

What's
New

進行胃がんの2次治療戦略

Strategy for second-line treatment of advanced gastric cancer

由上 博喜¹ / 三島 沙織¹ / 設楽 紘平²国立がん研究センター東病院消化管内科¹ / 医長²

はじめに

切除不能進行・再発胃がんに対する化学療法は、その進歩により高い腫瘍縮小効果を得られるようになった。しかし、化学療法のみによる根治は難しく、いかに有効な薬剤を使い切るかが重要である。1次治療は、SPIRITS試験やG-SOX試験の結果よりフッ化ピリミジン製剤+プラチナ製剤併用療法が推奨されている。無増悪生存期間(PFS)は約6ヵ月前後であり¹⁾²⁾、1次治療に対して不応・不耐となった全身状態良好な患者に対しては2次治療を行うことが推奨される。本稿では近年報告された臨床試験の結果を含め、胃がん2次治療について概説する。

胃がんの2次治療における標準治療

日本の胃癌治療ガイドライン第5版に基づく³⁾、全身状態が良好な患者に対して推奨される胃がんの2次治療は、パクリタキセル+ラムシルマブ併用療法とパクリタキセル単剤療法を比較したRAINBOW試験の結果から⁴⁾、パクリタキセル+ラムシルマブ併用療法である。明らかな腫瘍出血、コントロール不良な高血圧、直近の血栓塞栓症を有しているなどの理由によりラムシルマブ併用療法を用いることができない場合には、best supportive care (BSC)との比較で生存期間の延長を示したパクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、ラムシルマブの単剤療法が条件付きで推奨されるレジメンである。また、パクリタキセル単剤療法に対する非劣性を示したナブパクリタキセル単剤療法も条件付きで推奨されるレジメンである。免疫チェックポイント阻害薬であるペムプロリズマブは、KEYNOTE-061試験のサブセット解析結果を受け、高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)症例において推奨されている⁵⁾。また、これらの推奨レジメンについては、National Comprehensive Cancer Network(NCCN)のガイドラインや、アジア版欧州臨床腫瘍学会(ESMO)のガイドラインにおいても同様に推奨されている⁶⁾⁷⁾。表1にそれぞれの試験結果をまとめた。

1. 殺細胞性抗がん剤

1) 単剤療法

殺細胞性抗がん剤の単剤療法は、分子標的薬の併用が困難なときに考慮される。単剤療法については、BSCとの比

較試験で化学療法の有効性を示した試験結果が海外から複数報告された⁸⁾⁻¹⁰⁾。国内では2次治療でのパクリタキセルとイリノテカンを比較するWJOG4007試験が行われ、両群において有意な差は認められなかったが、いずれの治療群も全生存期間(OS)中央値9ヵ月前後と良好な成績を認めた¹¹⁾。ナブパクリタキセルは血清アルブミンを結合させ、ナノ粒子化した薬剤である。パクリタキセルは水に難溶性でありアルコールを溶媒とする必要があるが、ナブパクリタキセルは生理食塩水での懸濁が可能である。そのため、アルコール不耐例に使用可能、かつ過敏症予防のため前投薬が不要で、短時間で点滴が可能であり、パクリタキセルと比較し利便性および安全性において優れている。ABSOLUTE試験では、パクリタキセル毎週投与方法に対するナブパクリタキセル毎週投与方法の非劣性が証明された¹²⁾。これらの結果より、パクリタキセル、ナブパクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカンの単剤療法が条件付きで推奨されている。

2) 併用療法

2次治療での殺細胞性抗がん剤併用療法に関しては、イリノテカン+シスプラチン療法やイリノテカン+S-1療法の有効性を検証した試験が行われた¹³⁾⁻¹⁵⁾。BIRIP試験は、S-1ベースの1次治療に不応であった進行胃がん患者に対するイリノテカン+シスプラチン療法とイリノテカン単剤療法を比較した第Ⅲ相臨床試験である。本試験では、イリノテカン+シスプラチン療法はイリノテカン単剤療法と比較しPFSを有意に改善したものの、OS・奏効割合では優越性を示せなかった。しかし、イリノテカン+シスプラチン療法は忍容性に優れ、発熱性好中球減少は発症することなく、下痢の頻度も低かったと報告されている¹³⁾。

2. 分子標的薬

1) 血管新生阻害薬

胃がんにおける分子標的薬は、まず抗血管内皮増殖因子(VEGF)抗体薬であるベバシズマブが1次治療で検討されたが、PFSや全奏効率(ORR)では有効性が認められたものの、OSについては有意な延長は認められなかった¹⁶⁾。しかし、血管内皮細胞のVEGF受容体(VEGFR)をターゲットとした薬剤である抗VEGFR-2抗体薬ラムシルマブの2次治療での有効性をプラセボと比較して検証したREGARD試験で、プラセボ群でOS中央値3.8ヵ月に対して、ラムシルマブ群が5.2ヵ月(HR 0.776, 95%CI: 0.603~0.998, p=