

Comprehensive Support Project **大腸癌初回化学療法観察研究**

治癒切除不能進行・再発大腸癌に対する初回化学療法のコホート研究 (EMERaLD) における肝切除例の検討

Evaluation of first-line treatment for Metastatic colorectal cancer, Especially Resection of liver metastasis and Long survival, in Japanese Database (EMERaLD)

宗本 義則¹⁾, 天野 虎次²⁾, 大橋 靖雄³⁾

1) 福井県済生会病院 外科
2) 北海道大学大学院医学研究科 医学専攻内科学講座 腫瘍内科学
3) 東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻

031-6 第51回日本癌治療学会学術集会
口演31 大腸・小腸 分子標的I (2013年10月24日9:10~10:00, 第18会場) 1

日本癌治療学会学術集会
COI 開示
筆頭発表者名: 宗本 義則

私は今回の演題に関連して、開示すべきCOIはありません。

2

Comprehensive Support Project **背景**

- 本邦における進行・再発大腸癌に対する治療を含む臨床実態を知りうるデータベースは、現在、構築されていない。
- そこで今回、大腸癌臨床実態のデータベース構築の足がかりとして、進行・再発大腸癌に対する初回化学療法のコホート研究 (EMERaLD研究) を実施した。
- 進行・再発大腸癌においては転移巣の切除、特に肝転移巣の切除が治癒をもたらす可能性があり、**肝転移例 (肝限局・肝外有) における肝転移巣切除にfocusした部分集団解析**を実施した。

3

Comprehensive Support Project **study design**

進行・再発大腸癌 初回化学療法 (L-OHP, BV*含む) 施行例
1,353例 データベース
(登録期間: 2010年10月~2011年9月)
*オキサリプラチン、ペバシズマブ

中間解析①
500例の治療開始6ヶ月経過時データ

中間解析②
1,000例の治療開始6ヶ月経過時データ

最終解析
全症例の治療開始2年経過時データ

✓症例背景
✓初回化学療法施行状況
✓手術移行状況
✓抗腫瘍効果判定 (RECIST)
✓無増悪生存期間

治療開始6ヶ月経過時

✓無増悪生存期間
✓手術後の無再発生存期間
✓後治療施行状況
✓全生存期間 (治療開始2年経過時)

UMIN-CTR UMIN000006392 4

Comprehensive Support Project

【適格規準】

- 治癒切除不能進行・再発大腸癌に対する初回化学療法としてオキサリプラチン、ペバシズマブを含む化学療法を施行した、或いは施行する
- 2010年1月以降に治療開始 (予定) である
- 治療中の画像検査による治療効果の評価が入手可能である
- 治療中の安全性評価情報が入手可能である
- 本研究のための資料 (臨床情報) の外部提供が可能である

【評価項目】

全生存期間、肝切除率、RO肝切除率、奏効率、無増悪生存期間、安全性、レジメン別・KRAS変異別などのsub group別の評価

5

Comprehensive Support Project **肝転移 627例**

- 1,005例中、627例が肝転移例であり、627例中、362例が肝限局転移例、267例が肝外転移有例であった。
- 肝転移 627例にfocusした部分集団解析**を実施した。

