

大腸癌術後サーベイランス

高橋孝夫*1・吉田和弘*2

abstract

大腸癌術後サーベイランスの意義は、再発巣を早期に発見し、治癒切除術を含め早期の治療を開始することにより、予後改善に寄与することである。フォローアップの検査法、間隔、期間など一定の見解は得られていないが、最近の無作為化比較試験（RCT）、メタアナリシスによるエビデンスをまとめ、本邦の『大腸癌治療ガイドライン』と欧米のガイドラインを比較し、本邦において推奨されているサーベイランス法について述べた。医療経済的に必要最小限の検査で効率よく大腸癌術後の再発を発見することが理想であり、現状では原発巣の部位や進行度による再発様式の特徴を考慮した定期的なサーベイランスを計画することが期待される。

はじめに

大腸癌研究会における大腸癌全国登録1991～1994年度症例の統計によると大腸癌stage別の5年生存率は、結腸癌治癒切除後のstage Iが90.6%、stage IIが83.6%、stage IIIaが76.1%、stage IIIbが62.1%で、一方、直腸癌ではstage Iが89.3%、stage IIが76.4%、stage IIIaが64.7%、stage IIIbが47.1%であった¹⁾。大腸癌研究会プロジェクト研究1991～1996年症例におけるstage II、IIIの再発率はそれぞれ13.3%、30.8%と報告されている¹⁾。大腸癌術後フォローアップ研究会は、2001年に大腸癌治癒切除後の至適フォローアップ方法を明らかにするために設立された研究会である。それによると本邦18施設にて1997～2000年に行われた大腸癌手術症例4,577例で解析を行った結果、再発率に関しstage別に結腸癌、直腸癌で比較されているが、stageが進行するに伴い再発率が高くなり、類似した解析結果となった²⁾。術

後サーベイランスにより再発巣を早く発見することで、再発巣に対し再発巣切除を含めた早めの治療を開始できれば、さらなる予後改善に繋がる可能性があると思われる。

大腸癌治癒切除後のサーベイランスにおける研究は少なく、サーベイランス法は一定の見解が得られていなかった。本邦においては欧米と比較し、intensiveなサーベイランスを施行されることが多かったが、その妥当性が検証されることはなかった。そこで2003年に大腸癌研究会により「大腸癌術後のフォローアップに関する研究」が多施設で施行され、その結果を基に2005年に刊行された『大腸癌治療ガイドライン（ガイドライン2005）』において本邦におけるサーベイランスの指針が初めて示された。現在では改訂された2010年版の『大腸癌治療ガイドライン（ガイドライン2010）』に基づいて大腸癌術後サーベイランスを行っていると考えられる。本稿においては①大腸癌術後サーベイランスの意義、②大腸癌術後サーベイランスに関するエビデンス、③本

*1 岐阜大学大学院腫瘍制御学講座腫瘍外科講師

*2 岐阜大学大学院腫瘍制御学講座腫瘍外科教授

表1 大腸癌術後フォローアップに関する試験

著者	発表年	Study design	症例数	再発率	発見時期	再発巣治癒切除率	予後
Ohlsson ⁵⁾	1995	RCT	107	32% vs 33% (n.s.)	1.7年:2.0年 (n.s.)	29% vs 17% (n.s.)	5生率:75% vs 67% (n.s.)
Mäkelä ⁶⁾	1995	RCT	106	42% vs 39% (n.s.)	10カ月 vs 15カ月 (p=0.002)	22% vs 14% (n.s.)	5生率:59% vs 54% (n.s.)
Kjeldsen ⁷⁾	1997	RCT	597	26% vs 26% (n.s.)	18カ月 vs 27カ月 (p<0.01)	20% vs 7% (p<0.01)	5生率:70% vs 68% (n.s.)
Pietra ⁸⁾	1998	RCT	207	局所再発 25% vs 19% (n.s.)	局所再発 10カ月 vs 20カ月 (p<0.0003)	局所再発 65% vs 10% (p<0.01)	5生率:73% vs 58% (p<0.02)
Schoemaker ⁹⁾	1998	RCT	325	34% vs 41% (n.s.)	—	—	5生率:76% vs 70% (n.s.)
Secco ¹⁰⁾	2002	RCT	358	53% vs 57% (n.s.)	—	31% vs 16% (p<0.01)	再発高危険群5生率:50% vs 32% (p<0.05) 再発低危険群5生率:80% vs 60% (p<0.01)
Rodríguez-M ¹¹⁾	2006	RCT	259	27% vs 26% (n.s.)	39カ月 vs 38カ月 (n.s.)	51% vs 29% (p=0.06) stage II・直腸癌で 有意差あり	5生率:74% vs 70% (n.s.) stage II・直腸癌で有意 差あり (p=0.02, 0.01)
Bruinvels ¹²⁾	1994	メタアナリシス	3,283	33% vs 36% (n.s.)	—	プラス20%	プラス12%
Rosen ¹³⁾	1998	メタアナリシス	2,005	31% vs 27% (n.s.)	—	26% vs 9% (p=0.0001)	5生率:62% vs 48% (p=0.003) 再発症例:12% vs 3% (p=0.0004)
Renehan ¹⁴⁾	2002	メタアナリシス	1,342	32% vs 33% (n.s.)	Intensive群が 8.5カ月早期 (p<0.001)	—	Intensive群における 死亡リスク比 :0.81 (p=0.007)
Jeffery ¹⁵⁾	2002	メタアナリシス	1,342	Intensive群における 再発リスク比 :0.91 (n.s.)	—	24% vs 9%	Intensive群における 死亡リスク比 :0.73 (p=0.007)
Figueredo ¹⁶⁾	2003	メタアナリシス	1,679	n.s.	—	—	Intensive群における 死亡リスク比 :0.80 (p=0.0008)
Tjandra ¹⁷⁾	2007	メタアナリシス	2,923	29% vs 29% (n.s.)	Intensive群が 5.9カ月早期 (p<0.0001)	11% vs 6% (p=0.0002)	Intensive群における 死亡リスク比 :0.74 (p=0.01)

[参考文献5)~17)より引用改変]

邦における大腸癌術後再発率および再発形式, ④多発癌における大腸癌術後サーベイランス, ⑤海外の大腸癌術後サーベイランスとの比較, ⑥本邦において推奨される標準的サーベイランスについて述べる。

II サーベイランスの意義

大腸癌の再発巣において, 最も頻度が高い肝再発に対する肝切除術は以前から積極的に行われ, 肝切除可能例は生存期間の延長がみられる。このように, 再発巣の根治術が施行されると予後の改善がみられる可能性が高い。また近年の大腸癌に対する化学療法および放射線治療の進歩は著しく, 切除不能再発

症例に対する生存期間は延長している。大腸癌研究会により発足された「大腸癌術後のフォローアップに関する研究」において, 1991~1996年の大腸癌治癒切除症例5,230例のうち再発症例は906例(17.3%)であり, そのなかで再発巣に対し治癒切除を施行したのは379例(治癒切除率:41.8%)と報告された。再発巣治癒切除例における再発巣発見時からの5年生存率は42.2%であり, 再発巣非切除例および非手術例に比べ, 有意な予後改善を認めた^{3),4)}。よって, 大腸癌術後サーベイランスの最大の目的は再発巣を早期に発見し, 治癒切除を施行することで予後改善に寄与することである。また切除不能の場合でも早い時期に化学療法, あるいは放射線治療を開始することで生存期間延長の可能性が期待できると考える。

Stage (症例数)	再発率 (再発症例数)	術後経過年数別累積再発出現率 (累積再発症例数)			術後5年以降に出現する 再発例が全体に占める割合 (症例数)
		3年	4年	5年	
I	3.7%	68.6%	82.4%	96.1%	0.15%
1,367	51	35	42	49	2
II	13.3%	76.9%	88.2%	92.9%	0.94%
1,912	255	196	225	237	18
III	30.8%	87.0%	93.8%	97.8%	0.67%
1,951	600	522	563	587	13
全体	17.3%	83.2%	91.6%	96.4%	0.63%
5,230	906	753	830	873	33

表2
大腸癌治療切除後のStage別再
発率と術後経過年数別累積再発
出現率
[参考文献1)より引用改変]

III 大腸癌術後サーベイランスに関するエビデンス

サーベイランスの目的が生存期間の延長であるからには、有効性に関するエビデンスが必要である。本邦においてはサーベイランスに関する無作為化比較試験 (RCT) は行われていないが、欧米からいくつものRCTが報告された (表1)^{5)~11)}。いずれの報告においても、再発率に関してはintensiveなフォローアップ群とコントロール群において差を認めなかったが、再発巣の発見時期に関しては記述のある5つの試験のうち3試験でintensiveなフォローアップ群のほうがより早期に発見できたとしている^{6)~8)}。発見された再発巣の切除率に関して、記述のある6つの試験のうち4試験でintensiveなフォローアップ群のほうが切除率が高いと報告している^{7), 8), 10), 11)}。しかしながら、術後5年生存率に関してはintensiveなフォローアップ群のほうが予後がよいとする報告は7つの試験のうち3試験のみ^{8), 10), 11)}で、他の報告は予後には有意差がないとしている^{5)~7), 9)}。近年これらのRCTを対象としたメタアナリシスの報告が行われた (表1)^{12)~17)}。これらの解析によると、intensiveなフォローアップ群とコントロール群では全体として再発率には差がないが、intensiveな術後サーベイランスにより再発巣がより早期に発見され、発見された再発巣の切除率が向上し、予後改善効果があることが判明した。しかしこれらの論文のintensiveなフォローアップは従来の本邦の標準的サーベイランスに近いが、それぞれの試験でサーベイランス方法は異なっていた。Intensiveなフォローアップ

