

Table I. Clinical features and details of treatment for each patient.

Case	Age (years)	Gender	Stage at initial diagnosis	Site of primary lesion	CEA at initial diagnosis (ng/ml)	No. CLMs before mF6	Maximal diameter of tumor (cm)	No. mF6 cycles	Bev	Additional mF6+ Bev after disappearance	Recurrence <i>in situ</i>
1	69	M	IV	Rectum	6.6	16	2.0	15	-	+	+
2	35	F	IV	Colon	14.3	8	1.8	12	+	-	-
3	60	F	II	Colon	4.5	2	1.0	11	+	-	+
4	68	M	I	Rectum	2.0	5	2.4	13	+	-	+
5	68	F	IV	Colon	5.1	13	1.4	9	+	+	-

mF6, modified FOLFOX6; Bev, bevacizumab. M, male; F, female; CEA, carcinoembryonic antigen; CLMs, colorectal cancer liver metastases.

The extent of metastasis was determined during the pretreatment workup, which usually involved enhanced triple-phase helical CT of the chest, abdomen and pelvis in 5-mm thick slices. CT was periodically performed at 3-4 month intervals. Disappearance was defined as no further lesion or abnormality, including a low attenuated mass, calcification and ring enhancement, at the site of a previously identified CLM. Other imaging modalities, including intravenously enhanced magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET)/CT, were also used whenever CT proved inadequate or in order to confirm disappearance on CT.

Statistical analysis. Continuous variables were expressed as the median and range. Time-to-disappearance and time-to-recurrence were estimated on a tumor-by-tumor basis. Time-to-disappearance was defined as the time from the initiation of chemotherapy to radiographic diagnosis of disappearance. Time-to-recurrence was defined as the time from disappearance to the time of initial radiographic evidence of relapse *in situ*. To calculate the *in situ* time-to-recurrence of disappearing CLMs, the CLMs were censored at the time of the last image in which no evidence of recurrence was visible. Biopsied lesions without evidence of viable tumor cells were also censored at the time of surgery. The cumulative rates of disappearance and recurrence were estimated using the Kaplan-Meier method.

Results

Patient characteristics and clinical course. A total of 125 patients diagnosed with CLMs were treated with mFOLFOX6 with or without bevacizumab. In 5 of the patients (4%), all CLMs disappeared during chemotherapy. Three of the patients were female. The primary site was the colon in 3 patients and the rectum in 2. At diagnosis of the primary lesion, pathological stage was I in 1 patient, II in 1 and IV in 3. Histological examination revealed well- or moderately differentiated adenocarcinoma in 4 patients and poorly differentiated adenocarcinoma in 1. The median CEA level (cut-off, 6.7 ng/ml) prior to chemotherapy was 5.1 ng/ml (range, 2.0-14.3). The median number of liver metastases was 8 (range, 2-16). The median maximal diameter of liver metastases per patient was 1.8 cm (range, 1.0-2.4). The median number of cycles of oxaliplatin-based chemotherapy to disappearance

of all CLMs per patient was 12 (range, 9-15), with a median relative dose intensity of oxaliplatin at 79% (range, 78-88). All patients required a prolonged chemotherapy interval and/or dose reduction due to neutropenia. No peripheral neurotoxicities >grade 3 were observed.

The details of treatment for each patient are summarized in Table I. In Patient 1, CT revealed a large rectal cancer occupying the pelvic space and 16 bilobular metastatic lesions. After 5 and 11 cycles of mFOLFOX6, 12 and 3 CLMs disappeared, respectively. After 15 cycles, the one remaining lesion also disappeared and the primary lesion showed a marked reduction in size. Low anterior resection and biopsy of a scar lesion on the liver surface were performed. Histological examination revealed viable well-differentiated adenocarcinoma cells in the primary lesion but no viable tumor cells in the biopsy specimen. The patient received an additional 6 cycles of mFOLFOX6 postoperatively. At 8 and 9 months after surgery, *in situ* relapse was detected in 1 and 3 lesions, respectively, on CT and MRI. The patient was administered mFOLFOX6 plus bevacizumab for these 4 lesions, resulting in disappearance of all lesions after 7 cycles. Four months later, one of the 4 lesions reappeared and was subsequently resected. At the second laparotomy, a scar lesion was also resected, revealing no viable tumor cells by histological examination. The patient remains free of disease at 54 months after the initiation of first-line chemotherapy.

In patient 2, CT revealed 8 bilobular synchronous liver metastases from moderately differentiated adenocarcinoma of the transverse colon associated with familial adenomatous polyposis. Chemotherapy comprised mFOLFOX6 plus bevacizumab. After 3 and 12 cycles of mFOLFOX6 plus bevacizumab, 6 and 2 lesions disappeared, respectively. Two months later, the patient underwent total colectomy and biopsy of a scar lesion on the liver surface. Histological examination revealed moderately differentiated adenocarcinoma in the primary tumor but no viable cells in the biopsy specimen. No chemotherapy was administered postoperatively. The patient remains free of disease at 40 months after the initiation of chemotherapy.

Patient 3 received mFOLFOX6 plus bevacizumab therapy for 2 recurrent liver metastases detected at 13 months after Hartmann's procedure for perforated stage II sigmoid colon well-differentiated adenocarcinoma. No hepatectomy was performed due to patient refusal. After 12 cycles of chemotherapy, the 2 metastases disappeared, but reappeared 2 months

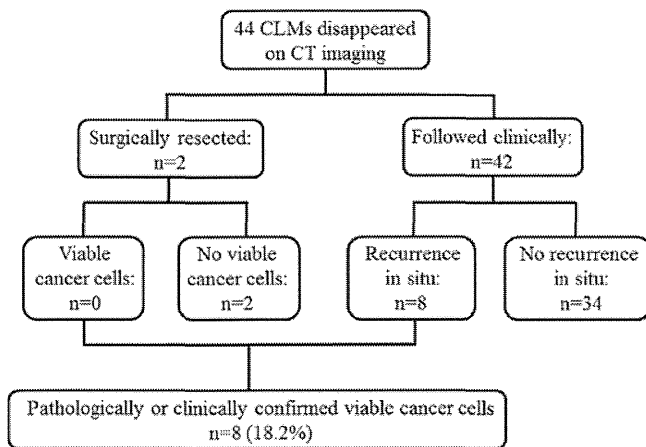


Figure 1. Flow chart of outcome in disappearing CLMs. CLMs, colorectal cancer liver metastases; CT, computed tomography.

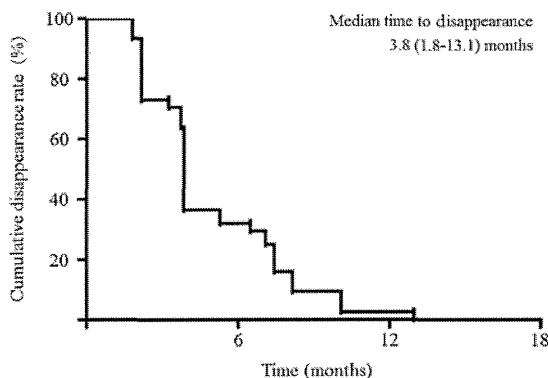


Figure 2. Cumulative disappearance rate of eligible CLMs by Kaplan-Meier method. CLMs, colorectal cancer liver metastases.

later. Subsequent additional chemotherapy included irinotecan plus 5-FU/LV (FOLFIRI) plus bevacizumab and thereafter irinotecan plus cetuximab. However, the patient succumbed to progressive disease at 24 months after the initiation of first-line chemotherapy.

Patient 4 received mFOLFOX6 plus bevacizumab for 5 recurrent bilobular liver metastases at 6 months after abdomino-perineal resection for stage I poorly differentiated adenocarcinoma of the lower rectum. After 12 and 13 cycles of chemotherapy, 2 and 3 lesions disappeared on CT and/or PET/CT, respectively. Lymph node metastasis along the right internal iliac artery was suspected after 13 cycles. Therefore, the patient was started on FOLFIRI plus bevacizumab. Two metastatic lesions reappeared during chemotherapy. The patient succumbed to progressive disease at 17 months after the initiation of first-line chemotherapy.

Patient 5 received mFOLFOX6 plus bevacizumab for 13 synchronous liver metastases and paraaortic lymph node metastasis at 1 month after resection of moderately differentiated adenocarcinoma of the ascending colon. After 4 and 6 cycles of chemotherapy, 9 and 3 lesions disappeared, respectively. After 9 cycles, the one remaining lesion disappeared and a marked reduction was also observed in the size of the lymph node metastasis. An additional 6 cycles of the same regimen were then administered. Lymph node metastasis was detected

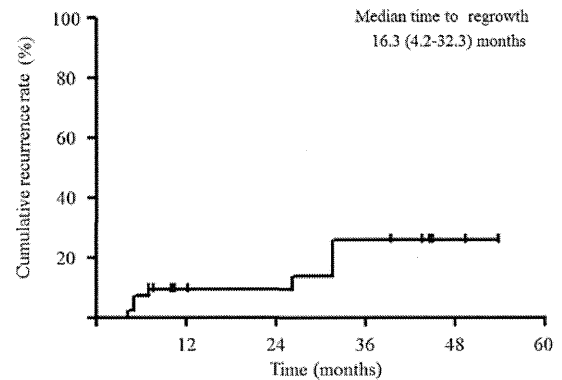


Figure 3. Cumulative recurrence rate of *in situ* disappearing CLMs by Kaplan-Meier method. CLMs, colorectal cancer liver metastases.

in the hepatoduodenal ligament 3 months later. Percutaneous transhepatic drainage for obstructive jaundice due to hepatic lymph node metastasis was successful, but the patient refused additional chemotherapy. The patient succumbed to disease at 26 months after initiation of first-line chemotherapy.

Time-to-disappearance and time-to-recurrence in situ. Of the 44 lesions evaluated, 2 were resected, revealing no viable tumor cells by histological examination. Of the 42 lesions followed clinically with a median follow-up period of 35.4 months (range, 10.5-58.3), 8 recurred *in situ* and the remaining 34 did not recur according to radiological evidence. The crude *in situ* recurrence rate was 18% (8/44), and the true complete response rate, meaning either no viable tumor cells on histological examination or durable local remission of an unresected site, was 80.5% (36/44; Fig. 1). The median time-to-disappearance was 3.8 months (1.8-13.1; Fig. 2). The cumulative 1-, 2- and 3-year rates of recurrence *in situ* were 9.1, 9.1 and 31.1%, respectively (Fig. 3).

Discussion

The optimal treatment strategy for CLMs that have disappeared due to new and effective chemotherapy regimens remains to be determined, and a number of problems must be addressed in deciding what the strategy should be. The number of CLMs which disappear or show a reduction in size is not important if they are initially included in the extent of resection. However, when CLMs involve the entire liver, it becomes necessary to consider how the lesions should be dealt with when they disappear without apparent trace. In such cases, a complete cure may be jeopardized if lesions recur due to incomplete eradication of cancerous cells. In fact, no data are available on outcome in patients in whom all sites of CLMs disappearing *in situ* were left unresected.

