



消化器癌における最近のトピックス

Gastric & Colorectal Cancer

総監修: 財団法人癌研究会附属病院 病院長 武藤 徹一郎



国立がんセンター中央病院 消化器内科 島田 安博

大腸癌治療ガイドラインについて

化学療法を中心に

補助化学療法

5-FU+Leucovorin (LV) 療法が標準的治療法として確立している。

| 適応基準 | 補 足 |
|--|---------------------------------------|
| ① 治癒切除が行われた stage III 結腸癌。 ② 主要臓器機能が保たれている。 | ・ 再発高リスク stage II 結腸癌に術後補助療法を行う場合もある。 |

切除不能転移・再発大腸癌に対する化学療法

PS0~2の症例を対象とした第Ⅲ相試験において、抗癌剤を用いない対症療法と比較し化学療法群に生存期間の有意な延長が検証された。

| 適応基準 | 補 足 |
|---|---|
| ① PS0~2 ② 各種臓器機能が保たれている。 ③ 転移・再発巣が画像にて確認可能。 | ・ 国内外の第Ⅲ相試験により、生存期間の延長が検証され、国内で使用可能な治療レジメンは以下の通りである。 (1) FOLFOX (infusional 5-FU/I-LV+oxaliplatin) (2) FOLFIRI (infusional 5-FU/I-LV+irinotecan) (3) IFL (5-FU/I-LV*+irinotecan) (4) 5-FU/I-LV*または de Gramont、sLV5FU2、AIO (5) UFT/LV 錠 *RPMI レジメン |

はじめに

2005年7月に、「大腸癌治療ガイドライン(2005年版 医師用)」¹⁾が大腸癌研究会から発表された。本治療ガイドラインは、前文にも記されているように、近年急増している大腸癌に対する治療指針を示すことにより、①治療方針の標準化、②施設間格差の解消、③適正な診療・治療の実施などを目的としている。治療ガイドラインが一般診療において導入・実施されることにより、治療成績の向上や臨床試験における研究テーマの抽出が可能となることが期待される。

本稿では、「大腸癌治療ガイドライン」の化学療法に関する記載に関して解説を加える。大腸癌の化学療法は、術後に再発予防を目的として実施される術後補助療法と、転移・再発で切除不能な症例を対象に症状コントロールを目的として実施される化学療法がある。これらについては、国内外の大規模臨床試験によりエビデンスが積み重ねられ標準的治療法が確立されてきている。標準的治療法とは、一定の対象症例に対して生存期間などの重要な評価項目において再現性をもって臨床的有用性が検証された治療法と定義できる。したがって、臨床医はまずこの治療法を患者に提示すべきであり、それ以外の新規治療法や実験的治療法はその試験性を十分に患者に説明する責任がある。

術後補助療法

大腸癌の術後補助療法に関しては多くの検討がなされてきたが、手術時リンパ節転移を有するStage III症例が治療対象とされている。標準的治療法は5FU+ロイコボリン(LV)(国内ではアイソボリン)療法である。1回投与量は5FU:500mg/m²とアイソボリン250mg/m²であり、週1回投与、6週連続、2週休薬を1コースとして3コース繰り返す方法である^{2,3,4,5)}。経口抗癌剤では、UFT+LV錠(NSABP C-06試験⁶⁾)およびCapecitabine(X-ACT試験⁷⁾)が海外臨床試験において5FU+LVとの非劣性が報告されている。しかしながら、NSABP C-06試験ではStage IIが約半数含まれており、現在JCOG0205試験においてStage IIIのみを対象として5FU+アイソボリン対UFT+LV錠の検証が実施されている。したがって、現時点における国内でのStage IIIに対する標準的治療法は5FU+アイソボリン療法を術後6ヶ月行うこととよくと考える。

また、直腸癌に対する国内臨床試験であるNSAS-CC試験⁸⁾では、UFT単独12ヶ月内服が手術単独群と比較し

て3年無再発生存期間、全生存期間において優れる結果が2004年ASCOで報告され、国内での選択肢のひとつと考えられる。

2004年、2005年ASCOにおいてOxaliplatinの併用療法であるFOLFOX4療法(MOSAIC試験⁹⁾)やFLOX療法(NSABP C-07試験¹⁰⁾)において術後補助療法の有用性(対照群:5FU+LV)が検証され、Oxaliplatin併用療法では5FU+LVの投与スケジュールが持続静注か急速静注かに

