



# 大腸がんの基礎知識

2022年10月6日(木)

文部科学省 がんプロフェッショナル養成プラン「高度がん医療を先導するがん医療人養成」

第5回 地域がん医療における病院-薬局-在宅の連携強化・推進に取り組む薬剤師養成コース

2022年度 第6回 京大病院 病診薬連携セミナー

## 大腸がんとは

疫学、症状、病期分類 など

## 大腸がんの薬物療法

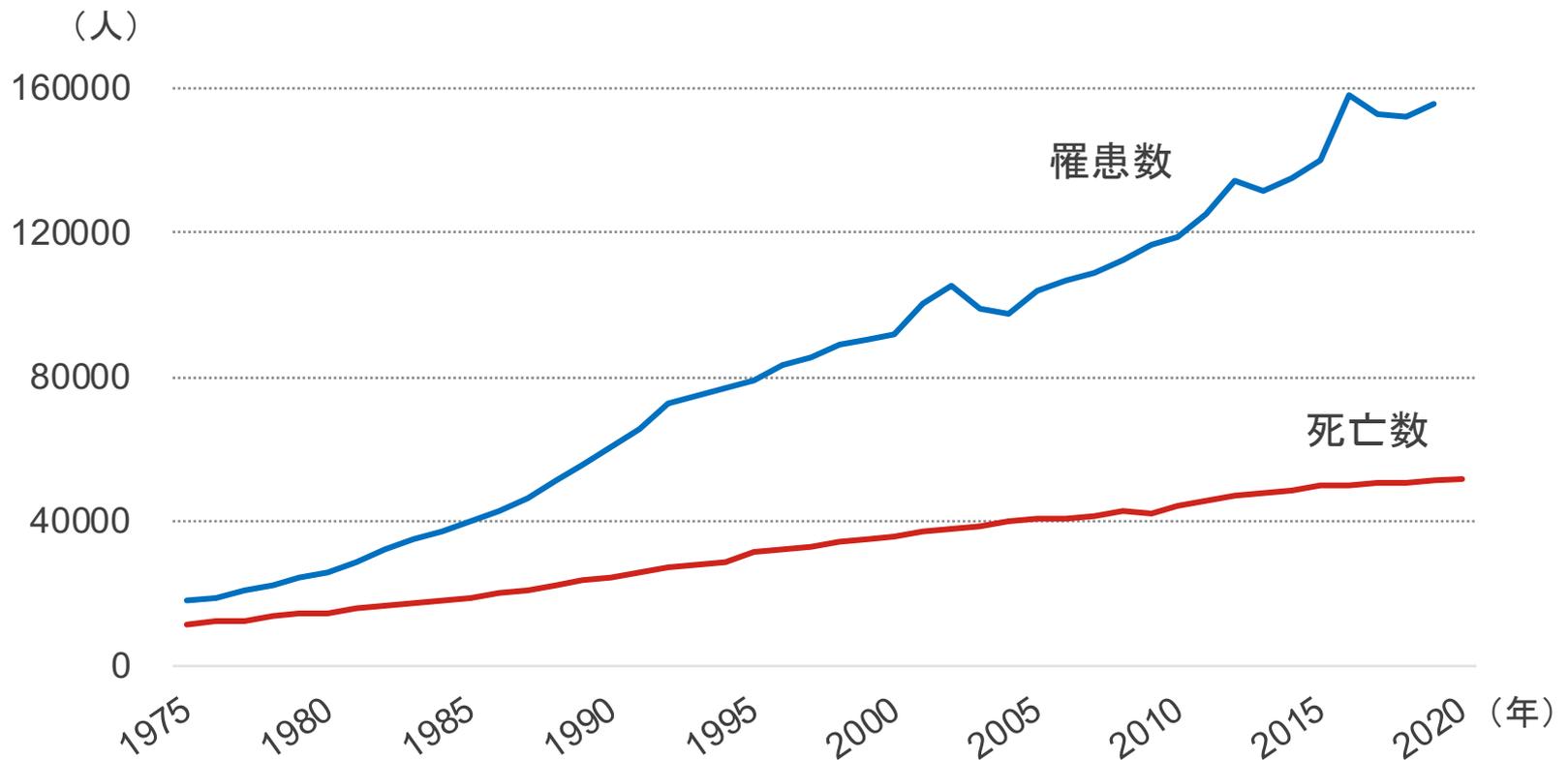
術後補助化学療法

ステージⅣ・再発に対する薬物療法

## 疫学：罹患数、死亡数は増加傾向

- 大腸がん（結腸がん＋直腸がん）の罹患数、死亡数はともに年々増加傾向にある

大腸がんの罹患数、死亡数の年次推移

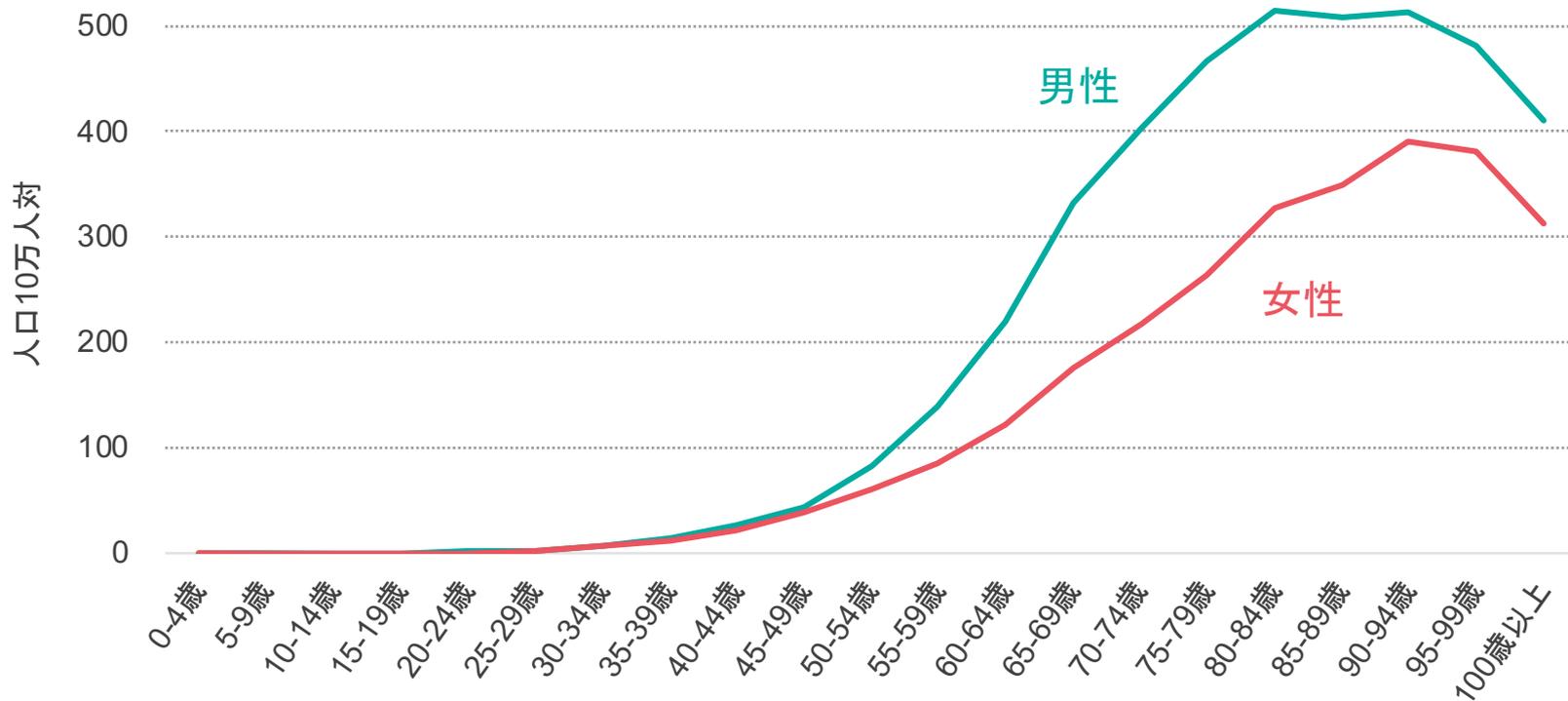


資料：国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（人口動態統計）

# 疫学：罹患率

- 大腸がん罹患する人の割合は、40代から増え始め、高齢になる程高くなる
