

肺癌術後再発症例に対する Gemcitabine (Gem) , Vinorelbine (VNR) の外来併用化学療法について

平松義規¹

要旨 **目的** . 非小細胞肺癌切除後の再発治療は一般に困難である . 予後不良であることから長期入院治療や副作用が強く , QOL の低い治療法は疑問である . 近年 , 副作用が少なく , 外来治療も可能な新規抗癌剤が登場している . 今回 , ゲムシタピン (GEM) , ビノレルピン (VNR) にて術後再発治療を行った症例を検討した . **方法** . 2001 年 3 月から 2002 年 10 月までに非小細胞肺癌術後の再発症例に対し外来にて GEM 800 mg/m² , VNR 20 mg/m² を 2 週間毎に静脈内投与し , X-P , CT , 採血 , 問診票によりその効果 , 副作用 , QOL に関し検討した . **結果** . 同意の得られた症例は 19 例 , 男性 12 例 , 女性 7 例 . 年齢は平均 68.2 歳 , 組織型は腺癌 17 例 , 腺扁平上皮癌 2 例 , 再発部位は肺 12 例 , 縦隔リンパ節 10 例 , 悪性胸水 4 例 , 骨 3 例 , 皮膚 2 例 , 脳 2 例 , 肝 1 例 . 治療は平均 14.2 回行った . 副作用は骨髄抑制 12 例 , 全身倦怠感 9 例 , 食欲低下 4 例 , 口内炎 1 例 , 静脈炎 1 例を認めたが , Grade 3 以上の副作用はなかった . 治療効果は CR 2 例 , PR 6 例 , NC 7 例 , PD 4 例であった . 全例 , 外来治療可能で QOL は良好に保たれた . **結論** . GEM と VNR の併用療法は術後再発症例に対し , 外来治療において安全で有用な治療法である . (肺癌 . 2003;43:952-955)

索引用語 肺癌術後再発 , ゲムシタピン , ビノレルピン , 副作用

Gemcitabine and Vinorelbine Combinations in Recurrence After Resected Non-small Cell Lung Cancer

Yoshinori Hiramatsu¹

ABSTRACT **Objective.** Generally speaking, it is difficult to cure recurrence after resected non-small cell lung cancer (NSCLC) . Treatment options regarding second therapy have been limited so far because of poor prognosis. Recently, a number of new agents which have favorable efficacy and toxicity have been introduced. This report shows the clinical experiences of gemcitabine (GEM) and vinorelbine (VNR) combinations in recurrence after resected NSCLC. **Patients and Methods.** From March 2001 to October 2002, 19 patients with recurrence after resection of NSCLC received combination chemotherapy of GEM 800 mg/m² and VNR 20 mg/m² biweekly in the outpatient clinic. **Results.** The mean age was 68.2 years with 12 men and 7 women. The types of histology were adenocarcinoma (n = 17) and adenosquamous (n = 2) . Metastatic sites included: lung (n = 12) , lymph nodes (n = 10) , malignant effusion (n = 4) , bone (n = 3) , skin (n = 2) , brain (n = 2) , liver (n = 1) . The mean number of prescriptions of combination chemotherapy per patient was 14.2. Grade 1-2 myelosuppression (n = 12) , general fatigue (n = 9) , anorexia (n = 4) , stomatitis (n = 1) and phlebitis (n = 1) was seen. Objective responses were; complete response (CR) 2/19 (10.5%) , partial response (PR) 6/19 (31.6%) , no change (NC) 7/19 (36.8%) , progressive disease (PD) 4/19 (21.1%) . Quality of life (QOL) during treatment in all patients has been stable. **Conclusion.** The regimen of GEM and VNR combination chemotherapy in the outpatient clinic represents a tolerable and effective treatment to apply in the palliative treatment of relapsed NSCLC. (*JJLC* . 2003;43:952-955)

¹ 愛知県厚生連加茂病院呼吸器外科 .

別刷請求先 : 平松義規 , 愛知県厚生連加茂病院呼吸器外科 , 〒471-8505 愛知県豊田市元城町 3 丁目 17 番地 .

¹Department of Thoracic Surgery, Kamo Hospital, Japan.

