

Paclitaxel+Low-Dose FP 術前化学療法が奏効し 原発巣が消失した進行胃癌の1例

山口健太郎 中川 悟 藪崎 裕 梨本 篤*

[*Jpn J Cancer Chemother* 33(8):1163-1166, August, 2006]

A Case of Advanced Gastric Cancer Responding Remarkably to Paclitaxel+Low-Dose FP Therapy in a Neoadjuvant Setting: Kentaro Yamaguchi, Satoru Nakagawa, Hiroshi Yabusaki and Atsushi Nashimoto (*Dept. of Surgery, Niigata Cancer Center Hospital*)

Summary

We report a 74-year-old man with advanced gastric cancer that showed a remarkable response to treatment with a combination of paclitaxel and low-dose 5-fluorouracil and cisplatin (FP) as neoadjuvant chemotherapy (NAC). The patient was admitted complaining of epigastric discomfort. Endoscopic examination revealed type 3 advanced gastric cancer with pylorus stenosis. Computed tomography (CT) revealed metastasis to group 2 lymph nodes. Staging laparoscopy was performed for accurate preoperative staging. Although peritoneal seeding was not found, peritoneal washing cytology was positive (Class V). Tumor marker of serum carcinoembryonic antigen (CEA) was elevated to 91.2 ng/ml. After the second course of combined chemotherapy, endoscopic examination and CT revealed marked reduction of the primary tumor and metastatic lymph nodes. Shrinkage of the primary tumor was also shown by gastrography. Distal gastrectomy with Billroth-II reconstruction was then performed. The histopathological findings showed disappearance of the carcinoma as primary lesion. Many lymph nodes whose metastatic lesions revealed a complete response, but 6 lymph nodes had remaining viable cancer cells. Paclitaxel and low-dose FP therapy are useful as NAC for advanced gastric cancer. Key words: Paclitaxel, Neoadjuvant chemotherapy, Advanced gastric cancer (Received Dec. 27, 2005/Accepted Mar. 7, 2006)

要旨 術前化学療法として paclitaxel を併用した low-dose FP (5-FU+CDDP) 療法を行い原発巣が消失した症例を経験したので報告する。症例は74歳、男性。幽門狭窄を伴う3型進行胃癌でCTにて肝門部リンパ節腫大が認められ、腫瘍マーカーはCEA 91.2 ng/mlと高値であった。術前の staging laparoscopy では明らかな腹膜播種はないものの Douglas 窩に少量の腹水を認め、腹腔内洗浄細胞診にて Class V (CY 1) が検出された。PTX+low-dose FP 療法の方針とし、2コース施行した。原発巣は平坦化し縮小(1方向縮小率35%)、肝門部のリンパ節も縮小しPRと判定した。副作用は軽度であり、特に治療に支障を来すような grade 2以上の有害事象はなかった。その後、幽門側胃切除、Billroth-II法による再建を施行した。術中腹腔洗浄細胞診は陰性化し、病理組織所見では原発巣の癌組織は完全に消失し、繊維組織化しており化学療法効果は Grade 3と判定された。58個摘出したリンパ節のうち12個のリンパ節には癌が消失したと思われる繊維化、肉芽腫形成などの所見がみられた。しかし、1群のリンパ節6個に癌組織が残存しておりN1(+)と判定された。進行胃癌に対する術前化学療法の regimen として paclitaxel+low-dose FP 療法は有望であると考えられる。

はじめに

非治癒切除または非切除が予想される高度進行胃癌に対しては、強力な術前化学療法を施行し、downstagingを図ってから手術をするという考え方にに基づき、neoadjuvant chemotherapy (NAC) が施行されてきた¹⁾。当科

では現在、術前化学療法としてS-1+CDDP併用療法を第一選択としているが、幽門狭窄などで経口摂取不可能な症例に対して paclitaxel+low-dose 5-FU+CDDP (以下: PTX+FP) 併用化学療法を施行している。今回、腹腔洗浄細胞診が陰性化し原発巣が消失した PTX+FP 療法著効症例を経験したので報告する。

