2019/12/21　癌治療の実際を知ろう！
NPO法人愛知キャンサーネットワーク

大腸がんの治療（手術・化学療法）に関する医療用語の解説

佐藤洋造

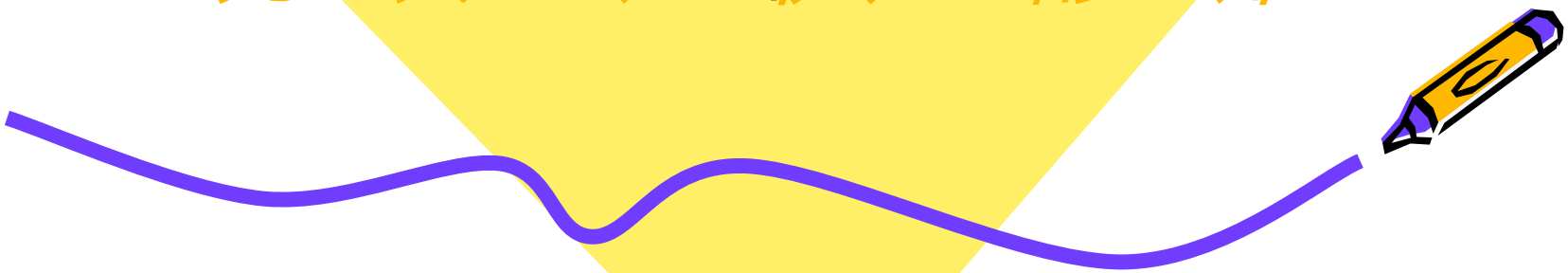
愛知県がんセンター
放射線診断・IVR部

本日の内容

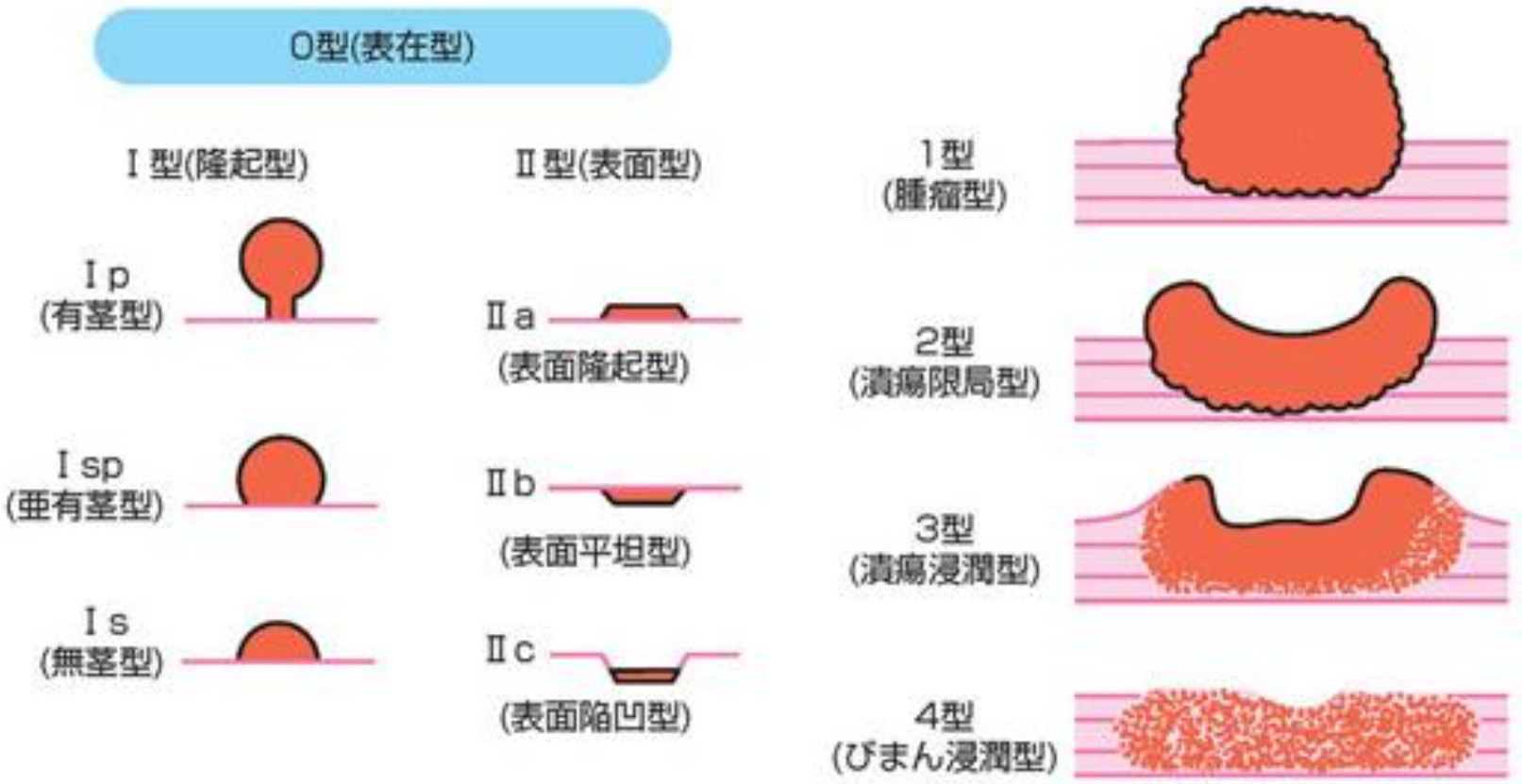
- 大腸癌の基本
- がんと薬物療法（総論）
- 大腸癌の治療（総論）
- 大腸癌薬物療法に関する～基本中の基本～
- 手術・化学療法に関する医療用語
- 大腸癌薬物療法に関するガイドラインと最近の話題

大腸癌の基本

分類・症状・診断



大腸癌の肉眼分類


0型(表在型)
Ⅰ型(隆起型)
Ⅱ型(表面型)
Ⅰp
(有茎型)
Ⅰsp
(亜有茎型)
Ⅰs
(無茎型)
Ⅱa
(表面隆起型)
Ⅱb
(表面平坦型)
Ⅱc
(表面陥凹型)
1型
(腫瘤型)
2型
(潰瘍限局型)
3型
(潰瘍浸潤型)
4型
(びまん浸潤型)

大腸癌のステージ分類

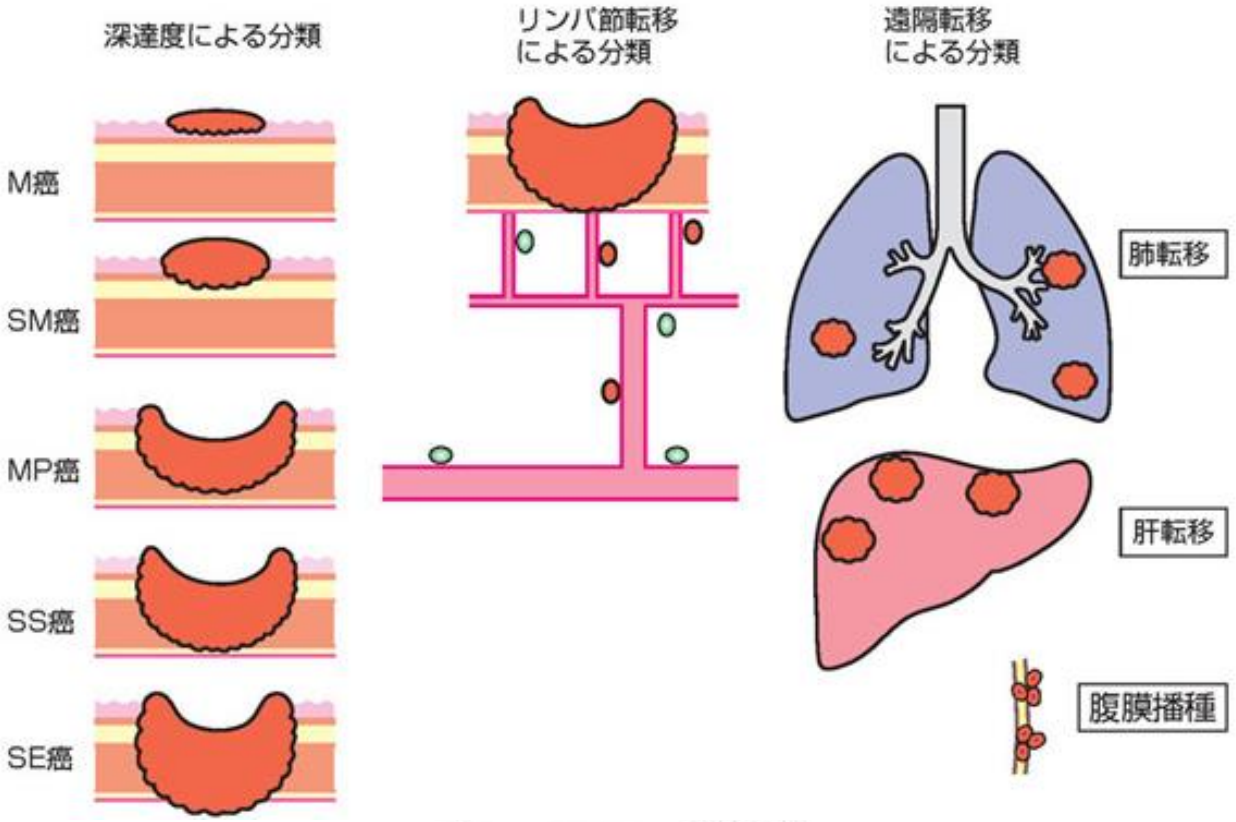
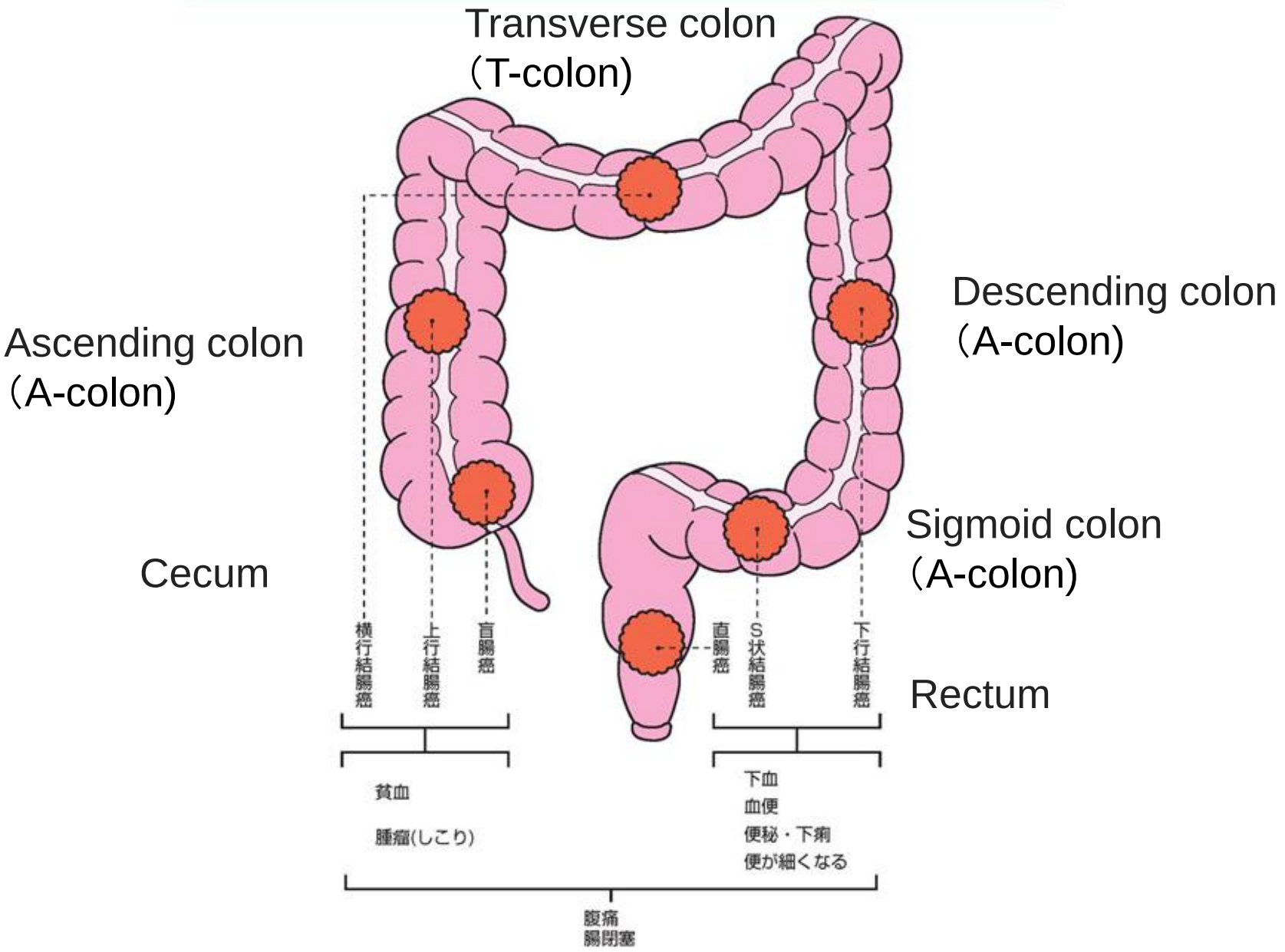


表1．ステージ分類

ステージ 0：癌が粘膜の中にとどまっている。
ステージ Ⅰ：癌が大腸の壁(固有筋層)にとどまっている。
ステージ Ⅱ：癌が大腸の壁(固有筋層)の外まで浸潤している。
ステージ Ⅲ：リンパ節転移がある。
ステージ Ⅳ：血行性転移(肝転移，肺転移)または腹膜播種がある。

大腸癌の症状


Transverse colon
（T-colon)
Ascending colon
（A-colon)
Descending colon
（A-colon)
Cecum
Sigmoid colon
（A-colon)
Rectum
横行結腸癌
上行結腸癌
盲腸癌
直腸癌
S状結腸癌
下行結腸癌
貧血
腫瘤(しこり)
下血
血便
便秘・下痢
便が細くなる
腹痛
腸閉塞

