

## 2) - 2 2016年版 本文改訂案\_大腸癌治療ガイドライン

※変更箇所は黄色アミカケ部分です

### 5 化学療法

- 化学療法には、術後再発抑制を目的とした補助化学療法と切除不能な進行再発大腸癌を対象とした全身化学療法がある。
- 日本の保険診療として、大腸癌に対する適応が認められている主な抗癌薬には以下のものがある。

経口薬：

5-FU, tegafur, tegafur-uracil (UFT), doxifluridine (5'-DFUR), capecitabine (Cape), tegafur-gimeracil-oteracil potassium (S-1), UFT+leucovorin (LV), capecitabine (Cape), regorafenib, trifluridine-tipiracil hydrochloride (TAS-102) など

注射薬：

5-FU, mitomycin C, irinotecan (IRI), 5-FU+*l*-leucovorin (*l*-LV), oxaliplatin (OX), bevacizumab (Bmab), ramucirumab (Rmab), cetuximab (Cmab), panitumumab (Pmab) など

#### 1) 補助化学療法

- 術後補助化学療法は、R0 切除が行われた症例に対して、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化学療法である。

適応の原則

- (1) R0 切除が行われた Stage III大腸癌（結腸癌・直腸癌）。
- (2) 主要臓器機能が保たれている。以下を目安とする。
  - 骨髄：好中球 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ ，血小板 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
  - 肝機能：総ビリルビン $< 2.0 \text{ mg/dL}$ ，AST/ALT $< 100 \text{ IU/L}$
  - 腎機能：血清クレアチニン：施設基準値上限以下
- (3) performance status (PS) が 0～1 である。
- (4) 術後合併症から回復している。
- (5) 適切なインフォームド・コンセントに基づき患者から文書による同意が得られている。
- (6) 重篤な合併症（特に、腸閉塞，下痢，発熱）がない。

• 年齢はCQ13参照

• 再発リスクが高い Stage II大腸癌には、適切なインフォームド・コンセントのもとに、補助化学療法の適応を考慮する<sup>113,114</sup>。(CQ-14)

• Stage IV 切除例はCQ8参照。

## 推奨される療法

- ・ 5-FU+ LV
- ・ UFT+LV
- ・ Cape
- ・ FOLFOX
- ・ CapeOX
- ・ S-1

## 推奨される投与期間 (CQ15)

- ・ 投与期間 6 カ月を原則とする。

## コメント

- ① 術後補助化学療法は、術後 4～8 週間までに開始することが望ましい<sup>115,116)</sup>。
- ② 補助化学療法期間中は、切除不能な進行再発大腸癌に対する全身化学療法と同様の有害事象が起こり得る。少なくとも コース毎に、自覚症状の観察、臨床検査値の確認が必要である。
- ③ 直腸癌に対する術後補助化学療法に関するエビデンスは少ないが、より術後補助化学療法のエビデンスが多い結腸癌に準じて行う。
- ④ 結腸癌・直腸癌 (Rbを除く) に対する術後補助化学療法における、経口抗がん剤 (UFT+LV, Cape) の静注 5-FU+LVに対する非劣性が RCT にて報告されている<sup>117,118)</sup> 追加文献1)。
- ⑤ Stage III結腸癌に対する術後補助化学療法における、S-1の UFT+LVに対する非劣性が本邦の RCT (ACTS-CC試験) から報告されている<sup>追加文献2)</sup>。一方で、Stage III結腸癌・直腸癌 (Rbを除く) に対する術後補助化学療法における、S-1のCapeに対する非劣性は、本邦の RCTにて証明できなかった (JCOG0910) <sup>追加文献3)</sup>。
- ⑥ Stage IIB/III結腸癌に対する術後補助化学療法における、UFT+LVの投与期間が本邦の RCT にて比較され、18か月投与の6ヶ月投与に対する優越性は証明されなかった (JFMC33-0502試験) <sup>追加文献4)</sup>。
- ⑦ Stage III結腸癌に対する術後補助化学療法として、静注 5-FU+LVに OX を併用した場合 (FOLFOX, FLOX およびCapeOX) の再発抑制および生存期間に対する上乘せ効果が欧米の RCT で示されている<sup>119-123)</sup>。ただしFLOXはGrade 3/4の下痢が38%で

