

- colorectal cancer; A bi-institutional analysis. *Ann Surg* 235 ; 863-871, 2002
- 75) Sugarbaker PH: Repeat hepatectomy for colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 6 ; 30-38, 1999
- 76) Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, et al: Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 231 ; 59-66, 2000
- 77) Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, et al: Hepatic resection for colorectal metastases. *Dis Colon Rectum* 42 ; 632-639, 1999
- 78) 安井健三, 加藤知行: 系統的肝切除 (広範囲). *肝胆膵* 37 ; 613-618, 1998
- 79) Pedersen IK, Burcharth F, Roikjaer, et al: Resection of liver metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 37 ; 1078-1082, 1994
- 80) Sasaki A, Aramaki M, Kawano K, et al: Prognostic significance of intrahepatic lymphatic invasion in patients with hepatic resection due to metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 95 ; 105-111, 2002
- 81) Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, et al: Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 86 ; 332-337, 1999
- 82) Okano K, Yamamoto J, Moriya Y, et al: Macroscopic intrabiliary growth of liver metastases from colorectal cancer. *Surgery* 126 ; 829-834, 1999
- 83) Kubo M, Sakamoto M, Fukushima N, et al: Less aggressive features of colorectal cancer with liver metastases showing macroscopic intrabiliary extension. *Pathol Int* 52 ; 514-518, 2002
- 84) Okano K, Yamamoto J, Kosuge T, et al: Fibrous pseudocapsule of metastatic liver tumors from colorectal carcinoma. *Cancer* 89 ; 267-275, 2000
- 85) Lunevicius R, Nakanishi H, Ito S, et al: Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 127 ; 193-199, 2001
- 86) Koike M, Yasui K, Torii A, et al: Prognostic significance of entrapped liver cells in hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 232 ; 653-657, 2000
- 87) Yasui K, Hirai T, Kato T, et al: A new macroscopic classification predicts prognosis for patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 226 ; 582-586, 1997
- 88) Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, et al: Resection of liver metastases from colorectal cancer; the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol* 24 ; 174-179, 1998
- 89) Irie T, Itai Y, Hatsuse K, et al: Does resection of small liver metastases from colorectal cancer improve survival of patients? *Br J Radiol* 72 ; 246-249, 1999
- 90) Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 230 ; 309-321, 1999
- 91) Lorenz M, Muller H, Schramm H, et al: Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. *Ann Surg* 228 ; 756-762, 1998
- 92) Kemeny N, Cohen A, Huang Y, et al: Randomized study of hepatic arterial infusion (HAI) and systemic chemotherapy (SYS) versus SYS alone as adjuvant therapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 263 a, 1999
- 93) Tono T, Hasuike Y, Ohzato H, et al: Limited but definite efficacy of prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases. *Cancer* 88 ; 1549-1556, 2000
- 94) 森 武生, 高橋慶一, 大植雅之, 他: 大腸癌肝転移に対する肝切除後の残肝再発予防としての動注療法. *消化器外科* 24 ; 313-319, 2001
- 95) Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al: Combined-modality for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver; Surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy; An intergroup study. *J Clin Oncol* 20 ; 1499-1505, 2002
- 96) 今岡真義, 亀山雅男, 村田幸平, 他: 大腸癌肝転移の肝切除後生存率向上への経肝動脈的動注療法と残肝再発に対する再肝切除の評価. *日本外科系連合会誌* 24 ; 49-53, 2002
- 97) 栗原聰元, 中崎晴弘, 渡邊正志, 他: 大腸癌肝転移に対する肝切除および動注化学療法による治療. *癌と化学療法* 29 ; 2104-2107, 2002
- 98) 亀山雅男, 村田幸平, 津川猛士, 他: 大腸癌肝転移切除後の残肝再発制御を目的とした抗ガストリン剤併用予防肝動注療法. *癌と化学療法* 25 ;

- 1385-1387, 1998
- 99) Bjornland K, Flatmark K, Mala T, et al: Detection of disseminated tumor cells in bone marrow of patients with isolated liver metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 82; 224-227, 2003
- 100) Hosch SB, Steffani KD, Scheunemann P, et al: Micrometastases from HBP malignancies and metastatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9; 583-591, 2002
- 101) Uchikura K, Ueno S, Takao S, et al: Perioperative detection of circulating cancer cells in patients with colorectal hepatic metastases. *Hepato-Gastroenterol* 49; 1611-1614, 2002
- 102) Weitz J, Koch M, Kienle P, et al: Detection of hematogenic tumor cell dissemination in patients undergoing resection of liver metastases of colorectal cancer. *Ann Surg* 232; 66-72, 2000
- 103) Bismuth H, Adam R, Levi F, et al: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 234; 509-522, 1996
- 104) Akasu T, Moriya Y and Takayama T: A pilot study of multimodality therapy for initially unresectable liver metastases from colorectal carcinoma; Hepatic resection after hepatic arterial infusion chemotherapy and portal embolization. *Jpn J Clin Oncol* 27; 331-335, 1997
- 105) 吉田 寛, 鈴木正徳, 海野倫明, 他: 肝動注癌化学療法後肝切除を施行した大腸癌肝転移症例の検討. *日消誌* 97; 1252-1260, 2000
- 106) 高橋慶一, 森 武生, 安野正道: 大腸癌多発性肝転移に対する動注後肝切除の適応について. *癌と化学療法* 27; 1934-1937, 2000
- 107) 本間重紀, 森 武生, 高橋慶一, 他: 大腸癌肝転移に対する手術の補助化学療法の意義について. *早期大腸癌* 7; 259-262, 2003
- 108) Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, et al: Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 7; 325-330, 2003
- 109) 皆川正巳, 幕内雅敏: 転移性肝癌; 大腸癌転移. *外科* 63; 1536-1540, 2001
- 110) 松倉 聡, 山本順司: 転移性肝癌に対する門脈塞栓術併用肝切除の適応と成績. *外科* 62; 643-647, 2000
- 111) Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al: Two-stage hepatectomy; A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 232; 777-785, 2000
- 112) Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, et al: Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer; Analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 116; 703-711, 1994
- 113) 初瀬一夫, 上野秀樹, 相原 司, 他: 大腸癌肝転移切除後に寄与する因子の確立とそれに基づく治療戦略. *日消外会誌* 34; 1506-1511, 2001
- 114) Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J, et al: Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. *Cancer* 77; 1254-1262, 1996
- 115) 上野秀樹, 橋口陽二郎, 望月英隆: 治療法の選択. *早期大腸癌* 7; 235-240, 2003
- 116) Yamaguchi T, Mori T, Takahashi K, et al: New classification for liver metastases from colorectal cancer. (投稿予定)
- 117) Kanemitsu Y, Kata T, Yasui K, et al: Prognostic models for predicting death after hepatectomy in individuals with hepatic metastases from colorectal cancer. (投稿中)

