

消化器癌化学療法の癌種別治療戦略— 3

大腸癌に対する化学（放射線）療法 ①

切除不能・再発大腸癌における化学療法

■ 切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法の適応

- 切除不能進行・再発大腸癌に最善の対症療法（best supportive care：BSC）のみを行った場合、予後は8ヵ月とされる。
- performance status（PS）0-2の症例を対象とした第Ⅲ相試験では、抗癌剤を用いない対症療法（BSC）と比較して化学療法施行群の生存期間の有意な延長が検証された^{1,2)}。
- 各臓器機能が保たれたPS0-2の症例では、積極的に化学療法を行うことにより、患者の生存期間の延長が得られる可能性がある。
- 大腸癌ガイドライン医師用2010年³⁾では、具体的な適応基準として表1を推奨している。

■ 点滴治療を用いた化学療法

- 進行大腸癌の化学療法（cytotoxic agents）は、作用機序の異なるLV/5-FU、イリノテカン（CPT-11）、L-OHPの3種類がkey drugsである。
 - Intergroup試験であるN9741試験では、転移を有する未治療進行大腸癌患者を対象とした、LV/5-FU（bolus）+CPT-11（IFL）群、FOLFOX4群、CPT-11/L-OHP（IROX）群の3群比較第Ⅲ相試験が行われた⁴⁾。
- ① FOLFOX4群はtime to progression（TTP）が8.7ヵ月、奏効率は45%、生存期間（overall

表1 化学療法適応原則

1	・臨床診断または、病理組織診断が確認されている ・転移・再発巣が画像にて確認可能である	—
2	・performance status（ECOG）0～2を対象とする PS23では、全身状態を考慮して投与する	—
3	・主要臓器機能が保たれている（右を原則とする）	① 骨髄機能 白血球数 3,500/mm ³ 血小板 100,000/mm ³ ② 肝機能 総ビリルビン<2.0mg/dL AST / ALT <100IU/L ③ 腎機能 施設基準値上限以下
4	・インフォームド・コンセントに基づき、患者から文書で同意が得られている	
5	・重篤な合併症を有さない	特に、腸閉塞、下痢、発熱など

(文献3)より転載)

表2 Oncologico Dell' Italia MeridionaleのFOLFIRI vs FOLFOX4

	FOLFIRI群	FOLFOX4群
症例数	164	172
奏効率 (CR+PR)	31% (95%CI: 24.6 ~ 38.3%)	34% (95%CI: 27.2 ~ 41.5%)
TTP	7 ヶ月	7 ヶ月
奏効期間	9 ヶ月	10 ヶ月
OS	14 ヶ月	15 ヶ月
有害事象	脱毛・胃腸障害	血小板減少・感覚神経障害

(文献5) より)

survival : OS) 中央値は17.4 ヶ月であった。

② IFL群のTTPは6.9 ヶ月，奏効率は31%，OSは15 ヶ月であった。

③ IROX群はそれぞれ6.5 ヶ月，35%，17.4 ヶ月であった。

⇒ TTPと奏効率において，FOLFOX群が有意に優れていた。

- Tournigandらは，FOLFOX6療法とLV/5-FU (infusion) + CPT-11 (FOLFIRI) 療法をクロスオーバーさせたGERCOR試験を行った⁵⁾。

① FOLFOX群の初回治療の成績は奏効率54%，TTP8.0 ヶ月，OS中央値20.6 ヶ月であった。

② FOLFIRI群は56%，8.5 ヶ月，21.5 ヶ月であった。

⇒ FOLFOX群とFOLFIRI群のどちらを先行させても効果は同等であると報告した。

- ColucciらのFOLFIRI対FOLFOXの無作為化比較第Ⅲ相試験において有害事象の発現頻度には差が認められず，奏効率，奏効期間，TTP，OSすべてにおいて同等であると報告した(表2)。この試験での奏効率，TTP，OSなどは，他の既報告に比べて低い結果であった⁶⁾。