大腸癌の検査法（原発巣の検査）

注腸造影検査

矢印：S 状結腸癌

大腸内視鏡検査

矢印：中心に潰瘍を伴う大腸癌（2 型）

大腸癌の検査法（遠隔転移の検査）

胸部X線検査

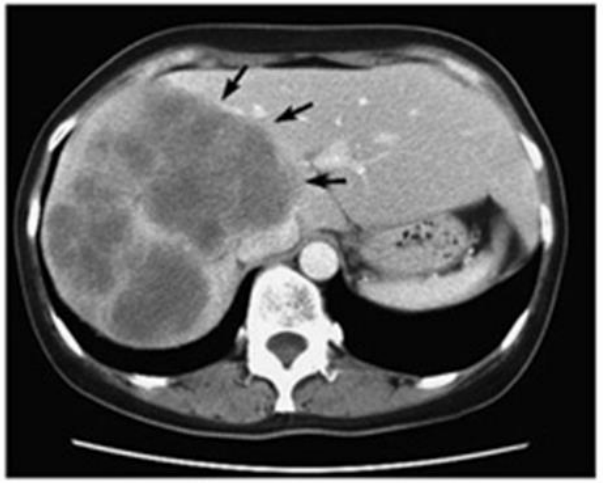
矢印：肺に転移した大腸癌（肺転移）

腹部超音波検査

矢印：肝臓に転移した大腸癌（肝転移）

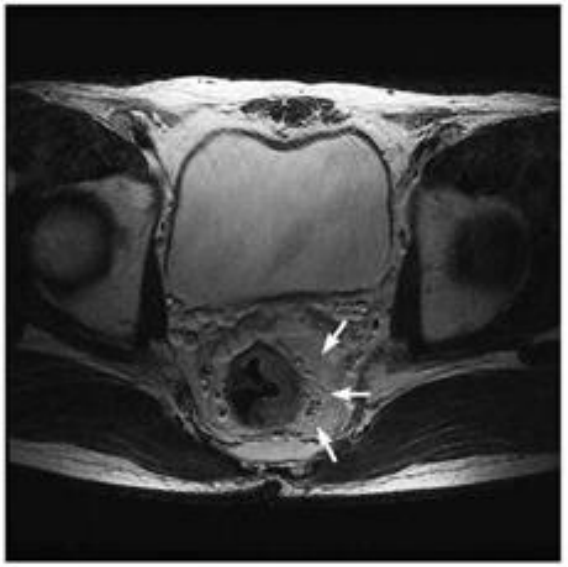
大腸癌の検査法（遠隔転移や浸潤の検査）

CT検査



矢印：肝臓に転移した大腸癌（肝転移）

MRI検査



矢印：直腸癌

大腸癌検診＝便潜血検査

検診

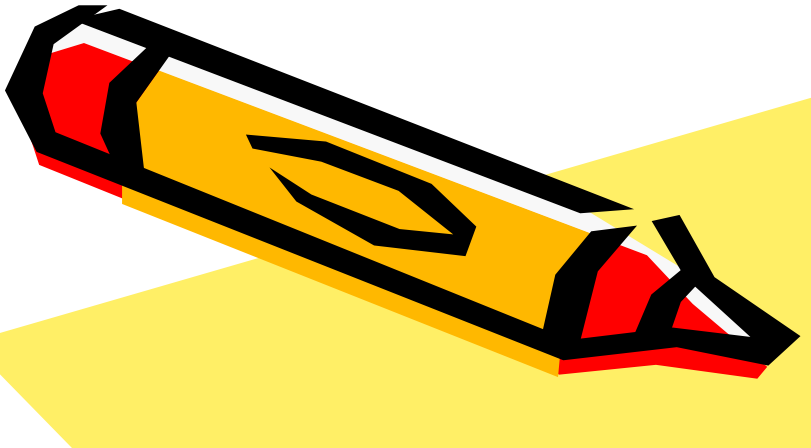
症状のない人の中から、
病気（大腸がん）の可能性がある人を選び出す

・症状のないうちに見つけること＝早期（早期大腸がん）発見の意義
・ときに進行大腸がんが発見されることもある。
・がんがあっても便潜血陽性とならない場合もある。

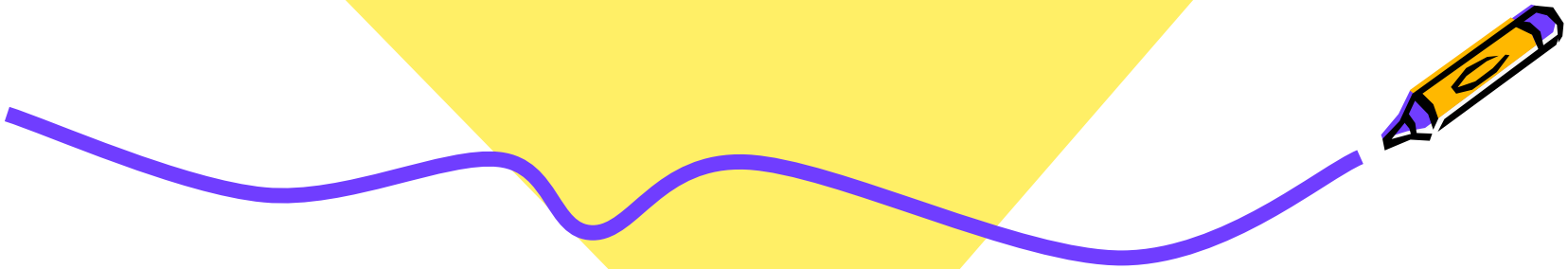
便潜血検査の有効性

便潜血『陽性』であった人の

・1-2%に大腸癌が発見される。
・およそ50%の人に、大腸ポリープなど異常が発見される。
・便潜血検査を毎年受けることにより、大腸癌で死亡するリスクを60-70%減らすことができると言われている。

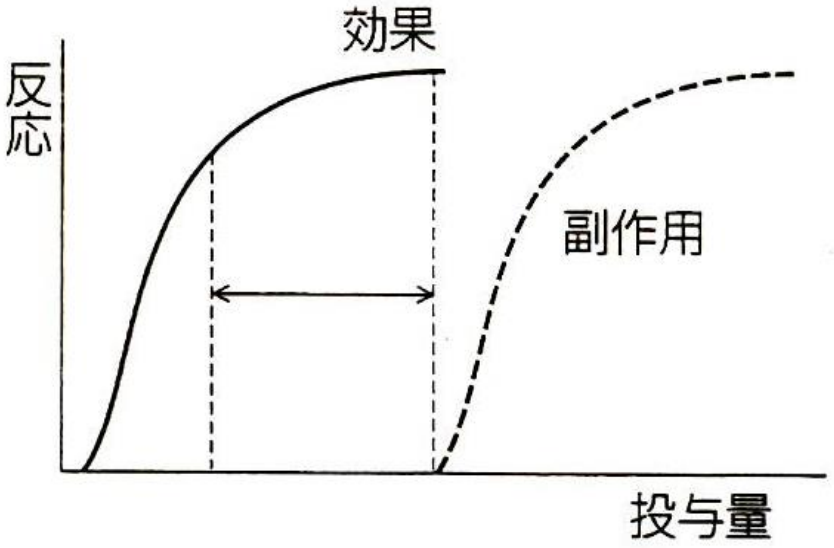


がんと薬物療法

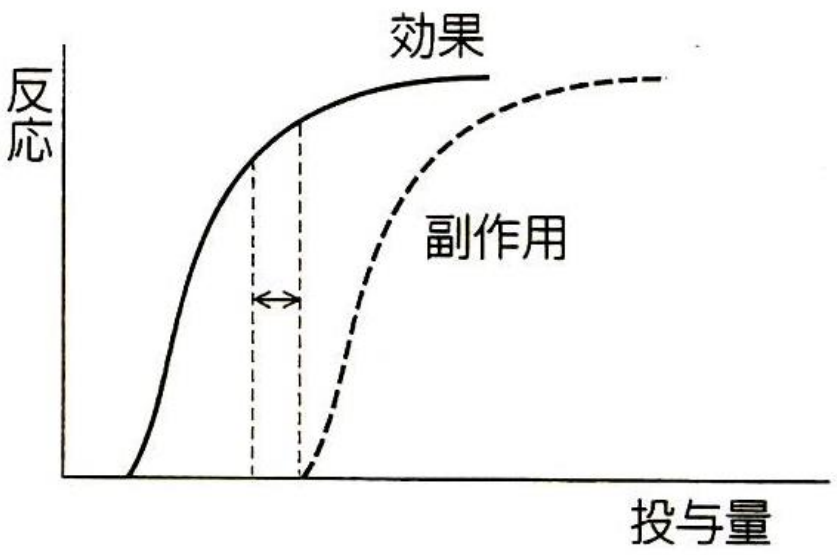


薬の効果と副作用の関係

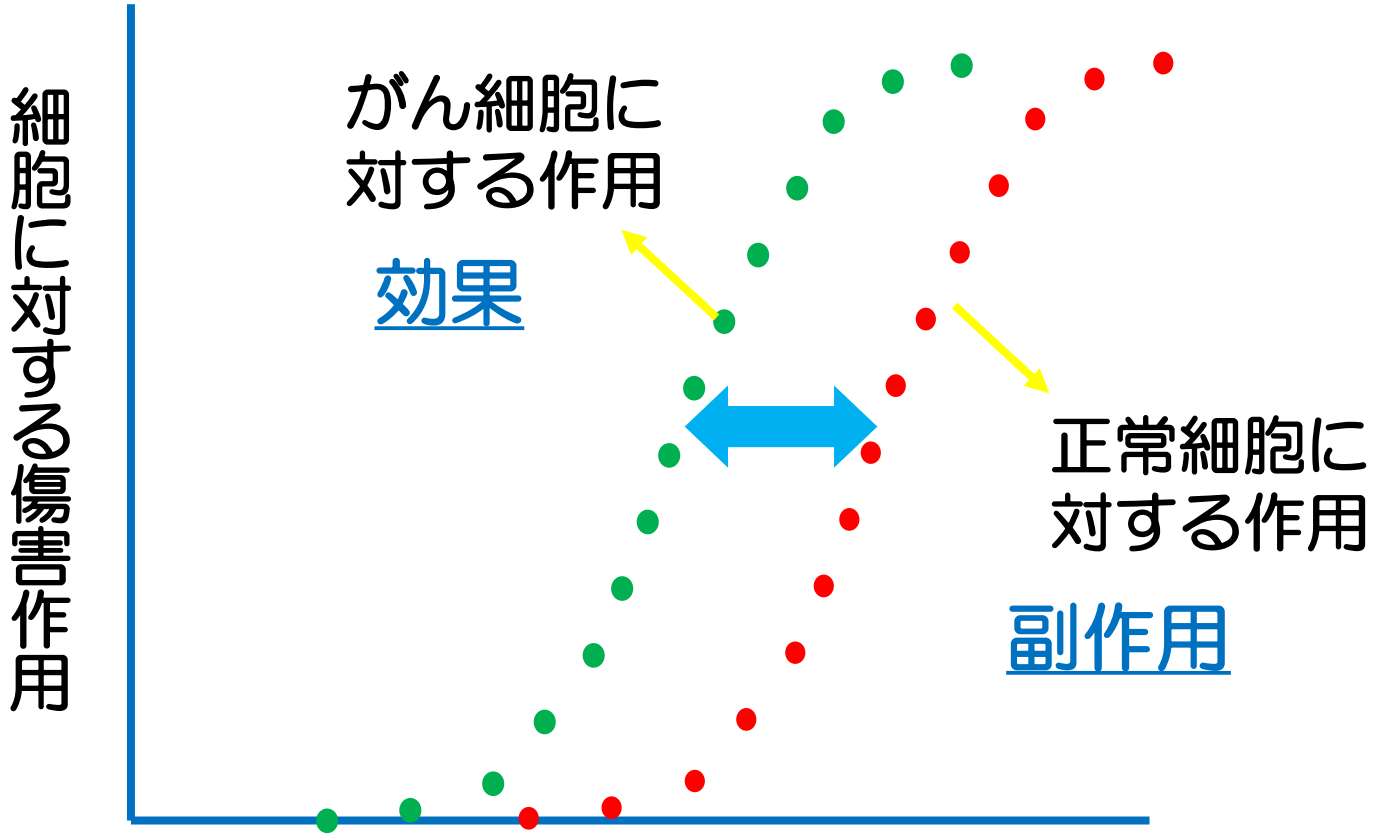
抗がん剤以外の薬
（一般的な薬）



抗がん剤



がん薬物療法の効果と副作用



血液中の濃度（薬の投与量や期間に比例して高くなる）

→がん薬物療法で用いられる薬剤は、
治療域と副作用域が極めて近接、あるいは逆転した薬剤が多い。

がん薬物療法の有効性の相違

A群：治癒が期待できる

急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（中・高悪性度）、胚細胞腫瘍、絨毛がん

B群：延命が期待できる

乳がん、卵巣がん、小細胞肺がん、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫（低悪性度）、慢性骨髄性白血病、骨肉腫

C群：症状緩和が期待できる

軟部組織腫瘍、頭頸部がん、食道がん、子宮がん、非小細胞肺がん、胃がん、大腸がん、膀胱がん、前立腺がん、膵臓がん

D群：効果の期待が少ない

悪性黒色腫、肝臓がん、脳腫瘍、腎がん、甲状腺がん

抗がん剤しか無い時代

がん診療レジデントマニュアル　医学書院　2000年2月　第1版（第6刷）

がん薬物療法の有効性の相違

A群：治癒が期待できる

急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（中・高悪性度）、胚細胞腫瘍、絨毛がん

B群：延命が期待できる

乳がん、卵巣がん、小細胞肺がん、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫（低悪性度）、慢性骨髄性白血病、骨肉腫、大腸がん

C群：症状緩和が期待できる

軟部組織腫瘍、頭頸部がん、食道がん、子宮がん、非小細胞肺がん、胃がん、膀胱がん、前立腺がん、膵臓がん、悪性黒色腫、肝臓がん、脳腫瘍、腎がん

D群：効果の期待が少ない

甲状腺がん

分子標的治療薬の台頭

がん診療レジデントマニュアル　医学書院　2013年10月　第6版（第1刷）

がん薬物療法の有効性の相違

A群：治癒が期待できる

急性リンパ性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（中・高悪性度）、胚細胞腫瘍、絨毛がん

B群：延命が期待できる

乳がん、卵巣がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫（低悪性度）、慢性骨髄性白血病、胃がん、膀胱がん、大腸がん

