

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発巣切除の意義を明らかにする研究

研究代表者 金光 幸秀 国立がん研究センター中央病院 科長

研究要旨

大腸癌は、肝臓・肺・遠隔リンパ節・腹膜播種を認めても、原発巣と転移巣が切除可能であればともに切除することが標準治療である一方、切除不能の遠隔臓器転移を有し、かつ原発巣に起因する症状のないStage IV大腸癌に対しては、原発巣切除を行うことの意義は不明であり、原発巣切除の意義を明らかにするには、十分な精度をもった検証的試験が不可欠である。本研究では、標準治療である化学療法先行治療に対する、化学療法の前に原発巣切除を行う治療（原発巣切除術+術後化学療法）の優越性を、ランダム化比較第III相試験にて検証する目的で、平成24年6月に患者登録を開始した。本年度前半は各施設でIRB審査を受け、平成25年1月末現在、参加47施設から43例（予定登録数の5.6%）の登録が得られている。登録ペースは予定の半分程度に留まっているため、さらなる患者登録の促進を図りたい。

研究分担者指名・所属研究機関名および職名

益子博幸・札幌厚生病院外科 部長  
尾嶋 仁・群馬県立がん研究センター  
消化器外科部長  
滝口伸浩・千葉県がんセンター 臨床検査部部長  
瀧井康公・新潟県立がんセンター新潟病院  
消化器外科部長  
小森康司・愛知県がんセンター中央病院  
消化器外科医長  
田中康博・大阪府立急性期・総合医療センター  
副院長  
池田 聡・県立広島病院 部長

A. 研究目的

最新の大腸癌治療ガイドライン（2014年版）によれば、出血やイレウスなどの有症状の大腸癌に対しては、原発巣切除や人工肛門造設を先行させてから遠隔転移の治療を行うことが標準とされている。一方、原発巣による症状がない場合については様々な考え方があり、ガイドラインにも標準治療は示されておらず、原発巣切除を行うかどうかは施設や主治医の方針に委ね

られている。

原発巣切除を行わずに化学療法を先行させるメリットは、近年著しく進歩した化学療法を速やかに開始できることである。しかし、化学療法を先行した場合、化学療法開始後に腸閉塞や出血が生じることがあり、そのための救済手術が必要になることも少なくないとされている。そうした救済手術後の死亡率は高く、12.5～40%との報告があり、さらに状態の悪化により救済手術そのものも行えない場合も想定される。

逆に、原発巣切除を先行させた場合には、化学療法開始後の腸閉塞や出血のリスクを回避でき、緊急手術ではなく十分な準備の下に安全に手術が行えるというメリットと、理論的には癌幹細胞を多く含む原発巣の切除による予後延長への期待があるが、治療開始早期に手術侵襲という負担がかかることと、化学療法開始が遅れるというデメリットがある。

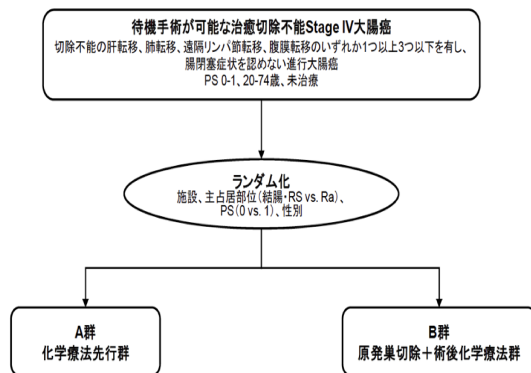
このように、原発巣切除先行と化学療法先行とは、リスク/ベネフィットバランスの観点から、真にいずれが優るかは明らかではなく、国内外

ともに未だ検証的なランダム化比較試験の報告はない。

以上より、本研究では、標準治療である化学療法先行に対する、原発巣切除 + 術後化学療法の優越性を検証することを目的に、ランダム化比較第III相試験を行うこととした。

## B. 研究方法

試験デザインは、「化学療法単独治療」を対照とし「原発巣切除 + 術後化学療法」を試験治療としたランダム化比較第III相試験（優越性試験）であり、primary endpointは全生存期間、secondary endpointsは無増悪生存期間（progression-free survival）、有害事象発生割合、無病状態達成割合、化学療法単独群での緩和手術割合である。予定登録数は770例、登録期間5年、追跡期間3年である。



### （倫理面への配慮）

参加患者の安全性確保については、適格規準やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、また、半年に一度の定期モニタリングにより治療実施状況・毒性の発現状況等を確認するとともに臨床試験に参加する各医療機関への問題点のフィードバックを行っていることから、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守し、JCOGの各種委員会により第三者的監視を受ける。

## C. 研究結果

本研究は、JCOG (Japan Clinical Oncology Group) の大腸がんグループの多施設共同研究として、2012年6月より登録を開始しており、2012年の12月の新規申請時の登録数は12例であった。本年度前半は各施設でIRB審査を受け、12月7日現在で参加予定52施設中47施設にて施設IRB承認が得られ、平成25年1月末現在、参加47施設から43例（予定登録数の5.6%）の登録が得られている。年間194例の登録見込みに対して、この1年に限れば12%の達成率である。

## D. 考察

治癒切除不能Stage IV大腸癌患者に対する原発巣切除の有用性を検証する臨床試験の報告はない。しかし、最近の、Stage IVを含んだ転移性大腸癌の一次治療に関する数個のランダム化試験のサブセット解析から、原発巣切除が数ヶ月予後を延長させるという結果がASCO 2012およびASCO-GI 2013で相次いで報告され、本課題への世界的な関心は飛躍的に高まっている。登録ペースは予定の半分程度に留まっており、がん対策推進総合研究事業の助成を得て患者登録の促進を図りたい。

## E. 結論

本研究は、進行大腸癌に対して最新の全身化学療法に原発巣切除を追加することの臨床的意義を検証するものであり、大腸癌の予後改善のための治療法評価として極めて重要である。高価な分子標的薬による経済的負担が問題視されるようになった大腸癌治療において、手術治療だけで予後が延ばせるのであれば、医療経済的にも画期的な新治療となる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Kanemitsu Y, Komori K, Kimura K, Kato T. D3 Lymph Node Dissection in Right Hemicolectomy with a No-touch Isolation Technique in Patients With Colon Cancer. Dis Colon Rectum. 2013 Jul; 56(7): 815-24.

- Komori K, Kanemitsu Y, Kimura K, Yawata K, Shimizu Y, Sano T, Ito S, Abe T, Senda Y, Misawa K, Ito Y, Uemura N, Kato T. Efforts to advance surgical treatments for patients with familial adenomatous polyposis for 40 years in a cancer hospital. Hepatogastroenterology. 2013 Jan 9;60(125)
- Komori K, Kanemitsu Y, Kimura K, Hattori N, Sano T, Ito S, Abe T, Senda Y, Misawa K, Ito Y, Uemura N, Shimizu Y. Tumor necrosis in patients with TNM stage IV colorectal cancer without residual disease (R0 Status) is associated with a poor prognosis. Anticancer Res. 2013 Mar;33(3):1099-105
- Komori K, Kanemitsu Y, Kimura K, Sano T, Ito S, Abe T, Senda Y, Shimizu Y. Detailed stratification of TNM stage III rectal cancer based on the presence/absence of extracapsular invasion of the metastatic lymph nodes. Dis Colon Rectum. 2013 Jun;56(6):726-32.
- Hattori N, Kanemitsu Y, Komori K, Shimizu Y, Sano T, Senda Y, Mitsudomi T, Fukui T. Outcomes after hepatic and pulmonary metastasectomies compared with pulmonary metastasectomy alone in patients with colorectal cancer metastasis to liver and lungs. World J Surg. 2013 Jun;37(6):1315-21
- 日本大腸肛門病学会.(2013.11 東京)
- Kanemitsu Y: Difference of rectal cancer treatment between Western countries and Japan. 第 75 回日本臨床外科学会 ( 2013.11 名古屋 )
- 金光幸秀 : 直腸癌に対する治療 ~ 日本と欧米の違い. 第 75 回日本臨床外科学会(2013.11.名古屋)
- 大城泰平、坂本良平、塚本俊輔、志田大、金光幸秀 : 多科目連携ミーティング (multidisciplinary team meeting : MDT)による診断治療への取り組み. 第 75 回日本臨床外科学会(2013.11 名古屋)
- 金光幸秀、志田大、塚本俊輔、大城泰平、坂本良平、小森康司、木村賢哉、木下敬史 : 各種エンドポイントからみた、Stage II/III 下部直腸癌に対する側方郭清の治療成績 - 国内 2 施設間における比較 - . 第 75 回日本臨床外科学会 ( 2013.11 名古屋 )
- 志田大、塚本俊輔、坂本良平、大城泰平、金光幸秀 : 大腸癌における鏡視下手術根治切除後の再発病態の検討. 第 75 回日本臨床外科学会 ( 2013.11.名古屋 )

## 2. 学会発表

- 大城泰平、金光幸秀、志田大、塚本俊輔、坂本良平 : 新しい評価基準を用いた大腸癌肝転移予後因子の検討. 第 79 回大腸癌研究会 ( 2013.7 大阪 )
- 志田大、坂本良平、大城泰平、塚本俊輔、金光幸秀 : StageIV 根治切除症例の検討. 第 68 回

## G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし