

表4 CELIM 試験：奏効率と R0 肝切除(文献24より)

	FOLFOX6 +Cmab n=53	FOLFIRI +Cmab n=53	KRAS WT n=67	KRAS MT n=27	ALL n=106
Best R	81	66	79	-	74
(95%CI)	(68~90)	(52~78)	(67~88)	-	(64~82)
Confirmed R	68	57	70	41	62
(95%CI)	(54~80)	(42~70)	(58~81)	(22~61)	(52~72)
SD	28	30	-	-	29
PD	4	13	-	-	8
R0 肝切除率	38	30	-	-	34

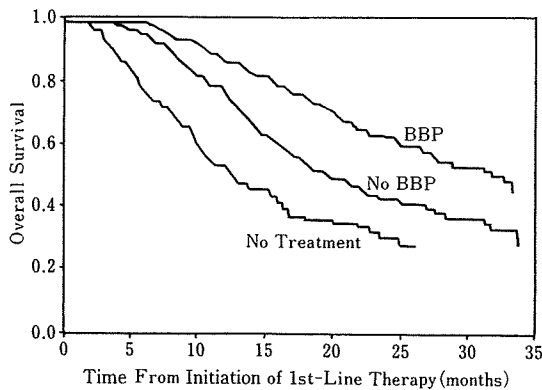


図9 BBP と初回治療時からの OS(文献27より)

は、図9のように、全体で25.1ヵ月、BBP 群31.8ヵ月、No BBP 群19.9ヵ月、無治療群12.6ヵ月であった²⁷⁾²⁸⁾。

当初の目的と異なるものの、全体としても、とくにBBP 群で良好なOS が得られたこの観察研究の結果から、一次治療として投与したBVをPD 後の二次治療においても継続した方が予後の延長が得られる可能性が示唆されている。その一方で、この見解にはいくつかの問題点が指摘されている。

まず、一次治療終了時の患者背景が各群において異なり、PSO の症例がNo BBP 群39.9%、無治療群38.7%と比較して、BBP 群で50.2%と多い傾向を認め、その良好な患者背景を基に主治医により治療方法が選択されたという交絡因子の影響を

強く受けている。統計学的な処理がなされたとしても、無作為化比較試験と同様の解釈が得られることは困難であり、OS が良好かどうかを論ずるべきではないと考えられる。

これまで化学療法に関するコーホート研究の報告が少なく、この結果に関する解釈はさまざまである。よって、無作為化比較試験で検証する必要性があると考えられており、二次治療以降のBV 継続の有用性を確認するAIO0504、SO600/iBET 試験などが行われており、結果が期待されている。この結果が判明するまでは、BV の継続治療は臨床試験以外で行うべきではなく、一般臨床の場では、一次治療もしくは二次治療のいずれか一方のみでBV を併用すべきであろう。

4. BV と Cmab を含めた有効薬剤の使い切り— 逐次療法と併用療法—

1) 分子標的薬剤の併用について

分子標的薬剤の併用に関しては、Cmab + BV 併用療法、Cmab + BV + CPT-11 併用療法の無作為化比較第 II 相試験(BOND2 試験)において、主要評価項目であるPFS はCmab + BV 併用療法群が4.9ヵ月に比較して、Cmab + BV + CPT-11 併用療法群が7.3ヵ月、副次評価項目であるRR はCmab + BV 併用療法群が20%に比較して、Cmab + BV + CPT-11 併用療法群が37%、OS はCmab + BV 併用療法群が11.4ヵ月に比較して、Cmab + BV + CPT-11 併用療法群が14.5ヵ月と

CPT-11 との併用効果を示し、いわゆる BOND1 試験¹³⁾ の Cmap+CPT-11 群と BOND2 試験の Cmap+BV+CPT-11 群を比較すると、PFS は+3.2ヵ月となり、BV との併用効果の可能性が示唆された²⁹⁾。この結果を base として、一次治療での検証が行われた。

一次治療として、FOLFIRI+BV 併用療法に抗 EGFR 抗体である Pmap 併用した無作為化比較試験 (PACCE 試験)³⁰⁾ および XELOX+BV 併用療法に Cmap 併用した無作為化比較試験 (CAIRO-2 試験)³¹⁾ が報告されたが、いずれも BOND 試験結果と異なり、抗 EGFR 抗体である Pmap もしくは Cmap を併用した群において PFS が劣る結果であり、少なくとも初回化学療法の際には BV と抗 EGFR 抗体を併用することは推奨されない。

2) 逐次か？併用か？

Grothey は切除不能進行大腸癌に対する化学療法において、5FU/LV, OHP, CPT-11 の 3 薬剤の使用率に関するメタアナリシスを行い、臨床試験における 3 薬剤の使用率とその OS に正の相関があることを報告している³²⁾。この報告の結果から、一般臨床の場では「有効薬剤を使い切ることが生存期間の延長に寄与する」と考えられている。

その考え方から CAIRO 試験の結果を見てみる。この試験は、経口フツ化ピリミジン系薬剤であるカペシタピン (capecitabine: 以下 CAP), CPT-11, OHP の 3 薬剤の逐次療法 VS 併用療法に関する無作為化比較第 III 相試験である。すべての治療は 1 コース 3 週間であり、逐次療法群は一次治療として CAP 2,500 mg/m² を 14 日間投与し、二次治療として CPT-11 350 mg/m² を day1 投与し、三次治療として CAP 2,000 mg/m² を day 1~14 と OHP 130 mg/m² を day1 に投与する併用療法を行う。併用療法群は一次治療として CAP 2,000 mg/m² を day 1~14 と CPT-11 250 mg/m² を day1 に投与し、二次治療は逐次療法群の三次治療と同じ CAP+OHP 併用療法であった。試験結果は、主要評価項目である OS は逐

次群：併用群 16.3:17.4ヵ月と差がなかったが、副次評価項目では一次治療の PFS 5.8:7.8 ヶ月、RR 20:41%と併用群が良好だった。

一方、二次治療までの PFS は 8.7:10.3 ヶ月 (p=0.15) と差がなく、併用群の二次治療までの PFS と逐次群の三次治療までの PFS がともに 10.3 ヶ月とまったく同じであることは非常に興味深い結果だった。また、副次評価項目である有害事象については、全治療過程では逐次群で Grade 3 以上の手足症候群だけが 13:7% と多く、一次治療では併用群で Grade 3 以上の下痢 (11:26%)・嘔気 (4:9%)・嘔吐 (2:8%)・好中球減少症 (1:7%)・発熱性好中球減少症 (1:7%) が多く、逐次群で手足症候群 (11:26%) の頻度が多かった。60 日以内死亡率は逐次群 3.0%, 併用群 4.5% と差がなかった。この試験結果から、逐次療法は一次治療としての奏効率が低く、一次治療のみの PFS が短い傾向であるが、全治療過程では OS が同等であり、毒性が併用療法と比較して低いことから、二次治療以降も化学療法の継続治療が必要な対象に対しては、妥当な選択肢としての可能性が残されている。ただし、一次治療奏功後に治癒肝切除が期待されたり、腫瘍関連症状をすでに呈しているような病勢進行が急速で一次治療で奏効が強く期待されるような場合の一次治療は併用療法を選択するのが望ましいと考えられる³³⁾。

