

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立

分担研究者 瀧内比呂也 大阪医科大学 化学療法センター長

研究要旨 胃癌治療において有用性が期待されている weekly paclitaxel 療法の統合解析を行い、その有効性と安全性を調べた。2004年～2007年に公表された4つの前向き第Ⅱ相試験のデータを統合解析した結果、weekly paclitaxel 療法は有効性と安全性のバランスにおいて有用な治療法であることが示唆された。

A. 研究目的

胃癌治療において有用性が期待されている weekly paclitaxel 療法の統合解析を行い、その有効性と安全性を調べる。

B. 研究方法

日本国内において進行再発胃癌を対象に実施され、PTXのweekly投与方法について2007年までに論文あるいは学会で公表された前向き第Ⅱ相試験を検索し、公表データの統合解析を行った。その結果、2004年～2007年に公表された4試験を同定した。PTXの投与方法は同定したすべての試験で共通しており、PTXを80mg/m²60分点滴静注 day 1, 8, 15, 4週間隔1コースで投与する投与方法であった。抗腫瘍効果は、response evaluation criteria in solid tumor (RECIST)で、毒性は the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adversed Events (NCI-CTC) version 2で評価されていた。全生存期間、無増悪生存期間は、Kaplan-Meier法で解析され、OSとPFSの中央値が計算されていた（ただし、全試験で報告されてはいなかった）。公表論文あるいは口演スライドから直接抽出したデータを用いて、患者背景、奏効率、全生存期間、無増悪生存期間、有害事象発生率について統合解析した。進行再発胃癌を対

象に実施され、すでに公表されている前向き第Ⅱ相試験を検索し、2004年～2007年に公表された4試験を同定した。すべての試験で paclitaxel (PTX) を 80mg/m² 60分点滴静注 day 1, 8, 15, 4週間隔1コースで投与する weekly 投与方法の有効性と安全性が評価されていた。抗腫瘍効果は RECIST で、毒性は NCI-CTC でそれぞれ評価されていた。

（倫理面への配慮）

すでに論文として公表されており、特に問題ないと考える。

C. 研究結果

解析対象症例数は4試験の合計で170例となった。1試験あたりの症例数は、23例～59例の範囲にあった。Weekly paclitaxel 療法は、江見らの一部の症例で一次治療として実施されていた11例以外はすべて二次あるいは三次以降の治療として実施されていた。そのうち146例で抗腫瘍効果が評価可能であった。

4試験全体では、男性が69.4%、年齢は36歳から75歳の範囲にあり、PS0、PS1はともに43.5%であった。前治療レジメン数は、江見ら[4]の11例が「前治療なし」であり、Koderaらは全例二次治療として weekly paclitaxel 療法を受けた。全体では、前治療レジメン数1は74.1%、前治療

レジメン数2以上が19.4%であった。

奏効率は全評価可能例146例において21.2% (95%信頼区間: 14.6%~27.9%) が得られた。試験ごとの成績は、15.6%~40%の範囲にあったが、一試験あたりの症例数が少ないため各試験での奏効率の信頼区間は広がっている。Compete response、partial response、stable diseaseを合わせたdisease control rateは55.5% (95%信頼区間: 47.4%~63.5%) と良好な結果が得られた。

全生存期間については、全ての試験で個別データを収集できたので、データを統合したうえで、全生存期間の中央値と1年生存率を算出した。全生存期間中央値は7.5ヶ月、1年生存率は30.9%であった。また、前治療歴および組織型データ(伊藤らのデータを除く)に関する個別データが利用可能であったので、全生存期間に関するサブグループ解析を実施した。前治療歴のある患者を対象にしたサブグループ解析では生存期間中央値は7.7ヶ月、1年生存率は31.6%と前述の統合データと大きな差異はなかった。無増悪生存期間については、伊藤らとKoderaらで報告があるのみで(それぞれ無増悪生存期間中央値で2.6ヶ月と4.7ヶ月)、個別データも入手困難であったため統合解析は実施できなかった。解析対象全症例における毒性発現率は、グレード3以上の血液毒性で白血球減少では11.8%、好中球減少では15.9%、貧血では8.8%の患者に見られた。非血液毒性のグレード3以上は、神経障害で0.6%、筋肉痛/関節痛で1.2%、全身倦怠感で4.1%、食欲不振で2.9%、下痢で1.2%、悪心嘔吐で1.8%であった。

D. 考察

2004年~2007年に公表された4つの前向き第II相試験のデータを統合解析し、

weekly paclitaxel 療法の有効性と安全性を調べた。我々が解析を行った試験のweekly paclitaxel の投与スケジュールはすべての試験で共通しており、4週間を1コースとしてpaclitaxel 80mg/m²をday 1, 8, 15に投与する方法であった。本邦における進行・再発胃癌に対するpaclitaxel単剤のデータとしては、第I相試験で推奨された210mg/m²の3週間1回投与方法で2つの第II相試験(A試験/B試験)が行われている。両試験の治療成績として、奏効率はA試験: 23%、B試験: 28%、生存期間中央値はA試験: 340日、B試験 234日と報告されている。これらの両試験の結果に基づき、国内における胃癌に対する適応承認が得られている。両試験における特徴的な成績としては、前治療の有無に関係なくほぼ同程度の奏効率が得られていることがあげられる。奏効割合は全体で23.3% (25/107)を示したが、前化学療法を有する場合でも22.7% (15/66)と良好な成績が得られている。今回我々が集積した全170例の患者背景を解析したところ80.6%の患者が二次治療以降でweekly paclitaxel療法を受けていた。全体での奏効率は21.2% (31/146)であり、ほぼ国内における後期第II相試験に匹敵する結果を得られている。また江見らの報告に含まれている11例の前治療なし例を除いた前治療ありの患者に限った奏効率は21.5% (29/135)であった。これは本邦における後期第II相試験(A試験/B試験)の前治療あり例での結果と比べるとほぼ同等の奏効率であり、むしろ本解析では三次治療以降の症例も含まれていることを考慮に入れると満足のいく結果といえる。

無増悪生存期間については、報告されていない試験があるため全例での解析結果は得られなかったが、全生存期間においては全例解析が可能であった。全解析例におけ

る生存期間中央値は 7.5 ヶ月、1 年生存率 30.9%、前治療ありの患者に限った生存期間中央値は 7.7 ヶ月、1 年生存率 31.6%であり三次治療以降の症例も含まれていることを考慮にいれると良好な結果が得られている。さらに国内後期第 II 相試験においては、従来の抗がん剤では分化型に比べて効果が乏しいと考えられていた未分化型においても 26.4%(14/53)の奏効割合が得られ、分化型、未分化型両方での有効性が期待されている。今回の検討でも一般に予後が悪いと考えられている未分化型の組織型を有する患者の生存期間中央値は 7.1 ヶ月と比較的良好であった。

