

特集 がん薬物療法の最前線

食道がん・胃がん・大腸がんに対する薬物療法の最前線

昭和大学医学部内科学講座（腫瘍内科学部門）

久保田祐太郎

はじめに

近年、消化管がんに対する薬物療法は年々進歩しており、以前と比べ格段に治療成績が向上している。その要因としては、①新規薬剤の登場、②遺伝子検査等による症例の選別があげられる。また支持療法の進歩により副作用も軽減しており、切除不能であっても薬物療法により、一定期間病状の進行を抑え普通の日常生活を送る事が可能となっている。本稿では消化管がんのうち、食道がん、胃がん、大腸がんについて、現在の標準治療および今後の展望について解説する。

食道がんに対する薬物療法

本邦の食道がんの90.5%は扁平上皮がん（SCC）であり、本項では食道扁平上皮がんに対する薬物療法について解説する。

遠隔転移を有する食道がんに対する薬物療法（表1-A）

遠隔転移を有する食道がんに対する1次治療は、長らくフルオロウラシル（5-FU）とシスプラチン（CDDP）の併用療法（CF療法）が標準治療とみなされてきた。CF療法の治療成績は、無治療との比較試験は存在しないものの、本邦で行われた単群の第Ⅱ相試験の結果から、生存期間中央値（MST）6.7～9.5か月と報告されている^{1,2)}。このCF療法を凌駕するレジメンは長らく登場しなかったが、他がん腫と同様、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の登場により、食道がんに対する薬物療法は変革期を迎えている。ICIの効果は後述するようにまずは2次治療で示されたが、1次治療においても2020年の欧州臨床腫瘍学会（ESMO）でKEYNOTE-590試験³⁾の結果が報告され、CF療法への抗PD-1抗体薬であるペムブロリズマブ（Pembro）の上乗せ効果が示され

た。この試験では腺がんも対象としていたが、SCC症例の比率は約70%であり、全症例を対象とした解析、SCCのみの解析いずれにおいても、Pembroを上乗せした群で有意に全生存期間（OS）が延長していた（MST（SCCのみ）：CF+Pembro 12.6か月 vs. CF 9.8か月）。同じ抗PD-1抗体薬であるニボルマブ（Nivo）に関しても、1次治療においてCF療法とCF+Nivo療法、Nivoと抗CTLA-4抗体薬であるイピリムマブ（Ipi）の併用療法の3群を比較する第Ⅲ相試験（CheckMate648試験）が進んでおり、結果が待たれる。現時点ではまだ保険承認されていないが、今後はICIを1次治療から使用するのが標準になると思われる。またICI以外では、CF+ドセタキセル（DTX）療法（DCF療法）の有効性を検証する第Ⅲ相試験（JCOG1314）が進行しており、こちらの結果も待たれる。

CF療法に不応となった後の2次治療は、単群の第Ⅱ相試験の結果からドセタキセル⁴⁾またはパクリタキセル⁵⁾が汎用されてきた。しかし、Nivoとタキサン（DTXまたはパクリタキセル（PTX））を比較した第Ⅲ相試験（ATTRACTION-3試験⁶⁾が行われ、OSにおけるNivoの優越性が示された（MST：Nivo 10.9か月 vs. タキサン 8.4か月）。この結果を受けて本邦では2020年2月にNivoが保険承認された。またPembroに関しても、タキサンまたはイリノテカン（IRI）と比較した第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181試験⁷⁾の結果が報告されている。この試験には腺がん症例も含まれており、SCCの比率は約64%であった。主要評価項目であるPD-L1陽性（CPS（combined positive score ≥ 10 ）集団、扁平上皮がん集団、ITT集団においては、いずれも事前に設定した基準を満たさなかったが、探索的な解析によりPD-L1陽性の扁平上皮がん症例においてPembro群のOSにおける優越性が示さ

表 1 食道がんに対する主な臨床試験の結果

A. 遠隔転移を有する食道がん					
試験名	レジメン	N	奏効割合 (%)	無増悪生存期間 中央値 (月)	生存期間 中央値 (月)
1次治療					
JCOG8703 (Phase II)	CF	39	35.9	3.5 (奏効した症例)	9.5 (奏効した症例)
JCOG9407 (Phase II)	CF	36	33.3	—	6.6
KEYNOTE-590 (SCCのみ)	CF + Pembro	274	—	6.3	12.6
	CF	274	—	5.8	9.8
2次治療					
ATTRACTION-3	Nivo	171	19	1.7	10.9
	タキサン	158	22	3.4	8.4
KEYNOTE-181 (SCC, PD-L1 CPS \geq 10)	Pembro	85	—	—	10.3
	タキサンまたは IRI	82	—	—	6.7
B. 局所進行食道がん					
試験名	レジメン	N	奏効割合 (%)	完全奏効割合 (%)	生存期間 中央値 (月)
JCOG9516 (Phase II)	CF+RT	60	68.3	15.0	10.0
JCOG0303	standard dose CF + RT	68	—	0	13.1
	low dose CF + RT	71	—	1.4	14.4
C. 切除可能食道がん					
周術期補助療法					
試験名	レジメン	N	無再発生存期間 中央値 (月)	5年無再発 生存率 (%)	5年生存率 (%)
JCOG9907	手術+術後 CF	166	—	39	43
	術前 CF+手術	164	—	44	55
CheckMate-577	術前 CRT + 手術 + プラセボ	262	11.0	—	—
	術前 CRT + 手術 + Nivo	532	22.4	—	—
化学放射線療法					
試験名	レジメン	N	奏効割合 (%)	完全奏効割合 (%)	3年/5年 生存率 (%)
JCOG9906 (Phase II)	CF + RT	76	—	62.2	44.7/36.8
Kato K et al (Phase II)	CF + RT	51	—	70.6	63.8/ —
PRODIGE5/ACCOER17	FOLFOX + RT	134	67	44	19.9/ —
	CF + RT	133	65	43	26.9/ —

れた (MST: Pembro 10.3 か月 vs. タキサンまたは IRI 6.7 か月). この結果に基づき 2020 年 8 月に Pembro も本邦で保険承認された. 以上より現在の 2 次治療の標準治療は Nivo または Pembro となっており, タキサンは 3 次治療で使用する.

