

当院における進展型小細胞肺癌、全身状態不良例の検討

長崎忠雄 宮崎慶宗 東 正徳 野田彰大
佐藤竜一 佐渡紀克 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

当院における進展型小細胞肺癌、全身状態（PS）不良で治療した例を後方視的に検討した。全生存期間（OS）と血清ALB, LDH, Hctが、PS不良例（PS=2-4, n=11）で有意に相関し、PS良好例（PS=0,1, n=36）で相関しなかった。また、4例のPS 4患者で化学療法を行っていた。小細胞肺癌、PS不良例でOS延長を予測する因子の候補が示され、PS 4でも化学療法が有効と思われた例が存在した。

Key words : 小細胞肺癌, 全生存期間, PS不良

緒 言

原発性肺癌は2017年の日本における集計で、がんの中での死亡率の第一位と報告されている。肺癌における全身状態（performance status: PS）良好例に関する化学療法の有効性を示したエビデンスは蓄積されているものの、全身状態不良例や高齢者を含めた報告は限られている。特にPS 4に対象を限った、あるいは主な対象とした前向き試験の報告はない。第Ⅲ相試験の報告では、海外でのWHO PS 3を含んだ試験、あるいは3%のPS4を含んだ試験^{1,2}、我が国の70歳未満のPS 3の患者（18220例、8%）および70歳以上のPS良好である高齢者を対象とした試験³がある程度である。本研究では大阪府がん診療拠点病院（単施設）における進展型小細胞肺癌、PS不良例での内科的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日までの期間に進展型小細胞肺癌と新規に確定診断され化学療法を施行された患者のうち、重複がんを除いた例を対象に診療録に基づいて後方視的に検討した。本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

第一に、化学療法治療歴のある進展型小細胞肺癌患者の全生存期間（overall survival: OS）を記述した。第二に、PS良好例（PS=0,1）、PS不良例（PS=2-4）の2群でそれぞれ、OS延長に寄与する因子として、背景因子（年齢、性別、Body mass index: BMI、喫煙歴、血液検査値）を検討した。OSの定義は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能例では最終生存確認日をもって打ち切りとした。第三に、PSが3, 4である症例の詳細を記述した。PS評価はEastern Cooperative Oncology Groupの指標に基づいて行った⁴。血液検査値は治療前のデータのうち、治療開始日に最も近いデータを用いた。

3) 統計解析

本研究は当院での治療実態を明らかにすることを目的としており、サンプル数の計算は行っていない。統計解析にJMP[®] Pro Version 12 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) を用いた。OSに寄与する因子をSpearmanの順位相関係数を用いて解析した。P値<0.05を有意とした。

結 果

患者背景

4年5ヶ月の期間で新規に確定診断された進展型小

細胞肺癌62例のうち、重複癌、対症療法 (best supportive care: BSC) 例、他院で加療例を除いた47例で解析を行った (Fig. 1)。患者背景をTable 1に記す。OSは47例全体の中央値が314日で、PS別では541 (PS=0)、314 (PS=1)、212 (PS=2)、55 (PS=3)、442 (PS=4) 日であった。StageはⅢ期が2名 (ⅢB 1名、ⅢC 1名)、残りの45名はⅣ期であった。

OSと臨床指標の関連

PS不良例でのOSに寄与する因子をTable 2に、PS良好例でのOSに寄与する因子をTable 3に記す。PS

不良例ではLDHが高いほど、血清アルブミン、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値が低いほどOSが短く (Fig. 2-5)、高齢、ProGRPが高値であるほどOSが短い傾向にあった。PS良好例では末梢血好酸球比率が高いほどOSが長かった。

PS 3, 4患者における検討

PSが3, 4の患者における臨床指標をTable 4に示す。PSが4であった6例中4例が化学療法、2例が対症療法を行われていた。

Fig. 1 Patient flow diagram.