⇒ FOLFOX，FOLFIRI療法の報告は多数見られるが，直接両レジメンを比較した報告は少なく，興味深い報告である。

- Grotheyは，Saltz，Duillard，de Gramont，Goldbergらの転移を有する進行大腸癌に対して行われた第Ⅲ相試験の7論文を解析した⁷⁾。

① Key Drugsの3剤すべてを治療過程のどこかで使用した症例は，OSの中央値が有意に延長していることを示した。

② 二次治療にCPT-11やL-OHPなどの特定の薬剤を使用することは重要ではなく，一次治療にLV/5-FU+CPT-11，LV/5-FU+L-OHPを使用した群は，LV/5-FU治療群に比べてOS中央値が3.5 ヶ月延長することを明らかにした。

- 前述のN9741試験において治療された切除不能進行大腸癌患者の中から，化学療法により十分な治療効果が得られ，切除可能となった症例をDelaunoitらが報告した⁸⁾。

① 全体の3.3%が切除可能となり，このうち92%はL-OHP使用群であった。切除後観察中央値34 ヶ月で，29.2%は無病状態を維持していた。

⇒ 切除可能となった症例では，TTPおよびOSの中央値が18.4 ヶ月，42.4 ヶ月と優れており，化学療法有効症例の外科治療の重要性を示唆した。

経口抗癌剤を用いた化学療法

- LV/5-FU (infusion) を経口抗癌剤、とくに、カペシタピンに置き換えた治療法が報告されている。
- Cassidyらは、カペシタピンとL-OHPを用いたXELOX療法第Ⅱ相試験において、奏効率55%、TTP7.7ヵ月、OS中央値19.5ヵ月とFOLFOX療法に遜色のない成績を報告した⁹⁾。
- わが国では、切除不能・再発大腸癌におけるカペシタピン（ゼロダ[®]）は、2009年9月からL-OHP、ベバシズマブとの併用療法が認可された。
- 経口フッ化ピリミジン系抗癌剤であるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（S-1）は、結腸・直腸癌の初回治療例を対象とした2つの臨床試験における奏効率は、37.4%と良好で特に原発巣とリンパ節転移巣に対してはそれぞれ35.0%、45.5%の奏効が得られた^{10, 11)}。
- わが国で、S-1とCPT-11併用療法（IRIS療法）の切除不能大腸癌に対する2次治療における有効性を、FOLFIRI療法を対象として行なわれた¹²⁾（FIRIS試験）。
 - ① FOLFIRI群、IRIS群のPFS期間中央値はそれぞれ5.1ヵ月および5.8ヵ月であった。OS期間中央値はそれぞれ18.2ヵ月および19.5ヵ月、RR（CR+PR）はそれぞれ16.7%および18.8%であった。
 - ② オキサリプラチンによる前治療歴の有無により層別した場合、前治療歴のある患者におけるPFS期間中央値はFOLFIRI群の3.9ヵ月に対してIRIS群で5.7ヵ月となった。治療歴のない患者ではそれぞれ7.8ヵ月および6.0ヵ月となり、OSに関しても同様の傾向が認められた。
 - ③ FOLFIRI群、IRIS群で高頻度に認められたグレード3/4の有害事象は好中球減少（52.1% vs 36.2% [$P=0.0012$]）、白血球減少（15.6% vs 18.1% [$P=0.5178$]）、下痢（4.7% vs 20.5% [$P<0.0001$])であった。
 - ➡ 転移性大腸癌に対する2次治療としてのIRIS療法は、PFSに関してFOLFIRI療法と同等の治療効果が得られた。したがって、投与法がより簡便なIRIS療法は、転移性大腸癌の2次治療における選択肢の1つになりうることが示唆された。

分子標的薬を用いた化学療法

- 大腸癌領域における分子標的治療薬の報告は、2003年のASCOにおいて初めて報告された。
- 血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）に対する95%ヒト化単クローン抗体であるベバシズマブや、上皮細胞増殖因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）に対するマウス-ヒトキメラ単クローン抗体であるセツキシマブ（cetuximab）の臨床応用が報告されている。

