

研修医のための教育講座

大腸癌に対する治療戦略 Update

川村 純一郎

近畿大学医学部外科学 下部消化管部門

Treatment strategy for the colorectal cancer-update

Junichiro Kawamura, M.D.

Department of Surgery, Kindai University Faculty of Medicine

はじめに

大腸癌の罹患率は10万人あたり103人/年で、年齢別では、40歳代から増加し始め、50歳代で加速され、高齢になるほど高くなる。罹患率の男女比は、男性121人/10万人・年、女性86.4人/10万人・年とやや男性に多い傾向にある。男性では胃癌、肺癌に次いで3番目、女性では乳癌に次いで2番目に多いがんである¹。

大腸癌の治療には、内視鏡治療・手術・薬物療法・放射線治療などがあり、癌の病期・全身状態・年齢・併存疾患などを考慮し決定される。0期～Ⅲ期では、主に癌が切除可能かどうかを判断し、切除可能な場合には内視鏡治療または手術を行う(表1)。切除不能の場合には、薬物療法を中心とした治療を行う。Ⅳ期の場合には、治療方法を総合的に判断する。大腸癌に対する治療は日々進化しており、大規模臨床試験の結果や重要な研究結果が公表されるのに応じて、改良が積み重ねられてきている。本邦で広く利用されている大腸癌治療ガイドラインは2019年版

が刊行され、内視鏡治療・外科治療・薬物療法のすべての領域で改訂が行われた²。本稿では、ガイドラインの記載並びに海外の動向を考慮した上で、主に0期～Ⅲ期の大腸癌に対する現時点での最新の治療戦略について述べる。Ⅳ期および治療切除後の再発大腸癌においては薬物療法が中心となるが、近年の薬物療法の劇的な進歩により複雑かつ多彩な治療選択に関する言及を要するため、総論的な記載にとどめる。また、結腸癌と直腸癌における治療戦略は大きく異なるため、結腸・直腸に分け病変の進行度に応じた治療戦略について順に記載する。

結腸早期癌

cTis 癌または cT1 癌の治療方針は図1となる。内視鏡的切除はリンパ節転移の可能性がほとんどなく腫瘍が一括切除できる大きさや部位にあることが原則であり、粘膜内癌や粘膜下層への軽度浸潤癌が内視鏡的切除の適応となる。cT1 高度浸潤癌の診断指標としては、「緊満感、びらん、潰瘍、ヒダ集中、変形・硬化像」などの内視鏡所見、X線造影検査、

表1

0期	癌が粘膜内にとどまる
I期	癌が固有筋層にとどまる
II期	癌が固有筋層の外まで浸潤している
III期	リンパ節転移がある
IV期	血行性転移(肝・肺など)または腹膜播種がある

大阪府大阪狭山市大野東377-2 (〒589-8511)

