



Title	エトポシド経口剤を連日同時併用した非小細胞肺癌に対する放射線治療
Author(s)	大西, 洋; 岡田, 淳一; 山口, 元司 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1997, 57(8), p. 510-514
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18894
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

エトポシド経口剤を連日同時併用した非小細胞肺癌に対する放射線治療

大西 洋¹⁾ 岡田 淳一²⁾ 山口 元司¹⁾ 尾形 均³⁾ 幡野 和夫⁴⁾
滝沢 義和⁵⁾ 今井 康則²⁾ 原 竜介⁶⁾ 荒木 力¹⁾

1) 山梨医科大学放射線医学教室 2) 成田赤十字病院放射線科 3) 帝京大学市原病院放射線科
4) 千葉県がんセンター放射線科 5) 虎ノ門病院放射線科 6) 千葉大学医学部放射線医学教室

Effect of Daily Administration of Oral Etoposide for Non-small Cell Lung Cancer Treated with Concurrent Radiation Therapy

Hiroshi Ohnishi¹⁾, Junichi Okada²⁾,
Motoshi Yamaguchi¹⁾, Hitoshi Ogata³⁾,
Kazuo Hatano⁴⁾, Yoshikazu Takizawa⁵⁾,
Yasunori Imai²⁾, Ryusuke Hara⁶⁾
and Tsutomu Araki¹⁾

The purpose of this study was to explore the effect of daily administration of oral etoposide (25mg) for patients with non-small cell lung cancer treated with concurrent radiation therapy. Planned endpoints were response, survival and toxicity. Forty-one patients with non-small cell lung cancer were divided into 25 patients given daily oral etoposide (25mg) with concurrent radiation therapy (ERT group) and 16 patients given radiation therapy alone (RT group). Etoposide was administered in the morning throughout radiation therapy. The median total irradiated dose was 63.1Gy in the ERT group and 64.0Gy in the RT group. Twenty-four patients completed therapy in the ERT group and 16 in the RT group. Three (15%) ERT patients achieved complete response (CR) and 9 (45%) achieved partial response (PR). In the RT group, no patients achieved CR and 9 (69%) achieved PR. One-year survival was 22.6% with ERT and 23.0% with RT. The prognosis of stage III patients in the ERT group was worse than that in the RT group because radiation pneumonitis and radiation esophagitis were more severe with ERT.

In conclusion, the ERT group had better local response but worse in survival than the RT group. Complications of ERT were severe enough to cause death in some patients. ERT had no clear advantage over RT.

Research Code No. : 604.5

Key words : Lung cancer, Radiation therapy, Etoposide, Radiation pneumonitis

Received Sep. 11, 1996; revision accepted May. 14, 1997

- 1) Department of Radiology, Yamanashi Medical College
- 2) Department of Radiology, Narita Red-Cross Hospital
- 3) Department of Radiology, Teikyo University Ichihara Hospital
- 4) Department of Radiology, Chiba Cancer Center
- 5) Department of Radiology, Toranomon Hospital
- 6) Department of Radiology, Chiba University School of Medicine

はじめに

エトポシドは血管内投与だけでなく、経口投与でも抗腫瘍効果が証明されている。その作用は時間依存性があり、連日服用することが効果的であると考えられている。また放射線治療との併用により放射線の増感効果を示すといわれている。われわれは肺癌の放射線治療中にエトポシド経口剤を連日併用し、併用しない症例群との効果および副作用の違いを検討したので報告する。

対 象

1992～96年に放射線根治照射の行われたI～III期非小細胞肺癌41例を対象とした。エトポシド経口剤の併用の有無については時期によって異なりrandomizationではない。

内訳をTable 1に示す。エトポシド経口剤を併用した症例群(以下併用群、英文ではERTと表示)25例、エトポシド経口剤を併用しなかった症例群(以下非併用群、英文ではRTと表示)16例で、性別は併用群が男性17例女性8例、非併用群が男性14例女性2例である。年齢は併用群が58-82歳(平均71.4歳)、非併用群が51-84歳(平均68.6歳)である。病理組織分類は、併用群で扁平上皮癌17例、腺癌8例、非併用群で扁平上皮癌10例、腺癌6例、である。病期は併用群でI期4例、II期2例、IIIA期9例、IIIB期10例、非併用群はI期0例、II期2例、IIIA期6例、IIIB期8例である。

