

Original Article

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

YUTAKA OGATA¹, SHOJI TOKUNAGA², YASUNORI EMI³, EIJI OKI³, HIROSHI SAEKI³, KEN SHIRABE³, HIROFUMI HASEGAWA⁴, NORIAKI SADANAGA⁵, HIRONORI SAMURA⁶, FUMIHIKO FUJITA⁷, TAKAHO TANAKA⁸, MASAKI KITAZONO⁹, MANABU YAMAMOTO¹⁰, TATSUMA MORIKITA¹¹, MASAFUMI INOMATA¹², YOSHIHIRO KAKEJI³, KAZUO SHIROUZU¹, YOSHIHIKO MAEHARA³, KYUSHU STUDY GROUP OF CLINICAL CANCER (KSCC)

¹ Department of Surgery, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

² Department of Medical Informatics, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

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

⁴ Department of Surgery, Kyushu Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers, Fukuoka, Japan

⁵ Department of Surgery, Saiseikai Fukuoka General Hospital, Fukuoka, Japan

⁶ Division of Digestive and General Surgery, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

⁷ Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

⁸ Department of Surgery, Social Insurance Tagawa Hospital, Tagawa, Fukuoka, Japan

⁹ Department of Surgical Oncology and Digestive Surgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan

¹⁰ Department of Surgery, Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic Bomb Survivors Hospital, Hiroshima, Japan

¹¹ Department of Clinical Oncology, Saiseikai Kumamoto General Hospital, Kumamoto, Japan

¹² Department of Surgery I, Oita University Faculty of Medicine, Oita, Japan

Abstract

Purpose. This multicenter phase II study was designed to determine the efficacy and tolerability of oxaliplatin, levofolinate, and infusional 5-fluorouracil (FOLFOX4) as a second-line therapy for Japanese patients with unresectable advanced or metastatic colorectal cancer.

Methods. A total of 53 patients with progressive disease after first-line chemotherapy were enrolled in the study. The treatment was repeated every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity occurred, or the patient chose to discontinue the treatment.

Results. Four patients were ineligible and one did not receive the protocol therapy. Therefore, the response rate, overall survival (OS), and progression-free survival (PFS) were evaluated in 48 patients; toxicity was evaluated in 52 patients, excluding the patient who had not received the protocol therapy. A partial response was observed in 10 patients. The overall response rate was 20.8% (95% confidence interval [CI], 10.5%–35.0%). The median PFS was 5.6 months (95% CI, 4.1–7.0 months) and the median OS was 19.6 months (95% CI, 11.4–24.3 months). The most frequently encountered grade 3/4 hematological symptom was neutropenia

(43.1%). The toxicity profile was generally predictable and manageable.

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

Key words FOLFOX4 · Multicenter phase II clinical trial · Advanced colorectal cancer · Second-line chemotherapy

Introduction

In Japan, colorectal cancer is one of the most rapidly increasing malignancies. More than 90 000 people develop colorectal cancer every year, and patients with colorectal cancer are expected to outnumber those with gastric cancer early in the 21st century.¹ Advanced colorectal cancer often has a poor prognosis, even if the primary tumor can be resected, and metastasis, usually to the lungs, liver, lymph nodes, and peritoneum, is the usual cause of death in these patients. Because removal of these metastases is usually difficult, chemotherapy is the treatment of choice.^{2,3}

Reprint requests to: Y. Maehara

Received: March 1, 2010 / Accepted: April 18, 2010

Based on the results of controlled studies,^{4,5} irinotecan (camptothecin-11; CPT-11)+5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (LV) therapies (IFL, Douillard, and AIO regimens) were approved as first-line treatment for advanced colorectal cancer between 1999 and 2000 in Europe and the United States, and then went on to become the standard chemotherapy. Meanwhile, de Gramont et al.⁶ have conducted a controlled study comparing infusional 5-FU/LV therapy (LV5FU2 regimen) with oxaliplatin+infusional 5-FU/LV therapy (FOLFOX4 regimen) in patients with previously untreated advanced colorectal cancer (study number: EFC2962). Although no difference was observed in survival between the two groups in their study, the response rate was significantly higher (50.7% vs 22.3%, $P = 0.0001$) and progression-free survival (PFS) (the primary end point) was significantly longer (median: 9.0 months vs 6.2 months, $P = 0.0003$) in the FOLFOX4 group. Moreover, Giacchetti et al.⁷ reported similar results with a regimen that differed from FOLFOX4 (oxaliplatin+chronomodulated 5-FU/LV). Based on these two reports, oxaliplatin+infusional 5-FU/LV therapy was approved in France in 1998 and throughout the European Union (EU) in 1999 as first-line treatment for unresectable recurrent advanced colorectal cancer. Rothenberg et al.⁸ conducted a controlled study of LV5FU2 versus FOLFOX4 versus oxaliplatin in patients whose tumors were resistant to IFL (irinotecan, fluorouracil, leucovorin), which was the standard chemotherapeutic regimen for advanced colorectal cancer in the United States at that time (study number: EFC4584). The response rates of the LV5FU2 group, FOLFOX4 group, and oxaliplatin group were 0%, 9.9% ($P = 0.0001$), and 1.3%, respectively, while the median time to progression (TTP) was 2.7 months, 4.6 months ($P = 0.0003$), and 1.6 months, respectively. Therefore, the FOLFOX4 group showed a significantly higher response rate and longer TTP than the LV5FU2 group. Based on these results, the FOLFOX4 regimen was approved as second-line treatment for patients resistant to IFL therapy in the United States in 2002 and in the EU in 2003.

In 2004, the Groupe d'Etude et de Recherche sur les Cancers de l'Ovaire et Digestifs (GERCOR) reported a controlled study (number V308) comparing the FOLFOX6 regimen (oxaliplatin+infusional 5-FU/LV) with the FOLFIRI regimen (CPT-11+infusional 5-FU/LV).⁹ It was a crossover study, in which either FOLFOX6 or FOLFIRI was given first, and the regimen was switched if the patient's condition deteriorated. No difference was observed in the response rate (FOLFOX6 vs FOLFIRI: 54% vs 56%), TTP (median: 8.0 months vs 8.5 months), or survival time (median survival time: 21.5 months vs 20.6 months) between the two regimens when they were given as initial therapy. Oxaliplatin+5-FU/LV therapy and CPT-11+5-FU/LV therapy

(FOLFIRI, Douillard, and AIO regimens) have since become the standard regimens for advanced (unresectable or recurrent) colorectal cancer¹⁰ in Europe and the United States¹¹.

In Japan, on the other hand, the FOLFOX4 regimen (which is used in combination with infusional 5-FU/LV) has yet to be evaluated due to restrictions regarding the approved dosage and administration of 5-FU/LV. However, a CPT-11-based regimen was approved in 2001 for first-line treatment of advanced colorectal cancer. In the present study, we evaluated the efficacy and safety of second-line treatment with the FOLFOX4 regimen, which is the standard treatment for recurrent advanced colorectal cancer in most other countries worldwide.

Patients and Methods

Eligibility

Patients with histologically proven, unresectable, advanced, or metastatic colorectal cancer showing progression of disease after first-line treatment excluding oxaliplatin were eligible for the study if they met all of the following criteria: measurable disease; age ≥ 20 and ≤ 75 years; Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG) ≤ 2 ; life expectancy ≥ 3 months; adequate bone marrow, hepatic, and renal function; written informed consent given before enrollment in the study. The interval between the previous chemotherapy and the present therapy was more than 2 weeks for all patients.

Treatment Schedule

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

Dose modifications were performed based on the hematological parameters and the degree of nonhematological toxicities. Chemotherapy was delayed until recovery if the 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 bolus 300 mg/m² and infusional 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, exclud-

ing 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, oxaliplatin was omitted from the regimen.

End Points

The primary end point of the study was PFS, and the secondary end points were the objective response rate (RR), overall survival (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 scan or magnetic resonance imaging. Physical examination, hepatorenal function tests, and blood cell counts were performed every cycle. Patients were assessed before starting each 2-week cycle according to the National Cancer Institute — Common Toxicity Criteria (CTCAE ver. 3). Tumor evaluation was assessed every month for the first 3 months and then every 2 months according to the Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST ver. 1.0). A complete response was defined as the disappearance of all known lesions and the absence of new lesions; a partial response (PR) was defined 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) was defined 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; progressive disease (PD) was defined as an increase of >20% in the sum of the maximum tumor lengths of up to 10 known lesions or the appearance of at least one new lesion. Treatment was continued until either disease progression or unacceptable toxicity occurred or the patient chose to discontinue treatment. All eligible patients were included in the response and survival analysis on an “intent-to-treat” basis.

