

表1 消化器癌に対する補助化学療法の標準治療

標準治療が確立している補助化学療法	
対象	化学療法レジメン
Stage III 結腸癌	術後5-FU+LV 静注療法, UFT+LV 療法, カペシタビン療法
Stage II, III 胃癌	術後S-1 療法
標準治療の確立が予想される補助化学療法	
対象	化学療法レジメン
Stage II, III 胸部食道癌	術前CDDP+5-FU 療法
根治切除術後膀胱癌 (T1-4, N0-1, M0)	術後ゲムシタビン療法

方、術後補助（アジュバント）化学療法は、術後の病期判定に応じた治療が可能であるが、評価可能病変がないため効果判定が困難である。

術前補助化学療法に用いるレジメンは奏効率が、手術への影響が少ないことが条件である。消化器癌治療が外科主導で行われてきた本邦では、術後補助化学療法を中心に進歩してきた。

2. 標準治療の確立の重要性

補助化学療法の目的は予後の改善であり、その有効性は無作為化比較試験における5年生存率や無病生存率などで評価するため、科学的根拠を得るには多くの症例集積と長期間の経過観察が必要である。

科学的根拠に基づく標準治療がない場合、無効な化学療法により副作用や経済的負担などの患者の不利益が生じたり、逆に有効な化学療法が必要な患者に行われない可能性がある。

消化器癌の補助化学療法

本邦における標準治療を中心に消化器癌の補助化学療法を概説する（表1）。詳細は、おのこの治療ガイドラインに記載されているので、参照していただきたい。

1. 大腸癌

Stage III 結腸癌に対する術後補助化学療法として5-fluorouracil (FU)+leucovorin (LV) 静注療法およびUFT+LV療法、カペシタビン療法が標準治療としてコンセンサスを得ている。図2に標準治療の変遷を示した。手術単独に対する有

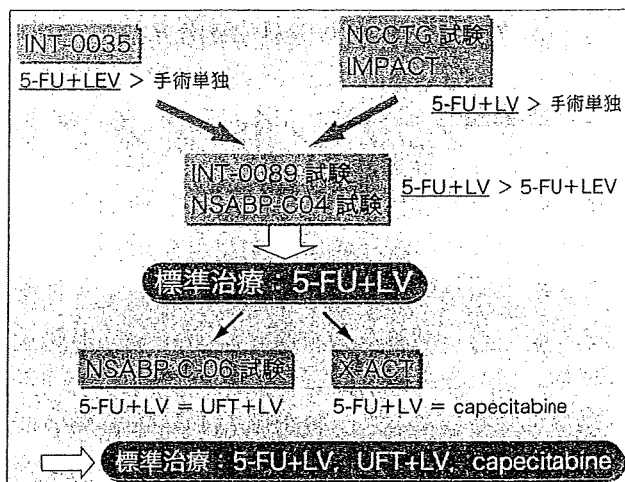


図2 Stage III 結腸癌の術後補助化学療法の標準治療の変遷

用性が示された5-FU+levamisole療法と5-FU+LV静注療法の比較試験の結果¹⁾5-FU+LV静注療法が標準治療となり、さらに同法とUFT+LV療法およびcapecitabine療法の同等性が示された^{2,3)}。

Stage II 結腸癌に対する補助化学療法の有効性は明らかでなく、手術単独群とUFT術後補助化学療法群を比較する臨床試験（SACURA trial）が本邦で進行中である。

直腸癌に対する補助療法では標準治療は確立されていないが、本邦ではStage III直腸癌に対するUFTの術後1年間投与の有用性が報告されている⁴⁾。

2. 胃癌

手術単独群とS-1を投与する術後補助化学療法の比較試験（ACTS-GC）により、Stage II, III胃癌に対するS-1術後補助化学療法が標準治療として認められた⁵⁾。現在、JCOG0501においてS-1+CDDP療法による術前補助化学療法の有用性の検証が行われている。

3. 食道癌

手術単独群と5-FU+CDDP療法による術後補助化学療法の比較試験（JCOG9204）において術後補助化学療法の有用性が示された⁶⁾。その後行われたStage II, III胸部食道癌に対する5-FU+CDDP療法による術前補助化学療法と術後補助化学療法の無作為化比較試験（JCOG9907）において術前補助化学療法が術後補助化学療法よりも

有意に生存期間を延長することが示され⁷⁾、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⁸⁾。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⁹⁾。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^{10,11)}、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、ペバ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¹²⁾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¹³⁾。

