

一次治療でセツキシマブ不耐となった後、 三次治療での再使用により奏功した進行大腸癌の一例

稲田 涼*, 永坂 岳司, 母里 淑子, 榎田 祐三,
久保田 暢人, 森川 達也, 近藤 喜太, 宇野 太,
貞森 裕, 八木 孝仁, 藤原 俊義

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学

A successful rechallenge with cetuximab for a case with metastatic rectal cancer

Ryo Inada*, Takeshi Nagasaka, Yoshiko Mori, Yuzo Umeda,
Nobuhito Kubota, Tatsuya Morikawa, Yoshitaka Kondo, Futoshi Uno,
Yu Sadamori, Takahito Yagi, Toshiyoshi Fujiwara

Department of Gastroenterological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama 700-8558, Japan

A 55-year-old man who had been diagnosed with rectal cancer with multiple liver metastases and lymph node metastases on colonoscopy and computed tomography (CT) was referred to Okayama University Hospital for treatment. Based on the diagnosis of non-curative rectal cancer, we planned to perform systematic chemotherapy after surgical resection. We performed a low anterior resection of a 36×35 mm upper rectal moderately differentiated adenocarcinoma with wild-type *KRAS*. After the resection, a FOLFIRI regimen with cetuximab was given as the first-line chemotherapy. Although metastatic lesions in the liver showed shrinkage, we decided to switch regimens because of intolerable adverse events. A modified FOLFOX6 regimen with bevacizumab was administered as the second-line treatment. There were no signs of disease progression until eight months later, when positron emission tomography (PET)/CT scans revealed that the new metastatic lesions appeared. As the third-line treatment, an irinotecan with cetuximab regimen was administered, leading to a good response for over 12 months.

We experienced a successful rechallenge with cetuximab for a case with metastatic rectal cancer. For patients with wild-type *KRAS* colorectal cancer, rechallenge with cetuximab-based chemotherapy can be an effective therapeutic option.

キーワード：大腸癌 (colorectal cancer), 化学療法 (chemotherapy), セツキシマブ再投与 (cetuximab rechallenge)

緒 言

切除不能進行再発大腸癌に対して、5-FU/LV にオキサリプラチン、イリノテカンを併用した FOLFOX, FOLFIRI 療法などの殺細胞薬併用化学療法に、抗血管内皮細胞増殖因子薬であるベバシズマブ、抗ヒト細胞増殖因子薬であるセツキシマブ、パニツムマブなどの新規分子標的薬を併用する化学療法レジメンが用いられ、生存期間の延長、奏功率の上昇を得ることができるようになった。そして、一次治療にベバシズマブだけでなく抗ヒト細胞増殖因子薬も用いる機会も増えてきている。最近、一次治療にて奏効した

抗ヒト細胞増殖因子薬を三次治療で再使用し、試験参加患者の54%に奏効を認めた第Ⅱ相試験が報告された¹⁾。当科においても、セツキシマブが一次治療で奏効後に不耐となった後、三次治療でセツキシマブを再使用し奏功した症例を経験したので報告する。

症 例

症 例：55歳、男性。

主 訴：腹痛。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：父親が胃癌で死去。

生活歴：喫煙歴：30本/日×38年間、飲酒歴：機会飲酒。

現病歴：2010年5月に腹痛を主訴に前医を受診。下部消化管内視鏡検査、computed tomography (CT) 検査を施行したところ、多発肝転移、リンパ節転移を伴う直腸癌と診

平成25年1月31日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7257 FAX：086-221-8775

E-mail：ryo_inada@hotmail.com

断され、加療目的で当科入院となった。

入院時現症状：身長168.7cm，体重56.5kg，体温36.5度，血圧123/71mmHg，心拍65回/分整。腹痛なし，腹部平坦膨満なし，排ガスあり。直腸診にて腫瘍は触知せず。