これらの試験結果の問題点としては、Tournigand らが GERCOR/V308 試験³⁴⁾ で両群の OS 20 ヶ月以上であると報告したのと比較すると、CAIRO 試験では全体の OS が 16.3~17.4 ヶ月とやや低いことを指摘されている。

この理由としては、化学療法奏功後の治癒切除を期待する治療戦略が CAIRO 試験や FOCUS 試験³⁵⁾ では十分考慮されておらず、また GERCOR/V308 試験³⁴⁾ では二次治療への移行率が 68% であるのに対し、CAIRO 試験では約 58% と 10% 程度低いことが理由の一つではないかと推察される。CAIRO 試験で逐次療法群：併用療法群におけるそれぞれの 3 薬剤の使用率は 36%：

55%, FOCUS 試験では19% : 33%と低いことが、これらの試験で OS が短い傾向である最も大きな理由であることを Grothy のメタアナリシスは裏付けしている³²⁾。つまり、OS の延長に関与する因子として、「治癒切除を期待する治療戦略」、「治療の継続性」、「有効薬剤の使いきり」が考えられる。

5FU/LV 療法は分子標的薬登場以前の臨床試験結果において、FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法の PFS や RR で劣るが、二次治療以降に他の薬剤を用いて治療継続することにより、併用療法での OS と遜色ないと考えられている。また、AVF 2192 g 試験¹⁾での5FU/LV 療法に対する5FU/LV + BV 併用療法の PFS の HR 0.50と50%ものリスク減少を示しており、BV の併用効果は認められている。

一方、FOLFIRI 療法と FOLFIRI + BV 併用療法の無作為化比較試験は報告されていないが、AVF2107g 試験³⁾での IFL 療法と IFL + BV 併用療法の PFS における HR は0.54で、NO16969 試験⁶⁾での FOLFOX 療法における FOLFOX + BV 併用療法の PFS の HR は0.83であった。5FU/LV 療法は、FOLFOX 療法や IFL 療法に比較して、BV 併用による上乗せ効果が最も高い可能性が示唆され、5FU/LV + BV 併用療法後に、FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法で逐次的に治療を行う逐次療法は、治癒を期待できない症例に限っては、一次治療から併用療法を行う治療戦略と遜色ないかもしれない。

これらの結果をまとめると、一次治療のベースである FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法、5FU/LV 療法、のいずれかに可能であれば BV を併用することが推奨される。また、二次治療としては、それぞれ投与していない薬剤を用いた逐次的療法を選択する。三次治療においては KRAS 遺伝子検査を行い、野生型であれば Cmab を併用した化学療法を行い、有効薬剤をすべて使い切る治療戦略を立てるべきと考えられる。

大腸癌の治療に関しては、分子標的薬剤の継続投与や併用についての有用性はまだ明らかになっていないが、分子標的薬剤は二次治療以降の化学療法の選択肢にもすでに大きな影響を与えている。分子標的薬剤を含めないメタアナリシスにおいて5FU/LV、L-OHP、CPT-11 の有効な薬剤をできる限り用いた方が生存期間の延長に寄与するとした報告³²⁾から推測すると、BV および Cmab の分子標的薬剤2剤を含めた計5剤においても有効な薬剤5剤による化学療法をできる限り長期間行っていった方が生存期間の延長をもたらすかもしれない。

5. 分子標的治療のさらなる進歩への期待

分子標的薬剤の中には、細胞外で受容体に拮抗する抗体などの高分子と、小分子化合物として細胞内に移行可能で、細胞内シグナル伝達の主役であるチロシンキナーゼを阻害するチロシンキナーゼ阻害薬(tyrosin kinase inhibitor : TKI)に分別される。抗体を用いた抗体療法では、抗体のヒト化が可能になったことで異種蛋白に対する特徴的な毒性である免疫反応 infusion reation を抑えることが可能になったが、小分子化合物は細胞内分子を標的にしたことにより、製剤が比較的安定する利点があり、今後さらなる効果を期待できる可能性を秘めている。multi-target TKI や VEGF trap などの薬剤の開発が現在進行中である。

近年、新薬承認申請目的の治験に日本も参加することができるようになり、欧米と比べても新薬承認の遅れをようやく取り戻しつつある。

抗がん剤治療において切実な願いを持つ患者さんにとって、福音となる新規薬剤の開発は生命の延長に関わる非常に重要なポイントであるが、その一方で、治療効果や毒性の発現を治療前に予測する個別化治療への期待は非常に大きく、高価な抗がん剤をより適切な患者さんにおいて治療を行うことは、医療経済的にも優れていると考えられ、分子生物学のさらなる進歩に期待したい。

文 献

- 1) Kabbinnar FF, Schulz J, McCleod M, 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* 23(16): 3697-3705, 2005.
- 2) Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al : Bevacizumab in Combination With Fluorouracil and Leucovorin : An Active Regimen for First-Line Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 23(15): 3502-3508, 2005.
- 3) Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Novotny W, et al : Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 350 : 2335-2342, 2004.
- 4) Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, 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* 25(30): 4779-4786, 2007.
- 5) Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J : Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer : updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 26(4): 689-690, 2008.
- 6) Leonard B, Saltz, Stephen Clarke, Eduardo D'az-Rubio, 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* 26(12): 2013-2019, 2008.
- 7) Cassidy J, Clarke S, D'az-Rubio E, et al : Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 26(12): 2006-2012, 2008.
- 8) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al : Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer : Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 25 : 1539-1544, 2007.
- 9) Helen X, Chen, Margaret Mooney, Matthew Boron, et al : Phase II Multicenter Trial of Bevacizumab Plus Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Advanced Refractory Colorectal Cancer : An NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301. *J Clin Oncol* 24 : 3354-3360, 2008.
- 10) Cutsem EV, Köhne CH, Hitre E, et al : Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360(14): 1408-1417, 2009.
- 11) Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al : Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27(5): 663-671, 2009.
- 12) Alberto F, Sobrero, Joan Maurel, Louis Fehrenbacher, et al : EPIC : Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 26 : 2311-2319, 2008.
- 13) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al : Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351(4): 337-345, 2004.
- 14) Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al : Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 357(20): 2040-2048, 2007.
- 15) Cutsem EV, Peeters M, Siena S, et al : Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 25 : 1658-1664, 2007.
- 16) Mitchell EP, et al : Final STEPP Results of Prophylactic Versus Reactive Skin Toxicity (ST) Treatment (tx) for Panitumumab (pmab)-related ST in Patients (pts) With Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). Abstract #CRA4027, ASCO annual meeting, 2009.
- 17) Karapetis CS, Khambata FS, Jonker DJ, et al : K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 359(17): 1757-1765, 2008.
- 18) Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al : Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 26 : 1626-1634, 2008.
- 19) Lievre A, Bachet JB, Boige V, et al : KRAS Mutations As an Independent Prognostic Factor in Patients With Advanced Colorectal Cancer Treated With Cetuximab. *J Clin Oncol* 26 : 374-379, 2008.
- 20) Khambata-Ford S, Garrett CR, Neal J, Meropol, et al : Expression of Epiregulin and Amphiregulin and K-ras Mutation Status Predict Disease Control in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated With Cetuximab. *J Clin Oncol* 25 : 3230-3237, 2007.
- 21) Hurwitz HI, Jing Y, William I, et al : The Clinical Benefit of Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer Is Independent of *K-ras* Mutation Status : Analysis of a Phase III Study of Bevacizumab with Chemotherapy in Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncologist* 14 : 22-28, 2009.
- 22) Galimont-Collen A, Vos LE, Lavrijsen A, et al : Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer* 43(5): 845-851, 2007.
- 23) Adam R, Delvart V, Pascal G, et al : Rescue Surgery for Unresectable Colorectal Liver Metastases Downstaged by Chemotherapy A Model to Predict Long-term Survival. *Ann Surg* 240(4): 644-657, 2004.
- 24) Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al : Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases : correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 16(8): 1311-1319, 2005.
- 25) Folprecht, et al : CELIM study : Cetuximab + FOLFOX6 vs. Cetuximab + FOLFIRI in neoadjuvant nonresectable CRC liver mets, abst. 296 : ASCO GI cancers symposium, 2009.
- 26) Cunningham D, Michael M, Kretschmar A, et al : Efficacy and safety of surgery with curative intent in patients treated with first-line bevacizumab for metastatic colorectal cancer : first BEAT, abst. 445, ASCO GI cancers symposium, 2008.
- 27) Grothey A, Sugrue M, Purdie D, et al : Association between exposure to bevacizumab (BV) beyond first pro-

