

して、治療終了約4週間後に抗腫瘍効果（以下、レスポンス）を評価するとともに、2年間の予後の追跡調査を行い、その結果、1) レスポンス、予後が病期に依存すること⁷、2) レスポンスと予後が相関すること⁹、3) 5-FU血漿中濃度の個体内変動、個体間変動が大きいこと⁷、4) 病期と5-FU血漿中濃度が相関しないこと¹⁰、5) レスポンス、予後が5-FU血漿中濃度と相関すること¹⁰、6) レスポンス、予後と相関する遺伝子型の組み合わせがあること⁸、を示唆もしくは明らかにした。すなわち、FP+RT療法適用の可否を判定する方法として、病期の判定や遺伝子診断が有用であり、さらに、FP+RT療法を適用した場合には、5-FU血漿中濃度モニタリングにより、より高い治療効果を確保できることを明らかにした。また前報¹⁰において、治療効果の予測精度が高い採血ポイントの候補として、投与開始4日目5時、10日目17時をリストアップしており、いずれかの日時に5-FU血漿中濃度を評価し、その値に基づいて以後の投与量を調整するという治療戦略を提唱した。もっとも、5-FUを増量した場合に、副作用の発現頻度、重篤度がどのように変化するかについての情報が無いことが課題として残された。

そこで本研究では、神戸大学医学部附属病院（以下、当院）にてFP+RT療法が施行された食道がん患者51例を対象に、副作用発現に関する詳細な情報を収集するとともに、うち30例について、副作用発現と5-FU血漿中濃度との関係も解析した。ここでは、特に、重篤な転帰をたどる骨髄抑制の指標とされる白血球減少、Quality of Life（以下、QOL）に大きな影響を与え、治療を中断せざるを得なくなる口内炎、口唇炎（放射線皮膚炎）に着目した。

II 対象と方法

1. 解析対象患者

2002年8月から2005年5月の間に治療を受け、標準スケジュールを完遂した患者51例（男性49例、女性2例）を対象とした。対象患者の平均身長は 164.6 ± 6.3 cm、平均体重は 55.9 ± 9.3 kg、平均年齢は 63.6 ± 7.3 才、平均観察期間は 18.1 ± 13.9 カ月であり、PSの内訳は0/1/2/不明 = 23/24/2/2、病期の内訳はI/II/III/IV = 11/8/17/10（術後再発は5例）であった。なお、病期分類は、UICC（The International Union Against Cancer）のTNM分類に基づいて行った。本研究は、ヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、研究の対象となる個人の権利の尊重、理解を求める同意を得る方法、研究対象となる個人への不利益および危険性について詳述した上で、研究内容について理解を求め、被験者となる同意を得る方法を明記した研究計画書を神戸大学医学部医学倫理委員会に提出し、承認を得ている。研究目的で利用さ

れる診療情報については、別途設定した個人情報管理者により連結可能匿名化されており、新たに定義されたコード番号で取り扱われるため、個人情報は保護されている。

2. FP+RT療法の標準スケジュール

標準スケジュールを図1に示した。FP+RT療法とは、5-FUの5日間持続点滴投与（ $400 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ 、1～5日目、8～12日目）、CDDPの点滴投与（ $40 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ 、1日目、8日目）、放射線照射（ 2 Gy/day 、1～5日目、8～12日目、15～19日目）を1コースとし、2週間の休薬期間を設け、引き続き2コース目を施行する治療レジメンである。なお、患者の状態に応じて、5-FU投与量を500もしくは $550 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ に増量した（以下、Dose escalation例）。Dose escalation例は51例中6例であった。また、奏効が期待でき、重篤な副作用が認められない症例に対しては、標準スケジュール完遂後、2週間の休薬期間を設け、同様の治療を追加した（以下、追加治療例）。基本的には、標準スケジュールに従ったが、放射線照射を行わず、5-FUの持続点滴投与、CDDPの点滴投与のみとした。追加治療例は51例中19例であった。

3. 5-FU血漿中濃度データ

前報¹⁰において、51例中の30例を対象として、治療効果と5-FU血漿中濃度との相関解析を行っており、そのデータを用いて、副作用との関係を解析した。なお、この30例には、Dose escalation例、追加治療例は含まれなかった。採血ポイントは、患者ひとりあたり8点であり、具体的には、1コース目における3日目、10日目の17時、4日目、11日目の5時、2コース目における38日目、45日目の17時、39日目、46日目の5時であった。

4. 副作用の評価

がん化学療法施行時には必発し、重篤な転帰をたどる骨髄抑制の指標とされる白血球減少、並びに、5-FU使用時および放射線療法時に高頻度に発現し、QOLに大きな影響を与え、治療を中断せざるを得なくなる口内炎、口唇炎（放射線皮膚炎）に着目した。各々の重篤度は、米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）による共通毒性基準（Common Toxicity Criteria）NCI-CTC ver.2.0を用いて評価した。グレード3以上のものを重症、一方、グレード2以下のものを軽症とした。

5. データ処理および統計処理

重症の白血球減少、口内炎、口唇炎の発現頻度と病期との関係を解析し、比較にはFisher's exact testを用いた。8点の5-FU血漿中濃度の平均値を算出し、当該患者の5-FU血漿中濃度データとした。値は平均±標準偏

差で表記した。白血球減少、口内炎、口唇炎について、重症のものが発現した患者群を重症群、軽症のものが発現した患者群を軽症群とし、両群の5-FU血漿中濃度を比較した。8点個々の値についても同様に行った。比較にはunpaired Student's *t*-test, Welch's testを用いた。なお、正規性がない場合はMann-Whitney's *U* testを用いた。

Ⅲ 結果

1. 副作用の発現状況

副作用の発現状況を表1に示した。重症の白血球減少の発現頻度は39.2%、口内炎では13.7%、口唇炎では19.6%であった。いずれかの重症の副作用が発現した割合は51.0%であった。

表1 副作用の発現状況 (N=51)

グレード	0	1	2	3	4	重症例 (発現頻度)
白血球減少	0	5	26	19	1	20 (39.2%)
口内炎	33	5	6	4	3	7 (13.7%)
口唇炎	25	10	6	4	6	10 (19.6%)

NCI-CTC ver.2.0を用いて評価した。グレード3以上のものを重症、一方、グレード2以下のものを軽症とした。特筆すべき副作用が発現したという記録がなかった症例数はグレード0に含めた。

2. 重症の副作用の発現頻度と病期との関係

重症の副作用の発現頻度と病期との関係を表2に示した。いずれの副作用も、発現頻度は病期に依存しなかった (Fisher's exact test)。

3. 重症の副作用の発現と5-FU血漿中濃度との関係 (8点平均値)

白血球減少、口内炎、口唇炎について、重症群と軽症群の5-FU血漿中濃度 (8点の平均値) を比較した (表3)。解析対象である30例全体の平均値は $0.110 \pm 0.035 \mu\text{g/mL}$ であった。重症の口唇炎が発現した症例では、軽症群と比較して、5-FU血漿中濃度が高い傾向にあった ($p=0.080$, unpaired Student's *t*-test)。一方、白血球減少および口内炎については、重症群と軽症群との間に差はなかった (unpaired Student's *t*-test)。

4. 重症の副作用の発現と個々の採血ポイントにおける5-FU血漿中濃度との関係

白血球減少、口内炎、口唇炎について、重症群と軽症群の個々の採血ポイントにおける5-FU血漿中濃度を比較した (表4, 表5, 表6)。重症の白血球減少が発現した症例では、軽症群と比較して、治療開始3日目17時の5-FU血漿中濃度が高い傾向にあった ($p=0.099$, unpaired Student's *t*-test)。口内炎においては、いずれ

表2 重症の副作用の発現頻度と病期との関係

	N	いずれか		白血球減少		口内炎		口唇炎	
		N	%	N	%	N	%	N	%
全体	51	26	51.0	20	39.2	7	13.7	10	19.6
Stage I	11	8	72.7	7	63.6	3	27.3	2	18.2
Stage II	8	3	37.5	2	25.0	0	0.0	2	25.0
Stage III	17	10	58.8	8	47.1	3	17.6	3	17.6
Stage IV	10	5	50.0	3	30.0	1	10.0	3	30.0
$p^{\text{a)}}$			0.471		0.327		0.531		0.890

a) 病期と相関解析, Fisher's exact test

表3 重症の副作用の発現と5-FU血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$) との関係 (8点平均値)

	重症群		軽症群		$p^{\text{a)}}$
白血球減少	N=10	0.114 ± 0.046	N=20	0.109 ± 0.030	0.728
口内炎	N=6	0.112 ± 0.045	N=24	0.110 ± 0.034	0.880
口唇炎	N=4	0.139 ± 0.027	N=26	0.106 ± 0.035	0.080
いずれか	N=13	0.113 ± 0.041	N=17	0.108 ± 0.032	0.726
全体		N=30		0.110 ± 0.035	

重症 (グレード3以上) の副作用が発現した患者群を重症群、軽症 (グレード2以下) の副作用が発現した患者群を軽症群とした。

a) 重症群と軽症群の比較, unpaired Student's *t*-test

表4 重症の白血球減少の発現と個々の採血ポイントにおける5-FU血漿中濃度 (μg/mL) との関係

	全体 (N=30)	重症群 (N=10)	軽症群 (N=20)	p
3日目 17:00	0.105 ± 0.066	0.137 ± 0.080	0.091 ± 0.056	0.099 ^{a)}
4日目 5:00	0.078 ± 0.051	0.068 ± 0.050	0.083 ± 0.052	0.492 ^{a)}
10日目 17:00	0.141 ± 0.083	0.167 ± 0.109	0.130 ± 0.069	0.453 ^{b)}
11日目 5:00	0.136 ± 0.053	0.154 ± 0.079	0.129 ± 0.038	0.424 ^{c)}
38日目 17:00	0.098 ± 0.055	0.083 ± 0.073	0.106 ± 0.043	0.142 ^{b)}
39日目 5:00	0.079 ± 0.040	0.073 ± 0.050	0.082 ± 0.035	0.569 ^{a)}
45日目 17:00	0.140 ± 0.058	0.128 ± 0.051	0.147 ± 0.062	0.680 ^{b)}
46日目 5:00	0.116 ± 0.051	0.124 ± 0.062	0.112 ± 0.046	0.535 ^{a)}

重症 (グレード3以上) の白血球減少が発現した患者群を重症群, 軽症 (グレード2以下) のものが発現した患者群を軽症群とした。

a) unpaired Student's t-test

b) Mann-Whitney test

c) Welch's test

表5 重症の口内炎の発現と個々の採血ポイントにおける5-FU血漿中濃度 (μg/mL) との関係

	全体 (N=30)	重症群 (N=6)	軽症群 (N=24)	p
3日目 17:00	0.105 ± 0.066	0.105 ± 0.072	0.105 ± 0.066	0.994 ^{a)}
4日目 5:00	0.078 ± 0.051	0.062 ± 0.039	0.083 ± 0.054	0.363 ^{a)}
10日目 17:00	0.141 ± 0.083	0.156 ± 0.095	0.137 ± 0.081	0.622 ^{a)}
11日目 5:00	0.136 ± 0.053	0.136 ± 0.076	0.137 ± 0.047	0.977 ^{a)}
38日目 17:00	0.098 ± 0.055	0.088 ± 0.042	0.100 ± 0.059	0.629 ^{a)}
39日目 5:00	0.079 ± 0.040	0.073 ± 0.055	0.080 ± 0.037	0.704 ^{a)}
45日目 17:00	0.140 ± 0.058	0.144 ± 0.055	0.139 ± 0.060	0.467 ^{b)}
46日目 5:00	0.116 ± 0.051	0.134 ± 0.078	0.111 ± 0.043	0.506 ^{c)}

重症 (グレード3以上) の口内炎が発現した患者群を重症群, 軽症 (グレード2以下) のものが発現した患者群を軽症群とした。

a) unpaired Student's t-test

b) Mann-Whitney test

c) Welch's test

表6 重症の口唇炎の発現と個々の採血ポイントにおける5-FU血漿中濃度 (μg/mL) との関係

	全体 (N=30)	重症群 (N=4)	軽症群 (N=26)	p
3日目 17:00	0.105 ± 0.066	0.145 ± 0.088	0.100 ± 0.063	0.279 ^{a)}
4日目 5:00	0.078 ± 0.051	0.113 ± 0.024	0.074 ± 0.052	0.220 ^{a)}
10日目 17:00	0.141 ± 0.083	0.234 ± 0.076	0.129 ± 0.077	0.036 ^{a)}
11日目 5:00	0.136 ± 0.053	0.190 ± 0.072	0.130 ± 0.048	0.060 ^{a)}
38日目 17:00	0.098 ± 0.055	0.092 ± 0.046	0.099 ± 0.057	0.836 ^{a)}
39日目 5:00	0.079 ± 0.040	0.081 ± 0.057	0.078 ± 0.039	0.529 ^{b)}
45日目 17:00	0.140 ± 0.058	0.137 ± 0.018	0.141 ± 0.062	0.900 ^{b)}
46日目 5:00	0.116 ± 0.051	0.177 ± 0.059	0.106 ± 0.044	0.022 ^{b)}

重症 (グレード3以上) の口唇炎が発現した患者群を重症群, 軽症 (グレード2以下) のものが発現した患者群を軽症群とした。

a) unpaired Student's t-test

b) Mann-Whitney test

の採血ポイントにおいても重症群と軽症群との間に差は認められなかった。しかしながら、重症の口唇炎が発現した症例では、軽症群と比較して、10日目17時 ($p=0.036$, unpaired Student's *t*-test) と46日目5時 ($p=0.022$, Mann-Whitney test) の5-FU血漿中濃度が有意に高かった。さらに、11日目5時の5-FU血漿中濃度が高い傾向にあった ($p=0.066$, unpaired Student's *t*-test)。

Ⅳ 考察

がん化学療法における副作用の発現は不可避であり、さらに、がん化学療法で問題となる副作用には命に関わる重篤なものも多く、副作用を決して軽視はできない。事実、治療効果が得られないにもかかわらず、非常に重篤な副作用の発現により、死に至る場合もある。もしくは、治療効果が得られているにもかかわらず、副作用の発現により、がん化学療法を中断せざるを得ない場合も少なくない。よって、がん化学療法を最適化するためには、治療効果の評価のみならず、副作用の評価が重要となる。一般的に、がん化学療法においては、治療効果や副作用の発現に明らかな個人差が観察され、選択基準の設定とともに、より優れた治療計画を立てることが火急の課題とされており、これらの点、食道がんも例外ではない。FP+RT療法についても、例えば、外科的処置との併用、5-FUやCDDPの投与量や投与方法の変更、CDDP以外の白金系抗がん剤への変更、放射線照射量の変更などについて、医学的、薬学的な観点から様々な論議が行われており、また一部、臨床的な検討も行われている。

本研究では、FP+RT療法の最適化を目的として、FP+RT療法を受けた食道がん患者51名を対象に、白血球減少、口内炎、口唇炎（放射線皮膚炎）の発現に関する情報収集を行った。具体的には、これら副作用の発現状況、および副作用発現と病期との関係性を評価するとともに、5-FU血漿中濃度との関係も解析した。

当院における重症の白血球減少の発現頻度は39.2%であった（表1）。Ohtsuら¹⁾、Hironakaら²⁾、Ishikuraら³⁾、Kumekawaら⁴⁾の報告では、各々、24%、51%、43%、30%であった。白血球減少の発現頻度の報告間の差異は、一部、顆粒球コロニー刺激因子の使用法の違いによるものが大きいと思われた。当院での重症の口内炎の発現頻度は13.7%であり（表1）、Hironakaら²⁾の4%に比較して高い値であった。口内炎については、主観的に評価されることに加え、「静脈内輸液を要する」、「経管栄養、経静脈栄養又は予防的挿管を要する」ことも重症度の判定基準となっており、重症度が施設状況の影響を少なからず受け、報告間の差異が生じたものと判断できた。なお、当院における重症の口唇炎の発現頻度は19.6%で

あったが（表1）、口唇炎に関しては、他に比較できるデータが報告されていなかった。

重症の白血球減少、口内炎、口唇炎の発現頻度は病期に依存しなかったが（表2）、これらのうち口唇炎については、軽症群と比較して、5-FU血漿中濃度（8点平均値）が高い傾向にあることが示され（ $p=0.080$ ）、5-FUと放射線照射が相加的に作用している可能生が示唆された（表3）。さらに、個々の採血ポイントにおける5-FU血漿中濃度を用いて詳細な解析を行ったところ、治療開始10日目17時（ $p=0.036$ ）、46日目5時（ $p=0.022$ ）の5-FU血漿中濃度が有意に高いことが明らかになった（表6）。すなわち、これらの採血ポイントで5-FU血漿中濃度のモニタリングを行い、その値に基づいて以後の投与量を調整することにより、重篤な口唇炎を回避できるものと思われた。なお前報¹⁰⁾において、治療効果の予測精度が高い採血ポイントとしても、10日目17時をリストアップしており、具体的には、優れた治療効果が認められる患者群、認められない患者群の5-FU血漿中濃度が、各々、 $0.186 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.106 \mu\text{g/mL}$ であることを明らかにしている。今回、重症群と軽症群の濃度が、各々、 $0.234 \pm 0.076 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.129 \pm 0.077 \mu\text{g/mL}$ であったことから、目標濃度として、 $0.19 \mu\text{g/mL}$ 程度にすれば、優れた治療効果を確保しつつ、重篤な口唇炎を回避できるものと思われた。

以上、食道がんに対する標準的治療法のひとつであるFP+RT療法に関して、白血球減少、口内炎、口唇炎の発現状況、およびこれらの副作用発現と病期との関係性を評価し、さらには、5-FU血漿中濃度との関係も解析した。その結果、1) 重症の白血球減少の発現頻度は39.2%であり報告者間で差異が認められること、2) 重症の口内炎、口唇炎の発現頻度は、各々、13.7%、19.6%であること、3) 重症の白血球減少、口内炎、口唇炎の発現頻度は病期に依存しないこと、4) 重症の口唇炎が発現した症例では、軽症群と比較して、5-FU血漿中濃度が高い傾向にあること、5) 治療開始10日目17時あるいは46日目5時に、5-FU血漿中濃度モニタリングを行うことにより、重症の口唇炎の発現回避ができること、が明らかとなった。ところで、前報¹⁰⁾において、治療効果と5-FU血漿中濃度との相関解析を行っており、これらを総合的に判断した結果、10日目17時に採血を行い、5-FU血漿中濃度が $0.19 \mu\text{g/mL}$ 程度になるように以後の投与量を調整すれば、優れた治療効果を確保しつつ、重篤な口唇炎を回避できるものと結論した。今後は、さらに症例の追加を行うことにより予測精度を高め、モニタリングすべき採血ポイントを確定するとともに、副作用の発現を回避しつつ、治療効果を十分に引き出すことのできる5-FU血漿中濃度域を確定する予定である。

引用文献

- 1) Ohtsu A, Boku N, Muro K, et al. Definitive chemoradiotherapy for T4 and \geq or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2915-2921.
- 2) Kaneko K, Ito H, Konishi K, et al. Definitive chemoradiotherapy for patients with malignant stricture due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the esophagus. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 18-24.
- 3) Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, et al. Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T (2-3) N (any) M (0) squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 57 : 425-433.
- 4) Tahara M, Ohtsu A, Hironaka S, et al. Clinical impact of criteria for complete response (CR) of primary site to treatment of esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005 ; 35 : 316-323.
- 5) Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A, et al. Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2697-2702.
- 6) 日本臨床腫瘍学会編. 臨床腫瘍学 第三版. 東京：癌と化学療法社 2003 : 582-613.
- 7) Miki I, Tamura T, Nakamura T, et al. Circadian variability of pharmacokinetics of 5-fluorouracil and CLOCK T3111C genetic polymorphism in patients with esophageal carcinoma. *Ther Drug Monit* 2005 ; 27 : 369-374.
- 8) Okuno T, Tamura T, Yamamori M, et al. Favorable genetic polymorphisms predictive of clinical outcome of chemoradiotherapy for Stage II/III esophageal squamous cell carcinoma in Japanese. *Am J Clin Oncol* 2007 ; 30 : 252-257.
- 9) 柴原晶子, 山森元博, 横本博雄ら. 食道がん化学放射線療法における病期, 奏効と予後との相関. *医療薬学* 2008 ; 34 : 13-19.
- 10) 柴原晶子, 山森元博, 門脇祐子ら. 食道がん化学放射線療法における5-フルオロウラシル血漿中濃度と治療効果との相関. *TDM研究* 2008 ; 25 : 145-151.
- 11) Kumekawa Y, Kaneko K, Ito H, et al. Late toxicity in complete response cases after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 425-432.

