

有意に生存期間を延長することが示され<sup>7)</sup>、今後、標準治療となることが予想される。

#### 4. 膵臓癌

わが国では術後 mitomycin C (MMC) + 5-FU 療法や術後 5-FU + CDDP 療法と手術単独との比較試験が行われたが、差はなかった。最近、ドイツで手術単独と術後ゲムシタピン投与による補助化学療法の無作為化比較試験 (CONKO-001) が行われ、ゲムシタピン投与群で無再発生存期間の有意な延長を認めた<sup>8)</sup>。わが国でも厚生労働省がん研究助成研究班 (小菅班) による術後ゲムシタピン補助化学療法群と手術単独群の無作為化比較試験においてゲムシタピン投与群の無再発生存率の有意な延長を認めた<sup>9)</sup>。ゲムシタピンによる術後補助化学療法は、標準治療としてほぼコンセンサスを得ている。

#### 5. 胆道癌, 原発性肝癌

コンセンサスの得られている補助療法はない。胆道癌では、ゲムシタピンや S-1, カペシタピンが期待され、補助化学療法での有用性が検証されている。原発性肝癌では、acyclic retinoid や 131-I-lipiodol の肝動脈内投与による予後改善が報告されているが<sup>10, 11)</sup>、標準治療として確立していない。

### 新しい補助化学療法レジメンの開発

#### 1. 多剤併用療法と分子標的薬剤

切除不能症例に対する化学療法において有効性が確認されたレジメンが補助化学療法へ導入することが一般的である。大腸癌では、5-FU + LV にオキサリプラチンや CPT-11 を併用する多剤併用化学療法 (FOLFOX や FOLFIRI など) や、ベバシズマブやセツキシマブなどの分子標的薬剤が補助化学療法に導入されていくことが予想される。

しかし、これらの新しいレジメンは、毒性や経済的負担が大きい上に必ずしも補助化学療法として効果的ではないため、標準治療との比較を行う臨床試験にて有効性を検証する必要がある。たとえば、切除不能進行大腸癌に有効であった IFL (5-FU + LV + CPT-11) 療法<sup>12)</sup>は結腸癌の術後補助化学療法では有効性を認めなかった<sup>13)</sup>。

欧米ではすでに補助化学療法への多剤併用療法や分子標的薬の導入が進められ、無作為化比較試験で有効性が示されているレジメンもある。消化器癌の手術治療では、大腸癌だけでなく、食道癌や胃癌でも本邦と欧米とでは術式や治療成績が大きく異なっており、欧米の臨床試験の結果を元に新しい補助療法の開発を進める場合は、これらの違いをふまえて本邦の癌治療に適した治療法を確立する臨床試験を計画することが重要である。

#### 2. 経口抗癌剤

補助化学療法は、本来手術単独で治療する症例も対象に含んでおり、5年生存率の上乗せ効果も現在のところせいぜい6~7%である。補助化学療法では化学療法にともなう副作用が少ないこととともに利便性が高いことも重要である。このことから静注療法から経口抗癌剤への移行が試みられている。Stage III 結腸癌に対する術後補助化学療法において経口剤療法の静注療法に対する非劣性が欧米で示されており<sup>2, 3)</sup>、本邦では 5-FU + LV 静注療法と UFT + LV 療法の比較試験 (JCOG0205) や経口抗癌剤の比較試験 (UFT + LV vs S-1, ACTS-CC 試験) などが進行中である。

### 補助化学療法における個別化治療の確立

#### 1. 個別化治療の重要性

現在の消化器癌の補助化学療法では、手術単独で治療している患者も対象となっており、化学療法にともなう副作用のリスクや経済的負担を考慮して評価することが重要である。再発リスクの高い患者を判別し、有効で副作用の少ない薬剤を選択して投与する個別化治療の確立は、補助化学療法において重要である。

#### 2. バイオマーカー研究の進歩とトランスレーショナル研究

個別化治療の実現には、患者選択や薬剤選択の指標となるバイオマーカーを検索し、実用性のある予後予測因子や治療効果予測因子、副作用発現予測因子などを同定することが補助化学療法の個別化には重要である。

バイオマーカー研究には2つの方法がある。一つは、仮説に基づいて選択したバイオマーカー候

補分子の変異や発現を解析し、臨床情報との関連から有用性を検討するアプローチであり、もう一つは網羅的分子情報の解析からバイオマーカーを特定していく方法である。

近年、バイオマーカーの探索が急速に進んでいる。これは、ヒトゲノム全塩基配列解読の完了したことやマイクロアレイ技術の開発により分子情報の網羅的解析が容易になったこと、大量の情報処理を行う情報医学の進歩によるものである。

### 3. バイオマーカー研究の課題とトランスレーショナル研究

癌の発生や進展の機序が分子レベルで解明され、数多くのバイオマーカーが報告されているが(表2)、まだ十分に臨床応用はされていない。これは、同定したバイオマーカーの有用性の検討において、症例数の不足、不十分な多変量解析などが原因と考えられる。これを解決するには、①多施設共同研究を行うことで十分な症例数を確保すること、

表2 抗癌剤の効果・副作用との関連が示唆されているバイオマーカー

抗癌剤	バイオマーカー
CPT-11	UGT1A1 (遺伝子多型)
5-FU	DPD (遺伝子多型, 発現量) TS (発現量)
オキサリプラチン	ERCC1 (遺伝子多型, 発現量) GSTP (遺伝子多型, 発現量)
セツキシマブ	KRAS (遺伝子変異)

②高品質な検体を収集するシステムを構築し、単一施設で解析を行うことにより解析の再現性を確保すること、③同一症例で複数の有望なバイオマーカーの解析を行い、多変量解析により有用性を検討することなどがあげられる。これを実現するには、大規模臨床試験において付随研究としてバイオマーカー探索を行うのが現実的であり、大腸癌の補助化学療法の臨床試験(SACURA試験, ACTS-CC試験)では、バイオマーカーの探索的研究が行われている。今後は個別化治療の実現に向けた基礎研究と臨床研究が共同するトランスレーショナル研究の進展が重要である。

バイオマーカー研究の国際的なガイドライン<sup>14)</sup>も作製されており、実用的なバイオマーカーの同定が着実に進むと考える。

### 4. バイオマーカーを用いた臨床試験

個別化治療の確立には、バイオマーカーを指標にした治療の有用性を臨床試験で立証する必要がある。臨床試験のデザインは2種類あり(図3)、間接評価のデザイン1ではマーカーの解析結果により2群に分けられ、それぞれの群で治療は無作為に決定される。直接評価のデザイン2では、まず無作為にマーカー解析結果で治療法が決定する群(マーカー群)と無作為に治療法が決定する群(RCT群)に分けられ、マーカー群でのみマーカーの解析結果で治療法が決定される。いずれのデザインの臨床試験においても、科学的根拠を示すには非常に多くの症例を必要とする<sup>15)</sup>。今後は、

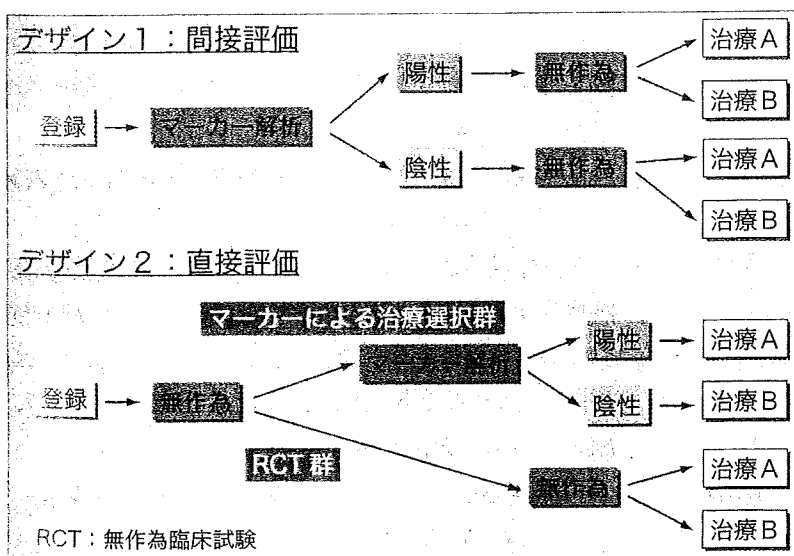


図3 バイオマーカーの有用性を検証する臨床試験のデザイン

(Sargent DJ, et al : J Clin Oncol 23 : 2020-2027, 2005<sup>15)</sup>より引用改変)