- gression (BBP) and overall survival (OS) in patients with metastatic colorectal cancer : Results from a large observational study (BRiTE), ASCO annual meeting, 2007.
- 28) Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, 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* 26(33): 5326-5334, 2008.
 - 29) Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, et al : Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer : the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 25(29): 4557-4561, 2007.
 - 30) Randolph J, Mitchell E, Chidiac T, et al : A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27(5): 672-680, 2009.
 - 31) Tol J, Koopman M, Cats A, et al : Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 360 : 563-572, 2009.
 - 32) Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al : Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 22(7): 1209-1214, 2004.
 - 33) Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al : Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomized controlled trial. *Lancet* 370 : 135-142, 2007.
 - 34) Tournigand C, André T, Achille E, et al : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22(2): 229-237, 2004.
 - 35) Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al : Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 370 : 143-152, 2007.



化学療法



大阪医科大学化学療法センター センター長・教授 瀧内比呂也 (たきうち・ひろや)

どのようなときに適応になるのか

わが国においては、病期分類として胃癌取扱い規約による進行度分類を使用することが多いです。T(胃壁深達度)を1~4、N(リンパ節転移)を0~3に分類し、胃がんの病期はIA、IB、II、III A、III B、IVの六つに分かれています。予後因子としてはリンパ節転移と深達度が重要であり、病期分類に反映されています。ステージがIV期の場合、多くの場合が根治は望めません。IV期は、N3あるいはH1(肝転移あり)、P1(腹膜転移あり)、CY1(腹腔内洗浄細胞診陽性)、M1(遠隔転移あり)のうち1個でもあてはまるものをいいます。ただし、N3(第3群リンパ節転移)が唯一のStage IV規定因子である場合には、拡大手術(D3リンパ節郭清)によって根治が期待できる場合もあります。

高度の他臓器浸潤、高度のリンパ節転移、肝転移、腹膜播種、遠隔転移のある場合は、全身化学療法が第一選択となります。ただしPS(全身状態)が良好で(PS=0~2)、主要臓器機能が保たれている場合にのみ適応になります。

また、手術によって根治切除が可能な胃がんのなかには、手術後に化学療法を行うことによって3年生存率が改善することがわかっています。この化学療法を術後補助化学療法といい、ステージがII、III A、III B期の患者さんがよい適応となります。

わが国における標準的治療法

現在胃がんにおいて有効とされている抗がん剤は、フッ化ピリミジン系薬剤(5-FU、S-1、UFT)、シスプラチン(CDDP)、タキサン系薬剤(パクリタキセル:PTX、ドセタキセル:TXT)、イリノテカン(CPT-11)の四系統の薬剤と考えられています。

1. 切除不能進行・再発胃がん

JCOG9912試験とSPIRITS試験の結果(表1)から、S-1+CDDP併用療法が切除不能進行・再発胃がんに対する標準的治療法として確立されました。ただし初回治療として、S-1+CDDP併用療法をすべての患者さんに適応するのではなく、年齢や腎機能、そのほかの事柄を考慮して、S-1単剤療法か、S-1+CDDP併用療法か、どちらかを選択すべきだと考えられています。p.57に胃がんに対する化学療法の選択の図をp.56に示します。

療の標準的治療はありませんが、PTXやCPT-11などがその候補薬剤として挙げられています。

2. 術後補助化学療法

術後補助化学療法に関する臨床試験としては、ACTS-GC試験の結果が重要です。この試験はD2以上のリンパ節郭清がされたステージⅡ(T1を除く)、ⅢA、またはⅢBの患者さんに対するS-1による術後補助化学療法群と、手術単独群の無作為化比較試験でした。S-1投与は、術後6週間以内に開始し、1年間継続投与するプロトコルとなっています。

3年全生存率はS-1群で80.1%、手術単独群で70.1%でした。S-1群の手術単独群に対する死亡のハザード比は、0.68(95%CI 0.52～0.87、 $p=0.003$)と有意に良好でした。この試験は、術後補助化学療法の有用性を手術単独群と比較して証明した、世界で初めての大規模比較試験となりました。ACTS-GC試験の結果により、ステージⅡ・Ⅲ胃がんの患者さんに対して、S-1による1年間の術後補助化学療法が標準治療とされています。

胃がんに対する化学療法におけるチーム医療

1. 看護師が知っておくべきこと

●レジメンを知ろう

まず代表的なレジメンを知っておく必要があります。現在日常臨床の現場で頻用されているレジメンとしては、①S-1+CDDP併用療法 ②S-1単剤療法 ③CPT-11単剤療法 ④Weekly PTX療法 ⑤CPT-11+CDDP併用療法——などが挙げられます。

これらレジメンの対象となるのは主にどのような患者さんなのかは、最低限は知っておく必要があります。それに加えて各レジメンの投与方法、投与期間、主な副作用も知っておきましょう。特に、各レジメンに特徴的な副作用は、患者さんのケアをする際に大変重要となりますので必ず覚えておきましょう。

