

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除

大腸癌術後補助療法の確立

(H22-がん臨床-一般-027)

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 島田 安博

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (総括)
島田 安博 ----- 1

II. 分担研究報告

1. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
益子 博幸 ----- 7
2. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
椎葉 健一 ----- 8
3. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
佐藤 敏彦 ----- 9
4. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
尾嶋 仁 ----- 11
5. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
長谷 和生 ----- 12
6. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
八岡 利昌 ----- 14
7. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
河村 裕 辻仲 眞康 ----- 16
8. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
齋藤 典男 ----- 17
9. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
滝口 伸浩 ----- 20
10. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
正木 忠彦 ----- 22

- 1 1. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
杉原 健一 ----- 23
- 1 2. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
斉田 芳久 ----- 25
- 1 3. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
赤池 信 ----- 27
- 1 4. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
工藤 進英 ----- 29
- 1 5. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
藤井 正一 大田 貢由 ----- 35
- 1 6. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
瀧井 康公 ----- 37
- 1 7. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
伴登 宏行 ----- 41
- 1 8. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
吉田 和弘 ----- 43
- 1 9. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
絹笠 裕介 ----- 45
- 2 0. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
金光 幸秀 ----- 49
- 2 1. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
山口 高史 ----- 51
- 2 2. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
能浦 真吾 ----- 52
- 2 3. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
池永 雅一 関本 貢嗣 ----- 54

24. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)	
	田中 康博 ----- 56
25. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)	
	福永 睦 ----- 58
26. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)	
	池田 公正 ----- 60
27. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)	
	村田 幸平 ----- 61
28. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)	
	加藤 健志 ----- 64
29. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)	
	富田 尚裕 ----- 65
30. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)	
	久保 義郎 ----- 69
31. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)	
	白水 和雄 ----- 71
32. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)	
	北野 正剛 ----- 72
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 74

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立

研究代表者 島田 安博 国立がん研究センター中央病院 消化内科長

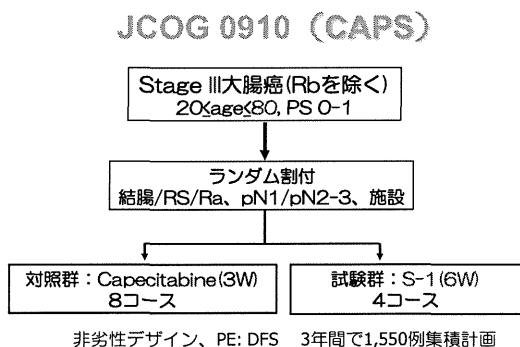
研究要旨 新規術後補助療法 RCT として、経口抗がん剤の比較試験 JCOG0910 (CAPS) 試験に平成 24 年度は 35 例の症例登録を行った。また、累積では 117 例であり、2013 年 3 月末 1,359 例登録の 8.6% に相当する。JCOG0205 試験について ASCO で報告し、論文作成中である。毒性の差違や、再発形式の検討、生存割合の改善など 0205 試験で判明した内容に関して継続検討中である。

研究分担者の氏名・所属機関及び職名：

益子 博幸・札幌厚生病院 外科部長、
椎葉 健一・宮城県立がんセンター 医療部長、
佐藤 敏彦・山形県立中央病院 手術部副部長、
尾嶋 仁・群馬県立がんセンター 消化器外科部長、
長谷 和生・防衛医科大学校 外科学講座教授、
八岡 利昌・埼玉県立がんセンター 消化器外科副部長、
河村 裕・自治医科大学附属さいたま医療センター 講師 (H25 年 1 月迄)、
辻仲 眞康・自治医科大学附属さいたま医療センター 助教授 (H25 年 2 月から)
齋藤 典男・国立がん研究センター東病院 下部消化管外科長、
滝口 伸浩・千葉県がんセンター 臨床検査部長、
正木 忠彦・杏林大学 消化器外科学教授、
杉原 健一・東京医科歯科大学大学院 腫瘍外科学分野教授、
斉田 芳久・東邦大学医療センター大橋病院 准教授、
赤池 信・神奈川県立がんセンター 副院長、
工藤 進英・昭和大学横浜市北部病院 教授、
藤井 正一 (H24 年 9 月迄)・昭和大学横浜市北部病院消化器センター 消化器内視鏡准教授、大田 貢由 (H24 年 10 月から)・昭和大学横浜市北部病院消化器センター 大腸肛門病准教授
瀧井 康公・新潟県立がんセンター新潟病院 外科部長、
伴登 宏行・石川県立中央病院 消化器外科診療部長、
吉田 和弘・岐阜大学大学院 腫瘍抑制学講座腫瘍外科学教授、

絹笠 祐介・静岡県立静岡がんセンター 大腸外科部長、
金光 幸秀・愛知県がんセンター中央病院 消化器外科医長 (H24 年 12 月迄)、国立がん研究センター中央病院 大腸外科長 (H25 年 1 月から)
山口 高史・国立病院機構 京都医療センター 外科医長、
能浦 真吾・大阪府立成人病センター消化器外科副部長、
池永 雅一 (H24 年 7 月迄)・大阪医療センター 外科医師、
関本 貢嗣 (H24 年 7 月から)・大阪医療センター 外科医師、
田中 康博・大阪府立急性期・総合医療センター 副院長
福永 睦・市立堺病院 がんセンター長、
池田 公正・箕面市立病院 がん診療推進部長、
村田 幸平・市立吹田市民病院 外科主任部長事務取扱、
加藤 健志・関西労災病院 消化器外科部長、
富田 尚裕 兵庫医科大学 下部消化器外科教授、
久保 義郎・国立病院機構四国がんセンター 消化器外科医長、
白水 和雄・久留米大学病院 教授
北野 正剛・大分大学 学長、
以上 35 名