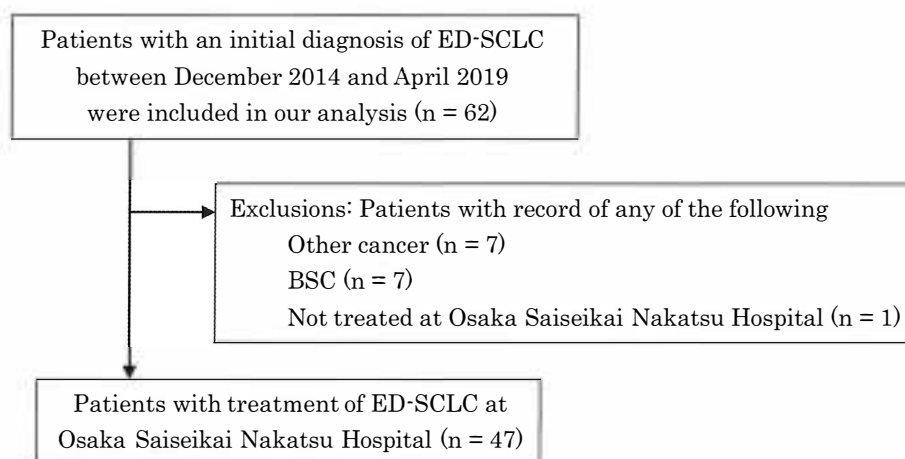


Table 1. Characteristics of patients

	n = 47
Age, years, means±SD	71±7
Sex (F/M), n	9/38
BMI, kg/m ²	22.3±3.9
Smoking status (Current/Ex/Never)	26/20/1
PS (0/1/2/3/4), n	3/33/4/3/4
OS, days	314 (164, 541)
ProGRP, pg/ml, data missing for 1 patient	667 (129, 6427)
NSE, ng/ml, data missing for 14 patients	69 (28, 175)
Na, mEq/l	138 (135, 140)
BUN, mg/dl	15 (12, 21)
Cre, mg/dl	0.75 (0.61, 0.94)
LDH, U/l	303 (250, 376)
Alb, g/dl, data missing for 2 patients	3.8±0.5
CRP, mg/dl	0.69 (0.27, 4.99)
WBC, /μl	7300 (5500, 10100)
Eosiniphils, %	1.4 (0.3, 2.6)
Hgb, g/dl	12.5±2.0
Hct, %	37.4±5.5
Brain metastases (no/yes)	35/12

Data as means ± SDs or median (IQR)

Abbreviations: PS, Performance Status; OS, Overall Survival.

Table 2. Factors associated with OS in patients with grade 2, 3, and 4 PS (n = 11)

	Correlation coefficient	P value
Age, years	-0.54	0.09
Sex (female=0, male=1)	-0.20	0.56
BMI, kg/m ²	0.28	0.40
Smoking status (Current=2, Ex=1, Never=0)	-0.06	0.87
ProGRP, pg/ml, data missing for 1 patient	-0.59	0.07
NSE, ng/ml, data missing for 6 patients	-0.70	0.19
Na, mEq/l	-0.09	0.79
BUN, mg/dl	0.46	0.15
Cre, mg/dl	-0.35	0.30
LDH, U/l	-0.66	0.03
Alb, g/dl, data missing for 1 patient	0.64	0.046
CRP, mg/dl	-0.52	0.1
WBC, / μ l	0.12	0.73
Eosiniphils, %	-0.03	0.94
Hgb, g/dl	0.71	0.02
Hct, %	0.74	0.009

Abbreviations: OS, Overall Survival; PS, Performance Status.

Table 3. Factors associated with OS in patients with grade 0 or 1 PS (n = 36).

	Correlation coefficient	P value
Age, years	0.02	0.92
Sex (female=0, male=1)	0.01	0.94
BMI, kg/m ²	0.09	0.60
Smoking status (Current=2, Ex=1, Never=0)	-0.006	0.97
ProGRP, pg/ml	0.10	0.57
NSE, ng/ml, data missing for 8 patients	0.16	0.41
Na, mEq/l	-0.20	0.24
BUN, mg/dl	0.16	0.34
Cre, mg/dl	0.08	0.66
LDH, U/l	0.007	0.97
Alb, g/dl, data missing for 1 patient	0.25	0.14
CRP, mg/dl	0.04	0.81
WBC, / μ l	-0.03	0.84
Eosiniphils, %	0.48	0.003
Hgb, g/dl	0.18	0.29
Hct, %	0.20	0.25

Abbreviations: OS, Overall Survival; PS, Performance Status.

考 察

当研究でのPS 2-4の例において、連続変数としての血清アルブミン、ヘマトクリット、ヘモグロビン値が低いほど、また、LDHが高いほどOSが短かった。既報では小細胞肺癌全例において、PS不良例(2-4)が良好例(0,1)に比し^{5,7}、体重減少あり例がなし例に比し^{5,6}、進展型が限局型に比し⁵、血清LDH高値例が正常値例に比し(カットオフ値:225-470U/L)⁵⁻⁷、血清アルブミン低値例が正常値例に比し(カットオフ値:3.4, 3.5g/dl)^{5,7}、治療反応不良例が良好例に比

し⁶予後が不良であったと示されており、当研究の結果と矛盾しない。

PSが4で化学療法を施行した中でOSが比較的良好であった例が存在した。4例中3例は、PSが2, 3のOS中央値(197日)を、4例中2例でPS=1のOS中央値(314日)を数字上で上回り、抗癌剤による治療効果があった可能性がある。PSが4で対症療法を選択した2例のOSはともに20日未満であったが、症例数が少ないことおよび患者背景が異なることから、本検討での化学療法施行例と非施行例でOSを比較す

