

# 術前化学療法（Bev.+mFOLFOX6）が奏効し 切除した進行大腸癌症例の検討

松本 大資<sup>1)</sup>      沖津 宏<sup>1)</sup>      藏本 俊輔<sup>1)</sup>      古川 尊子<sup>1)</sup>      木原 歩美<sup>1)</sup>  
                  松岡 裕<sup>1)</sup>      富林 敦司<sup>1)</sup>      湯浅 康弘<sup>1)</sup>      石倉 久嗣<sup>1)</sup>  
                  木村 秀<sup>1)</sup>      阪田 章聖<sup>1)</sup>      組橋 由記<sup>2)</sup>      沖津 奈都<sup>3)</sup>

- 1) 徳島赤十字病院 外科
- 2) 徳島赤十字病院 薬剤部
- 3) 田岡病院 外科

## 要 旨

切除不能進行再発大腸癌に対する FOLFOX 療法は標準治療である。さらに分子標的治療薬の導入により予後が改善している。今回、術前化学療法が奏効し切除した進行大腸癌 5 例を経験したので報告する。術前化学療法として Bevacizumab 併用 mFOLFOX6 療法を 4 コース施行し、術前 2 コースは出血や創部離開の回避のために Bevacizumab を併用せず mFOLFOX6 療法のみを行った。症例は 50～70 代の男女で、全て S 状結腸から直腸（Rb）の下部大腸癌であり、化学療法前の臨床病期はⅡ期が 2 例、Ⅲa 期が 1 例、Ⅳ期が 2 例であった。いずれの症例も化学療法により原発巣が縮小し根治性を得たため、手術を行い切除した。病理学的効果判定は Grade 1a～2 であった。Bevacizumab の副作用が懸念されるが、自験例では手術における創傷治癒に関する合併症や出血は認めなかった。以上より、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、Bev.+FOLFOX は術前化学療法としては確立されていない。また安全性が確立した術前投与中止期間は定まっておらず、今後症例を重ね更なる検討が必要である。

キーワード：大腸癌，術前化学療法，FOLFOX

表 1

## はじめに

切除不能進行再発大腸癌に対する FOLFOX 療法は標準治療である。さらに分子標的治療薬の導入により予後が改善している。今回、術前化学療法が奏効し切除した進行大腸癌 5 例を経験したので報告する。

5-FU bolus 400mg/m <sup>2</sup>		
Day1	↓	Day2
Bev. 5mg/kg 90～30min	I-LV 175mg/m <sup>2</sup> 2Hr	5-FU 2400～3000mg/m <sup>2</sup> 46Hr
	L-OHP 85mg/m <sup>2</sup> 2Hr	

## 方 法

術前化学療法として Bevacizumab 併用 mFOLFOX6 療法を 6 コース施行した。ただし術前の 2 コースは出血や創部離開の回避のために Bevacizumab を併用せず、mFOLFOX6 療法のみを行った。2 週ごとの 2 日間の治療を 1 コースとして繰り返す（表 1）。

## 結 果

5 症例を表 2, 3 に示す。症例は 50～70 代の男女で、全て S 状結腸から直腸（Rb）の下部大腸癌であった。化学療法前の臨床病期はⅡ期が 2 例、Ⅲa 期が 1 例、Ⅳ期が 2 例であった。いずれの症例も化学療法により原発巣が縮小し局所根治性を得たため、手術を行い切