受付 平成31年3月27日

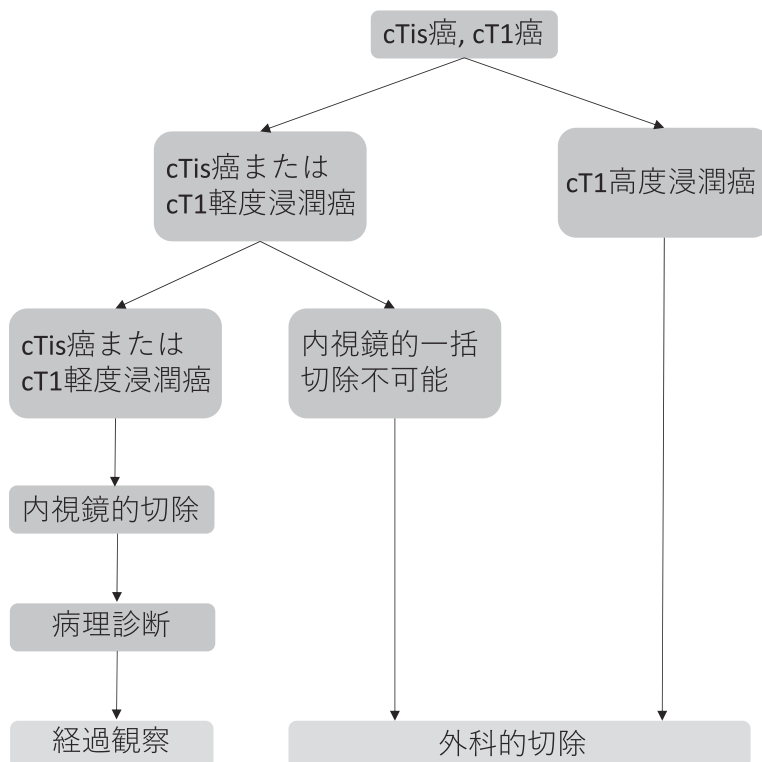
色素内視鏡観察, NBI などの画像強調観察, 拡大内視鏡観察, 内視鏡超音波検査所見などを参考にする。そして, 内視鏡的切除された切除標本の組織学的検索にて pT1 と診断された場合の治療方針は図 2 となる。垂直断端陽性の場合には外科的切除を追加することが大腸癌治療ガイドラインで強く推奨されている。また(1) T1b (SM 浸潤度 1,000 μ m 以上), (2) 脈管侵襲陽性, (3) 低分化癌, 印環細胞癌, 粘液癌, (4) 浸潤先進部の簇出 (budding) BD 2/3 の一因子でも認められた場合には, 追加治療としてリンパ節郭清を伴う腸切除が推奨される²。ただし, 一因子のみ陽性の場合, 約 9 割程度の患者さんにはリンパ節転移は認めないことが予測されるため, 個々の症例の身体的・社会的背景, 患者自身の意思などを十分に考慮した上で追加切除の適応を決定することが重要である。さらに, 従来追加切除の適応とされていた患者の中にもリンパ節転移の頻度が少ない集団が含まれていることが報告されており, 今後リンパ節転移のより正確な予測が可能になり, 追加切除の適応となる患者が絞られてゆくことが期待される。

結腸癌-局所進行癌

cT2 以深あるいはリンパ節転移を有する結腸癌に対する標準治療は, リンパ節郭清を伴う手術治療で

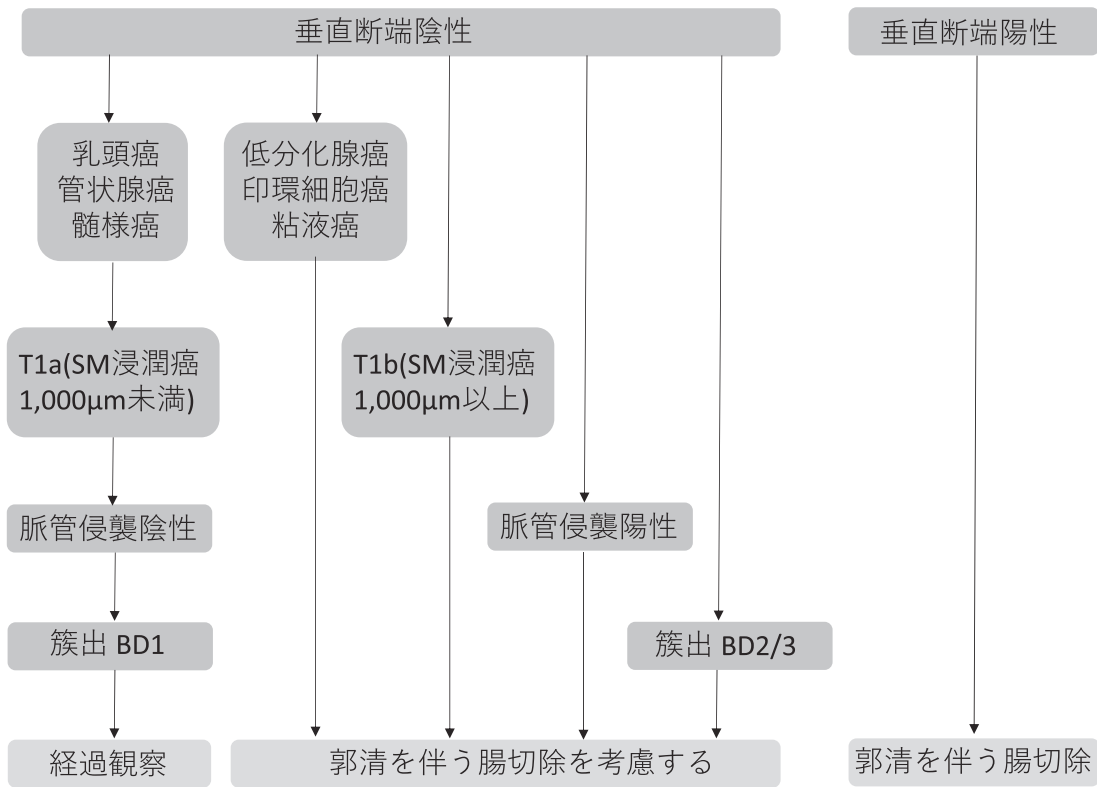
ある。リンパ節郭清の程度 (リンパ節郭清度) は, 術前の臨床所見および術中所見によるリンパ節転移の有無と腫瘍の壁深達度から決定される (図 3)。ガイドラインでは, いわゆる D3 郭清を基本として, 深達度・リンパ節転移の有無などに応じて郭清度を手控えることを許容している。結腸癌では局所再発率は比較的低く, 遠隔転移のコントロールが治療の主な目標となる。手術リスクも比較的低いため, 切除可能であれば手術治療を優先させ, 術後の病理結果に応じて再発リスクを評価し, 術後補助療法の適応を決めることがガイドラインで推奨されている。海外では局所進行結腸癌に対する術前化学療法を試みることが報告されているが, その意義については今後の検討が必要である³。

手術治療のアプローチ方法については, 低侵襲性や拡大視効果などの利点から腹腔鏡手術が急速に普及している (図 4)⁴。海外の大規模ランダム化比較試験 (RCT) やコクランレビューでは, 結腸癌 (RS 癌含む) における開腹手術に対する腹腔鏡手術の有用性 (良好な短期成績および同様の長期成績) がすでに示されてきた。本邦で行われた RCT である JCOG0404 試験では, 主要評価項目である全生存期間において, 5 年生存率が開腹群 90.4%, 腹腔鏡群 91.8% と良好な成績であった⁵。予測よりイベント数



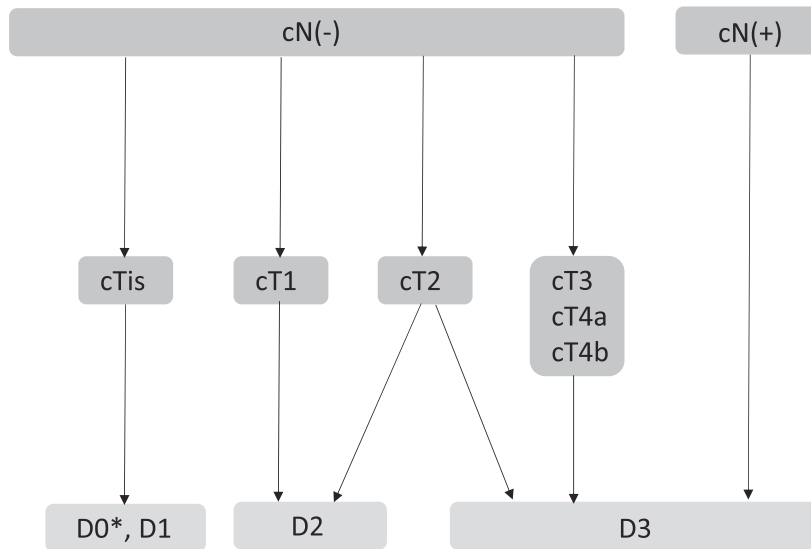
大腸癌治療ガイドライン2019年版(金原出版)より

図 1 : cTis 癌または cT1 癌の治療方針



大腸癌治療ガイドライン2019年版(金原出版)より

図2：内視鏡的切除後の pT1 癌の治療方針



*直腸癌では直腸局所切除を含む

大腸癌治療ガイドライン2019年版(金原出版)より

図3：cStage 0～cStage III大腸癌の手術治療方針

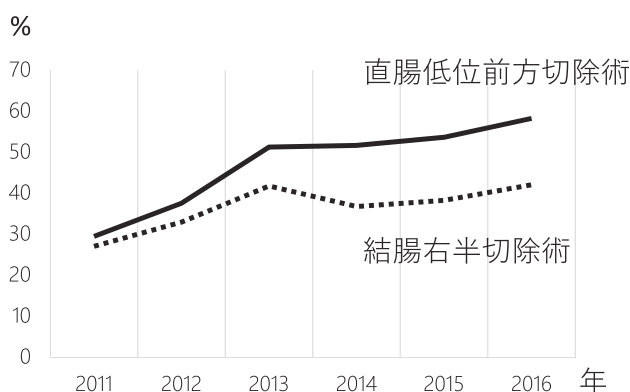


図4：NCD データによる大腸癌手術における腹腔鏡手術の割合の推移

が少なかったため、統計学的な非劣勢は示されなかったものの、開腹・腹腔鏡手術ともに良好な成績であることから、腹腔鏡手術は大腸癌手術の選択肢の一つと位置付けられている。ただし、本研究のサブグループ解析では、RS, cN2, 肥満症例と T4 において腹腔鏡群の予後が悪い傾向にあり、慎重に適応を決定する必要があると考えられた。また本研究を含む多くの RCT で横行結腸癌は除外されており、手技の難度と個々の手術チームの習熟度を十分に考慮して適応を決める必要がある。

術後補助療法に関しても欧米を中心に多くの RCT および統合解析の結果が示されている。Ⅲ期結腸癌においては、oxaliplatin 併用療法が fluorouracil (5-FU)+leovorin calcium (±LV) に比べて再発・死亡の相対的リスクを約20%減少させることがいくつかの RCT で確認され、最も有効な治療選択肢としてガイドラインで推奨されている (MOSAIC 試験, NSABP C-07 試験, XELOXA 試験)。また、国内外の RCT により、Ⅲ期結腸癌を対象とした術後補助化学療法において、5FU+/-LV に対する capecitabine (X-ACT 試験), UFT+LV (NSABP C-06 試験, JCOG0205 試験) の非劣勢が示され、次いで UFT+LV に対する S-1 (ACTS-CC 試験) の非劣勢が示された。すなわち、5FU+/-LV, capecitabine, UFT+LV, S-1 のフッ化ピリミジン単独療法はいずれも手術単独療法に比べて予後改善効果があるが、その効果は oxaliplatin 併用療法に劣ることが示されている。これらの術後補助化学療法の治療期間は6ヶ月が基本となっているが、昨年に結果が報告された IDEA 試験 (国内における ACHIEVE 試験を含む6つの RCT の統合解析) では、3ヶ月投与の6ヶ月投与に対する非劣勢は統計学的には証明されなかったものの、有害事象発生割合では3ヶ月群で低く、特に Grade2 以上の感覚性末梢神経障害の発生頻度は大幅に低いことが示され

た⁶。さらに、治療レジメン別の解析では、FOLFOX 群で6ヶ月群の3ヶ月群に対する優越性が示される一方、CAPOX 群で3ヶ月群の6ヶ月群に対する非劣勢が確認された。加えて再発リスク別のサブグループ解析でも、再発低リスク症例 (T1-3 かつ N1) では CAPOX 3ヶ月群の非劣勢が示された。以上より、術後補助化学療法の治療期間は6ヶ月が基本であるが、特に再発低リスク例に対する CAPOX 3ヶ月投与も治療選択肢となりうるものと考えられている。

直腸早期癌

直腸早期癌に対する治療方針は結腸早期癌に準ずる。ただ、通常の内視鏡的切除の適応となる直腸早期癌に対して、腹腔鏡手術の器械を肛門内に留置し病変切除を行う場合がある。単孔式手術の器械を肛門に留置し、腹腔鏡手術の技術を用い腫瘍切除を行う方法で、TAMIS (Transanal Minimally Invasive Surgery) と呼ばれる。本法では、切除後の欠損部の縫合が可能であり、深達度が比較的深く全層切除が必要な場合でも適用可能である。