- 男性 > 女性（約1.3倍）

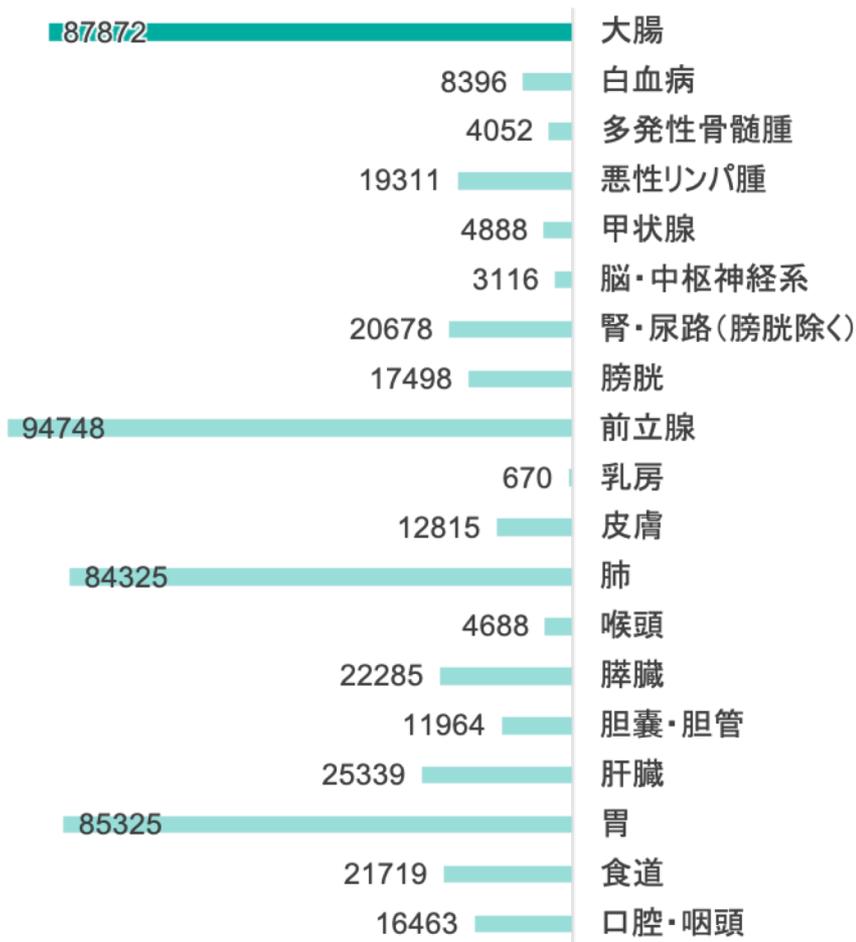
大腸がんの年齢階級別罹患率（2019年）



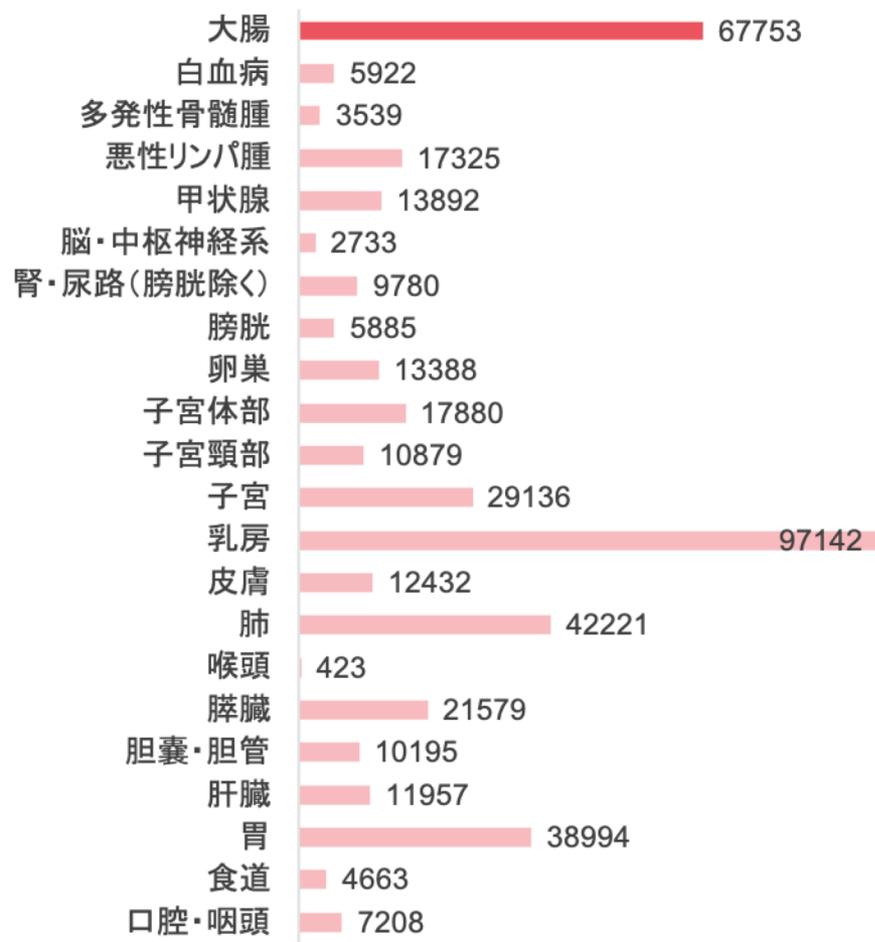
資料：国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（人口動態統計）

# 疫学：他のがん種と比べて罹患数は？

男性(2019年)



女性(2019年)



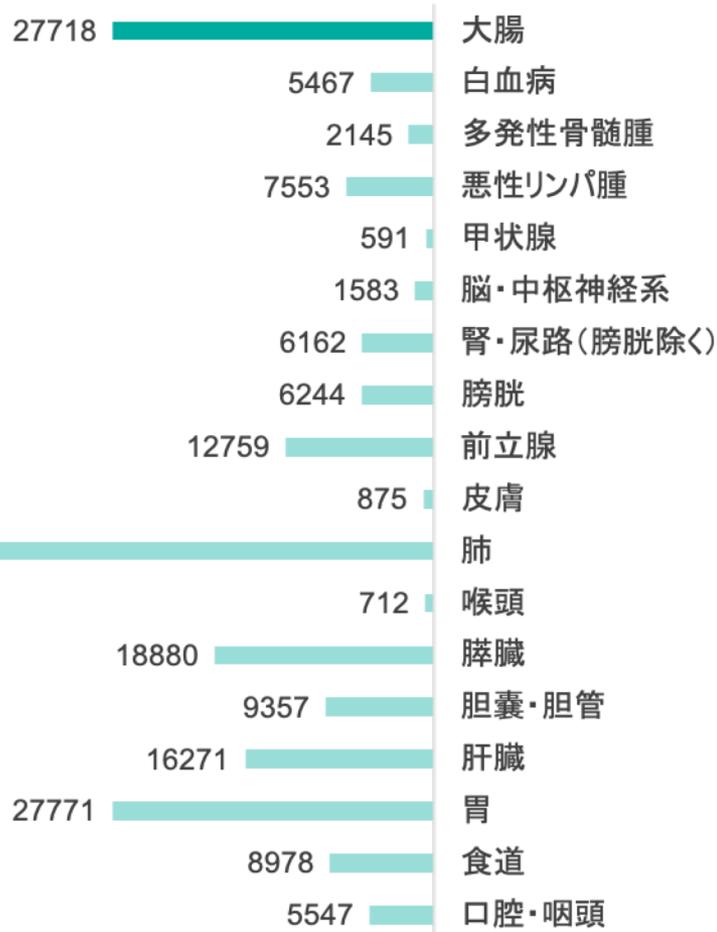
罹患数	1位	2位	3位	4位	5位
男性	前立腺	大腸	胃	肺	肝臓

罹患数	1位	2位	3位	4位	5位
女性	乳房	大腸	肺	胃	子宮

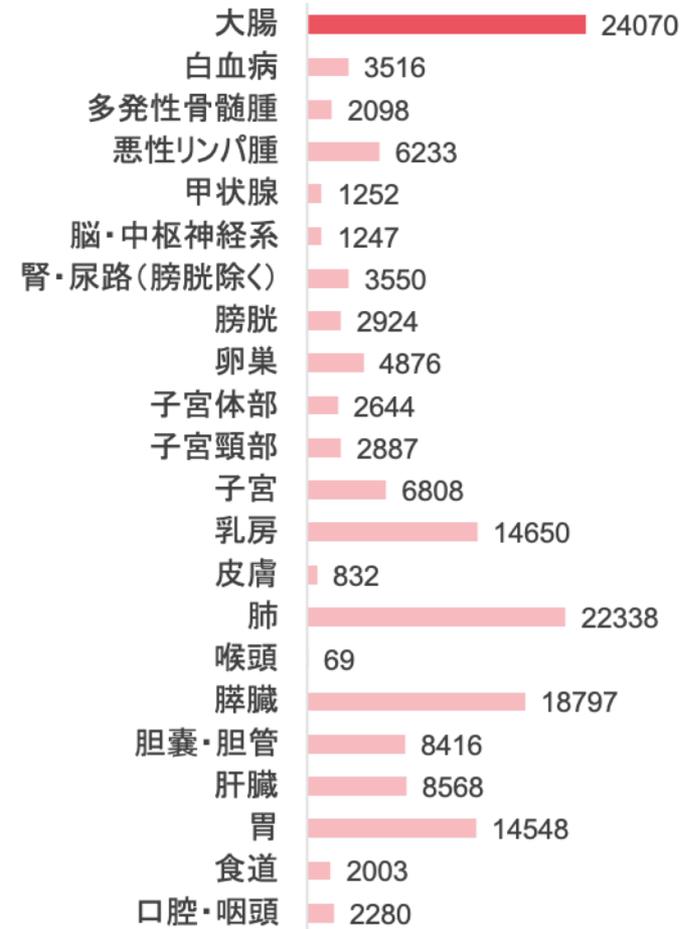
資料：国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（人口動態統計）

# 疫学：他のがん種と比べて死亡数は？

男性(2020年)



女性(2020年)

