

塩酸イリノテカン併用療法による完全寛解例

工藤新三¹・吉村成央¹

要旨 塩酸イリノテカンを含む併用療法による完全寛解 complete response (CR) 例を 2 例報告した。1 例は 47 歳の肺腺癌の女性で cT4N3M0 で、シスプラチン+イリノテカン併用療法 4 コースにより CR となり 2 年 1 か月後も無再発生存中である。他の 1 例は 51 歳の進展型小細胞肺癌の男性 cT2N2M1 で、シスプラチン+イリノテカン+エトポシドの併用療法 4 コースにより CR となり予防的脳症照射を加え 3 年 7 か月後も無再発生存中である。進行非小細胞肺癌のシスプラチン+イリノテカンによる CR 率は 1.6% であり、他のプラチナ+新規抗癌剤による治療も含め 10% の 2 生率が得られるようになってきている。進展型小細胞肺癌のイリノテカンを含む併用療法により CR 率は 10~20% であり、2 生率は 20% 前後、3 年生存率も 10% 近い値になった。まだ少数ではあるが進行肺癌の中に化学療法による CR 及び長期生存が認められつつある。今後、分子標的薬剤などを含む新しい治療薬の導入により更なる治療成績の向上が期待される。(肺癌。2003;43:850-856)

索引用語 イリノテカン, 完全寛解, 進行肺癌

Complete Responses Treated by Irinotecan Chloride Combination Chemotherapy

Shinzoh Kudoh¹; Naruo Yoshimura¹

ABSTRACT Two complete response (CR) cases were presented, treated by irinotecan chloride combination chemotherapy. One was 47-year old female with cT4N3M0 adenocarcinoma of lung. She was treated by 4 courses of cisplatin and irinotecan combination chemotherapy and became a CR. She has now a progression-free survival 2 years and a month after beginning of the treatment. Another case was 51-year old male with cT2N2M1 small cell carcinoma of lung. He was treated by 4 courses of cisplatin, irinotecan and etoposide combination chemotherapy and became a CR. He also has now a progression-free survival 3 years and 7 months after beginning of the treatment. CR rate of cisplatin and irinotecan combination chemotherapy against advanced non-small cell lung cancer is 1.6% and it has become around 10% of 2-year survival rate by platinum and new anticancer agent treatment. CR rate of irinotecan combination chemotherapy against extensive stage small cell lung cancer is now 10 to 20% and 2 and 3-year survival rate are around 20% and near 10%, respectively. There are only few cases of CR and long term survivors in patients with advanced lung cancer treated by chemotherapy. In near future, it is expected to better outcome of advanced lung cancer by introducing new agents including molecular targeted therapy. (JJLC. 2003;43:850-856)

KEY WORDS Irinotecan, Complete response, Advanced lung cancer

はじめに

進行非小細胞肺癌に対する化学療法は、いまだ治療にはほど遠いものの着実に改善している。2000 年前後に相次いで行われたプラチナと 90 年代に臨床導入され

た新規抗癌剤、即ちタキサン、イリノテカン、ゲムシタピン、ビノレルピンとの併用療法の比較試験によりそのことが明らかにされてきた (Table 1)。即ち、生存期間 8~10 カ月、1 年生存率 35%、2 年生存率 10% である。まだ非常に少数ではあるが進行非小細胞肺癌でも化学療法

¹ 大阪市立大学医学部呼吸器内科。

¹Respiratory Medicine, Osaka City University, Medical School.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Multicenter phase III trials of new agents doublet combination chemotherapy

	ECOG1594 ¹				SWOG9509 ²		EORTC ³	
	P/TAX	P/GEM	P/TXT	CB/TAX	CB/TAX	P/VNR	CB/TAX	P/GEM
No. of pts	292	288	293	290	206	203	159	160
ORR (%)	21.3	21.0	17.3	15.3	25	28	31	36
MST (months)	7.8	8.1	7.4	8.2	8.0	8.0	8.1	8.8
1 YS (%)	31	36	31	35	38	36	35.5	32.6

