

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 17 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22791326

研究課題名（和文） 大腸癌肺転移切除例における末梢血液中循環腫瘍細胞および内皮細胞の臨床的意義の検討

研究課題名（英文） The clinical value of Circulating Tumor Cells (CTC) in patients undergoing pulmonary metastasectomy for metastatic colorectal cancer

研究代表者

橋本 昌樹 (HASHIMOTO MASAKI)

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号：40461074

研究成果の概要（和文）：

我々は前向き試験として、術前の血液中循環腫瘍細胞 Circulating tumor cells (CTC) 数が大腸癌肺転移巣切除後の予後を予測可能であるかを評価した。CTC は 7.5ml 末梢血を CellSearch™ system にて測定した。CTC 数が 3 個未満のグループを低値群、3 個以上を高値群に分け、評価した。低値群 (n=50) の 5 年生存率は 80.4%、低値群 (n=2) の 5 年生存率は 0% であった。術後生存期間において両群で統計学的有意差 (p<0.001) を認めた。大腸癌肺転移患者において術前 CTC が 3 個以上は予後不良因子である。このような条件においては外科切除適応について再検討すべきである。

研究成果の概要（英文）：

In this context, we conducted a prospective study to evaluate whether preoperative Circulating tumor cells (CTC)-count predicts survival after pulmonary metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. Preoperative CTC-count was quantitatively evaluated with a 7.5-mL of peripheral blood sample using CellSearch™ system. Based on previously published criteria, patients were divided into favorable group and unfavorable group according to preoperative CTC-count of < 3 or  $\geq 3$  /7.5mL, respectively. The estimated 5-year survival rates were 80.4% in favorable group (n=50) and 0% in unfavorable group (n=2). There was a significant difference in postoperative survival between favorable and unfavorable groups (p<0.001). An elevated preoperative CTC-count (CTC $\geq 3$  /7.5mL) is an independent poor prognostic factor in patients with metastatic colorectal cancer. Pulmonary metastasectomy in such cases should be reconsidered even when they meet conventional surgical criteria.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学 胸部外科学

キーワード：循環血液中腫瘍細胞(CTC)、結腸直腸癌肺転移

### 1. 研究開始当初の背景

大腸癌の肺転移は時に切除の対象となるが、その手術適応に関しては有効な新規抗癌剤や分子標的剤が登場した現在もなお古典的な規準(Thomford ら)が用いられている。大腸癌肺転移巣の外科切除による予後の改善については多くの報告がなされている。しかし、その外科切除の適応についてはいまだ明確ではない。

血液中循環腫瘍細胞 **Circulating tumor cells (CTC)** は遠隔転移に関して指標、そして予後因子としてのマーカーになり得ると考えられる。本研究は、大腸癌肺転移症例における末梢血液中循環腫瘍細胞(CTC)や内皮細胞(CEC)のバイオマーカーとしての意義を検討し、CTC/CEC の肺転移巣切除の適応や手術時期の決定における臨床的有用性を明らかにすることを目的とした。同時に新規 CTC 検出システム開発(遺伝子発現を指標とした間接的証明法)にも取り組み、臨床的有用性の向上を試みた。

### 2. 研究の目的

今回、我々は前向き試験として、術前 CTC 数が大腸癌肺転移巣切除後の予後を予測可能であるかを評価する。

また、大腸癌肺転移症例における末梢血液中循環内皮細胞(CEC)のバイオマーカーとしての意義を検討し、CTC/CEC の肺転移巣切除の適応や手術時期の決定における臨床的有用性を明らかにする

### 3. 研究の方法

当院にて大腸癌肺転移巣切除術を受ける患者 (2007年11月から2012年3月の期間、52名) が対象となった。

CTC は 7.5ml末梢血をCellSearch™ system (Fig. 1) にて測定した。術前のCTC数と予後の関係についてはKaplan-Meier法を用いて生存曲線を作成、log-rank 検定にて評価した。CTC 数が3個未満のグループを低値群、3個以上を高値群に分け、評価した。



(Figure 1) CellSearch™ system

### 4. 研究成果

52名の内、男性は26名、女性26名であった。平均年齢は67才(43~85才)であった。原発巣は大腸が26名、直腸が26名で病理病期はstage Iが3名、stage IIが12名、stage IIIAが12名、stage IIIBが8名、stage IVが17名であった。

肺転移の個数では、1個が37名で最も多く、2個が8名、3~5個が3名、6~9個が1名、10個以上が3名であった。

片側肺への転移は41名、両側肺への転移は11名であった。

また、CEA値が5未満の患者は25名、5以上の患者は27名であった(table 1)

(table 1) patients' characteristics

	No. of Patients
<b>Sex</b>	
male	26
female	26
<b>Age</b>	
median	67
range	43-85
<b>Site of primary tumor</b>	
colon	26
rectum	26
<b>pathologic stage</b>	
I	3
II	12
IIIA	12
IIIB	8
IV	17
<b>number of lung metastasis</b>	
1	37
2	8
3~5	3
6~9	1
10~	3
<b>site of lung metastasis</b>	
unilateral	41
bilatetal	11
<b>serum level of CEA</b>	
<5	27
≥5	25
	52

今回、結腸直腸癌肺転移に対し手術を予定している患者に対して循環血液中腫瘍細胞 (CTC) が今まで予後予測因子になる可能性について検討を行った。また CTC が肺転移に対する切除における切除基準の一つとなる可能性についても検討を行った。

52 例中 10 例 (19.2%) において CTC を認めた。また 52 例中 33 例で結腸直腸癌の再発や転移を認め、そのうち 9 例が原病死となった。CTC の分布は 0 個が 42 人で 1 個が 5 人、2 個が 3 人、3 個以上が 2 人であった。(table 2)

(table 2) Distribution of CTC

CTC count	No. of Patients
0	42
1	5
2	3
3-	2
	52

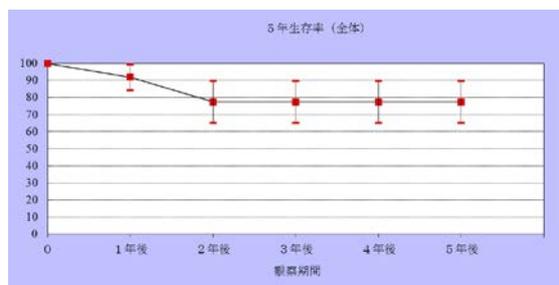
さらに、大腸癌転移で無くなった患者 10 名のうち、CTC 値が 3 以上の患者は 2 名認められた。一方、他の原因で無くなった 3 名では CTC 値が 0 であった。また、生存中の患者においても CTC 値が 3 個以上の患者は認められなかった(table 3)。

(table 3) Clinical outcome

		CTC count			
		(No. of patients)			
		0	1	2	3-
clinical outcome					
survival					
Alive		32	4	3	0
dead	(mCRC)	7	1	0	2
dead	(other)	3	0	0	0
Total (N=52)		42	5	3	2

CTC 値と予後についての関連性については、CTC 値と無再発生存期間や予後との明らかな相関は認めていない。

しかし、CTC 数が 3 個未満のグループを低値群、3 個以上を高値群に分け、評価した場合、低値群 (n=50) の 5 年生存率は 80.4% (Fig.2)、低値群 (n=2) の 5 年生存率は 0% であった。



(Figure 2) CTC 低値群の 5 年生存率

術後生存期間において高値群と低値群との間で統計学的有意差 ( $p < 0.001$ ) を認めた (Fig.3)。



(Figure 3) CTC による 5 年生存率比較

赤 : CTC 数が 3 個未満  
青 : CTC 数が 3 個以上

結論：  
大腸癌肺転移患者において術前 CTC が 3 個以上は予後不良因子である。このような条件においては外科切除適応について再検すべきである。

5. 主な発表論文等  
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者  
には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

①M. Hashimoto, F. Tanaka, K. Yoneda,  
N. Kondo, T. Takuwa, S. Matsumoto, A.  
Kuroda M. Noda, N. Tomita, S.  
Hasegawa  
Circulating Tumor Cells as a Potential  
Biomarker in Selecting Patients for  
Pulmonary  
Metastasectomy from Colorectal Cancer:  
Report of a Case, Case Reports in  
Oncology, 2012, 542-545 査読あり  
DOI: 10.1159/000343677

6. 研究組織

(1)研究代表者

橋本昌樹 (HASHIMOTO MASAKI)  
兵庫医科大学・医学部・助教  
研究者番号： 40461074

(2)研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：