

図6 肝切除と対象(文献23より)

考えられている<sup>19)20)</sup>。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<sup>21)</sup>。

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<sup>20)22)</sup>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なり、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—治療への期待—

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、治療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、化学療法奏効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<sup>20)</sup>。

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、化学療法奏効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<sup>20)</sup>。

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

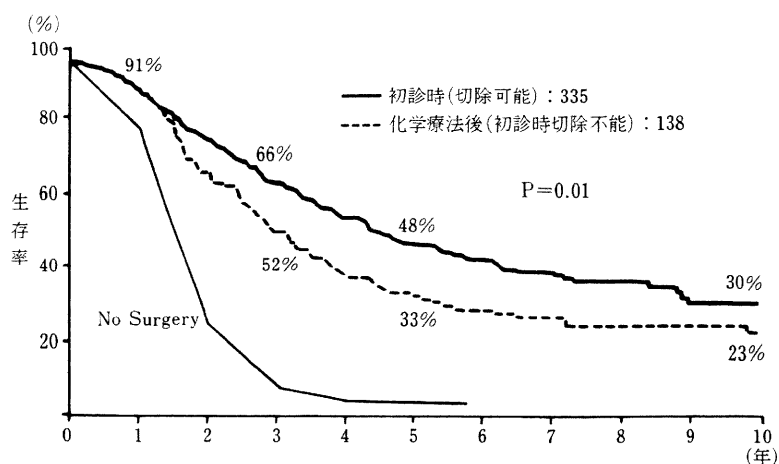


図7 肝切除と生存率(文献23より)

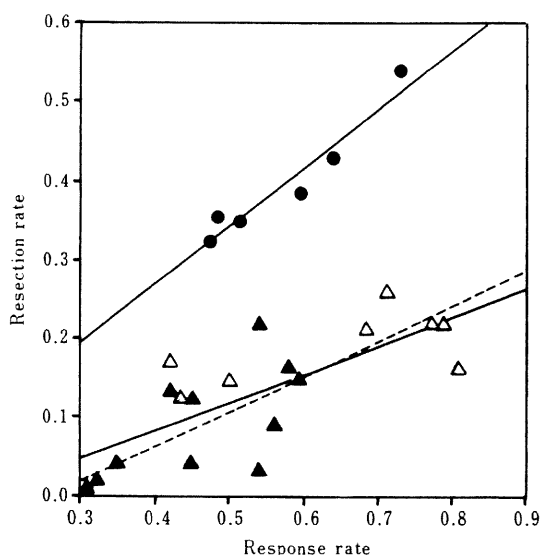


図8 肝切除と奏効率(文献24より)

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<sup>25)</sup>。

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<sup>26)</sup>。

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られた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

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

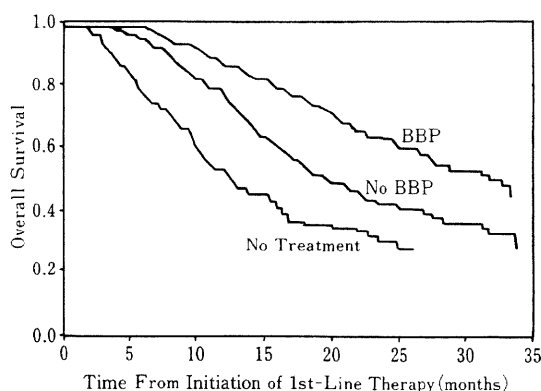


図9 BBPと初回治療時からのOS(文献27より)

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<sup>27)28)</sup>。

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、PS0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<sup>33)</sup> の Cmab+CPT-11 群と BOND2 試験の Cmab+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<sup>29)</sup>。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 Pmab 併用した無作為化比較試験 (PACCE 試験)<sup>30)</sup> および XELOX+BV 併用療法に Cmab 併用した無作為化比較試験 (CAIRO-2 試験)<sup>31)</sup> 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 Pmab もしくは Cmab 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<sup>32)</sup>。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、経口フッ化ピリミジン系薬剤であるカベシタピン (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/m<sup>2</sup> を 14 日間投与し、二次治療として CPT-11 350 mg/m<sup>2</sup> を day1 投与し、三次治療として CAP 2,000 mg/m<sup>2</sup> を day 1~14 と OHP 130 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> を day 1~14 と CPT-11 250 mg/m<sup>2</sup> 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ヵ月 (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ヵ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<sup>33)</sup>。

これらの試験結果の問題点としては、Tournigand らが GERCOR/V308 試験<sup>34)</sup> で両群の OS 20ヵ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ヵ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<sup>35)</sup> では十分考慮されておらず、また GERCOR/V308 試験<sup>34)</sup> 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ている<sup>32)</sup>。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<sup>1)</sup>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<sup>3)</sup>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<sup>6)</sup>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 Cmax 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<sup>32)</sup>から推測すると、BV および Cmax の分子標的薬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 reaction 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) Kabbinavar 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 Díaz-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, Díaz-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(p Mab)-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

実施日

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ひ、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法の選択の図をp.56に示します。



表1 わが国における切除不能進行・再発胃がんの化学療法の主な第Ⅲ相試験成績

試験名	治療	N(人)	MST(月)	P値
JCOG9912	S-1	234	11.4	非劣性 < 0.0001
	5-FU	234	10.8	
	CPT-11+CDDP	236	12.3	優越性 0.055
SPIRITS	S-1	150	11.0	優越性 0.036
	S-1+CDDP	148	13.0	

