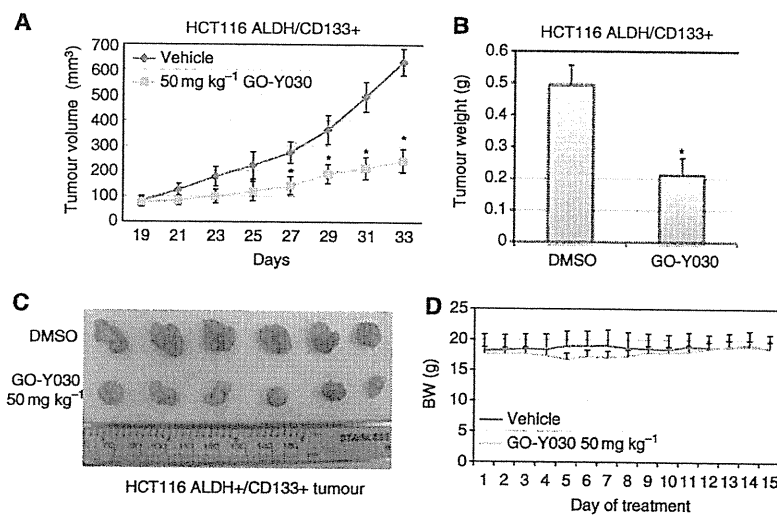


**Figure 5** (A) GO-Y030 suppressed tumour growth in mouse xenografts with SW480 colon cancer stem cells. The mice were given daily intraperitoneal dosages of 50 mg kg<sup>-1</sup> GO-Y030 or DMSO. Tumour volume (A), tumour weight (B), and tumour mass (C) were reduced in GO-Y030-treated mice compared with DMSO vehicle group (\**P*<0.05).



**Figure 6** (A) GO-Y030 suppressed tumour growth in mouse xenografts with HCT-116 colon cancer stem cells. The mice were given daily intraperitoneal dosages of 50 mg kg<sup>-1</sup> GO-Y030 or DMSO. Tumour volume (A), tumour weight (B), and tumour mass (C) were reduced in GO-Y030-treated mice compared with DMSO vehicle group (\**P*<0.05). (D) The reduction of bodyweights of GO-Y030-treated mice was similar to that of the vehicle-treated mice over 15 days of treatments.

potent inhibiting STAT3 for cancer stem cells and is a good drug candidate to target constitutive STAT3 signalling in colorectal cancer stem cells or cancer-initiating cells.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

This research was partly supported by fund from NIH R03CA137479-01A1 to Jiayuh Lin and supported by National

Natural Science Foundation of China (81001005) to Li Lin. We acknowledge Cynthia McAllister and David Dunaway at the Flow Cytometry Core of Nationwide Children's Hospital for running flow cytometry assay. We thank David Jou for reading the manuscript.

Supplementary Information accompanies the paper on British Journal of Cancer website (<http://www.nature.com/bjc>)

**REFERENCES**

- Aggarwal B, Shishodia S (2006) Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol* 71: 1397–1421
- Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, Haegebarth A, Korving J, Begthel H, Peters PJ, Clevers H (2007) Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature* 449(7165): 1003–1007
- Bharti A, Donato N, Aggarwal B (2003) Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive and IL-6-inducible STAT3 phosphorylation in human multiple myeloma cells. *J Immunol* 171: 3863–3871
- Boman BM, Huang E (2008) Human colon cancer stem cells: a new paradigm in gastrointestinal oncology. *J Clin Oncol* 26(17): 2828–2838
- Bromberg J, Wrzeszczynska M, Devgan G, Zhao Y, Pestell R, Albanese C, Darnell JJ (1999) Stat3 as an oncogene. *Cell* 98(3): 295–303
- Calo VV, Migliavacca M, Bazan V, Macaluso M, Buscemi M, Gebbia N, Russo A (2003) STAT proteins: from normal control of cellular events to tumorigenesis. *J Cell Physiol* 197: 157–168
- Catlett-Falcone R, Landowski TH, Oshiro MM, Turkson J, Levitzki A, Savino R, Ciliberto G, Moscinski L, Fernandez-Luna JL, Nunez G, Dalton WS, Jove R (1999) Constitutive activation of Stat3 signaling confers resistance to apoptosis in human U266 myeloma cells. *Immunity* 10(1): 105–115
- Cen L, Hutzen B, Ball S, DeAngelis S, Chen CL, Fuchs JR, Li C, Li PK, Lin J (2009) New structural analogues of curcumin exhibit potent growth suppressive activity in human colorectal carcinoma cells. *BMC Cancer* 9: 99
- Chauhan DP (2002) Chemotherapeutic potential of curcumin for colorectal cancer. *Curr Pharm Des* 8(19): 1695–1706
- Corvinus FM, Orth C, Moriggl R, Tsareva SA, Wagner S, Pfitzner EB, Baus D, Kaufmann R, Huber LA, Zatloukal K, Beug H, Ohlschlager P, Schutz A, Halbhauer KJ, Friedrich K (2005) Persistent STAT3 activation in colon cancer is associated with enhanced cell proliferation and tumor growth. *Neoplasia* 7(6): 545–555
- Dalerba P, Dylla SJ, Park IK, Liu R, Wang X, Cho RW, Hoey T, Gurney A, Huang EH, Simeone DM, Shelton AA, Parmiani G, Castelli C, Clarke MF (2007) Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(24): 10158–10163
- Diaz N, Minton S, Cox C, Bowman T, Gritsko T, Garcia R, Eweis I, Wloch M, Livingston S, Seijo E, Cantor A, Lee JH, Beam CA, Sullivan D, Jove R, Muro-Cacho CA (2006) Activation of stat3 in primary tumors from high-risk breast cancer patients is associated with elevated levels of activated SRC and survivin expression. *Clin Cancer Res* 12(1): 20–28
- Dontu G, Jackson KW, McNicholas E, Kawamura MJ, Abdallah WM, Wicha MS (2004) Role of Notch signaling in cell-fate determination of human mammary stem/progenitor cells. *Breast Cancer Res* 6(6): R605–R615
- Du L, Wang H, He L, Zhang J, Ni B, Wang X, Jin H, Cahuzac N, Mehrpour M, Lu Y, Chen Q (2008) CD44 is of functional importance for colorectal cancer stem cells. *Clin Cancer Res* 14(21): 6751–6760
- Faruqi T, Gomez D, Bustelo X, Bar-Sagi D, Reich N (2001) Rac1 mediates STAT3 activation by autocrine IL-6. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 9014–9019
- Frank DA (2007) STAT3 as a central mediator of neoplastic cellular transformation. *Cancer Lett* 251(2): 199–210
- Germain D, Frank DA (2007) Targeting the cytoplasmic and nuclear functions of signal transducers and activators of transcription 3 for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 13(19): 5665–5669
- Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, Monville F, Dutcher J, Brown M, Jacquemier J, Viens P, Kleer CG, Liu S, Schott A, Hayes D, Birnbaum D, Wicha MS, Dontu G (2007) ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell* 1(5): 555–567
- Gritsko T, Williams A, Turkson J, Kaneko S, Bowman T, Huang M, Nam S, Eweis I, Diaz N, Sullivan D, Yoder S, Enkemann S, Eschrich S, Lee J, Beam C, Cheng J, Minton S, Muro-Cacho C, Jove R (2006) Persistent activation of stat3 signaling induces survivin gene expression and confers resistance to apoptosis in human breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 12: 11–19
- Grivnenkov S, Karin M (2008) Autocrine IL-6 signaling: a key event in tumorigenesis? *Cancer Cell* 13(1): 7–9
- Hanif R, Qiao L, Shiff SJ, Rigas B (1997) Curcumin, a natural plant phenolic food additive, inhibits cell proliferation and induces cell cycle changes in colon adenocarcinoma cell lines by a prostaglandin-independent pathway. *J Lab Clin Med* 130(6): 576–584
- Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV (2008) Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci* 65(11): 1631–1652
- Huang EH, Hynes MJ, Zhang T, Ginestier C, Dontu G, Appelman Fields JZ, Wicha MS, Boman BM (2009) Aldehyde dehydrogenase 1 is marker for normal and malignant human colonic stem cells (SC) and trace SC overpopulation during colon tumorigenesis. *Cancer Res* 69(8): 3382–33
- Huey R, Morris GM, Olson AJ, Goodsell DS (2007) An empirical free energy field with charge-based desolvation and intramolecular evaluation. *J Comp Chem* 28: 1145–1152
- Johnson JJ, Mukhtar H (2007) Curcumin for chemoprevention of col cancer. *Cancer Lett* 255(2): 170–181
- Kaptein A, Paillard V, Saunders M (1996) Dominant negative stat3 mutants inhibit interleukin-6-induced Jak-STAT signal transduction. *J Biol Chem* 271(11): 5961–5964
- Kawamori T, Lubet R, Steele VE, Kelloff GJ, Kaskey RB, Rao CV, Reddy (1999) Chemopreventive effect of curcumin, a naturally occurring anti-inflammatory agent, during the promotion/progression stages of col cancer. *Cancer Res* 59(3): 597–601
- Kusaba T, Nakayama T, Yamazumi K, Yakata Y, Yoshizaki A, Nagayasu Sekine I (2005) Expression of p-STAT3 in human colorectal adenocarcinoma and adenoma; correlation with clinicopathological factors. *J C Pathol* 58: 833–838
- Li H, Li C (2010) Multiple ligand simultaneous docking: orchestration of ligands in binding sites of protein. *J Comput Chem* 31(1): 2014–2022
- Lin Q, Lai R, Chirieac LR, Li C, Thomazy VA, Grammatikakis I, Rassidat GZ, Zhang W, Fujio Y, Kunisada K, Hamilton SR, Amin HM (2006) Constitutive activation of JAK3/STAT3 in colon carcinoma tumors a cell lines: inhibition of JAK3/STAT3 signaling induces apoptosis and cell cycle arrest of colon carcinoma cells. *Am J Pathol* 167(4): 969–980
- Liu S, Wicha M (2010) Targeting breast cancer stem cells. *J Clin Oncol* 28(25): 4006–4012
- Magni M, Shammah S, Schiro R, Mellado W, Dalla-Favera R, Gianni A (1996) Induction of cyclophosphamide-resistance by aldehyde-dehydrogenase gene transfer. *Blood* 87(3): 1097–1103
- O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE (2007) A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 445(7123): 106–110
- Ohuri H, Yamakoshi H, Tomizawa M, Shibuya M, Kakudo Y, Takahashi Takahashi S, Kato S, Suzuki T, Ishioka C, Iwabuchi Y, Shibata H (2005) Synthesis and biological analysis of new curcumin analogues bearing enhanced potential for the medicinal treatment of cancer. *Mol Cancer Ther* 5(10): 2563–2571
- Real PJ, Sierra A, De Juan A, Segovia JC, Lopez-Vega J, Fernandez-Luna JL (2002) Resistance to chemotherapy via Stat dependent overexpression of Bcl-2 in metastatic breast cancer cells. *Oncogene* 21(50): 7611–7618
- Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle De Maria R (2007) Identification and expansion of human colon-cancer initiating cells. *Nature* 445(7123): 111–115
- Schaefer T, Sanders L, Park O, Nathans D (1997) Functional Differences between STAT 3 and STAT 3. *Mol Cell Biol* 17: 5307–5316
- Shibata H, Yamakoshi H, Sato A, Ohori H, Kakudo Y, Kudo C, Takahashi Watanabe M, Takano H, Ishioka C, Noda T, Iwabuchi Y (2006) Newly synthesized curcumin analog has improved potential to prevent colorectal carcinogenesis in vivo. *Cancer Sci* 100(5): 956–960
- Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB (2004) Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 429(7015): 396–401
- Todaro M, Francipane MG, Medema JP, Stassi G (2010) Colon cancer stem cells: promise of targeted therapy. *Gastroenterology* 138(6): 2151–216
- Tsareva S, Moriggl R, Corvinus F, Wiederanders B, Schütz A, Kovacic Friedrich K (2007) Signal transducer and activator of transcription activation promotes invasive growth of colon carcinomas through matrix metalloproteinase induction. *Neoplasia* 9: 279–291
- Turkson J, Jove R (2002) STAT proteins: novel molecular targets for cancer drug discovery. *Oncogene* 19: 6613–6626
- Xiong H, Zhang Z, Tian X, Sun D, Liang Q, Zhang Y, Lu R, Chen Y, Fan J (2008) Inhibition of JAK1, 2/STAT3 signaling induces apoptosis, cell cycle arrest, and reduces tumor cell invasion in colorectal cancer cells. *Neoplasia* 10: 287–297
- Yoshida A, Rzhetsky A, Hsu LC, Chang C (1998) Human aldehyde dehydrogenase gene family. *Eur J Biochem* 251(3): 549–557
- Yu H, Pardoll D, Jove R (2009) STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 9(11): 798–809

