



## 直腸癌術後肺転移再発，癌性胸水に対し bevacizumabが著効した1例

福井大学附属病院第1外科

木村 洋平	五井 孝憲	藤岡 雅子	小練 研司
永野 秀樹	村上 真	廣野 靖夫	飯田 敦
片山 寛次	山口 明夫		

### 内容要旨

症例は68歳，女性。下部直腸癌に対し，直腸低位前方切除術，D3リンパ節郭清を施行。その後補助化学療法を行っていたが術後2年9カ月後のCTで両肺に切除不能多発肺転移再発を認めた。肺転移に対しmFOLFOX6，FOLFIRIを施行するも胸膜転移や右胸腔内に大量の癌性胸水が出現しPD (progressive disease) と診断した。そこでthird lineとしてbevacizumab+FOLFIRIを行うこととなった。

Bevacizumab+FOLFIRI施行後3カ月のCTで右癌性胸水の消失と肺転移巣の縮小を認めPR (partial response) と診断した。現在bevacizumab投与後6カ月経過し，癌性胸水の再燃は認められていない。今回われわれは，bevacizumabを上乗せした化学療法を行うことで癌性胸水が著明に改善した症例を経験したので報告する。

索引用語：直腸癌，癌性胸水，bevacizumab

### はじめに

大腸癌化学療法については2009年度版大腸癌治療ガイドラインにおいて分子標的治療薬を初回より使用することが標準化されている<sup>1)</sup>。今回われわれは分子標的治療薬であるbevacizumabを使用し，直腸癌術後癌性胸水が消失した症例を経験したので報告する。

### 症 例

患 者：68歳，女性。

現病歴：2005年3月に下部直腸癌に対し当科で直腸低位前方切除術，D3リンパ節郭清を施行。術後は合併症なく経過良好で退院となった。最終診

断はrectal cancer, Ra, 1.5×1.7cm, T2 (mp), N1 (No251), M0, Stage IIIA, 根治度Aであった (Fig. 1)。外来にてフッ化ピリミジン経口抗癌剤の補助療法を行っていたが，術後2年9カ月後のCTで両肺に多発の腫瘍を認め，直腸癌術後切除不能多発肺転移再発と診断した。2007年12月に化学療法目的に入院となった。

家族歴，既往歴：特記事項なし。

入院時現症：胸部呼吸音良好。表にリンパ節触知せず。下腹部正中に手術痕あり。腹部は平坦軟，圧痛なし。

入院時血液検査所見：血液一般，生化学に異常所見なし。腫瘍マーカーはCEA 10.6ng/ml (正常値2.5ng/ml以下)，CA19-9 9.9U/ml (正常値37U/ml以下)とCEA高値であった。

胸部腹部造影CT検査：右中葉に少なくとも3個，左上葉1個，左下葉2個に最大2cm程の腫瘍を認めた (Fig. 2)。腹部に明らかな腫瘍像やリン

受付：2010年7月12日，採用：2010年8月10日

連絡先 木村洋平

〒910-1193

福井県吉田郡永平寺町松岡下合目23-3

福井大学附属病院第1外科

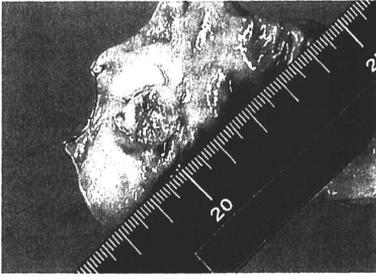


Fig. 1 Resected specimen showing type 2 rectal tumor

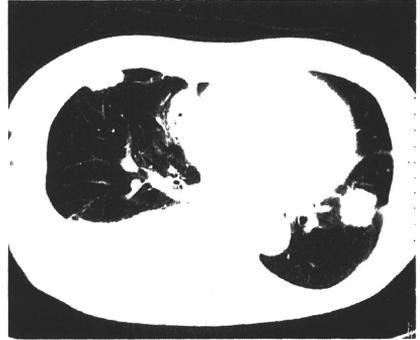


Fig. 3 Chest CT after 24 courses of FOLFIRI chemotherapy. Extensive pleural effusion in right thoracic cavity

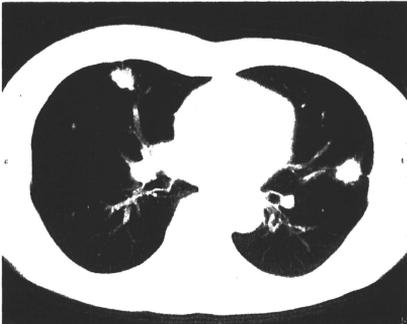


Fig. 2 Chest computed tomography (CT) showing multiple lung metastases from rectal cancer in first postoperative recurrence

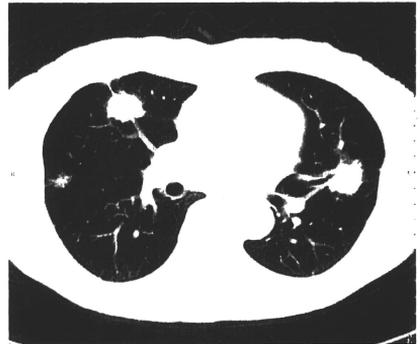


Fig. 4 Chest CT after 6 courses of bevacizumab + FOLFIRI. Multiple lung metastasis reduction and pleural effusion disappearance

バ節腫脹など再発を疑わせる所見は認めなかった。

**治療経過：**直腸癌術後多発肺転移に対し、中心静脈埋め込み型カテーテルを挿入し、mFOLF-FOX6を開始した。初回投与後副作用なく経過良好につき退院、以後外来にてmFOLF-FOX6を計6回施行した。6回終了時のCTでPD (progressive disease)と診断。2008年4月よりFOLFIRIに変更した。しかし、FOLFIRI 12回終了後のCTで転移巣の増大を認め、bevacizumabの追加を提案したところ、治療薬に対する副作用などに関し、強い不安を抱かれたためFOLFIRIを継続した。以後FOLFIRIを計24回施行したが、2009年10月肺転移巣の増大と右胸水の大量貯留を認め、右癌性胸水

と診断した (Fig. 3)。再度患者と相談し、2009年10月よりbevacizumab+FOLFIRIの投与を開始した。投与後明らかな副作用は認められなかった。Bevacizumab+FOLFIRI計6回終了後のCTでは、右癌性胸水の消失と両肺転移巣の縮小を認めた (Fig. 4)。治療期間中に腹腔内、その他に明らかな再発所見は認められず、PR (partial response)と診断した。現在bevacizumab投与開始後6カ月経過し、癌性胸水の再燃はなく生存中である。

## 考 察

大腸癌の転移巣の多くは肝や肺といわれ、特に肺転移の場合、進行すると癌性胸水の貯留を認めることが多い。癌性胸水を伴う場合、外科的治療が不可能となるばかりか、呼吸困難や胸痛などの臨床症状を呈することで患者のQOLを著しく低下させる。現在、癌性胸水の治療方針としては胸水による症状がなければ化学療法による全身療法を行い、症状がある場合には胸腔ドレナージや胸腔腹腔シャント、胸膜癒着など対処的な治療が一般的であるが、その予後は不良で3カ月未満と考えられている<sup>2)</sup>。矢野<sup>3)</sup>は、癌性胸水の原因の一つとしてvascular endothelial growth factor (以下VEGF)の関与を示している。すなわちVEGFは血管内皮増殖因子としての働きに加え、強力な血管透過性亢進因子としての働きがあり、癌性胸水にはその他の胸水と比較し、優位に高濃度のVEGFが存在していると述べている。また、Atanackovic<sup>4)</sup>は癌性腹水を伴う腹膜と癌性胸水を伴う胸膜中のVEGFの発現量について比較しており、いずれも正常細胞と比較してVEGFの発現が強いと述べている。

