

若年者大腸癌の全国データベース構築と臨床病理学的特徴および治療効果の検討（後ろ向き観察研究）

## 1. 活動要旨

これまでの各国における研究結果から、50歳未満で発症する若年者大腸癌の約5%が遺伝性腫瘍、約1%が炎症性腸疾患関連腫瘍であり、**90%以上は散発性**であることがわかっている。散発性若年者大腸癌は各国で増加傾向にあるが、その理由、臨床病理学的特徴、分子生物学的特徴、治療成績および予後については明らかにされていない。

本プロジェクト研究の主たる目的は、高齢発症の散発性大腸癌と比較することにより**散発性若年者大腸癌の臨床病理学的特徴を明らかにすること**である。また、若年発症の遺伝性大腸癌、炎症性腸疾患関連大腸癌との比較を行う。これまでに、散発性若年者大腸癌は低分化腺癌や粘液癌が多い、進行癌で発見される割合が高い、家族歴がない症例が多い、等の報告が散見されるが、これらを明らかにする。次いで、参加各施設から**切除検体を収集**し、分子生物学的検討を行い、散発性若年発症大腸癌の分子生物学的特徴を明らかにする。

## 2. 研究体制

### A) 研究代表者：

日本医科大学 消化器外科 山田岳史

### B) 研究事務局：

がん研有明病院 消化器化学療法科下部消化管内科 篠崎英司

日本医科大学 消化器・肝臓内科 秋元直彦

日本医科大学 消化器外科 横山康行

C) コアメンバー会議：山田岳史（日本医科大学）、篠崎英司（がん研有明病院）、石原聡一郎（東京大学）、問山裕二（三重大学）、砂川優（聖マリアンナ医科大学）、山崎健太郎（静岡がんセンター）、高島淳生（国立がん研究センター中央病院）、永坂岳司（川崎医科大学）、隈元謙介（香川大学）、山口達郎（都立駒込病院）、松田尚久（東邦大学医療センター大森病院）、池松弘朗（東京大学医科学研究所）、五井孝憲（福井大学）、渡邊純（横浜市立大学附属市民総合医療センター）、秋元直彦（日本医科大学）、藤吉健司（久留米大学）

### D) 参加施設：70 施設

磐田市立総合病院	外科
愛媛大学医学部附属病院	消化器腫瘍外科
大阪大学医学部附属病院	外科学講座消化器外科学
大垣市民病院	消化器外科
香川大学医学部附属病院	臨床遺伝ゲノム診療科
刈谷豊田総合病院	下部消化管外科

川崎医科大学附属病院	先端腫瘍医学
関西医科大学附属病院	下部消化管外科
がん研有明病院	消化器化学療法科
がん研有明病院	大腸外科
岐阜大学医学部附属病院	消化器外科・乳腺外科・小児外科
九州大学	第一外科
杏林大学医学部附属病院	下部消化管外科
熊本大学病院	消化器外科
久留米大学病院	消化器外科
呉医療センター	外科
慶応義塾大学病院	消化器外科
国立がん研究センター中央病院	消化管内科
国立がん研究センター中央病院	内視鏡科
国立がん研究センター東病院	消化管内視鏡科
埼玉医科大学総合医療センター	消化管外科・一般外科
札幌医科大学附属病院	消化器・総合、乳腺・内分泌外科
産業医科大学病院	消化器・内分泌外科
滋賀医科大学医学部附属病院	消化器外科
静岡がんセンター	消化器内科
順天堂大学医学部附属順天堂医院	大腸・肛門外科
順天堂大学大学院医学研究科	人体病理学
聖マリアンナ医科大学	消化器内科
聖マリアンナ医科大学	臨床腫瘍学
呉共済病院	消化器外科
帝京大学医学部附属溝口病院	外科
帝京大学ちば総合医療センター	外科
東京慈恵会医科大学附属病院	下部消化管外科
東京慈恵会医科大学附属病院	消化器・肝臓内科
東京大学医学部附属病院	大腸・肛門外科
東京大学医科学研究所	医科学研究所附属先端医療研究センター
東海大学	消化器外科
東邦大学医療センター大森病院	消化器センター内科
獨協医科大学病院	下部消化管外科
獨協医科大学日光医療センター	外科
都立駒込病院	外科（大腸）

都立駒込病院	遺伝子診療科
新潟大学	消化器・一般外科
日本医科大学千葉北総病院	外科・消化器外科
日本医科大学千葉北総病院	消化器内科
日本医科大学多摩永山病院	消化器外科
日本医科大学多摩永山病院	消化器内科
日本医科大学付属病院	消化器肝臓内科
日本医科大学付属病院	消化器外科
日本医科大学武蔵小杉病院	消化器外科
浜松医科大学医学部附属病院	下部消化管外科
東広島医療センター	外科
兵庫医科大学病院	下部消化管外科
広島大学	遺伝診療科
広島大学	消化器外科
福岡大学病院	消化器外科
福井大学医学部附属病院	消化器外科
福島県立医科大学会津医療センター	外科
藤沢市民病院	外科
藤田医科大学病院	総合消化器外科
防衛科大学校病院	下部消化管外科
町田胃腸病院	消化器外科
三重大学医学部附属病院	消化管外科
山形県立中央病院	外科
山梨大学医学部附属病院	第一外科
横浜市立大学附属病院	消化器外科
横浜市立大学附属市民総合医療センター	消化器病センター
横浜市立大学附属病院	消化器内科
横浜新緑総合病院	消化器センター 外科・消化器外科
日本医科大学武蔵小杉病院	消化器内科

3. 目標症例数 2000 例

4. 対象症例：2015 年 1 月から 2024 年 7 月までに組織学的に大腸悪性腫瘍と診断されている（発症年齢 20 歳以上 50 歳未満）。

5. 研究仮説

#### 臨床病理学的検討に関する仮説

1) 散発型 EOCRC は低分化腺癌または粘液癌が多い。

- 2) 散発型 EOCRC は進行癌で発見される割合が高い。
- 3) 散発型 EOCRC は家族歴がない症例が多い。
- 4) 散発型 EOCRC は同時性多発癌が少ない。
- 5) 都市部と非都市部では大腸癌全体のうち散発型 EOCRC が占める割合は同等である。
- 6) 散発型 EOCRC は直腸癌の比率が高い。
- 7) 遺伝性腫瘍でありながら、散発型 EOCRC と診断されている症例がすくなく存在する。
- 8) 散発型 EOCRC と中高齢者大腸癌の性比率同様であるが、EOCRC では男性に比較して女性の予後が不良である。
- 9) 同世代の平均罹患率と比較して、散発型 EOCRC は 2 型糖尿病罹患率が高い。
- 10) 散発型 EOCRC は高 BMI 症例が多い。
- 11) 同世代の平均罹患率と比較して、散発型 EOCRC は脂質異常症罹患率が高い。
- 12) 35 歳未満散発型 EOCRC の予後は 35 歳以上発症者と比較して不良である。
- 13) 散発型 EOCRC に特異的な炎症性マーカーが存在する。
- 14) 散発型 EOCRC では tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) が軽度である。

#### 分子生物学的検討に関する仮説

- 15) 散発型 EOCRC から検出される腸内細菌は中高齢者大腸癌 (50 歳以上で発症) から検出される腸内細菌とは異なる (Fusobacterium 検出率が低い、等)。
- 16) 散発型 EOCRC と中高齢者大腸癌では腫瘍のメチル化プロファイルが異なる (LINE-1 低メチル化症例が多い)。
- 17) 散発型 EOCRC は中高齢者大腸癌と比較して *RAS* 変異が同定される割合が高く、*BRAF* 変異が同定される割合は低い。
- 18) 散発型 EOCRC と中高齢者大腸癌では、染色体不安定性を示す症例の割合は同等である。
- 19) 散発型 EOCRC は中高齢者大腸癌と比較してテロメア長が短い。
- 20) 散発型 EOCRC は中高齢者大腸癌と比較して TILs が少ない

#### 臨床腫瘍学的検討に関する仮説

- 21) EOCRC は年々増加している。
- 22) 散発型 EOCRC と中高齢者大腸癌の *RAS*/*BRAF*/*MSI*/*HER2* などの主たるバイオマーカーに差はない。
- 23) 散発型 EOCRC と中高齢者大腸癌の原発部位の頻度に差はない。
- 24) 散発型 EOCRC と中高齢者大腸癌の腹膜播種を有する割合は変わらない。
- 25) 散発型 EOCRC では、中高齢者大腸癌と比較して治療ライン数が多い (key drug が多く使用されている)
- 26) 散発型 EOCRC では中高齢者大腸癌と比較して triplet regimen が多い。
- 27) 散発型 EOCRC では、中高齢者大腸癌と比較して一次治療で Doublet+分子標的治療薬が多い。
- 28) 散発型 EOCRC では、中高齢者大腸癌と比較して左側 *RAS* 野生型女性の一次治療は抗 EGFR 抗体薬の使用が少ない。
- 29) 散発型 EOCRC では、中高齢者大腸癌と比較して減量開始が少ない。
- 30) 散発型 EOCRC では、中高齢者大腸癌と比較して一次治療で経口 FU の使用頻度が高い
- 31) 散発型 EOCRC では、中高齢者大腸癌と比較して治験参加が多い。
- 32) 散発型 EOCRC と中高齢者大腸癌の 1 次治療の奏効率は変わらない。
- 33) 散発型 EOCRC と中高齢者大腸癌の Doublet+分子標的治療薬の一次治療成功期間 (TTF) /PFS に差はない。
- 34) Stage IV 散発型 EOCRC の全生存期間は中高齢者大腸癌よりも長い。
- 34) 散発型 EOCRC の女性では Doublet+分子標的治療薬の有害事象による減量/中止が多い。
- 35) 散発型 EOCRC では、中高齢者大腸癌と比較して治療関連死亡 (TRD) が少ない

#### 内視鏡治療学的検討に関する仮説

- 36) 内視鏡治療が可能な EOCRC は中高齢者大腸癌と肉眼型や好発部位が異なる。

37) 内視鏡治療が可能な EOCRC は中高齢者大腸癌と比較して、多発癌や腺腫合併の頻度が異なる。

#### 外科治療学的検討に関する仮説

38) Stage II/III の散発型 EOCRC は術後補助化学療法を受けている割合が高く、化学療法を受けている期間が長い。

39) Stage II/III の散発型 EOCRC は術前化学療法の奏効率が低い。

40) Stage IV の散発型 EOCRC は術前化学療法を受けている割合が高く、Triplet regimen が使用されている割合が高い。

41) 切除不能 Stage IV の散発型 EOCRC は Conversion 率が高い。

42) Stage II/III の散発型 EOCRC は腹腔鏡手術あるいはロボット支援下手術を受けている割合が高い。

43) Stage II/III の散発型 EOCRC は D3 郭清が行われている率が高く、郭清リンパ節個数が多い。

44) Rb に首座がある散発型 EOCRC 直腸癌手術では永久人工肛門が造設される割合が低い。

45) 散発型 EOCRC 中高齢者症例と比較して術後合併症発症率が低く在院期間が短い。

46) Stage II/III の散発型 EOCRC は中高齢者症例と比較して術後補助化学療法が施行されている割合が高く、施行期間が長い。

47) Stage II/III の散発型 EOCRC は中高齢者症例と比較して術後補助化学療法で Oxaliplatin が使用されている割合が高い。

48) Stage IV 散発型 EOCRC は中高齢者症例と比較して術後補助化学療法が施行されている割合が高い。

49) Stage II/III 散発型 EOCRC の overall survival は中高齢者と比較して良好であるが、cancer-specific survival、recurrence free survival は同等である。

50) Stage II/III 散発型 EOCRC の再発形式は中高齢大腸癌と同様である。

51) Stage II/III 散発型 EOCRC では、中高齢大腸癌と比較して再発後に外科的切除が行われている率が高い。

52) Stage II/III 散発型 EOCRC では、中高齢大腸癌と比較して再発後の生存期間が長い。

#### 社会学的検討に関する仮説

53) 散発型 EOCRC の婚姻率は標準化婚姻率よりも低い。

54) 女性散発型 EOCRC の妊娠出産率は低い。

#### 4. 観察項目

患者に関する基本情報（診断時年齢、性別、診断時の BMI、多発癌・多重癌の有無内、喫煙歴、飲酒歴）

- ・大腸癌家族歴
- ・第3度近親以内の家族歴（大腸癌以外）
- ・臨床診断（組織検体採取方法、腫瘍多発の有無、部位、肉眼型、cT、cN、cM、cStage
- ・病理診断（腫瘍径、組織型、腺腫合併の有無、pT1b の場合 SM 浸潤距離、Head invasion (Ip のみ)、pN、pM、pStage、ly、v、Budding、HM、VM、癌遺残度、根治度）
- ・治療（治療内容、治療年月日）
- ・外科治療の場合（術式、腹腔鏡使用有無、郭清度、郭清リンパ節個数、転移リンパ節個数
- ・内視鏡治療の場合（Polypectomy/EMR/ESD の選択）
- ・術前治療がある場合（治療法、化学療法のレジメン、コース数）
- ・術後治療がある場合（化学療法のレジメン、コース数）

- 再発の有無、再発時期、再発形式と部位
- 生存に関して（最終生存確認日、生死、死因）
- 遺伝子関連検査（*KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*MSI*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*）
- 遠隔転移に対する化学療法（化学療法歴の有無、治療開始時転移臓器個数、治療開始日、治療終了日、治療レジメン、複数回ある場合はそれぞれ）
- CGP 検査の結果（病的バリエントの有無、バリエントの部位）
- IBD 関連項目（UC 発症年月日、罹患範囲、病脳期間（年）、5-ASA 使用有無、チオプリン使用有無、内視鏡 Mayo スコア（MES）、組織学的活動性の有無）