

A retrospective study of the safety and efficacy of paclitaxel plus ramucirumab in patients with advanced or recurrent gastric cancer with ascites

著者	松本 寛史
学位授与機関	滋賀医科大学
学位授与年度	令和3年度
学位授与番号	14202乙第475号
発行年	2022-03-10
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10422/00013354">http://hdl.handle.net/10422/00013354</a>

doi: 10.1186/s12885-018-4057-7(<https://doi.org/10.1186/s12885-018-4057-7>)

氏 名	松本 寛史
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 (論) 第 475 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 1 0 日
学位論文題目	A retrospective study of the safety and efficacy of paclitaxel plus ramucirumab in patients with advanced or recurrent gastric cancer with ascites (腹水を有する進行再発胃癌へのパクリタキセルとラムシルマブ療法の安全性と有効性に関する後方視的研究)
審査委員	主査 教授 醍醐 弥太郎 副査 教授 谷 眞至 副査 教授 九嶋 亮治

## 論文内容要旨

※整理番号	480	(ふりがな) 氏名	まつもと ひろし 松本 寛史
学位論文題目	<p>A retrospective study of the safety and efficacy of paclitaxel plus ramucirumab in patients with advanced or recurrent gastric cancer with ascites</p> <p>(腹水を有する進行再発胃癌へのパクリタキセルとラムシルマブ療法の安全性と有効性に関する後方視的研究)</p>		
<p>目的：</p> <p>ラムシルマブは切除不能進行再発胃癌 (AGC) に対して有効性が示された。AGC では腹水や腹膜播種を合併していることが多い。腹水を伴う AGC に対するパクリタキセルとラムシルマブ療法 (PTX+RAM 療法) の安全性と有効性に関するデータは限られたものしかない。本研究では、腹水を伴う AGC 患者における PTX+RAM 療法の安全性と有効性を評価することを目的とした。</p> <p>方法：</p> <p>国立がん研究センター東病院で、2015年6月から2016年5月までに AGC に対して、PTX+RAM 療法が施行された患者を後方視的に解析した。主な適格基準は、組織学的に AGC と証明されていること、ECOG-PS 0-2、十分な臓器機能が保たれていること、少なくとも1コースの投与が行われた患者とした。肝硬変、など他疾患の影響で腹水を有する患者は除外した。治療はラムシルマブ 8mg/kg を1日目、15日目に投与、パクリタキセルは 80mg/m<sup>2</sup> を1日目、8日目、15日目に投与し 28日毎に同じ治療を繰り返した。治療開始時の減量や、治療中での減量、休薬などは各担当医の判断で許容した。腹水については、CT で骨盤腔か肝表面に限局しているものを「少量」、骨盤腔から肝表面まで連続しているものを「大量」、いずれにも満たさないものを「中等量」と定義した。評価項目は、有害事象 (CTCAE ver. 4.0)、奏功割合 (ORR)・病勢制御割合 (DCR) (RECIST ver. 1.1)、腹水量の変化、治療成功期間 (TTF)、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) である。TTF・PFS・OS は、Kaplan-Meier 法を用いて算出した。患者を腹水がない群、少量・中等量の腹水を有する群、大量の腹水を有する群に分け、生存解析の差については Log-Lank テストを、ベースライン特性、奏功割合の差は <math>\chi</math> 二乗検定、Fisher の正確検定で比較検討した。</p> <p>結果：</p> <p>対象の期間に 83 人が適格基準に合致した。腹水無し群、少量・中等量腹水、大量腹水を有する群はそれぞれ 43 人、26 人、14 人であった。全体の治療成功期間</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続紙)

の中央値は3.7ヶ月であった。大量腹水群ではパクリタキセルを減量して開始した割合が7/14(50%)と、少量・中等量群の5/26(19%)、腹水無し群の8/43(19%)と比較して有意に多かった。Grade 3/4の血液毒性は、腹水無し群で51%(22/43)、少量・中等量群で77%(20/26)、大量腹水群で71%(10/14)であり、Grade 3/4の非血液毒性は、腹水無し群で9%(4/43)、少量・中等量群で15%(4/26)、大量腹水群で14%(2/14)と、いずれも3群間で有意差は認めなかった。血管新生阻害作用による重篤な有害事象として、腹水無し群に2例の消化管出血、少量・中等量群で1例消化管穿孔を認めたが、大量腹水患者に多い傾向は見られなかった。測定可能病変を有する45人において全体のORRは31.8%、DCRは77.3%であった。腹水無し群、少量・中等量群、大量腹水群でのORRはそれぞれ39.2%、16.7%、20.0%、DCRはそれぞれ89.2%、66.7%、60.0%と各群で有意差はみられなかった。腹水を有する40人において、腹水が消失・減少した患者は少量・中等量腹水群で35%(9/26)、大量腹水群で36%(5/14)と腹水量に関わらず一定の効果が得られた。全体のPFSの中央値は4.0ヶ月、OSの中央値は9.6ヶ月であった。大量腹水群のPFSの中央値は1.9ヶ月で、腹水無し群の5.1ヶ月と比較して有意に短かった(HR 0.65; 95%CI, 0.47-0.90; p=0.01)。大量腹水群のOSの中央値は3.9ヶ月で、少量・中等量腹水群の9.6ヶ月、腹水無し群の11.3ヶ月と比較し有意に短かった(HR 0.41; 95% CI, 0.19-0.90; p=0.026, HR 0.54; 95% CI, 0.36-0.81; p=0.003)。

**考察：**

本研究では特に大量腹水を有する患者に対するPTX+RAM療法の忍容性、有効性を評価した。本研究結果からは、腹水量によってGrade3/4の有害事象の頻度に差はみられなかったが、大量腹水群では治療開始時の減量が多かったため、解釈には注意が必要である。血管新生阻害作用に伴う有害事象の頻度も各群で差は認めなかったが、腹水量によらず重篤な消化管出血を2例に、消化管穿孔を1例に認め、治療開始前にこれらのリスクに十分注意することが重要と考えられた。抗腫瘍効果、腹水への有効性は各群で差はなく、腹水量に関わらず一定の効果は期待できると思われた。本研究の限界としては、単施設の後方視的な研究である点、PS不良例では治療開始時より減量投与されていることなどが挙げられる。

**結論：**

大量腹水を有するAGCに患者に対するPTX+RAM療法は、適切な用量調整を行うことで許容できる治療と思われた。しかし、血管新生作用による出血や消化管穿孔のリスクに十分注意を払う必要がある。

(2079字)

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	480	氏名	松本 寛史
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>本論文では、実臨床での腹水を伴う切除不能進行再発胃癌 (AGC) に対するパクリタキセル+ラムシルマブ (PTX+RAM) 療法の安全性と有効性について検討することを目的として研究を行った。そのため、PTX+RAM 療法を行った AGC 83 例の有害事象、奏効割合 (ORR)、病勢制御割合 (DCR)、腹水量変化、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) 等の臨床データについて後方視的な検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Grade3/4 の血液毒性、非血液毒性ともに腹水無群、少量・中等量腹水群、大量腹水群の各 3 群間の頻度に有意差を認めない。血管新生阻害作用による重篤有害事象については腹水量での差を認めない。</li><li>2) ORR 31.8%、DCR 77.3%であり、各 3 群間で有意差を認めない。また、腹水の消失・減少効果は腹水量に関わらず一定の効果を確認する。</li><li>3) PFS 中央値は 4 ヶ月、OS 中央値は 9.6 ヶ月であり、大量腹水群の PFS は腹水無群と比較して有意に短く、大量腹水群の OS は少量・中等量腹水群、腹水無群と比較して有意に短い。</li></ol> <p>本論文は、我が国の実臨床における腹水を有する AGC に対する PTX+RAM 療法の安全性と有効性について検討し、胃癌の治療戦略について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 600 字)</p> <p style="text-align: right;">(令和 4 年 1 月 25 日)</p>			