●レジメンごとの副作用とそのケアを知ろう

初回治療のS-1+CDDP併用療法では、骨髄毒性のみならず食欲不振や悪心といった消化器毒性が強く出ることがあります。食欲不振や悪心は、主にCDDP投与後にみられることが多く、経口摂取量の回復が認められるまで入院期間を延長し、輸液を継続する必要があります。またS-1投与期間中は、下痢、食欲不振、嘔吐などに伴う脱水にも十分な注意が必要です。S-1は、経口5-FU系抗がん剤であるテガフルと5-FU分解酵素の阻害薬であるギメラシル(CDHP)および消化管粘膜障害を予防するオテラシルカリウムの配合剤です。脱水などで腎機能が低下するとCDHPを排泄する能力が低下し、5-FUの分解も低下することによって、S-1の有害事象が増強する危険があります。したがって、CDDP投与後は十分な水分摂取を促すように教育する必要があります。



また重篤ではありませんが、S-1による有害事象に皮膚の色素沈着があります。顔や四肢の皮膚が浅黒くなり、所々にシミが出現したりします。患者さんが勝手にS-1内服を中断してしまわないためにも、色素沈着については、事前に十分に説明しておく必要があります。

二次治療以降で使用されることが多いタキサン系薬剤やCPT-11では、脱毛が高頻度に認められます。できれば脱毛についてのケアも事前に患者さんに説明できる機会があればいいでしょう。

また、PTXではアレルギーが起こることがあるのでその対処法を熟知しておく必要があります。また、CPT-11では骨髄毒性やひどい下痢が起こることがあるので、発熱の有無や便秘には絶えず注意が必要です。

2. 医師・看護師それぞれの役割と協働

化学療法を行う際に、インフォームドコンセントは最も重要です。単に医師が治療の説明をして、患者さんが同意すればいいといった簡単なものではありません。治療方針の決定に際して、患者さんを支援する役割が看護師には求められます。できるだけ医師のインフォームドコンセントの場に立ち会い、患者さんが望む治療が受けられるように医師と患者さんの間の橋渡しの役割を果たしてください。

胃がんの病期がⅣ期の場合、残念ながら化学療法だけで治癒することはまれです。多くの患者さんの場合、治療目標はQOLの維持を伴った延命となります。患者さんや家族にとっては、死を宣告されたときと同じ状況に置かれることとなります。看護師はそのことを常に念頭に置いて、患者さんや家族の思いに耳を傾けるようにしましょう。

また、最近では、胃がんに対する化学療法は、外来で行うことが多くなってきました。外来での慌ただしい診療時間のなかで、医師から患者さんに、病状、治療法、期待される効果、有害事象について説明されますが、患者さんや家族によってその理解度はまちまちです。看護師は、患者さん個々の理解度に応じた支援を行う役割もきわめて重要です。

3. 治療中のケア

化学療法中には、いろいろな有害事象が出現します。本稿でも挙げた主な有害事象の発現時期を覚えておき、それぞれの事象に対するケアを知っておくとよいでしょう(表2)。少なくとも知っておくべき有害事象としては、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、白血球減少、末梢神経障害、皮膚障害(血管外漏出を含む)、アナフィラキシー反応などが挙げられます。なかでも血管外漏出やアナフィラキシー反応については、医師、薬剤師などと協働して、対処法について院内マニュアルを作成しておくといでしょう。

外来化学療法が主流を占める現在、看護師として、これら有害事象対策や症状コントロールについて在宅で適切に対処でき、外来での治療が継続できるように注意を払う必要があります。

表2 有害事象の発現時期

時期	内容
投与日	アナフィラキシー反応、全身倦怠感、めまい、発熱、悪寒、食欲不振、悪心・嘔吐、注射部位の反応など
1～2日	全身倦怠感、食欲低下、悪心・嘔吐、皮疹など
7～14日	血管毒性、口内炎、食欲低下、下痢など
14～28日	白血球数減少、臓器障害、膀胱炎、脱毛、皮膚障害(血管外漏出を含む)、神経症状、免疫不全など
数カ月～数年	肺線維症、うっ血性心不全、二次発がん、末梢神経障害

古江尚. 癌化学療法 of the late effect. 癌と化学療法. 14, 1987, 987-93. を参考

ます。それには緊急時の連絡方法を患者さんにきちんと伝えておくことも重要です。

患者さん・家族に治療を説明するときのポイント

胃がんのガイドラインには推奨すべき治療法は何であるか明記されています。ただし化学療法においては、標準的治療(切除不能進行・再発胃がんの場合は、S-1+CDDP 併用療法)といえども、必ずしも記載されているとおりの良い結果をもたらすとはかぎりません。できれば標準的治療のみならず、別の治療法(たとえばS-1単剤療法など)の期待される効果と有害事象についても、患者さんや家族に情報を提供するほうがよいでしょう。患者さんによっては、さまざまな事情で、たとえ生存期間が少し短くなる可能性があっても、入院が必要な治療法を選択しない場合もあると思います。そのような場合にも、医師や看護師は柔軟に対応することが必要です。インフォームドコンセントにより、患者さんに治療法を説明し、患者さんがそれに同意を得ることが必要ですが、そのなかに患者さんに選択の自由を与えることが重要です。



患者さん・家族からよく聞かれる質問とその答え



い
ふ

補完代替医療（アガリクスなど）は行ってもよいの？

し
ら

A 補完代替医療のなかには現在受けている治療と一緒にを行うと害になるものもあるので、ぜひ主治医と一緒に補完代替療法の適切性について話し合ってみてください。

「補完代替医療（たとえばアガリクスなどの使用）は行ってもよいのでしょうか？」という質問をよく受けるのではないのでしょうか。その多くは、「家族に勧められたから」という理由です。質問をしてくれる患者さんは、まだいいほうで、医師や看護師に内緒で補完代替医療を行っている患者さんも少なからずいるようです。患者さんもできるだけことはしたいとの思いから、免疫力を高める目的で補完代替医療を試しているケースが多いようです。しかし、補完代替医療のなかには現在受けている治療と一緒にを行うと害になるものもあるので、「ぜひ主治医と一緒に補完代替療法の適切性について話し合ってみてください」と答えるのがベターだと思います。

- 引用・参考文献
- 1) 古江尚. 癌化学療法の late effect. 癌と化学療法. 14, 1987, 987-93.
 - 2) 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 (3), 2008, 215-21.
 - 3) 古江尚. 癌化学療法の late effect. 癌と化学療法. 14, 1987, 987-93.

特集

大腸癌化学療法の最前線

II

転移性大腸癌に対する“私”の治療—1st, 2nd, 3rd line 治療

(3) エビデンスからみた best choice

瀧内比呂也*

- ポイント
- 治癒を目指した治療戦略
 - K-Ras による個別化治療の始まり

Key words : 転移性大腸癌, NCCN Practice Guideline, 大腸癌治療ガイドライン, bevacizumab, cetuximab

【症例】55歳, 男性

管腔の約3/5を占めるS状結腸癌で, 肝両葉に8個の転移を有する. 画像上その他の臓器への転移を認めない.