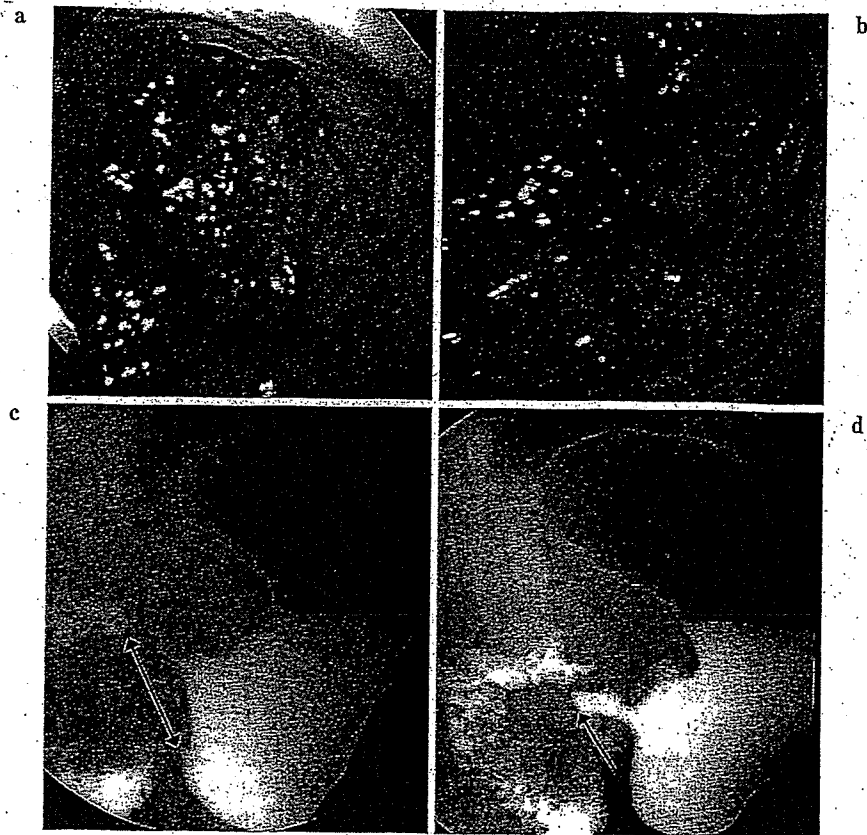


図1 内視鏡所見, 胃 X 線検査所見
 a: 化学療法前の内視鏡所見, b: 化学療法後の内視鏡所見
 c: 化学療法前の胃 X 線検査所見, d: 化学療法後の胃 X 線検査所見

I. 症 例

患者: 74 歳, 男性。

主訴: 上腹部不快感。

既往歴, 家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2004 年 12 月, 検診(胃 X 線)にて異常を指摘された。近医での上部消化管内視鏡検査の結果, 前庭部にほぼ全周性の狭窄を呈する 3 型進行胃癌が認められ, 手術目的で当科紹介となった。

初診時現症: 身長 155.5 cm, 体重 52.1 kg。貧血・黄疸なく, 腹部に腫瘤は触知せず, Virchow, Schnitzler 転移も認めなかった。