局所進行食道がんに対する化学放射線療法 (表 1-B) 食道扁平上皮がんに対しては放射線療法 (RT) の効果が期待できるため, 切除不能であっても放射線の照射範囲内に病変が限局する場合には, 根治的 化学放射線療法の適応となる. 具体的には遠隔転移

はないものの腫瘍が気管や大動脈に直接浸潤している場合や、遠隔転移が鎖骨上リンパ節転移のみの場合が対象となり、現在の標準治療はCF療法と60GyのRTによる化学放射線療法（CF+RT療法）である。しかし、治療成績に関しては本邦の臨床試験の結果よりMST 10.0-14.4か月^{8,9)}と報告されており、満足のいくものではない。現在、DCF療法による導入化学療法を行った後に、手術またはCF+RT療法を行う集学的治療の有効性を検証するJCOG1510試験が行われており、結果が待たれる。またこの対象に対してもICIの効果が期待されており、CF+RT療法へのニボルマブや、抗PD-L1抗体薬であるアテゾリズマブ、デュルバルマブの上乗せ効果を検証する第Ⅲ相試験も進行中である。

切除可能食道がんに対する術後補助療法（表1-C）

食道がんに対する術式は、本邦では食道亜全摘術+3領域郭清であるのに対し、欧米ではリンパ節郭清を伴わない食道抜去術が主流である。食道がんはリンパ節転移、遠隔転移を起こしやすいため、術後の再発率は、胃がん、大腸がんと比べると高い。このため術後補助療法が重要であり、欧米では術前補助化学放射線療法が標準治療となっている。しかし、欧米の食道がんは約60%がバレット上皮由来の腺がんであり、また術式も異なるため、本邦では独自の治療開発が進んだ。まずは、JCOG9204試験¹⁰⁾で手術単独と手術+術後補助化学療法（CF療法2コース）の比較が行われ、術後補助化学療法の有効性が示された。その後JCOG9907試験¹¹⁾で術後と術前補助化学療法の比較が検証され、全生存期間における術前補助化学療法の優越性が示された（5年生存率：術前補助化学療法群55% vs. 術後補助化学療法群43%）。以上より現時点での本邦の標準治療は、術前補助化学療法+手術となっている。しかしさらなる治療成績の向上を目指して、現在術前CF療法と術前CF+RT療法、術前DCF療法の3群を比較するJCOG1109試験が行われている。また欧米では、術前補助化学放射線療法+手術の後に、術後補助化学療法としてニボルマブを1年間投与する群とプラセボ群を比較する第Ⅲ相試験（Checkmate-577試験）が行われ、2020年のESMOで結果が報告された。この試験の主要評価項目は無病生存期間（DFS）であり、術後補助化学療法とし

てのニボルマブの有用性が示された（median DFS：ニボルマブ群 22.4か月 vs. プラセボ群 11.0か月）。この試験は欧米を主として行われており、腺がん症例が多数を占めているが、扁平上皮がん症例も約30%含まれており、今後は補助療法においてもICIの効果が期待される。

一方、切除可能であっても全身状態や合併症、患者拒否などで手術適応とならない症例に対しては化学放射線療法（CF+RT療法）が行われる。治療成績は術前補助化学療法+手術と比較すると劣っているが、根治も期待でき、また食道が温存できるメリットもある^{12,13)}。この対象に対してはCF+RT療法と5-FU+オキサリプラチン（L-OHP）（FOLFOX）+RT療法を比較する第Ⅲ相試験（PRODIGE5/ACCOER17試験）¹⁴⁾が行われている。この試験は欧米で行われたものだが、登録症例の86%が扁平上皮がんであった。結果は、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の非劣性は証明できなかったものの、OSの生存曲線は両群でほぼ重なっていた。FOLFOX療法はCF療法と異なり外来で投与可能というメリットもあり、この試験の結果より本邦では2019年に公知申請としてFOLFOX療法の使用が認められている。

胃がんに対する薬物療法

切除不能進行・再発胃がんに対する薬物療法

本邦と欧米では胃がんのおかれる現状は異なっている。欧米ではヘリコバクター・ピロリ菌（HP）の感染率が低く、そもそも胃がんの頻度が低い。また、このため欧米ではHP関連の胃体部がん、前庭部がんの頻度は少なく、多くはバレット食道に由来する噴門部がん、食道胃接合部がんである。一方、本邦でも若年世代のHP感染率は低くなってきているものの、依然としてHP関連の胃体部がん、前庭部がんが多い。このため近年まで、日本独自の治療開発が進んできた。がん検診の有無や、上述の発生要因の違いにもよるが、本邦の切除不能進行・再発胃がんに対する薬物療法の治療成績は、欧米と比べて良好である。本項では本邦での治療開発の経緯、現状および展望を解説する。