血液生化学検査：CEA 49.5ng/mlと高値であった。

下部消化管内視鏡検査：上部直腸に40mm，1/2周性の2型腫瘍を認めた。生検にて中分化腺癌と診断。

CT検査(図1)：肝両葉に最大径20mmの多発肝転移を11個指摘。左鎖骨窩リンパ節腫大。直腸周囲，下腸間膜動脈および傍大動脈リンパ節腫大。上部直腸から直腸S状部にかけて右壁中心に壁肥厚を認めた。肺転移，腹水，播種結節は認めず。

上記より，多発肝転移，リンパ節転移を伴う切除不能な直腸癌(Ra, cA, cN3, cH2, cP0, cM1(LYM), cStage IV)との診断を得，直腸切除後全身化学療法の治療方針となった。

手術所見：腹膜播種や腹水はなく，肝表面には術前より指摘されていた多発転移を認めた。また傍大動脈リンパ節は腫大。上直腸動脈を左結腸動脈分岐部末梢で処理後，腹膜翻転部肛門側で直腸を切断し病変を摘出。S状結腸と直腸を環状縫合器で吻合し手術を終えた。手術時間285分，出血量50mlとなった。

病理組織学的検査(図2)：Moderately differentiated

adenocarcinoma, 36×35mm, pA, INFb, int, ly2, v2, pN2(8/13)と診断。

遺伝子解析(図3)：KRAS 遺伝子野生型。

最終診断：Ra, A, N3, H2, P0, M1(LYM), Stage IV, cur C。

術後治療経過(図4)：術翌日より飲水を，第3病日より食事を開始した。術後大きな合併症なく，第9病日に中心静脈ポートを挿入後，第10病日に退院となった。2010年6月(第19病日)より一次治療としてFOLFIRI+セツキシマブ療法を開始。2010年9月，CTにて肝転移およびリンパ節転移の縮小，腫瘍マーカーの漸減を認め，2010年12月のCTでは部分寛解と奏功している状態であったが，Grade2の下痢症状の継続，Grade3の皮膚症状による患者の職業上の理由によりFOLFIRI+セツキシマブ療法が不耐となる。このため，二次治療として2011年3月より二次治療としてmFOLFOX6+ベバシズマブ療法に変更し化学療法継続。しばらく病状は変化なく安定していたが，2011年11月に転移巣の増大，新規大動脈周囲リンパ節の出現および腫瘍マーカーの増加を認めたため，三次治療としてイリノテカン+セツキシマブ療法に変更。2012年8月CTにて転移巣再縮小，腫瘍マーカーは再度減少傾向となる。本三次治療は部分寛解の状態で12ヵ月以上継続となっている。

