

主論文の要旨

**Early results of multicenter phase II trial of
perioperative oxaliplatin and capecitabine
without radiotherapy for high-risk rectal cancer:
CORONA I study**

高度局所進行直腸癌に対する、放射線療法を併用しない
周術期化学療法（オキサリプラチンおよびカペシタビン）
の多施設第 II 相試験の短期成績：CORONA I 研究

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

（指導：榑野 正人 教授）

神谷 忠宏

【緒言】

欧米では、術前に 5FU を使用した化学放射線療法 (CRT) を行うのが、局所進行直腸癌 (LARC) に対する標準治療である。しかしながら、術前 CRT は局所再発率を低下させるが、生存率は改善しない。生存率向上のためには全身化学療法が必要と考えられ、術前化学療法 (NAC) 単独、CRT 前の化学療法の導入、放射線療法後の待ち時間での化学療法など、様々な治療法が試みられている。一方、本邦では LARC において手術治療および術後補助化学療法が標準治療である。術後補助化学療法は生存率を改善させるが、治癒切除術後の低い導入率は深刻な問題である。術後補助化学療法の一部を術前に移行した NAC は有望な代替法となり得る。

我々は過去に NAC としてのカペシタビンおよびオキサリプラチン (XELOX) + ベバシズマブ (Bev) の安全性および有効性を評価した。短期治療成績は完了率 84.4% および病理学的完全奏効 (pCR) 率 13.3% と効果は満足しうるものであったが、高い縫合不全率など Bev 関連毒性である創傷治癒遅延が重大な問題であった (N-SOG03 試験)。今回、ハイリスク LARC に対する周術期 XELOX 療法の安全性および有効性を確認するための前向き研究を行った。この研究の主要評価項目は無病生存率 (DFS) であるが、今回は短期成績の中間解析の結果を示す。

【対象・方法】

ハイリスク LARC に対する放射線療法を併用しない周術期 XELOX の安全性と有効性を評価する多施設共同第 II 相試験を実施した。ハイリスク LARC は、MRI 所見によって以下の如く定義した。リンパ節転移を伴う腫瘍、cT4 腫瘍、直腸間膜から 1mm 以内まで浸潤する腫瘍、直腸間膜内組織に直腸壁を越えて 5mm 以上浸潤している腫瘍、または腫瘍下縁が下部直腸にかかる腫瘍である。3 週間を 1 サイクルとする XELOX レジメンは以下のとおりである。まず、オキサリプラチン (130mg/m²) を 1 日目に投与し、カペシタビンを 2000mg/m²/日の用量で、1 日 2 回、14 日間経口投与する。その後の 7 日間は休薬とした。これを手術の前後に 4 サイクルずつ、計 8 コース投与した。主要評価項目は無病生存率とし、副次的評価項目は全生存率、局所再発生存率、奏功率、R0 切除率、病理学的奏功率、RDI、有害事象率とした。

【結果】

2012 年 6 月から 2014 年 4 月までに参加した 9 施設で 41 例を登録した。患者背景を Table 1 に示す。腫瘍の深達度は、cT3 が 61.0%、cT4a が 12.2%、cT4b が 26.8% だった。リンパ節転移陽性は 75.6% に認め、側方リンパ節転移陽性例は 9.8% だった。術前 XELOX の完了率は 90.3% であった。術後 XELOX は 29 例 (70.7%) で開始可能で、そのうち 15 例 (51.7%) が 4 サイクルを完遂可能であった。1 例が括約筋温存を強く希望し、外部施設で術前 XELOX 後に追加の放射線照射を受け、残り 40 例が NAC 後に原発巣切除を施行した (Table 2)。カペシタビンとオキサリプラチンの平均 RDI は、術前でそれぞれ 94.1% と 92.7%、術後でそれぞれ 87.9% と 80.4% であった。Table

3に化学療法中の有害事象を示す。術前化学療法中、41例中10例(24.4%)で grade 3/4の毒性を認めた。術後化学療法中、オキサリプラチンに対するアレルギー反応を5例(17.2%)で経験した。術前化学療法の臨床的奏効と手術結果を Table 4に示す。41例中24例(58.5%)で部分奏効または完全奏効(good response)が得られた。NAC後に手術を行った40例の術後合併症を table 5に示す。Clavien-dindo 分類 Grade3以上の合併症を40例中6例(15.0%)で認めた。術前化学療法の pCR率は12.2%で、31.7%で good response が得られた。Table 6にベースラインにおける臨床ステージと病理学的ステージとの関係を示す。30例中17例(56.7%)で N 因子のダウンスレージング、40例中21例(52.5%)で T 因子のダウンスレージングを認めた。cT4bの11例中6例(54.5%)が ypT4b とダウンスレージングが得られなかった。Table 7に病理学的反応に影響を及ぼす因子の単変量解析の結果を示す。深達度 T4 は、病理学的奏功不良となる予測因子であった ($p < 0.001$)。

【考察】

本研究では、ハイリスク LARC に対し、Bev を併用しない手術前後の XELOX 単独の安全性と有効性を評価し、従来の CRT と遜色のない pCR 率(10~18%と報告されている)を達成できた。また、以前に行った XELOX + Bev (pCR 率: 13.3%、good response 率: 36.7%)を用いた試験にも匹敵する結果であった。一方、括約筋温存手術施行例での縫合不全率は、Bev を併用した研究(25%)と比較して12%と格段に減少した。Bev を併用しない術前化学療法は、術後縫合不全の増加を引き起こすものではないと考えられた。

過去の大規模なランダム化試験では、結腸癌に対する術後補助化学療法としての Bev 使用で生存率改善効果は認められず、Bev の術後補助化学療法としての有効性は確立されていない。今回、LARC は XELOX 単独両方に良好な病理学的反応にもかかわらず、N 因子のダウンスレージング率(56.7%)は、Bev を併用したこれまでの報告(79-83%)に比べて劣っていた。Bev の術前使用は、LN 転移に対する細胞毒性効果を増大させている可能性がある。

低い T 因子のダウンスレージング率はもう1つの重要なポイントである。NAC としての XELOX 後に CRT を施行することで、T4 症例でも優れた T 因子のダウンスレージング率(100%)が得られたとスペインからの報告がある。NAC 単独による局所制御力は、RT 併用と比較して劣る可能性がある。特に T4b 疑いの症例で臓器温存手術を選択する際には、このことを考慮する必要がある。局所制御を強く希望する症例では、より強力な化学療法または RT 追加が好ましいと思われる。

【結論】

術前 XELOX 単独で良好な pCR 率を示すことができた。しかし、T 因子および N 因子のダウンスレージング率は満足できるものではなかった。治癒切除のために局所効果が必要不可欠な症例では、術前 CRT の使用が望ましいと考える。一方、高度 LN 転移を有する症例では、Bev を併用した NAC が有望な選択肢となりうる。