胸水の鑑別診断として癌性胸水の他に心不全、肺水腫、感染によるものなどが挙げられる。本症例は直腸癌術後多発肺転移を認め、その後右胸水が出現した背景や心疾患、感染徴候がないことなどから今回は癌性胸水と臨床的に診断した。mFOLFIRI<sup>5)</sup>を施行するもPDとなり癌性胸水の出現に到ったわけであるが、その後bevacizumabを上乗せすることで癌性胸水が消失し腫瘍も縮小した。このことより本症例ではbevacizumabが癌性胸水に著効したと考えられた。医中誌による文献検索ではbevacizumabが大腸癌肺

転移による癌性胸水に効果があるとする論文の報告は存在しなかった。

Kobold<sup>5)</sup>はbevacizumabの投与により、癌性腹水の改善が認められ新たな治療効果の可能性について報告している。同氏らによると各種癌における癌性腹水症例の腹膜にはVEGFが多く発現しているため、抗VEGF抗体であるbevacizumabの投与により血管新生、ならびに血管透過性を抑制することで癌性腹水の治療が可能であると考えている。前述した矢野らの論を考慮すると今回われわれが経験した症例では、bevacizumabがVEGFの血管新生ならびに血管透過性亢進の働きを抑えることで、大腸癌術後肺転移再発に伴う癌性胸水に著効したと推察され、今後評価は必要であるが癌性胸水に対する新たな治療法の可能性が見いだせるのではないかと考えられた。

本論文の要旨は第35回日本外科系連合学会学術集会(平成22年6月17日、浦安市)において発表した。

## 文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン医師用。2009年版。金原出版、東京、2009
- 2) 三好 篤、宮崎耕治：胸・腹水の管理。消外 32：983-986, 2009
- 3) 矢野聖二：【肺癌 基礎・臨床研究アップデート】疫学・基礎研究 分子生物学 VEGF。日臨 66 (増刊号6)：82-86, 2008
- 4) Atanackovic D, Cao Y, Kim JW, et al: The local cytokine and chemokine milieu within malignant effusions. *Tumour Biol* 29:93-104, 2008
- 5) Kobold S, Hegewisch-Becker S, Oechsle K, et al: Intraperitoneal VEGF inhibition using bevacizumab: A potential approach for the symptomatic treatment of malignant ascites? *The Oncologist* 14:1242-1251, 2009

## A Case of Malignant Pleural Effusion from Rectal Cancer Responding Successfully to Bevacizumab

Yohei Kimura, Takanori Goi, Masako Fujioka, Kenji Koneri,  
Hideki Nagano, Makoto Murakami, Yasuo Hirono, Atsushi Ida,  
Kanji Katayama and Akio Yamaguchi

First Department of Surgery, University of Fukui

A 68-year-old woman undergoing low anterior rectal cancer resection with adjuvant chemotherapy was diagnosed with multiple lung metastases. She underwent mFOLFOX6 and FOLFIRI, but extensive presumably malignant pleural effusion was found in the right thoracic cavity. Bevacizumab was administered third-line with FOLFIRI. Pleural effusion completely disappeared on CT three months later and she was judged to have achieved partial response (PR). This case indicates the potency of bevacizumab on malignant pleural effusion arising from colorectal cancer.

**Key words:** rectal cancer, pleural effusion, bevacizumab

---

This is an Open Access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 License ([www.karger.com/OA-license](http://www.karger.com/OA-license)), applicable to the online version of the article only. Distribution for non-commercial purposes only.

# Response to Modified TEGAFIRI in a Patient with Synchronous Multiple Liver Metastases of Colon Cancer

Takanori Goi Youhei Kimura Katsuji Sawai  
Mitsuhiro Morikawa Kanji Katayama Akio Yamaguchi

First Department of Surgery, University of Fukui, Fukui, Japan

## Key Words

Colon cancer · Metastasis · Leucovorin · Tegafur-uracil · Irinotecan

## Abstract

We report the case of a patient with colon cancer accompanied by multiple unresectable liver metastases who showed complete response (CR) to modified TEGAFIRI (mTEGAFIRI) (tegafur-uracil/leucovorin+irinotecan) chemotherapy. The patient was a 58-year-old Japanese male with cancer of the descending colon accompanied by multiple unresectable liver metastases. Following resection of the sigmoid colon cancer, mTEGAFIRI chemotherapy was administered. Abdominal computed tomography performed upon completion of 12 courses of chemotherapy showed that the unresectable liver metastatic lesions had disappeared, indicating CR. The only adverse drug reactions (ADRs) experienced to date have been stomatitis (grade 1) and neutropenia (grade 1). Anticancer therapy has thus been continued, and CR has been maintained for 15 months. The present patient achieved CR in response to mTEGAFIRI chemotherapy, a regimen that has not previously been reported, while experiencing only mild ADRs and maintaining a good quality of life. mTEGAFIRI chemotherapy is convenient to administer and is thought to be a potentially useful treatment option for patients with unresectable, recurrent colon cancer.

## Introduction

There have been remarkable advances in chemotherapy for unresectable, recurrent colon cancer in recent years. The main chemotherapy regimens are FOLFOX and FOLFIRI, which consist of combinations of 5-fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin and leucovorin (LV), and efficacy rates of approximately 50–60% have been reported [1, 2]. More recently, molecularly targeted drugs, such as bevacizumab, cetuximab and

Takanori Goi, MD

First Department of Surgery, University of Fukui, 23-3, Eiheiji-cho, Yoshida-gun  
Fukui 910-1193 (Japan)  
Tel. +81 776 613 111 ext. 2343, E-Mail [tgoi@u-fukui.ac.jp](mailto:tgoi@u-fukui.ac.jp)

KARGER

panitumumab, have been developed and have been successful in further extending patient survival [3-5]. In general, when these drugs are administered on an outpatient basis, it is necessary to insert a port in order to secure a central venous route. However, this treatment method entails various disadvantages. For example, there are complications associated with creation of the port, and there are subsequent cosmetic issues and long periods of time that the patient is required to remain in hospital. There is also the inconvenience associated with wearing the drug reservoir in case of continuous drug administration, as well as adverse drug reactions (ADRs) [6, 7].

Recent reports for unresectable and recurrent colon cancer have documented response rates of 33-41.7% and efficacy in the case of administration of TEGAFIRI, a combination of oral and intravenous anticancer drugs (LV at 90 mg/day and tegafur-uracil (UFT) at 250 mg/m<sup>2</sup>/day in three divided doses per day for 14 days, plus 1.5-hour infusion of irinotecan at 240 mg/m<sup>2</sup> on day 1) [8, 9]. However, ADRs, including grade 3/4 neutropenia, nausea, emesis and diarrhea, manifested in 10-20% of patients. Accordingly, we took into consideration the results reported by Etienne-Grimaldi et al. [10] and Hoff et al. [11], and devised the modified TEGAFIRI (mTEGAFIRI) regimen (LV at 50 mg/day and UFT at 300 mg/m<sup>2</sup>/day, both in two divided doses per day for 14 days, plus 1.5-hour infusion of irinotecan at 100 mg/m<sup>2</sup> on day 1) with the objectives of minimizing ADRs and making administration more convenient. We then employed this new regimen to treat a Japanese male with synchronous multiple liver metastases of colon cancer. That patient achieved complete response (CR), and the details of this case are reported below.