本稿の一部に、大腸癌研究会プロジェクト「大腸癌肝転移に関する研究」の研究内容を含む。

7

肛門扁平上皮癌の現況

(1) 第59回大腸癌研究会アンケート集計から

鮫島 伸一 澤田 俊夫

はじめに

肛門部悪性腫瘍の多くは腺癌であり，扁平上皮癌は比較的少ない．このため各施設での経験症例数が少なく，報告の多くは症例報告である．1981年，第14回大腸癌研究会で隅越が肛門部悪性腫瘍統計の報告¹⁾を行い，その中で肛門扁平上皮癌についての報告も行っている．その後，肛門扁平上皮癌についてのまとまった報告はなく，文献報告例の集計のみみられる²⁾．肛門扁平上皮癌に対する治療方法は手術療法が主体であったが，近年放射線化学療法が増えつつある．第59回大腸癌研究会（当番世話人：長廻紘，2003年7月）では，主題IIに肛門扁平上皮癌と痔瘻癌を取り上げた．本邦における肛門部扁平上皮癌の，臨床病理，治療法，予後についての現況を把握すべく，会員施設にアンケートを実施した．

I アンケート方法

研究会開催前に全大腸癌研究会会員施設にアンケートを送付した．アンケートの回収は郵送およびホームページ上で行った．①肛門管悪性腫瘍別の症例数，②肛門扁平上皮癌の臨床

病理学的因子，③治療法，④予後，についてアンケートを行った．最終的に73施設から回答を得た．病期分類（stage）は大腸癌取扱い規約に従った．術式において腹仙骨式直腸切断術は，腹会陰式直腸切断術（abdominoperineal resection；以下APR）に含めた．

II 結果

大腸癌研究会会員施設，73施設からアンケートの回答を得た．肛門部悪性腫瘍症例は総数で1,540例報告された．平均観察期間は17.2年であった．1,029例（66.8%）は腺癌，粘液癌で，扁平上皮癌は226例（14.7%）であった

表 I-7-1 肛門悪性腫瘍アンケート（73施設）

	症例数 (%)
肛門管腺癌，粘液癌（直腸型）	802 (52.1)
肛門管腺癌，粘液癌（肛門腺由来）	227 (14.7)
肛門管扁平上皮癌	226 (14.7)
痔瘻癌（痔瘻に合併）	106 (6.9)
悪性黒色腫	60 (3.9)
類基底細胞癌	24 (1.6)
腺扁平上皮癌	16 (1.0)
その他	79 (5.1)
計	1,540 (100)

平均観察期間：17.2年

(表 I-7-1). 扁平上皮癌患者の平均年齢は 63.4 歳であった。男性 67 例 (30.7%), 女性 151 例 (69.3%) と女性に多く, 男女比は 1:2.25 であった (表 I-7-2).

1. 臨床病理学的検討 (表 I-7-3)

肉眼型では 2 型がもっとも多く (34.2%), 平均最大腫瘍径は 5.7 cm であった。深達度は 12.6% が m 癌ないし sm 癌であった。87.4% が mp 以上の進行癌であった。組織型では中分化型扁平上皮癌が 50.4% ともっとも多くみられ, 低分化癌も 24.4% にみられた。約 40% で脈管侵襲陽性 (ly, v) であった。47.6% にリンパ節転移を認め, 鼠径リンパ節の転移率は 25.1% であった。腫瘍マーカーは stage II~IV で SCC の上昇がみられた。CEA は stage IV で 6.7 ng/ml と高値を示した。CA 19-9 の上昇は認められなかった (表 I-7-4)。遠隔転移は肝, 肺など 5.5% にみられた。

肛門扁平上皮癌は, 高率に human papil-

表 I-7-3 肛門扁平上皮癌の臨床病理

臨床病理学的因子	症例数 (%)
年齢	63.4 ± 11.5
性別	男性 67 (30.7) 女性 151 (69.3)
肉眼形態	0 型 22 (11.4) 1 型 34 (17.6) 2 型 66 (34.2) 3 型 38 (19.7) 4 型 5 (2.6) 5 型 28 (14.5)
腫瘍最大径 (cm)	~2.9 36 3.0~5.9 71 6~ 32 平均 (cm) 5.7
深達度	m/sm 23 (12.6) mp 48 (26.2) a ₁ 48 (26.2) a ₂ 39 (21.3) a _i 25 (13.7)
組織学的分化度	高分化 31 (25.2) 中分化 62 (50.4) 低分化 30 (24.4)
リンパ管侵襲	ly- 82 (58.2) ly+ 59 (41.8)
静脈侵襲	v- 88 (59.5) v+ 60 (40.5)
リンパ節転移	なし 98 (52.4) N ₁ (n ₁) 26 (13.9) N ₂ (n ₂) 42 (22.5) N ₃ (n ₃) 14 (7.5) N ₄ (n ₄) 7 (3.7)
鼠径リンパ節転移	なし 152 (74.9) あり 51 (25.1)

表 I-7-2 肛門扁平上皮癌の年齢分布

年齢	男	女
~29	0	1
~39	4	0
~49	13	12
~59	17	38
~69	15	43
~79	11	44
~89	7	13
計	67	151
平均	60.5	64.7

表 I-7-4 肛門扁平上皮癌の stage と腫瘍マーカー

stage	症例数 (%)	SCC (ng/ml)	CEA (ng/ml)	CA 19-9 (U/ml)
stage 0, I	41 (23.1)	0.8	2	13.9
stage II	39 (22.0)	16.6	3	15.1
stage III	85 (48.0)	7.8	3.8	18
stage IV	12 (6.8)	19.1	6.7	14.5
不明	41			

表 I-7-5 肛門扁平上皮癌の治療

手術	局部切除	33 例	単独	16 例
			化学療法あり	1 例
			照射あり	12 例
			化学療法, 照射あり	4 例
	Miles	143 例	単独	83 例
			化学療法あり	14 例
			照射あり	21 例
			化学療法, 照射あり	25 例
放射線		31 例	単独	12 例
			化学療法あり	19 例
化学療法		2 例		
不明		9 例		

表 I-7-6 肛門扁平上皮癌治療法の変遷

年	APR 手術を含む治療の症例数 (%)
~'89	62/70 (88.6)
'90~'94	30/46 (65.2)
'95~	48/98 (49.0)

loma virus (HPV) の感染を伴うといわれている³⁾。今回 HPV の感染についても、アンケート項目に加えた。ほとんどの施設で検索されておらず、陽性例 2 例、陰性例 10 例の報告のみであった。

2. 治療

不明 9 例を除く 209 例中、33 例 (15.8%) に局所切除が行われた。このうち 17 例に化学療法ないし放射線療法が併用された。APR を含む治療は 143 例 (68.4%) に行われた (表 I-7-5)。このうち 60 例では術前術後に、化学療法または放射線療法が併用されていた。年代別にみると、1989 年までは 88.6%、1990~1994 年は 65.2%、1995 年以降は 49.0% に人工肛門を造設する APR が行われ、時代の経過とともに APR の比率が下がってきている傾向がある (表 I-7-6)。

APR では、143 例中 119 例 (83.2%) に D₂ ないし D₃ の郭清が行われた (表 I-7-7)。根治

表 I-7-7 APR 手術の内容

郭清度	D ₁	14 (9.8%)
	D ₂	52 (36.4%)
	D ₃	67 (46.9%)
	不明	10 (7.0%)
根治度	A	105 (73.4%)
	B	12 (8.4%)
	C	20 (14.0%)
	不明	6 (4.2%)
Miles 手術における断端陽性率	ew (+)	12
	aw (+)	2
	計	14/143 (9.8%)