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^{2,3)}、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¹⁴⁾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¹⁵⁾。今後は、

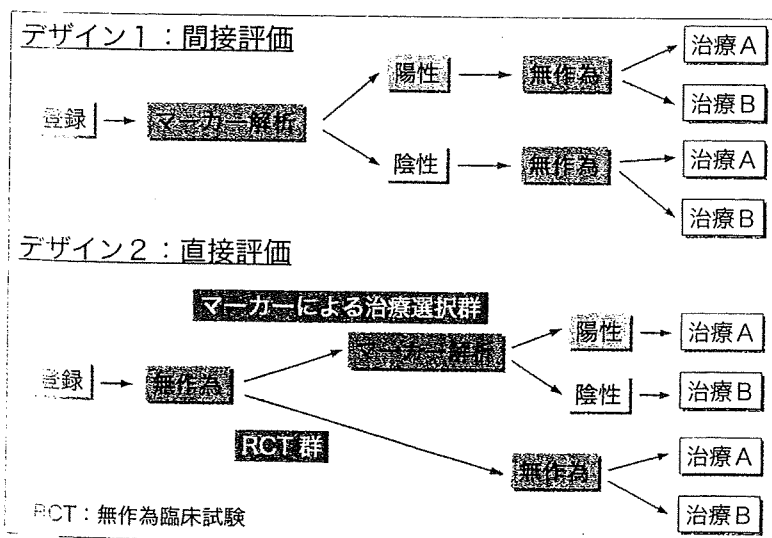


図3 バイオマーカーの有用性を検証する臨床試験のデザイン

(Sargent DJ, et al: J Clin Oncol 23: 2020-2027, 2005¹⁵⁾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 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 26 : 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^{*1)}・石川敏昭^{*}・杉原健一^{**}

^{*}東京医科歯科大学 応用腫瘍学 1) 准教授

^{**}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^{*1)}・石川敏昭^{*}・杉原健一^{**}

^{*}東京医科歯科大学 応用腫瘍学 ¹⁾准教授

^{**}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[®] (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%	60.8%	81.3%	71.4%
MOSAIC	LV 5 FU 2	672	65.3%	58.9%		68.7% (6 yrs OS)
	FOLFOX 4	675	72.2%	66.4%		72.9% (6 yrs OS)
NSAS-CC	手術単独	164		69.6%		76.7%
	UFT	168		71.3%		81.3%
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り扱い規約第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 ガイドラインに記載されている。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¹⁾。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²⁾。

本稿では、大腸癌取扱い規約の最新版におけるこれまでと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	<p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>
リンパ節転移	<p>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</p>
肝転移	<p>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</p>
腹膜播種	<p>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</p>
肝以外の遠隔転移	<p>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</p>

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	IIIa	IIIb	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

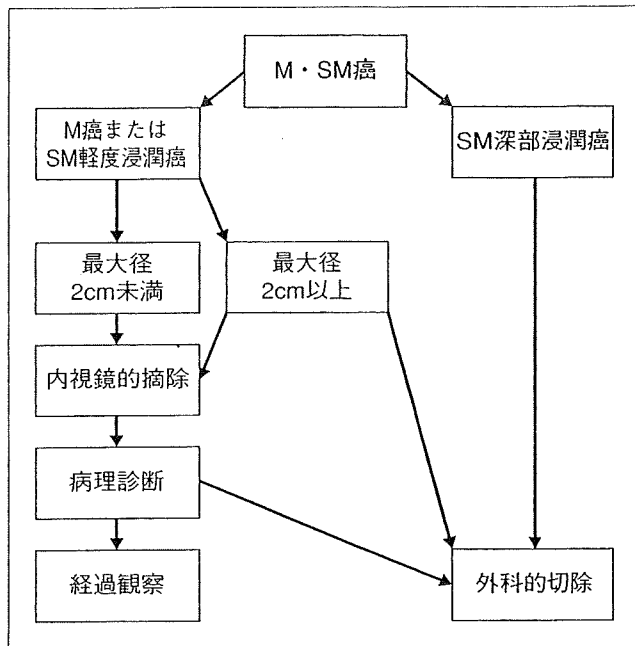


図1 術前にM癌またはSM癌と診断された症例の治療方針

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は, 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³⁾. 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2cm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2cm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2cm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, 2cm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 μ m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⁴⁾。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^{5,6)}。

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⁷⁾。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.