Relative Dose Intensity

The relative dose intensity was calculated according to the following equation:

$$\left[\frac{(\text{total actual administered dose/actual administration period})}{(\text{total planned administration dose/planned administration period})} \right] \times 100$$

Statistical Considerations

We examined whether the FOLFOX4 regimen could achieve a longer PFS in Japanese patients compared

with other chemotherapeutic regimens, as observed in other countries. The null hypothesis median PFS was 3 months and the expected median PFS was 4.5 months. Registration was scheduled to continue for 12 months, and the patients were expected to be followed up for 6 months after the last registration. Assuming a one-sided alpha error of 0.05 and a beta error of 0.2, registration of 3.772 patients was needed per month, which amounted to 45.3 patients per year. This meant that 46 patients would be required. The number of patients was set at 50, taking into consideration possible ineligibility or exclusion of patients from the analysis. The 95% confidence intervals (CIs) for the response rate were estimated by the exact method. Cumulative proportions concerning survival were estimated by the Kaplan–Meier method, and the CIs were estimated by the Greenwood method. All statistical analyses were performed using the Stata ver. 10.1 software program (StataCorp, College Station, TX, USA).

Results

Characteristics of Patients

A total of 53 patients were enrolled in the study between August 2005 and July 2006. Four were ineligible and one did not receive the protocol therapy. Therefore the RR, OS, and PFS were evaluated in 48 patients, and toxicity was evaluated in all patients ($n = 52$), excluding the patient who had not received the protocol therapy.

The characteristics of the 48 patients are detailed in Table 1. The median age was 61.5 years (range, 34–75 years) and most of the patients (90%) had a PS of 0 according to the ECOG scale. Twenty-three were men and 25 were women. Well-differentiated adenocarcinoma was present in 18 patients (38%), while moderately differentiated adenocarcinoma was observed in 25 patients (53%) as the primary tumor. As first-line treatment, a CPT-11-containing regimen had been administered to 27 patients, 5-FU/LV to 7, UFT/LV to 7, hepatic arterial infusion of 5-FU to 2, intrapelvic arterial infusion of 5-FU to 1, and other regimens to 6 patients. The liver and lungs were the most common sites of metastases. One organ was involved in 18 patients, two in 16 patients, and three or more in 14 patients.

Tumor Response

A PR was observed in 10 patients. No complete response (CR) was observed. The overall response rate was 20.8% (95% CI, 10.5%–35.0%). Stable disease was obtained in 24 additional patients (Table 2). Therefore, the overall disease control rate (CR+PR+SD) was 70.8%. Multiple liver metastases in one patient and a

Table 1. Patients' characteristics ($n = 48$)

Parameter	No. of patients	%
Sex		
Male	23	48
Female	25	52
Age (years)		
Median (range)	61.5 (34–75)	
Performance status (ECOG)		
0	43	90
1	4	8
2	1	2
Histology of primary tumor		
Well differentiated adenocarcinoma	18	38
Moderately differentiated adenocarcinoma	25	53
Poorly differentiated adenocarcinoma	1	2
Mucinous adenocarcinoma	1	2
Unknown	2	4
Affected organs		
Liver	28	60
Lung	24	51
Lymph node	14	30
Peritoneum	5	10
Intrapelvis	2	4
Primary site	19	40
Other(s)	6	13
Number of organs involved		
1	18	38
2	16	33
≥ 3	14	29
Prior chemotherapy		
CPT-11-containing regimen	27	56
5-FU/LV	7	15
UFT/LV	7	15
Hepatic arterial infusion using 5-FU	2	4
Intrapelvic arterial infusion using 5-FU	1	2
Other	4	8

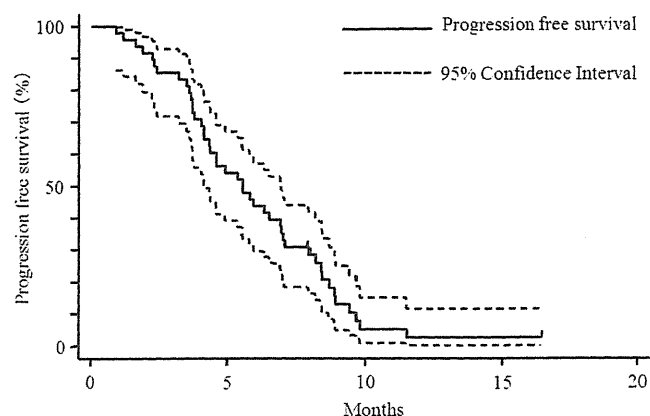
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CPT-11, irinotecan; 5-FU, 5-fluorouracil; LV, leucovorin; UFT, uracil and tegafur

Table 2. Tumor evaluation (RECIST ver. 1.0)

Response	No. of patients (%)
CR	0 (0.0)
PR	10 (20.8)
	20.8 (10.5–35.0) ^a
SD	24 (50.0)
PD	13 (27.1)
NE	1 (2.1)

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

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

**Fig. 1.** Kaplan–Meier estimate for progression-free survival (PFS). The median PFS was 5.6 months (95% confidence interval, 4.1–7.0 months)

Overall Survival

A total of 26 patients among the eligible 48 patients died due to progression of advanced colorectal cancer. At the time these analyses were carried out, the median OS was 19.6 months (95% CI, 11.4–24.3 months). The estimated 1-year and 2-year survival rates were 65.1% (95% CI, 49.3%–77.0%) and 36.3% (95% CI, 22.3%–50.5%), respectively (Fig. 2).

Toxicity and Tolerability

Toxicity data were available for 52 patients and 377 chemotherapy cycles (median = 8 cycles, range = 1–17). Frequently encountered nonhematological symptoms were peripheral neuropathy and gastrointestinal adverse effects, including diarrhea (Table 3). However, most of the nonhematological symptoms were grade 1 or 2. No grade 4 nonhematological toxicity was observed, while grade 3 peripheral neuropathy, fatigue, anorexia, and febrile neutropenia were noted in 3 (5.8%), 5 (9.6%), 3 (5.8%), and 3 out of 52 patients (5.8%), respectively. Grade 3 peripheral neuropathy was observed in the 7th, 8th, and 10th cycles. Other grade 3 nonhematological

locally advanced primary tumor with multiple peritoneal disseminations in one patient were judged to be resectable after achievement of PR. Another patient who had SD with multiple peritoneal disseminations underwent surgery after nine treatment cycles.

Progression-Free Survival

After a median follow-up of 17.4 months, the median PFS was 5.6 months (95% CI, 4.1–7.0 months). The estimated 6-month and 1-year PFS were 43.8% (95% CI, 29.6%–57.1%) and 2.6% (95% CI, 0.2%–11.6%), respectively (Fig. 1).

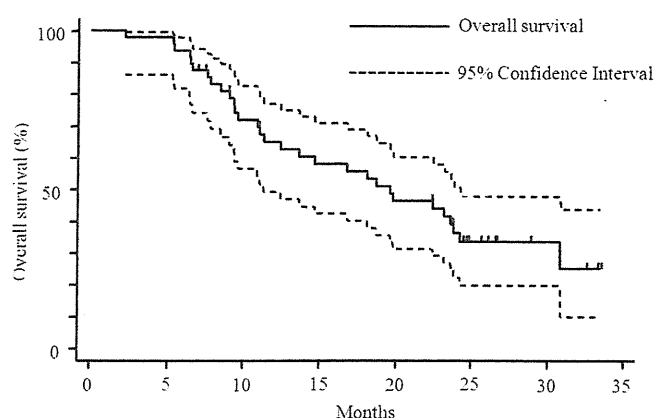


Fig. 2. Kaplan–Meier estimate for overall survival (OS). The median OS was 19.6 months (95% confidence interval, 11.4–24.3 months)

symptoms were vomiting in 2 patients and grade 3/4 neutropenia, constipation, nausea, stomatitis, hypersensitivity, or injection site reaction/extravasation. Hematological toxicities, including laboratory disorders, are summarized in Table 4. Grade 3/4 neutropenia and leukopenia and elevation of alanine aminotransferase and alkaline phosphatase were observed in 22 (43.1%), 6 (11.5%), 1 (1.9%), and 1 out of the 52 patients (1.9%), respectively.

