

●原 著

高齢者非小細胞肺癌に対するカルボプラチンとドセタキセルとの併用療法

寺嶋 毅¹⁾ 松崎 達¹⁾ 小川 里佳¹⁾
 内藤明日香¹⁾ 森下 鉄夫¹⁾ 石坂 彰敏²⁾

要旨：70歳以上のNSCLC症例のうち、初回化学療法としてCBDCA AUC 5とDOC 70mg/m²との併用療法が施行された27症例について効果、認容性、毒性についてレトロスペクティブに検討した。年齢中央値は74歳(70～83歳)、PSは0/1/2が12/11/4例、組織型では腺癌18例、扁平上皮癌9例、病期はIIIA/IIIB/IV期が5/11/11例であった。投与回数中央値は4コース、MSTは11.1カ月、1年生存率は40.7%、奏効率は33.3%であった。グレード3以上の好中球減少が81.5%、グレード3の食欲不振が48.1%、発熱性好中球減少が33.3%認められたが、治療関連死は認められず毒性はいずれも認容可能であった。高齢者においてCBDCA+DOC療法はMSTや奏効率がこれまでの大規模な臨床試験の報告と比較して劣るものではなく、毒性も認容可能であった。今後は、プラチナ製剤を含まない単剤、あるいは多剤併用療法と比較して奏効率、生存期間の延長、QOLの改善について前向きに検討する必要があると考えられた。

キーワード：高齢者、非小細胞肺癌、カルボプラチン、ドセタキセル
 Elderly, NSCLC, CBDCA, DOC

緒 言

米国では進行期の非小細胞肺癌(NSCLC)の30～40%が70歳以上であるといわれている¹⁾。わが国においても高齢者肺癌の患者数は増加しており、70歳以上の占める割合は2009年には68.4%、さらに20年後には76.6%になると予測されている²⁾。高齢者においては加齢に伴う肝臓、腎臓など各臓器の機能低下により、化学療法の毒性が増加する可能性が指摘されている¹⁾。また、臨床試験に登録される高齢者の割合は実際よりも少ないことが知られている。したがってこれまでの臨床試験から得られたエビデンスをそのまま高齢者に適応できるかどうかは疑問である。一方、高齢という理由で治療が手控えられる傾向も存在する。以上のような背景から、高齢者を対象としては毒性の強くないプロトコルでの臨床試験が行われてきた。ピノレルビン(NVR)単剤とbest supportive care(BSC)を比較した第III相試験では、中央生存期間(median survival time:MST)及びQOLともにNVR投与群の方が優れていた³⁾。また、West Japan Thoracic Oncology Group(WJTOG)が70歳以上の高齢者を対象としてドセタキセル(DOC)単剤とNVR単

剤の比較試験(WJTOG 9904)を行った結果では、MSTには有意差は認められなかったものの、奏効率、無増悪生存期間、QOLにおいて、DOC群のほうが優れていた⁴⁾。これらの結果をふまえて、高齢者のNSCLCの標準治療としてNVR、DOCなどの新規抗がん剤を用いた単剤療法が推奨されている。

プラチナ併用化学療法に関しては、これまでに施行された臨床試験について70歳以上の群と70歳未満の群をレトロスペクティブに比較したサブグループ解析の結果をみると、臨床試験に登録可能なPerformance Status(PS)の比較的良好高齢者では非高齢者と同様にプラチナ併用療法が有効なことが示唆される¹⁾。このようなプラチナ併用療法が実施可能である患者においては単剤療法ではunder treatmentとなる可能性がある。一方、プラチナ併用療法では毒性は高齢者でより強く出ること報告されている⁵⁾。特にシスプラチン(CDDP)を使用する際には、腎毒性と消化器毒性が問題になると予想され、高齢者においては副作用を考慮するとカルボプラチン(CBDCA)のほうが認容性がある可能性がある。

CBDCAと併用する新規抗がん剤として、SWOG 9509⁶⁾、ECOG 1594⁷⁾、ILCP⁸⁾などの比較試験ではパクリタキセル(PTX)、TAX 326試験⁹⁾ではDOCが検討されたが、CDDPと他の新規抗がん剤との併用療法と比較して有意差は認められなかった。わが国においては、CDDP+イリノテカン(CPT-11)療法を対照群とし、CDDP+ゲムシタピン(GEM)療法、CDDP+NVR療