特集 悪性腫瘍治療における分子標的治療薬の使い方

4. 大腸がんを用いられる分子標的治療薬

奥野達哉*

*神戸大学医学部附属病院消化器内科助教

View Points !

- ▶2009年のわが国の大腸癌治療ガイドラインにもベバシズマブ、セツキシマブが組み込まれた。
- ▶わが国のガイドラインでも1次治療ではベバシズマブの投与が推奨されている。
- ▶ベバシズマブを含む1次治療を受けた転移性大腸がん患者に対して、PD後もベバシズマブを継続することは諸家の間でも意見が分かれるところである。
- ▶セツキシマブの上乗せ効果はK-ras 遺伝子変異型群の患者には乏しいことが示唆されている。
- ▶現時点ではベバシズマブ、セツキシマブの併用療法は行うべきではないものと考えられている。

- ベバシズマブ (bevacizumab: アバステン[®])、セツキシマブ (cetuximab: アービタックス[®]) といった分子標的治療薬が、FOLFIRI (イリノテカン: CPT-11) や FOLFOX (オキサリプラチン: L-OHP) といった従来の殺細胞性抗がん剤に組み合わせられることとなった近年の大腸がん抗がん剤治療では、治療の選択肢が増加し、治療成績の向上が報告されている。
- それと共に、米国NCCNのガイドライン¹⁾ 及び2009年のわが国の大腸癌治療ガイドライン²⁾ (図1)は複雑なものとなっており、大腸がん抗がん剤治療に携わる医療者にとって、分子標的治療薬に対する理解も欠かせなくなっている。

ベバシズマブについて

- 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) は血管新生に重要な役割を果たしており、ひいては細胞ががん化していく過程や、腫瘍化した

がん細胞の増殖、発育、転移等の過程において重要な役割を果たしている。

- 血管新生のメカニズムを阻害する薬剤が開発された中で、ベバシズマブは、IgG1に属する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体で、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体である (図2)³⁾。
- ベバシズマブは2004年2月26日米国食品医薬品局 (FDA) により未治療転移性大腸がんの治療薬として承認され、日本においては、2007年4月18日「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の治療薬として厚生労働省の製造製造販売承認を受けた。

ベバシズマブの進行再発大腸癌における有効性について

- フルオロウラシル (5-FU) /LV療法にベバシズマブを上乗せすることによる有効性はKabbinarらが報告したAVF2192g試

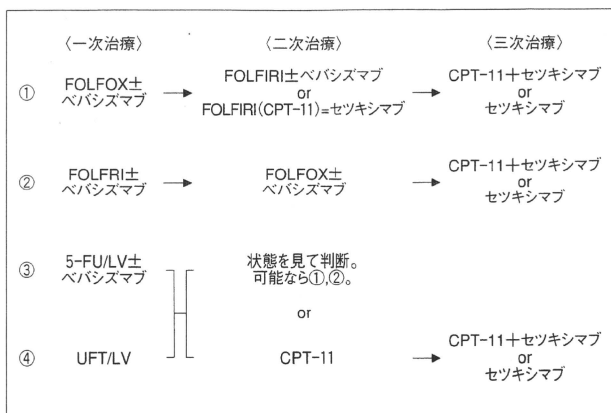


図1 大腸癌治療ガイドライン医師用2009年度版のアルゴリズム (文献2) より抜粋

ベバシズマブの投与が推奨されるが、投与不可能と判断した場合はその限りではない。一次治療においてベバシズマブと投与していない場合、および一次治療の効果が持続しているがCP-11やL-OHPの毒性のために投与を中止した場合は、二次治療でベバシズマブの投与が推奨される。

験で示されている。CPT-11治療に不適合と考えられる転移を有する結腸・直腸がんに対する1次治療として、5-FU/LVと5-FU/LV+ベバシズマブ併用療法の比較を行う第II相試験として行われ、ベバシズマブ併用群で良好な成績が示された (PFS 5.5ヵ月 vs 9.2ヵ月, $p < .00002$)⁴⁾。

- 1次治療においてCPT-11ベースの治療にベバシズマブを併用することの有効性はHurwitzらが行ったAVF2107g試験から明らかになり始めた⁵⁾。彼らはIFL療法とIFL+ベバシズマブ併用療法 (ベバシズマブ5 mg/kg/週毎) の第III相比較試験を行い、IFL療法群よりもIFL+ベバシズマブ併用療法群の方が奏効率 (RR), 病変進行までの期間 (PFS), 生存期間中央値 (mOS) いずれにおいても有意差を持って良好であったことを報告した (RR34.8% vs 44.8%, $p < .0004$, PFS 6.2ヵ月 vs 10.6ヵ月, $p < .0001$,

mOS 15.6ヵ月 vs 20.3ヵ月, $p < .0001$)。

- さらに、Saltzらにより報告されたNO 16966試験は、転移性結腸直腸がん患者を対象に、当初XELOX療法 (カベシタビン+L-OHP) とFOLFOX4療法 (5-FU/LV+L-OHP) を比較する試験として実施されたが、ベバシズマブの大腸がんにおける有効性が明らかにされた後は、ベバシズマブを追加する投与法に修正し、XELOX療法+プラセボ (350人) /ベバシズマブ (350人), FOLFOX4療法+プラセボ (351人) /ベバシズマブ (349人) の2×2のデザインで継続された⁶⁾。その結果、この試験でのmOSはFOLFOX群が19.6ヵ月、XELOX群が19.8ヵ月と、ハザード比0.99でXELOX療法の非劣性が示されると共に、FOLFOX4/XELOX療法, FOLFOX4/XELOX+ベバシズマブ併用療法の比較においてmPFSが各々8.0ヵ月, 9.4ヵ月 ($p = .0023$) との

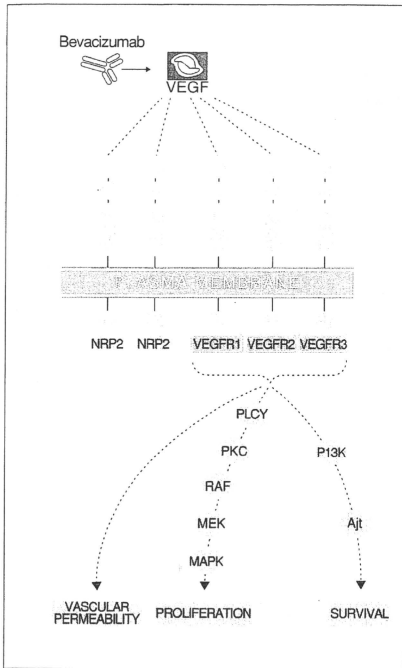


図2 ベバシズマブの mode of action
(文献3)より抜粋)

- これを踏まえ、わが国のガイドラインでも1次治療においてのCPT-11ベースの治療はFOLFIRI+ベバシズマブを推奨している(表1)。
- 現在、ベバシズマブを含む1次治療を受けた転移性大腸がん患者に対して、増悪(PD)後もベバシズマブを継続することの合理性は諸家の間でも意見が分かれるところである(BBP: Bevacizumab Beyond Progression)。
- 米国からは、治療歴のない転移性大腸がん患者を対象としてベバシズマブと化学療法の併用の安全性と有効性を評価する大規模な観察的コホート研究であるBRiTE (Bevacizumab Regimens: Investigation of Treatment Effects and Safety) 試験の結果が報告されている⁸⁾。
- 対象は2004年2月から2005年6月にBRiTE試験に登録された1,953例のうち、ベバシズマブを含むfirst-line治療開始後に初回PDが認められた1,445例である。対象患者を、①PD後に治療を行わなかった群(非治療群, 253例)、②PD後にベバシズマブを使用しない治療を行った群(非BBP群, 531例)、③PD後にベバシズマブを含む治療を行った群(BBP群, 642例)の3群に分け、主要評価項目を初回PD後の生存期間(SBP)として比較したところ、とりわけBBP群のmOSは非BBP群と比較して有意に長く(31.8ヵ月vs 19.9ヵ月)、SBP中央値も同様であった(19.2ヵ月vs 9.5ヵ月)と報告された。
- このデータは、PD後もベバシズマブを継続することにより生存期間延長が得られる可能性を示したものであるが、各患者群の割り付けが均等でないことや、BBP群は単に全身状態の良い症例が多かっただけである可能性があること、等の問題点も指

結果を得たため、1次治療L-OHPベースの治療においてもベバシズマブの上乗せ効果が証明されることとなった。

- また、CPT-11を含む治療法において5-FU持続点滴を併用すべきかどうかに関しては、FuchsらがFOLFIRI+ベバシズマブ併用療法とmodified IFL (mIFL)+ベバシズマブ併用療法を比較した第II相比較試験(BICC-C試験period 2)の中で、各々RRは57.9%, 53.3%, mPFSは11.2ヵ月, 8.3ヵ月(not significant), OSにおいてもFOLFIRI+ベバシズマブ併用療法群(mOSに達せず)はmIFL+ベバシズマブ併用療法群の19.2ヵ月と比較して有意に(p=.0007)良好であったことを報告した⁷⁾。