の有用性を証明するためには大規模なRCTが必要となるが、本邦では現在標準的に行われているフォローアップ法がintensiveであるため、現行より疎なフォローアップを行うことは倫理的な問題からも困難と思われる。

IV 本邦における大腸癌術後再発率および再発形式

「大腸癌術後のフォローアップに関する研究」で集計されたデータに基づき、本邦における大腸癌根治切除後の再発率について、stage別・再発臓器別に検討した。1991~1996年に根治術を施行した大腸癌5,230例中、再発症例は906例 (17.3%)であった。表2に大腸癌治療切除後の再発率と術後経過年数別累積再発出現率をstage別に示す。再発率はstage I: 3.7%, stage II: 13.3%, stage IIIa: 24.1%, stage IIIb: 40.8%とstage I, IIでは再発率は低率であったが、stageが進むにしたがって上昇している。また術後stage別経過年数累積再発出現率を検討すると、stage II, IIIa, IIIbでは術後3年目までに再発が多く出現していた。各stageともに術後5年以降に再発をきたす症例は、全手術症例中1%未満であり、サーベイランスの期間として術後5年が妥当と考えられた (表2)¹⁾。これらの結果を踏まえて『大腸癌治療ガイドライン』ではサーベイランス期間は術後5年を目安とし、術後3年目まではintensiveにサーベイランスするよう設定されている (表3)^{1), 18)}。

大腸癌術後臓器別再発率について検討すると最も多い再発臓器は肝臓で、次に肺、局所の順であった

表3 大腸癌根治切除後サーベイランススケジュールの一例 (大腸癌治療ガイドライン医師用2010年版)

	術後経過年月日 1年				2年				3年				4年				5年			
	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12
結腸・RS癌																				
問診・診察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
腫瘍マーカー	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
胸部CT		●		●		●		●		●		●	○	●		●	○	●		●
腹部CT		●		●		●		●		●		●	○	●		●	○	●		●
大腸内視鏡検査				●				●				●				●				●
直腸癌																				
問診・診察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
腫瘍マーカー	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
直腸指診		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●
胸部CT		●		●		●		●		●		●	○	●		●	○	●		●
腹部・骨盤CT		●		●		●		●		●		●	○	●		●	○	●		●
大腸内視鏡検査				●				●				●				●				●

●：Stage I～Stage III大腸癌に行う。

○：Stage I～Stage III大腸癌に行う。Stage I～Stage II大腸癌では省略してもよい。

胸部の画像診断：CTが望ましいが、胸部単純X線検査でもよい。

腹部の画像診断：CTが望ましいが、腹部超音波検査でもよい。

[参考文献1]より引用改変]

初発再発部位	再発率 (再発症例数)	術後経過年数別累積再発出現率 (累積再発症例数)			術後5年を超えて出現する 再発例が全体に占める割合 (症例数)
		3年	4年	5年	
肝	7.1%	87.9%	94.1%	98.7%	0.10%
	373	328	351	368	5
肺	4.8%	78.0%	88.8%	94.8%	0.25%
	250	195	222	237	13
局所	4.0%	80.9%	90.4%	96.2%	0.15%
	209	169	189	201	8
吻合部	0.4%	95.5%	95.5%	95.5%	0.02%
	22	21	21	21	1
その他	3.8%	79.4%	91.0%	95.5%	0.17%
	199	158	181	190	9
全体	17.3%				
	906				

表4
大腸癌治療切除後の初発再発
部位別再発率と術後経過年数別
累積再発出現率

[参考文献1]より引用改変]

(表4). 主な再発臓器別にその出現率をみると、各臓器ともに再発症例の80～90%程度が術後3年までに出現しており、再発臓器別に検討しても術後3年まではintensiveなフォローアップが必要と考えられた。直腸癌に多い吻合部再発についてはほとんどが術後3年までに出現していた。一方、肺再発は直腸癌に多く、出現が遅い傾向があった。これらの結果を踏まえ、直腸癌では肺転移再発と局所再発に留意すること、吻合部再発のサーベイランスは3年目までで十分であることが『大腸癌治療ガイドライン

医師用2010年版』で述べられている^{1), 18)}。このように本邦のガイドラインでは再発の特徴を理解したうえで、術後3年まではstageに関係なく、①肝再発、肺再発の検索のため半年に一度の胸部CT、腹部CTを、②直腸癌に関しては局所再発の検索のため半年に一度骨盤CTを、③直腸癌における吻合部再発を検索するために術後3年までは半年に1回の直腸診と年1回の大腸内視鏡検査を推奨している¹⁾。

表5 欧米で推奨されている大腸癌術後サーベイランスと本邦の大腸癌治療ガイドライン

	ASCO ガイドライン ¹⁹⁾	ESMO ガイドライン ²⁰⁾	NCCNガイドライン ²¹⁾ Stage I～III	大腸癌治療 ガイドライン ¹⁾ Stage I, Stage II	大腸癌治療 ガイドライン ¹⁾ Stage III
問診	術後3年間は3～6 カ月ごと、それ以 降5年まで6カ月 ごと	術後2年間は6カ月 ごと	術後2年間は3～6カ月ごと それ以降5年まで6カ月ごと	術後3年間は3カ月ごと、 それ以降5年まで6カ月 ごと	術後3年間は3カ月ごと、 それ以降5年までは6カ 月ごと
腫瘍マーカー (CEA)	3カ月ごと	術後3年間は3～6 カ月ごと その後6～12カ月 ごと5年まで	T2以深病変に術後2年間3～6カ月ごと と、それ以降5年まで6カ月ごと	術後3年間は3カ月ごと、 それ以降5年までは6カ 月ごと	術後3年間は3カ月ごと、 それ以降5年までは6カ 月ごと
胸部X線検査	推奨しない	術後5年間1年ごと	—	—	—
胸部CT	再発高リスク 術後3年間1年ごと	再発高リスク 術後3年間1年ごと	再発高リスク (脈管侵襲陽性、低分 化腺癌) に対し術後3年間1年ごと	術後3年間6カ月ごと、 その後5年まで1年ごと	術後5年間6カ月ごと
腹部超音波 検査	記述なし	術後3年間は6カ月 ごと その後1年ごと5年 まで	—	—	—
腹部CT	再発高リスク 術後3年間1年ごと	再発高リスク 術後3年間1年ごと	再発高リスク (脈管侵襲陽性、低分 化腺癌) に対し術後3年間1年ごと	術後3年間6カ月ごと、 その後5年まで1年ごと	術後5年間6カ月ごと
骨盤CT (直腸癌)	放射線治療を受け ていない患者に 考慮	—	再発高リスク (脈管侵襲陽性、低分 化腺癌) に対し術後3年間1年ごと	術後3年間6カ月ごと、 その後5年まで1年ごと	術後5年間6カ月ごと
大腸内視鏡 検査	術後3年目、その 後は5年ごと	術後1年目、その後 は3年ごと	術後1年目。ただし、閉塞病変によ り術前に検査が実施されていない場 合には術後3～6カ月に施行低位前 方切除術後6カ月ごと5年間に直腸 鏡検査	術後1, 2*, 3年目	術後1, 2*, 3年目

*: 直腸癌のみ

V 多発癌における 大腸癌術後サーベイランス

大腸癌の治療成績の向上や高齢化による癌罹患率の上昇により、大腸癌術後のフォローアップ中に異時性の多発癌、重複癌を認める頻度が増加している。大腸癌術前には全大腸内視鏡検査を行い、同時性多発癌を検索しておくことが推奨されており、腫瘍による狭窄などのために口側大腸の検索が不十分な場合には術後6カ月以内に全大腸内視鏡検査を行い、多発癌の有無を検索する必要がある。一方、大腸癌罹患歴は異時性大腸多発癌の危険因子とされており、大腸癌術後フォローアップ研究会の報告においても、術後長期経過例での異時性多発癌もまれではない。本邦のガイドラインにおいても大腸癌症例は異時性大腸癌発生の高リスクであると記載されており、全大腸内視鏡検査によるサーベイランスを施行することが望ましいと考えられる。しかしながら推奨され

る大腸内視鏡検査間隔は報告により1～5年と開きがあり、統一されていないのが現状である¹⁸⁾。

VI 海外の大腸癌術後 サーベイランスとの比較

サーベイランスの期間・間隔と検査法の選択には大腸癌のstage、再発の好発部位や再発発症時期を考慮する必要がある。これらの再発臓器、再発時期の分析結果に基づき作成された本邦の『大腸癌治療ガイドライン医師用2010年版』のサーベイランススケジュール¹⁾と欧米のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁹⁾および米国臨床腫瘍学会 (ASCO)²⁰⁾、欧州臨床腫瘍学会 (ESMO)²¹⁾のガイドラインで推奨される大腸癌術後サーベイランス方法について比較を行った (表5)。大腸癌術後のフォローアップ法については、検査法、間隔など、まだ一定の見解が得られていないのが現状である。本邦

