

大腸癌化学療法の変遷

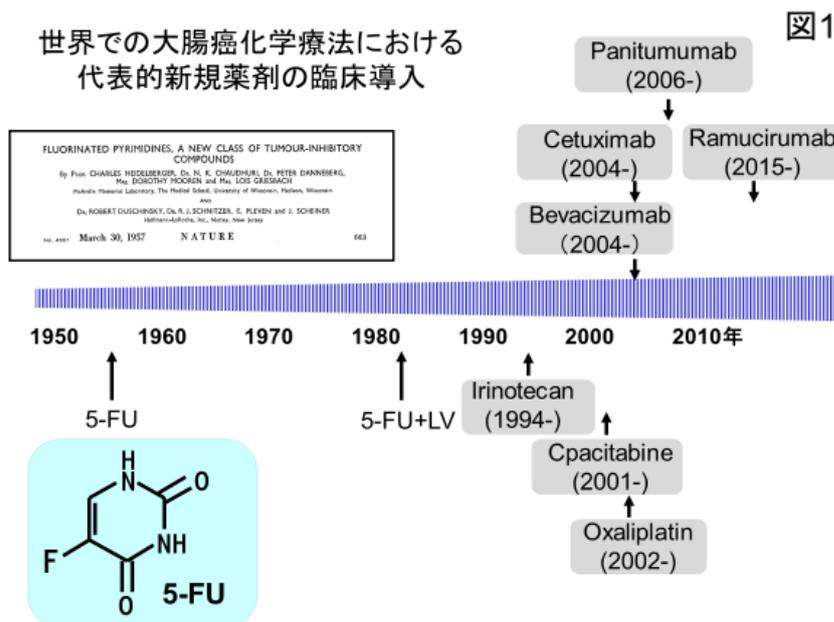
新潟県立中央病院 内視鏡センター長 船越 和博

はじめに

切除不能の進行・再発大腸癌の予後は治療が best supportive care (BSC) のみで 6-8 か月の時代から、5-fluorouracil (5-FU)、irinotecan (イリノテカン：CPT-11)、oxaliplatin (オキサリプラチン：L-OHP) といった抗癌剤の併用で延長されてきた。さらに分子標的治療薬の導入で欧米との治療格差がなくなり、日本でも 2014 年度版大腸癌治療ガイドライン¹⁾では National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン²⁾とほぼ同様に一次治療から複数の治療ラインが並び、個々の患者に即した治療選択が可能となった。この治療アリゴリズムに複雑に組み込まれた分子標的治療薬の有効性、安全性の情報を熟知し、切除不能の進行・再発大腸癌に対して治療戦略を立てる必要がある³⁾。

1 切除不能進行・再発大腸癌化学療法の変遷

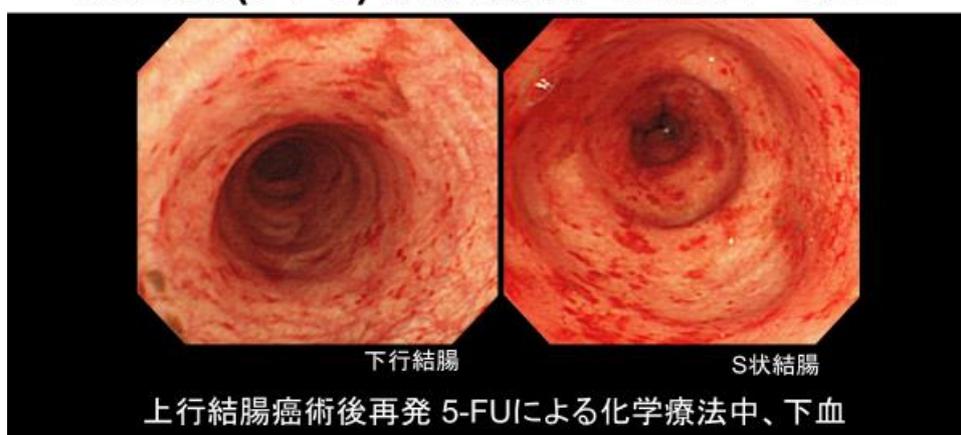
1957 年の 5-FU の開発・発表以来、大腸癌に対する有効な化学療法は、1990 年代までは 5-FU に代表されるフッ化ピリミジン系薬剤がその中心的役割を担ってきた (図 1)。



その後 biochemical modulation の概念の導入により leucovorin (ロイコボリン: LV) との併用が標準治療となり⁴⁻⁵⁾、5-FU の急速静注と持続静注を比較する試験がいくつか行われた。1997 年、de Gramont は持続静注法と急速静注法の比較試験を行い、5-FU 持続静注の方が安全性を含め効果の面でも優れていると判断され、持続静注を用いたレジメンが広く行われるようになった⁶⁾。その間のわが国での 5-FU の至適投与量・投与方法は標準化されていなかった。稀ではあるが 5-FU の過量投与に起因した出血性腸炎といった有害事象を経験することもあった (図 2)。

