

も術前化学療法が話題になれば術前化学療法を採り入れ、分子標的薬剤が使用可能になれば直ぐさまそれに飛びつく傾向がある。留意すべきはclinical trialとclinical practiceとは明確に分けなくてはならないことであり、肝切除という環境の下で進行癌に対する補助化学療法の結果を単に外挿するのには限界があることである。

実臨床で耐えうる安全で有効な肝転移切除後の補助化学療法の開発が望まれる。

References

- 1) Meta-Analysis Group in Cancer : Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 88 : 252-258, 1996
- 2) Lorenz M, Meüller HH, Schramm H et al : Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg* 228 : 756-762, 1998
- 3) Rudroff C, Altendorf-Hoffmann A, Stangl R et al : Prospective randomized trial on adjuvant hepatic-artery infusion chemotherapy after R0 resection of colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg* 384 : 243-249, 1999
- 4) 森 武生 : 厚生省森班多施設共同研究結果報告. 平成13年度厚生省がん研究10-11 (加藤班) ; 「大腸がんの肝・肺転移例に対する治療法の確立に関する研究」研究報告書. p.39, 2002
- 5) Kemeny N, Huang Y, Cohen AM et al : Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 341 : 2039-2048, 1999
- 6) Tono T, Hasuike Y, Ohzato H et al : Limited but definite efficacy of prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases : A randomized study. *Cancer* 88 : 1549-1556, 2000
- 7) Lygidakis NJ, Sgourakis G, Vlachos L et al : Metastatic liver disease of colorectal origin : The value of locoregional immunochemotherapy combined with systemic chemotherapy following liver resection. Results of a prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 48 : 1685-1691, 2001
- 8) Kemeny MM, Adak S, Gray B et al : Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver : Surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy-An intergroup study. *J Clin Oncol* 20 : 1499-1505, 2002
- 9) Kemeny NE, Gonen M : Hepatic arterial infusion after liver resection. *N Engl J Med* 352 : 734-735, 2005
- 10) House MG, Kemeny N, Jarnagin WR et al : Comparison of adjuvant systemic chemotherapy with or without hepatic arterial infusional chemotherapy after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. ASCO Annual Meeting (Absr 383), 2009
- 11) Okuno K, Yasutomi M, Hida J et al : Longterm effects of hepatic arterial interleukin-2-based immunochemotherapy after potentially curative resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 187 : 271-275, 1998
- 12) Portier G, Elias D, Bouche O et al : Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases : FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 24 : 4976-4982, 2006
- 13) Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S et al : A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 20 : 1964-1970, 2009
- 14) Nordlinger B, Sorbye H, Glimmerius B et al : Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983) : a randomized controlled trial. *Lancet* 371 : 1007-1016, 2008
- 15) Kopetz S, Vauthey JN : Perioperative chemotherapy for resectable hepatic metastases. *Lancet* 371 : 963-965, 2008
- 16) Reddy SK, Barbas AS, Clay BM : Synchronous colorectal liver metastases : is it time to reconsider traditional paradigms of management? *Ann Surg Oncol* 16 : 2395-2410, 2009
- 17) Petrelli NJ : Perioperative or adjuvant therapy for resectable colorectal hepatic metastases. *J Clin Oncol* 26 : 4862-4863, 2008
- 18) Parks R, Gonen M, Kemeny N et al : Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases : Analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg* 204 : 753-761, 2007
- 19) Mitry E, Fields AL, Bleiberg H et al : Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer : A pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 26 : 4906-4911, 2008
- 20) Reddy SK, Zorzi D, Lum YW et al : Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases : a retrospective multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 16 : 1809-1819, 2009
- 21) Power DG, Kemeny NE : Long-term outcome of unresectable metastatic colorectal cancer : Does "adjuvant" chemotherapy play a role after resection? *Ann Surg* 250 : 654-655, 2009
- 22) O'Neil BH, Goldberg RM : What is the standard chemotherapy for colorectal cancer patients with resectable liver metastases ? *Nat Clin Prac*

- Oncol* 6 : 14-16, 2009
- 23) Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al : Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases : recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 20 : 985-992, 2009
- 24) Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A et al : Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 7 : 1034-1044, 2003
- 25) Vauthey JN, Pawlic TM, Ribiero D et al : Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in ninety-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 24 : 2065-2072, 2006
- 26) Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M et al : Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 243 : 1-7, 2006
- 27) Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P et al : Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 15 : 460-466, 2004
- 28) Karakousis G, Fong Y : The case for selective use of pre-operative chemotherapy for hepatic colorectal metastases; More is not always better. *Ann Surg Oncol* 16 : 2086-2088, 2009
- 29) 安井久晃, 島田安博, 濱口哲弥 ほか : 切除不能進行・再発大腸癌患者の初回化学療法例を対象としたフルオロウラシル/1-ロイコポリンとオキサリプラチン併用療法(FOLFOX6)の臨床第Ⅱ相試験. *日本癌治療学会誌* 40 : 491, 2005
- 30) 稲葉吉隆, 安井久晃, 島田安博ほか : 切除不能進行・再発大腸癌患者の初回化学療法施行例を対象としたフルオロウラシル/1-ロイコポリンとオキサリプラチン併用療法(FOLFOX6)の臨床第Ⅱ相試験. 第4回日本臨床腫瘍学会, 2006
- 31) Kanemitsu Y, Kato T, Shimizu Y et al : A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer : Japan Clinical Oncology Group study JCOG0603. *Jpn J Clin Oncol* 39 : 406-409, 2009
- 32) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf I et al : Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350 : 2343-2351, 2004

監修
編集

武藤徹一郎
杉原 健一
藤盛 孝博
五十嵐正広
渡邊 聡明

大腸疾患 NOW

第I部 大腸癌診断と治療の最新情報

1. 大腸の多重がん
2. 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC)
3. Stage IV大腸癌の治療方針
4. 大腸癌局所再発に対する治療
5. 大腸疾患におけるESDの適応
6. SM癌治療における簇出の意義
7. 大腸癌研究会 優秀発表賞より

第II部 炎症性腸疾患をめぐる最近の話題

2009

©日本メディカルセンター

(2) 直腸癌

金光 幸秀 平井 孝 小森 康司
加藤 知行

ポイント

- 直腸癌局所再発手術は、やはり腹部手術のなかでは異例ともいえる手術時間の長さや出血量の多さが特徴である。
- 外科治療後の合併症は非常に多く、術関連死も数%程度存在するが、耐術後の予後は良好である。
- 外科治療後の癌遺残度がもっとも重要な予後因子であり、集学的治療の効果も R0 を得てこそ期待される。
- 術前画像診断における腫瘍局在の客観的評価により、進展度ごとの治療効果予測が可能である。
- 治癒切除率を上げ、術後早期の遠隔転移を抑制するために、今後は術前の補助療法が重要である。

はじめに

かつては、直腸癌根治術後の約 30%¹⁾に発生した直腸癌局所再発は、諸外国では total mesorectal excision (TME)²⁾や術前放射線療法^{3),4)}の普及、本邦では側方リンパ節郭清^{5)~7)}、壁内進展を考慮した腸管切除範囲の決定⁸⁾、肛門側切除腸管の洗浄などにより、現在では 10%程度^{9)~11)}にまで低下したと報告されている。しかし、依然として直腸癌治癒切除後の主たる再発形式であることには変わりなく、前述の治療を超えて生じる局所再発はより難治化しているとも考えられる。無治療の場合の直腸癌局所再

発後 5 年生存率は 5%未満であり、生存期間中央値 (MST) は 7 カ月と報告されている^{12),13)}。非外科的治療の効果には限界があり、放射線や化学療法のみを選択した場合の MST は 10~17 カ月で、再発後の治癒は得られない^{13),14)}。

これに対し、唯一根治が期待できる治療は外科的な完全切除である。いくつかの施設が古くから積極的に取り組み、1947 年 Dunnphy¹⁵⁾による初めての再発腫瘍摘除報告から 1981 年の Wanebo ら¹⁶⁾による仙骨合併切除を加えた再発腫瘍切除術を経て、わが国では Takagi ら¹⁷⁾が同術式を採用した仙骨合併骨盤内臓全摘術を当院 5 例の直腸癌局所再発に初めて行い、その良好な成績を 1983 年に報告した。しかし、再発

腫瘍に対する外科治療の合併症はきわめて高く、治癒切除目的で手術しても非治癒切除となるものや、切除後すぐに遠隔転移や局所再々発するものもあり、手術の侵襲に見合った治療効果が得られない症例も少なくない。治療成績のさらなる向上を期待するためには、その効果と問題点を冷静に評価する必要がある。