表 2

年齢性別	部位	NAC 前 Stage	病理学的 Stage	病理組織学的治療効果判定	手術術式
症例① 50代 M	S 状結腸	SI(小腸, 膀胱), N0, M0 Stage II	SI (小腸, 膀胱), N0, M0 Stage II	Grade 1a	S 状結腸切除, D3 郭清
症例② 50代 F	直腸 (Rs)	SE, N1, M0 Stage IIIa	SE, N0, M0 Stage II	Grade 1a	横行結腸人工肛門造設直腸高位前方切除, D3 郭清, 人工肛門閉鎖
症例③ 70代 F	直腸 (Rb)	SE, N0, M1(肺) Stage IV	SS, N0, M1(肺) Stage IV	Grade 2	腹会陰式直腸切断術 D2 郭清
症例④ 60代 M	S 状結腸	SI(小腸), N0, H0, M0 Stage II	SE, N1, H0, M0 Stage IIIa	Grade 1b	横行結腸人工肛門造設直腸高位前方切除, D3 郭清
症例⑤ 60代 F (多発癌)	S 状結腸	SS, N1, H1(S6), M0 Stage IV	SS, N0, H1, P0, M0 Stage IV	Grade 1a	腹腔鏡補助下直腸高位前方切除, D3 郭清, S 状結腸人工肛門造設
	直腸 (Rs)	SS, N0, M0 Stage IV	SS, N0, M0 Stage IV	Grade 2	

表 3

症例	NAC 後(術後)の期間と現在の状況
①	術後 2 年 9 ヶ月. カペシタピンの内服を 8 コース施行. 現在, 外来で経過観察中で再発は認めず.
②	術後約 2 年 5 ヶ月. カペシタピンの内服を 4 コース施行後, 人工肛門閉鎖術を施行. 現在, 外来で経過観察中であり再発は認めず.
③	近医にて mFOLFOX6 を継続していたが, 肺転移増大(PD). 本人の希望で休業し, 術後約 11 ヶ月で死亡した.
④	術後約 20 ヶ月. mFOLFOX6+Bev. を外来で継続中. CT 上, 明らかな再発無し.
⑤	術後 Bev.+mFOLFOX6 を 12 コース行った. 新病変の出現を認めず RFA 施行し, 化学療法は休止して経過観察中.

に肛門縁より 11cm に 4 型の腫瘤性病変を認め, 内腔は狭窄しておりカメラは通過しなかった. 術前化学療法後の図 1-2 では腫瘍の縮小を認めた. しかしながら全周性の狭窄は残存し狭窄部は硬化し蠕動は無く, ファイバーは通過しなかった. CT では図 2-1 のように直腸上部から S 状結腸下部に全周性の著明な壁肥厚を認めたが, 図 2-2 のように腫瘍は著明に縮小し, central necrosis を伴ったリンパ節腫大も縮小した. 摘出標本は図 3 で, 癒痕による狭窄を認めたが粘膜面の腫瘍は著明に縮小していた. 病理組織学的には図 4 のように著明な線維化とアポトーシス, 泡沫細胞を認め, 組織学的治療効果判定は Grade 1a (腫瘍の 1/3 未満で癌細胞の変性, 壊死がある) であった.

除した. 病理学的効果判定は Grade 1a~2 であった. 術後の経過として, 1 例は肺転移の増大のために本人の希望で休業し術後約 11 ヶ月で死亡したが, その他の症例は現在も外来で経過観察を行っている.

### 症例提示

#### 症例提示 1 (症例②)

50 歳代, 女性. 直腸癌 (Rs)cSE, N1, M0 Stage IIIa に対して横行結腸人工肛門を造設後, 術前化学療法を施行した. CT 評価で著明な縮小を認めたため, 直腸高位前方切除術, D3 郭清を施行した. 病理組織学的には pSE, N0, M0 Stage II であり Capecitabine による術後補助化学療法を行い, 約 5 ヶ月後に人工肛門閉鎖術を施行した. 大腸内視鏡検査では図 1-1 のよう