C群：症状緩和が期待できる

骨肉腫、軟部組織腫瘍、頭頸部がん、食道がん、子宮がん、腎がん、肝がん、胆道がん、膵がん、脳腫瘍、甲状腺がん

D群：効果の期待が少ない

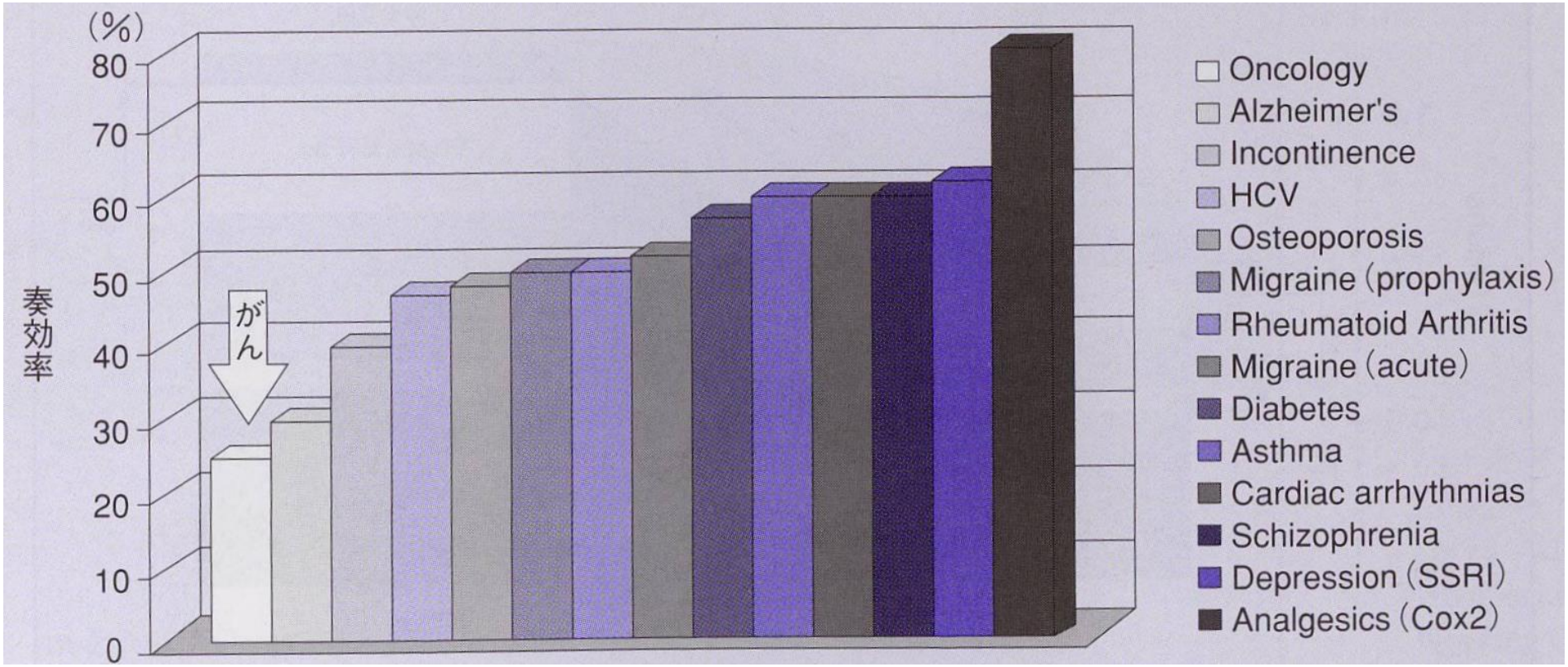
なし

免疫チェックポイント阻害薬の台頭

がん診療レジデントマニュアル　医学書院　2016年10月　第7版（第1刷）

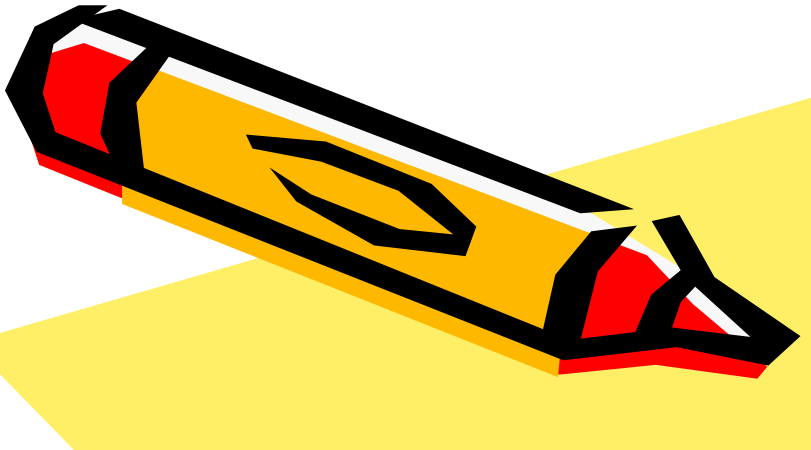
がん化学療法ー他疾患との比較

各疾患に対する薬剤の奏効率



がん化学療法はまだまだ不十分である。

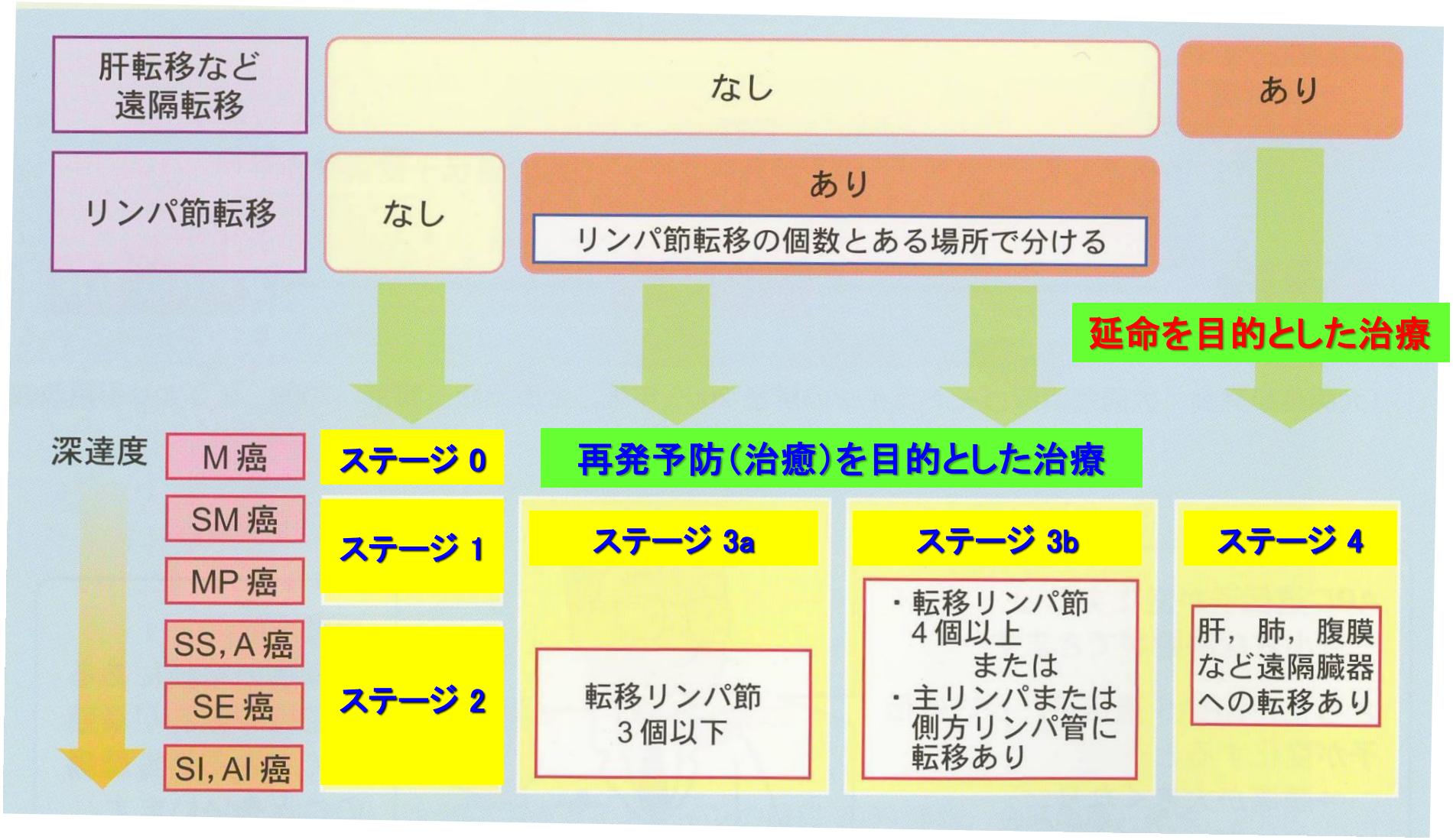
→　しかし確実に進歩している！



大腸癌の治療

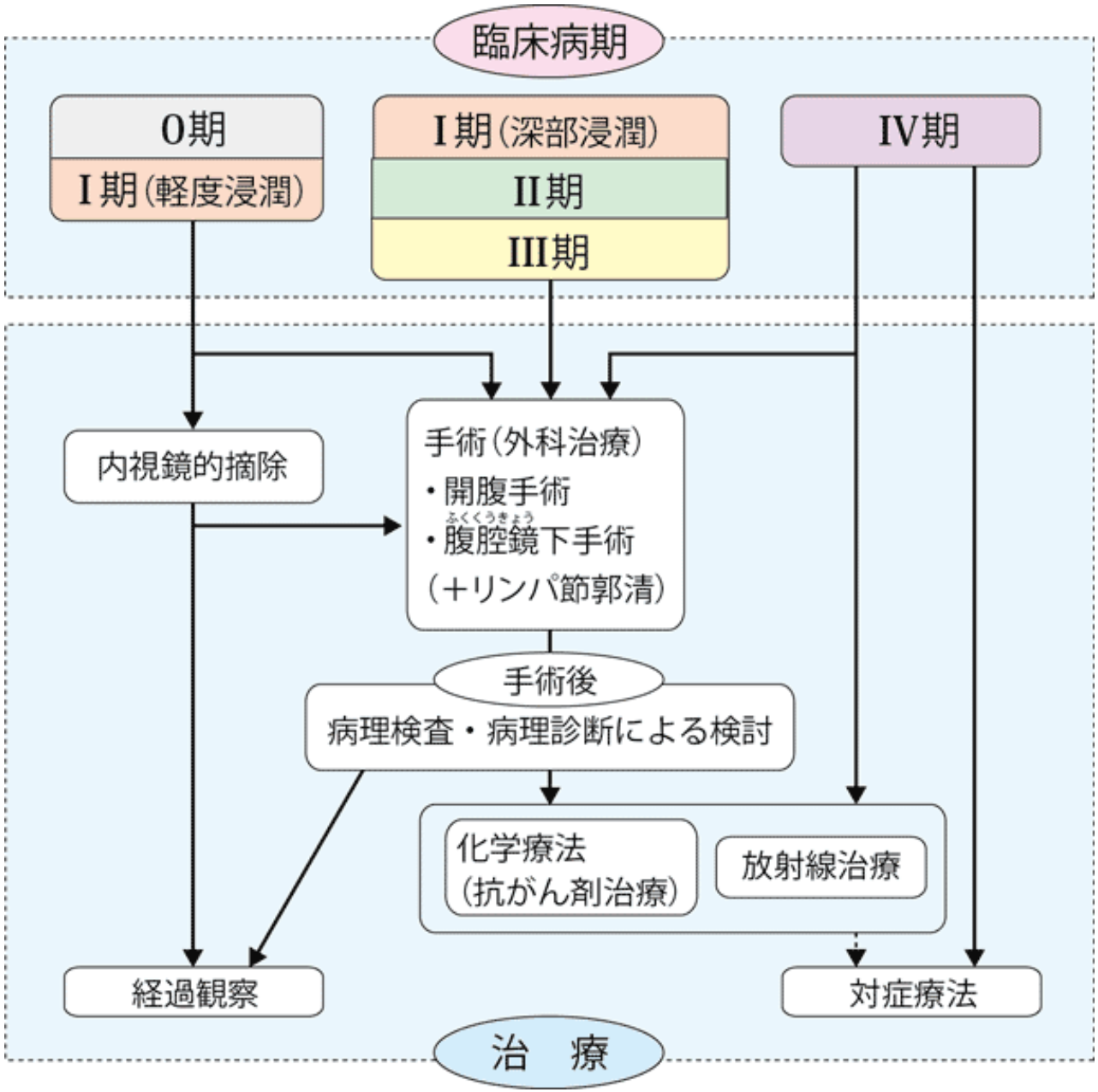
～総論～

大腸癌のステージ（病期）と治療選択



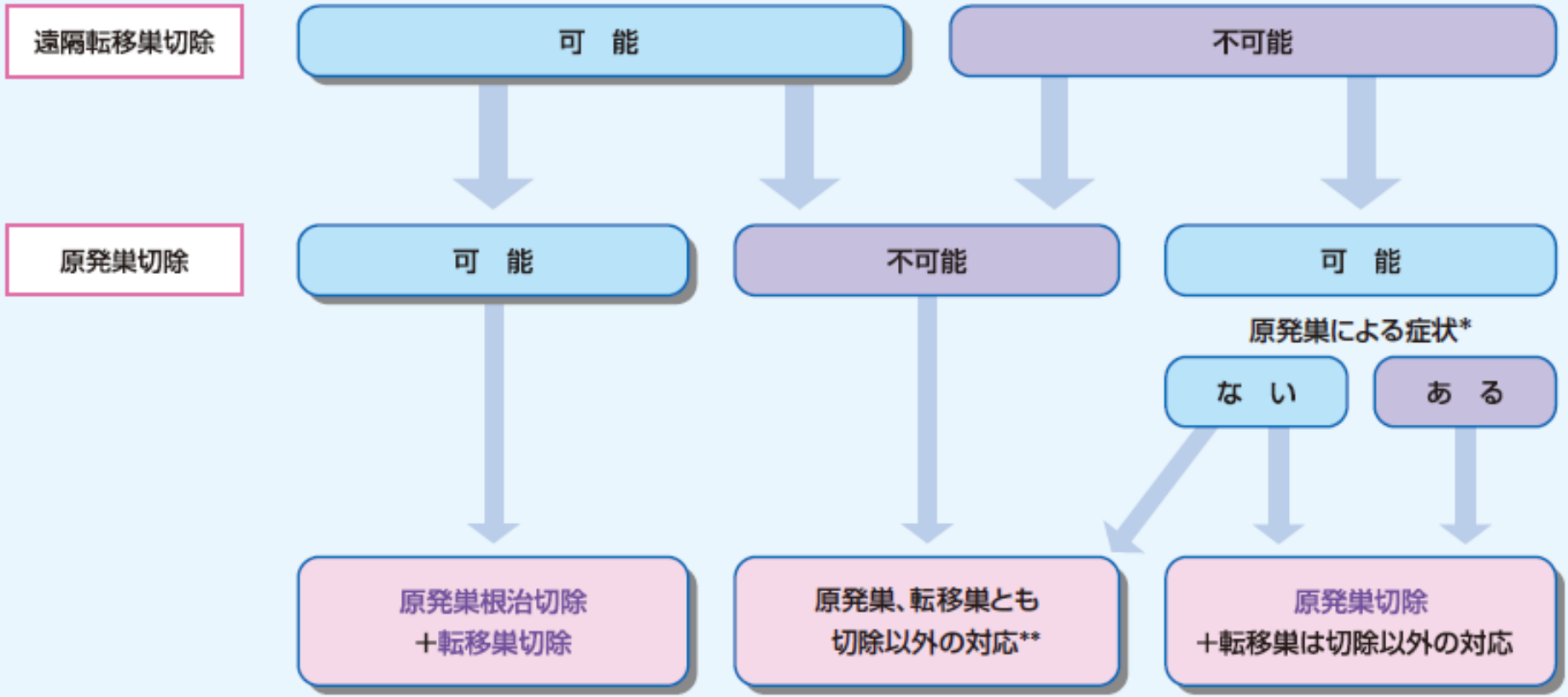
大腸癌取扱い規約（第8版） 2013年

臨床病期別の治療法


臨床病期
0期
I期(軽度浸潤)
I期(深部浸潤)
II期
III期
IV期
内視鏡的摘除
手術(外科治療)
・開腹手術
・腹腔鏡下手術
(+リンパ節郭清)
手術後
病理検査・病理診断による検討
化学療法
(抗がん剤治療)
放射線治療
経過観察
対症療法
治　療

ステージIV大腸癌の治療方針

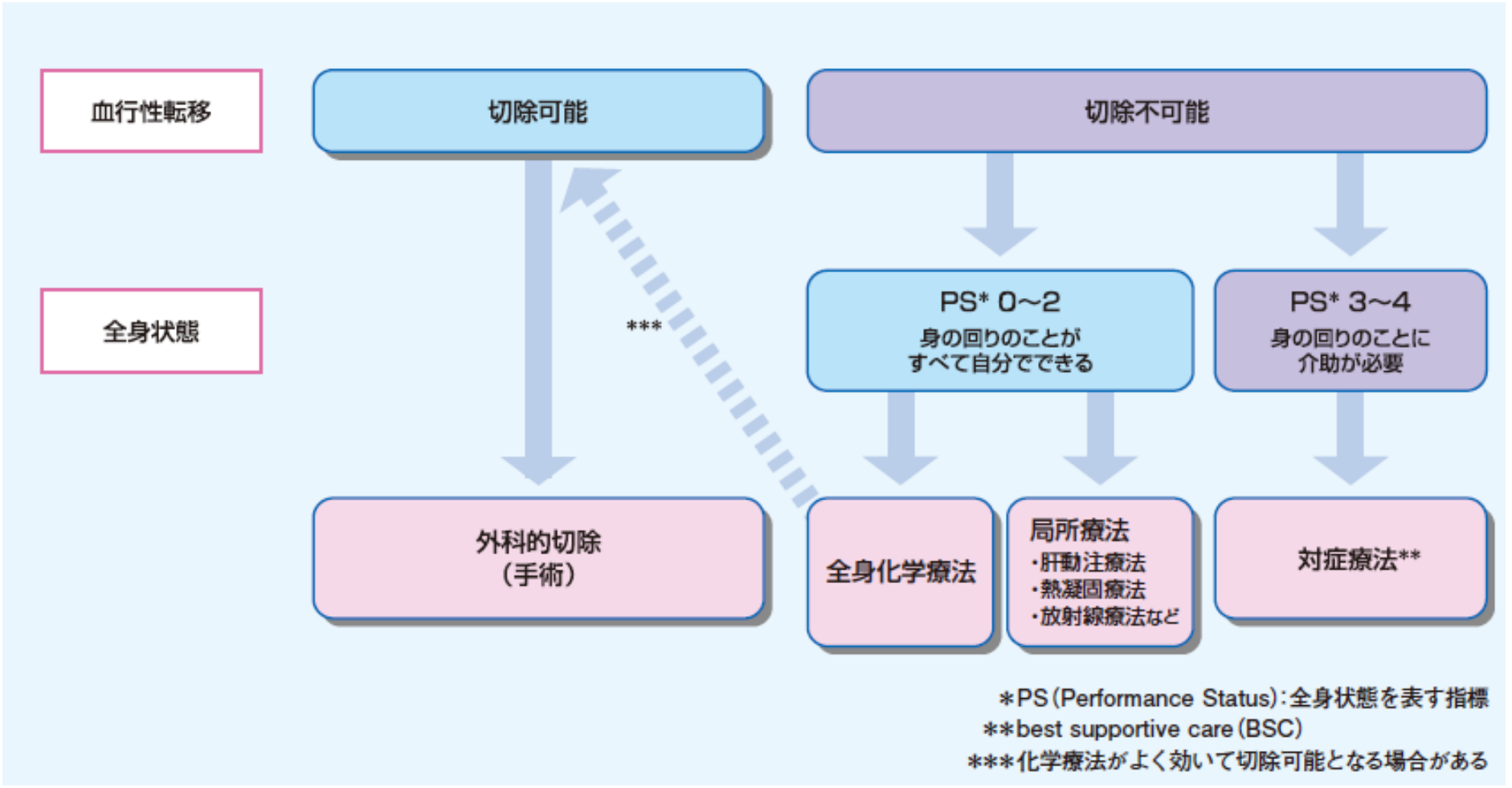
大腸癌では、他の臓器に転移がある場合も、切除が可能であれば手術を行います。



＊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、放射線療法など

血行性転移（主に肝転移・肺転移の治療方針）

大腸癌が血行性転移をきたす臓器のうち、最も頻度が高いのが肝臓、次いで肺です。
手術でとりきれる血行性転移には、切除が勧められます。



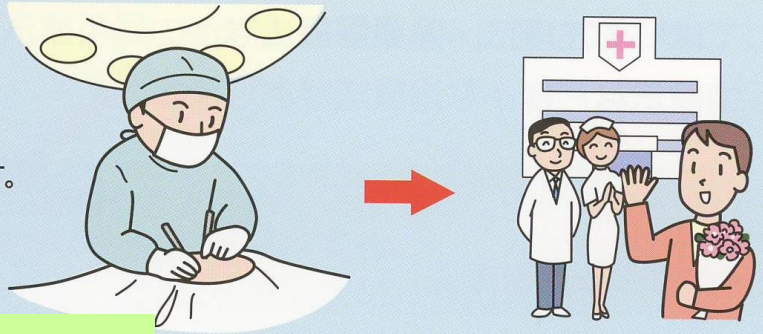
大腸癌における薬物療法の目的

大腸癌手術+術後補助化学療法、コンバージョン治療

(1)がんを完全に
治すことを目指す

癌の根治への可能性

転移巣の縮小・転移個数の減少を
はかり，根治的手術を可能にします。

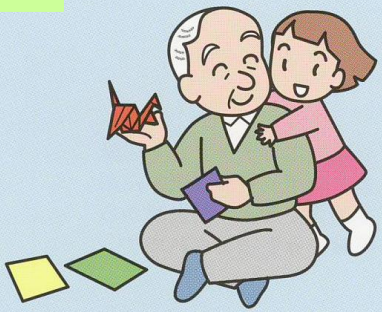


根治切除不能大腸癌に対する全身化学療法

(2)治すことは無理なので
うまくつきあっていくこと目指す

生存期間の延長

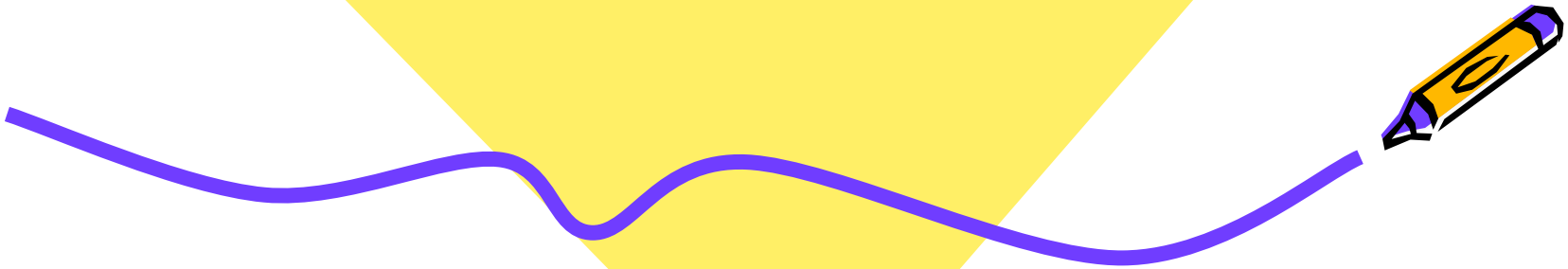
癌の進行を遅らせます。



生活の質（quality of life）の向上

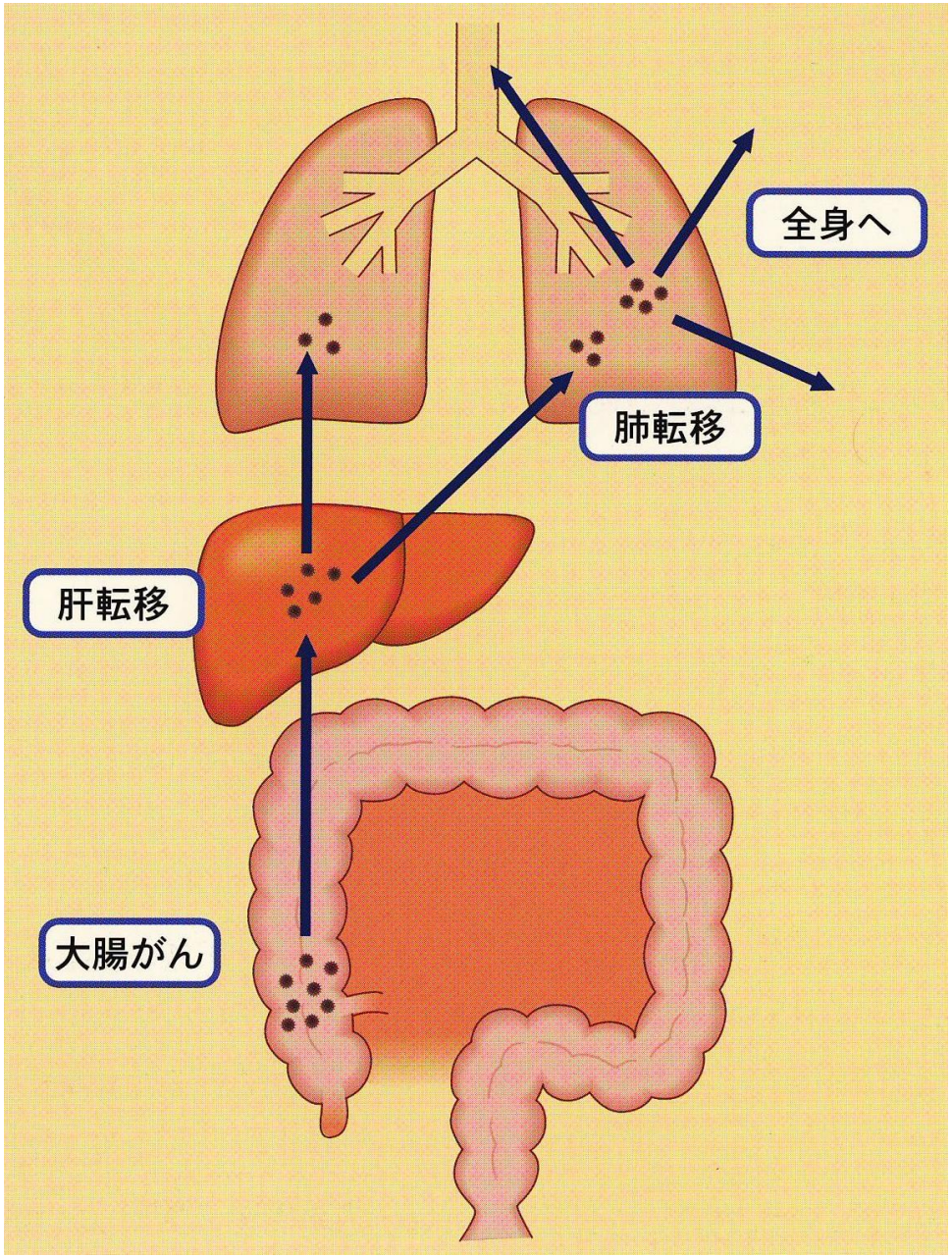
癌の縮小・局所の炎症の軽減などにより
症状の緩和を目指します。

大腸癌薬物療法に関する
～基本中の基本～

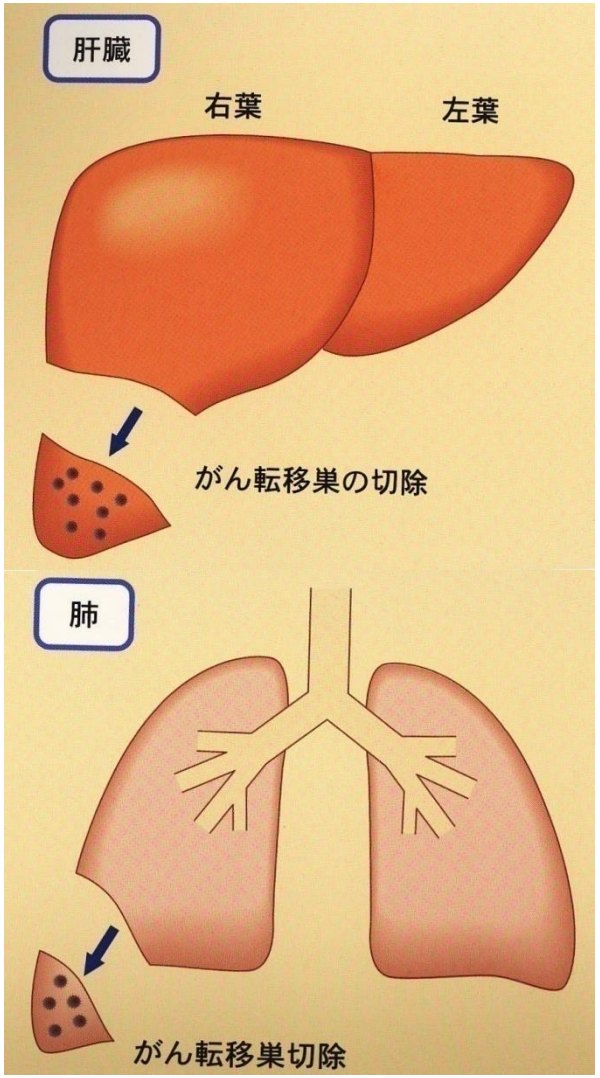


1つ目

大腸癌の血行性転移と切除

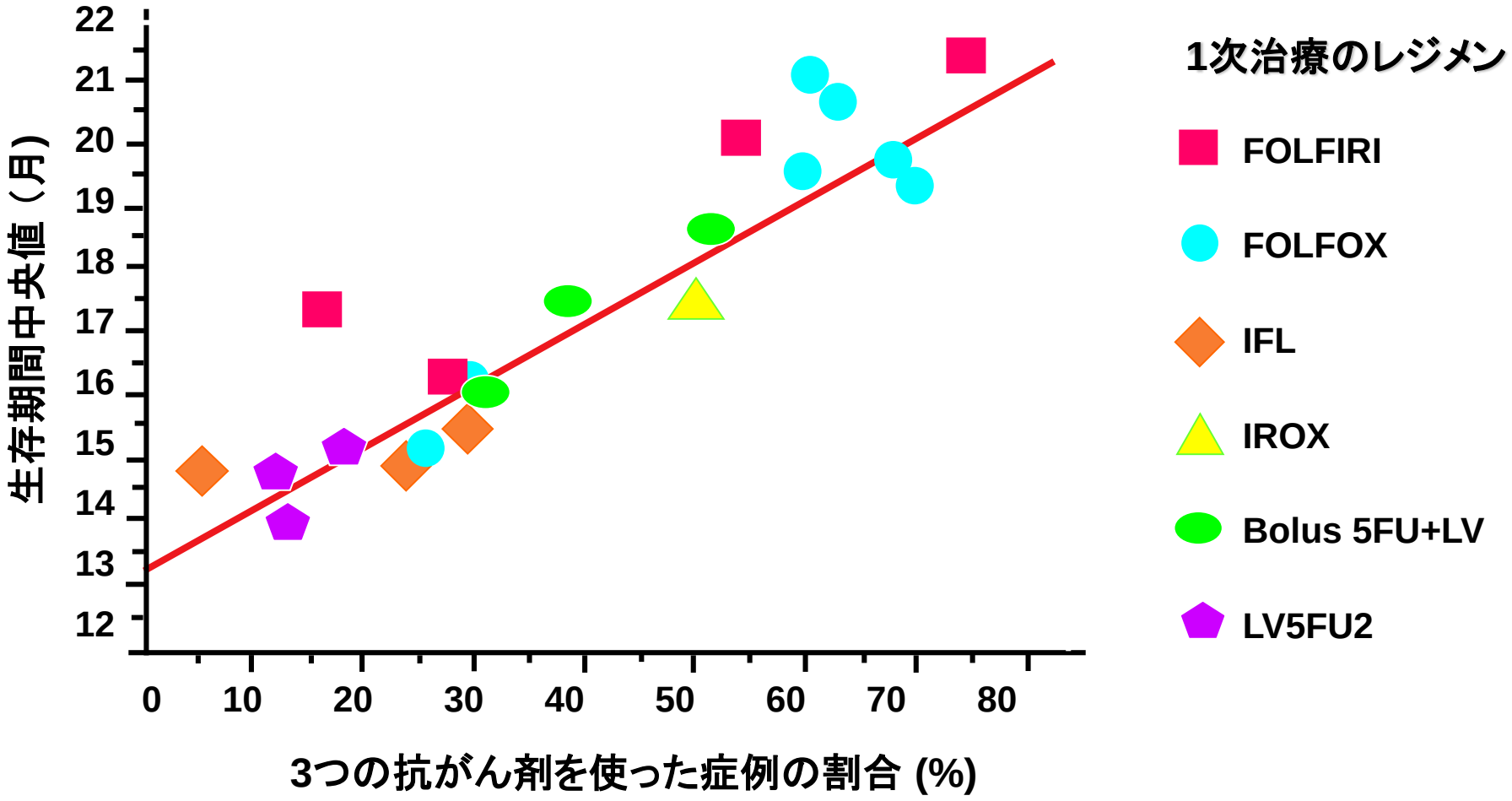


遠隔転移があっても治癒切除可能ならば切除を行うのが基本。



2つ目

3つの抗癌剤（5FU, Irinotecan, Oxapliplatin）を使い切ると生存期間が延長する



3つ目

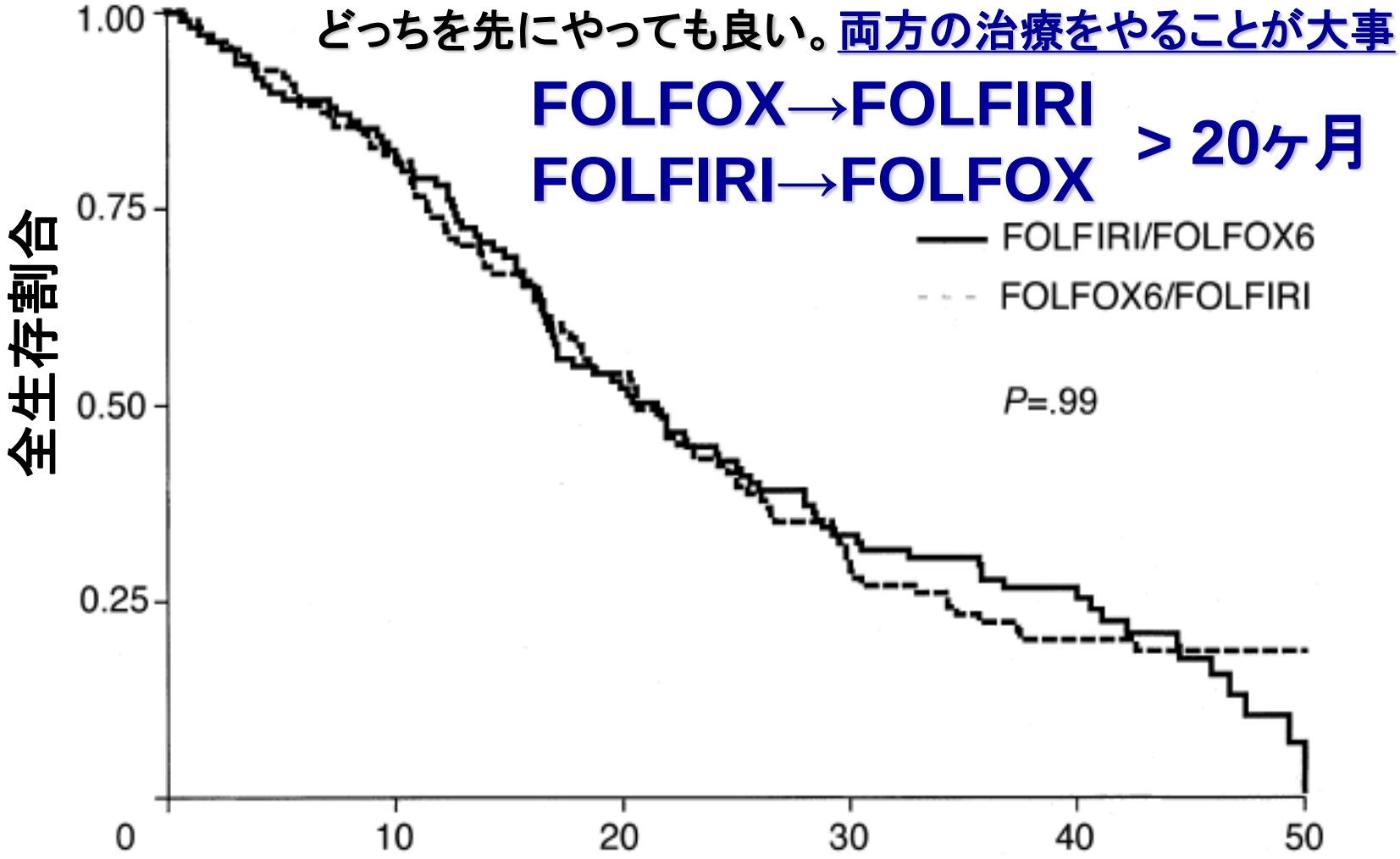
FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study

Christophe Tournigand, Thierry André, Emmanuel Achille, Gérard Lledo, Michel Flesh, Dominique Mery-Mignard, Emmanuel Quinaux, Corinne Couteau, Marc Buyse, Gérard Ganem, Bruno Landi, Philippe Colin, Christophe Louvet, and Aimery de Gramont

FOLFOXとFOLFIRI、どっちが良い？

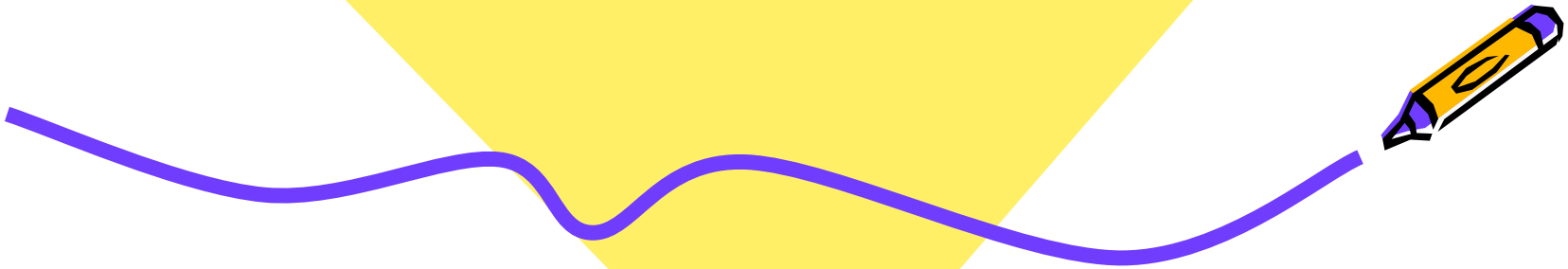
どっちを先にやっても良い。<u>両方の治療をやることが大事</u>

FOLFOX→FOLFIRI
FOLFIRI→FOLFOX
> 20ヶ月



Tournigand C, et al. J Clin Oncol 22: 229-237, 2004

手術・化学療法に関する医療用語

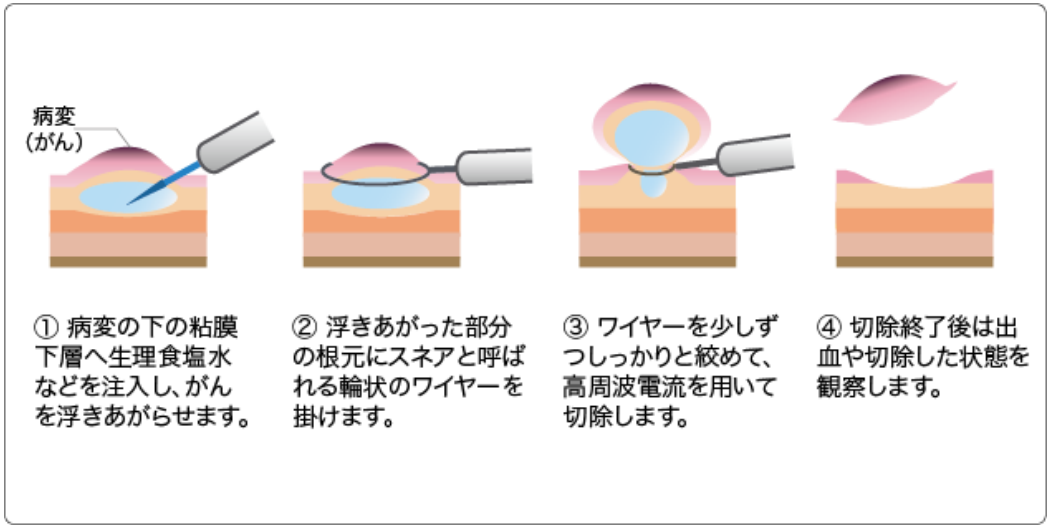


これ分かります？造影CTの依頼

201X年X月Y年S状結腸癌に対しESD施行.
再発の有無.

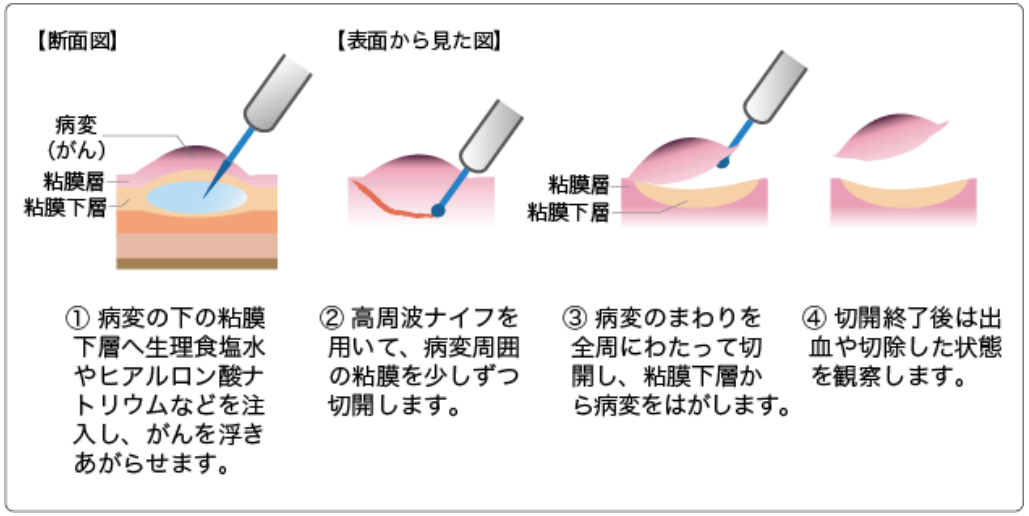
内視鏡的治療①

- **内視鏡的ポリープ切除術（ポリペクトミー）**
- Endoscopic mucosal resection (EMR)：**内視鏡的粘膜切除術**
  - 病変に茎がなく、隆起がなだらかな場合などは、スネアが掛けにくいため、病変の下に生理食塩水などを注入して、病変の周囲の正常な粘膜を含めて切り取る.



内視鏡的治療②

- Endoscopic submucosal dissection (ESD):
  内視鏡的粘膜下層剥離術
  - 大きな病変などEMRで切除が困難な病変に対しての治療. 病変の粘膜下層に、ヒアルロン酸ナトリウムなどの薬剤を注入して、病変の周りや下を電気メスで徐々に切開しはぎ取る方法. EMRに比較すると治療に時間がかかり、出血や穿孔などのリスクも高くなる.

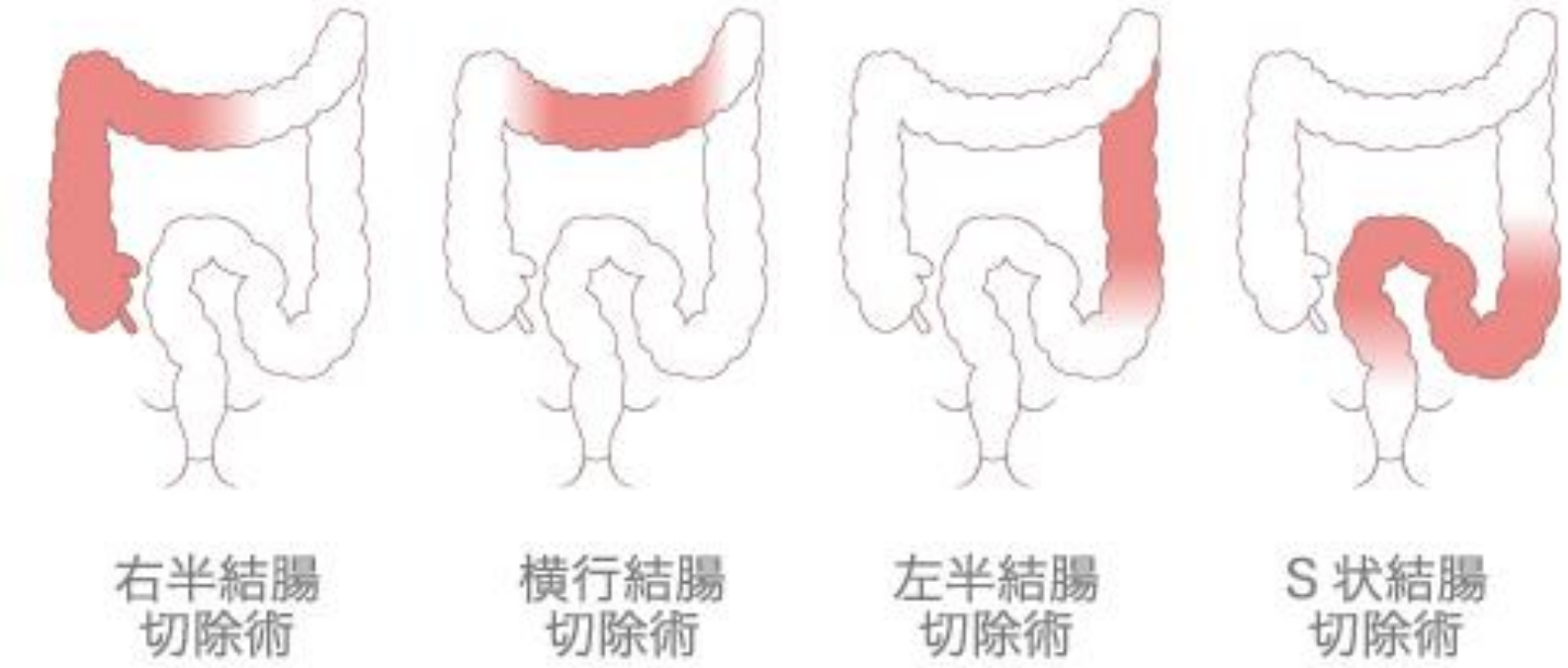


これ分かります？造影CTの依頼

201X年X月Y年Rectal Ca (Rb)に対してLAR施行.
再発の精査希望.