本項では直腸癌局所再発に対する治療の現状を、自験例の検討も加えて外科治療を中心に概説する。

I. 局所再発手術の特徴

1. 手術時間・出血量

直腸癌局所再発に対する手術では、手術時間が非常に長く、また大量の出血によって同種血輸血を要することが多いと一般的には認識されている。しかし、これまでのまとまった報告(50例以上の集計)のなかで、詳細な手術時間、出血量が記されているものは意外と少ない(表I-4-5)。

当院の直腸癌局所再発手術101例(1981~2006年)の手術成績を検討した。平均手術時間は全手術症例(n=101)で509分、骨盤全摘例(n=48)で628分、仙骨合併切除例(n=31)で641分(図I-4-3)、また平均出血量は全手術症例で4,005ml、骨盤全摘例5,986ml、仙骨合併切除例7,529ml(図I-4-4)と拡大手術になるにつれて大量出血を余儀なくされ、やはり腹部手術としては異例ともいえる手術時間の長さ、出血量であった。仙骨前面には正中仙骨静脈、外側仙骨静脈が走る。また、仙骨の両側では必ず内腸骨静脈が存在するが、癆痕に埋もれているためにこれら静脈の走行は不明瞭である。とくに梨状筋を越えるあたりで内腸骨静脈を損傷しやすい¹⁸⁾。骨盤内静脈は碎石位では身体のなかでもっとも低い位置となるため静脈圧が高く、血流量は豊富であるために、深い層に切り込んだり、剝離面の最深部で出血すると、瞬時にして術野が血の海と化す。仙骨合併切除の場合には腹腔内操作側と経仙骨操作側との切

離ラインがずれると大量出血の原因となる。

2. 合併症・手術関連死

局所再発切除後の合併症頻度は24~100%と幅広い(表I-4-5)。これは手術術式の違いに起因していると思われるが、局所再発に対して治癒切除を目指した場合には、その多くは仙骨や骨盤側壁、周囲臓器の合併切除が必要となるはずである。Moriyaら¹⁹⁾は局所再発の約30%の症例で仙骨合併切除が必要と報告している。われわれの経験でもまったく同じ結果(30%)であり、骨盤全摘、仙骨切除を多く含んだ報告例だけに限定してみれば術後合併症の頻度は非常に高率である^{19),22),23)}。

同様に手術関連死亡率も拡大手術例では3.0~8.0%^{19),22),23)}と、通常の腹部手術に比して著しく高い。自験例(101例)では手術後合併症は82例(81.2%)に認められ、もっとも多いのが骨盤死腔炎(37.6%)、次に瘻孔形成(23.8%)であった。手術関連死亡は5例(5%)に認められ、うち4例は骨盤内膿瘍による敗血症が原因であった(表I-4-5,表I-4-6)。このように局所再発手術後は、感染の頻度が非常に高く、かつしばしば重症化する。難治化して骨盤死腔炎に至れば、会陰や臀部に穿破して瘻孔を形成する確率が高まる。

II. 外科治療の予後

局所再発に対する外科治療は、危険で合併症が非常に多い手術であることが確認されたが、そのような治療に耐えることができ、無事に快復すればその後の予後は比較的良好である。Waneboら¹⁶⁾が1981年に局所再発手術としての仙骨合併切除を報告して以来、外科的拡大手術による長期生存の報告や遠隔成績の報告がみられるようになってきた。最近では全切除例の5年生存率18~40%、治癒切除例に限れば5年生存率18~63%と報告されている(表I-4-5)。当院の成績は全切除例(n=101)の5年生存率が32%(表I-4-5,図I-4-5)、治癒切除例(n=

表 I-4-5 直腸癌局所再発に対する手術報告例 (50 例以上の集計)

報告者	報告年	症例数	手術施行年	平均手術時間	平均出血量	R0	R1	R2	骨盤全摘	仙骨切除	外照射	IORT	合併症率 (%)	術関連死亡率 (%)	全手術症例の 5 年生存率 (%)	治療切除例の 5 年生存率 (%)
Maetani ²⁰⁾	1998	59	1978~1996	—	—	—	—	—	39	43	26	—	—	—	25	—
Salo ²¹⁾	1999	131	1986~1995	—	—	71	13	19	18	3	—	52	24	0.8	31	35
Wanebo ²²⁾	1999	53	1975~1998	18.5~ 23.2 時間	7,900~ 11,700 ml	—	—	—	27	53	—	—	100	8	—	31
Yamada ²³⁾	2001	60	1983~1999	—	—	60	—	—	30	23	—	—	—	3	—	18
Garcia-Aguilar ²⁴⁾	2001	64	1987~1998	—	—	42	~9	—	9	0	—	—	25	0	22	35
Shoup ²⁵⁾	2002	100	1990~2000	—	—	64	30	6	21	0	37	100	—	—	33	51
Hahnloser ²⁶⁾	2003	394	1981~1996	—	—	138	27	139	—	—	—	131	26	0.3	25	37
Moriya ¹⁹⁾	2004	57	1983~2001	682~ 769 分	2,500~ 4,229 ml	48	9	0	57	57	23	3	58	3.5	35	42
Boyle ²⁷⁾	2005	64	1997~2004	—	—	21	24	16	2	0	—	—	40	1.6	—	—
Wells ²⁸⁾	2006	52	1997~2005	11.5 時間	2,500 ml	41	10	0	25	28	—	—	42	0	18	22
Bedrosian ²⁹⁾	2006	85	1988~1998	—	—	65	20	0	—	—	23	—	—	—	36	50
Palmer ³⁰⁾	2007	57	1995~2005	—	—	25	~32	—	3	0	20	11	68.4	5.3	—	57
Henry ³¹⁾	2007	90	1988~2003	—	—	68	~12	—	37	0	56	32	53	4.4	40	63
Asoglu ³²⁾	2007	50	1998~2005	—	—	24	12	14	3	0	0	0	24	0	—	38
Heriot ³³⁾	2008	160	1990~2007	—	—	98	40	14	—	15	27	12	26.9	0.6	36.6	50
自験例	2008	101	1981~2006	509 分	4,005 ml	62	19	19	48	31	43	18	81.2	5	32	43.3

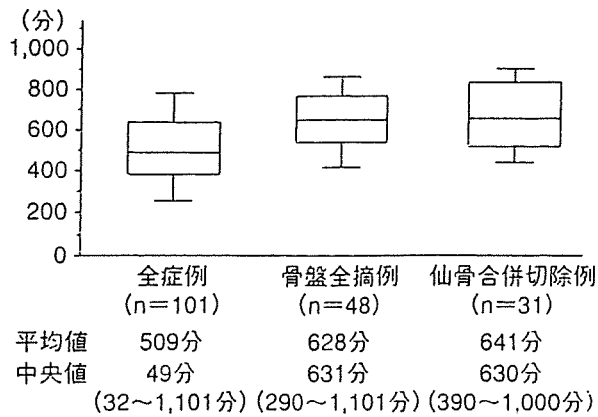


図 I-4-3 手術時間 (分)

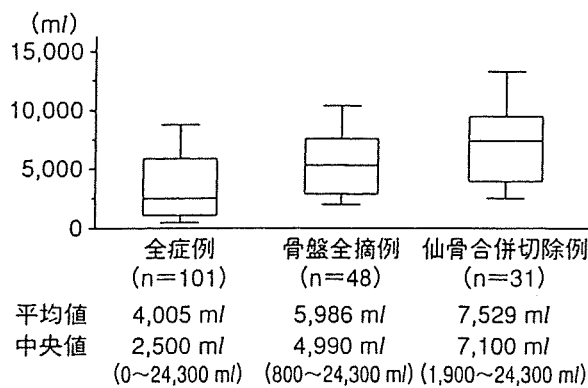


図 I-4-4 出血量 (ml)

表 I-4-6 局所再発切除後の手術関連死+術後合併症

	n = 101	%
手術関連死	5	5.0
術後合併症	82	81.2
骨盤死腔炎	38	37.6
瘻孔	24	23.8
排尿障害	22	21.8
イレウス	21	20.8
回腸導管縫合不全	10	9.9
創感染	8	7.9
腸管縫合不全	3	3.0
DIC, ショック	2	2.0

62) の5年生存率が43.3% (表 I-4-5) で、過去のまとまった報告と比べて遜色のないものであった。局所再発に対する外科治療は、肝再発、肺再発に対するそれとほとんど同程度に効果が

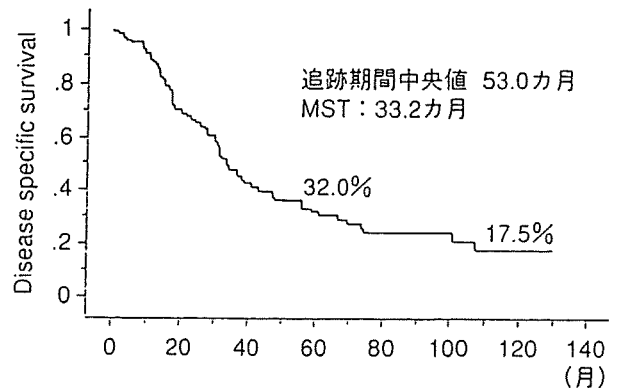


図 I-4-5 局所再発切除後の disease specific survival (n=101)