方 法

治療は全例根治目的とし、照射開始時の照射野は原発病巣と肺門・縦隔リンパ節を含んだ。肺野病巣は浸潤と呼吸性移動を考慮してCT上の腫瘍辺縁に約1.5cmの余裕をとって設定した。この照射野で40Gy照射後CTを再検し、残存腫瘍やリンパ節に照射野を限局させ、また斜入にして脊髄をはずして照射継続した。照射装置はマイクロトロンにて6 MV X線を用い、1日1回2Gyの週5回法により施行した。状態悪化による中止なく総線量50Gy以上の照射が行われた場合を完遂とした。総線量は腫瘍の縮小効果の経過により

Table 1 Patients characteristics

	ERT	RT
Total cases	25	16
male	17	14
female	8	2
Age	58-82 (71.4)	51-84 (68.6)
Histology		
squamous cell	17	10
adeno	8	6
Stage		
I	4	0
II	2	2
III A	10	6
III B	9	8

ERT: Radiation therapy combined with administration of oral etoposide
RT: Radiation therapy alone

ばらつきがあり、完遂例で併用群では60-71Gy、非併用群では51-76Gyである。完遂例の平均のdose/fraction/timeは、併用群で63.1Gy/32.1fr/49.9days、非併用群で64.0Gy/32.5fr/51.1daysである。

また、併用群ではエトポシド経口剤(25mg)を朝(8時)1回、照射開始時から終了時まで連日服用させた。併用群のうち20例は以前に治療歴はないが、5例は静注による化学療法歴があった。非併用群は前治療歴がないものが13例、静注法による化学療法後が3例であった。

生存率の分析にはKaplan-Meier法を、有意差の検討にはLogrank testを用いた。なお、生存率は完遂・非完遂とも含んで計算した。

結 果

治療完遂は併用群24例、非併用群16例であった。CTで評価できた完遂例の治療効果を肺癌取扱い規約に準じてTable 2に示す。併用群ではComplete Response(CR)3例(15%)、Partial Response(PR)9例(45%)、No change(NC)8例(40%)、非併用群ではCR 0例(0%)、PR 9例(69%)、NC 4例

Table 2 Local response results

	ERT			RT		
Completed cases	24			16		
Cases evaluated with CT	20			13		
Local response stage	CR	PR	NC	CR	PR	NC
I	2	0	2	0	0	0
II	0	1	1	0	2	0
III A	1	4	3	0	5	1
III B	0	4	2	0	2	3
Total	3(15%)	9(45%)	8(40%)	0(0%)	9(69%)	4(31%)

Table 3 Summary of toxicities

	ERT	RT
General malaise	30%	24%
Radiation esophagitis (WHO Grade 3, 4)	30%	7%
Radiation pneumonitis (WHO Grade 3, 4)	32%	13%
Bone marrow suppression (WHO Grade 3, 4)	25%	0%

(31%)で、CRとPRを合わせた奏功率は併用群で60%、非併用群で69%であった。病期別の治療効果をTable 3に示すが、病期別に分けても併用群と非併用群の間に有意な差はみられなかった。

副作用をTable 3に示す。全身倦怠感の訴えは併用群で30%、非併用群で24%で若干併用群で高かった。放射線食道炎によると考えられる食道痛は併用群で68%と高率に認められ、30%では経口摂取困難になるほど(WHO Grade3, 4)重症化した。WHO Grade3, 4にあたる放射線肺炎(以下重症放射線肺炎と呼ぶ)は非併用群では13%であったのに対し併用群では32%と高く、併用群のうち4例は放射線肺炎が主原因と考えられる死亡に至った。WHO Grade 3, 4の骨髓抑制は非併用群では見られなかったのに対し、併用群では25%の症例に見られた。白血球が $2000/\mu\text{l}$ 以下に低下したのは併用群で22%(最低値 $700/\mu\text{l}$)、血小板が $10\text{万}/\mu\text{l}$ 以下に低下したのは併用群で9%(最低値4万/ μl)であった。

全例の生存曲線をFig.1に示す。1年生存率は併用群で22.6%、非併用群で23.0%、2年生存率は併用群で16.0%、非併用群で11.0%であり、統計学的に有意差はなかった。

