

図19 胃癌肝転移に対する化学療法の流れ

間が短く見落としに注意が必要である。またどちらも高頻度で脱毛をきたすことが経験される。

前投薬を行えば、神経毒性以外の非血液毒性は比較的軽微であり、PSがやや悪化した症例にも使用可能であると考えられる。

なお、PTX、DTXともにアルコールを含有することに留意が必要である。

4) 四次治療以降

さらにこれら薬剤をさらに併用する形での3剤併用療法であるDCF療法やPTX/CDDP/S-1療法、CPT-11/CDDP/S-1療法も症例により施行している。これらの治療に抵抗性の肝転移が予後決定因子となる症例に対してはDSM+MMC動注化学療法を行うこともある。

以上の流れを図19に示す。

おわりに

転移性肝癌の化学療法につき大腸癌および胃癌の現在のエビデンスと化学療法のstrategyを概説した。

新規抗癌剤や新たな薬剤投与法の認可により、転移性肝癌の化学療法は一新され、従来の治療を継続することが、患者の予後延長につながらない症例も多く経験されるようになってきた。

とくに肝転移を有する大腸癌では、従来本邦で一次治療とされてきた肝動注化学療法も、日本においても、FOLFOX療法やFOLFIRI療法の不応な症例に対する3次治療以降の化学療法としての位置づけとなったと考えられる。さらに今後、補助化学療法にもFOLFOX療法の適応拡大も予想されており、将来化学療法症例数の増加は必至である。このため、これらの標

準治療を受け入れ可能な、抗癌剤管理、リザーバー留置、管理、自己抜針指導などが可能なスタッフ育成と施設整備が急務であり、これに向け早期の対応が必要である。

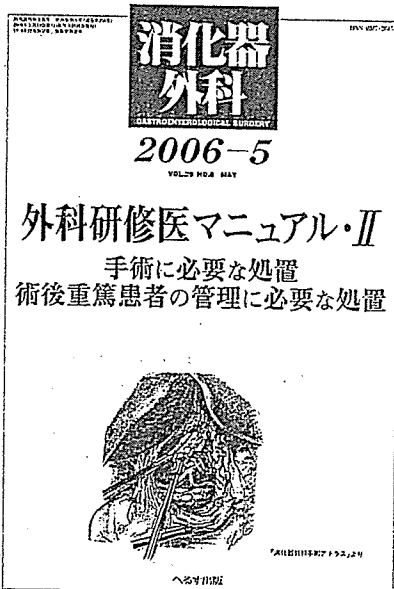
今後、欧米と同様cetuximabやbevacizumabなどの分子標的薬剤が使用可能となることも予想されており多くの施設で最良の治療を行うことで転移性肝癌の治療成績のさらなる向上が期待される。

文 献

- 1) Hohn, D. C., Stagg, R. J., Friedman, M. A., Hannigan, J. F., Jr., Rayner, A., Ignoffo, R. J., Acord, P. and Lewis, B. J.: A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: The Northern California Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.*, 7: 1646~1654, 1989.
- 2) Martin, R. C., 2nd, Scoggins, C. R. and Mc Masters, K. M.: A phase II study of radiofrequency ablation of unresectable metastatic colorectal cancer with hepatic arterial infusion pump chemotherapy. *J. Surg. Oncol.*, 93: 387~393, 2006.
- 3) Wagman, L. D., Kemeny, M. M., Leong, L., Terz, J. J., Hill, L. R., Beatty, J. D., Kokal, W. A. and Riihimaki, D. U.: A prospective, randomized evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver. *J. Clin. Oncol.*, 8: 1885~1893, 1990.
- 4) Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Meta-Analysis Group in Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 88(5): 252~258, 1996.
- 5) Harmantas, A., Rotstein, L. E. and Langer, B.: Regional versus systemic chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma metastatic to the liver: Is there a survival difference? Meta-analysis of the published literature. *Cancer*, 78: 1639~1645, 1996.
- 6) Allen-Mersh, T. G., Glover, C., Fordy, C., Mathur, P. and Quinn, H.: Randomized trial of regional plus systemic fluorinated pyrimidine compared with systemic fluorinated pyrimidine in treatment of colorectal liver metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 26: 468~473, 2000.
- 7) Lorenz, M. and Muller, H. H.: Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 18: 243~254, 2000.
- 8) Kerr, D. J., McArdle, C. S., Ledermann, J., Taylor, I., Sherlock, D. J., Schlag, P. M., Buckels, J., Mayer, D., Cain, D. and Stephens, R. J.; Medical Research Council's colorectal cancer study group; European Organisation for Research and Treatment of Cancer colorectal cancer study group. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil

- cil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases : A multicentre randomised trial. *Lancet*, 361 : 368~373, 2003.
- 9) 熊田卓, 荒井保明, 伊藤和樹 : 大腸癌肝転移に対する大量5-FU 週1回5時間持続動注療法-他施設共同研究. *日癌治療会誌*, 28 : 1449, 1993.
- 10) de Gramont, A., Figuer, A., Seymour, M., Homerin, M., Hmissi, A., Cassidy, J., Boni, C., Cortes-Funes, H., Cervantes, A., Freyer, G., Papamichael, D., Le Bail, N., Louvet, C., Hendler, D., de Braud, F., Wilson, C., Morvan, F. and Bonetti, A. : Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 18 : 2938~2947, 2000.
- 11) 大腸癌研究会編 : 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2005年版, 金原出版, 東京, 2005.
- 12) Goldberg, R. M., Sargent, D. J., Morton, R. F., Fuchs, C. S., Ramanathan, R. K., Williamson, S. K., Findlay, B. P., Pitot, H. C. and Alberts, S. R. : A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 22 : 23~30, 2004.
- 13) Tournigand, C., Andre, T., Achille, E., Lledo, G., Flesh, M., Mery-Mignard, D., Quinaux, E., Couteau, C., Buyse, M., Ganem, G., Landi, B., Colin, P., Louvet, C. and de Gramont, A. : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : A randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.*, 22 : 229~237, 2004.
- 14) Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., Cartwright, T., Hainsworth, J., Heim, W., Berlin, J., Baron, A., Grifing, S., Holmgren, E., Ferrara, N., Fyfe, G., Rogers, B., Ross, R. and Kabbinavar, F. : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 350 : 2335~2342, 2004.
- 15) Andre, T., Bensmaine, M. A., Louvet, C., Francois, E., Lucas, V., Desseigne, F., Beerblock, K., Bouche, O., Carola, E., Merrouche, Y., Morvan, F., Dupont-Andre, G. and de Gramont, A. : Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion, and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. *J. Clin. Oncol.*, 17 : 3560~3568, 1999.
- 16) de Gramont, A., Figuer, A., Seymour, M., Homerin, M., Hmissi, A., Cassidy, J., Boni, C., Cortes-Funes, H., Cervantes, A., Freyer, G., Papamichael, D., Le Bail, N., Louvet, C., Hendler, D., de Braud, F., Wilson, C., Morvan, F. and Bonetti, A. : Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 18 : 2938~2947, 2000.
- 17) Maindrault-Goebel, F., de Gramont, A., Louvet, C., Andre, T., Carola, E., Mabro, M., Artru, P., Gilles, V., Lotz, J. P., Izrael, V., Krulik, M. ; Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR) : High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX7). *Eur. J. Cancer*, 37 : 1000~1005, 2001.
- 18) Douillard, J. Y., Cunningham, D., Roth, A. D., Navarro, M., James, R. D., Karasek, P., Jandik, P., Iveson, T., Carmichael, J., Alakl, M., Gruia, G., Awad, L. and Rougier, P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : A multicentre randomised trial. *Lancet*, 355 : 1041~1047, 2000.
- 19) Saltz, L. B., Cox, J. V., Blanke, C., Rosen, L. S., Fehrenbacher, L., Moore, M. J., Maroun, J. A., Ackland, S. P., Locker, P. K., Pirogna, N., Elfring, G. L. and Miller, L. L. : Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 343 : 905~914, 2000.
- 20) Tournigand, C., Andre, T., Achille, E., Lledo, G., Flesh, M., Mery-Mignard, D., Quinaux, E., Couteau, C., Buyse, M., Ganem, G., Landi, B., Colin, P., Louvet, C. and de Gramont, A. : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : A randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.*, 22 : 229~37, 2004.
- 21) 秦康博, 他 : 当院における大腸癌肝転移に対する Weekly High Dose 5-FU 肝動注化学療法の検討. *癌と化学療法*, 25 : 901~907, 1998.
- 22) Tsuji, A., Morita, S., Horimi, T., Takasaki, M., Takahashi, I., Shirasaka, T. : Chemotherapy with Continuous 5-FU and Low-dose Consecutive CDDP for The Treatment of Advanced Colorectal Cancers Proc. ASCO 21 (2001) Abst # 200456.
- 23) http://www.jfmc.or.jp/JFMC30_summary.htm JFMC 30-0002 (特定研究30)大腸がんに対する<少量 Cisplatin・5-FU>療法の5-FU 持続静注を対照としたランダム化比較試験 研究報告書要旨.
- 24) 熊田卓, 荒井保明, 伊藤和樹 : 大腸癌肝転移に対する大量5-FU 週1回5時間持続動注療法-他施設共同研究. *日癌治療会誌*, 28 : 1449, 1993.
- 25) 田口鐵男, 谷川久一, 佐野開三 : PJ-203 (Degradable Starch Micro spheres) 併用動注化学療法の転移性肝癌に対する多施設共同第II相試験. *癌と化学療法*, 20 : 2015~2025, 1993.
- 26) 佐治重豊, 相羽恵介, 荒木浩, 佐々木一晃, 白坂哲彦, 曾和融生, 田中正俊, 鄭容錫, 峠哲哉, 平田公一, 安元公正, 山光進, 和田洋巳 ; 低用量 CDDP・5-FU 療法の低用量 CDDP・5-FU 療法の現況について *癌と化学療法*, 24 : 1892~1900, 1997.
- 27) 手術不能進行および再発胃癌に対する低用量 CDDP・5-FU 療法の検討 辻晃仁, 森田莊二郎, 堀見忠司 *癌と化学療法*, 26 : 933~938, 1999.
- 28) 辻晃仁, 森田莊二郎, 森田雅範 : 転移性肝癌に対する新たな治療戦略 転移性肝癌に対する化学療法 (会議録). *肝臓* (0451-4203), 46 (Suppl. 2).
- 29) Koizumi, W., Kurihara, M., Nakano, S. and Hasegawa, K. : Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer : For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology*, 58 :