直腸癌-局所進行癌

局所進行直腸癌に対する治療方針は結腸進行癌と同様にリンパ節郭清を伴う手術治療が中心である。しかし局所進行直腸癌においては、局所再発率が結腸癌に比べて高いため、局所コントロールが大きな課題となる。本邦では、腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にあり壁深達度が cT3 以上の直腸癌に対して、通常直腸間膜全切除 (Total Mesorectal Excision, 以下 TME) に加えて側方リンパ節郭清を行う術式が標準とされてきた。近年本邦で行われた側方リンパ節郭清の有効性を評価する JCOG0212 試験では、主要評価項目の無再発生存期間において、側方リンパ節郭清無し群 (TME 単独群) の側方リンパ節郭清群 (TME+側方郭清群) に対する統計学的な非劣

勢が証明されなかった⁷。また、局所再発の頻度は側方リンパ節郭清群が有意に低率であったのに対して、全生存・無局所再発生存率においては両者に差がなく、側方リンパ節郭清の生存改善効果は限定的であることも示唆された。以上から、術前または術中診断にて側方リンパ節転移陰性の場合の側方リンパ節郭清の生存改善効果は限定的であるが、局所再発の抑制効果が期待できるため行うことを弱く推奨するとガイドラインでは記載されている²。

一方、欧米では、局所進行直腸癌に対する術前放射線化学療法（neoadjuvant chemoradiotherapy, 以下 CRT）が標準治療とされている。多くの臨床試験において、CRT による局所再発率の低下が示されている一方で、全生存率の向上は示されていない。しかも腸管障害、排便機能障害、性機能障害、二次発癌などの有害事象があることが知られており、cT3 以深の全ての直腸癌に一律に CRT を行うことに対する反対意見もある。ESMO ガイドラインでは、治療前の MRI による画像所見に基づきリスクを層別化することにより術前治療を行う患者を選択する方針が示されており、CRT の適応をより限定する試みと考えられる⁸。

欧米を中心として CRT の著効例に対し、手術治療を行わずに経過観察を行う、いわゆる watch and wait approach の可能性が検証されている。昨年報告された international multicenter registry study では、臨床的完全奏功（cCR）ののちに経過観察した患者のうち24%で再発、そのうち88%が2年以内に再発するものの、再発後に salvage できなかった症例は全体のわずか1%で、直腸癌関連死亡はわずか4%にとどまることが報告された⁹。しかし、このようなストラテジーは未だデータが不十分な上に、cCR の診断基準をはじめ経過観察の手法、さらに治療にかかる期間やコストなど多くの問題点があり、有効性と安全性は確立していない。

以上のように局所進行直腸癌に対する治療戦略は

多くの選択肢が示されており、日本式の拡大手術と欧米式の CRT、さらには watch and wait approach の意義を含めて、適切な治療戦略の構築が今後の課題である。

手術アプローチ方法においても、結腸癌同様に腹腔鏡手術が中心となってきている。欧米では2000年代中頃からいくつかの RCT が行われ、長期成績を含めその結果が示されてきている（表2）。欧州の COLOR II 試験と韓国の COREAN 試験においては、出血量・初回排ガスまでの期間・食事開始日数などの短期成績で開腹手術に対する腹腔鏡手術の有用性が示された上に、主要評価項目である3年局所無再発率、3年無再発生存率において開腹手術に対する腹腔鏡手術の非劣勢が証明された。一方、オーストラリア・ニュージーランドの ALaCaRT 試験、米国・カナダの ACOSOG-Z6051 試験においては、主要評価項目である TME の安全性、外科剥離面断端（Circumferential resection margin, 以下 CRM）陰性率、distal resected margin 陰性率など病理学的 successful resection 達成割合における非劣勢を証明することができなかった。その後の再発・生存に関しては、これらの病理学的 successful resection 達成割合の違いが長期成績に影響を与えることはなく、ほぼ同等の結果であった。ただ、臨床試験そのものは否定的な結果であり、この2つの試験は進行直腸癌への腹腔鏡手術の妥当性の根拠になりえなかった。

これらの RCT の否定的な結果は、狭い骨盤深部での腹腔鏡手術操作の難度の高さを反映している。それに応える形で出現した新たなアプローチが、ロボット支援下手術と経肛門的内視鏡手術（Transanal TME, 以下 TaTME）である。現在使用可能なロボット手術システムは、da Vinci Surgical System（Intuitive Surgical 社）であり、鮮明な3D画像・先端の自由度の高い EndoWrist インストゥルメント・手ぶれ防止機能の特徴とし、従来の腹腔鏡手術の弱点を克服しうる可能性を持っている。しかし、腹腔

