

Ⅲ章 Practice of Oncology

であり、またステージ診断においてCT、MRI、PET(保険適応外)が有用である。しかし、胃がんの高頻度の転移部位である腹膜転移(播種)においてはこれらの検査では診断能が低く、注腸検査や小腸造影による腸管の変形や腹腔鏡による観察や生検、術中洗浄細胞診によらなければならないことがある。

また、通常術前に行われている内視鏡検査、胃X線検査、CTで見落とされるのが骨転移である。骨転移の診断は骨シンチおよび脊椎のMRIなどで診断がつけられるが、凝固系のフィブリノゲン値、FDP値、アルカリホスファターゼの高値によりその存在が疑われて検査されることが多い。

E. TNM 分類・病期・予後因子

わが国では「胃癌治療ガイドライン」による進行度分類を用いることが多い(表2)。TNM分類との大きな相違点は、遠隔転移を肝転移(H)、腹膜転移(P)、腹腔洗浄液陽性(CY)、その他の遠隔転移(M)と分別している点である。

TNM分類は世界で広く用いられているstage分類法であり、general rule という基本ルールをもとに臓器の特性に適合させた、予後予測を重視した分類である。一方、「胃癌取扱い規約」は患者情報、胃がんの原発巣と転移、手術療法、病理組織

表2 胃がんの進行度分類

	N0	N ⁺ (1-2個)	N2 (3-6個)	N3 (7個以上)	Any N, M1	
T1a-M	I A EMR (一括切除) (分化型, 2cm以下, UI (-)) 胃切除D1 (上記以外)	I B 胃切除 D1+No.8a, 9 (2.0cm以下) 胃切除D2 (2.1cm以上)	II A 胃切除D2	II B 胃切除D2	M	
T1b-SM	I A 胃切除D1 (分化型, 1.5cm以下) 胃切除D1+No.8a, 9 (上記以外)					
T2-MP	I B 胃切除D2	II A 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage I)	II B 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage II)	III A 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage II)		
T3-SS	II A 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage II)	II B 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage II B)	III A 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage III A)	III B 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage II B)		
T4a-SE	II B 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage II B)	III A 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage III A)	III B 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage III B)	III C 胃切除D2 S-1補助治療 (pStage III C)		
T4b-SI	III B 胃切除D2, 合切 S-1補助治療 (pStage III B)	III B 胃切除D2, 合切 S-1補助治療 (pStage III B)	III C 胃切除 D2, 合切 S-1補助治療 (pStage III B)	III C 胃切除 D2, 合切 S-1補助治療 (pStage III B)		
Any T, M1	M 化学療法, 緩和(姑息)手術, 放射線治療, 緩和医療					

(日本胃癌学会(編):胃癌治療ガイドライン 第2版, 金原出版, 東京, 2004)

所見、化学放射線療法を共通の基準で正確に記載することを目的に作成され、治療成績も併せて記載することにより胃がん患者の完全な病態を把握できるようになっている。

F. 治療法

a) 内視鏡治療

内視鏡により胃を温存し早期胃がんを治療する試みは、1960年代に行われたスネアポリペクトミーに始まり現在まで適応を拡大し、リンパ節転移のない早期胃がんにおける標準治療と位置づけられている。ガイドライン上の適応は、腫瘍が一括切除できる大きさと部位にあることがうたわれており、具体的には“2cm以下の肉眼的粘膜内癌(cM癌)と診断される病変で、組織型が分化型、肉眼型は問わないが陥凹型ではUL(-)(潰瘍形成がない)に限る”と定義されている。また「消化器内視鏡ガイドライン」ではこの絶対適応に付して適応拡大として、①2cmを超えるUL(-)の分化型、cM癌、②3cm以下のUL(+)(+)の分化型、cM癌、と規定している。しかし、臨床の間ではこの適応が拡大され、リンパ節転移の可能性が低く、局所治療で手術治療と同等の治療効果が得られると思われる病変に対して応用されている。

b) 手術療法

胃がん手術療法は進行度に関わらず第二群までのリンパ節郭清を行うD2手術が基本とされてきた。その後ガイドラインでは早期胃がんと進行胃がんが区別され、早期胃がんにおける縮小手術の位置づけが明確に示された。手術治療、内視鏡治療の適応については「胃癌治療ガイドライン」にてステージとその適応が明確に示されている(表2)。なお、拡大手術については、進行胃がんにおける16番のリンパ節に対する予防郭清の効果がD2郭清を対象としたランダム化比較試験(RCT)(JCOG9501)において検証されたが、予防的な16番リンパ節郭清は生存の向上につながらなかった。また、3cm以内の食道浸潤胃がんにおいて、下縦隔リンパ節郭清のために開腹操作に左開胸を加え

