

①

広島北キヤンサーネット

～大腸癌と診断されたら～

日時 2012年7月4日(水) **19:00~20:30**

場所 安佐医師会館 講堂

広島市安佐南区八木5-35-2 TEL:082-873-1840

※交通手段等のお問い合わせ:080-1196-8898(中外製薬 岡野)

総合司会

平林 直樹 先生 広島市立安佐市民病院 副院長

手術の視点から

当院における大腸癌の腹腔鏡手術の現状

演者 **吉満 政義** 先生 広島市立安佐市民病院 外科 部長

化学療法の視点から

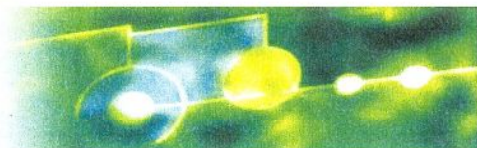
大腸癌化学療法の実況と未来

～ASCO2012をふまえて～

演者 **北口 聡一** 先生 広島市立安佐市民病院 腫瘍内科 主任部長

※ 当日は軽食をご用意しております
※ 会費として、500円徴収致します。

共催: 広島北キヤンサーネット、中外製薬株式会社
後援: 安佐南区医師会、安佐北区医師会
安芸高田市医師会、山県郡医師会



『当院における腹腔鏡下大腸手術の現況』

安佐市民病院

外科

吉満政義 埜本純哉

広島市安佐市民病院の理念

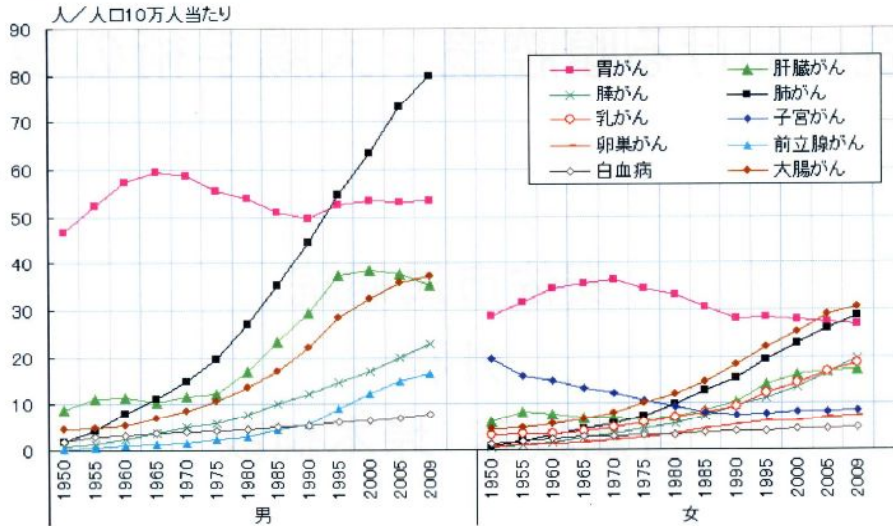
- 愛と誠の精神を持って医療を提供します
- **地域の基幹病院**として高度の医療・ケアを行います

平成22年4月
厚生労働省から
がん診療連携拠点病院に指定された

大腸がんの統計1

3

主な部位別がん死亡率の推移



(注) 肺がんは気管、気管支のがんを、子宮がんは子宮頸がんを含む。大腸がんは結腸と直腸S状結腸移行部及び直腸のがんの計。2009年は年計(概数)

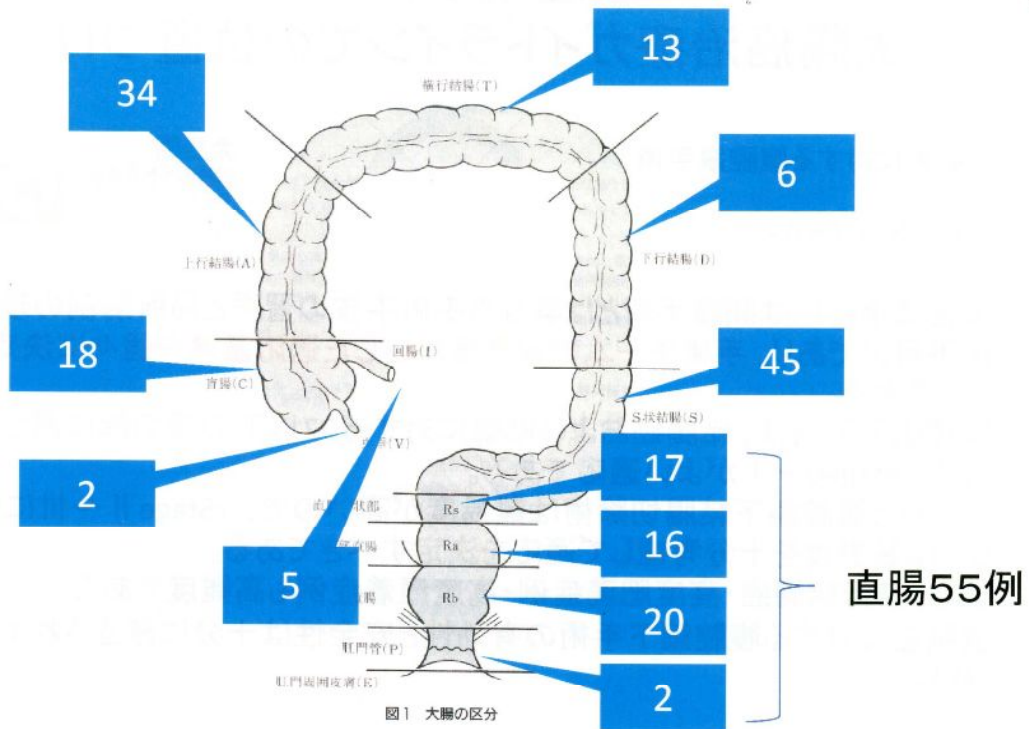
(資料) 厚生労働省「人口動態統計」

大腸癌手術件数ランキング 中国・四国地区

	2010	2011	2012
1	岡山済生会病院 224	高知医療センター 235	高知医療センター 219
2	四国がんセンター 217	倉敷中央病院 202	倉敷中央病院 203
3	倉敷中央病院 195	四国がんセンター 202	四国がんセンター 189
4	広島大学病院 171	岡山済生会病院 200	愛媛県立中央病院 161
5	広島市民病院 168	広島市民病院 183	岡山済生会病院 159
6	高知医療センター 165	安佐市民病院 163	安佐市民病院 158
7	愛媛県立中央病院 153	香川県立中央病院 161	広島市民病院 146
8	広島記念病院 149	広島記念病院 145	福山市民病院 145

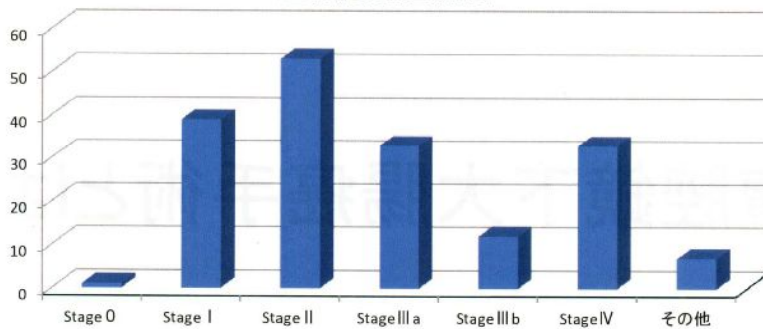
2011年安佐市民病院 大腸腫瘍(178例)

④

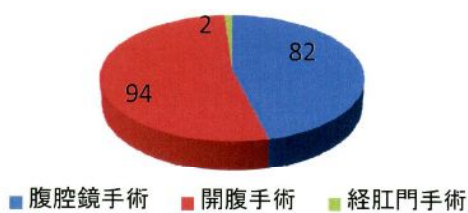


2011年安佐市民病院 大腸腫瘍(178例)

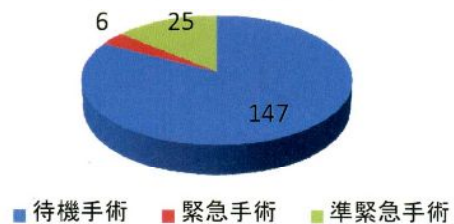
進行度別症例数



腹腔鏡手術vs.開腹手術



緊急手術vs.待機手術



⑤ 腹腔鏡手術の 大腸癌治療ガイドラインでの位置づけ

大腸癌に対する腹腔鏡手術

推奨カテゴリーB



腹腔鏡手術には開腹手術とは異なる手術手技の習得と局所解剖の理解が不可欠であり、**手術チームの習熟度に応じた適応基準を個々に決定すべきである。**

腹腔鏡下手術は、結腸癌およびRS癌に対するD2以下の腸切除に適しており、cStage0～Ⅰがよい適応である。

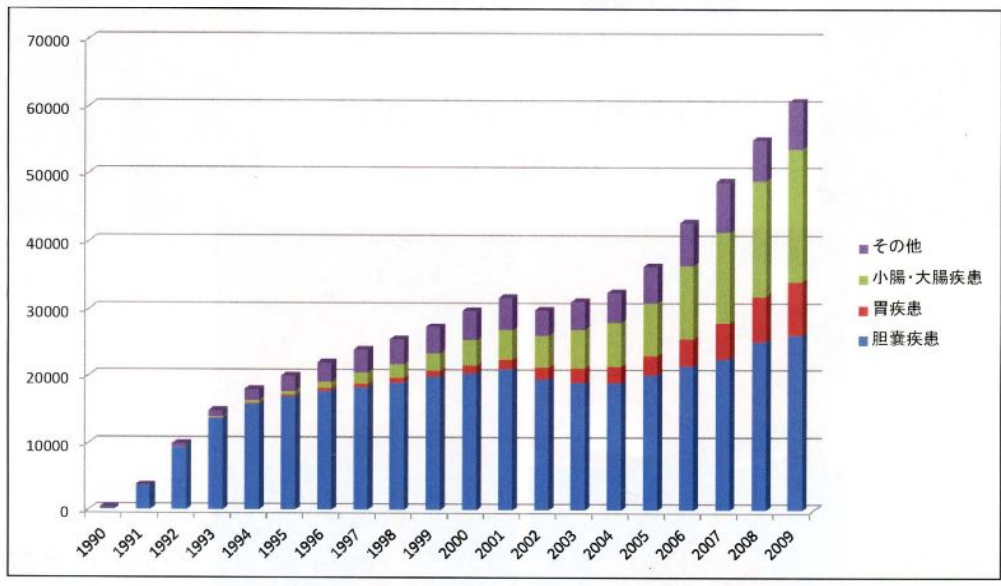
D3を伴う腹腔鏡下結腸切除術は難易度が高いため、cStageⅡ～Ⅲに対しては習熟度を十分考慮して適応を決定すべきである。

また、横行結腸癌・高度肥満症例・高度癒着症例も高難度である。

直腸癌に対する腹腔鏡下手術の有効性と安全性は十分に確立されていない。

腹腔鏡下大腸癌手術とは

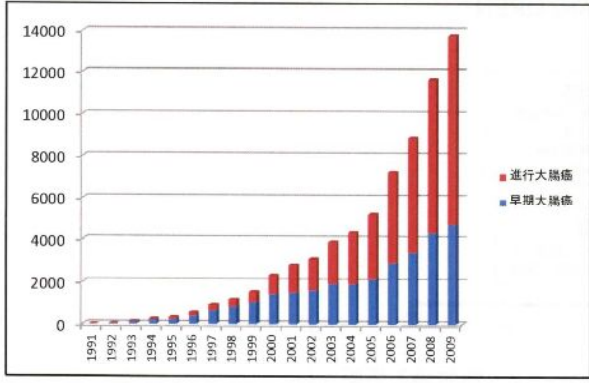
腹部外科領域疾患別症例数の推移



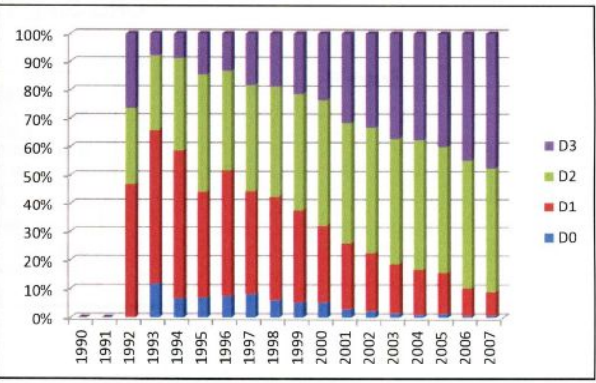
2010, 内視鏡外科学会アンケート調査

本邦の大腸癌に対する内視鏡外科手術

大腸癌に対する内視鏡外科手術症例数



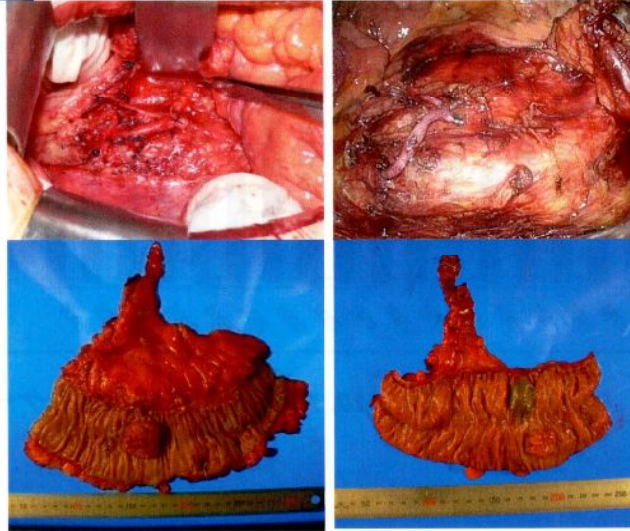
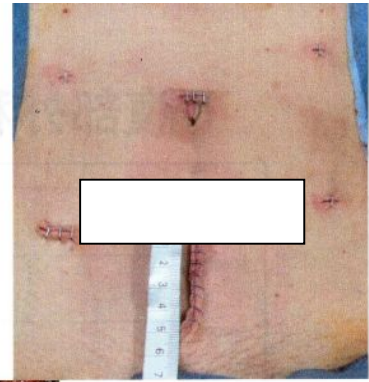
リンパ節郭清度別症例数の比率



2010, 内視鏡外科学会アンケート調査

大腸癌に対する手術 腹腔鏡 VS. 開腹

Colon Ca, S, pSS, pN0
pStage II



⑦

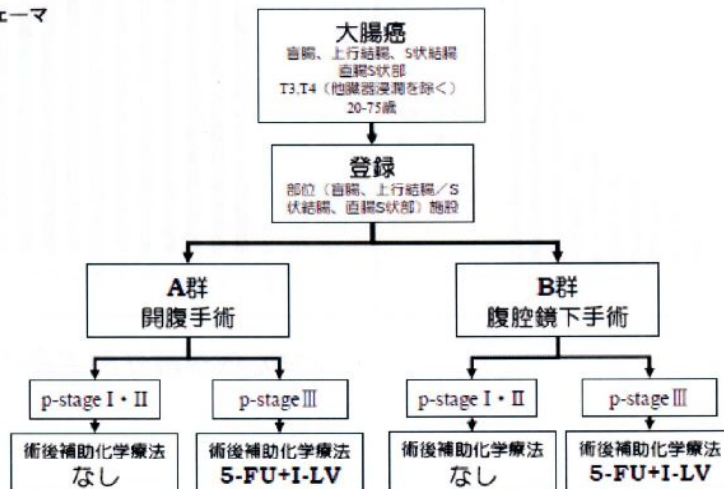
190min
350ml
術後入院日数11日
71歳 男性

230min
10ml
術後入院日数8日
57歳 男性

JCOG 0404

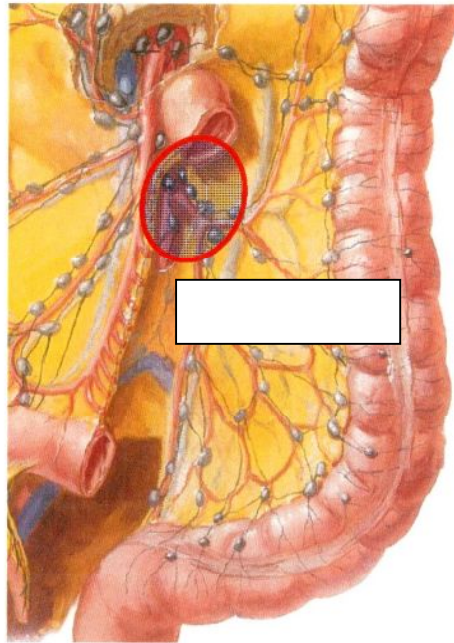
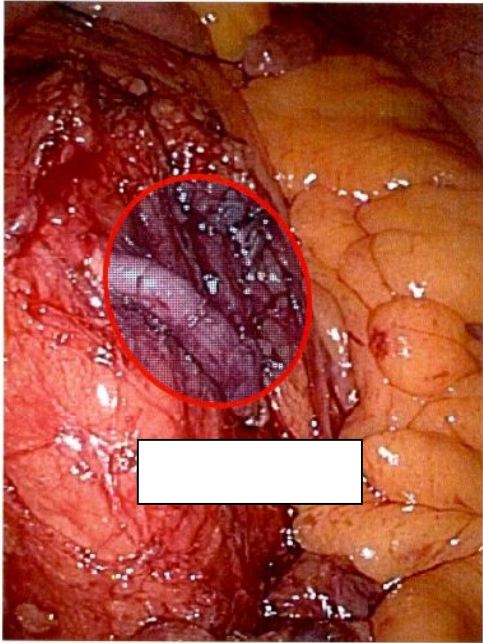
進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に
関するランダム化比較試験実施計画書 ver1.4
CRC Surg-LAP/OPEN

シエーマ



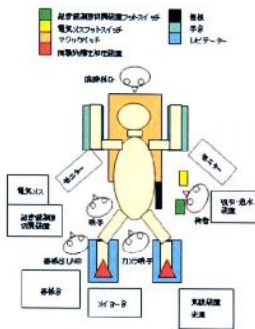
左側大腸がん

D3郭清後の下腸間膜動脈根部
(安佐市民病院)

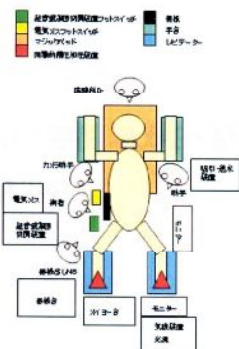


手術室のセッティング

右結腸癌(盲腸癌・上行結腸癌)



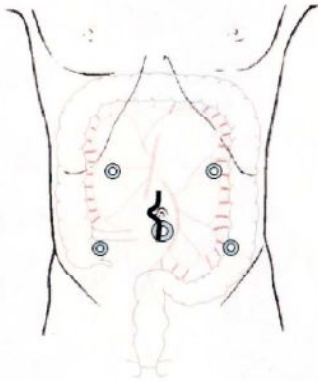
左結腸癌(下行結腸癌・S状結腸)



腹腔鏡下結腸癌手術の小切開とトロッカー

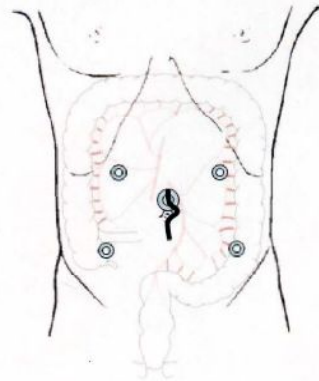
右結腸癌(盲腸癌・上行結腸癌)

回盲部切除・結腸右半切除



左結腸癌(下行結腸癌・S状結腸癌)

結腸左半切除・S状結腸切除

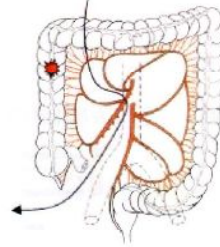
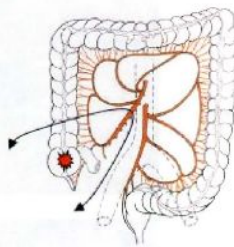


