

# 博士學位論文

内容の要旨

および

審査結果の要旨

平成 25 年 12 月

近畿大学大学院

医学研究科

**大学院医学研究科博士課程修了者**

## 博士学位論文審査結果の報告書

氏 名 (生年月日)	かわ かみ ひさ と (昭53. 7. 19生)
本 籍	大 阪 府
博士の専攻分野の名称	医 学
学 位 記 番 号	医 第1132号
学 位 授 与 の 日 付	平成25年12月15日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	Postprogression survival for first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer (進行胃癌患者における一次化学療法増悪後の生存期間の解析)
論 文 審 査 委 員	主 査=中 川 和 彦 教授 副主査=伊 木 雅 之 教授 副主査=安 田 卓 司 教授

【目的】

多くの進行癌で、初回化学療法の効果を検証する臨床第Ⅲ相試験の主要評価項目には、全生存期間 (Overall survival : OS) が用いられている。しかし近年、初回化学療法の無増悪生存期間 (Progression-free survival : PFS) で統計学的に有意な延長が見られたにも関わらず、OS では統計学的な有意差を認めないという試験結果が乳癌・大腸癌・非小細胞肺癌において見られるようになった。これらの癌種では、有効な後治療が開発された結果、初回治療増悪後の生存期間 (postprogression survival : PPS) が延長していること、またそれに伴い PPS と OS の相関が PFS と OS の相関よりも強くなっていることが既に示されている。胃癌では近年、二次治療の有効性が確認され後治療の重要性が認識されているが、進行胃癌における PPS、および PPS が OS に与える影響についての検討はこれまでになされていない。

【方法】

データベースを用い 1990 年より 2011 年までに報告された進行胃癌・初回化学療法のランダム化第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験 (882 試験) を検索し、PFS (もしくは Time to Progression) と OS の中央値が記載されている 43 試験・98 アームを適格とした。OS を PFS と PPS に区分し (PPS は OS の中央値から PFS の中央値を差し引いて算出)、PFS、PPS それぞれの OS との関係 Spearman の相関係数 (r) を用い解析した。解析の際にはアーム毎の症例数により重みづけを行った。また試験が行われた年代 (2005 年以前と 2006 年以降) で臨床試験を区分・比較し、経時的な変化を検討した。さらに PFS の延長効果が OS の延長効果に与える影響を検討するため、各試験におけるアーム間の PFS、OS の差 ( $\Delta$ PFS、 $\Delta$ OS) を算出し、相関を検討した。

【結果】

2005 年以前と比較して 2006 年以後の臨床試験では、PPS の延長に伴い (3.74 vs. 5.34 ヶ月、 $P = 0.001$ )、OS の中央値の延長が認められた (8.64 vs. 10.60 ヶ月、 $P < 0.001$ )。全試験において PPS と OS の間に強い相関が認められたが ( $r = 0.732$ )、この相関は 2006 年以降の臨床試験でより強く認められた ( $r = 0.850$ )。一方、PFS と OS および  $\Delta$ PFS と  $\Delta$ OS の相関は 2005 年以前と比較して 2006 年以後の臨床試験では弱くなっていた ( $r = 0.689$  vs.  $r = 0.282$  および  $r = 0.703$  vs.  $r = 0.365$ )。

【考察】

胃癌においても乳癌、大腸癌、非小細胞肺癌と同様に、抗がん剤の開発に伴う二次治療以後の治療の充実が PPS の延長に貢献している可能性があり、この傾向は今後さらに強くなると予想される。

【結論】

進行胃癌においても、OS の延長に伴って PPS が延長していることが示された。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2013 年 月 日 公表予定	出版物名 European Journal of Cancer
	公 表 内 容	
	全 文 と 要 約	2013 年 月 日 発行予定

博士学位論文審査結果の要旨

論文審査委員

主査	教授	甲川 和彦	印
副主査	教授	伊水 雅之	印
副主査	教授	宇田 卓司	印
副査	教授		印
副査	教授		印

学位申請者

氏 名 川上 尚人  
 ( 医学系 腫瘍病態制御学 )

博士の専攻分野 医 学  
 の 名 称

学位授与の要件 学位規則第4条 第 / 項該当

学位論文題目

Postprogression survival for first-line chemotherapy in patients with advanced  
 gastric cancer.

(進行胃癌患者における一次化学療法増悪後の生存期間の解析)

## 審査結果の要旨

【目的】多くの進行癌で、初回化学療法の効果を検証する臨床第Ⅲ相試験の主要評価項目には、全生存期間 (Overall survival:OS) が用いられている。しかし近年、初回化学療法の無増悪生存期間 (Progression-free survival:PFS) で統計学的に有意な延長が見られたにも関わらず、OS では統計学的な有意差を認めないという試験結果が乳癌・大腸癌・非小細胞肺癌において見られるようになった。これらの癌種では、有効な後治療が開発された結果、初回治療増悪後の生存期間 (postprogression survival:PPS) が延長していること、またそれに伴い PPS と OS の相関が PFS と OS の相関よりも強くなっていることが既に示されている。胃癌では近年、二次治療の有効性が確認され後治療の重要性が認識されているが、進行胃癌における PPS、および PPS が OS に与える影響についての検討はこれまでにない。

【方法】データベースを用い 1990 年より 2011 年までに報告された進行胃癌・初回化学療法のランダム化第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験 (882 試験) を検索し、PFS (もしくは Time to Progression) と OS の中央値が記載されている 43 試験・98 アームを適格とした。OS を PFS と PPS に区分し (PPS は OS の中央値から PFS の中央値を差し引いて算出)、PFS、PPS それぞれの OS との関係を Spearman の相関係数 ( $r$ ) を用い解析した。解析の際にはアーム毎の症例数により重みづけを行った。また試験が行われた年代 (2005 年以前と 2006 年以降) で臨床試験を区分・比較し、経時的な変化を検討した。さらに PFS の延長効果が OS の延長効果に与える影響を検討するため、各試験におけるアーム間の PFS、OS の差 ( $\Delta$ PFS、 $\Delta$ OS) を算出し、相関を検討した。

【結果】2005 年以前と比較して 2006 年以後の臨床試験では、PPS の延長に伴い (3.74 vs. 5.34 ヶ月、 $P = 0.001$ )、OS の中央値の延長が認められた (8.64 vs. 10.60 ヶ月、 $P < 0.001$ )。全試験において PPS と OS の間に強い相関が認められたが ( $r = 0.732$ )、この相関は 2006 年以降の臨床試験でより強く認められた ( $r = 0.850$ )。一方、PFS と OS および  $\Delta$ PFS と  $\Delta$ OS の相関は 2005 年以前と比較して 2006 年以後の臨床試験では弱くなっていた ( $r = 0.689$  vs.  $r = 0.282$  および  $r = 0.703$  vs.  $r = 0.365$ )。

【考察】胃癌においても乳癌、大腸癌、非小細胞肺癌と同様に、抗がん剤の開発に伴う二次治療以後の治療の充実が PPS の延長に貢献している可能性があり、この傾向は今後さらに強くなると予想される。

【結論】進行胃癌においても、OS の延長に伴って PPS が延長していることが示された。

### 査問内容

○胃癌では、測定可能病変を有さない症例が多く、そのために抗腫瘍効果の評価が難しいことがある。そういった症例において PFS はどのように評価するのが適切か？

>基本的に PFS は RECIST のように画像評価に基づいて行われる。胃癌には肝転移などの血行性転移を起こす「分化型胃癌」と腹膜播種やリンパ節転移を来す「未分化型胃癌」に大別されるが、未分化型胃癌において測定可能病変がないことが多く、新規病変の出現には対応できるが、腹膜播種や骨転移のように画像上把握しにくい病変の増悪があるのは確かである。しかもこれら症例は増悪が急激であったり、増悪後に急速に経口摂取不能になったりするため予後が不良なことが多い。今後、こういった症例の病勢増悪を早期に判断できる方法 (PET-CT などの画像評価。もしくは tumor

marker よりも病勢増悪を鋭敏に評価できる cDNA を用いるなど) の確立が急務である。

○PPS の延長には、後治療が重要である可能性が示唆される。胃癌における二次治療の導入において、過去と現在の違いおよび地域差はあるのか？

> 今回の解析では 43 試験のうち 18 試験でのみ二次治療の情報が得られた。(そのためバイアスのあるデータであることが前提であるが) 2005 年以前より 2006 年以後の臨床試験の方が、二次治療移行率が高い。また a) アジアのみで行われた試験、b) 欧米のみで行われた試験、c) グローバル試験を比較すると a) で最も移行率が高く、c)、b) の順となる。最近になり胃癌二次治療の有効性が確立したといえる状況となった。このため、今後ますます二次治療の移行率は高くなることが予想され、それに従い PPS がますます延長することが予想される。

○今回の内容は、あくまで臨床試験における胃癌患者全体の傾向を示したものであり、個々の患者の効果予測や予後予測に用いられるデータではない。個別化医療の必要性が認識されるようになって久しいが、胃癌においてどのように個別化医療を進めて行くのか？

> 化学療法における個別化医療は重要なテーマである。これを進めて行くためには、DNA ライブラリのような遺伝子データベースと患者さん個々の outcome を一致させ、蓄積して行くことが重要である。この中で、効果予測 (もしくは予後予測) として有用なバイオマーカーが抽出・確立されれば、今後の患者さんの治療において重要な情報を提供することが可能となる。

○今回の解析は abstract data に基づいており、どのようなデータを採用するかによって結果が大きく異なることが懸念される (例えば非常にエビデンスレベルの低い臨床試験が含まれる場合など)。どういった基準で臨床試験を選んだのか？

> 論文に記載がある通りであるが、peer review された英語論文および選択バイアスをなくすために ASCO、ESMO といった主要な学会で報告された臨床試験を抽出している。またこのプロセスは 2 人の独立した reviewer で行った。これらの方法により可能な限りエビデンスレベルの高い abstract を抽出したと考えている。

○PPS が延長するに従って一次化学療法の有効性が OS の延長効果として示されにくくなっている。OS に変わる代替エンドポイントが必要であるが、果たして PFS は一次治療における適切なエンドポイントといえるのだろうか？

> 薬物療法の対象となる胃癌は基本的には治癒不能である。従って胃癌に対する薬物療法の目的は延命、症状の安定と進行の抑制、患者負担の軽減 (QoL の向上) となる。生存の延長は重要だが、単なる生存の延長は二義的な意味しか持たない。PFS は OS の代替エンドポイントというより、それ自体で臨床的意義を有するプライマリエンドポイントになりうる。PFS の測定は画像評価の時期設定と判定などバイアスや誤差の入りうる余地が OS よりも大きいことが問題となる。しかしその一方で QOL などを合わせて比較すれば情報量は多く、二次治療以降の治療の影響を受けることはないため、一次治療の治療効果を評価するエンドポイントとして適切である。