

氏 名	児玉 紘幸
(ふりがな)	(こだま ひろゆき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲博医第13号
学位審査年月日	令和3年7月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Retrospective Comparison of mFOLFOXIRI With XELOX/SOX as Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer (局所進行直腸癌に対する術前 mFOLFOXIRI 療法 と XELOX/SOX 療法の比較検討)
論文審査委員	(主) 教授 高井 真司 教授 中村 志郎 教授 二瓶 圭二

### 学位論文内容の要旨

#### 《背景》

Stage II、III 期などの局所進行直腸癌では存在部位が肛門縁に近づくにつれて完全切除率が低くなり、結腸癌に比較し局所再発率が高いことが示されている。欧米では局所制御、治療成績の向上を目的に術前化学放射線療法が標準治療として行われてきた。しかし術前化学放射線療法によって局所再発率の有意な低下は得られたものの、無再発生存期間や全生存期間の延長は示されなかった。さらに術前化学放射線療法は性機能障害、排尿障害といった合併症がしばしば認められた。そこで最近、放射線治療を省いた術前化学療法が良好な成績を示し生存率の向上にも寄与することが報告されている。例えば stage II、III 期の局所進行直腸癌を対象に術前治療として FOLFOX (フルオロウラシル[5-FU]+ロイコボリン[LV]+オキサリプラチン[L-OHP]) /ベバシズマブの有効性と安全性を検討した第 II 相

試験では、全例で R0 切除が達成され、4 年無病生存割合は 84%と良好な成績が示された。一方、術前化学療法として最適な治療レジメンは明らかではない。切除不能大腸癌に対して 3 剤併用の FOLFOXIRI (5-FU+LV+L-OHP+イリノテカン[IRI]) は 2 剤併用との比較において高い奏効が示された。一方、FOLFOX 以外の 2 剤併用について、経静脈フッ化ピリミジンである 5-FU の代わりに経口剤であるカペシタビン (Cape) を併用した XELOX (Cape+L-OHP) や S-1 を併用した SOX (S-1+L-OHP) は、切除不能大腸癌に対して FOLFOX との比較において、非劣性が示された。さらに大腸癌に対する術後補助化学療法においてサブグループ解析として XELOX は FOLFOX との比較においてより良好な成績が示された。以上により、局所進行直腸癌に対して術前化学療法は有用な治療法であると考えられるが、最適な治療レジメンは明らかではない。そこで今回、治療レジメンとして 3 剤併用療法により高い奏効が期待される FOLFOXIRI、及び周術期の治療レジメンとして確立しており、ポート造設を行うことなく外来通院が可能な XELOX/SOX に注目し、その有効性、安全性に対する後方視的検討を行った。

#### 《方 法》

2015 年 1 月から 2019 年 7 月まで当院において局所進行直腸癌 (cT2-4、N any M0) に対して modified (m) FOLFOXIRI (A 群)、XELOX (もしくは SOX) (B 群) を開始した症例について、電子カルテから抽出し、患者背景、治療効果、有害事象について後方視的に検討を行った。

#### 《結 果》

対象期間中、A 群は 49 例、B 群は 37 例が適格基準を満たしていた。A 群の患者背景は年齢中央値 64 歳 (37-80)、男性/女性: 32/17、Eastern Cooperative Group performance status (PS) 0/1: 46/3、原発部位 Ra/Rb/P: 4/44/1、cTstage T2/T3/T4a/T4b: 4/29/9/10 であった。B 群の患者背景は年齢中央値 64 歳 (33-79)、男性/女性: 25/12、PS 0/1: 12/14、原発部位 Ra/Rb/P: 0/37/0、cTstage T2/T3/T4a/T4b: 2/22/9/4 であった。主な Grade3/4 の

有害事象はA群で好中球減少: 22例 (44.9%)、発熱性好中球減少症: 4例 (8.2%)、B群で好中球減少: 3例 (8.1%)、手足症候群: 1例 (2.7%) であった。両群とも全例でR0切除を施行した。組織学的奏効(大腸癌取扱い規約 Grade2以上)はA群: 18例 (36.7%)、B群: 15例 (40.5%) (p=1) で、down stagingはA群: 31例 (63.2%)、B群: 31例 (83.8%) であった。

#### 《結 論》

本研究は後方視的検討だが、局所進行直腸癌の術前化学療法として mFOLFOXIRI、XELOX/SOX 両群間で組織学的奏効割合に有意差を認めなかった。一方で、mFOLFOXIRI で血液毒性がより強い傾向が示された。これらの結果より、術前化学療法における経口抗がん剤併用レジメンの有用性が示唆された。

(様式 甲 6)

## 論文審査結果の要旨

欧米での局所進行直腸癌に対する標準治療は術前化学放射線療法である。しかし術前化学放射線療法は局所再発率の有意な低下は認められたものの、無再発生存期間や全生存期間の延長は示されず、排尿障害といった合併症がしばしば認められた。そこで最近、放射線治療を省いた術前化学療法が良好な成績を示し、生存率の向上にも寄与することが報告されているが、これまで術前化学療法として最適なレジメンは明らかではなかった。

今回申請者は、より高い奏効性が期待される 3 剤併用の FOLFOXIRI (フルオロウラシル[5-FU]+オキサリプラチン[L-OHP]+イリノテカン[IRI]) と、周術期化学療法として用いられている XELOX (Cape+L-OHP) /SOX (S-1+L-OHP) に注目し、その有効性、安全性に対する後方視的検討を行った。当院において局所進行直腸癌 (cT2-4、N any M0) に対して modified (m) FOLFOXIRI (A 群) : 49 例、XELOX (もしくは SOX) (B 群) : 37 例を対象とした。両群とも全例で R0 切除が施行され、組織学的奏効 (大腸癌取扱い規約 Grade2 以上) は A 群: 18 例 (36.7%)、B 群: 15 例 (40.5%) (p=1) で、down staging は A 群: 31 例 (63.2%)、B 群: 31 例 (83.8%) (p=0.0516) であった。

本研究において局所進行直腸癌に対する mFOLFOXIRI、XELOX/SOX の術前化学療法は両群間で組織学的奏効割合に有意差を認めなかった一方で、mFOLFOXIRI で血液毒性がより強い傾向が示されたことにより、術前化学療法における経口抗癌剤併用レジメンの有効性が示唆された。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

In Vivo 35(2): 977-985, 2021 Mar

doi: 10.21873/invivo.12340