

【原著・臨床】

進行・再発大腸がんに対する S-1 + Oxaliplatin + Bevacizumab 併用療法の使用経験

大澤 浩・後藤 宏顕・明星 智洋

社会福祉法人 仁生社江戸川病院腫瘍血液内科*

(平成 23 年 3 月 3 日受付・平成 23 年 4 月 18 日受理)

進行・再発大腸がんに対する key drug として S-1, oxaliplatin, bevacizumab は汎用されているが, 3 薬剤併用 S-1 + oxaliplatin + bevacizumab (以下, SOX + BV) 療法の安全性を検討した報告は現在のところない。われわれは, 進行・再発大腸がん 16 例に対して, SOX + BV 療法の安全性を検討した。投与方法は, bevacizumab : 7.5 mg/kg, oxaliplatin : 130 mg/m² を第 1 日目に点滴静注し, S-1 : 80 mg/m² を 14 日間の内服投与後, 7 日間休薬するスケジュールとした。結果 : 16 例を評価対象とした。治療成績は, PR が 14 例, SD が 2 例で, 奏効率は 87.5% (14 例/16 例) で, 腫瘍制御率は 100% (16 例/16 例) であった。副作用では, bevacizumab に起因すると思われる高血圧症を 8 例, 腸管ストーマ部漏出を 1 例に, ポート挿入部の創哆開を各 1 例ずつに認めた。また S-1 に起因すると思われる下痢を 5 例に認めたが, コントロール可能であった。考察 : 今回の結果から SOX + BV 療法は, mFOLFOX6 + BV 療法と比較しても奏効率, 腫瘍制御率とも遜色なく副作用も寛容で, なおかつ安価であり外来治療の有効な治療選択肢の一つであると考えられた。今後は無増悪生存期間, 全生存期間や QOL を含め検討して行く必要があると考えられた。

Key words: bevacizumab, S-1, oxaliplatin, advanced colorectal cancer

進行・再発大腸がんにおける化学療法として, FOLFOX, FOLFIRI 療法は核となる多剤併用化学療法である。しかし FOLFOX, FOLFIRI 療法は, 中心静脈もしくはポートカテーテルの挿入が必要であることから, 持続点滴静注の代替として経口フッ化ピリミジン製剤の投与が試みられている。実際, 欧米では capecitabine 投与による XELOX 療法が FOLFOX 療法と同等の成績を取っており¹⁾, 本邦においても, 本邦で開発された経口フッ化ピリミジン製剤である S-1 と irinotecan の併用 (IRIS 療法) が, FOLFIRI 療法と同等の成績を示している²⁾。さらには, 現在 S-1 + oxaliplatin + bevacizumab (以下 : SOX + BV) 療法対 FOLFOX + bevacizumab 療法との非劣性試験が行われており, その結果が待たれる。2009 年 9 月に oxaliplatin の添付文書改訂が行われたことを契機に, SOX 療法が使用可能となったことから, われわれは SOX + BV 療法の臨床導入を行った。しかしながら, 現在までに SOX + BV 療法における効果・安全性に関する情報は多くないことから, 今回進行・再発大腸がん計 16 症例に, SOX + BV 療法を投与した経験とその安全性と有効性について検討したので報告する。

I. 対象と方法

進行・再発大腸がん症例における SOX + BV 療法の安全性と効果について, レトロスペクティブに検討を行う。

1. 対象症例の条件

対象は, 臨床的に治癒切除不能な進行・再発大腸がんとして確認された症例とした。前治療歴は問わず, 以下の 1)~5) の選択基準を満たす症例とした。1) 年齢は問わない, 2) 十分な臓器機能が保たれていること (①白血球数 : 3,500/mm³ 以上, ②ヘモグロビン値 : 9.0 g/dL 以上, ③血小板数 : 10 万/mm³ 以上, ④総ビリルビン値 : 1.5 mg/dL 以下, ⑤ AST, ALT : 施設基準値の 2.5 倍未満, ⑥クレアチニンクリアランス : 60 mL/min 以上), 3) ECOG Performance Status (PS) score : 0~2 であること, 4) 活動性のある重複がんを認めないこと, 5) Informed Consent を文書で取得した症例。

2. ポートカテーテルの挿入

ポートカテーテルの挿入の有無は問わないこととした。

3. 投与方法

原則として 1 コース目は入院治療とした。bevacizumab は, 7.5 mg/kg と生理食塩水 (生食) との合計が 100 mL になるように調製し, 初回は 90 分, 2 回目以降は 60 分で第 1 日目に点滴静注した。oxaliplatin は, 130 mg/m² を生食 500 mL に溶解の後, これを 120~180 分で遮光にて第 1 日目に点滴静注し, S-1 は, 80 mg/m² を第 1~14 日にかけて内服とし, 以上を 3 週間ごとに繰り返した。

Table 1. Patient characteristics

		No. of Pts
Gender	Male	7
	Female	9
Age	Median Average	68 years 68 years
	Range	51-79 years
Primary	Colon	9
	Rectal	5
	Colorectal	2
PS	0	6
	1	7
	2	3
Line	1st	12
	2nd	2
	3rd	2
Disease site	Recurrence & Metastasis	6
	Unrespectable	10
Evaluation sites	Liver	9
	Lung	8
	Lymph nodes	4
	Others	2

Pts: Patients, PS: Performance Status

全例に 5HT₃ 受容体拮抗薬と dexamethazone を前投与した。

4. 評価

1) 評価項目としては、抗腫瘍効果を奏効率と腫瘍制御率、安全性を有害事象発生率とその重症度とした。

2) 評価方法：CT、内視鏡による画像診断を行い、測定可能病変は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST Version 1.1) に従い抗腫瘍効果を評価した。有害事象は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 で評価した。

5. 観察期間

症例は 2009 年 12 月 1 日より 2010 年 10 月 31 日までに SOX + BV 療法が施行された 16 例とし、観察期間の最終日は 2010 年 12 月 31 日までとした。

6. 患者背景 (Table 1)

対象患者 16 例の背景は、男性 7 例、女性 9 例、年齢の中央値は 68 歳 (51 歳～79 歳)、PS は、PS : 0 が 6 例、PS : 1 が 6 例、PS : 2 が 3 例で PS の中央値は 1 (0～2)、原発巣は結腸がんが 9 例、直腸がんが 5 例、直腸 S 状部がんが 2 例、化学療法時の対象は再発・転移が 6 例、切除不能が 10 例であった。16 例中初回治療例は 12 例、2 次治療例が 2 例、3 次治療例が 2 例であった。

II. 結 果

1. 治療成績

治療成績は、16 例中 PR が 14 例、SD が 2 例で、奏効率は 87.5% (14 例/16 例)、腫瘍制御率は 100% (16 例/16 例) であった。全例で抗腫瘍効果、安全性が評価可能であった。評価対象 16 例の SOX + BV 療法の投与回数

中央値は 5 回 (範囲 : 2～13 回 (+)) であった。Fig. 1 に一部治療奏効例を示す。

症例 1 : 73 歳、女性、下痢と体重減少を主訴に来院した。精査にて、横行結腸癌、肺肝転移、大動脈周囲リンパ節転移 (Stage IV) と診断され紹介となった。2010 年 7 月 22 日より外来で SOX + BV 療法を導入した。4 コース後の評価は、測定可能病変の肝、大動脈周囲リンパ節転移で 60% の縮小が得られた。また評価可能病変として肺転移も縮小が認められた。4 コース後の CT 像 (Fig. 1) を供覧する。

症例 2 : 72 歳、男性、2009 年 12 月 16 日に近医より、便潜血陽性で紹介となった。内視鏡検査で直腸癌、全周性で腸閉塞を認めていたため緊急入院となった。2010 年 2 月 3 日に直腸低位前方切除術 (Rs, Type 2, T₄(SE), N1, H3, P0, M1, Stage IV) + D3 郭清, EEA 33 mm, 経肛門的端々吻合術を行った。2010 年 2 月 23 日より SOX + BV 療法を導入し、肺肝転移は縮小の継続が得られており、現在 14 コースまで投与継続している。12 コース後の評価は、測定可能病変の肺、肝転移で 81.25% の縮小が得られた。12 コース後の CT 像 (Fig. 2) を供覧する。

2. 副作用 (Table 2)

SOX + BV 療法は全 16 症例に対して総計 102 回投与された。全症例が投与期間中に 1 件以上の有害事象を認めたが、ほとんどは軽度～中等度でコントロール可能なものであった。ただし bevacizumab の副作用として、腸管ストーマ部漏出とポート挿入部の創哆開を各 1 例ずつに認めた。腸管ストーマ部漏出例は治療中止となった。ポート挿入部の創哆開例は、ポート再挿入と一時 bevacizumab 投与の中止が必要となった。S-1 の副作用と考えられる下痢は減量を行うことで管理可能であった。