## Acquired/intratatumoral mutation of *KRAS* during metastatic progression of colorectal carcinogenesis

KAZUNORI OTSUKA<sup>1\*</sup>, RIKI SATOYOSHI<sup>2\*</sup>, HIROSHI NANJO<sup>3</sup>, HIDEAKI MIYAZAWA<sup>4</sup>, YUKI ABE<sup>4</sup>, MASAMITSU TANAKA<sup>2</sup>, YUZO YAMAMOTO<sup>4</sup> and HIROYUKI SHIBATA<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Clinical Oncology, <sup>2</sup>Molecular Medicine and Biochemistry, <sup>3</sup>Pathology, and <sup>4</sup>Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Akita University, Akita 010-8543, Japan

Received August 30, 2011; Accepted November 22, 2011

DOI: 10.3892/ol.2011.543

**Abstract.** Mutations at codons 12 and 13 of the *KRAS* gene have been identified as level I predictive biomarkers against the treatment of advanced colorectal cancer with anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibodies. It is thought that the genetic analysis of *KRAS* mutations associated with metastatic colorectal cancer can be routinely conducted using DNA obtained on one occasion from one organ, from the primary or a metastatic site, whichever is preferentially available. However, the issue of tumor heterogeneity resulting from acquired/intratatumoral mutations remains. Recently, the possibility of acquired/intratatumoral mutations in the *KRAS* gene has been reported by two research groups and has ranged from 7.4 to 15.4%. Specimens were collected from advanced colorectal cancer patients with resected primary, and at least one metastatic, site. Direct sequence analysis was performed for *KRAS*, *BRAF* and *PIK3CA*, and immunohistochemistry for glutathione S-transferase II (GSTP) and EGFR. In the current study, we identified an acquired mutation rate of approximately 11.1% in the *KRAS* gene (1/9). This figure is not negligible. Our observation indicates, particularly in the case of metastatic recurrence after a long interval, that there may be considerable tumor heterogeneity resulting from acquired or intratumoral mutations of the *KRAS* gene.