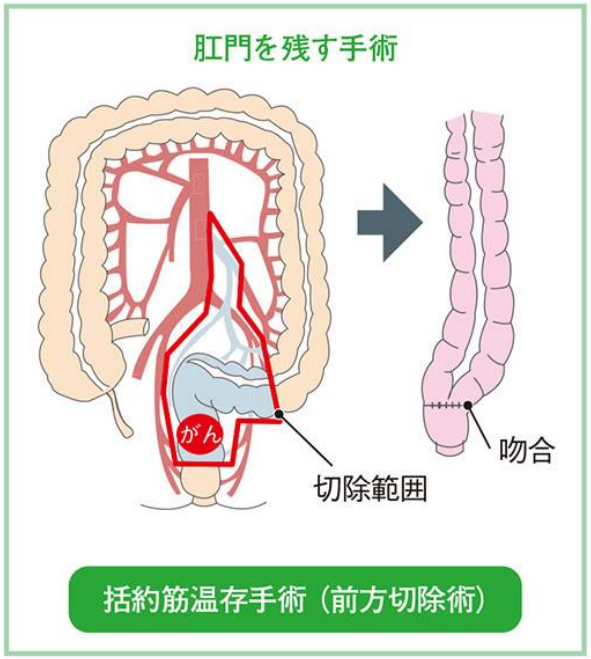
外科切除(結腸)①

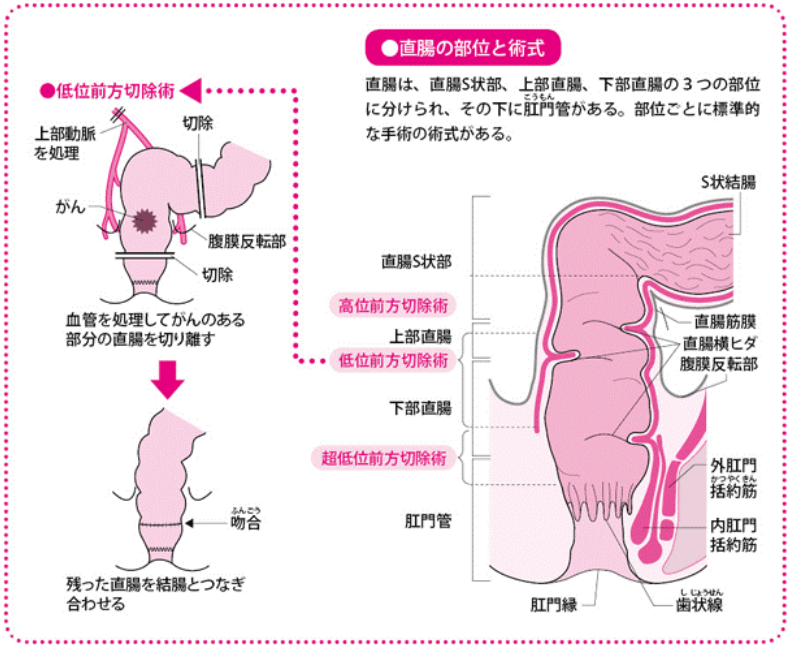
- Right hemicolectomy:結腸右半切除術
- Left hemicolectomy:結腸左半切除術
- Sigmoidectomy:S 状結腸切除術



外科切除（直腸）②

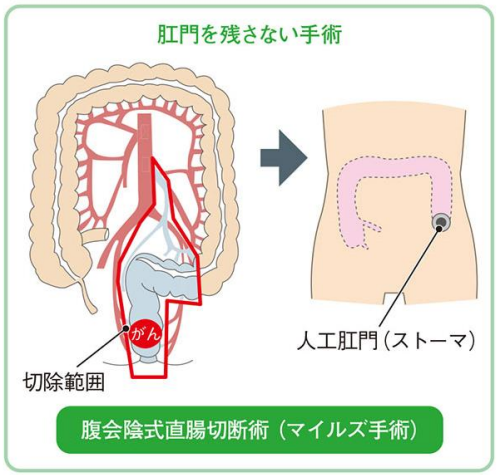
- High anterior resection (HAR)：高位前方切除術
  - 腹膜翻転部より上の直腸S 状部（RS）上部直腸（Ra）を摘出する切除法
- Low anterior resection (LAR)：低位前方切除術
  - 腹膜翻転部以下の直腸（Rb）を摘出する切除法

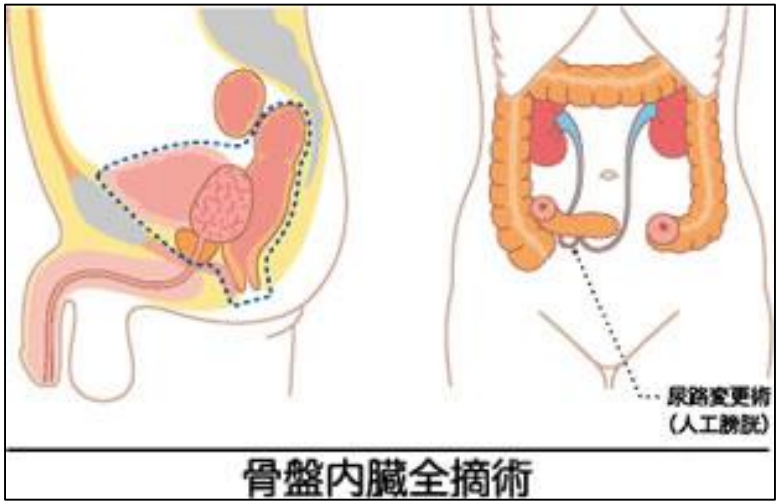




外科切除（直腸）③

- Abdonimoperineal resection (of the rectum) (APR)：腹会陰式直腸切断術（Miles手術）
  - 腹部と会陰部の2方向から手術を進め、肛門括約筋とともに直腸を切断し、人工肛門を作成する術式
- Total pelvic exenteration (TPE)：骨盤内臓器全摘術
  - S状結腸癌または直腸癌が周辺臓器に高度に浸潤している場合に行われる術式





これ分かります？サマリーの記載

201X年X月Y年Rectal Ca (Rb)に対してLAR施行.
ACするもAEで中止.

化学療法（総論）①

- Neo Adjuvant Chemotherapy (NAC)：術前補助化学療法
  - 手術前に抗がん剤を投与してがんを小さくさせることで、がんの切除を可能にしたり、臓器の機能を温存させる目的で施行
- Adjuvant Chemotherapy (AC)：術後補助化学療法
  - 術後に再発が起こる可能性をできるだけ減らすことを目的として施行.

化学療法（総論）②

- Adverse event (AE)：有害事象
  - 医薬品の投与、放射線治療、または手術を受けた患者に生じた好ましくない医療上のあらゆ る出来事であり、必ずしも当該治療との因果関係があるもののみを指すわけではない.
- Adverse (drug) reaction (AR)：薬物有害反応
  - 薬物有害反応とは、投与量にかかわらず、医薬品に対する有害で意図しない反応、すなわち、有害事象のうち医薬品との因果関係が否定できないものをいう.

これ分かります？サマリーの記載

201X年X月Y年Rectal Ca (Rb)に対してLAR施行.
3年後に多発肝転移出現.

化学療法施行し、Conversion surgery施行.

外科的治療

- Salvage surgery：サルベージ手術
  - 癌を根治する目的で行った放射線や薬物療法などのあとに，病巣が消失しなかったり，いったん消失したものの再燃したりした場合に根治切除を目的として行う外科的治療.
- Conversion surgery：コンバージョン手術
  - 外科的治療が困難な場合に、まず薬物療法を行い病変を縮小させてから切除を行うといった、治療方法の変更に伴う手術.

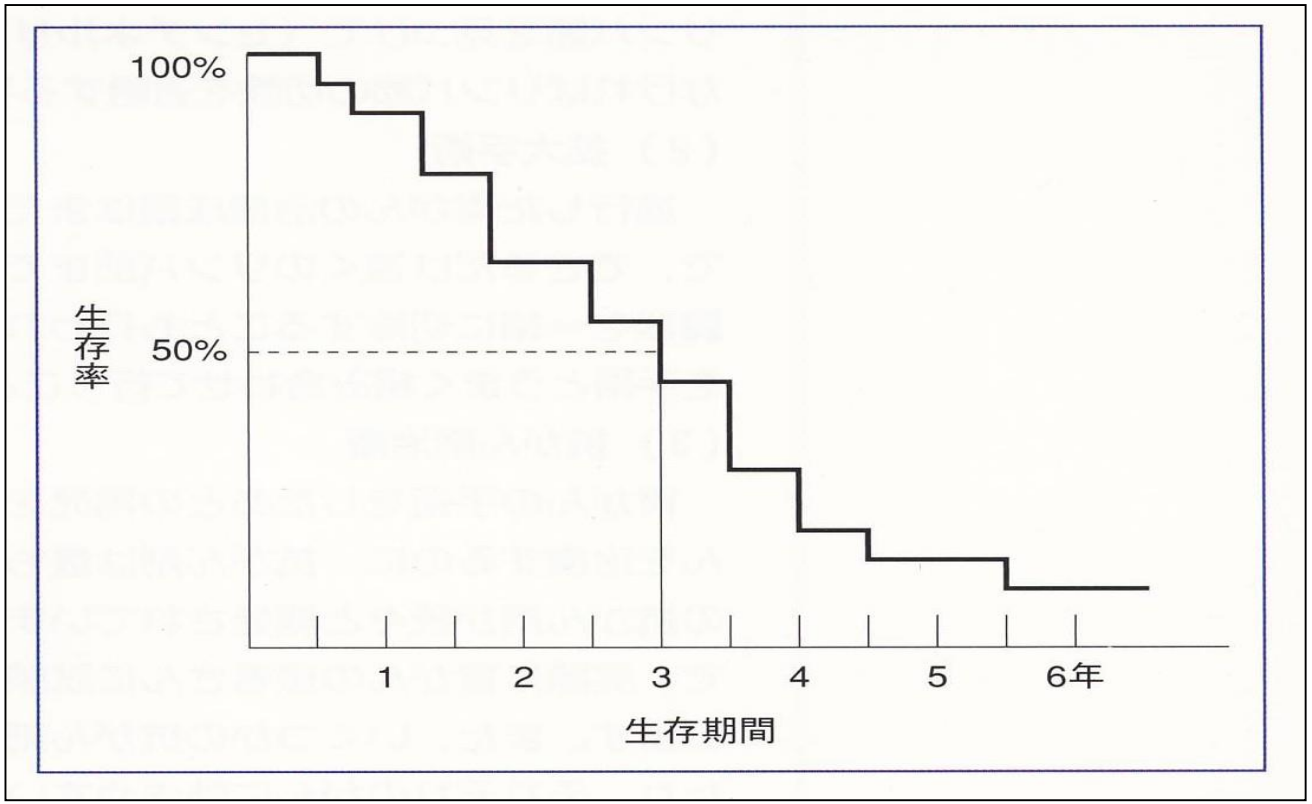
これ分かります？医師記録から

進行大腸癌（肝・肺・LNメタ）であり、MSTは＊＊ヶ月と説明した.

Metastasis（meta）：転移（メタ）

- LN meta：リンパ節転移
- Liver meta：肝転移、肝メタ
- Bone meta：骨転移、骨メタ

Median Survival Time（MST）：生存期間中央値（生存曲線の読み方）



ある治療を行った時の患者さんの数が100人いたとする。生存期間の短い方から長い方に順にならんだ時、ちょうど50人目の方の生きられた期間が生存期間の中央値となります。この場合は3年です。

これ分かります？医師記録から

FOLFOX＋BVはPDと判断.

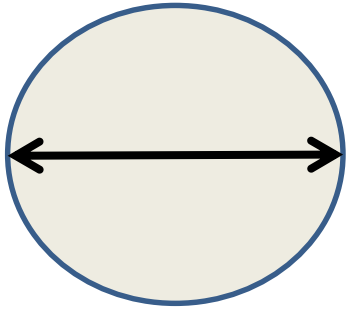
RAS野生型であり、FOLFIRI＋Pmabへ変更

.

RECIST

(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

- 病変の最長径を計測（1方向計測）.
  - **Complete response (CR)**：完全奏効．全病変の消失.
  - **Partial response (PR)**：部分奏効．30%以上の縮小.
  - **Progressive disease (PD)**：進行．20%以上の増大.
  - **Stable disease (SD)**：安定．PR、PDに相当する変化なし.
- New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1)



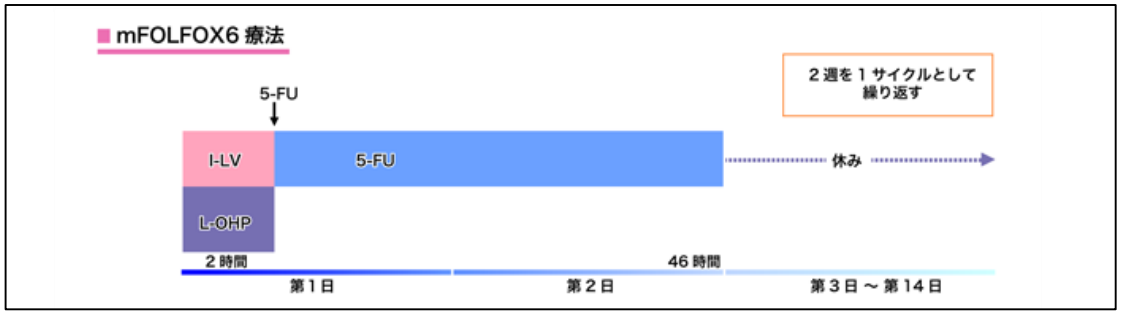
J Natl Cancer Inst. 2000　　*Eur J Cancer. 2009*

代表的な遺伝子

- RAS遺伝子（KRAS、NRAS）
  - RAS遺伝子変異があると、抗EGFR抗体薬の有効性が認められない.
  - 野生型→変異なし.
- BRAF遺伝子（V600E)
  - BRAF遺伝子変異があると、予後不良.
- UGT1A1
  - CPT-11（イリノテカン）の活性体のSN-38の代謝酵素.
  - 好中球減少が高頻度に出現.

代表的な薬物療法

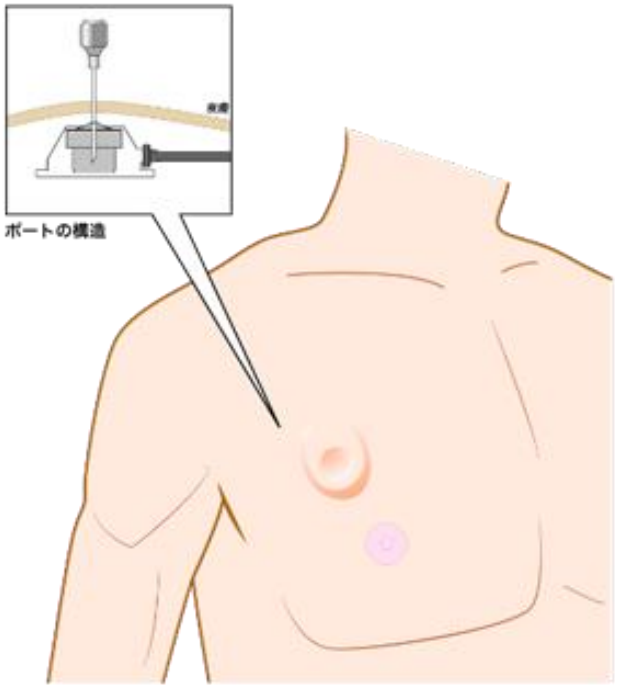
- FOLFOX療法
  - 5FU、ロイコボリン（l-LV）、オキサリプラチン（L-OHP)
  - mFOLFOX6が汎用されている
- FOLFIRI療法
  - 5FU、ロイコボリン（l-LV）、イリノテカン（CPT-11)
- BV（ベバシズマブ）、RAM（ラムシルマブ）
  - 血管新生阻害薬
- Cmab（セツキシマブ）、Pmab（パニツムマブ）
  - 抗EGFR抗体薬
- FOLFOX、FOLFIRI療法は中心静脈ポート（CVP）必要

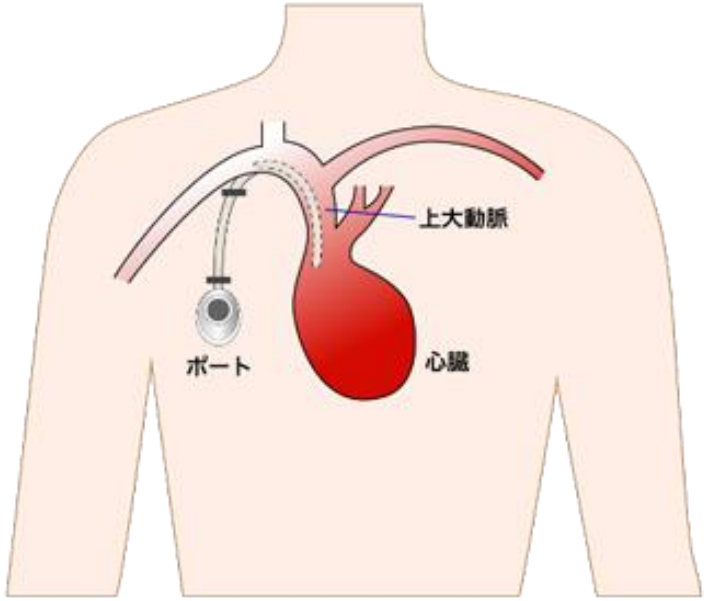


その他の薬物療法

- CapeOX（XELOX）療法
  - カペシタビン、オキサリプラチン
- SOX療法
  - S-1、オキサリプラチン
- 上記はCVPは必須でない．ただし、オキサリプラチンの末梢静脈からの投与は血管痛あり．
- REG（レゴラフェニブ）、FTD/TPI（TAS-102)
  - ともに後方治療の経口剤

中心静脈ポート（CVP)

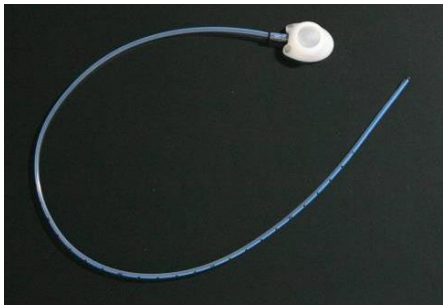




- 内頸静脈、鎖骨下静脈経由が一般的.
- 当院は鎖骨下静脈経由.

デバイスの種類・選択

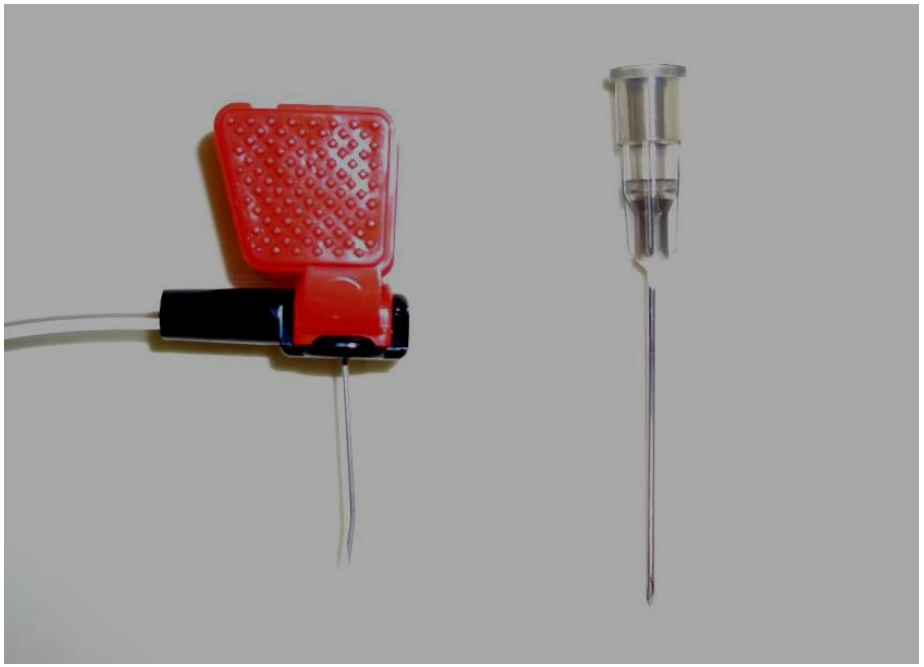
- カテーテルの素材
  - シリコン、ポリウレタンなど

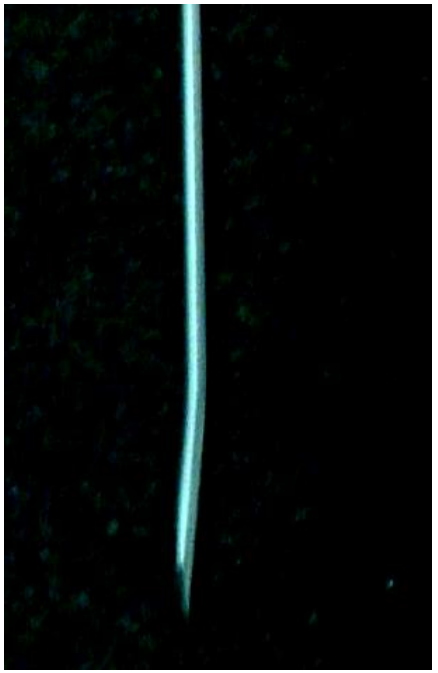


- ポートのサイズなど
  - ポート自体の大きさや穿刺部（セプタム）のサイズ

穿刺針の選択:ヒューバー針

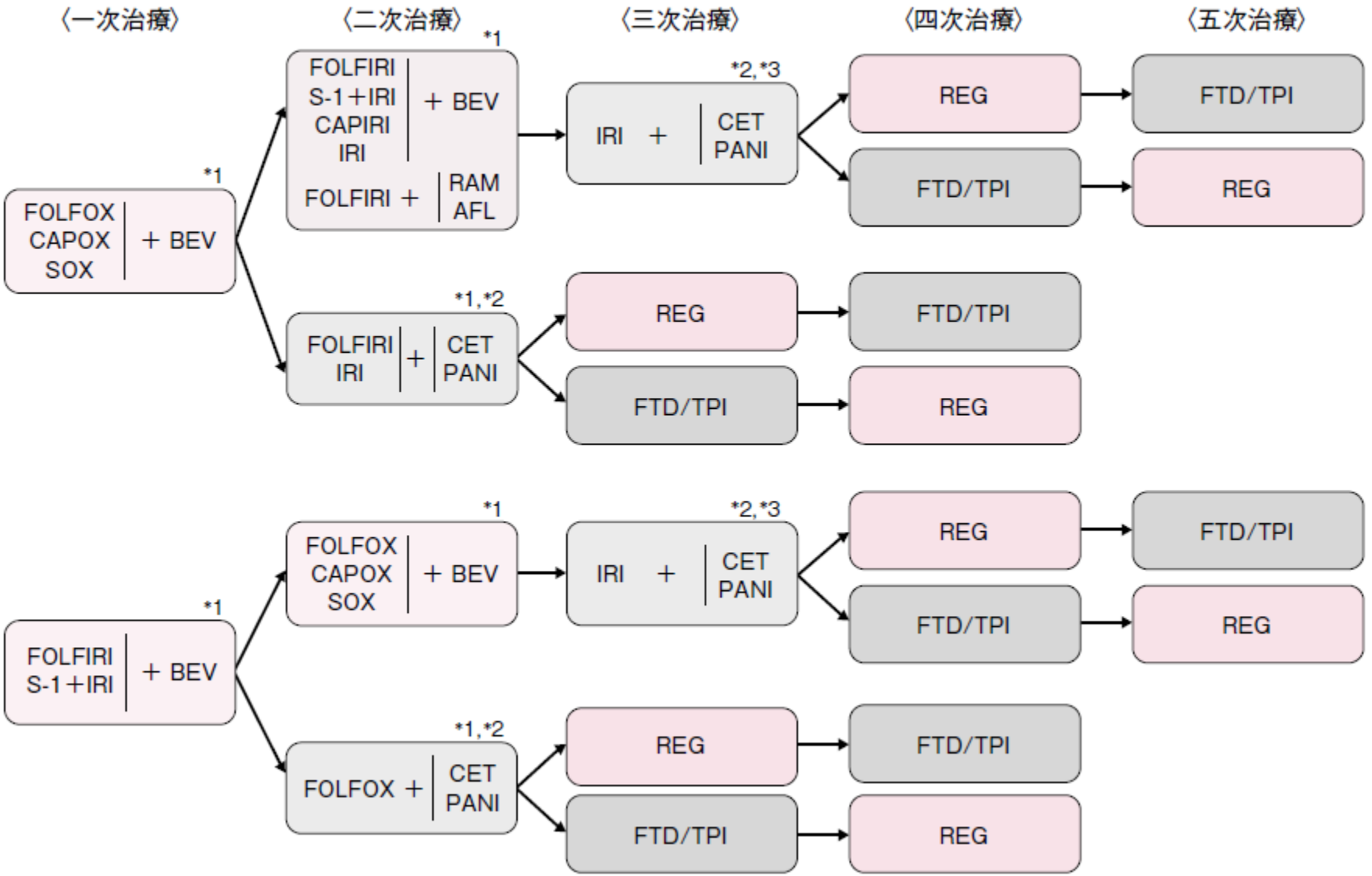
- ポートへ穿刺する際、シリコンセプタムの損傷が最小限となるように工夫されたもの。
- 通常の注射針では、シリコンが断裂しセプタムの耐久性が早期に損なわれる恐れがある。