安全性については、グレード 3 以上の血液毒性では、好中球減少が全体で 15.9%、貧血が 8.8%の患者に見られたが、各論文によると休薬あるいは減量により投与継続が可能であったと報告されている。国内後期第 II 相試験においては、グレード 3 以上の好中球減少が、A 試験では 37%、B 試験で 88%、貧血が A 試験では 15%、B 試験で 19%と比較的高頻度に認められており、血液毒性の点からは weekly paclitaxel 療法の認容性の高さが伺われる。また非血液毒性における主なものとしては、グレード 3 以上の全身倦怠感および食欲不振がそれぞれ 4.1%と 2.9%の患者において観察されたが、その他は極めて低頻度であり極めて認容できる範囲であった。さらに卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌においても、paclitaxel の主な有害事象である血液毒性は、weekly paclitaxel vs. 3 週間毎投与で、Grade2 以上の貧血が 7.1% vs. 18.6%、Grade3 以上の好中球減少が 7.1% vs. 32.3%、Grade2 以上の血小板減少が 0% vs. 15.7%と weekly paclitaxel 群で少なく、一方非血液毒性については大きな差は認められていない。また予期しない入院 (3 回 vs. 15 回) や、G-CSF

使用回数(7 回 vs. 33 回)についても weekly paclitaxel にて少なかったと報告されており weekly paclitaxel 療法は認容性において優れていると考えられる。

以上の統合解析結果より weekly paclitaxel 療法は、3 週間毎に投与を繰り返す投与法に比べて有効性において遜色なく、安全性において優れた治療法であることが示唆された。

E. 結論

2004 年～2007 年に公表された 4 つの前向き第 II 相試験のデータを統合解析した結果、weekly paclitaxel 療法は有効性と安全性のバランスにおいて有用な治療法であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Gastric Cancer 誌に投稿予定。

2. 学会発表

日本胃癌学会に報告予定。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

胃癌の腹膜播種に対する標準的治療の確立に関する研究

分担研究者 西崎 朗 兵庫県立成人病センター 消化器科部長

研究要旨

胃癌に対する化学療法における標準的治療の確立

A. 研究目的

胃癌に対する化学療法における標準的治療の確立。とくに当院における S-1 不応性進行・再発胃癌に対する 2 次療法の生存期間の検討

B. 研究方法

当センターにかかった進行・再発胃癌患者に対し、IC の上、病態に応じて化学療法を行った。

（倫理面への配慮）

すべての治療において、同意書を作成し他の治療法を示した上、行った。臨床試験においては、IRB の審査をへて行った。

C. 研究結果

S-1 不応胃癌に対する 2 次治療の有用性を、レトロスペクティブに生存期間で検討した。S-1 不応例は S-1 単剤による化学療法中（4 週以上投与）に増悪が確認された進行再発胃癌および S-1 による術後補助化学療法の場合は治療中または終了後 6 ヶ月以内の再発が確認された胃癌とした。対象は 73 例（男/女=47/26,年齢中央値 63 歳、PS0/1/2/3=36/31/4/1,原発有/無=47/26,術後化学療法有/無=10/63）,疾患背景 ; 腫瘍 T1/2/3/4/X=1/7/23/6/36,組織分化/未分化=26/47,転移巣 ; 腹膜有/無=41/32,肝有/無=54/19,リンパ節有/無=37/36,転移臓器数 1/2/>3=49/16/7 であった。先行治療 S-1 の効果は TTF175 日、DCR86.3%。二次治療以

降の生存期間は MST で 267 日であった。背景因子別 MST は原発巣の有/無=292/221、PS0/1 以上=337/194 で、疾患背景因子別 MST は S-1 反応性有/無=292/128 で各因子で有意差があった。したがって PS0,原発巣切除あり、S-1 反応性 PR または SD であることが、予後良好因子であった。2 次療法レジメンでは CPT/CDDP 群と weekly PTX 群を比較すると肝転移例において CPT/CDDP 群の MST が 303 日に対して PTX 群では 135 日であり CPT/CDDP 群に良好な傾向が見られた。2 次以降の治療（CPT/CDDP または PTX）のレジメン使用数による MST は 0/1/2=56/221/343 であり 2 次治療以降での使用レジメンが多いことが生存期間延長につながる可能性が示唆された。

D. 考察

JCOG9912 などの結果から S-1 ないし S-1/CDDP が、一次療法の標準的治療として位置付けられている。その後の治療方針を考えるために、今回当院での S-1 不応進行・再発胃癌の成績を検討した。

その結果、従来より指摘されていたように 2 次治療開始時点で原発巣が切除され、PS のよい症例において生命予後がよいことが示唆された。また CPT11 と PTX の両者を使い切ることが予後延長に寄与することが示された。これらのことは、胃がんに有効な抗がん剤を PS のよい状態で上手に

変更し、2次治療3次治療として使い切る戦略が有用である可能性を示唆している。

また、臓器転移とくに肝転移例においては、CPT11を2次治療として使用することが有用である可能性が示唆された。

これらの結果はすべてレトロスペクティブの検討であり、現在進行中のJCOG0407も含め、前向き臨床試験で結論を出す必要があると考えられた。

E. 結論

胃癌に対するS-1を1次治療とした化学療法の後治療としてCPT11/CDDPとPTXの両者を使い切ることが予後の改善に有用である可能性がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

第12回日本消化器関連学会週間(JDDW2007KOBE 2007.10.17-21) シンポジウム 消化器癌に対する化学療法—有効性を検証する—;当院におけるTS-1不応性進行、再発胃癌に対する2次療法の生存期間からみた検討

