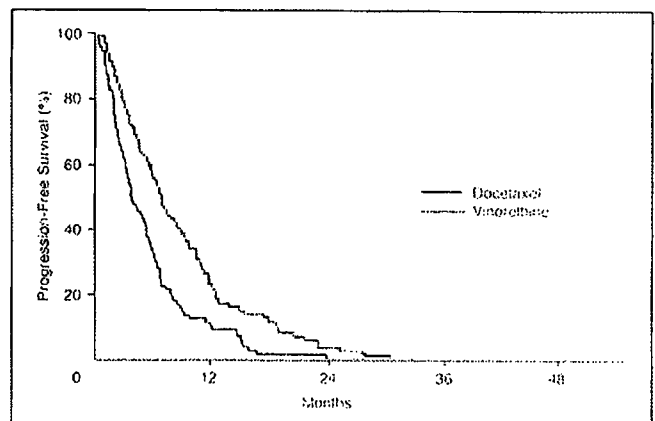


Fig 3. Progression-free survival curves for patients treated with docetaxel (n = 89) or vinorelbine (n = 91).



Docetaxel v Vinorelbine for Elderly NSCLC Patients

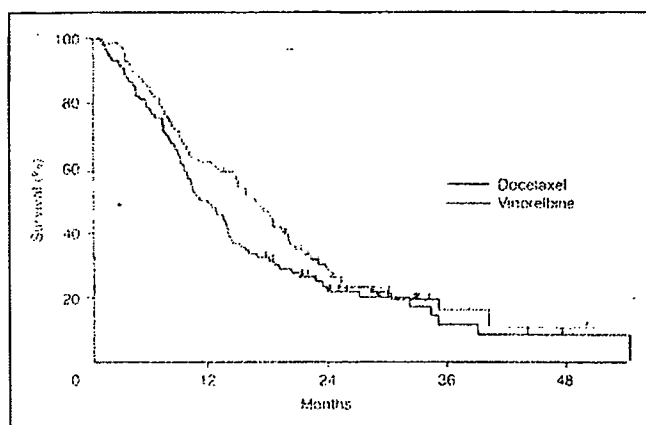


Fig 4. Overall survival curves for patients treated with docetaxel (n = 89) or vinorelbine (n = 91).

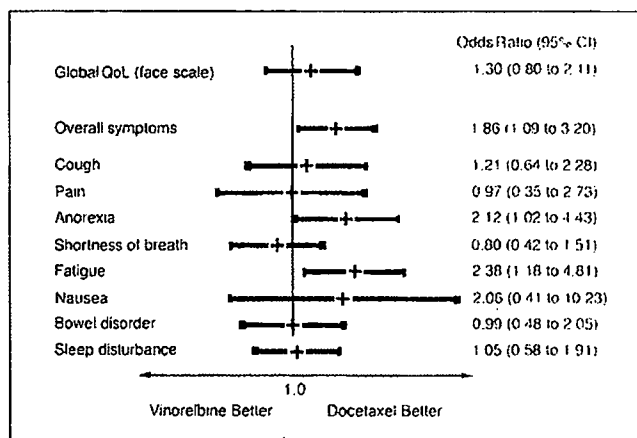


Fig 5. Forest plot of odds ratio for global quality of life (QoL) and disease-related symptoms analyses.

arm compared with 0%, 1.1%, 6.6%, and 13.2% in the vinorelbine arm. The distribution of the missing data was not significantly different between the treatment arms ( $P = .150$ ). In terms of global QOL, no significant difference was observed between the two arms (odds ratio, 1.30; 95% CI, 0.80 to 2.11; Fig 5). Docetaxel was associated with significantly better improvement in the overall symptom score than vinorelbine (odds ratio, 1.86; 95% CI, 1.09 to 3.20; Fig 5). When the eight-symptom scores were analyzed separately, the docetaxel arm showed significantly better improvement in anorexia and fatigue than the vinorelbine arm. These results did not change when the QOL data were reanalyzed with the missing information from the 28 surveys assigned as unimproved.