III期症例のみ抽出した生存曲線をFig.2に示す。併用群の方が有意に($P=0.01$)生存率が低かった。

放射線肺炎の重症度別の生存曲線をFig.3に示す。放射線肺炎が重症化した群では生存率が悪化している傾向がみられた($P=0.07$)。

胸部写真の十分な経過観察ができた併用群での重症放射線肺炎の発生率は、病期I, II期で6例中1例(16.7%)だったのに対し、III期では13例中5例(38.5%)と高率であった。

放射線肺炎の線量による重症度をTable 4に示す。60Gy以上と未満に分けると、併用群で60Gy以上照射されると高率(33%)に重症化していた。

放射線肺炎の年齢による重症度をTable 5に示す。70歳未満と70歳以上に分けると、非併用群では70歳以上でのみ重症放射線肺炎が発生したのに対し、併用群では70歳未満でも高頻度に重症放射線肺炎が発生した。

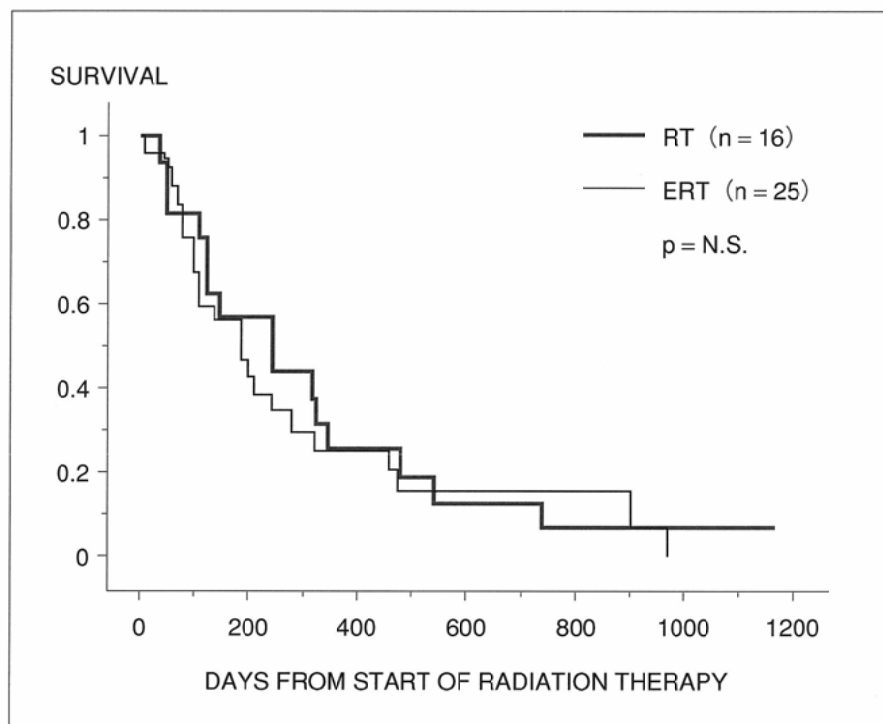


Fig.1 Overall survival of whole cases by assigned treatment

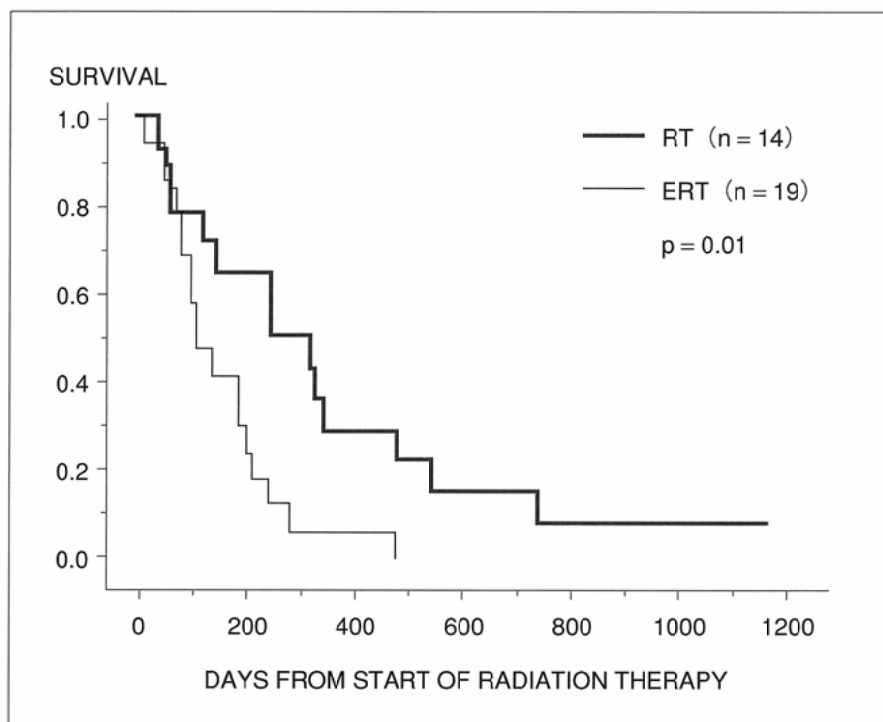


Fig.2 Overall survival of stage III cases by assigned treatment

Table 4 The ratio of grade 0-2 and grade 3-4 radiation pneumonitis according to the irradiated dose

Grade	ERT		RT	
	0, 1, 2	3, 4	0, 1, 2	3, 4
