

臨床経験

切除不能・再発食道扁平上皮癌に対する second-line chemotherapy としての Docetaxel/5-fluorouracil/Cisplatin 併用療法の検討

日本医科大学多摩永山病院外科, 日本医科大学外科*

松谷 毅 笹島 耕二 丸山 弘
二見 良平 土屋 喜一 柏原 元
松田 明久 鈴木 成治 田尻 孝*

切除不能・再発食道扁平上皮癌に対する 5-fluorouracil(以下, 5-FU)/cisplatin(以下, CDDP)併用療法(以下, FP療法)後の second-line chemotherapy としての docetaxel(以下, TXT)/5-FU/CDDP 併用療法の有効性を検討した。FP療法施行後の食道癌術後再発例(10例), 切除不能例(3例)を対象とした。化学療法レジメンは, TXT 40mg/m² (day 1, 3時間), CDDP 10mg/body (day 1~5, 2時間), 5-FU 500mg/body (day 1~5, 24時間)の点滴静注を1コースとし, 2週間の休薬期間をおいた。2コース終了の2週間後に治療効果判定を行った。平均2.6コース施行できた。RECISTによる効果判定では, PR 6例, SD 6例, PD 1例で奏効率は46%であった。本治療開始後の生存期間中央値は222日であった。有害事象は, grade 3, 4の白血球減少を13例中5例(38%)に認めた。本化学療法は, 進行・再発食道扁平上皮癌に対する second-line chemotherapy として安全で高い有効性を示した。

はじめに

食道扁平上皮癌に対する化学療法は, 5-fluorouracil(以下, 5-FU)/cisplatin(以下, CDDP)併用療法(以下, FP療法)が術前・後の補助化学療法のみならず根治・導入治療の first-line chemotherapy として広く普及し, その奏効率は33~56%と報告されている^{1)~4)}。しかし, FP療法に代わる新たな化学療法や, FP療法で十分な効果が得られない症例に対する second-line chemotherapy は確立されていない。

再発食道扁平上皮癌を対象とした第II相臨床試験において, docetaxel(以下, TXT)は単剤で優れた奏効率を示し, second-line chemotherapy として期待される^{5)~8)}。今回, FP療法後の再発や増悪症例に, second-line chemotherapy として TXT/5-FU/CDDP 併用化学療法を行い, その有効性や有害事象について臨床的検討を行った。

対象および方法

当科での second-line chemotherapy の適応は, ①食道原発の扁平上皮癌, ②FP療法後の再発あるいは増悪が画像上確認され, 評価可能病変を有する, ③治療開始年齢が80歳以下である, ④ECOG performance status (PS) が0~2である, ⑤重篤な合併症がない, ⑥前治療後4週間以上経過している, ⑦本治療に関して本人から文書による同意が得られている, とした。また, 前治療として放射線治療の有無を問わなかった。本治療方法は, 当病院の倫理委員会の承認後に開始した。

2005年4月から2006年12月までの期間に入院し, 上記の適応基準を満たし, 当科でFP療法あるいは化学放射線療法(低用量FP療法+放射線治療)を行った進行・再発食道扁平上皮癌症例13例(再発例:10例, 切除不能例:3例)を対象とした。内訳は, 男性12例, 女性1例, 治療開始時の平均年齢は61歳(38~77歳)であった。術後再発例の前治療は, 手術+術後補助化学療法9例, 手術+術前化学放射線療法1例であった。切除不

<2007年10月29日受理>別刷請求先: 松谷 毅
〒206-8512 多摩市永山1-7-1 日本医科大学多摩永山病院外科

Table 1 Characteristics of patients

No.	Sex	Age	Stage	Prior treatment		
				Operation	Chemotherapy	Radiation
1	M	77	III (T2, N3, M0)	+	FP	-
2	M	62	III (T3, N2, M0)	+	FP	+
3	M	68	III (T3, N2, M0)	+	FP	-
4	M	64	III (T3, N2, M0)	+	FP	-
5	M	44	III (T3, N3, M0)	+	FP	-
6	F	59	IVb (T4, N1, M1)	-	FP	-
7	M	38	IVa (T4, N3, M0)	+	FP	-
8	M	65	IVb (T4, N1, M1)	-	FP	-
9	M	75	III (T3, N3, M0)	+	FP	-
10	M	59	III (T3, N3, M0)	+	FP	-
11	M	69	II (T1b, N1, M0)	+	FP	-
12	M	59	IVa (T4, N2, M0)	-	FP	+
13	M	47	III (T3, N2, M0)	+	FP	+