大腸癌手術の切除範囲

I. 右結腸癌(盲腸癌・上行結腸癌)の切除範囲

回盲部切除

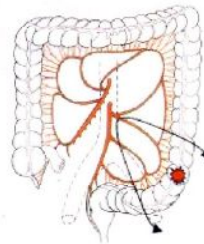
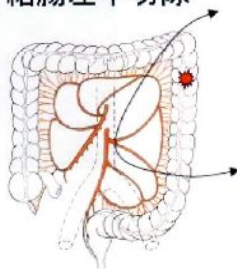
結腸右半切除



II. 左結腸癌(下行結腸癌・S状結腸癌)の切除範囲

結腸左半切除

S状結腸切除



大腸癌手術に必要な解剖

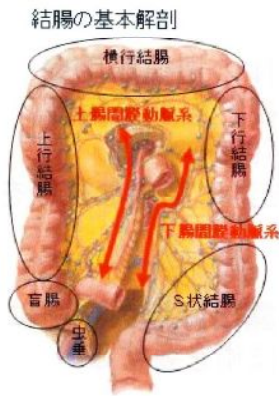


図1



図2

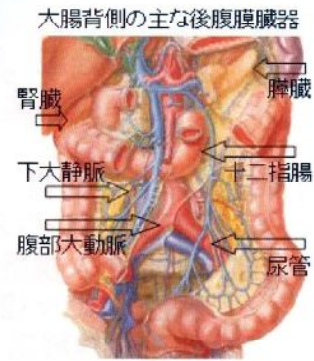


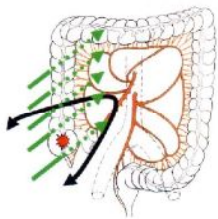
図3

腹腔鏡下大腸癌手術のアプローチ法

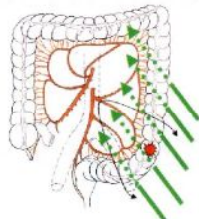
術式の模式図 アプローチ法1

外側アプローチ

回盲部切除



S状結腸切除

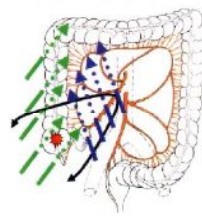


術式の模式図 アプローチ法2

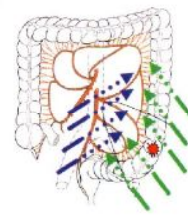
内側アプローチ

回盲部切除

(変則内側アプローチ)



S状結腸切除



腹腔鏡下手術の特徴

①

利点

小さな術創
創痛の軽減
整容性の向上
早期離床
腸管蠕動の早い回復
癒着性イレウスの低下
内視鏡による**拡大視野効果**
精密なリンパ節廓清
精密な神経温存

TANKO

欠点

視野が狭小
腹腔全体の把握が困難
適切な視野展開が困難
角度が低い
縫合・結紮に高度な技術を要する
触覚が乏しい
血管の露出臓器の剥離に高度な技術を要する
2次元視野

低位直腸癌手術

吉満政義、岡島正純ほか, 癌の臨床
直腸癌に対する腹腔鏡手術の問題点の検討 骨盤内視野展開と低位直腸吻合の工夫

本日のおはなし

1. 単孔式腹腔鏡下大腸切除術

TANKO (Ileocecal Resection)

2. 直腸癌に対する腹腔鏡手術

Lap-Low Anterior Resection

Miles`op

Lap-ISR



拡大手術 VS 縮小手術

12

周術機管理の向上から
以前では不可能であつ
た拡大切除可能なつた

拡大手術が必ずしも治
療成績に繋がらない
QOL重視の風潮や患者
意識の変化

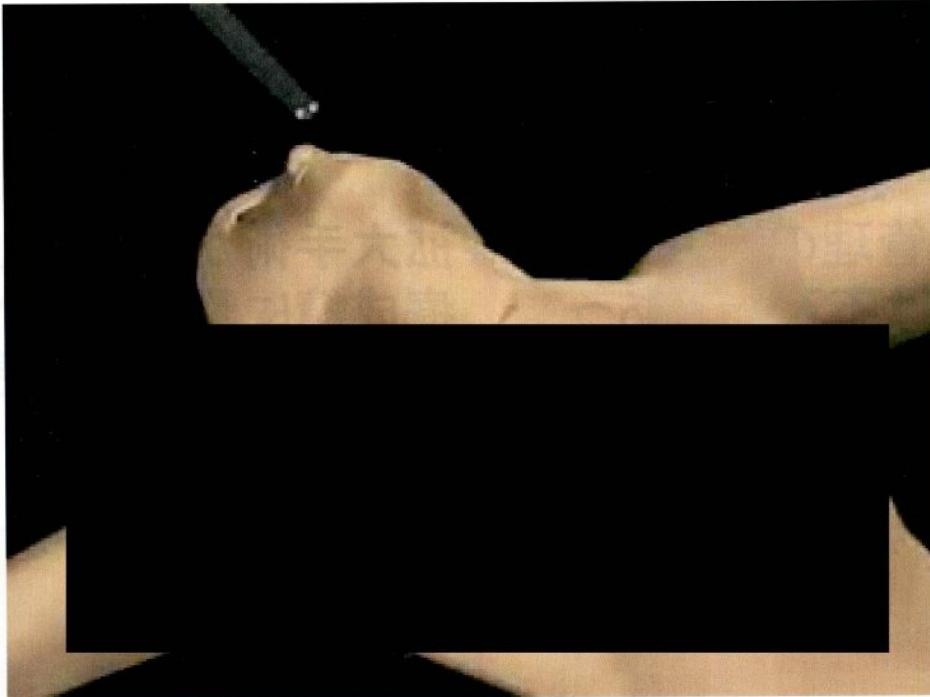


外科手術と傷

- 傷が小さい手術 → 小切開手術
- 傷が少ない手術 → 腹腔鏡手術
- 傷の見えない手術 → TANKO
(単孔式内視鏡手術)
- 傷のない手術 → NOTES
(Natural orifice transluminal
endoscopic surgery)

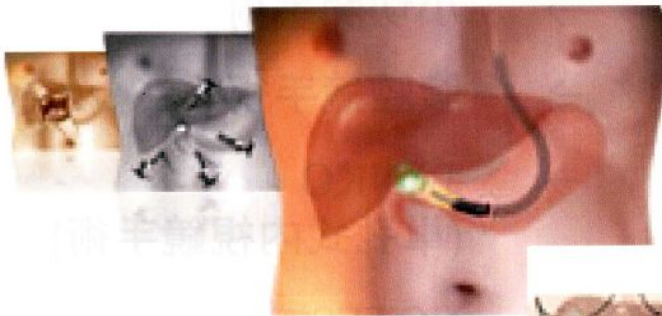
Transgastric Surgery (Image)

13



NOTES

(Natural Orifice transluminal Endoscopic Surgery)



Transgastric Surgery

Transvaginal Surgery



TANKOのアクセス機器(従来から機器を応用)

14

Gelport 法



Aziz M. J Gastrointest Surg (2009) 13:159-162
Transumbilical Gelport Access Technique for Performing Single Incision Laparoscopic Surgery (SILS)

Glove 法



Tae Ho Hong, Surg Endosc (2009) 23:1393-1397
Transumbilical single-port laparoscopic cholecystectomy
Scarless cholecystectomy

TANKOの 新規開発アクセス機器

Fig. 1 TriPort™ (Advanced Surgical Concepts, Wicklow, Ireland)

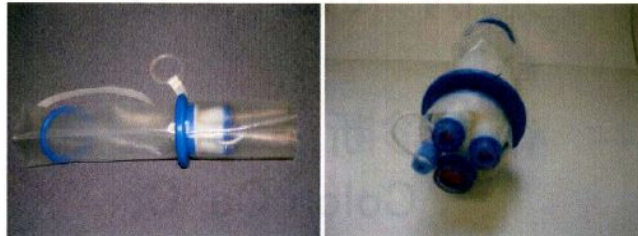


Fig. 3 Uni-X™ (Pnaavel Systems, Inc., Morganville, NJ, USA)



Fig. 2 SILS™ Port (Covidien, Inc., Norwalk, CT, USA)

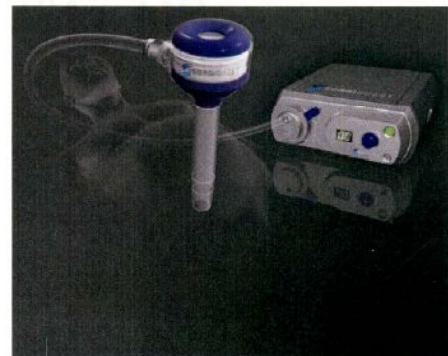


Fig. 4 Airseal™ (SurgiQuest, Inc., Orange, CT, USA)

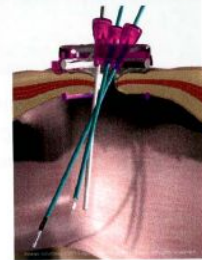
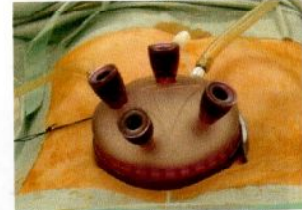
Single-port laparoscopic cholecystectomy: initial experience
John R. Romanelli, Surg Endosc. 2009 Dec 29. [Epub ahead of print]

【我々のTANKO手術手順】

15

GelPOINT

1. 3cmの臍切開で開腹
2. 創部にアクセスデバイスを装着し
腹腔鏡手術を開始
ALEXISとGelPOINTを装着
4ポートで腹腔鏡操作を開始
3. 5mm軟性鏡を使用
4. 内側アプローチ変法で腸管を授動
5. 回結腸動静脈を処理(1・2例目は直視下)
6. 創外で回盲部切除・手縫い吻合

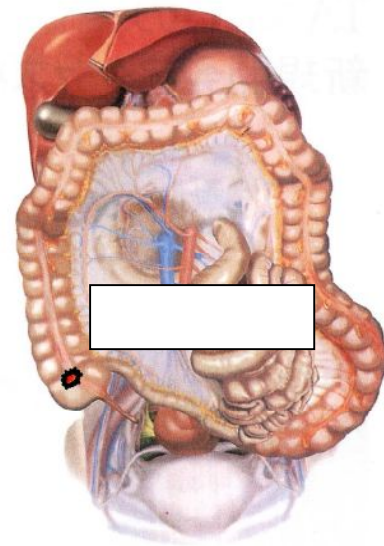


Department of Surgery
Hiroshima City Asa Hospital

症例 70歳 女性

術中診断

Colon Ca, C,
cSM, cN0, cStage I



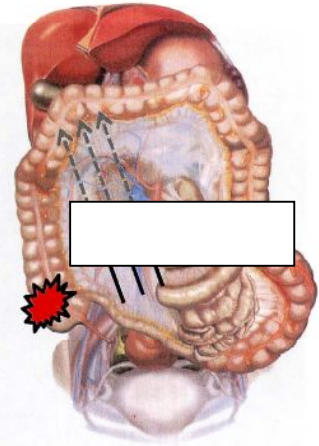
単孔式腹腔鏡下回盲部切除
手術時間 2時間56分
出血量40ml



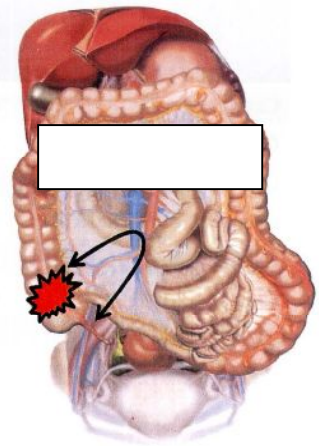
術後3日目の傷

① 右結腸間膜無血管を切開する視野

16



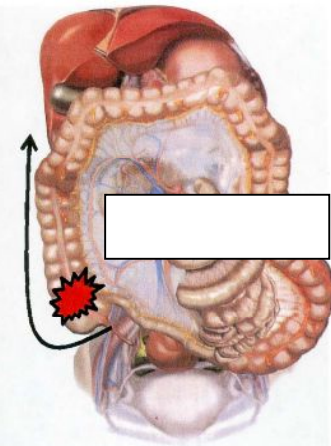
② 回結腸血管周囲リンパ節郭清を行う視野



Netter 改

③ 回腸末端から右側結腸外側剥離行う視野

17



Netter 改

大腸疾患に対する当科のTANKO

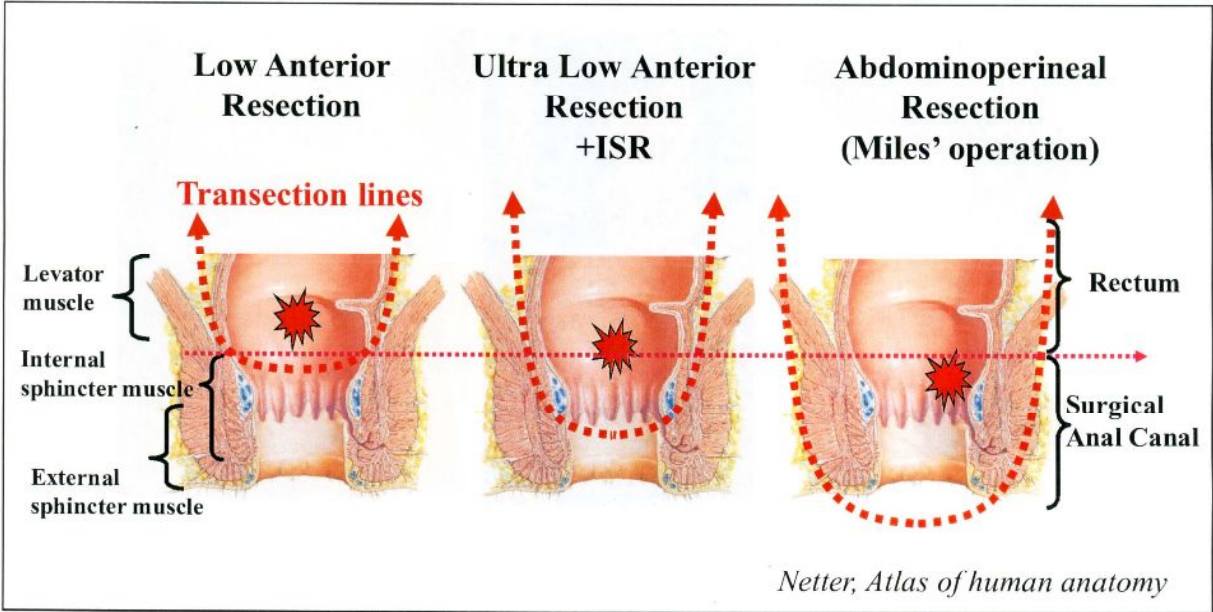
	疾患	部位	年齢	性別	BMI	手術時間 (min)	出血量 (ml)	術後入院日数	血管処理	アクセスデバイス
Case1	腺腫	C	82	F	20.4	198	60	12	直視下	EZ access 3port
Case2	SM癌(EMR後)	S	64	M	25.8	259	90	10	直視下	EZ access 3port(+1port)
Case3	虫垂粘液嚢腫	V	80	M	18.7	178	20	9	鏡視下	EZ access 4port
Case4	SM癌(EMR後)	A	67	M	17.7	209	120	10	鏡視下	GelPOINT 4port
Case5	悪性リンパ腫	I	81	F	23.8	173	少量	12	鏡視下	GelPOINT 4port
Case6	MP癌	C	70	F	25.0	201	25	10	鏡視下	GelPOINT 4port
Case7	SM癌	A	84	F	27.2	199	20	10	鏡視下	GelPOINT 4port
Case8	悪性リンパ腫	I	69	F	20.44	201	20	10	鏡視下	GelPOINT 4port
Case9	MP癌	A	72	M	20.27	228	90	11	鏡視下	GelPOINT 4port
Case10	虫垂粘液嚢腫	V	66	M	20.32	218	30	7	鏡視下	GelPOINT 3port
Case11	SM癌	C	47	M	18.73	164	20	8	直視下	GelPOINT 4port
Case12	SM癌	A	69	M	17.4	159	20	13	鏡視下	GelPOINT 4port
Case13	虫垂粘液嚢腫	A	77	M	18.93	136	33	10	鏡視下	GelPOINT 4port
Case14	SM癌	C	70	F	20.94	176	30	10	鏡視下	GelPOINT 4port

本日のおはなし

1. 単孔式腹腔鏡下大腸切除術
TANKO (Ileocecal Resection)

2. 直腸癌に対する腹腔鏡手術
Lap-Low Anterior Resection
Miles' op
Lap-ISR

Operation Methods for Lower Rectal Cancer



Miles' Operation

19世紀後半



19

William Ernest Miles

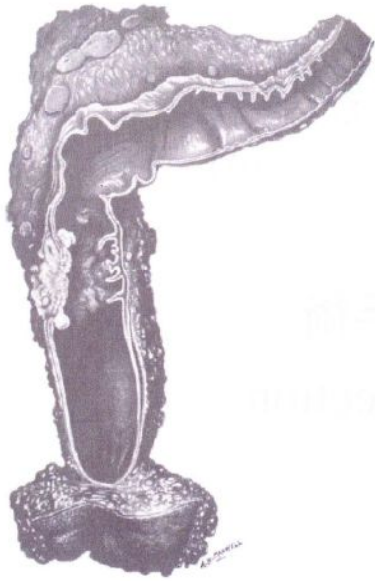
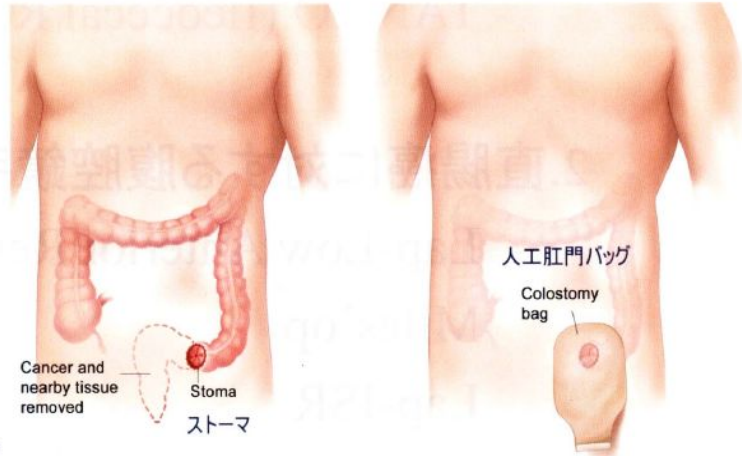


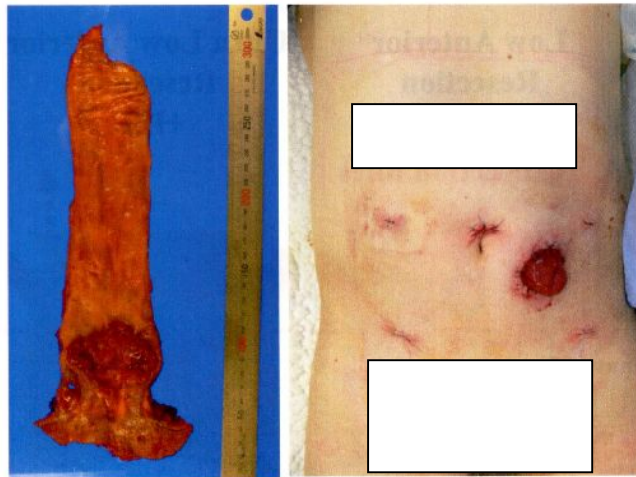
Figure 4. Specimen after Miles' abdominoperineal resection.¹¹



