

行い、oxaliplatinを含んだ化学療法と肝のSIとに関連があり、それは、術後の肝機能低下と合併症の増加、在院日数の増加などに結びつくと報告している。またこのSIの予測に関して、Overmanら³⁹⁾は、術前化学療法施行中の脾腫の程度がこのSIと密接に関連することを見出し、SIの予測に有用であると報告しているが、実地臨床にすぐにも応用可能な予測手段でもあり、興味深い。

2. 肝動注療法 hepatic arterial infusion (HAI)

局所の腫瘍コントロールの点からの奏効率では優れるものの全体の予後改善効果に関して全身化学療法に対する優位性を示すに至っていない動注化学療法であるが、近年その見直しも行われ、全身化学療法との併用による良好な成績の報告も散見される。

国内外の主要なガイドラインで、切除不能大腸癌の標準治療としての全身化学療法の位置づけが確定した現在、肝動注療法の適応は極めて微妙であると言わざるを得ない。しかしながら、実臨床上で、全身化学療法の不応例、副作用での使用不能例などでの肝限局転移症例に対して肝動注療法を施行し、良好な局所コントロールと長期生存を得た経験を有する臨床医も多い。また、肝転移切除あるいは原発巣の姑息的切除などの手術を想定して術前化学療法を行う場合、肝機能の悪化、全身の副作用等によって手術のタイミングを失するリスクなども懸念されるが、その観点からは肝動注療法の利点があるとも考えられる。すなわち、FOLFOX療法で3週間、bevacizumabを含んだレジメンでは6週間とされる化学療法終了から手術までの待機期間に比し、肝動注療法では通常1週間の休薬で手術可能である⁴⁰⁾。Iguchiら⁴¹⁾は、切除不能肝転移のために高度の肝機能異常を有する21例の同時性肝転移合併の進行大腸癌症例に対して、5-FU 1,000mg/m², 5hr, weeklyの肝動

注化学療法を施行し、HAIの延期・中止に至るような有害事象はなく、全例で肝機能の著明な改善が認められ、19例において大腸癌原発巣の切除手術を施行し得たと報告した。このように、集学的治療の一環の中で、症例によっては、肝動注療法の選択の余地は今後も検討されるべきであろう。また、Kemenyら⁴²⁾は、切除不能肝転移を有する大腸癌症例49例を対象にfloxuridine/dexamethasoneの肝動注療法とoxaliplatin/irinotecanの全身化学療法による有効性を2つのプロトコルで検討し、CTおよび血中CEA値に基づく奏効率は92% (CR: 8%, PR: 84%)で、47%で切除可能となったと報告した。今後のさらなる検討は必要であろうが、HAI+全身化学療法の治療は、切除不能肝転移症例の有用な選択肢となることが示唆されたものとする。

D. 切除可能肝転移に対する術前補助化学療法 neoadjuvant chemotherapy (NCM)

切除可能な肝転移症例に対しても術前化学療法を行うメリットがあったとしたのが、2008年のNordlingerらの報告⁴³⁾である。彼らは、FOLFOX4療法を肝切除の術前・術後に行う補助療法の有用性を検証する臨床試験EORTC Intergroup trial 40983を行い、その結果として、3年PFSにおいて補助化学療法群が有意に優れており、大腸癌肝転移症例に対して、肝切除手術の術前・術後のFOLFOX療法が妥当であるとしている。また、その後もexpert panelからのrecommendationとして、切除の可否にかかわらず大腸癌肝転移症例に対しては分子標的薬の併用も考慮した何らかの化学療法の有用性を主張している⁴⁴⁾。しかしながら、症例選択、有害事象等の問題もあり、特に術前のFOLFOX療法については異論も多い。術前化学療法の期待されるメリットとしては、肝

転移巣の治癒切除率の向上、潜在的な微小転移の制御、ひいては生存率の向上があり、また、肝切除範囲の縮小化による術後合併症の減少や術後の全身化学療法の薬剤感受性の予測・評価なども期待されているが、一方、デメリットとしては、化学療法による肝機能障害による術後合併症の増加、化学療法中の腫瘍増大によって手術不能になる危険性なども指摘されている。一方、Gallagherら⁴⁵⁾は、切除可能な大腸癌同時性肝転移症例111例を対象にNCMを施行し（その内訳は、FOLFIRI: 54例, 5-FU/LV: 37例, FOLFOX: 13例）、効果としては、CR/PR: 41例, 37%, SD: 52例47%, PD: 18例, 16%という結果で、全例に肝切除を施行し得たが、化学療法の奏効率と生存率（OS）の間には全く相関を認めず、術後に肝動注（HAI）を施行した群に若干の予後改善傾向が認められたとしている。ただ、これは、retrospectiveな観察研究の結果であり、前述したNordlingerらの報告と合わせても、切除可能な肝転移症例に対する術前化学療法の有用性についてはまだコンセンサスは得られておらず、今後の臨床試験による検証を待たねばならない。

E. 肝切除後の術後補助化学療法

肝転移の治癒切除後の補助化学療法としては、近年めざましい進歩を遂げた全身化学療法と肝動注療法、およびその併用が考えられるが、それらの臨床的意義、また最適な治療法に関するエビデンスは極めて乏しい¹⁰⁾。

2008年のMirtyらの報告⁴⁶⁾では、過去の二つの無作為割付け臨床試験のpooled analysisで手術単独群138例、5-FU/LVによる補助化学療法群140例について解析した結果、PFS（Progression free survival）中央値は、手術単独群で18.8カ月、補助化学療法群で27.9カ月と補助化学療法群で延長する傾向が認められ（ $p = 0.058$ ）、またOS

の中央値でも手術単独群で47.3カ月、補助化学療法群で62.2カ月とやはり補助化学療法群で延長する傾向を認めたが、これも有意差には至っていない（ $p = 0.095$ ）。予後に関連する臨床因子についての多変量解析において、DFSに関しては補助化学療法の有無〔hazard ratio (HR) = 1.39, $p = 0.026$ 〕と転移個数（2個以上 vs 1個: HR = 1.43, $p = 0.022$ ）、OSに関しても補助化学療法の有無（HR = 1.39, $p = 0.046$ ）と転移個数（HR = 1.49, $p = 0.023$ ）の二つの因子が生存と有意に関連することを示した。この結果から筆者らは、今後の臨床試験においては、コントロール群において何らかの全身化学療法を含めることは必要であろうと述べているが、決定的なエビデンスとすることには疑問がある。ただこれら肝転移切除後の補助化学療法の臨床試験に関しては、患者の同意取得自体が困難で症例集積に時間がかかり、その間にも全身化学療法のレジメンは日新月异で進み、さらに症例エントリーが困難になるというジレンマが指摘されており⁴⁷⁾、現在我が国で行われているKokudoらの臨床試験（手術単独 vs UFT）⁴⁷⁾ およびJCOG0603試験（手術単独 vs mFOLFOX6）⁴⁸⁾の早期の症例集積完了および結果の解析が期待されるところでもある。

このように肝転移切除後の全身化学療法の手術単独に対する有用性の絶対的な確証は得られていないが、大腸癌肝転移症例は、大腸癌の臨床病期ではStage IVに相当するとも考えられ、Stage IIIに対する術後補助化学療法の有用性の確立、および、肝転移症例がStage IIIよりも明らかに予後不良であるという事実からは、5-FUを基本とした何らかの補助化学療法を施行することは欧米においてはほぼコンセンサスとなっている。また、oxaliplatin, CPT-11, さらには分子標的治療薬を含めたより強力なレジメンの有用性を検証する方向性も出てきている。前述したように、Nordlingerらは、切除可能な肝転移症例を対象に術前および