のガイドラインは欧米よりかなりintensiveであると考えられていたが、欧米も最近のメタアナリシスの結果を踏まえてintensiveなものにかわりつつある。ASCO2000年版やESMO2003年版のガイドラインでは、胸部X線検査やCT検査などの定期的な画像検査は推奨されていなかったが、ASCO2005年版やESMO2007年版では再発高リスク症例に対し、術後3年間は年1回のCT検査が推奨されるようになった。本邦の『大腸癌治療ガイドライン』においても2005年版は肺転移に関しては胸部X線検査を推奨し、疑診例には胸部CTを、あるいは肝転移に関しても腹部超音波検査を推奨し、疑診例に腹部CTまたは腹部MRIを行うと記載してあったが、2009年版以降はこれらについても胸部・腹部CTを推奨するように変化してきている。本邦と欧米のガイドラインにおけるサーベイランスの違いは、欧米では以前よりintensiveに変わったとはいえ、術後3年のみ1年に1回のCT検査と本邦では基本術後5年間半年に1回のCT検査とでは、検査方法は一緒であるが、検査間隔が大きく異なっている。また本邦のガイドラインではstageによって、あるいは結腸と直腸で分けている点が大きく異なる。

VI 本邦における標準的サーベイランス (大腸癌治療ガイドライン医師用2010年版を基に)

1 サーベイランスの対象症例

Stage 0 (pM癌) は、切除断端に癌が陰性であれば、サーベイランスは不要である。ただし、切除断端の評価が困難な場合は、半年～1年後に大腸内視鏡検査を行い、局所再発の有無を調べる。

Stage I 以上では進行度と再発臓器の特徴に合わせたサーベイランスを行う。前述のごとくstage I, II 症例は術後再発率がStage III より低いいため、若干サーベイランスの頻度を少なくしている (表3, 5)。

2 サーベイランスの期間

前述の「大腸癌術後のフォローアップに関する研究」の解析結果によると、術後5年以降の再発は5,230例中わずか33例 (0.63%) であった。この結果から、医療経済的な面も考慮し、サーベイランス期間は術

後5年でよいとされるが、肺に関しては術後5年経過後も再発をきたすおそれがあるため注意が必要である (表2, 4)。

3 サーベイランスの検査法と間隔 (表3, 5)

1) 問診・診察

問診によって血便や腸閉塞症状の出現、視触診によってリンパ節腫大や腹壁腫瘤、腹水を確認することで再発の診断に繋がる。特に直腸指診は前方切除後の吻合部再発や、ダグラス窩に存在する腹膜播種病巣の診断に有用である。『大腸癌治療ガイドライン医師用2010年版』では術後3年までは3か月ごと、それ以降5年まで6か月ごとの問診・診察が推奨されている。

2) 腫瘍マーカー

血中癌胎児性抗原 (carcinoembryonic antigen : CEA) のモニタリングが治癒切除可能な再発病変の早期発見に有用であることが示されている。CEAの定期的な測定は、すべてのガイドラインにおいて共通して推奨されているサーベイランスの検査法である。CA19-9値測定の意義は臨床試験では明らかにされていないが、本邦ではCEA値とともに推奨されているサーベイランス検査法である。術後3年までは3か月ごと、それ以降5年まで6か月ごとが推奨される。

3) 胸部X線検査

小さな肺転移巣は胸部X線検査では検出が難しい。術後サーベイランスに胸部X線検査を行うことに関してはcontroversialである。『大腸癌治療ガイドライン2005年版』では肺再発検出検査法として胸部単純X線検査と胸部CTが併記されていたが、『大腸癌治療ガイドライン2009年版』からは胸部CT検査が推奨されている。

4) 腹部超音波検査

肝臓は初発再発部位として最も頻度が高く、外科治療が有効な臓器である。ESMOガイドラインでは術後3年間を6か月ごと、以後は1年ごと術後5年まで腹部超音波検査が推奨されている。本邦においても腹部超音波検査は肝転移のスクリーニング検査として頻用されており、『大腸癌治療ガイドライン2005年版』では肝再発のサーベイランス手段として重視

されていたが、本検査は検出感度が検者の技量によって異なり、また腸管ガスの影響を受けやすいなどの理由により、『大腸癌治療ガイドライン2009年版』以降では超音波検査よりもCT検査が推奨されている。また、腹腔内リンパ節再発や腹膜播種巣の客観的評価にもCT検査は有用と考えられる。

5) CT検査 (胸部, 腹部, 骨盤)

前述したように、『大腸癌治療ガイドライン2009年版』以降では肺再発, 肝再発, 局所再発などのサーベイランス検査法としてCT検査を、基本術後5年間6カ月に1回施行することが推奨されている。ASCO, ESMO, NCCNの各ガイドラインではCT検査の適応は再発高リスク群のみを対象とし、術後3年間1年に1回行うことを推奨している。

6) 大腸内視鏡検査

術後初回の内視鏡検査時期に関し、NCCNとESMOのガイドラインでは術後1年目、ASCOガイドラインでは術後3年目としている。『大腸癌治療ガイドライン医師用2010年版』で推奨されている術後初回の大腸内視鏡検査は術後1年目であるが、術前に腫瘍口側の検索が不十分であった場合は術後6カ月以内に行い、残存大腸の精査をすることを推奨している。大腸癌の術後に本検査を行う目的は結腸癌では異時性大腸腫瘍の検索であるが、直腸癌では吻合部再発の検索も重要な目的である。NCCNガイドラインでは低位前方切除後は術後5年間、6カ月ごとの直腸鏡検査を推奨している。『大腸癌治療ガイドライン医師用2010年版』で直腸癌術後には術後3年まで年に1回の検査が推奨されている。

7) MRI検査

定期的に行うサーベイランスの検査法としてMRI検査はいずれのガイドラインにおいても推奨されていないが、肝転移や骨盤内局所再発の確定診断に有用であることから、MRI検査はCT検査などで再発が疑われた症例の精査手段として位置づけられている。

8) PET/CT検査

PET/CT検査においても定期的に行うサーベイランスの検査法としては推奨されていない。しかし再発疑診断症例での診断法として使用されたり、腫

瘍マーカーが高値となり、再発が疑われるが、CT検査で明らかな再発巣を指摘されない場合のスクリーニングとして行うことがある。

VII おわりに

わが国で推奨される比較的intensiveなサーベイランス方法が治療成績に寄与するのことは今後検証すべき重要な課題であり、医療経済の視点から必要最小限の検査で効率よく大腸癌術後再発を発見できることが理想である。現状では術後サーベイランスが再発早期発見、再発巣切除率向上、そして予後改善に寄与することを認識し、原発巣の部位や進行度による再発様式の特徴を考慮した定期的なサーベイランスを計画することが期待される。

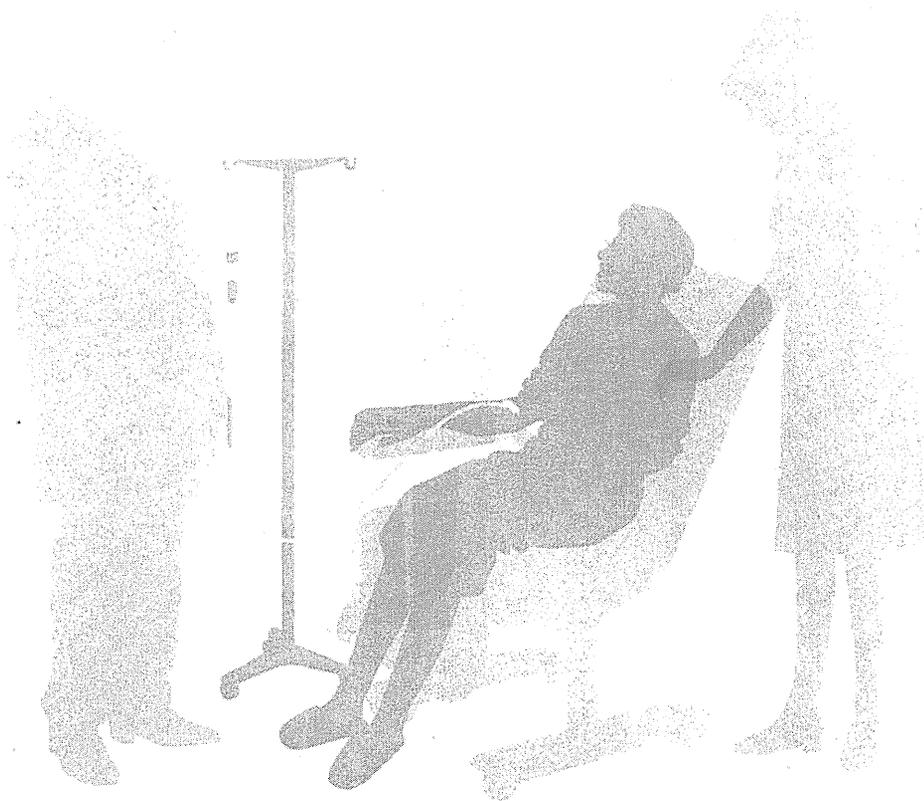
参考文献

- 1) 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
- 2) 樋口哲郎, 杉原健一：大腸癌の転移・再発形式の特徴—大腸癌術後フォローアップ研究会データより—。日臨 69 : 153-161, 2011
- 3) 石黒めぐみ, 小林宏寿, 上野秀樹ほか：大腸癌術後のフォローアップ法と諸問題。外科 68 : 1049-1057, 2006
- 4) 石黒めぐみ, 小林宏寿, 望月英隆ほか：大腸癌手術後サーベイランス。大腸癌FRONTIER 1 : 61-65, 2008
- 5) Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, et al : Follow up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. Dis Colon Rectum 38 : 619-626, 1995
- 6) Mäkelä J, Laitinen S, Kairaluoma M : Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. Arch Surg 130 : 1062-1067, 1995
- 7) Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, et al : A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Br J Surg 84 : 666-669, 1997
- 8) Pietra N, Sarli L, Costi R, et al : Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer : a prospective, randomized study. Dis Colon Rectum 41 : 1127-1133, 1998
- 9) Schoemaker D, Black R, Giles L, et al : Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. Gastroenterology 114 : 7-14, 1998
- 10) Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al : Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery : a prospective, randomized and controlled trial. Eur J Surg Oncol 28 : 418-423, 2002
- 11) Rodríguez-Moranta F, Saló J, Arcusa A, et al : Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection : a prospective, multicenter,

Ambulatory Cancer Chemotherapy

外来癌化学療法

[Vol.4 No.1]
2013/2
別刷



Ⓜ メディカルレビュー社

〒113-0034 東京都文京区湯島 3-19-11 湯島ファーストビル
tel 03-3835-3041

大腸癌に対するチーム医療で行う外来化学療法 — 術後補助化学療法を中心に —

岐阜大学医学部腫瘍外科臨床准教授 高橋 孝夫
 同 腫瘍外科教授 吉田 和弘
 岐阜大学医学部附属病院薬剤部がん専門薬剤師 飯原 大稔
 同 薬剤部長 伊藤 善規

はじめに

大腸癌化学療法は切除不能例に対する化学療法の発展に伴い、術後補助化学療法においても近年大きく進歩を遂げている。大腸癌の標準治療は外科的切除であるが、進行した癌に対しては、治癒(無再発)を目指して術後補助化学療法が施行される。大腸癌研究会によると結腸癌と直腸癌をあわせた大腸癌のステージ別5年生存率ではStage0:94.3%, Stage I:90.6%, Stage II:81.2%, Stage IIIa:71.4%, Stage IIIb:56.0%, Stage IV:13.2%と報告され¹⁾、術後補助療法の適応となるStage IIIのなかでもStage IIIbは特に再発のリスクが高いと考えられる。当初切除不能例に使用されていたFOLFOX療法やXELOX療

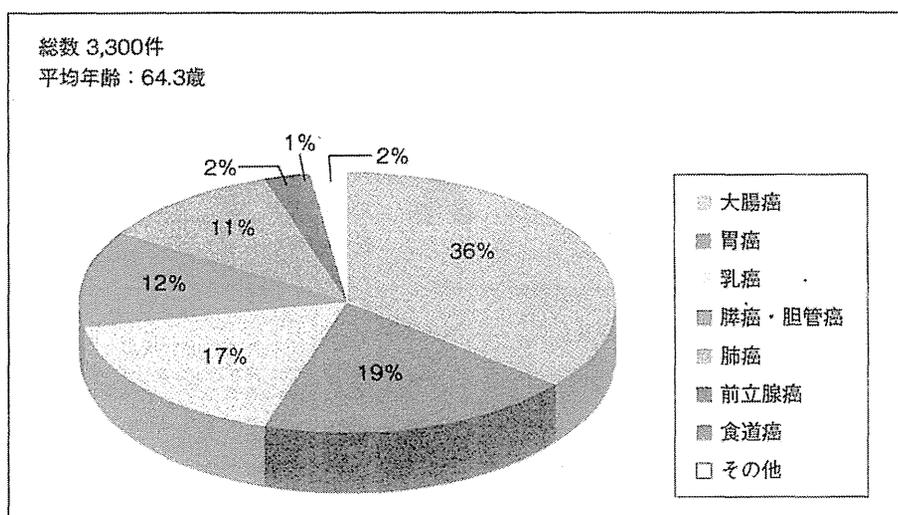
法が術後補助化学療法として使用可能となり、どのような症例に、これらの治療を行うかがトピックスである。

本稿では術後補助療法の変遷として最近のエビデンスをまとめ、近年、使用頻度が増加しているXELOX療法について症例を提示し、有害事象対策を中心としたチーム医療の実際を具体的に示す。また、当院における外来化学療法における工夫として、薬剤師による血液検査実施後から医師による診察までの間における患者面談(以下、診察前面談)を実施しており、これについても紹介する。

当院の外来化学療法室

当院は614床を有する大学附属病院で、岐阜県のがん診

図1 岐阜大学医学部附属病院外来化学療法室(2011年度)



療連携拠点病院である。外来化学療法室は2005年に開設され、13床(ベッド8台、リクライニングチェア5台)で稼働している。医師：2名(専門外来+化学療法室担当医)、薬剤師：3名(がん専門薬剤師1名)、看護師：8名(がん化学療法認定看護師1名)で構成されている。2013年5月には外来化学療法棟が建設され31床に増床する予定である。2011年度は総数3,300件が外来化学療法室で化学療法を施行された。そのうち、大腸癌に関する化学療法は36%と最も多く、切除不能大腸癌症例のみならず、術後補助化学療法症例の化学療法室使用も増加してきている(図1)。

よって大腸癌の術後補助化学療法について述べる。

大腸癌ガイドラインに示される術後補助化学療法の標準治療とその変遷

日本の大腸癌治療ガイドライン¹⁾では、図2に示すように①5-フルオロウラシル(5-FU)+ホリナート(LV)療法、②テガフル・ウラシル(UFT)+LV療法、③カペシタピン(CAP)療法、④FOLFOX4療法またはmFOLFOX6療法が、そして最近では大腸癌治療ガイドラインweb版にて⑤XELOX療法も術後補助化学療法として推奨されている。また、④に関しては外来で化学療法を行う場合は

mFOLFOX6療法が汎用されている。大腸癌の術後補助化学療法の推移を臨床試験が行われたエビデンスに基づいて示すと図3となる²⁾。

大腸癌の術後補助化学療法の標準治療として、1990年代に5-FU+LV療法が確立し、その後、欧米では、NSABPC-06試験やX-ACT試験の結果から経口FU系抗腫瘍薬であるUFT+LV療法やCAP療法が静注5-FU+LV療法と同等であることが示された。国内においても5-FU+LV療法 vs UFT+LV療法とのランダム化比較試験(JCOG 0205試験)が施行され、最終結果がASCO2012にて発表さ

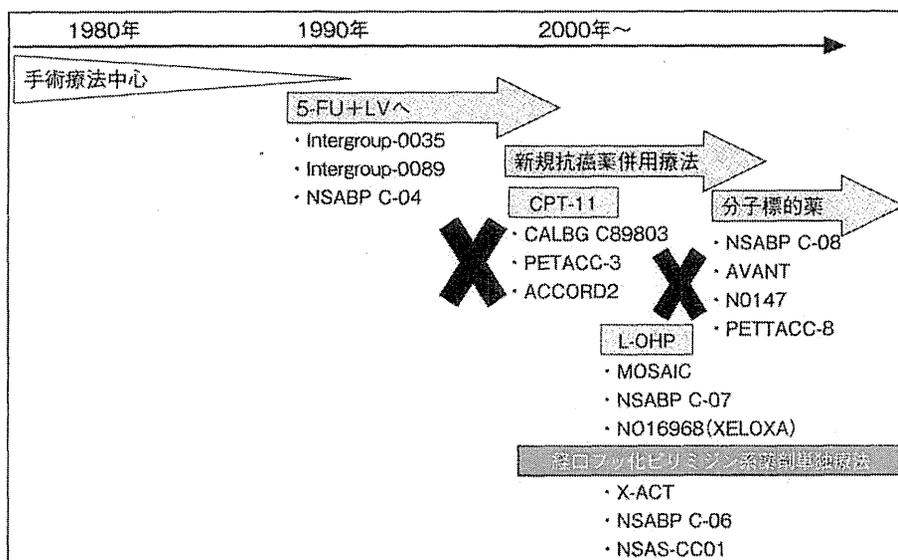
図2 大腸癌術後補助化学療法

<p>推奨される療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ①5-FU+LV療法 ②UFT+LV療法 ③CAP療法 ④FOLFOX4またはmFOLFOX6療法 ⑤CapeOX(XELOX)療法* <p>推奨される投与期間</p> <p>6ヵ月を原則とする</p>
--

*：大腸癌治療ガイドラインWeb版(http://www.jscrc.jp/guideline/2010/index_guide.html)に記載

(文献1より引用)

図3 大腸癌に対する術後補助化学療法の変遷



(文献2より改変引用)

れており、UFT+LV療法は5-FU+LV療法と同等であることが報告された。

また、欧米ではMOSAIC試験やNSABPC-07試験の結果によりオキサリプラチン(L-OHP)+5-FU+LV併用療法の有効性が示され、StageⅢ結腸癌に対する術後補助化学療法としてFOLFOX療法が推奨されている。さらに、近年ではNO16968/XELOXA試験によりL-OHPベースレジメンであるXELOX療法が5-FU+LV療法より優越性を示したため、CapeOX (XELOX)療法がガイドラインで推奨されるようになっていく。

一方、StageⅢ大腸癌に対し術後補助療法としてLV5FU2療法とイリノテカン(CPT-11)を追加したFOLFIRI療法を比較した第Ⅲ相ランダム化比較試験：PETACC-3の結果はnegativeであり、他のCPT-11ベースレジメンの臨床試験であるCALBG C89803試験やACCORD2試験もnegativeな結果であったため、大腸癌に対する術後補助療法としてCPT-11ベースレジメンは有用ではないとされた。

さらに、切除不能大腸癌に有効であることが示されている分子標的薬であるベバシズマブ(BV)やセツキシマブを併用した臨床試験も行われ、NSABP C-08試験、AVANT試験は術後補助療法としてL-OHPベースレジメン(FOLFOX療法/XELOX療法)に抗VEGF抗体であるBVの上乗せ効果をみた臨床試験であるが、いずれの試験もBVの上乗せ効果は認めなかった。また、抗EGFR抗体であるセツキシマブに関してはNO147試験、PETACC-8試験でFOLFOX療法に対しセツキシマブの上乗せ効果を検討したが、どちらの臨床試験もnegativeな試験であった。よって、術後補助療法としてこれらの分子標的薬の上乗せ効果は認めず、有用ではないとされている。