同定したバイオマーカーを用いた臨床試験を着実に実施していくことが重要である。

### おわりに

補助化学療法では、科学的根拠に基づいた標準治療の確立が必要であり、さらにバイオマーカーを用いた大規模臨床試験により個別化治療が実現していくことが重要である。

### 文 献

- 1) Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al : Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin and levamisole in patients with Dukes' Band C carcinoma of the colon : Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project C-04. *J Clin Oncol* 17 : 3553-3559, 1999
- 2) 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
- 3) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al : Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 352 : 2696-2704, 2005
- 4) 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. *J Clin Oncol* 36 : 237-244, 2006
- 5) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al : Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357 : 1810-1820, 2007
- 6) Ando N, Iizuka T, Ide H, et al : Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus : a Japan Clinical Oncology Group Study—JCOG9204. *J Clin Oncol* 21 : 4592-4596, 2003
- 7) Igaki H, Kato H, Ando N, et al : A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II/III squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *J Clin Oncol* 25 : ASCO abstr #4510, 2008
- 8) Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : A randomized controlled trial. *JAMA* 297 : 267-277, 2007
- 9) Kosuge T, Ueno H, Matsuyama Y, et al : A randomized phase III study comparing gemcitabine monotherapy with observation in patients with resected pancreatic cancer. *Eur J Cancer (ECCO14 Abstract Book : abstract 3504)*, 2007
- 10) Muto Y, Moriwaki H, Saito A : Prevention of second primary tumors by acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 340 : 1046-1047, 1999
- 11) Lau WY, Leung TW, Ho SK, et al : Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma : a prospective randomized trial. *Lancet* 353 : 797-801, 1999
- 12) Saltz LB, Cox LV, Blanke C, et al : Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 343 : 905-914, 2000
- 13) Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al : Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *J Clin Oncol* 22 : ASCO abstr #3500, 2004
- 14) McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, et al : Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies. *J Clin Oncol* 23 : 9067-9072, 2005
- 15) Sargent DJ, Conley BA, Allegra Carmen, et al : Clinical trial design for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol* 23 : 2020-2027, 2005

# 臨床 腫瘍 プラクティス

The Practice of Medical Oncology

総説

③

大腸がん術後補助化学療法に  
おける欧米と日本の相違点

植竹宏之<sup>\*1)</sup>・石川敏昭<sup>\*</sup>・杉原健一<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup>東京医科歯科大学 応用腫瘍学 1) 准教授

<sup>\*\*</sup>東京医科歯科大学 腫瘍外科学 教授

別 刷

Vol. 5 No. 3 (2009)

ヴァンメディカル

# 大腸がん術後補助化学療法における欧米と日本の相違点

植竹宏之<sup>\*1)</sup>・石川敏昭<sup>\*</sup>・杉原健一<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup>東京医科歯科大学 応用腫瘍学 <sup>1)</sup>准教授

<sup>\*\*</sup>東京医科歯科大学 腫瘍外科学 教授

## Summary

欧米では切除不能大腸がんに対する治療法の補助化学療法における有効性が順次検証され、フルオロウラシル (5-FU)/ホリナートカルシウム (LV) +オキサリプラチン (L-OHP) が標準補助化学療法とされている。しかし日本においてL-OHP 併用レジメンが標準治療として認知しうるか、については欧米と日本の大腸がん治療成績の違いを考慮し検討する必要がある。日本の大腸癌取り扱い規約に記載されている郭清範囲やリンパ節の検索方法・検索個数は欧米の方法と異なっており、それらが病期診断や治療成績の違いにつながることを示唆されている。L-OHP 併用レジメン投与が真に有効である症例群を抽出する必要がある。日本の実臨床では利便性に優れ海外でのエビデンスがあるユーエフティ<sup>®</sup> (UFT)/LV 内服療法が汎用されており、現在5-FU/LV 急速静注とUFT/LV 内服の同等性を検証中である (JCOG0205)。日本では内服薬は大きな役割を占めており、複数の薬剤が使用可能である。その選択においては、各薬剤の有害事象のプロファイルの相違に加えて治療効果のバイオマーカーを特定できれば理想的である。

## 大腸がんの治療成績

2008年に発表された世界5大陸における大腸がん術後症例の5年生存率において、日本人男性は世界の第1位、日本人女性は第6位であり、日本の大腸がん治療の成績は世界トップレベルであると考えられる。Stage別5年生存率についても大腸癌研究会と米国のデータ (NCDB) を比較すると、それぞれのstageで日本の5年生存率は約10~25ポイント良好である (表1)。この成績を鑑み、海外における治療成績が日本に外挿可能であるかを考察する。

## 手術手技と病理検査法の相違

手術手技の違いについては、まずリンパ節の郭清範囲が異なる。日本の大腸癌治療ガイドライン医師用2005年度版 (以下大腸癌治療ガイドライン) ではstage II / IIIではD3郭清, stage IであればD2郭清を推奨している。一方、欧米ではstageに関係なくD1~D2郭清が推奨されている。英国Leeds大学では日本でいうD1郭清ないしはD1.5の郭清が大半を占め、D3郭清は行われていないことが報告されている。近年、日本において重要視される中枢方向へのリンパ節郭清が予後の改善をもたらすことは、欧米においても

表1 Stage III 結腸がんの生存率

		症例数	3 yrs DFS	5 yrs DFS	3 yrs OS	5 yrs OS
NSABP C-06	5-FU/LV	803				71.5%
	UFT/LV	805				69.6%
X-ACT	5-FU/LV (Mayo)	983	60.6%	56.7%	77.6%	68.4%
	Capecitabine	1,004	64.2%	<b>60.8%</b>	81.3%	71.4%
MOSAIC	LV 5 FU 2	672	65.3%	58.9%		68.7% (6 yrs OS)
	FOLFOX 4	675	72.2%	<b>66.4%</b>		<b>72.9%</b> (6 yrs OS)
NSAS-CC	手術単独	164		<b>69.6%</b>		<b>76.7%</b>
	UFT	168		<b>71.3%</b>		<b>81.3%</b>
JCOG 0205	両群合算(2008/12/1)	1,101	78.2%		94.0%	

表2 リンパ節検索法

1981年～1996年，大腸がん治癒切除例  
 右結腸癌：D2郭清，左結腸癌：D3郭清，直腸癌：  
 DM 2 cm

	日本流 (277例)	欧米流 (524例)	
検索リンパ節数	29.6±16.7	11.3±5.8	P<0.01
転移陽性症例数	37.5%	30.2%	P<0.05
転移個数 ≥4	45.2%	25.3%	P<0.05

Stage Migration が起こる

(Ratto C et al: Dis Colon Rectum 1999 (42) 143)

認知されつつある。

日本と欧米における病理標本の検査法が異なることも重要である。日本では切除標本からリンパ節を採取し腸管とは別に病理検査するが、欧米では切除した標本をそのままホルマリン固定した後、腸管軸方向と垂直に輪切りにして、切り口に面したリンパ節を病理検査する。したがって、欧米では病理検査がなされないリンパ節の個数が多いと考えられ、その結果 Stage Migration が起こっている可能性がある。実際、単一施設で「日本式」リンパ節検索と「欧米式」リンパ節検索を比較検討した報告があり、「欧米式」では Stage Migration が起こって各 stage の生存率が低下したとされている。このようにリンパ節検索個数は予後因子と報告されており、NCCN (National Comprehensive Cancer Network)

ガイドラインと大腸癌取扱い規約第7版では、12個以上のリンパ節を検索することを推奨している (表2)。

### ▶ 術後補助化学療法

近年、切除不能大腸がんに対する化学療法は長足の進歩を遂げている。欧米では、切除不能大腸がんに対して有効であった治療法を補助化学療法に応用し有効性を検証する試験が順次実施された。Stage II および III を対象として FOLFOX 4 療法と 5-FU/LV (LV5FU2) を比較した MOSAIC 試験では、L-OHP の追加により 5年 DFS で 5.9ポイント (それぞれの治療群で 73.3% と 67.4%) の上乗せ効果が示された。その結果、標準的術後補助化学療法は 5-FU/LV に L-OHP を併用した療法 (FOLFOX など) と NCCN ガイドラインに記されている。しかし、日本における大腸がんの各 stage の生存率は欧米に比べて元々良好であるため、L-OHP 併用による治療効果の上乗せが期待できるかは不明である。よって、L-OHP 併用レジメンをわが国における標準術後補助化学療法とするには疑問が残る。実際、日本で行われた臨床試験における stage III 症例、UFT 単独投与群の 5年 DFS は 70% 程度であり、MOSAIC 試験における FOLFOX 4 群の DFS (66.4%) を上回って