I JCOG0910 (CAPS) 試験



本試験の症例登録開始日は2010/3/1である。本年度末で開始から3年を経過したが、当センターでは117例を登録した。重篤な有害事象としてはCapecitabine群の手足症候群、S-1群での食欲低下、下痢、皮疹などがあるが、減量、休薬で対応している。75歳以上の高齢者も登録されているが、適切な症例選択と、頻回に外来診察(当初は2週毎)を行うことにより重篤化は避けられている。

Capecitabine群の1例で投与終了後に間質性肺炎を発症した例があり、研究事務局に報告した。

II JCOG0205 試験

研究事務局として、JCOG データセンターと共同で ASCO 報告のためのデータ解析とスライド作成を行った。

A. 研究目的

大腸がん切除標本においてリンパ節転移を有する Stage III では、再発により5年生存割合は約70%と報告されている。本研究班では、国内医療環境における最適な術後補助療法の確立を目的として RCT を計画実施することにより、一般化可能な標準治療の評価と普及を目指す。

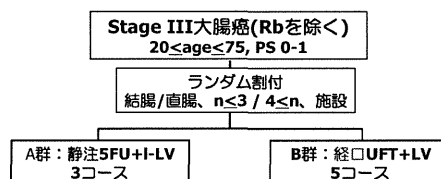
B. 研究方法

JCOG0205「Stage IIIの治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての5-FU+1-LV 静注併用療法と UFT+LV 錠経口併用療法とのランダム化第III相比較臨床試験」研究計画書に従い、臨床試験を実施した。Stage III大腸がん術後患者を対象とし、リンパ節転移数(3個以下/4個以上)、腫瘍占拠部位(結腸/直腸)、施設の3因子で前層別を行い、静注群または経口群の2治療法にランダム割付を行う。Disease-free survivalを主評価項目、

Overall survivalと有害事象発生割合を副評価項目とした非劣性デザインで、以下のいずれの抗がん剤治療群を約6ヶ月間実施する。5FU+アイソボリン(1-LV)静注併用療法: 5FU 500mg/m², アイソボリン 250mg/m²を週1回、6週連続、2週休薬を1コースとして、3コース繰り返す。UFT+ロイコボリン(LV)錠経口併用療法: UFT 300mg/m²/日, ロイコボリン 75mg/日 分3, 28日間内服、7日間休薬を1コースとして、5コース繰り返す。6ヶ月間の治療期間の後、定期的な経過観察・検査を実施し、再発を画像診断にて確認する。

JCOG 0205MF CRC Adj-UFT/LV

目的: Stage IIIを対象に、経口UFT+LVの術後補助療法としての有用性を、国際的標準治療である静注5FU+LVと非劣性デザインで、比較評価する。P.E.はDFS, S.E.はOSと有害事象発生割合



(倫理面への配慮)

説明同意文書を作成し、JCOG 臨床試験審査委員会と各研究参加施設の倫理審査委員会において審査承認された文書で登録前に患者本人に対して十分な説明を行い、文書で同意を得て症例登録を行う。

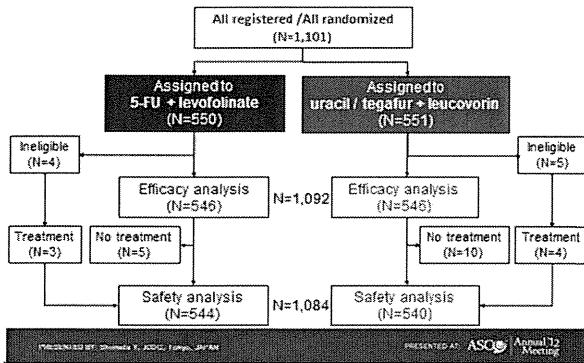
C. 研究結果

平成15年2月17日から平成18年11月9日に1,101例の症例登録が完了し、現在全例の抗がん剤治療は終了し、5年間、再発・生存の追跡調査を行い、平成23年11月に終了した。

平成24年度は、集計された臨床成績から解析計画書に従い解析を行い、2013年 ASCO での発表抄録・スライドを作成した。2012年6月1日に ASCO Poster Discussion (Colorectal Cancer) に採択され、発表した。以下のその内容を示す。

- 1) Consort diagram: 全登録例 1,101 例、有用性解析対象: 1,092 例、安全性解析対象: 1,084 例

CONSORT Diagram



Adverse Event (N=1,084)

AE (Grade 3/4)	Arm A (N=544)	Arm B (N=540)
Leucocyte	1.3 %	0.2 %
Neutrophils	8.4 %	1.5 %
Hemoglobin	0.7 %	1.3 %
Total bilirubin	0.2 %	1.1 %
AST	0.2 %	5.6 %
ALT	0.7 %	8.7 %
Hypokalemia	1.1 %	1.5 %
Anorexia	4.0 %	3.7 %
Diarrhea	9.6 %	8.5 %
Nausea	2.8 %	3.1 %
Vomiting	1.3 %	1.3 %
Hand-foot syndrome	1.5 %	0.2 %
Febrile neutropenia	0.4 %	0 %

2) 背景因子: 両群での偏りは認めていない。BMIは比較的小さい。取扱規約 IIIa が 75% を占める。D2/D3 郭清はほぼ全例で実施されている。

Patients Characteristics-1 (N=1,101)

	Arm A (N=550)	Arm B (N=551)		Arm A (N=550)	Arm B (N=551)
Gender			Histology		
male	295 54%	302 55%	well diff. adenoca.	195 35%	181 33%
female	255 46%	249 45%	mod diff. adenoca.	317 58%	322 58%
Age (median, range)	61 (22-75)	61 (23-75)	por / muc / sig	38 7%	48 9%
PS			Location of primary site		
0	519 94%	522 95%	Colon	367 67%	368 67%
1	31 6%	29 5%	Rs (rectosigmoid)	114 21%	104 19%
Primary site			Ra (upper rectum)	68 12%	79 14%
Colon	367 67%	368 67%	Rb (lower rectum)	1 0%	0 0%
Rectum	183 33%	183 33%	Depth of invasion		
BMI			T1	30 5%	40 7%
<25	455 83%	456 83%	T2	58 11%	59 11%
25<=	95 17%	95 17%	T3	441 80%	434 79%
			T4	21 4%	18 3%

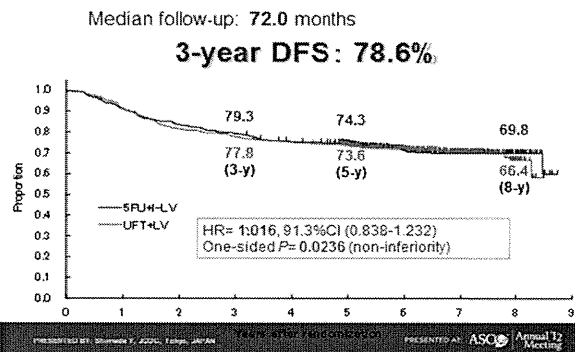
Patients Characteristics-2 (N=1,101)

	Arm A (N=550)	Arm B (N=551)		Arm A (N=550)	Arm B (N=551)
Number of positive lymph nodes			Stage 6th JCCO (Japanese Classification of Colorectal Carcinoma)		
<=3	398 72%	401 73%	IIa	410 75%	415 75%
4<=	152 28%	150 27%	IIb	139 25%	136 25%
median (range)	2 (1-19)	2 (1-37)	IV	1 0%	0 0%
Lymph node dissection			Stage 7th TNM		
D2 dissection	122 22%	148 27%	IIA	80 15%	88 16%
D3 dissection	428 78%	403 73%	IIIB	371 67%	366 66%
Residual tumor			IIIC	98 18%	97 18%
R0	549 100%	550 100%	IV	1 0%	0 0%
R1	1 0%	1 0%			

3) 結果 1: 有害事象では静注群に好中球減少が、経口群に肝機能異常が多く認められた。消化器毒性は両群で同様であった。手足症候群は両群とも低値であった。

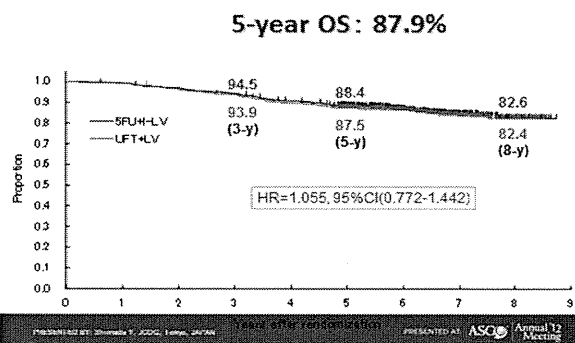
4) 結果 2: 主評価項目である DFS は 72 ヶ月の追跡期間において両群合わせて 3 年 DFS 78.6%、5 年 DFS 74.0% であり、静注群と経口群の DFS での非劣性は検証された。HR 1.016 (91.3%CI 0.838-1.232, 片側 P=0.0236) であった。

Disease-free Survival (N=1,092)



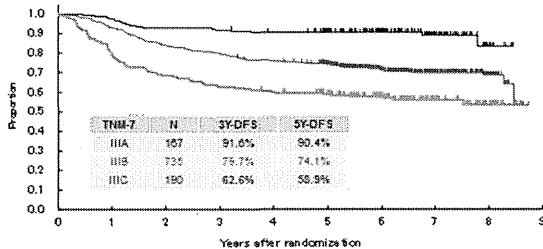
5) 結果 3: 生存期間においても同様に非劣性を確認できた。5 年 OS は両群合わせて 87.9% であり、極めて良好であった。

Overall Survival (N=1,092)



- 6) 結果 4 : TNM-7 による stage 分類と DFS の追加検討では IIIa/b/c の 5 年 DFS は 90.4%/74.1%/58.9% となり、次期治療戦略について重要な情報となった。IIIa における手術療法の意義、IIIc におけるオキサリプラチン補助療法の意義を検証する必要性が示唆された。

Disease-free Survival by Stage (N=1,092)



- 7) 結論 : 経口剤 UFT/LV の静注 5-FU/LV の Stage III 大腸癌における DFS での非劣性が検証された。経口抗がん剤 UFT/LV が標準治療の選択肢のひとつであると結論された。良好な 5 年生存割合については手術療法やリンパ節郭清・診断が貢献している可能性が考えられた。

Conclusions

- Post-operative adjuvant chemotherapy with oral uracil / tegafur plus leucovorin demonstrated to be non-inferior to intravenous 5-FU plus lefolinate in DFS. (HR 1.02, 91.3% CI, 0.84-1.23, $P=0.0236$)
- Uracil / tegafur plus leucovorin should be an oral option of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer patients.
- Five-year OS (87.5%) is favorable to 69.6% in NSABP C-06, possibly due to Japanese D3 dissection and upstaging with meticulous lymph nodes examination.

D. 考察

大腸がん患者数は最近急激な増加を見ており、再発高危険群であるリンパ節転移陽性症例の再発抑制に確実な治療法を確立することは極めて重要な臨床課題である。従来国内では、経口抗がん剤が経験的に使用され、不適切な低用量投与や、2 年間という長期間内服が根拠無く実施されていた。少なくともエビデンスレベル 1 といえる無作

為化比較試験で検証された科学的事実ない。このため、国際的に確立された術後補助療法の標準的治療法を適切に実施できるようにするとともに、経口抗がん剤による治療法も静注療法と臨床的に劣ることがない事実 (Disease-free survival で劣らない) を確認する必要がある。本研究班では、この臨床課題に対する回答を得るために JCOG0205 を実施し、経口抗がん剤 UFT/LV が非劣性であることを検証した。

症例登録開始 3 年 9 ヶ月で予定症例数の登録を完遂できたことは特記すべきであり、本研究参加者の熱意を実感できるものである。症例調査票や追跡調査の提出も極めてよく遵守されており、質の高い臨床試験が行われた。