Fig. 1 Second-line chemotherapy with docetaxel/5-fluorouracil/cisplatin for unresectable or recurrent squamous cell carcinoma of the esophagus.



Day 1
 Docetaxel (TXT) 40 mg/m² (3 hr, iv infusion)
 CDDP 10 mg/body (2 hr, iv infusion)
 5-FU 500 mg/body (24 hr, iv infusion)

Day 2-5
 CDDP 10 mg/body (2 hr, iv infusion)
 5-FU 500 mg/body (24 hr, iv infusion)

能例は2例に化学療法、1例に化学放射線療法が行われていた (Table 1)。

投与方法はTXT 40mg/m²をday 1に3時間で点滴静注, CDDP 10mg/bodyをday 1より5まで2時間で点滴静注, 5-FU 500mg/bodyをday 1より5まで持続点滴静注を1コースとした (Fig. 1)。原則として2週間の休薬期間の後, 2コース目以降を施行した。2コース終了の2週間後に治療効果判定を行った。最短でも2コース施行することを目標とし, 継続が可能な症例では可能なかぎり反復することとした。さらに, 病変の増大あるいはgrade 3以上の骨髄抑制や消化器症状などの有

害事象の出現を認めた場合は中止することとした。

抗腫瘍効果の判定は, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)⁹⁾に従った。また, 有害事象は, Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAEv3.0)¹⁰⁾に基づいて判定した。

結 果

本治療施行回数は6コース1例, 5コース1例, 3コース1例, 2コース10例で平均2.6コースだった。骨髄抑制でgrade 3以上を示した5例と激しい消化器症状を呈した1例, PDとなった1

Table 2 Response to TXT/5-FU/CDDP therapy

No.	Course	Response	Recurrent lesions	Survival time with TXT/5FU/CDDP therapy (day)	Prognosis
1	2	SD	Mediastinal lymph nodes	112	death
2	6	PR	Lung, Mediastinal lymph nodes	337	death
3	3	PR	Trachea	222	death
4	5	SD	Mediastinal lymph nodes	166	death
5	2	SD	Lung, Neck lymph nodes	364	death
6	2	PR	Pleura, Mediastinal lymph nodes	73	death
7	2	SD	Mediastinal, Abdominal lymph nodes	136	death
8	2	SD	Lung, Pleura, Mediastinal lymph nodes	75	death
9	2	PR	Lung, Abdominal lymph nodes	266	death
10	2	PR	Lung, Neck lymph node	385	death
11	2	PR	Liver	242	alive
12	2	PD	Lung, Mediastinal, Abdominal lymph nodes	148	death
13	2	SD	Mediastinal, Abdominal lymph nodes	120	alive

例, さらに切除不能症例の3例は2コースは施行できたが, その後は治療を継続できなかった. 抗腫瘍効果は, 13例中CR症例はなかったが, PRは6例(46%)で, SD, PDはそれぞれ6例(46%), 1例(8%)であった. 術後再発10例中5例(50%)と, 切除不能3例中1例(33%)がPRであった. 本治療開始時の評価対象病変はリンパ行性転移6例, 血行性転移1例, 血行性+リンパ行性転移5例, 局所再発1例であった. 再発部位別の抗腫瘍効果は, リンパ行性転移6例は, すべてSDであった. 血行性+リンパ行性転移の5例中, PRは4例(80%), SDはなく, PDが1例(20%)であった. 血行性転移と局所再発のそれぞれ1例は, PRであった. 本治療開始後の生存期間中央値(Median Survival Time; 以下, MST)は222日(73~385日)であった(Table 2). 術後再発症例で, PRが得られた5例のMSTは337日で, SD5例の166日より有意差はないものの長い傾向であった($p=0.096$).