表1 ベバシズマブの1次治療に関するデータ（文献3）より抜粋

Studies	Phase	Chemotherapy regimen	n	Time to progression (months)	Response rate (%)	Median survival (months)
Hurwitz ⁵⁾	III	IFL+BV 5 mg/kg	402	10.6	44.8	20.3
BICC-C ⁷⁾	III	FOLFIRI+BV 5 mg/kg	57	11.2	57.9	28
		mFL+BV 5 mg/kg	60	8.3	53.3	19.2
NO16966 ⁹⁾	III	FOLFOX or XELOX +BV 5 mg/kg	699	9.4	49	21.3

摘されており、初回PD後のベバシズマブ継続投与の妥当性については、現在進行中の、2次治療FOLFIRI療法にセツキシマブ単独ないしはさらにベバシズマブを上乗せすることの効果を評価するSWOG S0600/iBET試験や、標準的な1次治療から2次治療に移行する際にベバシズマブを継続するか否かによって得られる生存期間を評価するML18147/AIO0504試験等の第Ⅲ相試験の結果が待たれるところである。

ベバシズマブの術前ないしは術後補助化学療法における有効性について

- ベバシズマブを使用した患者群における術前化学療法の前向き試験のデータは乏しいが、切除不能転移性結腸直腸がんに対して、ベバシズマブと標準的な化学療法を併用したFirst BEAT試験とNO16966試験のサブ解析で、投与後、肝切除が可能となった患者では2年生存率が90%にもなることが明らかにされている⁹⁾。
- First BEAT試験では、切除不能転移性結腸直腸がん患者1,965人を対象に、標準的な化学療法にBEVの投与が行われた患者の治療効果を分析した。症例解析ができた1,914人のうち、肝切除が可能だったのは7.6% (145人)で、治癒切除(R0)に達したのは6.0% (114人)だった。
- また化学療法としてL-OHPを含んだ治療

を受けた患者(949人)の場合、肝切除率は10.4%、R0切除率も8.0%と高く、CPT-11を含む治療を受けた患者(662人)ではそれぞれ6.5%、5.1%だったと報告されている。

- 一方、前述の1,400人が登録されたNO16966試験で、肝切除可能となったのは、ベバシズマブ群では8.1% (59人)、プラセボ群では6.1% (43人)であり、R0切除に達したのは、ベバシズマブ群は6.3% (44人)、プラセボ群は4.9% (34人)であった。R0切除を行った患者の2年生存率は、ベバシズマブ群が90.9%、プラセボ群が82.3%と高かったのに対し、切除を行わなかった患者ではそれぞれ39.6%、37.9%にとどまった。
- これらの結果から、手術不能の転移性結腸直腸がんであっても、ベバシズマブを含む標準化学療法を受けた患者では、より高い可能性で転移巣切除に持ち込むことが可能で、場合によっては根治性が得られると考えられている。
- ベバシズマブを使用した患者群における術後化学療法の前向き試験のデータとしては、stage II/Ⅲ結腸がん患者に対する術後補助化学療法mFOLFOX 6とmFOLFOX 6+ベバシズマブを比較した第Ⅲ相試験であるNSABP Protocol C-08試験の結果が2009ASCOで報告された¹⁰⁾。2004年9月～2006年10月の間に、2,672例の対象患者を

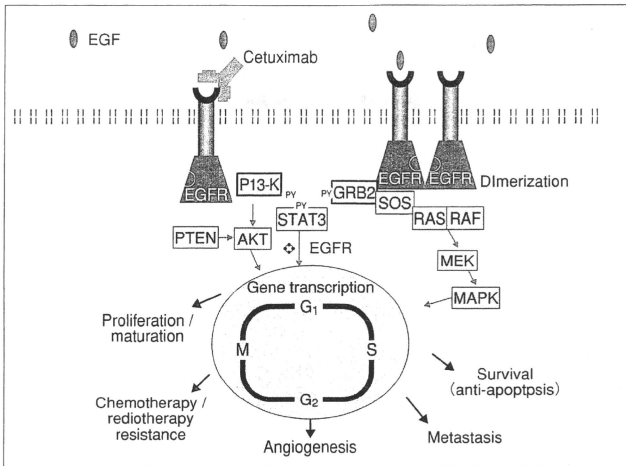


図3 セツキシマブの mode of action (文献11) より抜粋)

無作為に mFOLFOX 6 (6 ヶ月) と mFOLFOX 6 + BEV (6 ヶ月さらにペバシズマブ 5 mg/kg 単独のみを 6 ヶ月追加投与) に割り付けたものである。結果は、1 年目までは DFS (HR : 0.60, P = 0.0004) に効果が認められたものの、当初の primary endpoint であった 3 年 DFS は mFOLFOX 6 群 75.5%, mFOLFOX 6 + ペバシズマブ 群 77.4% (HR : 0.89, P = 0.15) で、両群に有意差を認めなかった。

- ペバシズマブの術後補助化学療法の評価は、現在進行中の、FOLFOX 4 や XELOX を組み込んだ AVANT 試験の結果で明らかとなるが、现阶段では費用対効果の上からも否定的であると言わざるを得ない。

セツキシマブについて

- セツキシマブは、上皮成長因子受容体 (EGFR, HER1, c-Erb-1) の細胞外ドメインと特異的に結合し、上皮成長因子 (EGF) やトランスフォーミング成長因子 α (TGF α) などの他のリガンドとの結合

を、競合的に抑制し阻害する組み換え型ヒト・マウスキメラ IgG1 モノクローナル抗体である (図 3)¹¹⁾。

- 2003年12月に、転移性大腸がんに対する治療薬としてスイスで初めて認可を受けた。その後、米国食品医薬品局 (FDA) は、2004年2月12日 EGFR を発現する転移性大腸がんに対する治療薬としてセツキシマブを承認し、日本では2008年7月18日に、「EGFR 陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の治療薬」として厚生労働省の製造製造販売承認を受けた。

セツキシマブの進行再発大腸癌における有効性について

1. 既治療例に対するセツキシマブ単剤治療の効果について

- Saltz らは 5-FU および CPT-11 抵抗性で、免疫染色で EGFR 陽性の 大腸がん患者 57 例を対象にした第 II 相臨床試験で、セツキシマブ単剤で 9% の奏効率が得られ、mOS 6.4 ヶ月と報告した¹²⁾。

- その後、カナダ及びオーストラリアの臨床研究グループ (NCIC CTG) (AGITG) が共同で行った NCIC CTG CO. 17試験の結果が Jonker らによって報告されている¹³⁾。これは CPT-11や L-OHP, フルオロピリミジン抵抗性で EGFR 陽性の転移性大腸がん患者572人を対象に、セツキシマブ投与群あるいは BSC のみの群に無作為に割り付けた第Ⅲ相臨床試験で、結果、セツキシマブ投与群の mOS は6.1ヵ月であったのに対し、BSC 群は4.6ヵ月と、BSC 群に比しセツキシマブ併用群の OS は改善されていたことが示された ($p=0.005$)。

2. 既治療例に対するセツキシマブのイリノテカン併用療法の効果について

- Cunningham らは、CPT-11抵抗性で EGFR 陽性の転移性大腸がん患者329例を対象にした無作為化比較第Ⅱ相臨床試験で、セツキシマブ単独療法 (111人) およびセツキシマブ+CPT-11併用療法 (218人) に無作為に割り付け、CPT-11併用療法の有効性の検証を行った (単独群で病状進行の場合には CPT-11の追加を許容した)¹⁴⁾。
- その結果、セツキシマブと CPT-11の併用療法群は奏効率、無増悪期間の中央値でセツキシマブ単剤治療群を上回り (RR 22.9%vs 10.8%, $p=0.007$, mPFS 4.1ヵ月 vs 1.5ヵ月, $p<0.001$, mOS 8.6ヵ月 vs 6.9ヵ月, $p=0.48$)、かつ、副作用は併用療法群で高頻度であったものの、その重症度や発生頻度は CPT-11単独療法で予想されるものと同程度であった。
- 現在、セツキシマブは、CPT-11ベースの治療に抵抗性を示す結腸直腸がん患者に対して、単独もしくは CPT-11との併用により臨床的に有意な抗腫瘍活性を有し、CPT-11耐性をも克服し得ると考えられている。

3. 初回治療におけるセツキシマブの併用療法 (FOLFOX や FOLFIRI) の効果について

- FOLFOX 療法とセツキシマブの併用療法に関する初回治療の無作為化第Ⅱ相試験としては OPUS 試験が挙げられる¹⁵⁾。OPUS 試験は、未治療で EGFR 遺伝子を発現している転移性大腸がん患者337人を無作為に割り付け行われた。OPUS 試験全体の奏効率は、セツキシマブ併用群の RR が45.6%、FOLFOX 単独群の RR が35.7%であったことが報告されている。
- FOLFIRI 療法とセツキシマブの併用療法に関する、初回治療の無作為化第Ⅲ相試験としては CRYSTAL 試験が挙げられる¹⁶⁾。EGFR 発現が認められた転移性結腸・直腸がん症例に対する初回治療として、登録された1,217例のうち599例が FOLFIRI/セツキシマブ群、599例が FOLFIRI 群に無作為に割り付けられ解析された。
- 結果はセツキシマブ併用群の PFS が8.9ヵ月、FOLFIRI 単独群の PFS が8.0ヵ月であり、奏効率でもセツキシマブ併用群の RR が46.9%、FOLFIRI 単独群の RR が38.7%と報告された。肝転移を伴う患者群だけに絞って解析すると、肝転移巣に対する治療切除率 (R0) は FOLFIRI/セツキシマブ群4.3%、FOLFIRI 群1.5%と約3.0倍であることが報告され、同時に肝転移を伴う症例に対するセツキシマブ併用の効果が示唆された (表2)。

■ セツキシマブの効果予測について

- 開発段階では、免疫染色を利用した EGFR 遺伝子発現の確認がセツキシマブの治療効果における Biomarker として想定されていたものの、EGFR 遺伝子の発現と抗

表2 セツキシマブの1次治療に関するデータ (文献11) より抜粋)

