

症例報告

術前SOX + Bevacizumab療法が奏効し切除可能となった 局所進行大腸癌の1例

久保秀文, 木村祐太, 河岡 徹, 宮原 誠, 清水良一, 山下吉美¹⁾

独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院外科 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院病理¹⁾ 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

Key words : 局所進行大腸癌, 術前化学療法, Bevacizumab, SOX, mFOLFOX

和文抄録

今回われわれはSOX + Bev.による術前化学療法が奏効し, 切除可能となった多臓器浸潤の局所進行大腸癌の1例を経験した. 症例は60歳代男性でS状結腸癌が膀胱および腹壁へ浸潤して一塊の腫瘤を形成していた. イレウス症状はなかったためSOX + Bev.を4コース投与した. 術前化学療法により著明に腫瘍は縮小しRECIST (Ver. 1.1)基準でPRと判定された腫瘤とともに膀胱全摘術, 両側尿管皮膚瘻造設術を施行した. 比較的安全に骨盤内手術操作が可能であり, 癌の断端遺残のない手術を行うことができた.

分子標的治療薬を含む術前化学療法を行うことで手術による根治率の向上が期待できるものの, 今後さらなる症例の集積が必要であり, 再発率や全生存期間などを含め詳細なる検討が必要であると考えられた.

はじめに

術前化学療法は, 根治手術の困難な局所進行大腸癌の有効な治療法になると期待されるが, 現在のところ標準的なレジメンや安全性が確立した術前投与中止期間についても確立されておらず, エビデンスも少ない. 今回われわれは術前Oxaliplatinベ-

ス + Bevacizumab (以下, Bev.)の化学療法が奏効し切除可能となった他臓器浸潤の局所進行大腸癌の1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

60歳代, 男性. 下腹部の巨大腹部腫瘤で他院より紹介された. 腹部所見にて下腹部に巨大な小児頭大サイズの膨隆が存在し, 臍から少量ながら便汁の持続的な流出が認められた. また気尿と尿内への便中混入が認められた. 腹部CTにてS状結腸～直腸Rs部と膀胱が一塊となり直径15cmの巨大な腫瘤を形成していた (図1a). さらに腫瘤の一部は膀胱内腔にも突出しており (図1b), 腹壁へも浸潤の波及が疑われた. 大腸内視鏡検査では全周性の腫瘍により管腔は閉塞寸前であった (図1c) が, 排ガスはありイレウス症状の訴えはなく, CTでも小腸の拡張は認められなかった. 原発巣は膀胱癌も否定できなかったが, 大腸内視鏡検査下および膀胱鏡下の腫瘍生検ではいずれも腺癌が確定された. 原発巣は大腸癌が疑われ, S状結腸癌, SI (膀胱・腹壁), N1, H0, M0, Stage III Aと術前診断がなされた. 入院下に高カロリー輸液を投与して栄養改善/電解質補正を図った.

本症例では遠隔転移は認められなかったが, 腫瘍サイズが大きく一期的な手術は過大侵襲となるmarginally resectable症例と判断された. そこで手

術時播種を予防し、切離断端を陰性とする安全な手術を行うため術前化学療法を行うこととしてmFOLFOX6+Bev. 療法が計画された。(Bev.: 5 mg/kg, 初回60分で静注, Oxaliplatin: 85mg/m², 2hrで点滴静注, I-LV: 200mg/m², 2hrで点滴静注, 5-Fu: 400mg/m², bolus静注 + 5Fu: 2400mg/m², 46hr持続静注; 初回のみ) 投与後経過: grade2の好中球減少が1回認められたためG-CSF剤を追加した。絶食は継続したがイレウス症状がなかったため2コース目からは無作為化第3相試験SOFTでmFOLFOX6+Bev. 療法に非劣性が証明されているSOX+Bev. 療法(3週間を1サイクルとして1日目にBev. 7.5mg/kg, Oxaliplatin 130mg/m², TS-1

100mg/body/分2/dayを2週間毎日)へ変更し、計4コースが投与追加された。明らかな副作用の発現は認められず、レジメンの減量・休薬は行われなかった。

化学療法後のCTで腫瘍の著明な縮小が認められたが(図2 a, b), 気尿・尿内の便中混入や臍からの便中漏出は改善されないため(図2 c), 最終術前化学療法施行日(TS-1内服終了日)より3週間後に開腹手術(S状結腸切除・膀胱全摘/両側尿管皮

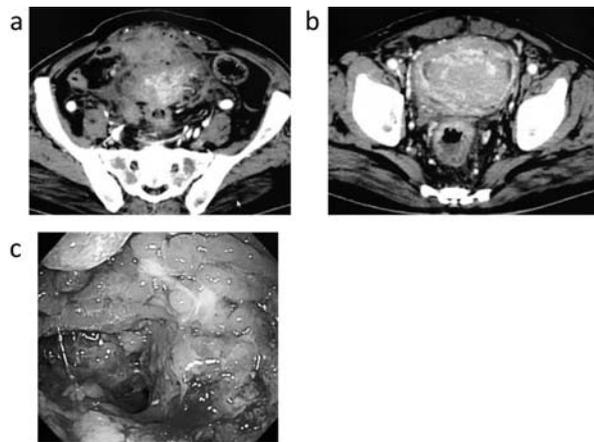


図1 治療前所見

- a (腹部CT1): 直径15cmの腫瘍が存在し腹壁浸潤が疑われた。
- b (腹部CT2): 膀胱内腔にも腫瘍が進展し充満していた。
- c (下部内視鏡像): S状結腸に全周性の腫瘍が認められた。

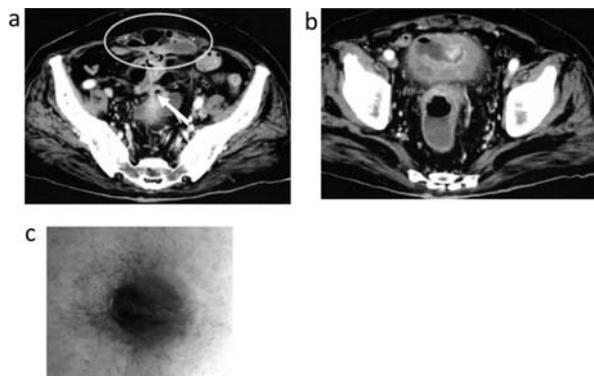


図2 化学療法後所見

- a (腹部CT1): 腫瘍本体の著明な縮小が認められたが(矢印), 腹壁との間に気泡の存在が認められた(楕円内)。
- b (腹部CT2): 膀胱内の腫瘍も著明な縮小が認められた。
- c (臍部所見): 臍の発赤と少量ながら便中の流出が持続した。

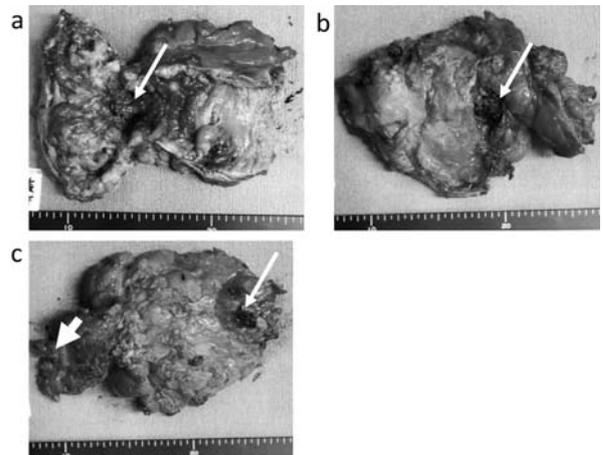


図3 切除標本

- a (S状結腸内腔): 全周性の12×10cm大の3型腫瘍が認められた。
- b (膀胱背側外面): S状結腸と膀胱が内腔で瘻孔を形成していた。
- c (膀胱腹側外面): 膀胱から腹壁臍部へと瘻孔を形成し交通していた。(白矢印はいずれも瘻孔部, **太矢印は腹壁の臍摘出部)

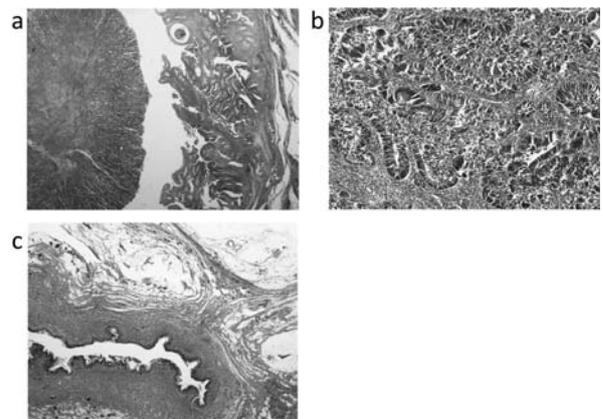


図4 病理所見

- a (膀胱壁部×40.HE染色): 膀胱の内腔に腫瘍細胞は認められた。
- b (S状結腸腫瘍×100.HE染色): 腫瘍細胞の変性・融解像の程度から病理学的効果判定はGrade I bと判定された。
- c (腹壁臍部×40.HE染色): 瘻孔壁に高度の炎症細胞浸潤・膿瘍形成が認められ、重層扁平上皮で被覆されていたが、瘻孔壁内には腫瘍細胞は認められなかった。

膚瘻造設)が施行された。結腸の吻合には25mm径の器械吻合(Double Stapling technique)が使用された。

摘出標本: 結腸に全周性の12×10cm大の3型腫瘍が存在し(図3a)、壁外の膀胱まで浸潤が波及しており、S状結腸と膀胱が内腔で瘻孔を形成していた(図3b)。さらに膀胱から腹壁臍部へと瘻孔を形成し交通していた(図3c)。手術所見はSI(膀胱・腹壁)、N1、H0、P0、M0:StageⅢAであった。

病理組織学的所見: 高度のatypismを有する腫瘍細胞がpapillaryまたはtubular patternを呈して増殖し膀胱まで浸潤していた。間質では著明な線維化が認められ、viableな腫瘍細胞は残存しており中分化腺癌の像を呈していた(図4a)。病理学的効果判定はGradeIb(腫瘍の1/3以上2/3未満で癌細胞の変性、壊死、融解がある)であった(図4b)。瘻孔壁に高度の炎症細胞浸潤・膿瘍形成が認められ、重層扁平上皮で被覆されていたが、瘻孔壁内には腫瘍細胞は認められなかった(図4c)。

第8版大腸癌取り扱い規約: pT4b, int, INFb, ly1, v0, pPM0, pDM0, PN1a, n1+ (#241:1/4), p-stageⅢa。

術翌日に肛門出血が見られたが、経肛門的にボスマンガーゼを詰めた保存的加療にて止血可能であった。その他の合併症は起こすことなく、第20病日目に軽快退院した。今後、外来でのSOX+Bev.療法による化学療法の追加投与を予定している。

考 察

FOLFOX療法は現在、進行再発大腸に対する第1選択の化学療法に位置づけられている。しかしながら、外科的切除可能な初発大腸癌に対して施行される機会は少ない。また、外科的切除可能な大腸癌の治療成績は全体として比較的良好ではあるが、StageⅢB症例の5年生存率は56%程でありStageⅣ症例においては根治的切除が不可能な場合が多く、5年生存率は13.2%と極めて不良である¹⁾。また、腫瘍が大きく多臓器浸潤を伴う局所進行大腸癌においては手術侵襲を可能な限り低侵襲とし、切除後の痛遺残をいかに少なくするかが術後の生命予後に大きく関わるため術前化学療法の役割は重要となる。現在、新規抗がん剤を併用することで術前化学

放射線療法の有効性が高まるのが海外では示唆されており²⁻⁵⁾、本邦においても術前化学放射線療法について検討の余地があり、今後の実臨床へ期待される場所である。

従来、大腸癌の根治療法の原則は、手術による病巣の完全切除とされてきたため化学療法は切除手術に優先する治療ではなく、切除術後の再発予防を目的とする補助化学療法と切除不能症例または非治癒切除に終わった後の治療として施行されるものが中心であった。

しかし、診断時に切除不能と考えられた肝転移が化学療法後に切除可能となるconversionの症例も最近では報告され⁶⁾、その術後に長期生存が得られる例が少なくないことが報告されている^{7, 8)}。2016年度版大腸癌ガイドラインにおいても切除不能な肝転移を有する大腸癌症例に対してPSが許せば全身化学療法が標準治療の一つとして挙げられている¹⁾。

また最近では肝転移例や切除不能症例だけでなく、切除可能症例や境界切除可能(marginally resectable)症例に対する術前補助化学療法が注目されている⁹⁾。また、多臓器浸潤した局所進行大腸癌においても術前化学療法が十分に奏効すれば病巣が縮小して、他臓器合併切除などの拡大手術を回避できる可能性や切除範囲も最小限で済む可能性もあり、現在、国内外でいくつかの臨床試験^{10, 11)}が実施されている。実際に下部直腸癌では実際にradiation therapy(以下、RT)と併用した術前化学放射線療法が奏効した報告もされている^{12, 13)}が、直腸以外の大腸でのエビデンスはまだ少ない。