* * *

Clinical Trial Note

Preventive Effect of Goshajinkigan on Peripheral Neurotoxicity of FOLFOX Therapy: A Placebo-controlled Double-blind Randomized Phase II Study (the GONE Study)

Toru Kono^{1,†}, Hideyuki Mishima^{2,†}, Mitsuo Shimada³, Satoshi Morita⁴ and Junichi Sakamoto⁵ for the GONE investigators

¹Division of Gastroenterologic and General Surgery, Department of Surgery, Asahikawa Medical College, Hokkaido, ²Department of Gastroenterological Surgery, Osaka National Hospital, Osaka, ³Department of Surgery, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School of Medicine, Tokushima, ⁴Department of Biostatistics and Epidemiology, Yokohama City University Medical Center, Kanagawa and ⁵Program in Health and Community Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

Received May 25, 2009; accepted July 22, 2009; published online September 4, 2009

We conducted a controlled double-blind randomized study in patients with advanced/recurrent colorectal cancer to investigate the efficacy of Goshajinkigan (GJG) for peripheral neurotoxicity induced by FOLFOX therapy. The primary endpoint is the incidence of peripheral neurotoxicity \geq Grade 2 after eight cycles of chemotherapy. The secondary endpoints are the incidence of peripheral neurotoxicity of each grade after each cycle, the psychometric properties of the FACT/GOG-Ntx, time to occurrence of neurotoxicity, time to treatment failure, progression-free survival, response rate and toxicity. Eighty patients are required in the study (40 patients per group).

Key words: colorectal cancer – Japanese herbal medicine – oxaliplatin – Goshajinkigan – neurotoxicity

INTRODUCTION

At present, oxaliplatin (L-OHP) + infusional 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (LV) (FOLFOX therapy) or irinotecan (CPT-11) + infusional 5-FU/LV (FOLFIRI therapy) combined with molecular-targeting agents such as bevacizumab or cetuximab are considered the standard chemotherapy regimens for advanced colorectal cancer (1,2). However, the quality of life of patients and continuation of treatment are greatly influenced by peripheral neuropathy, which is the dose-limiting toxicity of FOLFOX therapy, and thus establishment of countermeasures for neuropathy is required in clinical practice worldwide. Kono et al. (3) reported the preventive effect of a traditional Japanese herbal medicine

[Goshajinkigan (GJG)] against peripheral neurotoxicity. Ninety patients with advanced colon cancer receiving FOLFOX4 or mFOLFOX6 therapy were also treated with GJG alone, calcium gluconate (Ca) and magnesium sulfate (Mg) alone (Ca/Mg), combined GJG + Ca/Mg or no concomitant treatment, and the incidence of peripheral neurotoxicity was assessed. It was reported that the GJG group showed improvement of peripheral neurotoxicity and that patients in the GJG group tended to receive more L-OHP before peripheral neurotoxicity developed. Because GJG is an oral Japanese herbal medicine and does not require intravenous infusion unlike Ca/Mg, it is considered to be more convenient both for patients and healthcare workers. However, Kono et al. performed a retrospective study and the number of patients varied between the groups, so further evaluation of GJG by prospective studies is necessary. Accordingly, we conducted a placebo-controlled double-blind randomized Phase II study of GJG to evaluate its

For reprints and all correspondence: Toru Kono, Division of Gastroenterologic and General Surgery, Department of Surgery, Asahikawa Medical College, 2-1, Midorigaoka-Higashi, Asahikawa, Hokkaido 078-8510, Japan. E-mail: kono@asahikawa-med.ac.jp

[†]These authors contributed equally to this work.

efficacy against peripheral neurotoxicity induced by FOLFOX therapy.

PROTOCOL DIGESTS OF THE STUDY

OBJECTIVE

The GONE study is a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter Phase II trial that is performed in adult patients with advanced/recurrent colorectal cancer in order to investigate the preventive effect of GJG for peripheral neurotoxicity induced by L-OHP.

RESOURCES

Research grant from a non-profit organization: Epidemiological and Clinical Research Information Network (ECRIN).

ENDPOINTS

The primary endpoint is the incidence of peripheral neurotoxicity \geq Grade 2 after eight cycles of chemotherapy. The secondary endpoints are the incidence of each grade of peripheral neurotoxicity after each cycle, the psychometric properties of the FACT/GOG-Ntx, time to occurrence of neurotoxicity, time to treatment failure, progression-free survival, response rate and toxicity.