### Case Report

The patient was a 58-year-old Japanese male who presented with a chief complaint of lower abdominal pain. His personal and familial medical histories included nothing of note. A blood work-up showed no abnormalities of leukocyte, erythrocyte or platelet counts, and the biochemical test results for total bilirubin, liver enzymes, alkaline phosphatase, and serum creatinine were all within normal ranges. Analysis of tumor markers found that CEA was normal at 1.7 ng/ml (normal:  $\leq 5$  ng/ml), whereas CA19-9 was abnormally elevated at 137.5 U/ml (normal:  $\leq 37$  U/ml). Barium enema and colon fiberoscopy confirmed the presence of a large, 4 × 4 cm tumor in the descending colon. Biopsy confirmed that the tumor was an adenocarcinoma. A computed tomography (CT) scan showed multiple metastatic lesions in both lobes of the liver (fig. 1a). Since the primary tumor in the descending colon was partially obstructing the intestinal tract, it was first resected, and then left hemi-colectomy was performed. In accordance with the TNM classification, the tumor was diagnosed as T3, N2, M1 (multiple, unresectable metastatic lesions were present in both lobes of the liver, stage IV). Postoperative recovery was uneventful. 5 weeks after surgery, levels of the tumor marker CA19-9 had become normal at 18.2 U/ml. When informed consent was obtained for treatment aimed at the unresectable liver metastatic lesions, the patient desired that any ADRs be mild, that he be able to continue work as usual, that an indwelling port and hospitalization be avoided, and that the number of required visits to the hospital be minimized. In consideration of these desires, it was decided to use the mTEGAFIRI regimen.

The abdominal CT taken following completion of 6 courses of the mTEGAFIRI regimen is shown in figure 1b. The largest metastatic lesion in the liver had decreased in size from 3 × 3 cm to 0.5 × 0.5 cm, and the other lesions also tended to be reduced in size. Based on the RECIST criteria, a partial response was confirmed. The abdominal CT taken following completion of 12 courses of the mTEGAFIRI regimen (9 months after starting chemotherapy) is shown in figure 1c, and the results indicated CR. To date, the patient has completed 32 courses of the mTEGAFIRI regimen (CR has been maintained for 15 months), and CR continues.

ADRs were judged in accordance with the National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria. There were no ADRs during the first 2 courses of chemotherapy, and therapy was continued. After

starting the third course, grade 1 stomatitis manifested, but was alleviated by the use of an ointment. The only other ADR that manifested during the chemotherapy was grade 1 neutropenia, and there has been no occurrence of any gastrointestinal symptoms such as anorexia or nausea.

### Discussion

The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology [12] and the Japanese Colorectal Cancer Treatment Guidelines [13] list 5-fluorouracil as the main drug for chemotherapy of advanced, recurrent colon cancer, along with irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab, cetuximab and panitumumab [1-5]. However, due to an increase in the types of drugs available and the combinations in which they are used, various problems have arisen, such as the need to establish an administration route and the specific ADRs associated with these drugs [6, 7]. The most frequently used regimens are FOLFOX and FOLFIRI, and when these regimens are administered on an outpatient basis, it is generally necessary to insert a port in order to secure a central venous route. At the time of insertion, there can be complications, including pneumothorax, hemothorax and arterial puncture, and then there are cosmetic issues after insertion. In addition, it is generally necessary for the patient to visit the hospital every 2 weeks for treatment and the time needed for drug administration is long, as is the time the patient is detained in the hospital. There is also the inconvenience associated with wearing the drug reservoir. The ADRs reportedly occurring with the FOLFOX regimen, particularly those associated with oxaliplatin, include symptoms of peripheral neuropathy, such as numbness of the fingertips, and manifest in approximately 18-30% of all patients [6, 7]. It has also been reported that sensory impairment can persist for long periods of time, and this can cause various impediments in the course of daily life and work [14].

With the goal of minimizing these issues, treatment regimens for unresectable recurrent colon cancer that consist of combinations of oral and intravenous anticancer drugs have been developed. Examples of such oral agents are LV and UFT, which are recommended in the Japanese Colorectal Cancer Treatment Guidelines [13]. UFT is a fluoropyrimidine anticancer drug. The active metabolite of this drug, FdUMP, forms complexes with thymidylate synthase (TS) and inhibits its activity, thereby inhibiting DNA synthesis and suppressing tumor growth. In addition, the active metabolite of LV, 5,10-CH<sub>2</sub>-THF, forms strong complexes with FdUMP and TS, thereby delaying the dissociation of TS and further intensifying the antitumor effect of UFT. The administered dose of LV differs depending on the protocol employed, but the response rate does not necessarily show dose dependence. In addition, the effective concentration of 5,10-CH<sub>2</sub>-THF differs as a function of the duration of contact and has been reported to be 1 μM as well as 10 μM. Thus, there is no consensus regarding the effective concentration of 5,10-CH<sub>2</sub>-THF. The commonly used doses of LV and UFT have been, respectively, 75 mg/day and 250-300 mg/m<sup>2</sup>/day (both administered in three divided doses per day). However, Etienne-Grimaldi et al. [10] took into consideration patient convenience and investigated the AUC in the case of twice daily administration. They reported that administration in two divided doses per day resulted in AUCs for fluorouracil and uracil that were approximately two-fold those in the case of administration in three divided doses per day. In addition, Hoff et al. [11] carried out a phase II clinical study of LV (50 mg/day) and UFT (250-300 mg/m<sup>2</sup>/day) administered in two divided doses per day and reported that both efficacy and safety were equivalent to

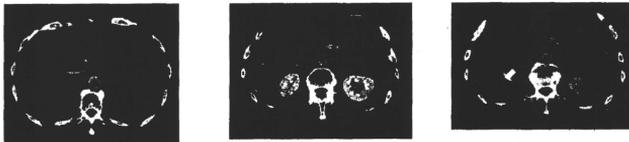
administration in three divided doses per day. Saltz et al. [15] added irinotecan to the LV/UFT combination and reported that it showed greater efficacy than LV/UFT alone, while safety was also maintained. Based on those findings, we devised and were the first to test the mTEGAFIRI regimen.

In the present patient, mTEGAFIRI chemotherapy to treat unresectable, multiple liver metastatic lesions caused only mild ADRs while achieving CR. To date, CR is being maintained after one year of therapy. We therefore consider mTEGAFIRI chemotherapy to be a potentially useful treatment option for patients with unresectable, recurrent colon cancer.

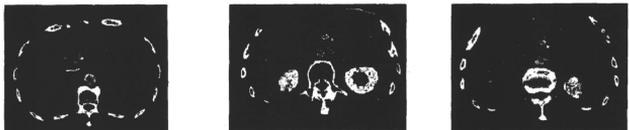
**Figure 1a (before treatment)**



**Figure 1b (mTEGAFIRI completion of 6 courses)**



**Figure 1c (mTEGAFIRI completion of 12 courses)**



**Fig. 1.** a A CT scan before treatment showed multiple metastatic lesions in both lobes of the liver. b After completion of 6 courses of mTEGAFIRI the largest metastatic lesion in the liver had decreased in size from 3 × 3 cm to 0.5 × 0.5 cm, and the other lesions also tended to be reduced in size. c After completion of 12 courses of mTEGAFIRI the multiple metastatic lesions in both lobes of the liver had disappeared, indicating CR.