〒272-8513 千葉県市川市菅野5-11-13

¹⁾東京歯科大学市川総合病院内科

²⁾慶應義塾大学医学部内科

(受付日平成19年11月7日)

Table 1 Patients Characteristics

	Number of patients (total n = 27)
Age, years	
Median	74
Range	70 ~ 83
Sex	
Male	20
Female	7
ECOG PS	
0	12
1	11
2	4
Histology	
Adenocarcinoma	18
Squamous cell	9
Stage	
III A	5
III B	11
IV	11

Table 2 Response to Treatment

Age ≥ 70 (n = 27)		
	Complete response	0
	Partial response	9 (33.3%)
	Stable disease	10 (37.0%)
	Progressive disease	8 (29.6%)
≥ 75 (n = 13)		
	Complete response	0
	Partial response	5 (38.5%)
	Stable disease	4 (30.8%)
	Progressive disease	4 (30.8%)

法, CBDCA + PTX 療法の 3 群との非劣性比較試験 (Four-Arm Cooperative Study : FACS) が行われたが, いずれの治療法も非劣性は証明されなかった¹⁰. さらに, 年齢別のサブグループ解析が行われたが 70 歳未満と 70 歳以上の症例で治療効果, 生存率, 貧血を除く毒性に差は認められなかった¹¹. 一方, わが国において高齢者を対象に CBDCA と DOC との併用療法を検討した試験はない. 今回, 我々は, 高齢者 NSCLC を対象に CBDCA と DOC との併用療法における治療の効果及び認容性, 毒性について検討した. TAX 326 試験⁹ではグレード 3 以上の好中球減少の発現率は 74.4% であり, 年齢を考慮して同試験の投与量よりも減量し投与した.

対象及び方法

2003 年 8 月より 2007 年 12 月までに, 東京歯科大学市川総合病院において, 組織診断または細胞診により診断が確定した 70 歳以上, ECOG PS 0~2, 病期 III あるいは IV 期の進行 NSCLC 症例のうち, 初回化学療法として CBDCA と DOC との併用療法が施行された全ての症例を対象としレトロスペクティブに検討した. 対象症例は全 27 症例であり, 症例の年齢中央値は 74 歳 (範囲 70~83 歳) であった. 年齢層別に見た症例数は, 70~74 歳が 14 例, 75~79 歳が 8 例, 80~84 歳が 5 例であった. 性別, 化学療法開始時の PS, 組織型, 病期については Table 1 に示した. 合併症としては, 9 例が慢性閉塞性肺疾患 (COPD), 1 例が特発性間質性肺炎, 2 例が糖尿病, 1 例が狭心症を有していた.

投与方法は, CBDCA AUC=5, DOC 70mg/m²を第 1

日目に投与し, 3~4 週間隔で繰り返した. 前投与として 5-HT₃受容体拮抗薬およびステロイド薬を使用した. 白血球あるいは好中球減少が認められた症例では G-CSF 製剤を使用した.

治療効果の判定は RECIST のガイドラインに従って行った¹². MST は, 治療開始時から死亡または最終追跡調査時までの期間として算定した. 毒性の評価には有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 (CTCAEv3.0 日本語訳) を使用した.

高齢者の設定は肺癌の臨床試験において 70 歳以上としているものが多い. 肺癌死亡は高齢者で一貫して増加傾向にあり, 特に 75 歳以上では増加が著しい. そこで, 75 歳以上の 13 例についてさらにサブグループ解析した.

結 果

投与回数

部分奏効 (PR), 安定 (SD) 症例で 2~10 コース, 進行 (PD) 症例, PS 不良または副作用が強く継続不能となった症例で 1~4 コース投与された. 投与回数の中位値は 4 コースであった.

奏効率及び効果

MST は 11.1 カ月, 1 年生存率は 40.7% であった. 奏効率を Table 2 に示した. CR+PR+SD の割合は, 70.4% であった. PS 0~1 の 23 症例の MST は 11.2 カ月, PS 2 の症例は 4 症例のみであったが, MST は 6.4 カ月であった.