This phase III trial showed that docetaxel provided significantly longer progression-free survival (5.5 months v 3.1 months;  $P < .001$ ), a significantly higher overall response rate (22.7% v 9.9%;  $P = .019$ ), a more favorable 1-year survival rate (58.6% v 36.7%) and significantly better disease-related symptom improvement than vinorelbine in elderly patients with advanced NSCLC. However, although docetaxel-treated patients also experienced a longer median survival time (14.3 months v 9.9 months) than vinorelbine-treated patients, the primary end point of improved overall survival with docetaxel was not achieved. Possible reasons for failing to detect a significant difference between the docetaxel and vinorelbine survival curves may include an

Table 3. Toxicities

Toxicity	Docetaxel (n = 88)				Vinorelbine (n = 91)			
	Grade (%)				Grade (%)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Leukopenia	10.2	27.3	52.3	5.7	6.6	30.8	35.2	16.5
Neutropenia	0	6.8	26.1*	56.8*	2.2	9.9	30.8*	38.5*
Anemia (Hb)	59.1	36.4	2.3	1.1	41.8	42.9	8.8	1.1
Thrombocytopenia	13.6	0	0	0	26.4	0	0	0
AST	22.7	2.3	1.1	0	24.2	4.4	3.3	0
ALT	27.3	3.4	1.1	0	19.8	5.5	2.2	0
Creatinine	11.4	0	0	1.1	9.9	0	0	3.3
Nausea	25.0	17.0	10.2	0	20.9	14.3	8.8	0
Vomiting†	9.1	3.4	0	0	0	1.1	1.1	0
Febrile neutropenia	—	—	12.5	0	—	—	11.0	0
Infection	4.5	15.9	11.4	0	5.5	7.7	13.2	0
Constipation	26.1	14.8	2.3	0	18.7	20.9	5.5	1.1
Diarrhea	15.9	5.7	4.5	0	14.3	3.3	1.1	0
Mucositis‡	10.2	5.7	0	0	3.3	0	0	0
Alopecia§	45.5	28.4	—	—	30.8	0	—	—
Peripheral neuropathy	12.5	1.1	0	0	7.7	0	0	0

NOTE.  $P$  values were obtained by  $\chi^2$  test.

Abbreviation: Hb, hemoglobin.

\*Indicates grade 3 to 4 neutropenia;  $P = .031$ .

†Indicates grade 1 to 4 vomiting;  $P = .007$ .

‡Indicates grade 1 to 4 mucositis;  $P = .004$ .

§Indicates grade 1 to 2 alopecia;  $P < .001$ .

insufficient occurrence of documented events as a result of the study population comprising patients with relatively good prognosis, in addition to a high proportion of patients (47.5%) subsequently receiving second-line therapy. Another reason may have been the small sample size and the prespecified aim of detecting an improvement in survival from 6.4 months to 10.3 months. The selection of a median survival in the reference arm of 6.4 months for the sample size calculation was based on the results of the Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group study.<sup>6</sup> However, more recent survival data from the MILES study<sup>8</sup> reporting a median survival of 8.3 months with vinorelbine may have been more appropriate. Had this value been used in the sample size calculation a larger study population would have been required which would likely have allowed the present analysis to detect statistically significant differences between the treatment arms.