術後のFOLFOX4療法の有用性を報告したわけであるが、治癒的肝切除後の補助化学療法としてのoxaliplatinの位置づけについてもまだ今後の検証を待つ必要はあると考えられる。一方、CPT-11の上乗せについては、近年、Ychouら⁴⁹⁾が、大腸癌肝転移治癒切除後の症例を対象に5-FU/LVをコントロールとしてFOLFIRI (5-FU/LV + CPT-11)療法の比較を行ったが、無病生存期間に有意差を認めず、治癒切除のStage III大腸癌に対する術後補助化学療法における臨床試験の結果に続いて、大腸癌の術後補助化学療法におけるCPT-11の有用性が否定される結果となった。以上、確定したエビデンスには極めて乏しい肝転移切除後の補助化学療法ではあるが、最新のNCCNのガイドライン¹⁵⁾では、進行再発大腸癌と同様の化学療法レジメンの6カ月（術前化学療法を施行した場合は、短縮可）の施行を推奨しており、疑問のあるところである。

F. ラジオ波凝固焼灼術 radiofrequency ablation (RFA)

RFAは、従来、肝細胞癌に対して主に行われてきた手法であり、腫瘍径3cm以下で個数が3個以内、あるいは腫瘍径5cm以下で単発などの条件のもとで、有効な肝局所療法の一つとして位置づけられている^{50,51)}。大腸癌の肝転移に対しても、このRFAによる局所制御の有用性については複数の報告があるが、他の治療法と比較しての大規模臨床試験はほぼ皆無であり、少なくとも切除可能な肝転移に対しての適応は極めて限られると考えられる。肝切除術とRFAとの比較を行った近年の報告でも、予後に差がないとするものから、RFA群で不良あるいは、むしろ良好とするものまで様々である⁵²⁻⁵⁸⁾。予後因子としてほぼ確立しているのは肝転移個数と腫瘍径であり、Hurら⁵⁷⁾は、67例の大腸癌単発性肝転移症例の検討

から、腫瘍径3cm以下であれば、RFAと切除術とで術後再発、5年生存率とも差がなかったことから、適応を選べば、諸条件から肝切除術が困難な症例に対する選択肢の一つとして有用であると報告した。Veltriら⁵³⁾も同様に腫瘍径3cm以下の症例での有用性と共に、肝外転移の存在が予後不良因子であることを報告しているが、これはすべての局所治療に共通する課題でもあろう。また切除不能肝転移症例に対する有用性について、Ruersら⁵²⁾は、肝外転移はないが開腹時切除不能であった大腸癌異時性肝転移症例を対象に、術中ablation治療を施行した45例（cryoablation: 前期18例、RFA: 後期27例）と化学療法施行39例を比較し、統計学的有意差はないものの、RFA群で良好な5年生存率が得られた（27% vs 15%）と報告した。現在、化学療法に対するRFAの併用効果を検証する臨床試験が進行中とのことであるが、興味深い。これらの流れの中で、2009年、米国臨床腫瘍学会（ASCO）はそれまでの報告をまとめたsystematic reviewを行い、現時点での一応の見解を発表している⁵⁹⁾。そのステートメントによると、まず過去の報告からは大腸癌肝転移のRFA治療に関するRCTによる明確なエビデンスは皆無であることを述べた上で、現時点での次の3つの結果を報告している。すなわち、1) 肝切除術に関しては、切除可能な肝転移、特に肝外病変のない肝転移症例については、過去のエビデンスは生存率向上を明らかに示しているのに対し、RFAによる5年生存率は14～55%、肝局所の再発率は3.6～60%と報告者によって大きな差異がみられ、一定の評価が定まらないこと、2) RFAによるmajor complicationは6～9%と比較的低率であること、3) RFAが現在、開腹、腹腔鏡下、経皮的の3つのアプローチで行われていること、である。以上から結論としては、RFAに関しては肝切除のような確実な有用性は確立しておらず、今後の臨床試験による検証が必須であ

るとしている。

肝転移に対する熱凝固療法としてはRFAの他に、マイクロ波凝固療法 microwave coagulation therapy (MCT) があるが、現在のところデータもまだ限られており、一般的ではない。

G. その他の治療

原発性肝細胞癌 (HCC) に対して行われる塞栓療法は、大腸癌肝転移に対して一般的に行われる治療ではない。しかし、標準的な全身化学療法が奏効しない肝限局転移症例に対して、5-FUの静注に加えてyttrium-90 resin microsphereを用いたradioembolizationを行って、肝転移巣のTTP (Time to progression) の延長を得たHendliszら⁶⁰⁾のRCTの報告もある。このradioembolizationは、どこでも行える一般的な治療法ではないが、今後、症例を選んで選択肢の一つとなる可能性は考えられる。この他にも、免疫療法、遺伝子治療、癌幹細胞治療など多くの試みがあり、今後の臨床研究・臨床試験の結果に期待されるところである。

むすび

進行・再発大腸癌の治療戦略の中で、肝転移の治療は大きな柱である。手術に加えて、化学療法、RFAなど多彩なアプローチが可能であり、まだ十分なエビデンスが確立しない部分も多いが、今後の集学的治療による予後改善がおおいに期待される領域である。

文献

- 1) Vauthey JN. Colorectal liver metastases: treat effectively up front and consider the borderline resectable. *J Clin Oncol*. 2007; 25(29): 4524-5.
- 2) Petrelli NJ. Perioperative or adjuvant therapy for resectable colorectal hepatic metastases. *J Clin Oncol*. 2008; 30: 4862-3.
- 3) Shimada H, Tanaka K, Endou I, et al. Treatment for colorectal liver metastases: a review. *Langenbecks Arch Surg*. 2009; 394: 973-83.
- 4) Nasti G, Ottaiano A, Berretta M, et al. Pre-operative chemotherapy for colorectal cancer liver metastases: an update of recent clinical trials. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010; 66: 209-18.
- 5) Power DG, Kemeny NE. Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2300-9.
- 6) 斎藤誠哉, 別府 透, 林 尚子, 他. I. 大腸癌化学療法update 2, 大腸癌肝転移に対する肝切除への化学療法の効果. In: 武藤徹一郎, 監修. 大腸疾患 NOW2010. 東京: 日本メディカルセンター; 2010. p. 25-35.
- 7) 秦正二郎, 三瀬祥宏, 長谷川潔, 他. 大腸癌肝転移に対する治療. 2. 外科的治療 a) 肝切除術式. 外科. 2010; 72(2): 123-7.
- 8) 辛島龍一, 別府 透, 近本 亮, 他. 大腸癌肝転移に対する治療. 4. 集学的治療 b) 術前化学療法併用肝切除. 外科. 2010; 72(2): 148-52.
- 9) 高橋慶一, 山口達郎, 松本 寛, 他. 大腸癌肝転移に対する治療. 2. 外科的治療 b) 肝切除のタイミングと適応. 外科. 2010; 72(2): 128-33.
- 10) 富田尚裕, 野田雅史, 松原長秀, 他. 特集 大腸癌肝転移に対する治療. 4. 集学的治療 a) 肝切除後の補助化学療法. 外科. 2010; 72(2): 139-45.
- 11) 山本順司, 初瀬一夫, 柿原 稔, 他. 特集 大腸癌肝転移に対する治療のUpdate. 大腸癌肝転移に対する治療の変遷. 外科治療. 2010; 102(6): 829-35.
- 12) 竹村信行, 長谷川潔, 秦正二郎, 他. 特集 大腸癌肝転移に対する治療のUpdate. 大腸癌肝転移に対する肝切除の治療成績と予後因子. 外科治療. 2010; 102(6): 829-35.
- 13) 富田尚裕, 野田雅史, 松原長秀, 他. 特集 大腸癌診療のトピックス. 切除不能・再発癌に対する分子標的治療と最新化学療法. 消化器外科. 2010; 33(2): 243-56.
- 14) 大腸癌研究会, 編. 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010年版. 東京: 金原出版; 2010.
- 15) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology™, Colon Cancer V. 1. 2011; www.nccn.org (updated on Sep. 10. 2010)
- 16) Zakaria S, Donofue JH, Que FG, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Oncol*. 2007; 246: 183-91.