これらの臨床試験の結果より欧米のガイドラインが作成されており、日本のガイドラインもこれらの欧米のエビデンスにより構成されている。

このなかでキーとなる代表的な臨床試験についていくつか紹介する。

1. X-ACT試験³⁾

X-ACT試験はStageⅢ結腸癌を対象としたCAP療法と5-FU+LV療法とのランダム化第Ⅲ相比較試験として行われた。無再発生存期間、および全生存期間(overall

survival:OS)で同等以上とその有効性が示された。また、その後5年生存率の結果が報告され、CAP療法で71.4%、5-FU+LVで68.4%であった。有害事象では手足症候群(hand-foot syndrome:HFS)の発生割合がCAP療法群で多いのに対し、他のGrade3,4の有害事象は少なかった。

2. JCOG0205試験

JCOG0205試験はStageⅢの大腸癌を対象とした5-FU+LV療法とUFT+LV療法とのランダム化第Ⅲ相比較試験である。その結果が、ASCO2012でUFT+LV療法の5-FU+LV療法に対する非劣性が証明されたと報告された。全体の3年無病生存期間(disease-free survival:DFS)は78.6%(UFT+LV群が77.8%、5-FU+LV群が79.3%)で、5年全生存期間は全体で87.9%(UFT+LV群が87.5%、5-FU+LV群が88.4%)であった。

3. MOSAIC試験⁴⁾

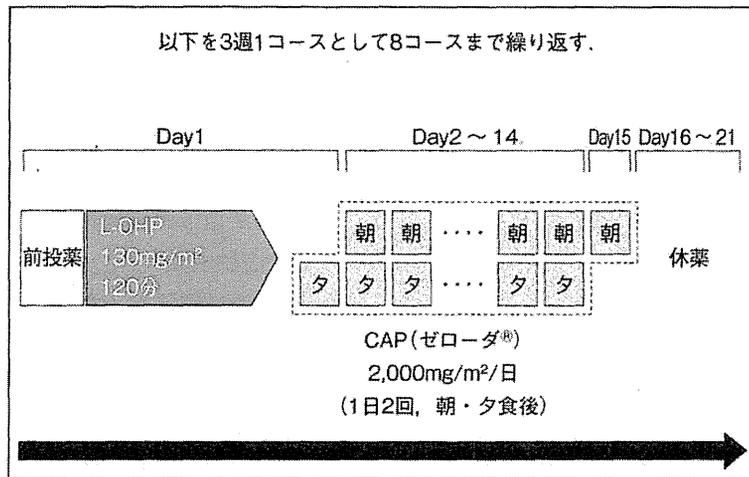
MOSAIC試験はStageⅡ/Ⅲ結腸癌に対する補助療法としてFOLFOX4療法とLV5FU2療法の第Ⅲ相ランダム化比較試験である。5年の時点でのDFS率はFOLFOX4療法：73.3%、LV5FU2療法：67.4%($p=0.003$)。また、6年OSはそれぞれ78.5%、76.0%($p=0.046$)とFOLFOX4療法はこれまでの標準治療とされたLV5FU2療法より有意に優れていた。特にStageⅢ症例の6年OSはそれぞれ72.9%、68.7%と有意な改善を認めたが、StageⅡ症例では有意でなかった。

4. NO16968/XELOXA試験⁵⁾⁶⁾

NO16968/XELOXA試験は、StageⅢ結腸癌における術後補助化学療法としてXELOX療法と急速静注5-FU+LV療法の第Ⅲ相比較試験である。ESMO2009でDFSに関して3年DFS率はXELOX療法と急速静注5-FU+LV療法でそれぞれ70.9%、66.5%、5年DFS率はそれぞれ66.1%、59.8%であり、XELOX療法群で有意に改善した($p=0.0045$)と報告された。

FOLFOX療法/XELOX療法は5-FU+LV療法よりDFS、OSで有意に優れている。しかしながらL-OHPによる残存する末梢神経障害の報告がある。よって、日本でのエビデンス構築が必要と考えられ、日本においてJFMC41、JFMC47試験にてL-OHPベースレジメンによる

図4 CapeOX (XELOX療法)-治療スケジュール



第Ⅲ相臨床試験が行われている。MOSAIC試験とNO16968/XELOXA試験の結果より、XELOX療法はFOLFOX療法と比べ、下痢やHFSはやや高率であったが、好中球減少は軽度であり、安全性は優れていた。さらに、XELOX療法はFOLFOX療法でのCVポート留置や5-FUの2日間持続静注が不要であり、患者の負担軽減や、医療従事者にとっても労力の軽減が可能となる。今後XELOX療法はStageⅢ結腸癌の術後補助療法として有用な治療法となることが期待される。

当科での現在の基本的な治療方針

図2で示すように日本の治療ガイドラインで推奨される5個のレジメンが使用可能である。まず、①の急速静注5-FU+LV療法の治療効果は②UFT+LV療法や③CAP療法と同等で、②③は経口薬で利便性が高いことからQOLを考慮し、急速静注5-FU+LV療法を最近用いることはほとんどない。④⑤のL-OHPベースのFOLFOX療法やXELOX療法を、②③の経口薬であるUFT+LV療法やCAP療法と比較すると、効果で優る可能性があるが、有害事象も強いと考えている。よって再発高リスクと判断し、全身状態(performance status: PS)がよく、若年者の場合は当科では積極的にFOLFOX療法やXELOX療法を用い、1人でも多くの患者が治癒できることを期待している。日本での臨床試験であるJCOG0205の結果より、

5-FU+LV療法とUFT+LV療法の3年DFSはそれぞれ79.3%, 77.8%, 5年OSはそれぞれ88.4%, 87.5%であった。全体の3年DFS, 5年OSはそれぞれ78.6%, 87.9%と欧米のMOSAIC試験やXELOXA試験と比較するとL-OHPを使用しなくても同等以上の成績を示しているから、StageⅢ全症例にL-OHPを使用するかどうかは疑問ではある。しかしながらTNM分類を用いると、日本の成績でも3年DFSは5-FU+LV療法, UFT+LV療法全体でStageⅢa, StageⅢb, StageⅢcはそれぞれ91.6%, 79.7%, 62.6%であったことより、StageⅢb, StageⅢcは少なくともL-OHPを使用してもよいのではと考えている。しかし、FOLFOX療法・XELOX療法による蓄積性末梢神経毒性のアメリットや医療コストも考慮する必要がある。また、今後実臨床ではFOLFOX療法から利便性を重視したXELOX療法が普及すると予測される。XELOX療法は図4で示すように、経口抗癌薬をベースにするため、FOLFOX療法と比較し、点滴時間の短縮とCVポートやインフュージョンポンプが不要となる。また、3週が1コースとなるため外来通院回数も少ないという利点がある。これらより身体的自由度が増し、患者の利便性は向上することから当院においても大腸癌術後補助化学療法としてXELOX療法施行例が増加している。

ここで大腸癌術後補助化学療法としてXELOX療法の例を呈示する。

チーム医療としてXELOX療法の場合の医師・薬剤師・看護師の役割を具体的に示すと図5となり、当院では多職

図5 チーム医療としての医師・薬剤師・看護師の役割

術後補助療法としてXELOX療法の場合	
■外来化学療法室における医師の役割	
▶治療方針の決定	
▶チーム内の統率	
■外来化学療法室における薬剤師による服薬指導	
～指導の内容～	
▶点滴・内服薬の内容・スケジュール	
▶有害事象の説明と対策	
・制吐対策	
・L-OHPによる末梢神経障害対策	
・HFS対策	
・下痢・口内炎対策	
■外来化学療法室における看護師による有害事象対策と精神的ケア	
▶HFSの評価や保湿剤などの指導	
▶コンプライアンスの確認	

種が各専門領域を尊重しながらいかに患者にかかわっているか説明する。

Case study

患者：50代男性，PS0

診断・術式：S状結腸癌の診断にてS状結腸切除術+D3リンパ節郭清施行

最終診断：S状結腸癌 SE, N2, P0, H0, M0 tub2, ly1, v3 Stage IIIb

Stage IIIbであったため大腸癌に対する術後化学療法を施行することとした。

化学療法の実施基準：大腸癌治療ガイドラインで推奨されているレジメンを呈示，静脈侵襲高度で漿膜浸潤を認めるStage IIIb大腸癌で再発リスクは高いと判断した。以上より，UFT+LV療法やCAP療法の経口薬とL-OHPベースレジメンの治療説明を行った。有効性と有害事象，治療スケジュールについて医師より説明した。

PS0で，元気な若年男性であり，相談のうえ，再発リスクを心配され，L-OHPベースレジメンを選択された。次にFOLFOX療法か，XELOX療法で選択することとした。利便性を考慮し，3週間に一度で，ポンプフリーでCVポート留置が基本的に必要ないXELOX療法を選択された。ここで示した治療方針の決定は医師により行われる(図4)。

XELOX療法の投与方法は，図4で示すように，術後補助療法ではL-OHPを2時間で点滴投与し，CAP(商品名：ゼローダ®)を1日2回2週間内服し1週間休薬する。これを1コースとし合計8コースを約6ヵ月間で施行することを説明する。L-OHP投与前に制吐対策として，5-HT₃受容体拮抗薬とデキサメタゾン(DEX)注射薬9.9mgを同時に投与することも医師・薬剤師から説明する。これら前投薬に関し制吐対策が不十分であるときは，アプレピタント(イメンド®)を追加したり，パロノセトロン(アロキシ®)に変更したりする。遅発性嘔気・嘔吐に対してはDEXの内服や他の制吐補助薬を使用する。点滴・内服薬の内容・スケジュールに関する服薬指導は主に薬剤師の仕事であり，詳細に患者に説明する(図4)。