【肝転移 (n=627)】

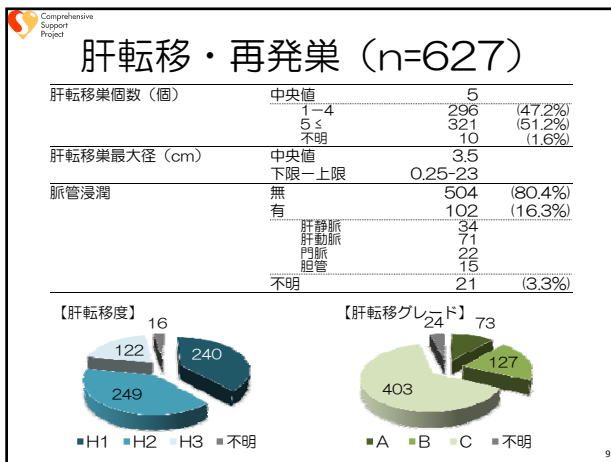
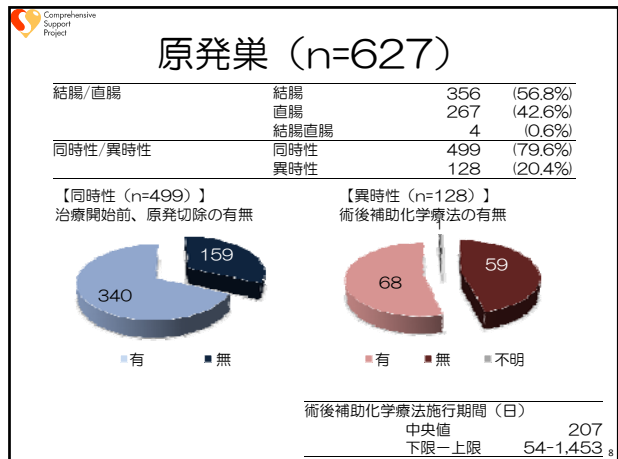
肝外転移有 265, 42%
肝限局転移 362, 58%

肝/肺転移 112, 18%
肝/その他臓器転移 83, 13%
肝/肺/その他臓器転移 22, 3%
肝/その他臓器転移 48, 8%

6

症例背景 (n=627)

性別	男	411	(65.6%)
	女	216	(34.4%)
年齢 (歳)	中央値	64	
	下限-上限	27-89	
ECOG PS	0	534	(85.2%)
	1	86	(13.7%)
	2	6	(1.0%)
	≥3	1	(0.1%)
CEA値 (ng/mL)	中央値	34	
	下限-上限	0.4-90.055	
併存疾患	無	383	(61.1%)
	有	225	(35.9%)
	不明	19	(3.0%)
レジメン	FOLFOX+BV	285	(45.4%)
	XELOX+BV	324	(51.7%)
	その他+BV	18	(2.9%)
KRAS遺伝子変異	野生型	205	(32.7%)
	変異型	153	(24.4%)
	不明 (未測定含む)	269	(42.9%)



肝切除率 (n=627)

外科的切除	肝切除	112	(17.9%)
	RO肝切除	106	(16.9%)
	R0肝切除	90	(14.4%)
	R1肝切除	9	
	R2肝切除	4	
	RX	3	
	肺切除	7	(1.1%)
	リンパ節切除	6	(1.0%)
	原発巣切除	21	(3.3%)
	局所再発部位切除	3	(0.5%)
	その他	6	(1.0%)

(重複あり)

【肝限局転移/肝外転移有別の肝切除率、RO肝切除率】

肝限局転移 (n=362)	肝切除率	24.3%	RO肝切除率	21.3%
肝外転移有 (n=265)	肝切除率	6.8%	RO肝切除率	4.9%

肝切除例 詳細 (n=106)

術前 肝転移巣個数 (個)	中央値	2	
術前 肝転移巣最大径 (cm)	中央値	2	
	下限-上限	0-22	
肝転移巣切除個数	中央値	2	
出血量	中央値	520	
	下限-上限	0-4,579	
術中術後合併症	無	84	(79.2%)
	有	22	(20.8%)
	発熱	5	
	創感染	4	
	出血	1	
	ショック	3	
	その他	13	
術後在院日数 (日)	中央値	14.5	
	下限-上限	2-84	
化学療法施行期間 (日)	中央値	138	
	下限-上限	50-340	
最終化学療法日~手術 (日)	中央値	37.5	
	下限-上限	9-197	
最終BV日~手術 (日)	中央値	51	
	下限-上限	20-206	

肝切除率 (サブグループ解析)

【肝転移度別の肝切除率、RO肝切除率】

H1 (n=240)	肝切除率	27.5%	RO肝切除率	23.8%
H2 (n=249)	肝切除率	12.1%	RO肝切除率	10.0%
H3 (n=122)	肝切除率	6.6%	RO肝切除率	4.9%
不明 (n=16)	肝切除率	12.5%	RO肝切除率	12.5%

【肝転移グレード別の肝切除率、RO肝切除率】

A (n=73)	肝切除率	46.6%	RO肝切除率	42.5%
B (n=127)	肝切除率	24.4%	RO肝切除率	21.3%
C (n=403)	肝切除率	9.7%	RO肝切除率	7.4%
不明 (n=24)	肝切除率	8.3%	RO肝切除率	8.3%

【レジメン別の肝切除率、RO肝切除率】

FOLFOX+BV (n=285)	肝切除率	15.8%	RO肝切除率	13.7%
XELOX+BV (n=324)	肝切除率	18.2%	RO肝切除率	15.4%
その他+BV (n=18)	肝切除率	11.1%	RO肝切除率	5.6%

Comprehensive Support Project

多変量解析（肝切除）

多変量解析	オッズ	信頼区間	p値
年齢（75歳未満/以上）	0.542	0.274 1.073	0.0787
肝外転移有無（肝限局転移/以外）	0.194	0.108 0.347	<.0001
肝転移個数	0.812	0.754 0.875	<.0001
腹水有無（無/有）	0.265	0.078 0.907	0.0344
奏効有無（CR+PR/以外）	0.301	0.177 0.510	<.0001

13

Comprehensive Support Project

多変量解析（肝切除）

【肝転移集個数 6個*未満/以上別の肝切除率、RO肝切除率】

	肝切除率	RO肝切除率
肝転移<6個* (n=341)	25.8%	%
肝転移≥6個* (n=251)	6.8%	%
欠損 (n=35)	—	—

*cut-off値6個はROC解析により抽出

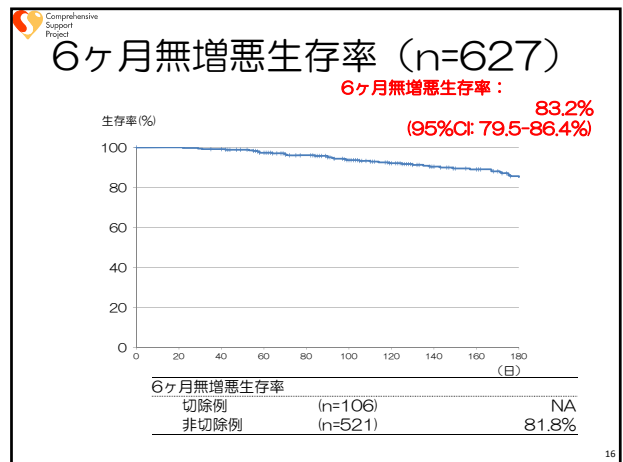
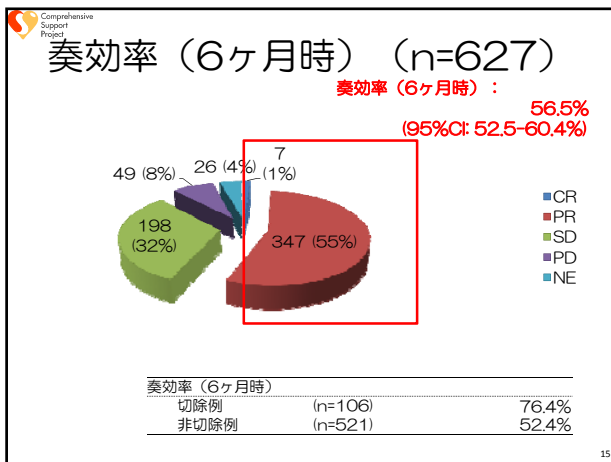
【腹水有無別の肝切除率、RO肝切除率】

	肝切除率	RO肝切除率
腹水なし (n=537)	19.2%	16.2%
腹水あり (n=90)	3.3%	3.3%

【奏効有無別の肝切除率、RO肝切除率】

	肝切除率	RO肝切除率
奏効あり (n=354)	22.9%	19.2%
奏効なし (n=273)	9.2%	8.1%

14



Comprehensive Support Project

結果のまとめ

- 1,005例中、627例が肝転移例であり、そのうち、362例が肝限局転移例、265例が肝外転移有例であった。
- 治療開始6ヶ月経過時において、106例（16.9%）が肝切除施行され、90例（14.4%）がRO肝切除された。
(肝限局転移例では、88例（24.3%）が肝切除施行され、77例（21.3%）がRO肝切除された。)
- 多変量解析の結果、「肝外転移有」「肝転移集個数」「腹水」「奏効」が肝切除施行に影響を及ぼす独立因子として抽出された。
(「肝転移個数」については、ROC解析の結果、cut-off値 6個が抽出された。)

17

Comprehensive Support Project

考察

- 本研究における肝切除成績は、過去に報告された他研究における治療成績と遜色なかった。
- 観察研究においては、高い肝切除率が報告される傾向にあるが、対象集団に、術前補助化学療法を受けた集団が含まれている可能性がある。

【他研究（肝限局転移に対するL-OHPベース+BV施行例の肝切除成績）】

	肝切除率	RO肝切除率
First-BEAT* (n=350)	20.3%	15.4%
NO16966* (n=211)	—	12.3%
EMERaLD (n=362)	24.3%	21.3%

*Okines et al. Br J Cancer 2009.

18

Comprehensive Support Project

謝辞

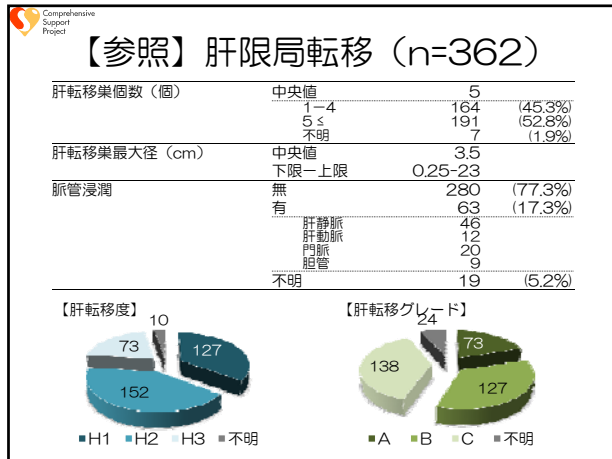
- 本研究は公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター がん臨床研究支援事業 (CSPOR) からの資金により実施いたしました。
- 本研究は132の資料提供施設にご参加いただきました。施設の先生方・関係者にご尽力いただきましたことを御礼申し上げます。

19

Comprehensive Support Project

国立病院機構 福山医療センター	辻和病院の葉	金沢社会保険病院	滋賀医科大学	淀川川口病院	国立病院機構 福山医療センター
市立千歳市民病院	千葉県がんセンター	福井県済生会病院	京都府立医科大学	阪和住吉総合病院	中国中央病院
国立病院機構 東京都立	多摩総合医療センター	国立病院機構福井病院	京都第一赤十字病院	神戸市立医療センター	長門総合病院
北海道厚別病院	東宮医科大学	八王子医療センター	福井赤十字病院	公立南丹病院	神戸済生会病院
旭川厚生病院	河北総合病院	福井県立病院	第二岡本総合病院	明石医療センター	山口赤十字病院
江別病院	東海大学医学部付属 八王子病院	長野市民病院	市立福知山市民病院	兵庫県立西宮病院	山口大学
駒込協栄中央病院	東京女子医科大学	中津川市民病院	市立吹田市民病院	済生会兵庫東病棟	愛媛大学病院
帯広厚生病院	坂南中央総合病院	松波総合病院	大原市立総合医療センター	関西労災病院	社会保険茅野病院
東宮医科大学	東京府済生会中央病院	大田市民病院	りんくう総合医療センター	明石市立市民病院	愛媛大学医学部
茨城医療センター	国立病院機構 宇都宮病院	昭和大学緑が丘病院	東濃厚生病院	近畿大学医学部 聖隷病院	西神戸医療センター
宇都宮病院	川崎中央病院 (F109)	岐阜市民病院	岐阜県立総合医療センター	村岡白生病院	高知医療センター
群馬県立がんセンター	日本医科大学 武蔵小杉病院	市立島田市民病院	市立呉塚病院	大和高田市立病院	社会保険田川病院
伊勢崎市民病院	群馬市北部病院	静岡県立総合病院	大塚鉄道病院	土庫病院	北九州総合病院
群馬市民病院	埼玉市民病院	群馬県立総合病院	大塚市立医学部	市立赤松病院	久慈大学
埼玉病院	愛知赤十字病院	藤田保健衛生大学	大塚市立総合病院	熊本市民病院	大牟田市民病院
埼玉医科大学 総合医療センター	横浜中央総合病院	愛知医科大学病院	松下記念病院	社会保険紀南病院	久慈大学医学部
国立病院機構埼玉病院	海老名総合病院	愛知病院	大塚北谷徳病院	和歌山県立医科大学	大阪大学医学部 附属病院
野崎病院	新潟市民病院	名古屋市立 東区医療センター	長谷総合病院	国立病院機構 市和地区医療センター	佐賀県立病院好生部
野崎病院	新潟県立がんセンター	新潟医療センター	国立病院機構 大塚医療センター	産科中央病院	人吉総合病院
小浜総合病院	長崎中央総合病院	三重大学大学院	近畿大学医学部附属病院	県立広島病院	大分赤十字病院
新東京病院	石川県立中央病院	済生会滋賀病院	滋賀医科大学附属 牧野病院	国立病院機構 東区医療センター	中須病院

20



Comprehensive Support Project

【参照】単変量解析 (肝切除)

単変量解析	オッズ	95%信頼区間	p値
性別 (女/男)	0.781	0.425 1.434	0.4249
年齢 (75歳未満/以上)	1.137	0.728 1.776	0.5727
CEA値	1.000	0.999 1.000	0.0845
併存疾患 (無/有)	1.000	0.641 1.559	1.0000
レジメン (FOLFOX+BV/XELOX+BV)	1.187	0.776 1.817	0.3608
レジメン (FOLFOX+BV/以外)	0.667	0.148 3.000	0.5167
KRAS遺伝子変異 (野生型/変異型)	1.274	0.692 2.343	0.7035
KRAS遺伝子変異 (野生型/未測定)	1.979	1.189 3.294	0.0089
結腸直腸 (結腸/直腸)	1.075	0.706 1.638	0.7350
同時異時 (同時/異時)	1.174	0.710 1.941	0.5329
原発巣切除有無 (無/有)	1.814	1.054 3.121	0.0315

Comprehensive Support Project

【参照】単変量解析 (肝切除)

単変量解析	オッズ	95%信頼区間	p値
肝外転移有無 (肝限局/肝外有)	0.227	0.133 0.388	<.0001
肝転移集個数	0.851	0.798 0.907	<.0001
肝転移集個数 (1-4個/5個以上)	0.238	0.148 0.383	<.0001
肝転移集最大径	0.993	0.985 1.000	0.0430
肝転移集最大径 (5cm以下/5cmを超える)	0.568	0.340 0.950	0.0310
肝転移集脈管浸潤有無 (無/有)	0.700	0.374 1.310	0.2648
肝転移集脈管浸潤部位_門脈有無 (無/有)	0.460	0.138 1.535	0.2067
肝転移集脈管浸潤部位_肝静脈有無 (無/有)	0.890	0.451 1.756	0.7360
肝転移集脈管浸潤部位_肝動脈有無 (無/有)	0.482	0.111 2.093	0.3298
肝転移集脈管浸潤部位_胆管有無 (無/有)	0.345	0.045 2.652	0.3065
腹水有無 (無/有)	0.145	0.045 0.469	0.0012
奏効有無 (CR+PR/以外)	0.340	0.210 0.549	<.0001