

# 転移性肝癌に対する化学療法

辻 晃 仁

消化器外科 2006年7月 第29巻第8号 通巻第360号

へるす出版

# 転移性肝癌に対する化学療法

Chemotherapy for metastatic liver cancer

辻 晃仁\*

Akihito Tsuji

●要旨●転移性肝癌の化学療法につき、胃癌、大腸癌を中心に概説した。従来本邦で community standard として広く認知されてきた肝動注療法は、一次治療としての役割から、三次、四次治療や全身化学療法との併用へとその立場を変えている。一方で全身化学療法は新規抗癌剤や分子標的薬剤の開発により長足の進歩をとげ、生存期間延長効果はもちろんのこと、局所効果でも従来の肝動注療法をしのぐ成績が得られるようになってきた。今後も、新規治療法の開発が予想される。これらに速やかに対応し、安全確実にその治療法を施行するための施設やスタッフの整備が、今後ますます重要になってくると考えられる。

● key words : 転移性肝癌, 化学療法, 大腸癌, 胃癌

## はじめに

消化器癌に対する化学療法は全身化学療法を中心に行われている。しかし本邦では大腸癌などの肝転移に対しては従来、肝動注化学療法が広く行われていた。

この理由としては、従来有効な抗癌剤が少なく、動注療法は薬剤の局所濃度を高めることで、その抗腫瘍効果を高め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)の研究が進み、5-FU に対する CDDP や LV などの作用増強の機序も解明され、臨床の場で広く用いられるようになってきた。さらに有効性の高い新規薬剤や、新たな併用療法の開発も長足の進歩を遂げ、これに分子標的治療薬剤の登場により飛躍的な治療成績の向上が得られつつある。

このような状況のなか、われわれはどのように転移性肝癌の化学療法を行っていけばよいか、これまでのエビデンスと、最近の知見に基づき、臨床現場での治療法選択を、大腸癌と胃癌を中心に概説する。

## 大腸癌

大腸癌の遠隔転移のなかで肝臓はもっとも頻度が高い転移部位である。本邦における検討では、大腸癌と診断された時点で約10%の症例に肝転移を合併し治療切除後も約35%の症例で肝転移による再発をきたすと報告されている。肝転移は、大腸癌死亡の最大の因子となっており、肝転移の治療は大腸癌の治療において重要な位置を占めてきた。とくに肝外転移を認めない症例において肝局所療法の意義は大きいと考えられる。

ただ、現在の画像診断をもってしても大腸癌の肝転移症例において肝外病変を完全に否定することは困難である。また肝転移が良好にコントロールされた症例も多く肺転移や腹膜播種といった肝外転移の増悪により失われることが、臨床では多く経験される。加えて肝動注療法は手技的難易度が高く、治療成績のばらつきの大い治療法であることは否めない。

こういった状況であるものの、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。

一方で、海外の報告では、腫瘍に対する高い直接効

\* 高知医療センター化学療法科科長

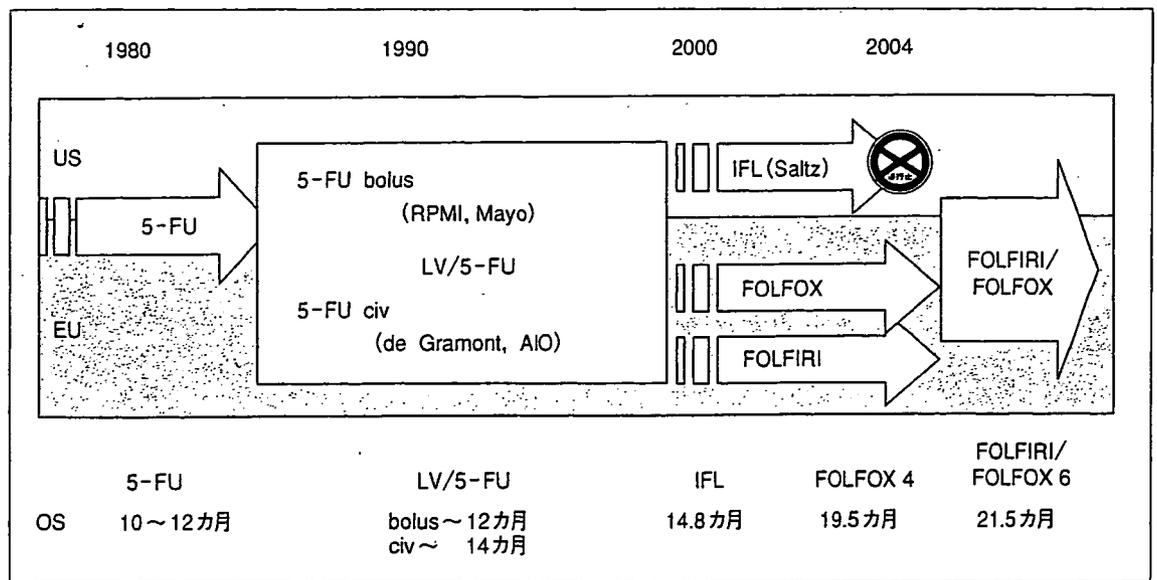


図1 切除不能，転移性大腸癌化学療法の変遷

果は得られるものの，生存期間に対しては否定的な結果<sup>1)~3)</sup>が大半を占める。これらをまとめたメタアナリシスでも生存期間に対するインパクトは少なかった<sup>4)5)</sup>。最近でも Allen-Mersh ら，Lorenz ら，Kerr らの比較試験でも肝動注療法は negative な結果<sup>6)~8)</sup>に終わっている。

また，肝動注療法に対し 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，第Ⅲ相試験での成績は示されておらず，その限られた第Ⅱ相試験の結果も奏効率52%，MST 16.8カ月<sup>9)</sup>にすぎない。第Ⅲ相試験では一般に奏効率や生存期間が下がることを考慮すると，動注化学療法単独では全身化学療法に勝てない可能性が高い。とくに近年，全身化学療法良好な成績が相次いで確認されており，FOLFOX 療法の肝病変に対する奏効率は54.4%との第Ⅲ相試験の結果<sup>10)</sup>も報告された。

以上より，現時点での大腸癌肝転移に対する標準的の化学療法は全身化学療法であるといわざるを得ない。

ただ肝動注療法は肝での薬剤局所濃度を上げる投与方法のひとつであることを考えれば今後は，全身化学療法と同時にしくは交互に併用する治療法としてその適応を検討する必要があると思われる。

### 1. 切除不能，転移性大腸癌に対する化学療法

『大腸癌治療ガイドライン』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カ月と<sup>11)</sup>されており，この病期の症例に対する化学療法の目的は腫瘍増大を抑制し症状のコントロールを行うこ

とと思われる。PS 0~2の症例を対象とした第Ⅲ相試験では，抗癌剤を用いない対症療法群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。

切除不能，転移性大腸癌に対する化学療法の代表的な臨床試験は以下のごとくである。

#### 1) N9741 study<sup>12)</sup>

米国における FOLFOX4療法と IFL 療法の比較試験。FOLFOX4療法の奏効率，無増悪生存期間，生期間中央値における優越性が証明され，PDQ の大改訂に繋がった。

FOLFOX4療法の生存期間中央値19.5カ月が報告された。

これにより FDA が oxaliplatin を承認した。

#### 2) GERCOR (FOLFIRI crossover FOLFOX6)<sup>13)</sup>

FOLFIRI 療法と FOLFOX 療法をそれぞれ一次療，二次治療と設定する 2 群での比較試験，FOLFIRI → FOLFOX 群，FOLFOX → FOLFIRI 群ともに良い成績が得られた。生存期間中央値21.5カ月が報告された。N9741 study と同様に PDQ の大幅改訂に繋がった。

#### 3) IFL + bevacizumab (Avastin™) vs. IFL 比較試験<sup>14)</sup>

IFL 療法に bevacizumab の併用効果をみた試験。生存期間中央値 (月)：20.3カ月 vs. 15.6カ月  
無増悪生存期間 (月)：10.6カ月 vs. 6.2カ月  
どの bevacizumab の上乗せ効果が証明され，bevacizumab の認可につながった。

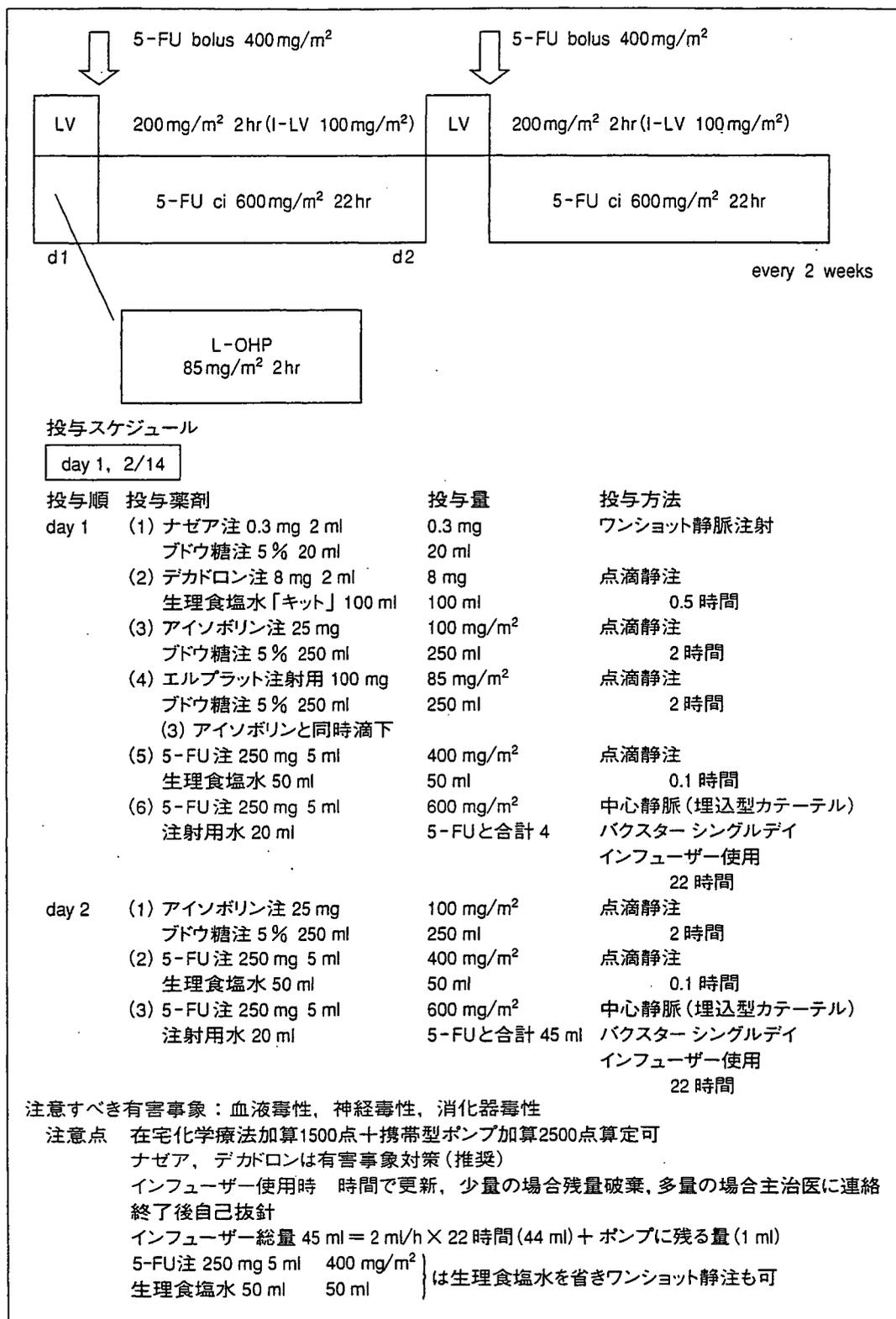


図2 FOLFOX4療法

現在までの切除不能、転移性大腸癌化学療法の変遷は図1のごとくである。

『大腸癌治療ガイドライン』によれば、生存期間の延長が検証され、現在、国内で使用可能な治療レジメンは以下の通りである。

(1) FOLFOX 療法

FOLFOX 療法には FOLFOX4 療法<sup>15)16)</sup>(図2)、FOLFOX6 療法(図3)、FOLFOX7 療法<sup>17)</sup>(図4) 療法がある。現在、高知医療センターにおいては FOLFOX 療法を、まず厚生労働省の推奨する FOLFOX4

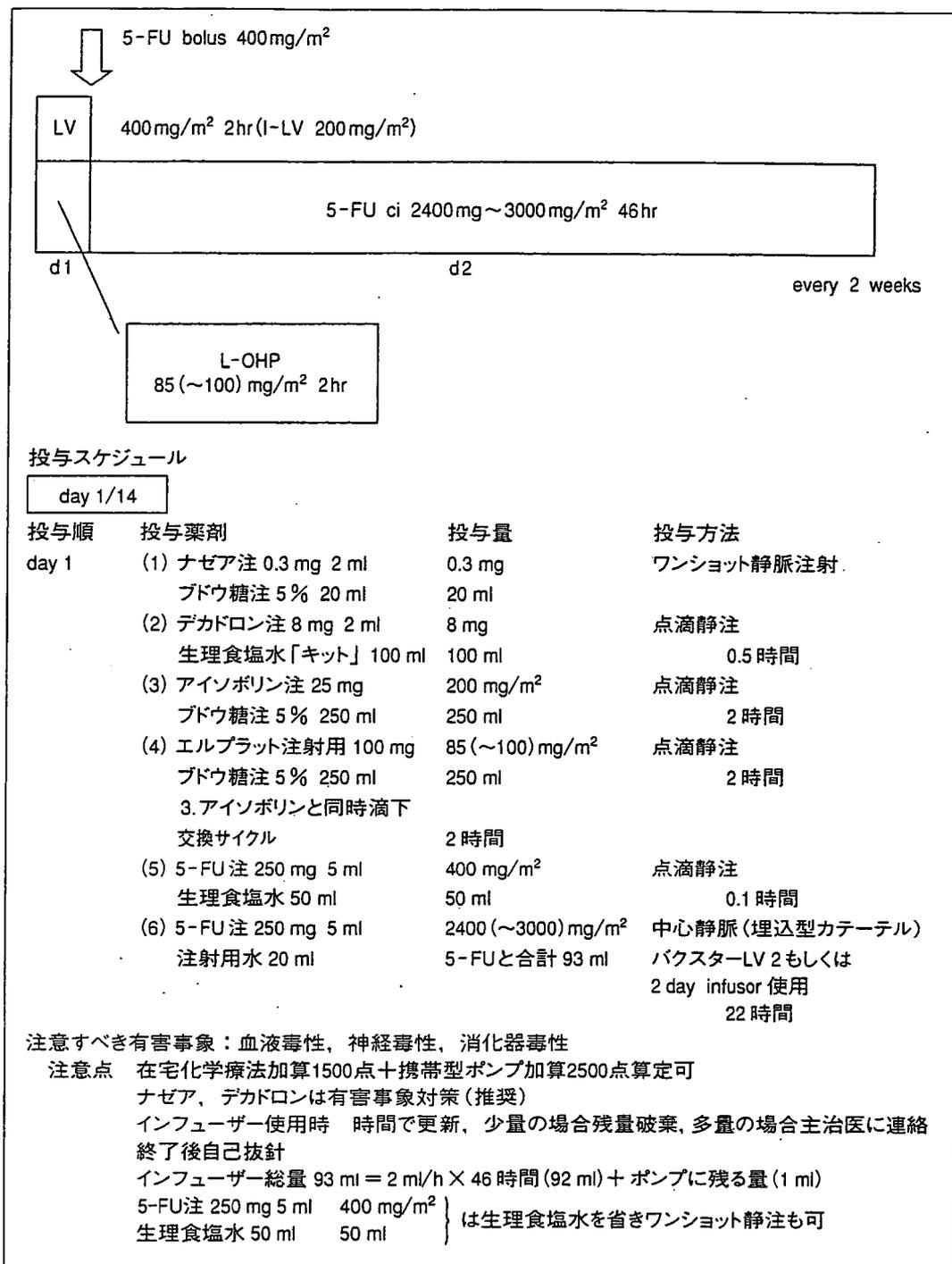


図3 m-FOLFOX6療法

療法から導入し、有害事象発現の程度をみた後、通院日数削減などの患者負担軽減目的で、FOLFOX6、FOLFOX7療法への移行を行っている。FOLFOX療法は5-FU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必要となる。

〔注〕：日本で大腸癌に承認されているI-LVは欧米で 사용되는ことの多いLV (d, 1体)のうち活性体

(1体)のみを製剤化しており、LVの半量で同等の薬効とされる。]

(2) FOLFIRI療法<sup>18)</sup>(図5)

FOLFOX療法と相並ぶ優れた治療法である。CPT-11の日本での認用量は、150mg/m<sup>2</sup>である。FOLFOX療法と同様にリザーバー、ポンプなどが必要となる。

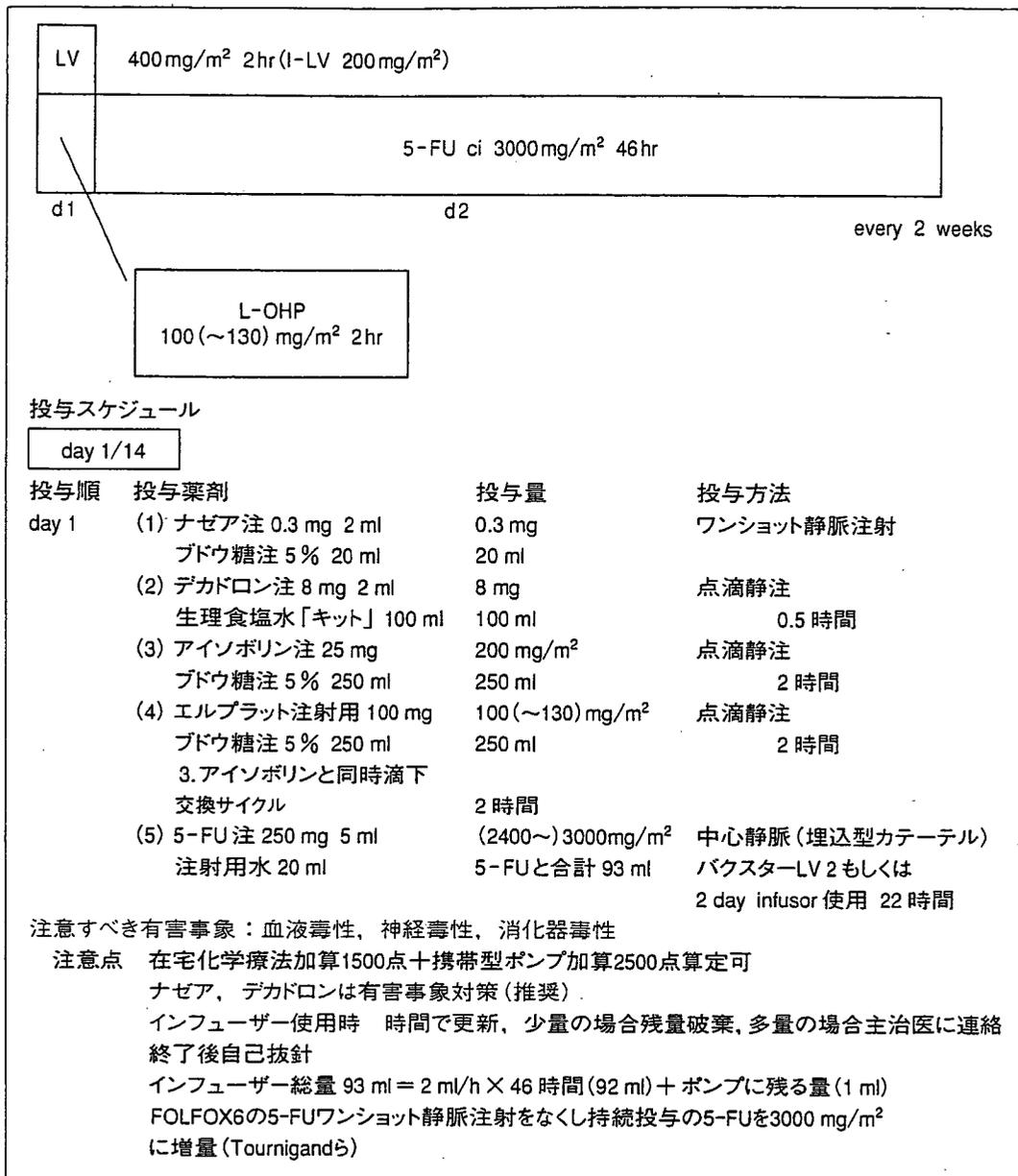


図4 m-FOLFOX7療法

(3) IFL療法<sup>19)</sup>(図6)

5-FU/1-LVを示す効果が証明され、標準治療とされた。その後に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/1-LV(図7)

旧来までの本邦における標準的治療法。ポートなどが不要であり簡便である。

(5) UFT/LV(図8)

5-FU/1-LV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

UFT/LVと同様に経口剤であり利便性が高く、

5-FU/1-LVと同等の効果が期待される。

とくに推奨される first-line regimen としては oxaliplatin もしくは irinotecan に LV/5-FU を併用する以下のレジメンが推奨される。

<oxaliplatin + LV/5-FU regimen>

FOLFOX4 (LV/5-FU bolus, civ + oxaliplatin)  
 m-FOLFOX6 (LV/5-FU bolus, civ + oxaliplatin)  
 m-FOLFOX7 (LV/5-FU civ + oxaliplatin)

<irinotecan + LV/5-FU regimen>

FOLFIRI (LV/5-FU civ + irinotecan)  
 Douillard (LV/5-FU bolus, civ + irinotecan)  
 AIO (LV/5-FU civ + irinotecan)

一方でポート留置を希望されない症例や全身状態の

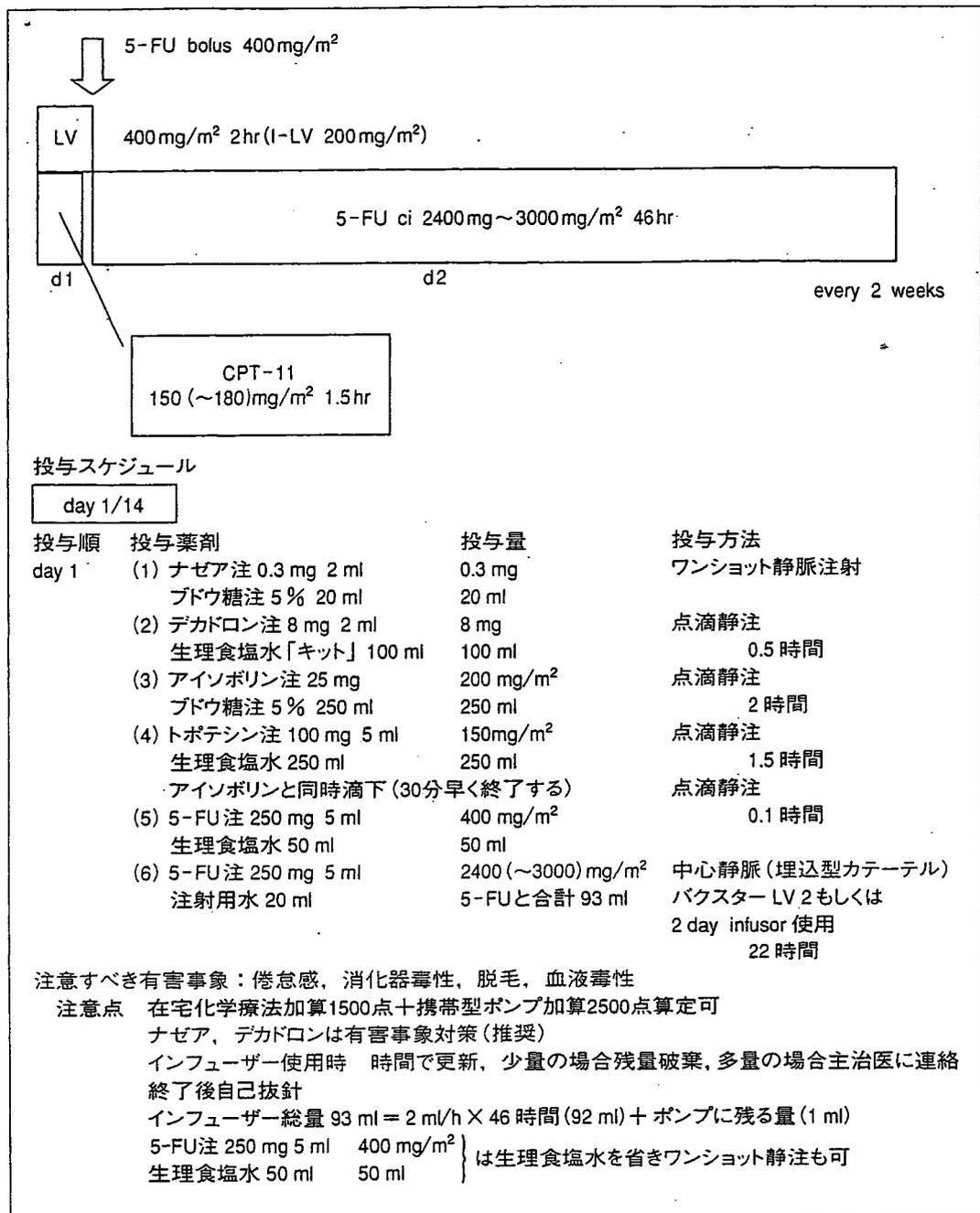


図5 FOLFIRI療法

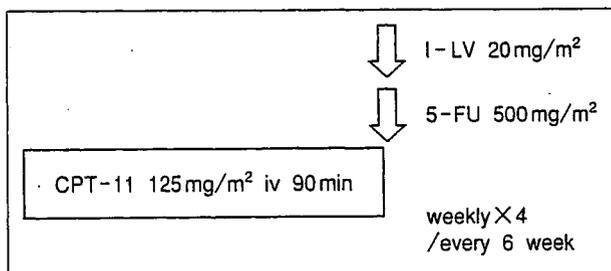


図6 IFL療法

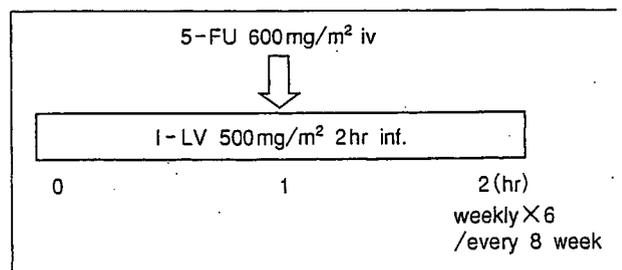


図7 5-FU/I-LV (RPMI)療法

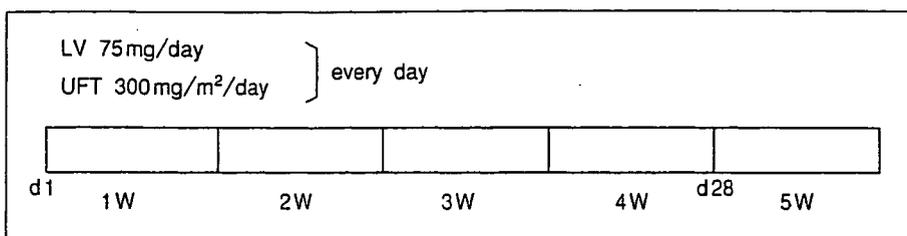


図8 UFT/LV

表1 各療法における有害事象の比較

| Regimen | RPMI (n = 176) |      | LV5FU2 (n = 210) |     | FOLFIRI (n = 110) |     | FOLFOX4 (n = 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  |

やや不要な症例においては、従来のLV/5-FU (RPMI 療法) 療法を選択してもよいと考えられる。

## 2. 切除不能、転移性大腸癌に対する全身化学療法の選択

前述のごとく、現在治療法は数多くあるが、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3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oxaliplatinがCPT-11より選択しやすい。ただ海外の報告ではFOLFIRI療法よりFOLFOX療法のほうで、やや強い血液毒性やアレルギー反応が報告されており、これに対する注意が必要であると考えられる(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<sup>20)</sup>を行うことを考慮する際、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を考え、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。

## 3. 肝動注化学療法の位置づけ

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。

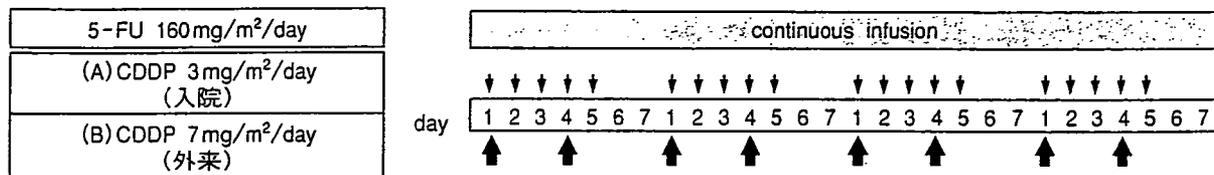
### 1) 肝動注療法の治療成績

高知県立中央病院(現/高知医療センター)において一次治療でのWHF動注療法の1年生存率32.1%、3年生存率3.6%であった<sup>21)</sup>。

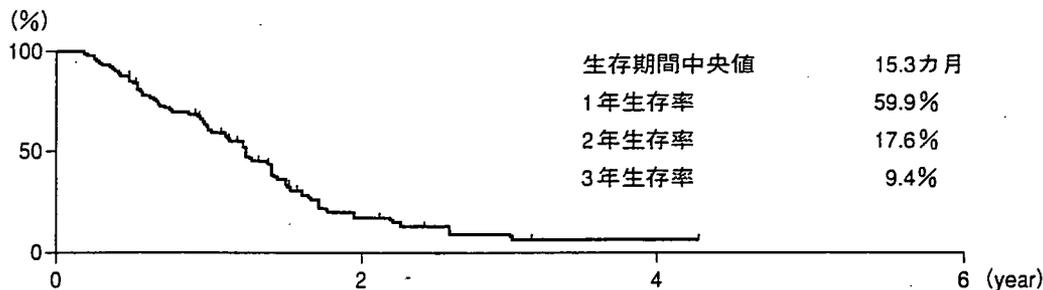
その後、全身化学療法であるlow-dose FP (LFP)療法<sup>22)</sup>(5-FU/1-LV療法認可されるまでの当院での第一選択全身化学療法、図9)が導入された。大腸癌肝転移症例に対するLFP療法の成績は良好であり、その後のretrospectiveな検討(1年生存率59.9%、3年生存率9.4%)の結果(図10)より、当院では一次治療をWHF動注療法から全身化学療法であるLFP療法へ変更した。その後、LFP療法の一次治療での第Ⅲ相試験(JFMC30)での成績が奏効率25.3%、生存期間中央値479日と報告されている<sup>23)</sup>。

### 2) 動注化学療法

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。詳細については本稿では省くが現在当院では動注療法の第一選択としてWHF肝動注療法を、次にはDSM(スフェレックス<sup>TM</sup>) + MMC肝動注療法を選択している。



4週投薬1週休薬を1コースとする



| 症例数 | CR | PR | SD | PD | 脱落 | 奏効率  | (95% C.I.)  |
|-----|----|----|----|----|----|------|-------------|
| 118 | 3  | 59 | 46 | 8  | 2  | 52.5 | (43.1~61.8) |

投与スケジュール

|                                    |                                      |   |   |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|---|
| day 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25/35 |                                      |   |   |
| 投与順                                | 投与薬剤                                 | 投与量                                     | 投与方法  |
| day 1, 8, 15, 22                   | (1) 5-FU注 250 mg 5 ml<br>注射用水 100 ml | 1200 mg/m <sup>2</sup><br>5-FUと合計 85 ml | 中心静脈持続静注<br>(埋込型カテーテル)<br>168時間<br>バクスター 7 day infuser 使用 |
|                                    | (2) ランダ注 10 mg 2 ml<br>生理食塩液 100 ml  | 6 mg/m <sup>2</sup><br>100 ml           | 点滴静注<br>0.5時間   |
| day 4, 11, 18, 25                  | (1) ランダ注 10 mg 20 ml<br>生理食塩液 100 ml | 6 mg/m <sup>2</sup><br>100 ml           | 点滴静注<br>0.5時間   |

注意すべき有害事象：消化器毒性、血液毒性、腎毒性

注意点 在宅化学療法加算1500点+携帯型ポンプ加算2500点算定可  
CDDPはClイオン存在下でないと不安定となるので生理食塩水で希釈。アミノ酸製剤などと混注しないこと。CDDP投与中は他の薬剤を一時休止が望ましい  
インフューザー総量 85 ml = 0.5 ml/h × 168時間 (84 ml) + ポンプに残る量 (1 ml)

図9 大腸癌に対するLFP療法の治療成績

WHF 肝動注療法<sup>24)</sup>

DSM (スフェレックス<sup>®</sup>) + MMC 動注療法<sup>25)</sup>

4. 大腸癌肝転移に対する全身化学療法、肝動注化学療法を含めた治療のストラテジー

1) 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、アレルギー反応や治療を重ね

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、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。

2) 二次治療

FOLFIRI 療法を行う。

フッ化ピリミジン耐性と考えた場合は、CPT-11単独療法も選択可能と思われる。有害事象では下痢や血液

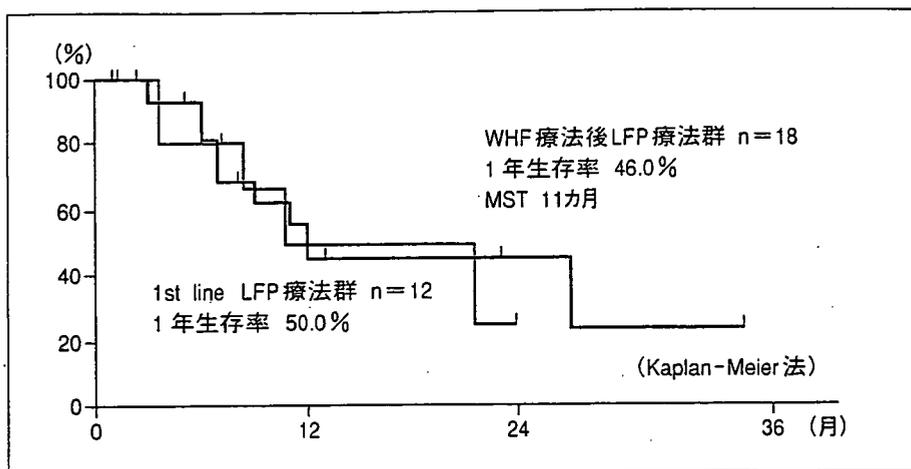


図10 1st line LFP療法群とWHF療法後LFP療法群の治療成績  
大腸癌肝転移に対し、WHF療法後二次治療としてLFP療法を行った群と肝外転移もあったため一次治療としてLFP療法を行った群の生存期間に差は認められなかった

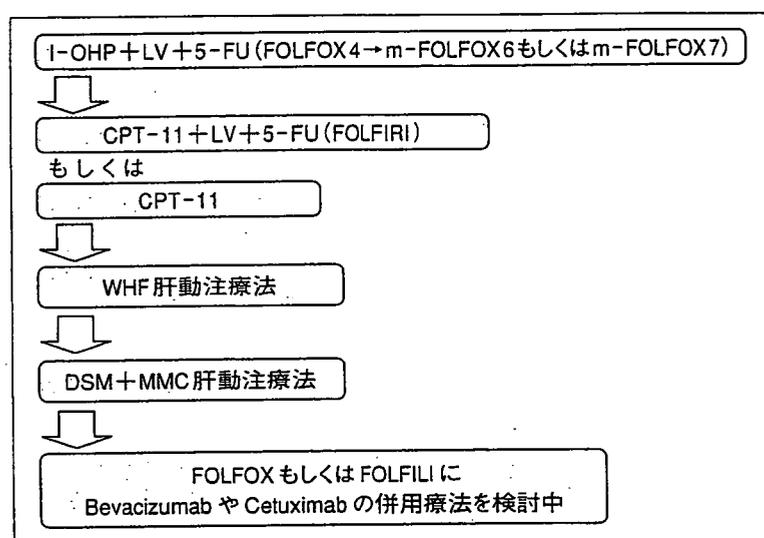


図11 高知医療センターにおける大腸癌肝転移に対する化学療法の流れ

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への有害事象の十分な説明も不可欠である。

### 3) 三次治療

肝動注療法を行う。

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が現時点での肝動注療法のよい適応と考えられる。ただ肝転移制御の臨床的な重要性が肝動注療法の適否の判定を左右する点には十分留意する必要がある。

前述のように、当院ではまずWHF動注療法を、次にはスフェレックス<sup>®</sup> + MMC動注療法を試みている。

### 4) 四次治療以降

上記FOLFOX, FOLFIRI療法に分子標的治療薬剤 (bevacizumab や cetuximab など) の併用が考えられる。bevacizumab は近く認可も予定されている。

以上の流れを図11に示す。

## 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分症の要素が強い。このため局所療法の適応とされることは少なく、全身化学療法を中心に治療が進められてきた。しかし従来の全身化学療法の効果は不十分であったため、肝動注療法も検討されて

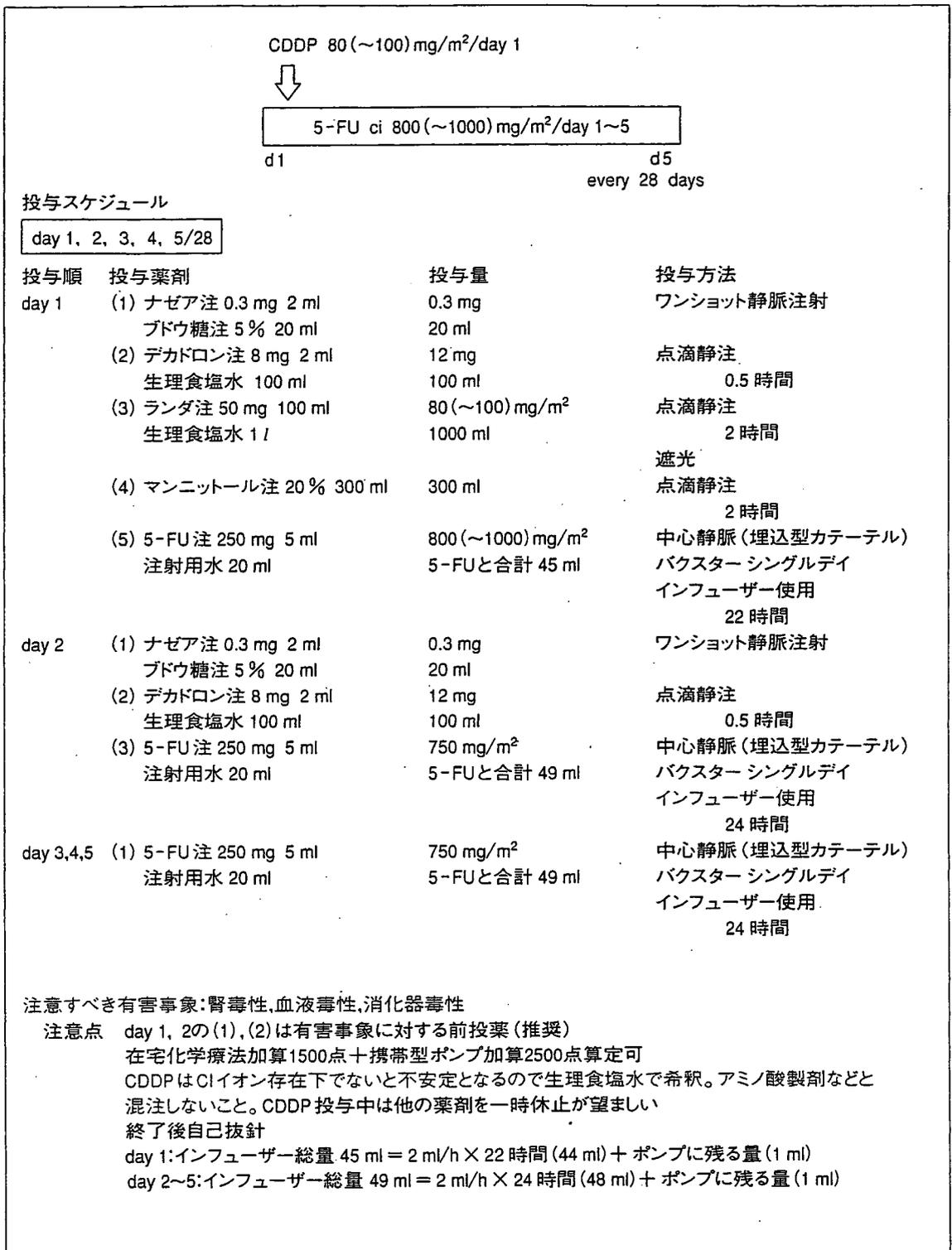


図12 FP療法

きた。

ただ、胃癌では肝動注化学療法と全身化学療法との一次治療での臨床第Ⅲ相試験は行われていない。

胃癌の生存に対して肝転移の有無は大きな因子であるとされるが、そのコントロールのために現時点ではまず全身化学療法を行い、その後、種々の全身化学療

法不応の肝転移に対して動注化学療法を考慮する必要があるのではと考えられる。

#### 1. 切除不能・再発胃癌の全身化学療法

切除不能・再発胃癌の標準治療としては欧米ではI療法(図12)が確立されている。またDCF(DT)

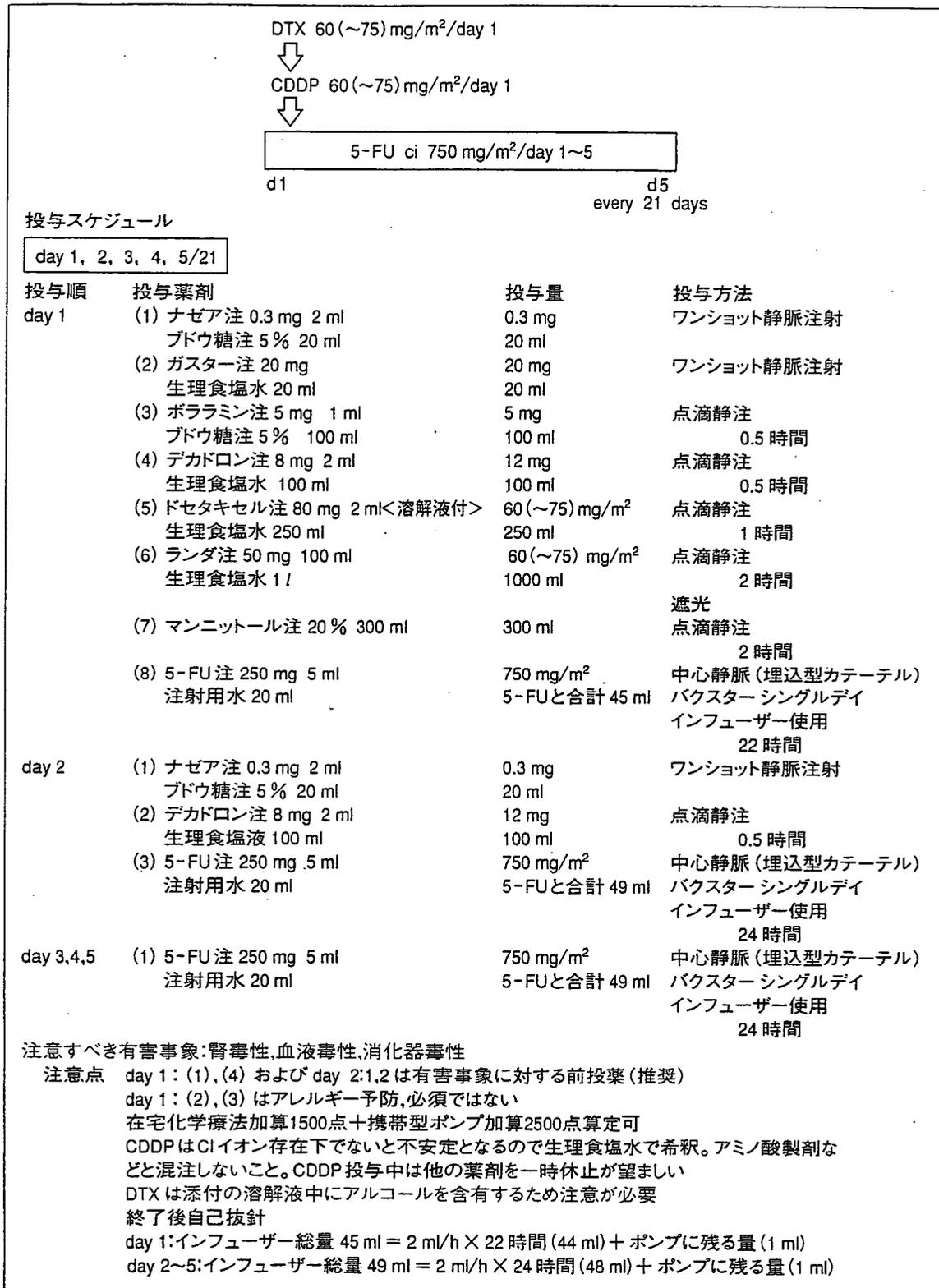


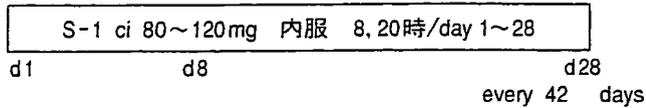
図13 DCF療法

CDDP/5-FU)療法(図13)も第Ⅲ相試験でFP療法を凌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、今後は欧米の標準治療であるFP療法やDCFを標準治療として検討する必要があると考えら

れる。

一方で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が抗腫瘍効果においては5-FUを上回るものの、生存期間で5-FU単剤を越える成績が得