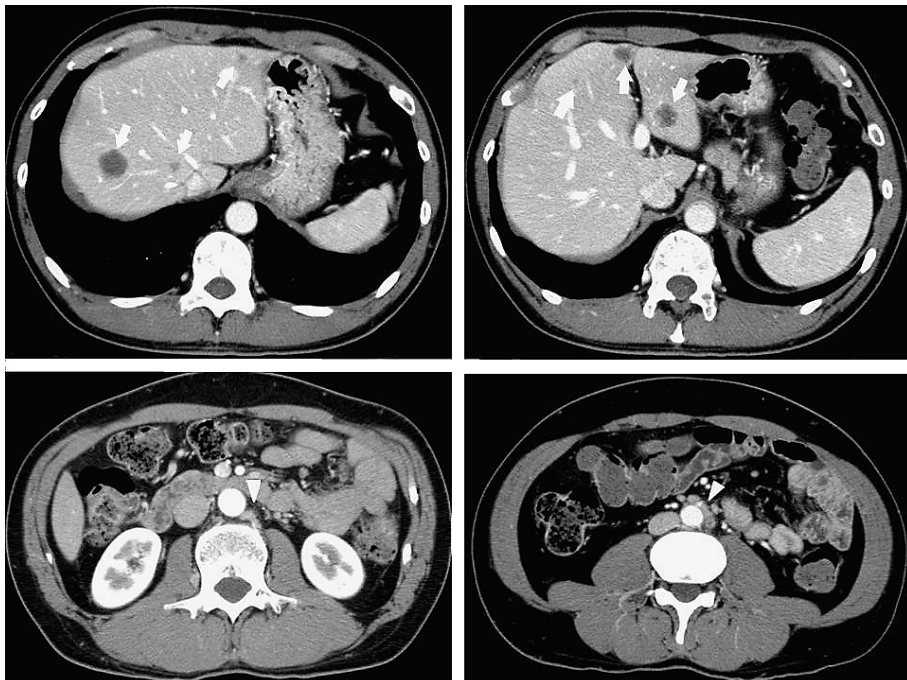


図1 CT検査にて肝両葉に多発肝転移(矢印)，多発リンパ節転移(矢頭)指摘。上部直腸から直腸S状部にかけて右壁中心に壁肥厚を認めた。



図2 上部直腸に36×35mmの境界明瞭な周堤を伴う潰瘍性腫瘍を認め、同部位に中分化腺癌の増殖を認めた。腫瘍は固有筋層を超えて浸潤しており、またリンパ節転移も認めた (N2: 8/13)。

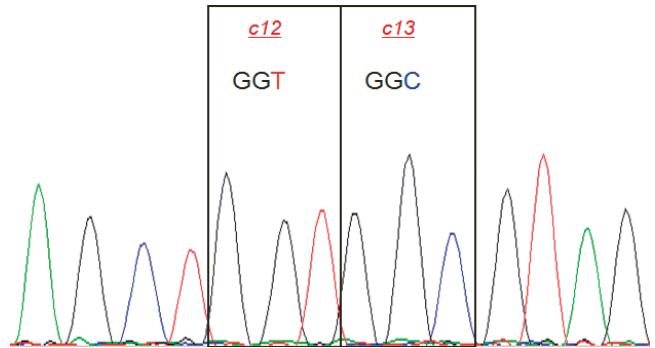


図3 Direct sequence 法にて codon12, codon13 に変異を認めず, KRAS 遺伝子野生型と診断。

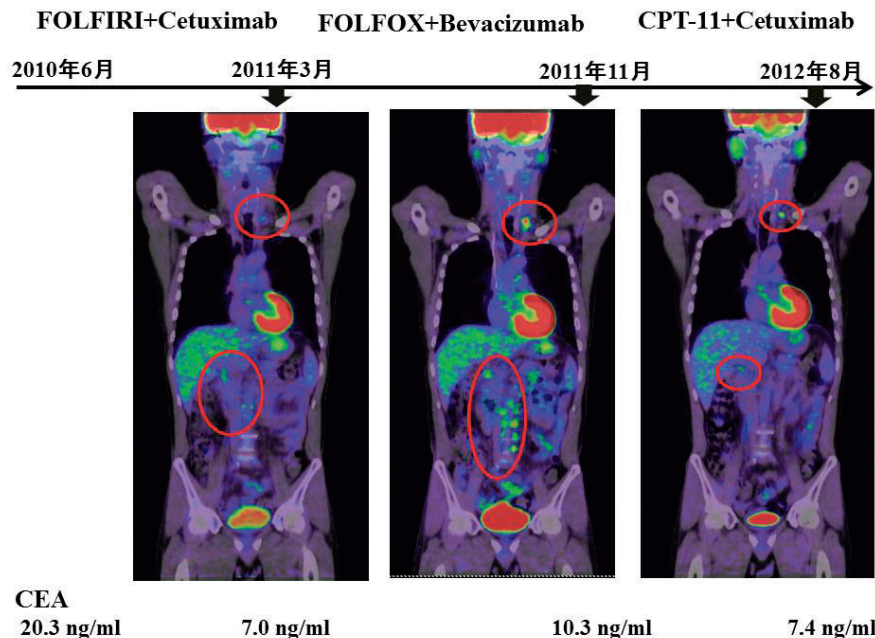


図4 Positron emission tomography (PET)/CT による経過
 一次治療として FOLFIRI + セツキシマブ療法を開始、肝転移およびリンパ節転移の縮小、腫瘍マーカーの漸減を認めたが、FOLFIRI + セツキシマブ療法不耐となり、二次治療として mFOLFOX6 + ベバシズマブ療法に変更。病巣増悪となった後、三次治療としてイリノテカン + セツキシマブ療法に変更。転移巣再縮小、腫瘍マーカーも減少し部分寛解。三次治療開始後12ヵ月以上病勢コントロール出来ている。