毒性

血液毒性 (Table 3)

グレード 3 以上の貧血が 6 例 (22.2%), 白血球減少が 19 例 (70.3%), 好中球減少が 22 例 (81.5%), 血小板減少が 1 例 (3.7%) 認められた. 75 歳以上の 13 症例では, グレード 3 以上の貧血が 5 例 (38.4%), 白血球

Table 3 Hematologic Toxicities

Age ≥ 70 (n = 27)	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemia	4 (14.8%)	5 (18.5%)	12 (44.4%)	5 (18.5%)	1 (3.7%)
Leukopenia	1 (3.7%)	0	7 (25.9%)	14 (51.9%)	5 (18.5%)
Neutropenia	1 (3.7%)	0	4 (14.8%)	5 (18.5%)	17 (63.0%)
Thrombocytopenia	12 (44.4%)	12 (44.4%)	2 (7.4%)	1 (3.7%)	0
≥ 75 (n = 13)					
Anemia	2 (15.4%)	0	6 (46.2%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)
Leukopenia	0	0	4 (30.8%)	6 (46.2%)	3 (23.1%)
Neutropenia	0	0	4 (30.8%)	1 (7.7%)	8 (61.5%)
Thrombocytopenia	6 (46.2%)	5 (38.5%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0

Table 4 Nonhematologic Toxicities

Age ≥ 70 (n = 27)	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anorexia	8 (29.6%)	4 (14.8%)	2 (7.4%)	13 (48.1%)	0
Nausea	11 (40.7%)	6 (22.2%)	4 (14.8%)	6 (22.2%)	0
Vomiting	19 (70.4%)	5 (18.5%)	0	3 (11.1%)	0
Oral ulcer	24 (88.9%)	2 (7.4%)	0	1 (3.7%)	0
Diarrhea	17 (63.0%)	4 (14.8%)	3 (11.1%)	3 (11.1%)	0
Infection	18 (66.7%)	0	0	9 (33.3%)	0
Peripheral neuropathy	27 (100%)	0	0	0	0
≥ 75 (n = 13)					
Anorexia	4 (30.8%)	0	1 (7.7%)	8 (61.5%)	0
Nausea	6 (46.2%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	4 (30.8%)	0
Vomiting	9 (69.2%)	1 (7.7%)	0	3 (23.1%)	0
Oral ulcer	11 (84.6%)	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0
Diarrhea	9 (69.2%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	0
Infection	10 (76.9%)	0	0	3 (23.1%)	0
Peripheral neuropathy	13 (100%)	0	0	0	0

減少が9例 (69.2%), 好中球減少が9例 (69.2%), 血小板減少が1例 (7.7%) 認められた. 好中球減少に伴い発熱をきたした症例もあったが, いずれも抗菌薬, G-CSF 製剤の投与により軽快し, 生命を脅かす状態にはならなかった.

非血液毒性 (Table 4)

グレード3の食欲不振が13例 (48.1%), 悪心が6例 (22.2%), 嘔吐が3例 (11.1%), 口内炎が1例 (3.7%), 下痢が3例 (11.1%), 発熱性好中球減少が9例 (33.3%) 認められた. 75歳以上の13症例では, グレード3の食欲不振が8例 (61.5%), 悪心が4例 (30.8%), 嘔吐が3例 (23.1%), 口内炎が1例 (7.7%), 下痢が2例 (15.4%), 発熱性好中球減少が3例 (23.1%) 認められた. 脱毛は全症例に認められたが, 神経障害, 間質性肺炎などの肺毒性, および治療関連死は認められなかった. グレード

4の非血液毒性を認めた症例はなかった.

75歳以上

投与回数

PR, SD 症例で2~10コース, PD 症例, PS 不良または副作用が強く継続不能となった症例で1~2コース投与された. 投与回数の中位値は2コースであった.

奏効率及び効果

75歳以上の13症例のMSTは12.1カ月, 1年生存率は53.8%であった. 奏効率をTable 2に示した. CR+PR+SDの割合は, 69.2%であった. PS 0~1の11症例について検討するとMST 14.7カ月であった.

考 察

進行・転移性NSCLCに対する標準治療は, プラチナ製剤と新規抗がん剤 (PTX, DOC, GEM, NVR, CPT-

11)との併用療法となっている。奏効率、MSTはSWOG 9509試験では25~28%、8.0~8.6カ月⁶⁾、ECOG 1594では、17~22%、7.4~8.1カ月⁷⁾、ILCP試験では30~32%、9.5~9.9カ月⁸⁾、TAX 326試験では23.9~31.6%、9.4~11.3カ月⁹⁾であり、奏効率、生存期間ともに治療群間に有意差は認められなかった。わが国で行われたFACSでは、CDDP+CPT-11療法を対照群として比較されたが、他の3群のいずれも非劣性は証明されず、4群での奏効率は30~33%、MSTは11.4~14.8カ月であった¹⁰⁾。これらの試験では、大規模な臨床試験について治療群ごとに年齢別のサブグループ解析が行われたが、いずれの治療群においても70歳未満と70~74歳の症例で治療効果に差は認められなかった¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。今回の我々の治療成績はレトロスペクティブな検討ではあるが、70歳以上全体において、MSTは11.1カ月、1年生存率は40.7%、奏効率は33.3%であった。また、75歳以上のみを検討すると、MSTは12.1カ月、1年生存率は53.8%、奏効率は38.5%であった。この結果はこれまでの大規模な臨床試験の結果と比較して著しく劣るものではないと考えられた。

