

悪性胸膜中皮腫に対して2次化学療法として Cisplatin+Pemetrexedが有効であった1例

田宮朗裕¹・津谷あす香¹・高橋利明¹・
遠藤正浩²・山本信之¹

要旨——**背景**. 悪性胸膜中皮腫は治療抵抗性で予後不良疾患であり, 初回治療として Cisplatin + Pemetrexed (CP) の有効性と安全性が確認されているが, 2次化学療法以降での有効性は確立されていない. 今回我々は, 2次化学療法以降として CP を施行し, 腫瘍縮小効果を認めた悪性胸膜中皮腫の1例を経験した. **症例**. 73歳男性. 2006年2月より, Cisplatin + Gemcitabine, 局所放射線療法を実施するが腫瘍は増大. 2007年4月から, CPを4コース施行. 最良効果はSDであったが, 腫瘍は縮小傾向であった. また, Grade 3以上の毒性は血小板減少のみであった. 当症例は, 治療開始後7ヶ月の経過観察胸部CTで腫瘍の増大傾向を認めたが, 2008年2月現在も症状の出現なく無治療で経過観察中である. **結論**. 本症例では, 悪性胸膜中皮腫の2次化学療法としてのCPは毒性が軽度であり, 腫瘍縮小効果も認められた. (肺癌. 2008;48:227-230)

索引用語—— 悪性胸膜中皮腫, Cisplatin + Pemetrexed, 2次化学療法

Cisplatin and Pemetrexed Chemotherapy After Systemic Chemotherapy in a Patient with Malignant Pleural Mesothelioma

Akihiro Tamiya¹; Asuka Tsuya¹; Toshiaki Takahashi¹;
Masahiro Endo²; Nobuyuki Yamamoto¹

ABSTRACT——**Background**. Malignant pleural mesothelioma (MPM) is associated with a poor prognosis and is often resistant to treatment. Cisplatin + pemetrexed (CP) is a standard regimen for the first-line treatment of MPM. Unfortunately, no data are available on the efficacy of this chemotherapy regimen in patients who have received previous systemic chemotherapy. **Case**. A 73-year-old man was admitted because of pleural effusion in February 2006, and a mediastinal lymph node biopsy confirmed a diagnosis of malignant mesothelioma. Chemotherapy with cisplatin and gemcitabine, followed by radiotherapy, was then performed. As continuous effects were not obtained, second-line chemotherapy with CP was performed. After 4 cycles of CP, stable disease was observed. The only severe toxicity that occurred was thrombocytopenia (Grade 3). He has been followed up closely as an outpatient without chemotherapy for 10 months. **Conclusion**. This case suggests that patients with MPM may benefit from CP chemotherapy, which has an acceptable toxicity, even after undergoing systemic chemotherapy. (*JJLC*. 2008;48:227-230)

KEY WORDS—— Malignant pleural mesothelioma, Cisplatin + pemetrexed, Second-line chemotherapy

静岡県立静岡がんセンター ¹呼吸器内科, ²内視鏡科.
別刷請求先: 山本信之, 静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科,
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007.

¹Department of Thoracic Oncology, ²Department of Endoscopy,
Shizuoka Cancer Center, Japan.

Reprints: Nobuyuki Yamamoto, Department of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, 1007 Shimonagakubo, Nagaizumicho, Suntou-gun, Shizuoka 411-8777, Japan.

Received January 30, 2008; accepted April 15, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

悪性胸膜中皮腫は治療抵抗性の予後不良な悪性腫瘍であるが、近年、新規葉酸拮抗薬の良好な抗中皮腫活性を背景に新たなる治療法が検討されている。Pemetrexedは複数の葉酸代謝酵素に対して直接の阻害作用をもっている多標的化した葉酸代謝拮抗薬である。¹ 悪性胸膜中皮腫の初回治療として Cisplatin + Pemetrexed (CP) の有効性が確認されているが、2次療法以降での CP の有効性は確立されていない。

当院で2002年9月～2007年7月までに25例が悪性胸膜中皮腫と診断され加療を受けているが、2次療法以上は12例に施行され、このうちの2例に2次療法以降に CP が施行された。この2例のうち、腫瘍縮小効果を認められた1例について報告する。

当症例では、前治療で Cisplatin を使用していたことから、蓄積毒性を考慮して Cisplatin の投与量は 60 mg/m² とした。すなわち、治療方法は、Cisplatin 60 mg/m² + Pemetrexed 500 mg/m² (day 1) の3週毎投与とした。

Table 1. Hematological Toxicity (CTCAE v3.0 Grade Score)