徹底的にリンパ節郭清を加える方法と、開腹のみでリンパ節郭清をする方法がRCT(JCOG902)にて検証されたが、5年生存率で開胸開腹群が37.9%、開腹群が52.3%と開胸開腹アプローチの有用性は証明できなかった。

c) 薬物療法

(1) 一次治療

胃がんは世界のがん死亡で第2位の死亡原因であるにも関わらず、新薬治療の開発も乳癌、大腸、肺癌などに比べ大きく遅れており、胃がんの罹患率の高いわが国を含めたアジアでの取り組みが重視される領域である。

胃がんの薬物療法は有効性に乏しいものと考えられていたが、1979年MacDonaldらが5-fluorouracil(5-FU), adriamycin, mitomycin C(MMC)の3剤の組み合わせ治療(FAM療法)の奏効率(response rate:RR)を50%と報告したことから、薬物療法の効果が期待できることが認識され様々な第Ⅲ相試験が行われるに至った。しかし、これらの試験の中で5-FU単剤に対して有意に生存期間(overall survival:OS)を延長したレジメンは確立されなかった。この現状下で、欧米では無増悪生存期間(progression free survival:PFS)が長いことや奏効率が高いこと、様々な試験でPFSがほぼ同じであることなどから、5-FU + cisplatin(CDDP)(FP療法)を標準レジメンとみなしている。それに比して英国はepirubicin + CDDP + 5-FU(ECF療法)を標準とみなしている。したがって胃がん領域には世界共通といえる標準レジメンは確立していない。

[わが国での第Ⅲ相試験]

わが国で最初の大規模RCTが、日本臨床腫瘍グループ(JCOG)によりとり行われた(JCOG9205試験)。5-FU単独療法をreference armとし、FP療法とUFT + MMCを比較検討するものであった。UFT + MMCは中間解析の段階で毒性が強いことと生存が5-FUを下回っていることから登録中止となり、最終的には5-FU単独療法対FP療法の比較試験となった。FP療法はRRやPFSでは5-FUに勝っていたもののOSでは有意差が認められず、5-FUがreference armとして引き続き残ることと

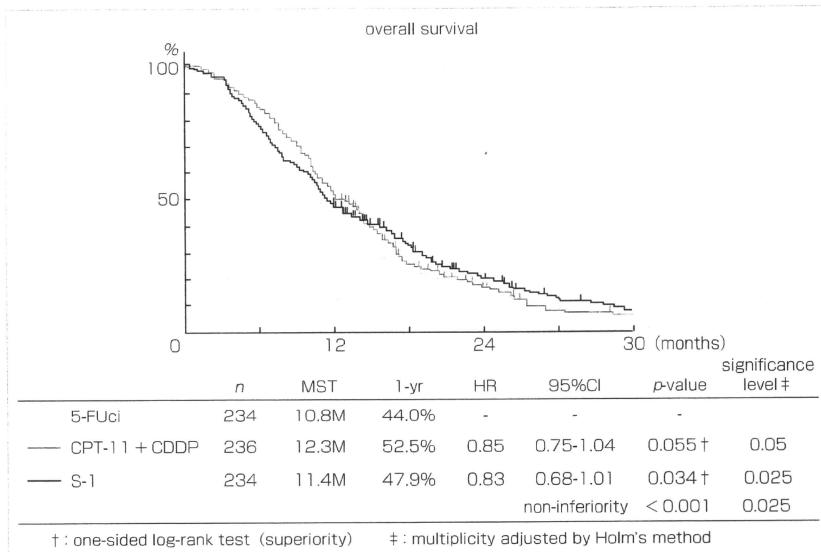


図2 JCOG9912 第Ⅲ相試験

5-FU 単独療法と CPT-11 + CDDP 療法, S-1 単独療法の比較. 全生存期間.