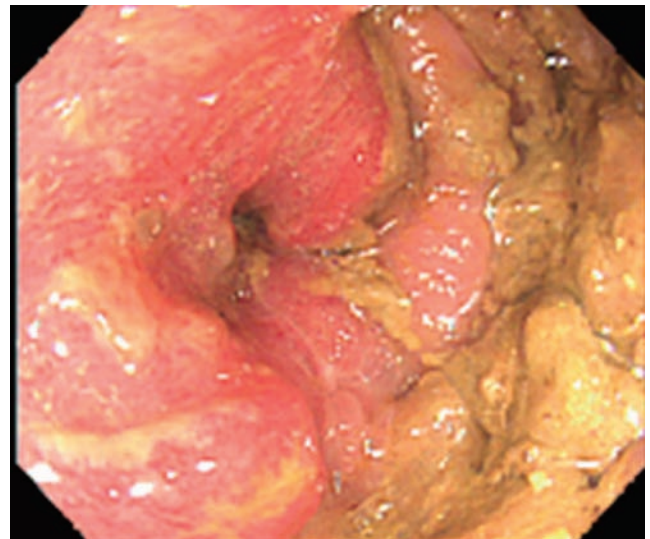


図 1-1

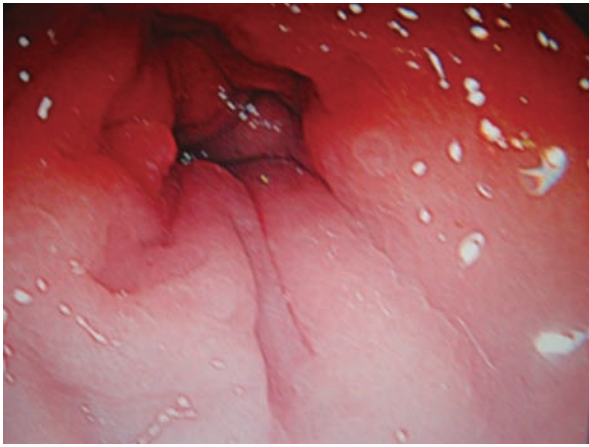


図 1 - 2

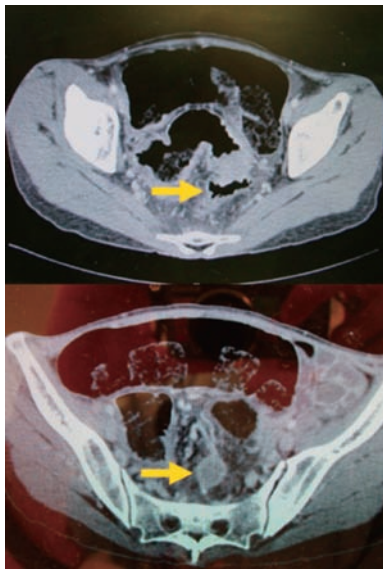


図 2 - 1

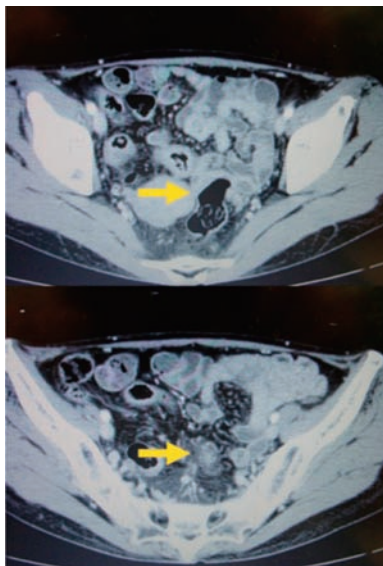


図 2 - 2

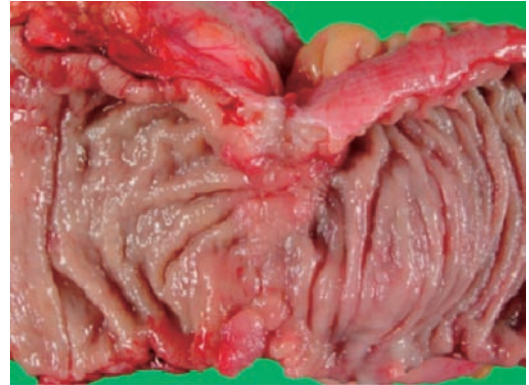
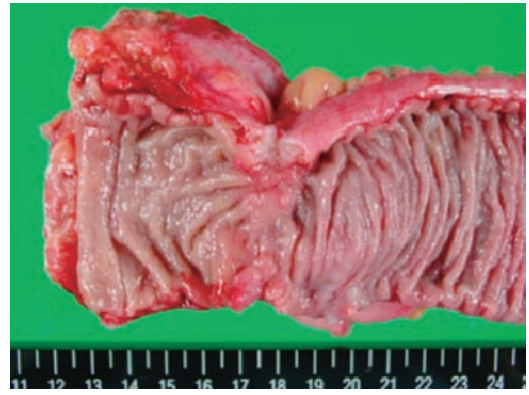
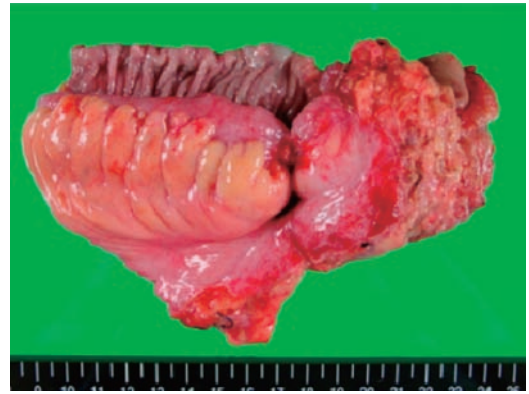


図 3

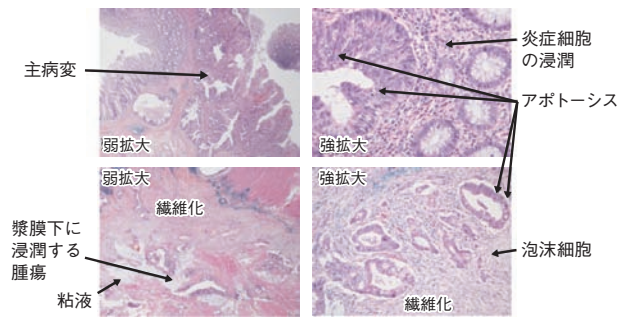


図 4

症例提示2（症例④）

60歳代，男性．S状結腸癌，SI（小腸）N0M0 Stage II に対して横行結腸人工肛門造設後，同様の化学療法を施行した．腫瘍の縮小を認めたため開腹直腸高位前方切除術を施行した．病理組織学的にはSE，N1，M0 pStage IIIaであり，現在も外来でBev.+mFOLFOX6による化学療法を継続中である．大腸内視鏡検査では図5-1に示すようにS状結腸に周堤を形成する病変を認め管腔は閉塞寸前であった．化学療法後には図5-2のように病変は縮小して平坦な潰瘍様となった．CTは図6-1に示すようにS状結腸頂部付近に不整な壁肥厚を認め，腸間膜内に淡い石灰化を含む大きな腫瘍を形成していた．化学療法後には腫瘍はほぼ消失した．摘出標本は図7のようにS状結腸下部からRsにかけ腫瘍を認めた．粘膜面の腫瘍は縮小していた．病理組織学的には図8のように著明な線維化を認め，viableな腫瘍細胞は中分化腺癌の像を呈した．組織学的治療効果はGrade 1b（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5-2

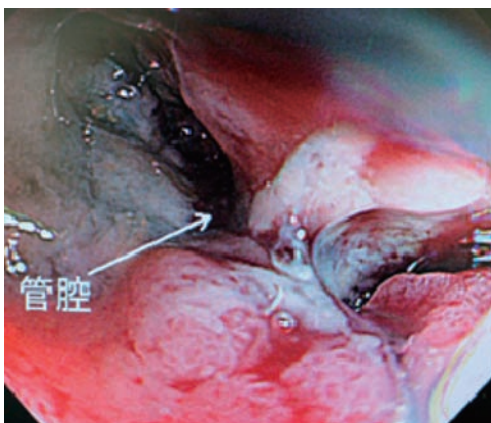
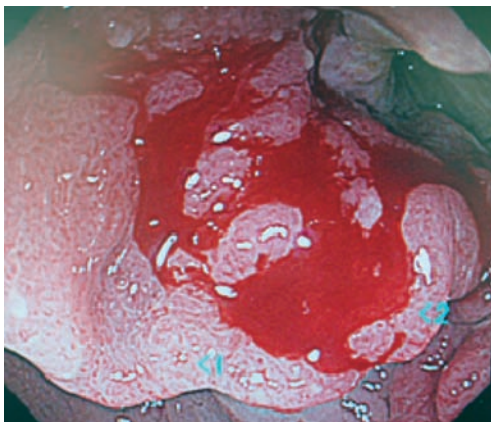