表 I-7-8 放射線照射の奏効率

	CR	PR	NC	PD	奏効率 (%)
照射単独	18	11	3	4	80.6
照射+APR 手術	1	9	4	11	40.0
計	19	20	7	15	63.9

度では、105 (73.4%) で Cur A (絶対治癒切除) 手術が行われていた。APR における断端陽性は、143 例中 ew (+) が 12 例、aw (+) が 2 例であり、計 14 例 (9.8%) であった。

放射線照射は、手術や化学療法との併用も含め 93 例に行われ、平均照射線量は 54 Gy であった。全体での奏効率は 63.9% であった (表 I-7-8)。APR を伴わず照射単独または化学療法併用での、照射の奏効率は 80.6% であった。照射と APR が組み合わされた場合の照射の奏効率は 40.0% であった。

化学療法の施行例は全体で 65 例、MMC が最多の 19 例であった。症例数が少なく、奏効率の評価はできなかった。

3. 予 後

全肛門扁平上皮癌の 5 年生存率は、51.4% であった (図 I-7-1)。治療開始年代別の 5 年生存率は、1994 年以前の症例で 54.8%、1995 年以降の症例では 45.5% で、有意差は認められなかった (図 I-7-2)。進行度別では、m/sm

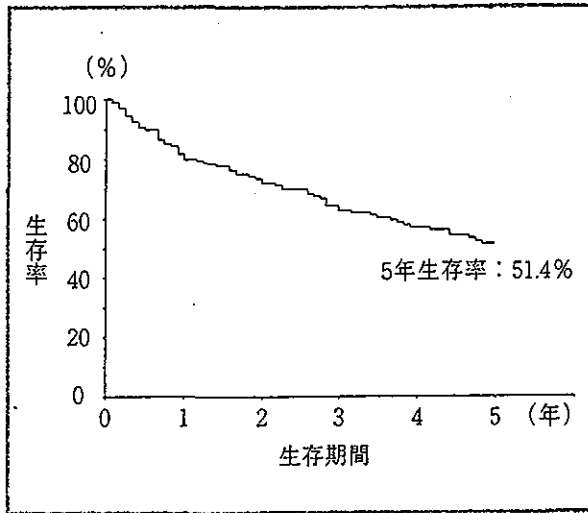


図 I-7-1 全肛門扁平上皮癌の生存曲線 (Kaplan-Meier 法)

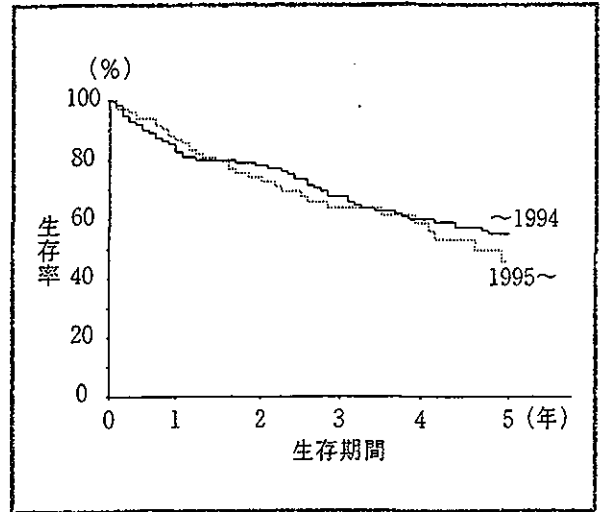


図 I-7-2 肛門扁平上皮癌年代別生存曲線 (Kaplan-Meier 法)

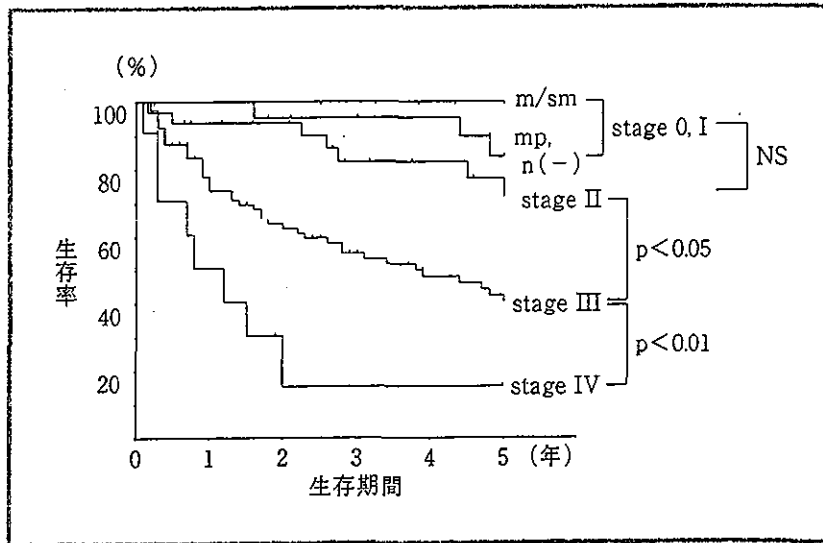


図 I-7-3 肛門扁平上皮癌生存曲線 (Kaplan-Meier 法)

で100%, mp, n (-) で83.6%, stage IIで71.8%, stage IIIで42.4%, stage IVで15.1%であった(図I-7-3)。stage IIとIII, stage IIIとIV間には有意差を認めた(Log-rank test)。

APRを含む治療群とAPRを含まない治療群をstage別に比較した。各stageにおいて両群に有意差は認められなかった(図I-7-4)。stage II以下ではAPRを含まない治療群のほうが生存率がよい傾向であった。

III 考 察

1981年、隅越は第14回大腸癌研究会にて肛門部悪性腫瘍のアンケートを行い、結果を報告している。肛門部悪性腫瘍全体についてのアンケートであり、扁平上皮癌については、全肛門部悪性腫瘍における割合、鼠径リンパ節転移率、予後のみの集計であった。詳細な臨床病理や予後の十分な検討はなされていない。

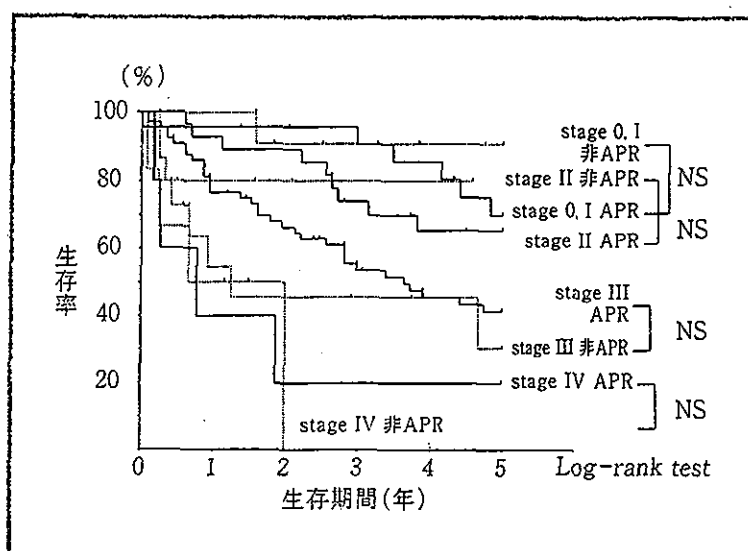


図 I-7-4 肛門扁平上皮癌 stage, 治療法別生存曲線 (Kaplan-Meier 法)

