

(様式 乙8)

氏 名	吉 田 元 樹
(ふりがな)	(よしだ もとき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 号
学位審査年月日	平成25年7月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Retrospective Study as First-Line Chemotherapy Combined Anti-VEGF Antibody with Fluoropyrimidine for Frail Patients with Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (切除不能・進行再発大腸がんにおける、耐用性の 低い症例に対する一次化学療法としてのフッ化ピリ ミジン系薬剤と抗 VEGF 抗体療法の後方視的研究)
論文審査委員	(主) 教授 東 治 人 教授 大 道 正 英 教授 辻 求

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背 景》

切除不能・進行再発大腸がんに対し、一次治療でオキサリプラチンもしくはイリノテカンに、フッ化ピリミジン系薬剤と1種の分子標的薬剤の計3薬剤を併用した治療方法の臨床試験で有効性が示され、標準的治療方法の一つとされている。一方で、抗 EGFR 抗体薬による皮膚障害、オキサリプラチンやイリノテカンによる感覚性末梢神経障害、下痢、倦怠感、脱毛、骨髄毒性などの有害事象発現割合は決して少なくない。フッ化ピリミジン系抗がん剤と Bevacizumab 併用療法はオキサリプラチンやイリノテカンを用いないことにより有害事象が減少し、耐容性が低い症例に対する一次化学療法としての有用性が示唆されている。しかし、いまだ本邦での報告は少なく、有効性と安全性を検討する必要がある。

《目 的》

切除不能・進行再発大腸がん罹患し、治療に耐受性が低い症例において一次化学療法としてのフッ化ピリミジン系抗がん剤、および Bevacizumab 併用療法の生存期間に関する報告は少なく、有効性と安全性を検討した。

《方 法》

2007年10月から2010年12月までに当院でS-1 + Bevacizumab 併用療法、もしくは5FU/LV (modified RPMI 療法) + Bevacizumab 併用療法で治療開始した65歳以上の切除不能・進行再発大腸がん26症例を有効性と安全性について後方視的に検討した。

有害事象に関しては、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0に従い、治療期間中の最悪グレードで評価し、奏効に関しては、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.0に従い、治療前後でそれぞれの症例について評価した。起算日を治療開始日として、病状増悪確認日または死亡までの生存期間を無増悪生存期間 (Progression free survival : PFS)、死亡または最終生存確認日までの生存期間を全生存期間 (Overall survival : OS) とし、カプランマイヤー法にて解析した。

《結 果》

患者背景は、年齢中央値72歳(66-84)、PS 0/1/2: 8/17/1、結腸/直腸:14/12、原発巣切除(有/無):20/6、転移臓器個数(1/2/3): 17/9/0、転移臓器(肝臓/肺/リンパ節/腹膜):9/9/11/5で、治療方法はS-1+Bevacizumab療法、5FU/LV+Bevacizumab療法をそれぞれ17例および9例に投与した。抗腫瘍効果は、奏効率(Response rate : RR) 50%、病状制御率(Disease control rate : DCR) 100%で、生存期間はPFS 9.1カ月(中央値、95%信頼区間8.0-10.2カ月)、OS 28.9カ月(中央値、95%信頼区間19.6-38.2カ月)、経過観察期間中央値20.7カ月であった。相対的薬剤用量強度は、S-1 + Bevacizumab療法でS-1平均94.0%、Bevacizumab平均62.0%、5FU / LV + Bevacizumab療法で5FU平均76.6%、Bevacizumab平均71.7%と十分な治療内容であった。

有害事象としては、好中球減少症・高血圧共に any grade 31%、Grade 3以上12%、他の有害事象は少なかった。Grade 3脳出血、grade 4肺塞栓、grade 5発熱性好中球減少症を1症例ずつ認めた。

《考 察》

既報のフッ化ピリミジン系薬剤と Bevacizumab 併用療法の安全性に関する共通点としては、FOLFOX+Bevacizumab、FOLFOX+Panitumumab、FOLFIRI+Cetuximab などの 3 剤併用療法と比較して、有害事象発現割合は全般的に少ない傾向で、特に好中球減少症が少なく、本研究でも any grade で 31%、Grade 3 以上で 12%と少なかった。

大腸がん患者の多くを占める 65 歳以上の高齢者は、年齢とともに合併症が増加する傾向で、3 剤の併用療法困難な、耐受性が低くなりやすいと推察される。本研究の対象は 65 歳以上の耐受性が低い患者であり、同様の対象にオキサリプラチンやイリノテカンを用いた併用療法では、好中球減少などの骨髄毒性発現割合が高い傾向で、発熱性好中球減少症を惹起することが危惧されている。様々な治療方法の中から、個々の症例に最適な治療方法の選別方法はまだ確立していないが、安全性の観点からは、耐受性が低い患者にはフッ化ピリミジン系薬剤と Bevacizumab 併用療法が適していると考えられる。

既報のフッ化ピリミジン系薬剤と Bevacizumab 併用療法の有効性に関する共通点は、FOLFOX+Bevacizumab、FOLFOX+Panitumumab、FOLFIRI+Cetuximab などの 3 剤併用療法による臨床試験結果 (RR 38-57%、DCR 89%、PFS 9.4-9.9 カ月) と比較し、奏効率はやや低い、病状制御率や PFS は遜色なく、本研究でも RR 50%、DCR 100%、PFS 9.1 カ月と同様の傾向であった。有効性の観点からは、治療開始時に腫瘍縮小が必要な症例には 3 薬剤での併用療法が望ましいが、過度の腫瘍縮小は必要なく、病状安定が最も重要で腫瘍縮小後の治癒切除目的は困難で腫瘍関連症状を呈していないような症例に適していると考えられる。オキサリプラチンやイリノテカンを用いた 3 種の抗がん剤併用療法の大規模臨床第 III 相試験で報告された PFS は 8.9-9.6 カ月と報告され、高齢者と若年者で差がなく高齢者を対象とした Capecitabine+Bevacizumab 療法の臨床第 II 相試験の PFS 9.2 カ月や若年者も含めた MAX 試験の PFS も 8.5 カ月と報告されている。

本研究で、我々は高齢者の切除不能・進行大腸がんに対するフッ化ピリミジン系薬剤と Bevacizumab 療法の安全性と有効性を検討し、奏効率 50%、病状制御率 100%、PFS 9.1 カ月との結果が得られ、既報での臨床試験結果と比較しても十分な安全性と遜色ない有効性が示唆され、本邦でも本療法は有用な治療方法であると考えられた。

今後、フッ化ピリミジン系薬剤と Bevacizumab 併用療法は、3 剤併用療法との無作為化比較試験により有効性と安全性が検証され、より有効な対象の選別が明確になっていくものと考えられる。

論文審査結果の要旨

切除不能・進行再発大腸がんに対する化学療法の一つの大規模臨床第 III 相試験では、一次治療でフッ化ピリミジン系薬剤と、抗 VEGF 抗体薬もしくは抗 EGFR 抗体薬のいずれか 1 種の分子標的薬剤、さらにオキサリプラチンもしくはイリノテカンを加えた 3 薬剤での併用療法、フッ化ピリミジン系薬剤と抗 VEGF 抗体薬の 2 薬剤での併用療法で PFS 9-10 カ月、OS 約 2 年と有効性を示し、いずれも標準治療と考えられている。

大腸がんでは、肝転移単独で化学療法奏功後に治癒的肝切除により治癒や長期生存が得られる可能性から、奏効率が高い 3 薬剤での併用療法を選択する事が多い。一方、切除の可能性が低く、腫瘍関連症状も伴わない場合には、延命や病状安定を目的とし、病状制御率や PFS が遜色なく有害事象発現割合が少ない 2 薬剤での併用療法を選択する事が多い。

本研究の目的は、耐容性が低い症例に対する 2 薬剤での併用療法の有効性と安全性を明らかにする事である。主な対象である、大腸がん患者は 65 歳以上の高齢者で、合併症を有し、耐容性が低い症例が多い。高齢者では若年者と比較し、化学療法の有効性に差異はないが、有害事象発現割合が多い傾向で 2 薬剤での併用療法が望ましい。しかしながら、これまで 2 薬剤での併用療法の報告が少なく、有効性と安全性が不明確な為やむを得ず 3 薬剤での併用療法を選択し、有害事象が発現の為に QOL の低下が懸念されていた。

申請者は、本研究において 65 歳以上の高齢者で耐容性が低い、切除不能・進行再発大腸がん症例に対し、これまで報告が少ないフッ化ピリミジン系薬剤と抗 VEGF 抗体薬である Bevacizumab の 2 薬剤での併用療法の後方視的臨床研究を行い、奏効率 50%、病状制御率 100%。PFS 9.1 カ月、OS 中央値 28.9 カ月と 3 薬剤で併用療法の有効性とほぼ同等であった。既報の臨床試験における OS 16.6-18.9 カ月と比較し、本研究の OS 28.9 カ月は良好な傾向で、これは本研究の二次治療への移行率 84%と高く、治療の継続が可能だったためと考えられる。有害事象発現割合は総じて少なく、高い安全性を明らかにした。このことから 2 薬剤での併用療法は 3 薬剤での併用療法と遜色ない有効性と十分な安全性が得られ、耐容性の低い大腸がん患者に対する治療の選択肢としての可能性が示唆された。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 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)

Digestion 87(1): 59-64, 2013