

主論文の要旨

Can we predict the development of serious adverse events (SAEs) and early treatment termination in elderly non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving platinum-based chemotherapy?

〔 プラチナベース併用化学療法をうける高齢者進行非小細胞肺癌患者
において重篤な有害事象と早期治療中止の予測は可能か？ 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

(指導：長谷川 好規 教授)

加藤 俊夫

【緒言】

肺癌はがん死亡において首位を占める。非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer [NSCLC])は肺癌の80-85%を占め、新たに診断された進行NSCLC患者の50%以上が70歳以上の高齢者である。進行NSCLCではプラチナベース併用化学療法(Platinum-based [Pt]併用療法)が標準治療である。厳密な基準によって選択された比較第III相試験では、高齢者においてもPt併用療法はビノレルビンもしくはゲムシタビン単剤療法と比較し生存を延長した。しかし、有害事象の頻度、治療関連死亡率はこれらの単剤療法群と比べPt併用療法群で高いことが示されている。これまでに、高齢癌患者において重篤な有害事象(Serious adverse event [SAE])を予測するリスクモデル構築に関する研究がなされている。しかしながら、これらの研究は多岐にわたる癌腫の症例、様々な化学療法レジメンで治療された症例を広く対象とした集団で実施されており、特定の集団であるPt併用療法をうける高齢NSCLC症例においてリスクモデルが適応可能かは不明である。さらにPt併用療法をうける高齢NSCLC症例において、どのような有害事象が早期治療中止に関係するのか、またSAEが生命予後と関連するか否かも明らかになっていない。

本研究ではPt併用療法早期(サイクル1-2)でのSAEのリスク因子を特定し、病勢増悪を伴わない早期治療中止となった患者の特徴を探索することを目的とした。

【対象および方法】

研究の目的は、(1)早期非血液学的SAE(サイクル1-2に発生し、common terminology criteria for adverse events [CTCAE v4.0]上 grade (G)3-5に該当する非血液学的SAE)、(2)早期血液学的SAE(サイクル1-2に発生し、CTCAE v4.0上 G 4-5に該当する血液学的SAE)、(3)サイクル1-2における病勢増悪を伴わない早期治療中止、の各イベントに関して治療開始前のリスク因子を同定することである。加えて病勢増悪を伴わない早期治療中止を必要とした患者の臨床学的特徴を評価することを探索的な目的に設定した。患者選択基準として、(1)組織診もしくは細胞診で確定されたIII B/IV期もしくは再発したNSCLC、(2)一次治療開始時70歳以上、(3)Pt併用療法を選択された患者、を設定した。

治療開始前の患者背景因子、一次化学療法レジメン、投与サイクル数、病勢増悪日、死亡日等を収集し、併存症についてはCharlson's comorbidity index(CCI), Simplified comorbidity score(SCS)を用いてスコア評価を行った。治療効果はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1に従って判定した。

多変量解析の変数選択は、潜在的に有意な因子と考えられる年齢、性別、PSおよび単変量解析でp値<0.2を示した変数を用いて解析した。SAEに関する多変量解析はロジスティック回帰分析により、全生存期間(OS)に関する多変量解析はCox比例ハザードモデルにより解析した。

【結果】

2010年から2012年に344例の70歳以上NSCLC患者が化学療法を施行された。そのうち本研究の対象となるPt併用療法が施行された症例は198例であった(Fig.1)。患者背景は男性/女性161/37、年齢中央値73(範囲70-83)、PS0-1/2190/8であった(Table 1)。181例(91%)でカルボプラチンが使用されていた。併用薬剤としてはペメトレキセド(n=83, 42%)、パクリタキセル(n=59, 30%)が主に選択された(Table 2)。

治療早期(1-2サイクル)で認めた主な有害事象をTable 3に示す。治療早期での治療関連死(grade 5)は4例(2%)でみられた。早期非血液学的SAEに関しては、治療開始時アルブミン低値(<3.0mg/dl)が、多変量解析における独立したリスク因子であった(adjusted Odds Ratio[adjusted OR] 2.66)(Table 4)。一方、早期血液学的SAEに関しては、治療開始時CCr低値(<45ml/min)が多変量解析における独立したリスク因子であった(adjusted OR 6.13)(Table 5)。

