

A Feasibility Study of UFT/LV and Irinotecan (TEGAFIRI) in Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group (OGSG) PROG 0304

Hideyuki Ishida¹, Yasuhiro Miyake², Mutsumi Fukunaga³, Yasunori Watanabe¹, Takeshi Kato², Hiroyoshi Takemoto³ and Hiroshi Furukawa³

¹Department of Surgery, Osaka Seamen's Insurance Hospital, ²Department of Surgery, Minoh City Hospital and ³Department of Surgery, Sakai Municipal Hospital, Osaka, Japan

Received February 15, 2009; accepted May 22, 2009; published online June 17, 2009

Objective: This is a feasibility trial of oral uracil/tegafur (UFT)/oral leucovorin (LV) and irinotecan (TEGAFIRI) with maximum dose confirmed in Japan. To document the toxicity and define the objective response rate (RR); and determine progression-free and overall survival.

Methods: Patients with advanced or metastatic colorectal cancer (CRC) received: UFT 300 mg/m², LV 75 mg/body and CPT-11 150 mg/m² (UFT and LV given on days 1–14, and CPT-11 on day 1, every 3 weeks). Eligibility: ECOG performance status (PS) 0–1, adequate bone marrow/liver function and serum creatinine level less than institutional normal value.

Results: Eighteen patients enrolled, 17 evaluable for toxicity and response and 1 patients recalled chemotherapy upon registration. Characteristics: 61% male, median age 63.5 years (51–71). Seventy-two per cent PS 0, 50% first line. One hundred and eighty-six cycles have been delivered. The common Grade 3–4 toxicities were neutropenia (35.3%), leukopenia (29.4%), diarrhea (5.9%), anorexia (5.9%), vomiting (5.9%) and dizziness (5.9%). There was no episode of febrile neutropenia. No death occurred on treatment: Overall RR was 41.2% [7/17: 1 complete response (CR) + 6 partial response (PR)]. Progression-free survival (PFS) is 6.9 months, median survival time (MST) is 25.1 months and 1-year survival rate is 70.6%, whereas PFS 15.0 months, MST 43.6+ months and 1-year survival rate 100% in cases with CR or PR.

Conclusions: Approved dose of CPT-11 is 150 mg/m² in Japan. As is lower dose with CPT-11, TEGAFIRI for patients with advanced or metastatic CRC in Japan seems to have the similar effect with that reported abroad and indicates prolonged PFS and MST in cases with CR or PR.

Key words: colorectal cancer – chemotherapy – TEGAFIRI

INTRODUCTION

Combination chemotherapy of oxaliplatin and 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (1-LV) (FOLFOX) or combination chemotherapy of CPT-11 and 5-FU/1-LV (FOLFIRI) has been used as standard regimens for advanced or metastatic colorectal cancer (CRC) in Japan. However, both regimens may have damage for patients' quality of life, because continuous infusion of 5-FU needs operation making central venous route or short hospitalization.

It is reported that oral capecitabine had a strong trend for better survival than intravenous 5-FU/1-LV (1,2), and oral uracil/tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) had the same survival as 5-FU–LV (3–5). Furthermore, combination chemotherapy of oxaliplatin and capecitabine is reported to be as effective as FOLFOX (6–8), combination chemotherapy of oxaliplatin and UFT/LV as FOLFOX (9), combination chemotherapy of CPT-11 and capecitabine as FOLFIRI (10), combination chemotherapy of CPT-11 and UFT/LV as FOLFIRI (9,11,12), whereas only UFT/LV and irinotecan (TEGAFIRI) is approved in Japan.

Two clinical studies were presented in Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group at the

For reprints and all correspondence: Hideyuki Ishida, Department of Surgery, Osaka Seamen's Insurance Hospital, 1-8-30 Minato-ku Chikkou, 552-0021, Osaka, Japan. E-mail: colon777@par.odn.ne.jp

start of TEGAFIRI. One is Phase I/II study to explore the efficacy and safety in patients with advanced/metastatic CRC (protocol no. 0303) and the other is feasibility study to explore the efficacy and safety of TEGAFIRI reported abroad with maximum dose approved in Japan (protocol no. 0304). This is a final report of the latter study.

PATIENTS AND METHODS

PATIENTS

This study was approved by respective Institutional Review Board. The subjects were patients with advanced or recurrent CRC who fulfilled the following conditions: a measurable lesion meeting the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) with no history of radiation therapy, an age of ≤ 75 years, an ECOG performance status (PS) of 0–1, adequate function of major organs and no prior therapy with CPT-11. Other prior therapy, if any, had to be ceased at least 4 weeks before the study to avoid a carry-over effect.

TREATMENT

Subjects received CPT-11 (150 mg/m^2) on day 1, UFT (300 mg/m^2) on days 1–14 and LV (75 mg/day) on days 1–14 of each 21-day cycle. A steroid (equivalent to 8 mg of dexamethasone) and a 5-HT₃ receptor antagonist (antiemetic) were administered to prevent CPT-11-induced nausea and vomiting. Subjects were defined as completing per protocol treatment when the following conditions were fulfilled on day 1 of the third cycle: delay of CPT-11 therapy by ≤ 7 days, missed UFT/LV treatment for ≤ 7 days, disappearance of similar toxicities following dose reduction, no Grade 3–4 increase in GOT or GPT, and a PS ≤ 2 . Subjects were defined as withdrawing from treatment in any of the following cases: when treatment could not be completed, when an adverse event made it difficult to continue treatment, when disease progression occurred and when the subject wished to discontinue therapy.

EVALUATION

Adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Version 3.0), and their incidence and severity were determined.

To assess the antitumor effect, the response rate (RR) was defined as the percentage of evaluable patients whose best overall response was classified as either CR or PR according to the RECIST (13).

The progression-free survival (PFS) was calculated as the time from the first day of treatment to the first day of documented progression or death.

The survival time was defined as the time from the day of registration to the final date of confirmed survival or the date of death.

STATISTICAL ANALYSIS

The present study was conducted to evaluate the rate of completing treatment when UFT/LV was used in combination with CPT-11. Assuming that the expected completion rate is 80%, the accuracy is 20% and the threshold completion rate is 60%, a minimum of 16 evaluable patients would be required. In consideration of this number and possible ineligible patients and/or dropouts, the target number of patients for the present study was set at 18.

The Mann–Whitney *U* test was used for comparison between two independent groups and the log-rank test was used for comparison of survival. All statistical tests were two-tailed and $P < 0.05$ was considered to indicate a significant difference.

RESULTS

PATIENT CHARACTERISTICS

A total of 18 patients were enrolled in the study (Table 1). More than half of the patients were men (61%) and their ages ranged from 51 to 71 years. The PS was 0 in 72% of the patients and 50% had not received prior chemotherapy.

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	
No. of patients	18
Age (years)	
Median	63.5
Range	51–71
Sex (%)	
Male	72.2
Female	27.8
ECOG performance status (%)	
0	61.1
1	38.9
Previous therapy (%)	
None	50
mFOLFOX6	5.6
5-FU derivatives	44.4
Tumor site (%)	
Colon	77.8
Rectum	22.2
Measurable lesions (%)	
Liver	44.4
Lymph nodes	38.9
Lung	11.1
Liver and lung	5.6

mFOLFOX, modified FOLFOX; 5-FU, 5-fluorouracil.

Fourteen patients had colon cancer (synchronous metastases in 10 patients and metachronous in 4 patients) and 4 patients had rectal cancer (synchronous metastases in 3 patients and metachronous in 1 patient) (patients who showed recurrence within 1 year of resection were classified as having synchronous metastasis).

