

表③ 最近の主要第Ⅲ相試験の結果
(化学療法単剤 vs 化学療法併用療法)

報告者	症例数	治療	生存期間中央値 (ヵ月)	P値
Boku⁷⁾ (JCOG9912)	704	5-FU CDDP+CPT-11 S-1	10.8 12.3 11.4	NS
Koizumi⁸⁾ (SPIRITS)	298	S-1 CDDP+S-1	11.0 13.0	0.04

CDDP : シスプラチン
CPT-11 : イリノテカン塩酸塩
5-FU : フルオロウラシル
S-1 : テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

の結果、根治手術ができない進行・再発胃癌に対して化学療法をおこなうことが延命に寄与することが証明されたのである。

・何が標準的治療なのか？

胃癌治療ガイドライン〔第2版〕によれば、「胃癌に対する標準的化学療法として、フッ化ピリミジン (5-FU等) とシスプラチン (CDDP) を含む化学療法が有望であるが、国内外の臨床試験成績からも現時点で特定のレジメンを推奨することはできない」とされている。

しかし、わが国においては1990年代後半以降、S-1、イリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセルなどの新規抗がん剤がつつぎと承認され、これらの薬剤を用いた併用療法が盛んに検討された。そのなかでもイリノテカン+シスプラチン併用療法とS-1+シスプラチン併用療法は初回治療症例の奏効率が59%と76%と良好であったことから標準治療候補として期待され、それぞれ無作為化比較試験 (JCOG9912⁷⁾, SPIRITS 試験⁸⁾) がおこなわれた (表③)。JCOG9912では5-FU単剤に対して、イリノテカン+シスプラ

チン併用療法がまさるかどうか、またS-1療法が劣らないかどうかを検討した。またSPIRITS 試験ではS-1単剤療法 vs S-1+シスプラチン併用療法の比較試験がおこなわれた。JCOG9912における生存期間中央値は、5-FU療法10.8ヵ月、イリノテカン+シスプラチン併用療法12.3ヵ月、S-1療法11.4ヵ月であり、全生存期間においてイリノテカン+シスプラチン併用療法は5-FU単剤に対して優越性を証明することはできず、また副作用の発現もほかの治療群より明らかに高かった。またS-1療法は5-FU療法に対して劣らないことが証明された。この試験の結果、S-1療法が新たな標準治療となったのである。一方SPIRITS試験における生存期間中央値はS-1療法11.0ヵ月、S-1+シスプラチン併用療法13.0ヵ月であり、全生存期間においてS-1+シスプラチン群が有意に良好であった。副作用に関しても血液・消化器毒性がS-1+シスプラチン群で多い傾向にあったが充分耐容可能であった。この2本の臨床試験の結果、S-1療法の生存期間中央値が再現性をもって11ヵ月とほぼ同等であることから、現時点

では根治切除術ができない進行・再発胃癌に対する初回治療はS-1+シスプラチン併用療法が標準治療であると考えられる。

2次治療の意義

初回治療が無効となった症例に対する2次治療として化学療法群と無治療群を直接比較した試験がないため、2次治療に延命効果があるのかどうかは不明である。しかし進行胃癌の予後は以前とくらべて確実に改善傾向が認められる。JCOG trialを参考にして2次治療の意義を考えると、以前おこなわれたJCOG9205試験と今回おこなわれたJCOG9912試験ではともに初回治療として5-FU単剤群が設定されていたが、同じ治療にもかかわらず生存期間中央値が7.1ヵ月から10.8ヵ月と約4ヵ月延長している。これらの臨床試験の違いに、2次治療としてイリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセルが使用できるようになる前後であったという時代背景がある。初回治療が同一であったにもかかわらず、予後が改善したという事実は、間接的に2次治療以降の化学療法の有用性を示唆していると考えられる。現在さまざまな臨床試験グループでイリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセルの2次治療での意義を問う試験がおこなわれており、その結果が待たれる。

根治手術後の補助化学療法

根治手術後の補助化学療法と根治手術ができない進行・再発症例に対する化学療法を概説した。近年は質の高い臨床試験が多くおこなわれ、その結果がつつぎと報告されるようになってきている。術後補助化学療法の今後の課題としては、適切な治療期間・より効果のある併用療法の検討がある。ま

た術後補助化学療法中の再発などS-1抵抗症例に対する標準治療がS-1+シスプラチン療法で十分であるのかどうかの検討も重要である。経口摂取不能で経口剤のS-1が内服できない症例に対する標準治療も急務であるが、これらの疑問に答えるべく臨床試験がおこなわれている。新薬の開発も活発におこなわれており今後の胃がん化学療法の更なる発展に期待したい。

1) 胃癌治療ガイドラインの解説(一般用). 日本胃癌学会 編, 金原出版, 東京, 2004
2) Sakuramoto S *et al* : Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357 : 1810-1820, 2007

3) Murad AM *et al* : Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 72 : 37-41, 1993
4) Pyrhönen S *et al* : Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 71 : 587-591, 1995
5) Glimelius B *et al* : Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 5 : 189-190, 1994
6) Scheithauer W *et al* : Palliative chemotherapy versus best supportive care in patients with metastatic gastric

cancer : A randomized trial. *Ann Hematol* 73 (suppl 2) : A-181 (abstract), 1996
7) Boku N *et al* : Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). *Am J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No.18S (June 20 Supplement), 2007 : LBA4513
8) Koizumi W *et al* : S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial) : a phase III trial. *Lancet Oncol* 9 : 215-221, 2008

<切除不能進行・再発大腸がんに対する化学療法>

切除不能進行・再発大腸がんに対する化学療法の今

瀧内比呂也 (大阪医科大学化学療法センター 教授)

Point

- 大腸癌治療ガイドライン2009年版の一次治療においては、5-FU/LV、FOLFIRI、FOLFOXといった代表的なレジメンに対して、ペバシズマブの併用が推奨されている。
- 一次治療でFOLFOX+ペバシズマブを使用した場合、FOLFIRI、CPT-11単独、CPT-11+セツキシマブのいずれかが二次治療の選択肢となる。三次治療への移行が危ぶまれる患者には、CPT-11+セツキシマブの使用が勧められる。
- 一次治療でFOLFIRI+ペバシズマブを使用した場合、FOLFOXの順次療法を考慮すべきである。三次治療が可能な場合は、CPT-11+セツキシマブあるいはセツキシマブ単独を考慮する。
- ペバシズマブを含む治療で一次治療を行い、病勢の進行が確認された後にもペバシズマブを継続投与すること(BBP)によって生存が延長することが示唆されているが、AIOならびにSWOGの結果を待つてBBPの取捨選択をするべきである。
- 化学療法後の肝切除を考えた場合、FOLFOX+ペバシズマブを一次治療として選択したい。またKRAS野生型に対するFOLFIRI+セツキシマブの高い奏効率が報告されており、わが国においても一次治療での承認が期待されている。

近年大腸がん化学療法は、イリノテカン(CPT-11)やオキサリプラチンといった殺細胞性抗がん剤のみならず、ペバシズマブやセツキシマブといった分子標的治療薬の登場によってその治

療選択肢が増え、それに伴い治療成績が飛躍的に向上してきた。2009年版のNational Comprehensive Cancer Network(NCCN)のpractice guidelineは図1に示すような複雑なア