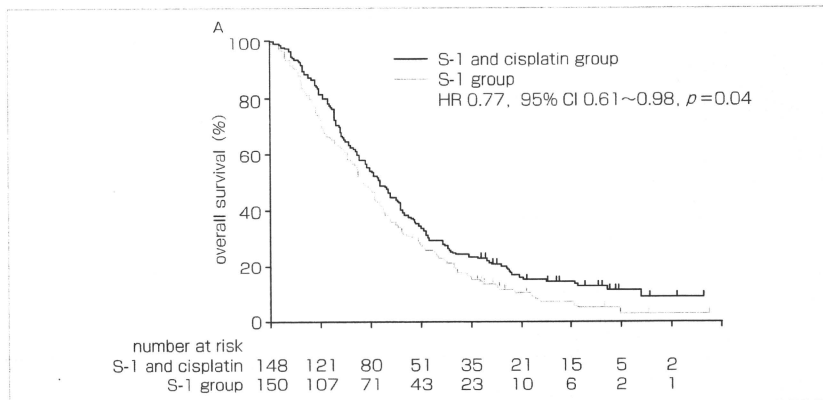


図3 SPIRITS 試験: S-1 単独療法と S-1 + CDDP 療法の比較. 全生存期間

なった。

この試験に引き続き行われた試験が 5-FU 単独療法と irinotecan + CDDP 療法, S-1 単独療法を

比較した JCOG9912 第Ⅲ相試験である。S-1 は経口薬の利便性を考慮し 5-FU 療法に対する非劣性試験, irinotecan + CDDP は毒性を考慮し 5-FU

療法に対する優越性試験として評価された。その結果、S-1 単独療法の 5-FU 単独療法に対する非劣性が証明されたが、irinotecan + CDDP 療法の優越性は証明されなかった(図 2)。

ほぼ同時期に、一般臨床で広く使用されていた S-1 単独療法を reference arm とし、S-1 + CDDP の併用療法の優越性を検証する試験 (SPIRITS 試験) が行われた。本試験では S-1 単独療法で生存期間中央値 (MST) が 11 ヶ月であったのに対して、S-1 + CDDP 併用療法で 13 ヶ月と生存期間の延長が証明できた(図 3)。

これら 2 つの試験は、世界ではじめて 5-FU 単独療法に勝る臨床試験結果に基づいた新たな治療法が呈示できたこと、併用療法が単剤治療に生存で有意を示したことから、画期的な進歩をもたらした臨床試験といえる。また、この結果をもとに、わが国で推奨される標準治療は S-1 + CDDP 併用療法と定められた(表 3 ~ 5)。

しかし、日常臨床で遭遇する経口摂取のできない、CDDP 投与に適さない腎機能・PS 等の低下した患者に対しては、これらのエビデンスの適応は困難で、S-1 単独療法(表 6)や 5-FU 持続療法などが推奨される。

腹膜転移例では、経口摂取が阻害されることや、腹水の貯留、腸管の狭小化に伴う便秘や腸閉塞が生じやすくなることから、異なる治療戦略が求められている。また、欧米の試験では eligibility criteria として計測可能病変を有することを求められるために、この対象についての治療開発は置き去られてきた。JCOG0106 試験では腹膜転移症例に 5-FU 持続療法と MTX + 5-FU 療法が比較されている。OS では 5-FU 持続療法で 9.4 ヶ月と MTX + 5-FU 療法で 10.6 ヶ月、1 年生存率では 37.0% と 40.7% であり、有意な差は認められなかった。この成績より、中等以上の腹膜転移を有する胃がん患者には 5-FU 持続療法が推奨される結果となった。また、特記すべき結果は経口摂取不能であった 5-FU 持続療法群の 17 例のうち 7 例 (41%; 95% CI 18.444 ~ 67.075)、MTX + 5-FU 療法群の 14 例のうち 8 例 (57%; 95% CI 28.861 ~ 82.239) で経口摂取の改善が得られたことである。

また、この対象にタキサンなどが使用され有効

例の報告がある。現在比較試験が実施されており、その結果が待たれる。

(2) 二次治療以後

二次治療以後が患者の生存を延長させるかについて明確な回答はない。2009 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) においてドイツから irinotecan 単独対 best supportive care (BSC) との比較試験が報告された。irinotecan の投与量は第 1 サイクル 250 mg/m² (3 週ごとに投与) から開始し、毒性をみながら 350 mg/m² まで増量可能とされている。各群 60 例の 120 例の患者集積予定であったが、3 年半の登録期間で患者集積不良のために登録中止となり解析された。irinotecan 群 21 名、BSC 群 19 名での解析であるが、irinotecan 群の MST は 123 日、BSC 群の MST は 73 日、log rank 検定の p 値が 0.023 という結果であった。投与量においては、毒性のために 37% の患者でしか 350 mg/m² まで投与量を上げられなかった。この試験は登録数が予定から大きく下回るために、結果の解釈、また二次治療の標準レジメンとして irinotecan 単独を採択することには慎重にならざるを得ない。しかし、二次治療における生存の意義を有意差をもって証明した意義は大きい。

