

論文内容要旨

論文題目

切除不能進行・再発胃癌症例に対する三次治療以降のニボルマブとイリノテカンの使い分けに寄与する臨床的因子の検討

指導（紹介）教授：吉岡 孝志
氏 名：熊西 亮介

【内容要旨】（1, 200字以内）

背景：胃癌は世界で4番目に死亡率が高い癌である。早期胃癌に対しては内視鏡的治療や外科的手術による治療が可能であるが、切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療は全身薬物療法であり、5年生存率で10%未満と予後は悪い。三次治療以降の標準治療としてはイリノテカンとニボルマブなどが選択肢として挙がるが、後方ラインでは体調増悪により次治療に移行できない可能性もあり治療選択が重要となる。しかし、両薬剤の使い分けに関する効果予測因子のエビデンスは乏しく、どちらを先に選択するべきかについてもコンセンサスは得られていないため重大な臨床疑問となっている。本試験では後方治療におけるニボルマブとイリノテカンの有効性と安全性を比較し、両薬剤の使い分けに寄与する臨床的因子を探索した。

方法：2016年11月から2018年6月までに、三次治療以降としてニボルマブまたはイリノテカンによる治療を受けた切除不能進行・再発胃癌の患者を対象に後方視的に検討を行った。対象症例は、組織学的に診断された胃/食道胃接合部腺癌で、フッ化ピリミジン系とタキサン系抗癌薬による治療歴があり、ニボルマブもしくはイリノテカンの治療歴がない症例、及び臓器機能が保たれている症例、であった。主要評価項目は客観的奏効率 (ORR)、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、及び有害事象であった。OSに関する治療群と臨床的因子の交互作用は、Cox 比例ハザードモデルを用いて検証された。

結果：ニボルマブ群に71名、イリノテカン群に61名の症例が登録された。患者背景は性別を除き各群で有意差は認められなかった。ニボルマブ群及びイリノテカン群のORRはそれぞれ20%と6%、PFS中央値は1.6ヶ月と1.8ヶ月、OS中央値は6.4ヶ月と6.4ヶ月であった。サブグループ解析の交互作用検定で $p < 0.20$ であった、遠隔転移個数が1個、肝転移がある、30日以内の抗菌薬使用歴がない、ALP高値であるの4個の因子のうち3個以上該当した群ではOS中央値がニボルマブ群6.6ヶ月、イリノテカン群4.7ヶ月とニボルマブ群で有意な延長が認められた。ニボルマブ群ではイリノテカン群と比較して全体の有害事象 (31% vs. 51%) が統計学的有意に少なかった。Grade3以上の好中球減少症と全てのGradeの好中球減少症、悪心、下痢、便秘、疲労、食欲不振の頻度もニボルマブ群で統計学的有意に少なく、それ以外の有害事象では有意差は認められなかった。

結論：本試験において臨床因子のスコアリングによってイリノテカンとの比較においてニボルマブの予後が良好である群を明らかにすることが出来た。本試験の結果から、臨床因子を勘案し三次治療でニボルマブを選択することの重要性が示唆された。

令和 5 年 12 月 28 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書

申請者氏名：熊西 亮介

論文題目：Nivolumab versus irinotecan as third- or later-line treatment for advanced gastric cancer: a multi-center retrospective study (切除不能進行・再発胃癌症例に対する3次治療以降としてのニボルマブとイリノテカンの有効性・安全性についての多施設後方視的検討)

審査委員：主審査委員 永瀬 智



副審査委員 二口 充



副審査委員 元井 冬彦



審査終了日： 令和5年 12月 26日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

胃癌は世界で4番目に死亡率が高いがんであり、日本での罹患者数も多い。早期や切除可能な病期であれば予後が比較的良好であるが、切除不能進行・再発胃癌の5年生存率は10%と予後不良であり、予後改善が大きな課題となっている。切除不能・進行再発胃癌に対する薬物療法に関しては、種々の臨床試験より1次薬物療法や2次薬物療法のレジメンは確立してきたが、3次薬物療法以降の薬剤の選択肢に関しては、ニボルマブを選択するか、イリノテカンを選択するか一定の見解がない。この臨床課題を解決するため、本研究は、2016年11月から2018年6月の期間に国内3施設で3次治療以降にニボルマブまたはイリノテカンを投与された患者情報を収集し、後方視的に解析を行った。

解析対象はニボルマブ群が71例、イリノテカン群が61例であった。患者背景に関しては、胃癌の予後因子と報告となる項目について比較したが、両群間には有意差はなかった。両群の全奏効割合は、それぞれ、20%、6%であり、統計学的有意差は認めなかったものの、ニボルマブ群で高い傾向にあった ($p=0.17$)。また、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) を比較したが、背景因子で両群間の差が大きい項目で補正した場合でも、両群間では差が認められなかった。サブグループ解析において、両群の交互作用検定で $p<0.2$ を示した「遠隔転移が1個以下」、「肝転移あり」、「30日以内の抗生剤使用歴なし」、「ALP高知」の4項目を用いてスコア化したところ、Score3-4 (前記4項目のうち3項目以上を満たす場合) において、ニボルマブ群のOSが有意に改善することを示した。一方、有害事象の解析は、ニボルマブ群がGrade3以上の有害事象を生じた割合が少なかった。以上のことから、3次以降の薬物療法の選択肢としては、イリノテカンよりもニボルマブの方が適切であると結論した。

審査会では、スコアリングを用いてニボルマブがより有効な群を抽出した新規性があり、学位に相当する内容と判断されたが、1) 研究の背景や新規性をもう少し明確に提示すること、2) 情報を収集した時期と現在の薬物療法は異なっているが、現時点の胃癌薬物療法のなかでの本研究の成果や位置づけを明確にすること、3) スコアリングに含まれる項目の一部で既報と相違がみられ、この点について考察が必要であること、4) 投稿論文ではなく、学位論文として内容をブラッシュアップすること、といった意見があり、修正が必要である。

(1, 200字以内)

2024年 1月 22日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

指導(紹介)教授： 吉田 厚志
氏 名： 熊西 亮介 

学 位 論 文 題 目 変 更 願

過日提出しました学位論文題目を、下記のとおり変更したいのでよろしくお願いします。

変更前：

Nivolumab versus irinotecan as third- or later-line treatment for
advanced gastric cancer: a multi-center retrospective study
(切除不能進行・再発胃癌症例に対する3次治療以降としてのニボルマブ
とイリノテカンの有効性・安全性についての多施設後方視的検討)

変更後：

切除不能進行・再発胃癌症例に対する三次治療以降のニボルマブとイリノテカン
の使い分けに寄与する臨床的因子の検討

理 由：論文の言語を英語から日本語に変更するにあたって論文題目を邦題にする必要
が生じたため。