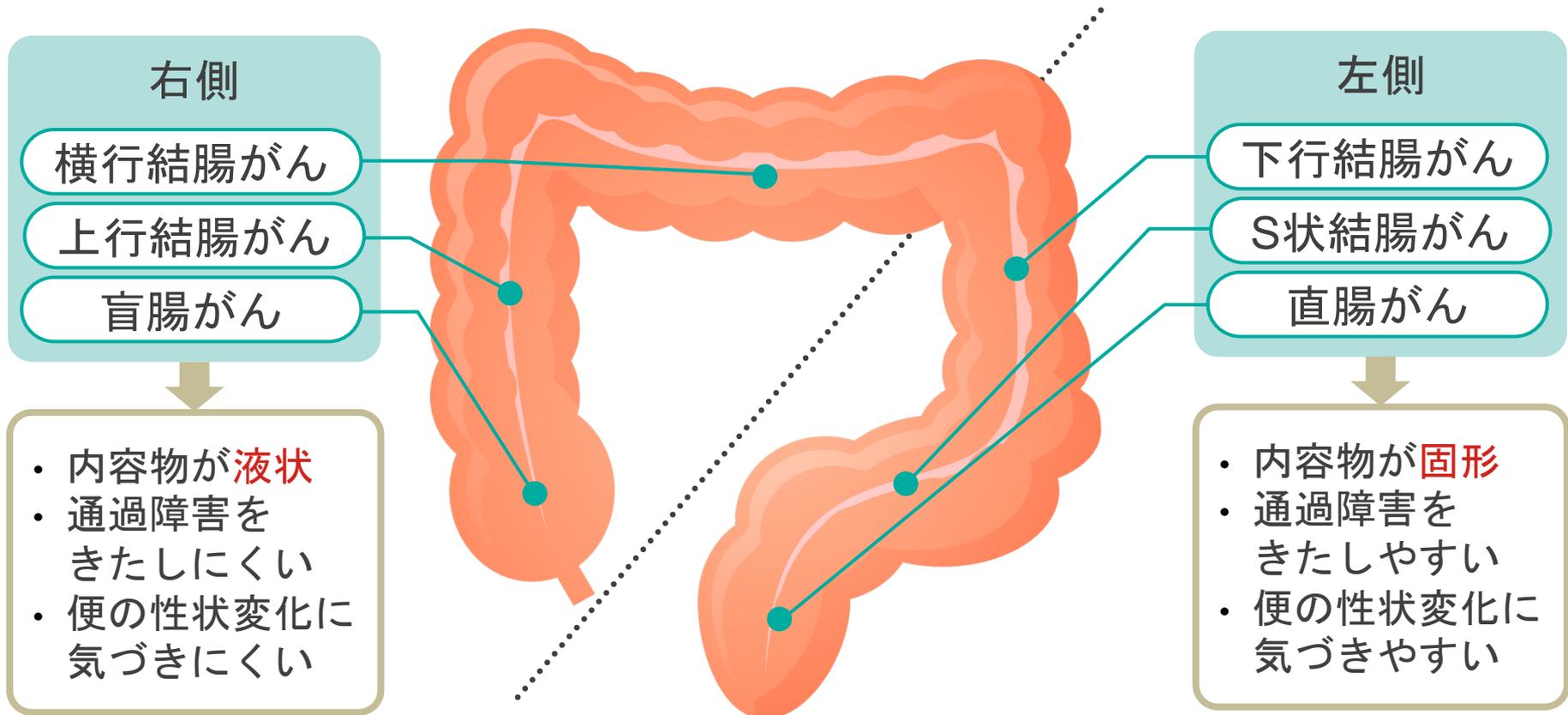


罹患数	1位	2位	3位	4位	5位
男性	肺	胃	大腸	膵臓	肝臓

罹患数	1位	2位	3位	4位	5位
女性	大腸	肺	膵臓	乳房	胃

資料：国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（人口動態統計）

# 大腸がんの症状



貧血



- 腹部腫瘤
- 無症状

腹痛



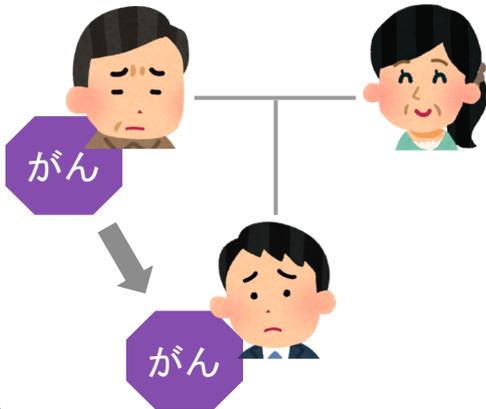
血便



- 嘔吐
- 便秘・下痢
- 便柱狭小化
- 腹部膨満感

# 大腸がんの危険因子

## 遺伝因子



代表的な疾患

- ・ 家族性大腸腺腫症
- ・ Lynch症候群

比較的若年で発症する傾向

## 慢性炎症



炎症性腸疾患,  
特に潰瘍性大腸炎

## 環境因子



- ・ 肥満
- ・ 高脂質食
- ・ 高カロリー一食
- ・ 低食物繊維食
- ・ 多量飲酒

・ 喫煙

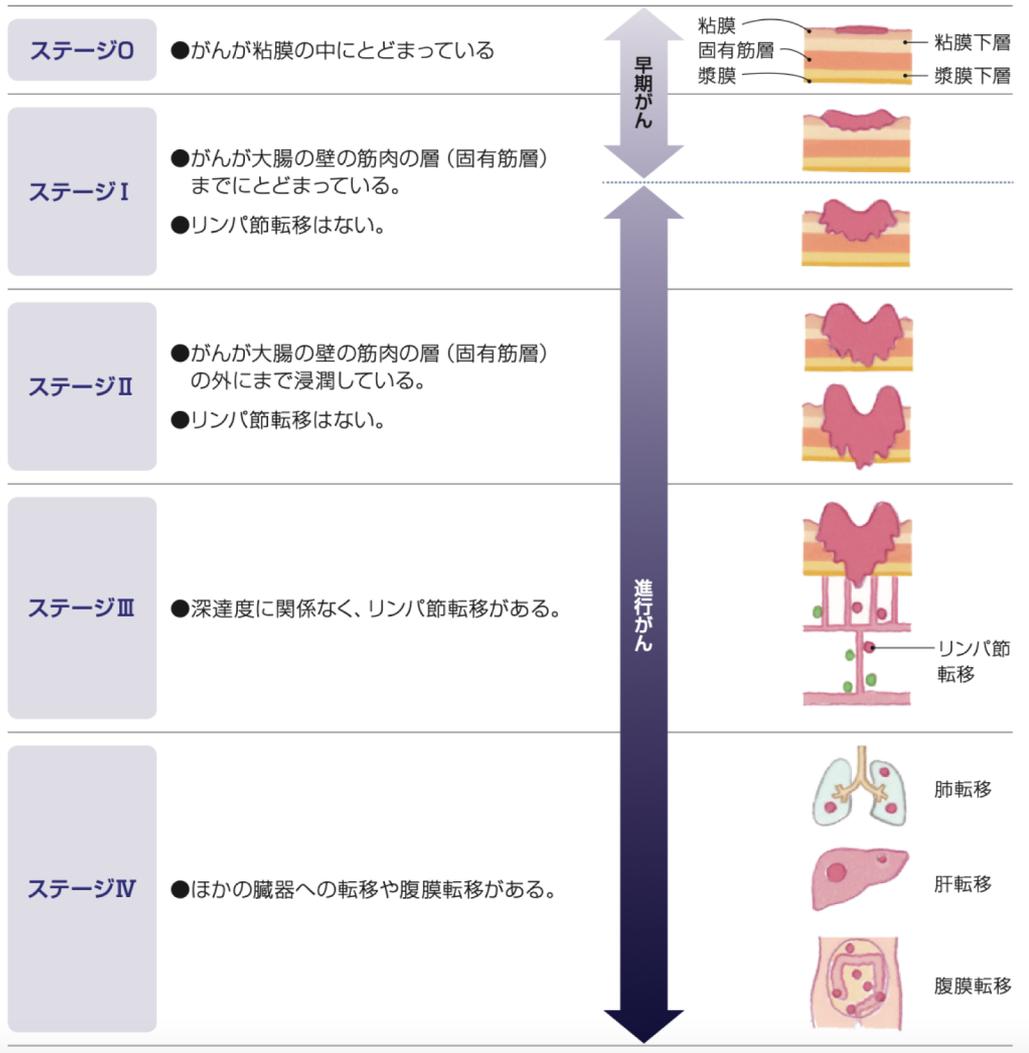


・ 運動不足

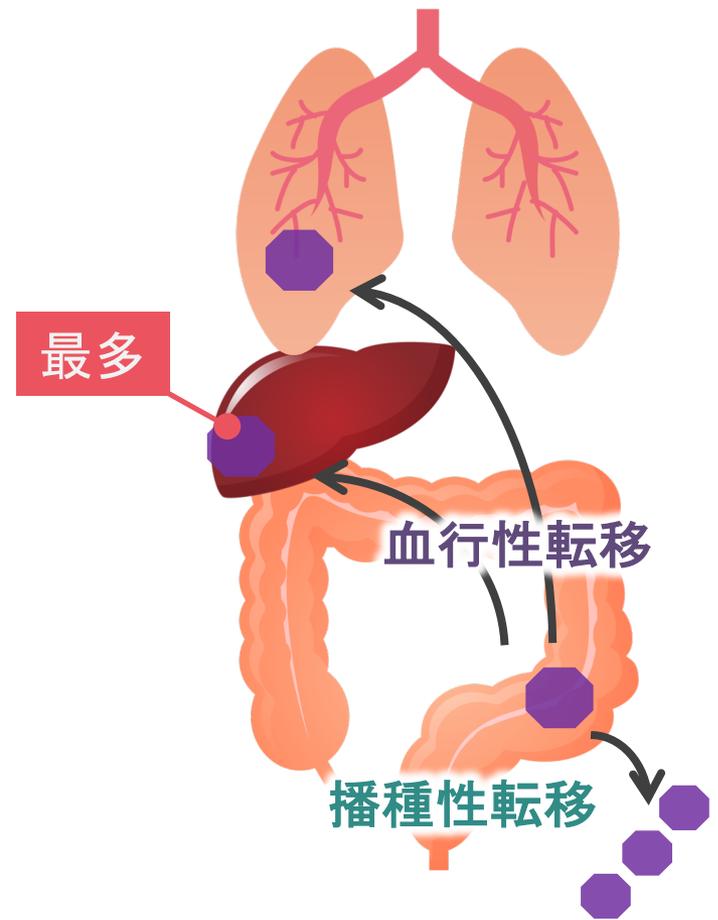


# 病期分類

## 大腸がんの進行度分類(ステージ)



## 大腸がんの転移



# 病期分類と5年生存率

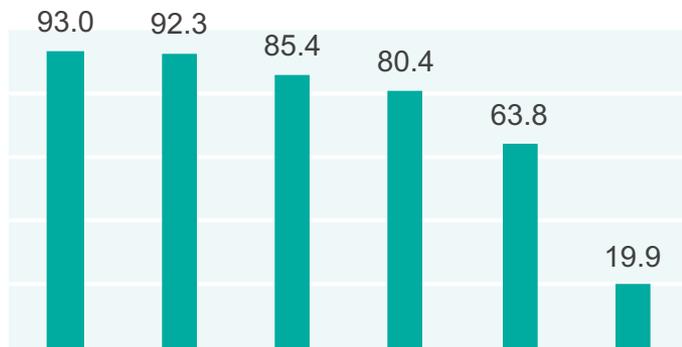
## 大腸がんの進行度分類(ステージ)

遠隔転移		M0				M1		
						M1a	M1b	M1c
リンパ節転移		N0	N1 N1a/N1b	N2a	N2b, N3	Nに関係なく		
壁 深 達 度	Tis	0						
	T1a・T1b	I	IIIa					
	T2		IIIb					
	T3	IIa			IVa		IVb	IVc
	T4a	IIb	IIIc					
	T4b	IIc						