In the present study, the true complete response rate was 18% of disappearing CLMs. The crude recurrence rate *in situ* may be influenced by the length of the follow-up period, making it difficult to compare between studies. Therefore, we calculated the cumulative rate of *in situ* recurrence and demonstrated that the 1-, 2- and 3-year rates were 9.1, 9.1 and 31.1%, respectively.

To the best of our knowledge, including the present study, only 7 studies (5-10) have evaluated the outcome in

Table II. Studies that evaluated disappearing CLMs on a tumor-by-tumor basis.

Author (ref.)	Residual cancer in resected specimen (%)	Regrowth of clinically followed lesion (%)	Residual cancer in disappeared CLMs (%)
Benoist (5)	12/15 (80.0)	23/31 (74.2)	55/66 (83.3)
Fiorentini (6)	Not shown	Not shown	86/106 (81.1)
Tanaka (10)	11/45 (24.4)	11/27 (40.7)	22/72 (30.6)
Auer (8)	24/68 (35.3)	19/50 (38.0)	43/118 (36.4)
van Vledder (9)	41/67 (61.2)	21/45 (46.7)	62/112 (55.4)
Present study	0/2 (0.0)	8/42 (19.0)	8/44 (18.2)

CLMs, colorectal cancer liver metastases.

disappearing CLMs following chemotherapy. In 3 of these studies, patients were treated with either systemic or hepatic arterial chemotherapy, or both. One study (6) evaluated patients treated with hepatic arterial chemotherapy only. The molecularly-targeted agent bevacizumab or cetuximab were used in combination with systemic chemotherapy in 3 studies, including the present study, with a variety of incidence, ranging from 7.7 to 80% (6,9). In the present study oxaliplatin-based chemotherapy (mFOLFOX6) was used in all 5 patients and in combination with bevacizumab in 4 patients, since the use of mFOLFOX6 plus bevacizumab was one of the standard therapies for metastatic colorectal cancer during the study period in Japan. Bevacizumab is also known to improve oxaliplatin-related hepatic injuries, including sinusoidal dilatation, sinusoidal obstruction and fibrosis (11), and is thus considered to be suitable for candidates for hepatectomy after oxaliplatin-based chemotherapy.

The details of the 5 studies that evaluated disappearing CLMs on a tumor-by-tumor basis, including our study, are summarized in Table II. Benoist *et al* (5) examined data on 38 hepatectomized patients with a total of 66 CLMs that disappeared after neoadjuvant systemic chemotherapy with various regimens and reported that persistent macroscopic or microscopic residual disease or early recurrence *in situ* were observed in 55 lesions (83%). When the analysis was restricted to lesions left in place at surgery, 23 (74%) of 31 CLMs were found to have recurred *in situ*. Fiorentini *et al* examined 48 patients with a total of 106 CLMs that disappeared following 5-FU-based intra-arterial chemotherapy and reported persistent macroscopic or microscopic evidence of residual disease or early recurrence *in situ* in 86 lesions (81%) (6). Auer *et al* (8) examined data on 39 hepatectomized patients with 118 disappearing CLMs following neoadjuvant chemotherapy comprising various regimens. In their study, 75 of 118 disappearing lesions (64%), the sites of which were left unresected in subsequent surgery, were considered true complete responses, including 44 pathological complete responses and 31 durable clinical complete responses. A total of 19 disappearing CLMs (38%) recurred *in situ*. Tanaka *et al* (10) reported microscopic evidence of persistent metastases or recurrence *in situ* in 22 (31%) of 72 CLMs no longer radiographically visible after neoadjuvant chemotherapy, with 11 (41%) of 27 subsequently unresected lesions recurring *in situ*. In another study, van Vledder *et al* (9) analyzed data

on 17 hepatectomized patients with disappearing CLMs who were treated with modern anticancer drugs such as oxaliplatin or irinotecan, among whom 91.1% received concomitant bevacizumab and 41.1% cetuximab. Of the 45 disappearing CLMs that were unresected, 21 (46.7%) recurred *in situ* during a median follow-up period of 20 months. The crude rate of recurrence *in situ* in our study (18%) appears to be lower than that reported in earlier studies, which ranges from 38 to 74%. In terms of the cumulative rate of recurrence *in situ*, the Kaplan-Meier curve in our study appeared identical to or slightly more favorable than that reported in two previous studies (8,9).

CT appears to be the most commonly used imaging modality in the evaluation of the effect of chemotherapy according to RECIST criteria (12). It has been reported that the sensitivity of helical CT is 66-84% (13-16). In patients with persistent macroscopic disease at surgery, morphological changes in the structure of the liver due to chemotherapy, including steatosis, sinusoidal dilatation and fibrosis, may be responsible for underestimation of liver metastases (17). This raises the question of whether other imaging modalities, such as MRI with liver-specific contrast agents or PET/CT, should be used in patients in whom CLMs are no longer visible on helical CT. Previous studies evaluating the outcome of disappearing CLMs used enhanced CT routinely in combination with ultrasonography (8,9), contrast-enhanced MRI (10,12) or PET/CT (12). In our study, despite a lack of sufficient data on the usefulness of these alternative diagnostic modalities, either enhanced MRI or PET/CT was additionally performed to confirm judgment of the disappearance of lesions on CT imaging.

The present study had a number of limitations, including its retrospective nature and small patient sample. However, the results suggest that outcome in disappearing CLMs during oxaliplatin-based chemotherapy is more favorable than previously reported. Although the precise reason for this improvement remains unclear, one possible explanation is that 4 of the 5 patients were administered mFOLFOX6 plus bevacizumab and that 3 of the 5 patients received additional chemotherapy. It should be noted that there are no supporting data from earlier studies for this supposition. The present data do suggest, however, that studies are warranted on a larger series of patients with disappearing CLMs treated with new anticancer drugs and molecularly-targeted agents.

In terms of the treatment strategy or approach to disappearing CLMs, owing to the high rate of *in situ* recurrence,

Benoist *et al* (5) noted that i) a complete response on imaging did not mean cure in most patients; ii) medical oncologists should refer patients with resectable CLMs to surgeons before any lesions have completely disappeared; and iii) the sites of lesions disappearing with chemotherapy should be resected. Elias *et al* (7) and Auer *et al* (8) reported a satisfactory rate of *in situ* recurrence with hepatic arterial chemotherapy, indicating a satisfactory level of efficacy. However, given the range of new and effective chemotherapy regimens now available worldwide, this approach should be reconsidered given the concomitant technical problems associated with placement and maintenance of the catheter system. van Vledder *et al* (9) proposed that aggressive surgery should be considered in patients showing a marked response to chemotherapy, even when all CLM sites could not be identified.

Despite the favorable results observed in the present study, we believe that it is prudent to resect all initially detected sites of CLMs whenever possible. Taking the results of earlier studies into consideration, the following strategies may be appropriate: i) if all the lesions are initially resectable and chemotherapy is administered in an adjuvant setting, then the duration of chemotherapy should be limited; and ii) where preoperative chemotherapy is administered to make initially unresectable lesions resectable, careful follow-up imaging is important to ensure that they are not reduced in size to the point where identifying them intraoperatively would be difficult or impossible for the surgeon. However, the low rate of *in situ* recurrence of approximately 30% at 3 years in our study suggests that the sites of disappearing CLMs may be left untouched, only resecting should they recur.

In conclusion, given the low risk of recurrence *in situ*, the results of the present study suggest that the sites of disappearing CLMs may be left unresected but should be carefully monitored during follow-up, with resection an option if the lesion should recur. These results provide important data on the treatment of disappearing CLMs in the era of new and effective chemotherapy. However, to validate such a treatment strategy, further investigation with larger series of patients is warranted.

Acknowledgements

The authors would like to thank Associate Professor Jeremy Williams, Tokyo Dental College, for his assistance with the English of the manuscript.

References

1. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, *et al*: EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD): 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: 1007-1016, 2008.
2. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, *et al*: A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 22: 2042-2048, 2011.
3. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, *et al*: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27: 663-671, 2009.
4. National Cancer Institute: Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.0. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40. Accessed April 23, 2012.
5. Benoist S, Brouquet A, Penna C, *et al*: Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 24: 3939-3945, 2006.
6. Fiorentini G, Del Conte A, De Simone M, *et al*: Complete response of colorectal liver metastases after intra-arterial chemotherapy. *Tumori* 94: 489-492, 2008.
7. Elias D, Goere D, Boige V, Kohneh-Sharhi N, Malka D, Tomasic G, Dromain C and Ducreux M: Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. *Ann Surg Oncol* 14: 3188-3194, 2007.
8. Auer RC, White RR, Kemeny NE, *et al*: Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. *Cancer* 116: 1502-1509, 2010.
9. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, Schulick RD, Diaz LA and Choti MA: Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg* 14: 1691-1700, 2010.
10. Tanaka K, Takakura H, Takeda K, Matuo K, Nagano Y and Endo I: Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases. *Ann Surg* 250: 935-942, 2009.
11. Klinger M, Epioldauer S, Hacker S, *et al*: Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 35: 515-520, 2009.
12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al*: New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45: 228-247, 2009.
13. Bhattacharjya S, Bhattacharjya T, Baber S, Tibballs JM, Watkinson AF and Davidson BR: Prospective study of contrast-enhanced computed tomography, computed tomography during arteriography, and magnetic resonance imaging for staging colorectal liver metastases for liver resection. *Br J Surg* 91: 1361-1369, 2004.
14. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, *et al*: Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis - meta-analysis. *Radiology* 237: 123-131, 2005.
15. Vallas C, Andía E, Sánchez A, *et al*: Hepatic metastases from colorectal cancer: Preoperative detection and assessment of respectability with helical CT. *Radiology* 218: 55-60, 2001.
16. Elias D, Sideris L, Pocard M, *et al*: Incidence of unsuspected and treatable metastatic disease associated with operable colorectal liver metastases discovered only at laparotomy (and not treated when performing percutaneous radiofrequency ablation). *Ann Surg Oncol* 12: 298-302, 2005.
17. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG and Strasberg SM: Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 200: 845-853, 2005.