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, SWOG: Southwestern Oncology Group, EORTC: European Organization for Research in the Treatment of Cancer, P: cisplatin, TAX: Paclitaxel, GEM: Gemcitabine, TXT: Docetaxel, CB: Carboplatin, VNR: Vinorelbine, No of pts: number of patients, ORR: overall response rate, MST: median survival time, 1 YS: one year survival

Table 2. Laboratory findings on admission of case 1

<u>Hematology</u>		LDH	317 IU/L
WBC	11200 /mL	BUN	9 mg/dL
Hb	12.8 g/dL	Cre	0.29 mg/dL
Platelet	78.7 × 10 ⁴ /mL	Na	139 mEq/L
		K	3.9 mEq/L
		Cl	105 mEq/L
<u>Biochemistry</u>			
Tp	6.5 g/dL		
Alb	3.3 g/dL	<u>Serology</u>	
T-Bil	0.4 mg/dL	CRP	1.3 mg/dL
AST	21 IU/L		
ALT	17 IU/L	<u>Serum tumor maker</u>	
Alp	145 IU/L	CEA	102.7 ng/mL
Che	321 IU/L	Cyfra 21-1	2.6 ng/mL

により完全寛解 complete response (CR) 例が得られ、さらに無再発の長期生存例が出現しつつある。進展型小細胞肺癌の現在の CR 率は 25% とされているが 3 年生存はほとんど経験されない。しかしながら、進展型小細胞肺癌においても CR 例からの長期生存例が少数例ながら経験されつつある。今回我々はイリノテカンを含む併用化学療法により CR を得た 2 例を報告する。

症例 1

症例：47 歳，女性

主訴：胸痛

既往歴：21 歳；腎盂腎炎で入院加療，32 歳；扁桃摘出手術

喫煙歴：ex-smoker，30 本/日 × 10 年（19 歳から）

現病歴：2001 年 4 月初旬から胸痛が出現した。近医を受診するも症状が改善せず 7 月 30 日精査加療目的で当科を受診した。

入院時現症：体重；50.0 kg，身長；154.5 cm，体温；36.6，意識清明，頸部の腫脹認めず，心音；清，心雑音聴取せず，呼吸音；正常，腹部；平坦，軟，肝脾触知せず，表在リンパ節触知せず，神経系；異常認めず。

入院時検査所見：Table 2 に入院時検査所見を示す。白

血球数，血小板数の増加と，CEA が 102.7 ng/ml の上昇が目立った。胸部単純 X 線写真，胸部 CT 写真 (Figure 1) 及び気管支鏡検査より，右上幹原発の腺癌で縦隔リンパ節の著明な腫大，少量の心嚢液の貯留を認めた。遠隔転移の精査などから cT4 (心嚢液)N3 (対側縦隔リンパ節)M0，IIIB と診断した。

入院後経過：8 月 23 日よりシスプラチン 80 mg/m² (day1) と塩酸イリノテカン 60 mg/m² (day1, 8, 15) による治療を 4 コース行った。治療に伴う毒性は，白血球数減少；G2，好中球数減少；G3，ヘモグロビン減少；G2，血小板数減少；G0，食欲不振；G2，悪心/嘔吐；G2，下痢；G2，胃潰瘍；G2，発熱/感染；G2，全身倦怠感；G2 であった (NCI-CTC ver. 2)。11 月 4 日には胸部 CT (Figure 2) により CR と判断した。2003 年 9 月 1 日現在無再発生存中である。