今回われわれは、第59回大腸癌研究会開催前に大腸癌研究会会員施設にアンケートを送付し、本邦における肛門扁平上皮癌の、臨床病理、治療法、予後について詳細に検討した。あくまでもアンケート集計であり、施設による観察期間の差や、無回答項目の多さなどがあるが、本邦における肛門扁平上皮癌の一端が明らかになったといえる。

1. 病理組織学的特徴

肛門部悪性腫瘍では、直腸型の腺癌、粘液癌が一番多く、肛門腺由来の腺癌、粘液癌が続く、扁平上皮癌は3位であった。隅越の報告によれば、肛門部悪性腫瘍における扁平上皮癌の頻度は18.4%で、男女比は1:2.29であった。今回のわれわれのアンケート結果は、扁平上皮癌の頻度が14.7%、男女比が1:2.25と隅越の報告に近い数字であった。松田らの報告例の集計では扁平上皮癌の頻度は28.3%となっているが、これは希有な症例である扁平上皮癌の報告頻度が高いためと思われる。痔瘻における扁平上皮癌の頻度は、同時に施行した痔瘻癌についてのアンケートによれば、全痔瘻癌中3.2%であった。

扁平上皮癌の肉眼形態は、2型が34.2%と一

番多いものの、腺癌に比べると2型の頻度は低い。最大腫瘍径は平均5.7cmと進行してから発見される症例が多い。組織学的分化度では、高分化癌の頻度が25.2%と低く、腺癌に比べ中、低分化癌の頻度が高い。リンパ節転移は50%近い頻度で認められた。鼠径リンパ節転移は25.1%にみられ、隅越の報告の31.1%に近い値であった。腫瘍マーカーの検討では、stage II以上でSCCの上昇がみられ、有用性が認められた。CEAはstage IVのみで上昇し、CA 19-9は上昇がみられず、ともに臨床的有用性はないと考えられた。

2. 治療

治療法ではAPR単独が83例と最も多く、APR+照射または化学療法が60例と続き、APR主体の治療が依然多く行われている。年代別でみると、1989年まではAPRを含む治療が88.6%に行われてきた。1990年から1994年では65.2%になり、1995年以降では49.0%まで減少している。治療の主体がAPRから放射線療法、化学療法へ移行しているものと思われる。APRでは83.3%でD2ないしD3の郭清が行われ、直腸癌に準じた手術が行われているようである。根治度では、73.4%でCur Aの

治癒切除となっているものの、14.0%では Cur C となっている。このような症例は、今後、放射線化学療法の適応となっていくであろう。APR では 9.8% が断端陽性であり、術前診断を含めた手術適応の十分な検討が重要であろう。放射線照射の奏効率は全体で 63.9% と高率であった。照射単独群では奏効率が 80.6% であったが、照射に APR が組み合わされた群では 40.0% にとどまった。これは照射非奏効例に salvage surgery としての APR が行われたためと推察される。化学療法は症例数が少なく、奏効率などの評価はできなかった。欧米では、放射線化学療法が治療の中心で、APR は salvage surgery として行われている⁴⁾。本邦でも放射線療法、化学療法併用例が治療の主体になると思われる。化学療法、放射線化学療法のプロトコールは確立されておらず、今後の検討が重要である。

3. 予 後

肛門扁平上皮癌全体の 5 年生存率は 51.4% であった。年代別検討では 1994 年までと 1995 年からの症例において生存率に有意差はなかった。APR から放射線治療への移行にもかかわらず予後が変わっていない。stage 別では stage II では 5 年生存率が 71.8% であったが、リンパ節転移を伴う stage III では 42.4% と極端に低下している。APR を含む治療群と含まない治療群で 5 年生存率を比較検討したが有意

差は認められなかった。stage I, II では、有意差はないものの、APR 群より非 APR 群の 5 年生存率が高く、放射線化学療法の有用性が示唆された。

IV ま と め

肛門扁平上皮癌は女性に多く、リンパ節転移を認める進行癌症例が多かった。APR を含む治療群と APR を含まない治療群の治療効果に有意差はなく、今後さらに APR から放射線化学療法を中心にした治療に移行しつつあるものと思われる。化学療法、放射線化学療法の検討、開発が急務である。

今回のアンケートで肛門扁平上皮癌治療法の今後の方向性がみえてきたと思われる。今後の肛門扁平上皮癌の治療法の確立に多少なりとも貢献できたのではないかと思う。

文 献

- 1) 隅越幸男：肛門癌に関するアンケート調査報告。大腸肛門誌 1982；385：92
- 2) 松田圭二，榎渡信夫，安達実樹，他：日本における肛門部腫瘍の集計。胃と腸 2003；38：1303-1309
- 3) Frisch M：On the etiology of anal squamous carcinoma. Dan Med Bull 2002；49：194-209
- 4) Mendenhall WM, Sombeck MD, Speer TW, et al：Current management of squamous cell carcinoma of the anal canal. Surg Oncol 1994；3：135-146

本稿は、第 59 回大腸癌研究会において事前に行った「肛門扁平上皮癌」についてのアンケート調査の結果である。

大腸疾患 NOW® 2005

2005年1月7日 第1版1刷発行

監修 武藤徹一郎
編集 渡辺 英伸, 杉原 健一, 多田 正大
発行者 増永 和也
発行所 株式会社 日本メディカルセンター
東京都千代田区神田神保町1-64 (神保町協和ビル)
〒101-0051 TEL 03 (3291) 3901 (代)
印刷所 三美印刷株式会社

ISBN4-88875-169-2 ¥5800E

©2005 乱丁・落丁は、お取り替えいたします。

本書に掲載された著作物の複製・転載およびデータベースへの取り込みに関する許諾権は日本メディカルセンターが保有しています。

ICIS < (株)日本著作出版権管理システム委託出版物 >

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き、禁じられています。複製される場合はそのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム (☎ 03-3817-5670 FAX 03-3815-8199) の承諾を得てください。

大腸疾患

監修 武藤徹一郎

編集 渡辺 英伸


杉原 健一

多田 正大

NOW

大腸疾患

NOW 2005

 日本メディカルセンター

6

大腸癌化学療法の実況

島田 安博

はじめに

切除不能・転移性大腸癌に対する抗癌剤治療は、ここ数年で大きな進歩がみられている。すなわち、生存期間が延長するという第 III 相試験成績の報告が毎年のように米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で報告されている。臨床腫瘍学の歴史においても、このような革命的な変化は未だ経験したことのないことである。40 年来の key drug であった 5-FU (5-fluorouracil) に加え、新規薬剤として irinotecan や oxaliplatin が臨床導入され、さらに経口抗癌剤の臨床評価により、簡便性、安全性が客観的に検証された。最近では分子標的治療薬である抗体療法の大腸癌における有用性が示されることになり、臨床現場では適切な薬剤選択と治療継続の判断を行うことがますます重要となっている。国際的標準治療の変化を常にフォローしながら、最善の治療法を患者に提供することが求められている。

