

## 非小細胞肺癌に対するビノレルビン，ドセタキセル， シスプラチン 3 剤併用術前化学療法

平良 修<sup>1</sup>・三浦弘之<sup>1</sup>・平栗俊介<sup>1</sup>・  
木村雅一<sup>1</sup>・加藤治文<sup>2</sup>

**要旨** **目的**．非小細胞肺癌( NSCLC )の治療の中心は外科療法であるが，その成績は IA 期を除き不良である．術後補助療法の有用性は見出されておらず，術前化学療法に期待が集まり，比較試験の結果が注目されている．我々は術前化療を念頭に，NSCLC に対し新規抗癌剤のビノレルビン( VNR )とドセタキセル( TXT )2 剤にシスプラチン( CDDP )を併用した 3 剤化学療法を行い，奏効率と安全性を明らかにするための pilot study を行った．**方法および結果**．対象は切除不能 33 例と切除可能( 術前化療：IC )25 例，組織型は腺癌 24 例，扁平上皮癌 28 例，大細胞癌 6 例，臨床病期は IIA 3 例，IIB 8 例，IIIA 14 例，IIIB 18 例，IV15 例，IC 例の組織型は Ad.9，Sq.13，La.3，病期 IIA3，IIB7，IIIA12，IIIB 3 であった．投与量およびスケジュールは VNR 25 mg/m<sup>2</sup> day 1，TXT 60 mg/m<sup>2</sup> day 2，CDDP は副作用の軽減をはかるため 80 mg/m<sup>2</sup> を day 2 から 5 日間に分割投与( 25 mg/日を 4 日間，day 6 に残量を投与 )した．全体の奏効率は 46.6 %( CR4，PR23 )，化療数は合計 104 コース( 平均 1.8 )，術前化療 25 例中 14 例に down-staging が得られ，20 例が完全切除された．切除例は原発巣と隔清されたリンパ節の治療効果を病理組織学的に比較検討した．組織学的治療効果は Ef.3 が 10%，Ef.2 が 40% に認められた．しかし，化療後リンパ節転移が消退した 12 例中 4 例は組織学的に癌がリンパ節内に遺残していた．不能 33 例の生存期間中央値は 6.4 ヶ月，1 年生存率は 31.2%，2 年生存率 13.4%，術前化療 25 例の 1 年，2 年生存率は各々 95.2%，67.9% であった．主な血液毒性は白血球減少で，Grade 3/4 が 93.0% に認められたが G-CSF で改善した．非血液毒性は嘔気と嘔吐で Grade 3 が各々 28.1%，24.6% に認められ，制吐剤，補液で回復した．腎毒性は軽微であった．**結論**．VNR，TXT，CDDP の 3 剤は 70 歳未満の good PS 例は容認性であり，術前化療として有用であった．( 肺癌．2003;43:882-893 )

**索引用語** 術前化学療法，3 剤併用療法，非小細胞肺癌，手術

## Triple Induction Chemotherapy Using Vinorelbine, Docetaxel, and Cisplatin for the Treatment of Non-small-cell Lung Cancer

Osamu Taira<sup>1</sup>; Hiroyuki Miura<sup>1</sup>; Shunsuke Hiraguri<sup>1</sup>;  
Masakazu Kimura<sup>1</sup>; Harubumi Kato<sup>2</sup>

**ABSTRACT** **Objective.** Surgical therapy remains the treatment of choice for resectable non-small-cell lung cancer ( NSCLC ) However, postoperative survival is far from acceptable, except for patients with stage IA tumors. Furthermore, the efficacies of postoperative adjuvant therapies have not been well established. Under these circumstances, induction chemotherapy has attracted widespread attention from clinicians and several comparative clinical studies on induction chemotherapy have reported favorable results. Therefore, the authors decided to conduct a pilot study to evaluate the efficacy and safety of triple induction chemotherapy for NSCLS using two new anti-cancer drugs, vinorelbine

<sup>1</sup> 東京医科大学八王子医療センター胸部外科；<sup>2</sup> 東京医科大学外科第 1 講座．

別刷請求先：平良 修，東京医科大学八王子医療センター胸部外科，〒193-0944 東京都八王子市館町 1163．

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Hachioji Medical Center of Tokyo Medical University; <sup>2</sup>Department of Surgery, Tokyo Medical University, Japan.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

(VNR) and docetaxel (TXT) plus cisplatin (CDDP). **Methods and Results.** Thirty-three patients with unresectable NSCLC, who underwent triple chemotherapy and 25 patients with resectable NSCLC, who underwent induction chemotherapy (IC) were enrolled in this study. The overall NSCLC histological types consisted of 24 adenocarcinomas (Ad.), 28 squamous cell carcinomas (Sq.) and 6 large cell carcinomas (La.). The clinical stages of the patients were as follows: stage IIA, 3 patients; stage IIB, 8 patients; stage IIIA, 14 patients; stage IIIB, 18 patients; and stage IV, 15 patients. Among the IC cases, 9 patients had Ad., 13 patients had Sq., and 3 patients had La.. The clinical stages of the patients who underwent IC were as follows: stage IIA, 3 patients; stage IIB, 7 patients; stage IIIA, 12 patients; and stage IIIB, 3 patients. The IC regimen consisted of VNR (25 mg/m<sup>2</sup>) administered on day 1, and TXT (60 mg/m<sup>2</sup>) administered on day 2; to ameliorate the adverse effects of these drugs, a total of 80 mg/m<sup>2</sup> of CDDP was administered for 5 consecutive days beginning on day 2 (25 mg/day for first 4 days and the remainder on day 6). The overall response rate was 46.6% (4 complete responses and 23 partial responses), and the number of chemotherapy courses was 104 (1.8 courses per person, on average). In 14 of the 25 IC subjects, down-staging was observed; 20 cases subsequently received curative resections. The resected primary lesions and dissected lymph nodes were histologically evaluated to evaluate the efficacy of the treatment. Based on this evaluation, the histopathological effects of Ef.3 and Ef.2 were reported to be 10% and 40%, respectively. However, in 4 out of 12 cases, where metastasis to the lymph nodes decreased after chemotherapy, residual cancer was histologically observed in the lymph nodes. The median survival time for the 33 patients with unresectable NSCLC was 6.4 months. The 1-year and 2-year survival rates were 31.2% and 13.4% respectively. Among the 25 patients who underwent IC, the 1-year and 2-year survival rates were 95.2% and 67.9%, respectively. The main adverse reaction related to hematological toxicity among these subjects was leukocytopenia. Grade 3/4 leukocytopenia was observed in 93.0% of the patients, but was ameliorated by granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) treatment. Other non-hematological toxicity-related adverse effects were nausea and vomiting. Grade 3 nausea and vomiting was observed in 28.1% and 24.6% of the patients, respectively. These adverse reactions were ameliorated by the administration of anti-vomiting agents (5-HT<sub>3</sub>, metoclopramide) and liquid perfusions. No significant nephrotoxicity was observed. **Conclusion.** Triple chemotherapy using VNR, TXT, and CDDP was tolerated by subjects with a good performance status who were under the age of 70 years; this therapy might be effective for preoperative induction chemotherapy. (JJLC. 2003; 43:882-893)