図2

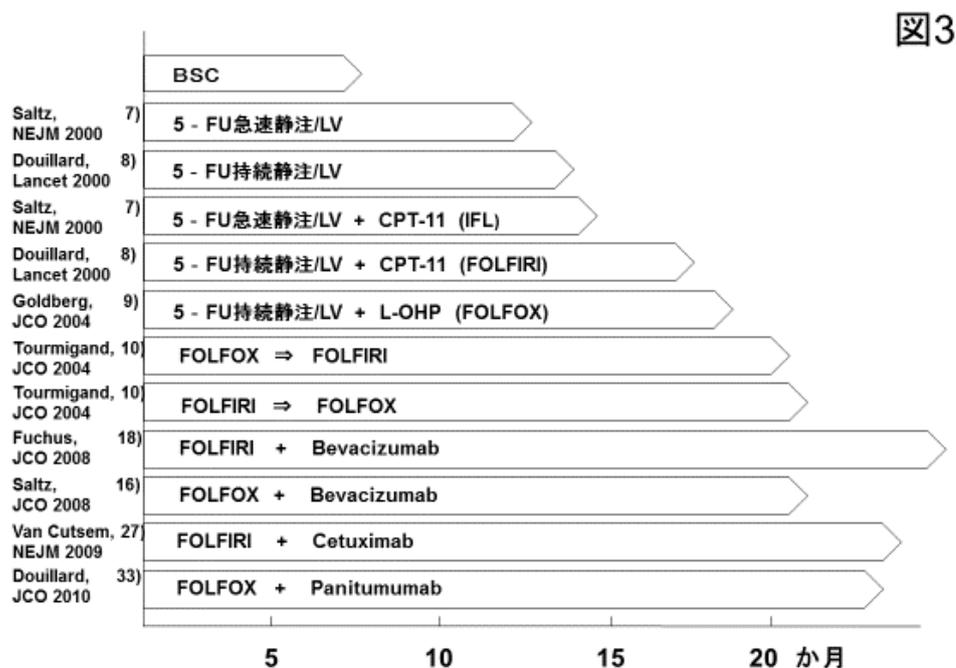
抗癌剤 (5-FU) 関連腸炎 60歳台 女性



1990 年代に入り、日本で創薬された CPT-11 が単剤での有効性が認められ、1994 年に世界に先駆け日本で承認された。2000 年には米国から 5-FU+LV 急速静注法と CPT-11 を組み合わせた IFL 療法と、欧州からは 5-FU+LV の持続静注法と CPT-11 を組み合わせた FOLFIRI (infusional 5-FU+LV+CPT-11) をそれぞれ 5-FU+LV 療法と比較する大規模なランダム化比較試験が報告され⁷⁻⁸⁾、いずれも 5-FU+LV 療法に比べ 2 倍近い奏効率と 2-3 か月の生存期間中央値の延長が示された。その後の検討で IFL 療法は有害事象が出やすく、治療関連死も少なくないことから、現在 CPT-11 は主に単剤か FOLFIRI 療法として使用される。

L-OHP は 1976 年に日本で最初に合成された第三世代の白金製剤である。米国において 2004 年に一次治療例を対象とした IFL、FOLFOX4 (infusional 5-FU+LV+L-OHP) および L-OHP+CPT-11 (IROX) の 3 群の比較試験が報告され、FOLFOX4 が奏効率、無増悪生存期間、全生存期間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た⁹⁾。現在、日本においては FOLFOX4、modified(m)FOLFOX6 が保険適用となり、投与方法がより簡便な mFOLFOX6 療法が繁用されている。

FOLFIRI と FOLFOX のどちらを先に行っても全生存期間に変わりはなく、両治療を行うことで約 20 か月の生存期間が得られるという試験結果が報告され¹⁰⁾、切除不能進行・再発大腸癌患者の生存期間の延長や QOL (Quality of Life) の改善に画期的な治療法となった (図 3)。



切除不能進行・再発大腸癌化学療法 of 生存期間の推移

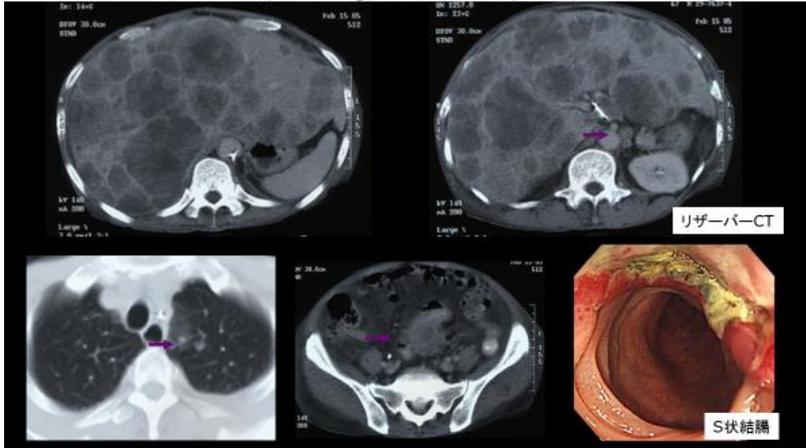
2 大腸癌肝転移に対する肝動注療法

FOLFOX や FOLFIRI が世界標準治療となる前後の 1990 年代後半から 2000 年の時期に我が国では切除不能大腸癌肝転移症例に対して、5-FU/LV の全身化学療法ほかに肝リザーバーを留置し、肝動注療法を積極的に施行してきた。対象は主に大腸癌術後多発肝転移症例で、全身化学療法と比較し劣らぬかむしろ良好な治療成績であった¹¹⁻¹²⁾。大腸癌術前の高度多発肝転移症例に対しては術前に 5-FU の持続肝動注を行い、肝転移巣を著しく縮小させ原発巣切除を施行し、その後にも 5-FU の肝動注を継続した症例も経験した (図 3-6)。しかし肝動注リザーバーの挿入技術に熟練を要すること、血栓・塞栓症のリスクが高いこと、末梢からも施行可能で簡便な FOLFOX/FOLFIRI といった全身化学療法と比較し治療成績に大差がないこと、またこれらと比較した臨床試験が行われなかったことから、わが国で発展した肝動注療法は世界標準治療とはなりえなかった。しかし現状の標準的全身化学療法不応例に対して肝動注療法が有効な症例も存在し、今後も技術や経験を繋いでいく必要がある。