The survival findings with vinorelbine in this study were similar to or slightly better than those reported in other studies; vinorelbine monotherapy in elderly NSCLC patients has previously shown median survival times of 4.5 months to 8.3 months and 1-year survival rates of 13% to 38%.<sup>6-8</sup> One reason for a slightly longer median survival time in our study may be the relatively better prognosis of the enrolled patients. Interestingly, the median survival time of 14.3 months with docetaxel in this study appears to be similar to that reported for platinum-doublet chemotherapies assessed in a recent Japanese randomized trial in chemotherapy-naïve NSCLC patients, which reported median survival times of 11.4 months to 14.8 months.<sup>5</sup> The improved overall survival time in the docetaxel arm may be attributed to gefitinib treatment as a second-line treatment. Japanese patients are sensitive to gefitinib, and 37% of patients who were treated with docetaxel also received gefitinib, compared with 20.9% of vinorelbine treated patients although this difference may be attributable to the numerically greater number of patients alive after initial docetaxel treatment. Crossover to second-line chemotherapy was permitted in this protocol and could have also influenced outcomes. However, as only a small number of patients in either treatment arm were treated with alternative chemotherapy as salvage (five patients from the docetaxel arm and nine patients from the vinorelbine arm), outcomes for these patients were not felt to significantly alter the overall results of the study.

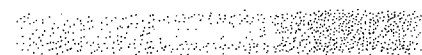
Age should still be taken into consideration when selecting appropriate chemotherapy in the clinical setting given the likeli-

hood of metabolic changes with advancing age, the increased likelihood of comorbidities, and general lack of clinical trial data specifically in older patients.

The toxicity profiles for both treatment arms were generally mild and tolerable in this study. Although severe neutropenia occurred significantly more often with docetaxel, there were no differences in the incidence of febrile neutropenia or other hematologic toxicities between the two arms. The incidence of grade 3 to 4 neutropenia (69.3%) with vinorelbine treatment in our study was somewhat higher than that reported in the MILES (25%).<sup>8</sup> The reason for these differences is unclear. In our study, patients treated with docetaxel experienced a relatively higher incidence of severe neutropenia compared with patients treated with vinorelbine, although the incidence with docetaxel was similar to that seen in Japanese phase II studies of docetaxel in patients with advanced NSCLC (87%, grade 3-4 neutropenia).<sup>13</sup> However, the incidences of grade 3 febrile neutropenia and grade 3 infection were relatively low and similar between the treatment arms in our study. Importantly, there was no difference in global QOL between the treatment arms. Furthermore, docetaxel significantly improved QOL in terms of disease-related symptoms compared with vinorelbine.

The WJTOG 9904 study is the first prospective, randomized, phase III trial of taxane monotherapy for elderly patients with advanced NSCLC, and has shown encouraging efficacy with single-agent docetaxel. To further improve outcomes, we would suggest that the next step for treating elderly patients might be to prospectively investigate platinum-doublet regimens, particularly docetaxel with carboplatin, in phase III trials. Retrospective analyses suggest that platinum doublets are effective and tolerable in fit, elderly patients.<sup>2,22-24</sup> For further future studies in elderly patients, it would be of interest to investigate regimens involving docetaxel combined with a molecular-targeted agent (such as gefitinib, erlotinib,<sup>25</sup> or bevacizumab), as molecular-targeted agents are associated with relatively mild toxicity profiles compared with cytotoxic agents.

In conclusion, docetaxel improved response rate, progression-free survival, and overall disease-related symptoms compared with vinorelbine in elderly patients with advanced NSCLC; overall survival was not significantly improved. Based on these results, docetaxel monotherapy may be considered as an option in the standard treatment of elderly patients with advanced NSCLC.



1. National Institute of Population and Social Security Research: Population Projections for Japan: 2001-2050, 2005. <http://www.ipss.go.jp>

2. Gridelli C, Shepherd FA: Chemotherapy for elderly patients with non-small cell lung cancer: A review of the evidence. *Chest* 126:947-957, 2005

3. Non-Small Cell Lung Cancer Co-operative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 311:899-909, 1995

4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346:92-98, 2002

5. Kubota K, Nishiwaki Y, Ohashi Y, et al: The Four-Arm Cooperative Study (FACS) for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:14S, 2004 (abstr 7006)

6. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group: Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:66-72, 1999

7. Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al: Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 18:2529-2536, 2000

8. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al: 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. *J Natl Cancer Inst* 95:362-372, 2003