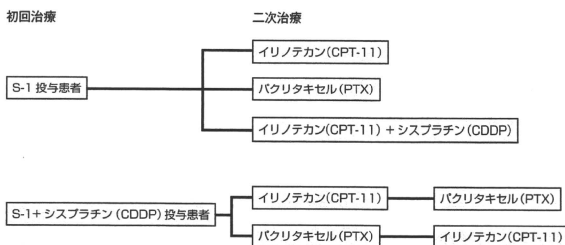
Koizumi, W. et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer(SPIRITS trial): a phase III trial. Lancet Oncol. 9 (3). 2008, 215-21. を参考

わが国においては、S-1 や 5-FU、CDDP などの薬剤を使用したレジメンを検証する臨床試験が、いくつか行われてきました。まず、2008 年に日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group : JCOG)で行われた JCOG9912 試験では、5-FU 単剤療法を対照群において、全生存期間(OS)における S-1 単剤療法の非劣性と、CPT-11 + CDDP 併用療法の優越性を検証しました。

その結果は、5-FU 単剤療法の生存期間中央値(MST)は 10.8 カ月、S-1 単剤療法の MST が 11.4 カ月であり、S-1 単剤療法が 5-FU 単剤療法に劣っていないことが証明されました( $p < 0.0001$ )。さらに、CPT-11 + CDDP 併用療法の MST が 12.3 カ月と 3 群のなかでは最長ではありましたが、OS において 5-FU 単剤療法に対して優位性を証明することができませんでした( $p = 0.055$ )。その結果、S-1 単剤療法が標準治療の一つとなったわけです。

また同時期に SPIRITS 試験と呼ばれる臨床試験が行われていました。この試験は S-1 単剤療法をコントロールとして、S-1 単剤療法に対する CDDP の上乗せを検証する試験です。この試験で MST は S-1 単剤療法が 11.0 カ月、S-1+CDDP 併用療法が 13.0 カ月で、S-1 + CDDP 併用療法が S-1 単剤療法に対して優位性を示しました( $p = 0.0366$ )。

## 胃がんに対する化学療法の選択



二次治療とは、一般的に初回治療において腫瘍の増悪を認めた後に、新たに開始する化学療法のことを指します。二次治療以降に選択すべき薬剤としては、初回治療で用いられていない抗がん剤を用いるのがよいと一般的には考えられています。現在までのところ、二次治



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、発熱の有無や便通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になります。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よいでしょう。

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

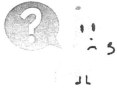
古江尚. 癌化学療法の late effect. 癌と化学療法. 14, 1987, 987-93. を参考

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



### 補完代替医療（アガリクスなど）は行ってもよいの？

**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。患者さんで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 of the 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 of the 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  治療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URL<sup>1)</sup>). 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<sup>1)</sup>. NCCN Practice Guidelineと「大腸癌治療ガイドライン」との間には, 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

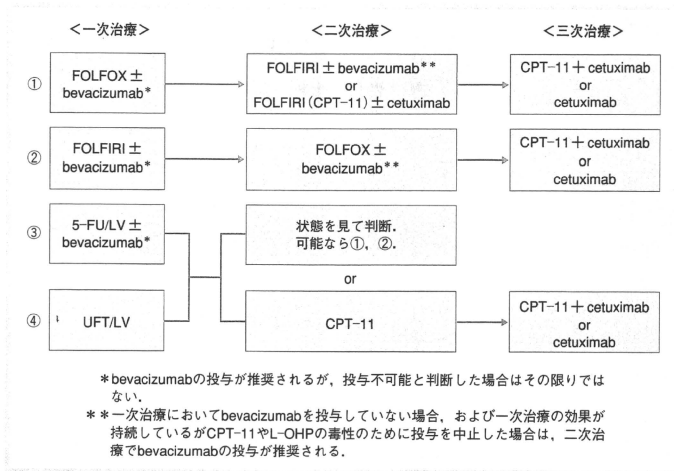
##### 何を選択するか?

##### 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)





【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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>。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 irinotecanでは11.7%のR0切除率であった<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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。



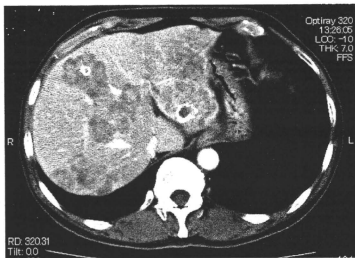


図3 FOLFOX + bevacizumab failure 症例  
2nd-line 治療前。

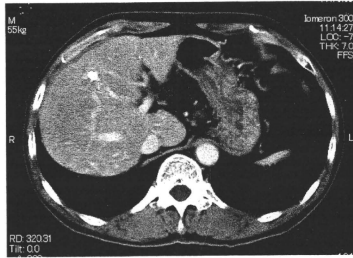


図4 CPT-11 + cetuximab 治療例  
2nd-line: CPT-11 + cetuximab 投与 2カ月後。  
腫瘍は著明に縮小している。

### 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<sup>1)</sup>。

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<sup>5)</sup>。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に再度 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<sup>6)</sup>。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ヵ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<sup>1)</sup>。これら治療成績は欧米の治療成績と比べて良好であり<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。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