## References

- 1 Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RP, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR: 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.
- 2 Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-1047.
- 3 Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019.
- 4 Van Cutsem E, Köhne CH, Hitte E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoly G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Ströh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417.
- 5 Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes RL, Barugel ME, Humblet Y, Cunningham D, Xu F, Ganetski JL, Douillard J: Randomized phase III study of panitumumab (p mab) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): PRIME trial. 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium (abstract 283).
- 6 Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Fleish M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buysse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-237.
- 7 de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Punes H, Cervantes A, Freyer G, Papanicolaou D, Le Bail N, Louvet C, Hendlér D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;18:2938-2947.
- 8 Bajetta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, Mariani L, Zilembo N, Ferrario E, Lo Vullo S, Aitini E, Isa L, Barone C, Jacobelli S, Recalcin E, Pinotti G, Iop A: Uracil/fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan (TEGAFIRI) or oxaliplatin (TEGAFIROX) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer patients: results of randomized phase II study. *Br J Cancer* 2007;96:439-444.
- 9 Delord JP, Bannouna J, Artru P, Perrier H, Hussein F, Desseigne F, François E, Faroux R, Smith D, Piedbois P, Naman H, Douillard JY, Bugat R: Phase II study of UFT with leucovorin and irinotecan (TEGAFIRO): first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2007;97:297-301.
- 10 Etienne-Grimaldi MC, François E, Cardot JM, Renée N, Douillard JY, Gamelin E, Bannouna J, Château Y, Milano G: A clinical pharmacokinetic analysis of tegafur-uracil (UFT) plus leucovorin given in a new twice-daily oral administration schedule. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:953-963.
- 11 Hoff PM, Kopetz S, Thomas MB, Langleben A, Rinaldi D, Anthony L, Wolff RA, Lassere Y, Abbruzzese JL: A phase II study of UFT with leucovorin administered as a twice daily schedule in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008;99:722-726.
- 12 National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Colon cancer, Rectal cancer. V.1. 2010, www.nccn.org.
- 13 JSCCR Guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer, Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Tokyo, Kanehara, 2010.
- 14 André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-3116.
- 15 Saltz LB, Douillard JY, Pirota N, Alaki M, Gruia G, Awad L, Elfring GL, Locker PK, Miller LL: Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer: a new survival standard. *Oncologist* 2001;6:81-91.

## 切除不能・再発大腸癌における一次治療 mFOLFOX6 療法の治療効果と TS/ERCC-1 蛋白発現の検討

石橋敬一郎\*<sup>1</sup> 岡田 典倫\*<sup>1</sup> 石 畝 亨\*<sup>1</sup> 桑原 公亀\*<sup>1</sup> 大澤 智徳\*<sup>1</sup>  
 横 山 勝\*<sup>1</sup> 隈元 謙介\*<sup>1</sup> 芳賀 紀裕\*<sup>1</sup> 森 隆 隆\*<sup>2</sup> 山田 博文\*<sup>3</sup>  
 三浦 一郎\*<sup>4</sup> 田丸 淳一\*<sup>5</sup> 糸山 進次\*<sup>5</sup> 石田 秀行\*<sup>1</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(12): 2532–2535, November, 2010]

**The Expression of Thymidylate Synthase (TS) and Excision Repair Complementing-1 (ERCC-1) Protein in Patients with Unresectable Colorectal Cancer Treated with mFOLFOX6 Therapy:** Keiichiro Ishibashi\*<sup>1</sup>, Norimichi Okada\*<sup>1</sup>, Toru Ishiguro\*<sup>1</sup>, Kouki Kuwabara\*<sup>1</sup>, Tomonori Ohsawa\*<sup>1</sup>, Masaru Yokoyama\*<sup>1</sup>, Kensuke Kumamoto\*<sup>1</sup>, Norihiro Haga\*<sup>1</sup>, Takashi Mori\*<sup>2</sup>, Hirofumi Yamada\*<sup>3</sup>, Ichiro Miura\*<sup>4</sup>, Junichi Tamaru\*<sup>5</sup>, Shinji Itoyama\*<sup>5</sup> and Hideyuki Ishida\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>Dept. of Digestive Tract and General Surgery, and \*<sup>2</sup>Dept. of Biomedical Sciences, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, \*<sup>3</sup>Dept. of Surgery, Sekishindo Hospital, \*<sup>4</sup>Tokyo Central Pathology Laboratory, \*<sup>5</sup>Dept. of Pathology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University)

### Summary

Thymidylate synthase (TS) and excision repair complementing-1 (ERCC-1) were known to be important biomarkers to predict a tumor response to 5-fluorouracil (5-FU) and oxaliplatin, but the relationship between these expressions and tumor response were still unclear. The aim of this study was to determine whether the expression of TS and ERCC-1 protein predict a tumor response in patients with unresectable colorectal cancer treated with mFOLFOX6 therapy as first-line treatment. Fifty patients with unresectable colorectal cancer treated with mFOLFOX6 therapy were enrolled in this study. The expression of TS and ERCC-1 protein in primary cancer cells were examined using immunohistochemistry. There were no significant differences between response rate and the expression of TS or ERCC-1 protein (TS:  $p > 0.99$ , ERCC-1:  $p = 0.50$ ). There were no significant differences between progression-free survival time and the expression of TS or ERCC-1 protein (TS:  $p = 0.60$ , ERCC-1:  $p = 0.60$ ). In this study, the expression TS and ERCC-1 protein may not be useful for the prediction of tumor response in patients with unresectable colorectal cancer treated with mFOLFOX6 therapy. **Key words:** Colorectal cancer, Thymidylate synthase (TS), Excision repair complementing-1 (ERCC-1)

**要旨** 5-fluorouracil (5-FU), oxaliplatin (L-OHP) ベースの化学療法の治療効果に、thymidylate synthase (TS) や excision repair complementing-1 (ERCC-1) の発現や遺伝子多型が関与していることが報告されているが、いまだに一定の見解は得られていない。今回、切除不能・再発大腸癌に対し、一次治療として行った mFOLFOX6 療法の効果と、原発巣の切除標本における癌細胞の TS/ERCC-1 蛋白発現の関係について検討したので報告する。評価可能な病変を有する切除不能・再発大腸癌に対して一次治療として mFOLFOX6 療法を行った症例のうち、原発巣の切除標本に対する TS/ERCC-1 の免疫染色を行った 50 例を対象。各発現の程度と奏効率、無増悪生存期間について検討した。TS/ERCC-1 の発現程度と各因子と奏効率 (TS:  $p > 0.99$ , ERCC-1:  $p = 0.50$ )、無増悪生存期間 (TS:  $p = 0.60$ , ERCC-1:  $p = 0.60$ ) に関連はなかった。今回の検討から、TS/ERCC-1 の免疫組織化学的染色による蛋白発現の多寡は、一次治療 mFOLFOX6 の効果の予測には役立たない可能性が示唆された。

\*<sup>1</sup> 埼玉医科大学総合医療センター・消化管・一般外科

\*<sup>2</sup> 同 研究部

\*<sup>3</sup> 赤心堂病院・外科

\*<sup>4</sup> 東京セントラルパソロジーラボトリー

\*<sup>5</sup> 埼玉医科大学総合医療センター・病理部

## はじめに

FOLFOX 療法<sup>1)</sup>は、切除不能・再発大腸癌の標準治療の一つである。FOLFOX 療法の治療効果に、thymidylate synthase (TS) や excision repair complementing-1 (ERCC-1) 遺伝子多型<sup>2,3)</sup>, mRNA 発現<sup>4)</sup>, 蛋白発現<sup>5)</sup>などが関与していることが報告されているが、これらについていまだに一定の見解は得られていない。今回、切除不能・再発大腸癌に対し、一次治療として行った mFOLFOX6 療法<sup>6)</sup>の効果と、原発巣の TS/ERCC-1 蛋白発現の関係について検討したので報告する。

## I. 対象・方法

対象: 当科で 2005 年 12 月～2008 年 4 月の間に、評価可能な病変を有する切除不能・再発大腸癌に対して一次治療として mFOLFOX6 療法を開始した症例のうち、原発巣の切除標本に対し免疫組織化学的染色で TS/ERCC-1 の発現が検討可能であった 50 例を対象とした。

免疫組織化学的染色: TS/ERCC-1 の免疫組織化学的染色は、Labeled StreptAvidin Biotin Method にて行い、一次抗体として、TS はウサギポリクローナル抗体 (Taiho Pharmaceutical, Saitama, Japan), ERCC-1 はマウスモノクローナル抗体 (Exalpha Biologicals, Inc, Shirley,