実地臨床では、一次治療の PFS と OS に 6 ヶ月以上の乖離がみられること、他のがん腫 (大腸がん、乳がん、肺がんなど) で二次治療の生存の意義が証明されていることから、二次治療以降の投与が行われている。したがって原則として初回治療で使用されていない薬剤の併用あるいは単独使用となる。また、二次治療以降のレジメンとして用いられているものは、irinotecan 単独療法、irinotecan + CDDP 療法、weekly paclitaxel 療法などである(表 7 ~ 9)。

現在、二次治療に対する臨床試験や開発試験が行われていることから、近いうちに明確な臨床的意義が確定するものと期待される。

(3) 最近の海外からの試験 (またはわが国も参加している global 第Ⅲ相試験)

① TAX 325

FP 療法(本試験では CF 療法としている)に docetaxel を加えた併用療法 (DCF) が、進行胃がん患者の無増悪生存期間 (TTP)、OS、RR を改善しう

表3 わが国で行われた胃がんに対する第Ⅲ相比較試験

試験名	レジメン	症例数	奏効率 (%)	無増悪期間 (月)	全生存期間 (月) p value
SPIRITS	S-1	150	31	4.0	11.0 13.0 0.0366
	S-1+CDDP	148	54	6.0	
JCOG9912	5-FU	234	9	2.9	10.8 12.3 0.055 11.4 0.034
	CPT-11+CDDP	236	38	4.8	
	S-1	234	28	4.2	
GC0302/ TOP-002	S-1	160	27	3.6	10.5 12.8 NS
	S-1+CPT-11	155	42	4.5	
JCOG0106	5-FU	119	NR	NR	9.4 10.6 NS
	MTX+5-FU	118	NR	NR	

表4 海外の主な第Ⅲ相試験^{a)}, およびわが国も参加した国際共同試験^{b)}

試験名	レジメン	症例数	奏効率 (%)	無増悪期間 (月) p value	全生存期間 (月) p value
TAX325 ^{a)}	5-FU+CDDP	221	25	<u>3.7</u>	9.2 8.6 0.02
	5-FU+CDDP+TXT	224	37	<u>5.6 <0.001</u>	
ML17032 ^{a)}	5-FU+CDDP	156	32	<u>5.0</u>	9.3 10.5 0.008*
	XP	160	46	<u>5.6 <0.001*</u>	
ToGA ^{b)}	5-FU+CDDP or XP	290	34.5	5.5	<u>11.1</u>
	5-FU+CDDP or XP	294	47.3	6.7 0.0002	<u>13.8 0.0046</u>
	+trastuzumab				

*非劣性試験におけるp値

●下線は主要評価項

表5 S-1 + CDDP療法 (SPIRITS)

薬剤	用量	用法	スケジュール
S-1	80mg/m ²	1日2回内服	第1～21日
CDDP	60mg/m ²	1日1回点滴静注	第8日

これを1コースとし5週間ごとに繰り返す。

S-1単独療法に比較し、S-1 + CDDP療法は生存期間、無増悪生存期間、奏効率ともに有意に向上した。また、本試験において治療関連死は認められず、認容性も高いレジメンといえる。

表6 S-1療法

薬剤	用量	用法	スケジュール
S-1	80mg/m ²	1日2回内服	第1～28日

これを1コースとして6週ごとに繰り返す。

術後補助薬物療法としては1年間の内服が標準である。

切除不能、再発例ではCDDPが投与できない状態の患者に推奨される。

表7 irinotecan療法

薬 剤	用 量	用 法	スケジュール
irinotecan	150mg/m ²	90分点滴静注	14日ごと

表8 irinotecan + CDDP療法

薬 剤	用 量	用 法	スケジュール
irinotecan	60mg/m ²	90分点滴静注	14日ごと
CDDP	30mg/m ²	60分点滴静注	14日ごと

表9 weekly paclitaxel療法

薬 剤	用 量	用 法	スケジュール
paclitaxel	80mg/m ²	60分点滴静注	1, 8, 15日

これを、4週ごとに繰り返す。

表7, 8, 9にあげたレジメンは、国内での一次治療の臨床試験において二次治療として汎用されたもので、かつ国内で行われている二次治療の臨床試験におけるレジメンから主立ったものを取り上げた。しかしこれらのレジメンは第Ⅲ相試験結果がないために、二次治療の標準治療としては確立していない。

