

7. Preusser P, Achterrath W, Wilke H, Lenaz L, Fink U, Heinicke A, et al. Chemotherapy of gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1988;15:257–77.
8. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 72:37–41.
9. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71: 587–91.
10. Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P, et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: Results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999;80:269–72.
11. Moiseyenko VM, Ajani JA, Tjulandin SA, Majlis A, Constenia M, Boni C, et al. Final results of a randomized controlled phase III trial (TAX 325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) to CF in patients (pts) with metastatic gastric adenocarcinoma (MGC). In: ASCO 2005 (abstract 4002).
12. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003; 21:54–9.
13. Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, Sugimachi K, Mitachi Y, Taguchi T. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998;34:1715–20.
14. Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, Sirao K, Seki S, Saito H, et al. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:319–23.
15. Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, Ohtsu A, Boku N, Nagashima F, et al. Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2003;89(12):2207–12.
16. Komatsu Y, Yuki S, Tateyama M, Kudo M, Asaka M. Irinotecan plus oral S-1 in patients with advanced gastric cancer-biweekly IRIS regimen (in Japanese with English abstract). *Gan to Kagaku Ryoho (Jpn J Cancer Chemother)* 2006;33 suppl 1:131–4.
17. Yoshida K, Ninomiya M, Takakura N, Hirabayashi N, Takiyama W, Sato Y, et al. Phase II study of docetaxel and S-1 combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:3042–7.
18. Yamaguchi K, Shimamura T, Hyodo I, Koizumi W, Doi T, Narahara H, et al. Phase I/II study of docetaxel and S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2006;94:1803–8.
19. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): A phase III trial. *Lancet Oncol* 2008;9(3):215–21.
20. Imamura H, Iishi H, Tsuburaya A, Hatake K, Imamoto H, Esaki T, 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). In: ASCO GI 2008; Abstract #5.
21. Fujii M. Chemotherapy for advanced gastric cancer: ongoing phase III study of S-1 alone versus S-1 and docetaxel combination (JACCRO GC03 study). *Int J Clin Oncol* 2008;13:201–5.
22. Nakayama N, Koizumi W, Sasaki T, Higuchi K, Tanabe S, Nishimura K, et al. A multicenter, phase I dose-escalating study of docetaxel, cisplatin and S-1 for advanced gastric cancer (KDOG0601). *Oncology* 2008;75(1–2):1–7.
23. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357: 1810–20.
24. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725–30.
25. Nakajima T, Kinoshita T, Nashimoto A, Sairenji M, Yamaguchi T, Sakamoto J, et al. Randomized controlled study of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2007;94:1468–76.

Fucoidan reduces the toxicities of chemotherapy for patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer

MASAHIDE IKEGUCHI¹, MANABU YAMAMOTO¹, YOSUKE ARAI¹, YOSHIHIKO MAETA¹,
KEIGO ASHIDA¹, KUNIYUKI KATANO¹, YASUNARI MIKI² and TAKAYUKI KIMURA²

¹Department of Surgery, Division of Surgical Oncology, Faculty of Medicine, Tottori University,
Yonago 683-8504; ²Marine Products Kimuraya, Co., Ltd., Sakaiminato 684-0072, Japan

Received September 27, 2010; Accepted January 4, 2011

DOI: 10.3892/ol.2011.254

Abstract. Combination chemotherapy with oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) or irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) has become a standard regimen for advanced or recurrent colorectal cancer. Numerous studies have reported that long-term use of FOLFOX or FOLFIRI leads to better survival for these patients. Thus, control of the toxicity of these drugs may be crucial to prolonging survival. Fucoidan is one of the major sulfated polysaccharides of brown seaweeds and exhibits a wide range of biological activities. In the present study, we analyzed the effect of fucoidan on suppressing the toxicity of anti-cancer drugs. A total of 20 patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer scheduled to undergo treatment with FOLFOX or FOLFIRI were randomly allocated into a fucoidan treatment group (n=10) and a control group without fucoidan treatment (n=10). Results showed that fucoidan regulated the occurrence of fatigue during chemotherapy. Chemotherapy with fucoidan was continued for a longer period than chemotherapy without fucoidan. Additionally, the survival of patients with fucoidan treatment was longer than that of patients without fucoidan, although the difference was not significant. Thus, fucoidan may enable the continuous administration of chemotherapeutic drugs for patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer, and as a result, the prognosis of such patients is prolonged.

Introduction

To prolong the survival of patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer, it is essential to continue effective chemotherapy for as long as possible. Since the introduction of oxaliplatin for use in Japan in April 2005, combination chemotherapy with oxaliplatin plus 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin

(LV) (FOLFOX) or irinotecan plus 5-FU/LV (FOLFIRI) has become the standard regimen for advanced or recurrent colorectal cancer, and a high response rate has been reported (1-3). However, FOLFOX and FOLFIRI are associated with severe toxicity, such as nausea, vomiting, stomatitis, diarrhea, fatigue, neutropenia, anemia, thrombocytopenia and liver dysfunction. A number of patients discontinue these effective chemotherapies due to toxicity. Thus, the prognosis of patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer remains low despite advances in chemotherapeutic drugs.

To reduce the toxicity of chemotherapeutic drugs, various types of drugs or dietary supplements have been introduced (4-6). Among these supplements, fucoidan has been reported to exhibit anti-inflammatory, antiviral and anti-tumor activities (7-9). Fucoidan is a sulfated polysaccharide found mainly in various species of brown seaweeds such as kombu, wakame, mozuku and hijiki. Subsequently, fucoidan has become the focus of substantial pharmaceutical research.

The present study investigated whether fucoidan reduces the toxicity of chemotherapeutic drugs in patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer.

Materials and methods

Patients. Between April 2008 and June 2009, 20 patients were diagnosed with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer and were scheduled to undergo FOLFOX or FOLFIRI chemotherapy at our hospital. The Eastern Cooperative Oncology Group performance status of these patients was 0 or 1, and they had adequate bone marrow (platelet count $\geq 100,000/\text{l}$, white blood cell count $\geq 4,000/\text{l}$, granulocyte count $\geq 1500/\text{l}$, hemoglobin level of $\geq 10.0 \text{ mg/dl}$), renal (serum creatinine concentration $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$), and hepatic (serum bilirubin level $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$) functions. Adjuvant chemotherapy using 5-FU plus LV was administered to 9 of the 20 patients prior to enrollment in this study. The Ethics Committee of Tottori University approved treatment with fucoidan to reduce the toxicity of chemotherapeutic drugs in 2008 (approval no. 1223).

Informed consent was obtained from the 20 patients, who were randomly allocated to a fucoidan treatment group (n=10) and a control group without fucoidan treatment (n=10). The patients were followed up until July 2010. The patient details are shown in Table I.

Correspondence to: Dr Masahide Ikeguchi, Department of Surgery, Division of Surgical Oncology, Faculty of Medicine, Tottori University, 36-1 Nishi-cho, Yonago 683-8504, Japan
E-mail: masaike@med.tottori-u.ac.jp

Key words: fucoidan, colorectal cancer, chemotherapy, fatigue

Table I. Patient characteristics.

	+ Fucoidan	- Fucoidan	P-value
No. of patients	10	10	
Age (mean $\pm$ SD, years)	71.3 $\pm$ 7.5	69.6 $\pm$ 8.8	0.762
Male/Female	6/4	7/3	0.639
ECOG			0.653
PS 0/1	5/5	4/6	
Tumor			0.653
Primary/Recurrent	4/6	5/5	
Primary tumor			0.639
Colon/Rectum	6/4	7/3	
Previous chemotherapy			0.653
Yes/No	4/6	5/5	
Site of disease			0.953
Liver	5	4	
Lung	2	2	
Pelvis	1	1	
Peritoneum	1	1	
Lymph node	1	1	
Primary tumor	0	1	

ECOG, The Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performance status.

Chemotherapy. A number of versions of FOLFOX therapy exist, of which modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) allows for more convenient administration and has been adopted by various medical institutions in association with popularization of outpatient chemotherapy. Thus, mFOLFOX6 has been the first-line therapy for patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer at our hospital (10). A 2-h intravenous infusion of oxaliplatin (85 mg/m²) plus I-LV (200 mg/m²) was followed by a bolus intravenous injection of 5-FU (400 mg/m²), after which 5-FU (2,400 mg/m²) was administered by continuous infusion for 46 h. However, 4 of the 20 patients requested FOLFIRI as first-line therapy. In the FOLFIRI regimen, on day 1, 180 mg/m² of irinotecan and 200 mg/m² of I-LV were administered as a 2-h infusion, prior to a 400 mg/m² 5-FU intravenous bolus injection. Subsequently, 2,400 mg/m² of 5-FU was administered as a 46-h continuous infusion. The duration of one cycle of mFOLFOX6 was the same as that of FOLFIRI (2 weeks). Details of the chemotherapy regimens have been previously described (10).

Fucoidan treatment. Fucoidan is a sulfated polysaccharide that is extracted from brown seaweed, such as mozuku. In the present study, a high-molecular-weight product of fucoidan was used, which was derived from *Cladosiphon okamuranus* (Okinawamozuku) by Marine Products Kimuraya Co., Ltd. (Tottori, Japan). In the fucoidan group, each patient received 150 ml/day of liquid that contained 4.05 g fucoidan for 6 months from the initial day of chemotherapy.

Table II. Major adverse events.^a

	+ Fucoidan	- Fucoidan	P-value
No. of patients	10	10	
Leukocytopenia	1	0	0.305
Neutropenia	3	4	0.639
Anemia	2	1	0.531
Thrombocytopenia	0	2	0.136
Nausea	1	1	1.000
Diarrhea	1	2	0.531
Stomatitis	3	1	0.264
Fatigue	1	6	0.019
Peripheral neuropathy	3	5	0.361
Liver dysfunction	0	2	0.136

^aAdverse events $\geq$ 2.