Fig. 2. Association between OS and albumin (rho = 0.64, p = 0.046, n = 10)

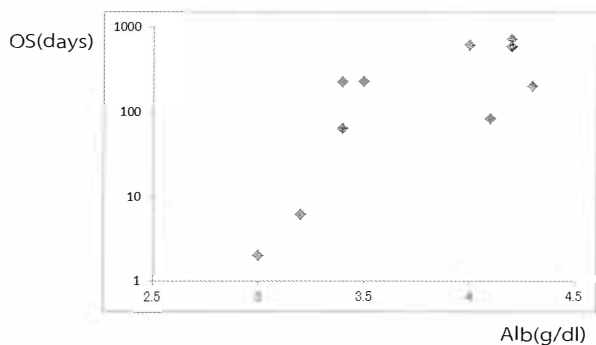


Fig. 3. Association between OS and hematocrit (rho = 0.74, p = 0.009, n = 11)

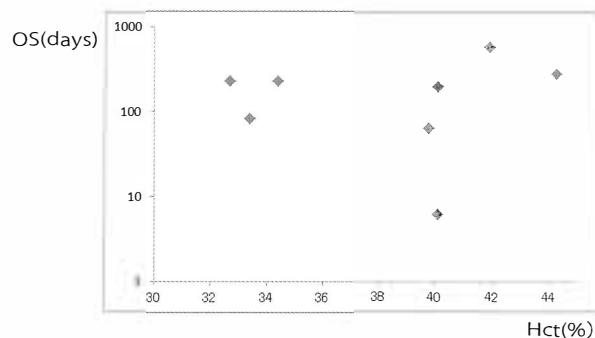


Fig. 4. Association between OS and hemoglobin (rho = 0.71, p = 0.02, n = 11)

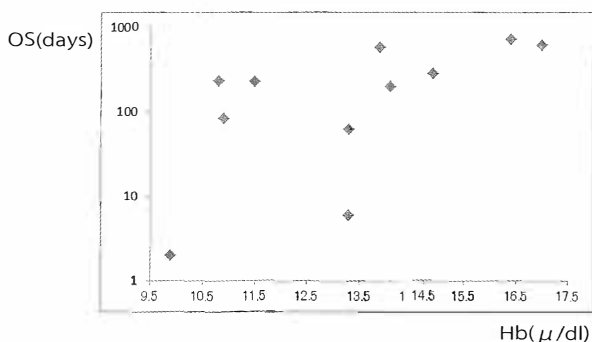


Fig. 5. Association between OS and LDH (rho = -0.66, p = 0.03, n = 11)

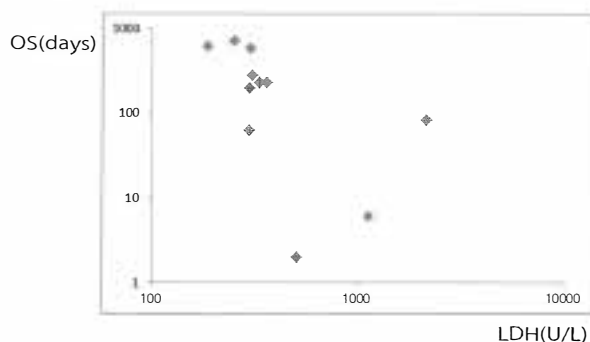


Table 4. Clinical indices of patients with grade 3 and 4 PS.

age	sex	PS	TNM	meta-place	1 st -line treatment	OS, days	Medical history etc.	ALB (g/dl)/LDH (U/l)/Hct (%)
68	M	3	T4N3M1	Liver, Pleural fluid	CBDCA+VP-16	6	右無気肺、アルコール離脱症状、陳旧性心筋梗塞、咯血で死亡	3.2/1134/40.1
64	M	3	T3N2M1	Brain	CBDCA+VP-16	585	左上下肢脱力、高血圧、弁膜症	4.2/303/41.9
76	M	3	T3N1M1	Liver, Bone, Brain	CBDCA+VP-16	55	間質性肺炎、肺塞栓、癌性疼痛、食思低下、味覚障害、皮膚腫瘍、左自然気胸、陳旧性肺結核、高血圧、前立腺肥大症、緑内障	3.4/301/39.8
77	M	4	T4N2M1	Liver, Pleural fluid	CBDCA+VP-16	2	右無気肺、非結核性抗酸菌症 (M.abscessus) 症、DIC	3.0/509/28.1
61	M	4	T3N2M1	Pleural fluid	CBDCA+VP-16	617	左無気肺、間質性肺炎	4.0/188/48.6
69	M	4	T2N3M1	Axillary lymph node, cervical lymph node	CBDCA+VP-16	718	傍腫瘍症候群 (オブクローヌス・ミオクローヌス症候群)	4.2/252/46.6
65	F	4	T4N2M1	Brain, Pleural fluid	CBDCA+VP-16	286	奇静脈閉塞、食道静脈瘤、Leriche 症候群	-/308/44.3
81	M	3	TxN3M1	Liver, Pleural fluid	BSC	23	閉塞性黄疸、気管支拡張症	2.4/787/26.6
86	M	3	T4N3M1	Pleural fluid, Pleura	BSC	29	N/A	2.7/226/31.4
93	F	4	T4N3M1	Pleural fluid	BSC	2	心房細動、糖尿病、高血圧	3.4/325/47.3
82	M	4	TxNxM1	Liver, Pleural fluid	BSC	16	陳旧性脳梗塞、心房細動、左内腸骨動脈瘤、腕頭動脈瘤、肋骨骨折	3.3/701/38.5

