

承認された。これを受け、日本胃癌学会は TOGA 試験に関する胃癌ガイドライン速報版（2011 年 7 月）において“HER2 陽性胃癌に対して Trastuzumab を含む化学療法が新たな標準治療となる”とコメントしている⁸⁾。HER1/HER2 チロシンキナーゼ阻害薬 lapatinib を用いた LOGiC trial（一次治療）や TYTAN trial（二次治療）が現在進行中であるが、lapatinib 単剤の第 II 相試験の結果が Southwest Oncology Group から発表された。PR 11%, SD 23%, OS は 4.8 ヶ月で、有害事象は軽度であった⁹⁾。

日本、韓国が中心となって行われた、切除不能進行胃癌に対する Bevacizumab の有用性を検証する AVAGAST 試験の結果が報告された¹⁰⁾。Capecitabine + CDDP + Placebo 群と Capecitabine + CDDP + Bevacizumab 群が比較されたが、主要評価項目である OS は両群間に有意差を認めなかった。しかし、PFS では Placebo 群と Bevacizumab 併用群で中央値 5.3 ヶ月 vs. 6.7 ヶ月 (HR: 0.80, $p = 0.0037$) で有意差を認めた。また、Placebo 群と Bevacizumab 併用群の奏効率に関しても、37% vs 46%であり、有意差を認めた ($p = 0.0315$)。胃癌における Bevacizumab の併用に関しては、今後の他の臨床試験の結果を参考に慎重に判断して行う必要がある。

大腸癌

1. 術後補助化学療法

大腸癌術後補助化学療法の標準治療としては、MOSAIC 試験や NSABP C-07 試験などの結果から、Oxaliplatin ベースの化学療法が標準とされている。このことは、アメリカの大規模コホートを用いた追跡研究においても明らかにされた¹¹⁾。MOSAIC 試験のサブセット解析では、70 歳以上の高齢者や stage III のみならず、高リスク stage II 症例においても、FOLFOX4 が有効であることが明らかにされている。今回、NSABP C-07 試験のサブセット解析の結果が報告され、週 1 回の 5-FU/LV に 2 週ごとの Oxaliplatin を上乗せする FLOX は 70 歳以下の症例においてのみ OS を延長することが示された (HR = 0.80, 95% CI : 0.68~0.95, $p = 0.013$)¹²⁾。

さらに、Stage III 結腸癌に対する術後補助化学療法としての capecitabine + oxaliplatin (XELOX) の有効性を検討した NO16968 試験の結果が明らかとなった。1 次解析（観察期間：57 ヶ月）において、XELOX 群、bolus 5-FU/LV 群における 3 年 DFS 率は、それぞれ 70.9%および 66.5%となり、XELOX 群では bolus 5-FU/LV 群と比較し 20%の有意なリスク低下を認めた (HR: 0.80, 95% CI : 0.69~0.93, $p = 0.0045$)¹³⁾。5-FU と oxaliplatin の組合せは、FOLFOX4, FLOX, XELOX とともに FU 単独の効果を上回ったことになり、oxaliplatin 併用効果の有効性はさらに高まった。これらの中で、経口薬を含むレジメンは XELOX のみであり、外科医が多くの補助化学療法を行っている

8) ToGA 試験概要、および HER2 陽性進行再発胃癌の治療に関するガイドライン委員会のコメント。

<http://www.jgca.jp/PDFfiles/sokuhoToGA.pdf> 2011.

9) Iqbal S, Goldman B, Fenoglio-Preiser CM et al : Southwest Oncology Group study S0413 : a phase II trial of lapatinib (GW572016) as first-line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 22 : 2610-2615, 2011

10) Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E et al : Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 29 : 3968-3976, 2011

11) Abrams TA, Brightly R, Mao J et al : Patterns of adjuvant chemotherapy use in a population-based cohort of patients with resected stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 29 : 3255-3262, 2011

12) Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ et al : Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer : updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 29 : 3768-3774, 2011

13) Haller DG, Tabernero J, Maroun J et al : Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 29 : 1465-1471, 2011

現状では、簡便なレジメンが選択肢に増えることは患者にとっても、また医療者にとっても喜ばしいことといえる。

さらなる治療成績の向上を目指し、術後補助療法においても分子標的薬の併用が検討された。Stage II/III 大腸癌に対する補助療法としての FOLFOX6 に bevacizumab 併用の有用性を検討した NSABP C-08 試験では、bevacizumab 併用による 3 年 DFS の有意な改善は認めなかった¹⁴⁾。術後補助化学療法に対する cetuximab の上乗せ効果を検討した N0147 試験において、KRAS 野生型でも cetuximab 併用の効果はないことは 2010 年 ASCO で発表されていた。今回 2011 年 ASCO にて、探索的研究で症例数 (n = 146) は少ないものの、FOLFIRI への cetuximab 併用が KRAS 変異型にかかわらず DFS を有意に延長することが示された (HR: 0.44, 95% CI: 0.20~0.97, p = 0.04)¹⁵⁾。ただし、FOLFIRI 自身の補助化学療法としての有用性が確立されておらず、現状では FOLFIRI/cetuximab が術後標準化学療法の標準治療に発展していくのは困難であろう。

FOLFOX を用いた術後補助化学療法では、oxaliplatin の末梢神経症状のために治療中断を余儀なくされることがあり、蓄積性の末梢神経症状は oxaliplatin の用量制限毒性となっている。今回、NCCTG N04C7 試験により、Ca と Mg の静注が oxaliplatin の末梢神経症状に対する予防効果を有することが示された¹⁶⁾。

2. 切除不能・進行再発大腸癌に対する化学療法

a) 一次治療

日本国内では、一次治療として FOLFOX をベースに、FOLFOX ± bevacizumab, FOLFOX ± panitumumab, あるいは XELOX ± bevacizumab, あるいは FOLFIRI をベースに、FOLFIRI ± bevacizumab, FOLFIRI ± cetuximab/panitumumab が行われているのが現状である。この 1 年間で数多くの切除不能・進行再発大腸癌に対する一次治療の臨床試験の結果が報告され、新たな展開が期待される。

OPUS 試験, CRYSTAL 試験により、KRAS 野生型大腸癌に対する一次治療での cetuximab 併用化学療法の有用性が示され、本邦においても FOLFOX + cetuximab, FOLFIRI + cetuximab が保険診療として使用可能である。今回、OPUS 試験, CRYSTAL 試験それぞれのサブセット解析の結果が論文化された。OPUS 試験で、KRAS 野生型大腸癌に対する FOLFOX4 + cetuximab の有効性が確認され、KRAS 変異の predictive marker としての意義が明確になった¹⁷⁾。CRYSTAL 試験でも、FOLFIRI + cetuximab は KRAS 野生型大腸癌の OS を有意に改善し (HR 0.80, p = 0.0093), KRAS 変異は cetuximab の predictive marker であることが実証された。BRAF 変異に関しては、転移再発大腸癌の prognostic marker であるが、cetuximab 併用療法の predictive

14) Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ et al: Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. J Clin Oncol 29: 11-16, 2011

15) Huang J, Sargent DJ, Mahoney MR et al: Adjuvant FOLFIRI with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer: NCCTG Intergroup phase III trial N0147. ASCO MEETING ABSTRACTS 363, 2011

16) Grothey A, Nikcevich DA, Sloan JA et al: Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. J Clin Oncol 29: 421-427, 2011

17) Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al: Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Ann Oncol 22: 1535-1546, 2011

marker ではないことが示された¹⁸⁾。

しかし、*KRAS* 変異型でも、*KRAS* codon 13 (p.G13D) 変異大腸癌は、他の *KRAS* 変異型患者と比較し cetuximab の恩恵を得られるかもしれない。cetuximab 単独または cetuximab と化学療法併用の有用性を検討した各種臨床試験データ (NCIC CTG CO.17, BOND, MABEL, EMR202600, EVEREST, BABEL, SALVAGE など) より抽出した 579 例を retrospective に検証したところ、単変量解析において、cetuximab を使用した p.G13D 変異例は cetuximab 非使用例と比べ、OS の有意な延長 (7.6 カ月 vs 3.6 カ月, HR 0.24, $p < 0.001$) ならびに PFS の有意な延長を認めた (4.0 カ月 vs 1.7 カ月, HR 0.39, $p = 0.006$)¹⁹⁾。CRYSTAL 試験および OPUS 試験でも検討されたが、症例数が少ないので有意差はでなかったものの同様の結果が得られた (HR 0.60, 95% CI 0.32~1.12)²⁰⁾。今後、前向き試験による検証が必要であろう。

XELOX と cetuximab の相性の問題が提起されている。COIN 試験により、一次治療で FOLFOX または XELOX に cetuximab を併用しても OS および PFS の延長に寄与しないことが示された²¹⁾。この理由の一つとして、XELOX + cetuximab 群における dose-intensity の低下が挙げられる。Capecitabine は試験途中で消化器毒性により減量投与となり、有効性において有意差が出なかった可能性がある。これを受け、XELOX + cetuximab は、NCCN ガイドライン 2010 の version 1.0 から 2.0 への改訂時に削除されている。COIN 試験では、oxaliplatin の間欠投与の有用性についても検討された。FOLFOX または XELOX の継続投与群と間欠投与群 (12 週実施後、病勢の進行がなければ中断、病勢の進行がみられた時点で再開) の比較で、OS は継続投与群で延長効果を示したが (HR = 1.08, 95% CI 1.01~1.17), 血小板数が正常な群では OS に影響を及ぼさず (HR 0.96, 95% CI 0.90~1.15, $p = 0.66$), 重篤な末梢神経障害の発現が抑えられた。継続投与が有意に良好であった血小板数高値例 ($> 400,000/\mu\text{L}$, HR 1.54, 95% CI 1.17~2.03, $p = 0.0018$) を除いて、間欠投与は有効な治療選択肢の一つである可能性が示唆された²²⁾。