Köhne's Index を用いた切除不能大腸癌肝転移に対する 二次治療 FOLFIRI 療法の効果予測

石橋敬一郎 岡田 典倫 田島 雄介 天野 邦彦 幡野 哲
桑原 公亀 傍島 潤 石 畝 亨 大澤 智徳 隈元 謙介
熊谷 洋一 馬場 裕之 辻 美隆 芳賀 紀裕 石田 秀行*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(12): 2182-2184, November, 201

Predictive Value of Köhne's Index on the Efficacy of FOLFIRI Regimen in the Treatment of Unresectable Liver Metastasis of Colorectal Cancer: Keiichiro Ishibashi, Norimichi Okada, Yusuke Tajima, Kunihiko Amano, Satoshi Hatano, Kouki Kawabara, Jun Sobajima, Toru Ishiguro, Tomonori Ohsawa, Kensuke Kumamoto, Yoichi Kumagai, Hiroyuki Baba, Yoshita Tsuji, Norihiro Haga and Hideyuki Ishida (*Dept. of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University*)

Summary

The aim of this retrospective study was to analyze the predictive value of Köhne's index on the efficacy of FOLFIRI regimen in the treatment of unresectable liver metastasis of colorectal cancer. The subjects were 44 patients with unresectable liver metastasis from colorectal cancer treated with FOLFIRI regimen as second-line, for all of whom oxaliplatin-based regimen had previously failed. Bevacizumab was concomitantly used in 23 patients. Classification of the Köhne's index revealed high risk in 22 patients, intermediate risk in 7 patients, and low risk in 15 patients. The response rate was 13.6% in the patients with high risk (H group) and 27.3% in the patients with intermediate or low risk (non-H group) ($p=0.45$). The disease control rate was 50% in the H group and 68.2% in the non-H group ($p=0.36$). In the H group, the median progression-free survival time was 4.1 months and in the non-H group it was 7.1 months ($p=0.33$). Compared with the H group, the non-H group showed significantly better overall survival (10.8 months vs 23.9 months, $p=0.03$). None of the patients has received hepatectomy (conversion therapy). These results suggest that the predictive value of Köhne's index is limited in terms of the effect of shrinkage of liver metastases, including conversion therapy. **Key words:** Colorectal cancer, Köhne's index, Liver metastasis, Chemotherapy

要旨 目的: 切除不能大腸癌肝転移に対し二次治療の効果予測に関する Köhne's index (KI) の有用性について、retrospective に検討した。対象・方法: 切除不能・再発大腸癌肝転移に対し、oxaliplatin ベースの一次治療に failure 後、二次治療に FOLFIRI 療法 (bevacizumab 併用 23 例) を施行した 44 例を対象に、二次治療の治療効果と KI との関係について検討した。結果: KI により、high risk 22 例、intermediate risk 7 例、low risk 15 例に分類された。H 群 (high risk) と non-H 群 (intermediate risk + low risk) の間で、奏効率 (14% vs 27%, $p=0.45$)、病態制御率 (50% vs 68%, $p=0.36$)、無増悪生存期間 (中央値: 4.1 か月 vs 7.1 か月, $p=0.33$) に差を認めなかったが、全生存期間は non-H 群のほうが有意に良好であった (中央値: 10.8 か月 vs 23.9 か月, $p=0.03$)。肝切除 (conversion therapy) が行われた症例はなかった。結語: 大腸癌肝転移に対する二次治療 FOLFIRI 療法の効果予測としての KI の有用性は限定的であり、conversion therapy を踏まえた腫瘍縮小効果の予測に用いることはできないことが示唆された。

はじめに

Köhne¹⁾ が切除不能・再発大腸癌に対する 5-fluorouracil (5-FU) を基軸レジメンとした臨床試験のメタアナリシスから、その効果を予測する指標 (Köhne's index: KI) を提唱した。近年では、oxaliplatin, irinotecan

を含む一次治療における効果予測に関する報告が散見れる²⁻⁵⁾ が、二次治療における効果予測に関し KI の有用性を検討した報告はほとんどない。

今回、切除不能・再発大腸癌肝転移に対する二次治療 FOLFIRI 療法の効果予測に関する KI の有用性を明らかにするために retrospective に検討した。

* 埼玉医科大学総合医療センター・消化管・一般外科

I. 対象・方法

1. 対 象

当科で2005年12月～2011年3月の間に、肝転移巣を含む切除不能・再発大腸癌に対し二次治療としてFOLF-IRI療法を施行した44例を対象とした。全例oxaliplatinベースの一次治療に不応となった症例で、23例(52%)にbevacizumabを併用した。年齢は64.5(31～85)歳、男性27例、女性17例。performance status (PS)はPS 0 20例、PS 1 17例、PS 2が7例であった。初発大腸癌(Stage IV) 36例、再発大腸癌8例で、原発巣は結腸27例、直腸17例であった(表1)。

2. 方 法

各々の症例の二次治療導入時のEastern Cooperative Oncology Group (ECOG)のPS、転移臓器数、白血球数、血清アルカリフォスファターゼ値からKIを求め、high risk群、intermediate risk群、low risk群の3群に分けた。high risk (H群)とintermediate risk+low risk (non-H群)の間で、患者背景、腫瘍縮小効果、無増悪生存期間、全生存期間、肝切除への移行率について比較検討した。腫瘍縮小効果の判定にはRECIST ver1.1⁶⁾を用いた。

3. 統 計

連関変数は中央値(範囲)で記載した。2群間の比較には χ^2 検定またはFischerの直接確率法を、連続変数の比較にはMann-Whitney検定を用いた。生存率はKaplan-Meier法に従って算出し、生存期間の比較にはlog-

rank testを用いた。 $p<0.05$ を有意差ありとした。

II. 結 果

1. 患者背景

high risk群22例、intermediate risk群7例、low risk群15例であった。H群よりnon-H群のほうが男性の比率が高い傾向であったが($p=0.06$)、年齢、bevacizumabの併用については両群間で差を認めなかった。肝以外の転移臓器については、H群では全例に認められたのに対し、non-H群では6例(27%)のみに認めた($p<0.01$)。FOLFIRIの投与回数、irinotecanのrelative dose intensity、三次治療としての抗EGFR抗体療法の導入率のいずれにおいても、両群間に差を認めなかった(表2)。

2. 腫瘍縮小効果

奏効率はH群14%、non-H群27%($p=0.45$)、病態制御率はH群50%、non-H群68%($p=0.36$)と、いずれの両群間に有意差を認めなかった(図1)。

3. 無増悪生存期間

無増悪期間中央値はH群4.1か月、non-H群7.1か月($p=0.33$)で、両群間に有意差を認めなかった(図2a)。

4. 全生存期間

全生存期間中央値はH群10.8か月、non-H群23.9か月で、non-H群のほうが有意に良好であった($p=0.03$)(図2b)。

5. 肝切除への移行率

肝切除への移行(conversion)が行われた症例は、両群のいずれにも認めなかった。

III. 考 察

KIは、5-FUを基軸レジメンとした場合に全生存期間を予測する指標として提唱されたものである。その後、irinotecanベースの一次治療における全生存期間²⁻⁴⁾、oxaliplatin、irinotecan、capecitabine併用レジメンにおける腫瘍縮小効果と無増悪生存期間⁵⁾、IFL(irinotecan+5-FU)±bevacizumab療法における無増悪生存期間³⁾との関連があることが報告されている。

今回の結果から、二次治療FOLFIRI療法の効果予測の指標としてKIを用いることの有用性は限定的であり、特に肝転移縮小効果の予測には有用性が乏しいことが明らかになった。

今回、FOLFIRI治療後の全生存期間とKIには関連性が認められたことは注目に値する。わが国では一次治療としてoxaliplatinベースのレジメンが選択されることが多く、したがって二次治療にFOLFIRI療法が選択されることが多い。分子標的薬として何を併用するかという問題は別として、基軸となるFOLFIRI療法を導入する

表1 患者背景

年齢(歳)*	64.5(31~85)
性別(男性:女性)	27:17
PS	0 20
	1 17
	2 7
初発・再発	初発(Stage IV) 36
	再発 8
原発巣占居部位	結腸 27
	直腸 17
Bevacizumab併用	23(52%)

*: median (range)

表2 H群、non-H群における患者背景

	H群 (n=22)	non-H群 (n=22)	p value
年齢(歳)*	61.5(32~82)	68(33~81)	>0.99
性別(男性:女性)	10:12	17:5	0.06
二次治療におけるbevacizumab併用	12(55%)	11(50%)	0.17
肝以外の転移臓器	22(100%)	6(27%)	<0.01
一次治療			
mFOLFOX6	13	16	
XELOX	0	1	
mFOLFOX6+bevacizumab	7	5	
mFOLFOX7+bevacizumab	2	0	
FOLFIRI投与回数	9(1~44)	9.5(1~70)	0.36
Irinotecanのrelative dose intensity	70.7(34.3~100)	61.6(28.3~100)	0.37
抗EGFR抗体薬使用(三次治療)	6(27%)	6(27%)	>0.99

*: median (range)

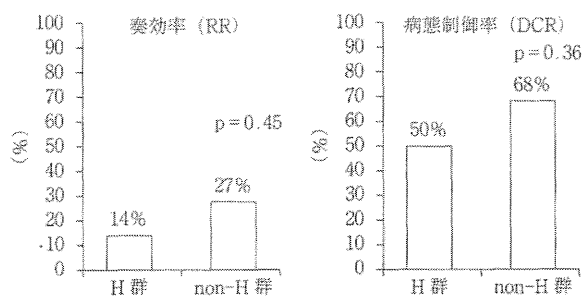


図1 直接腫瘍縮小効果

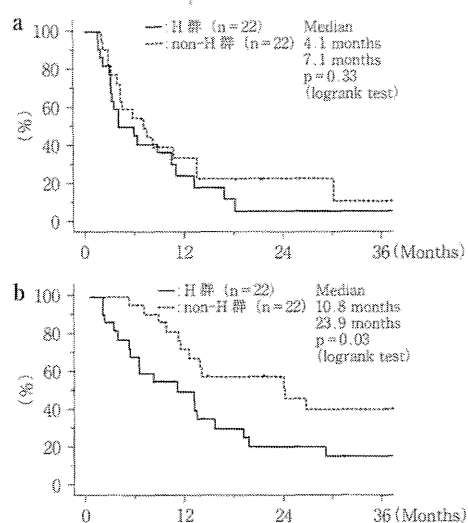


図2 生存期間

a: 無増悪生存期間。b: 全生存期間。

際、二次治療開始後の生存期間をある程度予測することは特に重要である。KIで high risk 群に分類されるような症例では FOLFIRI 療法を選択せず、化学療法を行うのであれば有害事象の少ないレジメン、あるいは best supportive care を選択することも考慮すべきと思われる。

肝転移が予後規定因子と考えられる症例では、一次治療が failure した場合には腫瘍縮小効果が速やかに得られるレジメンが望まれることはいうまでもないが、その観点からは確固たるエビデンスは創出されていない。したがって現在においては、二次治療として選択したレジメンの腫瘍縮小効果が予測できれば理想的である。今回の検討では、KI は腫瘍縮小効果をほとんど反映しないことが明らかになった。

大腸癌肝転移の肝切除移行 (conversion therapy) は、一次治療で 2.5~22% と報告されている⁷⁻¹⁰⁾。実地臨床における二次治療後の肝切除移行率に関する詳細な報告はほとんどない。腫瘍縮小効果は conversion therapy と密接に関連する問題であり、実際、今回の結果から KI は二次治療 FOLFIRI 療法中の conversion を予測する指標にもなり得ないことが推察され、今回の検討症例のなかで conversion therapy に移行できた症例はなかった。

今回の検討は症例数も少なく単一施設からの後方視的

検討であるが、切除・不能再発大腸癌肝転移に対する二次治療 FOLFIRI 療法において、肝切除 (conversion) も含めた治療戦略に KI を積極的に利用する意義は乏しいと考えられた。しかしながら、二次治療 FOLFIRI 療法後の全生存期間の予測には有用であることが判明した点は興味深い。今後、今回の結果を多数の症例で前向きに確認する必要がある。

文 献

- 1) Köhne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, *et al*: Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 13(2): 308-317, 2002.
- 2) Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, *et al*: Five-year date and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol* 26(35): 5721-5727, 2008.
- 3) Kabbinavar F, Irl C, Zullo A, *et al*: Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk. *Oncology* 75(3-4): 215-223, 2008.
- 4) Díaz R, Aparicio J, Gironés R, *et al*: Analysis of prognostic factors and applicability of Köhne's prognostic groups in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line irinotecan or oxaliplatin-based chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 5(3): 197-202, 2005.
- 5) Zarate R, Rodriguez J, Bandres E, *et al*: Oxaliplatin, irinotecan and capecitabine as first-line therapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): a dose-finding study and pharmacogenomic analysis. *Br J Cancer* 102(6): 987-994, 2010.
- 6) 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.
- 7) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, *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(31): 4697-4705, 2010.
- 8) Falcone A, Ricci S, Brunetti I, *et al*: Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 25(13): 1670-1676, 2007.
- 9) Tournigand C, Cervantes A, Figuer 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.
- 10) Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, *et al*: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360(14): 1408-1417, 2009.

