

論文内容の要旨

**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（タキサン＋ラムシルマブ）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 増 田 有 香

ANTICANCER RESEARCH 掲載
2022 Mar;42(3):1599-1605

【背景】

胃癌は全世界で見ても肺癌、乳癌、大腸癌に続く新規の癌罹患患者数の第4位であり、癌関連する死因としては第2位で、全世界で年間100万人以上の新規胃癌罹患患者がおり、特に東南アジアの日本や韓国では人口10万人あたりの罹患率が男性は32.1人、女性は13.2人で、年間78万人の死因でもある。

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タキサン（パクリタキセル（PTX）/ナブパクリタキセル（nab-PTX））＋ラムシルマブ（RAM）併用があるが、その奏効率が全生存期間（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タキサンとRAMがOSへ与える影響を調査した。

【症例/方法】

当院で2015年7月から2019年12月までの間に、二次化学療法としてタキサンとRAM併用療法で治療された切除不能進行・再発胃癌患者の医療記録を後方視的に評価した（除外選定基準：腺癌以外の組織型の症例、以前にタキサンを含む化学療法を受けていた症例）。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。

20人にPTX＋RAM、22人にnab-PTX＋RAMが投与された。症例の特徴をそれぞれ年齢（70歳未満、70歳以上）、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PDまでの期間（6か月未満/6か月以上）、タキサン（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/4コース以上）別に、また治療効果である臨床奏功は（PD（病状進行）/CR（完全奏功）,PR（部分奏功）,SD（病状安定））に分類し、解析を行った。

二次治療の延命効果は、治療開始から疾患の進行まで、または無増悪生存期間（PFS）の原因による死亡まで、そしてOSの原因による死亡までの時間としてそれぞれ定義した。総合的な奏効率（ORR＝CR＋PR）または病勢コントロール率（DCR＝CR＋PR＋SD）は、二次化学療法に対する治療が治療開始から少なくとも6週間続いた患者の割合として定義した。

【結果】

主な転移部位は非治癒因子として腹膜播種またはその他に分けられ、それぞれ17例および25例であった。すべての患者は治療コース数の中央値4（1-19）コースであった。タキサンによる総RDIの中央値は、PTXグループで66.2%、nab-PTXグループで69.5%であった。nab-PTXグループは比較的高い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%）がその後に三次化学療法を受け、免疫治療（抗PD-1/PD-L1療法）；22例（52.4%）、イリノテカン；12例（28.6%）、FTD/TPI；4例（9.5%）、Best Supportive care（BSC）；3例（7.1%）であった。

PFSとOSの中央値はそれぞれ5.4か月と11.8か月であった。OSの単変量および多変

量 Cox 比例ハザード分析を行うと、腹膜播種および治療効果は、OS に影響を与える独立した要因であることがわかった。特に OS の独立した要因である治療効果に関しては、カプラン・マイヤー生存曲線とログランク検定が、DCR (CR+PR+SD) と PD について示された。OS の中央値は PD (N = 14) で 6.3 か月であったのに対し、DCR (N = 28) では 12.3 か月であった。

すべての症例の ORR と DCR はそれぞれ 19.0%と 66.7%であった。タキサン別の DCR は、PTX + RAM および nab-PTX + RAM でそれぞれ 55.0%および 77.2%であり、有意差は認めなかったが、nab-PTX + RAM の治療効果判定には 1 つの CR が含まれていた。

【考察】

PFS における患者の特徴の多変量解析を行った結果、転移部位が腹膜であるという要因と、特にタキサンと RAM を併用した化学療法に対する CR、PR、および SD などの治療効果、4 コース以上の治療継続性によって予後の延長に影響を与えるという結果を示すことができた。東アジアでは、胃癌の根治的切除後でも腹膜播種が最も一般的な転移部位であると報告されている。タキサン、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り、今回の結果を裏付けた。

またタキサン別に PTX と nab-PTX 間では有意な差は認められなかったが、nab-PTX は日本では 2017 年以降にレジメンが承認されたこともあり、nab-PTX 症例は、PTX 症例よりも生存期間が短く、まだ経過観察中の患者が含まれていたことに留意が必要である。

22 例が (52.4%) が三次化学療法として PD-1 / PD-L1 療法を受け、治療効果が予後に影響する可能性が示唆された。

以前、nab-PTX 単剤療法で薬剤用量強度は予後と相関した、と報告した。つまりタキサンによる化学療法の継続が効果判定に影響を与え、さらに、予後の延長に影響を与える可能性がある。

【結語】

この研究は、臨床診療における切除不能進行・再発胃癌患者の二次化学療法による臨床反応が予後に影響を与えることを示した。タキサンと RAM の継続性とそれらの治療効果は、切除不能進行・再発胃癌患者の予後に影響を及ぼした。