- 191~197, 2000.
- 30) Baba, H., Yamamoto, M., Endo, K., Ikeda, Y., Toh, Y., Kohnoe, S. and Okamura, T. : Clinical efficacy of S-1 combined with cisplatin for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, 6 (Suppl.) : 45~49, 2003.
- 31) Tsuji, A., Morita, S., Shima, Y., Nishioka, Y., Horimi, T., and Shirasaka, T. : Phase II study of CDDP + S-1 combination chemotherapy for advanced and recurrent gastric cancer. *Proc. ASCO BU#4148*, 2004.
- 32) Yoshida, K., Hirabayashi, N., Takiyama, W., Ninomiya, M., Takakura, N., Sakamoto, J., Nishiyama, M. and Toge, T. : Phase I study of combination therapy with S-1 and docetaxel (TXT) for advanced or recurrent gastric cancer. *Anticancer Res.*, 24 : 1843~1851, 2004.
- 33) Boku, N., Ohtsu, A., Shimada, Y., Shirao, K., Seki, S., Saito, H., Sakata, Y., Hyodo, I. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J. Clin. Oncol.*, 17 : 319~323, 1999.
- 34) Kumada, T., Arai, Y., Itoh, K., Takayasu, Y., Nakamura, K., Ariyoshi, Y. and Tajima, K. : Phase II study of combined administration of 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin-C by hepatic artery infusion in patients with liver metastases of gastric cancer. *Oncology*, 57 : 216~223, 1999.
- 35) Arai, Y., Sone, Y., Inaba, Y., Ariyoshi, Y. and Kido, C. : Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 33 (Suppl.) : S142~144, 1994.
- 36) Yonemura, Y., Matuki, N., Sakuma H., Katayama, K., Sawa, T., Fujimura, T., Ohyama, S., Miwa, K., Miyazaki, I., Tanaka, M., et al. : Effect of intra-hepatoarterial infusion of MMC and CDDP for gastric cancer patients with liver metastases. *Surg. Today*, 22 : 253~259, 1992.
- 37) Takahashi, H., Tono, T., Tamagaki, S., Yasue, A., Okada, K., Kano, T., Iwazawa, T., Matsui, S., Nakano, Y., Yano, H., Kinuta, M., Matsushita, M., Okamura, J. and Monden, T. : Usefulness of hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastasis in gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 28 : 1724~1727, 2001.
- 38) 井俣孝司, 大川智久 : DSM 動注化学療法が奏効し切除し得た胃癌肝転移の2例. *Radiology Frontier*, 7 : 150~152, 2004.



消化器外科
2006-5
MAY 19 2006

外科研修医マニュアル・II
手術に必要な処置
術後重篤患者の管理に必要な処置

定価2,310円 (本体2,200円+税)

I 手術に必要な処置

1. 手術野の消毒
2. 局所麻酔法
3. 硬膜外麻酔
4. 気管挿管・全身麻酔
5. 糸結び
6. 切開法
7. 止血法
8. 縫合と抜糸
9. ドレッシング
10. 汚染創の処置
11. ドレーン管理
12. 皮膚生検
13. リンパ節生検
14. 肝生検

II 術後重篤患者の管理に必要な処置

1. 除細動
2. 中心静脈圧測定
3. 気管内吸引と気管支洗浄
4. S-B チューブによる食道静脈出血の止血
5. 体位ドレナージ

Original Article

Moderate Neutropenia with S-1 Plus Low-dose Cisplatin May Predict a More Favourable Prognosis in Advanced Gastric Cancer

B. Nakata*†, A. Tsuji‡, Y. Mitachi§, S. Yamamitsu||, K. Hirata¶, T. Takeuchi**, T. Shirasaka††, K. Hirakawa*

*Department of Surgical Oncology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan; †Department of Oncology, Institute of Geriatrics and Medical Science, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan; ‡Department of Medical Oncology, Kochi Health Science Center, Kochi, Japan; §Department of Medical Oncology, Tohoku Welfare Pension Hospital, Miyagi, Japan; ||Sapporo Tsukisamu Hospital, Sapporo, Japan; ¶First Department of Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan; **The Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer (JFMC), Tokyo, Japan; ††Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan

ABSTRACT:

Aims: The effects of haematological adverse events on the prognosis of patients with gastric cancer were investigated. **Materials and methods:** We retrospectively analysed the association between haematological adverse events and prognosis in 23 patients with far advanced or recurrent gastric cancer treated with a JFMC27-9902 regimen consisting of an oral fluorouracil derivative S-1 plus low-dose cisplatin.

Results: The patients who suffered grade 2–3 neutropenia ($n = 10$; median survival time [MST] 679 days) were found to have significantly more favourable prognoses than patients who developed grade 0–1 ($n = 10$; MST 271 days) or grade 4 neutropenia ($n = 3$; MST 408 days) ($P = 0.0039$ and 0.0112 , respectively), although no significant differences were found among the clinicopathological factors of any grade groups. With respect to anaemia or thrombocytopenia, there were no significant differences among the MSTs of the groups stratified by toxicity grade. Multivariate survival analysis revealed that grade 2–3 neutropenia is an independent predictor of a more favourable prognosis (hazard ratio = 38.693, $P = 0.0004$).

Conclusions: These results suggest that S-1 plus low-dose cisplatin against gastric cancer may contribute to long survival when it induces moderate neutropenia. Nakata, B. *et al.* (2006). *Clinical Oncology* 18, 678–683

© 2006 The Royal College of Radiologists. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Key words: Chemotherapy, neutropenia, prognosis, stomach neoplasm

Introduction

Recently it has been reported that haematological toxicity due to chemotherapy is a prognostic factor in breast cancer [1–3]. To the best of our knowledge, however, there has been no investigation to predict the prognosis of patients with gastric cancer by the chemotherapeutic adverse events.

The novel oral fluorouracil derivative S-1 was approved for the treatment of gastric cancer by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan in 1999. The post-marketing survey showed that adverse events of grade 3 or more occurred in 3808 cases at the following rates: neutropenia 6.1%, anaemia 4.6%, thrombocytopenia 1.5%, anorexia 5.9%, fatigue 3.5%, nausea/vomiting 2.2%, diarrhoea 2.0%, stomatitis 1.2%, pigmentation 1.1% [4]. Therefore, incidences of severe toxicities including neutropenia of S-1 alone are very low. S-1 with low-dose cisplatin has recently come to be considered one of the

most noteworthy regimens for advanced gastric cancer [5–8]. Recently, the Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer (JFMC) conducted a phase I trial entitled JFMC27-9902 in which S-1 plus low-dose cisplatin was given to patients with unresectable or recurrent gastric cancer [9]. The 23 enrolled patients were closely assessed for toxicity. Hence, the toxic profile data were deemed suitable for research into the relationship between adverse effects and survival benefit. In the present retrospective study, univariate and multivariate survival analyses were employed to determine the prognostic effect of haematological adverse events induced by chemotherapy.

Patients and Methods

Treatment Regimen

The details of the treatment regimen have been described previously [9]. The regimen was given under informed

consent and ethical approval. In brief, S-1 (Taiho Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan) was given orally at a standard dose of 40 mg/m² twice daily after a meal. A course consisted of consecutive administration for 4 weeks followed by 2 weeks of rest. Low-dose cisplatin (1–6 mg/m² according to the dose escalation level) was given intravenously for five consecutive days followed by 2 days of rest during the period in which S-1 was being given. This combination therapy was given for no more than three courses (at least two courses) unless dose-limiting toxicity (DLT) occurred. Patient characteristics are described in Table 1.

Adverse Events

Blood counts were carried out at least once weekly. The grades of toxicity were evaluated using the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2.0, based on the lowest recorded adverse events during any course of the regimen.

Statistics

In our previous report [9], the overall median survival time (MST) was 461 days (95% confidence interval 268–679 days), ranging from 34 to 958 days and using survival data up to 1

June 2003. In the present study, the cut-off date for survival analysis was 1 January 2004.

Statistical analyses were carried out using a Statistical Analysis System software (version 8.2, SAS Institute, Cary, NC, USA). We examined the MSTs of the combined grade groups (grade 0–1, grade 2–3 and grade 4) using the Log-rank test. Either the chi-squared test or Fisher's exact probability test was used to compare the prevalence or distribution of two variables, and the Student's t-test was employed to compare the mean age between two groups. Correlations of neutropenia grade with the cisplatin dosage, or the duration of treatment (course number), or other toxicities except neutropenia were evaluated using the Spearman rank correlation test. Multivariate survival analysis was carried out using the Cox proportional hazards model. $P < 0.05$ was considered to indicate statistical significance.