1 切除不能転移性大腸癌に対する抗癌剤治療の適応

転移性大腸癌の予後は約 8 カ月とされ、抗癌剤治療により 12 カ月に延長することが可能で

あるというメタアナリシスの報告がある¹⁾。これを根拠として、全身状態のよい症例では、積極的に抗癌剤治療を行うことが勧められている。とくに肝転移、肺転移、リンパ節転移などの腫瘍縮小効果の指標である奏効率の向上のみならず、大腸癌では生存期間や無増悪期間の延長など治療法の評価として重要な指標において改善が認められていることは重要である。

大腸癌では、切除不能転移病巣を有する症例においても自覚症状や臨床検査値異常を認めることは少なく、食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、白血球減少などの抗癌剤治療に伴う有害事象による全身状態の一過性の低下との兼ね合いで治療を考慮する必要がある。とくに、手術適応のない多発性肝転移や肺転移で、個々の腫瘍径の小さい症例では、治療開始の適切なタイミングの判断は難しい。十分なインフォームド・コンセントのもとに、CT や腫瘍マーカーの変化について数カ月経過観察を行い、腫瘍増悪が明らかとなった時期に抗癌剤治療を開始するという選択も可能と思われる。

なお、骨転移や脳転移などを認める症例では、抗癌剤治療の選択よりも、局所症状のコントロールを目的として放射線照射や、適応がある場合には手術療法が選択される。

表 I-6-1 切除不能・転移性大腸癌に対する抗癌剤治療の第 III 相試験

試験名	対照	症例数	生存期間	無病生存期間	死亡率
Mayo de Gramont	4)	448 433	56.8 W 62 W	22 W 27.6 W	14.4% 32.6%
			p=0.067	p=0.0012	p=0.0004
Mayo AIO	5)	167 164	11.9 M 13.7 M	4.0 M 5.6 M	12% 17%
			p=0.70	p=0.029	NS
BSC Irinotecan (2nd Line)	6)	90 189	6.5 M 9.2 M		
			p=0.0001		
Bolus 5-FU/LV Irinotecan+Bolus 5-FU/LV	8)	226 231	12.6 M 14.8 M	4.3 M 7.0 M	21% 39%
			p=0.04	p=0.004	p<0.001
Infusional 5-FU/LV Irinotecan+	9)	188 199	14.1 M 17.4 M	4.4 M 6.7 M	31% 49%
Infusional 5-FU/LV			p=0.031	p<0.001	p<0.001
LV 5-FU 2 FOLFOX 4	13)	210 210	14.7 M 16.2 M	6.2 M 9.0 M	22.3% 50.7%
			p=0.12	p=0.0003	p=0.0001
LV 5-FU 2 Oxaliplatin FOLFOX 4 (2nd Line, EFC 4584)	17)	151 156 152		2.7 M 1.6 M 4.6 M	0.0% 1.3% 9.9%
				p=0.03 p<0.0001	p=0.50 p<0.0001
IFL FOLFOX 4 Irinotecan+Oxaliplatin (N 9741)	18)	264 267 264	14.8 M 19.5 M 17.4 M	6.9 M 8.7 M 6.5 M	31% 45% 34%
			p=0.0001 p=0.04	p=0.0014 p>0.05	p=0.002 p=0.03
IFL IFL+Bévacizumab	28)	411 402	15.6 M 20.3 M	6.2 M 10.6 M	34.8% 44.8%
			p<0.001	p<0.001	p=0.004
Irinotecan Irinotecan+Cetuximab (2nd Line)	29)	111 218	6.9 M 8.6 M	1.5 M 4.1 M	10.8% 22.9%
			p=0.48	p<0.001	p=0.007

II 切除不能転移性大腸癌に対する 抗癌剤の変遷 (表 I-6-1)

療法が臨床試験の積み重ねにより、いかにして
確立されたかを示す絶好のモデルである。

大腸癌の抗癌剤治療の臨床試験の変遷は、治

1. 5-FU 投与法の検討—5-FU+(leucovorin, LV) の至適投与法

5-FU+LV については5-FUの急速静注によるRPMI (Rosewell Park Memorial Institute) のweekly法²⁾, Mayo Clinicの5日間法³⁾, 5-FUの持続静注によるde Gramont法⁴⁾やAIO法⁵⁾がある。当初はMayo Clinicの5日間法が利便性などから汎用されていたが、白血球減少などの有害事象の頻度が高く、またLVの費用も安価となったことから、RPMIのweekly法が汎用されてきている。一方、欧州ではフランスを中心に5-FU持続静注法が検討され、LVの2時間点滴直後に5-FUの急速静注と22時間の持続点滴を2日間にわたり実施するde Gramont法が有害事象の点で優れるとして汎用されている。

Mayo Clinic法とde Gramont法との第III相試験⁴⁾の結果、後者が消化器症状や白血球減少などの有害事象で頻度や程度が低く、奏効率や無増悪期間・生存期間で優れると報告されている。また、ドイツを中心に、LVの2時間点滴に引き続き、2.4~3.0 g/m²の高用量の5-FUを46時間持続点滴で行う方法が使用されている⁶⁾。これらの持続点滴法ではカテーテルの挿入、ポートの埋め込み、注射部位の清潔管理に関する患者教育などが必要であるが、いったん導入すれば外来にて簡単に実施することが可能である。

最近では、irinotecanやoxaliplatinなどとの併用療法の第III相試験成績により、5-FU/LVの投与方法も急速静注から点滴静注へと移行してきている。

2. irinotecan (CPT-11) の臨床評価と新しい併用療法

irinotecanは、日本国内で開発されたI型DNAトポイソメラーゼ阻害剤であり、5-FU耐性大腸癌に対しても有効であることが報告されている⁷⁾。その後、英国を中心に5-FU治療

抵抗性症例を対象としたBSC (Best Supportive Care) 群との第III相試験により、二次治療としての臨床的意義が検証された⁷⁾。また、北米および欧州において一次治療としての意義が検討され、投与スケジュールは異なるものの従来の5-FU+LVとの比較においてirinotecan併用群の生存期間の延長が検証された^{8),9)}。これにより、転移性大腸癌の標準治療は5-FU+LVから5-FU+LV+irinotecan併用療法へと書き換えられることとなった。北米では、急速静注法である5-FU+LVとirinotecanの併用療法であるIFL療法が標準とされ、転移性大腸癌や術後補助療法の第III相試験での対照群として設定された。しかしながら、N 9741とC 89803試験の中間解析において、IFL療法での有害事象の頻度が問題となり、投与スケジュールの修正がなされている¹⁰⁾。

一方、欧州では、持続点滴の5-FU+LVであるde Gramont法にirinotecanを併用するFOLFIRI療法が検討され、高い奏効率と認容性が報告されている¹¹⁾。主たる副作用は下痢、悪心・嘔吐、白血球減少であるが、2週ごとの投与は可能である。また、後述するoxaliplatinと異なり、蓄積性の末梢神経障害がないこと、北米でのoxaliplatinの高薬価の問題などから、まだirinotecanの臨床的価値は十分認められると考えられる。

3. oxaliplatin の臨床評価と新しい標準療法

oxaliplatinは、cisplatinとは抗腫瘍スペクトラが異なる国産の新規白金系抗癌剤である¹²⁾。国内での臨床開発では十分な臨床効果を示すことができず、フランスを中心とした海外臨床試験の結果、その有効性が見出され、単独よりも5-FU+LVとの併用療法にて高い奏効率が報告された。