主な有害事象は, 骨髄抑制と脱毛で, 消化器症状は少なかった. 白血球減少, 好中球減少は, grade 2が3例(23%), grade 3が4例(31%), grade 4が1例(8%)であった(Table 3). Grade 3以上の5症例(38%)にはG-CSF製剤を使用した. また, grade 2の脱毛は6例(46%)に認め, grade 3の悪心・嘔吐2例(15%)とgrade 2の悪心・嘔吐, 口内炎, 皮疹をそれぞれ1例に認めた.

Table 3 Toxicity Associated with TXT/5-FU/CDDP therapy

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Leucopenia	3	2	3	4	1
Neutropenia	3	2	3	4	1
Anemia	11	1	1	0	0
Nausea/Vomiting	9	2	1	1	0
Alopecia	6	1	6		
Stomatitis	9	3	1	0	0
Rash	10	2	1	0	0

考 察

食道扁平上皮癌は, 胃癌・大腸癌などの腺癌に比べて抗腫瘍剤の感受性が良好であるが, 単剤化学療法の奏効率は15~30%程度と低く, 無治療症例と比べて生存期間の延長は認められていない¹⁾. そのため, 食道癌術後再発例に対する治療は, 多剤併用療法が主流となっている^{1)~8)}. FP療法は, Japanese Esophageal Oncology Group (JEOG)により行われた第II相臨床試験にて奏効率36%で, 重篤な有害事象が少なく, 放射線の感受性増強効果もあるため, 食道癌化学療法のfirst-line chemotherapyとされている¹⁾. 当科でも, 再発食道扁平上皮癌に対する化学療法としてCDDP(70mg/m²)と5-FU(500mg/m²)を用いたFP療法を標準治療として行ってきた. しかし, FP療法後の再発や増悪例, また治療不耐例に対して second-

line chemotherapy が確立していないのが現状であり、その確立が望まれている。

最近、TXT は他の薬剤で化学療法を先行した進行食道癌・胃癌の増悪症例にも奏効を示すことが報告された^{5)~8)}。Muro ら⁵⁾は、前治療のある進行・再発食道扁平上皮癌に対する TXT 単剤投与 (70mg/m²) の奏効率は 15.8% と報告している。国内での TXT の再発食道癌を対象にした第 II 相臨床試験では、奏効率は 24.5% であった⁸⁾。TXT の抗腫瘍効果は 5-FU と異なり、細胞内微小管蛋白の重合促進ならびに脱重合抑制の作用を有し¹²⁾¹³⁾、TXT により CDDP の腫瘍内蓄積が増加し、その作用が増強する¹⁴⁾。さらに、TXT により G₂/M 期休止ならびに apoptosis 抑制蛋白 Bcl-2 のリン酸化による不活化が¹⁵⁾、5-FU 系抗癌剤により惹起される G₂ 期休止と apoptosis が増強する¹⁶⁾など詳細な機序の解明が報告されている。Apoptosis 関連遺伝子の P53 変異は抗癌剤耐性と密接に関連することが報告されているが、TXT の抗腫瘍作用は p53 非依存性で CDDP や 5-FU との交叉耐性が少なく¹²⁾¹³⁾、さまざまな領域の癌において second-line chemotherapy として注目されている。また、TXT と同じく taxane 系抗癌剤である paclitaxel と CDDP の併用療法は、進行食道癌に対して 43% の奏効率を示し¹⁷⁾、さらに放射線治療を加えた術前化学放射線治療は、病理組織学的 CR が 30~38% と報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。我々は、second-line chemotherapy として 5-FU 系抗癌剤との併用で biochemical modulation 効果による相乗的な抗腫瘍効果が報告されている CDDP²⁰⁾、さらに CDDP との併用で抗腫瘍効果が増強される TXT⁷⁾¹⁴⁾²¹⁾を用いる TXT/5-FU/CDDP 併用化学療法を選択し、その効果を検討した。