表2

	COLOR II	COREAN	ACOSOG	ALaCaRT
症例数	1103	340	486	475
対象	直腸	中下部直腸	直腸	直腸
施設	欧州30施設	韓国3施設	北米35施設	オセアニア24施設
期間	2004-2010	2006-2009	2008-2013	2010-2014
主要評価項目	3年 LR	3年 DFS	CRM, DM, TME quality	CRM, DM, TME quality
結果	非劣勢	非劣勢	negative	negative

LR: local recurrence, DFS: disease free survival, CRM: circumferential resection margin, DM: distal margin, TME: total mesorectal excision

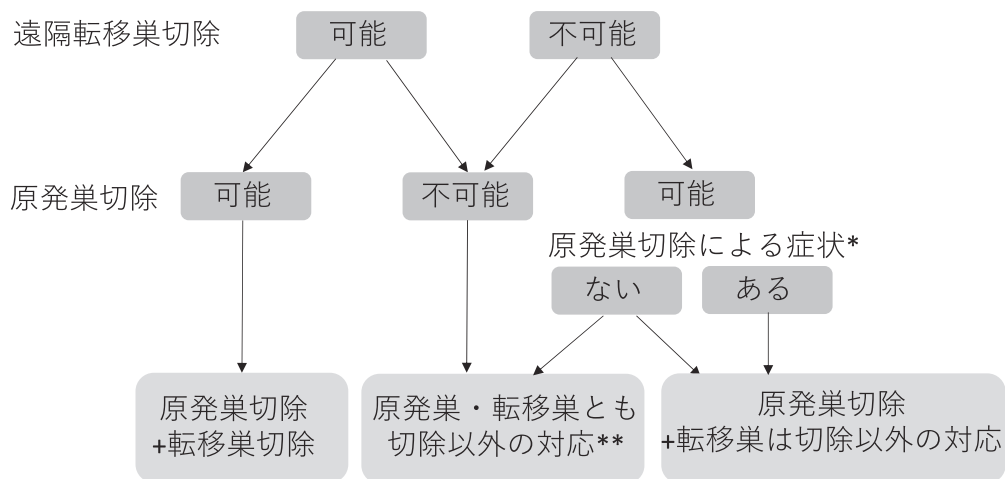
鏡手術に対するロボット手術の優越性を検証した ROLARR 試験の結果が2017年に報告され、主要評価項目である開腹移行率において優越性を証明することができなかった（腹腔鏡手術12.2%・ロボット手術8.1%）¹⁰。試験立案時点でのエビデンスから腹腔鏡手術の開腹移行率を25%と設定しロボット手術で半減させることを意図してデザインされたことが原因と指摘されているが、一方で、ロボット手術は術者がまだ技術的発展途上にある時点で腹腔鏡手術に対する優越性を証明できないことが示されたとも言える。サブグループ解析では、肥満症例・男性・直腸低位前方切除術においてロボット手術の開腹移行率が有意に低く、従来の腹腔鏡手術での困難症例に対する有用性が示唆されている。

TaTME は、従来の腹腔鏡手術・ロボット手術とは全く異なるコンセプトを持つ手術アプローチとして欧州を中心に世界的に注目されている。TaTME は、これまで腹部から行なっていた直腸癌に対する TME を経肛門・会陰から行う術式である。2017年に報告された international registry の結果では、TaTME 開始初期の720例の治療成績が示され、CRM 陽性率が2.4%との結果であった。先述の COLOR II, COREAN, ALaCaRT, ACOSOG 試験の CRM 陽性率がそれぞれ、10%、3%、7%、12%であることから、TaTME による根治切除率の上乗せが期待さ

れる結果であった¹¹。そして昨年、1,594例の International Registry における早期縫合不全率の解析結果が報告されたが、早期縫合不全率7.8%、晚期縫合不全率2.0%を含め何らかの縫合に関する合併症が15.7%に認められ、本術式が未だ技術的に確立されていない可能性が示唆された¹²。また CRM 陽性率が720例時点での2.4%から3.9%と上昇していることは、TaTME の世界的な普及に伴う治療成績の悪化と考えられている。現在、欧州およびフランスで、直腸癌に対する腹腔鏡手術と TaTME の RCT が行われており、その結果が待たれる。

