

## 特集：分子標的治療の進歩と現状 Part 2

## 大腸癌における分子標的治療

## Molecular Targeted Therapy for Colorectal Cancer

船 越 和 博

Kazuhiro FUNAKOSHI

## 要 旨

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、一次から三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。大腸癌での分子標的治療薬は2種類あり、抗VEGF(血管内皮増殖因子)抗体薬のベバシズマブと抗EGFR(上皮細胞増殖因子受容体)抗体薬であるセツキシマブ、パニツムマブである。抗EGFR抗体薬はKRAS遺伝子野生型の症例での有効性が示され、KRAS遺伝子変異の有無はバイオマーカーとして有用である。化学療法の進歩で切除不能進行・再発大腸癌の生存期間中央値は約2年まで延長してきた。治療アルゴリズムに複雑に組み込まれた分子標的治療薬の有用性、特有害事象など安全性の情報を熟知し、切除不能進行・再発例や術前化学療法として転移巣を有する大腸癌症例に対して、有効な治療戦略を立てる必要がある。

## 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2010年度版大腸癌治療ガイドライン<sup>1)</sup>ではNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン<sup>2)</sup>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(図1)。この治療アル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。

## I 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2)。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<sup>3-4)</sup>、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<sup>5)</sup>。

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<sup>6-7)</sup>、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)

新潟県立がんセンター新潟病院 内科

**Key words** : 大腸癌 (colorectal cancer), 分子標的治療 (molecular targeted therapy), ベバシズマブ (bevacizumab), セツキシマブ (cetuximab), パニツムマブ (panitumumab)

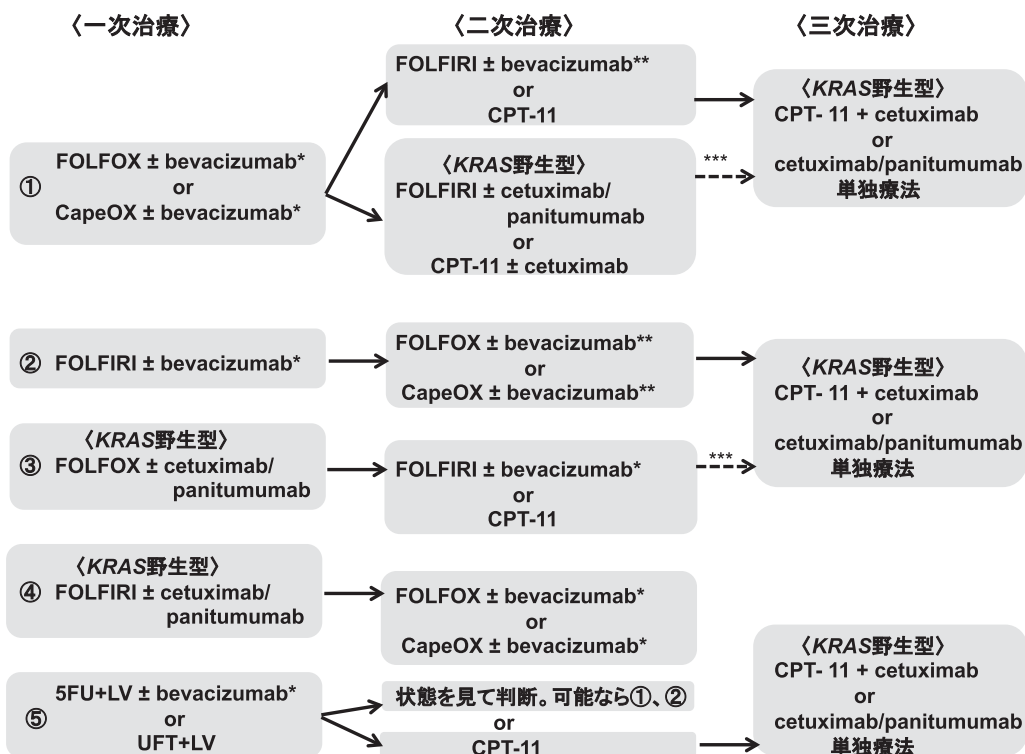


図1 日本での切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法の基本的治療戦略 (文献<sup>1)</sup>より引用・改変)