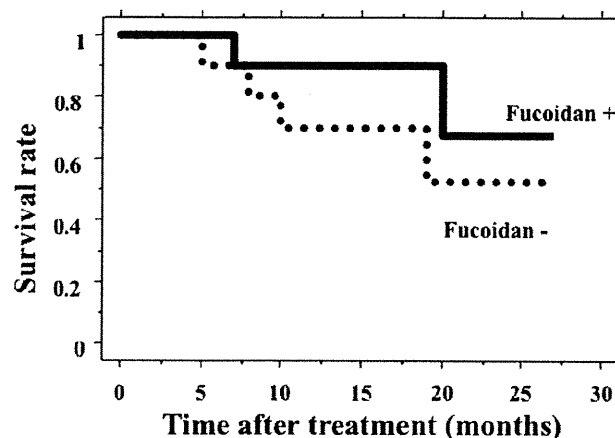


Figure 1. Survival curves of advanced or recurrent colorectal cancer patients. Solid line, survival curve of 10 patients who received fucoidan treatment. Dotted line, survival curve of 10 patients who did not receive fucoidan treatment. The difference was not significant ($P=0.314$).

Clinical assessment. All toxicities, with the exception of peripheral neuropathy, were graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI CTC) (11). Peripheral neuropathy was graded according to the specific grading system (12). Hematological variables and clinical status were recorded every 2 weeks during the chemotherapy period. The drug dose level was reduced in the case of severe or persistent toxicity according to our protocol (10). In the case of persistent grade 3 toxicity or when grade 4 toxicity was recorded, chemotherapy was terminated.

Endpoints. The incidence and severity of adverse events were assessed as the primary endpoints, and patient survival, measured from the date of the first treatment until the patient succumbed to the disease, was assessed as the secondary endpoints.

Statistical analysis. The Chi-square test for independence, Fisher's exact probability test and the Mann-Whitney U test were used to compare patient characteristics, treatment status,

adverse events and the anti-tumor effect. The survival rates of the two groups were estimated by the Kaplan-Meier method, and the statistical differences between survival curves were examined by the log-rank test. $P < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Results

It was noted that fucoidan exhibited no side effects, such as allergic dermatitis. All 20 patients completed the 6 months of fucoidan therapy safely. Additionally, no patients succumbed due to chemotherapeutic toxicity. A total of 307 cycles of mFOLFOX6 or FOLFIRI were administered during the study, with a median of 15.4 cycles per patient (range 7-38). The average number of treatment cycles (19.9) in the fucoidan group was significantly greater than that in the control group (10.8 cycles, $P = 0.016$).

The observed toxicities of the chemotherapeutic drugs are listed in Table II. No patients presented with severe toxicity (grade 4) in either group. The occurrences of diarrhea and neurotoxicity were not suppressed by fucoidan. Myelosuppression was found to be similar in the fucoidan and control groups. In contrast, general fatigue was detected in 60% of the control group, but was significantly suppressed to 10% in the fucoidan group (Table II).

Patients were followed up at our hospital. The median follow-up period of the 20 patients was 15 months (range 5-27). During the follow-up period, 6 patients (2 in the fucoidan group and 4 in the control group) succumbed due to colorectal cancer progression. The survival of the 10 patients receiving fucoidan treatment was longer than that of the 10 patients in the control group, but the difference was not significant ($P = 0.314$, Fig. 1).

Discussion

Fucoidan is one of the major sulfated polysaccharides of brown seaweeds, and it has a wide range of biological activities. Choi *et al* (13) found that fucoidan protects gastric mucosa from inflammatory cytokine-mediated oxidative damage in rats. Hayashi *et al* (7) reported that fucoidan reduces CCl_4 -induced acute and chronic liver failure with hepatic fibrosis. The anti-inflammatory activity of fucoidan was demonstrated in rats (14), and fucoidan conferred no toxicity in rats at high doses (15). Thus, fucoidan is anticipated to improve human health, and has been widely distributed as a foodstuff but not as a drug. However, the detailed mechanism of action of fucoidan remains to be verified, and its effects in humans have yet to be determined.

In the present study, we analyzed whether fucoidan protects patients from the toxicity of anti-cancer drugs. Nausea, vomiting, diarrhea, general fatigue and bone marrow suppression are well-known common adverse effects of anti-cancer drugs. Peripheral neuropathy is specific for oxaliplatin. We found that fucoidan suppressed the occurrence of general fatigue in colorectal cancer patients during chemotherapy. It has been demonstrated that fatigue reduces the individual resources of patients, affects their nutritional status, increases morbidity and can have a negative impact on the dose intensity of cancer therapy (16). Iop *et al* (16) reported that fatigue, which

was graded using NCI CTC, was detected in almost 30% of patients receiving chemotherapy. In the present study, grade 2 and 3 fatigue was detected in 60% of colorectal cancer patients during chemotherapy. The use of antidepressants may also play a role in the treatment of fatigue, and a number of patients are administered chemical supplements of unproven efficacy. However, no published data exist to confirm this hypothesis. In our study, patients who received fucoidan were able to endure prolonged chemotherapy without fatigue. However, fucoidan did not have an impact on other adverse effects of anti-cancer drugs. The mechanisms that explain chemotherapy-induced fatigue remain to be determined, and no general treatment is currently available to alleviate the symptoms.

Fucoidan has also been found to play a significant role in tumor suppression (17-20). Yamasaki-Miyamoto *et al* (8) and Hyun *et al* (21) showed that fucoidan activates caspase-8 or extracellular signal-regulated kinase and induces apoptosis in tumor cells. These pro-apoptotic effects of fucoidan have not been detected in normal cells. However, no indisputable evidence exists that fucoidan prolongs the survival of cancer patients, even in animal models with human tumor implants. In the present study, although the number of patients was limited and the results were not statistically significant, the prognosis of patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer was more favorable upon treatment with fucoidan than without. This may be explained by the fact that fucoidan prolonged the duration of the chemotherapy by suppressing the toxicity of the anti-cancer drugs or through an anti-cancer effect of fucoidan itself. Therefore, large controlled studies are required to evaluate the therapeutic effect of fucoidan for unresectable advanced or recurrent colorectal cancer.

References

- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, *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* 22: 23-30, 2004.
- Tournigand C, André T, Achille E, *et al*: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GER-COR study. *J Clin Oncol* 22: 229-237, 2004.
- Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: Guidelines for Management of Colon Cancer (for Physicians, version 2005) Kanehara & Co., Ltd., Tokyo, 2005.
- Lee CK, Park KK, Hwang JK, Lee SK and Chung WY: Extract of *Prunus persica* flesh (PPFE) improves chemotherapeutic efficacy and protects against nephrotoxicity in cisplatin-treated mice. *Phytother Res* 23: 999-1005, 2009.
- Block KI, Koch AC, Mead MN, Toth PK, Newman RA and Gyllenhaal C: Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: A systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer* 123: 1227-1239, 2008.
- Eussen S, Klungel O, Garssen J, *et al*: Support of drug therapy using functional foods and dietary supplements: focus on statin therapy. *Br J Nutr* 103: 1260-1277, 2010.
- Hayashi S, Itoh A, Isoda K, Kondoh M, Kawase M and Yagi K: Fucoidan partly prevents CCl_4 -induced liver fibrosis. *Eur J Pharmacol* 580: 380-384, 2008.
- Yamasaki-Miyamoto Y, Yamasaki M, Tachibana H and Yamada K: Fucoidan induces apoptosis through activation of caspase-8 on human breast cancer MCF-7 cells. *J Agric Food Chem* 57: 8677-8682, 2009.
- Saitoh Y, Nagai Y and Miwa N: Fucoidan-Vitamin C complex suppresses tumor invasion through the basement membrane, with scarce injuries to normal or tumor cells, via decreases in oxidative stress and matrix metalloproteinases. *Int J Oncol* 35: 1183-1189, 2009.

10. Sugimoto S, Katano K, Kanazawa A, *et al*: Multicenter safety study of mFOLFOX6 for unresectable advanced/recurrent colorectal cancer in elderly patients. *J Exp Clin Cancer Res* 28: 109, 2009.
11. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer E, *et al*: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92: 205-216, 2000.
12. Lévi F, Misset JL, Brienza S, *et al*: A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer. *Cancer* 69: 893-900, 1992.
13. Choi JI, Raghavendran HRB, Sung NY, *et al*: Effect of fucoidan on aspirin-induced stomach ulceration in rats. *Chem Biol Interact* 183: 249-254, 2010.
14. Del Bigio MR, Yan HJ, Campbell TM and Peeling J: Effect of fucoidan treatment on collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Neurol Res* 21: 415-419, 1999.
15. Kim KJ, Lee OH, Lee HH and Lee BY: A 4-week repeated oral dose toxicity study of fucoidan from the Sporophyll of *Undaria pinnatifida* in Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 267: 154-158, 2010.
16. Iop A, Manfredi AM and Bonura S: Fatigue in cancer patients receiving chemotherapy: an analysis of published studies. *Ann Oncol* 15: 712-720, 2004.
17. Riou D, Collic-Jouault S, Pinczon du Sel D, *et al*: Antitumor and antiproliferative effects of a fucan extracted from *Ascophyllum nodosum* against a non-small-cell bronchopulmonary carcinoma line. *Anticancer Res* 16: 1213-1218, 1996.
18. Itoh H, Noda H, Amano H, Zhuaug C, Mizuno T and Ito H: Antitumor activity and immunological properties of marine algal polysaccharides, especially fucoidan, prepared from *Sargassum thunbergii* of Phaeophyceae. *Anticancer Res* 13: 2045-2052, 1993.
19. Maruyama H, Tamauchi H, Hashimoto M and Nakano T: Antitumor activity and immune response of Mekabu fucoidan extracted from Sporophyll of *Undaria pinnatifida*. *In Vivo* 17: 245-249, 2003.
20. Koyanagi S, Tanigawa N, Nakagawa H, Soeda S and Shimeno H: Oversulfation of fucoidan enhances its anti-angiogenic and antitumor activities. *Biochem Pharmacol* 65: 173-179, 2003.
21. Hyun JH, Kim SC, Kang JI, *et al*: Apoptosis inducing activity of fucoidan in HCT-15 colon carcinoma cells. *Biol Pharm Bull* 32: 1760-1764, 2009.

