

StageIV胃癌に対する taxane/S-1併用療法の意義

Combination therapy with taxane and S-1 for Stage IV gastric cancer

江頭 明典*

Akinori Egashira

大賀 丈史**

Takefumi Ohga

森田 勝***

Masaru Morita

掛地 吉弘**

Yoshihiro Kakeji

前原 喜彦*

Yoshihiko Maehara

●要旨●本邦においては胃癌治療に対して経口フッ化ピリミジン薬剤の開発が進められ、なかでもS-1 (TS-1) は現在のkey drugである。進行・再発胃癌に対する化学療法としてはS-1との併用療法が検討され、臨床試験の結果よりCDDPとの併用療法がfirst line治療として確立している。しかしながら、CDDPによる腎障害をはじめとする副作用対策、それによるfeasibilityの低下など、投与に際しては注意が必要となることが多い。docetaxelは核酸合成経路を標的とした5-FUと異なり、微小管に結合し脱重合阻害により腫瘍細胞の分裂を阻害する薬剤である。進行再発胃癌に対するS-1とDOC併用療法は、高い病勢コントロール率を保ちつつ重篤な有害事象が少なく、外来での治療が可能な方法である。

● key words : S-1 (TS-1), docetaxel, 進行・再発胃癌

はじめに

進行・再発胃癌に対する化学療法としては、JCOG9912試験¹⁾で5-FUに対するS-1 (TS-1) の非劣性が証明され、さらにSPIRITS試験²⁾でS-1に対するS-1+CDDPの優越性が証明されたことより、first line治療としてS-1+CDDP療法が確立している。しかしながら、CDDPによる腎障害あるいはCDDP投与に際しての入院加療の必要性、投与のfeasibilityなど、投与に際しては注意が必要となる。S-1との併用で期待されたCPT-11はGC0301/TOP-002試験の結果、S-1単剤と比較して奏効率では優れていたものの、全生存期間の優越性を証明することはできなかった³⁾。最近S-1とdocetaxel (DOC) の併用についての無作為化比較第Ⅲ相臨床試験 (JACCRO GC03) の速報が2011年ASCO GIにおいて発表された。その結果は、併用群では無再発生存期間は延びたものの、全生存期間においては併用群およびS-1単剤併用群との間に統計学的に有意差は示されなかつ

た。サブセット解析など今後の詳細な検討が待たれるところである。

われわれは、高い奏効率を示しkey drugとなるS-1の併用療法の組み合わせとしてDOCに注目し、併用療法の臨床第Ⅰ、Ⅱ相試験を進行・再発胃癌に対して行い、さらに術前・術後補助化学療法の臨床第Ⅱ相試験を進めてきた^{4,5)}。本稿ではわれわれが検討してきたS-1+biweekly DOC combination therapyについての結果を概説する。

基礎的検討

S-1は、5-FUの前駆体であるfutraful、5-FU分解酵素dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 阻害薬gimeracil (CDHP)、および5-FUリン酸化阻害薬oteracilを配合した合剤である。CDHPはDPDを阻害することにより血液中の5-FU濃度を高く維持し、oteracilは消化管内で吸収されないため腸管内での5-FUの活性化を阻害することにより下痢などの消化管毒性を軽減することを目的としている。

DOCは西洋イチイの針葉から抽出された成分由来し、微小管に結合して安定化させ、脱重合阻害により腫瘍細胞の分裂を阻害する。単剤での臨床第Ⅱ相試験において奏効率23.4%であり、前化学療法が行わ

* 九州大学大学院医学研究院がん分子病態学

** 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科

*** 同講師 ** 同准教授 *5 同教授

表 1 有害事象 (n=35)

有害事象	NCI-CTC v2.0 Grade				G3/4
	1	2	3	4	
全体*	1	17	11	4	42.9%
血液学的毒性					
血色素量減少	3	8	3		8.6%
白血球数減少	5	16	3	1	11.4%
好中球数減少	4	13	4	4	22.9%
血小板数減少	1	1	1		2.9%
非血液学的毒性					
AST	1				
ALT	1				
食欲不振	7	6	4		11.4%
悪心	8	2		—	
嘔吐	3	2			
下痢	6	1			
口内炎	5	3	3		8.6%
味覚障害	4				
鼻出血	1				
腹痛	1				
発熱	2				
色素沈着	6	2	—	—	
発疹／落屑	1	2			
瘙痒感	1				
脱毛	10	2	—	—	
全身倦怠感	9	2	1		2.9%
流涙	1				
結膜炎		2			
咽頭炎		2			
頭痛	1				

* : Grade 0 の症例 2 例

れた症例に対しても21.7～21.9%と同程度の効果がみられることが報告されている⁶⁾⁷⁾。また、*in vitro*においてDOCは5-FU 耐性細胞に対して交叉耐性をもたないことが報告されている⁸⁾。

ヌードラットにヒト胃癌細胞株 SC-2, St-40, SC-4 を移植し, control 群, S-1 単独群, DOC 単独群, S-1+DOC 併用群を比較した⁹⁾。DOC の至適投与時期をみるために, S-1 は day 1～14 投与とし, DOC 投与を day 1 および day 8 の 2 通りについて検討した。結果は, day 1 に DOC を先行投与するほうが day 8 に投与するよりも相乗的な抗腫瘍効果が強く, 体重減少からみた副作用は軽度であった。Wada らは相乗効果の機序として, 胃癌細胞株 TKM-1 において DOC 処理にて TS および DPD の蛋白発現が経時的に減少するが, この傾向は 5-FU と DOC の同時処理にて増強すると報告している¹⁰⁾。

臨床第 I 相試験

DOC を分割投与することで, 白血球減少や好中球減少などの重篤な副作用を軽減することを意図し, S-1+biweekly DOC の治療スケジュールにて両者の併用を検討した⁴⁾。S-1 の用量は体表面積に応じて $80\text{mg}/\text{m}^2 \times (\text{day } 1 \sim 14)$ と単剤での保険認可用量に固定し, DOC は保険認可での投与量を分割し day 1 および day 15 に静脈注射を行うこととした。DOC はレベル 1 の $40\text{mg}/\text{m}^2$ から開始したが, 3 例の dose limiting toxicity (DLT) を経験した。レベル 1 の $30\text{mg}/\text{m}^2$ およびレベル 0 の $35\text{mg}/\text{m}^2$ での検討を行った結果, 推奨用量は $35\text{mg}/\text{m}^2$ に決定した。

表 2 標的病変別の臨床効果 (n=35)

標的病変	CR	PR	SD	PD	NE	奏効率 (%)	DCR (%)
肝	0	6	7	1	3	42.9 (6/17)	76.5
肺	0	1	1	0	0	50.0 (1/2)	100
腹部リンパ節	1	5	3	2	2	46.1 (5/12)	69.2
肝+腹部リンパ節	0	1	2	0	0	33.3 (1/3)	100
計	1	13	13	3	5	40.0 (14/35)	77.1

表 3 組織型別の臨床効果 (n=35)

組織型	CR	PR	SD	PD	NE	奏効率 (%)	DCR (%)
高分化型	0	3	3	0	1	42.9 (3/7)	85.7
中分化型	1	4	6	2	2	33.3 (5/15)	73.3
低分化型：充実型	0	3	3	0	1	42.9 (3/7)	85.7
低分化型：非充実型	0	3	1	1	0	60.0 (3/5)	80.0
粘液癌	0	0	0	0	1	—	—
計	1	13	13	3	5	40.0 (14/35)	77.1

表 4 S-1+DOC 臨床第Ⅱ相試験の比較

項目	biweekly	triweekly	monthly
症例数	35	48	46
DOC の予定 dose intensity	17.5mg/m ² /week ^a	13.4mg/m ² /week ^b	10.0mg/m ² /week ^c
サイクル数中央値 (range)	3 (1~19) ^d	4 (1~17) ^e	3 (1~6) ^d
Grade 3/4好中球減少 (%)	23	58	67
発熱性好中球減少症 (%)	0	8	0
奏効率 (%)	40	56	46
全生存期間 (月)	14.2	14.3	14.0

a：実投与量の dose intensity は14.6mg/m²/week

b：次コースの開始が272サイクル中、56サイクルで遅れ、遅延の中央値は7日（1~14日）であった

c：DOC の dose intensity の比率の中央値は99%（range, 75~101）

d：1サイクル=4週間

e：1サイクル=3週間

臨床第Ⅱ相試験

臨床第Ⅰ相試験の結果をもとに DOC は day 1、15 に35mg/m²を投与し、S-1 は80mg/m²を14日間投与14日間休薬とし、28日間を1コースとした臨床第Ⅱ相試験を行った⁵⁾。35例が登録され、Grade 3以上の主な有害事象は好中球減少（22.9%）、白血球減少（11.4%）、食欲不振（11.4%）などであり、いずれも外来通院を中心として対応可能であった（表1）。CR 1例、PR 13例、SD 13例、PD 3例、NE 5例で奏効率40%、病勢コントロール率（disease control rate；DCR）77%であった。標的病変別の奏効率をみると、肝42.9%、肺50.0%に加えて腹部リン

パ節も46.1%と良好な成績を示していた（表2）。S-1+DOC は転移臓器の差異にかかわらず治療効果を認めるように思われる。組織型別の解析においても、分化型にも低分化型にも高い奏効率を示しており（表3）、難治性の腹膜播種にも効果が期待される。無増悪生存期間は4.5カ月、生存期間中央値は14.2カ月であった。1年生存率が51.4%、2年生存率が24.6%であった。