- a. ベバシズマブ (Bevacizumab ; BV ; アバステン[®]) (p.160参照)
- 一般には、血管新生阻害薬として認知されている。
 - わが国では、2007年6月に承認された。
 - LV/5-FU療法、IFL療法、FOLFOX療法との併用で、二次治療までが推奨されている。
 - 推奨用量は5mg/kgとされている。
 - Hurwitzらは、初回治療症例の切除不能・再発大腸癌を対象として、IFL+プラセボ（対照群）vs ベバシズマブ併用療法（IFL+ベバシズマブないし、LV/5-FU+ベバシズマブ）群の臨床第Ⅲ相試験（AVF2107g試験）を行った¹³⁾。
 - ① 当初は、3群を均等割付けし、IFL+ベバシズマブ群の安全性を確認した。
 - ② 中間解析において、IFL+ベバシズマブの安全性を確認した。
 - ③ 奏効率、TTP、OSにおいて、IFL+ベバシズマブ群が有意に優れており、既存の化学療法にベバシズマブを加えることにより、生存期間が延長することを証明した（表3）。
 - ④ 有害事象の発現は、LV/5-FU、IFL療法から予測されたものであった。
 - ⑤ ベバシズマブ併用群において出血、血小板減少、タンパク尿、高血圧などが発現したが、概ね容易に対処可能であったと報告した。
 - ⑥ 低頻度ではあるが、消化管穿孔も認められた。
 - Kabbinavarは、LV/5-FUにベバシズマブを加えた3つの多施設無作為比較試験を用いて、ベバシズマブの上乗せ効果を再検討した¹⁴⁾。
 - ① この3つの試験では、ベバシズマブの抗腫瘍効果の上乗せは認められたが、サンプルサイズの不足からOSに関して有意差が示されなかったため、LV/5-FU+ベバシズマブ療法の有効性をより正確に評価するために複合解析が行われた。
 - ② LV/5-FUにベバシズマブを加えることにより、統計学的にも有意にベバシズマブの上乗せ効果が認められた（表3）。
 - 標準療法であるFOLFOX療法に、ベバシズマブを併用した二次治療群の有用性が、E3200試験で示された（表4）¹⁵⁾。
 - TREE1試験においてL-OHPとmFOLFOX6療法群、bolus 5-FU/L-OHP療法群、カペシタビ

表3 ベバシズマブの追加投与のベネフィットの検討

	複合解析		
	LV/5-FU or IFL	LV or IFL+BV	ハザード比
OS	14.6 か月	17.9 か月	(死亡に対する) 0.74 P=0.008
PFS	5.6 か月	8.8 か月	(死亡に対する) 0.63 P≤0.0001
奏効率	24.5%	34.1%	P=0.019

*複合解析

(文献13) より)

ン/L-OHP療法群の比較試験, TREE2試験において前述群にベバシズマブを併用した比較試験が行われた^{16, 17)}。

- ① ベバシズマブ併用により奏効率, TTP, OSの延長が認められた。
- ② ベバシズマブ併用による有害事象の発生は許容範囲内であった。
- ③ 3群併せてのOSの中央値は, TREE1試験(ベバシズマブなし)で18.2ヵ月, TREE2試験(ベバシズマブあり)で24.4ヵ月であり, OSの中央値が2年を超えた。

- 切除不能・再発大腸癌の生存期間の変遷を図1に示した。

b. セツキシマブ (cetuximab; アービタックス[®])¹⁸⁾

- わが国では, 2008年8月に二次治療以降が保険適応となり, 2010年4月に一次治療が保険適応となった。
- KRASの変異は無効予測因子であることが示唆されている。
- 単独/併用療法ともに, セツキシマブは週1回の投与である。
- キメラ抗体であるため, Infusion Reactionの発生率が高い。

表4 E3200試験結果

	FOLFOX	FOLFOX+BV	BV
症例数	271	271	230
奏効率	9.2%	21.8%	3.0%
TTP	4.8 カ月	7.2 カ月	2.7 カ月
MST	10.8 カ月	12.9 カ月	10.2 カ月

(文献13) より)