### Introduction

In the last decade, two anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies (EGFR mAbs), cetuximab and panitumumab, were approved for the treatment of EGFR-positive colorectal cancer (CRC) (1,2). EGFR signals are trans-

duced by *KRAS* and follow two signaling pathways, the RAS-RAF-MEK-ERK and RAS-PI3 kinase-AKT/PKB pathways. Mutations at codons 12 and 13 of the *KRAS* gene have been identified as a level I predictive biomarker against the treatment of advanced CRC with anti-EGFR mAbs according to the College of American Pathologists (CAP) level of evidence classification; that is, these mutations have been definitively proven as biomarkers based on evidence from multiple, statistically robust, published trials, and they are generally used in patient management (3). *BRAF* is a serine-threonine kinase located downstream of *KRAS*, which is a component of the RAS-RAF-MEK-ERK signaling pathway (4). A valine to glutamate substitution mutation at codon 600 (V600E) of the *BRAF* gene is a hot spot and is observed in 5-22% of CRCs (4). *BRAF* has a level IIA CAP predictive value, which means that extensive biological and clinical studies have repeatedly shown it to have predictive value for therapy; however, this remains to be validated in statistically robust studies (3). Phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) is composed of a regulatory and a catalytic subunit (5). The latter is encoded by the *PIK3CA* gene. Mutations in *PIK3CA* are observed in 15% of CRCs (6); approximately 70% of *PIK3CA* mutations are located at exon 9 [a glutamic acid to lysine substitution at codons 542 (E542K) and 545 (E545K)] and 20% at exon 20 [a histidine to arginine substitution at codon 1047 (H1047R)] (7). *PIK3CA* has a level IIB CAP predictive value, indicating that it has shown promise in multiple studies; however, sufficient data for its inclusion in categories I or IIA are lacking (3). Although EGFR is a direct target of EGFR mAbs, the EGFR expression level does not have any predictive value in a clinical setting (3). Glutathione S-transferase II (GSTP) is involved in detoxification and may be used as a cancer marker (8). Overexpression of GSTP has been reported to be closely correlated with *KRAS* mutations; the GSTP expression level is higher in CRCs with *KRAS* mutations compared to wild-type *KRAS* (9). Expression of mutant *KRAS* activates GSTP at a transcriptional level. If this observation is reproducible in a clinical setting, the presence of a *KRAS* mutation may be distinguishable by GSTP immunohistochemistry (IHC).

One report, analyzing 233 genes, indicated that there may be differences in as few as 3% of genes between primary and metastatic sites (10). Moreover, mutations in the *KRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* genes occur around the adenoma stage (10). In

---

Correspondence to: Dr Hiroyuki Shibata, Department of Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Akita University, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan  
E-mail: hiroyuki@med.akita-u.ac.jp

\*Contributed equally

**Key words:** *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, colorectal cancer, acquired/intratumor mutation

these situations, it is thought that the routine performance of one genetic test for *KRAS* mutations associated with metastatic CRC using DNA obtained from one organ, either from the primary or a metastatic site, whichever is preferentially available, is sufficient. However, the possibility of considerable tumor heterogeneity remains an issue. Recently, the possibility of acquired or intratumoral mutations of the *KRAS* gene was reported (11,12). Although the number of cases surveyed was small, the frequency of acquired mutations identified was not negligible. In our study, we identified 9 cases in which synchronous or metachronous metastasis was resectable, together with the primary CRC, and determined the status of target genes, including *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *EGFR* and *GSTP* at each of these sites to determine the incidence of acquired mutations that may affect treatment with *EGFR* mAbs.

## Materials and methods

**Patient selection.** Samples were collected from the primary site, and from at least one site of distant synchronous or metachronous metastasis, from 9 patients with colorectal adenocarcinoma whose tumors were resected at Akita University Hospital (Japan). This study was approved by the institutional ethics committee for clinical studies at Akita University, Graduate School of Medicine, on July 20th, 2010, and each of the patients gave their informed consent to the procedure.

**Direct sequencing.** Direct sequencing of codons 12 and 13 of *KRAS*, codon 600 of *BRAF*, and exons 9 and 20 of *PIK3CA* was outsourced to SRL Inc. (Tokyo, Japan) or Falco Biosystems Ltd. (Kyoto, Japan). Briefly, the tumor cell-rich area of a hematoxylin and eosin-stained section was identified by microscopy. Tissue was then removed from the same area of a deparaffinized, unstained section. DNA from sections of that tissue sample was then isolated using the QIAamp FFPE Tissue kit (QIAGEN K.K.; Tokyo, Japan) and exon 1 of the *KRAS* gene, exon 15 of the *BRAF* gene, and exons 9 and 20 of the *PIK3CA* gene were amplified by polymerase chain reaction (PCR). The PCR products were visualized using agarose gel electrophoresis with ethidium bromide staining. PCR DNA fragments were directly sequenced using an ABI 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems; Foster City, CA, USA) according to the manufacturer's instructions.

**Immunohistochemistry.** Almost all of the procedures were performed using a BenchMark XT IHC/ISH Staining Module (Roche Diagnostics K.K.; Tokyo, Japan). Deparaffinized 4- $\mu$ m specimens were used for IHC along with anti-human *EGFR* mouse monoclonal antibody (clone 2-18C9, Dako Japan; Tokyo, Japan), anti-human *KRAS* mouse monoclonal antibody (clone ab55391, Abcam Japan; Tokyo, Japan), and polyclonal rabbit anti-human *GSTP* (311-H, Medical and Biological Laboratories Co., Ltd.; Nagoya, Japan). Immunopositivity for *EGFR* was judged as positive if there were >0.1% positive cells. Immunoreactivities for *KRAS* and *GSTP* were graded as negative (0 to <10% positive cells), + ( $\geq$ 10 to <30% positive cells), ++ (>30 to <70% positive cells) and +++ (>70% positive cells). The percentage of immunopositive cells was calculated by counting at least 400 cancer cells in contiguous fields with the greatest immunopositivity.

## Results

**Patient characteristics.** A total of 9 patients (3 females and 6 males) were included in this observational study. The median age was 67 years (range, 56-75). The patients were diagnosed as having CRC adenocarcinomas (2 rectal and 7 colon cancers). Three synchronous and 5 metachronous liver metastases, 2 synchronous and 5 metachronous lung metastases, and 1 synchronous ovarian metastasis were included. Resection of the primary region and at least one metastasis site was conducted either simultaneously or independently (Table I).

**Sequence analyses of the *KRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* genes.** Regarding *KRAS* mutations, a glycine to aspartic acid mutation at codon 12 (G12D) was observed in the primary region of case 5, and a glycine to aspartic acid mutation at codon 13 (G13D) was observed in the primary region of case 1. In the remaining cases, no mutations were observed in the primary regions (Table I, Fig. 1A). The *KRAS* mutation frequency in the primary region was thus estimated to be 22.2% (2/9). At the metastatic sites, a G12D mutation was observed in both the lung and liver metastatic sites of case 5, and a G13D mutation was observed in the liver metastatic site of case 1. In case 8, a *KRAS* mutation involving a glycine to valine substitution at codon 12 (G12V) was observed in the liver metastatic site (Fig. 1B). In the remaining cases, no mutations were observed in the metastatic regions. The mutation frequency of *KRAS* at each metastatic site was thus estimated to be 27.3% (3/11).

No *BRAF* mutations were observed at exon 15 in the primary regions of all cases other than for case 7 (Fig. 1C). In case 7, a leucine to arginine mutation was observed at codon 597 (L597R) (Fig. 1D). This L597R mutation was also observed at the site of lung metastasis in case 7. No other mutations were observed at any of the remaining metastatic sites. According to the genomic information found in the Catalogue of Somatic Mutations of Cancer (COSMIC), released by the Sanger Institute, L597R was confirmed as a somatic variant (<http://www.sanger.ac.uk/perl/genetics/CGP/cosmic?action=sample&id=749760>).

As for *PIK3CA*, no mutations were observed at exons 9 and 20 in the primary region of all cases with the exception of case 4 (Fig. 1E). In case 4, a glutamine to glutamic acid mutation was observed at codon 546 (Q546E) at exon 9 (Fig. 1F). This Q546E mutation was also observed at the site of liver metastasis in case 4. No mutations were observed at the remaining metastatic sites. Q546E was confirmed as a somatic variant by COSMIC ([http://www.sanger.ac.uk/perl/genetics/CGP/cosmic?action=mut\\_summary&id=6147](http://www.sanger.ac.uk/perl/genetics/CGP/cosmic?action=mut_summary&id=6147)).

**Immunohistochemical analyses of *EGFR*, *KRAS* and *GSTP*.** Immunopositivity for *EGFR* was observed at the primary site in 4 out of the 9 cases (cases 2, 3, 4 and 9) (Table I). A corresponding immunopositivity was observed at the metastatic sites in these 4 cases. However, a different immunopositivity was observed for cases 7 and 8, where the immunoreactivity for *EGFR* was negative at the primary site but positive at the metastatic site (Fig. 2A and B). No immunopositivity was observed at the primary or metastatic sites in the remaining cases.

