

氏 名 よしだ ひろき
吉田 啓紀

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博乙第 57 号

学位授与年月日 平成 28 年 1 月 27 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 4 項該当

学位論文題目 **Predictive value of optimal morphologic response to first-line chemotherapy in patients with colorectal liver metastases**
(大腸癌肝転移の初回化学療法の治療効果判定におけるCT上の形態変化の有用性)

論文審査委員

(主査)	教授	野口 京
(副査)	教授	井村 穰二
(副査)	教授	稲寺 秀邦
(副査)	教授	奥寺 敬
(紹介教員)	教授	杉山 敏郎

論文内要の要旨

〔目的〕

切除不能進行・再発大腸癌に対して、国際的な無作為化比較試験の結果から、オキサリプラチン+5-FU/LV(ロイコボリン)療法(FOLFOX療法)、塩酸イリノテカン+5-FU/LV療法(FOLFIRI療法)やオキサリプラチン+カペシタビン療法(XELOX療法)が大腸癌の標準化学療法と認識されている。

また、血管内皮増殖因子(VEGF; vascular endothelial growth factor)に対するヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブ(bevacizumab (BV))を上記の化学療法に併用することで、生存期間を延長することが示されている。

一般的に固形癌の化学療法の効果判定には Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)が用いられるが、分子標的薬剤の効果判定には RECIST 以外の効果判定基準が用いられている。マルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブで治療された肝細胞癌患者の効果判定には、腫瘍血流を考慮に入れた modified RECISTの方が RECISTより優れており、チロシンキナーゼ阻害薬で治療された GIST 患者においても、腫瘍径だけでなく CT 検査での腫瘍造影効果を指標に加えた choi 基準の方が RECIST と比較してより予後を反映することが報告されている。

大腸癌肝転移に対するBV併用化学療法の治療効果判定では、CT上の形態学的変化による治療効果判定基準が提唱されている。これは、化学療法前後の造影CT検査で、1)肝転移の内部濃度、2)肝転移巣と肝実質の境界、3)肝転移辺縁の造影効果の3項目を評価し、optimal response、incomplete response、none responseに分類するものである。BV併用化学療法後に肝切除が行われた症例では、肝転移の明らかな縮小がない場合でもoptimal responseが得られた場合に著明な腫瘍の減少が確認された症例が報告され、肝転移巣の形態学的変化は病理学的効果、生存期間と相関することが示されている。また、化学療法後に肝切除術を行った症例において、BVを併用した場合は、併用しない場合と比べてoptimal responseの割合は有意に高く、形態学的変化は独立した予後因子であり、RECISTよりも優れていたと報告されている。

化学療法を施行された患者の治療効果予測因子を特定することは重要であり、われわれは、切除困難な肝転移を有する大腸癌の初回化学療法を行った症例において、肝転移巣を造影 CT 検査の形態学的変化で評価し、治療効果との関連を検討した。

〔方法並びに成績〕

〔方法〕

2006年4月から2012年6月まで肝転移のみを有する大腸癌に対して初回治療としてBV併用化学療法または化学療法を施行した症例を対象とした。病理組織学的に腺癌と診断された初回化学療法例で肝外病変を認めない大腸癌症例を適格とし、化学療法の既往がある症例は除外した。

また本研究では、以下の(1)から(5)のうち少なくとも1つの理由のために化学療法に先行して

肝切除を行うことが不適切と判断された症例((1)肝転移巣が4個以上、(2)肝転移巣が5cm以上、(3)同時性の肝転移であること、(4)肝転移が脈管系に浸潤し、(5)技術的に肝切除が困難であること)の中で、形態学的変化の評価が可能な41症例を対象とした。

肝転移の形態学的変化は、治療開始時と治療開始後2-3ヶ月後の造影CT検査を用いて、治療法や臨床経過を知らない放射線科診断専門医3名が評価した。肝転移の形態学的変化は、1)肝転移の内部濃度、2)肝転移巣と肝実質の境界、3)肝転移辺縁の造影効果の3項目を評価し、optimal response、incomplete response、none responseに分類した。また、化学療法の効果判定はRECISTでも評価した。形態学的変化と無増悪生存期間(PFS)との関連を後方視的に検討し、また多変量解析を用いてPFSの予測因子について解析した。

