

【総説】

大腸癌の標準的薬物治療の成り立ちと現状について

田村 孝雄

神戸大学医学部附属病院消化器内科*

(平成17年8月29日受付・平成18年4月3日受理)

消化管癌の内科的治療の最近の進歩は目覚しく、進行大腸癌においても有効な薬剤が以前では fluorouracil (5-FU) のみであったが、近年になって irinotecan (CPT-11, カンプト™, トポテシン™) や oxaliplatin (L-OHP, エルプラット™) といった新しい有効な薬剤が開発され、ここ数年は第一選択とすべき治療法が毎年のように更新されている。そして現在の大腸癌に対する各レジメンの生存期間延長への寄与は 5-FU/LV = irinotecan < IFL < FOLFOX = FOLFIRI の順になると考えられており、irinotecan や oxaliplatin と 5-FU の併用レジメンである FOLFIRI と FOLFOX の2つのレジメンが第一選択の標準とすべき治療とされる。さらにこれらのレジメンが開発される過程において、5-FU の持続点滴と bolus 静注の違いや、5-FU と irinotecan の相互作用などいくつかの薬物動態に関する内容も明らかとなってきた。

最近では uracil/tegafur (UFT™), S-1 (TS-1™), capecitabine (Xeloda™) などの経口制癌薬の開発も進み、FOLFOX や FOLFIRI のレジメンのなかに含まれる 5-FU の持続点滴を、利便性の面からもこれらの経口薬で置き換える試みがなされつつある。加えて vascular endothelial growth factor (VEGF) や epidermal growth factor receptor (EGFR) などの働きを阻害する bevacizumab, cetuximab などの分子標的治療薬もヒトでの使用が可能となり、それらも併用することで進行大腸癌の 50% 生存期間は 2 年に達しようとしている。

化学療法を行わなかった場合の進行大腸癌の生存期間がおよそ 3~6 カ月という事実より考えて大腸癌に対する積極的薬物療法の意義が明らかになってきている。

Key words: colorectal cancer, chemotherapy, pharmacokinetics

大腸癌化学療法における key drug は 5-FU, irinotecan, oxaliplatin であるが、本邦での承認販売の開始が 5-FU: 1967 年 10 月, irinotecan: 1994 年 4 月, oxaliplatin: 2005 年 4 月となっている。すなわち 5-FU が約 40 年前に使用され始めて以来その後 30 年間にわたって大腸癌の治療には 5-FU に代わる有効な key drug の出現がなかったことになる。その後 irinotecan は約 10 年前より、oxaliplatin に至っては 2005 年になってはじめて本邦での使用が可能となった。特に oxaliplatin に関しては、本邦における承認が欧米より数年遅れたことで、世界ですでに広く行われていた大腸癌の新しい治療の本邦への導入が遅くなってしまった面も否定できない。この総説においては、大腸癌の標準的治療がどのように確立されてきたのかをそれぞれの key drug の特徴にふれながら論じる。

I. 5-FU

5-FU は前述のように 40 年前から存在する抗癌薬であるが、現在も大腸癌をはじめとした胃癌、食道癌などの消化管癌の化学療法における中心的薬剤であり、欠くことのできない key drug である。主な作用機序はチミジ

ル酸合成酵素の阻害を通じて DNA 合成を抑えることによると考えられ、さらに代謝産物の fluorouridine triphosphate (FUTP) が RNA に転入することや、リボゾーム RNA の形成を阻害することも抗腫瘍効果発現に関与すると考えられている。

5-FU の投与方法に関しては 30 年間の長きにわたって大腸癌の治療に 5-FU に代わる有効な薬剤の出現がなかった結果、さまざまな投与方法の工夫がなされ、いくつかの異なるパターンが存在し、使用される国ごとにそれぞれの投与方法に対するこだわりもみられる。