最近、海外 NSABP C-06 試験、MOSAIC 試験、NSABP C-07 試験などの新たな臨床試験成績が報告された。しかし、優れた手術成績を持つ我が国での術後補助化学療法の評価は極めて重要である。同じく中間解析結果が報告された国内 NSAS-CC での直腸癌における UFT 単独療法が手術単独群と比較して有意に DFS や OS で優れたという結果は、本研究と同様に国内臨床試験の推進を大いに後押しする成績と考える。今回 0205 試験での DFS や OS の数値も海外試験成績に劣らない優れた成績が報告されたことも手術療法の重要性を支持する成績である。

2011 年 3 月から症例登録を開始された JCOG0910 は順調に症例登録が実施されており、胃癌 ACTS-GC で検証された S-1 の術後補助療法での有用性が大腸癌においても確認されるか大いに期待される。

さらに、国内臨床環境において、9 割の大腸癌患者が外科医により抗がん剤治療を受けている現状がある。本研究班は外科医を中心として腫瘍内科医との協調により臨床試験を安全に実施し、標準治療を広めている。このことは癌治療の均てん化の視点からも極めて重要なことと考える。

本研究で構築された臨床試験グループにより、臨床試験成績の国内一般臨床へのスムーズな導入が可能となり、実地臨床現場での医療レベルの向上に貢献できると考える。

E. 結論

国内における大腸がん術後補助療法の標準治療確立を目指して多施設共同臨床試験 JCOG205 試験を実施し、予定症例数 1,101 例の登録を完遂

し UTF/LV が標準治療の選択肢のひとつであることを検証した。JCOG0910 (CAPS) 試験では順調に登録登が進捗している。

F. 健康危険情報

0205 試験では治療関連死亡はない。0910 試験で 1 例の最終投与 30 日以内死亡が報告されている。JCOG 安全性情報ガイドラインに準拠して報告している。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hirashima Y, Yamada Y, Tateishi U, Kato K, Miyake M, Horita Y, Akiyoshi K, Takashima A, Okita N, Takahari D, Nakajima T, Hamaguchi T, Shimada Y, Shirao K. Pharmacokinetic parameters from 3-Tesla DCE-MRI as surrogate biomarkers of antitumor effects of bevacizumab plus FOLFIRI in colorectal cancer with liver metastasis. *Int J Cancer*. 2012, 130(10):2359-65.

2) Sugihara K, Ohtsu A, Shimada Y, Mizunuma N, Lee PH, de Gramont A, Goldberg RM, Rothenberg ML, Andre T, Brienza S, Gomi K. Safety analysis of FOLFOX4 treatment in colorectal cancer patients: a comparison between two asian studies and four western studies. *Clin Colorectal Cancer*. 2012, 11:127-137.

3) Horita, Y., Yamada, Y., Kato, K., Hirashima, Y., Akiyoshi, K., Nagashima, K., Nakajima, T., Hamaguchi, T., Shimada, Y., Phase II clinical trial of second-line FOLFIRI plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer: AVASIRI trial. *Int J Clin Oncol*, 2012; 17(6): 604-609.

4) Shimada, Y., II. Postoperative adjuvant chemotherapy for colon cancer. 2. Oxaliplatin combination does not help better treatment outcome. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2012; 39(11): 1646-1649.

5) Sugihara, K., Ohtsu, A., Shimada, Y., Mizunuma, N., Gomi, K., Lee, P.-H., de Gramont, A., Rothenberg, M.L., André, T., Brienza, S., Goldberg, R.M. Analysis of neurosensory adverse events induced by FOLFOX4 treatment in colorectal cancer patients: a comparison

between two Asian studies and four Western studies. *Cancer Medicine*, 2012; 1(2): 198-206.

6) Arai, Y., Ohtsu, A., Sato, Y., Aramaki, T., Kato, K., Hamada, M., Muro, K., Yamada, Y., Inaba, Y., Shimada, Y., Boku, N., Takeuchi, Y., Morita, S., Satake, M. Phase I/II Study of Radiologic Hepatic Arterial Infusion of Fluorouracil Plus Systemic Irinotecan for Unresectable Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Japan Clinical Oncology Group Trial 0208-DI. *J Vasc Interv Radiol*, 2012 ; 23(10): 1261-1267.

7) Ogawa, K., Ueno, T., Kato, K., Nishitani, H., Akiyoshi, K., Iwasa, S., Nakajima, T.E., Hamaguchi, T., Yamada, Y., Hosokawa, A., Sugiyama, T., Shimada, Y. A retrospective analysis of periodontitis during bevacizumab treatment in metastatic colorectal cancer patients. *Int J Clin Oncol*, 2012; DOI: 10.1007/s10147-012-0478-5.

8) Shimada, Y. Chemotherapy and molecular-targeted treatment for unresectable hepatic metastases: a Japanese perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012; 19(5): 515-522.

9) Iwasa, S., Yamada, Y., Kato, K., Goto, A., Honma, Y., Hamaguchi, T., Shimada, Y. Long-term Results of a Phase II Study of S-1 plus Irinotecan in Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res*, 2012; 32(9): 4157-4161.

10) Ishiguro, M., Mochizuki, H., Tomita, N., Shimada, Y., Takahashi, K., Kotake, K., Watanabe, M., Kanemitsu, Y., Ueno, H., Ishikawa, T., Uetake, H., Matsui, S., Teramukai, S., Sugihara, K. Study protocol of the SACURA trial: a randomized phase III trial of efficacy and safety of UFT as adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *BMC Cancer*, 2012; 12(1): 281.

11) Yamada, Y., Yamaguchi, T., Matsumoto, H., Ichikawa, Y., Goto, A., Kato, K., Hamaguchi, T., Shimada, Y. Phase II study of oral S-1 with irinotecan and bevacizumab (SIRB) as first-line therapy for patients with

metastatic colorectal cancer. Invest New Drugs, 2012; 30(4): 1690-1696.

12) Yanai, T., Iwasa, S., Hashimoto, H., Kato, K., Hamaguchi, T., Yamada, Y., Shimada, Y., Yamamoto, H., Successful rechallenge for oxaliplatin hypersensitivity reactions in patients with metastatic colorectal cancer. Anticancer Res, 2012; 32(12): 5521-5526.

13) Iwasa, S., Nakajima, T.E., Nagashima, K., Honma, Y., Kato, K., Hamaguchi, T., Yamada, Y., Shimada, Y., Lack of association of proteinuria and clinical outcome in patients treated with bevacizumab for metastatic colorectal cancer. Anticancer Res, 2013; 33(1): 309-316.

2. 学会発表

1) Shimada, Y., Hamaguchi, T., Moriya, Y., Saito, N., Kanemitsu, Y., Takiguchi, N., Ohue, M., Kato, T., Takii, Y., Sato, T., Tomita, N., Yamaguchi, S., Akaike, M., Mishima, H., Kubo, Y., Mizusawa, J., Nakamura, K., Fukuda, H. Randomized phase III study of adjuvant chemotherapy with oral uracil and tegafur plus leucovorin versus intravenous fluorouracil and levofofolinate in patients (pts) with stage III colon cancer (CC): Final results of Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0205). ASCO: #3524, 2012.6 Chicago

2) 金光幸秀、島田安博、中村健一、水澤純基、長谷和生、伴登宏行、福永 睦、杉原健一、尾嶋仁、正木忠彦、土田明彦、工藤進英、藤井正一、木村秀幸、益子博幸。 臨床病期 III 期大腸癌に対する術後補助化学療法の第 III 相試験 (JCOG0205)。 第 50 回日本癌治療学会: PD13-05, 2012 10 月横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

II. 分担研究報告

研究要旨 Stage III 大腸癌治癒切除患者に対する術後補助化学療法の有効性の検証を目的とした JCOG0910 試験に参加している。当院で現在まで 36 例の登録をおこなった。治療完遂例はカペシタビン群 9 例、S-1 群 13 例で、7 例は治療継続中である。再発は 3 例に認め、肺 1 例、卵巣 1 例、腹膜 1 例であった。

A. 研究目的

Stage III の結腸癌、直腸癌の治癒切除患者を対象として、術後化学療法としての S-1 療法の有用性を、標準治療であるカペシタビン療法とランダム化比較して、無病生存期間において非劣性であることを検証する。

B. 研究方法

JCOG0910 のプロトコールに従い適格症例の登録を行い治療する。A 群はカペシタビンの内服を 8 コース、B 群は S-1 の内服を 4 コース行い、比較検討する。

（倫理面への配慮）

本試験はヘルシンキ宣言に従って実施され、当院の倫理委員会の審査で承認されている。

C. 研究結果

2013 年 2 月まで、当院で 36 例が登録された。A 群 18 例、B 群 18 例である。このうち治療完遂例は、A 群 9 例、B 群 13 例で、7 例は治療継続中である。プロトコール治療中止例は、A 群 5 例、B 群 2 例で、うちわけは再発 1 例、有害事象 5 例、骨折治療のため 1 例であった。現在まで再発例を 3 例に認めた。再発部位は肺 1 例、卵巣 1 例、腹膜 1 例で、肺と卵巣再発に対し手術をおこなった。

D. 考察

カペシタビンは本邦における大腸癌術後補助化学療法の標準治療である。S-1 はカペシタビンの際に問題となる手足症候群の発生頻度が少なく、本試験の結果により S-1 療法の有用性が証明されれば、患者にとってより毒性が少なく、かつ、経口剤という利便性を兼ね備えた治療を標準治療として受けることが可能となる。

E. 結論

2013 年 2 月まで当院で 36 例の登録をおこなった。治療完遂例は A 群 9 例、B 群 13 例、プロトコール治療中止例は 7 例、治療継続中は 7 例である。引き続き症例の登録を行っていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1) 益子博幸、山上英樹、他：側方陽性直腸癌の治療成績、第 112 回日本外科学会、幕張、2012 年

2) 益子博幸、山上英樹、他：直腸癌に対する側方リンパ節郭清の意義、第 10 回日本消化器外科学会大会、神戸、2012 年

3) 益子博幸、山上英樹、他：Stage I 大腸癌再発例の検討、第 67 回日本大腸肛門病学会、福岡、2012 年

4) 山上英樹、益子博幸、他：TS-1 が有効であった高齢者再発大腸癌の 2 例、第 77 回大腸癌研究会、2012 年

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

研究分担者 報告書

国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立

研究分担者 椎葉 健一 宮城県立がんセンター 医療部長

研究要旨 Stage III の結腸癌、直腸癌（RS, Ra）の治癒切除患者を対象として、術後化学療法としての S-1 療法の有用性を、標準治療であるカペシタビン療法と比較評価（非劣性）する。現在研究継続中であり、症例の集積中であるため、結論はでていない。

A. 研究目的

Stage III の結腸癌（C、A、T、D、S）、直腸癌（RS、Ra）の治癒切除患者を対象に、術後化学療法としての S-1 療法の有用性を、標準治療であるカペシタビン療法とランダム化比較して、無病生存期間において非劣性であることをもって検証する。

B. 研究方法

治療法は A 群がカペシタビン療法、B 群が S-1 療法で、中央登録（JCOG データセンター）によるランダム化割付を行う。Primary endpoint は無病生存期間、Secondary endpoints は全生存期間、無再発生存期間、有害事象発生割合、治療関連死発生割合、早期死亡割合、Grade4 の非血液毒性発生割合、Grade 2 以上の手足皮膚反応発生割合である。

（倫理面への配慮）当院、院内倫理委員会にかけて承認を得ている。

C. 研究結果

現在登録中であり、途中経過であるが、平成 25 年 12 月末日現在、全体で 1228 例、当施設で 11 例の登録を行い、治療観察中である。

D. 考察

本治療による重篤な合併症は発生せず、研究を継続予定である。

E. 結論

現在症例集積中で、経過観察期間も十分ではないため、今後の症例集積を待って結果を解析予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Sase T, Suzuki T, Miura K, Shiiba K, Sato I, Nakamura Y, Takagi K, Onodera Y, Miki Y, Watanabe M, Ishida K, Ohnuma S, Sasaki H, Sato R, Karasawa H, Shibata C, Unno M, Sasaki I, Sasano H : Runt-related transcription factor 2 in human colon carcinoma: A potent prognostic factor associated with estrogen receptor. Int J Cancer. 2012;131(10):2284-93.