III. 考 察

現在、進行・再発大腸がんの化学療法は、大腸癌治療ガイドライン 2010 年版にあるように、一次療法より bevacizumab や KRAS 野生型に限り cetuximab または panitumumab による抗体併用療法が推奨されている。一方で大腸がんの化学療法においては、5FU 静注に比べ衛生、管理面や利便性に優れた経口抗がん剤に注目が集まっており、大腸癌治療ガイドラインにおいても、capecitabine と oxaliplatin (以下 : XELOX) 療法が一次療法として推奨されている。しかし S-1 は、未治療の進行結腸・直腸がんに対する S-1 単独療法の第 II 相試験で奏効率 35.5～39.5% と良好な治療成績^{3,4)} が得られたにもかかわらず、大腸がん治療における S-1 の位置付けは、現在も検討課題となっていた。その検討課題に対し、本邦で FOLFOX の代替療法としての可能性を検討した SOX 療法の第 I/II 相試験も行われ、28 例と少ない症例ながらも奏効率 50%、無病増悪期間 196 日、1 年生存率 : 78.6% と良好な成績が報告⁵⁾ されている。また韓国の第 II 相試験でも奏効率 54%、TTP : 8.5 カ月、MST : 27.2 カ月と

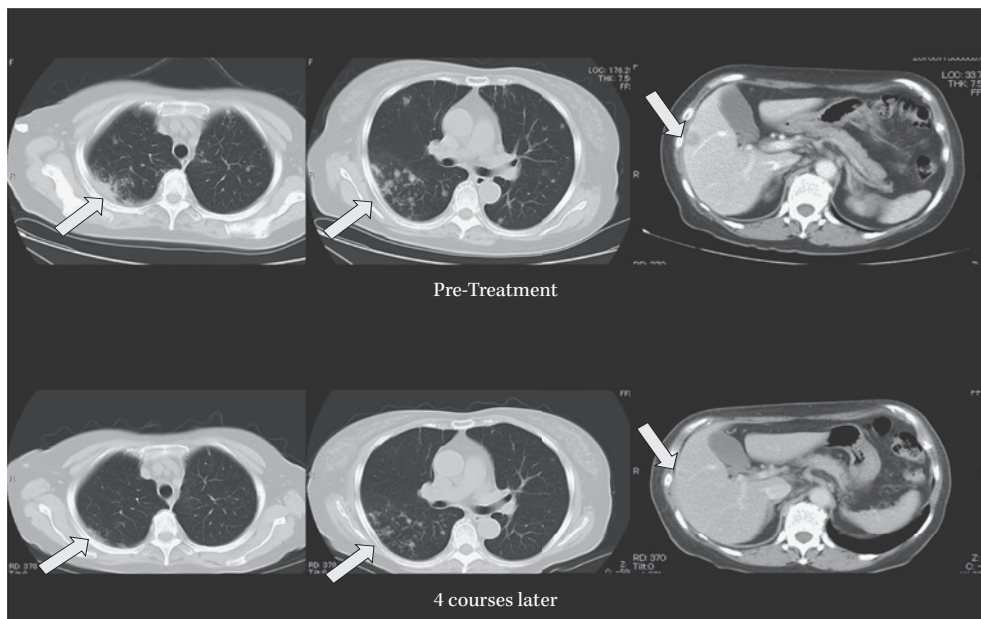


Fig. 1. 73 yr, female, colon cancer, lung, liver metastasis: SOX + BV (1st line).

