

厚生労働科学研究費委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果 報告書(業務項目)

大腸がん肝転移切除例に適した新規抗がん剤を用いた術後補助化学療法の研究

担当責任者 佐藤 敏彦 山形県立中央病院 手術部副部長

研究要旨： 当科で2007～2012年8月にBevacizumabを含む化学療法が行われた134例を対象に検討したところ、内訳は、術前化学療法として5例、術後補助化学療法として3例。切除不能・再発大腸癌は126例であった。最良総合効果での奏率は36.2%で、手術時あるいは再発時からの全生存期間の中央値は35ヶ月と比較的良好であった。有害事象も他施設と比較し、特記すべき事はなく、安全に行われていた。今後は、さらなる予後の延長を図るために薬剤の組み合わせ、使用順序を考慮する必要があると考えられた。

A．研究目的

大腸癌肝転移切除後症例に対する術後補助化学療法については、いまだ効果や有害事象について明らかにされてはいない。一方、切除不能・再発大腸癌においても、使用可能薬剤は拡大してきているものの、使用薬剤の選択、使用順序など、まだ不定の状態であると思われる。

切除不能・再発大腸癌に対して用いられる抗癌剤のうちでもBevacizumabは2007年に国内承認された分子標的薬で、広く使用されている薬剤の一つと考えられる。今後、大腸癌肝転移切除例においても、術前、術後に使用されていく可能性があると思われる。

そこで今回、当院でのBevacizumab使用例の検討を行い、その実態について考察した。

B．研究方法

当科で2007～2012年8月にBevacizumabを含む化学療法が行われた134例を対象に検討した。

術前化学療法として5例、術後補助化学療法として3例。切除不能・再発大腸癌は126例（非治癒切除例:74、再発例:52）であった。

術前化学療法が行われた5例はいずれも肝転

移例であり、化学療法後4例で肝切除が行われていた。

効果判定はRECISTに、有害事象はCTCAE v4.0に準拠した。累積生存率はKaplan-Meier法で表した。

（倫理面への配慮）

過去の抗癌剤使用例に対する retrospective な検討であり、また個人情報を表記するものでもないため、倫理面での問題はない。

C．研究結果

Bevacizumab使用例134例の内訳は、男性74例（使用開始時年齢：28～85才、中央値62才、80才以上5例）、女性60例（使用開始時年齢：41～88才、中央値63才、80才以上5例）。

併用薬剤（療法）はのべで、FOLFIRI:87例、FOLFOX:82例、LV+5FU:33例、CapeOX:10例、経口剤:3例であった。Bevacizumabの使用回数は1～79回（中央値13回）。

Bevacizumab使用期間中の最良総合効果は、術後補助化学療法例3例と判定不能例1例を除いた130例で検討したところ、CR:2例、PR:45例、SD:33例、PD:50例で、奏率は36.2%であった。

有害事象としてGrade3以上のものは、白血球

減少:27例(20.1%)、高血圧:10例(7.5%)、食欲低下:6例、嘔吐:6例、アレルギー:6例、倦怠感:1例。高血圧を除いたBevacizumabに特有と思われる有害事象としては、動脈内血栓:4例、脳梗塞:3例、消化管穿孔:3例、創治癒遅延:2例、動脈出血:1例、十二指腸潰瘍出血:1例で直接死因となった症例はなかった。また、Bevacizumab使用中に胃癌1例、十二指腸癌1例が新たに発見された。

術後補助化学療法例を除いた131例での手術時あるいは再発時からの累積生存率をみると、全生存期間の中央値は35ヶ月であった。

D . 考察

現在、大腸癌切除術後補助化学療法としてのBevacizumabの有用性は認められていないが、当科では、承認当初の症例で用いられていた。いずれも使用期間は6ヶ月間以内であった。また、Grade3以上の有害事象は認められなかった。

術前化学療法として使用した5例はいずれも原発巣切除時に肝転移巣が切除困難と判断され、化学療法後の肝切除を目的として化学療法を行った症例であった。5例ともBevacizumab + FOLFFOXを行った(3~9コース)。

5例中4例がPRとなり、R0の肝切除がなされた。切除された肝転移巣では、癌細胞の残存が認められないものもあったが、4例いずれも縮小した肝転移巣の内部に癌細胞の残存している部分が認められた。肝切除後4例とも術後化学療法を行っていたが、残肝再発を来していた。5例中1例はPDで肝切除は困難であった。Bevacizumab + FOLFFOXを術前化学療法として行ったが、奏成功率は80%であった。術前化学療法であるため、施行期間は短く評価は難しいが、PR例でも癌細胞の残存があり、肝切除は必要で

あると考えられた。

全体の症例での使用開始年齢は、男女ともに比較的若年の傾向があった。80才以上は、男女ともに5例ずつで、PS(ECOG)は0~1であった。併用薬剤(療法)はFOLFIRIが最も多く、次いでFOLFFOXであった。治療経過中にはFOLFFOX FOLFIRI、FOLFIRI FOLFFOXと移行する例が多く、またKRAS遺伝子変異を認めない例では、Bevacizumab使用後にさらに抗EGFR抗体を使用している例も多かった。

最良総合効果では奏成功率36.2%とやや低率であったものの、SDを加えると80/130(61.5%)の症例で症状経過に何らかの貢献をしたものと考えられた。

当科での有害事象の発生状況は、薬剤承認当初に行われたBevacizumab使用例全例登録で発表されたものとほぼ同等のものであった。また、80才以上の有害事象では特記すべきものはなく、PS0~1の症例では、特に問題なく使用できるものと考えられた。

Bevacizumab使用例の全生存期間の中央値は35ヶ月で、GrotheyらがASCO,2007に発表した”any chemotherapy+bevacizumab beyond PD followed by bevacizumab and cetuximab”例での全生存期間の中央値31.8ヶ月よりやや良好な結果が得られていた。当科でもBevacizumab使用後に抗EGFR抗体を使用している症例も多くみられ、使用可能な薬剤を組み合わせ、使用順序を考慮することで予後の延長が得られている可能性があった。

E . 結論

当科で行われている、Bevacizumabを含む化学療法は比較的安全に行われていると考えられた。

切除不能・再発大腸癌に対してBevacizumabを含む化学療法を行うことで、組み合わせ、使用順序を考慮しながら、予後の延長が得られていると考えられた。

肝転移例に対して術前化学療法としてBevacizumab + FOLFOXを行ったが5例中4例がPRとなり肝切除されていたが、肝切除後化学療法

を行っていたにもかかわらず4例で残肝再発を来しており、肝転移切除後の化学療法の必要性の検討は急務であると考えられた。