第45回日本癌治療学会総会(2007.10.24-26) 当院におけるTS-1不応性進行、再発胃癌に対する2次療法の生存期間からみた検討

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小松嘉人	大腸癌治療方針の決定	坂田 優	大腸がん診療と化学療法	ヴァンメディカル	東京	2007	31-33
小松嘉人	病名の告知とQOLを踏まえたインフォームドコンセントの行い方	坂田 優	大腸がん診療と化学療法	ヴァンメディカル	東京	2007	34-36
小松嘉人	大腸がん診療に関するQ & A	坂田 優	大腸がん診療と化学療法	ヴァンメディカル	東京	2007	140-147
安井博史、 朴 成和	進行再発胃がん（切除不能）の緩和的治療①標準的薬物療法	笹子 充	インフォームドコンセントのための図説シリーズ 胃がん	医薬ジャーナル社	東京	2007	94-103
<u>Hiroya takiuchi,</u> Shin-ichiro kawabe	Thymidylate Synthase Gene Expression in Primary Tumors Predicts Activity of S-1-based Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer	Jaffer A. Ajani, MD	Gastroin Testinal Cancer Reserch	Internati Onal Society of Gastroin testinal Oncology	New York	2007	172-177
<u>Hiroya Takiuchi</u> Shin-ichiro Kawabe	Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer:A New Milestone Lies Ahead	Jaffer A. Ajani, MD	Gastroin Testinal Cancer Reserch	Internati Onal Society of Gastroin testinal Oncology	New York	2007	200-201

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高張大亮, <u>白尾国昭</u>	マルチキナーゼ阻害剤:sunitinib	医学のあゆみ がん分子標的治療の最先端	224 (1)	61-64	2008
Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, <u>Shirao K</u> , Shimada Y	[Neoadjuvant therapy for esophageal cancer - indication and efficacy]	Gan To Kagaku Ryoho.	34 (10)	1543-8	2007
<u>Boku N</u> , Ohtsu A, Yoshida S, <u>Shirao K</u> , Shimada Y, Hyodo I, <u>Saito H</u> , Miyata Y and Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group (GIOSG/JCOG)	Significance of Biological Markers for Predicting Prognosis and Selecting Chemotherapy Regimens of advanced Gastric Cancer Patients between Continuous Infusion of 5-FU and a Combination of 5-FU and Cisplatin	Jpn J Clin Oncol	37 (4)	275-281	2007
Sai K, Saito Y, Sakamoto H, <u>Shirao K</u> , Kurose K, Saeki M, Ozawa S, Kaniwa N, Hirohashi S, Saijo N, Sawada J, Yoshida T	Importance of UDP-glucuronosyltransferase 1A1(*)6 for irinotecan toxicities in Japanese cancer patients	Cancer Lett	261	165-171	2007
Nakajima T, Yamada Y, Shimoda T, Matsubara J, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y, Okayama Y, Oka T, <u>Shirao K</u>	Combination of O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase and thymidylate synthase for the prediction of fluoropyrimidine efficacy	Eur J Cancer	44(3)	400-407	2007
Narikazu Boku, Atsushi Ohtu, Ichinosuke Hyoudo, <u>Kuniaki Shirao</u> , Yoshinori Miyata, Kazuhiko Nakagawa, Takako Tamura, Kiyohiko Hatake and Yusuke Tanigawa	Phase II Study of Oxaliplatin in Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Fluoropyrimidines	Jap J Clin Oncol	37(6)	440-445	2007

Hamaguchi T, Kato K, Yasui H, Morizane C, Ikeda M, Ueno H, Muro K, Yamada Y, Okusaka T, <u>Shirao K</u> , Shimada Y, Nakahama H, Matsumura Y	A phase I and pharmacokinetic study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation	Br J Cancer	97(2)	170-176	2007
Minami H, Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Suzuki K, Kaniwa N, Sawada J, Hamaguchi T, Yamamoto N, <u>Shirao K</u> , Yamada Y, Ohmatsu H, Kubota K, Yoshida T, Ohtsu A, Saijo N	Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: role of UGT1A1*6 and *28	Pharmacogenet Genomics	17(7)	497-504	2007
Maekawa K, Saeki M, Saito Y, Kurosu K, Kaniwa N, Kawamoto M, Kamatani N, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, <u>Shirao K</u> , Shimada Y, Muto M, Doi T, Ohtsu A, Yoshida T, Matsumura Y, Saijo N, Sawada J	Genetic variations and haplotype structures of the DPYD gene encoding dihydropyrimidine dehydrogenase in Japanese and their ethnic differences	J Hum Genet	52 (10)	804-819	2007
<u>Boku N</u> , Ohtsu A, Nagashima F, <u>Shirao K</u> , Koizumi W	Relationship between expression of vascular endothelial growth factor in tumor tissue from gastric cancers and chemotherapy effects: comparison between S-1 alone and the combination of S-1 plus CDDP	Jpn J Clin Oncol	37(7)	509-514	2007
Kim SR, Sai K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Ozawa S, Kaniwa N, Saito Y, Akasawa A, Matsumoto K, Saito H, Kamatani N, <u>Shirao K</u> , Yamamoto N, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Saijo N, Sawada J	Haplotypes and a novel defective allele of CES2 found in a Japanese population	Drug Metab Dispos	35 (10)	1865-1872	2007

Kim SR, Saito Y, Sai K, Kurose K, Maekawa K, Kaniwa N, Ozawa S, Kamatani N, <u>Shirao K</u> , Yamamoto N, Hamaguchi T, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Saijo N, Sawada J	Genetic variations and frequencies of major haplotypes in SLC01B1 encoding the transporter OATP1B1 in Japanese subjects: SLC01B1*17 is more prevalent than *15	Drug Metab Pharmacokinet	22 (6)	456-461	2007
Sai K, Saito Y, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Kaniwa N, Kamatani N, <u>Shirao K</u> , Yamamoto N, Hamaguchi T, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Yamada Y, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Sawada J	Impact of CYP3A4 haplotypes on irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients	Cancer Chemother Pharmacol			2007
Sai k, saito Y, itoda M, Fukushima-Uesaka H, Nishimaki-mogami T, Ozawa s, Maekawa k, Kurosw k, kamiwa N, Kawamoto M, <u>Shirao K</u> , hamagoti T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tarura T, Yoshida T, Minami H, Matsumura Y, Ohtsu A, saiyo N, and Sawada J	Genetic variations and haplotypes of ABCC2 encoding MRP2 in a Japanese population	ABCC2 haplotypes in Japanese			2007
<u>小松嘉人</u>	胃癌治療の新しいエビデンスを求めて 臨床試験の取り組み HGCSG(北海道消化器癌化学療法研究会)での取り組みと現状	外科治療	97 巻 2 号	188-192	2007
<u>小松嘉人</u>	大腸癌 大腸癌薬物療法の進歩	癌と化学療法	34 巻 11 号	1771- 1776	2007
<u>小松嘉人</u>	日本における大腸癌補助化学療法の現況と問題点	癌と化学療法	34 巻	799-807	2007

村上晶彦	85歳以上高齢者の悪性胆管狭窄症に対する、内視鏡的胆汁ドレナージ術の成績	在宅医療と内視鏡	11	112-118	2007
村上晶彦	胃切除術後症例における選択的胆管カニューレーションの工夫	胆と膵	1	17-23	2008
Hosokawa A, <u>Yano T</u> , et al	Long-term outcomes of patients with metastatic gastric cancer after initial S-1 monotherapy	J Gastroenterol	42	533-538	2007
本橋修、西村賢、中山昇典、高木精一、吉井貴子、柳田直毅、亀田陽一	内視鏡手技における私の工夫（粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フードを用いるESD）	Progress of Digestive Endoscopy	71 (2)	25-27	2007
本橋修、高木精一、中山昇典、西村賢、吉井貴子、亀田陽一	ESD 手技における粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フードの有用性－実験的検討－	Gastroenterol Endosc	49	2819-2824	2007
Hideki Ueno, Takuji Okusaka, Akihiro Funakoshi, Hiroshi Ishii, Kenji Yamao, Osamu Ishikawa, Shinichi Ohkawa	A phase II study of weekly irinotecan as first-line therapy for patients with metastatic pancreatic cancer	Cancer Chemother Pharmacol	59	447-454	2007
Yamazaki K, <u>Boku N</u> , Shibamoto K, Yasui H, Fukutomi A, Yoshino T, Hironaka S, Onozawa Y, Otake Y, Hasuike N, Matsubayashi H, Inui T, Yamaguchi Y, Ono H	The role of the outpatient clinic during chemotherapy for patients with unresectable or recurrent gastric cancer	Jpn J Clin Oncol	37	96-101	2007
Isaka T, Nakamura T, Tajika M, Kawai H, Imaoka H, Okamoto Y, Aoki M, Inoue H, Takahashi K, Mizuno N, <u>Sawaki A</u> , Yamao K, Seto M, Yokoi T, Yatabe Y, Nakamura S	API2-MALT1 chimeric transcript-positive gastroduodenal MALT lymphoma with subsequent development of adenocarcinoma as a collision tumour over a clinical course of 7 years	Histopathology	51	119-23	2007
Tajika M, Nakamura T, Kawai H, <u>Sawaki A</u> , Mizuno N, Takahashi K,	A case of colonic morule with colitis cystica	Gastrointest Endosc	65	162-3	2007

Yokoi T, Yatabe Y, Hirai T, Yamao K, Kato T	profunda				
Masahiro Gotoh, <u>Hiroya Takiuchi</u> , Shin-ichiro Kawabe, Shunsuke Ohta, Takayuki Kii, Shin Kuwakado, and Ken-ichi Katsu	Epidermal Growth Factor Receptor is a Possible Predictor of Sensitivity to Chemoradiotherapy in the Primary Lesion of Esophageal Squamous Cell Carcinoma.	Jap J Clin Oncol	37 卷 9 号	652-657	2007
Takayuki Kii, <u>Hiroya Takiuchi</u> , Shinichiro Kawabe, Masahiro Gotoh, Shunsuke Ohta, Toshimitsu Tanaka, Shin Kuwakado, Hitoshi Nishitani, and Ken-ichi Katsu	Evaluation of prognostic factors of esophageal squamous cell carcinoma (stage II-III) after concurrent chemoradiotherapy (CRT) using biopsy specimens.	Jap J Clin Oncol	37 卷 8 号	583-589	2007
Naohiro Tomita, Mutsumi Fukunaga, Shu Okamura, Hiroyuki Narahara, Noriya Uedo, Ryu Ishihara, Hideyuki Ishida, Hiroshi Furukawa, Masahiro Gotoh, and <u>Hiroya Takiuchi</u>	Phase I/II Study of CPT-11 plus UFT in Patients with Advanced/Recurrent Colorectal Cancer: Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group (OGSG): Protocol 0102	Jap J Clin Oncol	37 卷 7 号	521-527	2007
Yeul Hong Kim, Kensei Yamaguchi, Yung-Jue Bang, <u>Hiroya Takiuchi</u> , Won KiKang, Atsushi Sato, Yoon-Koo Kang, Junichi Sakamoto, Chigusa Abe, and Yuh Sakata	Phase II Study of Biweekly Paclitaxel and Cisplatin Combination Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: Korea Japan Collaborative Study Group Trial.	Jpn J Clin Oncol	37 卷 7 号	501-508	2007
Morita S, Baba H, Tsuburaya A, <u>Takiuchi H</u> , Matsui T, Maehara Y, Sakamoto J	A randomized phase II selection trial in patients with advanced/recurrent gastric cancer: trial for advanced stomach cancer (TASC)	Jap J Clin Oncol	37 卷 6 号	469-472	2007

IV. 研究成果の刊行物・別刷

食道癌

加藤 健 濱口 哲弥 山田 康秀 白尾 国昭 島田 安博*

[*Jpn J Cancer Chemother* 34(10):1543-1548, October, 2007]

Neoadjuvant Therapy for Esophageal Cancer—Indication and Efficacy: Ken Kato, Tetsuya Hamaguchi, Yasuhide Yamada, Kuniaki Shirao and Yasuhiro Shimada (*Gastrointestinal Oncology Division, National Cancer Center Hospital*)

Summary

Some approaches such as adjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy and neoadjuvant chemoradiotherapy have been tried to improve the efficacy of treatment for resectable esophageal cancer patients. The usefulness of neoadjuvant chemotherapy, has remained a matter of controversy. However, there is a report from JCOG9907 in Japan that two courses of neoadjuvant 5-FU/CDDP improved the survival of esophageal squamous cell cancer patients. Neoadjuvant chemoradiotherapy has not had a consistent evaluation because of the varying results of each trial. But from the results of meta-analysis and CALGB9781, the neoadjuvant chemoradiotherapy called "trimodality therapy" has been a standard treatment in the United States.

We should evaluate whether there would be similar effectiveness in Japan, where the histology and operative approach are different. Some approaches such as DNA microarray and proteomics, which can predict the treatment effect, are being tried. Key words: Esophageal cancer, Neoadjuvant chemotherapy, Neoadjuvant chemoradiotherapy, Corresponding author: Ken Kato, Gastrointestinal Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

要旨 切除可能食道癌に対して治療効果を高める方法として、術後化学療法、術前化学療法、術前化学放射線療法などの試みがされてきた。術前化学療法については定まったものではなかった。しかし、日本で行われたJCOG9907の結果、5-FU/CDDP療法2コースを術前に行うほうが、術後に行うよりもより生存に寄与するとの報告があり、食道扁平上皮癌に対するエビデンスとして注目される。術前化学放射線療法については、試験ごとに結果が異なり一定の評価がなかったが、メタアナリシスやCALGB9781の結果により、米国では術前化学放射線療法を行う、いわゆる trimodality therapy が標準的となっている。組織型や術式の異なる日本において同様の効果が望めるのかは、今後の検討が必要であり、DNAマイクロアレイやプロテオミクスなどによる治療効果予測などが試みられている。

はじめに

1980年代後半より普及した3領域リンパ節郭清を伴う食道切除術は、腫瘍の局所制御の割合を高めることで、食道癌全体の治療成績の治療に貢献してきた。5年生存割合50%を超える成績が報告されているが、逆にいえば3~4割再発するということであり、そのような症例に対しては手術療法単独では不十分であったといえる。再発形式としては半数以上が遠隔臓器転移であり、手術でコントロールすることができない微小な転移巣をコントロールすることが再発のリスクを下げると考えられている。手術と組み合わせて様々な modality を用いること

で、治療成績を上げる試みは以前よりなされてきたが、2007年になって海外から、そして日本からも大きな臨床試験の結果が報告され話題を集めている。最新の知見を含め紹介する。

I. 術前補助化学療法

標準治療である手術に化学療法を組み合わせることで治療効果を高めることが行われてきた。本邦では、「食道癌術後化学療法 (CDDP+5-FU) の無作為化比較試験 (JCOG9204)」が行われ、手術単独群に対して術後にCDDP+5-FUを2コース行う群が、5年無再発生存割合において、有意に良好であった (45% vs 55%) と報告

表 1 主な術前化学療法比較試験の結果 (文献5) より改変)

報告者 (年)	組織型	術前化学療法	n	MST 月	p	
Maipang (1994)	SCC	CDDP 100 mg/m ² d1	S	22	17 m	NS
		BLM 10 U/m ² d3-8	×2	-----	-----	
		VLB 3 mg/m ² d1, 8	CTx → S	24	17 m	
Law (1997)	SCC	CDDP 100 mg/m ² d1	S	73	13 m	NS
		5-FU 1,000 mg/m ² d1-5	×2	-----	-----	
Kok (1997)	SCC	CDDP 80 mg/m ² d1	S	74	11 m	0.002
		etoposide 200 mg/m ² d1-5	×2	-----	-----	
Kelsen (1998)	SCC	CDDP 100 mg/m ² d1	S	234	16 m	NS
	Adeno	5-FU 1,000 mg/m ² d1-5	×3	-----	-----	
Ancona (2001)	SCC	CDDP 100 mg/m ² d1	S	47	24 m	NS
		5-FU 1,000 mg/m ² d1-5	×2	-----	-----	
MRC (2002)	SCC	CDDP 80 mg/m ² d1	S	402	13 m	0.004
	Adeno	5-FU 1,000 mg/m ² d1-4	×2	-----	-----	

SCC: 扁平上皮癌, Adeno: 腺癌, S: 手術単独群, CTx → S: 術前化学療法群, MST: 生存期間中央値, NS: not significant

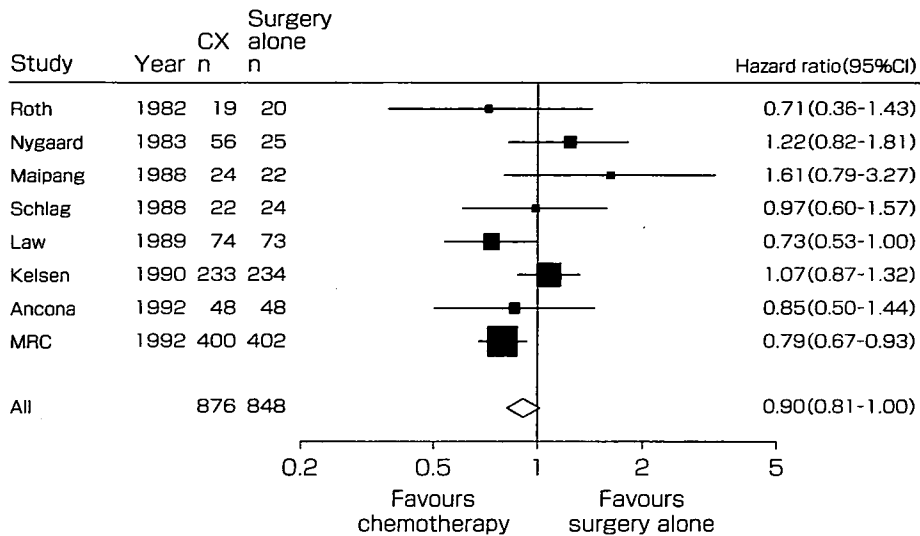
された。5年生存割合においても、有意差まで到達しないものの、単独群52%に対して、術後化学療法群で61%と術後化学療法群で良好な傾向が認められた¹⁾。また、サブグループ解析を行ったところ、リンパ節転移陰性症例 (pN0) では両群の差を認めなかったが、リンパ節転移陽性症例 (pN1) においては、より両者に差を認めている。一方、海外で行われた同様の比較試験では有意差は報告されていない²⁾が、本邦での結果であることを重視し、食道癌診断治療ガイドライン2007年4月版では、治癒切除後、状態のよい患者に対しては術後補助化学療法が推奨されている。

術前補助化学療法については、海外より手術単独との比較試験がいくつか報告されている (表1)。467名を手術単独群とFP (5-FU 1,000 mg/m² day 1-5, CDDP 100 mg/m² day 1/4 週ごと) 3コースを術前に行う群にランダムに割り付けた試験では、primary endpointである生存期間において差を認めず (生存期間中央値16.1か月 vs 14.9か月)、無再発生存期間でも同様の結果であった³⁾。一方でイギリスからの報告では、802名を手術単独群とFP (5-FU 1,000 mg/m² day 1-4, CDDP 80 mg/m² day 1/3 qwk) 2コースを術前に行う群に割り付け比較された。術前化学療法群において、生存期間中央値 (13.3か月 vs 16.8か月)、2年生存割合 (34% vs 43%) とともに良好な結果を示し、術前化学療法は生存に寄与すると結論付けている⁴⁾。それぞれの試験における腺癌の割合は52, 66%とそれほど差がないにもかかわらず、異なる結果を示していることから、術前化学療法に対する明確な評価はいまだに明らかではない。

最近発表された、術前化学療法対手術単独の比較試験8報のメタアナリシスにおいては、術前化学療法が有用であると結論した報告はわずか2報であったが、サンプルサイズの大きなイギリスからの報告に引っ張られる形で、トータルでは術前化学療法は有用 (p=0.05) と結論付けている (図1)⁵⁾。組織別の解析では、興味深いことに扁平上皮癌では生存への寄与は認められず (p=0.12)、腺癌では有意差あり (p=0.014) となっている。2007年ASCOにおいても下部食道～胃の腺癌を対象にした比較試験 (FFCD9703) が報告され、手術群 (n=111) に比して、術前術後化学療法群 (n=113) が有意に生存期間を延長した (p=0.021) と報告され、腺癌においての有用性が示されようとしている⁶⁾。

本邦においてはJCOG9204の結果を受けて、「臨床病期Ⅱ期およびⅢ期胸部食道がんに対する5FU+シスプラチン術前補助化学療法と術後補助化学療法のランダム化比較試験 (JCOG9907)」が行われた。2000年5月より登録が開始され、2006年5月までに330例が登録され、166例が術前群、164例が術後群に割付けられた (図2)。第2回中間解析において、primary endpointである無増悪生存期間ではわずかに有意ではなかったものの、secondary endpointである全生存期間において、有意に術前群において有効性を認めたため、2007年5月に結果の早期公表がなされた。今後データをさらに集積し、2008年ASCOに結果が発表される予定である。海外での腺癌でのデータと比べ、本試験では全例扁平上皮癌であり、海外からどのような評価を得るのか興味を持たれる。

a: 各試験での hazard ratio



b: 組織型別 Hazard ratio

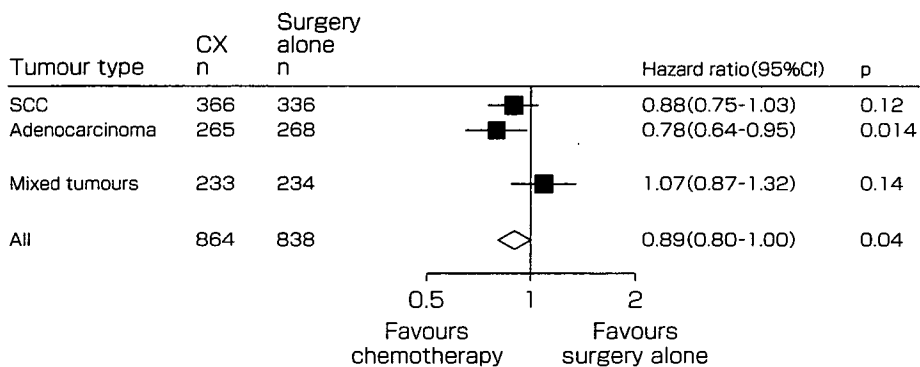


図 1 術前化学療法 vs 手術単独療法のメタアナリシス (文献5)から

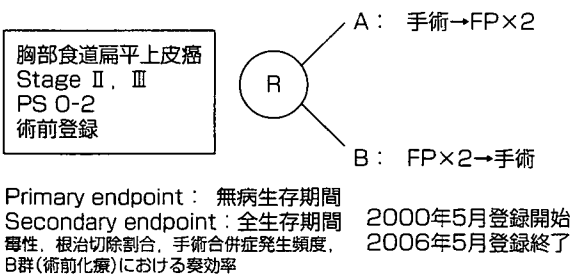


図 2 JCOG9907 シェーマ

II. 術前化学放射線療法

手術前に化学放射線療法を行う術前化学放射線療法についても、いくつかの異なるスケジュール、異なる組織型による術前化学放射線療法 vs 手術の比較試験が行われた(表2)。結果は全体的には術前化学放射線療法の有用性に傾いているが、はっきりと有意差を示した試験は二つのみで、一定の評価を得るに至ってはいない。オーストラリアより報告された、256名を手術単独群と、術前化学放射線療法1コース(5-FU 800 mg/m² day 2-5,

CDDP 80 mg/m² day 1, radiation 35 Gy) を行った後に手術を行う群との比較試験では、無増悪生存期間、全生存期間ともに両群に有意な差を認めなかった。しかし、組織型別に分けたサブグループ解析では扁平上皮癌(手術群 50名 vs 術前化学放射線療法群 45名)において、術前化学放射線療法群が有意に増悪までの期間を延長した(p=0.014)。全生存期間では有意差はなく、腺癌症例においても両群の差を見いだすことはできなかった⁷⁾。2006年 ASCOにて報告された CALGB9781 試験の結果では、手術単独群に対して術前化学放射線療法群(trimodality therapy)の生存期間延長効果が示され⁸⁾、米国においては trimodality therapy が標準的と考えられるようになった。この試験では手術群 26名、術前化学放射線療法群 30名のうち、75%が腺癌であった。当初 400名規模のランダム化比較試験として計画されたが、先のオーストラリアでの試験結果を受けて患者のリクルートができなくなったため、このような症例数となった。

これらの試験を集めたメタアナリシスにおいても、10

表 2 主な術前化学放射線療法比較試験の結果 (文献5) より改変)