Table I. Clinical profiling of 9 mCRC patients and their biomarker status.

Characteristic	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Case 9
Age	72	66	65	56	67	75	71	72	57
Gender	M	M	M	F	M	F	M	M	F
Primary	R	A	R	A	A	A	A	T	S
Hist	Wel-mod	Mod	Mod>wel	Mod	Mod	Wel	Mod	Wel	Wel>mod
Meta	Liver	Liver	Liver Lung	Liver	Liver Lung	Liver	Lung	Liver LN	Ovary
Occurence	S	S	M M	S	S S	M	M	M M	S
Interval (D)	-	-	483 1435	-	- -	382	1652	2321 2321	-
KRAS	G13D G13D	Wild Wild	Wild Wild Wild	Wild Wild	G12D G12D G12D	Wild Wild	Wild Wild	Wild G12V G12V	Wild Wild
BRAF	Wild Wild	Wild Wild	Wild Wild Wild	Wild Wild	Wild Wild Wild	Wild Wild	L597R L597R	Wild Wild ND	Wild Wild
PIK3CA	Wild Wild	Wild Wild	Wild Wild Wild	Q546E Q546E	Wild Wild Wild	Wild Wild	Wild Wild	Wild Wild ND	Wild Wild
EGFR	(-) (-)	(+) (+)	(+) (+) (+)	(+) (+)	(-) (-) (-)	(-) (-)	(-) (+)	(-) (+) ND	(+) (+)
GSTP	(+++) (++)	(+++) (++)	(+++) (++) ND	(+++) (+++)	(++) (+++) ND	(-) (-)	(+) ND	(-) (-) ND	(-) (-)

S, synchronous metastasis; M, metachronous metastasis; Wel, well-differentiated; Mod, moderately differentiated; ND, non-defined. Interval indicates days between primary and metastatic lesion resection. CRC, colorectal cancer; LN, lymph node; GSTP, glutathione S-transferase II; EGFR, epidermal growth factor receptor; R, rectal; A, ascending; T, transverse; S, sigmoid.

*Immunoreactivity for KRAS is apparently not dependent on the mutational status of KRAS (Table I, Fig. 2C and D).* Moreover, a correlation between the immunoreactivities or mutational status was not observed between *KRAS* and GSTP in this study (Fig. 2E-G). Therefore, we were unable to diagnose the mutational status of *KRAS* by GSTP IHC in a clinical setting.

*Case presentation.* In this observational study, a difference in the *KRAS* gene status between the primary and metastatic sites was observed in 1 (case 8) out of 9 cases (11.1%). This was independently confirmed by a separate analysis. Furthermore, the same *KRAS* mutation was detected in the resected mediastinal lymph node in case 8. Differences in immunopositivity for EGFR were observed in 2 (cases 7 and 8) out of 9 cases (22.2%). Case 7 was a 71-year-old male with ascending colon cancer. Following the primary resection, a 5-fluorouracil (5-FU) regimen (RPMI regimen) was administered for 6 months as adjuvant chemotherapy but 1,652 days following resection of the primary site, metastasis was evident in one lung and the site was resected (13). Modified leucovorin, fluorouracil

and oxaliplatin (mFOLFOX6) was then administered as adjuvant chemotherapy for 180 days following resection until completion (April, 2011). Case 8 was a 72-year-old male with transverse colon cancer. Following primary resection, adjuvant chemotherapy was similarly administered for 6 months. However, 2,321 days after the primary resection, metastasis was detected at one site in the liver and in one mediastinal lymph node. The two sites were resected and mFOLFOX6 initiated as adjuvant chemotherapy (14). However, on day 159, mFOLFOX6 was terminated due to lung and abdominal lymph node metastases. A folinic acid-fluorouracil-irinotecan (FOLFIRI) regimen was then initiated and continued for 232 days up to the time of writing (15).

## Discussion

In this study, we identified a possibility that acquired or intratumoral mutations may occur in the EGFR signaling pathway during CRC progression. Regarding *KRAS*, mutations in codons 12 and 13 were observed in 2 out of 9 cases at the primary site, and an acquired mutation was found in 1 case at a distal

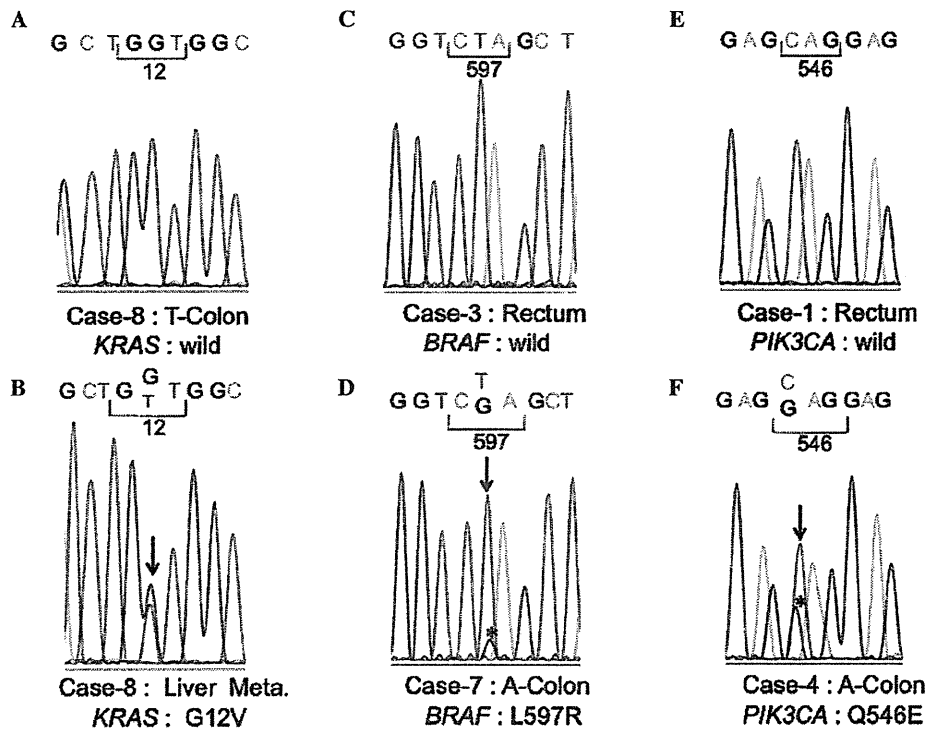


Figure 1. Sequence analyses of *KRAS*, *BRAF* and *PIK3CA*. The representative sequence analysis is shown for each case. Heterozygous mutations are shown by perpendicular lines.

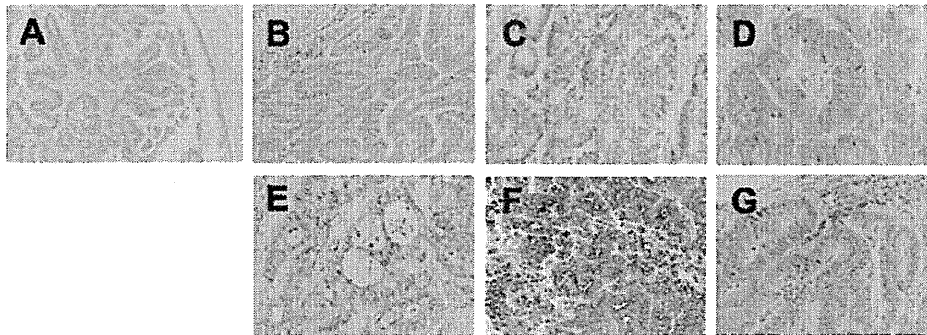


Figure 2. Immunohistochemical analyses of EGFR, KRAS and GSTP. (A) Negative immunoreactivity for EGFR at the primary lesion and (B) positive immunoreactivity at the site of lung metastasis in case 7, (C) negative immunoreactivity for KRAS (G12D) at the primary lesion and (D) positive immunoreactivity for KRAS (G12D) at the site of lung metastasis in case 5, (E) immunoreactivity for GSTP is denoted by (++) at the primary lesion, (F) (+++) at the site of liver metastasis, and (G) (-) at the site of lung metastasis in case 5; all sites had the same KRAS G12D mutation. EGFR, epidermal growth factor receptor; GSTP, glutathione S-transferase II; G12D, glycine to aspartic acid mutation at codon 12.