There were measurable lesions of the liver in eight patients, lymph nodes in seven patients, lung in two patients, and both liver and lung in one patient.

Prior chemotherapy given within 6 months before the study was 5'-DFUR (doxifluridine) in three patients, UFT/LV in two patients, 5-FU/l-LV in one patient, S-1 (tegafur, gimeracil, oteracil potassium) in two patients and modified FOLFOX6 in one patient.

TREATMENT

One patient (63 years old with colon cancer for first-line treatment and a measurable lymph node metastasis) wished to change therapy after enrollment, so he received FOLFOX instead of TEGAFIRI. The remaining 17 patients received a total of 186 cycles of the present therapy (2–24 cycles per patient). Median dose intensity of CPT-11 was 83.8% and that of UFT was 81.1%.

One patient (a 66-year-old woman with rectal cancer for second-line treatment and a measurable lesion in the liver) did not complete therapy. The doses of CPT-11 and UFT were reduced because of Grade 3 leukopenia, Grade 3 neutropenia and Grade 3 anorexia, but similar adverse events occurred again. Therefore, treatment was discontinued on day 1 of the third cycle. Scheduled treatment could be continued in the remaining patients, so the treatment completions rate was 94.1% (16/17 patients).

One patient (a 58-year-old man with colon cancer for second-line treatment and a measurable lesion in the lung) underwent surgery. Because multiple nodules were observed in the lower lobe of the right lung during adjuvant chemotherapy, the patient selected chemotherapy first and the following operation if any other metastases were not seen in a few months. After completion of the second cycle, the response was rated as stable disease (SD), so curative resection was carried out at the patient's request.

From 6 to 24 cycles were administered to each responder, with a median number of 16 cycles. On the other hand, non-responders received two to eight cycles (except for a patient in whom the overall response was SD and 26 cycles were administered) and the median number of cycles for all non-responders was 5.

Subsequent chemotherapy was given to all 7 responders and 8 of the 10 non-responders. The percentage of responders undergoing subsequent treatment with FOLFOX was 57.1% (4/7 patients), whereas it was 71.4% for non-responders (5/7 patients, excluding 1 patient who had already received FOLFOX), and the rate was similar in the two groups ($P = 0.85$).

TOXICITY

Dose reductions or treatment interruption for CPT-11 were needed for 29.4% of patients until day 1 of the third course and for 52.9% in all courses, and those for UFT were needed for none until day 1 of the third course and 29.4% in all courses.

Grade 3–4 adverse events (CTCAE Version 3.0) that occurred during treatment were neutropenia (35.3%), leukopenia (29.4%), diarrhea (5.9%), anorexia (5.9%), vomiting (5.9%) and dizziness (5.9%) (Table 2). There was no febrile neutropenia and no treatment-related death occurred.

Of the responders, only one experienced Grade 3–4 adverse events (Grade 3 leukopenia, Grade 4 neutropenia and Grade 3 diarrhea). In contrast, Grade 3–4 adverse events occurred in five non-responders, including three patients with SD and two patients with progressive disease (PD). There was no significant difference in the incidence of adverse events between responders and non-responders ($P = 0.29$).

RESPONSE

The best overall response was classified as CR in one patient, PR in six patients, SD in five patients, PD in four patients and not evaluable in one patient who underwent surgery. The RR was 41.2% (7/17 patients) (Table 3).

The RR achieved with first-line treatment was 37.5% (3/8 patients: 1 with CR and 2 with PR), whereas that for second-

Table 2. Frequency of common toxicities by the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Version 3.0)

Toxicity	Highest grade/patient (%)		
	G0	G1 or G2	G3 or G4
Neutropenia	35.3	29.4	35.3
Leukopenia	41.2	29.4	29.4
Diarrhea	64.7	29.4	5.9
Anorexia	64.7	29.4	5.9
Vomiting	88.2	5.9	5.9
Dizziness	94.1	0	5.9

Table 3. Objective tumor response rates after external review

Best overall response	Patients (%)
Overall response rate	41.2
Complete response	5.9
Partial response	35.3
Stable disease	29.4
Progression	23.5
Not evaluable	5.9

start of TEGAFIRI. One is Phase I/II study to explore the efficacy and safety in patients with advanced/metastatic CRC (protocol no. 0303) and the other is feasibility study to explore the efficacy and safety of TEGAFIRI reported abroad with maximum dose approved in Japan (protocol no. 0304). This is a final report of the latter study.

PATIENTS AND METHODS

PATIENTS

This study was approved by respective Institutional Review Board. The subjects were patients with advanced or recurrent CRC who fulfilled the following conditions: a measurable lesion meeting the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) with no history of radiation therapy, an age of ≤ 75 years, an ECOG performance status (PS) of 0–1, adequate function of major organs and no prior therapy with CPT-11. Other prior therapy, if any, had to be ceased at least 4 weeks before the study to avoid a carry-over effect.

TREATMENT

Subjects received CPT-11 (150 mg/m²) on day 1, UFT (300 mg/m²) on days 1–14 and LV (75 mg/day) on days 1–14 of each 21-day cycle. A steroid (equivalent to 8 mg of dexamethasone) and a 5-HT₃ receptor antagonist (antiemetic) were administered to prevent CPT-11-induced nausea and vomiting. Subjects were defined as completing per protocol treatment when the following conditions were fulfilled on day 1 of the third cycle: delay of CPT-11 therapy by ≤ 7 days, missed UFT/LV treatment for ≤ 7 days, disappearance of similar toxicities following dose reduction, no Grade 3–4 increase in GOT or GPT, and a PS ≤ 2 . Subjects were defined as withdrawing from treatment in any of the following cases: when treatment could not be completed, when an adverse event made it difficult to continue treatment, when disease progression occurred and when the subject wished to discontinue therapy.

EVALUATION

Adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Version 3.0), and their incidence and severity were determined.

To assess the antitumor effect, the response rate (RR) was defined as the percentage of evaluable patients whose best overall response was classified as either CR or PR according to the RECIST (13).

The progression-free survival (PFS) was calculated as the time from the first day of treatment to the first day of documented progression or death.

The survival time was defined as the time from the day of registration to the final date of confirmed survival or the date of death.

STATISTICAL ANALYSIS

The present study was conducted to evaluate the rate of completing treatment when UFT/LV was used in combination with CPT-11. Assuming that the expected completion rate is 80%, the accuracy is 20% and the threshold completion rate is 60%, a minimum of 16 evaluable patients would be required. In consideration of this number and possible ineligible patients and/or dropouts, the target number of patients for the present study was set at 18.

The Mann–Whitney *U* test was used for comparison between two independent groups and the log-rank test was used for comparison of survival. All statistical tests were two-tailed and $P < 0.05$ was considered to indicate a significant difference.

RESULTS

PATIENT CHARACTERISTICS

A total of 18 patients were enrolled in the study (Table 1). More than half of the patients were men (61%) and their ages ranged from 51 to 71 years. The PS was 0 in 72% of the patients and 50% had not received prior chemotherapy.

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	
No. of patients	18
Age (years)	
Median	63.5
Range	51–71
Sex (%)	
Male	72.2
Female	27.8
ECOG performance status (%)	
0	61.1
1	38.9
Previous therapy (%)	
None	50
mFOLFOX6	5.6
5-FU derivatives	44.4
Tumor site (%)	
Colon	77.8
Rectum	22.2
Measurable lesions (%)	
Liver	44.4
Lymph nodes	38.9
Lung	11.1
Liver and lung	5.6

mFOLFOX, modified FOLFOX; 5-FU, 5-fluorouracil.

