

# 2

## 大腸癌の術後補助療法 —最適な使い分け—

岡野尚弘<sup>1)</sup>，長島文夫<sup>2)</sup>，古瀬純司<sup>3)</sup>

1) 杏林大学医学部 腫瘍内科学 助教

2) 杏林大学医学部 腫瘍内科学 教授 / 杏林 CCRC 研究所 所長

3) 杏林大学医学部 腫瘍内科学 教授

大腸癌に対する術後補助療法は、Stage IIIでは実施することが推奨されており、再発高リスク Stage IIおよび遠隔転移巣切除後においては、実施することを考慮すると位置付けられている。治療レジメンに関しては、フッ化ピリミジン単独療法とオキサリプラチン併用療法の2つの選択肢があり、再発リスクと個々の患者の状態や価値観に応じて選択する。IDEA collaborationの結果から、カペシタビン+オキサリプラチン併用療法であれば、再発リスクにかかわらず3か月投与でよいことが示唆された。70歳以上の高齢者に対しても、術後補助療法の適応がある全身状態であれば実施することが推奨されるが、オキサリプラチン併用療法を行うべきか一定の見解が得られていない。肝転移治癒切除後に対する術後補助療法は、再発を減らす効果はあると考えられるが、生存期間の延長は示されていない。現在、リキッドパイプシーを用いた大腸癌術後補助療法における個別化医療確立を目的とした、CIRCULATE-Japanプロジェクトが進行中である。

### はじめに

大腸癌に対する術後補助療法は、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行われる。Stage IIIでは、術後補助療法を実施することが推奨されており、再発高リスク Stage IIおよび遠隔転移巣切除後においては、実施することを考慮すると位置付けられている。術後補助療法は、術後8週頃までに開始することが望ましい。大腸癌の術後補助療法の臨床試験は「結腸癌および直腸S状部癌(RS癌)」または「結腸

癌およびRS癌，上部直腸癌(Ra癌)」を対象として実施されているため、本稿で取り上げる臨床試験においては特に断りがない限り、これらを対象とした臨床試験である。直腸癌に対する術後補助療法のエビデンスは結腸癌と比較して少ないものの、化学療法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。

本稿では大腸癌の術後補助療法について、治療の変遷、最近の報告と取り組みの概要を述べる。

表1 フッ化ピリミジン単独療法の比較試験

試験名	対象 (Stage)	レジメン	n	3年 DFS 率	ハザード比 (95% CI)	p 値	5年 OS 率	ハザード比 (95% CI)	p 値	文献
NSABP C-06	Stage II (47%), III (53%)	UFT+LV	781	74.5%	1.004 (0.847-1.190)	—	78.5%	1.014 (0.825-1.246)	—	6
		5-FU+LV	770	74.5%			78.7%			
JCOG0205	Stage III	UFT+LV	546	77.8%	1.016 (0.838-1.232) *	p=0.0236#	87.5%	1.055 (0.772-1.442)	—	7
		5-FU+LV	546	79.3%			88.4%			
X-ACT	Stage III	Cape	1,004	64.2%	0.87 (0.75-1.00)	p<0.001##	81.3%	0.84 (0.69-1.01)	p<0.001##	8
		5-FU+LV	983	60.6%			77.6%			
ACTS-CC	Stage III	S-1	758	75.5%	0.85 (0.70-1.03)	p<0.001#	—	—	—	9
		UFT+LV	760	72.5%			—			
JCOG0910	Stage III	S-1	782	77.9%	1.23 (0.89-1.70) **	p=0.46#	95.4%***	1.18 (0.83-1.68)	—	11
		Cape	782	82.0%			96.3%***			

DFS: 無病生存期間, CI: 信頼区間, OS: 全生存期間, LV: ロイコボリン, Cape: カペシタビン

\* 91.3% CI

# 非劣性

\*\* 99.05% CI

\*\* 同等性

\*\*\*3年 OS

### フッ化ピリミジン単独療法のエビデンス

1980年代後半から1990年代前半にかけて、手術単独に対する術後補助化学療法の有効性を検証する臨床試験が欧米で実施された。最初に、Intergroup-0035試験でフルオロウラシル(5-FU)+レバミゾール療法が、手術単独と比較して無再発生存期間(RFS)と全生存期間(OS)において優越性を示した<sup>1)</sup>。一方、IMPACT試験(3つのランダム化比較試験の統合解析)、NCCTG試験で、5-FU+ロイコボリン(LV)療法が手術単独と比較して、RFS, OSにおいて優越性を示した<sup>2,3)</sup>。5-FU+レバミゾール療法と5-FU+LV療法を比較したIntergroup-0089試験、NSABP C-04試験で、5-FU+LV療法の良好な治療成績が示され、5-FU+LV療法が標準治療となった<sup>4,5)</sup>。

その後、経口フッ化ピリミジン系薬であるテガフル・ウラシル(UFT)+LV、カペシタビン(Cape), S-1の5-FU+LV療法に対する同等性または非劣性が示された(NSABP C-06試験, JCOG0205試験, X-ACT試験, ACTS-CC試験)(表1)<sup>6-9)</sup>。S-1に関しては、日本で行われたStage II/IIIの直腸癌(Ra癌, 下部直腸癌:Rb癌)を対象としたACTS-RC試験において、S-1の1年間投与がUFTの1年間投与と比較してRFSが有意に良好であっ

たが<sup>10)</sup>、結腸癌を対象(RS癌, Ra癌を含む)にCapeに対する非劣性を検証したJCOG0910試験では、中間解析の結果、無病生存期間(DFS)においてS-1の非劣性は証明できないと判断され、効果安全性委員会から試験の早期中止による結果の公表が勧告された(表1)<sup>11)</sup>。

以上より、フッ化ピリミジン単独療法を行う場合、結腸癌に対しては①5-FU+LV, ②UFT+LV, ③Capeの選択肢があり、S-1は使用すべきではない。直腸癌に対しては、S-1も選択肢の1つとなり得る。経口フッ化ピリミジンではUFT+LVは肝機能障害、Capeは手足症候群、S-1は下痢、口内炎、食欲不振の有害事象の頻度が高くなり、個々の患者に応じて使い分けていく。

### 併用療法のエビデンス

オキサリプラチン併用レジメンであるFOLFOX4療法, FLOX療法, CapeOX療法と5-FU+LV療法を比較したMOSAIC試験, NSABP C-07試験, NO16968試験が欧米で実施された(表2)<sup>12-16)</sup>。オキサリプラチン併用療法が、5-FU+LV療法と比較して再発・死亡の相対リスクを約20%減少させることが、3つのランダム化比較試験で再現性をもって示されている。切除不能・再発大腸癌で有効性が示されているイリノテカン併用レジメ