イマチニブの少量長期投与により著明な PR が得られている 直腸、胃 GIST の 2 例

木村 修 山本 修 久光 和則 山根 成之 濱副 隆一*

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(12): 2285-2287, November, 2010]

Usefulness of Low-Dose and Long-Term Administration of Imatinib in Patients with Liver Metastases of Rectal GIST and GIST of Stomach: Osamu Kimura, Osamu Yamamoto, Kazunori Hisamitsu, Nariyuki Yamane and Ryuichi Hamazoe (Dept. of Surgery, National Hospital Organization Yonago Medical Center)

Summary

Imatinib is an effective drug for KIT positive GIST, and the usual dose is 400 mg/day. On the other hand, Imatinib sometimes causes leucopeny and it is hard to maintain a dosage of 400 mg/day. We reported here the two cases with a remarkable response of unresectable GIST using a low-dose and long-term administration of imatinib. It seems that a low dose and long-term administration of imatinib will be an important therapy for unresectable GIST. Key words: GIST, Imatinib, PR

要旨 イマチニブ（グリベック）は KIT 陽性 GIST の治療に有効な分子標的治療薬であるが、通常 400 mg/日の投与が一般的となっている。しかし、白血球減少などの副作用も強く、長期間の投与は難しい場合もある。今回、直腸ならびに胃の壁外性巨大 GIST に対し、イマチニブ 200 mg/日の少量長期投与を継続し、著明な PR が得られた 2 症例を経験したので報告した。近年、少量長期投与の有効例の報告が散見されるとともに、耐性・PD 症例に対する継続投与の意義も報告されており、GIST に対する分子標的治療薬の少量長期継続投与の意義を強調した。

はじめに

gastrointestinal stromal tumor (GIST) はカハールの介在細胞由来の腫瘍であり、多くは c-kit 遺伝子の変異による異常な KIT 蛋白により増殖することが解明されている¹⁾。また、イマチニブ（グリベック）はこの異常な KIT 蛋白の作用を阻害する分子標的治療薬として開発され、奏効率は極めて高率である。しかし、白血球減少などの副作用、経済的理由から十分な投与量、長期間の投与が難しい場合もある。今回、われわれは通常の半量のイマチニブ投与を長期間行い、著明な PR が得られた 2 例を経験したので文献的考察を加え報告する。

1. 症 例

症例 1: 患者は 55 歳、女性。

主訴: 肛門部痛。

家族歴、既往歴: 特記することなし。

現病歴: 2005 年 6 月ごろより肛門部痛、肛門出血を認め、2005 年 8 月近医を受診、直腸癌を疑われ当院紹介、入院となった。

入院時現症: 身長 153 cm、体重 49 kg。直腸指診で菌状線直上より始まる弾性硬の全周性巨大腫瘍が認められ、可動性はなく、腔後壁約半周への直接浸潤が疑われた。

治療経過: 血液所見、腫瘍マーカーに異常は認められず、CT 検査にて腔浸潤を疑う骨盤内の巨大腫瘍と多発性肝転移が認められた。術前の内視鏡生検では、確定診断が困難であった。このため、2005 年 9 月 15 日直腸肉腫の腔浸潤と判断し、直腸切断術、子宮付属器・腔後壁合併切除術を施行した。術後の病理組織診断にて、c-kit 陽性の GIST と判明した。2005 年 10 月 1 日よりイマチニブ 400 mg/日を開始したところ、白血球減少が認められ 9 日間の投与で休薬となった。その後、イレウスを来し再手術となったが、11 月 14 日より 200 mg/日でイマチニブの投与を再開した（図 1）。肝転移巣はイマチニブ

* 独立行政法人国立病院機構 米子医療センター・外科

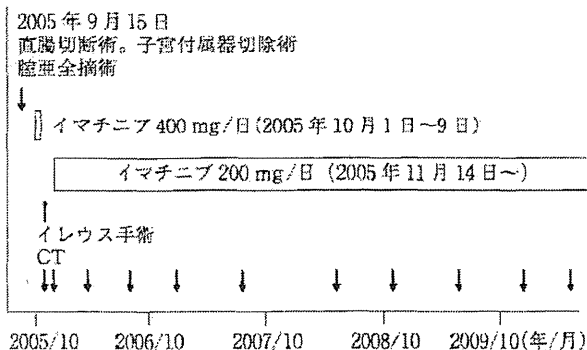


図1 治療経過 (症例1)

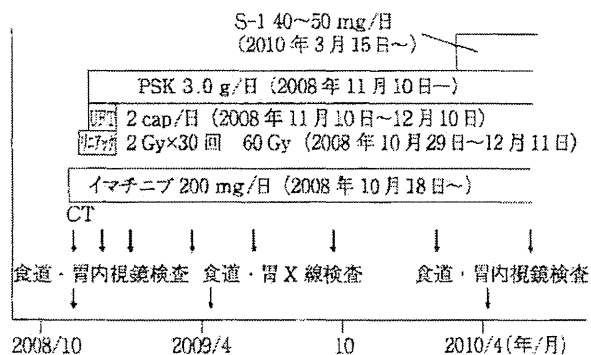


図4 治療経過 (症例2)

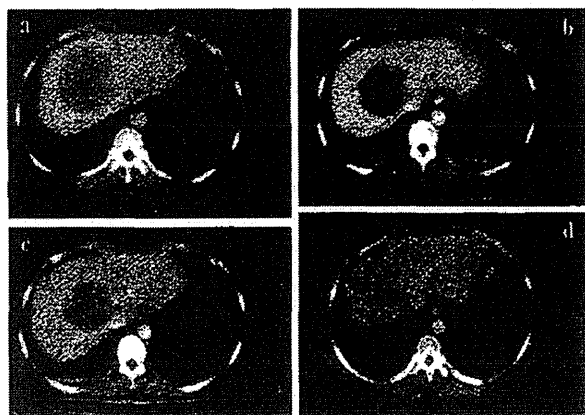


図2 肝転移巣CT所見の変化 (症例1)

a: 2005年8月25日。b: 2005年10月15日。
c: 2005年11月25日。d: 2010年5月14日。

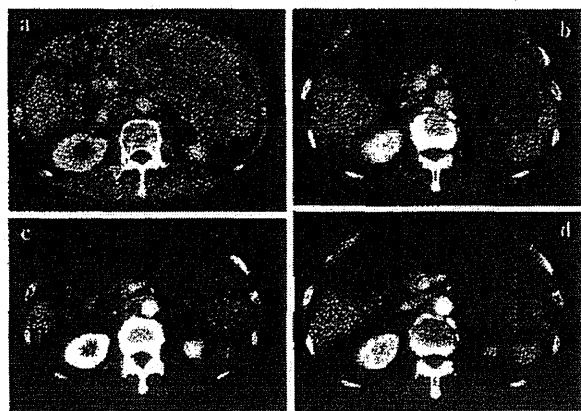


図5 胃GIST CT所見の変化 (症例2)

a: 2008年10月20日。b: 2009年1月19日。
c: 2009年8月21日。d: 2010年6月7日。

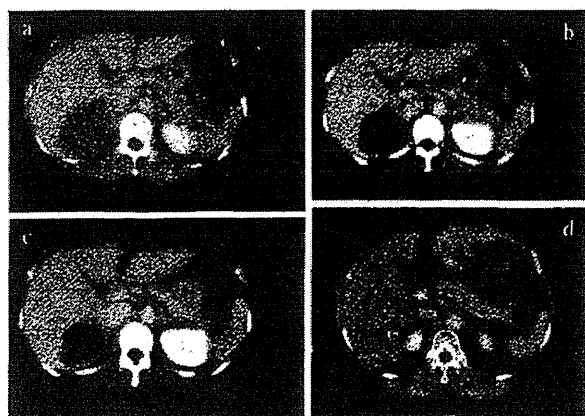


図3 肝転移巣CT所見の変化 (症例1)

a: 2005年8月25日。b: 2005年10月15日。
c: 2005年11月25日。d: 2010年5月14日。

投与15日目のCT検査にて低吸収域、液状変性が認められ、現在まで約4年6か月間イマチニブ200 mg/日の投与を継続しているが、著明な縮小を続けている(図2、3)。

症例2. 患者は82歳、男性。

主訴: 食欲不振、ふらつき。

家族歴、既往歴: 特記することなし。

現病歴: 2008年9月ごろより食欲不振、ふらつきを来し近医を受診、腹部の巨大腫瘍を触知されたため、近くの総合病院へ紹介、入院となった。精査の結果、胃の壁外性巨大GIST (c-kit (+))、食道癌 (Ut~Mt. 2型) と診断され、当科紹介となった。また、高度貧血 (Hb 4.9 g/dL, RBC $139 \times 10^4/\mu\text{L}$) が認められ、6単位の輸血を受け、Hb 11.3 g/dL, RBC $348 \times 10^4/\text{mL}$ に改善していた。

入院時現症: 身長166 cm、体重48 kg。全身衰弱著明、心窩部を中心に超手拳大の可動性のない腫瘍を触知した。

治療経過: 血液所見、腫瘍マーカーに異常は認められず、CT検査にて胃壁外性に発育する巨大な腫瘍を認め、降体尾部、横行結腸への浸潤が疑われた。また、食道内視鏡検査ではUt~Mtに広範な食道癌が認められた。全身衰弱著明、胃GISTの周囲浸潤を考慮し、GISTに対しては2008年10月18日からイマチニブ200 mg/日の

投与を開始、食道癌に対してはリニアック 60 Gy (2 Gy × 30 回)、UFT 200 mg/日を行った (図 4)。GIST はイマチニブ投与開始 2 か月後の CT 検査にて低吸収域、液状変性が認められ、現在まで約 1 年 6 か月間イマチニブ 200 mg/日の投与を継続しているが、著明な縮小が続いている (図 5)。食道癌はリニアック終了約 6 か月後の食道 X 線造影にて CR であったが、1 年 6 か月後の現在、再燃を認めており、S-1 40~50 mg/日の投与を開始している。

II. 考 察

GIST の遺伝子変異に関しては、c-kit 遺伝子が 90% [エクソン 11 (67%), 9 (18%), 13 (2%), 17 (2%)], PDGFRA 遺伝子が 5% と報告されており¹⁾、切除不能・転移 GIST に対してイマチニブ 400 mg/日の投与を行った場合、CR+PR 68.5%, CR+PR+SD が 82.2% とされている¹⁾。MST は 49~57 か月、無増悪生存期間中央値 18~20 か月、抗腫瘍効果発現までの期間の平均は 2.7 か月 (0.8~39 か月) とされている¹⁾。また、病勢コントロールが得られた場合、ならびに耐性・PD 症例でもイマチニブを中断すると腫瘍が増大するため、投与の継続が必要であるとされている¹⁾。自験例はイマチニブ 200 mg/日の投与ではあるが、症例 1 では投与 2 週目ごろから、症例 2 では投与 2 か月目ごろから抗腫瘍効果と考えられる低吸収域、液状変性が認められ、以後、縮小が続いている。イマチニブ 200 mg/日以下の投与による奏効