1次治療（表2-A）

1990年代まで本邦における標準治療は5-FU単剤であり、その治療成績はMST 7.1～10.8か月程度

表 2 胃がんに対する主な臨床試験の結果

切除不能進行・再発胃がん					
試験名	レジメン	N	奏効率 (%)	無増悪生存期間 (月)	全生存期間 (月)
A. 1次治療					
JCOG9912	5-FU	234	9	2.9	10.8
	CPT-11 + CDDP	236	38	4.8	12.3
	S-1	234	28	4.2	11.4
SPIRITS	S-1	150	31	4.0	11.0
	S-1 + CDDP	148	54	6.0	13.0
G-SOX	SP	324	52.2	5.4	13.1
	SOX	318	55.7	5.5	14.1
ToGA	XP or FP	230	34.5	5.5	11.1
	XP or FP + トラスツズマブ	227	47.3	6.7	13.8
CheckMate-649 (PD-L1 CPS \geq 5)	FOLFOX or CAPOX + Nivo	473	60	7.7	14.4
	FOLFOX or CAPOX	482	45	6.0	11.1
ATTRACTION-4	SOX or CAPOX + Nivo	362	57.5	10.45	17.45
	SOX or CAPOX	362	47.8	8.34	17.15
B. 2次治療					
WJOG4007	CPT-11	111	13.6	2.3	8.4
	PTX	108	20.9	3.6	9.5
ABSOLUTE	nab-PTX (weekly)	240	33	5.3	11.1
	nab-PTX (tri-weekly)	243	25	3.8	10.3
	PTX	243	24	3.8	10.9
RAINBOW	PTX + RAM	330	28	4.4	9.6
	PTX	335	16	2.9	7.4
Bando H et al (Phase II)	nab-PTX + RAM	42	54.8	7.6	—
C. 3次治療					
ATTRACTION-2	Nivolumab	330	11.2	1.61	5.26
	placebo	163	0	1.45	4.14
TAGS	FTD/TPI	337	4	2.0	5.7
	placebo	170	2	1.8	3.6
DESTINY-Gastric 01	Trastuzumab Deruxtecan	125	51	5.6	12.5
	Physician's choice	62	14	3.5	8.4

であった。その後、1999年に5-FUの経口剤であるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (S-1) が保険承認され、JCOG9912試験¹⁵⁾でOSに

おけるS-1の5-FUに対する非劣性、SPIRITS試験¹⁶⁾でS-1に対するS-1+CDDP療法 (SP療法) の優越性が示された (JCOG9912試験 MST: 5-FU

10.8 か月 vs. S-1 11.4 か月, SPIRITS 試験 MST: S-1 11.0 か月 vs. SP 13.0 か月). この2つの臨床試験の結果より S-1+CDDP がその後の標準治療となっている. 同時期に S-1+IRI, S-1+DTX, S-1+PTX と S-1 を比較した臨床試験^{17,18)} がそれぞれ行われ, S-1+DTX のみ優越性を示したが, 後述の通り現在の2次治療の標準治療がタキサンとなっているため使用頻度は低い. また CDDP を第3世代の白金製剤であるオキサリプラチン (L-OHP) に置き換えた S-1+L-OHP 療法 (SOX 療法) の SP 療法に対する非劣性を検証する G-SOX 試験¹⁹⁾ が行われ, OS における SOX 療法の非劣性が示されている. また本項では詳細は述べないが, 本邦の胃癌治療ガイドライン第5版では, SP 療法および SOX 療法に加え, 欧米で標準治療となっているカペシタビン (Cape)+CDDP 療法 (XP 療法) や Cape+L-OHP 療法 (CAPOX 療法), 5-FU+L-OHP 療法 (FOLFOX 療法) も含めて“推奨されるレジメン”としている.

殺細胞性抗がん薬への分子標的薬の上乗せ効果に関しては, 胃がん全体の約 15-20% を占めるヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2) 陽性の症例に対して, 抗 HER2 抗体薬であるトラスツズマブ (T-mab) の上乗せ効果が ToGA 試験²⁰⁾ において示されている (MST: XP (CF) 11.1 か月 vs. XP (CF)+T-mab 13.8 か月). それ以外にも抗 HER2 薬であるラパチニブ, ペルツズマブ, トラスツズマブ-エムタンシン, 血管新生阻害薬であるベバシズマブ (BEV), ラムシルマブ (RAM), 抗上皮成長因子受容体 (EGFR) 抗体薬であるセツキシマブ (CET), パニツムマブ (PANI), 抗肝細胞増殖因子 (MET) 抗体薬であるリロツムマブ, オナルツズマブの上乗せ効果をみる試験が行われたが, いずれの試験も上乗せ効果は示せなかった.

以上より現時点での切除不能進行・再発胃がんに対する1次治療は, HER2 陰性であればフッ化ピリミジン (5-FU or 経口フッ化ピリミジン) +白金製剤 (CDDP or L-OHP) の2剤併用療法, HER2 陽性であればそれに T-mab を加えた3剤併用療法が標準である. しかし, 通常フッ化ピリミジン+白金製剤へのニボルマブの上乗せ効果を検証した CheckMate-649 試験, ATTRACTION-4 試験の2つの試験の結果が 2020 年の ESMO で報告され, ニボルマブの上乗せ効果が示された. この試験の結果

を受け, 現在ニボルマブの1次治療での使用が保険承認申請されている.

2次治療 (表 2-B)

2次治療に関しては, WJOG4007 試験²¹⁾ において, それまでみなし標準治療として行われていた IRI と PTX の比較が行われた. この試験は IRI の PTX に対する優越性を検証する試験であったが, 結果はむしろ PTX の方が良好であった (MST: IRI 8.4 か月 vs. PTX 9.5 か月). その後, RAINBOW 試験²²⁾ において PTX への抗血管内皮細胞増殖因子受容体 2 (VEGFR2) 抗体薬である RAM の上乗せ効果が示され, 現在の2次治療の標準治療は PTX+RAM 療法となっている (MST: PTX 7.4 か月 vs. PTX+RAM 9.6 か月). なお, RAM は, RAM 単剤とプラセボを比較した REGARD 試験²³⁾ で, 単剤での有効性も示されている. 一方, PTX は溶媒にエタノールとクレモホルルを含有するため, アルコール不耐症例には使用できず, アレルギーの頻度も高い. このため現在はヒト血清アルブミンにバクリタキセルを結合させたナブバクリタキセル (nab-PTX) が開発され, 使用できるようになっている. nab-PTX の臨床効果に関しては, ABSOLUTE 試験²⁴⁾ において PTX に対する非劣性が示されており, RAM との併用効果も単群の第II相試験²⁵⁾ で示されている.