血液生化学所見: 血算, 一般生化学検査に異常なく, 腫瘍マーカーは CEA が 91.2 ng/ml と高値であった。

胃内視鏡検査: 前庭部から幽門輪まで及ぶ全周性の 3 型胃癌で(図 1 a), 生検では低分化型腺癌(por)と診断された。

胃 X 線検査: バリウムはなんとか通過するが, 前庭部に全周性の狭窄を認めた(図 1 c)。

腹部 CT 検査: 原発巣の壁肥厚および肝門部リンパ節腫大を認めた(図 2 a)。

II. 経 過

術前診断の精度を向上させるため, staging laparoscopy (SL) 施行。明らかな腹膜播種は認めなかったが, Douglas 窩に少量の腹水を認め, 腹腔内洗浄細胞診は Class V (CY 1) であった。術前化学療法の方針とし SL 術後 5 日目より PTX+FP 療法を開始した。投与法は PTX 40 mg/m²を day 1, 8 に, CDDP 6.5 mg/m², 5-FU 350 mg/m²を day 1~8 に静注投与, 3 週間休業とし 2 コース施行した。経過中, grade 1 の悪心・嘔吐を認めたが, grade 2 以上の有害事象は認められなかった。2 コース終了時点で胃内視鏡検査, 胃 X 線検査ともに原発巣は平坦化し縮小(1 方向縮小率 35%)した(図 1 b, d 矢印)。腹部 CT にて腫大したリンパ節にも縮小化が認められ PR と判定した(図 2 b)。全身状態も良好であり幽門側胃切除+D2 リンパ節郭清を施行した。術中腹腔内洗浄細胞診は陰転化し, 摘出標本には境界不明瞭な潰瘍瘢痕を認めた(図 3 a)。病理組織学的所見では原発巣の胃癌組織は消失し, 化学療法後潰瘍のみで組織学的効果 Grade 3 と判定された(図 3 b)。摘出リンパ節 58 個のうち 12 個のリンパ節には転移が消失したと思われる繊維化, 肉芽腫形成などの所見が認められた(図 3 c)。しかし, 少量のリンパ節転移巣が 1 群リンパ節 (6/58) に