Reprints: Yoshinori Hiramatsu, Department of Thoracic Surgery, Kamo Hospital, 3-17 Motoshiro-cho, Toyota-shi, Aichi 471-8505, Japan.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

KEY WORDS Recurrence, Gemcitabine, Vinorelbine, Side effects**はじめに**

肺癌術後の再発は約 60% とされるが、予後不良のため再発後の治療は困難である。再発形式や患者の状況など複雑な背景があり、個々の症例で治療法を検討している。しかし局所治療の適応が低く、すでいくつかの化学療法が行われてきた症例が多い。このような背景から、治療により QOL を悪化させずに、外来化学療法による症状緩和を含めた長期の腫瘍コントロールを目指した治療が考慮される。非白金レジメンは白金ベース併用療法に比較してより低い毒性で有効性を改善する可能性があることから、新規抗癌剤のゲムシタピン (GEM) とビノレルピン (VNR) 併用療法について安全性および治療効果を検討した。

対象および方法

2001 年 3 月から 2002 年 10 月まで、完全切除術後に再発した非小細胞肺癌 19 例を対象とした。

Performance Status (PS) (ECOG) は 0~2 の症例とした。方法は VNR 20 mg/m² を静注した後に、GEM 800 mg/m² を 30 分間で点滴投与した。この治療を 2 週間に 1 回投与し 4 コース後に効果判定を行い、原則 PD (progressive disease) になるまで継続した。しかし病態の進行 (PD, CEA 値の上昇)、重篤な副作用、患者の中止希望が発生すれば治療を中止した。初回の化学療法は 5 から 7 日間の教育入院後に行った。2 回めからは外来で行うため、入院中に治療法の説明、副作用チェック、体調不良時の対処法をはじめとした治療に関する不安の軽減を行った。なお治療にあたり本人に十分な説明を行い、同意を得た。効果判定は固形がん化学療法直接効果判定基準に準じ、肺癌取り扱い規約により行った。有害事象は NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版の基準に従った。

結 果**1. 患者背景**

対象患者は男性 12 例、女性 7 例、平均年齢 68.2 (56~78) 歳、組織型は腺癌 17 例、腺扁平上皮癌 2 例であった。前治療が 14 例におこなわれていた (Table 1)。

2. 再発

術後再発までの中央値は 12.5 カ月 (6~55 カ月)、再発部位は肺 12 例 (63.2%)、縦隔リンパ節 10 例 (52.6%)、悪性胸水 4 例 (21.1%)、骨 3 例 (15.8%)、皮膚 2 例 (10.5%)、脳 2 例 (10.5%)、肝 1 例 (5.3%) で (Table 2)、そのうち局所再発 (縦隔リンパ節、悪性胸水) のみ

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	No. of Patients (%)
Total no. patients	19
Gender	
Male	12 (63.2)
Female	7 (36.8)
Age	
mean	68.2
range	56-78
Histology	
Ad *	17 (89.5)
Adsq †	2 (10.5)
Performance status (ECOG)	
0	17 (89.5)
1	2 (10.5)
2	0 (0)
Pretreatment	
chemotherapy	14 (73.7)
radiation	4 (21.1)
operation	3 (15.8)
nothing	5 (26.3)

* Adenocarcinoma † Adenosquamous carcinoma

Table 2. Recurrent sites in patients with postoperative lung cancer

Recurrent site	No. of patients (%)
Lung	12 (63.2)
Mediastinal lymph nodes	10 (52.6)
Malignant effusion	4 (21.1)
Bone	3 (15.8)
Skin	2 (10.5)
Brain	2 (10.5)
Liver	1 (5.3)

は 3 例であった。

3. 前治療

前治療の内容は全身化学療法 14 例 (73.7%)、局所治療 5 例 (26.3%) (放射線治療 4 例、切除術 3 例) であったが、局所治療のみの症例はなく全身化学療法が併用されていた。5 例は前治療が行われていなかった (Table 1)。前治療での化学療法のレジメン数は平均 1.7 (0~4)、使用された抗癌剤はタキソール (TAX) 8 例 (42.1%)、シスプラチン (CDDP) 8 例 (42.1%)、タキソテル (TXT) 7 例 (36.8%)、エトポシド (VP-16) 7 例 (36.8%)、カルボプラチン (CBDCA) 5 例 (26.3%)、UFT5 例 (26.3%) であった (Table 3)。多剤併用治療が 16 例に行われていた。

4. 安全性

全症例 (19 例) で安全性が評価された。Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。血液毒性として白血球減少 10 例 (52.6%)、血小板減少 2 例 (10.5%)、非血液毒

性として全身倦怠感9例(47.4%),食欲低下4例(21.1%),AST/ALT上昇2例(10.5%),口内炎,静脈炎,便秘が各1例(5.3%)認められた(Table 4).