あると考えられる。

III. 予後因子

Mayo Clinic からのもっとも大規模 (n=304) な報告では、外科治療後の癌遺残度 (R) がもっとも重要な予後因子であり、R0 例 (n=138) の5年生存率が37%であるのに対して、R1 例 (n=27, 5年生存率22%)、R2 例 (n=139, 5年生存率14%) になるにつれ予後は不良であった²⁶⁾。ほかにも、R0 がもっとも重要な予後因子であるとする報告は多い²⁵⁾。

われわれの成績では単変量解析で局所再発切除術の予後に関連する因子は、原発巣因子では組織型、リンパ節転移度、リンパ節転移個数、ly, v、再発巣因子では組織型、R、骨盤進展形式、術前 CEA 値、術前 CA19-9 値、骨盤外病変の有無、水腎症 (尿管拡張) の有無であったが、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では再発術前 CEA 値と R のみが独立した因子として残った (表 I-4-7)。実際に、R0 例 (n=62)、R1 例 (n=19)、R2 例 (n=19) になるにつれて5年生存率はそれぞれ43.3%、19.5%、10.5%へと低下し (図 I-4-6)、Mayo Clinic の成績と非常に類似した結果であった。術前 CEA 値³⁴⁾と R^{25), 26)}のほかには、年齢²⁴⁾、性別³⁴⁾、原発巣術式の違い^{24), 34)}、原発巣手術施行が施設か他施設か³⁴⁾、痛みの有無²⁶⁾、再発巣の固定 (fixation) 部位数²⁶⁾などが予後因子として報告

表 I-4-7 直腸癌局所再発における切除後の予後規定因子・多変量解析 (Cox model)

因子	p	ハザード比
術前 CEA	0.012	1.02
R	0.018	
R0		1.00
R1		3.13
R2		4.63

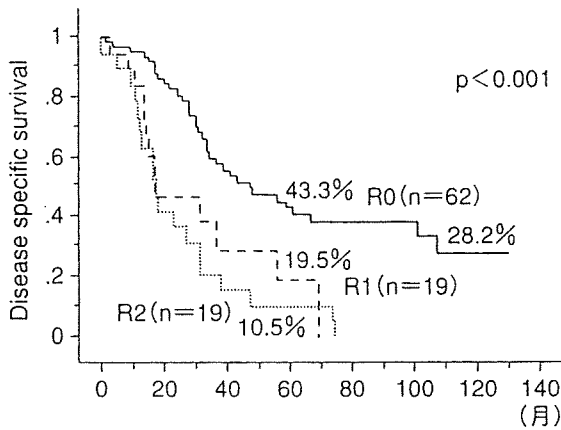


図 I-4-6 局所再発切除後の癌遺残度別に見た disease specific survival

されているが、結局のところこれらの因子は外科的完全切除の難度を反映しているだけと考えられる³⁵⁾。

外科的切除により R0 を得ることが唯一、根治せしめる可能性をもつ治療法であり、そのためには症例・術式選択のための慎重な術前評価が必要であることは論をまたない。外科医自身の技量によることも大きいため、少なくとも術前に腫瘍の完全切除が期待できるような症例でなければ手術を行うべきではない。それでも、実際には術前画像診断で切除可能と判断され、治癒切除目的で手術を行ったにもかかわらず R0 が得られるのは、症例数の多い施設でも 60~80% 程度である (表 I-4-5)。熟練したチームがいると思われる施設での、この決して高くはない治癒切除率は、治癒切除可能かどうかの術前評価がきわめて難しいことを意味している。非治癒切除の予測因子として、下肢の浮腫、

水腎症、下肢痛などの存在が報告されている^{36)~38)}。

IV. Quality of life と費用対効果

外科治療後はその手術成績としての予後、合併症、手術関連死の頻度に焦点が当てられがちである。しかし、消化器外科のなかで著しく過大な侵襲を伴う治療だけに、QOL の客観的な評価が非常に重要である。拡大切除の場合は、ダブルストーマや仙骨切除した際の断端痛などにより外科治療後の QOL は大きく低下すると一般的には予想されているが、費用対効果を加味した QOL 調査では必ずしもそうではないようである。この分野では M. D. Anderson Cancer Center が先駆的な取り組みを行っており、局所再発例では積極的な外科治療が QOL を高め、費用対効果の面でも優れていると報告している。その傾向は 3 年以上の生存例でより強く、反面興味深いのが、診断目的による切除例あるいは姑息的切除例では、非切除例よりも QOL・費用対効果がともに劣っていた点である^{39),40)}。たとえ両ストーマであっても、非担癌状態で社会復帰や日常生活が送れる喜びは大きく、治癒切除後は術前疼痛の軽快もみられ、仙骨神経の切除痛は数カ月の麻薬投与で十分に対応できる。ほとんどの症例では 1 年を過ぎると痛みは改善するため、長期生存例でより QOL が高くなる。

一方、不十分な切除や非外科治療に終わった局所再発患者は疼痛に苛まれるだけではなく、腸閉塞や悪臭のある分泌物さらには出血が伴い、放射線治療は一時の疼痛緩和のみに有効で、生命維持に必須の臓器には異常がないまま死んでいく症例も多いために、QOL は著しく不良である。

V. 集学的治療

直腸癌局所再発に対する化学療法の報告はきわめて少なく、その効果も不十分である。欧米

では開創照射 (IORT) や外照射を用いた放射線治療と外科治療の組み合わせで治療成績の改善が得られたとの報告が散見される^{26),41)}(表 I-4-5)。その意図するところは、切除断端周囲の遺残可能性のある癌組織をターゲットとして、高線量の放射線を曝露することにある。しかし、われわれの経験(表 I-4-5, 切除 101 例中放射線治療併用 43 例, うち IORT 18 例)では、非治癒切除に終わった 38 例 (R1: n=19, R2: n=19) を、照射併用群と (n=23) 未併用群 (n=15) とに分けて予後を比較検討すると、生存曲線はまったく重なっていた (p=0.486, 図 I-4-7)。術中・術後の放射線併用が有効とする報告も、その中身を吟味すれば、放射線治療の有無よりも、結局は R0 手術の比率によって予後が規定されていると読み取れる^{26),41)}。Wiig らは IORT 併用で外科治療への上乗せ効果は確認

できなかったとして、プロスペクティブな比較試験の必要性を提唱している¹²⁾。直腸癌局所再発に対する術中・術後放射線併用療法の evidence はないのが現状である。

これに対して、局所治療については術前の補助療法が治癒切除率の向上に有効であるという報告がある²⁰⁾。図 I-4-8 は自験例 (n=101) でみた場合の、局所再発切除後の遺残・再々発部位を示したものである。肺が 32 例 (31.7%) ともっとも多く、次いで骨盤内局所 29 例 (28.7%) の順であった。Moriya ら¹⁰⁾も同様の結果を報告しており、これら両タイプの遺残・再々発を抑制するためには、全身状態の良い術前に補助療法を行う戦略が考えられる。

また、最近では炭素イオン線などの重粒子線治療の報告もみられる。適応に制限があるものの、その高い局所制御率¹³⁾は注目すべき治療法である。

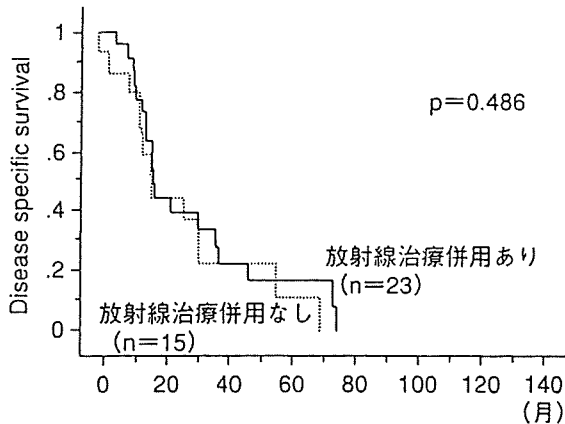


図 I-4-7 R1~2+術中術後補助放射線療法

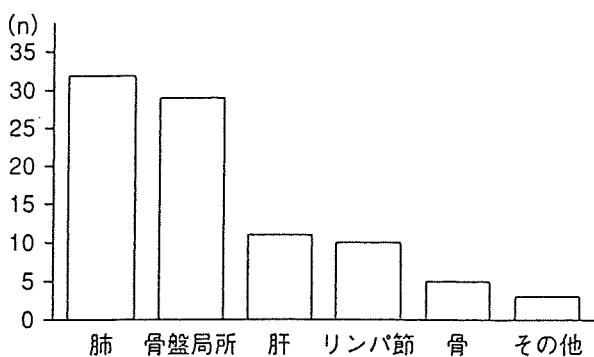


図 I-4-8 直腸癌局所再発切除後の遺残・再々発部位 (自験例 n=101)

