

CASE REPORT

ペメトレキセド再投与が有効と考えられた進行肺腺癌

村上斗司^{1,2}・巻幡 清³・瀧川奈義夫⁴

Successful Pemetrexed Rechallenge Chemotherapy in Advanced Pulmonary Adenocarcinoma

Toshi Murakami^{1,2}; Kiyoshi Makihata³; Nagio Takigawa⁴

¹Department of Respiratory Medicine, Onomichi Municipal Hospital, Japan; ²Department of Internal Medicine, Japanese Red Cross Society Himeji Hospital, Japan; ³Makihata Clinic, Japan; ⁴Department of General Internal Medicine 4, Kawasaki Medical School, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** Pemetrexed is an effective agent for the treatment of non-squamous non-small cell lung cancer; however, the effectiveness of pemetrexed rechallenge chemotherapy remains to be proven. We administered pemetrexed rechallenge chemotherapy when disease progression was observed in advanced lung cancer patients in whom disease control had been achieved with initial pemetrexed treatment. **Methods.** We retrospectively reviewed five patients with advanced lung adenocarcinoma who had received pemetrexed rechallenge chemotherapy between January 2010 and December 2014. **Results.** All of the patients (median age, 64 years; range, 61-76) had stage IV lung adenocarcinoma. Four patients responded to the initial pemetrexed-based chemotherapy and stable disease was achieved in one patient. The median interval from the end of initial pemetrexed-based chemotherapy to pemetrexed rechallenge chemotherapy was 14.5 months (range, 11.8-17.4 months). Three patients achieved a partial response, and the median progression free survival period was 7.2 months (95% confidence interval, 3.8-10.6 months) with pemetrexed rechallenge chemotherapy. **Conclusion.** Pemetrexed rechallenge chemotherapy may be useful for selected patients.

(JJLC. 2016;56:273-277)

KEY WORDS — Pulmonary adenocarcinoma, Pemetrexed, Rechallenge

Corresponding author: Toshi Murakami.

Received December 11, 2015; accepted April 21, 2016.

要旨 — **目的.** ペメトレキセド (PEM) は非扁平非小細胞肺癌において有効な薬剤であるが、再投与の有用性は確立されていない。我々は肺癌症例に対して PEM の再投与を行ったので報告する。**方法.** 2010年1月から2014年12月までに PEM を再投与した肺癌患者5例を対象に後ろ向き検討を行った。**結果.** 全例がIV期の肺腺癌であり、年齢中央値は64歳(範囲:61~76歳)であった。初回化学療法としてプラチナ製剤と PEM 併用化学療法

4例中3例が部分奏効、PEM単剤療法1例が部分奏効であり、最終投与日から再投与までの期間の中央値は14.5ヶ月(範囲:11.8~17.4ヶ月)であった。PEM再投与により3例で部分奏効となり、無増悪生存期間中央値は7.2ヶ月(95%信頼区間:3.8~10.6ヶ月)であった。**結論.** 選択された症例に対する PEM 再投与の有用性が示唆された。

索引用語 — 肺腺癌, ペメトレキセド, 再投与

¹尾道市立市民病院呼吸器内科; ²姫路赤十字病院内科; ³まきはたクリニック; ⁴川崎医科大学附属川崎病院総合内科学4.

論文責任者: 村上斗司.

受付日: 2015年12月11日, 採択日: 2016年4月21日.

はじめに

非扁平非小細胞肺癌に対する治療選択としてペメトレキセド (PEM) は、初回導入療法としてプラチナ製剤との併用療法、単剤による維持療法、あるいは二次治療としての単剤療法などが確立されている。^{1,3} 近年ではIV期であっても薬物療法による長期生存例を経験するようになり、そのような症例においては薬剤の選択に苦慮することも多い。

卵巣癌や小細胞肺癌など、化学療法に感受性の高い癌腫において再投与は有効とされてきた。⁴ 最近では、化学療法に感受性の低い悪性胸膜中皮腫においても PEM 再投与の有効性が報告された。^{5,6}

今回我々は、進行肺腺癌症例に対して PEM の再投与を行ったので報告する。

対 象

2010年1月から2014年12月までに尾道市立市民病院で、実地医療として PEM の再投与が行われた進行肺腺癌患者5例を対象とし、後ろ向きに検討を行った。

結 果

全例がIV期の進行肺腺癌であり、年齢中央値は64歳(範囲:61~76歳)であった。男性1例と女性4例で、男女1例ずつで喫煙歴があり、5例中3例でEGFR遺伝子変異陽性であった (Table 1)。