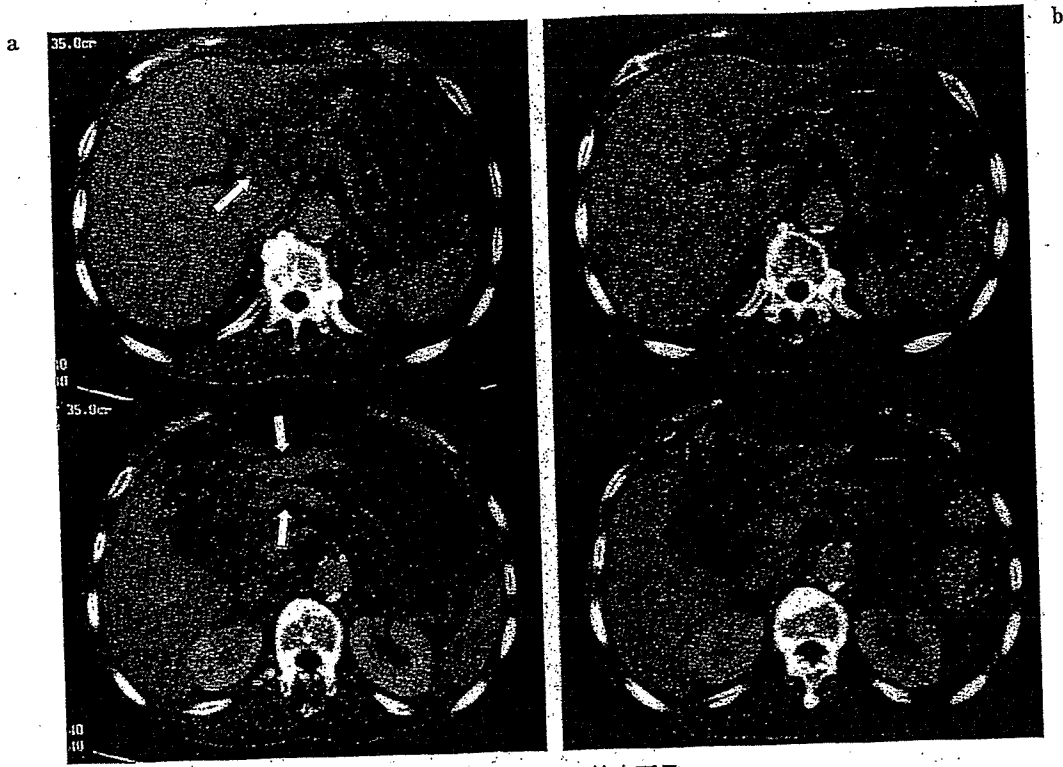


図2 腹部CT検査所見
a: 化学療法前, b: 化学療法後

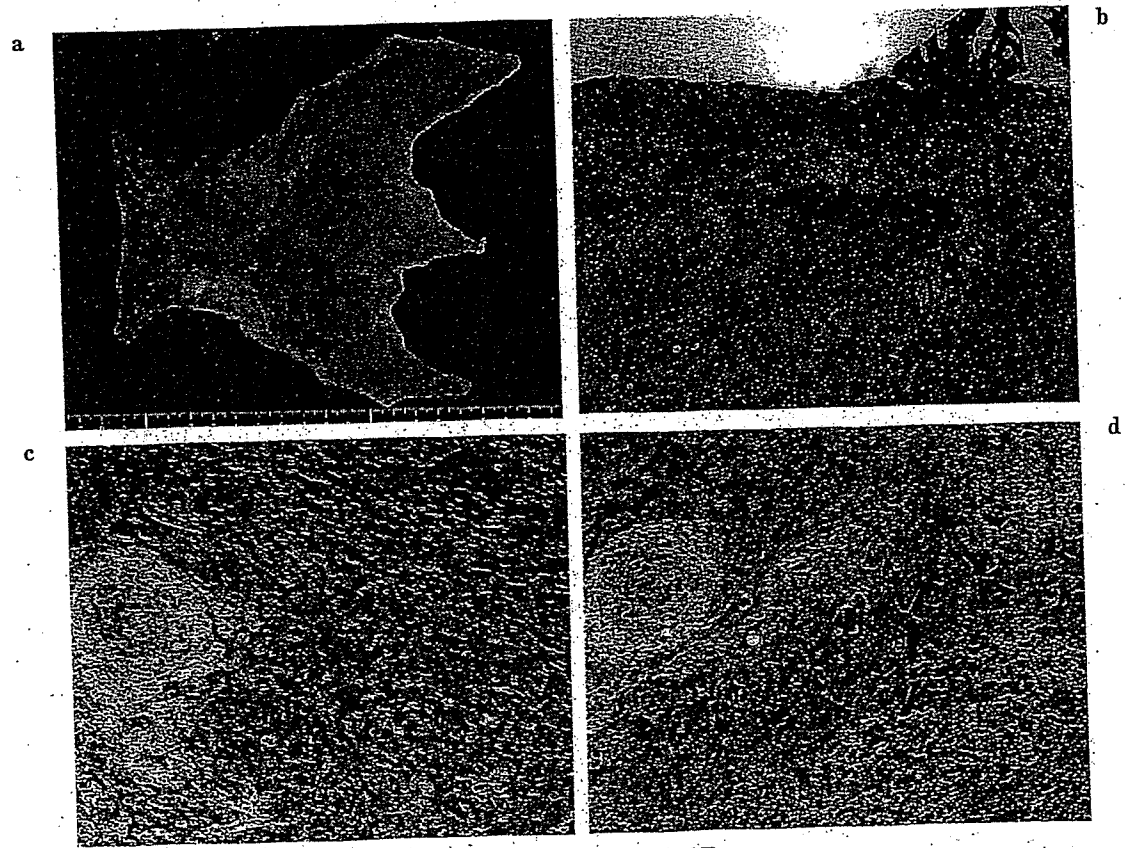


図3 肉眼, 病理組織所見

- a: 切除標本
- b: 原発巣×10
- c: 化学療法により転移が消失したと思われるリンパ節×10
- d: 化学療法により変性を認めるも癌組織が残存したリンパ節×10

残存していた(図3d)。術後経過は順調で第9病日目に退院となった。現在術後9か月経過するが特に化学療法は施行せず、外来にて経過観察中である。

III. 考 察

術前化学療法は化学療法を先行させることにより腫瘍縮小効果と微小転移への早期治療効果を期待し、その後の局所療法として外科手術により根治性を得ようとする集学的治療である²⁾。現在5-FU系薬剤を用いたregimenが中心であるが、最近ではtaxane系³⁾、およびCPT-11⁴⁾などの胃癌に対する有効性を示す報告も多い。Ajaniら⁵⁾は局所進行胃癌に対し術前5-FU+PTX+CDDP療法を2コース施行後、5-FU+PTX+放射線45Gyを追加しD2リンパ節郭清を伴う手術を施行したところ、78%の治癒切除率、20%の組織学的CR率を認めたと報告している。当科では幽門狭窄を伴う症例や経口摂取が不可能な症例、またS-1+CDDP療法後のsecond-lineとしてもPTX+FP療法を使用している。当科における高度進行、再発胃癌34例(NAC症例3例含む)の検討では、全例second-line以降の使用において奏効率は23.5%であった。有害事象はgrade3以上のものとして白血球減少8.8%、倦怠感8.8%、悪心、食欲不振を5.9%に認めたがいずれも休業、適切な対処により改善している。このregimenは有害事象が比較的軽度で³⁾、全身