S状結腸癌 60歳台 男性

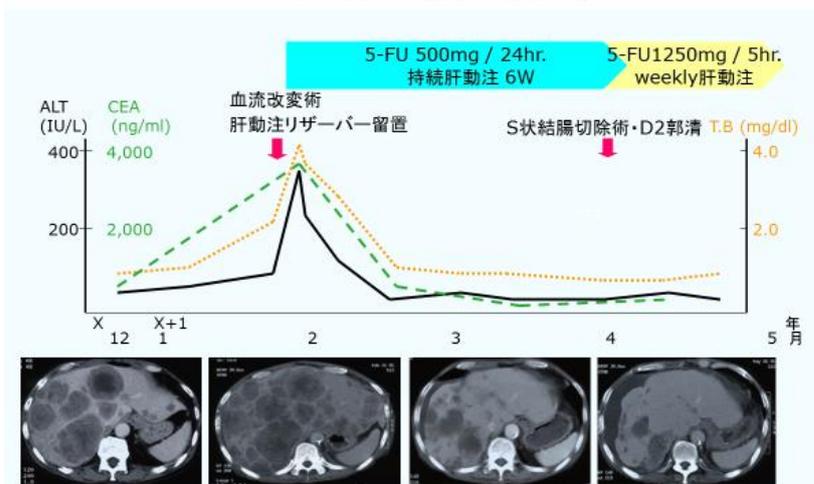
図4

CEA 3,684.5 ng/ml CA19-9 5,000U/ml以上 cStage IV



5-FU 肝動注後 臨床経過

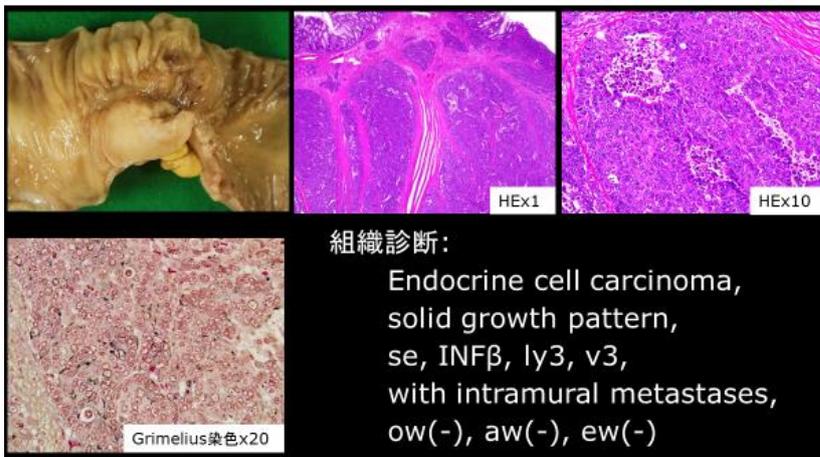
図5



肝動注後原発巣切除

図6

Colon ca (S), SE, type 3, N2H3P3M(+) LM3, 5.0x5.0 cm, StageIV



3 大腸癌における分子標的治療薬

大腸癌に対する細胞障害性薬剤の効果はほぼ頭打ちとなり、現在では新薬の応用は分子標的治療薬が中心である。大腸癌領域において臨床応用されている分子標的治療薬は大きく 2 種類に分けられる。すなわち抗 VEGF (vascular endothelial growth factor: 血管内皮増殖因子) 抗体薬と抗 EGFR (epidermal growth factor receptor: 上皮細胞増殖因子受容体) 抗体薬である。前者は bevacizumab で、最近では抗 VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2: 血管内皮増殖因子受容体 2) 抗体薬の ramucirumab が使用可能となっている。そして後者は cetuximab と panitumumab である (表 1 大腸癌で承認されている分子標的治療薬の比較)。

	Bevacizumab	Cetuximab	Panitumumab	Ramucirumab
抗体のタイプ	抗VEGF抗体薬	抗EGFR抗体薬		抗VEGFR-2抗体薬
	ヒト化モノクローナル抗体	IgG1 キメラ型モノクローナル抗体	IgG2 完全ヒト型モノクローナル抗体	IgG1 遺伝子組み換えヒト型モノクローナル抗体
日本での認可	2007年4月	2008年7月	2010年4月	2016年5月
大腸癌での適応	治癒切除不能な進行・再発の結腸、直腸癌	EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸、直腸癌	KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸、直腸癌	治癒切除不能な進行・再発の結腸、直腸癌
KRAS	変異型でも効果あり	野生型で有用	野生型で有用	変異型でも効果あり
投与間隔	2週	1週	2週	2週
前投与	原則不要	必要	原則不要	必要
		(H1受容体拮抗薬、ステロイド)		H1受容体拮抗薬、ステロイド
一次治療での併用化学療法	FOLFOX、CapeOX、FOLFIRI、5-FU+LV	FOLFOX、FOLFIRI	FOLFOX、FOLFIRI	Bevacizumab +oxaliplatin、fluoropyrimidine
二次治療以降	FOLFIRI、FOLFOX、CapeOX	FOLFIRI、CPT-11	FOLFIRI	FOLFIRI
主な有害事象 (重篤・重度 G-3以上)	消化管穿孔 0.9% 創傷治癒遅延 1.2% 動脈血栓症 0.3% 静脈血栓症 1.3%	infusion reaction 20% (重度 5%未満)	infusion reaction 4% (重度 1%未満)	動脈血栓症 1.5% 静脈血栓症 8.3% 消化管穿孔 1.7% 創傷治癒遅延 1.1% infusion reaction 5.9% (重度 0.8%)
	出血 14.4% (重篤 1.4%)	皮膚毒性 90% (Grade3以上 17%)	皮膚毒性 90% (Grade3以上 16%)	出血 12.3% (重篤 1.3%)
	高血圧 13.0% (重篤 0.4%)	低Mg血症 33.3%	低Mg血症 28%	高血圧症 26.1% (重篤 11.2%)

表1

4 ベバシズマブ (Bevacizumab)

4-1) 作用機序

VEGF は多くの癌腫で発現し、腫瘍の浸潤や転移、再発および予後に関連する。ベバシズマブはヒト VEGF に対するキメラ型ヒト化モノクローナル抗体で、VEGF に結合することで VEGF の VEGF 受容体への結合を阻害する。これにより腫瘍血管新生を妨げ、さらに腫瘍血管透過性の改善や腫瘍血管の正常化作用によって、抗癌剤の腫瘍内への移行を容易にし、抗腫瘍効果を増強させることが作用機序とされている¹³⁻¹⁴⁾。

4-2) 一次治療としての有用性 (表 2 一次治療での分子標的治療薬を用いた主な臨床試験結果)

ベバシズマブの切除不能進行・再発大腸癌に対する臨床効果を示す最初の第

Ⅲ相試験 (AVF2107g 試験) は IFL 療法+ベバシズマブ群と IFL 療法+プラセボ群のランダム化比較試験である¹⁵⁾。全生存期間においてベバシズマブ群の生存期間中央値が 20.3 か月、プラセボ群が 15.6 か月と有意に優れていた。FOLFOX 療法と 5-FU の経口プロドラッグであるカペシタビン (Capecitabine) を使用した CapeOX 療法 (Capecitabine+L-OHP) にベバシズマブを上乗せした NO16966 試験ではベバシズマブ併用により無増悪生存期間が有意に延長することが示された¹⁶⁾。FOLFIRI 療法に関しては、FOLFIRI 療法/IFL 療法/CapeIRI 療法 (Capecitabine+CPT-11) を比較した BICC-C 試験¹⁷⁻¹⁸⁾の period 2 で、FOLFIRI 療法と IFL 療法にベバシズマブを上乗せしても、IFL 療法より FOLFIRI 療法で無増悪生存期間ならびに全生存期間が延長したことが示された。5-FU+LV 療法に関してはベバシズマブの併用効果を検討した第Ⅱ相試験である AVF0780 試験で¹⁹⁾で奏効率が改善されたこと、AVF2107 試験²⁰⁾で 5-FU+LV+ベバシズマブ療法が IFL 療法に匹敵する効果が認められたことにより併用が推奨された。ベバシズマブは日本では 2007 年 4 月に保険適用となり、一次治療として FOLFOX 療法、CapeOX 療法、FOLFIRI 療法、5-FU+LV 療法との併用が推奨されている¹⁾。