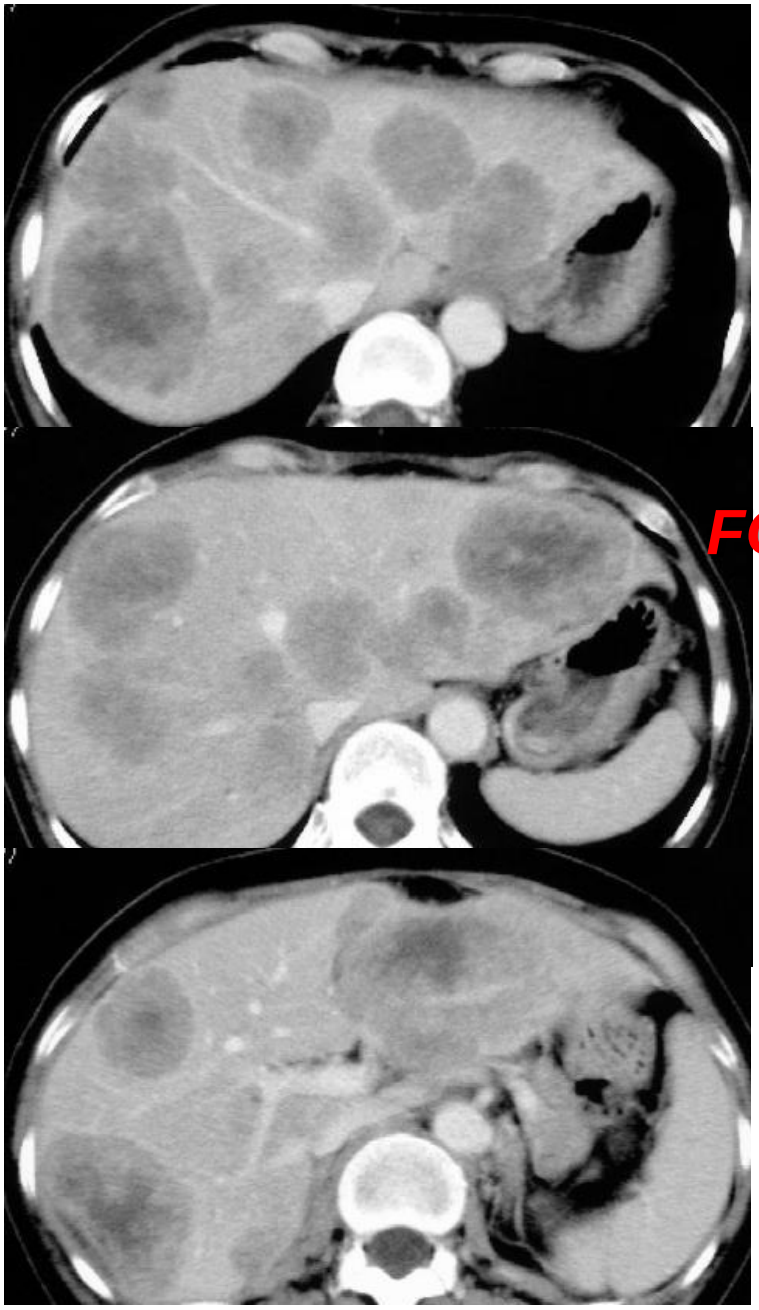


各論： 薬物療法領域

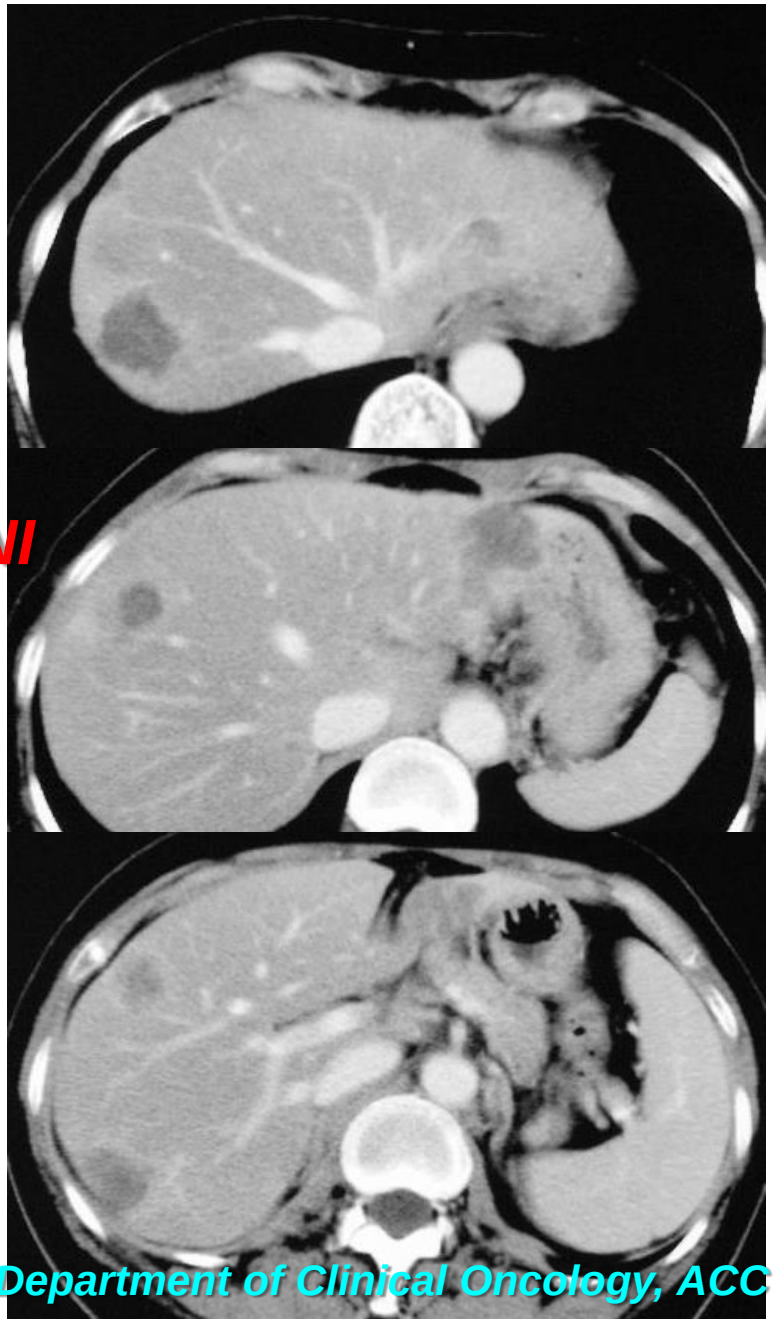
切除不能進行再発大腸癌に対する薬物療法のアルゴリズム



症例1：S状結腸癌術後、多発肝転移再発



FOLFOX+PANI



Department of Clinical Oncology, ACC

大腸癌における承認・適応追加の変遷

1995年　9月　塩酸イリノテカン (IRI) 承認
2005年　4月　オキサリプラチン (OX) 承認
2005年　4月　infusional 5-FU + レボホリナートカルシウム (*l*-LV) 承認
2007年　4月　ベバシズマブ (BEV) 承認
2007年 12月　術後補助化学療法としてのカペシタビン(Cape) 承認
2008年　7月　セツキシマブ(CET) 承認
2009年　8月　術後補助化学療法としてのFOLFOX 承認（適応追加）
2009年　9月　CapeOX+BVの承認
2010年　3月　EGFR抗体薬投与前*KRAS*遺伝子検査の承認
2010年　3月　セツキシマブの1次治療としての承認
2010年　4月　パニツムマブ (PANI) の承認 (*1st, 2nd, 3rd*)
2011年 11月　術後補助化学療法としてのCapeOXの適応拡大
2013年　3月　レゴラフェニブの承認
2014年　3月　ロンサーフ (TAS-102; FTD/TPI)の承認
2015年　1月　*RAS*遺伝子検査の承認
2016年　5月　ラムシルマブの承認
2017年　3月　アフリベルセプトの承認
2017年 12月　*BRAF*遺伝子検査の承認（2018年8月～薬価収載）
2018年 12月　MSI-H固形癌（標準的な化学療法後）に対するペムブロリズマブの承認
2019年　6月　がん遺伝子パネル検査（FoundationOne CDx, OncoGuide NCCオンコパネル）の保険適用

OS中央値 30ヶ月時代に突入

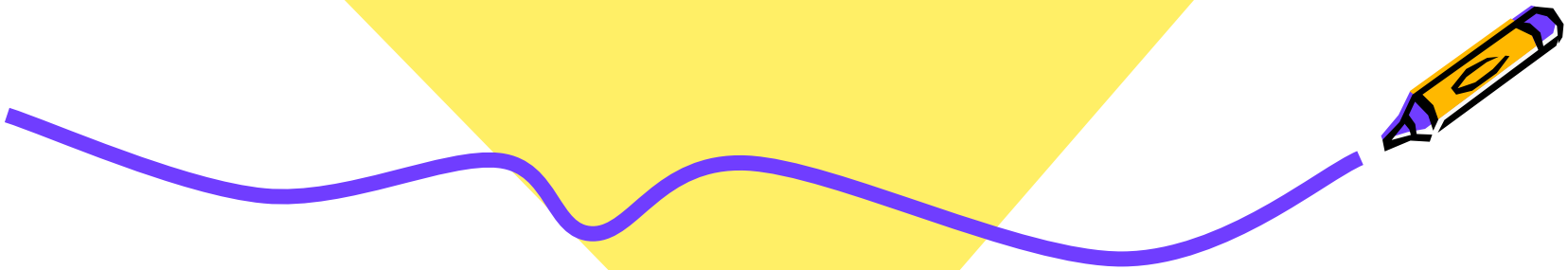
最近の一次治療の臨床試験

Study	Tx in each arm	Primary Endpoint		MST (Mo)
WJOG 4407G	FOLFIRI+BEV	PFS (Mo)	12.0	31.8
	FOLFOX+BEV		10.7	28.9
SOFT	SOX+BEV	Baseline PFS (Mo)	11.7	29.6
	FOLFOX+BEV		11.5	29.7
FIRE3 (*KRAS* wt)	FOLFIRI+CET	RR (%)	62.0	28.7
	FOLFIRI+BEV		58.0	25.0
CALGB 80405 (*KRAS* wt)	Chemo+CET	OS (Mo)	29.9	29.9
	Chemo+BEV		29.0	29.0
TRICOLORE	S-1+irinotecan+BEV	PFS (Mo)	14.0	34.9
	mFOLFOX6 or CapeOX+BEV		10.8	33.6

Yamazaki K, et al. ASCO 2014, Yamada Y, et al. Lancet Oncology 2013
Stintzing S, et al. ASCO 2013, Venook A, et al. ASCO 2014, Yamada Y, et al. Ann Oncol 2018

大腸癌治療におけるKey Drugs 2019年

大腸癌薬物療法に関するガイドラインと最近の話題



ESMOコンセンサスガイドライン

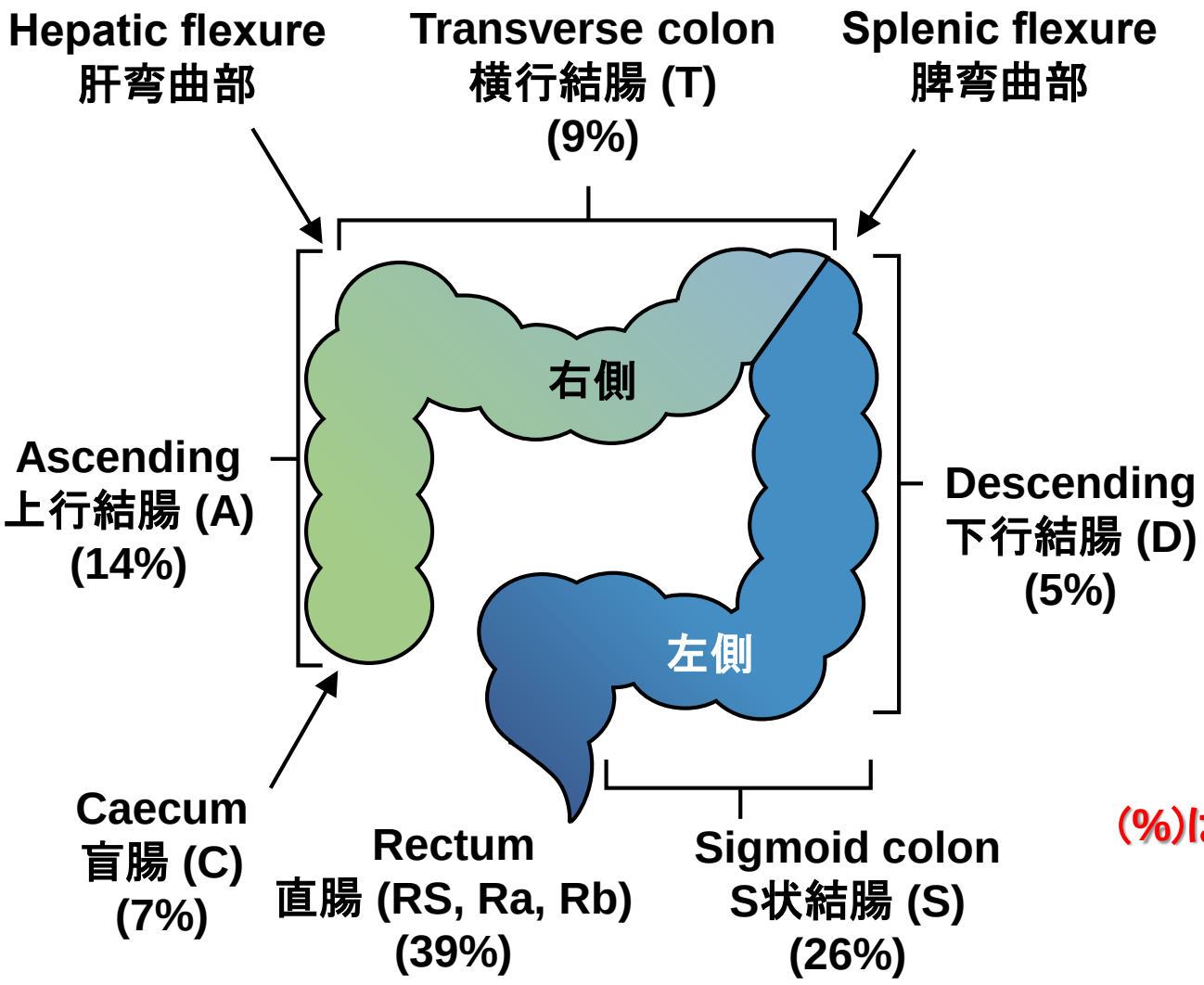
～治療決定する際に考慮する因子～

Tumor characteristics	Patient characteristics	Treatment characteristics
臨床症状:	年齢	毒性プロファイル
腫瘍量	全身状態	投与方法
原発占居部位	臓器機能	（経口 or 静注）
バイオロジー	合併症・患者の希望・	医療経済性
RAS 遺伝子変異	患者の好み	QoL
BRAF 遺伝子変異		

薬剤特性を踏まえて、患者さんの希望や好みに沿った治療レジメンを決定することが重要

E. Van Cutsem, et al.: Ann Oncol 27: 1386–1422, 2016

大腸癌の右側・左側の区分と割合



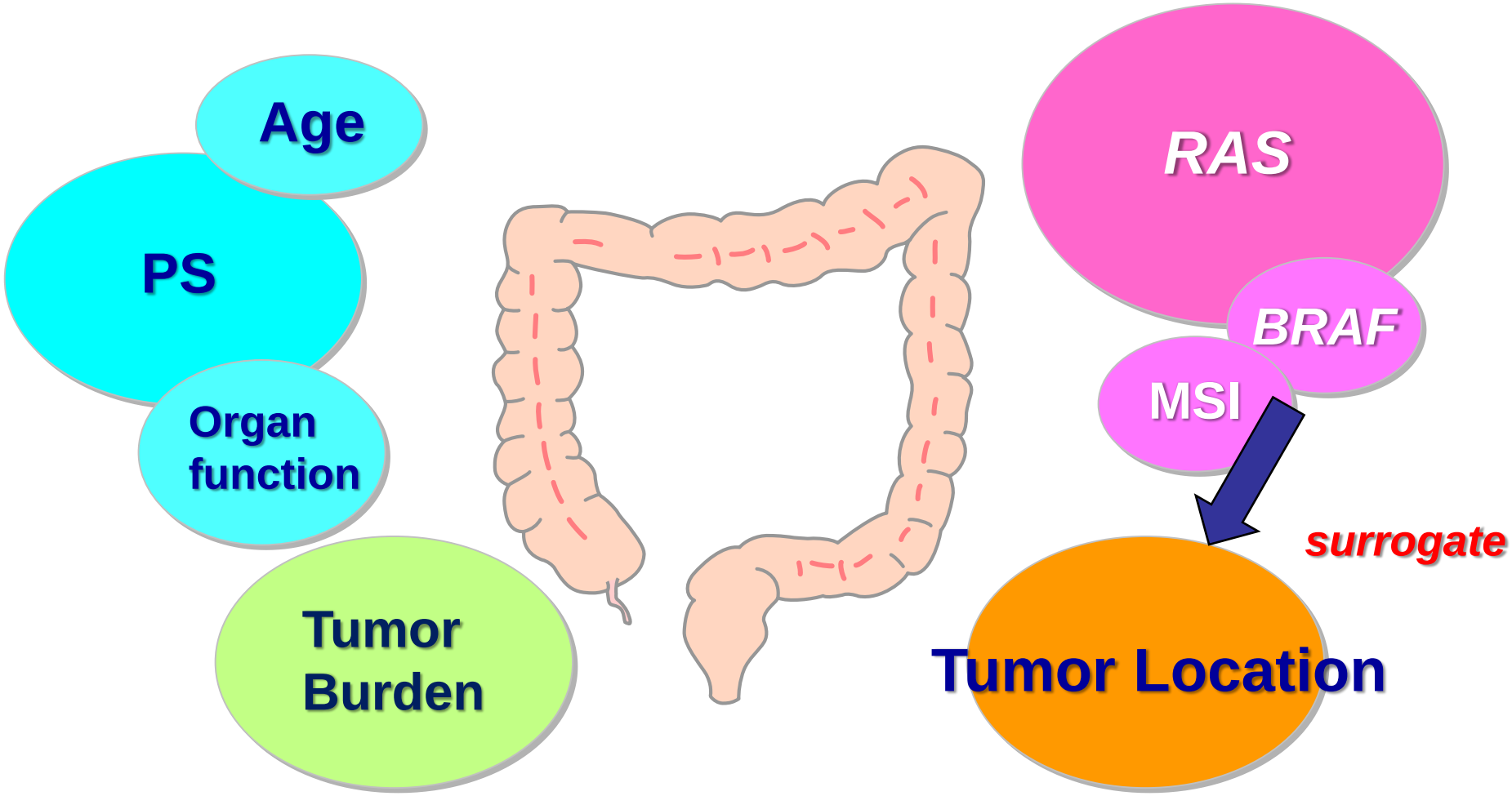
(%)は部位別の罹患率

大腸癌研究会編　大腸癌治療ガイドライン 医師用 2016 年版　金原出版

大腸癌の右側･左側の臨床的特徴

	右側	左側
罹患率	●比較的少ない ●増加傾向 ●女性で多い ●高齢	●比較的多い ●減少傾向 ●男性で多い
腫瘍の状態	●ステージが比較的進行している ●比較的大きな腫瘍 ●粘液型が多い	●ステージが比較的進行していない ●比較的小さい腫瘍

一次治療レジメン選択で考慮すべき因子



原発病変部位 (primary tumor location)については、
*RAS*やPS、Tumor Burdenと同程度の考慮が必要だろう

本日の内容

- 大腸癌の基本
- がんと薬物療法（総論）
- 大腸癌の治療（総論）
- 大腸癌薬物療法に関する～基本中の基本～
- 手術・化学療法に関する医療用語
- 大腸癌薬物療法に関するガイドラインと最近の話題

まとめ

- がん薬物療法：抗癌剤、分子標的薬、免疫療法.
- 大腸癌の基本は切除. がん薬物療法の進歩に伴いコンバージョン治療という概念も出てきた.
- それとともに様々な医療用語も使われており、略語も頻繁に使用されている.
- 用語の理解ができないと、患者さんの状態もわからない.

ご静聴ありがとうございました。
私がNPO法人の代表です！

室　圭

愛知県がんセンター
副院長／薬物療法部長／
外来化学療法センター長