例の報告は最近散見されるようになっており²⁻⁴⁾、長期間の投与が必要な場合が多く、今後、少量長期投与の重要性に関する検討が必要であると考えられた。

結 語

直腸 GIST の多発性肝転移、ならびに胃壁外性巨大 GIST に対し、イマチニブ 200 mg/日の少量長期投与を行い、著明な縮小が続いている 2 症例を報告した。

近年、少量長期投与の有効例の報告が散見されるとともに、耐性・PD 症例に対する継続投与の意義も報告されており、GIST に対する分子標的治療薬の少量長期継続投与の意義を強調した。

本論文の要旨は第 32 回日本癌局所療法研究会において発表した。

文 献

- 1) 西田俊朗: GIST ビジュアルガイド. NOVARTIS oncology, 2008.
- 2) 後藤順一, 北 健吾, 河合朋昭・他: メシル酸イマチニブが有効であった小腸原発 gastrointestinal stromal tumor 肝転移の 2 例. 日臨外会誌 66(8): 1950-1954, 2005.
- 3) 横井公良, 田中宣威, 石川紀行・他: 再発小腸 GIST に対し Glivec の低用量投与にて奏効を示した 1 例. 日癌治療会誌 40(2): 460, 2005.
- 4) 吉田 徹, 小原 眞, 佐藤耕一郎・他: メシル酸イマチニブが奏効した胃 GIST の 2 例. 日消外会誌 39(7): 1054, 2006.

胃癌化学療法中に発症したニューモシスチス肺炎の1例

三代 雅明^{*1} 飯島 正平^{*1} 間狩 洋一^{*1} 山口 充洋^{*2} 加藤 文^{*1}
 阪本 卓也^{*1} 土井 貴司^{*1} 星 美奈子^{*1} 三宅 泰裕^{*1} 大島 聡^{*1}
 加藤 健志^{*1} 黒川 英司^{*1} 吉川 宣輝^{*1} 小島 治^{*3}

(*Jpn J Cancer Chemother* 37(12): 2412-2414, November, 2010)

A Case of Pneumocystis Pneumonia during Chemotherapy for Gastric Cancer: Masaaki Miyo^{*1}, Shohei Iijima^{*1}, Yoichi Makari^{*1}, Mitsuhiro Yamaguchi^{*2}, Aya Kato^{*1}, Takuya Sakamoto^{*1}, Takashi Doi^{*1}, Minako Hoshi^{*1}, Yasuhiro Miyake^{*1}, Satoshi Oshima^{*1}, Takeshi Kato^{*1}, Eiji Kurokawa^{*1}, Nobuteru Kikkawa^{*1} and Osamu Kojima^{*3} (^{*1}Dept. of Surgery, and ^{*2}Dept. of Internal Medicine, Minoh City Hospital, ^{*3}Kojima Clinic)

Summary

We report a death case of a man in his sixties with pneumocystis pneumonia during chemotherapy for gastric cancer. He was diagnosed with cStage IIIB (T4a, N2, H0, P0, M0). Because of bulky N2, systemic chemotherapy of S-1 and CDDP was performed from April 2009. But no reductions were noted after 2 courses. We next treated this patient with S-1 and CPT-11. He had also received corticosteroid treatment for nausea. Because of high fever and choke, he came to our hospital at day 12 in 3 courses, and a severe respiratory failure occurred. CT of the chest showed diffuse ground-glass bilateral opacities, and we immediately started a treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole and corticosteroid for the possibility of pneumocystis pneumonia. We finally deduced pneumocystis pneumonia from markedly elevated serum β -D-glucan and PCR positive after hospitalization. In spite of early treatments, he died of bacterial pneumonia and gastric cancer. We should be careful of pneumocystis pneumonia during chemotherapy and corticosteroid treatment. Key words: Gastric cancer, Pneumocystis pneumonia, Chemotherapy

要旨 症例は60歳台、男性。腹痛と黒色便を主訴に2009年4月当院を受診され、bulky N2を伴う2型進行胃癌(T4a, N2, H0, P0, M0, cStage IIIB)と診断した。S-1+CDDP療法を施行するもPDとなったため、S-1+CPT-11療法に変更した。その際、化学療法に伴う吐気に対してステロイドも内服していた。3コース目第12病日に高熱と呼吸苦で当院を受診され、急激に進行する呼吸不全のため同日人工呼吸器管理となった。胸部CT検査にて両肺野にすりガラス状陰影が多発し、PCP、薬剤性肺炎などを疑い入院直後よりST合剤、ステロイドを含む治療を開始した。入院後の検査で β -D-グルカン高値・PCR検査陽性であり、PCPと診断した。早期治療にもかかわらず人工呼吸器からの離脱はできず、細菌性肺炎の合併、胃癌の進行も伴い入院第51日目に原病死した。化学療法やステロイド投与時には、致死的なPCPの発症に十分な注意が必要である。

はじめに

ニューモシスチス肺炎(pneumocystis pneumonia: PCP)は、致死的な日和見感染症として知られている。特に後天性免疫不全症候群(AIDS)患者において重要な感染症とされ、化学療法中やステロイド治療中などの患者においても注意が必要であるが、消化器癌治療中に発症したPCPの報告は少ない。今回胃癌に対する外来化学療法中にPCPを発症し、最終的には人工呼吸器から離脱

できず原病死した症例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 60歳台、男性。

既往歴: なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 腹痛と黒色便の精査目的で2009年4月に当院を受診となった。上部消化管内視鏡検査、CT検査でbulky N2を伴う2型進行胃癌(T4a, N2, H0, P0, M0、

^{*1} 箕面市立病院・外科

^{*2} 同 内科

^{*3} こじまクリニック

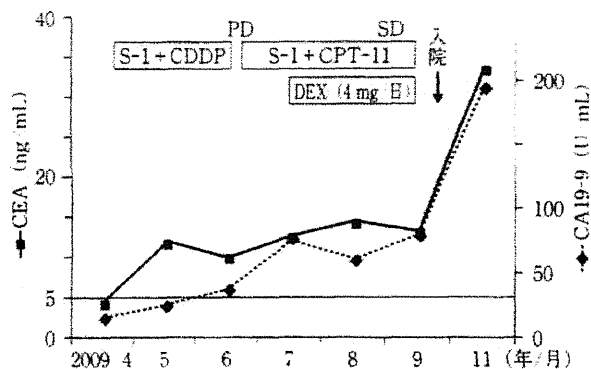


図1 治療経過

S-1 80 mg/m² (day 1~21) + CDDP 60 mg/m² (day 8) 併用療法を2コース施行後PDとなったため、S-1 80 mg/m² (day 1~14) + CPT-11 150 mg/m² (day 1) 併用療法に変更した。7月末から吐気に対して dexamethasone (DEX) 4 mg/日 (=PSL 25 mg) を開始している。

cStage IIIB) と診断した。患者と相談の上、まずは術前化学療法を施行する方針となった。化学療法はS-1 (80 mg/m²) + CDDP (60 mg/m²) を選択した。

治療経過(図1): 2009年4月より一次療法を開始した。2コース終了時にPDが確認されたため、二次療法としてS-1 (80 mg/m²) + CPT-11 (150 mg/m²) 療法を開始した。3コース目開始時点でその効果はSDであった。また吐気・全身倦怠感に対して7月末から dexamethasone (4 mg/日) を開始し、その効果は良好であった。この間 grade 3以上の有害事象は認めなかった。3コース目第10病日から断続的な38℃台の発熱を認めるようになった。第12病日の夕方から39℃台の発熱とともに全身倦怠感が増強し、呼吸苦も認めたため当院救急外来を受診され、急激な呼吸不全の進行のため同日人工呼吸器管理となった。

入院時現症: 体温39.4℃、血圧102/58 mmHg、脈拍99回/分、SpO₂ 88% (room air)、呼吸音: 清。

入院時検査所見: WBC 3,900/μL、Hb 11.3 g/dL、Plt 9.5×10⁴/μL、CRP 5.42 mg/dL、尿中レジオネラ抗原陰性、尿中肺炎球菌荚膜抗原陰性、インフルエンザA・B陰性、サイトメガロウイルスIgM陰性、喀痰・咽頭・血液培養陰性。

胸部CT検査(図2): 両側下葉・末梢優位にすりガラス状陰影が多発していた。

入院経過(図3): 呼吸器内科医と相談の上、画像所見・臨床症状・経過などからPCP・薬剤性肺炎を疑い、また細菌性・ウイルス性肺炎などの可能性も考慮し、入院直後からST合剤、抗菌薬、抗真菌薬、ステロイドパルス療法を開始した。入院後の検査で、β-D-グルカン 600 pg/mL以上と高値であるとともに、気管支肺胞洗浄液



図2 胸部CT、X線検査

- a, b: 入院時の胸部CT検査。両側下葉・末梢優位にすりガラス状陰影が多発している。
c: 入院時の胸部X線検査。
d: 入院第14日目の胸部X線検査。両肺野の透過性は改善している。

ニューモシスチスPCR検査陽性であることからPCPと診断した。治療開始後徐々に呼吸状態は改善し、β-D-グルカン・CRPともに低下傾向であった。胸部X線にても透過性の改善を認め、いったんはPCPの改善を認めたが、その後細菌性肺炎の増悪と改善を繰り返し、さらには胃痛の進行も伴い、入院第51日目に原病死した。