MA, USA) を使用した。TS/ERCC-1 の発現については、染色細胞の陽性率 (10%未満, 10～50%, 50%以上) と、染色強度 (weak, moderate, strong) を Kwon ら<sup>7)</sup>の方法で判定した。染色細胞陽性率、染色強度の判定は治療成績の情報のない病理専門医が行った。染色細胞陽性率 10%以上、かつ染色強度 moderate あるいは strong を高発現とし、それ以外を低発現とした。TS/ERCC-1 の発現と奏効率、無増悪生存期間の関係について検討した。

材料の保管・利用に関し、患者または家族から文書による同意を得た。本研究は埼玉医科大学および埼玉医科大学総合医療センター倫理委員会の承認の下に行われた。

統計: 連側変数の記載は中央値 (範囲) で記載した。2 群間の比較には  $\chi^2$  検定または Mann-Whitney 検定を用いた。生存率は Kaplan-Meier 法に従って算出し、生存期間の比較には logrank test を用いた。p<0.05 を有意差ありとした。

## II. 結 果

背景因子: 年齢は 66 歳 (32～84 歳), 男性 31 例, 女性 19 例。標的病変を有する臓器数は 1.5 (1～3) で、標的病変の臓器は肝 37 例, 肺 12 例, リンパ節 9 例, 腹膜 17 例, 局所 1, その他 3 例であった。mFOLFOX6 療法の投与回数 は 10 回 (4～39 回), oxaliplatin (L-OHP) の relative dose intensity は 75.0% (28.1～100%), 治療効果 (RECIST 分類 ver. 1.0) は CR 1 例, PR 13 例, SD 23 例, PD 13 例であり、奏効率は 28%であった。二次治療は 40 例 (80%) に施行され、内訳は FOLFIRI ± bevacizumab 35 例 (70%), その他 5 例であった (表 1)。

免疫組織化学的染色: TS 高発現は 27 例 (54%), 低発現は 23 例 (46%) であった。ERCC-1 高発現は 34 例 (68%), 低発現は 16 例 (32%) であった。

表 1 患者背景

年齢 (歳)*	66 (32～84)
性別 男性:女性	31:19
標的病変を有する臓器数*	1.5 (1～3)
標的臓器	
肝	37
肺	12
リンパ節	9
腹膜	17
局所	1
その他	3
投与回数*	10 (4～39)
Oxaliplatin の relative dose intensity (%)*	75.0 (28.1～100)
治療効果	
CR	1
PR	13
SD	23
PD	13
二次治療	
FOLFIRI	25
FOLFIRI + bevacizumab	10
その他	5
手術	1
Best supportive care	9

\*: median (range)

表 2 TS/ERCC-1 発現と奏効率

	高発現	低発現	p value
TS	8/27 (29.6%)	6/23 (26.1%)	p>0.99
ERCC-1	11/34 (32.4%)	3/16 (18.8%)	p=0.50

表 3 TS/ERCC-1 の組み合わせと奏効率

	TS 高発現/ ERCC-1 高発現	TS 高発現/ ERCC-1 低発現	TS 低発現/ ERCC-1 高発現	TS 低発現/ ERCC-1 低発現	p value
奏効率	6/17 (35.3%)	2/10 (20.0%)	5/17 (29.4%)	1/6 (16.7%)	p=0.75

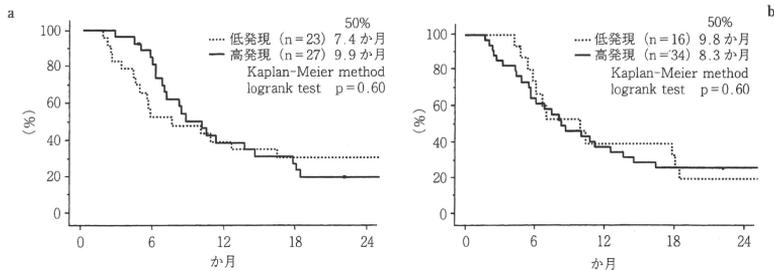


図1 TS (a)/ERCC-1 (b) 発現別無増悪生存期間

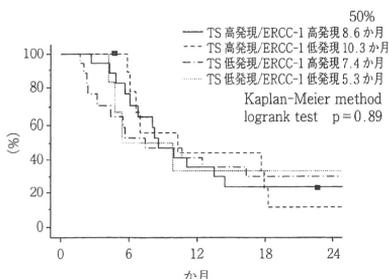


図2 TS/ERCC-1の組み合わせによる無増悪生存期間

奏効率: TS 高発現群と低発現群の間に奏効率の差は認められなかった ( $p > 0.99$ )。ERCC-1も同様で、高発現群と低発現群の間に奏効率の差は認められなかった ( $p = 0.50$ ) (表2)。また、TS 高発現/ERCC-1 高発現 ( $n = 17$ )、TS 高発現/ERCC-1 低発現 ( $n = 10$ )、TS 低発現/ERCC-1 高発現 ( $n = 17$ )、TS 低発現/ERCC-1 低発現 ( $n = 6$ ) の4群に分けて検討したが、同様に差は認められなかった ( $p = 0.75$ ) (表3)。

無増悪生存期間: TS 高発現の50%無増悪生存期間は9.9か月、低発現のそれは7.4か月と、無増悪生存期間に差は認められなかった ( $p = 0.60$ )。また、ERCC-1 高発現の無増悪生存期間は8.3か月、低発現の無増悪生存期間は9.8か月と、TSと同様に差は認められなかった ( $p = 0.60$ ) (図1)。また、TS 高発現/ERCC-1 高発現、TS 高発現/ERCC-1 低発現、TS 低発現/ERCC-1 高発現、TS 低発現/ERCC-1 低発現の無増悪生存期間は各々8.6か月、10.3か月、7.4か月、5.3か月であり、4群の無増悪生存期間にも差は認められなかった ( $p = 0.89$ ) (図2)。

### III. 考 察

切除不能・再発大腸癌と5-FU系抗癌剤の効果については、TS 低発現のほうが高発現より奏効しやすく、生存期間の延長が得られることが多くの研究で明らかにされている<sup>8-12)</sup>、逆の報告も認められる<sup>13)</sup>。今回の検討は、TSの発現は一次治療として行ったmFOLFOX6療法の奏効率、無増悪生存期間には関連性を認めなかった。ERCC-1は、cisplatinやL-OHPなどの白金系抗癌剤で引き起こされるDNA障害に関与し、それらの薬剤感受性を低下させることが知られている<sup>14)</sup>。したがって、理論的にはERCC-1が高発現の場合、L-OHPの効率は期待し難いと考えられる。しかし今回の検討では、ERCC-1の発現とmFOLFOX6の効果との間にも関連が認められなかった。

5-FU/LVに対する効果としてのTS発現と、L-OHPに対する効果としてのERCC-1の発現が相互に影響を及ぼしている可能性も考慮し、TS/ERCC-1の発現によって、mFOLFOX6の効果との関係についての解明が複雑になっている可能性も考慮し、TS/ERCC-1の発現によって、四通りの組み合わせに分けて検討した場合でも上記の結果であった。したがって、今回の結果から、大腸癌原発巣のTS/ERCC-1の発現の多寡からmFOLFOX6の効果は予測困難であると考えるのが妥当と思われる。

なお、進行大腸癌に対する一次治療としてFOLFIRI療法を行い、その治療効果と免疫組織化学的染色を併用したTS/ERCC-1蛋白発現の報告は、Kimら<sup>5)</sup>の報告が知られているのみである。70症例に対する抗腫瘍効果と生存期間についての報告であるが、TS 低発現群のほうがTS 高発現群より奏効率が、ERCC-1 低発現群のほうがERCC-1 高発現群より全生存期間が良好であったと報告されている。また、TS/ERCC-1の発現程度の組み合わせによる検討では、TS/ERCC-1ともに低発現で

と全生存期間が良好であると報告されている。ちなみに Kim ら<sup>5)</sup>の報告では、無増悪生存期間については報告されていない。全生存期間については、二次治療の影響も考慮すべきであるが、二次治療の施行率、内容は不明である。今回の検討では、Kim ら<sup>5)</sup>の報告とは合致しなかったが、Kim ら<sup>5)</sup>の報告以外に FOLFOX と TS/ERCC-1 発現に関する報告がないことを考えると、今後、多数の症例で再検討していくことが必要と考える。

本論文の要旨は第32回日本癌局所療法研究会において発表した。

## 文 献

- 1) de Gramont A, Figer A, Seymour M, *et al*: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* **18**(16): 2938-2947, 2000.
- 2) Stoehmacher J, Park DJ, Zhang W, *et al*: A multivariate analysis of genomic polymorphism; prediction of clinical outcome to 5-FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer. *Br J Cancer* **91**(2): 344-354, 2004.
- 3) Ruzzo A, Graziano F, Loupakis F, *et al*: Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. *J Clin Oncol* **25**(10): 1247-1254, 2007.
- 4) Cascinu S, Aschele C, Barni S, *et al*: Thymidylate synthase protein expression in advanced colon cancer: correlation with the site of metastasis and the clinical response to leucovorin-modulated bolus 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res* **5**(8): 1996-1999, 1999.
- 5) Kim SH, Kwon HC, Oh SY, *et al*: Prognostic value of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase  $\pi$  for 5-FU/oxaliplatin chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* **32**(1): 38-43, 2009.
- 6) 石橋敬一郎, 傍島 潤, 横山 勝・他: 切除不能・再発大腸癌に対する mFOLFOX6 療法の使用経験. 癌の臨 **53**(1): 57-63, 2007.
- 7) Kwon HC, Roh MS, Oh SY, *et al*: Prognostic value of expression of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase P1 for 5-fluorouracil/oxaliplatin chemotherapy in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* **18**(3): 504-509, 2007.
- 8) Paradiso A, Simone G, Petroni S, *et al*: Thymidylate synthase and p53 primary tumour expression as predictive factors for advanced colorectal cancer patients. *Br J Cancer* **82**(3): 560-567, 2000.
- 9) Johnston PG, Fisher ER, Rockette HE, *et al*: The role of thymidylate synthase expression in prognosis and outcome of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* **12**(12): 2640-2647, 1994.
- 10) Takenoue T, Nagawa H, Matsuda K, *et al*: Relation between thymidylate synthase expression and survival in colon carcinoma, and determination of appropriate application of 5-fluorouracil by immunohistochemical method. *Ann Surg Oncol* **7**(3): 193-198, 2000.
- 11) Lenz HJ, Hayashi K, Salonga D, *et al*: p53 point mutations and thymidylate synthase messenger RNA levels in disseminated colorectal cancer: an analysis of response and survival. *Clin Cancer Res* **4**(5): 1243-1250, 1998.
- 12) Edler D, Glimelius B, Hallström M, *et al*: Thymidylate synthase expression in colorectal cancer: a prognostic and predictive marker of benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* **20**(7): 1721-1728, 2002.
- 13) Soong R, Shah N, Salto-Tellez M, *et al*: Prognostic significance of thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase protein expression in colorectal cancer patients treated with or without 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Ann Oncol* **19**(5): 915-919, 2008.
- 14) Althara R, Liang X, Yu JJ, *et al*: Excision repair cross complementing-group 1: gene expression and platinum resistance. *Int J Mol Med* **14**(6): 959-970, 2004.

## 減量・休薬基準を明記した mFOLFOX6 療法の試み

岡田 典倫 石橋敬一郎 大澤 智徳 傍 島 潤 桑原 公亀  
 石 畝 亨 天野 邦彦 幡 野 哲 外間 尚子 田島 雄介  
 石井 正嗣 横山 洋三 山 本 梓 隈元 謙介 芳賀 紀裕  
 石田 秀行\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(12): 2588-2590, November, 2011]

**Clinical Path for mFOLFOX6 Describing Criteria for Reduction and Suspension of Drugs:** Norimichi Okada, Keiichiro Ishibashi, Tomonori Ohsawa, Jun Sobajima, Kouki Kuwabara, Toru Ishiguro, Kunihiko Amano, Satoshi Hatano, Naoko Horiyama, Yusuke Tajima, Masatsugu Ishii, Youzou Yokoyama, Azusa Yamamoto, Kensuke Kumamoto, Norihiro Haga and Hideyuki Ishida (*Dept. of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University*)

**Summary**

Clinical path for executing mFOLFOX6 in an outpatient chemotherapy room was settled on for the aim of standardization and common information with medical staffs about mFOLFOX6. The feature of this clinical path is described doses of drugs, results of laboratory examination, criteria for deciding adverse effects, common adverse effects and management, criteria for reduction and suspension of oxaliplatin and 5-fluorouracil. Patients before induction of the clinical path were compared with patients after that about relative dose intensity (RDI), reasons why treatments were suspended and progression-free survival (PFS). Fifty eight patients after induction were significantly higher RDI of oxaliplatin than 108 patients before induction ( $p=0.04$ ). There were no significant differences about a frequency of suspension due to adverse effects ( $p=0.18$ ) and PFS ( $p=0.74$ ). The clinical path that we settled on was considered useful not only for common information with medical staffs but also for standardization. **Key words:** Colorectal cancer, Chemotherapy, Clinical path

**要旨** 進行再発大腸癌に対する mFOLFOX6 療法の標準化と医療スタッフ間における情報の共有を目的に、外来化学療法室で施行する mFOLFOX6 のパスを作成した。本パス（医療者用）の特徴は、治療レジメン、臨床検査値、CTCAE v2.0 による有害事象判定基準、生じやすい有害事象とその対策、oxaliplatin、5-fluorouracil の減量・休薬基準などが明記されていることである。本パスの導入前後で、oxaliplatin の relative dose intensity (RDI)、治療中止理由、progression-free survival (PFS) について比較検討した。パス導入後の 58 例のほうが、パス導入前の 108 例より oxaliplatin の RDI が高かったが ( $p=0.04$ )、有害事象による中止頻度には差がなかった ( $p=0.18$ )。PFS はパス導入前後で差がなかった ( $p=0.74$ )。われわれの作成したパスは医療スタッフの情報共有のみならず、mFOLFOX6 療法の標準化に有用であると考えられた。

## はじめに

外科医が大腸癌の化学療法の大部分を担っているわが国では、大腸癌の標準治療ガイドラインの一つである FOLFOX 療法を適切に施行することは外科医の責務であり、これらががん対策基本法に示されている癌治療の標準化と均てん化を進めていく上でも重要な課題である。われわれは外来で行う mFOLFOX6 療法について、医療スタッフ間の情報の共有のみならず、治療の標準化を

めざしたパスを作成した。今回そのパス（医療者用のみ）を提示するとともに、パス導入効果について、preliminary な成績を検討したので報告する。

## I. 対象・方法

2005 年 12 月以降当科で切除不能・再発大腸癌に対して first-line として mFOLFOX6 を導入した 166 例（男性 93 例、女性 73 例、年齢 31-85 歳（中央値 65 歳）、bevacizumab 併用 41 例）を対象とした。2008 年 7 月

\* 埼玉医科大学総合医療センター・消化管・一般外科



じやすい有害事象の種類と注意点、有害事象発生時の対処法および有害事象に応じた oxaliplatin, 5-fluorouracil (5-FU) の減量基準などが記載されている (図1)。これら減量・中止基準については国内外で行われた臨床試験における基準や、市販のテキストなどを参考に設定した。この用紙を用いることで mFOLFOX6 治療にかかわるすべての医療スタッフが治療経過、有害事象を評価・把握し同一の対応をとることが可能となる。

mFOLFOX6+bevacizumab 療法の用紙ではさらに高血圧、粘膜出血に対する対応、消化管穿孔、腫瘍関連出血、血栓塞栓症に対しては bevacizumab を再投与しないことを追記している。