有害事象の説明：

- ①CAPによるHFSとL-OHPによる末梢神経障害，両者によって起こる消化器症状への注意が必要である。
 - ②特にHFSは保湿剤(ヒルドイド®やウレパール®)やステロイド軟膏によるセルフケアができるかどうか治療継続の可否に重要。
 - ③HFSでGrade2の有害事象，つまり痛みが出現したら服薬中止。
 - ④3週間と比較的長い通院期間となるため，HFSが悪化した場合は気軽に病院に連絡できるよう説明する。
- 上記の有害事象の説明と対策に関しても主に薬剤師の役割で，必要な処方薬に関しては医師と相談し，薬剤師の処方提案に基づいて医師が処方する(図4)。

初回投与

L-OHP 130mg/m²(Day1)

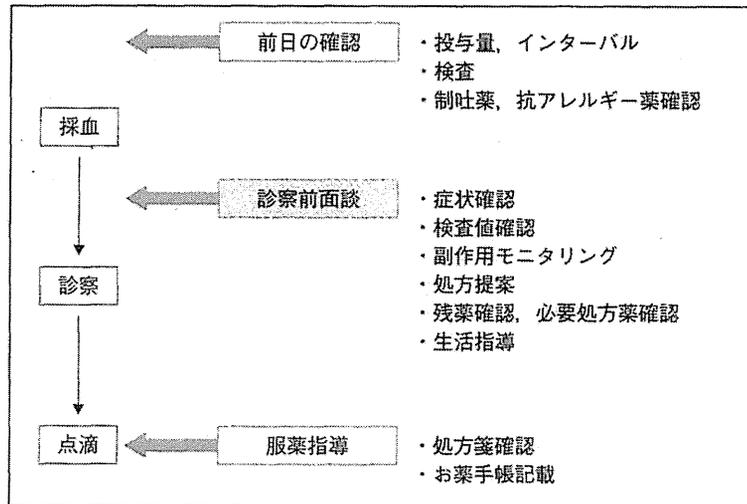
CAP 2,000mg/m²/Day×14日 (Day1夕～15朝)

前投薬はグラニセトロン注射薬(カイトリル®)3mg，DEX注射薬(デカドロン®)9.9mg(Day1)点滴とし，DEX内服薬(デカドロン®)4mg分2をDay2～3に内服。

1コース目：Day8にGrade3の食欲不振・悪心，Grade2味覚異常，Grade1下痢，Grade1嘔吐を認めた。薬剤師と相談し，オランザピン5mg投与にて悪心は著明に改善。末梢神経障害Grade1冷感刺激時のみ。

2コース目：前コースにてGrade3の食欲不振・悪心を認

図6 診察前面談の流れ



めたが、薬剤師・医師および患者と相談し、制吐対策をしっかりと行うこととし、減量せず治療継続。前投薬にアプレピタント125mg内服を追加。Day2~3はDEX4mg分2、アプレピタント80mgとし、オランザピン5mgを7日間投与とした。その後、食欲不振、悪心、味覚異常の有害事象は消失。Day2~7にGrade2の下痢を認めたが、ミヤBM®3g分3で軽快。末梢神経障害Grade1。

3コース目：Grade2の好中球減少で2週間治療延期し開始。血管痛を認め、温罨法で対処。末梢神経障害Grade1、Day2~14までGrade1の下痢(4~5回/日)あり。

4コース目：血管痛で温罨法施行。Day3~14までGrade1の下痢あり。末梢神経障害Grade1。

5コース目：血管痛で温罨法施行。Day3~14までGrade1の下痢あり。末梢神経障害Grade1。

6コース目：ロペラミド2Cp分2処方とし、下痢の回数は減少。末梢神経障害Grade1。

7コース目：本コースから血管痛に対し温罨法とDEXを混注した。末梢神経障害Grade1。

8コース目：足のしびれが持続し、末梢神経障害Grade2。

この8コースを施行している間、看護師は外来化学療法室で精神的ケアを行い、CAPによるHFSの評価・対策の指導を行っている。この症例ではHFSの有害事象を認めなかったが、通常HFSの有害事象のGrading評価や保湿剤などの指導を行い、内服薬であるためコンプライアンスはよいかどうか、あるいは減量・休薬があるときはそ

れらの指導も行っている。この症例において血管痛対策は看護師が中心となり施行された(図4)。

現在、術後1年経過し、明らかな再発なし。末梢神経障害の残存なし。

外来化学療法室を利用する症例が増加してきている現在、外来化学療法をさらに効率よく機能させるために、当院では新たな試みとして薬剤師の診察前面談を2008年4月より始めた。上記症例も各コース有害事象のGradingはまずは薬剤師の診察前面談で行われ、医師の確認で最終Gradingが確定され、有害事象に対する処方提案もこの薬剤師の診察前面談で行われている。これについて解説する。

薬剤師の診察前面談(図6)

患者が外来化学療法を施行するにあたりまず採血を行う。検査データがそろい医師の診察が行われるまでには約1時間の待ち時間があるため、その間に薬剤師が面談を行う。面談では患者日誌や患者の訴えから情報を収集し、診察による症状の把握と有害事象の確認が行われる。対策が必要と考えられた場合には、処方の提案が行われる。その他には残薬の確認による処方薬の調節や必要薬の処方依頼などが実施される。これら医師への報告はSOAP形式で電子カルテに記入され(図7)、患者の評価は、

有害事象共通用語基準や、numerical rating scaleを用いて行われる。上記のcase studyの症例に関してもコース開始前の薬剤師による診察前面談にて有害事象のGradingの評価を行い、処方提案がされている。よって、医師は患者を診察する前に患者状態や副作用の出現状況を把握することができ、必要な処方薬、化学療法の延期・休業・減量などの判断が容易になり、診察時間の短縮に繋がっている。また、各職種が専門性を生かし異なる視点から、患者の評価を行うため、症状のダブルチェックだけでなく、有効かつ安全で、患者のQOLに配慮した治療の提供が可能となっている。

おわりに

抗癌薬の有害事象を回避・軽減することにより、患者のQOL低下を防ぐとともに、治療完遂率を高めて治療効果の向上に貢献するとの信念に基づいて、当院外来化学療法室は各職種のコミュニケーションよく、最適の化学療法を患者に提供する努力をしている。医師以外の職種である薬剤師や看護師においても、自分達の役割を全うするモチベーションをもち、仕事をしている。外来化学療法室における化学療法が効率よく、安全に行われるにはやはりチーム医療はかせないと考える。

今回は大腸癌補助化学療法の変遷をエビデンスに基づいて解説し、当科での治療方針について述べた。また、当院での薬剤師における診察前面談やチーム医療における医師・薬剤師・看護師の役割について最近増加しているレジメンであるXELOX療法を用いて説明した。

文献

- 1) 大腸癌研究会(編)：大腸癌治療ガイドライン。金原出版、東京、2010
- 2) 後藤 歩, 山田康秀, 赤須孝之：術前・術後化学療法の考

図7 薬剤師による診察前面談の電子カルテ記入例

#0	薬剤師	薬剤
S	3日目から気持ち悪くなって吐き物は5日間くらい続きました。3日目まで日がありました。口内炎はなく、便が水っぽい日はありましたが、排便回数が増加は特にありませんでした。冷感刺激による痺れが4日目くらいまで手と顔にありました。血管の痛みも4日目までありました。手の皮がめくれましたがすぐに治りました。	
D	食欲不振 (-) 悪心 G2(避): Day3-7 嘔吐 G1(避): day3,4,6 味覚異常 G1 口内炎 (-) 便秘 (-) 下痢 (-) 末梢神経障害 G1: 冷感刺激のみ。手、顔部 → Day1-4 HFS G1: day3-7 血管痛 G1: Day1-7 カミシン錠 day2-8継続使用	
A	G2の悪心(R11)とG1の嘔吐が確認しております。インジブの追加をお願いします。その他の副作用は許容内です。手の保湿、冷感刺激の回避等再度指導いたしました。	
F	【希望薬】 インジブ125mgCp → 処置オーダー インジブ80mgCp 1Cp/朝食後 2日間 テカドロン錠0.5mg 8錠/朝食後 2日間 ヒルディソフト軟膏 3本 カミシン 1錠/回 悪心(R11)時 10回分	

え方。臨床腫瘍プラクティス1(2)：162-167, 2005

- 3) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al : Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 352(26) : 2696-2704, 2005
- 4) 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(19) : 3109-3116, 2009
- 5) Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al : Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer : a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 25(1) : 102-109, 2007
- 6) Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al : Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 29(11) : 1465-1471, 2011

Reporting patient characteristics and stratification factors in randomized trials of systemic chemotherapy for advanced gastric cancer

Kohei Shitara · Junko Ikeda · Chihiro Kondo ·
Daisuke Takahari · Takashi Ura · Kei Muro ·
Keitaro Matsuo

Received: 14 May 2011 / Accepted: 24 July 2011 / Published online: 13 August 2011
© The International Gastric Cancer Association and The Japanese Gastric Cancer Association 2011

Abstract

Background There is no consensus on which patient characteristics are the most suitable to report or to be used as stratification factors in clinical trials for advanced gastric cancer (AGC), to our knowledge.

Methods We conducted a comprehensive review of published randomized trials for AGC to examine the patient characteristics that were reported.

Results Among the 67 analyzed trials, age, gender, performance status, proportion of patients with measurable disease, and previous gastrectomy were frequently reported (>69%). Histology, number of disease sites, and adjuvant treatment were reported in less than 50% of trials. Although the reporting of second-line chemotherapy has increased in recent trials, it remains at less than 50%. Notably, recent trials have tended to include patients with better performance status and less locally advanced disease, with Asian trials more frequently including patients with more diffuse histology and less locally advanced disease or liver metastasis than non-Asian trials. Stratification was conducted in approximately 60% of the trials, using quite variable stratifying factors.

Conclusion Inconsistency exists in the reporting of patient characteristics, the characteristics themselves, and the use of stratification factors in clinical trials for AGC. A consensus set of important patient characteristics and strata may be necessary to conduct and interpret quality randomized studies.

Keywords Chemotherapy · Gastric cancer · Prognostic factor · Randomized trial · Stratification

Introduction

Gastric cancer remains one of the most common malignancies and leading causes of cancer death worldwide [1]. Although the most effective treatment for localized disease is surgery, approximately half of all patients with advanced-stage disease experience recurrence following curative resection. The prognosis of patients with advanced or recurrent gastric cancer (AGC) remains poor, with commonly used combination chemotherapy regimens, consisting of a fluoropyrimidine plus a platinum agent with or without docetaxel or anthracyclines, leading to a median survival of only 1 year [2–8]. Therefore, the development of novel anticancer agents or strategies for the treatment for AGC is urgently required; however, for the evaluation of such agents and treatments, it is critical to conduct effective randomized trials.

Reflecting the relatively high incidence of gastric cancer worldwide, numerous clinical trials have been conducted in multiple countries or as part of global studies [7, 8]. These clinical trials have displayed surprising heterogeneity in overall survival (OS) even if patients with similar stages of unresectable AGC are targeted. Although several identified prognostic factors in patient characteristics and practice

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s10120-011-0083-8) contains supplementary material, which is available to authorized users.

K. Shitara (✉) · J. Ikeda · C. Kondo · D. Takahari · T. Ura ·
K. Muro

Department of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital,
1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi 464-8681, Japan
e-mail: Kouheis0824@yahoo.co.jp

K. Matsuo
Division of Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Center
Research Institute, Nagoya, Japan

patterns, including surgery and chemotherapy, are thought to partially contribute to the observed heterogeneity [9], the exact reason for this heterogeneity is unknown.

A number of reports have evaluated prognostic factors in AGC patients who underwent chemotherapy [10–14]. For example, the recent Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research through International Collaboration (GASTRIC) project confirmed the impact of performance status (PS), disease status (metastatic vs. locally recurrence vs. locally advanced), number of metastatic organs, location of metastasis, and prior surgery on the survival of AGC based on individual patient data analysis of previous randomized studies [10]. In addition, Chau et al. [11] identified four independent prognostic factors for poor AGC survival: $PS \geq 2$, liver metastasis, peritoneal metastasis, and increased serum alkaline phosphatase (ALP) levels, which were subsequently used to classify patients into three risk groups (Royal Marsden hospital prognostic index) that were validated in a large phase III trial [12]. The prognostic factors for AGC identified to date also serve as important stratification factors in randomized trials to exclude possible confounding variables. To our knowledge, however, there is no consensus as to the specific patient characteristics that are most suitable to report or to be used as stratification factors in clinical trials for AGC.

Here, we report the results of a comprehensive review of published randomized trials for AGC that we conducted to investigate the patient characteristics and stratification factors that have been evaluated and reported. We also examined differences in previous studies according to trial period and region.

Materials and methods

Search for studies

We conducted a literature search for randomized clinical trials of AGC through computer-based searches of the Medline database (January 1966 and December 2010) and searches of abstracts from conference proceedings of the American Society of Clinical Oncology (1995–2010), and the European Cancer Conference and European Society for Medical Oncology (1995–2010). Search key words included: “gastric cancer,” “randomized,” “advanced or metastatic”, and “chemotherapy.” The search was also guided by a thorough examination of reference lists from original and review articles.

Procedures

Two investigators (Kohei Shitara and Keitaro Matsuo) extracted data in accordance with the Quality of Reporting

of Meta-analyses (QUORUM) guidelines [15]. Randomized trials of systemic chemotherapy for patients with histologically confirmed AGC (metastatic or unresectable locally advanced disease) of the stomach or gastroesophageal junction were included in the analyses. Trials that compared chemotherapy with best supportive care were also included, as were those which included patients with adenocarcinoma of the distal esophagus. Exclusion criteria included trials designed to assess combined modality treatments, including radiotherapy and surgery (neoadjuvant or adjuvant chemotherapies); and those in which patients were pretreated with systemic chemotherapy. Unpublished trials and trials published in non-English languages were also excluded from this analysis.

For each trial, the reporting of patient characteristics and stratification factors was extracted. As trial characteristics, the following information was extracted: first author's name, year of publication, trial design (randomized phase II or III, if reported), trial location, number of enrolled patients, and treatment regimens. As patient characteristics, the following information was extracted (if reported): age; gender; PS; histology (e.g., diffuse or intestinal type); disease status (e.g., advanced or recurrent disease); primary tumor location (e.g., stomach or gastroesophageal junction); extension of disease (e.g., locally advanced or metastatic); previous gastrectomy, adjuvant chemotherapy, and radiotherapy; sites of metastases (e.g., peritoneum, liver, and lymph node); number of metastatic organs; and proportion of patients with measurable disease. The proportion of patients who received second-line chemotherapy was also extracted. All data were checked for internal consistency.

Statistical methods

Differences in the reporting of patient characteristics according to trial period (before vs. after 2004) and trial region (Asian vs. non-Asian trials) were assessed by the χ^2 test or Fisher's exact test, as appropriate. Because there was no definitive cut-off time for performing trend analysis, we divided the period at 2004 as this led to the number of trials (36 vs. 31 trials) and number of patients being almost equally distributed in the two periods. Median values for patient characteristics were calculated for each trial and the combined patient population. Differences in patient characteristics according to region or trial period were evaluated using the Mann–Whitney test. Use of stratification factors according to trial period or region was evaluated with the χ^2 test or Fisher's exact test as appropriate. Statistical analyses were performed using STATA ver. 10 (StataCorp. LP; College Station, TX, USA). All tests were two-sided, and *P* values of less than 0.05 were considered statistically significant.

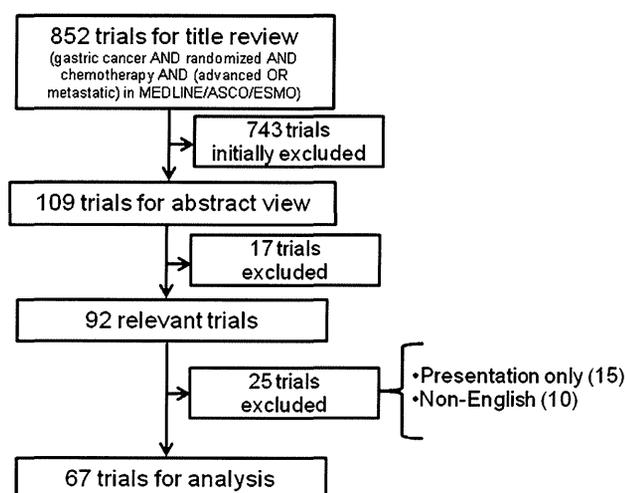


Fig. 1 Selection process for trials. An initial literature search for randomized clinical trials of advanced gastric cancer (AGC) identified a total of 852 potentially relevant reports, of which 743 were excluded on examination of titles. After review of the abstracts of the remaining studies, 67 randomized trials, with a total of 153 treatment arms and 12,656 patients were identified as eligible for analysis. ASCO American Society of Clinical Oncology, ESMO European Society for Medical Oncology

Results

Study selection

Our extensive literature search yielded a total of 852 potentially relevant reports, of which 743 were initially excluded on examination of titles (Fig. 1). After review of the abstracts of the remaining studies, 67 randomized trials, with a total of 153 treatment arms and 12,656 patients were identified as eligible for analysis (Supplement 1). Table 1 summarizes the characteristics of the 67 selected clinical trials, which consisted of 23 and 30 randomized phase II and III trials, respectively, and 14 trials that did not report the trial phase.

Patient characteristics reported in trials

Table 2 summarizes the patient characteristics reported in the 67 clinical trials included in the analysis. Two global studies that included Asian countries were excluded when comparing trials in Asia and non-Asian countries.

Age, gender, and PS

All 67 clinical trials provided information of patient age, with nearly all (94%) providing a median value, and four trials providing categorized values. One trial targeted elderly patients (>70 years). Gender information was reported by all but one trial. Sixty-four trials (96%) provided information regarding PS, with 46 reporting Eastern

Table 1 Characteristics of the 67 clinical trials analyzed in the present study

Characteristic	N	%
Reported year		
Before 2004	36	54
2004–2010	31	46
Trial setting		
Phase II	23	34
Phase III	30	45
Not indicated	14	21
Number of patients		
<100	28	42
100–300	28	42
>300	11	16
Trial area		
Asia	14	21
North America	12	18
Europe	31	46
Other	6	9
North America and Europe	2	3
Global, including Asia	2	3

Cooperative Oncology Group (ECOG)/WHO PS classifications and the other 17 using the Karnofsky Performance Scale (KPS). Considerable PS variability was detected among the trial patients, as follows: PS 0–1, 4 trials; PS 0–2, 25 trials; and PS 0–3, 17 trials; and KPS 100–80, 1 trial; KPS 100–70, 5 trials; KPS 100–60, 7 trials; and KPS 100–50, 4 trials. Among the trials that used ECOG PS, 22 reported ECOG PS 0 versus 1 versus 2, whereas the other studies reported PS 0 and 1 without discrimination. No significant differences in reporting were detected in the trial period or region for PS, age, and gender.

