

【原著・臨床】

切除可能大腸癌肝転移に対する術前 S-1 + Oxaliplatin
+ Bevacizumab 併用療法の使用経験

高橋大五郎・平松 和洋・加藤 岳人・柴田 佳久・吉原 基

豊橋市民病院一般外科*

(平成 25 年 2 月 14 日受付・平成 25 年 4 月 16 日受理)

大腸癌肝転移は大腸癌症例の予後を規定する重要な因子であり、その治療の第 1 選択は肝切除である。進行大腸癌に対する key drug として S-1, oxaliplatin, bevacizumab は使用されているが、切除可能肝転移に対しての術前 S-1 + Oxaliplatin + Bevacizumab 併用療法 (以下, SOX + BV 療法) の有効性及び安全性についての十分なエビデンスはない。

今回われわれは、切除可能大腸癌肝転移に対して術前に SOX + BV 療法を施行し肝切除を施行した 6 例を経験した。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 日間内服投与後、7 日間休薬 (SOX + BV 療法) を 3 コース施行し、4 コース目は bevacizumab を抜いた SOX 療法を施行するスケジュールとした。最終の bevacizumab 投与からは 35 日以上あけ、最終の SOX 療法からは 21 日以上あけて肝切除を行った。化学療法の効果判定としては CR 1 例, PR 4 例, SD 1 例と増悪した症例は認めなかった。副作用としては、1 例で grade 3 の好中球減少、1 例で grade 3 の下痢を認めた。全例で R0 手術を施行でき、術後合併症は、創感染を 1 例で認めたが重大な合併症は認めなかった。切除後の病理検査では、1 例で背景肝に脂肪性肝炎を認めた。

今回、切除可能大腸癌肝転移に対する術前 SOX + BV 療法を 6 例に施行し、安全に手術を行うことができた。今後さらなる症例の集積が必要で、再発率や全生存期間などを含め検討が必要であると考えられた。

Key words: S-1, oxaliplatin, bevacizumab, neoadjuvant chemotherapy, colorectal cancer

大腸癌の転移形式として最も多いのは肝転移であり、Leporrier ら¹⁾の検討によると、1,325 例の大腸癌患者のうち 358 例 (27.0%) に肝転移が認められる。欧州で行われた European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 40983 試験²⁾では、肝切除術前後に化学療法を行った群では手術単独群と比較し、有意に無増悪生存期間が延長することが報告されている。これを受けて、米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン³⁾では、切除可能な肝転移に対する肝切除前・後の全身化学療法を推奨している。一方、本邦の大腸癌治療ガイドライン⁴⁾では、術前の科学療法の安全性が確立されていないため、適正に計画された臨床試験として実施するべきとし、慎重な姿勢をとっている。

切除可能大腸癌肝転移に対する術前化学療法 (NAC) の安全性は現在のところ確立されておらず、抗癌剤による肝障害などの副作用発現に関する検討、抗腫瘍効果の精密な判定、切除のタイミングなどを考慮した治療戦略の確立が重要である。今回われわれは、切除可能大腸癌肝転移に対して術前に SOX + BV 療法を施行し安全に肝切除を施行できた 6 例を経

験したので報告する。

I. 対象と方法 (Table 1)

前治療に oxaliplatin または irinotecan を使用していない症例とし、①十分な臓器機能が保たれていること、② ECOG Performance Status (PS) score : 0-1 であること、③ Informed Consent を文書で取得した症例とした。臨床的に治癒切除可能な、大腸癌術後の異時性肝転移例および大腸癌同時性肝転移例の 6 例を対象とした。

原則として化学療法は外来治療とした。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 日間内服投与後、7 日間休薬 (SOX + BV 療法) を 3 コース施行し、4 コース目は bevacizumab を抜いた SOX 療法を施行するスケジュールとした。有害事象や肝転移集縮小による評価困難が危惧された場合は途中で手術へ移行することとした。最終の bevacizumab 投与からは 35 日以上あけ、最終の SOX 療法からは 21 日以上あけて肝切除を行った。