薬物は一般に薬効の得られる血中濃度以上で、なおかつ重篤な有害事象の出現する血中濃度以下の間 (therapeutic window) の血中濃度になるよう調節して投与されるが、抗癌薬では他の薬剤と比べこの therapeutic window の幅が非常に狭い。そこで 5-FU においても therapeutic window を広げる工夫が行われ、持続点滴投与により therapeutic window が bolus 静注よりも広がるということが知られるようになった¹⁾。そこで投与方法は持続点滴投与方法と bolus 静注法に分けて考えられるようにな

*兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1

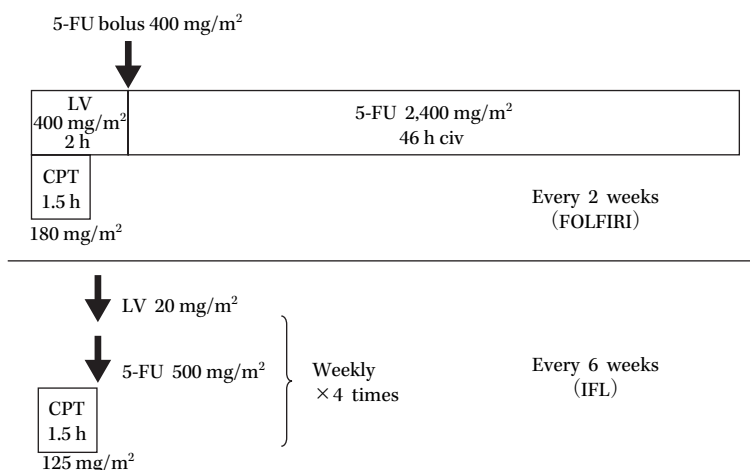


Fig. 1. The upper figure shows FOLFIRI and the lower figure shows IFL. FOLFIRI is irinotecan (CPT) and bolus 5-FU plus leucovorin (LV) followed by 5-FU in 46-hour infusion every 2 weeks on day 1. IFL is irinotecan and bolus 5-FU plus LV on days 1, 8, 15, 22 every 6 weeks. The main difference lies in inclusion of long-term infusion of 5-FU.

り、奏効率、生存期間ともに持続投与の方がわずかながら有意に優れていることが判明している²⁾。しかしながらその有効性の差はほんのわずかであり、持続投与では、患者の拘束時間が長く、カテーテルの留置が必要となる場合もあるなどの不便な点があるため、状況により両者が使い分けられている。さらに、具体的な投与量や投与期間に関しても5-FUには多くのレジメンが考案されており、定まっていないが、これには5-FUの血中薬物動態の個人差や日内変動が大きいことにもその一因があると思われる。われわれが最近まとめたデータでも、5-FUの血中濃度には夕方が高く朝に低くなる日内変動があるが、持続投与の継続日数が長くなればこれらの日内変動幅は減少する。しかしいったん休薬すればこの傾向はリセットされる。また、薬物代謝の個人差も大きく、現状では最も適正な一つの投与方法に理論的に集約することは困難であると考えられている³⁾。このため、多施設共同臨床試験においても5-FUに関しては投与量や投与期間等がいくつかの投与方法から治療者の判断で選択できる形式の臨床試験が少なくない。

大腸癌に対する化学療法の有効性の検討は、このような5-FUの投与方法の研究と平行して行われてきた。そして最初に転移性大腸癌において化学療法施行群と抗癌薬による治療を行わない best supportive care (BSC) 群の比較で Scheithauer⁴⁾らが5-FUによる化学療法施行により、BSC のみの場合に比べ有意に生存期間の延長を認めた結果を報告したことなどにより進行大腸癌への化学療法の有用性が認識されるようになった。