報告者 (年)	組織型	術前化学放射線療法	n	MST 月	p	
Apinop (1994)	SCC	CDDP 100 mg/m ² d1, 5-FU 1,000 mg/m ² d1-4 RT 2 Gy × 20/40 Gy (concurrent)	×2 S	34	NA	NS
			CRT → S	35	NA	
Le Prise (1994)	SCC	CDDP 100 mg/m ² d1, 5-FU 1,000 mg/m ² d2-5 d22-25 ×2 RT 2 Gy × 10/20 Gy (sequential)	S	41	47% (1yrs)	NS
			CRT → S	41	47% (1yrs)	
Bosset (1997)	SCC	CDDP 80 mg/m ² d0-2 RT 3.7 Gy × 10/37 Gy (sequential)	×2 S	145	18.6 m	NS
			CRT → S	148	18.6 m	
Urba (2001)	SCC/ Adeno	CDDP 20 mg/m ² d1-5, 5-FU 300 mg/m ² d1-21 VLB 1 mg/m ² d1-4 RT 1.5 Gy × 30/45 Gy (concurrent)	×2 S	50	17.6 m	NS
			CRT → S	50	16.9 m	
Walsh (1995)	SCC	CDDP 75 mg/m ² d7, 5-FU 15 mg/kg d1-5 RT 2.7 Gy × 15/40 Gy (concurrent)	×2 S	32	NA	NS
			CRT → S	29	NA	
Burmeister (2005)	SCC/ Adeno	CDDP 80 mg/m ² d1, 5-FU 800 mg/m ² d2-5 RT 2.3 Gy × 15/35 Gy (concurrent)	×1 S	128	19.3 m	NS
			CRT → S	128	22.2 m	
Lee (2004)	SCC	CDDP 60 mg/m ² d1, 5-FU 1,000 mg/m ² d3-5 RT 1.2 Gy × 38/45.6 Gy (concurrent)	×2 S	50	27.3 m	NS
			CRT → S	51	28.2 m	
Walsh (1996)	Adeno	CDDP 75 mg/m ² d7, 5-FU 15 mg/kg d1-5 RT 2.7 Gy × 15/40 Gy (concurrent)	×2 S	55	11 m	0.01
			CRT → S	58	16 m	
Tepper (2006)	SCC/ Adeno	CDDP 60 mg/m ² d1, 5-FU 1,000 mg/m ² d3-5 RT 1.8 Gy × 28/50.4 Gy (concurrent)	×2 S	26	21.6 m	0.02
			CRT → S	30	54 m	

S: 手術単独群, CRT → S: 術前化学療法群, MST: 生存期間中央値, 1yrs: 1年生存割合, NS: not significant

のランダム化比較試験での解析で術前化学放射線療法 vs 手術単独では、有意に術前化学放射線療法群において生存への寄与が認められた (HR=0.81, p=0.002) (図3)。扁平上皮癌ではHR=0.84, 腺癌ではHR=0.75とやや腺癌において、その効果は高かった⁵⁾。組織型により試験ごとのばらつきはあるものの、術前化学放射線療法が支持されつつあるのが現状である。また、2007年ASCOにおいてドイツより下部食道～接合部原発の腺癌に対して術前化学療法群と術前化学療法にさらに術前化学放射線療法を上乗せした群との比較試験 (POET) の結果が報告された。59名と60名と比較的小規模の比較試験であったため、統計学的有意差はつかなかったが、化学放射線療法を加えた群が、より生存期間が延長される傾向が認められた⁹⁾。

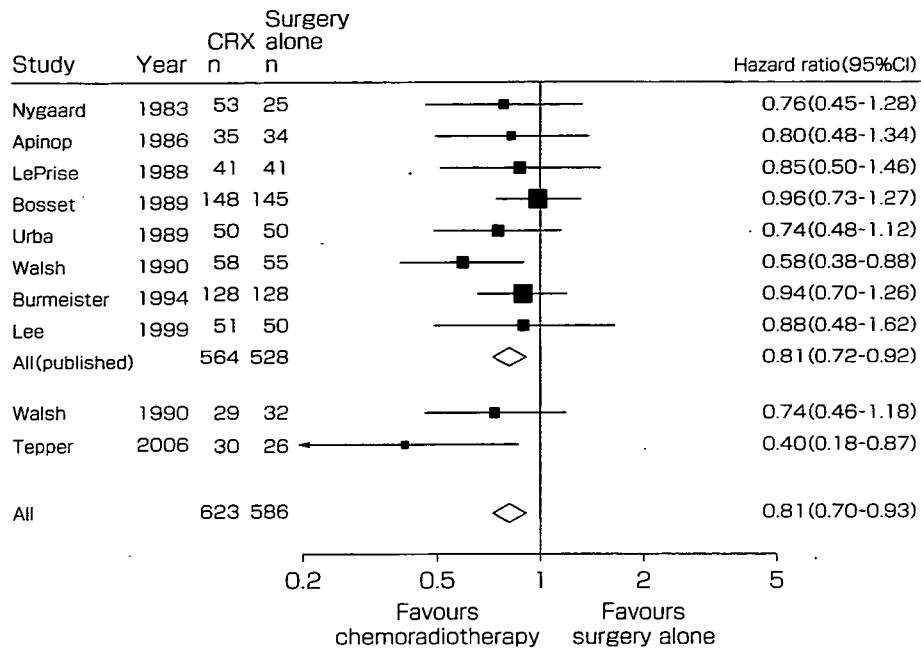
これらの試験結果を本邦に外挿する上で考えなくてはいけないポイントとしては、まずは組織型のことであり、90%が扁平上皮癌である日本においては腺癌の多い海外の試験の中身を吟味し、扁平上皮癌での成績を考える必要がある。また、手術が海外と本邦では異なることも重要である。海外では食道抜去術が主流であり、リンパ節郭清を行う日本の術式とは大きく治療成績も異なる。

オーストラリアの試験や、CALGB9781においても手術単独の成績は生存期間中央値2年に満たないが、日本食道学会などでの報告では、国立がんセンターを含めた専門施設におけるStage II, III食道癌症例の術後生存期間中央値は、3年を超えている。Stage II, III食道癌に対する根治的放射線療法では、JCOG9906の結果として5年生存割合36.8%¹⁰⁾と化学放射線療法のみで根治が望める場合もあり、このような対象には化学放射線療法後の手術は過剰である。また、術前化学放射線療法を行うことで90日以内死亡が有意に増加するというメタアナリシスの結果もある¹¹⁾。フランスからの報告 (FFCD9102) では444名に化学放射線療法を行い、レスポンスが認められた259名をランダム化し、そのまま化学放射線療法を行う群と、手術を行う群に割り付け比較した。生存期間中央値は手術群で17.7か月、化学放射線療法群で19.3か月と両者に差を認めなかった¹²⁾。ただし、化学放射線療法直後の予後予測は非常に困難であることが現状である。