初回の化学療法レジメンはカルボプラチン (CBDCA) + PEM + ベバシズマブ (BEV) 2例、シスプラチン (CDDP) + PEM 1例、CBDCA + PEM 1例、および PEM 単剤1例であった。効果は、部分奏効 (PR) 4例、安定 (SD) 1例であり、PEMによる維持療法は3例で行われていた。無増悪生存期間 (PFS) 中央値は12.5ヶ月 (95%信頼区間:5.4~19.6ヶ月) であった。PEM最終投

与から再投与までの期間は中央値が14.5ヶ月 (範囲:11.8~17.4ヶ月) であり、再投与までのレジメン数は平均2.8 (範囲:2~5) であった。再投与量はいずれも500 mg/m² であり、効果はPR 3例とSD 2例であり、PEM投与後のPFSは7.2ヶ月 (95%信頼区間:3.8~10.6ヶ月) であった (Table 2)。また、初回化学療法からの生存期間中央値は57.8ヶ月 (95%信頼区間:23.7~91.9ヶ月)、PEM再投与後の生存期間中央値は15.1ヶ月 (95%信頼区間:14.0~16.2ヶ月) であった。PEM再投与までにドセタキセル (DOC) 単剤投与とされたのは3例であった。症例2と4の経過を、それぞれ Figure 1 と Figure 2 に示す。症例2は64歳女性で、肺内転移のあるIV期肺腺癌 (EGFR 遺伝子野生型) に対して CBDCA + PEM + BEV の導入療法を行った。BEV 単剤で維持療法を行ったが増悪し、PEM 単剤投与を行ったところ再度抗腫瘍効果を認めため PEM 投与を継続した。PEM を11コース施行した時点で増悪し、他の薬物療法 (Table 2) を行った。PEM 最終投与から13.6ヶ月後に再度 PEM を投与したところ、PRとなった。症例4は69歳女性、左下葉肺腺癌 (EGFR 遺伝子エクソン21 L858R 変異) で多発脳転移を認め、γナイフ後にゲフィチニブを開始した。投与1年後に副腎転移の出現で増悪し、CBDCA + PEM 療法でPRとなるも、PEMの維持療法中に増悪しDOCを投与した。経過中に脳転移が認められγナイフを施行した後、エルロチニブによる治療を行った。PEM最終投与から17.2ヶ月後に再度増悪し、PEM + BEV の投与を行った (Table 2)。効果はPRであり PEM + BEV を14コース施行した後、PEM 単剤を16コース施行した時点で増悪した。

PEM再投与による有害事象は、grade 4の好中球減少が2例 (いずれも発熱なし) と grade 4の貧血が1例に認められた。1例で grade 2の腎機能低下により PEM を中止した。

Table 1. The Patients' Characteristics at the Time of the Initial Pemetrexed Treatment

Patient no.	Gender (age, year)	BI	PS	EGFR mt status	Initial PEM regimen	Response	Maintenance chemotherapy	PFS (months)
1	Female (61)	0	0	Exon 19 deletion	CBDCA + PEM + BEV (6 cycles)	SD	BEV (8 cycles)	13.2
2	Female (64)	0	1	Wild type	CBDCA + PEM + BEV (4 cycles)	PR	BEV (3 cycles) → PEM (11 cycles)	14.6
3	Male (61)	800	0	Exon 19 deletion	CDDP + PEM (6 cycles)	PR	None	7.9
4	Female (69)	150	1	Exon 21 L858R	CBDCA + PEM (6 cycles)	PR	PEM (2 cycles)	9.2
5	Female (76)	0	2	Wild type	PEM (5 cycles)	PR	None	12.5

BEV, bevacizumab; BI, Brinkman index; CBDCA, carboplatin; CDDP, cisplatin; EGFR mt, EGFR mutation; PEM, pemetrexed; PFS, progression free survival; PR, partial response; PS, performance status; SD, stable disease.