症例 2

症例：51 歳，男性

主訴：湿性咳嗽，嚔声

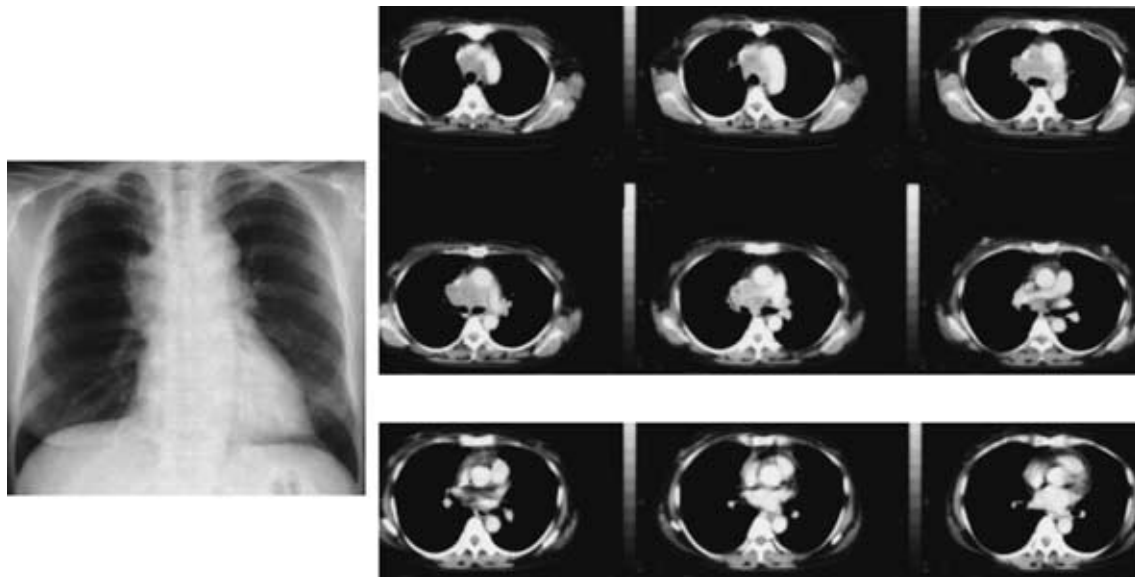
既往歴：12 歳；虫垂炎手術

喫煙歴：current smoker，20 本/日 31 年（20 歳から）

現病歴：1999 年 12 月下旬から湿性咳嗽，嚔声が出現した。近医受診し胸部 X 線写真にて左肺門から左肺野に異状陰影を指摘され，2000 年 1 月 13 日当科を精査加療目的で受診した。

入院時現症：体重；54.7 kg，身長；165.5 cm，体温；36.7，意識清明，心音；清，心雑音聴取せず，呼吸音；正常，腹部；平坦，軟，肝脾触知せず，表在リンパ節触知せず，神経系；異常認めず。

入院時検査所見：Table 3 に入院時検査所見を示す。白血球数，LDH の増加と，Pro-GRP，NSE がそれぞれ 430.0 ng/ml，37.3 ng/ml と高値であった。気管支鏡検査では左舌区に結節状腫瘤を認め同部の生検から小細胞肺癌 (oat cell type) と診断した。胸部単純 X 線写真，胸部 CT，腹部 CT 写真を Figure 2 に示す。右副腎転移を認め cT2N2M1 で臨床病期は IV 期，進展型と診断した。



cT4N3M0(T4; pericardial effusion) IIB
 Primary site: right upper lobe bronchus

Figure 1. Chest X-ray and chest CT films of case 1 on admission, showing bulky mediastinal lymph-node swelling, compressed superior vena cava and pericardial effusion.