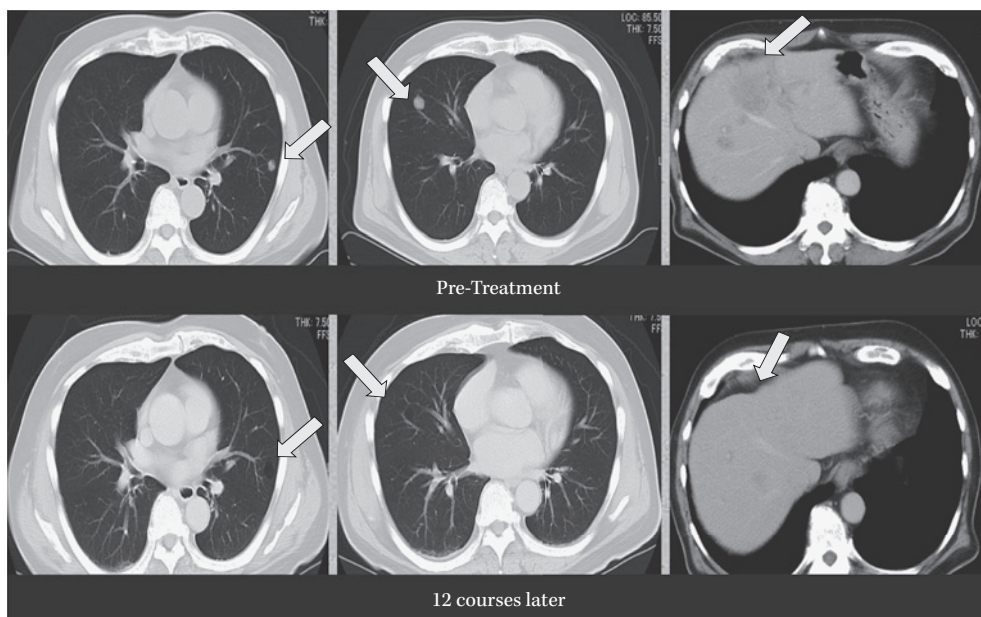


Fig. 2. 72 yr, male, colon cancer, lung, liver metastasis: SOX + BV (1st line).

同様に良好な結果⁶⁾が得られ、現在本邦においてSOX + BV療法とmFOLFOX6 + BV療法とを比較する第III相試験が行われている。このような経緯をふまえ、われわれは進行・再発大腸がん計16症例に対してSOX + BV療法の安全性と有効性の検討を行った。

今回検討した進行・再発大腸がん16例の症例では、全体の奏効率は87.5% (PR 87.5%)で、腫瘍制御率は100% (PR 87.5%, SD 12.5%)であり、oxaliplatinベースの化学療法 + bevacizumab療法と比較しても劣るものではなかった (Table 3)。SOX + BV療法の投与回数の中央値は5回 (範囲: 2~13回 (+))であり、治療継続も良好

であった。全例で抗腫瘍効果、安全性が評価可能であった。副作用としては、bevacizumabに起因したと考えられた高血圧症はACE阻害薬 (アンギオテンシン変換酵素阻害薬)でコントロール良好であった。また腸管ストーマ部漏出とポート挿入部の創哆開を各1例ずつに認めた。腸管ストーマ部漏出例は、消化管穿孔と同様と考え治療を中止とした。ポート挿入部の創哆開例は、ポートカテーテル再挿入後に十分な期間を取りSOX + BV療法を再開しているが再創哆開は認めていない。bevacizumab投与時は、消化管穿孔と同様にストーマ部やポート挿入部の観察、管理が必要であると考えられた。一方主

に S-1 の副作用と考えられる下痢は用量減量もしくは隔日投与を行うことで管理可能と考えられた。

大腸がん化学療法については、FOLFOX, FOLFIRI 療法が基本であり、未だ治療の中心はポートカテーテルを含む持続静注療法である。一方でポートカテーテルは、感染や閉塞のトラブルや中心静脈カテーテルにおいては何回も挿入する危険性、頻回な入院や通院等の問題点が挙げられている。さらにその治療期間の延長に伴い患者の quality of life (QOL) や費用対効果も重要な位置付けがなされる時代になっており、5FU の持続静注療法と比べ衛生、管理面や利便性に優れる経口抗がん剤に注目が集まってきている。前述したが、XELOX ± bevacizumab 療法は国内第 II 相 (JO19380) 試験⁷⁾や海外主要第 III 相 (NO16966) 試験¹⁾をもとに一次療法としてすでに本邦