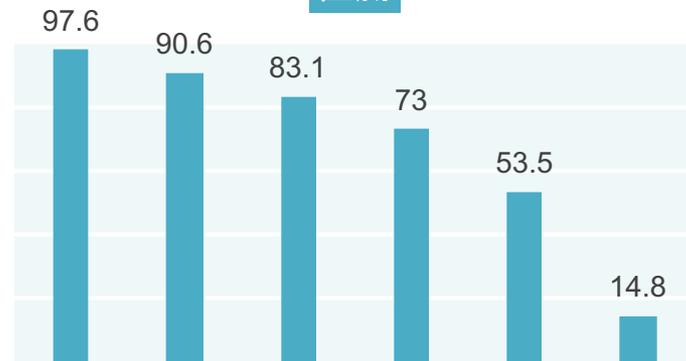
大腸癌取り扱い規約 第9版より作成

### 5年生存率(%)

#### 結腸



#### 直腸



ステージ

## 大腸がんとは

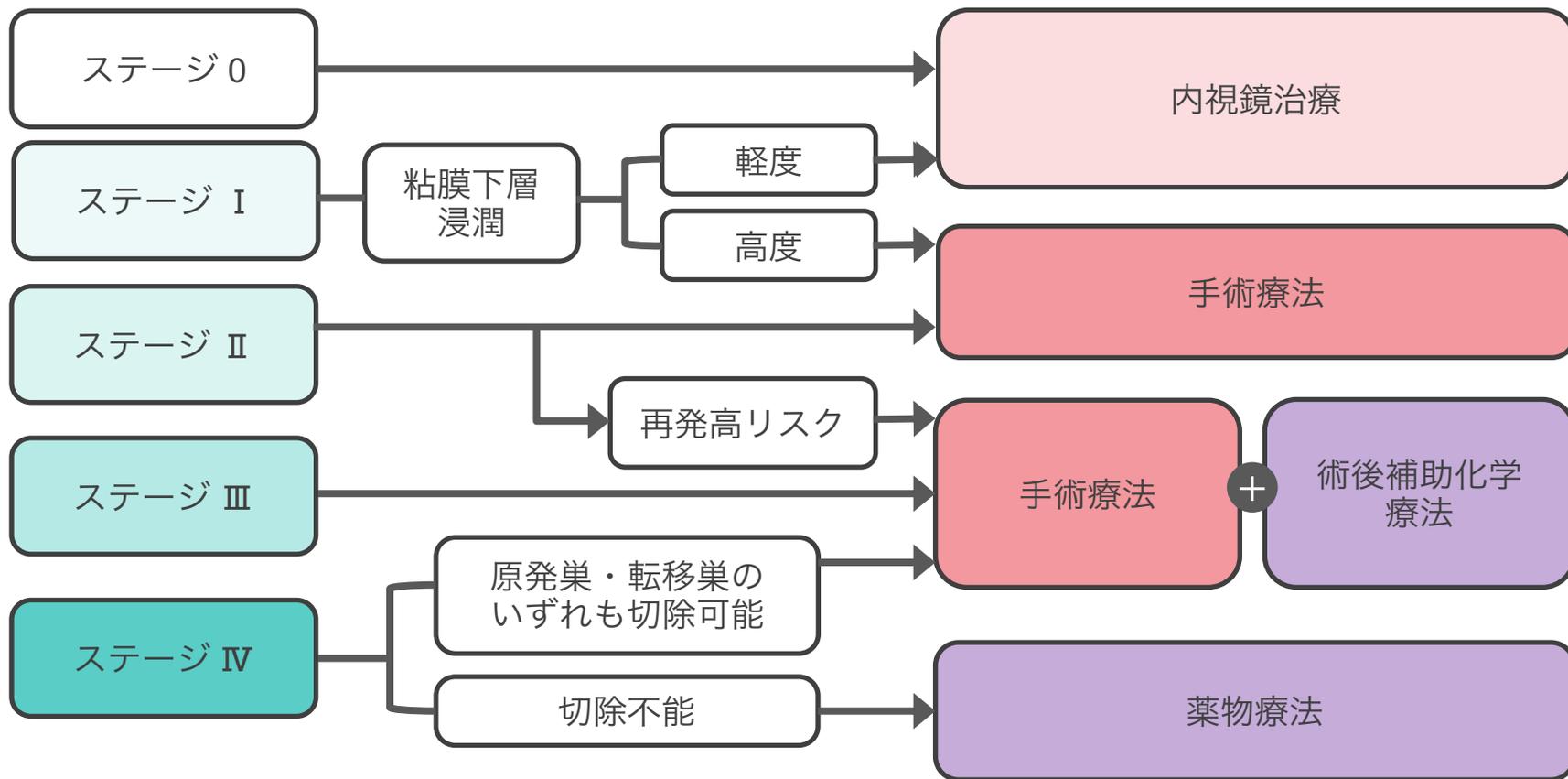
疫学、症状、病期分類 など

## 大腸がんの薬物療法

術後補助化学療法

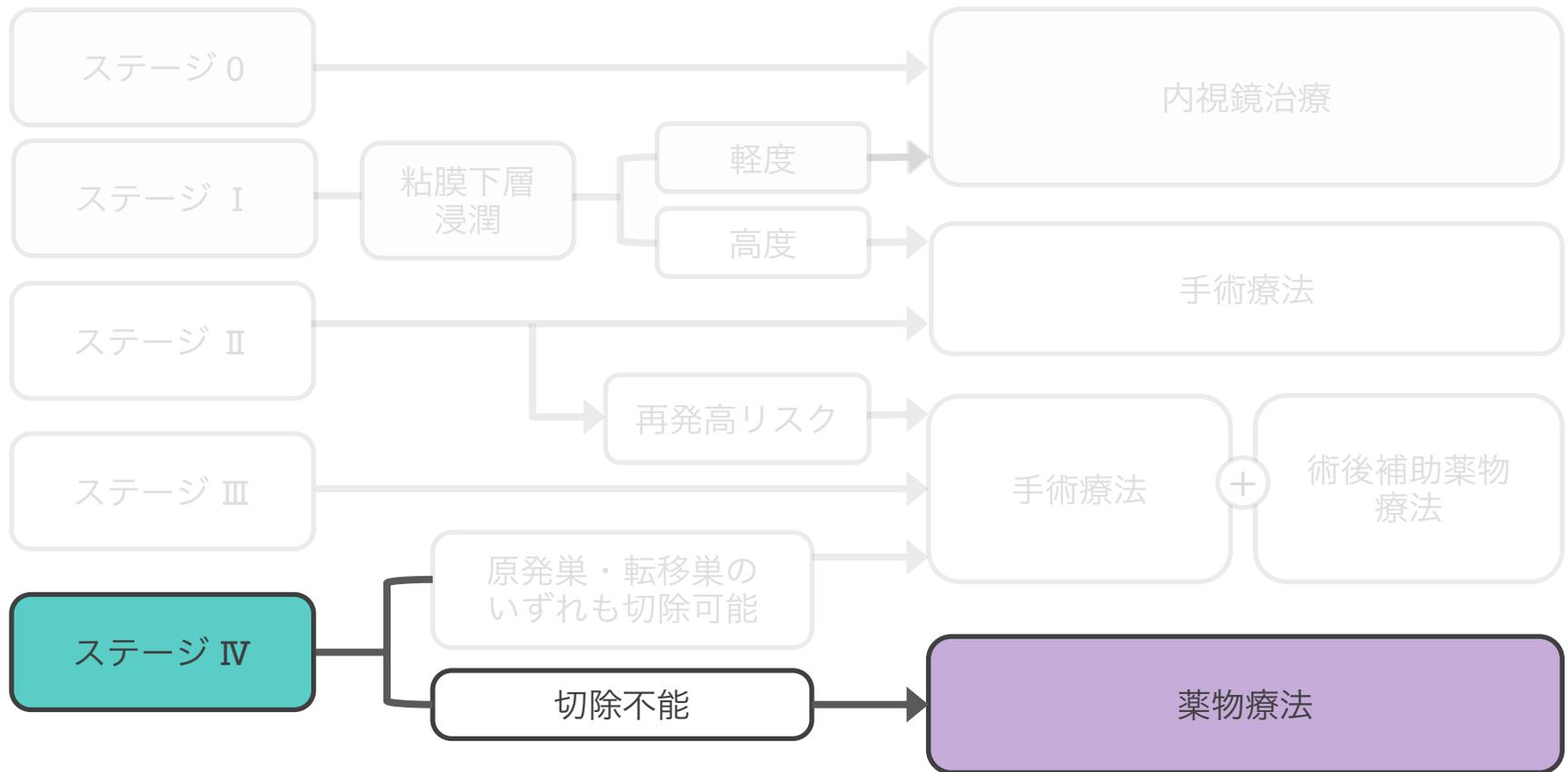
ステージⅣ・再発に対する薬物療法

# 治療方針



参考：「大腸癌治療ガイドライン 2022年版」大腸癌研究会編 金原出版刊  
「もっと知ってほしい大腸がんのこと 2019年版」NPO法人キャンサーネットジャパン

# 治療方針



参考：「大腸癌治療ガイドライン 2022年版」大腸癌研究会編 金原出版刊  
「もっと知ってほしい大腸がんのこと 2019年版」NPO法人キャンサーネットジャパン

# 切除不能進行・再発大腸がんを使用される抗がん薬

## フッ化ピリミジン系薬

- フルオロウラシル(5FU)
- テガフル・ウラシル(UFT)
- カペシタビン
- S-1

## トポイソメラーゼ阻害薬

- イリノテカン(CPT)

## プラチナ製剤

- オキサリプラチン(L-OHP)

## チミジン系薬

- トリフルリジン・チピラシル

## 免疫チェックポイント 阻害薬

- ペムブロリズマブ
- ニボルマブ
- イピリムマブ

## 血管新生阻害薬

- ベバシズマブ(Bev)
- ラムシルマブ(RAM)
- アフリベルセプトベータ(Aflibercept)

## BRAF阻害薬

- エンコラフェニブ

## MEK阻害薬

- ビニメチニブ

## 抗EGFR抗体薬

- セツキシマブ(Cet)
- パニツムマブ(Pani)

