主論文の要旨

Neoadjuvant CAPOX and bevacizumab alone for locally advanced rectal cancer: long-term results from the N-SOG 03 trial

（局所進行直腸癌に対する術前化学療法としての
CAPOX+Bevacizumab 第Ⅱ相試験（N-SOG03）の長期成績）

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：梛野 正人　教授）
冨田 明宏

【緒言】

欧米で標準治療とされる局所進行直腸癌（LARC）に対する 5FU 併用術前化学放射線療法（CRT）は、局所制御に優れるものの、予後延長効果はない。近年、欧米では予後を改善するために術前 CRT に加え、術前に全身化学療法も追加する "total neoadjuvant therapy (TNT)"の概念が提唱されている。この治療では遠隔転移制御のみならず、局所制御の更なる増強が期待でき、肉眼的に腫瘍が消失した症例に対する非手術治療導入率も高まる。一方で、非手術治療を目的として TNT を導入した場合、手術治療を避けられなければ過大治療となる可能性もある。個々の患者において最善の治療方法を選択することは重要であるが難しい問題である。一方、CRT 施行が一般的でない我が国において、放射線治療（RT）を併用しない術前化学療法（NAC）は予後延長効果と局所効果をともに期待できるだけでなく、安価で RT の副作用を避けられる。しかし、NAC の短期成績の報告は散見されるが、その長期成績は明らかでない。

【方法】

我々は LARC に対し術前に CAPOX+ Bevacizumab (BEV)を 4 コース施行する多施設単アーム第Ⅱ相試験（N-SOG03 試験）を施行した。2010 年から 2011 年に登録した症例は 32 例で、対象となる LARC は、(1)腺癌であること、(2)腫瘍肛門縁が第 2 仙椎下縁より肛門側に位置していること、(3)MRI で定義された高リスク直腸癌であることを満たしているものであり、(3)の高リスク直腸癌とは①腫瘍が直腸固有筋膜に 1 ㎜以上越えて拡がっている、②腫瘍が周囲脂肪組織へ 5 ㎜以上拡がっている、③腫瘍の周囲組織または腹膜への浸潤を認める（cT4b）、④anyTN2 腫瘍の 4 つのうち少なくとも 1 つを満たすものである。

安全性、治療コンプライアンス、有害事象などの短期的な結果は 2013 年に報告しており、術前化学療法完遂率は 84.4%であったが、術後縫合不全率が高くなり（27.8%）、化学療法中に穿孔した症例も認めた。どちらも BEV 関連毒性と考えられた。今回は、最終患者登録より 5 年経過時点での全生存期間（OS）、無再発生存率（RFS）、局所再発率（LRR）、およびそのリスク因子を多変量解析で評価した。

【結果】

年齢の中央値は 62 歳（36-78）、化学療法中の病勢増悪のため 3 例が非切除・非治癒切除となった。全 32 例中 10 例（31.3%）が cT4b 症例であり、12 例（37.5%）が cN2 症例であった。病理学的検討ができた 30 例中 pCR は 4 例（13.3%）で得られ、11 例（36.7%）で病理学的奏功を得た。R0/1 切除 29 例で T down-staging を得られたのは 18 例（62.1%）、N down-staging を得られたのは 22 例（75.9%）であった。cT4b 症例で切除できた 7 例中 4 例（57.1%）が病理学的にも ypT4b と診断された。

観察期間の中央値は 65.3 ヶ月（2.3-85.7）で、全症例をフォローできている。全体の 5 年 OS は 81.3%であった。R0/1 切除 29 例での再発は 8 例に認め、再発部位は肺（n=4）、局所（n=3）、肝（n=2）の順であった（重複あり）。非切除または R2 切除の

3 例を含む 8 例が原病死となった。R0/1 切除 29 例での 5 年 OS、PFS、LRR はそれぞれ 89.7%、72.4%、13.9%であった。非切除または R2 切除であった 3 例の生存期間は中央値で 7.5 か月（2.3-11.3 か月）であった。R0/1 切除 29 例での多変量解析では cT4b のみが OS と LRR における独立した増悪因子であった。また、ypT4b と N down-stage を達成できなかった事が PFS における独立した増悪要因であった。

【考察】

本研究では cT4b が全生存率および局所再発の危険因子であり、一方で cStageⅢであっても N down-staging が得られれば良好な PFS につながる事が示された。

cT4b に対する標準治療は確立しているとは言い難い。世界のガイドラインを支える LARC での治療を比較する大規模比較試験では cT4b の多くは除外されており、全体の 10%以下である。本研究では非切除または R2 切除に終わった 3 症例は全て cT4b 症例であり、cT4b 症例の OS は不良であった。CAPOX+BEV を用いた NAC の cT4b に対する予後改善および局所制御効果は不十分であると言わざるを得ない。NAC としてより強力な FOLFOXILI などのレジメンを用いる、または NAC で奏功しない症例には CRT の追加をするなどの工夫が必要である。

逆に cT4b 以外での 5 年 OS は 100%、局所再発率も 4.4%であり、cT4b 以外の症例に対しては欧米では標準となっている CRT を省略するのは妥当であると考える。N 因子について、12 例（37.5%）で cN2、26 例（81.3%）で cN+であったが R0/1 切除した 29 症例の 5 年 OS と PFS は満足できるものであった。高い N down-staging 率（75.9%）が得られたこと、ypN+症例は 4 例（13.3%）のみであった事から導かれた結果で、NAC は術前リンパ節転移陽性症例の予後を改善する可能性があると考えられた。逆に、リンパ節転移に対して NAC での奏功が得られない場合には、追加の CRT を考慮すべきである。

【結語】

NAC の局所効果は限定的で、cT4b に対する RT を省略した NAC による治療成績は期待を裏切るものであったが、cT4b 以外の症例での長期成績は満足できるものであった。NAC は LARC に対する治療オプションであり、cStageⅢ症例においても N down-staging が得られれば、良好な予後が得られる。