Results

Duration of Treatment

This combination was given for three courses in eight patients, two courses in nine patients and one course in four patients. The first course was stopped halfway for two patients. As described in our previous report [9], this regimen had been planned for two or three complete courses. Consequently, the accomplishment rate of this

Table 1 – Patient characteristics

Variable	Number of patients					Total
	Cisplatin (1 mg/m ²)	Cisplatin (2 mg/m ²)	Cisplatin (3 mg/m ²)	Cisplatin (4 mg/m ²)	Cisplatin (6 mg/m ²)	
Gender						
Male	2	3	6	3	4	18
Female	1	3	0	0	1	5
Age (years)						
30–39	0	0	1	0	0	1
40–49	0	1	0	0	1	2
50–59	3	1	0	1	0	5
60–69	0	3	4	2	2	11
70–75	0	1	1	0	2	4
Performance status						
0	2	3	5	3	2	15
1	1	3	1	0	1	6
2	0	0	0	0	2	2
Diagnosis						
Unresectable	2	3	5	2	5	17
Recurrent	1	3	1	1	0	6
Histological differentiation						
Well/moderate	2	2	3	2	2	11
Poor/signet ring cell	1	4	3	1	3	12
Hepatic metastasis						
Negative	2	5	3	1	3	14
Positive	1	1	3	2	2	9
Peritoneal metastasis						
Negative	2	2	5	2	4	15
Positive	1	4	1	1	1	8

S-1 (80 mg/m²) was given to all patients.

regimen was 74% (17/23). Six patients could not be treated completely. The reasons for which the regimen was stopped before finishing one or two courses for these patients were as follows: grade 4 neutropenia (two patients), grade 3 anorexia (two patients), grade 4 diarrhoea (one patient), treatment-unrelated toxicity (dermatomyositis; one patient). As shown, haematological toxicity was rarely responsible for shortening the regimen or reducing the total administration of S-1 and cisplatin.

Survival Data Stratified by Haematological Toxicity

The overall MST of all patients was 449 days (95% confidence interval 275–621 days), ranging from 34 to 1074 days. Table 2 shows the effect of haematological toxicity on survival. With respect to neutropenia grade, there was a significant difference between the MSTs of the grade 0–1 group and those of the grade 2–3 group (Fig. 1). A significant difference was also observed between the MSTs of the grade 4 group and the grade 2–3 group (Fig. 1). However, there was no significant difference between the MSTs of the grade 0–1 group and the grade 4 group. The clinicopathological factors of these groups were not significantly different, as shown in Table 3.

Regarding anaemia and thrombocytopenia, no significant differences in survival time among toxicity grade groups were observed (Table 2).

Multivariate Survival Analysis for the Effects of Neutropenia and Clinicopathological Factors on Survival

Recurrent disease and grade 0–1 or grade 4 neutropenia were found to be independent indicators of the least

favourable prognosis by multivariate survival analysis (Table 4).

Correlation of Neutropenia Grade with Other Factors Affecting Treatment Effect

There was no relationship between the neutropenia grade and the cisplatin dosage (Fig. 2). No correlation between the neutropenia grade and the duration of treatment (course number) was observed (Spearman rank correlation test; $\rho = 0.141$, $P = 0.5071$). There were moderate relationships of the neutropenia grade between anaemia and thrombocytopenia grade (Table 5). However, there were no correlations between the neutropenia grade and non-haematological toxicity grade (Table 5).

Discussion

When a chemotherapy regimen causes no adverse effects, it may be inducing no anti-tumour effects because of an insufficient dose of the anti-cancer agent. On the other hand, severe adverse effects during chemotherapy not only impair the patient's quality of life, but also provide only low efficacy due to incomplete execution of the regimen. In the JFMC27-9902 phase I study, DLT was defined as the occurrence of grade 4 haematological toxicity or grade 3 non-haematological toxicity, and the maximum tolerated dose was defined as the dose level that produced DLT in 50% or more patients. The recommended dose was defined as the dose level that was one level under the maximum tolerated dose [9]. Such a protocol design is commonly executed in phase I studies to determine the most suitable dosages of chemotherapeutic agents without severe adverse toxicity. The dose defined in such a procedure becomes the starting dose of a regimen, which is probably

Table 2 – Relationship of survival to haematological toxicity grade

Toxicity	Grade	Number of patients	MST (days)	Range of survival time (days)	P value
Neutropenia	G0	6	271	34–958	0.0039 (G0–1 vs G2–3)
	G1	4	303	216–391	
	G2	2	NR	798–1026	0.5803 (G0–1 vs G4)
	G3	8	650	159–1074	
	G4	3	408	246–461	
	G0–1	10	271	34–958	
	G2–3	10	679	159–1074	
Anaemia	G0	4	565	268–958	0.2169 (G0–1 vs G2–3)
	G1	7	621	97–1026	
	G2	8	382	34–1074	– (G2–3 vs G4)
	G3	4	318	159–731	
	G4	0	–	–	– (G0–1 vs G4)
Thrombocytopenia	G0	12	333	34–798	0.2474 (G0–1 vs G2–3)
	G1	4	482	357–1026	
	G2	3	958	449–1074	0.1768 (G2–3 vs G4)
	G3	3	408	159–731	
	G4	1	246	246	0.1326 (G0–1 vs G4)

G, grade; MST, median survival time; NR, not reached.

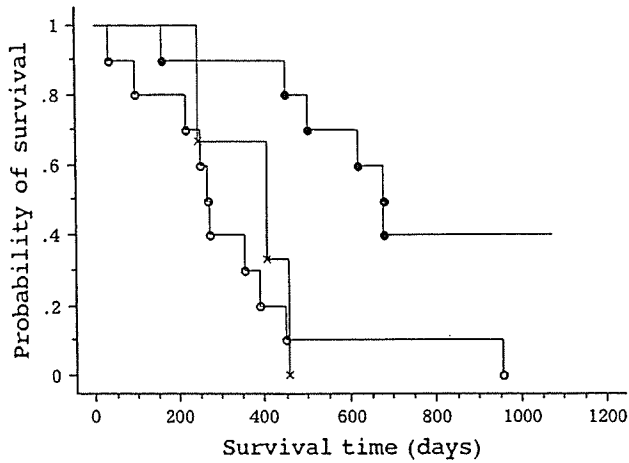


Fig. 1 — Probability of survival in patients with far advanced gastric cancer treated with S-1 plus low-dose cisplatin in relation to their neutropenia grade. ○, Grade 0–1; ●, grade 2–3; ×, grade 4. There were significant differences between the median survival times of the patients with grade 2–3 and grade 0–1 neutropenia ($P=0.0039$) and grade 2–3 and grade 4 neutropenia ($P=0.0112$).

safe and effective for most patients. In actual clinical use, however, the doses of chemotherapeutic agents are usually adjusted, or 'tailored', for each individual patient according to observed adverse events [10,11].

Recent retrospective studies on breast cancer suggest that patients who experience at least some degree of neutropenia during their adjuvant chemotherapy may show a more favourable survival rate [1–3]. Saarto *et al.* [1] showed that stage II/III breast cancer patients with grade 2 or 3/4 leukopenia during adjuvant chemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicin and oral tegafur with or without tamoxifen) showed significantly better long-term disease-free and overall survival rates, compared with those with grade 0 or 1 leukopenia. Additionally, Mayers *et al.* [2] reported that breast cancer patients experiencing grade 3/4 myelosuppression during a cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) regimen had a better outcome than those without such toxicity. Furthermore, Cameron *et al.* [3] showed that breast cancer patients who were treated with adjuvant CMF and who experienced grade 2–3 neutropenia had a significantly better prognosis than those with either grade 0–1 or 4 neutropenia. These findings prompted us to investigate how the degree of adverse effects is associated with prolonged survival in gastric cancer treated with chemotherapy.

Notwithstanding differences in cancer sites and chemotherapeutic regimens from these previous studies, we observed similar results in gastric cancer patients treated with S-1 plus low-dose cisplatin. Specifically, patients experiencing grade 2–3 neutropenia showed a significantly longer survival rate than those who developed grade 0–1 or

Table 3 — Comparison of clinicopathological factors between neutropenia grade 0–1, 2–3 and 4 groups

Clinicopathological factor	Neutropenia grade			P value
	G0–1	G2–3	G4	
Gender				
Male	8	8	2	>0.9999 (G0–1 vs G2–3)
Female	2	2	1	>0.9999 (G0–1 vs G4)
				>0.9999 (G2–3 vs G4)
Age	59.5 ± 8.7	59.9 ± 10.6	64.0 ± 14.2	0.9277 (G0–1 vs G2–3)
				0.5054 (G0–1 vs G4)
				0.5944 (G2–3 vs G4)
Performance status				
0	5	9	1	0.1393 (G0–1 vs G2–3)
1	4	1	1	0.6119 (G0–1 vs G4)
2	1	0	1	0.0776 (G2–3 vs G4)
Diagnosis				
Unresectable	9	6	2	0.3034 (G0–1 vs G2–3)
Recurrent	1	4	1	0.4231 (G0–1 vs G4)
				>0.9999 (G2–3 vs G4)
Hepatic metastasis				
Negative	7	5	2	0.6499 (G0–1 vs G2–3)
Positive	3	5	1	>0.9999 (G0–1 vs G4)
				>0.9999 (G2–3 vs G4)
Peritoneal metastasis				
Negative	7	7	1	>0.9999 (G0–1 vs G2–3)
Positive	3	3	2	0.5105 (G0–1 vs G4)
				0.5105 (G2–3 vs G4)

G, grade. P values were calculated using the chi-squared test (fisher's exact probability test) for all clinicopathological factors except age. P value for age was calculated using Student's t-test.