Lap-Miles' Operation



Figure 4. Specimen after Miles' abdominoperineal resection.¹¹



直腸がん手術治療の歴史

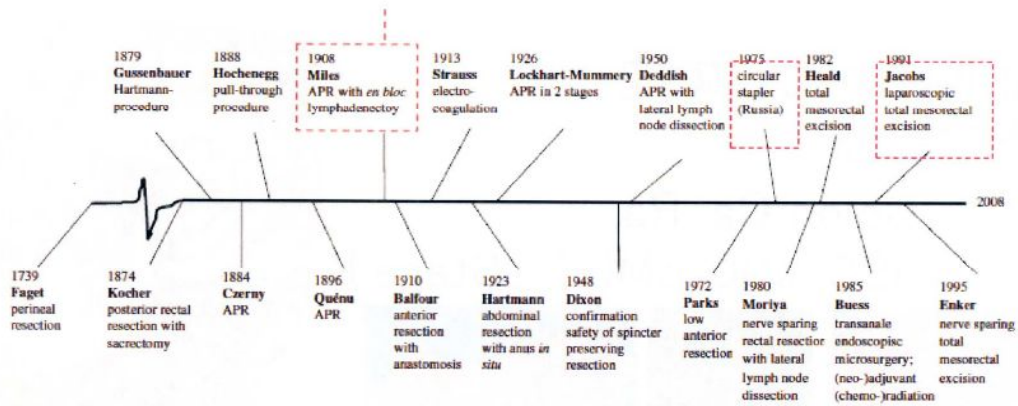
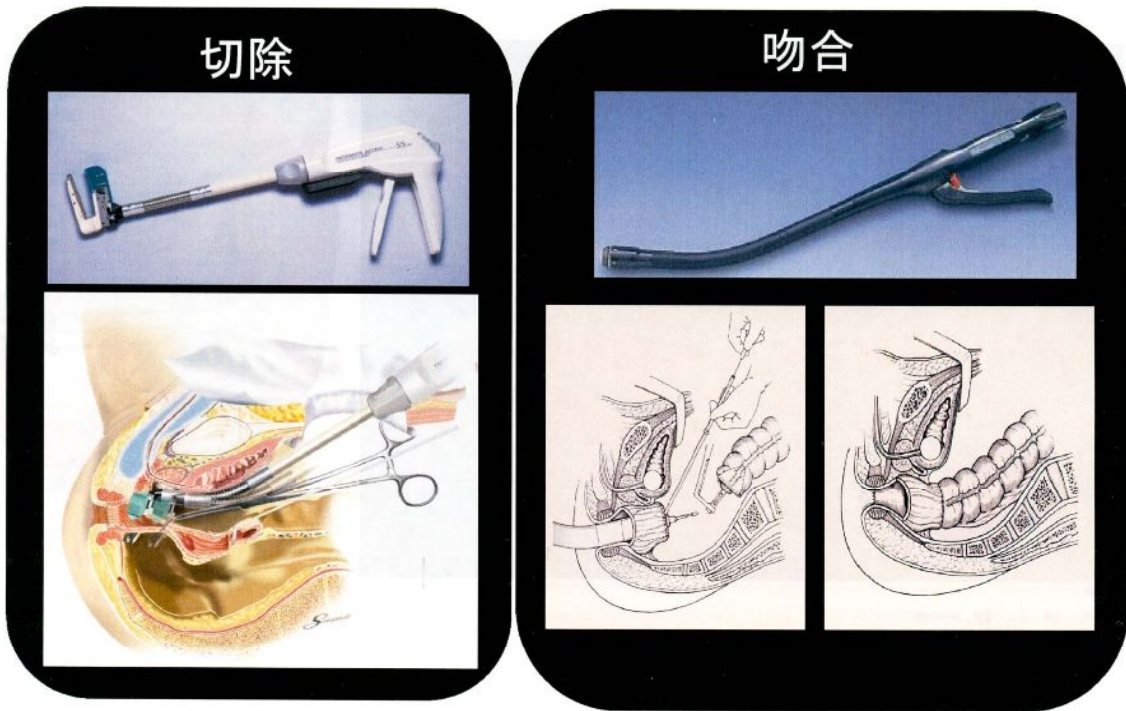


Figure 2. Timeline of important developments with respect to rectal cancer treatment also illustrating associated 5-year survival, recurrence rate and percentage of abdominoperineal resections (APR = abdominoperineal resection).

One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908-2008.

[Lange MM, Eur J Surg Oncol. 2009 May;35\(5\):456-63.](#)

自動吻合器を使った低位前方切除



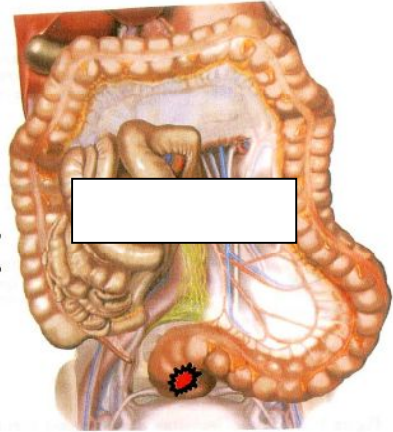
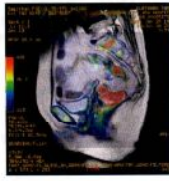
Lap-LAR

(laparoscopic low anterior resection)

2)

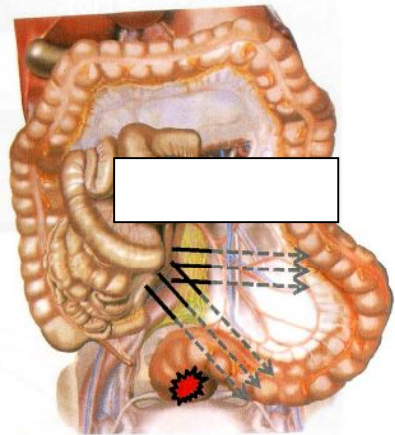
症例 50代 女性
術前診断

Colon Ca, Ra,
pSS, sN0, cM(-), sStage II



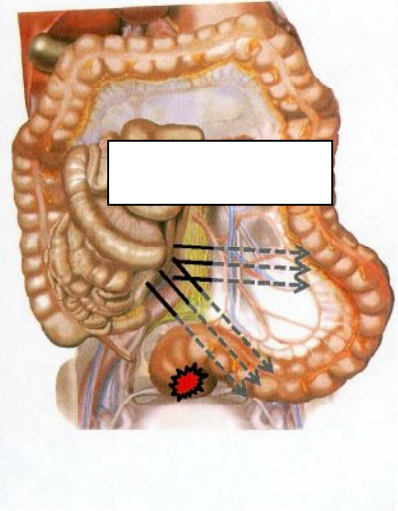
手術時間;4時間10分
出血量;20ml

1. S状結腸間膜切開＋直腸背側の剥離

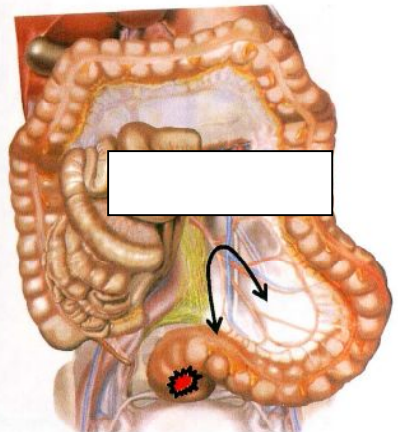


2. 内側アプローチ

22

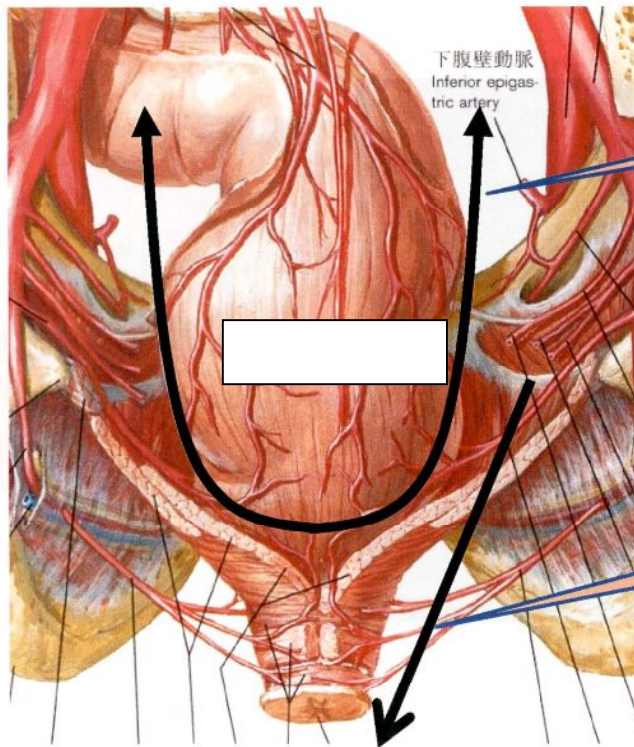
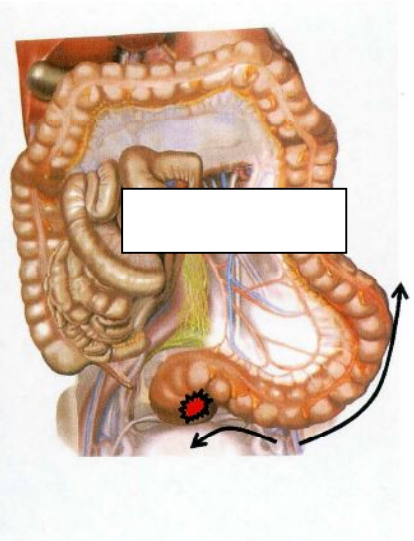


3. 中側リンパ節郭清



4. 外側剝離

23



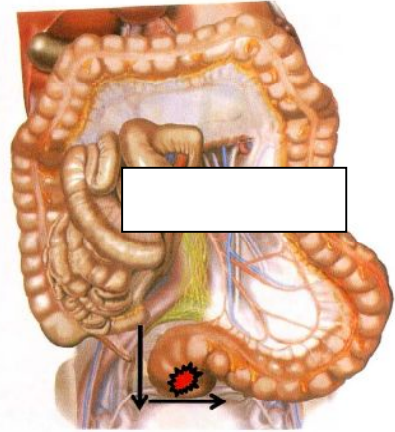
低位前方切除

内肛門括約筋切除

腹会陰式直腸切断術
Miles' Operation

5.直腸周圍剝離

24



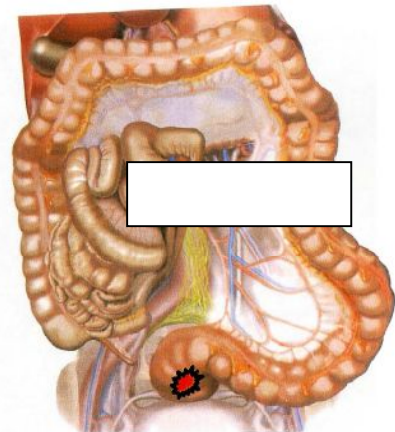
Lap-APR

(laparoscopic abdominoperineal resection)

症例 80代 女性

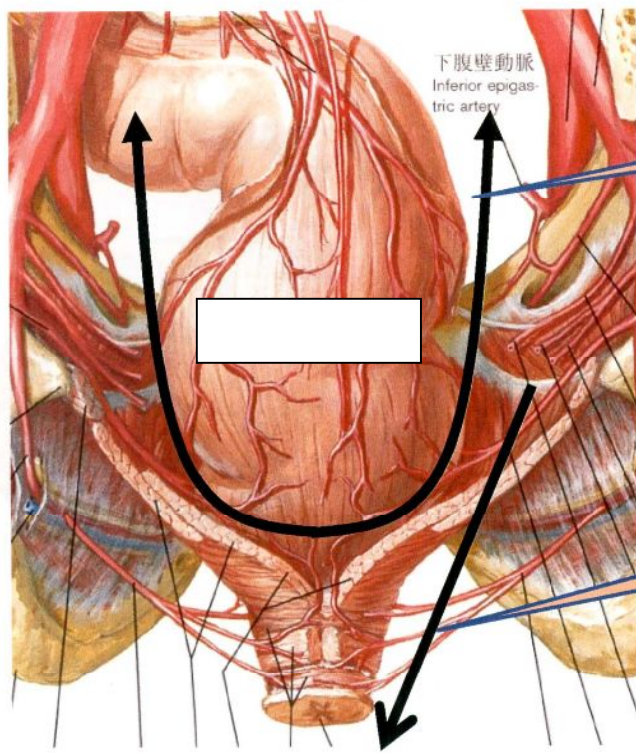
術前診斷

Rectal Ca, Rb-P,
pA pN0, cM(-), pStage II



手術時間;6時間43分
出血量;80ml

25



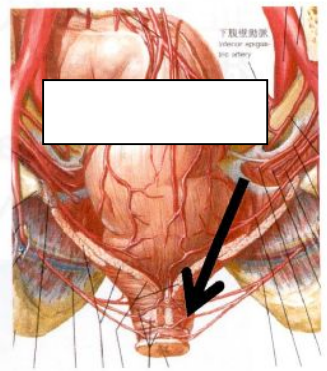
低位前方切除術

内肛門括約筋切除

腹会陰式直腸切断術
Miles' Operation

Netter, Atlas of human anatomy

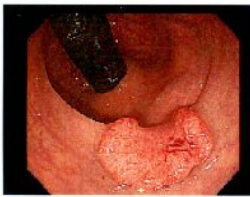
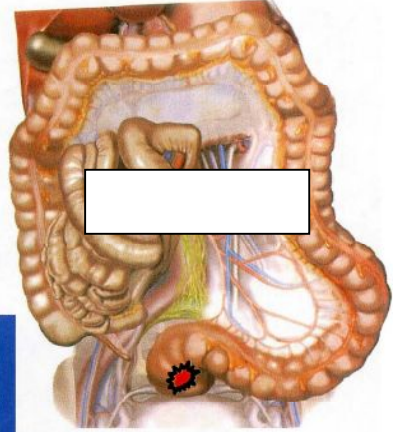
Lap-Miles' Operation



Lap-ISR

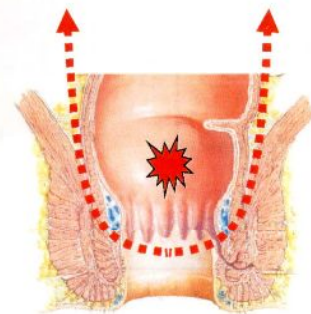
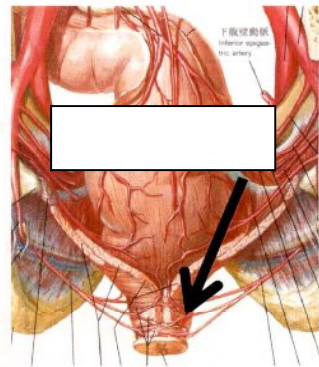
症例 70代 女性
術前診断

Rectal Ca, Rb,
pMP, sN0, cM(-), sStage I



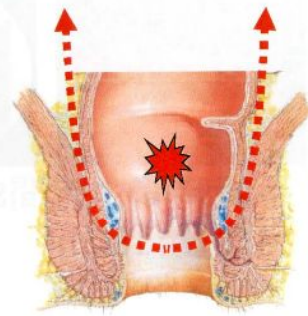
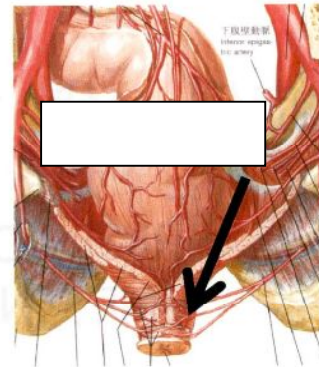
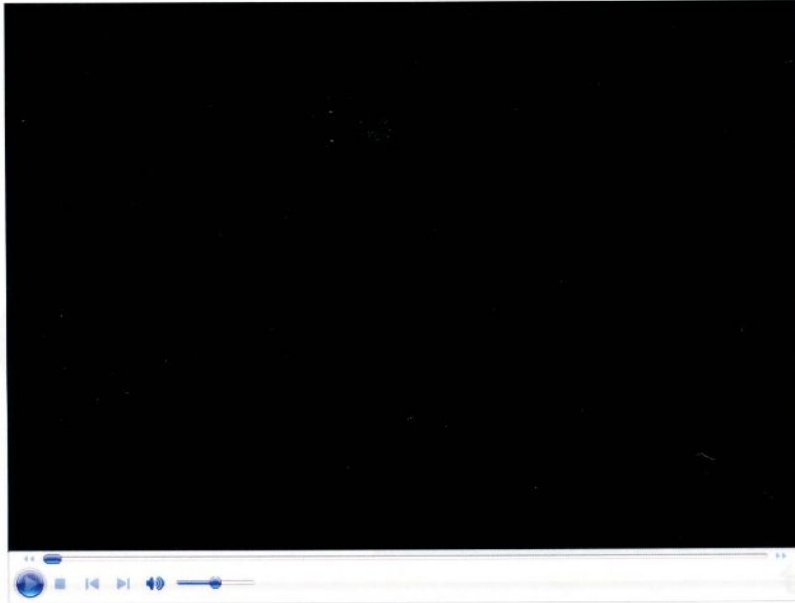
手術時間;4時間8分
出血量;180ml

Lap-ISR(骨盤底操作)

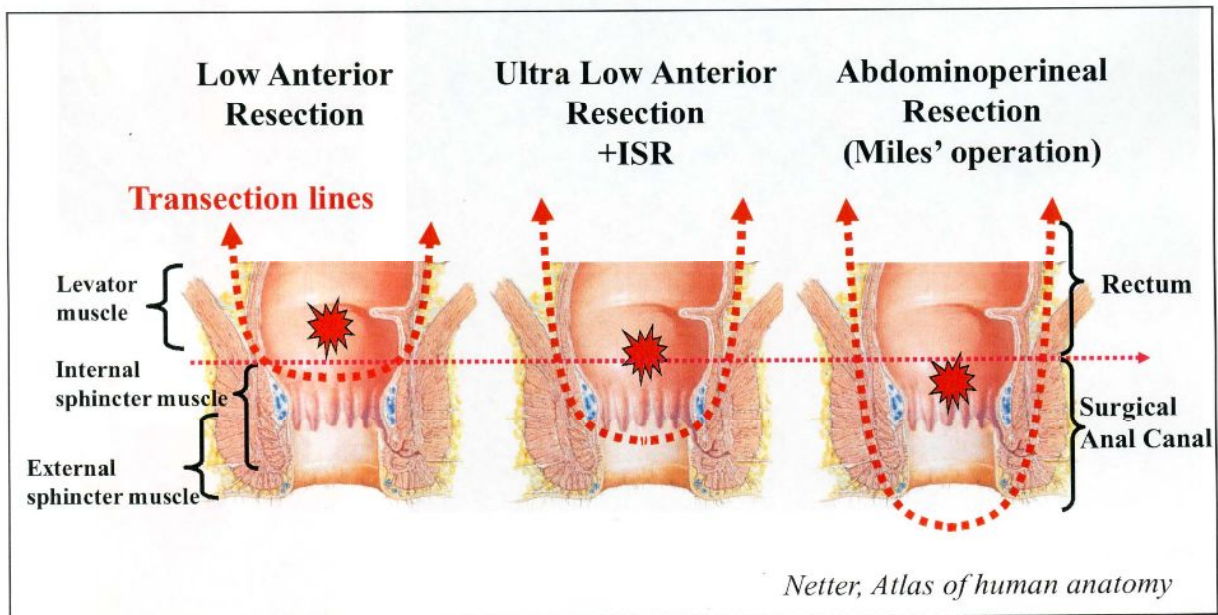


Lap-ISR (經肛門操作)