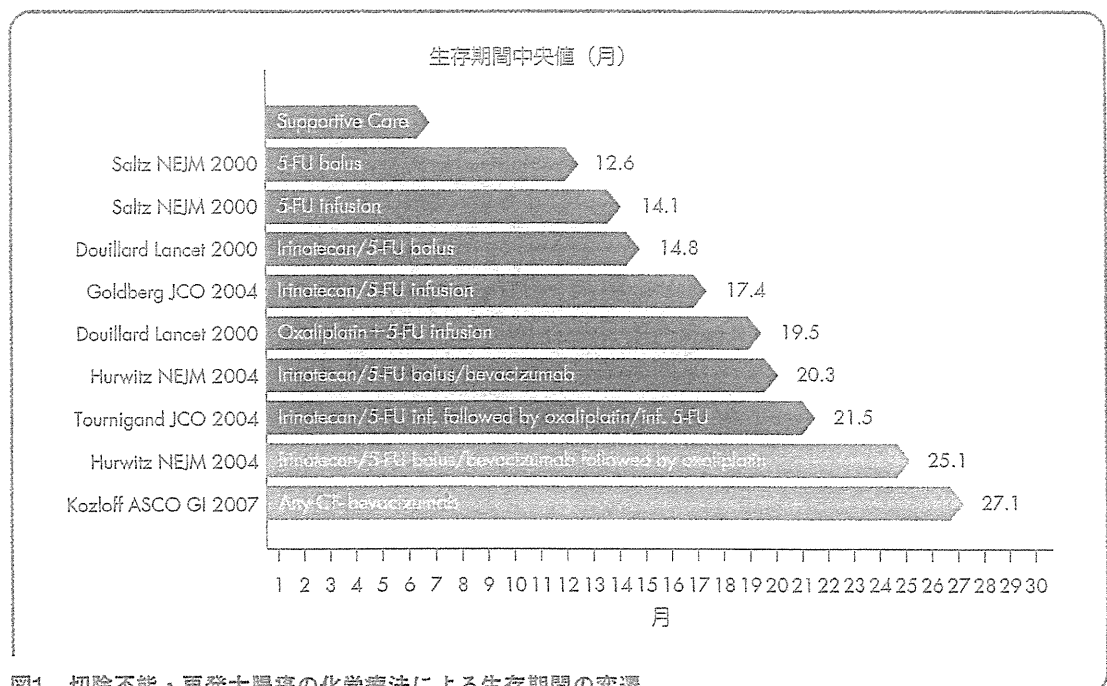


図1 切除不能・再発大腸癌の化学療法による生存期間の変遷

● Lenzらは、CPT-11, L-OHP, フルオロピリミジン抵抗性免疫染色でEGFR陽性の患者に対してのセツキシマブ投与, 多施設共同第Ⅱ相試験を行った²¹⁾.

- ① 奏効率は12.4%で, OSの中央値は6.6 ヶ月, PFSの中央値は1.4 ヶ月と報告した.
- ② 瘡様皮疹の有害事象が82.9%に認められ, グレード3の発疹は4.9%に認められた. 治療反応性と生存は, 発疹の重症度と強く関連していると報告した.
- ③ EGFRチロシンキナーゼドメインの変異, *EGFR*遺伝子増幅と抗腫瘍効果の相関は認められなかった.

● CRYSTAL試験は, 化学療法未施行のEGFR陽性の転移を有する結腸・直腸癌患者を対象とした第Ⅲ相試験で, FOLFIRI+セツキシマブ (n=599) 群とFOLFIRI群 (n=599) に振り分けた比較試験であった²²⁾.