I 治療選択のポイント

近年大腸癌化学療法は, CPT-11 や oxaliplatin といった細胞毒性の抗がん剤のみならず, bevacizumab や cetuximab 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年度版の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の Practice Guideline を見てみると, 図1に示すような複雑なアルゴリズムとなっている[参考 URL¹⁾]. またわが国においても2009年度版の『大腸癌治療ガイドライン』が発刊され, わが国の現状に即したアルゴリズムが示されて

おり(図2), 2005年度版に比べて明らかにそのアルゴリズムは複雑なものとなっている¹⁾. NCCN Practice Guideline と『大腸癌治療ガイドライン』の間には, 基本的な治療選択に大きな差異は認められない. ただしわが国のガイドラインでは cetuximab の使用に関して K-Ras status の記載がない点および1st-line に関する記載がない点をもっとも大きな違いとしてあげられる. この二つのポイントを除けば欧米との違いはなく, 基本的に治療ガイドラインに沿った治療選択を行っている. ただしその選択はいつも一律ではなく, 症例ごとにベストな選択をするように心がけている.

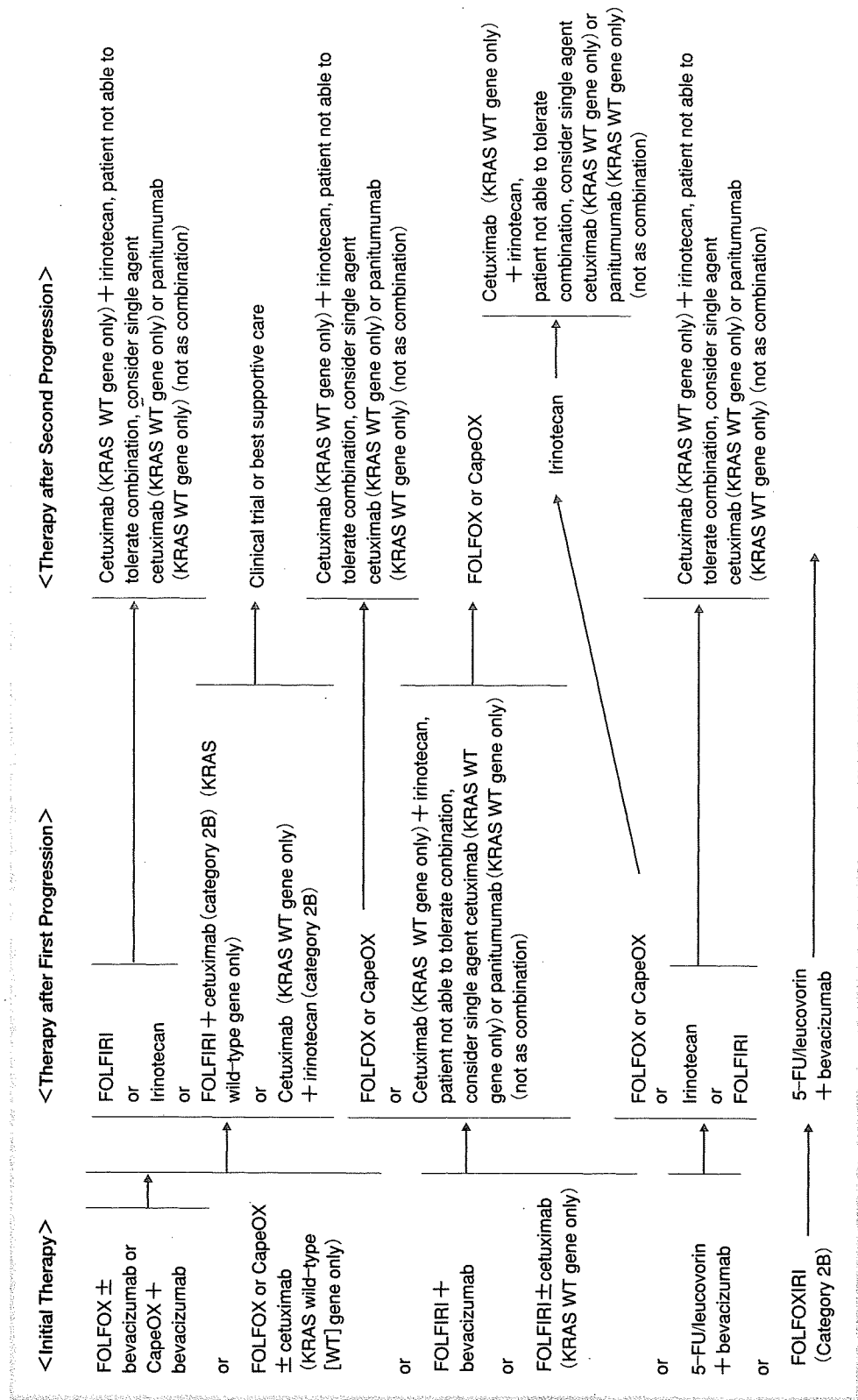
II 1st-line の選択


何を選択するか?

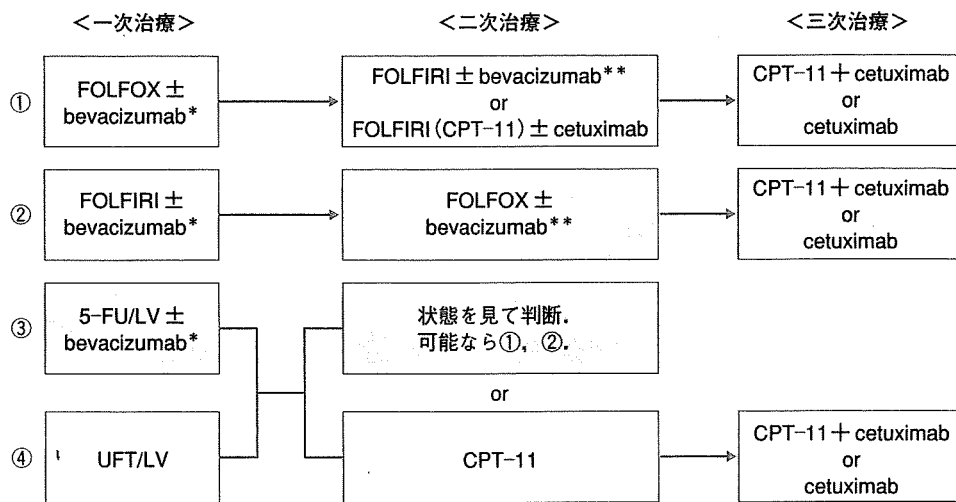
1) Bevacizumab ベースの治療

肝転移以外, 他臓器に転移のない症例である. 治療選択のポイントとしては, 1st-line と

*大阪医科大学化学療法センター(〒569-8686 大阪府高槻市大学町2-7)



 NCCN ガイドライン(改編)による進行・再発大腸癌に対する化学療法
 — Patient appropriate for intensive therap (http://www.nccn.org/)



* bevacizumab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bevacizumab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bevacizumabの投与が推奨される。

図2 大腸癌治療ガイドライン 2009年版による切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法
 [大腸癌治療ガイドライン医師用 2009年版¹⁾より引用]

してできるかぎり腫瘍の縮小を目指し、その効果いかんによってR0切除を期待できる症例である。通常1st-lineとしてわが国では、FOLFOX+bevacizumabあるいはFOLFIRI+bevacizumabの選択になるだろう。いままで報告されているいくつかの試験結果を見てみると、oxaliplatin containing regimenのほうがirinotecan containing regimenより肝切除率が高いとの報告が多い。たとえば一般にTournigand trialと呼ばれているv308試験(FOLFOX→FOLFIRI vs. FOLFIRI→FOLFOX)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見てみると、FOLFOX先行では22%、一方FOLFIRI先行では9%であった²⁾。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試験の結果をみてみると、bevacizumab including oxaliplatinでは15.4%、bevacizumab including irinotecanでは11.7%のR0切除率であった³⁾。これらデータからも現状は

FOLFOX+bevacizumabを選択したい。

2) Cetuximab ベースの治療

その一方で、K-Ras 野生型に対するcetuximabベースも大変魅力ある治療選択肢の一つである。NCCN Practice Guidelineを見てみると、1st-lineとしてFOLFIRI+cetuximabあるいはFOLFOX+cetuximabといったcetuximab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、K-Ras 野生型で肝転移のみを有する症例であれば、FOLFIRI+cetuximabにより、77%という高い奏効率が報告されている⁴⁾。大腸癌において、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。近い将来わが国においても1st-lineでの承認が期待されており、cetuximabベースの治療はK-Ras 野生型の患者に対する大きな福音となるとと思われる。

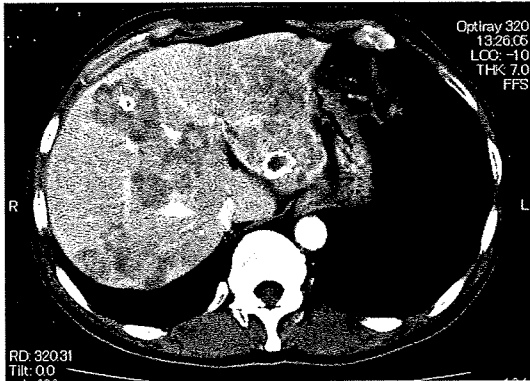


図3 FOLFOX + bevacizumab failure 症例
2nd-line 治療前。

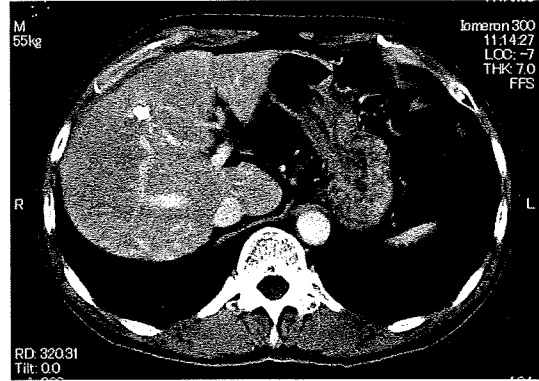


図4 CPT-11 + cetuximab 治療例
2nd-line: CPT-11 + cetuximab 投与 2 カ月後、
腫瘍は著明に縮小している。

III 2nd-line の選択

FOLFOX + bevacizumab にて治療を行ったが肝切除に至らず、8 コース後に肝転移の急激な増悪が認められた(図 3)。

何を選択するか？

K-Ras 野生型であれば、ここは迷わず irinotecan + cetuximab を選択したい。図 3 の画像が示すように肝両葉にわたり大小さまざまな腫瘍が存在し、正常肝よりむしろ腫瘍部分のほうが肝全体に占める割合が多い。このような症例では irinotecan 単独もしくは FOLFIRI で治療した場合、2nd-line で progressive disease (PD) となった時点で患者の performance status (PS) がさらに低下し、3rd-line への移行が困難な場合も少なくない(図 4)。なぜなら 2nd-line における irinotecan 単独もしくは FOLFIRI の奏効率は約 4% にしかすぎず、それら抗腫瘍効果に大きな期待がかけられないからである¹⁾。

一方、2nd-line 以降における irinotecan + cetuximab は、奏効率 16.4~22.9% と報告されており、irinotecan 単独もしくは FOLFIRI に比べて抗腫瘍効果の点で優れている²⁾。しかもこれらのデータは、K-Ras status を検索していない対象患

者における解析であり、K-Ras 野生型であればさらなる抗腫瘍効果の上乗せが期待できる。その一方で K-Ras 変異型であればどうするのか？

ガイドライン的には irinotecan 単独もしくは FOLFIRI がその選択肢となる。事実われわれの施設においても FOLFIRI あるいは CPT-11 単独を選択することが多い。

欧米で行われた市販後観察研究の BRiTE 試験において、bevacizumab を含む治療で 1st-line を行い、病勢の進行が確認された後も再度 bevacizumab を継続投与することによって生存が延長することが示唆されている⁶⁾。この結果はあくまでバイアスのかかった観察研究の結果であり、この結果は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『大腸癌治療ガイドライン』では、治療アルゴリズムのなかで bevacizumab beyond progression (BBP) を推奨していない。幸い現在前向き試験が進行中であり、がん治療における費用対効果を考えるとそれらの結果を待って BBP の取捨選択をするべきだと思う。

IV 3rd-line の選択

K-Ras 野生型を確認後, 2nd-line 治療として irinotecan+cetuximab を行い, 著明な腫瘍の縮小が得られたが投与開始約 6 カ月後に増悪が確認された.

何を選択するか?

わが国においても 5-FU 系薬剤, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab, cetuximab の 5 剤が揃い, 適応を除く薬剤における drug lag はなくなったといえる. これら薬剤のうちで 1st~2nd-line で使用していない薬剤があれば, その薬剤が選択肢となる.

この症例の場合は, FOLFOX+bevacizumab を 1st-line で, irinotecan+cetuximab を 2nd-line で使用したので, いわゆる key drug は使い切ってしまった状態である. 推奨できる選択肢はないが, PS が良好であればなんらかの化学療法を行いたい. このような症例こそ臨床試験の良い対象になると考える. bevacizumab の再投入, cetuximab を使った beyond progression といった医師主導の臨床試験も可能であるし, われわれの施設では新薬治験の良い対象でもある.