less than 60Gy	100%	0%	100%	0%
more than 60Gy	67%	33%	86%	14%

Table 5 The ratio of grade 0-2 and grade 3-4 radiation pneumonitis according to the age

Grade	ERT		RT	
	0, 1, 2	3, 4	0, 1, 2	3, 4
less than 70 years	43%	57%	100%	0%
more than 70 years	83%	17%	75%	25%

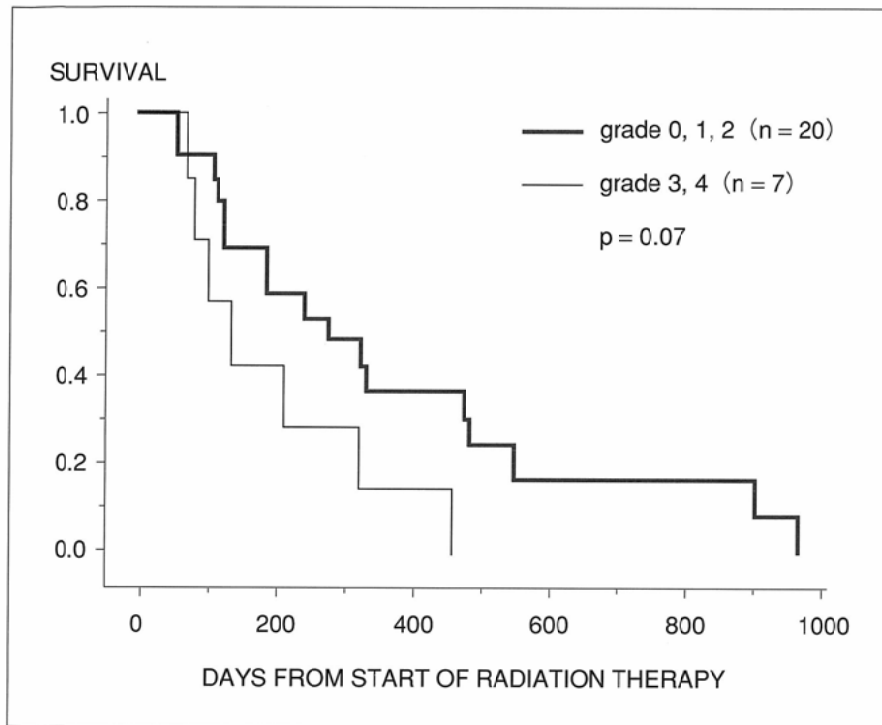


Fig.3 Overall survival of whole cases by grade of radiation pneumonitis

照射野と放射線肺炎との関係であるが、照射開始時の照射野面積が150cm²未満では、非併用群では1例も重症放射線肺炎がみられなかったのに対して、併用群では5例中2例で重症放射線肺炎が生じ、併用群で比較的小照射野にて放射線肺炎が重症化する傾向がみられた。

考 察

エトポシドはトポイソメラーゼIIを阻害して間接的にDNA鎖を切断する半合成ポドフィロトキシン誘導体である。エトポシドの抗腫瘍効果は悪性リンパ腫、白血病、膀胱癌、肺癌、睾丸腫瘍など多岐にわたり^{1)~3)}、近年ほとんど全ての癌腫に対して頻用されている抗癌剤の一つである。また、血管内投与だけでなく、経口投与でも抗腫瘍効果が証明されており、外来診療にでも使用できる利点がある。1971年から有効な抗癌剤として臨床応用が開始されたが、いまだにその最も適正な使用法は試行錯誤されている薬剤である。