図5-1

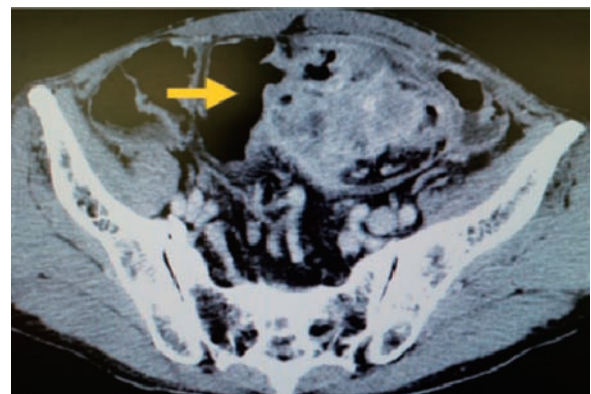
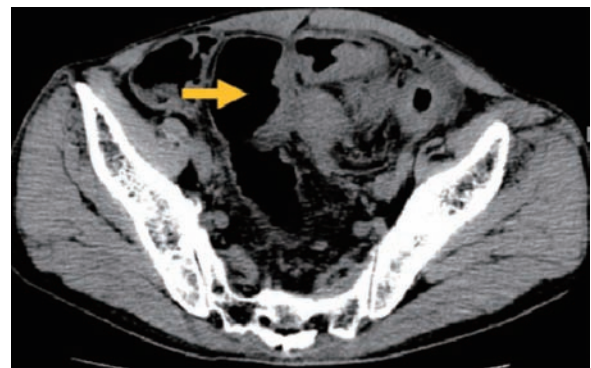


図6-1

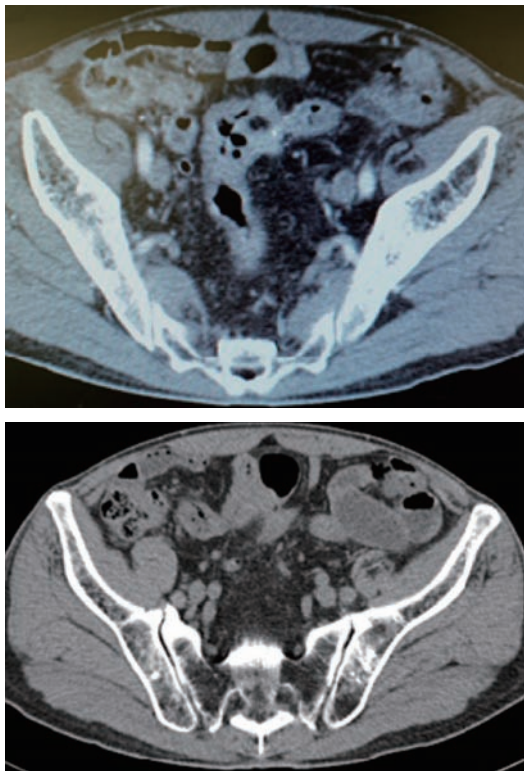
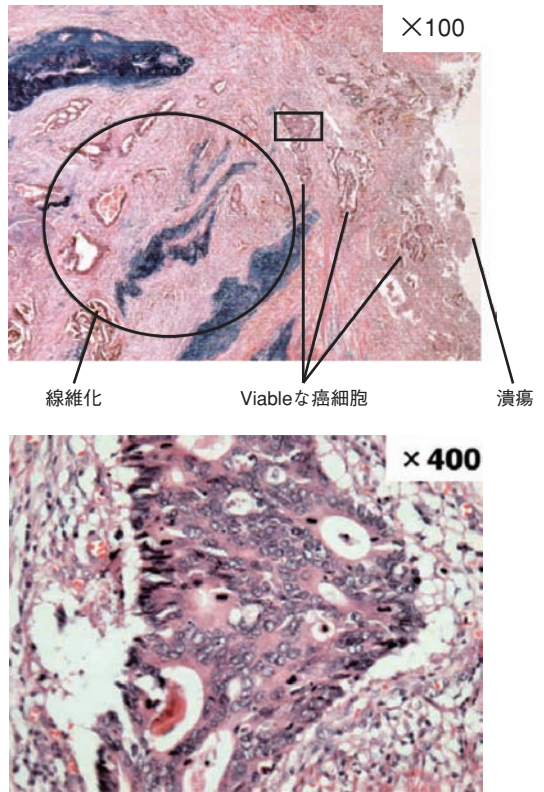