**KEY WORDS** Induction chemotherapy, Triplet, Non-small-cell lung cancer, Surgery

## はじめに

原発性肺癌患者の大多数は発見時既に切除不能である。85%を占める非小細胞癌(NSCLC)の切除不能IIIB, IV期に対する抗癌剤治療成績は不良で,生存期間中央値(median survival time: MST)は概ね8~10ヵ月である。単剤で高い奏効率の得られる新規非プラチナ製剤<sup>1,4</sup>が期待され,旧来の多剤化学療法(化療)との比較試験でプラチナ製剤との併用<sup>5,6</sup>新規非プラチナ製剤同士の2剤併用<sup>7,8</sup>は奏効率, MST, 1年生存率に向上はあるが生存期間の有意な延長は得られていない。また,新規非プラチナ製剤2剤併用化療が新規非プラチナ製剤とプラチナ製剤の2剤併用化療より優れているとの報告はなく,切除不能NSCLCの治療成績は限界にきていると言わざるを得ない<sup>9</sup>。

一方,切除例の治療成績もIA期を除き未だ満足すべきものではない。日本国内で1994年に切除された肺癌外科

症例7408例を登録,集計し,解析(対象7393例)した結果,病期別5年生存率はc-IIA期47.8%, c-IIIB期40.4%, c-IIIA期34.6%, c-IIIB期27.6%, p-Stageは各々58.6%, 42.2%, 28.4%, 20.0%と報告された<sup>10</sup>。非小細胞癌は7008例,全体の94.8%を占め(小細胞癌248例3.4%),90年代前期の本邦における集学的治療が行われたNSCLCの手術成績と考えるとよい。この結果はII期以上が補助療法の必要な局所進行癌であることを示している。しかし現況は術後化療の有用性を見出していない。術前化学療法(Induction-Chemotherapy: IC)に期待が集まり,比較試験の結果が注目されている<sup>11-15</sup>。

## 目的

切除不能IIIB, IV期NSCLCの化療は新規抗癌剤を含む2剤が推奨されている。新規抗癌剤2剤を含む3剤術前化療(IC)の有用性は本邦で十分検討されておらず,切除不能例,切除可能例に対するビノレルビン(VNR),

ドセタキセル(TXT), シスプラチン(CDDP)3剤併用療法の奏効率と安全性を明らかにするためのpilot studyを行う。切除例ではIC前後の画像解析を中心とした臨床的評価(c-stage)と切除された標本による病理学的評価(p-stage)の相関性を比較検討する。

## 対象と方法

対象は1999年6月より2003年5月までに当科を受診した臨床病期II期以上で計測可能病変を有し,なお且つ脳転移のない未治療NSCLC例で,1) performance status(PS)が0~3,年齢78歳未満,2)腎機能が正常(BUN 20 mg/dl以下,CRE 1.5 mg/dl以下,24hr Ccr 70 ml/min.以上),3)主要臓器(骨髄,心,肝など)の機能が保持されている,4)臨床病期は胸部CT,腹部CT,頭部MRI/CT,全身骨シンチグラフィ,気管支鏡検査により判定.リンパ節の評価に縦隔鏡は施行せず,CT上長軸15 mm以上且つ短軸10 mm以上を転移陽性,5)本治療について十分な説明の後,同意が本人,家族より得られている症例.IC症例の選択基準はIV期を除く75歳未満,PS 0~2,手術で肺機能の温存が望める切除可能例とした.臨床病期,術後病期,抗腫瘍効果および副作用の評価は,各々日本肺癌学会肺癌取り扱い規約(改訂第5版),NCI-CTC日本語訳JCOG版Version 2の記載基準に従った.

## 化学療法

ビノレルピン(VNR)25 mg/m<sup>2</sup>(day 1),ドセタキセル(TXT)60 mg/m<sup>2</sup>(day 2),シスプラチン(CDDP)はday 2から80 mg/m<sup>2</sup>を5日間に分割(25 mg/日をday 2~5,計算された残量をday 6,例:135 mg/bodyでは25 mg×4日,35 mg×1日)投与,好中球減少にはG-CSF製剤を使用し,好中球減少回復後のday 8~15にVNR 25 mg/m<sup>2</sup>を追加投与して1コース.2~3コースを目標とした.化療後のPD,NC症例,副作用で治療の継続が不可能な症例は他の治療を選択した.実際の投与方法を以下に示す.

- Day 1
- ① VNR 25 mg/m<sup>2</sup> + 生食水 50 ml(前腕肘正中皮静脈から留置針でbolus)
  - ② Solita-T3 200 ml (30 min. 終了後は留置針を抜去, Day 2の化療に使用しない)

### Day 2

- ① dexamethasone 8 mg + 生食水 20 ml (iv)
- ② TXT 60 mg/m<sup>2</sup> + 生食水 250 ml (60min.)
- ③ granisetron 3 mg + 生食水 100 ml (30min.)
- ④ CDDP 25 mg + 生食水 500 ml (120min.)
- ⑤ Solita-T 3 500 ml + metoclopramide 20 mg + furosemide 10 mg (120min.)
- ⑥ Solita-T3 500 ml (120min.)

### Day 3~6\*

- ① CDDP 25 mg + 生食水 500 ml (120min.)
- ② Solita-T3 500 ml + metoclopramide 20 mg + furosemide 10 mg (120min.)
- ③ Solita-T3 500 ml (120min.)

\* Day 6のCDDPは総量80 mg/m<sup>2</sup>になるよう調整(25 mg ± α mg)する

### Day 7~8(後負荷)

- ① Solita-T3 500 ml + metoclopramide 10 mg (120 min.)
  - ② Solita-T3 500 ml + metoclopramide 10 mg (120 min.)
- 好中球減少が正常値に回復後(Day 8からDay 15の間)
- ① VNR 25 mg/m<sup>2</sup> + 生食水 50 ml (bolus)
  - ② Solita-T3 200 ml (30min.)

## 結果

1999年6月から2003年5月までに当科に入院した適格58例に合計104コース,平均1.8コース治療(1コース20例,2コース30例,3コース8例,コース間は平均6週)した.投与量の完遂率はVNR 97.5%,TXT 100%,CDDP 96.2%であった.患者背景をTable 1に示した.男性54例,女性4例,年齢38~79歳(平均60.5歳).組織型は腺癌(Ad.)24例,扁平上皮癌(Sq.)28例,大細胞癌(La.)6例.臨床病期はIIA 3例,IIB 8例,IIIA 14例,IIIB 18例,IV 15例.IC適格例は25例,治療コース数は合計50コース(平均2コース),男女比は23:2,年齢45~69歳(平均59歳).組織型はAd. 9例,Sq. 13例,La. 3例,臨床病期はIIA 3例,IIB 7例,IIIA 12例,IIIB 3例(Table 1).

## 臨床効果

臨床効果は胸部CT,腹部CT,脳CT/MRI,骨シンチグラフィ,気管支鏡で再評価した.58例(切除不能33例,IC 25例)の組織型別奏功例をTable 2に示した.完全寛解(CR)4例,部分寛解(PR)23例,IC例のCRは2例,PRは18例で全体の奏効率は46.6%,組織型別奏効率はAd. 33.3%,Sq. 57.1%,La. 50.0%であった.効果発現(50%以上の腫瘍縮小)までの期間は2週~13週で中央値は4.9週であった.Table 3はIC 25例の患者背景と治療法,病理組織学的効果,術後治療,予後を表している.CR 2例,PR 18例,down-stagingは14例56%に得られた.IIA, IIB各1例のCR例を含め,IIB(4例)がIA(2例),IB(2例)へ,IIIA(6例)がIA(3例),IB(1例),IIB(2例)へ,IIIB(2例)がIB(1例),IIB(1例)へ臨床的にdown-stageした.

## 手術術式

**Table 1.** Patient characteristics

	No. of patients	
Sex Male	54	(23)
Female	4	(2)
Age (years)		
median/range	60.5/38-78	(59/45-69)
Histological type		
Adenoca.	24	(9)
Squamous cell ca.	28	(13)
Large cell ca.	6	(3)
Total	58	(25)
Clinical stage		
c-II A	3	(3)
c-II B	8	(7)
c-III A	14	(12)
c-III B	18	(3)
c-IV	15	(0)
Total	58	(25)

( ) IC cases.

**Table 2.** Relationship between histology and clinical response

	Adenoca.	Sq. cell ca.	Large cell ca.	Total
CR	1	2 (2)	1	4 (2)
PR	7 (6)	14 (11)	2 (1)	23 (18)
NC	11 (2)	9	0	20 (2)
PD	5 (1)	3	3 (2)	11 (3)
Total	24 (9)	28 (13)	6 (3)	58 (25)

( ) IC cases.

IC 症例 25 例中切除不能 4 例,拒否 1 例を除く 20 例にリンパ節隔清を伴う完全切除が行われた。手術術式は肺葉切除 18 例,気管支形成肺葉切除 1 例,肺摘除 1 例,合併切除は胸膜合併 4 例,胸壁合併 3 例,SVC 部分切除 1 例であった (Table 3)。

#### 組織学的効果

切除した 20 例の病理組織学的治療効果は,著効 (Ef.3) を 2 例 (10%) に,中等度の効果 (Ef.2) を 8 例 (40%) に,軽度の効果 (Ef.1) を 7 例 (35%) に認めた。Ef.3 の 1 例は手術前に放射線治療 (30GY) を併用した。Ef.2 8 例中 2 例 (Case No.11, 12) は原発巣が完全消退したが隣接する肺内リンパ節に癌転移の遺残が僅かに確認された。臨床的 down-staging が得られ,切除された 13 例のリンパ節を治療前,治療後,切除後で比較した結果,治療前 N1,治療後 N0 と画像診断された症例は 5 例あったが,隔清リンパ節の病理学的評価は N0 が 4 例, N1 が 1 例,治療前 N2 で治療後 N0 に評価された 6 例は切除後 N1 が 1 例, N2 が 1 例,同じく N3 N0 N3 が 1 例に認められた。以下に画像評価と病理組織学的評価に不-

致のあった 3 例を供覧する。

症例 1 (Case No.10): 62 歳,男性,検診 (胸部単純 X-P) で左上葉に 5×4 cm 大の腫瘤陰影を指摘された。胸部 CT で S<sup>3</sup>a に 5×3.5 cm 大の腫瘍 (Figure 1A), 肺門, 分岐部, 上縦隔リンパ節腫大を認め (Figure 1BC), 内視鏡所見は肺門部の転移リンパ節からの直接浸潤により左上葉支入口部は尖型狭窄していた。露出した腫瘍の生検, TBLB で扁平上皮癌と診断された。遠隔転移なく治療前臨床病期は T3N2M0 IIIA。化療 3 コース後原発巣は 2×1.5 cm に縮小 (PR) (Figure 2a) し, 転移リンパ節は消退した (Figure 2bc)。治療後の病期は T1N0M0 IA と評価した。化療開始 16 週後に手術を施行した。肺機能温存を目的に気管支形成を伴う左上葉切除を予定したが肺門は腫瘍で一塊となり, 壁側胸膜部分合併及び左肺摘除 (リンパ節隔清 ND2a) を余儀なくされた。切除肺の原発巣は瘢痕化 (Figure 3AB), 組織学的には凝固壊死巣を中心に周囲に線維化のある病変で, 癌の残存はなかった (Figure 3C)。腫瘍浸潤があり合併切除した壁側胸膜, 隔清した肺門, 分岐部リンパ節 (Figure 3D) も同様の所見を呈し, 癌の遺残はなく組織学的治療効果は Ef.3 であった。術後補助療法は行わなかった。手術 10.5 ヶ月後脳転移をきたし, γ-ナイフ治療したが誤嚥性肺炎を合併, 化療開始 1 年 3 ヶ月後に死亡した。

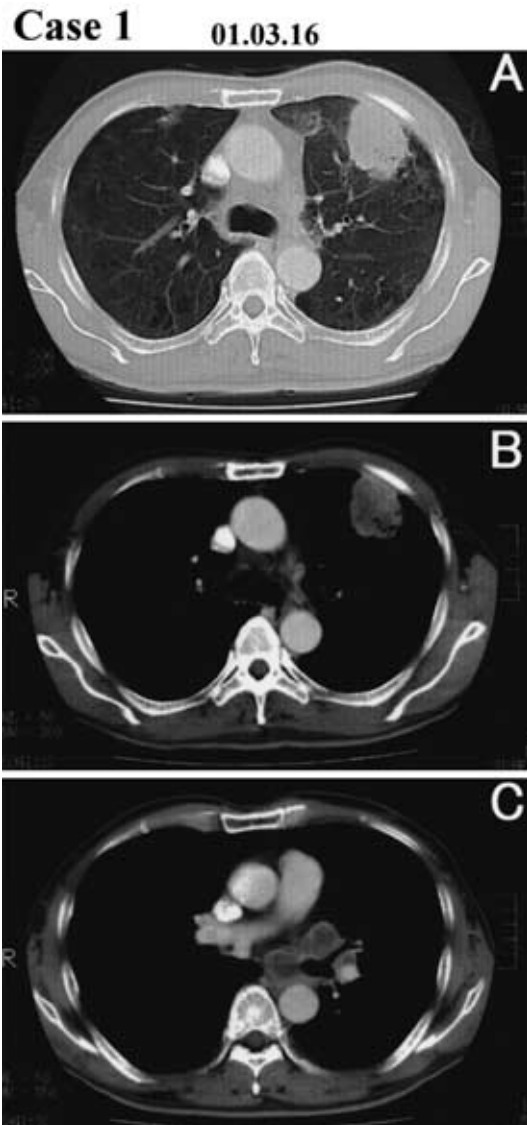
症例 2 (Case No. 18): 51 歳,男性,慢性肺炎経過観察中の胸部 X-P にて右肺尖に大きな腫瘍 (10×8 cm) を指摘された。経皮肺針生検で大細胞性未分化癌の診断。遠隔転移はなく, 胸部 CT で肺門リンパ節 (#11s) および SVC を圧排する気管前リンパ節腫大を認めた (Figure 4 AB)。治療前病期は T3N2M0 IIIA。化療 2 コース後リンパ節腫大は消退, 原発巣も縮小 (5.8×5.1 cm) し治療後の病期は T3N0M0 IIB (Figure 4ab)。化療開始 13 週後に右上葉切除, 肺尖胸膜合併切除およびリンパ節隔清術 (ND 2a) を行った。原発巣の組織学的治療効果は Ef.1, 化療により消退した気管前リンパ節には癌の遺残が僅かに認められ, 術後病期は壁側胸膜浸潤陽性で T3N2M0 であった。術後 3 剤化療 1 コース, カルボプラチン (AUC3)+パクリタキセル (120 mg/m<sup>2</sup>) の bi-weekly chemo. を 10 回, 5 コース施行し, その後放射線治療 (肺尖, 肺門, 縦隔へ 50GY) を行った。1 年 6 ヶ月, 無再発生存中である。