Disease characteristics

The proportion of patients with measurable disease was reported in 69% of trials, with half including only patients with at least one measurable disease. Extension of disease and disease status were reported in 57 and 27% of trials, respectively. The location of metastases was reported in 64% of trials; the liver was the most commonly reported site, followed by the peritoneum. Histology and the number of metastatic organs were not reported in more than half of the trials. The Lauren classification (intestinal or diffuse type) was used in 12 trials, while classifications such as the American Joint Committee on Cancer grading system (well- or poorly differentiated adenocarcinoma, etc.) were used in 18 trials. The location of primary tumors was reported in 26 trials (39%), with 17 trials including not only gastric cancer, but also esophagogastric junction or

Table 2 Reported patient characteristics in the 67 clinical trials analyzed in the present study

Characteristic	Reported studies (%)	Reported year			Area of trial ^a		
		Before 2004 (n = 36)	After 2004 (n = 31)	P value [†]	Non-Asian (n = 51)	Asian (n = 14)	P value [†]
Age	67 (100)	36 (100)	31 (100)	ns	51 (100)	14 (100)	ns
Gender	66 (99)	35 (97)	31 (100)	ns	50 (98)	14 (100)	ns
PS	64 (96)	34 (94)	30 (97)	ns	48 (94)	14 (100)	ns
Measurable disease	46 (69)	21 (58)	25 (81)	<u>0.05</u>	35 (69)	9 (64)	ns
Metastatic site	43 (64)	22 (61)	21 (68)	ns	33 (65)	9 (64)	ns
Disease extension (local or metastatic)	38 (57)	19 (53)	19 (61)	ns	33 (65)	5 (36)	ns
Histology	30 (45)	12 (33)	18 (58)	<u>0.04</u>	20 (39)	9 (64)	ns
Location of primary tumor	26 (39)	8 (22)	18 (58)	<u>≤0.01</u>	24 (47)	1 (7)	<u>≤0.01</u>
Number of metastatic organs	25 (37)	5 (14)	20 (65)	<u>≤0.01</u>	18 (35)	5 (36)	ns
Disease status (advanced or recurrent)	18 (27)	5 (14)	13 (42)	ns	13 (25)	5 (36)	ns
Previous gastrectomy	46 (69)	21 (58)	25 (81)	<u>0.05</u>	32 (63)	12 (86)	ns
Previous adjuvant chemotherapy	16 (24)	0 (0)	16 (52)	<u>≤0.01</u>	6 (12)	9 (64)	<u>≤0.01</u>
Previous radiotherapy	11 (16)	3 (8)	8 (26)	ns	9 (17)	1 (7)	ns
Second-line chemotherapy	18 (27)	3 (8)	15 (48)	<u>≤0.01</u>	10 (20)	6 (43)	ns

ns not significant, PS performance status

^a Excluded two global studies

[†] Statistical analyses were performed using the χ^2 test or Fisher's exact test, with the level of significance set at $P < 0.05$ (underlined)

esophageal cancer. The frequency of reporting these characteristics appeared to be increasing in more recent trials, although most examined characteristics were reported in less than 60% of the trials (Table 2). Only primary tumor location was more frequently reported in non-Asian than Asian trials, and no other significant differences in reporting of disease characteristics were observed based on trial area.

The other reported patient characteristics were as follows: weight loss ($n = 12$; 18%); any symptoms (anorexia, dysphasia, etc., $n = 7$; 10%); body surface area ($n = 3$; 4%); ethnic groups ($n = 2$; 3%); hemoglobin level ($n = 4$; 6%); serum ALP level ($n = 3$; 4%); comorbidities ($n = 3$; 4%), and Royal Marsden hospital prognostic index ($n = 1$; 1%).

Previous treatment and second-line chemotherapy

An indication of the proportion of patients with previous gastrectomy was reported in 69% of trials, with the curability of gastrectomy (curative or palliative with residual disease) specified in approximately 50% of trials. Previous adjuvant chemotherapy and radiotherapy were infrequently reported (24 and 16% of trials, respectively). Second-line chemotherapy was also reported with low frequency (27% of trials), and was typically indicated in the text, rather than being included in patient characteristic tables. The reporting of previous treatment and second-line chemotherapies was found to be increasing in recent trials, although more

than half did not include information related to second-line chemotherapy. In addition, Asian trials more commonly reported the use of adjuvant chemotherapy than non-Asian trials.

Patient characteristics of the combined trial population

The characteristics of the 12,656 AGC patients were calculated based on the reported values in each of the 67 clinical trials (Table 3). Recent trials included more patients with better PS (ECOG PS 0–1; 94 vs. 64%; $P < 0.01$) and less locally advanced disease (4 vs. 27%) than older trials. Asian trials included more patients with diffuse histology than non-Asian trials (53 vs. 34%; $P < 0.01$), while patients with liver metastasis (43 vs. 31%; $P = 0.01$) or locally advanced disease (15 vs. 3%; $P = 0.04$) were more common in non-Asian trials. Second-line chemotherapy was more commonly used in Asian and recent trials.

Stratification factors

Among the 67 trials, 40 (60%) used stratification factors (Table 4). The median number of factors was 3, with an observed range of 1–5. The most common stratification factor was PS, followed by institution and previous gastrectomy. More recent trials used one or more stratification factors than older trials (47 vs. 75%, $P = 0.03$, Table 4).

Table 3 Patient characteristics ($n = 12,656$) in AGC trials included in this analysis

Patient characteristic	Entire patient population (median)	Median per trial	Range	Reported year			Area of trial ^a		<i>P</i> value [†]
				Before 2004 (median)	After 2004 (median)	<i>P</i> value [†]	Non-Asian (median)	Asian (median)	
Median age (years)	–	59	52–72	58	59	ns	59	58	Ns
Male gender (%)	73	72	58–83	70	74	ns	72	69	ns
PS0–1 (%)	84	83	18–100	69	94	<u>≤0.01</u>	78	89	ns
PS2 or more (%)	16	17	0–82	31	6	<u>≤0.01</u>	22	11	ns
Diffuse histology (%)	42	38	1–66	44	34	ns	34	53	<u>≤0.01</u>
One metastatic organ (%)	33	30	9–51	26	32	ns	27	35	ns
Locally advanced disease (%)	15	14	0–43	27	4	<u>≤0.01</u>	15	3	<u>0.04</u>
Liver metastasis (%)	44	42	18–79	42	42	ns	43	31	<u>0.02</u>
Peritoneal metastasis (%)	23	24	3–62	23	29	ns	20	29	ns
With measurable disease (%)	88	99	33–100	96	100	ns	100	96	ns
Previous gastrectomy (%)	33	39	8–83	38	40	ns	41	33	ns
Previous adjuvant chemotherapy (%)	5	5	1–31	–	5	–	4	9	<u>0.02</u>
Previous radiotherapy (%)	1	1	0–3	2	1	ns	1	1	ns
Second-line chemotherapy (%)	40	41	14–83	18	40	<u>≤0.01</u>	36	57	<u>0.01</u>

ns not significant, PS performance status

^a Excluded two global studies

[†] Statistical analyses were performed using the Mann–Whitney test, with the level of significance set at $P < 0.05$ (underlined)

Table 4 Stratification factors in the 67 clinical trials analyzed in the present study

Stratification factor	<i>N</i> of studies (%)	Reported year			Area of trial ^a		
		Before 2004 (%)	After 2004 (%)	<i>P</i> value [†]	Non-Asian (%)	Asian (%)	<i>P</i> value [†]
No factor	27 (47)	19 (53)	8 (26)	<u>0.03</u>	22 (43)	5 (36)	ns
1 or 2 factors	12 (21)	5 (14)	7 (23)		7 (14)	4 (29)	
3 or more factors	28 (49)	12 (33)	16 (52)		22 (43)	5 (36)	
PS	24 (42)	9 (25)	15 (48)	ns	16 (31)	7 (50)	ns
Previous gastrectomy	18 (32)	9 (25)	9 (29)	ns	14 (27)	4 (29)	ns
Institution	18 (32)	5 (14)	7 (23)	0.35	16 (31)	2 (14)	ns
Measurable disease	12 (21)	6 (17)	6 (19)	ns	10 (20)	1 (7)	ns
Metastatic sites	8 (14)	2 (6)	6 (19)	0.08	8 (16)	0 (0)	ns
Disease extension	8 (14)	4 (11)	4 (13)	ns	7 (14)	1 (7)	ns
Age	6 (11)	5 (14)	1 (3)	ns	5 (10)	1 (7)	ns
Gender	5 (9)	5 (14)	0 (0)	<u>0.03</u>	5 (10)	0 (0)	ns
Adjuvant chemotherapy	5 (9)	1 (3)	4 (13)	ns	3 (6)	2 (14)	ns
Disease status	3 (5)	0 (0)	3 (10)	ns	0 (0)	2 (14)	<u>≤0.01</u>
Location of primary tumor	3 (5)	1 (3)	2 (6)	ns	2 (4)	0 (0)	ns

ns not significant, PS performance status

^a Excluded two global studies

[†] Statistical analyses were performed using the χ^2 test or Fisher's exact test, with the level of significance set at $P < 0.05$ (underlined)

Gender was more commonly used in older trials (14 vs. 0%). No significant difference of stratification factors was observed between Asian and non-Asian trials, other than the frequency of use of disease status (0 vs. 14%).

Discussion

To our knowledge, this represents the first study to review the reporting of patient characteristics in published