でも推奨されている。これは患者も医療従事者側も医療費、衛生、管理面や利便性を重視しているからと考えられる。

今回われわれが検討した SOX + BV 療法の長所は、①外来治療回数が少ない (3 週に 1 度の外来)、②医療負担が少ない、③無菌調剤時間の短縮 (5-FU アンプルカット不要)、④ポートカテーテル挿入の必要性がない (インフュージョンポンプの煩わしさもない) 等が挙げられる。一方短所としては、①治療期間が長い (2 週間の内服が必要)、②治療の確認が難しい (FOLFOX 療法の場合はインフュージョンポンプで治療の確認ができるが、服薬コンプライアンスは患者にかかっている)、③胃腸障害が多いなどを考える必要がある (Table 4)。われわれは短所②③の問題点に関しては個別の内服管理票を作成し、必ず患者に朝、夕の内服確認サインを記してもらうことで服薬コンプライアンスを確実にこなした。③の問題点に関しては、胃腸障害で治療の延期が認められる場合には、S-1 減量基準に準じ各 1 段階ずつの減量を行い、1 日量が 80 mg に減量しても胃腸障害が改善しない場合のみ S-1 の隔日投与を行った。この理由は胃がんの臨床試験結果ではあるが、ACTS-GC 試験では S-1 服薬は計画投与量の 70% 以上が必要であること、隔日投与法にしても計画投与量の 70% は下回らないことが挙げられる。また Sakuma¹¹⁾らは、切除不能および再発胃がんにおける単施設のレトロスペクティブな検討としながらも S-1 隔日投与を行うことにより、多施設共同研究の SPIRITS 試験と同等の MST (11 カ月) が得られたと報告している。Arai

Table 2. Incidence of adverse events (n = 16)

Grade	1	2	3	4
Neutropenia	4 (25%)	3 (19%)	1 (6%)	0
Thrombocytopenia	3 (19%)	1 (6%)	0	0
Neuropathy	13 (81%)	2 (13%)	0	0
Anorexia	7 (44%)	2 (13%)	0	0
General fatigue	6 (38%)	0	0	0
Nausea/Vomiting	9 (56%)	0	0	0
Diarrhea	6 (38%)	3 (19%)	0	0
Mucositis oral	4 (25%)	0	0	0
Fever	3 (19%)	0	0	0
Hypertension	3 (19%)	5 (31%)	0	0
Gastrointestinal stoma leak	0	0	1 (6%)	0
Wound dehiscence	0	0	1 (6%)	0

Table 3. Efficacy of oxaliplatin/bevacizumab based chemotherapy

Study	line	Regimen	n	RR (%)	PFS (mo)	OS (mo)
JO19380 ⁷⁾	1st	XELOX + Bevacizumab	57	72	11.0	27.4
NO16966 ¹⁾	1st	FOLFOX4/XELOX + Bevacizumab	699	47	9.4	21.3
TREE-2 ⁸⁾	1st	mFOLFOX6 + Bevacizumab	75	52	9.9	26.1
PACCE ⁹⁾	1st	Oxaliplatin base + Bevacizumab	410	48	11.4	24.5
E3200 ¹⁰⁾	2nd	FOLFOX4 + Bevacizumab	286	22.7	7.3	12.9

n: Number, RR: Response Rate, PFS: Progression Free Survival, OS: Overall Survival

Table 4. Clinical benefit analysis between mFOLFOX6 + BV and SOX + BV

	mFOLFOX6 + bevacizumab	SOX + bevacizumab
Hospital visits	Every 2 weeks	Every 3 weeks
Port-catheter	Require	Not require
Infusion time	Approx. 4-5 hours	Approx. 4-5 hours
Treatment compliance	Confirm infusion-pump (necessary to educate patients in port-catheter management)	Patients dependent (compliance instruction on the oral preparation is necessary)
Treatment time/course	48 hours intravenous infusion	2 weeks per.os.
Response rate	52% (TREE-2 ⁸⁾)	87.5% (this study)
Disease control rate	91% (TREE-2 ⁸⁾)	100% (this study)
Drug preparation	Approx. 30 min	Approx. 5 min
Gastrointestinal disorders	Less frequent	Frequent

らは局所進行胃がんの結果では、服薬中の Area under the curve (AUC) は S-1 連日投与と隔日投与はほぼ同等と報告¹²⁾している。また MKN45 細胞移植ヌードマウスにおける S-1 連日、隔日投与での抗腫瘍効果もほぼ同等と報告¹³⁾している。これら①～③の短所は capecitabine の内服においても同様なことであるが、韓国において胃癌患者を対象に実施された S-1 と capecitabine のランダム化第 II 相試験の結果を見ると、相対薬剤強度が明らかに S-1 で良好な結果が報告されており¹⁴⁾、治療継続性の面では S-1 のほうが減量・休薬により治療コントロールが容易な可能性が高い。今後は、副作用対策を十分に考慮して治療を遂行することが必要と考えられた。