### III. 結 果

RDI は前期群が 28.1~100% (中央値 75%)、後期群が 51.7~100% (中央値 80%) であり、後期群で有意に高かった ( $p=0.04$ ) (図2)。副作用による治療中止は前期群 33.7%、後期群 23.7%、肝切除を含む手術施行は前期群 6.7%、後期群 15.8%であった ( $p=0.18$ ) (図3)。PFS は前期群 10.6±1.1 か月 (中央値±標準誤差)、後期群 9.8±1.2 か月で有意差を認めなかった ( $p=0.74$ ) (図4)。

### IV. 考 察

今回の結果はあくまで preliminary なものではあるが、mFOLFOX6 バスの導入により、外来化学療法室スタッフ (医師、看護師、薬剤師) 間での情報の共有が可能になることに加え、有害事象による治療中止の頻度を高めることなく RDI を高めることができることが判明した。今回の検討では、バス導入前後で PFS に差がなかったが、抗腫瘍効果については、奏効率・病勢制御率を含め、症例を集積して改めて検討・報告する予定である。

今回提示したバスでは OPTIMOX 試験<sup>1,2)</sup> のように、計画的に oxaliplatin を休業し、5-FU/LV のみを継続し、再度 oxaliplatin を導入するような投与方法は採用しなかった。現在 oxaliplatin による末梢神経障害を確実に予防・軽減する方法は、oxaliplatin の休業以外には知られ

ていない。このような点を加味した減量・中止基準が明記されたバスも有用と思われる。特に、結腸癌に対する FOLFOX 療法による術後補助化学療法<sup>3,4)</sup> がわが国で保険承認されたため、今後ますます外来で mFOLFOX6 療法が行われることが多くなると考えられる。根拠や経験に乏しい減量・休業に基づいた不適切な化学療法が行われることは厳に慎まなくてはならない。今回われわれが作成したバスを運用した結果、実地臨床においても臨床試験で設定されるような減量・中止基準がおおむね安全に当てはまることが判明した。

われわれは、FOLFIRI においても mFOLFOX6 と同様にバスを作成している。mFOLFOX6 バスと FOLFIRI バスは地域連携がん拠点病院である当院と連携している施設ですべてに運用されており、当科でもみられたような RDI の改善や有害事象管理が地域連携のなかでも遂行されているか否かといった点についても、今後検証する必要があると考えている。

本論文の要旨は第 32 回日本癌局所療法研究会において発表した。

### 文 献

- 1) Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, et al: OPTIMOX1 A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer — A GERCOR study. *J Clin Oncol* 24(3): 394-400, 2006.
- 2) Goebel FM, Liedo G, Chibaudel D, et al: Final results of OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free interval (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC): A GERCOR study. *ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol* 25(18S): abstr 4013, 2007.
- 3) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al, Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment of colon cancer. *N Engl J Med* 350(23): 2343-2351, 2004.
- 4) André T, Boni C, Navarro M, et al: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 27(19): 3109-3116, 2009.

## S 状結腸癌術後孤立性腹膜外転移を切除し得た 1 例

山本 梓 石橋敬一郎 田島 雄介 幡野 哲 石 畝 亨  
大澤 智徳 岡田 典倫 隈元 謙介 横山 勝 芳賀 紀裕  
石田 秀行\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(12): 2644-2646, November, 2010]

Successfully Resected an Isolated Extraperitoneal Metastasis of Sigmoid Colon Cancer—A Case Report: Azusa Yamamoto, Keichiro Ishibashi, Yusuke Tajima, Satoshi Hatano, Toru Ishiguro, Tomonori Osawa, Norimichi Okada, Kensuke Kumamoto, Masaru Yokoyama, Norihiro Haga and Hideyuki Ishida (Dept. of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University)

## Summary

We herein report an extremely rare operative case of an isolated extraperitoneal metastasis of colon cancer. A female patient had undergone a sigmoidectomy for ileus due to sigmoid colon cancer when she was 40 years old. Peritoneal metastasis, 5 mm in diameter, was on the sigmoid colon mesentery and she was histologically diagnosed as Stage IV. She received fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for 24 months. Serum CEA increased gradually from 36 months after the operation, and CT scan demonstrated bilateral ovarian tumors. Bilateral oophorectomy was performed at 44 months after the operation. Serum CEA decreased temporarily, but increased again. Serum CEA increased in spite of giving UFT/LV, so we changed to mFOLFOX6 therapy. Serum CEA decreased until it reached to a normal range after 9 courses, and stopped mFOLFOX6 therapy. Four months later, serum CEA increased again and PET-CT demonstrated a 3 cm mass with calcification in pelvic, and accumulation of FDP. Serum CEA decreased until it reached to a normal range after a resection of extra peritoneal mass. A histological examination of the tumor revealed a moderately differentiated adenocarcinoma similar to colon cancer. She has been well without recurrence 77 months after the first operation. **Key words:** Sigmoid colon cancer, Extraperitoneal metastasis

**要旨** 孤立性腹膜外転移を切除し、良好な結果が得られている S 状結腸癌のまれな 1 例を報告する。症例は 45 歳、女性。40 歳時、S 状結腸癌によるイレウスに対し、S 状結腸切除術が施行された。S 状結腸間膜に 5 mm 大の腹膜播種を伴っており、組織学的病期は Stage IV であった。術後、5-FU 系抗癌剤が 2 年間投与された。術後 3 年経過後、CEA が漸増し、両側卵巣の腫大を認めたため、術後 3 年 8 か月後に両側卵巣摘出術が施行された。CEA は一過性に低下したが、その後再び漸増した。UFT+LV の投与後も CEA は増加を続けたため、mFOLFOX6 に変更したところ (9 コース施行)、CEA は基準値内まで低下した。mFOLFOX6 中止 4 か月後に CEA の上昇と、PET-CT で骨盤内に石灰化を伴い、FDG の強い集積を伴う径 3 cm 大の mass lesion を認めた。ダグラス窩直下の腹膜外の腫瘤を摘出したところ、CEA は基準値内に低下した。摘出標本の組織像は結腸癌に酷似した中分化型腺癌であった。初回手術から 6 年 5 か月の現在、再発の徴候は認めていない。

## はじめに

結腸癌腹膜外転移を切除し、良好な経過が得られている興味ある 1 例を経験したので文献的考察を加え報告する。

## I. 症 例

患者: 45 歳、女性。

主訴: なし。

既往歴: 特記事項なし。

現病歴: S 状結腸癌によるイレウスの診断で手術を施行した。開腹所見では腹水は認めなかったが、S 状結腸直部より約 7 cm 肛門側の S 状結腸間膜に腹膜播種と思われる 5 mm 大の小結節を認めたが、他に非治癒因子を認めなかったため、同部位を含めた D3 郭清を伴う S 状結腸切除術を施行した。

\* 埼玉医科大学総合医療センター・消化管・一般外科

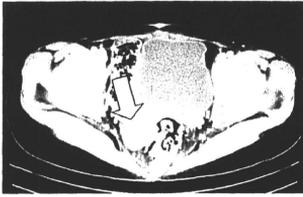


図1 腹部骨盤造影CT検査

子宮頸部の右背側に石灰化を伴った内部に不均一な造影効果のある類円形腫瘍を認める。



図2 術中所見

膣の右側、ダグラス窩の腹膜を切開した直下に直径3 cm大の弾性硬で可動性のある腫瘍を認める。

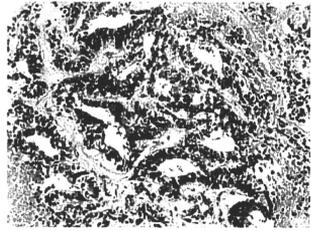


図3 病理所見

切除標本の大部分に壊死や石灰化を認め、辺縁の一部に中分化型腺癌を認める (HE×40・原倍率)。

め、その6か月後にmFOLFOX6へ治療を変更した。9コース施行後、CEAは基準値以下となったため中止した。しかし、mFOLFOX6中止後約4か月で再度CEAが上昇した。