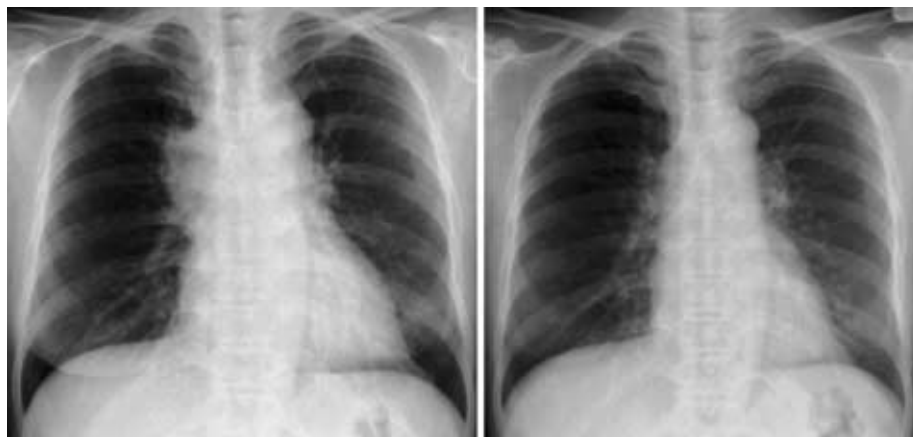


Figure 2. Chest X-ray before and after treatment (Tx) of case 1, showing tumor shadow in the right hilum was almost disappeared after treatment.

入院後経過：2000年2月14日からシスプラチン 60 mg/m² (day1)と塩酸イリノテカン 60 mg/m² (day1 , 8 , 15) , エトポシド 50 mg/m² (day1 , 2 , 3)及び予防的 G-CSF 投与による治療を4コース行ないCRを得た。治療による毒性は、白血球数減少；G2, 好中球数減少；G3, ヘモグロビン減少；G2, 血小板数減少；G0, 食欲不振；G1, 悪心/嘔吐；G1, 下痢；G2, 発熱；G1, 頭痛；G1, 全身倦怠感；G1(NCI-CTC ver. 2)であった。さらに予防的脳照射 24 Gy を行った。2003年9月1日現在無再発生

存中である。

考 察

局所進行非小細胞肺癌や限局型小細胞肺癌においては、放射線化学療法や、切除も含めた集学的治療によって治癒例が2割前後得られるようになった。しかし、進行肺癌の化学療法による治癒はまだほど遠いものがある。進行非小細胞肺癌においてCR例はごく少数である。一方、進展型小細胞肺癌においてCR例は20%前後で見

Table 3. Laboratory findings on admission of case 2

<u>Hematology</u>		BUN	12 mg/dL
WBC	11800 /mL	Cre	0.5 mg/d
Hb	12.7 g/dL	Na	146 mEq/L
Platelet	30.2 × 10 ⁴ / mL	K	4.6 mEq/L
<u>Biochemistry</u>		Cl	103 mEq/L
Tp	7.1 g/dL	Ca	4.5 mEq/L
Alb	3.6 g/dL	<u>Serology</u>	
T-Bil	0.4 mg/dL	CRP	1.3 mg/dL
AST	37 IU/L	<u>Serum tumor maker</u>	
ALT	37 IU/L	Pro-GRP	430.0 ng/mL
Alp	179 IU/L	CEA	13.7 ng/mL
Che	515 IU/L	NSE	37.3 ng/mL
LDH	623 IU/L		

