

## 論文の内容の要旨

氏名：奥野香里

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Panitumumab Provides Better Survival Outcomes Compared to Cetuximab for Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Prior Bevacizumab within 6Months

(ベバシズマブ投与後6ヶ月未満の切除不能進行再発大腸がん患者における抗EGFR抗体薬の選択に関する検討)

抗上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR) 抗体薬であるセツキシマブ (Cmab) とパニツムマブ (Pmab) は、切除不能進行再発大腸がん患者の生存期間延長に寄与している。本研究では、標準治療に不応もしくは不耐となった切除不能進行再発大腸がん患者において、血管内皮増殖因子阻害薬であるベバシズマブ (Bmab) の最終投与から、抗EGFR抗体薬の使用開始までの期間 (Bevacizumab Free Interval; BFI) によって、Pmab と Cmab の治療効果に差があるかを検討した。いくつかの既報では Bmab 最終投与から6ヶ月未満では抗EGFR抗体薬の効果が減弱することが示唆されているが、ASPECCT試験ではその期間において Pmab の有効性が高い可能性が示された。そのため、本検討では BFI を6ヶ月前後で区切り検討を行った。

静岡県立静岡がんセンターと愛知県がんセンターの2施設で、KRAS 野生型の切除不能進行再発大腸がんと診断された患者のうち、フツ化ピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカン (IRI) に対し治療抵抗性もしくは不耐となり、その後に IRI と Pmab、もしくは IRI と Cmab の併用療法を施行された患者に対し後方視的解析を行った。

適格基準を満たしたのは178例であり、全体では全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) とともに Pmab 群 (n=44) と Cmab 群 (n=134) の間に有意差は認めなかった。

BFI が6ヶ月未満であった132例においては、OS 中央値が Pmab 群 (n=39) で13.3ヶ月、Cmab 群 (n=93) で11.5ヶ月であり、Pmab の優越性が示された ( $p=0.043$ )。PFS 中央値は Pmab 群で5.8ヶ月、Cmab 群で4.9ヶ月であった ( $p=0.055$ )。OS に対する多変量解析では Pmab の優越性が認められた。2群間で後治療に用いた Regorafenib や TAS-102 の使用率に有意な差が認められたが、それらが生存期間に与える影響は少ないと考えられた。奏功割合は全体および BFI のどちらの場合も2群間に差は認めなかった。一方、BFI が6ヶ月以上では OS、PFS とともに Pmab 群 (n=5)、Cmab 群 (n=41) とともに有意差は認めなかった。

BFI6ヶ月未満で Pmab と Cmab の効果に差が生じた原因として、Bmab に不耐となった後のがん組織の微小環境は低酸素、低栄養状態になり、上皮成長因子 (EGF) の発現が亢進するが、この EGF に対する阻害効率に Pmab と Cmab で差がある可能性が示唆される。

最終 Bmab 投与から半年以内に抗EGFR抗体薬を使用された患者間の比較では、Pmab 群は Cmab 群よりも、生存転機において良好な傾向があることが示唆された。最終 Bmab 投与から、その後の抗EGFR抗体薬の投与までの期間は、どちらの抗EGFR抗体薬を用いるかという選択において重要な検討事項になりうると考えられた。