臨床試験	文献	phase	化学療法	症例数 (N)	奏効率 (%)	無増悪生存期間 (月)	全生存期間 (月)
AVF2107g	15)	Ⅲ	IFL+bevacizumab	402	44.8	10.6	20.3
			IFL	411	34.8	6.2	15.6
						p<0.0001	p<0.001
						HR=0.54	HR=0.66
NO16966	16)	Ⅲ	FOLFOX4/CapeOX+bevacizumab	699	38	9.4	21.3
			FOLFOX4/CapeOX	701	38	8	19.9
						p=0.99	p=0.0769
						HR=0.83	HR=0.89
BICC-C	17,18)	Ⅲ	FOLFIRI+bevacizumab	57	57.9	11.2	28
			mIFL+bevacizumab	60	55.3	8.3	19.2
						p=0.28	p=0.037
						HR=0.28	HR=1.79
OPUS	26)	Ⅱ	FOLFOX+cetuximab	61	61	7.7	
			FOLFOX	73	37	7.2	
			(KRAS野生型)		p=0.011	p=0.0163	
						HR=0.57	
			FOLFOX+cetuximab	52	33	8.6	
			FOLFOX	47	49	5.5	
						p=0.106	P=0.0192
						HR=1.830	
CRYSTAL	27)	Ⅲ	FOLFIRI+cetuximab	172	59.3	9.9	24.9
			FOLFIRI	176	43.2	8.7	21
			(KRAS野生型)		p=0.0025	p=0.017	p=0.22
						HR=0.68	HR=0.84
			FOLFIRI+cetuximab	105	36.2	7.6	17.5
			FOLFIRI	87	40.2	8.1	17.7
						p=0.2661	p=0.85
						HR=1.171	HR=1.03
PRIME	33)	Ⅲ	FOLFOX4+panitumumab	325	55	9.6	23.9
			FOLFOX4	331	48	8	19.7
			(KRAS野生型)		p=0.07	p=0.02	p=0.072
						HR=0.80	HR=0.83
			FOLFOX4+panitumumab	221	40	7.3	15.5
			FOLFOX4	219	40	8.8	19.3
						p=0.02	p=0.068
						HR=1.29	HR=1.24

表 2

HR:Hazard Ratio

4-3) 二次治療としての役割 (表 3 二次治療での分子標的治療薬を用いた主な臨床試験結果)

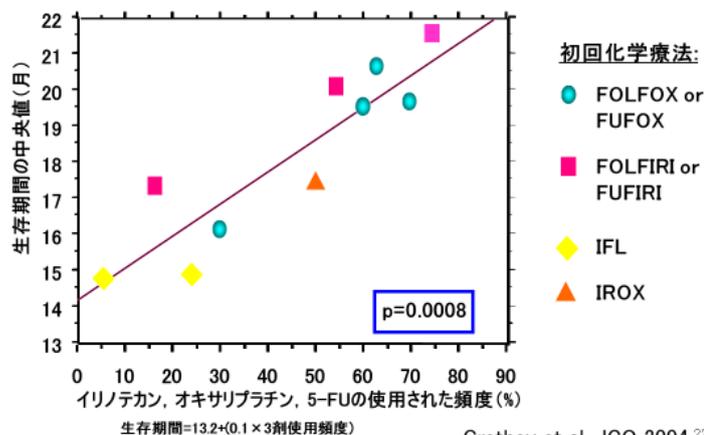
二次治療としてL-OHPを含むレジメンに抵抗性になった場合には、FOLFIRI療法に、FOLFIRI療法に抵抗性になった場合はFOLFOX/CapeOX療法との併用が推奨されている²¹⁾。FOLFIRI療法とCapeOX療法に関して二次治療としてのベバシズマブ上乗せ効果を検討した臨床試験はないが、FOLFIRI療法に関してはkey drugの使い切りが重要である²²⁾という観点から(図7)、CapeOX療法に関してはFOLFOX療法に対して同等の効果が期待できる²³⁾という点から推奨となっている。大規模観察研究であるBRiTE試験²⁴⁾では、ベバシズマブ投与後に腫瘍増悪を認めた症例について無治療、ベバシズマブを除いた治療(非BBP)、ベバシズマブ継続投与(Bevacizumab beyond first progression: BBP)の3群に分類し生存期間が検討された。その結果、BBPが無治療群、非BBP群に比し生存期間の延長が示されたが、あくまでこの試験は前向きと比較試験ではない。

臨床試験	文献	phase	化学療法	症例数 (N)	奏効率 (%)	無増悪生存期間 (月)	全生存期間 (月)	
E3200	21)	III	FOLFOX+bevacizumab	286	22.7	7.3	12.9	
			FOLFOX	291	8.6	4.7	10.8	
			bevacizumab	243	3.3	2.7	10.2	
						p<0.0001	p=0.61 HR=0.61	P=0.0011 HR=0.75
EPIC	28)	III	CPT-11+cetuximab	648	16.4	4	10.7	
			CPT-11	650	4.2	2.6	10	
			(KRAS野生型・変異型含む)					
						p<0.0001	p<0.0001 HR=0.692	p=0.71 HR=0.975
20050181	35)	III	FOLFIRI+panitumumab	303	35.4	5.9	14.5	
			FOLFIRI	294	9.8	3.9	12.5	
			(KRAS野生型)					
						p<0.0001	p=0.004 HR=0.73	p=0.12 HR=0.85
RAISE	38)	III	FOLFIRI+ramucirumab	536	13.4	5.7	13.3	
			FOLFIRI	536	12.5	4.5	11.7	
						p=0.0587	HR=0.793	HR=0.844

表 3 HR: Hazard Ratio

使用可能な薬剤を使いきると生存期間が延長する 図7

5-FU+ロイコポリン、イリノテカン、オキサリプラチンは大腸癌治療のキードラック



5 セツキシマブ (Cetuximab)

5-1) 作用機序

セツキシマブは「ヒト上皮細胞増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) を標的とする免疫グロブリン G1 サブクラスのヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体」で、日本では 2008 年 7 月、「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対する治療薬として承認された。細胞膜上にある EGFR にリガンドが結合すると細胞を分化・増殖させるが、癌細胞では自身の遺伝子増幅や遺伝子変異、構造変化をきたすことで発癌および癌の増殖、浸潤、転移などに関与する²⁵⁾。セツキシマブは EGFR に特異的に結合することで、EGF、TNF- α などの内因性 EGFR リガンドの EGFR への結合を阻害し、細胞増殖や腫瘍血管新生および細胞浸潤など腫瘍増殖・転移に関する多くの細胞機能を抑制する。また EGFR を介した細胞シグナル伝達の下流に *KRAS* があり、*KRAS* 遺伝子に点突然変異が起こると EGFR を分子標的としても下流のシグナル伝達がブロックされず、治療効果が乏しいことが示され²⁶⁻²⁷⁾、セツキシマブの使用に際しては *KRAS* 遺伝子変異検査が推奨され、保険承認されている。

5-2) 大腸癌化学療法におけるセツキシマブの役割 (表 2、3、4)