- ① 全症例の検討では, 1年無増悪生存率はセツキシマブ+FOLFIRIで34%, FOLFIRIでは23%であった.
- ② *KRAS*の解析可能な症例では, *KRAS*野生型の患者のPFSは, FOLFIRI+セツキシマブ併用で9.9 ヶ月, FOLFIRIでは8.7 ヶ月であり (ハザード比: 0.68), *KRAS*変異型の患者ではFOLFIRI+セツキシマブ併用で7.6 ヶ月, FOLFIRIで8.1 ヶ月であった (ハザード比: 1.07).
- ③ 奏効率は, *KRAS*野生型の患者ではセツキシマブ+FOLFIRIで59.3%, FOLFIRI単独では43.2%であり ($P=0.0025$), *KRAS*が変異型の患者では, セツキシマブ+FOLFIRIで36.2%, FOLFIRIで40.2%であった.

● OPUS試験は第Ⅱ相試験で, 化学療法未治療のEGFR陽性転移性結腸・直腸癌患者を対象としたセツキシマブ+FOLFOX4群 (n=168) とFOLFOX4群 (n=169) の比較試験であった. この試験でも, 可能な症例で*KRAS*の解析が行われた²³⁾.

- ① 奏効率は, *KRAS*野生型の患者ではFOLFOX4+セツキシマブで60.7%, FOLFOX4で37.0%であり ($P=0.011$), *KRAS*変異型の患者ではFOLFOX4+セツキシマブで32.7%, FOLFOX4では48.9%であった ($P=0.106$).
- ② PFSの中央値は, *KRAS*野生型の患者では, セツキシマブ+FOLFOX4で7.7 ヶ月, FOLFOX4で7.2 ヶ月であり ($P=0.016$), *KRAS*変異型の患者では, セツキシマブ+FOLFOX4で5.5 ヶ月, FOLFOX4で8.6 ヶ月であった ($P=0.0192$).

c. パニツムマブ (Panitumumab; ベクティビックス®)

● EGFRに対するヒト型IgG2モノクローナル抗体であり, セツキシマブ同様EGFRに結合することにより腫瘍増殖が抑制される.

● 完全ヒト型抗体であることからinfusion reactionの頻度が少ない (グレード3以上<1%).

● 投薬間隔は隔週投与である.

● PRIME試験では, 初回治療例におけるFOLFOXに対するパニツムマブの上乗せ効果が検討された²⁴⁾.

- ① 主要評価項目であるPFSは、パニツムマブ併用群で有意にFOLFOX単独群を上回った (10ヵ月 vs 8.6ヵ月, $HR=0.80$, $P=0.01$).
 - ② *KRAS*野生型において、奏効率 (FOLFOX+パニツムマブ vs FOLFOX = 57% vs 48%, $P=0.02$) と有意な差を認めた. しかし, OS (23.9ヵ月 vs 19.7ヵ月, $HR=0.88$, $P=0.17$) で有意差を認めなかった.
 - ・ *KRAS*野生型の一次治療におけるパニツムマブの有効性が示された.
- 20050181試験では、二次治療におけるFOLFIRIに対するパニツムマブの上乗せ効果が検討された²⁵⁾.
- ① 主要評価項目の1つであるPFS (各々 5.9ヵ月 vs 3.9ヵ月, $HR=0.73$, $P=0.004$) および奏効率 (各々 35% vs 10%, $P<0.001$) において、パニツムマブ併用群がFOLFIRI単独群を上回った.
 - ② *KRAS*野生型で、OSにおいては有意差を認めなかった (FOLFIRI+パニツムマブ vs FOLFIRI = 14.5ヵ月 vs 12.5ヵ月, $HR=0.85$, $P=0.12$).
 - ③ *KRAS*変異型では、PFS, OS, 奏効率のいずれにおいても、パニツムマブ併用による効果の上乗せは認められなかった.
 - ・ *KRAS*野生型の二次治療におけるパニツムマブの有効性が示された.

■ わが国での化学療法

- 表5のごとく、2005年2月から5-FUの持続投与とレボホリナートの併用療法 (de Gramont療法・sLV5FU2療法など)、4月からオキサリプラチンの投与が可能となった.
- FOLFOX療法ではFOLFOX4が標準レジメンとされているが、煩雑な投与方法のため外来化学療法を考慮してより簡便なmFOLFOX6療法が多く行われている.
- 切除不能・再発大腸癌に対するカペシタビンの認可前に (CapeOX+ベバシズマブの第Ⅱ相試験J019380試験) が行われ、わが国での安全性と効果が確認された.
- Cytotoxic Agentsに加え、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブが保険適応となり、一般に臨床での治療薬はすべて欧米と同様となった.
- 切除不能大腸癌FOLFOX療法やFOLFIRI療法とともに、分子標的薬の使用には、多くの高いレベルのエビデンスがあるが、十分な知識を持って治療にあたる必要がある.

表5 わが国での化学療法の変遷

● 2005年2月～	5-FUの用法適応拡大 Bolusから持続へ ⇒ FOLFIRI
● 2005年4月～	オキサリプラチン保険適応 ⇒ FOLFOX
● 2007年6月～	ベバシズマブ
● 2008年8月～	2次/3次治療：セツキシマブ
● 2009年9月～	CapeOX±ベバシズマブ
● 2010年4月～	1次治療：セツキシマブ
● 2010年6月～	パニツムマブ

- 切除不能・再発大腸癌に対する化学療法では、あくまでも生存期間の延長が目的であることに加えて医療費、治療期間などに関する十分な情報提供が重要となる。
- フッ化ピリミジン系経口抗癌薬とオキサリプラチン、イリノテカン、および分子標的薬との併用が可能となると、わが国における切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法の幅はさらに広がると考えられる。

結 語

- FOLFOX療法や、FOLFIRI療法の多剤併用化学療法に加えて、分子標的薬の使用は、切除不能大腸癌の治療では十分なエビデンスがあるが、十分な知識を持って治療に当たる必要がある。
- 切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法は、あくまでも生存期間の延長が目的であることに加えて、医療費、治療期間などの十分な情報提供が重要となる。

(佐藤武郎／渡邊昌彦)

参考文献

- 1) Scheithauer W, et al : Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Br Med J*, 306 (6880): 752-755, 1993.
- 2) Simmonds PC : Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Cancer Collaborative Group. Br Med J*, 321 (7260): 531-535, 2000.
- 3) 大腸癌研究会 編 : 大腸癌治療ガイドライン医師用 2010年版, 金原出版, 東京, 2010.
- 4) Goldberg RM, 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 (1): 23-30, 2004.
- 5) Tournigand C, et al : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*, 22 (2): 229-237, 2004.
- 6) Colucci G, et al : Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*, 23 (22): 4866-4875, 2005.
- 7) Grothey A, et al : 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*, 22 (7): 1209-1214, 2004.
- 8) Delaunoy T, et al : Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from; Intergroup N9741. *Ann Oncol*, 16 (3): 425-429, 2005.
- 9) Cassidy J, et al : XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 22 (11): 2084-2091, 2004.
- 10) Ohtsu A, et al : Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Br J Cancer*, 83 (2): 141-145, 2000.
- 11) 大鵬薬品工業株式会社社内資料 : 進行結腸・直腸癌を対象としたS-1後期臨床第Ⅱ相試験(B試験) 研究報告書. No.219, 2003.
- 12) Muro K, et al : Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). *Lancet Oncol*, 11 (9): 853-860, 2010.
- 13) Hurwitz HI, et al : Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 23 (15): 3502-3508, 2005.
- 14) Kabbinnar FF, et al : Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil / leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 23 (16): 3706-3712, 2005.
- 15) Giantonio BJ, et al : 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*, 25 (12): 1539-1544, 2007.
- 16) Hochster HS, et al : Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin / fluoropyrimidine (O /F) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): TREE 1 & 2 Studies. *ASCO Abstr.* #3515, 2005.
- 17) Hochster HS, et al : Safety and efficacy of Oxaliplatin / fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE Studies. *ASCO Abstr.* # 3510, 2006.