国内でのS-1+DOC併用療法の臨床第Ⅱ相試験の比較を表4に示す⁵⁾¹¹⁾¹²⁾。biweeklyにDOCを投与する方法は17.5mg/m²/weekと高いdose intensityをめざす治療法である。実際に投与した量のdose intensityは14.6mg/m²/weekであった。有害事象によりday15のDOC投与ができない場合は、速やかに

減量したほうが休薬期間を延ばすよりも抗腫瘍効果が得られると考えられた。重篤な有害事象は明らかに少なく、外来を中心とした治療が可能である。生存期間中央値は14.2カ月であり、triweeklyの14.3カ月とほぼ同等である。本試験では35例中14例(40%)がCPT-11を中心とした2nd lineの化学療法を施行できた。重篤な有害事象が少ないことと、DCRが高いことが2nd lineへの移行を可能にし、全生存期間の延長につながったものと考えられる。

化学療法が奏効した3例に対しては、化学療法後に手術を施行した。cT3N3M1 cStageIV, cT4N2M0 cStageIV, cT3N3M0 cStageIVの3例であり、術後化学療法も施行し、2例は長期生存が得られている。

術前補助化学療法

術前補助化学療法は『胃癌治療ガイドライン』第3版¹³⁾にて「臨床研究としての治療法」と位置づけられている。すなわち、日常診療としては推奨されるに至っていないものの有望な治療法として期待されており、臨床研究として前向きデータ集積が行われることが望ましいとされている。術前補助化学療法は術後補助化学療法と比べて、以下の利点がある。

- (1) 原発巣による化学療法の効果判定が可能である
- (2) 術前のため、術後に比べてコンプライアンスが高い
- (3) 化学療法によってリンパ節転移などが縮小し、down stagingが期待できる
- (4) 微小転移に対して早期から化学療法を行えるため、根治をめざせる可能性がある

根治切除可能なStageⅢA, ⅢB, IV (T4N2のみ)胃癌を対象としたS-1+DOC併用臨床第Ⅱ相試験について述べる。診断的腹腔鏡検査にて腹膜播種がないことを確認した後に、DOCはday 1, 15に35mg/m²投与、S-1は80mg/m²を14日間投与14日間休薬とし、28日間を1コースとして2コースを行う。primary endpointは病理学的奏効割合としており、目標症例数45例で47例の症例登録が行われた。術前化学療法を2コース完遂し、原病の増悪なくプロトコル手術を完了できたプロトコル治療完遂率は79%(37/47)であり、術前化学療法のいかにかわらず、プロトコル手術を完了できた根治切除可能例は94%(44/47)であった。主要評価項目のGrade 1b以上の病理学的奏効割合は47%であり、Grade 3の著効例が

4%(2/47)に認められた。術前化学療法として重篤な有害事象も認められず、術後合併症は腹腔内膿瘍(12.8%)や膀胱漏(10.6%)を認めたが許容範囲であり、手術への悪影響も少なかった。S-1+DOC術前補助化学療法は、進行胃癌の治療戦略において有望な治療法であることが示唆された。

おわりに

現在のfirst line治療としてはS-1+CDDP療法が行われることが多いものの、CDDPによる腎障害、あるいは入院加療の必要性など制限がある。またとくに術後に用いる際にはfeasibilityの問題もある。進行再発胃癌に対するS-1+DOC併用療法は、重篤な副作用がなく、高いDCR、有意な生存期間の延長をもたらした¹⁴⁾。術前化学療法としても、重篤な有害事象を認めず、術後合併症への悪影響が少なく、高い病理学的奏効率を認めた。S-1+DOC併用療法は進行胃癌のさらなる治療成績向上が期待できると考えられた。

文 献

- 1) Boku, N., Yamamoto, S., Fukuda, H., Shirao, K., Doi, T., Sawaki, A., Koizumi, W., Saito, H., Yamaguchi, K., Takiuchi, H., Nasu, J. and Ohtsu, A.: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: A randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.*, 10: 1063~1069, 2009.
- 2) Koizumi, W., Narahara, H., Hara, T., Takagane, A., Akiya, T., Takagi, M., Miyashita, K., Nishizaki, T., Kobayashi, O., Takiyama, W., Toh, Y., Nagaie, T., Takagi, S., Yamamura, Y., Yanaoka, K., Orita, H. and Takeuchi, M.: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): A phase III trial. *Lancet Oncol.*, 9: 215~221, 2008.
- 3) Tsuburaya, A., Narahara, H. and Imamura, H.: Updated result on the 2.5-year follow-up of GC0301/TOP-002: Randomized phase III study of irinotecan plus S-1 (IRIS) versus S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer. *J. Clin. Oncol.*, 27 (abstr 4544): 2009.
- 4) Takahashi, I., Emi, Y., Kakeji, Y., Tokunaga, E., Ushiro, S., Oki, E., Watanabe, M., Baba, H. and Maehara, Y.: Phase I study of S-1 and biweekly docetaxel combination chemotherapy for advanced and recurrent gastric cancer. *Oncol. Rep.*, 15: 849~854, 2006.
- 5) Kakeji, Y., Oki, E., Egashira, A., Sadanaga, N., Takahashi, I., Morita, M., Emi, Y. and Maehara, Y.: Phase II study of biweekly docetaxel and S-1 combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *On-*

- cology, 77 : 49~52, 2009.
- 6) Taguchi, T., Sakata, Y., Kanamaru, R., Kurihara, M., Suminaga, M., Ota, J. and Hirabayashi, N. : Late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced/recurrent gastric cancer : A Japanese Cooperative Study Group trial (group A). *Gan To Kagaku Ryoho*, 25 : 1915~1924, 1998.
 - 7) Mai, M., Sakata, Y., Kanamaru, R., Kurihara, M., Suminaga, M., Ota, J., Hirabayashi, N., Taguchi, T. and Furue, H. : A late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced or recurrent gastric cancer : A cooperative study group trial (group B). *Gan To Kagaku Ryoho* 26 : 487~496, 1999.
 - 8) Hill, B. T., Whelan, R. D., Shellard, S. A., McClean, S. and Hosking, L. K. : Differential cytotoxic effects of docetaxel in a range of mammalian tumor cell lines and certain drug resistant sublines *in vitro*. *Invest. New Drugs*, 12 : 169~182, 1994.
 - 9) Takahashi, I., Emi, Y., Kakeji, Y., Uchida, J., Fukushima, M. and Maehara, Y. : Increased antitumor activity in combined treatment TS-1 and docetaxel. A preclinical study using gastric cancer xenografts. *Oncology*, 68 : 130~137, 2005.
 - 10) Wada, Y., Yoshida, K., Suzuki, T., Mizuiri, H., Konishi, K., Ukon, K., Tanabe, K., Sakata, Y. and Fukushima, M. : Synergistic effects of docetaxel and S-1 by modulating the expression of metabolic enzymes of 5-fluorouracil in human gastric cancer cell lines. *Int. J. Cancer*, 119 : 783~791, 2006.
 - 11) Yamaguchi, K., Shimamura, T., Hyodo, I., Koizumi, W., Doi, T., Narahara, H., Komatsu, Y., Kato, T., Saitoh, S., Akiya, T., Munakata, M., Miyata, Y., Maeda, Y., Takiuchi, H., Nakano, S., Esaki, T., Kinjo, F. and Sakata, Y. : Phase I / II study of docetaxel and S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Br. J. Cancer*, 94 : 1803~1808, 2006.
 - 12) Yoshida, K., Ninomiya, M., Takakura, N., Hirabayashi, N., Takiyama, W., Sato, Y., Todo, S., Terashima, M., Gotoh, M., Sakamoto, J. and Nishiyama, M. : Phase II study of docetaxel and S-1 combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Clin. Cancer Res.*, 12 : 3402~3407, 2006.
 - 13) 日本胃癌学会編 : 胃癌治療ガイドライン, 医師用 2010年10月改訂, 第3版, 金原出版, 東京, 2010.
 - 14) 定永倫明, 掛地吉弘, 山下夏美, 沖英次, 山本学, 折田博之, 江見泰徳, 坂口善久, 楠本哲也, 吉田和弘, 馬場秀夫, 平林直樹, 是永大輔, 山中竹春, 前原喜彦 : 根治可能な進行胃癌を対象とした術前 Docetaxel/S-1補助化学療法第Ⅱ相試験. 第48回日本癌治療学会学術集会 (2010)

消化器外科

2010年

7

月号

好評発売中!