遠隔転移を有する、あるいは再発大腸癌

大腸癌の診断時にすでに遠隔転移を有する大腸癌や治癒切除後の再発大腸癌は予後不良であり、治療方針も複雑となる。Stage IV大腸癌に対する治療方針は、原発巣と遠隔転移巣の切除可能性と原発巣による症状の有無により決められる（図5）。原発巣・遠隔転移巣がともに切除可能な場合には、両者の手術治療を考慮する。遠隔転移巣が切除可能であるが原発巣が切除不可能な場合は、原則として両者の手術治療は行わず、他の治療法を選択する。遠隔転移巣の切除は不可能であるが原発巣切除が可能な場合は、原発巣の臨床症状や原発巣が有する予後への影響を考慮して原発巣に対する手術治療の適応を決め



*原発巣による症状: 大出血、高度貧血、穿通/穿孔、狭窄等の症状

**切除以外の対応: 原発巣緩和手術、薬物療法、放射線療法など

大腸癌治療ガイドライン2019年版(金原出版)より

図5: Stage IV大腸癌の治療方針

る。

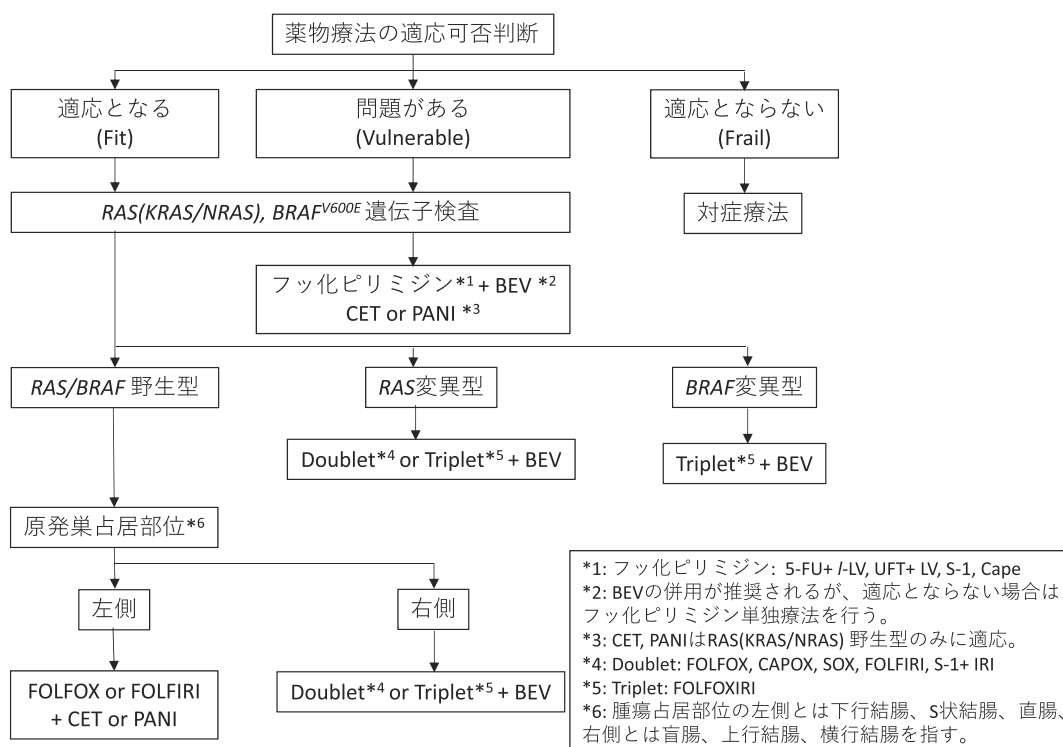
切除不能進行再発大腸癌に対する薬物療法は近年、劇的な進歩を遂げている。切除不能進行再発大腸癌に対する無治療での生存期間中央値 (MST) は約 8 ヶ月と報告されているが、近年の薬物治療の進歩により MST は 30 ヶ月を超えるまでに延長してきている。薬物療法の目的は腫瘍の進行を遅らせ、延命と症状コントロールであるが、近年の奏功率の高い薬物療法によって切除不能の病変が切除可能となる Conversion therapy 症例の報告が増加している。特に肝に局限した転移において、薬物療法が奏功して切除可能となった肝転移には切除を考慮する。しかし薬物療法が奏功して切除可能となった症例では、当初から切除可能である症例に対する肝切除例ほどの予後は期待できないとの報告もある。さらに、薬物療法後の肝転移に対する肝切除の安全性に関しても、未だ十分なエビデンスの集積がなされていない。