- 17) Malik HZ, Prasad KR, Halazun KJ, et al. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2007; 246: 806-14.
- 18) Kanemitsu Y, Kato T. Prognostic models for predicting death after hepatectomy in individuals with hepatic metastases from colorectal cancer. *World J Surg.* 2008; 32: 1097-107.
- 19) Yamaguchi T, Mori T, Takahashi K, et al. A new classification system for liver metastases from colorectal cancer in Japanese multicenter analysis. *Hepatogastroenterology.* 2008; 55: 173-8.
- 20) Welsh FK, Tekkis PP, John TG, et al. Predictive models in colorectal liver metastases - can we personalize treatment and outcome? *Dig Surg.* 2008; 25: 406-12.
- 21) 大腸癌研究会, 編. 大腸癌取扱い規約第7版補訂版. 東京: 金原出版; 2009.
- 22) Gold JS, Are C, Kornprat P, et al. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg.* 2008; 247(1): 109-17.
- 23) Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, et al. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. *Surgery.* 2008; 143(3): 384-93.
- 24) de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases; is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008; 248: 626-37.
- 25) Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3672-80.
- 26) Oussoultzoglou E, Romain B, Panaro F, et al. Long-term survival after liver resection for colorectal liver metastases in patients with hepatic pedicle lymph nodes involvement in the era of new chemotherapy regimens. *Ann Oncol.* 2009; 249: 879-86.
- 27) Adam R, Aloia T, Wicherts DA, et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4593-602.
- 28) Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases; myth or reality? *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1635-41.
- 29) Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases; is there a possibility of cure? *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1829-35.
- 30) Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3677-83.
- 31) Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1670-6.
- 32) Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, 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.
- 33) Masi G, Loupakakis F, Pollina L, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg.* 2009; 249: 420-5.
- 34) Van Cutsem E, Rivera F, Berry F, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropirimidines in metastatic colorectal cancer; the BEAT study. *Ann Oncol.* 2009; 20: 1842-7.
- 35) Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1408-17.
- 36) Okines A, Puerto OD, Cunningham D, et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer.* 2009; 101: 1033-8.

- 37) Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncology*. 2010; 11: 38-47.
- 38) Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg*. 2008; 247: 118-24.
- 39) Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C, et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. *J Clin Oncol*. 2010; 28(15): 2549-55.
- 40) 山浦秀和, 稲葉吉隆, 佐藤洋造, 他. 大腸癌肝転移に対する治療. 4. 集学的治療 c) 集学的治療における肝動注化学療法的位置づけ. *外科*. 2010; 72(2): 153-7.
- 41) Iguchi T, Arai Y, Inaba Y, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy through a port-catheter system as preoperative initial therapy in patients with advanced liver dysfunction due to synchronous and unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008; 31: 86-90.
- 42) Kemeny NE, Huitzil Melendez FD, Capanu M, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastasis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3465-71.
- 43) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 1007-16.
- 44) Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol*. 2009; 20: 985-92.
- 45) Gallagher DJ, Zheng J, Capanu M, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy does not predict overall survival with synchronous colorectal hepatic metastases. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: 1844-51.
- 46) Miry E, Fields AL, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4906-11.
- 47) Kokudo N, Hasegawa K, Makuuchi M. Control arm for surgery alone is needed but difficult to obtain in randomized trials for adjuvant chemotherapy after liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2007; 25(10): 1299-300.
- 48) Kanemitsu Y, Kato T, Shimizu Y, et al. A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer; Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0603. *Jpn J Clin Oncol*. 2009; 39: 406-9.
- 49) Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastasis from colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2009; 20: 1964-70.
- 50) 堀内彦之, 石川博人, 久下 亨, 他. 大腸癌肝転移に対する治療. 3. Ablationの成績と位置づけ. *外科*. 2010; 72(2): 134-7.
- 51) 山門亨一郎. 特集 大腸癌肝転移に対する治療のUpdate. ラジオ波焼灼治療の成績と肝転移治療における位置づけ. *外科治療*. 2010; 102(6): 842-7.
- 52) Ruers TJ, Joosten JJ, Wiering B, et al. Comparison between local ablative therapy and chemotherapy for non-resectable colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(3): 1161-9.
- 53) Veltri A, Sacchetto P, Tosetti O, et al. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: small size favorably predicts technique effectiveness and survival. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008; 31: 948-56.
- 54) Gillam AR, Lees WR. Five-year survival following radiofrequency ablation of small, solitary, hepatic colorectal metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2008; 17: 712-7.
- 55) Park JJ, Kim HC, Yu CS, et al. Radiofrequency ablation for metachronous liver metastasis from

- colorectal cancer after curative surgery. *Ann Oncol.* 2008; 15: 227-32.
- 56) Berber E, Siperstein A. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumor; an analysis of 1032 tumors. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 2757-64.
- 57) Hur H, Ko, YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg.* 2009; 197(6): 728-36.
- 58) Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, et al. Radiofrequency ablation vs resection for hepatic colorectal metastasis; therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg.* 2009; 13: 486-91.
- 59) Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 493-508.
- 60) Hendlisz A, den Eynde MV, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with Yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3687-94.

直腸進行癌

13=C

13. 大腸癌

松原 長秀・富田 尚裕

直腸は大腸癌取扱い規約（第7版）から、上部直腸と下部直腸のみを含むようになり、直腸S状部が独立した¹⁾。しかし、疫学統計上は従来通りの直腸S状部を含む直腸癌での比較が現実的である。直腸癌の年齢調節罹患率は男女とも緩やかに増加し、年齢調節死亡率は男性では横這い、女性では減少傾向にある。スクリーニングとしては便潜血反応による大腸癌検診が行われており、わが国では40歳以上を対象として、免疫法を用いた2日法が採用されている。しかし、受診率が

低く、死亡率減少効果が限られている。直腸癌の初期症状は血便、便秘、便柱狭小化、腹痛などであり、これらの症状に留意することも重要である。外来での直腸指診が重要である。診断法としては、大腸内視鏡の技術革新や超音波内視鏡により、早期癌深達度診断の精度が向上し、内視鏡切除や局所切除の適応が拡大している。肛門管癌（扁平上皮癌）に対しては、化学放射線療法が標準治療である。

TOPICS 化学療法における personalized therapy

遺伝子解析により副作用の有無や薬剤の治療効果を予測し、個々の患者に最適な薬物療法を選択するという個別化治療（personalized therapy）という治療概念が現実のものになろうとしている。大腸癌に対する分子標的治療薬の中で、キメラ抗体のセツキシマブやヒト化抗体のパニツムマブなどの抗EGFR抗体の治療効果と*K-RAS*および*BRAF*遺伝子異変との関係が注目されている。セツキシマブの1st lineの有効性を評価した臨床試験には、CRYSTAL試験およびOPUS試験がある。*K-RAS*遺伝子野生型において増悪リスクがそれぞれ32%、43%低減し、奏効率もともに20%改善され、一貫性のある結果が認められた^{A, B)}。セツキシマブ単剤投与でも、2nd lineおよび3rd lineにおいて*K-RAS*遺伝子野生型における有効性が示されている。2nd lineおよび3rd lineにおけるセツキシマブの併用療法の有効性は、CPT-11との併用効果を検討したBOND試験やEPIC試験でも実証され、2nd lineにおいてペバシズマブを併用したE3200試験と比較して高い奏効率がみられた。