Table 2. The Patients' Characteristics After the Initial Pemetrexed Treatment

Patient no.	Regimens after initial PEM (PFS, months)	Interval from the end of PEM (months)	Progression site	Rechallenge regimen	Response	PFS (months)
1	Gefitinib (4.1) VNR (1.9) Erlotinib (1.4) CBDCA + nabPTX (1.2)	14.5	Primary	PEM + BEV	PR	7.2
2	GEM (2.4) DOC (6.7) CBDCA + S-1 (0.9) Gefitinib (4.2)	13.6	Primary	PEM	PR	5.1
3	CBDCA + S-1 (7.0) DOC (0.9)	17.4	Primary	PEM	SD	5.6
4	DOC (7.2) Erlotinib (8.2)	17.2	Liver	PEM + BEV	PR	22.3
5	Gefitinib (1.9) S-1 (2.0)	11.8	Primary	PEM	SD	11.4

BEV, bevacizumab; DOC, docetaxel; GEM, gemcitabine; nabPTX, nab-paclitaxel; PEM, pemetrexed; PR, partial response; SD, stable disease; S-1, tegafur-gimeracil-oteracil potassium; VNR, vinorelbine.

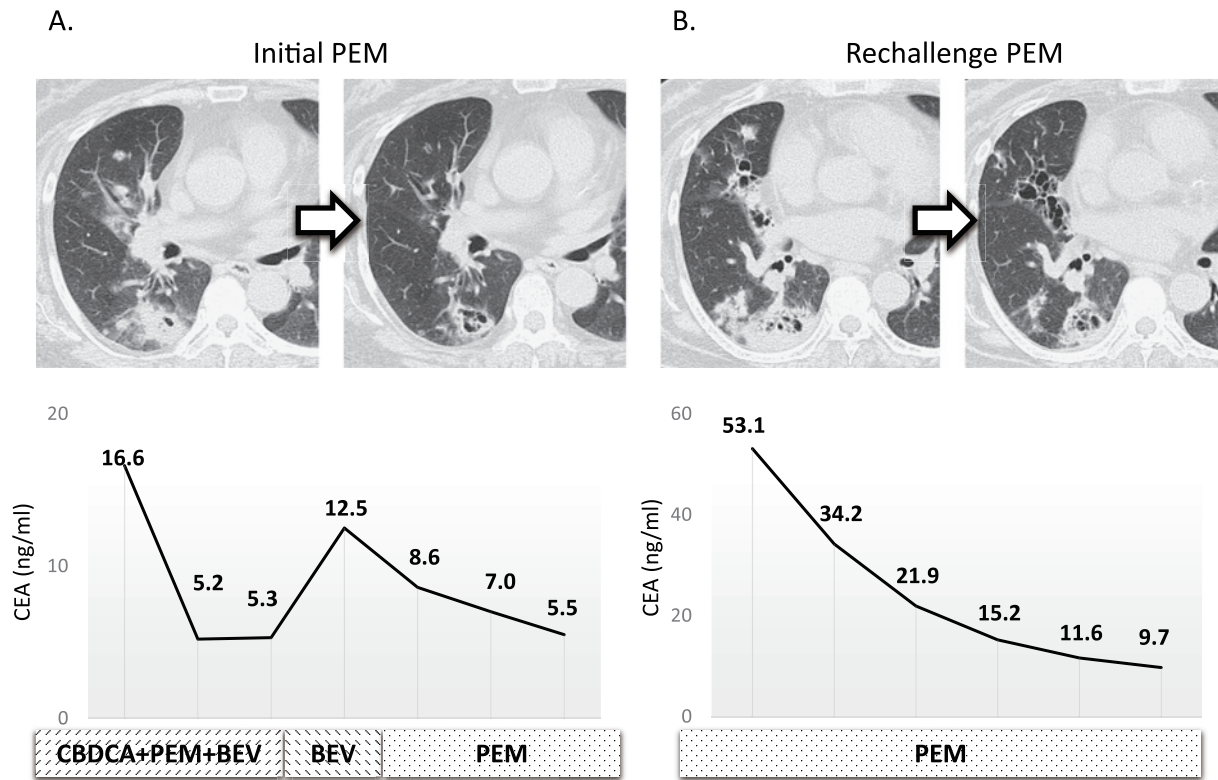


Figure 1. The clinical course of patient no. 2. Chest computed tomography images and the serum CEA levels during the initial pemetrexed chemotherapy (A) and during pemetrexed rechallenge therapy (B) are shown.

同時期に PEM を含むレジメンで治療開始された症例は 28 例で、うち 5 例 (18%) に PEM の再投与が行われていた (Table 3). 再投与された群と再投与されていない群では、初回 PEM の PFS は前者で延長しており (p=

0.0016), 全生存期間も延長していた (p=0.0025). それらの背景因子では有意差は認められなかったものの、再投与群では喫煙歴のない女性で、EGFR 遺伝子変異陽性の初回化学療法奏効例が多い傾向が認められた.

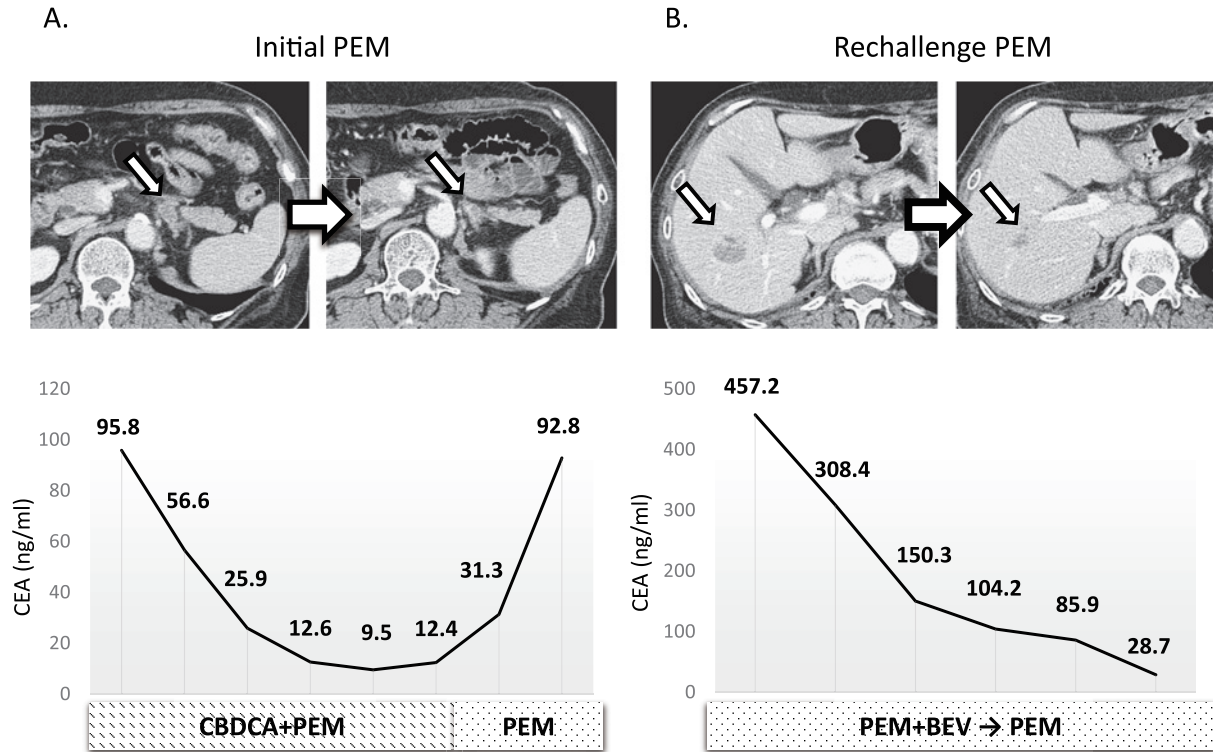


Figure 2. The clinical course of patient no. 4. Abdominal computed tomography images and serum CEA levels during initial pemetrexed chemotherapy (A) and during pemetrexed rechallenge chemotherapy (B) are shown.

Table 3. The Results in the Rechallenge and Non-rechallenge Pemetrexed Treatment Groups

	Rechallenge (N = 5) %	Non-rechallenge (N = 23) %	p value
Age in years median (range)	64 (61-76)	69 (40-85)	0.6868
Male	20.0	69.6	0.0618
Ever smoker	40.0	82.6	0.0825
ECOG PS 0-1	80.0	56.5	0.6195
Disease stage IV	100	86.9	1.0000
Histology (adenocarcinoma)	100	100	1.0000
EGFR mt	60.0	21.7	0.1231
ALK fusion	0	4.3	1.0000
Induction response			0.1048
CR/PR	80.0	30.4	
SD	20.0	39.1	
PFS in months median (range)	12.5 (7.9-14.6)	4.6 (0.8-12.0)	0.0016
OS in months median (range)	57.8 (29.9-72.3)	10.4 (1.5-26.6)	0.0025

CR, complete response; EGFR mt, EGFR mutation; OS, overall survival; PEM, pemetrexed; PFS, progression free survival; PR, partial response; PS, performance status; SD, stable disease.