- 18) Baselga J : The EGFR as a target for anticancer therapy- focus on cetuximab. *Eur J Cancer*, 37: S16-S22, 2001.
- 19) Ciardiello F, et al : Review. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clinical Cancer Research*, 7: 2958-2970, 2001.
- 20) Artega CL : The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J Clin Oncol*, 19: 32s-40s, 2001.
- 21) Lenz HJ, et al : Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol*, 24 (30): 4914-4921, 2006.
- 22) E Van Cutsem, et al : *KRAS* status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab. The CRYSTAL experience. *ASCO Abstr.* #2, 2008.
- 23) Carsten Bokemeyer, et al : *KRAS* status and efficacy in the first-line treatment of patients with mCRC treated with FOLFOX with or without cetuximab. The OPUS experience. *ASCO Abstr.* #4000, 2008.
- 24) Douillard JY, et al : Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*, 28 (28): 4697-4705, 2010.
- 25) Marc Peeters, et al : Randomized Phase 3 Study of Panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI Alone as 2nd-line treatment in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): Patient Reported Outcomes (PRO). *ASCO-GI Abstr.* #282, 2010.

StageIV胃癌に対する taxane/S-1併用療法の意義

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

江頭 明典*

Akinori Egashira

掛地 吉弘**

Yoshihiro Kakeji

大賀 丈史**

Takefumi Ohga

前原 喜彦**

Yoshihiko Maehara

森田 勝***

Masaru Morita

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

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

はじめに

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

た。サブセット解析など今後の詳細な検討が待たれるところである。

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

基礎的検討

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

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

* 九州大学大学院医学研究院がん分子病態学

** 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科

*** 同講師 *4 同准教授 **5 同教授

表 1 有害事象 (n=35)

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

* : Grade 0 の症例 2 例

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

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

臨床第 I 相試験

DOC を分割投与することで、白血球減少や好中球減少などの重篤な副作用を軽減することを意図し、S-1+biweekly DOC の治療スケジュールにて両者の併用を検討した⁴⁾。S-1 の用量は体表面積に応じて $80\text{mg}/\text{m}^2 \times (\text{day } 1 \sim 14)$ と単剤での保険認可用量に固定し、DOC は保険認可での投与量を分割し day 1 および day15 に静脈注射を行うこととした。DOC はレベル 1 の $40\text{mg}/\text{m}^2$ から開始したが、3 例の dose limiting toxicity (DLT) を経験した。レベル 1 の $30\text{mg}/\text{m}^2$ およびレベル 0 の $35\text{mg}/\text{m}^2$ での検討を行った結果、推奨用量は $35\text{mg}/\text{m}^2$ に決定した。

表 2 標的病変別の臨床効果 (n=35)

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

表 3 組織型別の臨床効果 (n=35)

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

表 4 S-1+DOC 臨床第Ⅱ相試験の比較

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

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

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

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

d：1 サイクル＝4 週間

e：1 サイクル＝3 週間

臨床第Ⅱ相試験

臨床第Ⅰ相試験の結果をもとにDOCはday1、15に35mg/m²を投与し、S-1は80mg/m²を14日間投与14日間休薬とし、28日間を1コースとした臨床第Ⅱ相試験を行った⁵⁾。35例が登録され、Grade3以上の主な有害事象は好中球減少(22.9%)、白血球減少(11.4%)、食欲不振(11.4%)などであり、いずれも外来通院を中心として対応可能であった(表1)。CR1例、PR13例、SD13例、PD3例、NE5例で奏効率40%、病勢コントロール率(disease control rate; DCR)77%であった。標的病変別の奏効率をみると、肝42.9%、肺50.0%に加えて腹部リン

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

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

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

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

術前補助化学療法

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

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

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

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

おわりに

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

文 献

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

cology, 77 : 49~52, 2009.