3次治療 (表 2-C)

3次治療に関しては, 無治療との比較で OS の延長を示したニボルマブ²⁶⁾ とトリフルリジン・チピラシル塩酸塩²⁷⁾ が標準治療となっている. 但し, 上述の通りニボルマブは1次治療においてフッ化ピリミジン+白金製剤への上乗せ効果が示されており, 今後は1次治療から使用する頻度が高くなると予想される. この2剤以外では, 上述の WJOG4007 試験で PTX に敗れた IRI も治療の選択肢となる. また HER2 陽性胃がんに対しては, 抗体薬物複合体であるトラスツズマブ・デルクステカンの有効性が無作為化比較第II相試験 (DESTINY-Gastric01 試験) で示され, 本邦で世界に先駆けて 2020 年 9 月に保険承認されている.

術後補助化学療法 (表 3)

食道がんと同様, 本邦と欧米では胃がんの術式が

表 3 胃がんに対する主な臨床試験の結果

術後補助化学療法					
試験名	レジメン	N	3年無再発生存率(月)	5年生存率(%)	
ACTS-GC	手術 → S-1 1年	529	72.2	71.7	
	手術単独	530	59.6	61.1	
OPUS-1	手術 → S-1 6か月	295	89.8	—	
	手術 → S-1 1年	295	93.1	—	
JACCRO-CC05	手術 → S-1+DTX 1年	454	66	—	
	手術 → S-1 1年	459	50	—	
CLASSIC	手術 → CAPOX 6か月	520	75	78	
	手術単独	515	60	69	

異なる。最近でこそ欧米の先進施設は D2 郭清を行うようになってきたが、依然として欧米では D0 または D1 郭清が主流である。このため本邦と欧米では手術療法単独での治療成績が異なり、本邦の治療成績の方が良好である。欧米ではリンパ節郭清を省略する代わりに周術期補助療法として術前補助化学放射線療法が行われる。一方本邦では、術後補助化学療法が一般的である。Stage II / III の症例に対して手術単独群と術後補助化学療法として S-1 を 1 年間服用する群 (S-1 群) を比較した ACTS-GC 試験では、主要評価項目である OS が S-1 群において有意延長した^{28, 29)} (5 年生存率 手術単独群 61.1% vs. S-1 群 71.7%)。ACTS-GC 試験の後、再発率の低い Stage II の症例に対する S-1 の至適投与期間を検証するために、投与期間 6 か月と 1 年を比較した OPAS-1 試験が行われたが、6 か月群の 1 年群に対する非劣性は示せなかった³⁰⁾。一方、再発率の高い Stage III の症例に対しては、S-1 単独への DTX の上乘せ効果を検証した JACCRO-GC07 試験が行われ、DTX の上乘せ効果が示された³¹⁾ (3 年無病生存率: S-1 群 50% vs. S-1+DTX 群 66%)。また本邦と同じく D2 郭清を行う韓国では、Stage II / III の症例に対して手術単独群と術後補助化学療法として CAPOX 療法を 6 か月間行う群 (CAPOX 群) を比較した CLASSIC 試験^{32, 33)} が行われ、術後 CAPOX 療法の有効性が示されている (5 年生存率: 手術単独群 69% vs. CAPOX 群 78%)。

大腸がんに対する薬物療法

切除不能進行・再発大腸がんに対する薬物療法

2000 年代初頭に 5-FU+L-OHP (FOLFOX 療法)、5-FU+IRI (FOLFIRI 療法) が登場して以降、切除不能進行・再発大腸がんに対する薬物療法の治療成績は劇的に向上している。その要因としては、分子標的薬 (血管新生阻害薬と抗 EGFR 抗体薬) の登場、バイオマーカーによる治療の選択、後方治療の充実が挙げられる。5-FU のみの時代の MST は 12 か月程度であったが、最近の臨床試験では 30 か月程度まで延長している。多くの薬剤の登場により大腸がんに対する薬物療法の治療選択は煩雑になっており、1 次治療、2 次治療、3 次治療以降に分けて解説する。

1 次治療 (表 4)

1 次治療ではまず L-OHP ベースの化学療法 (フッ化ピリミジン+L-OHP) または IRI ベースの化学療法 (フッ化ピリミジン+IRI) を選択する。フッ化ピリミジンとして注射薬の 5-FU を使用した FOLFOX 療法³⁴⁾、FOLFIRI 療法³⁵⁾ はいずれも 5-FU 単剤と比較して良好な治療成績を示しており、どちらのレジメンを先に使用しても治療成績に差がないことも検証されている³⁶⁾。フッ化ピリミジンとして経口薬を使用した Cape+L-OHP (CAPOX 療法)³⁷⁾、S-1+L-OHP (SOX 療法)³⁸⁾、S-1+IRI (IRIS または SIR 療法)³⁹⁾ も、