表1 5FU/LV術後補助化学療法の第Ⅲ相試験

| レジメン | 症例数 | 生存期間 OS | 無病生存期間 DFS |
|--------------------------|------|----------------------------------|----------------------------------|
| INT-0085 | | 5年 | 5年 |
| 5FU+LV(6cycles) | 158 | 74% | 74% |
| Surgery alone | 152 | 63% | 58% |
| High risk Stage II & III | | P=0.01 | P=0.004 |
| INT-0089 | | 5年 | 5年 |
| 5FU+LEV(12M) | 3759 | 63% | 56% |
| 5FU+LV(6M) | | 66% | 59% |
| 5FU+LEV+LV(6M) | | 67% | 60% |
| weekly 5FU+LV(8M) | | 65% | 60% |
| Stage II & III | | P=0.007 5FU+LEV vs 5FU+LEV+LV | P=0.014 5FU+LEV vs 5FU+LEV+LV |
| NSABP C-04 | | 5年 | 5年 |
| 5FU/LV(6M) | 719 | 74% | 65.0% |
| 5FU+LEV(12M) | 715 | 70% | 60.0% |
| 5FU+LV+LEV | 717 | 73% | 64.0% |
| Dukes B & C | | P=0.07 5FU+LV vs 5FU+LV+LEV | P=0.04 5FU+LV vs 5FU+LV+LEV |
| IMPACT | | 3年 | 3年 |
| 5FU+LV(RPMI, 6M) | 736 | 83% | 71% |
| Surgery alone | 757 | 78% | 62% |
| Stage II & III | | P=0.029 | P<0.0001 |

表2 最近の術後補助化学療法の第Ⅲ相試験

| レジメン | 症例数 | 生存期間 OS | 無病生存期間 DFS | 無再発生存期間 RFS |
|-------------------------|------|----------|------------|-------------|
| C89803 | | | | |
| 5FU/LV(RPMI) | 629 | | | |
| IFL | 635 | | | |
| Stage III | | P=0.88 | | P=0.84 |
| NSABP C-06 | | 5年 | 5年 | 5年 |
| 5FU/LV(RPMI) | 803 | 78.7% | 68.3% | 76.4% |
| UFT/LV | 805 | 78.7% | 66.9% | 74.5% |
| Stage II/III | | P=0.88 | P=0.79 | P=0.62 |
| N-SAS-CC-01(直腸) | | 3年 | | 3年 |
| Surgery alone | 136 | 81% | | 60% |
| UFT | 140 | 91% | | 78% |
| Stage III | | P=0.0048 | | P=0.0014 |
| X-ACT | | 3年 | 3年 | 3年 |
| 5FU/LV(Mayo) | 983 | 77.6% | 60.6% | 61.9% |
| Capecitabine | 1004 | 81.3% | 64.2% | 65.5% |
| Stage III | | P=0.0706 | P=0.0528 | P=0.0407 |
| MOSAIC | | 3年 | 3年 | |
| FL(De Gramont) | 1123 | 86.6% | 72.8% | |
| FL+Oxaliplatin(FOLFOX4) | 1123 | 87.7% | 77.9% | |
| Stage II/III | | | P<0.01 | |
| NSABP C-07 | | | | |
| FL(RPMI) | 1207 | | 71.60% | |
| FLOX | 1200 | | 76.50% | |
| | | | P<0.004 | |

関わりなく再発抑制効果が示された。また、現在では Capecitabine (Xeloda)+Oxaliplatin の併用療法である XELOX療法や、さらに分子標的治療薬である VEGF 阻害剤 Bevacizumab (Avastin) や EGFR 阻害剤 Cetuximab (Erbix) などの検討も実施されている。しかしながら、Oxaliplatin による末梢神経炎や新規抗癌剤の高薬価など術後補助療法の評価において慎重な検討が必要と思われる。適切なリンパ節郭清や病理診断などを基礎にした、優れた大腸癌治療成績を誇る我が国において、これら新規治療法の意義があるかどうか国内での臨床試験で評価する必要がある。

切除不能転移・再発大腸癌に対する化学療法

転移・再発大腸癌に対する化学療法はここ数年で急激な進歩を遂げた。化学療法を実施しない場合の生存期間の中央値が約8ヶ月であり¹¹⁾、驚異的な治療成績の向上である。国内において現時点で臨床試験成績に基づき推奨できる標準的な一次治療は FOLFOX療法¹²⁾ (infusional 5FU+LV と Oxaliplatin の併用)あるいは FOLFIRI療法¹³⁾ (infusional 5FU+LV と Irinotecan の併用)である。また、高齢者や臓器機能に問題のある患者、全身状態の悪い患者では、5FU+アイソボリン療法あるいはこれとの非劣性の検証された UFT/LV 錠療法が選択できる^{14,15)}。Irinotecan に関しては、急速静注の 5FU+LV との併用である IFL 療法は有害事象が強く、比較試験成績から FOLFOX に劣ることが示され、選択順位は低くなっている¹²⁾。

海外においては、FOLFOX療法や FOLFIRI療法に分子標的治療薬の Bevacizumab の併用が積極的に検討され、2005年

ASCO では二次治療として FOLFOX4+Bevacizumab 対 FOLFOX4 の比較試験である E3200 試験が報告された¹⁶⁾。Bevacizumab の用量は 10mg/kg と高用量であるが、無増悪生存期間や生存期間で併用群が優れるという結果であった。一次治療においてすでに IFL+Bevacizumab で 20ヶ月を超える生存期間の報告¹⁷⁾があり、二次治療においてもその併用効果が実証されたことになる。現在、一次治療例を対象として FOLFOX4+Bevacizumab 対 FOLFOX4+Placebo の比較試験が実施されており、その結果により、分子標的治療薬であり、血管新生阻害剤である Bevacizumab の大腸癌治療における位置づけが明確になる。また、Cetuximab は Irinotecan 抵抗性あるいは不耐性の患者で Irinotecan と再度併用することにより有効性を示すことが報告されている¹⁸⁾。一方、経口抗癌剤では、5FU+LV との比較試験において、UFT/LV 錠療法と Capecitabine 単独療法の非劣性が検証された。Capecitabine は北米において唯一最初の大腸癌一次治療

表3 切除不能・転移性大腸癌に対する抗癌剤治療の第Ⅲ相試験

| レジメン | 症例数 | 生存期間 | 無増悪期間 | 奏効率 |
|--|-----|----------------|-------------------|-------------------|
| Mayo | 448 | 56.8W | 22W | 14.4% |
| De Gramont | 433 | 62W | 27.6W | 32.6% |
| | | P=0.067 | P=0.0012 | P=0.0004 |
| Mayo AIO | 167 | 11.9M | 4.0M | 12% |
| | 164 | 13.7M | 5.6M | 17% |
| | | P=0.70 | P=0.029 | NS |
| BSC | 90 | 6.5M | | |
| Irinotecan (2nd Line) | 189 | 9.2M | | |
| | | P=0.0001 | | |
| Bolus 5FU/LV | 226 | 12.6M | 4.3M | 21% |
| Irinotecan+Bolus 5FU/LV | 231 | 14.8M | 7.0M | 39% |
| | | P=0.04 | P=0.004 | P<0.001 |
| Infusional 5FU/LV | 188 | 14.1M | 4.4M | 31% |
| Irinotecan+Infusional 5FU/LV | 199 | 17.4M | 6.7M | 49% |
| | | P=0.031 | P<0.001 | P<0.001 |
| LV5FU2 | 210 | 14.7M | 6.2M | 22.3% |
| FOLFOX4 | 210 | 16.2M | 9.0M | 50.7% |
| | | P=0.12 | P=0.0003 | P=0.0001 |
| LV5FU2 | 151 | | 2.7M | 0.0% |
| Oxaliplatin | 156 | | 1.6M | 1.3% |
| FOLFOX4 | 152 | | 4.6M | 9.9% |
| | | | P=0.03 | P=0.50 |
| | | | P<0.0001 | P<0.0001 |
| | | | LV5FU2 vs FOLFOX4 | LV5FU2 vs FOLFOX4 |
| IFL | 264 | 14.8M | 6.9M | 31% |
| FOLFOX4 | 267 | 19.5M | 8.7M | 45% |
| Irinotecan+Oxaliplatin (1st Line, N9741) | 264 | 17.4M | 6.5M | 34% |
| | | P=0.0001 | P=0.0014 | P=0.002 |
| | | IFL vs FOLFOX4 | IFL vs FOLFOX4 | IFL vs FOLFOX4 |
| | | P=0.04 | P>0.05 | P=0.03 |
| IFL+Placebo | 411 | 15.6M | 6.2M | 34.8% |
| IFL+Bevacizumab (1st Line) | 402 | 20.3M | 10.6M | 44.8% |
| | | P<0.001 | P<0.001 | P=0.004 |
| Irinotecan | 111 | 6.9M | 1.5M | 10.8% |
| Irinotecan+Cetuximab (2nd Line) | 218 | 8.6M | 4.1M | 22.9% |
| | | P=0.48 | P<0.001 | P=0.007 |
| FOLFOX4 | 289 | 10.7M | | |
| FOLFOX4+Bevacizumab(10mg/kg) (2nd Line, E3200) | 290 | 12.5M | | |
| | | P=0.0024 | | |