VI. 再発腫瘍進展形式

直腸癌局所再発の治療においてもっとも重要なのが、治療選択のための進展度診断である。そのために、再発腫瘍が存在する部位の形態から、進展程度を具現化する staging (typing) 分類の試みがなされている。Wanebo ら²²⁾は TNM 分類に準じて、原発術式、再発部位と進展程度を加味した TR 分類 (TR1-2~TR5) を

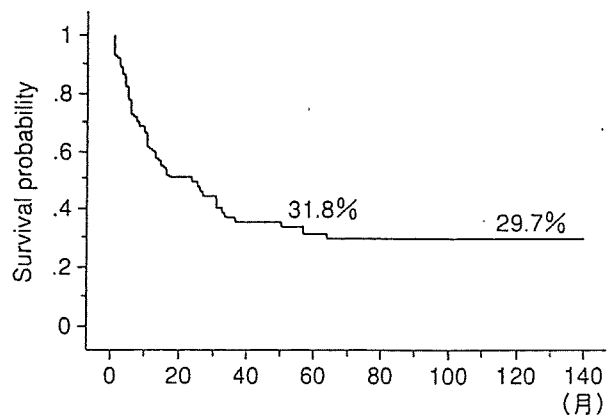


図 I-4-9 局所再発切除後の distant recurrence-free survival (n=101)



図 I-4-10 Type A

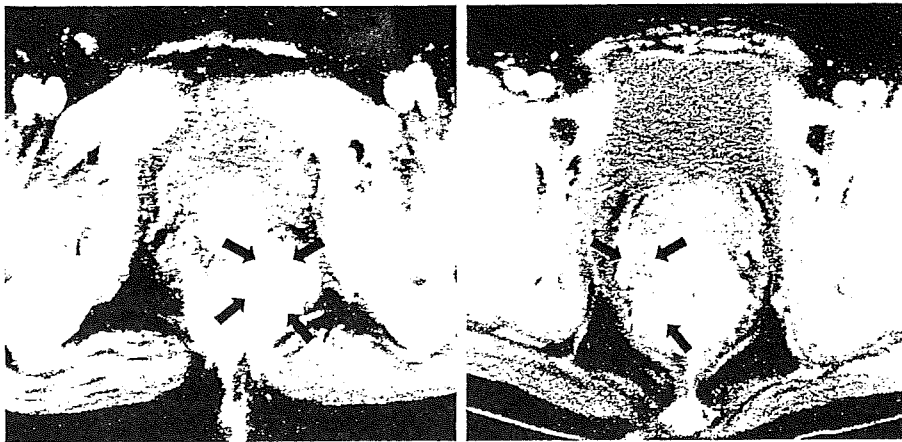


図 I-4-11 Type B

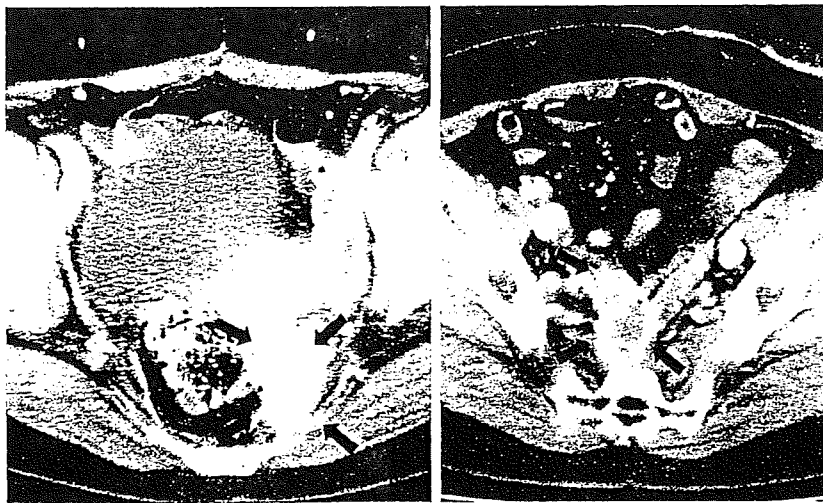


図 I-4-12 Type C

作成し、TR5の多くは切除不能であった。Mayo Clinic²⁶⁾は術前や術中の所見において再発腫瘍の周囲臓器や骨盤壁との固定箇所数からF0~3に分類し、固定箇所数が多いほど予後が不良で、F3では術後合併症が増えて長期生存が認められなかったと報告している。Yamadaら²³⁾は

骨盤内浸潤形式によって、限局型、仙骨浸潤型、側方浸潤型に分類し、高位仙骨や骨盤の側方に浸潤のあるものは予後が悪いと報告している。Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerは再発部位を解剖学的領域に基づいて、軸状型・前方型・後方型・側方型の四つに分類すると、治

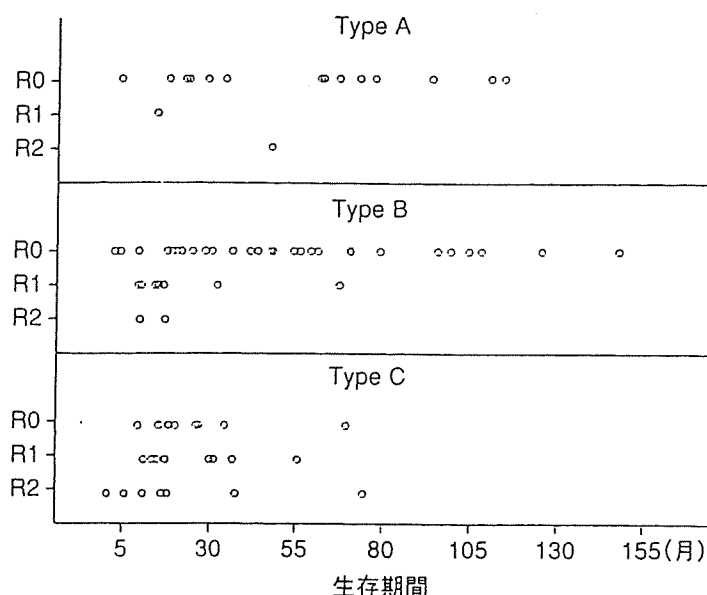


図 I-4-13 局所再発術前画像分類と R との関係

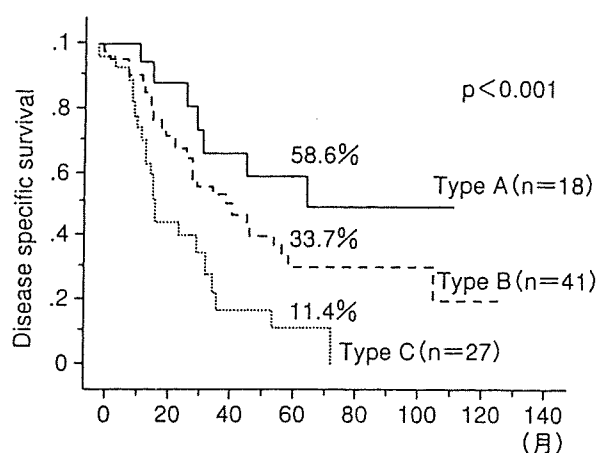


図 I-4-14 術前画像分類からみた disease specific survival (n=86)

癒切除率に差が認められるために、治療戦略を立てるうえで有用であるとしている⁴⁴⁾。以上の報告から、再発腫瘍が骨盤壁に浸潤があるような場合には手術成績が不良であると予想されるが、いずれの分類も術中所見や術後病理所見からの検討が加えられて作成されており、術前診断のみからの治療方針を検討した報告はこれまではなかった。

図 I-4-9 は自験例における外科治療後の無遠隔転移生存曲線 (distant recurrence-free survival) を示したものである。曲線は術直後から

急峻に落ち込んでおり、遠隔転移は切除後早期に多いことがわかる。前述の staging 分類をもとに術後補助療法を行ったとしても、術後の全身状態や術後合併症の影響で開始が遅ければ、もはや間に合わない。そのためわれわれは、術前画像診断の所見のみから、腫瘍進展部位を分類した⁴⁵⁾。術前 CT, MRI を再検討して、画像上の局所再発病変の局在から、Type A: 腫瘍が吻合部周囲に限局しているもの (図 I-4-10)、Type B: 第3以下の仙骨や、子宮、前立腺、精嚢、膀胱などの骨盤内臓器に浸潤または接しているもの (図 I-4-11)、Type C: 再発腫瘍が内閉鎖筋、梨状筋に浸潤または接しているもの、または第2以上の仙骨に接しているもの (図 I-4-12) の3群に分類した。Type A ではほとんどが R0 であったが、Type B になると R1 が、Type C では R1+R2 の比率が増し (図 I-4-13)、このことによって5年 cancer-specific survival は Type A (n=18) 58.6%、Type B (n=41) 33.7%、Type C (n=27) 11.4% となり、Type C の予後がもっとも不良であった (図 I-4-14, $p < 0.001$)。このような術前における病変の客観的な評価により、進展度ごとの治療効果の予測が可能であることがわかった。

