

## 大腸癌化学療法の現在と今後



癌研有明病院 化学療法科  
水沼 信之

## 標準治療(ひょうじゅんちりょう)とは？

標準治療とは、ある一定の基準にのっとった治療のことです。医師個人の勘や経験に頼ったあやふやな医療ではなく、大規模な臨床試験によって効果が証明された、その時の最も成績の良い治療方法が標準治療です。誰もが、どこでも、同じように最良の医療が受けられることを目指した考え方です。

## 2008年度新規 大腸癌化学療法導入例

FOLFOX+Bev	80	FOLFIRI+c-mab	10
FOLFOX	133	CPT-11+ c-mab	22
FOLFIRI+Bev	53	C-mab 単独	13
FOLFIRI	33	C-mab導入 Total	43

Bev: bevacizumab 2007年4月開始

C-mab: Cetuximab 2008年10月 開始

## 消化器化学療法 新患数

症例数	2005	2006	2007	2008 10月まで
大腸	298	579	575	451
胃	176	358	409	343
食道	82	136	156	160

## 化学療法 を外来でおこなうメリット

転移を有する大腸癌の生存期間は  
2年、14日毎に3日入院すれば、  
余命の21%は入院で消費される。  
一日でもQOLの良い生活を！

外来化学療法はすべて予約制

## Cancer Board

- 各臓器ごとに開催  
(消化器・乳腺・婦人科・泌尿器・呼吸器…)
- 外科医、放射線科医、内科医、化学療法科医を中心に参加するカンファレンス
- 問題のある症例、コンサルトの必要な症例を討議
- 新規治療法・研究プロトコルなどの審査
- 全てのレジメンはCancer Boardで承認が必要
- 全体のコンセンサス形成



## 大腸癌の治療2009年

1<sup>st</sup> line  
FOLFOX+bevacizumab

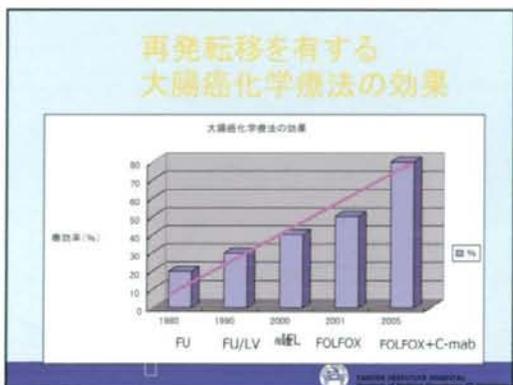
2nd line  
FOLFIRI+bevacizumab  
FOLFIRI+cetuximab

3rd line  
CPT-11+cetuximab

- ## 大腸癌に有効な薬剤(単剤)
- 代謝拮抗剤  
a) 5-FU b) UFT c) S-1  
d) Capecitabine
  - Topoisomerase 阻害剤  
a) Irinotecan (CPT-11)
  - 白金誘導体  
a) Oxaliplatin
  - 分子標的治療剤  
a) Bevacizumab  
b) Cetuximab

## 大腸癌に対する併用化学療法 分子標的治療前

	奏効率
・ 5-FU/LV療法 (RPMI)	20-30%
・ UFT/LV療法	30%
・ IFL療法 (CPT+FU/LV)	39%
・ FOLFOX療法 (L-OHP+FU/LV)	50%
・ FOLFIRI療法 (CPT+持続FU/LV)	50%



- ## Bevacizumab
- 1) アバスタチン (bevacizumab) とは
  - 2) イリノテカン (CPT-11) との併用
  - 3) FOLFOX との併用
  - 4) 国内での研究
  - 5) チームアバスタチン

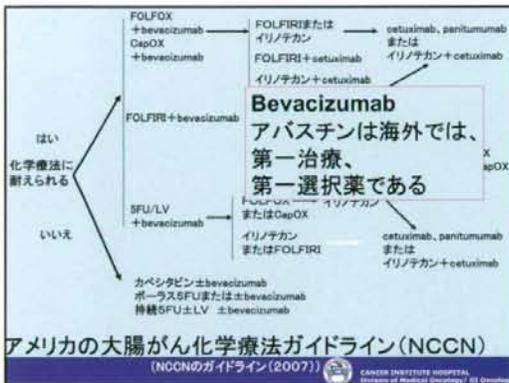
## Bevacizumabの構造



- ・ヒトモノクローナルIgG1抗体:
- ・約93%ヒト由来, 7%マウス由来
- ・一般名: **Bevacizumab (BV)**
- ・商品名: **Avastin™**
- アバステン**
- ・分子量: 約149kDa

## Bevacizumab(AVASTIN)

- 1) 認可された唯一の血管新生阻害剤
- 2) 抗VEGFモノクローナル抗体
- 3) 認可された投与量は5mg/kg、10mg/kg
- 4) 単剤では無効
- 5) 副作用は高血圧、血管障害
- 6) 今までの化学療法に上乗せできる。



## ANGIOGENESIS AND VASCULARIZATION SUPPORT TUMOR GROWTH AND METASTASIS

がんは栄養補給のために腫瘍血管を作りながら成長する



## INHIBITING VEGF MAY DISRUPT EXISTING TUMOR VASCULATURE



## Bevacizumabの併用化学療法

- ・ FOLFOX+Bevacizumab
- ・ FOLFIRI+Bevacizumab
- ・ FU/LV+Bevacizumab
- ・ IFL+Bevacizumab

従来の化学療法に上乗せできる

## FOLFOX + bevacizumab FOLFIRI + bevacizumab

- ◆ 1st line, 2nd lineで使う
- ◆ スケジュールを守る
- ◆ 投与量を守る

図1. NCCNガイドライン2008



## BRiTE Registry - Patients with Bevacizumab Beyond Progression (BBP)

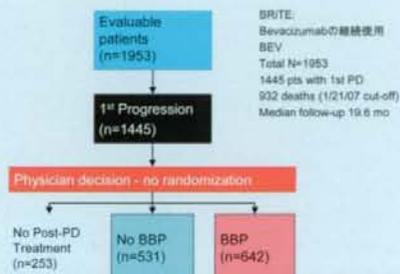


表2. BRiTE study : 第1治療PD後の結果

	PD後無治療 (n=253)	No BBP (n=531)	BBP (n=642)
#(%)	168 (66%)	306 (58%)	260 (41%)
生存期間 (mo)	12.6	19.9	31.8
1年 全生率(%)	52.5	77.3	87.7
第1治療 PD後の全生存期間	3.6	9.5	19.2