さらには、近年 FOLFOX, FOLFIRI 療法と分子標的薬を併用することにより生存期間が延長するに伴い医療費に関して、われわれ医療者も十分な配慮が求められている。最後に SOX + BV 療法は、切除不能進行・再発大腸がんに対して行う化学療法として、費用対効果を考慮した場合、年間に必要な費用や外来受診回数も少なく、ポート造設・インフュージョンポンプによる患者の QOL 低下もなく、医療従事者にとっても調剤や点滴設置に伴う負担軽減も期待でき、他の治療法と遜色ない治療効果が得られる可能性があり、副作用管理も寛容であることから SOX + BV 療法は有効な治療選択肢の一つであると考えられた。

今後は、臨床試験としてプロスペクティブに本療法のさらなる安全性と有効性を検証して行く予定である。

文 献

- 1) Saltz L B, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer 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* 2008; 26: 2013-7
- 2) Muro K, Boku N, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, et al: Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). *Lancet Oncol* 2010; 11: 853-60
- 3) Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, Mitachi Y, Horikoshi N, Sugimachi K, et al: Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 2000; 83: 141-5
- 4) Shirao K, Ohtsu A, Takada H, Mitachi Y, Hirakawa K, Horikoshi N, et al: Phase II study of oral S-1 for treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 2355-61
- 5) Yamada Y, Tahara M, Miya T, Satoh T, Shirao K, Shimada Y, et al: Phase I/II study with oxaliplatin with oral S-1 as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008; 98: 1034-8
- 6) Zang D Y, Lee B H, Park H C, Song H H, Kim H J, Jung J Y, et al: Phase II study with oxaliplatin with oral S-1 as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 892-6
- 7) Doi T, Boku N, Kato K, Komatsu Y, Yamaguchi K, Muro K, et al: Phase I/II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) plus Bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 913-20
- 8) Hochster H S, Hart L L, Ramanathan R K, Childs B H, Hainsworth J D, Cohn A L, et al: Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3523-9
- 9) Hecht J R, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al: A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 672-80
- 10) Giantonio B J, Catalano P J, Meropol N J, O'Dwyer P J, Mitchell E P, Alberts S R, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-40
- 11) Sakuma K, Hosoya Y, Arai W, Haruta H, Ui T, Kurashina K, et al: Alternate-day treatment with S-1 in patients with gastric cancer: a retrospective study of strategies for reducing toxicity. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 166-71
- 12) Arai W, Hosoya Y, Hyodo M, Yokoyama T, Hirashima Y, Yasuda Y, et al: Alternate-day oral therapy with TS-1 for advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 143-8
- 13) Arai W, Hosoya Y, Haruta H, Kurashina K, Saito S, Hirashima Y, et al: Comparison of alternate-day versus consecutive-day treatment with S-1: assessment of tumor growth inhibition and toxicity reduction in gastric cancer cell lines in vitro and in vivo. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 515-20
- 14) Lee J L, Kang Y K, Kang H J, Lee K H, Zang D Y, Ryoo B Y, et al: A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 584-90

Evaluation of S-1 + Oxaliplatin + Bevacizumab combination chemotherapy in advanced colorectal cancer

Hiroshi Osawa, Hiroaki Goto and Tomohiro Myojo

Department of Oncology and Hematology, Edogawa Hospital, 2-24-18 Higashikoiwa, Edogawa-ku, Tokyo, Japan

S-1, oxaliplatin and bevacizumab have been used as key drugs in the treatment of advanced colorectal cancer, but there has been no report on a safety of these three drugs (SOX + BV) as combination chemotherapy. In this report, we evaluated the safety of SOX + BV chemotherapy in 16 patients with advanced colorectal cancer. Bevacizumab (7.5 mg/kg) and oxaliplatin (130 mg/m²) were administered intravenously on day 1, whereas S-1 was administered orally (80 mg/m²/day, b.i.d.) for 14-days followed by a 7-day rest. The overall response rate was 87.5% (PR, 14 patients; SD, 2 patients) and disease control was 100% (16/16 patients). Bevacizumab-related side effects were observed in 10 patients (hypertension, 8 patients and 1 patient each with intestinal stoma leak and wound dehiscence at the port insertion site). S-1 related diarrhea was also observed in 5 patients, but it was manageable. In this study, SOX + BV chemotherapy demonstrated less toxicity, was cost-effective, and it seemed to have a non-inferior response rate and disease control compared with mFOLFOX6 + BV. SOX + BV chemotherapy is an apparently valid choice for ambulatory chemotherapy. In future, further studies on SOX + BV chemotherapy, involving such factors as PFS, OS, and QOL, need to be addressed.