今回のレジメンでの TXT の用量設定は、有害事象である骨髄抑制の頻度を参考とした。田中ら⁷⁾は、食道癌術後 FP 療法の再発症例における second-line chemotherapy の検討で、TXT 60mg/m² 1 回投与、5-FU 500mg/body 5 日間、CDDP 10mg/body 5 日間の併用で、奏効率 40%、有害事象は、grade 3 以上の白血球減少、好中球減少 90%

と高率に認めたと報告している。また、三浦ら²²⁾は TXT 60mg/m²、ネダプラチン 80mg/m² の静脈内投与で奏効率 20%、grade 3 以上の白血球減少、好中球減少 70% と高率に認め、その内の 2 名に敗血症を発症したと報告している。さらに、最近南出ら²³⁾は 5-FU 800mg/m² 5 日間、CDDP 80mg/m² と TXT 70mg/m² を 1 日目に投与の 3 剤併用療法で、奏効率 50%、grade 3 以上の白血球減少が 71% と報告している。これらの報告から、我々は重篤な骨髄抑制の発生頻度を軽減する目的で、5-FU 500mg/body、CDDP 10mg/body の低用量 FP 療法に、TXT 投与量は報告例の 60~70% 量の 40mg/m² で設定した。上記報告例の奏効率は 20~50% で、70~90% と高率に骨髄抑制がみられるのに対し、本研究では全例 FP 療法後であったにもかかわらず、奏効率 46%、骨髄抑制の頻度は 38% と低値であった。よって、本治療の奏効率は他の報告と比べても差がなく、かつ有害事象の発生頻度が少なかった。

以上より、低用量 TXT/5-FU/CDDP 併用療法は、切除不能・再発食道扁平上皮癌に対する second-line chemotherapy として安全で高い有効性を示した。

文 献

- 1) Iizuka T, Kakegawa T, Ide H et al : Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus : a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol* **22** : 172-176, 1992
- 2) Hayashi K, Ando N, Watanabe H et al : Phase II evaluation of protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus : a Japanese Esophageal Oncology Group (JEOG) Trial (JCOG 9407). *Jpn J Clin Oncol* **31** : 419-423, 2001
- 3) 佐治重富, 相羽恵介, 荒木 浩ほか : 低用量 CDDP・5-FU 療法の現況について—全国アンケートを中心として—。癌と化療 **24** : 1892-1990, 1997
- 4) 鍋谷圭宏, 落合武徳 : 食道癌に対する化学療法。癌と化療 **30** : 1873-1880, 2003
- 5) Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu N et al : A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol* **15** : 955-959, 2004
- 6) Ajani JA : Docetaxel for gastric and esophageal

- carcinomas. *Oncology* **16** : 89—95, 2002
- 7) 田中寿明, 末吉 晋, 笹原弘子ほか: 再発食道癌に対する Docetaxel, 5-FU, CDDP を用いた化学療法—Pilot Study として—. *癌と化療* **30** : 1955—1958, 2003
 - 8) 陳 頸松, 室 圭, 大津 敦ほか: 進行/再発食道癌に対する RP 56976 (taxotere) の臨床第 II 相試験. *日癌治療会誌* **37** : 300, 2002
 - 9) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al : New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* **92** : 205—216, 2000
 - 10) 日本臨床腫瘍研究グループ: 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版. *日本癌治療学会誌 (Int J Clin Oncol* **9** Supp III : 1—82, 2004). <http://www.jcog.jp/>
 - 11) 長瀬通隆, 大津 敦: 切除不能あるいは再発食道癌の化学療法および放射線化学療法. *消病セミナー* **80** : 43—52, 2000
 - 12) Minagawa Y, Kitagawa J, Itamachi H et al : Cisplatin-resistant HeLa cells are resistant to apoptosis via p53-dependent and un-dependent pathway. *Jpn J Cancer Res* **90** : 1373—1379, 1999
 - 13) Torres K, Horwitz SB : Mechanisms of Taxol-induced cell death are concentration dependent. *Cancer Res* **58** : 3620—3626, 1998
 - 14) Maeda S, Sugiura T, Saikawa Y et al : Docetaxel enhances the cytotoxicity of cisplatin to gastric cancer cells by modification of intracellular platinum metabolism. *Cancer Sci* **95** : 679—684, 2004
 - 15) Berchem GJ, Bosseler M, Mine N et al : Nanomolar range docetaxel treatment sensitizes MCF-7 cells to chemotherapy induced apoptosis, induces G2 M arrest and phosphorylates bcl-2. *Anticancer Res* **19** : 535—540, 1999
 - 16) Okamoto S, Sakai M, Uchida J et al : 5-fluorouracil induces apoptotic cell death with G2 phase arrest in human breast cancer grafted in nude mice. *Anticancer Res* **16** : 2699—2704, 1996
 - 17) Polee MB, Eskens FA, van der Burg ME et al : Phase II study of bi-weekly administration of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced esophageal cancer. *Br J Cancer* **86** : 669—673, 2002
 - 18) Ajani JA, Komaki R, Putnam JB et al : A three step strategy of induction chemotherapy then chemoradiation followed by surgery in patients with potentially resectable carcinoma of esophagus or esophageal junction. *Cancer* **92** : 276—286, 2001
 - 19) Meluch AA, Greco FA, Gray JR et al : Preoperative therapy with concurrent paclitaxel/carboplatin/infusion 5-FU and radiation therapy in locoregional esophageal cancer : final results of a minnie pearl cancer research network phase II trial. *Cancer J* **9** : 251—260, 2003
 - 20) Ilson DH, Kelsen DP : Combined modality therapy in the treatment of esophageal cancer. *Semin Oncol* **21** : 493—507, 1994
 - 21) Schoffski P, Catimal G, Planting AST et al : Docetaxel and cisplatin : an active regimen in patients with locally advanced, recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* **10** : 119—122, 1999
 - 22) 三浦昭順, 永井 鑑, 小嶋一幸ほか: 進行・再発食道癌に対する second-line としての Docetaxel + Nedaplatin 併用療法の検討. *日気管食道会報* **56** : 336—342, 2005
 - 23) 南出純二, 青山法夫, 高田 賢ほか: 食道癌に対する Second-Line Chemotherapy としての Cisplatin, 5-FU, Docetaxel 併用療法の検討. *癌と化療* **34** : 49—52, 2007

Evaluation of Second-Line Chemotherapy with Docetaxel/5-fluorouracil/Cisplatin for Unresectable or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus

Takeshi Matsutani, Koji Sasajima, Hiroshi Maruyama,
Ryohei Futami, Yoshikazu Tsuchiya, Moto Kashiwabara,
Akihisa Matsuda, Seiji Suzuki and Takashi Tajiri*
Department of Surgery, Nippon Medical School Tama-Nagayama Hospital
Department of Surgery, Nippon Medical School*

We evaluated the efficacy and safety of combination chemotherapy consisting of docetaxel (TXT), 5-fluorouracil (5-FU), and cisplatin (CDDP) as a second-line treatment for unresectable or recurrent esophageal squamous cell carcinoma. Ten patients who developed recurrence after surgery and three inoperable patients were enrolled in the combination of TXT 40mg/m² (day 1), CDDP 10mg/body weight (days 1–5), and 5-FU 500mg/body weight (days 1–5) at intervals of 2 weeks. Evaluated responses in all patients were partial in 6, stable in 6, and progressive in 1. Overall response was 46%. Myelosuppressions with Grade 3 and 4 leucopenia occurred in 5 (38%). Combination chemotherapy of TXT, 5-FU, and CDDP is effective and tolerable as second-line treatment for patients with unresectable or recurrent squamous cell carcinoma of the esophagus.

Key words : docetaxel, second-line chemotherapy, esophageal squamous cell carcinoma

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 41 : 458—463, 2008]

Reprint requests : Takeshi Matsutani Department of Surgery, Nippon Medical School Tama-Nagayama Hospital
1-7-1 Nagayama, Tama, 206-8512 JAPAN

Accepted : October 29, 2007