Table 4 – Multivariate analysis of independent prognostic factors in far advanced gastric cancer treated with S-1 plus low-dose cisplatin by the Cox proportional hazards model

Variable	Coefficient	Standard error	P value	95% CI	Hazard ratio
Gender (female vs male)	1.838	0.982	0.0612	0.917–43.030	6.281
Age (years) ($61 \leq$ vs $60 \geq$)	0.606	0.676	0.3699	0.487–6.895	1.833
Performance status (2–4 vs 0–1)	0.190	1.174	0.8713	0.121–12.082	1.210
Diagnosis (recurrent vs unresectable)	2.275	0.813	0.0051	1.976–47.875	9.727
Histological differentiation (poor/signet ring cell vs well/moderate)	-0.016	0.626	0.9790	0.289–3.353	0.984
Hepatic metastasis (positive vs negative)	-1.215	0.681	0.0746	0.078–1.128	0.297
Peritoneal metastasis (positive vs negative)	-1.550	0.810	0.0556	0.043–1.038	0.212
Neutropenia (grade 0–1/4 vs grade 2–3)	3.656	1.040	0.0004	5.037–297.217	38.693

CI, confidence interval. The cut-off value for age was the mean age (60.3 years) of the patients studied here.

4 neutropenia (Table 2, Fig. 1), without significant differences among the clinicopathological factors of any groups (Table 3). Moreover, multivariate survival analysis indicated that both grade 2–3 neutropenia and recurrent disease were independent predictors for long-term survival (Table 4). It was speculated that moderate neutropenia after chemotherapy might be a barometer of the appropriate chemotherapeutic dosage for the individual to derive a sufficient anti-tumour effect without severe adverse effects, resulting in an improved duration of survival.

It may be concerned with whether there were any correlations between the neutropenia grade and the factors affecting the treatment effect, including dose intensity. Cisplatin dosage did not affect the neutropenia grade (Fig. 2). The duration of treatment also did not correlate with the neutropenia grade. S-1 dosage was fixed

in this regimen. Therefore, S-1 dose intensity did not affect the neutropenia grade. It is reasonable that myelotoxicities such as neutropenia, anaemia and thrombocytopenia were correlated with each other to some extent (Table 5). However, anaemia and thrombocytopenia were not the reasons for stopping the regimen within two courses. High-grade anorexia and diarrhoea were the main DLTs in this regimen. Moreover, non-haematological toxicities, including nausea/vomiting, stomatitis and fatigue, deteriorate quality of life and cause incomplete execution of the regimen, resulting in the low chemotherapeutic effect. However, no associations between the neutropenia grade and those non-haematological toxicities were observed (Table 5). These data indicated that the neutropenia grade was independent of the factors affecting the treatment efficacy.

In conclusion, the use of neutropenia grade as a guideline might be effective at helping to achieve optimal survival benefits in chemotherapy using S-1 plus low-dose cisplatin for gastric cancer. However, this study was a pilot study using a small number of patients, and further research using larger numbers of patients and other chemotherapeutic regimens for gastric cancer is necessary to obtain definitive results.

Table 5 – Relationship of neutropenia grade to other toxicity grade

Toxicity	ρ	P value
Anaemia	0.426	0.0457
Thrombocytopenia	0.588	0.0058
Anorexia	-0.151	0.4782
Fatigue	-0.162	0.4479
Nausea/vomiting	-0.343	0.1074
Diarrhoea	0.007	0.9729
Stomatitis	0.121	0.5708
Skin	0.074	0.7270
Hepatotoxicity	-0.048	0.8237
Nephrotoxicity	0.120	0.5735

P value was calculated using the Spearman rank correlation test.

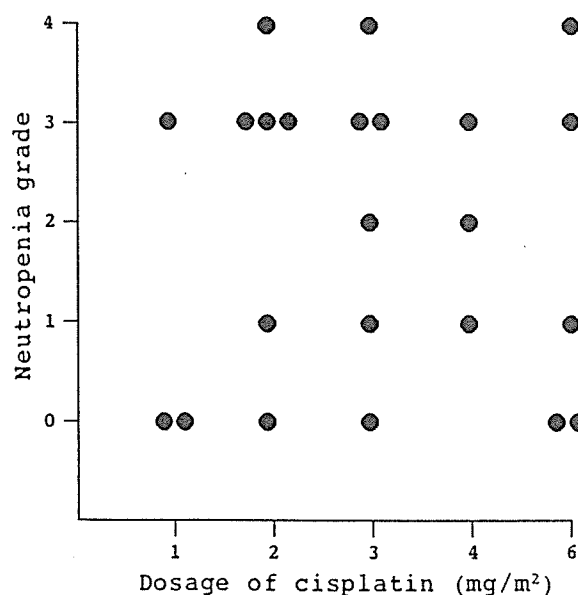


Fig. 2 – Correlation between neutropenia grade and cisplatin dosage. There was no correlation between the two values by the Spearman rank correlation test ($\rho = 0.014$, $P = 0.9489$).

Author for correspondence: Bunzo Nakata, Department of Surgical Oncology, Osaka City University Graduate School of Medicine, 1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan. Tel: +81-6-6645-3838; Fax: +81-6-6646-6450; E-mail: bunzo@med.osaka-cu.ac.jp

Received 8 October 2005; received in revised form 26 June 2006; accepted 11 July 2006

References

- 1 Saarto T, Blomqvist C, Rissanen P, Auvinen A, Elomaa I. Haematological toxicity: a marker of adjuvant chemotherapy efficacy in stage II and III breast cancer. *Br J Cancer* 1997;75: 301–305.
- 2 Mayers C, Panzarella T, Tannock IF. Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 2001;91:2246–2257.
- 3 Cameron DA, Massie C, Kerr G, Leonard RC. Moderate neutropenia with adjuvant CMF confers improved survival in early breast cancer. *Br J Cancer* 2003;89:1837–1842.
- 4 Nagashima F, Ohtsu A, Yoshida S, Ito K. Japanese nationwide post-marketing survey of S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2005;8:6–11.
- 5 Iwahashi M, Nakamori M, Tani M, *et al.* Complete response of highly advanced gastric cancer with peritoneal dissemination after new combined chemotherapy of S-1 and low-dose cisplatin: report of a case. *Oncology* 2001;61:16–22.
- 6 Hyodo I, Nishina T, Moriwaki T, *et al.* A phase I study of S-1 combined with weekly cisplatin for metastatic gastric cancer in an outpatient setting. *Eur J Cancer* 2003;39:2328–2333.
- 7 Saikawa Y, Akasaka Y, Kanai T, *et al.* Preoperative combination chemotherapy with S-1 and low dose cisplatin against highly advanced gastric carcinoma. *Oncol Rep* 2003;10: 381–386.
- 8 Shimoyama S, Kaminishi M, Hiki N, Shimizu N, Yamaguchi H, Mafune KI. A phase I study of S-1 and low dose cisplatin for patients with recurrent or advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:352.
- 9 Nakata B, Mitachi Y, Tsuji A, *et al.* Combination phase I trial of a novel oral fluorouracil derivative S-1 with low-dose cisplatin for unresectable and recurrent gastric cancer (JFMC27-9902). *Clin Cancer Res* 2004;10:1664–1669.
- 10 Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, *et al.* Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. Scandinavian Breast Group 9401 study. *Lancet* 2000;356:1384–1391.
- 11 Takahashi Y, Sakamoto J, Takeuchi T, *et al.* A randomized phase II clinical trial of tailored CPT-11+S-1 vs S-1 in patients with advanced or recurrent gastric carcinoma as the first line chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:342–345.

転移性肝癌に対する化学療法

辻 晃仁 森田 莊二郎

消化器科 第42巻 第6号 別刷

2006年6月発行

東京都千代田区神田司町2-10-8

科学評論社

電話 03 (3252) 7741 (代表)

特集II

転移性肝癌の新たな治療戦略

転移性肝癌に対する化学療法*

辻 晃仁**
森田 荘二郎***

Key Words : metastatic liver cancer, chemotherapy, colorectal cancer, gastric cancer, pancreatic cancer

はじめに

転移性肝癌に対する化学療法は一般的に全身化学療法を中心に行われている。ただ本邦においては消化器癌、とくに大腸癌などに対して従来肝動注化学療法が広く行われていた。

多くの癌腫の転移部位として知られている肝臓であるが、とくに消化器癌の肝転移の頻度は高く、予後に大きく関与している。血行性肝転移をきたす代表的なものとして胃癌、大腸癌、膵癌などがあげられる。この中でも大腸癌は転移部位として肝臓がもっとも多く、さらに系統的な転移が多いために、以前より肝切除術、肝動注療法をはじめとする局所療法が広く試みられてきた。一方、胃癌や膵癌は、肝以外に腹膜、リンパ節など多臓器に転移をきたし、肝転移は多くの転移の中の一部症であることが多いため、局所療法の適応は限られたものであるとの認識で、全身化学療法を中心とした治療が行われてきた。従来動注療法が行われてきた理由としては、有効な抗癌剤が少なかったこと、肝動注が薬剤の局所濃度を高めることで、抗腫瘍効果を上げる方法であったことがあげられる。

しかし近年、抗腫瘍効果を高める方法として抗癌剤のbiochemical modulation(生物化学的作用増強効果)の研究も進み、臨床の場で広く用いられるようになってきた。くわえて新規薬剤、併用療法の開発も長足の進歩を遂げ、さらに分子標的治療薬剤の登場により癌化学療法は新時代へ突入した感がある。このような現状の中で、転移性肝癌の化学療法をどのように方向づけてゆけばいいのか、エビデンスに基づいた臨床現場での治療法のstrategyを、大腸癌、胃癌、膵癌を中心に概説する。

大腸癌

本邦における検討では、大腸癌は診断時点で約10%の症例に肝転移を合併し、治癒切除後も約35%は肝転移で再発すると報告されている。肝転移は、大腸癌の最大の死亡原因となっており、肝局所療法の意義は大きいと考えられる。また、肝転移をコントロールされた症例の多くが、肺転移や腹膜播種といった肝外転移の出現、増悪により失われることも臨床では経験される。ただ、本邦ではcommunity standardとして広く認知されてきた肝動注療法が、転移性肝癌に対する有用な治療法の一つであることは否定できない。一方、海外の報告では、腫瘍に対する高い直接効果は得られるが、生存期間に対しては寄与しない結果^{1)~3)}が大半を占め、生存期間に対

* Chemotherapy for metastatic liver cancer.