1990年には少量(50mg)を連日経口服用することにより、静注法と同等または静注法で無効例にも有効な効果が報告され^{4)~5)}、濃度依存性ととも時間依存性が大きいことが特徴となっている。連日経口使用にて適切な投与量については一定の見解がないが、血中濃度を1μg/ml以上にすることが必要であると考えられている⁶⁾。1日量25mgでは最高血中濃度は1μg/mlに達するが持続できず、抗腫瘍効果は十分でないとする報告もある^{7)~8)}。

エトポシドの肺癌に対する使用法は静注法では白金製剤(シスプラチン、カルボプラチン)と併用されることが多

く、小細胞癌では60-70%の奏功率が得られると考えられている⁹⁾。経口剤の使用は初回治療として用いられることは少なく、高齢者の小細胞癌や寛解後の維持療法として用いられ有効であるという報告がある¹⁰⁾。

放射線治療との併用は、静注法との報告は比較的多い^{11)~13)}が、経口剤との同時併用の報告は少ない^{14)~15)}。神宮らは、非小細胞肺癌に放射線治療とエトポシド経口剤(25mg)を連日併用し、扁平上皮癌では併用効果が見られたが腺癌には見られなかったと報告している¹⁶⁾。

今回われわれは、肺癌の局所効果の向上と遠隔転移の予防を目的としてエトポシド経口剤を放射線治療と同時併用した。しかし結果は、エトポシド経口剤の放射線治療との併用により、局所効果ではCRは比較的多く得られたもののCR症例のうち2例は病期Iであり、全体の奏功率および

生存率の向上は見られなかった。また病期III期では有意に予後を悪化させていた。III期で予後を悪化させていた主な原因として、エトポシド併用により放射線肺炎が増強されることが考えられた。特に進行病期においては、呼吸状態がもともと悪いのに加えて、照射野や線量が大きくなってしまいやすく、放射線肺炎がさらに進行して致死的となる可能性がある。今回の検討では、比較的小照射野や非高齢者でも放射線肺炎が重症化しやすく、エトポシド経口剤併用の放射線治療を行うにあたって十分注意が必要である点と考えられた。

また、エトポシド経口剤併用による放射線食道炎の増強も、経口摂取を減少させ全身状態の低下から予後を悪くさせている原因と考えられた。

エトポシドは単剤では薬剤性肺炎の発生は少ないとされており^{17)~18)}、また、放射線治療との併用でも静注法による1~5日間の使用では放射線肺炎の増強は見られないとする報告が多い^{19)~20)}。エトポシド経口剤の連日併用で静注法では見られにくい放射線肺炎の増強が認められた原因は、エトポシドとDNAトポイソメラーゼIIとの結合が可逆的であるため、静注法では投与が終わるとともに効果が低下してしまうが、経口剤の連日投与により効果が持続され放射線との相乗効果も発現しやすいと考えられる。すなわち、放射線治療とエトポシド経口剤の連日併用は、静注法以上の効果が副作用として現れる可能性があるので注意が必要である。エトポシド経口剤50mg/m²と放射線治療の同時併用にて放射線肺炎の増強を認めなかったとする報告もある¹⁹⁾が、併用期間が今回のように照射期間中を通じてではなく、この報告では21日間と短かったことが影響している可能性が

考えられた。

エトポシド経口剤併用による放射線治療は、今回の検討からはIII期症例でもCR症例が得られたものがあることから、局所効果の向上の期待は持てる。しかし、生存率の向上に結びつけるためには放射線肺炎を低減する必要がある、今回のようにエトポシドを照射期間中持続して使用するのを避け併用期間を短縮するか、またはステロイドや還元剤²¹⁾を効果的に用いるかなどの対策が必要と考えられた。

結 語

1. 放射線根治照射の行われたI-III期非小細胞肺癌非手術例41例を対象に、放射線治療中25例にはエトポシド経口剤(25mg)を連日併用し、併用しない16例との効果・副作用の