Given the planned dose intensities of oxaliplatin at 85 mg/m² per 2-week cycle, 5-FU at 2000 mg/m² per cycle and leovorinate at 200 mg/m² per cycle, the relative dose intensities of each drug were 80.9%, 80.2% and 82.4%, respectively (Table 5). Adverse effects resulting in discontinuation of treatment were a longer than 14-day treatment delay due to neutropenia, febrile

Table 3. Nonhematological toxicity (*n* = 52)

Adverse effect	Toxicity grade					
	G0	G1	G2	G3	G4	G3+G4
Fever	43 (82.7)	7 (13.5)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Febrile neutropenia	49 (94.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.8)	0 (0.0)	3 (5.8)
Infection	50 (96.2)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)
Fatigue	22 (42.3)	17 (32.7)	8 (15.4)	5 (9.6)	0 (0.0)	5 (9.6)
Diarrhea	41 (78.8)	9 (17.3)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	27 (51.9)	14 (26.9)	10 (19.2)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)
Vomiting	42 (80.8)	3 (5.8)	5 (9.6)	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (3.8)
Anorexia	17 (32.7)	17 (32.7)	15 (28.8)	3 (5.8)	0 (0.0)	3 (5.8)
Stomatitis	40 (76.9)	7 (13.5)	4 (7.7)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)
Peripheral neurotoxicity	18 (34.6)	19 (36.5)	12 (23.1)	3 (5.8)	0 (0.0)	3 (5.8)
Allergy	46 (88.5)	3 (5.8)	2 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)
Alopecia	43 (82.7)	8 (15.4)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash	46 (88.5)	0 (0.0)	6 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hand-foot syndrome	48 (92.3)	2 (3.8)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperpigmentation	48 (92.3)	2 (3.8)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Data are number of patients (%)

Table 4. Hematological toxicity

Adverse effect	Toxicity grade					
	G0	G1	G2	G3	G4	G3+G4
Leukopenia (<i>n</i> = 52)	10 (19.2)	12 (23.1)	24 (46.2)	6 (11.5)	0 (0.0)	6 (11.5)
Neutropenia (<i>n</i> = 51)	8 (15.7)	11 (21.6)	10 (19.6)	17 (33.3)	5 (9.8)	22 (43.1)
Thrombocytopenia (<i>n</i> = 52)	9 (17.3)	30 (57.7)	13 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anemia (Hb) (<i>n</i> = 52)	13 (25.0)	25 (48.1)	14 (26.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total bilirubin (50)	38 (76.0)	10 (20.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT (<i>n</i> = 52)	35 (67.3)	14 (26.9)	2 (3.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)
AST (<i>n</i> = 52)	22 (42.3)	28 (53.9)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALP (<i>n</i> = 50)	23 (46.0)	26 (52.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
Creatinine (<i>n</i> = 52)	41 (78.9)	10 (19.2)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Data are number of patients (%)

Table 5. Relative dose intensity

Agent	Mean	SD	Median	Min	Max
Oxaliplatin	80.9	14.8	83.1	43.8	102.4
Levofornate	82.4	13.7	83.2	52.2	102.4
5-FU (all)	80.2	14.8	81.3	46.4	102.4

neutropenia, or fatigue in 5 patients, an allergic reaction/hypersensitivity in 2 patients, neuropathy in 2 patients, pulmonary fibrosis in 1 patient, and a hearing disorder in 1 patient.

Discussion

In comparison with previous phase III studies the present study showed favorable efficacy, with a 20.8% response rate and 5.6-month median PFS for FOLFOX4. In this study, the null-hypothesis median PFS was 3.0 months and the expected median PFS was 4.5 months. The achieved median PFS was significantly longer than the null-hypothesis median PFS, and longer than the expected median PFS of 4.5 months. In a salvage setting, FOLFOX4 has been shown to be beneficial in the treatment of patients with advanced colorectal cancer showing progression of disease after the IFL regimen.⁷ In this second-line study, FOLFOX4 achieved an objective response rate of 9.9% and a median TTP of 4.6 months. Patients treated with FOLFOX4 experienced a higher incidence of clinically significant toxicities than those treated with LV5FU2 or oxaliplatin alone, but these toxic effects were predictable and manageable. Similar to our present results, a GERCOR study⁹ of second-line treatment with FOLFOX6 achieved a 15% response rate and a 4.2-month median PFS.

The high response rate seen in our patients may be explained by the fact that 56% of these patients had previously received a CPT-11-based regimen as first-line treatment. In fact, the response rate was 32% in patients receiving the CPT-11-based regimen as prior therapy and only 12% in those who did not (data not shown). Moreover, the median OS of the second-line therapy was 19.8 months, similar to the 20-month median OS achieved in a GERCOR study⁹ conducted as first-line therapy for advanced colorectal cancer. There seems to be a discrepancy between the OS of 19.8 months and PFS of 5.6 months. One reason for this favorable OS may be that the majority of the patients who survived past 5.6 months continued to receive further therapy, with 36 patients receiving third-line therapy and 22 patients receiving fourth-line therapy. In addition, in Japan a novel biological agent, bevacizumab,

a recombinant humanized antivascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibody, was approved for advanced colorectal cancer in 2006. A total of 18 patients received bevacizumab-containing regimens after second-line therapy. Therefore, this improved OS in our study may have been partly dependent on the sequential use of bevacizumab, which was shown to produce statistically significant increases in the response rate and survival in first- and second-line settings in combination with CPT-11- or oxaliplatin-based regimens.^{12,13} With regard to another novel targeted agent, cetuximab, which inhibits epidermal growth factor receptor (EGFR), a randomized phase II study showed the efficacy of cetuximab either in combination with CPT-11 or in monotherapy as a second-line treatment after a CPT-11-based regimen.¹⁴ However, it is unclear as to whether cetuximab contributed to the improvement in OS seen here, as only four of the patients received cetuximab-containing regimens after second-line therapy. Taken together, these results suggest that second-line FOLFOX alone or in combination with biologic agents may improve survival in patients with advanced colorectal cancer.

The toxicity profiles in our study were generally predictable and manageable. Grade 3/4 neutropenia was the most common hematologic toxicity, occurring in 43.1% of the patients, and febrile neutropenia was detected in only 5.8%. However, the incidence of grade 3/4 toxicities other than neutropenia was lower than that expected for the FOLFOX regimen based on earlier phase II/III studies. In a number of trials with oxaliplatin-based therapies, neurotoxicity was the most frequently encountered adverse effect leading to discontinuation of treatment. In our study, grade 3/4 neurotoxicity was restricted to a limited number of patients (5.8%). In addition, only a low percentage of patients (22.9%, 11/48) experienced toxicities leading to discontinuation of treatment (data not shown).

Park et al.¹⁵ reported good tolerability and modest activity for second-line FOLFOX4 for advanced colorectal cancer patients with CPT-11 failure in the Korean population. Taken together, these data suggest that the efficacy of FOLFOX4 as second-line therapy for advanced colorectal cancer in Asian people might not be different from that observed in phase II/III studies in Western populations.

In conclusion, the results of this study demonstrated that FOLFOX4 had good tolerability and efficacy for second-line treatment of Japanese patients with advanced colorectal cancer who did not respond, or whose disease progressed, after first-line therapy including CPT-11. This indicates that FOLFOX4 represents a promising regimen for second-line therapy for advanced colorectal cancer in the Japanese population.

Contributors

Y.M. was the principal investigator. S.T., Y.E., and Y.K. were responsible for the conception of the study and study design. Y.O., H.H., N.S., H.S., F.F., T.T., M.K., M.Y., T.M., and M.I. provided patients. Y.E., E.O., Y.K., K.S., H.S., and Y.O. did the review. Y.E., Y.K., Y.M., and H.S. collected and collated the data. S.T. and Y.E. analyzed the data. S.T., Y.O., Y.K., and Y.M. interpreted the data. Y.O. wrote the manuscript, which was approved by all authors.

Acknowledgments. From the KSCC: Department of Surgery, Kurume University School of Medicine; Department of Surgery, Kyusyu 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 co-medical staff who contributed to this study. We also thank Ms Maruyama, Ms Taniguchi, and Ms Kozuru at the Clinical Research Support Center, Kyushu (CRoS Kyushu) for their excellent secretarial assistance.

Conflict of Interest Statement. Y.O. and Y.K. have received honoraria from Yakult Honsha. Y.M. has received honoraria from Yakult Honsha and Pfizer (Wyeth), and has received research funding from Yakult Honsha, Kyowa Hakko Kirin (Kyowa Hakko Kogyo), and Pfizer (Wyeth). K.S. has received honoraria from Yakult Honsha, and has received research funding from Yakult Honsha. All other authors declare no conflicts of interest.

References

1. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know? *JAMA* 1988; 259:3571-7.
2. Hotokezak M, Jimi S, Hidaka H, Ikeda T, Uchiyama S, Nakashima S, et al. Factors influencing outcome after surgery for stage IV colorectal cancer. *Surg Today* 2008;38:784-9.
3. Ersoy E, Akbulut H, Moray G. Effects of oxaliplatin and 5-fluorouracil on the healing of colon anastomoses. *Surg Today* 2009;39:38-43.
4. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:905-14.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2059-69.
9. Tournigand C, André 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 GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
10. 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.
11. 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.
12. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
13. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
14. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
15. Park SH, Sung JY, Han SH, Baek JH, Oh JH, Bang SM. Oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (FOLFOX-4) combination chemotherapy as second-line treatment in advanced colorectal cancer patients with irinotecan failure: a Korean single-center experience. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:531-5.