5. 治療コンプライアンス

平均治療回数は12.1(1~26)回.治療中止の理由は腫瘍増大8例(42.1%),CEA増加による再発の可能性8

例(42.1%),疲労感7例(36.8%),患者による治療変更(ゲフィチニブ)および中止希望2例(10.5%)であった.

6. QOL 評価

抗癌剤治療を受けた癌患者のQOL調査票¹に基づきQOLの評価を行った.平均QOLスコアはGEM+VNRの外来治療法では72.6,一方CDDPを中心とした入院治療法では41.2と低く,前者でQOLは良好に保たれていた.

7. 腫瘍効果と生存期間

観察期間中央値は22.5カ月であった.CR2例,PR6例,NC7例,PD4例,全奏効率は42.1%であった.長期に投与が行われた症例が比較的良好であった.CR例の

Table 3. Prior chemotherapy

Drug before Gem + VNR	No. of patients (%)
TAX	8 (42.1)
CDDP	8 (42.1)
TXT	7 (36.8)
VP-16	7 (36.8)
CBDCA	5 (26.3)
UFT	5 (26.3)
No. of regimens before Gem + VNR	No. of patients (%)
4	2 (10.5)
3	4 (21.2)
2	4 (21.2)
1	4 (21.2)

TAX: taxol CDDP: cisplatin TXT: taxotere VP-16: etoposide
CBDCA: carboplatin UFT: tegafur/uracil compound Gem:
gemcitabine VNR: vinorelbine

Table 4. Toxicity (Grade1-2)

	No. of patients (%)
Leukopenia	10 (52.6)
Fatigue	9 (47.4)
Anorexia	4 (21.2)
AST/ALT	2 (10.5)
Thrombocytopenia	2 (10.5)
Stomatitis	1 (5.3)
Phlebitis (superficial)	1 (5.3)
Constipation	1 (5.3)

Table 5. Clinical efficacy of gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy

Case	Number of prescriptions	Response	CEA value (pre*/post†)	Survival (months)
1	26	PR	153.7/13.3	26
2	26	CR	9.1/9.8	23
3	23	NC	75.1/32.7	27
4	21	NC	10.7/4.7	22
5	20	NC	31.9/18.1	29
6	20	NC	28.6/2.4	29
7	18	CR	5.4/1.2	24
8	15	PD	2.5/242.4	17 (dead)
9	9	PD	7.1/9.1	10 (dead)
10	9	NC	4.5/7.1	14
11	8	NC	7.9/3.9	15
12	7	PR	3.1/2.4	9
13	7	PR	9.6/3.8	15
14	7	PR	17.0/1.9	12
15	4	NC	198.0/107.6	12
16	3	PR	1.6/2.9	7
17	3	PD	6.5/0.9	11
18	2	PR	17.1/1.3	11
19	1	PD	19.5/70.5	5 (dead)

* CEA value at pre-combination chemotherapy †CEA value at post-combination chemotherapy CR: complete response PR: partial response NC: no change PD: progressive disease

内訳は肺転移 1 例と縦隔リンパ節転移 1 例であった。CEA 値の改善が 11 例 (57.8%) に観察された (Table 5)。化療後の 1 年生存率は 88.8%、生存期間中央値は 15 カ月 (5~29 カ月)、3 例 (PD 症例) が癌死となったが、16 例は生存中である。

