

研究課題:大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

課題番号:H19-がん臨床-一般-024

研究代表者:愛知県がんセンター中央病院 名誉病院長

加藤 知行

### 1. 本年度の研究成果

本研究は大腸がん肝転移切除例の術後再発抑制を目的とし、肝転移治癒切除後の補助療法として新規抗癌剤オキサリプラチンを含んだ5FU+L-ロイコボリン+オキサリプラチン(mFOLFOX6療法)の有用性を肝転移切除単独群を対照群としたランダム化比較試験を行って検証する。肝切除後にmFOLFOX6を行うことの安全性を確認するために、最初の78例(補助化学療法群36例)は第二相試験とし、引き続いて第三相試験に移る。第二相試験の主評価項目は9コース完遂割合、第三相試験の主評価項目は、無再発生存期間。副評価項目は、全生存期間、有害事象、再発形式である。

#### A)登録状況

平成20年11月21日現在の登録数は74例である。

補助化学療法群と手術単独群との間で、割付調整因子である肝転移時期(同時性/異時性)、肝転移个数、肝転移最大径、原発巣リンパ節転移および年齢、性別、PSなどの背景因子に差はない。

#### B)治療経過

平成20年4月30日までに報告された有害事象は、補助化学療法群7例中 grade3-4の好中球減少が3例、grade3の食欲不振と色素沈着がそれぞれ1例である。その他の血液毒性、非血液毒性および術後合併症に重篤なものはない。

#### C)予後

平成20年4月30日までの登録例39例の1年無病生存割合は74.6%である。

死亡例はない。

D)附随研究として「フルオロウラシル/L-ロイコボリンとオキサリプラチン併用補助化学療法に伴う肝障害に関する研究」のプロトコールコンセプトを作成した。

### 2. 前年度までの研究成果

本研究は平成16年度-18年度の厚生労働科学研究費補助金;がん臨床研究事業(H16-がん臨床-一般-032)の研究成果に引き続いて行われたものである。H16-がん臨床-一般-032では今まで本邦では使用経験がないオキサリプラチンを用いるために、先ずFOLFOX6療法の第II相試験を行った。その結果に基づいて第III相試験のオキサリプラチンの投与量を85mg/m<sup>2</sup>(mFOLFOX6)に決定し、肝切除後にmFOLFOX6を行う第II-III相試験のプロトコールを作成した。

本試験の対象となる肝転移は少ないので、できるだけ早期に症例を集積するために日本臨床腫瘍グループ(JCOG)大腸がん外科グループ38施設の共同研究とし、平成19年3月26日から登録を開始した。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

mFOLFOX6療法により、肝転移切除後無再発生存期間や全生存期間を有意に延長することが期待される。これが証明されれば国際的標準治療の確立に貢献でき、大腸がんの治療上患者にとって大きな

利益をもたらす。もしmFOLFOX6療法の有用性が検証されなかった場合には、根拠に乏しい医療を行って医療費を無駄に費やすことを防ぐことにつながり、医療行政上からも貢献できる。

#### 4. 倫理面への配慮

本臨床試験計画は、今までにH16-がん臨床一般032の研究班内で十分な検討を行い、さらにJCOGプロトコル審査委員会のアドバイスをを受けて完成させた。その後各施設での倫理審査委員会において審査を受け、承認されたことを確認してから症例登録を開始する。試験実施にあたっては被験者の人権に配慮し、文書を用い適切な説明を被験者に対して行った上で同意を得る。また、重篤な有害事象など重要な情報については適宜被験者に伝えると共に、必要であれば試験計画の改訂を行い、倫理審査委員会の承認を受け、また被験者の再同意を得る。これら倫理的試験を実施するためにJCOGの効果・安全性評価委員会、監査委員会に依頼して適切な試験、運営が行われるように管理する。

#### 5. 発表論文

1. 加藤知行: 大腸癌肝転移に対する手術療法. Focus on Oncology 7: 2-4, 2007
2. Hara M, Kato T, et al.: Comparative analysis of intraperitoneal minimal free cancer cells between colorectal and gastric cancer patients using quantitative RT-PCR: possible reason for rare peritoneal recurrence in colorectal cancer. Clin Exp Metastasis 24: 179-189, 2007
2. Ohashi N, Kato T, et al.: Intraoperative quantitative detection of CEA mRNA in the peritoneal lavage of gastric cancer patients with transcription reverse-transcription concerted (TRC) method. A Comparative study with real-time quantitative RT-PCR. Anticancer Res 27: 2769-2778, 2007
4. Shimizu Y, Kato T, et al.: Treatment strategy for synchronous metastases of colorectal cancer: is hepatic resection after an observation interval appropriate? Langenbecks Arch Surg 392: 535-538, 2007
5. 加藤知行, 他: 肝転移を伴うStage IV 大腸癌の治療方針. 外科治療 96: 984-991, 2007
6. Sakamoto J, Kato T, et al.: An individual patient data meta-analysis of adjuvant therapy with uracil-tegafur (UFT) in patients with curatively resected rectal cancer. Br J Surg 96: 1170-1176, 2007
7. 加藤知行: 肛門管癌. 消化器癌の外科治療 1. 消化管, 213-217, 上西紀夫, 中尾昭公 編集, 中外医学社, 2008
8. 平井孝, 加藤知行: 大腸癌血行性転移の治療: 肝・肺転移. 大腸癌 Frontier 1: 34-38, 2008

#### 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属施設における職名

加藤 知行	多施設共同研究の推進と総括	名古屋大学・昭和42年卒・医博・消化器外科学	愛知県がんセンター中央病院, 消化器外科	名誉病院長
濱口 哲弥	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	三重大学大学院・平成14年卒・医学博士・内科学	国立がんセンター中央病院, 消化器内科	17B病棟医長
森谷 亘皓	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	岡山大学・昭和46年卒・医博・外科学	国立がんセンター中央病院, 大腸外科	特殊病棟部長
佐藤 敏彦	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	自治医科大学・昭和60年卒・外科学	山形県立中央病院, 消化器外科	手術部副部長
澤田 俊夫	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	東京大学・昭和48年卒・医博・消化器外科学	群馬県立がんセンター, 消化器外科	病院長
高橋進一郎	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	千葉大学・平成4年卒・外科系消化器病態学	国立がんセンター東病院, 肝胆膵外科	集中治療室医長
滝口 伸浩	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	群馬大学・昭和59年卒・医博・消化器外科学	千葉県がんセンター, 消化器外科	臨床検査部長
杉原 健一	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	東京大学・昭和49年卒・医博・消化器外科学	東京医科歯科大学大学院, 消化器外科	教授
赤池 信	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	横浜市立大学・昭和49年卒・医博・外科学	神奈川県立がんセンター, 消化器外科	消化器外科部長
藤井 正一	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	鹿児島大学・昭和63年卒・医学博士・外科学	横浜市立大学・市民総合医療センター, 消化器病センター	准教授
瀧井 康公	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	新潟大学・昭和60年卒・医学博士・消化器外科学	新潟県立がんセンター新潟病院, 大腸癌外科	外科部長
山田 哲司	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	金沢大学・昭和54年卒・医学博士・消化器外科学	石川県立中央病院, 消化器外科	院長
石井 正之	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	自治医科大学・昭和65年卒・外科学	静岡県立静岡がんセンター, 大腸外科	医長
山口 高史	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	京都大学・平成6年卒・大腸外科	京都医療センター, 大腸外科	外科医師
大植 雅之	プロトコールの実施	大阪大学・昭和62	大阪府立成人病	副部長

三嶋 秀行	施・問題点の検討・症例集積 プロトコールの実	年卒・医学博士・消化器外科学 大阪大学・昭和59	センター，大腸外科 国立病院機構大	外科医長
加藤 健志	施・問題点の検討・症例集積 プロトコールの実	年卒・医学博士・消化器外科学 関西医科大学・平成1年卒・医学博士・外科学	阪医療センター，消化器外科 箕面市立病院胃腸センター，下部消化管外科	外科部長
岡村 修	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	大阪大学・平成4年卒・医学博士・外科学	関西労災病院，外科	外科副部長
棚田 稔	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	長崎大学・昭和53年卒・医学博士・外科学	四国がんセンター，消化器外科	医長
白水 和雄	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	久留米大学・昭和49年卒・医学博士・消化器外科学	久留米大学病院，消化器外科	教授
佐藤 武郎	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	北里大学医学部・平成6年卒・外科学	北里大学東病院，消化器外科	助教
近藤 征文	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	北海道大学・昭和46年卒・医学博士・消化器外科	札幌厚生病院，消化器外科	副院長
工藤 進英	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	新潟大学・昭和48年卒・医学博士・外科	昭和大学横浜市北部病院 消化器センター	教授
木村 秀幸	プロトコールの実施・問題点の検討・症例集積	岡山大学大学院・昭和52年卒・医学博士・外科学	岡山済生会総合病院，外科	副院長