消化器がんの副作用対策としての エレンタールの効用

¹⁾ 久留米大学医療センター外科

²⁾ 久留米大学医学部外科

緒方 裕¹⁾、山口圭三¹⁾、笹富輝男¹⁾、竹内正昭¹⁾、内田信治¹⁾、村上直孝¹⁾
大地貴史¹⁾、矢原敏郎¹⁾、白水雄雄²⁾

はじめに

粘膜傷害はがん化学療法における最も頻度の高い有害事象のひとつである。特に口腔内の粘膜傷害である口内炎はその重症度に関わらず患者に苦痛をもたらし、QOLや治療意欲の低下をきたす。また、化学療法による骨髄抑制をきたしている患者では二次感染の要因となるため口内炎対策は化学療法を継続し、治療効果を担保するためにはきわめて重要である。

口内炎を引き起こしやすい抗がん剤としてはメソトレキセートやフルオロウラシル (5-FU) などが代表的である。大腸癌化学療法では5-FUの急速および持続投与を含むFOLFOXやFOLFIRIが標準的レジメンあり、口内炎の発生率は40%前後と報告^{1,2)}されている。したがって、大腸癌はがん化学療法における口内炎対策が欠かせない癌腫のひとつである。

筆者らはグルタミンの粘膜保護作用³⁾に着目し、化学療法中に口内炎を発生した大腸癌患者に対し、L-グルタミンを80g中1932mg含有する成分栄養剤エレンタール (1パック80g、300kcal) を投与する前向きパイロットスタディを行った。本研究では、エレンタールの口内炎の予防・治療効果を検討するとともにがん化学療法時の有害事象対策としての栄養学的介入法の意義について考察する。

1. 対象と方法

1) 対象症例

2008年5月より2009年4月までにmFOLFOX6またはFOLFIRIベースの化学療法施行中 (前コース) にGrade 1からGrade 3の口内炎 (CTCAE v 3.0) を認めた大腸癌患者12例を対象とした。

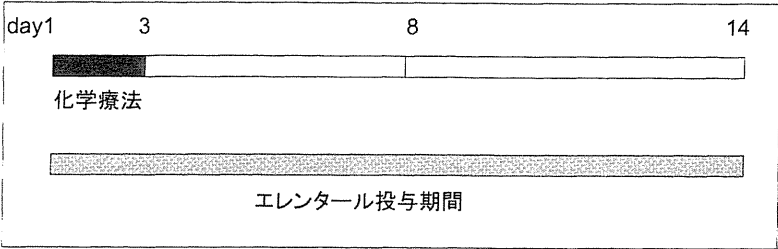
2) エレンタール投与方法

2週1コースの化学療法中 (day1からday14) 通常の経口摂取に加え、1日に成分栄養剤エレンタール1パック/80g以上を可能な限り経口摂取する。エレンタールの経口投与に際してはフレーバーやゼリー化による摂取法を紹介した。2コース以上のエレンタール投与を原則とした (図1)。

3) 評価項目

エレンタール投与2コースにおけるエレンタール摂取日数、摂取量、口内炎発生の有無および程度、好中球減少の有無と程度を評価した。前コースの口内炎の程度と好中球減少の有無および程度を対照に比較し、エレンタール摂取日数や摂取量との関連性について検討した。

投与量およびスケジュールは以下の通りとするが、2週を1コースとし、原則として2コース以上施行する。



通常の経口摂取に加え、化学療法当日より成分栄養剤（エレンタル1パック/80g以上）をday1からday14まで経口投与する（目標7日以上）。
エレンタルの経口投与に際して、フレーバーやゼリー化による摂取方法を紹介する。

図 1 化学療法のスケジュールとエレンタルの投与方法

2. 結 果

1) 症例の概要とエレンタル摂取量

症例の概要とエレンタル摂取量を表 1 に示す。症例は男性 7 例、女性 5 例で、平均年齢は 67 歳（59 歳から 84 歳）であった。前コースにおける口内炎の程度は Grade 3 が 2 例、Grade 2 が 5 例と Grade 1 が 5 例であった。化学療法は mFOLFOX6 と FOLFIRI の 4 コースごとの交替療法である FIREFOX + bevacizumab が 9 例、FOLFIRI + bevacizumab が 2 例 と

FIREFOX が 1 例であった。口内炎が Grade 3 の 2 例と Grade 2 の 1 例では 5-FU 投与量を 1 レベル減量した。化学療法再開基準は一般的な臨床試験に準じた。すなわち、口内炎は grade 1 以下に回復、その他の非血液毒性として下痢がない、出血がない、grade 1 以下の蛋白尿（bevacizumab 併用の場合）、grade 1 以下の末梢神経症状（oxaliplatin 使用例）であり、血液毒性として grade 1 以下の好中球減少、grade 1 以下の血小板減少である。ただし、症例 5 は化

表 1 症例の概要とエレンタル摂取量

症例	レジメン	減量	性・年齢	口内炎 Grade	エレンタル服用量 1 コース目・2 コース目	併用薬剤
症例 1	BV+FIREFOX	5-FU	M・68	3	9 日 /720 g・7 日 /560 g	
症例 2	BV+FOLFIRI	5-FU	M・75	3	7 日 /560 g・6 日 /480 g	
症例 3	BV+FIREFOX	無	M・59	2	10 日 /800 g・7 日 /560 g	
症例 4	BV+FOLFIRI	無	F・67	2	9 日 /800 g・7 日 /560 g	MA-S
症例 5	BV+FIREFOX	5-FU	F・82	2	6 日 /480 g・7 日 /560 g	MA-S
症例 6	BV+FIREFOX	無	F・84	2	6 日 /480 g・5 日 /400 g	
症例 7	BV+FIREFOX	無	M・73	2	3 日 /240 g・3 日 /240 g	
症例 8	BV+FIREFOX	無	F・59	1	9 日 /720 g・6 日 /480 g	MA-S
症例 9	FIREFOX	無	M・66	1	7 日 /400 g・8 日 /640 g	
症例 10	BV+FIREFOX	無	F・62	1	6 日 /400 g・7 日 /560 g	MA-S
症例 11	BV+FIREFOX	無	M・44	1	4 日 /320 g・4 日 /320 g	
症例 12	BV+FIREFOX	無	M・61	1	3 日 /240 g・3 日 /240 g	MA-S

BV: bevacizumab、FIREFOX: mFOLFOX と FOLFIRI の交替療法、MA-S: マーズレン S 顆粒

学療法再開時 grade 2 の口内炎を認めたが、本人希望により 5-FU を減量することで施行した。エレンタール摂取日数は 1 コース目が 3 日から 10 日、平均 6.6 日、2 コース目が 3 日から 8 日、平均 5.8 日で、摂取量としては 1 コース目が 240g から 800g、平均 513g、2 コース目が 240g から 640g、平均 467g であった。なお、12 例中 5 例に 1-グルタミンとアズレンスルホン酸ナトリウムを主成分とする商品名マーズレン S 顆粒 (MA-S) (1-グルタミンとして 1.98g/日) を併用した (表 1)。

2) 口内炎改善効果および好中球減少に

及ぼす効果

口内炎 Grade 3 の 1 例はエレンタール投与により 1 コース目は grade 1、2 コース目は認めなかった。Grade 3 の他の 1 例は 1 コース目が grade 2、2 コース目には grade 1 と軽減した。Grade 2 の 5 例では 1 コース目は grade 0 が 1 例、grade 1 が 3 例、grade 2 が 1 例であった。2 コース目には 3 例には口内炎を認めず、他の 2 例は grade 1 と軽減した。Grade 1 の 5 例で

は、1 コース目に 3 例が、2 コース目には 4 例が grade 0 とエレンタールの口内炎予防効果がみられた (表 2)。

前コースでは口内炎 grade 3 の 1 例と grade 2 の 1 例に grade 3 の好中球減少を、その他 2 例に grade 2、別の 2 例に grade 1 の好中球減少を伴っていたが、エレンタール投与によりほとんどの症例で grade 1 以下に軽減した (表 2)。なお、2 コース目の化学療法は grade 2 の口内炎 (症例 2) と grade 2 の好中球減少 (症例 6) によりそれぞれ 7 日の延期となった。また、併用した MA-S と口内炎軽減効果に一定の関連性は認めなかった。

3) 口内炎予防効果とエレンタール摂取量

口内炎の grade が 2 段階改善した場合を著効、1 段階改善を有効、改善がみられない場合を無効とし、エレンタール摂取量と口内炎の予防効果を検討した。1 コース目の著効 2 例、有効 7 例、無効 3 例のエレンタール摂取量はそれぞれ 760g、549g および 267g であり、2 コース目までの著効 5 例、有効 6 例、無効 1 例の 1 コー

表 2 治療効果

症例	口内炎 前コース	口内炎 1 コース目	口内炎 2 コース目	好中球減少 前→1 コース→2 コース	備考
症例 1	3	1	0	2→1→0	
症例 2	3	2	1	3→1→1	摂取障害改善
症例 3	2	0	0	2→0→0	
症例 4	2	1	0	無	MAS
症例 5	2	1	0	2→1→0	MAS
症例 6	2	1	1	3→2→1	
症例 7	2	2	1	無	
症例 8	1	0	0	1→0→1	MAS
症例 9	1	0	0	無	
症例 10	1	0	0	1→0→0	MAS
症例 11	1	1	0	無	
症例 12	1	1	1	無	MAS