**腹部骨盤造影CT検査:**子宮頸部の右背側に石灰化を伴い、内部に不均一な造影効果のある約3 cm大の類円形腫瘍を認めた(図1)。

**腹部骨盤MRI検査:**CT検査と同様に、子宮の背側に約3 cm大の類円形腫瘍を認め、T1強調画像では筋層よりやや高い低信号を示し、T2強調画像では内部が不均一な低信号像を示していた。

**PET-CT検査:**CT、MRI検査でみられたのと同様の部位にFDGの強い集積を認めた。

以上よりS状結腸癌の骨盤内再発を疑い、手術を施行した。

**手術所見:**ダグラス窩の腹膜を切開した直下(膣の右側)に直径3 cm大の弾性硬で可動性のある硬い腫瘍を認めた(図2)。腹腔内を検索するも、その他に明らかな再発病変やリンパ節の腫脹などは認めなかったため、周囲の脂肪織とともに腫瘍を摘出した。

**切除標本:**4.5×2.5×2.2 cm大の白色の壁のなかに壊死組織が認められた。

**病理所見:**摘出標本の大部分には壊死や石灰化を認めたが、辺縁の一部にS状結腸癌の組織像と酷似した中分化型腺癌の像を認め(図3)、S状結腸癌からの転移と診断した。

**術後経過:**術後経過は良好で第9病日に退院、術後1か月からmFOLFOX6を再開したが、4コース目にhypersensitivity reactionが出現したため中止した。術後1年2か月(初回手術から6年5か月)が経過した現在、CEAは基準範囲内であり、画像上再発病変も認めていない。

切除標本の病理診断は、中分化型腺癌、pSE、pN1、ly2、v2、sP1、sH0、sM0、fStage IV、Cur Bであった。今回、術後5年3か月経過後の骨盤内腹膜外再発の診断で手術目的にて入院となる。

**入院時現症:**腹部は平坦・軟で、腹部正中に手術痕あり。疼痛や圧痛など異常所見はなく、一般状態も良好であった。

**入院時検査所見:**血算、生化学検査に異常は認めなかったが、CEAが12.5 ng/mL(基準値:6.7 ng/mL以下)と高値であった。

**術前経過:**初回手術後化学療法としてRPMI法による5-fluorouracil(5-FU)+Leucovorin(LV)療法を開始したが、7回で投与を中止。その後doxifluridine(5'-DFUR)の経口投与を術後2年まで行った。術後3年経過した時点から徐々にCEAが上昇しはじめ、術後3年7か月で14.5 ng/mLになった。この時点の画像診断で、両側卵巣の腫大が認められたため、卵巣転移を疑い、術後3年8か月で両側卵巣摘出術を行った。病理組織学的検査はendometriosisで悪性所見は認めなかった。

術後UFT+LVを開始したが再度CEAが上昇した

## II. 考 察

結腸癌術後の腹膜外転移を切除したとする報告は非常にまれであり、医学中央雑誌 (1983~2010年)、MEDLINE (1964~2010年) で検索した結果、本邦で報告された駄場中ら<sup>1)</sup>の報告の1例のみであった。

駄場中ら<sup>1)</sup>の報告は、下行結腸癌, SE, 中分化型腺癌, N2, H0, P2, stage IV の術後16年での再発症例である。初回手術で認められた腹膜播種病変はグラス高に認められた。再発病変に対しては術前41.4 Gy 放射線照射後、術後20 Gy 放射線治療を追加している。

今回の症例と、駄場中ら<sup>1)</sup>の症例との共通点は原発巣切除時に腹膜転移をすでに認めていたことがあげられる。このような腹膜転移を認めた症例が長時間を経て、孤立性に腹膜外転移を生じた機序はまったく不明であるが、駄場中ら<sup>1)</sup>は再発病変は長期間 dormant state (休眠状態) にあり、何らかのきっかけでその状態から脱し、分化・増殖したのではないかと考察している。

今回の症例では、endometriosis を伴う卵巣を摘出後に

一過性にCEAが減少した。endometriosisでは、CA125が上昇することは知られている<sup>2,3)</sup>。CEAが上昇することは一般に知られていない。したがって、今回の症例における卵巣摘出後の一過性のCEA低下機序については不明である。

術後長期間経過後の孤立性腹膜外転移の切除例はまれだが、切除により良好な経過が得られる可能性があり、その点で本症例は貴重と考えられたので報告した。

本論文の要旨は第32回日本癌局所療法研究会において発表した。

## 文 献

- 1) 駄場中研, 小林道也, 岡本 健・他: Stage IV 下行結腸癌術後16年で骨盤腔内腹膜外再発を認めた1例. 日臨外会誌 68(7):1821-1825, 2007.
- 2) Abrão MS, Podgaec S, Pinotti JA, et al: Tumor markers in endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 66(1):19-22, 1999.
- 3) Bedaiwy MA and Falcone T: Laboratory testing for endometriosis. *Clin Chim Acta* 340(1-2):41-56, 2004.

# 胃癌術後障害 (QOL) の定量的測定 による術式評価と六君子湯の効果

内視鏡的粘膜切除術 (EMR) や内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の進歩により胃癌に対する胃切除数は減少しているが、依然として相当数の患者が胃切除術を受けている。胃の切除により本来持つ多様な機能が失われ、さまざまな術後障害が発生することから、専門医のワーキンググループにより定量的な評価をもとに術式についての評価が模索されている。メンバーの一員でもある滝口伸浩先生は、胃癌に対する術式選択と六君子湯を用いた術後障害の軽減対策を検討されている (Prog Med. 2009, 29, p.94-95)。滝口先生に胃切除後の QOL 改善における六君子湯の有用性について解説していただいた。

**滝口 伸浩** 千葉県がんセンター 消化器外科 (臨床検査部長)

## GSRSを用いて術式と術後の消化器症状を評価

胃を切除することにより胃の容積や粘膜面積が縮小したり、胃の連続性が失われるなど本来の機能に障害をきたし、小胃症状、ダンピング症候群やイレウス、逆流性の食道炎や胃炎などの多様な術後障害が発生し患者の

QOLは著しく低下する。胃癌手術術式は癌の発生部位や大きさ、進行度、転移などにより決定されるが、切除部分の大きさや切除する部位は術後の機能障害に大きく影響する (図1)。たとえば噴門や幽門は癌の再発防止を重視して温存にこだわらないとする考え方と、特別な機能を持つ部位はできるだけ温存すべきという考え方の

差はついておらず、いまだ議論が続いている。

また、最近では機能性ディスペプシアなどの消化器症状に対する病態の理解が広まっていることから、患者の QOL について消化管症状を全般的に評価する GSRS (gastrointestinal symptom rating scale) などを活用することは、客観的な指標として有効と

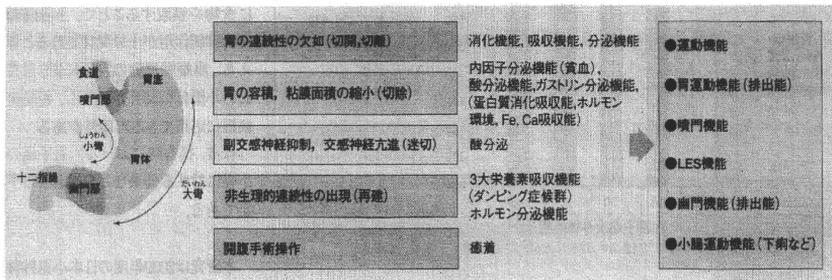


図1 胃手術後の各種消化器機能異常と原因