II. 考 察

PCPは日和見感染症の代表として広く認識されている。発熱、呼吸困難、咳嗽が主な症状とされ、早期からの酸素飽和濃度の低下、X線、CT検査ではびまん性すりガラス陰影が斑状・地図状に分布することが特徴的といわれている。確定診断は菌体の検出であるが、検出頻度は低い。針谷¹⁾によると、自覚症状、低酸素血症、画像所見に加えて菌体検出があれば診断は確実であるが、菌体が検出されない場合でもβ-D-グルカンの上昇またはPCR検査陽性であればPCPの可能性が高いと判断し速やかに治療を開始すべきとしている。治療に関しては、鳴河ら²⁾によると、ST合剤とベンタミジンがあるが、効果の面からST合剤を第一選択としている。また治療により崩壊した虫体による免疫反応に誘発されたサイトカインにより、肺構造の崩壊や線維化による呼吸不全の増悪が生じると考えられており、ステロイドの併用が重要であり、重症例ではステロイドパルス療法が必要であるとしている。non-HIVのPCPの予後は不良で、Yaleら³⁾は、PCPを発症したnon-HIV患者の43%に急性呼吸不全が生じ、さらにその死亡率は66%に達したと報告している。また発症リスクについては、白血病では16%、造血幹細

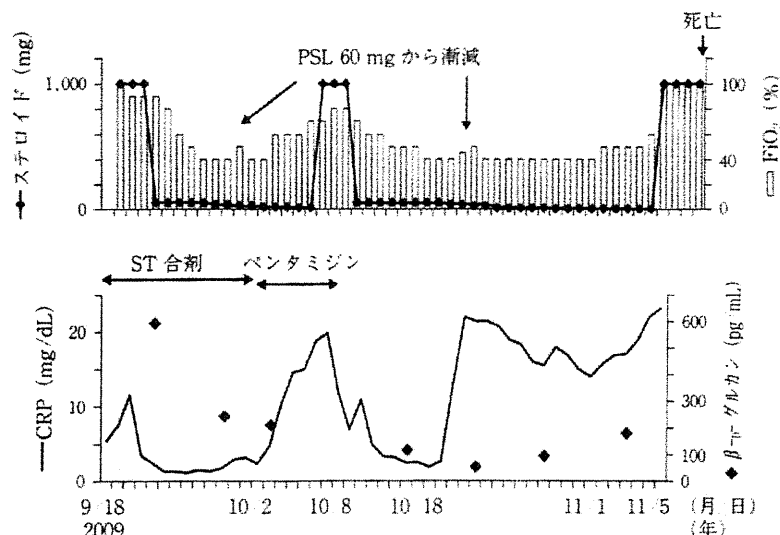


図3 入院経過

いったんはPCPの改善を認めたが、その後は細菌性肺炎の増悪と改善を繰り返し、さらには胃癌の進行も伴い入院第51日目に原病死した。

胞移植後では5～16%であり、それらについては予防策がガイドライン化されているが、それ以外の疾患についてはST合剤の副作用が懸念されるため、今のところ予防投与の適応、投与量など一定の見解は定まっていない。Greenら⁴⁾はST合剤の重大な副作用の頻度が約3.1%であり、PCPの予防投薬の条件として、その背景疾患におけるPCP発症リスクが3.5%以上であることをあげている。胃癌治療中のPCPの報告は少なく⁵⁾、和文検索でも1例のみであった。Yaleら³⁾は、non-HIVのPCP 116例の基礎疾患として固形腫瘍が12.9%であったと報告しているが、そのうち胃癌の報告はなく、Sepkowitzら⁶⁾も同様に142例を分析しているものの、消化器癌での報告はなかった。

以上の報告から考察すると、本症例では入院直後から積極的にPCPを疑い適切な治療を行ったが人工呼吸器より離脱できなかった。non-HIVのPCPによる死亡率は高いものの、胃癌での発症リスクはたいへん低いと考えられ、予防投薬は行われるとしても対象を限定して慎重に行われるべきものと思われる。胃癌治療中の患者でも、PCPの発症には十分に注意すべきであると考ええる。

本論文の要旨は第32回日本癌局所療法研究会において発表した。

文 献

- 1) 針谷正祥: ニューモシスチス肺炎. 内科 97(4): 680-683, 2006.
- 2) 鳴河宗総, 安岡 彰: 知っておきたい真菌感染症～ニューモシスチス肺炎の診断, 治療～. 呼吸器科 61(1): 80-86, 2004.
- 3) Yale SH and Limper AH: Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 71(1): 5-13, 1996.
- 4) Green H, Paul M, Vidal L, et al: Prophylaxis of pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 82(9): 1052-1059, 2007.
- 5) 根本 洋: 消化器癌抗癌剤治療中に発症した重症呼吸器感染症により死亡した3例. 感染症誌 (臨増) 82: 339, 2008.
- 6) Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, et al: Pneumocystis carinii pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. *JAMA* 267(6): 832-837, 1992.

残胃癌術後リンパ節再発に対して CPT-11 + CDDP 併用療法が奏効した 1 例

大 島 聡 間 狩 洋一 飯 島 正平 加 藤 健志 三 宅 泰裕
星 美奈子 土 井 貴司 三 代 雅明 阪 本 卓也 加 藤 文
黒 川 英司 吉 川 宣輝*

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(12): 2455-2457, November, 2010]

A Successful Case with CPT-11 + CDDP Chemotherapy for Recurrent Gastric Cancer of the Remnant Stomach:
Satoshi Oshima, Yoichi Makari, Shouhei Iijima, Takeshi Kato, Yasuhiro Miyake, Minako Hoshi, Takashi Doi, Masaaki Miyo,
Takuya Sakamoto, Aya Kato, Eiji Kurokawa and Nobuteru Kikkawa (*Dept. of Surgery, Minoh City Hospital*)

Summary

We report a successful case with irinotecan (CPT-11 60 mg/m²) + cisplatin (CDDP 30 mg/m²) chemotherapy (once in 2 weeks) for recurrent gastric cancer of the remnant stomach. A 77-year-old man was performed a distal gastrectomy for duodenal ulcer 42 years ago. He had a total gastrectomy for gastric cancer of remnant stomach when he was at 73 years old. After the surgery, we treated this patient with S-1 mono-therapy for five courses. However, we finished this treatment for lymph-node metastases. Next we treated him with CPT-11 + CDDP. An abdominal CT revealed a CR after 6 courses. We finished this treatment after 12 courses for anemia (grade 3). After the treatment, the metastatic lymph-nodes appeared in no change. So we considered that CR was continued for 3.5 years. **Key words:** Remnant stomach, Gastric cancer, Chemotherapy

要旨 残胃癌術後に空腸腸間膜リンパ節転移を来した症例に対して、irinotecan (CPT-11 60 mg/m²) + cisplatin (CDDP 30 mg/m²) 併用療法 (2 週間隔投与) を行い、長期 CR を得た 1 例を報告する。症例は 77 歳、男性。35 歳時、十二指腸潰瘍に対して胃切除術 (Billroth II 法) を施行。73 歳時 (2005 年 10 月) 胃空腸吻合部の 3 型胃癌で残胃全摘術を施行した。術後 S-1 120 mg/日を 5 コース施行したが、2006 年 6 月、腫瘍マーカーの増加、空腸腸間膜のリンパ節腫大を認めリンパ節再発と診断され、CPT-11 + CDDP 併用療法に変更した。9 月、腫瘍マーカーは正常値となり、12 月には腹部 CT 上リンパ節の腫大は認めなくなり CR と診断された。2007 年 1 月、貧血 (grade 3) のため計 12 コースを施行して化学療法を中断し、その後、経過観察とした。以後、3 年 6 か月間、腫瘍マーカーは正常域にあり、画像検査上、明らかな再発は認められない。

はじめに

残胃癌は発見時には進行癌であることが多いが、残胃の血行動態やリンパ流は通常の胃に比べて大きく変化しており、リンパ節郭清を含めた系統的手術の施行は困難なことが多い。今回、われわれは残胃癌術後に空腸腸間膜リンパ節転移を来した症例に対して、CPT-11 + CDDP 併用療法を行い、長期 CR が得られている 1 例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 77 歳、男性。

主訴: 特になし。

既往歴: 35 歳時、十二指腸潰瘍に対して胃切除術 (Billroth II 法) を施行。糖尿病、内服加療中。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 2005 年 9 月の検診で、胃空腸吻合部に 3 型病変を指摘され当科へ紹介された。

入院時現症: 身長 171 cm、体重 67 kg。胸腹部に異常は認めず。

* 箕面市立病院・外科

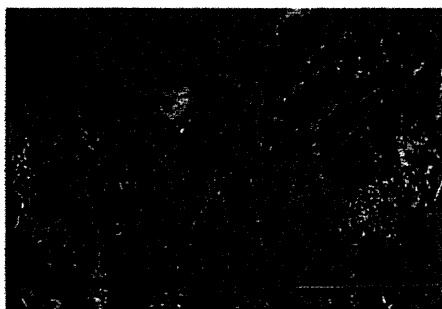


図1 切除標本
胃空腸吻合部に4.0×3.5 cm大の3型病変を認める。

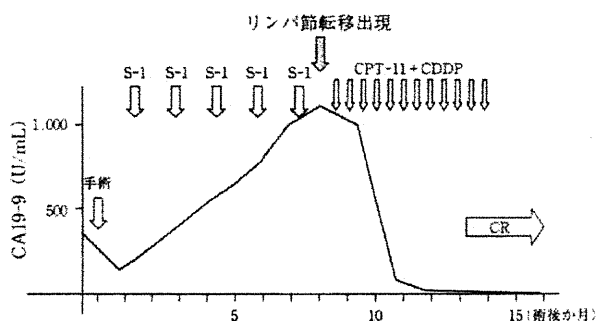


図2 治療経過
術後14か月以降は、化学療法は施行せず経過観察のみ。
術後12か月以降は、CA19-9の値は正常範囲内。

入院時血液検査所見: HbA_{1c} 6.9%, CA19-9 359 U/mL。左記以外に異常値なし。

上部消化管内視鏡検査所見: 残胃の胃空腸吻合部に3型病変(組織型 tub 2)を認める。

手術: 2005年10月、残胃全摘術、脾合併切除術施行。吻合部付近の空腸腸間膜のリンパ節に腫大を認め、腫大は上腸間膜動脈周囲のリンパ節まで続いていた。

切除標本所見: 胃空腸吻合部に4.0×3.5 cm大の3型病変を認める(図1)。

病理組織学的所見: tub 2, ly1, v3, CY0, PM (-), DM (-), No. 1, No. 3, No. 10およびNo. J1, No. J2(空腸腸間膜のリンパ節)に転移を認めた。pT2 (SS), pN2, sP0, sH0, cM0, fStage IIIA。