metastatic site. In previous reports, the mutation frequency of *KRAS* at codons 12 and 13 has ranged from 27 to 53% in CRC, which is similar to our finding (30%). The mutation frequencies of *BRAF* (V600E) and *PIK3CA* (exons 9 and 12) have been reported as 5-22% and 15%, respectively, in CRC. In our study, no oncogenic mutations of *BRAF* or *PIK3CA* were observed at either the primary or the metastatic sites. Differences in EGFR immunoreactivity were observed between the primary and metastatic sites in two instances, cases 7 and 8. In these two cases, the duration between the date of resection of the primary

site and the date of metastatic recurrence was much longer (1,652 and 2,321 days, respectively) than that for the other cases (7 synchronous and 7 metachronous metastatic sites). In the remaining cases, the duration between the date of resection of the primary site and the date of onset of metastatic recurrence ranged from 217 to 952 days (median, 395). Since protein is easily degraded, the IHC analysis of EGFR may be affected by long-term storage. Therefore, the failure to detect immunoreactivity at the primary sites in cases 7 and 8 may be due to protein degradation during long-term storage. However, the direct

sequencing of *KRAS* was successfully performed using DNA obtained from the archived specimens of the primary sites for these cases (Fig. 1). DNA is more stable than protein over longer periods; therefore, the quality of DNA in this study was sufficient for direct sequencing. In case 8, the possibility of an acquired or intratumoral mutation was suspected. The overall incidence of acquired or intratumoral mutations of *KRAS* was approximately 10% in this study, which is nearly identical to that of previous reports. Bouchahda *et al* reported acquired *KRAS* mutations (G12D and G13D) in 2 out of 13 cases (15.4%) (11). Richman *et al* reported intratumoral *KRAS* mutations at codons 12 and 13 in 5 out of 68 cases (7.4%) and an intratumoral *BRAF* mutation (V600E) in 2 cases (2.9%). Thus, in total, mutations in the EGFR pathway were identified in 7 out of 68 cases (10.3%) in their study (12). Although only 9 cases were analyzed in our study, each case had at least one resectable metastatic site and the total number of sites (combining primary and metastatic sites) was 18. Thus, it may be better to report an acquired mutation rate of approximately 11.1% (2/18). In conclusion, when metastatic recurrence occurs after a long interval, it is likely that acquired *KRAS* mutations may be identified.

### Acknowledgements

This study was supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare.

### References

- Vincenzi B, Zoccoli A, Pantano F, Venditti O and Galluzzo S: Cetuximab: from bench to bedside. *Curr Cancer Drug Targets* 10: 80-95, 2010.
- Giusti RM, Cohen MH, Keegan P and Pazdur R: FDA review of a panitumumab (Vectibix) clinical trial for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 14: 284-290, 2009.
- Ross JS, Torres-Mora J, Wagle N, Jennings TA and Jones DM: Biomarker-based prediction of response to therapy for colorectal cancer. *Am J Clin Pathol* 134: 478-490, 2010.
- Garnett MJ and Marais R: Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell* 6: 313-319, 2004.
- Garcia Z, Kumar A, Marques M, Cortes I and Carrera AC: Phosphoinositide 3-kinase controls early and late events in mammalian cell division. *EMBO J* 25: 655-661, 2006.
- De Roock W, Claes B, Bernasconi D, *et al*: Effects of *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, and *PIK3CA* mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 11: 753-762, 2010.
- Samuels Y, Diaz LA Jr, Schmidt-Kittler O, *et al*: Mutant *PIK3CA* promotes cell growth and invasion of human cancer cells. *Cancer Cell* 7: 561-573, 2005.
- Aliya S, Reddanna P and Thyagaraju K: Does glutathione S-transferase Pi (GST-Pi) a marker protein for cancer? *Mol Cell Biochem* 253: 319-327, 2003.
- Miyaniishi K, Takayama T, Ohi M, *et al*: Glutathione S-transferase-pi overexpression is closely associated with K-ras mutation during human colon carcinogenesis. *Gastroenterology* 121: 865-874, 2001.
- Jones S, Chen WD, Parmigiani G, *et al*: Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 4283-4288, 2008.
- Bouchahda M, Karaboué A, Saffroy R, *et al*: Acquired *KRAS* mutations during progression of colorectal cancer metastases: possible implications for therapy and prognosis. *Cancer Chemother Pharmacol* 66: 605-609, 2010.
- Richman SD, Chambers P, Seymour MT, Daly C, Grant S, Hemmings G and Quirke P: Intra-tumoral heterogeneity of *KRAS* and *BRAF* mutation status in patients with advanced colorectal cancer (aCRC) and cost-effectiveness of multiple sample testing. *Anal Cell Pathol* 34: 61-66, 2011.
- Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV and Mayer RJ: Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 23: 8671-8678, 2005.
- André T, Boni C, Navarro M, *et al*: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 27: 3109-3116, 2009.
- 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: 229-237, 2004.

Q3

がん診療連携拠点病院における  
腫瘍センターの役割

回答：大崎市民病院 腫瘍センター・腫瘍内科 がもうまきお 蒲生真紀夫

point

- がん薬物療法，放射線療法などの横断的がん治療の質整備は，がん診療連携拠点病院の最重要課題の一つである。
- レジメン審査，化学療法室・緩和ケアチーム・カンサーボードなどの運営や，がん地域連携などへの取組みには部門を越えた組織的マネジメントが必要である。
- がん診療連携拠点病院でこれらを継続的に遂行するためには，腫瘍センターなどの横断的組織の構築が望まれる。

Q がん診療連携拠点病院には腫瘍センターが設置されているのですか？  
どんな役割を果たすのですか？

A 現状では，すべてが腫瘍センターを備えているわけではなく，一部の大学病院に設置されている程度だと思えます。しかし，本論で述べるように，腫瘍センターはがん診療連携拠点病院の中核機能を維持するためにたいへん重要な役割を果たします。がん診療に特化しているがんセンター病院と，それ以外の診療も行う病院とでは，事情は多少異なるのですが，特に後者においては腫瘍センター整備の必要性はより高いといえます。以下にその理由を説明します。

まず，本邦では人口の高齢化に伴いがん患者が急増し，最大の医療課題となっていることが背景にあります。加えて，新しいがん治療薬に代表される治療開発と，それが臨床現場に導入されるスピードが加速しているので，従来の臓器別縦割りの診療科構造だけで

は，がん治療の進歩に追いつくことが困難になっているのです。

ここで，改めてがん診療を機能別に整理すると，それは

- ①診断（画像・病理）
- ②低侵襲局所療法（内視鏡治療・ほか）
- ③外科的手術
- ④放射線治療
- ⑤薬物療法
- ⑥緩和医療

などの複数のプロセスからなりたっています。①②の比重が大きい比較的早期のがんでは臓器別専門診療科で治療が完結することが多く，③の手術は広い病期のがん治療の主力です。一方で，全身疾患である進行がんや転