ELIGIBILITY CRITERIA

INCLUSION CRITERIA

- i) Histologically confirmed colorectal cancer.
- ii) No prior chemotherapy. However, patients with recurrence >4 weeks after completion of adjuvant chemotherapy with an oral pyrimidine fluoride derivative or 5-FU/L-LV were also eligible.
- iii) ECOG PS of 0 or 1.
- iv) Age of at least 20 years at registration.
- v) A life expectancy of >12 weeks.
- vi) Adequate function of vital organs, including normal hematopoietic function, normal liver function and normal renal function as evidenced by the following data within 7 days before registration:
 - a) White blood cell count ≥ 3000 and $\leq 12\,000/\text{mm}^3$.
 - b) Neutrophil count $\geq 1500/\text{mm}^3$.
 - c) Platelet count $\geq 100\,000/\text{mm}^3$.
 - d) Aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels <2.5 times the institutional upper limit of normal.
 - e) Total bilirubin level <1.5 times the institutional upper limit of normal.
 - f) Serum creatinine level below the institutional upper limit of normal.
- vii) All patients provided written informed consent before initiation of study-related procedures.

EXCLUSION CRITERIA

- i) Patients who had received blood transfusion, blood products or hematopoietic growth factors such as granulocyte colony-stimulating factor within 7 days prior to registration.
- ii) Patients who had used Japanese herbal (Kampo) medicines within 4 weeks before registration.
- iii) History of severe hypersensitivity (allergy) to any medicines.
- iv) Prior or current therapy for neuropathy or sensory dysfunction.
- v) Other active malignancies or a history of other malignancies within the past 5 years.
- vi) Uncontrolled pleural effusion or ascites.
- vii) Pericardial effusion.
- viii) A systemic inflammatory condition or serious infection.
- ix) Symptomatic brain metastasis.
- x) Significant electrocardiographic abnormality.
- xi) Clinically problematic cardiac disease (congestive heart failure, symptomatic coronary artery disease, uncontrolled arrhythmia or myocardial infarction within the past 12 months).
- xii) Severe pulmonary disease (interstitial pneumonia, pulmonary fibrosis, pulmonary emphysema etc.).
- xiii) Gastrointestinal bleeding that requires medication or transfusion.
- xiv) Diarrhea (watery) or diarrhea that interferes with daily activities for patients with a stoma.
- xv) Ileus or bowel obstruction.
- xvi) Central nervous system disorders.
- xvii) Senile dementia.
- xviii) Serious psychological disease.
- xix) Uncontrolled diabetes mellitus with or without diabetic neuropathy.
- xx) Pregnant or lactating women.
- xxi) Any other medical condition that makes the patient unsuitable for inclusion in the study according to the opinion of the investigator.

REGISTRATION

An eligibility report form is sent to the registration center at ECRIN. Eligible patients are centrally randomized to either Arm A (FOLFOX with GJG) or Arm B (FOLFOX with placebo). Information regarding the necessary follow-up tests is then sent from the registration center at ECRIN.

TREATMENT METHODS

ARM A

Patients receive GJG with either FOLFOX4 or mFOLFOX6 therapy. Cycles of chemotherapy are given every 2 weeks until progressive disease (PD) or unacceptable toxicity occurred.

GJG therapy. GJG is given orally at a dose of 2.5 g three times a day for 26 weeks starting on the day of L-OHP

infusion. To avoid a possible influence on the assessment of neurotoxicity, infusion of Ca or Mg is not allowed during administration.

FOLFOX4 therapy. Infusion of L-LV at 100 mg/m² over 2 h is followed by 5-FU as a bolus (400 mg/m²) and a 22 h infusion (600 mg/m²), with infusion of L-OHP at 85 mg/m² over 2 h on day 1. This regimen is repeated every 2 weeks.

mFOLFOX6 therapy. Infusion of L-LV at 200 mg/m² over 2 h is followed by 5-FU as a bolus (400 mg/m²) and a 46 h infusion (2400 mg/m²) with infusion of L-OHP at 85 mg/m² over 2 h on day 1. This regimen is repeated every 2 weeks.

ARM B

Patients receive placebo with either FOLFOX4 or mFOLFOX6 therapy. Cycles of chemotherapy are given every 2 weeks until PD or unacceptable toxicity occurred.

Placebo therapy. Placebo is given orally at a dose of 2.5 g three times a day for 26 weeks starting on the day of L-OHP infusion.

FOLLOW-UP

Neurological toxicity and other adverse reactions are assessed at baseline, every 2 weeks until Cycle 8, and every 4 weeks thereafter until the 26th week according to CTCAE and FACT/GOG-Ntx. The follow-up period is 1 year after registration of the last patient.