** Akihito TSUJI, M.D., Ph.D.: 高知医療センター化学療法科〔☎781-8555 高知市池2125-1〕; Clinical Oncology, Kochi Health Sciences Center, Kochi 781-8555, JAPAN

*** Sojiro MORITA, M.D., Ph.D.: 高知医療センターがんセンター

するインパクトも少なかった⁴⁾⁵⁾。最近でもAllen-Mershら, Lorenzら, Kerrらの比較試験でもいずれも全身化学療法と比較して生存期間の差が認められない結果^{6)~8)}に終わっている。加えて, 肝動注化学療法に対しpositive dataを出した本邦の多施設共同研究は第Ⅱ相試験であり, その限られた結果も奏効率52%, MST 16.8か月⁹⁾にすぎず, 生存期間のみならず奏効率においても最新の全身化学療法(FOLFOX療法の肝病変に対する奏効率は第Ⅲ相試験において54.4%¹⁰⁾)が優っている可能性が高い。これらの点から考えると, 現時点では大腸癌肝転移に対する標準的全身化学療法は全身化学療法であるといわざるを得ない。

ただ, 限られた薬剤にのみ適用可能ではあるものの, 肝動注療法は肝での薬剤局所濃度をドラマチックに上げることのできる投与方法であるので, 全身化学療法と同時, もしくは交互に併用することも検討されるべきであると考えられる。

1. 切除不能転移性・再発大腸癌に対する化学療法のエビデンス

大腸癌ガイドラインでは切除不能と判断された転移・再発大腸癌の生存期間の中央値は約8か月と¹¹⁾されている。また, 進行再発結腸癌に対する化学療法はPS 0~2の症例を対象とした第Ⅲ相試験において, 抗癌剤を用いない対症療法と比較し化学療法群に生存期間の有意な延長が検証されている。

現在, 国内外の第Ⅲ相試験により, 生存期間の延長が検証され, 国内で使用可能な治療レジメンは以下の通りである(レジメン一覧参照)。

(1) FOLFOX療法

FOLFOX療法にはFOLFOX4療法¹²⁾¹³⁾, FOLFOX6療法, FOLFOX7療法¹⁴⁾などがある。FOLFOX療法は5FUの持続静脈内投与を行うために静脈リザーバーの留置, 自己抜針とインフューザーポンプが有用¹⁵⁾である。

(2) FOLFIRI療法¹⁶⁾

FOLFOX療法と相並ぶ優れた治療法である。CPT-11の認容性は個人差が大きく, 導入早期には有害事象出現に対する慎重な観察が必要である。

(3) IFL療法¹⁷⁾

5-FU/I-LVを示す効果が証明され, 標準治療とされた。その後FOLFIRI療法より効果, 有害事

象ともに劣ることが比較試験で示されたため現在はFOLFIRI療法にその座を譲った。

(4) 5-FU/I-LV療法(RPMI法)

旧来までの本邦における標準的治療法。静脈リザーバー留置などが不要であり簡便である。

(5) UFT/LV療法

5-FU/I-LV療法と同等の効果が期待される。経口剤であり利便性が高い。

(6) S-1療法

UFT/LV療法と同様に経口剤であり利便性が高く, 5-FU/I-LV療法と同様の効果が期待される。

2. 大腸癌肝転移に対する全身化学療法

前述のごとく, 数多くの治療法があるが, 大腸癌肝転移に対してはその抗腫瘍効果の高さから, 初回治療としてFOLFOX療法, FOLFIRI療法などの三剤併用療法が考えられる。とくに肝転移に対する高い奏効率を考えればFOLFOX療法が推奨される。ただし, FOLFOX療法では, 血液毒性の発現が知られており, これに対する注意が必要である(表1)。また, これら三剤併用療法はFOLFOX療法→FOLFIRI療法, FOLFIRI療法→FOLFOX療法などの順次療法¹⁸⁾を行うことが考慮されるが, 二次治療としてCPT-11単独療法は選択可能だが, oxaliplatin単独は本邦では使用しづらい点などを合わせ考え, 高知医療センターでは一次治療にはFOLFOX療法を, 二次治療にはFOLFIRI療法, もしくはCPT-11単独療法を用いている(Tournigandらは二次治療のFOLFIRI療法の効果は低いと報告しているが, 当院での検討ではFOLFOX療法→FOLFIRI療法, FOLFIRI療法→FOLFOX療法どちらの二次治療の奏効率も20%を超え良好であった)。

3. 大腸癌肝転移に対する肝動注化学療法

前述したごとく, 現時点での肝動注療法の位置づけは肝転移が予後規定因子となっており, 全身化学療法による効果が乏しい症例に適応となると考えられる。また, 現在肝動注療法+全身化学療法 vs 全身化学療法単独の臨床第Ⅲ相試験も進行中である。

高知県立中央病院(現 高知医療センター)において, 一次治療として行われたWHF動注療法の1年生存率32.1%, 3年生存率3.6%であった¹⁹⁾。その後全身化学療法であるlow-dose FP(LFP)療

表1 各療法における有害事象の比較(%)

Regimen Grade	RPMI(n=176)		LV5FU2(210)		FOLFIRI(110)		FOLFOX4(209)	
	1/2	3/4	1/2	3/4	1/2	3/4	1/2	3/4
下痢	33.5	17.6	38.5	5.3	49	14	46.9	11.9
嘔吐	42.0	6.3	27.4	2.0	40	10	48.4	5.8
口内炎	21.6	1.1	34.1	1.5	41	10	37.8	5.8
脱毛	5.1	—	8.8	—	60	—	17.7	—
神経毒性	0.6	—	2.0	—	10	—	49.8	18.2
好中球減少	35.8	16.5	24.9	5.3	52	24	28.6	41.7
血小板減少	13.1	3.4	28.9	0.5	16	—	73.7	2.5
貧血	31.8	4.0	78.9	2.5	39	3	83.3	3.3

法²⁰⁾(図1)が導入された後の検討では、肝外転移を有し予後の悪いことが予想されるLFP一次治療群と肝外転移のないWHF動注療法一次治療群との間での生存期間に有意差が認められない結果であった(図2)。

この検討より、一次治療をWHF動注療法から全身化学療法であるLFP療法へと変更した経緯がある。

最近、LFP療法の一次治療での第Ⅲ相試験(JFMC30-0002)での成績が奏効率25.3%、生存期間中央値479日とのきわめて良好な成績も報告されている²¹⁾。

局所療法としての動注化学療法には以下のようなものが知られている。詳細については別項を参照されたい。

WHF動注療法⁹⁾

DSM(スフェレックスTM) + MMC動注療法²²⁾

4. 大腸癌肝転移に対する化学療法のストラテジー(図3)

〔一次治療〕

FOLFOX療法を行う。治療開始早期の消化器毒性はFOLFIRI療法より少ない傾向にあるものの、治療を重ねた場合の神経毒性や、蓄積性の血液毒性(とくに血小板減少)には注意が必要である。神経毒性が増強し日常生活に支障が出るような場合はオキサリプラチンを休業し、LV/FU療法(deGramont法)やFOLFIRI療法への一次変更を考慮する必要がある。この際、Grade3の神経毒性は休業後1か月で約70%、3か月で90%回復すると報告されている。

〔二次治療〕

FOLFIRI療法を行う。ただ、前治療によりフッ化ピリミジン耐性と考えられる場合は、CPT-11

単独療法やCPT-11/MMC療法などのフッ化ピリミジン含まない治療法も選択可能と考えられる。有害事象では下痢や血液毒性に注意が必要である。また悪心、嘔吐や脱毛の頻度も高いので、事前に患者に有害事象の十分な説明を行っておくことが治療の継続性を高めるために不可欠である。

〔三次治療〕

効果不良や有害事象のため、上記治療を継続できなくなった場合、かつ肝転移が予後決定因子である場合などが現時点での肝動注療法のよい適応と考えられる。当院ではまずWHF動注療法を、次にDSMC(スフェレックスTM) + MMC動注療法を試みている。

〔四次治療以降〕

上記FOLFOX, FOLFIRI療法にBevacizumab(アバスタチンTM)やCetuximab(アービタックスTM)などの分子標的治療薬剤の併用が考えられる。Bevacizumabは近く認可も予定されている。

胃 癌

胃癌の肝転移は、腹膜やリンパ節などの転移とともに全身転移の一部症であるとの要素が強く、全身化学療法を中心に治療が進められてきた。しかし、全身化学療法の効果は不十分であったため、肝での局所濃度を上げ効果を増強する方法としての動注療法の検討も行われてきた。

近年、S-1やCPT-11などの新規抗癌剤の開発が進み、全身投与でも従来の肝動注療法の成績を大きくしのぐ成績が報告され、動注療法の意義は少なくなった。このため胃癌の生存に対して大きな因子を占める肝転移に対する治療としても、全身化学療法を中心として治療を組み立て、