## Should Bevacizumab Be Continued Beyond Progression?

YES 67%

第2治療にFOLFIRI+BVを選択

## Continuation of Bevacizumab Beyond Progression - PRO

- Mechanism of action targets genetically stable (endothelial) cells
- Decreased intratumoral interstitial pressure leads to higher concentrations of chemotherapeutic agents
- Normalization of vasculature and better oxygenation  
⇒ Cytotoxic effects of all (?) chemotherapeutics, regardless of "line of therapy" enhanced
- In experimental models rapid regrowth of blood vessels after withdrawal of VEGF-inhibitors

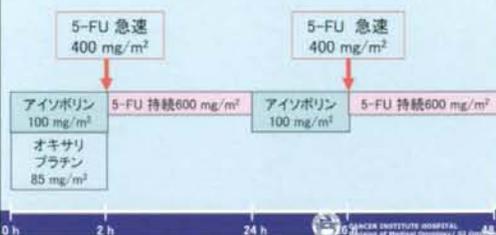
### Continuation of Bevacizumab Beyond Progression - CON

- Potential alternate pathways to activate angiogenesis apart from VEGF
  - Ang-system, FGF, PDGF and others
  - "Co-option" - recruitment of previously established vessels
  - Vascular remodeling, pericyte activation
- Endothelial cells are not necessarily genetically stable
  - Concept of cancer stem cells
- BEV is not non-toxic (GIP, ATE, HTN, RPLS...)
- Treatment alternatives exist most of the times
- BEV is expensive

### FOLFOX4 療法

- オキサリプラチン
- 5-FUを2日間持続静注

2週毎に繰り返す

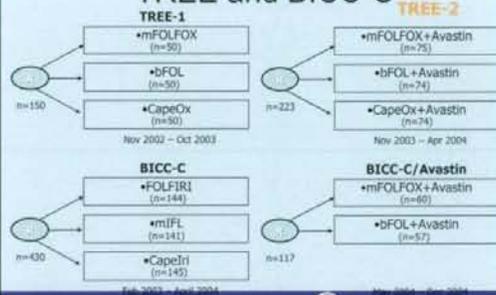


### FOLFOX4の効果

Regimen (mos.)	No. of Patient	Response	Progression free Rate(%)	MST survival(mos.)
L-OHP/FU/LV	225	50.7	9.0	16.2
FU/LV	219	22.3	6.2	14.7

De Gramont *et al.*  
J Clin Oncol 2000 Aug 18

### Study designs TREE and BICC-C

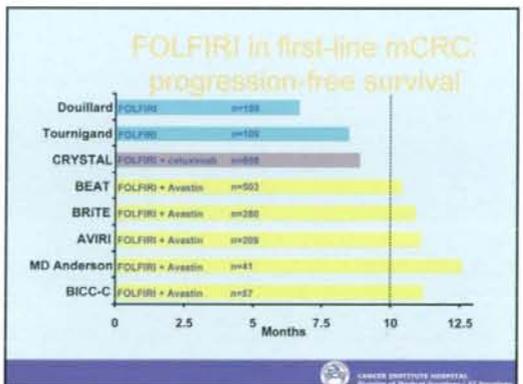
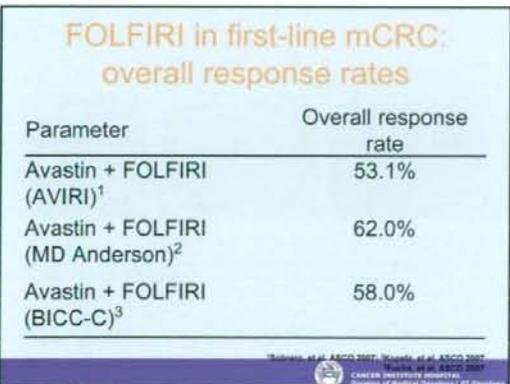
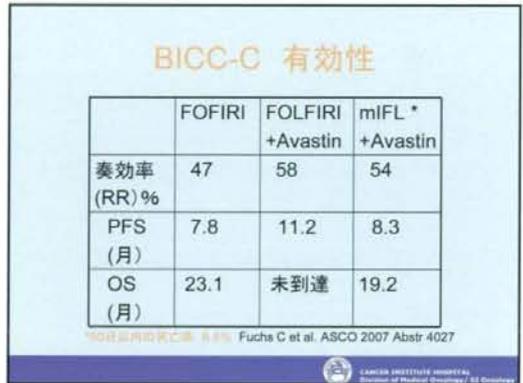
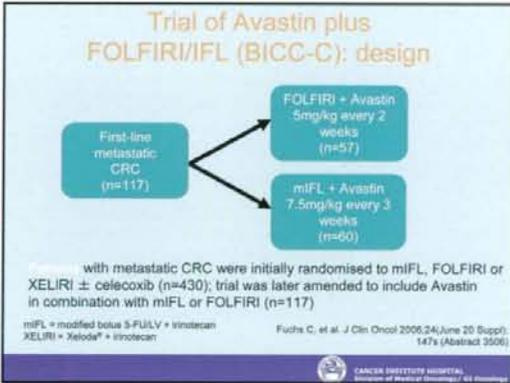
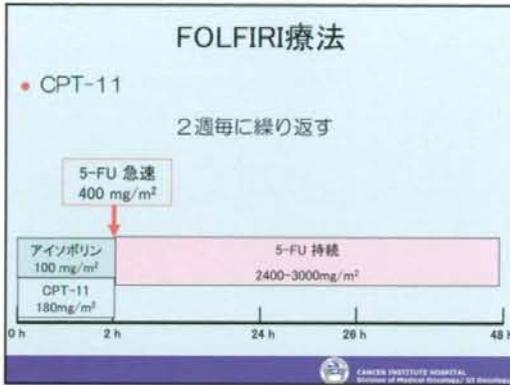