STUDY DESIGN AND STATISTICAL ANALYSIS

This study was designed to evaluate the efficacy of GJG for preventing L-OHP-induced neuropathy.

In Japan, when approval of L-OHP for post-operative adjuvant therapy is obtained in the future, it is expected to be administered with the target of 12 consecutive courses of treatment. However, preliminary results from the drug use investigation conducted in Japan (4) indicate that the median onset of Grade 3 neurological symptoms associated with dysfunction occurs in Cycle 8, indicating that this cycle is pivotal for continuation of treatment in the actual clinical setting.

Based on the clinical trial and the post-marketing surveillance performed in Japan (preliminary results) and the large-scale trial performed overseas, the estimated incidence of neurological symptoms of Grade 1 or worse is ~70–80% and that of Grade 2 or worse symptoms is ~30–50% when the cumulative dose of L-OHP exceeds 680 mg/m² (equivalent to about eight cycles at 85 mg/m²/cycle) (4–8). In addition, Kono et al. reported that the estimated incidence of Grade 2 or worse neurotoxicity in patients concomitantly receiving GJG is ~10–30% when the cumulative dose of L-OHP exceeds 680 mg/m², whereas it is ~50% in patients not receiving GJG, showing a difference of ~30% between patients treated or not treated with GJG after the cumulative dose of L-OHP exceeds 500 mg/m (2,3).

Therefore, taking into account the exacerbation of peripheral neurotoxicity due to a higher total dose of L-OHP and spontaneous improvement after discontinuation of L-OHP, it was assumed that the incidence of neurological symptoms of Grade 2 or worse would be 15% in the study group (Arm A) and that in the control group (Arm B) would be 45% from the start of L-OHP treatment until completion of Cycle 8. In order to achieve a power of 80% with a two-sided significance of $P < 0.05$ for detecting the superiority of concomitant treatment with GJG by the χ^2 test, the number of patients required per group was calculated to be 36. In consideration of possible dropouts, the target number of patients was therefore set at 40 per group (80 in total).

Randomization is done by using three strata: use of bevacizumab, the institution and the presence of target lesions evaluated by RECIST. Adequate statistical methods will be used for the final statistical analysis.

PARTICIPATING INSTITUTIONS

Approximately 37 Japanese institutions and hospitals are participating in this trial.

Funding

Research grant from a non-profit organization:

Conflict of interest statement

None declared.

References

1. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer—Version 2. 2009. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf.
2. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer—Version 2. 2009. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/rectal.pdf.
3. Kono T, Mamiya N, Ebisawa Y, Yamamoto Y, Yamazaki H, Kasai S. Use of Goshajinkigan to reduce oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in patients with metastatic colorectal cancer: results of a retrospective study. *Proc GI Cancer Symposium* 2009;223 (abstract 326).
4. Yakult Honsha Co. Ltd. Preliminary results (2) of the post-marketing surveillance on Elplat (oxaliplatin) for injection 100 mg.
5. Boku N, Ohtsu A, Hyodo I, Shirao K, Miyata Y, Nakagawa K, et al. Phase II study of oxaliplatin in Japanese patients with metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidines. *Jpn J Clin Cancer* 2007;37:440–45.
6. Yamada Y, Ohtsu A, Boku N, Miyata Y, Shimada Y, Doi T, et al. Phase I/II study of oxaliplatin with weekly bolus fluorouracil and high-dose leucovorin (ROX) as first-line therapy for patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Cancer* 2006;36:218–23.
7. de Gramont A, Figier A, Seymour M, Homerin M, Hmirin A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938–47.
8. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23–30.

Multicenter Phase II Study of FOLFOX for Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) in Japan; SWIFT-1 and 2 study

N. Nagata¹, K. Kondo², T. Kato³, Y. Shibata⁴, Y. Okuyama⁵, M. Ikenaga⁶, H. Tanemura⁷, K. Oba⁸, Akimasa Nakao⁹, J. Sakamoto¹⁰, H. Mishima⁶

¹Kitakyushu General hospital, Kitakyushu, Japan; ²National Hospital Nagoya Medical Center,

Nagoya, Japan; ³Mino Municipal Hospital, Mino, Japan; ⁴Toyohashi Municipal Hospital,

Toyohashi, Japan; ⁵Kyoto First Red Cross Hospital, Kyoto, Japan; ⁶Osaka National Hospital,

Osaka, Japan; ⁷Gifu Municipal Hospital Surgery Gifu, Japan; ⁸Kyoto University, Kyoto, Japan;

