

大腸癌治療ガイドライン 2022 改訂案(パブリックコメント募集用)

目次

● パブリックコメント募集用 変更対照表 2022 年版

改訂箇所と改訂内容の要旨が一覧表にまとめられておりますので、確認の際のご参考になさってください。

● 本文

- 2. Stage IV 大腸癌の治療方針
- 5. 薬物療法

● Clinical Questions

CQ 6, 9, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, XX, XY

● パブリックコメント募集用 変更対照表 2022 年版

2. Stage IV 大腸癌の治療方針

改訂箇所	改訂内容の要旨
アルゴリズム図	原発巣による症状がない場合の対応に関する記載を変更した。
コメント 10	原発巣に対する切除以外の緩和手術に関して追記した。

5. 薬物療法

改訂箇所	改訂内容の要旨
本文	大腸癌に対する適応が認められている薬剤の一覧を更新した。

1) 補助化学療法

改訂箇所	改訂内容の要旨
レジメン	MSI-high 結腸癌切除後の補助療法として、フツ化ピリミジン単独療法が推奨されないことを追記した。
投与期間	CAPOX を使用する場合には投与期間3カ月も選択肢となりえることを追記した。
コメント 1	腫瘍因子として RAS/BRAF 遺伝子型, MSI status を追記した。治療方針の決定をインフォームド・コンセントから shared decision making に変更した。
コメント 2	ACTS-CC 02 試験の結果を追記した。
コメント 7	JCOG0603 試験の結果を追記した。
コメント 8	将来的に期待されている再発リスク層別化のためのバイオマーカーについて記載した。

2) 切除不能進行再発大腸癌に対する薬物療法

改訂箇所	改訂内容の要旨
本文	Pembro, Nivo, Ipi はミスマッチ修復機能欠損例 (Mismatch repair deficient [dMMR]/ High-frequency Microsatellite instability [MSI-H]) にのみ適応される。 ENCO, BINI は <i>BRAF</i> ^{V600E} 遺伝子変異型のみに適応される。 ENTR, LARO は <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性例のみに適応される。 を追記した。
一次治療の方針を決定する際のプロセス	MSI 検査の一次治療前の workup に追記した。 推奨治療を Fit/Vul を併記した。 MSI-H の Pembro を追記した。

	BRAF 変異型に Doublet と Triplet を併記した。
アルゴリズム	*6: ENCO, BINI は <i>BRAF</i> ^{V600E} 遺伝子変異陽性例にのみ適応 *7: ENTR, LARO は <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性例にのみ適応 を追記した。
レジメン	一次治療に Pembro を追記した。 二次治療に Pembro, Nivo, Ipi+Nivo, ENCO+CET, ENCO+BINI+CET, ENTR, LARO を追記した。 三次治療に FTD/TPI+BEV, Nivo, Ipi+Nivo, ENCO+CET, ENCO+BINI+CET, ENTR, LARO を追記した。
コメント 5	DNA ミスマッチ修復 (MMR) 機能欠損に対する免疫チェックポイント阻害剤の解説を改訂した。
コメント 6	<i>BRAF</i> ^{V600E} 遺伝子変異の大腸癌の一次治療の統合解析の報告および、二次治療以降の ENCO+BINI+CET, および ENCO+CET の解説を追記した。
コメント 7	<i>NTRK</i> 融合遺伝子の治療に関して追記した。

Clinical Questions

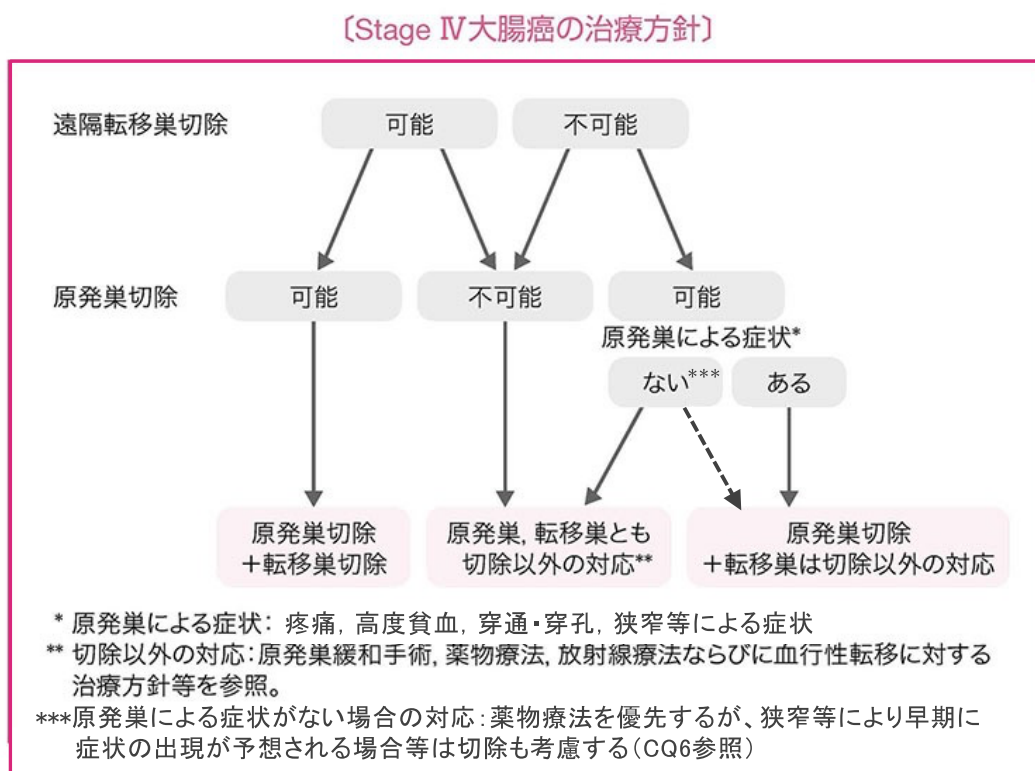
改訂箇所	改訂内容の要旨
CQ 9	切除可能な肝転移に対する術前補助化学療法に関して推奨度の改訂および術後補助化学療法に関して追記した。
CQ 15	stage III 結腸癌に対する治療期間の CQ を統合した。
CQ 17	オキサリプラチンのフッ化ピリミジンに対する上乗せ効果が小さくなることを考慮することを追記した。
CQ 18	再発高リスク以外は行わないことを弱く推奨することのエビデンスレベルを変更した。
CQ 19	遠隔転移巣切除後の補助化学療法の中から、肝転移が CQ9 に統合された。術後補助化学療法を行うことを弱く推奨することのエビデンスレベルを変更した。
CQ 20	切除不能大腸癌に対する分子標的治療薬の併用に関して一次・二次治療を統合した。
CQ 22	FTD/TPI+BEV 療法を追記した。
CQ 23	MSI-H または dMMR の切除不能大腸癌一次治療例に対する抗 PD-1 抗体薬療法, 既治療例に対する抗 PD-1 抗体薬+抗 CTLA-4 抗体薬併用療法, TMB-H の切除不能大腸癌に対するペムブロリズマブ療法を追記した。

CQ XX	BRAF ^{V600E} 変異切除不能大腸癌に対する BRAF 阻害薬の新規 CQ を追加した。
CQ XY	切除不能大腸癌に対する包括的がんゲノムプロファイリング検査の新規 CQ を追加した。

● 本文

2 Stage IV 大腸癌の治療方針

[Stage IV大腸癌の治療方針]



- Stage IV大腸癌では以下のいずれかの同時性遠隔転移を伴う。
肝転移, 肺転移, 腹膜転移, 脳転移, 遠隔リンパ節転移, その他の転移(骨, 副腎, 脾など)。
- 遠隔転移巣ならびに原発巣がともに切除可能な場合には, 原発巣の根治切除を行うとともに遠隔転移巣の切除を考慮する。
- 遠隔転移巣が切除可能であるが原発巣の切除が不可能な場合は, 原則として原発巣および遠隔転移巣の切除は行わず, 他の治療法を選択する。
- 遠隔転移巣の切除は不可能であるが原発巣切除が可能な場合は, 原発巣の臨床症状や原発巣が有する予後への影響を考慮して, 原発巣切除の適応を決める。(CQ 6)

コメント

- ①遠隔転移の頻度を(表 6)示す。

②肝転移を伴う場合

- ・ 転移巣が切除可能であれば、原発巣切除の根治性を確認して、肝転移巣切除を行う。
- ・ 切除のタイミングについては、原発巣と肝転移巣との同時切除も安全に行われるが、肝切除の難度や患者の全身状態などにより、異時切除も行われる。しかし、同時切除と異時切除のどちらが長期予後に寄与するかは明らかではない。

③肺転移を伴う場合

- ・ 転移巣が切除可能であれば、原発巣切除のうえ、肺転移巣切除を考慮する。
- ・ 原発巣切除後に改めて肺転移巣を切除する異時切除が一般的である。

④腹膜転移を伴う場合（CQ 7）

- ・ P1 は完全切除が強く推奨される。
- ・ P2 で容易に切除可能なものは完全切除を推奨する。
- ・ P3 の切除効果は確立されていない。

⑤遠隔リンパ節転移を伴う場合

- ・ 遠隔リンパ節転移の切除を考慮してよいが、明確な治療効果は示す比較試験はない。近年、大動脈周囲リンパ節転移に対し、切除することで根治や生存期間の延長を得られる症例が一定の頻度である報告がなされている。

⑥その他の遠隔転移（骨、脳、副腎、脾など）を伴う場合

- ・ これらの転移巣については切除の報告はあるが、生命予後への明確な効果は示されていない。

⑦複数部位への遠隔転移を伴う場合

- ・ 肝と肺への転移が代表的なものである。
- ・ 原発巣と肝・肺転移巣の切除が安全かつ容易であれば、切除が推奨される。（CQ 8）

⑧遠隔転移巣切除後の補助療法

- ・ 遠隔転移巣治癒切除後の補助化学療法の有効性を明確に示すエビデンスは十分でないが、再発率が高いことを鑑みて、その実施が推奨される。（CQ 19）

⑨遠隔転移巣への切除以外の治療法

- ・ 全身薬物療法、局所薬物療法、熱凝固療法、放射線照射療法などが行われる。

⑩原発巣に対する切除以外の緩和手術

- 人工肛門造設術, 腸管バイパス術などが行われる。

5 薬物療法

- ・薬物療法には、術後再発抑制を目的とした補助化学療法と、延命や症状緩和などを目的とした切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法がある。
- ・本邦の保険診療として、大腸癌に対する適応が認められている主な薬剤には以下のものがある。
 - 殺細胞性抗癌薬: fluorouracil (5-FU), 5-FU+leovorinate calcium (F-LV), tegafur uracil (UFT), tegafur gimeracil oteracil potassium (S-1), UFT+calcium folinate (LV), capecitabine (Cape), irinotecan hydrochloride hydrate (IRI), oxaliplatin (OX), trifluridine/tipiracil hydrochloride (FTD/TPI) など
 - 分子標的治療薬: bevacizumab (BEV), ramucirumab (RAM), aflibercept beta (AFL), cetuximab (CET), panitumumab (PANI), regorafenib hydrate (REG), encorafenib (ENCO), binimetinib (BINI), entrectinib (ENTR), larotrectinib (LARO)
 - 免疫チェックポイント阻害薬: pembrolizumab (Pembro), nivolumab (Nivo), ipilimumab (Ipi)

1) 補助化学療法

- ・術後補助化学療法は、R0 切除が行われた治癒切除例に対して、再発を抑制し予後を改善する目的で、術後に実施される全身薬物療法である。

適応の原則

- (1) R0 切除が行われた Stage Ⅲ 大腸癌 (結腸癌・直腸癌)。
- (2) 術後合併症から回復している。
- (3) Performance status (PS) が 0~1 である。
- (4) 主要臓器機能が保たれている。
- (5) 重篤な術後合併症 (感染症、縫合不全など) がない。
- ・高齢者への適応については CQ 17 参照。
- ・再発リスクが高い Stage Ⅱ 大腸癌には、術後補助化学療法の適応を考慮する。(CQ 18)
- ・遠隔転移巣への補助化学療法の適応については、CQ 9, CQ 19 参照。

レジメン(CQ 15)

臨床試験において有用性が示され、本邦で保険診療として使用可能な術後補助化学療法レジメンは以下のとおりである。

Oxaliplatin (OX) 併用療法	CAPOX (<i>preferred</i>) ^{注1} FOLFOX (<i>preferred</i>) ^{注1}
フッ化ピリミジン (FP) 単独療法 ^{注1,2}	Capecitabine (Cape) 5-FU + LV UFT + LV S-1

注1 CQ 15 参照

注2 MSI-high 結腸癌切除後の補助療法としては推奨されない

投与期間(CQ 15)

・投与期間6カ月を原則とする。CAPOXを使用する場合には投与期間3カ月も選択肢となりえる。

コメント

- ① 術後補助化学療法の実施や治療レジメンは、腫瘍因子(病理学的 Stage, 組織型, 原発巣部位, RAS/BRAF 遺伝子型, MSI status など)から期待される術後再発抑制効果だけでなく、治療因子(有害事象, QOL, 治療コストなど)、患者因子(年齢, 併存疾患, 想定される副作用に対する嗜好, 治療意欲など)を考慮して、必要な情報を医療者と患者が共有した上で一緒に治療方針を決定する(shared decision making)。術後補助化学療法は、術後8週間までに開始することが望ましい。
- ② Stage III 結腸癌を対象とした OX 併用療法は、欧米で実施された3つの RCT にて、5-FU + LV と比べて有意な再発抑制および予後改善効果が確認された^{139,140)}。一方、UFT + LV および Cape は 5-FU + LV に対する非劣性が示されている¹⁴¹⁾。S-1 は UFT + LV に対する非劣性が示されている¹⁴²⁾。一方で、S-1 の Cape に対する非劣性は示されなかった¹⁴³⁾ (CQ 15)。S-1 + OX 療法は、本邦で実施された UFT + LV を対照とした第Ⅲ相試験において優越性を示されなかった。
- ③ Stage III 結腸癌を対象とした術後補助化学療法における、OX 併用療法の投与期間が、本邦の RCT (ACHIEVE 試験)を含む6つの RCT の統合解析で比較された。3カ月投与群は、全対象では6カ月投与群に対する非劣性が示されなかったが (IDEA collaboration)¹⁴⁴⁾、CAPOX 投与例では、特に再発低リスク例において6カ月投与群と同程度の再発抑制効果を示した。ACHIEVE 試験でも、3カ月投与群と6カ月投与群の3年無病生存率は同程度であった¹⁴⁵⁾。感覚性末梢神経障害の発現は3カ月投与群で有意に少なかった¹⁴⁶⁾。(CQ 15)
- ④ 直腸癌を対象とした術後補助化学療法は、結腸癌と比べてエビデンスが少ないものの、抗癌

薬の効果は結腸癌と大きく異ならないと考えられることから、結腸癌のエビデンスも参考にし
て実施する。Stage Ⅲ直腸癌(肛門管 P を含む)を対象とした術後 UFT 単独(1 年間)は、手
術単独と比べて有意な再発抑制および予後改善が、国内の RCT¹⁴⁹⁾で示された。その後、
Stage Ⅱ/Ⅲ直腸癌(RS を除き肛門管 P を含む)を対象として、S-1(1 年間)は、UFT 単独(1
年間)と比べて有意な再発抑制効果が示された¹⁵⁰⁾。(CQ 15)

- ⑤ Stage Ⅱ 結腸癌を対象とした術後補助化学療法において、UFT 単独投与(1 年間)は手術単独
と比べて有意な再発抑制効果は本邦の RCT で示されなかった¹⁵¹⁾。(CQ 18)
- ⑥ Stage Ⅱ/Ⅲ結腸癌を対象とした術後補助化学療法において、5-FU+LV に IRI を併用した
場合の上乗せ効果は示されておらず、IRI の併用は推奨されない。分子標的治療薬の有効性
も示されておらず、分子標的治療薬の併用は推奨されない。
- ⑦ 遠隔転移巣治癒切除例を対象とした補助化学療法の議論は続いている。肝転移治癒切除例
に対する術後補助化学療法として、UFT+LV および FOLFOX は手術単独と比べて有意な再
発抑制効果が本邦の RCT で示された¹⁵²⁾。しかし、いずれのレジメンも手術単独と比較し全生
存期間の延長効果は示せなかった。(CQ9, CQ 19)
- ⑧ 新たなバイオマーカーを用いてより精密に再発リスクを推定して最適な補助化学療法を実施
することが提唱されており、circulating tumor DNA による molecular residual disease (MRD)
status^{新1}, Immunoscore^{新2}, 多遺伝子発現アッセイ^{新3}の臨床的有用性が報告されている。
(本邦未承認)

新¹ Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep
sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer. JAMA Oncol. 2019;5:1124-1131.

新² Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, et al. International validation of the consensus Immunoscore
for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. Lancet. 2018;391:2128-
2139.

新³ Yamanaka T, Oki E, Yamazaki K, et al. 12-Gene Recurrence Score Assay Stratifies the
Recurrence Risk in Stage II/III Colon Cancer With Surgery Alone: The SUNRISE Study. J Clin
Oncol. 2016;34:2906-13.

2) 切除不能進行再発大腸癌に対する薬物療法

- 切除不能と判断された進行再発大腸癌の生存期間中央値(MST: median survival time)は、薬物療法を実施しない場合は約8カ月と報告されている¹⁰¹⁾。最近の薬物療法の進歩によって MST は 30 カ月を越えるまで延長してきた¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾が、いまだ治癒を望むことは難しい。
- 薬物療法の目標は腫瘍の進行を遅延させ、延命と症状コントロールを行うことであるが、薬物療法が奏効し、転移巣が治癒切除された場合には、治癒が得られる場合もある。
- PS 0~2 の患者を対象としたランダム化比較試験において、薬物療法群は抗癌薬を用いない対症療法(BSC)群よりも有意に生存期間が延長することが示されている¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾。
- 薬物療法を考慮する際には、最初にその適応可否について判断する。

【薬物療法の適応となる(fit)患者】

全身状態が良好で、かつ主要臓器機能が保たれ、重篤な併存疾患がなく、一次治療の OX, IRI や分子標的治療薬の併用療法に対する忍容性に問題はない、と判断される患者である[一次治療の方針を決定する際のプロセス参照]。

【薬物療法の適応に問題がある(vulnerable)患者】

全身状態や、主要臓器機能、併存疾患などのため、一次治療の OX, IRI や分子標的治療薬の併用療法に対する忍容性に問題がある、と判断される患者である[一次治療の方針を決定する際のプロセス参照]。

【薬物療法の適応とならない(frail)患者】

全身状態が不良、または主要臓器機能が保たれていない、重篤な併存疾患を有するなどのため、薬物療法の適応がないと判断される患者である[一次治療の方針を決定する際のプロセス参照]。

- 薬物療法が適応可能と判断される患者に対しては、一次治療開始前に RAS (*KRAS/NRAS*) 遺伝子検査, *BRAF*^{V600E} 遺伝子検査, MSI 検査を実施することが望ましい。
- CET, PANI は RAS(*KRAS/NRAS*) 遺伝子野生型のみに適応される¹⁰⁸⁾。
- Pembro, Nivo, Ipi はミスマッチ修復機能欠損例(Mismatch repair deficient [dMMR]/High-frequency Microsatellite instability [MSI-H])にのみ適応される。^{199, 新 1-4)}
- ENCO, BINI は *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異型のみに適応される。^{新 5)}
- ENTR, LARO は *NTRK* 融合遺伝子陽性例のみに適応される。^{新 6,7)}

適応の原則

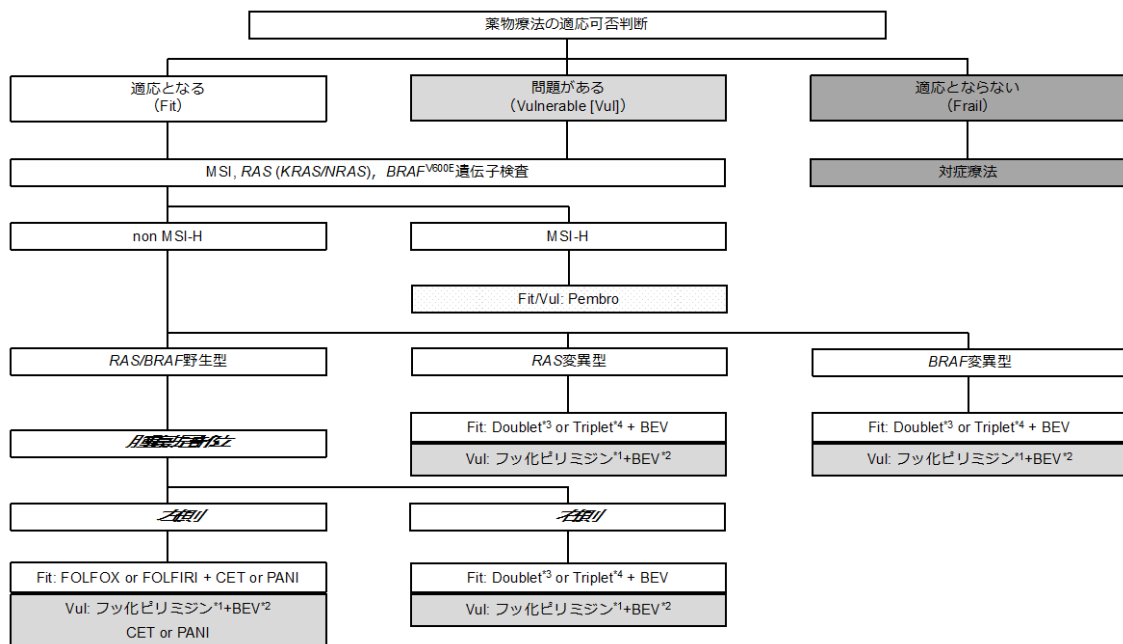
- (1) 病理組織診断にて結腸または直腸の腺癌であることが確認されている。
- (2) 治癒切除不能と診断されている。
- (3) 全身状態や、主要臓器機能、重篤な併存疾患の有無により薬物療法の適応がある(fit)、または薬物療法の適応の問題がある(vulnerable)と判断される(各薬剤の添付文書を参照のこ

と)。

（株）東亜電機株式会社

一次治療の方針を決定する際のプロセス

推奨されるレジメン以外の治療を選択することも可能である。推奨されるレジメンを含む選択可能なレジメンは、「臨床試験において有用性が示されており、かつ保険診療として国内で使用可能なレジメン」の項を参照



Pembro: pembrolizumab, BEV: bevacizumab, CET: cetuximab, PANI: panitumumab

*1: フッ化ピリミジン: 5-FU+LV, UFT+LV, S-1, Cape

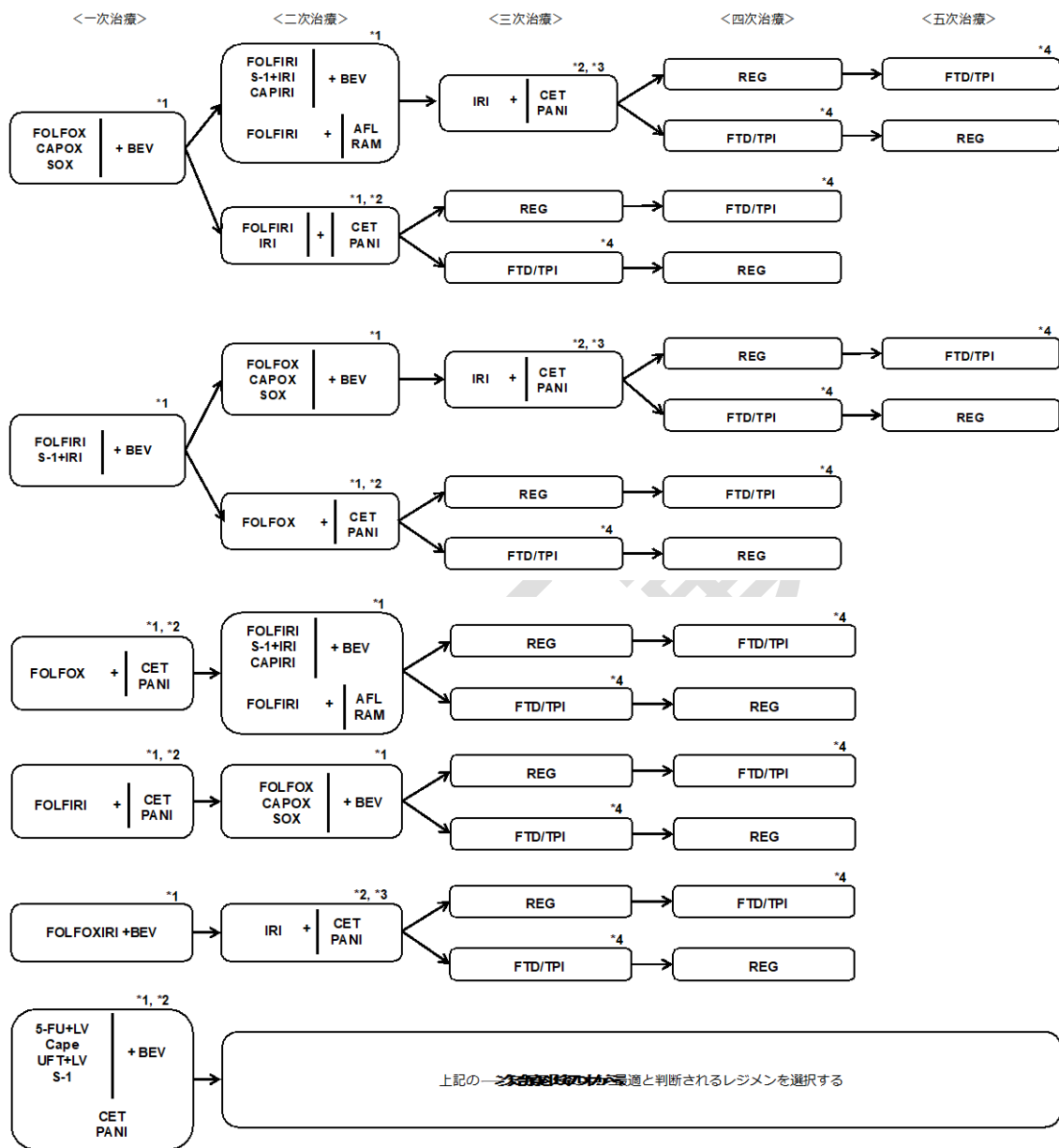
*2: BEV の併用が推奨されるが、適応とならない場合はフッ化ピリミジン単独療法を行う

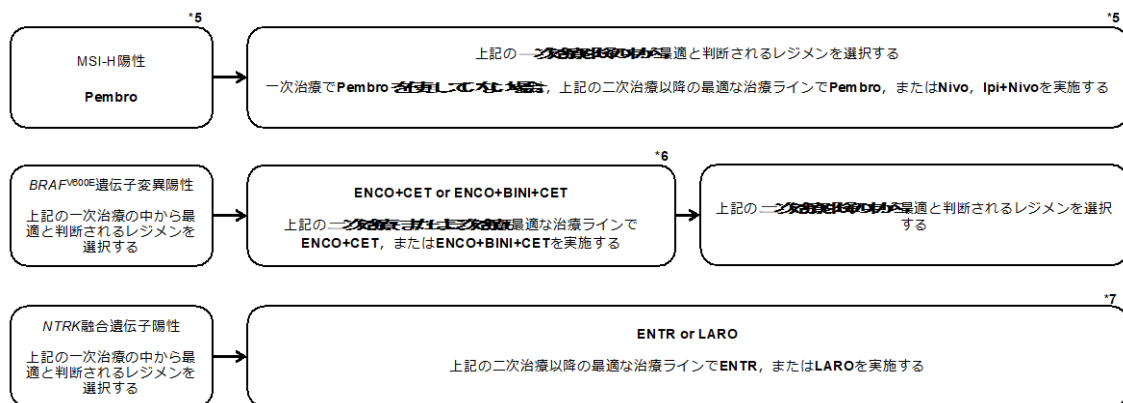
*3: Doublet: FOLFOX, CAPOX, SOX, FOLFIRI, S-1+IRI

*4: Triplet: FOLFOXIRI

*5: 腫瘍占居部位の左側とは下行結腸, S 状結腸, 直腸, 右側とは盲腸, 上行結腸, 横行結腸を指す

切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法のアルゴリズム





BEV: bevacizumab, RAM: ramucirumab, AFL: aflibercept beta, CET: cetuximab, PANI: panitumumab, REG: regorafenib, FTD/TPI: trifluridine/tipiracil hydrochloride, Pembro: pembrolizumab, Nivo: nivolumab, Ipi: ipilimumab, ENCO: encorafenib, BINI: binimetinib, ENTR: entrectinib, LARO: larotrectinib

- *1: BEV, RAM, AFL, CET, PANI などの分子標的治療薬の併用が推奨されるが、適応とならない場合は化学療法単独を行う
- *2: CET, PANI は *RAS*(*KRAS/NRAS*) 野生型のみに適応
- *3: IRI 不耐でなければ IRI を併用するのが望ましい
- *4: FTD/TPI+BEV については CQ22 を参照
- *5: Pembro, Nivo は MSI-H 陽性例にのみ適応
- *6: ENCO, BINI は *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異陽性例にのみ適応
- *7: ENTR, LARO は *NTRK* 融合遺伝子陽性例にのみ適応

臨床試験において有用性が示されており、かつ保険診療として国内で使用可能なレジメン

【一次治療】(CQ20)(CQ23)

- FOLFOX^{109,110} + BEV¹¹¹)
- CAPOX + BEV^{111,112})
- SOX + BEV¹⁰²)
- FOLFIRI^{113,114} + BEV^{115,116})
- S-1 + IRI + BEV¹¹⁷)
- FOLFOX + CET/PANI^{118,119})
- FOLFIRI + CET/PANI^{120,121})
- FOLFOXIRI¹²²) + BEV^{103,123})
- Infusional 5-FU + FOLF^{124,125}) + BEV^{126,127})
- Cape^{128,129}) + BEV¹³⁰)
- UFT + LV¹³¹⁻¹³³) + BEV¹³⁴)
- S-1 + BEV¹³⁵)

- CET or PANI^{136,137)}
- Pembro^{注1}(コメント⑤を参照)^{新1)}

【二次治療】(CQ20)(CQ23)

(a) OXを含むレジメンに不応・不耐となった場合

- FOLFIRI+BEV^{138, 139)}
- CAPIRI^{注2}+BEV¹⁴⁰⁾
- FOLFIRI+RAM¹⁴¹⁾
- FOLFIRI+AFL^{注3}¹⁴²⁾
- S-1+IRI¹⁴³⁾+BEV
- IRI¹⁴⁴⁾+BEV¹⁴⁵⁾
- FOLFIRI+CET/PANI^{146, 147)}
- CET/PANI+IRI^{148, 149)}
- Pembro^{注1}(コメント⑤を参照)^{150, 新2)}
- Nivo^{注2}(コメント⑤を参照)^{新3)}
- Ipi+Nivo^{注3}(コメント⑤を参照)^{新4)}
- ENCO+CET^{注4}(コメント⑥を参照)^{新5)}
- ENCO+BINI+CET^{注5}(コメント⑥を参照)^{新5)}
- ENTR^{注6}(コメント⑦を参照)^{新6)}
- LARO^{注7}(コメント⑦を参照)^{新7)}

(b) IRIを含むレジメンに不応・不耐となった場合

- FOLFOX¹⁵¹⁾+BEV^{138,152)}
- CAPOX¹⁵³⁾+BEV¹³⁸⁾
- SOX+BEV
- FOLFOX+CET/PANI
- Pembro^{注1}(コメント⑤を参照)^{150, 新2)}
- Nivo^{注2}(コメント⑤を参照)^{新3)}
- Ipi+Nivo^{注3}(コメント⑤を参照)^{新4)}
- ENCO+CET^{注4}(コメント⑥を参照)^{新5)}
- ENCO+BINI+CET^{注5}(コメント⑥を参照)^{新5)}
- ENTR^{注6}(コメント⑦を参照)^{新6)}
- LARO^{注7}(コメント⑦を参照)^{新7)}

(c) OX, IRIの両方を含むレジメンに不応・不耐となった場合

- CET/PANI+IRI¹⁵⁴⁻¹⁵⁷⁾
- Pembro^{注1}(コメント⑤を参照)^{150, 新2)}
- Nivo^{注2}(コメント⑤を参照)^{新3)}

- Ipi+Nivo 注 3 (コメント⑤を参照) 新 4)
- ENCO+CET 注 4 (コメント⑥を参照) 新 5)
- ENCO+BINI+CET 注 5 (コメント⑥を参照) 新 5)
- ENTR 注 6 (コメント⑦を参照) 新 6)
- LARO 注 7 (コメント⑦を参照) 新 7)

【三次治療以降】(CQ22) (CQ23)

- CET/PANI+IRI¹⁵⁴⁻¹⁵⁸⁾
- REG¹⁵⁹⁾
- FTD/TPI^{160,161)}
- FTD/TPI+BEV 注 8 新 8-11)
- Pembro 注 1 (コメント⑤を参照)^{150, 新 2)}
- Nivo 注 2 (コメント⑤を参照) 新 3)
- Ipi+Nivo 注 3 (コメント⑤を参照) 新 4)
- ENCO+CET 注 4 (コメント⑥を参照) 新 5)
- ENCO+BINI+CET 注 5 (コメント⑥を参照) 新 5)
- ENTR 注 6 (コメント⑦を参照) 新 6)
- LARO 注 7 (コメント⑦を参照) 新 7)

注 1 Pembro

Pembro 200mg/body 3 週毎に繰り返す, または 400mg/body 6 週毎に繰り返す。

注 2 Nivo

Nivo 240mg/body 2 週毎に繰り返す, または 480mg/body 4 週毎に繰り返す。

注 3 Ipi+Nivo

Ipi 1mg/kg 3 週毎に 4 回投与する; Nivo 240mg/body 3 週毎に 4 回投与し, その後 240mg/body 2 週毎に繰り返す, または 480mg/body 4 週毎に繰り返す。

注 4 ENCO+CET

ENCO 300mg/回 1 日 1 回連日内服; CET 初回 400mg/m², 2 回目以降 250mg/m² 毎週投与する, または 500mg/m²を 2 週間毎に繰り返す。

注 5 ENCO+BINI+CET

ENCO 300mg/回 1 日 1 回連日内服; BINI 45mg/回 1 日 2 回連日内服; CET 初回 400mg/m², 2 回目以降 250mg/m² 毎週投与する, または 500mg/m²を 2 週間毎に繰り返す。

注 6 ENTR

ENTR 600mg/回 1 日 1 回連日内服する。

注 7 LARO

LARO 100mg/回 1 日 2 回連日内服する。

注 8 FTD/TPI+BEV

FTD/TPI 35mg/m²/回 1日2回内服 5日内服2日休薬を2回繰り返し、その後2週休薬 4週毎に繰り返す。BEV 5mg/kg 2週毎に繰り返す。

コメント

① 治療実施上の注意点

- 全身状態が不良、または主要臓器機能が保たれていない、重篤な併存疾患を有する患者は原則的には薬物療法の適応はない。
- 治療前には、PS、バイタルサイン、体重、自覚症状などの身体所見、血液検査、尿検査所見などを確認し、投与不可と判断される異常を認めた場合は治療の延期を考慮する。
- 治療継続時には、前項のほか、前回投与時後の治療関連有害事象などを検討して薬物療法継続の可否を判断し、また適宜減量などを考慮する。
- 治療コースを繰り返す場合には、蓄積性の有害事象(神経障害、食欲不振、倦怠感、下痢、皮膚障害、味覚障害など)に注意する。必要であれば全治療、あるいは原因となる薬を休止して回復を待つ。
- 有害事象の評価には有害事象共通用語規準(CTCAE[Common Terminology Criteria for Adverse Events]; http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20210305_v24.0.pdf)を用いることが望ましい。
- 治療効果は、CT、MRI などの適切な画像診断を用いて判定する。腫瘍縮小効果の判定には、RECIST(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11J_20100810.pdf)ガイドラインを用いることが望ましい。
- RECIST もしくは臨床的に治療効果が認められなくなった場合(不応)、有害事象により治療継続が困難と判断される場合(不耐)、患者の拒否などの場合には、治療を中止し、可能であれば次治療への移行を検討する。

② OXを使用する際には蓄積性の神経毒性に留意が必要である。忍容性を損なう Grade 2 の神経毒性に至ったが、治療効果が持続している場合には、OX を休止しフッ化ピリミジン ± BEV/CET/PANI 等に切り替える対応を考慮する。病状が増悪し、神経毒性が Grade 1 以下に改善すれば OX の再導入を考慮する。

③ IRIを使用する際には、Gilbert 症候群などの体質性黄疸を含む血清ビリルビン高値の患者や全身状態が不良(例えば PS 2)の患者には有害事象の発現に十分な注意が必要である。また、本薬の代謝酵素である UGT1A1 の遺伝子多型と毒性との関係が知られており、UGT1A1 *6または*28のいずれかをホモ接合体または両方をヘテロ接合体として持つ患者では、IRIの最大耐用量は 150 mg/m²であることが確認されたが、Grade 3 以上の好中球減少を 62.5%と高頻度に認めたことが報告されている¹⁶²⁾。

④ RAS(KRAS/NRAS) 遺伝子変異は切除不能大腸癌患者の約 50%に認められ、これらの変異

を有する患者に対して抗 EGFR 抗体薬 (CET, PANI) の効果が期待できないことが報告されている。さらに最近では、抗 EGFR 抗体薬併用の有無を比較した臨床試験の統合解析において、原発巣占居部位が左側 (下行結腸, S 状結腸, 直腸) の患者に対しては一次治療における抗 EGFR 抗体薬の効果が高いが、右側 (盲腸, 上行結腸, 横行結腸) の患者に対する効果は乏しいことが報告されている¹⁶⁵⁾。したがって、薬物療法の実施が可能な患者においては、一次治療前に *RAS* (*KRAS/NRAS*) 遺伝子検査を行うことが推奨される^{166, 167)} (CQ 20)。本邦では 2015 年 4 月に *RAS* (*KRAS/NRAS*) 遺伝子検査が保険償還されている。

- ⑤ DNA ミスマッチ修復 (MMR) 機能欠損は、主に *MLH1* 遺伝子の後天的な異常メチル化を原因とする散发性大腸癌に認められる。また MMR 遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とする常染色体優性遺伝性疾患であるリンチ症候群に認められる¹⁷³⁾。MMR 機能欠損に対する検査には、マイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査、およびミスマッチ修復タンパク質免疫染色 (IHC) がある。本邦のデータによると切除不能大腸癌の約 4% に高頻度 MSI (high-frequency MSI; MSI-H) が認められる。

MMR 機能欠損を有する切除不能大腸癌一次治療における Pembro の有効性と安全性は、KEYNOTE-177 試験*に基づいて評価された^{新 1)}。また、本結果は PS 0~1 のみで確認され、PS 2~4 の患者に対する有効性と安全性は第 III 相臨床試験において評価されていないことに留意する必要がある。また、MMR 機能欠損を有する切除不能大腸癌既治療例に対する Nivo, Ipi+Nivo の有効性と安全性は非ランダム化第 II 相臨床試験である Checkmate-142 試験**に基づいて評価されたが^{新 3, 4)}、現時点で両療法の直接比較の報告はなく、また一次治療における有効性と安全性は確立されていない (CQ 23)。有害事象は他癌腫での報告同様、Ipi の併用により免疫関連の有害事象の頻度が高くなることから、使用にあたっては注意深いモニタリングと発現時の適切な対応が必要である (がん免疫療法ガイドライン第 2 版参照のこと)。

したがって薬物療法の適応に問題のない患者においては、一次治療前に MMR 機能欠損検査を行うことが推奨される。MMR 機能欠損検査については、コンパニオン診断薬として Promega キットによる MSI 検査が保険償還されている。なお、同検査はリンチ症候群診断のスクリーニングにもなり得るため、検査の説明、結果の解釈、リンチ症候群が疑われた場合の対応については、遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年版^{176, 177)} や大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス第 4 版、成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第 2 版を参照のこと¹⁷⁸⁾。なお MSI 検査とミスマッチ修復タンパク質免疫染色 (IHC) との一致率は高く、代用可能である。

*KEYNOTE-177 試験は、MMR 機能欠損を有する切除不能進行・再発大腸癌一次治療例を対象として Pembro の有効性と安全性を標準治療 (mFOLFOX6/FOLFIRI±BEV/CET) と比較検討した国際共同第 III 相臨床試験である。

** Checkmate-142 試験は、MMR 機能欠損を有する切除不能進行・再発大腸癌既治療例に対する Nivo, および Ipi+Nivo, 初回治療例に対する Nivo+Ipi の有効性と安全性を検討した非

ランダム化第Ⅱ相臨床試験である。

- ⑥ 本邦において、*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異は切除不能大腸癌患者の約 5%に認められ、これらの変異を有する患者は薬物療法の効果が乏しく予後が極めて不良である^{168, 169)}。

BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の切除不能大腸癌一次治療例に対する FOLFOXIRI+BEV の有効性が期待されていたが²⁰¹⁾、5 つの比較試験の統合解析において FOLFOXIRI+BEV は doublet+BEV と比較して奏効割合、無増悪生存期間は有意に良好なものの、生存期間延長効果は認められなかった^{新 12)}。*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異陽性の切除不能大腸癌二次治療例および三次治療例における ENCO+CET、ENCO+BINI+CET の有効性と安全性は、BEACON 試験*に基づいて評価された^{新 5)}。また、本結果は PS 0~1 のみで確認され、PS 2~4 の患者に対する有効性と安全性は第Ⅲ相臨床試験において評価されていないことに留意する必要がある(CQ XX)。

したがって薬物療法の適応に問題のない患者においては、一次治療前に *BRAF*^{V600E} 遺伝子検査を行うことが推奨される^{166, 167)}。また、*BRAF*^{V600E} 遺伝子検査はリンチ症候群の補助診断としても有用であり、MMR 機能欠損を有しリンチ症候群が疑われる患者に対して同検査を行うことが推奨される。なお *BRAF*^{V600E} 遺伝子検査の基本的要件については大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス第 4 版を参照のこと^{167, 170)}。本邦では *BRAF*^{V600E} 遺伝子検査として RASKET-B、*therascreen* BRAF V600E 変異検出キットが保険償還されている。

*BEACON 試験は、*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異を陽性の切除不能大腸癌二次治療例および三次治療例を対象として ENCO+BINI+CET、および ENCO+CET の有効性と安全性を FOLFIRI+CET または IRI+CET と比較検討した国際共同第Ⅲ相臨床試験である。

- ⑦ *NTRK* 融合遺伝子は切除不能大腸癌患者の約 1%に認められ、これらの変異を有する患者は予後不良な可能性が報告されている。

NTRK 融合遺伝子陽性の切除不能大腸癌を含む固形癌に対する ENTR、LARO の有効性と安全性は、各々進行中の 3 つの国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験のデータセット*を用いて評価された^{新 6, 7)}。また、ENTR の結果は PS 0~2、LARO の結果は PS 0~3 で確認され、各データセットともに大腸癌症例は 4 例(7%)であったことに留意する必要がある(CQXX)。

*ENTR のデータセットは、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌を対象とした第Ⅰ相臨床試験の ALKA-372-001、STARTRK-1、および第Ⅱ相臨床試験の STARTRK-2 試験から構成された。また、LARO のデータセットは、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌を対象とした第Ⅰ相臨床試験、小児固形癌を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験、青年/成人固形癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験から構成された。

新規追加文献

- 1) André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite–Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2207–2218.
- 2) Le DT, Kim TW, Van Cutsem E et al. Phase II Open–Label Study of Pembrolizumab in Treatment–Refractory, Microsatellite Instability–High/Mismatch Repair–Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE–164. *J Clin Oncol* 2020; 38: 11–19.
- 3) Overman MJ, McDermott R, Leach JL et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair–deficient or microsatellite instability–high colorectal cancer (CheckMate 142): an open–label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1182–1191.
- 4) Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair–Deficient/Microsatellite Instability–High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 773–779.
- 5) Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 1632–1643.
- 6) Doebele RC, Drilon A, Paz–Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion–positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21: 271–282.
- 7) Hong DS, DuBois SG, Kummer S et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion–positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020; 21: 531–540.
- 8) Kuboki Y, Nishina T, Shinozaki E et al. TAS–102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C–TASK FORCE): an investigator–initiated, open–label, single–arm, multicentre, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1172–1181.
- 9) Yoshida Y, Yamada T, Kamiyama H et al. Combination of TAS–102 and bevacizumab as third–line treatment for metastatic colorectal cancer: TAS–CC3 study. *Int J Clin Oncol* 2020.
- 10) Takahashi T, Yamazaki K, Oki E et al. Phase II study of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab by RAS mutation status in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: JFMC51–1702–C7. *ESMO Open* 2021; 6: 100093.
- 11) Pfeiffer P, Yilmaz M, Moller S et al. TAS–102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator–initiated, open–label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 412–420.
- 12) Cremolini C, Antoniotti C, Stein A et al. Individual Patient Data Meta–Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2020; JCO2001225.

● Clinical Questions

CQ 6: 切除不能な遠隔転移を有する症例に原発巣切除は推奨されるか？

他の療法では制御困難な原発巣による症状があり、過大侵襲とならない切除であれば、原発巣を切除して全身薬物療法を行うことを強く推奨する。(推奨度 1・エビデンスレベル C)

原発巣による症状がない場合は、原発巣を切除せず全身薬物療法を行うことを弱く推奨する(推奨度 2・エビデンスレベル B)。

切除不能な遠隔転移を有する大腸癌の原発巣切除の適応は議論の多い問題である。閉塞や出血など、保存的療法では制御困難な症状を緩和する目的で行われる原発巣切除あるいは人工肛門造設やバイパス手術については異論が少ない。エビデンスレベルはCであるが、害と益のバランスを考慮して、委員の投票の結果「強い推奨」に決定した。過大侵襲とならない切除であれば、原発巣を切除して早期に全身薬物療法を行うことが強く推奨される。

一方、無症状ないし症状が軽微な症例に対する適応にはさまざまな考え方があり、予測される症状の出現に先んじて原発巣切除を行うことの有用性が問題となる。このような症例に対し、原発巣切除を先行したほうが薬物療法を先行した症例より生存期間が延長し、症状に対する緊急的な対応が回避できたとの後方視的研究のメタアナリシスの報告があるが、限られた生命予後のなかで原発巣の切除が症状緩和などの QOL の改善にどれほど寄与するかを予測することは容易ではない。本病態は高度の進行担癌状態であり、手術合併症や手術死亡のリスクが高いことから、原発巣を切除せず全身薬物療法を行う治療方針を考慮する必要がある。

最近本邦から、切除不能転移を伴う無症状の大腸癌における原発巣切除に関する無作為比較試験(JCOG1007)の結果が発表され、主評価項目である全生存は原発巣切除を行って薬物療法(mFOLFOX6 または CapeOX+bevacizumab)を行った患者群と薬物療法単独の患者群との間に差がない(生存期間中央値 25.9 月 vs. 26.4 月)ことが報告された(1)。副次評価項目である有害事象、薬物療法の転移巣に対する奏効の結果 R0 切除が行われた症例の頻度にも両群間で差はなかった。しかしながら本試験では全周性の病変やスコープ通過不能病変など、現時点では無症候であるが癌の進行や薬物療法の効果によっては原発巣による症状が早期に出現する可能性がある症例における原発巣切除の意義は十分に検証されているとはいえない。また、患者の QOL に関しても検証されていない。したがって多くの場合で無症状の原発巣に対する切除を先行させる必要はないと考えられるが、原発巣の症状、転移の状態、全身状態のほか、生命予後、手術のリスク、切除による症状緩和の効果予測などの臨床的な状況を総合的に判断する必要があると考えられる。現在海外においても無作為比較試験が数試験進行中であり(2-4)、これらの結果で無症状の原発巣に対する切除の意義はより一層明らかになることが予想される。

修正部分文献

- 1) Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, Hamaguchi T, Shida D, Komori K, et al. Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients With Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2021;Jco2002447.
- 2) Biondo S, Frago R, Kreisler E, Espin-Basany E. Impact of resection versus no resection of the primary tumor on survival in patients with colorectal cancer and synchronous unresectable metastases: protocol for a randomized multicenter study (CR4). *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(7):1085–90.
- 3) Lam-Boer J, Mol L, Verhoef C, de Haan AF, Yilmaz M, Punt CJ, et al. The CAIRO4 study: the role of surgery of the primary tumour with few or absent symptoms in patients with synchronous unresectable metastases of colorectal cancer—a randomized phase III study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *BMC Cancer*. 2014;14:741.
- 4) Rahbari NN, Lordick F, Fink C, Bork U, Stange A, Jäger D, et al. Resection of the primary tumour versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases (UICC stage IV): SYNCHRONOUS—a randomised controlled multicentre trial (ISRCTN30964555). *BMC Cancer*. 2012;12:142.

CQ 9 切除可能な肝転移に対する術前・術後の補助化学療法は推奨されるか

1. 切除可能肝転移に対して術前補助化学療法を行わないこと弱く推奨する。

(推奨度 2・エビデンスレベル C)

2. 切除可能肝転移に対して術後補助化学療法を行うこと弱く推奨する。

(推奨度 2・エビデンスレベル B)

切除可能な肝転移に対する最も効果が高い治療法は根治的な外科切除である。しかし、肝転移巣切除後の再発率は 60～70%と高く^{1),7),9)}、治療成績の向上が必要である。そのため、再発を抑制して予後を改善する目的に術前もしくは術後や術前後両方に補助化学療法が検討されてきた。

術前補助化学療法に期待される効果は、腫瘍縮小に伴う肝切除量の減少や切離端の確保、微小転移巣の早期治療、薬物療法の奏効性判定などである。一方で、術前補助化学療法を行っている間に非奏効例が切除不能となるリスク、抗がん剤による肝障害や周術期合併症のリスクとなるなどの問題もある。一方、術後補助化学療法では治療開始の遅延のリスクや、治療の強度や完遂率が下がる可能性がある。

術前補助化学療法は、奏効例の予後が良好である可能性が後方視的研究により報告されているが、術前化学療法から切除に至る過程で条件の良い症例を選択している可能性があり、術前化学療法+肝切除と肝切除単独の生存期間を前向きに比較した試験の結果は公表されておらず、その有用性は示されていない。

EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)で外科的切除単独と FOLFOX4 の術前・術後化学療法+外科的切除のランダム化比較試験(EORTC40983 試験)が行われ FOLFOX4 群で無増悪生存期間が優れていたと報告¹⁾されたが、その試験デザインや結果の解釈にはいくつかの問題点が指摘され、また、続報で全生存期間における FOLFOX4 群の優越性は認められなかった(5 年全生存率:FOLFOX4 群 51.2%, 手術単独群 47.8%)²⁾。

実地臨床では、再発リスクが高い症例や非 R0 手術のリスクがある症例に対して化学療法が手術に先行して行われる場合があるが、個々の症例で慎重に判断すべきであり、治癒切除可能な肝転移に対する術前補助化学療法を行わないことを弱く推奨する。

肝切除後の補助化学療法は、肝動注療法と全身薬物療法に関するエビデンスが報告されている。肝動注療法は、残肝への再発抑制効果は示されているものの、肝以外の遠隔転移再発抑制や生存期間延長には寄与しないことが報告されている⁴⁾⁻⁶⁾。一方、全身薬物療法は、現在まで 3 つのランダム化比較試験(FFCD09002 試験、Hasegawa らの試験、JCOG0603 試験)と 1 つの統合解析にて有用性に関する報告がある。Hasegawa らの試験⁹⁾は、肝転移治癒切除例を対象に手術単独と UFT+LV 療法を用いた術後補助化学療法が比較され、3 年無再発生存期間は術後 UFT+LV 群で有意に良好(ハザード比:0.56, 95%信頼区間:0.38-0.83)であったが、全生存期間

では有意差を認めなかった(ハザード比:0.80, 95%信頼区間:0.48–1.35)。JCOG0603 試験は、手術単独と mFOLFOX6 療法を用いた術後補助化学療法のランダム化比較試験であり、主要評価項目の無増悪生存期間は術後補助化学療法群で有意に良好(ハザード比:0.63, 95%信頼区間:0.45–0.89)であったが、全生存期間は有意差を認めなかった(ハザード比:1.35, 95%信頼区間:0.84–2.19)¹⁰⁾。

以上より、肝転移切除後の全身化学療法は、その再発抑制効果は示されたが、生存期間の延長は示されていない。再発の抑制は再度の肝切除を避ける点から患者の利益となり得るとも考えられ、術後の補助化学療法が弱く推奨される。一方で、化学療法の有害事象による患者への負担や、肝障害による再発した場合の再肝切除への影響には配慮が必要である。大腸癌肝転移切除後の主な予後因子として、原発巣組織型や壁深達度、リンパ節転移個数、肝転移時期(同時、異時)、肝転移最大径、肝転移個数などが報告されている¹¹⁾が、再発高リスクの定義は確立していない。術後補助化学療法の治療レジメンはフツ化ピリミジン単独療法とオキサリプラチン併用療法が選択肢となり、期待される効果と有害事象、患者背景などを考慮して選択する。

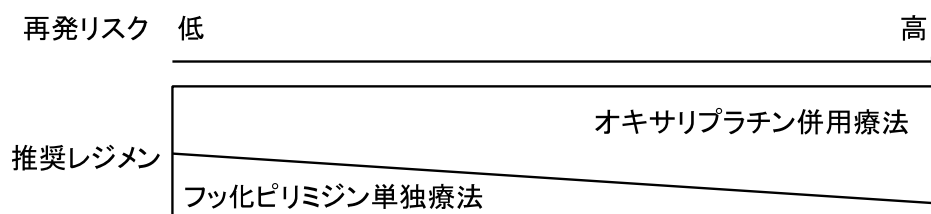
- 1) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al: Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371:1007–16
- 2) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al: Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. ,
- 3) Lorenz M, Müller HH, Schramm H, Gassel HJ, et al: Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg*. 1998; 228: 756–62
- 4) 森 武生, 高橋慶一, 大植雅之ほか: 大腸癌に対する肝切除後の残肝再発予防としての動注療法. *消化器外科* 24: 313–319, 2001
- 5) Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al: Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy—an intergroup study. *J Clin Oncol*. 2002; 15: 1499–505.
- 6) Portier G, Elias D, Bouche O, et al: Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4976–82.
- 7) Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, et al: Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4906–11.

- 8) Hasegawa K, Saiura A, Takayama T, et al: Adjuvant Oral Uracil-Tegafur with Leucovorin for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Randomized Controlled Trial. PLoS One. 2016 Sep 2;11(9):e0162400
- 9) Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, et al: A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone for liver metastasis from colorectal cancer: JCOG0603 study. ASCO2020, abstr #4005
- 10) Kato T, Yasui K, Hirai T, et al: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy. Analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. Dis Colon rectum 2003; 48 (suppl).S22-31

CQ 15: Stage III 結腸癌に術後補助化学療法は推奨されるか？

- ① Stage III 結腸癌に対してオキサリプラチン併用療法を行うことを強く推奨する。(推奨度 1・エビデンスレベル A)
- ② Stage III 結腸癌に対してフッ化ピリミジン単独療法を行うことを弱く推奨する。(推奨度 2・エビデンスレベル A)

図 1: 再発リスクに応じた治療選択



*ただし、MSI-H にはフッ化ピリミジン単独療法は推奨されない

Dukes' B および Dukes' C を対象とした欧米での3つのランダム化比較試験の統合解析において、5-FU+/-LV は手術単独と比較して無再発生存期間および全生存期間の延長を示した¹⁾。その後、Stage III 結腸癌を対象とした術後補助化学療法において、6ヶ月のオキサリプラチン(OX)併用療法(CAPOX 療法および FOLFOX 療法)は、6ヶ月の 5-FU+/-LV に比べて再発・死亡の相対リスクを約 20%減少させることが確認され²⁻⁶⁾、CAPOX 療法および FOLFOX 療法は本邦においても最も有効な治療選択肢として推奨される。一方、ハイリスク Stage III (大腸癌取扱規約第 7 版による N2 もしくは 主リンパ節陽性) 結腸癌を対象として実施された ACTS-CC02 試験⁷⁾において、UFT+LV に対する SOX の優越性は示されなかったことから SOX 療法は推奨されない。

一方、Stage III 結腸癌を対象とした術後補助化学療法においてフッ化ピリミジン単独療法も推奨される: (1) 5-FU+/-LV に対する (2) Cape (X-ACT 試験 8)) および (3) UFT+LV (NSABP C-06 試験 9), JCOG0205 試験 10)) の非劣性、UFT+LV に対する (4) S-1 の非劣性 (ACTS-CC 試験 11)) が示された一方、Cape に対する S-1 の非劣性は証明されていない (JCOG0910 試験 11))。なお MSI-H 大腸がんは予後良好であり、5つのランダム化比較試験の統合解析において、Stage III に対するフッ化ピリミジン単独療法による術後補助化学療法の、手術単独に対するベネフィットは示されていない¹²⁾。

有害事象については、OX 併用療法は 5-FU+/-LV に比べて有意に grade 3-4 の治療関連有害事象の発生が高いことが報告されている²⁻⁶⁾。特に末梢神経障害は、治療期間中だけでなく長期に残存することが問題となる。このような有害事象と期待される効果のバランスをとるべく、治療期間に関する検討も行われた。Stage III 結腸癌を対象とした OX 併用療法 (FOLFOX, CAPOX)

による術後補助化学療法の検討で、国内の RCT (JFMC47-1202: ACHIEVE 試験¹³⁾)を含む 6 つの RCT (TOSCA 試験, SCOT 試験, IDEA France 試験, C80702 試験, HORG 試験, ACHIEVE 試験)の統合解析が行われた (IDEA collaboration¹⁴⁾)。3 カ月投与の 6 カ月投与に対する非劣性は統計学的には証明されなかった (3 年無病生存率 74.6% vs. 75.5%, ハザード比 1.07, 95%信頼区間 1.00-1.15)。一方, 有害事象発生割合は 3 カ月投与群で低く, 特に grade 2 以上の感覚性末梢神経障害の発現頻度も大幅に低いことが示された (6 か月群 FOLFOX/CAPOX 48%/45%, 3 ヶ月群 FOLFOX/CAPOX 17%/14%)。また, 治療効果と治療レジメン (FOLFOX 群と CAPOX 群)との間に交互作用が認められ, FOLFOX 群では 6 カ月投与群の 3 カ月群に対する優越性が示される一方で, CAPOX 群では 3 カ月群の 6 カ月群に対する非劣性が示された。また, 再発リスク別のサブグループ解析でも, 再発低リスク症例 (T1-3 かつ N1)では CAPOX 3 カ月投与群の非劣性が確認された。また, 本邦で実施された ACHIEVE 試験は, CAPOX 群が 75%と多数を占めるものの, 3 カ月投与と 6 カ月投与の 3 年無病生存は同程度であり (6 ヶ月 77.9%, 3 ヶ月 79.5%), IDEA 試験と同様の傾向が確認された¹³⁾。また, 感覚性末梢神経障害の発現も 3 カ月投与で有意に少なかった¹⁵⁾。

コストについては, 本邦からの報告¹⁶⁾を含め, OX 併用療法は費用対効果に優れた治療であると報告されている。

以上より, Stage III 結腸癌に対して OX 併用療法による術後補助化学療法を行うことが推奨されるが, 実地臨床では, 再発リスクと期待される効果 (図 1), 有害事象, 治療コスト, 通院回数などの十分な情報提供のもとに, 患者の全身状態や治療意欲等も含め, 総合的な判断のもとに治療と治療期間を選択することが望ましい。特に再発低リスク例においては CAPOX 3 か月間投与が有力な治療選択肢となり得ると考えられる。考慮すべき再発リスク因子としては, 病理学的ステージ・T 因子・N 因子, RAS/BRAF 遺伝子型, MSI status などが挙げられる。また大腸癌研究会のホームページには, 日本人データを用いた結腸癌術後予後予測ノモグラムが用意されている (<http://nomogram.jscrc.jp/nomograms>)。¹⁷⁾

直腸癌については, FU 単剤による術前化学放射線療法後の ypStage II-III 直腸癌治療切除症例に対する, 術後 FOLFOX と 5-FU+LV の比較試験において, OX 併用による有意に優れた再発抑制効果が示されており (ハザード比 0.657, 95%信頼区間 0.434-0.944)¹⁸⁾, 結腸癌と同様に OX 併用の効果が期待できる。フツ化ピリミジン単独療法については, Stage III 直腸癌における UFT 単独 (1 年間)の手術単独に対する無再発生存における優越性 (ハザード比 0.52, 95%信頼区間 0.33-0.81, P= 0.0014) (NSAS-CC 試験)¹⁹⁻²¹⁾, Stage II/III 直腸癌における S-1 (1 年間)の UFT 単独 (1 年間)に対する優越性 (HR: 0.77, 95% CI 0.63-0.96, P= 0.0165) が示されている (ACTS-RC 試験)²²⁾。

- 1) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer: International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Lancet. 1995; 345: 939-944
- 2) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-

Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC)

Investigators: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343–2351

- 3) Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al: Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1465–1471
- 4) Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198–2204
- 5) André T, Boni C, Navarro M, et al: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109–3116
- 6) Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al: Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3768–3774
- 7) Sunami E, Kusumoto T, Ota M, et al: S-1 and Oxaliplatin Versus Tegafur-uracil and Leucovorin as Postoperative Adjuvant Chemotherapy in Patients With High-risk Stage III Colon Cancer (ACTS-CC 02): A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase III Superiority Trial. *Clin Colorectal Cancer* 2020; 19: 22–31
- 8) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696–2704
- 9) Lembersky, BC, Wieand, HS, Petrelli, NJ, et al: Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2059–2064
- 10) Shimada Y, Hamaguchi T, Mizusawa J, et al: Randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with oral uracil and tegafur plus leucovorin versus intravenous fluorouracil and levofolinate in patients with stage III colorectal cancer who have undergone Japanese D2/D3 lymph node dissection: final results of JCOG0205. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2231–2240
- 11) Yoshida M, Ishiguro M, Ikejiri K, et al: S-1 as adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a randomized phase III study (ACTS-CC trial). *An Oncol* 2014; 25: 1743–1749
- 12) Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al: Defective Mismatch Repair As a Predictive Marker for Lack of Efficacy of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy in Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3219–3226
- 13) Yoshino T, Yamanaka T, Oki E, et al: Efficacy and Long-term Peripheral Sensory Neuropathy

- of 3 vs 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer The ACHIEVE Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1574–1581
- 14) Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al: Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1177–1188
 - 15) Kotaka M, Yamanaka T, Yoshino T, et al: Safety data from the phase III Japanese ACHIEVE trial: part of an international, prospective, planned pooled analysis of six phase III trials comparing 3 versus 6 months of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *ESMO Open*. 2018; 3: e000354
 - 16) Shiroya T, Takeuchi T, Fukuda T, et al: Cost-effectiveness of adjuvant FOLFOX therapy for stage III colon cancer in Japan based on the MOSAIC trial. *Value Health*. 2012; 15: 255–60
 - 17) Kanemitsu Y, Shida D, Tsukamoto S, et al: Nomograms predicting survival and recurrence in colonic cancer in the era of complete mesocolic excision. *BJS Open* 2019; 3: 539–548
 - 18) Hong YS, Nam BH, Kim KP, et al: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1245–1253
 - 19) Kato T, Ohashi Y, Nakazato H, et al: Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: multicenter prospective randomized trial. *Langenbecks Arch Surg* 2002; 386: 575–581
 - 20) Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y, et al: Adjuvant chemotherapy with uracil–tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 237–244
 - 21) Sakamoto J, Hamada C, Yoshida S, et al: An individual patient data meta-analysis of adjuvant therapy with uracil–tegafur (UFT) in patients with curatively resected rectal cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 1170–1177
 - 22) Oki E, Murata A, Yoshida K, et al: A randomized phase III trial comparing S-1 versus UFT as adjuvant chemotherapy for stage II/III rectal cancer (JFMC35-C1: ACTS-RC). *Ann Oncol* 2016; 27: 1266–1272

CQ 17: 70 歳以上の高齢者に術後補助化学療法は推奨されるか？

PS が良好で主要臓器機能が保たれており、化学療法に対してリスクとなるような基礎疾患や併存症がなければ、70 歳以上の高齢者にも術後補助化学療法を行うことを推奨する。但し、オキサリプラチンのフツ化ピリミジンに対する上乗せ効果が小さくなることを考慮する。(推奨度 1, エビデンスレベル A)

欧米で行われた 5-FU ベース術後補助化学療法のランダム化比較試験の pooled analysis やレジストリデータに基づく解析^{1)~3)}の結果から、70 歳以上の患者においても、70 歳未満の患者と同程度の再発抑制効果と生存期間延長が示されている。米国において、SEER 等のがん登録や大規模コホート研究を併合した 5,489 名のリアルワールドデータの解析から、75 歳以上の患者における 5-FU ベース術後補助化学療法の生存期間延長も報告された⁴⁾。有害事象については、高齢者では好中球減少が強く出る傾向にあるが、他はほぼ同程度である¹⁾。よって、PS が良好で主要臓器機能が保たれており、化学療法に対してリスクとなるような基礎疾患や併存症がなければ、70 歳以上の高齢者にも、術後補助化学療法を行うことを強く推奨する。

一方、フツ化ピリミジン単独療法に oxaliplatin(OX)を併用するベネフィットは、70 歳以上に対しては、70 歳未満に比べると小さくなる可能性がある。フツ化ピリミジン単独療法と OX 併用療法を比較した 3 つの第Ⅲ相試験である MOSAIC, NSABP-C07, XELOXA を統合したデータにおいて、70 歳以上(1,119 名)に限った解析を行うと、5-FU ベース術後補助化学療法に OX を併用する効果は観察されなかった(無病生存期間のハザード比 0.94, 全生存期間のハザード比 1.04)⁵⁾。一方、X-ACT(LV/5-FU 群), XELOXA(LV/5-FU 群, CAPOX 群), NSABP C-08(FOLFOX 群), AVANT(FOLFOX 群)の各試験から該当する群を併合したデータの解析では、OX 併用の再発抑制効果は 70 歳未満に比べて小さくなるものの、70 歳以上(345 名)でも観察された(無病生存期間のハザード比 70 歳未満 0.68, 70 歳以上 0.77)⁶⁾。以上、70 歳以上に対する OX 併用療法は、一貫した結果が得られていないことを考慮すると、70 歳未満の患者でのリスクベネフィットバランスと異なると考えられ、その適用は慎重に判断する必要がある。

- 1) Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD. et al: A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med 2001; 345: 1091-1097
- 2) Sundararajan V, Mitra N. Jacobson JS, et al: Survival associated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer. Ann Intern Med 2002; 136: 349-357
- 3) Jessup JM Stewart A, Greene FL, et al: Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: implications of race/ ethnicity, age, and differentiation. JAMA 2005; 294: 2703-2711
- 4) Sanoff HK. Carpenter WR. StLirmer T, et al: Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. J Clin Oncol 2012; 30: 2624-

2634

- 5) McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al: Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II /III colon cancer: findings from the ACCENT database, J Clin Oncol 2013; 31: 2600–2606
- 6) Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH, et al: Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. Ann Oncol 2015; 26: 715–724

CQ 18 Stage II 大腸癌に術後補助化学療法は推奨されるか？

再発高リスクの場合には補助化学療法を行うことを弱く推奨する。(推奨度 2・エビデンスレベル B)
ただし、それ以外には行わないことを弱く推奨する。(推奨度 2・エビデンスレベル A)

3,238 名の結腸・直腸癌 (Stage II : 91%, 結腸癌 : 71%) を対象とした 5-FU+LV±levamisole と手術単独を比較した QUASAR 試験では、化学療法群の再発率および生存率は有意に良好で、5 年生存率で 3~4% の上乗せ効果がみられたが、Stage II の 2,146 名のみでは有意差は認められなかった¹。国内のランダム化比較試験においても、Stage II 結腸癌に対する 1 年間の UFT 投与は、手術単独に対し有意な再発抑制効果は証明されなかった (SACURA 試験)²。メタアナリシス^{3,4} や SEER database review⁵ でも、化学療法群の生存期間が良好な傾向があるものの有意差は示されていない。また、フッ化ピリミジンベース治療と比較してオキサリプラチンベース治療の優位性を検証した MOSAIC 試験⁶ 及び NSABP C-07 試験⁷ では、それぞれ 40%, 29% の Stage II の患者が含まれたが、Stage II 結腸癌のサブグループ解析において再発、生存ともに上乗せ効果は証明されていない。以上より、Stage II 大腸癌では、再発リスクを考慮せず一律に術後補助化学療法を行うことは推奨されない。

海外のガイドラインでは、Stage II 結腸癌のなかに再発高リスク群を設定し、期待される効果と予想される副作用を十分説明したうえで術後補助化学療法を行うことが推奨されている。現在 Stage II 結腸癌の再発高リスク因子は、臨床病理学的因子で定義されているが、高レベルのエビデンスに基づくものではない。

ASCO, ESMO, NCCN ガイドライン ⁸⁻¹⁰ であげられているリスク因子
郭清リンパ節個数 12 個未満
T4
低分化腺癌・印環細胞癌・粘液癌症例
穿孔例
脈管リンパ管侵襲
傍神経浸潤
断端陽性
CEA 高値
MSI-H 除く

エビデンスは不足するものの、これら予後不良なサブグループに絞って補助化学療法を行うという戦略は妥当と考えられる。R0 手術が行われた再発危険因子を持つ stage II 大腸癌における手術単独群に対する UFT/LV 療法の臨床的有用性を比較検討する JFMC46-1201 試験が国内で施行され、登録症例の殆どが非ランダム化群ではあるがその結果が待たれる¹¹。現時点では再発高リスク群において意思決定プロセスにおける患者の選択に配慮し、治療の適応を判断することが

推奨される。なお、臨床病理学的因子を元に個々の再発リスクを予想するいくつかの Web ツールが利用可能であるが、患者と治療の検討するため、大腸癌研究会のホームページにも日本人データを用いた結腸癌術後予測ノモグラムが用意されている (<http://nomogram.jscrc.jp/nomograms>)¹²。再発高リスクとは逆にミスマッチ修復(MMR)機能欠損を有する Stage II 結腸癌は、頻度は低いものの(5%から 8%程度)極めて予後は良好である。国内外の臨床試験結果からフッ化ピリミジン単独療法は再発リスクが高まる可能性があり行わないことが推奨されるため、治療前の MMR もしくは MSI 検査(保険収載)が必要である¹³。さらに、再発リスクを推定する方法として遺伝子発現プロファイル¹⁴⁻¹⁸や、CDX2¹⁹や budding²⁰などの病理学的診断の有用性が報告されているが、中でも ct DNA は非常に高感度に molecular residual disease (MRD)を検出し再発を予測することが可能で現在最も期待されている検査方法である²¹(いずれも未承認)。

再発高リスク Stage II 大腸癌に対する治療レジメンと治療期間については、議論が続いている。原則的には Stage III 結腸癌に準じた治療法と投与期間が妥当と考えられる。フッ化ピリミジンベース治療であれば6ヶ月である。オキサリプラチンベース治療の投与期間については CQ 16 にあるように、IDEA collaboration の結果から Stage III 結腸癌 T1~3 かつ N1 症例においては CAPOX 3カ月も推奨されている²²。一方、再発高リスク Stage II 大腸癌の至適投与期間の検討をした IDEA collaboration の統合解析の結果は、6 カ月投与に対する 3 カ月投与の非劣性は示されなかったが、Stage III 同様、CAPOX であれば 3 カ月と6ヶ月投与の有効性は臨床的に同程度であった²³。CAPOX の3カ月投与は末梢神経障害をはじめ毒性が抑えられることから再発高リスク Stage II 大腸癌においても治療選択肢の一つとして推奨される。統合解析に含まれる本邦の試験²⁴においてもオキサリプラチンベースの補助化学療法の治療期間の短縮は grade 2 以上の末梢神経障害を有意に減少させ、有効性も 3 年 DFS は 3 カ月投与と6ヶ月投与は同等で 3 カ月投与が選択肢として肯定される結果であった。T4 における 3 カ月投与は 6 カ月投与に比較しやや治療成績が不良な傾向が見られるが、治療選択にあたっては長期投与の毒性とのバランスを考慮することが望まれる。

- 1) QUASAR Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al: Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 2007; 370: 2020-2029
- 2) Kajiura Y, Ishiguro M, Teramukai S, et al: A randomized phase III trial of 1-year adjuvant chemotherapy with oral tegafur-uracil (UFT) vs. surgery alone in stage II colon cancer: SACURA trial. J Clin Oncol 2016; 34: 3617
- 3) Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al: Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004; 22: 1797-1806
- 4) Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al: Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a

- systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3395–3407
- 5) Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, et al: Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3999–4005
 - 6) André T, Boni C, Navarro M, et al: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3109.
 - 7) Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007;25(16):2198.
 - 8) Benson AB III, Schrag D, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408–3419
 - 9) Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31:1291.
 - 10) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on May 06, 2021).
 - 11) S Sadahiro, S Morita, K Sasaki, et al: Treatment Rationale and Study Design for Clinical Trial on the Efficacy of UFT/LV for Stage II Colorectal Cancer With Risk Factors for Recurrence (JFMC46–1201) *Clin Colorectal Cancer*. 2015 Dec;14(4):277–80.
 - 12) Y. Kanemitsu, D.Shida1, S. Tsukamoto, et al: Nomograms predicting survival and recurrence in colonic cancer in the era of complete mesocolic excision *BJS Open*. 2019 Apr 26;3(4):539–548.
 - 13) Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al: Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3219–3226
 - 14) O 'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al: Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3937–3944
 - 15) Gray RG, Quirke P, Handley K, et al: Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4611–4619
 - 16) Salazar R, Roepman P, Capella G, et al: Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 17–24
 - 17) Kopetz S, Tabernero J, Rosenberg R, et al: Genomic classifier ColoPrint predicts recurrence

- in stage II colorectal cancer patients more accurately than clinical factors. *Oncologist* 2015; 20: 127–133
- 18) Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al: The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21: 1350–1356
 - 19) Dalerba P, Sahoo D, Paik S, et al: CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2016; 374: 211–222
 - 20) H Ueno, M Ishiguro, E Nakatani, et al: Prospective Multicenter Study on the Prognostic and Predictive Impact of Tumor Budding in Stage II Colon Cancer: Results From the SACURA Trial *J Clin Oncol*. 2019 Aug 1;37(22):1886–1894.
 - 21) Phallen J, Sausen M, Adleff V, et al: Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA. *Sci Transl Med* 2017; 9: pii: ean2415
 - 22) Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al: Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1177–1188
 - 23) TJ. Iveson, AF. Sobrero, T Yoshino, et al: Duration of Adjuvant Doublet Chemotherapy (3 or 6 months) in Patients With High-Risk Stage II Colorectal Cancer *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20;39(6):631–641.
 - 24) K Yamazaki, T Yamanaka, M Shiozawa, et al: Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy duration (3 versus 6 months) for high-risk stage II colon cancer: the randomized phase III ACHIEVE-2 trial *Ann Oncol*. 2021 Jan;32(1):77–84.

CQ 19 肝転移以外の遠隔転移巣切除後の補助化学療法は推奨されるか？

肺転移など肝転移以外の遠隔転移巣治癒切除後の術後補助化学療法を行うことを弱く推奨する。
(推奨度 2・エビデンスレベル C)

切除可能な肺転移や腹膜播種に対する最も効果が高い治療法は外科切除である。しかし、遠隔転移巣切除後の再発率は 50～70%と高いことから、治療成績の向上のために術後化学療法の実施が検討されてきた。

肝転移の術後補助化学療法に関しては CQ9 のようにこれまでいくつかのランダム化比較試験が行われ一定のエビデンスが積み重ねられてきた¹⁻²。肝転移以外の遠隔転移に関しての臨床試験は少なく³、腹膜播種切除後の全身化学療法や HIPEC の有用性を検討したランダム化比較試験が行われてきたが明確な有用性を示した報告はない⁴⁻⁷。肺転移切除例や腹膜転移切除例の後方視的検討において、補助化学療法の実施が予後良好因子であったとの報告がある一方、予後の改善がないなど様々な結果が報告されている⁸⁻¹¹。現時点では、転移臓器によって薬物療法の有効性が異なるという明確なエビデンスがないため、肝転移で示された補助化学療法の再発抑制効果を参考に、肝以外の肺転移、腹膜転移の術後補助化学療法の実施についても考慮する。

遠隔転移切除後の補助化学療法の最適な治療レジメンおよび治療期間は現時点では確立していない。肝転移再発抑制効果を示したランダム化比較試験は、フッ化ピリミジン単独療法(5-FU + LV 療法, UFT + LV 療法)を用いた試験であったが、Stage III 術後の補助化学療法の推奨レジメンであるオキサリプラチン併用療法を、Stage III よりも再発リスクが明らかに高い遠隔転移切除例に適用することも実地臨床では選択肢の一つと考えられる。ただし、転移巣手術では手術侵襲が原発巣手術よりも大きく、患者の回復が遅いことが多いことを考慮する必要がある。治療期間に関して Stage III の低リスクでは補助化学療法の3ヶ月投与への期間短縮も推奨されているが、明らかに再発率の高い遠隔転移術後は6ヶ月投与が原則と考えられる。

- 1) Portier G, Elias D, Bouche O, et al: Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. J Clin Oncol 2006; 24: 4976-4982
- 2) Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, et al: Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol 2008; 26: 4906-4911
- 3) Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, et al: Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol. 2008;26(30):4906.
- 4) Rovers KP, Bakkers C, van Erning FN, et al: Adjuvant Systemic Chemotherapy vs Active Surveillance Following Up-front Resection of Isolated Synchronous Colorectal Peritoneal

Metastases. *JAMA Oncol.* 2020 Aug 1;6(8)

- 5) Goéré D, Glehen O, Quenet F, et al: Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020 Sep;21(9):1147–1154.
- 6) Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, et al: Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):256–266.
- 7) Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, et al: Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct;4(10):761–770.
- 8) Imanishi M, Yamamoto Y, Hamano Y, et al: Efficacy of adjuvant chemotherapy after resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cancer.* 2019;106:69.
- 9) Brandi G, Derenzini E, Falcone A, et al: Adjuvant systemic chemotherapy after putative curative resection of colorectal liver and lung metastases. *Clin Colorectal Cancer.* 2013 Sep;12(3):188–94.
- 10) Renaud S, Schaeffer M, Falcoz PE, et al: Perioperative bevacizumab improves survival following lung metastasectomy for colorectal cancer in patients harbouring v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue exon 2 codon 12 mutations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(2):255.
- 11) Park HS, Jung M, Shin SJ, et al: Benefit of Adjuvant Chemotherapy After Curative Resection of Lung Metastasis in Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016 Mar;23(3):928–35.

CQ 20 切除不能大腸癌に対する一次・二次治療として分子標的治療薬の併用は推奨されるか？

一次治療としては、Bevacizumab, 抗 EGFR 抗体薬のいずれかを併用することを強く推奨する。
(推奨度 1・エビデンスレベル A)

二次治療としては、

- 1) 血管新生阻害薬を併用することを強く推奨する。(推奨度 1・エビデンスレベル A)
- 2) 抗 EGFR 抗体薬を併用することを弱く推奨する。(推奨度 2・エビデンスレベル A)

切除不能進行再発大腸癌に対する一次治療における分子標的治療薬併用の有用性は、bevacizumab (BEV), 抗 EGFR 抗体薬である cetuximab (CET) および panitumumab (PANI) においてのみ示されている。また、近年報告されたマイクロサテライト不安定性陽性の大腸がんにおいては pembrolizumab (PEM) 単独療法の有用性が証明され承認されている (CQ XX 参照)。

一方、ramucirumab (RAM), aflibercept beta (AFL), regorafenib (REG), binimetinib (BINI) は、一次治療における有用性は検証されておらず、併用は推奨されない^{190,191,208)}。

FOLFOX/CAPOX¹⁶¹⁾ および capecitabine 療法¹⁷⁹⁾ に対して BEV 併用療法はプライマリーエンドポイントである無増悪生存期間における上乗せ効果を示した。また、国内で実施された SOFT 試験¹⁵⁴⁾, WJOG4407G 試験¹⁵⁶⁾, TRICOLORE 試験¹⁶⁶⁾ で、SOX, FOLFOX, FOLFIRI, IRI+S-1 と BEV の併用療法は、同程度の良好な治療成績を示し、毒性も忍容可能であったことが示された。FOLFOXIRI に対しては、TRIBE 試験^{155,172)} を含む 2 つの RCT の統合解析から、FOLFOXIRI 療法に対して BEV 併用の無増悪生存期間、全生存期間への上乗せ効果が示されている⁵⁶⁸⁾。

RAS 野生型において、FOLFIRI/FOLFOX と抗 EGFR 抗体薬の併用療法はプライマリーエンドポイントである無増悪生存期間およびセカンダリーエンドポイントである全生存期間、奏効割合での上乗せ効果を示した^{168,169,569)}。しかしながら、経口フツ化ピリミジン薬+OX もしくは IRI と抗 EGFR 抗体薬との併用療法は、その有用性は確認されていないことに注意が必要である⁵⁷⁰⁾。経口フツ化ピリミジン薬+抗 EGFR 抗体薬との併用療法は、第Ⅱ相試験で有効性と安全性が報告されており、強力な治療が適応とならない患者での一次治療としては選択肢となり得る。

RAS 野生型に対する、6 つの RCT (FIRE-3 試験, CALGB/SWOG80405 試験, PEAK 試験, CRYSTAL 試験, PRIME 試験, 20050181 試験) の統合解析にて、原発巣占居部位 (右側 [盲腸, 上行結腸, 横行結腸] または左側 [下行結腸, S 状結腸, 直腸]) と分子標的治療薬 (BEV または抗 EGFR 抗体薬) の治療効果との相関が報告され²¹⁷⁾, RAS/BRAF 野生型大腸癌には、原発巣占居部位が左側ではより抗 EGFR 抗体薬が、右側ではより BEV 併用が推奨される²¹⁵⁾。ただし、分子標的治療薬の副作用プロファイルなどを考慮した選択も可能である。なお、RAS 変異または BRAF 変異大腸癌には原発巣占居部位によらず BEV 併用が推奨される²¹⁵⁾。また、BRAF 変異大腸癌では FOLFOXIRI+BEV 併用療法の高い有効性が報告されていることから、年齢、PS や併存疾患の有無を考慮して適用可能と判断されれば、第一選択として推奨される¹⁷²⁾。

以上より、切除不能進行再発大腸癌に対する一次治療において、使用禁忌がない限り、BEV、抗 EGFR 抗体薬、そして MSI-H における Pemb のいずれかを併用することが推奨される。*RAS/BRAF* 野生型では、副作用プロファイル、併用レジメン、患者の嗜好、原発巣占居部位などを考慮して BEV、抗 EGFR 抗体薬いずれかを選択する。一次治療レジメン選択前に *RAS* および *BRAF* 遺伝子検査、MSI 検査を実施することが望ましい。

一次治療に分子標的治療薬が併用されていない場合の二次治療に関しては、BEV (FOLFOX±BEV)、AFL (FOLFIRI±AFL) は第Ⅲ相試験により、有意な生存期間の延長が示されている (ECOG3200 試験²⁰¹⁾、VELOUR 試験¹⁹¹⁾)。抗 EGFR 抗体薬 (CET, PANI) 併用療法は、大多数が一次治療に分子標的薬が投与されていない二次治療としての第Ⅲ相試験 (EPIC 試験¹⁹⁷⁾、181 試験¹⁹⁵⁾) の結果、無増悪生存期間の延長、奏効割合の増加、QOL 向上に寄与することが示されたが、全生存期間は、IRI ベースの化学療法単独群に対して有意な改善は確認されなかった。以上より、二次治療として抗 EGFR 抗体薬は提案される治療であるが (腫瘍縮小効果を期待したい状況や病勢により三次治療までの継続が困難であることが予想される症例、など)、血管新生阻害薬 (BEV/RAM/AFL) 併用が可能な場合には二次治療として BEV/RAM/AFL 併用療法を行い、三次治療として抗 EGFR 抗体薬の投与を行うことが望ましい。

BEV を含む一次治療が施行された場合の二次治療における分子標的治療薬の併用に関しては、化学療法+BEV の継続投与 (bevacizumab beyond progression: BBP) (ML18147 試験¹⁸⁷⁾)、FOLFIRI+RAM 併用療法 (RAISE 試験¹⁹⁰⁾) FOLFIRI+AFL 併用療法 (VELOUR 試験¹⁹¹⁾) はそれぞれ第Ⅲ相試験により、プライマリーエンドポイントである全生存期間を有意に延長した。一方、*RAS* 野生型を対象に BEV を含む一次治療後の二次治療として抗 EGFR 抗体の併用効果を検証した第Ⅲ相試験は報告されていない。BEV 併用療法後の二次治療として抗 EGFR 抗体薬併用療法と BEV 併用療法を比較するランダム化第Ⅱ相試験 (SPIRITT 試験⁵⁷¹⁾、WJOG6210G 試験⁵⁷²⁾、PRODIGE18 試験⁵⁷³⁾) では、奏効割合はいずれも抗 EGFR 抗体薬併用群が良好であったが、全生存期間、無増悪生存期間はいずれも有意差を認めなかった。以上より、一次治療で BEV を投与した場合の二次治療における BEV/RAM/AFL 療法は、いずれも全生存期間の延長を示しており、推奨される。抗 EGFR 抗体薬は、一次治療で BEV を投与した後の二次治療において腫瘍縮小効果を期待したい状況 (治癒切除の可能性や症状緩和など) や病勢により三次治療までの継続が困難であることが予想される症例に対しては考慮される。また、BEV/RAM/AFL の選択は副作用プロファイル、医療コストなどを含めリスクベネフィットを考慮し、化学療法単独の選択肢も含めて治療法を選択することが望ましい。血管新生阻害薬の使い分けに関しては、各臨床試験における subset 解析^{574,575)} やバイオマーカー解析⁵⁷⁶⁾ からいくつか検討に値する因子は公表されているが、まだ確立されたものはない。

一次治療に抗 EGFR 抗体薬が投与された場合の二次治療に関しては、併用する分子標的治療薬を評価する第Ⅲ相臨床試験は実施されておらずエビデンスは乏しい。しかしながら、BEV 使用例が含まれていないという観点からは ECOG3200 試験や VELOUR 試験で認められた血管新生阻害薬の併用効果が抗 EGFR 抗体薬後の二次治療としても期待できると考えられる。また、有効な

治療薬を使い切るという観点からも、抗 EGFR 抗体薬後の二次治療としても血管新生阻害薬の併用療法は推奨される治療と考える。一方、抗 EGFR 抗体薬の増悪後の継続使用 (beyond progression) は、その有効性に関するエビデンスが不十分で確立されておらず、副作用の観点から現時点では推奨されない。

CQ 22: 切除不能大腸癌に対する後方治療は推奨されるか？

フツ化ピリミジン, オキサリプラチン, イリノテカン, 血管新生阻害薬, 抗 EGFR 抗体薬(RAS 野生型の場合)に不応または不耐(投与不適を含む)となった場合の後方治療を行うことを推奨する。

- ・Regorafenib 療法(推奨度 1・エビデンスレベル A)
- ・FTD/TPI 療法(推奨度 1・エビデンスレベル A)
- ・FTD/TPI+BEV 療法(推奨度 2・エビデンスレベル B)

切除不能大腸癌では, フツ化ピリミジン, オキサリプラチン, イリノテカン, 血管新生阻害薬, 抗 EGFR 抗体薬(RAS 野生型の場合)に不応または不耐(投与不適を含む)となった際の後方治療として, regorafenib 療法(REG)および trifluridine(FTD)/tipiracil 塩酸塩(TPI)単独療法(TAS-102, 以下 FTD/TPI)の有用性が, 日本人患者も含まれたプラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験 CORRECT 試験²⁰⁸⁾⁵⁷⁷⁾および RECOURSE 試験²¹⁰⁾⁵⁷⁸⁾により, 検証されている(CORRECT 試験: 全生存期間中央値 6.4 vs. 5.0 カ月, ハザード比 0.77, 95%信頼区間 0.64-0.94, $p=0.0052$; RECOURSE 試験: 全生存期間中央値 7.1 vs. 5.3 カ月, ハザード比 0.68, 95%信頼区間 0.58-0.81, $p<0.001$)。

有害事象として, REG では手足皮膚反応, 疲労, 下痢, 高血圧等の非血液毒性が, FTD/TPI では白血球・好中球減少症などの血液毒性の頻度が高く, 有害事象のプロファイルが異なる。以上より, REG および FTD/TPI はいずれも生存期間の延長が確認されており, 副作用に留意が必要であるが, 推奨される治療である。なお, PS 2 以上の患者に対しては REG および FTD/TPI のいずれも有効性・安全性は確立されておらず, 治療適応外とし対症療法を選択するのが望ましい。また, 安全性を高めるため, REG については, 160 mg/日の標準用量で治療を開始せず, 80 mg あるいは 120 mg から開始し副作用が軽度であれば増量していくストラテジーが試みられており, 有効性を損なわずに安全に投与できる可能性が示唆されている^{A)}。

REG および FTD/TPI のどちらが先に実施するのが良いかは, 両治療を直接比較した RCT がないたため, 現時点では明らかではない。大腸癌研究会が行った後方視的研究における 650 名の傾向スコア解析⁵⁸¹⁾では, 生存期間のハザード比は 0.96(95%信頼区間 0.78-1.18, $p=0.69$)であり, 両薬剤の有効性は同程度と考えられることから, リスクとベネフィットを考慮したうえで選択することが望ましい。

また, FTD/TPI と BEV の併用療法は, 本邦で実施された第Ⅱ相試験にて良好な有効性が示唆され(C-TASK FORCE 試験⁵⁸³⁾), 欧州で実施された FTD/TPI 療法とのランダム化比較第Ⅱ相試験では, 主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が示された(中央値 4.6 vs. 2.6 カ月, ハザード比 0.45, 95%信頼区間 0.29-0.72, $p=0.0015$)。一方で, 有害事象として Grade 3 以上の重篤な好中球減少の増加も報告されていることに留意が必要である(67% vs. 38%)。また, 高齢者(緩徐な進行の肺転移単独例などを含む)を対象に初回治療として Cape + BEV 療法と FTD/TPI + BEV 療法とを比較した第Ⅱ相試験(TASCO-1 試験^{B)})では, FTD/TPI + BEV 群で無増

悪生存期間が良好な傾向を示し、第Ⅲ相試験での検証が行われている⁹⁾。以上より、後方治療としてのFTD/TPIとBEVの併用療法は、好中球減少を含む有害事象に留意が必要であるものの、FTD/TPI療法と比較して有効性が高い可能性が示唆され、後方治療のオプションのひとつと考えられる。第Ⅲ相試験での検証結果が待たれる。

抗EGFR抗体薬に不応のRAS野生型に対し、一定期間抗EGFR抗体薬を含まない治療を行った後に再度抗EGFR抗体薬を投与するリチャレンジ療法の開発が行われている。一次治療としてFOLFIRI+抗EGFR抗体薬併用療法を行い奏効が認められた患者を対象に、二次治療としてBEV併用療法を施行後、三次治療としてイリノテカン+セツキシマブ療法を行う第Ⅱ相試験(CRICKET試験¹⁰⁾)では奏効割合21%、病勢制御割合54%と報告されている。また、奏効が認められた患者では、治療前の血液循環腫瘍DNA(circulating tumor DNA; ctDNA)検査にてRAS変異が認められなかったことが報告されている。本邦でも、ctDNAからRAS遺伝子変異を検出するOncoBEAM™ RAS CRCキットが2020年8月に保険償還されている。しかしながら、抗EGFR抗体薬のリチャレンジ療法は、現時点ではランダム化比較試験により有用性を示したエビデンスはなく、後方治療としての位置づけは今後の検討課題である。

208) Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al: CORRECT Study Group: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–312

210) Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1909–1919

577) Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y, et al: Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. *Invest New Drugs* 2015; 33: 740–750

578) Van Cutsem E, Mayer R, Laurent S, et al: The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2018; 90: 63–72 (差し替え)

579) Li J, Qin S, Xu R, et al; CONCUR Investigators: Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 619–629

211) Xu J, Kim TW, Shen L, et al: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: The TERRA study. *J Clin Oncol* 2018; 36: 350–358

580) Abrahao ABK, Ko YJ, Berry S, et al: A comparison of regorafenib and TAS-102 for metastatic colorectal cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17: 113–120

- 581) Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, et al: Propensity score analysis of regorafenib versus trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy (REGOTAS): A Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Multicenter Observational Study. *Oncologist* 2018; 23: 7–15
- 582) Shitara K, Yamanaka T, Denda T, et al: REVERCE: A randomized phase II study of regorafenib followed by cetuximab versus the reverse sequence for previously treated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2018 Dec 3 [Epub ahead of print]
- 583) Kuboki Y, Nishina T, Shinozaki E, et al: TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE): an investigator-initiated, open-label, single-arm, multicentre, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1172–1181
- A) Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 1070–1082
- B) Van Cutsem E, Danielewicz I, Saunders MP, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with untreated metastatic colorectal cancer ineligible for intensive therapy: the randomized TASCO1 study. *Ann Oncol.* 2020 ; 31 :1160–1168.
- D) André T, Saunders M, Kanehisa A, et al. First-line trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for unresectable metastatic colorectal cancer: SOLSTICE study design. *Future Oncol.* 2020; 16: 21–29.
- E) Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: A phase 2 single-arm clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5: 343–350

CQ 23: 切除不能大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害薬は推奨されるか？

1. MSI-H または dMMR の切除不能大腸癌一次治療例に、抗 PD-1 抗体薬療法を行うことを強く推奨する。(推奨度 1・エビデンスレベル A)
2. MSI-H または dMMR の切除不能大腸癌既治療例に、抗 PD-1 抗体薬療法、または抗 PD-1 抗体薬+抗 CTLA-4 抗体薬併用療法を行うことを強く推奨する。(推奨度 1・エビデンスレベル A)
3. TMB-H の切除不能大腸癌に、ペムブロリズマブ療法を行うことを弱く推奨する(推奨度 2・エビデンスレベル C)

DNA ミスマッチ修復 (mismatch repair: MMR) 機能に欠損がある腫瘍は (deficient MMR: dMMR), 高頻度マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability-high: MSI-H) を示し, 細胞内に体細胞変異の蓄積を来し (hypermutation), ネオアンチゲン数も多くなることから, 免疫原性が高くなり免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待される。一方, 切除不能の dMMR/MSI-H 切除不能大腸癌は予後不良な傾向があり, フッ化ピリミジンを含む治療の有効性が乏しいことが報告されている[1,2]。

KEYNOTE-177 試験は MSI-H/dMMR の切除不能大腸癌初回治療例を対象に抗 PD-1 抗体薬のペムブロリズマブ (Pembro) と標準治療 (mFOLFOX6/FOLFIRI±BEV/CET) を比較した臨床第 III 相試験であり, 主要評価項目の一つである PFS は Pembro 群で有意に延長した (Pembro vs. 標準治療; PFS 中央値 16.5 ヶ月 vs. 8.2 ヶ月; HR 0.60; 95% CI, 0.45-0.80; p=0.0002) [3]。安全性に関しては Grade 3 以上の有害事象が Pembro 群で 56%, 標準治療群で 78% と Pembro 群で低い傾向にあり, 免疫関連有害事象は Pembro 群で多い傾向であった (31% vs. 13%)。以上の結果に基づき, 2021 年 X 月に MSI-H の切除不能大腸癌初回治療例に対して Pembro の適応が拡大された。以上から, MSI-H 切除不能大腸癌の初回治療として Pembro 療法が強く推奨され, 治療開始前に MSI 検査を実施して MSI status を明らかにしておくことが望ましい。

MSI-H または dMMR の切除不能大腸癌既治療例を対象とした第 II 相試験として Pembro, 抗 PD-1 抗体薬のニボルマブ (Nivo), 抗 CTLA-4 抗体薬のイピリムマブ (Ipi) と Nivo の併用療法について報告されている。Pembro については KEYNOTE-164 試験で, 奏効割合 33% であった [4]。また, 1 年, 2 年無増悪生存 (PFS) 率はコホート A で各々 34%, 31%, コホート B で 41%, 37% と長期の病勢コントロールが得られる症例を認めた [5]。Nivo は, CheckMate-142 試験において, 奏効割合 36%, 1 年, 2 年 PFS 率 44% と Pembro と同程度の有効性を示した [6]。また, CheckMate-142 試験の既治療例に対する Ipi と Nivo の併用療法コホートにおいて, 奏効割合 55%, 1 年 PFS 率 71% と良好な成績を示した [7]。CheckMate-142 試験は比較試験ではないものの, グレード 3 以上の有害事象の頻度は Nivo で 20%, Ipi+Nivo で 32%, なかでも AST 上昇が各々 0%, 8%, ALT 上昇が各々 1%, 7% と肝機能障害の頻度が高い傾向であった。以上の結果から, もし一次治療で抗

PD-1 抗体薬療法が使用されなかった場合、二次治療以降で抗 PD-1 抗体薬療法、もしくは抗 PD-1 抗体薬+抗 CTLA-4 抗体薬併用療法を実施することを推奨する。

一方、pMMR または Non-MSI-H 大腸癌に対しては、抗 PD-1 抗体薬単剤療法は無効であり、推奨されない。現在、免疫チェックポイント阻害薬併用療法の臨床試験が行われているが、現時点ではその有用性は明らかではなく臨床試験以外では使用されるべきではない。

免疫チェックポイント阻害薬の使用の際には、免疫関連の有害事象が一定の頻度で認められ、さらに抗 CTLA-4 抗体薬併用療法では、他癌腫における報告と同様、抗 PD-1 抗体薬単剤療法と比較して、その頻度が高くなることから、使用にあたっては注意深いモニタリングと発現時の適切な対応が必要である(がん免疫療法ガイドライン第 2 版、適正使用ガイド等を参照のこと)。

近年、腫瘍遺伝子変異量が高い(tumor mutation burden-high: TMB-H)固形癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性が報告され[8]、米国 FDA は 2020 年 6 月に大腸癌を含む TMB-H ($\geq 10\text{mut/Mb}$)固形癌既治療例に対して Pembro を承認した。またコンパニオン診断薬として FoundationOneCDxアッセイも承認された。本邦でも、2021 年 3 月に Pembro の TMB-H 固形癌機治療例への適応拡大申請がされている。

- 1) Tran B, Kopetz S, Tie J et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011; 117: 4623–4632.
- 2) Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5322–5330.
- 3) André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite–Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2207–2218.
- 4) Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch–Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509–2520.
- 5) Le DT, Kim TW, Van Cutsem E et al. Phase II Open–Label Study of Pembrolizumab in Treatment–Refractory, Microsatellite Instability–High/Mismatch Repair–Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE–164. *J Clin Oncol* 2020; 38: 11–19.
- 6) Overman MJ, McDermott R, Leach JL et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair–deficient or microsatellite instability–high colorectal cancer (CheckMate 142): an open–label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1182–1191.
- 7) Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair–Deficient/Microsatellite Instability–High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 773–779.
- 8) Marabelle A, Fakih M, Lopez J et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective

biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1353–1365.

（原）
禁止转载

CQ XX: BRAFV600E 変異切除不能大腸癌に対する BRAF 阻害薬は推奨されるか？

BRAFV600E 変異切除不能大腸癌既治療例に、ENCO+CET+BINI, または ENCO+CET 療法を行うことを強く推奨する。(推奨度 1・エビデンスレベル A)

BRAFV600E 変異を有する切除不能大腸癌は極めて予後が不良であり、薬物療法の効果が乏しいことが知られている[1,2]。

BEACON CRC 試験は、BRAFV600E 変異切除不能大腸癌を対象に、BRAF 阻害薬のエンコラフェニブ(ENCO)とセツキシマブ(CET)、MEK 阻害薬のビニメチニブ(BINI)の 3 剤併用療法、および ENCO と CET の 2 剤併用療法の有効性を、イリノテカン(IRI)+CET または FOLFIRI+CET を対照群に検証した臨床第 III 相試験である[3]。主要評価項目である対照群と 3 剤併用療法の ORR は各々 2%, 26% ($p<0.001$)、OS は各々 5.4 ヶ月、9.0 ヶ月(ハザード比 [HR] 0.52; 95% 信頼区間 [CI] 0.39–0.70; $p<0.001$)と 3 剤併用療法群で有意に良好であった。また、2 剤併用療法群も対照群と比較し、ORR は 20% ($p<0.001$)、OS 中央値は 8.4 ヶ月 (HR 0.60; 95% CI 0.45–0.79; $p<0.001$)と有意に良好であった。安全性は、3 剤併用療法群、2 剤併用療法群、対照群におけるグレード 3 以上の有害事象発生頻度は各々 58%, 50%, 61%、有害事象による治療中止割合は 7%, 8%, 11%であった。

以上より、化学療法歴のある BRAFV600E 変異切除不能大腸癌に対して、ENCO +CET+BINI, または ENCO+CET 療法は推奨される。前述の BRAFV600E 変異切除不能大腸癌の特性を考慮すれば、二次治療以降の治療として有効性が期待できる本治療を、後方治療に取っておくのではなく、二次治療として実施することが適切であると考えられる。

なお、BEACON CRC 試験の探索的解析において、3 剤併用療法は 2 剤併用療法と比較して、死亡リスクの低下効果に差を認めなかった[4]ことから、まずは 2 剤併用療法の適否を検討すべきである。しかしながら、3 剤併用療法で ORR および奏効の深さ(標的病変の腫瘍径和の縮小率)が 2 剤併用療法よりも良好な傾向を示し、2 剤併用療法と 3 剤併用療法のサブグループ解析では、ECOG Performance Status が 1、転移臓器 3 個以上、血清 CRP 高値 (>1 mg/dL)、原発巣切除歴なし、のグループでは 2 剤併用療法よりも 3 剤併用療法の死亡リスクが低い傾向にあった。つまり、これら比較的腫瘍量が多いと考えられる患者集団では、2 剤併用療法では治療効果が不十分である可能性が示唆される。安全性は、3 剤併用療法は 2 剤併用療法と比較して下痢、嘔吐、皮疹などの有害事象の発生頻度が高いことに留意が必要である。一方、2 剤併用療法は頭痛、関節痛、色素性母斑、続発性悪性腫瘍などの発生頻度が高い傾向があることから、一概に 3 剤併用療法と比較して 2 剤併用療法の安全性が高いという訳ではない。

以上より、実地診療では、3 剤併用療法および 2 剤併用療法で有効性が期待できる集団と安全性プロファイルが異なる点、ならびに治療コストなどを総合的に考慮してレジメンを選択し、週 1 回の CET 投与のための来院の際に注意深く患者を観察するとともに、適正使用ガイドなどを参考に適切に減量、休薬しながら治療を進めることが推奨される。なお、利便性の観点から、CET 投与は

隔週投与法(500mg/m²)とすることも可能である。

- 1) Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. Clin Cancer Res 2014; 20: 5322–5330.
- 2) Modest DP, Ricard I, Heinemann V et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. Ann Oncol 2016; 27: 1746–1753.
- 3) Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med 2019; 381: 1632–1643.
- 4) Kopetz S, et al. Encorafenib plus Cetuximab With or Without Binimetinib for BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Quality of Life Results from a Randomized, 3-Arm, Phase 3 Study vs. the Choice of Either Irinotecan or FOLFIRI plus Cetuximab (BEACON CRC). ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium 2020

CQ XY: 切除不能大腸癌に対する包括的がんゲノムプロファイリング検査は推奨されるか？

全身状態及び臓器機能等から本検査施行後に薬物療法の適応となる可能性が高い患者に対し、適切な時期に、包括的がんゲノムプロファイリング検査を行うことを弱く推奨する。

(推奨度 2・エビデンスレベル B)

包括的ゲノムプロファイリング検査(以下、CGP 検査)は、2018 年 12 月に腫瘍組織を用いた「OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム」,「FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル」が薬事承認され、2019 年 7 月より保険適用となった。包括的がんゲノムプロファイリング検査(CGP 検査)の目的は、多数の遺伝子を網羅的に解析するゲノムプロファイルから治療方針策定の補助となる遺伝子異常の情報を得て、最適ながん薬物療法を提供することである。大腸癌では、CGP 検査を実施しエキスパートパネルで推奨された場合、TMB-H の場合にはペムブロリズマブ療法(保険診療)やニボルマブ療法(患者申出制度)、*NTRK* 融合遺伝子陽性例にはエヌトレクチニブ/ラロトレクチニブ療法(保険診療)、*ERBB2* 増幅例には HER2 標的療法(保険未適用のため治験等の活用)、*ROS1* 融合遺伝子陽性例は ROS1 阻害薬(保険未適用のため治験等の活用)などの医療を提供できる可能性がある。ただし、各遺伝子異常の頻度は低く、これらに対する治療薬と標準治療の有用性を直接比較したデータはない。また、検査実施施設・治験実施施設も限定されている。なお、2021 年 3 月には血漿検体を用いた CGP 検査として新たに FoundationOne®Liquid CDx が薬事承認された。組織 CGP と比較して、①検体採取が容易、②採取時点における腫瘍遺伝子異常情報が取得可能、③結果判明までの時間が短い、などの利点がある一方で、①腫瘍量が十分でない場合など偽陰性が高くなる可能性、②加齢に伴うクローン性造血(clonal hematopoiesis of indeterminate potential; CHIP)により偽陽性が高くなる可能性、③遺伝子増幅や融合など検出されにくい遺伝子異常がある、などの課題も指摘されている。血漿CGPと組織CGPの最適な使い分けについては今後の課題である。

CGP 検査の留意事項には「標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者(終了が見込まれる者を含む。)であって、関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した者に対して実施する場合に限り算定できる。」と記載されている(保医発 0531 第 1 号 令和元年 5 月 31 日)。切除不能大腸癌では、一次治療を開始後、約 15%の患者で治癒切除が可能となる(conversion)一方、大部分の患者では一次治療途中から延命目的の緩和的薬物療法となり、いずれかのタイミングで標準治療が終了することが見込まれる。一方で、後方治療として推奨される REG および FTD/TPI は、無増悪生存期間中央値 2 カ月程度と報告されており、これらによる後方治療中もしくは終了した時点で本検査を実施した場合、結果返却までに、患者の全身状態が悪化し、CGP 検査で有望な治療が提案されたとしても実際に治療を受ける機会を逸する可能性が懸念される。また、エヌトレクチニブ/ラロトレクチニブ療法、および TMB-H 大腸癌に対するペムブロリズマブ療法は、1 レジメン以上の治療歴を有

する固形癌患者に対し臓器横断的な有効性が認められており、二次治療以降での有用性が示されている。また、「全身状態及び臓器機能等から本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高い」との記載があることから、すでに ECOG PS が不良、重度の肝機能障害、腎機能障害などで回復の見込みがない場合には、CGP 検査の適応はないと考えられる。また、CGP 検査の有益性を最大限高めるためには、検査結果返却までに通常 4 週間以上を要することを考慮して検査のタイミングを判断する必要がある。

以上より、切除不能進行再発大腸癌の患者に対し、一次治療開始後から後方治療移行時までの適切な時期に、CGP検査を実施することが望ましい。検査のタイミングは、腫瘍量、腫瘍進行速度や治療抵抗性には個体差が大きいことを十分考慮し、患者の病態に応じた適切なタイミングで本検査を実施する。さらに、実地臨床において本検査を患者に提案する際には、実際に検査を受けた患者のうち治験に参加できる患者の割合は5%未満と報告されていること、実際の患者さんの治験実施施設への通院などの負担にも配慮する必要がある。

なお、検査の詳細については、次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドンス(日本臨床腫瘍学会/日本癌治療学会/日本癌学会)、大腸がん遺伝子関連検査等のガイドンス(日本臨床腫瘍学会)、血中循環腫瘍 DNA を用いたがんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言(日本臨床腫瘍学会/日本癌治療学会/日本癌学会)等も参照のこと。