病勢増悪を伴わない早期治療中止については、198例中24例(12%)で認められ、主な中止理由はG3-5非血液毒性(38%)、G2の非血液毒性(25%)であった(Table 6)。多変量ロジスティック回帰分析では75歳以上(adjusted OR 4.00)、治療開始時のアルブミン低値(adjusted OR 5.58)が独立したリスク因子であった(Table 7)。年齢と治療開始時アルブミン値で患者を層別化した解析では、75歳以上かつ治療開始時低アルブミンを認める患者群では、58%で早期治療中止に陥っていた(Fig. 2a)。一方CCIやSCSは、早期治療中止に影響しなかった(Fig. 2b, 2c)。

病勢増悪によらず早期治療中止した群での生存期間中央値は6.0ヶ月と治療継続可能群と比較して有意に短く、治療早期のSAEは予後に影響しなかった(Fig. 3)。

【考察】

本研究で、治療開始時のアルブミン低値が早期非血液学的SAEのリスク因子として、治療開始時CCr低値が早期血液学的SAEのリスク因子としてそれぞれ同定された。また、75歳以上で治療開始時低アルブミン血症を認める患者群では12例中7例(58%)が病勢増悪を伴わない早期治療中止に陥っており、これらの患者ではPt併用療法の適応を慎重に考慮する必要性が示唆された。

血清アルブミン値は栄養状態を反映し、化学療法の有害事象の発現に影響する因子として報告されており、低アルブミン血症は悪液質と関連するとの報告もある。これらの知見は、治療開始時のアルブミン低値が早期非血液学的SAEと関連を示した本研究結果と一致するものである。

血液学的毒性に関しては、本研究において治療開始時CCr低値が独立したリスク因子として同定された。カルボプラチン併用化学療法を行った進行尿管癌での第II/III相試験の報告においても、腎機能障害が好中球減少や血小板減少といったSAEと関連していることが示されており、本研究結果を支持するものである。

対照的に、本研究ではCCIやSCSに関して治療早期のSAEや病勢増悪を伴わない治療早期中止との関連は認められなかった。CCIやSCSはNSCLCの予後と有意に

関連すると過去に報告されているが、我々の結果は併存症の存在のみで高齢者に対する Pt 併用療法を控える十分な理由にならない可能性があることを示唆している。

高齢者の Pt 併用療法に関する第 III 試験の報告において、臨床試験では治療に忍容性があると判断されるいわゆる *fit elderly* が選択されているため、Pt 併用療法のエビデンスの実臨床への一般化には注意が必要であることが言及されている。しかしながら、Pt 併用療法に忍容性のある高齢者をどのように判断するかは確立されていない。実際、我々の研究において、血液学的 SAE による早期治療中止は 2 例のみであった一方、非血液学的 SAE による早期治療中止は 9 例で認められた。これらの結果から、高齢者においては、有害事象の予測に関する研究に加え、早期治療中止と関連するなど臨床的に問題となる有害事象の特徴を同定していくことが重要である可能性が示唆される。

本研究で、我々は早期 SAE に加え病勢増悪を伴わない早期治療中止に着目し解析を行った。病勢増悪を伴わない早期治療中止を認めた群では、治療継続可能群と比較し生存期間中央値が 6 か月と有意に予後不良であった。これらの結果から、早期治療中止のリスクを予測することが高齢者 NSCLC における Pt 併用療法実施の判断に有用である可能性がある。

【結語】

治療開始時のアルブミン値は、高齢者進行 NSCLC 患者において Pt 併用療法の早期中止イベントの予測因子であり、Pt 併用療法の早期中止が予後とも関連していたことから、高齢者進行 NSCLC 患者の治療判断に有用な可能性が示唆された。