表 4 大腸がんに対する主な臨床試験の結果

切除不能進行・再発大腸がん					
試験名	レジメン	N	奏効率 (%)	無増悪生存期間 (月)	全生存期間 (月)
1 次治療					
NO16966	FOLFOX or CAPOX + BEV	699	47	9.4	19.9
	FOLFOX or CAPOX	701	49	8.0	21.3
SOFT	SOX + BEV	256	62	11.7	29.6
	FOLFOX + BEV	255	63	11.5	30.9
WJOG4407G	FOLFIRI + BEV	197	64	12.1	31.4
	FOLFOX + BEV	198	62	10.7	30.1
TRICOLORE	IRIS/SIR + BEV	241	66.4	14.0	34.9
	FOLFOX + BEV	243	70.6	10.8	33.6
TRIBE	FOLFOXILI + BEV	252	65.1	12.3	29.8
	FOLFIRI + BEV	256	53.1	9.7	25.8
TRIBE2	FOLFOXILI + BEV	339	62	12.0	27.4
	FOLFOX + BEV	340	50	9.8	22.5
CRYSTAL	FOLFIRI	599	38.7	8.0	18.6
	FOLFIRI + CET	599	46.9	8.9	19.9
CRYSTAL 後解析 (RAS 野生型)	FOLFIRI	189	38.6	8.4	20.2
	FOLFIRI + CET	178	66.3	11.4	28.4
PRIME (KRAS 野生型)	FOLFOX	331	48	8.6	19.7
	FOLFOX + PANI	325	57	10.0	23.9
PRIME 後解析 (RAS 野生型)	FOLFOX	253	—	7.9	20.2
	FOLFOX + PANI	259	—	10.1	26.0
FIRE-3 (KRAS 野生型)	FOLFIRI + BEV	295	58.0	10.3	25.0
	FOLFIRI + CET	297	62.0	10.0	28.7
PEAK (Phase II) (KRAS 野生型)	FOLFOX + BEV	143	53.5	10.1	24.3
	FOLFOX + PANI	142	57.8	10.9	34.2
CALGB80405	FOLFOX or FOLFIRI + BEV	559	55.2	10.6	29.0
	FOLFOX or FOLFIR + CET	578	59.6	10.5	30.0
KEYNOTE-177 (MSI-high)	Pembro	153	43.8	16.5	—
	standard chemotherapy	154	33.1	8.2	—

FOLFOX 療法, FOLFIRI 療法との比較で OS の非劣性が示されており, 選択肢の一つとなる。一方, 特徴的な副作用は両者で異なり, L-OHP ベースの化学療法

は末梢神経障害, IRI ベースの化学療法は脱毛, 下痢が出やすい。このため副作用の特徴に応じて, 症例によりレジメンを選択する。また, 5-FU, L-OHP, IRI の

3剤を併用した FOLFOXILI 療法は、FOLFIRI 療法との比較で OS, PFS, RR の優越性が示されており⁴⁰⁾、全身状態が良好でより治療効果を期待したい場合に使用する。

これらのレジメンに更に分子標的薬としてベバシズマブ (BEV)、セツキシマブ (CET) / パニツムマブ (PANI) のいずれかを併用する。BEV は抗血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 抗体であり、NO16966 試験にて FOLFOX/CAPOX 療法への OS における上乗せ効果が示されている⁴¹⁾。その後、SOX+BEV 療法³⁸⁾、FOLFIRI+BEV 療法⁴²⁾、IRIS/SIR+BEV 療法³⁹⁾、FOLFOXILI+BEV 療法^{43,44)} の有効性も示されており、全ての殺細胞性抗がん薬のレジメンと併用して使用する事ができる。一方、CET/PANI は抗上皮成長因子受容体 (EGFR) 抗体であり、CRYSTAL 試験⁴⁵⁻⁴⁷⁾において FOLFIRI 療への OS における CET の上乗せ効果が、PRIME 試験^{48,49)}において FOLFOX 療法への PANI の上乗せ効果が示されている。抗 EGFR 抗体薬は、さまざまな臨床試験の後解析で RAS/BRAF 遺伝子変異を有する症例には効果を認めない事が示されており、現在は RAS/BRAF 野生型の症例のみに使用される。また、抗 EGFR 抗体薬は経口フッ化ピリミジンを含む殺細胞性抗がん薬のレジメンとの併用では有効性を示せておらず、抗 EGFR 抗体薬を使用する場合には FOLFOX 療法か FOLFIRI 療法を使用するのが一般的である。

RAS/BRAF 野生型の症例に対して BEV と CET/PANI のどちらを併用した方が良いかについては、2つの第Ⅲ相試験 (FIRE-3 試験⁵⁰⁾、CALGB80405 試験⁵¹⁾) と1つの無作為化比較第Ⅱ相試験 (PEAK 試験⁵²⁾) で検証されている。FIRE-3 試験と PEAK 試験では抗 EGFR 抗体薬併用群が BEV 併用群と比べて OS を有意に延長したものの、CALGB80405 試験では有意差を認めなかった。しかし、これら3試験の統合解析^{53,54)}において、左側大腸 (下行結腸, S 状結腸, 直腸) では抗 EGFR 抗体薬併用、右側大腸 (盲腸, 上行結腸, 横行結腸) では BEV 併用の方が、治療成績が良好な事が示されている。

以上より本邦の大腸癌治療ガイドライン 2019 年版では、RAS/BRAF 変異型の症例と RAS 野生型で右側大腸の症例に対しては BEV 併用を、RAS 野生型の左側の症例に対しては抗 EGFR 抗体薬併用を推奨している。

また BRAF 変異型の症例に対しては、FOLFIRI+BEV 療法と FOLFOXILI+BEV 療法を比較した TRIBE 試験⁵⁵⁾のサブグループ解析の結果、FOLFOXILI+BEV 療法群の治療成績が良好であったため、本邦のガイドラインでは FOLFOXILI+BEV 療法を推奨している。しかし、この結果は少数例の後解析であった事、その後に行われた FOLFOX+BEV 療法と FOLFOXILI+BEV 療法を比較した TRIBE2 試験⁴⁴⁾の後解析ではむしろ FOLFOX+BEV 療法群の方が治療成績が良好であった事から、現在 BRAF 変異型に対する 1 次治療は混沌としている。

2 次治療 (表 5-A)

2 次治療の殺細胞性抗がん薬のレジメンは、1 次治療で L-OHP ベースの化学療法を使用した場合は IRI ベースの化学療法を、1 次治療で IRI ベースの化学療法を使用した場合は L-OHP ベースの化学療法を行う。