本論文の要旨は第 34 回日本癌局所療法研究会において発表された。

Köhne's Index による切除不能・再発大腸癌肝転移に対する 一次治療 mFOLFOX 療法の効果予測

岡田 典倫 石橋敬一郎 大澤 智徳 傍 島 潤 桑原 公亀
天野 邦彦 幡 野 哲 鈴木 興秀 隈元 謙介 熊谷 洋一
馬場 裕之 芳賀 紀裕 辻 美 隆 石田 秀行*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(12): 2195-2197, November, 2012]

Prediction of the Efficacy of First-Line Oxaliplatin-Based Chemotherapy for Unresectable Liver Metastases of Colorectal Cancer by Köhne's Index: Norimichi Okada, Keiichi Ishibashi, Tomonori Ohsawa, Jun Sobajima, Kouki Kuwabara, Kunihiro Amano, Satoshi Hatano, Okihide Suzuki, Kensuke Kumamoto, Yoichi Kumagai, Hiroyuki Baba, Norihiro Haga, Yoshitaka Tsuji and Hideyuki Ishida (*Dept. of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University*)

Summary

Purpose: This retrospective study was undertaken to examine the usefulness of Köhne's index (KI) for predicting the efficacy of first-line oxaliplatin-based chemotherapy for unresectable liver metastases of colorectal cancer. **Patients and methods:** The subjects were 84 patients with unresectable liver metastases of colorectal cancer in whom first-line oxaliplatin-based chemotherapy was administered. The outcome of treatment was analyzed in relation to the KI. **Results:** The patients were classified into 3 groups: high risk group (n = 12), intermediate risk group (n = 20), and low risk group (n = 52). There were no significant differences between the groups with regard to response rate, disease control rate, disease-free survival, overall survival, and the rate of conversion to hepatic metastatectomy. **Conclusion:** Our results suggest that KI might not be useful for predicting the efficacy of first-line oxaliplatin-based chemotherapy for unresectable liver metastases of colorectal cancer. **Key words:** Colorectal cancer, Liver metastases, Chemotherapy, Köhne's index

要旨 目的: 切除不能・再発大腸癌肝転移に対する oxaliplatin ベースの一次治療の効果予測に関する Köhne's index (KI) の有用性について、retrospective に検討した。対象・方法: oxaliplatin ベースの一次治療を行った切除不能・再発大腸癌肝転移 84 例を対象とし、治療効果と KI との関係について検討した。結果: KI により、high risk 群 12 例、intermediate risk 群 20 例、low risk 群 52 例に分類された。奏効率、病態制御率、無再発生存期間、全生存期間、肝切除移行率のいずれにおいても、3 群間に有意差を認めなかった。結語: KI は、切除不能・再発大腸癌肝転移に対する oxaliplatin ベースの一次治療の効果予測には有用でないと考えられた。

はじめに

FOLFOX, XELOX などの oxaliplatin ベースの化学療法は、切除不能大腸癌に対する標準的レジメンとして位置付けられている。近年、このような有効な化学療法は生存期間を著しく延長するだけでなく、切除不能な転移巣を切除可能にすること (conversion therapy) が報告されている。この conversion therapy は肝転移に対して行われることが多い。しかしながら、oxaliplatin は類洞

閉塞¹⁾ や線維化²⁾ といった肝障害を惹起することが知られている。このような背景から、切除不能・再発大腸癌肝転移に対し oxaliplatin ベースの治療を行う際に、治療効果が予測できれば理想的である。

2002 年に Köhne ら³⁾ が提唱した大腸癌化学療法の効果予測に対する簡便な指標がある (Köhne's index: KI)。この KI は 5-fluorouracil (5-FU) ベースの臨床試験のメタアナリシスから導かれたもので、その後の他の臨床試験 (文献) の解析でも生存期間の予測に有用性が認めら

* 埼玉医科大学総合医療センター・消化管・一般外科

Table 1 Patient characteristics

Sex	
Male	60
Female	24
Age	
Median, Range	68 (32-82)
Liver metastases	
Synchronous	56
Metachronous	28
Location of the primary cancer	
Colon	63
Rectum	21
Regimen	
mFOLFOX6	73
XELOX	11
Bevacizumab	25
Target organ	
Liver only	27
Liver + other	57

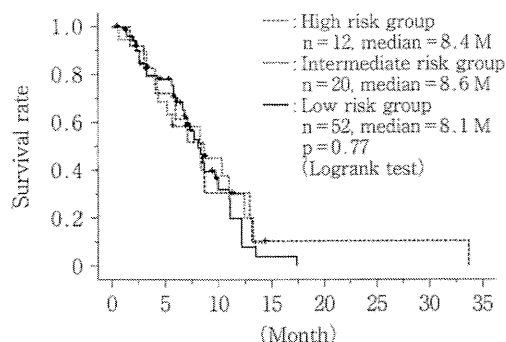


Fig. 2 Survival curve of time to progression (Kaplan-Meier's method)

60例、女性24例。同時性56例、異時性28例。原発巣は結腸(RS含む)63例、直腸21例。レジメンはmFOLFOX6 73例(うち bevacizumab 併用17例)、XELOXが11例(同8例)であった(Table 1)。なお、二次治療へは50例が移行し、移行率は70.4%であった。

2. 方 法

各々の症例のmFOLFOX6あるいはXELOX導入時のEastern Cooperative Oncology Group (ECOG)のperformance status (PS)、転移臓器数、白血球数、血清アルカリフォスファターゼ値からKIを求め、high risk群、intermediate risk群、low risk群の3群に分けた。KIと肝転移縮小効果、生存期間、肝切除移行率との関係について検討した。

3. 統 計

連続変数は中央値(範囲)で記載した。比率の比較は χ^2 検定で行った。生存率はKaplan-Meier法で算出し、生存期間の比較はlogrank検定で行った。 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

II. 結 果

1. KIによる分類

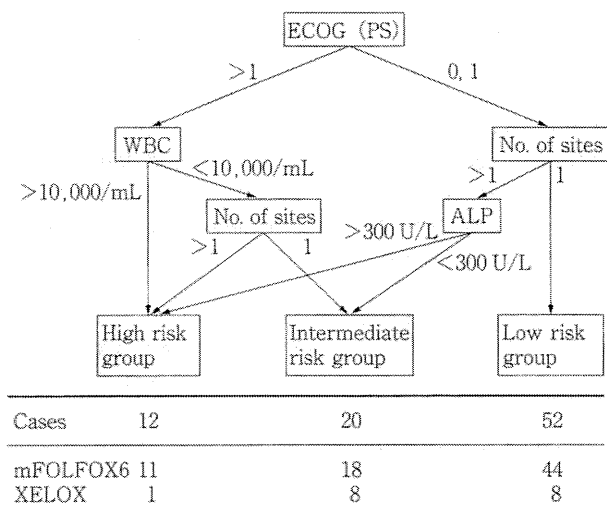
high risk群12例、intermediate risk群20例、low risk群52例であった(Fig. 1)。

2. 肝転移縮小効果

奏効率はhigh risk群41.6%、intermediate risk群44.4%、low risk群36.0%で、3群間に有意差を認めなかった($p=0.80$)。病勢制御率もhigh risk群83.3%、intermediate risk群72.2%、low risk群80.0%で、3群間に有意差を認めなかった($p=0.72$)。

3. 生存期間

無増悪生存期間中央値はhigh risk群8.4か月、intermediate risk群8.6か月、low risk群8.1か月であり、3群間に有意差を認めなかった($p=0.77$) (Fig. 2)。全生存期間中央値はhigh risk群13.5か月、intermediate



(文献³⁾より改変)

Fig. 1 Classification of cases according to Köhne's index

れるとする報告⁴⁻⁶⁾が散見されるが、oxaliplatinベースの治療に関する報告^{4,6)}は少ない。

今回、切除不能・再発大腸癌肝転移に焦点を絞り、oxaliplatinベースの一次治療の治療効果予測(conversion therapyの可能性も含めて)に関するKIの有用性について、retrospectiveに検討したので報告する。

I. 対象・方法

1. 対 象

当科にて肝転移を含む切除不能・再発大腸癌に対し、一次治療としてmFOLFOX6またはXELOX療法を施行した84例を対象とした。年齢は68(32~82)歳、男性

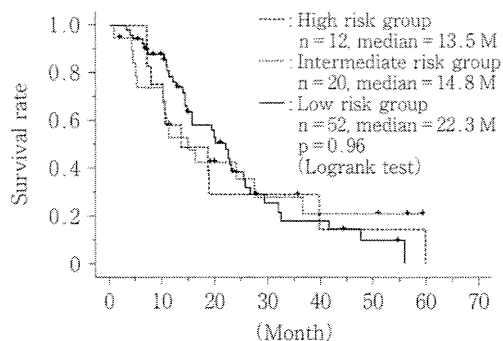


Fig. 3 Survival curve of overall survival (Kaplan-Meier's method)

risk 群 14.8 か月, low risk 群 22.3 か月であり, 3 群間に有意差を認めなかった ($p=0.96$) (Fig. 3)。

4. 肝切除移行率

肝切除移行率は high risk 群 1 例 (8.3%), intermediate risk 群 3 例 (15.8%), low risk 群 6 例 (12.2%) で, 3 群間に差を認めなかった ($p=0.82$) (Fig. 4)。

III. 考 察

KI は, 5-FU を基軸に Leucovorin, mitomycin C, methotrexate, interferonなどを併用した臨床試験のメタアナリシスから導かれたもので, リスクを前述の3群に評価する。オリジナルの報告では, 全生存期間と有意に相関することが示されている³⁾。その後, KI と大腸癌化学療法の効果の関係について, いくつかの報告がされている。N9741 試験⁴⁾では, FOLFOX, IFL, IROX が行われた患者全体の全生存期間, および無増悪期間と KI の間に有意な相関を認めた。FOLFOX のみのサブ解析では, high risk 群より low risk 群のほうが全生存期間において良好な傾向がみられたものの, 統計学的有意差は認めなかった。また Díaz ら⁶⁾も, 5-FU と irinotecan あるいは oxaliplatin を含むレジメンにおいて全生存期間の予測に関し KI の有用性を報告している。以上より oxaliplatin ベースの治療では, KI と生存期間の関係については未だ controversial であるといえる。また, KI と腫瘍縮小効果との関係はほとんど検討されていない。

今回の結果から, 切除不能・再発大腸癌肝転移に対し一次治療として mFOLFOX6/XELOX 療法を導入した場合, 肝転移の縮小効果, 肝切除移行率, 予後を KI から予測することは困難であることが判明した。その理由は不明であるが, KI の報告ではメタアナリシスに用いた臨床試験が 5-FU を基軸としていたことがあげられる。すなわち, FOLFOX/XELOX よりも PS が低い患者にも投与可能で, しかも治療効果自体が強力でなかったことがあげられる。また, mFOLFOX6/XELOX では PS が比

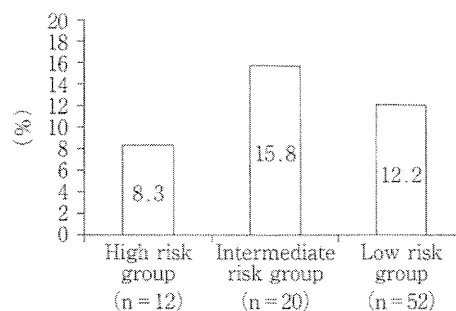


Fig. 4 Ratio of hepatic resection

較的に保たれている患者に投与される傾向がある上, 抗腫瘍効果が腫瘍量の多寡にかかわらず高いために, アルカリフォスファターゼ値のように腫瘍量を間接的に反映する因子が治療効果を反映しなかった可能性がある。実際, 近年注目されている conversion は high risk 群においても認めたことはむしろ注目に値する。

今回の検討は症例数が少なく単一施設からの後方視的検討ではあるが, 切除不能・再発大腸癌肝転移に対する conversion therapy も含めた治療戦略に KI を積極的に利用する意義は乏しいと考えられた。

文 献

- 1) Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, *et al*: Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 15(3): 460-466, 2004.
- 2) Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, *et al*: Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 94(9): 2467-2474, 1999.
- 3) Köhne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, *et al*: Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 13(2): 308-317, 2002.
- 4) Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, *et al*: Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol* 26(35): 5721-5727, 2008.
- 5) Kabbinnavar F, Irl C, Zurlo A, *et al*: Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk. *Oncology* 75(3-4): 215-223, 2008.
- 6) Díaz R, Aparicio J, Gironés R, *et al*: Analysis of prognostic factors and applicability of Köhne's prognostic groups in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line irinotecan or oxaliplatin-based chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 5(3): 197-202, 2005.

本論文の要旨は第34回日本癌局所療法研究会において発表した。

大腸癌同時性・異時性転移切除後の補助化学療法としての mFOLFOX6 療法

幡野 哲 石橋敬一郎 天野 邦彦 石 畝 亨 桑原 公亀
傍 島 潤 大澤 智徳 岡田 典倫 熊谷 洋一 隈元 謙介
馬場 裕之 辻 美隆 芳賀 紀裕 石田 秀行*

[Jpn J Cancer Chemother 39(12): 2192-2194, November, 2012]

Adjuvant Chemotherapy Comprising Modified FOLFOX6 after Curative Resection of Synchronous or Metachronous Metastasis from Colorectal Cancer: Satoshi Hatano, Keiichiro Ishibashi, Kunihiko Amano, Toru Ishiguro, Kouki Kuwabara, Jun Sobajima, Tomonori Ohsawa, Norimichi Okada, Yoichi Kumagai, Kensuke Kumamoto, Hiroyuki Baba, Yoshitaka Tsuji, Norihiro Haga and Hideyuki Ishida (Dept. of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University)

Summary

Purpose: This retrospective study evaluated the outcome of adjuvant chemotherapy comprising modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) after potentially curative metastasectomy from colorectal cancer. **Patients and methods:** The subjects were 40 patients with colorectal cancer who underwent potentially curative metastasectomy without any prior chemotherapy between December 2003 and November 2011. Patient background, type of adjuvant chemotherapy, and prognosis were examined. **Results:** Adjuvant chemotherapy was given in 30 patients (mFOLFOX6, $n=26$; oral fluoropyrimidines, $n=4$). The median relapse-free survival tended to be longer in patients treated with mFOLFOX6 compared to those treated with fluoropyrimidines (28.5 months vs 14.8 months; $p=0.11$). The median overall survival did not differ significantly between the 2 groups (37.9 months vs 31.3 months, $p=0.56$). When the analysis was restricted to patients treated with mFOLFOX6, no significant differences were found in relapse-free survival ($p=0.46$), overall survival ($p=0.29$), and frequency of adverse events during chemotherapy (Grade 3, $p=0.32$) between patients with synchronous metastasis ($n=11$) and those with metachronous metastasis ($n=15$). **Conclusion:** These results suggest that mFOLFOX6 might contribute to prolonging the time to relapse and that the timing of developing metastasis (synchronously or metachronously) may not have any effect on the outcome of adjuvant mFOLFOX6. **Key words:** Colorectal cancer, Metastasis, Adjuvant chemotherapy

要旨 目的: 大腸癌転移巣切除後の補助化学療法としての mFOLFOX6 療法の成績について検討した。対象・方法: 2003 年 12 月～2011 年 11 月の間に、術前化学療法を施行せずに転移巣を切除した大腸癌 40 例を対象とし、患者背景、術後補助化学療法、予後について検討した。結果: 補助化学療法は 30 例に施行された (mFOLFOX6: 26 例、5-FU 系経口薬: 4 例)。mFOLFOX6 施行例のほうが 5-FU 経口、または化学療法非施行例より無再発生存期間が長い傾向 (28.5 か月 vs 14.8 か月, $p=0.11$) であったが、全生存期間に差がなかった (37.9 か月 vs 31.3 か月, $p=0.56$)。mFOLFOX6 施行例を同時性転移切除 11 例と異時性転移切除 15 例に分けて検討すると、両者の間に無再発生存期間 ($p=0.46$)、全生存期間 ($p=0.29$)、Grade 3 の有害事象発生率 ($p=0.32$) に有意差を認めなかった。結語: ① 大腸癌転移巣切除後の mFOLFOX6 療法は無再発生存期間の延長に寄与する、② 転移巣の出現時期は転移切除後の mFOLFOX6 の成績に影響を及ぼさないことが示唆された。

はじめに

大腸癌転移再発において、根治切除例に対する術後補助化学療法の有効性を示すエビデンスは認められていない。しかし、stage III 結腸癌に対する補助化学療法の有効性が確立されている現在、さらに再発リスクが高い

stage IV (同時性)・再発切除 (異時性) 大腸癌症例に対し、補助化学療法を行うことは容認されるべきものと考えられる。

今回、当科における大腸癌転移巣切除後の mFOLFOX6 療法の治療成績を明らかにするため retrospective study を行った。

* 埼玉医科大学総合医療センター・消化管・一般外科

I. 対象・方法

2003年12月～2011年11月の間に、術前化学療法を施行せずに原発巣と同時性転移巣を切除した stage IV 大腸癌と、異時性転移巣を切除した大腸癌患者を対象とした。治療法の内訳、mFOLFOX6 施行の有無による全生存期間 (OS)、無再発生存期間 (RFS) を検討した。また、mFOLFOX6 施行例の患者背景、OS、RFS、再発部位、mFOLFOX6 による有害事象について、同時性転移例と異時性転移例の間に比較検討した。なお、転移巣切除後の補助化学療法としての mFOLFOX6 は最低 6 コース、最高 12 コースを目標に行った。

有害事象は National Cancer Institute による CTCAE v4.0¹⁾ に基づいて記載した。

統計: 連続変数は中央値 (範囲) で記載し、連続変数の 2 群間の比較は Mann-Whitney 検定で行った。2 群間の頻度 (比率) の比較には、Yates 補正 χ^2 検定または

Fisher の直接検定を用いた。生存率を Kaplan-Meier 法で算出し、生存期間の比較は logrank 検定で行った。いずれも $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

II. 結 果

1. 対象全体の背景因子

同時性・異時性転移切除例は、各々 18 例、22 例であった。補助化学療法は 30 例に導入され、mFOLFOX6 が 26 例、5-FU 系経口薬が 4 例であった。経口抗癌薬の内訳は S-1 と UFT 1 例ずつ、UFT+Leucovorin (LV) が 2 例であった。術後補助化学療法を導入しなかった理由は、高齢 6 例、患者本人の希望 2 例、術後 ADL の低下が 2 例であった。

2. mFOLFOX6 導入例・非導入例の比較

mFOLFOX6 導入例、mFOLFOX6 非導入例 (経口 5-FU 投与例+補助化学療法非導入例) の RFS の中央値は、各々 28.5 か月、14.8 か月で mFOLFOX6 施行例のほうが良好な傾向を認めた ($p=0.11$) (図 1a)。OS の中央値は、各々 37.9 か月、31.3 か月で両者に有意差を認めなかった ($p=0.56$) (図 1b)。

3. mFOLFOX6 導入例の検討

mFOLFOX6 施行 26 例のうち、同時性転移切除 (同時性) は 11 例、異時性転移切除 (異時性) は 15 例であった。表 1 に mFOLFOX6 施行例の臨床病理学的特徴を示した。主な切除臓器は同時性・異時性ともに肝が最多であったが、異時性では肺転移切除の頻度が高い傾向がみられた ($p=0.11$)。年齢 ($p=0.66$)、性別 ($p=0.70$)、mFOLFOX6 投与回数 ($p=0.47$) や oxaliplatin (L-OHP) の dose intensity ($p=0.67$)、切除後の再発臓器の種類

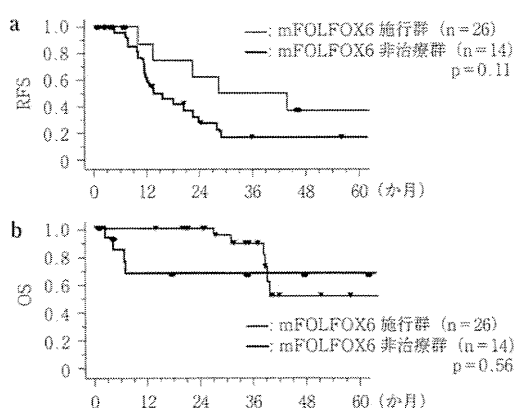


図 1 mFOLFOX6 の施行、非施行による RFS, OS

表 1 Clinicopathological profile of 26 colorectal cancer patients with synchronous and asynchronous distant metastasis

	同時性転移 (n=11)	異時性転移 (n=15)	p 値
年齢 (歳)	64 (42~85)	61 (42~88)	0.66
性別 (男性/女性)	6/5	7/8	0.7
投与回数	6 (5~10)	6 (5~12)	0.47
L-OHP の relative dose intensity (%)	76.9 (52.9~100)	85.7 (57.0~100)	0.67
転移切除臓器			
肝	6	7	0.11
肺	1	6	
腹膜	3	1	
大動脈周囲リンパ節	1	0	
卵巣 (重複あり)	1	1	
切除後再発臓器			
肝	1	4	0.74
肺	5	7	
腹膜	2	1	
大動脈周囲リンパ節	0	1	
その他 (重複あり)	0	1	

表 2 Frequencies of adverse events during adjuvant chemotherapy

	同時性転移群 (n=11)		異時性転移群 (n=15)		p 値	
	Grade 1~3	Grade 3	Grade 1~3	Grade 3	Grade 1~3	Grade 3
All toxicities	11 (100%)	5 (45%)	15 (100%)	4 (27%)	>0.99	0.32
Leukopenia	4 (36%)	0 (0%)	8 (53%)	2 (13%)	0.39	0.21
Neutropenia	7 (64%)	6 (55%)	14 (93%)	4 (27%)	0.06	0.15
Anemia	8 (73%)	0 (0%)	7 (47%)	0 (0%)	0.18	>0.99
Anorexia	8 (73%)	0 (0%)	13 (87%)	0 (0%)	0.37	>0.99
Vomiting	5 (45%)	0 (0%)	8 (53%)	0 (0%)	0.69	>0.99
Diarrhea	4 (36%)	0 (0%)	11 (73%)	0 (0%)	0.06	>0.99
Stomatitis	4 (36%)	0 (0%)	6 (40%)	0 (0%)	0.85	>0.99
Alopecia	2 (18%)	0 (0%)	5 (33%)	0 (0%)	0.39	>0.99
Allergic reaction	1 (9%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	0.23	>0.99
Peripheral neuropathy	10 (91%)	0 (0%)	12 (80%)	0 (0%)	0.45	>0.99
Protein urea	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.99	>0.99
Hypertension	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.99	>0.99

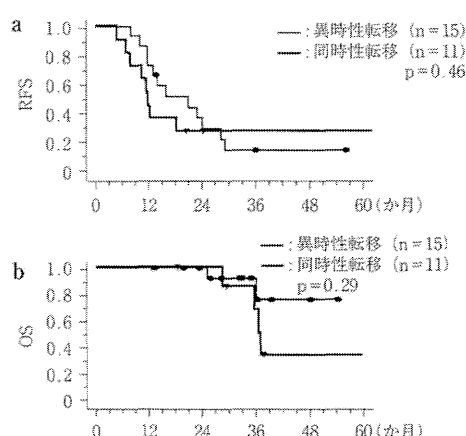


図 2 同時性、異時性別の RFS, OS

($p=0.74$) についても、同時性・異時性の間で有意差を認めなかった。RFS ($p=0.46$)、OS ($p=0.29$) いずれも同時性・異時性の間で有意差は認めなかった (図 2)。

mFOLFOX6 施行中の有害事象を表 2 に示す。Grade 4 の有害事象は認めなかった。Grade 1 以上の何らかの有害事象は全例に認めた。同時性・異時性にかかわらず、白血球減少および好中球減少の頻度が高かった。Grade 3 の有害事象の頻度には同時性・異時性の間で有意差を認めなかった (45% vs 27%, $p=0.32$)。

III. 考 察

大腸癌遠隔転移切除後の補助化学療法についてのエビデンスは確立されていない。しかしながら近年では、L-OHP ベースの化学療法が進行・再発大腸癌のみならず、stage II, III の結腸癌に対する術後補助化学療法としても有効性が確認されるようになった。MOSAIC 試験²⁾では、FOLFOX4 療法は 5-FU+LV 療法と比較して、5 年無再

発生存率、6 年全生存率ともに有意に良好であることが報告された。したがって現状では、stage III 大腸癌よりも術後の再発リスクが高い転移巣切除後の補助化学療法として、エビデンスには乏しいものの実臨床における選択肢の一つとして、FOLFOX などの L-OHP ベースの化学療法が行われていることが多いと思われる。

今回の検討の結果、ランダム化された結果ではないものの、mFOLFOX6 の補助化学療法を受けた症例のほうが受けていない症例より RFS が良好な傾向が得られた点は興味深い。また、大腸癌治療においては一般に、転移巣切除のほうが原発巣切除より、同時性転移切除 (原発巣切除とともに行う場合) のほうが異時性転移切除より手術侵襲が大きいと考えられる。今回、stage III 大腸癌治療切除後と直接比較していないが、有害事象については転移巣切除後の mFOLFOX6 は認容できると考えられた。しかしながら、頻度が高い好中球減少、白血球減少には特に注意が必要であることが判明した。いずれにしても、今後とも症例を集積し、大腸癌転移巣切除後の L-OHP ベースの補助化学療法の効果と安全性について結論をだすべきと考えられる。

文 献

- 1) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 (National Cancer Institute, <http://ctep.cancer.gov>)
- 2) André T, Boni C, Navarro M, *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* 27(19): 3109-3116, 2009.

本論文の要旨は第 34 回日本癌局所療法研究会において発表した。

K-Ras 野生型切除不能再発大腸癌における一次治療 Bevacizumab 併用 Oxaliplatin ベース化学療法の治療成績

今泉 英子 石橋敬一郎 岡田 典倫 田島 雄介 天野 邦彦
幡野 哲 桑原 公亀 傍島 潤 石 畝 亨 大澤 智徳
隈元 謙介 熊谷 洋一 芳賀 紀裕 石田 秀行*

[Jpn J Cancer Chemother 39(12): 2185-2188, November, 2012]

Clinical Outcomes in Refractory Colorectal Cancer Patients with Wild-Type K-Ras Treated with Bevacizumab and Oxaliplatin-Based Chemotherapy as a First-Line Treatment: Hideko Imaizumi, Keiichi Ishibashi, Norimichi Okada, Yusuke Tajima, Kunihiro Amano, Satoshi Hatano, Kouki Kuwabara, Jun Sobajima, Toru Ishiguro, Tomonori Ohsawa, Kensuke Kumatani, Yoichi Kumagai, Norihiro Haga and Hideyuki Ishida (Dept. of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University)

Summary

The clinical outcomes, including adverse events, in 34 unresectable advanced colorectal cancer patients with wild-type K-ras, who were treated with bevacizumab and oxaliplatin-based chemotherapy as a first-line treatment, were analyzed for confirmation of the effectiveness and safety of this treatment. The response rate of the patients was 44% (complete remission, 2 patients; and partial remission, 13 patients). The median progression-free survival and overall survival in these patients was 11.1 and 25.1 months, respectively. Adverse events of greater than grade 3 were observed in 18 patients. Of these patients, 10 exhibited grade 3/4 neutropenia, and 6 had peripheral neuropathy. Our results were similar to those of randomized phase III trials from abroad, including those using anti-epidermal growth factor receptor antibody, with respect to effectiveness and safety. Furthermore, patients with liver metastasis had poor prognosis compared to those with metastasis to organs other than the liver. Further analysis will be required to better understand these results. **Key words:** Unresectable advanced colorectal cancer, Wild-type K-ras, Chemotherapy

要旨 一次治療で bevacizumab (Bmab) 併用 oxaliplatin (L-OHP) ベースの化学療法を行った K-ras 野生型の切除不能再発大腸癌 34 例を対象に治療成績を調べ、その有効性と安全性について検討した。奏効率、CR 2 例、PR 13 例で 44% であった。無増悪期間の中央値は 11.1 か月、全生存期間は 25.1 か月であった。有害事象は、grade 3 以上が 18 例 (53%) に認められ、好中球減少 10 例と末梢神経障害 6 例であった。今回の結果は、これまで報告されてきた抗 EGFR 抗体を含む第 III 相試験での治療成績とほぼ同等の成績であり、一次治療での Bmab 併用の L-OHP ベースの化学療法の有効性と安全性を確認することができた。また、肝転移を標的病変とする症例と肝以外を標的病変とする症例では、肝転移を標的とする症例の予後が不良であることが示唆された。この点については今後の症例を集積し、さらなる検討が必要であると考えられた。

緒 言

切除不能再発大腸癌に対する化学療法は、新規分子標的薬の登場により治療レジメンが多様化している。特に一次治療では、oxaliplatin (L-OHP) や irinotecan (CPT-11) を基軸とした化学療法に抗 VEGF 抗体である bevacizumab (Bmab)、あるいは K-ras 野生型に対しては抗 EGFR 抗体薬である cetuximab や panitumumab の分子標的薬を併用することが可能である。そこで、K-ras 野

生型の切除不能再発大腸癌症例に一次治療でどのレジメンを用いるかは、施設間によって異なっているのが現状である。今回、一次治療で Bmab 併用の L-OHP ベースの化学療法を行った K-ras 野生型の切除不能再発大腸癌症例を対象に retrospective に治療成績を調べ、その有効性と安全性について検討した。また、今回の成績について抗 EGFR 抗体薬を併用した海外の大規模臨床試験の治療成績と比較した。

* 埼玉医科大学総合医療センター・消化管・一般外科

表 1 患者背景

野生型 (n=34)				
年齢 68 (34~84) 歳				
性別 (男性:女性) 18:16				
レジメン	一次治療	二次治療	三次治療	
mFOLFOX6+Bmab (18 例)		FOLFIRI 1 例	Cmab 1 例	
			CPT-11/Cmab 5 例	
		FOLFIRI+Bmab 13 例	FOLFIRI+Pmab 1 例	
			Pmab 1 例	
mFOLFOX7+Bmab (4 例)		FOLFIRI+Pmab 1 例		
		FOLFIRI+Bmab 2 例		
XELOX+Bmab (12 例)		FOLFIRI 1 例		
		FOLFIRI+Bmab 3 例		
対象臓器個数 2 (1~4)				
対象病変	肝	19		
	肺	19		
	リンパ節	12		
	腹膜	3		
	原発巣	7		
	骨	2		
L-OHP DI 73.0 (60.0~100)				

表 2 直接奏効割合

効果	野生型 (n=34)
CR	2
PR	13
SD	18
PD	1
奏効率 CR+PR	15 (44.1%)
病態制御率 CR+PR+SD	33 (97.1%)

I. 対象・方法

2007 年 1 月~2011 年 12 月の間に、標的病変を有する切除不能再発大腸癌に対して Bmab 併用 L-OHP ベースの化学療法が施行され、retrospective な検討により腫瘍の K-ras status が確認できた 53 例のうち、K-ras 野生型であった 34 例を対象とした。患者背景を表 1 に示す。年齢の中央値は 68 歳、男女比は 18:16 であり、一次治療として mFOLFOX6+Bmab が 18 例、mFOLFOX7+Bmab が 4 例、XELOX+Bmab が 12 例に施行された。また二次治療は 21 例に行われ、三次治療は 8 例に行われた。対象臓器個数の中央値は 2 個であり、L-OHP の dose intensity は 73.0%であった。また、34 例中で肝転移を標的病変とした症例は 19 例 (56%) であり、標的としない病変は 15 例 (44%) であった。

対象症例での腫瘍縮小効果、無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS)、全生存期間 (overall survival:

OS)、有害事象について検討し、また肝転移を標的病変とする症例と肝以外の標的病変を有する症例間でも同様の項目を検討した。治療の効果判定は、RECIST ver1.1 分類に従った。有害事象の評価は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver4.03 に準じた。