このように複数の大規模第Ⅲ相試験で同様の結果が得られており、ヒト化・キメラ化と異なる抗体での単剤投与・併用化学療法の両方に同様の結果が得られていること、奏効率と無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）に矛盾がないこと、変

異型*K-RAS*群でのセツキシマブ、パニツムマブの奏効率はほぼ0%であることなどから、これらEGFR抗体薬は*K-RAS*遺伝子に変異のない患者に限定して投与されることとなった。

一方、CPT-11の活性代謝産物であるSN-38の肝内の代謝酵素である*UGT1A1*遺伝子の*6、*28のダブルヘテロ接合体、あるいはそれぞれをホモ接合体として持っている患者への投与は、好中球減少など重篤な副作用が出現する可能性があり注意を要する。前回のCPT-11投与で高度な毒性をきたした患者は、次回投与前に*UGT1A1*遺伝子多型の有無を調べておくことが望ましい。

今後、このようなバイオマーカーの探索の推進、およびバイオマーカーを用いた臨床試験が推進されるものと思われる。バイオマーカーを正しく判定するためには臨床サンプルの質、検査の精度管理も重要になる。また、転移が出現してからバイオマーカーを測定するのではなく、初回の手術時にバイオマーカーを測定して、将来の総合的な治療戦略を立てる時代もすぐそこまで来ている。

- A) Van Cutsem E et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360: 1408-1417, 2009
- B) Bokemeyer C et al: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27: 663-671, 2009

手術適応

A

Stage 0～Ⅲの直腸癌では原発巣を切除することにより根治が期待できる。Stage 0 (pM 癌) および Stage I でも pSM 軽度浸潤癌で最大径 2 cm 未満であれば、結腸癌と同様に内視鏡切除、あるいは経肛門的局所切除の対象となる。病理診断の結果、垂直断端陽性（腫瘍が露出していなくても切除断端から 500 μ m 未満であれば陽性）の場合は、結腸癌と同様に外科切除の適応となる。低分化腺癌・未分化癌、浸潤度が 1,000 μ m 以上、脈管侵襲陽性の場合も外科切除を考慮する。しかし、直腸の場合は、ストーマ造設を含め術後の QOL が損なわれる可能性、術後合併症の可能性、患者背景（本人の意思、年齢、合併症など）を総合的に評価し、十分なインフォームドコンセントを得た上で、追加手術の適応を決定する。一方、欧米では、pT2 (pMP) の癌では局所切除に加えて術後放射線療法が行われている。cStage Ⅲまでの外科的手術療法の基本は、腸管切除および所属リンパ節の郭清である。

cStage IV の手術適応は結腸癌と同様である。遠隔転移巣は切除不可能だが原発巣が切除可能な場合は、原発巣切除が QOL と生命予後に及ぼす利益と損失のバランスを考慮して適応を決める。原発巣の完全切除が不能の場合でも、大出血、高度貧血、穿通・穿孔、狭窄などがみられた場合、姑息的切除や人工肛門造設の適応となる。狭窄例に対してはステント留置も試みられている。近接臓器に直接浸潤をきたした原発癌・再発癌に対しては、骨盤内蔵全摘術と呼ばれる拡大切除も行われる。仙骨に直接浸潤をきたした腫瘍でも合併切除が可能な場合がある。血行性転移として頻度が高いのは肝転移、肺転移である。いずれも、積極的な切除で予後を改善できる。切除不能肝転移・肺転移症例であっても、化学療法によって切除に持っていければ根治できる可能性もある。

標準術式の選択

B

進行直腸癌に対する標準術式は、括約筋を温存する前方切除、もしくは肛門および肛門括約筋を切除する直腸切断術である。SM 癌および MP 癌

の一部で中間リンパ節までの D2 が行われる場合もあるが、基本は領域リンパ節をすべて切除する D3 郭清である。肛門側腸間膜内の微小癌進展を完全切除して根治性を確保するために肛門挙筋までの直腸間膜全切除 (total mesorectal excision: TME) が提唱された²⁾。その後の研究で肛門側に関しては、一定距離 (RS と Ra では肛門側に 3 cm, Rb では 2 cm) の間膜切除 (tumor specific mesorectal excision: TSME) を行えばよいことが分かった。わが国における D3 は TSME に側方リンパ節郭清を加えたものである。

結腸癌に比べ直腸癌の予後が不良とされるが、その理由の 1 つに局所再発率が結腸癌に比べ高いことがある。欧米では術前化学放射線療法と TME が標準治療であるが、わが国では TSME に側方リンパ節郭清を加えることで局所制御を図り、手術単独で良好な治療成績を上げてきた。しかし、これまで側方郭清の適応基準が各施設に委ねられていたため施設間格差があり、側方リンパ節郭清の効果が得られる症例は限定的 (10% 程度) と考えられていた。

大腸癌研究会のプロジェクト研究によると、腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側に位置し、壁深達度が A 以深の直腸癌の側方リンパ節転移率が約 20%、直腸間膜内にリンパ節転移があると、深達度に関わらず側方リンパ節転移率は約 25% であった。腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側に位置する深達度 A 以深例に側方郭清を行った場合、5 年生存率は 9% 改善し、局所再発は約 50% 低下すると推計された³⁾。現在、JCOG0212 として側方リンパ節郭清の有用性に関するランダム化比較試験が進行中で、2011 年に登録が終了する予定であり、追跡調査の解析結果が待たれる。

直腸癌の治療法は、拡大郭清から、根治性と自律神経温存・肛門温存などの機能温存との両立を図る術式に変化している。直腸癌に関連した自律神経は、腰内臓神経、上下腹神経、下腹神経、骨盤内臓神経、骨盤神経叢がある。排尿機能や性機能温存のため自律神経の温存に努めるが、術前の画像診断と術中の診断による癌の占拠部位と進行度、周囲リンパ節転移の状況で自律神経の温存の程度を適宜選択していく。下部直腸癌では骨盤神経叢と神経血管束 (neuro-vascular bundle: NVB) を十分に意識した術式が求められる。

外科的肛門管やその近傍の超低位直腸癌では、直腸切断術が標準術式であり、永久人工肛門が余儀なくされる。しかし、手術手技や切離・吻合器械の発達により、腫瘍の状況（大きさ、腫瘍下線の位置）、骨盤の状況によっては、吻合が肛門管に位置する超低位前方切除も可能となった。狭骨盤などで腹腔側からの吻合が困難であれば、手縫い肛門吻合による結腸肛門吻合 (colo-anal anastomosis : CAA) を選択することもできる。さらに低位の癌では、括約筋間切除術 (intersphincteric resection : ISR) が一部の専門施設では導入されるようになり、肛門温存手術例が増加している。しかし、十分な surgical margin を確保し、安全に手術を実施するためには、肛門および肛門管の解剖生理に精通する必要がある、難易度の高い手術である。

一般に適応になるのは、肛門管に腫瘍の主座がなく、肛門管での深達度が T2 までで、超低位前方切除術が不可能な症例であろう。機能面を含めた長期的な予後に関しては不明な点もあり、一般臨床において標準手術になり得ていないことも考慮する必要がある。

術前処置

C

術前検査として、一般的な手術前の検査の他に、癌の進展度（病期）を決定するために、癌の局在・深達度・リンパ節転移・遠隔転移を検索する。大腸内視鏡・注腸造影・胸腹部骨盤 CT・骨盤 MRI などが行われる。状況によっては注腸造影が省略され、CT コロノグラフィで代用される場合もある。MRI は深達度診断・腸間膜内・側方リンパ節転移診断に有用である。MD-CT により立体的な把握が可能になり、術前に血管走行を把握できるようになった。また、PET/CT の普及で従来の画像診断では診断できなかった遠隔転移巣の病巣検索が可能になった。

surgical site infection (SSI) 対策として、禁煙指導・血糖管理・栄養管理が必要である。抗菌薬は皮切 30 分前に経静脈的に投与する。術後 2 日までの血糖を 200 mg/dL までにすることが望ましい。