## TRK阻害薬

- エヌトレクチニブ
- ラロトレクチニブ

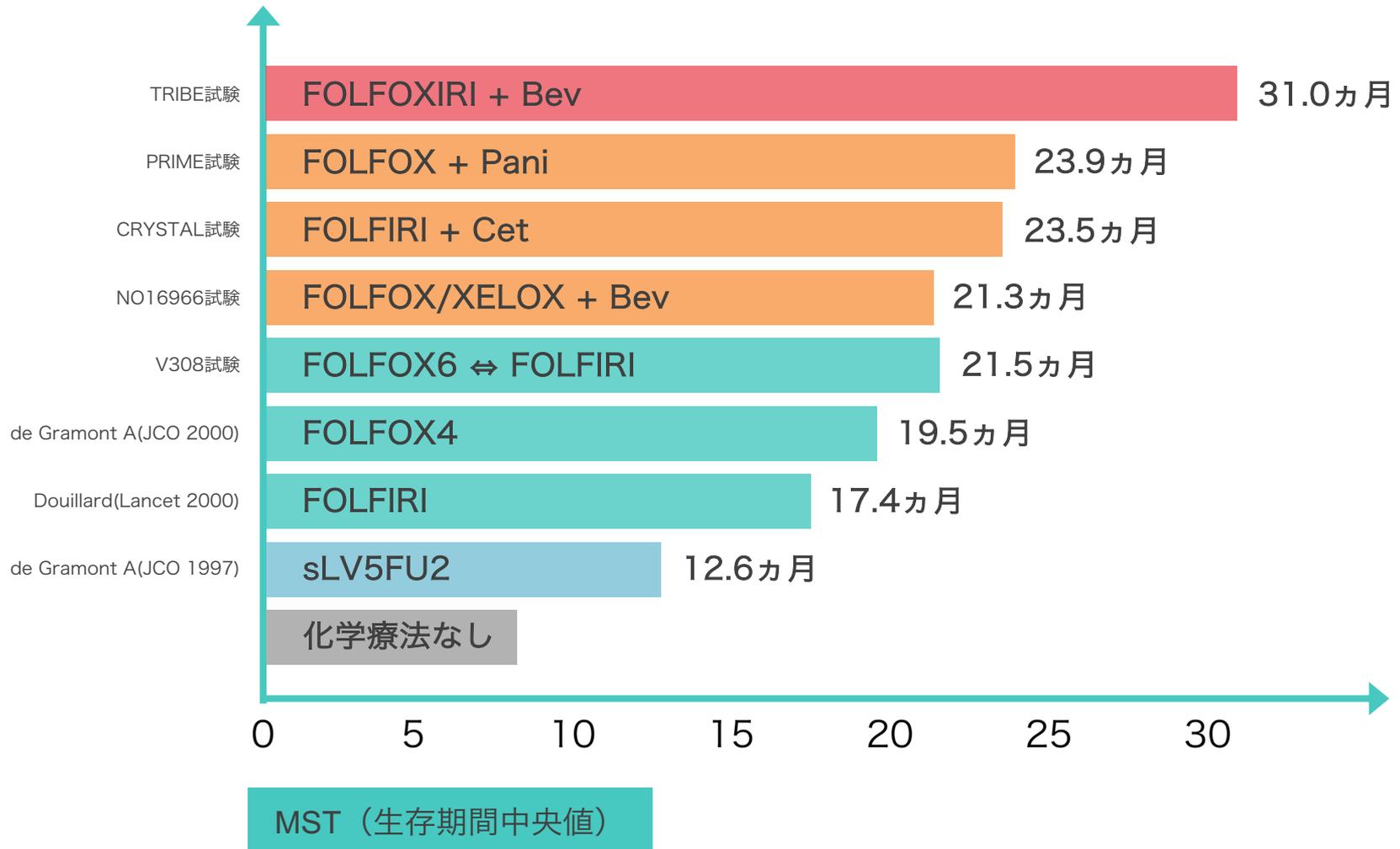
## チロシンキナーゼ阻害薬

- レゴラフェニブ

## 抗HER2抗体薬

- ペルツズマブ
- トラスツズマブ

# 切除不能進行・再発大腸がんに対する薬物療法の変遷



下寄啓太郎 他, 大腸癌化学療法の変遷と展望, 日消誌, 2019; 116: 902-912より一部改変

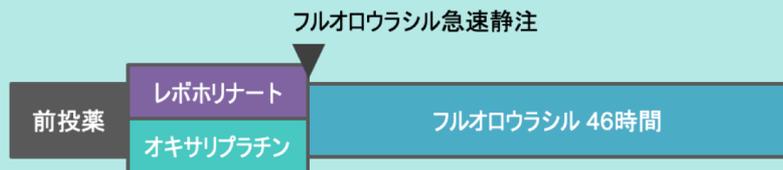
# キードラッグ

## オキサリプラチンレジメン

末梢神経障害

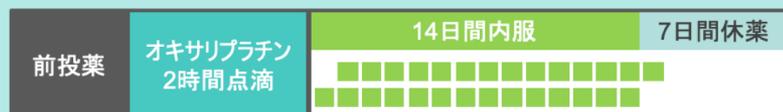
### • FOLFOX

CVポートが必要



### • XELOX (CAPOX, CapeOX)

カペシタピン C法



### • SOX

S-1



## イリノテカンレジメン

脱毛、下痢

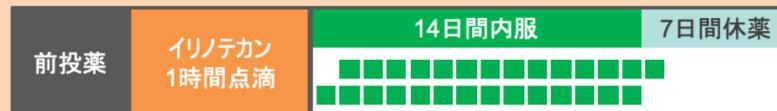
### • FOLFIRI

CVポートが必要



### • IRIS

S-1



### • XELIRI (二次治療)

### • IRI (二次治療)

- 同等の効果が期待でき、異なる副作用プロファイルを持つ
- 投与経路 (CVポート or 経口)、服薬アドヒアランス、通院回数などを考慮して、一次治療の治療レジメンを選択

# 一次治療に使用される分子標的薬

## ベバシズマブ (Bev)

- 大腸がんでは初めての分子標的薬（抗VEGF抗体）
- がん細胞の血管新生を阻害する
- 腫瘍血管正常化によるドラッグデリバリーの改善  
→ 他剤との併用で用いられる
- 適応とならない場合を除き、**原則併用が推奨される**

## セツキシマブ (Cet)

## パニツムマブ (Pani)

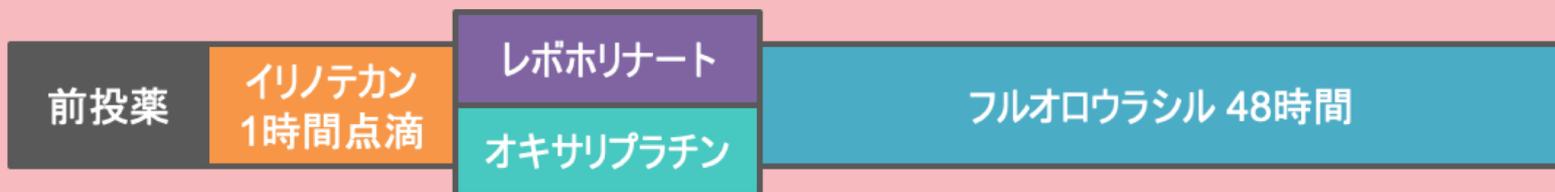
- 抗EGFRモノクローナル抗体
- 遺伝子検査で**RAS野生型**であれば使用可能
- 腫瘍縮小効果に優れ、単剤でも効果が認められる
- 右側の**大腸がん**には有効性が低い

# FOLFOXIRI

オキサリプラチン+イリノテカン

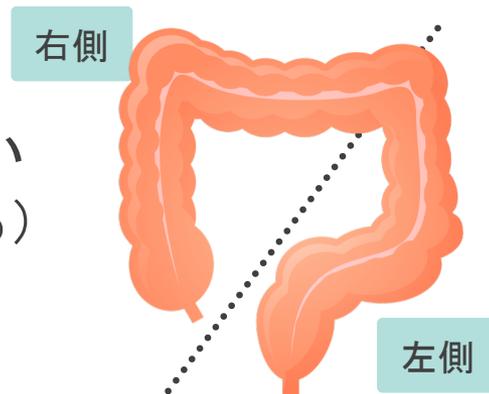
FOLFOXIRI

CVポートが必要



- FOLFOX, FOLFIRIを上回る効果が期待できる強力な治療
- 高度の血液毒性などの有害事象に注意が必要
- Bevの併用可能
- RAS野生型かつ左側がんの患者には選択されない  
(FOLFOX or FOLFIRI + Cet or Paniが選択される)

⇒ 対象患者を慎重に選択する必要がある



# MSI-H大腸がんに対する一次治療

## MSI-High (MSI-H)

マイクロサテライト（DNAに散在する1~数塩基の繰り返し配列）の反復回数  
の異常を高頻度に示すこと

ミスマッチ修復機能の欠損（dMMR）が原因で発生する

## KEYNOTE-177

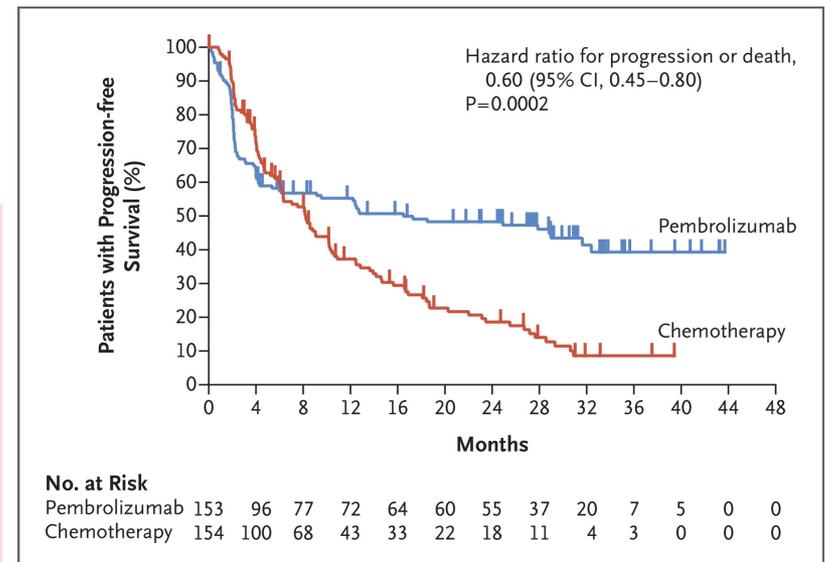
dMMRまたはMSI-Hを有するステージ4大腸がんの一次治療を対象に  
Pembrolizumabの有効性・安全性を標準治療と比較検討

