

第13回杏林医学会研究奨励賞受賞報告

岡野尚弘

杏林大学医学部腫瘍内科学教室

この度は「第13回杏林医学会研究奨励賞」を受け賜り大変光栄に存じます。受賞論文はEarly tumor shrinkage and depth of response as predictors of survival for advanced biliary tract cancer : an exploratory analysis of JCOG1113. *Oncologist* 29 (1) : e97-e107, 2024.です。本受賞論文の作成において、ご指導いただきました腫瘍内科学前教授及びJCOG肝胆膵グループ前代表の古瀬純司先生（現神奈川県立がんセンター総長）、神奈川県立がんセンター消化器内科（肝胆膵）部長及びJCOG肝胆膵グループ代表の上野誠先生、腫瘍内科学の水谷友紀講師、本論文の共著者の先生方、ならびにJCOG1113に関わった全スタッフの皆様へ感謝を申し上げます。JCOGデータセンターには本研究の立案段階から論文作成に至るまでご指導いただき、深謝いたします。また、ご選考いただきました選考委員の先生方、杏林医学会の先生方、事務局の方々に厚く御礼申し上げます。

現在、切除不能胆道癌に対する一次治療はゲムシタピン+シスプラチン併用（GC）療法、ゲムシタピン+S-1併用（GS）療法、GC+S-1併用療法、GC+デュルバルマブ併用療法、GC+ペムプロリズマブ併用療法が選択肢となっています。日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG : Japan Clinical Oncology Group）で実施したJCOG1113は切除不能胆道癌に対してGC療法とGS療法を比較した国内多施設第III相試験です¹⁾。全生存期間において、GC療法に対するGS療法の非劣性が証明され、GS療法が標準治療の一つに加わりました。本研究はJCOG1113のサブ解析です。

臨床試験では化学療法の効果判定にResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) が広く使用されていますが、RECIST評価では、いつの時点で最良総合効果が得られるかはわかりません²⁾。早期の腫瘍縮小効果（ETS : early tumor shrinkage）は治療開始から6-8週で評価されるため、RECISTと比較して、特定の時期の早期に化学療法の効果や予後を判定できる可能性が

あります。また、ETSは最大腫瘍縮小効果（DpR : depth of response）と関連すると考えられております。これまで、ETS、DpRと生存期間との関連は様々な癌種で検討されてきましたが、切除不能胆道癌においては、ETSと生存期間との関連を検討した報告は1報のみしかなく、その1報は標準治療ではないレジメンでの検討でした³⁾。さらに、切除不能胆道癌において、DpRと生存期間との関連を検討した報告はありませんでした。

本研究でのETSとDpRの解析の定義を図に示します。ETSおよびDpRが生存期間に及ぼす影響は、多変量Cox比例ハザードモデルを用いて評価しました。JCOG1113に登録された354例のうち測定可能な標的病変を有する患者は289例でした。277例が治療開始後6週までに腫瘍評価がされており、6週未満で増悪を認めた13例を解析から除外したため、ETS達成群（6週での腫瘍縮小割合20%以上）は77例、ETS未達成群は187例でした。一方、283例が治療開始後12週までに腫瘍評価がされており、12週未満で増悪を認めた53例を除外したためDpR-high群（12週までの最大腫瘍縮小割合40%以上）は52例、DpR-low群は178例でした。

GC療法とGS療法でETS達成群とDpR-high群の割合は同等でした。無増悪生存期間におけるETS達成群のハザード比（HR）は0.70（95%信頼区間（CI）、0.52-0.93）、全生存期間におけるHRは0.60（95% CI、0.44-0.81）で、DpR-High群の無増悪生存期間および全生存期間のHRは、それぞれ0.67（95% CI、0.48-0.94）および0.64（95% CI、0.46-0.90）と、本研究はGC療法またはGS療法で治療された切除不能胆道癌患者においてETSとDpRが予後に関連することを示しました。ETSは治療開始後、特定の時期及び早期に予後を評価することができるため、臨床的に有用であると考えられました。最近では、GC+デュルバルマブ併用療法やGC+ペムプロリズマブ併用療法が広く使用されているため、今後はこれらの治療レジメンでのETSと

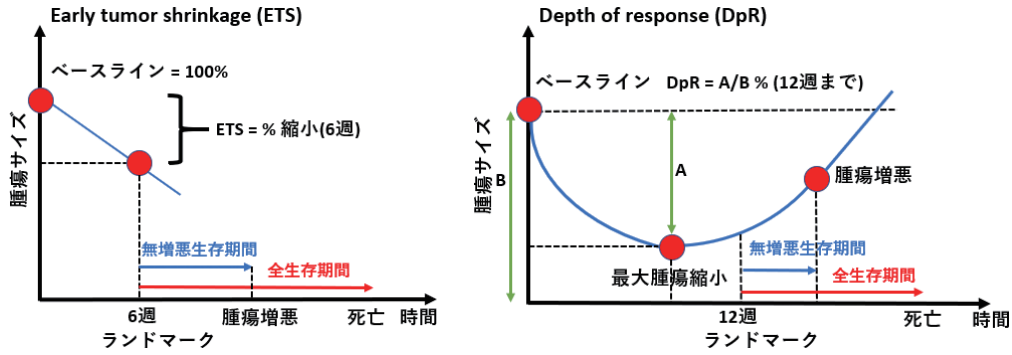


図 本研究における early tumor shrinkage と depth of response の解析の定義

DpRの評価が必要であり，更なる研究を進めて参りたいと思います。

参考文献

- 1) Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Katayama H, Ueno M, Ikeda M, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1950-8.
- 2) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
- 3) Kim ST, Jang KT, Lee SJ, Jang HL, Lee J, Park SH, et al. Tumour shrinkage at 6 weeks predicts favorable clinical outcomes in a phase III study of gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib for advanced biliary tract cancer. *BMC Cancer.* 2015;15:530.