Studies	Phase	Treatment	ORR (CR+PR) (%)	mPFS (months)	MOS (months)
OPUS trial ¹⁸⁾	II	FOLFOX (168) vs	36.0	7	N.R
		FOLFOX+ Cetuximab (169)	46.0 (p=0.064)	7.2 (p=0.61)	N.R
CRYSTAL ¹⁹⁾	III	FOLFIRI (600) vs	38.7	8	19.9
		FOLFIRI+ Cetuximab (602)	46.9 (p=0.004)	8.9 (p=0.048)	18.6 (p=0.31)

EGFR 抗体療法の効果が相関しない患者群の存在も報告されている¹⁷⁾。

- 現在、相次いで報告されてきたのが患者大腸がん細胞の EGFR を介した細胞増殖シグナルにおいて、より下流の *K-ras* 遺伝子に変異があれば、下流のシグナルが恒常的に活性化する為、セツキシマブによる抗腫瘍効果が乏しいとする報告である。
- 中でも、前述した OPUS 試験において、試験全体の奏効率、セツキシマブ併用群の RR が 45.6%、FOLFOX 単独群の RR が 35.7% であったなかで、*K-ras* 遺伝子が野生型であった症例と比較すると、FOLFOX のみの群の RR は 37% だったのに対して、セツキシマブを加えた群での RR は 61% で、セツキシマブの併用がより効果的だったことが報告された¹⁸⁾。
- しかし、*K-ras* 遺伝子が変異型の患者群においては、セツキシマブ併用群の RR が 33%、FOLFOX 単独群の RR が 49% で併用群のほうがむしろ悪い傾向であることも報告された。
- さらに、前述した CRYSTAL 試験においても腫瘍の *K-ras* 遺伝子変異と FOLFIRI + セツキシマブの治療効果の関連について、保存されていた 1,198 例中 587 例の腫瘍組織を用いて解析され、*K-ras* 変異型は 35.6% (192 例/540 例) に認められたこと、*K-ras* 遺伝子が野生型の患者において、FOLFIRI

+セツキシマブが FOLFIRI に対して有意に PFS を延長した ($p=0.0167$) ことが報告された¹⁹⁾。

- Best overall response (最良総合効果) も、FOLFIRI + セツキシマブ群で 59.3% と FOLFIRI 群の 43.2% に対して有意に良好であった ($p=0.0025$)。これに対し、*K-ras* 変異型群の患者においては、FOLFIRI + セツキシマブは FOLFIRI に対して PFS も延長せず ($p=0.75$)、Best overall response も FOLFIRI + セツキシマブ群で 36.2% と FOLFIRI 群の 40.2% に対して改善を示せなかった ($p=0.46$)。
- 現在、その他の検討を踏まえても、セツキシマブの上乗せ効果は *K-ras* 変異型群の患者群には乏しいことが示されており、欧米では治療前に *K-ras* の遺伝子変異を測定することが推奨されている²⁰⁾。
- 現在、わが国では *K-ras* 遺伝子変異の測定については保険収載が未だ行われていないが、効果の乏しい患者群の事前予測の必要性を考えれば、早期の保険への収載が望まれるところである。

■ ペバシズマブ、セツキシマブの併用療法について

- CAIRO 2 試験は、XELOX 療法 (カペシタビン + L-OHP) + ペバシズマブの併用療法にセツキシマブを加える有用性を検討す

るために計画された無作為化第Ⅲ相試験である。治療歴のない転移性大腸がんの患者755例を、カペシタビン+L-OHP+ペバシズマブを投与する群 (CB群) またはさらにセツキシマブを併用投与する群 (CBC群) のいずれかに無作為に割り付け治療を継続した²¹⁾。

- その結果、全体としてPFSの中央値は、CB群で10.7ヵ月、CBC群で9.4ヵ月で (P=0.01) あり、またmOSは、CB群で20.3ヵ月、CBC群で19.4ヵ月であった。つまり、セツキシマブの上乗せ効果は全く認められなかったばかりでなく、治療中のQOLはセツキシマブの併用療法を受けた患者のほうが低かった。
- また、同時にK-ras遺伝子変異を有する症例では、セツキシマブの併用療法により有意に劣る治療成績を示していたことも併せて報告されている。
- 詳細な機序は不明ではあるものの、現在、進行再発大腸癌患者に対して抗VEGF抗体と抗EGFR抗体の併用は行うべきではないものと考えられている。

おわりに

- ペバシズマブ、セツキシマブといった分子標的治療薬は、海外に比べて当初日本での導入が遅れていた。しかしながら、これほど高価な薬剤の保険適応内での使用を、日本のように広く認めている国はむしろ少ないのが現実であることを考えると、両薬剤が製造販売承認を受けて以降のわが国は、大腸がん治療において、強力な治療の恩恵を、多くの患者及び医療者が享受できる国のひとつになったと言える。
- 筆者個人としては、今後は両薬剤における術前ないしは術後補助化学療法における有効性や、現在、併用は困難であると考えら

れている両薬剤に対する他の新規小分子化合物との併用療法の報告に期待したいと考えている。

文 献

- 1) National Comprehensive Cancer Network : Clinical Practice Guidelines in Oncology V. 3 (2009) Colon Cancer. <http://www.nccn.org/>
- 2) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン医師用2009年度版。金原出版、東京 (2009) p. 24-29
- 3) Puthillath A et al: Targeted therapies in the management of colorectal carcinoma: role of bevacizumab. *Oncotargets and Therapy* 2 : 1-15 (2009)
- 4) Kabbinnar F et al: Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 23 : 3697-3705 (2005)
- 5) Hurwitz H et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350 : 2335-2342 (2004)
- 6) Saltz LB et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26 : 2013-2019 (2008)
- 7) Fuchs CS et al: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 25 : 4779-86 (2007)
- 8) Grothey A et al: Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 26 : 5326-5334 (2008)
- 9) Okines A et al: Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer* 101 :

- 1033-1038 (2009)
- 10) N.Wolmark G et al: A phase III trial comparing mFOLFOX 6 to mFOLFOX 6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. ; ASCO Annual Meeting (Abstr LBA 4) (2009)
 - 11) Tonini G et al: First-line targeted therapies in the treatment of metastatic colorectal cancer - role of cetuximab. *OncoTargets and Therapy* 2 : 73-82 (2009)
 - 12) Saltz LB et al: Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 22 : 1201-1208 (2004)
 - 13) Jonker DJ et al: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 357 : 2040-2048 (2007)
 - 14) Cunningham D et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351 : 337-345 (2004)
 - 15) Bokemeyer C, et al: Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study. ASCO Annual Meeting (Abstr 4035), 2007.
 - 16) Van Cutsem E, et al: Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without Cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL Trial; ASCO Annual Meeting (Abstract 4000), 2007.
 - 17) Wierzbicki R et al: A phase II, multicenter study of cetuximab monotherapy in patients with refractory, metastatic colorectal carcinoma with absent epidermal growth factor receptor immunostaining. *Invest New Drugs*. 2009 Oct 15. [Epub ahead of print].
 - 18) Bokemeyer C et al: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27 : 663-671 (2009)
 - 19) Van Cutsem E et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360 : 1408-1417 (2009)
 - 20) Allegra CJ et al: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 27 : 2091-2096 (2009)
 - 21) Tol J et al: Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360 : 563-572 (2009)

and adequate organ function. Irinotecan (150 mg/m²) was given on first day, repeated every 2 weeks in irinotecan monotherapy group (arm A), and irinotecan (150 mg/m²) was given on first day with leucovorin (folinic acid) (20 mg/m²) followed by 5-FU (2000 mg/m²) continuous infusion over 48 hours, repeated every 2 weeks in irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin combination group (arm B). Response was assessed every 4 cycles by computed tomography. The primary end point was response rate and time to treatment failure.

Results: Between March 2007 and February 2009, 36 eligible patients entered. In Arm A, 17 patients were evaluable for objective response and 18 patients for safety. In Arm B, 16 patients were evaluable for objective response and 18 patients for safety. The median age was 60 years and the median follow up duration for surviving patients was 9.4 months. Disease status was comparable for both arms. 3 of 17 (17.6%) patients had a confirmed objective response in arm A (95% confidence interval [CI] 0.07–28.2%) and 3 of 16 (18.7%) patients had a confirmed objective response in arm B (95% CI 0–0.37%). No significant difference was noted between the arms both for ORR ($p=0.642$) and for disease control (29.4% vs. 37.5%, respectively, $p=0.91$). Progression free survival time was 2.9 months vs. 3.0 months ($p=0.677$), median overall survival was 4.6 months (95% CI 2.56–6.68%) vs. 7.6 months (95% CI 1.79–13.4%) in arm A and B, respectively ($p=0.145$). There was no relevant difference in the occurrence of overall grade 3/4 toxicity between the two arms. Neutropenia was the most common grade 3/4 toxicity (50.0% vs. 62.1%, respectively). There was one thromboembolic event in arm A.

Conclusions: The preliminary results showed that both treatment arms have similar clinical efficacy as salvage treatment in advanced/metastatic gastric cancer. But irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin combination group has a tendency of longer overall survival time. Each regimen has a manageable tolerability profile. The accrual is ongoing.

6579

POSTER

Cetuximab with Irinotecan/Folinic Acid/5-FU as first-line treatment in advanced gastric cancer: a prospective multi-center phase II study and additional biomarkers of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

M. Möhler¹, A. Mueller², T. Trabach³, T. Seufferlein⁴, S. Kubicka⁵, F. Lordick⁶, M. Geissler⁷, S. Daum⁸, P.R. Galle², S. Kanzler². ¹University Hospital Mainz, 1. Med. Klinik und Poliklinik, Mainz, Germany; ²University Hospital Mainz, Medical Department, Mainz, Germany; ³University Hospital Essen, Medical Department, Essen, Germany; ⁴University Hospital Halle, Medical Department, Halle, Germany; ⁵University Hospital Hannover, Medical Department, Hannover, Germany; ⁶University Hospital Heidelberg, Medical Department, Heidelberg, Germany; ⁷City Hospital Esslingen, Medical Department, Esslingen, Germany; ⁸University Hospital Berlin, Medical Department, Berlin, Germany

Background: Cetuximab combined with irinotecan/folinic acid/5-FU (IF) based therapies demonstrated high efficacy in human metastatic colorectal cancer. In advanced gastric cancer, IF may be an effective and well tolerated alternative to cisplatin-based regimens. We therefore conducted a phase II AIO study to evaluate the tolerability and efficacy of cetuximab with IF as first-line treatment in patients (pts) with advanced gastric cancer. In parallel, we analysed mutation status of KRAS, BRAF, PIK3CA and levels of lymphangiogenic ligands VEGF-C, VEGF-D and VEGFR3.

Methods: Pts were eligible with previously untreated adenocarcinoma of the stomach or oesophagogastric junction, ECOG performance (PS) <2, measurable lesions and adequate organ functions. Pts received weekly cetuximab (first 400, subsequently 250 mg/m²) combined with chemotherapy of irinotecan (80 mg/m²) + 24 hour continuous infusion of sodium folinic acid (Na-FA: 200 mg/m²) and 5-FU (1500 mg/m²) on days 1, 8, 15, 22, 29, 36 of a 50-day cycle. Treatment was continued until tumor progression and assessments were performed every 2nd cycle. KRAS; BRAF, PIK3CA, VEGFR3, VEGF-C, VEGF-D analysed by PCR, sequencing, ELISA or immunohistochemistry (IHC) in tumor blocks and serum samples were correlated with stage, response and survival.

Results: From Aug 2006 – Sep 2007, 49 pts were enrolled: 71% were males, median age was 63 years (33–77), median PS was 0 (65% pts), 69% and 31% of pts had gastric and esophagogastric junction carcinomas, respectively. Median treatment duration was 15.2 weeks (range 1.1–69.1). Grade 3/4 toxicities were diarrhoea (17%), skin reactions (13%), anorexia (9%), anaemia and fatigue (7%), allergic reactions, neutropenia (4% each). Among 48 pts evaluable for response, overall response rate (CR + PR) was 42% (CR 4%/PR 38%) and tumour control rate was 73%. Median progression-free and overall survival times were 8.5 months (36.6 weeks; 95% CI 30.1; 48.1) and 16.6 months (71.1 weeks; 95% CI 50; 93.4), respectively. Translational tests of 38 pts significantly correlated IHC expression levels of VEGF-C ($p=0.03$) and VEGF-D ($p=0.025$) with incidence of metastases. Low VEGF-C correlated with response ($p=0.041$), low VEGF-D had a trend to better survival ($p=0.052$).

Conclusion: Cetuximab plus IF was well tolerated and encouraging survival data were observed. Further biomarkers will be analysed and presented at the meeting. Currently, cetuximab combined with chemotherapy in advanced gastric cancer is under further investigation in an ongoing phase III trial.

D34252

6580

POSTER

S-1 combined with weekly cisplatin for metastatic gastric cancer

K. Amagai¹, R. Matsumoto¹, M. Oozeki¹, S. Fujeda¹, M. Araki¹, M. Goto¹. ¹Ibaraki Prefectural Central Hospital and Cancer Center, Gastroenterology and GI Oncology, Kasama, Japan

Background: The investigators of the recent phase III SPIRITS trial found that the addition of cisplatin to S-1 provided a significant overall survival advantage over treatment with S-1 alone. However, this treatment regimen required a short-term hospital stay for hydration to prevent the renal toxicity induced by cisplatin, and this therefore negates the convenience of using an orally administered drug such as S-1.

Several phase I or II studies showed the efficacy and safety of S-1 combined with weekly cisplatin therapy for advanced and recurrent gastric cancer. To evaluate the efficacy of weekly intravenous (i.v.) cisplatin and S-1 combination therapy for patients with metastatic gastric cancer, we retrospectively examined 46 patients with advanced gastric cancer previously untreated.

Materials and Methods: The participants were 46 patients treated at our hospital. S-1 at 80 mg/m² daily was administered orally in two divided doses for 2 weeks, followed by a 2-weeks rest. Cisplatin at 30 mg/m² was administered by intravenous drip infusion over 90 minutes with a minimum prehydration of 500 ml normal saline, including granisetron, on days 1 and 8. This treatment was repeated every 4 weeks (one cycle each) until disease progression or unacceptable toxicity was seen.

Results: A total of 212 cycles were administered, with a median of five cycles (range: 1–14) per patient. The results were rated as a complete response in 3 cases, partial response in 19 cases and stable disease in 12 cases. The response rate was 47.8% (22/46) and the median survival time was 16.0 months. The one-year survival rate was 67.0%. The major adverse reactions were myelosuppression and gastrointestinal symptoms.

Conclusions: The combination of S-1 and weekly cisplatin therapy appears to be highly efficacious and safe and shows promise as a useful treatment strategy, even in outpatient clinics.

6581

POSTER

Von Willebrand factor and fibrinogen levels predict outcome in advanced gastric cancer patients

R. Pazo-Cid¹, A. Godoy², J. Lao Romera¹, N. Fernandez-Mosteirin², T. Puértolas¹, V. Calderero¹, R. Garcia-Foncillas³, J.f. Lucia², M.J. Lecumberri¹, A. Antón¹. ¹Hospital Universitario Miguel Servet, Medical Oncology, Zaragoza, Spain; ²Hospital Universitario Miguel Servet, Hematology, Zaragoza, Spain; ³Zaragoza University, Biostatistics, Zaragoza, Spain

Background: Activation of clotting and fibrinolysis systems are thought to be involved in tumor angiogenesis, tumor-platelet adhesion and tumor-endothelial cell adhesion. Von Willebrand factor (vWf), an adhesive ligand with platelets, is elevated in advanced disseminated malignancies and it is involved in the metastatic process.

Objective: To correlate coagulation markers levels in plasma of advanced gastric cancer (GC) patients (pts) undergoing palliative chemotherapy (CMT) with response to treatment and time to progression (TTP).

Materials and Methods: 41 pts with locally advanced or metastatic GC, diagnosed between January and December 2008, and 20 healthy controls were enrolled in the study. Blood samples were taken before (basal time) and after platinum-fluoropyrimidine-based CMT. We measured plasma levels of vWf, vWf activity-ristocetin cofactor test (vWf: Rcof) (BCS coagulometer), vWf Antigen (vWf:Ag), factor VIII activity test, D-Dimer (DD), Plasminogen, Thrombin Time (TT), Fibrinogen and Reptilase time (ACL-TOP coagulometer) and plasma GC tumor markers (CEA and CA19.9).

Results: Median age of pts was 64 (range 38–89). All pts but one received at least one cycle of CMT, with a median of 3 cycles (range 0–10). Median basal ECOG was 1 (range 0–3). After a median follow-up of 9 months the median TTP was 4 months and the median overall survival (OS) 8 months. At basal time were found elevated levels of vWf:Ag (median 210%; range 121.1–492.2%), DD (median 530 gr/L; range 49–17489) and Fibrinogen (median 5.4 gr/L; range 2.78–7.67) when compared with healthy controls. Basal time plasma levels of vWf:Ag were significantly correlated with basal CA19.9 levels ($p<0.05$). Higher basal Fibrinogen levels predicted worse response to treatment ($p=0.02$) and shorter TTP ($p=0.012$); however basal time levels of vWf:Ag and DD were not correlated with CMT response, TTP or OS. Higher vWf:Rcof levels after 3 cycles of CMT were correlated with worse treatment response ($p=0.019$) and shorter TTP ($p<0.05$).

消P-373 進行再発大腸癌に対するBevacizumabの使用経験

坪井病院・外科¹⁾, 日本医大・外科²⁾, 坪井病院・内科³⁾
○進士 誠一¹⁾, 山下 直行¹⁾, 萩原 信敏¹⁾, 小泉 岐博²⁾, 勝田 美和子¹⁾, 勝野 暁¹⁾, 住吉 宏樹¹⁾, 小澤 俊文³⁾, 渡邊 睦弥³⁾, 内田 英二²⁾

【目的】当院における進行再発大腸癌に対するBevacizumab (BEV)併用化学療法の治療成績および安全性を検討する。【対象と方法】2007年10月から2009年2月までにBEV併用化学療法を開始した進行・再発大腸癌患者15例を対象とし、R2, StageIV大腸癌10例と再発大腸癌5例に分けて検討した。【結果】結果-1 (R2, StageIV)。平均年齢:63.7歳。男/女:6/4例。結腸/直腸:3/7例。BEV併用化学療法開始時期は1次/2次治療:9/1例。BEV開始時併用化学療法はFOLFOX 4/FOLFIRI:9/1例。BEV平均投与回数:10.0回。StageIV因子(重複あり)は、肝7例、リンパ節5例、肺3例、腹膜1例。抗腫瘍効果はPR 4例、SD 5例、PD 1例であり、奏効率は40%、臨床的ベネフィット率は90%であった。平均生存期間は471.9日(中央値:402日)。結果-2 (再発)。平均年齢:61.4歳。男/女:3/2例。結腸/直腸:3/2例。BEV併用化学療法開始時期は1次/2次/3次治療:3/1/1例。BEV開始時併用化学療法はFOLFOX 4/FOLFIRI:4/1例。BEV平均投与回数:3.4回。再発臓器(重複あり)は、局所2例、肝1例、リンパ節1例、腹膜1例、卵巣1例。抗腫瘍効果は、SD 2例、PD 2例、未評価1例であり、奏効率は0%、臨床的ベネフィット率は40%であった。平均再発後生存期間は529.4日(中央値:294日)。有害事象は全例をとおして、好中球減少2例、高血圧1例、鼻出血1例、しびれ1例で、消化管穿孔・出血、血栓症、アレルギー反応は認められなかった。【結語】治療効果については、R2, StageIV症例ではこれまでの報告と同等の抗腫瘍効果が得られているのに対し、再発症例では悪い傾向にあった。安全性については、大きな有害事象なく治療が遂行できており、今後も積極的にBEVを使用することの妥当性を示唆する結果と考えられた。