いる。また、副作用も重要である。MOSAIC試験では grade 3 以上の白血球減少が40%、神経毒性が12%に起こっている。特に L-OHP に起因すると考えられる神経毒性に関しては一部の症例で遷延する。加えて、再発後の生存期間に関して、MOSAIC試験では FOLFOX 4 療法群が LV5FU2群を下回る結果が報告された。このことは、術後補助化学療法で L-OHP 併用レジメンを使用した症例では、再発後は L-OHP の治療効果が落ちていたり、有害事象によって治療継続が困難である可能性を示唆している。

大腸癌治療ガイドラインには5-FU/LV 静注療法が標準治療法と記載されている。経口剤 (UFT, UFT/LV, カペシタビン) についてもコメント欄に臨床試験を紹介している。日本における実臨床では UFT/LV 療法が汎用されているが、その理由としては、①NSABP C-06試験で UFT/LV が5-FU/LV (RPMI レジメン) と同等の治療効果を示したこと、② UFT の有効性と安全性のデータが日本で広く知られていること、③JCOG0205試験が実施されたこと、などに基づいていると考えられている。

### 今後の期待—症例選択、内服薬の活用—

上述のように、日本において L-OHP 併用レジメンが標準補助化学療法になりうるかはさらなる検討を要する。L-OHP 併用レジメンが治療効果を示す症例群を明らかにする必要があるだろう。また、stage II 再発高危険群を選別し、術後補助化学療法の有効性を検証する必要もある。そういった症例群を具体的に示すためには、従来の臨床病理学的因子に加えてバイオマーカーを考慮に入れた検討も必要となると考える。また、日本において

汎用され、利便性に優れる内服抗がん剤の再発予防効果についてもさらに検討を続ける必要がある。ACTS-CC試験では UFT/LV に対するティーエスワン® (S-1) の非劣性が検討されている。また、カペシタビンと S-1 の非劣性試験が開始される予定である。これらの試験により、日本の大腸がん治療成績の下での補助化学療法の有効性が検証される。術後補助化学療法において、患者の QOL を著しく落とすレジメンは許容されない。適切な薬剤を適切な患者に投与することをゴールとして、日本における最適の治療法の検討がなされなければならない。

### 文 献

- 1) Hohenberger W, Weber K, Matzel K et al: Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation - technical note and outcome. *Colorectal Disease* 11: 354-365 (2008)
- 2) Ratto C, Sofo L, Ippoliti M et al: Accurate lymph node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Dis Colon Rectum* 42: 143-158 (1999)
- 3) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al: *N Engl J Med* 350(23): 2343-2351 (2004)
- 4) 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(4): 237-244 (2006)
- 5) 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(13): 2059-2064 (2006)

# 大腸癌取扱い規約と大腸癌治療ガイドライン

Interpretation of general rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus, and Japanese guidelines for treatment of colorectal carcinoma



小林宏寿(写真) 杉原健一

Hirotohi KOBAYASHI and Kenichi SUGIHARA

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腫瘍外科学

◎大腸癌取扱い規約は大腸癌を診断・治療する際に、その所見を記載する方法を定めたものである。これまでに版を重ね、2006年に第7版が発行された。第7版のおもな特徴としては、これまでのものと比較し、国際標準であるTNM分類に近いものとなったことである。たとえば、それまでリンパ節転移の程度は転移陽性リンパ節の部位のみで決まっていたが、転移個数も加味されるようになった。一方、大腸癌治療ガイドラインは2005年にはじめて出版された。医師用2005年版では、大腸癌治療の際の標準的な治療法や術後サーベイランス法について述べられている。今後、大腸癌治療の進歩とともに随時改訂される予定である。

**Key word** : 大腸癌, 大腸癌取扱い規約, 大腸癌治療ガイドライン

大腸癌取扱い規約は、ある一定のルールに従い大腸癌を取扱い、記載を統一することで大腸癌の研究・治療に貢献するために定められたものである。これまでに版を重ね、その時代や医学の進歩に合ったものにつねに改訂され、2006年に第7版が出版された<sup>1)</sup>。一方、大腸癌の治療に関しては、おおむねのコンセンサスはあったものの、各施設にその判断が委ねられてきたのが実情であった。そこで大腸癌研究会が2005年にはじめての大腸癌治療ガイドラインを出版した<sup>2)</sup>。

本稿では、大腸癌取扱い規約の最新版におけるこれまでの相違点を中心に解説するとともに、大腸癌治療ガイドライン医師用2005年版におけるおもなポイントを概説する。

## 大腸癌取扱い規約

### 1. 記載法

所見は原則として大文字で表記する。これまでの第6版では病理所見は小文字で示していたので、この変更には注意を要する。さらに、第7版での注意点としては、さきに述べた大文字で示す所見の前に、診断時期による所見、すなわち臨床

所見(clinical findings)、術中所見(surgical findings)、病理所見(pathological findings)、総合所見(final findings)を表す小文字のc, s, p, fをつけるようになったことである。

表記の一例を以下に示す。

“A, 2型, 40x30mm, pSS, pN0(0/18), sH0, sP0, cM0, fStage II”

### 2. 壁深達度

壁深達度の一覧を表1に示す。固有筋層にとどまるまでは表記が同一であるが、腫瘍の浸潤が固有筋層を超えると漿膜を有する部位とそうでない部位との間に表記に違いが生じる。漿膜を有する部位ではSS, SE, SIとなるのに対し漿膜を有しない部位ではA, AIと表記する。大腸癌取扱い規約第6版までは漿膜を有しない部位ではA1, A2と表記されていたものが第7版からはAとなった。

### 3. リンパ節転移

リンパ節転移の分類は大腸癌取扱い規約第7版が発行されるにあたり、もっとも変更があった項目である(表1)。これまでの規約ではリンパ節転移の程度を分類するのに転移個数は反映されてい



表 1 大腸癌取扱い規約における所見の記載法

壁深達度	M：癌が粘膜内にとどまる SM：癌が粘膜下層までにとどまる MP：癌が固有筋層までにとどまる 漿膜を有する部位 SS：癌が固有筋層を越えて浸潤しているが、漿膜表面に露出していない SE：癌が漿膜表面に露出している SI：癌が直接他臓器に浸潤している 漿膜を有しない部位 A：癌が固有筋層を越えて浸潤している AI：癌が直接他臓器に浸潤している
リンパ節転移	NX：リンパ節転移の程度が不明である N0：リンパ節転移を認めない N1：腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が3個以下 N2：腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が4個以上 N3：主リンパ節または側方リンパ節に転移を認める
肝転移	HX：肝転移の有無が不明 H0：肝転移を認めない H1：肝転移巣4個以下かつ最大径が5cm以下 H2：H1, H3以外 H3：肝転移巣5個以上かつ最大径が5cmを超える
腹膜播種	PX：腹膜播種の有無が不明 P0：腹膜播種を認めない P1：近接腹膜にのみ播種性転移を認める P2：遠隔腹膜に少数の播種性転移を認める P3：遠隔腹膜に多数の播種性転移を認める
肝以外の遠隔転移	MX：遠隔転移の有無が不明 M0：遠隔転移を認めない M1：遠隔転移を認める

なかった。しかし、TNM分類との整合性を図る意味もあり、リンパ節転移個数3個以下と4個以上で分類されることとなった。ただし、リンパ節転移の部位という概念も一部残され、主リンパ節あるいは直腸癌における側方リンパ節への転移はN3として残されている。

#### 4. 肝転移

肝転移の分類も第7版で変更のあった項目である。すなわち、転移個数だけでなく、転移の大きさも加味されることとなった(表1)。また、原発巣でのリンパ節転移の程度や遠隔転移を加味したgradeも示されている(表2)。この肝転移gradeは肝転移症例における予後と相関する。