下剤による腸管内容の前処置は、縫合不全や感染予防のために通常行うが、行わなくても変わら

ないという無作為割り付け前向き試験の結果もでている。わが国では手術前日の抗菌薬の予防的経口投与は行われないのが一般的だが、有効との報告もある。

全国集計からみた遠隔成績の概要

D

国立がんセンターがん対策情報センターの統計によると、わが国で 2008 年に癌で死亡した人は 342,963 人（男性 206,354 人、女性 136,609 人）であった。このうち大腸癌での死亡数は 43,354 人であり、男子で第 3 位 (23,592 人)、女子では第 1 位 (19,762 人)、男女合わせると肺癌、胃癌に次いで死因の第 3 位であった。大腸癌の死亡数の増加は人口の高齢化のためであり、年齢調節死亡率でみると男女とも減少に転じている。一方、2004 年に新たに診断された癌患者（罹患推計値）は 648,491 人（男性 372,913 人、女性 275,578 人）であり、このうち大腸癌は、男性では胃癌に次いで 2 位、女性でも乳癌に次いで 2 位、男女合わせると肺癌に次いで第 2 位であった。やはり 2004 年の統計によると、罹患大腸癌のうち、結腸癌と直腸癌の比率は結腸癌が 66.5%、直腸癌が 33.5% であり、直腸癌の割合が漸減している。

1995～1998 年の全国大腸癌登録の集計によると、直腸 (Ra, Rb) の Stage 別治癒切除率は、Stage I (98.9%)、Stage II (95.5%)、Stage IIIa (89.0%)、Stage IIIb (74.4%) であった。直腸 (Ra, Rb) の累積 5 年生存率は、Stage 0 (92.9%)、Stage I (89.3%)、Stage II (76.4%)、Stage IIIa (64.7%)、Stage IIIb (47.1%)、Stage IV (11.1%) であった。

集学的治療

E

欧米においては、T3、T4 または N1～2 の直腸癌症例に対して、主に局所制御を目的として、術前化学放射線療法が標準治療として行われている。さらなる治療成績の向上を目指して、新規抗悪性腫瘍薬を併用する化学放射線療法の臨床試験が国内外で多く施行されており、pathological complete response (pCR) が 30% を超える報告も出てきている。しかしわが国では、手術単独で局所再発率・生存率を含めた治療成績が良好であ

る。欧米と手術法・治療成績が違ふことを踏まえ、わが国の外科手術との併用における術前化学放射線療法の適応について、適正に計画された臨床試験を実施し、有効性（局所再発の軽減、腫瘍量減少、肛門温存、生存率の向上）と有害事象（肛門括約筋機能障害、排尿機能障害、性機能障害、腸管障害など）の観点から評価していくことが重要である。一方、切除不能転移・再発大腸癌の症状を軽減することを目的とした緩和的補助放射線療法がある。

切除不能大腸癌に対して、従来の5-FUに加えて、イリノテカン塩酸塩水和物（CPT-11）やオキサリプラチンといった殺細胞性の抗悪性腫瘍薬のみならず、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブといった分子標的治療薬の登場により治療選択肢が増え、治療成績が飛躍的に向上してきた。わが国では治療薬の導入が遅れ気味であったが、パニツムマブの認可により、欧米で使用されている治療薬が出そろった。これに伴い治療アルゴリズムはかなり複雑になっているが、わが国では腫瘍内科医が少ないため、多くは外科医の手によって抗悪性腫瘍薬治療が行われている。

しかし、劇的な進歩のみられる化学療法も、key drugを使い切るにより生存率の延長は図れても、palliative careを目指す治療に変わりはない。cure（長期生存）を目指す治療戦略としては、治療経過の中で、原発巣・転移巣の完全切除に持ち込む必要がある。FOLFOX（背景肝の障害による合併症が少ない）、FOLFOX+ベバシズマブ（組織学的抗腫瘍効果が高い）、またはセツキシマブを併用した治療法は高い肝切除率が報告されており、これら薬剤の使用により、肝切除に持ち込める可能性が高い。

2010年大腸癌治療ガイドラインの化学療法の改訂内容については、「巻頭トピックス-5」の図1（p23）参照のこと。

合併症、後遺症への対策

F

① 縫合不全

低位での吻合になればなるほど、縫合不全の頻度は高くなる。また、術前化学放射線療法を行った場合も、縫合不全の頻度は高い。このような場合、あらかじめ diverting ileostomy を造設する

場合がある。発熱、CTなどで縫合不全が疑われたら絶食とし、CTなどによるドレナージが効果的か判断する。炎症所見を伴わない限局化した軽度の縫合不全（minor leakage）であれば保存的治療（絶食・高カロリー輸液・抗菌薬投与）で治療させることができる。汎発性腹膜炎を認める場合には、緊急に人工肛門造設術、腹腔内洗浄およびドレナージを行う。

② 術後排尿、性機能障害

TSMEあるいはTMEなどの全自律神経温存手術の場合、自律神経にはまったく触れないので、機能温存成績がもっとも優れている。その際、下腹神経前筋膜と直腸固有筋膜の間を正確に剥離する必要がある。とくに側方において層を乗り越えて神経に切り込まない注意が必要である。下腹神経前筋膜は前壁では Denonvilliers 筋膜の外側に連続するので、外側に入った場合にはNVBに注意する必要がある。自律神経系を全温存しても、側方郭清を行った場合、排尿機能や男性性機能が障害されることがあるので、十分なインフォームドコンセントを行って手術をする必要がある。

③ 排便機能障害

直腸低位による吻合は、double stapling technique（DST）であれ、ISRやCAAなどの経肛門吻合であれ、便貯留能の低下、頻便、soilingといった症状が高頻度に発現する。もっとも問題となるのは、日中および夜間に少し便が漏れてしまうsoilingである。ガスの失禁例もある。Kirwan分類やWexner scoreなどで評価することが多い。経時的に改善する傾向があるが、長期経過しても機能不良例があり、術前の括約筋機能、年齢、生活習慣の評価が重要である。短い結腸嚢作成も機能改善に寄与することが報告されている。

文 献

- 1) 大腸癌研究会(編): 大腸癌取扱い規約, 改訂第7版, 金原出版, 東京, 2006
- 2) Heald RJ et al: The mesorectum in rectal surgery-the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 69: 613-616, 1982
- 3) Sugihara K et al: Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. Dis Colon Rectum 49: 1663-1672, 2006

消化器癌化学療法の癌種別治療戦略— 3

大腸癌に対する化学（放射線）療法 ①

切除不能・再発大腸癌における化学療法

■ 切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法の適応

- 切除不能進行・再発大腸癌に最善の対症療法（best supportive care；BSC）のみを行った場合、予後は8ヵ月とされる。
- performance status（PS）0-2の症例を対象とした第Ⅲ相試験では、抗癌剤を用いない対症療法（BSC）と比較して化学療法施行群の生存期間の有意な延長が検証された^{1,2)}。
- 各臓器機能が保たれたPS0-2の症例では、積極的に化学療法を行うことにより、患者の生存期間の延長が得られる可能性がある。
- 大腸癌ガイドライン医師用2010年³⁾では、具体的な適応基準として表1を推奨している。

■ 点滴治療を用いた化学療法

- 進行大腸癌の化学療法（cytotoxic agents）は、作用機序の異なるLV/5-FU、イリノテカン（CPT-11）、L-OHPの3種類がkey drugsである。
 - Intergroup試験であるN9741試験では、転移を有する未治療進行大腸癌患者を対象とした、LV/5-FU（bolus）＋CPT-11（IFL）群、FOLFOX4群、CPT-11/L-OHP（IROX）群の3群比較第Ⅲ相試験が行われた⁴⁾。
- ① FOLFOX4群はtime to progression（TTP）が8.7ヵ月、奏効率は45%、生存期間（overall