るかが検討された。TTP中央値はCF群(3.7ヵ月)と比較してDCF群(5.6ヵ月)で有意に延長した(リスク低下32%, log-rank検定 $p < 0.001$)。OS中央値もCF群(8.6ヵ月)と比較してDCF群(9.2ヵ月)で有意に延長した(リスク低下23%, log-rank検定 $p = 0.02$)。しかし、grade 3~4の治療関連有害事象はDCF群では69%に、CF群では59%に発現した。主要なgrade 3~4の有害事象は以下のとおりであった(DCF群 vs CF群)。好中球減少: 82% vs 57%、口内炎: 21% vs 27%、下痢: 19% vs 8%、傾眠: 19% vs 14%。感染や発熱を伴う好中球減少はCF群に比較してDCF群で発現率が高かった(DCF vs CF: 29% vs 12%)。

本治療は世界で初めてFP療法に対してTTPやOSの改善を示したレジメンである。しかし、毒性が強くFP療法に対する生存の改善が1ヵ月であることが問題とされ、世界的に臨床の場に導入されておらず、また以後の分子標的薬のテンプレートとしても用いられていない。わが国の臨床に導入すべきかについては慎重な議論が求められる。

② ML17032

FP療法に対して、5-FUを経口フッ化ピリミジン製剤のcapecitabine(X)に置き換えたXP療法でも、PFSで同等の効果が得られるか検証する非劣

性試験である。本試験により、XP療法はFP療法と同等の効果が認められることが確認され、以後の試験においてFP療法とXP療法のinvestigator choiceの理論背景になっている。

(4) 分子標的薬の導入の流れ

大腸がんでは、標準治療として血管内皮増殖因子(VEGF)や表皮増殖因子(EGF)をターゲットとした分子標的薬が治療戦略に組み込まれている。

胃がんにおいてもこの流れは同じで、2009年のASCOでtrastuzumabの胃がん治療における効果が証明され報告された。

① ToGA試験

胃がんにおいてもHER2が過剰発現していることが報告されており、予後との関連も報告されている。乳がんではHER2陽性に対してはtrastuzumabを用いた薬物療法を行うことが標準とされており、胃がんでもtrastuzumabの併用効果があるか検証された試験である。investigator choiceとしてFP療法ないしはXP療法をテンプレートとして、trastuzumabを上乗せする群(C+T群)、しない群(C群)の比較が行われた。結果はOSにおいてC群11.1ヵ月、C+T群が13.8ヵ月、ハザード比が0.75、 p 値が0.0046でC+T群が勝っていた。この結果から、胃がんでもHER2

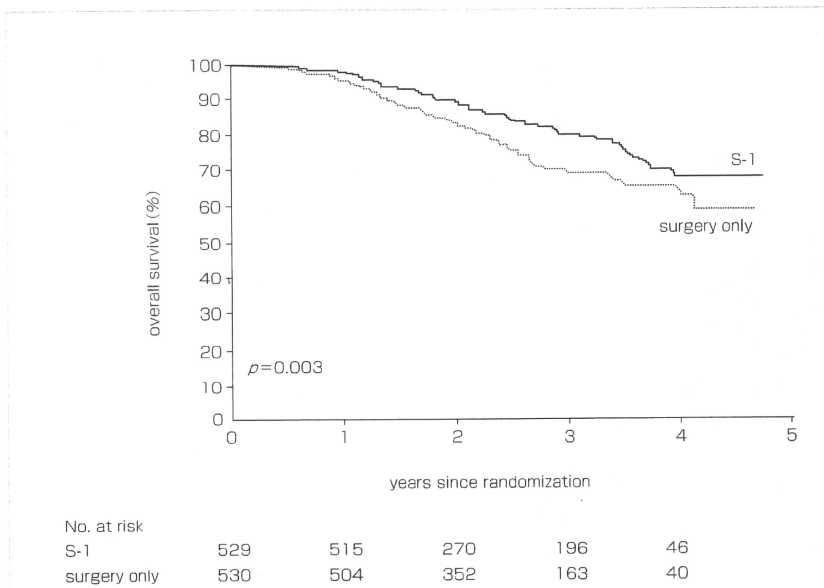


図 4a ACTS-GC 試験：胃がん術後補助薬物療法、全生存期間

陽性では **trastuzumab** の併用療法が推奨されることになり、わが国においても胃がん治療に近い将来導入されることが予想される。今後の検討課題としては FISH と免疫組織染色結果の乖離や染色性の **heterogeneity** が胃がんでは目立つことなどから、どこまでの **HER2 status** の患者を治療適応とするかがあげられる。