大腸癌 化学療法

消P-375 進行再発大腸癌に対するBevacizumab投与症例の臨床的検討

箕面市立病院・胃腸センター
○三宅 泰裕, 加藤 健志, 飯島 正平, 吉川 宣輝

【目的】進行再発大腸癌に対する化学療法として、Bevacizumab併用化学療法を施行した症例について、その治療効果と有害事象について検討する。【対象】2007年6月より2009年2月までに当院においてBevacizumabを併用した49症例を対象とした。【結果・成績】患者の平均年齢は63.4歳、男性32例、女性17例、1次治療22例、2次治療以降が27例。併用化学療法ではmFOLFOX 6 22例、FOLFIRI 14例、FLOX 8例、5FU+LV 2例であった。治療効果はPR 5例、SD 25例、PD 19例であった。G3以上の有害事象は白血球減少5例(10.2%)、好中球減少12例(24.4%)、嘔吐2例(4.0%)、消化管出血1例(2.0%)であった。【結論】Bevacizumab併用化学療法は生命を脅かす有害事象の頻度は少なく、外来通院で安全に施行できた。発表時に無増悪生存期間と安全性について報告する予定である。

大腸癌 Bevacizumab

D35451

消P-374 切除不能・再発大腸癌に対するBevacizumab併用化学療法の安全性と有効性の検討

富山大・3内科¹⁾, 高岡市民病院・外科²⁾
○梶浦 新也¹⁾, 細川 歩¹⁾, 小川 浩平¹⁾, 堀江 貞志¹⁾, 吉田 啓紀¹⁾, 齋藤 聖子¹⁾, 中本 美都¹⁾, 月岡 雄治²⁾, 林 智彦²⁾, 堀川 直樹²⁾, 小林 隆司²⁾, 野手 雅幸²⁾, 澤崎 邦廣²⁾, 杉山 敏郎¹⁾

【目的】切除不能・再発大腸癌の治療において、bevacizumab(BV)併用の化学療法は海外臨床試験で有用性が検証され、米国治療指針では既に標準治療とされているが、我が国ではその評価は十分に検討されていない。【方法】2007年7月から2009年1月までにBVを含む化学療法を開始した切除不能・再発大腸癌症例 37例を対象とし後方視的に検討した。効果判定はRECIST v1.0、有害事象はNCI-CTCAE v3.0、末梢神経障害の評価にはDEB-NTCを使用した。【成績】男性/女性:19/18、年齢中央値61歳(34-75)、PS 0/1:23/14、一次治療/二次治療:26/11。一次治療では全例がmFOLFOX 6 + BV療法、二次治療ではFOLFIRI + BV療法9例、mFOLFOX 6 + BV療法2例。2009年2月の時点で経過観察期間中央値270日(36-681)、投与回数中央値9回(3-22)。一次治療で効果の評価が可能であった19症例中11例(57.9%)で奏効が得られた。治療成功期間(TTF)、無増悪期間(PFS)の中央値はそれぞれ235日、297日であった。BV関連の有害事象のうちGrade 3以上のものは高血圧2例(5%)であった。【結論】現時点では観察期間が十分とはいえないが、我が国においてもBVは安全に投与され、その有効性は海外における報告とほぼ同等である。

大腸癌 化学療法

消P-376 当院での進行・再発大腸癌に対するペバシズマブを併用した化学療法の検討

茨城県立中央病院・消化器内科
○大関 瑞治, 天貝 賢二, 荒木 眞裕, 五頭 三秀

近年報告された数々の臨床試験の結果から本邦においても進行・再発大腸癌の一次治療または二次治療においてペバシズマブをFOLFOXやFOLFIRIに併用することは標準治療となっている。当院においても2007年6月からペバシズマブを導入し治療にあたっている。当院でのペバシズマブを一次治療から併用開始した症例、二次治療から併用開始した症例を後ろ向きに検討し報告する。対象は2007年6月から2009年2月までにFOLFOXにペバシズマブを併用し一次治療を行った進行・再発大腸癌12症例(男性9症例、女性3症例、平均年齢56.4歳(45-75)、PS 0/1/2/3=12症例/0症例/0症例/0症例)。平均施行コースは13コースであった。また二次治療からペバシズマブをFOLFIRIと併用開始した症例は15症例(男性12症例、女性3症例、平均年齢60.4歳(29-78)、PS 0/1/2/3=12症例/3症例/0症例/0症例)であった。これらの群の全生存期間、無増悪生存期間、治療成功期間、抗腫瘍効果、安全性についてペバシズマブを用いなかった群と比較検討する。

大腸癌 分子標的薬

日本消化器病学会雑誌 Vol.106 Sup.
日本消化器病学会大会, 第51回(2009. 10. 14-17, 京都)

ORIGINAL ARTICLE

High serum alanine aminotransferase levels for the first three successive years can predict very high incidence of hepatocellular carcinoma in patients with Child Stage A HCV-associated liver cirrhosis

KAORU MIYAKAWA^{1,2}, KAZUO TARAO², KENJI OHSHIGE³, SOICHIRO MORINAGA¹, SHINICHI OHKAWA¹, NAOYUKI OKAMOTO⁴, AKITAKA SHIBUYA⁵, SHIGERU ADACHI⁵, YUKIKO MIURA⁵, SHIGETOSHI FUJIYAMA⁶, SHIHO MIYASE⁶ & KIMIO TOMITA⁷

¹Department of Gastroenterology, Kanagawa Cancer Center Hospital, Yokohama, Japan, ²Tarao's Gastroenterological Clinic, Yokohama, Japan, ³Department of Public Health, Yokohama City University, Yokohama, Japan, ⁴Research Institute, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan, ⁵Department of Gastroenterology, Kitasato University, Sagami-hara, Japan, ⁶Department of Gastroenterology, NTT West Kyushu Hospital, Kumamoto, Japan, and ⁷Department of Nephrology, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Abstract

Objective. To assess retrospectively whether continuously high serum alanine aminotransferase (ALAT) levels (<80 IU) in the first three successive years after the diagnosis of liver cirrhosis (LC) are predictive of a subsequent high incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with Child Stage A hepatitis C virus (HCV)-LC. **Material and methods.** The study comprised 132 HCV-LC (Child Stage A) patients who had not received interferon therapy but had been treated with anti-inflammatory agents. At the end of a 3-year follow-up after the diagnosis of LC, the patients were subdivided into three groups according to their serum ALAT levels and the subsequent incidence of HCC was assessed. **Results.** The cumulative incidence of HCC starting from 3 years after the diagnosis of LC in the continuously high ALAT group (annual average over 3 years always ≥ 80 IU; $n=41$; Group A) was markedly higher than that in the continuously low ALAT group (always <80 IU; $n=48$; Group B) ($p<0.005$) during an observation period of 7.9 ± 3.7 years. The incidence of HCC in Group A was 11.8%/year. The odds ratios of developing HCC in Group A and Group C (mixed high and low ALAT levels; $n=43$) were 5.1-fold and 1.5-fold that of Group B, respectively. A multivariate analysis revealed that the ALAT group was independently associated with HCC development. **Conclusions.** Continuously high ALAT levels for three successive years following the diagnosis of LC can be predictive of a very high incidence of HCC in Child A HCV-LC patients. Prospective trials using therapeutic approaches aimed at decreasing ALAT levels are necessary in order to confirm a positive impact of ALAT reduction on the incidence of HCC in patients with HCV-LC.

Key Words: Hepatitis C virus-associated liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, incidence of hepatocellular carcinoma, risk of hepatocellular carcinoma, serum alanine aminotransferase

Introduction

Among the many hypotheses proposed to explain the pathogenesis of carcinoma, one is that repeated inflammation and the resulting increased proliferation

(mitotic activity) of tissue cells are correlated with the development of carcinoma, presumably by chromosomal instability, an increased rate of random mutations [1,2], and promotion of tumor growth [3,4]. Moreover, with regard to the relationship between

Correspondence: Kaoru Miyakawa, MD, Kanagawa Cancer Center, 1-1-2, Nakao, Asahi-ku Yokohama JP-241-0815, Japan. Fax: +81 45 3614 692. E-mail: miya220@nifty.com

(Received 14 June 2009; accepted 28 July 2009)

ISSN 0036-5521 print/ISSN 1502-7708 online © 2009 Informa UK Ltd.

DOI: 10.3109/00365520903222681

continuous inflammation and tumor promotion, Vasiliev & Moizhess [5] reported that the growth of a small number of tumor cells was stimulated when they were inoculated on or close to the surface of a polymer film. They suggested that host reactions such as inflammation may cause or promote tumorigenesis or tumor growth. Subsequently, Hamada et al. [6] succeeded in converting ER-1, a weakly tumorigenic cloned cell line of a rat mammary carcinoma, into a highly tumorigenic and metastatic cell line by interaction with host cells reactive to a foreign body (plastic plates). There are many reported clinical instances that demonstrate the relationship between continuous inflammation and carcinogenesis: *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer [7,8], ulcerative colitis and colorectal cancer [9], *Clonorchis sinensis* infection and cholangiocellular carcinoma [10,11], and so on.

Considering the above findings, it is possible that the same mechanism is involved in the development of human hepatocellular carcinoma (HCC) and that the development of HCC is accelerated by continuous inflammation in the liver of patients with hepatitis C virus (HCV)-associated liver cirrhosis (LC). However, it is widely accepted that fibrosis may accelerate the development of HCC in HCV-associated liver diseases [12,13].

We previously demonstrated [14] the strong association between sustained high serum alanine aminotransferase (ALAT) levels (≥ 80 international units (INU) annual average) and the development of HCC in patients with HCV-LC (Child Stage A [15]) by long-term observation lasting about 7 years. However, the stage of LC at which inflammation strongly affects the development of HCC remained unclear. In this retrospective study, we focused on the first 3 years after the diagnosis of Child Stage A LC. That is, the effects of continuously high ALAT levels (≥ 80 IU) for 3 successive years following the diagnosis of LC on the subsequent development of HCC were observed in this study.

Material and methods

Study population

At the start of the study, patients who had previously been exposed to the hepatitis B virus, and patients who were positive for hepatitis B surface antigen, hepatitis B core antibody, and hepatitis B surface antibody were excluded from the study. Patients who had previously undergone hepatic resection for HCC were also excluded. Patients who had previously been treated with interferon (INF) were also

excluded. Of the 179 HCV-LC patients who were either anti-HCV positive (as confirmed by C-100 antibody or second-generation antibody) or HCV-RNA positive (as confirmed by polymerase chain reaction), 25 habitual alcohol drinkers were excluded. This group included patients who consumed >40 g of ethanol daily and those who drank alcohol >3 days per week. Of the remaining 154 patients with pure HCV-associated LC, 3 patients who died within 3 years of the study, and 19 patients who developed HCC within 3 years of the diagnosis of LC (Child Stage A) were also excluded, as it was speculated that HCC cells had already developed in the liver at the time of diagnosis of LC in these patients.

The study was confined to patients with Child Stage A [15] HCV-LC, because long-term follow-up is required to observe the occurrence of HCC. Most of the patients were hospitalized for liver biopsy diagnosis at Kanagawa Cancer Center Hospital, Kumamoto University Hospital, or Kitasato University Hospital between 1 April 1990 (when the estimation of HCV antibody became possible in our hospitals) and 31 January 1995.

The diagnosis of cirrhosis was made by liver biopsy for most of the patients (87 out of 132, 65.9%), but in some cases it was made on a clinical basis using ultrasound (US, 21, 15.9%), computed tomography scans (CT), biochemical tests (serum albumin level, zinc turbidity test, ASAT/ALAT ratio), and platelet counts. This study was carried out according to the Declaration of Helsinki; all patients provided written informed consent, and the study protocol was approved by the Human Research Review Committee of each hospital. The enrollment date for each patient was the date of diagnosis of LC in all cases.

The annual average of serum ALAT levels, starting from the date of diagnosis of LC, was calculated for all patients. For this calculation, 12 measurements were usually included, because the patients generally received a consultation once a month at our hospitals. Patients whose estimation of serum ALAT levels was incomplete for any year were omitted.

At the end of the 3-year follow-up, we divided the patients into three groups, and the subsequent incidence of HCC was observed: continuously high ALAT group (annual average over 3 years always ≥ 80 IU), continuously low ALAT group (annual average over 3 years always <80 IU), and intermittently high ALAT group (mixed high and low average ALAT levels, unclassified group). The reason 80 IU was adopted as a cut-off level was because the annual average ALAT level of patients with HCV-associated cirrhosis with high DNA synthesis activity of hepatocytes estimated by BrdU uptake [16] *in vitro* (BrdU labeling index (LI) $\geq 1.5\%$) that was shown in our

previous study [17] to have a high risk of developing HCC was found to be >80 IU in all patients [18]. The incidence of HCC starting 3 years after the diagnosis of LC was compared retrospectively among the groups. This comparison was made to examine the precise effect of inflammation in the first three years after diagnosis on the subsequent development of HCC in HCV-LC patients.

Follow-up study

Upon admission, most patients underwent a liver biopsy, and US and either magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography CT scans were carried out in all cases to exclude patients who already had HCC. After the patients were discharged, they were examined by US every 3 months and MRI or CT scans every 6 months to detect the presence of small HCC nodules. Serum α -fetoprotein (AFP) levels (radioimmunoassay <15.0 ng/ml) were measured, and biochemical tests, including serum albumin, serum ALAT, serum aspartate aminotransferase (ASAT), the thymol turbidity test, the zinc turbidity test, and peripheral blood counts were assessed every month. The patients were followed carefully during the long-term observation period, and endoscopic examination of esophageal varices was performed every 6–12 months in all patients. If esophageal varices with signs of redness were found, then either sclerotherapy or ligation therapy was carried out to prevent esophageal bleeding. If the US, CT, MRI, or AFP studies suggested the development of HCC, then further imaging examinations, including helical dynamic CT scans, lipiodol-CT [19], and angiography, were carried out to confirm the diagnosis of HCC. In particular, all patients with suspected development of HCC underwent angiography and Lipiodol infusion into the hepatic artery.

Out of the 80 cases that developed HCC in this study, HCC was confirmed histologically in 49 (61.3%) (hepatectomy in 40, biopsy in 9).

Therapeutic procedures

Stronger-neo-minophagen C (SNMC) [20] and Sho-saiko-to [21] are herbal medicines used throughout Japan to treat chronic viral liver diseases. They act by reducing inflammatory processes [22] and controlling ALAT levels. Ursodeoxycholic acid (UDCA) [20] is also known to suppress elevated ALAT levels in some cases. Suzuki et al. [20] observed a significant decrease in serum ALAT levels by i.v. injection of SNMC in patients with chronic hepatitis, and

Hirayama et al. [21] observed a significant decrease in serum ALAT levels by p.o. administration of Sho-saiko-to to patients with chronic active hepatitis. Moreover, Bellentani et al. [23] observed a significant decrease in serum ALAT levels by long-term p.o. administration of UDCA to patients with chronic hepatitis. Furthermore, we recently showed a significant decrease in serum ALAT levels by combination therapy with these drugs in patients with HCV-associated cirrhosis [24].

For all patients in this study, we made an intensive effort to maintain average serum ALAT levels below 80 IU using one of the above-mentioned anti-inflammatory agents or a combination of these agents. The choice of agent was determined according to which was most effective for suppressing serum ALAT levels in each patient.

Statistical analysis

A total of 132 cases were followed up for >5 years, and were subdivided into three groups: the continuously high ALAT group, the continuously low ALAT group, and an unclassified (intermittently high) ALAT group. Demographic comparison of the three groups was done by one-way ANOVA or the Mann-Whitney test, according to data distribution.

Results

The results are presented as mean values (SD) or frequency (%) of descriptive statistics. The contingency table was analyzed with the χ^2 test. The differences in the risk of HCC incidence among the continuously high ALAT group ($n=41$) and the intermittently high ALAT group ($n=43$) as the reference of the continuously low ALAT group ($n=48$) were calculated by logistic regression [25].

The cumulative incidences of HCC in the three groups were analyzed taking into consideration the competing risks [26] using the Kaplan-Meier method [27] and the log-rank test. All analyses were two-tailed, and p -values of less than 0.05 were considered statistically significant. The statistical analyses were done on a personal computer using the statistical package SPSS for Windows (version 13.0; SPSS, Chicago, Ill. USA).

Finally, 132 patients with post-hepatic cirrhosis at Child Stage A [15] who had not received INF therapy were enrolled in this retrospective study. The characteristics of the 132 patients included in the study and the 49 excluded subjects at the beginning of the study are summarized in Table I. The reason for the

Prediction of HCC in high ALAT HCV-LC patients

Table I. Patient characteristics of 132 included and 49 excluded subjects upon diagnosis of HCV-LC.

Characteristics	Study included	Study excluded	p-value
No. of cases	132	47	
Age (years) (mean (SD))	59.0 (7.1)	57.2 (7.8)	0.138
Gender (M/F)	59/73	33/14	0.003*
BMI (mean (SD))	24.1 (3.0)	23.4 (3.3)	0.207
Smoking habit (+)/(-)	49/80	30/17	0.002*
Liver tests			
Albumin (g/dl)			
Mean (SD)	4.1 (1.2)	4.0 (0.5)	0.457**
Median (IQR)	3.9 (3.6-4.3)	4.0 (3.6-4.3)	
ASAT (IU)			
Mean (SD)	94.7 (50.3)	109.8 (81.1)	0.506**
Median (IQR)	86.0 (60.3-124.3)	87.0 (57.8-142.3)	
ALAT (IU)			
Mean (SD)	108.9 (64.1)	108.6 (63.3)	0.937**
Median (IQR)	94.0 (64.0-139.8)	101.0 (60.0-160.0)	
Prothrombin time (%)			
Mean (SD)	78.6 (16.8)	70.0 (19.3)	0.009**
Median (IQR)	81.9 (66.6-89.7)	71.2 (53.0-88.9)	
Platelet counts (per mm ³ × 10 ⁴)			
Mean (SD)	10.7 (3.5)	9.3 (4.9)	0.003**
Median (IQR)	10.2 (8.3-12.8)	8.2 (6.2-11.3)	
AFP			
Mean (SD)	36.5 (15.4)	32.3 (66.6)	0.007**
Median (IQR)	15.4 (6.1-40.3)	6.0 (0.0-28.0)	
Observation period (years)			
Mean (SD)	7.9 (3.7)	5.75 (3.9)	0.000**
Median (IQR)	7.0 (6.0-10.0)	5.0 (2.0-9.0)	

Abbreviations: BMI = body mass index; SD = standard deviation; IQR = interquartile range; M = male; F = female; ASAT = aspartate aminotransferase; ALAT = alanine aminotransferase; AFP = α -fetoprotein; HCV-LC = hepatitis C virus-liver cirrhosis. p-value, ANOVA; * $p < \chi^2$ test; ** p , Kruskal Wallis test.

high proportion of male patients being among the excluded subjects was that the majority of the 25 habitual alcohol drinkers were male patients.

Platelet counts were more deteriorated in the excluded subjects. This seems also to be due to the existence of many habitual alcohol drinkers and patients who died within 3 years. The 132 included subjects were followed for >5 years. Of these, 41 were in the continuously high ALAT group, 48 in the continuously low ALAT group, and 43 in the unclassified (intermittently high) ALAT group. The average observation period in each group was 7.2±2.6 years in the continuously high ALAT group, 8.1±3.0 years in intermittently high ALAT group, and 8.6±3.4 years in continuously low ALAT group (Table II).

The characteristics of the patients in these three groups are presented in Table II. There were no significant differences in gender, smoking habit, serum albumin, prothrombin time, and platelet counts among these groups at the beginning of the study. However, there were significant differences in age and ASAT and ALAT levels. The average age in the continuously high ALAT group was slightly lower than that in the patients with continuously low ALAT levels. However it seems reasonable because the progress of the liver disease would be suspected to be earlier than in those with continuously low ALAT levels. Additionally, the ALAT level in patients excluded because of developing HCC within 3 years was 117.7±45.4 IU and was higher than that in the