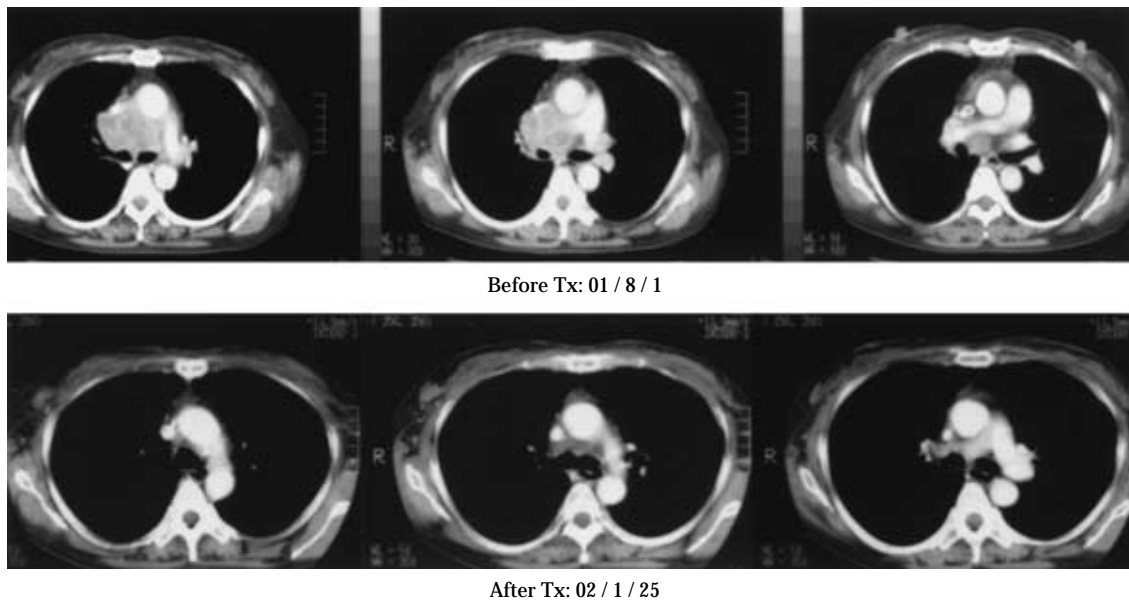
るものの2年以内の再発がほぼ90%であり3年生存率はほとんど認められていない。しかしながらプラチナと90年代に開発された新規抗癌剤との併用により非小細胞肺癌においてもごく少数の例においてCRが認められるようになり、小細胞肺癌においても無再発で3年生存する症例が少数ながら経験されてきたように思う。

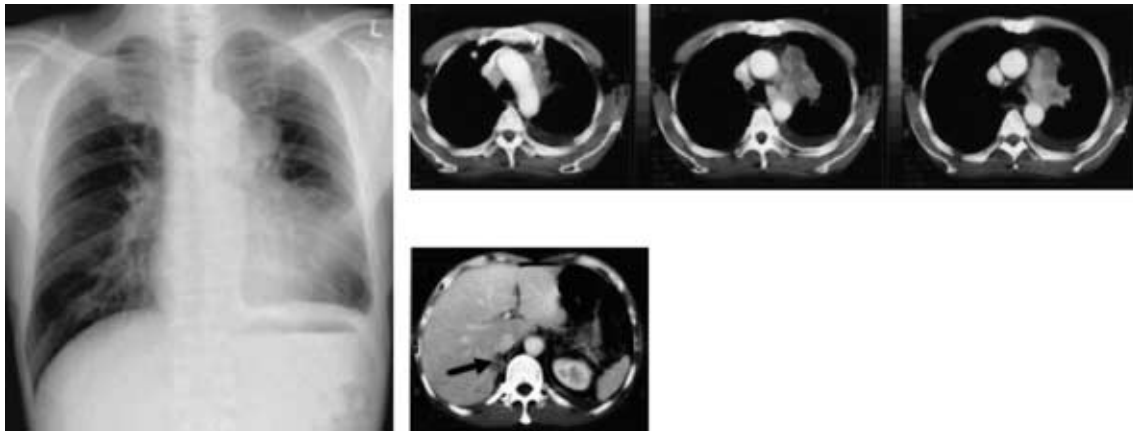
今回我々はCR例でしかも無再発で2年をこえる1例の進行非小細胞肺癌症例と3年半をこえる1例の進展型小細胞肺癌の無再発例を報告した。症例1はシスプラチン+イリノテカンによる治療を行ったがTable 4に示すようにこの併用療法によるCR率は371例中6例1.6%である。Negoroら⁸の報告によれば19.4%の2年生存率を得られている。一方、他の第三世代の治療法による

Table 4. Clinical trials of irinotecan and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer

Author	No. of pts	CR No. of pts	ORR %	MST months	1-YS %	2-YS %
Masuda N ⁴	69	1	52	10.1	33	NR
DeVore RF ⁵	52	2	28.	9.9	37	NR
Jagasia MH ⁶	50	0	36	11.6	46	NR
Cardenal F ⁷	74	0	24.7	8.2	31	NR
Negoro S ⁸	126	3	43.7	10.5	46.5	19.4
Total	371	6 (1.6%)				

