

ここまで来た！Stage IV大腸癌に対する 集学的治療



広島市立広島市民病院 外科主任部長
井谷史嗣

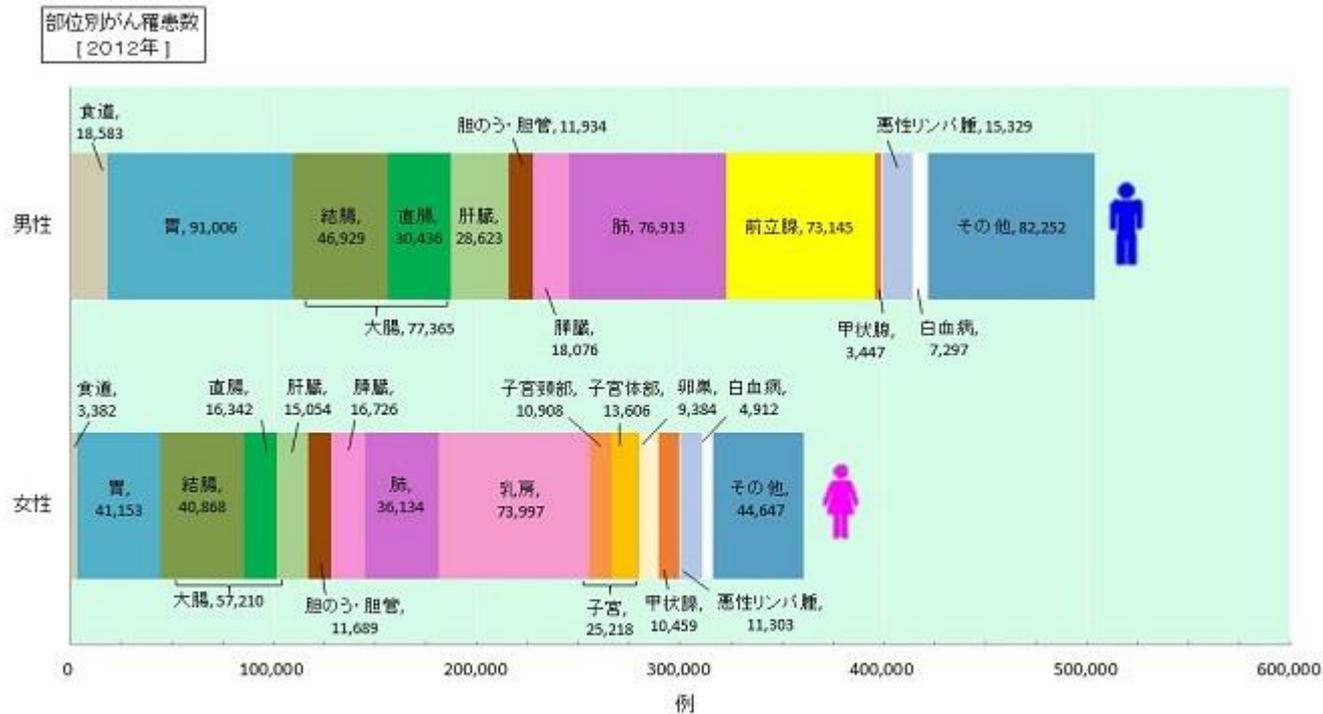
本日の内容

- 大腸癌の現状
- Stage IV大腸癌とは?
- 集学的治療を用いた治療戦略
- 実際の症例

本日の内容

- **大腸癌の現状**
- Stage IV大腸癌とは?
- 集学的治療を用いた治療戦略
- 実際の症例

部位別がん罹患数2012

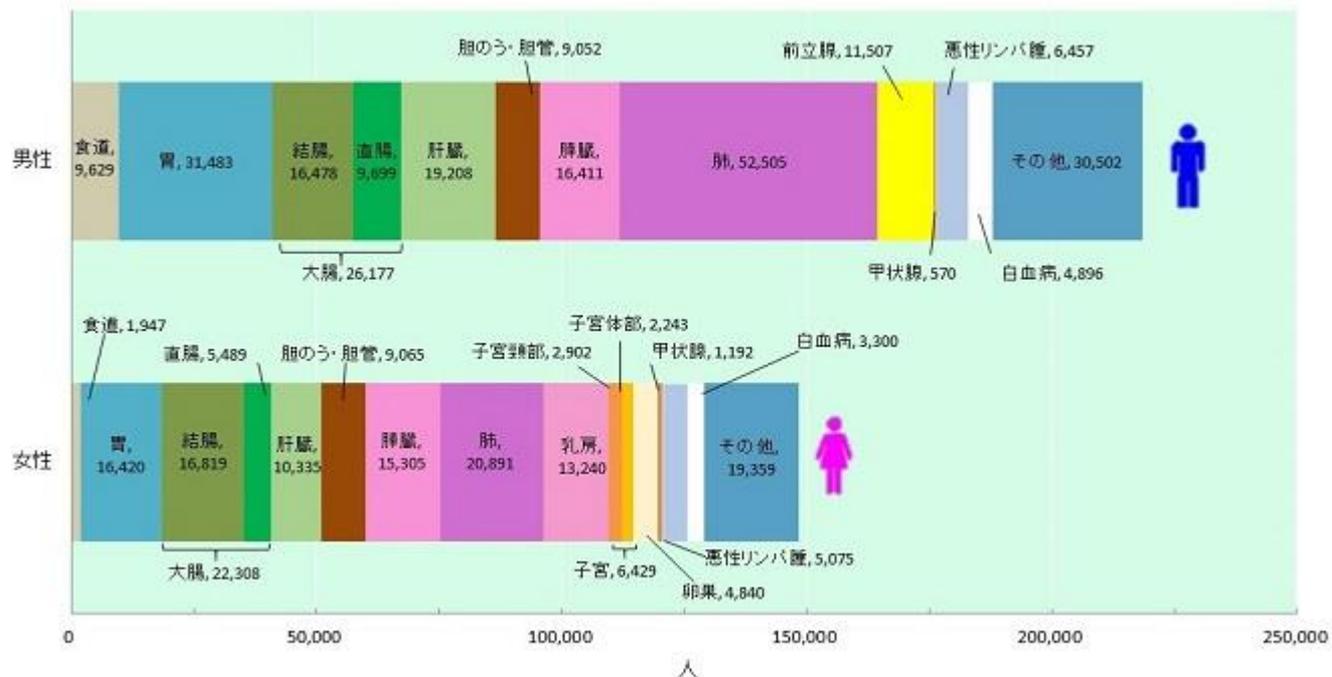


資料：国立がん研究センターがん対策情報センター
 Source: Center for Cancer Control and Information Services,
 National Cancer Center, Japan

	1位	2位	3位	4位	5位	
男性	胃	大腸	肺	前立腺	肝臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸5位
女性	乳房	大腸	胃	肺	子宮	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸3位、直腸7位
男女計	大腸	胃	肺	乳房	前立腺	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸3位、直腸6位

部位別がん死亡数

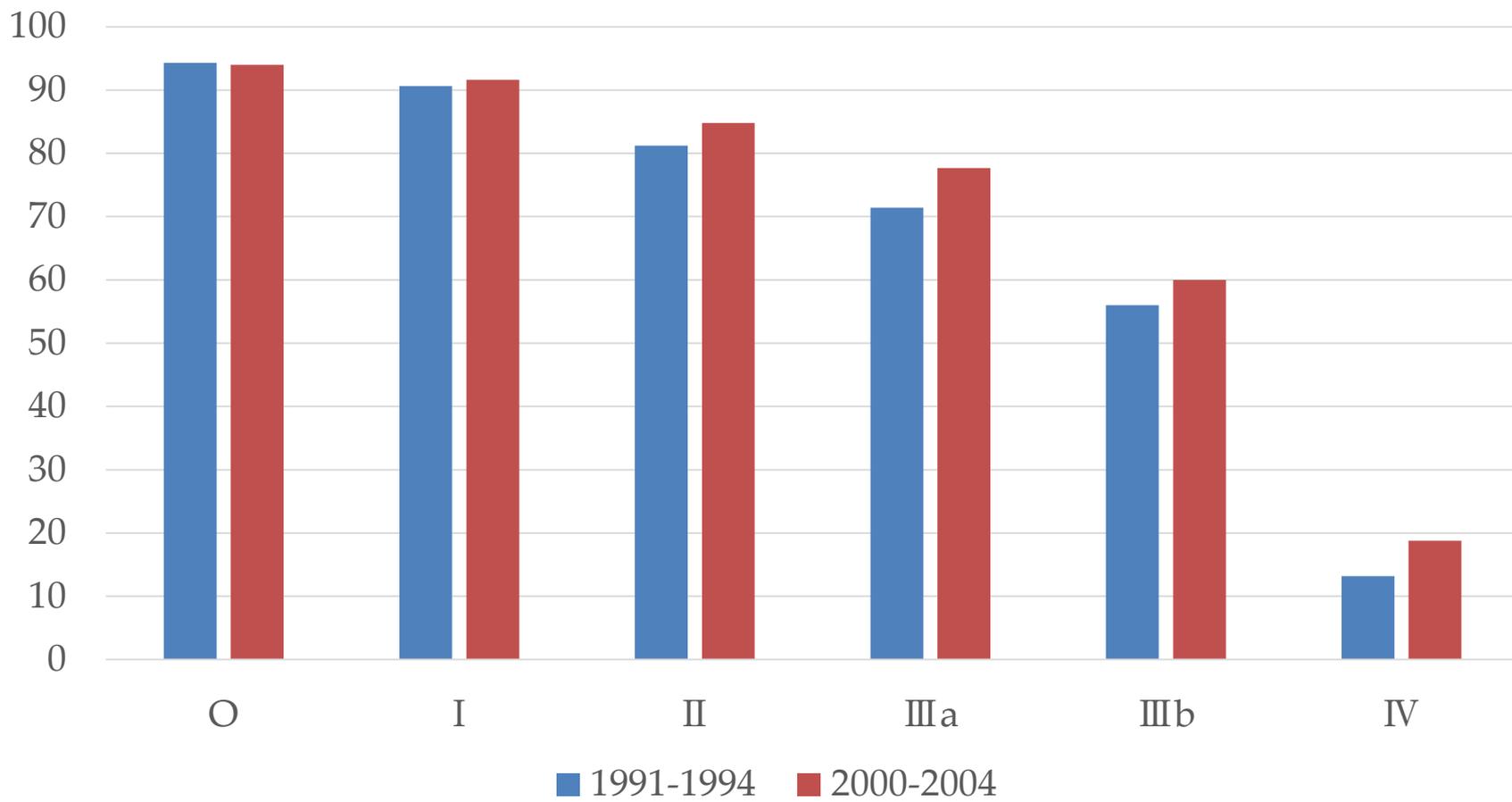
部位別がん死亡数
[2014年]



資料: 国立がん研究センターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

	1位	2位	3位	4位	5位	
男性	肺	胃	大腸	肝臓	膵臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸7位 大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸2位、直腸9位 大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸3位、直腸7位
女性	大腸	肺	胃	膵臓	乳房	
男女計	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓	