定価2,520円(税込)

特集・食道癌に対する集学的治療; 最近の動向

レジデントからのQ&A

術前・術後の補助化学療法について教えてください

[回答]

准教授 ※ photo

掛地吉弘

Yoshihiro KAKEJI

協 啓一郎

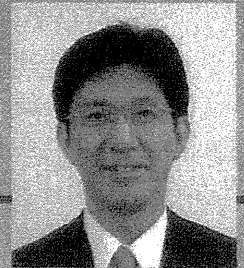
Keiichiro WAKI

教授

前原喜彦

Yoshihiko MAEHARA

九州大学大学院消化器・総合外科



Answer

補助化学療法の目的と標準治療

切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法は癌の進行を抑えて生存期間を延ばす「care」が目的ですが、手術の前後で行う補助化学療法の目的は癌の根治を目指す「cure」です。2010年に改訂された胃癌治療ガイドライン第3版¹⁾では、術後補助化学療法を初めて推奨し、T3(SS)N0を除くpStage II、pStage IIIの症例に対してS-1の1年間投与が標準治療となっています。術前補助化学療法は臨床研究としての治療法とされています。術前補助化学療法を行う場合は、あらかじめ患者にその理由を説明し、十分な理解を得たのち同意を得ることが望ましいと書かれています。

術後補助化学療法 (adjuvant chemotherapy)

術後補助化学療法は、治癒切除後の微小遺残腫瘍による再発予防を目的として行われます。

2007年に進行胃癌に対する術後補助化学療法としてのS-1の有効性が臨床試験 (ACTS-GC 試験) の結果として報告されました²⁾。ACTS-GC 試験での対象症例は、胃癌取扱い規約第13版による根治A、B手術 (D2以上のリンパ節郭清) を受けたpStage II症例、

pStage IIIA症例、pStage IIIB症例 (ただしT1症例を除く) でした。胃癌取扱い規約第14版では、TおよびNの分類法とStageが大幅に変更になっており、胃癌取扱い規約第13版からの単純な読み換えはできませんが、SS N0症例 (旧規約でStage IB、新規約でStage IIA) とT1症例を除けば、新旧の「Stage II集団/Stage III集団」はほぼ同一となることが判明しています。したがって、新しいガイドラインでもT3(SS)N0を除くStage II/Stage IIIを補助化学療法の対象としています。

投与の実際は、手術からの回復を待って、術後6週間以内にS-1投与を開始します。標準量80mg/m²/dayの4週間投与2週間休薬を1コースとし、術後1年間継続します。非手術例に比べ術後投与では血液毒性、非血液毒性とも出現しやすいので、臨床所見、血液所見に応じて薬剤投与レベルを下げる (減量) か、投与スケジュールを2週間投与1週間休薬に変更するなどの対応を適宜行うようにします。

ACTS-GC試験でのStage II、Stage IIIA、Stage IIIBの5年生存率は手術単独群で各々71.3%、57.3%、44.1%で、S-1投与群で各々84.2%、67.1%、50.2%でした。Stage IIに比べて、Stage IIIA、Stage IIIBでは再発率が高く、再発をより抑えるためにS-1単独投

与よりも強力な化学療法が臨床試験として検討されています。同時併用のS-1 + α 療法として、S-1 + シスプラチン (CDDP) 療法³⁾やS-1 + ドセタキセル療法⁴⁾の第Ⅱ相試験が行われています。逐次併用療法の漿膜浸潤陽性胃癌症例を対象とした第Ⅲ相試験としてフッ化ピリミジン単独療法とパクリタキセル→フッ化ピリミジン逐次併用療法の比較およびテガフル・ウラシル (UFT) とS-1の比較: SAMIT試験⁵⁾も結果が待たれます。

術後補助化学療法は胃切除後であるため、決められた投与量を投与することが難しく、コンプライアンスの問題があります。術後よりも術前の方がコンプライアンスがよいので術前化学療法の効果が期待されます。

術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy)

胃癌治療ガイドライン第3版¹⁾において、術前化学療法は「再発の一要因となる微小転移の消滅を図り、その後遺残した原発巣や転移巣を切除する集学的治療」と定義されています。現在、臨床研究として検討されている段階です。術前化学療法の対象となる症例は、①手術単独でも治癒切除を達成できるが、再発の危険の比較的高い症例 (cStageⅢA～cStageⅢC (cT4, cN1-2, P0, H0): 微小転移のコントロール目的)、②R0/R1切除が可能でも予後が不良な症例 (高度リンパ節転移を有する、または大型3型、4型胃癌などの高度進行癌: ダウンステージ目的)と説明されています。

現在、わが国では「根治切除可能な大型3型・4型胃癌に対する術前S-1 + CDDP併用療法による第Ⅲ相試験 (JCOG0501試験)」⁶⁾が2006年から実施されています。術前化学療法はS-1 + CDDP療法を4週1コースとして合計2コース行います。この有効性が証明されれば、進行胃癌に対して術前化学療法が集学的治療戦略の一つになると考えられます。S-1 + α のレジメンについては、S-1 + イリノテカン療法⁷⁾などさまざまな臨床第Ⅱ相試験が行われています。奏効率は59% (16/27)、Grade 1b以上の組織学的効果は43% (13/30)と報告されています。

●References

- 1) 日本胃癌学会 (編): 胃癌治療ガイドライン医師用2010年10月改訂. 第3版, 金原出版, 東京, 2010
- 2) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357: 1810-1820, 2007
- 3) Takahari D, Hamaguchi T, Yoshimura K, et al: Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 67: 1423-1428, 2011
- 4) Emi Y, Orita H, Yamamoto M, et al: Feasibility of adjuvant S-1 plus docetaxel against stage II - III gastric cancer following R0 resection in gastrectomy. The 34th Congress of the European Society for Medical Oncology abstract #6536, 2010
- 5) UMIN CTR 臨床試験登録情報の閲覧 C000000082 漿膜浸潤陽性胃癌症例を対象とした術後補助化学療法の Factorial Design によるランダム化比較試験: フッ化ピリミジン単独療法と paclitaxel → フッ化ピリミジン逐次併用療法の比較および Tegafur, Uracil (UFT) と TS-1 の比較: the Stomach Cancer Adjuvant Multi-institutional Trial Group (SAMIT) 試験. (<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000000076&language=j>)
- 6) 種村廣巳, 大下裕夫, 山田 誠, ほか: 進行胃癌に対する S-1 + CDDP による術前化学療法の術後病理組織効果と予後. *癌と化学療法* 37: 447-451, 2010
- 7) Terashima M, Saze Z, Hosotani M, et al: Results of a phase II multicenter study of neoadjuvant S-1 and irinotecan in patients with locally advanced gastric cancer. ASCO annual meeting abstract #4122, 2010

Original Article

A Multicenter Phase II Clinical Study of Oxaliplatin, Folinic Acid, and 5-Fluorouracil Combination Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Colorectal Cancer: A Japanese Experience

HIDEO BABA¹, NAKO HAYASHI¹, YASUNORI EMI², YOSHIHIRO KAKEJI², AKINORI EGASHIRA², EIJI OKI², KEN SHIRABE², TETSUO TOYAMA³, TAKEFUMI OHGA⁴, MANABU YAMAMOTO⁵, HIROFUMI HASEGAWA⁶, FUMIKO KOHAKURA⁷, HIDEFUMI HIGASHI⁸, KIYOSHI NIWA⁹, FUMIHIKO FUJITA¹⁰, YUTAKA OGATA¹¹, SHUNJI KOHNOE¹², MASAFUMI INOMATA¹³, HIRONORI SAMURA¹⁴, SHOJI TOKUNAGA¹⁵, YOSHIHIKO MAEHARA², KYUSHU STUDY GROUP OF CLINICAL CANCER (KSCC)

¹Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

²Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

³Department of Surgery, Nakagami Hospital, Okinawa, Japan

⁴Department of Surgery, Saiseikai Fukuoka General Hospital, Fukuoka, Japan

⁵Department of Surgery, Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic Bomb Survivors Hospital, Hiroshima, Japan

⁶Department of Surgery, Kyusyu Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers, Fukuoka, Japan

⁷Department of Surgery, and Gastroenterological Internal Medicine, Urasoe General Hospital, Okinawa, Japan

⁸Department of Surgery, Nippon Steel Yawata Memorial Hospital, Fukuoka, Japan

⁹Department of Surgery, Sameshima Hospital, Kagoshima, Japan

¹⁰Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

¹¹Department of Surgery, Kurume University School of Medicine, Fukuoka, Japan

¹²Department of General Surgery, Fukuoka Dental College, Fukuoka, Japan

¹³Department of Surgery 1, Oita University Faculty of Medicine, Oita, Japan

¹⁴Division of Digestive and General Surgery, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

¹⁵Department of Medical Informatics, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

Abstract

Purpose. This multicenter phase II study was designed to determine the efficacy and tolerability of oxaliplatin in combination with levofolinate and infusion 5-fluorouracil (FOLFOX4) as first-line therapy for Japanese patients with unresectable metastatic colorectal cancer. **Methods.** Sixty consecutive patients with histologically confirmed advanced or metastatic colorectal cancer were enrolled in the study. Treatment was repeated every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity occurred.

Results. Two patients were ineligible. Toxicity was evaluated in 60 patients, who had received a part or all of the protocol therapy. A partial response was observed in 20 patients. The overall response rate was 34.5% (95% CI, 22.5%–48.1%) and the tumor control rate (partial response + stable disease) was 82.8%. The median progression-free survival was 6.9 months (95% CI, 5.1–9.8 months), and the median overall survival was 31.5 months (95% CI, 18.1–40.1 months). There were no toxicity-related deaths. Grade 3 or 4 neutropenia occurred in 48.3% of patients and often caused a delay

in the subsequent treatment course. Mild to moderate cumulative peripheral sensory neuropathy affected 71.7% of patients.

Conclusion. The results showed good tolerability and efficacy for first-line FOLFOX4 in the treatment of patients with advanced colorectal cancer, indicating the promise of this regimen as first-line therapy for advanced colorectal cancer in the Japanese population.