*愛知県豊橋市青竹町字八間西 50 番地

Table 1. Material and Method

No	Age	Sex	PS	Primary lesion					Metastatic lesion (liver)						
				Location	pathology	ly	v	n	Adjuvant chemotherapy	H	Location	Grade	Metachronous/Synchronous	Recurrence interval	Operative method
1	68	F	1	S	mod	1	0	0	none	1	S7	A	metachronous	1y	subsegmentectomy
2	79	F	1	S	mod	0	1	1	UFT	1	S6	A	metachronous	6m	partial hepatectomy
3	69	M	1	S	mod	0	2	0	none	1	S3, 4, 8	A	metachronous	1y6m	left hepatectomy
4	62	F	1	RS	por	1	1	1	UFT/UZEL	1	S3, 5, 8	A	metachronous	6m	right hepatectomy, partial hepatectomy
5	64	M	1	Rb	por	2	1	2	—	1	S6	B	synchronous	—	partial hepatectomy
6	63	M	1	Ra	mod	2	1	0	—	1	S3, 6, 7	A	synchronous	—	posterior segmentectomy, partial hepatectomy

Table 2. Result

No	Adverse events	Grade	Protocol (course)	Post-operative complication	Chemotherapy		
					Primary lesion	Liver metastasis	Drug hepatopathy
1	neuropathy neutropenia	G1 G3	4	none	—	CR	none
2	neuropathy neutropenia	G1 G1	4	none	—	PR	none
3	neuropathy	G1	2	none	—	PR	none
4	neuropathy neutropenia	G1 G1	4	none	—	SD	none
5	none	—	3	none	PR	PR	steatohepatitis
6	diarrhea	G3	2	wound infection	PR	PR	none

II. 結 果 (Table 2)

化学療法の効果判定としては6例中、CR1例、PR4例、SD1例で、奏効率83.3% (5例/6例)、腫瘍制御率は100% (6例/6例)であった。副作用としては、1例でgrade3の好中球減少、1例でgrade3の下痢を認めた。その他、grade1の痺れを4例に、grade1の好中球減少を3例に認めた(重複含む)。3例は4コース完了し、1例は有害事象である下痢のため2コースで中止、1例は患者の希望のため2コースで終了、1例は腫瘍縮小のために3コースで完了とし、肝切除を施行した。全例でR0手術を施行でき、術後合併症は、創感染を1例で認めたが重大な合併症は認めなかった。切除後の病理検査でも、CR1例、PR4例、SD1例であった。1例で背景肝に脂肪性肝炎を認めた。症例3は、術後6カ月目に多発肝転移再発を認めたが、その他の症例は術後1年現在無再発生存中である。

III. 考 察

切除可能な肝転移に対し術前化学療法を行う利点としては、①微小転移の早期治療、②腫瘍縮小による肝切除体積比の低下および残肝容積の増大とR0切除の可能性が高まること、③早期に増悪する患者に対する局所療法の回避、④薬剤感受性の評価ができること、⑤術前のほうが術後より化学療法の忍容性が高いなどが挙げられる⁵⁻⁷⁾。一方、問題点として、非奏効例が切除不能となる可能性、正常肝組織に対する毒性のため肝切除後合併症

が増加する可能性、化学療法が奏功し、画像上CRとなった時、切除すべき肝転移部位がわからなくなることなどが挙げられ、本邦の大腸癌治療ガイドライン(2010年版)⁴⁾では術前化学療法は臨床試験としてすべきと位置づけられている。一方、EORTC 40983試験²⁾により、肝切除前・後の周術期fluorouracil/calcium folinate/oxaliplatin(FOLFOX)療法は、切除可能な肝転移の予後向上を示唆する結果が報告され、切除可能肝転移に対しても積極的に術前化学療法が行われつつあり、Abdallaら⁸⁾やNordlingerら⁹⁾もその有効性について報告している。

本邦でFOLFOXの代替療法としての可能性を検討して、28例を対象に行われたSOX療法の第I/II相試験では、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されている¹⁰⁾。韓国で行われた進行再発大腸癌の1次治療を対象とした第III相試験で、SOX療法のXELOX療法に対する非劣性が示された¹¹⁾。また、NO16966試験¹²⁾では、Saltzらが、FOLFOXまたはXELOX群に対して、BVを併用する群で無増悪生存期間が有意に延長することが示された。一方、SOXに対するBVの上乗せ効果に対する十分なエビデンスはないが、L-OHPベースのレジメンにBVを併用することで類洞拡張が減少したとの報告^{13,14)}もあり、BVにはL-OHPの肝障害に対する肝庇護作用があることが期待されている。現在、本邦において進行再発大腸癌の初回治

療例を対象として、mFOLFOX6+BV療法に対してSOX+BV療法の非劣性を検証する第III相試験(SOFT試験)が行われている。

L-OHPの用法・用量変更(2009年9月)に伴い、SOX療法は一般臨床でも投与可能となった。われわれは、切除可能な肝転移に対し術前化学療法として本療法を行うことのInformed Consentを文書で取得した症例に対しSOX+BV療法を施行した。

今回検討した6例において、奏効率83.3%(5例/6例)、腫瘍制御率は100%(6例/6例)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^{12,15-17)}。

術前化学療法が正常肝に及ぼす影響については薬剤により異なり、irinotecanでは脂肪性肝炎が、oxaliplatinでは類洞拡張が起こりやすいとされており¹⁸⁾、脂肪性肝炎については術後90日以内の肝不全死亡に相関があると報告されている¹⁸⁾。今回検討した6例中、1例では病理学的に脂肪性肝炎が認められたが、周術期に合併症は認めなかった。

SOX療法におけるgrade 3/4の有害事象として、Zangら⁹⁾は、血小板減少が13%、好中球減少が10%、貧血が6%と報告しており、Yamadaら¹⁰⁾は、血小板減少が27%、好中球減少が14%、貧血、下痢が3%と報告している。今回検討した6例中、1例にgrade 3の好中球減少を、1例に下痢を認めている。

今回、切除可能大腸癌肝転移を対象に、術前SOX+BV療法を6例に施行し、全例で安全にR0切除を施行することができた。今後さらなる症例の集積が必要で、再発率や全生存期間などを含め検討が必要であると考えられた。また、術前化学療法後の肝切除術について現在進行中の臨床試験がいくつかあり、今後の展開が期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Laporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G: A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 465-74
- 2) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston G J, Schlag P M, 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: 1007-16
- 3) Engstrom P F, Arnoletti J P, Benson A B 3rd, Chen Y J, Choti M A, Cooper H S, et al: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 778-831
- 4) 大腸癌研究会 編：大腸癌治療ガイドライン医師用、2012年版、金原出版、東京、2010
- 5) Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644-57
- 6) Parikh A A, Gentner B, Wu T T, Curley S A, Ellis L M, Vauthey J N: Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 1082-8
- 7) Zorzi D, Laurent A, Pawlik T M, Lauwers G Y, Vauthey J N, Abdalla E K: Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94: 274-86
- 8) Abdalla E K, Vauthey J N: Chemotherapy prior to hepatic resection for colorectal liver metastases: helpful until harmful? *Dig Surg* 2008; 25: 421-9
- 9) Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, et al: Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20: 985-92
- 10) 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
- 11) Hong Y S, Park Y S, Lim H Y, Lee J, Kim T W, Kim K P, et al: S-1 plus oxaliplatin versus capecitabine plus oxaliplatin for first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1125-32
- 12) Saltz L B, Clarke S, Diaz-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 randomised phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-9
- 13) Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas M B, Eng C, et al: Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007; 110: 2761-7
- 14) Rubbia-Brandt L, Lauwers G Y, Wang H, Majno P E, Tanabe K, Zhu A X, et al: Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology* 2010; 56: 430-9
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) Vauthey J N, Pawlik T M, Ribero D, Wu T T, Zorzi D, Hoff P M, et al: Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065-72
- 19) 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 and S-1 for patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 892-6

Evaluation of S-1 + Oxaliplatin + Bevacizumab combination chemotherapy as neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable liver metastases from colorectal cancer

Daigoro Takahashi, Kazuhiro Hiramatsu, Takehito Kato,
Yoshihisa Shibata and Motoi Yoshihara

Department of General Surgery, Toyohashi Municipal Hospital, 50 Hakken-Nishi, Aotake-cho, Toyohashi, Aichi, Japan

Liver metastasis of colorectal cancer is one of the important prognostic factors for cancer treatment. Surgical resection for patients with colorectal liver metastases is currently considered the only potentially curative option for these patients. 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 the feasibility and efficacy of these three drugs (SOX + BV) as neoadjuvant chemotherapy (NAC) for resectable colorectal liver metastases.

We report herein on 6 cases of SOX + BV as NAC for patients with resectable liver-only metastases from colorectal cancer and evaluate the safety and the short-term outcome of SOX + BV chemotherapy. 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 83.3% (CR, 1 patient; PR, 4 patients; SD, 1 patient) and disease control was 100% (6/6 patients). Grade 3/4 side effects were observed in 2 patients (1 patient each with neutropenia and diarrhea).

In this study, we performed R0 hepatectomy for all cases, and had no major complications. Our results suggest that preoperative SOX + BV chemotherapy for hepatectomy of metastatic colorectal cancer is safe and has no adverse effect on surgery. In future, further studies on SOX + BV chemotherapy, involving such factors as PFS, OS, and QOL, need to be addressed.