Table 4. Prognostic factors

Outcome	Value
Median progression-free survival (months)	6.9
Median survival time (months)	25.1
One-year survival rate (%)	70.6

line treatment was 44.4% (4/9 patients: 4 with PR), i.e. a similar RR was achieved with second-line treatment ($P = 0.85$).

Complete response was achieved for a lung lesion, whereas PR was achieved for lymph node lesions in three patients, liver lesions in two patients, and both liver and lung lesions in one patient. No significant difference of response was noted among these sites ($P = 0.38$).

SURVIVAL

The median PFS was 6.9 months, the median survival time (MST) was 25.1 months and the 1-year survival rate was 70.6% (Table 4).

Responders had a median PFS of 15.0 months, MST of 43.6 months and 1-year survival rate of 100%, whereas the corresponding values for non-responders were 4 months, 10.6 months and 44.4%, respectively.

DISCUSSION

In the present study of TEGAFIRI, we employed the regimen that is widely used outside Japan. In this regimen, parenteral treatment is administered every 3 weeks in combination with 2 weeks of oral medication followed by a 1-week rest, and it is considered to be also applicable for use in Japan. Although the dose is set at 240–250 mg/m² for CPT-11 and 90 mg/day for LV when TEGAFIRI is given outside Japan (9,11,12), it was reduced to 150 mg/m² for CPT-11 and 75 mg/day for LV owing to restrictions imposed by the national health insurance scheme in Japan. For UFT, in contrast, the daily dose is 250 mg/m² outside Japan (9,11,12), whereas 300 mg/m²/day (the standard domestic dosage) was used in the present study because the dose-limiting toxicity of diarrhea is less likely to occur in Orientals (5).

Although the dose of CPT-11 was lower in the present study than in overseas studies, the RR was similar in both cases. Polymorphism of the gene for UGT1A1, an enzyme participating in the metabolism of irinotecan, might lead to ethnic differences in the metabolism of this agent.

The incidence of Grade 3–4 adverse events showed lower tendency in responders than in non-responders ($P = 0.29$). This suggests that much efficacy cannot be expected in patients experiencing frequent adverse events.

In the present study, second-line treatment with TEGAFIRI achieved a similar effect to first-line treatment.

Among the patients who received TEGAFIRI as second-line treatment, only one had received FOLFOX as first-line treatment and the others had been treated with 5-FU derivatives.

In the present study, the median PFS was 6.9 months and the MST was 25.1 months. These results are similar to the corresponding data reported for FOLFOX therapy (8.0 and 20.6 months) and for FOLFIRI therapy (8.5 and 21.5 months) (14). In the present study, the responders achieved a satisfactory outcome, with a median PFS of 15.0 months and an MST of 43.6 months. This outcome may have been achieved because the dose and regimen used in the present study were optimal, so that adverse events did not force patients to suspend treatment.

Now, the initial treatment for patients with advanced or recurrent CRC was FOLFIRI or FOLFOX in Japan. However, TEGAFIRI is one of the effective regimens for those who reject or cannot be performed continuous infusion of 5-FU or the operation of making central venous route. Further study on bevacizumab in combination with TEGAFIRI for patients with advanced or recurrent CRC is in preparation.

Dosages for Japanese patients should generally be determined on the basis of the results of Phase I trials conducted in Japan. For some drugs, however, we can also employ the large amounts of overseas data already obtained from more than one ethnic group. Therefore, it may be advisable to introduce overseas protocols for domestic clinical trials with the aid of overseas data, as was done in the present study.

In conclusion, the dose of CPT-11 approved in Japan is only 150 mg/m², but the RR obtained with TEGAFIRI using this dose was comparable to that obtained with full-dose TEGAFIRI outside Japan, and the responders achieved a good PFS of 15.0 months and an MST of 43.6 months.

Acknowledgements

We are indebted to the physicians and all other co-medical staff who contributed to this study. We also thank Mr Toshio Shimokawa, Ms Akiko Hotta and Ms Hiroko Maruyama at the OGSG data center for their excellent secretarial assistance.

Conflict of interest statement

None declared.

References

- Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282–92.
- Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097–106.

3. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3617–27.
4. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3605–16.
5. Shirao K, Hoff PM, Ohtsu A, Loehrer PJ, Hyodo I, Wadler S, et al. Comparison of the efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of a uracil/tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regimen between Japanese and American patients with advanced colorectal cancer: Joint United States and Japan study of UFT/LV. *J Clin Oncol* 2004;22:3466–74.
6. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22: 2084–91.
7. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 2006–12.
8. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomised phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–9.
9. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, Mariani L, Zilembo N, Ferrario E, et al. Uracil/fluorouracil/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* 2007;96:439–44.
10. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779–86.
11. Mackay HJ, Hill M, Twelves C, Glasspool R, Price T, Campbell S, et al. A phase I/II study of oral uracil/tegafur (UFT), leucovorin and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1264–9.
12. Delord JP, Bennouna J, Artru P, Perrier H, Hussein F, Desseigne F, et al. Phase II study of UFT with leucovorin and irinotecan (TEGAFIRI): first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2007;97:297–301.
13. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumor. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–16.
14. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reversed sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229–37.

大腸癌の同時性、異時性肝・肺転移に対する外科治療の成績と問題点

村上 英嗣 緒方 裕 赤木 由人
石橋 生哉 笹富 輝男 白水 和雄
久留米大学外科

大腸癌の肝・肺同時転移例や肝または肺切除を行った後に肝あるいは肺転移をきたし切除を行った例(以下、二臓器目転移例)に対する外科的治療の適応や成績は不明な点も多い。1990年から2007年までに肝切除および肺切除を行った大腸癌肝・肺転移症例24例を対象とし大腸癌肝・肺転移に対する外科治療の適応と問題点を検討した。肝切除先行が19例、肝・肺同時切除が5例で、肺切除先行例は認めなかった。二臓器目切除以降の生存期間の中央値は39.5カ月であった。残肝または残肺再発を15例(62.5%)に認め、このうち再切除を施行できたのは残肺再発例で9例中6例(66.7%)、再切除後の生存期間は平均28カ月であった。残肝再発例、残肝・残肺再発例についてはいずれも制御困難であった。大腸癌肝・肺転移例に対する外科治療後の再発は高率であった。しかし、肝および肺切除後の生存期間の中央値は39.5カ月で、長期生存が得られている症例もあり積極的切除の意義は大きいと考えられた。

索引用語：大腸癌、肝・肺転移、外科治療

はじめに

近年、大腸癌に対する外科治療の進歩により治癒切除率や根治性は向上しているが、予後をさらに改善するためには遠隔転移に対する治療成績の向上が重要である。大腸癌の主たる遠隔転移臓器は肝および肺であり、肝切除や肺切除の良好な成績が報告されている¹⁻⁴⁾。しかし、肝・肺同時転移例や肝切除または肺切除の既往ある症例で、その後肝転移や肺転移をきたした症例に対する外科的治療の適応と成績は十分に検討されていない。そこで、我々は当科における大腸癌肝・肺転移症例を対象に外科治療の適応と問題点を検討した。

対象と方法

1990年から2007年までに当科で肝切除および肺切除を行った大腸癌肝・肺転移症例24例を対象とし、同時性あるいは異時性に肝と肺を切除(以下、二臓器目切除と略)した後の生存率、残肝および残肺再発率、再発症例を検討し大腸癌肝・肺転移に対する外科治療の適応と問題点を検討した。累積生存率はKaplan-Meier法で算出し、Logrank検定にて