### FOLFOX+Avastin TREE-2

	FOLFOX		XELOX		bFOL	
	-	+BV	-	+BV	-	+BV
奏効率 (RR)	43	53	35	48	22	41
PFS (月)	8.7	9.9	5.9	10.3	6.9	8.3
生存期間 (OS) (月)	19.2	26	17.2	27	17.9	20.7

### Avastinの臨床試験 CPT-11との併用

- IFL + Avastin(2107g)
- FOLFIRI+Avastin
- (AVIIRI, BICC-C)



## AVASTINに特有な副作用

血管に対する異常が起こる。

- ・出血
  - 腫瘍出血
  - 粘膜出血 (鼻血など)
- ・血栓塞栓症
  - 静脈血栓塞栓症
  - 肺梗塞 など
- ・消化管穿孔・瘻孔
  - 大腸穿孔
  - 小腸穿孔
  - 小腸皮膚瘻孔 など
- ・創傷治癒遅延(創し開)
- ・可逆性後白質脳症
- ・蛋白尿
- ・高血圧

## 出血: grade 3-4

大腸がん	0.6% to 2.1%
非小細胞性肺癌	3% to 15%
乳がん	0.4% to 1.5%

## 動脈塞栓症 (ATEs) Arterial thromboembolic events

- ・狭心症
- ・心筋梗塞
- ・一過性虚血発作
- ・脳梗塞
- ・末梢血管塞栓

## 静脈血栓症

- ・頻度 2-3% (海外 対照群も2%)  
有明では6例(6%)が治療必要
- ・症状 上・下肢浮腫 肺塞栓に注意
- ・対応 画像検索  
抗凝固  
循環器内科・血管外科にコンサルト

## 症例 1

患者: 63歳男性。  
診断: 直腸癌Rb (type3, mod, 2/3)、多発肝転移、多発肺転移  
既往歴: 心血管系の既往なし。  
経過:  
4月9日から6月21日までにFOLFOX4療法 (Oxaliplatin85mg/m<sup>2</sup>, I-LV100mg/m<sup>2</sup>, 5-FU400mg/m<sup>2</sup>, c5-FU200mg/m<sup>2</sup>, H169, Icm, BMS7, 7kg, BSA1.66/m<sup>2</sup>) を4サイクル施行した。血液毒性は、Grade3の好中球減少、非血液毒性は、Grade1の神経障害以外は、特記すべきものはなかった。経過観察では軽微であった。  
6月12日にFOLFOX4 (前回と同用量) + アバステン (5mg/kg, 288, 5mg) 導入した。投与前の検査では特記すべき臨床症状、臨床検査値は認めなかった。  
サイクル1のd3から右大腿内側の疼痛と紅斑の腫脹部が数日継続したが、自然軽快していた。  
6月26日、症状消失、BP112/69, HR83, SpO2 98であり、静脈血栓の症状出現に十分に注意しつつ、サイクル2開始した。  
6月27日にd2で受診。特記すべき症状認めなかった。当日右大腿ドップラー血管エコーにて大腿静脈一側性静脈血栓塞栓症を認め、但し、ホートのため腸管下静脈一側性検査できず。引き続き、経過観察を行った。

## 症例1の続き

6月30日 (#2-d5) から前サイクル同様右大腿内側の疼痛が出現した。  
7月2日 (#2-d7)、改善傾向であったが、診察を希望され、来院された。上肢の腫脹・色覚異常なく、右大腿内側の疼痛を認め、両側上肢末梢はオキシリプラチンによるしびれを認めた。全身状態は良好であった。  
7月3日 (#2-d8)、右大腿疼痛あり、BP103/77, HR77。右大腿ドップラー血管エコーを行い、右肘部静脈、上腕静脈、鎖骨下静脈のほぼ完全な血栓化認め、DVIカテーテルから内頸静脈の合流部付近まで鎖骨下静脈の血栓化を認めた。肘部から上肢外側に表在側副路が発達し、鎖骨下静脈の頸部から内頸静脈合流部へ流入。上大静脈への血流は保たれていた。当日の血液毒性で好中球減少Grade3を認め、原発癌からの出血は認めてない。同日からプレターール200mg/日を開始した。  
7月10日 (#3-d1)、症状完全に消失。BP117/78, HR100。好中球減少Grade0に回復。サイクル3投与した。  
7月11日 (#3-d2) で来院。症状出現なし。経過観察となる。  
現在、症状再発することなく、治療継続中である。

## 血栓の症例



63歳男性、直腸癌Rb (type3, mod, 2/3)、多発肝転移、多発肺転移、右深部静脈血栓症

## 消化管穿孔

- ・ 頻度  
大腸癌での発生頻度はMAX2%程度と考えられる。  
非大腸癌では0.67%。  
卵巣がん、原発性腹膜癌 11例/44例で試験中止。
- ・ 症状 腹痛など
- ・ 対応 手術治療。  
海外の製造販売後データにて48例/203例の死亡率。

## 緊急高血圧

- ・ 頻度 高血圧はサイクル依存性にほぼ直線的に増加する  
高血圧脳症 女性4例の報告2例死亡
- ・ 対応 持続的な血圧測定と薬物管理  
HTが可逆的か検討されていない  
3剤以上の降圧薬で投与中止

## FOLFOX+ Avastin 投与スケジュール



## アバステン料金表

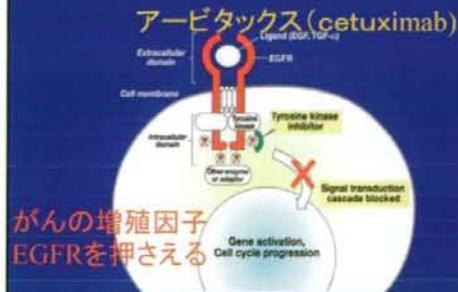
品名	剤形	内容量	標準単価	標準総額	標準総額(税別)	標準総額(税別)の約
アバステン	注射液	100mg/100mL	1,000円	100,000円	90,000円	約10万円
アバステン	注射液	200mg/200mL	2,000円	200,000円	180,000円	約20万円
アバステン	注射液	400mg/400mL	4,000円	400,000円	360,000円	約40万円
アバステン	注射液	800mg/800mL	8,000円	800,000円	720,000円	約80万円

チームアバステン 医事課作成

## Cetuximabの使い方

- 1) Cetuximab (アービタックス)とは
- 2) イリノテカン (CPT-11) との併用
- 3) FOLFOX との併用
- 4) チームア-ビタックス

## EGFR Inhibition Via Tyrosine Kinase Inhibitors



## EGFR 阻害剤

- **A.モノクロナル抗体**
  - 1.Cetuximab (アービタックス)
  - 2.EMD72000 (matuzumab)
  - 3. Panitumumab(vectivix)
- **B.小分子薬剤**
  - 1.EKB569
  - 2.Gefinitib (Iressa)
  - 3.OSI774 (Tarceva)

## Cetuximabの臨床研究

- CPT-11との併用
  - BOND
  - EPIC
  - CRYSTAL
- FOLFOXとの併用
  - ACROBAT
  - OPUS
- BSCとの比較
  - CO. 17

## アービタックス(cetuximab) + CPT-11 CPT-11耐性大腸がんに対する検討 (Study EMR 62202-007 'BOND')

*D. Cunningham, Y. Hamblet, S. Siena, D. Khayat,  
H. Bleiberg, A. Santoro, D. Bets, M. Mauser, A. Hartrick,  
E. Van Cutsem*

*Cunningham et al. New Engl J Med 2004; 351:337-345.*

## BOND study – 治療効果

	Cetuximab+CPT-11 (n = 218)	Cetuximab単独 (n = 111)
奏効率(RR)	23%	11%
病状の安定	56%	32%
奏効期間	4.1月	1.5月

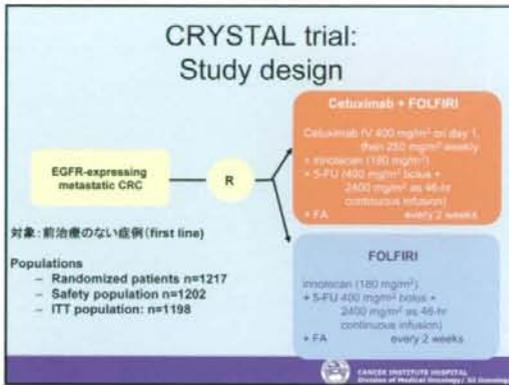
*Cunningham et al. New Engl J Med 2004; 351:337-345.*

## Cetuximab+CPT-11有効例



## Cetuximabの有害事象 grade 3/4

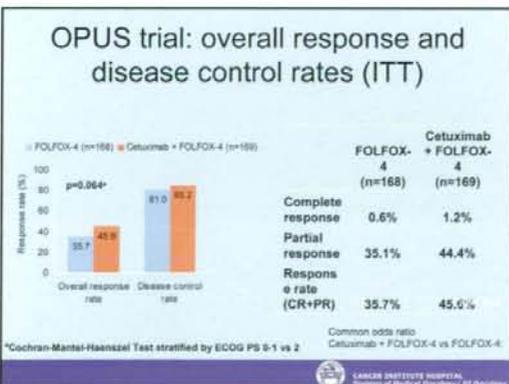
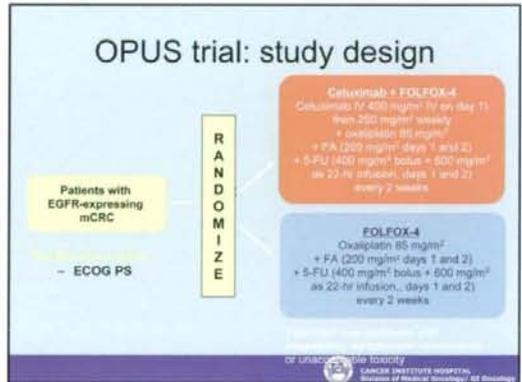
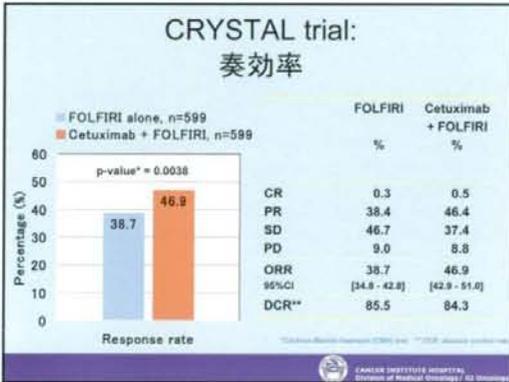
	Combination	Monotherapy
Diarrhea	47 (22.2%)	2 (1.7%)
Asthenia、疲労感	31 (14.7%)	13 (11.3%)
Acneiform rash 発疹	21 (9.9%)	6 (5.2%)
Neutropenia	20 (9.5%)	0
Nausea / vomiting	16 (7.1%)	5 (4.3%)
Anemia	10 (4.8%)	4 (3.6%)
Abdominal pain	7 (3.3%)	7 (6.1%)
Thrombocytopenia	1 (0.5%)	1 (0.9%)
Hypersensitivity reaction	0	4 (3.5%)
Cetuximab-related death	0	0



### CRYSTAL trial: Patient characteristics at baseline

	FOLFIRI alone (n=599)	Cetuximab + FOLFIRI (n=599)
ITT population	59 / 41	62 / 38
Male / female (%)		
Median age (years) [range]	61 (19-84)	61 (22-82)
ECOG PS (%)		
0	53	55
1	43	41
2	4	4
Laboratory values (%)		
LDL >ULN	45	45
Alkaline phosphatase >200 U/L	13	12
Leukocytes >10,000/mm <sup>3</sup>	20	16
Prior therapy (%)		
Adjuvant chemotherapy	17	19
Radiotherapy pretreatment	12	11

CANCER INSTITUTE HOSPITAL  
 Division of Medical Oncology, 62 Daanijima



### ASCO2008

K-ras wild typeが有効を予測する

CANCER INSTITUTE HOSPITAL  
 Division of Medical Oncology, 62 Daanijima

### 有害事象

- ほとんどで皮膚症状が出現
- 低Mg血症はなし(16例正常範囲、2例基準値外)
- 消化管穿孔 2例  
1例は上部消化管潰瘍穿孔  
1例は虫垂穿孔、放射線照射既往あり
- 重篤なものとして間質性肺炎1例

### 抗がん剤による 間質性肺炎

GefitinibをはじめEGFRを標的とした低分子化合物では薬剤性間質性肺炎が問題となりやすい。cetuximabの海外での発現頻度は0.5%程度と低い。erlotinibなどでも本邦は海外より間質性肺炎の発現頻度が高いことが懸念されている。これまでアジア人2808例がcetuximabの投与を受けており、今ところ重篤なILDの報告はないが、少なくとも市販後調査の結果が出るまでは慎重に見てゆくほうが安全?

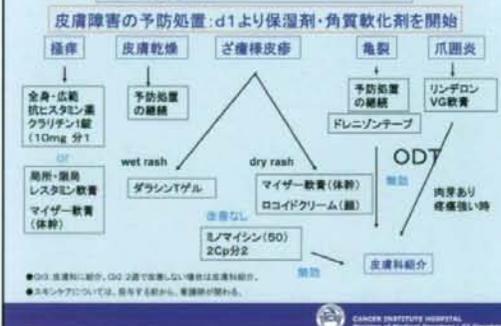
薬名	発現率(%)
プレオマイシン	10.0
ゲフィチニブ	3.9
ゲムシタジン	1.4
アムルピシン	0.1-5未満
ビフルレジン	1.4
イリリチカン	0.9
エトキシド	0.1未満
ドセタキセル	0.2
フルダウビン	0.1-5未満
パクリタキセル	0.5
カルボプラチン	0.1
S-1	0.3
プスルファン	5未満
イマテニブ	5未満

間質性肺炎の死亡率は3-4割

### 対策

- 外来診察時にSpO2測定
- レントゲン撮影
- 聴診
- 導入時間質影のチェック
- KL-6、SP-D

### 皮膚障害のアルゴリズム



### 皮膚障害について

- 皮膚の保湿対策を強化したことにより、掻痒感は減少傾向(に感じる)
- 亀裂は出現すると難治性であり問題となっている
- ざ瘡に関しては、時間経過で軽減しており、二次感染等の増悪例なし
- 軟膏類に関する患者指導の徹底を行なうため使用部位を明確に伝えるパンフレットを作成する  
ケラチナミンを顔に塗布していた方も...

### 第2のEGFR 阻害剤 Panitumumab

- 商品名 Vectibix(AMGEN)
- Oct. 2006 認可
- 100% Human monoclonal ab
- RR=8% as 3<sup>rd</sup> line monotherapy
- PFS 96days
- Erbituxより20%安い---価格競争
- Less side effect---売れている!

## まとめ 1

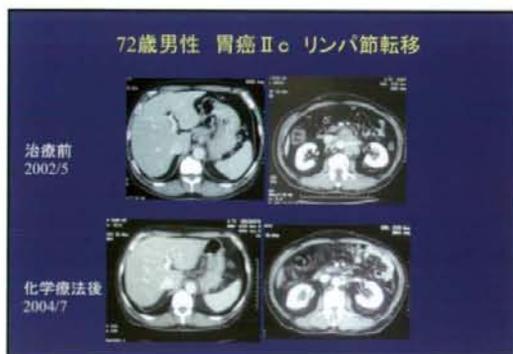
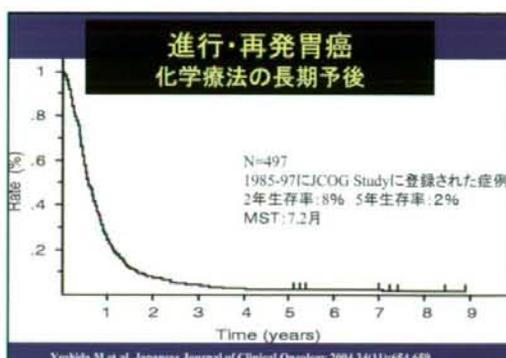
Bevacizumab(アバステン)

1. 血管新生阻害剤
2. モノクロナル抗体
3. 投与量は5mg/kg、10mg/kg
4. 単剤では無効で、化学療法に上乗せ
5. 奏効率は10% 奏効期間は6か月延長する
- 5) 副作用は高血圧が多い
- 6) 重篤な血栓症、消化管穿孔は1%
- 7) 第一、第二治療で用いる

## まとめ 2

Cetuximab(アービタックス)

1. EGFR阻害剤
2. モノクロナル抗体
3. 投与量は初回400,以降 250mg/kg
4. 単剤でも有効,化学療法に上乗せもする。
5. 奏効率は単剤では10%
6. 副作用は皮疹
7. 重篤な副作用は少ない
8. 第二、第三治療で用いる
9. K-ras wild type EGFR陽性が有効を予測



### 内容

- ・ 切除不能・再発胃癌化学療法の現状
  - 1次化学療法
  - 2次化学療法
- ・ 補助化学療法
  - S-1

## 1次化学療法

切除不能進行・再発胃癌

### 進行胃癌に対する大規模無作為比較試験

Regimen	Target Accrual	Primary Endpoint
<i>Western trials</i>		
CDDP+5-FU < DOC+CDDP+5-FU	462	TTP 2005ASCO
CDDP+5FU vs CPT+5-FU/LV	337	TTP 2005ASCO
ECF vs EOF vs ECX vs EOX	1000	OS 2006ASCO
CDDP+5-FU vs S-1+CDDP	700	OS
<i>Asian trial</i>		
CDDP+5-FU vs Cape+CDDP	300	TTP 2008ASCO
<i>Japanese trial</i>		
5-FU vs CPT+CDDP vs S-1	700	OS 2007ASCO
S-1 < S-1+CDDP	300	OS 2007ASCO
S-1 vs S-1+CPT	300	OS 2008 ASCOIG
S-1 vs S-1+DOC	628	OS

### Phase III Study Design

**RANDOMIZE**

- Measurable or evaluable metastatic or measurable locally recurrent gastric adenocarcinoma
- Age > 18 years old
- KPS > 70
- Adequate hematological and biochemical parameters
- Signed written informed consent

**Stratification factors:**

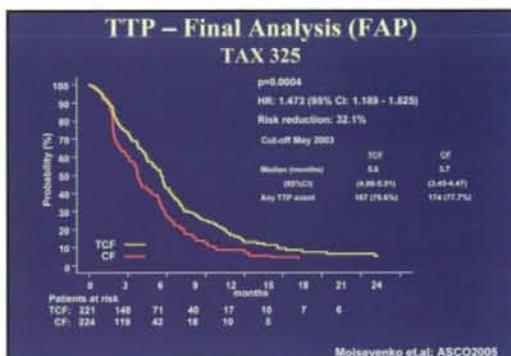
- Liver involvement (ym)
- Prior gastrectomy (ym)
- Measurable vs evaluable disease
- Weight loss (>5% vs <5%) in prior 3 months
- Center

Tumor assessments planned every 8 weeks in both arms

**Q3W 227 patients**  
 Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV over 1 hr, D1  
 Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> IV over 1-3 hrs, D1  
 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup>/day by CIV over 5 days

**Q4W 230 patients**  
 Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> IV over 1-3 hrs, D1  
 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/day by CIV over 5 days

Moiseyenko et al, ASCO2005



### Present Phase III Study (JCOG9912)

**Randomization**

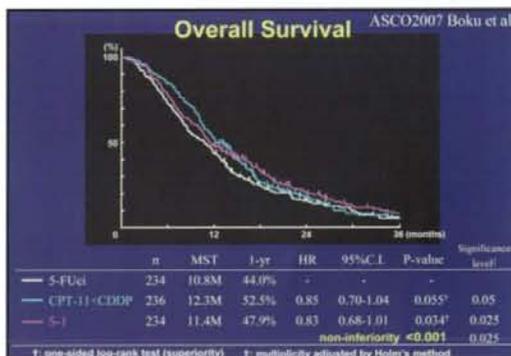
- 5-FUci  
800 mg/m<sup>2</sup>/day, ci, days 1-5 q 4 weeks
- CPT-11 + CDDP  
CPT-11 70 mg/m<sup>2</sup>, div, days 1&15  
CDDP 80 mg/m<sup>2</sup>, div, day 1 q 4 weeks
- S-1  
S-1 40 mg/m<sup>2</sup>, po, bid, days 1-28 q 6 weeks

**Stratified by (minimization)**

- Institution
- PS 0/1/2
- Unresectable/ Recurrence with adjuvant Cx/ Recurrence without adjuvant Cx

Continued until disease progression, unacceptable toxicities, patient's refusal

ASCO2007 Boku et al



### Background-3

JCOG9912

- 5-FU
- S-1
- CPT-11+CDDP

Non-inferiority

Boku et al, ASCO2007 abstract LB4913

ASCO2007 Narahara et al

### Study Design

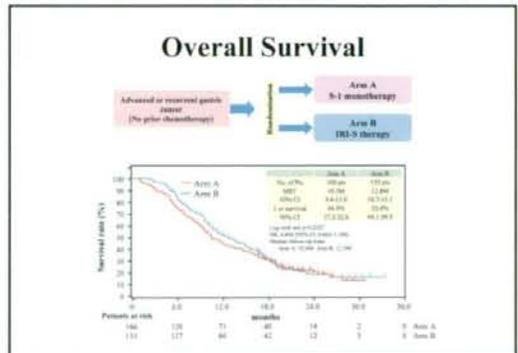
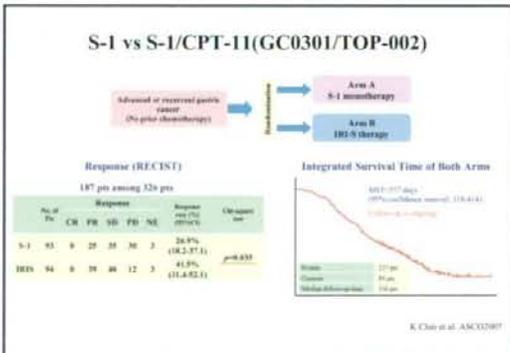
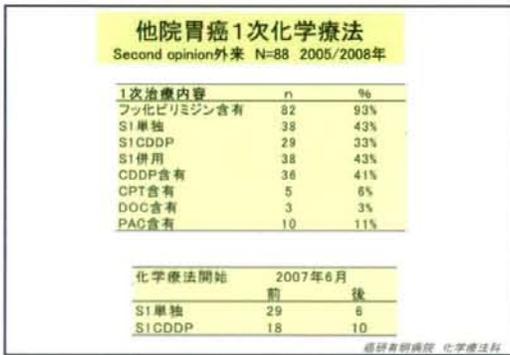
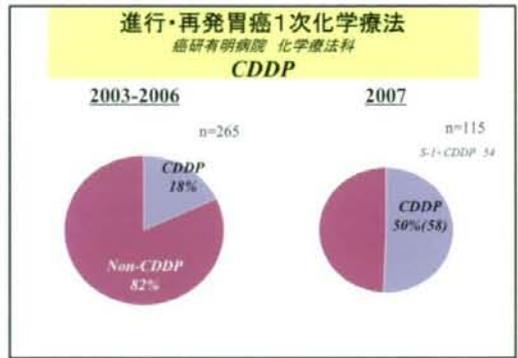
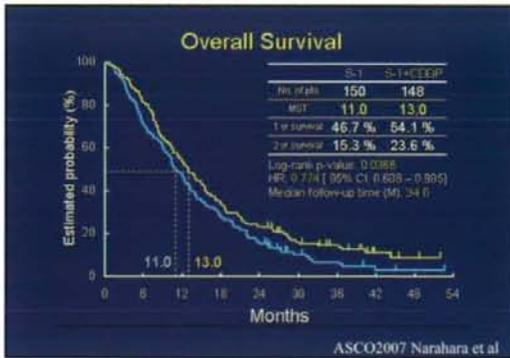
General Randomization  
 Adjustment Factors:  
 • PS  
 • 5-FU vs S-1 vs CDDP

AGC  
 80 mg/m<sup>2</sup> bid

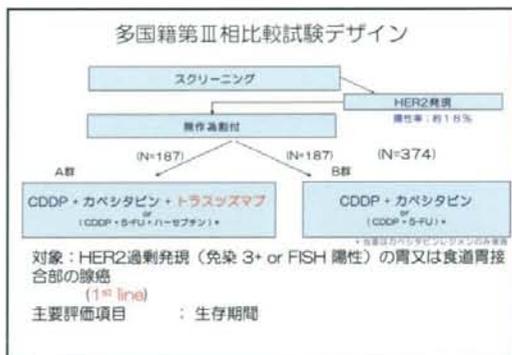
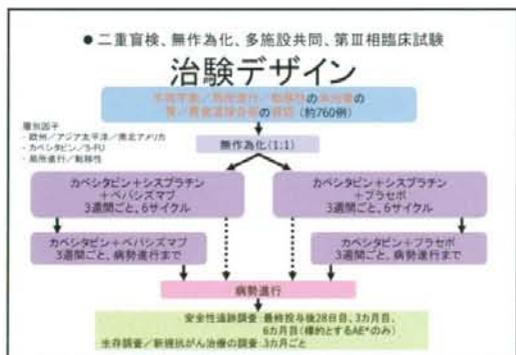
**R**

- S-1 alone  
S-1 40 mg/m<sup>2</sup> bid for 28 days q 6 weeks
- S-1 + CDDP  
S-1 40 mg/m<sup>2</sup> bid for 28 days q 6 weeks  
CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> day 1 q 4 weeks

ASCO2007 Narahara et al



2009-2011  
 S1 vs S1+DOC  
 XP vs XP+ trastuzumab  
 XP vs XP+ bevacizumab  
 5-FU vs MTX-5-FU (for carcinomatosa cases)



**2次化学療法**

切除不能進行・再発胃癌

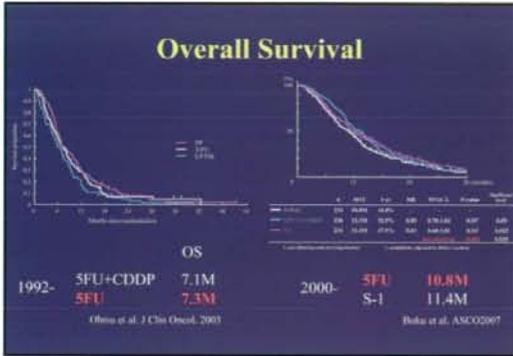
Second line treatment of SPIRITS & TOP002 trials

SPIRITS		%
S-1	113/150	75
S-1+CDDP	110/150	74

TOP002		%
S-1	112/160	70
S-1+CPT-11	126/155	81

Table Origin: 2008/9/15/21, Page: 48/1412, 2008, slide 7



### Protocol for patients treated with second line for AGC

#### <Study design and groups>

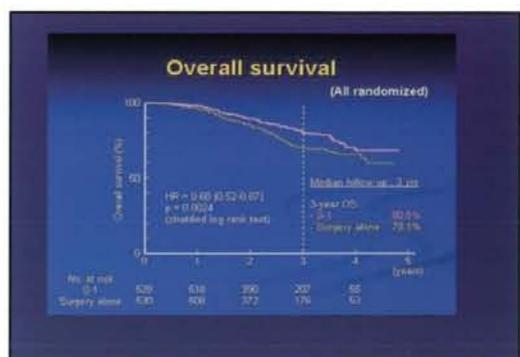
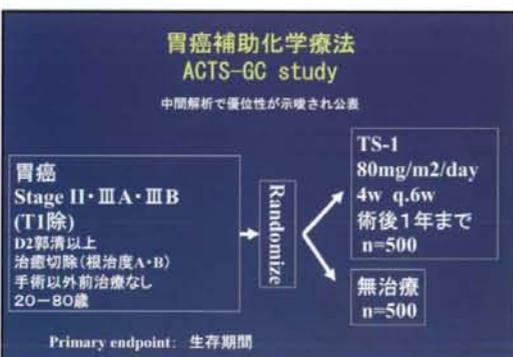
JACCRO (300)	R-PIII →PIII	CPT-11 vs TS-1/CPT-11
OGSG (120)	R-PIII	CPT-11 vs TXL vs TS-1/CPT-11, TS-1/TXL
WJOG (220)	PIII	CPT-11 vs TXL
ECRIN (200)	PIII	CPT-11 vs CDDP/CPT-11
TCOG (130)	PII/III	CPT-11 vs CDDP/CPT-11

## 術後補助化学療法

### 補助化学療法

2001年以降

研究名	対象患者	比較薬剤	結果
2001 Madsen	胃癌 術後補助化学療法 stage 1-3	5FU vs 5FU+DDP	5FU+DDP → OS ↑ (P=0.05)
2001 Noh	胃癌 術後補助化学療法	5FU vs 5FU+DDP	5FU+DDP → OS ↑ (P<0.01)
2002 Shiga	pH1.1 or pH1.4	5FU vs 5FU+DDP	5FU+DDP → OS ↑ (P=0.005)
2003 Nishimura	胃癌 術後補助化学療法	5FU vs 5FU+DDP	5FU+DDP → OS ↑ (P=0.14)
2003 Di Cosimo	胃癌 術後補助化学療法	5FU vs 5FU+DDP	5FU+DDP → OS ↑ (P=0.001)
2004 Pignatelli	胃癌 術後補助化学療法	5FU vs 5FU+DDP	5FU+DDP → OS ↑ (P=0.0005)
2004 Okamoto	胃癌 術後補助化学療法	5FU vs 5FU+DDP	5FU+DDP → OS ↑ (P=0.019)
2005 Akazawa	胃癌 術後補助化学療法	5FU vs 5FU+DDP	5FU+DDP → OS ↑ (P=0.005)





### 有害事象

S-1 投与群 : G4の血液毒性は0.2%で極めて低率  
G3の毒性も2%未満であった

### Adverse events (2)

	S-1 (n=117)		Surgery alone (n=113)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Diarrhea	0.2%	0%	0%	0%
Anemia	5.9%	0.2%	1.9%	0.6%
Neutropenia	1.1%	0%	1.1%	0%
Thrombocytopenia	1.2%	0%	1.2%	0.6%
Leukopenia	2.1%	0%	0.2%	0%
Hyponatremia	1.4%	0%	0.4%	0%
Proteinuria	0.6%	0%	0.0%	0%

\*P < 0.01 (S-1 vs. Surgery alone) for all adverse events except for proteinuria. †Grade 3/4.

