

主論文の要旨

**Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with  
S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab  
for colorectal liver metastasis (N-SOG 05 trial)**

大腸癌肝転移に対する術前化学療法としての  
S-1 + オキサリプラチン + ベバシズマブ療法の  
第 II 相臨床試験 (N-SOG 05 試験)

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

(指導：榑野 正人 教授)

向井 俊貴

## 【緒言】

大腸癌肝転移に対する周術期化学療法は、その有効性に関して十分な根拠がないまま広く行われている。肝転移に対して手術および 5-FU/LV による補助化学療法と手術単独群が比較された FFCD9002 試験では、補助化学療法群で無増悪生存期間(PFS)の延長を認めたものの、全生存期間(OS)の延長は認めなかった。切除可能肝転移に対する周術期化学療法として FOLFOX を行った EORTC40983 試験でも PFS の延長を認めたものの、OS の延長は認めなかった。Nasti らは切除可能肝転移に対して術前化学療法(NAC)として FOLFIRI+Cmab を施行し、その安全性、有効性に加えて R0 切除率 84.6%、pCR 率 14%と良好な成績を報告しているが、長期成績に関する検討は行われていない。

一方、化学療法に伴う肝障害として、類洞閉塞症候群(Sinusoidal obstruction syndrome: SOS)や脂肪肝(steatohepatitis)はよく知られる。化学療法を 6 ヶ月以上行った患者では肝障害により手術不能となったり、術後合併症が増えるといった報告もある。しかし術前化学療法の肝障害に関して検討を行った報告は少ない。

今回我々は、切除可能肝転移に対する S-1 + オキサリプラチン + ベバシズマブ療法(SOX+Bev)による NAC の安全性と効果を検証する目的で多施設前向き Phase II 試験を行った(N-SOG 05 試験, UMIN ID : 000004706)。

## 【対象と方法】

### 対象

対象は、①病理学的に大腸癌と診断されている、②肝以外の遠隔転移を認めない、③原発巣が切除されたか、切除可能と診断されている、④20～79 歳、⑤ECOG PS が 0～1、⑥肝転移に対して化学療法の既往がない、⑦その他の臓器機能が保たれている、を満たすものとした。全患者に対して治療前に MDCT と EOB-MRI の施行および ICG15 分停滞率を測定した。切除可否は各施設で判断した。腫瘍背景(原発巣切除から肝転移出現までの期間、原発巣の部位、化学療法の既往、腫瘍径、転移個数、術前 CEA 値)、原発巣の周術期結果(手術手技、手術時間、出血量、術後合併症)、原発巣の病理結果を抽出した。

### 術前化学療法(NAC)

Day1 に Bev(7.5mg/kg)およびオキサリプラチン(130mg/m<sup>2</sup>)を点滴投与し、Day1 の夕食後から Day15 の朝食後まで 1 日 2 回の S-1 の内服を行い、その後 7 日間は休薬する。S-1 の投与量は体表面積によって、1.25m<sup>2</sup>未満は 40mg/回、1.25m<sup>2</sup>以上 1.5m<sup>2</sup>未満は 50mg/回、1.5m<sup>2</sup>以上は 60mg/回とした。これを 4 コース施行するが、最終コースは Bev の投与は行わない。また原発巣切除から 4 週以内に化学療法を導入する場合は 1 コース目の Bev の投与は行わない。薬剤ごとの Relative Dose Intensity (RDI) を計算し、副作用は CTCAE ver3.0 を用いて評価した。

### 手術

手術は NAC の完遂から 2～8 週後に行う。術前に MDCT、EOB-MRI、ICG15 分停

滞率を再検査し、手術適応を最終決定する。腫瘍縮小効果判定は RESIST ver1.1 で行い、CR と PR を腫瘍縮小(responder)とした。

#### 病理判定

NAC の病理学的効果判定は Dworak らの TRG grading system にて行い、Grade 3, 4 を responder、Grade 1, 2 を non responder とした。

#### 経過観察

R0 切除の場合、補助化学療法は施行しない。R1 or 2 の場合は各施設の主治医判断で追加の治療を行ってもよい。

#### 評価項目と統計解析

主要評価項目は全登録患者における R0 切除率。副次的評価項目は短期成績(NAC の奏効率、術後合併症率、RDI、有害事象)、長期成績(PFS、OS)とした。必要症例数は、閾値 R0 切除率 80%、期待 R0 切除率 91%、 $\alpha$ エラー0.10、検出力 80%として、10%の脱落を見込み 60 例とした。統計解析は SPSS ver20.0 を用い、主要評価項目および短期成績に関して検討を行った(UMIN ID : 000004706)。

#### 【結果】

2010 年 12 月から 2014 年 8 月までに 61 例(男性 44 人、女性 17 人)が登録され、全例に対して NAC を施行した。患者背景を Table 1 に示す。23 例(37.7%)が単発転移、12 例(19.7%)が単発異時性転移、7 例が転移巣の長径 5cm 以上であった。45 例(73.8%)が同時性肝転移で、45 例中 30 例は原発巣切除を先行していた。Table2 に NAC の有害事象を示す。Grade3 以上の血液毒性で最も多かったものは好中球減少で 5 例(8.2%)に認めたが、発熱性好中球減少は認めなかった。それ以外の Grade 3 以上の血液毒性はリンパ球減少 3.3%、血小板減少 1.6%で、非血液毒性は下痢 3.3%、食思不振 1.6%であった。NAC の治療成績を Table 3 に示す。完遂率は 82%で、継続困難の原因は有害事象 6 例(9.8%)、標的病変の消失 3 例(4.9%)、腫瘍増大 2 例(3.3%)であった。39 例(64.0%)が PR、3 例が CR であった。NAC 後の ICG15 分停滞率が 30%以上の症例は 3 例(4.9%)で、これらは高度な肝機能障害と判断され、NAC 終了後 8 週以内の手術が不可能であった。このうち 2 例は肝機能改善後に手術が可能であったが、1 例は最終的に手術不能となった(Fig1)。Table4 に手術および病理所見を示す。NAC で PD となった 3 例と、肝障害で手術不能となった 1 例を除く 57 例に対して手術が施行された。術後合併症率は 29.8%で、術後死亡は認めなかった。R0 切除は 47 例で、pCR は 7 例(13%)、responder は 17 例(31.5%)であったが、3 例は肝転移以外と診断された。最終的に、大腸癌肝転移 54 例に対する R0 切除率は 87%であったが、全コホートにおける R0 切除率は 77.0%で、閾値 R0 切除率である 80%を達成できなかった。

#### 【考察】

本研究において、NAC による毒性は許容できるもので、治療効果は pCR 率 13%、responder 31%と良好な成績であった。また実質的な R0 切除率は 87%と満足のいく

ものであった。今回、期待 R0 切除率を 91%とした根拠は、近年の大腸癌肝転移の R0 切除率が 83~95%と報告されていることによる。NAC の肝機能障害や腫瘍の増大の影響による肝切除率の低下を考慮し、閾値 R0 切除率を 80%に設定したが、結果的に全コホートの R0 切除率は 77.0%となり、主要評価項目を達成できなかった。これは NAC に伴う肝機能障害と、術前診断の不正確さが想定以上であったことを意味している。

肝機能障害に関して、大腸癌肝転移症例は正常肝であることが多く、さらに本試験では SOS を含む肝障害を軽減するとされる Bev をレジメンに含め、NAC 前の ICG15 分停滞率は全例が 20%以下であることを確認している。しかし NAC 後の ICG15 分停滞率は 20%以上が 8 例、30%以上が 3 例で、最終的に 1 例が手術不可能となった。NAC による肝機能障害は重篤化する可能性があることを念頭に置く必要がある。

肝腫瘍の術前診断に関して、本研究ではスライス厚 5mm 以下の MDCT および EOB-MRI で術前評価を行ったが 3 例(4.9%)は大腸癌肝転移以外と診断された。EORTC40983 においても、NAC が施行された 171 例中、2 例(1.2%)は良性の病変であった。Nasti らは NAC 後に手術を行った大腸癌肝転移症例 39 例中、1 例(2.6%)は肝細胞癌であったと報告している。NAC を導入する際には、本来不要な化学療法を行う可能性があることを考慮する必要がある。

#### 【結語】

切除可能な大腸癌肝転移に対する術前 SOX+Bev の毒性は許容できるもので、良好な治療効果を得た。しかし、術前診断の正確性と NAC の肝機能障害は大きな問題であり、切除可能肝転移に対する安易な NAC の導入は控えるべきである。また本研究は症例数が少なく、単アームの研究で、誤診例を含んでいる。今後さらなる前向き研究によるデータ集積と長期成績の報告が期待される。