#### 5. 腹膜転移

腹膜播種については第6版との間に大きな変更はない。卵巣への転移はP2に分類されることに注意が必要である。

#### 6. 肝以外の遠隔転移

肝以外の遠隔転移は1カ所でもあればM1とな

り、進行度がStageIVとなる。また、リンパ節転移において主リンパ節の範囲を超えたリンパ節転移、たとえば傍大動脈リンパ節転移などはM1となり、表記の際にはM1(リンパ節)とする。また、肺転移については別途記載法が定められているので、肺転移が存在する際には記載法に注意が必要である(表3)。

#### 7. 進行度

進行度は粘膜癌のStage0から遠隔転移を有するStageIVまで分類されている。これら各進行度は予後を反映している。第6版との違いは他臓器への浸潤を有するSI, AI症例の病期である。第6版ではリンパ節転移がなくとも他臓器への浸潤があればStageIIIaとなっていたが、これらの症例は最新の第7版ではStageIIとして分類された。これは海外で用いられているTNM分類との整合性が図られたものである(表4)。

#### 8. 治療法についての記載

治療法の記載についても大腸癌取扱い規約に記

表 2 肝転移症例のgrade

	H1	H2	H3
N0 N1	A	B	
N2	B		
N3 M1		C	

表 3 肺転移の詳細

LMX：肺転移の有無が不明
LM0：肺転移を認めない
LM1：一葉にのみ肺転移を認める
LM2：二葉以上に肺転移を認める
LM3：両側肺に転移を認めるか、または癌性リンパ管炎、癌性胸膜炎、肺門部リンパ節転移を認める

表 4 進行度

	H0, M0, P0			H1, H2, H3, M1 P1, P2, P3
	N0	N1	N2, N3	M1(リンパ節)
M	0			
SM MP	I			
SS, A SE SI, AI	II	III a	III b	IV

表 5 大腸癌治療における記載法

リンパ節郭清の程度	DX：リンパ節郭清程度が不明 D0：腸管傍リンパ節の郭清が不完全 D1：腸管傍リンパ節が郭清された D2：腸管傍リンパ節および中間リンパ節が郭清された D3：領域リンパ節が郭清された
近位(口側)切離端	PMX：口側切離端の癌浸潤の有無が不明 PM0：口側切離端に癌浸潤を認めない PM1：口側切離端に癌浸潤を認める
遠位(肛門側)切離端	DMX：肛門側切離端の癌浸潤の有無が不明 DM0：肛門側切離端に癌浸潤を認めない DM1：肛門側切離端に癌浸潤を認める
外科剥離面	RMX：外科剥離面の癌浸潤の有無が不明 RM0：外科剥離面に癌浸潤を認めない RM1：外科剥離面に癌浸潤を認める
手術治療後の癌遺残	RX：癌遺残について判定できない R0：癌の遺残がない R1：癌はとりきれたが、切除標本の切離端または外科剥離面に癌が露出している R2：明らかな癌の遺残がある
根治度	内視鏡治療 根治度 EA(Cur EA)：水平断端、垂直断端ともに癌浸潤を認めない 根治度 EC(Cur EC)：水平断端または垂直断端に癌浸潤を認める 手術治療 根治度 A(Cur A)：Stage 0, I, II, IIIにおいて R0 の場合 根治度 B(Cur B)：R1 または Stage IVにおいて R0 の場合 根治度 C(Cur C)：R2 の場合

されている。内視鏡治療の場合には治療法、すなわちポリペクトミー、内視鏡的粘膜切除術、内視鏡的粘膜下層剥離術のいずれを行ったか、また水

平断端および垂直断端における癌浸潤についての記載が必要である。一方、手術治療の場合には病変へのアプローチ法(経肛門、腹腔鏡補助、開腹な

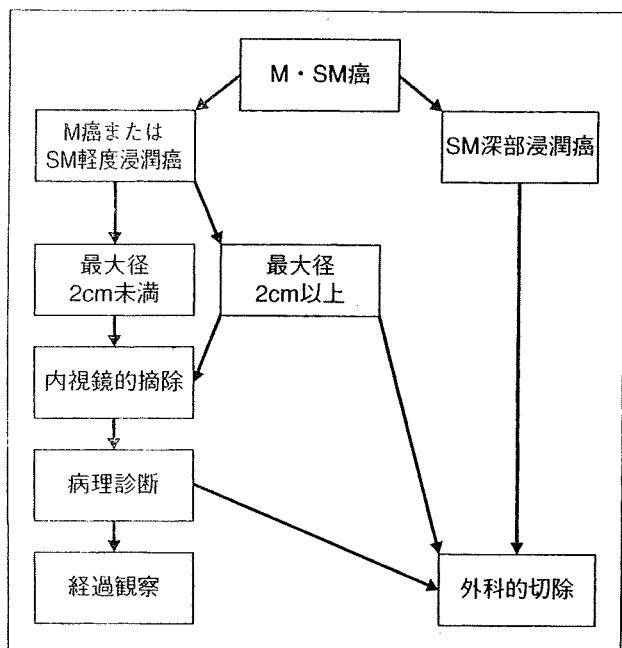


図 1 術前にM癌またはSM癌と診断された症例の治療方針

ど)、手術の種類(結腸右半切除術、低位前方切除術など)、リンパ節郭清の程度、吻合法、自律神経の温存(直腸癌の場合)、切除断端における癌浸潤、根治度について記載しなければならない(表 5)。なお、リンパ節郭清における領域リンパ節、腸管傍リンパ節、中間リンパ節、主リンパ節(直腸 Rb の A 以深の癌では側方リンパ節も)すべてを含む。

## 大腸癌治療ガイドライン

大腸癌治療ガイドラインは 2005 年に医師用が、2006 年には一般向けに、大腸癌治療ガイドラインの解説 2006 年度版が発行された。大腸癌治療ガイドラインの解説については、本年(2009)に入り 2009 年度版がすでに発行されている<sup>3)</sup>。本稿では、大腸癌治療ガイドライン医師用について概説する。

### 1. 目的

総論の冒頭にてガイドラインのおもな目的について、以下のように述べられている。

- ・大腸癌の標準的な治療方針を示すこと
- ・大腸癌治療の施設間格差をなくすこと
- ・過剰診療・治療、過小診療・治療をなくすこと
- ・一般に公開し、医療者と患者の相互理解を深めること

その結果、治療水準の底上げ、治療成績の向上といった患者利益の増大につながるものが最終的な目標である。一方で、本ガイドラインはあくまで治療を行う際の目安となるものであり、記載されている治療方針や記載されていない治療法を規制するものではないことを十分に認識しておく必要がある。

### 2. 治療方針

治療方針については、

- ① Stage 0～Stage III 大腸癌の治療方針
- ② Stage IV 大腸癌の治療方針
- ③ 血行性転移の治療方針
- ④ 再発大腸癌の治療方針
- ⑤ 治癒切除後の補助療法
- ⑥ 緩和医療
- ⑦ 大腸癌治癒切除後のサーベイランス

に分けて記述されている。以下、各項目について解説する。

#### ① Stage 0～Stage III 大腸癌の治療方針

術前検査で M 癌または SM 癌と診断した症例の治療方針を図 1 に示す。M 癌あるいは SM 軽度浸潤癌で大きさが 2 cm 未満のものは基本的に内視鏡治療の適応である。病理診断で問題なければ経過観察でよい。また、同様の病変で 2 cm 以上の場合には内視鏡的摘除が可能であれば施行し、病理診断で追加切除の必要性について検討することとなる。近年内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)の普及とともに、施設によっては 2 cm 以上の M 癌あるいは SM 軽度浸潤癌に対する内視鏡治療例が多くなっている。しかし、ESD は治療手技の難度が高いため、行っている施設は少ない。術者の技量を考慮し、インフォームドコンセントのうえで治療を選択することが望ましい。一方、2 cm 以上の M 癌あるいは SM 軽度浸潤癌で内視鏡的治療が困難な症例や、SM 深部浸潤癌は外科的切除の適応となる。この場合、従来の開腹手術に加え、腹腔鏡手術を施行する施設が増加している。

また、本ガイドラインでは内視鏡的摘除後の SM 癌の治療方針が明示された。すなわち、垂直断端陽性例は外科的切除の適応となり、垂直断端陰性例中、脈管侵襲陽性、SM 浸潤度 1,000 μm 以上、低分化癌や未分化癌については外科的切除を

考慮することとなっている。これらの因子を有さない症例においては経過観察となる。

手術治療については、術前診断の壁深達度とリンパ節転移の状況によって、推奨されるリンパ節郭清度が異なる。リンパ節転移がないものではM癌でD0あるいはD1、SM癌でD2、MP以深の癌でD3が推奨される。また、リンパ節転移が疑われる症例では壁深達度にかかわらずD3が推奨されている。ただし、リンパ節転移が術前疑われないMP癌についてはD2郭清でもよい、とされている。

## ② StageⅣ大腸癌の治療方針

StageⅣ大腸癌における治療方針の基本は、切除可能な病巣は切除することである。ただし、切除不可能な遠隔転移を有する症例で、症状を有さない切除可能原発巣の場合には、かならずしも原発巣を切除しなくてもよいとされており、化学療法などの治療を先行させることがある。

## ③ 血行性転移の治療方針

血行性転移の治療方針の基本も、切除可能な場合には切除を行うことが治療の基本として推奨されている。切除不可能な場合には、performance status 0~2の症例については化学療法などの治療を行うこととなる。近年では化学療法の進歩に伴い、発見時に切除不可能な肝転移などの症例において、化学療法で切除可能になる症例も認められるようになってきた<sup>4)</sup>。よって、これらの症例においては症例に応じた治療を行うことが重要となる。

## ④ 再発大腸癌の治療方針

再発大腸癌の治療の基本も、切除可能病変の場合には切除を行うことが推奨されている。具体的には再発臓器が1臓器に限局しており、切除可能な場合には、手術による切除が推奨されている。1臓器でも切除不可能な場合、再発臓器が2臓器以上にわたる場合には、手術以外の治療法が考慮されることとなる。ただし2臓器以上の再発でも、いずれの再発に対しても切除可能な場合には切除を考慮する。

## ⑤ 治癒切除後の補助療法

治癒切除施行例においても、ある一定の頻度で再発をきたすことが知られており、再発の可能性

が高い場合には化学療法や放射線照射による補助療法が行われる。

ガイドライン上、補助化学療法の対象はStageⅢ結腸癌であるが、StageⅡの再発高リスク例においてはインフォームドコンセントのうえ、施行する場合もある。現在、結腸癌の補助化学療法としてわが国において用いられるのは5-FU+LV療法、UFT+LV療法、カペシタビン療法である。静注の5-FU+LV療法と内服であるUFT+LV療法やカペシタビン療法の同等性が、海外の臨床試験において報告されている<sup>5,6)</sup>。

また、直腸癌を対象として補助放射線療法が行われることがある。照射の時期としては、術前照射、術中照射、術後照射の3種類が存在し、局所制御率の向上、生存率の改善をおもな目的として行われる。ただし、術前照射においては、肛門括約筋温存率の向上、病変の切除率の向上を目的として行われる場合もある。

## ⑥ 緩和医療

QOL向上のための緩和医療には疼痛緩和、外科治療、化学療法、放射線療法、精神症状に対するカウンセリングが含まれる。緩和医療は大腸癌の診断時より終末期までを包括する医療であり、病期・症状に応じて実施すべき内容が異なってくる。

## ⑦ 大腸癌治癒切除後のサーベイランス

大腸癌治癒切除後のサーベイランスについては、これまで各施設において独自のサーベイランスが行われているのが現状であった。そこで大腸癌研究会のプロジェクト研究において多施設の症例を集計し、大腸癌治癒切除後の再発の特徴を明らかとした<sup>7)</sup>。そのデータをもとに大腸癌治癒切除後のサーベイランススケジュールの一例が示された(図2)。再発の特徴としては術後3年以内に再発の約80%が、5年以内に95%以上が出現し、術後5年を超えての再発出現率は治癒切除症例全体の1%未満であった。

## おわりに

大腸癌取扱い規約および大腸癌治療ガイドラインについて概説した。これらは時代の流れや医学の進歩とともにつねに改善されるべきものであ

	術後経過年月	1年				2年				3年				4年				5年				
		3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	
Stage I MP Stage II	問診・診察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	腫瘍マーカー	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	胸部X線検査		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●	
	腹部超音波検査		●				●				●				●		●		●		●	
	腹部CT検査				●				●				●								●	
	骨盤CT検査(直腸癌)				●				●				●				●				●	
	大腸内視鏡検査				●								●								●	
Stage III a Stage III b	問診・診察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	腫瘍マーカー	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	胸部X線検査		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●	
	腹部超音波検査		●				●				●				●				●		●	
	腹部CT検査				●				●				●				●				●	
	骨盤CT検査(直腸癌)				●				●				●				●				●	
	大腸内視鏡検査				●								●								●	

図 2 大腸癌治癒切除後のサーベイランススケジュールの一例

る。大腸癌治療ガイドラインについては2009年版が本年(2009)7月に発行された。今後ともつねに改訂を重ね、さらなる治療や研究の一助となることが期待される。

### 文献

- 1) 大腸癌研究会(編): 大腸癌取扱い規約, 第7版. 金原出版, 2006.
- 2) 大腸癌研究会(編): 大腸癌治療ガイドライン, 医師用, 2005年版. 金原出版, 2005.
- 3) 大腸癌研究会(編): 大腸癌治療ガイドラインの解説 2009年版—大腸癌について知りたい人のために大腸癌の治療を受ける人のために, 第2版. 金原出版, 2009.
- 4) Adam, R. et al.: Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for non-resectable colorectal. *Ann. Surg. Oncol.*, **8**: 347-353, 2001.
- 5) Lembersky, B. C. 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.
- 6) Twelves, C. et al.: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N. Engl. J. Med.*, **352**: 2696-2704, 2005.
- 7) Kobayashi, H. et al.: Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: A multicenter study. *Surgery*, **141**: 67-75, 2007.

\* \* \*

## A phase I study of combination therapy with S-1 and irinotecan (CPT-11) in patients with advanced colorectal cancer

Manabu Shiozawa · Nobuhiro Sugano ·  
Kazuhito Tsuchida · Soichiro Morinaga ·  
Makoto Akaike · Yukio Sugimasa

Received: 12 March 2008 / Accepted: 10 September 2008 / Published online: 31 October 2008  
© Springer-Verlag 2008

### Abstract

**Purpose** The aim of this study was to determine the maximum tolerated dose, recommended dose and dose-limiting toxicities of irinotecan (CPT-11) plus S-1 in advanced colorectal cancer.

**Methods** S-1 was administered orally at 80 mg/m<sup>2</sup> per day for 14 consecutive days followed by a 2-week rest. CPT-11 was given intravenously on days 1 and 15 of each course, at an initial dose of 80 mg/m<sup>2</sup> per day, stepping up to 100, 120 or 150 mg/m<sup>2</sup> per day. Courses were repeated every 4 weeks, unless disease progression or severe toxicities were observed.

**Results** A total of 21 patients were entered in this study. The maximum tolerated dose of CPT-11 was considered to be 150 mg/m<sup>2</sup>, because 2 of 3 patients developed dose-limiting toxicities such as leukopenia, neutropenia, diarrhea and anorexia. The recommend dose of CPT-11 was set at 120 mg/m<sup>2</sup>. Tumor response rate was 42.8% and median progression-free survival time was 10 months (95% confidential interval, 6.0–14.0 months).

**Conclusion** A combination of S-1 and CPT-11 showed a good safety profile and can be recommended for further phase II studies in patients with colorectal cancer.

**Keywords** S-1 · Irinotecan · Colorectal cancer · Phase I study

### Introduction

5-Fluorouracil (5-FU) is the key drug to treat advanced colorectal cancer. It is used with other drugs, such as leucovorin and irinotecan, to increase effectiveness of anticancer drugs. Recent studies shows excessive toxicity when bolus 5-FU, leucovorin, and irinotecan (CPT-11) are combined (Rothenberg et al. 2001; Sargent et al. 2001); and recent reports shows infusional 5-FU regimens may be a safer option and are superior to bolus 5-FU regimens in terms of tumor response of colorectal cancer (Meta-analysis Group in Cancer 1998). A combination of CPT-11 and continuous intravenous infusional 5-FU and leucovorin as the first-line treatment provides a survival benefit in patients with advanced colorectal cancer (Punt. 2004; Douillard et al. 2000; Tournigand et al. 2004; Colcci et al. 2005; Kohne et al. 2005). But administration of infusional 5-FU is becoming more complex because of the need for vascular access devices and portable delivery system.

S-1 is an oral fluoropyrimidine preparation. And it might be anticancer drug instead of 5-FU. It is a novel oral fluorouracil antitumor drug that contains a combination of three pharmacological agents : tegafur (FT), a 5-fluorouracil (5-FU) prodrug, 5-chloro-2,4-dihydropyridine (CDHP), which inhibits the activity of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), and potassium oxonate (Oxo), which reduces the gastrointestinal toxicity of 5-FU (Shirasaka et al. 1996). The convenient oral route of administration, antitumor activity and improved toxicity profile in comparison with intravenous 5-FU makes S-1 an attractive option for combining with intravenous CPT-11 in the treatment of advanced colorectal cancer (Hirata et al. 1999). This current study was designed to evaluate the tolerability and clinical efficacy of combining S-1 orally and CPT-11 in patients with advanced or metastatic colorectal cancer.

M. Shiozawa (✉) · N. Sugano · K. Tsuchida · S. Morinaga ·  
M. Akaike · Y. Sugimasa  
Department of Gastrointestinal Surgery,  
Kanagawa Cancer Center, 1-1-2, Nakao, Asahi-ku,  
Yokohama 241-0815, Japan  
e-mail: shiozawam@kccch.jp

We selected a bi-weekly CPT-11 schedules as this was reported by Komatsu Y et al. (Komatsu et al. 2002). S-1 was selected 2 weeks on with 2-week rest period, and repeated both CPT-11 and S-1 every 4 weeks.

## Patients and methods

### Patients selection

This was a non-randomized, open-label, phase I, dose-escalating study, performed at Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan. All patients entered in this study had histologically confirmed advanced or metastatic colorectal cancer. Eligibility criteria included age 20–75 years, estimated life expectancy of more than 16 weeks, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0, and adequate hematological (absolute white blood cell count  $>3,000/\text{mm}^3$ , neutrophil count  $>1,500/\text{mm}^3$ , platelets  $>100,000/\text{mm}^3$ , Hb  $>10$  g/dl), hepatic (AST and ALT within 2 times the upper limit of normal for the institution, serum bilirubin level below 1.5 mg/dl) and renal (serum creatinine level below 1.5 mg/dl and BUN under 25 mg/dl) function, with at least one measurable site of disease ( $>1$  cm in at least one dimension). Patients could not have received prior chemotherapy, except adjuvant chemotherapy completed more than 6 months before study entry. Written informed consent was obtained from all patients and the protocol was approved by the institutional ethics committee. Patients were excluded from this trial if any of the following exclusion criteria were extant: symptomatic infectious disease, bleeding tendency, severe heart disease, pre-existing symptomatic peripheral neuropathy, active double cancer, symptomatic ascites, pregnancy, breast feeding, obstructive bowel disease, severe diabetes mellitus requiring insulin or past history of drug allergy.

### Treatment schedule

CPT-11 was studied at dose levels of 80, 100, 120, and 150 mg/m<sup>2</sup>. If 150 mg/m<sup>2</sup> of CPT-11 was tolerated, this dose became the recommended dose for treatment with S-1, because the maximum approved dose of CPT-11 alone in Japan is 150 mg/m<sup>2</sup>.

CPT-11 was administered as an intravenous infusion over 90 min on day 1 and 15. S-1 was administered orally on days 1–14. Initially, the dose of S-1 was fixed at 80 mg/m<sup>2</sup> on days 1–14, with CPT-11 escalated from 80 to 150 mg/m<sup>2</sup>. S-1 was given orally at a dose that did not exceed 40 mg/m<sup>2</sup> based on the patient's body surface area (BSA): BSA  $<1.25$  m<sup>2</sup>, 40 mg twice daily; 1.25–1.5 m<sup>2</sup>, 50 mg twice daily, and BSA  $>1.5$  m<sup>2</sup>, 60 mg twice daily, for 14 consecutive days.

A minimum of three patients per group were studied per dose level. Dose-limiting toxicity (DLT) was defined as any of the following finding during cycle 1: (1) neutrophil count less than  $500/\text{mm}^3$  for 5 days or more, or febrile neutropenia; (2) platelet count less than  $10,000/\text{mm}^3$ , or less than  $50,000/\text{mm}^3$  with a bleeding tendency; (3) grade 3 or 4 non-hematologic toxicity, excluding nausea and vomiting, according to the National Cancer Institute Common toxicity criteria (NCI-CTC, version3); or (4) a greater than 3 weeks delay in treatment as a result of drug-related toxicity. If one of the three patients at a given dose developed any DLT, other three patients were to be entered at the same dose. If two or three patients of the initial three patients developed DLT, enrollment was discontinued and this dosage was regarded as the maximum tolerated dose (MTD). And if three or more patients of six patients at each level developed DLT, this dosage was also regarded as MTD. This treatment course was repeated every 4 weeks with an allowance for 1-week delay in treatment if toxicity was observed.

### Evaluation (toxicity and response)

Pretreatment evaluation included physical examination, a complete blood cell count, serum biochemical profile (liver function tests, renal function tests, creatinine clearance determination), urinalysis and electrocardiogram. And chest X-ray and computed tomographic scan of the chest and abdomen were performed. During the study period, all patients were reviewed weekly for symptoms of toxicity and underwent clinical examinations, including determination of weight and performance status. Blood cell count, and liver and renal function tests were performed once every week.

CT scanning and imaging of measurable disease were performed every 8 weeks. Response was determined according to the RECIST criteria (Therasse et al. 2000). A complete response (CR) was defined as the disappearance of all evidence of cancer for more than 16 weeks. A partial response (PR) was defined as at least a 30% reduction in the sum of the products of the perpendicular diameters of all lesions for more than 16 weeks, without any evidence of new lesions or progression of the lesions. Silent disease (SD) was defined as less than a 30% reduction, or less than 20% increase in the sum of the products of the perpendicular diameters of all lesions without any evidence of new lesions. Progressive disease (PD) was defined as more than a 20% increase in more than 1 lesion, or the appearance of new lesions.

All responses were subjected to independent verification. For the patients who showed good response to the treatment, the response duration was defined as the time from the commencement of the treatment protocol until the

first documentation of progression or relapse. Progression-free survival was estimated using the Kaplan–Meier product-limit method. The 95% confidential interval for median progression-free survival was estimated by the log-rank test.

Dose intensity was determined for up to four courses of treatment per patient of each level.

#### Dose delay and modifications

Dose delays and modification were performed on the basis of toxicity. Dose reductions applied to S-1 and CPT-11. On day 1 of each cycle, treatment with all two anticancer drugs was delayed for 1 week if drug-related toxicity had not resolved to grade <2 (except alopecia); if toxicity did not resolve after a delay of 2 weeks, treatment was discontinued. Following grade 3 or 4 hematological toxicity, the CPT-11 dose was reduced by one level dose on subsequent treatment cycle. Grade 4 neutropenia that exceeded 7 days or was associated with fever requiring hospitalization resulted in the patient being discontinued from the study. In the event of grade 3 or 4 non-hematological toxicity (excluding alopecia, nausea and vomiting) on days 1–14 of any cycle, S-1 was withheld until the toxicity had returned to grade 1 or baseline; dose of CPT-11 was reduced by one level dose on subsequent cycles. In the event of grade 2 or higher diarrhea on days 1–14, treatment of S-1 was withheld until toxicity returned to grade 1 or base line.

## Results

### Patients characteristics

Twenty-one patients were enrolled in this phase I study. There were 13 men and 8 women, ranging in age from 44 to 74 years (median, 68.5 years). Fifteen patients had stage IV, five patients had recurrent colorectal cancer and the remaining patient characteristics are summarized in Table 1. The total number of chemotherapy cycles completed by the patients ranged from 1 to 24.

### Toxicity

All patients were evaluable for toxicity and the adverse effects during first cycle are summarized in Table 2. The main toxicities were nausea, appetite loss, diarrhea, leukopenia and neutropenia. No patients experienced grade >2 liver and renal dysfunction.

