

文献ID S0028303

進行胃癌における化学療法: 累積データに基づくシステマティック・レビューとメタアナリシス【RIS】

Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data.

著者: Wagner AD/Grothe W/Haerting J/Kleber G/Grothey A/Fleig WE

出典: J Clin Oncol/ 24巻, 18号, 2903-9頁/ 発行年 2006年06月

PMID: 16782930

クリニカルクエスチョンおよびこの論文における回答**Q: 進行胃癌患者において、化学療法は生存期間を延長するか？**

A: 進行胃癌患者において、生存期間の延長にもっとも効果がみられたのはfluorouracil (FU)+anthracycline+cisplatin併用のレジメンであった。このうち、FUをボース静注するレジメンは、FUを持続静注するレジメン（例えばepirubicin+cisplatin+FU持続静注）に比べて毒性による死亡率が高かった。

目的

進行胃癌患者に対する化学療法の有効性と忍容性を検証するため、第II相/第III相のランダム化比較試験のシステマティック・レビューおよびメタアナリシスを実施。

論文検索方法

Cochrane Controlled Trials Register, Medline, Embase, Cancerlitを、MeSH (“stomach neoplasms”, “drug therapy”, “chemotherapy”, “antineoplastic agents combined”, “palliative care”) および自由検索語を用いて電子サーチ。

言語制限なし。最初の検索を2003年2月に行い、その後2004年2月、2005年2月に更新した。

さらに、製薬会社へコンタクトし、関連領域の専門家に問い合わせをした。また、United European Gastroenterology Week (1993~2004), Digestive Disease Week (1981~2004), European Society for Medical Oncology (1978~2004), European Cancer Conference (1981~2004), American Society for Clinical Oncology (1981~2005) の学会議事録および参考文献をマニュアル検索し、必要な場合には著者にコンタクトした。

アブストラクトまたは未発表論文のデータについては、十分な情報があり、最終結果について筆頭著者に問い合わせ可能な場合は採用。

対象論文の選択方法**■採用基準:**

第II相/第III相のランダム化比較試験; 組織学的に確認された進行/再発/転移性の胃腺癌または食道胃接合部腺癌の患者を対象とした試験; 静注による全身性化学療法かつ/または抗癌剤を用いない対症療法 (best supportive care: BSC) を実施している試験。

■除外基準:

クロスオーバー試験。

■レビュー対象としての妥当性の評価:

—

データ抽出方法

2人の独立した著者が、試験の選択、データの抽出、データの入力を実施。意見の不一致は、第3者により解決。

対象論文の特性の評価

試験の方法論的質はCochrane Collaboration softwareのquality scoreにて評価。同じくquality scoreを用いて感度分析を実施。

定量的データ合成の方法

全生存期間の作用指標としてハザード比 (hazard ratio (HR)) の95%信頼区間 (confidence interval (CI)) を算出。メタアナリシスは固定効果モデルを用いて実施。試験間の統計学的異質性は、Cochran Q検定にて評価 (有意性の閾値を0.1とした)。

出版バイアスは、漏斗状プロットにて評価。

エンドポイント

■主要エンドポイント:
全生存期間。

■その他:
毒性, QOL。

主な結果

採用基準を満たした27試験が解析対象となった。

【各採択論文の特性】

症例数, 発表年, 介入 (試験薬) などの記載あり。

【主要エンドポイント】

■全生存期間

・化学療法とBSCの比較は3試験 (184例) で実施されていた。全生存期間は、化学療法群でBSC群に比して有意に長く, HRは0.39 (95% CI 0.28~0.52), 平均生存期間の加重平均差は約6ヵ月であった。試験間の異質性は認められなかった (P=0.19)。

適切な割付けが行われた試験のみを含めた感度分析ではHR 0.49 (95%CI 0.36~0.67) となった。

・多剤併用化学療法と単剤化学療法の比較は11試験 (1472例) で実施されていた。全生存期間は、おもにFUが用いられた単剤化学療法群に比して、多剤併用化学療法群で有意に長く, HRは0.83 (95%CI 0.74~0.93), 平均生存期間の加重平均差は約1ヵ月であった。試験間の異質性は認められなかった (P=0.27)。