⁹Nagoya University School of Medicine, Second Department of Surgery, Nagoya, Japan; ¹⁰Nagoya

University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; ⁶Osaka National Hospital, Osaka, Japan

Corresponding Author: Naoki Nagata M.D., Department of surgery, Kitakyushu General Hospital,

5-10-10, Yugawa, kokuraminami-ku, Kitakyushu-shi, 800-0295, Japan

Tel: +81939210560, Fax: +81939227208, E-mail: n-nagata@kitakyu-hp.or.jp

KEY WORDS:

Chemotherapy; FOLFOX4 and mFOLFOX6 regimens; Metastatic colorectal cancer; Phase II study

ABBREVIATIONS:

Complete Response (CR); Partial Response (PR); Stable Disease (SD); Progressive Disease (PD); Not Evaluable (NE); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF)

ABSTRACT

Background/Aims: This study assessed the efficacy and toxicity of the FOLFOX4 (SWIFT1) and mFOLFOX6 (SWIFT2) regimens in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (mCRC).

Methodology: Patients with mCRC were required to have ECOG performance status of 0 to 1, and to have adequate organ function. Two multicenter Phase II studies (SWIFT1 /SWIFT2) were conducted in chemotherapy naïve patients with mCRC.

Results: 112 patients were enrolled in these studies (SWIFT1: 54 patients / SWIFT2: 58 patients). The disease sites for each study were the colon in 27 patients and 28 patients, and the rectum in 27 patients and 30 patients, respectively. All patients received a median of 8 courses. After a median fol-

low-up period of 35 months, 54 patients and 58 patients were evaluable in the respective studies, and the overall response rate was 50.0% (CR:3/PR:53). The response rate according to the sites of metastasis were as follows: liver, 54.1% (46/85); lung, 17.4% (4/23); and lymph node, 23.3% (7/30). Grade 3/4 neutropenia occurred in 14 patients (12.5%), while Grade 3/4 non-hematological toxicities were observed in 16 patients (31.0%) and Grade 3 neurotoxicity was observed in 6 patients (5.4%) and 5 patients (4.5%), respectively.

Conclusions: FOLFOX4 (SWIFT1) and mFOLFOX6 (SWIFT2) regimens complying with the international standard dosage and schedule can also be administered safely and effectively in Japan.

INTRODUCTION

Colorectal cancer is one of the most common malignancies in Japan and is one of only a few malignant cancers for which the 5-year survival rate of patients has improved in recent years. Colorectal cancer accounts for 11.7% of all malignant cancers and is the fourth leading cause of cancer-related death in Japan. Recently, curative resections for colorectal cancer have improved the clinical diagnosis. Nevertheless, most patients with advanced or recurrent colorectal cancers die from their diseases.

Patients with unresectable locally advanced or metastatic lesions have been treated with systemic chemotherapy, although palliative chemotherapy may be the only reasonable therapeutic option in some cases. Most chemotherapy regimens for colorectal cancer consist of combination chemotherapy regimens, which combine drugs with different mechanisms of action. Several randomized studies have demonstrated the benefits of chemotherapy compared with best-supportive care (1-3).

Until recently, the treatment of advanced or metastatic colorectal cancer has been restricted to fluorouracil (5-FU) infusion and the biomodulation of leucovorin (LV) (4, 5). Oxaliplatin is a new cytotoxic agent from the diamminocyclohexane platinum family that was first synthesized in Japan (4), although its clinical development has mainly been conducted in Europe. Oxaliplatin (L-OHP) has a mechanism of action similar to that of other platinum derivatives (7-9), and experimental data have shown synergistic activities for oxaliplatin/FU combinations. The recent development of this new agent for the treatment of advanced CRC has markedly enhanced the therapeutic armamentarium for this disease.

Clinical phase III studies have shown that combination chemotherapy regimens, including irinotecan and oxaliplatin, markedly improved the response rates and prolonged the median survival period, compared with 5FU/LV (10-12). These combination chemotherapy regimens have supplanted 5FU/LV as the standard systemic approach for

treating metastatic CRC. In Japan, phase I and II studies of oxaliplatin as a single agent have been conducted (13, 14), and the recommended dose (RD) was determined to be 130 mg/m² in a tri-weekly regimen. Studies of tri-weekly regimens showed an overall response rate of 8.8% (5/57; 95% CI, 2.9–19%) for patients' refractory to fluoropyrimidine-based regimens, with tolerable toxicity.

In addition, oxaliplatin and infusion 5-FU/LV was approved in Japan in March 2005. To evaluate the value of the FOLFOX regimens for the treatment of advanced colorectal cancer, a retrospective analysis was performed to assess the feasibility and efficacy of combining oxaliplatin with the LV5FU2 schedule in a Japanese population. Therefore, we performed the current phase II study to further evaluate the efficacy, safety and tolerability of the FOLFOX4 regimen (SWIFT-1 study) and the modified FOLFOX6 regimen (SWIFT-2 study) in patients with advanced colorectal cancer.

METHODS

Eligibility

Patients in this study had histologically proven metastatic colorectal cancer with measurable lesions; additional criteria were 1) an age of 25 to 75 years; 2) a maximum of one prior chemotherapy regimen for metastatic disease and/or one adjuvant chemotherapy regimen completed 4 weeks before the current study; 3) an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0–1; 4) a life expectancy of more than 2 months; 5) adequate bone marrow function (leucopenia > 1000/mm³, platelet count > 100,000/mm³, and hemoglobin level > 8.0g/dL), adequate renal function (creatinine clearance > 50mL/min), and adequate hepatic function (bilirubin level < 1.5mg/dL and AST, ALT < triple the normal upper limit); 6) no other severe medical conditions; and 7) no active cancer in other organs. All the patients provided a written informed consent, conforming to the institutional guidelines and indicating that they were aware of the investigational nature of the study. This study was approved by the Ethics Committees of the participating institutions.

Treatment

To prevent reactions arising from hypersensitivity, pre-medication consisting of dexamethasone (6 mg, iv) and cimetidine (50mg, iv) was given 30 min before each administration. Two combination methods (FOLFOX4 and mFOLFOX6) of oxaliplatin with LV (leucovorin) and the intravenous infusion of 5FU were used. Oxaliplatin was administered on day 1 at a dose of 85 mg/m² as an infusion over 2 hours concurrent with l-LV in both regimens. The FOLFOX4 regimen consisted of l-LV at 100 mg/m² as a 2-hour infusion followed by a bolus of 5FU at 400 mg/m² and a 22-hour infusion of 5FU at 600 mg/m² on days 1 and 2 every two weeks. The mFOLFOX6 regimen consisted of l-LV at 200 mg/m² as a 2-hour infusion followed by a bolus of 5FU at 400

mg/m² and a 16-hour infusion of 5FU at 2400mg/m² from day 1 to 2 every two weeks. These treatments were repeated at two-week intervals (Figure 1). The administration of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) was permitted if Grade 4 leucopenia or neutropenia occurred. This administration was continued until the leukocyte or neutrophil counts recovered to at least 10,000/ μ L and 5,000/ μ L, respectively.

Patient Evaluation and Follow-up

Pretreatment evaluation included a baseline medical history and physical examinations in addition to laboratory studies, a chest X-ray, and an electrocardiogram. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging studies were performed to clarify and document the location, size, and extent of the disease, when measurable. A complete blood cell count, urinalysis, electrolytes, and renal and liver function tests were evaluated at least once weekly and before subsequent cycles, as well as at the conclusion of the study.

Response to Treatment and Adverse Events

Response was assessed using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (15). A complete response (CR) was defined as the disappearance of all clinical evidence of the tumor for a period of at least 4 weeks. A partial response (PR) was defined as a 30% decrease in the bi-dimensional tumor measurements for at least 4 weeks, without the appearance of any new lesions or the progression of any existing lesions. Progressive disease (PD) was defined as the development of any lesions or a 20% increase in the sum of the products of all measurable lesions. Stable disease (SD) was defined as a tumor response that did not meet the criteria for CR, PR or PD. Toxicities were evaluated based on the National Cancer Institute (NCI) common toxicities criteria (CTC), version 3. During treatment, weekly complete hematological blood cell counts, the determination of liver and renal function, and the assessment of non-hematological toxicities were performed. Dose modification and treatment delays were performed as necessary, according to the extent of hematological and organ toxicity.