判定した。2群間の比較はt検定を用い、いずれも $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。なお、臨床病理学的事項の記載は、大腸癌取り扱い規約第6版⁵⁾に従った。

結 果

全24例の内訳は男性9例・女性15例で、二臓器目切除時の年齢は平均59歳であった。原発巣の局在は結腸11例・直腸13例で、病理組織学的背景は組織型は高分化腺癌12例・中分化腺癌12例、深達度はssまたはa1:9例、seまたはa2:13例、si:2例、リンパ節転移度はn0:11例、n1:13例であった。リンパ管侵襲度ではly0:5例、ly1:11例、ly2:5例、ly3:3例、静脈侵襲度はv0:3例、v1:18例、v2:3例であった(表1)。

肝転移巣の背景はH1:18例、H2:4例、H3:2例で、転移個数は平均2.6個、腫瘍最大径は平均31mmであった。術式では11例に系統的切除が施行された。切除時期の内分けでは同時性転移13例、異時性転移11例であった。肺転移巣の属性背景は片葉20例・両葉4例、転移個数は平均1.7個、最大径平均18mmであった。術式は部分切除が18例、肺葉切除

表1 患者背景

年齢 (mean ± SD, 歳)	59 ± 11
性別 (M/F)	9/15
原発巣	
部位 (Colon/Rectum)	11/13
組織型 (wel/mod)	12/12
深達度 (ss, a1/se, a2/si)	9/13/2
n (0/1)	11/13
ly (0/1/2/3)	5/11/5/3
v (0/1/2)	3/18/3

表2 肝転移巣と肺転移巣の背景

肝転移巣		肺転移巣	
H1/H2/H3	18/4/2	片葉/両葉	20/4
個数 (mean ± SD, 個)	2.6 ± 2.1	個数 (mean ± SD, 個)	1.7 ± 1.1
最大径 (mean ± SD, mm)	31 ± 16	最大径 (mean ± SD, mm)	18 ± 8
系統的切除	13	切除 (部/葉)	18/6
時性 (同/異)	13/11	時性 (同/異)	4/20

が6例であり,手術時期の内分けは同時性転移4例,異時性転移20例であった(表2).肝または肺の切除順をみると,肝切除先行が19例,肝・肺同時切除が5例で,肺切除先行例は認めなかった(表3).原発巣切除から肝切除までの期間は平均8カ月,肺切除までの期間は平均26カ月で両群間に有意差を認めた.肝切除から肺切除までの期間は平均16カ月で,この間に肺以外の再発が5例に認められた.内訳は肝3例,腹膜1例,鼠径リンパ節1例でいずれも外科的治療にて制御可能であった(表4).

二臓器目切除以降の生存期間の中央値は39.5カ月で,10年以上の長期生存例もみられた.無再発生存期間の中央値は10.5カ月で,再発を18例(75%)に認めた(図1).

二臓器目切除以降の再発部位の内訳は残肺9例,残肝4例,残肝・残肺2例,脳1例,腹膜1例,局所1例で(表5)残肝再発と残肺再発の無再発生存期間の比較では両群間に差は認めなかった(図2).これらの再発部位に対する再切除は残肺再発に対してのみ6例に施行され再切除率は66.7%,再切除後生存期間は平均28カ月であった.さらに,再肺切除後の残肺再発を3例に認めたが2例に対して再々肺切除を施行した.残肝再発はいずれも多発転移のため再肝切除例はなかったが,肝動注による補助療法にて

表3 肝切除および肺切除の時性

	症例数 (例)	原発巣切除からの期間 (mean ± SD, mo.)
肝切除先行	19	9 ± 13
肺切除先行	0	
肝・肺同時切除	5	6 ± 7

CRが得られた例が1例であった.これらの再発後生存期間は平均23カ月であった.残肝・残肺再発も多発転移のため切除不能であり,再発後生存期間は平均8カ月であった.また,切除可能な肝・肺以外の転移巣はなくいずれも制御困難であり,これらの無再発生存期間は平均14カ月,再発後生存期間は平均6カ月であった(表5).

考 察

大腸癌肝転移や肺転移に対する外科的切除の成績について,初回治癒の肝切除または肺切除後の5年生存率は30~60%と報告されている¹⁻⁴⁾.さらに,肝転移と肺転移を同時もしくは異時的に認める肝・肺転移症例に対する切除例の5年生存率は11~44%と報告されている⁶⁻⁸⁾.多くは肝切除を行った後に肺転移をきたし肺切除が行われているが, Ambiruらは6例中1例(直腸癌症例)⁹⁾, Lehnertらは17例中1例は肺切除先行例であったと報告している¹⁰⁾.自検例では肺転移(切除)先行例は認めなかった.同時性肺転移4例中2例が下部直腸症例であった.下部直腸症例では転移巣および再発巣の検索の際には肺病巣にも特に注意を要すると思われた.原発巣切除から一臓器目切除までの期間は平均8.2カ月と短く,自検例では同時性転移症例が54.2%と半数以上を占めた.一臓器目切除から二臓器目切除までの期間は平均16.3カ月で,他の報告の平均18~23.5カ月とほぼ同等であった.二臓器目切除後の生存の中央値は39.5カ月と良好であった.他の報告でも中央値34~48カ月と良好である⁹⁻¹¹⁾.二臓器目切除後の再発について詳細に検討した報告は少ない.自検例では二臓器目切除後の無再発期間の中央値は10.5カ月,再発率は残肝再発と残肺再発で62.5%,他の部位と合わせると75%と高率であった.さらに残肝再発形式はいずれも多発転移であり,肝動注でCRが1例にみられたが再切除例はなかった.今後oxaliplatin, irinotecanやbevacizumabなどによる

表 4 肝切除および肺切除の時期

原発巣切除から肝切除までの期間	8 ± 12 (mean ± SD, 月)	*]
原発巣切除から肺切除までの期間	26 ± 24 (mean ± SD, 月)	
一臓器目切除から二臓器目切除までの期間	16 ± 16 (mean ± SD, 月)	
【この間の再発 5 例 (肝 3 例 腹膜 1 例 鼠径 1 例)】		

*p < 0.05

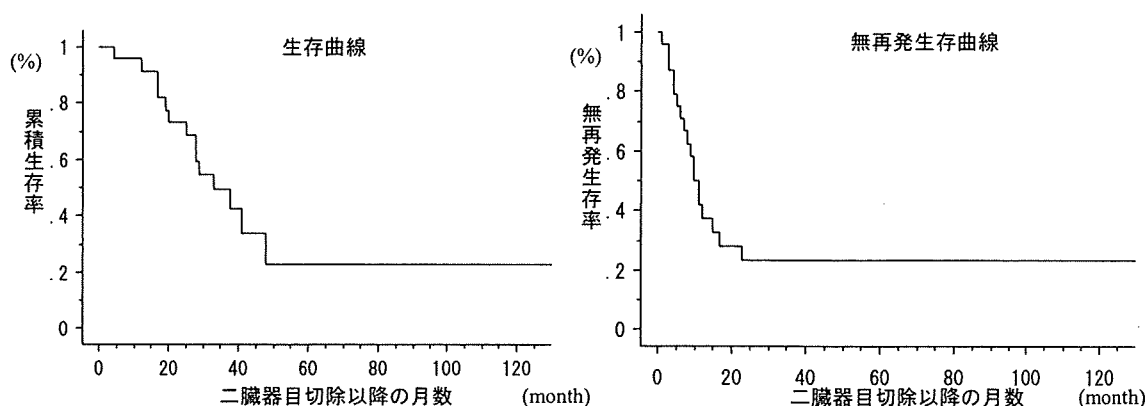


図 1 累積生存率および累積健存率

表 5 二臓器目切除以降の初再発部位の内訳

初再発部位	症例数 (例)	DFS (mean, mo.)	再発後生存 (mean, mo.)	再切除 (例)	再々切除 (例)
肺	9	7	25	6 (66.7%)	2
肝	4	8	23	—	—
肝・肺	2	9	8	—	—
局所	1	14	6	—	—
腹膜	1				
脳	1				
計	18 (75%)				