症例 3 (Case No. 20): 57 歳,男性,検診 (胸部単純 X-P) で左肺門部に腫瘤陰影 (5×4 cm 大) を指摘された。胸部 CT で左上葉 S<sup>1+2</sup>c に 5×3.8 cm 大の腫瘍を認め (Figure 5A), 対側上縦隔 (傍気管, 気管気管支) リンパ節, 同側肺門, 気管前リンパ節転移陽性 (Figure 5BCD), 縦隔胸膜浸潤陽性と診断, 遠隔転移はなく治療前臨床病期は T3N3M0 IIIB。化療 2 コース後原発巣は 4×2 cm に縮小 (Figure 6a), 腫大したリンパ節は全て消退した (Fig-

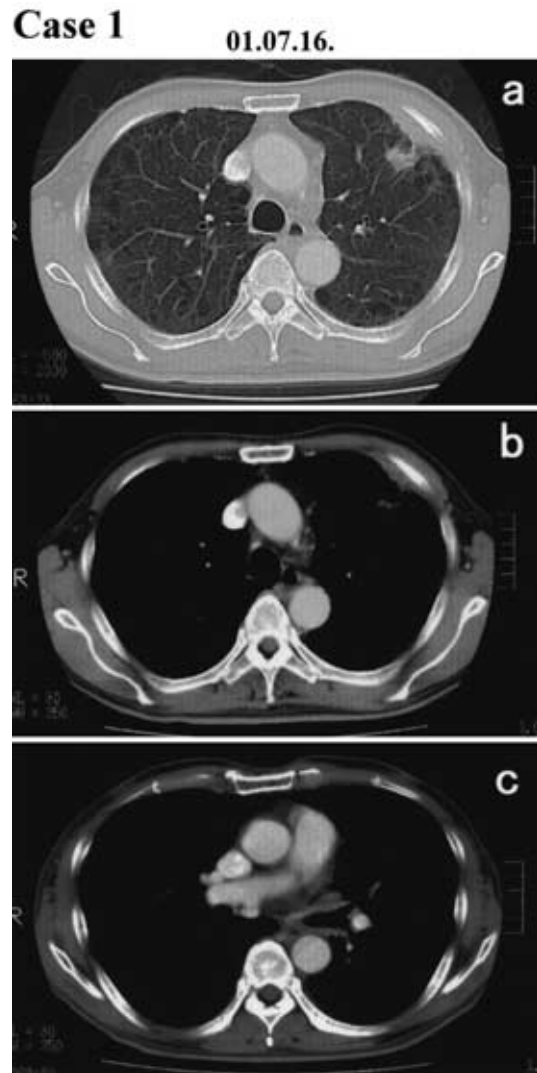
**Table 3.** IC patients characteristics

No. of case	Age/ Sex	Histology	c-stage	Total no. of courses	Clinical response	Down staging	Surgical procedures	p-stage	Histological efficacy	Combined treatment after surg.	Recurrence sites/Outcome
1	45 M	La.	cT2N2M0 IIIA	2	PD		Bi-lobectomy	yp-t2n2m0	Ef.0	Brain Irrad.	brain meta./8M dead
2	65 M	Sq.	cT2N1M0 IIB	2	PR	T1N0M0	Lobectomy	yp-t1n0m0	Ef.2	Irrad.	3Y9M alive
3	52 M	Ad.	cT4N0M0 IIIB	2	PR		Non-resectable			Irrad./Chemo.	3Y9M alive
4	66 M	Sq.	cT2N1M0 IIB	2	CR	T0N0M0	Lobectomy with combined *	yp-t2n0m0	Ef.2	Chemo.	3Y alive
5	58 M	Sq.	cT2N1M0 IIB	3	PR	T1N0M0	refused			Irrad./Chemo.	Brain meta./1Y10M dead
6	47 M	Ad.	cT4N2M0 IIIB	2	PR	T3N0M0	Lobectomy with combined *	yp-t3n0m0	Ef.1	Irrad./Chemo.	2Y8M alive
7	57 M	Sq.	cT3N2M0 IIIA	1	PR		Lobectomy	yp-t1n0m0	Ef.1		2Y7M alive
8	68 M	La.	cT2N1M0 IIB	1	PD		Non-resectable			Irrad.	1Y11M dead
9	55 M	Sq.	cT3N2M0 IIIA	2	PR	T1N0M0	Lobectomy	yp-t1n0m0	Ef.2		2Y2M alive
10	62 M	Sq.	cT3N2M0 IIIA	3	PR	T1N0M0	Pneumonectomy with combined *	yp-t0N0M0	Ef.3		brain meta./1Y3M dead
11	56 M	Sq.	cT1N1M0 IIA	2	CR	T0N0M0	Sleeve lobectomy	yp-t0n1m0	Ef.2	Chemo.	2Y1M alive
12	53 M	Sq.	cT2N2M0 IIIA	2	PR	T1N0M0	Lobectomy	yp-t0n1m0	Ef.2	Chemo.	2Y alive
13	54 M	Ad.	cT3N0M0 IIB	2	PR		Lobectomy with combined †	yp-t0n0m0	Ef.3	Irrad./Chemo.	adrenal gland meta./2Y alive
14	59 M	Sq.	cT2N1M0 IIB	1	PR	T2N0M0	Bi-lobectomy	yp-t4n0m0	Ef.0	Chemo.	1Y9M alive
15	58 F	Sq.	cT3N3M0 IIIB	2	PR		Lobectomy with combined †	yp-t3n0m0	Ef.1	Chemo.	1Y8M alive
16	61 M	Ad.	cT3N2M0 IIIA	2	NC		Lobectomy with combined †	yp-t3n0m0	Ef.0	Chemo./Irrad.	1Y6M alive
17	68 M	Ad.	cT4N0M0 IIIB	1	NC		Non resectable			Irrad.	1Y4M dead
18	51 M	La.	cT3N2M0 IIIA	2	PR	T3N0M0	Lobectomy with combined *	yp-t3n2m0	Ef.1	Chemo./Irrad.	1Y6M alive
19	59 M	Ad.	cT1N2M0 IIIA	2	PR		Lobectomy with combined ‡	yp-t1n1m0	Ef.2	Chemo./Irrad.	1Y alive
20	57 M	Ad.	cT3N3M0 IIIB	2	PR	T2N0M0	Lobectomy	yp-t2n3m0	Ef.1	Chemo.	11M alive
21	61 M	Ad.	cT2N2M0 IIIA	2	PR	T2N1M0	Lobectomy	yp-t1n1m0	Ef.1	Chemo./Irrad.	brain and bone meta./8M alive
22	65 M	Sq.	cT2N1M0 IIB	2	PR	T2N0M0	Bi-lobectomy	yp-t1n0m0	Ef.2	Chemo.	8M alive
23	61 M	Sq.	cT3N0M0 IIB	2	PR		Lobectomy	yp-t2n0m0	Ef.2	Chemo.	8M alive
24	61 F	Ad.	cT3N2M0 IIIA	2	PD		Non-resectable			Chemo./Irrad.	bone meta./5M alive
25	69 M	Sq.	cT2N2M0 IIIA	2	PR	T2N0M0	Lobectomy	yp-t2n0m0	Ef.1	Chemo.	6M alive

case 6, 13: Irrad. 30GY before resection. \*: partial resection of parietal pleura. †: partial resection of chest wall. ‡: partial resection of SVC.