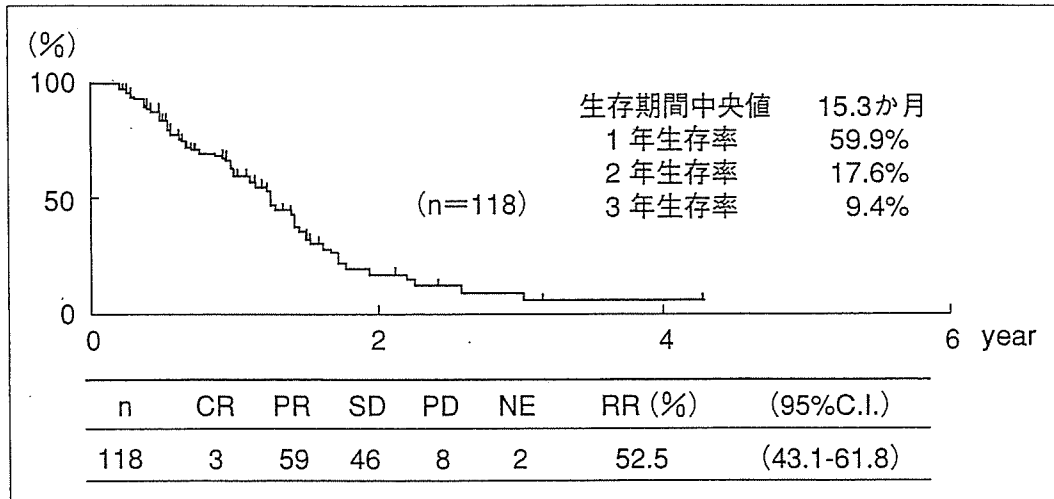


図1 高知医療センターにおけるLFP療法の大腸癌に対する治療成績

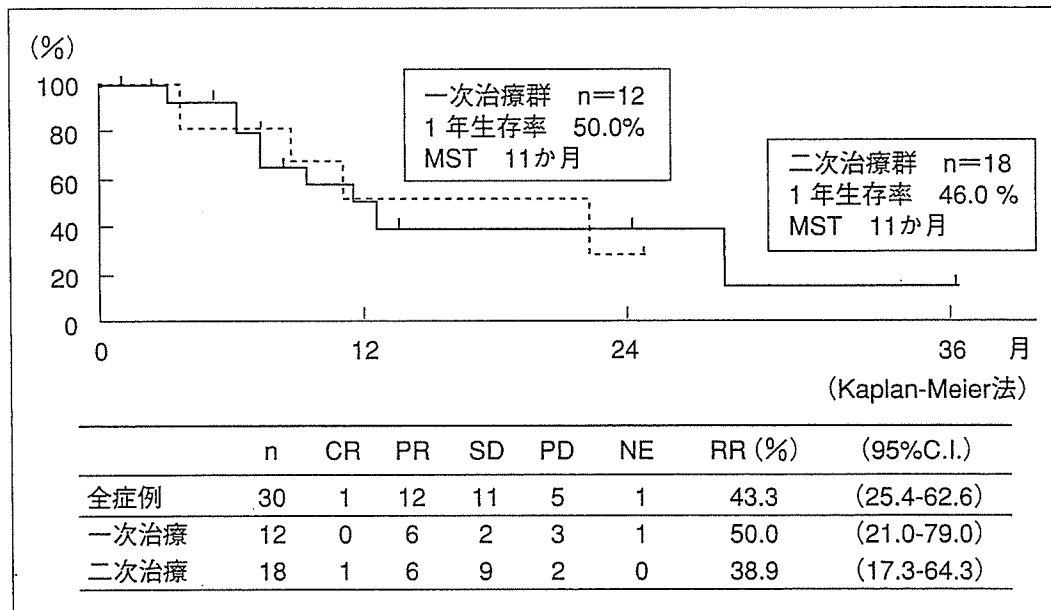


図2 大腸癌肝転移に対するLFP療法の治療成績(一次治療 vs. 二次治療; post WHF療法)

全身化学療法不応の肝転移に対して肝動注化学療法を再検討すべきであると考えられる。

1. 切除不能・再発胃癌の化学療法のエビデンス

切除不能・再発胃癌の標準治療としては海外ではFP療法が確立されている。またDCF(DTX/CDDP/5-FU)療法も第Ⅲ相試験でFP療法をしのぐ結果が報告されている。このようなエビデンスを考えれば、今後FP療法やDCF療法を標準治療とし、新たな治療法を検討する必要があると考えられる。

2. 日本での現状

本邦においては過去の臨床試験でFP療法を含め、多くの治療法で5-FU単剤をしのぐ生存期間

が得られず、5-FU単剤療法が標準的治療とされる特異な状況が長く続いていた。このような状況の中で、数多くの治療法が検討されてきた。とくにlow-dose FP(以下、LFP)療法は1990年頃よりcommunity standard²³⁾²⁴⁾として広く行われてきており、佐治らの集計によると408例の奏効率は34.8%であった。その後S-1が市販され、その効果の高さと、経口剤であるというメリットを生かし、標準的治療として確立されつつある。さらにJCOG9912(5-FU vs. S-1 vs. CPT-11/CDDP)の臨床試験やS-1 vs. S-1/CDDP, S-1 vs. CPT-11/S-1などの治験が症例集積を終え2007年にも新たに本邦における胃癌の標準治療が決定

される状況となっている。

3. 胃癌肝転移に対する全身化学療法

進行・再発胃癌の全身化学療法の肝病変に対する局所効果は比較的高く、LFP療法では42.3% (11例/28例)²⁵⁾であった(図4)。さらにS-1を用いた化学療法においては、単剤でも40%を超え²⁶⁾、併用療法では50~100%というきわめて高い局所効果が報告^{27)~29)}されている。また、CPT-11/CDDP療法³⁰⁾などでも高い奏効率が報告されている(表2)。

4. 胃癌肝転移に対する肝動注化学療法

胃癌肝転移に対する肝動注化学療法では、FAM動注化学療法³¹⁾³²⁾、MMC+CDDP動注療法³³⁾、CDDP+5-FU³⁴⁾動注療法などが本邦から報告されている。高い局所効果はえられているものの多くがリンパ節転移や癌性腹膜炎のため動注化学療法が中止されており、現時点では肝動注療法の適応は少ないと考えられる。DSM+MMC動注化学療法による奏効例の報告³⁵⁾もみられるものの有用性の評価には今後の検討が待たれる。

5. 胃癌肝転移に対する化学療法の戦略(図6)

胃癌肝転移に対する標準化学療法は、現在登録終了した臨床試験の結果の後に決定されることが予想されるが、現状では、S-1を中心とした治療に期待が集まっている。一般的に全身状態が良好で、経口摂取の可能な胃癌肝転移症例の化学療法はS-1、次にCPT-11、Taxanなどの順で単剤もしくは併用療法が施行されていることが多い。上記の肝転移に対する局所効果、S-1が経口剤であること、CDDPの腎毒性などをふまえ当院では以下の治療の流れを考えている。

〔一次治療〕

S-1単剤療法もしくはCDDP併用S-1療法を選択する。経口摂取不能な場合はS-1の吸収が悪いことを考えLFP療法を行う。有害事象も軽微で使用しやすい。S-1の配合剤の一つであるオキソン酸は腎排泄であり、腎障害例では5-FUの血中濃度上昇のために、重篤な有害事象の出現をまねく危険性があり、血中クレアチニンの定期的な測定が不可欠である。ちなみに血中クレアチニン1.3mg/dl以上は慎重投与、1.5mg/dl以上は使用禁忌である。また、稀にDPD欠損症の症例で重篤な有害事

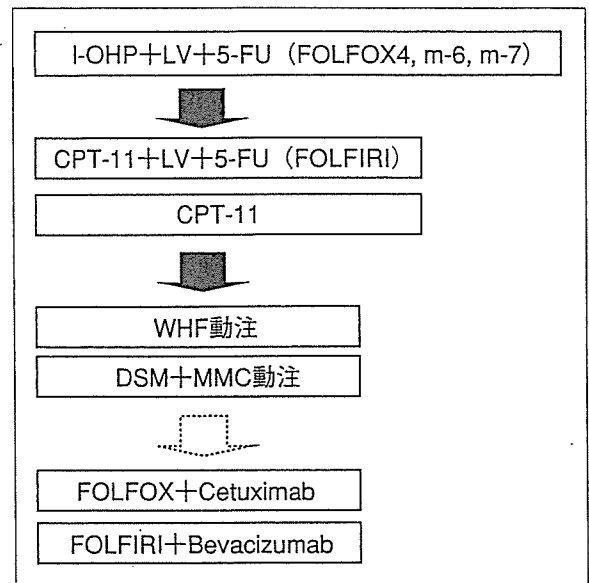


図3 高知医療センターにおける大腸癌肝転移に対する化学療法の流れ

象が出現することがあるため注意が必要である。S-1療法の肝転移に対する局所効果は、高用量CDDPを併用した場合のそれに見劣りしないことや、二次治療にCDDP使用する必要性が高いことなどを考えれば、S-1単剤療法が選択できる。

low-dose CDDP+S-1療法(図5)は肝転移に対する局所効果も良好で、腎への負担も軽微であるため、一次治療として使用可能と考えている。高用量CDDP併用療法では、CDDPの腎毒性によりS-1の排泄遅延をきたし、重篤な有害事象をきたした症例の報告もあり、併用には注意が必要である。

〔二次治療〕

CPT-11/CDDP療法を行う。有害事象としては下痢や血液毒性、とくに急速に進行する白血球減少、血小板減少に注意が必要である。また悪心、嘔吐や脱毛の頻度も高い。当院における検討では、二次治療での肝転移に対する奏効率は、CPT-11/CDDP療法が40.0% (2例/5例)、weekly PTX療法が28.6% (2例/7例)であり(表3)、現時点ではCPT-11/CDDP療法を二次治療に用いることにしている。