考 察

術後再発症例に対する治療は確立されたものはない。全身疾患の可能性が高い状況から化学療法の適応が考慮されるが、CDDP を中心とした化学療法はその有効性に比べ毒性が強く、全身状況の不良な症例、高齢者では副作用のため認容性は低いと考えられる²。また進行非小細胞肺癌に対して化学療法後に再発した症例にさらに別の化学療法を行う意義はないとの報告もある³。しかし根治できる十分な化学療法の効果が得られていない現状から治療抵抗性の症例や再発、再々発する症例が多くみられる。我々の症例でも GEM + VNR 治療の前に 14 例が他のレジメンで化学療法が行われており、平均 1.7 回化学療法のレジメンが変更されていた。最近の検討から second-line 化学療法が 20% 前後の奏効率を示すことが報告されており、TXT では再発または治療抵抗症例を対象とした比較試験によって延命効果が証明されている⁴。さらに GEM, VNR においても白金製剤や TXT 抵抗症例に対し効果を示すと報告されている^{5,6}。また time to progression に差を認める場合でも予後に有意差がないとする報告もみられ、second-line 化学療法の効果により初回化学療法の差が打ち消される可能性を示唆している⁷。

GEM は核酸の誘導体で、deoxycytidine に拮抗することによって DNA 合成を阻害する代謝拮抗剤であり、VNR はピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤で微小管形成を阻害し抗腫瘍効果を示す。いずれも単剤で 30% 前後の奏効率があり、副作用が少なく、投与法は簡便である。また前治療との交差耐性がなく、作用機序が異なることから抗腫瘍効果が期待された。一方、術後症例では残存肺機能、全身の予備能力は低いと思われる。さらに再発による治療の繰り返しから体力的にも精神的にも疲弊している症例が多く、この点からも我々は QOL に重点を置いた治療の必要性を感じていた。GEM + VNR 併用化学療法⁸ はこれらの症例において QOL を損なわずに安全に外来治療が可能であった。外来治療は入院治療に比較し QOL が良好で、医療経済においても有効である。今後、治療効果は腫瘍効果のみではなく QOL を視野に入れた緩和効果、医療経済効果なども重要になると考えられる。

今回、用量、投与スケジュールを今までの報告例⁸⁻¹¹ や国内の第 I 相試験の推奨用量よりもやや少なめに設定したが、これにより grade 3/4 の副作用はなく長期投与が可能となり、結果として dose intensity は落ちなかった。抗腫瘍効果においてもほぼ満足できる結果と思われ、今後、臨床試験の実施、ベストサポータイブケアや他の治療¹² との比較などの検討が必要である。

以上より GEM と VNR 併用療法は術後再発症例に対して安全に治療効果の期待できる治療法の一つと考えられた。

REFERENCES

1. 江口研二, 栗原 稔, 下妻晃二郎, 他. がん薬物療法における QOL 調査票. 日癌治. 1993;28:1140-1144.
2. NSCLC Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer; a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995;311:899-909.
3. NSCLC Expert Panel. Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:2996-3018.
4. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau 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.
5. 大道和宏, 有田健一, 大橋信之, 他. Gemcitabine, Vinorelbine 併用療法が奏効した Docetaxel 耐性肺腺癌の 1 例. 癌と化学療法. 2000;27:1747-1750.
6. Crino L, Mosconi AM, Scagliotti G, et al. Gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:2081-2085.
7. Huisman C, Smit EF, Giaccone G, et al. Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small-cell lung cancer-review. *J Clin Oncol*. 2000;18:3722-3730.
8. Lorusso V, Carpagnano F, Frasci G, et al. Phase I/II study of gemcitabine plus vinorelbine as first-line chemotherapy of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:405-411.
9. Herbst RS, Lilenbaum R. Gemcitabine and vinorelbine combinations in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol*. 1999;26:67-70.
10. Lilenbaum R, Cano R, Schwartz M, et al. Gemcitabine and vinorelbine in advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer*. 2000;88:557-562.
11. 荒木 潤, 西尾 敬, 渡邊正実, 他. 切除不能非小細胞肺癌に対する Vinorelbine と Gemcitabine 併用療法の検討. 癌と化学療法. 2003;30:837-839.
12. 郡 隆之, 羽田圓城, 坂口浩三, 他. 肺腺癌術後再発症例に対する Docetaxel (TXT), Carboplatin (CBDCA) 併用化学療法の早期 II 相試験. 肺癌. 2002;42:85-91.