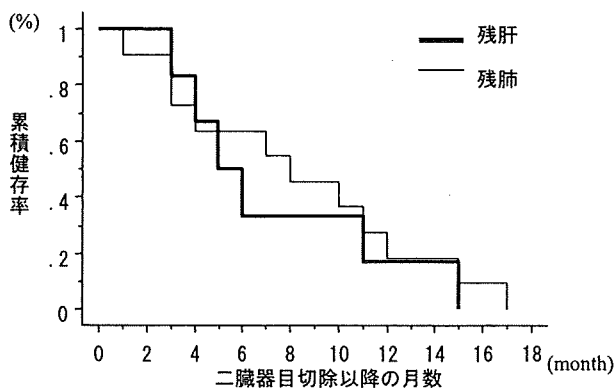


図 2 残肝再発および残肺再発の無再発生存率 p = 0.668

上転移巣が消失しても病理学的には高率で残存するとの報告もあり¹²⁾、化学療法著効例に対する切除の適応や時期については検討の余地があると思われる。また、残肝再発予防策として近年では術後肝動注による残肝再発予防で予後の改善が得られたとする報告も散見されてはいるがその意義についてはいまだ確立されていない¹³⁻¹⁵⁾。自検例では 7 例(29.2%)に肝切除後の肝動注を施行したが、非施行群に比べ残肝再発を有意に抑制するという結果は得られなかった。残肺再発に対しては再切除率 66.7%、再切除後の生存期間は平均 28 カ月と良好な結果が得られた。さらに再々発に対しての切除も 2 例に行われた。Ike らは大腸癌術後の肺転移単独切除と肝転移切除

全身化学療法により切除可能例が増えることが予測される。しかし、化学療法により画像上または肉眼

後に肺転移をきたして切除を行った症例を比較し、生存に差はないとしている¹¹⁾。さらに、既往歴としての肝転移に対する肝切除は肺転移切除後の予後因子にはならないとの報告もあり、肺転移巣に対する外科的治療の意義は大きいと考える¹⁶⁻¹⁹⁾。二臓器目切除後、肝と肺に同時再発した症例および肝肺以外に再発した症例に対しては再切除を行えず、化学療法などを施行したがいずれも制御困難であり再発後の生存期間も短かった。

結 語

大腸癌の肝と肺の二臓器転移例に対する外科切除後の経過をみると、再発率は高く再切除率も低率であった。しかし、肝・肺切除後の生存期間の中央値は 39.5 カ月で長期生存が得られている症例もあった。さらに、肺に再々発する症例では再切除により長期生存も期待できる例もあった。

文 献

- 1) 安井健三, 清水泰博, 平井 孝ほか: 大腸癌肝転移の外科治療 他施設による根治的肝切除の検討. 癌と化学療法 31: 690-694, 2004
- 2) 横井佳博, 鈴木昌八, 中村 達: 大腸癌肝転移に対する外科治療. 癌と化学療法 29: 848-855, 2002
- 3) 緒方 裕, 的野敬子, 林 明宏ほか: 大腸癌肺転移に対する肺切除の遠隔成績. 日本臨床外科学会雑誌 62: 2110-2115, 2001
- 4) 藤田秀人, 藪下和久, 吉岡伊作ほか: 大腸癌肺転移症例の手術治療成績. 日本消化器外科学会雑誌 35: 144-150, 2002
- 5) 大腸癌研究会編: 大腸癌取り扱い規約. 第 6 版. 金原出版, 東京, 1998
- 6) 石津寛之, 近藤征文, 益子博幸ほか: 大腸癌肝転移切除例における肺転移巣切除の臨床意義に関する検討. 日本大腸肛門病学会雑誌 57: 43-48, 2004
- 7) Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T, et al: Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 118 (6): 1090-1096, 1999
- 8) Hamy A, Baron O, Bennouna J, et al: Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal cancer. Am J Clin Oncol 24 (6): 607-609, 2001
- 9) Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al: Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. Cancer 82: 274-278, 1998
- 10) Lehnert T, Knaebel HP, Duck M, et al: Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic colorectal cancer. British Journal of Surgery 86: 241-243, 1999
- 11) Ike H, Shimada H, Togo S, et al: Sequential resection of lung metastases following partial hepatectomy for colorectal cancer. British Journal of Surgery 89: 1164-1168, 2002
- 12) Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al: Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: Does it mean cure? J Clin Oncol 24: 3939-3945, 2006
- 13) 辻 寧重, 浜田弘巳, 木村 純ほか: 大腸癌肝転移切除後予防的肝動注の共同研究. 癌と化学療法 26: 1694-1697, 1999
- 14) 東野 健, 大里浩樹, 蓮池康徳ほか: 大腸癌肝転移に対する動注化学療法の有用性と限界. 癌と化学療法 26: 1741-1746, 1999
- 15) 吉田 晋, 裕 彰一, 近藤浩史ほか: 大腸癌肝転移切除後補助療法としての肝動注の検討. 癌と化学療法 33: 1845-1847, 2006
- 16) Watanabe I, Arai T, Ono M, et al: Prognostic factors in resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer. Br J Surg 90: 1436-1440, 2003
- 17) Girard P, Ducreux M, Baldeyrou P, et al: Surgery for lung metastases from colorectal cancer. J Clin Oncol 14: 2047-2053, 1996
- 18) Yano T, Hara N, Ichinose Y, et al: Results of pulmonary resection of metastatic colorectal cancer and its application. J Thorac Cardiovasc Surg 106: 875-879, 1993
- 19) McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, et al: Colorectal lung metastases: results of surgical excision. Ann Thrac Surg 53: 780-786, 1992

切除不能大腸癌肝転移症例における凝固療法併用肝切除の治療成績

村上 英嗣*¹ 緒方 裕*¹ 内田 信治*¹ 笹富 輝男*¹ 村上 直孝*¹
山口 圭三*¹ 五反田幸人*¹ 赤木 由人*² 石橋 生哉*² 白水 和雄*²

[*Jpn J Cancer Chemother* 36(12): 2039-2041, November, 2009]

Therapeutic Results of Hepatic Resection Using Thermal Ablation for Unresectable Colorectal Liver Metastases: Hidetsugu Murakami*¹, Yutaka Ogata*¹, Shinji Uchida*¹, Teruo Sasatomi*¹, Naotaka Murakami*¹, Keizo Yamaguchi*¹, Yukito Gotanda*¹, Yoshito Akagi*², Nobuya Ishibashi*² and Kazuo Shirouzu*² (*¹Dept. of Surgery, Kurume University Medical Center, *²Dept. of Surgery, Kurume University School of Medicine)