一方で、術前化学療法の主たる目的は、down staging、腫瘍縮小に伴う肝切除量の減少、微小転移巣の早期治療、化学療法の奏効性判定などであるが、非奏効例が切除不能となるリスク、抗がん剤による肝障害や骨髄毒性などの多岐にわたる副作用もあり、時に手術のタイミングを逃し、副作用が致命的にもなり得ることなども銘記しておくべきである。したがって、化学療法の効果や副作用を的確に予測したうえで術前化学療法の適応決定やレジメン選択を行うことが大変重要である。

自験例では初診時の画像で原発腫瘍は広範に多臓器へ浸潤していた。sub-ileus状態で栄養状態も極めて不良であり、Performance status 3と判断され手術適応はもちろん化学療法すら適応になく初診時に

はBSC (best supportive care) も検討していた。まずは高カロリー輸液による栄養改善・貧血/電解質補正などを行ったのちに術前化学療法を開始した。原発巣からの生検検体量が不十分であったため、Kras遺伝子変異検索が困難であった。幸い、高血圧・血栓症などの既往はなくKras変異に左右されないBev. を選択しFOLFOXレジメンと併用した。途中より経口可能となったためその後はTS-1を使用するSOXレジメンと併用した。

分子標的薬Bev. の併用については、出血・消化管穿孔・術後縫合不全といった重篤なBev. 関連合併症を憂慮する報告がある^{14, 15)}。自験例では消化管穿孔・術後創部離開や創部感染は認められなかったが、直腸吻合部出血が認められた。これには器械吻合を行っており、その原因technical errorに起因するかも知れず、術前より投与継続していたステロイドの影響も考えられる。幸い重篤化することなく保存的に軽快した。自験例を含めBev. を併用した術前化学療法において、有害事象は許容できる範囲内とする報告も少なくない^{16, 17)}。術前化学療法終了から手術までの準備期間は明確な基準はないものの、自験例では3週間を目安として置き、発熱性好中球減少症などの発生なきことを十分に術前に確認し、また術前のアルブミンは電解質の補正も慎重に行った。

結果は術前化学療法により原発巣のPRが得られ、腫瘍径の著明な縮小により限られた骨盤腔内での手術操作も容易となり、比較的安全な摘出が可能であった。しかしながら病理組織所見で間質の線維化などは認められたが、viableな腫瘍細胞はまだ残存し効果判定はGrade1bであった。

まだ観察期間も極めて短期間であるため長期成績については言及できないが、今のところ術後経過順調であり健在である。今後外来通院下に化学療法を継続していく予定である。

近年、大腸・直腸癌に対しては放射線照射療法も有用な治療法と報告されている。自験症例では周囲臓器浸潤も危惧され、あるいは腫瘍径が大きく骨盤腔内をほぼ占拠していたため放射線照射範囲が広範囲におよび周辺正常臓器への被爆や小腸癒着や穿孔なども懸念された。そのため放射線照射の併用は危険と判断し、mFOLFOX6療法あるいはSOX療法にBev. を併用した術前化学療法のみを行った。

切除不能・再発進行大腸癌における新規抗がん剤

を用いた化学療法の奏効率は38~68%とされており¹⁾、局所進行直腸癌に対する術前補助化学療法においても、Ueharaらは32例中1例、Hasegawaらは25例中1例が腫瘍の進行により化学療法を継続できなかったと報告している^{18, 19)}。

術前化学療法における至適な化学療法レジメン、投与期間や至適投与サイクル、手術のタイミング等は、今後適正に計画された臨床試験でさらに検討すべき課題である。

おわりに

SOX療法にBev. を併用した術前化学療法が奏効し切除可能となった他臓器浸潤の局所進行大腸癌の1例を報告した。術前化学療法は根治手術の困難な局所進行大腸癌の有効な治療法になると期待されるがまだ確立されていない。またBev. が有する副作用のため、安全性が確立した術前投与中止期間も定まっておらず、今後症例を積み重ねた更なる検討が必要である。

引用文献

- 1) 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン－医師用 2016年版, 金原出版, 東京, 2016.
- 2) Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, et al. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2001 ; 44 : 1274-1280.
- 3) Kim JS, Kim JS, Cho MJ, et al. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 54 : 403-408.
- 4) Cancer and Leukemia Group B 89901, Ryan DP, Niedzwiecki D, et al. Phase I / II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer : Cancer and Leukemia Group B 89901. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2557-2562.
- 5) Sato T, Kokuba Y, Koizumi W, et al. Phase I

- trial of neoadjuvant preoperative chemotherapy with S-1 and irinotecan plus radiation in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 69 : 1442-1447.
- 6) Adam R. Developing strategies for liver metastases from colorectal cancer. *Semin Oncol* 2007 ; 34 (Sup 1) : S7-11.
- 7) Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer : experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 425-429.
- 8) Bismuth H, Adam R, Lévi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996 ; 224 : 509-520.
- 9) 大矢雅敏, 鮫島伸一, 多賀谷信美, 他. 大腸癌. 癌と化学療法 2011 ; 38 : 1252-1255.
- 10) 側方リンパ節転移が疑われる下部直腸癌に対する術前化学療法の意義に関するランダム化比較第Ⅱ/Ⅲ相試験 (JCOG1310, PRECIOUS trial) 2013年12月21日JCOG運営委員会プロトコールコンセプト承認 (PC1310)
- 11) 閉塞性大腸癌に対するFOLFOXを用いた術前化学療法の臨床第Ⅱ相試験 YCOG1305 (PROBE study) UMIN試験ID000013198, 受付番号R000015390
- 12) 間宮俊太, 幸田圭史, 岩瀬裕郷, 他. Capecitabine/oxaliplatin, bevacizumab併用術前化学放射線療法が著効した局所進行下部直腸癌の1例. 千葉医学 2014 ; 90 : 59-64.
- 13) 鈴木俊二, 志垣信行, 横山幸生, 他. Capecitabine/oxaliplatin・Bevacizumab併用術前化学放射線療法が著効した局所進行直腸癌の1例. 癌と化学療法 2011 ; 38 : 1545-1547.
- 14) 柴田浩行. がん分子標的治療薬の副作用とその対策 消化管穿孔. がん治療レクチャー 2 2011 ; 360-364.
- 15) 植竹宏之, 杉原健一. Bevacizumab使用について外科医のおさえるべき点, Bevacizumab療法における有害事象と外科的処置. 医のあゆみ 2006 ; 219 : 23-26.
- 16) Gruenberger T, Gruenberger B, Scheithauer W, et al. Neoadjuvant therapy with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2592-2593.
- 17) 松本大資, 沖津 宏, 藏本俊輔, 他. 術前化学療法 (Bev. + mFOLFOX 6) が奏効し切除した進行大腸癌症例の検討 *Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal* 2012 ; 17 : 26-32.
- 18) 上原圭介, 吉岡裕一郎, 江畑智希, 他. 特集, CRT時代の直腸癌手術 - 最善の戦略は何か : 局所進行直腸癌に対する放射線治療を併用しない術前化学療法. 臨床外科 2013 ; 68 : 280-284.
- 19) 長谷川順一, 西村潤一, 小川洋二, 他. 直腸癌に対する術前化学療法の早期効果判定の可能性について直腸癌に対する術前化学療法の早期効果判定の可能性について. 日外会誌 2014 ; 115 : 393.

A Case of Local Advanced Colorectal Cancer, for Which Radical Surgery is Difficult, Responding Well to Neoadjuvant Chemotherapy (SOX+Bevacizumab) and Subsequently Resected Surgically.

Hidefumi KUBO, Yuta KIMURA,
Toru KAWAOKA, Makoto MIYAHARA,
Ryouichi SHIMIZU and Yoshimi YAMASHITA¹⁾

Department of Surgery, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan 1) Department of Pathology, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan

SUMMARY

We present a surgical case of locally advanced colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. The case was a man in his 60s, he had sigmoid colon cancer. The tumor was large mass and spread from the urinary bladder to abdominal wall. He had few symptoms of ileus, so we performed neoadjuvant chemotherapy with S-1 and

oxaliplatin (SOX) plus Bevacizumab for four cycles to him.

After neoadjuvant chemotherapy, objective tumor shrinkage was observed with this case, and treatment resulted in a partial response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).

The case was underwent safety surgery with no

residual margin.

In conclusion, neoadjuvant chemotherapy with SOX or mFOLFOX6+ B-mab may safe and improve surgical rate with no residual margin. Further studies on neoadjuvant chemotherapy for locally advanced colorectal cancer will be need about survival data such as PFS and OS.