大腸癌stage別5年生存率



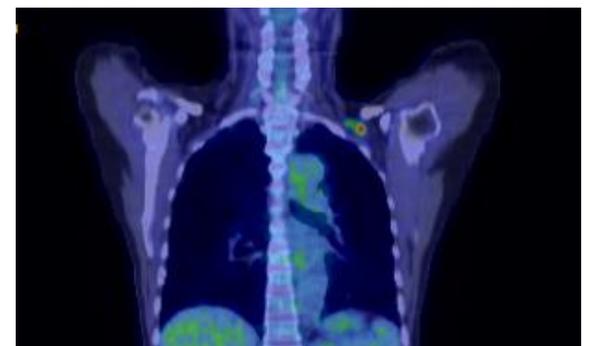
本日の内容

- 大腸癌の現状
- Stage IV大腸癌とは?
- 集学的治療を用いた治療戦略
- 実際の症例

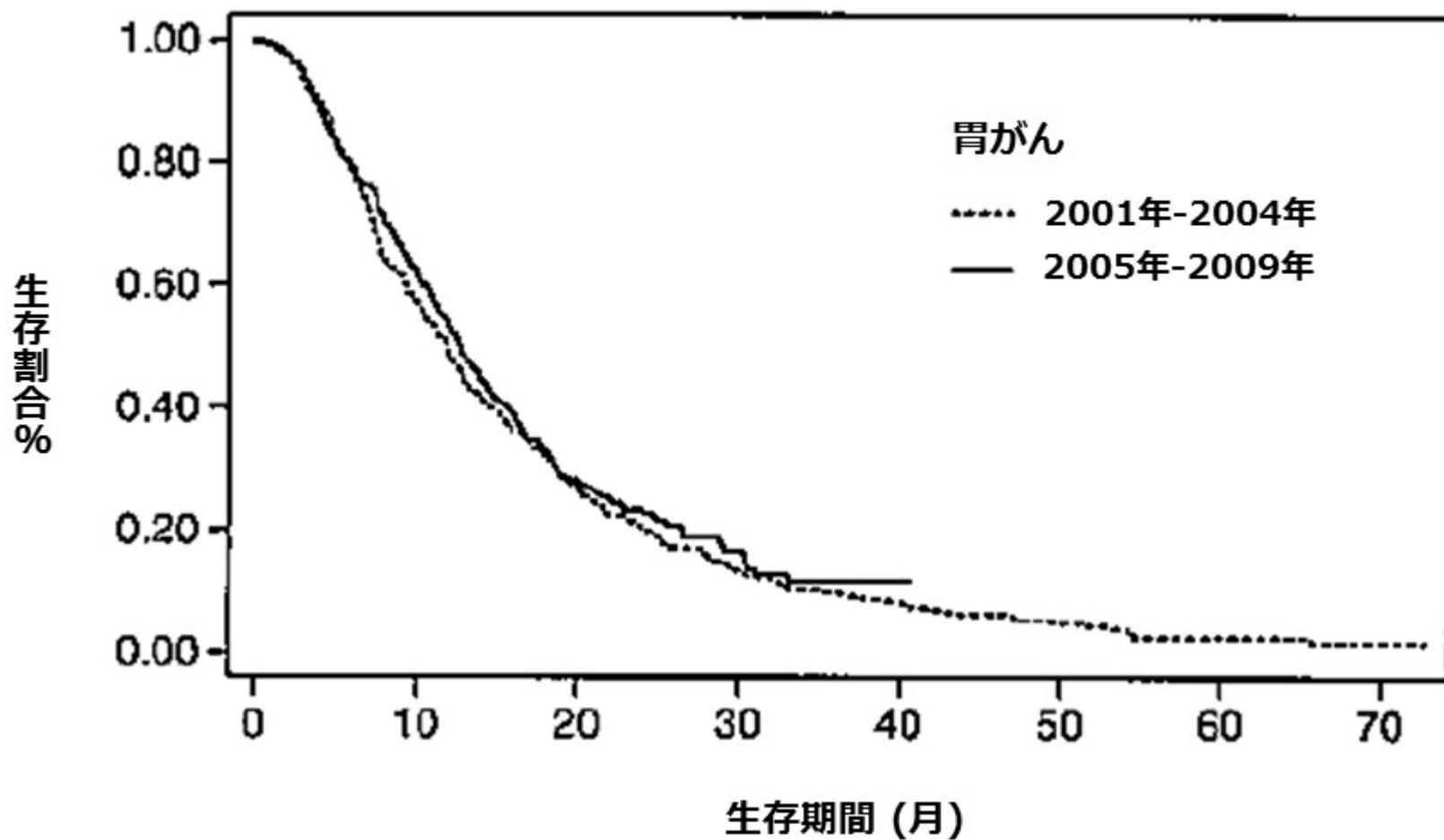
Stage IV大腸癌とは

Stage IV大腸癌では以下のいずれかの同時性遠隔転移を伴う。

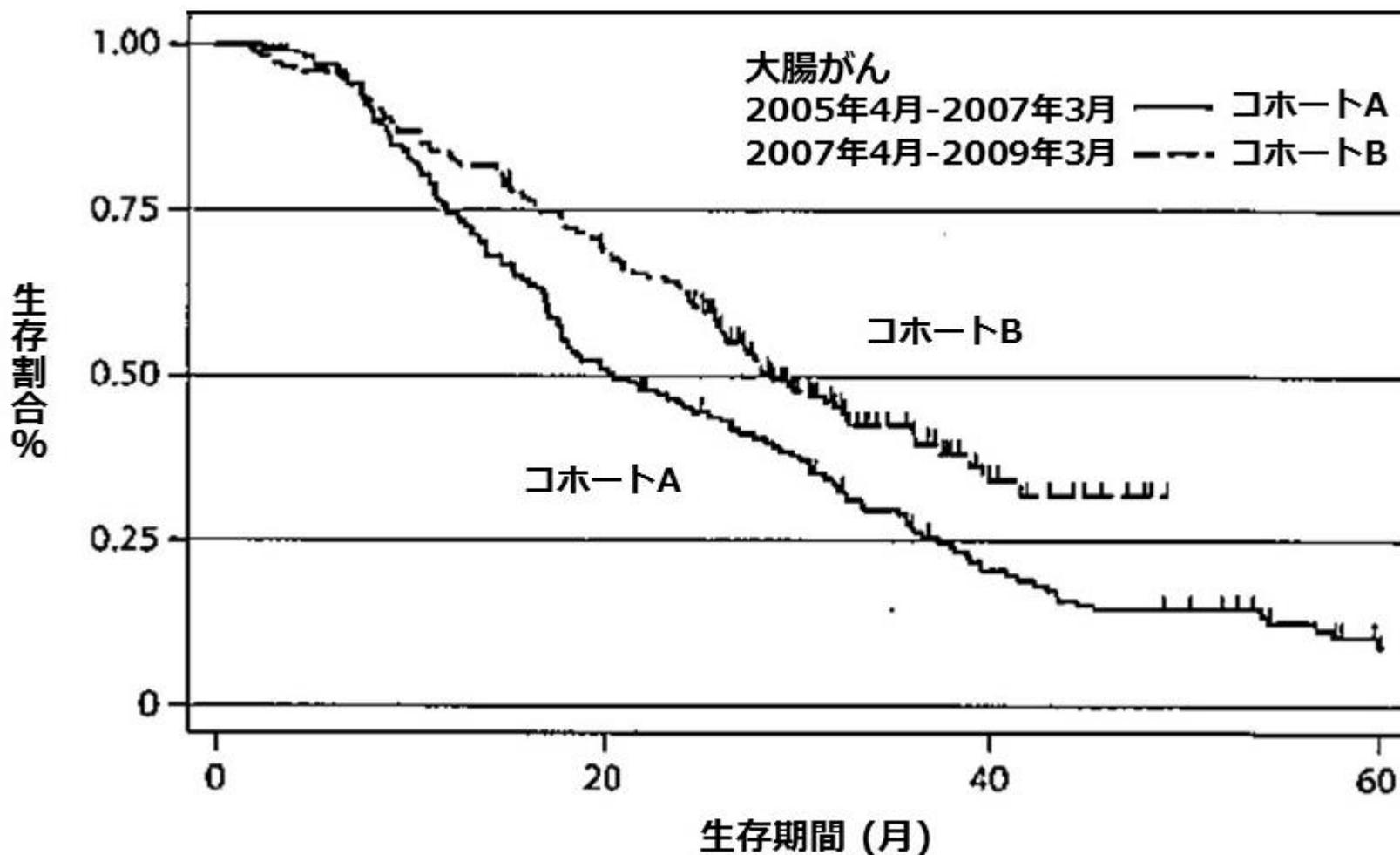
- 肝転移，肺転移，腹膜播種，脳転移，遠隔リンパ節転移，その他の転移（骨，副腎，脾など）。



転移性胃癌の生存率

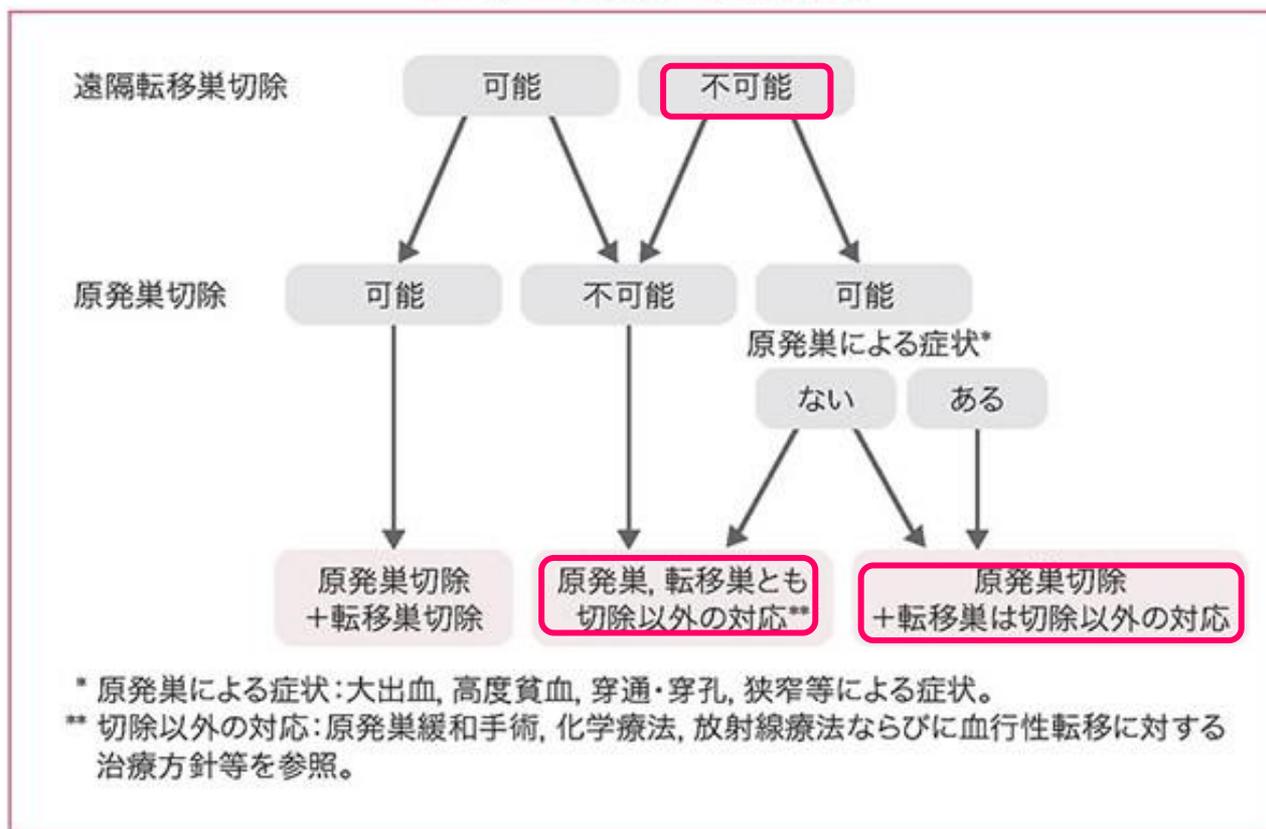


転移性大腸がんの生存率



Stage IV大腸がんの治療方針

〔Stage IV大腸癌の治療方針〕



Stage IV大腸がんの治療方針

〔Stage IV大腸癌の治療方針〕



新規抗がん剤、放射線治療によって切除可能となる症例

原発巣切除
+ 転移巣切除

原発巣、転移巣とも
切除以外の対応**

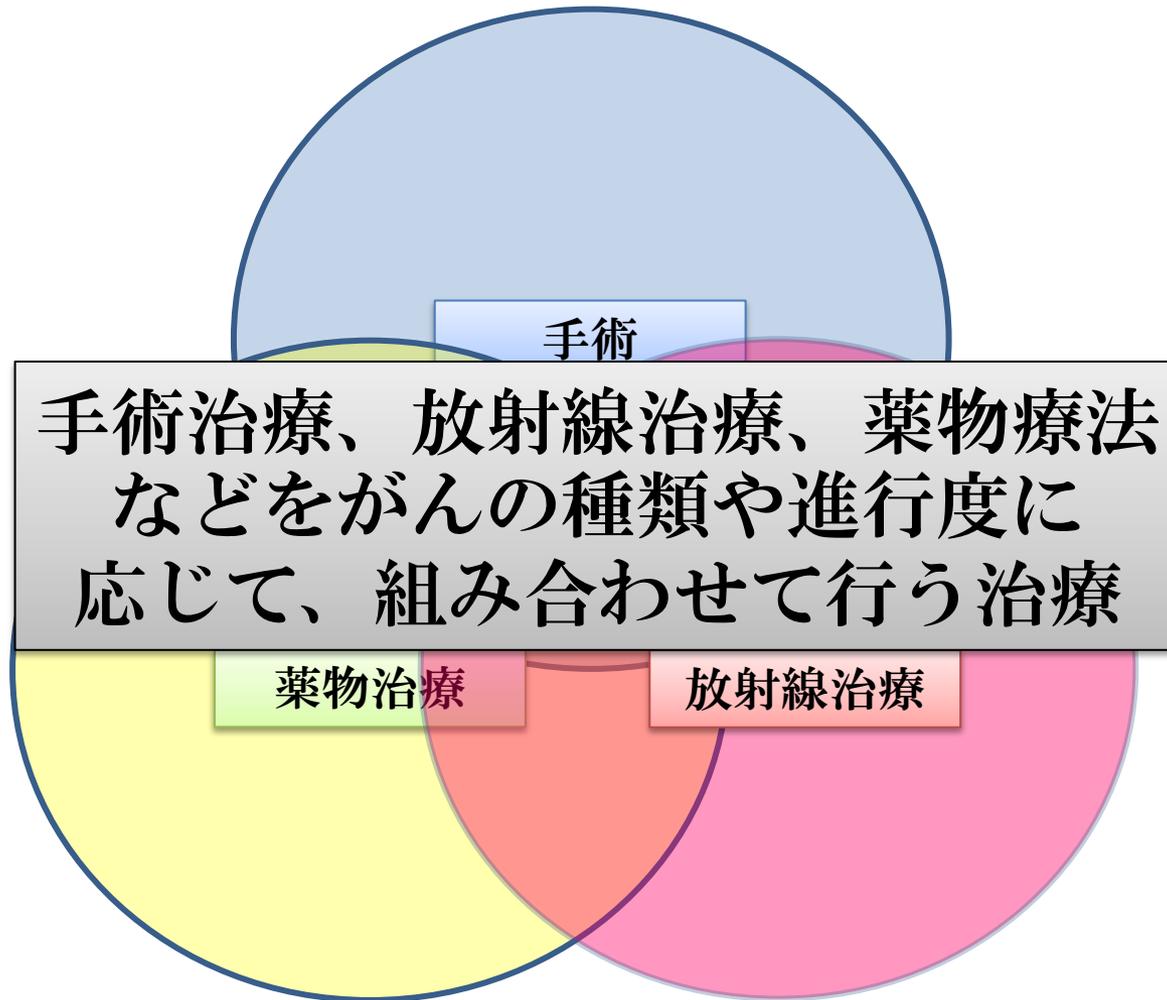
原発巣切除
+ 転移巣は切除以外の対応

- * 原発巣による症状: 大出血, 高度貧血, 穿通・穿孔, 狭窄等による症状。
- ** 切除以外の対応: 原発巣緩和手術, 化学療法, 放射線療法ならびに血行性転移に対する治療方針等を参照。

本日の内容

- 大腸癌の現状
- Stage IV大腸癌とは?
- **集学的治療を用いた治療戦略**
- 実際の症例

集学的治療とは？



手術治療、放射線治療、薬物療法
などをがんの種類や進行度
に応じて、組み合わせて行う治療

薬物治療

放射線治療

手術

薬物療法の進歩

化学療法を実施しない場合，切除不能と判断された進行再発大腸癌の生存期間中央値（MST：median survival time）は約8カ月と報告されている。最近の化学療法の進歩によってMSTは約2年まで延長してきたが，現状では治癒を望むことは難しい。

化学療法の目標は腫瘍増大を遅延させて延命と症状コントロールを行うことである。

薬物療法の進歩

化学療法を実施しない場合，切除不能と判断された進行再発大腸癌の生存期間中央値（MST：median survival time）は約8カ月と報告されている。最近の化学療法の進歩によってMSTは約30カ月まで延長してきたが，現状では治癒を望むことは難しい。

手術、放射線治療を組み合わせることによって根治可能な症例

大腸がん治療に用いる主な薬剤

- 5-FU, UFT, Capecitabine, S-1
- オキサリプラチン
- イリノテカン
- 血管新生阻害薬:抗VEGF抗体 (Bevacizumab:Bmab, Ramucirumab:Rmab)
- 抗EGFR抗体 (Cetuximab:Cmab, Panitumumab:Pmab)
- その他
 - ロイコボリン
 - Regorafenib, TAS102
 - 抗PD-1抗体 (オプジーボ)

抗がん剤の作用機序

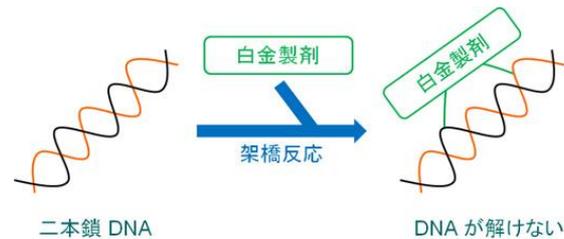
- 5-FU

DNA RNA合成阻害

DNA, RNAの原料と間違えられて取り込まれる

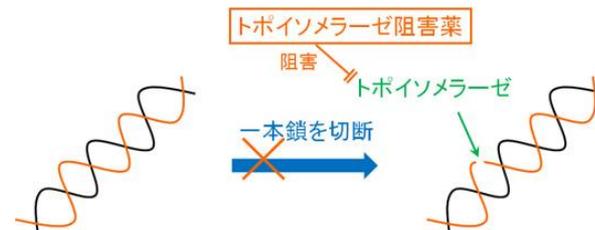
- オキサリプラチン

DNAに対して架橋構造を作りDNAの修復を阻害



- イリノテカン

DNA鎖を切断するトポイソメラーゼ I の働きを阻害しDNA合成を阻害m



抗EGFR抗体 の作用機序



大腸癌治療ガイドライン2016年版

強力な治療が適応となる患者

《一次治療》

《二次治療》

《三次治療》

《四次治療》

《五次治療》

FOLFFOX/CapeOX/SOX
+Bmab¹⁾

FOLFIRI/IRIS/IRI
+Bmab¹⁾
or
FOLFIRI+Rmab¹⁾

FOLFIRI/IRI
+Cmab/Pmab¹⁾²⁾

FOLFFOX/CapeOX/SOX
+Bmab¹⁾

FOLFIRI
+Bmab¹⁾

FOLFFOX
+Cmab/Pmab¹⁾²⁾

IRI⁴⁾
+Cmab/Pmab²⁾
or
Cmab/Pmab²⁾

Regorafenib
or
対症療法⁵⁾

TAS-102
or
対症療法⁵⁾

IRI⁴⁾
+Cmab/Pmab²⁾
or
Cmab/Pmab²⁾

Regorafenib
or
対症療法⁵⁾

TAS-102
or
対症療法⁵⁾

Regorafenib
or
対症療法⁵⁾

TAS-102
or
対症療法⁵⁾

TAS-102
or
対症療法⁵⁾

Regorafenib
or
対症療法⁵⁾

Regorafenib
or
対症療法⁵⁾

TAS-102
or
対症療法⁵⁾

TAS-102
or
対症療法⁵⁾

Regorafenib
or
対症療法⁵⁾

TAS-102
or
対症療法⁵⁾

Regorafenib
or
対症療法⁵⁾

TAS-102
or
対症療法⁵⁾

Regorafenib
or
対症療法⁵⁾

1. Bmab, Rmab, Cmab, Pmabなどの分子標的治療薬の併用が推奨されるが、適応とならない場合は化学療法単独を行う
2. RAS(KRAS/NRAS)野生型のみに適応

3. Infusional 5-FU+ILV
4. IRI不耐でなければ併用するのが望ましい
5. PS2以上に適応される。

大腸癌治療ガイドライン2016年版

強力な治療が適応となる患者

《一次治療》

《二次治療》

《三次治療》

《四次治療》

《五次治療》

FOLFOX
+Cmab/Pmab¹⁾²⁾

FOLFIRI/IRIS/IRI
+Bmab¹⁾
or
FOLFIRI+Rmab¹⁾

Regorafenib
or
対症療法⁵⁾

TAS-102
or
対症療法⁵⁾

FOLFIRI
+Cmab/Pmab¹⁾²⁾

FOLFOX/CapeOX/SOX
+Bmab¹⁾

Regorafenib
or
対症療法⁵⁾

TAS-102
or
対症療法⁵⁾

TAS-102
or
対症療法⁵⁾

Regorafenib
or
対症療法⁵⁾

FOLFOX/IRI
or
FOLFIRI
+Bmab

IRI⁴⁾
+Cmab/Pmab²⁾
or
Cmab/Pmab²⁾

Regorafenib
or
対症療法⁵⁾

TAS-102
or
対症療法⁵⁾

TAS-102
or
対症療法⁵⁾

Regorafenib
or
対症療法⁵⁾

FL³⁾/Cape/UFT+LV/S-1
+Bmab¹⁾

上記『強力な治療が適応となる患者』の一次治療の中から最適と判断されるレジメンを選択する

上記『強力な治療が適応となる患者』の二次治療の中から最適と判断されるレジメンを選択する

上記『強力な治療が適応となる患者』の三次治療の中から最適と判断されるレジメンを選択する

1. Bmab, Rmab, Cmab, Pmabなどの分子標的治療薬の併用が推奨されるが、適応とならない場合は化学療法単独を行う
2. RAS(KRAS/NRAS)野生型のみに適応
3. Infusional 5-FU+ILV
4. IRI不耐でなければ併用するのが望ましい
5. PS2以上に適応される

大腸がん治療に用いる主なレジメン

- FOLFOX, XEROX (5-FUベース+オキサリプラチン)
- FOLFIRI (5-FUベース+イリノテカン)
- FOLFOXIRI (5FUベース+オキサリプラチン+イリノテカン)
- 上記+血管新生阻害薬(Bmab, Rmab)
+抗EGFR抗体 (Pmab, Cmab)
- その他
-

ガイドライン

- 大腸癌研究会(日本)
- ESMO(ヨーロッパ)
- NCCN(US)
- その他

大腸癌研究会での指針

- 肝切除後の全身化学療法・肝動注療法の有効性はいまだ確立されていない。(CQ 8)
- 切除可能な肝転移に対する術前化学療法の有効性と安全性は確立されていない。(CQ 11)

肝転移のGrade

肝転移の Grade

	H ₁	H ₂	H ₃
N ₀	A	B	C
N ₁	A	B	
N ₂	B	C	
N ₃	C		
M ₁		C	

注 1：N は原発巣のリンパ節転移度である。

注 2：原発巣のリンパ節転移が不明の場合は Grade を決めない。



各 Grade の 5 年生存率

Grade	全症例	肝切除例	非切除例
A	50.3%	52.9%	14.3%
B	24.5%	29.6%	7.7%
C	6.7%	10.4%	0.0%

HX: 肝転移が不明

H0: 肝転移を認めない

H1: 肝転移巣

4 個以下かつ最大径が 5 cm 以下

H2: H1, H3以外

H3: 肝転移巣

5 個以上かつ最大径が 5 cm を超える

腹膜播種に対する切除

- P1は完全切除が望ましい。
- P2で容易に切除可能なものは完全切除を考慮する。
- P3の切除効果は確立されていない。

多発腹膜播種に対する根治は現状では困難な状況

遠隔リンパ節転移に対する切除

- 遠隔リンパ節転移の切除を考慮してよいが、明確な治療効果は示されていない。

傍大動脈リンパ節

左鎖骨上リンパ節(Virchow)など

Stage IVがんに対する原発巣切除

- 出血あるいは狭窄など原発巣に起因する症状があるときに適応
開腹or腹腔鏡(臨床試験)
- 無症状の時
切除先行or化学療法先行(臨床試験)



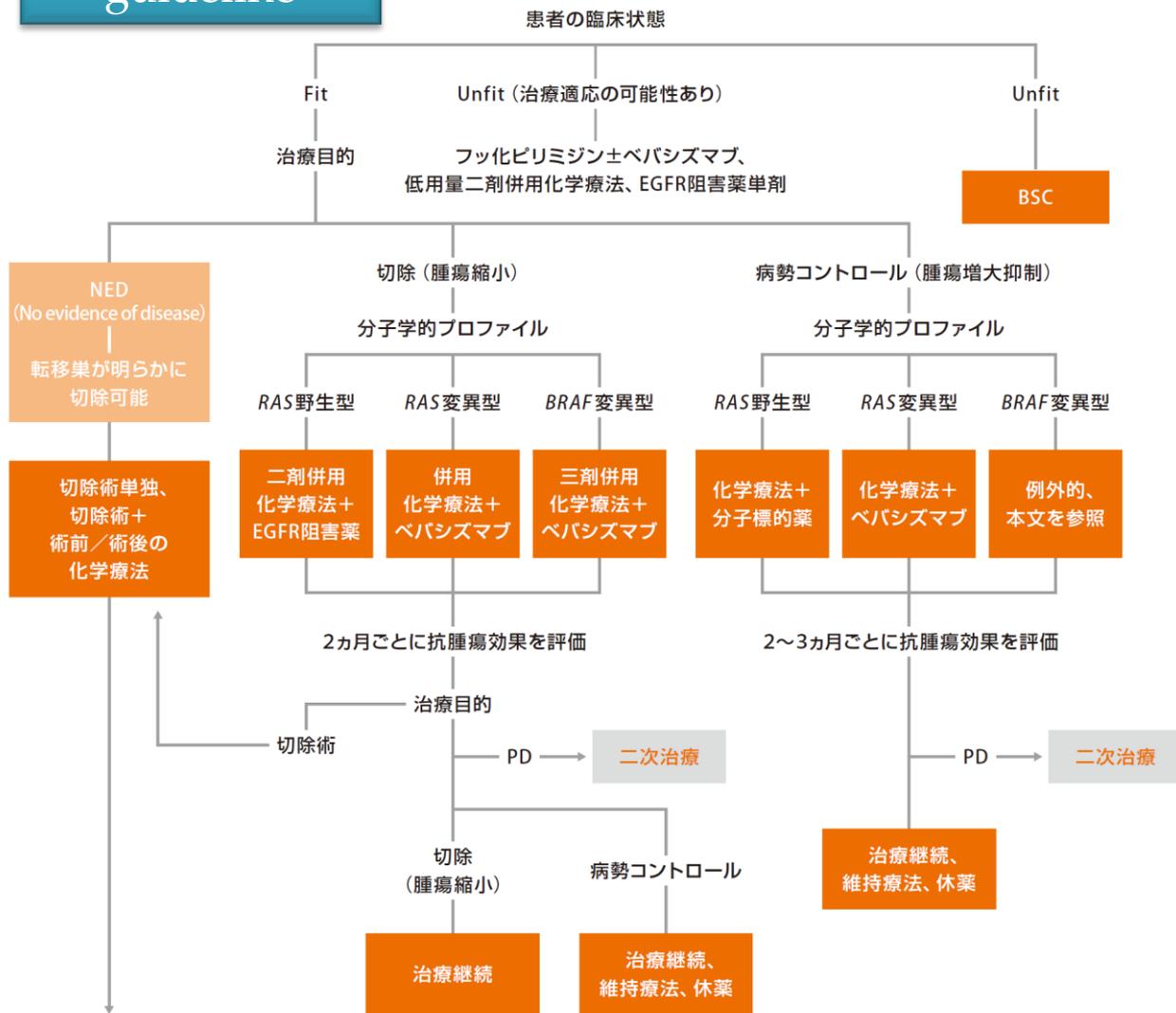
Open versus laparoscopic resection of primary tumor for incurable stage IV colorectal cancer: a large multicenter consecutive patients cohort study.

Hida K, Hasegawa S, Kinjo Y, Yoshimura K, Inomata M, Ito M, Fukunaga Y, Kanazawa A, **Idani H**, Sakai Y, Watanabe M; Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery.

	Lap	open	p
30-day mortality	0	0	
Complications (%)	17	24	0.02
≥ grade 3	4	12	<0.001
POS (days)	14	17	0.002
OS (months)	25.9	22.3	0.04

ESMO guideline

mCRCの治療

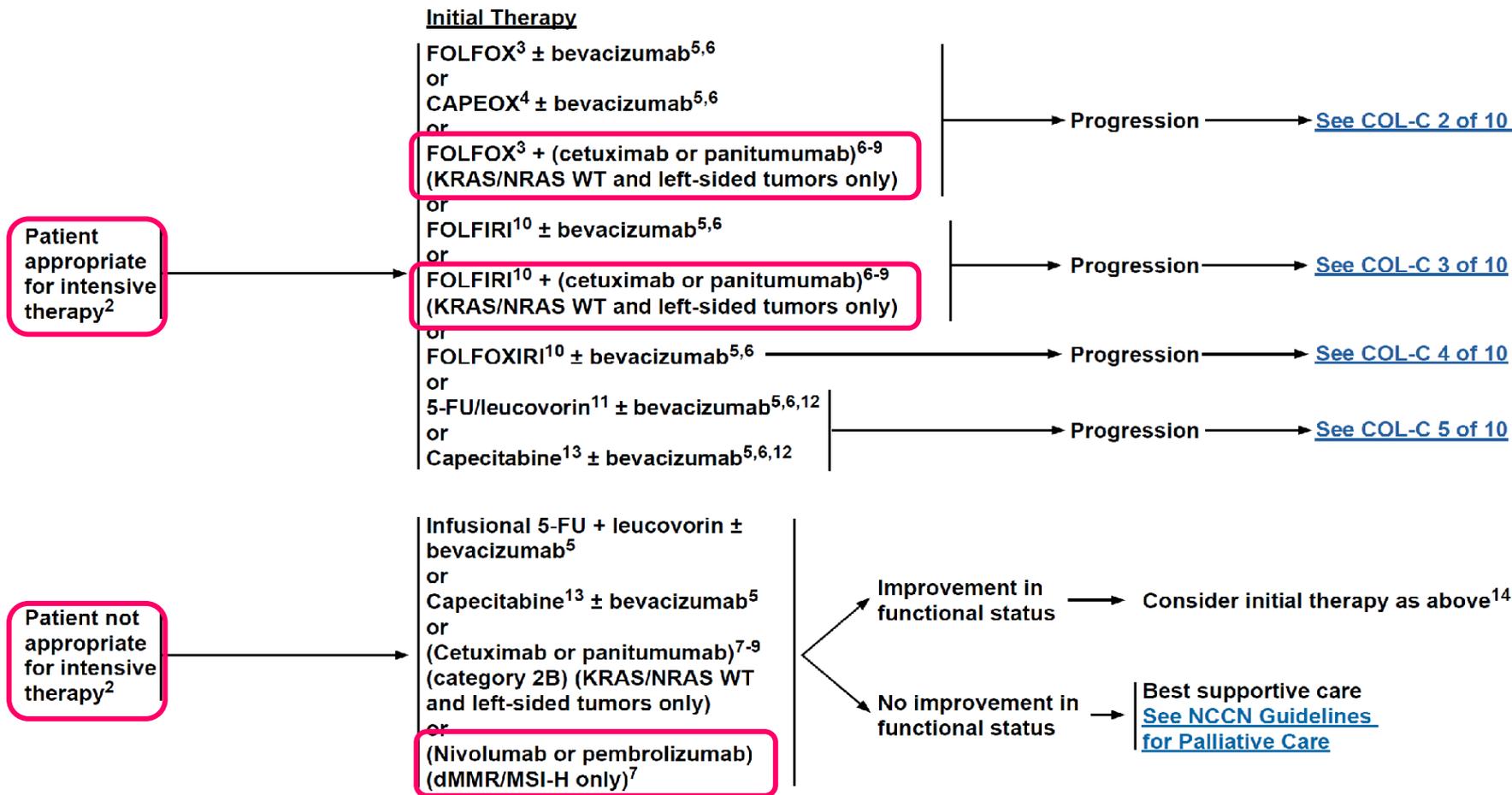




NCCN Guidelines Version 1.2017

Colon Cancer

CONTINUUM OF CARE - SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE:¹ (PAGE 1 of 10)



[See footnotes COL-C 6 of 10](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

右側左側の違いは？

右側癌

【発生】

- ・左側より低頻度
- ・増加傾向
- ・高齢・女性に高頻度

【腫瘍形態】

- ・進行癌が多い
- ・腫瘍径が大きい
- ・粘液癌

【遺伝的背景】

- ・MUTYHに関連したポリポーシス

【分子経路】

- ・EGFR発現
- ・CIMP/MSI/BRAF positive (serrated pathway)
- ・左側よりKRAS mtが高頻度
- ・TS,DPD,TP高発現

【予後】

- ・不良

左側癌

【発生】

- ・右側より高頻度
- ・減少傾向
- ・男性に高頻度

【腫瘍形態】

- ・早期癌が多い
- ・腫瘍が小さい

【遺伝的背景】

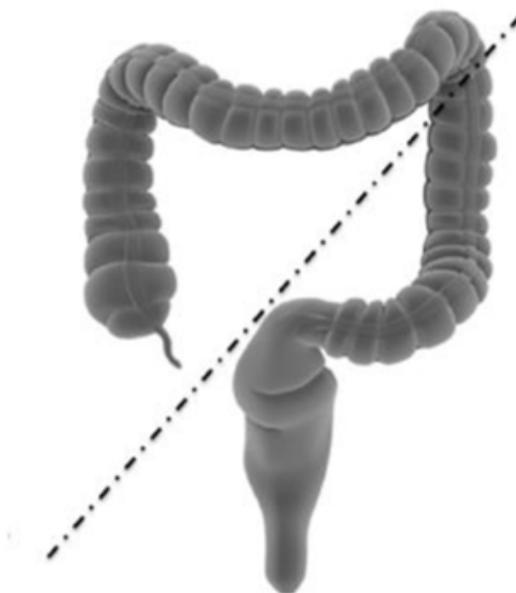
- ・家族性腺腫性ポリポーシス

【分子経路】

- ・chromosomal instability (KRAS, p53 mt)
- ・GGH, TOP1

【予後】

- ・良好



NCCNガイドライン2017の要点

- 抗EGFR抗体(セツキシマブ、パニツムマブ)の適応はRAS変異なし左側大腸癌に限る
- 抗PD-1抗体(オプジーボ)の記載(FDA未認可)

Liquid biopsy

- 血清からDNAシーケンスにより腫瘍遺伝子変異を検索する技術





Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Cancer Treatment Reviews

journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/ctrv



Hot Topic

Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus



René Adam^{a,*}, Aimery de Gramont^{b,1}, Joan Figueras^{c,2}, Norihiro Kokudo^{d,3}, Francis Kunstlinger^{a,4}, Evelyne Loyer^{e,5}, Graeme Poston^{f,6}, Philippe Rougier^{g,7}, Laura Rubbia-Brandt^{h,8}, Alberto Sobrero^{i,9}, Catherine Teh^{j,10}, Sabine Tejpar^{k,11}, Eric Van Cutsem^{k,12}, Jean-Nicolas Vauthey^{l,13}, Lars Pålman^{m,14}, of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group

同時性肝転移

原発巣症状	転移巣切除可能?	治療
1. なし	可能	化学療法後手術 大きな肝切除では二期的 化学療法後切除可能となれば
2. なし	不能	肝切除先行
3. あり	可能	狭窄:原発巣切除後治療 出血のみ:輸血後化学療法
4. あり	不能	3と同様 化学療法後2と同様

直腸がんでは化学放射線療法

一期的切除はリスクを伴うので結腸癌+小範囲肝切除以外は避ける

本日の内容

- 大腸癌の現状
- Stage IV大腸癌とは?
- 集学的治療を用いた治療戦略
- 実際の症例

StageIV大腸癌に対する治療戦略

- 原発巣の症状
- 右か左か?
- 転移巣含めて切除可能か?
- 遺伝子診断(RAS変異の有無)
- 腫瘍の縮小・切除(Cytoreduction)を目指すか病勢コントロール(Disease control)か?

Take home message

- Stage IV大腸がんに対する治療成績は、集学的治療を駆使することで向上しつつある
- それぞれの状況に応じた治療戦略が必要