別紙１－１

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※　甲　第　号

氏　　名　向井　俊貴

論　文　題　目

Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab for colorectal liver metastasis (N-SOG 05 trial)

（大腸癌肝転移に対する術前化学療法としての S-1 ＋ オキサリプラチン ＋ ベバシズマブ療法の第 II 相臨床試験　（N-SOG 05 試験））

論文審査担当者

主　査　委員　名古屋大学教授　小寺泰弘

委員　名古屋大学教授　後藤秀実

委員　名古屋大学教授　中村栄男

指導教授　名古屋大学教授　柳野正人

別紙１－２

論文審査の結果の要旨

切除可能肝転移に対する S-1 + オキサリプラチン + ベバシズマブ療法(SOX＋Bev)による術前化学療法(NAC)の安全性と効果を検証する多施設前向き Phase II 試験を行った(N-SOG 05 試験)。主要評価項目は R0 切除率(閾値 R0 切除率 80%)、副次的評価項目は短期成績(奏功率、術後合併症率、RDI、有害事象)、長期成績(PFS、OS)とし、61 例を登録した。NAC 完遂率は 82%で、Grade3 以上の有害事象は好中球減少症が最も多く 5 例(8.2%)であった。NAC により 3 例は ICG15 分値 30%以上の肝機能障害を呈し、1 例は手術不能となった。手術は 57 例に施行され、3 例が大腸癌肝転移以外と病理診断された。R0 切除は 47 例、pCR 率 13%、responder 31.5%、全コホートにおける R0 切除率 77.0%で、閾値 R0 切除率の 80%を下回った。NAC の治療効果は良好であったが、術前診断と肝機能障害を考慮して施行すべきである。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 正診率に関して、現在の肝転移の診断として正診率の高いモダリティはプリモビスト MRI と造影エコーである。臨床試験では肝転移の診断は MRI と CT によって行われることが多く、EORTC40983 試験において NAC が施行された 171 例中、2 例(1.2%)は良性の病変であった。また Nasti らも NAC 後に手術を行った大腸癌肝転移症例 39 例中、1 例(2.6%)が肝細胞癌であったと報告している。今回の誤診率 4.9%はそれと比べて差はないが、今後さらなる画像評価法により正診率が高まることが期待される。
2. 化学療法により ICG15 分値が悪化することは知られているが、その頻度や程度に関する報告は少ない。夏目は化学療法の前後で ICG15 分値は中央値で 2.5%悪化し、5 週の休薬で全例が化学療法前の値に戻ったと報告している。また高本は大腸癌肝転移 55 例に対して術前化学療法を行い、25 例は ICG15 分値の上昇を認め、正常値に改善するまでの休薬期間の平均は 7.5 週であったとしている。また 6 コース以上の化学療法は ICG15 分値上昇のリスク因子であったと報告している。
3. 免疫チェックポイント阻害剤の適応や、precision medicine の進歩により大腸癌治療も個別化されることが予想される。現時点では RAS、BRAF、UGT1a1 が測定され、治療方針決定の一助となっているが、今後は MSI、VEGF-D など新しい効果予測バイオマーカーも用いられると思われる。

本研究は切除可能肝転移に対する治療方針を決定する上で重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙２

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第　　号	氏　名　　向井俊貴
試験担当者	主　査　小寺泰弘　後藤秀実　中村敏功 指導教授　柳野正人	

（試験の結果の要旨）

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

１．大腸癌肝転移の術前診断に有用なモダリティについて

２．術前化学療法による ICG15 分値の上昇について

３．大腸癌治療に関する最近のトピックや今後の展望について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。