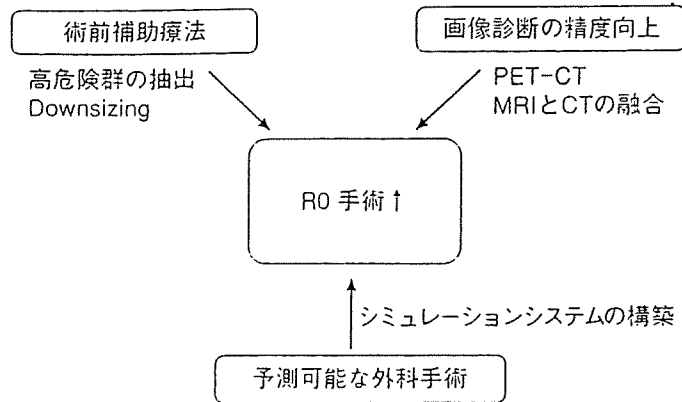


図 I-4-15 直腸癌局所再発治療に対する今後の展望

VII. 今後の展望

図 I-4-15 にわれわれの描く将来展望を示した。外科的切除が治療の最大の柱であることにはまったく疑いがなく、集学的治療の恩恵も R0 手術を得てこそ期待されるが、術後補助療法の有効性を指示する evidence はない。外科治療のさらなる成績向上が求められており、そのためには治癒切除率を上げ、術後の遠隔転移を抑制するという二つの目的をかなえる必要がある。術前の補助療法が今後は重要と考える。直腸癌局所再発例は非常に不均一な患者集団であるにもかかわらず、治療によって効果が得られる患者を正確に識別するためのデータは限られている。われわれが試みた、術前画像を用いた局所再発癌に対する staging (typing) は癌遺残や遠隔転移の高危険群の抽出に役立つ可能性があり、このような分類を利用した統一的な診断基準を確立することができれば、術前からの治療戦略立案が可能である。

また CT や MRI のみでは、術前評価が必ずしも正確ではないために、治療成績向上のためには診断の質を高めることが必須となる。急速に一般的になりつつある PET-CT が、今後は欠かせない診断 modality になると思われる。

最後に、局所再発に対する外科治療は、著しく過大な侵襲を伴い、術後合併症もきわめて高率なために、その手術適応決定は慎重に行われるべきである。前回の手術によって解剖に基づ

いた外科的層構造は破壊されているために、摘出標本上で顕微鏡的に癌遺残のない断端を確保することは難しいが、そのような手術が患者・外科医両者にとってギャンブルであってはならない。ひとたび手術適応と判断されれば、外科医は治癒切除を得るために入念な計画と準備そして戦略を練る必要があり、熟練したチームでの手術が求められるゆえである。まだ研究レベルであるが、個人の画像データを用いた手術術前シミュレータの作成が試みられている。直腸癌局所再発例に対しても、このようなオーダーメイド術前シミュレータができれば、再発症例における不均一性という壁をこえてより安全な手術が可能となり、さらなる治癒切除率の向上が期待される。

文 献

- 1) Kapiteijin E, Marijnen CA, Colenbrander AC, et al : Local recurrence in patients with rectal cancer diagnosed between 1988 and 1992 : a population-based study in the west Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 1998 ; 24 : 528-535
- 2) Heald RJ, Ryall RD : Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986 ; 1 : 1479-1482
- 3) Kapiteijin E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al : Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 638-646
- 4) Swedish Rectal Cancer Trial, Improved survival with preoperative radiotherapy in respectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med* 1997 ; 336 : 980-987

- 5) Hojo K, Koyama Y, Moriya Y : Lymphatic spread and its prognostic value in patients with rectal cancer. *Am J Surg* 1982 ; 144 : 350-354
- 6) 加藤知行, 平井 孝 : 下部直腸癌における側方郭清の意義と問題点—側方リンパ節群の範囲の同定を中心に. *消化器癌* 1993 ; 3 : 65-71
- 7) 森谷宜皓 : 下部進行直腸癌に対する側方郭清の意義と問題点. *消化器癌* 1993 ; 3 : 357-363
- 8) 須田武保, 畠山勝義, 岡本春彦, 他 : 直腸癌における壁内進展—肛門側切離線決定のための病理組織学的検討. *日本大腸肛門病会誌* 1992 ; 45 : 421-426
- 9) Camilleri-Brennan J, Steele RJ : The impact of recurrent rectal cancer on quality of life. *Eur J Surg Oncol* 2001 ; 27 : 349-353
- 10) 大腸癌研究会 編 : 大腸癌治療ガイドライン—医師用 2005年版. 2005. 金原出版, 東京
- 11) Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y, et al : National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer. 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* 2006 ; 36 : 237-244
- 12) Sagar PM, Pemberton JH : Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 1996 ; 83 : 293-304
- 13) Gunderson LL, Sosin H : Areas of failure found a reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 1974 ; 34 : 1278-1292
- 14) Heriot AG, Tekkis PP, Darzi A, et al : Surgery for local recurrence of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2006 ; 8 : 733-747
- 15) Dunnphy J : Recurrent cancer of the colon and rectum : report of cases with favorable results following radical surgery. *N Engl J Med* 1947 ; 237 : 111-113
- 16) Wanebo HH, Margrove RC : Abdominal sacral resection of locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 1981 ; 194 : 458-471
- 17) Takagi H, Morimoto T, Kato T, et al : Pelvic exenteration combined with sacral resection for recurrent rectal cancer. *J Surg Oncol* 1983 ; 24 : 161-166
- 18) 平井 孝, 加藤知行 : 骨盤内出血—出血防止の工夫と出血時の対応. *日外会誌* 2008 ; 109 : 232-236
- 19) Moriya Y, Akasu T, Fujita S, et al : Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. *Dis Colon Rectum* 2004 ; 47 : 2047-2053
- 20) Maetani S, Onodera H, Nishikawa T, et al : Significance of local recurrence of rectal cancer as a local or disseminated disease. *Br J Surg* 1998 ; 85 : 521-525
- 21) Salo JC, Paty PB, Guillem J, et al : Surgical salvage of recurrent rectal carcinoma after curative resection : a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 1999 ; 6 : 171-177
- 22) Wanebo HJ, Antoniuk P, Koness RJ, et al : Pelvic resection of recurrent rectal cancer : technical considerations and outcomes. *Dis Colon Rectum* 1999 ; 42 : 1438-1448
- 23) Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, et al : Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2001 ; 88 : 988-993
- 24) Garcia-Aguilar J, Cromwell JW, Marra C, et al : Treatment of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001 ; 44 : 1743-1748
- 25) Shoup M, Guillem JG, Alektiar KM, et al : Predictors of survival in recurrent rectal cancer after resection and intraoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2002 ; 45 : 585-592
- 26) Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL, et al : Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 2003 ; 237 : 502-508
- 27) Boyle KM, Sagar PM, Chalmers AG, et al : Surgery for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005 ; 48 : 929-937
- 28) Wells BJ, Stotland P, Ko MA, et al : Results of an aggressive approach to resection of locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 14 : 390-395
- 29) Bedrosian I, Giacco G, Pederson L, et al : Outcome after curative resection for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006 ; 49 : 175-182
- 30) Palmer G, Martling A, Cedermark B, et al : A population-based study on the management and outcome in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007 ; 14 : 447-454
- 31) Henry LR, Sigurdson E, Ross EA, et al : Resection of isolated pelvic recurrences after colorectal surgery : long-term results and predictors of improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol* 2007 ; 14 : 1081-1091
- 32) Asoglu O, Karanlik H, Muslumanoglu M, et al : Prognostic and predictive factors after surgical treatment for locally recurrent rectal cancer : a single institute experience. *Eur J Surg Oncol* 2007 ; 33 : 1199-1206
- 33) Heriot AG, Byrne CM, Lee P, et al : Extended radi-