Summary

We have retrospectively reviewed the therapeutic results of hepatic resection with or without thermal ablation therapy (TA) for colorectal liver metastases in 138 patients between 1994 and 2006. A total of 88 unresectable liver metastatic lesions were selectively treated with TA as initial treatment (42 patients) basically in combination with hepatectomy. Overall, TA achieved a high local tumor control rate of 94.3%. Multivariate analysis revealed that initial TA therapy was not a significantly predictive factor of hepatic recurrence or any recurrence. TA therapies in combination with hepatectomy may offer improving resectability without risk to intrahepatic dissemination or to extrahepatic recurrence. **Key words:** Thermal ablation therapy, Liver metastases, Colorectal cancer

要旨 切除不能大腸癌肝転移症例に対する凝固療法の局所制御能を検討し、遠隔成績を両葉多発症例に限って切除単独症例と比較した。1994～2006年までに肝切除を施行した大腸癌肝転移138例（肝切除単独96例、肝切除+凝固療法27例、凝固療法単独15例）が対象。凝固療法後の治療部位再発は42例中4例（9.5%）、88病巣中5病巣（5.7%）であり、局所制御能は94.3%と高率であった。両葉多発症例中の凝固療法群の平均転移個数は、肝切除単独群に比べ有意に多かった。両葉多発症例の遠隔成績では、治療後の肝無再発生存率は凝固療法例が肝切除単独例に比べ有意に低率であったが、生存率の差異は認めなかった。残肝再発および予後に関する多変量解析において凝固療法の有無は残肝再発因子、予後因子のいずれにも選択されなかった。大腸癌肝転移に対する凝固療法の局所制御能は良好であり、従来切除不能とされた両葉多発転移例に対し凝固療法を併用することで切除率および生存率の向上が期待される。

はじめに

大腸癌に対する外科治療の進歩により治癒切除率や根治性は向上しているが、さらなる予後改善には遠隔転移に対する治療成績の向上が重要である。大腸癌の主たる遠隔転移の一つである肝転移に対しては肝切除の有用性が示されており^{1,2)}、唯一の根治療法となり得る。しかし肝切除の対象となるものは10～15%にすぎず³⁾、切除不能肝転移症例に対する治療成績向上が大腸癌治療成績向上につながると思われる。そこで切除不能肝転移症例に対する治療適応を広げ、治療成績を向上させるために肝転移に対する局所療法である熱凝固療法が期待される。

本研究では、切除不能両葉多発大腸癌肝転移症例に対する熱凝固療法の治療成績および意義を検討した。

I. 対象, 方法

1994～2006年までに当科で凝固療法（radiofrequency ablation therapy: RFA, microwave coagulation therapy: MCT）を含む肝切除を施行した大腸癌肝転移138例を対象とした。凝固療法の局所制御能を評価し、両葉多発肝転移症例を対象に遠隔成績を検討した。累積生存率はKaplan-Meier法で算出し、logrank検定にて判定。2群間の比較はt検定を用い、いずれも $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

*¹ 久留米大学医療センター・外科

*² 久留米大学医学部・外科

表 1 大腸癌肝転移切除症例の背景

年齢 (歳)	性別 (M/F)	肝転移巣				肝外病変 あり (%)
		数 (個)	腫瘍径 (mm)	偏在性 (片/両)	系統的切除 (あり/なし)	
62±11	90/48	2.6±2.3	34±20	92/46	76/62	19 (13.8%)

表 2 凝固療法の有無別症例の背景 (両葉多発症例)

治療	年齢 (歳)	性別 (M/F)	肝転移巣		肝外病変 あり (%)
			数* (個)	腫瘍径 (mm)	
肝切除単独 (n=18)	62±8	14/4	3.8±1.9	48±29	2 (11%)
凝固療法 (併用&単独) (n=28)	56±13	19/9	5.1±2.7	29±10	3 (11%)

*: p < 0.05

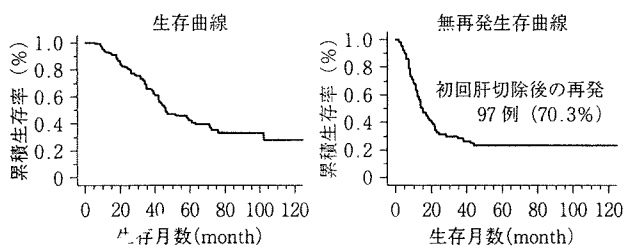


図 1 初回肝切除後の生存曲線および無再発生存曲線

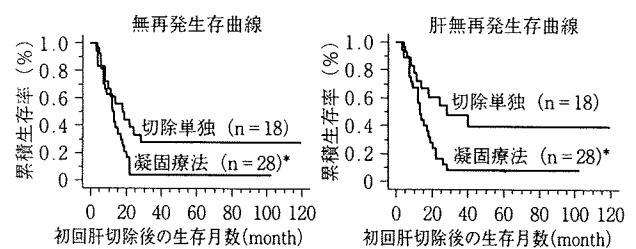


図 2 切除単独例と凝固療法例の無再発生存曲線 (両葉多発症例) (*: p < 0.05)

II. 結 果

症例の内訳は肝切除単独 96 例, 肝切除+凝固療法 27 例, 凝固療法単独 15 例であった。肝転移巣の背景は, 平均転移個数 2.6 個, 平均腫瘍径 34 mm, 偏在性は片葉 92 例・両葉 46 例で, 系統的切除を 76 例に施行した。また, 肝外病変を 19 例 (13.8%) に認めた (表 1)。初回肝切除後の累積 5 年生存率は 42.6%, 累積 5 年無再発生存率は 23.5%, 再発を 97 例 (70.3%) と高率に認めた (図 1)。初回治療として 42 例 88 病巣に対し凝固療法を施行し, 治療部位再発は 42 例中 4 例 (9.5%) に認められ, 全体で 88 病巣中 5 病巣 (5.7%), 局所制御能は 94.3% と高率であった。両葉多発症例に限った肝切除単独例と凝固療法例の背景を表 2 に示す。凝固療法例の平均転移個数は肝切除単独例に比べ有意に多かった。また, 有意差はないものの切除単独例は年齢が高く, 腫瘍径は大きい傾向を認めた。治療後の無再発生存率は凝固療法例が肝切除単独例に比べ有意に低率であり, 肝無再発生存率ではその差が顕著であった (図 2)。しかし, 凝固療法例と肝切除単独例には有意な生存率の差異は認めなかった (図 3)。肝無再発生存期間および生存期間に影響する因子の多変量解析では, 残肝再発因子として両葉肝

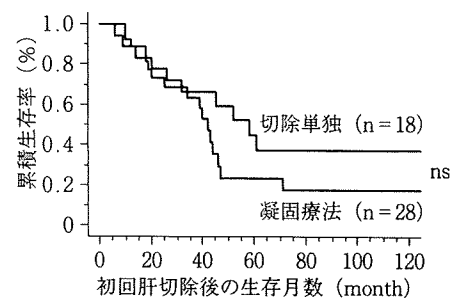


図 3 切除単独例と凝固療法例の生存曲線 (両葉多発症例)

転移例, 術後肝動注非施行例, 同時性肝転移例が選択され, 予後不良因子として原発巣のリンパ節転移陽性例, 原発巣組織型 (高分化以外) が選択された。凝固療法の有無はいずれにも選択されなかった (表 3)。

III. 考 察

肝切除は大腸癌肝転移の治療成績を向上させる一つの手段であるが, 両葉多発症例は切除不能となることが多く有効な局所療法が望まれる。熱凝固療法は肝切除と併用することにより, 完全切除不能例に対して残存肝容量を確保しながら切除を可能とする。当初, 熱凝固療法の