数値は有害事象 grade、MA-S: マーズレン S 顆粒併用

スあたりの摂取量はそれぞれ 608 g、433 g およ
び 240 g と摂取量依存性の口内炎予防効果がみ
られた (表 3)。

3. 考 察

がん化学療法時の口内炎の発生機序として抗
がん剤により生じた活性酸素による DNA 傷害
や種々の転写因子の活性化やサイトカイン等の
産生によるアポトーシスの誘導によって引き起
こされること、また抗がん剤による免疫機能低
下が原因となる細菌・真菌への感染により引き
起こされることが明らかにされている⁴⁾。

口内炎の発生は、口腔粘膜上皮細胞の細胞
周期と関連し、化学療法開始後 5 日から 10 日
ほどで出現する。口腔粘膜は通常 7 日から 14
日サイクルで再生しているため、粘膜傷害が出
現してから回復までには 2 週間から 3 週を要
する。当然、抗がん剤の種類や投与量、治療
サイクル、患者の状態によって発現頻度、程
度や回復までの期間は異なる。

口内炎対策としては予防が重要である。口腔
内ケア等一般的な予防法に加え、いったん口
内炎が発生した後ではその程度に応じた抗がん
剤投与量や投与スケジュールの調整が必要とな
る。薬剤強度の低下は当然治療効果に反映する。
したがって、薬剤強度をできる限り低下させる
ことなく治療を継続するためには有効な口内炎
予防法の確立が求められる。

本パイロットスタディでみられたエレンタール
の用量依存性の口内炎予防効果は十分にその
可能性を期待させる。その作用機序として筆者
らが当初期待したのはグルタミンの粘膜保護作
用であった。しかし、エレンタールの摂取量は
期待したほど多くはなく、1-グルタミンとして
14 日間で 6 g から 15 g と比較的少量の摂取量
であった。さらに、併用した MA-S (2 g 連日服用、
1-グルタミンとして 1 日 1.98 g 摂取) と口内炎軽
減効果に関連がなかったことを考えると口内炎

表 3 口内炎治療効果とエレンタール摂取量

効果	1 コース目	2 コース目
著効	2 例 / 760 g	5 例 / 544 g (608 g)
有効	7 例 / 549 g	6 例 / 440 g (433 g)
無効	3 例 / 267 g	1 例 / 240 g (240 g)

著効：2 grade 改善、有効：1 grade 改善、
無効：grade の改善なし

()：1+2 コースの平均エレンタール投与量

予防効果におけるグルタミンの役割はそれほど
大きくないことが推測される。2007 年 Americal
Cancer Society の Clinical Practice Guidelines
for Prevention and Treatment of Mucositis⁵⁾ で
は、1-グルタミンの全身投与は化学療法施行時
における口内炎を含む GI mucositis 対策として
推奨されていない。しかし、Choi ら⁶⁾ は 5-FU/
LV 治療の進行・再発大腸癌患者に対する高用
量 (30 g/日) 経口グルタミンの口内炎予防効果
を報告しているように、glutamine の効果につ
いては引き続き検討の余地が残されている。

興味深いことに、今回筆者らが検討したエレ
ンタール (アミノ酸製剤) を用いた栄養学的介
入法は、好中球減少を抑制する可能性が示唆
され、がん化学療法における有害事象対策とし
ての栄養学的介入法の可能性を期待させる結果
である。いくつかの臨床試験で食欲不振は他の
有害事象の発生を助長することが示されてお
り⁷⁾、がん化学療法における栄養学的介入の重
要性を示唆している。好中球減少の抑制に関し
ては、エレンタールの主要な成分であるグルタ
ミンやアルギニンなど個々のアミノ酸の持つ免
疫能賦活作用⁸⁾ の可能性が考えられるが、経口
グルタミン単独での好中球減少の抑制は期待が
薄い⁹⁾。今後アミノ酸分析を含めた栄養学的評
価を詳細に行うことで栄養状態と好中球減少お
よび口内炎予防効果との関連性が明らかになる
ものと期待される。

2004 年、FDA は造血幹細胞移植を必要とす

るような骨髄毒性の強い治療を受ける血液がん患者の口内炎の治療用に Palifermin を承認した。この薬剤は遺伝子組み換え型ヒトケラチノサイト成長因子 (KGF) であり、粘膜細胞の成長を促進する作用を有する¹⁰⁾。ただし、血液がん以外のがんでの Palifermin の安全性、有効性はまだ確立されていない。また、最近はグルタミンの新しい時間制御放出製剤である Saforis がアントラサイクリンを基本とした化学療法を受けている乳癌患者の口内炎管理に有望であることが報告されている¹¹⁾。今後、口内炎に対するこのような新規薬剤とともに複合的アミノ酸製剤エレンタールによる栄養学的介入法の意義を明らかにすることは患者 QOL の維持や化学療法の効果を担保するうえで有用と思われる。

【参考文献】

- 1) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* **355**:1041-1047, 2000
- 2) de Gramont A, Figer A, Seymour M et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* **18**: 2938-2947, 2000
- 3) Noé JE L-glutamine use in the treatment and prevention of mucositis and cachexia: a naturopathic perspective. *Integr Cancer Ther* **8**: 409-415, 2009
- 4) Redding SW. Cancer therapy-related oral mucositis. *J Dent Educ* **69**: 919-929, 2005
- 5) Keefe DM, Schubert MM, Elting LS et al: Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis. *Cancer* **109**: 820-831, 2007
- 6) Choi K, Lee SS, Oh SJ et al: The effect of oral glutamine on 5-fluorouracil/leucovorin-induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability test. *Clin Nutr* **26**: 57-62, 2007
- 7) Goto A, Yamada Y, Yasui H et al: Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* **17**: 968-973, 2006
- 8) Vermeulen MA, van de Poll MC, Ligthart-Melis GC et al: Specific amino acids in the critically ill patient – exogenous glutamine/arginine: a common denominator?. *Crit Care Med* **35**: S568-576, 2007
- 9) Skubitz KM, Anderson PM Oral glutamine to prevent chemotherapy induced stomatitis: a pilot study. *J Lab Clin Med* **127**: 223-228, 1996
- 10) Spielberger R, Stiff P, Bensinger W et al: Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* **351**: 2590-2598, 2004
- 11) Peterson DE, Jones JB, Petit RG 2nd. Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* **109**: 322-331, 2007

Preventive effects of Elental for chemotherapy induced oral mucositis in colorectal cancer patients

Yutaka Ogata ¹⁾, Keizo Yamaguchi ¹⁾, Teruo Sasatomi ¹⁾, Masaaki Takeuchi ¹⁾, Shinji Uchida ¹⁾,
Naotaka Murakami ¹⁾, Takafumi Ohchi ¹⁾, Toshirou Yahara ¹⁾, Kazuo Shirouzu ²⁾

¹⁾ Department of Surgery, Kurume University Medical Center

²⁾ Department of Surgery, Kurume University School of Medicine

Abstract

Oral mucositis (stomatitis) is a common toxicity of cancer chemotherapy to be managed. A total of 12 Patients with colorectal cancer experiencing stomatitis after a course of FOLFOX or FOLFIRI based chemotherapy entered the current study if no clinical parameters precluded receiving the same chemotherapy during the next course of treatment. Patients received the same chemotherapy regimen as during the previous treatment but in addition received more than 80 g of Elental (ED) including 1932 mg of l-glutamine per day, from day 1 to day 14 of chemotherapy after the recovery to grade 0 or 1 stomatitis. Dose reduction of 5-FU was performed in all 2 patients experienced grade 3 stomatitis and in 1 patient experienced grade 2 stomatitis. The maximum grade of stomatitis decreased in 9 of 12 patients in first treatment course and 11 of 12 patients in second course with ED. The preventive efficacy of ED on stomatitis was noted in a dose-dependent manner. Similarly, the maximum grade of neutropenia decreased in 7 of 7 patients both in first and second treatment courses with ED. We conclude that ED can significantly decrease the severity of chemotherapy-induced stomatitis, an important cause of morbidity in the treatment of patients with cancer.