術後経過: 術後4週よりS-1(120 mg/日)を開始した。5コース終了時、CA19-9の上昇と腹部造影CT検査で空腸腸間膜リンパ節の腫大を認め(図2, 3)、リンパ節再発と診断し、S-1投与を中止した。二次療法としてCPT-11(60 mg/m²) + CDDP(30 mg/m²)併用療法(2週間隔投与)を開始した。4コース投与後、CA19-9は正常値となり、10コース投与後には腹部CT上リンパ節の腫大は認めなくなりCRと診断された(図2, 3)。

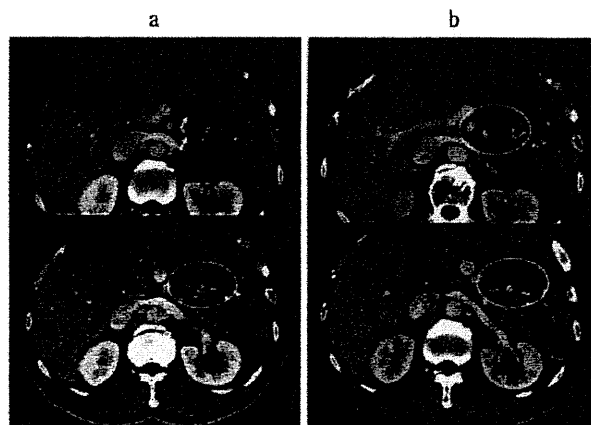


図3 腹部造影CT所見
a: 2006年6月。S-1 5コース終了時、空腸間膜リンパ節の腫大を認める。
b: 2006年12月。CPT-11+CDDP 併用療法10コース終了時、リンパ節の腫大は消失した。

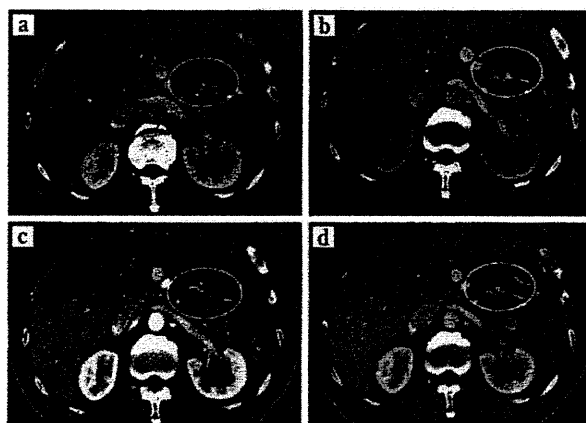


図4 腹部造影CT所見
a: 2006年6月。S-1 5コース終了時、空腸間膜リンパ節の腫大を認める。
b: 2006年12月。CPT-11+CDDP 併用療法10コース終了時、リンパ節の腫大は消失した。
c: 2007年4月。化学療法終了4か月後、リンパ節の腫大は認めない。
d: 2010年6月。化学療法終了42か月後、リンパ節の腫大は認めない。

当初、副作用はgrade 1の悪心・嘔吐のみであったが、9コース施行後にgrade 3の貧血を認め、輸血を要するようになった。2006年1月、貧血(grade 3)のため、計12コースを施行してCPT-11+CDDP 併用療法を中断した。その後、貧血は速やかに改善したが、患者の希望で化学療法は再開せず経過観察とした。以後、3年6か月間、CA19-9は正常域にあり、4か月ごとに腹部造影CTで経過をみているが、明らかな再発は認められない(図4)。

II. 考 察

胃切除術の行われた残胃は、通常の胃と比べてリンパ流が大きく変化する¹。本症例のような Billroth II 法再建例の吻合部浸潤癌では吻合部空腸間膜内リンパ節は第1群リンパ節とし、吻合部空腸動脈起始部リンパ節は第2群リンパ節として郭清に臨むべきであるとした報告もある²。しかし、輸入脚側の空腸間膜リンパ節を完全に郭清しようとすれば、十二指腸水平脚末端の血流維持が困難となり、十二指腸合併切除も考慮すべき状況が予想され、実際の臨床の間では完全な郭清は困難な症例が多いと予想される。本症例でも、リンパ節腫大が上腸間膜動脈周囲のリンパ節にまで及び、完全な郭清は困難な状況にあった。したがって、残胃癌の治療成績向上には術後化学療法が重要になると考えられる。現在、S-1を軸とした療法が一次療法として定着しているが、S-1 不応症例に対する二次療法として何を選択するかという問題がある。CPT-11+CDDP 併用療法は Boku らが奏効率 48%、MST 272 日と良好な成績を上げたが、重篤な副作用が問題であった³⁾。Koizumi らは CPT-11 (60 mg/m²) と CDDP (30 mg/m²) を bi-weekly 投与し、奏効率 32.5%、MST 288 日、二次療法症例で奏効率 20%、MST

274 日と良好な成績を報告し、重篤な副作用もほとんど認めなかった⁴⁾。S-1 不応例である本症例に CPT-11+CDDP 併用療法を施行し、3年6か月間にわたる長期 CR を得た。副作用は貧血 (grade 3) のみであった。CPT-11+CDDP 併用療法は二次療法の選択肢の一つとして有望である可能性が示唆された。

本論文の要旨は第 32 回日本癌局所療法研究会において発表した。

文 献

- 1) 加藤 誠, 高橋 滋, 井川 理・他: 血管造影所見からみた残胃の癌のリンパ節転移経路. 日消外会誌 25(4): 1000-1006, 1992.
- 2) 山田真一, 岡島邦雄: 残胃癌の臨床病理学的背景と進行度因子について. 外科治療 57: 285-290, 1987.
- 3) Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, *et al*: Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 17(1): 319-323, 1999.
- 4) Koizumi W, Kurihara M, Satoh A, *et al*: A phase I/II study of bi-weekly irinotecan plus cisplatin in the treatment of advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 25(2B): 1257-1262, 2005.

切除不能・再発癌に対する 分子標的治療と最新化学療法

Current chemo- and molecular targeting-therapy for unresectable/recurrent colorectal cancer

富田 尚裕*
Naohiro Tomita

野田 雅史**
Masafumi Noda

松原 長秀**
Nagahide Matsubara

外賀 真***
Makoto Gega

塚本 潔***
Kiyoshi Tsukamoto

久野 隆史***
Takashi Kuno

山岸 大介***
Daisuke Yamagishi

●要旨●近年の切除不能・再発大腸癌に対する化学療法の進歩は著しく、生存期間中央値は30カ月にも及ぼうとしている。これは、5-FU, CPT-11, oxaliplatinなどの強力な抗癌剤に bevacizumab, cetuximabなどの分子標的治療薬を加えたコンビネーションレジメンに負うところが大きい。切除不能の転移巣が化学療法後に治癒切除される症例も増加しており、手術との連携によって“治癒 cureをめざす化学療法”の概念も出てきている。分子標的治療薬は、その作用機序において癌細胞の増殖などに関わる特定の分子を標的としていることから“個別化治療”のモデルケースとしてもその重要性は高い。現在まで多くのエビデンスが海外で作られてきたが、今後わが国においても大規模臨床試験によるエビデンスの構築が急務である。

● key words : 進行再発大腸癌, 化学療法, 分子標的治療薬, 臨床試験, 個別化治療

はじめに

最近10年間で、進行再発大腸癌に対する化学療法は飛躍的に進歩した。それは、5-FU, CPT-11, oxaliplatinの3つの cytotoxic key drug によるコンビネーションレジメンの成果でもあったが、最近では bevacizumab, cetuximab といった分子標的治療薬の追加によって、更なる生存期間の延長が達成され、今や大腸癌は比較的予後良好な癌腫の1つであるような印象すらある。大腸癌に対する化学療法全般については、昨年の本誌第32巻第13号に三嶋らの詳細な総説¹⁾があり、参照されたい。本稿では、進行再発大腸癌の化学療法における分子標的治療薬の位置づけとそれを含んだ国内外の臨床試験の紹介を中心に概説することとする。

進行再発大腸癌に対する 化学療法の概要

大腸癌における3つの cytotoxic key drug(5-FU,

CPT-11, oxaliplatin)を最終的にすべて使い切ることは、患者の生存期間と相関するという報告がある²⁾。これに2種の異なった作用機序の分子標的治療薬、すなわち、腫瘍の血管新生阻害作用を有する抗 VEGF モノクローナル抗体である bevacizumab (アバスタ[®])と腫瘍増殖などに関係する EGF レセプター下流のシグナル伝達を阻害する抗 EGFR モノクローナル抗体である cetuximab (アービタックス[®])や panitumumab を含めた5種の異なった薬剤すべてを最終的に使い切ろうというのが現在の大腸癌化学療法の基本コンセプトである。作用機序の異なる2種の分子標的治療薬の併用によって最大限の臨床効果を得ようとする試みは非常に魅力的なアプローチであるが、残念ながら現在までの複数の臨床試験はすべて negative な結果に終わっている(表1)。この中の代表的な第Ⅲ相試験である CAIRO-2試験では、XELOX (capecitabine+oxaliplatin)+bevacizumab に対する cetuximab の上乗せ効果を検証しているが、併用によって予後はむしろ不良となり、現時点では同時併用のレジメンは推奨されない³⁾。しかしながら後述するように、複数の分子標的治療薬の併用による予後向上への探求に関しては現在もいくつかの臨床試験が進行中である。

近年の進行・再発大腸癌化学療法による治療成績の向上を各レジメンの生存期間中央値で示したのが図1

* 兵庫医科大学外科学講座下部消化管外科教授

** 同講師 *** 同教室

表1 切除不能・進行再発大腸癌に対する分子標的治療薬の併用に関する臨床試験

study title	phase	line	regimen	RR (%)	PFS (m)	OS (m)
BOND-2*	II	2nd	Cetu+Bev	20	4.9	11.4
			vs Cetu+Bev+CPT-11	37	7.3	14.5
PACCE**	II/III	1st	FOLFOX+Bev	46	11.1	not reached
			vs FOLFOX+Bev+Pani	45	9.6	19.3
			vs FOLFIRI+Bev	39	10.7	20.5
			vs FOLFIRI+Bev+Pani	43	10.6	20.7
CAIRO-2***	III	1st	CAPOX+Bev	50.6	10.7	20.3
			vs CAPOX+Bev+Cetu	52.7	9.4	19.4

OS ; overall survival, RR ; response rate, PFS ; progression free survival, Bev ; bevacizumab, Cetu ; cetuximab, Pani ; panitumumab

* BOND-2 : Saltz, L. B., Lenz, H. J., Kindler, H. L., et al. : Randomized Phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer : The BOND-2 Study. J. Clin. Oncol., 25 : 4557~4561, 2007.

** PACCE : http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=53&abstractID=10384

http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=53&abstractID=10392

*** CAIRO-2 : Tol, J., Koopman, M., Cats, A., et al. : Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N. Engl. J. Med., 360 : 563~572, 2009.

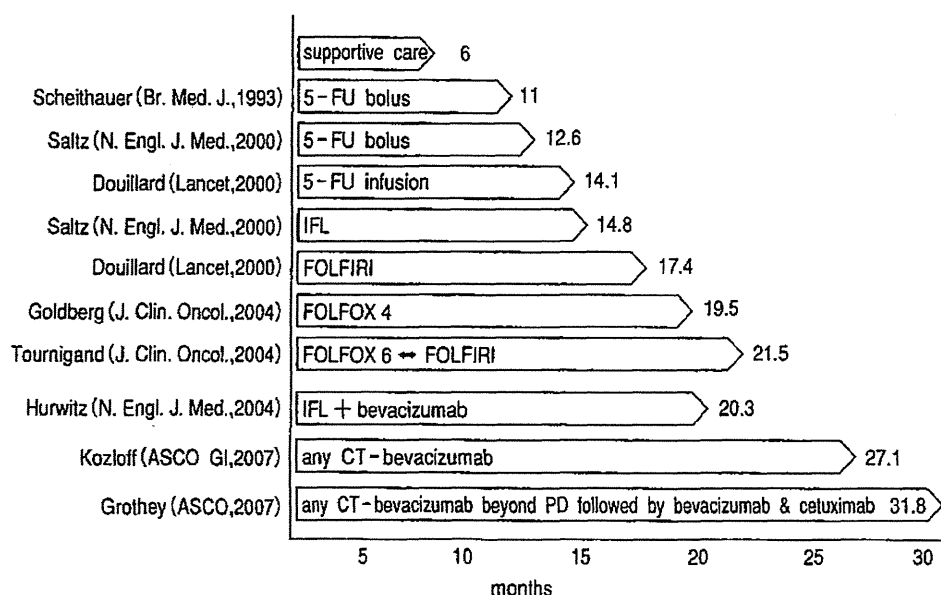


図1 進行・再発大腸癌に対する化学療法の変遷—生存期間中央値—

である。複数の cytotoxic drug のコンビネーションレジメンおよび、それらの sequential な継続によって生存期間の延長を達成してきた大腸癌化学療法における近年の最大の貢献はやはり分子標的治療薬の登場であろう。1st line, 2nd line での FOLFOX 療法, FOLFIRI 療法などに対する bevacizumab の上乗せ

効果は, AVF2107g, E3200, NO16966, BICC-C など複数の大規模臨床試験によって示され^{4)~7)}, 同様に cetuximab の上乗せ効果も BOND, CRYSTAL, OPUS などの臨床試験によって示されてきた^{8)~10)}。bevacizumab, cetuximab の有用性を確立したこれら過去の大規模臨床試験はすべて海外のものである

表2 切除不能・進行再発大腸癌に対する bevacizumab の臨床試験 (phaseⅢ)

study title	line	regimen	dose of Bev (mg/kg)	RR (%)	PFS (m)	OS (m)
AVF2107g*	1st	IFL+placebo	5	34.8	6.2	15.6
		vs IFL+Bev		44.8	10.6	20.3
NO16966**	1st	FOLFOX4+placebo	5 (FOLFOX+) 7.5 (XELOX+)	38	8.0	19.9
		vs FOLFOX4+Bev		(chemo+placebo)	(+placebo)	(+placebo)
		vs XELOX+placebo		38	9.4	21.3
		vs XELOX+Bev		(chemo+Bev)	(+Bev)	(+Bev)
BICC-C***	1st	FOLFIRI+Bev	5	58	11.2	not reached
		vs mIFL+Bev	7.5	54	8.3	19.2
E3200*4	2nd	FOLFOX	10	21.8	4.8	10.8
		vs FOLFOX+Bev		9.2	7.2	12.9

* AVF2107g : Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., et al. : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N. Engl. J. Med., 350 : 2335~2342, 2004.

** NO16966 : Saltz, L. B., Clarke, S., Díaz-Rubio, E., et al. : Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer : A randomized phase III study. J. Clin. Oncol., 26 : 2013~2019, 2008.

*** BICC-C : Fuchs, C., Marshall, J., Mitchell, E., et al. :

http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=35441

*4 E3200 : Giantonio, B. J., Catalano, P. J., Meropol, N. J., et al. : 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., 25 : 1539~1544, 2007.

が、その一覧を表2, 3にそれぞれ示した。興味深いことに、bevacizumabに関しては、少なくとも現時点では大腸癌に対する単剤での治療効果は示されておらず、一方、cetuximabは、5-FU, oxaliplatin, CPT-11すべてが奏効しなくなった症例を対象としたNCI CTG CO. 17試験において、best supportive careに対して単剤で有意の予後延長効果を示している¹¹⁾。わが国においては未承認であるpanitumumabに関してもbest supportive careに対する単剤での生存延長効果が示されており¹²⁾、これらEGFR抗体医薬は3rd lineにおける有用性のエビデンスを有する唯一の治療薬剤でもある。

大腸癌の再発部位でもっとも頻度の高いのは肝であり、肝転移の制御は進行再発大腸癌の治療戦略上きわめて重要である。現在、化学療法後に肝切除、とくに治癒的肝切除(R0切除)の施行できる症例が増えてきている。それとともに、切除不能の転移症例に対する化学療法の位置づけが、従来の姑息的治療から化学療法後の根治的切除の可能性を含めた治療へと大きくシフトしてきている。表4に最近の報告からのレジメ

ン別の肝切除の割合を示したが、それぞれの症例数も少なく現時点ではどのレジメンが最適かの結論は出ず、症例ごとにそれぞれのレジメン特有の副作用なども考えあわせて検討する必要がある。また過去の報告例のmetaanalysisからはレジメンの奏効率とR0切除の割合にはある程度正の相関がみられることも報告されており¹³⁾、より抗腫瘍効果の高いレジメンの選択が望ましいとも考えられる。その観点からは、bevacizumab, cetuximabなどの分子標的治療薬を含めて、どのようなレジメンが後の治癒的転移巣切除の可能性への期待を含めた1st line治療として最適なのかについての大規模臨床試験での検証は最優先課題である。

ガイドラインで推奨される 現時点での標準治療

1. National Comprehensive Cancer Network(NCCN) のガイドライン¹⁴⁾

海外の標準治療としてよく参照・引用されるのがNCCNのガイドラインであるが、本ガイドラインの

表3 切除不能・進行再発大腸癌に対する cetuximab の臨床試験 (phaseⅢ)

study title	line	regimen	RR (%)	PFS (m)	OS (m)
EPIC *	2nd	CPT-11	4.2	2.6	10.0
		vs CPT-11+Cetu	16.4	4.0	10.7
CRYSTAL **	1st	FOLFIRI	KRASwt 39.7 KRASmt 36.1	KRASwt 8.4 KRASmt 7.7	KRASwt 20.0 KRASmt 16.7
		vs FOLFIRI+Cetu	KRASwt 57.3 KRASmt 31.3	KRASwt 9.9 KRASmt 7.4	KRASwt 23.5 KRASmt 16.2
NCI CTG CO. 17***	3rd	BSC+Cetu	KRASwt 12.8 KRASmt 1.2	KRASwt 3.7 KRASmt 1.8	KRASwt 9.5 KRASmt 4.5
		vs BSC	KRASwt 0.0 KRASmt 0.0	KRASwt 1.9 KRASmt 1.8	KRASwt 4.8 KRASmt 4.6

* EPIC : Sobrero, A. F., Maurel, J., Fehrenbacher, L., et al. : EPIC : Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J. Clin. Oncol., 26 : 2311~2319, 2008.

** CRYSTAL : Van Cutsem, E., et al. : ECCO/ESMO Congress 2009. Abstract No : 6077.

*** NCI CTG CO. 17 : Karapetis, C. S., Khambata-Ford, S., Jonker D. J., et al. : κ -ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N. Engl. J. Med., 359 : 1757~1765, 2008.

表4 切除不能大腸癌肝転移症例におけるR0切除率

治療レジメン (試験名)	症例数	R0 切除率
FOLFOX/XELOX+BEV (N016966) *	n=211	12.3%
FOLFOX+BEV (First BEAT) *	n=350	15.4%
FOLFIRI+BEV (First BEAT) *	n=230	11.7%
FOLFOX+CET (OPUS) **	n=169	4.7%
FOLFIRI+CET (CRYSTAL) ***	n=122	9.8%
FOLFOX+CET (CELIM) *4	n=53	37.7%
FOLFIRI+CET (CELIM) *4	n=53	30.2%

* Okines, A., Puerto, O.D., Cunningham, D., et al. : Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III N016966 trial. Br. J. Cancer, 101 : 1033~1038, 2009.