連側変数の記載は中央値 (範囲) で記載した。生存率は、Kaplan-Meier 法を用いて算出し、生存期間は log-rank 検定にて比較し、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

II. 結 果

腫瘍縮小効果: CR 2 例, PR 13 例, SD 18 例, PD が 1 例であり、奏効率 44.1%, 病態制御率は 97.1%であった (表 2)。

生存期間: PFS の中央値は 11.1 か月、OS の中央値は 25.1 か月であった (図 1)。

有害事象: 全症例に何らかの有害事象が認められた (表 3)。grade 3 以上の有害事象は 53%に認められ、好中球減少症が 10 例 (29%) と最も多く、次いで末梢神経障害が 6 例 (18%) にみられた。Bmab に特有の有害事象では、高血圧 1 例で grade 3 が認められ、消化管穿孔を伴った症例が 1 例あった。

肝とそれ以外の臓器を標的病変とする症例間の治療成績: 肝転移を標的病変とする症例 (L 群) 19 例と、肝以外の臓器を標的病変とする症例 (NL 群) 15 例について

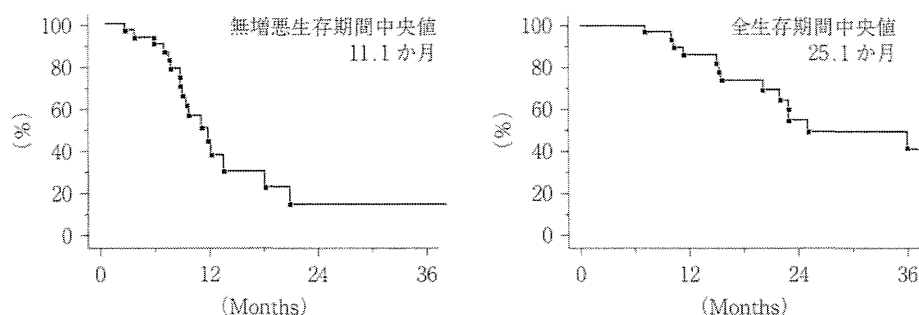


図 1 無増悪生存期間と全生存期間

表 3 有害事象の発現状況

	grade 1~2	grade 3~4
All toxicities	34 (100%)	18 (53%)
Leukopenia	14 (41)	2 (6)
Neutropenia	25 (74)	10 (29)
Anemia	28 (82)	1 (3)
Anorexia	25 (74)	1 (3)
Vomiting	4 (12)	0 (0)
Diarrhea	14 (41)	1 (3)
Stomatitis	22 (65)	0 (0)
Alopecia	4 (12)	0 (0)
Allergic reaction	5 (15)	1 (3)
Peripheral neuropathy	26 (77)	6 (18)
Protein urea	1 (3)	0 (0)
Hypertension	8 (24)	1 (6)
Bleeding	7 (21)	0 (0)
Perforation	1 (3)	1 (3)

表 4 肝転移を標的病変とする症例としない症例での直接奏効割合

	肝転移を標的 病変とする (n=19)	肝転移を標的 病変としない (n=15)	p value
効果			
CR	0	2	
PR	10	3	
SD	8	10	
PD	1	0	
奏効率			
CR+PR	10 (52.6%)	5 (33.3%)	0.31
病態制御率			
CR+PR+SD	18 (94.7%)	15 (100%)	> 0.99

治療成績を検討した(表4)。L群の奏効率は52.6%、病態制御率は94.7%であったのに対し、NL群の奏効率は33.3%、病態制御率は100%であった。PFSとOSは、L群で10.5か月、22.0か月であったが、NL群ではいずれも中央値は未到達で算出できなかった。PFSは、肝転移を標的とする症例のほうが肝以外の標的病変を有する症例よりも有意に短く、両群間に有意差が認められた($p=0.02$) (図2)。またOSでは、肝転移を標的とする

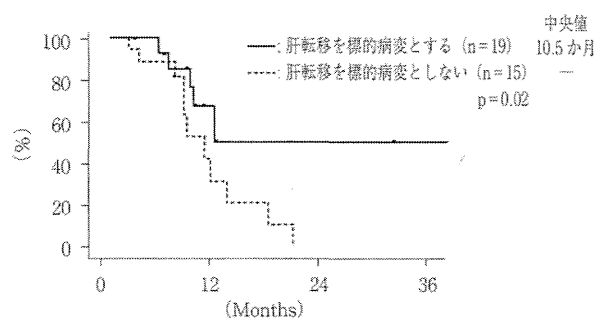


図 2 肝転移を標的病変とする症例としない症例での無増悪生存期間

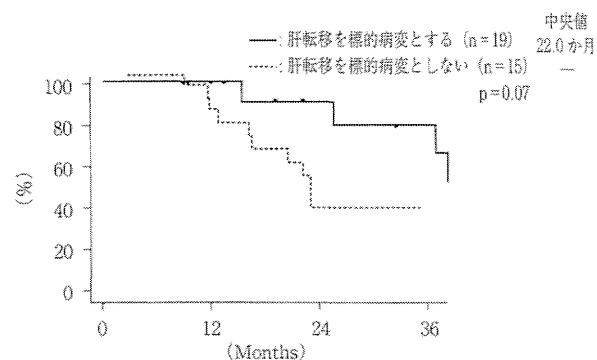
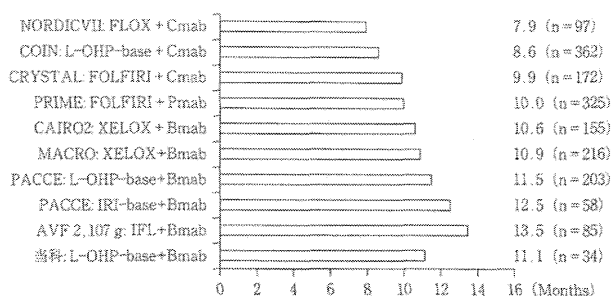


図 3 肝転移を標的病変とする症例としない症例での全生存期間

症例のほうが肝以外の標的病変を有する症例よりも予後が不良である傾向が認められた($p=0.07$) (図3)。

III. 考 察

切除不能再発大腸癌の治療は、抗EGFR抗体薬の登場に伴いK-ras野生型の切除不能再発大腸癌の一次治療は、抗EGFR抗体の治療効果が期待できるため、新たに治療の選択肢に加えることが可能となり多様化した。実臨床で数あるレジメンのなかからどの治療レジメンを選ぶかは、患者に各治療について有害事象を中心に理解を得ることはもちろんであるが、治療する側にゆだねられているのが実状である。実際、切除不能再発大腸癌で化学療法によるCR症例は非常に少なく、一次治療から二次治療、さらには三次治療に至る各治療期間をいかに長く維持しつづけるかが生存期間の延長に寄与していると



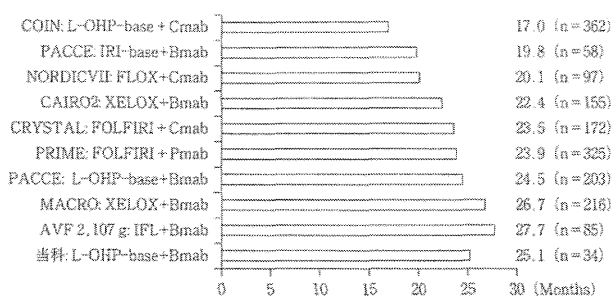
Tveit, et al ASCO 2011, Maughan, et al Lancet 2011, Van Cutsem, et al NEJM 2009, Douillard, et al ASCO 2011, Tol, et al NEJM 2009, Heche, et al JCO 2008, Hurwitz, et al Oncologist 2009

図4 当科と第Ⅲ相試験の無増悪生存期間の比較

考えられる。そのためにも、最初の治療の有効性や安全性が今後の治療の鍵となる。

今回の検討では、K-ras 野生型の切除不能再発大腸癌症例を対象に、Bmab 併用 L-OHP ベースの化学療法を一次治療として行うことが有効性と安全性の面で妥当であるか retrospective に検証した。その結果、PFS の中央値は 11.1 か月、OS の中央値は 25.1 か月であり、図 4, 5 に示すごとく、これまで海外で行われた K-ras 野生型の切除不能再発大腸癌症例に対する各抗体治療薬を併用した大規模臨床試験の治療成績とほぼ同等であり、Bmab 併用 L-OHP ベースの化学療法の有効性が確認された。抗 EGFR 抗体薬は、CRYSTAL¹⁾ や PRIME 試験²⁾でも K-ras 野生型での奏効率の上乗せ効果は著しく、この点は Bmab に比べても優れていると考えられるが、最終的には OS の著しい延長にまでは結び付かず、Bmab 以上の利点はないと考えられた。また、最近一次治療で Bmab の投与後に増悪しても二次治療でも Bmab の投与を続ける (bevacizumab beyond progression: BBP) 症例で OS の延長が認められた³⁾ ことや、Bmab は今回われわれも経験した消化管穿孔などまれな有害事象が生じ得ることを除けば、患者にとって重荷になるような有害事象が少なくと考えられる。一方、抗 EGFR 抗体薬は、治療効果に相関して顔面や体幹に痤瘡ができたり、爪囲炎が生じる⁴⁾ など QOL の低下につながりかねない有害事象を伴うことがある。そのような観点からも、実臨床で抗 EGFR 抗体薬を一次治療から積極的に使うより、Bmab を使うほうが安全性において優れていると考えられた。しかしながら、近年 conversion therapy になる症例が散見され、特に奏効率の高い抗 EGFR 抗体薬を第一選択とする考えも見受けられる⁵⁾。現時点でどのような症例に期待されるか予測する方法は確立していないものの、今後抗 EGFR 抗体薬で conversion therapy し得ることが予測できれば、症例によっては抗 EGFR 抗体薬を一次治療から積極的に使う場合もあるであろう。

今回の解析で、肝転移を標的病変とする症例と肝以外の標的病変を有する症例の治療成績において、奏効率・



Tveit, et al ASCO 2011, Maughan, et al Lancet 2011, Van Cutsem, et al NEJM 2009, Douillard, et al ASCO 2011, Tol, et al NEJM 2009, Heche, et al JCO 2008, Hurwitz, et al Oncologist 2009

図5 当科と第Ⅲ相試験の全生存期間の比較

病態制御率はほぼ同等の結果であったが、PFS と OS において肝転移を標的病変とする症例のほうが予後不良であった。この点は今後症例を集積し、さらなる検討を行う必要があると考えられた。

結 語

K-ras 野生型の切除不能再発大腸癌症例の一次治療として Bmab 併用 L-OHP ベースの化学療法を施行することは、抗 EGFR 抗体薬を併用した海外の大規模臨床試験の PFS や OS を比較しても治療の有効性は同等であることと、抗 EGFR 抗体薬による有害事象で QOL の低下を来す可能性を考慮すると、実臨床で第一選択されてもよいと考えられた。

文 献

- 1) Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360(14): 1408-1417, 2009.
- 2) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, 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(31): 4697-4705, 2010.
- 3) Cartwright TH, Yim YM, Yu E, et al: Survival Outcomes of Bevacizumab Beyond Progression in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated in US Community Oncology. *Clin Colorectal Cancer* 2012. (in press)
- 4) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351(4): 337-345, 2004.
- 5) Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al: Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 11(1): 38-47, 2010.