FOLFIRI あるいは FOLFOX の 5-FU を capecitabine に置き換えた XELIRI, XELOX と cetuximab の併用療法に対する第 II 相試験の結果も報告された²³⁾。Objective response rate (ORR) は cetuximab + XELIRI 群が 46%, XELOX + cetuximab 群が 48%であった。PFS 中央値はそれぞれ、6.1 カ月と 7.1 カ月、OS は 21 カ月と 26 カ月であった。*KRAS* 変異は ORR には影響せず、PFS および OS は *KRAS* 変異型に比べて野生型で延長する傾向がみられた。進行大腸癌に対する一次治療における XELIRI + cetuximab, および XELOX + cetuximab の有効性および忍容性が確かめられたわけだが、COIN 試験で XELOX 療法と cetuximab との相性の問題が提起され、また、XELIRI 療法については、CPT-11 の承認用量を超える投与量や capecitabine の減量投

18) Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I et al : Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : updated analysis of overall survival according to tumor *KRAS* and *BRAF* mutation status. *J Clin Oncol* 29 : 2011-2019, 2011

19) De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F et al : Association of *KRAS* p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 304 : 1812-1820, 2011

20) Tejpar S, Bokemeyer C, Celik I et al : Influence of *KRAS* G13D mutations on outcome in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 29 : 2011 (suppl : abstr 3511) 2011

21) Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al : Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer : results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 377 : 2103-2114, 2011

22) Adams RA, Meade AM, Seymour MT et al : Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer : results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 12 : 642-653, 2011

23) Moosmann N, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U et al : Cetuximab plus capecitabine and irinotecan compared with cetuximab plus capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer : AIO KRK-0104—a randomized trial of the German AIO CRC study group. *J Clin Oncol* 29 : 1050-1058, 2011

与等があり、本邦での一般診療への迅速な応用化は難しいだろう。

KRAS 野生型の切除不能・進行大腸癌初回治療例に対する FOLFOX への Panitumumab の上乗せ効果を検討した PRIME 試験の結果が報告された。*KRAS* 野生型における PFS 中央値は FOLFOX + Panitumumab 群が 9.6 ヶ月、FOLFOX 群は 8.0 ヶ月で、Panitumumab の上乗せによる有意な PFS の延長が認められた (HR = 0.80, $p = 0.02$)。また、OS 中央値は 24 ヶ月 vs 20 ヶ月 (HR = 0.83, $p = 0.072$) と、Panitumumab 併用群で優れた傾向にあった。一方、*KRAS* 変異型の PFS は、*KRAS* 野生型とは反対に、Panitumumab 併用群のほうが下回った。つまり、*KRAS* 変異型に対しては FOLFOX に Panitumumab を追加すると悪影響があるということで、OPUS 試験と同様の結果が得られた。ASCO 2011 で最終報告 (登録終了 30 ヶ月後の PFS, OS) がなされたが、同様の結果であった²⁴⁾。したがって、現時点では、*KRAS* 変異型患者に抗 EGFR 抗体を併用すべきではない。

転移性結腸癌に対する FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, I-LV, 5FU) は、FOLFIRI に比較して有意に RR, PFS, OS, 根治的切除率の改善を示すことが既に示されている (J Clin Oncol 25:1670, 2007) が、FOLFOXIRI + bevacizumab の第 II 相試験の結果が報告された²⁵⁾。毒性は許容範囲内で、予期せぬ有害事象は認められなかった、驚異的な治療効果が認められており (CR 12%, PR 65%)、現在第 III 相試験が行われている。

新たな分子標的治療薬に関する報告もなされている。VEGF レセプターチロシンキナーゼ経口阻害薬 PTK787/ZK 222584 を FOLFOX4 に併用する効果を検討する第 III 相試験で、OS, DFS では PTK787/ZK 222584 併用群と placebo 群で差を認めなかった。しかし、サブセット解析で、低酸素状態のマーカーとなりうる LDH が高値例では PTK787/ZK 222584 併用群で PFS が有意に延長された (HR 0.67, 95% CI 0.49~0.91, $p = 0.009$)²⁶⁾。

b) 二次治療以降

5-FU 系薬剤または oxaliplatin との併用療法的一次治療に応答となった切除不能進行再発大腸癌患者を対象に、標準治療である FOLFIRI に対する IRIS (irinotecan + S-1) の非劣性を検証した FIRIS 試験の結果が論文化された²⁷⁾。観察期間中央値 12.9 ヶ月の時点で、PFS 中央値は FOLFIRI 群で 5.1 ヶ月、IRIS 群で 5.8 ヶ月であり、非劣性が証明された (HR 1.08, 95% CI 0.88~1.32, 非劣性の検証 $p = 0.039$)。これにより、IRIS が FOLFIRI とならぶ二次治療の選択肢の一つであることが示された。

前述した新規経口血管新生阻害薬 PTK787/ZK 222584 と FOLFOX4 との併用効果が二次治療以降の転移性大腸癌に対しても検証され、OS で差はないが、PFS を延長することが示された (HR 0.83, 95% CI 0.71~0.96, $p = 0.013$)²⁸⁾。一次治療においてと同様に、LDH 値が predictive marker としての意義をも

24) Douillard J, Siena S, Cassidy J et al: Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 29: 2011 (suppl: abstr 3510) 2011

25) Masi G, Loupakis F, Salvatore L et al: Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. Lancet Oncol 11: 845-852, 2011

26) Hecht JR, Trarbach T, Hainsworth JD et al: Randomized, placebo-controlled, phase III study of first-line oxaliplatin-based chemotherapy plus PTK787/ZK 222584, an oral vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma. J Clin Oncol 29: 1997-2003, 2011

27) Muro K, Boku N, Shimada Y et al: Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). Lancet Oncol 11: 853-860, 2011

28) Van Cutsem E, Bajetta E, Valle J et al: Randomized, placebo-controlled, phase III study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without PTK787/ZK 222584 in patients with previously treated metastatic colorectal adenocarcinoma. J Clin Oncol 29: 2004-2010, 2011

との結果も報告されている。

c) Biomarker

DNA ミスマッチ修復 (MMR) 非欠損症例では 5-FU ベース補助療法による DFS が延長するが (HR 0.67, 95% CI 0.48~0.93, $p = 0.02$), MMR 欠損症例では DFS の改善を認めないことが示され (HR 1.39, 95% CI 0.46~4.15, $p = 0.56$), MMR 状態の predictive marker としての意義が示唆された²⁹⁾。

KRAS 変異以外の cetuximab の predictive marker に関する興味深い報告がなされた。三次治療として cetuximab および irinotecan が投与された KRAS 野生型 Stage IV 大腸癌患者において、治療開始 28 日後までの血中 Mg 濃度が 50% 以上低下した患者では 50% 以下の患者と比較して有意に高い PR 率得られることが示された (56% vs 17%, $p < 0.0001$)³⁰⁾。血中マグネシウム濃度の測定は容易でしかも安価であり、有用なバイオマーカーの候補として期待される。

29) Sargent DJ, Marsoni S, Monges G et al : Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 28 : 3219-3226, 2010

30) Vincenzi B, Galluzzo S, Santini D et al : Early magnesium modifications as a surrogate marker of efficacy of cetuximab-based anticancer treatment in KRAS wild-type advanced colorectal cancer patients. Ann Oncol 22 : 1141-1146, 2011

● 特 集 ●

抗がん剤または分子標的薬治療の効果判定と変更のタイミング
—私はこうしている—(その1)

大腸癌における抗がん剤治療の効果判定と変更のタイミング

宮本 裕士 坂本 快郎 尾崎 宣之 石本 崇胤 岩槻 政晃
馬場 祥史 岩上 志朗 吉田 直矢 渡邊 雅之 馬場 秀夫*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(9):1326-1329, September, 2012]

Evaluating the Effectiveness and Timing of Modification of Anti-Cancer Drug Therapies for Colorectal Cancer: Yuji Miyamoto, Yasuo Sakamoto, Nobuyuki Ozaki, Takatsugu Ishimoto, Masaaki Iwatsuki, Yoshifumi Baba, Shiro Iwagami, Naoya Yoshida, Masayuki Watanabe and Hideo Baba (Dept. of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medical Science, Kumamoto University)

Summary

Although treatments for unresectable colorectal cancer have made great progress with new anticancer agents, they are still unsatisfactory. Development of anti-cancer therapy and its management are important in order to improve the treatment outcome of colorectal cancer. In the evaluation of treatment effect, obtaining a baseline image at the start of treatment is very important, and CT scan is generally performed for this purpose. In daily clinical practice, response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) is usually adapted for the assessment of treatment outcomes. In addition, we should make decisions about continued therapy on the basis of both objective and symptomatic findings. Patients receiving palliative chemotherapy should be monitored with a CT scan every 2 to 3 months. It is important to make a treatment strategy individually in consideration of adverse events, purposes of the treatment, and tumor progression. **Key words:** Colorectal cancer, Chemotherapy, Management, **Corresponding author:** Yuji Miyamoto, Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medical Science, Kumamoto University, 1-1-1, Honjo, Kumamoto City, Kumamoto 860-8556, Japan