一次治療として FOLFOX 療法との併用である OPUS 試験²⁶⁾で奏効率の改善効果が示され、FOLFIRI 療法との併用においては CRYSTAL 試験²⁷⁾で無増悪生存期間の延長が示された。二次治療としては、L-OHP を含むレジメンに抵抗性になった場合に FOLFIRI ないし CPT-11 単独との併用療法が推奨され、CPT-11 への上乗せ効果を検討した EPIC 試験²⁸⁾で無増悪生存期間と奏効率の改善が示された。5-FU、L-OHP、CPT-11 を含むレジメンに抵抗性になった場合の三次治療として、BOND-1 試験²⁹⁾では CPT-11 との併用療法でセツキシマブ単独より無増悪生存期間と奏効率で有意に優れており、単独で BSC との比較をした CO.17 試験³⁰⁾では全生存期間と無増悪生存期間の改善が示され、単独療法としても推奨されている。

臨床試験	文献	phase	化学療法	症例数 (N)	奏効率 (%)	無増悪生存期間 (月)	全生存期間 (月)
BOND-1	29)	III	CPT-11+cetuximab	218	22.9	4.1	8.6
			cetuximab	111	10.8	1.5	6.9
					p=0.007	p<0.001	p=0.48
CO.17	30)	III	BSC+cetuximab	287	8		6.1
			BSC	285	0		4.6
					p<0.001	p<0.001	p=0.005
						HR=0.68	HR=0.77
20020408	36)	III	BSC+panitumumab	231	10	2	
			BSC	232	0	1.8	
					p<0.001	p<0.001	
						HR=0.54	HR=1.00
TRC-0301	39)	II	5-FU/LV+bevacizumab	100	1	3.5	9

表 4

HR: Hazard Ratio

5-3) 効果予測因子：バイオマーカー

セツキシマブは当初、EGFR 陽性症例が適応とされたが、現在では免疫組織染色による EGFR の発現強度とセツキシマブに対する腫瘍の反応性とは相関しないといわれている²⁷⁾。一方、*KRAS* 遺伝子変異の有無はセツキシマブの有効性を予測する重要なバイオマーカーであり³¹⁾、2014年日本のガイドライン¹⁾でも *KRAS* 野生型での使用が推奨されている。*KRAS* の変異は EXON2 の codon12、codon13 に 90%以上が集中しており、大腸癌の 30-40%で検出されるといわれている。しかしセツキシマブの治療効果は *KRAS* 遺伝子変異の部位によって異なり、*KRAS* G13D 変異では codon12 変異とは違い、*KRAS* 野生型と同様の上乗せ効果が示されている³²⁾。

また痤瘡様皮疹 (87.2%)、皮膚乾燥 (51.3%) など高率の皮膚症状が認められ、Grade 3 以上の皮膚症状がある場合は投与延期が勧められているが、皮膚毒性はその重症度と奏効率や生存期間が正に相関すると報告され^{27,30)}、バイオマーカーの一つとされている。

6 パニツムマブ (Panitumumab)

6-1) 作用機序

パニツムマブは EGFR を標的とする完全ヒト型 IgG2 モノクローナル抗体で、セツキシマブと作用機序はほぼ同様であるが、IgG1 抗体であるセツキシマブと異なり、IgG2 抗体であるパニツムマブは ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) 活性は期待できないとされる。2010年4月、国内において「*KRAS* 遺伝子野生型の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の治療薬として承認された。

6-2) 大腸癌化学療法におけるパニツムマブの役割と *KRAS* 遺伝子変異 (表 2、3、4)

一次治療におけるパニツムマブの有効性を検証した PRIME 試験³³⁾ では、パニツムマブ+FOLFOX4 併用群と FOLFOX4 単独群の比較を行った。無増悪生存期間は *KRAS* 野生型では、パニツムマブ+FOLFOX4 併用群が中央値 9.6 か月、FOLFOX4 単独群が 8.0 か月で、有意な改善がみられたが、全生存期間に有意差は認められなかった。一方、*KRAS* 変異型では、併用群のほうが無増悪生存期間、全生存期間とも成績は不良であった。二次治療については STEPP 試験³⁴⁾、20050181 試験³⁵⁾があり、いずれも CPT-11 または FOLFIRI との併用による上乗せ効果を評価された。三次治療としての 20020408 試験³⁶⁾ではパニツムマブ+BSC 併用群と BSC 単独群での効果が比較され、*KRAS* 遺伝子野生型の症例では、併用群において無増悪生存期間が有意に優れていた。パニツムマブは一次から三次治療すべての治療ラインで有効性が確認され、*KRAS* 遺伝子変異の

有無はパニツムマブの有効性を予測する重要なバイオマーカーとなっている³⁷⁾。

7 ラムシルマブ (Ramucirumab)

7-1) 作用機序

ラムシルマブは血管内皮増殖因子受容体 2 (vascular endothelial growth factor receptor-2: VEGFR-2) に対するヒト型抗 VEGFR-2 IgG1 モノクローナル抗体である。VEGF-A、VEGF-C および VEGF-D の VEGFR-2 への結合を阻害することにより、VEGFR-2 の活性を阻害し、内皮細胞の増殖、遊走および生存を阻害し、腫瘍血管新生を阻害すると考えられている³⁸⁾。

7-2) 大腸癌化学療法におけるラムシルマブの役割 (表 3)

2015 年のベバシズマブ、オキサリプラチン、フッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中またはその後に増悪した転移性結腸・直腸癌を対象にした、FOLFIRI 施行下のラムシルマブ併用群をプラセボ群と比較した RAISE 試験の成績が発表された³⁸⁾。全生存期間および無増悪生存期間ともに有意な延長がラムシルマブ群に認められ、日本では 2016 年 5 月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の治療薬として承認され、二次治療から使用できる分子標的治療薬の位置づけとなっている

8 切除不能進行・再発大腸癌化学療法における治療戦略

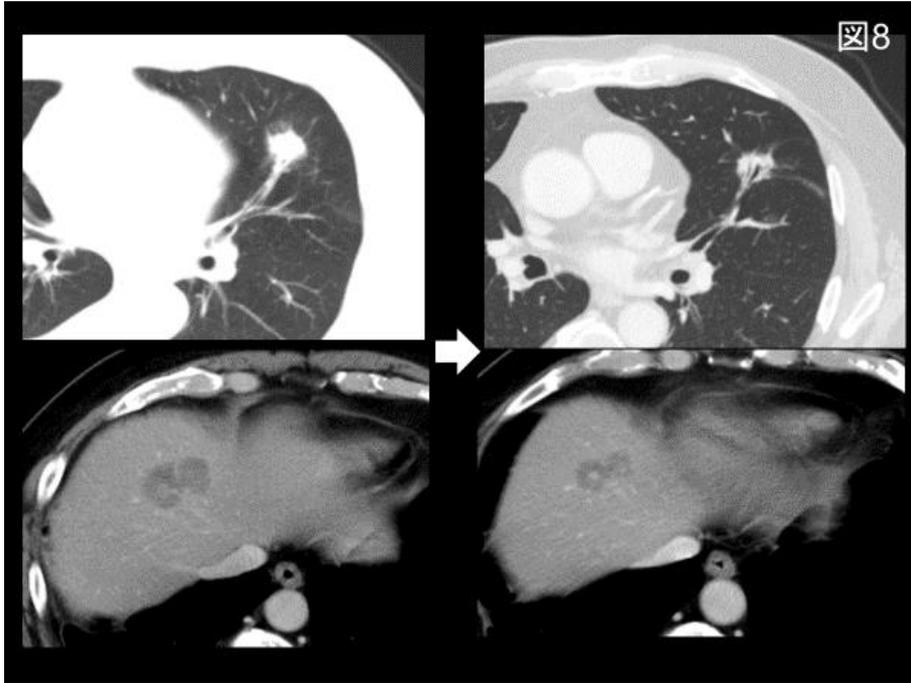
切除不能進行・再発大腸癌の化学療法は分子標的治療薬の導入で、2010 年より欧米と日本ではほぼ同様の治療ガイドラインとなり、2014 年度版¹⁾からは一次から四次治療まで複数の治療ラインが並び、個々の患者に即した治療選択が可能となった。2014 年度版では切除不能進行再発大腸癌の一次治療は FOLFOX、CapeOX、FOLFIRI 療法にベバシズマブの併用が推奨されるが、ベバシズマブはコントロール不良な高血圧症例、蛋白尿、血栓塞栓症や術直後の症例では併用を避ける。一次治療で FOLFOX 療法 (または CapeOX 療法)、FOLFIRI 療法を選択するかは、いずれのレジメンを先に使用しても全生存期間に差がないことから有害事象のプロファイルで判断する¹⁰⁾。FOLFOX 療法は蓄積性の神経毒性により長期投与が困難になることがあり、L-OHP の休薬・再導入を行いながら、治療を行う。CapeOX 療法は FOLFOX 療法に非劣性が示され²³⁾、経口剤でポート造設の必要がないことから広く施行されているが、カペシタビンによる手足症候群の管理が必要である。*KRAS* 野生型の場合に限り、抗 EGFR 抗体薬も一次治療にも適応が拡大され、効率的な治療選択が可能になった。セツキシマブは原則週 1 回、パニツムマブは 2 週に 1 回の投与の相違はあるが、ともに皮膚症状で QOL を低下させる可能性があることに留意しなければいけない。二次治療では一次治療で使用していないレジメンを選択する。FOLFOX 療法

/CapeOX 療法と FOLFIRI 療法の切り替えである。また *KARS* 野生型の場合、ベバシズマブから抗 EGFR 抗体薬、抗 EGFR 抗体薬からベバシズマブへの切り替えも可能である。三次治療に関しては全身状態を考慮しての分子標的薬の使用は可能である。抗 EGFR 抗体薬は CPT-11 との併用での有効性はセツキシマブのみで示されている。CPT-11 が不耐でなければ CPT-11+セツキシマブ療法を行うが、CPT-11 不耐ならば抗 EGFR 抗体薬単独投与を行う²⁹⁻³⁰⁾。ベバシズマブは TRC-0301 試験³⁹⁾で三次治療での有効性は認めておらず、単独療法は無効である。また術後補助化学療法での分子標的薬の有用性は示されておらず、現時点で使用することはない。

分子標的薬剤に限らず大腸癌化学療法に用いられるキードラッグは使い切った方が生存期間の延長が期待できることは知られている²²⁾ (図 7)。また今後 2 次治療薬としてラムシルマブの登場などで治療ガイドラインの改定が行われるはずである。しかし一次治療から有効な新規分子標的薬剤の候補は乏しく、頭打ちの状態に劇的な治療効果の延長は望めないのが現状である。

9 分子標的治療薬を用いた 5 年以上の長期生存例

症例は 60 歳台、男性。X 年、他院で直腸癌にて低位前方切除を受け、Stage IIIb であった。X+1 年、肺・肝に多発転移を認め、当科紹介となった。FOLFOX4/mFOLFOX6+ベバシズマブを 33 コース施行し、末梢神経障害 (Grade 3) にて、X+3 年より二次治療として FOLFIRI+ベバシズマブに変更、21 コースを施行したが転移巣は再増大した (図 8A)。*KRAS* 野生型であり、X+5 年より三次治療として CPT-11+セツキシマブ 2 コース施行し、肺・肝転移巣は縮小した (図 8B)。5 年以上にわたり、セツキシマブ併用化学療法にて治療継続可能であった。本症例のように末梢神経障害、血液障害や皮膚障害など様々な有害事象を適切にマネジメントし、かつ投入できる薬剤を有効に使用すれば、化学療法のみで長期生存が可能となる症例が少しずつ増加している。



10 分子標的治療薬を用いた集学的治療

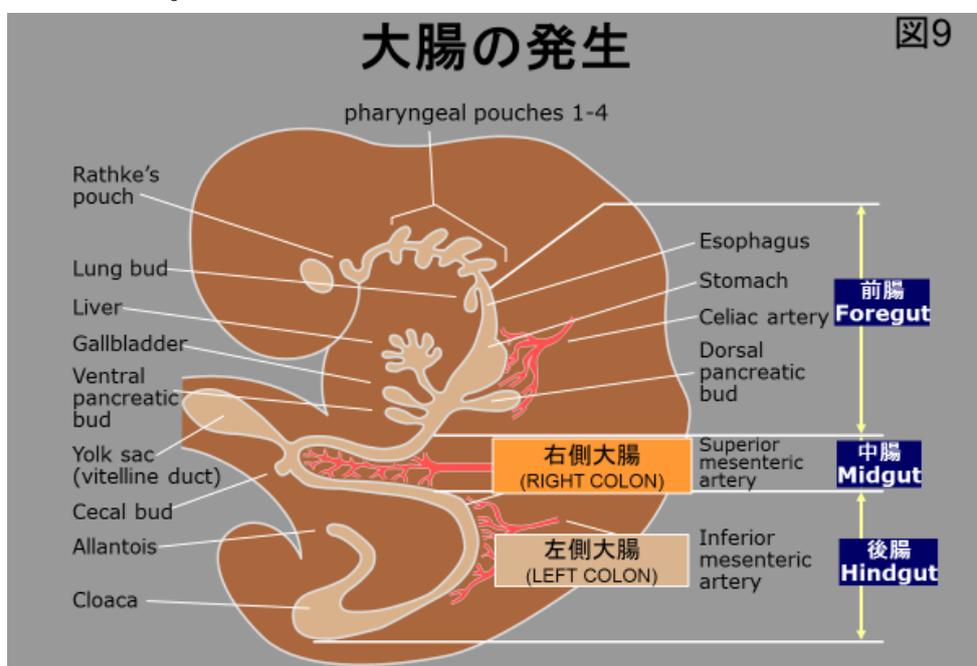
薬物療法が奏功し当初切除不能であった大腸癌が切除可能となり、治療方針を手術に移行することを **Conversion Therapy** と呼ぶ。大腸癌同時性遠隔転移の頻度は、肝 10.7%、肺 1.6%、腹膜 5.0%、その他の部位 0.9%とされるが¹⁾、腹膜播種については外科切除の有効性は限定的であり、**Conversion Therapy** の主な対象は肝・肺転移を有する転移性大腸癌である。最近では手術困難な多発肝転移症例に対してベバシズマブ (**BOXER** 試験⁴⁰⁾) やセツキシマブ (**CELIM** 試験⁴¹⁾) を併用した化学療法により肝転移巣を縮小・減少させ、切除に持ち込み、良好な成績が報告されてきている。日本でも肝転移を有する大腸癌に対しての分子標的治療薬を用いた術前化学療法はすでに有効な成績が示されており⁴²⁾、今後治療効果予測因子を用いた適切な臨床試験を通じて、最適な対象、レジメン、治療期間の検証が必要となろう。