9. Takigawa N, Segawa Y, Kishino D, et al: Clinical and pharmacokinetic study of docetaxel in elderly non-small-cell lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 54:230-236, 2004

10. Ohe Y, Niho S, Kakinuma R, et al: A phase II study of cisplatin and docetaxel administered as three consecutive weekly infusions for advanced non-small-cell lung cancer in elderly patients. *Ann Oncol* 15:45-50, 2004

11. Yoshimura N, Kudoh S, Negoro S, et al: A phase II study of docetaxel in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:532a, 2000 (abstr 2093)

12. Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Litchy S, et al: Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung carcinoma: A Minnie Pearl Cancer Res Network Phase II Trial. *Cancer* 89:328-333, 2000

13. Kunitoh H, Watanabe K, Onoshi T, et al: Phase II trial of docetaxel in previously untreated advanced non-small-cell lung cancer: A Japanese cooperative study. *J Clin Oncol* 14:1649-1655, 1996

14. Kudo S, Hino M, Fujita A, et al: Late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with non-small cell lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 21:2617-2623, 1994 (Japanese)

15. Furuse K, Kubota K, Kawahara M, et al: A phase II study of vinorelbine, a new derivative of vinca alkaloid, for previously untreated advanced non-small cell lung cancer: Japan Vinorelbine Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer* 11:385-391, 1994

16. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47: 207-214, 1981
17. National Cancer Institute: Common Toxicity Criteria, version 2. Bethesda, MD, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, 1999 <http://www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm>
18. Kurihara M, Shimizu H, Tsuboi K, et al: Development of quality of life questionnaire in Japan: Quality of life assessment of cancer patients receiving chemotherapy. *Psychol Oncol* 8:355-363, 1999
19. Stephens RJ, Hopwood P, Garling DJ: Defining and analysing symptom palliation in cancer clinical trials: A deceptively difficult exercise. *Br J Cancer* 79:538-544, 1999
20. Schipper H, Clinch J, McMurray A, et al: Measuring the quality of life of cancer patients: The Functional Living Index - Cancer: Development and validation. *J Clin Oncol* 2:472-483, 1984
21. Kianifard F, Gallo PP: Poisson regression analysis in clinical research. *J Biopharm Stat* 5:115-129, 1995
22. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, et al: Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 94:173-181, 2002
23. Belani CP, Fossella F.: Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced non small cell lung carcinoma (TAX 326). *Cancer* 104: 2766-2774, 2005
24. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al: Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 21:3016-3024, 2003
25. Davies AM, Lara PN, Lau DH, et al: Intermittent erlotinib in combination with docetaxel (DOC): Phase I schedules designed to achieve pharmacodynamic separation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 630s, 2005 (abstr 7038)

### Acknowledgment

We wish to thank the patients who participated in the West Japan Thoracic Oncology Group 9904 clinical trial. We also thank Yuki Inoue and Kazumi Kubota, from the West Japan Thoracic Oncology Group Data Center, for their help with data collection and analysis.

### Appendix

The Appendix is included in the full-text version of this article, available online at [www.jco.org](http://www.jco.org). It is not included in the PDF version (via Adobe® Reader®).

### Authors' Disclosures of Potential Conflicts of Interest

The authors indicated no potential conflicts of interest.