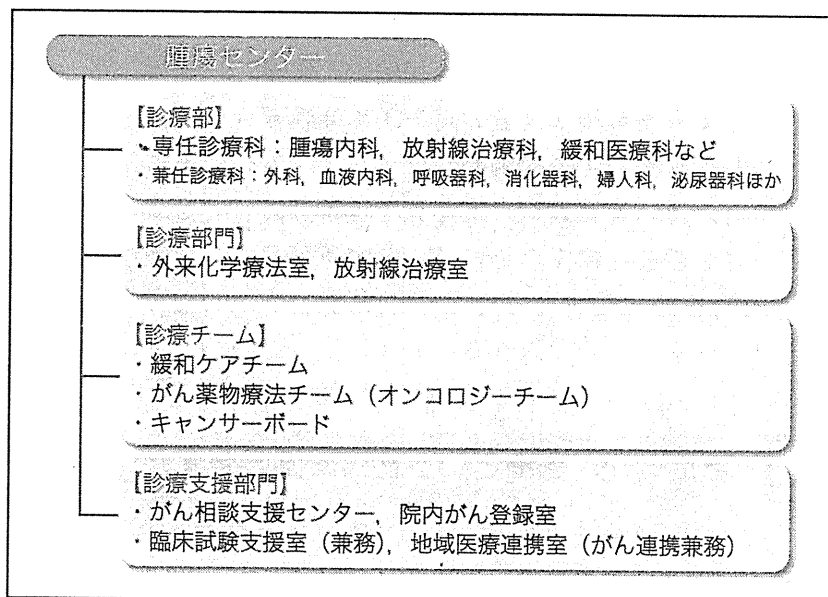


図1 がん診療連携拠点病院・腫瘍センター組織モデル

移・再発がんでは局所療法に加えて④⑤⑥などの臓器横断的な治療(あるいはその組合せ)が行われることとなります。がん診療連携拠点病院は、がん対策基本法に基づいてがん医療の均てん化を推進することを目的として指定されている組織であり、まさにこれらのがん診療の横断的機能の充実が求められます。この取組みは診療科の枠を超えてその病院のがん治療全体の質にかかわるので、それを実現して高い水準で維持するためには、腫瘍センターのような診療科横断的な組織の整備が必要となるのです。

大学病院の既存組織などを参考に、腫瘍センターの要件として想定されるモデル組織案を図1に示します。臓器横断的診療科としては腫瘍内科、放射線治療科、緩和医療科などがあり、それぞれ専任医師の配置が望まれます。一方で、がんセンター病院以外では臓器別専門診療科の医師は、兼任業務となることが多いと思います。このほかに診療支援部門やチームとして、外来化学療法室、放射線治療室、がん登録室、がん相談支援センター、緩和ケアチームなどが腫瘍センターに包含されます。

## Q 腫瘍センターは外来化学療法室の運営にどう関わりますか？

**A** がん薬物療法の標準化と外来化学療法室の運営は腫瘍センターの機能のすべてではありませんが、最大の任務の一つです。この点に関しては、次章以降の先生方が詳しく述べられますので、概略を提示するにとどめます。

従来は治療抵抗性とされてきたがん種においても近年、分子標的薬を中心に新しい治療薬が次々と導入され、しだいに予後が改善してきています。加えて、標準医療が普及したことで、がん薬物療法の大部分が外来化学療法室で行われるようになっていきます。その一

方、新薬の登場やレジメンの多様化に伴い、薬剤の投与手順や副作用管理は複雑化しており、このような環境下で質の高いがん薬物療法を施行するためには組織的なマネジメントが不可欠です。特に地域のがん診療連携拠点病院では、救急医療を含めたがん診療以外の診療活動が膨大であるからこそ、腫瘍セン

ターに腫瘍内科医（がん薬物療法専門医）を配置して、専門的治療と系統的管理を行う必要性が高いのです。こうした診療環境を実現するためには、がん薬物療法専門医を充足させることが急務であり、この分野に進んで専門性を発揮してくれる多くの若い人材が求められています。

## Q 包括的がん医療という言葉を見ますが、どのような意味ですか？

A 包括的がん医療という言葉には使う人によってさまざまな意味がこめられますが、私自身は単に集学的治療を行うことのみならず、がんのあらゆる段階を通して全人的な観点で一貫性のあるがん治療を遂行していくこと、と解釈しています。そのためには、治療選択の科学的根拠はもとより、患者さんの生活背景や希望をも含めた検討をしなければなりません。このために開催されるのが「がん治療方針立案のためのカンファレンス」であり、その運営も腫瘍センターの重要な任務です。改めていうまでもないのですが、がん薬物療法や放射線治療の体制整備のみならず、多くの専門診療科や医師以外のメディカルスタッフのチームメンバーが、それぞれの持ち場で最高の技能を発揮してこそ質の高い

がん診療が行われます。一方ではそれぞれの専門領域が進化するほど、現在の医療水準で何をどう組合せるのが適切なのかという治療方針立案は複雑化します。がん医療が高度に専門化するがゆえに生じるこうした難問を解決するために、その症例の治療に関わる多診療科の医師が集まってのチーム検討が必要になるのです。当院でも昨年からは、腫瘍センターが主体（腫瘍内科が事務局）となり、複数の診療科の協力のもとに、表1に示すいくつかの「がん治療方針立案のためのカンファレンス」を定例化しています。常設の「がん治療方針立案のためのカンファレンス」開催はがん診療連携拠点病院の指定要件の一つにもなっており、この後の章でくわしく解説されます。

包括的がん医療の導入部分について、少し別の側面から補足します。図2には2010年10月に当院腫瘍センターに腫瘍内科が新設

表1 当院腫瘍センターにおけるがん治療方針立案のためのカンファレンス（診療科横断的がん治療方針検討会）

内 容	名 称	頻 度	参加対象者
方針立案	消化器がんボード	週1回	消化器科, 外科, 腫瘍内科, 放射線科
方針立案	放射線治療ボード	月2回	放射線治療科, 腫瘍内科, 呼吸器科
後方視的検討会	泌尿器がんボード (術後病理検討会)	月2回	泌尿器科, 放射線科, 病理科 (腫瘍内科)
検討会・勉強会	全科がん治療ボード (症例検討会)	年6回	がん診療に関わる全科, 全職種

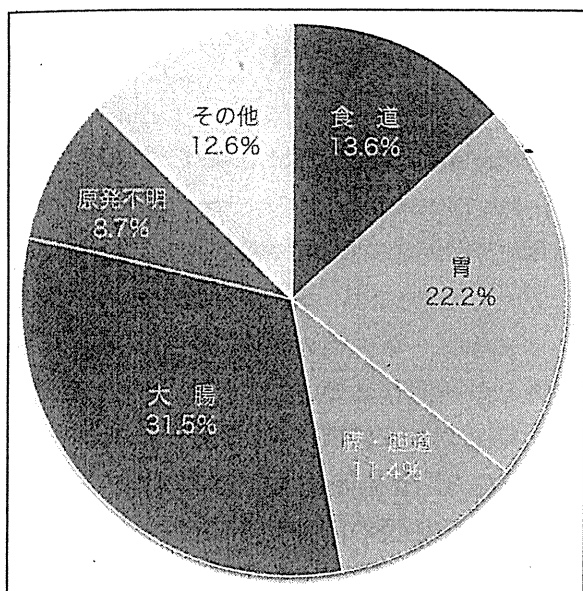


図2 当腫瘍センター・腫瘍内科 初診患者 臓器別内訳 (2010/10~2011/9 359例)

されてから1年間の初診患者359名のがん種を臓器別に分類しました。消化器がんが約80%を占めていましたが、20%あまりが原発不明がんを含むその他の転移性進行がんでした。これらの症例の多くは地域医療機関からの紹介ですが、場合によって臓器別専門診療科への振り分けも含めて、こうした症例を適切な治療ラインに速やかに導入することができるのは、腫瘍センター内で専任の腫瘍内科が診療を行っている大きな利点です。

**Q** 腫瘍センターでは臨床試験が実施されると聞きましたが、通常診療とどのような違いがあるのでしょうか？

**A** がんに限らずあらゆる医療領域において標準治療の普及と同時に、より良い治療開発が進められていることはいうまでもありません。特にがん領域は薬物療法の急速な進歩にもかかわらず、さまざまながん種の、膨大な患者群において、その成績はいまだ到底満足できる水準に達していません。そこで、がん診療連携拠点病院の腫瘍センターには標準医療を広く実践し、がん医療を均てん化していくことと同時に、新しい治療開発に取り組んでいく姿勢が求められます。その際には、単施設の試験的取組みではなく、よく計画された多施設共同臨床試験に取り組むことが勧められます。さらに、臨床試験に登録して治療を行うということは、近未来のがん治療を改善するためのアウトカムにつながるのみならず、じつは日々のがん診療を計画に基づいて正確に実践するトレーニングとしてもきわめて有効なのです。臨床試験治療自体は、