殺細胞性抗がん薬のレジメンに併用する分子標的薬については、1 次治療で BEV を併用した場合は 2 次治療でもそのまま BEV を併用する (BEV beyond PD)⁵⁶⁾か、血管新生阻害薬を VEGF trap である アフリベルセプト (AFL)⁵⁷⁾または抗 VEGFR-2 抗体薬である RAM⁵⁸⁾に変更する。いずれも第Ⅲ相試験で併用効果が示されているが、AFL と RAM は FOLFIRI 療法との併用でしか使用できない。RAS/BRAF 野生型の場合は、2 次治療から併用する分子標的薬を抗 EGFR 抗体薬に変更する事も可能であるが、2 次治療での抗 EGFR 抗体薬は臨床試験で OS の延長を示せていない事に注意が必要である⁵⁹⁻⁶¹⁾。1 次治療で抗 EGFR 抗体薬を併用した場合は、2 次治療では血管新生阻害薬 (BEV, AFL または RAM) を併用する。

BRAF 変異型の症例に対しては、IRI または FOLFIRI+CET と比較して、BRAF 阻害薬である エンコラフェニブと CET の 2 剤併用療法、およびこれらに MEK 阻害薬である ビニメチニブを加えた 3 剤併用療法の有効性が示されており⁶²⁾、本邦でも 2020 年 12 月に保険承認されている (MST: IRI または FOLFIRI+CET 5.4 か月 vs. 2 剤併用療法 8.4 か月 vs. 3 剤併用療法 9.0 か月)。

マイクロサテライト不安定性 (MSI) を有する症例に対しては、現在 2 次治療で抗 PD-1 抗体薬であ

表 5 大腸がんに対する主な臨床試験の結果

切除不能進行・再発大腸がん					
試験名	レジメン	N	奏効率 (%)	無増悪生存期間 (月)	全生存期間 (月)
A. 2次治療					
ML18147	chemotherapy + BEV	409	5.4	5.7	11.2
	chemotherapy	411	3.9	4.1	9.8
VELOUR	FOLFIRI + AFL	612	19.8	6.90	13.50
	FOLFIRI	614	11.1	4.67	12.06
RAISE	FOLFIRI + RAM	536	13.4	5.7	13.3
	FOLFIRI	536	12.5	4.5	11.7
EPIC	IRI + CET	648	16.4	4.0	10.7
	IRI	650	4.2	2.6	10.0
EPIC 後解析 (RAS 野生型)	IRI + CET	231	29.4	5.4	12.3
	IRI	221	5.0	2.6	12.0
20050181 (KRAS 野生型)	FOLFIRI + PANI	303	35.4	5.9	14.5
	FOLFIRI	294	9.8	3.9	12.5
BEACON (BRAF 変異型)	エンコラフェニブ + ビニメチニブ + CET	224	26	4.3	9.0
	エンコラフェニブ + CET	220	20	4.2	8.4
	IRI or FOLFIRI + CET	221	2	1.5	5.4
KEYNOTE-016 (Phase II) (MSI-high)	Pembro	11	40	not reached	not reached
CheckMate-142 (MSI-high)	Nivo	74	31.1	14.3	not reached
	Nivo + Ipi	119	54.6	not reached	not reached
B. 3次治療以降					
NCIC CTG CO.17	CET	287	8.0	1.9	6.1
	Placebo	285	0	1.8	4.6
20020408	PANI	231	10	13.8 (週)	6.4
	Placebo	232	0	8.5 (週)	6.3
CORRECT	REG	505	1.0	1.9	6.4
	Placebo	255	0.4	1.7	5.0
RECOURSE	FTD/TPI	534	1.6	2.0	7.1
	Placebo	266	0.4	1.7	5.3

る Pembro 単剤^{63,64)} または Nivo 単剤⁶⁵⁾ または Nivo と抗 CTLA-4 抗体薬であるイピリムマブ (Ipi) の併用療法⁶⁶⁾ が推奨されている。切除不能進行・再

発大腸がんにおいて MSI を有する症例は、欧米では 5-11%、本邦では約 2% と頻度は低いですが、いずれの治療も第 II 相試験で既存の治療と比べて明らかに

表 6 大腸がんに対する主な臨床試験の結果

大腸がん術後補助化学療法				
試験名	レジメン	N	無病生存率 (%)	生存率 (%)
MOSAIC	FOLFOX	1123	73.3 (5年)	78.5 (6年)
	5-FU	1123	67.4 (5年)	76.0 (6年)
MOSAIC (Stage II)	FOLFOX	451	83.7 (5年)	86.9 (6年)
	5-FU	448	79.9 (5年)	86.8 (6年)
MOSAIC (Stage III)	FOLFOX	672	66.4 (5年)	72.9 (6年)
	5-FU	675	58.9 (5年)	68.7 (6年)
NO16968 (Stage III)	CAPOX	944	66.1 (5年)	77.6 (5年)
	5-FU	942	59.8 (5年)	74.2 (5年)
IDEA (Stage III)	FOLFOX/CAPOX 3か月	6424	74.6 (3年)	—
	FOLFOX/CAPOX 6か月	6410	75.5 (3年)	—
IDEA (Stage II再発高リスク)	FOLFOX/CAPOX 3か月	1639	80.7 (5年)	—
	FOLFOX/CAPOX 6か月	1634	83.9 (5年)	—
JFMC46-1201 (Stage II再発高リスク)	UFT/UZL	804	80.9 (3年)	94.7 (3年)
	手術単独	402	74.0 (3年)	96.0 (3年)
ACHIEVE-2 (Stage II再発高リスク)	FOLFOX/CAPOX 3か月	255	88.2 (3年)	—
	FOLFOX/CAPOX 6か月	259	87.9 (3年)	—

良好な治療成績が報告されている。また、Pembro に関しては1次治療での有効性も示されている⁶⁷⁾。現時点ではまだ適応拡大申請を行っている段階だが、今後はMSIを有する症例においては1次治療からICIを使用していく事になる。