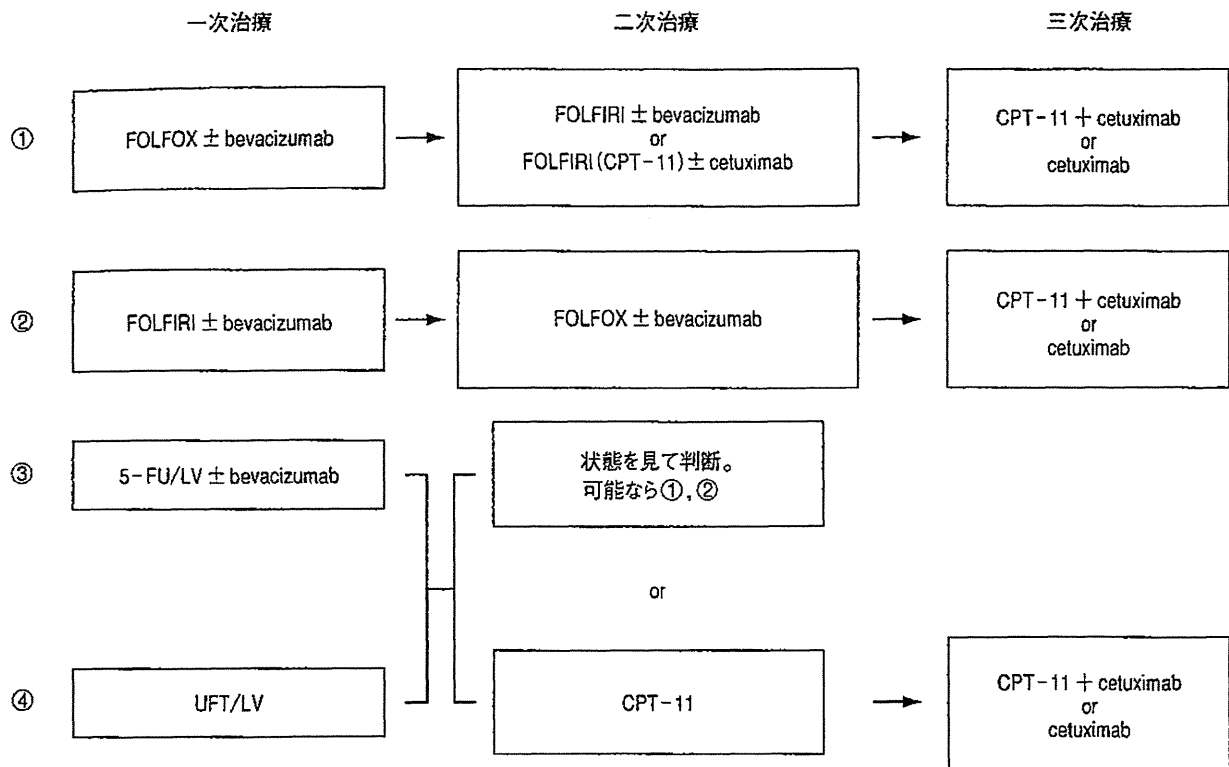
** Bokemeyer, C., Bondarenko, I., Makhson, A., et al. : Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J. Clin. Oncol., 27 : 663~671, 2009.

*** Bokemeyer, C., Bondarenko, I., Makhson, A., et al. : Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) : OPUS, a randomized phase II study. J. Clin. Oncol., 25 : 4035, 2007.

*4 Folprecht, G., Gruenberger, T., Hartmann, J. T., et al. : Cetuximab plus FOLFOX6 or cetuximab plus FOLFIRI as neoadjuvant treatment of nonresectable colorectal liver metastases : A randomized multicenter study (CELIM-study). 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium, Abstract No 296.

近年の改訂ペースは非常に速い。2006年、2007年には Version 1, 2までであったものが、2008年では Version 4, 2009年では8月の時点で Version 3となり、同年11月30日にはすでに2010年の Version 1が*出され、今後かなりの頻度で部分的改訂が行われるものと推測される。このように、現在の大腸癌の化学療

法は日進月歩であり、新しいエビデンスが次々と創出されて逐次ガイドラインに反映されていくのが海外の現状である。NCCN のガイドラインの詳細は Webなどを参照いただきたいが、基本的には、1st lineとして推奨されるレジメンは、FOLFOX (5-FU/LV+oxaliplatin) 療法, CapeOX (capecitabine+oxalipl-



【『大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版』より引用・一部改変】

図2 切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法

atin) 療法, FOLFIRI (5-FU/LV+CPT-11) 療法,あるいは5-FU/LV療法などの抗癌剤のコンビネーションレジメンに分子標的治療薬の bevacizumab あるいは cetuximab (*KRAS* 遺伝子が wild type の場合のみ) の on, off を加えた形となっており, それにわが国ではあまり用いられないが, FOLFOXIRI (5-FU/LV+oxaliplatin+CPT-11) 療法も併記されている。FOLFOXIRI 療法については, GONO 試験において FOLFIRI 療法との比較がなされているが, response rate (RR), progression free survival (PFS) とともに, 化学療法後に肝切除を施行できた割合においても FOLFOXIRI 療法が有意に優れており¹⁵⁾, 今後, わが国においても検討する余地があるレジメンの1つであると考えられる。

2nd line 以降は, 原則的にはそれまでの化学療法で抵抗性を示した薬剤から別の薬剤に順次変更していく形式となっている。一次治療において bevacizumab を含めたレジメンを使用して progressive disease (PD) となった場合 (beyond PD) の bevacizumab の継続使用については, BRiTE 試験において bevacizumab 継続使用による予後延長効果が示されたが¹⁶⁾, あくまでも後向きの観察研究であり, この結果のみでの2nd line 以降の bevacizumab の継続使用は

推奨されないというのが NCCN ガイドラインのスタンスである。

なお, NCCN ガイドラインでは, cetuximab, panitumumab の使用は *KRAS* wild type に限ることが明記されており, 改訂された最新版においては, これらの使用に際して *KRAS* wild type の場合には後述する *BRAF* 遺伝子検査を行うことをも推奨しており, *BRAF* 変異陽性の場合には使用を推奨しないことも付記している。

2. 大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版¹⁷⁾

一方, わが国の『大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版』においては, 海外での臨床試験から得られたエビデンスをもとに, わが国での保険承認条件なども勘案して図2のような記載となっている。基本的には, 1st line には FOLFOX 療法, FOLFIRI 療法あるいは5-FU/LV療法に bevacizumab の on, off を考慮するレジメンが中心であり, それに加えて経口剤の UFT/LV 療法も併記されているが, 残念ながらこれらはいずれも日本人における大規模臨床試験のデータに基づくものではない。表5に, NCCN に代表される欧米のガイドラインで示された推奨レジメンとわが国の『大腸癌治療ガイドライン』で示されたレ

表5 進行再発大腸癌の化学療法における日本と欧米との違い

『大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版』	『NCCN ガイドライン』
・経口5-FU 剤を含めたコンビネーションレジメンの記載はない ・1st line には, bevacizumab のみ ・cetuximab は2nd line 以降の位置付け ・cetuximab の使用に KRAS 測定 の条件はなし	・コンビネーションレジメンにおいて, 静注5-FU/LV とともに, 経口5-FU 剤 (capecitabine) を含めたレジメンを併記 (FOLFOX or CapeOX など) ・1st line から, bevacizumab あるいは cetuximab の選択 ・2nd line 以降は, cetuximab あるいは panitumumab ・cetuximab, panitumumab の使用は KRAS wild に限定 ・また KRAS wild の場合, BRAF 変異を検査し, 変異陽性の場合, 使用を推奨せず

ジメンとの相違点を分子標的薬を中心に要約した。『大腸癌治療ガイドライン』においては, わが国の保険適応上の制限から, 海外では静注5-FU/LV と同等の扱いとなってきた経口5-FU 剤の capecitabine が国内では術後補助化学療法にしか適応がなく, 単剤でも CapeOX (XELOX) といったコンビネーションレジメンでも使用できないこと, また cetuximab を含んだレジメンが2nd line 以降に限定されていること, などいくつかの問題点が指摘されていた。これらは今後の臨床試験の結果や保険適応の変更などによって順次改訂されていくものと思われるが, 2009年7月の改訂以降もすでにいくつかの重要な適応追加などの保険承認がなされている。oxaliplatin については2009年8月に結腸癌における術後補助化学療法の適応追加, 同年9月には静注5-FU/LV 以外の他の悪性腫瘍剤との併用や用法の変更などが承認され, また capecitabine に関しても同年9月に併用レジメンでの進行再発大腸癌症例に対する適応追加が承認された。これはわが国で従来多用されてきた経口5-FU 剤の利便性・有用性が近年海外においても検証され, 認められてきたことが背景にある。日本におけるこれらの適応改訂は今後の注射薬と経口5-FU 剤の併用レジメンの実地臨床における標準治療としての確立・普及の方向性を示すうえでも意義深い。このように大腸癌化学療法のレジメン選択の自由度はどんどん広がっていく傾向にあり, 『大腸癌治療ガイドライン』も少なくとも化学療法の領域に関しては, 今後逐次, ホームページなどでの部分改訂がなされていくものと予想される。表6にわが国の大腸癌化学療法における問題点をまとめたが, なかでも海外では大規模臨床試験による十分なエビデンスのもとに認められている薬剤の使用が理由なく制限されることはわが国の大腸癌診療における患者側の大きな不利益でもあり, 適正かつタイムリーな保険適応の改訂が望まれるところである。

『大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版』では,

表6 わが国の大腸癌化学療法における問題点

1. 海外の臨床試験で有用性が証明され承認されている薬剤の保険承認が遅い (“Drug lag”), あるいは, 使用方法・用量などに制限がある
2. 日本人での有効性・有害事象を検証する国内での第Ⅲ相大規模臨床試験を行うことが難しい
3. 化学療法専門の医師その他職種 の養成やチーム医療・化学療法センターなどのシステム整備が遅れている

改訂前の2005年版に比べて化学療法に関する記述が多くなっているが, clinical question (CQ) として, 分子標的治療薬に関して取り上げられたテーマは2つである。「CQ15: 二次治療における分子標的治療薬」という項目があり, 一次治療に bevacizumab 投与がされていない場合の二次治療においては, 投与可能な症例に対しては bevacizumab の投与が望ましく, また一次治療に bevacizumab が投与されて有効な効果が得られているが抗癌剤の有害事象によってレジメン変更となる場合も bevacizumab の継続投与が望ましいとされている。しかし, bevacizumab を含んだ一次治療の効果が増悪 (progressive disease; PD) であった場合の二次治療における bevacizumab の継続投与についてはエビデンスは確立していないとされており, 後解析による観察研究である BRiTE 試験で示された, bevacizumab を含んだ一次治療での beyond PD における bevacizumab の継続投与による生存延長効果は推奨するだけのエビデンスとはならないという評価である。この点に関しては前述の NCCN のガイドラインでの扱いとほぼ同様であるが, やはりわが国での臨床試験によるわが国独自の検証も今後必要不可欠であろう。また, 「CQ16: KRAS 遺伝子変異と cetuximab」では, 前述した複数の臨床試験の結果を踏まえて, 推奨カテゴリー A を付して, 「cetuximab は KRAS 遺伝子に変異がない大腸癌において有用性が示唆されている」と明言しており, cetuximab は, KRAS 遺伝子に変異がない (野生型) 場合での投与