もっとも有名な併用療法は、FOLFOX療法である¹³⁾。de Gramont法にoxaliplatin 85 mg/m²を併用し、2週ごとに繰り返す方法で

ある。悪心・嘔吐，食欲低下，下痢，白血球減少，血小板減少，肝機能低下などの有害事象が認められるが，腎機能低下は少ない。しかし，特異的な有害事象として咽頭・喉頭の違和感，末梢神経炎がある。とくに後者は蓄積性があり，800 mg/m² 以上でその頻度が高くなり，回復性が遷延するとされる¹⁴⁾。FOLFOX 療法はいくつかの投与方法が検討されているが，すべて第 II 相試験であり，かつ前治療を有する症例での検討であり，個々の治療法の比較検討ができないという問題がある。現時点では比較試験で検討されている FOLFOX 4 療法や 5-FU+LV の 2 日間の繰り返し投与を 1 日に簡便化した FOLFOX 6 療法¹⁵⁾ や FOLFOX 7 療法¹⁶⁾ が使用されている。しかしながら，どの治療スケジュールが優れるか否かについては十分なデータがない。

FOLOFX 4 療法は初回化学療法症例の転移性大腸癌を対象とした de Gramont 法との比較試験¹³⁾ において，奏効率と無増悪生存期間で優れる結果であったが，生存期間では有意差は認めていない。また，末梢神経障害や消化器症状がより強いという結果が示されている。

北米での 5-FU+LV の急速静注療法である IFL 療法抵抗性症例を対象とした二次治療での FOLFOX 療法の評価は，de Gramont 法や oxaliplatin 単独と比較して，奏効率，無増悪生存期間などで優れる結果が報告されている¹⁷⁾。これらの臨床試験成績から，oxaliplatin の大腸癌治療における意義は徐々に認知されるようになったが，最終的には北米での Inergroup 試験である N 9741 試験¹⁸⁾ の結果がもっとも大きなインパクトを与えた。N 9741 試験は，初回化学療法症例を対象として IFL 療法を対照群とし，FOLFOX 4 療法と IROX (irinotecan+oxaliplatin) 療法を試験群とした 3 アームの比較試験である。2003 年の ASCO において中間解析結果が報告され，奏効率，無増悪生存期間，生存期間，1 年生存率において北米の標

準治療である IFL 療法を FOLOFX 4 療法が有意に上回るという衝撃的な結果であった。2004 年 ASCO ではその最終報告が行われ，FOLFOX 4 療法の優位性が確認された。米国では，この結果 oxaliplatin が大腸癌の一次療法として承認されている。今後は，FOLFOX 療法が転移性大腸癌の標準治療として認知され，infusional 5-FU+LV の部分を経口抗癌剤である capecitabine へ置換した XELOX (capecitabine+oxaliplatin) 療法¹⁹⁾ などが利便性，医療経済性などの面から臨床評価をされることになる。

4. 経口抗癌剤の臨床評価とその位置づけ

経口抗癌剤はおもに国内において開発され，汎用されてきた歴史がある。とくに術後補助療法ではその利便性から長期にわたり使用されてきたが，十分な臨床的意義は確認されていなかった。米国において，経口抗癌剤の評価が進んだ 1990 年代に重要な大規模比較試験が実施されている。すなわち，転移性大腸癌を対象として，標準治療と考えられる 5-FU+LV 療法を対照群として，経口抗癌剤を試験群として各薬剤複数の第 III 相比較試験が実施された。これらの試験は，経口抗癌剤による治療が，生存期間，無増悪生存期間，奏効率，有害事象などの重要な臨床評価項目において，標準治療である静注群に劣らないことを検証する非劣性デザインで行われている。いくら利便性が優れていても，あるいは医療経済的に優れていても，臨床的有用性で劣るのであれば，経口剤を臨床導入する意義はないという仮説である。DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) 阻害薬である UFT/LV，5-FU+eniluracil，および非 DPD 阻害薬である capecitabine の 3 種類の経口抗癌剤が検討された^{20)~24)}。その結果，capecitabine のみで非劣性が検証され，米国において史上初めて大腸癌の一次治療薬として経口抗癌剤が承認されることになった。UFT/

LVは無増悪生存期間で非劣性が検証されていないと判断されたが、欧州、日本では非劣性の検証がされたと判断され大腸癌に対して承認されている。一方、非可逆的DPD阻害薬であるeniluracil併用群は、非劣性が検証できず、臨床開発が中止された。このような大規模臨床試験により、初めて経口抗癌剤の臨床的意義が明確になったことは、利便性のみで経口抗癌剤を汎用している国内臨床現場にとって重要な警鐘と考えられる。この経口抗癌剤の競争を勝ち取ったcapecitabineは、現在5-FU+LVを含む各種併用療法において、置換可能かどうかを検討する比較試験でその併用療法での意義が検討されている。この結果、経口抗癌剤が静注療法に置き換えることが可能となれば、患者負担や臨床現場での負担が大幅に軽減することが可能となりその意義は大きい。

国内においては、現在UFT/LV²⁵⁾、TS-1^{26),27)}が使用可能となり、さらにcapecitabineの海外用量での検討が終了している。UFT/LVは海外第III相試験成績と、日米の架橋試験成績により承認されたが、1日3回内服とLV錠の高薬価が問題である。胃癌での高い奏効率を示したTS-1は大腸癌でも37%の奏効率が報告され、期待されているが、5-FU+LVとの比較試験成績がなく、併用療法あるいは単独療法での比較が必須である。capecitabineはhand-foot症候群という特異な有害事象があり、これに伴う末梢神経障害が臨床上問題となっている。臨床症状の詳細な観察と、適切な減量が本剤を使用する際のポイントとなる。

また、最近の経口抗癌剤は従来と比較して高い奏効率が報告されているが、それとともに静注療法に匹敵する有害事象も発生するので十分な注意が必要である。有害事象を恐れ、投与量を大幅に減量するのであれば、高い奏効率を期待することは難しい。

5. 分子標的治療薬のインパクト

2003年のASCOでのもっとも衝撃的な報告は、分子標的治療薬であるbevacizumab (Avastin[®])の第III相試験成績²⁸⁾の報告である。本剤は、VEGF (vascular endothelial growth factor) に対する単クローン抗体である。北米のかつての標準治療であるIFL療法を対照群としてIFL+bevacizumab併用群を試験群として初回化学療法例を対象に比較検討がなされた。結果は、生存期間、無増悪生存期間、奏効率、奏効期間のいずれにおいても併用群が有意に優れるというものであった。さらに注目すべきは併用群の生存期間が20.3カ月と20カ月を超えたことである。また、有害事象では出血、血小板減少、蛋白尿、高血圧などが認められ、併用群において消化管穿孔が数例において認められている。本剤は、血管新生阻害剤として初めて生存期間を延長するという事実を示し、2004年2月には米国において承認されている。

また、EGFR (epidermal growth factor receptor) に対する単クローン抗体であるcetuximab (Erbix[®])も2003年ASCOにおいて、そのCPT-11抵抗性大腸癌に対する比較試験成績²⁹⁾が報告された。EGFR陽性でCPT-11治療抵抗性の症例に対して抗体単独と抗体+CPT-11併用群を比較する試験であり、奏効率や無再発生存期間での優位性は検証されたが、生存期間では有意でなかった。おもな有害事象はキメラ抗体であるためinfusion reactionが認められること、搔痒を伴うにきび様の皮疹、爪の変形、肺臓炎などが報告されている。本剤も欧州に続き、2004年1月に米国にて承認された。