状態が低下した症例やsecond-lineとして使用する場合には比較的安心して使用できる。今後は高度進行胃癌に対する治療戦略も術前化学療法にさらにシフトしていくものと思われ⁶⁾、投与期間、手術時期に関しては症例を蓄積して検討していく必要がある。進行胃癌の術前化学療法としてPTX+FP療法が著効した症例を経験したので報告した。

文 献

- 1) Nakajima T: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer in Japan: Present status and suggestions for rational clinical trials. *Jpn J Clin Oncol* 20: 30-42, 1990.
- 2) Frei III E: Clinical cancer research: An embattled species. *Cancer* 50: 1979-1992, 1982.
- 3) 櫻井加奈子, 梨本 篤, 藪崎 裕: Neoadjuvant療法としてTXL+Low-Dose FP療法が奏効した多発肝転移を伴う幽門狭窄胃癌の1例. *癌と化学療法* 30(3): 407-411, 2003.
- 4) 山岸由幸, 秋葉保志, 泉谷幹子: 他: Third-LineとしてTS-1, CPT-11併用化学療法を施行し長期生存が得られたKrukenberg腫瘍術後4型胃癌再発性癌性リンパ管症の1症例. *癌と化学療法* 32(8): 1167-1170, 2005.
- 5) Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al: Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: Degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 23: 1237-1244, 2005.
- 6) 梨本 篤: 胃癌の術後補助化学療法と術前化学療法—有効性の検証—. *胃と腸* 40(7): 999-1013, 2005.

日常診療の指針

スキルス胃癌非切除の方針は妥当か?

*Is Borrmann type IV gastric carcinoma a surgical disease?*伊藤 誠二
ITO Seiji望月 能成
MOCHIZUKI Yoshinari小寺 泰弘**
KODERA Yasuhiro山村 義孝*
YAMAMURA Yoshitaka

スキルス胃癌は進行癌症例の12~14%を占め¹⁾, 漿膜浸潤, 腹膜播種, 高度のリンパ節転移を引き起こしやすい²⁾ 悪性度の高い疾患である。本邦では肝転移や腹膜転移などの遠隔転移を伴わない胃癌では一般にリンパ節郭清を伴う根治的な胃切除術が行われているが, スキルス胃癌といえども, 根治切除例においては20%以上の症例で5年生存が得られており, 根治的な胃切除術を目指すべきであることは論を待たない。

しかしながら, 以前のわれわれの検討で, スキルス胃癌症例の長期生存例は肉眼的治癒切除が得られた症例にしか認められず, 細胞診陽性および肉眼的非治癒切除症例の予後はきわめて不良であり, 切除例と非切除例との間に予後の差を認めなかった³⁾ ことから, 当科では2000年以降, スキルス胃癌症例に対しては診断的腹腔鏡を導入し, 腹膜転移陽性例に対しては, 出血・狭窄を認める症例を除き細胞診陽性症例も含めて基本的に非切除・化学療法の方針をとってきた。

一方, 近年, S-1 やタキサン系新規抗癌剤の導入によりスキルス胃癌治療成績の改善がみられており, 現在の化学療法剤のもとで, このスキルス胃癌非切除の方針が妥当かどうかについて定まった見解はない。そこで, 当科における新規抗癌剤導入後のスキルス胃癌治療成績の変化について検討してみた。新規抗癌剤移行の過渡期の影響を除くため, 新規抗癌剤導入以前の前期症例(1994年~1998年: n=95)と以後の後期症例(2000年~2003年: n=46)に分け, 治療成績を検討すると, 肝, 腹膜等の播種

性病変のない治癒切除例において, 転移陽性の切除例・非切除例よりも予後良好であることは前期症例・後期症例ともに変化はないが, 最近の症例では転移陽性の切除例・非切除例の双方で予後の改善が認められる一方, 転移陽性の切除例と非切除例の間には, 前期・後期ともに明らかな予後の差を認めなかった(図1)。当科における1999年以降のスキルス胃癌非切除症例17例の生存期間中央値は583日, 最長1,301日の長期生存が得られ, 2年以上の長期生存も6例認められている。また, これら17例中, 原発巣の通過障害が原因で経口摂取不能となった症例は1例のみであった。

