

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Impact of Second-line Chemotherapy on Prognosis: Response of Advanced Gastric cancer to Taxanes Plus Ramucirumab

切除不能進行・再発胃癌に対する二次化学療法（taxan＋ramucirumab 併用）が
予後に与える影響

日本医科大学大学院医学研究科 消化器外科学分野
研究生 樋口（増田）有香
ANTICANCER RESEARCH2022 Mar;42(3):1599-1605 掲載
DOI: 10.21873/anticancer.15634

胃癌は全世界で見ても新規の癌罹患患者数は、肺癌、乳癌、大腸癌に次いで第4位、癌に関連する死因としては第2位である。

切除不能進行・再発胃癌に対する二次化学療法の標準治療は taxan（パクリタキセル; PTX、ナブパクリタキセル; nab-PTX）とラムシルマブ（RAM）併用療法であるが、その臨床効果が全生存期間（overall survival; OS）に与える影響は未だ明らかにされていない。この研究では、切除不能進行・再発胃癌患者の二次化学療法としての taxan＋RAM 併用療法が OS へ与える影響を検討した。

日本医科大学付属病院で2015年7月から2019年12月までの間に、二次化学療法として taxan＋RAM 併用療法で治療された切除不能進行・再発胃癌患者を後方視的に評価した。なお、腺癌以外の組織型の症例、以前に taxan を含む化学療法を受けていた症例は除外した。症例を年齢（70歳未満／以上）、性別（男性/女性）、ECOG-PS（2/0-1）、腫瘍原発部位（胃食道接合部癌/胃癌）、組織型（分化癌/非分化癌）、一次化学療法から病状進行（PD）までの期間（6か月未満/以上）、taxan（PTX/nab-PTX）、主な転移部位（腹膜播種/その他）、治療コース数（4コース未満/以上）、臨床効果（PD / 完全奏功（CR）、部分奏功（PR）、病状安定（SD））別に分類し、全奏効率（ORR : CR+PR）、病勢制御率（DCR : CR+PR+SD）、無増悪生存期間（PFS）、OS、生存期間に関わる各因子を多変量解析にて評価した。

結果は、計52例のうち予後を追跡することができた42例の患者が解析された。42例の内訳は、20例にPTX＋RAM、22例にnab-PTX＋RAMが投与された。主な転移部位は腹膜播種17例、その他25例で、治療コース数の中央値は4（1-19）コースであった。taxan 別による相対的投与量（RDI）の中央値は、PTX 66.2%、nab-PTX 69.5%で、nab-PTX は比較的高いRDIを維持することができたが有意差は認めなかった。全42例のうち、39例（92.6%）がその後三次化学療法に継続できた。

全 42 例の PFS と OS の中央値はそれぞれ 5.4 か月と 11.8 か月であり、治療成績は他大規模試験と比較して同等以上の結果であった。

ORR と DCR はそれぞれ 19.0%と 66.7%であった。taxan 別の DCR は、PTX + RAM と nab-PTX + RAM でそれぞれ 55.0%と 77.2%で有意差は認めなかったが、nab-PTX + RAM では 1 例に CR 例を認めた。

PFS における単変量および多変量 Cox 比例ハザード分析を行った結果、ECOG-PS ($P=0.024$)、主な転移部位 (腹膜播種) ($P=0.002$)、DCR ($P=0.026$)、治療コース数 (4 コース以上) ($P=0.002$) が独立因子で、OS では主な転移部位 (腹膜播種) ($P=0.008$)、DCR ($P=0.008$) が独立因子であった。さらに OS の中央値は PD (N = 14) で 6.3 か月に対し、DCR (N = 28) では 12.3 か月であった ($P=0.026$)。

本研究は切除不能進行・再発胃癌患者の二次治療としての taxan+RAM 併用の有効性をレトロスペクティブに検討した。その結果、腹膜播種と DCR が OS の予後因子であることを明らかにした。進行・再発胃癌の二次治療における臨床効果の予後への影響を検討した最初のコホート研究である。taxan において特に nab-PTX が、腹膜播種の制御に効果的であるとの報告がある。また以前の研究により nab-PTX 単剤療法で相対用量強度は予後と関連したと報告した。本研究の結果はこれら報告を裏付け、そして二次化学療法としての taxan+RAM 併用は予後に寄与する結果となった。

二次審査においては、進行胃癌に対する taxan+RAM において 1) それぞれの薬剤特性、2) 化学療法のマネージメント、3) 組織学的な考察、4) 腹膜播種の評価方法、5) 主な遠隔転移部位別の腫瘍学的特性、6) 今後の二次化学療法の立場など質問等があったが、何れの質問に対しても簡潔明瞭的確に回答された。今後も taxan+RAM 治療の特性を追求し、原発巣や転移巣組織における空間的および時間的 heterogeneity を追加し研究中とのことであった。

本研究は、進行・再発胃癌患者において taxan+RAM 併用の治療継続性により腹膜播種や臨床効果が予後に影響を与える結果であり、化学療法において重要な結果を示した。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。