これら新規薬剤は5-FU+LV、irinotecan、oxaliplatinに続く、第4の薬剤として大きな期待がもたれているが、現在その薬剤費の高価なことが米国においては大きな問題となっている。治療開始2カ月間の薬剤費がbevac-

izumab 併用で2万ドル, cetuximab 併用で3万ドルという事実³⁰⁾は, 個々の症例のみならず, 社会全体としてこのような不治の癌患者に対する高額医療をどのように受け入れるかのコンセンサスが必要である。

最先端医学の進歩が果たして対象患者の治療成績全体の底上げに貢献できるかどうか, 今医療界が判断を問われている。

III stage III 大腸癌に対する術後補助療法

大腸癌に対する標準治療は外科切除であることは言うまでもないが, リンパ節転移を有する stage III 症例では, 再発予防を目的とした術後補助化学療法を追加することが国際的標準治療である。5年生存率が70%前後とされ, 5-FU+LV (国内では Isovorin[®]) の週1回, 6週投与, 2週休薬を1サイクルとして, 3サイクル18回投与, 6カ月間という抗癌剤投与である。

1. 国内での臨床試験成績

国内においては, おもに経口抗癌剤と mitomycin C (MMC) の併用療法や, 門脈注, 術野散布などのいろいろな方法が検討されてきた。しかしながら, 対象病期に stage I~III まで含んだり, 治療群の割付方法, 治療コンプライアンスが担保されない, 必要症例数が不十分などのいくつかの問題があり, 大規模試験結果が一般臨床へ十分に feed back されていない。最近では直腸癌において, 経口抗癌剤が手術単独群に比較して生存期間を延長する結果も報告されるようになり, 国内の優れた手術成績に補助化学療法を併用する意義が徐々に明らかになってきている。また, 1999年に国内承認された 5-FU+Isovorin 療法の術後補助療法としての臨床導入が積極的に行われ, 海外から10年以上遅れているが国際的標準治療が急速に広が

ってきている。

2. 海外での臨床試験成績—5-FU+LV 療法

海外において術後補助療法については NSABP (National Surgical Adjuvant for Breast and Bowel Project), Intergroup, IMPACT (International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials) などから継続的な臨床試験成績が報告されている。当初は手術単独が対照群であるが, その後 5-FU+levamisole (LEV), 5-FU+LV, 5-FU+interferon などが臨床評価をされ, 現時点では 5-FU+LV の6カ月間投与が標準治療となっている。術後補助化学療法により5年生存率が7~8%改善すると報告されている。

現在, この治療法を対照群として新規薬剤や新規併用療法が試験治療群として検討されている。投与スケジュールは当初 Mayo Clinic 法が採用されていたが, 最近では血液毒性の点で, 週1回の RPMI 法を使用することが多い。さらに転移性大腸癌での試験成績を受けて, de Gramont 法などの持続静注も補助療法として評価されている。

3. 最近の臨床試験成績 (表 I-6-2)

転移性大腸癌での第 III 相試験の結果を受け, 生存期間の延長が検証された併用療法が次々と術後補助療法としての意義を検証する第 III 相試験の試験治療群として採用された。術後補助療法の臨床試験は, 数百例から1,000例を超える症例数が必要であり, 長期の試験期間を要する。しかし, 海外では第 III 相試験が早期に開始され, 術後補助療法としての意義が確認されている。

1) IFL 療法 (C 89803 試験)

転移性大腸癌で, 5-FU+LV より優れた生存期間を示した IFL (irinotecan+5-FU+LV) 療法を stage III 結腸癌の術後補助療法として評価した臨床試験であり, 2004年 ASCO にて

表 I-6-2 最近の術後補助化学療法の第 III 相試験

レジメン	症例数	生存期間 OS	無病生存期間 DFS	無再発生存期間 RF
C 89803				
5-FU/LV (RPMI)	629			
IFL	635			
Stage III		p=0.88		p=0.84
NSABP C-06		5年	5年	5年
5-FU/LV (RPMI)	803	78.7%	68.3%	76.4%
UFT/LV	805	78.7%	66.9%	74.5%
Stage II/III		p=0.88	p=0.79	p=0.62
N-SAS-CC-01 (直腸)		3年		3年
Surgery alone	136	81%		60%
UFT	140	91%		78%
Stage III		p=0.0048		p=0.0014
X-ACT		3年	3年	3年
5-FU/LV (Mayo)	983	77.6%	60.6%	61.9%
Capecitabine	1004	81.3%	64.2%	65.5%
Stage III		p=0.0706	p=0.0528	p=0.0407
MOSAIC		3年	3年	
FL (De Gramont)	1123	86.6%	72.9%	
FL+Oxaliplatin (FOLFOX 4)	1123	87.7%	78.2%	
Stage II/III			p=0.002	

最終報告が行われた。1,264例の stage III 結腸癌症例が IFL と FL (RPMI) の 2 群に割り付けられ、2.6 年の追跡期間で生存期間および治療成功期間ではともに有意差を認めることはできなかった。しかし、治療関連死亡例は 18 例と 6 例で有意 ($p=0.008$) に IFL に多く、grade 3~4 の好中球減少、発熱性好中球減少で有意に高頻度であった。この結果から、IFL を stage III の結腸癌術後補助療法に使用するべきでないと結論されている³¹⁾。

2) NSABP C-06 試験

本試験は、米国において経口抗癌剤の臨床評価が進み、術後補助療法における意義を検証する目的で実施されたものである。RPMI の 5-FU+LV 療法を対照群として、試験群は UFT+LV 療法である。UFT+LV 療法は、本試験実施中に転移性大腸癌に対する第 III 相試験成績が報告されたが、米国 FDA では非劣

性が検証されないと判定されている。

経口抗癌剤はその利便性から、臨床的有用性が確認されれば、静注療法と比較して利点があることは事実である。しかしながら、術後補助療法において無再発生存期間や生存期間が、標準治療である静注療法と同じか、優れているという臨床成績はない。このため、本試験が NSABP により実施された。2004 年 ASCO において、その最終成績が報告された。1,608 例の stage II/III を対象として UFT/LV 療法は 5-FU+LV 療法と比較して無再発生存期間 ($p=0.62$, 5年 UFT/LV : 74.5 対 5-FU/LV : 76.4), 無病生存期間 ($p=0.79$, 5年 UFT/LV : 66.9 対 5-FU/LV : 68.3) および生存期間 ($p=0.88$, 5年 UFT/LV : 78.7 対 5-FU/LV : 78.7) において非劣性が検証された。また有害事象では下痢、嘔吐では有意差はなかったが、治療中の QOL で経口群がよいとされ

ている。ただし、本試験成績の解釈において留意を要する点は、試験の対象が stage II/III であることである³²⁾。現在、JCOG 0205 MF として国内において stage III のみを対象として検討されている。

3) NSAS-CC-01 試験

UFT は 1981 年に国内にて開発された DPD 阻害薬である uracil を含む経口抗癌剤である。国内では、以前から術後補助療法に汎用されていたが、その臨床的意義は明確ではなかった。1997 年に TAC-CR 試験成績が報告され、直腸癌において手術単独群よりも UFT 単独が無再発生存期間や生存期間を延長することが示された。しかしながら、症例数が少なく、追試の必要性があった。

