

学位論文の要約

Observational study of first-line chemotherapy including cetuximab in
patients with metastatic colorectal cancer: CORAL trial

(転移性大腸癌患者におけるセツキシマブを含む一次化学療法を観察研究：
CORAL 試験)

March, 2021

(2021 年 3 月)

Kei Muro

室 圭

Biostatistics

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 臨床統計学

(Doctoral Supervisor: Kouji Yamamoto, Associate professor/
Takeharu Yamanaka, Professor)

(指導教員：山本 紘司 准教授，山中 竹春 教授)

Observational study of first-line chemotherapy including cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer: CORAL trial

(転移性大腸癌患者におけるセツキシマブを含む一次化学療法の観察研究：CORAL 試験)

<https://doi.org/10.1093/jjco/hyy189>

1. 序論

研究の目的は、カルテ記録データを収集する観察研究として、*KRAS* 野生型切除不能進行・再発大腸癌患者の一次化学療法として施行したセツキシマブ併用化学療法の臨床成績（有効性と安全性）を明らかにすること、さらに、2012 年版 ESMO コンセンサスガイドライン (Schmoll HJ, et al., 2012) で分類された各グループの臨床成績を評価することである。

2. 対象と方法

切除不能進行・再発大腸癌の一次化学療法としてセツキシマブを行った日本人患者を対象にした多施設共同前向き観察研究（CORAL）である。本研究は日本の 158 施設で実施された。患者選択基準を以下の通りに定めた。切除不能進行・再発大腸癌、全身薬物療法の前治療歴の無い初回化学療法症例、ECOG Performance Status (PS) 0–2、セツキシマブを用いた化学療法を行った症例、文書同意の得られた症例。複数の原発巣を有する症例、切除可能肝転移に対するネオアジュバント化学療法歴のある症例も本研究の対象として選択可能であった。

奏効割合（ORR）、病勢制御割合、奏効の深さ（腫瘍縮小の深度、Depth of response）、切除率、肝切除率、R0 切除率を Clopper-Pearson 正確信頼区間に沿って算出した。グループ間あるいはサブグループ間でのこれらの割合の差は、Fisher's 正確確率検定を用いて検定した。また、PFS, OS, 無再発生存期間（RFS: relapse free survival）といった生存期間は Kaplan-Meier 法で計算し、グループ間の生存成績を比較するためにログランク検定を行った。事後解析として、Pairwise（ペアワイズ検定）法が使用され、修正 P 値 は Holm 法または Tukey 法にしたがって計算された。すべての解析は、SAS version 9.3 を用いた。グループは、Group 1 は、登録時切除不能と判断される肝または肺転移のいずれかのみを有する症例、Group 2 は、腫瘍増殖スピードが速い、腫瘍に関連した症状や合併症が切迫しているか現在起きているといった状況にある症例、Group 3 は、腫瘍縮小が必要とならないような腫瘍関連症状の無い症例と定義された。

3. 結果

2012 年 1 月から 2013 年 6 月までの期間に、国内 158 施設から 578 人の切除不能進行・再発症例が本研究に登録され、そのうち 152 施設 562 人の症例が本研究の症例選択基準を満たした。全登録症例は登録時点で 2012 年版 ESMO コンセンサスガイドラインのグルー

ピングに基づいてカテゴライズされた。症例選択基準を満たした 562 人のうち、*KRAS* 野生型 538 人 (96%)、*KRAS* 変異型 14 人 (2%)、未測定 5 人 (1%)、不明 5 人 (1%) の分布であった。2012 年版 ESMO コンセンサスガイドラインに従って Group 1, 2, 3 に分類された患者は、それぞれ 165 人 (29%)、224 人 (40%)、173 人 (31%) であった。

各グループで使用されたセツキシマブを含む一次化学療法レジメンの内訳は、オキサリプラチンを含む化学療法とセツキシマブを併用した患者は全体の 65.7%、イリノテカンを含む化学療法とセツキシマブを併用した患者は 30.1%、セツキシマブ単剤治療を受けた患者は全体の 3.6% であった。

OS 中央値 (mOS) および PFS 中央値 (mPFS) は、適格 562 例でそれぞれ 27.3 (95% CI: 23.8–30.2), 10.6(9.4–11.4)ヶ月であった。

OS は、Group 1 が 45.9 (95%信頼区間 38.1–NA)ヶ月、Group 2 が 16.7 (14.5–18.8) ヶ月、Group 3 が 30.6 (23.2–34.8) ヶ月であった ($P < 0.0001$) (図-B)。ペアワイズ検定 P 値は、Group 1 vs. Group 2 or 3 で $P < 0.0001$ だった。Group 2 vs. Group 3 で $P < 0.0001$ だった。mPFS は、Group 1 が 15.1 (13.0–18.4)ヶ月、Group 2 が 8.3 (6.8–9.5)ヶ月、Group 3 が 9.3 (8.0–11.0)ヶ月であった ($P < 0.0001$) (図-E)。ペアワイズ検定 P 値は、Group 2 vs. Group 3 と比較して、Group 1 vs. Group 2 or 3 で $P < 0.0001$ の差を認めた。

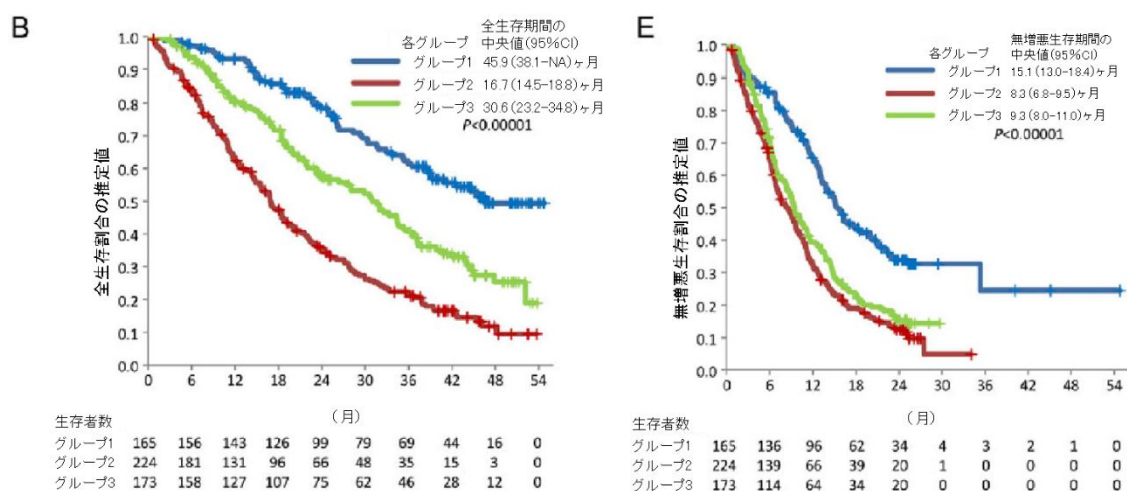


図. グループ 1, 2, 3 の全生存期間 (B), 無増悪生存期間 (E) (Muro K, et al., 2019)

評価対象患者 (n=531) において、奏効割合 (ORR) 56.9%、病勢制御割合 80.9%であった。Group 1, 2, 3 の ORR はそれぞれ 63.5、55.6、59.1%であり、グループ間で差を認めなかった ($P=0.3200$)。しかし、完全奏効割合は、Group 1 で 5.1%、Group 2 で 1.9%、Group 3 で 6.9%と Group 1 と 3 が良好な成績でありグループ間で差を認めた ($P=0.0356$)。一方、奏効の深さ (腫瘍縮小の深度) の中央値はグループ間でほぼ同様の結果であった (表)。

各グループの切除率、肝切除および R0 切除率に関して、Group 1 はそれぞれ、57.0% (95%信頼区間: 49.0–64.6%)、40.0% (32.5–47.9%)、41.2% (33.6–49.1%) であった。Group 2 はそれぞれ、11.2% (7.4–16.0%)、4.5% (2.2–8.1%)、4.0% (1.9–7.5%) であっ

た。Group 3 はそれぞれ、11.6% (7.2–17.3%), 6.4% (3.2–11.1%), 4.0% (1.6–8.2%) であった。明らかに Group 1 だけ突出して高い切除率が認められた (表)。

表. グループ毎の奏効率、奏効の深さ (腫瘍縮小の深度)、切除率など

	グループ 1	グループ 2	グループ 3	P 値 ^a
奏効率				
解析対象症例数 (N=531)	156	216	159	
完全奏効 (OR)	8 (5.1%)	4 (1.9%)	11 (6.9%)	0.03555
部分奏効 (PR)	91 (58.3%)	116 (53.7%)	83 (52.2%)	0.5188
安定 (SD)	33 (21.1%)	51 (23.6%)	33 (20.8%)	0.7807
進行 (PD)	13 (8.3%)	29 (13.4%)	15 (9.4%)	0.2462
評価不能 (NE)	6 (3.8%)	13 (6.0%)	12 (7.5%)	
不明	5 (3.2%)	3 (1.4%)	5 (3.1%)	
奏効割合 (56.9%)	99 (63.5%)	120 (55.6%)	94 (59.1%)	0.3169
病勢制御割合 (80.9%)	132 (84.6%)	171 (79.2%)	127 (79.9%)	0.3744
腫瘍縮小の深度				
解析対象症例数 (N=473)	145	189	139	
中央値	43.0%	43.3%	39.6%	<0.6511
四分位範囲	(20.6, 58.8)	(11.9, 57.9)	(15.0, 58.8)	
範囲	(0, 100%)	(0, 100%)	(0, 100%)	

	グループ 1	グループ 2	グループ 3	P 値 ^a
切除率				
解析対象症例数 (N=562)	165	224	173	
切除	94 (57.0%)	25 (11.2%)	20 (11.6%)	<0.00001
肝切除	66 (40.0%)	10 (4.5%)	11 (6.4%)	<0.00001
R0 切除	68 (41.2%)	9 (4.0%)	7 (4.0%)	<0.00001
治療成功期間				
解析対象症例数 (N=562)	165	224	173	
中央値 (日)	126	157.5	175	<0.019
四分位範囲	(64.0, 250.0)	(72.5, 269.0)	(93.0, 322.0)	
範囲 (日)	(0, 1204)	(0, 1022)	(0, 771)	

ORR: 全奏効割合, RR: 切除率, DpR: 腫瘍縮小の深度, TTF: 治療成功期間
3群の総合的なP値は、フィッシャーの正確確率検定で評価した。<0.05 の場合には、フィッシャーの厳密検定による事後のペアワイズ比較を行い、多重性はホルム法で調整。

腫瘍関連症状としては、疼痛、疲労、食欲不振が一般的であり、ベースライン時には 31.7, 22.2, 14.8% の患者が上記腫瘍関連症状を有していたが、治療開始 24 週後にはそれぞれ、8.6, 5.9, 3.7% と時間依存的に減少した (P<0.0001)。

ざ瘡様皮疹は、セツキシマブ投与後 8 週目に 68.6% と最も多く発現し、24 週目には 50.2%, 1.5 年目には 18.2% と徐々に減少した。乾皮症、爪囲炎、そう痒症、亀裂・潰瘍、毛髪障害は、ざ瘡様皮疹よりも遅い 16 週にピークを迎えて徐々に発症し、その後頻度は減少した。低マグネシウム血症の発現率は、治療後徐々に増加し、1 年後に 12.7% とピークに達し、その後徐々に減少、1.5 年後には 5.1% にまで減少した。

4. 考察

本研究は、大規模な観察研究であり、得られた知見の信頼性は高く、切除不能進行・再発大腸癌においてセツキシマブ併用一次化学療法が実地臨床で汎用されているレジメンであることから、臨床現場における医療者の指針になるものと考える。

(UMIN 試験 ID: UMIN000007275)。

引用文献

Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, van de Velde CJ, Balmana J, Regula J, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Arnold D, Ciardiello F, Hoff P, Kerr D, Köhne CH, Labianca R, Price T, Scheithauer W, Sobrero A, Tabernero J, Aderka D, Barroso S, Bodoky G, Douillard JY, El Ghazaly H, Gallardo J, Garin A, Glynne-Jones R, Jordan K, Meshcheryakov A, Papamichail D, Pfeiffer P, Souglakos I, Turhal S, & Cervantes A. (2012), ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 23: 2479–2516,

I 主論文

Observational study of first-line chemotherapy including cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer: CORAL trial

Muro K, Itabashi M, Hashida H, Masuishi T, Bando H, Denda T, Yamanaka T, Ohashi Y, Sugihara K.

Jpn J Clin Oncol 49 (4): 339-346, 2019

II 副論文 なし

III 参考論文

1. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer

Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Ducreux M, Falcone A, Grothey A, Gruenberger T, Haustermans K, Heinemann V, Hoff P, Köhne CH, Labianca R, Laurent-Puig P, Ma B, Maughan T, **Muro K**, Normanno N, Österlund P, Oyen WJ, Papamichael D, Pentheroudakis G, Pfeiffer P, Price TJ, Punt C, Ricke J, Roth A, Salazar R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Tabernero J, Taïeb J, Tejpar S, Wasan H, Yoshino T, Zaanan A, Arnold D

Ann Oncol 27 (8): 1386-1422, 2016

2. Rationale for and design of the PARADIGM Study: randomized phase III study of mFOLFOX6 plus bevacizumab or panitumumab in chemotherapy-naïve patients with *RAS*(*KRAS/NRAS*) wild-type, metastatic colorectal cancer

Yoshino T, Uetake H, Tsuchihara K, Shitara K, Yamazaki K, Oki E, Sato T, Naitoh T, Komatsu Y, Kato T, Yamanaka K, Iwasaki K, Soeda J, Hihara M, Yamanaka T, Ochiai A, **Muro K**.

Clin Colorectal Cancer 16 (2): 158-163, 2017