

遠隔転移を伴う食道癌に対する ドセタキセル+シスプラチン+5-FU併用療法 の第II相試

大阪消化管がん化学療法研究会(OGSG)

田村 茂行, 三木 宏文, 今野 元博
今本 治彦, 塩崎 均, 小林 研二,
辻仲 利政, 古河 洋

はじめに

高度進行食道癌に対する治療法としては化学放射線療法が選択されることが一般的であるが、遠隔転移を伴う食道癌や再発食道癌では化学療法が選択される。多剤併用化学療法では5-FUとCDDPをkey drugとした併用療法（FP療法）が一般的となっており、30-40%の奏功率が報告されているが十分とは言い難い。

食道癌治療においてもタキサン系抗癌剤が導入されたことより、5-FU+CDDP併用療法と新規抗癌剤のTXTを併用した治療が可能となった。今回、この3剤による化学療法の抗腫瘍効果と安全性等についての試験を計画した。

試験実施計画書の概要

1. 試験の目的

遠隔転移を伴う食道癌に対し、より有効な治療法を開発するためにドセタキセル(TXT)、CDDP、5-FU併用療法の第II相試験を行い、本治療法の有効性・安全性等の評価をする。

2. 試験の種類

多施設共同第II相試験

3. 試験の対象

遠隔転移を伴う食道癌

(StageIVbまたはN4リンパ節転移を伴うstageIVa)

4. 目標登録症例数

45例

期待奏効率を55%、閾値奏効率を35%、

α エラー=0.05、 β エラー=0.20とした場合の症例数:41例

5. 登録期間

2004年7月1日 ~ 2006年6月30日

Eligibility Criteria

- (1) 測定可能病変を有する症例
- (2) 組織診または細胞診により食道癌と確認されている症例。
- (3) 前治療(手術療法、化学療法、放射線療法)のない症例。
- (4) 遠隔転移を伴う症例。
- (5) $20 \leq \text{年齢} \leq 75$
- (6) $PS \leq 2$
- (7) 主要臓器機能が保持されていること。
 - $4000 \leq \text{WBC} < 12,000/\text{mm}^3$ 、好中球 $\geq 2000 /\text{mm}^3$
 - $\text{Plt} \geq 150000/\text{mm}^3$ 、 $\text{HGB} \geq 9\text{mg/ml}$
 - ビリルビン $\leq 1.5\text{mg/dl}$
 - $\text{ALT, AST} < \text{正常上限値の}2.5\text{倍}$
 - $\text{Crnn} \leq 1.2\text{mg/dl}$ または $\text{Ccr} \geq 60\text{ml/min}$
 - $\text{PaO}_2 \geq 70\text{torr}$
- (8) 少なくとも3ヶ月以上の生存が可能と判断される症例
- (9) informed consentが得られている

除外基準

- (1) 重篤な合併症を有する症例（心疾患、肺線維症、
間質性肺炎、肝硬変 等）
- (2) 臨床症状を伴う脳転移を有する症例。
- (3) 治療が必要な浮腫を有する症例。
- (4) 重篤な感染症を有する症例。
- (5) 38度以上の熱発を有する症例。
- (6) 活動性の重複癌を有する症例。
- (7) 重篤な薬剤過敏の既往のある症例。
- (8) コントロール不能な胸水、腹水、心嚢水貯留を伴う症例。
- (9) 試験担当医が不相当と認める症例。

食道癌に対する化学療法

1. 使用薬剤

CDDP, 5-FU, bleomycin(BLM), paclitaxel(TXL), docetaxel(TXT),
mitomycin C (MMC), viorelbine (NVB), methotrexate (MTX)

単剤での奏功率は15-30%

TXT:20.4%

2. 多剤併用

5-FU(700mg/m², day1-5)+ CDDP(70mg/m², day1) :36%

Iizuka T et al: A Japanese Esophageal Oncology Group Trial
Jpn J Clin Oncol 22: 172-176,1992