CDDP 70mg/m<sup>2</sup>/day 8



投与スケジュール

day 8/42 (内服 day 1~21/42)

| 投与順                    | 投与薬剤                | 投与量                  | 投与方法            |
|------------------------|---------------------|----------------------|-----------------|
| day 8                  | (1) ブドウ糖注 5% 20 ml  | 20 ml                | ワンショット静脈注射      |
|                        | ナゼア注 0.3 mg 2 ml    | 0.3 mg               |                 |
|                        | (2) ヴィーン F 注 500 ml | 500 ml               | 点滴静注            |
|                        | デカドロン注 8 mg 2 ml    | 8 mg                 | 0.5 時間          |
|                        | (3) 生理食塩水 1 l       | 500 ml               | 点滴静注            |
|                        | ランダ注 50 mg 100 ml   | 70 mg/m <sup>2</sup> | 2 時間            |
|                        | 1日 1回               |                      | 遮光              |
| (4) マンニトール注 20% 300 ml | 300 ml              | 点滴静注                 | 2 時間            |
|                        | 1日 1回               |                      |                 |
|                        | ランダ終了後              |                      |                 |
| (5) ヴィーン F 注 500 ml    | 500 ml              | 点滴静注                 |                 |
|                        | プリンペラ 10 mg         | 10 mg                | 2 時間            |
| (6) ヴィーン F 注 500 ml    | 500 ml              | 点滴静注                 |                 |
|                        |                     |                      | 2 時間            |
| day 9                  | (1) ブドウ糖注 5% 20 ml  | 20 ml                | ワンショット静脈注射      |
|                        | ナゼア注 0.3 mg 2 ml    | 0.3 mg               |                 |
|                        | (2) ヴィーン F 注 500 ml | 500 ml               | 点滴静注            |
|                        | デカドロン注 8 mg 2 ml    | 8 mg                 | 0.5 時間          |
| (3) ヴィーン F 注 500 ml    | 500 ml              | 点滴静注                 |                 |
|                        |                     |                      | 2 時間            |
| (4) ヴィーン F 注 500 ml    | 500 ml              | 点滴静注                 |                 |
|                        |                     |                      | 2 時間            |
| 内服                     |                     |                      | 2 時間            |
| day 1~21               | TS-1 (20mg or 25mg) | 80~120 mg            | 分2 内服<br>8時 20時 |

TS-1の量

| TS-1をday 1~21内服併用 | 体表面積 < 1.25m <sup>2</sup>                      | TS-1 (20 mg) | 4 Cap | 80 mg  | 分2 | 内服 8時 20時 |
|-------------------|--|--------------|-------|--------|----|-----------|
|                   | 1.25m <sup>2</sup> ≤ 体表面積 < 1.50m <sup>2</sup> | TS-1 (25 mg) | 4 Cap | 100 mg | 分2 | 内服 8時 20時 |
|                   | 1.50m <sup>2</sup> ≤ 体表面積                      | TS-1 (20 mg) | 6 Cap | 120 mg | 分2 | 内服 8時 20時 |

注意すべき有害事象：血液毒性、腎毒性、消化器毒性

注意点 CDDPはClイオン存在下でないと不安定となるので生理食塩水で希釈。アミノ酸製剤などと混注しないこと  
TS-1が内服されていることを確認すること、1回量、1日量、服薬回数など、TS-1手帳(日記)の利用を勧める

図14 S-1/CDDP療法

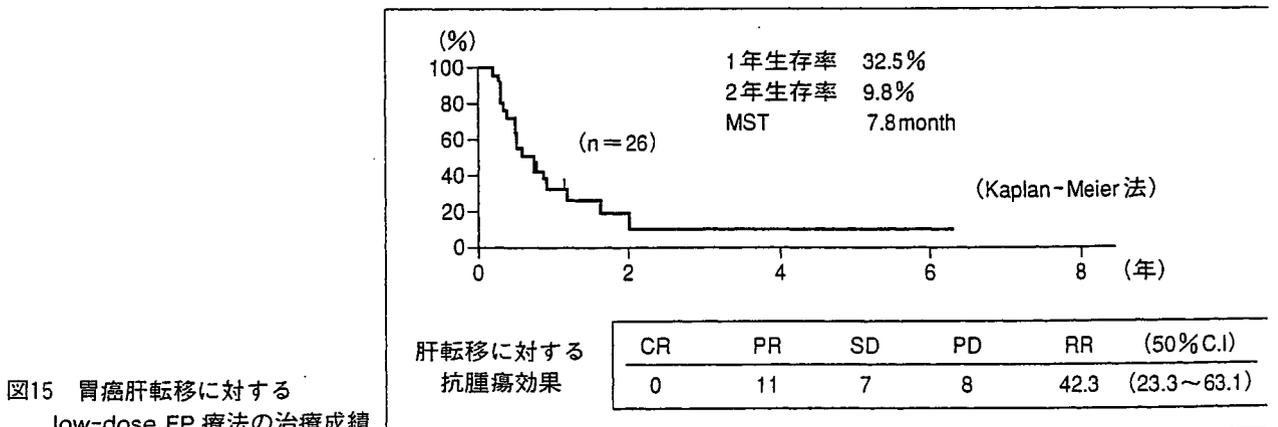


図15 胃癌肝転移に対する low-dose FP療法の治療成績



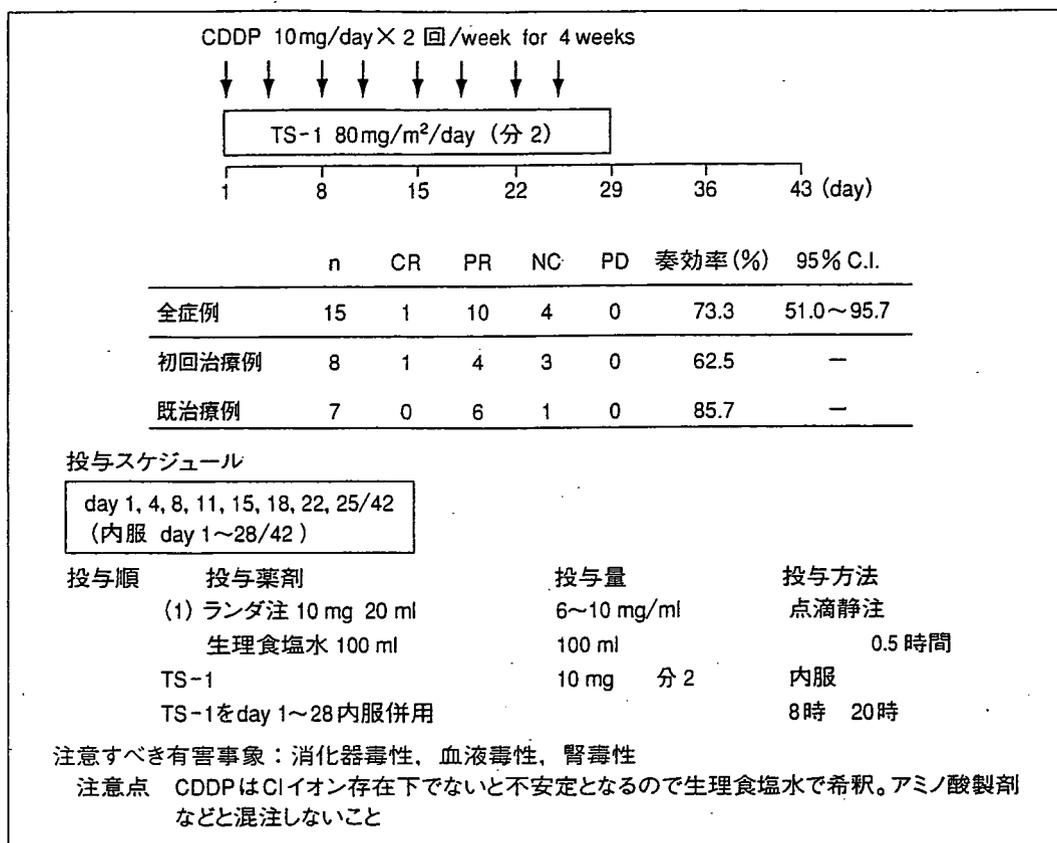


図17 切除不能進行再発胃癌に対する low-doseCDDP + S-1療法の治療成績

られなかったため、5-FU 単剤療法が長らく標準的治療とされるといった特異な状況が長く続いていた。この状況を打破するため、数多くの療法が試みられてきた。

とくに low-dose FP 療法は1990年頃より community standard<sup>26)27)</sup>として広く行われてきた。佐治らによると408例の集計での奏効率は34.8%であった。

さらに、S-1が市販されて以降その臨床効果の高さと、経口剤のメリットに後押しされ、臨床の場で広く用いられるようになってきた。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 (図14)、S-1 vs. CPT-11/S-1などの試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である。

## 2. 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しての局所効果は比較的高い。low-dose FP 療法の胃癌肝転移に対する局所効果は辻らの報告<sup>28)</sup>では42.3% (11/26例)であった (図15)。さらに、S-1を用いた化学療法においては単剤でも40%を越え<sup>29)</sup>、併用療法では50~100%というきわめて高い局所効果が報

告<sup>30)~32)</sup>されている。

また、CPT-11/CDDP 療法<sup>33)</sup> (図16) などでも高い奏効率が報告されている (表2)。

## 3. 肝動注化学療法の位置づけ

胃癌肝転移に対する肝動注化学療法の成績はFAM 動注化学療法<sup>34)35)</sup>、MMC + CDDP 動注療法<sup>36)</sup>、CDDP + 5-FU<sup>37)</sup> 動注療法などが本邦から報告されている。ただ55.7~73.9%と高い局所効果は得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、大腸癌以上に肝動注療法の適応は慎重にならざるを得ないと考えられる。

近年はDSM (スフェレックス<sup>®</sup>) + MMC 動注化学療法による奏効例の報告<sup>38)</sup>もみられる。

## 4. 胃癌肝転移に対する全身化学療法、肝動注化学療法を含めた治療のストラテジー

胃癌肝転移に対する標準化学療法が決定されるには前述したように、現在登録終了した臨床試験の結果がでるまで今しばらくの時間が必要である。

ただ現時点では、S-1を中心とした治療に期待が集まっており、一般的に全身状態が良好で、経口摂取の

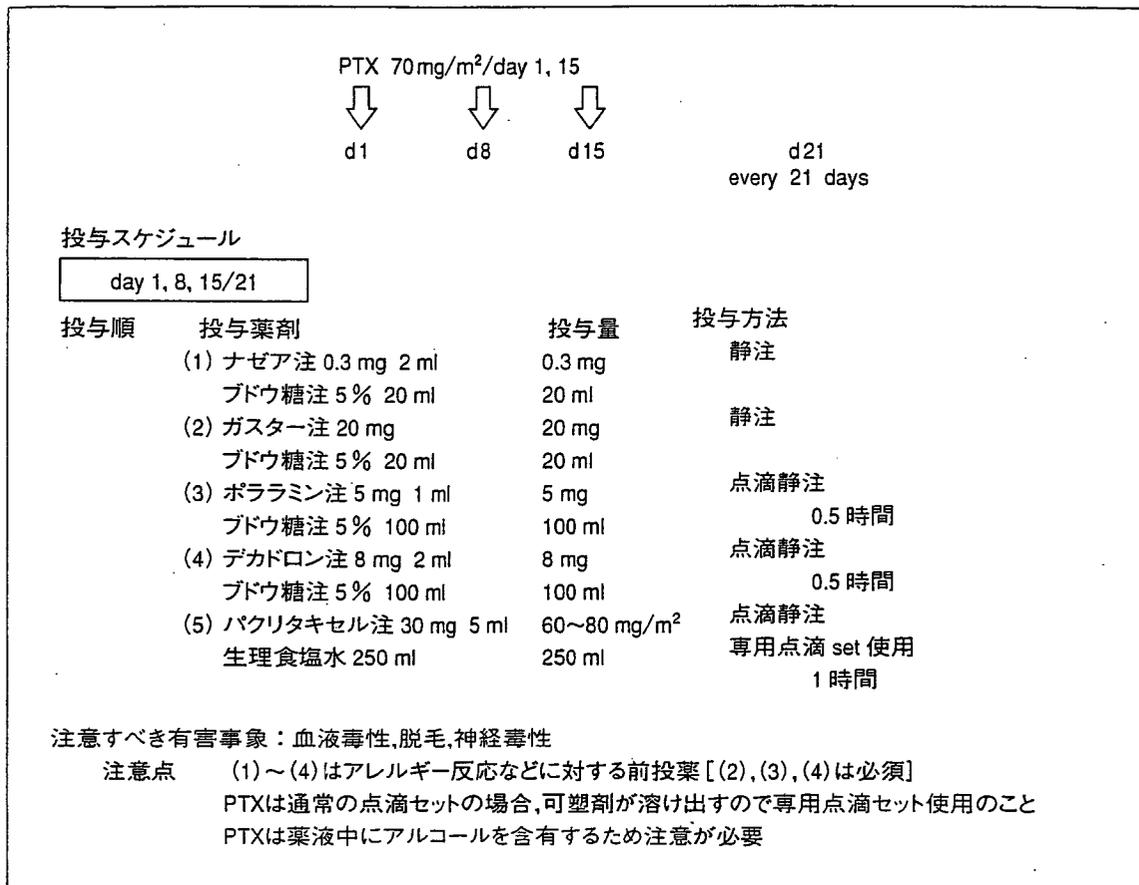


図18 weekly PTX 療法

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臨床に用いられていることが多い。

当院では肝転移に対する局所効果, S-1が経口剤であること, CDDPが腎毒性を有することなどを考慮し, 以下の治療の流れを考えている。

1) 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。

有害事象も軽微で使用しやすい。

S-1の配合剤のひとつであるオキソソ酸は腎排泄であり, 腎機能障害例では5-FUの血中濃度上昇をきたし, 重篤な有害事象をきたす危険性がある。このため投与に際して, 定期的に血中クレアチニンの測定が不可欠である。とく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, 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を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17)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併用療法での腎毒性には注意が必要である。

また, まれにDPD欠損症の症例で重篤な有害事象が出現することがあるため注意が必要である。

2) 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% (2/5例), weekly PTX療法が28.6% (2/7例) %であり, 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。

3) 三次治療

weekly PTX(図18)またはDTX療法を行う。

有害事象としては血液毒性のなか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

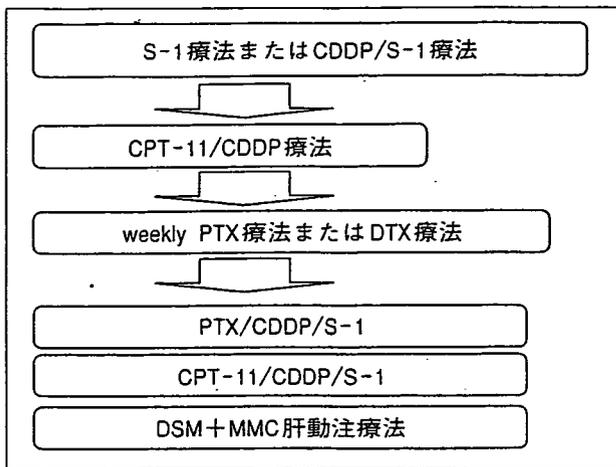


図19 胃癌肝転移に対する化学療法の流れ

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方法の認可により、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., Hendlér, 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., Griffing, 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., Hendlér, 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](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 辻見仁, 森田莊二郎, 堀見忠司 *癌と化学療法*, 26 : 933-938, 1999.
- 28) 辻見仁, 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) 井準孝司, 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.

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