無増悪生存期間の中央値

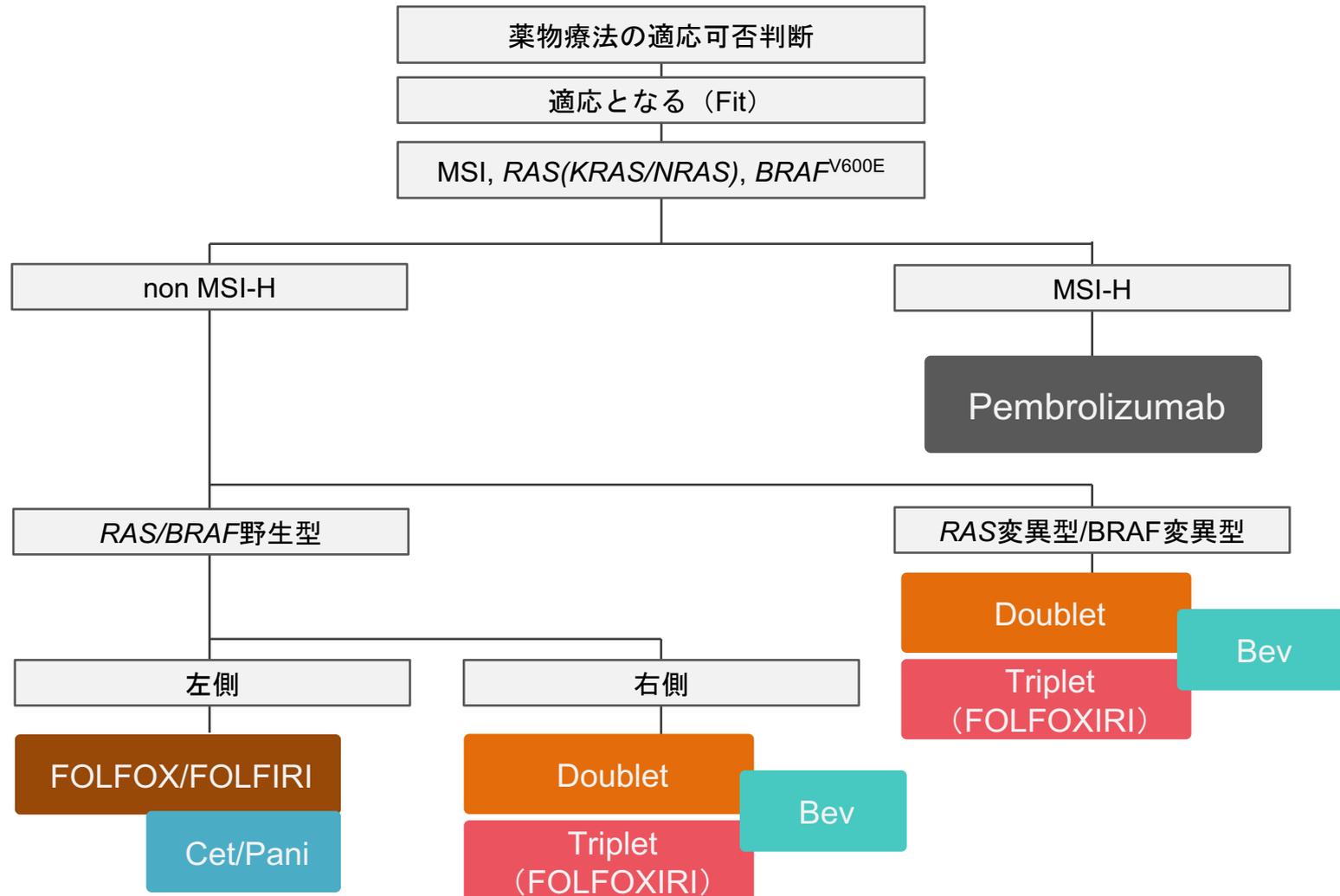
Pembro vs. MSI-H; 16.5ヶ月 vs. 8.2ヶ月

dMMRまたはMSI-Hの切除不能大腸がんの  
一次治療として

Pembrolizumabが強く推奨される



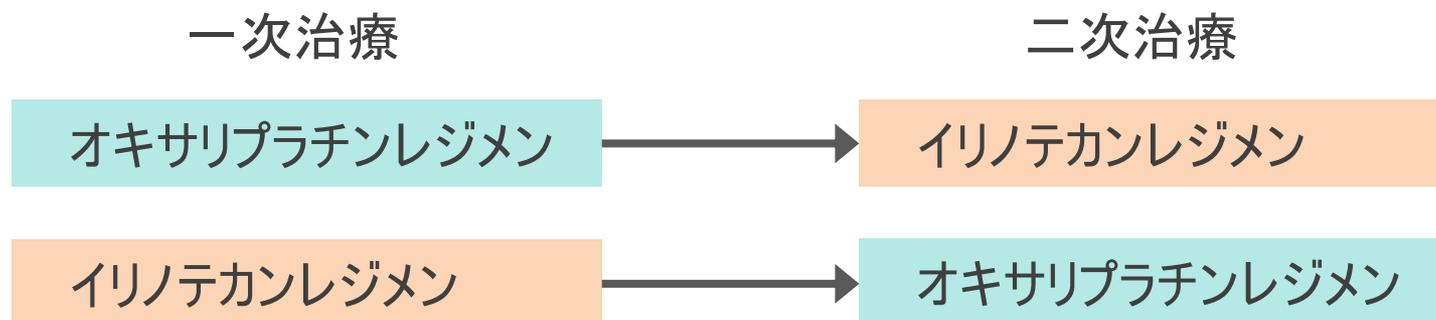
# 一次治療選択のプロセス



※Doublet: FOLFOX, XELOX, SOX, FOLFIRI, IRIS

## 二次治療

- 二次治療では、一次治療で使用していない薬剤をベースにする



- 二次治療の分子標的薬
  - **アフリベルセプト、ラムシルマブ**は二次治療以降に使用可能であるが、FOLFIRIとの併用でのみ使用される
  - Bevは一次治療で使用していても再投与の意義あり
  - 一次治療でCet、Paniを使用していないRAS野生型にはCet、Paniの投与を検討



## 二次治療：BRAF<sup>V600E</sup>遺伝子変異陽性の大腸がん

- 極めて予後不良なBRAF<sup>V600E</sup>遺伝子変異陽性の大腸がん
- 薬物療法の効果が乏しい

**BRAF阻害薬** エンコラフェニブ（ENCO, ビラフトビ<sup>®</sup>）

連日内服、1回300mg 1日1回

**MEK阻害薬** ビニメチニブ（BINI, メクトビ<sup>®</sup>）

連日内服、1回45mg, 1日2回

**抗EGFR抗体** セツキシマブ（Cet, アービタックス<sup>®</sup>）

週1回点滴（隔週点滴への変更される場合もある）

**3剤**併用レジメン

ENCO/ BINI/ Cet

**2剤**併用レジメン

ENCO/ Cet

## 三次治療

### レゴラフェニブ（スチバーガ®）

- 内服薬（3週内服1週休薬、1日1回160mg）
- 複数のキナーゼを阻害するマルチキナーゼ阻害薬  
血管新生阻害（VEGFR1~3）  
腫瘍微小環境（PDGFR, FGFR）  
腫瘍形成（KIT, RET, RAF-1, BRAF）

### トリフルリジン・チピラシル（ロンサーフ®）

- 内服薬
- DNA複製時にチミジンの代わりに取り込まれDNA障害
- Bevと併用することで、FTDの腫瘍内濃度の上昇が報告されている

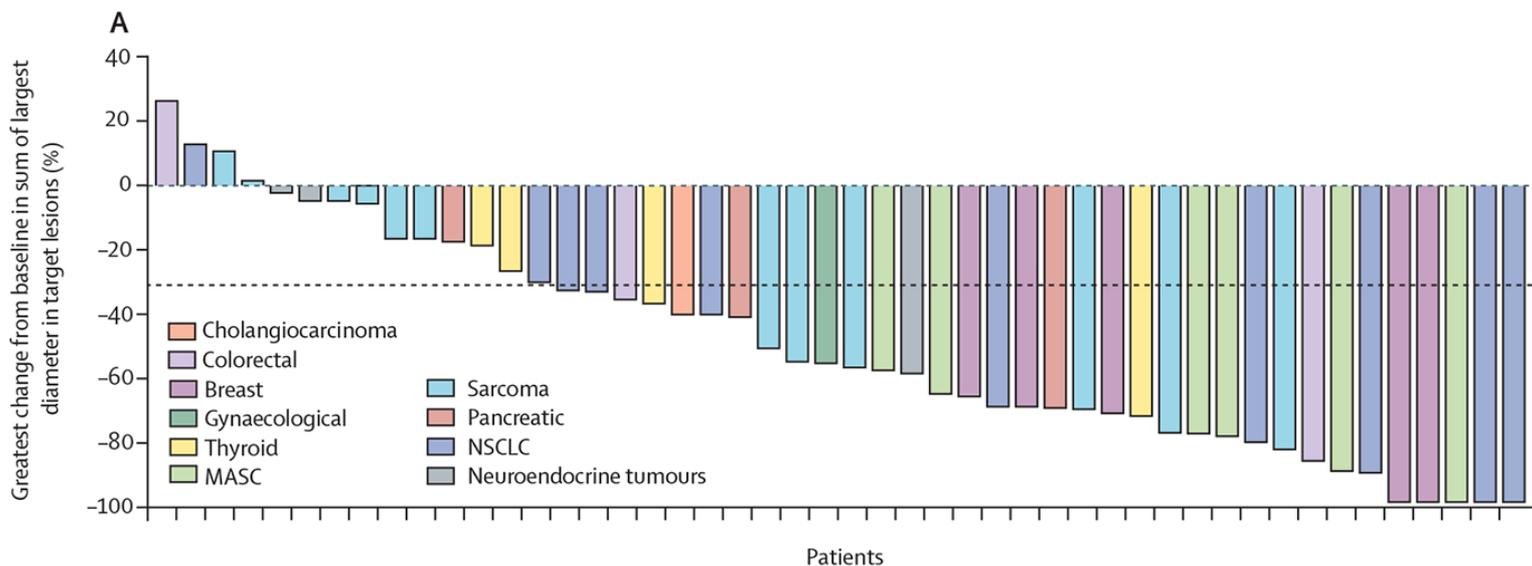


# NTRK融合遺伝子陽性大腸がん

- 切除不能大腸がんの約0.2%に認められ、予後不良の可能性がある

Yoshino T, et al. Ann Oncol. 2020; 31: 861-872

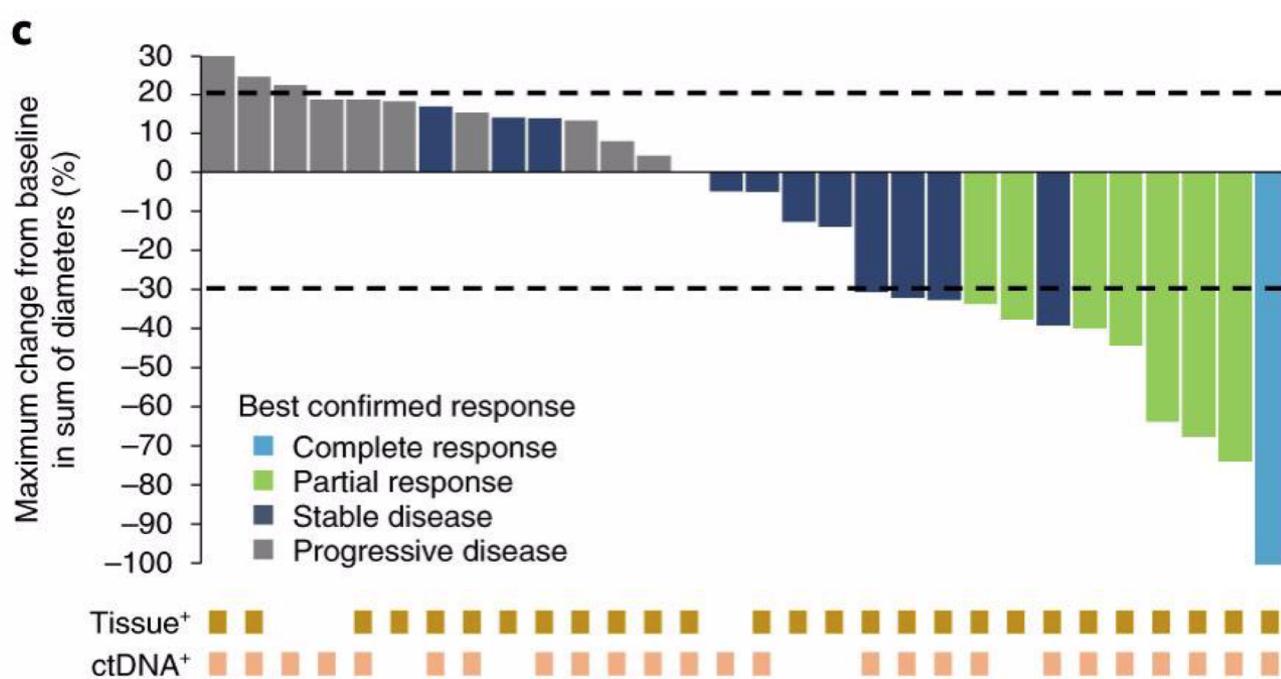
- がん種横断的に有効性が認められている  
効果・効能「NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」
  - ・ エヌトレクチニブ（ロズリートレク®）
  - ・ ラロトレクチニブ（ヴァイトラックビ®）