5-FU(800mg/m², day1-5)+ CDDP(20mg/m², day1-5) :43%

Ohtsu A, et al: JCOG. Eur J Cancer, 30A(14), 2091-3,1994

5-FU(700mg/m², day1-7)+ CDDP(70mg/m², day1)+ADM (30mg/m², day1) :9/12

甲 利幸, 他. 消化器科 25(2)1997

5-FU(700mg/m², day1-7)+ Nedaplain(60mg/m², day1)+ADM (30mg/m², day1)

Hirao M, et al:Dis Esophagus 17(3)247-50,2004

TXT+CDDP+5-FU療法

TXT(75mg/m²:day1)+CDDP(75mg/m²:day1)+5-FU(750mg/m²:day1-5)

Ajani JA et al: Proc Am Soc Clin Oncol #999, 2003

進行胃癌:FP vs TFP: 奏功率 23.2% vs 38.7%

TXT(60mg/m²:day1)+CDDP(10mg/body:day1-5)+5-FU(500mg/body:day1-5)

田中寿明, 他. 癌と化学療法30(12):2003

再発食道癌: 奏功率 40%

TXT(50mg/m²:day1)+CDDP(15mg/m²:day1-4)+5-FU(800mg/m²:day1-4)

結城敏志, 他. Phase I study 42回癌治療学会:2004

手術不能・再発食道癌: 奏功率 66.7%

TXT(60mg/m²:day1)+CDDP(60mg/m²:day1)+5-FU(700mg/m²:day1-4)

山口 寛, 他. 日本頭頸部腫瘍学会:IC-035, 2003

頭頸部扁平上皮癌(61例): 奏功率 67.2%

TXT(60mg/m²:day1)+CDDP(70mg/m²:day1)+5-FU(600mg/m²:day1-5)

亀井壮太郎, 他. Phase I study

日本頭頸部腫瘍学会:IC-034, 2003

試験方法

5-FU 600mg/m² (day1-5)

CDDP 70mg/m² (day1)

TXT 60mg/m² (day1)



減量基準と次コース開始基準

TXT

CDDP

Grade4以上の白血球減少(5日間継続)

Grade4以上の好中球減少(5日間継続)

38°C以上の発熱あるいは感染伴う

Grade3以上の好中球減少

40mg/m²

Grade3以上の血小板減少

悪心, 嘔吐, 全身倦怠感および食欲不振を

除くGrade3以上の非血液毒性

Grade2以上の血清クレアチニン上昇

(施設内基準値上限の1.5倍以上)

50mg/m²

次コース開始基準

白血球 $\geq 3000/\text{mm}^3$

好中球 $\geq 1500/\text{mm}^3$

血小板 $\geq 75000/\text{mm}^3$

感染を伴う発熱(38°C以上)なし

血清クレアチニン1.5mg/dl以下 等

6週間の間に改善がなければ中止とする。

登録症例

2004年9月～2005年6月

症例数: 12例
男:女 8:4
年齢: 55～73歳 平均62.4歳
Stage: Stage IVa 5例
 Stage IVb 5例 計10例
 肺 4例
 副腎 1例

中間解析 20例で行う

対象症例

No.	Sex	Age	Stage	遠隔 転移	治療 コース数	有害事象	効果	追加治療
1	M	61	IVa		3	白血球:G3	CR	なし
2	M	55	IVa		6	白血球:G4	CR	S1+TXT(外来で)
3	M	57	IVb	肺	2	白血球:G3	PD	なし
4	F	63	IVb	肺	2	好中球:G4	PD	なし
5	M	70	IVa		3	白血球:G1	SD	なし
6	F	67	IVb	肺	1	Ccr:52ml/m	PD	減量して3コース
7	M	73	IVa		1	白血球:G4	PD	PDでCRTへ
8	M	64	IVb	副腎	2	白血球:G3	SD	CRT
9	F	61	IVb	肺	2	白血球:G3	PD	TXT+Nedaplatin
10	M	60	IVa		3	発熱	SD	減量継続中

まとめ

遠隔転移を伴う食道癌に対し、より有効な治療法を開発するためにドセタキセル(TXT)、CDDP、5-FU併用療法の第II相試験を実施しており、その臨床試験の内容について報告した。

症例登録は1年経過時点で12例／45例(2年)と予定登録数には及ばないが、徐々に登録数は増加しており、次回は本治療法の有効性・安全性等について評価し報告したい。