表1 化学療法適応原則

1	・臨床診断または、病理組織診断が確認されている ・転移・再発巣が画像にて確認可能である	—
2	・performance status（ECOG）0～2を対象とする PS23では、全身状態を考慮して投与する	—
3	・主要臓器機能が保たれている（右を原則とする）	① 骨髄機能 白血球数 3,500/mm ³ 血小板 100,000/mm ³ ② 肝機能 総ビリルビン<2.0mg/dL AST/ALT <100IU/L ③ 腎機能 施設基準値上限以下
4	・インフォームド・コンセントに基づき、患者から文書で同意が得られている	
5	・重篤な合併症を有さない	特に、腸閉塞、下痢、発熱など

（文献3）より転載）

表2 Oncologico Dell' Italia MeridionaleのFOLFIRI vs FOLFOX4

	FOLFIRI群	FOLFOX4群
症例数	164	172
奏効率 (CR+PR)	31% (95%CI: 24.6 ~ 38.3%)	34% (95%CI: 27.2 ~ 41.5%)
TTP	7 ヶ月	7 ヶ月
奏効期間	9 ヶ月	10 ヶ月
OS	14 ヶ月	15 ヶ月
有害事象	脱毛・胃腸障害	血小板減少・感覚神経障害

(文献5) より)

survival: OS) 中央値は17.4 ヶ月であった。

② IFL群のTTPは6.9 ヶ月、奏効率は31%、OSは15 ヶ月であった。

③ IROX群はそれぞれ6.5 ヶ月、35%、17.4 ヶ月であった。

⇒ TTPと奏効率において、FOLFOX群が有意に優れていた。

- Tournigandらは、FOLFOX6療法とLV/5-FU (infusion) + CPT-11 (FOLFIRI) 療法をクロスオーバーさせたGERCOR試験を行った⁵⁾。

① FOLFOX群の初回治療の成績は奏効率54%、TTP8.0 ヶ月、OS中央値20.6 ヶ月であった。

② FOLFIRI群は56%、8.5 ヶ月、21.5 ヶ月であった。

⇒ FOLFOX群とFOLFIRI群のどちらを先行させても効果は同等であると報告した。

- ColucciらのFOLFIRI対FOLFOXの無作為化比較第Ⅲ相試験において有害事象の発現頻度には差が認められず、奏効率、奏効期間、TTP、OSすべてにおいて同等であると報告した(表2)。この試験での奏効率、TTP、OSなどは、他の既報告に比べて低い結果であった⁶⁾。

⇒ FOLFOX、FOLFIRI療法の報告は多数見られるが、直接両レジメンを比較した報告は少なく、興味深い報告である。

- Grotheyは、Saltz, Duillard, de Gramont, Goldbergらの転移を有する進行大腸癌に対して行われた第Ⅲ相試験の7論文を解析した⁷⁾。

① Key Drugsの3剤すべてを治療過程のどこかで使用した症例は、OSの中央値が有意に延長していることを示した。

② 二次治療にCPT-11やL-OHPなどの特定の薬剤を使用することは重要ではなく、一次治療にLV/5-FU+CPT-11、LV/5-FU+L-OHPを使用した群は、LV/5-FU治療群に比べてOS中央値が3.5 ヶ月延長することを明らかにした。

- 前述のN9741試験において治療された切除不能進行大腸癌患者の中から、化学療法により十分な治療効果が得られ、切除可能となった症例をDelaunoyらが報告した⁸⁾。

① 全体の3.3%が切除可能となり、このうち92%はL-OHP使用群であった。切除後観察中央値34 ヶ月で、29.2%は無病状態を維持していた。

⇒ 切除可能となった症例では、TTPおよびOSの中央値が18.4 ヶ月、42.4 ヶ月と優れており、化学療法有効症例の外科治療の重要性を示唆した。

経口抗癌剤を用いた化学療法

- LV/5-FU (infusion) を経口抗癌剤、とくに、カペシタビンに置き換えた治療法が報告されている。
- Cassidyらは、カペシタビンとL-OHPを用いたXELOX療法第Ⅱ相試験において、奏効率55%、TTP7.7ヵ月、OS中央値19.5ヵ月とFOLFOX療法に遜色のない成績を報告した⁹⁾。
- わが国では、切除不能・再発大腸癌におけるカペシタビン（ゼロダ[®]）は、2009年9月からL-OHP、ベバシズマブとの併用療法が認可された。
- 経口フッ化ピリミジン系抗癌剤であるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（S-1）は、結腸・直腸癌の初回治療例を対象とした2つの臨床試験における奏効率は、37.4%と良好で特に原発巣とリンパ節転移巣に対してはそれぞれ35.0%、45.5%の奏効が得られた^{10,11)}。
- わが国で、S-1とCPT-11併用療法（IRIS療法）の切除不能大腸癌に対する2次治療における有効性を、FOLFIRI療法を対象として行なわれた¹²⁾（FIRIS試験）。
 - ① FOLFIRI群、IRIS群のPFS期間中央値はそれぞれ5.1ヵ月および5.8ヵ月であった。OS期間中央値はそれぞれ18.2ヵ月および19.5ヵ月、RR（CR+PR）はそれぞれ16.7%および18.8%であった。
 - ② オキサリプラチンによる前治療歴の有無により層別した場合、前治療歴のある患者におけるPFS期間中央値はFOLFIRI群の3.9ヵ月に対してIRIS群で5.7ヵ月となった。治療歴のない患者ではそれぞれ7.8ヵ月および6.0ヵ月となり、OSに関しても同様の傾向が認められた。
 - ③ FOLFIRI群、IRIS群で高頻度に認められたグレード3/4の有害事象は好中球減少（52.1% vs 36.2% [$P=0.0012$]）、白血球減少（15.6% vs 18.1% [$P=0.5178$]）、下痢（4.7% vs 20.5% [$P<0.0001$])であった。
- ➡ 転移性大腸癌に対する2次治療としてのIRIS療法は、PFSに関してFOLFIRI療法と同等の治療効果が得られた。したがって、投与法がより簡便なIRIS療法は、転移性大腸癌の2次治療における選択肢の1つになりうることが示唆された。

分子標的薬を用いた化学療法

- 大腸癌領域における分子標的治療薬の報告は、2003年のASCOにおいて初めて報告された。
- 血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor；VEGF）に対する95%ヒト化単クローン抗体であるベバシズマブや、上皮細胞増殖因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）に対するマウス-ヒトキメラ単クローン抗体であるセツキシマブ（cetuximab）の臨床応用が報告されている。

a. ベバシズマブ (Bevacizumab ; BV ; アバステン[®]) (p.160参照)