Key words: Chemotherapy, Oral mucositis, Elental, colorectal cancer

原発巣の切除不能を可能にする方法と意義

¹⁾ 久留米大学医療センター外科 ²⁾ 久留米大学病院外科

緒方 裕¹⁾ / 竹内 正昭¹⁾ / 山口 圭三¹⁾

Yutaka Ogata / Masaaki Takeuchi / Keizo Yamaguchi

笹富 輝男¹⁾ / 白水 和雄²⁾

Teruo Sasatomi / Kazuo Shirouzu

はじめに

他臓器浸潤大腸癌は遠隔転移がなければリンパ節転移の有無でⅡ期かⅢ期に病期分類される。すなわち、他臓器浸潤大腸癌では浸潤臓器を合併切除することで浸潤のない大腸癌に近い予後が得られることを裏づけている。また、他臓器浸潤を疑う大腸癌を対象に術式による治療成績を検討した報告では、浸潤部の部分切除群、付着した臓器ごと en bloc に切除した群、付着部を剥離した群の3群に分けると、5年生存率は55%、61%、23%と剥離した群のみ有意に低率であった¹⁾。したがって、他臓器浸潤が疑われる症例では積極的な浸潤臓器の部分的または en bloc 切除が推奨される。浸潤臓器は腹壁、小腸、大網、十二指腸、脾臓、尿管、子宮、陰、卵巣、膀胱、精囊、前立腺、仙骨および大血管など多岐にわたる。このような他臓器浸潤大腸癌の多くは浸潤臓器の合併切除が可能であるが、一部では切除不能と判断される症例や合併切除の意義が問われる症例が存在する。

本稿では遠隔転移のない大腸癌でどのような症例が切除不能か、また切除不能を可能にする方法と意義について概説する。

切除不能大腸癌原発巣

原発巣が切除不能な大腸癌とは、合併切除による侵襲、術後合併症や機能障害が予後改善度に見合わない判断される症例あるいは技術的・解剖生理的に切除が不可能な臓器への浸潤例であろう。前者の場合、患者の年齢、ADLや社会的背景などの要因が加味され、総合的に切除の可否が判断される。具体的には、臍頭十二指腸切除術(PD)が必要となる十二指腸へ広範囲に浸潤する上行結腸癌症例、骨盤内臓器全摘術(TPE)を必要とする膀胱や前立腺へ浸潤する直腸癌症例、仙骨合併切除が必要な仙骨浸潤直腸癌症例や総腸骨動脈・外腸骨動脈浸潤例などは切除不能と判断される場合が多い。

肝彎曲部結腸および上行結腸は解剖学的に十二指腸下行脚と接しており、同部の癌は進行に伴い十二指腸への浸潤や内瘻を形成する。十二指腸または臍頭部浸潤結腸癌に対する en bloc 拡大合併切除の報告が散見されるが、いずれも10例前後の少数例の検討である。十二指腸浸潤部を含むR0 en bloc 切除(十二指腸部分切除、PD)後の無病生存期間中央値は22カ月から68カ月と比較的良好で、また治療の期待もあるため、積極的合併

切除の意義を主張している²⁾。しかし、PDの侵襲は過大であり、術後重篤な合併症の危険性も高く、個々の症例に応じた慎重な判断が求められる。一方、十二指腸部分切除でR0切除が可能であれば、侵襲や術後合併症も許容範囲であり、積極的にR0切除を試みるべきと思われる。

直腸癌の後方浸潤疑い例(再発例を含む)に対し仙骨合併切除を施行した山田ら³⁾は、組織学的に浸潤がみられない症例の5年生存率は49.8%であるのに対し、仙骨前結合組織浸潤例では14.8%、仙骨皮質浸潤例では3年生存例を認めなかったと報告している。組織学的仙骨浸潤例の予後はたとえ合併切除を施行しても不良であること、また手術侵襲や術後合併症を考慮すると一般的な施設では仙骨浸潤を疑う症例は切除不能と判断され、腫瘍 down staging を期待した手術への conversion therapy が選択される。

切除不能を可能にする方法

A. 化学療法

近年、進行・再発大腸癌に対する化学療法の進歩はめざましく、さらに分子標的薬剤を併用することで治療成績は著しく向上してい

表1 20%以上のpCR率が得られた新規抗癌剤を用いた照射レジメン

1st author	報告年	症例数	照射線量	5-FU投与法	併用薬剤	pCR 症例数 (%)
Klautke G	2005	36	45Gy + 5.4 (boost)	Continuous infusion	イリノテカン	8 (22%)
Glynn-Jones R	2006	18	45Gy	カペシタビン	イリノテカン	5 (28%)
Glynn-Jones R	2007	49	45Gy	Intermittent infusion	イリノテカン	12 (24%)
Koeberle D	2008	60	45Gy	カペシタビン	オキサリプラチン	14 (23%)
Gollins SW	2009	41	45Gy	カペシタビン	イリノテカン	11 (27%)

る。切除不能な進行・再発大腸癌が化学療法の腫瘍縮小効果により切除可能となる症例も増えつつある。とくに、切除不能肝転移を切除可能にする conversion therapy としての化学療法の有用性が示されている。切除不能肝転移症例を対象とし、FOLFOX療法またはFOLFIRI療法にセツキシマブを併用したCELIM試験では30%以上の症例にR0切除が可能、XELOX療法にベバシズマブを併用したBOXER試験では33%が切除へ conversion 可能であった。

原発巣に対する化学療法単独の腫瘍縮小効果についてのデータは乏しいが、2010年ASCO Annual MeetingではT2N(+)またはT3N0-1の直腸癌29例に対する術前のFOLFOX+ベバシズマブ療法では27%に組織学的完全奏効(pCR)が得られたと報告されている(Schrag D, et al. Abstract 3511)。このような原発巣に対する良好な抗腫瘍効果は、化学療法が切除不能とされる直腸癌、十二指腸浸潤上行結腸癌や大血管浸潤結腸癌に対する conversion therapy としての可能性を期待させる。

B. 放射線療法 (化学放射線療法)

欧米でT3直腸癌に対する標準治療である放射線療法(RT)や化学放射線療法(CRT)は、その治療効果により切除不能T4直腸癌が切除可能となったとする報

告も多く、切除不能を可能にする conversion therapy としても期待される。Braendengenら⁴⁾は、切除不能直腸癌を対象としたRTとCRTの比較第Ⅲ相試験で切除不能原発巣がtotal mesorectal excision(TME)のみで切除可能となった症例はそれぞれ55%、64%、他臓器合併切除例は27%、28%と報告している。切除不能の定義には議論もあるが、RTとCRTいずれにおいても高率に浸潤疑い臓器の合併切除を必要とせず原発巣切除が可能となっている点、またpCRがそれぞれ7%、16%と高率である点は注目される。すなわち、腫瘍のdown stagingにより、TPEや仙骨合併切除を必要とする直腸癌症例が浸潤臓器の部分切除や合併切除をすることなく切除できる可能性を示唆している。一方、Göhlら⁵⁾は、113例のT4直腸癌を対象に浸潤臓器の合併切除を施行し、術前CRT 32例と切除単独81例で組織学的浸潤の有無をretrospectivelyに検討した結果、浸潤例はCRT群が34%、切除単独群が36%と両群間に差がなく、化学放射線療法を施行しても切除範囲を縮小することには慎重であるべきと警鐘を鳴らしている。

直腸癌に対し切除不能を可能にする conversion therapy としての放射線療法には、①短期照射か長期照射か、②放射線単独か化学放射線療法か、③併用すべき化学療法レジメンは何か、など解決すべ

き課題は多い。Conversion therapy として可能性を評価する際、個々の治療法がもつpCR率は1つの指標となり得る。Hartleyら⁶⁾は、第Ⅱ、Ⅲ相試験で術前CRTが施行された直腸癌3,157例を対象にpCRに影響する治療因子を統合解析した結果、術前判断で切除の可否や腫瘍の固着(浸潤)の有無に関係なく5-FU系薬剤に他の薬剤を併用する化学療法レジメンの使用と5-FUの投与方法(持続投与やカペシタビン使用)が高いpCR率に、総照射線量45Gy未満が低pCR率に関連することを報告している。近年、化学放射線療法としてオキサリプラチンやイリノテカンと5-FU系薬剤に併用する進行・再発大腸癌に対する標準レジメンも試みられており、良好な結果が報告されている。表1にpCR率が20%以上の照射レジメンを示す。さらに、ベバシズマブやEGFR阻害薬などの分子標的治療薬の併用CRTは切除不能直腸癌に対する conversion therapy の可能性をさらに高めることが期待される。

Conversion therapy の意義

切除不能大腸癌肝転移が化学療法により切除可能となった場合、5年生存率は30%以上、10年生存率は20%以上と治癒も期待できる良好な成績が報告されている。このような conversion therapy の効

果は切除不能大腸癌原発巣にも同様に期待される。むしろ原発巣の場合、遠隔転移がないだけに切除可能となれば予後改善度は肝転移の場合より大きい可能性がある。具体的には十二指腸・膵頭部浸潤結腸癌におけるPDの回避、仙骨浸潤直腸癌における仙骨合併切除の回避、あるいは膀胱・精嚢・前立腺浸潤直腸癌におけるTPEの回避が切除断端癌細胞陰性で可能となれば、予後改善のみならず術後の機能改善や患者QOLの向上にも貢献することが期待され、conversion therapyの意義はきわめて大きい。

一方で、大腸癌、とくに直腸癌原発巣の的確な他臓器浸潤診断ができないことは以前より指摘されている。すなわち、腫瘍の他臓器との癒着や固着が癌の浸潤によるものか炎症性細胞の浸潤によるのか術前・術中を通じて判断できない問題点がある。加えて化学療法や放射線療法による浸潤部の癒着・線維化はいつそうその判断を困難にすることが予想される。大腸癌