2) Sato R, Suzuki T, Katayose Y, Miura K, Shiiba K, Miki Y, Kamogawa Y, Yamamoto K, Takayuki II, Egawa S, Unno M, Sasano H: Aromatase in colon carcinoma. Anticancer Res. 2012; 32(8):3069-75.

3) Nomura M, Shiiba K, Katagiri C, Kasugai I, Masuda K, Sato I, Sato M, Kakugawa Y, Nomura E, Hayashi K, Nakamura Y, Nagata T, Otsuka T, Katakura R, Yamashita Y, Sato M, Tanuma N, Shima H: Novel function of MKP-5/DUSP10, a phosphatase of stress-activated kinases, on ERK-dependent gene expression, and upregulation of its gene expression in colon carcinomas. ONCOLOGY REPORTS. 2012; 28(3):931-936.

2. 学会発表

佐藤正幸、椎葉健一、木内 誠他. 当科における Stage IV 大腸癌の治療成績の検討 第 67 回日本消化器外科学会, 2012. 7. 18

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究要旨 当科で2007～2012年8月にBevacizumabを含む化学療法が行われた134例を対象に検討したところ、内訳は、術前化学療法として5例、術後補助化学療法として3例。切除不能・再発大腸癌は126例であった。最良総合効果での奏成功率は36.2%で、手術時あるいは再発時からの全生存期間の中央値は35ヶ月と比較的良好であった。有害事象も他施設と比較し、特記すべき事はなく、安全に行われていた。今後は、さらなる予後の延長を図るために薬剤の組み合わせ、使用順序を考慮する必要があると考えられた。

A. 研究目的

大腸癌治癒切除後症例に対する術後補助化学療法については、大腸癌治療ガイドライン（2011年改訂版）に記載されているように経口抗がん剤だけでなく注射（FOLFOX療法）を含めた治療法が、対象症例の曖昧さはあるものの確立されつつある。

一方、切除不能・再発大腸癌においては、使用可能薬剤は拡大してきているものの、使用薬剤の選択、使用順序など、まだ不定の状態であると思われる。

切除不能・再発大腸癌に対して用いられる抗がん剤のうちでもBevacizumabは2007年に国内承認された分子標的薬で、承認後5年を経過し広く使用されている薬剤の一つと考えられる。

そこで今回、当院でのBevacizumab使用例の検討を行い、その実態について考察した。

B. 研究方法

当科で2007～2012年8月にBevacizumabを含む化学療法が行われた134例を対象に検討した。

術前化学療法として5例、術後補助化学療法として3例。切除不能・再発大腸癌は126例（非治癒切除例:74、再発例:52）であった。

効果判定はRECISTに、有害事象はCTCAE v4.0に準拠した。累積生存率はKaplan-Meier法で表した。（倫理面への配慮）

過去の抗がん剤使用例に対する retrospective な検討であり、また個人情報を表記するものでもないため、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

Bevacizumab使用例134例の内訳は、男性74例（使用開始時年齢：28～85才、中央値62才、80才以上5例）、女性60例（使用開始時年齢：41～88才、中央値63才、80才以上5例）。

併用薬剤（療法）はのべで、FOLFIRI:87例、FOLFOX:82例、LV+5FU:33例、CapeOX:10例、経口剤:3例であった。Bevacizumabの使用回数は1～79回（中央値13回）。

Bevacizumab使用期間中の最良総合効果は、術後補助化学療法例3例と判定不能例1例を除いた130例で検討したところ、CR:2例、PR:45例、SD:33例、PD:50例で、奏成功率は36.2%であった。

有害事象としてGrade3以上のものは、白血球減少:27例(20.1%)、高血圧:10例(7.5%)、食欲低下:6例、嘔吐:6例、アレルギー:6例、倦怠感:1例。高血圧を除いたBevacizumabに特有と思われる有害事象としては、動脈内血栓:4例、脳梗塞:3例、消化管穿孔:3例、創治癒遅延:2例、動脈出血:1例、十二指腸潰瘍出血:1例で直接死因となった症例はなかった。また、Bevacizumab使用中に胃癌1例、十二指腸癌1例が新たに発見された。

術後補助化学療法例を除いた131例での手術時あるいは再発時からの累積生存率をみると、全生存期間の中央値は35ヶ月であった。

D. 考察

現在、大腸癌切除術後補助化学療法としてのBevacizumabの有用性は認められていないが、当科では、承認当初の症例で用いられていた。いずれも使用期間は6ヶ月間以内であった。また、

Grade3以上の有害事象は認められなかった。

術前化学療法として使用した5例はいずれも原発巣切除時に肝転移巣が切除困難と判断され、化学療法後の肝切除を目的として化学療法を行った症例であった。5例中4例がPRとなり、R0の肝切除がなされたが、いずれも再発を来していた。5例中1例はPDで肝切除は困難であった。

使用開始年齢は、男女ともに比較的若年の傾向があった。80才以上は、男女ともに5例ずつで、PS (ECOG) は0～1であった。併用薬剤 (療法) はFOLFIRIが最も多く、次いでFOLFOXであった。治療経過中にはFOLFOX→FOLFIRI、FOLFIRI→FOLFOXと移行する例が多く、またKRAS遺伝子変異を認めない例では、Bevacizumab使用後にさらに抗EGFR抗体を使用している例も多かった。

最良総合効果では奏効率36.2%とやや低率であったものの、SDを加えると80/130 (61.5%) の症例で症状経過に何らかの貢献をしたものと考えられた。

当科での有害事象の発生状況は、薬剤承認当初に行われたBevacizumab使用例全例登録で発表されたものとはほぼ同等のものであった。また、80才以上の有害事象では特記すべきものはなく、PS0～1の症例では、特に問題なく使用できるものと考えられた。

Bevacizumab使用例の全生存期間の中央値は35ヶ月で、GrotheyらがASCO, 2007に発表した” any chechemotherapy+bevacizumab beyond PD followed by bevacizumab and cetuximab” 例での全生存期間の中央値31.8ヶ月よりやや良好な結果が得られていた。当科でもBevacizumab使用後に抗EGFR抗体を使用している症例も多くみられ、使用可能な薬剤を組み合わせ、使用順序を考慮することで予後の延長が得られている可能性があった。

E. 結論

当科で行われている、Bevacizumabを含む化学療法は比較的安全に行われていると考えられた。

切除不能・再発大腸癌に対してBevacizumabを含む化学療法を行うことで、組み合わせ、使用順序を考慮しながら、予後の延長が得られていると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

- 1) 佐藤敏彦、須藤剛：実地臨床からみた切除不能・再発大腸癌の治療について。第17回日本外科病理学会、ランチョンセミナー、仙台、2012年
- 2) 須藤剛、佐藤敏彦、他：当科における直腸局所切除術例の検討。第74回大腸癌研究会、福岡、2012年
- 3) 須藤剛、佐藤敏彦、他：腹膜転移を伴うStageIV大腸癌症例の臨床病理学的検討と治療方針についての検討。第67回日本消化器外科学会、富山、2012年
- 4) 須藤剛、佐藤敏彦、他：リンパ節転移陽性大腸SM癌の臨床病理学的検討。第67回日本大腸肛門病学会、福岡、2012年

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

研究分担者 報告書

国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法的确立

研究分担者 尾嶋 仁 群馬県立がんセンター 消化器外科部長

研究要旨 StageⅢ 治癒切除大腸癌患者を対象にして、術後補助化学療法としてのCapecitabine 療法とS-1 療法とのランダム化第Ⅲ相比較臨床試験を行い再発予防効果と安全性を検証する。

A. 研究目的

stage III 治癒切除大腸癌に対する経口抗がん剤による補助化学療法(Capecitabine ,S-1) の有効性、安全性を検討する。

B. 研究方法

JCOG 0910 の実施計画に基づいて、インフォームドコンセントの得られた大腸癌治癒切除後 stage III の症例を対象にして、Capecitabine 群（2週投1週休、8コース）又はS-1 群（4週投2週休、4コース）をランダム化割り付け行い再発予防効果と副作用について検討する。

（倫理面への配慮）

当センターにおける IRB(平成21年度第11回 IRB)の承認を得た。

C. 研究結果

2012年12月までに34例登録し、登録後開始前に補助化学療法を希望しなかった症例：1例、口内炎、HFS症状で本人の希望で中止した症例：1例、S-1 内服希望で同意撤回症例：1例であった。最終的に、補助化学療法完遂又は治療中は、Capecitabine 群：17例、S-1 群：14例であった。補助化学療法終了は25例で、6例は現在治療中である。登録症例は男性16例、女性15例で平均年齢は65.4歳（Capecitabine 群：63.9歳、S-1 群：66.4歳）であった。

有害事象：Grade 3以上は2例（2例ともS-1 群）で下痢と高ビリルビンであった。HFSは21例/31例(67.7%)、Capecitabine 群：14例/17例(82.4%)、S-1 群：6例/14例(42.9%)に出現した。口内炎は8例/31例(25.8%)（Capecitabine 群：4例、S-1 群：4例）、下痢は4例/31例(12.9%)（Capecitabine 群：2例、S-1 群：2例）であった。再発症例は1例認め、肺転移で根治術（VATS）を行った。

D. 考察

生命を脅かすような重篤な有害事象は経験しないが、各群特有な有害事象があり、予防、対策が必要である。補助化学療法は完遂できるようにHFS に対する更なる説明が必要である。登録後に有害事象に関係なく本人の希望で同意撤回した症例が2例有り、更なる登録前の説明が必要である。

E. 結論

対象症例に対して更に登録を行い、JCOG 0910 ランダム化第Ⅲ相比較臨床試験の解析結果を待ちたい。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究要旨 StageⅢ大腸癌腫瘍内におけるCD133発現は、術後補助化学療法施行症例における再発予測・予後規定因子としての意義が示され、有用なバイオマーカーになりうる。

A. 研究目的

術後補助化学療法を行ったStageⅢ大腸癌患者におけるCD133発現の術後再発予測因子としての意義を明らかにすること。

B. 研究方法

対象は1999年から2005年までの間に当科で手術を行ったpStageⅢ大腸癌378例のうち、術後補助化学療法を施行完遂した149例(Mayo 65例、UFT-LV 67例、RPMI 9例、5FU-LV 8例)。切除検体を利用し、CD133の免疫組織染色を施行、癌細胞の腺管内腔側の細胞質へ面積的に全体の10%以上染色されたものを高発現(H)群、それ未満を低発現(L)群と分類。両群間で臨床病理学的所見、術後補助化学療法の種類、再発および生存率(overall survival)について比較検討した。また、年齢、性別、pStage、術後補助化学療法の種類、癌占居部位を共変量とし、多変量解析による検討を行った。なお生存症例における術後観察期間は7.8～97.7ヵ月(中央値54.4ヵ月)。

(倫理面への配慮)

本研究は匿名化されたデータベースに対するretrospective studyであり、防衛医科大学校倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

①年齢、性別、pStage、組織型、深達度、術後補助化学療法の種類、癌占居部位において、H群とL群の間に差は認められなかった。②pStageⅢ大腸癌149例中39例(26%)に再発を認めた(肝12例、肺11例、リンパ節10例、局所6例、腹膜播種4例、骨2例)。H群の再発率はL群に比べ有意に高率であった(57.4%:10.8%; $p<0.001$)であった。③無再発生存率の比較ではH群(3年無再発生存率44.5%)が、L群(89.0%)に比べ有意に不良であった($p<0.001$)。また、H群の5年生存率は53.0%と、L群の91.4%に比べ有意に不良であった($p=0.001$)。

④術後生存について多変量解析を行うと、CD133の発現の程度(HR:6.2, $P=0.001$) (95%CI2.97～12.96)およびpStage分類(HR:2.07, $P=0.033$) (95%CI1.06～4.05)が独立した予後因子として選択された。

D. 考察

StageⅢ大腸癌患者における術後再発率は30%程度であり、ガイドライン上術後補助化学療法の適応とされている。一方、大腸癌においてはCD133が幹細胞マーカーになりうると報告されており、基礎研究からは癌幹細胞の化学療法抵抗性が示され、臨床応用が期待されている。今回の結果から幹細胞マーカー陽性大腸癌については既存の補助化学療法による対応では不十分であると推察でき、今後、新たな治療戦略が必要になると考えられた。

E. 結論

腫瘍内におけるCD133発現は、術後補助化学療法施行症例における再発予測・予後規定因子としての意義が単変量および多変量解析において示され、有用なバイオマーカーになりうると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hashiguchi, Y., Hase, K., Kotake, K., Ueno, H., Shinto, E., Mochizuki, H., Yamamoto, J., Sugihara, K., Evaluation of the seventh edition of the tumour, node, metastasis (TNM) classification for colon cancer in two nationwide registries of the United States and Japan. *Colorectal Dis*, 2012; 14(9): 1065-1074

2) Hashiguchi, Y., Hase, K., Ueno, H., Shinto,

E., Naito, Y., Kajiwara, Y., Kuroda, T., Yamamoto, J., Mochizuki, H., Impact of race/ethnicity on prognosis in patients who underwent surgery for colon cancer: analysis for white, African, and East Asian Americans. Ann Surg Oncol, 2012; 19(5): 1517-1528

2. 学会発表

第24回国際大学結腸直腸外科医会 international Society of University Colon and Rectal Surgeons, ボローニャ, 2012
第71回日本癌学会学術総会. 日本癌学会 PROCEEDINGS:348, 2012
第74回日本臨床外科学会総会. 日本臨床外科学会 雑誌73:858, 2012
第50回日本癌治療学会学術集会. 日本癌治療学会 誌47(1):85, 2012
第67回日本大腸肛門病学会学術集会. 日本大腸肛門病学会誌 65(9):537, 2012

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立

研究分担者 八岡 利昌 埼玉県立がんセンター 消化器外科副部長

研究要旨 本年度、自施設ではJCOG0910研究の登録適格基準を満たすStage IIIa症例の90%からICを取得し、当該研究に登録した。また最近10年間におけるStage III全体の73%に対して補助化学療法を行っており、内訳は82%が経口抗がん剤治療によるものであった。

A. 研究目的

2012年12月までの自施設におけるJCOG0910登録症例について報告する。また自施設における大腸癌補助化学療法の施行状況について検討する。さらに高齢者大腸癌に対する術後補助化学療法の現況に関しても自験例で解析する。

B. 研究方法

(1) 2010年9月17日～2012年12月31日に当センターでJCOG0910に登録した39症例を検討。

(2) 2000年から2009年までの10年間における大腸癌補助化学療法の施行状況を解析した。

(3) 1971年当院開設以来、2012年1月31日までの原発性大腸癌3467例のうち85歳以上の超高齢者の術後補助療法施行について検討した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って研究を実施した。担当医による口頭の説明と同時に、十分なインフォームドコンセント(IC)を行い、説明同意書で同意を取得。

C. 研究結果

(1) 2012年12月31日までに39例(男性23, 女性16)のStage III症例をJCOG0910にエントリーした。内訳は、A群:カペシタビン療法が20例, B群:TS-1療法が19例であった。

(2) 2000年から2009年までの原発性大腸癌は1770例であった。StageIIは326例(18%)であり、補助化学療法を施行した症例(施行群)は156例(48%)、補助化学療法を施行しない症例(非施行群)は170例であった。内訳は経口抗がん剤109例(70%)、静注抗癌剤47例であった。一方、Stage IIIは296例(17%)であり、施行群216例(73%)、非施行群80例であり、投与方法は経口抗がん剤177例(82%)、静注抗癌剤39例で

あった。Stage IIIにおいては、補助化学療法施行群の3年無再発生存率は非施行群に比べて統計学的に有意に良好であった。

(3) 開院以来2012年1月31日までに原発性大腸癌3467例の手術治療を行った。平均年齢63歳(16～93歳)、85歳以上の超高齢者は41例(1%)であった。StageIIおよびIIIで術後補助化学療法が施行された超高齢者は13%であり、成人の64%に対して低率であった(P=0.013)。

D. 考察

2010年9月17日から2012年12月31日までに当センターでJCOG0910適格基準を満たすStage IIIa 51例中39例(76%)からICを取得し、登録することができた。本邦における大腸癌における手術成績は諸外国に比較して非常に良好であるが、さらなる治療成績の向上のためには適切な術後補助療法の確立が重要と思われる。特に今後増加してくる高齢者における抗がん剤治療に関する知見の蓄積が重要である。

E. 結論

JCOG0910適格症例に対してICを取得し、Stage IIIa 症例の76%を登録することができた。JCOG試験における高齢者における術後補助療法の解析結果が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kikuchi I, Nishimura Y, Yatsuoka T. A case report of surgical treatment for axillary lymph node metastasis from descending colon cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 39(12):2252-4. 2012

2) Yatsuoka T, Nishimura Y, Sakamoto H. Long-term outcome of local excision for lower rectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*.