1996 年より厚生省の経口抗癌剤再評価を目的とした臨床試験 NSAS-CC-01 において、再度 stage III の結腸・直腸癌を対象として UFT 単独 12 カ月内服対手術単独の比較試験が開始された。当時は国内では 5-FU+Isovorin 療法は未承認であり、また手術単独群との優越性試験で経口抗癌剤の臨床的意義を明確にする目的で計画された。2004 年 ASCO において直腸癌に関する中間解析成績が報告され、予想以上の経口抗癌剤の再発予防効果が検証された³³⁾。276 例の直腸癌を対象とした 2 群比較試験であり、3 年での無再発生存率は UFT: 78%, 手術単独: 60% (HR: 0.52, $p=0.0014$), 生存率は UFT: 91%, 手術単独: 81% (HR: 0.42, $p=0.0048$) であった。有害事象でも T. Bil, AST/ALT の上昇以外は問題となるものはなかった。海外において毒性の高い放射線化学療法が主流であることを考慮すると、優れた手術と経口抗癌剤単剤のみという負担の少ない治療法で、きわめて優れた治療成績が得られることが示されたことはきわめて意義深いことである。

4) X-ACT 試験

本試験も 2004 年、ASCO において最終結果

が報告された³⁴⁾。Dukes C を対象として、capecitabine 対 Mayo 法の 5-FU/LV の比較試験である。1,987 例を対象として無病生存期間を主評価項目、無再発生存期間、生存期間、耐用性、医療経済、QOL が副評価項目である。3 年での無病生存期間は capecitabine: 64.2%, 5FU/LV: 60.6% (HR=0.87, $p=0.0528$), 無再発生存期間は 65.5% 対 61.9% (HR=0.86, $p=0.0407$), 生存期間は 81.3% 対 77.6% (HR=0.84, $p=0.0706$) であった。有害事象では、hand-foot 症候群が capecitabine 群で多く、下痢、口内炎、好中球減少、悪心・嘔吐、脱毛が 5-FU/LV 群で多い結果であった。

結論としては、capecitabine は Mayo 法の 5-FU/LV と比較して、無病生存期間と生存期間では非劣性、無再発生存期間と安全性で優れ、静注治療に置き換えることができるとしている。しかしながら、特有の皮膚症状は患者にとって苦痛であり、今後、末梢神経障害を有する oxaliplatin との併用での意義は慎重に検討する必要がある。

5) MOSAIC 試験

2003 年 ASCO において報告され、2004 年に NEJM に発表された oxaliplatin の術後補助療法としての意義を検証した臨床試験である³⁵⁾。stage II/III の結腸癌 2,246 例を FL (de Gramont 法) と FL+oxaliplatin (de Gramont+oxaliplatin 85 mg/m² day 1) の比較試験である。無病生存期間を主評価項目とし、3 年での無病生存期間は FL: 72.9% 対 FL+oxaliplatin: 78.2% ($p=0.002$) であった。有害事象では、発熱性好中球減少は、FL+oxaliplatin で 1.8%, grade 3 の知覚性神経障害は治療中 12.4%, 1 年後 1.1% であり、消化器毒性は低いとされている。治療中の死亡は両群ともに 6 例 (0.5%) に認められている。この試験成績により、欧州では oxaliplatin の術後補助療法の適応が承認されるとのことである。

術後補助療法としての irinotecan, UFT/LV, capecitabine, oxaliplatin はすべて転移性大腸癌での素晴らしい臨床試験成績を進展させたものであり、重要な治療成績向上といえる。しかしながら、これら新規治療は新たな有害事象や医療費の高騰をもたらしていることも事実である。とくに末梢神経障害はより長期的な視点での評価が必要であり、現在進行中の試験成績も含めた総合的判断が必要と考えられる。

IV stage IV 臓器転移治療切除例に対する補助療法

肝転移は大腸癌の再発部位としてもっとも多く、かつ転移巣の切除により長期延命を得ることができるという臨床的特徴がある。最近では肝切除が安全に実施できるようになり、肝転移の治療切除後の補助療法を検討する必要性が出てきた。従来はリンパ節転移のある stage III の術後補助療法である 5-FU/LV 療法や肝動注が行われているが、手術単独と比較して明らかな再発抑制は証明されていない。今後、臨床試験により、これら治療対象に対しても科学的評価が必要である。

まとめ

大腸癌に対する抗癌剤治療は、1990年代後半から10年足らずの間に大きな変貌を遂げた。科学的に計画された臨床試験の積み重ねにより、最短時間で新規治療法の評価と一般化を進め、転移性大腸癌の生存期間は今や無治療の8カ月から20カ月を超える時代となった。かつて抗癌剤がもっとも効かない癌腫として教科書に書かれていた大腸癌は、もっとも抗癌剤治療が有効な癌腫として評価されているのである。国内においても海外標準治療を早期に導入する努力が必要である。

文献

- 1) Colorectal cancer collaborative group: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 531-535
- 2) Poon MA, et al: Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1407-1418
- 3) Petrelli N, et al: The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol* 1989; 7: 1419-1426
- 4) de Gramont A, et al: Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808-815
- 5) Kohne CH, Wils J, Lorenz M, et al: Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3721-3728
- 6) Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, et al: Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. *CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. J Clin Oncol* 1993; 11: 909-913
- 7) Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al: Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413-1418
- 8) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-1047
- 9) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med* 2000; 343: 905-914
- 10) Rothenberg ML, et al: Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovor-

- in: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3801-3807
- 11) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer?: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-237
 - 12) Kidani Y, Noji M, Tashiro T: Antitumor activity of platinum(II) complexes of 1,2-diaminocyclohexane isomers. *Gann* 1980; 71: 637-643
 - 13) de Gramont A, et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-2947
 - 14) Maindrault-Goebel F, et al: Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 6). *Eur J Cancer* 1999; 35: 1338-1342
 - 15) Maindrault-Goebel F, et al: High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). *Eur J Cancer* 2001; 37: 1000-1005
 - 16) de Gramont A, et al: FOLFOX 7 compared to FOLFOX 4. Preliminary results of the randomized optimox study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 251 (abstr 3525)
 - 17) Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al: Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2059-2069
 - 18) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 23-30
 - 19) Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al: XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): Active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2084-2091
 - 20) Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al: Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2282-2292
 - 21) Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al: Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4097-4106
 - 22) Mayer RJ: Oral versus intravenous fluoropyrimidines for advanced colorectal cancer: By either route, it's all the same. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4093-4096
 - 23) Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, et al: Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3605-3616
 - 24) Carmichael J, Popiela T, Radstone D, et al: Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3617-3627
 - 25) Shirao K, Hoff PM, Ohtsu A, et al: Comparison of the efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of a uracil/tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regimen between Japanese and American patients with advanced colorectal cancer: joint United States and Japan study of UFT/LV. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3466-3474
 - 26) Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, et al: Phase II study of S-I, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. S-I Cooperative Colorectal Carcinoma Study Group. *Br J Cancer* 2000; 83: 141-145
 - 27) Shirao K, Ohtsu A, Takada H, et al: Phase II study of oral S-I for treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 2355-2361
 - 28) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342
 - 29) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345