② AVAGAST 試験, EXPAND 試験

これらの試験は XP 療法を標準として抗 VEGF 抗体の **bevacizumab** (AVAGAST 試験), 抗 EGFR 抗体の **cetuximab** (EXPAND 試験) が国内の複数施設を含めた形で **global** 試験としてとり行われている。AVAGAST 試験は症例登録が終了しており、近いうちに **bevacizumab** の併用効果の意義が明らかになるであろう。

(5) 術前および術後補助薬物療法

わが国の胃がん手術治療成績は欧米に比べ格段によい。また、日本を含む東アジア(韓国, 台湾)では D2 郭清が標準であるのに対して、欧米では

D1 以下の郭清のために局所のコントロールが不十分である。米国では **intergroup 0116** 試験によって術後の化学放射線療法(5-FU + LV + 放射線 45 Gy)の有用性が証明され、また英国では **MAGIC** 試験によって術前術後に ECF 療法(**epirubicin** + **CDDP** + 5-FU)を 3 サイクルずつ行う治療方針の有用性が証明された。しかし、これらの成績は基礎となる手術治療が異なることでわが国には外挿できず、長くわが国の標準治療は手術単独療法であった。2001 年から開始された ACTS-GC 試験では **stage II, IIIA, IIIB** の D2 郭清以上が行われた胃がん患者に対して、フッ化ピリミジン系経口抗がん薬の S-1 を 1 年内服する群と、手術単独群の RCT が行われた(図 4a, b)。S-1 群のコンプライアンスは、3 ヶ月で 87.4%、6 ヶ月で 77.9%、12 ヶ月で 65.8% と良好で、NCI-CTC (Ver 2.0) による **grade 3** 以上の有害事象は低率であった。結果は、**median follow-up** が 3 年の時点で全生存期間は S-1 群 80.5%、手術単独群 70.1% ($p = 0.0024$),

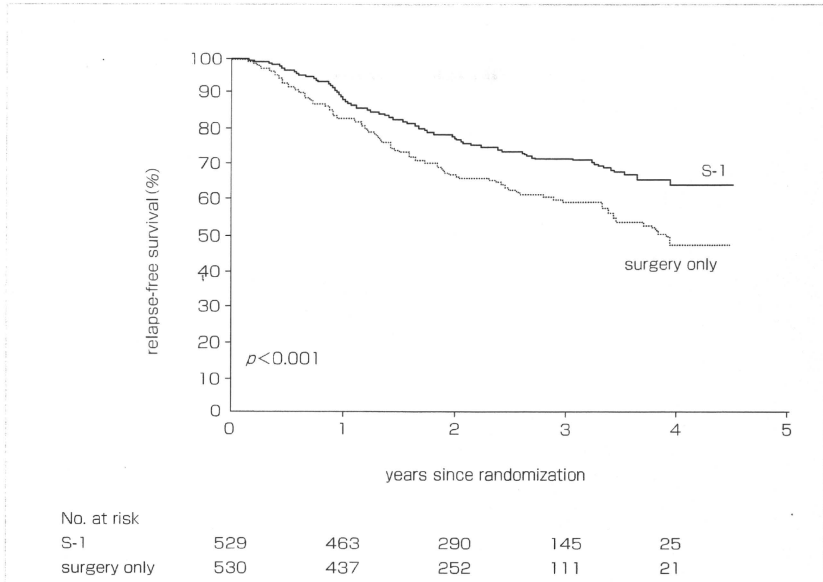


図 4b ACTS-GC 試験：胃がん術後補助薬物療法、無再発生存期間

無再発生存期間はS-1群 72.2%、手術単独群 60.1% ($p < 0.0001$)であり、この試験結果から胃がん stage II、IIIの術後補助薬物療法はS-1の1年内服が標準治療と位置付けられた。