	WBC	Neut.	Hb	Plat
1 cycle	1	0	0	1
2 cycle	1	0	0	0
3 cycle	1	1	1	0
4 cycle	0	0	1	3

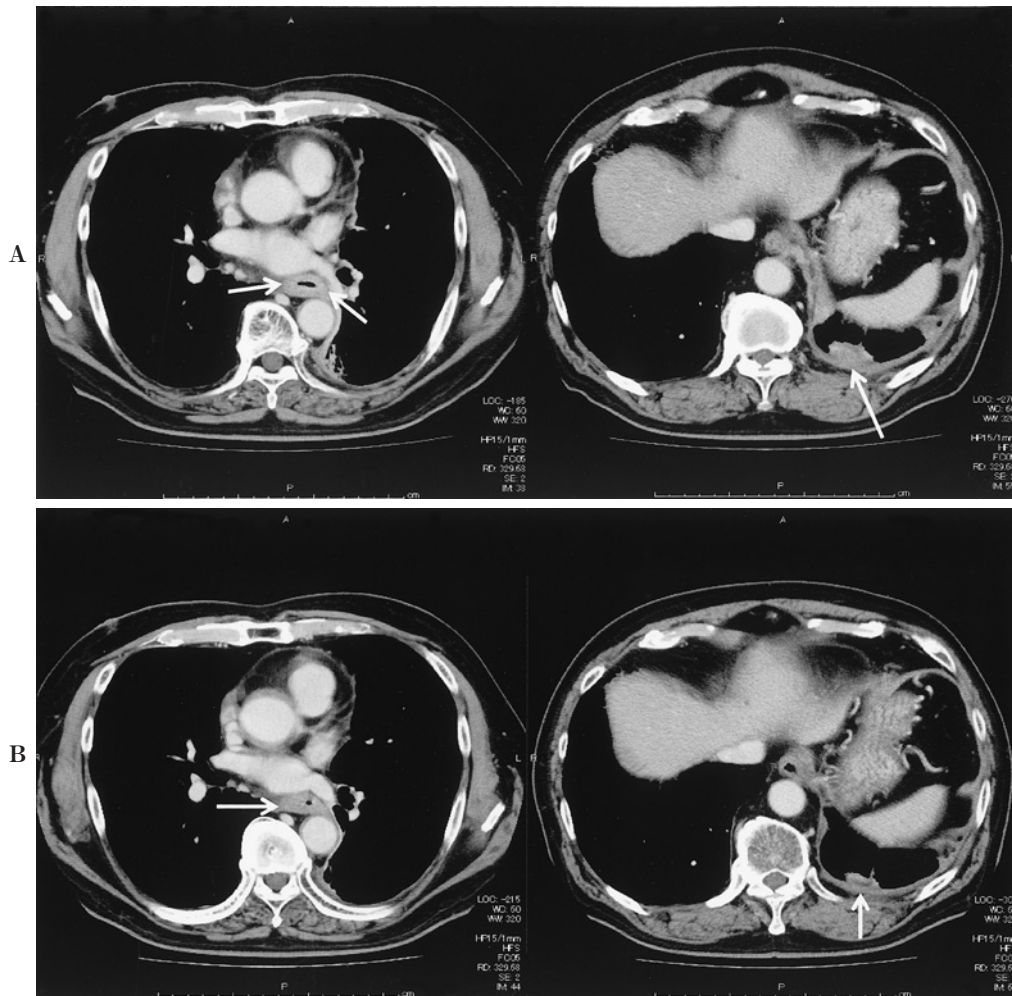


Figure 1. Chest CT before cisplatin + pemetrexed shows a lymph node with wall thickening of esophagus and a mass that exists in pleura (A). Chest CT after 4 cycles CP shows reduction of tumor size in the pleura (B).

Table 2. Non-hematological Toxicity (CTCAE v3.0 Grade Score)

	AST/ALT	Cr	Anorexia	Nausea	Vomit	Constipation	Depilation
1 cycle	0	1	2	2	0	0	1
2 cycle	0	1	1	1	0	0	1
3 cycle	0	1	1	1	0	0	1
4 cycle	0	0	1	1	0	0	1

症 例

症例：73歳男性。

2005年12月下旬より咳嗽を自覚し近医受診。胸部単純写真にて左胸水を指摘された。胸水精査で腺癌もしくは悪性胸膜中皮腫が疑われ当院紹介となった。当院での精査でも左胸水以外所見がなく、胸水細胞診でも悪性胸膜中皮腫か腺癌との診断であった。腺癌の可能性を考慮し、2006年2月からCisplatin (80 mg/m², day 1) + Gemcitabine (1000 mg/m², day 1, 8)3週毎を3コース施行し、最良効果SD (stable disease)であった。2006年8月の経過観察胸部CTで、食道周囲リンパ節腫大およびそれによる食道の圧排性の狭窄を指摘。2006年9月に経食道生検を施行し、上皮型悪性胸膜中皮腫と診断した。この時点での臨床病期は、TNM分類でT1bN1M0 Stage IIIであった。2006年10月中旬から、食道病変部位に60 Gyの局所放射線照射を施行した。その後経過観察していたが、2007年4月の胸部CTで左胸膜の肥厚の出現を認め、再増悪と判断した。このため、2007年4月中旬から、2次療法としてCPを開始した。この時のPS (performance status)は1であり、化学療法前の現症や血算および生化学では特記すべき異常を認めなかった。

CPは4コース施行した。左横隔膜直上の腫瘍は33%の縮小効果を認めたが、食道周囲リンパ節は変化を認めず、最良効果はSDと判定した (Figure 1A, 1B)。

毒性については、血液毒性 (Table 1)は、4コース目にGrade 3の血小板減少を認めたが、他はGrade 2以下の軽度な血液毒性であった。非血液毒性 (Table 2)は、食思不振および嘔気がGrade 2とやや強めに出現したが、他の毒性は軽度なものであった。

CPを4コース施行後経過観察となり、胸部CTを約2ヶ月毎に施行していたが、2007年11月下旬の胸部CTで腫瘍は増大傾向を認めた。しかし腫瘍は増大傾向であるものの、腫瘍増大による有症状を認めず、無治療にて経過観察中である。

考 察

悪性胸膜中皮腫のPemetrexedを用いた治療では、初

回治療でのCisplatin + Pemetrexed療法は、Cisplatin単剤療法と比較して有意に奏効率および増悪期間中央値および生存期間中央値で優れることが報告されている。²

しかし、悪性胸膜中皮腫の2次療法以降でのPemetrexedを用いた臨床研究の報告^{3,4}は少なく、特に、前治療としてCisplatin + Gemcitabineを行われた症例に対するCPの有用性を前向きに検討した臨床試験の報告はない。臨床試験ではないが、このような症例を対象とした現時点で最大規模の報告が、イーライリリー社によるExpanded Access Program (EAP)である。このプログラムでは、96例の化学療法既治療の悪性胸膜中皮腫 (前治療としてCisplatinが投与された症例は47例)に対してCPが行われ、奏効率32.5%、生存期間中央値7.6ヶ月と、良好な治療成績が報告されている。⁵ただし、EAPであるため詳細な有害事象報告が得られていない。

Pemetrexedが承認される以前の悪性胸膜中皮腫に対する一般的な化学療法はCisplatin + Gemcitabine⁶であるため、Cisplatin + Gemcitabine治療後の症例に対するCPの安全性・有効性に関する情報は、非常に有益であると考えられる。

今回我々は、CPを用いた2次療法以降の化学療法において、抗腫瘍効果はSDではあるものの腫瘍縮小効果を認めた、10ヶ月の無増悪生存期間を得た1例を経験した。EAPの報告同様、CPを用いた2次療法以降の化学療法が有効である可能性を示唆すると思われる。EAPの報告では毒性による評価はできていないが、当症例では血液毒性および非血液毒性ともに比較的軽度であった。しかし、腎機能がCP施行により悪化する傾向を認め、Cisplatinによる腎毒性には注意が必要であると思われる。

結 語

2次化学療法としてCPは、毒性が軽度であり、腫瘍縮小効果を認めた。今後、使用耐性や有効性についてのさらなる検討が必要であると思われる。

REFERENCES

1. Shih C, Chen VJ, Gossett LS, Gates SB, MacKellar WC, Habeck LL, et al. LY231514, a pyrrolo [2, 3-d] pyrimidine-

- based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res.* 1997;57:1116-1123.
2. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003;21:2636-2644.
 3. Sørensen JB, Sundstrøm S, Perell K, Thielsen AK. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J Thorac Oncol.* 2007;2:147-152.
 4. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W, Chemaisani A, Hong S, et al. A randomized phase III trial comparing pemetrexed plus best supportive care (BSC) vs BSC in previously treated patients (pts) with advanced pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol.* 2006;17 (Suppl 9):214a.
 5. Jänne PA, Wozniak AJ, Belani CP, Keohan ML, Ross HJ, Polikoff JA, et al. Pemetrexed alone or in combination with cisplatin in previously treated malignant pleural mesothelioma: outcomes from a phase IIIB expanded access program. *J Thorac Oncol.* 2006;1:506-512.
 6. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M, et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 1999;17:25-30.