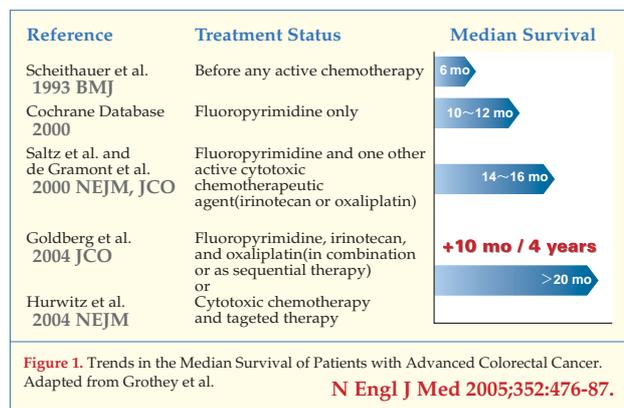


図1 転移性大腸癌に対する抗癌剤治療の革命的進歩
新治療による着実な生存期間の延長

薬としての適応をもつ経口抗瘍剤として評価が高い^{19,20)}。しかしながら国内では大腸癌には未承認であり、早くて2006年後半の承認が予想されている。現在、海外においてXELOX療法²¹⁾とFOLFOX療法との非劣性を検証する臨床試験が実施されている。

切除不能転移・再発大腸癌に対する化学療法は、5FU→5FU/LV→IFL→FOLFOX→FOLFIRI→IFL+Bevacizumab→FOLFOX+Bevacizumabと着実に進歩し、現在では生存期間が20ヶ月を超える時代になった。国内でも2005年2月持続点滴による5FU+アイソボリン療法、4月には待望のOxaliplatinが承認され、2006年にはBevacizumabやCapecitabineの承認が予想されている。臨床現場ではこのような急激な状況の変化を意識し、個々の患者の病態に応じた適切な治療法の選択が必要となる。

おわりに

大腸癌に関する化学療法は、臨床試験の積み重ねにより、また新規抗瘍剤の臨床導入により、極めて科学的に且つ短期間で標準的治療法が確立された。今回発表された大腸癌研究会の大腸癌治療ガイドラインが一般臨床で化学療法実施の際に十分に活用されて、国際的な標準治療が患者さんに提供されることを望みたい。

■参考文献

1. 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2005年版：p29-33 金原出版
2. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al : Controlled trial of fluorouracil and Low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. J Clin Oncol 15 : 246-250, 1997
3. Haller DG, Catalano PJ, MacDonald JS : Fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer : Five year report of INT-0089 (ABS). Proc Am Soc Clin Oncol 17 : 256a, 1998 (abstr)
4. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al : Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon : Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project C-04. J Clin Oncol 17 : 3553-3559, 1999
5. IMPACT Study Group : Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. Lancet 345 : 939-944, 1995
6. Wolmark N, Wieand S, Lembersky B, et al : A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon : Results of NSABP protocol C-06. Proc ASCO 2004 : 22 : 247s (abst #3506)
7. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al : Capecitabine as adjuvant therapy for Stage III colon cancer. N Eng J Med 2005 : 352 : 2696-2704
8. Akasu T, Moriya Y, Yoshida S, et al : Adjuvant oral uracil and tegafur (UFT) improves survival after complete mesorectal excision (ME) for pathological TNM stage III rectal cancer (RC) : Results of the National Surgical Adjuvant Study

(NSAS)-Colorectal Cancer(CC)-01 randomized trial. Proc ASCO 2004 : 22 : 251s (abst #3524)

9. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al : Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Eng J Med 2004 : 350 : 2342-2351
10. Wolmark N, Wieand HS, Kuebler JP, et al : A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon : Results of NSABP Protocol C-07. Proc ASCO 2005 : 23 #LBA3500
11. Colorectal cancer collaborative group : Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer : systematic review and meta-analysis. BMJ 2000 ; 321 : 531-535
12. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al : A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 23-30
13. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : A randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 229-237
14. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, et al : Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 3605-3616
15. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, et al : Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 3617-27
16. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al : High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer : Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. Proc ASCO 2005 ; 23 #2
17. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2335-2342
18. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al : Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004 ; 351 : 337-345
19. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al : Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer : Results of a randomized phase III study. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 2282-2292
20. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al : Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer : Results of a large phase III study. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 4097-4106
21. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al : XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) : Active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 2084-2091



国立がんセンター
<http://www.ncc.go.jp/jp/>