FIGURE 1 Chemotherapy regimens of FOLFOX4 (SWIFT-1) and mFOLFOX6 (SWIFT-2)

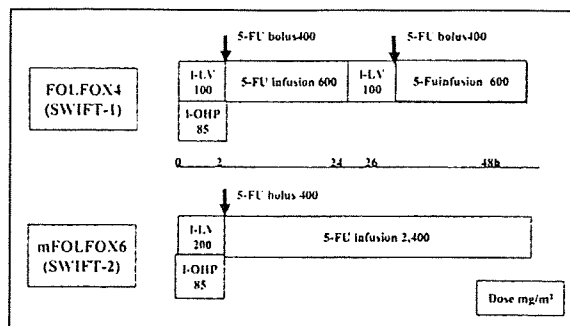


TABLE 1 Patient Characteristics

Parameter	ALL		FOLFOX4	mFOLFOX6
	SWIFT-1&2		(SWIFT-1)	(SWIFT-2)
	No. of patient	(%)	No. of patient	No. of patient
No. of patient	112		54	58
Gender				
Male	70	62.5	35	35
Female	42	37.5	19	23
Age, year				
median	61.5		62	63
range	25-75		25-74	25-75
Performance status (ECOG)				
0	87	77.7	42	45
1	25	22.3	12	13
Primary cancer site				
Colon	55	49.1	27	28
Rectum	57	50.9	27	30
Site of metastases				
Liver	85	75.9	44	41
Lung	23	20.5	12	11
Lymph node	30	26.8	15	15
Prior treatment (colectomy)				
Yes	103	92	48	55
No	9	8	6	3
Previous adjuvant chemotherapy				
Yes	26	23.2	13	13
No	86	76.8	41	45
Median courses				
Range	1-19		1-19	1-16
Average	8		7.5	8

Statistical Analysis

The primary endpoint of this study was the response rate to combination chemotherapy comprised of either the FOLFOX4 or mFOLFOX6 regimen for the treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. Toxicity was evaluated according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), and peripheral sensory neuropathy was graded using an oxaliplatin-specific scale (DEB-NTC). Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were the secondary endpoints. OS was calculated from the start of the study registration until death. PFS was calculated

from the start of registration until the date of progression. The OS and PFS curves were obtained using the Kaplan-Meier method.

RESULTS

Patient Characteristics

A phase II study on FOLFOX4 (SWIFT-1) and mFOLFOX6 (SWIFT-2) was initiated in patients with unresectable, advanced, and recurrent colorectal cancer in July 2005 as a multi-center cooperative clinical trial (by the SWIFT Study Group). Enrollment was completed in April 2006 with 112 patients from 18 medical institutions with evaluable lesions. The patient characteristics for all 112 patients are summarized in Table 1. Fifty-four patients were treated with the FOLFOX4 regimen (SWIFT-1), and 58 patients were treated with the mFOLFOX6 regimen (SWIFT-2). Seventy male patients and 42 female patients were treated. The median age was 61.5 years (range, 25–75 years); 87 patients had an ECOG performance status (PS) of 0, and 25 patients had a PS of 1. Twenty-six patients (23.2%) had received adjuvant chemotherapy. The major metastatic sites were the lymph nodes (30 patients: 15 in SWIFT-1 and 15 in SWIFT-2), the liver (85 patients: 44 in SWIFT-1 and 41 in SWIFT-2), and the lung (23 patients: 12 in SWIFT-1 and 11 in SWIFT-2). One hundred and twelve evaluable patients were included in the analysis.

Toxicity

All 112 patients were fully evaluated for adverse reactions. Toxicities associated with treatment are listed in Table 2, and the incidence of neurotoxicity is listed in Table 3. In the FOLFOX4 regimen, Grade 3 or severer hematological toxicities included leucopenia, neutropenia, anemia and thrombocytopenia in 20.4%, 51.9%, 0% and 3.7% of the patients, respectively. Grade 3 or severer non-hematological toxicities included diarrhea and stomatitis in 1.9% and 1.9% of the patients, respectively. Grade 2 or severer neuropathy, a characteristic adverse reaction of oxaliplatin, occurred in 24.1% (13/54) of the patients according to the NCI-CTCAE criteria and 27.8% (15/54) of the patients according to the DEB-NTC criteria. Both the hemotoxic and the non-hemotoxic changes were well tolerated. In the mFOLFOX6 regimen, Grade 3 or severer hematological toxicities included leucopenia, neutropenia, anemia and thrombocytopenia in 6.9%, 44.8%, 3.5% and 1.7% of the patients, respectively. Grade 3 or severer non-hematological toxicities included anorexia, nausea, vomiting, diarrhea and Hand-foot syndrome in 10.3%, 6.9%, 3.5%, 1.7% and 1.7% of the patients, respectively. Grade 2 or severer neuropathy occurred in 29.3% (17/58) of the patients according to the NCI-CTCAE criteria and 41.4% (24/58) of the patients according to the DEB-NTC criteria.

The incidence of neurotoxicity along with the number of treatment cycles is listed in Figure 2. Grade 1 neuropathy occurred during the first