文 献

- 1) 大腸癌研究会 編: 大腸癌治療ガイドライン医師用 2009 年版. 24-29, 金原出版, 東京, 2009
- 2) Tournigand C, André T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-237
- 3) Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, 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]

- 4) Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417
- 5) 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
- 6) Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, 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: 5326-5334

参考 URL (2009 年 10 月現在)

- 1) National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guideline in Oncology-v. 2. 2009, Colon Cancer
<http://www.nccn.org/>

Colorectal cancer chemotherapy: my treatment options

Hiroya Takiuchi*

*Cancer Chemotherapy Center, Osaka Medical College, 2-7 Daigakumachi, Takatsuki-city, Osaka 569-8686, Japan

Key words: metastatic colon cancer, NCCN Practice Guideline, JSCCR Guidelines 2009 for the Treatment of Colorectal Cancer, bevacizumab, cetuximab

Current Organ Topics:	Lower G. I./Colon and Rectum Cancer 大腸癌
	IV. 大腸癌に対する補助化学療法の現状 —欧米とわが国における現状— 瀧内比呂也 (大阪医科大学 化学療法センター)

[*Jpn J Cancer Chemother* 36(11):1826-1828, November, 2009]

はじめに

大腸癌研究会が行った大腸癌全国登録によると、本邦における大腸癌の累積5年生存率は、結腸・直腸癌全体で69.9%であった(1991~1994年度症例を対象としたデータ)。その中で術後補助化学療法の適応となる結腸癌ではstage IIIa 76.1%, stage IIIbで62.1%, 直腸癌ではstage IIIaが64.7%, stage IIIbは47.1%と報告されている¹⁾。これら治療成績は欧米の治療成績と比べて良好であり²⁾、全身化学療法の進歩によりさらなる治療成績の向上が期待されている。

本稿では主に、2009年ASCOまでに報告された結腸癌に対する術後補助化学療法に関する重要な臨床試験データをレビューし、欧米およびわが国の現状について報告する。

1. 結腸癌 stage III 術後補助化学療法

米国 National Cancer Institute (NCI) が作成した Guideline 2000 for colon and rectal cancer surgery (Guideline 2000) では、リンパ節郭清は栄養血管起始部まで、腸管切除は腫瘍縁から5cm以上まで行うことが推奨されている。一方、日本のガイドラインでは、リンパ節郭清は主幹動脈根部まで、腸管切除は腫瘍縁から10cm以上までと推奨されている。これら手術手技の差をどう考えるかについては、わが国の研究者の間にも様々な意見がある。もしその違いが僅かで治療成績に及ぼす影響は少ないと考えるのなら、欧米でのデータをそのまま引用することは可能であろう。しかし少なくともリンパ節の病理検索個数に関しては、施設間格差が大きく、一般的に欧米では病理検索個数が少ないこともあり、全てのデータを鵜呑みにすることは危険である。

1) 5-Fluorouracil (5-FU)

欧米では1980年代後半から、手術単独群を control armとして臨床試験が行われ、Stage III 結腸癌に対する術後補助化学療法の有用性が示され、5-FU+LVの6か月間投与が標準となった。5-FU+LVの投与方法について米国では、週1回急速静注の Roswell Park regimen (RPMI) が頻用された³⁾。一方フランスでは、持続静注法の LV5FU2 regimen が標準的治療法となり、フ

ランスを中心に行われた臨床試験の reference arm に位置付けられた⁴⁾。その他にもドイツの AIO regimen, スペインの TTD regimen などヨーロッパを代表する regimen では、5-FUの持続静注法が採用されており、それぞれの国における臨床試験の reference arm となった。わが国の大腸癌治療ガイドラインにおいては、5-FU+LVの6か月投与が推奨できる治療の1つとして明記されており、RPMI regimen あるいは LV5FU2 等がそれに該当する。

2) 経口フッ化ピリミジン系薬剤

欧米で行われた経口フッ化ピリミジン系薬剤に関する重要な試験が2つある。米国で施行された stage II/III を対象とする UFT+LV と RPMI regimen の比較試験 (NSABP C06) では、5年の DFS, OS ともに両群差が無く、利便性や QOL では UFT+LV の方が良好であるとの報告がなされた⁵⁾。また capecitabine と Mayo Clinic regimen との比較試験 (X-ACT) では、DFS, OS において Mayo Clinic regimen に対する capecitabine の非劣性が証明された⁶⁾。これらの2つの試験結果から、経口フッ化ピリミジン系抗がん剤は bolus 5-FU regimen に匹敵する治療法であることが証明された。これらデータを基にして、わが国の大腸癌治療ガイドラインにも UFT+LV および capecitabine の6か月投与が、ともに推奨できる治療法として明記されている。

現在わが国では、JCOG0205 試験において stage III のみを対象として RPMI regimen と UFT+LV の比較試験が実施されている。その試験結果は、米国で行われた NSABP C-06 の結果と間接的に比較検討が可能であり、わが国における術後補助化学療法の optimal treatment を考える上で極めて重要なエビデンスとなろう。

その一方で ACTS-CC 試験では、UFT+LV と S-1 の比較検討が、がん集学的治療研究財団の特-37 では、capecitabine の6か月投与と12か月投与の比較が行われている。さらに JCOG の新しい試験では、capecitabine と S-1 の比較が計画されており、わが国では経口フッ化ピリミジン系薬剤に関する臨床試験が乱立気味である。今後は取り組むべき試験について国を挙げて議論し、患

者にできるだけ早く optimal treatment を届けられるようなシステムが構築されることを期待したい。

3) Oxaliplatin (オキサリプラチン)

2004年にL-OHP+持続静注5-FU+LV (FOLFOX4)とLV5FU2を比較したMOSAIC試験が報告された。本試験の一次エンドポイントである3年DFSはそれぞれ78.2% vs 72.9% (HR 0.77, $p=0.002$)であり、FOLFOX4の優位性が示された⁷⁾。また、stage II/III結腸癌を対象としたFLOXと5-FU+LVの比較試験(NSABP C-07)でも、3年生存率はFLOX群で有意に良好であると報告された⁸⁾。これらの試験の結果からは、欧米における現時点でのstage III結腸癌に対する術後補助化学療法は、L-OHP併用療法が標準的治療といえる。

2007年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)でMOSAIC試験の6年follow-upの最終解析結果が報告された。Stage別のsubset解析では5年DFSにおいて、全例およびstage IIIのFOLFOX4群において有意な改善が認められ、stage IIのハイリスク群では改善傾向がみられた。6年時点のOSにおいてもstage IIIのFOLFOX4群において有意な改善が認められている。ただし4年経過時点において15.5%の症例で何らかの形で末梢神経障害が残存していた。このことからわが国において、FOLFOXをstage III全体の標準治療とするには外科医を中心に異論がある。今後わが国で行われる臨床試験により、わが国におけるL-OHP併用療法のoptimal useが明らかにされることに期待したい。

4) 塩酸イリノテカン (CPT-11)

2004年ASCOにおいて、Saltzらによって報告されたstage III結腸癌に対するCPT-11+bolus 5-FU+LV (IFL) vs bolus 5-FU+LV (RPMI regimen)の比較試験(CALGB C89803試験)ではIFL群でDFS, OSの改善は認められず、好中球減少などの有害事象発生割合や治療関連死亡率がIFL群において有意に高かった⁹⁾。したがってIFLは術後補助化学療法では行うべきではないとされた。また、stage II/III結腸癌に対するCPT-11+infusional 5-FU+LV (FOLFIRI)とinfusional 5-FU+LV (LV5FU2)を比較した2つのランダム化試験(ACCORD2, PETACC-3)の結果からもFOLFIRIの有用性を示す結果は得られておらず、現時点においてCPT-11は術後補助化学療法での使用は推奨されない。

5) 分子標的治療薬 (bevacizumab および cetuximab)

ASCO2009においてStage II/III結腸癌を対象としたFOLFOXとFOLFOX+bevacizumabを比較したNSABP C-08の結果が報告された。残念ながらFOLFOXに対するbevacizumabの上乗せ効果は認めら

れなかった。bevacizumab単独では抗腫瘍効果が乏しいことならびにbevacizumab併用によるFOLFOXに対する奏効率の上乗せが認められなかったことと今回の結果を考え併せるとbevacizumabはまさしくcytostaticな薬剤であることが示された。その一方で、単独でも抗腫瘍効果が認められるcetuximabは、現在PETACC-8試験等で検証されているが、bevacizumabとは違った結果になる可能性がある。

2. Stage II結腸癌に対する術後補助化学療法

Stage II結腸癌に対して術後補助化学療法を行うか否かについては、大変controversialである。わが国のガイドラインには、「再発リスクの高いStage II結腸癌には、適切なインフォームド・コンセントのもとに、補助化学療法の適応を考慮する」と記載されている。わが国における「再発リスクの高いStage II」の定義は明らかではないが、欧米ではT4、穿孔、低分化腺癌、脈管浸潤、10個以下のリンパ節検索がハイリスク因子として挙げられており、わが国においてもこれらに該当する患者には、十分なインフォームド・コンセントのもとに、補助化学療法の適応を考慮する必要がある。

3. 直腸癌に対する補助化学療法

欧米では、直腸間膜を全周性に完全切除するmesorectal excision (ME)が、stage II/III直腸癌の標準術式であるのに対して、わが国ではMEに側方骨盤リンパ節郭清を加えるのが標準術式とされている¹⁰⁾。腹膜反転部以下に存在する下部直腸浸潤癌の側方骨盤リンパ節転移陽性率が10%とされ、これらの手術の差は局所再発率や全生存期間に何らかの影響を与えるものと推測される。したがって、欧米でのevidenceをそのまま当てはめることは不適切であると思われる。現在JCOGでは、ME vs ME+側方郭清の比較試験が行われており(JCOG 0212)、その結果を得てはじめて欧米のデータを取り入れるべきか否かのdiscussionが始まるものと思われる。

わが国のガイドラインでは、補助化学療法について、結腸癌・直腸癌の区別なく記載されている。現状では結腸癌に準じて治療を選択すべきであろう。

おわりに

欧米では結腸癌に対してL-OHPを併用した補助化学療法が選択肢としてあげられる。しかしながらわが国の手術技術は欧米と比較すると、高度であると考えられており、欧米での結果をそのまま外挿することに対してためらいが見られる。外科手術の治療成績が大きく反映される術後補助化学療法では、わが国独自の臨床試験が必要である。

その一方で補助療法の対象となる患者の中には、補助療法を行わなくても再発しない患者が数多く含まれてい

る。今後、補助化学療法が必要な患者に対してのみ治療を行う個別化治療の確立も重要なテーマになるであろう。

文 献

- 1) 大腸癌研究会・編: 大腸癌治療ガイドライン, 医師用, 2005年度版. 金原出版, 2005, p20.
- 2) Doyon HC: Frequency of cancer in France. *Bull Cancer* 92: 7-11, 2005.
- 3) O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, *et al*: Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 15(1): 246-250, 1997.
- 4) Andre T, Colin P, Louvet C, *et al*: Semimonthly vs. monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 21: 2896-2903, 2003.
- 5) Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, *et al*: Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 24(13): 2059-2064, 2006.
- 6) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, *et al*: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 352(26): 2696-2704, 2005.
- 7) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, *et al*: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350(23): 2343-2351, 2004.
- 8) Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, *et al*: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 25(16): 2198-2204, 2007.
- 9) Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, *et al*: Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 25(23): 3456-3461, 2007.
- 10) Nelson H, Petrelli N, Carlin A, *et al*: Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 93(8): 583-596, 2001.

Second-line Chemotherapy with Biweekly Paclitaxel after Failure of Fluoropyrimidine-based Treatment in Patients with Advanced or Recurrent Gastric Cancer: a Report from the Gastrointestinal Oncology Group of the Tokyo Cooperative Oncology Group, TCOG GC-0501 Trial

Wasaburo Koizumi¹, Toshikazu Akiya², Atsushi Sato³, Kensei Yamaguchi⁴, Toshikazu Sakuyama⁵, Norisuke Nakayama⁶, Satoshi Tanabe¹, Katsuhiko Higuchi¹, Tohru Sasaki¹ and Takashi Sekikawa⁷
The Tokyo Cooperative Oncology Group (TCOG GI Group)

¹Department of Gastroenterology, Kitasato University East Hospital, Sagami-hara, Kanagawa, ²Division of Gastroenterology, Gunma Prefectural Cancer Center, Ohta, Gunma, ³Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine, Tokyo, ⁴Department of Gastroenterology, Saitama Cancer Center, Saitama, ⁵Division of Clinical Oncology/Hematology Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, ⁶Division of Gastroenterology, Kanagawa Cancer Center Hospital, Kanagawa and ⁷Department of Internal Medicine, Toyosu Hospital, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

Received May 11, 2009; accepted July 21, 2009; published online October 6, 2009

Objective: A multicenter trial was conducted to evaluate the efficacy and safety of paclitaxel every 2 weeks in patients with advanced or recurrent gastric cancer who had previously received fluoropyrimidine-based chemotherapy.

Methods: The subjects were patients with gastric cancer who had disease progression or recurrence while receiving fluoropyrimidine-based chemotherapy. All patients had adequate major organ functions with an Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) of 0–2. Paclitaxel 140 mg/m² was administered intravenously on days 1 and 15 of a 4-week cycle. The primary endpoint was the response rate. Secondary endpoints were progression-free survival (PFS), overall survival and safety.

Results: Response was assessable in 40 of 41 enrolled patients. Their median age was 63 (range: 48–77) years, and PS was 0 in 22 patients, 1 in 13 and 2 in 5. Previous treatment included S-1 (1 M tegafur–0.4 M gimestat–1 M otastat potassium) monotherapy in 32 patients and S-1-based combination therapy in 5. The median number of administered courses of paclitaxel was 3.5 (1–14). The response rate was 17.5% (95% confidence interval: 7.3–32.8%, partial response: 7, stable disease: 21, progressive disease: 10 and not evaluable: 2). The disease control rate was 70.0%, the median PFS was 111 days and the median overall survival was 254 days. Major adverse events of Grade 3 or 4 were neutropenia (27.5%), anemia (12.5%), diarrhea (2.5%) and sensory neuropathy (2.5%).

Conclusions: Biweekly paclitaxel seemed to be one of the useful chemotherapies after failure of fluoropyrimidine-based treatment in patients with advanced or recurrent gastric cancer.

Key words: advanced gastric cancer – biweekly paclitaxel – second-line chemotherapy

INTRODUCTION

For reprints and all correspondence: Wasaburo Koizumi, Department of Gastroenterology, Kitasato University East Hospital, 2-1-1 Asamizodai, Sagami-hara, Kanagawa 228-8520, Japan. E-mail: koizumi@med.kitasato-u.ac.jp

Several large randomized controlled trials have been conducted to define the therapy of choice for advanced or recurrent gastric cancer, but general consensus has not