図 6-2

ビクトリアルブルー HE染色



中分化腺癌  
図 8

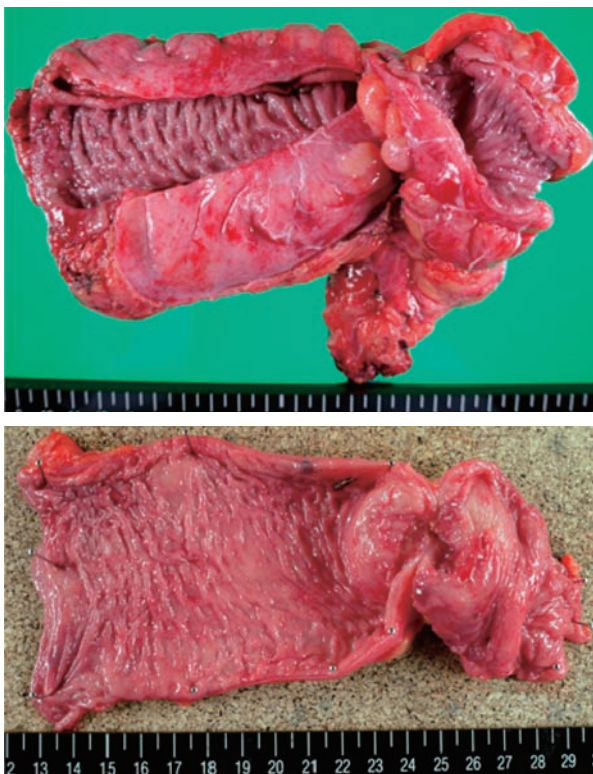


図 7

## 考 察

Bevacizumab の副作用が懸念されるが、自験例では手術における創傷治癒に関する合併症や出血は認めなかった。また、これらの合併症の頻度を増加させない報告もある。

分子標的治療薬の導入で進行再発大腸癌の予後は改善しており、提示した症例のように一時的に人工肛門の造設後の術前化学療法は、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。

Bev.+FOLFOX は術前化学療法としては確立されていない。また安全性が確立した術前投与中止期間は定まっておらず、今後症例を重ね更なる検討が必要である。

## 文 献

- 1) 田口昌延, 宮倉安幸, 熊野秀俊, 他: 術前化学療法により組織学的完全奏効が得られた高度浸潤直

- 腸癌の1例. 日臨外会誌 71:2676-2681, 2010
- 2) 三宅祐一郎, 吉田陽一郎, 長谷川順一, 他:膀胱浸潤を伴うS状結腸癌に対する術前FOLFOX療法にて膀胱温存が可能であった1例. 日臨外会誌 71:1227-1231, 2010
  - 3) 成井一隆, 池 秀之, 窪田 徹, 他:FOLFOX療法後に根治切除した局所進行直腸癌の1例. 日本大腸肛門病会誌 63:295-299, 2010
  - 4) 矢ヶ部知美, 隅 健次, 中房祐司, 他:mFOLFOX6+Bevacizumab療法により腹腔鏡下intersphincteric resectionが可能となった局所進行直腸癌の1例. 日本大腸肛門病会誌 64:35-40, 2011
  - 5) 須藤 剛, 池田栄一, 高野成尚, 他:切除不能肝転移を有する大腸癌症例に対しFOLFOX療法施行後, 切除可能となった2例. 日本大腸肛門病会誌 61:260-266, 2008
  - 6) Brostjan C, Gebhardt K, Gruenberger B et al: Neoadjuvant treatment of colorectal cancer with bevacizumab: the perioperative angiogenic balance is sensitive to systemic thrombospondin-1 levels. Clin Cancer Res 14:2065-2074, 2008
  - 7) Matthew JE, Axel G: Curable metastatic colorectal cancer: Curr Oncol Rep 13:168-176, 2011
  - 8) YUAN Y, ZHOU B, WANG C et al: Effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for patient with rectal cancer: A report of 16 cases. J Abdom Surg (DOI:CNKI:SUN:FBWK. 0. 2009-04-028), 2009
  - 9) Gruenberger T, Gruenberger B, Scheithauer W: Neoadjuvant therapy with bevacizumab. J Clin Oncol 24:2592-2593, 2006

---

## Cases of Advanced Colorectal Cancer Responding Well to Preoperative Chemotherapy (bevacizumab+mFOLFOX6) and Subsequently Resected Surgically

Daisuke MATSUMOTO<sup>1)</sup>, Hiroshi OKITSU<sup>1)</sup>, Shunsuke KURAMOTO<sup>1)</sup>, Takako FURUKAWA<sup>1)</sup>,  
Ayumi KIHARA<sup>1)</sup>, Yutaka MATSUOKA<sup>1)</sup>, Atsushi TOMIBAYASHI<sup>1)</sup>, Yasuhiro YUASA<sup>1)</sup>,  
Hisashi ISHIKURA<sup>1)</sup>, Suguru KIMURA<sup>1)</sup>, Akihiro SAKATA<sup>1)</sup>, Yuki KUMIHASHI<sup>2)</sup>, Natsu OKITSU<sup>3)</sup>

- 1) Division of Surgery, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Pharmacy, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Surgery, Taoka Hospital

FOLFOX therapy is a standard therapy for unresectable advanced colorectal cancer. Following introduction of molecule-targeted drugs, the prognosis of patients with this type of cancer has been improving. We report five cases we recently encountered where advanced colorectal cancer responded well to preoperative chemotherapy, allowing surgical resection. As preoperative chemotherapy, four courses of mFOLFOX6 therapy combined with bevacizumab were administered. The two courses of this therapy immediately before surgery used only mFOLFOX6, without being combined with bevacizumab, to avoid bleeding and wound dehiscence. The patients were males and females in their 50s through 70s. In all patients, cancer affected the lower segment of large intestine (sigmoid colon to rectum (Rb)). The clinical stage before chemotherapy was II in two patients, IIIa in one patient and IV in two patients. Chemotherapy reduced the primary tumor in size to a level allowing radical treatment in all patients. So, the tumor was resected surgically in all patients. The resected tumor was pathologically rated as Grade 1a to 2. Although there are concerns over adverse reactions to bevacizumab, none of our cases developed any complication (related to healing of surgical wound) or bleeding. Preoperative chemotherapy is expected to provide an effective means of treating local advanced colorectal cancer for which radical surgery is difficult, but, combined bevacizumab+FOLFOX therapy has not yet been established as a preoperative chemotherapy. Furthermore, the safe period of suspending the preoperative treatment has not been established. Thus, further studies in additional cases are needed from now on.

Key words: colorectal cancer, preoperative chemotherapy, FOLFOX

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 17:26–32, 2012

---