〔三次治療〕

weekly PTXまたはDTX療法を行う。有害事象としては血液毒性の中でもとくに好中球減少に注意が必要である。とくにDTXはnadirの期間が

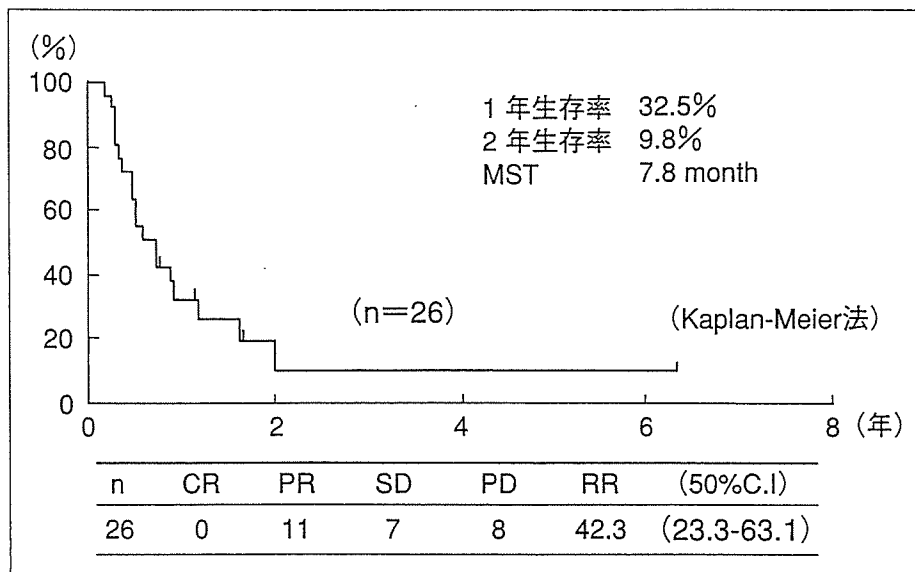


図4 LFP療法の胃癌肝転移に対する治療成績

表2 胃癌における全身化学療法の治療成績

報告者(年)	治療法	奏効率(%)		MST(day)
		総合	肝転移	
Bokuら(1999)	CPT-11+CDDP	58.6	40.0	272
Koizumiら(2000)	S-1	44.2	42.9	207
Babaら(2003)	S-1+CDDP	66.7	50.0	—
Yoshidaら(2003)	S-1+DTX	55.6	100.0	—
Tsujiら(2004)	low-dose CDDP+S-1	73.3	100.0	366

短く見落としに注意が必要である。また、どちらも高頻度で脱毛をきたす。前投薬をしっかり行えば、神経毒性以外の非血液毒性は比較的軽微であり、PSがやや悪化した症例にも使用可能であると考えられる。

〔四次治療以降〕

これらの薬剤をさらに併用する形での3剤併用療法であるDCF療法や、PTX/CDDP/S-1療法、CPT-11/CDDP/S-1療法も症例により施行している。これらの治療に抵抗性の肝転移が予後決定因子となる症例に対しては、DSM+MMC動注化学療法を行うこともある。

脾 癌

脾癌も、胃癌と同様肝転移は腹膜やリンパ節などの転移とともに全身転移の一部分症であるとの要素が強い。しかし、従来の全身化学療法の効果は不良であったため、局所効果を高めるための試みとして動注療法も行われてきた。し

かしGEMが認可され、またS-1やCPT-11などの新規抗癌剤の臨床試験も終了し、S-1は脾癌に対する認可も予定されている状況の中、2006年3月には日本脾臓学会により脾癌診療ガイドラインが出版されるに至った。

1. 遠隔転移を有する脾癌に対する化学療法のエビデンス

遠隔転移を有する脾癌に対しては、5-FUをベースとした化学療法がbest supportive care(BSC)をしのぐことが報告されている³⁶⁾。また5-FUと塩酸ゲムシタピン(GEM)の比較試験では、GEMが生存期間と症状緩和効果で有意に優れていると報告されている³⁷⁾。これらの結果により、一次治療としてはGEMが推奨されることとなり、本邦でも広く臨床に用いられている。その後GEM単独とGEMを中心とした多剤併用療法との比較試験が数多く行われた(表4)。その多くはGEM単独療法をしのぐものではなかったが、最近2つの併用療法でGEM単独療法をしのぐ成績が報告

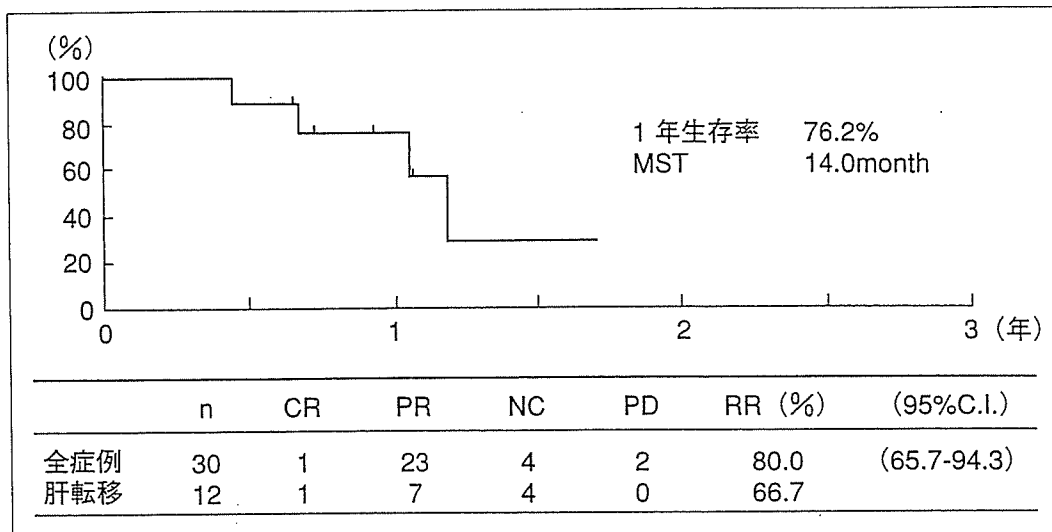


図5 low-dose CDDP+S-1療法の胃癌肝転移に対する治療成績

表3 CPT/CDDP療法, weekly PTX療法の胃癌肝転移に対する治療成績

	二次治療での肝転移に対する抗腫瘍効果					
	n	CR	PR	SD	PD	RR (95% C.I.)
CPT/CDDP療法	5	0	2	3	0	40.0 (5.0-85.6)
weekly PTX療法	7	0	2	4	1	28.6 (3.4-71.0)

された。一つはGEM, シスプラチン(CDDP), エピルビシン, 5-FUの併用療法(PEFG)³⁸⁾, もう一つはGEM, erlotinib(タルセバTM)の併用療法³⁹⁾である。どちらもGEM単独療法に比べ生存期間を有意に延長したと報告された。ただその差はわずかであり, 有害事象発現頻度も高かったため標準治療とされるための十分なコンセンサスはまだ得られていない。

他の薬剤ではCPT-11⁴⁰⁾は奏効率28%, MST7.3か月, S-1⁴¹⁾は奏効率37.5%, MST8.8か月と臨床試験で報告されている。今後これらの薬剤の臨床の場での効果に期待がよせられている。

2. 膵癌肝転移に対する全身化学療法

本邦においても, 基本的には遠隔転移を有する症例と同様に全身化学療法が選択されている。現在一次治療としての標準治療は, GEM単独療法が施行されている。それ以前には5-FUを中心とした併用療法が施行されていた。当院でGEM療法認可以前, 一次治療として施行していたLFP療法の治療成績は, 奏効率28.2%(11/39例), MST6.0か月, 1年生存率26%, 2年生存率8%であった⁴²⁾(図7)。GEM療法認可後はLFP療法を

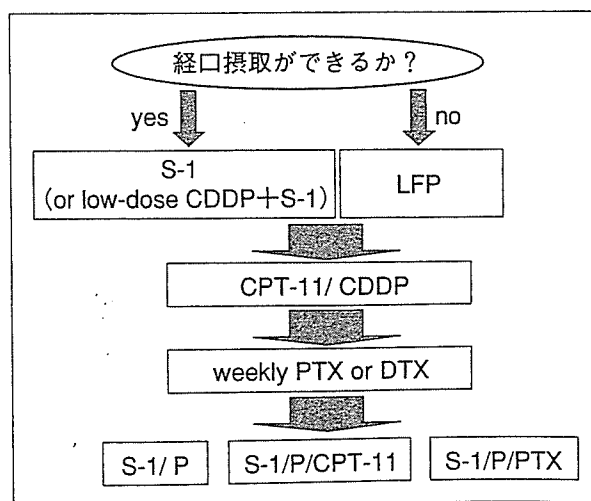


図6 高知医療センターにおける胃癌肝転移に対する化学療法の流れ

主に二次治療として用いている。LFP療法はGEM療法に比べ血液毒性が軽微であり, GEM療法により血小板減少, 白血球減少の有害事象が出現し, 減量しても治療継続困難となった症例に対しては早期にLFP療法を試みるようにしている。また, 当院では二次, 三次治療以降として以下の療法を検討している。