No. of pts: number of patients, CR: complete response, PR: partial response, MST: median survival time, 1-YS: one-year survival rate, 2-YS: two-year survival rate

**Figure 3.** Chest CT before and after treatment (Tx) of case 1, showing that the bulky mediastinal lymph-node swelling had almost disappeared.



cT2N2M1(M1; right adrenal gland) IV
Primary site: left lingular bronchus

Figure 4. Chest X-ray, chest CT films and abdominal CT film of case 2 on admission, showing tumor shadow in the left lower region, bulky mediastinal lymph-node swelling and right adrenal gland swelling.

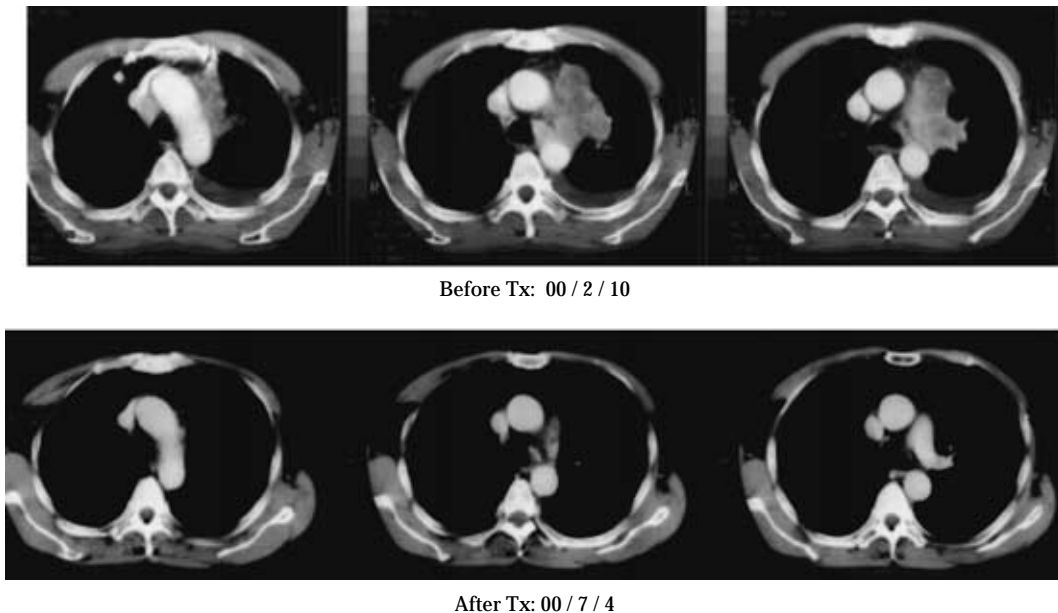


Figure 5. Chest CT before and after treatment (Tx) of case 2, showing that the bulky mediastinal lymph node swelling and pleural effusion had almost disappeared after treatment.

CRは、Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)trial 1594¹ でシスプラチン+パクリタキセル 0.3% ,シスプラチン+ゲムシタピン 1.0% ,シスプラチン+ドセタキセル 0.4% ,カルボプラチン+パクリタキセル 0.3% であった . また ,2年生存率は4レジメンともに10%を超える値であるが ,2年の無増悪生存率はほとんど0に近い . 従って ,進行非小細胞肺癌において化学療法によりCRとなり2年以上の無再発長期生存を得るのはまだごく少数例に限られると考えられる . Hoangら⁹ は第三世代の抗癌

剤治療を受けた進行非小細胞肺癌患者の長期生存の因子を ECOG trials (E5592 , E1594) の 1436 例について検討し , 6 つの独立した予後因子をあげている . 1 , PS0 , 2 , 食欲不振がない , 3 , 切除歴 , 4 , 転移病巣が 4 箇所未満 , 5 , 肝転移がない , 6 , 皮下転移がない , である . これらの予後因子を使い 3 群に分けると low risk の症例の 2 年生存率は 16% になった .

一方 , 進展型小細胞肺癌の 2 年生存率はシスプラチン + イリノテカンでは約 20% 前後の値¹⁰⁻¹² であり , 生存



Figure 6. Chest X-ray before and after treatment (Tx) of case 2, showing that the tumor shadow in left hilum was almost disappeared after treatment.

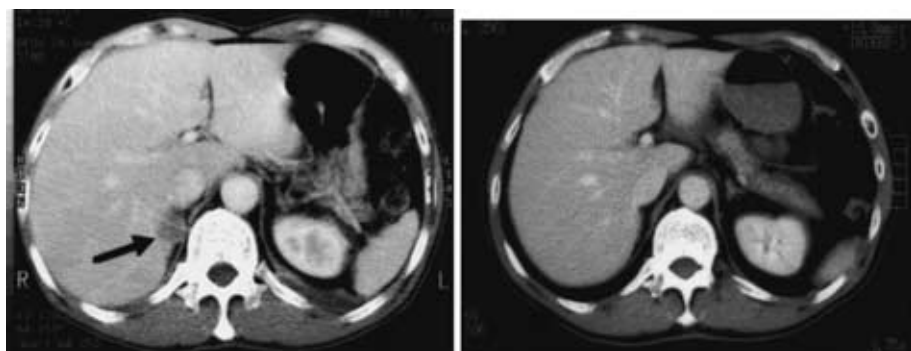


Figure 7. Abdominal CT before and after treatment (Tx) of case 2, showing in that the right adrenal gland swelling disappeared after treatment.

率曲線から見ると約 10% の 3 年生存が得られている。また、Noda の¹¹ 報告によれば無増悪生存率は 1 年で 12.5%、3 年でも約 5% の無増悪生存が認められている。症例 2 は、シスプラチン + イリノテカン + エトポシドによる治療を行い、予防的脳照射を行った後 3 年半を超える無再発生存が得られている。今後、更なる新規抗癌剤の開発や、現在すでに始まっている分子標的薬剤などを含む新しい治療薬の導入により更なる治療成績の向上が期待される。

REFERENCES

- 1 . Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med.* 2002;346:92-98.
- 2 . Kelly K, Crowley J, Paul A. Bunn, Jr PA, 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.
- 3 . Smit F, et al. An EORTC randomized phase III trial of three chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37:s154.
- 4 . Masuda N, Fukuoka M, Fujita, A et al. A phase II trial of combination of CPT-11 and cisplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;78:251-256.
- 5 . DeVore RF, Johnson DH, Crawford J, et al. Phase II study of irinotecan and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 1998;17:2710-2720.
- 6 . Jagasia MH, Langer CJ, Johnson DH, et al. Weekly irinotecan and cisplatin in advanced non-small cell lung

- cancer: a multicenter phase II study. *Clin Cancer Res.* 2001;7:68-73.
- 7 . Cardenal F, Domine M, Massuti B, et al. Three-week schedule of irinotecan and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a multicentre phase II study. *Lung Cancer.* 2003;39:201-207.
 - 8 . Negoro S, Masuda N, Takada Y, et al. Randomized phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2003;88:335-341.
 - 9 . Hoang T, Xu R, Schiller JH, et al. A clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with standard chemotherapy: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) data. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:624.
 - 10 . Kudoh S, Fujiwara Y, Takada Y, et al. Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:1068-1074.
 - 11 . Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:85-91.
 - 12 . Sekine I, Nishiwaki Y, Noda K, et al. Randomized phase II study of cisplatin, irinotecan and etoposide combinations administered weekly or every 4 weeks for extensive small-cell lung cancer (JCOG9902-DI). *Ann Oncol.* 2003;14:709-714.