

大腸癌に対する化学(放射線)療法②

大腸癌の術後補助化学療法

近年、切除不能・再発大腸癌に対する化学療法の治療効果は改善してきているが、奏効率は30～50%で、化学療法のみで治癒する症例はほとんど見られない。一方、治癒切除後であっても15～20%に再発が起ることから、術後補助化学療法は重要であり、その適応や有効なレジメンについて十分に検討する必要がある。本稿では大腸癌術後化学療法の現況と将来の展望を概説する。

欧米における標準治療の確立

- 補助化学療法においては、通常、切除不能進行・再発症例に対し有効であることが示された新規薬剤・レジメンを用いた無作為化比較試験(RCT)が行われる。図1に切除不能進行・再発症例に対する標準化学療法の変遷と、欧米における補助化学療法の対比を示した。
- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) は米国の代表的な大規模比較試験グループである。1987年から行われたNSABP C-03においてロイコボリン(LV)/5-フルオロウラシル(5-FU)の検証がなされた(この頃には手術単独と比較し、stage III症例に対する術後補助化学療法の有効性が明らかになりつつあったので、RCTにおいて手術単独群をおくことが問題となり、C-03において対照群としての手術単独群はおかれていない)。C-03ではMOF(MeCCNU/ビンクリスチン/5-FU)とLV/5-FUとが比較検討され、LV/5-FU群で3年無病生存率(DFS)が有意に良好であったことが示された¹⁾。投与期間は6ヵ月で十分であることも報告された²⁾。

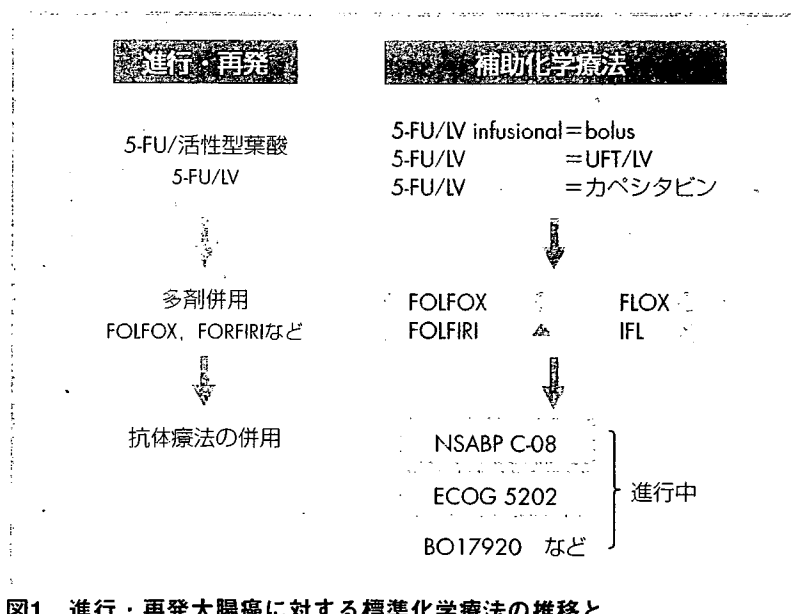


図1 進行・再発大腸癌に対する標準化学療法の推移と補助化学療法の対比

⑥ 1990年代半ば以降，切除不能進行・再発症例に対しイリノテカン（CPT-11）やオキサリプラチン（L-OHP）をLV/5-FUと併用することにより高い奏効率が得られ生存期間が改善することが示された。補助化学療法においてもこれらのレジメンを用いたRCTが行われた（表1）。

① **CPT-11との併用**（CALGB89803, ACCORD2, PETACC-3）：bolus あるいは infusional LV/5-FUと，これにCPT-11を加えたレジメンとを比較した第Ⅲ相臨床試験である。CALGB89803とACCORD2においてはCPT-11の併用効果は示されなかった^{3,4)}。しかし，PETACC-3においては3年DFSの向上に寄与していると報告された⁵⁾。

② **L-OHPとの併用**（MOSAIC, NSABP C-07）：MOSAICではinfusional LV/5-FU（LV5FU2）とこれにL-OHPを併用するFOLFOX4とが比較され⁶⁾，NSABP C-07ではbolus LV/5-FUとこれにL-OHPを併用するFLOXとが比較された⁷⁾。いずれの試験においてもL-OHP併用群の3年無再発生存が有意にすぐれており，FOLFOX4やFLOXの有効性が確認された。2007年米国臨床腫瘍学会でMOSAIC試験の6年生存率の解析結果が示された（Abstract# 4007）。全体の6年生存率はFOLFOX4が78.6%，LV5FU2が76.0%で，有意差を得るにはいたらなかったものの，stageⅢの6年生存率はFOLFOX4で73.0%，LV5FU2で68.6%と有意に優れていた〔ハザード比0.80（0.66～0.98），p=0.029〕。

⑦ これらの結果から，米国のNational Comprehensive Cancer Network（NCCN）では結腸癌術後補助化学療法の「Principals」を①LV/5-FU（RPMI=bolus, Mayo レジメン），②FLOX，③FOLFOX4，④mFOLFOX6，そして経口フッ化ピリミジンである⑤カペシタビンを推奨している（表2）。直腸癌については同様に①～⑤を示し，さらに放射線照射と抗癌剤との併用レジメンを加えている⁸⁾。

表1 LV/5-FUとCPT-11, L-OHP併用投与による補助化学療法

	レジメン	3年DFS		
		hazard比	p値	
CPT-11併用	CALGB89803	bolus LV/5-FU±CPT-11	NR*	0.8
	ACCORD2	infusional LV/5-FU±CPT-11	1.19	0.22
	PETACC-3	infusional LV/5-FU±CPT-11	0.89	0.091**
L-OHP併用	MOSAIC	infusional LV/5-FU±L-OHP	0.77	<0.001
	NSABP C-07	bolus LV/5-FU±L-OHP	0.79	<0.004

*：Not reported **：T, Nで補正後p=0.021

表2 米国における推奨補助化学療法 (NCCN v.1. 2007)

<p>①LV/5-FU LV 500mg/m²: 2時間で点滴静注 5-FU 500mg/m²: 静注 (LV点滴開始後1時間) [週1回, 6週投与, 2週休薬] × 4サイクル(RPMI)</p> <p>5-FU: 370-400mg/m² LV: 400mg/m² [5日間連続投与, 4週毎] × 6サイクル</p> <p>②FLOX (category 2B) 5-FU: 500mg/m² 静注 週1回 × 6 LV: 500mg/m² 静注 週1回 × 6, L-OHP: 85mg/m² 静注 第1, 3, 5週 8週毎 × 3サイクル</p> <p>③FOLFOX 4 L-OHP: 85mg/m² 2時間で点滴静注, 第1日目 LV: 200mg/m² 2時間で点滴静注, 第1日目, 2 日目 5-FU: 400mg/m² 静注 → 600mg/m² を22時間 で持続静注, 第1日目, 2日目 2週毎</p>	<p>④mFOLFOX 6 L-OHP: 85mg/m² 2時間で点滴静注, 第1日目 LV: 400mg/m² 2時間で点滴静注, 第1日目 5-FU: 400mg/m² 静注, 第1日目 → 2,400mg/m², 46~48時間で持続静注 2週毎</p> <p>⑤カペシタピン 1,250mg/m² 2 × [14日間連続投与, 3週毎] × 8サイクル</p>
---	--

■ 日本における補助化学療法の現状

- 日本において経口5-FU-based regimenによる術後補助化学療法のmeta-analysisでは、stage III大腸癌において、手術単独群と比較して再発率および死亡率の有意な減少が示された^{9, 10)}。またN-SAS-CCによって、UFT単剤経口投与がstage III直腸癌に対する補助化学療法として有用であることが示された¹¹⁾。NSABP C-06では5-FU/LVとUFT/経口LVとの同等性が報告された¹²⁾ こともあわせ、欧米における補助化学療法のスタンダードを日本に導入するにあたり、以下のような問題点がある。
 - ① 日本のstage III大腸癌に対する手術単独での治療成績は欧米に比して良好であり、MOSAICのFOLFOX群と同程度の成績である。従って、手術成績が異なることから欧米の補助化学療法の結果をそのまま日本に導入できない。また、FOLFOXのように副作用の強いintensiveなレジメンで補助化学療法を行う必要があるのか、不明である。
 - ② 日本の補助化学療法は外科医によって行われることが多く、複雑でtoxicなレジメンは治療効果のうえで大きなメリットがない限り普及しにくい。
- 現在、JCOG0205 MFにより、bolus 5-FU/l-LVとUFT/経口LVの無作為化比較試験が行われている (登録は2006年11月17日で終了)。この試験は、①対象がstage IIIのみ、②日本人に対する治療効果を検証している、③日本の施設での手術例に対する補助療法である という点において結果が注目される。
- 表5 に2007年6月の時点でUMIN登録されている、わが国における大腸癌補助化学療法の無作為比較試験を示した。

表3 UMIN登録されている大腸癌補助化学療法のRCT (2007年6月現在)

試験名(簡略)	JCOG0205	JFMC33-0502	JFMC32-0501	肝切除後UFT/LV	微小転移研究(MCSGO-01)	JFMC35-C1
対象	stage III 結腸・直腸癌	stage II B/III 大腸癌	大腸癌肝転移 肝切除例	大腸癌肝転移 肝切除例	stage II 大腸癌, 微小転移陽性	直腸癌
試験群	UFT/LV	UFT/LV 5日投与2日 休薬, 18ヵ月	UFT/LV +肝動注	UFT/LV 4週投与1週 休薬, 6ヵ月	HCFU 300mg 1年間	TS-1 1年間
対照群	5-FU/ℓ-LV	UFT/LV 4週投与1週 休薬, 6ヵ月	UFT/LV	無治療	無治療	UFT 1年間
目標症例数	1,100	840	280	180	350	800
primary endpoint	DFS	DFS	DFS	DFS	DFS	DFS
進捗状況	登録終了	登録中	登録中	登録中	登録中	登録中

■ 今後の展望

1 stage II およびハイリスク群およびstage III b症例に対する補助化学療法の必要性 (表4)

- stage II 症例の5年生存率は81.2%ではあるが、再発が12.5%に起こる¹³⁾。この再発リスクの高い群に対しては補助化学療法の必要性を明らかにする必要があると考える。臨床病理学的にはT4N0M0、穿孔例、腸閉塞例、脈管侵襲陽性例などが、分子生物学的マーカーではmicrosatellite instability や18qの loss of heterozygosity などがハイリスク群と報告されているが定まった見解はない。一方、stage III b症例の5年生存率は56%であるので、特にこの群に対してはFOLFOXのように治療効果の高いレジメンが再発率の低下をもたらすか否か、今後の検討が必要である。

表4 stage II ハイリスク群

臨床病理学的因子		分子生物学的因子	
・ T4N0M0	・ 脈管侵襲陽性例	・ MSI	・ COX-2
・ 穿孔例	・ tumor buddingなど	・ 18q LOH	・ VEGFなど
・ 腸閉塞例			

MSI ; microsatellite instability

LOH ; loss of heterozygosity

COX-2 ; cyclooxygenase-2

VEGF ; vascular endothelial growth factor

2 分子標的治療薬の併用

- ④ ベバシズマブやセツキシマブ (cetuximab) は切除不能進行・再発症例においてFOLFOXやCPT-11と併用して抗腫瘍効果が高めると報告されている。ベバシズマブは2007年6月、わが国でも保険収載がなされた。これらの薬剤が補助化学療法においても有用であるかが欧米で検討がなされている (図1)。しかし、治療はよりtoxicとなり、医療費は高額となる。

今後は大規模なRCTによってエビデンスを構築するとともに、分子マーカーなどによって補助化学療法「必要群」と「非必要群」の選別を行なう研究や、「必要群」における適切な治療レジメンの選択を行うことも重要になると考えられる。日本における大腸癌術後補助化学療法の「Principals」を明確にするためには、質の高いRCTを重ねていくことが重要である。

side MEMO

ベバシズマブ

ベバシズマブはVEGF (vascular endothelial cell growth factor) に対する中和抗体である。腸管穿孔や創傷治療遅延などの有害事象に注意が必要であるが、切除不能進行・再発大腸癌に対する無作為化比較試験においては、IFLやFOLFOXとの併用によりベバシズマブは優れた治療効果を示した。わが国においては2007年6月保険収載された。補助化学療法における有用性の有無が注目される (p.116 参照)。

参考文献

- 1) Wolmark N, Rockette H, Fisher B et al : The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol*, 11: 1879-1887, 1993
- 2) O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ et al : Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 month as postoperative adjuvant therapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 15: 246-250, 1997
- 3) Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al : Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin in stage III colon cancer (Intergroup trial CALGB C89803). *ASCO Abstr #3500*, 2004
- 4) Ychou M, Raoul JL, Douillard JY et al : A phase III randomized trial of LV5FU2 + CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *ASCO Abstr #3502*, 2005
- 5) van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D et al : Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). (PETACC 3). *ASCO Abstr #LBAS*, 2005
- 6) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al : Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*, 350: 2343-2351, 2004
- 7) Kuebler JP, Wieand S, O'Connell MJ et al : Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*, 25: 2198-2204, 2007
- 8) <http://www.nccn.org/>
- 9) Sakamoto J, Hamada C, Kodaira S et al : Adjuvant therapy with oral fluoropyrimidine as main chemotherapeutic agents after curative resection for colorectal cancer. Individual patients data meta-analysis of randomized trial. *Jpn J Clin Oncol*, 29: 78-86, 1999
- 10) Meta-Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum and the Meta-Analysis Group in Cancer : Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year result from three randomized trials. *J Clin Oncol*, 22: 484-492, 2004
- 11) Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y et al : Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol*, 36: 237-244, 2006
- 12) Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ et al : Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol*, 24: 2059-2064, 2006
- 13) 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2005年版. 大腸癌研究会編, 金原出版, 2005

(植竹宏之/杉原健一)

Significance of Thymidine Phosphorylase in Metronomic Chemotherapy using CPT-11 and Doxifluridine for Advanced Colorectal Carcinoma

YUTAKA OGATA, TERUO SASATOMI, SHINJIRO MORI, KEIKO MATONO,
NOBUYA ISHIBASHI, YOSHITO AKAGI, TAKANARU FUKUSHIMA,
HIDETSUGU MURAKAMI, MASATAKA USHIJIMA and KAZUO SHIROUZU

Department of Surgery, Kurume University School of Medicine, Kurume, 830-0011, Japan

Abstract. *Background:* A phase II study was designed to evaluate the efficacy, safety and predictors for response of metronomic chemotherapy using weekly low-dosage CPT-11 and doxifluridine (5'-DFUR) in 45 patients with metastatic colorectal cancer. *Patients and Methods:* Forty mg/m² of CPT-11 was administered for 3 consecutive weeks in a 4-week treatment cycle, with 5'-DFUR (800 mg/day) given orally. *Results:* One or more adverse effects were seen in 42 patients. However, most of these were mild at grade 1 or 2, including only leucopenia in 2, neutropenia in 1, diarrhea in 1 and nausea in 1 as grade 3. The objective response rate was 36% with a median overall survival of 452 days. The response rate in patients with a high expression of thymidine phosphorylase (dThdPase) in tumor cells (47%) was higher ($p=0.092$) than that (19%) in patients with a low expression. *Conclusion:* The efficacy of metronomic chemotherapy using low-dosage weekly CPT-11 and 5'-DFUR is worthy of further clinical study, especially in patients with a high expression of dThdPase in primary tumor cells.

Worldwide, infusion fluorouracil (5-FU) plus leucovorin (LV) combination therapy (5-FU/LV) was considered to be standard for advanced colorectal cancer until 1990 (1). Capecitabine, peroral fluoropyrimidine, reportedly has similar efficacy and low toxicity compared to intravenous 5-FU/LV (2, 3). In Japan, doxifluridine (5'-deoxy-5-fluorouridine, 5'-DFUR), an intermediate metabolite of capecitabine, has been widely used to treat colorectal cancer since 1987, resulting in a median survival time of 467 days in

a phase II study with metastatic colorectal cancer patients, suggesting 5'-DFUR gives a long survival (4).

Irinotecan (CPT-11) is a key drug in the management of metastatic colorectal cancer, as demonstrated by several randomized studies indicating a survival benefit. It has been shown that the response rate to CPT-11 was 11% to 25% in patients with advanced colorectal cancer refractory to 5-FU based chemotherapy (5, 6). This finding implied a lack in tumor cross-resistance to the two agents CPT-11 and 5-FU. Recently, favorable results from combination chemotherapy using CPT-11 and 5-FU/LV for advanced colorectal cancer have been reported (7, 8), and a CPT-11 and infusion plus bolus 5-FU/LV regimen FOLFIRI has been recommended as first-line therapy for advanced colorectal cancer, as well as FOLFOX regimens which added oxaliplatin to intravenous 5-FU/LV (9). However, these regimens have consisted of the maximum tolerated dosages (MTDs) of CPT-11 and 5-FU, and consequently adverse effects at grade 3 or worse are not uncommon.

Conventional cytotoxic chemotherapeutics affect the endothelium of the growing tumor vasculature in addition to affecting the proliferating cancer cells and various types of normal cells (10). The antiangiogenic efficacy of chemotherapy would seem to be optimized by administering comparatively low dosages of drugs according to a more frequent (daily, several times a week, or weekly) or continuous schedule, with no extended interruptions – sometimes referred to as 'metronomic' chemotherapy (11). This would also have the advantage of being less acutely toxic, therefore making more prolonged treatments hypothetically possible. Thus, peroral fluoropyrimidine on a daily schedule would be a typical metronomic chemotherapy. Since grade 3 or 4 toxicities can be expected to necessitate temporary suspension of the chemotherapy, a high dosage of CPT-11 might not allow the metronomic advantage of daily peroral fluoropyrimidine to be realized when CPT-11 is given in combination with peroral fluoropyrimidine. We have therefore postulated that a combination therapy of weekly

Correspondence to: Dr. Yutaka Ogata, Department of Surgery, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume, Fukuoka 830-0011, Japan. Tel: +81 942 353311, Fax: +81 942 34 0709, e-mail: yogata@med.kurume-u.ac.jp

Key Words: Metronomic chemotherapy, doxifluridine, 5'-DFUR, irinotecan, advanced colorectal carcinoma, pilot phase II study.

low-dosage CPT-11 and 5'-DFUR could demonstrate the advantages of metronomic chemotherapy having an antiangiogenic effect in addition to an antiproliferation effect.

Capecitabine generates 5-FU selectively in tumors *via* three enzymes located in the liver and in tumors; the final step is the conversion of the intermediate metabolite 5'-DFUR to 5-FU by thymidine phosphorylase (dThdPase) in tumors (12, 13). The high level of dThdPase in tumor tissue is essential for the efficacy of capecitabine and 5'-DFUR. The susceptibility of tumor cells to 5'-DFUR has been reported to be enhanced by the transfection of the *dThdPase* gene (14). Here we report the results from a pilot phase II study conducted to assess the safety and the antitumor effect of weekly low-dosage CPT-11 and 5'-DFUR combination metronomic chemotherapy for advanced colorectal cancer. In addition, in the present study, we investigated the relationship between the antitumor efficacy and the expression of dThdPase in tumors.

Patients and Methods

Patient selection. Between October 2000 and December 2003, a total of 45 patients entered this prospective study. The eligible criteria were histological findings of colorectal carcinoma indicating nonresectable metastatic or recurrent disease, no prior major surgery or radiation therapy within 2 weeks of beginning treatment, measurable tumors with at least one lesion having dimensions $>1 \times 1$ cm in longest diameters, a life expectancy of >3 months and a performance status (PS) = 0-2, adequate bone marrow function (leukocytes (WBC) $>4,000$ per mm^3 , platelets $>100,000$ per mm^3), adequate liver function (bilirubin <1.5 mg/dl), adequate renal function (creatinine <1.5 mg/dl), no serious or uncontrolled concurrent medical illness, and no active other malignancy. Prior chemotherapy for metastatic disease was allowed. Patients were required to be >20 years and <80 years of age, and non-pregnant. All patients were informed of the investigational nature of this treatment and gave their fully informed written consent.

Treatment protocol. CPT-11 was administered for three consecutive weeks followed by one week of rest, in 4-week treatment cycles. Forty mg/m^2 of CPT-11 were given by infusion intravenously over 2 h. 5'-DFUR was given orally at a total dosage of 800 mg/day, in four divided dosages on day 3 to day 7, day 10 to day 14, day 17 to day 21, and on day 24 to day 28 (involving intervals of two days with no 5'-DFUR). Cycles were repeated every 4 weeks. The therapy was temporarily suspended for grade 2 or higher mucositis, any grade of diarrhea, grade 3 or 4 other non-hematological toxicity, or for WBC $<3,000/\text{mm}^3$, granulocytes $<1,500/\text{mm}^3$, or platelets $<7,500/\text{mm}^3$. The therapy was alternatively re-instituted using a dosage reduction of CPT-11 ($30 \text{ mg}/\text{m}^2$) and 5'-DFUR (600 mg/day) in three divided dosages after all toxicity had recovered, if WBC $<2,000/\text{mm}^3$, granulocytes $<1,000/\text{mm}^3$, platelets $<50,000/\text{mm}^3$, or grade 3 or higher non-hematological toxicity (excluding nausea/vomiting and general fatigue) was noted. The therapy was abandoned if any further dosage reduction was indicated, or grade 4 non-hematological toxicity occurred, or in any case where the treatment was temporarily suspended for longer than 21 days from the schedule. All treatment was performed on an outpatient basis.

Assessment of toxicity. Adverse reactions were evaluated according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0 (15).

Follow-up evaluation. Within 2 weeks before initiating the chemotherapy, all patients were assessed by a physical examination, routine hematology and biochemistry analyses, ECG, chest X-ray and abdominal computed tomography (CT) scans to define the extent of disease. Complete blood cell counts with platelet and differential counts were recorded weekly during chemotherapy and serum chemistries were repeated once or twice within every treatment cycle. Subjective symptoms, body weight, physical examination, performance status, and all adverse effects were recorded before each treatment course. Measurement of serum tumor marker carcinoembryonic antigen (CEA) level was performed at least once every 4 weeks.

Assessment of the objective response rate, overall survival and progression-free survival. Measurable lesions were reassessed every 8 weeks using CT scan, X-ray, and other techniques that allowed retrospective and independent evaluation. The response rate was assessed every 8 weeks using the RECIST criteria (16). In cases of partial response or complete response, a further assessment 4 weeks later was required for confirmation of the response. All tumor measurements were reviewed and confirmed by an independent panel of radiologists. The overall survival (OS) and the progression-free survival (PFS) were calculated as the time from the first infusion to any death or disease progression using the Kaplan-Meier product-limit method.

Immunostaining of dThdPase. The previously resected surgical specimens of the primary colorectal tumor fixed with formalin and embedded in paraffin were available from 40 patients for examination of the dThdPase expression. Serial 4- μm thin sections were made from each block. One section from each block was stained with hematoxylin and eosin, a second was immunostained for dThdPase. Immunostaining was performed using the avidin-biotin peroxidase complex method, as reported elsewhere (17).

Statistical analysis. All data were compiled and analyzed using Statistical Analysis Software (SAS) version 6.12, (SAS Institute, Cary, NC, USA). The exact binomial confidence interval was applied to estimate the response rates.

Results

Patient characteristics. The backgrounds of the patients are summarized in Table I. The average age was 60 years, ranging from 39 to 77 years. Fifteen patients were aged 65 years or over. Thirty-two were male and 13 were female. The PS was 0 in the majority of patients. Twelve patients presented synchronous metastasis and 33 presented metachronous metastasis, with the most commonly affected organ being the liver. Most patients had more than one organ affected by metastases.

Adverse effects. One or more adverse effects were seen in 42 of the 45 patients, with the most common being nausea and alopecia (Table II). However, most of these were mild at

Table I. Patient characteristics.

Parameter	No. of patients	%
Gender		
Male	32	71
Female	13	29
Age (years)		
Mean	60	
Range	39-77	
Performance status (ECOG)		
0	28	62
1	12	27
2	5	11
Primary site		
Colon	25	56
Rectum	20	44
Metastasis		
Synchronous	12	27
Metachronous	33	73
Metastatic site		
Liver	21	47
Lung	19	42
Lymph node	14	31
Peritoneum	12	27
Other	14	31
Number of sites		
1	18	40
2	17	38
≥3	10	22
Prior chemotherapy		
Yes	15	33
No	30	67

grade 1 or 2. Three patients were subjected to dosage-reduction in CPT-11 and 5'-DFUR according to the dosage-reduction criteria, and another 3 patients requested dosage reduction in CPT-11 because of grade 2 nausea/vomiting or fatigue. Two patients dropped out of this study: one due to diarrhea and the other due to non-medical, personal reasons. The average number of 4-week cycles of the CPT-11 and 5'-DFUR treatment was 5.5 ± 3.1 , ranging from 1 to 11 cycles.

Response rate. One patient achieved a complete response (CR) while 15 patients achieved partial responses (PR). Twelve patients did not respond to chemotherapy and the disease progressed (PD); 17 patients showed a stable condition (stable disease: SD). The objective response rate was 35.6% with the 95% confidence interval (95% CI) being from 21.9% to 51.2%. The disease control rate was 73.3% with the 95% CI being from 58.1% to 85.4%. The response rate was 40.0% (95% CI: 22.7%-59.4%) in the 30 patients who had not received any prior chemotherapy, and 26.7% (95% CI: 7.8%-55.1%) in the 15 patients who had received prior chemotherapy. When the patients were stratified

Table II. Adverse effects reported in 43 of the 45 patients.

Adverse effect	No. of patients (%)	Grade			
		1	2	3	4
Nausea	27 (60)	12	14	1	0
Vomiting	13 (29)	9	4	0	0
Fatigue	23 (51)	18	5	0	0
Leucopenia	20 (44)	13	5	2	0
Neutropenia	17 (38)	11	5	1	0
Alopecia	21 (47)	21	0		
Diarrhea	9 (20)	3	5	1	0
Liver dysfunction	3 (7)	0	3	0	0
Stomatitis	1 (2)	1	0	0	0
Hand-foot syndrome	1 (2)	1	0	0	0

according to age, the response rate was 33.3% (95% CI: 17.3%-52.8%) in the 30 patients younger than 65-years-old, and 40% (95% CI: 16.3%-67.7%) in the 15 patients aged 65 years or older.

Overall survival time and progression-free survival time. The median overall survival time (OS) was 452 days, considering all 45 patients. The OS was 452 days in the 30 patients who did not receive any chemotherapy and 435 days in the 15 patients who had received prior chemotherapy (Figure 1). When the patients were stratified according to their age, the OS was 452 days in the 30 patients younger than 65-years-old, and 336 days in the 15 patients 65-years-old or more. The median progression-free survival time (PFS) was 187 days, for all 45 patients. The PFS was 197 days in those patients who had not received any chemotherapy, and 162 days in those patients who had (Figure 2). The PFS was 191 days in the 30 patients younger than 65-years-old, and 178 days in the 15 patients aged 65 years or more.

Relationship between antitumor effects and dThdPase expression in the primary tumors. The dThdPase was stained both in the tumor cells and in the stromal cells. Most patient samples were associated with dThdPase expression in the stromal cells; however, dThdPase expression in the tumor cells was present to various extents (Figure 3). We classified the patient samples into 2 categories as low expression or as high-expression according to the proportion of tumor cells positively staining for dThdPase. When the number of tumor cells positive for dThdPase accounted for more than 10% of all tumor cells, the patient was defined as presenting a high expression. Twenty-one patients presented a low expression and 19 patients a high expression. The response rate in patients with a high expression was 47.4% (9/19, 95% CI: 24.4%-71.1%), which tended to be higher than the 19.0% (4/21, 95% CI: 5.4%-41.9%) in the patients with a low expression, although the

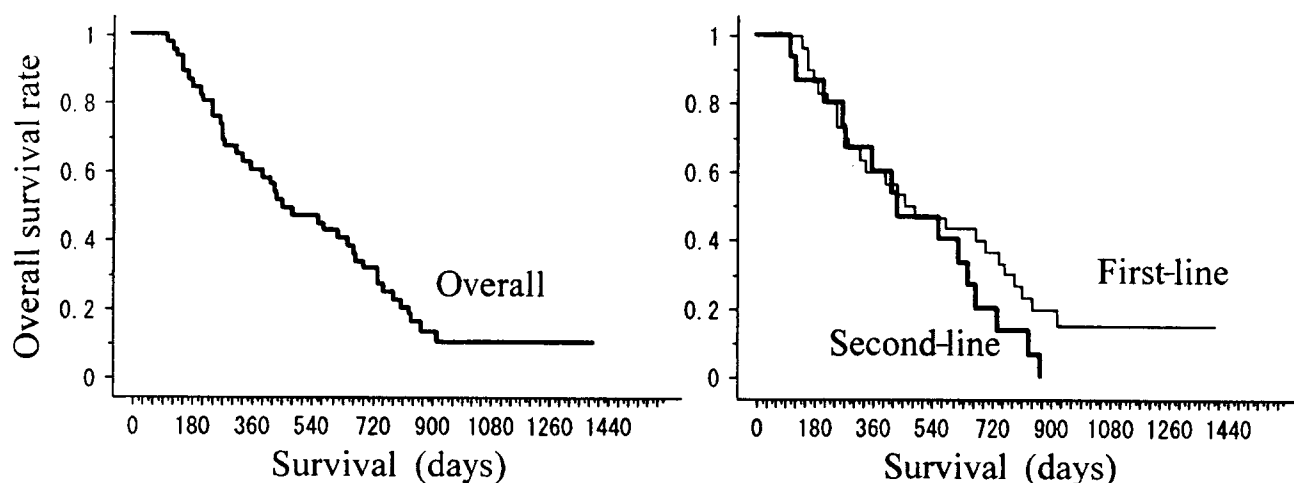


Figure 1. Overall survival curves. The median overall survival time (OS) was 452 days, for all 45 patients (left). The OS was 452 days in patients who had not received any chemotherapy (right, First-line, n=30) and 435 days in patients who had received prior chemotherapy (right, Second-line, n=15).

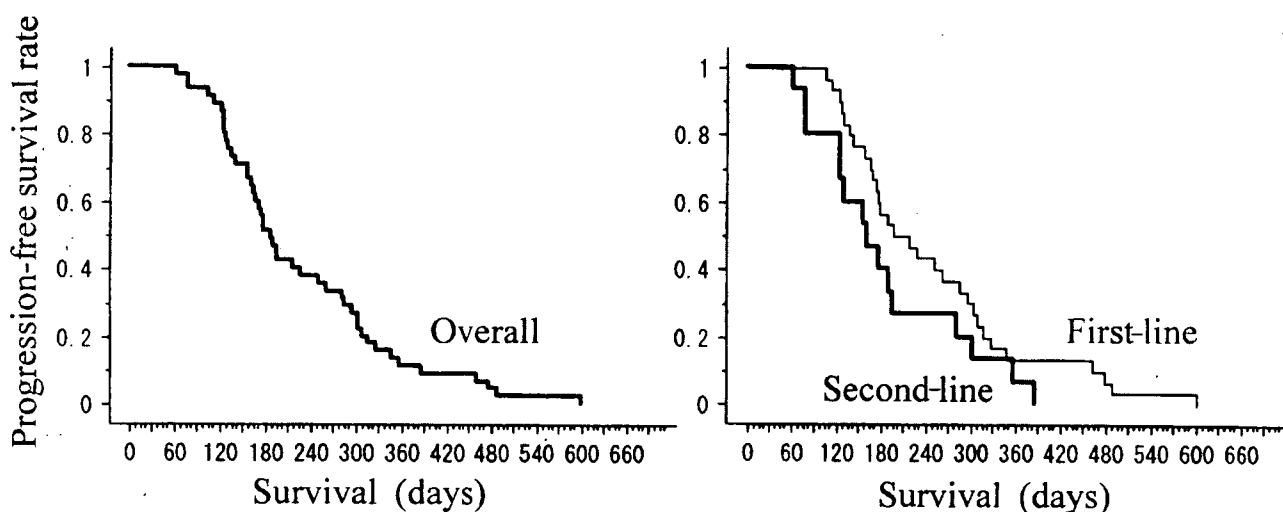


Figure 2. Progression-free survival (PFS) curves. The median PFS was 187 days, for all 45 patients (left). The PFS was 197 days in patients who had not received any chemotherapy (right, first-line, n=30) and 162 days in patients who had received prior chemotherapy (right, second-line, n=15).

difference did not reach significance ($p=0.092$). The OS was 619 days in the 19 patients with a high expression for dThdPase, and was longer than 277 days in the 21 patients with a low-expression (Figure 4).

Discussion

Recently, the antitumor efficacy of peroral fluoropyrimidines such as capecitabine and UFT (tegafur + uracil)/LV has been reported as not being inferior to that of intravenous 5-FU/LV therapy for advanced colorectal cancer (3, 18). In general, chemotherapy using peroral fluoropyrimidines, when compared to that using either 5-FU/LV or its

combinations with irinotecan or with oxaliplatin (8, 9), has been characterized by a lower incidence of adverse effects, especially of infrequent adverse effects at grade 3 or higher (2). This is the reason that chemotherapy using peroral fluoropyrimidines can be continued for a long duration on an outpatient basis without decreasing the patient's quality of life. For patients, these are critical benefits of therapy using peroral fluoropyrimidines.

It has been shown that administration of peroral fluoropyrimidines on a daily schedule for an extended period of time may inhibit growth in the endothelium continuously without inducing drug resistance (19). However, when bi-weekly or tri-weekly MTD of CPT-11 is combined with

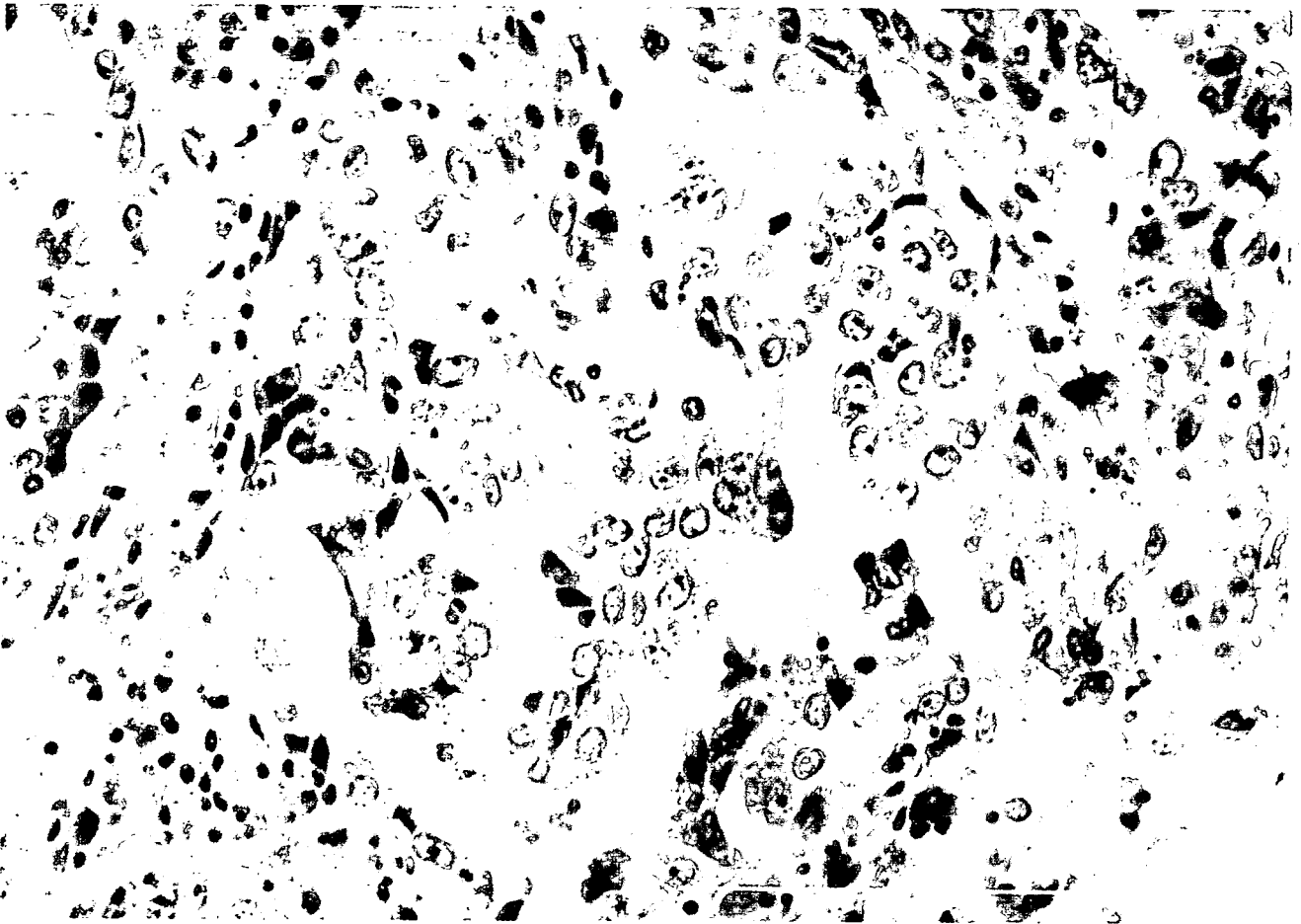


Figure 3. Immunorexpression of dThdPase in the primary tumor tissues. The immunoreactivity of dThdPas was noted both in the tumor cells and in the stromal cells. Most patients presented a dThdPase expression in the stromal cells; however, the extent of the dThdPase expression in the tumor cells was variable (original magnification x200).

peroral 5'-DFUR, the combination therapy may often be temporarily suspended and does not allow such benefits of peroral fluoropyrimidines to be realized. Severe serious toxic effects, including neutropenia and diarrhea, often associated with a bi-weekly regimen FOLFIRI (irinotecan combined with bolus plus infusion 5-FU/LV) – one of the standard therapies for metastatic colorectal cancer – were not observed with our metronomic regimen using weekly low-dosage CPT-11 and 5'-DFUR as reported here. The low incidence of grade 3 toxicity and the absence of any grade 4 toxicity reported in the present study could be an advantage for application to poor-PS patients without risk of any decrease in the patient's quality of life.

Metronomic chemotherapy has been summarized by Kerbel *et al.* (11) as showing that i) conventional cytotoxic anticancer drugs have antiangiogenic effects which could contribute to their efficacy, ii) the antiangiogenic effects of chemotherapy seemed to be optimized by administering such drugs 'metronomically' – in other words in small dosages on a

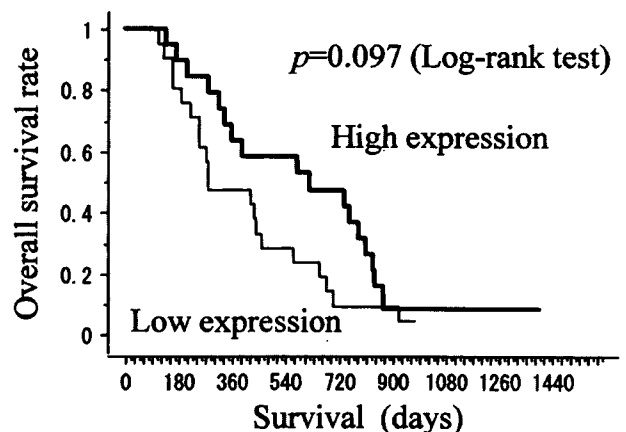


Figure 4. Overall survival curves based on the extent of dThdPase expression. The median overall survival time (OS) was 619 days in 19 patients who presented a high expression for dThdPase and was longer than 277 days in 21 patients who presented a low expression for dThdPase. The survival rate in the patients presenting a high expression for dThdPase was higher ($p=0.096$) than that in those patients presenting a low expression.

frequent schedule (daily, several times a week, or weekly) in an uninterrupted manner, over a relatively long period, iii) conventional chemotherapy, which is administered at more toxic MTD, requires 2- to 3-week breaks between successive cycles of therapy (which seems to counteract the potential for sustained therapeutically effective antiangiogenic effects), iv) in preclinical models, metronomic chemotherapy can be effective in treating tumors in which the cancer cells have developed resistance to the same chemotherapeutics in a MTD administration (which also has the advantage of being less acutely toxic, therefore making more extended treatments possible), v) the efficacy of metronomic chemotherapy can be significantly increased when administered in combination with antiangiogenic drugs, such as antibodies against vascular endothelial growth factor (VEGF) or VEGF receptor 2, and vi) some metronomic chemotherapy regimens induce sustained suppression in circulating endothelial progenitor cells and increase the levels of the endogenous angiogenesis inhibitor thrombospondin 1, both of which can suppress neovascularization. However for wider adaptation, the concept and efficacy of metronomic chemotherapy should be confirmed by further clinical trials.

The present therapy could be continued on an outpatient basis without temporary suspension or hospitalization due to therapy-related toxic reactions. The weekly 40 mg/m² of CPT-11 combined with the 5'-DFUR is proposed as a dosage which has minimum adverse effects and is expected to have an antiangiogenic effect through continuous inhibition in endothelial cells, in addition to showing an antiproliferating effect against the tumor cells. However, no one yet knows whether a weekly dosage of 40 mg/m² of CPT-11 is adequate or not as metronomic chemotherapy. Although we have not yet carried out a conventional phase I study to determine the MTD and the RD, the adequate dosage should be determined using monitoring of the circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells, which are known to be predictors for the effectiveness of antiangiogenic therapy (20, 21).

The response rate, the median OS and the median PFS of our metronomic chemotherapy was 36%, 452 days and 187 days, respectively. The efficacy was similar regardless of PS or age. Whereas these values were not superior to those in a standard regimen, such as FOLFIRI, or FOLFOX (8, 9), as a second- or third-line therapy, the anti-tumor efficacy in the present study was well acceptable. The lower toxicity and the favorable anti-tumor efficacy of our metronomic chemotherapy can constitute a therapeutic option for those patients with a poor PS, higher age, or having had prior intensive chemotherapy, who often cannot receive any MTD regimen of chemotherapy such as FOLFIRI or FOLFOX. Since the use of all three active agents (5-FU, irinotecan, oxaliplatin) reportedly improved the OS in advanced colorectal cancer (22), our metronomic chemotherapy would be ideal as a second-line or third-line therapy after any

failure in first-line FOLFOX or FOLFIRI. Another advantage of our regimen is the schedule of drug administration. The *in vitro* studies have shown that CPT-11 down-regulated thymidylate synthase expression in tumor cells, leading to synergy between CPT-11 and 5-FU that was maximal when CPT-11 was given 24 h prior to 5-FU (23). Thus, it was concluded that the administration of CPT-11 was reasonable when followed by 5'-DFUR with a 2-day interval in our regimen, in terms of antiproliferation effects and of gastrointestinal toxicity.

Of interest, the antitumor efficacy of our metronomic chemotherapy against metastases was influenced by the level of dThdPase expression in their primary tumors in terms of response rate and survival time. Recently, Meropol *et al.* (24) reported that dThdPase expression both in primary tumors and in metastases was associated with response to combination therapy of capecitabine and CPT-11 in patients with metastatic colorectal cancer. While we have not determined the level of dThdPase expression in metastatic tumors targeted for the chemotherapy, the dThdPase expression in metastatic tumors is expected to be similar to that in the primary tumor, in most patients. From the same view point, Nishimura *et al.* (25) reported that the dThdPase levels in primary tumors were higher in a group without recurrence than in those with recurrence after a curative operation in colorectal cancer patients who received 5'-DFUR postoperatively. Thus, the high level of dThdPase in metastatic tumor tissue might also be essential for the efficacy of our metronomic chemotherapy using 5'-DFUR.

Conclusion

Metronomic chemotherapy using low-dosage weekly CPT-11 and peroral 5'-DFUR is a safe and active regimen against advanced colorectal cancer. The dThdPase expression in tumors may be a predictive marker for the effectiveness in response to this metronomic chemotherapy. These results warrant further clinical study, especially in patients with a high expression of dThdPase in their primary tumor cells, or in elderly patients who are often not candidates for MTD regimens such as FOLFOX and FOLFIRI.

Acknowledgements

This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (C) (No.13671364) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

References

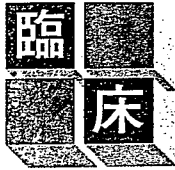
- 1 Meta-analysis Group in Cancer: Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 16: 301-308, 1998.

- 2 Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WI, Burris HA, Cassidy J, Jodrell D, Koralewski P, Levine EL, Marschner N, Maroun J, Garcia-Alfonso P, Tujakowski J, Van Hazel G, Wong A, Zaluski J and Twelves C: X-ACT Study Group: Oral capecitabine as an alternative to *i.v.* 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 14: 1735-1743, 2003.
- 3 Twelves C: Xeloda Colorectal Cancer Group: Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer. Pooled data from two large, phase III trials. *Eur J Cancer* 38(Suppl 2): 15-20, 2002.
- 4 Taguchi T: Japan Society for Cancer Chemotherapy: Survival and changes of clinical laboratory data in phase II study with 5'-DFUR. *Gan to Kagaku Ryoho* 23: 1019-1029, 1996 (in Japanese with English abstract).
- 5 Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, Nakao I, Futatsuki K, Sakata Y, Kambe M, Taguchi T and Ogawa N: CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group: Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 11: 909-913, 1993.
- 6 Rothenberg ML, Cox JV, DeVore RF, Hainsworth JD, Pazdur R, Rivkin SE, Macdonald JS, Geyer CE Jr, Sandbach J, Wolf DL, Mohrland JS, Elfring GL, Miller LL and von Hoff DD: A multicenter, phase II trial of weekly irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated colorectal carcinoma. *Cancer* 85: 786-795, 1999.
- 7 Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL and Miller LL: Irinotecan Study Group: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 343: 905-914, 2000.
- 8 Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, 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.
- 9 de Gramont A, Figér A, Seymour M, Homérin 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.
- 10 Miller KD, Sweeney CJ and Sledge GW Jr: Redefining the target: chemotherapeutics as antiangiogenics. *J Clin Oncol* 19: 1195-1206, 2001.
- 11 Kerbel RS and Kamen BA: The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 4: 423-436, 2004.
- 12 Kono H, Hara Y, Sugata S, Karube Y, Matsushima Y and Ishitsuka H: Activation of 5'-deoxy-5-fluorouridine by thymidine phosphorylase in human tumor tissues. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 31: 175-178, 1983.
- 13 Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, Shimma N, Umeda I and Ishitsuka H: Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissues. *Eur J Cancer* 34: 1274-1281, 1998.
- 14 Haraguchi M, Furukawa T, Sumizawa T and Akiyama S: Sensitivity of human KB cells expressing platelet-derived endothelial cell growth factor to pyrimidine antimetabolites. *Cancer Res* 53: 5680-5682, 1993.
- 15 Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, Gunderson L, McCormick B, Morrisintegral M, Rich T, Shipley W and Curran W: Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 13-47, 2000.
- 16 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC and Gwyther SG: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92: 205-216, 2000.
- 17 Ogata Y, Matono K, Sasatomi T, Ishibashi N, Ohkita A, Mizobe T, Ogo S, Ikeda S, Ozasa H and Shirouzu K: Upregulation of thymidine phosphorylase in rectal cancer tissues by mitomycin C. *J Surg Oncol* 93: 47-55, 2006.
- 18 Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, Vincent MD, Lembersky BC, Thompson S, Maniero A and Benner SE: Multicenter phase III study of uracil/tegafur and peroral leucovorin *versus* fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 20: 3605-3616, 2002.
- 19 Yonekura K, Basaki Y, Chikahisa L, Okabe S, Hashimoto A, Miyadera K, Wierzba K and Yamada Y: UFT and its metabolites inhibit the angiogenesis induced by murine renal cell carcinoma, as determined by a dorsal air sac assay in mice. *Clin Cancer Res* 5: 2185-2191, 1999.
- 20 Duda DG, Cohen KS, di Tomaso E, Au P, Klein RJ, Scadden DT, Willett CG and Jain RK: Differential CD146 expression on circulating *versus* tissue endothelial cells in rectal cancer patients: implications for circulating endothelial and progenitor cells as biomarkers for antiangiogenic therapy. *J Clin Oncol* 24: 1449-1453, 2006.
- 21 Shaked Y, Emmenegger U, Man S, Cervi D, Bertolini F, Ben-David Y and Kerbel RS: Optimal biologic dose of metronomic chemotherapy regimens is associated with maximum antiangiogenic activity. *Blood* 106: 3058-3061, 2005.
- 22 Grothey A and Sargent D: Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 23: 9441-9442, 2005.
- 23 Guichard S, Hennebelle I, Bugat R and Canal P: Cellular interactions of 5-fluorouracil and the camptothecin analogue CPT-11 (irinotecan) in a human colorectal carcinoma cell line. *Biochem Pharmacol* 55: 667-676, 1998.
- 24 Meropol NJ, Gold PJ, Diasio RB, Andria M, Dhami M, Godfrey T, Kovatich AJ, Lund KA, Mitchell E and Swarting R: Thymidine phosphorylase expression is associated with response to capecitabine plus irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 24: 4069-4077, 2006.
- 25 Nishimura G, Terada I, Kobayashi T, Ninomiya I, Kitagawa H, Fushida S, Fujimura T, Kayahara M, Shimizu K, Ohta T and Miwa K: Thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase levels in primary colorectal cancer show a relationship to clinical effects of 5'-deoxy-5-fluorouridine as adjuvant chemotherapy. *Oncol Rep* 9: 479-482, 2002.

Received February 12, 2007

Revised April 2, 2007

Accepted April 5, 2007



大腸癌同時性肝転移に対する治療戦略

Strategy of synchronous liver metastasis from colorectal cancer

高橋 慶一* 山口 達郎** 松本 寛**
 TAKAHASHI Keiichi YAMAGUCHI Tatsuro MATSUMOTO Hiroshi

安留 道也 中野 大輔 森 武生***
 YASUTOME Michiya NAKANO Daisuke MORI Takeo

大腸癌肝転移は、肝切除が可能なら積極的な切除で延命が期待できる。しかし同時性肝転移では異時性肝転移と異なり、肝切除時に微小肝転移が存在する可能性が高く、肝切除後の残肝再発や肝外再発の予防が、さらなる予後向上のためには重要である。肝切除後の予防的肝動注療法(5-FUの総投与量15g以上)は残肝再発予防効果を認め、肝切除後に肝動注療法と全身化学療法を併用した治療の実施は、同時性肝転移の治療戦略として重要である。

はじめに

大腸癌肝転移に対する治療戦略は、大腸癌治療ガイドライン¹⁾にもあるように、肝切除可能であれば肝切除を、切除不能であれば化学療法を選択することになる。肝転移は同時性、異時性にかかわらず、転移個数と転移部位や大きさで治療方針が決定される。しかし同時性と異時性では肝転移の発見状況が異なる。つまり、異時性肝転移では経過観察中に発見されることがほとんどであり、肝転移発見までに経過観察期間があり、たとえば単発の肝転移と診断した場合は単発である可能性が高い。しかし、同時性肝転移では経過観察期間がないため、単発の肝転移と診断しても単発でない場合がある可能性があると思われる。肝転移の存在診断も1cmを超えないと転移としては同定できないことを考慮すると、画像診断では発見できない微小肝転移の存在をとくに同時性肝転移では念頭においた治療手段を選択することがより臨床に即した治療法の選択であると考えられる。

本稿では、大腸癌同時性肝転移の治療戦略について、肝転移に対する治療効果から検討する。

I. 同時性肝転移と異時性肝転移の肝転移切除後再発形式の相違

大腸癌肝転移に対する治療方針は、肝切除が可能なら肝切除を行うことで延命効果が得られるため、一般的なコンセンサスが得られている²⁾。しかし、肝切除後の残肝再発および肝外再発は高頻度に出現し、肝転移切除後の再発を予防することは、さらなる予後向上のためには重要である。大腸癌肝転移であっても、同時性肝転移と異時性肝転移では、肝転移の発見状況が異なり、とくに同時性肝転移では画像上発見できない微小肝転移の存在について念頭に置く必要があると思われる。

図1は大腸癌肝転移肝切除例を、同時性と異時性に分けてその予後を比較したものであるが、肝切除術後の5年生存率は、同時性(N=116)で

東京都立駒込病院 外科 *部長 **医長 ***同院長

Key words: 大腸癌肝転移/肝切除/肝動注療法/残肝再発/肝外再発

0433-2644/08/¥50/頁/JCLS

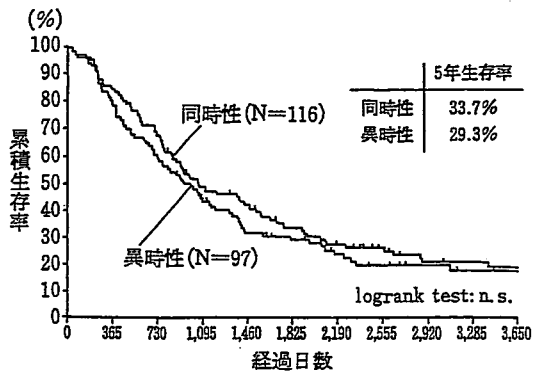


図1 肝切除後の予後の比較

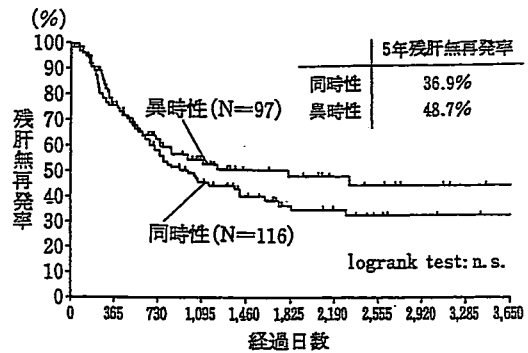


図2 肝切除後残肝無再発率の比較

33.7%, 異時性(N=97)で, 29.3%で有意差はなかった。一方, 肝切除後の残肝無再発曲線を図2に示すが, 5年残肝無再発率は, 同時性(N=116)で36.9%, 異時性(N=97)で48.7%で, 有意差はなかったが, 同時性肝転移で残肝再発がやや高い傾向を認めた。

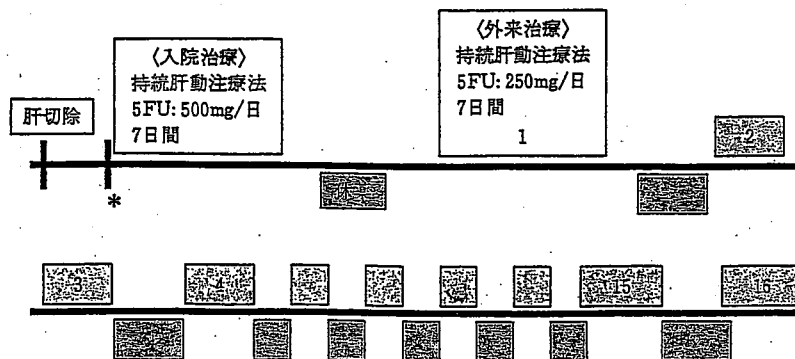
われわれは, 図3に示すように, 残肝再発予防を目的として肝切除後の予防的肝動注療法を施行し, その有用性を報告した²⁾。5-FUの7日間持続投与による肝動注療法を基本にして実施した。5-FUの投与期間と総投与量が残肝再発予防に寄与すると考え, 5-FUの総投与量別に表1のように3群に分類した。すなわちA群: 15g以上投与群, B群: 15g未満投与群, C群: 肝動注非施

表1 5-FU 総投与量別分類

5-FU 総投与量	分類
15g以上	A群
15g未満	B群
肝動注非施行	C群

行群に分類し, 図4は同時性肝転移を5-FUの投与量別に残肝無再発率を比較したものである。

5年残肝無再発率は, 同時性肝転移でA群: 62.2%, B群: 10.0%, C群: 15.6%で, 肝動注療法が不十分であったB群は, 肝動注療法を行わなかったC群と同様の治療成績で, 肝動注療法を一定の投与量以上施行した症例(5-FUの総投与



* 血中トランスアミナーゼ値が正常値の3倍以下

図3 肝切除後の予防的持続肝動注療法

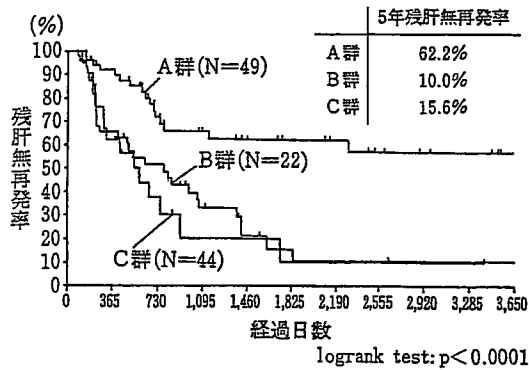


図4 同時性肝転移肝切除後の投与量別残肝無再発曲線

量15 g 以上)との間で、有意に残肝再発の差を認め、肝動注療法の残肝再発予防効果を認めた。

一方異時性肝転移で検討すると、A群：56.9%、B群：62.3%、C群：38.9%で、手術単独でも残肝再発は比較的低く、肝動注療法による残肝再発の予防効果は低いと思われた。図5は肝切除後の残肝再発率の比較である。予想通り同時性ではA群の残肝再発率が有意に低く、肝動注療法による微小肝転移の予防効果を裏づけるものであった。図6は肺転移を中心とする肝外再発の発生頻度を比較したものであるが、同時性肝転移、異時性肝転移いずれも高率に認め、肝切除後のさらなる予後向上のためには、肝切除後の全身化学療法の必

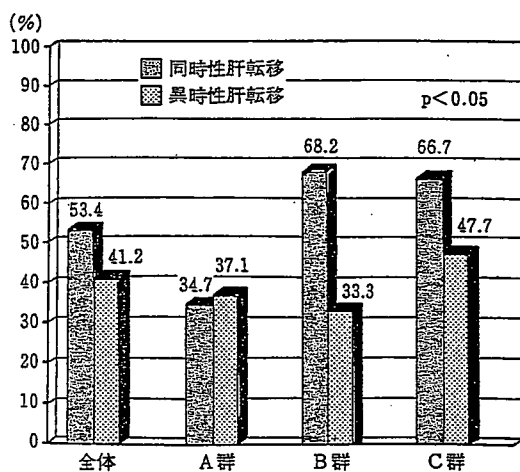


図5 肝動注療法の程度別残肝再発率の比較

要性を認めた。このように、大腸癌肝転移で切除可能な症例でも、同時性が異時性かで、肝切除後の再発状況が大きく異なることを把握することは、大腸癌の治療戦略を考える上で、重要なことであると考えられる。

表2は、肝切除例の残肝再発に対する多変量解析をCoxの比例ハザードモデルで行ったが、同時性・異時性、肝転移の程度、肝動注療法の程度、原発巣のリンパ節転移の有無が有意な因子であった。

以上の結果から、同時性肝転移に対しては、肝転移切除後に肝動注療法および全身化学療法を併用することが延命のためには重要であると思われた。

II. 大腸癌切除不能同時性肝転移に対する治療

大腸癌切除不能肝転移の非治療例の自然経過は一般的に4.5ヵ月とされている⁹⁾。最近、全身化学療法の進歩により、治療効果が向上し、同時性肝転移で、肝切除不可能な症例に対して、原発巣を切除するかどうか、意見が分かれるところである。数年前までは原則的に原発巣は切除する施設が大部分を占めていたが、FOLFOXを中心とする併用療法により原発巣ばかりか肝転移に対しても、

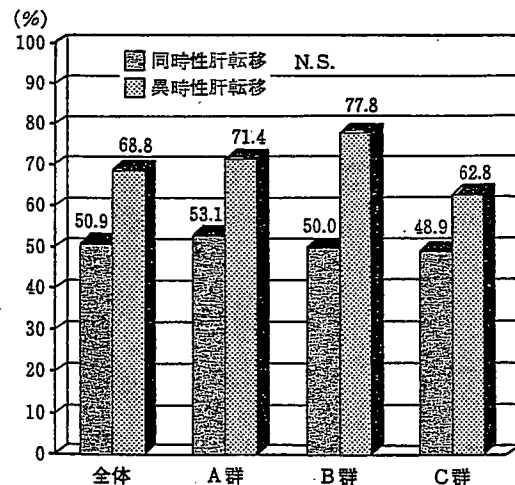


図6 肝動注療法の程度別肝外再発率の比較

表2 残肝再発に対する多変量解析(Coxの比例ハザードモデル)

予後因子	リスク比	p値	95% CI
性別 F:M	0.7919	0.3678	0.4765 ~ 1.3159
同時性:異時性	0.5270	0.0202	0.3069 ~ 0.9050
肝外再発なし:あり	1.5169	0.1224	0.8940 ~ 2.5738
H ₁ :H ₂	2.1019	0.0174	1.1396 ~ 3.8769
H ₁ :H ₃	0.3535	0.3145	0.0466 ~ 2.6815
HAI 15g未満:15g以上	0.4820	0.0529	0.2302 ~ 1.0093
15g未満:施行せず	1.2712	0.4610	0.6716 ~ 2.4062
肝切除法 系統:部分	1.3442	0.2639	0.8000 ~ 2.2586
組織型 well:well以外	0.8093	0.4329	0.4770 ~ 1.3733
TW 2mm未満:2mm以上	0.7800	0.4360	0.4174 ~ 1.4576
n0:n1以上	1.8866	0.0431	1.0199 ~ 3.4902

40~50%の奏効率を示し、無理に原発巣を切除しなくても、イレウスや出血等の原発巣の進展に伴う症状の出現する頻度が減少していることがその理由の一つであると思われる。しかし切除不能肝転移に対して、原発巣を切除するかどうかについて結論を出すのは、時期尚早で、症例の集積が必要であると思われる。

一方、切除不能肝転移に対して、化学療法を施行後に切除可能になった時点で肝切除を行う報告⁴⁻⁵⁾も増え、世界的にも認められた治療方法の一つになっている。

われわれも、切除不能肝転移に対して、図7のようなメニューで持続肝動注療法を施行し、肝転移が縮小した時点で、積極的に肝切除を行った。図8のように、動注後に肝切除が可能となった動注後肝切除群の3年生存率は39.1%で、5年生存率は16.3%で、肝動注療法だけに終わった群の

4.3%、0%に比較し、有意に(p<0.0001)延命効果を認めた。肝動注後に肝切除をした症例の肝切除標本であるが、変性壊死を起こした肝転移巣内に viable cell の集塊をみることはしばしばあり、CT上CRと判定されても、がん細胞を完全に死滅させることは不可能であり⁶⁾、肝転移の再燃を防止するために肝切除が可能になった時点で肝切除を行うことは延命に寄与できる方法の一つであると思われる。

肝切除後の残肝再発は高頻度に出現するため、可能なら肝動注療法を継続するが、手術後はカテーテルの閉塞等で継続できないことも多い。また図9に示すように、肝外再発も高頻度に出現することから、肝切除後も全身化学療法を継続して実施することは重要であると思われる。

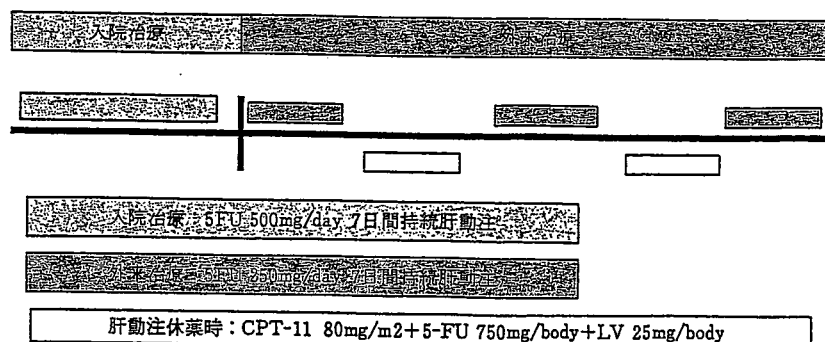


図7 大腸癌切除不能転移例に対する持続肝動注療法

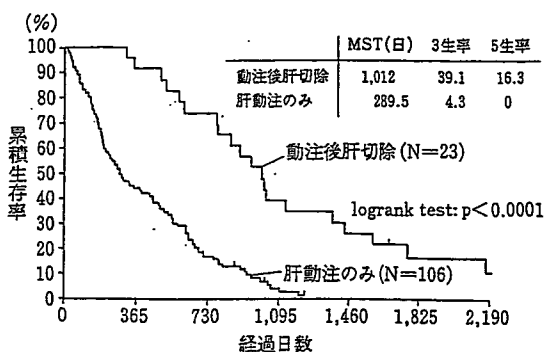


図8 H, 肝転移動注後肝切除の有無別の予後

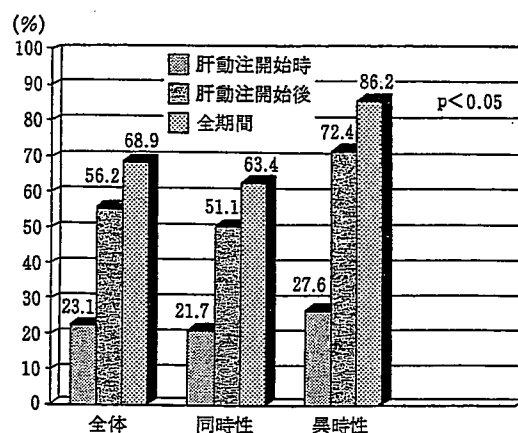


図9 肝外再発の発生頻度

III. 大腸癌同時性肝転移に対する治療方針

大腸癌同時性肝転移に対する治療方針を図10にまとめた。肝転移を認めた時点で、肝切除が可能であるかどうか、CTおよびMRI(SPIO-MRI)で肝転移の個数および局在を確認し、肝切除可能なら、肝切除を行うが、同時性肝転移では肝切除術後の微小肝転移と肝外転移を予防するため、肝動注療法および全身化学療法の併用を行う。肝動注療法の実施が不可能な場合は全身化学療法を選択

する。FOLFOX または FOLFIRI の方が強力な治療方法であると思われるが、現時点では予防投与としてのFOLFOXやFOLFIRIは一般には認められておらず、UFT+LV(経口)または5-FU+LV(RPMI)⁹⁾の全身化学療法を選択している。肝切除後の症例は通常の大腸癌の治療切除に比べ再発の高危険群であると考えられ、いずれ予防投与の抗がん剤のメニューも変化し、FOLFOXやFOLFIRI等のより強力な化学療法に変

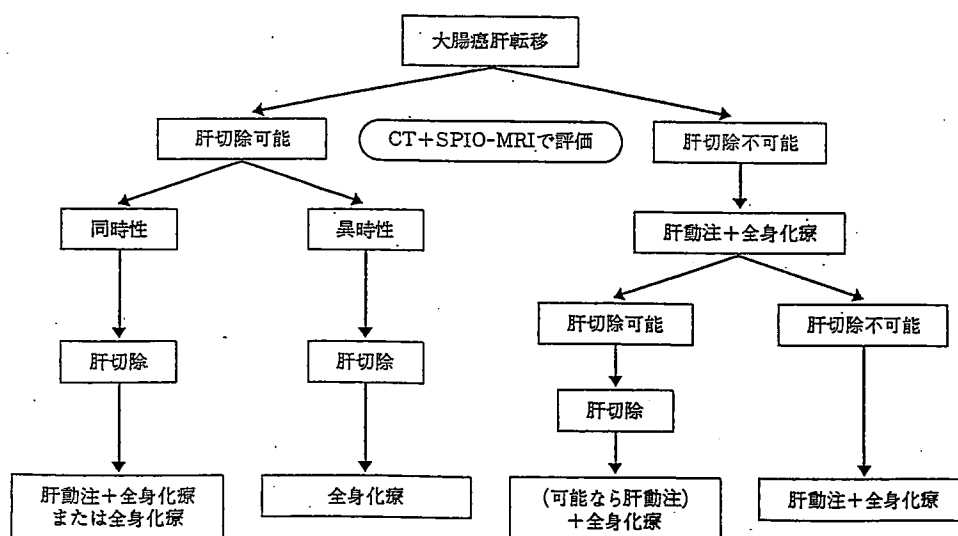


図10 大腸癌肝転移に対する治療戦略

わる可能性があると思われる。

肝切除が不可能であると判断された場合は、肝動注療法と全身化学療法を併用し、肝転移の縮小および肝外転移の出現を予防し、肝切除が可能になったところで肝切除を行い、肝切除後も可能な限り肝動注療法と全身化学療法の併用を継続する(ただし肝動注の継続が不可能なら全身化学療法のみを行う)。肝切除が不可能なら、引き続き肝動注療法と全身化学療法の併用を継続する。

おわりに

大腸癌同時性肝転移は、原発巣と転移巣を病状の進展と全身状態を考慮して、個々の症例で治療法を選択する必要があると思われる。化学療法も近年の併用療法の進歩により、全身化学療法でも肝動注療法に匹敵する治療効果が得られるように

なり、また肝動注療法の管理の難しさから、欧米では分子標的治療を併用した全身化学療法が推奨されるようになってきている⁷⁾。しかしCRが得られるような治療効果が得られないにもかかわらず莫大な医療費がかかるようになり、大きな問題となっているのも事実である⁸⁾。肝単独の治療効果とその切れ味を考慮すると、肝動注療法は捨てがたい治療手段である。肝転移が直接的な生命予後規定因子になった場合や全身化学療法で治療効果が期待できなかった場合、肝動注療法で治療効果が期待できる可能性は完全に否定できないのである。新薬に振り回されることなく、患者の予後規定因子が何かをよく見極め、原発巣の治療と肝転移の治療方法を選択するバランス感覚が必要とされる疾患であることを認識し、治療に当たるべきである。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン；医師用2005年版。pp24, 金原出版, 東京, 2005.
- 2) 高橋慶一, 森 武生, 安野正道：大腸癌肝転移に対する外科治療。日本外科系連合学会誌 22: 229-236, 1997.
- 3) Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, et al: Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. Am J Surg 141: 586-589, 1981.
- 4) 高橋慶一, 森 武生, 山口達郎ほか：大腸癌切除不能多発性肝転移に対する化学療法併用肝切除術。消化器外科 28: 903-910, 2005.
- 5) Bismuth H, Adam R, Levi F, et al: Resection of non-resectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg 224: 509-522, 1996.
- 6) Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, et al: A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 5: 1559-1565, 1987.
- 7) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 350: 2335-2342, 2004.
- 8) Nadler E, Eckert B, Neumann PJ: Do oncologists believe new drugs offer good value? Oncologist 11: 90-95, 2006.

原 著

進行再発大腸癌に対する CPT-11併用 5FU/LV 療法の検討

赤池 信¹⁾, 山本 裕司²⁾, 高橋 誠³⁾, 白石 龍二⁴⁾,
 松川 博史⁵⁾, 牧野 達郎⁶⁾, 鈴木 弘治⁷⁾, 田村 功⁸⁾,
 小澤 幸弘⁹⁾, 利野 靖¹⁰⁾

¹⁾ 神奈川県立がんセンター消化器外科, ²⁾ 神奈川県立足柄上病院外科, ³⁾ 恵生会上白根病院外科,
⁴⁾ 国家公務員共済組合連合会平塚共済病院外科, ⁵⁾ 国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院外科,
⁶⁾ 済生会横浜市南部病院外科, ⁷⁾ 総合病院秦野赤十字病院外科, ⁸⁾ 同友会藤沢湘南台病院外科,
⁹⁾ 三浦市立病院外科, ¹⁰⁾ 横浜市立大学医学部一般外科

要 旨: 多施設共同研究グループである神奈川中部大腸癌懇話会として, 進行再発大腸癌に対する CPT-11併用 5FU/LV 療法の有用性を検討したので報告する. [対象と方法] 測定可能病変もしくは評価可能病変を有する進行再発大腸癌で, PS0~1, 前治療未施行例, 術後再発例の場合は放射線療法または術後補助化学療法後 4 週間以上経過している症例を対象とし, 文書による同意を得て施行した. 5FU/LV 療法については sLVFU2 療法を基本として CPT-11 を併用した. 投与量は bolus5FU 400 mg/m², infusion5FU 2400mg/m², l-LV200mg/m², CPT-11 100mg/m²である. 評価は, 抗腫瘍効果を RECIST による判定で, 安全性を NCI-CTC による有害事象判定により行った. [結果] 適格症例は17例で, 治療コース数の中央値は 8 コースであった. 奏効率は17.6% (CR:0, PR:3, SD:12, PD:2), Disease-control rate (腫瘍増殖抑制率) は88.2%であった. 有害事象としては, 血液毒性を白血球減少41.2%, 好中球減少23.5%に認めたが, Grade3/4 はそれぞれ23.5%, 11.8%であった. 食思不振, 悪心, 嘔吐, 下痢, 口内炎などの消化器症状は, Grade1/2 のものを5.9%に認めた. [結論] 本臨床試験は安全に施行されたが, 中間解析の結果 CPT-11の投与量不足が考えられ, CPT-11併用による抗腫瘍効果の増強は認められなかった.

Key words: 進行再発大腸癌, 化学療法, 5FU/LV 療法, CPT-11, FOLFIRI 療法

Metastatic colorectal cancer, Chemotherapy, Treatment of fluorouracil with leucovorin, Irinotecan, FOLFIRI

はじめに

大腸癌に対する化学療法は1990年代後半に入り急速な展開を示してきた. それまでに長い年月使用されてきた 5FU 単剤投与や Mitomycin, Vincristine などの抗癌剤併用に代わる, 抗癌剤以外の薬剤を含む併用により生物化学的抗腫瘍効果の増強を目指す Biochemichal modulation (BM) の登場であり, これにより化学療法の延命効果は明らかとなった. この中で 5FU/LV 療法が有意に有効であることが示され, 様々な投与方法が開発された. 我が国では1999年ようやく 5FU の bolus 投与である Rosewell Park Memorial Institute (RPMI) regimen¹⁾が認可

されたが, 5FU の持続投与である de Gramont regimen²⁾が認可されたのは2005年1月である. この間欧米では多くの臨床試験が実施され, CPT-11の有用性の証明³⁾, さらに 5FU/LV 療法との併用療法 (IFL 療法⁴⁾, FOLFIRI 療法⁵⁾での画期的な生存期間の延長が証明されてきた. これと並行して L-OHP と 5FU/LV 療法の組み合わせによる FOLFOX 療法⁶⁾も開発されて居り, 我が国でも2005年3月に FOLFOX4 療法が認可された. 現在の進行再発大腸癌に対する標準化学療法は FOLFIRI 療法と FOLFOX 療法であると言えるが, Molecular targeted agent が開発され, その臨床試験結果⁷⁾⁸⁾が次々と報告されてきている状況からは標準治療の進化は止まることを知ら

赤池 信, 横浜市旭区中尾 1-1-2 (〒241-0815) 神奈川県立がんセンター 消化器外科
 (原稿受付 2007年5月10日/改訂原稿受付 2007年6月29日/受理 2007年7月2日)

ないかの如くである。今回、多施設共同研究グループである神奈川中部大腸癌懇話会として2004年12月より、進行再発大腸癌に対する CPT-11併用 5FU/l-LV 療法を臨床試験として施行し、その結果を検討したので報告する。

対象および方法

1 対象症例

- (1) 病理組織学的に結腸癌，直腸癌であることが確認された進行再発大腸癌。
- (2) 年齢：20歳以上，75歳未満。
- (3) PS：0～1（ECOG performance status score）
- (4) 測定可能もしくは評価可能病変を有する症例で，放射線照射野外の測定可能病変であること。
- (5) 前化学療法未施行症例。ただし，術後再発症例の場合は放射線療法または術後補助化学療法後4週間以上経過している症例。
- (6) 腫瘍臓器（骨髄，心，肺，肝，腎など）に高度な障害が認められない症例。
- (7) 治療開始後3ヶ月以上の生存が期待される症例。
- (8) 患者本人から文書による同意が得られた症例。

2 投与方法と投与量

(1) 投与量（表1）

治療開始時投与量は，l-LV，CPT-11，5FUの各薬剤とも体表面積から計算し，有害事象の発現状態により投与延期基準，減量基準，中止基準を設定した。

表1 投与量

薬剤	投与量	経路
l-LV	200mg/m ²	点滴静注 2時間
CPT-11	100mg/m ²	点滴静注 2時間
5FU bolus	400mg/m ²	静注 5分
5FU infusion	2400mg/m ²	持続静注 46時間

(2) 投与方法（図1）

- a) l-LV：生理食塩液200mlに溶解し，2時間で点滴静注。
- b) CPT-11：5%ブドウ糖液250mlに溶解し，l-LVと同時に2時間で静注。
- c) 5FU bolus：生理食塩液に全量が50mlになるように溶解し，a)，b)終了時に全開にて点滴静注（5～10分）。
- d) 5FU infusion：5%ブドウ糖液1000mlに溶解し，c)に引き続き46時間持続静注。
- e) 副腎皮質ホルモン剤投与：投与1日目治療開始時リン酸デキサメタゾン10～20mg/body 点滴静注，2日目，3日目は5～10mg/body を点滴静注または経口投与。

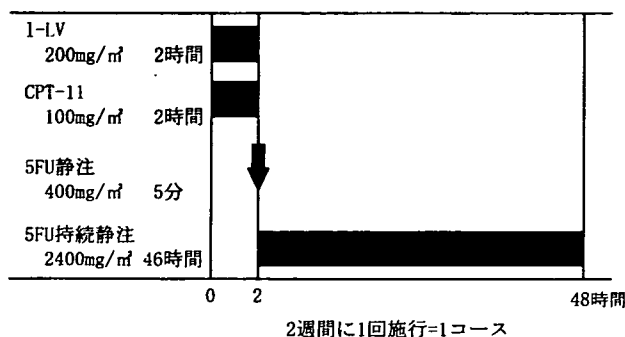


図1 投与方法

- f) 上記を2週間ごとに繰り返し，2週間を1コースとする。

(2) 併用療法

本療法施行中は，免疫療法，放射線療法およびその他治療結果に影響を及ぼすと考えられる治療は行わない。

3 評価

(1) 評価項目

Primary endpoint としては，抗腫瘍効果を奏効率，奏効期間，安全性を有害事象発生率とその重症度とした。Secondary endpoint は，生存期間中央値（Median Survival Time: MST），無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）とした。

(2) 評価方法

プロトコール治療中は，2コースごとにCTまたはMRIによる画像診断と腫瘍マーカー（CEA，CA19-9）測定を施行し，測定可能病変についてはRECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）に従って抗腫瘍効果を評価し奏効率を算定した。有害事象についてはNCI-CTC（National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria）により発現頻度と重症度を判定した。また，登録症例数が20例の時点での中間解析を行い，本試験の継続について判定することとした。

4 参加施設と実施期間（表2）

本臨床試験の実施にあたっては，各参加施設が指定する委員会において承認を得た上で実施した。実施期間は2004年12月から2006年1月までである。

結 果

1 登録症例（表3）

21例が登録され，この内前治療などにより不適格となった症例が4例認められ，適格症例17例により解析を行った。男性12例，女性5例，平均年齢は61.6才，全例