During dose escalation, one patient in level 1 experienced a DLT (grade 3 diarrhea). So three additional patients were enrolled in level 1 and none of the three had more than grade 3 toxicity. In the first enrolled three patients in level 2,

**Table 1** Patients characteristics

Age (years)	
Median (range)	69 (44–74)
Gender	
Male	13
Female	8
ECOG performance status	
PS 0	21
Primary lesion	
Colon	6
Rectum	15
Prior therapy	
Surgery for primary lesions	11
Adjuvant therapy	6
Surgery for primary lesions + adjuvant therapy	4
Histological type	
Wel	5
Mod	15
Por	1
Target lesions	
Liver	12
Lymph node	7
Lung	6
Abdominal mass	3

*wel* well-differentiated adenocarcinoma, *mod* moderately differentiated adenocarcinoma, *por* poorly-differentiated adenocarcinoma

one patient had grade 3 toxicity of appetite loss with more than 7% weight loss and hospitalization. So additional three patients were enrolled in level 2; one of them experienced whole body eruption with exfoliation. Among first enrolled patients in level 3, one patient experienced grade 4 leukopenia and neutropenia, and additional three patients were enrolled in level 3. One patient had grade 3 appetite loss. Two of the three patients in level 4 had more than grade 3 toxicities, one was leukopenia and neutropenia, and another was grade 3 diarrhea and appetite loss. Because of these results, no additional patients were enrolled in level 4 and MTD was determined at the level 4. And level 3 was declared as the recommended dose (RD).

No patients died from adverse effects.

### Treatment response

As per the protocol, patients who received at least two cycles of treatment were evaluable for response. Response was not evaluated in two patients, because of toxicity before the initial evaluation of response.

Response rate and relative dose intensity at each dose level are summarized in Table 3. The overall response rate was 42.8% (two complete response, seven partial response), with five patients having stable disease (SD) and



**Table 2** Hematological and non-hematological toxicities (during the first cycle)

Level Cases	Level 1				Level 2				Level 3				Level 4			
	6				6				6				3			
Grade (NCI-CTC)	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Leukopenia	2	1			1				2				1	2		1
Neutropenia	2	1							1	1			1	1	1	1
Anemia	2				2					1			2			
Thrombocytopenia	1				1				1							
Nausea/vomiting			1		3	1			1	1	1		1	1		
Appetite loss	1				2	1	1		1	1	1		2	1		
Stomatitis					2	1			1							
Diarrhea		1	1		2								1			1
General fatigue					1	1							1	1		
Alopecia					1				1				1			
Hand-foot syndrome					1				1							
Eruption											1					

**Table 3** Response rates and dose intensity

	Dose intensity, /4course							Relative dose intensity(%)	
	n	CR	PR	SD	PD	NE	RR (%)	TS-1	CPT-11
Level 1	6	1	0	2	3		16.7	95.8	92.4
Level 2	6	1	3	1	1		66.7	91.9	87.6
Level 3	6	0	3	1	1	1	60.0	93.0	78.9
Level 4	3	0	1	1	0	1	50.0	75.2	90.9

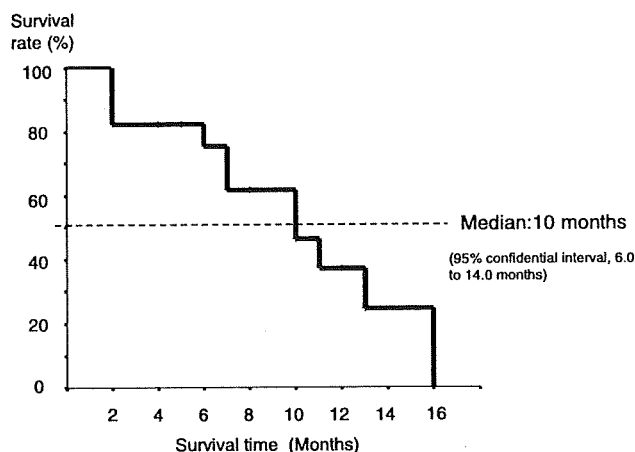
CR complete response, PR partial response, SD stable disease, PD progressive disease, NE not evaluated, RR response rate

five progressive disease on treatment. Patients in level 1 had a good relative dose intensity of four courses, but response rate was only 16.7%. On the other hand, patients more than dose of level 2 had a good response, and relative dose intensity of CPT-11 was high. The dose of CPT-11 was reduced according to the protocol in 6 of 19 patients (31.6%). The reasons for reducing the dose of CPT-11 were as follows: prolonged leukopenia and neutropenia, one patient; diarrhea, two patients; anorexia, three patients. The mean relative dose intensity of S-1 was over 90% except level 4. The reason for dose reduction of S-1 were stomatitis and anorexia with vomiting.

Median progression-free survival of all 21 patients was 10.0 months (95% confidential interval, 6–14 months) (Fig. 1).

## Discussion

S-1 is a newly developed oral tegafur compound. It contains CDHP which inhibit DPD. The presence of this

**Fig. 1** Progression-free survival rate

enzyme in the formulation allows the plasma concentration of 5-FU to be maintained at a high level for 8 h, giving a high response rate for colorectal cancer. And S-1 treatment can be administered on an outpatient basis, which is a striking difference from other intensive chemotherapies, including regimens with irinotecan plus infusional 5-FU and leucovorin (FOLFIRI). The high response rate raises hopes that the survival rate of advanced or recurrent colorectal cancer would increase with this treatment.

One of the standard chemotherapies of advanced colorectal cancer is FOLFIRI regimen. However, administration of infusional 5-FU is becoming more complex because of the need for vascular access devices and portable delivery system. The complications of this system are mainly infection and thrombosis. To keep out of these complications, the new oral fluoropyrimidine agents, such as S-1, UFT (uracil/tegafur) and capecitabine, were needed instead

of infusional 5-FU. The combination therapies of CPT-11 and these oral agents were reported in the patients with colorectal cancer (Tsunoda et al. 2007; Goto et al. 2006; Mackay et al. 2003; Bajetta et al. 2003; Patt et al. 2007; Borner et al. 2005; Grothey et al. 2004).

The combination of capecitabine and CPT-11 in patients with advanced colorectal cancer has been reported highly responsive and manageable toxicity. Response rates range 34–50% (Bajetta et al. 2003; Patt et al. 2007; Borner et al. 2005). The frequent grade 3/4 adverse events were neutropenia (5–25%), diarrhea (10–34%) (Bajetta et al. 2003; Patt et al. 2007; Borner et al. 2005; Grothey et al. 2004).

On the other hand, UFT/leucovorin combined with CPT-11 has also reported high response and tolerable toxicities. These response rates were 20–41.7% (Mackay et al. 2003; Bajetta et al. 2007). The frequent grade 3/4 adverse events were neutropenia 13–35%, diarrhea 15–19.4% (Mackay et al. 2003; Bajetta et al. 2007; Veronese et al. 2004).

Goto et al. reported phase II study of combination therapy with S-1 and CPT-11, which was different from ours. This regimen was as followed, S-1 (40 mg; BSA < 1.25 m<sup>2</sup>, 50 mg; BSA ≥ 1.25 to <1.50 m<sup>2</sup>, 60 mg; BSA ≥ 1.5 m<sup>2</sup>, twice daily) was administered orally on days 1–14 of a 21-day cycle. CPT-11 (150 mg/m<sup>2</sup>) was administered by intravenous infusion on day 1. This regimen showed high response rate of 62.5% and lower toxicities, neutropenia, 15%; diarrhea, 7.5% (Goto et al. 2006). The results supported the further use of the combination of S-1 and CPT-11.

Tsunoda et al. also reported phase I study of S-1 combined with CPT-11 in patients with advanced colorectal cancer. Their regimen was as followed, S-1 (80 mg/m<sup>2</sup> per day) was administered orally on days 1–21 of a 35-day cycle. CPT-11 was administered by intravenous infusion on day 1 and 15, which was also different from ours.

In this study, the MTD was 120 mg/m<sup>2</sup> of CPT-11 in combination with S-1 80 mg/m<sup>2</sup> per day. This regimen was higher total dose of CPT-11 compared with Goto's regimen, but adverse event was neutropenia, 9.5%; diarrhea, 9.5%, that might be lower. And our response rate of 60.0% at RD was similar to it. The relative dose intensity of our regimen was 78.9% of CPT-11 and 93.0% of S-1 at the recommended dose level. Additional median progression-free survival of all patients enrolled in this study was 10 months, that was equal to other reports with oral fluoropyrimidine combined with irinotecan (Goto et al. 2006; Mackay et al. 2003; Bajetta et al. 2003; Patt et al. 2007; Borner et al. 2005). Therefore, the most important finding in this study is the combination therapy of S-1 plus CPT-11 is safe and feasible for the patients with advanced and metastatic colorectal cancer.

## Conclusion

In conclusion, as demonstrated in this phase I study, the recommended dose of CPT-11 is 120 mg/m<sup>2</sup> in this protocol. Further studies are required to clearly elucidate clinical benefits of this combination therapy and, additionally, to compare them to those of other intensive therapies.

## References

- Bajetta E, Di Bartolomeo M, Mariani L, Cassata A, Artale S, Frustaci S et al (2003) Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of irinotecan combined with capecitabine as first-line treatment in metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 100:279–287. doi:10.1002/cncr.11910
- Bajetta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, Mariani L, Zilembo N, Ferrario E et al (2007) Uracil/ftorafur/leucovorin combined with irinotecan (TEGAFIRI) or oxaliplatin (TEGAFOX) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer patients: results of randomized phase II study. *Br J Cancer* 96:439–444. doi:10.1038/sj.bjc.6603493
- Borner MM, Bernhard J, Dietrich D, Popescu R, Wernli M, Saletti P et al (2005) A randomized phase II trial of capecitabine and two different schedules of irinotecan in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: efficacy, quality-of-life and toxicity. *Ann Oncol* 16:282–288. doi:10.1093/annonc/mdi047
- Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N et al (2005) Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 23:4866–4875. doi:10.1200/JCO.2005.07.113
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P et al (2000) Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 355:1041–1047. doi:10.1016/S0140-6736(00)02034-1
- Goto A, Yamada Y, Yasui H, Kato K, Hamaguchi T, Muro K et al (2006) Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 17:968–973. doi:10.1093/annonc/mdl066
- Grothey A, Jordan K, Kellner O, Constantin C, Dietrich G, Kroening H et al (2004) Capecitabine/irinotecan (CapIri) and capecitabine/oxaliplatin (CapOx) are active second-line protocols in patients with advanced colorectal cancer (ACRC) after failure of first-line combination therapy: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 22 (No14S). abstract3534. doi:10.1200/JCO.2004.11.037
- Hirata K, Horikoshi N, Aiba K, Okazaki M, Denno R, Sasaki K et al (1999) Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil anti-tumor drug. *Clin Cancer Res* 5:2000–2005
- Kohne CH, Van Cutsem E, Bokemeyer JWC, El-Serafi M, Lutz MP, Lorenz M et al (2005) Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 23:4856–4865. doi:10.1200/JCO.2005.05.546
- Komatsu Y, Takeda H, Takei M, Kato T, Tateyama M, Miyagishima T, Kunieda Y, Wakahama O, Hashino S, Sugiyama T, Kato M, Asaka M, Sakata Y (2002) A phase I and PK study of S-1 and irinotecan (CPT-11) in patients with advanced gastric cancer (AGC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:171 Abstract683

- Mackay HJ, Hill M, Twelves C, Glasspool R, Price T, Campbell S et al (2003) A phase I/II study of oral uracil/tegafur (UFT), leucovorin and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 14:1264–1269. doi:10.1093/annonc/mdg340
- Meta-analysis Group in Cancer (1998) Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 16:301–308
- Patt YZ, Lee FC, Leibmann JE, Diamandidis D, Eckhardt SG, Javle M et al (2007) Capecitabine plus 3-weekly irinotecan (XELIRI regimen) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: phase II trial results. *Am J Clin Oncol* 30:350–357. doi:10.1097/COC.0b013e31804b40bb
- Punt CJA (2004) New options and old dilemmas in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 15:1453–1459. doi:10.1093/annonc/mdh383
- Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, Van Cutsem E, Wadler S (2001) Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 19:3801–3807
- Sargent DJ, Niedzwiecki D, O'Connell MJ, Schilsky RL (2001) Recommendation for caution with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for colorectal cancer. *N Engl J Med* 345:144–145. doi:10.1056/NEJM200107123450213
- Shirasaka T, Nakano K, Takechi T, Satake H, Uchida J, Fujioka A et al (1996) Antitumor activity of 1 M tegafur-0.4 M 5-chloro-2,4-dihydroxy pyridine-1 M potassium oxonate (S-1) against human colon carcinoma orthotopically implanted into nude rats. *Cancer Res* 56:2602–2606
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92:205–216. doi:10.1093/jnci/92.3.205
- Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D et al (2004) FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22:229–237. doi:10.1200/JCO.2004.05.113
- Tsunoda A, Yasuda N, Nakao K, Narita K, Yamazaki K, Watanabe M et al (2007) Phase I study of S-1 combined with irinotecan (CPT-11) in patients with advanced colorectal cancer. *Oncology* 72:58–63. doi:10.1159/000111095
- Veronese ML, Stevenson JP, Sun W, Redlinger M, Algazy K, Giantonio B et al (2004) Phase I trial of UFT/leucovorin and irinotecan in patients with advanced cancer. *Eur J Cancer* 40:508–514. doi:10.1016/j.ejca.2003.10.022

## Evaluation of intraperitoneal lavage cytology before colorectal cancer resection

Shoichi Fujii · Hiroshi Shimada · Shigeru Yamagishi · Mitsuyoshi Ota · Chikara Kunisaki · Hideyuki Ike · Yasushi Ichikawa

Accepted: 13 May 2009 / Published online: 28 May 2009  
© Springer-Verlag 2009

### Abstract

**Purpose** The aim of this study was to assess the usefulness of intraperitoneal lavage cytology (lavage Cy) status before the resection of colorectal cancer as a predictive factor of peritoneal recurrence.

**Materials and methods** The lavage Cy-positive [lavage Cy (+)] rate, peritoneal recurrence rate, and 5-year survival rate were examined in 298 cases of colorectal cancer in relation to various clinicopathological factors.

**Results** The overall lavage Cy (+) rate was 6.0%. The lavage Cy (+) rate within the group with peritoneal and hepatic metastases was significantly higher than that in the group without metastases (46.7% vs. 3.9% and 26.9% vs. 4.0%, respectively). The lavage Cy (+) rate was not significantly associated with any of the clinicopathological factors examined. The peritoneal recurrence rate was higher in the lavage Cy (+) group than in the lavage Cy-negative [lavage Cy (-)] group, although the difference was not statistically significant. There was no significant difference in survival, regardless of the lavage Cy status, among the 263 patients who underwent curative resection.

**Conclusion** The lavage Cy status before resection was not a useful predictive factor of peritoneal recurrence in cases of colorectal cancer.

**Keywords** Colorectal cancer · Lavage cytology · Peritoneal metastasis · Peritoneal recurrence

### Introduction

Hepatic and pulmonary metastases are common forms of recurrence of colorectal cancer often followed by peritoneal metastasis. Recently, excellent results have been obtained for hepatic and pulmonary metastases by surgical treatment [1–5]. However, at present, there is no effective method for the early diagnosis of peritoneal recurrence [6, 7]. Intraperitoneal lavage cytology (lavage Cy) status has been used to predict peritoneal recurrence in some medical facilities, but its effectiveness remains controversial [8–16]. The 7th edition of the *Japanese General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of the Colon, Rectum and Anus* states that the cytological findings are associated with the radical cure rate [17]. However, neither the theoretical approach nor the practical method has been validated so far. The current study examined the correlation between lavage Cy status and clinical pathological factors, clinical course, and peritoneal recurrence in order to assess the effectiveness of the technique.

### Materials and methods

We examined 298 peritoneal fluid or peritoneal lavage cytology samples from cases of colorectal cancer excised at our hospital from September 1995 to June 2001. In the sites of the tumor, the colon was 179 and the rectum was 119. The types of the operative procedures were as follows: 54 right side colectomies, 16 transverse colectomies, 102 left side colectomies, 93 anterior resections of rectum, 25 abdominoperineal resections of rectum, five total pelvic exenterations, and three Hartmann's

S. Fujii (✉) · M. Ota · C. Kunisaki · H. Ike  
Department of Surgery, Gastroenterological Center,  
Yokohama City University,  
4-57 Urafunecho, Minami-ku,  
Yokohama 232-0024, Japan  
e-mail: u0970047@urahp.yokohama-cu.ac.jp

H. Shimada · S. Yamagishi · Y. Ichikawa  
Department of Gastroenterological Surgery,  
Yokohama City University Graduate School of Medicine,  
4-9 Hukuura, Kanazawa-ku,  
Yokohama 236-0004, Japan