特集 主題Ⅰ：大腸癌に対する化学療法の進歩と最近の話題

Ⅳ．結腸癌に対する術後補助化学療法

植村 守 加藤 健志 三宅 正和 宮崎 道彦 関本 貢嗣

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター外科

Stage Ⅲ結腸癌に対する術後補助化学療法は、種々の臨床試験を経て意義が確立され、本邦のガイドラインにも標準治療として明記されている。

治療レジメンに関してはオキサリプラチン（OX）の上乗せ効果が示されて以降は、ベバシズマブやセツキシマブといった分子標的治療薬の上乗せ効果が否定され、新たな治療レジメンの早期確立は難しい現状である。

OX 併用レジメンの有用性が示された一方、末梢神経障害の発現が臨床上大きな問題になっており、補助化学療法の有効性を担保しつつ、治療期間を短縮し有害事象の負担軽減のために IDEA が計画され、補助化学療法が開始より 3 ヶ月経った時点で、治療レジメンや再発リスクによっては、治療を終了させたり、OX を中止させたりする根拠になり得る結果であった。

また、IDEA 試験の結果に示されたように、結腸癌術後補助化学療法における個別化医療の重要性が明らかになってきている。

索引用語：術後補助化学療法、結腸癌、IDEA 試験、ACHIEVE 試験

はじめに

術後補助化学療法は、手術にて 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ために施行される全身化学用法であり¹⁾、本邦の大腸癌治療ガイドラインでは、その適応は R0 切除が行われた Stage Ⅲ大腸癌症例とされ、いわゆる high risk Stage Ⅱ大腸癌には十分なインフォームド・コンセントのもとに、適応を考慮すると記されている²⁾。しかしながら、現在のところ high risk Stage Ⅱの症例に対しては確定的なエビデンスがなく、明確な上乗せ効果が不明であるというのが現状である。大腸癌治療切除後の再発率は Stage と有意に関連しているが、たとえ同じ Stage であったとしても、予後の異なる集団が存在するため、Stage に基づいた画一的な治療方針決定には自ずとその限界があるといわざるを得ない。この点が、さらなる治療成績向上に向けた、今後の重要課題の 1 つであるといえる。

本稿では、近年の結腸癌術後補助化学療法に関する臨床試験の結果とその解釈を述べ、さらに今後重要性を増していくと思われる個別化医療に関して概説する。

結腸癌に対する補助化学療法の変遷

結腸癌に対する補助化学療法は、臨床試験の結果をもとに改良が加えられてきた。Intergroup (INT)-0035 試験により 5-FU+レバミゾール（LEV）を使用した術後補助化学療法の有用性が示され³⁾、その後、NSABP C-04⁴⁾、asjCCA-01⁵⁾などの各試験によって 5-FU+Leucovorin（LV）が 5-FU+LEV に代わり標準治療とされるようになった。

さらに、MOSAIC 試験や⁶⁾、NO16968 試験の結果⁷⁾から、オキサリプラチン（OX）の上乗せ効果が示され、OX 併用の補助化学療法が標準治療となった。しかし CALGB 89803 試験⁸⁾、PETACC-3 試験⁹⁾、ACCORD02 試験¹⁰⁾で 5FU/LV に対するイリノテカンの上乗せ効果が検討されたが、上乗せ効果は証明されなかった。さらに NSABP C-08 試験¹¹⁾、AVANT 試験¹²⁾で Bevacizumab の、NCCTG intergroup N0147 試験¹³⁾で Cetuximab の FOLFOX に対する上乗せ効果は証明されなかった。また、治療対象症例としては、Dukes'B/C 結腸癌に対する術後補助化学療法として 5-FU+LV 療法を検討した 3 試験の

Yoshino T, et al.: 2017 ESMO #LBA24

図1 ACHIEVE: 試験デザイン

pooled 解析である IMPACT (International Multi-centre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials) 研究の結果¹⁴⁾, Dukes'C で補助化学療法の有用性を示したことなどから Stage III の症例を治療対象とするようになってきた。

術後補助化学療法の至適投与期間に関しては1990年代初頭には12ヵ月投与が中心で、コンセンサスは確立されてない状況であったが、1998年のO'Connellらの報告により¹⁵⁾至適治療期間は6ヵ月が標準になった。これは、結腸癌患者915例を対象に5-FUに対するbiochemical modulator (LEV vs LV)の併用効果と治療期間(6ヵ月 vs 12ヵ月)を検討したもので、6ヵ月群と12ヵ月群との生存率に有意差がないという報告であった。

前述のような背景のもと、OX併用療法より強力な治療法の開発が困難な状況であり、化学療法終了後も遷延する末梢神経障害が問題となる中、後述のような治療期間の短縮を検討するプロスペクティブな国際的統合解析プロジェクトが企画された。今後標準的な治療期間に関して有益な情報源となり得るばかりでなく、術後補助化学療法の個別化の必要性が明らかになってきている。

ACHIEVE 試験 (図1)

ACHIEVE 試験は、本邦における Stage III 結腸癌に対する術後補助化学療法として FOLFOX または

CAPOX の投与期間について、6ヵ月間投与と3ヵ月間とを比較した無作為化第Ⅲ相比較臨床試験である。本試験は後述する国際共同の IDEA collaboration の1つである。単体試験としては統計学的な症例数設定が行われていないことから、本試験のみで結論を導くことは出来ないが、1,200例を超える大規模な第Ⅲ相試験であり、有用な情報を含む臨床試験である。本試験は、Stage IIIの盲腸から直腸S状部に病変を有する大腸腺癌に対し、根治度Aの手術が施行された患者を対象に、術後補助化学療法として、CAPOX または FOLFOX 療法を担当医が選択し、標準治療群 [6ヵ月群; mFOLFOX6 療法 (2週毎, 12コース) もしくは CAPOX 療法 (3週毎, 8コース)], または試験治療群 [3ヵ月群; mFOLFOX6 療法 (2週毎, 6コース) もしくは CAPOX 療法 (3週毎, 4コース)] に1:1で割り付けたものである。2012年8月～2014年6月の間に1,313例が登録され、解析対象は1,291例であった。

主要評価項目であるDFSは、観察期間中央値39.0ヵ月において、3年DFS割合が6ヵ月群77.9% (95% CI: 74.4-80.9), 3ヵ月群79.5% (95% CI: 76.2-82.4)であった (HR=0.95, 95% CI: 0.76-1.20) (図2)。再発リスク別のサブグループ解析では、低リスク群 (T1-3かつN1) における3年DFS割合は6ヵ月群87.3% (95% CI: 83.3-90.5), 3ヵ月群90.5% (95% CI: 87.0-93.1)であり (HR=0.81, 95% CI: 0.53-1.24),

図2 ACHIEVE : Overall DFS (mITT, N=1,291)

図3 ACHIEVE : DFS by Risk (T and N Stage)

高リスク群 (T4 または N2) では 6 ヶ月群 66.5% (95% CI: 60.6-71.7), 3 ヶ月群 65.4% (95% CI: 59.6-70.7) であった (HR=1.07, 95% CI: 0.81-1.40) (図 3)。

サブ解析結果

治療レジメン別の解析では, mFOLFOX6 群における 3 年 DFS 割合は 6 ヶ月群 72.3% (95% CI: 64.5-78.7), 3 ヶ月群 73.9% (95% CI: 66.4-80.0) であり (HR=1.07, 95% CI: 0.71-1.60), CAPOX 群では 6 ヶ月群 79.7% (95% CI: 75.8-83.1), 3 ヶ月群 81.4% (95% CI: 77.6-84.6) であった (HR=0.90, 95% CI: 0.68-1.20) (図 4)。リスク分類/治療レジメン別の層

別解析の結果は, 図 5 の通りであった。

有害事象は 3 ヶ月群が 6 ヶ月と比較して約 1/3 に減少し, 特に末梢神経障害については図 6 のようにレジメンに関係なく 3 ヶ月群で大幅に減少してる。また化学療法終了後末梢神経障害は図 7 に示されているように漸減するが, 3 ヶ月群ではレジメン別で差はないが, 6 ヶ月群では FOLFOX 群で末梢神経障害が遷延している。

ACHIEVE 試験の解釈

本試験では, 治療レジメンやリスク分類に応じて 3 ヶ月間投与は 6 ヶ月間投与に劣らない可能性が示

Yoshino T, et al.: 2017 ESMO #LBA24

図4 ACHIEVE : DFS by Regimen

Yoshino T, et al.: 2017 ESMO #LBA24

図5 ACHIEVE : DFS by Risk and Regimen

Kotaka M, et al. ESMO Open 3, 2018

図6 ACHIEVE：末梢神経障害

Takeuchi S, et al. WCGC2018, #O-028

図7 ACHIEVE：レジメン別の持続性末梢神経障害平均グレード推移

唆される結果となり、低リスク患者では、3ヵ月間、高リスク患者では6ヵ月の治療期間といった、症例に応じた治療期間設定の必要性に関しても今後考慮していくべきではないかと考えられる。また、オキサリプラチンに特有の神経毒性に関しては、Grade 2以上の神経毒性発現頻度は、3ヵ月群14%、6ヵ月群37% ($p<0.001$)、Grade 3以上の神経毒性はそれぞれ0.9%、6% ($p<0.001$)であり、3ヵ月群で有意に低値であった。これらの結果は後述の IDEA

統合解析と一致しており、再現性のある結果であるといえる。また、本試験の結果は術後補助化学療法としてFOLFOXに対するCAPOX療法の優位性を示唆するものでもあった。

IDEA collaboration (図8)

前述のようにOX併用レジメンの有用性が示された一方、長期間にわたる末梢神経障害の発現が臨床大きな問題になっており、補助化学療法の有効

- 主要評価項目：無病生存期間（DFS）
DFSの定義：ランダム化から「再発」「二次性大腸癌」「死亡」のいずれか最も早いイベントまでの期間
- 主要解析集団：Modified ITT
mITTとは：ランダム化されて、かつ、少なくとも1回薬剤を投与された患者集団
- サブグループ解析：T因子、N因子、レジメン別の解析

Grothey A, et al. *N Engl J Med* 378: 1177-1188, 2018

図8 IDEA：試験デザインと評価項目

治療後も末梢神経障害が持続する患者が存在
治療期間を短縮し、有害事象の負担を軽減するためにIDEAが計画された

Grothey A, et al. *N Engl J Med* 378: 1177-1188, 2018

図9 IDEAが計画された背景

性を担保しつつ、治療期間を短縮し有害事象の負担軽減のためにIDEAが計画された（図9）。

IDEAは12カ国にまたがった6つの無作為化第Ⅲ相試験〔SCOT試験（英国，デンマーク，スペイン，オーストラリア，スウェーデン，ニュージーランド），TOSCA試験（イタリア），CALGB/SWOG C80702試験（米国，カナダ），IDEA France試験（フランス），ACHIEVE試験（日本），HORG試験（ギリシャ）〕をプール解析したものであり（図10），本試験の結果は2017年の米国臨床腫瘍学会年次集

会にて初めて報告され、*N Engl J Med*に報告されている。6つの試験から12,834例のStageⅢ結腸癌症例が抽出され、観察期間中央値は39ヵ月であった。各試験間における患者背景については、T4症例の割合（SCOT試験29%，ACHIEVE試験28%で高率）と、CAPOX投与例の割合（最小はC80702試験0%，最大はACHIEVE試験75%）において偏りが観察されたが、3ヵ月群と6ヵ月群、FOLFOX投与例とCAPOX投与例における患者背景はバランスがとれていた（図11），また、IDEAではT1-3 N1

試験名	結腸癌 Stage III	結腸癌 Stage II	直腸癌 Stage II/III	規定された治療レジメン		
				CAPOX	FOLFOX4	mFOLFOX6
ACHIEVE	●			●		●
CALGB 80702	●					●
HORG	●	●		●	●	
IDEA France	●			●		●
SCOT	●	●	●	●		●
TOSCA	●	●		●	●	
IDEA	●			●	●	●

IDEAは6つの前向き第Ⅲ相試験の統合解析
解析対象はStageⅢのみ、CALGB80702は「mFOLFOX6」しか規定されていない

Grothey A, et al. *N Engl J Med* 378: 1177-1188, 2018

図 10 IDEA Collaboration
International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy

項目		試験						
		TOSCA N=2,402	SCOT N=3,983	IDEA France N=2,010	C80702 N=2,440	HORG N=708	ACHIEVE N=1,291	全体 N=12,834
T因子	T1	3.2%	3.2%	3.9%	5.5%	0.1%	5.8%	3.8%
	T2	9.8%	8.4%	8.0%	11.8%	8.5%	9.2%	9.3%
	T3	73.8%	58.9%	69.6%	65.5%	77.5%	56.9%	65.5%
	T4	12.1%	29.5%	18.5%	14.7%	13.6%	28.1%	20.7%
	不明	1.1%	<0.1%	0.0%	2.5%	0.3%	0.0%	0.7%
N因子	N1	72.8%	69.0%	74.7%	71.3%	66.7%	74.3%	71.4%
	N2	26.5%	31.0%	25.2%	25.8%	32.5%	25.7%	27.8%
	不明	0.7%	<0.1%	0.1%	2.9%	0.8%	0.0%	0.8%
リスク グループ	T1-3 N1	65.5%	51.0%	62.0%	63.6%	59.1%	55.6%	58.7%
	T4またはN2	34.5%	49.0%	38.0%	36.4%	40.9%	44.4%	41.3%
化学療法	CAPOX	35.0%	66.5%	10.0%	0	58.2%	75.1%	39.5%
	FOLFOX	65.0%	33.5%	90.0%	100.0%	41.8%	24.9%	60.5%
追跡期間中央値		61.7 ヶ月	36.8 ヶ月	51.3 ヶ月	34.9 ヶ月	47.5 ヶ月	36.7 ヶ月	41.8 ヶ月

IDEAでは、T1-3 N1をLow risk、T4またはN2をHigh riskと定義
T4、N2、レジメン割合は試験間でバラつきあり、IDEA全体ではCAPOXが40%

Grothey A, et al. *N Engl J Med* 378: 1177-1188, 2018

図 11 IDEA：患者背景（抜粋）

を Low risk, T4 または N2 を High risk と定義された。

治療完遂率は、3 ヶ月群が6 ヶ月群と比べて FOLFOX 投与例（治療完遂率 89 % vs. 70 %）、CAPOX 投与例（同 85 % vs. 64 %）のいずれにおいても良好であった（図 12）。また、有害事象に関し

ては、Grade2 以上の末梢神経障害の発現頻度は 3 ヶ月群が 6 ヶ月群と比べて FOLFOX 投与例（17 % vs. 48 % , $p<0.0001$ ）、CAPOX 投与例（14 % vs. 45 % , $p<0.0001$ ）のいずれにおいても有意に低率であった（図 13）。

主要評価項目である DFS は、3 年 DFS 割合が

■ FOLFOX 3ヵ月群 ■ FOLFOX 6ヵ月群 ■ CAPOX 3ヵ月群 ■ CAPOX 6ヵ月群

治療完遂率, OX, FPの相対用量強度は6ヵ月と3ヵ月で有意差あり
(いずれも $p<0.001$)

Grothey A, et al. *N Engl J Med* 378: 1177-1188, 2018

図12 IDEA：治療完遂率, Dose intensity

		FOLFOX %				CAPOX %			
		Grade 0/1	Grade 2	Grade 3/4	P値	Grade 0/1	Grade 2	Grade 3/4	P値
全有害事象	3M	30.7	31.6	37.6	<0.001	35.0	40.8	24.2	<0.001
	6M	11.0	32.1	56.9		14.6	48.5	36.9	
末梢神経障害	3M	83.4	14.1	2.5	<0.001	85.8	11.6	2.6	<0.001
	6M	52.2	31.8	15.9		55.0	36.0	8.9	
下痢	3M	83.8	11.4	4.7	<0.001	82.8	9.8	7.4	0.01
	6M	79.8	13.0	7.2		78.5	12.7	8.8	
好中球減少症	3M	66.4	13.4	20.3	<0.001	73.4	18.9	7.7	<0.001
	6M	54.1	19.4	26.6		61.2	26.8	11.9	
血小板減少症	3M	92.0	7.1	1.0	<0.001	90.3	7.6	2.1	<0.001
	6M	85.0	13.2	1.8		80.7	15.1	4.2	
悪心	3M	87.6	10.8	1.6	<0.001	87.4	9.6	3.0	0.02
	6M	81.5	16.3	2.2		83.3	13.6	3.1	
嘔吐	3M	94.6	4.2	1.3	0.29	94.0	3.9	2.0	0.91
	6M	93.6	5.0	1.3		93.5	5.2	1.3	
粘膜炎	3M	95.2	4.1	0.7	<0.001	97.1	2.6	0.3	0.007
	6M	91.4	6.9	1.6		95.1	4.0	0.9	
疲労	3M	87.4	10.9	1.7	<0.001	92.3	6.7	1.0	<0.001
	6M	79.6	16.3	4.1		86.4	10.8	2.8	
手足症候群	3M	98.7	1.3	0.0	0.03	94.4	4.9	0.7	<0.001
	6M	96.1	3.6	0.3		86.2	11.2	2.6	

3ヵ月群はほぼ全てのAEが有意に低減 末梢神経障害もG2以上が約1/3に低減

Grothey A, et al. *N Engl J Med* 378: 1177-1188, 2018

図13 IDEA：有害事象（抜粋）

Grothey A, et al. *N Engl J Med* 378: 1177-1188, 2018

図14 IDEA: DFS (主要評価項目, mITT)

T因子、N因子それぞれでの解析は事前規定、リスク別の解析は探索的解析

Grothey A, et al. *N Engl J Med* 378: 1177-1188, 2018

図15 IDEA: リスク別DFS

3ヵ月群 74.6%, 6ヵ月群 75.5%であり (HR=1.07, 95% CI: 1.00-1.15), 6ヵ月群に対する3ヵ月群の非劣性は非劣性マージン 1.12 を上回り非劣性を証明することは出来なかった (図14)。この非劣性マージンは MOSAIC 試験での OX 上乗せ効果の 1/2 とし、有効性が 1/2 減少することまで許容するものとして設定された。

腫瘍の壁深達度とリンパ節転移から低リスク例 (T1-3 かつ N1) と高リスク例 (T4 または N2) に分けて検討したところ、高リスク例における3年DFS割合は、3ヵ月群 62.7%, 6ヵ月群 64.4%であったのに対し、低リスク例では3ヵ月群 83.1%, 6ヵ月群 83.3%であった。また、ハザード比は、高リスク例では3ヵ月群は6ヵ月群に比べて劣っていたが

レジメン間で大きな違いが生じた レジメン間での交互作用は $p=0.006$
 なお、サブグループ解析においても非劣性マージン1.12を用いることを事前に規定

Grothey A, et al. *N Engl J Med* 378: 1177-1188, 2018

図16 IDEA: レジメン別 DFS

(HR=1.12, 95% CI: 1.03-1.23), 低リスク例では3ヵ月群の非劣性が認められた(HR=1.01, 95% CI: 0.90-1.12) (図15)。

治療レジメン別の解析では、FOLFOX 投与例における3年DFS割合は3ヵ月群73.6%, 6ヵ月群76.0%であったのに対し、CAPOX 投与例では3ヵ月群75.9%, 6ヵ月群74.8%であった。ハザード比は、FOLFOX 投与例では3ヵ月群は6ヵ月群と比べて劣っていたが(HR=1.16, 95% CI: 1.06-1.26), CAPOX 投与例では3ヵ月群の非劣性が認められた(HR=0.95, 95% CI: 0.85-1.06) (図16)。

リスク分類とレジメン別にDFSを解析しすると、低リスク例におけるFOLFOX 投与例では3ヵ月群の非劣性は認められなかったが(HR=1.10, 95% CI: 0.96-1.26), CAPOX 投与例では3ヵ月群の非劣性が認められた(HR=0.85, 95% CI: 0.71-1.01)。一方、高リスク例におけるFOLFOX 投与例では3ヵ月群は劣性であり(HR=1.20, 95% CI: 1.07-1.35), CAPOX 投与例では両群でほぼ同程度であったが非劣性は認められなかった(HR=1.02, 95% CI: 0.89-1.17) (図17, 18)。

IDEA 試験の解釈

IDEA 試験では12,834例の多数例を集め、生存曲

線がほぼ重なっているにもかかわらず、全体解析では6ヵ月間投与に対する3ヵ月間投与の非劣性は認められなかった。その原因については様々な解析がなされているが、FOLFOX と CAPOX の治療成績は同等であることを前提に試験デザインがなされたが、両レジメンの治療効果には大きな差があり、レジメン間の交互作用が0.006であったことが原因だと分析されている。いずれにしても今後IDEA 試験のような大規模試験を改めて行うことは非現実的である。IDEA ではレジメン別DFSは各試験間で一貫性があり、国・人種を超えて再現性が示されていることから、その結果に関しては信頼性が高いものと考えられる (図19)。したがって全体解析では6ヵ月間投与に対する3ヵ月間投与の非劣性は認められなかったが3ヵ月群では有意な神経毒性の減少を認められ、特に、低リスク例におけるCAPOX では、3ヵ月投与の6ヵ月投与に対する非劣性が認められた(HR=0.85, 95% CI: 0.71-1.01)ことは臨床上重要な意義を持つと考えられた。

本試験結果は統計学的にはnegativeであったが、補助化学療法が開始より3ヵ月経った時点で、治療レジメンや再発リスクによっては、治療を終了させたり、Oxaliplatinを中止させたりする根拠になり得る結果であると考えられる。ただし、本研究では3

図17 IDEA：レジメン×リスク別 DFS

		レジメン								
		CAPOX			FOLFOX			CAPOX/FOLFOX		
		3年DFS (95%CI)		HR (95% CI)	3年DFS (95%CI)		HR (95% CI)	3年DFS (95%CI)		HR (95% CI)
		3ヵ月群	6ヵ月群		3ヵ月群	6ヵ月群		3ヵ月群	6ヵ月群	
リスク	Low risk ～60%	85.0 (83.1-86.9)	83.1 (81.1-85.2)	0.85 (0.71-1.01)	81.9 (80.2-83.6)	83.5 (81.9-85.1)	1.10 (0.96-1.26)	83.1 (81.8-84.4)	83.3 (82.1-84.6)	1.01 (0.90-1.12)
	High risk ～40%	64.1 (61.3-67.1)	64.0 (61.2-67.0)	1.02 (0.89-1.17)	61.5 (58.9-64.1)	64.7 (62.2-67.3)	1.20 (1.07-1.35)	62.7 (60.8-64.4)	64.4 (62.6-66.4)	1.12 (1.03-1.23)
	合計	75.9 (74.2-77.6)	74.8 (73.1-76.6)	0.95 (0.85-1.06)	73.6 (72.2-75.1)	76.0 (74.6-77.5)	1.16 (1.06-1.26)	交互作用p値： 0.0061 (レジメン別) 0.11 (リスク別)		

Non-inferior

Not proven

Inferior

Grothey A, et al. N Engl J Med 378: 1177-1188, 2018

図18 IDEA：レジメン×リスク別 DFS 一覧

年 DFS 割合が OS の代替評価項目として使用されたが、本試験結果の確実性を確認するためには長期 OS のデータの確認が必要であるといえる。

個別化医療

大腸癌研究会のプロジェクト研究の1つとして、

レジメン別DFSは試験間で一貫性あり 国・人種を超えて再現性が示されている

Qian Shi, et al. ASCO 2017 #LBA1

図19 IDEA：レジメン別DFS一覧

大腸癌研究会に参加する19施設において治癒切除を受けた大腸癌症例を対象とし、年齢・性別・病変部位・Stage・術前腫瘍マーカーなどの複数因子をもとに再発リスクを計算するシステムであるノモグラムの開発が進められ、今後の個別化医療への情報提供ツールとしての有効性が期待される。

個々の腫瘍の生物学的特徴を利用した個別化医療としては、近年、12個の遺伝子発現を解析して、大腸癌の再発リスクを予測するOncotype Dxが日本人においても有効であることが明らかとなった¹⁶⁾。これは、手術のみを受けたStage II、IIIの大腸癌症例を対象にしたもので、これにより再発リスク予測が症例毎に可能となり、再発リスクに応じた薬剤の選択を可能にすることが期待されている。

おわりに

IDEA試験の結果に示されたように、結腸癌術後補助化学療法における個別化医療の重要性が明らかになってきている。腫瘍因子、患者因子など複数の因子を考慮に入れたエビデンスに基づいた治療選択が必要であるといえる。

本論文内容に関する著者の利益相反：加藤健志（中外製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、バイエル

薬品株式会社、株式会社ヤクルト本社、日本イーライリリー株式会社）

文 献

- 1) NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 264 : 1444-1450, 1990
- 2) Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, et al: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol 23 : 1-34, 2018
- 3) Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. Ann Intern Med 122 : 321-326, 1995
- 4) Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al: Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. J Clin Oncol 17 : 3553-3559, 1999
- 5) Porschen R, Bermann A, Löffler T, et al: Fluorouracil plus leucovorin as effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: results of the trial adjCCA-01. J Clin Oncol 19 : 1787-1794, 2001
- 6) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 350 : 2343-2351, 2004

- 7) Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al: Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 29 : 1465-1471, 2011
- 8) Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al: Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 25 : 3456-3461, 2007
- 9) Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al: Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 27 : 3117-3125, 2009
- 10) Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al: A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 20 : 674-680, 2009
- 11) Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al: Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 29 : 11-16, 2011
- 12) de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, et al: Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 13 : 1225-1233, 2012
- 13) Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al: Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 307 : 1383-1393, 2012
- 14) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 345 : 939-944, 1995
- 15) O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, et al: Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 16 : 295-300, 1998
- 16) Yamanaka T, Oki E, Yamazaki K, et al: 12-Gene Recurrence Score Assay Stratifies the Recurrence Risk in Stage II/III Colon Cancer With Surgery Alone: The SUNRISE Study. *J Clin Oncol* 34 : 2906-2913, 2016

Adjuvant Chemotherapy for Curatively Resected Colon Cancer

Mamoru Uemura, Takeshi Kato, Masakazu Miyake, Michihiko Miyazaki and Mitsugu Sekimoto

Department of Surgery, National Hospital Organization, Osaka National Hospital

The benefit of adjuvant chemotherapy has been established in curatively resected stage III colon cancer. It is clearly defined as a standard treatment strategy in the guidelines of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. The standard adjuvant chemotherapy regimen for colon cancer has been improved based on findings from several large clinical trials. Since the significant benefit of adding oxaliplatin was proved, it has been difficult to develop an effective regimen because additional effects of bevacizumab or cetuximab were not shown in several trials. Under this situation, oxaliplatin-induced prolonged neuropathy has emerged as a critical issue to be addressed, so several prospective trials were conducted to shorten the duration of oxaliplatin treatment.

A prospective, pre-planned pooled analysis of 6 concurrently conducted randomized phase III trials (IDEA collaboration) including the ACHIEVE trial was performed to evaluate the non-inferiority of 3 months compared with 6 months of adjuvant FOLFOX/XELOX. Though this study was a negative study, the results suggested that it may be possible to adjust the duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer according to the patient's risk and regimen.

The results of the IDEA collaboration study indicate the importance of personalized medicine.

Key words: adjuvant chemotherapy, colon cancer, IDEA collaboration study, ACHIEVE trial

(依頼原稿)