### Author Contributions

**Conception and design:** Shinzoh Kudoh, Koji Takeda, Kazuhiko Nakagawa, Shunichi Negoro, Masahiro Fukuoka  
**Administrative support:** Shinzoh Kudoh, Kazuhiko Nakagawa, Minoru Takada, Taroh Satoh, Shunichi Negoro, Masahiro Fukuoka  
**Provision of study materials or patients:** Shinzoh Kudoh, Koji Takeda, Kazuhiko Nakagawa, Minoru Takada, Nobuyuki Katakami, Kaoru Matsui, Tetsu Shinkai, Toshiyuki Sawa, Isao Goto, Hiroshi Semba, Takashi Seto, Taroh Satoh, Naruo Yoshimura  
**Collection and assembly of data:** Kazuhiko Nakagawa, Takashi Seto, Masahiko Ando, Taroh Satoh, Naruo Yoshimura  
**Data analysis and interpretation:** Shinzoh Kudoh, Koji Takeda, Kazuhiko Nakagawa, Minoru Takada, Nobuyuki Katakami, Kaoru Matsui, Tetsu Shinkai, Toshiyuki Sawa, Isao Goto, Hiroshi Semba, Takashi Seto, Masahiko Ando, Taroh Satoh, Naruo Yoshimura  
**Manuscript writing:** Shinzoh Kudoh, Masahiko Ando  
**Final approval of manuscript:** Shunichi Negoro, Masahiro Fukuoka

# Expert Opinion

1. Introduction
2. Irinotecan containing regimens as front-line treatment
3. Irinotecan-containing regimens for relapsed or refractory SCLC
4. Irinotecan containing regimen for LD SCLC
5. Expert opinion and conclusion

Oncologic, Endocrine & Metabolic

## Irinotecan in the treatment of small cell lung cancer: a review of patient safety considerations

Masaaki Kawahara

National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, 1180 Nagasone, Sakai, Osaka, 591-8555, Japan

A water soluble derivative of camptothecin, irinotecan (CPT-11) is effective against small-cell lung cancer (SCLC), as well as non-SCLC and gastrointestinal cancers. This extended review of recently concluded and ongoing studies focuses on irinotecan in the treatment of limited (LD) and extensive (ED) SCLC specifically considering the safety of patients. Irinotecan-induced diarrhoea is pervasive, and can be severe and life-threatening especially in combination with neutropenia. It can have a significant impact on patient quality of life, negatively influencing compliance with therapy and dose-intensity. For LD SCLC, irinotecan can be administered with radiotherapy concurrently or sequentially. In a Phase III study for ED SCLC comparing etoposide and cisplatin (EP) and irinotecan and cisplatin (IP) regimens, severe myelosuppression was more frequent in the EP arm than in the IP arm, and conversely severe or life-threatening diarrhoea was more frequent in the IP arm than in the EP arm. IP resulted in significantly higher response rates and overall survival in Japan, and confirmatory Phase III studies are ongoing. Irinotecan should not be administered to patients with any degree of ongoing diarrhoea above their baseline. Irinotecan can be administered with relative safety for patients with SCLC only through careful patient monitoring, especially regarding diarrhoea and myelosuppression.

**Keywords:** chemotherapy, irinotecan (CPT-11), radiotherapy, small-cell lung cancer (SCLC), toxicity

*Expert Opin. Drug Saf.* (2006) 5(2):303-312

### 1. Introduction

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths worldwide, with > 900,000 deaths per year attributed to the disease [1]. About 15 – 20% of lung cancers are small-cell lung cancer (SCLC), although the frequency has been decreasing relative to other lung cancer over the last two decades [2]. SCLC is considered distinct from other non-small cell lung cancers (NSCLC) because of its clinical and biological characteristics [3]. The clinical characteristics of SCLC tend to be aggressive behaviour with rapid growth, early spread to distant sites, but more sensitive to chemotherapy and radiation. SCLC is usually staged as either limited disease (LD), in which the tumour is confined to the hemithorax of origin, the mediastinum, or the supraclavicular lymph nodes, or extensive disease (ED), in which tumours have spread beyond the supraclavicular areas. About 30% of patients with SCLC have LD. Management of most cases of LD SCLC involves combination chemotherapy, usually with a platinum-containing regimen, and thoracic radiation therapy (TRT). If a complete response is obtained, the patient may be offered prophylactic cranial irradiation. The median survival time (MST) of LD SCLC is 16 – 24 months with current forms of treatment, such as chemoradiotherapy with or without surgery. ED SCLC patients are treated with combination

Ashley Publications  
www.ashley-pub.com