21



Operation Methods for Lower Rectal Cancer



安佐市民病院 外科 大腸担当

28

埜本純哉先生
平成10年卒

吉満政義
平成8年卒



熱い心の2人が
担当しております。

大腸癌化学療法の実況と未来 —ASCO2012をふまえて—

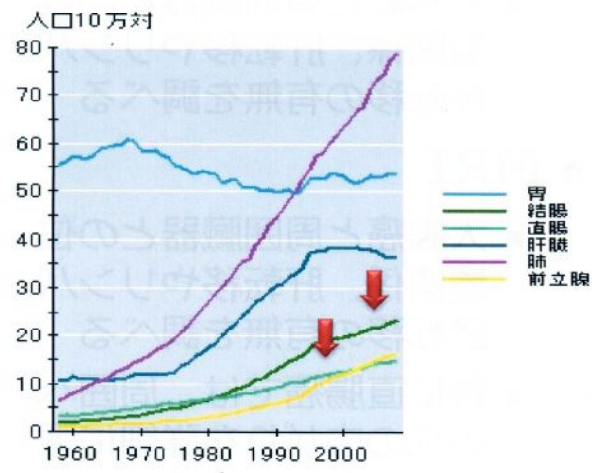
広島北がんネットワーク
～大腸癌と診断されたら～
安佐医師会館

広島市立安佐市民病院
腫瘍内科
北口聡一
2012年7月4日

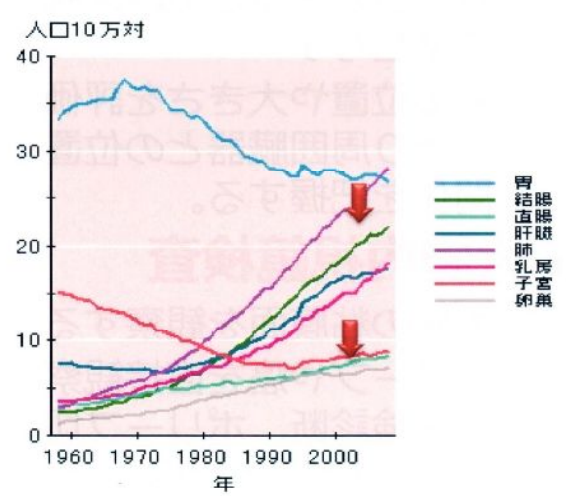
かちどきばし東京

日本での部位別癌死亡者数

男性では肺、胃、肝臓について第4位
部位別がん粗死亡率の推移 (主要部位) [男 1958年～2008年]

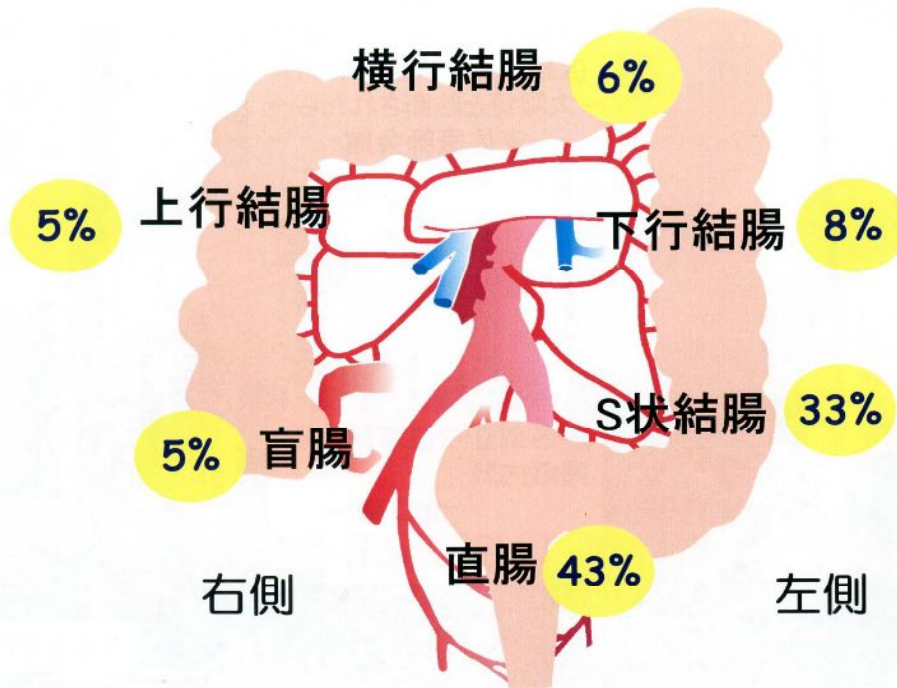


直腸と大腸合わせると女性はトップ
部位別がん粗死亡率の推移 (主要部位) [女 1958年～2008年]



部位別の大腸癌発生率

30



大腸癌の検査法



▶ 注腸造影検査

- バリウムを流し込み大腸の壁を写す
- 癌の位置や大きさを評価したり周囲臓器との位置関係を把握する。

▶ 大腸内視鏡検査

- 大腸の粘膜面を観察する
- ポリープや癌を直接観察し生検診断、ポリープ切除・EMRもできる。

■ 腹部超音波検査・CT

- 大腸癌と周囲臓器との位置関係、肝転移やリンパ節転移の有無を調べる

■ MRI

- 大腸癌と周囲臓器との位置関係、肝転移やリンパ節転移の有無を調べる
- 特に直腸癌では、周囲への癌の広がりを詳細に調べることができる

腫瘍マーカー

31

- 血液中に含む、腫瘍が分泌する物質を測定。
- 腫瘍の有無や再発の発見、病状の経過観察に用いる。大腸癌ではCEAやCA19-9が有効。
- ただし、腫瘍マーカーは、癌があっても必ずしも上昇するとは限らず、また癌以外の要因でも高値となることがあり、あくまで診断の助けとして用いる。

大腸癌取り扱い規約(7版)

大腸癌治療ガイドライン (2010年度版)



- 腫瘍の進展と進行度
- 手術、内視鏡治療結果の評価
- 手術切除標本の取扱い
- 病理組織分類
- 薬物・放射線治療の評価 など



- 治療戦略についてエビデンスに基づき、指針を作成
- 海外のデータの解釈
- 日本の治療ガイドライン

大腸がんの化学療法、転移の考え方

32

- ◎化学療法により**延命が期待できる**。
(乳がん、肺の小細胞がん、と同様)
- ◎肺や肝臓などに遠隔転移があっても、
治癒切除可能ならば切除を行うのが基本。
- ◎術前化学療法を実施することがある。

化学療法の種類

- 術前化学療法
大きな腫瘍を抗癌剤により小さくして手術を行う
- **術後補助化学療法**
手術で腫瘍を切除した後、目に見えない残存腫瘍を
抗癌剤で治療する
- **進行・再発癌に対する化学療法**
手術で腫瘍を切除した後、再び腫瘍が増殖してきたり
(再発)、手術で切除できない広範囲に腫瘍が進展して
いる場合(進行癌)に行う

用語の説明

奏効率 (RR: Response Rate)

33

癌の大きさが半分以下となり

その状態が4週間以上続いた患者の比率

例: 40% = 10例中4例が半分以下に縮小

無増悪生存期間 (PFS: Progression Free Survival)

癌が再び増大するか永眠までの期間

無病生存期間 (DFS: Disease Free Survival)

癌の再発(二次発癌含むことあり)か永眠までの期間

生存期間中央値 (MST: Median Survival Time)

患者の半数において生存が認められる期間

Only 2 Drugs at 2004



•5-FU

•IFL
•FOLFIRI

5-FU系

イリノテカン

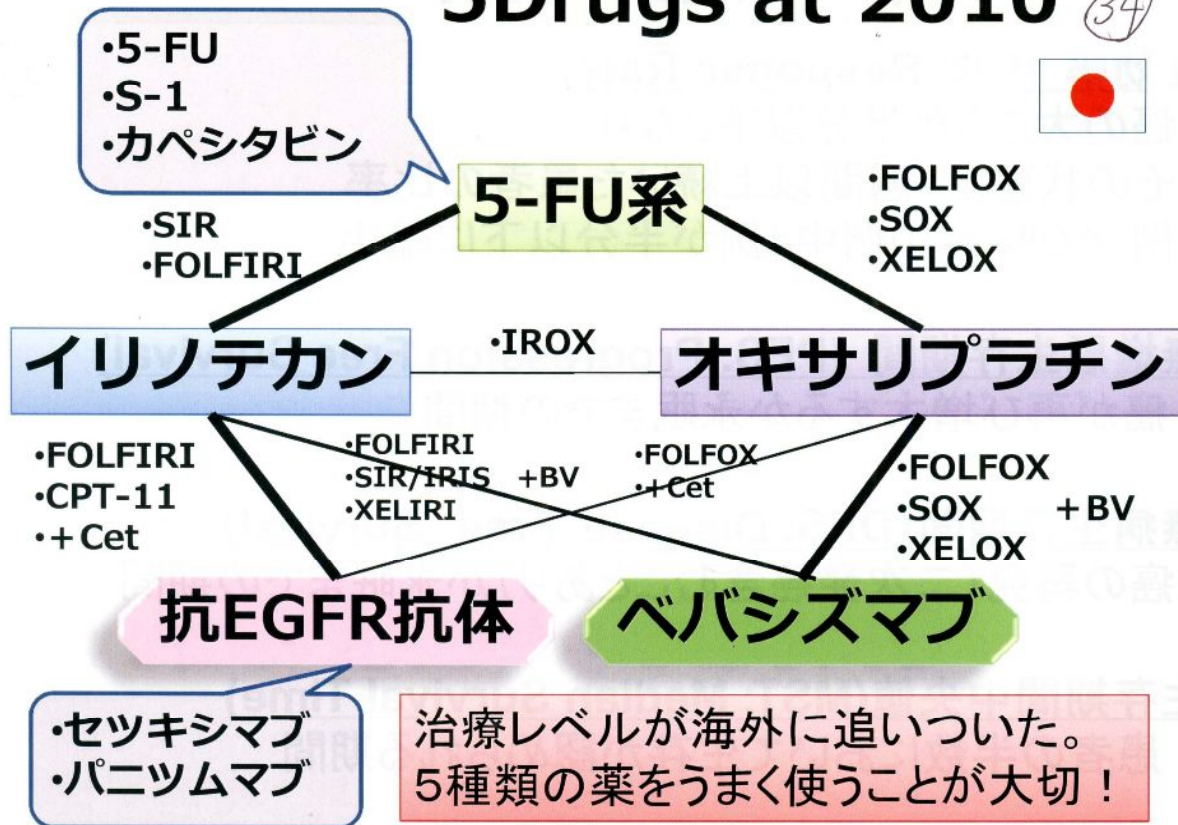
オキサリプラチン

抗EGFR抗体

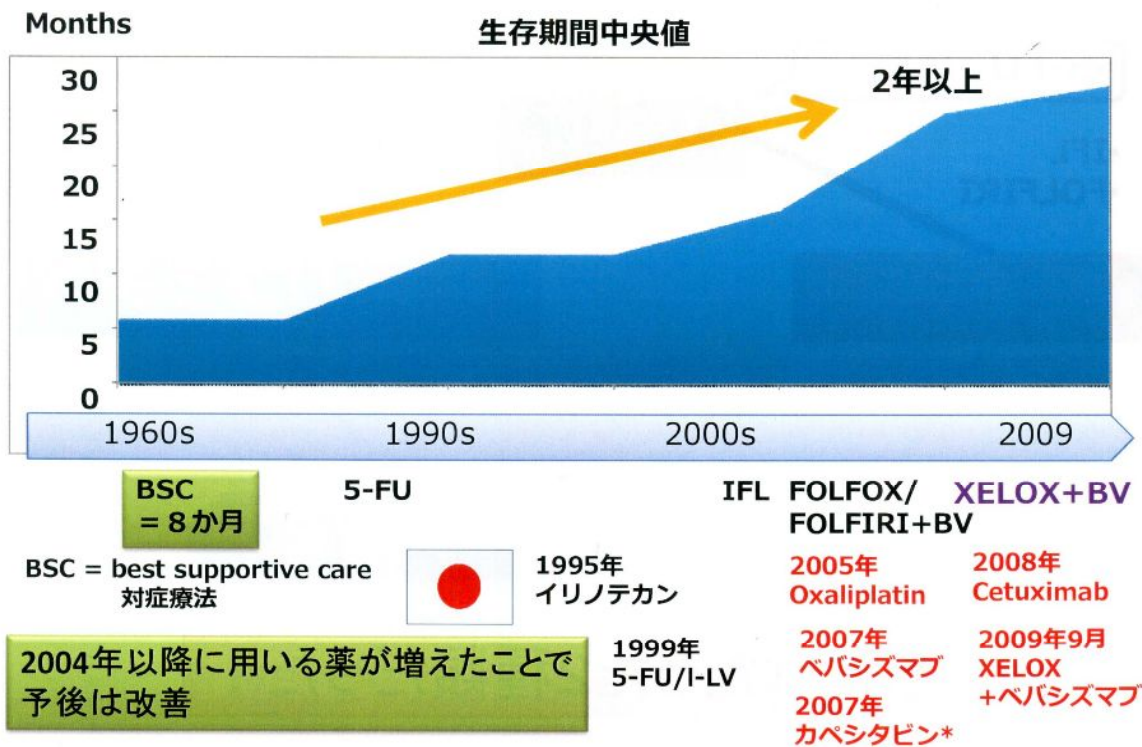
ヘパシスマブ

使える薬はたった2種類だった！

5Drugs at 2010 34



大腸がんにおける抗癌剤の開発と治療成績の変遷



5-FU : 母なる抗癌剤

35

FLUORINATED PYRIMIDINES, A NEW CLASS OF TUMOUR-INHIBITORY COMPOUNDS

By PROF. CHARLES HEIDELBERGER, DR. N. K. CHAUDHURI, DR. PETER DANNEBERG, MRS. DOROTHY MOOREN and MRS. LOIS GRIESBACH

McArdle Memorial Laboratory, The Medical School, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin

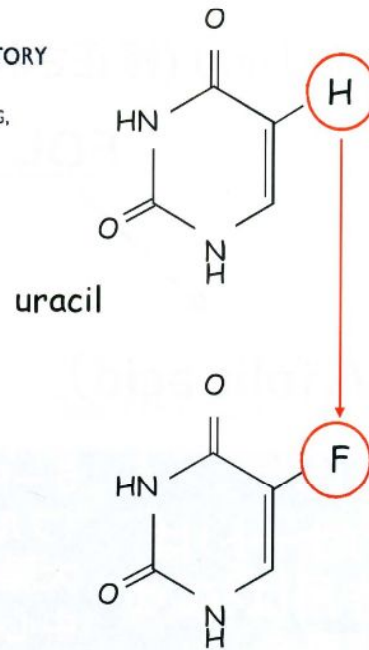
AND

DR. ROBERT DUSCHINSKY, DR. R. J. SCHNITZER, E. PLEVEN and J. SCHEINER
Hoffmann-LaRoche, Inc., Nutley New Jersey