**Figure 1. A.** Chest CT scan taken on admission, showing a mass shadow in the left S<sup>3</sup><sub>a</sub>, which adjacent to the chest wall. **B, C.** Marked swelling of the lymph nodes is observed, mainly in the left hilar and mediastinum.



**Figure 2. a, b, c.** Chest CT scan taken after 3 courses chemotherapy. The tumor and the lymph nodes are apparently reduced in size.

ure 6bc). 化療後の病期は T2N0M0. 化療開始 11 週後に手術を行った. 左後側方切開で開胸, 上葉切除および肺門, 下縦隔リンパ節隔清後胸骨正中切開を加えて上縦隔, 両鎖骨上窩リンパ節を追加隔清した (ND3b). 原発巣の治療効果は Ef.1a ~ b 相当であったが転移リンパ節の範囲は広く, 3α にまで転移を認め (9/61 陽性), 術後病理病期は T2N3M0 IIIB. 術後カルボプラチン (AUC 3) + パクリタキセル (120 mg/m<sup>2</sup>) の bi-weekly chemo. を 6 回, 3 コース施行した. 11 ヶ月, 無再発生存中である.

#### IC 症例の再発部位, 時期

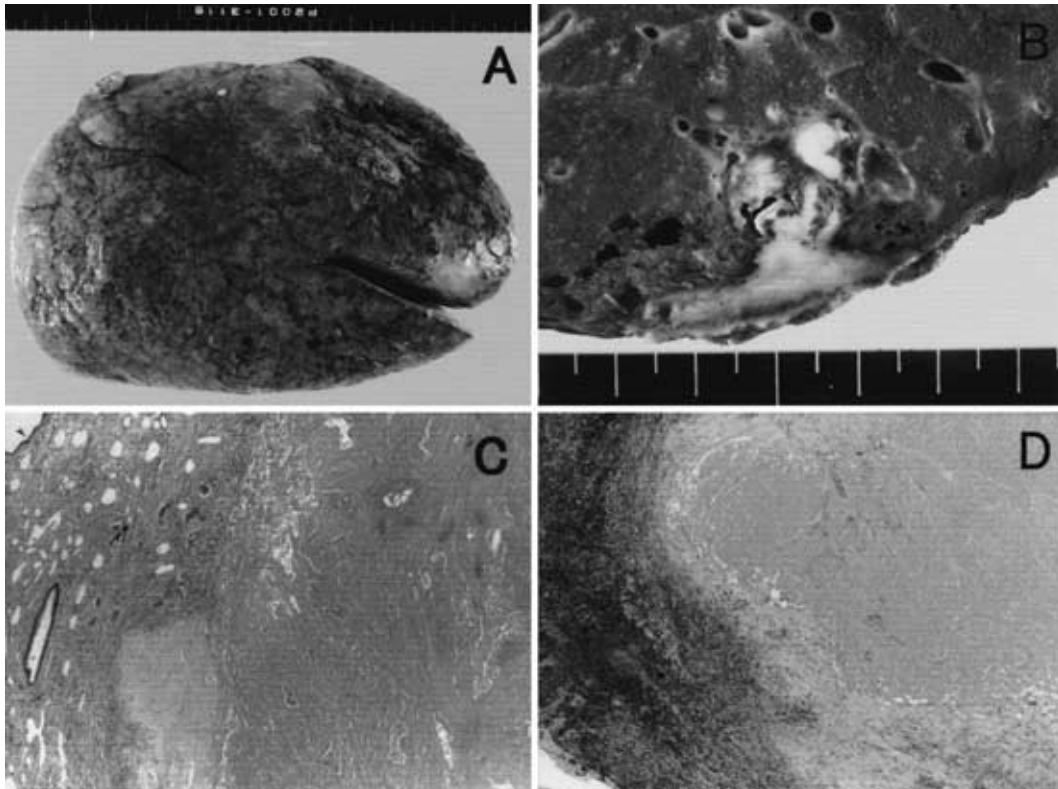
切除 20 例の再発部位は脳転移単独 2 例, 脳および骨転移 1 例, 副腎転移 1 例でいずれも遠隔転移であった. 副腎転移の 1 例は術前放射線治療 (30 GY) を併用し, 治療効果は Ef.3 であった. 手術から再発までの最短期間は 3 ヶ月, 部位は脳で PR の得られた Sq. 例であった.

#### 生存期間の評価

生存率は Kaplan-Meier 法を用い計算した. 観察期間中央値は 362 日であった. 手術不能 33 例の生存期間中央値は 6.4 ヶ月, 1 年生存率は 31.2%, 2 年生存率は 13.4%, IC 25 例の 1 年生存率, 2 年生存率は各々 95.2%, 67.9% であった (Table 4).

#### 副作用

解析可能な 57 例の 1 コース目について安全性が評価



**Figure 3. B.** Macroscopic appearance of the cut surface of the resected lung, showing a 3.0 × 3.0 cm nodular tumor in S<sup>3</sup>a. **C, D.** Microscopic appearance of the surgical specimen, showing scar tissue and hyalinization, and no evidence of residual tumor cells in the tumor and dissected hilar lymph nodes ( # 10 + # 7 )

された．主な有害事象は血液毒性と消化器毒性であった (Table 5)．

#### 1) 血液毒性

Grade (G) Ⅱ以上の白血球減少，好中球減少が全例に出現した．白血球減少はG3, 4が各々54.4%, 38.6%, 好中球減少が9.0%, 89.3%に認められた．Nadirに達するまでの期間はday 6～9, 平均day 8であった．貧血, 血小板減少は軽微であった．

#### 2) 非血液毒性

腎障害は軽微(G1 + 2 19.3%)で可逆的であった．消化器毒性の頻度は高く, 食欲不振はG 2, 3が各々28.1%, 33.3%, 嘔気が22.8%, 28.1%, 嘔吐が26.3%, 24.6%認められた．化療開始から食欲不振, 嘔気, 嘔吐発現までの期間は各々4.9日, 5日, 6.6日, その持続期間は各々7.4日, 6.2日, 4.2日であった．G3の下痢が15.8%, 38.5%以上の感染症を伴わないG3の好中球減少性発熱が3.5%, 38.5%以下の発熱が52.6%に認められた．