術前薬物療法の問題点は、薬物療法中に病勢が進行する可能性があること、術後合併症が増加する可能性があること、施行前により正確な診断(腹腔鏡など)を行って適応を決める必要があることなど、まだまだ解決しなければならない点が多い。英国主体で行われた術前・術後に ECF 療法を 3 サイクルずつ補助薬物療法として投与された MAGIC 試験では、手術単独療法に対して有意に無増悪生存の改善が証明された。本試験では術前治療の効果が生存に大きく寄与したと考えられていることなどから、術前薬物療法は期待されている治療方針である。しかし、手術単独の治療成績がわが国とは大きく異なっており、本治療はまだ研究段階の治療であり、日常診療への応用は推奨されない。

G. 経過・合併症

胃がんは進行するにつれ、リンパ行性にリンパ節、血行性に肝、肺、直接漿膜に浸潤することで腹膜に転移していく。分化型胃がんは血行性転移をきたしやすく、未分化型胃がんはリンパ行性や腹膜転移をきたしやすいとされているが、進行に伴い組織型が混在することが知られており、いちがいに分別するのは困難である。

胃がんの特徴的な転移が腹膜転移で、進行に伴い消化管、尿管の閉塞をきたす。腹膜転移に伴う消化管閉塞は、大腸より小腸に多いとされており、時に消化管穿孔を起こす。腹水の貯留をきたすこともしばしばであり、その対応は臨床家の課題である。

未分化型胃がんでは骨髄がん腫症を併発し、播種性血管内凝固症候群(DIC)を起こすことがあり、診断・治療に注意を要する。DIC 併発の胃がんの

予後はきわめて厳しい。

H. 予 後

stage 別の予後は、5年生存率では stage IA は95%以上、IBは90%以上、stage IIで70~75%、stage IIIAで50%程度、IIIBで30~35%、stage IVで5%程度である。切除不能、再発の胃がんで抗がん薬治療歴のない患者では、薬物療法を受けることによってMSTが11~13ヵ月程度と考えられている。

参考文献

- 1) Lauren P : The two histological main types of gastric carcinoma : diffuse and so-called intestinal-type caecinoma. an attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* **64** : 31-49, 1965
- 2) Nakamura K, Sugano H, Takagi K : Carcinoma of the stomach in incipient phase : its histogenesis and histological appearances. *Gann* **59** : 251-258, 1968
- 3) Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K et al : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205) . Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205) . *J Clin Oncol* **21** : 54-59, 2003
- 4) Boku N, Yamamoto S, Shirao K, et al : Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912) *Proc ASCO, Abs No LBA4513 2007 J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007 : LBA4513*
- 5) Koizumi W, Narahara H, Hara et al : S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol.* **9** : 215-221, 2008
- 6) Shirao K, Boku N, Yamada Y, et al : Randomized phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion (5FUci) versus methotrexate and 5-FU sequential therapy (MF) in gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106) *Clin Oncol* **27** : 15s, 2009 (suppl ; abstr 4545)
- 7) Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Deist T et al : Irinotecan versus best supportive care(BSC) as second-line therapy in gastric cancer : a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol* **27** : 15s, 2009 (suppl ; abstr 4540)
- 8) Kang YK, Kang WK, Shin DB et al : Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol Apr ;* **20** : 666-673, 2009 Epub 2009 Jan 19
- 9) Cutsem E Van, Kang Y, Chung H et al : Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) -positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* **27** : 18s, 2009 (suppl ; abstr LBA4509)
- 10) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al : ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* **357** (18) : 1810-1820, 2007 Erratum in: *N Engl J Med* **358** : 1977, 2008

6. 胃がん腹水例に全身化学療法は有効か？ 有効であれば何を選択すればよいのか？

1 序論

進行胃がんに伴う腹膜転移は腹水、腸管閉塞、尿管閉塞による水腎症（腎不全）、胆管閉塞などの合併を伴うことが多く、これらによって腹満感、食物摂取不能、腹痛、悪心・嘔吐、浮腫、黄疸などの症状をしばしば引き起こす。またこのような病態は、急速な全身状態の悪化を引き起こすことから、胃がん腹膜転移例は予後不良とされてきた。加えて、腹膜転移例においては抗がん剤の毒性が遷延、重篤化するため、抗がん剤治療の開発は安全性の面からも治療開発に限界があり、胃がん腹膜転移例（特に腹水例）を対象とした臨床試験は非常に少ない。しかし近年になって、これら腹膜転移例を対象とした試験が本邦から少しずつ発信されるようになってきた。