Abbreviations: PS, Performance Status; OS, Overall Survival, CBDCA: Carboplatin, VP-16: Etoposide, BSC: Best supportive care,

ることは早計である。PS不良例への後ろ向きの検討において、PS 3の初回化学療法治療例の長期生存例の報告がある⁸ものの、PS 4の症例に対しては化学療法を行うメリットを述べたエビデンスに乏しい^{8,9}。本研究ではPS不良、特に肺癌が原因でPSが落ちていたPS 4の小細胞肺癌に対して薬物療法を行ったことによってPSおよびOSの改善を認めた症例も存在した。肺癌が原因でPSが不良であると考えられる場合は初回の化学療法の適応に関して検討する価値があるかもしれない。しかしながら、PS不良例で化学療法に伴う治療関連死を起こす可能性もあった。PSが4で化学療法を施行した内1例のOSは2日と短く、PS 3で化学療法を施行した例でもOSが6日と極端に短い例が存在した。PS不良例でどの症例が化学療法の治療効果があるのか、今後の症例の集積が必要である。

本研究の限界について。まず、後方視的研究であり、調べた採血項目すべてを全例では測定されていなかった。本研究では、ProGRPで1例、NSEで14例、アルブミンで2例の欠損があった。2つ目として治療レジメンの検討を行っていない。本研究でのPS不良例における1次治療は全例カルボプラチン+エトポシドで、PS良好例における1次治療は83% (30/36例)がカルボプラチン+エトポシドであった。PS良好例で1次治療としてカルボプラチン+エトポシドを行った例のみの検討においても、OSと血清アルブミン、LDH、ヘマトクリット、ヘモグロビンに有意な相関関係を認めなかった。3つ目はPS不良例で化学療法を施行した数が少なかったことである。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PS 2-4の化学療法施行例で、血清アルブミン、ヘマトクリット、ヘモグロビンが低く、LDHが高い患者は治療効果に乏しい可能性が示された。また、サブグループ解析でPS不良例であっても化学療法を施行することで生存期間が延長したと思われる例が存在した。

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. Girling D J and Medical Research Council Lung Cancer Working Party: Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. *Lancet*. 1996, 348: 563-566.
2. Souhami R L, Spiro S G, Rudd R M, 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.
3. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al: Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer*. 2007, 97: 162-169.
4. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf Common Toxicity Criteria, Version 2.0 Publish Date April 30, 1999.
5. Faruk T, Adnan A, Erkan T, et al: Factors influencing the distribution of metastases and survival in extensive disease small cell lung cancer. *Acta Oncologica*. 1999, 38: 1011-1015.
6. Ray P, Quantin X, Grenier J, et al: Predictive factors of tumor response and prognostic factors of survival during lung cancer chemotherapy. *Cancer Detection and Prevention*. 1998, 22: 293-304.
7. Maestu I, Pastor M, Gomez-Codina J, et al: Pre-treatment prognostic factors for survival in small-cell lung cancer: a new prognostic index and validation of three known prognostic indices on 341 patients. *Ann Oncol*. 1997, 8: 547-553.
8. 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.
9. 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.

Overall survival of extensive disease small-cell lung cancer in patients with poor performance status

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

Department of Respiratory Medicine, Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital

Abstract: This study was a retrospective analysis of patients with extensive disease small-cell lung cancer (ED-SCLC) who received chemotherapy at our center in Japan. Overall survival (OS) was associated with serum albumin ($\rho = 0.64$, $p = 0.046$), LDH ($\rho = -0.66$, $p = 0.03$), and hematocrit ($\rho = 0.74$, $p = 0.009$) in ED-SCLC patients with poor performance status (PS) (grade 2, 3, and 4), but it was not significantly associated in those with PS of grade 0 and 1. A total of 4 patients with grade 4 PS were treated with chemotherapy. In patients with ED-SCLC, several factors may predict OS with poor PS and some patients with grade 4 PS could benefit from chemotherapy based on this subgroup analysis.