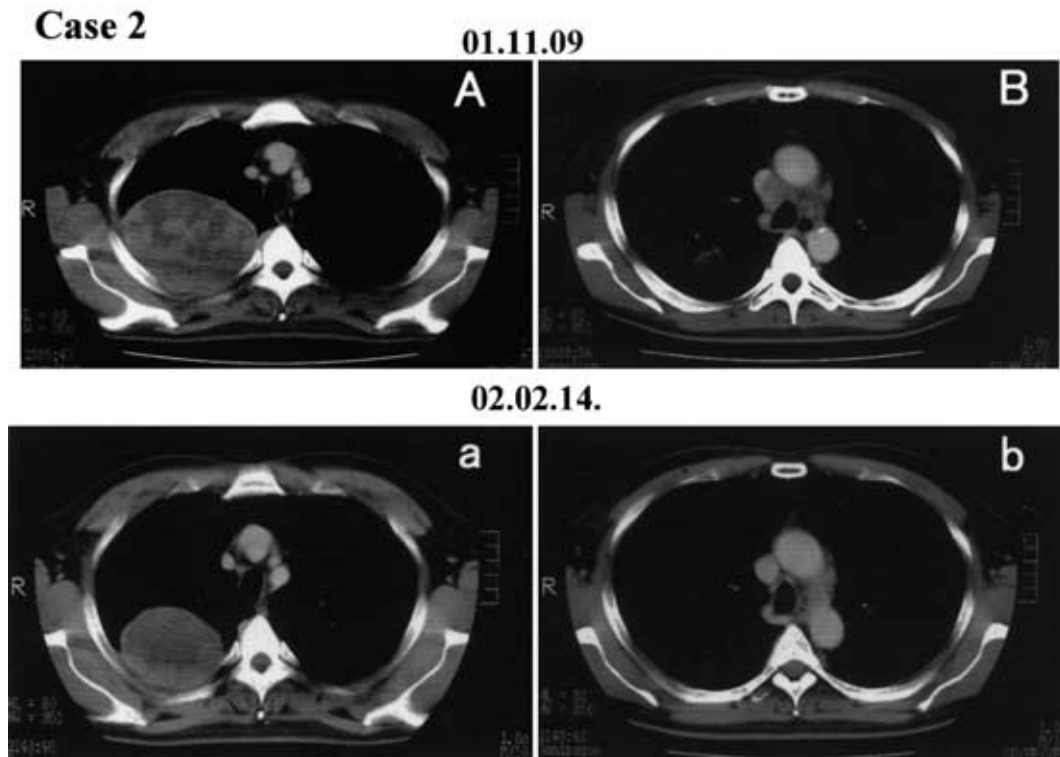
#### 治療関連死

治療関連死は咯血, 脳梗塞, 急性肝不全の3例, 5.2%に認めた．咯血例は右B6のSq(肺門型)で治療前病期はT3N2M0, 腫瘍は化療開始1週後に退縮, 15日後に突然大

量咯血, 窒息死した．死因は腫瘍浸潤のあった肺動脈の破綻であった．梗塞例は化療開始10日後に突然発症, 13日後に死亡した．脳梗塞の既往歴はなく, 発症時出血傾向なく梗塞の原因は特定できなかった．肝不全例は化療開始2日後(VNR, TXT, CDDP 25 mg 1回投与後)にAST, ALTの急激な上昇をきたした．治療前HCVs抗原陽性であったがAST, ALT, ALP, Ch-E正常範囲内, 腹部CTで異常は認められなかった．臨床データより急性薬剤性肝不全と診断した．抗癌剤の投与量とスケジュールから原因薬剤はTXTが疑われた．

#### 副作用対策

CDDP投与期間中は腎障害の予防に飲水(1000 ml/日)を勧めた．利尿(尿量200 ml/4hrs以上)に留意し, 乏尿時はfurosemide(10 mg iv)を投与した．CDDPの分割投与に伴う嘔気, 嘔吐は遅発性であった．総投与量が60～75 mgを超えるころから食欲の低下を訴え, 嘔吐は総量100 mgで発生頻度が高くなった．遅発性嘔気嘔吐を完全に抑制する薬剤はないが症例の蓄積と経験から食欲不振を訴えるday 4から制吐剤5-HT<sub>3</sub>(granisetron div)を使用することにより, 嘔気嘔吐の回数は半減, 期間も2～3日に短縮された．Table 6に化療後の白血球数,



**Figure 4.** A. Chest CT scan taken on admission, showing a large mass shadow adjacent to the right apical chest wall. B. Marked swelling of the lymph node ( # 3 ) is observed. a, b. Chest CT scan taken after 2 courses chemotherapy, showing a reduction in size of the tumor and the lymph node ( # 3 )

好中球数の変動を示した。白血球減少，好中球減少の改善に 57 例中 56 例に G-CSF 製剤( 2 $\mu$ g /kg )の投与を要した。投与期間は 4 ~ 8 日(平均 4.8 日)であった。G-CSF 投与開始 2 週間以内に白血球減少，好中球減少は回復した。骨髄抑制も day 5 より G-CSF を併用することにより G4 の白血球減少症，好中球減少症は回避可能になった。

## 考 察

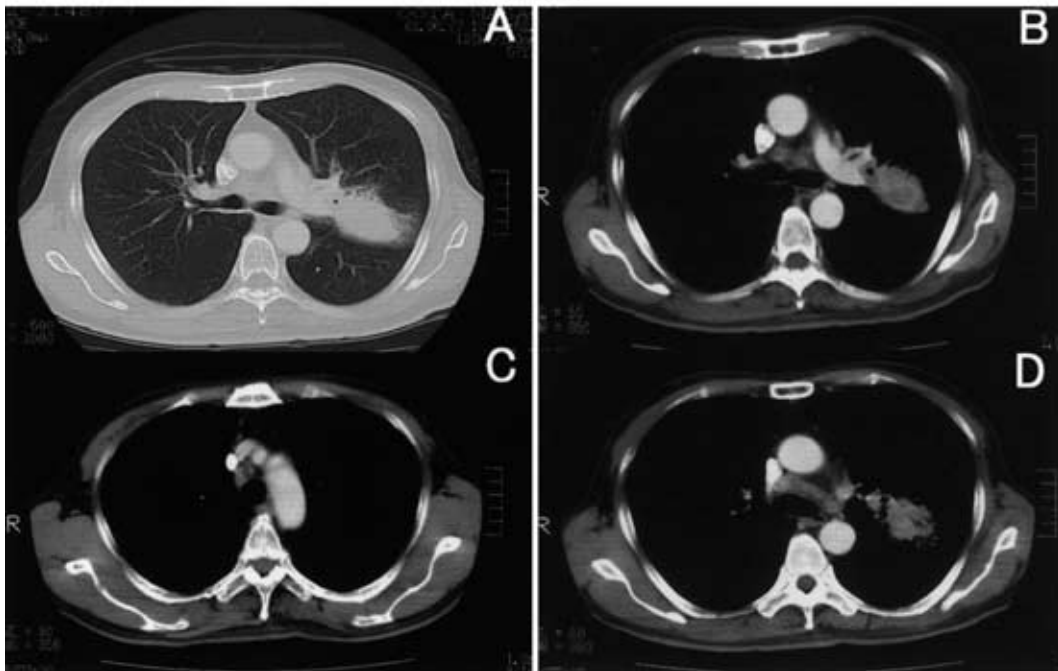
NSCLC 切除後の成績は不良であり，術後補助療法の有効性はいずれの病期においても見出されていない。唯一，本邦から発信された p-IB 期に UFT が術後補助療法として有効との報告があるに過ぎない。切除例の約半数を占める IIA-III B 期，その中でも特に多い III 期 N2 症例の治療成績向上が求められ，術前化学療法( Induction-chemotherapy : IC )が注目されている。IC が有効とされる根拠は 1994 年に報告された Roth ら<sup>11</sup> および Rosell ら<sup>12</sup> の IC + 手術群 vs 手術単独群の無作為比較試験の結果にある。問題点( 両群の症例数が少ない，Rosell らの対照群の成績が悪い )も指摘されていたが長期経過観察の結果が各々 1998 年，1999 年に報告<sup>13,14</sup> され，IC + 手術群に長期生存が得られた点は評価されている。Depiere ら<sup>15</sup> の T1N0 を除く I 期から IIIA 期を対象にした大規模無作