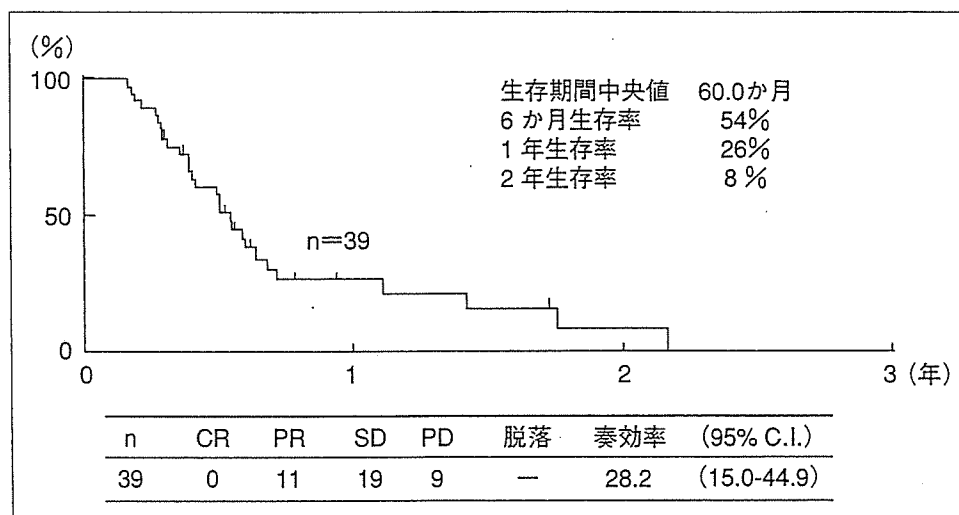


図7 LFP療法の膵癌に対する治療成績

表4 EM単独とGEMを中心とした多剤併用療法との比較試験

報告者 報告年	治療法	症例数	MST(月)	P
Rerlin 2002	GEM GEM, 5-FU	162 160	5.4 6.7	0.09
Richards 2004	GEM GEM, Pemetrexed	282 283	6.3 6.2	0.72
Colucci 2002	GEM GEM, CDDP	54 53	5.0 7.5	0.43
Heinemann 2003	GEM GEM, CDDP	100 98	6.0 7.6	0.12
Louvert 2004	GEM GEM, Oxaliplatin	156 157	7.1 9.0	0.13
Lima 2003	GEM GEM, Exatecan	180 180	6.6 6.3	0.789
O'Reilly 2004	GEM GEM, Exatecan	174 175	6.2 6.7	0.52
Bramhall 2002	GEM GEM, Marimastat	119 120	5.5 5.5	0.99
Van Cutsem 2002	GEM GEM, R115777	347 341	6.1 6.4	0.75
Moore 2005	GEM GEM, Erlotinib	284 285	5.9 6.4	0.03

(1)PEFG療法

当院での初期成績は奏効率20% (1/5例), CBR改善率60% (3/5例)であった。静脈リザーバーが必要であること, 有害事象がやや強いこと, CDDP, エピルビシンが適応症外であることが留意点である。

(2)CPT-11/CDDP 24時間持続静注療法

奏効率22.2% (2/9例) が得られている。

(3)low-dose CDDP+S-1療法

初期成績は奏効率37.5% (3/8例), CBR改善率

62.5% (5/8例)であった。

3. 膵癌肝転移に対する肝動注化学療法

肝動注療法の報告⁴³⁾⁴⁴⁾も散見されるが広く行われている治療とはいえない。しかし非常に高い局所効果やMSTの報告も散見され、今後の臨床試験での結果が期待される。

4. 膵癌肝転移に対する化学療法のストラテジー (図8)

[一次治療]

GEM単剤療法を選択する。有害事象も軽微で

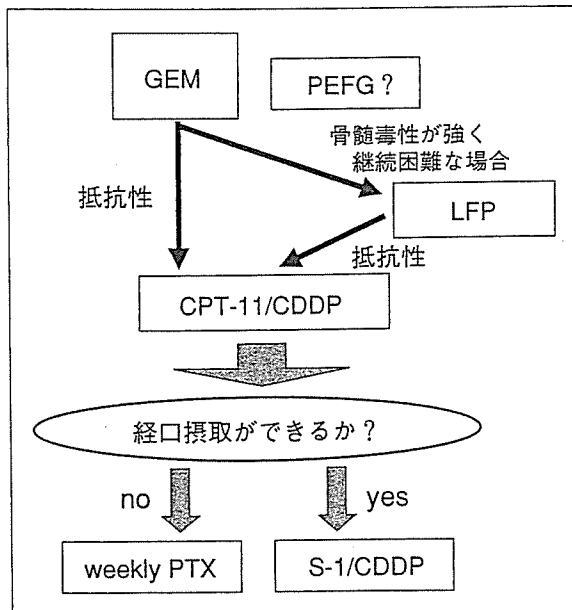


図8 高知医療センターにおける膵癌肝転移に対する化学療法の流れ

使用しやすい。PEFG療法は保険適応やエビデンスの点に問題があり、現状では選択しづらい。Erlotinibも本邦未承認薬であり、現状では併用療法の施行は困難である。

〔二次治療〕

LFP療法もしくはCPT-11/CDDP(24時間持続静注)療法を行う。血液毒性が強い症例にはLFP療法を、それほどでない症例にはCPT-11/CDDP、もしくはCPT-11/CDDP 24時間持続静注療法を行う。CPT-11/CDDP 24時間持続静注療法は、当院の検討では血液毒性が軽微で、重篤な下痢の有害事象も認められないため、大腸癌や膵癌には使用しやすく有効性も高かった。通常のCPT-11/CDDP療法では血液毒性や下痢、全身倦怠感に十分な注意が必要である。また悪心、嘔吐や脱毛の頻度も高い。

〔三次治療〕

low-dose CDDP+S-1療法を行う。腎毒性に注意が必要である。二次治療でLFP療法を行い、その不応例にはCPT-11/CDDP療法を行うことが多い。

〔四次治療以降〕

これらの治療に抵抗性の肝転移が予後決定因子となる症例に対しては動注化学療法を行うこともある。また、比較試験で有用性が示された

erlotinibも期待される。

おわりに

転移性肝癌の化学療法につき、大腸癌、胃癌、膵癌における現在のエビデンスと、化学療法のstrategyにつき概説した。なかでも大腸癌では、従来頻用されていた肝動注化学療法も、現時点でのエビデンスと全身化学療法の飛躍的な進歩のもとでは、FOLFOXやFOLFIRI療法に不応な症例に対する三次治療以降の化学療法としての位置づけとなった。

また、近い将来認可が予定されているbevacizumabやcetuximabなどの分子標的薬剤の登場により、新時代の化学療法が始まる。これらに対する新しい治療法の特徴を理解し、これらに対してすみやかに対応し、その時点での最良の治療を行うためには、現在使用可能な薬剤のマネジメントを確実に行うことができる体制作りが重要であると考えられる。

文 献

- 1) Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA, et al. A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: the Northern California Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1989; 7(11): 1646-54.
- 2) Martin RC 2nd, Scoggins CR, Mc Masters KM. A phase II study of radiofrequency ablation of unresectable metastatic colorectal cancer with hepatic arterial infusion pump chemotherapy. *J Surg Oncol* 2006; 93(5): 387-93.
- 3) Wagman LD, Kemeny MM, Leong L, et al. A prospective, randomized evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver. *J Clin Oncol* 1990; 8(11): 1885-93.
- 4) Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Meta-Analysis Group in Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(5): 252-8.
- 5) Harmantas A, Rotstein LE, Langer B. Regional versus systemic chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma metastatic to the liver. Is there

- a survival difference? Meta-analysis of the published literature. *Cancer* 1996 ; 78(8) : 1639-45.
- 6) Allen-Mersh TG, Glover C, Fordy C, et al. Randomized trial of regional plus systemic fluorinated pyrimidine compared with systemic fluorinated pyrimidine in treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2000 ; 26(5) : 468-73.
 - 7) Lorenz M, Muller HH. Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000 ; 18(2) : 243-54.
 - 8) Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, et al. ; Medical Research Council's colorectal cancer study group ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer colorectal cancer study group. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases : a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003 ; 361(9355) : 368-73.
 - 9) 熊田 卓, 荒井保明, 伊藤和樹. 大腸癌肝転移に対する大量5-FU週1回5時間持続動注療法—他施設共同研究. *日癌治療会誌* 1993 ; 28 : 1449.
 - 10) de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000 ; 18(16) : 2938-47.
 - 11) 大腸癌研究会・編. 大腸癌 治療ガイドライン(医師用). 2005.
 - 12) Andre T, Bensmaine MA, Louvet C, et al. Multi-center phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion, and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. *J Clin Oncol* 1999 ; 17(11) : 3560-8.
 - 13) de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000 ; 18(16) : 2938-47.
 - 14) Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, et al. High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). *Eur J Cancer* 2001 ; 37(8) : 1000-5.
 - 15) 坪井伸暁, 森田莊二郎, 山西伴明, ほか. 前腕留置式埋没型中心静脈カテーテル法の長期成績. *IVR誌* 2003 ; 18(4) : 373-8.
 - 16) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000 ; 355(9209) : 1041-7.
 - 17) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000 ; 343(13) : 905-14.
 - 18) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22(2) : 229-37.
 - 19) 秦 康博, 森田莊二郎, 野田能宏, ほか. 当院における大腸癌肝転移に対するWeekly High Dose 5-FU肝動注化学療法の検討. *癌と化学療法* 1998 ; 25 : 901-7.
 - 20) Tsuji A, Morita S, Horimi T, et al. Chemotherapy with Continuous 5-FU and Low-dose Consecutive CDDP for The Treatment of Advanced Colorectal Cancers[abstract]. *Proc ASCO* 2001 ; 21. #200456.
 - 21) http://www.jfmc.or.jp/JFMC30_summary.htm. JFMC30-0002(特定研究30)大腸がんに対する少量Cisplatin・5-FU療法の5-FU持続静注を対照としたランダム化比較試験 研究報告書要旨
 - 22) 田口鐵男, 谷川久一, 佐野開三. PJ-203(Degradable Starch Micro spheres)併用動注化学療法の転移性肝癌に対する多施設共同第Ⅱ相試験. *癌と化学療法* 1993 ; 20 : 2015-25.
 - 23) 佐治重豊, 相羽恵介, 荒木 浩, ほか. 低用量CDDP・5-FU療法の低用量CDDP・5-FU療法の現況について. *癌と化学療法* 1997 ; 24(13) : 1892-900.
 - 24) 辻 晃仁, 森田莊二郎, 堀見忠司, ほか. 手術不能進行および再発胃癌に対する低用量CDDP・5-FU療法の検討. *癌と化学療法* 1999 ; 26(7) : 933-8.
 - 25) 辻 晃仁, 森田莊二郎, 森田雅範. 転移性肝癌に