基本的に標準治療（現在の医療水準における最高の治療）をベースに組立てられていますから、試験に参加する患者自身もほとんどの場合、治療の最大限の恩恵を受けることが期待できます。一方で、こうした枠組みの中で治療を行う医療者側も徹底した安全管理や診療プロセス管理の能力が磨かれます。結果としてがん治療医としての実力の向上が期待できるので、若手医師は積極的に取組むことをお勧めします。

日本ではこうした臨床試験実施体制が海外に比べ未成熟だったことが、新薬開発の遅れ、いわゆる drug lag につながり、本邦の患者が全体として大きな不利益を被る一因ともなりました。したがって、がん診療連携拠点病院にこれから整備されていくであろう腫瘍センターには、大規模な臨床試験に参加して診療を行うための環境整備を行う責任があるといえます。



## 腫瘍センターは、がんの地域連携にどのような役割を果たすのですか？



がん罹患とがん死亡が日本人の最大の健康問題であることは先に述べました。がんは医療問題であると同時に私たちの社会的な問題でもあり、腫瘍センターはこの問題に正面から取組まなくてはなりません。

診療の側面だけみても、がんはその発症から、手術、再発サーベイランス、切除不能・再発がんの治療、病期を問わない緩和・支持療法や終末期ケアなど、さまざまな病態に対してその時々適切なケアをとぎれなく提供していくことが必要です。しかしながら、これらのプロセスをすべての患者に対して単一病院で提供することは不可能です。がん診療「連携」拠点病院の意味するところは、この包括的治療・ケアの継続性をいかに実現するか、という点に集約されます。このためには診療機能を充実させることだけでは不十分で、図1に挙げたように事務部門を含む横断的なマネジメント部門の整備が重要です。

さらに目指すべき次のステップはこうした

連携機能を病院内部だけではなく、地域社会に向けて開いていくことです。例えば、地域全体でがんの在宅ケアや施設でのケアを支援していくためには、病診連携という枠組みにとどまらず、その他の福祉施設や居宅介護事業者との連携も必要でしょう。また、がん相談支援センターには、院内の患者サポートにとどまらず、患者会やがんサロンなどの患者、家族、地域住民の活動と連携していくことも求められます。院内がん登録業務も地域がん登録と連動したデータベース構築を実現することで、県や国のがん医療政策に生かされていくはずですが、そうしたシステムをそれぞれの地域から提案していくこと、それを通じて世界に先んじて超高齢化社会を迎える日本から、新しいがん医療のマネジメントモデルを創出し発信する事業に参画すること、これらは、がん医療の科学的エビデンスを創出することと等しく、これからの若いがん医療者が挑戦すべき課題であると思います。

### [文 献]

- 1) 根本建二, 他: Cancer Board 複数多科合同診断・治療戦略会議の現状と今後のあり方 がんセンター主導によるキャンサーボードの集中開催. 日本癌治療学会雑誌 45: 369, 2010
- 2) 石岡千加史: Ⅲ. 腫瘍内科医の育成と役割 がんプロフェッショナル養成プランによる腫瘍内科医の養成. 日本内科学会雑誌 98: 1940-1946, 2009
- 3) 広井良典: “持続可能な福祉社会”. ちくま書房, 2006

# 医療の質安全保証に向けた 臨床知識の構造化 (3)

## 患者状態適応型パス

臨床知識の活用・分析

飯塚悦功・水流聡子・棟近雅彦 監修  
PCAPS 研究会 編著

PCAPSを、実践に用いることでチーム医療の質と安全が向上し、分析に用いることで病院の臨床標準や診療体制の評価・改善が進めやすくなります。よりよい医療の形に関する議論・合意形成・共有化を支援するPCAPSは、医療の「社会技術化」を推進する可能性をもっています。

2011年版  
日本規格協会

東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター  
医療安全管理学寄付講座 特任教授  
(東京大学 公共政策大学院・法科大学院 教員) 児玉 安司

# 目 次

まえがき

PCAPS 研究会

## 第 1 部 総 論

(水流・飯塚・棟近)

1. “実装”のためのコンテンツ増産と導入プロセス設計 ……(解説：水流・飯塚・棟近) …… 24
2. “分析”のためのデータ項目の特定と取得の方法論 ……(解説：水流・飯塚・棟近) …… 29
3. PCAPS がん診療プロセス質評価構造モデルと指標開発 …… 34
  - 3.1 研究概要 ……(解説：水流・飯塚・棟近・下野) …… 34
  - 3.2 がん手術療法(脳腫瘍) ……(解説：名取) …… 38
  - 3.3 がん手術療法(肺がん) ……(解説：矢野) …… 39
  - 3.4 がん手術療法(乳がん) ……(解説：青儀) …… 40
  - 3.5 がん手術療法(大腸がん) ……(解説：吉岡) …… 41
  - 3.6 がん手術療法(前立腺がん) ……(解説：吉井) …… 42
  - 3.7 がん薬物療法(肺がん) ……(解説：新海) …… 44
  - 3.8 がん薬物療法(大腸がん) ……(解説：蒲生) …… 45

## 第 2 部 臨床知識コンテンツ

(PCAPS 研究会／水流・加藤・下野・小柴・黒田)

4. がん手術領域 …… 49
  - 4.1 胃がん ……(解説：野崎・栗田) …… 49
5. がん薬物療法領域 ……(解説：蒲生) …… 55
6. 手術領域 …… 64
  - 6.1 手術(周術期) ……[解説：伊藤(勲)・井手(洋)・成松・浦田・緒方・名取・小柴] …… 64

法によってどの時点で評価するのか方向性は定まっておらず、ほとんど評価されていないのが実情である。

### 3.8 がん薬物療法（大腸がん）

#### (1) はじめに

固形に対するがん薬物療法は大別すると、①切除不能進行がん・再発がんに対する薬物療法、②周術期（術前・術後）補助薬物療法、③化学放射線療法がある。最大の課題である①の切除不能がんの治療の目標は、治癒ではなく延命と QOL の最大化である。本研究では切除不能大腸がんに対する薬物療法を中心に構造化を行った。この対象群におけるアウトカム達成には毒性と有効性の管理は特に重要である。診療プロセスはレジメン実施が繰り返されることになる。

#### (2) がん診断・治療前診断

切除不能がんの薬物療法管理において、がん診断に関しては存在診断、質的診断（病理組織診断）、病期診断に関しては既に行われていることが前提である。そのうえで、重要な事項は下記のとおりである。①ベースラインの腫瘍評価（転移部位・サイズ）：治療開始前に行うこと。②分子マーカー：治療反応性や予後予測の側面でレジメン選択の決定的因子であり得る。例えば、大腸がんの場合には KRAS 遺伝子変異の変異は抗 EGFR 抗体薬に対する感受性を規定するため事前に診断されなければならない。③患者背景・併存症診断：年齢、PS、併存症などの診断が適切に行われていることは、レジメン選択や毒性管理のため必須である。

#### (3) 治療計画立案

大腸がん薬物療法の治療計画（治療レジメン）に関しては、エビデンスに基づいた標準療法が確立しており、一次治療、二次治療、三次治療まで含めた、アルゴリズム型のガイドラインが既に利用可能であるが、常に更新されている。レジメン選択に関しては、治療前診断の情報を元に、ガイドライン上の複数の選択肢から選択されることになる。

#### (4) 治療介入

治療介入、つまり、レジメン実施では薬剂量や輸液量、実施時間などまでの投与手順が標準化されているが、施設ごとの管理には過重な負荷もあり、共有化が求められる。急性毒性の管理や治療介入の間期に生じる副作用のモニタリングもレジメン特異的な指標が存在する。

#### (5) 腫瘍評価

腫瘍評価は進行がん治療管理の最大の問題であることはあまり強調されていない。具体的な評価項目は、臨床症状、画像所見、腫瘍マーカーなどであり、治療前のベースラインから一定の間隔で常にモニタリングされる必要がある。切除不能大腸がんであれば、平均的には 8～10 週前後の間隔である。無効な治療を漫然と続けることはむしろ患者の QOL を損なう有害な医療行為であり、中止を提案することは、がん薬物療法専門医の最も重要な専門性である。