〔成績〕

患者背景は、年齢中央値=67歳(52-80)、男:女=29:12、Performance status (PS) 0:1:2:3=24:13:3:1、原発巣では、結腸:直腸=29:12、肝転移では、同時性:異時性=32:9、単発:多発=5:36であった。化学療法では、全例がフッ化ピリミジン系薬剤ベースの化学療法を施行されており、FOLFOX療法34例(83%)とXELOX療法4例(10%)が多かった。また、BV併用化学療法が23例(BV併用群)、BV併用なしの化学療法が18例(化学療法群)に施行されていた。

RECISTの評価では、complete response 3例(7%)、partial response 18例(44%)、stable disease 19例(46%)、progressive disease 1例(2%)であった。奏効率および病勢制御率はそれぞれ51%と98%であった。BV併用群と化学療法群で奏効率に差はなく、それぞれ48%と56%であった(p=0.62)。

形態学的変化の評価では、optimal response 16例(39%)、incomplete response 13例(32%)、none response 12例(29%)であった。Optimal responseはBV併用群11例(48%)、化学療法群5例(28%)とBV併用群で多くみられた(p=0.19)。化学療法後、8例(20%)に肝切除術が施行された。

観察期間中央値は31.3ヶ月で、形態学的変化の評価によるPFS中央値は、optimal response 13.3ヶ月、incomplete/none 8.7ヶ月とoptimal responseで有意に良好であった(p=0.0026)。一方、RECISTによるPFS中央値は、respondersで11.1ヶ月、nonrespondersで7.1ヶ月であった(p=0.021)。多変量解析の結果、PSと形態学的変化がPFSの独立した予測因子であり、形態学的変化はRECISTによる治療効果判定より優れていた。

〔総括〕

切除困難な肝転移を有する大腸癌に対する初回化学療法において、造影CT上の形態学的変化とPFSの関連が示唆された。Optimal responseはBV併用化学療法を受けた症例に多くみられた。PFSの予後予測において、造影CT上の形態学的変化はRECISTによる治療効果判定より優れていた。

学位論文審査の要旨

【目的】

切除不能進行・再発大腸癌に対して、国際的な無作為化比較試験の結果から、オキサリプラチン+5-FU/LV(ロイコボリン)療法(FOLFOX 療法)、塩酸イリノテカン+5-FU/LV療法(FOLFIRI 療法)やオキサリプラチン+カペシタビン療法(XELOX 療法)が大腸癌の標準化学療法と認識されている。さらに、血管内皮増殖因子(VEGF; vascular endothelial growth factor)に対するヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブ(bevacizumab(BV))を上記の化学療法に併用することで、生存期間を延長することが示されている。

一般的に固形癌の化学療法の効果判定には、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST)が用いられるが、分子標的薬剤の効果判定には RECIST 以外の効果判定基準が用いられている。マルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブで治療された肝細胞癌患者の効果判定には、腫瘍血流を考慮に入れた modified RECIST の方が RECIST より優れており、チロシンキナーゼ阻害薬で治療された GIST 患者においても、腫瘍径だけでなく CT 検査での腫瘍造影効果を指標に加えた Choi 基準の方が RECIST と比較してより予後を反映することが報告されている。

大腸癌肝転移に対する BV 併用化学療法の治療効果判定では、CT 上の形態学的変化による治療効果判定基準が提唱されている。これは、化学療法前後の造影 CT 検査で、1) 肝転移の内部濃度、2) 肝転移巣と肝実質の境界、3) 肝転移辺縁の造影効果の 3 項目を評価し、optimal response、incomplete response、none response に分類するものである。BV 併用化学療法後に肝切除が行われた症例では、肝転移の明らかな縮小がない場合でも optimal response が得られた場合に著明な腫瘍の減少が確認された症例が報告され、肝転移巣の形態学的変化は病理学的効果、生存期間と相関することが示されている。また、化学療法後に肝切除術を行った症例において、BV を併用した場合は、併用しない場合と比べて optimal response の割合は有意に高く、形態学的変化は独立した予後因子であり、RECIST よりも優れていたと報告されている。

本研究で吉田啓紀君は、切除困難な肝転移を有する大腸癌の初回化学療法を行った症例において、肝転移巣を造影 CT 検査の形態学的変化で評価し、治療効果との関連性を検討した。

【方法】

1) 2006年4月から2012年6月まで肝転移のみを有する大腸癌に対して初回治療としてBV併用化学療法または化学療法を施行した症例を対象とした。病理組織学的に腺癌と診断された初回化学療法例で肝外病変を認めない大腸癌症例を適格とし、化学療法の既往がある症例は除外した。

2) 本研究では、以下の(1)肝転移巣が4個以上、(2)肝転移巣が5cm以上、(3)同時性の肝転移であること、(4)肝転移が脈管系に浸潤し、(5)技術的に肝切除が困難であることのうち少なくとも1つの理由のために化学療法に先行して肝切除を行うことが不適切と判断された症例の中で、形態学的変化の評価が可能な41症例を対象とした。

3) 肝転移の形態学的変化は、治療開始時と治療開始後2-3ヶ月後の造影CT検査を用いて、治療法や臨床経過を知らない放射線科診断専門医3名が評価した。

4) 肝転移の形態学的変化は、(1)肝転移の内部濃度、(2)肝転移巣と肝実質の境界、(3)肝転移辺縁の造影効果の3項目を評価し、optimal response、incomplete response、none responseに分類した。化学療法の効果判定はRECISTでも評価した。

5) 形態学的変化と無増悪生存期間(Progression-free survival:PFS)との関連を後方的に検討し、多変量解析を用いてPFSの予測因子について解析した。

【結果】

1) 患者背景は、年齢中央値=67歳(52-80)、男:女=29:12、Performance status (PS) 0:1:2:3=24:13:3:1、原発巣では、結腸:直腸=29:12、肝転移では、同時性:異時性=32:9、単発:多発=5:36であった。化学療法では、全例がフッ化ピリミジン系薬剤ベースの化学療法を施行されており、FOLFOX療法34例(83%)とXELOX療法4例(10%)が多かった。また、BV併用化学療法が23例(BV併用群)、BV併用なしの化学療法が18例(化学療法群)に施行されていた。

2) RECISTの評価では、complete response 3例(7%)、partial response 18例(44%)、stable disease 19例(46%)、progressive disease 1例(2%)であった。奏効率および病勢制御率はそれぞれ51%と98%であった。BV併用群と化学療法群で奏効率に差はなく、それぞれ48%と56%であった($p=0.62$)。

3) 形態学的変化の評価では、optimal response 16例(39%)、incomplete response 13例(32%)、none response 12例(29%)であった。Optimal responseはBV併用群11例(48%)、化学療法群5例(28%)とBV併用群で多くみられた($p=0.19$)。化学療法後、8例(20%)に

肝切除術が施行された。

4) 観察期間中央値は 31.3 ヶ月で、形態学的変化の評価による PFS 中央値は、optimal response 13.3 ヶ月、incomplete/none 8.7 ヶ月と optimal response で有意に良好であった ($p=0.0026$)。一方、RECIST による PFS 中央値は、responders で 11.1 ヶ月、non responders で 7.1 ヶ月であった ($p=0.021$)。多変量解析の結果、PS と形態学的変化が PFS の独立した予測因子であり、形態学的変化は RECIST による治療効果判定より優れていた。

【総括】

化学療法を施行された症例の治療効果予測因子を特定することは非常に重要である。本研究で吉田啓紀君は、切除困難な肝転移を有する大腸癌に対する初回化学療法において造影 CT 上の形態学的変化と無増悪生存期間 (PFS) との関連性について明らかにした。無増悪生存期間 (PFS) の予後予測において、造影 CT 上の形態学的変化が、固形癌の化学療法の効果判定に一般的に使用されている RECIST による治療効果判定よりも優れていることを初めて明らかにした点で、医学における学術的重要性が高く、臨床的発展性が期待される。

以上より本審査会は本論文を博士 (医学) の学位に十分値すると判断した。