Key words FOLFOX4 · Oxaliplatin · Colorectal cancer · First-line chemotherapy

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide, with an estimated 1 023 000 new cases per year (9.4% of new cancer cases), and is the fourth most common cause of death from cancer (529 000 deaths annually).¹ The incidence of this cancer has been increasing among both male and female Japanese, and approximately one-half of all such patients develop metastatic disease. The prognosis for these patients is poor, although palliative chemotherapy has been shown to prolong survival and improve the quality of life

Reprint requests to: Y. Maehara

Received: January 11, 2011 / Accepted: March 17, 2011

compared with best supportive care.² For many years, the best treatment for metastatic colorectal cancer was restricted to 5-fluorouracil (5-FU) or the biomodulation of this agent.³

Oxaliplatin (L-OHP) and irinotecan, in combination with continuous infusion of 5-FU, significantly improved response rate, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS).⁴⁻⁶ Oxaliplatin combined with leucovorin (LV) and 5-FU2 (FOLFOX4) is more active than LV5-FU2 alone,⁷ and has also shown superiority over the combination of irinotecan, FU bolus, and LV (IFL).⁸ Oxaliplatin, a new, third-generation 1,2-DACH-platinum derivative, has a mechanism of action similar to that of other platinum derivatives, such as cisplatin. However, its spectrum of antitumor activity in tumor models differs from that of cisplatin or carboplatin. It has also been observed to demonstrate activity against cisplatin-resistant colon carcinoma cell lines.⁹ In addition, experimental data have demonstrated a synergistic effect arising from the combination of L-OHP and FU. The clinical toxicity of L-OHP is also distinct from that of other platinum drugs: it has no renal toxicity and only minimal hematotoxicity, but causes both reversible acute, cold-related dysesthesia and a dose-limiting cumulative peripheral sensory neuropathy that usually regresses rapidly after treatment withdrawal.

Oxaliplatin (Elplat, Yakult, Tokyo, Japan) was approved for use in Japan in April 2005. The prescription information for Elplat recommends that it be administered as part of the FOLFOX4 regimen, as in the United States, because that is where the most reliable evidence about its safety and efficacy was obtained. However, little is known about the feasibility of FOLFOX4 administration in the Japanese population.

To evaluate the effect of FOLFOX4 in the treatment of advanced or metastatic CRC, a prospective analytical study was designed to assess the feasibility (toxicities) and efficacy of combining L-OHP with the LV5-FU2 schedule in a Japanese population. We herein report our experience with the FOLFOX4 regimen in patients with advanced CRC, focusing on the toxicities encountered and objective tumor response rates obtained.

Patients and Methods

Patient Eligibility

Patients with histologically proven, unresectable, advanced, or metastatic colorectal cancer who had not received any previous treatment were eligible for the study if they met all of the following criteria: measurable disease; age ≥ 20 and ≤ 75 years; PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ≤ 2 ; life expectancy ≥ 3 months; adequate bone marrow, hepatic,

and renal function. Written informed consent was obtained from all patients prior to enrollment in the study.

Treatment Schedule

The chemotherapy schedules were as follows: 85 mg/m² intravenous (i.v.) L-OHP on day 1, and 100 mg/m² i.v. levofolinate (levoleucovorin), 400 mg/m² i.v. bolus 5-FU, and 600 mg/m² continuous intravenous infusion (c.v.i.) 5-FU on days 1 and 2 every 2 weeks. Treatment was administered until either a progression of disease (PD), unacceptable toxicity, withdrawal of consent, the physician's decision to terminate, or interruption of treatment for >14 days occurred.

Dose modification was carried out based on the hematological parameters and degree of nonhematological toxicities. Chemotherapy was delayed until recovery if neutrophils decreased to $<1500/\text{mm}^3$, platelets decreased to $<75000/\text{mm}^3$, or significant persistent nonhematological toxicity occurred. The 5-FU dose was reduced to a bolus 300 mg/m² or infusion 500 mg/m² if grade 3/4 diarrhea, stomatitis, nausea/vomiting, anorexia, dermatitis, grade 4 neutropenia, or grade 3/4 thrombocytopenia occurred. Oxaliplatin was also reduced to 65 mg/m² under the above conditions, except for the occurrence of dermatitis, and in cases of persistent (15 days or longer) grade 2 neurotoxicity or temporary (8–14 days) grade 3 neurotoxicity. In cases of persistent (15 days or longer) grade 3 neurotoxicity or temporary grade 4 neurotoxicity, L-OHP was omitted from the regimen.

End Points

The primary end point of the study was the response rate (RR), and the secondary end points were PFS, OS, and adverse effects. During the 4 weeks before chemotherapy was commenced, all patients underwent the following studies: physical examination, complete blood cell count, hepatic and renal function tests, and chest and abdominal computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). A physical examination, hepato-renal function tests, and blood counts were performed before every cycle. Patients were assessed before starting each 2-week cycle according to the National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (CTCAE ver. 3).¹⁰ Tumor evaluation was performed every month for the first 3 months and then every 2 months using the Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST ver. 1.0).¹¹ A complete response was defined as the disappearance of all known lesions and the absence of new lesions; a partial response (PR) as a reduction of 30% or more in the sum of the maximum tumor lengths of up to 10 known lesions and the absence

of new lesions; stable disease (SD) as a reduction of <30% or an increase of <20% in the sum of the maximum tumor lengths of up to 10 known lesions and the absence of new lesions; PD as an increase of $\geq 20\%$ in the sum of the maximum tumor lengths of up to 10 known lesions or as the appearance of at least one new lesion. Treatment was continued until disease progression or unacceptable toxicity occurred, or the patient chose to discontinue treatment.

Statistical Considerations

This trial was designed as a precision study to estimate the response rate with a standard error of less than 7%. Assuming a response rate of 50%, the required sample size was estimated to be 50, with a 95% confidence interval and a response rate from 36% to 64%. Considering the likelihood that ineligible patients would be found after the registration and censored cases, the target number of patients was set as 55. All efficacy and safety analyses were evaluated at a purely exploratory level. The confidence interval for the response rate was estimated by the exact method. The duration of survival

was measured from the day of entry into the study, and the OS and PFS curves were calculated by the Kaplan-Meier method. All statistical analyses were performed using the Stata version 11 software program (Stata, College Station, TX, USA).

Results

Patient Characteristics

Between August of 2005 and July of 2007, a total of 60 patients were enrolled in this trial at 25 institutions in Japan. Two patients were declared ineligible. The patient characteristics at study entry and for eligible patients are listed in Table 1. The median potential follow-up time from commencement of treatment was 27.6 months (range 2.6–48.3 months).

Treatments Administered

The relative dose intensities of L-OHP, 5-FU and leovorinate were 80.0%, 82.8%, and 79.5%, respectively (Table 2).

Table 1. Patient characteristics

Parameter	Safety analysis set ^a (n = 60)		Full analysis set ^a (n = 58)	
	No. of patients	%	No. of patients	%
Sex				
Male	39	65.0	37	63.8
Female	21	35.0	21	36.2
Age (years)				
Median (range)	61.5	40–75	61.5	40–75
Performance status (ECOG)				
0	54	60.0	52	89.7
1	5	8.3	5	8.6
2	1	1.7	1	1.7
Histology of the primary tumor				
Well-differentiated adenocarcinoma	25	43.9	24	43.6
Moderately differentiated adenocarcinoma	25	43.9	24	43.6
Poorly differentiated adenocarcinoma	7	12.3	7	12.7
Affected organs	(n = 58)		(n = 56)	
Liver	37	63.8	37	66.1
Lung	18	31.0	17	30.4
Lymph node	18	31.0	17	30.4
Other	4	6.9	4	7.1
Unknown	1	1.7	1	1.8
Number of organs affected				
1	38	65.5	36	64.3
2	18	31.0	18	32.1
3	1	1.7	1	1.8
Unknown	1	1.7	1	1.8

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

^a All patients who received a part or all of the protocol treatment were included in safety analysis set. Two patients who proved to be ineligible after registration were excluded from the full analysis set.

Table 2. Relative dose intensity (%)

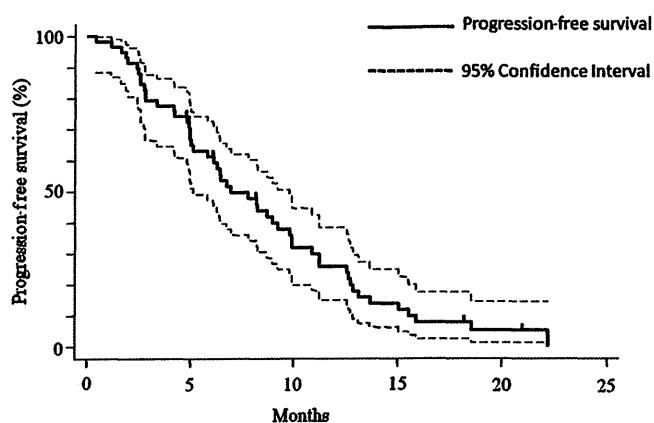
Agent	Mean	SD	Median	Min	Max
ELPLAT (Oxaliplatin)	80.0	13.2	81.5	36.6	99.9
ISOVOLIN (Levofolinate)	82.8	11.0	83.2	48.3	100
5-FU (all)	79.5	12.7	80.3	43.3	100
5-FU, 5-fluorouracil					

Table 3. Evaluation of the tumor response (RECIST ver.1.0)

Response	No. of patients (%)
CR	0 (0.0)
PR	20 (34.5)
	34.5 (22.5–48.1) ^a
SD	28 (48.3)
PD	5 (8.6)
NE	5 (8.6)