### (6) 経過観察

狭義でのレジメン実施中の間期，副作用観察について述べる。この間，多くの場合，患者は自宅，つまり医療者の管理外の環境にいることは質管理上の重要なポイントである。いわゆるPRO（Patient Reported Outcomes：患者報告に基づくアウトカム）をサポートするための管理指標が共有されていることが理想型である。その前提として，レジメンごとの毒性管理指標の重要性は既述したとおりである。

### (7) まとめ

切除不能大腸がんの薬物療法マネジメントにかかわる質管理指標について述べた。臓器別にレジメン，経過観察における副作用管理指標や，分子マーカー・腫瘍マーカーが異なるが，質管理の構造には共通性があり，このモデルは他のがん種に敷衍する形で展開できると考えられる。



## 5. がん薬物療法領域

### (1) 背景と問題意識

従来は治療抵抗性とされてきたがん種においても近年、分子標的薬を中心に新しい治療薬が次々と導入され、しだいに予後が改善している。加えて、標準医療が普及したことで、がん薬物療法の大部分が外来通院で行われるようになってきている。一方で、新薬の登場やレジメンの多様化に伴い、薬剤の投与手順や副作用管理は複雑化しており、安全で効果的な治療実施のために、個々の治療施設は新規レジメンの審査や登録に大きな労力を強いられている。

さらに、臨床試験の枠組みによる治療を除く一般診療では適切な症例選択や、減量休業、腫瘍評価を含めた治療の経過全体を通じた管理ロジックは必ずしも可視化されておらず、個々の治療医の裁量にゆだねられているのが現状である。イレッサ訴訟という耳目を集めた一事例は、がん薬物療法から得られるかもしれない利益とあり得る有害性のある極端な形で提示したが、それは日常の実地医療の底流に常に存在していることを専門医療者ならば知っている。その境界制御が論理的には一定の構造モデルで示され得るものならば、それは示されなければならない。

### (2) がん薬物療法コンテンツの特徴

2010年度までに治療計画時から、実施、副作用評価、実施継続（反復）、腫瘍評価、中止までのプロセスをユニット化し、移行条件を定めてアルゴリズム化した。このPCAPS構造を用いることで、レジメン実施の標準化のみならず、副作用観察や治療継続判断のプロセス管理を標準化することを目的としている。

2011年度は各ユニットの判断要素、実施要素として、以下の内容を整備した。

#### A1（治療計画・適用）

用いるがん薬物療法適応患者プロフィールを定め、必要なデータ要素を構造化した。

#### A3（レジメン実施）

大腸がんを例に標準治療レジメンを薬剤種と使用量まで定義し、データベース化した。

#### A4（レジメン継続評価）

用いられる副作用観察結果の評価項目を副作用観察テーブルとして作成した。その際にはがん薬物療法に汎用的に用いられる共通観察項目とレジメン特異的副作用を大きく区分したうえで、それぞれ血液毒性、非血液毒性、検査値異常の項目を設定した。実際のそれぞれの項目評価には基本的にCTCAE v4.0を用いることとした。

### (3) 今後の課題と可能性

適用時の患者プロフィール項目、標準レジメン、副作用観察項目などのマスター必要項目を作成したことで、システムを実装するための必要な要件定義をほぼ終了した。現在、がん薬物療法臨床プロセスチャート（CPC）のシステムの実装が現在進行中で、まもなく終了する予定である。レジメンごとの休業基準、減量基準に関しても、定義可能なレジメンから参照テーブルとして随時追加していく予定である。作成したベータ版を用いて、プロスペクティブに



図表 5.2 移行ロジック一覧 [がん薬物療法 (進行・再発)]

現ユニット	移行条件		移行先	並列対象
A0			A1	
A1	薬物療法適用判断知識を満たす		A2	
	除外検討知識を満たさない			
A2	薬物療法適用判断知識を満たすことを再確認した		A3	
	除外検討知識を満たさないことを再確認した			
	腫瘍所見が28日以内にある			
	検査値データが開始基準を満たす			
	自他覚所見が開始基準を満たす			
A3	予定の期間、自己モニタリングを終了		A4	
	自覚的に重篤な合併症なし			
	毒性中止		Z1	
	化学療法に起因する合併症治療が必要		B1	
A4	継続・投与量変更なし		A3	
	検査値データが開始基準を満たしている			
	自他覚所見が開始基準を満たしている			
	投与量増量		A3	
	検査値データが開始基準を満たしている			
	自他覚所見が開始基準を満たしている			
	投与量減量		A3	
	最低でも2,3か月に1回の頻度で行う		A5	
	患者が希望した			
	中止参照テーブルを満たす		Z1	
	患者が希望した			
	減量後、再度減量基準を満たす		Z2	
	これ以上の治療が有効と認められない			
	投与延期		A4-1	
A4-1	投与延期終了		A4	
	化学療法に起因する合併症治療が必要			
A5	次のレジメン		A1	
	新病変の出現	あり	Z2	
	計測可能病変	30%以上の増大		
	評価可能病変の明らかな増悪	あり		
	胸水	あり		
	腹水	あり		
	腫瘍マーカー	レジメンを中止するほどの異常あり		
	腫瘍に伴う症状の悪化	あり	A4	
	新病変の出現	なし		
	計測可能病変	30%未満縮小		
	評価可能病変の明らかな増悪	なし		
	胸水	なし		
	腹水	なし		
	腫瘍マーカー	レジメンを中止するほどの異常なし		
Z1	次のレジメン		A1	
	BSC (Best Supportive Care)		P1	
Z2	次のレジメン		A1	
	BSC (Best Supportive Care)		P1	
P1			End	
B1				

Ver.11 [11.12.13]

図表 5.3 レジメンテーブル

がん種	ID	レジメン名	使用薬剤			
			一般名	一般名 _IDコード	製品名	製品名 _IDコード
大腸がん	C1	mFOLFOX6 +bev	ペバシツマブ			
			オキザリプラチン			
			レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus フルオロウラシル持続 (46h)			
大腸がん	C2	FOLFORI +bev	ペバシツマブ			
			イリノテカン			
			レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus フルオロウラシル持続 (46h)			
大腸がん	C3	sLV5FUI +bev	ペバシツマブ			
			レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus フルオロウラシル持続 (46h)			
			フルオロウラシル持続 (46h)			
大腸がん	C4	mFOLFOX6	オキザリプラチン			
			レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus フルオロウラシル持続 (46h)			
			フルオロウラシル持続 (46h)			
大腸がん	C5	FOLFORI	イリノテカン			
			レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus フルオロウラシル持続 (46h)			
			フルオロウラシル持続 (46h)			
大腸がん	C6	sLV5FU2	レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus フルオロウラシル持続 (46h)			
			フルオロウラシル持続 (46h)			
大腸がん	C8	IRIS+bev.	ペバシツマブ			
			イリノテカン			
			S-1(po)			
大腸がん	IRIS(/3w)	IRIS(/3w)	イリノテカン			
			S-1(po)			
大腸がん	IRIS(/4w)	IRIS(/4w)	イリノテカン			
			S-1(po)			
大腸がん	C9	irinotecan	イリノテカン			
大腸がん	C11	cetuximab +irinotecan(w)	セツキシマブ			
			イリノテカン			
			セツキシマブ			
大腸がん	C12	cetuximab +irinotecan(bw)	セツキシマブ			
			セツキシマブ			
			イリノテカン			
大腸がん	C13	cetuximab	セツキシマブ			
			セツキシマブ			
大腸がん	C14	cetuximab +mFOLFOX	セツキシマブ			
			セツキシマブ			
			オキザリプラチン			
			レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus フルオロウラシル持続 (46h)			
大腸がん		panitumumab +mFOLFOX	パニツムマブ			
			オキザリプラチン			
			レボホリナートカルシウム			
			フルオロウラシル bolus フルオロウラシル持続 (46h)			
			フルオロウラシル持続 (46h)			