適切な割付けが行われた試験のみを含めた感度分析ではHR 0.82 (95%CI 0.71~0.93) となった。

・fluorouracil (FU) + cisplatin + anthracycline併用とFU + cisplatin併用の比較は3試験 (501例) で実施されていた。全生存期間はFU + cisplatin + anthracycline併用でFU + cisplatin併用に比して有意に長く, HRは0.77 (95%CI 0.62~0.91), 加重平均差は約2ヵ月であった。

割付けのコンシールメントは3試験で適切に実施されており, 試験の異質性は認められなかった (P=0.71)。

・FU + cisplatin + anthracycline併用とFU + anthracycline併用の比較は7試験 (1147例) で実施されていた。全生存期間はFU + cisplatin + anthracycline併用でFU + anthracycline併用に比して有意に長く, HRは0.83 (95%CI 0.76~0.91), 加重平均差は約1ヵ月であった。また, 試験の異質性は認められなかった (P=0.21)。感度分析によるHRは0.81 (95%CI 0.72~0.90) となった。

・irinotecanを含むレジメンとirinotecanを含まないレジメンの比較は3試験 (536例) で実施されていた。irinotecanを含むレジメンで, irinotecanを含まないレジメンに対する全生存期間のHRは0.88 (95%CI 0.73~1.06)。irinotecanを含むレジメンのベネフィットは, 生存期間中央値約1ヵ月に換算。また, 試験の異質性は認められなかった (P=0.83)。

【その他】

■毒性

・多剤併用化学療法と単剤化学療法を比較する11試験では, 治療に関する毒性は, 多剤併用化学療法群で単剤化学療法群に比して多かったが, 各試験での統計的有意差はみられなかった。また, 治療に関する死亡については7試験で報告され, うちFUによる単剤化学療法を実施した6試験を統合した結果, 治療に関する死亡は多剤併用化学療法群1.7%, 単剤化学療法群0.8%で, 統計的有意差は認められなかった (exact Mantel-Haenszelオッズ比 [odds ratio: OR] 2.33, P=0.285)。

・cisplatin + epirubicin + leucovorin + FUボース静注レジメン (PELF)(184例) と, epirubicin + cisplatin + FU持続静注レジメン (ECF)(327例) の比較では, 治療に関する死亡はPELF (3.3%) でECF (0.6%) に比して多かった (OR 5.36, 95%CI 1.1~27.4, P=0.028)。

・irinotecanを含むレジメンとirinotecanを含まないレジメンを比較する3試験では, 治療に関する死亡は, 0.7%, 2.6%であった (exact Mantel-Haenszel OR 0.275, P=0.166)。

■ QOL

Copyright(c) All rights reserved by Minds, Japan Council for Quality Health Care

・QOLについては多剤併用化学療法と単剤化学療法を比較する11試験のうち1試験で報告され、全例で有意な改善がみられた。

・FU+cisplatin+anthracycline併用とFU+anthracycline併用を比較する7試験のうち、QOLについては2試験で報告され、いずれにおいてもECFが上回っていた。

【出版バイアス】

採用された試験はいずれも小規模であったが、出版バイアスはみられなかった。

結論

生存期間の延長にもっとも効果がみられたのはFU+anthracycline+cisplatin併用のレジメンであった。このうち、FUをボース静注するレジメンは、FUを持続静注するレジメン（例えばepirubicin+cisplatin+FU持続静注）に比べて毒性による死亡率が高かった。

疾患レビューコメント

進行胃癌に対する第II相、III相のランダム化試験をもとにしたメタアナリシスである。生存率としては、多剤併用>単剤>BSCという結果が得られた。

多剤併用療法においては、ヨーロッパにおいて標準療法とされるECFを中心としたFU+CDDP+Anthracyclineを用いたレジメンが27研究のうち10研究で用いられており、本邦で広く1st lineとして用いられているFU+CDDPよりも生存期間が長いと報告された。

S-1を中心とした多剤併用療法が治療の中心となっている本邦と、欧米のstudyを中心とした今回のメタアナリシスの結果を単純に比較することは困難であるが、多剤併用療法の有用性を示したメタアナリシスとして興味深い報告である。(徳永正則・比企直樹)