為比較試験の結果は生存曲線で IC 群が上位にあるが III 期 N2 例では有意の差は認めていない。Japan Clinical Oncology Group( JCOG )が行った III 期 N2 症例に対する無作為比較試験も IC を否定する結果であった。手術不能例ではいずれの regimen も治療成績( 生存 )に有意の差がないため，単剤で奏効率の高なお且つ副作用の頻度が少ない，外来で長期間の治療が可能な 2 剤治療( doublet )が選択されつつあり，プラチナベースの regimen は腎毒性の少ないカルボプラチン( CBDCA )が選択されつつある。IC は抗癌剤感受性の個体差を識別するとともに腫瘍の縮小をはかることで治癒切除率を上げ，遠隔転移を抑制することで生存率の向上に期待することを目的としている。IC に選択される抗癌剤および投与量は手術不能例に対する化療がモデルとなるが，安全性に配慮しつつ，より奏効率が高く，より早く down-stage の得られる regimen が選択される。CDDP は NSCLC 化療の key drug であり，TXT，VNR のいずれも単剤で高い奏効率で得られ，CDDP との併用は標準的治療の 1 つになっている。しかし，新規抗癌剤を含む 2 剤治療( doublet )に限界のある現況打開には 3 剤治療( triplet )が期待される。Comella ら<sup>16</sup> は切除不能 III B IV 期例に対し CDDP + gemcitabine ( GEM ) + VNR vs CDDP + GEM vs CDDP +



**Case 3**

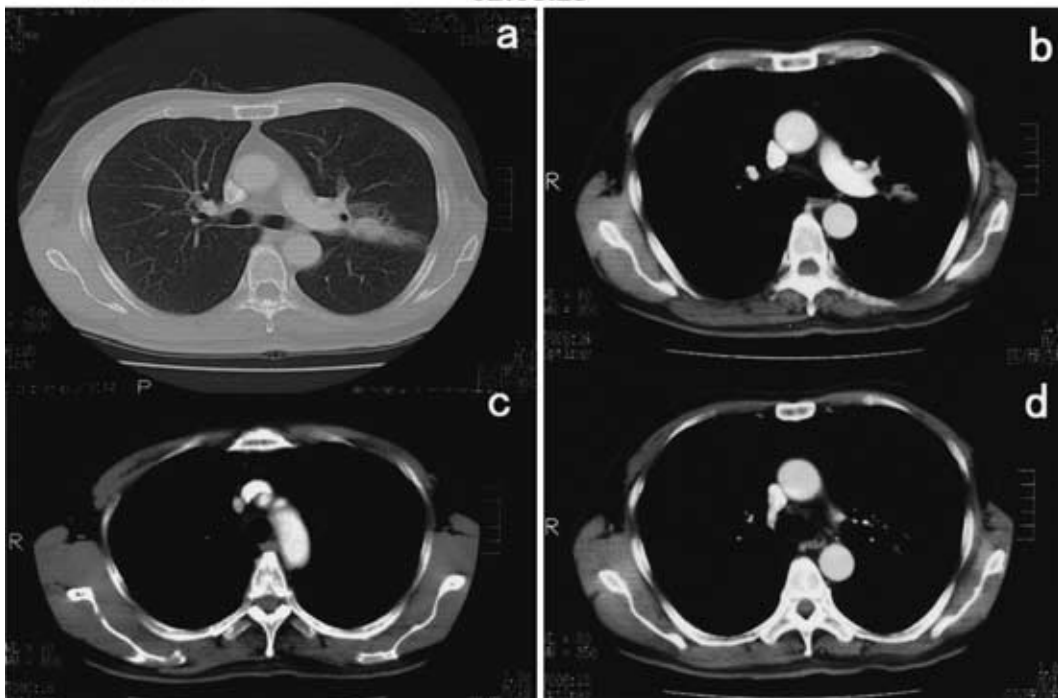
02.06.07



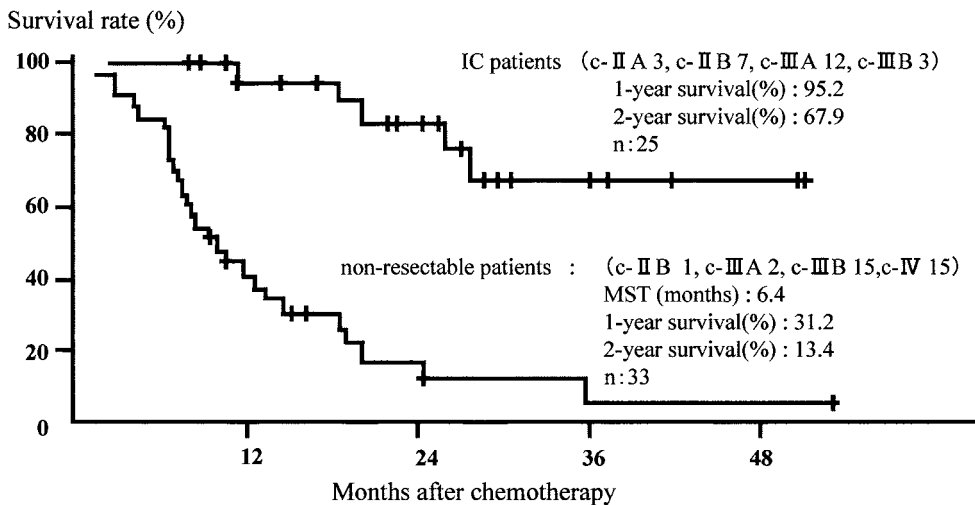
**Figure 5. A, B.** Chest CT scan taken on admission, showing a mass shadow in the left S<sup>1+2c</sup>, adjacent to the mediastinal pleura. **C, D.** Marked swelling of the lymph nodes is observed.

**Case 3**

02.08.23



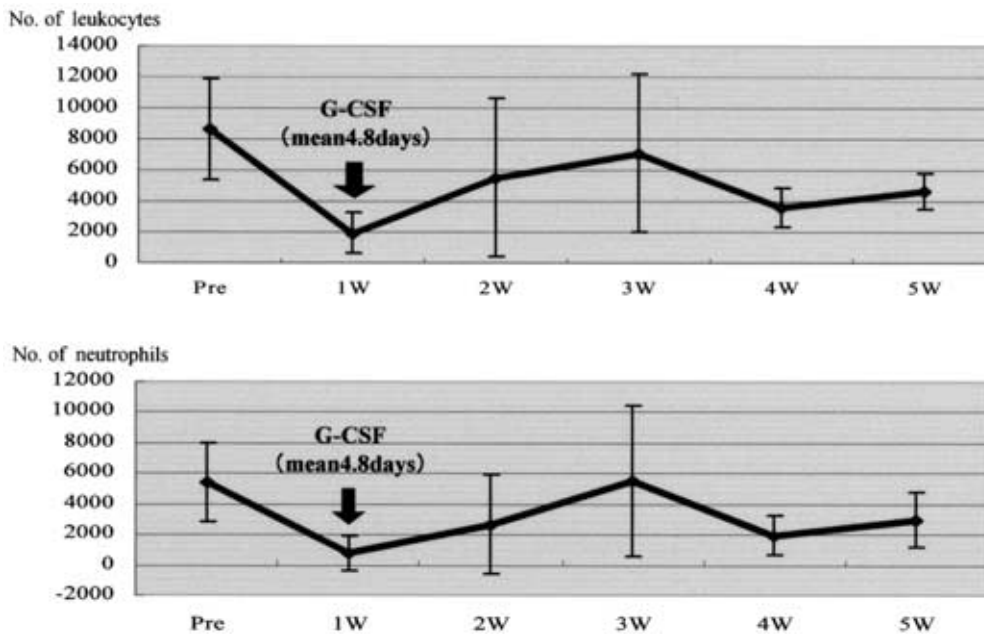
**Figure 6. a, b, c, d.** Chest CT scan taken after 2 courses chemotherapy, showing a reduction in size of the tumor and the lymph nodes.