本論文の要旨は第 34 回日本癌病所療法研究会において発表した。

大腸癌肝転移・腹膜播種に対して集学的治療を行い長期生存中の1例

田島 雄介 石橋敬一郎 松澤 岳晃 石 畝 亨 大澤 智徳
岡田 典倫 隈元 謙介 熊谷 洋一 馬場 裕之 芳賀 紀裕
石田 秀行*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(12): 2240-2242, November, 2012]

A Long-Term Survivor of Colorectal Cancer Associated with Multiple Liver Metastases and Peritoneal Carcinomatosis Treated Through a Multidisciplinary Approach: Yusuke Tajima, Keiichi Ishibashi, Takeaki Matsuzawa, Toru Ishiguro, Tomonori Ohsawa, Norimichi Okada, Kensuke Kumamoto, Youichi Kumagai, Hiroyuki Baba, Norihiro Haga and Hideyuki Ishida (Dept. of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University)

Summary

Even in the era of new anticancer drugs, an optimal treatment strategy for colorectal cancer associated with liver metastasis and peritoneal carcinomatosis has yet to be established. Here we report the case of a long-term survivor with very advanced colon cancer who underwent repeated resective surgery and chemotherapy. This 69-year-old man underwent a Hartmann's procedure and the resection of peritoneal metastases of cancer of the rectosigmoid, which had infiltrated the retroperitoneum giving rise to multiple liver metastases and peritoneal carcinomatosis. The resection margin was positive for cancer. After 14 courses of a modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) regimen, a partial response with no development of new lesions was obtained. Multiple partial hepatectomies were subsequently performed. After the completion of an additional 6 courses of mFOLFOX6, a positron-emission tomography (PET)/computed tomography (CT) examination demonstrated a hot spot in segment 4. This hot deposit disappeared after a further 8 courses of mFOLFOX6. The patient then underwent a left lateral segmentectomy for a newly developed lesion in segment 3, which was detected 2 years and 7 months after the first operation. The patient has remained free from recurrence for 2 years since his last operation. **Key words:** Colorectal cancer, Liver metastasis, Peritoneal dissemination, Chemotherapy

要旨 新規抗癌剤が使用できる現在においても、肝・腹膜転移を伴う大腸癌の治療方針は確立されていない。今回、新規抗癌剤と複数回の手術によって長期生存を得ている高度進行大腸癌の1例を経験したので報告する。症例は69歳、男性。後腹膜に浸潤するRS癌、同時性肝転移(H2)・腹膜播種(P2)に対し、Hartmann手術、腹膜播種切除を施行した。原発巣の切除断端は癌細胞陽性であった。術後にmFOLFOX6を14回施行した。新病変の出現はなく肝転移がPRとなったため、肝部分切除術を施行した。肝切除後にmFOLFOX6を6回追加投与した。その後PET-CT検査にて肝S4に異常集積を認めたため、mFOLFOX6を8回施行したところ、異常集積は消失した。初回手術から2年7か月後、肝S3に転移を認めたため、肝外側区域切除術を施行した。原発巣手術後4年7か月、無再発生存中である。

はじめに

分子標的薬を含む新規抗癌剤の導入により、marginally resectableな転移巣を複数箇所認めるStage IV大腸癌にも集学的治療を行い、根治をめざせる可能性がある。今回、原発巣の後腹膜浸潤、多発肝転移、腹膜播種を伴ったStage IV大腸癌に対し、複数回の手術および化学療法を施行し、長期生存している1例を経験したので報告する。

I. 症 例

術前所見: 症例は、69歳、男性。血便を主訴に当科を受診。諸検査の結果、RS癌、多発肝転移(図1a)、腹膜播種(図1b)と診断された。腫瘍マーカーでは、CEA 27.9 ng/mL、CA19-9が934 U/mLと高値であった。

初回手術所見: 原発巣は直腸S状部にあり、左尿管周囲の後腹膜に浸潤していた。大網には径3 cmと径1 cmの結節を認め、腹膜播種(P2)と診断した。Hartmann手

* 埼玉医科大学総合医療センター・消化管・一般外科

術 (D3) と腹膜播種巣の切除を施行した。後腹膜剥離断端 (尿管周囲) は癌陽性であった。

病理組織学的検索: 原発巣の組織型は中分化腺癌で、ly2, v1, SI (左尿管), N2 (6/9), H2P2M0, Stage IV (大腸癌取扱い規約第7版補訂版) であった。

術後経過: 術後 mFOLFOX6 を 12 回施行した時点の CT で、肝転移巣の長径和が 50% 未満となり、14 回施行した時点の CT では新病変を認めず、肝転移巣の縮小効果も持続していたため、PR と判定した (RECIST ver1.1)。oxaliplatin による末梢神経障害は、grade 2 であった。初回手術 8 か月後に肝転移に対して肝部分切除術 (S4, 5, 6, 8) を施行した。切除した 4 個のうち 3 個 (S4, 6,

8) に腺癌を認めた。非癌部の肝組織の病理組織学的変化については、grade 1 の脂肪変性¹⁾、grade 2 の類洞拡張²⁾を認めたが、線維化¹⁾は認めなかった。その後、mFOLFOX6 を 6 回追加施行した。化学療法中止から 2 か月後 (初回手術 1 年 3 か月後) の PET-CT 検査にて肝 S4 に異常集積を認めたため (図 2)、再び mFOLFOX6 を導入し、8 回施行したところ、PET-CT で異常集積は消失した。oxaliplatin による末梢神経障害は、grade 2 であった。初回手術から 1 年 10 か月経過後に人工肛門閉鎖術を施行した。初回手術から 2 年 7 か月の PET-CT 検査で肝 S3 に集積を認めた (図 3)。CT, MRI, 超音波検査では明らかな転移と診断できなかったが、PET-CT の所見

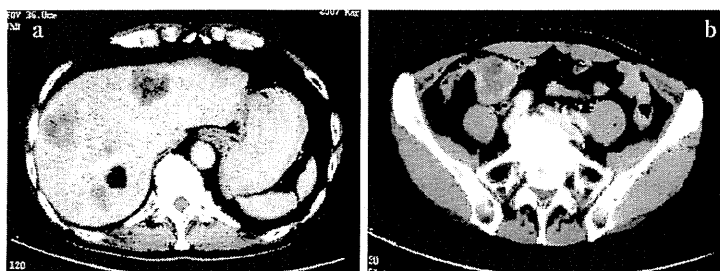


図 1 腹部 CT 検査
a: 肝転移。b: 腹膜播種。

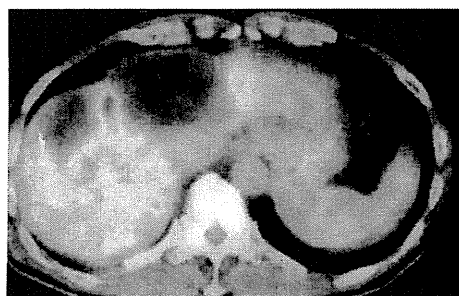


図 2 初回手術 1 年 3 か月後の PET-CT 検査

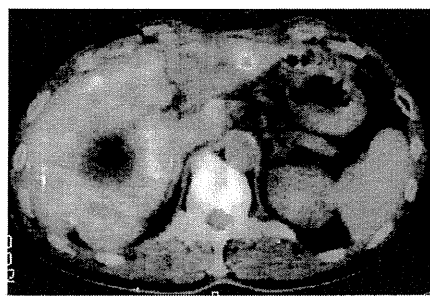


図 3 初回手術 2 年 7 か月後の PET-CT 検査

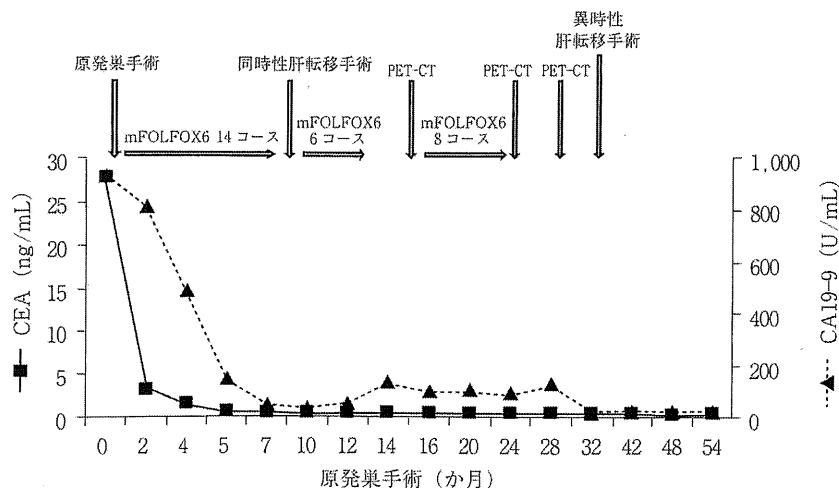


図 4 治療経過

から肝転移と診断し、肝外側区域切除術を施行し、腺癌が認められた。非癌部の抗癌剤による肝障害について、脂肪変性¹⁾と類洞拡張²⁾は grade 0 であったが、線維化¹⁾は Stage III であった。その後、化学療法は施行せず、初回手術後 4 年 7 か月経過した現在、無再発生存中である (図 4)。

II. 考 察

今回報告した症例のように、原発巣の後腹膜側断端に組織学的に癌細胞が陽性で、かつ多発肝転移・腹膜播種を伴った Stage IV 大腸癌に対する治療方針には議論があるところと考えられる。明らかに切除不能な病変が含まれている場合には、化学療法を先行するのが現在の一般的な考え方である。しかしながら、本症例のように原発巣を含め、marginally resectable な病変が複数ある場合には症例ごとに個別に対応する必要がある。今回の症例では、腹膜播種は容易に切除可能であり、原発巣についても肉眼的には癌の遺残なく切除可能と判断していたため、まずは原発巣の切除と腹膜播種を切除したことは妥当と考えられる。

oxaliplatin-base の術前化学療法を行う立場からは、末梢神経障害や薬剤性肝障害を可及的に回避し、切除可能

となった時点で速やかに肝切除を行うことが重要である。今回の症例では、mFOLFOX6 を 14 回施行してから肝転移を切除した。その理由は、腹膜播種や原発巣制御について経過観察すること、肝転移巣が PR と判定されるまでの期間が長かったことによる。肝組織障害を考慮しつつも、初回肝切除後に mFOLFOX6 を 6 回追加したこと、また追加投与中止後に PET-CT で同定された新病変に対し、再々度 mFOLFOX6 を導入したことにも議論の余地がある。これらの点について、まったくエビデンスはなく、今後の症例の集積が必要である。

文 献

- 1) Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, *et al*: Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 94(9): 2467-2474, 1999.
- 2) Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, *et al*: Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 15(3): 460-466, 2004.

本論文の要旨は第 34 回日本癌局所療法研究会において発表した。