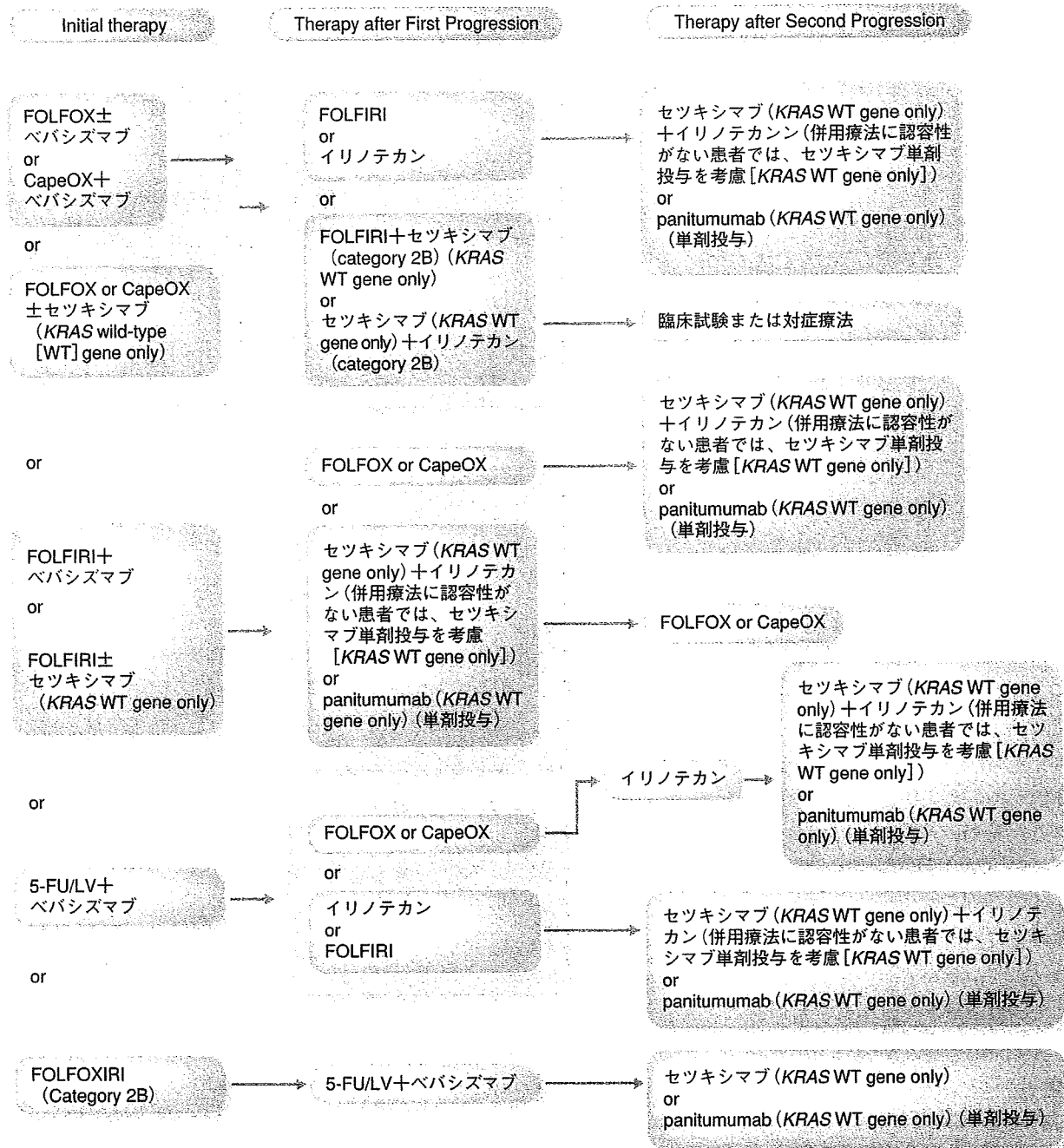


図1 NCCNガイドライン：進行・再発大腸がんに対する化学療法－Patient appropriate for intensive therapy(文献1より改変引用)
 CapeOX：カベシタピン+オキサリプラチン。

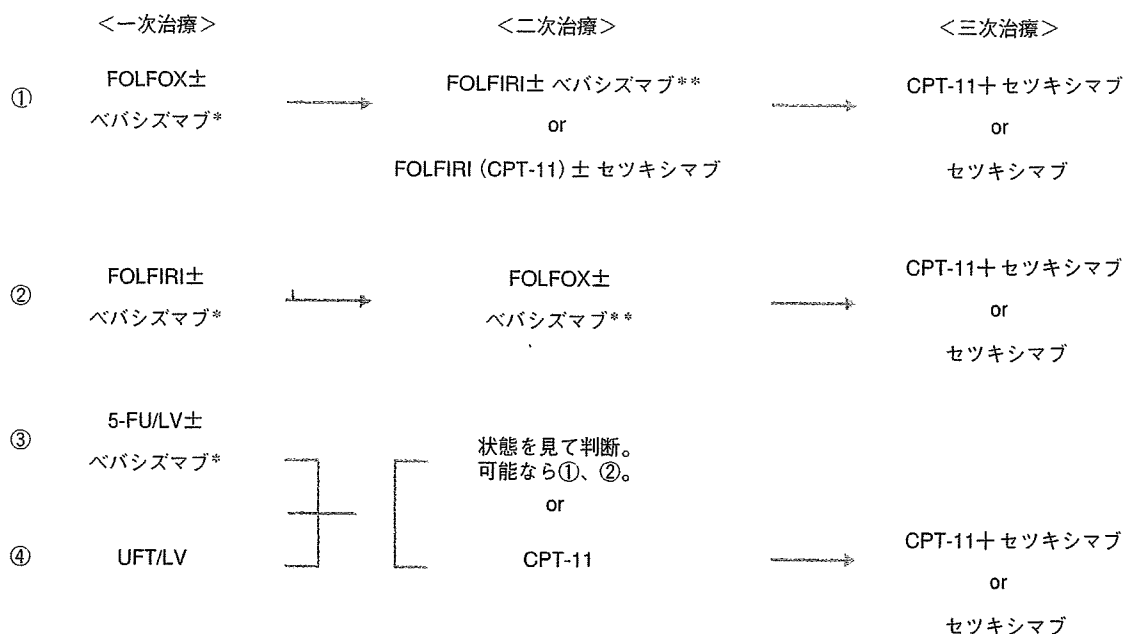


図2 大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版(文献2より引用)

* : ペバシズマブの投与が推奨されるが、投与不可能と判断した場合はその限りではない。

** : 一次治療においてペバシズマブを投与していない場合、および一次治療の効果が持続しているがCPT-11やL-OHPの毒性のために投与を中止した場合は、二次治療でペバシズマブの投与が推奨される。

ルゴリズムとなっている¹⁾。またわが国においてもの大腸癌治療ガイドライン2009年版が発刊され、2005年版に比べて、明らかに治療アルゴリズムは複雑なものとなっている(図2)²⁾。2005年版と2009年版の最大の相違点は、一次治療および二次治療の記載に分子標的治療薬が加わったことがあげられる。これでNCCN practice guidelineと大腸癌治療ガイドラインの一次治療および二次治療の基本的な治療選択に大きな差異は認められなくなった。ただしセツキシマブの一次治療に関する記載およびセツキシマブの使用に際してKRAS wild type gene

onlyの記載のない点が相違点としてあげられる^{※註}。

2009年版の大腸癌治療ガイドラインには、切除不能進行・再発大腸がんに対する化学療法の現状について次のように記載されている。

①化学療法を実施しない場合、切除不能と判断された進行・再発大腸がんの生存期間中央値(MST; median survival time)は約8ヵ月と報告されている。最近の化学療法の進歩によってMSTは約2年まで延長してきたが、現状では治癒を望むことは難しい。②化学療法の目標は腫瘍増大を遅延させて延命と症状コントロールを

行うことである。③PS 0~2の症例を対象とした第Ⅲ相試験において、化学療法群は抗がん剤を用いない対症療法(BSC; best supportive care)群よりも有意に生存期間が延長することが示されている。④切除不能進行・再発大腸がんに対する化学療法が奏効して切除可能となることがある。

これらの項目は、切除不能進行・再発大腸がんに対する化学療法について知っておくべき基本的事項である。本稿では、項目①の「最近の化学療法の進歩によってMSTは約2年まで延長してきた」と、項目④の「化学療法が奏効して切除可能となることがある」に

治療法	無増悪生存期間中央値(月)	生存期間中央値(月)
5-FU/LV+プラセボ (n=105)	5.5	16.6
5-FU/LV+ペバシズマブ (n=104)	9.2	12.9
ハザード比	0.50	0.79
p値	0.0002	0.16

表1 AVF2192g試験の有効性に関する成績

フォーカスを当てて解説し、今後の新たな治療戦略にも言及したい。

2009年版大腸癌 治療ガイドラインが 推奨する一次治療

2005年版ガイドラインとの大きな違いとして分子標的治療薬が加わった点あげられる。2009年版ガイドラインの一次治療においては、5-FU/ロイコポリン(LV)、FOLFIRI(5-FU/LV+CPT-11)、FOLFOX(5-FU/LV+オキサリプラチン)といった代表的なレジメンに対して、ペバシズマブの併用が推奨されている。これら各レジメンに対してペバシズマブの併用が推奨されるに至った主要データを紹介する。

1. 5-FU/LV+ペバシズマブ

5-FU/LV+ペバシズマブのデータとしては、Kabbinavarらが報告した無作為化比較第Ⅱ相試験(AVF2192g)の結果が重要である。この試験はCPT-11の治療に不適と考えられた切除不能進行・再発大腸がん患者を対象に、5-FU/LVを対照群として5-FU/LV+ペバシズマブの有効性を検討したもので

ある³⁾。その結果、ペバシズマブ併用群では、5-FU/LVに比べて有意な無増悪生存期間(PFS; progression free survival)の延長が認められた(表1)。同じく未治療の切除不能進行・再発大腸がん患者を対象とした5-FU/LVにペバシズマブを併用した3試験のメタアナリシスが行われ、ペバシズマブ併用群において、対照群に比べて全生存期間(OS; overall survival)、PFSに有意な延長が認められている⁴⁾。

2. FOLFIRI+ペバシズマブ

FOLFIRI+ペバシズマブに関する一次治療のデータは、第Ⅱ相試験レベルでのデータしか存在しない。そのなかで参考となる重要なデータとして、BICC-C試験があげられる⁵⁾。この試験は、当初未治療の切除不能進行・再発大腸がん患者を対象として、3種類のCPT-11レジメン(FOLFIRI、IFL、CapeIRI)を比較する試験であった。途中で2107g試験によってIFLに対するペバシズマブ併用の有効性が示されたことから⁶⁾、プロトコールamendmentが行われ、IFL+ペバシズマブ(n=60)とFOLFIRI+ペバシズマブ(n=57)の比較検討が行われた。

その結果、IFL+ペバシズマブのPFS中央値が8.3ヵ月であったのに対して、FOLFIRI+ペバシズマブのPFS中央値が11.2ヵ月と良好な結果を示し、生存においてもIFL+ペバシズマブに対して同様な傾向が認められた(表2)。また他の試験データも、bolus 5-FUレジメンよりinfusional 5-FUレジメンと併用した治療成績が良好であったことから、欧米においてIFL+ペバシズマブではなくFOLFIRI+ペバシズマブがCPT-11 basedレジメンとして受け入れられている。わが国の治療ガイドラインもこれらデータを基に、一次治療レジメンとしてFOLFIRI+ペバシズマブを推奨している。

3. FOLFOX+ペバシズマブ

FOLFOXについては、V308試験(Tournigand trial)の結果から、一次治療FOLFIRI→二次治療FOLFOX6で生存期間中央値(MST)21.5ヵ月、一次治療FOLFOX6→二次治療FOLFIRIでMST 20.6ヵ月と優れた成績が報告されており、切除不能進行・再発大腸がん患者に対してどちらを先行しても奏効率(RR)、PFS、OSなど効果の点では同等であることが示され

治療法	無増悪生存期間中央値(月)	生存期間中央値(月)	1年生存割合(%)
IFL+ペバシズマブ	8.3	19.2	61%
FOLFIRI+ペバシズマブ	11.2	not reached	87%

表2 BICC-C試験の有効性に関する成績

解析の位置づけ	治療法	PFS中央値	ハザード比 p値
主要	化学療法+プラセボ	8.0	HR=0.83
	化学療法+ペバシズマブ	9.4	p=0.0023
副次的	XELOX+プラセボ	7.4	HR=0.77
	XELOX+ペバシズマブ	9.3	p=0.0026
副次的	FOLFOX4+プラセボ	8.6	HR=0.89
	FOLFOX4+ペバシズマブ	9.4	p=0.1871

表3 NO16966試験の無増悪生存期間に関する優越性成績

ている⁷⁾。この試験結果と、IFLの治療成績を上回ったN9741試験の結果により、FOLFOXは欧米における最もポピュラーな一次治療として君臨してきた。そのFOLFOXにペバシズマブを加えたデータとしては、NO16966試験が重要である⁸⁾。この試験は、当初FOLFOX4とXELOX(カベシタピン+オキサリプラチン)の非劣性デザインの第Ⅲ相試験として開始された試験である。しかし2003年に、前述したAVF2107g試験により、IFLに対するペバシズマブの上乗せ効果が報告されたため、試験途中から両群にペバシズマブもしくはプラセボを併用する2×2のfactorialデザインに変更されて試験が継続された。主要評価項目は、

XELOXのFOLFOX4に対する非劣性およびペバシズマブ併用群における化学療法単独群に対する優越性であった。Originalの2-arm試験は634例、2×2試験へ移行後は1,400例の症例が登録された。PFSに関してXELOX(±ペバシズマブ)は、FOLFOX4(±ペバシズマブ)に対し非劣性(8.0ヵ月 vs. 8.5ヵ月)が証明された(表3)。OSに関しても、XELOX(±ペバシズマブ)とFOLFOX4(±ペバシズマブ)で有意な差を認めなかった(19.8ヵ月 vs. 19.6ヵ月)。その一方で、オキサリプラチンベースの化学療法にペバシズマブを加えることにより、PFSを有意に延長させた(8.0ヵ月 vs. 9.4ヵ月；p = 0.0023)。この試験結果がベースとな

り、NCCNガイドラインではFOLFOXおよびXELOXにペバシズマブを併用する治療が一次治療として推奨されている。同じくわが国のガイドラインも、このデータを基にしてFOLFOX+ペバシズマブを一次治療として推奨している。

4. UFT/LV

上記に述べてきた一次治療レジメンに耐容性がないと判断される症例に対しては、UFT/LVや5-FU/LVを考慮すべきである。UFT/LVは、海外における大規模試験によりbolus 5-FU/LVに対する非劣性が証明されている⁹⁾。そしてわが国と米国のM. D. Anderson Cancer Centerとの間で行われたブ

リッジング試験において両国における効果と毒性が同程度のものであることが確認されている¹⁰⁾。海外ではカペシタビンも使用されているが、国内では切除不能進行・再発大腸がんに対しては未承認である。

2009年版大腸癌 治療ガイドラインが推奨 する二次・三次治療

1. 一次治療でFOLFOX + ベバシズマブを使用した場合

FOLFIRI、CPT-11単独、CPT-11 + セツキシマブのいずれかが二次治療の選択肢となる。FOLFIRIおよびCPT-11単独を直接比較した二次治療の試験はないが、これまでに行われてきた第Ⅲ相試験の結果からは、両者とも奏効率は4%程度で、PFSも2.5ヵ月程度であり大きな違いはない^{7,11)}。その一方で、CPT-11 + セツキシマブは、二次治療としての奏効率は16~22%程度で、PFSも4ヵ月であることが報告されており、明らかにFOLFIRIおよびCPT-11単独より腫瘍効果は高い^{11,12)}。CPT-11単独とCPT-11 + セツキシマブを比較したEPIC試験の結果からは、全生存期間には差が認められなかった¹¹⁾。この試験において、CPT-11単独群の約65%の患者が、三次治療に移行できたが、そのうち約75%の患者にセツキシマブが投与されていた。このことからsequentialにセツキシマブの投与が可能と思われる患者においては、二次・三次治療どちらも使用してもよいと思われる。ただし少しでも三次治療への移行が危ぶま

れる患者に対しては、悔いを残さないためにも二次治療でのCPT-11 + セツキシマブの使用が勧められる。

2. 一次治療でFOLFIRI + ベバシズマブを使用した場合

FOLFOXの順次療法を考慮すべきである。Tournigand trialの結果から、一次治療FOLFIRI → 二次治療FOLFOX6の順次療法で生存期間中央値(MST)が21.5ヵ月と報告されている⁷⁾。また一次治療および二次治療において、5-FU、CPT-11、オキサリプラチンの3剤を使い切ることが重要であるといわれていることからFOLFOXの選択が妥当と考える。したがって三次治療が可能な場合は、CPT-11 + セツキシマブあるいはセツキシマブ単独を考慮すべきである。

3. ベバシズマブ beyond progression (BBP)について

欧米で行われた市販後観察研究のBRiTE試験において、ベバシズマブを含む治療で一次治療を行い、病勢の進行が確認された後にも再度ベバシズマブを継続投与することによって生存期間が延長することが示唆されている¹³⁾。この結果はあくまでもバイアスが存在する観察研究の結果であり、この結果でもって日常診療における標準治療を変えるものではない。事実NCCN practice guidelineとわが国の大腸癌治療ガイドラインでも、治療アルゴリズムのなかでBBPを推奨していない。幸い現在前向き試験がAIOならびにSWOGで進行中であり、特にがん治療における費用対効果を考えた場

合、それらの結果を待つてBBPの取捨選択をするべきだと考える。

肝切除を考慮した 大腸がん化学療法

化学療法の進歩に伴い、たとえ切除不能進行・再発大腸がんであっても、化学療法を行うことによって治癒切除が可能になるケースも増えてきた。わが国では前述したように、FOLFOX + ベバシズマブあるいはFOLFIRI + ベバシズマブが一次治療の選択になる。肝切除率を考えた場合、海外で報告されているいくつかの試験結果をみても、oxaliplatin containing regimenのほうがCPT-11 containing regimenより肝切除率が高いとの報告が多い。Tournigand trialにおいて、登録患者のうち肝切除に移行できた患者割合をみると、FOLFOX先行では22%、一方FOLFIRI先行では9%であった⁷⁾。また肝転移のみを有する患者に対して行われた市販後観察研究であるFirst BEAT試験の結果をみると、bevacizumab including oxaliplatinでは15.4%、bevacizumab including CPT-11では11.7%のR0切除率であった¹⁴⁾。これらデータから現状では、FOLFOX + ベバシズマブを選択したい。

その一方で、KRAS野生型に対するセツキシマブベースも大変魅力ある治療選択肢の1つである。NCCN practice guidelineをみると、一次治療としてFOLFIRI + セツキシマブあるいはFOLFOX + セツキシマブといったセツキシマブベースの選択肢が存在する。

CRYSTAL 試験のサブグループ解析により、*KRAS* 野生型で肝転移のみを有する症例であれば、FOLFIRI + セツキシマブにより、77%という高い奏効率¹⁵⁾が報告されている。大腸がんにおい

て、肝転移の切除率と奏効率との間には相関があることが報告されている。セツキシマブベースの治療は近い将来わが国においても一次治療での承認が期待されており、*KRAS* 野生型の患者

に対する大きな福音となると思われる。

※註：セツキシマブは現在わが国では一次治療としては保険適応がない。

文献

- 1) National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guideline in Oncology-v. 2. 2009, Colon Cancer. <http://www.nccn.org/>.
- 2) 大腸癌研究会, 編. 大腸癌治療ガイドライン医師用2009年版. 東京: 金原出版; 2009. p24-9.
- 3) Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3697-705.
- 4) Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3706-12.
- 5) Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4779-86.
- 6) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
- 7) Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-37.
- 8) Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-9.
- 9) Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, 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: 3605-16.
- 10) Shirao K, Hoff PM, Ohtsu A, Loehrer PJ, Hyodo I, Wadler S, 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: 3466-74.
- 11) Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2311-9.
- 12) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-45.
- 13) Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26: 5326-34.
- 14) Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, Dibartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009 Apr 30. [Epub ahead of print]
- 15) Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-17.

特集

増え続ける大腸癌—基礎から臨床まで—

切除不能進行・再発大腸癌の化学療法 —分子標的薬登場後の標準的治療戦略—

Strategy of standard chemotherapy for unresectable or recurrent colorectal cancer

吉田 元樹 瀧内 比呂也*
YOSHIDA Motoki TAKIUCHI Hiroya

切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法では、殺細胞性抗がん剤のフッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン、塩酸イリノテカンの3薬剤と、分子標的薬の Bevacizumab および抗 EGFR 抗体の計5剤の特徴を最大限に引き出し、組み合わせ、時には外科的切除を含めた集学的な治療戦略が必要である。また、より効果的に治療を行うには biomarker の探索が必要と考えられ、今後、分子標的薬の特徴がより明らかになれば、個別化治療へ向け、さらなる進歩が期待される。

はじめに

切除不能進行・再発大腸癌の化学療法は、1957年に開発されたフッ化ピリミジン (Fluorouracil : 5-FU) しか有効薬剤のない時代が長らく続いていたが、1990年代後半より塩酸イリノテカン (Irinotecan : CPT-11)、オキサリプラチン (Oxaliplatin : OHP) が登場し、2000年代に入り、ベバシツマブ (Bevacizumab : BV)、セツキシマブ (Cetuximab : Cmab) と次々に登場した。欧米では、パニツムマブ (Panitumumab : Pmab) もすでに臨床導入され、本邦でもその承認時期が近づいている。大腸癌化学療法はこの数年で大きな進歩を遂げ、消化器癌の中では分子標的薬の臨床導入が最も進んでいる。

また、分子標的薬の機序や耐性についても解明されつつあり、効果予測因子などの biomarker も明らかになりつつある。まず、分子標的薬の

BV と Cmab, Pmab それぞれの各種薬剤について理解を深めた上で、各種薬剤の治療戦略について解説する。

I. 各種薬剤編

1. ベバシツマブ (Bevacizumab : BV)

血管新生促成因子の一つである血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor : VEGF) は多種のがん細胞より産生され、細胞膜表面の VEGF 受容体と結合し、下流へのシグナル伝達が活性化し、血管新生が促進され、がんの増殖が起こるといわれている。また、腫瘍血管は血管密度が高く、血管内皮細胞の結合が疎で、その間隙から血漿成分の漏出により腫瘍血管周囲の間質圧が高まることで、化学療法剤の腫瘍への到達が悪化し、抗腫瘍効果が低下する可能性が示唆

大阪医科大学附属病院 化学療法センター 助教 *教授・センター長

Key words : 分子標的薬/Bevacizumab/抗 EGFR 抗体/biomarker/KRAS 遺伝子変異

0433-2644/09/¥50/頁/JCOPY

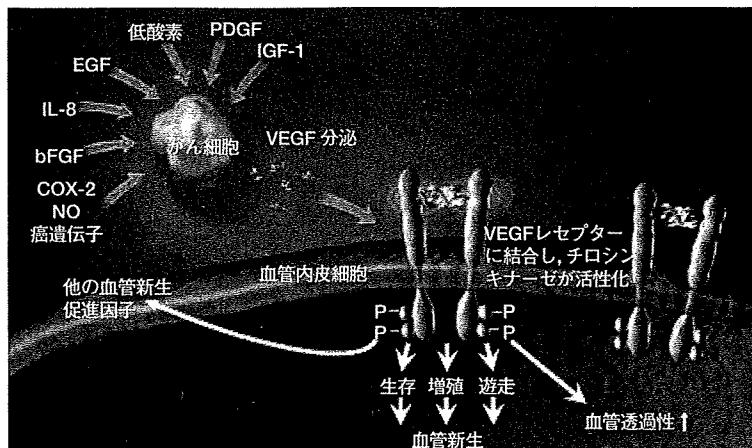


図1 VEGF とその環境

IGF=insulin-like growth factor(インスリン様増殖因子) PDGF=platelet-derived growth factor(血小板由来増殖因子) EGF=epidermal growth factor(上皮増殖因子) bFGF=basic fibroblast growth factor(塩基性線維芽細胞増殖因子) IL-8=インターロイキン-8 COX-2=cyclooxygenase(シクロオキシゲナーゼ) NO=一酸化炭素

されている。

図1のように、ヒト化マウスモノクローナル抗体であるBVは血中に遊離したVEGFと結合することによりVEGF受容体との結合を阻害し、下流へのシグナル伝達を妨げ、血管新生を阻害すると考えられている。また、BVは腫瘍血管の血管内皮細胞の結合を正常化し、血漿成分の漏出改善により腫瘍血管周囲の間質圧を低下させ、腫瘍血管密度が正常化する作用を伴わせもつことが知られている。その結果、化学療法剤の到達を改善することで腫瘍増殖を抑制するともいわれており、現在では切除不能・術後再発大腸癌、進行・転移性乳癌、非小細胞肺癌など多種のがん腫において幅広く有用性が報告されている。

また、これまでの臨床試験結果でBV単剤では抗腫瘍効果が乏しく、殺細胞性薬剤との併用で高い効果をえられていることも上記理由を支持する背景のひとつである。BVは切除不能・術後再発大腸癌の一次治療および二次治療における有用性が証明され、一次治療に関しては、FOLFOX療法、FOLFIRI療法、IFL療法、5FU/LV療法のいずれにもBV併用による有用性が報告されている。

1) 一次治療

5FU/LV単独療法(RPMI)群, 5FU/LV療法(RPMI)にBVを5 mg/kg併用する群を無作為化比較した臨床第II相試験(AVF 2192 g試験)において、主要評価項目である全生存期間(Overall Survival: OS)は5FU/LV単独療法群の12.9ヵ月に対し、5FU/LV+BV併用療法群で16.6ヵ月(hazard ratio: HR 0.79: 95%CI 0.56-1.10, p=0.16)であったが、副次主要評価項目である奏効率(response rate: RR) 15.2: 26.0% (p=0.055)、無増悪生存期間(progression free survival: PFS)は5.5: 9.2ヵ月(HR 0.50: 95%CI 0.34-0.73, p=0.0002)と5FU/LV療法へのBV 5 mg/kg併用の有用性が強く示唆された⁹⁾。

IFL療法+placebo(IFL), IFL+BV併用療法(IFL+BV), 5FU/LV(RPMI)+BV併用療法(FL+BV)の3群による無作為化比較試験(AVF 2107 g試験)が行われた。登録開始後、IFL+BV群の安全性が確認されたと判断されたため、313症例の集積時点でFL+BV併用療法群の登録が中止された。この時点におけるFL+BVの成績と、継続した症例が登録された他の2群の計923症例の最終成績が報告されている。中間成績と最

表1 BVの主な臨床試験成績(文献1～9より)

試験名 Trial	治療 Line	症例数 n	治療方法 regimen	OS (月)	PFS (月)	RR (%)	主要評価 項目	主な副次 評価項目
AVF 2192 g 第II相	1次	105	5FU/LV+placebo	12.9	5.5	15.2	OS	PFS
		104	5FU/LV+BV	16.6	9.2	26.0	0.79 p=0.16	HR 0.50 p=0.0002
AVF 2107 g 第III相	1次	411	IFL+placebo	15.6	6.2	34.8	OS	PFS
		402	IFL+BV	20.3	10.6	44.8	0.66	HR 0.54
		110	5FU/LV+BV	18.3	8.8	40.0	p<0.001	p<0.001
BICC-C 2 第II相	1次	60	mIFL+BV	19.2	8.3	53.3	PFS	OS
		57	FOLFIRI+BV	28.0	11.2	57.9	- p=0.28	HR 1.79 p=0.037
NO16966 第III相	1次	351	FOLFOX4	19.9	8.0	49	PFS	OS
		350	XELOX	21.3	9.4	47	0.83	HR 0.89
		349	FOLFOX4+BV				p=0.0023	p=0.0769
		351	XELOX+BV					
E3200 第III相	2次	291	FOLFOX4	10.8	4.7	8.6	OS	PFS
		286	FOLFOX4+BV	12.9	7.3	22.7	0.75	HR 0.61
		243	BV	10.2	2.7	3.3	p=0.0011	p<0.0001
TRC0301 第II相	3次	100	5FU/LV+BV	9.0	3.5	1	RR	PFS OS

終成績をまとめてみると、表1のように、主要評価項目のOSは、IFLが15.6ヵ月に対し、IFL+BVが20.3ヵ月(2群間HR 0.66, p<0.001)でFL+BVが18.3ヵ月、副次主要評価項目であるPFSはIFLが6.2ヵ月に対し、IFL+BVが10.6ヵ月(2群間HR 0.54, p<0.001)でFL+BVが8.8ヵ月、RRはIFLが34.8%に対し、IFL+BVが44.8%(p=0.004)でFL+BVが40.0%とIFL療法へのBV 5mg/kg 併用の有用性を示した²⁾³⁾。

AVF 2107 g 試験で有用性が証明されたIFL+BVとFOLFIRI療法とを比較したBICC-C試験は、mIFL療法、FOLFIRI療法、capecitabine+CPT-11併用療法の3群にcelecoxib併用の有無を比較する3×2ファクトリアルデザインの無作為化比較試験として開始された。試験途中でcapecitabine+CPT-11併用療法の毒性が著明であり、またBV併用の有用性が証明されたために、プロトコルが改定され、BV併用したmIFL療法、FOLFIRI療法の2群を比較検討するBICC-C第2期として117症例が登録された。主要評価項目であるPFSは、FOLFIRI+BV療法が11.2ヵ月に対し、mIFL+BV療法で8.3ヵ

月(p=0.28)で有意差を認めず、副次主要評価項目であるOSは中央値に達していなかったが、FOLFIRI+BV療法が28.0ヵ月に対し、mIFL+BV療法で19.2ヵ月(HR 1.79:95%CI 1.12-2.88, p=0.037)と本試験は試験途中でプロトコル改定がなされたこともあり、統計学的に十分な症例数ではないが、FOLFIRI+BV療法はIFL+BV療法を上回る可能性が強く示唆され、現在FOLFIRI+BV併用療法がCPT-11 basedとして広く汎用されている⁴⁾⁵⁾。

一方、FOLFOX+BV併用療法に関しては、NO16966試験が重要である。この試験は、FOLFOX4療法もしくはXELOX療法(capecitabine+oxaliplatin)の2群にBV併用の有無を比較する2×2ファクトリアルデザインの無作為化比較試験である。BV併用の有無に関しては、副次主要評価項目であるOSは、FOLFOX4療法もしくはXELOX療法が19.9ヵ月に対し、BV併用群が21.3ヵ月(HR 0.89:95%CI 0.76-1.03, p=0.0769)であったが、主要評価項目であるPFSはそれぞれ8.0ヵ月、9.4ヵ月(HR 0.83:95%CI 0.72-0.95, p=0.0023)とBV併用

群が良好な結果となり、FOLFOX4 療法への BV の上乘せ効果が認められた⁶⁾。また、この試験においては、FOLFOX4 療法に対する XELOX 療法の非劣性も証明されている⁷⁾。

2) 二次治療

二次治療に関しては、2001年11月～2003年4月に CPT-11 およびフッ化ピリミジン系薬剤による治療歴を有する転移性結腸・直腸癌829症例に対し、FOLFOX4 療法と、FOLFOX4 療法に BV (10 mg/kg) 併用療法の有用性を検討した多施設共同第 III 相試験(E3200)が行われた。Intent-to-treat 解析では、主要評価項目である OS は FOLFOX4+BV 併用群が12.9ヵ月に対し、FOLFOX4 単独群 10.8ヵ月 (2 群間 HR 0.75, $p=0.0011$)、BV 単独群で10.2ヵ月、副次主要評価項目である PFS は7.3:4.7:(2 群間 HR 0.61, $p<0.0001$):2.7 ヵ月で、RR は22.7:8.6(2 群間で $p<0.0001$):3.3%といずれも FOLFOX4+BV 併用群において良好で、BV 単独療法における有用性は否定的であった。毒性の点では高血圧、出血、嘔吐が BV と関連していた。本試験の結果から、FOLFOX4+BV 併用療法が、CPT-11 およびフッ化ピリミジン系薬剤による治療歴を有する転移性結腸・直腸癌患者の OS を改善し、二次治療における BV 併用の有用性が示唆された⁸⁾。

3) 三次治療

三次治療に関しては、CPT-11 および OHP 不応結腸・直腸癌に対する5FU/LV+BV 併用療法の有効性および安全性を評価した多施設第 II 相試験(TRC0301)で併用した LV/5-FU レジメは Roswell Park regimen (73%) か de Gramont regimen (27%) であり、担当医師が選択した。有害事象はこれまで報告されている一次・二次治療における発現頻度と同程度であった。主要評価項目の施設外校閲による RR は1%と低く、有用性を証明できなかったが、病状制御率(disease control rate: DCR)54%で、副次主要評価項目である PFS 3.5ヵ月、OS 9.0ヵ月と病状安定効果としては比較的良好な成績が報告されている⁹⁾。

これらの結果(表1)から、一次治療、もしくは

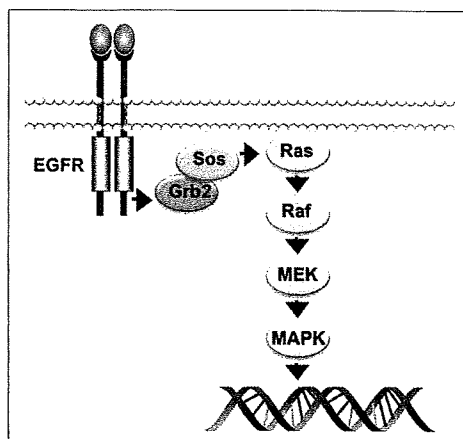


図2 EGFR とその伝達経路

二次治療には FOLFOX, FOLFIRI, 5FU/LV 療法のいずれかに BV を併用する治療が標準的治療の一つと考えられている。

2. セツキシマブ(cetuximab: Cmax) (表2)

上皮細胞増殖因子受容体(Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR)は皮膚や毛嚢といった正常上皮組織に存在し、大腸癌をはじめとする多種のがん腫において過剰発現することが確認されている。大腸癌においては、免疫染色での発現頻度は75～82%と報告されている。図2のように、EGFR は細胞膜表面の受容体と結合し、Ras-raf-mitogen プロテインキナーゼ pathway へのシグナルが伝達され、腫瘍の増殖を活性化させると考えられている。EGFR を標的とした IgG1 ヒトマウスキメラ型モノクローナル抗体である Cmax は、EGFR と特異的に結合し、受容体のリン酸化とリガンドの結合に競合し、下流へのシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制する。

1) 一次治療

一次治療に関しては、FOLFIRI 療法、FOLFIRI+Cmax 併用療法の無作為化比較第 III 相試験(CRYSTAL 試験)において、その有用性が示されている。全1,198症例での副次主要評価項目である OS は FOLFIRI 療法が18.6ヵ月に対

表2 Cmabの主な臨床試験成績(文献10~14より)

試験名 Trial	治療 Line	症例数 n	治療方法 regimen	OS (月)	PFS (月)	RR (%)	主要評価 項目	主な副次 評価項目
CRYSTAL 第III相	1次	599	FOLFIRI	18.6	8.0	38.7	PFS HR 0.85 p=0.048	OS HR 0.93 p=0.31
		599	FOLFIRI+Cmab	19.9	8.9	46.9		
OPUS 第III相	1次	168	FOLFOX4	-	7.2	36	RR OR 1.52 p=0.064	PFS HR 0.93 p=0.62
		169	FOLFOX4+Cmab	-	7.2	46		
EPIC 第III相	2次	650	CPT-11	10.0	2.6	4.2	OS HR 0.975 p=0.71	PFS HR 0.692 p≤0.0001
		648	CPT-11+Cmab	10.7	4.0	16.4		
BOND1 第II相	2次以降	111	Cmab	6.9	1.5	10.8	RR p=0.007	PFS HR 0.54 p<0.001
		218	CPT-11+Cmab	8.6	4.1	22.9		
NCI-CTG CO.17 第III相	3次以降	285	BSC	4.6	1.8	0	OS HR 0.77 P=0.005	PFS HR 0.68 p<0.001
		287	BSC+Cmab	6.1	1.9	8.0		

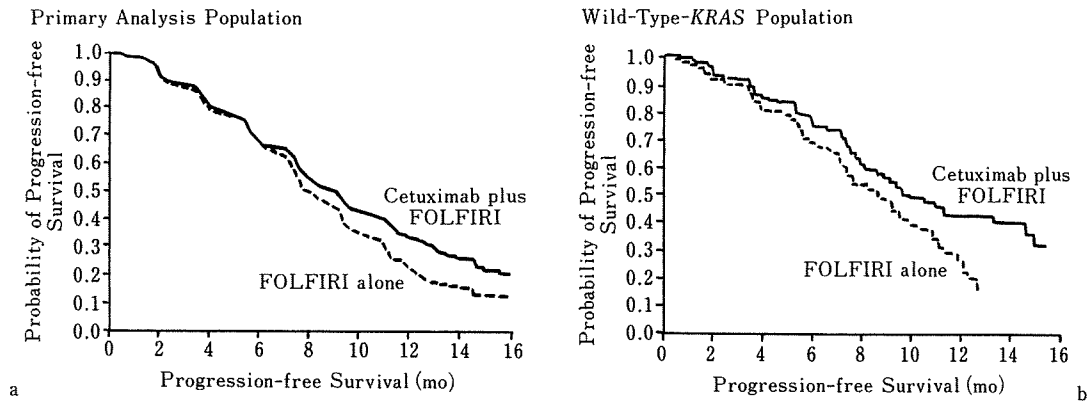


図3 CRYSTAL試験(文献10より)
a : 全症例における PFS b : KRAS 野生型における PFS

し、FOLFIRI+Cmab 併用療法が⁹19.9ヵ月(HR 0.93, 95%CI : 0.81-1.07, p=0.31)と有意差を認めなかったが、主要評価項目である PFS は、図 3 a のように、FOLFIRI 療法が8.0ヵ月に対し、FOLFIRI+Cmab 併用療法が⁹8.9ヵ月(HR 0.85, 95%CI : 0.72-0.99, p=0.048)と有意差を認め、副次主要評価項目の一つである RR は FOLFIRI 療法が38.7%に対し、FOLFIRI+Cmab 併用療法が⁹46.9%(odds ratio : OR 1.40, 95%CI : 1.12-1.77, p=0.004)と Cmab 併用群の有効性を示した¹⁰⁾。

FOLFOX 療法に対する Cmab の上乗せ効果については、無作為化比較第II相試験(OPUS 試験)において検討されている。全337症例での主要評価項目である RR は FOLFOX 療法が⁹36%に対し、FOLFOX+Cmab 併用療法が⁹46%(OR 1.52, 95%CI : 0.98-2.36, p=0.064)と良好な傾向を認めた⁹が、統計学的には Cmab 併用の有効性を示せず、副次主要評価項目である PFS は両群とも7.2ヵ月(HR 0.93, 95%CI : 0.70-1.23, p=0.61)と差を認めなかった¹¹⁾。

2) 二次治療以降について

二次治療に関しては、一次治療で OHP + フッ化ピリミジン系薬剤に不応となり、CPT-11 単独療法、CPT-11 + Cmab 併用療法の無作為化比較第 III 相試験 (EPIC 試験) において、副次評価項目である PFS は CPT-11 単独療法が 2.6 ヶ月に対し、CPT-11 + Cmab 併用療法が 4.0 ヶ月 (HR 0.692, 95%CI : 0.617-0.776, $p < 0.0001$), RR は CPT-11 単独療法が 4.2% に対し、CPT-11 + Cmab 併用療法が 16.4% ($p < 0.0001$) と Cmab 併用群の有効性を示した。主要評価項目である OS は、CPT-11 単独療法が 10.0 ヶ月に対し、CPT-11 + Cmab 併用療法が 10.7 ヶ月 (HR 0.975, 95%CI : 0.854-1.114, $p = 0.71$) と有意差を認めなかったが、CPT-11 単独療法群の 46.9% に後治療として Cmab 治療によるクロスオーバーが行われており、その影響を大きく受けたために OS では両群間の差がなくなったと考えられる。この試験結果から 2 次治療以降に Cmab 治療を行うことにより生存期間の延長をもたらす可能性が高いと推測される¹²⁾。

CPT-11 抵抗性の EGFR 陽性切除不能・術後再発大腸癌に対して、二次治療以降に Cmab 単独療法、CPT-11 + Cmab 併用療法の無作為化比較第 II 相試験 (BOND1 試験) において、主要評価項目である RR は Cmab 単独療法が 10.8% に対し、CPT-11 + Cmab 併用療法が 22.9% ($p = 0.007$) と有意に良好で、DCR も Cmab 単独療法が 32.4% に対し、CPT-11 + Cmab 併用療法が 55.5% ($p < 0.001$) であった。副次評価項目である OS は、Cmab 単独療法が 6.9 ヶ月に対し、CPT-11 + Cmab 併用療法が 8.6 ヶ月 (HR 0.91, 95%CI : 0.68-1.21, $p = 0.48$) と有意差を認めなかったが、Cmab 単独療法群では増悪後に CPT-11 + Cmab 併用療法を 50% の症例で行われ、3.6% の PR と 35.7% の SD が得られており、その影響により、OS に差が出なかった可能性が示唆されている。また、副次評価項目である PFS も Cmab 単独療法が 1.5 ヶ月に対し、CPT-11 + Cmab 併用療法が 4.1 ヶ月 (HR 0.54, 95%CI : 0.42-

0.71, $p < 0.001$) と良好なことが認められた¹³⁾。このことから、intensive chemotherapy が可能な対象には Cmab 単独療法よりも、CPT-11 + Cmab 併用療法が推奨される。

三次治療以降としては、フッ化ピリミジン系薬剤、OHP、CPT-11 に耐性を示した後の EGFR 陽性切除不能・再発進行大腸癌に対し、Best Supportive Care (BSC) 群、BSC + Cmab 療法群の無作為化比較第 III 相試験 (NCI-CTG CO.17 試験) において、主要評価項目である OS は BSC 群が 4.6 ヶ月に対し、BSC + Cmab 療法群が 6.1 ヶ月 (HR 0.77, 95%CI : 0.64-0.92, $p = 0.005$)、副次評価項目である PFS は、BSC 群が 1.8 ヶ月に対し、BSC + Cmab 療法群が 1.9 ヶ月 (HR 0.68, 95%CI : 0.57-0.80, $p < 0.001$)、RR は BSC 群が 0% に対し、BSC + Cmab 療法群が 8.0% ($p < 0.001$) といずれも Cmab 併用群の有効性を示した¹⁴⁾。

3. Panitumumab : Pmab

Pmab は、完全ヒト型抗 EGFR 抗体であり、異種蛋白に対する特徴的な毒性である免疫反応 infusion reaction を抑えることが可能になり、ヒトマウス型よりもアレルギー頻度が比較的少ないと考えられている。

Pmab に関する臨床試験は現在進行中のものが多く、これから報告されると考えられるが、三次治療以降のフッ化ピリミジン系薬剤、OHP、CPT-11 に耐性を示した後の EGFR 陽性切除不能・再発進行大腸癌に対し、BSC 群 232 症例、BSC + Pmab 療法群 231 症例の無作為化比較第 III 相試験が報告されている。副次評価項目である OS は具体的数値の記載がなく、グラフからともに約 6 ヶ月程度 (HR 1.00, 95%CI : 0.82-1.22, $p = 0.81$) と差が認められなかったが、BSC 療法後に 173 症例 (75%) で Pmab 療法がクロスオーバーで行われていることが大きな理由と考えられる。主要評価項目である PFS は BSC 群が 7.3 週に対し、BSC + Pmab 療法群が 8 週 (HR 0.54, 95%CI : 0.52-0.66, $p < 0.0001$) と Pmab 併用群の有効性を示した¹⁵⁾。

ヒトマウス型である Cmax と同様に、最も一般的な副作用は皮膚障害であり、Pmax 投与後6週間における予防的治療群と対症的治療群の Grade 2 以上の皮膚障害の発現率を比較・検討した臨床試験(STEPP 試験)結果が報告されている。対象は、切除不能転移性大腸癌の1次治療でフツ化ピリミジン系薬剤+OHP 併用療法±BV を使用し、PD になった95症例に、2次治療として Pmax 6 mg/kg + FOLFIRI 療法、あるいは pmax 9 mg/kg + CPT-11 療法(3週に1回)を行い、皮膚毒性に対する予防的治療群48症例と対症的治療群47症例に無作為に割り付けられた。

1) 予防的治療群

以下の治療を Pmax 初回投与の24時間前から開始し、6週目まで継続。

- ・皮膚保湿剤を、顔面・手・足・首・背中・胸に起床時に毎日使用。

- ・日焼け止め(パラアミノ安息香酸フリー、SPF15 以上、UV-A および UV-B 予防)を皮膚の露出部に外出前に使用。

- ・局所ステロイド薬(1%ヒドロコルチゾンクリーム)を顔面・手・足・首・背中・胸に就寝時に使用。

- ・抗生物質ドキシサイクリン 100 mg を1日2

回内服。

2) 対症的治療群

皮膚障害出現時に担当医師の判断で治療を開始。なお、7週目以降の皮膚治療の継続については、医師の判断に任された。

Dermatology Life Quality Index (DLQI) を用い、患者からの報告は皮膚治療開始2～7週の間でスクリーニングを行い、13～14週間の来院時に評価を実施。

Grade 2 以上の皮膚障害は、予防的治療群で14例(29%)、対症的治療群で29例(62%)であり、予防的治療群で皮膚障害が少なかった。

Grade 別の解析では、図4のように、Grade 2 は予防的治療群11例(23%)、対症的治療群19例(40%)であり、Grade 3 は予防的治療群3例(6%)、対症的治療群10例(21%)であった。Grade 4 以上の皮膚障害は、両群ともに認められなかった。転移性大腸癌における治療効果は、両群間で差はなかったが、KRAS 遺伝子野生型(49例)において優れていた。また、図5のように、皮膚障害以外の下痢(予防的治療群：27例、対症的治療群：40例)や好中球減少(9例、20例)の副作用も少ない結果だった。この結果からは、Pmax 治療前に皮膚毒性の予防が勧められる¹⁶⁾。

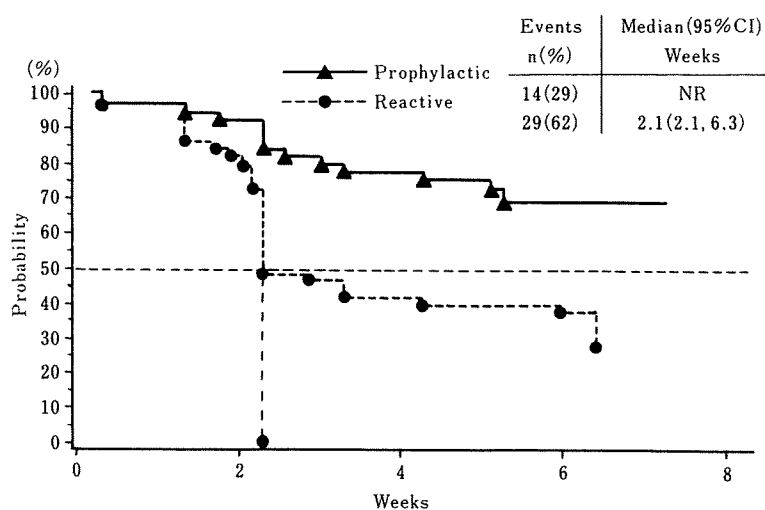


図4 STEPP 試験(文献15より)
予防治療群と対症的治療群における Grade 2 以上の皮膚障害発現時期。

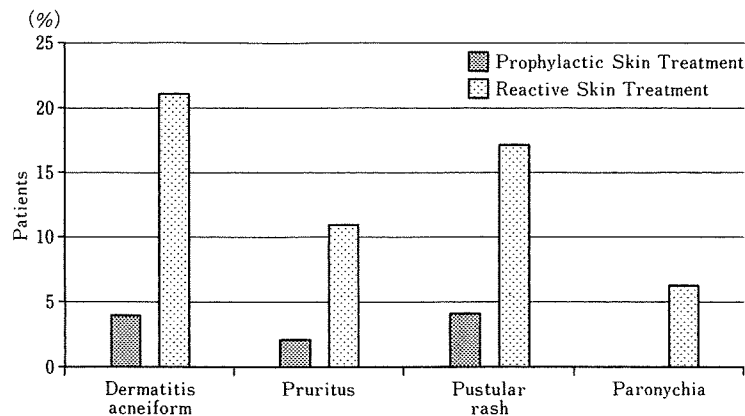


図5 STEPP 試験(文献15より)
予防治療群と対症的治療群における毒性発現頻度。

II. 治療戦略編

1. 抗EGFR 抗体治療における KRAS 遺伝子変異

CRYSTAL 試験において腫瘍組織を用いた KRAS 遺伝子変異の測定が可能であった540症例でのサブグループ解析が行われた。野生型348症例において、RRは FOLFIRI 療法が43.2%に対し、FOLFIRI + Cmab 併用療法が59.3% (OR 1.91, 95%CI : 1.24-2.93), PFS は、図3bのように、FOLFIRI 療法が8.7ヵ月に対し、FOLFIRI + Cmab 併用療法が9.9ヵ月 (HR 0.68, 95%CI : 0.50-0.94), OS は、FOLFIRI 療法が21.0ヵ月に対し、FOLFIRI + Cmab 併用療法が24.9ヵ月 (HR 0.84, 95%CI : 0.64-1.11)といずれも FOLFIRI + Cmab の併用群がより良好な結果であった。変異型192症例では、RRは FOLFIRI 療法が40.2%に対し、FOLFIRI + Cmab 併用療法が36.2% (OR 0.80, 95%CI : 0.44-1.45), PFS は FOLFIRI 療法が8.1ヵ月に対し、FOLFIRI + Cmab 併用療法が7.6ヵ月 (HR 1.07, 95%CI : 0.71-1.61, p=0.75), OS は、FOLFIRI 療法が17.7ヵ月に対し、FOLFIRI + Cmab 併用療法が17.5ヵ月 (HR 1.03, 95%CI : 0.74-1.44)といずれも2群間に差がない結果となり、Cmab は KRAS

遺伝子変異型には効果が期待できないことが示唆された¹⁰⁾。

OPUS 試験においても、腫瘍組織を用いた KRAS 遺伝子変異の測定が可能であった233症例でのサブグループ解析が行われた。野生型134症例において、RRは FOLFOX 療法が37%に対し、FOLFOX + Cmab 併用療法が61% (OR 2.544, 95%CI : 1.238-5.227, p=0.011), PFS は FOLFOX 療法が7.2ヵ月に対し、FOLFOX + Cmab 併用療法が7.7ヵ月 (HR 0.57, 95%CI : 0.358-0.907, p=0.0163)といずれも FOLFOX + Cmab 併用療法群が良好な結果であった。変異型99症例では、RRは FOLFOX 療法が49%に対し、FOLFOX + Cmab 併用療法が33% (OR 0.507, 95%CI : 0.223-1.150, p=0.106), PFS は FOLFOX 療法が8.6ヵ月に対し、FOLFOX + Cmab 併用療法が5.5ヵ月 (HR 1.830, 95%CI : 1.095-3.056, p=0.0192)といずれも FOLFOX 併用療法群が良好な結果であった。これらのサブグループ解析からも、KRAS 遺伝子変異型には Cmab 併用療法は効果が期待できない可能性が強く示唆された¹¹⁾。

NCI-CTG CO.17 試験においても、腫瘍組織を用いた KRAS 遺伝子変異の測定が可能であった366症例でのサブグループ解析が行われた。野生型215症例において、RRは BSC 療法が0%に比

較して、BSC + Cmab 併用療法が12.8%、PFSはBSC 療法が1.9ヵ月に比較して、BSC + Cmab 併用療法が3.7ヵ月 (HR 0.40, 95%CI : 0.30-0.54, p<0.001), OS はBSC 療法が4.8ヵ月に比較して、BSC + Cmab 併用療法が9.5ヵ月 (HR 0.55, 95%CI : 0.41-0.74, p<0.001)といずれもBSC + Cmab 併用療法群が良好な結果であった。変異型151症例では、RR はBSC 療法が0%に比較して、BSC + Cmab 併用療法が1.2%、PFSはBSC 療法が4.6ヵ月に比較して、BSC + Cmab 併用療法が4.5ヵ月 (HR 0.99, 95%CI : 0.73-1.35, p=0.96), OSはBSC 療法が4.6ヵ月に比較して、BSC + Cmab 併用療法が4.5ヵ月 (HR 0.98, 95%CI : 0.70-1.37, p=0.89)といずれも2群間に差がない結果であった。これらのサブグループ解析から、KRAS 遺伝子野生型にはCmab 併用療法は効果が期待できるが、変異型には効果が期待できない可能性が強く示唆された¹⁷⁾。

また、Pmab も Cmab 同様に前述の試験¹⁵⁾において、427症例で腫瘍組織を用いたKRAS 遺伝子変異が後ろ向きに測定され、野生型243症例、変異型184症例のサブグループ解析が行われた。

野生型でのBSC 療法 : BSC + Pmab 併用療法において、OS 7.6 : 8.1ヵ月 (HR 0.99, 95%CI : 0.75-1.29)は差が認められなかったが、それぞれのRR は0 : 17%, PFS は7.3 : 12.3週 (HR 0.45, 95%CI : 0.34-0.59, p<0.0001), とBSC + Cmab 併用療法群が良好な結果であった。変異型では、それぞれのRR は0 : 0%, PFS は7.3 : 7.4週 (HR 0.99, 95%CI : 0.73-1.36), OS は4.4 : 4.9ヵ月 (HR 1.02, 95%CI : 0.75-1.39)といずれも2群間に差がない結果であった。これらのサブグループ解析から、Cmab 同様に、KRAS 遺伝子野生型にはPmab 併用療法は効果が期待できるが、変異型には効果が期待できない可能性が強く示唆された¹⁸⁾。

表3のように、前述のCRYSTAL 試験、OPUS 試験やNCI-CTG CO.17 試験など複数の臨床試験のサブグループ解析においてKRAS 遺伝子変異を持つ切除不能・再発進行大腸癌に対しては、Cmab 非投与群と比較し、Cmab 投与群は抗腫瘍効果の上乗せを期待できず、さらに皮膚障害や下痢などの毒性が強くなることが報告されており、Cmab を投与することは望ましくないと

表3 KRAS 遺伝子変異によるCmab の主な臨床試験成績 (文献11, 12, 17, 18より)

試験名 Trial	KRAS 遺伝子	症例数 n	治療方法 regimen	OS (月)	PFS (月)	RR (%)	主要評価 項目	主な副次 評価項目
CRYSTAL 第III相	野生型	176	FOLFIRI	21.0	8.7	43.2	PFS	RR
		172	FOLFIRI+Cmab	24.9	9.9	59.3	HR 0.68 p=0.02	OR 1.91
	変異型	87	FOLFIRI	17.7	8.1	40.2	PFS	
		105	FOLFIRI+Cmab	17.5	7.6	36.2	HR 1.07 p=0.75	
OPUS 第III相	野生型	73	FOLFOX4	-	7.2	37	RR	PFS
		61	FOLFOX4+Cmab	-	7.7	61	OR 2.544 p=0.0011	HR 0.507 p=0.0163
	変異型	47	FOLFOX4	-	8.6	49	RR	PFS
		52	FOLFOX4+Cmab	-	5.5	33	0.507 p=0.106	HR 1.830 p=0.0192
NCI-CTG CO.17 第III相	野生型	105	BSC	4.8	1.9	0	OS	PFS
		110	BSC+Cmab	9.5	3.7	12.8	HR 0.55 p<0.001	HR 0.40 p<0.001
	変異型	76	BSC	4.6	1.8	0	OS	PFS
		75	BSC+Cmab	4.5	1.8	1.2	HR 0.98 P=0.89	HR 0.99 P=0.96

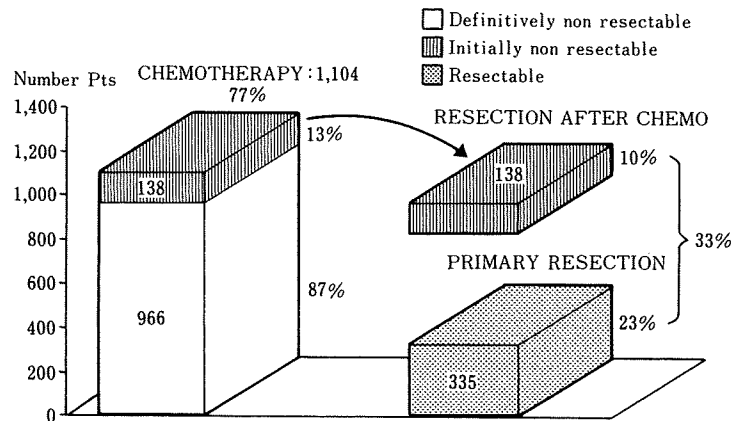


図6 肝切除と対象(文献23より)

考えられている¹⁹⁾²⁰⁾。一方、AVF 2107 g 試験において、KRAS 遺伝子野生型、変異型共にBVは効果を認めており、効果予測因子としては否定的であると報告されている²¹⁾。

これらの結果から、Cmab および Pmab 治療は KRAS 遺伝子野生型に関してのみ推奨され、KRAS 遺伝子変異型は抗 EGFR 抗体治療における無効予測因子の一つと考えられている。

また、これらの試験結果から Cmab は皮膚毒性の程度や KRAS 遺伝子突然変異がないことと RR, PFS は正の相関があることが報告²⁰⁾²²⁾されており、皮膚毒性の程度よりも KRAS 遺伝子変異の方がより相関が強く、独立した治療効果予測因子と考えられており、すでに欧米では National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインなど結腸直腸癌治療方針のアルゴリズムにも含まれており、抗 EGFR 抗体治療薬を使用する条件として、KRAS 遺伝子野生型のみと記載されている。

2. 外科的切除を含めた戦略—治癒への期待—

これまで切除不能進行・再発大腸癌において化学療法のみでは、治癒困難であるとのコンセンサスが存在していた。一方で、他の消化器がんとは異なり、転移が存在しても切除可能であれば切除した方が延命に寄与すると考えられている。Adam

らは、1988年4月～1999年7月までに大腸癌肝転移1,439症例のうち、図6のように、当初から切除可能であった335症例(A群)と、切除不能で初回化学療法としてFOLFOX療法を行った1,104症例のうち、化学療法奏功後に肝切除可能となった138症例(B群)について治療開始から前向き追跡調査を行い、検討した。

図7のように、3年、5年および10年生存率はA群 vs B群で、それぞれ66 vs 52%, 48 vs 33%および30 vs 23%であり、化学療法後に切除を行うことで治癒を得られる可能性が強く示唆されている²³⁾。

また、切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法後の肝切除に関する9つの臨床第II相試験と5つの臨床第III相試験のメタアナリシスが行われ、図8のように、肝切除率と奏効率には正の相関があることが報告されており、化学療法奏功後に肝切除が期待できる可能性を秘めている対象には奏効率が高いレジメンを選択することが妥当と考えられる²⁴⁾。

2009年 ASCO GI cancers symposium において、切除不能進行・再発大腸癌に対するFOLFOX6 + Cmab 併用療法とFOLFIRI + Cmab 併用療法の無作為化比較試験(CELIM試験)が報告されている。対象は技術的に切除困難もしくは5個以上の肝転移を認め、かつ肝外転移

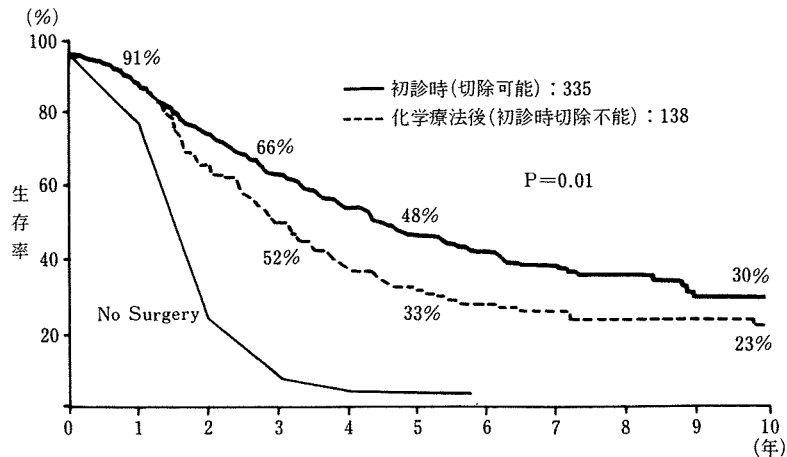


図7 肝切除と生存率(文献23より)

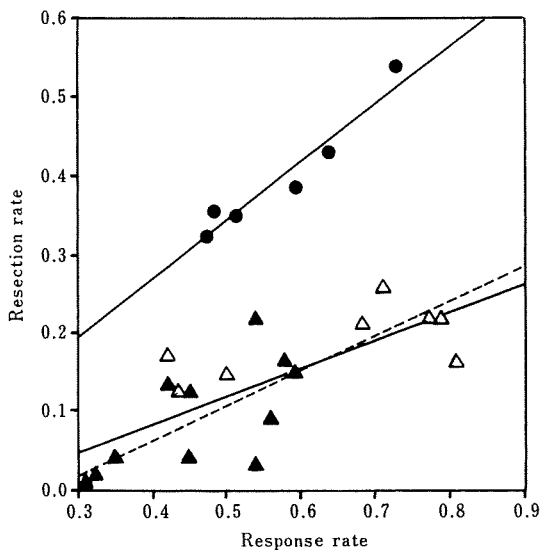


図8 肝切除と奏効率(文献24より)

を有さない全114症例のうち、106症例が評価可能とされた。表4のように、全症例のRRは62%で(FOLFOX6+Cmab群が68%、FOLFIRI+Cmab群が57%)、*KRAS* 遺伝子野生型では70%だった。46%の症例が肝切除可能(RFAを含む)となり、R0切除率は、全症例で34%、FOLFOX6+Cmab群が38%、FOLFIRI+Cmab群が30%。技術的に切除不能だった57症例では28%、5個以上

の転移で切除不能だった48症例では40%、*KRAS* 遺伝子野生型(67症例)では33%だった²⁵⁾。

一方、市販後の観察研究である first BEAT 試験における成績では、全1,914症例におけるBV併用化学療法における肝転移巣切除率7.0%、R0切除率5.6%、その内 OHP 併用療法946症例における肝転移巣切除率9.6%、R0切除率7.3%、CPT-11併用療法に肝転移巣切除率6.2%、R0切除率5.3%であった²⁶⁾。

これらの結果と比較すると、肝切除を期待できる症例、とくに*KRAS* 遺伝子野生型にはFOLFOX6+Cmab 併用療法が肝切除率を高め、治癒へ導く可能性が示唆されている。

3. BVの継続治療について

大規模観察コホート研究(BRiTE)は、米国49州で行われた248の前向き観察研究における適格条件を満たす1,953症例からBV併用した一次治療で増悪認めた1,445症例のうち、担当医師の判断によって選択されたBVによる継続治療(bevacizumab beyond progression:BBP)群642症例、BV以外の治療(No BBP)群531症例、無治療群253症例を死亡まで観察した研究である。主目的は一次治療としてのBVの安全性と効果を実地臨床において評価することであったが、OS