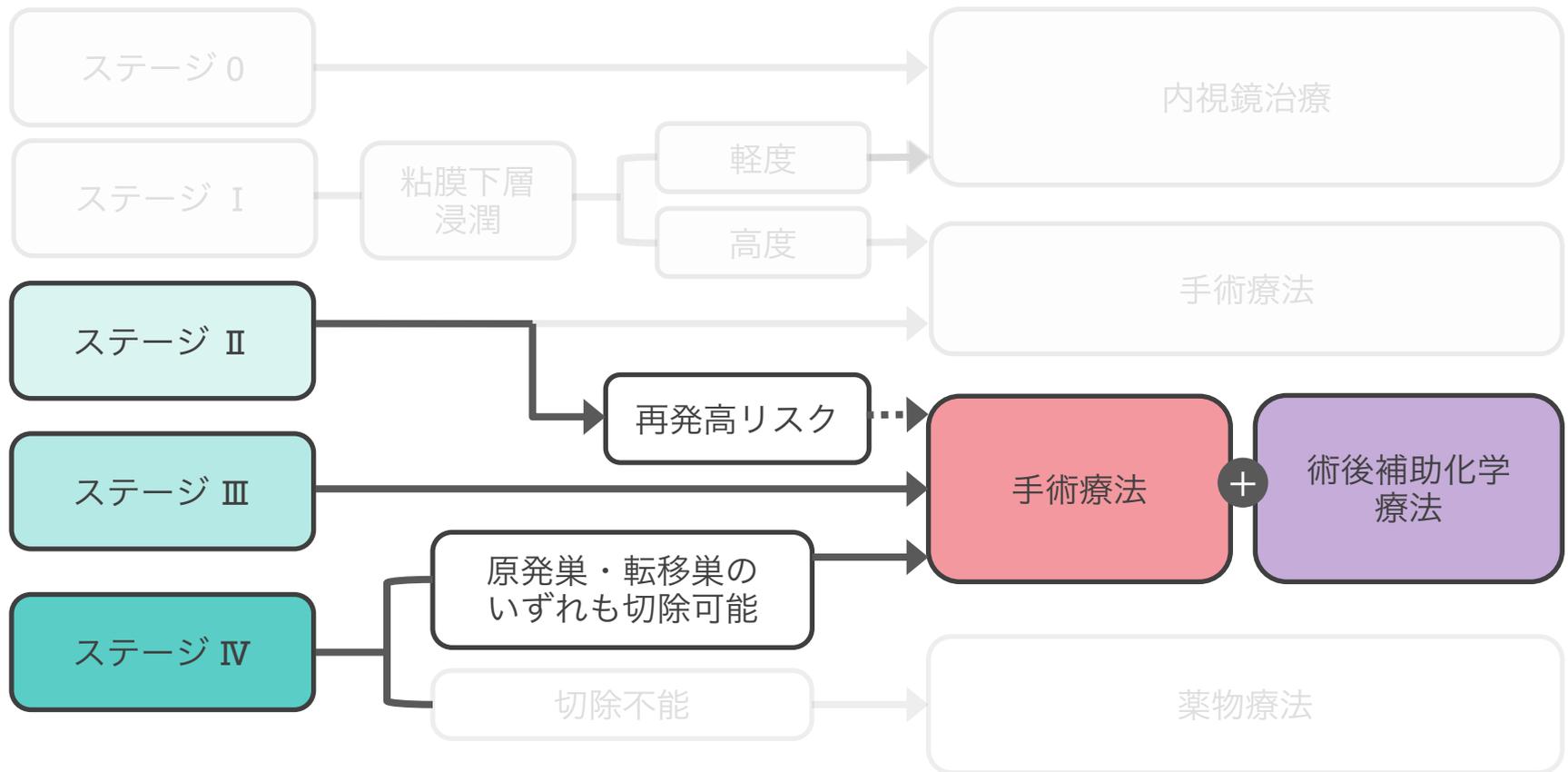
Robert C Doebele, et al. Lancet Oncol. 2020; 21(2): 271-282

## 最近の話題：抗HER2抗体併用療法

- 2022年3月に「がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対して、**ペルツズマブ+トラスツズマブ療法**が承認された
- HER2陽大腸がんは大腸がんの約2~3%と比較的希少な疾患



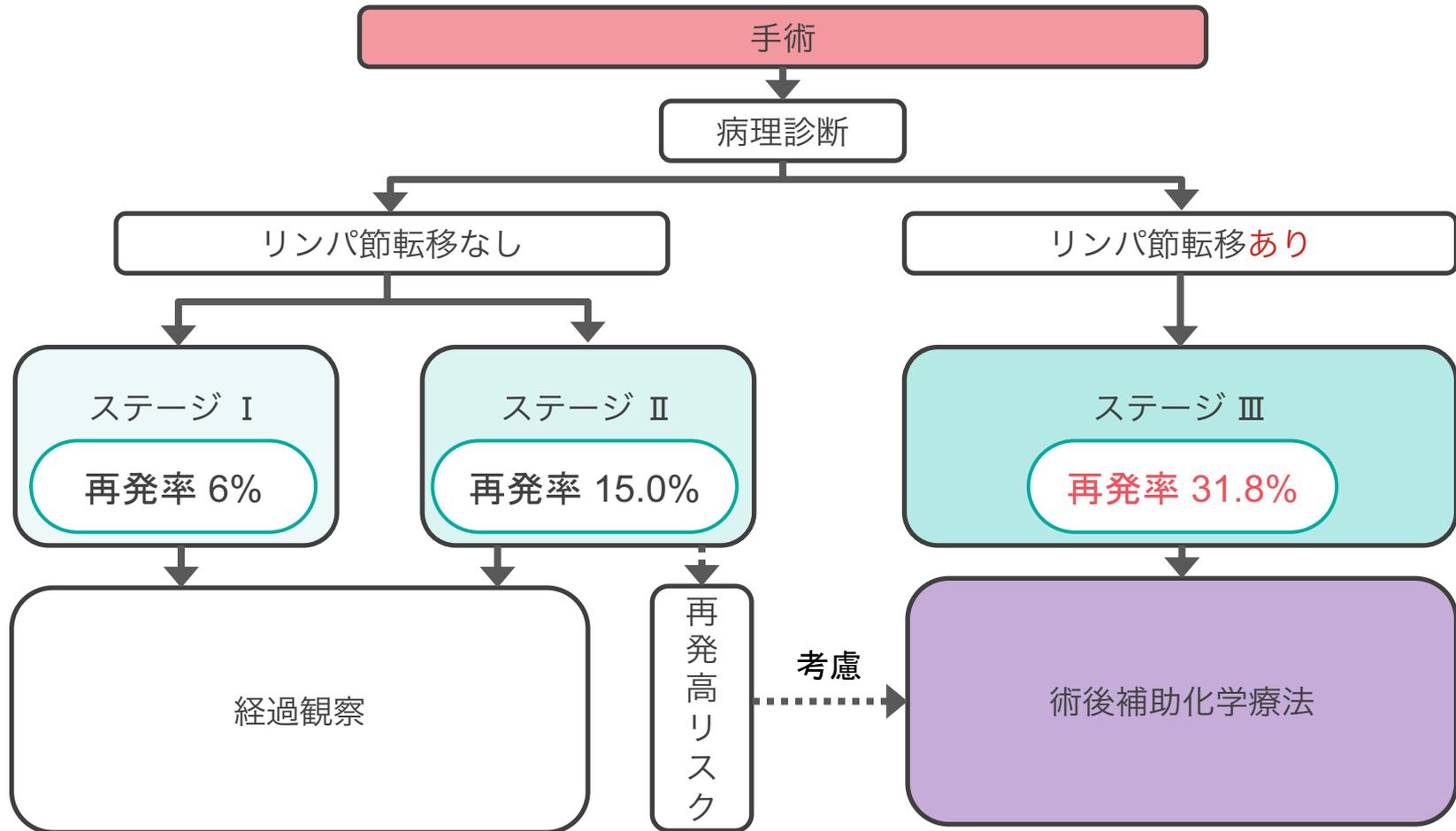
# 治療方針



参考：「大腸癌治療ガイドライン 2022年版」大腸癌研究会編 金原出版刊  
「もっと知ってほしい大腸がんのこと 2019年版」NPO法人キャンサーネットジャパン

# 術後補助化学療法

術後補助化学療法は、完全切除（R0切除）が行われた治癒切除例に対して、再発を抑制し、予後を改善する目的で、術後に実施される全身薬物療法である。



# 術後補助化学療法レジメン

本邦で保険診療として使用可能な術後補助化学療法レジメン

フッ化ピリミジン 単独療法	注射薬レジメン	• 5FU+/-LV
	経口薬レジメン	• UFT+LV • Capecitabine • S-1
オキサリプラチン併用療法		• <b>FOLFOX</b> (Levofolinate+ 5-FU+ Oxaliplatin) • <b>XELOX</b> (CAPOX, CapeOX) (Xeloda <sup>®</sup> + Oxaliplatin)