考 察

肺腺癌において、PEM 最終投与から約 1 年以上経過し

た後の PEM 再投与が有効と考えられた症例を経験した。小細胞肺癌や卵巣癌では、初回化学療法で効果を認め、治療中止後数ヶ月以上経過した後に増悪した場合、

初回治療と同じ薬剤の再投与は有効と考えられている。⁴ 前立腺癌においても、DOC 再投与の有効性が報告されている。^{7,8} 非小細胞肺癌における殺細胞性抗癌剤の再投与については、二次治療として初回薬剤の再投与と DOC 単剤とを後ろ向きに比較した研究では、再投与群で生存期間の延長が認められた。⁹ 非扁平非小細胞肺癌における PEM の再投与を後ろ向きに解析した報告では、導入療法後の無治療期間が3ヶ月以上、あるいは PFS が10ヶ月以上の症例においては、PEM を含むレジメンの再投与の有効性が示唆されている。¹⁰ また、EGFR 遺伝子変異 (L858R+T790M) を有する肺癌においても PEM 再投与が奏効している。¹¹ このように PEM の再投与は薬剤選択のひとつとなる可能性がある。

検討した5症例は初回化学療法により SD 以上の効果を認めており、PEM 最終投与から約1年以上経過し薬剤感受性が回復していたことで、再投与が効果的であったのではないかと推察している。

現在、本邦の肺癌ガイドラインにおいて二次治療として推奨されている抗癌剤は DOC と PEM である。今回の症例において DOC 単剤投与を行ったのは3例で、その PFS は症例2で6.7ヶ月、症例3で0.9ヶ月、症例4で7.2ヶ月と、2例で有効と考えられた。PEM 再投与前に DOC を投与することは考慮すべきではあるが、一般的に DOC は PEM と比較して毒性が強く、¹ PEM の再投与が DOC より有用である場合も考えられた。

今回、PEM の再投与を行った5症例中3例が PR で、5例の PFS が5.1～22.3ヶ月と良好な結果であった。うち2症例は PEM+BEV 投与であり、BEV の上乗せ効果も否定できず、PEM 単剤の効果とは言えない。BEV の二次治療以降でのエビデンスは乏しいが、BEV 適応症例では PEM+BEV も選択肢のひとつとなる可能性も考えられた。また、約5年間に5例という限られた対象集団であり、かつ進行が緩徐と考えられた長期生存例が含まれている特別な集団であるため、結果の解釈には注意が必要である。ただ選択された症例とはいえ、いずれも PEM の再投与の有用性が示唆された対象と考えられた。

結 論

PEM を含む初回化学療法が有効であり、かつ PEM 中止後の期間が長期になっている場合には、PEM 再投与の意義を問う臨床試験の必要性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：瀧川奈義夫 [講演料

など] 日本ベーリンガーインゲルハイム (株)、[委受託研究 (治験等)] 日本ベーリンガーインゲルハイム (株)

REFERENCES

- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, DeMarinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589-1597.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-3551.
- Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:247-255.
- Cara S, Tannock IF. Retreatment of patients with the same chemotherapy: implications for clinical mechanisms of drug resistance. *Ann Oncol*. 2001;12:23-27.
- Bearz A, Talamini R, Rossoni G, Santo A, de Pangher V, Fasola G, et al. Re-challenge with pemetrexed in advanced mesothelioma: a multi-institutional experience. *BMC Res Notes*. 2012;5:482.
- Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F, Gianoncelli L, Simonelli M, Lorenzi E, et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2011;72:73-77.
- Oudard S, Kramer G, Caffo O, Creppy L, Loriot Y, Hansen S, et al. Docetaxel rechallenge after an initial good response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int*. 2015;115:744-752.
- Caffo O, Pappagallo G, Brugnara S, Caldara A, di Pasquale MC, Ferro A, et al. Multiple rechallenges for castration-resistant prostate cancer patients responding to first-line docetaxel: assessment of clinical outcomes and predictive factors. *Urology*. 2012;79:644-649.
- Nagano T, Kim YH, Goto K, Kubota K, Ohmatsu H, Niho S, et al. Re-challenge chemotherapy for relapsed non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010;69:315-318.
- Zhuo ML, Bai H, Wang ZJ, Duan JC, An TT, Wu MN, et al. Rechallenge with pemetrexed-based chemotherapy improves the survival of patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 2014;2:953-959.
- Li S, Zhou F, Ren S, Zhou C. Response to pemetrexed rechallenge after acquired resistance of EGFR-TKI in a patient with advanced NSCLC. *Lung Cancer*. 2014;84:203-205.