みられたことから実地診療での使用は推奨されない。日本の大腸癌の手術成績は概して海外よりも良好であり、大腸癌全国集計(2003-2004年度症例)<sup>124)</sup>ではpStage IIIa/IIIb結腸癌の5年生存割合はそれぞれ77.3%、68.1%、pStage IIIa/IIIb直腸癌の5年生存割合は76.0%、58.8%である。よってOXによるDFSおよびOSの上乗せ効果は欧米に比べて小さくなることが推測される。したがって海外臨床試験成績を外挿する際には、期待される生存期間の上乗せのみならず、OX併用による蓄積性末梢神経障害などの有害事象、および医療コストについての十分なインフォームド・コンセントのもとに判断する必要がある。日本人におけるOXを含む術後補助化学療法のデータとしてはJFMC41-1001-C2: JOIN試験が報告されており、忍容性が確認されている<sup>追加文献5)</sup>。

- ⑧ 術後補助化学療法として、静注 5-FU+LVに IRIを併用した場合 (IFL, FOLFIRI) の再発抑制および生存期間に対する上乗せ効果は示されていない<sup>125-127)</sup>。術後補助化学療法としての分子標的治療薬の有用性は、NSABP C08 試験 (FOLFOX±bevacizumab)<sup>128)</sup>、AVANT試験 (FOLFOX±bevacizumab, CapeOX+bevacizumab)<sup>129)</sup> QUASAR2 試験 (Cape±bevacizumab)<sup>追加文献6)</sup> および N0147 試験 (FOLFOX±cetuximab)<sup>130)</sup>、PETACC-8試験 (FOLFOX±cetuximab)<sup>131)</sup>において示されなかった。
- ⑨ Stage III直腸癌 (Pを含む) に対する術後補助化学療法として、UFT 投与群は手術単独群よりも有意に再発抑制効果および生存期間延長効果が高いことが国内のRCT<sup>132-134)</sup> (NSAS-CC試験) で示された。その後、Stage II/ III直腸癌 (RSを除きPを含む) に対する術後補助化学療法における、S-1 (1年間) のUFT単独 (1年間) に対する優越性が、本邦の RCTにて証明された (ACTS-RC試験)<sup>追加文献7)</sup>。

注 補助化学療法における 5-FU+LV 療法

RPMI 法 (FLV 250mg/m<sup>2</sup>, 2 時間点滴 ; 5-FU 500mg/m<sup>2</sup>, FLV 開始 1 時間後に 3 分以内に緩徐に静注 : 毎週 1 回投与, 6 週連続 2 週休薬, 8 週毎に 3 サイクル繰り返す)

## 2) 切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法

- 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 ヶ月まで延長してきたが、いまだ治癒を望むことは難しい状況である。
- 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。

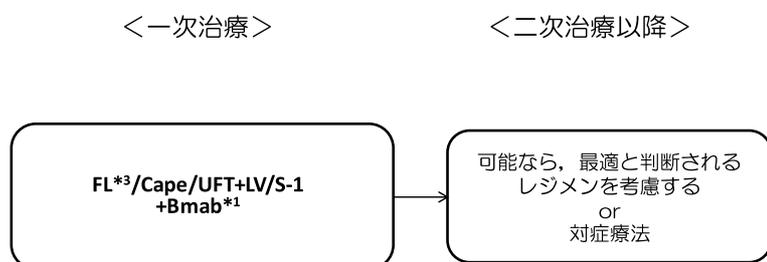
- PS 0～PS 2 注 9 の症例を対象としたランダム化比較試験において、化学療法群は抗癌薬を用いない対症療法（BSC : best supportive care）群よりも有意に生存期間が延長することが示されている。
- 切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法が奏効して切除可能となることがある。
- 強力な治療が適応となる患者と強力な治療が適応とならない患者に分けて治療方針を選択するのが望ましい。
- 強力な治療が適応となる患者とは重篤な併存疾患がなく一次治療の OX, IRI や分子標的治療薬の併用療法に耐性があると判断される患者である。強力な治療が適応となる患者であっても、腫瘍進行が緩徐と判断される症例または重篤な有害事象の発生を好まない患者などに対しては、一次治療として単剤療法や二剤併用療法も選択肢となり得る〔アルゴリズム、コメント⑤参照〕。
- 強力な治療が適応とならない患者とは重篤な併存疾患があり一次治療の OX, IRI や分子標的治療薬の併用療法に耐性がないと判断される患者である。強力な治療が適応とならない患者には一次治療として単剤療法や二剤併用療法を考慮する〔アルゴリズム、コメント⑥参照〕。
- Cmab, Pmab は RAS (KRAS/NRAS) 遺伝子野生型 のみに適応される。
- 一次・二次治療において Bmab, Rmab, Cmab, Pmab などの分子標的治療薬が適応となる場合には化学療法との併用が推奨される。ただし、重篤な併存疾患の存在や腫瘍の状態より分子標的治療薬の適応がないと判断される場合には化学療法単独を行う。

## 適応の原則

- (1) 病理組織診断にて結腸または直腸の腺癌であることが確認されている。
- (2) 画像検査にて治癒切除不能と判断されている。
- (3) performance status (PS) が 0～2 注 9 である。
- (4) 主要臓器機能が保たれている（下記の 1～3 は投与の目安）。
  1. 骨髄：好中球  $\geq 1,500/\text{mm}^3$ ，血小板  $\geq 100,000/\text{mm}^3$
  2. 肝機能：総ビリルビン  $< 2.0\text{mg/dL}$ ，AST/ALT  $< 100\text{IU/L}$
  3. 腎機能：血清クレアチニン：施設基準値上限以下
- (5) 適切なインフォームド・コンセントに基づき患者から文書による同意が得られている。
- (6) 重篤な合併症（腸閉塞，下痢，発熱など）を有さない。



## 強力な治療が適応とならない患者



- \*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+LV
- \*4 : コメント⑧参照。
- \*5 : IRI不耐でなければ併用するのが望ましい。
- \*6 : コメント⑨および注7を参照。
- \*7 : PS2以上に適応される。
- \*8 : コメント⑩および注8を参照。
- 注 : “/ (スラッシュ)” は列記したレジメンのいずれかを選択するという意味である。

### 一次治療

- 臨床試験において有用性が示されており、かつ保険診療として国内で使用可能な一次治療としてのレジメンは以下の通りである。

#### (1) 強力な治療が適応となる患者

- FOLFOX 注 1 + Bmab
- CapeOX 注 2 + Bmab
- SOX 注 3 + Bmab
- FOLFIRI 注 4 + Bmab
- FOLFOX + Cmab/Pmab
- FOLFIRI + Cmab/Pmab
- FOLFOXIRI 注 5
- FOLFOXIRI + Bmab
- Infusional 5-FU + LV + Bmab
- Cape + Bmab
- UFT + LV + Bmab
- S-1 + Bmab

#### (2) 強力な治療が適応とならない患者

- Infusional 5-FU + LV + Bmab

- Cape+Bmab
- UFT+LV+Bmab
- S-1+Bmab

## 二次治療

- 二次治療として以下のレジメンを考慮する。 (CQ 16)
  - (1) 強力な治療が適応となる患者
    - (a) OX を含むレジメンに不応・不耐となった場合
      - FOLFIRI+Bmab
      - FOLFIRI+Rmab
      - IRIS+Bmab 注 6
      - IRI+Bmab
      - FOLFIRI+Cmab/Pmab
      - IRI+Cmab/Pmab
    - (b) IRI を含むレジメンに不応・不耐となった場合
      - FOLFOX+Bmab
      - CapeOX+Bmab
      - SOX+Bmab
      - FOLFOX+Cmab/Pmab
    - (c) 5-FU, OX, IRI を含むレジメンに不応・不耐となった場合
      - IRI+Cmab/Pmab
      - Cmab/Pmab
  - (2) 強力な治療が適応とならない患者
    - 可能なら、最適と判断されるレジメンを考慮
    - BSC

## 三次治療以降

- 三次治療以降の化学療法として次のレジメンを考慮する。
- IRI+Cmab/Pmab
- Cmab/Pmab
- regorafenib 注 7
- TAS-102 注 8

注1 FOLFOX Infusional 5-FU+*LV*+OX。

注2 CapeOX Cape+OX。

注3 SOX S-1+OX。OX 130mg/m<sup>2</sup> 3週毎に繰り返す；S-1 体表面積に応じて40～60mg/回 1日2回内服 2週内服1週休薬 3週毎に繰り返す。

注4 FOLFIRI Infusional 5-FU+*LV*+IRI。

注5 FOLFOXIRI Infusional 5-FU+*LV*+IRI+OX。IRI 165\*mg/m<sup>2</sup>；OX 85mg/m<sup>2</sup>；OXと同時に*LV* 200mg/m<sup>2</sup>；5-FU 3,200\*\*mg/m<sup>2</sup>を点滴静注：2週毎に繰り返す。（\*IRIの添付文書の用法・用量では、150mg/m<sup>2</sup>とあるが、年齢、症状により適宜増減するとある。  
\*\*5-FU注の添付文書の用法・用量では3,000mg/m<sup>2</sup>までとある。）

注6 IRIS S-1+IRI。IRI 125mg/m<sup>2</sup> 2週毎に繰り返す；S-1 体表面積に応じて40～60mg/回 1日2回内服 2週内服2週休薬 4週毎に繰り返す。

注7 regorafenib 160mg/body 1日1回内服 3週内服1週休薬 4週毎に繰り返す。

注8 TAS-102 35mg/m<sup>2</sup>/回 1日2回内服 5日内服2日休薬を2回繰り返したのち14日休薬 4週毎に繰り返す。

## コメント

- ① 全身化学療法の適応となる転移部位は肝、肺、リンパ節、腹膜、局所などがある。骨転移、脳転移に対しては手術療法あるいは放射線療法を考慮する。
- ② 治療実施上の注意点
  - PS 3～PS 4注9、あるいは高度の臓器障害を有する患者は原則的には化学療法の適応外である。あえて化学療法を行う場合は、予測されるリスクとベネフィットについて十分なインフォームド・コンセントを行う必要がある。
  - 治療前にはPS、バイタルサイン、体重、発熱の有無、自覚症状、血液検査結果、尿検査所見、身体所見等を確認し、投与不可と判断される異常を認めた場合は治療の延期を考慮する。
  - 治療継続時には前項のほか、前回投与時後の治療関連有害事象や腫瘍関連症状等を検討して抗癌薬投与の継続の可否を判断し、また適宜減量などを考慮する。
  - 治療コースを繰り返す場合には、蓄積性の有害事象（神経障害、食欲不振、倦怠感、下痢、皮膚障害、味覚障害など）に注意する。必要であれば全治療、あるいは原因となる薬剤を中断して回復を待つ。
  - 有害事象の評価には有害事象共通用語規準（CTCAE）を用いることが望ましい。

- 前治療コースで重篤な有害事象が発現した場合でも、一定の基準に回復した後に評価を行い、有効性が期待できれば投与量の減量・投与間隔の延長などの対策を講じて治療を継続することは可能である。
  - 治療効果は、CT、MRIなどの適切な画像診断を用いて判定する。奏効度の判定には、RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) ガイドラインを用いることが望ましい。
  - RECIST または臨床的に明らかな病状の増悪、重篤な有害事象の発生、患者の拒否のない限り、治療スケジュールを遵守して治療を継続することが望ましい。
- ③ OX を使用する際には蓄積性の神経毒性に留意が必要である。Grade 3 の神経毒性に至る前までに投与を控えるのが望ましいが、治療効果が持続している場合には、OPTIMOX-1 試験でも示されたように、Infusional 5-FU+FLV に切り替えるなどの対応を考慮する。病状が増悪し、神経毒性が Grade 1 以下に改善すれば OX の再導入を考慮する。
  - ④ IRI を使用する際には、Gilbert 症候群などの体質性黄疸や血清ビリルビン高値の患者には十分な注意が必要である。本剤の代謝酵素の遺伝子多型と毒性との関係が示唆されている (サイドメモ参照)。
  - ⑤ 強力な治療が適応となる患者であっても、腫瘍進行が緩徐と判断される症例または重篤な有害事象の発生を好まない患者などに対しては、一次治療として Infusional 5-FU+FLV+Bmab, Infusional 5-FU+FLV, Cape+Bmab, Cape, S-1+Bmab, S-1, UFT+LV+Bmab, UFT+LV などを選択肢となり得る。
  - ⑥ 強力な治療が適応とならない患者には、Infusional 5-FU+FLV+Bmab, Infusional 5-FU+FLV, Cape+Bmab, Cape, S-1+Bmab, S-1, UFT+LV+Bmab, UFT+LVなどを考慮する。
  - ⑦ 分子標的治療薬の使い分けの明確なコンセンサスは得られていない。また、分子標的治療薬の同時併用 (Bmab と Cmab または Bmab と Pmab) は、一次治療例を対象とした 2 つのランダム化比較試験から毒性増強と効果減弱が示されており、同時併用は行うべきでない。
  - ⑧ Rmab の有効性と安全性は、RAISE 試験\*に基づいて評価されたもので、国内では 5-FU, FLV, IRI との併用で承認されている。また、添付文書にも記載されているように、術後補助化学療法および一次治療における有効性と安全性は確立していない。また、PS 0 または PS 1 のみで確認され、PS 2~PS 4 の患者に対する有効性と安全性は第 III 相臨床試験において評価されていないことに留意する必要がある。

\*RAISE 試験は、切除不能進行再発大腸癌を対象としてフッ化ピリミジン剤、OX、Bmab 併用の一次治療後の病勢進行に対する FOLFIRI+Rmab の有効性と安全性を FOLFIRI+placebo と比較検討した国際共同第 III 相臨床試験である。

- ⑨ regorafenib の有効性と安全性は、CORRECT 試験に基づいて評価されたもので、添付文書にも記載されているように、一次治療および二次治療における有効性と安全性は確立していない。また、PS 0 または PS 1 のみで確認され、PS 2～PS 4 の患者に対する有効性と安全性は評価されていないことに留意する必要がある。

- ⑩ TAS-102 の有効性と安全性は、J-003 試験\*および RECURSE 試験\*\*に基づいて評価されたもので、添付文書にも記載されているように、一次治療および二次治療における有効性と安全性は確立していない。また、PS 0 または PS 1 のみで確認され、PS 2～PS 4 の患者に対する有効性と安全性は第 III 相臨床試験において評価されていないことに留意する必要がある。

\*J-003 試験は、切除不能進行再発大腸癌を対象として標準的な化学療法後〔フッ化ピリミジン剤、OX、IRI〕の病勢進行に対する TAS-102 単剤投与の有効性と安全性を placebo と比較検討した国内第 II 相臨床試験である。

\*\*RECURSE 試験は、切除不能進行再発大腸癌を対象として標準的な化学療法後〔フッ化ピリミジン剤、OX、IRI、Bmab、Cmab/Pmab (KRAS 遺伝子野生型のみ)〕の病勢進行に対する TAS-102 単剤投与の有効性と安全性を placebo と比較検討した国際共同第 III 相臨床試験である。

- ⑪ 肝転移に対する肝動注療法の腫瘍縮小率は高いが、生存期間において全身投与を上回る有効性は示されていない。(CQ 17)
- ⑫ RAS (KRAS/NRAS) 遺伝子変異は切除不能大腸癌患者の約 50%に認められ、これらの変異を有する症例に対して Cmab, Pmab の効果が期待できないことが報告されている。従って切除不能進行再発大腸癌の全身化学療法前（一次治療前）に RAS (KRAS/NRAS) 遺伝子検査を行うことが望ましいが、少なくとも抗 EGFR 抗体薬の投与を行う際には事前に同遺伝子検査を行い変異の有無を確認した上で Cmab, Pmab の投与対象となり得るかどうか判断する必要がある。2015年4月 RAS(KRAS/NRAS) 遺伝子検査が保険償還された。

- ⑬ 欧米のデータによると、BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異は切除不能大腸癌患者の約 10%に認められ、これらの変異を有する症例は化学療法の有効性が乏しく予後が極めて不良であることが報告されている。最近、TRIBE 試験\*におけるサブグループ解析において、BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異を有する症例に対して FOLFOXIRI+Bmab 療法の有効性が示唆されている。2016年2月時点、NCCN ガイドラインでは BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異例

に対しては抗 EGFR 抗体 (Cmab, Pmab) の治療効果が期待できない可能性が高いため、切除不能大腸癌症例に対する *RAS* 遺伝子検査と同様に *BRAF*<sup>V600E</sup> 遺伝子検査を実施することが推奨されているが、本邦では切除不能大腸癌患者に対する *BRAF*<sup>V600E</sup> 遺伝子検査は保険償還されていない。

\*TRIBE 試験は、切除不能進行再発大腸癌初回治療例を対象として

FOLFOXIRI+Bmab と FOLFIRI+Bmab の有効性、安全性を比較検討した海外第 III 相臨床試験である。

- ⑭ MSI-high (マイクロサテライト不安定性陽性) は MMR (ミスマッチ修復) 遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とするリンチ症候群の大腸癌や、*MLH1* 遺伝子の後天的な異常メチル化を原因とする散発性大腸癌に認められ、欧米のデータによると切除不能大腸癌の約 5% に MSI-high を認める。これらの遺伝子異常を有する切除不能進行再発例に限定した化学療法の有効性に関するエビデンスは確立されておらず、現状、散発性大腸癌に一般的に用いられるレジメンが適応となる。最近、MSI-high が切除不能進行再発例における予後不良因子である可能性や、これらの症例に対する抗 PD-1 抗体の有効性が報告されている。2016 年 2 月時点 NCCN ガイドラインでは、リンチ症候群のスクリーニングとして 70 歳以下の大腸癌症例、および 70 歳を越える大腸癌でベセスダガイドラインに抵触する症例、Stage II 結腸癌の予後良好因子、および術後補助 5-FU 単独療法の無効予測因子として MMR 遺伝子検査や MSI 検査を実施することが推奨されている。本邦ではリンチ症候群が疑われる患者に対してのみ MSI 検査が保険償還されており、リンチ症候群の診断手順については遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2017 年版に詳細が記載されている。

## 注 9 PS

ECOG の performance status (PS) の日本語訳。

Grade	performance status
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の 50% 以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の 50% 以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

この基準は全身状態の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。

## 追加文献案

### 1) 補助化学療法

1. Shimada Y, Hamaguchi T, Mizusawa J, et al.: Randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with oral uracil and tegafur plus leucovorin versus intravenous fluorouracil and levofolinate in patients with stage III colorectal cancer who have undergone Japanese D2/D3 lymph node dissection: Final results of JCOG0205. *European Journal of Cancer* 50: 2231– 2240, 2014 doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.05.025>
2. Yoshida M, Ishiguro M, Ikejiri K, et al.: S-1 as adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a randomized phase III study (ACTS-CC trial). *Annals of Oncology* 25: 1743–1749, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu232
3. Hamaguchi T, Shimada Y, Mizusawa J, et al.: Randomized phase III study of adjuvant chemotherapy with S-1 versus capecitabine in patients with stage III colon cancer: Results of Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0910) . #3512 ASCO, 2015
4. Sadahiro S, Tsuchiya T, Sasaki K, et al.: Randomized phase III trial of treatment duration for oral uracil and tegafur plus leucovorin as adjuvant chemotherapy for patients with stage IIB/III colon cancer: final results of JFMC33-0502. *Annals of Oncology* 26: 2274–2280, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv358
5. Kotaka M, Yoshino T, Oba K, et al. : Initial safety report on the tolerability of modified FOLFOX6 as adjuvant therapy in patients with curatively resected stage II or III colon cancer (JFMC41-1001-C2: JOIN trial). *Cancer Chemother Pharmacol.* 76:75-84, 2015 doi: 10.1007/s00280-015-2757-0
6. Midgley RS, Love S, Tomlinson I, et al. : Final results from QUASAR2, a multicentre, international, randomised phase III trial of capecitabine +/- bevacizumab (BEV) in the adjuvant setting of stage II/III colorectal cancer (CRC). #LBA12 ESMO, 2014
7. Oki E, Murata A, Yoshida K, et al.: A randomized phase III trial comparing S-1 versus UFT as adjuvant chemotherapy for stage II/III rectal cancer (JFMC35-C1: ACTS-RC). *Ann Oncol.* 2016 Apr 7. [Epub ahead of print] PMID: 27056996

## 追加文献案

### 2) 切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法

1. (RAS) Taniguchi H, Yamazaki K, Yoshino T, et al. Japanese Society of Medical Oncology Clinical Guidelines: RAS (KRAS/NRAS) mutation testing in colorectal cancer patients. *Cancer Sci* 2015; **106**(3): 324-7.
2. (SOFT) Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, et al. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; **14**(13): 1278-86.
3. (RAISE) Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; **16**(5): 499-508.
4. (J-003) Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *The lancet oncology* 2012; **13**(10): 993-1001.
5. (RECURSE) Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; **372**(20): 1909-19.
6. (TRIBE) Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; **371**(17): 1609-18.
7. (TRIBE-BRAF) Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014; **50**(1): 57-63.
8. (TRIBE-OS) Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015; **16**(13): 1306-15.
9. (BRAF, MSI) Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled

analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014; **20**(20): 5322-30.

10. (PD-1 抗体) Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; **372**(26): 2509-20.
11. (NCCN guideline)
12. (FOLFIRI+Bmab) Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H et al. Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Ann Oncol* 2016.