薬物療法を考慮する際には、初めにその適応の可否を判断することが、本年改訂されたガイドラインに記載された²。全身状態が良好で、かつ主要臓器機能が保たれ、重篤な併存疾患がなく、一次治療の Oxaliplatin (OX) や irinotecan hydrochloride

hydrate (IRI) や分子標的治療薬の併用療法に対する忍容性に問題がない患者を薬物治療の「適応となる (fit)」, 全身状態や主要臓器機能, 併存疾患などのため、一次治療の OX や IRI や分子標的治療薬の併用療法に対する忍容性に問題がある患者を「問題がある (Vulnerable)」, 全身状態が不良, または主要臓器機能が保たれていない, 重篤な併存疾患を有するため、薬物療法の適応がない患者を「適応とならない (Frail)」と判断し、一次治療の方針を決定する (図 6)。薬物療法が適応可能と判断される患者に対しては、一次治療開始前に RAS (KRAS/NRAS) 遺伝子検査, BRAF^{V600E} 遺伝子検査を実施する。2018 年に承認された抗 PD-1 抗体薬 pembrolizumab (Pembro) は、MSI-H 切除不能大腸癌既治療例に対して高い有効性が期待されることから推奨されている。現在、一次治療での Pembro の有効性については RCT (KEYNOTE-177 試験) が実施中である。

おわりに

大腸癌に対する、進行度に応じた治療戦略について記載した。大腸癌の外科手術や薬物療法は日々進歩しており、治療の選択肢は多岐にわたり複雑なも



BEV: bevacizumab, CET: cetuximab, PANI: panitumumab

大腸癌治療ガイドライン2019年版(金原出版)より

図 6 : 一次治療の方針を決定する際のプロセス

のようになってきている。がん遺伝子パネル検査により治療選択を行うがんゲノム医療がいよいよ実現しようとしている中で、今後の大腸癌治療はがん個別化医療の推進とともに、個々の病態に応じてより安全かつ有効な治療を提供することが求められる時代へと進んで行くものと考えられる。

文 献

1. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」地域がん登録2013年全国推計値, 2017年
2. 大腸癌研究会(編): 大腸癌治療ガイドライン医師用. 2019年版. 金原出版. 2019年
3. Foxtrot Collaborative Group: Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 13(11): 1152-60. 2012
4. Kakeji Y, Takahashi A, Udagawa H, et al. Surgical outcomes in gastroenterological surgery in Japan: Report of National Clinical database 2011-2016. *Ann Gastroenterol Surg.* 2(1): 37-54. 2017
5. Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2(4): 261-268. 2017
6. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 378(13): 1177-1188. 2018
7. Fujita S, Mizusawa J, Kanemitsu Y, et al. Mesorectal Excision With or Without Lateral Lymph Node Dissection for Clinical Stage II/III Lower Rectal Cancer (JCOG 0212): A Multicenter, Randomized Controlled, Noninferiority Trial. *Ann Surg.* 266(2): 201-207. 2017
8. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 28(suppl_4): iv22-iv40. 2017
9. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet.* 391(10139): 2537-2545. 2018
10. Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 318(16): 1569-1580. 2017
11. Penna M, Hompes R, Arnold S, et al. TaTME Registry Collaborative. Transanal Total Mesorectal Excision: International Registry Results of the First 720 Cases. *Ann Surg.* 266(1): 111-117. 2017
12. Penna M, Hompes R, Arnold S, et al. International TaTME Registry Collaborative. Incidence and Risk Factors for Anastomotic Failure in 1594 Patients Treated by Transanal Total Mesorectal Excision: Results From the International TaTME Registry. *Ann Surg.* 269(4): 700-711. 2019