Charles Heidelberger

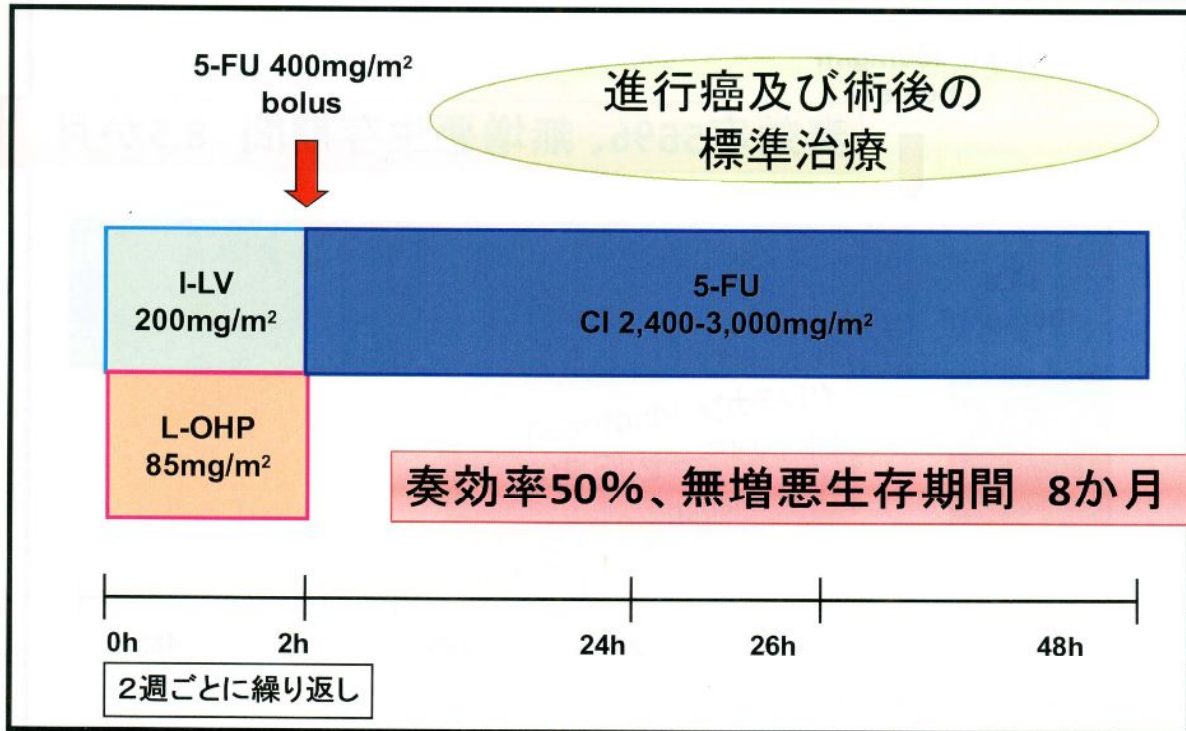
フッ化ピリミジン系の代謝拮抗剤



5-fluorouracil

Heidelberger, C., et al., Nature, 4561:663-666, 1957

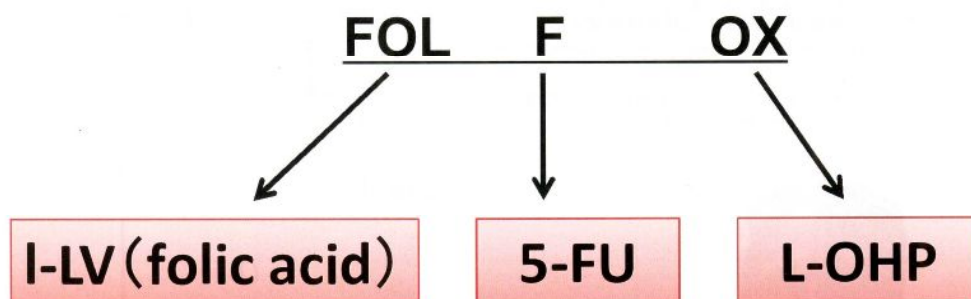
mFOLFOX6



m FOLFOX 6

36

=Modified (修正された) フォルフォックス シックス

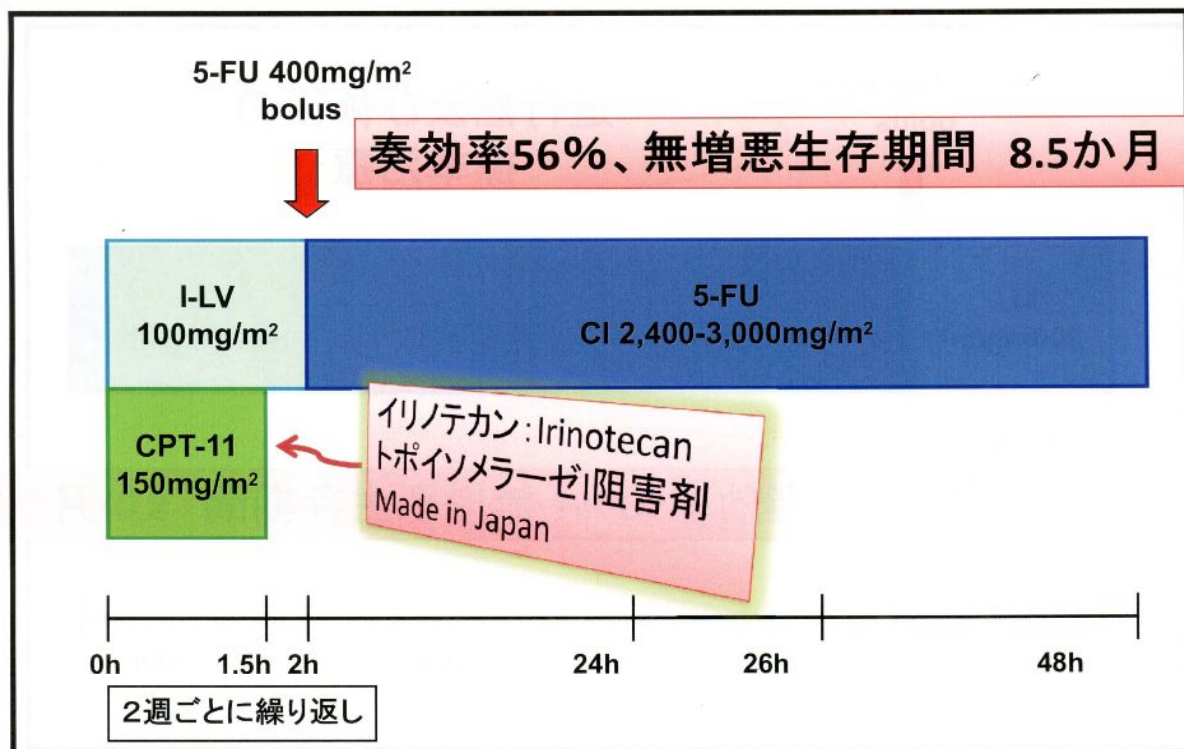


ロイコボリン (レボホリナート)は抗がん作用はないが5FUの効果を増強させる。

5-FU (フルオウラシル) 大腸がん治療の中心となる薬 単独で奏効率20%

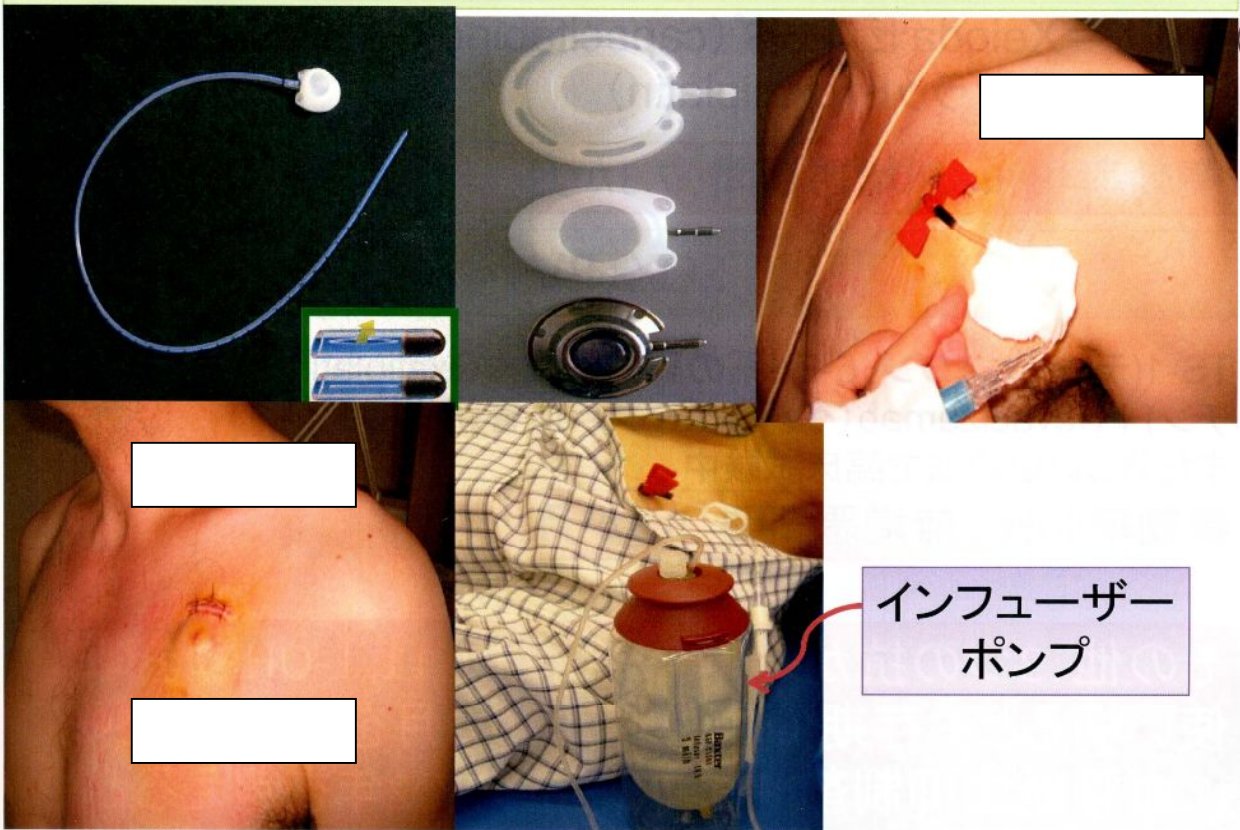
Oxaliplatin (オキザリプラチン) プラチナ系の薬 **Made in Japan** フランスで薬となる

FOLFIRI



CVポートの挿入

57



インフューザー
ポンプ

その他のレジメン	奏効率	無増生存期間
5-FU / LV (1st)	22.3%	6.2か月
FOLFOX+ベバシズマブ	46%	10か月
FOLFOX+セツキシマブ	57%	8.3か月
FOLFOX+パニツムマブ	55%	9.6か月
FOLFIRI+ベバシズマブ	58%	11.2か月
FOLFIRI+セツキシマブ	57%	9.9か月
FOLFOX+パニツムマブ(2nd)	35%	5.9か月
FOLFIRI+パニツムマブ(2nd)	35%	5.9か月
CPT-11 (2nd)	4.2%	2.6か月
CPT-11+セツキシマブ (2nd)	16.4%	4.0 か月
セツキシマブ (3rd)	12.8%	3.7 か月
パニツムマブ (3rd)	17 %	2.8 か月

XELOX(ゼロックス)

XEL=Xelodaゼローダ(capecitabine)内服 +
OX=エルプラット(oxaliplatin)

3A

奏効率48%、無増悪期間 7.3か月

SOX+BV

TS-1(ティーエスワン:5-FU系の薬) 内服+Oxaliplatin(オキザリプラチン)+Bevacizumab(ベバシズマブ=血管新生抑制剤)
まだ新しい治療法で臨床試験中

奏効率50%、無増悪期間 6.5か月

その他:3つの抗がん剤(5-FU, CPT-11, L-OHP)を使い切ると生存期間中央値が20カ月を超える。さらに血管新生抑制剤や抗EGFR抗体で2年を超える。

術後補助化学療法

FRANCES WILLIAMS PRESTON BUILDING
supported by the T.J. Martell Foundation

バンダービルト大学
キャンサーセンター

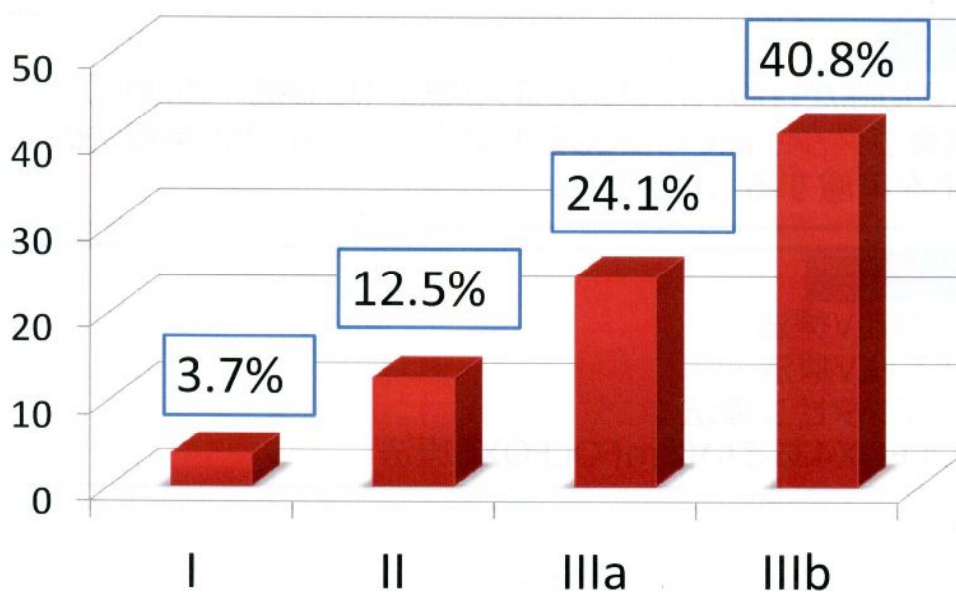


術後補助化学療法の有用性

39

- 肉眼的に完全に腫瘍が取りきれた患者さんでもある割合で再発が起こってくる
- 手術を受けた後、抗癌剤で治療を受けた患者さんは受けてない患者さんに比べて再発の割合が低い
- 現在では進んだステージでは補助化学療法を行うのが標準治療となっている

治癒切除後の再発率



大腸癌治療ガイドラインより

日本初の補助化学療法の大規模比較試験

対象: Stage III結腸癌、1100例

臨床試験: UFT/LV 対 5FU/LVの第III相比較試験

(JCOG0205)

ASCO2012 島田安博 氏

UFT: 内服のフッ化ピリミジン

5FU: 注射のフッ化ピリミジン

LV: ロイコボリン

5年DFS(無病生存期間)

UFT/LV	73.6%	5FU/LV	74.3%
--------	-------	--------	-------

5年OS(生存期間)

UFT/LV	87.5%	5FU/LV	88.4%
--------	-------	--------	-------

UFT/LVのPFSでの非劣性が証明され、UFT/LVは、StageIII大腸癌に対し経口薬の補助化学療法の選択肢の一つになった。



大腸癌治療ガイドライン 大腸癌に対する補助化学療法

適応の原則

- ◎ R0切除が行われたStage III大腸癌(結腸癌・直腸癌)
- ◎ 再発リスクが高いStage II大腸癌には、補助化学療法の適応を考慮する(CQ-12)

推奨される療法

- ◎ 5-FU/LV療法
- ◎ UFT+LV療法
- ◎ カペシタビン療法
- ◎ FOLFOX4あるいはmFOLFOX6療法

適応の原則

- ◎ 投与期間6か月を原則とする

進行・再発癌に対する化学療法



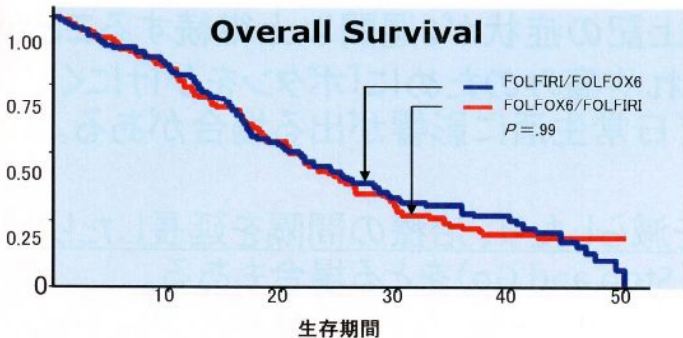
サウスウェスタンメディカルセンター
早朝 キャンサーボード

V308試験: FOLFOX6 vs FOLFIRI



Until progression or Inacceptable toxicity

FOLFIRI ⇒ FOLFOX6 ⇒



mPFS (first line)	8.5M	8.0M	p=0.26
mOS	21.5M	20.6M	p=0.99

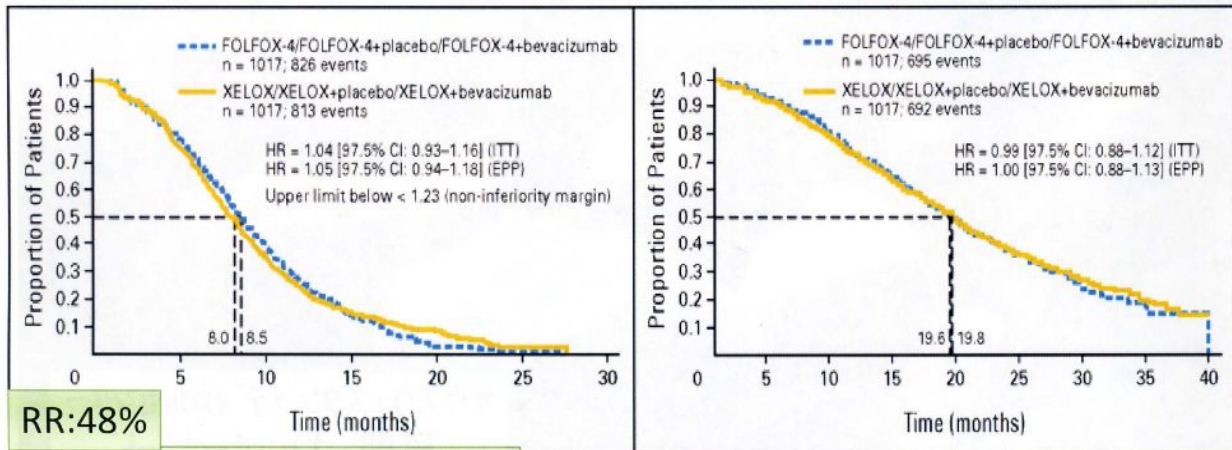
Tournigand *et al.* J Clin Oncol,22(2):229-3237, 2004

FOLFOX, FOLFIRIどちらを先に投与してもOSは同等であった。

NO16966試験:XELOX vs FOLFOX

- XELOX(+BV) vs FOLFOX (+BV) の有効性は同等 42であった。(XELOXの非劣性)

PFS	XELOX群	8m	OS	XELOX群	19.8m
	FOLFOX群	8.5m		FOLFOX群	19.6m



RR:48%

Capecitabine+Oxaliplatin

Cassidy al. J Clin Oncol. 2008;26: 2006-12.

オキサリプラチンの末梢神経症状

約9割の方に出現。冷たいものに触ったり飲食することで手足や口の周囲のしびれや痛みを感じる(寒冷過敏症)。

投与直後から1~2日以内に手足や口の周り、喉に症状がみられ、約2週間以内に回復する。

しかし、治療を繰り返す内に、上記の症状が2週間以上継続することがある。このような持続的なしびれや痛みのために「ボタンをかけるに」「しびれて歩きにくい」など日常生活に影響が出る場合がある。

このような場合には、薬の量を減らしたり、治療の間隔を延長したり、治療を中止するといった処置(Stop and Go)をとる場合もある。

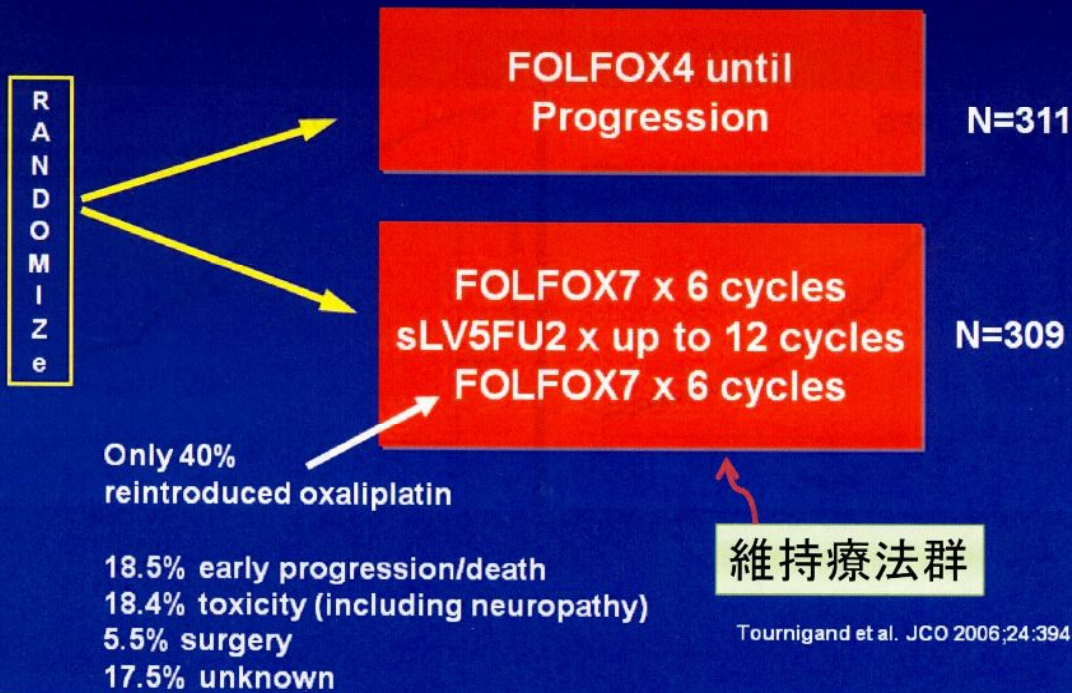
⇒冷たいものを直接触らない、冷たい飲み物、食べ物を控える。
 体を冷やさないために、手袋や、靴下、スリッパを利用しましょう。



Stop & Go
オキサリを休んでみる

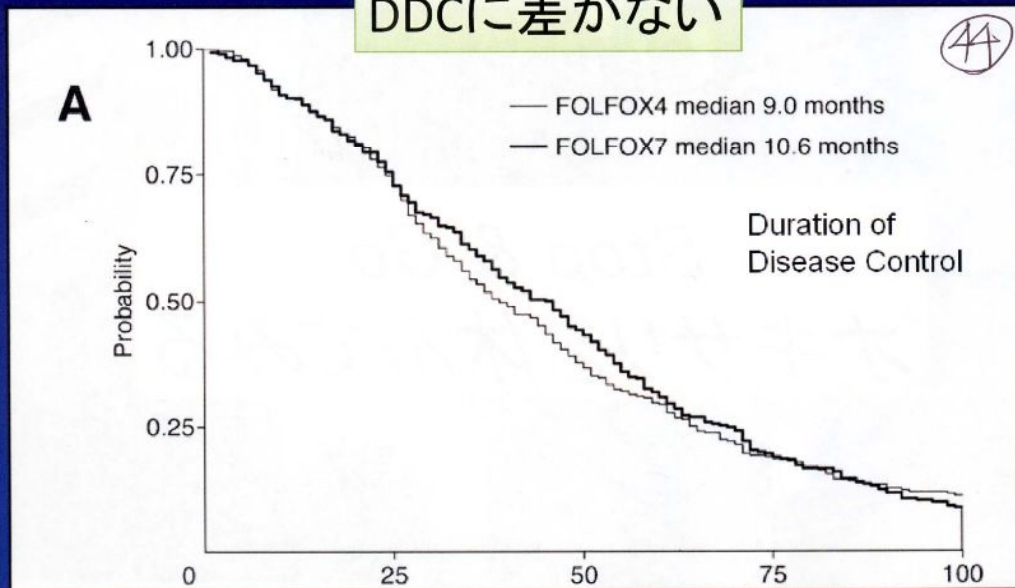
国立がんセンター中央病院

OPTIMOX 1: Trial of Maintenance



OPTIMOX 1: Trial of Maintenance

DDCに差がない

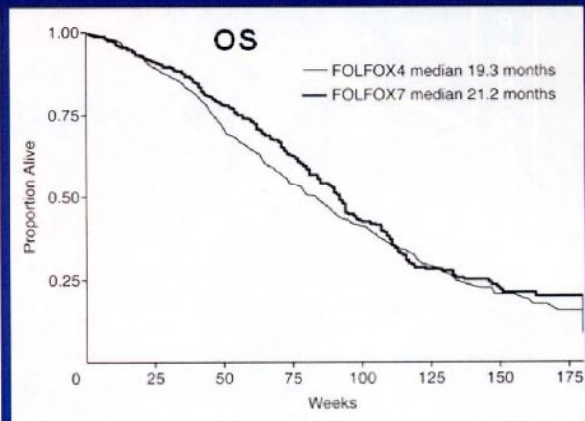
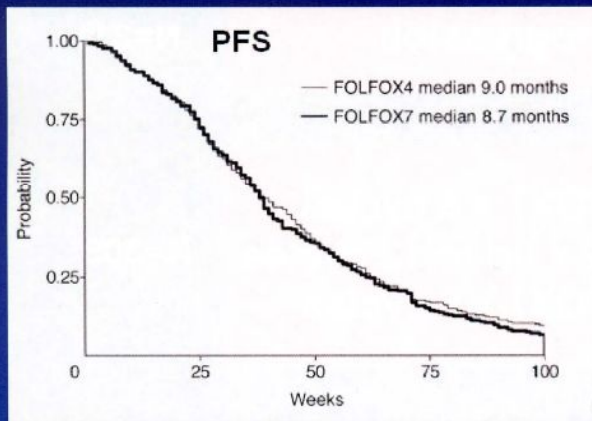