- ◆ オキサリプラチンの**上乗せ効果**が証明されている
- ◆ **手術後8週間までに**開始することが望ましい
- ◆ 投与期間は原則**6ヶ月**

# 術後補助化学療法 of 投与期間は短縮可能か？

## IDEA collaboration

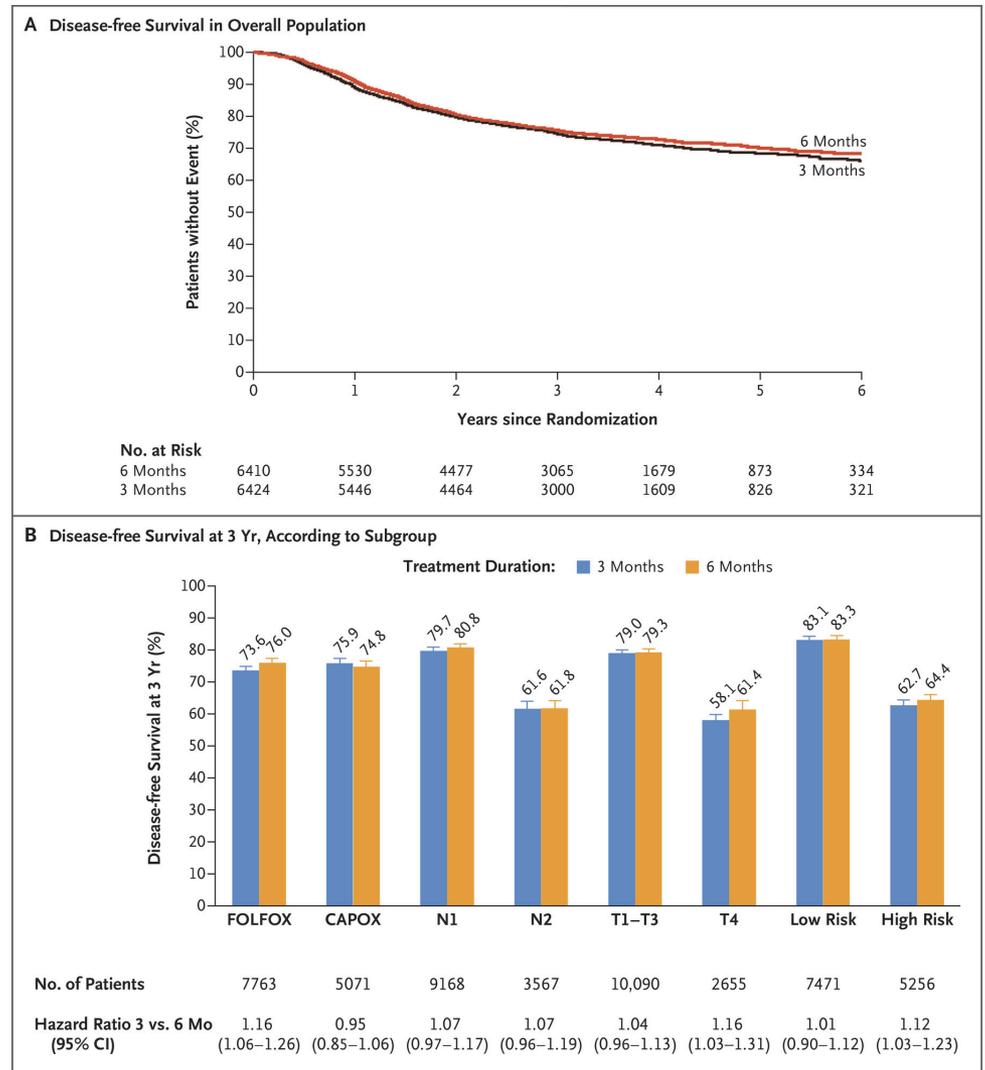
<6つのRCTの統合解析>

FOLFOX療法, XELOX療法

6カ月投与 vs 3カ月投与

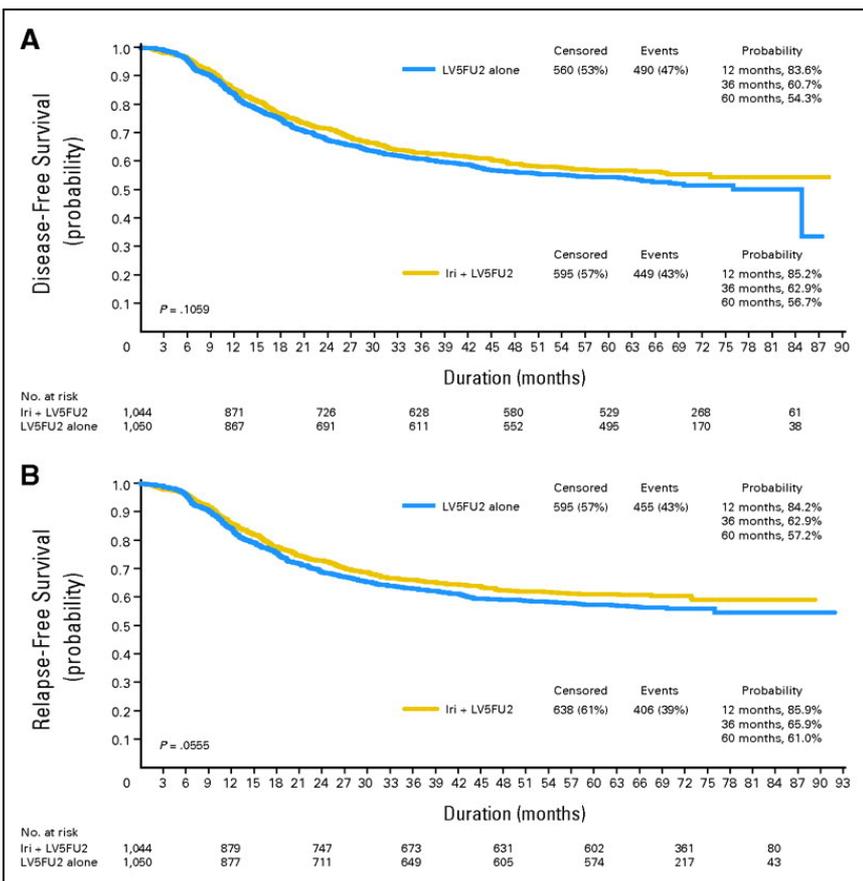
- ◆ SCOT
- ◆ TOSCA
- ◆ IDEA France
- ◆ CALGB/SWOG C80702
- ◆ HORG
- ◆ ACHIEVE

- 全体では6カ月投与に対する3カ月投与の非劣性は証明されなかった
- 3カ月投与では有害事象の発現は有意に少なかった
- 低リスク群(T1~3かつN1)かつ XELOX療法のみ3カ月投与を考慮

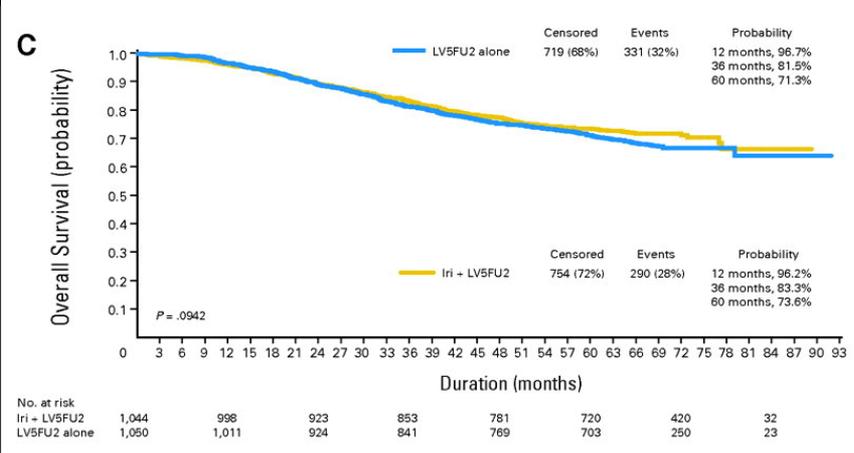


# イリノテカンの上乗せ効果は？

## 5FU+ /-LVに対するイリノテカンの上乗せ効果を検討



イリノテカンの上乗せ効果は示されず  
術後補助化学療法における  
イリノテカンの併用は推奨されない



# 術後補助化学療法におけるバイオマーカー

## 治療対象の最適化

再発リスク 低

高

推奨レジメン

フッ化ピリミジン単独療法

オキサリプラチン併用療法

### MSI検査

MSI-Hは再発低リスク因子

※ただし、MSI-Hに対するフッ化ピリミジン  
単独療法は推奨されない

### RAS/BRAF検査

KRAS変異、BRAF変異は

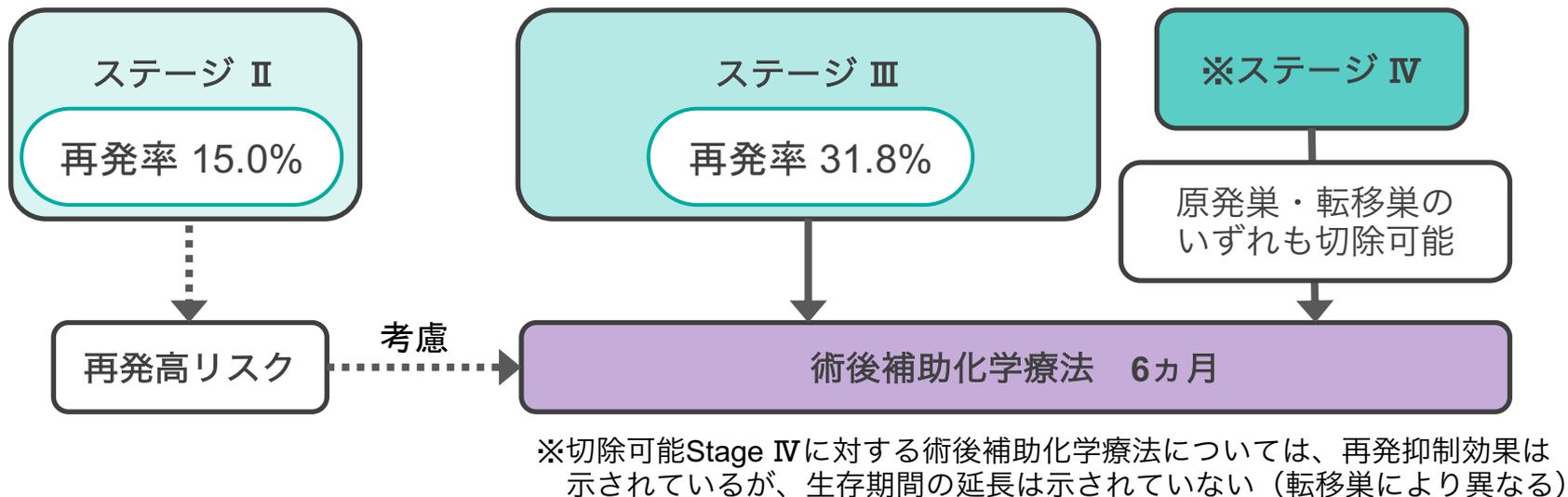
再発高リスク因子

※術後補助療法の実施判断やレジメン選択  
への有用性については明確でない

- Circulating tumor DNA (ctDNA)によるmolecular residual disease (MRD) status
- Immunoscore
- 多遺伝子発現アッセイ etc.

その他（保険未承認）

# 術後補助化学療法のとまとめ



## 治療期間の選択

- 再発低リスク例には、XELOX 3カ月投与が有力な治療選択肢となり得る

## 治療レジメンの選択

- 同じステージでも再発リスクが異なる
- 再発リスクを考慮した治療選択が望ましい
- さまざまなバイオマーカーの臨床応用が探索されている

## 最後に ～安全な外来がん治療のために～

- 疾患、治療についての理解を深め、がん治療を行う患者さんの力になりましょう
- 治療方針や治療歴について積極的に情報共有を行い、病診薬連携を推進していきたい