これらのデータは, 診断的腹腔鏡導入による腹膜転移の診断精度の問題や, 治療方針の転換に伴う切除例・非切除例の腹膜転移の程度の差など, 種々のバイアスを含んでおり, 本来, 転移陽性のスキルス胃癌に対して切除を行うべきかどうか? という命題に対しては, 正しくデザインされたランダム化比較試験を通してしか明確な結論を得ることはできないが, そのような臨床試験が行われていない現状においては, 転移陽性のスキルス胃癌に対する非切除の方針も十分妥当なものであると考えている。

確かにごく少数ではあるものの, 転移陽性の治癒切除例の中に長期生存例が認められるのも事実ではあるが, スキルス胃癌においてはたとえ姑息切除とはいえ, 多くの場合胃全摘術が必要となり, 術後のQOL低下は避けられないこと, 胃全摘術後の強力な化学療法はなかなか継続が困難であることから, 私見ではあるが, 転移陽性スキルス胃癌症例に対す

愛知県がんセンター中央病院消化器外科 *同部長 **名古屋大学大学院医学系研究科病態制御外科学教室 講師

Key words: スキルス胃癌/診断的腹腔鏡/化学療法

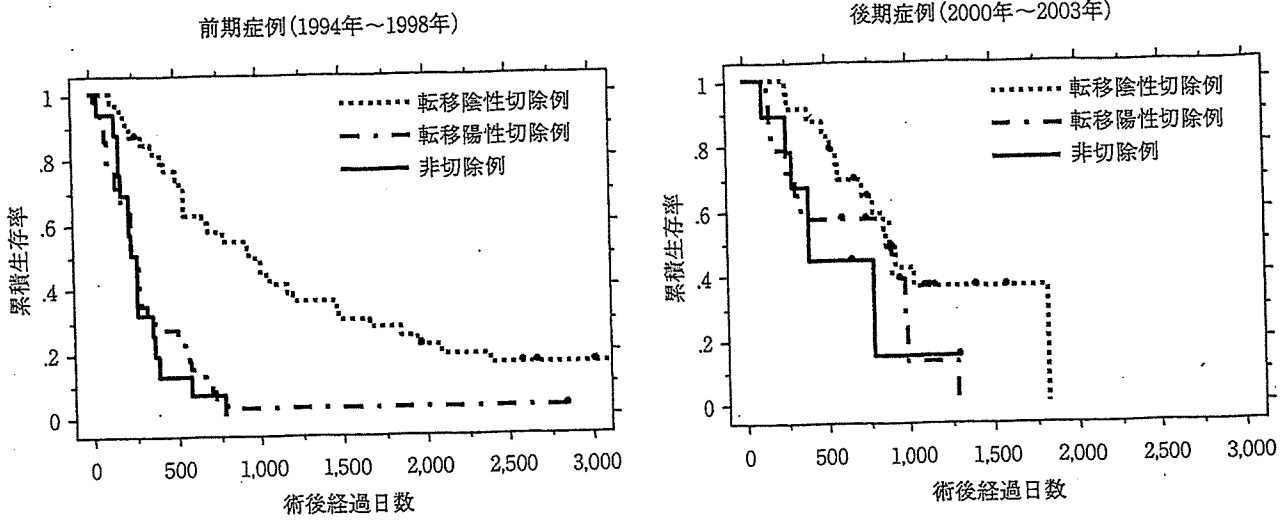


図1 スキルス胃癌治療成績の変遷

る胃切除術はハイリスク・ハイリターンの治療，非切除の方針はローリスク・ローリターンの治療といえるかもしれない。

現段階では，スキルス胃癌に対しては，注腸造影，腹部CT，診断的腹腔鏡により肝・腹膜転移の診断

につとめ，転移陰性症例に対しては根治的胃切除術を選択，転移陽性例に対しては，上記の治療成績をよく説明した上で患者・家族と話し合いのうえ，治療方針を決定するようにしている。

文 献

- 1) Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher AH, et al: Is the prognosis for Japanese and German patients with gastric cancer really different? *Cancer* 71: 2918-2925, 1993.
- 2) Kitamura K, Beppu R, Anai H, et al: Clinicopathologic study of patients with Borrmann type IV gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 58: 112-117, 1995.

- 3) Koderu Y, Yamamura Y, Ito S, et al: Is Borrmann type IV gastric carcinoma a surgical disease? An old problem revisited with reference to the result of peritoneal washing cytology. *J Surg Oncol* 78: 175-181, 2001.