表3 予後因子の多変量解析

Variable	p value	95% CI	Hazard ratio
(肝無再発生存率)			
両葉肝転移	p=0.002	0.861~3.534	2.198
術後肝動注 (-)	p=0.005	1.149~3.175	2.041
同時性肝転移	p=0.020	0.977~2.770	1.838
(生存率)			
原発巣リンパN因子 (+)	p=0.001	1.414~4.902	2.950
原発巣組織型 (高分化以外)	p=0.003	1.304~3.774	2.227

高い局所再発率が報告されたが^{4,5)}、最近では適応を厳格化することで良好な局所制御能が報告されている⁶⁾。さらにEliasらは、開腹下のRFAと肝部分切除の局所再発率を比較し遜色のないことを報告している⁷⁾。本研究での熱凝固療法の治療部位再発率は5.7%と低率であり、肝部分切除に匹敵する。これは凝固療法の適応を、①開腹下もしくは開胸下に施行、②原則として30mm以下の腫瘍、③主要脈管に接しない、もしくは脈管に接している腫瘍では脈管近傍にエタノールの注入を行い、厳格にすることにより完全な焼灼を心掛けた結果によるものと考えられる。近年、大腸癌に対する化学療法の進歩による生存率の向上は著しく、切除不能肝転移症例に対し全身化学療法を施行し切除可能となった症例では30%を超える5年生存率の報告もある³⁾。今後oxaliplatin, irinotecanに加え分子標的薬の併用による全身化学療法により切除可能例が増えることが予測され、転移個数が多く切除不能とされた症例に対しても病巣消失のため切除の対象となり得る可能性がある。しかし、化学療法により画像上または肉眼上で転移巣が消失しても病理学的には高率で残存するとの報告もあり⁸⁾、化学療法著効例に対する切除の適応や時期については検討の余地があると思われる。

ま と め

大腸癌肝転移に対する凝固療法の局所制御能は適応さえ誤らなければ良好であり、従来切除不能とされた両葉多発転移例に対し凝固療法を併用することで切除率およ

び生存率の向上が期待される。

本論文の要旨は第31回日本癌局所療法研究会において発表した。

文 献

- 1) Rodgers MS and McCall JL: Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review. *Br J Surg* 87: 1142-1155, 2000.
- 2) Kato T, Yasui K, Hirai T, et al: Analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum* 46(Suppl): S22-31, 2003.
- 3) Adam R, Avisar E, Ariche A, et al: Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 8: 347-353, 2001.
- 4) Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, et al: Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology* 202: 195-203, 1997.
- 5) Mazziotti A, Grazi GL, Gardini A, et al: An appraisal of percutaneous treatment of liver metastases. *Liver Transpl Surg* 4: 271-275, 1998.
- 6) Curley SA, Izzo F, Delrio P, et al: Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 230: 1-8, 1999.
- 7) Elias D, Baton O, Sideris L, et al: Local recurrences after intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases: a comparative study with anatomic and wedge resections. *Ann Surg Oncol* 11: 500-505, 2004.
- 8) Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al: Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: Does it mean cure. *J Clin Oncol* 24: 3939-3945, 2006.

V. 大腸癌肝転移切除後患者を対象としたフル
オロウラシル/L-ロイコボリンとオキサリプラチ
ン併用補助化学療法 (mFOLFOX6) vs. 手術
単独によるランダム化 II/III 相試験実施計画書
ver 2.0

Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)
大腸がんグループ

厚生労働省がん研究助成金指定研究 3(20 指-3) 主任研究者: 島田安博(国立がんセンター中央病院)

「消化器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班

厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業 (H19-がん臨床-一般-024) 主任研究者: 加藤知行(愛知県がんセンター中央病院)

「大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究」班

厚生労働省科学研究費補助金 第3次対がん総合戦略研究事業がん臨床研究事業 主任研究者: 加藤知行(愛知県がんセンター中央病院)

「大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究」班

JCOG0603

大腸癌肝転移切除後患者を対象としたフルオロウラシル/トロイコボリンと オキサリプラチン併用補助化学療法(mFOLFOX6) vs. 手術単独による ランダム化 II/III 相試験実施計画書 ver 2.0

Randomized Study of Hepatectomy + mFOLFOX6 vs. Hepatectomy Alone for Liver

Metastasis of Colorectal Cancer

略称: Adj-mFOLFOX6 II/III

大腸がんグループ代表者: 森谷 宜皓
国立がんセンター中央病院 大腸外科

研究代表者: 加藤 知行
愛知県がんセンター中央病院
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1
TEL: 052-762-6111/FAX: 052-763-5233
E-mail: tkato@aichi-cc.jp

研究事務局: 金光 幸秀
愛知県がんセンター中央病院
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1
TEL: 052-762-6111
FAX: 052-763-5233
E-mail: ykanemit@aichi-cc.jp

肝切除研究事務局: 清水 泰博
愛知県がんセンター中央病院
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1
TEL: 052-762-6111
FAX: 052-763-5233
E-mail: yshimizu@aichi-cc.jp

化学療法研究事務局: 稲葉 吉隆
愛知県がんセンター中央病院
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1
TEL: 052-762-6111
FAX: 052-763-5233
E-mail: 105824@aichi-cc.jp

コンセプト承認(PC408):	2004年9月11日	
一次審査提出:	2006年6月23日	
二次審査提出:	2006年9月21日	
プロトコール承認:	2007年2月15日	
第1回プロトコール改訂	2007年9月20日承認	2007年9月27日発効
第2回プロトコール改訂	2009年2月27日承認	2009年3月9日発効
第1回プロトコール改正	2009年11月12日承認	2009年11月13日発効

2009年11月12日

審査結果報告書

日本臨床腫瘍研究グループ
Japan Clinical Oncology Group

JCOG0603 研究代表者
加藤知行 先生

Cc: JCOG 大腸がんグループ代表者 森谷亘皓 先生
JCOG0603 研究事務局 金光幸秀 先生
JCOG データセンター長 福田治彦 先生
JCOG 代表者 田村友秀 先生

JCOG 効果・安全性評価委員会
委員長 西條長弘
副委員長 藤原康弘

受付番号	DSMC-RP-0919 (2009年8月6日受取り)
研究グループ	大腸がんグループ
研究番号	JCOG0603
研究課題名	大腸癌肝転移切除後患者を対象としたフルオロウラシル/L-ロイコボリンとオキサリプラチン併用補助化学療法(mFOLFOX6) vs. 手術単独によるランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験
審査事項	プロトコール <u>改正</u>

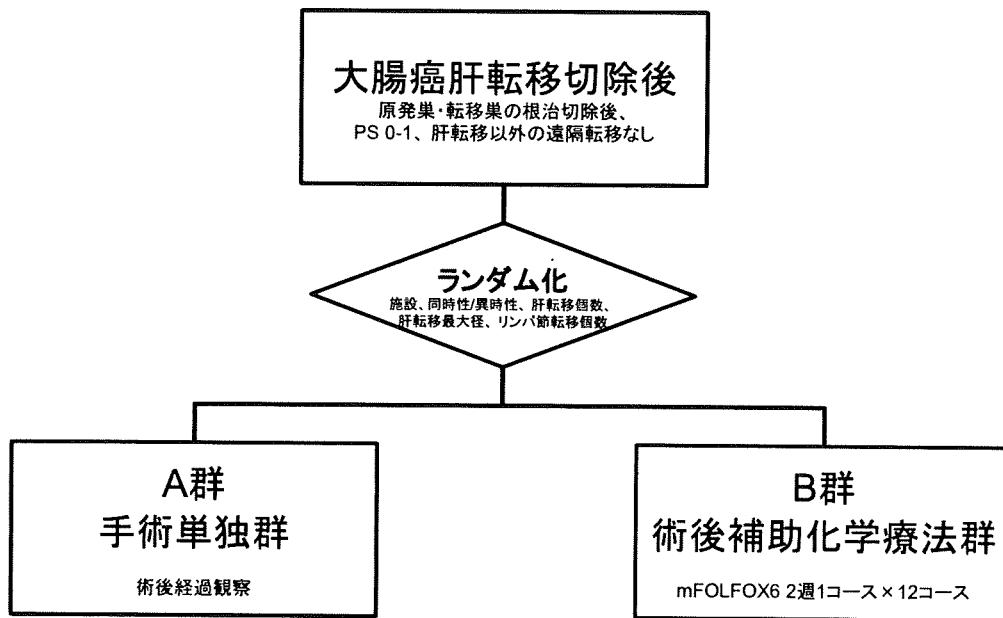
上記の事項は、JCOG 効果・安全性評価委員会による審査で 承認 となりましたのでお知らせ致します。

