

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

新井 裕之

専攻分野：未来がん医療プロフェッショナル養成コース
コース：

指導教授：中島 貴子

主論文の題目：

Early Morphological Change for Predicting Outcome in Metastatic Colorectal Cancer after Regorafenib
(レゴラフェニブ投与後の切除不能進行・再発大腸癌患者における予後予測のための早期形態学的変化の検討)

共著者：

Kunihisa Miyakawa, Tadamichi Denda, Takuro Mizukami, Yoshiki Horie, Naoki Izawa, Mami Hirakawa, Takashi Ogura, Takashi Tsuda, Yu Sunakawa, Takako Eguchi Nakajima

緒言

切除不能進行・再発大腸癌（mCRC）に対するレゴラフェニブ（REGO）の生存延長効果は約 1.5 ヶ月と限定的である。一方で、手足症候群、疲労、高血圧等の多彩な副作用が出現するため、リスクベネフィットバランスを考慮し投与することが重要であるが、REGO の治療効果予測因子は見つかっていない。今回、早期形態学的変化（Early morphological change: EMC）が mCRC に対する REGO の治療効果を予測する指標となるか、後方視的に検討した。

方法・対象

2011 年 1 月～2016 年 7 月に聖マリアンナ医科大学、千葉県がんセン

ターでREGOが投与されたmCRC患者の臨床情報をカルテベースで調査した。適格基準は、1) 結腸/直腸癌、2) 肺転移および/または肝転移を有する、3) performance statusが0~2、4) 前治療レジメン数が2以上、5) 標準的なフロントライン治療に不応・不耐、6) 治療前後でCT評価あり、7) 重複癌なし、とした。治療経過をblindにした2名(画像診断医/腫瘍内科医)が独立して、治療前と治療後初回のCTを読影し、形態学的変化(①肺転移の空洞化[cavity formation: CF]、②Chun YSらの基準を用いた肝転移のmorphological response [MR])の有無を評価した。いずれかの肺転移内に10%以上の面積で空洞が出現するか、治療前から存在する空洞が増大した場合にCF+とした。また、Chun YSらの基準(optimal、incomplete、none)のうち、optimalまたはincompleteに該当する肝転移の形態学的変化を認めたものをMR+とした。CF+および/またはMR+の場合、EMC+と定義した。評価者間で結果が異なる場合は、2名の読影者間でのconsensus reviewにて決定した。解析は、肺転移あり(解析1)、肝転移あり(解析2)、肺転移および/または肝転移あり(解析3)の3つのパターンで行った。形態学的変化あり/なし間で、病勢コントロール割合(disease control rate: DCR)をフィッシャーの直接確立検定、無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)および全生存期間(overall survival: OS)をログランク検定およびコックス比例ハザードモデルを用いて比較検討した。本研究は、聖マリアンナ医科大学倫理審査委員会(承認3490号)の承認を得た。

結果

適格基準を満たした68人が解析対象となった(肝転移あり: 52人、肺転移あり: 45人)。形態学的変化の有無で患者背景の差は認めていない。解析1では、肺転移患者16/52例(31%)にCF+を認めた。CF+はCF-よりPFS(中央値: 4.2ヶ月 vs 2.4ヶ月、 $p < 0.01$ 、ハザード比: 0.29 [95%信頼区間: 0.14-0.59])およびDCR(81% vs 36%、 $p < 0.01$)が

有意に良好であり、OS（中央値：9.2ヶ月 vs 6.5ヶ月、 $p = 0.09$ 、ハザード比：0.56 [95%信頼区間：0.29-1.10]）も良好な傾向であった。解析2では、肝転移患者14/45例（31%）にMR+を認めた。MR+はMR-よりPFS（中央値：5.3ヶ月 vs 2.4ヶ月、 $p < 0.01$ 、ハザード比：0.21 [95%信頼区間：0.10-0.46]）、OS（中央値：13.6ヶ月 vs 6.9ヶ月、 $p = 0.02$ 、ハザード比：0.40 [95%信頼区間：0.19-0.86]）、DCR（100% vs 39%、 $p < 0.01$ ）のいずれも有意に良好であった。解析3では、肺および/または肝転移がある患者25/68例（37%）にEMC+を認めた。EMC+はEMC-に比べ、PFS（中央値：5.3ヶ月 vs 2.1ヶ月、 $p < 0.01$ 、ハザード比：0.16 [95%信頼区間：0.08-0.32]）、OS（中央値：13.3ヶ月 vs 6.1ヶ月、 $p < 0.01$ 、ハザード比：0.39 [95%信頼区間：0.22-0.71]）、DCR（88% vs 28%、 $p < 0.01$ ）のいずれも有意に良好であった。

考察

肺癌や大腸癌での検討において、血管新生阻害剤によって肺病変の空洞化や肝転移の形態学的変化がもたらされることが報告されている。REGO投与後にもこれらの形態学的変化が生じるが、治療効果との相関は不明であった。近年、CORRECT試験のpost-hoc解析であるRadioCORRECT試験において、REGO開始直前にすでに肺転移の空洞がある症例は空洞がない症例よりもPFS、OSが有意に良好であり、また、治療前に空洞がある症例において、治療後8週時点で空洞が増大する症例は空洞が増大しない症例よりも有意にPFSが良好であることが報告された。しかし、肝転移については、形態学的変化と治療効果の有意な相関はこれまで報告がない。本研究により、CF、MR、EMCのいずれもmCRC患者に対するREGOの治療効果を予測する早期画像マーカーとして有用である可能性が示唆された。