

進行非扁平非小細胞肺癌に対する carboplatin+pemetrexed 療法の臨床的検討

市立甲府病院 呼吸器内科

齊木雅史、塚原勇、内田賢典、菱山千祐、大木善之助、小澤克良

要旨：プラチナ製剤と PEM の併用療法は進行非扁平非小細胞肺癌に対して有用性が示されており、化学療法の第一選択の一つとなっている。また近年、PEM 維持療法の有用性も多く報告されている。当院における CBDCA+PEM および PEM 維持療法について検討を行った。対象症例は 38 例で、年齢中央値は 66 歳であった。PS 0-1 の良好例が 34 例(89.4%)、2-3 も 4 例(10.6%)を占めていた。CBDCA+PEM 療法のコース数の中央値は 4 コース(1-6)で、治療効果は PR が 6 例(15.8%)、SD が 15 例(39.5%)、PD が 17 例(44.7%)であった。維持療法に移行できた症例は 10 例(26.3%)で、維持療法のコース数の中央値は 2.5 コース(1-18)であった。CBDCA+PEM 全患者の PFS は 3.9 ヶ月、MST は 15.9 ヶ月であった。維持療法に移行できた症例の導入療法からの PFS は 9 か月、MST は 17.7 ヶ月であった。維持療法移行群と非移行群の MST を比較してみると、有意差は認めなかったが維持療法移行群で約 5 か月の延長を認めた。

キーワード：肺癌、carboplatin+pemetrexed、維持療法

はじめに

プラチナ製剤と pemetrexed(PEM)の併用療法は進行非扁平非小細胞肺癌に対して有用性が示されており¹⁾、遺伝子変異陰性の場合には第一選択の一つとなっている。PEM は毒性も軽く、長期投与が可能と考えられ、維持療法の有効性について検討されてきた。PARAMOUNT 試験²⁾では cisplatin (CDDP) +PEM の導入療法 4 コース施行後、stable disease(SD)以上が得られた患者で、PEM 維持療法を行った群が placebo 群と比較して無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)を有意に延長したと報告されている。また本邦で行われた JACAL 試験³⁾では carboplatin(CBDCA) +PEM の導入療法後、PEM で維持療法を行い PARAMOUNT 試験と比較して遜色な

い結果が得られている。

CBDCA は CDDP と比較して腎機能障害や高齢者、performance status(PS)不良例でも使用しやすく、点滴時間が短いため外来化学療法でも簡便であり当院では頻用されている。今回我々は当院における進行非扁平非小細胞肺癌に対する CBDCA+PEM 療法および PEM 維持療法について検討を行った。

対象と方法

対象は 2010 年 9 月から 2014 年 9 月までの 4 年間に当院で CBDCA+PEM 療法を行った III B 期、IV 期もしくは術後再発の 38 症例で、診療録ベースに情報を集積しレトロスペクティブに検討を行った。統計学的解析は EZR を使用した⁴⁾。死亡率の比較は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を

作成し、各群間の比較は **Log rank test** で検定を行った。いずれの検定も $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。

結果

患者背景を Table 1 に示す。年齢の中央値は 66 歳(29-58)であった。PS 0-1 が 34 例(89.4%)を占め、PS 2-3 が 4 例(10.6%)であった。病理診断は約 95%が腺癌で、EGFR 遺伝子変異陽性例が 9 例(23.6%)、ALK 融合遺伝子陽性例が 1 例(31.6%)含まれていた。

CBDCA+PEM 療法のコース数の中央値は 4 コース(1-6)で、治療効果は partial response(PR)が 6 例(15.8%)、SD が 15 例(39.5%)、progressive disease(PD)が 17 例(44.7%)であった。維持療法に移行できた症例は 10 例(26.3%)で、維持療法のコース数の中央値は 2.5 コース(1-18)であった (Table 2)。

Grade3 以上の有害事象は導入療法で白血球減少 7 例(18.4%)、貧血 6 例(15.8%)、血小板減少 10 例(26.3%)の血液毒性が認められ、非血液毒性は腎機能障害の 1 例のみ

■ Table 1: Baseline characteristics of the patients. (n=38)

characteristics	percentage of the patients
• Age : -yr (median-range)	66 (29-85)
• Sex : no (%) male / female	21 (55.3) / 17 (44.7)
• ECOG performance status : - no(%)	
0	21 (55.3)
1	13 (34.1)
2	2 (5.3)
3	2 (5.3)
• Clinical stage : - no(%)	
Ⅲ B / Ⅳ / relapse	8 (21.1) / 29 (76.3) / 1 (2.6)

■ Table 2: Result.

	percentage of the patients
• Line : -no (%)	
1st / 2nd / 3rd	25 (65.8) / 12 (31.6) / 1 (2.6)
• Induction therapy	
Cycles : median (range)	4 (1-6)
• RECIST : -no (%)	
PR / SD / PD	6 (15.8) / 15 (39.5) / 17 (44.7)
RR/DCR (%)	15.8 / 55.3
• Maintenance therapy : -no (%)	10 (26.3)
Cycles : median (range)	2.5 (1-18)

であった。維持療法では Grade 3 以上の有害事象は認めなかった。

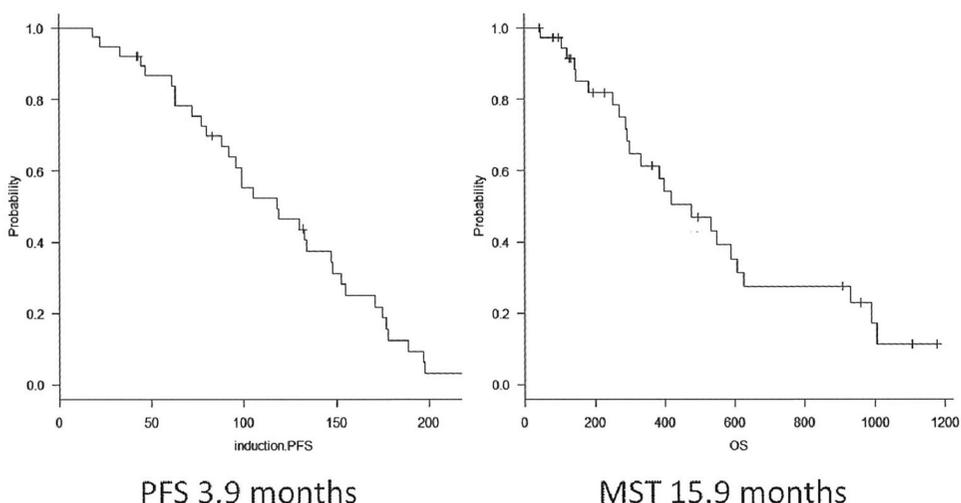
CBDCA+PEM 全患者の PFS は約 3.9 ヶ月、MST は 15.9 ヶ月と既報と同等の結果であった(Fig.1)。維持療法に移行できた症例の導入療法からの PFS は約 9 か月、MST は約 17.7 ヶ月であった(Fig.2)。維持療法移行群と非移行群の MST を比較してみると、有意差は示せなかったが維持療法

移行群で約 5 か月の延長を認めた(Fig.3)。

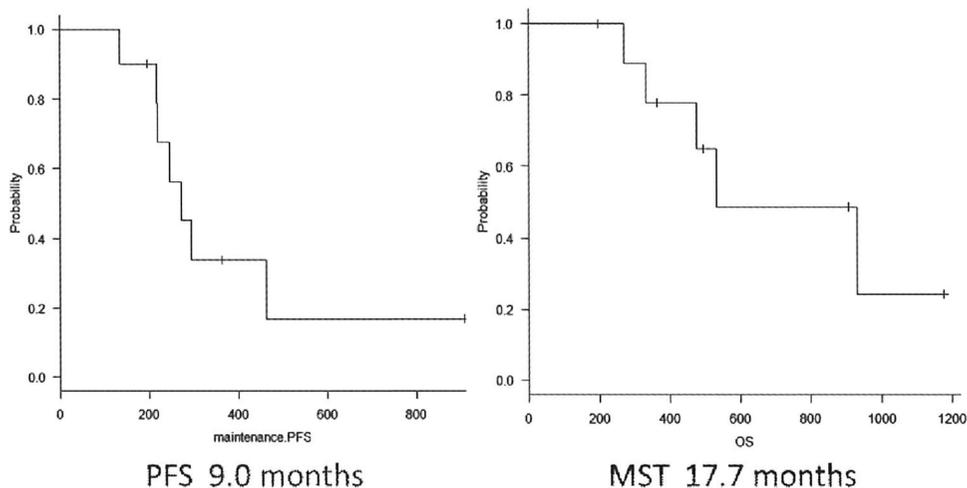
考察

進行期非小細胞癌に対する CDDP+GEM と CDDP+PEM の比較第Ⅲ相試験¹⁾のサブセット解析では非扁平上皮癌における CDDP+PEM の有効性が示されている。この試験での非扁平上皮癌に対する CDDP+PEM の PFS は 5.3 ヶ月、MST は

■ Figure 1 : CBDCA+PEM (n=38).



■ Figure 2 : maintenance therapy (n=10) .



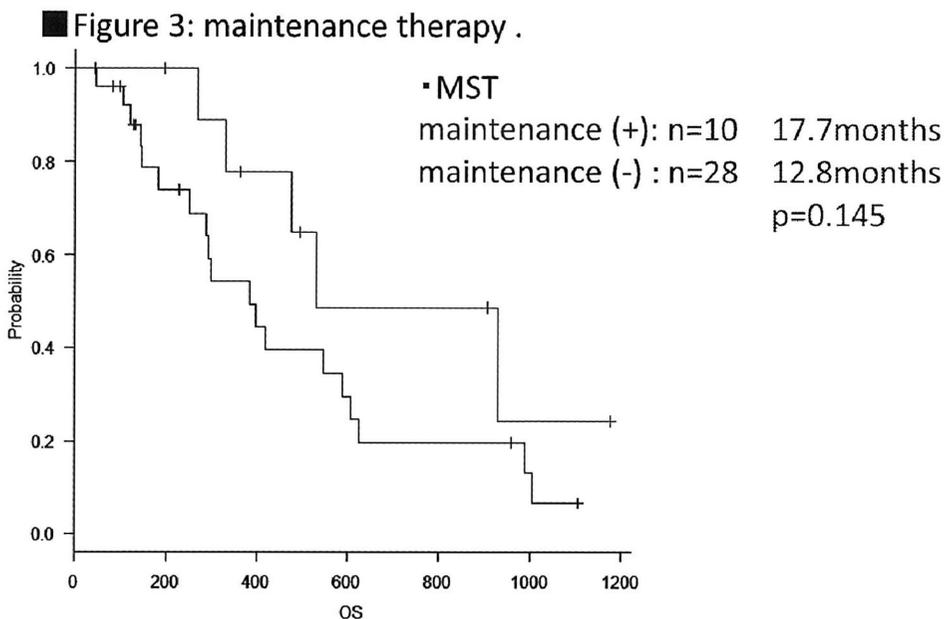
11.8 ヶ月と報告されている。当院での CBDCA+PEM 全患者の PFS は 3.9 ヶ月、MST は 15.9 ヶ月とほぼ同等の結果であり、CBDCA+PEM 療法も有効な治療法と考えられた。

また近年、PEM 維持療法の有効性が多く報告されている。PARAMOUNT 試験²⁾では CDDP+PEM で導入し、PEM 維持療法を行っており、導入療法からの PFS は 6.9 ヶ月、MST16.9 ヶ月と報告されている。JACAL 試験³⁾では CBDCA+PEM で導入し PEM 維持療法を行っている。導入療法からの PFS は 7.5 ヶ月、MST は未到達であるが 20 ヶ月を超えると考えられており、CDDP と CBDCA の差は少ないと考えられている。当院のデータでも維持療法移行例での導入療法からの PFS は 9.0 ヶ月、MST は 17.7 ヶ月であり、両試験とほぼ同等な結果となった。

しかし既報の維持療法移行率は 50%台と半数を超えているが、当院では 26%と低い水準となっている。維持療法に移行できた場合の PFS や MST はほぼ同等の結果で

あり PEM 維持療法の有効性は明らかで、可能であれば維持療法を行うことが望ましいと考えられる。当院の維持療法に移行できなかった群で導入療法を 6 コース行った症例が 5 例あった。移行できなかった原因は PD が 3 例、PS 低下が 1 例、その他が 1 例であった。この 5 例が導入療法 4 コース後に維持療法に移行したと仮定すると、維持療法移行率は 39%と既報に近づく結果となった。

日本肺癌学会のガイドライン⁵⁾ではプラチナ製剤併用療法は 6 コース以下とするように勧められており、3-4 コースと 6 コースの比較では 1 年生存率や OS は同等で毒性は前者の方が軽いとされている。PARAMOUNT 試験、JACAL 試験は導入療法を 4 コース行い、SD 以上が得られた症例で維持療法に移行している。当院の維持療法を行った症例で導入療法を 4 コース行った群と 5-6 コース行った群で導入療法からの PFS を比較してみるといずれも約 9 か月程度で有意差を認めなかった。プラチナ併用療法の継続はその毒性から PS の低



下を招く可能性があり、2次治療以降の選択にも影響する可能性がある。PEM維持療法は毒性も軽いため長期の継続が可能とされている。当院の検討では導入療法4コースで5-6コースとの比較ではPFSに有意差を認めないことから4コースで維持療法に移行することで良好なPFSを得ることができると考えられた。またプラチナ併用療法の継続によるPS低下が避けられ、2次治療以降も安定して治療を継続できると考えられた。

結語

当院におけるCBDCA+PEM療法およびPEM維持療法の実際について検討した。CBDCA+PEM療法は安全に施行でき有効な治療法と考えられた。維持療法に移行できた症例では既報と同等のPFSおよびMSTが得られていた。導入療法は4コースで維持療法に移行することでPSを維持しつつ良好なPFSを得られる可能性が考えられた。

引用文献

- 1) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, 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* 26: 3543-3551, 2008.
- 2) Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 31: 2895-2902, 2013.
- 3) Kumagai T, Imamura F, Atagi S, et al. Post-marketing clinical study of pemetrexed (PEM) combined with carboplatin (CBDCA) followed by maintenance PEM in patients with non-squamous non-small cell lung cancer (Non-Sq NSCLC) : 18-month follow-up data. *Ann Oncol* 23: xi32, 2012
- 4) Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software "EZ" (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48: 452-458, 2013.
- 5) 日本肺癌学会編「IV期非小細胞肺癌 1次治療 2014年度 version1.1」(<http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/870.pdf>)