改正されたプロトコールは、各参加施設(医療機関)の承認を得て頂きますようお願い致します。

なお、プロトコールカバーページに JCOG 効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載したプロトコール最新版(紙媒体と電子ファイル)を、JCOG 効果・安全性評価委員会事務局にご提出下さい。

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

大腸癌肝転移治療切除後の患者を対象として、オキサリプラチン併用 5-FU/l-leucovorin 療法 (mFOLFOX6) の術後補助化学療法の有用性を、標準治療である肝転移切除単独療法とのランダム化第 II/III 相試験にて検証する。

Primary endpoint: 第 III 相部分: 無病生存期間、第 II 相部分: 9 コース完遂割合

Secondary endpoints: 第 II・III 相部分共通: 全生存期間、有害事象、再発形式

0.3. 対象

- 1) 肝転移が組織学的に大腸癌と診断されている。
- 2) 原発巣と肝転移に対して治療切除が行われている。
- 3) 肝臓以外の遠隔転移・再発を認めない。
- 4) 以下の i)~ii) 以外の化学療法 (肝動注を含む) の既往がない。
 - i) 抗がん剤最終投与日から 3 か月以上経過した術後補助化学療法 (オキサリプラチンを除く)
 - ii) 直腸癌に対する 3 か月以上経過した化学放射線療法もしくは放射線単独療法 (オキサリプラチンを除く)
- 5) 肝転移に対して、ラジオ波焼灼術などの熱凝固療法や凍結療法の既往がない。
- 6) 肝転移切除後、42~70 日である。
- 7) 年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- 8) PS (ECOG) が 0、1 である。
- 9) 臓器機能が保たれている。
- 10) 試験参加について、患者本人から文書で同意が得られている。

0.4. 治療

A 群: 手術単独群

再発が認められるまで無治療で経過観察を行う。

B 群: 術後補助化学療法群

mFOLFOX6 療法を 2 週 1 コースとして 12 コース繰り返す。

mFOLFOX6 療法: 以下の①→②→③の順で行う。

- | | | |
|---|--------------|--------|
| ① Oxaliplatin: 85 mg/m ² + l-leucovorin: 200 mg/m ² | 静注 (2hrs) | day1 |
| ② 5-FU: 400 mg/m ² | 急速静注 | day1 |
| ③ 5-FU: 2,400 mg/m ² | 持続静注 (46hrs) | day1~3 |

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数:300名。

第Ⅱ相部分(1st phaseⅡ):78名

登録期間:1年。追跡期間:1st phaseⅡ登録終了後7ヶ月

第Ⅱ相部分(2nd phaseⅡ):78名

登録期間:1年。追跡期間:2nd phaseⅡ登録終了後7か月

第Ⅲ相部分:300名(Ⅱ相部分含む)

登録期間:6年。追跡期間:登録終了後5年。総研究期間:11年

ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

0.6. 問い合わせ先

適格規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局、肝切除研究事務局(表紙、16.6、16.7.)

化学療法、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:化学療法研究事務局(表紙、16.8.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOGデータセンター(16.13.)

有害事象報告:JCOG効果・安全性評価委員会事務局(16.11.)

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ.....	2
0.2. 目的.....	2
0.3. 対象.....	2
0.4. 治療.....	2
0.5. 予定登録数と研究期間.....	3
0.6. 問い合わせ先.....	3
1. 目的	7
2. 背景と試験計画の根拠	8
2.1. 対象.....	8
2.2. 対象に対する標準治療.....	10
2.3. 治療計画設定の根拠.....	11
2.4. 試験デザイン.....	13
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	16
2.6. 本試験の意義.....	17
2.7. 附随研究.....	17
3. 本試験で用いる規準・定義	18
3.1. 病期分類規準.....	18
3.2. 病理組織学的分類.....	19
3.3. 同時性肝転移、異時性肝転移.....	19
4. 患者選択規準	20
4.1. 適格規準(組み入れ規準).....	20
4.2. 除外規準.....	21
5. 登録・割付	22
5.1. 登録の手順.....	22
5.2. ランダム割付と割付調整因子.....	22
6. 治療計画と治療変更規準	23
6.1. プロトコール治療.....	23
6.2. プロトコール治療中止・完了規準.....	25
6.3. 治療変更規準(B群のみ).....	26
6.4. 併用療法・支持療法.....	27
6.5. 後治療.....	28
7. 薬剤情報と予期される有害反応	29
7.1. 薬剤情報.....	29
7.2. 予期される有害反応.....	29
7.3. 有害事象/有害反応の評価.....	30
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	31
8.1. 登録前評価項目.....	31
8.2. プロトコール治療期間中の検査と評価(B群のみ).....	31
8.3. 治療終了後の検査と評価.....	32
8.4. スタディカレンダー A群.....	34

8.5.	スタディカレンダー B群	35
9.	データ収集	36
9.1.	記録用紙(Case Report Form:CRF)	36
10.	有害事象の報告	37
10.1.	報告義務のある有害事象	37
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	38
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	38
10.4.	効果・安全性評価委員会での検討	38
11.	効果判定とエンドポイントの定義	40
11.1.	解析対象集団の定義	40
11.2.	エンドポイントの定義	40
12.	統計的事項	43
12.1.	主たる解析と判断規準	43
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	44
12.3.	中間解析と試験の早期中止	45
12.4.	Secondary endpointsの解析	48
12.5.	最終解析	48
13.	倫理的事項	49
13.1.	患者の保護	49
13.2.	インフォームドコンセント	49
13.3.	個人情報の保護と患者識別	50
13.4.	プロトコールの遵守	51
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	51
13.6.	プロトコールの内容変更について	51
14.	モニタリングと監査	53
14.1.	定期モニタリング	53
14.2.	施設訪問監査	54
15.	特記事項	55
15.1.	オキサリプラチンの効果・有害反応等に関連するバイオマーカーに関する附随研究	55
15.2.	mFOLFOX6による肝障害の病理学評価に関する附随研究	55
15.3.	本試験の対象に対するオキサリプラチンの使用について	57
16.	研究組織	58
16.1.	本試験の主たる研究班	58
16.2.	JCOG(Japan Clinical Oncology Group:日本臨床腫瘍研究グループ)	58
16.3.	JCOG代表者	59
16.4.	研究グループとグループ代表者	59
16.5.	研究代表者	59
16.6.	研究事務局	59
16.7.	肝切除研究事務局	59
16.8.	化学療法研究事務局	59
16.9.	参加施設	60
16.10.	JCOGプロトコール審査委員会	62
16.11.	JCOG効果・安全性評価委員会	62