要旨 切除不能大腸癌の治療成績は新規薬剤の登場で大きく進歩してきたが、未だ満足できるものとはいえず、今後のがん薬物療法やそのマネージメントの発展が大腸癌治療成績の向上のための大きな鍵を握っている。治療効果の評価においては、治療開始前のベースライン画像が重要であり、主にCTが使用される。CEAによる単独での効果判定は不確実であり、画像評価の補助的診断として用いられる。実臨床においては個々の患者の効果判定として response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) 基準に則った画像上の腫瘍径の変化の評価が基本となるが、臨床症状などを加味した総合的な臨床判断も重要である。画像判定は2~3か月ごとに行うよう推奨されているが、有害事象の程度などを考慮して臨機応変に調節し、個々の症例での治療の目標、腫瘍特性を考慮した治療計画を立てることが大切である。

はじめに

近年、生活様式の変化から本邦における大腸癌の罹患患者数は増加している。2020年にはがんによる死因では胃癌、肺癌を抜いて1位になると推測されている¹⁾。このような背景のなかで、切除不能大腸癌の治療成績は新規薬剤の登場で大きく進歩してきている。しかし、未だ満足できるものとはいえず、今後のがん薬物療法やそのマネージメントの発展が大腸癌治療成績の向上のための大

きな鍵を握っている。

本邦では長く5-FU/I-LVが標準治療として行われていたが、2005年にオキサリプラチンが承認され、FOLFOXが標準治療として加わった。2007年6月に抗VEGF抗体であるbevacizumabの承認、2008年7月に抗EGFR抗体であるcetuximabの承認、2010年4月に抗EGFR抗体であるpanitumumabが承認され、欧米と変わらぬ薬剤が使用可能となった。現在では、大腸癌治療ガイドライン2010年度版において、一次治療から三

* 熊本大学大学院・消化器外科学

次治療まで様々なレジメンが標準治療として推奨されている。

一方で治療の選択肢が増えるに従い、より効果的な治療戦略を立てつつ治療を進めていくことの重要性は増してきている。そのためには、抗がん剤や分子標的薬剤を含むがん薬物療法の有効性を適切な時期に評価し、効果が認められない場合には適切タイミングで次の治療へと移行する必要がある。本稿では、大腸癌に対する抗がん剤または分子標的薬治療の際の効果判定のタイミングと薬剤変更のタイミングについて、昨今の新しい知見を交え論じる。

I. 治療効果の評価方法

治療効果の評価方法においては、まず治療開始前のbaseline画像がとても重要である。治療開始直近の画像がベストだが、通常は治療開始1か月前までは許容範囲である。それ以前の画像になると、治療開始時に病変が増大している可能性があり、その後の評価を誤ってしまう可能性がある。

治療効果の評価法には造影CTが最もよく使用されるが、造影CTでは指摘されにくい肝転移などはEOB-MRIを評価に使用することがある。また、肝転移の切除前に通常の造影CTでは指摘できない肝外転移巣の発見のために、PET-CTの有用性が報告されている²⁾。さらに、別の報告ではFDG-PETを治療前と化療1コース終了後に行い、FDG-PETの集積変化が腫瘍縮小効果の予測因子となるとの報告もある³⁾。治療による縮小効果がでる以前の早い段階でその後の治療効果を推定できるため、PET-CTは有用な評価法の一つだと考えられる。また、腹膜播種を伴う可能性のある大腸癌に対し、手術適応であるかどうかの診断に、われわれは審査腹腔鏡も積極的に取り入れている。

大腸癌の場合は化学療法の効果判定のためのCEA測定が推奨されている⁴⁾が、CEA単独での効果判定は不確実であり、通常は画像評価の補助的診断として用いられる。治療前および1~3か月ごとにCEA測定を行い、治療前と比較して継続的な上昇を認める場合は増悪を示唆するため、画像判定を再評価する必要がある。ただし、治療開始初期の4~6週の間にCEAが一過性に上昇することがあり、増悪と誤った解釈をしないよう注意が必要である。特にオキサリプラチンを使用した治療後に発生する可能性があり、治療のレスポンスが良好な場合が多いと報告されている⁵⁾。

II. RECIST 基準

臨床試験では、がんの治療法を臨床的に評価するため

表 1

RECIST 基準の問題点	
1	一方向での判定のため、複雑な形態の腫瘍では正確な評価が難しい。
2	治療前後で形態の変化が顕著であると正確な評価が難しい。
3	治療効果により病変が液状化した場合はサイズの縮小がなく正確な評価ができない。
4	複数の病変で増大縮小が混在している場合は正確な評価が難しい。

に腫瘍量の変化を経時的に測定することが求められ、その効果判定基準として固形がんにおける効果判定基準(response evaluation criteria in solid tumors: RECIST 基準)が幅広く用いられている。このRECIST基準は早期臨床試験において新薬の開発研究を続けるかどうかの指標として奏効割合のデータを相互に比較可能とするために2000年に提唱されたガイドラインである⁶⁾。2009年に改訂版であるversion 1.1が発表され⁷⁾、いくつかの問題点はあるものの(表1)、実用的な方法に変更されており実臨床においても幅広く用いられている。

ただし、RECIST基準はあくまで臨床試験のものさしであり、「個々の患者の治療継続の是非の決定に用いるためのものではない」と、ガイドラインにも明記されている。よって、原則的にはRECISTに沿った評価を行うが、全身状態や症状の変化、各種血液検査、治療経過や予後規定因子なども考慮した総合的な臨床判断により治療継続の是非を決めるべきである。

III. 画像判定の適切なタイミングとは？

臨床試験では通常6~8週ごとに画像評価を行うようプロトコル上、規定されていることが多いがNCCNガイドラインによると緩和目的の全身化学療法時はCTまたはMRIを2~3か月ごとに行うよう推奨されている⁸⁾。報告されている臨床試験結果より、一次治療レジメンのおおよその無増悪生存期間(progression free survival: PFS)が判断可能である。分子標的薬を併用した場合の一次治療におけるPFSは10か月前後であるため、治療開始から10か月前後に画像評価を行うと腫瘍増大の可能性が最も効率よく指摘できることになる(図1)。よって、一次治療の場合は治療開始から2~3か月後に初回画像判定を行い、10か月までは2~3か月ごとに画像判定を行っていくことになる。この間は有害事象の程度やレジメンの減量程度により臨機応変に画像判定のタイミングを調節することが大切である。

二次治療以降はレジメンによりPFSの報告に差はあるが、いずれも一次治療よりもPFSが短いため、より密

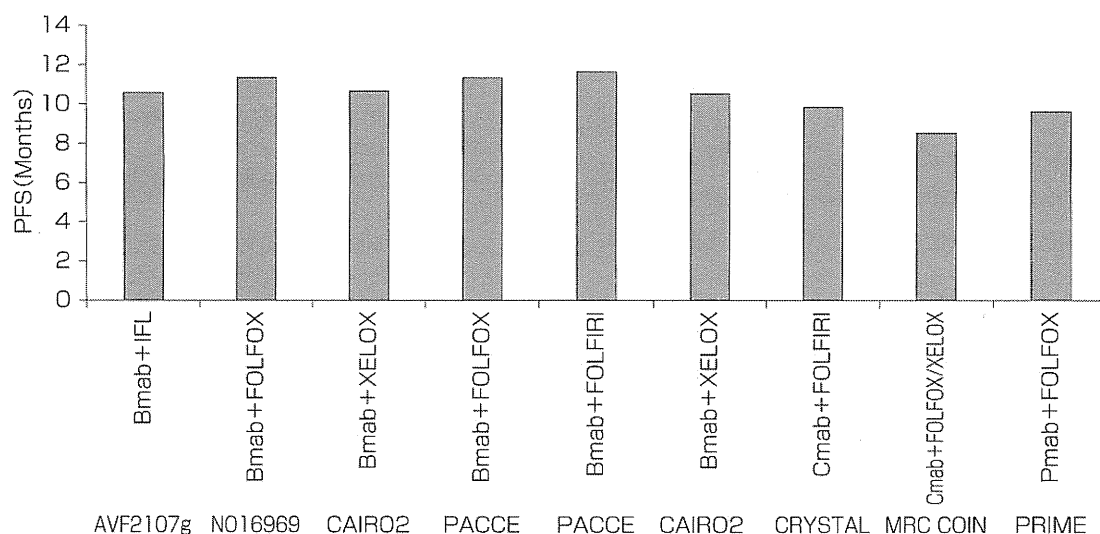


図 1 一次治療における PFS

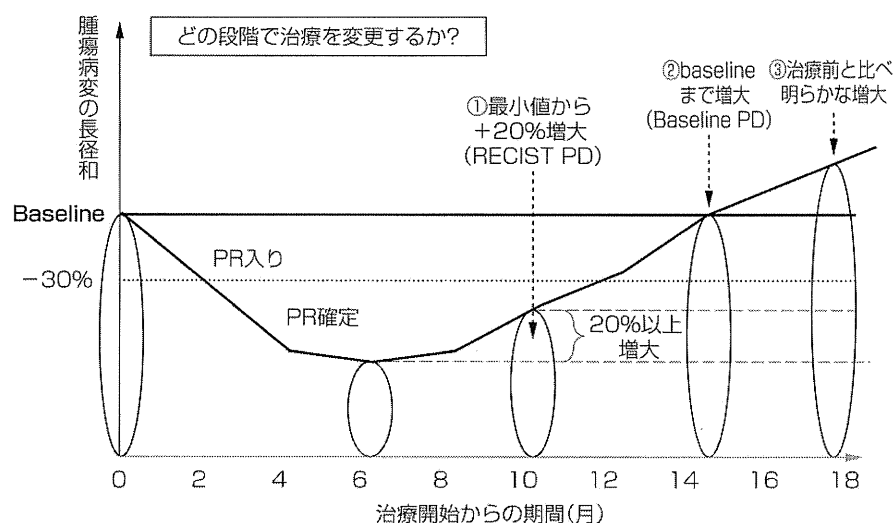


図 2 腫瘍サイズの推移と治療変更判断

に画像評価を行ったほうがよいと思われる。

また、治療経過中にこれまで認められなかった腫瘍マーカーの継続的な上昇が認められる場合や、新病変を疑う小病変が認められた場合は画像評価の間隔を密にする必要がある。最近では切除不能肝転移が化学療法により切除可能となる、conversion therapy の治療戦略が積極的に行われている。その可能性のある患者に対しては、化学療法を開始してから約2か月後に切除可能かの評価を行い、化学療法継続の場合にはさらに2か月ごとに評価を続けていくことが推奨されている⁸⁾。

IV. 早期腫瘍縮小と治療効果

最近、切除不能進行再発大腸癌患者における一次治療として FOLFIRI, FOLFOX に cetuximab を併用した場合、早期の腫瘍縮小と生存期間の延長は有意に相関することが CRYSTAL 試験, OPUS 試験の追加解析により報告されている^{9,10)}。早期の腫瘍縮小とは8週以内に

20%以上の腫瘍縮小が得られることであり、cetuximab を使用した場合には治療開始から8週後(2か月後)の画像判定がこの点からも重要になってくるものと思われる。

V. 増悪による治療変更のタイミングは？

実臨床においても、原則的には RECIST 基準による判定で治療変更を行う。すなわち、経過中の最小の径和に比して、標的病変の径和が20%以上増加、かつ径和が絶対値でも5mm以上増加の時に進行(PD)と判定し、治療レジメンを変更する。しかし、腫瘍の増殖が20%になったら一律にPDとし治療変更するかといえば、そうでないケースも存在する。治療の効果により腫瘍径が明らかに小さくなり、その後、増悪してきた場合には腫瘍径がbaselineの近くに戻るところまで治療継続することも一つの方法である。また、SD後に腫瘍が増大してきた場合、腫瘍の増大スピードが緩やかな時は可能な限

り、同じ治療を継続する場合もある (図 2)。

VI. 有害事象による治療変更のタイミングは？

治療変更を考慮しなければならない有害事象としてオキサリプラチンによる神経毒性があげられる。神経毒性はオキサリプラチン開始 4 か月目前後で出現してくる。これに対し、OPTIMOX1¹¹⁾の報告からいったんオキサリプラチンを中断し、sLV5FU2のみ継続して神経毒性が軽減したらオキサリプラチンを再導入するいわゆる stop and go method が用いられることが多い。さらにオキサリプラチン抜きで PR が継続されるのであれば、PD までそのまま sLV5FU2 で経過をみるなど、状況に応じて治療を行えばよい。この場合は sLV5FU2 治療開始時の画像評価を行っておき、オキサリプラチンを抜いたレジメンで治療効果が持続しているかを評価可能にしておくべきである。

おわりに

今回、大腸癌に対する抗がん剤または分子標的薬治療の際の効果判定のタイミングと薬剤変更のタイミングについて述べた。大切なのは個々の症例においての治療の目標を明確にし、腫瘍進行速度を考慮した治療計画を立てることである。大腸癌領域では新たな薬剤の登場がしばらく期待できないため、現在ある治療法のなかでいかに効率よく生命予後、QOL を改善していくかが重要であると思われる。

文 献

- 1) 癌の統計. 2009.
- 2) Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, *et al*: Five-year

survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 240(3): 438-447; discussion 447-450, 2004.

- 3) Hendlisz A, Golfinopoulos V, Garcia C, *et al*: Serial FDG-PET/CT for early outcome prediction in patients with metastatic colorectal cancer undergoing chemotherapy. *Ann Oncol* 23(7): 1687-1693, 2012.
- 4) Locker GY, Hamilton S, Harris J, *et al*: ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 24(33): 5313-5327, 2006.
- 5) Sorbye H and Dahl O: Carcinoembryonic antigen surge in metastatic colorectal cancer patients responding to oxaliplatin combination chemotherapy: implications for tumor marker monitoring and guidelines. *J Clin Oncol* 21(23): 4466-4467, 2003.
- 6) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, *et al*: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92(3): 205-216, 2000.
- 7) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al*: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45(2): 228-247, 2009.
- 8) NCCN guidelines®: Colon Cancer version 2.2012 NCCN.org
- 9) Piessevaux H, *et al*: Early tumor shrinkage for the prediction of efficacy of cetuximab in metastatic colorectal cancer (MCRC): Analysis from the CRYSTAL study. ESMO abstr p596, 2010.
- 10) Piessevaux H, *et al*: Impact of early tumor shrinkage on long-term outcome in metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFOX4 with or without cetuximab: lessons from the OPUS trial. ASCO 24(15s): abstr 398, 2011.
- 11) Tournigand C, Cervantes A, Figer A, *et al*: OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 24(3): 394-400, 2006.

Current Organ Topics:	Lower G. I. /Colon and Rectum Cancer 大腸癌 I. 切除可能な大腸癌肝転移に対する治療方針 1. 術前化学療法の立場から 坂本 快郎^{*1,2}, 別府 透^{*1,2}, 今井 克憲^{*1}, 林 洋光^{*1}, 宮本 裕士^{*1}, 近本 亮^{*1}, 渡邊 雅之^{*1}, 馬場 秀夫^{*1} (*¹熊本大学大学院 消化器外科学, *²熊本大学医学部附属 病院 消化器癌集学的治療学)
-----------------------	--

[Jpn J Cancer Chemother 39(11):1628-1631, November, 2012]

はじめに

肝臓は大腸癌が最も高頻度に転移する臓器である。大腸癌患者の25%で初診時にすでに肝転移を認め、異時性再発の50~75%を肝転移が占めている¹⁻³⁾。肝転移を遺残なく切除できた場合の5年生存率は40~50%と比較的良好であるが^{4,5)}、切除後の再発率は約60%と極めて高率である⁶⁻⁸⁾。

このように高い術後再発を抑制し肝切除後の予後を改善させる方法として、補助化学療法が行われるようになった。近年では、術前もしくは術後補助化学療法が、さらにはその両者を行う周術期化学療法も試みられている。本稿では、切除可能大腸癌肝転移に対して肝切除術前に化学療法を行う、いわゆる術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy)の立場から、最近の知見についてまとめる。

1. ガイドラインにおける大腸癌肝転移の治療方針

1) 本邦のガイドライン

本邦の2010年版大腸癌治療ガイドラインにおける肝切除適応は、①耐術可能、②原発巣が制御されているか制御可能、③肝転移巣を遺残なく切除できる、④肝外転移がないか制御可能、⑤十分な残肝機能とされており、転移個数や大きさに関する規定や制限は設けられていない⁹⁾。アルゴリズムとしても根治切除可能であれば外科的切除が第一選択となっている。

1980年以前は、単発例のみが肝切除の適応とされていたが、1980年代以降になると肝切除の適応は拡大傾向を示し、転移個数が4個以上の症例でも積極的に肝切除が行われている¹⁰⁾。一方、術前化学療法に関してはclinical questionとして「切除可能肝転移に対する術前化学療法の安全性は確立されていない」とされ、「適正に計画された臨床試験として実施すべきである」と記載されている。

2) NCCNおよびESMOのガイドライン

2012年のNCCNガイドライン第2版において、切除可能な同時性肝転移を伴う結腸癌症例に対しては、①原

発巣および肝転移切除施行後に術後補助化学療法を施行する、②術前化学療法後に原発巣および肝転移切除を行い、さらに術後補助化学療法を考慮する、③原発巣切除後に肝切除術前化学療法を施行し、肝転移切除術後に補助化学療法を考慮するといった三通りの治療方針が呈示されている¹¹⁾。一方、切除可能な異時性肝転移に対しては、①肝切除後に術後補助化学療法を施行する、②術前化学療法を施行した後に肝切除を施行し、さらに術前に施行した化学療法の効果を考慮に入れたレジメンを用いて術後化学療法を施行するといった二通りの治療法が示されている。直腸癌症例においては、これらに術前放射線療法が組み入れられている。いずれにしても、ガイドライン上に一つの治療法の選択肢として術前後の補助化学療法が明記されているところが、本邦のガイドラインとの大きな相違点である。

2010年のESMOのガイドラインにおいても他のガイドラインと同様に、切除可能な肝転移であれば切除が推奨されている。しかし、術前後のFOLFOXによる補助化学療法が他のガイドラインよりも強く推奨する点が異なっている¹²⁾。

NCCNおよびESMOのガイドラインともに、転移個数による規定は明記されていない。しかし両者の5個以上の肝転移に関しては、肝切除術後の再発が多いという腫瘍学的理由から切除適応外とされることが多い¹³⁾。大腸癌肝転移に対する肝切除後の再発を予測するノモグラムにおいても、転移数5個以上が最も強い再発予測因子であった¹⁴⁾。

2. 大腸癌肝転移の再発予測

日本肝胆膵外科学会の大腸癌肝転移プロジェクトで、2000~2004年の間に大腸癌肝転移に対して肝切除術を施行した727例が解析された¹⁴⁾。これらの新規化学療法や分子標的治療が導入される前の症例を対象として、無再発生存を予測するノモグラムを作成した。3年、5年無再発生存率は、31.2、27.2%と比較的の不良であった(図

表1 大腸癌肝転移に対する肝切除術における術前（周術期）化学療法に関する報告（文献^{20,21}より引用・改変）

報告者	報告年	エビデンス レベル	レジメン	症例数	投与回数	R0 切除率 (%)	合併症率 (%)	死亡率 (%)	DFS (months)	OS (months)
Nordlinger ^{26,27)}	2008	I	FOLFOX4 (術前後)	182	6	87	25	1	19	64
Reddy ²⁸⁾	2009	II	5-FU, LV, CPT-11, L- OHP, Bmab, Cmab	493	NR	97	24	NR	22	50
Bathe ²⁹⁾	2009	II	5-FU, LV, CPT-11	35	NR	86	19	3	23	NR
Gruenberger ³⁰⁾	2008	II	XELOX, FOLFOX4	50	6	100	12	0	12	38
Systematic review ²⁴⁾ : Median (Range)	2010	III			6 (2~11)	93 (39~100)	27 (11~50)	2 (0~5)	21 (11~40)	46 (20~67)

LV: leucovorin, CPT-11: irinotecan, L-OHP: oxaliplatin, Bmab: bevacizumab, Cmab: cetuximab

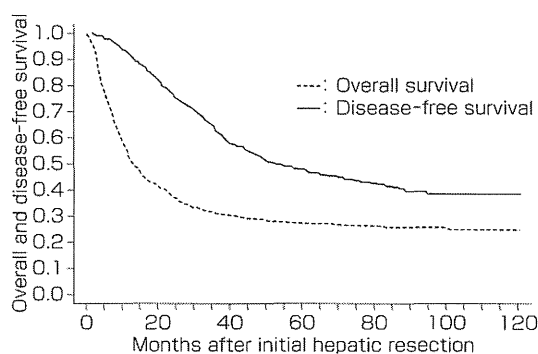


図1 大腸癌肝転移に対する肝切除後の全生存および無再発生存曲線（文献¹⁴⁾より引用）

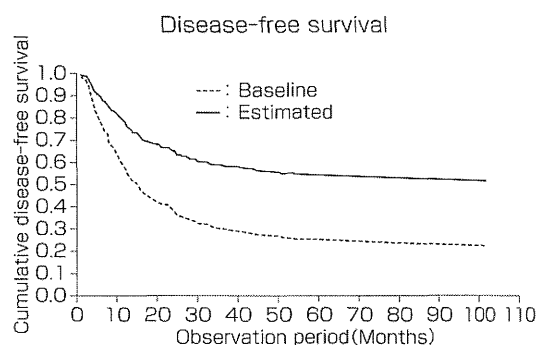


図2 予測無再発生存（文献¹⁴⁾ Supplement figureより引用）
Baseline: 全症例。
Estimated: 再発危険因子のない症例。

1)。さらにノモグラムにおける再発危険因子が皆無の再発 low risk 症例（異時性、原発巣のリンパ節転移なし、単発、最大腫瘍径 5 cm 未満、肝外病変なし、CA19-9 値 100 IU/mL 未満）の 3 年、5 年無再発生存率は 59, 54% と満足いくものではなかった（図 2）。すなわち大腸癌肝転移は 3 年で最低でも 40% 以上が再発する再発高危険群であり、基本的に周術期化学・分子標的治療を行うべき疾患と考えられる。

3. 肝切除術前化学療法の利点

切除可能な肝転移に対して、肝切除術前に化学療法を行うことの利点として、① 検出不能な微小転移に対する早期治療、② 腫瘍縮小による肝切除体積比の低下および切除断端の陰性化率の上昇、③ 化学療法に対する感受性・耐性といった腫瘍学的評価が可能、④ 早期に増悪する患者に対する局所療法の回避などがあげられる。全生存率の改善を最終目標として、これまでに全身化学療法、肝動注療法、肝動注療法＋全身化学療法などによる術前補助化学療法に関する試験が行われてきたが、全生存率の改善を示した質の高い臨床試験はまだない。

一方、術後と比較して術前化学療法の利点としては、

高い完遂率があげられる。体力や肝機能が低下した状況での術後補助化学療法は、身体的に負担が大きく、十分な dose intensity を得られないことが時に経験される。直腸癌に対する化学放射線療法では、術後投与と比較して術前投与のほうが有害事象は軽度で完遂率が高いとのデータが得られている¹⁵⁾。同様に大腸癌肝転移例においても、肝切除術前のほうが化学療法への認容度が高いことが推察される。

4. 肝切除術前化学療法の問題点

1) 薬剤性肝障害

大腸癌肝転移症例の場合は、もともとの背景肝は正常であることがほとんどである。しかし術前化学療法後には、投与した薬剤に応じて肝組織に対する障害が起こり得る¹⁶⁾。高度の肝障害下での大量肝切除術後には、重篤な術後合併症が起きることが危惧される。現在、術前化学療法としては主に FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法が用いられている。しかし、切除不能肝転移例に対して化学療法を行うことで腫瘍を縮小させ、その後に肝切除術を施行するいわゆる conversion therapy の臨床試験に

において、oxaliplatin 使用例では肝類洞障害 (sinusoidal injury) が irinotecan 使用例では脂肪性肝炎 (steatohepatitis) が高率にみられ、そのなかでも脂肪性肝炎合併例では術後早期の死亡率が高かったと報告されている¹⁷⁾。一方で、術前化学療法を行っても術後の合併症率や死亡率には影響しないとの報告もあり、術前化学療法の肝切除術に対する影響は未だ controversial である¹⁸⁾。症例によっては、肝機能改善を期待して休薬期間を設けることが多い。近年、bevacizumab を併用することで合併症率が上昇することなく、L-OHP による肝類洞障害が軽減されることが報告された¹⁹⁾。また、肝切除術前に投与された oxaliplatin ベースの化学療法への bevacizumab の上乗せ効果として、組織学的奏効率の上昇および無増悪生存期間、全生存期間の改善が報告されている^{20,21)}。

術前化学療法期間が長くなるほど肝障害の頻度と程度が高度となり、6 コースを超える化学療法後の肝切除術後では合併症率が 40% を超えると報告されている²²⁾。以上のことから術前化学療法では、投与薬剤に応じた肝障害に起因する肝切除術後の合併症を考慮して、レジメン選択やその投与量、投与期間、肝切除術前の休薬期間などを綿密に設定する必要がある。

2) 画像上 complete response (CR) となった病変に対する治療方針

大腸癌肝転移に対する化学療法中に、画像診断上、腫瘍が消失してしまうことを経験する。Benoist らは、画像上 CR となった 66 病変を切除して組織学的に観察したところ、55 病変 (83%) において viable な癌細胞が認められたと報告している²³⁾。このことから化学療法前に認められた病変は、たとえ CT 検査上消失したとしても、その多くで viable な癌細胞が残存していると考えられる。そのため当科では肝表で癒痕化している病変でも、切除を原則としている。時に深部病変で術中超音波検査でも描出できないことがあるが、超音波検査用造影剤ペルフルブタン (ソナゾイド®) を用いて描出するように努めている。

5. 術前化学療法の成績

2000 年代には術前化学療法として FOLFOX, FOLFIRI, XELOX±bevacizumab 施行後に肝切除術を行った症例が報告されている²⁴⁻³⁰⁾。23 編の systematic review によると、median の R0 切除率は 93%, 術後合併症率、死亡率はそれぞれ 27, 2% で、無病生存期間および全生存期間はそれぞれ 21, 46 か月であった²⁰⁾ (表 1)。Nordlinger らは、肝切除単独群と肝切除術前後に FOLFOX4 療法を各々 6 コースずつ投与する補助化学療法群との多施設共同無作為化前向き比較試験 (EORTC40983 試験) において、適格症例に限ると 3 年

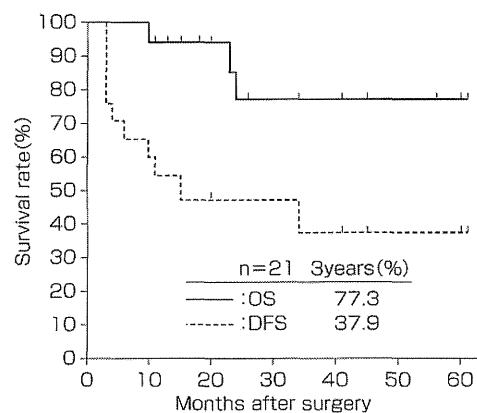


図 3 当科における術前化学療法後に肝切除を施行した 21 例における治療成績 (marginal resectable 症例を含む)

無増悪生存率が補助化学療法群で有意に良好であったと報告した²⁶⁾。この試験結果を基づいて、NCCN および ESMO のガイドラインにおいて術前後の補助化学療法が推奨されている。しかし、期待された全生存期間の延長に関しては、2012 年の ASCO において有意差がないことが報告された³⁰⁾。この試験では術前後に FOLFOX4 療法が施行されており、術前と術後のいずれが有効であるかの判断はできないことが問題である。

6. 当科における切除可能大腸癌肝転移に対する治療

当科では、H2, H3 肝単独転移症例は肝切除可能不能にかかわらず、Kyushu Study group of Clinical Cancer (KSCC) 0802 または KSCC1002 へ、根治切除可能症例では、JCOG0603 や「KRAS 野生型切除可能大腸癌肝転移に対する術後補助化学療法 mFOLFOX6 と周術期化学療法 mFOLFOX6+cetuximab 第Ⅲ相ランダム化比較試験 (EXPERT)」といった臨床試験への登録を推進している。登録不適確例では術前化学療法として FOLFOX6 (±bevacizumab) の 6 コース投与を原則としている。

2005~2011 年までに、術前化学療法として当科にて L-OHP をベースとした化学療法を施行した marginal resectable 症例を含み、conversion 症例および非治癒切除例を除いた 21 例 (FOLFOX: 20 例, XELOX: 1 例, bevacizumab 併用: 8 例) の、初発肝転移症例を対象とした retrospective data を示す。3 年無再発生存率は 37.9%, 3 年生存率は 77.3% であり、marginal resectable 症例を含む結果ではあるが十分な再発予防効果が得られたとはいえない結果であった (図 3)。

7. 今後の展望

現在、術後補助化学療法単独と術前・術後の補助化学療法を比較する NSABP C-11 trial や術前後の mFOLFOX 療法への cetuximab の上乗せ効果を調べる New

EPOC trialなどが行われている。本邦ではEXPERTが開始されており、これらの症例集積および解析結果が待たれるところである。

おわりに

肝転移切除術後の再発を減少させる手段として、周術期化学療法は絶対的に必要と考えられる。今後は分子標的治療薬を加えたレジメンや投与法の工夫などにより、OSの延長を得られることが期待される。

文 献

- 1) Bengmark S and Hafström L: The natural history of primary and secondary malignant tumours of the liver I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer* 23 (1): 198-202, 1969.
- 2) Fong Y, Kemeny N, Paty P, *et al*: Treatment of colorectal cancer: hepatic metastasis. *Semin Surg Oncol* 12(4): 219-252, 1996.
- 3) Kemeny N and Fata F: Arterial, portal or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 6(1): 39-49, 1999.
- 4) Sugawara Y, Yamamoto J, Yamasaki S, *et al*: Estimating the prognosis of hepatic resection in patients with metastatic liver tumors from colorectal cancer with special concern for the timing of hepatectomy. *Surgery* 129(4): 408-413, 2001.
- 5) Kato T, Yasui K, Hirai T, *et al*: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum* 46(10 Suppl): S22-31, 2003.
- 6) Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R, *et al*: Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrence in 80 patients. *Ann Surg* 205(3): 256-263, 1987.
- 7) Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, *et al*: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 100 (2): 278-284, 1986.
- 8) Fortner JG: Recurrence of colorectal cancer after hepatic resection. *Am J Surg* 155(3): 378-382, 1988.
- 9) 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.
- 10) Kokudo N, Imamura H, Sugawara Y, *et al*: Surgery for multiple hepatic colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 11(2): 84-91, 2004.
- 11) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology, Colon Cancer V. 2, 2012.
- 12) Van Cutsem E, Nordlinger B and Cervantes A: Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 21(Suppl 5): v93-v97, 2010.
- 13) Fahy BN, D'Angelica M, DeMatteo RP, *et al*: Synchronous hepatic metastases from colon cancer: changing treatment strategies and results of surgical intervention. *Ann Surg Oncol* 16(2): 361-370, 2009.
- 14) Beppu T, Sakamoto Y, Hasegawa K, *et al*: A nomogram predicting disease-free survival in patients with colorectal liver metastases treated with hepatic resection: multi-center data collection as a Project Study for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19(1): 72-84, 2012.
- 15) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, *et al*: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351(17): 1731-1740, 2004.
- 16) Choti MA: Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol* 16(9): 2391-2394, 2009.
- 17) Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, *et al*: Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 24(13): 2065-2072, 2006.
- 18) Scoggins CR, Campbell ML, Landry CS, *et al*: Preoperative chemotherapy does not increase morbidity or mortality of hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Ann Surg Oncol* 16(1): 35-41, 2009.
- 19) van der Pool AE, Marsman HA, Verheij J, *et al*: Effect of bevacizumab added preoperatively to oxaliplatin on liver injury and complications after resection of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*: 2012. [Epub ahead of print]
- 20) Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, *et al*: Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 26(33): 5344-5351, 2008.
- 21) Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, *et al*: Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX. *Ann Surg Oncol* 17(8): 2059-2065, 2010.
- 22) Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, *et al*: Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 243 (1): 1-7, 2006.
- 23) Benoist S, Brouquet A, Penna C, *et al*: Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 24(24): 3939-3945, 2006.
- 24) Chua TC, Saxena A, Liauw W, *et al*: Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 17(2): 492-501, 2010.
- 25) Wanebo HJ and Berz D: The neoadjuvant therapy of colorectal hepatic metastases and the role of biologic sensitizing and resistance factors. *J Surg Oncol* 102(8): 891-897, 2010.
- 26) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, *et al*: Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 371(9617): 1007-1016, 2008.
- 27) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, *et al*: EORTC liver metastases intergroup randomized phase III study 40983: Long-term survival results. *J Clin Oncol* 30 (15s): abstr 3508, 2012.
- 28) Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, *et al*: Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 16(7): 1809-1819, 2009.
- 29) Bathe OF, Ernst S, Sutherland FR, *et al*: A phase II experience with neoadjuvant irinotecan (CPT-11), 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for colorectal liver metastases. *BMC Cancer* 9: 156, 2009.
- 30) Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, *et al*: Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer* 8: 120, 2008.

Feasibility and short-term outcome of adjuvant FOLFOX after resection of colorectal liver metastases

Yasuo Sakamoto · Toru Beppu · Yuji Miyamoto · Hirohisa Okabe ·
Satoshi Ida · Katsunori Imai · Akira Chikamoto · Masayuki Watanabe ·
Hiroshi Takamori · Hideo Baba

Published online: 19 May 2012

© Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Springer 2012

Abstract

Background The role of adjuvant chemotherapy for stage IV colorectal cancer has so far been under-investigated. The aim of this study was to assess the feasibility and short-term outcome of adjuvant chemotherapy with the FOLFOX regimen following liver resection for patients with colorectal liver metastasis (CRLM).

Methods From May 2005 to September 2010, 86 patients with CRLM underwent hepatic resection in the Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University. Of these patients, 24 received FOLFOX4 or modified FOLFOX6 as postoperative adjuvant chemotherapy.

Results Nineteen male and 5 female patients received adjuvant chemotherapy following liver resection. Twenty-one (87.5 %) of these patients completed 6 cycles of adjuvant chemotherapy. Five patients required a dose reduction due to neutropenia, and the dose intensities of oxaliplatin and 5-FU were 93.6 and 94.1 %, respectively. There were no severe adverse events from the treatments. The median follow-up period was 48.4 months. Recurrences developed in 12 patients, and 3 patients died during the follow-up period. The 3- and 5-year disease-free

survival and overall survival were 51.6 and 45.1 % and 95.5 and 76.0 %, respectively.

Conclusions Adjuvant FOLFOX is feasible and might provide a good prognosis for CRLM patients who undergo liver resection.

Keywords Colorectal liver metastases · Hepatic resection · Overall survival · Disease-free survival · Adjuvant chemotherapy

Abbreviations

CRLM	Colorectal liver metastases
OS	Overall survival
DFS	Disease-free survival
FOLFOX	Chemotherapy with oxaliplatin plus 5-fluorouracil and leucovorin
FOLFIRI	Chemotherapy with irinotecan plus 5-fluorouracil and leucovorin
AE	Adverse event

Introduction

Colorectal cancer is one of the most common causes of cancer death worldwide. The median survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with best supportive care alone is approximately 6 months [1]. The recent development of systemic chemotherapy consisting of cytotoxic agents and molecular targeting agents has dramatically improved the prognosis for such patients, but complete remission of the disease is seldom observed [2–5]. The liver is the most common site of colorectal cancer metastases. Surgery remains the only treatment that can achieve a potential cure, and the 5-year survival rate of

Y. Sakamoto · T. Beppu · Y. Miyamoto · H. Okabe · S. Ida ·
K. Imai · A. Chikamoto · M. Watanabe · H. Takamori ·
H. Baba (✉)

Department of Gastroenterological
Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto
University, 1-1-1 Honjo, Kumamoto 860-8556, Japan
e-mail: hdobaba@kumamoto-u.ac.jp

Y. Sakamoto · T. Beppu
Department of Multidisciplinary Treatment for
Gastroenterological Cancer, Kumamoto University Hospital,
Kumamoto, Japan

patients who undergo curative liver resection is now approximately 40–50 % [6–9].

Evidence of a good outcome following postoperative adjuvant chemotherapy for colorectal cancer has been established for patients with stage III disease [10–12]. However, data on the role of postoperative adjuvant chemotherapy for stage IV disease is limited. Mirty et al. [13, 14] performed a pooled analysis using two studies, and reported the significance of 5-FU and leucovorin-based adjuvant chemotherapy for patients who underwent curative liver resection for their colorectal liver metastases. Nordlinger et al. [15] recently reported in an EORTC 40983 trial that there was an advantage obtained by administering perioperative chemotherapy with the oxaliplatin plus fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) regimen. However, the most appropriate timing and duration of adjuvant chemotherapy with the FOLFOX regimen are still unclear.

In Japan, oxaliplatin was approved in April 2005, and we started to use the FOLFOX regimen as adjuvant chemotherapy not only for metastatic colon cancer, but also for CRLM patients who underwent liver resection [16]. The aim of this study was to assess the feasibility and short-term outcome of adjuvant chemotherapy with the FOLFOX regimen following liver resection in patients with CRLM.

Patients and methods

Patients

From May 2005 to September 2010, 86 patients with CRLM underwent hepatic resection in the Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University. Forty-eight patients were treated with liver resection after chemotherapy, and the remaining 36 patients initially received liver resection without chemotherapy. Of the latter patients, 24 patients agreed to treatment with postoperative adjuvant chemotherapy. These 24 patients provided their written informed consent, and received FOLFOX4 or modified FOLFOX6 as adjuvant chemotherapy. This study was conducted in 2005, and the data was collected prospectively.

Protocol for the adjuvant chemotherapy

The FOLFOX4 regimen [day 1: oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin (LV) 100 mg/m², 5-fluorouracil (5-FU) 400 mg/m² bolus, 5-FU 600 mg/m² continuous infusion for 22 h; day 2: LV 100 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolus, 5-FU 600 mg/m² continuous infusion for 22 h] or modified FOLFOX6 (mFOLFOX6; day 1: oxaliplatin 85 mg/m², LV

100 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolus, 5-FU 2400 mg/m² continuous infusion for 46 h) was started within 8 weeks after liver resection, and was repeated every 2 weeks for 6 cycles. FOLFOX was administered initially as FOLFOX4 protocol for inpatients, later as mFOLFOX6 for outpatients. After completion of 6 cycles of FOLFOX, no other chemotherapy or targeted therapy was administered until definite recurrence was recognized.

Eligibility criteria

Patients had to be 80 years of age or younger, have a WHO performance status of 2 or less, histologically proven colorectal cancer, curatively resectable CRLM, and be without any detectable extrahepatic tumors. The primary tumor had to be either already resected or judged to be resectable in the case of synchronous metastases. The type of liver resection was decided by each liver surgeon based on the size, number and location of the CRLM. Patients treated with previous chemotherapy including oxaliplatin were excluded.

Evaluation and assessment of patients

A clinical and neurological examination, and assessment of the hematological, biochemical, and toxic effects were undertaken before each cycle of chemotherapy. A whole body CT scan with contrast medium was undertaken before starting adjuvant chemotherapy, and every 3 months thereafter. When a recurrence was detected, the patients were treated at the physician's discretion. The patients' characteristics and surgical data were obtained retrospectively from their medical records: age, gender, pathological stage, type of surgery, length of surgery, blood loss, and postoperative complications. The stage of colorectal cancer was based on the TNM Classification in Colorectal Cancer, 7th edition.

Statistical analyses

The data regarding disease recurrence and survival were obtained from outpatient clinical visits. These data were entered into the Microsoft Excel software program (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) for the analysis. Kaplan–Meyer survival curves were used to analyze the survival rates.

Results

The clinical characteristics of the patients are shown in Table 1. Nineteen male and 5 female patients with ages ranging from 25 to 77 years (median: 58) received

Table 1 The clinical characteristics of patients and their tumor-related data

Variables	<i>n</i> = 24
Age (years)	
Median (range)	58 (25–77)
Gender	
M/F	19/5
Location of primary tumor	
Colon/rectum	13/11
pT factor	
T1/2/3/4	1/1/13/9
pN factor	
N0/1/2/3	11/11/2/0
pStage	
I/II/III/IV	2/7/9/6
Timing of liver metastases	
Syn/meta	6/18
Number of metastatic tumors	
Median (range)	2 (1–8)
Size of largest metastatic tumor (mm)	
Median (range)	29 (7–90)

p pathological, *M* male, *F* female, *syn* synchronous, *meta* metachronous

Table 2 The surgical data and clinical course

Variables	<i>n</i> = 24
Type of colectomy	
Colectomy	13
Anterior resection	10
Intersphincter resection	1
Type of hepatectomy	
Partial resection	14
Segmentectomy	2
Sectionectomy	3
Hemihepatectomy	5
Length of operation (min)	
Median (range)	393 (14–718)
Blood loss (ml)	
Median (range)	203 (15–820)
Postoperative complications	
Intra-abdominal abscess	1
Surgical site infection	1

adjuvant chemotherapy following liver resection. The primary tumor location was the colon in 13 patients and the rectum in 11. Thirteen patients had lymph node metastases, and 6 patients had synchronous liver metastases. The median number of liver metastases was two, and the median size of the largest tumor was 29 mm.

Table 3 The tolerability of adjuvant chemotherapy

Variables	<i>n</i> = 24
Type of FOLFOX	
FOLFOX 4/mFOLFOX 6	8/16
Completion	
Complete/incomplete	21/3
Dose intensity	
Full/reduction	19/5
Rate of treatment with full intensity (%)	
5-FU	93.6
Oxaliplatin	94.1
Any adverse events	
Present/absent	13/11

Table 4 The adverse events of adjuvant chemotherapy

Adverse events (%)	Grade		
	1, 2	3	Any
Hematotoxicity			
Neutropenia	4 (16.7)	3 (12.5)	7 (29.2)
Anemia	1 (4.2)	0 (0)	1 (4.2)
Thrombocytopenia	6 (25.0)	1 (4.2)	7 (29.2)
Non-hematotoxicity			
General fatigue	6 (25.0)	0 (0)	6 (25.0)
Appetite loss	7 (29.2)	0 (0)	7 (29.2)
Nausea	1 (4.2)	0 (0)	1 (4.2)
Vomiting	1 (4.2)	0 (0)	1 (4.2)
Diarrhea	1 (4.2)	0 (0)	1 (4.2)
Hyperbilirubinemia	1 (4.2)	0 (0)	1 (4.2)
Peripheral neuropathy	7 (29.2)	0 (0)	7 (29.2)
Intra-abdominal abscess	0 (0)	1 (4.2)	1 (4.2)

The surgical data are shown in Table 2. Colectomy, anterior resection and intersphincter resection were performed in 13, 10 and 1 patients, respectively. Partial liver resection, segmentectomy, sectionectomy and hemihepatectomy were performed in 14, 2, 3 and 5 patients, respectively. The median length of surgery was 393 min (range 140–718), and the median blood loss was 203 ml (range 15–820 ml). Postoperative complications occurred in two patients (intra-abdominal abscess and surgical site infection). The postoperative morbidity was 8.3 %, and there was no mortality.

The tolerability of adjuvant chemotherapy is shown in Table 3. Eight patients received FOLFOX 4, and 16 patients received modified FOLFOX6 as adjuvant chemotherapy. Twenty-one (87.5 %) patients completed 6 cycles of adjuvant chemotherapy. However, the other 3 patients discontinued adjuvant chemotherapy, because of one

Table 5 Outcome of adjuvant chemotherapy

Variables	<i>n</i> = 24
Recurrence	
Present/absent	12/12
Recurrence sites	
Liver	4
Lung	3
Liver and lung	2
Peritoneal dissemination	2
Lymph node	1
Treatment after recurrence	
Chemotherapy only	5
Surgery only	3
Both	4
Survival	
Dead/alive	3/21

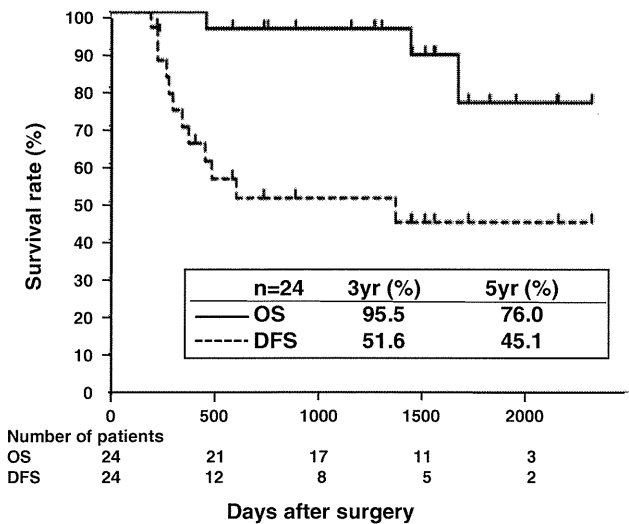


Fig. 1 The overall and disease-free survival curves of all CRLM patients treated with adjuvant FOLFOX

intra-abdominal abscess and 2 refusals of further adjuvant chemotherapy due to grade 2 general fatigue. Five patients required a dose reduction due to neutropenia, but the other patients were able to be treated with the standard dose chemotherapy. The dose intensities of oxaliplatin and 5-FU were 93.6 and 94.1 %, respectively.

The adverse events (AEs) are shown in detail in Table 4. Some kind of AE occurred in 13 patients (54 %). The most common AEs at any grade were neutropenia, thrombocytopenia, appetite loss and peripheral neuropathy. The most common grade 3 AE was neutropenia (12.5 %). However, all AEs recovered without intensive treatment, and there was no patient with an AE higher than grade 4.

The outcome of adjuvant chemotherapy is shown in Table 5. The median follow-up period was 48.4 months.

Recurrences developed in 12 patients, and 3 patients died during the follow-up period. The most common site of recurrence was the liver (4 patients). Lung, both liver and lung, peritoneal dissemination, and hilar lymph node recurrence were found in 3, 2, 2 and 1 patients, respectively. The cause of death was disease-related in all patients. The disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) curves for all patients are shown in Fig. 1. The 3- and 5-year DFS were 51.6 and 45.1 %, and the OS were 95.5 and 76.0 %, respectively.

Discussion

In the EORTC 40983 trial, Nordlinger et al. [15] reported the efficacy of perioperative (6 pre- and 6 postoperative) chemotherapy consisting of 12 cycles of FOLFOX4 for initially resectable patients with CRLM. In this trial, perioperative chemotherapy with hepatic resection caused neutropenia of grade 3 or 4 based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 2.0 in 18 and 35 % of the patients during pre- and postoperative chemotherapy, respectively. Moreover, other grade 3 or 4 adverse events were frequently observed in the trial. The rates of completion of 6 cycles of pre- or postoperative chemotherapy were 79 and 44 %, respectively. By contrast, 21 (87.5 %) patients completed 6 cycles of adjuvant chemotherapy in the current study. Although grade 3 neutropenia was recognized in 3 patients (12.5 %) in our study, the bone marrow suppression in these patients recovered with only postponement of the treatment, and severe AEs, such as febril neutropenia, did not occur in any of the patients. These data demonstrate the feasibility of administering 6 cycles of the FOLFOX regimen as adjuvant chemotherapy without preoperative chemotherapy for patients who undergo liver resection for CRLM. There are two possible reasons for the different AE rates between the EORTC 40983 trial and our study. One reason is that there was no preoperative chemotherapy in our study, and the other is the different total numbers of the chemotherapy cycles. There have been several reports that chemotherapeutic agents could cause pathological changes in the liver parenchyma, such as sinusoidal dilatation due to FOLFOX, and chemotherapy-associated steatohepatitis due to chemotherapy with FOLFIRI [17, 18]. Some reports have pointed out an association between such pathological changes and an increase in the mortality and morbidity [15, 19]. Actually, postoperative complications occurred in 40 patients (25 %) in the group who received perioperative chemotherapy in the EORTC 40983 trial. On the other hand, the rate of postoperative complications was only 8.3 % in our study. On this point, unlike preoperative, postoperative chemotherapy was not found to have influenced operative safety. The prevalence of peripheral neuropathy due to

oxaliplatin depends on the dose of oxaliplatin, and there is currently no evidence about the best duration of treatment for postoperative adjuvant chemotherapy. The fact that only six cycles of FOLFOX were given as adjuvant chemotherapy in our protocol may be the reason why the rate of peripheral neuropathy was low in our study.

Recently, we reported the prognosis and prognostic factors in 727 hepatectomized patients with CRLM without perioperative oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy or targeted therapy [20]. After observation of all patients for more than 5 years, we found that the DFS and OS were 31.2 and 63.8 % at 3 years, 27.2 and 47.7 % at 5 years, and 24.7 and 38.5 % at 10 years, respectively. The DFS rates were relatively low, and the 5-year DFS in the patients with no poor prognostic factors was only 54 %. About half of the patients developed recurrent disease within 5 years. In addition, based on the data obtained from the MOSAIC trial [21], adjuvant chemotherapy containing oxaliplatin was recommended for stage III colon cancer. As a result, perioperative chemotherapy was considered to be necessary for CRLM patients treated with hepatic resection.

In the current study, the 3- and 5-year DFS were 51.6 and 45.1 %, respectively, and the 3- and 5-year OS were 95.5 and 76.0 %, respectively. In comparison with the data reported from previous studies [6, 7], the survival data were excellent. During the median follow-up period of 48.4 months, recurrences developed in 12 patients, but only 3 patients died. After the detection of the recurrences, 5, 3 and 4 patients were treated with chemotherapy only, surgery only, and both, respectively. Recent advances in chemo- and targeted therapy might be responsible for the good survival results. A randomized control trial (JCOG0603) with adjuvant chemotherapy comprising 12 cycles FOLFOX after curative hepatic resection, conducted by the Japan Clinical Oncology Group, is now ongoing [22]. The efficacy of FOLFOX in the adjuvant setting will be clarified by this trial. However, as we mentioned above, there has been no evidence about which cycle of adjuvant chemotherapy is suitable after hepatic resection. A randomized control trial of the appropriate cycles of postoperative adjuvant chemotherapy might be required.

In conclusion, adjuvant FOLFOX is feasible, and might provide a good prognosis for the CRLM patients who undergo liver resection.

Conflict of interest No conflict of interest.

References

1. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ*. 1993;306(6880):752–5.
2. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004; 22(1):23–30. doi:10.1200/JCO.2004.09.046.
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335–42. doi:10.1056/NEJMoa032691.
4. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(12):2013–9. doi:10.1200/JCO.2007.14.9930.
5. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(5):663–71. doi:10.1200/JCO.2008.20.8397.
6. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999;230(3):309–18; discussion 18–21.
7. Curley SA. Outcomes after surgical treatment of colorectal cancer liver metastases. *Semin Oncol*. 2005;32(6 Suppl 9):S109–11. doi:10.1053/j.seminoncol.2005.06.011.
8. Kokudo N, Imamura H, Sugawara Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Seki M, et al. Surgery for multiple hepatic colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004;11(2):84–91. doi:10.1007/s00534-002-0754-2.
9. Belli G, D'Agostino A, Ciciliano F, Fantini C, Russolillo N, Belli A. Liver resection for hepatic metastases: 15 years of experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9(5):607–13. doi:10.1007/s005340200082.
10. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(16):2198–204. doi:10.1200/JCO.2006.08.2974.
11. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(6):872–7. doi:10.1200/JCO.2008.19.5362.
12. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(19):3109–16. doi:10.1200/JCO.2008.20.6771.
13. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(31):4976–82. doi:10.1200/JCO.2006.06.8353.
14. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(30):4906–11. doi:10.1200/JCO.2008.17.3781.
15. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised

- controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9617):1007–16. doi:10.1016/S0140-6736(08)60455-9.
16. Beppu T, Hayashi N, Masuda T, Komori H, Horino K, Hayashi H, et al. FOLFOX enables high resectability and excellent prognosis for initially unresectable colorectal liver metastases. *Anticancer Res*. 2010;30(3):1015–20.
 17. Komori H, Beppu T, Baba Y, Horino K, Imsung C, Masuda T, et al. Histological liver injury and surgical outcome after FOLFOX followed by a hepatectomy for colorectal liver metastases in Japanese patients. *Int J Clin Oncol Jpn Soc Clin Oncol*. 2010;15(3):263–70. doi:10.1007/s10147-010-0046-9.
 18. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(13):2065–72. doi:10.1200/JCO.2005.05.3074.
 19. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg*. 2008;247(1):118–24. doi:10.1097/SLA.0b013e31815774de.
 20. Beppu T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Honda G, Tanaka K, Kotera Y, et al. A nomogram predicting disease-free survival in patients with colorectal liver metastases treated with hepatic resection: multicenter data collection as a Project Study for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19(1):72–84. doi:10.1007/s00534-011-0460-z.
 21. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2343–51. doi:10.1056/NEJMoa032709.
 22. Kanemitsu Y, Kato T, Shimizu Y, Inaba Y, Shimada Y, Nakamura K, et al. A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0603. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39(6):406–9. doi:10.1093/jjco/hyp035.

Phase II Trial of Alternating mFOLFOX6 and FOLFIRI Regimens in the First-Line Treatment for Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (KSCC0701)

Eiji Oki^b Yasunori Emi^b Yoshito Akagi^a Shoji Tokunaga^c Noriaki Sadanaga^d
Takaho Tanaka^e Yutaka Ogata^a Hiroshi Saeki^b Yoshihiro Kakeji^f
Hideo Baba^g Tadashi Nishimaki^h Shoji Natsugoeⁱ Kazuo Shirouzu^a
Yoshihiko Maehara^b Kyushu Study Group of Clinical Cancer

^aDepartment of Surgery, Kurume University School of Medicine, Kurume, ^bDepartment of Surgery and Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ^cMedical Information Center, Kyushu University Hospital, ^dDepartment of Surgery, Saiseikai Fukuoka General Hospital, and ^eDepartment of Surgery, Social Insurance Tagawa Hospital, Fukuoka, ^fDivision of Gastrointestinal Surgery, Department of Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, ^gDepartment of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, ^hDivision of Digestive and General Surgery, University of the Ryukyus Faculty of Medicine, Okinawa, and ⁱDepartment of Surgical Oncology and Digestive Surgery, Kagoshima University, Kagoshima, Japan

Key Words

Colorectal cancer · Oxaliplatin · Irinotecan · FOLFOX6 · FOLFIRI · FIREFOX · Neurotoxicity

Abstract

Objective: This phase II study examined the efficacy and safety of alternating regimens of mFOLFOX6 and FOLFIRI as a first-line treatment for unresectable or metastatic colorectal cancer. **Patients and Methods:** Forty-eight patients were enrolled in this study. Patients received an alternating regimen of 4 cycles of mFOLFOX6 followed by 4 cycles of FOLFIRI. **Results:** The characteristics of the study population were as follows: males/females 34/12, median age 66 years (range 43–75) and Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0/1/2 in 37/9/0 patients. The overall response rate was 58.7% [95% confidence interval (CI) 43.9–73.5]. The median progression-free survival was 10.3 months

(95% CI 7.5–11.9), and the median overall survival was 28.4 months (95% CI 22.5–35.7). Among the 47 patients evaluated for toxicity, the most common grade 3–4 adverse events were leukopenia (26%), neutropenia (55%), anemia (4%), neurotoxicity (0%), diarrhea (2%), febrile neutropenia (4%), nausea (4%), vomiting (2%), and hypersensitivity (0%). **Conclusions:** The results of this phase II study indicate that this alternating schedule is effective and well tolerated as a first-line treatment for unresectable or metastatic colorectal cancer. The low rate of grade 3 neurotoxicity is also promising.

Copyright © 2013 S. Karger AG, Basel

Introduction

Colorectal cancer is the second most common form of cancer in Western countries. The development of metastatic disease is the leading cause of death from colon can-