3次治療以降 (表5-B)

RAS/BRAF野生型で1次治療、2次治療で抗EGFR抗体薬を使用していない場合、3次治療でCET⁶⁸⁾、PANI⁶⁹⁾を使用する。両薬剤とも3次治療でプラセボと比較してOSの延長が示されている。また、フッ化ピリミジン、L-OHP、IRI、BEV、CET/PANI (RAS/BRAF野生型の場合のみ)に不応となった症例に対しては、多標的阻害薬であるレゴラフェニブ (REG)⁷⁰⁾または、経口ヌクレオシド系抗がん薬であるトリフルリジン・チピラシル塩酸塩 (FTD/TPI)⁷¹⁾を使用する。両薬剤ともにプラセボと比較して有効性が示されている。

また、1次治療または2次治療で抗EGFR抗体薬

を使用した症例に対する、抗EGFR抗体薬の再投与も効果が期待できる⁷²⁾。2020年8月より抗EGFR抗体薬の再投与の前にリキッドバイオプシーでRAS遺伝子の状態を再度検査する事が可能となっており、再度RAS野生型である事を確認してから再投与を行う。

更に他のがん腫と同様、2019年6月から既存の標準治療に不応となった症例に対しては遺伝子パネル検査が行えるようになっており、治療対象となる遺伝子異常が見つかれば治験や患者申出医療で治療が行える。なお、陽性率は1%程度であるが、NTRK融合遺伝子を認めた場合にはROS1/TRK阻害薬であるエヌトレクチニブ⁷³⁾が保険適応となっている。

術後補助化学療法 (表6)

術後補助化学療法において有効性が示されているのはフッ化ピリミジンとL-OHPのみであり、切除不能進行・再発大腸がんで使用するその他の薬剤の有効性は示されていない。本邦の報告では、フッ化ピリミジン単剤で17～35%再発率を低下させると報

告されている^{74, 75)}。日本と欧米では手術単独の治療成績が異なり、日本の手術成績の方が良好なため結果の解釈には慎重を要するが、欧米の報告ではフッ化ピリミジンにL-OHPを加えることで、さらに20%程度再発率が低下すると報告されている⁷⁶⁻⁷⁸⁾。いずれの報告でも再発率が有意に低下しているのはStage IIIのみであり、補助化学療法は基本的にはStage IIIを対象とする。投与期間に関しては6か月間が標準であったが、L-OHPを併用した場合の末梢神経障害が問題となるため、最近では投与期間の短縮が臨床試験で検証されている。世界各地の6つの臨床試験グループが行ったFOLFOX療法またはCAPOX療法の3か月投与と6か月投与を比較した試験の統合解析であるIDEA試験⁷⁹⁾の結果では、残念ながら3か月投与の6か月投与に対する非劣性は示せなかった。しかし、無病生存期間(DFS)の生存曲線はほぼ重なっており、末梢神経障害は3か月投与群で有意に軽減していた。また、CAPOX療法のためのサブグループ解析ではStage IIIの再発低リスク群(T1-3 and N1)において3か月投与群の6か月投与群に対する非劣性が示されており、この対象に対しては3か月投与も許容される。なお、IDEA試験の一部として本邦を中心にアジアで行われたACHIEVE試験⁸⁰⁾では、3年のDFSは3か月群で79.5%、6か月群で77.9%と報告されている。

また、これまでStage IIの再発高リスク症例に対して術後補助化学療法の有効性を示した臨床試験はなかったが、本邦で行われたJFMC46-1201試験の結果が2020年のESMOで報告された。再発高リスクの定義はT4、腸管穿孔、低分化型腺がん、郭清リンパ節個数12個未満であり、術後無治療群と術後に6か月間テガフル・ウラシル+ホリナート(UFT/UZL)を投与する群を比較し、DFSにおける術後UFT/UZL群の優越性が示された。上述のIDEA試験でも、参加した症例のうちStage IIの再発高リスク群のみの後解析が行われている。全体集団では3か月投与の6か月投与に対する非劣性は示さなかったが、CAPOX療法のための解析では3か月投与の6か月投与に対する非劣性が示されている。このうち本邦を中心にアジアで行われたACHIEVE-2試験⁸¹⁾では、3年のDFSは3か月群で88.2%、6か月群で87.9%と報告されている。

文 献

- 1) Iizuka T, Kakegawa T, Ida H, *et al.* Phase II evaluation of combined cisplatin and vindesine in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol.* 1991;21:176-179.
- 2) Hayashi K, Ando N, Watanabe H, *et al.* Phase II evaluation of protracted infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG) Trial (JCOG 9407). *Jpn J Clin Oncol.* 2001;31:419-423.
- 3) Kato K, Sun J, Shah MA, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase 3 KEYNOTE-590 study. *Ann Oncol.* 2020;31(suppl_4):S1142-S1215.
- 4) Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, *et al.* A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15:955-959.
- 5) Kato K, Tahara M, Hironaka S, *et al.* A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67:1265-1272.
- 6) Kato K, Cho BC, Takahashi M, *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:1506-1517.
- 7) Kojima T, Shah MA, Muro K, *et al.* Randomized Phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38:4138-4148.
- 8) Ishida K, Ando N, Yamamoto S, *et al.* Phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG)/Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG9516). *Jpn J Clin Oncol.* 2004;34:615-619.
- 9) Shinoda M, Ando N, Kato K, *et al.* Randomized study of low-dose versus standard-dose chemoradiotherapy for unresectable esophageal squamous cell carcinoma (JCOG0303). *Cancer Sci.* 2015;106:407-412.
- 10) Ando N, Iizuka T, Ide H, *et al.* Surgery plus

- chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204. *J Clin Oncol.* 2003;21:4592-4596.
- 11) Ando N, Kato H, Igaki H, *et al.* A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol.* 2012;19:68-74.
 - 12) Kato K, Muro K, Minashi K, *et al.* Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for Stage II-III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:684-690.
 - 13) Kato K, Nakajima TE, Ito Y, *et al.* Phase II study of concurrent chemoradiotherapy at the dose of 50.4 Gy with elective nodal irradiation for stage II-III esophageal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43:608-615.
 - 14) Conroy T, Galais MP, Raoul JL, *et al.* Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:305-314. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2014;15:e587.
 - 15) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, *et al.* Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2009;10:1063-1069.
 - 16) Koizumi W, Narahara H, Hara T, *et al.* S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:215-221.
 - 17) Narahara H, Iishi H, Imamura H, *et al.* Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer.* 2011;14:72-80.
 - 18) Koizumi W, Kim YH, Fujii M, *et al.* Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140:319-328.
 - 19) Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, *et al.* Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naive patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 2015;26:141-148.
 - 20) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:687-697. Erratum in: *Lancet.* 2010;376:1302.
 - 21) Hironaka S, Ueda S, Yasui H, *et al.* Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:4438-4444.
 - 22) Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, *et al.* Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1224-1235.
 - 23) Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, *et al.* Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383:31-39.
 - 24) Shitara K, Takashima A, Fujitani K, *et al.* Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:277-287.
 - 25) Bando H, Shimodaira H, Fujitani K, *et al.* A phase II study of nab-paclitaxel in combination with ramucirumab in patients with previously treated advanced gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2018;91:86-91.
 - 26) Kang YK, Boku N, Satoh T, *et al.* Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:2461-2471.
 - 27) Shitara K, Doi T, Dvorkin M, *et al.* Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:1437-1448.

- 28) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, *et al.* Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007;357:1810-1820.
- 29) Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, *et al.* Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4387-4393.
- 30) Yoshikawa T, Terashima M, Mizusawa J, *et al.* Four courses versus eight courses of adjuvant S-1 for patients with stage II gastric cancer (JCOG1104 [OPAS-1]): an open-label, phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:208-216.
- 31) Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, *et al.* Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:1296-1304.
- 32) Bang YJ, Kim YW, Yang HK, *et al.* Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:315-321.
- 33) Noh SH, Park SR, Yang HK, *et al.* Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1389-1396.
- 34) de Gramont A, Figuer A, Seymour M, *et al.* Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:2938-2947.
- 35) 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 randomised trial. *Lancet.* 2000;355:1041-1047.
- 36) Tournigand C, Andre T, Achille E, *et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22:229-237.
- 37) Cassidy J, Clarke S, Diaz-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.* 2008;26:2006-2012.
- 38) Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, *et al.* Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1278-1286. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2014;15:e4.
- 39) Yamada Y, Denda T, Gamoh M, *et al.* S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLF-FOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLORE): a randomized, open-label, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol.* 2018;29:624-631.
- 40) Falcone A, Ricci S, Brunetti I, *et al.* Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol.* 2007;25:1670-1676.
- 41) 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.* 2007;25:1539-1544.
- 42) Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, *et al.* Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLF-FOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Ann Oncol.* 2016;27:1539-1546.
- 43) Loupakis F, Cremolini C, Masi G, *et al.* Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:1609-1618.
- 44) Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, *et al.* Up-front FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLF-FOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:497-507.
- 45) Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:1408-1417.
- 46) Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, *et al.* Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorec-

- tal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol.* 2011;**29**:2011-2019.
- 47) Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, *et al.* Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015;**33**:692-700.
 - 48) 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.* 2010;**28**:4697-4705.
 - 49) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, *et al.* Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014;**25**:1346-1355.
 - 50) Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, *et al.* FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;**15**:1065-1075.
 - 51) Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, *et al.* Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;**317**:2392-2401.
 - 52) Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, *et al.* PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2014;**32**:2240-2247.
 - 53) Holch JW, Ricard I, Stintzing S, *et al.* The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer.* 2017;**70**:87-98.
 - 54) Arnold D, Lueza B, Douillard JY, *et al.* Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol.* 2017;**28**:1713-1729.
 - 55) Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, *et al.* FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015;**16**:1306-1315.
 - 56) Bennouna J, Sastre J, Arnold D, *et al.* Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;**14**:29-37.
 - 57) Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, *et al.* Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;**30**:3499-3506.
 - 58) Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, *et al.* Ramucicirumab 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. *Lancet Oncol.* 2015;**16**:499-508.
 - 59) 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.* 2008;**26**:2311-2319.
 - 60) Sobrero A, Lenz HJ, Eng C, *et al.* Extended RAS analysis of the phase III EPIC trial: irinotecan + cetuximab versus irinotecan as second-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2021;**26**:e261-e269.
 - 61) Peeters M, Price TJ, 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.* 2010;**28**:4706-4713.
 - 62) 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.
 - 63) 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.
 - 64) Le DT, Durham JN, Smith KN, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;**357**:409-413.
 - 65) 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.
- 66) 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.
- 67) Andre T, Shiu KK, Kim TW, *et al.* Pembrolizumab in microsatellite-Instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:2207-2218.
- 68) Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, *et al.* Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:2040-2048.
- 69) 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.* 2007;25:1658-1664.
- 70) Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, *et al.* Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:303-312.
- 71) 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.
- 72) 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.
- 73) Drilon A, Siena S, Ou SI, *et al.* Safety and anti-tumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017;7:400-409.
- 74) 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.
- 75) Sakamoto J, Hamada C, Kodaira S, *et al.* Adjuvant therapy with oral fluoropyrimidines as main chemotherapeutic agents after curative resection for colorectal cancer: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Jpn J Clin Oncol.* 1999;29:78-86.
- 76) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, *et al.* Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2343-2351.
- 77) Andre 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.
- 78) 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.
- 79) 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.
- 80) 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. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2019;5:1643.
- 81) Yamazaki K, Yamanaka T, Shiozawa M, *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;32:77-84.



久保田 祐太郎

昭和大学医学部内科学講座 (腫瘍内科学部門)