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not evaluable

^aObjective response rate: CR+PR (95% CI)

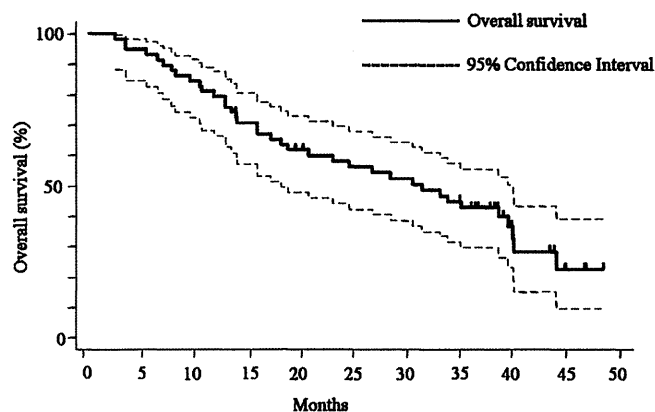
**Fig. 1.** Kaplan-Meier estimate for progression-free survival (PFS). The median PFS was 7.0 months (95% CI, 5.1–9.8 months)

Tumor Response

All 58 patients were evaluable for their tumor response. The objective responses are listed in Table 3. No complete response was observed. The overall objective RR was 34.5%, with a 95% confidence interval from 22.5% to 48.1%. Stable disease was achieved in 48.3% of patients. The tumor control rate (PR + SD) was 82.8%.

Progression-Free Survival

After a median follow-up of 27.6 months, the median PFS was 7.0 months (95% CI, 5.1–9.8 months). The estimated 6-month and 1-year PFS were 61.2% (95% CI, 47.2%–75.2%) and 25.9% (95% CI, 15.0%–38.3%), respectively (Fig. 1).

**Fig. 2.** Kaplan-Meier estimate for overall survival (OS). The median OS was 31.5 months (95% CI, 18.1–40.1 months)

Overall Survival

A total of 37 patients among the 58 eligible patients died due to progression of advanced colorectal cancer. At the time these analyses were carried out, the median OS was 31.5 months (95% CI, 18.1–40.1 months). The estimated 1-year and 2-year survival rates were 79.3% (95% CI, 66.5%–87.7%) and 58.0% (95% CI, 44.2%–69.6%), respectively (Fig. 2).

Toxicity and Tolerability

The median follow-up period in all patients after discontinuation of the treatment protocol was 27.6 months. The median number of cycles was 9 (1–16 cycles). Treatment with FOLFOX4 was discontinued in 20 patients (33.3%) owing to disease progression and toxicity, and mainly to neuropathy and allergic reactions in a further 22 patients (36.7%).

The incidence of toxicity is shown in Tables 4 and 5. The most commonly reported toxicity was neutropenia. Grades 3 and 4 neutropenia were observed in 55.2% of patients, although neutropenic fever was uncommon. Neutropenia often caused a delay in the start of a subsequent course of treatment. In all, 55 (11.1%) of 495 cycles were delayed due to toxicity, most commonly hematological: 24 (4.8%) due to neutropenia. However, no toxicity-related deaths were observed.

Neurological toxicity was also common, with 17 patients (28.3%) experiencing grade 1, 22 patients (36.7%) grade 2, and 3 patients (5.0%) grade 3 neurotoxicity during or after treatment. Only one patient (1.7%) developed grade 4 neurotoxicity. Grade 4 hypersensitivity reactions occurred in 2 patients during administration of L-OHP and occurred in cycles 6 and 10. Infusions were stopped immediately, and these patients were not re-challenged with L-OHP.

Table 4. Nonhematological toxicity (*n* = 60)

Adverse effect	Toxicity grade					
	G0	G1	G2	G3	G4	G3+G4
Fever	48 (80.0)	8 (13.3)	3 (5.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)
Febrile neutropenia	58 (96.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.3)
Infection	57 (95.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.0)	0 (0.0)	3 (5.0)
Fatigue	31 (51.7)	14 (23.3)	12 (20.0)	3 (5.0)	0 (0.0)	3 (5.0)
Diarrhea	51 (85.0)	5 (8.3)	2 (3.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.3)
Nausea	32 (53.3)	16 (26.7)	9 (15.0)	3 (5.0)	0 (0.0)	3 (5.0)
Vomiting	49 (81.7)	4 (6.7)	7 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anorexia	26 (43.3)	16 (26.7)	12 (20.0)	6 (10.0)	0 (0.0)	6 (10.0)
Stomatitis	44 (73.3)	11 (18.3)	5 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Peripheral neurotoxicity	17 (28.3)	17 (28.3)	22 (36.7)	3 (5.0)	1 (1.7)	4 (6.7)
Allergy	54 (90.0)	4 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (3.3)
Alopecia	47 (78.3)	13 (21.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash	58 (96.7)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hand-foot syndrome	55 (91.7)	4 (6.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperpigmentation	59 (98.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Data are number of patients (%)

Table 5. Hematological toxicity

Adverse effect	Toxicity Grade					
	G0	G1	G2	G3	G4	G3+G4
Leukopenia	15 (25.0)	13 (21.7)	22 (36.7)	10 (16.7)	0 (0.0)	10 (16.7)
Neutropenia	10 (17.2)	6 (10.3)	14 (24.1)	20 (34.5)	8 (13.8)	28 (48.3)
Thrombocytopenia	17 (28.3)	34 (56.7)	8 (13.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)
Anemia (Hb)	6 (10.0)	43 (71.7)	9 (15.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.3)
Total bilirubin	44 (74.6)	12 (20.3)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT	34 (56.7)	19 (31.7)	6 (10.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)
AST	19 (31.7)	33 (55.0)	7 (11.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)
ALP	26 (45.6)	29 (50.9)	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Creatinine	53 (89.8)	5 (8.5)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Data are number of patients (%)

Discussion

Since its approval for use in Japan in April 2005, the attitude toward L-OHP has largely been based on evidence produced by large phase III studies carried out in Western countries. The results of the present prospective study demonstrate the efficacy and feasibility of FOLFOX4 as first-line treatment for Japanese patients with advanced or metastatic colorectal cancer, similar to what has already been demonstrated in Western populations. The response rate and median PFS in patients receiving first-line treatment were 45%–53.7% and 8.7–9.4 months, respectively.^{7,8,12,13} Although both the RR (34.5%, 95% CI: 22.5%–48.1%) and median PFS (7.0 months, 95% CI: 5.1–9.8 months) in our study were slightly lower than those observed in previous clinical studies, with a CI of 95%, the difference was not significant. The tumor control rate in our study, at 82.8%, was comparable to the rate of 80.2%–90.7% seen in previous clinical studies.^{7,8,12,13}

The most impressive finding from this study was an OS in excess of 30 months. This was probably due to the fact that most of the patients received further chemotherapy including irinotecan or biological agents after they failed to respond to FOLFOX4. The overall survival in patients with advanced colorectal cancer was reported to be strongly correlated with the percentage of patients who received the three drugs fluorouracil, irinotecan, and L-OHP in the treatment of their disease.^{14,15} We also investigated the relationship between the therapeutic regimen used after FOLFOX4 and the survival time in 52 patients for whom information was available. In 32 patients, treatment included molecularly targeted agents, while in 20 patients it did not. The median survival times were 40.1 and 18.8 months in groups treated with and without the molecularly targeted agents, respectively (data not shown). The results of this study indicate that the FOLFOX4 regimen is beneficial as first-line therapy for advanced or metastatic colorectal cancer in the Japanese population, and

that subsequent administration of molecularly targeted agents provides further benefits.

In this study, although grade 3/4 neutropenia occurred in 48.3% of the patients assigned to receive L-OHP, it was nonfebrile. Moreover, no patient was affected by grade 3/4 vomiting or mucositis, and diarrhea affected only 3.3% of the patients. The cumulative dose-limiting toxicity of L-OHP is peripheral sensory neuropathy, which reportedly occurs in about 70% of patients, usually resolves a few months after discontinuation of treatment, and may be exacerbated by cold stimulation.^{5,7} Severe paresthesia occurs in 16% of patients, affecting function.⁷ In our study, 3 patients declined further FOLFOX4 treatment because of unacceptable paresthesia, even though it was graded moderate. In general, the paresthesia was reversible upon dose reduction or cessation of L-OHP. Overall, half of the patients experienced mild to moderate paresthesia at a median of 9 cycles.

A small number of case reports describing anaphylactic reactions to L-OHP have been published.^{16–18} Brandi et al.¹⁹ reported their experience with L-OHP hypersensitivity in a Caucasian population, where 13% of 124 patients experienced hypersensitivity reactions. The incidence of hypersensitivity reactions to L-OHP in our study (3.4%) was lower than that reported in Western countries. However, the median number of doses received prior to the hypersensitivity reactions in the Brandi et al. study was 9 (range 2–17) compared with 8 (range 6–10) in ours. The mechanism of hypersensitivity reactions to L-OHP has yet to be determined, but could be similar to that of the immunoglobulin E-mediated reactions in patients with cisplatin or carboplatin allergies.

In conclusion, the FOLFOX4 regimen demonstrated good efficacy in a Japanese population, with an acceptable overall toxicity profile. This suggests that it should be used as a standard first-line therapy for patients with advanced or metastatic colorectal cancer in Japan. Further studies will be necessary to investigate its potential benefits when used in combination with targeted agents such as bevacizumab, cetuximab, and panitumumab.

Contributors

Y.M. was the principal investigator. H.B., S.T., and Y.K. were responsible for the study conception and design. N.H., T.O., M.Y., H.H., F.K., H.H., K.N., F.F., Y.O., S.K., M.I., and H.S. provided patients. Y.E., Y.K., A.E., E.O., K.S., and H.B. performed the data review. Y.E. collected and collated the data. S.T. designed the study based on statistical parameters, supervised the data management, and statistically analyzed the data. H.B., N.H., S.T., Y.K.,

and Y.M. interpreted the data. The manuscript was approved by all authors.

Acknowledgements. Participating Institutes: Department of Surgery, Kurume University School of Medicine; Department of Surgery, Kyushu Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers; Department of Surgery, Saiseikai Fukuoka General Hospital; Division of Digestive and General Surgery, Faculty of Medicine, University of The Ryukyus; Department of Surgical Oncology and Digestive Surgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences; Department of Surgery, Social Insurance Tagawa Hospital; Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences; Department of Surgery I, Oita University Faculty of Medicine; Department of Clinical Oncology, Saiseikai Kumamoto General Hospital; Department of Surgery, Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic Bomb Survivors Hospital; Department of Surgery, Kagoshima Kouseiren Hospital; Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Science, Kyushu University; Department of Surgery, Kumamoto Red Cross Hospital; Department of Gastroenterological Surgery, Kumamoto University; Department of Surgery, Kobayashi Municipal Hospital; Department of Surgery, Nippon Steel Yawata Memorial Hospital; Division of Surgical Oncology, Department of Translational Medical Sciences, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences.

We are indebted to the physicians and all other staff who contributed to this study. We also thank C. Maruyama, N. Taniguchi, and F. Kozuru at the Clinical Research Support Center of Kyushu (CRS Kyushu) for their excellent data-management assistance.

Conflicts of Interest. H.B. and Y.M. received research funding from Yakult Honsha. All other authors declare no conflicts of interest.

References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
2. Glimelius B, Hoffman K, Graf W, Pahlman L, Sjoden PO. Quality of life during chemotherapy in patients with symptomatic advanced colorectal cancer. The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *Cancer* 1994;73:556–62.
3. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:1407–18.
4. Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer: International Organization for Cancer Chronotherapy. *Lancet* 1997;350:681–6.
5. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:136–47.
6. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2000;355:1041–7.

7. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938–47.
8. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23–30.
9. Raymond E, Buquet-Fagot C, Djelloul S, Mester J, Cvitkovic E, Allain P, et al. Antitumor activity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and the thymidylate synthase inhibitor AG337 in human colon, breast and ovarian cancers. *Anticancer Drugs* 1997;8:876–85.
10. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:176–81.
11. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–16.
12. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GECOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229–37.
13. Nagata N, Kondo K, Kato T, Shibata Y, Okuyama Y, Ikenaga M, et al. Multicenter phase II study of FOLFOX for metastatic colorectal cancer (mCRC) in Japan; SWIFT-1 and 2 study. *Hepato-gastroenterology* 2009;56:1346–53.
14. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first-line. *J Clin Oncol* 2005;23:9441–2.
15. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1209–14.
16. Tournigand C, Maindrault-Goebel F, Louvert C, de Gramont A, Krulik M. Severe anaphylactic reactions to oxaliplatin. *Eur J Cancer* 1998;34:1297–8.
17. Larzilliere I, Brandissou S, Breton P, Lingoungou A, Gargot D, Ramain JP, et al. Anaphylactic reaction to oxaliplatin: a case report. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3387–8.
18. Medioni J, Coulon MA, Morere JF, Hennebelle F, Piperno-Neumann S, Breau JL. Anaphylaxis after oxaliplatin. *Ann Oncol* 1999;10:610.
19. Brandi G, Pantaleo MA, Galli C, Falcone A, Antonuzzo A, Mordenti P, et al. Hypersensitivity reactions related to oxaliplatin (OHP). *Br J Cancer* 2003;89:477–81.

特集I | 胃癌化学療法

進行胃癌におけるS-1+ Docetaxelによる集学的 治療戦略*

掛地吉弘** 江藤弘二郎**
園田英人** 江頭明典**
大賀丈史** 江見泰徳**
森田 勝** 辻谷俊一**
鴻江俊治** 前原喜彦**

Key Words : S-1, docetaxel, gastric cancer, adjuvant chemotherapy

はじめに

胃癌に対する手術療法は最も根治性が望める治療法である。胃癌の定型手術は、胃癌治療ガイドライン第3版(2010年)¹⁾に、胃の2/3以上切除とD2リンパ節郭清[D1: No. 1~7+No. 8a, 9, 11p, 12a(胃全摘術ではさらに+No. 10, 11d)]を施行する手術と記載されている。適応の原則は、他臓器浸潤がなく、D2で癌の遺残がないと期待できる症例であり、その具体的適応条件について治癒切除可能なT2(MP)以深の腫瘍、およびcN+のT1(M, SM)腫瘍とされている。D2を超える拡大リンパ節郭清は非定型手術に分類され、予防的な大動脈周囲リンパ節(No. 16)の意義はわが国のRCT(JCOG-9501)²⁾で否定された。

一方、進行・再発胃癌に対する化学療法は、JCOG-9912試験³⁾、SPIRITS試験⁴⁾の結果からS-1+cisplatin(CDDP)療法が現時点で推奨できる¹⁾。S-1+CPT-11の優越性は証明されず⁵⁾、S-1+docetaxelは臨床第III相試験(JACCRO GC-03試験)⁶⁾の結果を待っているところである。

われわれは、高い奏効率を示しkey drugとな

るS-1の併用療法の組み合わせとしてdocetaxel(DOC)に注目し、併用療法の臨床第I, II相試験を進行・再発胃癌に対して行い、さらに術前・術後補助化学療法の臨床第II相試験を進めてきた⁷⁾。

基礎的検討

*In vitro*においてDOCは5-FU耐性細胞に対しても交叉耐性をもたないことが報告されている⁸⁾。単剤での臨床第II相試験では奏効率23.4%であり、前化学療法が行われた症例に対しても21.7~21.9%と同程度の効果を上げている⁹⁾¹⁰⁾。

Nude ratの系でヒト胃癌株SC-2, St-40, SC-4を移植し、control群、S-1単独群、DOC単独群、S-1+DOC併用群を比較した¹¹⁾。S-1とDOCの併用のタイミングをみるために、S-1はday 1~14とするなかでDOC投与はday 1とday 8の二通りのスケジュールを検討した。day 1にDOCを先行投与する方がday 8に投与するよりも相乗的な抗腫瘍効果が強く、体重減少からみた副作用が軽度であった。相乗効果の機序として、Wadaら¹²⁾は、胃癌細胞株TKM-1においてDOC処理にてTS, DPDの蛋白発現が経時的に減少し、この傾向は5-FUおよびDOC同時処理にて増強すると報告している。

* Multimodality therapy using S-1 and docetaxel combined chemotherapy for advanced gastric cancer.

** Yoshihiro KAKEJI, M.D., Ph.D., Kojiro ETO, M.D., Hideto SONODA, M.D., Ph.D., Akinori EGASHIRA, M.D., Ph.D., Takefumi OHGA, M.D., Ph.D., Yasunori EMI, M.D., Ph.D., Masaru MORITA, M.D., Ph.D., Shunichi TSUJITANI, M.D., Ph.D., Shunji KOHNOE, M.D., Ph.D. & Yoshihiko MAEHARA, M.D., Ph.D.: 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科[〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1]; Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, JAPAN

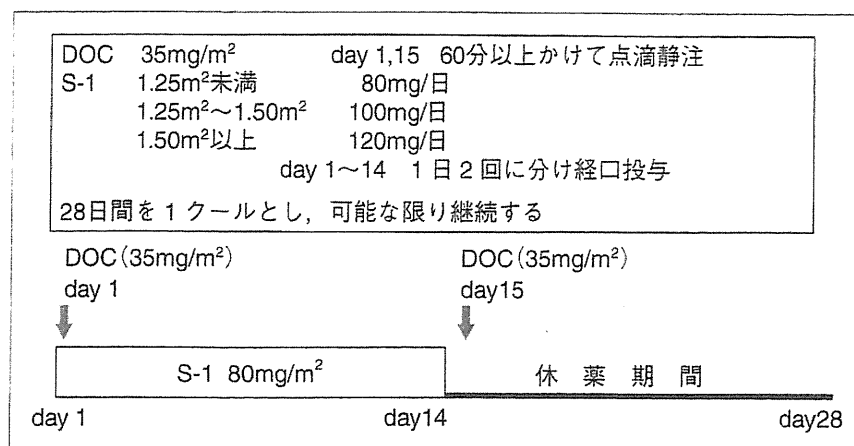


図1 S-1+docetaxel 2週ごとスケジュールPII試験

われわれのプロトコルはdocetaxelを35mg/m²でday 1, day 15に投与する。S-1は2週間投与、2週休薬となる。1サイクルごとのdocetaxelの量が70mg/m²となり、抗腫瘍効果が期待される。

臨床第I相試験

S-1+biweekly DOCの治療スケジュールにて両者の併用を検討した¹³⁾。保険認可でのDOC投与(60mg/m², 3～4週ごとの点滴静注)でのgrade 3以上の白血球減少や好中球減少などの重篤な副作用を、DOCを分割投与することで軽減することを意図した。S-1の用量は体表面積に応じて80～120mg/m² 2×(day 1～14)と単剤での保険認可用量に固定し、DOCはday 1および day 15に静脈注射を行うこととした。DOCはレベル1の40mg/m²から開始したが、3例のdose limiting toxicity (grade 4の白血球減少1例, grade 3の好中球減少によるday 15投与延長2例)を経験した。レベル1の30mg/m², レベル0の35mg/m²での検討を行い、推奨用量は35mg/m²に決定した。

臨床第II相試験

臨床第I相試験の結果をもとにDOCはday 1, 15に35mg/m²投与し、S-1は80mg/m²を14日間投与14日間休薬とし、28日間を1コースとした(図1)臨床第II相試験を行った¹⁴⁾。35例が登録され、grade 3以上の主な有害事象は好中球減少(22.9%), 白血球減少(11.4%), 食欲不振(11.4%)などであり、いずれも外来通院を中心として対応可能であった(表1)。complete response (CR) 1例, partial response (PR) 13例, stable disease (SD) 13例, progressive disease (PD) 3例, not evaluable (NE)

表1 有害事象(n=35)

有害事象	NCI-CTC v2.0 Grade				G 3/4
	1	2	3	4	
全体*	1	17	11	4	42.9%
血液学的毒性					
血色素量減少	3	8	3		8.6%
白血球数減少	5	16	3	1	11.4%
好中球数減少	4	13	4	4	22.9%
血小板数減少	1	1	1		2.9%
非血液学的毒性					
AST	1				
ALT	1				
食欲不振	7	6	4		11.4%
悪心	8	2			
嘔吐	3	2			
下痢	6	1			
口内炎	5	3	3		8.6%
味覚障害	4				
鼻出血	1				
腹痛	1				
発熱	2				
色素沈着	6	2			
発疹/落屑	1	2			
掻痒感	1				
脱毛	10	2			
全身倦怠感	9	2	1		2.9%
流涙	1				
結膜炎		2			
咽頭炎		2			
頭痛	1				

* Grade 0 の症例 2 例。

5例でPR以上の奏効率40%, SD以上の病勢コントロール率77%であった。標的病変別の奏効率を

表 2 標的病変別の臨床効果 (n=35)

標的病変	CR	PR	SD	PD	NE	奏効率 (%)	Disease control rate (%)
肝	0	6	7	1	3	42.9 (6/17)	76.5
肺	0	1	1	0	0	50.0 (1/2)	100
腹部リンパ節	1	5	3	2	2	46.1 (5/12)	69.2
肝+腹部リンパ節	0	1	2	0	0	33.3 (1/3)	100
計	1	13	13	3	5	40.0 (14/35)	77.1

表 3 組織型別の臨床効果 (n=35)

組織型	CR	PR	SD	PD	NE	奏効率 (%)	Disease control rate (%)
高分化型	0	3	3	0	1	42.9 (3/7)	85.7
中分化型	1	4	6	2	2	33.3 (5/15)	73.3
低分化型：充実型	0	3	3	0	1	42.9 (3/7)	85.7
低分化型：非充実型	0	3	1	1	0	60.0 (3/5)	80
粘液癌	0	0	0	0	1	—	—
計	1	13	13	3	5	40.0 (14/35)	77.1

みてみると、肝42.9%、肺50.0%に加えて腹部リンパ節も46.1%と良好な成績を示している(表2)。S-1+docetaxelは転移先の臓器の違いにかかわらず効いているように思われる。組織型では、分化型にも低分化型にも高い奏効率を示しており(表3)、難治性の腹膜播種にも効果が期待される。無増悪生存期間は4.5か月、生存期間中央値は14.2か月であった(図2)。1年生存率が51.4%、2年生存率が24.6%であった。

国内でのS-1+DOC併用療法の臨床第II相試験の比較を表4に示す^{14)~16)}。biweeklyにDOCを投与する方法は17.5mg/m²/wkと高いdose intensityを目指す治療法である。実際に投与した量のdose intensityは14.6mg/m²/wkであった。有害事象によりday15のDOC投与ができない場合は、速やかに減量した方が休薬期間を延ばすよりも抗腫瘍効果が得られると考えられた。重篤な有害事象は明らかに少なく、外来を中心としたmanagementが可能である。生存期間中央値は14.2か月であり、triweeklyの14.3か月とはほぼ同等である。本試験では35例中14例(40%)がCPT-11を中心とした2nd lineの化学療法を施行できた。重篤な有害事象が少ないことと、病勢コントロール率が高いことが2nd lineへの移行を可能にし、全生存期間の延長につながったものと考えられる。

化学療法が奏効した3例については、手術を施行できた。cT3N3M1 cStage IV, cT4N2M0 cStage IV, cT3N3M0 cStage IVの3例であり、

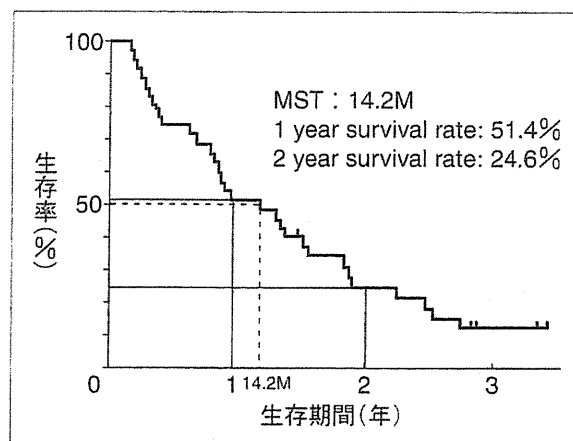


図2 全生存期間(overall survival)

全生存期間の中央値(MST)は14.2か月と他のスタディとはほぼ同様の結果だった。1年生存率が51%、2年生存率が24%だった。

術後の化学療法も行い、2例は1,000日以上の上の生存が得られている。

S-1+DOC併用療法は組織型や転移臓器に関係なく抗腫瘍効果が得られ、病勢コントロールが可能で生存期間の延長が望める。さらなる治療効果の改善を目指して、手術を含む集学的治療を検討した。

術後補助化学療法

日本における標準術式であるD2リンパ節郭清を伴った胃切除術を施行したステージIIまたはIIIの胃癌患者を、術後にS-1による補助療法を行う群と、手術単独群に無作為に割り付けたACTS-GC

表 4 S-1+docetaxel臨床第II相試験の比較

項目	biweekly ¹³	triweekly ¹⁴	monthly ¹⁵
症例数	35	48	46
docetaxelの予定dose intensity	17.5mg/m ² /wk ^a	13.4mg/m ² /wk ^b	10.0mg/m ² /wk ^c
サイクル数中央値(range)	3(1-19) ^d	4(1-17) ^e	3(1-6) ^d
Grade 3/4 好中球減少—%	23	58	67
発熱性好中球減少症—%	0	8	0
奏効率—%	40	56	46
全生存期間一月	14.2	14.3	14.0

a：実投与量のdose intensityは14.6mg/m²/wk. b：次コースの開始が272サイクル中、56サイクルで遅れ、遅延の中央値は7日(1~14日)であった. c：docetaxelのdose intensityの比率の中央値は99%(range, 75~101). d：1サイクル=4週間. e：1サイクル=3週間.

試験¹⁷の中間解析結果で、3年全生存率はS-1群で80.1%、手術単独群で70.1%であった。効果・安全性評価委員会の勧告に基づいて試験は中止され、T3(SS)N0を除くStage II/III胃癌の術後補助化学療法としてS-1の術後1年間投与が標準治療となった。Stage IIIの再発率は高く、S-1+α療法を術後または術前に行う意義を検討することが望まれる(図3)。

根治切除を行ったStage II, IIIA, IIIB胃癌の術後にDOCをday 1に40mg/m²投与し、S-1は80mg/m²を14日間投与7日間休薬とし、21日間を1コースとするtriweeklyの投与法を採用した(図4)。術後にS-1+docetaxel療法を4コース行い、その後S-1投与を1年間続ける。この第II相試験はprimary endpointを治療完遂率とし、目標20例に対して22例の登録が成された。有害事象は、好

中球減少、下痢、食欲不振、悪心等のgrade 3が27%(6/22)、好中球減少のgrade 4が5%(1/22)であり、外来で十分対応可能であった。主要評価項目である4コースの治療完遂率は68%(15/22)であった。7人の治療中止理由は、grade 3の食欲不振(2人)、grade 3の下痢および急性腸炎(1人)、grade 4の好中球減少(1人)、被験者からの試験継続拒否(2人)、医師による中止選択(1人)であった。

胃癌術後の補助化学療法としてS-1+DOC併用療法は外来で対応可能であり、安全性も確認でき、重篤な有害事象は少なかった。

術前補助化学療法

胃癌治療ガイドライン第3版(2010年)¹¹で、術前補助化学療法は「臨床研究としての治療法」と

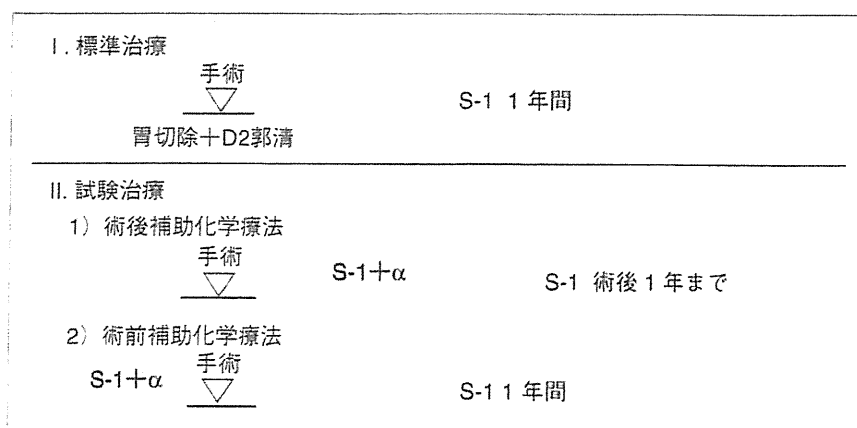


図3 Stage III胃癌に対する治療戦略

切除可能胃癌に対する新しい治療戦略としては、①S-1単剤よりも効果の高い術後補助化学療法を開発する②術前化学療法を開発するという2つの戦略がある。どちらの戦略を考えると、そのベースとなるのは現在の標準治療である、胃切除+D2郭清+術後S-1投与であり、術前化学療法を考える際は、この標準治療に術前化学療法を追加する意義があるか否かを議論する必要がある。

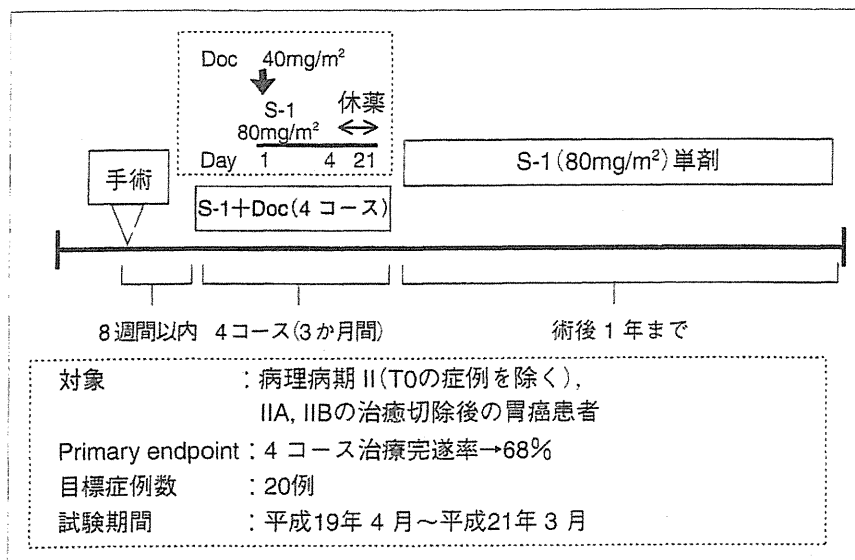


図4 術後補助化学療法としてのS-1+Doc併用療法

術後補助化学療法としてのS-1+DOC併用療法は施行可能であり、有用性が期待できる。

位置づけられている。術前補助化学療法は術後補助化学療法と比べて、以下の利点がある。①原発巣による化学療法の効果判定が可能である。②術前のため、術後に比べてコンプライアンスが高い。③化学療法によってリンパ節転移などが縮小し、down stagingが期待できる。④微小転移に対して早期から化学療法を行えるため、根治を目指せる可能性がある。

根治切除可能なStage IIIA, IIIB, IV (T4N2のみ)胃癌を対象とした。診断的腹腔鏡検査を行って腹膜播種がないことを確認した後にDOCをday 1, 15に35mg/m²投与し、S-1は80mg/m²を14日間

投与14日間休薬とし、28日間1コースで2コース行う臨床第II相試験を開始した(図5)。primary endpointは病理学的奏効割合とした。目標症例数45例で47例の症例登録が成された。術前化学療法を中止基準に抵触せずに2コース完遂し(減量、休薬は可)、原病の増悪がなく、プロトコル手術を完了できたプロトコル治療完遂率は79% (37/47)で、術前化学療法のいかにかわらず、プロトコル手術を完了できた根治切除可能例は94% (44/47)であった。主要評価項目のgrade 1b以上の病理学的奏効割合は47%であり、grade 3の著効例も4% (2/47)に認められた。術前化学

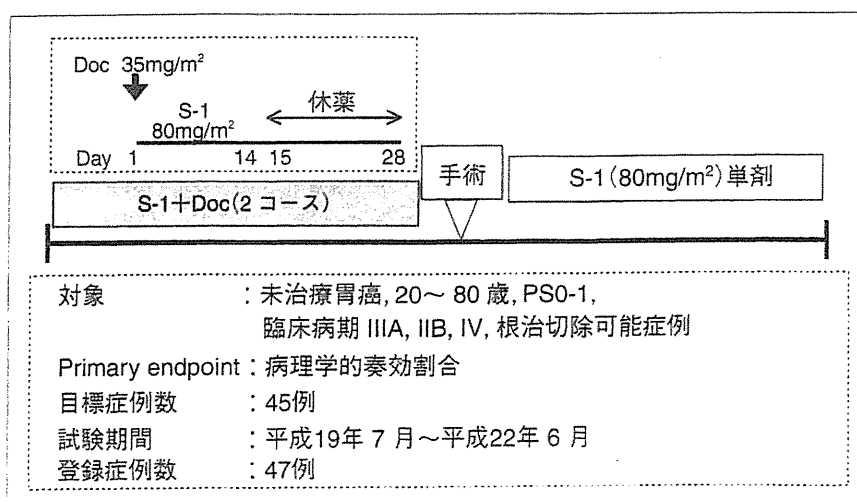


図5 術前補助化学療法としてのS-1+Doc併用療法

療法として重篤な有害事象も認められず、術後合併症も腹腔内膿瘍(12.8%)や胆汁漏(10.6%)を認めたが許容範囲であり、手術への悪影響も少なかった。S-1+DOC術前補助化学療法は、進行胃癌の治療戦略において有望な治療法であることが示唆された。

結 語

進行胃癌に対するS-1+DOC併用療法は病勢コントロール率が高く、副作用が少なく、有意な生存期間の延長をもたらした。術後補助化学療法や術前補助化学療法など、手術療法と効果的に組み合わせることで進行胃癌のさらなる治療成績向上が期待できると考えられた。

文 献

- 1) 日本胃癌学会・編. 胃癌治療ガイドライン(第3版). 東京: 金原出版; 2010.
- 2) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. The Japan Clinical Oncology Group D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *New England Journal of Medicine* 2008; 359: 453.
- 3) Boku N, Yamamoto S, Shirao K, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S, 2007: LBA4513.
- 4) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for the first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncology* 2008; 9: 215.
- 5) Imamura H, Iishi H, Tsuburaya A, et al. Randomized phase III study of irinotecan plus S-1 (IRIS) versus S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (GC0301/TOP-002). 2008 ASCO Gastrointestinal Symposium (abstract 5).
- 6) 日本がん臨床試験推進機構. 進行・再発胃癌患者を対象としたタキソテル注/ティーエスワンカプセル併用療法とティーエスワンカプセル単独療法の第III相試験(JACCRO GC-03). Available from: URL: <http://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000000317&type=summary&language=J>
- 7) 掛地吉弘, 大垣吉平, 今村一郎, ほか. 進行胃癌に対するS-1+Docetaxelを用いた集学的治療の成績. 第94回日本消化器病学会総会記念誌. 東京: 日本消化器病学会; 2009. p. 163.
- 8) Hill BT, Whelan RD, Shellard SA, et al. Differential cytotoxic effects of docetaxel in a range of mammalian tumor cell lines and certain drug resistant sublines in vitro. *Invest New Drugs* 1994; 12: 169.
- 9) 田口鐵男, 坂田 優, 金丸龍之介, ほか. 進行・再発胃癌に対するRP 56976(Docetaxel)後期第II相臨床試験: 多施設共同研究(Aグループ). 癌と化学療法 1998; 25: 1915.
- 10) 磨伊正義, 坂田 優, 金丸龍之介, ほか. 進行・再発胃癌に対するRP 56976(Docetaxel)後期第II相臨床試験: 多施設共同研究(Bグループ). 癌と化学療法 1999; 26: 487.
- 11) Takahashi I, Emi Y, Kakeji Y, et al. Increased antitumor activity in combined treatment TS-1 and docetaxel. A preclinical study using gastric cancer xenografts. *Oncology* 2005; 68: 130.
- 12) Wada Y, Yoshida K, Suzuki T, et al. Synergistic effects of docetaxel and S-1 by modulating the expression of metabolic enzymes of 5-fluorouracil in human gastric cancer cell lines. *International Journal of Cancer* 2006; 119: 783.
- 13) Takahashi I, Emi Y, Kakeji Y, et al. Phase I study of S-1 and biweekly docetaxel combination chemotherapy for advanced and recurrent gastric cancer. *Oncology Rep* 2006; 15: 849.
- 14) Kakeji Y, Oki E, Egashira A, et al. Phase II study of biweekly docetaxel and S-1 combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Oncology* 2009; 77: 49.
- 15) Yoshida K, Ninomiya M, Takakura N, et al. Phase II study of docetaxel and S-1 combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3402.
- 16) Yamaguchi K, Shimamura T, Hyodo I, et al. Phase I/II study of docetaxel and S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 1803.
- 17) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Eng J Med* 2007; 357: 1810.