DDC: duration of disease control:
2回のFOLFOXのPFSの合計の期間と定義した。

Tournigand et al. JCO 2006;24:394-400

OPTIMOX 1: Trial of Maintenance

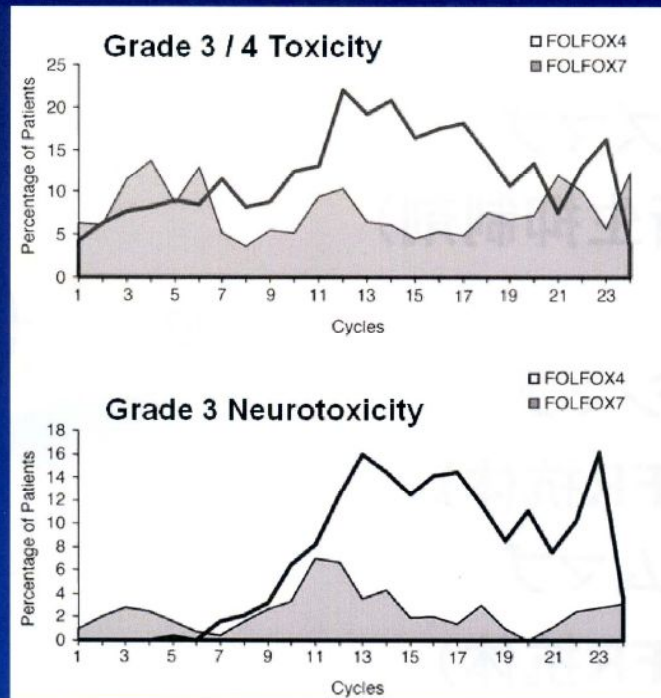
PFS, OSに有意差はない。



Tournigand et al. JCO 2006;24:394-400

OPTIMOX 1: Trial of Maintenance

45



オキサリプラチンを休んだ維持療法群でG3以上の神経障害は減少

Journigand et al. JCO 2006;24:394-400

Stop & Go をうまく利用し
FOLFOXを長期に大切に使う。

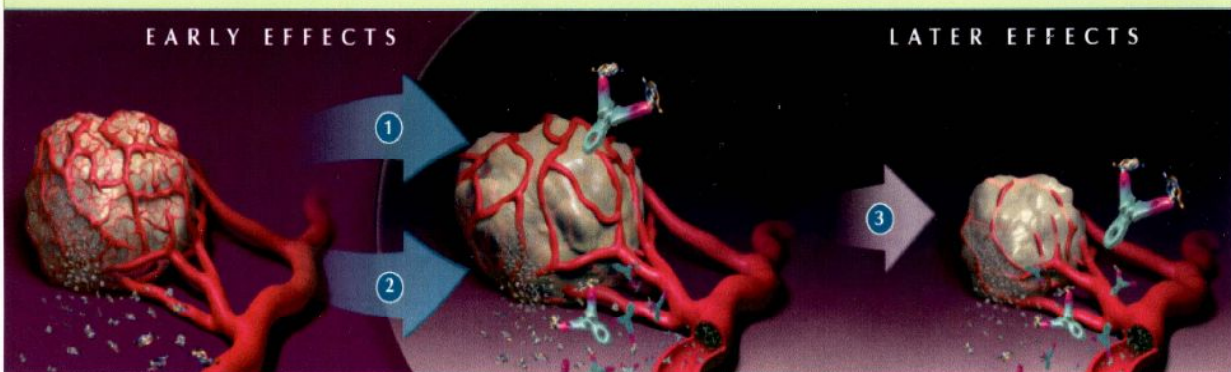
分子標的治療薬

46

- ベバシズマブ
(血管新生抑制剤)
- セツキシマブ
(抗EGFR抗体)
- パニツムマブ
(抗EGFR抗体)



Bevacizumab (アバスチン) 血管新生抑制剤の作用機序



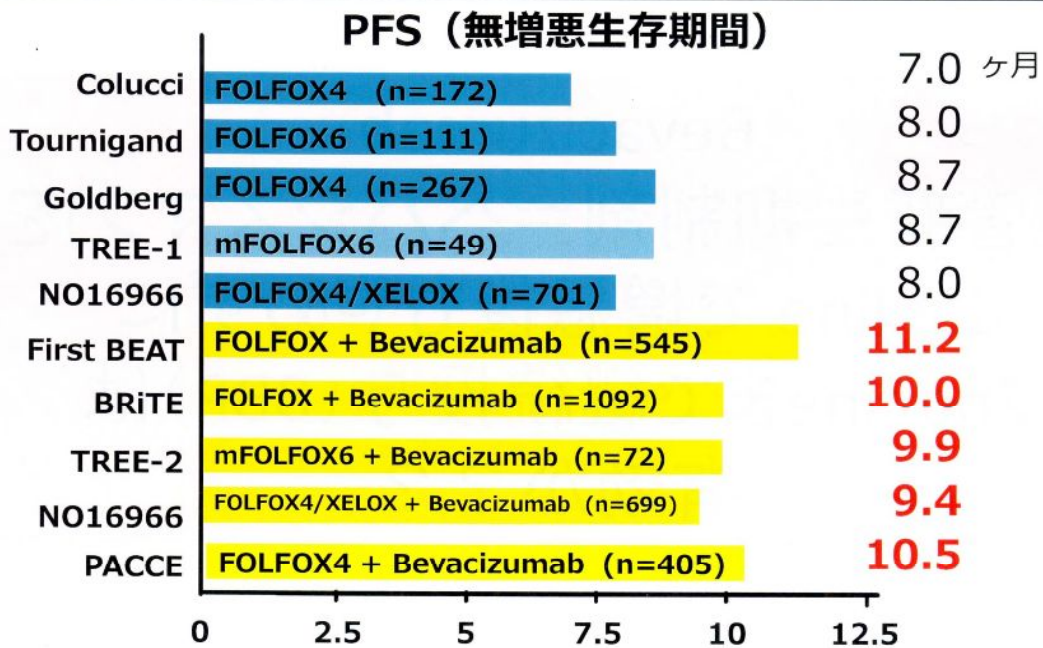
- ① 血管退縮
- ② 血管正常化 (抗がん剤が腫瘍に届きやすくなる)
- ③ 血管新生阻害

腫瘍が放出する血管内皮細胞成長因子VEGFに抗体(ベバシズマブ)が結合して上記効果を示す。

Pertinent Side-Effects of Anti-VEGF Therapy

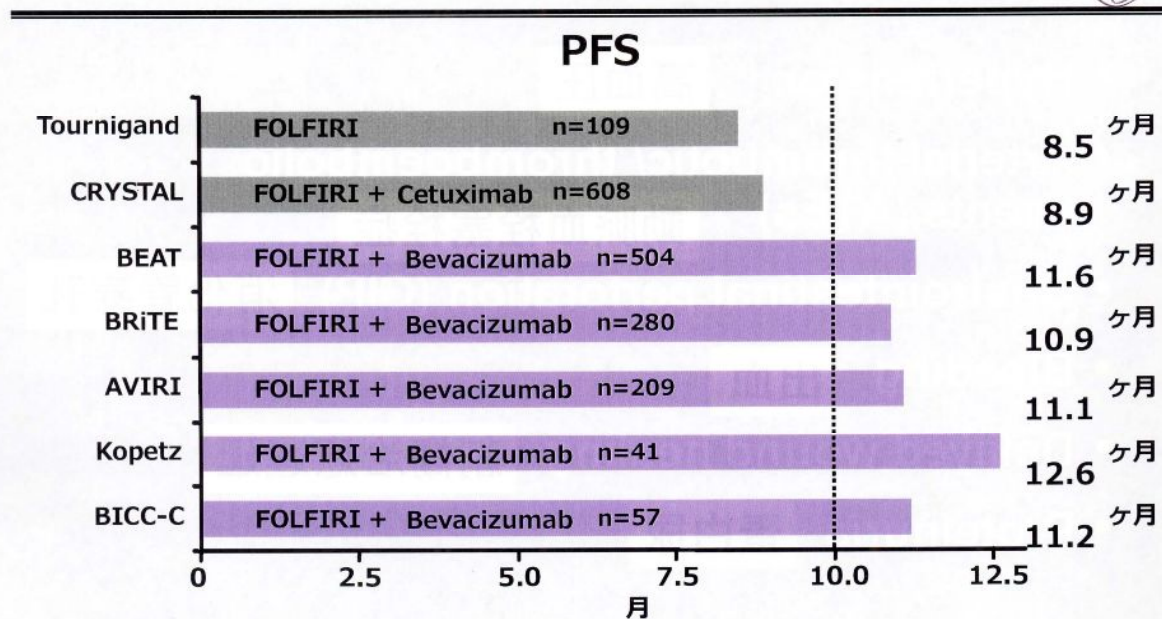
- Hypertension 高血圧
- Arterial thrombotic/ thromboembolic events (ATEs) 動脈血栓塞栓症
- Gastrointestinal perforation (GIP) 消化管穿孔
- Bleeding 出血
- Delayed wound healing 創傷治癒遅延
- Proteinuria 蛋白尿

切除不能進行再発大腸癌一次治療における Bevacizumab併用FOLFOX療法



切除不能進行再発大腸癌一次治療における Bevacizumab併用FOLFIRI療法

40



BBP Bevacizumab Beyond Progression

Bevacizumab
(血管新生抑制剤=ベバシズマブ)を
1st line で増悪後もやめずに
2nd lineまで継続投与(BBP)は
有効か??

Bevacizumab併用化学療法で治療をした切除不能大腸癌
における初回増悪後のBevacizumab継続投与

49

**Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT)
continued beyond first progression in patients with
metastatic colorectal cancer (mCRC) previously
treated with BEV + CT: Results of a randomised
phase III intergroup study – TML (ML18147)**

ASCO 2012

D Arnold¹, T Andre², J Bennouna³, J Sastre⁴, P Österlund⁵, R Greil⁶
E Van Cutsem⁷, R von Moos⁸, I Reyes-Rivera⁹, B Bendahmane¹⁰, S Kubicka¹¹

on behalf of the AIO, GERCOR, FFCD, UNICANCER GI, TTD, BGDO, GEMCAD and AGMT groups

¹Hamburg, Germany; ²Paris, France; ³Nantes, France; ⁴Madrid, Spain
⁵Helsinki, Finland; ⁶Salzburg, Austria; ⁷Leuven, Belgium; ⁸Chur, Switzerland
⁹South San Francisco, USA; ¹⁰Basel, Switzerland; ¹¹Reutlingen, Germany

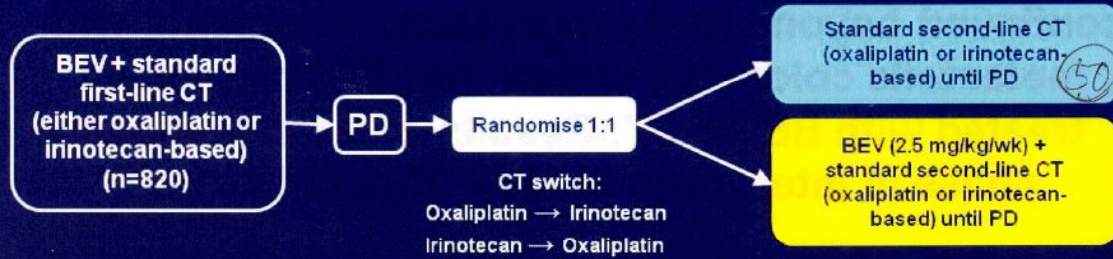
Presented at the 2012 ASCO Annual Meeting. Presented data is the property of the author.

ASCO Annual Meeting '12

Background

- ◎フツ化ピリミジン系ベースの化学療法に Bevacizumab(BEV)を併用することは、一次療法あるいは、BEV未使用の二次療法の標準治療である。
- ◎BriTE試験(観察研究)よりBEV併用の化学療法の増悪後もBEVの継続使用により生存期間の延長が得られることが示唆された。
- ◎本試験は、一次治療でBEV併用化学療法で増悪後、標準的二次療法にBEVを継続併用することの有用性を検証した初めての無作為化試験。

ML18147 study design (phase III)



Primary endpoint

- Overall survival (OS) from randomisation

Secondary endpoints included

- Progression-free survival (PFS)
- Best overall response rate
- Safety

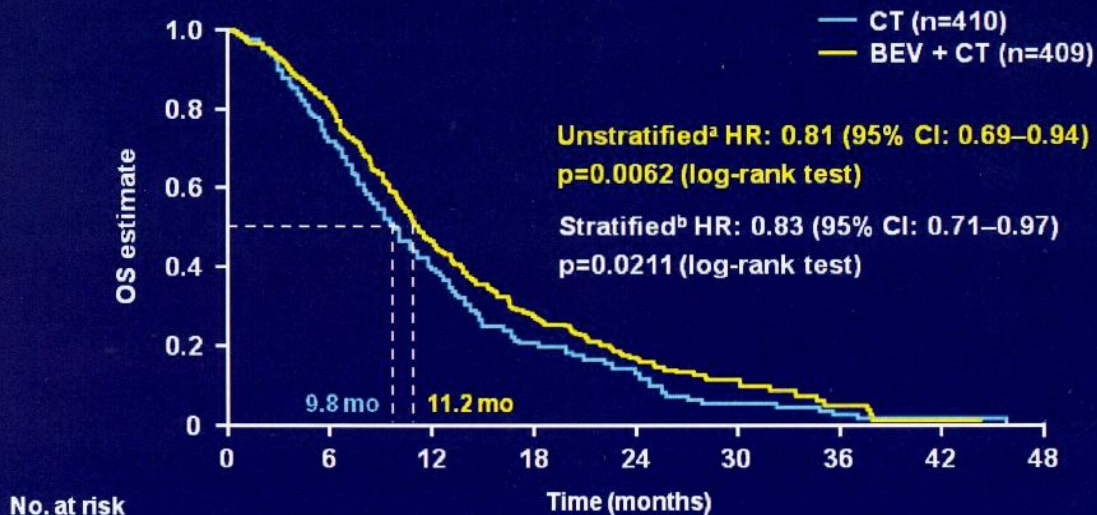
Stratification factors

- First-line CT (oxaliplatin-based, irinotecan-based)
- First-line PFS (≤ 9 months, > 9 months)
- Time from last BEV dose (≤ 42 days, > 42 days)
- ECOG PS at baseline (0/1, 2)

Study conducted in 220 centres in Europe and Saudi Arabia

生存期間中央値 (主要評価項目)

OS: ITT population



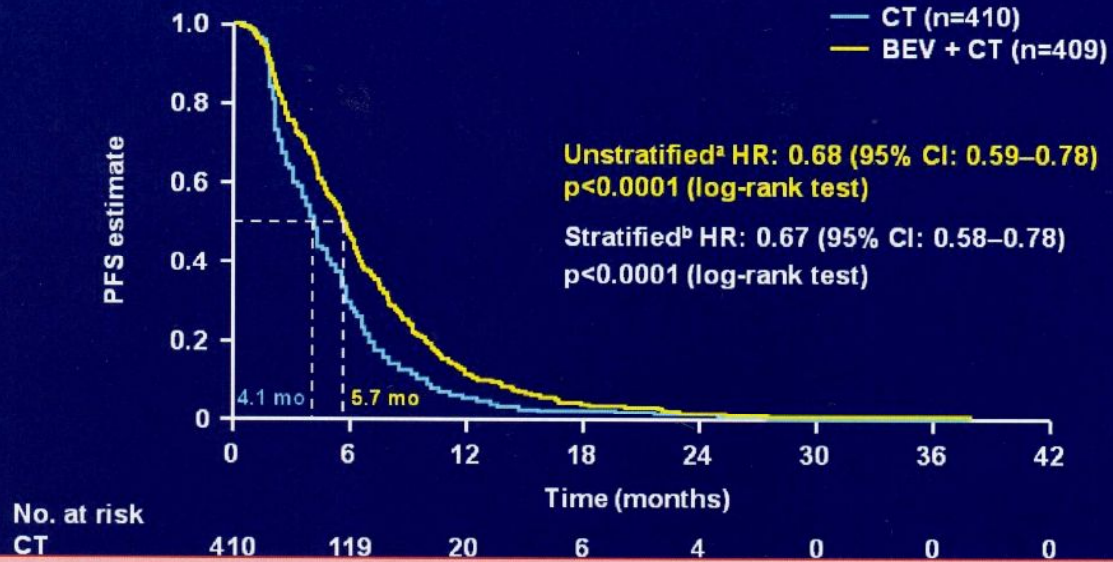
BEV併用11.2カ月、化学療法単独群で9.8カ月と有意な延長を示した。

0/1 BEV (≤ 42 days, > 42 days), ECOG performance status at baseline (0, 1)

無増悪生存期間(副次評価項目)

57

PFS: ITT population



BEV併用群で5.7カ月、化学療法単独群では、4.1カ月と、有意な延長を示した。

Best overall response: Measurable disease population

Outcome	CT (n=406)	BEV + CT (n=404)
Responders ^a , n (%)	16 (3.9)	22 (5.4)
p-value (unstratified)		0.3113
p-value (stratified)		0.4315
Complete response, n (%)	2 (<1)	1 (<1)
Partial response, n (%)	14 (3)	21 (5)
Stable disease, n (%)	204 (50)	253 (63)
Disease control rate, n (%)	220 (54)	275 (68)
p-value ^b		<0.0001
PD, n (%)	142 (35)	87 (22)

奏効率はBEV併用群5.4% 化学療法群で3.9%と有意差なし
病勢制御率はBEV併用群68% 化学療法群で54%と
BEV併用群で有意に高かった。

Second-line chemotherapy during study: Randomised patients

Second-line CT regimen, %	CT (n=407)	BEV + CT (n=407)
Irinotecan-based CT	43	42
FOLFIRI	14	16
LV5FU2 + CPT11 (Douillard regimen ¹)	7	7
Capecitabine / irinotecan	12	12
Other regimens	10	7
Oxaliplatin-based CT	57	58
FOLFOX4 / mFOLFOX4	18	19
FOLFOX6	13	16
FUFOX	9	6
Capecitabine / oxaliplatin	11	14
Other regimens	6	4

1. Douillard et al. Lancet 2000;355:1041-7

Adverse events of special interest to BEV: Safety population

Patients, %	CT (n=409)		BEV + CT (n=401)	
	All grades	Grade 3-5	All grades	Grade 3-5
AEs of special interest to BEV	21	6	41	12
Hypertension	7	1	12	2
Proteinuria	1	-	5	<1
Bleeding/haemorrhage	9	<1	26	2
Abscesses and fistulae	-	-	1	<1
GI perforation	<1	<1	3	2
Congestive heart failure	<1	<1	<1	-
VTE	4	3	6	5
ATE	1	<1	<1	<1
Wound-healing complications	<1	<1	1	<1
RPLS	-	-	-	-

ATE: arterial thromboembolic events; GI: gastrointestinal; RPLS: reverse posterior leukoencephalopathy syndrome; VTE: venous thromboembolic events

13

Conclusions

◎本試験は、一次治療のBEV併用化学療法で増悪した切除不能大腸癌に対するBEV投与の有用性を前向きに検討した初めての無作為化比較試験。

◎BEVの継続投与は(化学療法のレジメンは一次療治療からのクロスオーバー)は切除不能大腸癌の二次療法における生存期間(OS)と無増悪生存期間(PFS)を有意に延長させた。

◎BEVの継続使用は一次治療でBEV併用化学療法を施行した症例における二次化学療法の新しい治療オプションの一つとなった。
日本においてBEVの1次から連続して2次治療でも用いることは問題ない。

おまけ 本試験のサブグループ解析で

1) OS(生存期間)の中央値が、

- (1) Kras野性型でBBP 15.4カ月、化学療法単独群 11.1カ月
- (2) Kras変異型でBBP 10.4カ月、化学療法単独群 10カ月

2) PFS(無増悪生存期間)の中央値が、

- (1) Kras野性型でBBP 6.4カ月、化学療法単独群 4.5カ月
- (2) Kras変異型でBBP 5.5カ月、化学療法単独群 4.1カ月

Krasの野性型、変異型を問わず、ベバシズマブ継続投与で生存期間、無増悪生存期間は延長した。

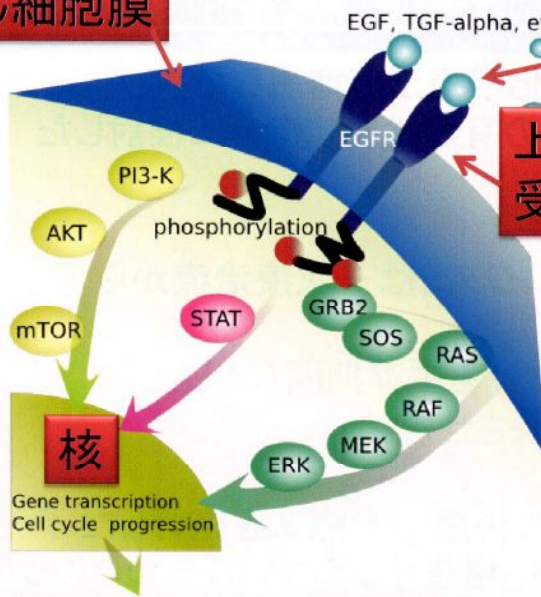
Kras野性型は、予後が良い(予後予測因子)??

Kras野性型は、後の治療に高率に抗EGFR抗体を用いていた。

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor : 上皮成長因子受容体) の役目

がん細胞膜

54



上皮成長因子

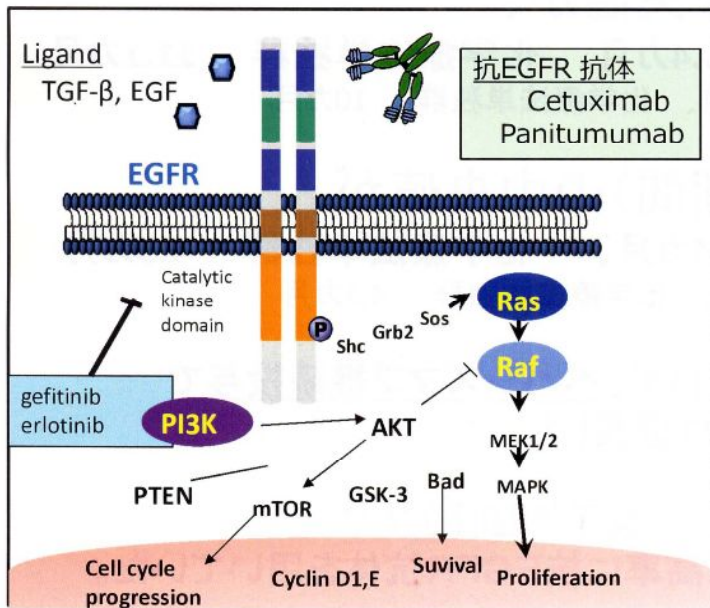
上皮成長因子受容体

抗EGFR抗体のセツキキマブがEGFRに結合し増殖シグナルの伝達をブロック !!



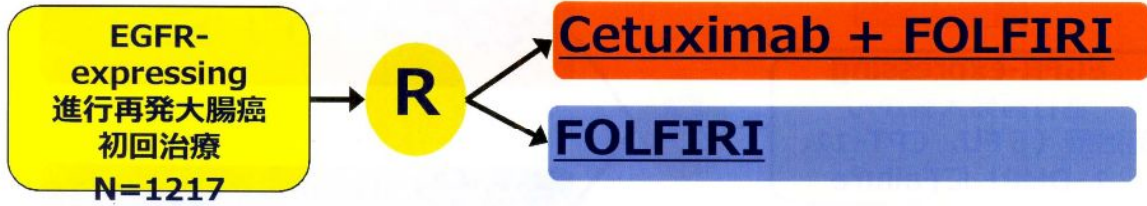
細胞増殖、アポトーシス抑制
血管新生、浸潤、転移

EGFRとKRAS



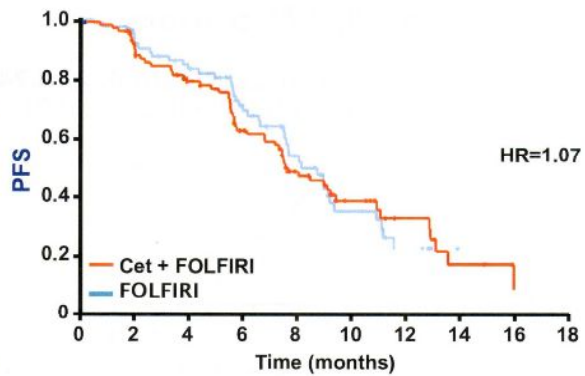
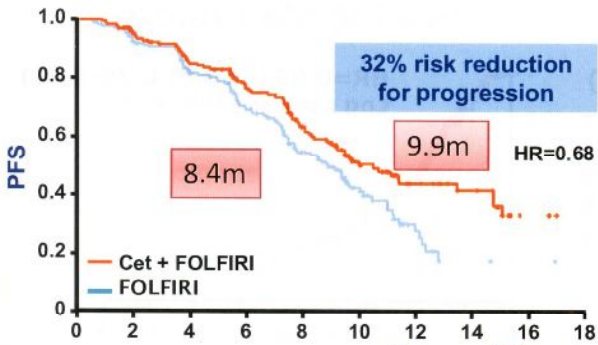
- KRASは細胞膜内面に固定される低分子GTP結合蛋白である
- EGFRからMAPKシグナル伝達の起点となる。
- KRASの遺伝子変異により常時シグナルが活性化される。
- 大腸癌の40%に変異が認められる。

CRYSTAL試験 (一次治療)とKRAS



KRAS 野生型 tumors

KRAS 変異型 tumors

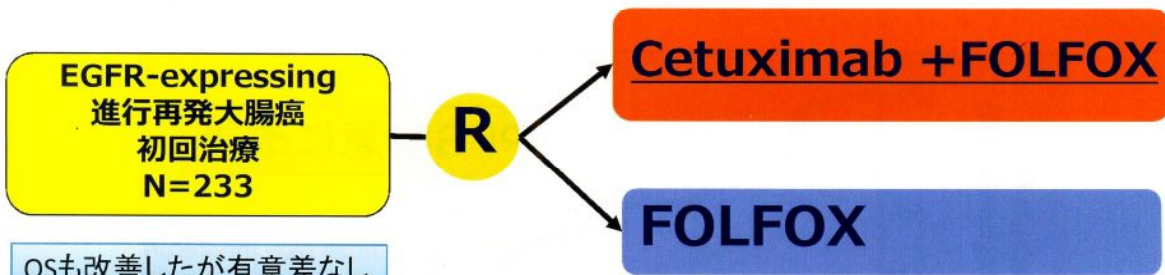


OS,PFSとも有意に改善

2-year OS rate
51% vs 44%

Eric Van Cutsem; N Eng J Med 2009; 360:1408-17

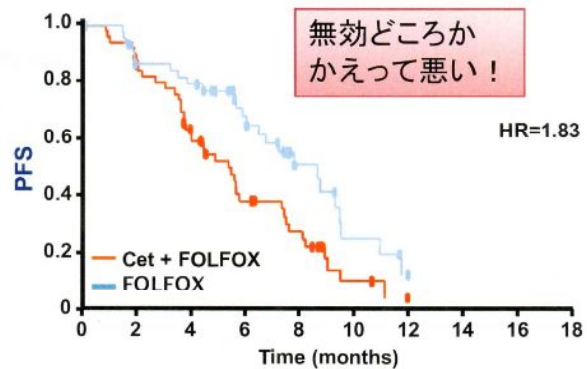
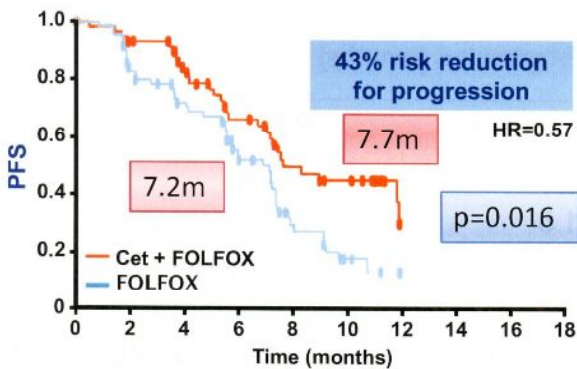
OPUS試験 (一次治療) とKRAS



OSも改善したが有意差なし

KRAS 野生型 tumors

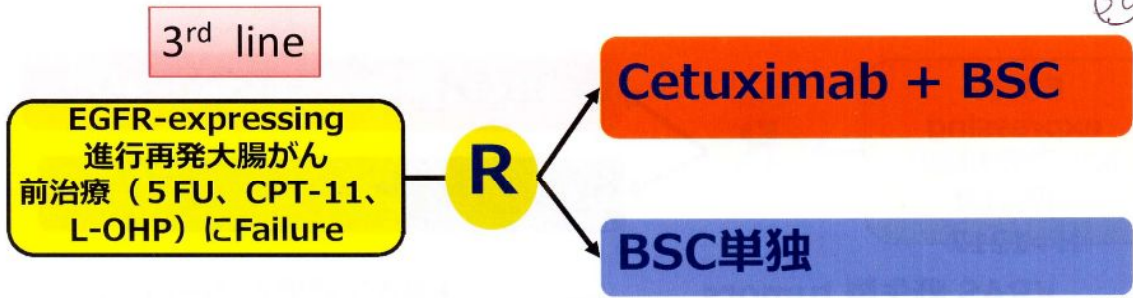
KRAS 変異型 tumors



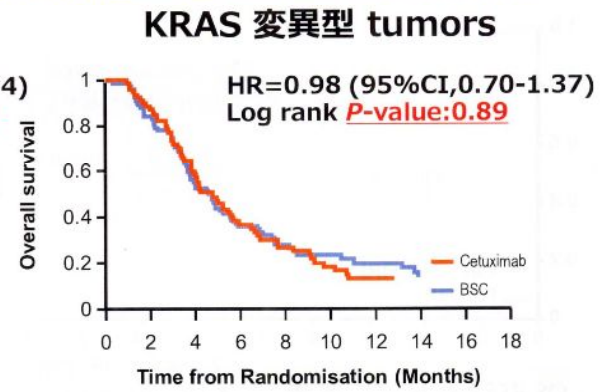
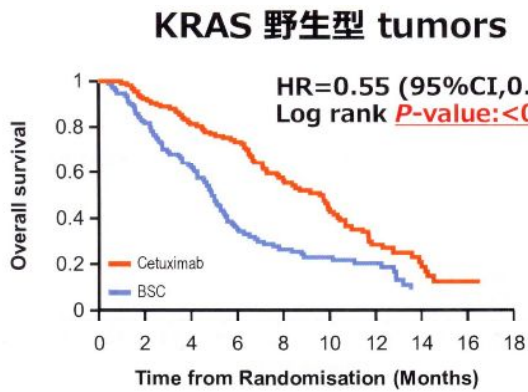
Bokemeyer C; J Clin Oncol 2009; 663-671

NCIC CTG CO.17試験とKRAS

56



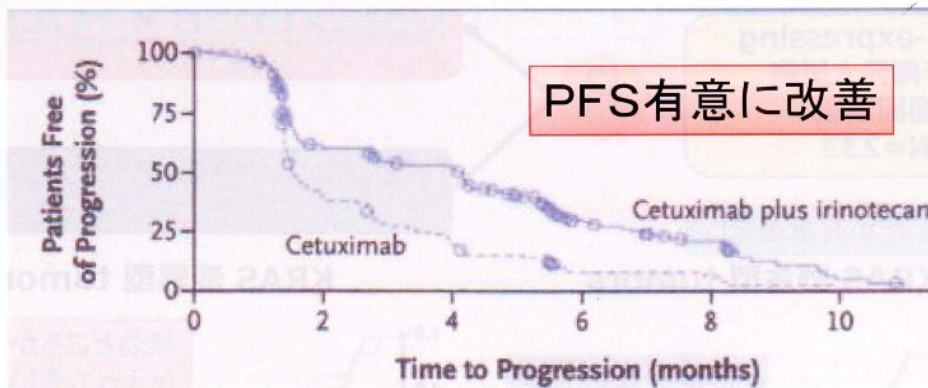
※病勢進行または毒性で継続困難な場合まで継続



KarapetisCS; N Eng J Med 2008; 359:1757-65

Irinotecan + Cmab after Irinotecan failure

Irinotecan抵抗性でもCmabにIrinotecanを組み合わせる重要性



Arm	PFS (months)	RR
Cmab+Irinotecan	4.1	22.9%
Cmab	1.5	10.8%
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.007

BOND試験: 抗EGFR抗体陽性でIrinotecan抵抗性の患者が対象

Cunningham, D. N Eng J Med. 2004; 351(4): 337-45.

ERBITUX® (cetuximab)

Indications and Usage : Colorectal Cancer (1.2) 07/2009

2009年7月米国FDAによる添付文書改訂

- Retrospective subset analyses of metastatic or advanced colorectal cancer trials have **not shown** a treatment benefit for Erbitux in patients whose tumors had **KRAS mutations in codon 12 or 13**.
転移進行大腸癌の臨床試験の追加解析において、KRAS遺伝子 codon12,13の変異症例はErbituxの**効果が認められなかった**。

- Use of Erbitux is **not recommended** for the treatment of colorectal cancer with these mutations.

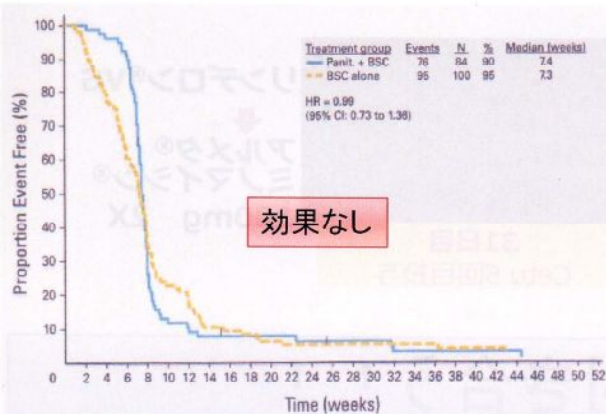
このような遺伝子変異を有する大腸癌患者にはErbituxの使用は**推奨できない**。

Pmab VS. BSC(3rd-line)

PFS by KRAS status

KRAS Mutant

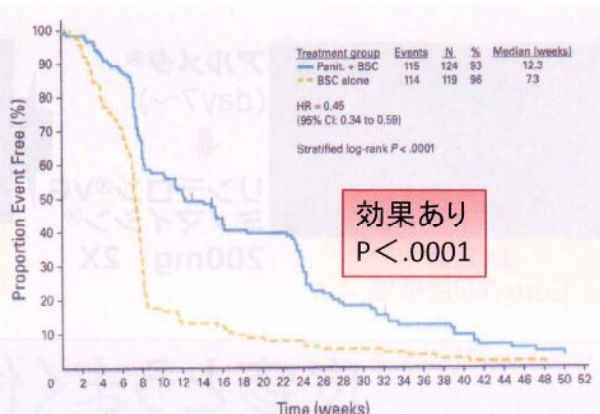
Panit+BSC 7.4w
 BSC alone 7.3w HR=0.99



効果なし

KRAS Wild

Panit+BSC 12.3w
 BSC alone 7.3w HR=0.45



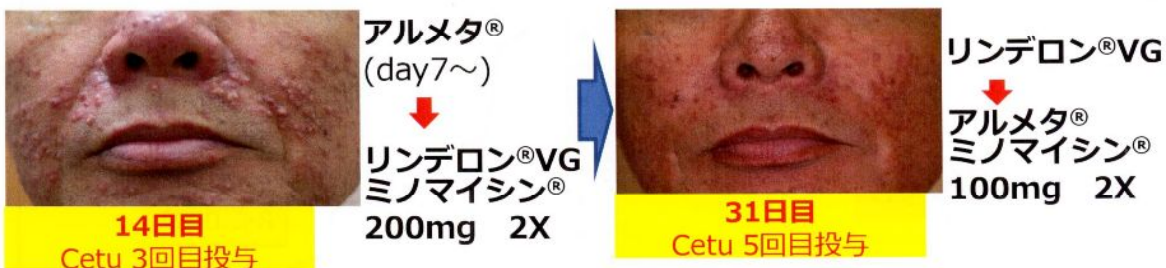
効果あり
P < .0001

Cetuximab (Cmab) = アービタックス
Panitumumab (Pmab) = ベクティビックス

- いずれも抗EGFR抗体 (58)
 - Cmab: キメラ抗体(抗体にマウス成分含む)
 - Pmab: ヒト抗体でありinfusion reaction(輸注反応)は少ないが、皮疹が強い。
- 用法・用量
 - Cmab: 1週1回
 - Pmab: 2週1回でよい。
- infusion reaction
 - Cetuximab: 全Gradeで12-19%、G3以上3%
 - Panitumumab : 全Gradeで3%、G3以上0.4-1%

抗EGFR抗体の副作用

ざ瘡様発疹、下痢、疲労
低マグネシウム血症
まれに肺毒性



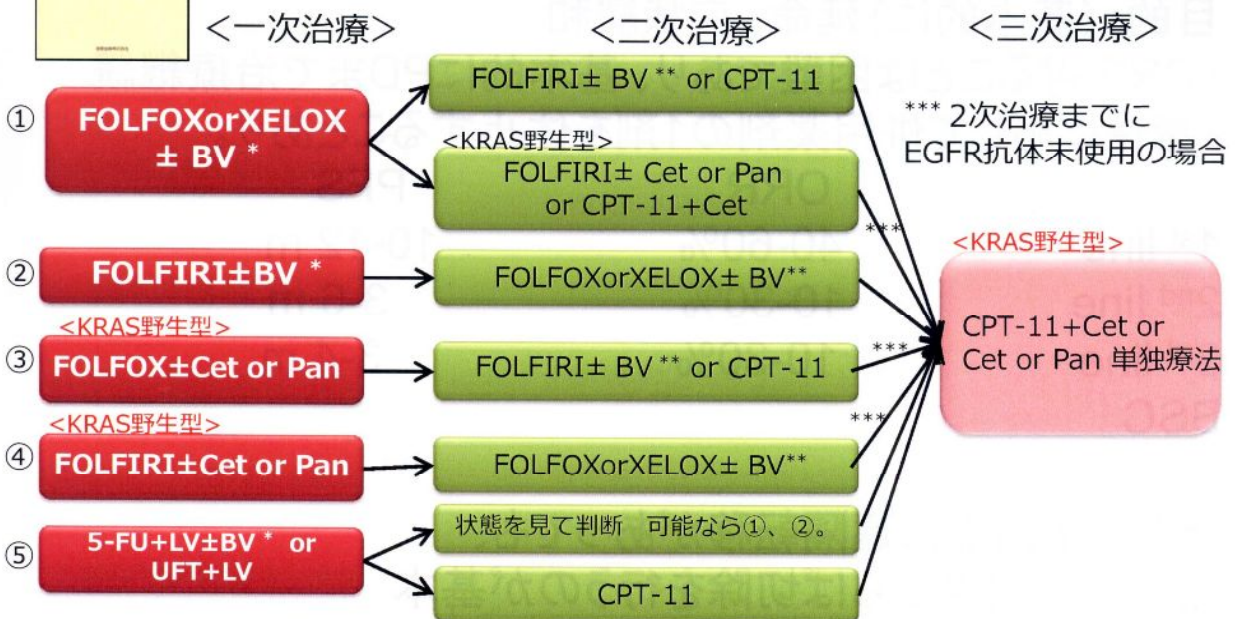
皮疹とうまく付き合う！！

EGFR抗体とKRASまとめ

- KRASはCetuximabとPanitumumabの治療効果予測因子である。
- KRAS変異型の患者に対してCetuximabあるいはPanitumumabを投与することは、無用の副作用を発生させるだけでなく、予後を悪くする可能性もある。
- CetuximabとPanitumumabを投与する可能性のある患者には、適切な時期にKRAS検査をおこなう必要がある。

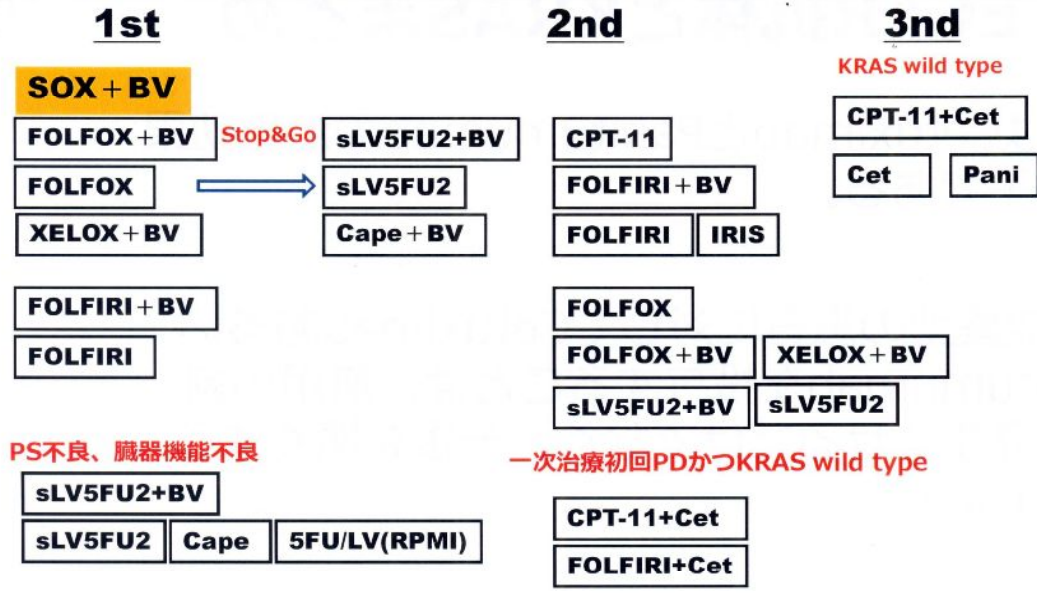


大腸癌治療ガイドライン 進行再発大腸癌に対する化学療法



*bevacizumabの投与が推奨されるが、投与不可能と判断した場合にはその限りではない
 **一次治療においてbevacizumab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。

60



3つの抗がん剤(5-FU, CPT-11, L-OHP)を使い切ると生存期間中央値が20カ月を超える。
血管新生抑制剤や抗EGFR抗体投与で2年を超える。

切除不能大腸がんの化学療法の全体像

- 対象: StageIV, 再発例
目的: (基本的に)延命、症状緩和
- ・CRを得ることは困難であり、基本的にPDまで治療継続
 - ・毒性に応じて併用薬剤の1剤を休止することあり。

	ORR	PFS
1st line	40-60%	10-12 m
2nd line	10-30%	3-6 m
3rd line	10-30%	3-4 m

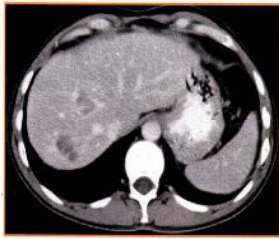
BSC

肺や肝臓などに遠隔転移があっても、
治癒切除可能ならば切除を行うのが基本
化学療法を先行させ、腫瘍を縮小しておいてからの
手術もある。

肝転移切除の分類

61

“Resectable” Liver Mets



“Non-Resectable” Liver Mets



←
15-30%

—標準治療：肝転移切除

—標準治療：化学療法：

—試験治療

①肝転移切除→術後補助化学療法

—JCOG 0603

②術前化学療法→肝転移切除
→ 術後化学療法

—EORTC Intergroup trial 40983

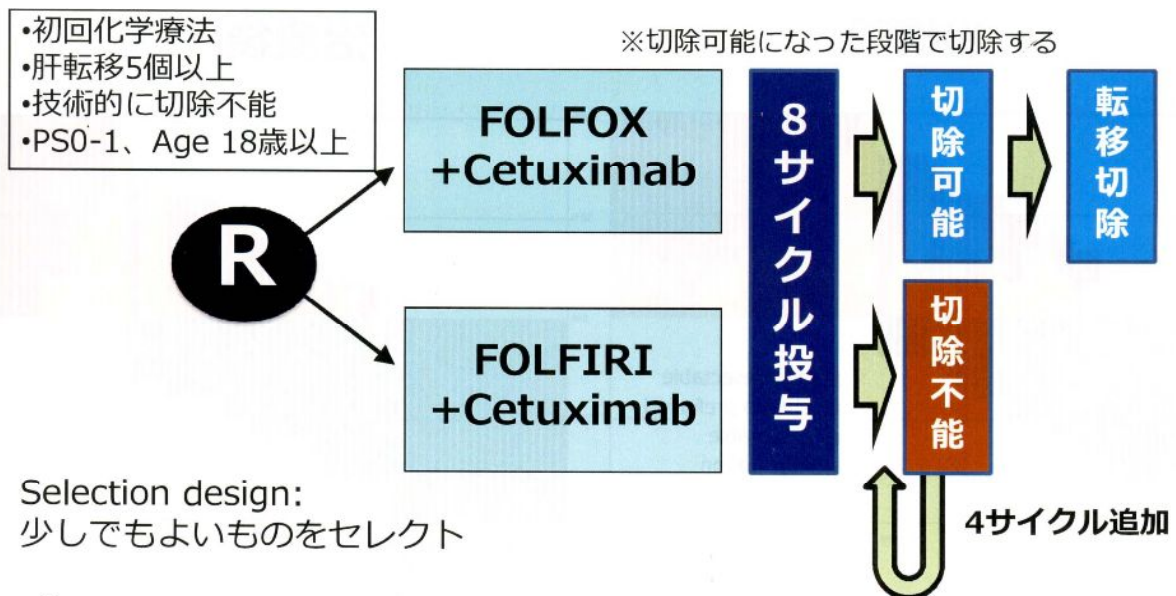
③術前化学療法→肝転移切除

—試験治療

①化学療法→肝転移切除
(Conversion surgery)

□CELIM study

CELIM study ~ Phase II



Selection design:
少しでもよいものをセレクト

プライマリーエンドポイント：奏効割合

セカンダリーエンドポイント：全生存期間、無増悪生存期間、有害事象

CELIM Study: 奏効割合

62

	FOLFOX6 + cetuximab n=53	FOLFIRI + cetuximab n=53	All patients n=106
CR/PR	68%	57%	62%
95% CI	奏効率は同等		52-72%
SD			29%
PD	4%	13%	8%

	KRAS wild-type n=67	KRAS Mutant n=28	EGFR IHC + n=77	EGFR IHC - n=29
CR/PR	70%	43%	60%	69%
95% CI	KRAS野性型が有意に高い		49-85%	

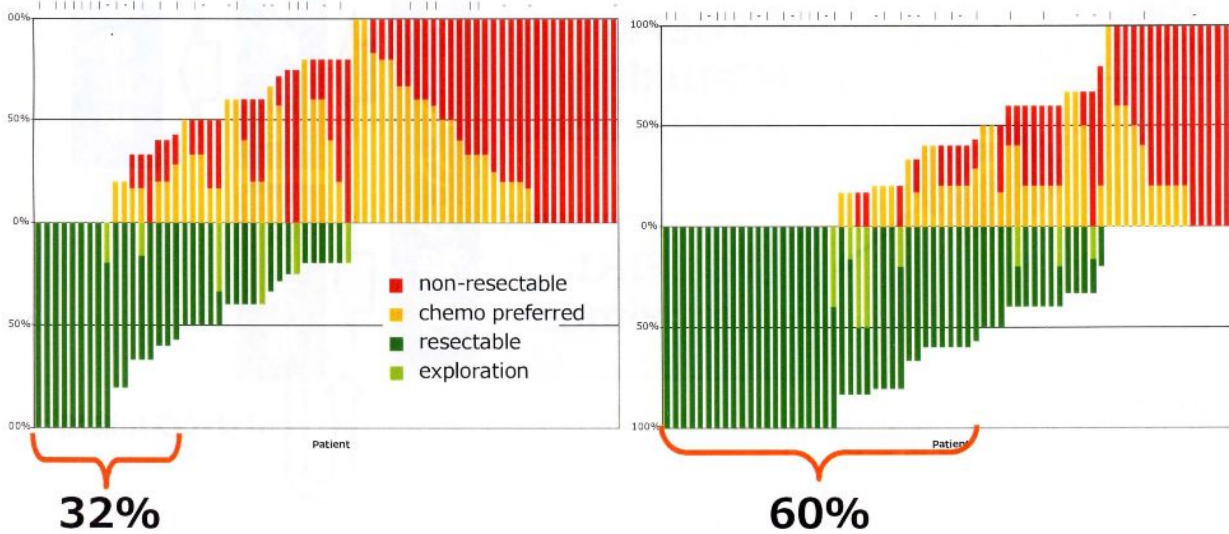
Responses confirmed by 2nd CT scan according to RECIST or by resection

CELIM: Resectability

~7名の外部委員(外科)による画像判定

治療前

治療後



抗癌剤により切除可能病変が有意に増える

Phase III CORRECT trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC)

ASCO2012



Eric Van Cutsem, MD, PhD
University Hospitals Gasthuisberg/Leuven,
Leuven, Belgium

On behalf of:

経口マルチキナーゼ阻害剤regorafenib登場

Josep Tabernero, Takayuki Yoshino, Heinz-Joerg Lenz, Richard Goldberg,
Daniel J. Sargent, Frank Cihon, Andrea Wagner, Dirk Laurent, Axel Grothey

Metastatic CRC: a major problem

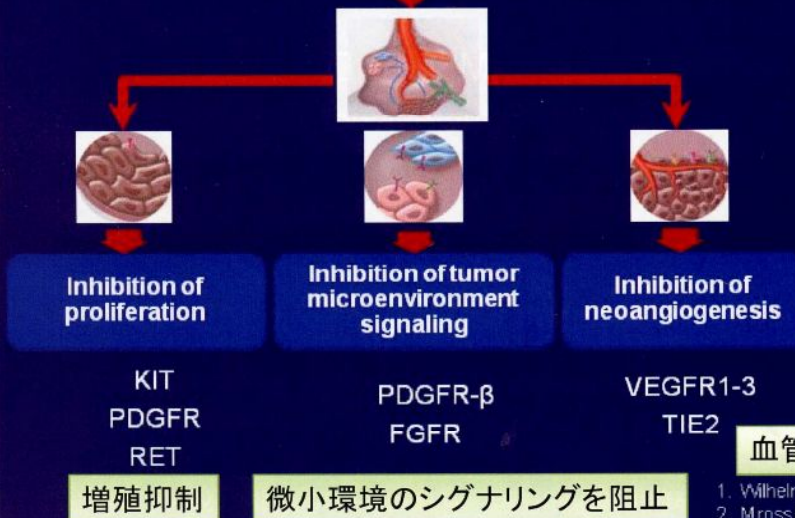
- Globally, 1.2 million new CRC cases and over 600,000 deaths each year^{1,2}
- ≈ 50% of patients develop metastases^{3,4}
- Current standard medical treatments include:^{3,4}
 - Chemotherapy (fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan)
 - Monoclonal antibodies (bevacizumab, cetuximab or panitumumab)
- No standard salvage therapy available, although many patients retain good performance status^{3,4}
- High unmet clinical need for treatment options for mCRC

標準的治療後に進行した場合の新しい治療法は？

1. GLOBOCAN. Cancer fact sheets: colorectal cancer, 2008.
 2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2012.
 3. NCCN Guidelines. Colon cancer, v.2.2012.
 4. Van Cutsem E *et al*. ESMO Guidelines 2010.

64

Regorafenib (BAY 73-4506), an oral multikinase inhibitor targeting multiple tumor pathways¹⁻³



Biochemical activity	Regorafenib IC ₅₀ mean ± SD nmol/l	(n)
VEGFR1	13 ± 0.4	(2)
Murine VEGFR2	4.2 ± 1.6	(10)
Murine VEGFR3	46 ± 10	(4)
TIE2	311 ± 46	(4)
PDGFR-β	22 ± 3	(2)
FGFR1	202 ± 18	(6)
KIT	7 ± 2	(4)
RET	1.5 ± 0.7	(2)
RAF-1	2.5 ± 0.6	(4)
B-RAF	28 ± 10	(6)
B-RAFY600E	19 ± 6	(6)

1. Wilhelm SM et al. *Int J Cancer* 2011.
 2. Mross K et al. *Clin Cancer Research* 2012.
 3. Strumberg D et al. *Expert Opin Invest Drugs* 2012.

CORRECT: Patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy



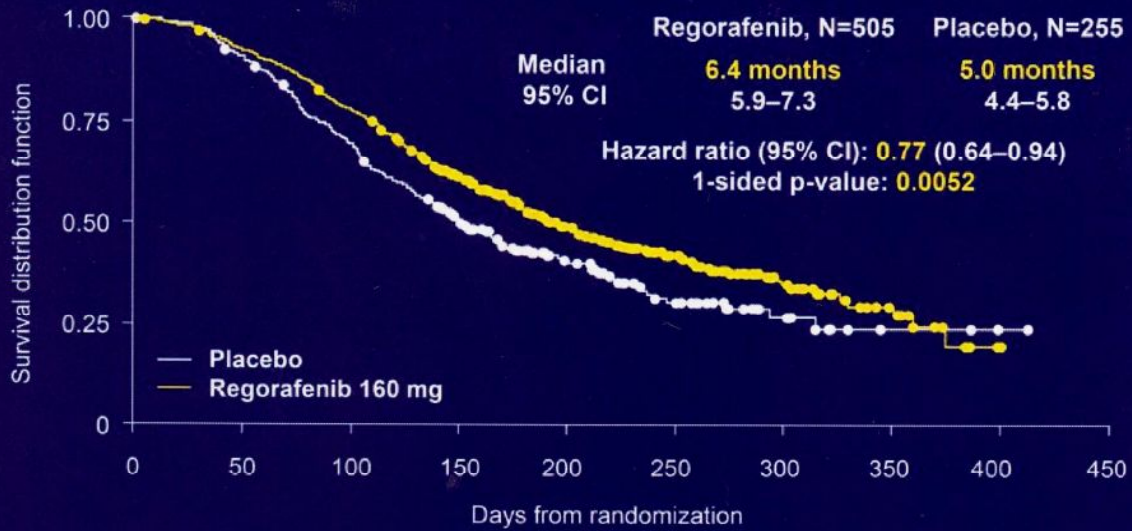
Evaluation with CT scan of abdomen and chest every 8 weeks

- Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III
 - Stratification: prior anti-VEGF therapy, time from diagnosis of metastatic disease, geographical region
- Global trial: 16 countries, 114 centers
- Recruitment: May 2010 to March 2011

65

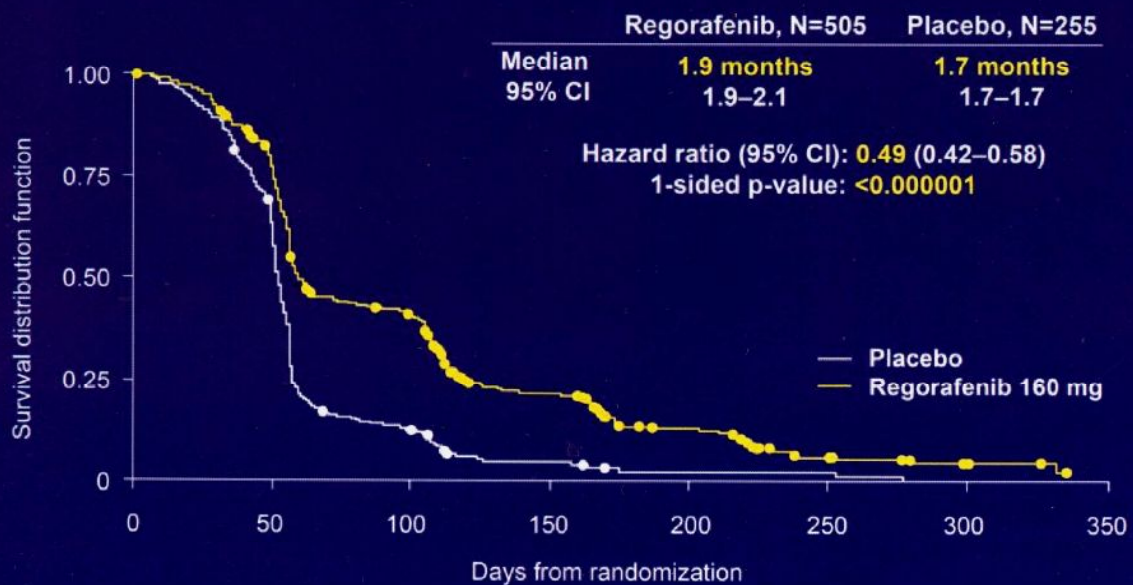
Overall survival (primary endpoint)

Primary endpoint met prespecified stopping criteria at interim analysis
(1-sided $p < 0.009279$ at approximately 74% of events required for final analysis)



Progression-free survival (secondary endpoint)

Regorafenib significantly improves PFS compared to placebo



66

Overall response and disease control rates (secondary endpoints)

Regorafenib significantly improves DCR compared to placebo

Best response, %	Regorafenib N=505	Placebo N=255
Complete response	0	0
PR	1.0	0.4
SD	42.8	14.5
Progressive disease	49.5	80.0
DCR*	41.0	14.9

*DCR = PR + SD (≥6 weeks after randomization); p<0.000001

Drug-related treatment-emergent adverse events occurring in ≥10% of patients

Adverse event, %	Regorafenib N=500				Placebo N=253			
	All grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5*	All grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5*
Hand-foot skin reaction	46.6	16.6	0	0	7.5	0.4	0	0
Fatigue	47.4	9.2	0.4	0	28.1	4.7	0.4	0
Hypertension	27.8	7.2	0	0	5.9	0.8	0	0
Diarrhea	33.8	7.0	0.2	0	8.3	0.8	0	0
Rash / desquamation	26.0	5.8	0	0	4.0	0	0	0
Anorexia	30.4	3.2	0	0	15.4	2.8	0	0
Mucositis, oral	27.2	3.0	0	0	3.6	0	0	0
Thrombocytopenia	12.6	2.6	0.2	0	2.0	0.4	0	0
Fever	10.4	0.8	0	0	2.8	0	0	0
Nausea	14.4	0.4	0	0	11.1	0	0	0
Bleeding	11.4	0.4	0	0.4	2.8	0	0	0
Voice changes	29.4	0.2	0	0	5.5	0	0	0
Weight loss	13.8	0	0	0	2.4	0	0	0

* Grade 5 drug-related AEs: 1.0% in regorafenib arm vs 0% in placebo arm

切除不能大腸癌の化学療法のまとめ

67

- ・ FOLFOX(+BV)、FOLFIRI(+BV)の投与はどちらが先でもよいが、基本的に自分の得意なパターンを決めておく。FOLFOX(+BV)が実際は多く、後のレジメが組みやすい。
- ・ FOLFOXなどOxaliplatinを含む場合は、G2以上の神経障害ではStop and Goをうまく使用するのが主治医の腕の見せ所である。
- ・ ファーストラインからセカンドラインまで継続してBVを使用し続けると無増悪生存期間や生存期間を改善する。

切除不能大腸癌の化学療法のまとめ

- ・ KRAS検査を実施し、野性型の場合にのみ抗EGFR抗体を使用する。投与中は皮疹のマネージメントが非常に大切。
- ・ 皮膚障害の副作用から、抗EGFR抗体は、比較的長期間投与するファーストラインではなくセカンドライン以後で用いることが多い。
- ・ ただし、肝臓の単発転移など、手術を後で予定している場合ファーストラインから抗EGFR抗体を意図的に用いる。
- ・ 経口剤(capecitabine, TS-1など)を上手に使う。
- ・ 患者の予後をおおよそ予測して投与可能な薬物を使い切る治療戦略が大切。

ご清聴ありがとうございました。

68



隅田川