II. Irinotecan (CPT-11)

続いて1990年代後半になって5-FUが無効になった大腸癌症例に対してirinotecanが有効であることが

明らかにされてきた。Irinotecanは抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成され、I型DNAトポイソメラーゼを阻害することによって、DNA合成を阻害する薬剤である。Cunninghamらは5-FU耐性となった症例に対し、irinotecanを投与する群とBSC群を比較し、irinotecan群が有意に生存期間の長いことを示した⁵⁾。さらにRougierらは5-FU耐性となった症例に対しirinotecanを投与する群と5-FUを前治療とは投与方法を変えて継続して用いる群を比較し、irinotecan群の生存期間が有意に長いことを示し、これらにより5-FU耐性大腸癌の2次治療としてirinotecanが有用であると考えられるようになった⁶⁾。これに続いてDouillardらはFOLFIRI (Fig. 1) と呼ばれる5-FU/leucovorin (LV)/irinotecanの3薬剤併用療法を考案し、387例の初回治療例でFOLFIRI群と5-FU/LV群の比較を行った。無増悪生存期間は6.7カ月対4.4カ月 ($P < 0.001$)、奏効率49%対31% ($P < 0.001$)、MST (median survival time 生存期間の中央値) 17.4カ月対14.1カ月 ($P = 0.03$)であり初回治療からFOLFIRIを行った方が有効であった⁷⁾。同様にSaltzらは5-FU/LV/irinotecanの3薬剤併用療法ではあるがFOLFIRIとは投与方法が異なり5-FUの持続点滴を含まない方法であるIFL (Fig. 1) と呼ばれるレジメンと5-FU/LV (Mayo Clinic レジメン) とirinotecan単剤の3群に683症例を無作為に割りつけて比較した。その結果IFLと5-FU/LVの比較では無増悪生存期間は7.0カ月対4.3カ月 ($P = 0.004$)、奏効率は39%対21% ($P < 0.001$)、MSTは14.8カ月対12.6カ月 ($P = 0.04$)であった。5-FU/LV群では臨床試験終了後2次治療として半数以上の症例でirinotecanを受けているにもかかわらず生存期間がIFL群の方が長かったことをみても、

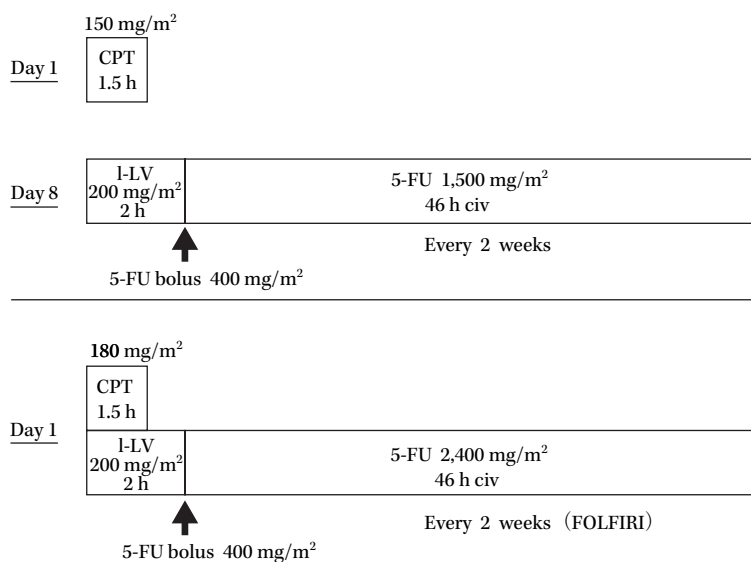


Fig. 2. These figures show the results of phase I study in Japanese patients who received 5-FU, isovorin (1-LV) and irinotecan (CPT). Recommended doses are indicated in these figures. When irinotecan was followed by 5-FU on day 1 like FOLFIRI, the maximum tolerated dose (MTD) in Japan is the same as that in U.S. and Europe (the lower figure). However, when irinotecan was administered on day 1 and 5-FU was administered on day 8 after an interval of a week, the MTD is clearly low (the upper figure).

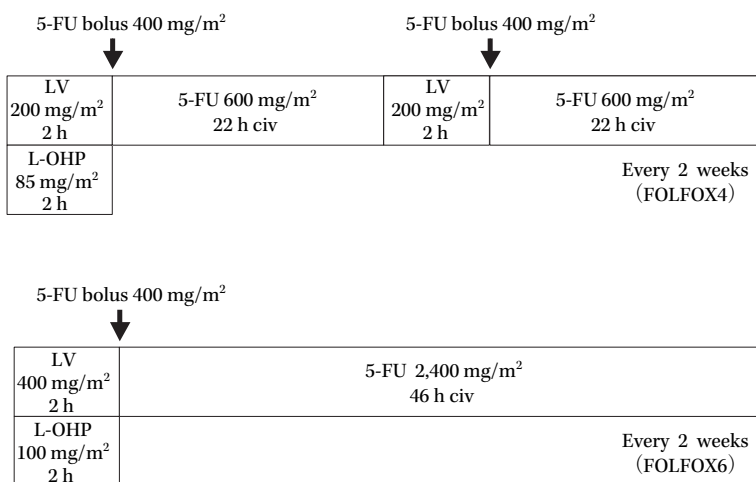


Fig. 3. FOLFOX is oxaliplatin (L-OHP) and bolus 5-FU plus leucovorin (LV) followed by continuous infusional 5-FU every 2 weeks. The upper figure shows FOLFOX4 and the lower figure shows FOLFOX6.

5-FU 耐性となつてから irinotecan を単独で投与するより最初から同時併用の方が有効と考えられた⁸⁾。

このように 5-FU/LV/irinotecan の 3 薬剤併用が第一選択治療として 5-FU/LV や irinotecan 単独投与よりも長期生存が望める結果となり、欧米の多くの臨床腫瘍医が標準的な治療としてこれらのレジメンを用いるようになった。

ところがその後アメリカの NCI 関連の 2 つの独立したグループの IFL を 3 薬剤併用の群として採用した臨床試験 (試験 N9741 および試験 C89803) で予想外に多く IFL 群に早期死亡を認めた。試験 N9741 は転移性大腸癌を対象に行われ、IFL 群と、oxaliplatin/LV/5-FU を 2 週ごとに繰り返す群 (FOLFOX4: 後述) および oxaliplatin/irinotecan を 3 週ごとに繰り返す群 (IROX) の 3 群

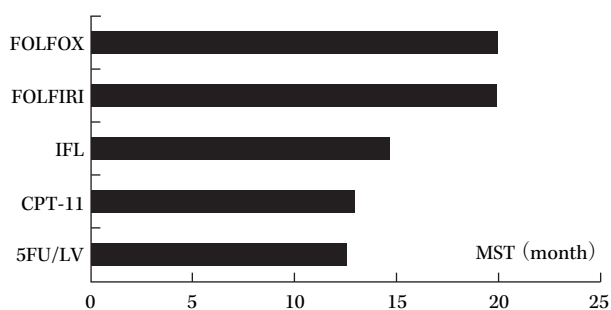


Fig. 4. Comparison of median survival time of typical first-line chemotherapy regimen for advanced colorectal cancer.

LV, leucovorin; CPT-11, irinotecan; IFL, irinotecan, bolus 5-FU, and leucovorin; FOLFIRI, leucovorin, continuous infusional 5-FU, and irinotecan; FOLFOX, leucovorin, continuous infusional 5-FU, and oxaliplatin.

の無作為比較試験である。試験 C89803 は大腸癌の術後 adjuvant 治療として行われ、IFL 群と 5-FU/LV 群の 2 群の無作為比較試験である。これらの試験での治療開始後 60 日以内の死亡症例数は、試験 N9741 では IFL 群で死亡数 13, 死亡率 4.5% で、他の 2 つの群がともに死亡数 5, 死亡率 1.8% であることに比べて高率であった。試験 C89803 においても IFL 群で死亡数 16, 死亡率 2.5% と対照群が死亡数 5, 死亡率 0.8% であることに比べやはり高率であった。有害事象として下痢や吐き気、嘔吐などによる脱水や好中球減少、それらに基づく敗血症、肺塞栓などを認め、早期死亡の多くは 1 コース目の最中に起こった有害事象に関連する死亡である⁹⁾。これらの結果を受けて、IFL はその毒性に注意しなければならないレジメンと考えられるようになった¹⁰⁾。

このような中で興味深いことに、Falcone らは 3 薬剤併用の場合の irinotecan と 5-FU の投与順序が irinotecan の薬物動態や毒性に影響を及ぼすとのデータを報告した¹¹⁾。それによると同じ患者で 5-FU 3,500 mg/m² の 48 時間持続投与を先に行った後 irinotecan を点滴した場合と逆に irinotecan を点滴した後に 5-FU の 48 時間持続点滴する 2 通りの投与方法を irinotecan の投与量を増量していく第 I 相試験のデザインで検討している。その結果、5-FU を先に投与した場合の irinotecan の maximum tolerated dose (MTD) は 300 mg/m² で irinotecan を先に投与した場合の irinotecan の MTD は 450 mg/m² であった。有害事象に関しても grade 3~4 (WHO criteria) についてみると irinotecan を先に投与した群は後に投与した群に比べ嘔吐 (0% 対 9%)、下痢 (4% 対 17%)、口内炎 (0% 対 9%)、好中球減少 (22% 対 39%) と irinotecan を先に投与した群で圧倒的に少なかった。また、irinotecan の活性代謝産物の SN-38 の area under the concentration-versus-time curve (AUC) は irinotecan を先に投与した方が後で投与する

より 40.1% も低かった。これらの結果により同じ 3 薬剤併用でありながら、IFL でのみ早期死亡が問題となり irinotecan を先に投与してから後に 5-FU の持続を投与する形の FOLFIRI では毒性が軽く早期死亡も少なかった理由を説明できるかもしれない。

さらに 2005 年日本臨床腫瘍学会で発表されたほぼ同じグループで行われた日本人における 3 薬剤併用の適正投与量を検討した 2 つの第 I 相試験を比べると面白いことがわかる¹²⁾¹³⁾ (Fig. 2)。すなわち、一般的な投与方法での FOLFIRI では海外と同じ用量の治療が日本人に対しても可能なのに対し、irinotecan と 5-FU の相互作用を避ける目的でこれらを 1 週目と 2 週目に分離して投与した第 I 相試験では、5-FU の推奨投与量が 2,400 mg/m² から 1,500 mg/m²、irinotecan が 180 mg/m² から 150 mg/m² と明らかに少なく、これらの現象も同様の相互作用で起こっていると思われる。このように複数の抗癌薬を投与する場合その相互作用が無視できない場合が散見され、irinotecan と 5-FU の組み合わせでは、cisplatin (CDDP) をパクリタキセルの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合よりパクリタキセルのクリアランスが低下しパクリタキセルの血中濃度が上昇することで骨髄抑制が増強するおそれがあるという典型例と同様に注意が必要である。

III. Oxaliplatin

本邦で開発された oxaliplatin は第三世代の白金化合物に分類され、癌細胞内の DNA 鎖と共有結合することで DNA 鎖内および鎖間の両者に白金-DNA 架橋を形成し DNA の複製および転写を阻害する。さらに CDDP 耐性癌細胞株に対しても抗腫瘍作用をもつことや¹⁴⁾、5-FU に交叉耐性をもたないこと、5-FU と併用で相乗作用が認められることなどが知られている¹⁵⁾。用量制限毒性 (DLT) は冷たいものに接触することによって誘発もしくは悪化する特異的な神経毒性であり、白金化合物にしばしばみられる腎毒性はきわめて軽微のようである。脱毛が少ないことも第 II 相試験の結果で強調されている。

この oxaliplatin は大腸癌に対する臨床試験では単独投与で約 20% の奏効率を認め、MST は 12 カ月前後であり¹⁶⁾¹⁷⁾、現在では主に FOLFOX と呼ばれる 5-FU/LV/oxaliplatin の 3 薬剤併用で用いられている。この FOLFOX にはレジメン開発の過程でのさまざまな試行錯誤の結果、いくつかのバリエーションが存在し、レジメンの内容を詳しく述べる必要がある場合には FOLFOX のあとに番号をつけて呼び、現在では FOLFOX4 や FOLFOX6 などが中心に施行されている (Fig. 3)。de Gramont らは合計 420 例の初回治療症例を FOLFOX4 と 5-FU/LV (LV5FU2 レジメン) の 2 群に分けて比較し、TTP (time to progression) の中央値が 9 カ月対 6.2 カ月 ($p=0.0003$)、奏効率が 50.7% 対 22.3% ($P=0.0001$)、MST が 16.2 カ月対 14.7 カ月 ($P=0.12$) であり主要な予

後因子で補正したCOX比例ハザードモデルで oxaliplatin を含む群で死亡リスクが30%減少すると報告している ($p=0.0062$)¹⁸⁾。

ここで問題となってくるのが irinotecan を含むレジメンと oxaliplatin を含むレジメンのどちらがより生存期間の延長に寄与するかに関する点であるが、2004年になって Goldberg らが IFL に対する FOLFOX の優位性を示している¹⁹⁾。すなわち FOLFOX4 において TTP 8.7 カ月、奏効率 45%、MST 19.5 カ月に対し IFL がそれぞれ 6.9 カ月、31%、15.0 カ月であり有意差をもって FOLFOX 4 が優れていた。前述のように IFL の有害事象が強いことと合わせて、このデータをもって IFL は大腸癌化学療法の第一選択から外れたといえる。一方で、同じ irinotecan を含むレジメンにおいても Tournigand らの示した無作為比較試験の結果により FOLFIRI に関しては FOLFOX と同等の有効性と考えられている²⁰⁾。すなわち FOLFIRI→FOLFOX6 と FOLFOX6→FOLFIRI という具合にどちらを第一選択にした方が良いかの比較試験において前者が TTP 8.5 カ月、奏効率 56%、MST 21.5 カ月に対し後者がそれぞれ 8.0 カ月、54%、20.6 カ月と有意差は認めなかった。これらのデータにより現在の進行大腸癌に対する化学療法の第一選択は FOLFIRI か FOLFOX のいずれでも良いと考えられている。

以上に述べてきたように、大腸癌に対する各レジメンの生存期間延長への寄与は現在のところ 5-FU/LV = irinotecan < IFL < FOLFOX = FOLFIRI の順になると考えられている (Fig. 4)。

IV. 大腸癌における経口抗癌薬

大腸癌においても経口抗癌薬の導入の工夫はさかんに行われており capecitabine, UFTTM (uracil/tegafur), TS-1TM (gimeracil/oteracil potassium/tegafur) などのフッ化ピリミジン製剤が試されており、単剤として使用した時の第 II 相試験でのおおむねの奏効率はいずれも 20% から 30% 程度であり、capecitabine や UFTTM/LV はいずれも 5-FU/LV と比較した無作為比較試験において生存期間に有意差を認めず 5-FU/LV と同等と考えられている²¹⁾²²⁾。

今後の課題としては、FOLFIRI や FOLFOX における 5-FU 持続点滴の部分 これらの経口薬で置き換えられないかということにあり、経口薬の 2~3 週間服用と併用して irinotecan や oxaliplatin の点滴を行うレジメンの検討が本邦を含め世界中でさかんに行われているが、まだその生存期間を FOLFIRI や FOLFOX と比較した臨床試験の結果は中間報告ないしは少数例での検討であり確定されていないのが現状である。しかしながら、5-FU の持続点滴を必要としない手軽さから、実地医療の場では一部先行して試行されているが、エビデンス構築の立場からは自粛が望まれる。こうしたことが臨床腫瘍学を専門としない先生方に現状における大腸癌の標準的治療

とは何かを少しわかりにくくしてしまっている側面を否定できない。

V. 分子標的治療薬

分子生物学の進歩により数年前から多くの分子標的治療薬が臨床導入されるようになってきている。現在使用できるものには大きく分けて抗体医薬と酵素阻害薬があげられる。

大腸癌に対しては VEGF 抗体で血管新生阻害作用をもつ bevacizumab (AvastinTM) や EGFR 抗体の cetuximab (ErbixTM) がすでに欧米の臨床で使用されているが、本邦ではいずれもまだ治験の段階である。大腸癌の他では乳癌で human epithelial growth factor receptor 2 (HER2/neu) に対する抗体である trastuzumab (HerceptinTM) やリンパ腫で CD20 に対する抗体である rituximab (RituxanTM) などが本邦でも保険承認されている。酵素阻害薬に関しては BCR-ABL や c-Kit のチロシンキナーゼ阻害薬の imatinib (GleevecTM) が慢性白血病や消化管間質腫瘍に、EGFR のチロシンキナーゼ阻害薬の gefitinib (IressaTM) や erlotinib (TarcevaTM) が肺癌に使用されている。

これらの分子標的治療薬も最近では化学療法と併用が試みられており、大腸癌においては bevacizumab と IFL 療法の併用で IFL 単独より生存期間を有意に延長する結果が得られている²³⁾。さらに 2005 年の ASCO では Giantonio らが前化学療法のある大腸癌に対し FOLFOX4 に bevacizumab を併用すれば FOLFOX4 単独より生存期間が 10.8 カ月から 12.9 カ月に延長するデータを発表しており、今後は分子標的治療薬との併用で大腸癌の生存期間がさらに伸びることが期待されている。

VI. ま と め

進行大腸癌に対する化学療法の延命効果は以前から確認されているが、近年になり irinotecan や oxaliplatin の使用が可能となったことで、さらに治療成績は改善している。新規抗癌薬が併用療法に組み込まれることで MST は延長し毎年のように優れた成績が報告されている。現在の治療法の第一選択は FOLFOX か FOLFIRI であるが、経口薬や分子標的治療薬の開発によりこの数年で生存期間がさらに延長することが見込まれている。

謝 辞

このたびは第 53 回日本化学療法学会のシンポジウム：がん薬物標準療法の現状と展望、におきまして発表と紙上報告の機会をいただきましたことを第 53 回日本化学療法学会会長の柴孝也先生ならびに愛知県がんセンターの小川一誠先生、東京慈恵会医科大学臨床腫瘍部の相羽恵介先生に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Rich T A, Shepard R C, Mosley S T: Four decades of

- continuing innovation with fluorouracil: current and future approaches to fluorouracil chemoradiation therapy. *J Clin Oncol* 22: 2214~2232, 2004
- 2) Meta-analysis Group In Cancer: Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 16: 301~308, 1998
 - 3) Miki I, Tamura T, Nakamura T, et al: Circadian Variability of Pharmacokinetics of 5-Fluorouracil and CLOCK T311C Genetic Polymorphism in Patients With Esophageal Carcinoma. *Ther Drug Monit* 27: 369~374, 2005
 - 4) Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, et al: Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 306: 752~755, 1993
 - 5) Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al: Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352: 1413~1418, 1998
 - 6) Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al: Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352: 1407~1412, 1998
 - 7) Douillard J Y, Cunningham D, Roth A D, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355: 1041~1047, 2000
 - 8) Saltz L B, Cox J V, Blanke C, et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 343: 905~914, 2000
 - 9) Sargent D J, Niedzwiecki D, O'Connell M J, et al: Recommendation for caution with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for colorectal cancer. *N Engl J Med* 345: 144~145, 2001
 - 10) Rothenberg M L, Meropol N J, Poplin E A, et al: Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 19: 3801~3807, 2001
 - 11) Falcone A, Di Paolo A, Masi G, et al: Sequence effect of irinotecan and fluorouracil treatment on pharmacokinetics and toxicity in chemotherapy-naive metastatic colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 19: 3456~3462, 2001
 - 12) 嶋本 裕, 稲葉吉隆, 山浦秀和, 他: 転移・再発大腸癌に対する I-LV/5FU (急速+持続静注) と CPT-11 併用療法の第 I 相試験。第 3 回日本臨床腫瘍学会総会抄録, p. 164, 2005
 - 13) 宇良 敬, 白尾国昭, 島田安博, 他: 転移・再発大腸癌患者を対象とした 5FU/I-ロイコボリンと塩酸イリノテカン併用療法 (FOLFORO) の臨床第 I 相試験。第 3 回日本臨床腫瘍学会総会抄録, p. 165, 2005
 - 14) Raymond E, Buquet-Fagot C, Djelloul S, et al: Antitumor activity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and the thymidylate synthase inhibitor AG337 in human colon, breast and ovarian cancers. *Anticancer Drugs* 8: 876~885, 1997
 - 15) Raymond E, Chaney S G, Taamma A, et al: Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol* 9: 1053~1071, 1998
 - 16) Diaz-Rubio E, Sastre J, Zaniboni A, et al: Oxaliplatin as single agent in previously untreated colorectal carcinoma patients: a phase II multicentric study. *Ann Oncol* 9: 105~108, 1998
 - 17) Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, et al: Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. *J Clin Oncol* 16: 2739~2744, 1998
 - 18) de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 2938~2947, 2000
 - 19) Goldberg R M, Sargent D J, Morton R F, et al: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22: 23~30, 2004
 - 20) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22: 229~237, 2004
 - 21) Douillard J Y, Hoff P M, Skillings J R, et al: Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 20: 3605~3616, 2002
 - 22) Hoff P M, Ansari R, Batist G, et al: Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 19: 2282~2292, 2001
 - 23) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350: 2335~2342, 2004

An overview of chemotherapy and current topics for colorectal cancer in Japan

Takao Tamura

Division of Digestive Diseases/Gastrointestinal Oncology,
Kobe University Hospital,
7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, Hyogo, Japan

Many dramatic advances have been made recently in the treatment of gastrointestinal cancer. For advanced colorectal cancer, fluorouracil (5-FU), long the only mainstay of chemotherapy, has been joined by new, effective anticancer agents such as irinotecan (CPT-11) and oxaliplatin (L-OHP). First-line chemotherapy has been refined continuously and updated annually. The latest regimens in order of survival benefits are 5-FU/LV = irinotecan < IFL < FOLFOX = FOLFIRI. FOLFIRI and FOLFOX, which consist of 5-FU/LV combined with irinotecan and oxaliplatin, are considered the latest first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer. In the course of their development, aspects of their metabolism and pharmacology, and the relative advantages of 5-FU administration by continuous infusion or bolus administration, have been clarified.

The introduction of orally administered drugs such as UFTTM, TS-1TM, and capecitabine are likely to further improve the results of 5-FU therapy. Their potential role, impact, and convenience as replacements for intravenously administered drugs, which include FOLFIRI and FOLFOX, are attracting attention. Bevacizumab and cetuximab, which inhibit the effect of VEGF or EGFR, have also become available. Their use for combination treatment is expected to increase median survival time to as much as two years.

Median survival time for advanced colorectal cancer patients not treated with chemotherapy is somewhere between three and six months. This makes the value of chemotherapy for colorectal cancer beyond dispute.