- cal resection : the choice for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008 ; 51 : 284-291
- 34) Lopez-Kostner F, Fazio VW, Vignali A, et al : Locally recurrent rectal cancer : predictors and success of salvage surgery. *Dis Colon Rectum* 2001 ; 44 : 173-178
- 35) Heriot AG, Tekkis PP, Darzi A, et al : Surgery for local recurrence of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2006 ; 8 : 733-747
- 36) Huguier M, Houry S : Treatment of local recurrence of rectal cancer. *Am J Surg* 1998 ; 175 : 288-292
- 37) Yeung RS, Moffat FL, Falk RE : Pelvic exenteration for recurrent colorectal carcinoma : a review. *Cancer Invest* 1994 ; 12 : 176-188
- 38) Cheng C, Rodriguez-Bigas MA, Petrelli N : Is there a role for curative surgery for pelvic recurrence from rectal carcinoma in the presence of hydronephrosis? *Am J Surg* 2001 ; 182 : 274-277
- 39) Miller AR, Cantor SB, Peoples GE, et al : Quality of life and cost effectiveness analysis of therapy for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000 ; 43 : 1695-1701
- 40) Esnaola NF, Cantor SB, Johnson ML, et al : Pain and quality of life after treatment in patients with locally recurrent rectal cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4361-4367
- 41) Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, et al : Comparison of intraoperative radiation therapy-containing multimodality treatment with historical treatment modalities for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001 ; 44 : 1749-1758
- 42) Wiig JN, Poulsen JP, Tveit KM, et al : Intra-operative irradiation (IORT) for primary advanced and recurrent rectal cancer: a need for randomised studies. *Eur J Cancer* 2000 ; 36 : 868-874
- 43) 山田 滋, 安田茂雄, 北林宏之, 他 : 直腸癌局所再発に対する重粒子線治療. *消外* 2006 ; 29 : 95-103
- 44) Moore HG, Shoup M, Riedel E, et al : Colorectal cancer pelvic recurrences : determinants of resectability. *Dis Colon Rectum* 2004 ; 47 : 1599-1606
- 45) 三澤一成, 加藤知行, 金光幸秀, 他 : 腫瘍進展の局在から見た直腸癌局所再発に対する外科的治療の効果. *日消外会誌* 2006 ; 39 : 1787-1796

Effects of bevacizumab on plasma concentration of irinotecan and its metabolites in advanced colorectal cancer patients receiving FOLFIRI with bevacizumab as second-line chemotherapy

Yosuke Horita · Y. Yamada · Y. Hirashima · K. Kato ·
T. Nakajima · T. Hamaguchi · Y. Shimada

Received: 13 March 2009 / Accepted: 3 June 2009 / Published online: 25 June 2009
© Springer-Verlag 2009

Abstract

Purpose Bevacizumab (BV) prolongs the survival of colorectal cancer patients when combined with irinotecan (CPT-11)-based regimens. In the AVF2107g study, the area under the curve (AUC) ratio for bolus CPT-11/5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (LV) (IFL) with the BV arm to bolus IFL with placebo indicated that SN-38 concentrations may have been increased in subjects receiving BV. However, the mechanism underlying such increase remains unclear, and the difference might be caused by an imbalance between the two arms and a possible inter-subject variability of CPT-11 metabolism. Within-subject comparisons were used to evaluate the effect of BV on advanced colorectal cancer patients when administered with the FOLFIRI regimen as second-line chemotherapy.

Methods Ten advanced colorectal cancer patients received the FOLFIRI regimen every 2 weeks. At cycle 1, BV was administered following FOLFIRI administration to allow baseline pharmacokinetic (PK) analysis of CPT-11 and its metabolites. From cycle 2, BV was administered just before FOLFIRI administration. Plasma samples were collected under the same condition (at cycle 3).

Results There were no significant differences in the C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of CPT-11, SN-38, and SN-38G between cycle 1 (without BV) and cycle 3 (with BV). PK parameters of CPT-11, SN-38, and SN-38G were not significantly

affected by BV. There were no significant differences in the changes in the AUC ratio of CPT-11 to SN-38 between cycles 1 and 3, as well as in the ratio of SN-38 to SN-38G. **Conclusion** BV does not affect the plasma concentration of CPT-11 and its metabolites on FOLFIRI regimen.

Keywords Bevacizumab (BV) · Irinotecan · Pharmacokinetics · Colorectal cancer

Introduction

Bevacizumab (BV) is a humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor, an important regulator of physiologic and pathologic angiogenesis [1]. A large, randomized, controlled Phase III clinical trial (AVF2107g) has demonstrated that BV addition to standard chemotherapy with the bolus irinotecan (CPT-11)/5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (LV) (IFL) regimen improves survival of patients with previously untreated metastatic colorectal cancer [2]. Subsequently, CPT-11/bolus 5-FU/continuous 5-FU/LV (FOLFIRI) + BV conferred a significant survival benefit compared with IFL + BV in the BICC-C study [3]. Thus, CPT-11 with BV demonstrated significant survival benefits in patients with colorectal cancer. CPT-11 has a complex metabolism requiring activation into SN-38 by carboxylesterase [4, 5] and glucuroconjugation for catabolism [6]. As shown in the AVF2107g study, SN-38 concentrations were on average 33% higher in patients receiving bolus IFL in combination with BV compared with bolus IFL alone [7]. However, the underlying mechanism of such increase remains unclear, and the difference might be caused by an imbalance between the two arms and a possible inter-subject variability of CPT-11 metabolism. Thus, we investigated the potential pharmacokinetic (PK) interaction between CPT-11 and BV in advanced

Y. Horita (✉) · Y. Yamada · Y. Hirashima · K. Kato ·
T. Nakajima · T. Hamaguchi · Y. Shimada
Division of Gastrointestinal Oncology,
National Cancer Center Hospital, Tsukiji 5-1-1,
Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan
e-mail: yohorita@ncc.go.jp; york@mud.biglobe.ne.jp

Y. Hirashima
Division of Clinical Oncology,
Faculty of Medicine, Oita University, Oita, Japan

colorectal cancer patients when administered with the FOLFIRI + BV regimen as second-line chemotherapy.

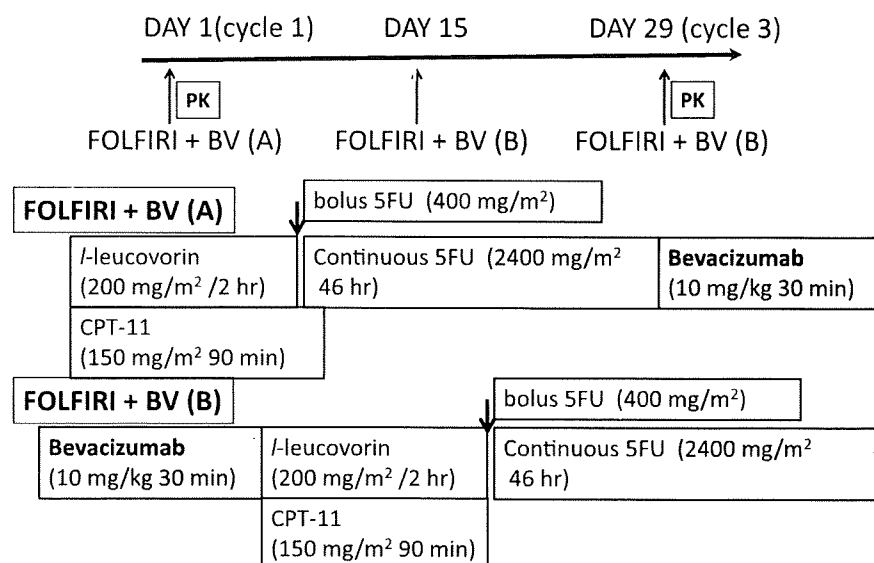
Methods

Inclusion and exclusion criteria

Patients meeting the following inclusion criteria were eligible: histologically proved colorectal cancer (e.g., adenocarcinoma, mucinous carcinoma, and signet-ring cell carcinoma); failure of first-line treatment containing 5-FU-based chemotherapy (almost an adjuvant setting and recurrence were found in the chemotherapy period or after the end of chemotherapy within 24 weeks) or oxaliplatin-based chemotherapy (all FOLFOX regimens) without BV and CPT-11; Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0–2; age: 20–74-year-old; no previous exposure to BV or CPT-11; adequate bone marrow function (leukocyte count $\geq 3,000$ and $\leq 12,000/\mu\text{l}$, hemoglobin ≥ 8.0 g/dl, and platelet count $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$); serum creatinine level ≤ 1.5 mg/dl; total bilirubin level ≤ 1.5 mg/dl; AST and ALT ≤ 100 IU/l; qualitative urine protein $\leq (1+)$; measurable disease according to response evaluation criteria for solid tumors (RECIST); and written informed consent.

Patients were excluded if they had the following: known central nervous system metastasis; other active double cancer; inadequately controlled hypertension, diarrhea, diabetes, or heart disease; severe peritoneal metastasis; interstitial pneumonia or pulmonary fibrosis; previous history of vascular thromboembolism or severe drug hypersensitivity; bleeding tendency; hepatic B or C virus infection; underwent any form of surgery within 4 weeks before study enrollment; pregnant or lactating.