考 察

切除不能進行再発大腸癌の化学療法において、フルオロウラシルとロイコボリンとの併用療法 (5-FU/LV) が長い間標準的化学療法とされてきた。しかし、2000年代に欧米を中心に発表された種々の比較試験の結果、5-FU/LV にトポソメラーゼ阻害剤であるイリノテカン、白金製剤であるオキサリプラチンを併用した FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法の 5-FU/LV に対する優位性が示され、切除不能進行再発大腸癌に対する標準治療となった²⁻¹⁰⁾。近年、これら殺

細胞薬に加え、血管新生を阻害する抗血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 抗体であるベバシズマブや、細胞増殖を抑える抗細胞増殖因子受容体 (EGFR) 抗体であるセツキシマブ、パニツムマブなどの分子標的薬が臨床導入され、大腸癌の化学療法は新たな時代を向かえた。

抗 EGFR 抗体は、EGFR シグナル伝達経路の下流の RAS 蛋白をコードする KRAS 遺伝子に変異を認めない大腸癌 (KRAS 野生型) に治療効果を認めることが示され、その結果、KRAS 野生型大腸癌に対してのみ抗 EGFR 抗体の使用が推奨されるようになった^{11,12)}。したがって KRAS

変異型大腸癌に使用可能な分子標的薬は抗 VEGF 抗体だけとなるが、KRAS 野生型では抗 VEGF 抗体だけでなく、抗 EGFR 抗体も使用可能となり、化学療法レジメンの選択肢は増えた。しかし、現在、本邦における大腸癌治療ガイドライン2010¹²⁾が示すように、切除不能進行再発大腸癌の三次治療でエビデンスのある治療法は抗 EGFR 抗体＋イリノテカンだけである。この抗 EGFR 抗体の三次治療での使用は、一次治療・二次治療で抗 EGFR 抗体を使用しない場合に限り投与が推奨されている。すなわち三次治療前に抗 EGFR 抗体を使用するという事は、推奨される三次治療がなくなるということを示唆する。

そのような背景の中、KRAS 野生型切除不能進行再発大腸癌の一次治療で、セツキシマブとイリノテカンベースの化学療法を行い、6ヵ月以上に渡り病巣不変以上の治療効果を認めた後に不応となった39例を対象に、同じセツキシマブとイリノテカンベースの治療を三次治療に用いた第Ⅱ相試験 (cetuximab rechallenge 試験) の結果が報告され、無増悪生存期間中央値6.6ヵ月、全奏効率54%、病勢コントロール率90%と極めて有効な結果が得られた¹⁾。この試験結果により、一次治療で抗 EGFR 抗体に反応を示した症例は、病勢の進行と共に不応となっても、二次治療間の休薬期間を設けた後に、再開すると効果を示す可能性が示唆された。

本症例は一次治療でセツキシマブと FOLFIRI 療法の化学療法を行い、8ヵ月間、完全寛解に近い部分寛解の状態を維持していたが、Grade 3 の皮膚症状が出現し、患者の業務に支障を来すようになった。患者と十分話し合いをしたうえで、奏効している状態でのセツキシマブ投与を中止とした。二次治療として mFOLFOX6＋ベバシズマブに変更を行ったところ、病状安定しているため、7コース目からはオキサリプラチンを中止し、sLV5FU2＋ベバシズマブで二次治療を継続した。二次治療開始から9ヵ月間、病巣不変の状態を維持していたが、その後、転移巣の再燃及び新規病変が出現したため、一次治療で奏効していたセツキシマブの再投与を提案し、三次治療として、イリノテカン＋セツキシマブを選択し施行した。セツキシマブの再投与の結果、セツキシマブ奏効し、再度、完全寛解に近い部分的寛解となり、その状態を現在12ヵ月間維持できている。抗 EGFR 抗体の副作用である皮膚症状に関しては、休薬することで改善することは広く知られているが、本症例でも二次治療の間に皮膚症状は改善したが、三次治療開始後、一次治療期間中同様に出現した。しかし、一次治療では行わなかったミノマイシンの早期からの予防投与や患者自身の一次治療での経験に基づいた皮膚症状対策に対する理解と対応により、Grade 3 の皮膚症状を認めることなく、現

在も元気に業務を全うされている。

以上、cetuximab rechallenge 試験の結果や本症例の経過は、KRAS 野生型大腸癌の一次治療としてセツキシマブを使用し奏功を示した後に不応、不耐となった症例に対しては、三次治療にてセツキシマブを再投与することにより再奏功する可能性を示唆する。

切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法領域において、今後は経口マルチキナーゼ阻害薬のレゴラフェニブが KRAS 変異型野生型問わず三次治療においてエビデンスのある治療法として登場してくるだろう¹⁴⁾。しかし、KRAS 野生型切除不能進行再発大腸癌の一次治療に抗 EGFR 抗体を使用した症例に対し、三次治療に抗 EGFR 抗体の再投与を行うという治療選択が増えれば、その後治療にレゴラフェニブを用いることができる。すなわち、四次治療までシーケンシャルにエビデンスのある治療を行うことができ、抗 EGFR 抗体を一次治療に用いることにより、推奨される三次治療を失うといった患者にとっての不利益を補う以上の新しい治療戦略を提案できると考えられる。

結 語

今回一次治療でセツキシマブ不耐となった後、三次治療での再使用により奏功した進行大腸癌の一例を経験した。本邦の現行の大腸癌治療ガイドラインにない新たな治療法を確立するために、さらなる症例の集積、臨床試験の実施が望まれる。最後に岡山大学消化器外科では、本症例のような抗 EGFR 抗体の再投与も含めた大腸癌化学療法に対する自主臨床研究を多く計画し推進しているの、興味のある先生諸兄は当科ホームページ (<http://www.ges-okayama-u.com/>) を参照いただき、参加可能な試験があれば積極的な参加をお願いする次第である。

文 献

- 1) Santini D, Vincenzi B, Addeo R, Garufi C, Masi G, Scartozzi M, Mancuso A, Frezza AM, Venditti O, Imperatori M, Schiavon G, Bronte G, et al. : Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients : how to come away from acquired resistance? Ann Oncol (2012) 23, 2313-2318.
- 2) Erlichman C, Fine S, Wong A, Elhakim T : A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol (1988) 6, 469-475.
- 3) O'Connell MJ : A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/ North Central Cancer Treatment Group Study. Cancer (1989) 63, 1026-1030.
- 4) Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Mailliard JA, Schaefer PL, Levitt R, Kardinal CG, Gesme DH Jr : Randomized comparison of two schedule of fluorouracil

- and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* (1994) 12, 14-20.
- 5) Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer : evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* (1992) 10, 896-903.
 - 6) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL : Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* (2000) 343, 905-914.
 - 7) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P : Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : A multicentre randomized trial. *Lancet* (2000) 355, 1041-1047.
 - 8) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts S : Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer : a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol* (2006) 20, 3347-3353.
 - 9) Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, Carteni G, Agostara B, Pezzella G, Manzione L, Borsellino N, Misino A, et al. : Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer : A multicenter study of the gruppo oncologico dell'italia meridionale. *J Clin Oncol* (2005) 23, 4866-4875.
 - 10) Grothey A, Sargent D : Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* (2005) 23, 9441-9442.
 - 11) Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, et al. : Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* (2009) 360, 1408-1417.
 - 12) Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zube A, et al. : Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer : Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *J Clin Oncol* (2011) 29, 2011-2019.
 - 13) 大腸癌治療ガイドライン 医師用, 大腸癌研究会編, 金原出版株式会社, 東京 (2010) pp16-29, 53.
 - 14) Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, et al. : for the CORRECT Study Group : Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT) : an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (2013) 381, 303-312.