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

消化器外科

2010年



月号

好評発売中！

定価2,520円(税込)

特集・食道癌に対する集学的治療；最近の動向

レジデントからのQ&A

術前・術後の補助化学療法について教えてください

[回答]

准教授 photo

掛地吉弘

Yoshihiro KAKEJI

協 啓一郎

Keiichi WAKI

教授

前原喜彦

Yoshihiko MAEHARA

九州大学大学院消化器・総合外科



Answer

補助化学療法の目的と標準治療

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

術後補助化学療法 (adjuvant chemotherapy)

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

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

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

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

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

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

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

術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy)

胃癌治療ガイドライン第3版¹⁾において、術前化学療法は「再発の一要因となる微小転移の消滅を図り、その後遺残した原発巣や転移巣を切除する集学的治療」と定義されています。現在、臨床研究として検討されている段階です。術前化学療法の対象となる症例は、①手術単独でも治癒切除を達成できるが、再発の危険の比較的高い症例(cStageⅢA～cStageⅢC(cT4, cN1-2, p0, H0)：微小転移のコントロール目的)、②R0/R1切除が可能でも予後が不良な症例(高度リンパ節転移を有する、または大型3型、4型胃癌などの高度進行癌：ダウンステージ目的)と説明されています。

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

●References

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

Original Article

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

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

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

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

³Department of Surgery, Nakagami Hospital, Okinawa, Japan

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

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

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

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

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

⁹Department of Surgery, Sameshima Hospital, Kagoshima, Japan

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

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

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

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

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

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

Abstract

Purpose. This multicenter phase II study was designed to determine the efficacy and tolerability of oxaliplatin in combination with levofolinate and infusion 5-fluorouracil (FOLFOX4) as first-line therapy for Japanese patients with unresectable metastatic colorectal cancer.

Methods. Sixty consecutive patients with histologically confirmed advanced or metastatic colorectal cancer were enrolled in the study. Treatment was repeated every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity occurred.

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

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

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

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

Introduction

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

Reprint requests to: Y. Maehara

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

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

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

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

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

Patients and Methods

Patient Eligibility

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

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

Treatment Schedule

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

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

End Points

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

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

Statistical Considerations

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

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

Results

Patient Characteristics

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

Treatments Administered

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

Table 1. Patient characteristics

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

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

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

Table 2. Relative dose intensity (%)

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

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

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

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not evaluable
^aObjective response rate: CR+PR (95% CI)

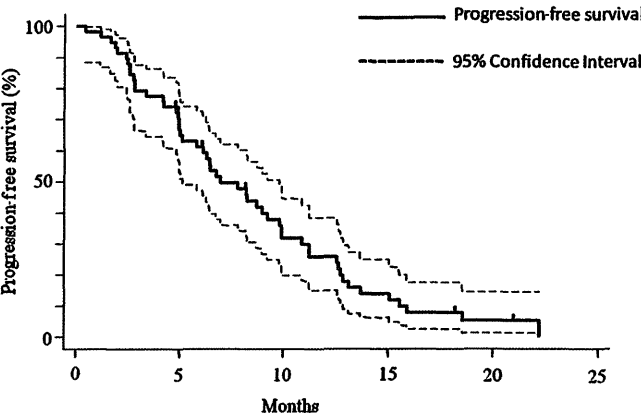


Fig. 1. Kaplan-Meier estimate for progression-free survival (PFS). The median PFS was 7.0 months (95% CI, 5.1–9.8 months)

Tumor Response

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

Progression-Free Survival

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

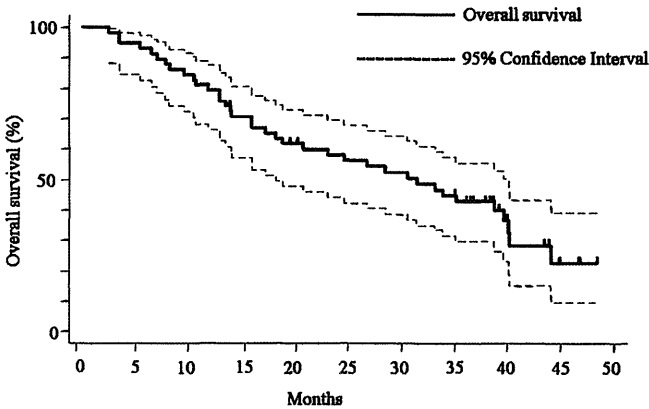


Fig. 2. Kaplan-Meier estimate for overall survival (OS). The median OS was 31.5 months (95% CI, 18.1–40.1 months)

Overall Survival

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

Toxicity and Tolerability

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

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

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