### S-1単独による術後補助化学療法

- 安全性と高い有効性が示された
- 根治手術 (D2郭清) をうけたStage II/III胃癌症例に対して標準治療となると考えられる

### まとめ

#### 胃癌化学療法 2008

- 国際的標準治療は確立していない
- S-1+CCDPが1次化学療法の標準治療と日本では考えられる
- 2次化学療法として推奨すべき化学療法は決まっていない
- 分子標的治療薬に関する第III相試験の結果が2-3年のうちに発表
- 術後補助化学療法としてS-1内服治療が推奨される

### 胃癌第3相無作為比較試験

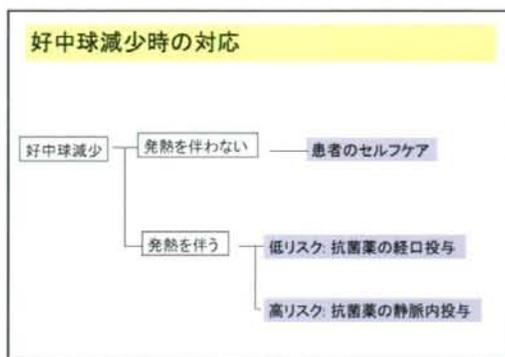
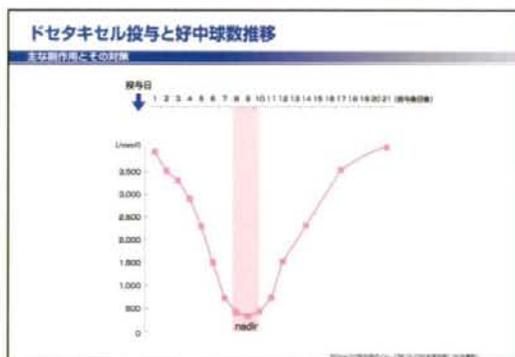
登録年代	化学療法	生存期間中央値
1992-	5FU+CCDP	7.1M
	5FU	7.3M
<small>Ohtsu et al. J Clin Oncol. 2003</small>		
2000-	5FU	10.8M
	S-1	11.4M
<small>Boku et al. ASCO2007</small>		
2002-	S-1	11.0M
	S-1+CCDP	13.0M
<small>Nishihara et al. ASCO2007</small>		

→10年間で予後の延長あり

### 分子標的治療薬

#### 胃癌に対する臨床試験

- Trastuzumab
- Bevacizumab
- Lapatinib
- Sunitinib
- Sorafenib
- RAD001
- Nimotuzumab



### 発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia: FN)

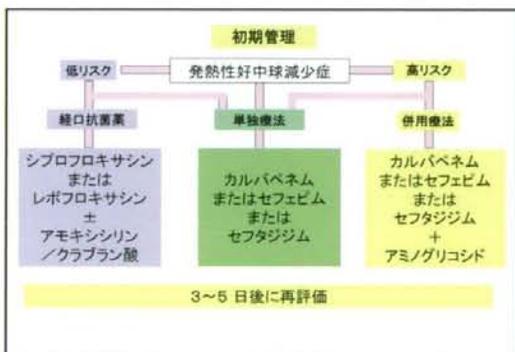
一定義-

- ◇  $\geq 38^\circ\text{C}$ の発熱 (腋高温で $37.5^\circ\text{C}$ 以上)
- ◇ 好中球数  $< 1000/\mu\text{l}$
- ◇ CRP上昇持続または上昇傾向
- ◇ 他に発熱の原因となる疾患なし

対応はIDSA (米国感染症学会)ガイドラインが推奨

### 発熱時の低リスクを判定するためのスコアリング

特徴	SCORE
病状 (次の中から1つ選ぶ)	
症状なし	5
軽度の症状	5
中等度の症状	3
低血圧なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形腫瘍/真菌感染の既往なし	4
脱水症状なし	3
発熱時の来院	3
年齢60歳未満 (16歳以下には適応しない)	2
計 (低リスク)	21以上



ASCO 2008  
GI Cancers Symposium  
Orlando, Florida  
January 25-27, 2008

食道癌

術前化学療法の有効性を示した英国と日本の  
randomize trial の報告

① JCOG9907

② MRC OEO2

JCOG9907

対象 胸部食道癌(SCC)

UICC c-stage II、III (T4除く)

75歳以下、PS0-2

方法) A: adjuvant FP × 2

(pN0症例は施行しなかった)

・CDDP80mg/m<sup>2</sup> day1

・5FU 800mg/m<sup>2</sup> day1-5

B: neoadjuvant FP × 2

Aと同じ (手術: D2以上)

A: 166症例 年齢(中央値)61歳  
Upper:16例、Middle:79例、Lower:71例

cTNM T1:5例、T2:37例、T3:124例  
N0:55例、N1:111例

stage II : 80例 III : 85例

B: 164例 年齢(中央値)61歳  
Upper:12例、Middle:87例、Lower:65例

cTNM T1:6例、T2:35例、T3:123例  
N0:58例、N1:106例

stage II : 82例 III : 82例

PFS

Neoadjuvant:3.0years

Adjuvant:2.0years

P=0.0444

>0.0254(α)

OS(5years)

Neoadjuvant:60.1%

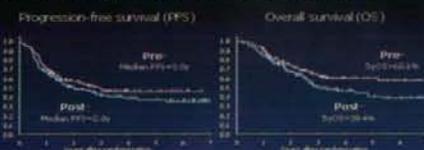
Adjuvant:38.4%

P=0.013

\* (?) JCOG9204:61%

2nd Interim Analysis

To decide early publication or not @ Mar. 2007, all 200 pts



DSMC recommended the early publication

OS(5years)

N0症例: neoadjuvant 57.7%

adjuvant 40.0% (P=0.103)

N1症例: neoadjuvant 60.7%

adjuvant 41.1% (P=0.128)

Stage II 症例: neoadjuvant 69.4%

adjuvant 45.4% (P=0.0048)

Stage III 症例: neoadjuvant 50.6%

adjuvant 35.3% (P=0.80)