11 右側大腸癌と左側大腸癌

11-1) 右側・左側大腸癌の相違と分子標的治療薬併用癌化学療法

大腸は上腸間膜動脈から栄養される右側大腸は中腸系 (**Midgut**) から、下腸間膜動脈から栄養される左側大腸は後腸系 (**Hindgut**) から発生し (図 9)、この発生学的な相違から生物学的特性も異なるのではないかと推測されていた。これに後天的な環境要因等が加わり、右側大腸癌は横行、左側、直腸といった他部位に比較し、**Hypermethylation** が多いこと、3/4 に遺伝子変異があること、さらに多くが **Microsatellite Instability-High** であるところから、癌に関しても右側

と左側では分子生物学的相違があることが示された⁴³⁾。また *KRAS*、*PIK3CA*、*BRAF* などの様々な予後不良な遺伝子変異は右側結腸癌に多い可能性も示唆されている。また臨床的には同じステージでは右側大腸癌は左側大腸癌より明らかに予後が悪いことも示された⁴⁴⁾。分子標的薬併用化学療法に関する治療成績では *RAS* 遺伝子野生型の左側大腸癌は同じ *RAS* 遺伝子野生型の右側大腸癌より予後が良いことがわかった⁴⁵⁾。さらに左側大腸癌では一次治療で FOLFIRI + セツキシマブで治療した群は FOLFIRI もしくは FOLFIRI + ベバシズマブで治療した群より明らかに治療成績がよいこと、右側大腸癌に関しては差がなかったことも示された⁴⁵⁾。次々と右側と左側大腸癌の相違に関する新たな知見が示され、癌の原発巣局在の違いによる化学療法治療戦略の手立てになると期待されている。



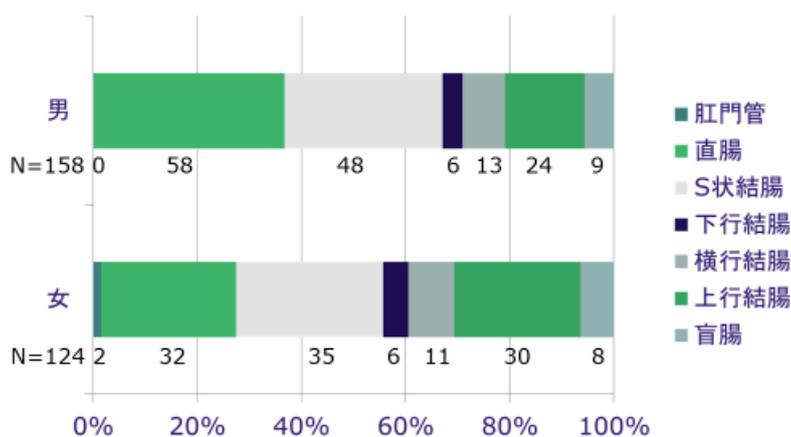
11-2) 大腸がん検診の結果からみた右側大腸癌と左側大腸癌

疫学的にも右側大腸癌と左側大腸癌では違いがあることが最近明らかになってきた。右側大腸癌を横行結腸から盲腸と定義して、平成 24 年度の新潟市大腸がん検診⁴⁶⁾で発見された大腸癌を解析した結果を示す。左側大腸癌と右側大腸癌の割合は男性 左側 70.9%、右側 29.1%であったが、女性 左側 60.5%、右側 39.5%であった(図 10)。年台別では 60 歳台までは右側大腸癌は 20%台でほとんどが左側大腸癌であるが、70 歳以上になると右側大腸癌の割合が急に増加し 40%以上になること(図 11)、右側大腸癌は左側大腸癌より診断時ステージⅢ、Ⅳの割合が高くなり、検診発見癌といえども進行して診断される症例が多いことがわかった(図 12)。つまり右側大腸癌は左側大腸癌と比較し、男性より女性にその割合が高く、高齢化とともに増加し、かつ発見時には進行している症例

が多い。また便潜血陰性の大腸癌が左側に較べて右側大腸癌に多いことも知られている⁴⁷⁾。これらの相違は大腸癌の診断や治療戦略を立てる上でも有用な知見と考えられ、内視鏡拒否例、挿入困難例や高齢女性などに対して CT colonography の導入も一つの選択肢である。

図10

確定大腸癌の性別の部位



平成24年度 新潟市大腸がん検診

図11

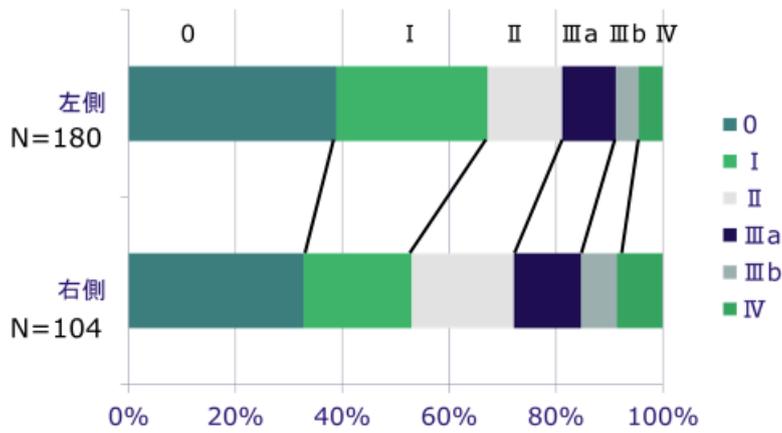
年台別検診発見癌の局在



平成24年度 新潟市大腸がん検診

図12

左側と右側大腸癌の発見ステージ



平成24年度 新潟市大腸がん検診

おわりに

切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法はこの 20 年で大きな変貌を遂げ、一次から四次治療までのレジメンは多彩化し、個々の症例に応じた適切な治療戦略が必要となってきた。最近の化学療法にて生存期間中央値は約 2 年超まで延長してきたが、現状では治癒を望むことは難しい¹⁾。しかし以前は切除不能と考えられていた遠隔転移を有した進行癌であっても、分子標的治療薬を併用した術前化学療法など集学的治療の進歩で、治癒切除が期待できる症例も増えてきた。一方で抗癌剤のなかでも分子標的治療薬は高額であり、個々の患者の経済状況はもとより、社会全体の医療財源に対する影響も配慮しなければならず、その医療経済性が新たな課題となっている。つまり大腸癌死亡率の減少、医療費節減のために大腸癌の早期発見・早期治療が最も重要なことには変わりはない。

文献

- 1) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン医師用 2014 年度版. 金原出版, 東京, 2014
- 2) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology™:
Colon Cancer V.2.2017 [http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf],
Rectal Cancer V.2.2017 [http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf]
- 3) 船越和博: 大腸癌における分子標的治療. 新潟がんセンター病院医誌. 51:20-28, 2012
- 4) Petrelli N, Douglass HO, Jr., Herrera L, et al: The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol. 7:1419-1426, 1989
- 5) Kohne CH, Wils J, Lorenz M, et al: Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. J Clin Oncol. 21:3721-3728, 2003
- 6) de Gramont A, Basset JF, Milan C, et al: Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: A French Intergroup Study. J Clin Oncol. 15:808-815, 1997
- 7) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 343:905-914, 2000
- 8) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. Lancet 355: 1041-1047, 2000
- 9) Goldberg R, Sargent D, Morton R, 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. 22:23-30, 2004

- 10) Tournigand C, André T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 22:229-237, 2004
- 11) Seki H, Ozaki T, Shiina M: Side-hole catheter placement for hepatic artery infusion chemotherapy in patients with liver metastases from colorectal cancer: long-term treatment and survival benefit. *Am J Roentogenol.* 190:111-120,2008
- 12) Seki H, Ozaki T, Shiina M: Hepatic arterial infusion chemotherapy using fluorouracil followed by systemic therapy using oxaliplatin plus fluorouracil and leucovorin for patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 32:679-686,2009
- 13) Kerbel RS: Tumor angiogenesis. *N Engl J Med.* 358:2039-2049, 2008
- 14) Jubb AM, Harris A: Biomarkers to predict the clinical efficacy of bevacizumab in cancer. *Lancet Oncol.* 11:1172-1183, 2010
- 15) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 350:2335-2342, 2004
- 16) Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al :Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 26:2013-2019, 2008
- 17) Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol.* 25:4779-4786, 2007
- 18) Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J, et al: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol.* 26:689-690, 2008
- 19) Kabbinar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al: Phase II , randomized trial comparing Bevacizumab plus fluorouracil (FU) /leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.*21:60-65, 2003
- 20) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al: Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 23:3502-3508, 2005

- 21) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 25:1539-1544, 2007
- 22) Grothey A, Sargent DJ, Goldberg RM, et al: Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol.* 22:1209-1214, 2004
- 23) Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al: Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 26:2006-2012, 2008
- 24) Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al: Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged over-all survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol.* 26:5326-5334, 2008
- 25) Hynes NE, Lane HA: ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 5:341-354, 2005
- 26) Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 27:663-671, 2009
- 27) Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 360:1408-1417, 2009
- 28) Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al: EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 26:2311-2319, 2008
- 29) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 351:337-345, 2004
- 30) Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 357:2040-2048, 2007
- 31) Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al: *K-ras* mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 357:2040-2048, 2007

- 32) De Roock W, Jonker DJ, Nicolantonio FD, et al: Association of *KRAS* p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with Cetuximab. *JAMA* 304:1812-1820, 2010
- 33) Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al: Randomized phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME study. *J Clin Oncol.* 28:4697-4705, 2010
- 34) Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, et al: Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.*28:1351-1357, 2010
- 35) Peeters M, Price T, Cervantes A, et al: Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.*28:4706-413, 2010
- 36) Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 25:1658-1664, 2007
- 37) Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al: Wild-type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 26:1626-1634, 2008
- 38) Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al: Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncol.* 16:499-508, 2015
- 39) Chen HX, Mooney M, Boron M, et al: Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301. *J Clin Oncol.* 24: 3354-3360, 2006
- 40) Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, et al: A multicentre study of

- capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol.* 22: 2042-2048, 2011
- 41) Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al: Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 11: 38-47, 2010
- 42) 瀧井康公、丸山聡：大腸癌肝転移に対する新規抗癌剤治療の効果. 新潟がんセンター病院医誌. 49:43-48, 2010
- 43) The Cancer Genome Network: Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 487:330-337,2012
- 44) Price TJ, Beeke C, Ullah S, et al: Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer* 121:380-385,2015
- 45) Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al: Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with *RAS* wild-type metastatic colorectal cancer: Retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA oncol.* Published online October 10:E1-8,2016
- 46) 船越和博：平成 24 年度新潟市大腸がん検診成績. 新潟市医師会報. 518:19-23, 2014
- 47) 船越和博：大腸がん検診の現状-早期発見・早期治療にむけた戦略. 新潟がんセンター病院医誌. 54:16-23, 2015

- 図 1 切除不能進行・再発大腸癌治療薬の臨床導入
- 図 2 抗癌剤 (5-FU) 関連腸炎
- 図 3 切除不能進行・再発大腸癌化学療法の生存期間の推移
- 図 4 S 状結腸癌 多発肺・肝・リンパ節転移 cStage IV
- 図 5 5-FU 肝動注後 臨床経過
- 図 6 肝動注後原発巣切除後病理学的検討
- 図 7 大腸癌治療のキードラッグと生存期間の延長
- 図 8A・8B 分子標的治療薬併用化学療法長期施行例の胸腹部 CT 像
- 図 9 大腸の発生
- 図 10 確定大腸癌の性別の部位
- 図 11 年台別検診発見大腸癌の局在
- 図 12 左側と右側大腸癌の発見ステージ

表 1 大腸癌で承認されている分子標的治療薬の比較

表 2 一次治療での分子標的治療薬を用いた主な臨床試験結果

表 3 二次治療での分子標的治療薬を用いた主な臨床試験結果

表 4 三次治療での分子標的治療薬を用いた主な臨床試験結果