Fig. 1 At cycle 1, CPT-11 was administered before BV to allow baseline pharmacokinetic (PK) analysis of CPT-11 and its metabolites. At cycle 3, plasma samples were collected for PK analysis of CPT-11 when administered in combination with BV



Study design

Ten patients were treated with the FOLFIRI regimen preceded by BV every 2 weeks. At cycle 1, CPT-11 was administered before BV to allow baseline PK analysis of CPT-11 and its metabolites. At cycle 3, plasma samples were collected for PK analysis of CPT-11 when administered in combination with BV. The PK investigations were used intra-patients comparison.

Pretreatment and follow-up examination

Complete medical history evaluation, physical examination, laboratory tests (complete blood count, creatinine, serum electrolytes, calcium, uric acid, total protein, albumin level, hepatic, and coagulation tests) and urinalysis were performed to obtain baseline data and repeated biweekly.

Toxicity was evaluated biweekly and graded using the National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria, version 3.0. Tumor responses were evaluated and measured as baseline data and reassessed every 4 cycles using RECIST.

Drug administration

The FOLFIRI regimen consisted of CPT-11 (180 mg/m² IV over 90 min), l-LV (200 mg/m² IV over 2 h), and 5-FU (400 mg/m² IV bolus), followed by 5-FU (2,400 mg/m² IV over a 46-h infusion), and repeated every 2 weeks. BV was administered as a 30-min intravenous infusion at a biweekly dose of 10 mg/m² before the FOLFIRI regimen (only in the cycle 1, BV was administered after the FOLFIRI regimen for PK analysis of the non-BV phase) (Fig. 1).

Table 1 Patient characteristics

Age (years)	
Range	38–74
Median	60
Gender	
Male	9
Female	1
Previous chemotherapy	
5-FU-based regimen ^a	5
FOLFON	5
Total cycles of treatment	
Range	7–19
Median	11

^a As adjuvant chemotherapy

Pharmacokinetic analysis

Plasma samples were collected at cycles 1 and 3 before the start of chemotherapy, and 0, 1, 2, 4, 7, and 24 h after CPT-11 infusion. Whole blood (4.0 ml) samples were collected in heparinized tubes and centrifuged at 3,000 rpm for 10 min at 4°C. Then, 2.0 ml of plasma was transferred into tubes with 2.0 ml of phosphate buffer (0.1 M) and stored at –80°C before analysis. Thereafter, quantitative analysis of CPT-11 and its metabolites was performed using high-performance liquid chromatography [11]. The lower limit of quantification was 0.002 µg/ml for CPT-11 and its metabolites. Maximum plasma concentration (C_{max}), area under the plasma/serum concentration time curve (AUC) and terminal half-life were determined. The AUC calculation is limited up to 24 h or to infinite (∞). Changes in the ratios of CPT-11 to SN-38 and SN-38 to SN-38G were estimated as AUC_{SN-38}/AUC_{CPT-11} and AUC_{SN-38G}/AUC_{SN-38} , respectively.

Statistical analysis

Correlation between related species were all carried out using the paired *t* test (Microsoft Excel 2000 SP-3), and *P* values <0.05 with a two-tailed distribution were considered significant.

Results

Patient characteristics

Ten patients received the treatment regimens (Table 1), and all the patients completed the PK program and were assessable for drug safety and anti-tumor activity. A total of 120 cycles of treatment was administered (median number of cycles: 11 (range 7–19)).

Pharmacokinetic analysis

Analysis of the PK parameters showed no significant difference between the parameters of cycle 1 (non-BV phase) and cycle 3 (BV phase) (Table 2). This indicates that BV had no effect on the pharmacokinetics of CPT-11. The mean AUCs for CPT-11 were 12.2 ± 2.3 µg h/ml at cycle 1 and 12.8 ± 1.7 µg h/ml at cycle 3. The half-lives of CPT-11 were 6.0 ± 0.6 h at cycle 1 and 5.7 ± 0.6 h at cycle 3. Mean CPT-11 concentrations versus time profiles either alone or in combination with BV were nearly superimposed (Fig. 2).

The mean SN-38 PK parameters showed no significant differences between cycles 1 and 3 (Table 2). The mean AUCs for SN-38 were 0.40 ± 0.44 µg h/ml at cycle 1 and 0.22 ± 0.16 µg h/ml at cycle 3. Mean SN-38 concentrations versus time profiles either alone or in combination with BV were nearly superimposed (Fig. 3). In SN-38G, significant differences in the PK parameters were also not found between cycles 1 and 3 (Table 2), and mean SN-38G concentrations versus time profiles either alone or in

Table 2 Pharmacokinetic parameters

Analyte		C_{max} (mg/ml)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (mg h/ml)	$MRT_{0-\infty}$ (h)	Vd (L)	CL (L/h)
CPT-11	BV (–)	2.1 (0.3)	1.5 (0)	6.0 (0.6)	12.2 (2.3)	6.1 (0.6)	185 (43.3)	21.6 (5.6)
	BV (+)	2.1 (0.3)	1.5 (0)	5.7 (0.6)	12.8 (1.7)	6.1 (0.5)	164 (34.6)	19.7 (3.0)
SN-38	BV (–)	0.024 (0.013)	2.0 (0.7)	14.3 (16.6)	0.40 (0.44)	–	–	–
	BV (+)	0.022 (0.012)	2.8 (0.8)	8.3 (7.6)	0.22 (0.16)	–	–	–
SN-38G	BV (–)	0.14 (0.030)	2.4 (0.3)	12.9 (4.7)	1.98 (0.70)	–	–	–
	BV (+)	0.14 (0.030)	2.6 (0.6)	11.4 (3.5)	1.81 (0.26)	–	–	–

Values are expressed as mean (\pm SD). There are no significant differences in the C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of CPT-11, SN-38, and SN-38G between cycle 1 (BV–) and cycle 3 (BV+); paired *t* test

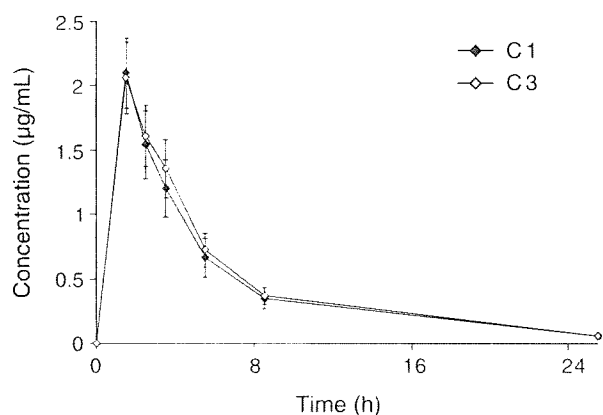


Fig. 2 Mean CPT-11 concentrations versus time profiles either alone or in combination with BV were superimposed

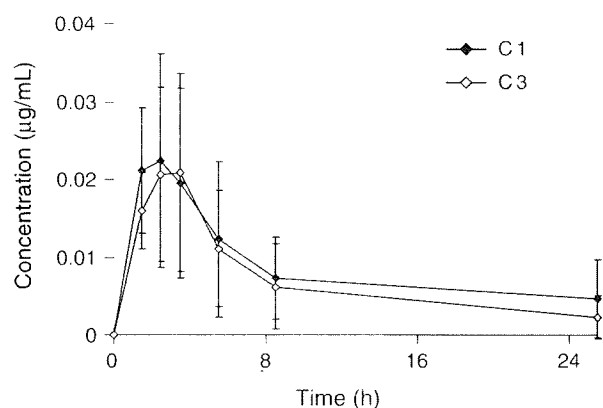


Fig. 3 Mean SN-38 concentrations versus time profiles either alone or in combination with BV were nearly superimposed

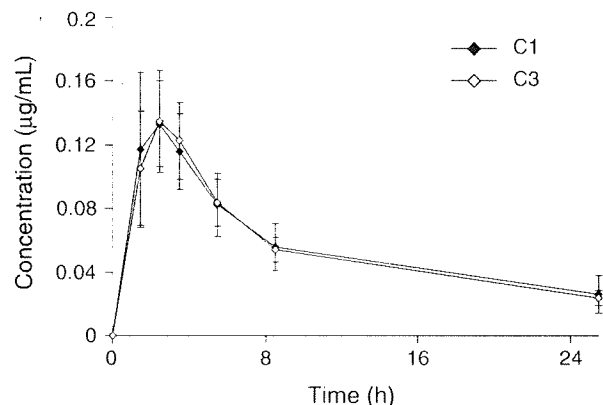


Fig. 4 Mean SN-38G concentrations versus time profiles either alone or in combination with BV were superimposed

combination with BV were also nearly superimposed (Fig. 4).