- 一般には、血管新生阻害薬として認知されている。
- わが国では、2007年6月に承認された。
- LV/5-FU療法、IFL療法、FOLFOX療法との併用で、二次治療までが推奨されている。
- 推奨用量は5mg/kgとされている。
- Hurwitzらは、初回治療症例の切除不能・再発大腸癌を対象として、IFL+プラセボ（対照群）vs ベバシズマブ併用療法（IFL+ベバシズマブないし、LV/5-FU+ベバシズマブ）群の臨床第Ⅲ相試験（AVF2107g試験）を行った¹³⁾。
 - ① 当初は、3群を均等割付けし、IFL+ベバシズマブ群の安全性を確認した。
 - ② 中間解析において、IFL+ベバシズマブの安全性を確認した。
 - ③ 奏効率、TTP、OSにおいて、IFL+ベバシズマブ群が有意に優れており、既存の化学療法にベバシズマブを加えることにより、生存期間が延長することを証明した（表3）。
 - ④ 有害事象の発現は、LV/5-FU、IFL療法から予測されたものであった。
 - ⑤ ベバシズマブ併用群において出血、血小板減少、タンパク尿、高血圧などが発現したが、概ね容易に対処可能であったと報告した。
 - ⑥ 低頻度ではあるが、消化管穿孔も認められた。
- Kabbinarは、LV/5-FUにベバシズマブを加えた3つの多施設無作為比較試験を用いて、ベバシズマブの上乗せ効果を再検討した¹⁴⁾。
 - ① この3つの試験では、ベバシズマブの抗腫瘍効果の上乗せは認められたが、サンプルサイズの不足からOSに関して有意差が示されなかったため、LV/5-FU+ベバシズマブ療法の有効性をより正確に評価するために複合解析が行われた。
 - ② LV/5-FUにベバシズマブを加えることにより、統計学的にも有意にベバシズマブの上乗せ効果が認められた（表3）。
- 標準療法であるFOLFOX療法に、ベバシズマブを併用した二次治療群の有用性が、E3200試験で示された（表4）¹⁵⁾。
- TREE1試験においてL-OHPとmFOLFOX6療法群、bolus 5-FU/L-OHP療法群、カペシタビ

表3 ベバシズマブの追加投与のベネフィットの検討

	複合解析		
	LV/5-FU or IFL	LV or IFL+BV	ハザード比
OS	14.6 カ月	17.9 カ月	(死亡に対する) 0.74 P=0.008
PFS	5.6 カ月	8.8 カ月	(死亡に対する) 0.63 P≤0.0001
奏効率	24.5%	34.1%	P=0.019

* 複合解析

(文献13) より)

ン/L-OHP療法群の比較試験，TREE2試験において前述群にベバシズマブを併用した比較試験が行われた^{16, 17)}。

- ① ベバシズマブ併用により奏効率，TTP，OSの延長が認められた。
- ② ベバシズマブ併用による有害事象の発生は許容範囲内であった。
- ③ 3群併せてのOSの中央値は，TREE1試験（ベバシズマブなし）で18.2ヵ月，TREE2試験（ベバシズマブあり）で24.4ヵ月であり，OSの中央値が2年を超えた。

- 切除不能・再発大腸癌の生存期間の変遷を図1に示した。

b. セツキシマブ (cetuximab；アービタックス[®])¹⁸⁾

- わが国では，2008年8月に二次治療以降が保険適応となり，2010年4月に一次治療が保険適応となった。
- KRASの変異は無効予測因子であることが示唆されている。
- 単独/併用療法ともに，セツキシマブは週1回の投与である。
- キメラ抗体であるため，Infusion Reactionの発生率が高い。

表4 E3200試験結果

	FOLFOX	FOLFOX+BV	BV
症例数	271	271	230
奏効率	9.2%	21.8%	3.0%
TTP	4.8 カ月	7.2 カ月	2.7 カ月
MST	10.8 カ月	12.9 カ月	10.2 カ月

(文献13) より)

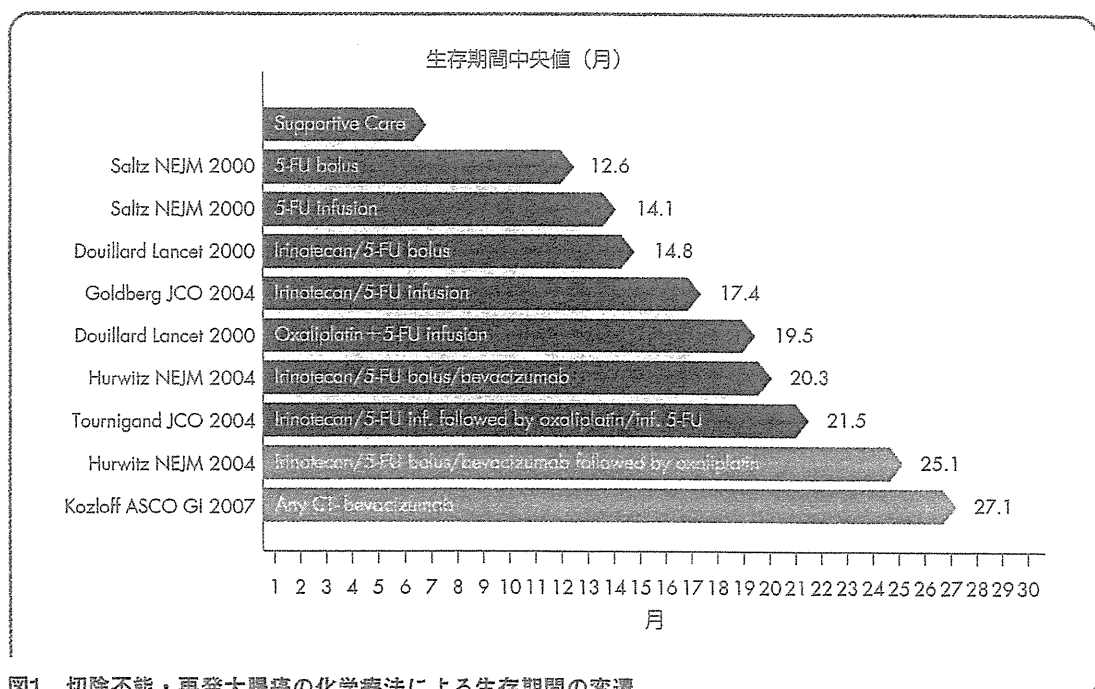


図1 切除不能・再発大腸癌の化学療法による生存期間の変遷

- Lenzらは、CPT-11, L-OHP, フルオロピリミジン抵抗性免疫染色でEGFR陽性の患者に対してのセツキシマブ投与, 多施設共同第Ⅱ相試験を行った²¹⁾.
 - ① 奏効率は12.4%で, OSの中央値は6.6ヵ月, PFSの中央値は1.4ヵ月と報告した.
 - ② 瘡様皮疹の有害事象が82.9%に認められ, グレード3の発疹は4.9%に認められた. 治療反応性と生存は, 発疹の重症度と強く関連していると報告した.
 - ③ EGFRチロシンキナーゼドメインの変異, EGFR遺伝子増幅と抗腫瘍効果の相関は認められなかった.
- CRYSTAL試験は, 化学療法未施行のEGFR陽性の転移を有する結腸・直腸癌患者を対象とした第Ⅲ相試験で, FOLFIRI+セツキシマブ (n=599) 群とFOLFIRI群 (n=599) に振り分けた比較試験であった²²⁾.
 - ① 全症例の検討では, 1年無増悪生存率はセツキシマブ+FOLFIRIで34%, FOLFIRIでは23%であった.
 - ② KRASの解析可能な症例では, KRAS野生型の患者のPFSは, FOLFIRI+セツキシマブ併用で9.9ヵ月, FOLFIRIでは8.7ヵ月であり (ハザード比: 0.68), KRAS変異型の患者ではFOLFIRI+セツキシマブ併用で7.6ヵ月, FOLFIRIで8.1ヵ月であった (ハザード比: 1.07).
 - ③ 奏効率は, KRAS野生型の患者ではセツキシマブ+FOLFIRIで59.3%, FOLFIRI単独では43.2%であり ($P=0.0025$), KRASが変異型の患者では, セツキシマブ+FOLFIRIで36.2%, FOLFIRIで40.2%であった.
- OPUS試験は第Ⅱ相試験で, 化学療法未治療のEGFR陽性転移性結腸・直腸癌患者を対象としたセツキシマブ+FOLFOX4群 (n=168) とFOLFOX4群 (n=169) の比較試験であった. この試験でも, 可能な症例でKRASの解析が行われた²³⁾.
 - ① 奏効率は, KRAS野生型の患者ではFOLFOX4+セツキシマブで60.7%, FOLFOX4で37.0%であり ($P=0.011$), KRAS変異型の患者ではFOLFOX4+セツキシマブで32.7%, FOLFOX4では48.9%であった ($P=0.106$).
 - ② PFSの中央値は, KRAS野生型の患者では, セツキシマブ+FOLFOX4で7.7ヵ月, FOLFOX4で7.2ヵ月であり ($P=0.016$), KRAS変異型の患者では, セツキシマブ+FOLFOX4で5.5ヵ月, FOLFOX4で8.6ヵ月であった ($P=0.0192$).

c. パニツムマブ (Panitumumab; ベクティビックス®)

- EGFRに対するヒト型IgG2モノクローナル抗体であり, セツキシマブ同様EGFRに結合することにより腫瘍増殖が抑制される.
- 完全ヒト型抗体であることからinfusion reactionの頻度が少ない (グレード3以上<1%).
- 投薬間隔は隔週投与である.
- PRIME試験では, 初回治療例におけるFOLFOXに対するパニツムマブの上乗せ効果が検討された²⁴⁾.

- ① 主要評価項目であるPFSは、パニツムマブ併用群で有意にFOLFOX単独群を上回った (10ヵ月vs 8.6ヵ月, HR=0.80, $P=0.01$).
 - ② *KRAS*野生型において、奏効率 (FOLFOX+パニツムマブvs FOLFOX=57% vs 48%, $P=0.02$) と有意な差を認めた. しかし, OS (23.9ヵ月vs 19.7ヵ月, HR=0.88, $P=0.17$) で有意差を認めなかった.
 - ・*KRAS*野生型の一次治療におけるパニツムマブの有効性が示された.
- 20050181試験では、二次治療におけるFOLFIRIに対するパニツムマブの上乗せ効果が検討された²⁵⁾.
- ① 主要評価項目の1つであるPFS (各々 5.9ヵ月vs 3.9ヵ月, HR=0.73, $P=0.004$) および奏効率 (各々 35% vs 10%, $P<0.001$) において、パニツムマブ併用群がFOLFIRI単独群を上回った.
 - ② *KRAS*野生型で、OSにおいては有意差を認めなかった (FOLFIRI+パニツムマブvs FOLFIRI=14.5ヵ月vs 12.5ヵ月, HR=0.85, $P=0.12$).
 - ③ *KRAS*変異型では、PFS, OS, 奏効率のいずれにおいても、パニツムマブ併用による効果の上乗せは認められなかった.
 - ・*KRAS*野生型の二次治療におけるパニツムマブの有効性が示された.

■ わが国での化学療法

- 表5 のごとく、2005年2月から5-FUの持続投与とレボホリナートの併用療法 (de Gramont 療法・sLV5FU2療法など)、4月からオキサリプラチンの投与が可能となった.
- FOLFOX療法ではFOLFOX4が標準レジメンとされているが、煩雑な投与方法のため外来化学療法を考慮してより簡便なmFOLFOX6療法が多く行われている.
- 切除不能・再発大腸癌に対するカペシタビンの認可前に (CapeOX+ベバシズマブの第II相試験JO19380試験) が行われ、わが国での安全性と効果が確認された.
- Cytotoxic Agentsに加え、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブが保険適応となり、一般に臨床での治療薬はすべて欧米と同様となった.
- 切除不能大腸癌FOLFOX療法やFOLFIRI療法とともに、分子標的薬の使用には、多くの高いレベルのエビデンスがあるが、十分な知識を持って治療にあたる必要がある.

表5 わが国での化学療法の変遷

● 2005年2月～	5-FUの用法適応拡大 Bolusから持続へ ⇒ FOLFIRI
● 2005年4月～	オキサリプラチン保険適応 ⇒ FOLFOX
● 2007年6月～	ベバシズマブ
● 2008年8月～	2次/3次治療：セツキシマブ
● 2009年9月～	CapeOX±ベバシズマブ
● 2010年4月～	1次治療：セツキシマブ
● 2010年6月～	パニツムマブ

- 切除不能・再発大腸癌に対する化学療法では、あくまでも生存期間の延長が目的であることに加えて医療費、治療期間などに関する十分な情報提供が重要となる。
- フッ化ピリミジン系経口抗癌薬とオキサリプラチン、イリノテカン、および分子標的薬との併用が可能となると、わが国における切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法の幅はさらに広がると考えられる。

■ 結 語

- FOLFOX療法や、FOLFIRI療法の多剤併用化学療法に加えて、分子標的薬の使用は、切除不能大腸癌の治療では十分なエビデンスがあるが、十分な知識を持って治療に当たる必要がある。
- 切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法は、あくまでも生存期間の延長が目的であることに加えて、医療費、治療期間などの十分な情報提供が重要となる。

(佐藤武郎／渡邊昌彦)

■ 参考文献

- 1) Scheithauer W, et al : Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Br Med J*, 306 (6880): 752-755, 1993.
- 2) Simmonds PC : Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Cancer Collaborative Group. Br Med J*, 321 (7260): 531-535, 2000.
- 3) 大腸癌研究会 編 : 大腸癌治療ガイドライン医師用 2010年版, 金原出版, 東京, 2010.
- 4) Goldberg RM, et al : A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 22 (1): 23-30, 2004.
- 5) Tournigand C, 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.
- 6) Colucci G, et al : Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*, 23 (22): 4866-4875, 2005.
- 7) Grothey A, 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.
- 8) Delaunoit T, et al : Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from; Intergroup N9741. *Ann Oncol*, 16 (3): 425-429, 2005.
- 9) Cassidy J, et al : XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 22 (11): 2084-2091, 2004.
- 10) Ohtsu A, et al : Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Br J Cancer*, 83 (2): 141-145, 2000.
- 11) 大鵬薬品工業株式会社社内資料 : 進行結腸・直腸癌を対象としたS-1後期臨床第Ⅱ相試験(B試験) 研究報告書. No.219, 2003.
- 12) Muro K, et al : Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). *Lancet Oncol*, 11 (9): 853-860, 2010.
- 13) Hurwitz HI, 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.
- 14) Kabbinnar FF, et al : Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil / leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 23 (16): 3706-3712, 2005.
- 15) Giantonio BJ, et al : Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200: 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 (12): 1539-1544, 2007.
- 16) Hochster HS, et al : Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin / fluoropyrimidine (O /F) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): TREE 1 & 2 Studies. *ASCO Abstr.* #3515, 2005.
- 17) Hochster HS, et al : Safety and efficacy of Oxaliplatin / fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE Studies. *ASCO Abstr.* # 3510, 2006.

- 18) Baselga J : The EGFR as a target for anticancer therapy- focus on cetuximab. *Eur J Cancer*, 37: S16-S22, 2001.
- 19) Ciardiello F, et al : Review. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor, *Clinical Cancer Research*, 7: 2958-2970, 2001.
- 20) Arteaga CL : The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J Clin Oncol*, 19: 32s-40s, 2001.
- 21) Lenz HJ, et al : Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol*, 24 (30): 4914-4921, 2006.
- 22) E Van Cutsem, et al : *KRAS* status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab. The CRYSTAL experience. *ASCO Abstr.* #2, 2008.
- 23) Carsten Bokemeyer, et al : *KRAS* status and efficacy in the first-line treatment of patients with mCRC treated with FOLFOX with or without cetuximab. The OPUS experience. *ASCO Abstr.* #4000, 2008.
- 24) Douillard JY, et al : Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*, 28 (28): 4697-4705, 2010.
- 25) Marc Peeters, et al : Randomized Phase 3 Study of Panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI Alone as 2nd-line treatment in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): Patient Reported Outcomes (PRO). *ASCO-GI Abstr.* #282, 2010.