\* : bevacizumabの投与が推奨されるが、投与の適応でないと判断した場合はその限りではない。  
 \*\* : 一次治療においてbevacizumabを投与していない場合、および一次治療の効果が持続しているがCPT-11やL-OHPの毒性のために投与を中止した場合は、二次治療でbevacizumabの投与が推奨される。  
 \*\*\* : 二次治療までに抗EGFR抗体薬を未使用の場合。

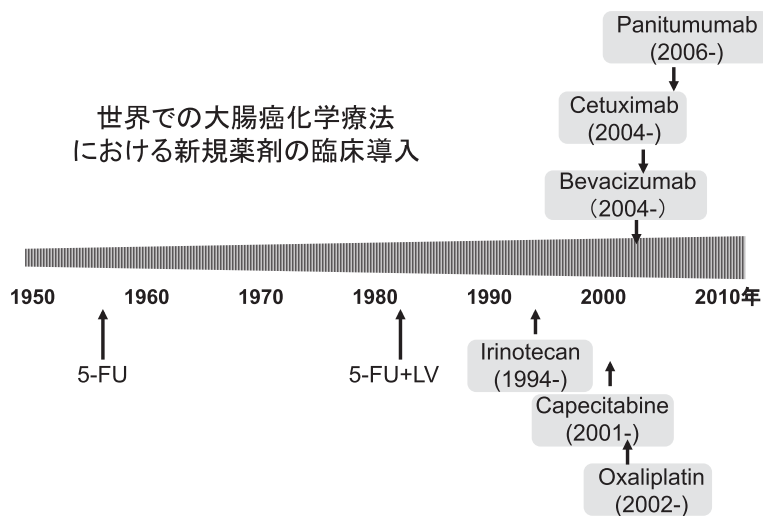


図2 切除不能進行・再発大腸癌治療薬の臨床導入

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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>、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)。

## II 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、前者はbevacizumabで、後者はcetuximabとpanitumumabである(表1)。

## III ベバシズマブ(Bevacizumab)

### 3-1) 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<sup>10-11)</sup>。

### 3-2) 一次治療としての有用性(表2)

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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。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<sup>14-15)</sup>のperiod2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<sup>16)</sup>で奏効率が改善されたこと、AVF2107試験<sup>17)</sup>で5-FU+LV+ベバシズマブ療法

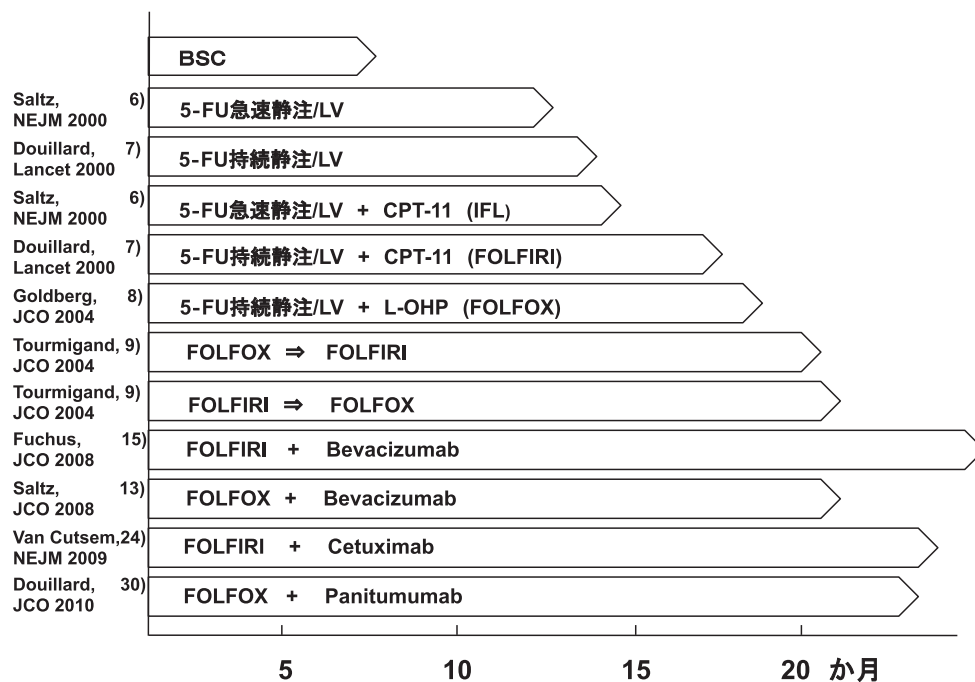


図3 切除不能進行・再発大腸癌化学療法の生存期間の推移

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
抗体のタイプ	抗VEGF抗体薬	抗EGFR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
日本での認可	2007年4月	2008年7月	2010年4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
KRAS	変異型でも効果あり	野生型で有用	野生型で有用
投与間隔	2週	1週	2週
前投与	原則不要	必要 (H1受容体拮抗薬, ステロイド)	原則不要
一次治療での併用化学療法	FOLFOX, CapeOX, FOLFIRI, 5-FU+LV	FOLFOX, FOLFIRI	FOLFOX, FOLFIRI
二次治療以降	FOLFIRI, FOLFOX, CapeOX	FOLFIRI, CPT-11	FOLFIRI
主な副作用	消化管穿孔 0.9% 創傷治癒遅延 1.2% 動脈血栓症 0.3% 静脈血栓塞栓症 1.3%	infusion reaction 20% (重度 5%未満)	infusion reaction 4% (重度 1%未満)
	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%)
	高血圧 13.0% (重篤 0.4%)	低Mg血症 33.3%	低Mg血症 28%
1か月薬価	5mg/kg : 299,754円/月 10mg/kg : 580,342円/月	1か月目 : 789,668円/月 2か月目以降 : 717,880円/月	575,546円/月
※身長170cm 体重60kg (体表面積1.7㎡の場合)			

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

臨床試験	文献	phase	化学療法	症例数	奏効率 (%)	無増悪生存期間 (月)	全生存期間 (月)	
AVF2107g	12)	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	13)	III	FOLFOX4/CapeOX+bevacizumab	699	38	9.4	21.3	
			FOLFOX4/CapeOX	701	38	8	19.9	
						p=0.99	p=0.0023	
						HR=0.83	HR=0.89	
BICC-C	14,15)	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	23)	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	24)	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	
PRIME	30)	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	

HR:Hazard Ratio

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<sup>1)</sup>。

### 3-3) 二次治療としての役割 (表3)

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<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>という観点から、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<sup>20)</sup>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<sup>21)</sup>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。

### 3-4) 有害事象

国内特定使用調査成績によるとベバシズマブの有害事象として、Grade3, 4の重篤なものは全体の14.2%であった。高血圧が最も頻度が高く13.0%(Grade 3以上0.4%)であった。出血は14.4%(Grade 3以上1.4%)で鼻出血などの粘膜出血が多くを占めたが、腫瘍関連出血に関しては注意が必要で、脳転移症例は原則使用禁忌である。蛋白尿は4.1%(Grade 3以上0.04%)で、他に消化管穿孔0.9%、創傷治癒遷延1.2%、動脈血栓症0.4%、静脈血栓塞栓症1.3%、ショック・アナフィラキシー1.0%など生命にかかわる重篤な有害事象もあり、その発現・対応には十分な注意が必要である。

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

臨床試験	文献	phase	化学療法	症例数	奏効率 (%)	無増悪生存期間 (月)	全生存期間 (月)
E3200	18)	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	25)	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	32)	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

HR:Hazard Ratio

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

臨床試験	文献	phase	化学療法	症例数	奏効率 (%)	無増悪生存期間 (月)	全生存期間 (月)
BOND-1	26)	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	27)	III	BSC+cetuximab	287	8		6.1
			BSC	285	0		4.6
					p<0.001	p<0.001 HR=0.68	p=0.005 HR=0.77
20020408	33)	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	35)	II	5-FU/LV+bevacizumab	100	1	3.5	9

HR:Hazard Ratio

## IV セツキシマブ (Cetuximab)

### 4-1) 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<sup>22)</sup>。セツキシマブはEGFRに特異的に結合することで、EGF、TNF- $\alpha$ 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れば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<sup>23-24)</sup>、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。

### 4-2) 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<sup>23)</sup>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<sup>24)</sup>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<sup>25)</sup>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<sup>26)</sup>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<sup>27)</sup>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。

### 4-3) 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<sup>24)</sup>。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<sup>28)</sup>、2010年日本のガイドラインでも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<sup>29)</sup>。

### 4-4) 有害事象

セツキシマブはヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体製剤であり、投与時にはinfusion reactionに注意する必要がある。重度のinfusion reactionの発現頻度は5%未満とされているが、投与時には抗ヒスタミン薬による予防は必須で、副腎皮質ステロイドホルモンも前投薬として併用される。多くは初回投与中から投与終了後1時間以内に認められる。また国内臨床試験時では痒疹様皮疹 (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。また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<sup>24,27)</sup>、バイオマーカーの一つとされている。また低Mg血症 (33.3%) など電解質異常、間質性肺炎にも注意を要する。

## V パニツムマブ (Panitumumab)

### 5-1) 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た。

### 5-2) 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<sup>30)</sup>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<sup>31)</sup>、20050181試験<sup>32)</sup>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<sup>33)</sup>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

カーとなっている<sup>34)</sup>。

### 5-3) 有害事象

パニツムマブに最もよく認められる有害事象は皮膚障害で、国内臨床試験では痒瘡 (65%)、皮膚乾燥 (60%)、爪囲炎 (35%) を認め、低Mg血症 (28%) や間質性肺炎にも注意が必要である。またパニツムマブは完全ヒト型抗体であるためinfusion reactionの発現は少なく (重度は1%未満)、前投薬の必要はないとされている。

## VI 切除不能進行・再発大腸癌化学療法における治療戦略 (アリゴリズム)

大腸癌治療ガイドライン2010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<sup>9)</sup>。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<sup>20)</sup>、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KRAS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<sup>26-27)</sup>。ベバシズマブはTRC-0301試験<sup>35)</sup> 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。

## VII 分子標的治療薬を用いた長期生存例

症例は60歳台、男性。2006年、他院で直腸癌にて低位前方切除を受け、Stage IIIbであった。2007

年7月、肺・肝に多発転移を認め、当科紹介となった。2007年9月より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、2009年6月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4A)。EGFR陽性、KRAS野生型であり、2011年2月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4B)。4年6か月の長期にわたり、現在もセツキシマブ併用化学療法にて治療継続中である。

## VIII 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<sup>1)</sup>、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、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<sup>36)</sup>) やセツキシマブ (CELIM試験<sup>37)</sup>) 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<sup>38)</sup>、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る。

## 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15年で大きな変貌を遂げ、一次から三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年まで延長してきたが、現状では治癒を望むことは難しい<sup>1)</sup>。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。

## 文 献

- 1) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン医師用 2010年度版. 金原出版, 東京, 2010
- 2) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology<sup>TM</sup>: [引用2011-12-15] Colon Cancer V.2.2012 [http://www.nccn.org/professionals/

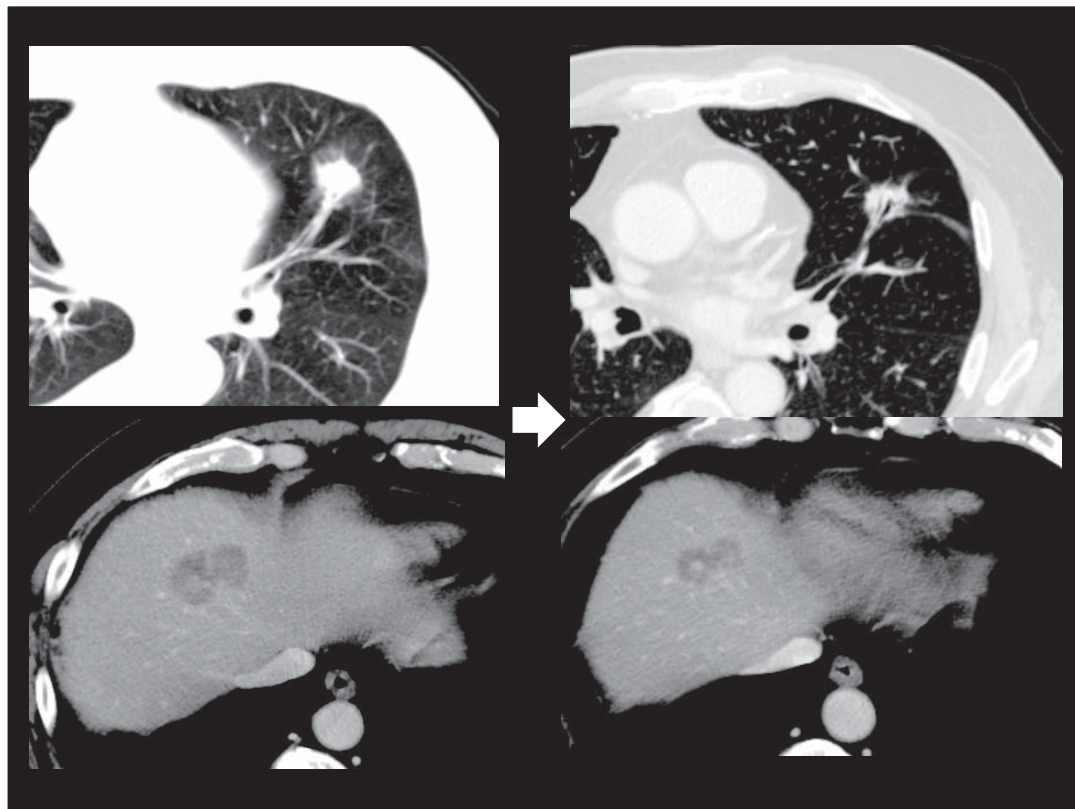


図4 分子標的治療薬併用化学療法長期施行例の胸腹部CT像

A: FOLFOX4/mFOLFOX6+ペバシズマブ33コース, ペバシズマブ+  
FOLFIRI 21コース施行, 肺・肝転移は再増大した。  
B: CPT-11+セツキシマブ2コースにて肺・肝転移は縮小した。

physician\_gls/pdf/colon.pdf],  
Rectal Cancer V.2.2012 [http://www.nccn.org/professionals/  
physician\_gls/pdf/rectal.pdf]

- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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

- 9) 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
- 10) Kerbel RS: Tumor angiogenesis. N Engl J Med. 358:2039-2049, 2008
- 11) Jubb AM, Harris A: Biomarkers to predict the clinical efficacy of bevacizumab in cancer. Lancet Oncol. 11:1172-1183, 2010
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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



- 16) Kabbinavar 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) Hynes NE, Lane HA: ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 5:341-354, 2005
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) Jonker DJ, O' Callaghan CJ, Karapetis CS, et al: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.*357:2040-2048, 2007
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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.*28:4706-4713, 2010
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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