There were no significant differences in the changes in the ratio of CPT-11 to SN-38 between cycles 1 and 3 (Table 3), as well as in the ratio of SN-38 to SN-38G.

Table 3 Changes in ratio of CPT-11 to SN-38 and SN-38 to SN-38G

Patient No.	AUC ratio of SN-38/CPT-11(%)		AUC ratio of SN-38G/SN-38	
	BV (-)	BV (+)	BV (-)	BV (+)
1	3.1	4.1	3.8	3.9
2	2.2	2.2	7.9	5.9
3	2.5	1.8	8.7	8.0
4	9.2	1.8	2.3	7.7
5	0.6	0.7	23.1	22.3
6	0.3	0.3	51.7	76.0
7	4.4	1.4	3.5	8.8
8	1.0	0.5	13	23.8
9	1.0	0.8	13.5	14.6
10	5.6	4.3	2.3	3.2

There were no significant differences in the AUC ratios of SN-38/CPT-11 and SN-38G/SN-38 between cycle 1 (BV-) and cycle 3 (BV+); paired *t* test

The results indicate that the CPT-11 and BV combination had no effect on the extent of conversion of CPT-11 into its metabolites SN-38 and SN-38G.

We also observed a larger inter-patient variability for the changes in the ratios of CPT-11 to SN-38 and SN-38 to SN-38G (Table 3).

Discussion

In the present study, we found no significant differences in the mean AUCs, C_{max} and CPT-11 clearance after BV addition. Our results demonstrate that BV addition to CPT-11 (in the FOLFIRI regimen) showed no effect on the drug disposal of CPT-11 and its metabolites. This is the limited sample size study, but this is the first report clarifying the effect of BV on CPT-11 metabolism in humans.

Gaudreault et al. previously reported on the effect of BV on CPT-11 metabolism and safety using cynomolgus monkeys as subjects. Their report was the only published study available in the literature search regarding the effect of BV on CPT-11 metabolism. In their study, monkeys received bolus IFL with or without BV, and blood samples were collected for PK analysis of CPT-11 and 5-FU. They concluded that BV had no effect on the metabolism of either agent, although the number of animals tested in each group was small [with BV ($n = 5$); without BV ($n = 4$)] and no statistical comparison between groups was performed [9].

As previously shown, in the AVF2107g study, CPT-11 metabolism was characterized in a small PK study (results are presented only in the package insert of BV

[7]). In the results, SN-38 concentrations were on average 33% higher in patients receiving bolus IFL in combination with BV compared with bolus IFL alone. But it might be caused by an imbalance between the two treatment arms and a possible inter-subject variability of CPT-11 metabolism. Inter-patient variability of CPT-11 metabolism was previously reported [10], and such variability appears to be caused by inter-individual variability of carboxylesterase activity [4, 5], or glucuroconjugate activity correlated with UGT1A1 polymorphism [6]. In the present study, we could indeed observe a large inter-patient variability of CPT-11 catabolism, which is another good area for future investigation. This was not performed here since investigations into metabolic enzymes or genetic polymorphism with inter-patient comparison were not the specific aims of the present study. Here, we used intra-patient comparison to exclude inter-patient variability. As a result, we were able to clarify that BV has no effect on CPT-11 catabolism. Moreover, BV appeared to exert no effect on the conversion ratios of CPT-11 to SN-38 and SN-38 to SN-38G (Table 3). The explanation of the lacking pharmacokinetic interaction between BV and CPT-11 may be caused by different pathways of clearance: IgGs are cleared through Fc/Fc/Rn systems, whereas CPT-11 are primary enzymatically transformed in the liver [11, 12]. The analysis of PK parameters failed to provide any explanation for the observed supra-additive clinical efficacy of the CPT-11 and BV combination [2, 3]. The absence of PK interaction between CPT-11 and BV has been recognized to indicate the safety of this combination therapy for further clinical study and general practice.

Acknowledgments We thank Ms. Hideko Morita and Makiko Shinogi for their help in collecting and organizing the clinical samples.

References

1. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J (2003) The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 9(6):669–676
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350(23):2335–2342
3. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J (2008) Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 26(4):689–690
4. Slatter JG, Su P, Sams JP et al (1997) Bioactivation of the anticancer agent CPT-11 to SN-38 by human hepatic microsomal carboxylesterases and the in vitro assessment of potential drug interactions. *Drug Metab Dispos* 25:1157–1164
5. Guichard S, Terrat C, Hennebelle J et al (1999) CPT-11 converting carboxylesterase and topoisomerase I activities in tumor and normal colon and liver tissues. *Br J Cancer* 80:364–370
6. Iyer L, Hall D, Das S et al (1999) Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with UGT1A1 promoter polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 65:576–582
7. AVASTIN (2007) (package insert) Genentech, Inc, South San Francisco
8. Kurita A, Kaneda N (1999) High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of the camptothecin derivative irinotecan hydrochloride, CPT-11, and its metabolites SN-38 and SN-38 glucuronide in rat plasma with a fully automated on-line solid-phase extraction system, PROSPEKT. *J Chrom B* 724:335–344
9. Gaudreault J, Shiu V, Bricarello A et al (2005) Concomitant administration of bevacizumab, irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin: Nonclinical safety and pharmacokinetics. *Int J Toxicol* 24:357–363
10. Rivory LP, Haaz MC, Canal P et al (1996) Pharmacokinetics interrelationships of irinotecan (CPT-11) and its three major plasma metabolites in patients enrolled in phase I/II trials. *Clin Can Res* 3:1261–1266
11. Ghetie V, Ward ES (2000) Multiple roles for major histocompatibility complex class I-related receptor FcRn. *Ann Rev Immunol* 18:739–766
12. Horowitz RW, Wadler S, Wiernik PH (1997) A review of clinical experience with irinotecan (CPT-11). *Am J Ther* 4(5–6):203–210

Additive effects of drug transporter genetic polymorphisms on irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics in Japanese cancer patients

Kimie Sai · Yoshiro Saito · Keiko Maekawa · Su-Ryang Kim · Nahoko Kaniwa · Tomoko Nishimaki-Mogami · Jun-ichi Sawada · Kuniaki Shirao · Tetsuya Hamaguchi · Noboru Yamamoto · Hideo Kunitoh · Yuichiro Ohe · Yasuhide Yamada · Tomohide Tamura · Teruhiko Yoshida · Yasuhiro Matsumura · Atsushi Ohtsu · Nagahiro Saijo · Hironobu Minami

Received: 13 April 2009 / Accepted: 8 September 2009
© Springer-Verlag 2009

Abstract

Purpose Effects of genetic polymorphisms/variations of *ABCB1*, *ABCC2*, *ABCG2* and *SLCO1B1* in addition to “*UGT1A1**28 or *6” on irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics in Japanese cancer patients were investigated.

Methods Associations between transporter haplotypes/variations along with *UGT1A1**28 or *6 and SN-38 area

under the time–concentration curve (AUC) or neutropenia were examined in irinotecan monotherapy (55 patients) and irinotecan–cisplatin-combination therapy (62 patients).

Results Higher SN-38 AUC values were observed in *ABCB1* 2677G>T (A893S) (*2 group) for both regimens. Associations of grade 3/4 neutropenia were observed with *ABCC2* –1774delG (*1A), *ABCG2* 421C>A (Q141K) and IVS12 + 49G>T (*11B) and *SLCO1B1* 521T>C (V174A) (*15 · 17) in the irinotecan monotherapy, while they were

K. Sai (✉) · Y. Saito · K. Maekawa · T. Nishimaki-Mogami · J. Sawada
Division of Functional Biochemistry and Genomics,
National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga,
Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan
e-mail: sai@nihs.go.jp

S.-R. Kim
Project Team for Pharmacogenetics,
National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga,
Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

N. Kaniwa
Division of Medicinal Safety Science,
National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga,
Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

K. Shirao · T. Hamaguchi · N. Yamamoto · H. Kunitoh · Y. Ohe · Y. Yamada · T. Tamura
Division of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital,
5-1-5 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

Present Address:
K. Shirao
Department of Medical Oncology,
OITA University Faculty of Medicine, 1-1 Idaigaoka,
Hasama-machi, Yufu 879-5593, Japan

T. Yoshida
Genomics Division, National Cancer Center Research Institute,
5-1-5 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

Y. Matsumura
Investigative Treatment Division, Research Center
for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East,
6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan

A. Ohtsu
Division of GI Oncology/Digestive Endoscopy,
National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha,
Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan

N. Saijo
National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha,
Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan

H. Minami
Division of Oncology/Hematology,
National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha,
Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan

Present Address:
H. Minami
Medical Oncology, Department of Medicine,
Kobe University Hospital and Graduate School of Medicine,
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan