

Fig. 1 前医画像所見： a) 下部消化管造影検査で横行結腸ほぼ中央に中心陥凹した隆起性病変を認めた. b) 大腸内視鏡検査では横行結腸に表面を正常粘膜に覆われ，中心陥凹した粘膜下腫瘍様の形態を示していた.

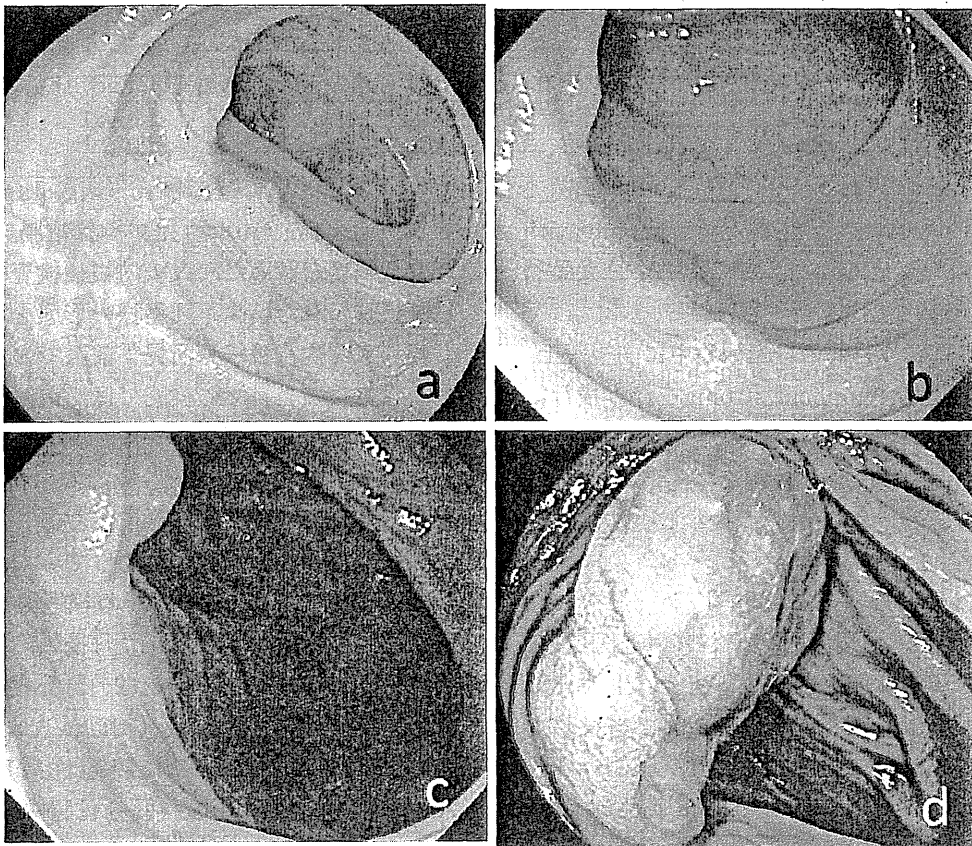


Fig: 2 当科大腸内視鏡検査所見： a) 初回検査時，前医と比較して隆起が目立たなくなり 0-IIc+IIa 様に変化していた. b) 再検査では膿の集中を伴う 0-IIc 様に変化していた. c) 初回検査より 4 カ月後の検査では癒痕化していた. d) 初回検査より約 10 カ月後の再検では同部に 1 型の隆起性病変を認めた.

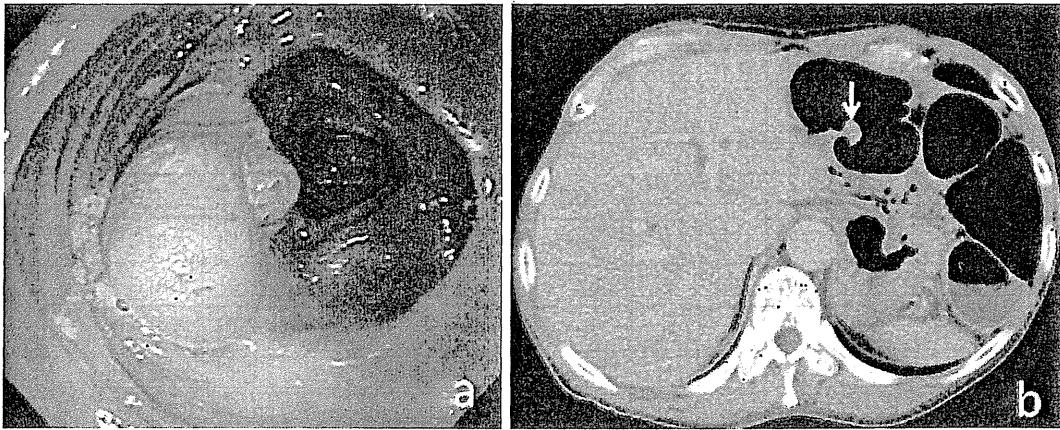


Fig. 3 a) 術直前の大腸内視鏡検査では腫瘍は前回と比較して縮小傾向が見られた。b) 術前CT検査では横行結腸に隆起性病変を認めた。肺や肝、リンパ節に転移を示唆する所見は認められなかった。

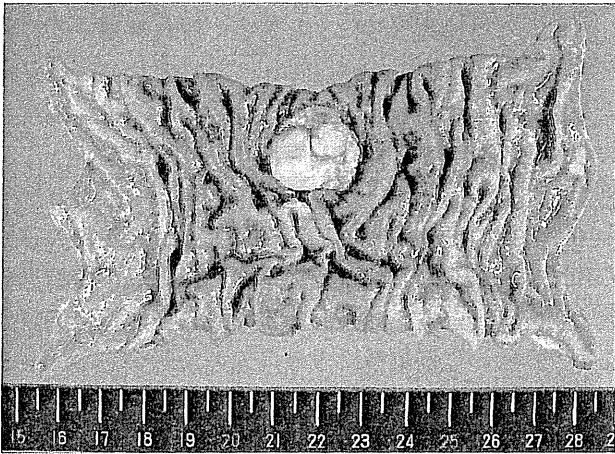


Fig. 4 摘出標本：横行結腸に21×20mmの1型腫瘍を認めた。

術前CT検査：横行結腸に隆起性病変を認めた。肺や肝、リンパ節に転移を示唆する所見は認められなかった (Fig. 3b)。

手術所見：腫瘍は横行結腸中央やや肝彎曲部寄りに触知し、明らかな漿膜浸潤は認めなかった。結腸部分切除術（横行結腸）D3を施行した。

摘出標本：肉眼的に横行結腸に21×20mmの1型腫瘍を認めた (Fig. 4)。

病理組織学的所見：核小体が明瞭でクロマチンの粗造な類円形核と両染色の細胞質を持つ腫瘍細胞が索状構造または一部充実性胞巣構造を形成し、周囲に著明なリンパ球浸潤を伴っており、carcinoma with lymphoid stromaの所見を示す低分化腺癌と診断された (Fig. 5)。免疫染色でEpstein-Barr virusは陰性だった。最終診断はpor1, MPN2 (4/25) HOP0M0, 1y1,

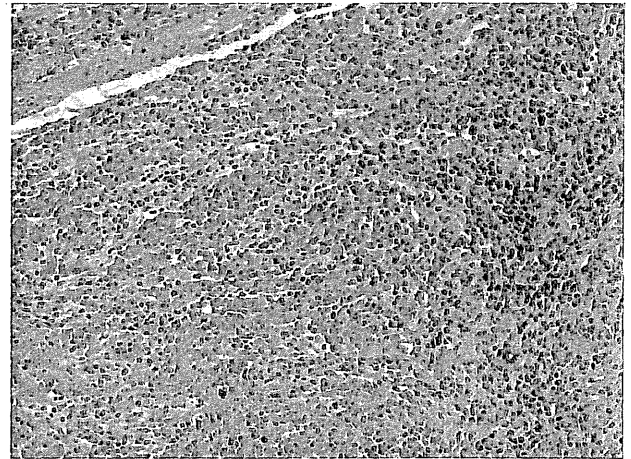


Fig. 5 病理組織所見：腫瘍細胞が索状構造または一部充実性胞巣構造を形成し、周囲に著明なリンパ球浸潤を伴っていた。carcinoma with lymphoid stromaの所見を示す低分化腺癌と診断された。

v0, PM0, DM0, R0, stage IIIbだった。

術後経過：術後食事開始とともにドレーンより乳糜腹水の排出がみられたが保存的に軽快し術後20日に退院となった。本人の希望で術後補助化学療法は施行せず経過観察中であるが、術後2年間無再発生存中である。

#### 考 察

腫瘍間質への著明なリンパ球浸潤を伴う癌については消化管では、胃癌においてWatanabeら<sup>1)</sup>によりGastric Carcinoma with Lymphoid Stroma (GCLS)として報告され、広く知られている。GCLSの頻度は胃癌全体の1～4%<sup>1)3)4)</sup>とされており、Epstein-Barr virusとの関連が指摘されている<sup>5)</sup>。また、肉眼形態で

Table 1 lymphoid stroma を伴う大腸癌, 本邦報告例

| No. | 報告年  | 年齢 | 性別 | 部位 | 組織型      | 深達度 | リンパ節転移 | EBV | 報告者                |
|-----|------|----|----|----|----------|-----|--------|-----|--------------------|
| 1   | 1984 | 42 | F  | R  | tub1     | MP  | +      | 不明  | 宮崎ら <sup>9)</sup>  |
| 2   | 1992 | 44 | M  | S  | tub1     | SS  | -      | 不明  | 安藤ら <sup>10)</sup> |
| 3   | 1999 | 47 | M  | S  | 不明       | SE  | +      | (-) | 舟木ら <sup>11)</sup> |
| 4   | 1999 | 53 | M  | R  | tub1     | SM  | -      | 不明  | 大畑ら <sup>12)</sup> |
| 5   | 2003 | 69 | F  | C  | tub2~por | SM  | -      | (-) | 小田ら <sup>13)</sup> |
| 6   | 2003 | 69 | F  | R  | tub1     | SM  | -      | 不明  | 西上ら <sup>14)</sup> |
| 7   | 2003 | 70 | M  | S  | tub2     | SM  | -      | (-) | 渡辺ら <sup>15)</sup> |
| 8   | 2012 | 61 | M  | T  | por      | MP  | +      | (-) | 自験例                |

は0-IIcないし0-IIa+IIc型や粘膜下腫瘍様の形態を呈するものが多い<sup>6)7)</sup>。GCLSにおいて癌細胞は典型例では低分化であるが、早期癌では他の低分化腺癌と比較して予後が良好とされており、胃癌取扱い規約でも第14版からは予後の違いからそれまでの低分化腺癌から独立して特殊型に分類されるようになっている<sup>8)</sup>。

大腸癌では報告数は少なく「大腸癌, lymphoid stroma」および「大腸癌, 粘膜下腫瘍」をキーワードとして医学中央雑誌等にて検索しえた限りでは、本邦報告例は自験例を含めて8例のみだった (Table 1)<sup>9)~15)</sup>。大腸のcarcinoma with lymphoid stromaは男女比が5:3と男性に多く、腫瘍の局在はS状結腸と直腸がそれぞれ3例とやや多く、盲腸、横行結腸がそれぞれ1例ずつだった。Epstein-Barr virusとの関連については自験例を含め、記載されたものでは関連が認められなかった。深達度は半数の4例が早期癌でいずれもSMだった。残り4例はMP以深の進行癌だった。リンパ節転移に関してはSM症例で転移陽性の報告はなかったが、MP以深では1例を除いて転移陽性だった。予後に関しては報告が少なく明らかではなかった。治療に関しては報告例全例がSM以深であることから手術が第一選択となると考えるが、MP以深の症例ではリンパ節転移陽性例が大部分であることより通常の大腸癌と同様のリンパ節郭清を行うべきと考えられる。

今回の症例では、初期の生検で悪性所見を認めず経過観察となったが、経過中に肉眼的に2型、0-IIa+IIc, 0-IIc, 1型と形態変化がみられた。生検結果については癌が粘膜下腫瘍様であったため表面の正常粘膜からの生検であった可能性が高いが、さらに腫瘍が形態的に縮小していたことも経過観察期間が長くなった要因と考えられる。この様な形態変化の報告は上記7例では見当たらず、GCLS症例で1年9カ月の観

察期間中に0-IIcから0-Iへ変化した報告がみられたのみだった<sup>16)</sup>。形態変化の理由としては、あくまで推測ではあるが、大腸隆起性病変の場合、糞便や蠕動などによる物理的刺激による腫瘍の脱落が起こる場合があるとされており<sup>17)18)</sup>、これに間質のリンパ球の減少や増大などが加わって形態的に縮小や増大が観察された可能性が考えられた。

結 語

10カ月間の経過観察中に内視鏡上、形態変化の認められたlymphoid stromaを伴う横行結腸癌の1例を経験した。lymphoid stromaを伴う大腸癌は報告例が少なく、今後の症例集積による病態の解明が必要であるが、報告例はいずれも粘膜下層までの浸潤例であったことから治療に関しては手術を第一選択とすべきと考えられた。

文 献

- 1) Watanabe H, Enjoji M, Imai T: Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer* 1976; 38: 232-243
- 2) 西川 潤, 齋藤真理, 清時 秀他: Epstein-Barr Virus関連胃癌. *Biotherapy* 2010; 24: 429-434
- 3) 宇於崎宏: Lymphoid stroma. *病理と臨* 2010; 28: 122-123
- 4) 西蓮寺剛: 胃癌の発生-Epstein-Barr virus. *臨消内科* 2004; 19: 791-797
- 5) Burk AP, Yen TS, Shekitka KM, et al: Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* 1990; 3: 377-380
- 6) 岩下明德, 植山敏彦, 山田 豊他: 胃のリンパ球

- 浸潤髄様癌 (medullary carcinoma with lymphoid stroma) の臨床病理学的検索. 胃と腸 1991; 26: 1159-1166
- 7) 柳井秀雄, 平野厚宜, 西川 潤他: EB ウィルス関連早期胃癌の内視鏡的診断. 消内視鏡 2003; 15: 585-592
- 8) 日本胃癌学会編: 胃癌取り扱い規約. 第14版, 金原出版, 東京, 2010
- 9) 宮崎慎吾, 向田武夫, 板坂勝良他: 特異な進展様式を示した直腸癌の 1 例. 胃と腸 1984; 19: 89-93
- 10) 安藤貴文, 岡 勇二, 黒川 晋他: 粘膜下腫瘍様の発育を呈した S 状結腸癌の 1 例. 胃と腸 1992; 27: 349-354
- 11) 舟木 洋, 西村元一, 岩田啓子他: 著明なリンパ様組織を伴った S 状結腸癌の 1 例. 癌の臨 1999; 45: 1345-1350
- 12) 大畑一幸, 早田正典, 佐藤 恵他: Lymphoid stroma を伴い, 粘膜下腫瘍様発育形態を呈した直腸癌の 1 例. 日本大腸肛門病会誌 1999; 52: 156-162
- 13) 小田丈二, 中村尚志, 入口陽介他: 虫垂入口部近傍に粘膜下腫瘍様の形態を示した大きさ 18mm の I s + IIc 型 sm 癌 の 1 例. 胃と腸 2003; 38: 1567-1575
- 14) 西上隆之, 平田一郎, 江頭由太郎他: 粘膜下腫瘍の形態を示した大腸癌. 胃と腸 2003; 38: 1537-1542
- 15) 渡辺昌俊, 加藤裕也, 今井 裕他: 粘膜下腫瘍様発育を呈した S 状結腸癌の 1 例. 診断病理 2003; 20: 266-269
- 16) 加藤貴史, 平山眞章, 町田卓郎他: 0 I 型を呈した Epstein-Barr virus 関連早期胃癌の 1 例. 胃と腸 2007; 42: 366-372
- 17) 友利賢太, 河原秀次郎, 渡辺一裕他: 術前自然脱落した巨大大腸ポリープの 1 例. 日臨外会誌 2010; 71: 1571-1574
- 18) 佐久間晶子, 吉松和彦, 横溝 肇他: 自然脱落後の再燃が疑われ根治切除した S 状結腸癌の 1 例. 日本大腸肛門病会誌 2011; 64: 83-87

A CASE OF TRANSVERSE COLON CARCINOMA WITH LYMPHOID STROMA CHANGING THE MACROSCOPIC TYPE DURING ENDOSCOPIC FOLLOW UP

Atsushi IKEDA<sup>1)</sup>, Nobuhiro TAKIGUCHI<sup>1)</sup>, Hiroaki SODA<sup>1)</sup>,  
Matsuo NAGATA<sup>1)</sup>, Hiroshi YAMAMOTO<sup>1)</sup> and Takahiro SUGIYAMA<sup>2)</sup>  
Division of Gastroenterological Surgery<sup>1)</sup>, Division of Surgical Pathology<sup>2)</sup>, Chiba Cancer Center

A 61-year-old man was referred to our hospital with a type 2 transverse colon tumor. Endoscopic examination at our hospital showed that the type 2 tumor changed to type 0-IIa+IIc, which was not definitive diagnosis of carcinoma histologically by the biopsy specimens. Endoscopic follow up were done closely. In the follow up periods, the endoscopic findings changed from type 0-IIc to an ulcer scar. After 10 months from the first endoscopic examination, the tumor had changed to type 1, which was histologically confirmed to be poorly differentiated adenocarcinoma. We performed tranverse colon resection with lymph node dissection. The histopathological examination of the resected specimen showed poorly differentiated adenocarcinoma with lymphoid stroma. As far as we know, colorectal cancer with lymphoid stroma has only been reported in 8 cases including our case in Japan. In addition, the endoscopic findings of our case changed several times during the follow up periods.

**Key words** : colon cancer, carcinoma with lymphoid stroma, morphologic change



Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)  
大腸がんグループ

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-19  
「消化管悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班

# JCOG1007

治癒切除不能進行大腸癌に対する原発巣切除の意義に関するランダム化比較試

験実施計画書 ver1.1

A randomized controlled trial comparing resection of primary tumor plus chemotherapy with chemotherapy alone in  
incurable Stage IV colorectal cancer

略称: Impact of Palliative Chemotherapy and Surgery  
(iPACS)

グループ代表者: 島田安博  
国立がん研究センター中央病院 消化管内科

研究代表者 : 金光幸秀  
愛知県がんセンター中央病院消化器外科部  
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1  
TEL: 052-762-6111  
FAX: 052-763-5233  
E-mail: ykanemit@aichi-cc.jp

研究事務局(主) : 金光幸秀  
愛知県がんセンター中央病院消化器外科部  
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1  
TEL: 052-762-6111  
FAX: 052-763-5233  
E-mail: ykanemit@aichi-cc.jp

研究事務局(副) : 設楽紘平  
国立がん研究センター東病院 消化管内科  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1  
TEL: 04-7133-1111  
FAX: 04-7131-4724  
E-mail: kshitara@east.ncc.go.jp

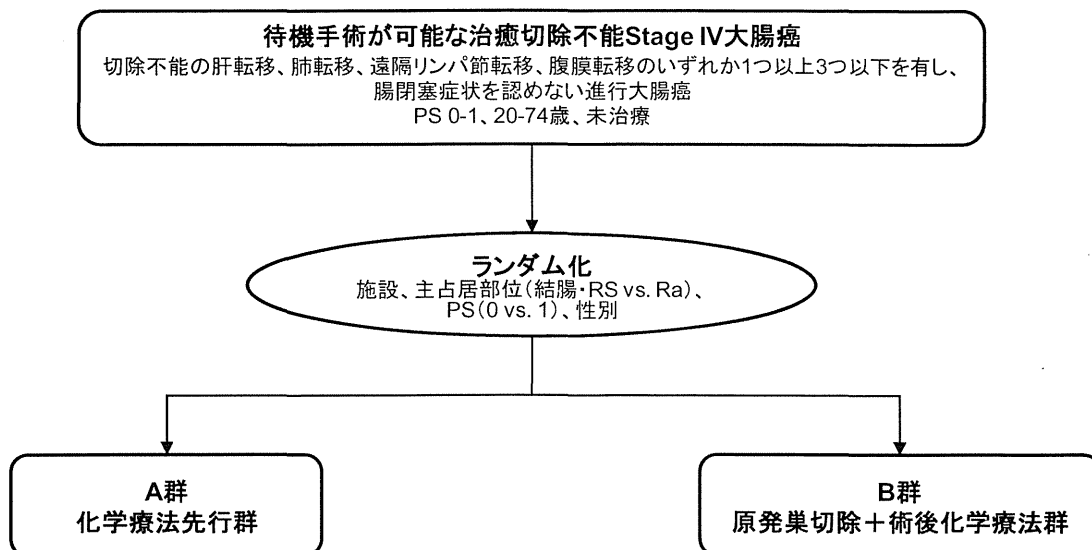
2010年9月11日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC1007)

2012年4月25日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認

2012年7月12日 ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 7月17日発効

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

腸閉塞症状を有さず、待機手術としての原発巣切除が予定できる治癒切除不能の Stage IV 大腸癌患者を対象として、標準治療である化学療法先行に対する、原発巣切除後に化学療法を行う治療の優越性を、ランダム比較第 III 相試験にて検証する。

Primary endpoint: 全生存期間 (Overall survival)

Secondary endpoints: 無増悪生存期間 (Progression-free survival)、有害事象発生割合、

化学療法著効例に対する R0 切除割合、化学療法先行群での緩和手術割合

### 0.3. 対象

- 1) 大腸原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に大腸癌取扱い規約第 7 版における腺癌(粘液癌、印環細胞癌を含む)または腺扁平上皮癌と診断されている。
  - 2) 原発腫瘍の主占居部位が盲腸(C)、上行結腸(A)、横行結腸(T)、下行結腸(D)、S 状結腸(S)、直腸 S 状部(RS)\*、上部直腸(Ra)\*のいずれかである。\*腫瘍下縁が腹膜翻転部以下ではない  
切除範囲に含まれる場合は多発の有無は問わないが、吻合が 2 か所以上になる場合は不適格とする。また、腫瘍占居部位が上部直腸(Ra)の患者で、腹腔鏡手術を希望する場合は不適格とする。
  - 3) 腸閉塞症状がない。すなわち以下のすべての条件を満たす。
    - ① 経口摂取ができる
    - ② 排ガスがある
    - ③ 腹部膨満がない
    - ④ 腹部単純 XP で異常ガス像(4 個以上のニボー像、長軸 10 cm 超の小腸ループ像、短軸 6 cm 超の大腸ガス像、短軸 9 cm 超の盲腸ガス像)がない  
ただし、ステント留置や人工肛門造設などの減圧処置がすでに行われている場合は不適格とする。
  - 4) 活動性の出血および腸穿孔・瘻孔形成がない。
  - 5) 術前画像検査(胸部 X-P、腹部造影 CT、胸部造影 CT、注腸造影検査または CT colonography)で、以下の①～④に示す治癒切除不能因子のうち、1 つ以上 3 つ以下を認める(①～④に挙げた治癒切除不能因子をひとつも有さない場合、4 因子とも有する場合は不適格とする)。造影剤アレルギーがある場合は単純 CT で可とする。
- ①肝切除を行うと仮定した場合に残肝容量が 30%未満と予想される肝転移

- ②以下のいずれかを満たす肺転移
- 縦隔、心、大血管、気管、食道、椎体、気管分岐部に浸潤が疑われる
  - 肺切除を行うと仮定した場合に術後予測残存1秒率が40%未満である
  - 肺切除を行うと仮定した場合に片肺全摘が必要である
  - 悪性胸水、または胸膜播種を認める
- ③以下のいずれかを満たす遠隔リンパ節転移
- 腎静脈下縁レベルより頭側に、CT上短径1cm以上のリンパ節を認める
  - 肝転移があり、かつ、No. 8、No. 12(胃癌取扱い規約に準ずる)にCT上短径1cm以上のリンパ節を認める
  - 肺転移があり、かつ、縦隔または肺門にCT上短径1cm以上のリンパ節を認める。
- ④以下のいずれかを満たす腹膜転移
- 注腸造影検査またはCT colonographyで腸管の壁不正・狭窄を複数箇所有する。
  - CTで遠隔腹膜領域(横行結腸より頭側)に腫瘤を認める。
- 腹部造影CTで明らかな他臓器浸潤(SI)がない。
  - 術前画像検査で骨盤腔を越える腹水貯留がない。
  - 骨転移がなく、かつ脳転移がない。
  - PS(ECOG)が0、1のいずれかである。
  - 登録時の年齢が20歳以上74歳以下である。
  - 前治療として他のがん種も含め、一切の化学療法・放射線療法が行われていない。
  - 臓器機能が保たれている。
  - Grade 2以上の「下痢」、Grade 2以上の「末梢性感覚ニューロパチー」のいずれも認めない(CTCAE v4.0)。
  - 試験参加について患者本人から文書にて同意が得られている。

#### 0.4. 治療

##### A群: 化学療法先行群

mFOLFOX6+BEV 療法による化学療法先行治療群

##### B群: 原発巣切除+術後化学療法群

原発巣切除術および mFOLFOX6+BEV 療法による術後化学療法併用群

**mFOLFOX6+BEV 療法:** 以下の①→②→③→④の順で行う。

|  |              |         |
|--|--------------|---------|
| ① BEV: 5mg/kg  | 静注(10分以上かけて) | day 1   |
| ② L-OHP: 85 mg/m <sup>2</sup> +I-LV: 200 mg/m <sup>2</sup> | 静注(2 hrs)    | day 1   |
| ③ 5-FU: 400 mg/m <sup>2</sup>                              | 急速静注         | day 1   |
| ④ 5-FU: 2,400 mg/m <sup>2</sup> /3 days                    | 持続静注(46 hrs) | day 1~3 |

mFOLFOX6+BEV は2週1コースとして中止規準に該当しない限り継続する

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 770名。

登録期間: 5年。追跡期間: 登録終了後3年。総研究期間: 8年

ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

#### 0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.6)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.12.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.10.)

## 目次

|                                  |           |
|----------------------------------|-----------|
| <b>0. 概要</b> .....               | <b>2</b>  |
| 0.1. シーマ.....                    | 2         |
| 0.2. 目的.....                     | 2         |
| 0.3. 対象.....                     | 2         |
| 0.4. 治療.....                     | 3         |
| 0.5. 予定登録数と研究期間.....             | 3         |
| 0.6. 問い合わせ先.....                 | 3         |
| <b>1. 目的</b> .....               | <b>7</b>  |
| <b>2. 背景と試験計画の根拠</b> .....       | <b>8</b>  |
| 2.1. 対象.....                     | 8         |
| 2.2. 対象に対する標準治療.....             | 11        |
| 2.3. 治療計画設定の根拠.....              | 15        |
| 2.4. 試験デザイン.....                 | 21        |
| 2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約..... | 23        |
| 2.6. 本試験の意義.....                 | 23        |
| 2.7. 附随研究.....                   | 23        |
| <b>3. 本試験で用いる規準・定義</b> .....     | <b>24</b> |
| 3.1. 記載法の原則.....                 | 24        |
| 3.2. 解剖学的事項.....                 | 24        |
| 3.3. 組織学的分類.....                 | 25        |
| 3.4. 進行度(STAGE)分類.....           | 25        |
| 3.5. 原発巣.....                    | 25        |
| 3.6. 転移の記載.....                  | 26        |
| 3.7. 手術治療.....                   | 27        |
| 3.8. 脈管侵襲.....                   | 27        |
| 3.9. BEV 投与不適患者.....             | 28        |
| 3.10. 術後予測残存1秒率.....             | 28        |
| <b>4. 患者選択規準</b> .....           | <b>29</b> |
| 4.1. 適格規準(組み入れ規準).....           | 29        |
| 4.2. 除外規準.....                   | 30        |
| <b>5. 登録・割付</b> .....            | <b>31</b> |
| 5.1. 登録の手順.....                  | 31        |
| 5.2. ランダム割付と割付調整因子.....          | 32        |
| <b>6. 治療計画と治療変更規準</b> .....      | <b>33</b> |
| 6.1. プロトコル治療.....                | 33        |
| 6.2. プロトコル治療中止・完了規準.....         | 36        |
| 6.3. 治療変更規準.....                 | 37        |
| 6.4. 併用療法・支持療法.....              | 41        |
| 6.5. 後治療.....                    | 44        |
| <b>7. 予期される有害反応</b> .....        | <b>45</b> |
| 7.1. 薬剤情報.....                   | 45        |
| 7.2. 予期される有害反応.....              | 45        |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| 7.3.       | 有害事象/有害反応の評価                                      | 47        |
| <b>8.</b>  | <b>評価項目・臨床検査・評価スケジュール</b>                         | <b>48</b> |
| 8.1.       | 登録前評価項目   | 48        |
| 8.2.       | 治療期間中の検査と評価                                       | 48        |
| 8.3.       | スタディカレンダー   | 51        |
| <b>9.</b>  | <b>データ収集</b>                                      | <b>52</b> |
| 9.1.       | 記録用紙(CASE REPORT FORM: CRF)                       | 52        |
| <b>10.</b> | <b>有害事象の報告</b>                                    | <b>53</b> |
| 10.1.      | 報告義務のある有害事象                                       | 53        |
| 10.2.      | 施設研究責任者の報告義務と報告手順                                 | 53        |
| 10.3.      | 研究代表者/研究事務局の責務                                    | 54        |
| 10.4.      | 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応                          | 55        |
| 10.5.      | 効果・安全性評価委員会での検討                                   | 55        |
| <b>11.</b> | <b>効果判定とエンドポイントの定義</b>                            | <b>56</b> |
| 11.1.      | 解析対象集団の定義   | 56        |
| 11.2.      | エンドポイントの定義  | 56        |
| <b>12.</b> | <b>統計的事項</b>                                      | <b>59</b> |
| 12.1.      | 主たる解析と判断規準  | 59        |
| 12.2.      | 予定登録数・登録期間・追跡期間                                   | 59        |
| 12.3.      | 中間解析と試験の早期中止                                      | 60        |
| 12.4.      | SECONDARY ENDPOINTS の解析                           | 60        |
| 12.5.      | 最終解析  | 61        |
| 12.6.      | 探索的解析   | 61        |
| <b>13.</b> | <b>倫理的事項</b>                                      | <b>62</b> |
| 13.1.      | 患者の保護   | 62        |
| 13.2.      | インフォームドコンセント                                      | 62        |
| 13.3.      | 個人情報の保護と患者識別                                      | 63        |
| 13.4.      | プロトコルの遵守  | 64        |
| 13.5.      | 医療機関の倫理審査委員会の承認                                   | 64        |
| 13.6.      | プロトコルの内容変更について                                    | 64        |
| 13.7.      | JCOG 研究に関わる者の利益相反(GOI)の管理について                     | 65        |
| 13.8.      | 補償について  | 66        |
| <b>14.</b> | <b>モニタリングと監査</b>                                  | <b>67</b> |
| 14.1.      | 定期モニタリング  | 67        |
| 14.2.      | 施設訪問監査  | 69        |
| <b>15.</b> | <b>特記事項</b>                                       | <b>70</b> |
| 15.1.      | 腫瘍縮小効果の中央判定                                       | 70        |
| 15.2.      | 附随研究  | 70        |
| <b>16.</b> | <b>研究組織</b>                                       | <b>71</b> |
| 16.1.      | 本試験の主たる研究班(資金源)                                   | 71        |
| 16.2.      | JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ) | 71        |
| 16.3.      | JCOG 代表者  | 72        |

---

|        |                  |    |
|--------|------------------|----|
| 16.4.  | 研究グループとグループ代表者   | 72 |
| 16.5.  | 研究代表者            | 72 |
| 16.6.  | 研究事務局(主)         | 72 |
| 16.7.  | 研究事務局(副)         | 72 |
| 16.8.  | 参加施設             | 73 |
| 16.9.  | JCOG プロトコール審査委員会 | 75 |
| 16.10. | JCOG 効果・安全性評価委員会 | 75 |
| 16.11. | JCOG 監査委員会       | 76 |
| 16.12. | データセンター/運営事務局    | 76 |
| 16.13. | プロトコール作成         | 77 |
| 17.    | 研究結果の発表          | 78 |
| 18.    | 参考文献             | 79 |
| 19.    | 付表 APPENDIX      | 81 |

## 1. 目的

腸閉塞症状を有さず、待機手術としての原発巣切除が予定できる治癒切除不能の Stage IV 大腸癌患者を対象として、標準治療である化学療法先行に対する、原発巣切除後に化学療法を行う治療の優越性を、ランダム比較第 III 相試験にて検証する。

Primary endpoint: 全生存期間 (Overall survival)

Secondary endpoints: 無増悪生存期間 (Progression-free survival)、有害事象発生割合

化学療法著効例に対する R0 切除割合、化学療法先行群での緩和手術割合

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 疫学(または疾患概念と疫学的事項)

日本において、大腸がんの罹患率は死亡率と伴に年々増加している。男女別死因では、男性で肺がん、胃がん、肝がん仅次于第四位であり、女性では 2003 年に胃がんを抜いて第一位となった。今後も増加が予想され、2015 年には全体で胃がん、肺がんを抜いて第一位となると予想されている。一方、欧米諸国においても大腸がんは肺がんに次いでがんによる死因の第二位を占めており、大腸がんの予防・早期診断・治療法の開発は非常に重要な課題である。

#### 2.1.2. 臨床病理

大腸がんの 90%以上は腺癌である。大腸がんの発生部位としては、「結腸」と「直腸」の比がおおむね 2:1 となっている。また大腸がんでは同時性多発癌を 3-5%に認める。

#### 2.1.3. 病期分類

大腸癌は、進行度によって Stage 0 - Stage IV に分類される(大腸癌取り扱い規約第 7 版)<sup>1</sup>。

Stage 0: 粘膜内癌で、リンパ節転移・遠隔転移ともになし

Stage I: 腫瘍の浸潤が固有筋層までであり、リンパ節転移・遠隔転移ともになし

Stage II: 腫瘍が固有筋層を超え、漿膜下層もしくは腹膜被覆のない傍結腸あるいは傍直腸組織に浸潤もしくは直接他臓器浸潤しているが、リンパ節転移・遠隔転移ともになし

Stage IIIa: 壁深達度が粘膜下層以深で腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が3個以下。遠隔転移がない。

Stage IIIb: 壁深達度が粘膜下層以深。腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が4個以上、あるいは主リンパ節または側方リンパ節に転移を認める。遠隔転移がない。

Stage IV: 壁深達度、リンパ節転移の有無にかかわらず、遠隔転移を有する。

#### 2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

Stage 0 に対しては、内視鏡的切除術が行われることが多い。Stage I~III に対しては外科的切除が行われ、リンパ節転移を有する Stage III には術後補助化学療法が行われる。Stage IV に対しては、肝転移や肺転移などが切除可能と判断される場合は外科的切除が行われる場合も多い。手術が不可能な場合には全身化学療法が施行される。

日本における大腸癌の治療成績は、大腸癌全国登録(1991-1994 年度)によると、5 年生存割合は、Stage 0: 94.3%、Stage I: 90.6%、Stage II: 81.2%、Stage IIIa: 71.4%、Stage IIIb: 56.0%、Stage IV: 13.2%である。このように、大腸癌に対する治療成績は、Stage I、II、III に比べて Stage IV、すなわち遠隔転移が認められる場合には著しく予後が不良である。前述の大腸癌全国登録(1995-1998 年度)によると、初発大腸癌患者の 18.2%で同時性遠隔転移を認め、肝(10.7%)、腹膜(5.0%)、肺(1.6%)の順で頻度が高い。近年の化学療法の進歩は目覚ましいものの、遠隔転移を有する患者に対して根治が期待できる唯一の治療法は手術による転移巣切除のみである。しかし、最も頻度の高い肝転移例でも切除できる割合は大腸癌肝転移例全体のわずか 10-20%にすぎないとされている<sup>2,3,4</sup>。

Stage IV を含めた進行・再発大腸癌に対して治療切除を行った場合の 5 年生存割合は 30-60%である。一方、治療切除が行えなかった場合には 5 年生存を認めず、生存期間中央値は 21.5-25.1 ヶ月程度である<sup>5,6</sup>。

#### 2.1.5. 腫瘍関連合併症

大腸癌において、腫瘍からの慢性的な出血による貧血が約 3%、腫瘍による腸管閉塞が約 2-3%に発生することがある。

#### 2.1.6. 再発/増悪形式

再発形式は遠隔再発と局所再発に分けられる。遠隔再発には、肝転移、肺転移、腹膜転移、遠隔リンパ節転移などがあり、局所再発には、側方リンパ節再発、切離断端再発、吻合部再発がある。大腸癌研究会プロジェクト研究(1991-1996 年)の集計によると再発の頻度は、治療切除患者の中で肝転移 7.1%、肺転移 4.8%、局所 4.0%、吻合部 0.4%、その他 3.8%であった。Stage 別の再発割合は、Stage I: 3.7%、Stage II: 13.3%、Stage III: 30.8%であった。

## 2.1.7. 予後因子/予測因子

IV期を含めた治癒切除不能の進行・再発大腸癌に対する、16の第II、III相試験を集めて行った統合解析によると、化学療法施行前の Performance Status (PS)、白血球数、ALP、転移臓器数が予後因子であると報告されている<sup>7)</sup>。

表 2.1.7. 治癒切除不能の進行・再発大腸癌、統合解析の結果

| 予後因子                    |                          | 生存期間中央値(月) | P 値      |
|-------------------------|--------------------------|------------|----------|
| Performance Status (PS) | ≥ 2                      | 6.4        | < 0.0001 |
|                         | 1                        | 12.4       |          |
| 白血球数                    | > 10,000/mm <sup>3</sup> | 7.2        | < 0.0001 |
|                         | ≤ 10,000/mm <sup>3</sup> | 12.9       |          |
| ALP                     | ≥ 300 IU/L               | 7          | < 0.0001 |
|                         | < 300 IU/L               | 13.5       |          |
| 転移臓器数                   | ≥ 2                      | 9.1        | < 0.0001 |
|                         | 1                        | 13.6       |          |

## 2.1.8. 対象集団選択の根拠

## 1) 治癒切除不能 Stage IV 患者を対象とした理由

2.1.4.で述べたように、治癒切除が可能な Stage I~III の 5 年生存割合は 80%近くに達している一方で、発見時にはすでに治癒切除が不可能と診断される高度進行大腸癌が 14-17%程度存在し、著しく予後が悪い。このような治癒切除不能大腸癌症例の治療成績をいかに向上させるかは重要な課題である。

本試験の対象は、切除不能の遠隔転移臓器を一つ以上有し、なおかつ原発巣による腸閉塞症状のない上部直腸までの Stage IV 大腸癌である。大腸癌治療ガイドライン(2010年版)によれば、出血やイレウス症状などの有症状の大腸癌に対しては、原発巣の切除や人工肛門造設を先行させてから遠隔転移の治療を行うこととしている。一方、原発巣による症状がない場合については様々な考え方がありガイドラインにも標準治療は示されておらず、原発巣の切除は施設や治療を行う主治医の判断に任されているのが現状である。JCOG 大腸がんグループ参加施設に行ったアンケート調査の結果では、アンケートが回収された 42 施設における対象集団に対する施設の治療方針は、化学療法先行が 20 施設、手術先行が 22 施設であった。このように、疑問点が未だに解決されていない状況において、治癒切除不能因子を有する大腸癌を本試験の対象とし、原発巣切除術追加の意義を検証することとした。

治癒切除不能因子には、肝転移、肺転移、遠隔リンパ節転移、腹膜播種の 4 因子がある。大腸癌治療ガイドラインには、「切除可能」の明確な規準は記載されておらず、切除適応の規準は施設ごとに①解剖学的、②腫瘍学的、③機能的、それぞれの観点から、総合的に「切除可能」か「切除不能」かを決めている。そのため、各因子の「切除適応」とする規準は、明確な根拠はないものの、JCOG 大腸がんグループ内で議論を重ね、4.1.適格規準 5)①~④とすることでコンセンサスを得た。

## 2) 下部直腸癌を対象に含めない理由

一般的に、術後の合併症発生割合や死亡割合は直腸癌の方が結腸癌よりも高いと考えられている。以下に大腸癌全国登録(1991~1994年度症例)の部位別累積 5 年生存率を示す(表 2.1.8.a)。直腸癌治癒切除例の術後 5 年生存率は、結腸癌よりも Stage II で約 7%、Stage III では 11~15%ほど低い。

表 2.1.8.a 部位別累積 5 年生存率(下段:n)

|           | Stage II         | Stage IIIa       | Stage IIIb     |
|-----------|------------------|------------------|----------------|
| 結腸(C~S)   | 83.6%<br>(3,037) | 76.1%<br>(1,908) | 62.1%<br>(995) |
| 直腸 S 状部   | 79.2%<br>(534)   | 71.2%<br>(448)   | 58.1%<br>(149) |
| 直腸(Ra~Rb) | 76.4%<br>(1,232) | 64.7%<br>(1,146) | 47.1%<br>(669) |

欧米で利用されている大腸癌手術後の合併症死を予測する Colorectal POSSUM scoring system<sup>8)</sup>では、直腸癌切除の危険度を結腸癌切除の 2 倍に設定している。さらに手術の難易度も下部直腸癌ではより高まり、急速に普及している腹腔鏡下手術においても下部直腸癌に対しては臨床試験として一部の施設で行われて

いるのみである。このように、下部直腸癌を対象に含んだ場合には「効果の不均一性」が発生する可能性が否定できないため、上部直腸癌までを本試験の対象とした。大腸癌研究会全国登録によると、大腸癌の発生部位は、「結腸および直腸 S 状部」:「上部直腸」:「下部直腸」の比が 20:4:5 となっている。

### 3) 治癒切除不能因子 1~3 個を有する患者を対象とした理由

Stage IV 大腸癌の同時性転移臓器数の頻度は、1 つが 40%、2 つが 45%、3 つが 12%、4 つが 2%と 3 つまでの臓器に同時に転移することは稀ではない<sup>9</sup>。予後については、治癒切除不能因子を 2 つ以上有する場合には、原発巣切除の有無に関わらず予後が悪くなるという報告がある<sup>4, 10</sup>。一方で、Stelzner ら<sup>11</sup>、Kleespies ら<sup>12</sup>は治癒切除不能因子が 1 つもしくは 2 つ以上であった治癒切除不能進行大腸癌の原発巣切除後の成績を報告しており、両者の間では生存期間に有意な相違がみられなかったと報告している。以下に、報告例におけるハザード比(HR)と生存期間中央値(MST)を示す(表 2.1.8.b)。

表 2.1.8.b 治癒切除不能進行大腸癌の原発巣切除後の治療成績

| 報告者                     | 転移臓器数 | n   | MST(月) | ハザード比<br>(HR) | 95%CI     | 単変量解析<br>P 値 | 多変量解析<br>P 値 |
|-------------------------|-------|-----|--------|---------------|-----------|--------------|--------------|
| Ruo <sup>10</sup>       | 1     | 87  | 20     |               |           | 0.02         | 0.5          |
|                         | 2≤    | 40  | 10     |               |           |              |              |
| Stelzner <sup>11</sup>  | 1     | 129 | 9.8    |               |           | 0.056        |              |
|                         | 2≤    | 56  | 5.6    |               |           |              |              |
| Kleespies <sup>12</sup> | 1     | 137 | 16.4   | 1             |           | NS           |              |
|                         | 2≤    | 96  | 13.1   | 1.06          | 0.80-1.40 |              |              |

治癒切除不能因子の数が 1 つの場合と 2 つ以上では予後にある程度の違いを認めるが、治療効果に差があるというエビデンスもないため本試験の対象とした。また、治癒切除不能進行大腸癌の 3-7 割は 2 つ以上の治癒切除不能因子を伴う<sup>5-7</sup>が、治癒切除不能因子が 4 つ以上の場合(2.0%)には、予後は極端に悪くなるため、本試験の対象は治癒切除不能因子 1~3 つまでとした。Stage IV の中でも非常にまれな脳転移(0.1%)や骨転移(0.3%)を認める場合は、非常に予後が悪く、また化学療法開始前の病状増悪が多くなる可能性も否定できないため、本試験の対象とはしない。

### 4) 腹腔鏡下手術を許容した理由(ただし、主座が Ra(上部直腸)の場合には腹腔鏡下手術は許容しない)

大腸癌に対する腹腔鏡下手術は日本に導入されてから極めて短期間に普及し、2007 年には大腸癌に対する腹腔鏡下手術の 6 割以上が進行癌を対象として行われるようになった。JCOG 大腸がんグループにて、「進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験」(JCOG0404)が行われ、2004 年 10 月から 2009 年 3 月までの間に 1057 例が登録された。最終解析は 2014 年に予定されており、本試験計画時点では有効性、安全性について追跡中であるが、安全性で大きな問題は認めていない(ASCO-GI 2012)。また、日本の多施設で行われた直腸癌腹腔鏡下手術 1057 例(Ra:Rb = 6:4)の retrospective な検討から、術後合併症割合は 26%<sup>13</sup>と、過去の開腹手術と同等な結果が報告されている(直腸癌に対する、開腹下自律神経温存手術での術後合併症率は 26%<sup>14</sup>)。技術的に難しいとされている、横行結腸・下行結腸に限った日本の腹腔鏡下手術 89 例の検討でも、他の部位の結腸癌と比べて合併症割合に差がないことが確認されている<sup>15</sup>。一方、日本の 42 施設が参加した「Stage IV 大腸癌観察研究(対象:腹腔鏡下手術または開腹手術により原発巣切除術を受けた根治度 C の Stage IV 大腸癌)」の最新の結果では、開腹手術(682 例)、腹腔鏡下手術(227 例)のそれぞれで、術中合併症割合:1.5%/0%、術後合併症割合:23%/16%、手術関連死亡割合:0.7%/0.4%であり、腹腔鏡群の合併症は開腹群よりむしろ少なかった(p=0.03)。

また、有効性に関しては、Stage IV 大腸癌に対する非根治切除術(原発巣のみ切除)において、追跡期間は十分でないものの、腹腔鏡下手術は開腹手術に比べて生存期間で劣っていないことが示唆された。(図 2.1.8.:2010 年 7 月、腹腔鏡下大腸切除研究会)。

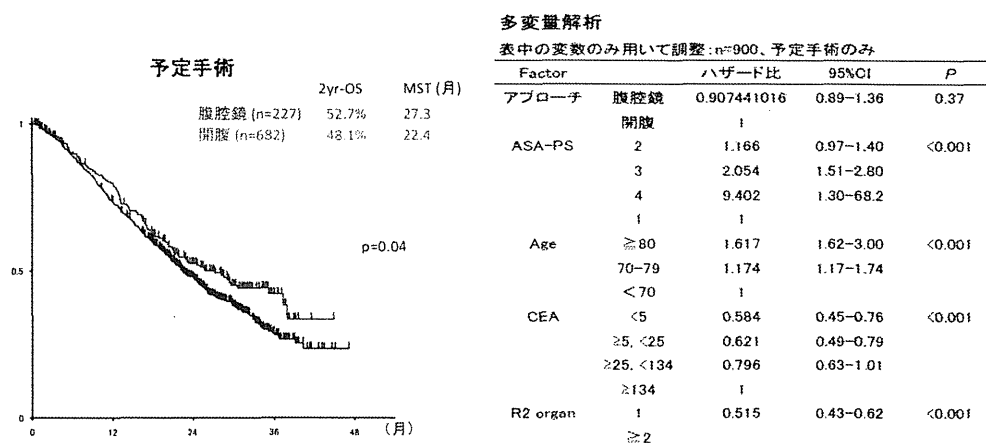


図 2.1.8. Stage IV 大腸癌観察研究結果

このように、現状では、技術的に難しいとされている、主占居部位が T(横行結腸)、D(下行結腸)、Ra(上部直腸)の場合であっても、経験のある施設で腹腔鏡下手術が行われることを許容しない理由は見当たらない。しかし、Raに関しては経験の集積がより限定されていることに加えて、腸管切離・吻合操作の難度が腹腔鏡下大腸癌手術の中でも最も高いことや、MRC CLASSIC 試験<sup>16</sup>で外科剥離面の癌遺残が高頻度で観察されたことから腹腔鏡下手術は許容しないこととする。更に、単孔式腹腔鏡下手術は従来法に比べて高難度であり、手技の定型化が確立していないことから許容しない。

## 2.2. 対象に対する標準治療

「2.1.8.対象集団選択の根拠」で述べたように、原発巣に起因する症状のない切除不能大腸癌に対する標準治療は定まっていない。日本では化学療法を行う施設と原発巣切除を行ってから化学療法を行う施設にほぼ二分されているが、近年の著しく進歩した全身化学療法によって、切除不能の転移巣を有する場合には有効な化学療法を可及的に早く開始することが原発巣のコントロールにも有効で、手術合併症や手術死亡という負のリスクに勝るだろうという考えから、化学療法先行が現在のところの標準治療になっている。NCCN ガイドラインでも原発巣に起因する症状がない場合には、化学療法先行を標準治療に設定している<sup>17</sup>。そのため、本試験においても、症状のない治癒切除不能の Stage IV 大腸癌に対する標準治療は化学療法先行とした。

### 2.2.1. 化学療法

#### 1) 海外における臨床試験の結果と標準治療の推移

5-FU/LV(ホリナート)療法には、大きく分けて5-FU 静注の「bolus 5-FU/LV」と5-FU 持続投与の「infusional 5-FU/LV」の2種類のレジメンがある。米国では bolus 5-FU/LV である RPMI(Roswell Park Memorial Institute)レジメンや Mayo レジメンが使われていた。一方、ヨーロッパでは infusional 5-FU/LV である de Gramont レジメンや AIO レジメンが使われていた。bolus 5-FU/LV と infusional 5-FU/LV を比較したメタアナリシスにより、infusional 5-FU/LV のほうが奏効割合および生存期間において優れていることが示された<sup>18</sup>。

2000年に、5-FU/LV vs. イリノテカン+5-FU/LV の2つの大規模な第III相試験で、一次治療におけるイリノテカン+5-FU/LV の優越性を示す論文が発表された。アメリカの Saltz ら<sup>19</sup>は、切除不能進行大腸癌の一次治療として5-FU/LV(Mayo レジメン:5-FU 急速静注)にイリノテカンを加えたレジメン(IFL 療法)についてランダム化比較試験を行い、IFL 療法の奏効割合(RR)が39%、無増悪生存期間中央値が7か月、全生存期間中央値が14.8か月と極めて良好な結果を示した。ヨーロッパでは Douillard ら<sup>20</sup>が、de Gramont レジメンまたは AIO レジメンとこれらにイリノテカンを併用した FOLFIRI 療法とのランダム化比較試験を行った。奏効割合、無増悪生存期間、MST のいずれもイリノテカン併用群が優れており、FOLFIRI 療法が標準治療の位置づけとなった。IFL 療法と FOLFIRI 療法の直接の比較は2007年に発表された BICC-C 試験<sup>21</sup>の結果まで待たれたが、無増悪生存期間は有意に FOLFIRI 療法が良好であり、全生存期間中央値も FOLFIRI 療法の方が良い傾向にあった。

一方、北米でのインターグループ試験である N9741 試験<sup>22</sup>の結果が発表され、IFL 療法、オキサリプラチン+5-FU/LV(FOLFOX4 療法)、オキサリプラチン+イリノテカン(IROX)の3群比較において、オキサリプラチン

ンを含む FOLFOX4 が奏効割合、無増悪生存期間中央値、全生存期間中央値のいずれにおいても他の治療法より優れており、かつ毒性が少ないことが示され、2004 年 1 月に米国 FDA によって FOLFOX4 療法が一次治療として承認された。その後、Tournigand ら<sup>5</sup>により FOLFIRI 療法と FOLFOX6 療法の投与順序に関するランダム化比較試験が行われ、FOLFIRI 先行群、FOLFOX 先行群の初回治療における奏効割合、無増悪生存期間中央値、全生存期間中央値はいずれも同等の結果であった。別のグループで行われた GOIM9901 試験<sup>23</sup>でも、初回治療での FOLFOX4 と FOLFIRI では群間で生存期間に差を認めなかった。これらの試験結果をもって 5-FU/LV、イリノテカン、オキサリプラチンを基本とした併用療法である FOLFIRI 療法あるいは FOLFOX 療法のいずれもが欧米での標準治療と考えられるようになった。

FOLFOX 療法には、薬剤の投与量や投与方法の違いにより様々な方法があるが、ここでは FOLFOX4、FOLFOX6、mFOLFOX6 について説明する。FOLFOX4 レジメンは、day 1 にオキサリプラチンの点滴静注(2 時間)、day 1 と day 2 に LV の点滴静注(2 時間)と 5-FU の急速静注、引き続き 22 時間の 5-FU 持続静注を行うという複雑な投与方法のため、外来治療として行うには現実的に難しいと考えられる。Maindault-Goebel らは、FOLFOX4 を改良し、day 1 にオキサリプラチン(100 mg/m<sup>2</sup>)と LV の点滴静注(2 時間)、5-FU の急速静注を行い、引き続き 46 時間の 5-FU 持続静注(2400 mg/m<sup>2</sup>/3 days で開始し 3000 mg/m<sup>2</sup>/3 days に増量)を行うという、より簡便な FOLFOX6 レジメンを開発した。FOLFOX6 は携帯用ポンプを用いることにより、外来治療が可能である。また、感覚性末梢神経障害の軽減を目的として、オキサリプラチンの 1 回投与量を 85 mg/m<sup>2</sup>としたものが mFOLFOX6 である。

表 2.2.1.a.: 進行再発大腸癌に対する第 III 相臨床試験

| Trial/author            | Regimen                | n   | 奏効割合 (%) | TTP/PFS(月) | MST (月)  |
|-------------------------|------------------------|-----|----------|------------|----------|
| Saltz <sup>19</sup>     | Bolus 5-FU/ LV         | 231 | 21       | 4.3        | 12.6     |
|                         | vs. IFL                | 226 | 39       | 7.0        | 14.8     |
|                         |                        |     | p<0.001  | p=0.004    | p=0.04   |
|                         | イリノテカン                 | 226 | 18       | 4.2        | 12.0     |
| Douillard <sup>20</sup> | Infusional 5-FU/ LV    | 188 | 31       | 4.4        | 14.1     |
|                         | FOLFIRI                | 199 | 49       | 6.7        | 17.4     |
|                         |                        |     | p<0.001  | p<0.001    | p=0.031  |
| BICC-C <sup>21</sup>    | mIFL                   | 141 | 43.3     | 5.9        | 17.6     |
|                         | FOLFIRI                | 144 | 37.2     | 7.6        | 23.1     |
|                         |                        |     | NS       | p=0.004    | p=0.09   |
|                         | CapeIRI                | 145 | 38.6     | 5.8        | 18.9     |
| N9741 <sup>22</sup>     | IFL                    | 264 | 31       | 6.9        | 15.0     |
|                         | FOLFOX4                | 264 | 45       | 8.7        | 19.5     |
|                         | vs IFL                 |     | p=0.002  | p=0.0014   | p=0.0001 |
|                         | IROX (イリノテカン+オキサリプラチン) | 264 | 35       | 6.5        | 17.4     |
|                         | vs IFL                 |     | p=0.34   | p>0.50     | p=0.04   |
| Tournigand <sup>5</sup> | FOLFOX6                | 111 | 54       | 8.0        | 20.6     |
|                         | FOLFIRI                | 109 | 56       | 8.5        | 21.5     |
|                         |                        |     | NS       | p=0.26     | p=0.99   |
| GOIM9901 <sup>23</sup>  | FOLFOX4                | 182 | 34       | 7          | 15       |
|                         | FOLFIRI                | 178 | 31       | 7          | 14       |
|                         |                        |     | p=0.60   | p=0.64     | p=0.28   |

また、経口薬のカペシタビン(Cape: Capecitabine)を用いたレジメンである CapeOX 療法(カペシタビン+オキサリプラチン)と FOLFOX4 療法の比較試験(NO16966 試験<sup>24</sup>)が行われ、CapeOX 療法の非劣性が示された。

分子標的薬に関しては、前述の NO16966 試験<sup>24</sup>で、オキサリプラチンをベースとする化学療法にベバシズマブ(BEV: bevacizumab)を併用することにより無増悪生存期間を有意に延長させることが確認された。AVF2107g 試験<sup>6</sup>では、IFL 療法に BEV を併用することで無増悪生存期間中央値を 4.4 か月(ハザード比(HR)=0.54, p<0.001)、全生存期間中央値を 4.7 か月(HR=0.66, p<0.001)延長させた。また、FOLFIRI 療法との併用効果は、BICC-C 試験<sup>21</sup>において BEV を併用した Period2 で報告された<sup>25</sup>。その他、進行再発大腸癌に対する一次治療において FOLFOX(CapeOX)療法、FOLFIRI 療法のいずれに BEV を併用しても、同様に良好な治療

成績が得られることが示唆されている。<sup>23, 24, 26, 27, 28, 29, 30</sup>

以上の結果から、切除不能進行大腸癌の一次治療は、FOLFOX療法、CapeOX療法、FOLFIRI療法それぞれにBEVを併用したものが欧米では標準治療と認識されている。

表 2.2.1.b 分子標的薬を用いた臨床試験の結果

| 試験名                      | n    | レジメン              | PFS 中央値 (月) |
|--------------------------|------|-------------------|-------------|
| First-BEAT <sup>25</sup> | 552  | FOLFOX+BEV        | 11.3        |
| BRiTE <sup>26</sup>      | 1092 | FOLFOX+BEV        | 10.0        |
| TREE-2 <sup>27</sup>     | 71   | m FOLFOX6+BEV     | 9.9         |
| NO16966 <sup>23</sup>    | 699  | FOLFOX4/XELOX+BEV | 9.4         |
| PACCE <sup>28</sup>      | 405  | FOLFOX+BEV        | 11.0        |
| First-BEAT <sup>25</sup> | 503  | FOLFIRI+BEV       | 11.6        |
| BRiTE <sup>26</sup>      | 260  | FOLFIRI+BEV       | 10.9        |
| AVIRI <sup>29</sup>      | 209  | FOLFIRI+BEV       | 11.1        |
| BICC-C <sup>24</sup>     | 57   | FOLFIRI+BEV       | 11.2        |

## 2) 日本における標準治療の推移

日本においては、主に経口フッ化ピリミジン製剤が長期にわたり汎用されてきたが十分な臨床的意義は確認されなかった。日本では、海外で用いられているLVが5-FUの併用薬としては承認されておらず、LVの光学活性体(I体)であるI-LV(レボホリナート)が1999年に承認されている。5-FU/I-LV療法として当初はRPMIレジメンのみが薬事承認されていたが、2005年2月に持続点滴による5-FU/I-LV療法が承認され、2005年3月にオキサリプラチンが承認された。その結果2005年4月よりFOLFOX療法が使用可能となり標準治療として急速に普及した。また、FOLFIRI療法も2005年2月より使用可能となっており、2006年には有効性を示す臨床第II相試験の結果が報告された<sup>31</sup>。以上より、日本においても現時点ではFOLFOX療法とFOLFIRI療法のいずれもが、切除不能進行大腸癌に対する第一選択と考えられており、全国273施設(全国がん(成人病)センター協議会加盟39施設、地域がん診療連携拠点病院110施設、その他124施設)に行われたアンケート調査によると、切除不能進行大腸癌に対して選択されているレジメンは、一次治療ではFOLFOX療法:FOLFIRI療法=7:2.5、二次治療ではFOLFOX療法:FOLFIRI療法=3:5の比であった<sup>32</sup>。このようにFOLFOX療法、FOLFIRI療法の2つのレジメンを前後して使用しながら治療を継続しているのが現状であり、あえて一次治療をどちらか優先して決めなければいけないとする強い根拠はない。FOLFOX療法ではオキサリプラチンによる末梢神経障害が極めて特徴的であり、FOLFIRI療法では下痢などの消化管毒性や脱毛が特徴的である。どちらの治療法を選択するかは、各レジメンにおける毒性の性質が異なるので、患者の状態および患者の希望に応じて選択されている。FOLFOX療法の治療効果が継続しているにもかかわらず、蓄積性の神経毒性により長期の継続が困難になる場合には、OPTIMOX-1試験に示されたように、オキサリプラチンを計画的に休止・再導入する方法が考慮されている<sup>33</sup>。

FOLFOX療法、FOLFIRI療法いずれのレジメンでも5-FUの持続静注を行うため、中心静脈ポートの造設が必要となる。前述のFOLFOX4療法とCapeOX療法(カペシタビン+オキサリプラチン)の比較試験(NO16966試験<sup>24</sup>)にてCapeOX療法の非劣性が示されたため、この結果をもとに2009年9月に日本でもCapeOX療法が承認された。中心静脈ポート造設なしでの治療が可能となったことと、3週間に一度の通院で済む利便性から、急速に普及し始めている。

分子標的薬に関しては、国内外の臨床試験の結果を受けて、日本でも2007年6月にBEV(bevacizumab)が保険適用となり、欧米と同様にBEVを含む併用療法が国内でもすでに標準治療と位置づけられている。BEV市販後に行われた前述の全がん協を対象にした調査によると、一次治療で使用されたレジメンの中でBEVの併用は61.6%と多かった(FOLFOX+BEV 46.9%、FOLFIRI+BEV 14.7%)<sup>32</sup>。

## 3) その他の分子標的薬使用の現状

2008年に抗EGFR抗体のセツキシマブ(cetuximab)が登場し、2010年3月に一次治療にも適応が拡大された。2010年4月にはパニツムマブ(panitumumab)が承認され、KRAS変異検査が保険収載されたことで、欧米で使用できる有効な治療薬が保険診療で使えないというドラッグ・ラグは解消された。一次治療のFOLFIRI+セツキシマブ併用療法とFOLFIRI療法を比較したCRYSTAL試験<sup>34</sup>では、セツキシマブ併用による無増悪性生存期間の有意な延長を認めた。さらに、転移性大腸癌に対する一次治療としてのセツキシマブを含む治療後の(肝を含めた)転移巣の治療切除割合が検討された。しかし、CRYSTAL試験<sup>34</sup>/OPUS試験<sup>35</sup>と

CELIM 試験<sup>36</sup>とでは、肝転移巣が治癒切除可能となる割合(化学療法著効例に対する R0 切除割合)が大きく乖離しており、これには試験対象の相違や、肝転移の切除可能性に関する共通規準がないことが影響していると考えられている。

また、CRYSTAL 試験<sup>34</sup>や NCIC CTG CO.17 試験<sup>37</sup>の結果から、セツキシマブの効果は *KRAS* 遺伝子変異を有しない *KRAS* 野生型のみに限られることが示唆された。*KRAS* 野生型のみサブセット解析のメタアナリシスでセツキシマブ併用群の全生存期間の延長が示されている。この結果は必ずしも大規模な比較試験で前向きに検証されたわけではなく、MRC の COIN 試験では FOLFOX 療法に対するセツキシマブの上乗せ効果は検証されなかった<sup>38</sup>。*KRAS* の測定法には種々の方法が混在し、かつ結果が出るまでに時間がかかることも問題である。

EPIC 試験<sup>39</sup>・BOND 試験<sup>40</sup>では、二次治療以降におけるイリノテカン+セツキシマブ併用療法のイリノテカン単独療法に対する無増悪生存期間延長効果が確認され、NCIC CTG CO.17 試験<sup>37</sup>では、三次治療においてセツキシマブは支持療法に比べて単独で全生存期間を有意に延長することが確認された。このような結果から抗 EGFR 抗体薬使用の臨床的意義は、二次、三次治療においてより高いという意見がある。

抗 EGFR 抗体薬の有害事象の一つである発疹は、顔面や頸部等上半身に多く出現し、症状のコントロールが比較的難しく、患者の自覚症状としての毒性が極めて少ない BEV とは対照的である。治療期間の長い一次治療における分子標的薬として BEV を用いるか、抗 EGFR 抗体薬を用いるのか、という点に関しては、直接比較の臨床試験の結果がないため、結論は出していない。そのため、現時点での日常診療では、二次治療や三次治療でしか十分なエビデンスがない抗 EGFR 抗体薬よりも、BEV を一次治療として用いることが多くなっている。さらに厳密な意味で、原発巣を有する進行大腸癌に対し、一次治療として化学療法を先行させた場合の安全性データは、後述の NSABP C-10 試験における mFOLFOX6+BEV 併用療法で初めて確認されたに過ぎない<sup>41</sup>。*KRAS* 遺伝子と BEV についてみた場合、AVF2107g 試験<sup>6</sup>・PACCE 試験<sup>42</sup>の結果からは、BEV は変異型であっても野生型と同様に有効である。

以上から、欧州、米国、日本ともに一次治療としては FOLFOX+BEV 併用療法/CapeOX+BEV 併用療法あるいは FOLFIRI+BEV 併用療法が、症状のない治癒切除不能の Stage IV 大腸癌に対する標準治療と考えられている。抗 EGFR 抗体薬は *KRAS* 野生型の場合に投与の対象となり、一次治療でも使用可能であり、エビデンスも存在するが、BEV が一次治療のみで推奨されているため、後続の治療で使用されることが多くなっている。なお、オキサリプラチンとイリノテカンはいずれも大腸癌に対する key drug であるため、後治療として二次治療を行う場合には、一次治療で用いていない FOLFOX あるいはイリノテカンを含んだ治療を行うことが推奨される。

## 2.2.2. 手術療法

大腸癌治療ガイドライン(2010 年版<sup>43</sup>)では、遠隔転移巣の切除が不可能であるが原発巣切除が可能な場合、閉塞や出血などの症状緩和目的で行われる原発巣切除や人工肛門造設は行うべきであるが、症状がない場合の原発巣切除については様々な考え方があり一定の見解を得られていない。これまでの報告では、腸閉塞症状のない治癒切除不能 Stage IV 大腸癌に対して化学療法を先行した場合、原発巣に起因する合併症で最も多いのが腸閉塞(5.6-22%)、次に出血(2.9-3.7%)であり、そのために緩和手術(palliative surgery)が必要になる割合は 2.8-29%である<sup>44</sup>。しかし、緩和手術後の死亡率は 12.5-40%<sup>45</sup>と高いという報告があり、さらに状態の悪化により緩和手術そのものも行えない場合も想定される中で、緩和手術を標準治療とするには有効性・安全性についての十分なデータはない。本試験と類似の患者を対象にした唯一の前向き試験である第 II 相試験(NSABP-C10)の結果が 2010 年 ASCO で発表され、FOLFOX+BEV の化学療法単独後の緩和手術割合は 11.6%、緩和手術後の死亡は 20%、全集団の死亡は 2.3%であった<sup>41</sup>。一方、治癒切除不能因子が肝転移である場合に、化学療法先行によって腫瘍が縮小し肝切除が可能となる割合は 10-30%である<sup>36,46</sup>が、First BEAT 試験+NO16966 試験<sup>24</sup>のプール解析(全例 Bevacizumab 使用)によれば、化学療法後に肝切除をおこなった場合の Grade 3 以上の重篤な合併症頻度は 1-7%と少なからず認められる<sup>47</sup>。肝転移の化学療法著効例に対する手術後 5 年生存割合は約 35%<sup>48</sup>と比較的良好であるが、著効し画像上消失した場合には、切除すべき病変を確認できないという問題がある。ただし、切除しなければ約 80%の確率で遺残再発するとの報告もある<sup>49</sup>。このように、化学療法著効例に対する手術に関しても、有効性・安全性についてはまだコンセンサスは得られていない。

## 2.3. 治療計画設定の根拠

### 2.3.1. 薬剤

#### 1) 5-FU(フルオロウラシル: Fluorouracil)

活性代謝物であるFdUMPがチミジル酸合成酵素(TS)と結合し、その活性を阻害してTS合成を抑制することによりDNA合成を阻害する。

#### 2) ホリナート(ロイコボリン)(dl-LV: dl-leucovorin)

細胞内で還元され、活性代謝産物である5,10-CH<sub>2</sub>-THFとなりFdUMPとTSとの強固なternary complexを形成し、TSの解離を遅延させることにより、5-FUの抗腫瘍効果を増強する。I-LVとはわが国で承認されているI型ロイコボリンを指し、欧米で使用されているdl型ロイコボリンの半量で等量となる。本試験のプロトコール治療であるFOLFOX療法では、このI型ロイコボリン(I-LV)が用いられる。一方、これまで欧米で行われてきた臨床試験のほとんどはLV(dl型ロイコボリン)が使用されている。また、UFT/LV療法として用いられる経口剤のロイコボリンはdl型ロイコボリンである。そのため、本試験のプロトコール治療であるFOLFOX療法を指す場合にはI-LVと表記し、欧米での臨床試験結果をはじめとしてそれ以外の場合にはLVの略称を用いた。

#### 3) オキサリプラチン(L-OHP: Oxaliplatin)

オキサリプラチンは生体内変換体(ジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロDACH白金、ジアクオDACH白金)を形成し、癌細胞内のDNA鎖と共有結合することでDNA鎖内および鎖間の両者に白金DNA架橋を形成する。これらの架橋がDNAの複製および転写を阻害する。

#### 4) ベバシズマブ(BEV: bevacizumab)

血管内皮細胞増殖因子(EGF)に対するモノクローナル抗体で、VEGFの働きを阻害することにより、血管新生を抑えて抗腫瘍効果を発揮する。

### 2.3.2. 本試験の治療レジメン

現在の一次治療の標準治療は、2.2.1.で述べたとおりFOLFOX+BEV併用療法、CapeOX+BEV併用療法、FOLFIRI+BEV併用療法、FOLFOXもしくはFOLFIRIと抗EGFR抗体薬の併用療法であるが、本試験の化学療法レジメンとしては、試験運用の簡便性とNSABP C-10試験で安全性が確認されていることを考慮して、FOLFOX+BEV併用療法のみを採用し、「6.2.2.プロトコール治療中止規準」に該当するまで治療を継続することとした。また、「3.9.BEV投与不適患者」のいずれかに該当する場合は、BEVを除いたレジメンで治療を実施する。

#### FOLFOX+BEV療法

2.2.1.に先述したように、FOLFOX療法にはオキサリプラチン、5-FU、I-LVの用法・用量の違いによってFOLFOX4、FOLFOX6、mFOLFOX6など様々なレジメンがある。BEV承認前の日本における日常診療では、持続静注5-FUを増量し急速静注5-FU/I-LVの投与を1回に減らしたmFOLFOX6療法が汎用されており、BEV併用においてもmFOLFOX6療法が広く用いられている。よって本試験では、mFOLFOX6レジメンを採用した。なお、標準治療であるCapeOX+BEV併用療法、FOLFIRI+BEV併用療法を本試験の治療レジメンに採用しなかった理由を以下に述べる。

- ・ FOLFOX+BEV併用療法、CapeOX+BEV併用療法、FOLFIRI+BEV併用療法の何れをも治療レジメンとすると、治療選択肢のバラツキや偏りが大きくなった場合には、真の有効性(原発巣切除による予後への影響)が評価できない可能性がある。
- ・ CapeOX療法はポートフリーの利便性がある反面、gradeに応じた減量や中断にやや手間がかかることが明らかになっている(Cassidy J et al. ASCO-GI 2011 #497 General Poster Session)。
- ・ CapeOX+BEVはNO16966からFOLFOX+BEVに劣らないことが示されたものの、進行再発例において原発巣非切除後の症例における安全性は明らかではない。一方で、mFOLFOX6+BEVはNSABP C-10試験で、すでに安全性データが確認されている。
- ・ 順序によらずKey drugである3剤を使い切れれば全生存期間は同じでも、下表の如くFOLFIRI療法先行よりもFOLFOX療法先行で肝切除率が高いことが報告されており、化学療法レジメンの選択順序によっては、本試験の副次評価項目である化学療法著効例に対するR0切除割合が異なる可能性がある。

表 2.3.2.a 化学療法投与順序の違いによる治療効果の差

| 試験名        | 化学療法レジメン     | 肝切除率  |
|------------|--------------|-------|
| First-BEAT | L-OHP based  | 20.3% |
|            | イリノテカン based | 14.3% |
| V308       | FOLFOX先行     | 20%   |
|            | FOLFIRI先行    | 9%    |

- ・ 複数のレジメンがあることは、治療開始規準や治療変更規準を複数設定することになり、プロトコール治療を遵守しない逸脱例が多発することが予想される。
- ・ 日常診療では、現時点で FOLFOX 療法、CapeOX 療法、FOLFIRI 療法が均等に実施されているわけではなく、JCOG 大腸がんグループ参加施設や国内全体でみても一次治療の第一選択レジメンは FOLFOX+BEV 併用療法が最も多い。本試験に限って一次治療を FOLFOX+BEV 併用療法に一本化しても、各施設の日常診療を大きく変更することにはならない。

以上より、JCOG 大腸がんグループにおいては、治療不能の Stage IV 大腸癌に対する標準一次治療として FOLFOX+BEV 併用療法を選択することでコンセンサスを得た。

表 2.3.2.b 一次治療レジメン選択の現状

|             | 国内市場調査<br>(2010年4月～2011年3月) | JCOG 大腸がんグループ<br>(2010年5月時点) |
|-------------|-----------------------------|------------------------------|
| FOLFOX+BEV  | 32%                         | 43%                          |
| FOLFOX      | 12%                         | 35%                          |
| CapeOX+BEV  | 12%                         | 16%                          |
| CapeOX      | 5%                          | 6%                           |
| FOLFIRI+BEV | 5%                          |                              |

### 1) 無増悪生存期間

進行再発大腸癌を対象にした FOLFOX+BEV 併用療法での無増悪生存期間中央値は 9.4-10.5 か月である。

### 2) 毒性

下表に示すように、海外・日本における FOLFOX 療法の毒性の頻度に大きな差はない。

表 2.3.2.c Grade 3 以上の有害事象

|    | 有害事象     | FOLFOX % | CapeOX % | FOLFIRI (180 mg/m <sup>2</sup> ) % |
|----|----------|----------|----------|------------------------------------|
| 海外 | 好中球減少    | 44-50    | 7-8      | 24-29                              |
|    | 発熱性好中球減少 | 4        | 1-4      | 2-7                                |
|    | 悪心       | 3-6      | 4-6      | 13                                 |
|    | 下痢       | 4-11     | 20-21    | 11-14                              |
|    | 倦怠感      | 3        | 5-7      | 4-5                                |
|    | 手足症候群    | 1-2      | 6-12     | 0                                  |
| 日本 | 好中球減少    | 46-50    | 16       | 41-52                              |
|    | 発熱性好中球減少 | 2        | 0        | 3-8                                |
|    | 悪心       | 4-7      | 2        | 8                                  |
|    | 下痢       | 2        | 3        | 3-4                                |

BEV 併用療法においては、高血圧、蛋白尿、血栓・塞栓症、消化管穿孔といった特有の有害事象が惹起されることが知られているが、JO19380 試験では、欧米の試験と比較して重篤な有害事象及び副作用、Grade3-4 及び Grade4 の有害事象の発現割合が低く、日本人においても BEV 併用は認容可能である。