まとめ

食道癌においても、もはや手術のみで治療することは

a: 各試験での Hazard ratio



b: 組織型による hazard ratio

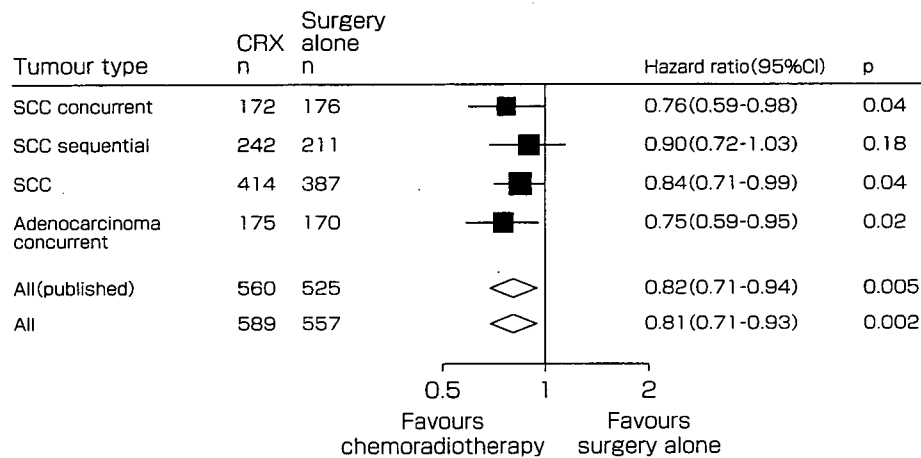


図3 術前化学放射線療法 vs 手術単独療法のメタアナリシス (文献5)より

少なくなってきている。JCOG9907の結果では、術前化学療法が標準的となりそうであるが、術前化学放射線療法が日本の手術に対しても上乘せ効果が認められるのか興味深いところである。いずれにしても日本での臨床試験による評価が望ましい。ただし、化学放射線療法単独でも治療する患者がいるのも事実である。これらを予測するための一つの手段として、マイクロアレイを用いた癌の遺伝子プロファイリングや、プロテオミクスを用いた検討がなされている。また、PETなどの画像的診断方法を治療選択の手段として組み込む検討を行っているグループもある。層別化による治療戦略が功を奏するか、今後の展開が注目される。

文 献

1) Ando N, Iizuka T, Ide H, et al: Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous

cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study--JCOG9204. *J Clin Oncol* 21 (24): 4592-4596, 2003.

2) Pouliquen X, Levard H, Hay JM, et al: 5-fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research. *Ann Surg* 223(2): 127-133, 1996.

3) Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al: Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 339 (27): 1979-1984, 1998.

4) Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group: Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 359(9319): 1727-1733, 2002.

5) Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, et al: Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 8(3): 226-234, 2007.

6) V Boige, J Pignon, B Saint-Aubert, et al: Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil

- (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2007 (#4510).
- 7) Burmeister BH, Smithers BM, GebSKI V, *et al*: Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 6(9): 659-668, 2005.
 - 8) Tepper JE, Krasna M, Niedzwiecki D, *et al*: Superiority of trimodality therapy to surgery alone in esophageal cancer: Results of CALGB 9781 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2006 (#4012).
 - 9) Stahl M, Waiz MK, Stuschke M, *et al*: Preoperative chemotherapy (CTX) versus preoperative chemoradiotherapy (CRTX) in locally advanced esophagogastric adenocarcinomas: First results of a randomized phase III trial. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2007 (#4511).
 - 10) 室 圭: Clinical Stage II, III進行食道がんに対する放射線化学療法同時併用療法の第II相臨床試験. 第61回日本食道学会学術集会, 2007.
 - 11) Fiorica F, Bona DD, Schepis F, *et al*: Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 53: 925-930, 2004.
 - 12) Bedenne L, Michel P, Bouché O, *et al*: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 25(10): 1160-1168, 2007.
-

Significance of Biological Markers for Predicting Prognosis and Selecting Chemotherapy Regimens of Advanced Gastric Cancer Patients between Continuous Infusion of 5-FU and a Combination of 5-FU and Cisplatin

Narikazu Boku¹, Atsushi Ohtsu², Shigeaki Yoshida¹, Kuniaki Shirao³, Yasuhiro Shimada³, Ichinosuke Hyodo⁴, Hiroshi Saito⁵ and Yoshinori Miyata⁶, Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group (GIOSG/JCOG)

¹Division of Gastrointestinal Oncology, Shizuoka Cancer Center, Sunto-gun, Shizuoka, ²Division of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, ³Division of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, ⁴Division of Gastroenterology, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, ⁵Department of Internal Medicine, Yamagata Prefectural Central Hospital, Yamagata and ⁶Department of Internal Medicine, Saku Central Hospital, Saku, Nagano, Japan

Received September 10, 2006; accepted November 20, 2006; published online May 23, 2007

Background: Our previous phase II study of 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin (FP) for treatment of advanced gastric cancer showed that strong immunoreactivity for vascular endothelial growth factor (VEGF) is associated with chemoresponse. Patients with four or five of the favorable phenotypes, p53 (–), bcl-2 (–), glutathione *S*-transferase π (–), thymidylate synthase (–), and VEGF (+), survived longer than those with three or less of these phenotypes. The purpose of this study is to confirm our previous results and to compare the significance of those markers between continuous infusion of 5-FU (5-FUci) and FP.

Methods: Pretreatment biopsies from 131 of 210 advanced gastric cancer patients enrolled to JCOG9205 were analyzed immunohistochemically for the presence of the five markers.

Results: Median survival times of patients treated with 5-FUci ($n = 65$) or FP ($n = 66$) were 216 and 253 days, respectively ($P = 0.6953$). After FP treatment, patients with four or five favorable phenotypes ($n = 20$) survived longer than those with three or less favorable phenotypes ($n = 46$) (334 days and 243 days, respectively; $P = 0.0463$), and the survival times of 34 and 32 patients with VEGF (–) and (+) were similar (269 days and 253 days, respectively; $P = 0.6317$). After 5-FUci, 30 patients with VEGF (+) survived for a shorter time than 35 patients with VEGF (–) (142 days and 302 days, respectively; $P = 0.0043$).

Conclusion: The number of favorable phenotypes is prognostic for gastric cancer patients treated with FP, and VEGF has a different impact on survival between treatment with 5-FUci and FP.

Key words: vascular endothelial growth factor – gastric cancer – 5-fluorouracil – cisplatin

INTRODUCTION

Many combination chemotherapy regimens for treatment of advanced gastric cancer have recently been developed using new agents and shown high response rates (1–8). However,

a standard chemotherapy has not been established for treatment of advanced gastric cancer because there are no reports from randomized phase III trials showing a survival benefit to the treatment with 5-fluorouracil (5-FU) alone (9,10). In the phase III study of the Gastrointestinal Oncology Study Group (GIOSG) of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG), there was no significant difference in survival between continuous infusion of 5-FU (5-FUci) and a combination of 5-FU and cisplatin (FP) despite a higher response

For reprints and all correspondence: Narikazu Boku, Division of Gastrointestinal Oncology, Shizuoka Cancer Center, 1007 Shimomagakubo, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka, 411-8777, Japan. E-mail: n.boku@scchr.jp