原発巣に対するconversion therapyが真に意義あるものとなるには解決しなければならない課題である。

おわりに

切除不能大腸癌原発巣を切除可能にするconversion therapyについて概説したが、いまだエビデンスに乏しい分野である現状から、今後の期待を込めた展望に終始した。切除不能の判断が外科医の技術や考え方の違い、施設間格差や国民性などに影響されることから、neoadjuvant therapyとconversion therapyを明確に区別することはあまり意味をもたない。今日の化学療法や照射法の進歩はめざましく、neoadjuvant therapyとconversion therapyにかかる期待は大きい。今後は両者を一体としてその意義を検証していくことが望まれる。

●文献

- 1) Hunter JA, et al : En bloc resection of colon cancer adherent to other organs. Am

- J Surg 154 : 67~71, 1987.
- 2) Lee WS, et al : En bloc resection for right colon cancer directly invading duodenum or pancreatic head. Yonsei Med J 50 : 803~6, 2009.
- 3) 山田一隆, 他 : 後方浸潤直腸癌に対する仙骨合併切除の意義. 日本大腸肛門病会誌 56 : 13~8, 2005.
- 4) Braendengen M, et al : Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. J Clin Oncol 26 : 3687~94, 2008.
- 5) Göhl J, et al : Can neoadjuvant radiochemotherapy improve the results of multivisceral resections in advanced rectal carcinoma (cT4a). Colorectal Dis 5 : 436~41, 2003.
- 6) Hartley A, et al : Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer : Analysis of phase II / III trials. Br J Radiol 78 : 934~8, 2005.

大腸癌に対する Metronomic Chemotherapy

久留米大学医学部外科学講座
久留米大学医学部附属医療センター外科

緒 方 裕

はじめに

腫瘍の増殖や進展に血管新生は必須であり、腫瘍の微小環境では vascular endothelial growth factor (VEGF) をはじめとする血管新生刺激因子が抑制因子より優勢になり血管新生が促進される¹⁾。したがって、血管新生抑制は癌治療における有望な戦略のひとつと期待される。事実、VEGF のシグナル経路を標的とした bevacizumab, sunitinib や sorafenib などの血管新生阻害剤が大腸癌や肺癌に対し従来の抗癌剤との併用で臨床応用されている。

一方、休薬期間を設けず、抗癌剤の少量、頻回または持続投与による血管内皮細胞を標的とした選択的な化学療法 metronomic chemotherapy が報告²⁾されている。大腸癌化学療法で頻用される経口フッ化ピリミジンは投与形態から metronomic chemotherapy を遂行し得る代表的な薬剤と考えられる。本稿では、これまで筆者らが行った metronomic chemotherapy 臨床試験を紹介するとともに、metronomic chemotherapy の問題点と筆者らの取り組みについて述べる。

Metronomic chemotherapy の概念

抗癌剤の血管内皮細胞に対する感受性は各種腫瘍細胞に対するそれより高いことが知られている。しかし、一般的な化学療法は最大耐容量 (maximum tolerated dose: MTD) をベースとした治療のため、2～3週間の休薬インターバルが必要となる。この休薬期間に腫瘍血管内皮細胞は急速

に回復し、結果として MTD 治療による抗血管新生作用は期待できない。一方、Kerbel ら²⁾は休薬期間を設けず、抗癌剤を少量、頻回または持続投与することで血管内皮細胞を標的とした持続的な血管新生抑制が可能であり、調律を刻むメトロノームにちなんで metronomic chemotherapy と呼称している。

また、metronomic chemotherapy の特徴として腫瘍耐性が低く、急性毒性が軽度で長期の治療が可能となる。さらに、抗 VEGF 抗体や抗 VEGFR2 抗体などの特異的血管新生阻害剤との併用による相乗的な血管新生抑制作用の増強が移植腫瘍を用いた動物実験で示されている。

Metronomic chemotherapy の 臨床試験における問題点

経口剤が metronomic chemotherapy に適した薬剤であることは冒頭に述べたが、併用する薬剤が休薬インターバルの長い MTD 治療の場合には有害事象による治療の延期や中断がしばしば余儀なくされ、経口剤の metronomic chemotherapy としての利点が損なわれる可能性がある。また、併用する薬剤がそれぞれ metronomic 投与されると単剤の治療に比べてより強い血管新生抑制がみられることと有害事象を増強することなく生存期間を延長することが前臨床試験で示されている³⁾。

筆者らは、進行・再発大腸癌に対する経口フッ化ピリミジン 5'-DFUR (capecitabine の代謝中

間体) とイリノテカン (CPT-11) の double metronomic chemotherapy の有効性と安全性を確認するパイロットスタディ⁴⁾を行った。二次治療 15 例を含む 45 例が登録され、28 日 1 サイクルで、40 mg/m² の CPT-11 を days 1, 8, 15 の 1 回/週点滴静注と 800 mg/日の 5'-DFUR を朝夕分 2 の経口投与を 2 日休薬 5 日投与 (days 3-7, 10-14, 17-21, 24-28) した。Grade 3 以上の有害事象は好中球減少 1 例、下痢 1 例、悪心 (食欲低下) 1 例と極めて軽微であり、奏効率 36% (一次治療例 40%, 二次治療例 26.7%), 生存期間中央値は 452 日と二次治療を含めた成績としては良好であった。

また、たとえ治癒切除を施行しても再発率が極めて高い IIIb 期または IV 期の症例や再発例の R0 手術後に補助療法として経口フッ化ピリミジンを用いた UFT に代替した同様な metronomic chemotherapy の有効性と認容性を検討する臨床第 II 相試験⁵⁾を施行した。UFT の投与量は 335 mg/日 (400 mg, 450 mg, 500 mg or 600 mg) とした。6 サイクル施行後、UFT 単独療法をさらに 6 ヶ月継続した。有害事象は軽微であったが、それぞれ grade 2 肝機能障害, grade 3 好中球減少, grade 2 下痢, grade 2 嘔吐の毒性により計 4 例、経済的理由により 2 例が治療中止を希望した。5 年生存率は stage IIIb 症例が 73%, 遠隔転移や再発例が 62% と良好であった。

このように大腸癌に対する metronomic chemotherapy は安全で治療効果も期待できるが、その有用性を検証するためには適切で大規模な臨床試験が不可欠である。しかし、大腸癌に限らず他の癌腫でも metronomic chemotherapy の臨床試験は進んでいない。その理由として、血管新生抑制の適切な surrogate marker がないことや低用量頻回投与とはいうものの至適用量が設定できない、などの課題が挙げられる。Metronomic chemotherapy の概念から、推奨用量の設定が従来の最大耐容量を求める用量設定では不適切である。これら問題点の解決が metronomic chemotherapy の臨床試験を推進させる条件と考える。

進行・再発大腸癌に対する S-1 とイリノテカンを用いた metronomic chemotherapy

進行・再発大腸癌に対する経口剤 S-1 と CPT-11 併用 metronomic chemotherapy の第 I 相⁶⁾、第 II 相臨床試験 (投稿中) を行った。投与スケジュールは図 1 に示すように 28 日を 1 コースとして CPT-11 を days 1, 8, 15 に点滴静注投与し、S-1 は days 3-7, 10-14, 17-21 に分 2 経口投与した。第 I 相試験では CPT-11 の用量設定を目的とした dose-escalation study である。ここで筆者らの提案した基準は、metronomic chemotherapy の概念、すなわち“休薬のない頻回投与”に従い、投薬のスキップ (1 コース中 CPT-11 は 1 回、S-1 は 6 日以上) を用量規定毒性 (dose limiting factor: DLT) として新たに設けることであった。但し、投薬スキップ以外の従来の基準では MTD に達しない場合は当レベルを MTD とは判断せず、推奨用量と推定することとした。その結果、レベル 4 (CPT-11: 60 mg/m², S-1: 80 mg/m²) で 4 例中 3 例に 3 投目 (day 15) の CPT-11 がスキップし (表 1)、レベル 4 を第 II 相試験の推奨用量とした。

第 II 相多施設共同臨床試験では、46 例が登録され、そのうち 45 例が適格例であった。抗腫瘍効果は奏効率 48.9% (95% CI: 33.7%-64.2%), 無増悪生存期間中央値 8.1 ヶ月 (95% CI: 6.2-9.0 ヶ月), 生存期間中央値 20.9 ヶ月 (95% CI: 15.5-27.3 ヶ月) と同系の薬剤を用いた標準治療である FOLFIRI や CPT-11 を MTD で投与する S-1 + CPT-11 併用療法と比べ遜色ない結果であった。一方、grade 3 以上の有害事象で最も頻度の高いものは好中球減少の 8.9% であり、毒性は極めて軽微であった。その結果、CPT-11: 90%, S-1:

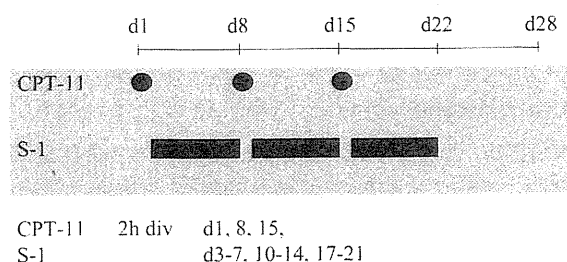


図 1 Metronomic chemotherapy の投与スケジュール

92% と高い相対薬剤強度が得られた。

筆者らが示した metronomic chemotherapy における用量設定に適切な投薬規定に基づいた投薬のスキップや次コースの開始遅延などを用量規定毒性とすることは, metronomic chemotherapy が薬剤の低用量・頻回投与による血管内皮細胞を標的とした治療法であることから重要と思われる。

Metronomic chemotherapy における circulating endothelial progenitor cell の意義

成人の血管新生には既存の血管から内皮細胞が分裂増殖して血管を伸長させる angiogenesis タイプと胎生期に血管を新生するように内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell) や angioblast が骨髄から末梢血に遊離して血管新生局所で分化誘導される vasculogenesis タイプが考えられて

表1 1コース目の有害事象, DLTと抗腫瘍効果

	Pt No.	有害事象	DLT	抗腫瘍効果
Level 1	1	倦怠 (2)		SD
	2	悪心 (1), 倦怠 (1)	下痢 (3)	SD
	3	悪心 (2), 倦怠 (1)		SD
	4			PD
	5	悪心 (2), 倦怠 (2)		PR
	6	手足症候群 (1)		PR
Level 2	7	倦怠 (1)		PD
	8	倦怠 (2), 悪心 (2)		PR
	9			PD
Level 3	10	倦怠 (1), 口内炎 (1), 下痢 (1)		SD
	11	悪心 (2)		CR
	12	悪心 (2), 倦怠 (2), 好中球減少 (1)		PR
Level 4	13	下痢 (1), 倦怠 (1)		PR
	14	好中球減少 (2)	CPT skip	PR
	15	悪心 (2), 皮疹, 下痢 (2)	CPT skip	SD
	16	悪心 (2), 倦怠 (1)	CPT skip	SD

(): grade, DLT: dose limiting toxicity, CPT: irinotecan

CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease,

PD: progression disease.

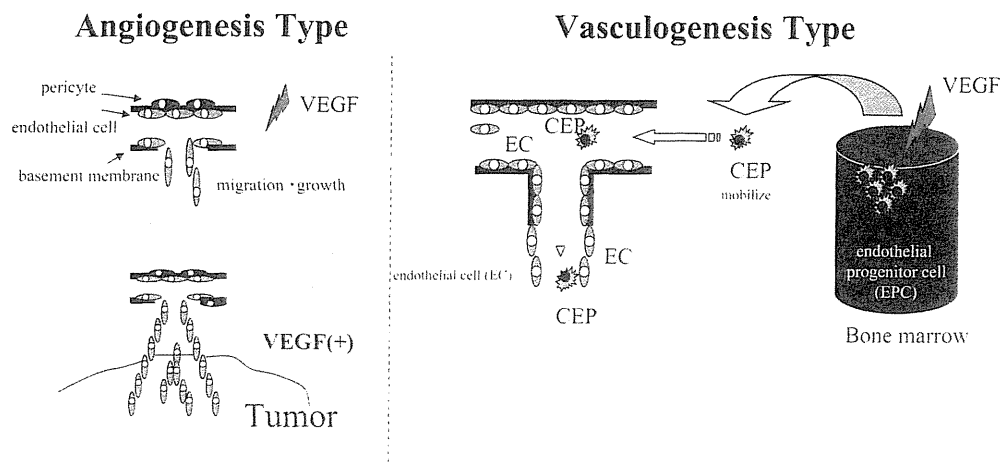


図2 血管新生のメカニズム

CEP: circulating endothelial progenitor cell, EC: endothelial cell,

VEGF: vascular endothelial growth factor

いる (図2)^{7,8)}。腫瘍の血管新生でも同様のメカニズムが推定され、リンパ腫モデルでの検討から circulating endothelial progenitor cell (CEP) が metronomic chemotherapy における血管新生抑制の surrogate marker になる可能性が報告⁹⁾されている。

筆者らは、大腸癌に対し経口フッ化ピリミジンに metronomic CPT-11 を併用する metronomic doublet の有用性を臨床試験にて検証してきた。さらに、ヌードマウス皮下移植大腸癌に対する総投与量と同じにした MTD CPT-11 (2週に1回投与) と metronomic CPT-11 (週に2回投与) の抗腫瘍効果、腫瘍内血管密度 (microvessel density: MVD) や circulating endothelial cell (CEC) と CEP の経時的变化を検討した¹⁰⁾。Metronomic CPT-11 群では MTD CPT-11 群に比べ有意に腫瘍増殖抑制効果がみられ (図3)、腫瘍内の MVD は metronomic CPT-11 群が有意に低値であり、metronomic CPT-11 治療には血管新生抑制を介した抗腫瘍効果が示唆された。

CEP と CEC は MTD 治療2投目直前まで前、day 4, day 8, day 15 に測定した。Metronomic CPT-11 群では day 15 の CEP 数および CEC 数は低値で、抗腫瘍効果および血管新生抑制との相関が認められた。しかし、経時的推移には両者に違いがみられた。すなわち、metronomic CPT-

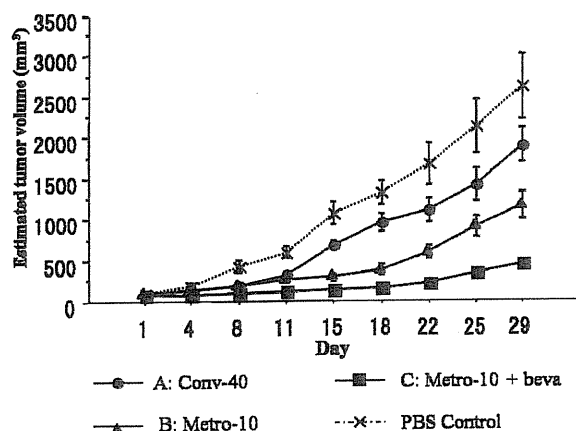


図3 KM12SM ヌードマウス背部皮下移植腫瘍の増殖曲線
A: MTD CPT-11, B: Metronomic CPT-11,
C: Metronomic CPT-11+bevacizumab
(文献10より引用)

11 群では CEP は低値を維持したが、CEC は一旦増加し、その後低下傾向を認めた (図4)。CEC の変動に関しては、腫瘍局所血管内皮をソースとする一過性の血中逸脱が報告¹¹⁾されており、CEC 数は薬剤の血管傷害性、腫瘍の血管新生状況、治療からの期間など多くの要因に影響される可能性が考えられる。このことは day 15 以降の CEC と CEP の経時的变化を検討することでより明らかになると予想される。以上より、CEP の経時的モニタリングは血管新生抑制の surrogate marker として可能性が期待され、とくに metronomic chemotherapy における用量設定の指標になる可能性が示唆された。但し、臨床例での CEP は個体差が大きく (筆者らの個人的データ)、どのくらいの治療期間にどのくらい抑制できれば血管新生抑制が可能なのかについての検討や基準設定が臨床応用するためには不可欠と感じている。

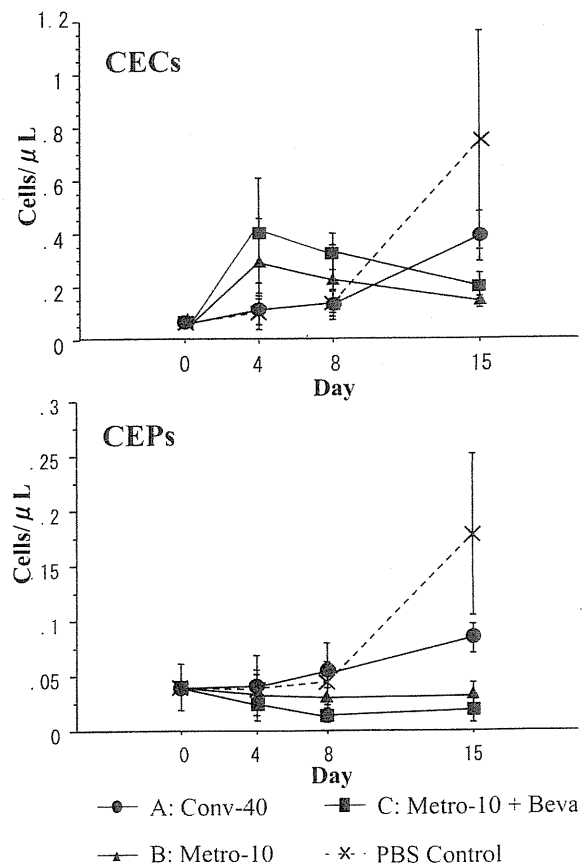


図4 治療前後の CECs および CEPs の経時的推移
(文献10より引用)