

ポンプ(インフューザー)を用いて行う。規定用量の5-FUを生理食塩水または注射用蒸留水により総量を調整して使用する。ディスプレイインフューザーは温度、粘度、濃度により注入速度が異なってくるので、各製品の調整表に基づき総量を調整し、体温センサー(流量制御部)付きの製品では確実に皮膚面に貼り付ける。接続管の屈曲には注意して固定してクレンメを開放する。

薬剤投与終了時は、カテーテルの種類により対応が異なる。通常の前開口型カテーテルの場合は、十分量のヘパリン溶液などでロックする。逆流防止機能を備えたカテーテルの場合には、ヘパリンロックは必要ではないが、生理食塩水または注射用蒸留水でのフラッシュがすすめられる。ただし、インフューザーを使用して5-FUの持続静注を行い、在宅で自己抜針する場合は定期使用となることもあり、抜針時のフラッシュは必ずしも必要としない。

7. 中心静脈ポートの管理

a) ポート穿刺に使用するべき針

穿刺にはシリコンセプタムを削り取らないように専用針(ノンコアリング針)を使用する。ノンコアリング針の使用により、通常型ポートは22G針で2,000回以上の穿刺に耐えられることとなっている。一般に、針径が太くなる(18Gや20G)と耐用回数は落ち、細くなる(24G)と多くなるとされている。また、セプタムの中心部分を集中的に穿刺した場合には穿刺耐用回数はより少ないものとなり注意を要する。

針の長さは5/8インチ長が汎用されるが、ポート設置部の皮下脂肪の厚さとポートサイズにより、長め(3/4インチ長)または短め(1/2インチ長)の針を選択し、適切な穿刺(針の先端がポートの底面まで届き、皮膚面から固定翼部が離れ過ぎない)になるように調節する。最近では、誤穿刺防止のため抜針時に針の先端部を覆うようになるような安全機構付きのポート専用穿刺針も市販されている。

b) 穿刺時の消毒

海外のガイドラインでは、2% chlorhexidine がカテーテル関連感染予防のため推奨されているが、70%アルコール(アルコール綿、酒精綿)、10% povidone-iodine でも可としている。アルコール綿は作用時間が短いものの殺菌作用に優れており、povidone-iodine はアルコールよりも作用時間が長いものの殺菌作用にやや劣るとされている。消毒薬の選択は施設基準に沿って行われることがほとんどであるが、過敏症には十分留意する。一般には通常の静脈注射時と同様に、穿刺部からその周囲の皮膚面をアルコール綿で消毒することで十分であり、アルコール過敏者やポート感染やカテーテル感染の既往者などでは povidone-iodine が用いられる。povidone-iodine 使用時は乾燥してから穿刺する。

8. 合併症とその対策

a) 設置時の合併症

通常の前開口型カテーテル挿入と同様に気胸、出血、動脈穿刺、疼痛などがあげられる。局所麻酔薬などの使用薬剤過敏には要注意である。

b) カテーテル機能不全

カテーテルピンチオフなどによるカテーテル損傷、フィブリンシースや血栓、捻れ、屈曲などによるカテーテル閉塞によって生じる。X線透視またはX線写真によりカテーテルの留置状況を確認し、必要に応じてポートからの造影を行い原因究明の上、原則としてシステムを抜去し再留置する。血栓閉塞が疑われる場合は、生理食塩水の圧入や血栓溶解薬の注入を試みることもあるが、強く圧入するとカテーテル損傷やカテーテル接続部離脱を招くことがあり注意を要する。

c) 血栓性静脈炎、静脈血栓症

カテーテル留置血管での血栓形成や静脈炎を生じた場合には、抗凝固療法、消炎薬や抗生物質の使用を検討する。症状によりシステムを抜去する。上大静脈症候群や肺動脈血栓・塞栓症を生じるこ

ともあり得るので、十分な状態観察を要する。

d) 薬剤の皮下漏出

穿刺針が抜けてきて浅くなった場合(抜浅)、カテーテル損傷、カテーテル接続部離脱、ポートセプタム破損により発生する。システム損傷に起因する場合は抜去再留置する。穿刺針抜浅による場合は穿刺法やテープ固定法を再確認する。抗がん薬の漏出時は早急にステロイド局注などの処置を行い、状況により皮膚科専門医にコンサルトする。

e) 皮膚障害

ポート被覆部で皮膚発赤・びらん・潰瘍やポート露出を生じることがある。発赤・びらん程度では一定期間不使用、軟膏処置で対応する。潰瘍形成やポート露出に至る場合や感染を伴う場合はシステム抜去を要する。皮膚形成が必要となる場合もある。

f) 感 染

カテーテル感染、ポート周囲感染が生じ得る。カテーテル感染が疑われる場合(カテーテル吸引培養でも陰性のことも多い)は抗生物質の投与やシステム充填を試みるが、結局システム抜去が必要となることが多い。ポート周囲感染ではただちにシステムを抜去する。

9. 動注ポートの注意点(中心静脈ポートと異なる点)

留置された状態は見た目がほとんど同いため、留置情報の共有と患者への説明は必須である。両者が留置されている場合(ダブルポート)にはとく

に注意を要する。動脈圧がかかるため動注ポートの使用には血液逆流に注意を払う。薬液投与は自然滴下できないため陽圧注入が必要である。使用終了時には、ヘパリン原液またはヘパリン加生理食塩水を陽圧注入下に抜針する。

また、カテーテルは選択的に目的臓器の動脈まで挿入されており、抗がん薬が投与される領域を把握しておく必要がある。高濃度の抗がん薬が局所に注入されることに伴い生じ得る合併症についての理解が要求される。動注により何らかの症状が生じる場合や動注関連が疑われる症状が生じている場合には、まずは薬剤投与を中止して、対処可能なものには早急に対応する。

※参考文献

- 1) Biffi R, De Braud F, Orsi F et al : A randomized, prospective trial of central venous ports connected to standard open-ended or Groshong catheters in adult oncology patients. *Cancer* 92 : 1204-1212, 2001
- 2) Biffi R, Orsi F, Pozzi S et al : Best choice of central venous insertion site for the prevention of catheter-related complications in adult patients who need cancer therapy : a randomized trial. *Ann Oncol* 2009 [Epub ahead of print]
- 3) Vescia S, Baumgartner AK, Jacobs VR et al : Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. *Ann Oncol* 19 : 9-15, 2008
- 4) Mansfield PF, Hohn DC, Fornage BD et al : Complications and failures of subclavian-vein catheterization. *N Engl J Med* 331 : 1735-1738, 1994
- 5) Inaba Y, Yamaura H, Sato Y et al : Central venous access port-related complications in outpatient chemotherapy for colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 37 : 951-954, 2007

特集

肝・胆道・脾がん治療の動向—最新のエビデンス

肝がん

2) 肝動脈化学塞栓療法のエビデンス*

名嶋弥菜** 稲葉吉隆**
山浦秀和** 佐藤洋造**
金本高明** 友澤裕樹**
坂根 誠** 北角 淳**
寺倉梨津子**

Key Words : hepatocellular carcinoma (HCC), transarterial chemoembolization (TACE), epirubicin, cisplatin, doxorubicin

はじめに

肝細胞癌の多くは、慢性肝炎・肝硬変といった背景を有し、治療選択にあたっては病変の広がりに加え肝予備能について考慮することが必要となる。図1は、Barcelona-Clinic Liver Cancer groupの治療選択のシェーマ¹⁾であり、図2はわが国の肝癌診療ガイドラインの肝細胞癌治療アルゴリズム²⁾である。いずれをみても、肝細胞癌の治療においては腫瘍の広がりのみならず肝予備能が治療方針の決定において重要視されることがわかる。

肝動脈化学塞栓療法(transarterial chemoembolization : TACE)は1978年に本邦のYamadaら³⁾により開発された肝細胞癌に対する治療法で、本邦では有効な治療法として30年以上にわたって行われている。一般的には、腫瘍の栄養血管へ油性造影剤であるリピオドール[®]と抗癌剤の懸濁液(リピオドールエマルジョン)を注入した後、塞栓物質を注入する方法がとられることが多い。切除不能肝細胞癌に対する治療法として、現在

でも初回治療のうち約30%の症例ではTACEが行われている⁴⁾が、汎用されている治療法であるにもかかわらず、根拠となるデータはそれほど多くないのが実際のところである。

肝動脈塞栓療法のエビデンス

TACEは高い局所壊死効果を有するものの、最近まで無作為化比較試験において生存期間の延長は示されていなかった^{5)~8)}。2002年にTACEと無治療とを比較した二つの無作為化比較試験において、TACEが有意に延命効果を示すことが報告された。一つはLoらが報告した比較試験で、TACE群と対照群において1年生存割合57% vs. 32%、2年生存割合31% vs. 11%、3年生存割合26% vs. 3%と、TACE施行群で有意に良好な成績を認めた($P=0.02$)⁹⁾。もう一つはLlovetらの報告で、TACE群と対照群で、1年生存割合82% vs. 63%、2年生存割合63% vs. 27%と、TACE群で有意に予後が良好であることが示された($P=0.009$)¹⁰⁾。さらに、それまでに報告された無作為化比較試験のmeta-analysisにおいても、TACEを施行された群では無治療あるいは化学療法のみを行った群と比較して、2年生存割合においてオッズ比0.53(95%CI : 0.32~0.89)、 P 値0.017と、有意に生存期間の延長が得られることが示された¹¹⁾(表1)。これらの報告により、それまでエビデ

* Evidence of transarterial chemoembolization (TACE).

** Mina NAJIMA, M.D., Yoshitaka INABA, M.D., Hidekazu YAMAURA, M.D., Yozo SATO, M.D., Takaaki KANAMOTO, M.D., Yuki TOMOZAWA, M.D., Makoto SAKANE, M.D., Atsushi KITAKADO, M.D. & Ritsuko TERAOKA, M.D.: 愛知県がんセンター中央病院放射線診断・IVR部(〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1); Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya 464-8681, JAPAN

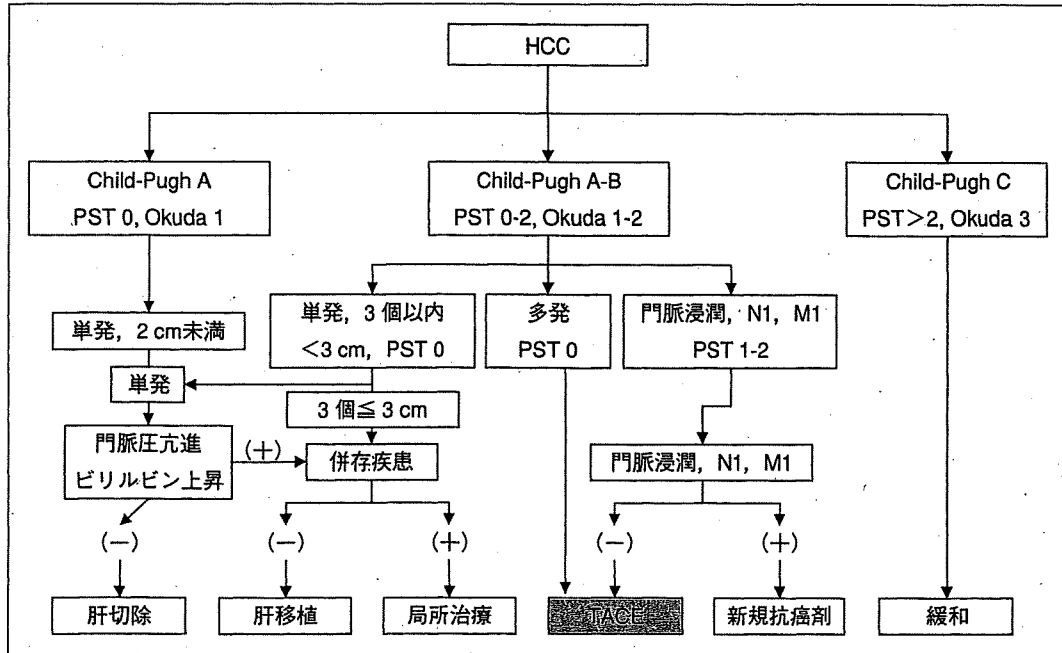


図1 Barcelona-Clinic Liver Cancer staging classification and treatment schedule
 HCC : hepatocellular carcinoma, PST : performance status test, TACE : transarterial chemoembolization
 (文献²⁾より引用改変)

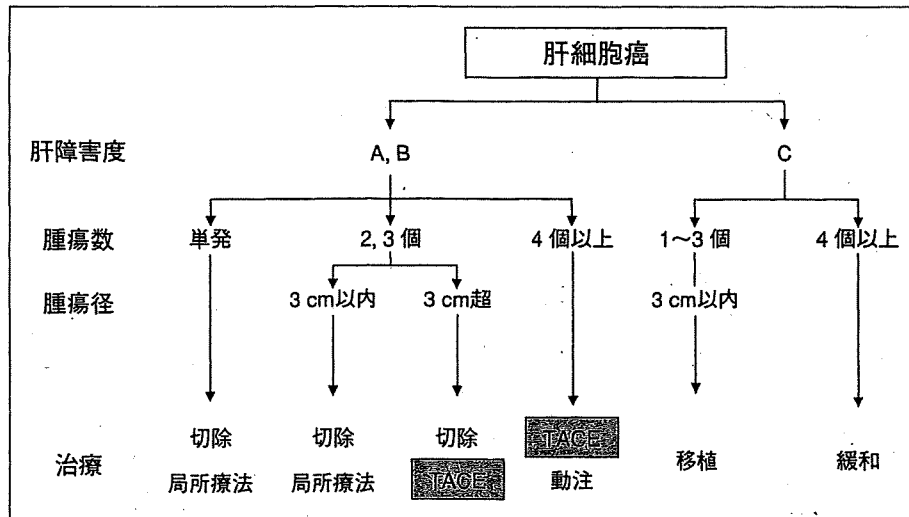


図2 肝細胞癌治療アルゴリズム(肝癌診療ガイドライン2005年版)(文献²⁾より引用改変)

ンスに乏しかったTACEの有用性が、客観的なデータをもって示された。これは、肝癌の日常診療を変える報告というより、むしろ、肝癌以外の領域にかかわる人々に対してわかりやすい形でTACEの有用性が証明された結果であった。

しかし、海外から示されたTACEの報告では病

変の局在に対しての選択性のないほぼ全肝に対して治療を行ったとするものが多く、また、病状にかかわらず定期的に治療を繰り返す、という手法がとられていることが多い。これは、わが国で行われているような、腫瘍の栄養血管を同定しそこへカテーテルを到達させるという選

表 1 TACEの無作為化比較試験

発表者	症例数	Control	P-value
Lin DY ²⁹⁾	1988 42	TAE > 5-FU	<0.005
Pelletier G ⁵⁾	1990 42	TACE(DOX) = 無治療	NS
Trinchet JC ⁶⁾	1995 96	TACE(CDDP) = 無治療	0.13
Pelletier G ⁷⁾	1998 73	TACE(CDDP) = TMX	0.77
Bruix J ⁸⁾	1998 80	TAE = 無治療	0.72
Lo CM ⁹⁾	2002 79	TACE(CDDP) > 無治療	0.002
Llovet JM ¹⁰⁾	2002 75	TACE(DOX) > 無治療	0.009
Meta-analysis			
Llovet JM ¹¹⁾	2003 545	TACE > 無治療	0.017

TACE : transarterial chemoembolization, TAE : transarterial embolization, DOX : doxorubicin, CDDP : cisplatin, 5-FU : 5-fluorouracil, TMX : tamoxifen

表 2 TACEに用いられることの多い薬剤

- ・エピルピシン
- ・ドキソルピシン
- ・ジノスタチンスチマラマー(スマンクス®)
- ・マイトマイシンC
- ・シスプラチン

択的TACEを、病変・肝予備能に応じてタイミングを見計らって行う、という方法と比べるとかなり繊細さに劣る印象は否めない。しかし、それではいったいどのような方法・治療間隔でTACEを行うのがよいのか、といったことについて、現在のところ統一された方法はない。実際の臨床の現場では施設によりあるいは術者によりさまざまな方法がとられているのが現状である。

次項からは、TACEによる治療の実際について、現時点でのエビデンスを示す。

塞栓物質併用についてのエビデンス

前述のとおり、リピオドール®と抗癌剤の懸濁液(リピオドールエマルジョン)を注入した後、塞栓物質を注入する方法をTACEとすることが多いが、一部には塞栓物質を使用せずリピオドールエマルジョンのみを肝動脈に注入する方法もTACEとしている報告もみられる。一般的には塞栓物質を併用しない方法はtransarterial infusion chemotherapy(TAI)に分類されることが多い。

Takayasuらはアドリアマイシンとリピオドール®のみで治療を行った群に比較して、ゼラチンスポンジを加えた群では腫瘍の壊死領域が有意に多かったと報告した¹²⁾。Ikedaらは、シスプラチンとリピオドール®のみで治療を行った群(TAI

群)とその後に塞栓物質を加えた群(TAE群)についてretrospectiveな検討を行い、TAE群ではTAI群に比して有意に高い奏効割合を認めた(73% vs. 51%, $P < 0.01$)と報告した。しかし、生存に関しては生存期間中央値3.1年 vs. 2.5年、5年生存割合25% vs. 18%であり、TAE群で良好な傾向が認められたものの有意差は認めないとの結果であった¹³⁾。本稿では、塞栓物質を併用したものをTACEとして扱い、リピオドールエマルジョンのみを注入する、いわゆるlipiodolizationについては肝動注化学療法の稿にゆずる。

至適薬剤についての検討

現在わが国においてTACEに用いられることの多い薬剤を表2に示す。

国内においてTACE時に最も汎用されている抗癌剤の一つはアンスラサイクリン系抗癌剤であるエピルピシンである。海外では同じくアンスラサイクリン系抗癌剤であるドキソルピシンやシスプラチンを用いたTACEの報告が多い。日本と韓国の多施設共同試験として、エピルピシンまたはドキソルピシンとリピオドール®を用いたTACEの第II相試験が現在進行中である。この試験は、LlovetらのTACEの有効性を示した報告¹⁰⁾におけるTACE群の治療成績の再現性を確認することを目的とし、現在登録が終了し経過観察中である。

ジノスタチンスチマラマー(スマンクス®)は、脂溶性の肝動注用抗癌剤で、本剤を用いたTACEの第II相試験において一定の効果を示した¹⁴⁾が、血管障害により経血管治療の繰り返し治療が困

難となるなどの問題があり近年は用いられることが少なくなっている。

シスプラチンをTACEに用いることで良好な成績が得られるとの報告も多い¹⁵⁾¹⁶⁾。最近、粉末の動注用シスプラチン製剤であるアイエーコールとリピオドール®の懸濁液をTACEに使用している施設も増えているが、現在のところ承認用法はアイエーコール単独の肝動脈内投与である。SM-11355はシスプラチンの誘導体で脂溶性を高めることでリピオドール®との親和性を向上させた肝細胞癌の治療薬である。TAIにおける有用性が報告され¹⁷⁾保険承認申請中である。現在、エピルピシンTACEとSM-11355を用いたTACEのランダム化比較試験が進行中であり、結果が待たれる。

リピオドール®併用についてのエビデンス

油性造影剤であるリピオドール®は、肝動脈内に投与すると肝細胞癌に高濃度に停滞することが知られている¹⁸⁾¹⁹⁾。そのため、抗癌剤のcarrierとして全国で広く用いられているが、国内における承認用法はリンパ系・子宮卵管造影のみであり、TACE時における使用は承認外という問題がある。TACEにおけるリピオドール®併用の有用性についてのランダム化比較試験の報告はないが、Yoshikawaらは、エピルピシン肝動注療法において、エピルピシン単独投与をした場合と比較して、エピルピシンとリピオドール®の懸濁液を投与した群では奏効割合が高く(12% vs. 42%)、生存期間も良好な傾向があった($P=0.09$)と報告している²⁰⁾。

塞栓物質についてのエビデンス

従来わが国では、TACE時の塞栓剤として、止血用のゼラチン貼付剤であるゼラチンスポンジを手動的に粉碎したり細かく切ったりしたものが使用されることが多かった。2006年に肝動脈塞栓剤である多孔性ゼラチン粒が承認されて以降は主に本剤を用いて塞栓が行われる。

海外からは、血管塞栓用ビーズの有用性についての報告もみられるが、本邦では未承認である。薬剤溶出性ビーズは、球状のビーズに抗癌剤を充填し、塞栓部位で薬剤が徐放することを

容易にした塞栓剤である。Lencioniらは従来のTACEと比較して薬剤溶出性ビーズを用いたTACEで有意に優れた抗腫瘍効果を示したと報告した²¹⁾。

また、Carrらは、放射性マイクロスフェア(⁹⁰Yttrium microspheres)を用いたTACEは、従来のTACEに代わりうることを報告した²²⁾が、従来のTACEと比較して生存における有用性は証明されておらず、さらなるデータの積み重ねが必要と考える。

至適治療間隔に関する検討

これまでの海外からの無作為化比較試験においては、病勢にかかわらず2~3か月ごとにTACEを繰り返す、定期的TACEの報告が多かった。しかし、非癌部肝組織への影響を考えると、なるべく選択的に、なるべく間隔をおいての治療が望ましいと考えられる。腫瘍増大あるいは腫瘍マーカーの上昇時に再TACEを施行する方法と定期的TACEとの無作為化比較試験は存在しない。Ernstらのretrospectiveな検討では、定期的TACEでは腫瘍が増大した時点で再TACEを行った場合と比較して合併症が多く、累積生存率が悪いと報告されている²³⁾。

他の治療法との併用

近年、TACEに経皮的治療を併用することにより、より高い治療効果を得られることが報告されている。Bartolozziらは、TACE単独で治療をした群とTACEにエタノール注入療法を加えた群の無作為化比較試験において、併用群では奏効割合および無再発生存期間において良好な成績を示したことを報告した²⁴⁾。また、Yamakadoらは、早期肝細胞癌において、TACE後にラジオ波熱焼灼療法(radiofrequency ablation: RFA)を行った104例と肝切除術を施行された62例をretrospectivelyに比較し、TACEとRFAの併用により肝切除と同等の成績が得られたと報告している²⁵⁾。

その他、TACE後の再発予防や、再TACEまでの間隔の延長を期待して、TACE後に分子標的治療薬を中心とした補助療法を行う試みがなされており、順次意義が明らかとなっていくと思われる。

術前・術後補助療法としてのエビデンス

術前補助療法としてTACEを行った報告がいくつかつかされているが、有効とする報告²⁶⁾と無効とする報告²⁷⁾²⁸⁾とがあり、コンセンサスは得られていない。また、現時点では術後補助療法としてTACEを行うことの意義について十分検討された報告はない。

今後の課題

TACEが“生存期間の改善が得られるかどうか”ははっきりしない局所治療”と言われていた1990年代までの状況と比較すると、2000年以降、無作為比較試験、そしてmeta-analysisにおいてその有用性が示され、oncologyの領域でのTACEの地位は向上したかにみえる。しかし、いまだ標準的な方法が確立していないのが現状である。今後、より高い効果を目指して、至適薬剤・塞栓剤の検討、至適治療スケジュールの検証など、一つずつの課題を科学的に実証し、普遍化することが肝細胞癌の治療レベルの向上のために必要と考える。

おわりに

肝細胞癌の多くは背景に慢性肝障害を有する。そのため、①肝障害の程度によっては肝硬変がより予後に強く影響する、②肝予備能により可能な治療が異なる、③再発を繰り返すことが多く初回治療の効果がどの程度予後に影響を及ぼすのかははっきりしない、など肝細胞癌の治療に特有の状況がある。さらには、局所療法の性質上、臨床試験を行う上で必要なプロトコール治療としての手技の統一がしにくいことも無視できない。このようなエビデンスの確立を阻む独特の要素を一つずつ乗り越え、信頼性の高いデータを積み重ねていくことが必須と考える。

文 献

- 1) Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003 ; 362 : 1907-17.
- 2) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班・編. 肝癌診療ガイドライン2005年版. 東京 : 金原出版 ; 2005. p. 11.

- 3) Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983 ; 148 : 397-401.
- 4) 日本肝癌研究会・編. 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002~2003). 京都 : 日本肝癌研究会事務局 ; 2006.
- 5) Pelletier G, Roche A, Ink O, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990 ; 11 : 181-4.
- 6) Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1256-61.
- 7) Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization : a multicenter randomized trial. *Groupe CHC. J Hepatol* 1998 ; 29 : 129-34.
- 8) Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma : results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998 ; 27 : 1578-83.
- 9) Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002 ; 35 : 1164-71.
- 10) Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1734-9.
- 11) Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma : Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003 ; 37 : 429-42.
- 12) Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, et al. Hepatocellular carcinoma : treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology* 1987 ; 163 : 345-51.
- 13) Ikeda M, Maeda S, Shibata J, et al. Transcatheter arterial chemotherapy with and without emboliza-

- tion in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2004 ; 66 : 24-31.
- 14) Okusaka T, Okada S, Ueno H, et al. Transcatheter arterial embolization with zinostatin stimalamer for hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002 ; 62 : 228-33.
 - 15) Sasaki Y, Imaoka S, Kasugai H, et al. A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin, and gelatin sponge. *Cancer* 1987 ; 60 : 1194-203.
 - 16) Kamada K, Nakanishi T, Kitamoto M, et al. Long-term prognosis of patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : comparison of cisplatin lipiodol suspension and doxorubicin hydrochloride emulsion. *J Vasc Interv Radiol* 2001 ; 12 : 847-54.
 - 17) Okusaka T, Kasugai H, Ishii H, et al. A randomized phase II trial of intra-arterial chemotherapy using a novel lipophilic platinum derivative (SM-11355) in comparison with zinostatin stimalamer in patients with hepatocellular carcinoma [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4583.
 - 18) Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T, et al. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer. *Cancer* 1983 ; 52 : 2193-200.
 - 19) Konno T, Maeda H, Iwai K, et al. Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous image enhancement in solid tumors by arterially administered lipid contrast medium. *Cancer* 1984 ; 54 : 2367-74.
 - 20) Yoshikawa M, Saisho H, Ebara M, et al. A randomized trial of intrahepatic arterial infusion of 4'-epidoxorubicin with Lipiodol versus 4'-epidoxorubicin alone in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994 ; 33 Suppl : S149-52.
 - 21) Lencioni R, Malagari K, Vogl T, et al. A randomized phase II trial of a drug eluting bead in the treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4523.
 - 22) Carr BI, Amesur NB, Dasyam A. A randomized, controlled study of TACE versus ⁹⁰Yttrium microspheres for treatment of unresectable HCC : Interim results [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008 ; 26 : 15609.
 - 23) Ernst O, Sergent G, Mizrahi D, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization : comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. *AJR Am J Roentgenol* 1999 ; 172 : 59-64.
 - 24) Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, et al. Treatment of large HCC : transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 1995 ; 197 : 812-8.
 - 25) Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma : radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008 ; 247 : 260-6.
 - 26) Di Carlo V, Ferrari G, Castoldi R, et al. Pre-operative chemoembolization of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 1998 ; 45 : 1950-4.
 - 27) Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1996 ; 87 : 206-11.
 - 28) Harada T, Matsuo K, Inoue T, et al. Is preoperative hepatic arterial chemoembolization safe and effective for hepatocellular carcinoma? *Ann Surg* 1996 ; 224 : 4-9.
 - 29) Lin DY, Liaw YF, Lee TY, et al. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma—a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988 ; 94 : 453-6.

* * *

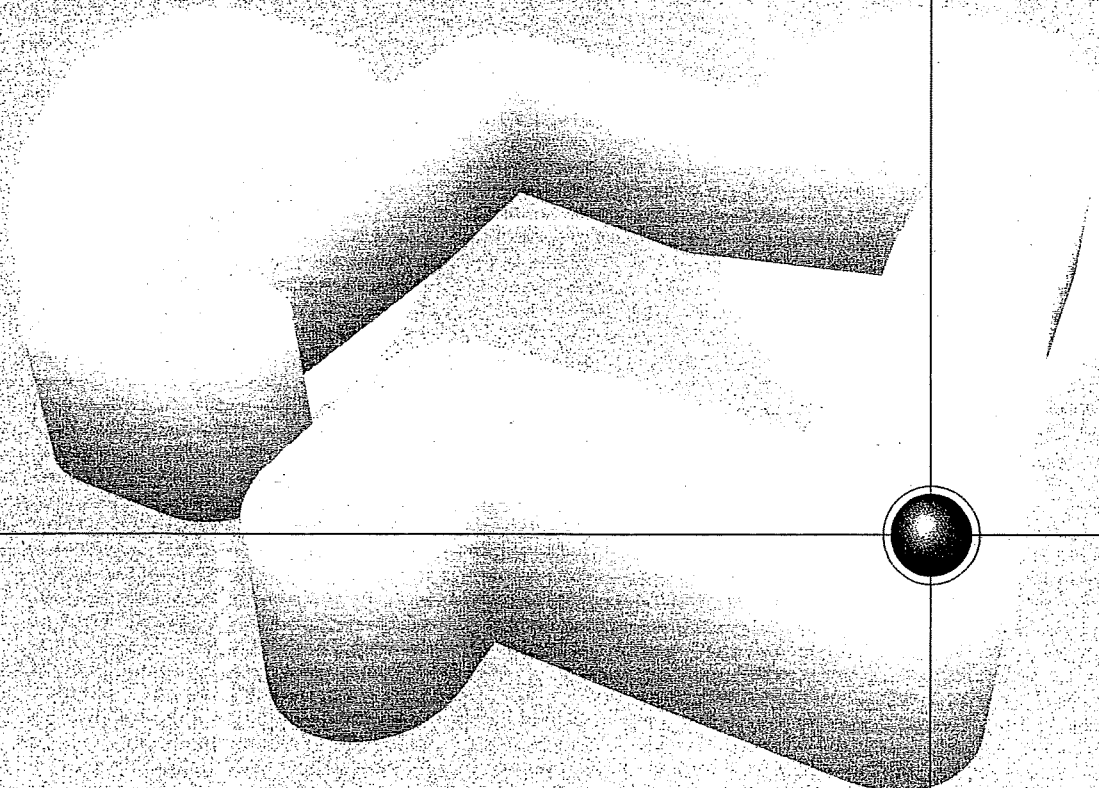
ガイドラインサポート
ハンドブック

大腸癌

大腸癌治療ガイドライン
2009年版

杉原健一 編

東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学教授



⑧ 医薬ジャーナル社

Q17 肝動注療法の有用性, その適応は?

A 肝動注療法の局所抗腫瘍効果は高く, 5-FU 以外に有効な薬剤がなかった時代では, 前治療なしの切除不能大腸癌肝転移に対する間歇的 5-FU 持続投与 (WHF 療法) の国内多施設での第 II 相試験の成績は奏効率 52%, 生存期間中央値 16.2 カ月であり¹⁾, 愛知県がんセンターでは奏効率 78%, 生存期間中央値 25.8 カ月であった²⁾。このため, かつては汎用されていたが, 欧米での全身化学療法との比較試験で生存期間における優位性が証明されなかったことやその後の FOLFOX, FOLFIRI 療法といった標準療法の確立に伴い日本でも一次治療として肝動注が行われる機会は著しく減少している。

この状況下での肝転移に対する肝動注の適応, 位置づけを明確にすることは困難であるが, その高い局所制御効果とともに副作用が軽微であることも勘案して戦略を考慮すべきである。全身状態不良や肝機能低下などの理由により標準化学療法の施行が躊躇される症例, 末梢神経毒性, 骨髄抑制, 消化器毒性などの副作用により標準療法が継続困難となった症例, 標準療法で効果の得られない, あるいは標準療法による治療効果が得られなくなった段階の肝転移が予後に大きく影響すると考えられる症例では肝動注は許容される。

ただし, 標準治療後の 5-FU のみによる肝動注療法の成績は前治療なしの場合に比べ低いと一般に認識されており, イリノテカンやオキサリプラチンなどとの併用(動注または全身投与)が試みられることもあるが, その効果は現時点では不明である。

また, 肝動注の施行においては, 動注用カテーテル・リザーバーの設置が必須であり, 適切な薬剤分布が得られるようにカテーテルを留置する技術も要求される³⁾。

(稲葉吉隆)

〔文 献〕

- 1) 熊田 卓, 荒井保明, 伊藤和樹ほか: 大腸癌肝転移に対する大量 5-FU 週 1 回 5 時間持続動注療法—多施設共同研究—. 日本癌治療学会雑誌 28 : 1449, 1993
- 2) Arai Y, Inaba Y, Takeuchi Y, et al : Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol 40 : 526-530, 1997
- 3) Seki H, Kimura M, Yoshimura N, et al : Hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement with an implantable port : assessment of factors affecting patency of the hepatic artery. Clin Radiol 54 : 221-227, 1999

4. 集学的治療

c) 集学的治療における肝動注化学療法的位置づけ*

山浦秀和 稲葉吉隆
佐藤洋造 加藤弥菜 金本高明**

〔要旨〕肝転移には肝動注を行う。この治療を当然のように考え行っていたが、全身化学療法の発達に伴い、その位置づけは大きく変化してきた。今回、われわれの施設で行われている肝動注化学療法の現状から「集学的治療における肝動注化学療法的位置づけ」について説明するとともに、肝動注化学療法を行うにあたって、最低限必要な留置法・管理法についても説明する。

はじめに

当院は愛知県という地域柄、患者には中日ドラゴンズのファンが多く、筆者が横浜ベイスターズを応援していることを伝えると、大抵なぐさめの言葉が返ってくる。それはそれとして、最近の野球は先発、中継ぎ、抑えとピッチャーの役割分担がきっちりしていて、その采配は大きく試合結果に影響してくる。肝転移に対する治療戦略も同様で、手術、全身化学療法、肝動注化学療法（以下、肝動注）を目的に合わせて投入する采配が重要なのである。本文の内容は筆者の個人的な所見になるかもしれないが、肝動注を行ううえでの一参考にしていただけたらと思う。

キーワード：肝動注化学療法，集学的治療

* Hepatic arterial infusion chemotherapy in multidisciplinary treatment of liver metastases from colorectal cancer

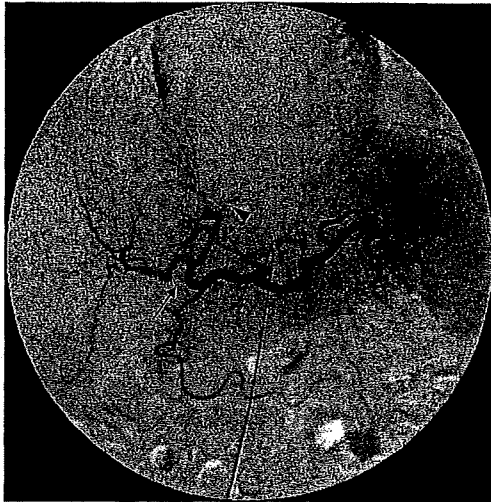
** H. Yamaura (医長), Y. Inaba (部長), Y. Sato (医長), M. Kato (医長), T. Kanamoto (医長): 愛知県がんセンター中央病院放射線診断・IVR部 (☎464-8681 名古屋千種区鹿子殿1-1).

1. 肝動注リザーバー留置と管理

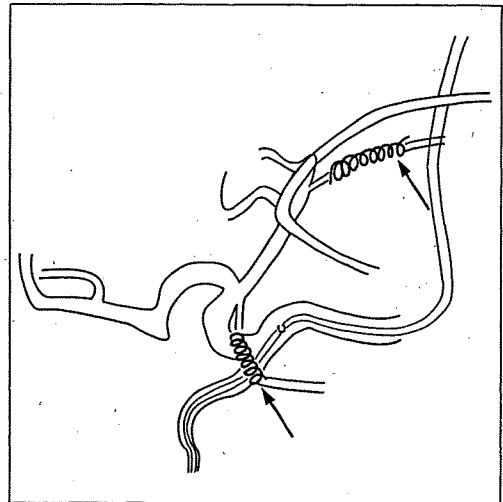
肝動注を効果的なものとするには、カテーテル留置はもとより、その後の肝動注の管理こそが重要である。方法論については、今年で34回を迎えるリザーバー研究会で長年にわたって検討され、ほぼ完成したものとなっている。しかし、それらはあまり普及することなく、肝動注という漠然とした治療法だけが普及してしまっていることが、肝動注が誤った評価を受ける要因となっている。よって、まず最低限必要な肝動注リザーバーの留置法・管理法について、リザーバー研究会では常識となっている基本事項を説明したい。なんでも基礎が大切なのである。

1. カテーテル留置の常識—血流改変と胃十二指腸動脈(GDA)-coil法

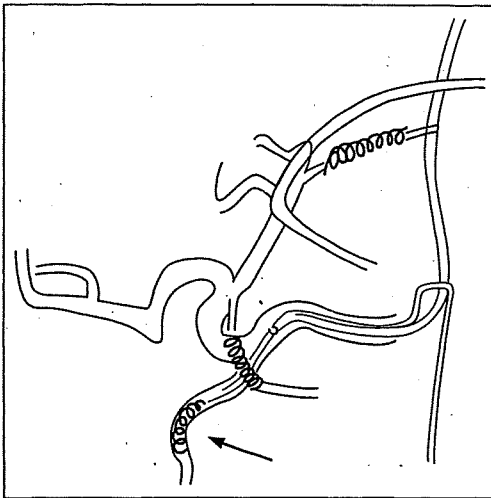
われわれは放射線科医でありながら大腸癌の全身化学療法にも携わっており、他院からの紹介患者を引き受けることもある。なかには、すでに肝動注リザーバーが留置されているケースもあるが、残念ながらカテーテルが留置されたX線写真の前で感心させられることはほとんどない。5Frのカテーテルが総肝動脈に突き刺すように投げ込まれていることがいまだに経験される。



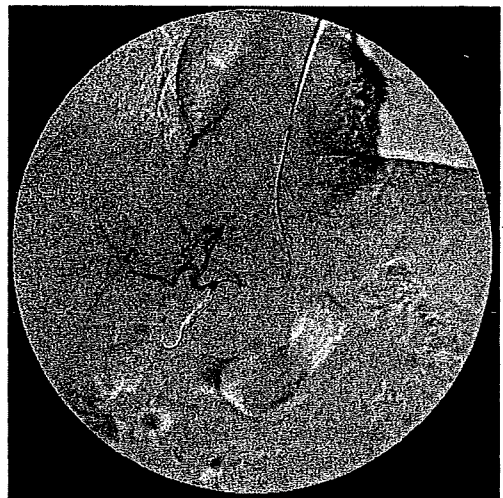
a. DSA. 右胃動脈(矢印)と副左胃動脈(矢頭)をカテーテル留置の前に塞栓する必要がある。



b. シェーマ(1). 副左胃動脈と右胃動脈をマイクロコイルで塞栓後、留置カテーテルに側孔をあけて、胃十二指腸動脈へと挿入する。



c. シェーマ(2). 別ルートで挿入したマイクロカテーテルを用いて、カテーテルごと胃十二指腸動脈のコイル塞栓を行う(矢印)。



d. 留置カテーテルからの DSA

図1. GDA-coil法によるカテーテル留置、大腸癌肝転移例

肝動注において最低限必要とされることは、全肝に薬剤を分布させること、そして肝外へは薬剤を流さないことである。カテーテルを留置する前にきちんと解剖を把握し、複数本の肝動脈が存在する場合はコイル塞栓による一本化を行う。一般的にGDAが分岐する肝動脈を残して、ほかを塞栓することが推奨される。肝外への薬剤流出は消化器毒性を引き起こすため、その原因となる血管

も塞栓する必要がある。それには右胃動脈(RGA)の塞栓が行われるほか、副左胃動脈(ALGA)もまれならず塞栓対象として存在するため注意が必要である。留置カテーテルの挿入ルートは大腿でも、鎖骨下動脈でもどちらでもよいが、従来行われていた総肝動脈への投げ込みは、カテーテル移動の頻度が高く、またカテーテル先端部での機械的刺激により肝動脈閉塞が生じ

るという理由で、現在行うことはまずない。1996年に竹内ら¹⁾により側孔型カテーテルを用いたGDA-coil法が報告されて以来、これが標準的な留置法とされており、GDAが結紮でもされていない限りこの留置法を行うことが常識である(図1)。

2. 動注管理の常識——フローチェックとフローコントロール

肝動注を継続していると肝動脈は徐々に狭小し、やがて途絶してしまう。GDA-coil法における肝動脈の累積開存率は6ヵ月で91.0%、1年で81.4%と報告されており²⁾、肝動脈が閉塞していることを知らずに肝動注を行うと、腹痛や胃潰瘍などの合併症を引き起こすことになりかねない。では、肝動脈の開存のみ透視で確認すればよいかというと、そうではない。フローチェックは、透視像に加えてリザーバーからのCT、またはMRIで肝内分布を確認することが必要である。特に尾状葉や後区域に位置する腫瘍は容易に肝外血流を引き込み、それが効果不良の原因となることは常識である。その際、右下横隔動脈が寄生栄養として関与していることが多く、N-butyl-cyanoacrylate (NBCA) [ヒストアクリル:ピー・ブラウン社]を用いた鑄型状塞栓を行うことで解決する(図2)。ヒストアクリルが使えない場合は、iodized oil (Lipiodol)/mitomycin (MMC)/gelatin 碎片混合物を用いた方法も紹介されているので参考にするとよい³⁾。

3. 患者管理の常識——動注による副作用

「肝動注は副作用が強いし、トラブルも多い」。以前、他科の先生と話をしていた耳にした言葉である。肝動注技術の水準を疑わざるをえない。肝動注は副作用が少なく、カテーテルを留置して退院すれば1年以上、入院を必要としないこともざらである。多少の食欲低下を訴えることはあるが、全身化学療法を経験した患者からは、その副作用の少なさに必ずといっていいほど感謝される。では、まれな副作用を訴える場合、特に腹痛を訴えるときは肝動脈に何か起きていることを疑うのが常識である。もちろんよいことではない。たいてい肝動脈閉塞であり、リザーバー digital subtraction angiography (DSA) を行って確認すると肝動脈が描出されない。

しかし、「肝動脈が描出されない≠肝動脈閉塞」

も常識である。留置されたカテーテルは2週もすれば部分的に血管壁に固定され始め、1ヵ月もすれば血管壁に埋もれてくる。時にそのフィブリン膜は薬剤流出のための側孔を塞いでしまい、血管は開存しているのにリザーバーからは肝動脈が描出されないという偽閉塞を生じることがある⁴⁾。

II. 集学的治療における 肝動注化学療法の位置づけ

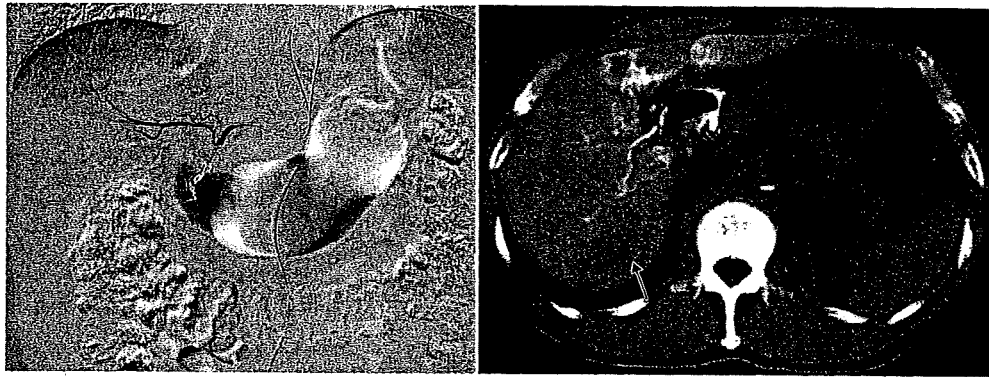
いよいよ、本題である。FOLFOX/FOLFIRI (fluorouracil (5-FU) + leovorinate (L-LV) + oxaliplatin (L-OHP) /5-FU + L-LV + irinotecan (CPT-11)) が切除不能大腸癌の標準治療と位置づけられた現在、もはや「肝転移があるから肝動注」ではない。しかし、件数こそ減ったものの肝動注を行う機会はまだまだあり、それは、原発巣の術前、高度肝転移例、全身化学療法のつなぎ、全身化学療法後といった状況に合わせた肝動注の起用である。これらがどの程度意義のあるものか不明な点も多いが、われわれは模索しながら行っている。

1. 術前治療としての肝動注

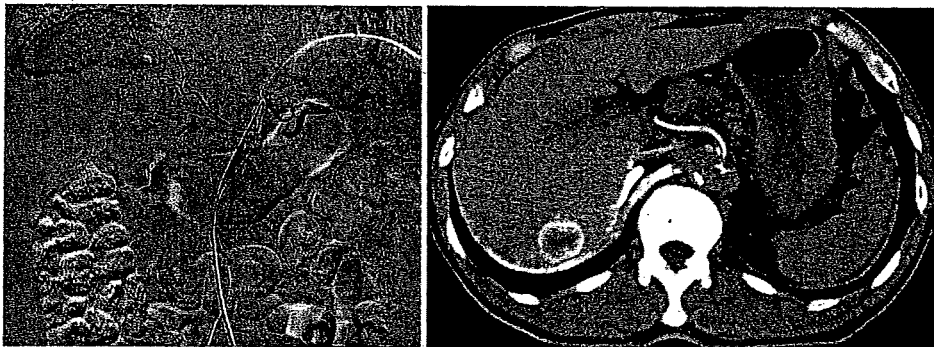
肝機能障害を有する同時性肝転移例の場合、原発巣の手術はタイミングを誤ると、術後に急速な肝転移の進行から高度の肝機能障害をきたし、抗癌治療を開始する機会もなく肝不全に陥ることがある。原発巣の手術を行うかどうかは、個々の背景や施設の方針によって異なるが、Iguchiら⁵⁾は肝動注を行うことによって安全に原発巣の切除ができることを報告している。この役割は全身化学療法でも代用可能であるが、FOLFOXは術前に最低3週間、bevacizumabが加われば6週間の休薬期間が推奨されており、休薬期間中に病変が急速に増大することが危惧される。また、術後も最低2週間は化学療法の再開はできず、術後の経過が思わしくなければ、リスクの高い状態で化学療法を再開することが余儀なくされる。一方肝動注は、全身状態に影響を与えることなく治療を行うことが可能であり、術前後は1週間の休薬で問題ない。

2. 高度肝転移例への肝動注

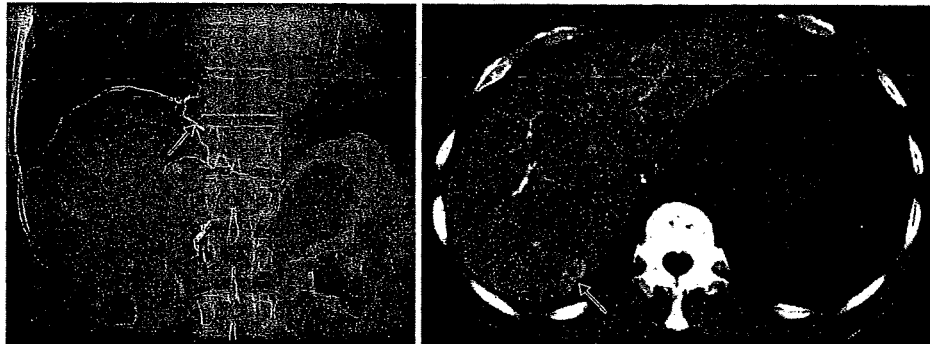
肝転移が高度な場合、それが予後規定因子となる可能性が高く、まず肝転移を抑えることが予後の延長に寄与する可能性がある。ALP 600IU/l以上の肝転移を対象とした場合、FOLFOXと肝



a. リザーバー DSA (左) と留置後3 ヶ月リザーバー CT (右). DSAでの異常は認識できないが, リザーバー CTでは後区域腫瘍への分布が認められない (右図: 矢印).



b. 右下横隔動脈の DSA (左) と CTA (右). 右下横隔動脈から後区域腫瘍への寄生栄養を認める.



c. 血流改変術後 X線像 (左) と2 ヶ月後リザーバー CT (右). ヒストアクリルと Lipiodol の混合液 (6:1) で鑄型上の塞栓 (左図: 矢印) を行うことで, リザーバーからの分布が改善し腫瘍も縮小した (右図: 矢印).

図2. 右下横隔動脈に対する血流改変術

動注の奏効率はそれぞれ40%, 57%と報告されており⁹⁾, 全身化学療法よりも肝動注を先行するという戦略も妥当性がある.

しかし, 実際の臨床現場では標準治療という看板と, すぐに開始できる手軽さから肝動注が選ばれることはまずなく, よほどの performance

status不良例しか放射線科へのコンサルトがないのが現状である.

これに関しては, リザーバー研究会と日本インターベンショナルラジオロジー研究グループ (JIVROSG) を中心に, ALP 600IU/l以上の肝転移例を対象とした FOLFOX 先行群と肝動注先行

Clinical Trial Note

A Randomized Phase II/III Trial Comparing Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 with Hepatectomy Alone as Treatment for Liver Metastasis from Colorectal Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0603

Yukihide Kanemitsu¹, Tomoyuki Kato², Yasuhiro Shimizu¹, Yoshitaka Inaba³, Yasuhiro Shimada⁴, Kenichi Nakamura⁵, Akihiro Sato⁶ and Yoshihiro Moriya⁷ for the Colorectal Cancer Study Group (CCSG) of Japan Clinical Oncology Group

¹Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, ²Department of Surgery, Kamiida Daiichi General Hospital, ³Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, ⁴Department of Gastrointestinal Oncology Division, National Cancer Center Hospital, ⁵JCOG Data Center, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo, ⁶Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba and ⁷Colorectal Surgery Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Received October 22, 2008; accepted March 15, 2009; published online April 23, 2009

A randomized controlled trial is being conducted in Japan to compare hepatectomy alone with hepatectomy followed by adjuvant chemotherapy as treatment in patients with curatively resected liver metastases from colorectal cancer to improve survival with intensive chemotherapy. Between 42 and 70 days after liver resection, patients are randomly assigned to either hepatectomy alone or hepatectomy followed by 12 cycles of modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) regimen. A total of 300 patients (including 78 patients in Phase II) will be accrued from 38 institutions within 3 years. The primary endpoint is treatment compliance at nine courses of mFOLFOX6 regimen in Phase II and disease-free survival in Phase III. The secondary endpoints are overall survival, incidence of adverse events and patterns of recurrence.

Key words: colorectal cancer – liver metastases – randomized controlled trial – mFOLFOX6

INTRODUCTION

Approximately one-third of patients survive for 5 years following curative resection of hepatic metastases from colorectal cancer (1,2), and the proportion of hepatectomy-related death is as low as 1–2% (3–5). These observations strongly support the view that hepatectomy seems to be the most effective therapy for treating hepatic metastases from colorectal cancer, due to the potential for long-term survival that is not possible with other treatment modalities. However, a hepatectomy alone does not always provide a complete cure.

Most recurrences occur in liver, lung or both within the first 2 years after hepatectomy. Adjuvant chemotherapy may reduce the risk of recurrence and improve long-term survival, but administering systemic agents to the patients with resectable hepatic metastases in the clinical practice is not universal. In their EORTC40983 trial, Nordlinger et al. (6) identified a prominent need for a well-conducted randomized trial to compare hepatectomy alone with combined hepatectomy and chemotherapy treatment in patients with resectable colorectal liver metastases. However, we question the strategy to give pre-operative chemotherapy to patients with resectable colorectal liver metastases, as this postponed a possible curative treatment. Patients who receive pre-operative chemotherapy often have a higher risk toward

For reprints and all correspondence: Yukihide Kanemitsu, Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan. E-mail: ykanemit@aichi-cc.jp

post-operative complications. Theoretically, post-operative chemotherapy should be effective toward microscopic residual disease in the remnant liver or body. Until the report of the AURC 9002 trial by Portier et al. (7), there was no clear evidence from a randomized trial demonstrating that post-operative chemotherapy, either systemic or by hepatic arterial infusion, was more beneficial than hepatectomy alone. In the 10 years needed to complete accrual for this trial, however, the original question became outdated due to the availability of more effective chemotherapy regimens containing potentially more active agents such as oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab or cetuximab. It is therefore still unclear whether combined treatment with post-operative chemotherapy is better than hepatectomy alone in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer.

The rationale for choosing FOLFOX regimen as the treatment arm in this trial is based on the results of the previous studies for Stage III patients and unresectable Stage IV patients. Oxaliplatin-based therapy is also a standard first-line treatment for advanced or metastatic unresectable colorectal cancer. We chose the modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) regimen for the study, since it is the most convenient of the FOLFOX regimens and can be administered on an outpatient basis. In Japan, however, oxaliplatin was approved in April 2005, and we set a Phase II part in this trial to confirm the feasibility of mFOLFOX6 regimen in the Japanese population with resected liver metastases from colorectal cancer.

Accordingly, we have started a Phase II/III randomized controlled trial to evaluate mFOLFOX6 as post-operative chemotherapy for patients with curatively resected liver metastases from colorectal cancer.

The study protocol was designed by the Colorectal Cancer Study Group (CCSG) of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) and was approved by the Protocol Review Committee of JCOG on 15 February 2007. This trial was registered at the UMIN Clinical Trials Registry as UMIN000000653 (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>) and was activated on 16 April 2007.

STUDY PROTOCOL

PURPOSE

The aim of this study is to demonstrate the feasibility (Phase II) and the superiority of disease-free survival (Phase III) of systemic intravenous post-operative chemotherapy with mFOLFOX6 compared with hepatectomy alone in patients with curatively resected liver metastases from colorectal cancer.

STUDY SETTING

The study was a multi-institutional prospective randomized Phase II/III trial, where participating institutions include 38 specialized centers as on 4 September 2008.

RESOURCES

The study was supported by Health and Labour Sciences Research Grants for Clinical Cancer Research (h16-032 and h19-024) and Grants-in-Aid for Cancer Research (17S-3, 17S-5, 20S-3 and 20S-6), from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

ENDPOINTS

The primary endpoint in the Phase II part is treatment compliance at nine courses after beginning mFOLFOX6 [bolus and infusion fluorouracil (FU) and leucovorin (LV) with oxaliplatin] in all eligible patients. Treatment compliance at nine courses is defined as the proportion of patients in whom oxaliplatin is administered nine courses or more according to the protocol. The primary endpoint in the Phase III part is disease-free survival which is defined as days from randomization to first evidence of recurrence, secondary cancer or death from any cause, and it was censored at the latest day when the patient was alive without any evidence of recurrence or secondary cancer.

Secondary endpoints are overall survival, incidence of adverse events defined by Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0 and patterns of recurrence after liver resection.

ELIGIBILITY CRITERIA

Primary tumors are staged according to the sixth edition of the tumor-nodes-metastasis classification system of the Union Internationale Contre le Cancer (UICC).

INCLUSION CRITERIA

Prior to enrollment in the study, patients must fulfill all of the following criteria: the resected liver specimen consists of histologically proven adenocarcinoma of the colorectum. Potentially curative R0 resection was performed for both primary tumor and liver metastasis. In metachronous cases, the liver metastasis should be the first and the only recurrence. No extrahepatic metastasis or recurrence on chest and abdominal CT or MRI within 4 weeks before enrollment. No prior chemotherapy with oxaliplatin. No other chemotherapy or radiotherapy within 3 months before enrollment. No prior radiofrequency ablation or cryotherapy for liver metastasis. Time since their hepatectomy is between 42 and 70 days. Age is between 20 and 75 years old. European Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status is 0–1. There are sufficient organ functions. Completed written informed consent from patient is obtained.

EXCLUSION CRITERIA

Patients are excluded if they meet any of the following criteria: (i) synchronous or metachronous multiple cancer,

(ii) women during pregnancy or breast-feeding, (iii) psychosis, (iv) systemic steroids medication, (v) continuous use of flucytosine, phenytoin or warfarin potassium, (vi) insulin-dependent or poorly controlled diabetes mellitus and (vii) diarrhea or peripheral neuropathy greater than Grade 1.

RANDOMIZATION

After the confirmation of the inclusion and exclusion criteria by telephone or fax to the JCOG Data Center, the patients are randomized to either hepatectomy alone arm or post-operative chemotherapy arm. The minimization method is used for randomization balancing the arms according to the state of liver metastases (synchronous/metachronous), the number of liver metastases (three or less/four or more), the largest size of liver metastases (<5/≥5 cm) and the number of metastatic lymph nodes in the primary lesion (three or less/four or more/unknown), and institution.

TREATMENT METHODS

In hepatectomy alone arm, the patients are observed without any treatment until recurrence. In post-operative chemotherapy arm, the treatment schedule is summarized in Fig. 1. Chemotherapy with mFOLFOX6 is initiated between 56 and 84 days following liver surgery. Chemotherapy consists of an intravenous injection of oxaliplatin 85 mg/m² with L-LV 200 mg/m² over 2 h followed by 5-FU 400 mg/m² bolus and 2400 mg/m² continuous infusion over 48 h. This cycle is repeated every 2 weeks for 12 courses until disease progression or unacceptable toxicity.

FOLLOW-UP

Patient follow-up will be performed every 2 months for the first year, then every 4 months until the third year and every 6 months until the fifth year. Follow-up includes a clinical examination, analysis of tumor marker levels and thoracoabdominal computed tomography. Physicians will decide

whether or not to treat recurrences, including administration of second-line chemotherapy.

STUDY DESIGN AND STATISTICAL METHOD

The Phase II part of this trial is designed to evaluate the feasibility of the post-operative chemotherapy with mFOLFOX6. If the treatment compliance at nine courses of post-operative chemotherapy arm is high as expected in the Phase II part, the registration is continued for the Phase III part. In the Phase II part, the sample size was 78 cases, with 39 cases per arm, provided 90% power under the hypothesis of treatment compliance at nine courses as the expected value of 70% and the threshold value of 50% using one-sided testing at a 10% significance level. Randomization is also performed in the Phase II part, but any tests to compare two arms directly in terms of efficacy endpoints are not planned in the Phase II part.

The Phase III part of this trial is designed to confirm the superiority in terms of disease-free survival of hepatectomy followed by mFOLFOX6 to hepatectomy alone. The hypothesis of the Phase III part is the 5-year disease-free survival of post-operative chemotherapy arm is greater than that (25%) obtained by hepatectomy alone arm by 12%. If a statistically significant improvement in 5-year disease-free survival is demonstrated, post-operative chemotherapy followed by hepatectomy will be the new standard treatment. According to that, the planned sample size in the Phase III part including the cases registered in the Phase II part is 300 cases, 150 cases per arm, and 233 events are expected with 3 years of accrual and 5 years of follow-up.

This ensures at least 80% power with a one-sided α of 5%.

INTERIM ANALYSIS AND MONITORING

An interim analysis is not planned in the Phase II part, and three interim analyses are planned in the Phase III part: the first at the time two-thirds of the total patients are registered, the second just after the completion of registration and the third at the time of 3-year follow-up. The Data and Safety Monitoring Committee (DSMC) of the JCOG will independently review the interim analysis reports and consider whether it is necessary to stop the trial prematurely. In-house interim monitoring will be performed by the Data Center to evaluate and improve the study progress and quality. Monitoring reports will be submitted to and reviewed by the DSMC and the CCSG every 6 months.

PARTICIPATING INSTITUTIONS (FROM NORTH TO SOUTH)

Sapporo-Kosei General Hospital, Miyagi Cancer Center, Yamagata Prefectural Central Hospital, Ibaraki Prefectural Central Hospital, Tochigi Cancer Center, Gunma Prefectural Cancer Center, Saitama Cancer Center, National Cancer Center Hospital East, Chiba Cancer Center, National Cancer Center Hospital, Keio University Hospital, Tokyo

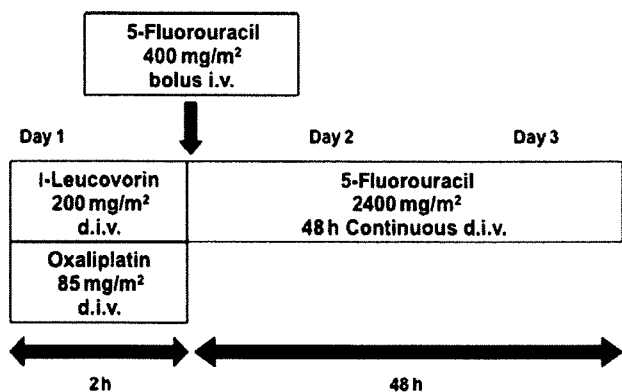


Figure 1. Treatment schedule in post-operative chemotherapy arm.

Medical and Dental Hospital, Kitasato University East Hospital, Kanagawa Cancer Center, Kitasato University Hospital, Showa University Northern Yokohama Hospital, Yokohama City University Medical Center, Niigata Cancer Center Hospital, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Nagano Municipal Hospital, Shizuoka Cancer Center, Aichi Cancer Center Hospital, Fujita Health University Hospital, Kyoto Medical Center, Osaka University Hospital, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, Osaka National Hospital, Sakai Municipal Hospital, Minoh City Hospital, Suita Municipal Hospital, Kansai Rousai Hospital, Hyogo College of Medicine Hospital, Okayama Saiseikai General Hospital, Hiroshima University Hospital, Hiroshima City Hospital, Shikoku Cancer Center, Kurume University Hospital and Oita University Hospital.

Funding

Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

Conflict of interest statement

None declared.

References

1. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, van Heerden JA, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992;216:493–504.
2. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938–46.
3. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 1994;116:703–10.
4. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer* 1996;77:1254–62.
5. Papadimitriou JD, Fotopoulos AC, Prahalias AA, Vassiliou JG, Papadimitriou LJ. The impact of new technology on hepatic resection for malignancy. *Arch Surg* 2001;136:1307–13.
6. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007–16.
7. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2001;24:4976–82.

メイン ユーザー

送信者 : "Windows Internet Explorer 8 で保存されています" <=?iso-2022-jp?B?V2luZG93cyBJbnRlcm5ldCBFeHBsb3JlciA4IBskQIRHSI1COCQ1GyhC?=?iso-2022-jp?B?GyRCJGwkRiQkJF4kORsoQg==?=>
 送信日時 : 2010年2月21日 20:45
 添付 : ATT00074.dat; ATT00075.dat; ATT00076.dat; ATT00077.dat
 件名 : Phase I/II clinical study of percutaneous vertebroplasty (PVP) as palliation for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF): JIVROSG-0202 — Kobayashi et al. 20 (12): 1943 — Annals of Oncology

Annals of Oncology

- [Oxford Journals](#)
- [Medicine](#)
- [Annals of Oncology](#)
- [Volume 20, Number 12](#)
- [Pp. 1943-1947](#)

◀ [Previous Article](#) | [Next Article](#) ▶

Annals of Oncology Advance Access originally published online on July 1, 2009
 Annals of Oncology 2009 20(12):1943-1947; doi:10.1093/annonc/mdp242

<http://annonc.oxfordjournals.org/misc/terms.shtml>

supportive and palliative care

Phase I/II clinical study of percutaneous vertebroplasty (PVP) as palliation for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF): JIVROSG-0202

T. Kobayashi^{1,*}, Y. Arai², Y. Takeuchi², Y. Nakajima³,
 Y. Shioyama⁴, M. Sone⁵, N. Tanigawa⁶, O. Matsui⁷,
 M. Kadoya⁸, Y. Inaba⁹ and
 Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG)

¹ Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Ishikawa

² Department of Diagnostic Radiology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo

³ Department of Radiology, St. Marianna University, Yokohama

⁴ Department of Radiology, Dokkyo Medical University, Tochigi

⁵ Department of Radiology, Iwate Medical University, Iwate

⁶ Department of Radiology, Kansai Medical University, Isaka

⁷ Department of Radiology, Kanazawa University, Ishikawa

⁸ Department of Radiology, Shinshu University, Matsumoto

⁹ Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Aichi Cancer Center, Aichi, Japan

This Article

- ▶ [Full Text](#)
- ▶ [Full Text \(PDF\)](#)
- ▶ [All Versions of this Article: 20/12/1943 most recent mdp242v1](#)
- ▶ [E-letters: Submit a response](#)
- ▶ [Alert me when this article is cited](#)
- ▶ [Alert me when E-letters are posted](#)
- ▶ [Alert me if a correction is posted](#)

Services

- ▶ [Email this article to a friend](#)
- ▶ [Similar articles in this journal](#)
- ▶ [Similar articles in PubMed](#)
- ▶ [Alert me to new issues of the journal](#)
- ▶ [Add to My Personal Archive](#)
- ▶ [Download to citation manager](#)
- ▶ [Request Permissions](#)
- ▶ [Disclaimer](#)

Citing Articles

- ▶ [Scopus Links](#)

Google Scholar

- ▶ [Articles by Kobayashi, T.](#)

PubMed

- ▶ [PubMed Citation](#)
- ▶ [Articles by Kobayashi, T.](#)

Social Bookmarking



* *Correspondence to:* Dr T. Kobayashi, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Kuratsukihigashi 2-1, Kanazawa-shi, Ishikawa Prefecture, 920-8530, Japan. Tel: +81-76-237-8211; Fax: +81-76-238-2337; E-mail: kobaken{at}ipch.jp

[What's this?](#)

Background: The safety and efficacy of percutaneous vertebroplasty (PVP), a new treatment modality for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF) using interventional radiology techniques, were evaluated prospectively.

Materials and methods: After confirming the absence of safety issues in phase 1, a total of 33 cases were registered up to and including phase 2. Safety and efficacy were evaluated by National Cancer Institute—Common Toxicity Criteria version 2 and Visual Analogue Scale (VAS) at 1 week after PVP. Based on VAS score decreases, efficacy was classified into significantly effective (SE; ≥ 5 or reached 0–2), moderately effective (ME; 2–4), or ineffective (NE; < 2 or increase).

Results: Procedures were completed in all 33 patients (42 vertebrae). Thirty days after PVP, two patients died of primary disease progression, but no major adverse reactions ($>$ grade 2) were observed. Response rate was 70% (95% confidence interval 54% to 83%) [61% ($n = 20$) with SE, 9% ($n = 3$) with ME, and 30% ($n = 10$) with NE] and increased to 83% at week 4. Median time to response was 1 day (mean 2.4). Median pain-mitigated survival period was 73 days.

Conclusion: For PMVCF, PVP is a safe and effective treatment modality with immediate onset of action.

Key words: percutaneous vertebroplasty, interventional radiology, pain relief, vertebral metastasis, percutaneous cement plasty

Received for publication May 8, 2008. Revision received November 18, 2008. Revision received March 18, 2009. Accepted for publication March 26, 2009.

 CiteULike  Connotea  Del.icio.us [What's this?](#)

Disclaimer: Please note that abstracts for content published before 1996 were created through digital scanning and may therefore not exactly replicate the text of the original print issues. All efforts have been made to ensure accuracy, but the Publisher will not be held responsible for any remaining inaccuracies. If you require any further clarification, please contact our [Customer Services Department](#).

Online ISSN 1569-8041 - Print ISSN 0923-7534
 Copyright © 2010 European Society for Medical Oncology
 Oxford Journals Oxford University Press

- [Site Map](#)
- [Privacy Policy](#)
- [Frequently Asked Questions](#)