**Table 4.** Survival curves of non-resectable patients and IC patients**Table 5.** Toxicity

Hematologic toxicity	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Leukocytes	0 %	7.0 %	54.4 %	38.6 %
Neutrophils	0 %	1.8 %	9.0 %	89.3 %
Hgb	28.1 %	47.4 %	0 %	0 %
Platelet	52.6 %	1.8 %	5.3 %	0 %
T-bil	7.0 %	0 %	0 %	0 %
AST	24.6 %	3.5 %	0 %	0 %
ALT	38.6 %	5.3 %	1.8 %	0 %
CRE	14.0 %	5.3 %	0 %	0 %
Non-hematologic toxicity	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anorexia	28.1 %	28.1 %	33.3 %	1.8 %
Nausea	28.1 %	22.8 %	28.1 %	
Vomiting	10.5 %	26.3 %	24.6 %	1.8 %
Diarrhea	3.5 %	3.5 %	15.8 %	0 %
Stomatitis	3.5 %	5.3 %	0 %	0 %
Febrile neutropenia			3.5 %	0 %

VNR の無作為比較試験を行い、奏効率は各々 47%、30%、25%、Ⅳ期では triplet が MST に優れ、副作用は CDDP を 50 mg/m<sup>2</sup> に減量 (doublet は各々 100、120 mg/m<sup>2</sup>) することにより CDDP + VNR より有意に少ないと報告している。NSCLC に対する VNR + TXT + CDDP 併用化療の報告はなく、我々は奏効率と安全性を明らかにするための pilot study を行った。各々の投与量は本邦における推奨量とし、VNR は静脈炎を回避するため TXT、CDDP 投与前日に、CDDP は副作用の軽減をはかるため分割投与した。蛋白非結合型 Pt の最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) が抗腫瘍活性に影響を及ぼすとされている CDDP は濃度依存性抗癌剤であり、投与法は肺癌では 1 回投与が基本であるが CDDP は時間依存性の薬剤でもあり、血中濃度と接触時間の積の

値 (AUC) の大小に治療効果が依存するとの報告<sup>17</sup> がある。Mechlら<sup>18</sup> は卵巣癌と頭頸部癌で CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> 1 回投与と 20 mg/m<sup>2</sup> × 5 日間分割投与を比較した結果奏効率に有意の差はなく、斎藤ら<sup>19</sup> は NSCLC に対しても 25 mg/m<sup>2</sup> × 5 日間単独持続投与で 30~40% の奏効率が得られたと報告している。VNR + TXT + CDDP 化療の奏効率は 46.6%、PR に達するまでの期間は平均 4.9 週と短期間であったことから CDDP 分割投与は 1 回投与と同等の効果があり、安全性の高い投与法であった。IC 25 例中 14 例 56% に down stage が得られ、切除 20 例は全てリンパ節隔清を伴う完全切除であった。リンパ節転移の有無が予後を左右する最大の因子であるが画像上と病理組織学的評価に不一致の症例があり、治療前 N1-3 と診断さ

**Table 6.** Change of the no. of leukocytes and neutrophils after chemotherapy

れた13例中N0にdown stageした12例中4例にリンパ節転移を認めた。症例2はリンパ節に転移した癌は化療により大部分は変性していたがわずかに癌細胞が残っていた。症例3は化療によりリンパ節は縮小していたが転移リンパ節の組織学的変性はなく、リンパ節に限ればE<sub>f</sub>0であった。治療効果は画像および病理組織学上いずれもS<sub>q</sub>に奏効した。予後は、手術不能33例のMSTは6.4ヵ月、1年生存率は31.2%で奏効率の高い治療にもかかわらず不良であった。治療コース数が平均1.8回と少ないためかもしれない。IC25例の1年、2年生存率は各々95.2%、67.9%であるが生存20例中3例は遠隔転移をきたしている。ICの目的の一つである遠隔転移の抑制、特に脳転移の抑制は期待し難い。副作用は、CDDPの分割投与による腎障害は軽微で大量の補液は不要であった。消化器毒性は遅発性で、固体差も大きく、平均5日で発現する嘔気とそれに伴う食欲不振は5-HT<sub>3</sub>が奏効するが遷延する嘔気に効果のある制吐剤はなく、薬剤の開発が望まれる。副作用の軽い症例は外来投与も可能で、症例2は2コース目と術後の1コースはday4まで外来投与した。化療コース数と目標の明らかなIC例は短期間でこの3剤の効果が確認できるため有効であるが、切除不能な高齢者、PS不良なIIIB、IV期例は骨髄抑制と遷延性消化器毒性が重なる傾向があり、今後はCDDPの減量と投与期間短縮を考慮する必要がある。好中球減少は短期間でnadirに達することからG-CSFの投与はnadirになる前のday5から開始するのが適当であった。ICは完全切除率の向上につながるが広範囲に転移の

あるIII期N2症例の予後改善には懐疑的である。転移リンパ節が小範囲のN2例やIIA、IIB期にはICを積極的に試みるべきである。

#### REFERENCES

1. Le Chevalier T, Brisingand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus 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.* 1994;12:360-367.
2. Shepherd FA, Dancey J, Ramlou 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.* 2000;18:2095-2103.
3. 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.* 1999;91:66-72.
4. 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;88:3351-341.
5. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo P, Anton A, et al. Randomized phase III study gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17:12-18
6. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel

- combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: Results of an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol*. 2000;18:623-631.
- 7 . Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized multi-centre trial. *Lancet*. 2001;357:1478-1484.
  - 8 . Kasmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:3578-3585.
  - 9 . 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.
  - 10 . 白日高歩, 小林紘一. 肺癌外科切除例の全国集計に関する報告. *肺癌*. 2002;42:555-566.
  - 11 . Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:673-680.
  - 12 . Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:153-158.
  - 13 . Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term followup of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperable chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1999;21:1-6.
  - 14 . Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preoperative chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer*. 1999;47:7-14.
  - 15 . Depierre A, Milleron B, Moro-Siblot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2001;20:247-253.
  - 16 . Comella P, Frasci G, Panza N, et al. Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2000;18:1451-1457.
  - 17 . 早瀬良二, 山本順子, 山本昌彦, 他. Cisplatin 連日分割投与における Pt 値の推移. *癌と化学療法*. 1995;22:565-571.
  - 18 . Mechl Z, Kerpel-Fronius S, Decker A, et al. Comparative of two administration schedules of cis-dichlorodiammineplatin (CDDP) in ovarian and head and neck cancers: a CMEA chemotherapy group study. *Neoplasma*. 1987;34:37-43.
  - 19 . 斉藤芳国, 森 清志, 横井香平, 他. 非小細胞癌に対するシスプラチン単独 5 日間持続点滴静注法 (Pilot Phase II Study). *癌と化学療法*. 1989;16:2081-2086.