違いを検討した。

2. 生存率は併用群で1年22.6%, 2年16.0%で、非併用群でそれぞれ23.0%, 11.0%であった。
3. 局所効果は、併用群でCR 15%, PR 45%, 非併用群でCR 0%, PR 69%と、併用群でCRは多く得られたが、全体の奏功率は差がなかった。
4. III期では併用群の方が予後不良であった。
5. 併用群では放射線食道炎や放射線肺炎が重症化することが多く、特に放射線肺炎の悪化は進行期症例で予後を増悪させている原因と考えられた。
6. 今後、エトポシド経口剤併用の放射線治療による局所効果を予後の改善に結びつけるために、特に放射線肺炎の重症化に対する改善策が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Arnold AM: Podophyllotoxin deviate VP 16-213, cancer Chemother. Pharmacol 3: 71-80, 1979
- 2) Cavalli F, Sonntag RW, Senn HJ et al: VP16-213 monotherapy for remission induction of small cell lung cancer. A randomized trial using three dosage schedules. Cancer Treatment Reports 62: 473-475, 1978
- 3) Miller JC, Eihorn LH: Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumor. Semin Oncol 17 (Suppl 2): 36-39, 1990
- 4) Maurice LS: Low-dose oral etoposide: a new role for an old drug? J Clin Oncol 8: 1607-1609, 1990
- 5) F Anthony G, David HJ, John DH: Chronic daily administration of oral etoposide. Semin Oncol 17: 71-74, 1990
- 6) Clark PI, Cottier B, Joel SP: A pharmacokinetics of VP 16-213 given by different administration methods; Cancer Chemother. Pharmacol 7: 141-145, 1989
- 7) 沼田由夏, 栗田雄三, 横山 晶, 他: 非小細胞癌に対するEtoposide長期連日経口投与のPilot Study. 基礎と臨床 27: 2255-2265, 1993
- 8) 高橋春樹, 長井春樹, 高橋久美子, 他: Etoposide経口連日投与時の薬物動態と至適投与法の検討. 病院薬学 19: 119-128, 1993
- 9) Evans WK: VP-16 and Cisplatin (P) for small cell lung cancer (SCLC) after failure of induction chemotherapy. Proc ASCO: C-868, 1984
- 10) 田口 修, 山上知也, 町支素子, 他: エトポシド少量持続内服における体内薬物動態と安全性についての検討. 癌と化学療法 19: 2005-2009, 1992
- 11) Osoba D, Rusthoven JJ, Evans WK et al: Combined chemotherapy and radiation therapy for non-small-cell lung cancer. Semin Oncol 13: 121-124, 1986
- 12) Turris AT 3d, Glover DJ: Thoracic radiotherapy variables: influence on local control in small cell lung cancer limited disease. Int J Radiat Biol Phys 19: 1473-1479, 1990
- 13) Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al: Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 5: 592-600, 1987
- 14) Johnson DH, Hainsworth JD, Hande KR, et al: Current status of etoposide in the management of small cell lung cancer. Cancer 67: 231-244, 1991
- 15) Waits TM, Johnson DH, Hainsworth JD, et al: prolonged administration of oral etoposide in non-small-cell lung cancer: a phase II trial. J Clin Oncol 10: 292-296, 1992
- 16) Jingu K, Ohmagari J, Masuda K, et al: Influence of etoposide on the local effect to radiation in non-small cell lung cancer: a randomized prospective study. J Jpn Soc Ther Radiol Oncol 5: 141-149, 1993
- 17) 日本化薬株式会社: エトポシドの使用成績調査, 1995
- 18) Don WS, Lon SS, Howard AB, et al: A randomized phase I trial of chronic oral etoposide with or without granulocyte macrophage colony-stimulating factor in patients with advanced malignancies. Cancer research 53: 5929-5933, 1993
- 19) Glaholm J, Repetto L, Yarnold JR, et al: Carboplatin (JM8), etoposide (VP16) and thoracic irradiation for small cell lung cancer (S.C.L.C.): An evaluation of lung toxicity. Radiation and oncology 12: 31-37, 1988
- 20) Lau D, Ryu J, Rosenthal S, et al: Concurrent carboplatin, VP-16 and chest radiation (XRT) for poor-risk patients with stage III non-small cell lung carcinoma (NSCLC). Proc ASCO 13: 366, 1994
- 21) Mans DRA, Lafleur MVM, Westijze EJ, et al: Kalyanaraman B, Nemec J, Sinha BK: Characterization of free radicals produced during oxidation of etoposide (VP-16) and its catechol and quinone derivatives. An ESR study. Biochemistry 28: 4839-4846, 1989