主な有害事象は骨髄毒性であった。TAX326試験において、CBDCA AUC 6とDOC 75mg/m²との併用群では、74%にグレード3以上の好中球減少が認められた⁹⁾。グレード3または4の血小板減少の発現は稀であった。同試験の高齢者(65歳超)に関するサブグループ解析をみると、グレード3以上の好中球減少の発現率は86.6%であった⁵⁾。発熱性好中球減少も113例中8例(7.0%)に発現している。我々の検討では、CBDCA AUC 5、DOC 70mg/m²とTAX326試験に比べて投与量が少ないが、グレード3以上の好中球減少が81.5%とほぼ同程度認められており、70歳以上とより高齢者層を対象にしていることが一因と考えられた。発熱性好中球減少の発現率は33.3%であったが、いずれも抗菌薬、G-CSF製剤の投与により軽快した。DOCはCBDCA投与によって誘発される血小板減少に対して保護作用があると考えられており¹⁴⁾、我々の検討においてもグレード3が1例(3.7%)認められたのみであった。

一方、非血液毒性は主に消化器症状であったが、グレード3にとどまり、グレード4の非血液毒性を認めた症例はなかった。TAX326試験の65歳超のサブグループ解析においてグレード3または4の非血液毒性の発現率は17.5%以下であったと報告されている⁵⁾。CTCAEのガイドラインでは24時間以上の静脈内輸液を必要とした場合、グレード3となる。我々の症例において食欲不振、嘔吐を認めると程度にかかわらず24時間以上の点滴をすることが多かったことが、グレード3の消化器毒性の発現率が高かった理由としてあげられる。

プラチナ製剤と併用する場合DOCの投与量はわが国では従来60mg/m²が推奨されている¹⁵⁾。今回我々は、CBDCA AUC 5と併用してDOC 70mg/m²を使用した。毒性という点では、骨髄毒性が生命を脅かすほど強くなり、非血液毒性が軽度であったことより高齢者においても認容可能と考えられた。投与量のさらなる増加はさらに厳しい好中球減少あるいは消化器毒性をきたすことが予想された。

一般的にECOG PS 3あるいは4は化学療法の対象とならないが、PS 2に関する見解は一致していない。ECOG 1594試験におけるPS 2のサブグループ解析では、生存期間でCDDP+GEM群が最も優れており、毒性はCBDCA+PTX群で最も軽かった¹⁶⁾。一方、CDDP+GEM群は最も毒性が強く、CBDCA+PTX群では神経毒性が強かった。4群での奏効率は6~23%、1年生存率は10.5~38.5%、MSTは2.3~7.9カ月であった。我々の検討ではPS 2の4症例においては認容性があり治療継続が可能であったが、MSTは6.4カ月と同様の結果であった。症例数は少なかったが、この結果から、PS 2の症例においては従来から指摘されているように、基礎疾患や合併症の状態を十分に評価した上で治療方針を決める必要がある、化学療法を行う場合にはより一層の注意が必要であることを認識させられた。

高齢者進行NSCLCを対象としてプラチナ製剤を含んだ併用療法と含まない単独療法を比較した第III相試験としてJCOG 0207試験ではCDDP+DOC療法とDOC療法が比較されたが、中間解析において70~74歳の症例群でCDDP+DOC群が有意に優れることが明らかとなり試験は中止された¹⁷⁾。この試験では適格症例は70歳以上、PS 0ないし1であり、これらの患者集団に対して実施された臨床試験の結果を実地臨床において全ての高齢者にあてはめることは難しいと考えられる。実際、高齢者の治療においてはCBDCAに比較して、CDDPは毒性が認容範囲を超え治療を中断あるいは変更しなければならないことが多い¹⁾。CBDCA+DOC治療に関して、TAX326試験をレトロスペクティブにサブグループ解析した報告はあるが⁵⁾、65歳超に関するサブグループ解析であり、70歳あるいは75歳以上について検討した研究は我々の報告が初めてである。CBDCA AUC 5とDOC 70mg/m²との併用療法が70歳以上の高齢者NSCLCに対する治療として安全で認容性があり、MSTや奏効率がこれまでの大規模な臨床試験の報告と比較して著しく劣るものではないことが示された。さらに75歳以上の高齢者においても実施可能であることも示された。CBDCAとDOCとの併用療法においても、歴年齢の高さのみで治療を差し控える基準とはいえず、PSが良好であれば、治療により生存期間の延長とQOLの改

善が得られる可能性があると考えられた。今回の検討の問題点として、レトロスペクティブに検討したもので、予後の改善、奏効率について他の治療法と比較して前向きに検討したものではないこと、高齢者のみを対象としたため症例数は多いものではないことがあげられる。今後は、プラチナ製剤を含まない単剤、あるいは多剤併用療法と比較して奏効率、生存期間の延長、QOLの改善について前向きに検討する必要があると考えられる。

参考文献

- 1) Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3125—3137.
- 2) Kaneko S, Ishikawa KB, Yoshimi I, et al. Projection of lung cancer mortality in Japan. *Cancer Sci* 2003; 94: 919—923.
- 3) Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66—72.
- 4) Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. 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). *J Clin Oncol* 2006; 24: 3657—3663.
- 5) 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 nonsmall cell lung carcinoma (TAX 326). *Cancer* 2005; 104: 2766—2774.
- 6) Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210—3218.
- 7) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92—98.
- 8) Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4285—4291.
- 9) 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* 2003; 21: 3016—3024.
- 10) 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* 2004; 22: Abst. 7006.
- 11) Goto K, Nishiwaki Y, Saijo N, et al. The Four-Arm Cooperative Study (FACS) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A subgroup analysis in elderly patients. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S): 7115.
- 12) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205—216.
- 13) 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* 2002; 94: 173—181.
- 14) 小山田吉孝, 渡邊秀生, 福永興彦, 他. 進行非小細胞肺癌に対する併用化学療法における Docetaxel 投与量の影響. *癌と化学療法* 2003; 30: 1917—1922.
- 15) 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* 2004; 22: 254—261.
- 16) Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB, et al. Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: a Phase III trial in patients with metastatic nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2639—2647.
- 17) Tsukada H, Yokoyama A, Nishiwaki Y, et al. Randomized controlled trial comparing docetaxel (D)-cisplatin (P) combination with D alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): JCOG0207. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 7629.

Abstract

Combination chemotherapy with carboplatin and docetaxel for elderly patients with non-small-cell lung cancer

Takeshi Terashima¹⁾, Tatsu Matsuzaki¹⁾, Rika Ogawa¹⁾, Asuka Naitou¹⁾,
Tetsuo Morishita¹⁾ and Akitoshi Ishizaka²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Tokyo Dental College

²⁾Department of Internal Medicine, Keio University, School of Medicine

The efficacy and toxicity of treatment with carboplatin (AUC = 5) + docetaxel (70mg/m²) were analyzed retrospectively in 27 elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) aged 70 years or more. The median age of the patients was 74 years (range, 70–83 years). The performance status (ECOG), clinical stage, and tumor histology in the patients were as follows: PS: PS 0, 12 patients; PS 1, 11 patients; PS 2, 4 patients; disease stage: stage IIIA, 5 patients; stage IIIB, 11 patients; stage IV, 11 patients; tumor histology: adenocarcinoma, 18 patients; squamous cell carcinoma, 9 patients. The median number of treatment cycles administered was 4. The median survival time was 11.1 months and the 1-year survival rate was 40.7%. The response rate was 33.3%. The major toxicities were leukopenia and neutropenia; grade 3/4 neutropenia occurred in 22 patients (81.5%). Nonhematologic toxicities were generally mild, including grade 3 anorexia in 13 patients (48.1%) and grade 3 febrile neutropenia in 9 patients (33.3%). No treatment-related deaths were observed. Thus, it was concluded that the combination of carboplatin + docetaxel is a feasible, well-tolerated, and effective regimen for fit elderly patients with NSCLC. Prospective studies comparing carboplatin + docetaxel with third-generation single-agent chemotherapy or non-platinum-based combination chemotherapy are needed to confirm the efficacy and safety of this drug combination.