本稿においては主に腹水を含む腹膜転移例におけるエビデンスを紹介しながら、胃がん腹水例における治療について考察したい。

2 コンセンサス

腹水量の多寡により化学療法の適応またはレジメン選択が議論されることが多いが、実際には腹水量に関する明確な定義はない。そこで本稿ではJCOG (Japan Clinical Oncology Group) 試験である、胃がん腹膜転移を対象とした比較試験 (JCOG0106) で用いた定義を参考に、腹膜転移の程度を軽度、中等度、高度の3つに分けて検討することとする (表1)。

表1

腹膜転移	軽度*	中等度	高度
腸管狭窄所見	認めない	認める	認める
腹水	なし	CTにて骨盤腔のみ、または上腹部のみに認める。	骨盤腔を越えて、上腹部方向へ連続的に存在する。

※術中所見のみで認識できる腹膜転移

(1) 軽度腹膜転移例におけるコンセンサス

腸管や胆管、尿管の狭窄を認めず、術中所見のみで診断された軽度腹膜転移例はその多くは腹膜転移による症状がなく、全身状態もよい。このような病態はJCOG9912, SPIRITS試験 (後述) といった一般的な切除不能・再発胃がんを対象とした臨床試験の適格基準に合致するものであり、その他の一般的な投与基準を満たせば、安全性にも問題はないと考えられる。したがって、軽度腹膜転移例に対しては標準療法である、S-1+CDDP (シスプラチン) 療法も

しくはS-1療法が推奨される。二次治療に関しても、通常の切除不能・再発胃がんと同様にCPT-11（イリノテカン）、パクリタキセル（タキソール、PTX）といったレジメンが推奨される。

(2) 中等度腹膜転移例におけるコンセンサス

抗がん剤による毒性が遷延する可能性のある本対象においては、初回治療であればフルオウラシル（5-FU）持続静注療法（5-FU continuous infusion: 5-FU ci）、二次治療であればパクリタキセル少量分割療法（weekly paclitaxel: wPTX）が推奨される。同対象においても、全身状態のよい例であればS-1あるいはS-1+CDDPの適応になり得ると考えられるが明確なエビデンスはない。

(3) 高度腹膜転移例におけるコンセンサス

現在のところエビデンスがまったくなく、一般的には抗がん剤の投与は禁忌とされる。全身状態がよければ、安全性の面から5-FU長期持続静注療法（5-FU protracted venous infusion: 5-FU pvi）の適応を考慮する。

3 エビデンス

1] Boku N, et al (Lancet Oncol. 2009; 10: 1063-9)¹⁾

切除不能または再発胃がんに対する5-FU ci療法/CPT-11 + CDDP併用（CP）療法/S-1療法による第III相試験（JCOG9912）。

方法：5-FU ci療法は800mg/m²を120時間（day 1～5）静注し、4週ごとに繰り返した。CP療法はday 1にCDDP 80mg/m²を、day 1および15にCPT-11 70mg/m²を点滴静注し、4週ごとに繰り返した。S-1は、体表面積に応じた用量（<1.25m²は40mg、1.25～1.5m²は50mg、>1.5m²は60mg）を6週間を1コースとして1日2回4週間投与した。主要評価項目は、生存期間（overall survival: OS）であった。

結果：生存期間中央値（median survival time: MST）生存期は5-FU ci群10.8カ月、CP群12.3カ月、S-1群11.4カ月であった。主要評価項目であるOSについては、5-FU ci群に対するCP群のハザード比（HR）が0.85（95%CI: 0.70-1.04, p=0.055）であり、CP群の優越性は検証することができなかった。一方、S-1群は5-FU ci群に対してHRが0.83（95%CI: 0.68-1.01, p<0.001）となり、非劣性が証明された結果となった。Grade 3以上の有害事象は、CP群において骨髄抑制の発症頻度が高かった。S-1群の有害事象は概して軽微であったが、下痢の頻度が7.7%と5-FU ci群の0.4%と比べて高かった。前述したように本試験においては軽度腹膜転移も適格例として登録されている。

2] Koizumi W, et al (Lancet Oncol. 2008; 9: 215-21)²⁾

進行胃がんに対するfirst-line治療としてのS-1 + CDDP療法とS-1療法の第III相試験（SPIRITS試験）。

方法：S-1のレジメンはJCOG9912と同じで、S-1 + CDDP療法はS-1を1日2回3

週間経口投与, CDDP は 60mg/m² を day 8 に静注し, これを 5 週ごとに繰り返した. 主要評価項目は OS であった.

結果: OS 中央値は S-1+CDDP 群のほうが有意に長かった (13.0 カ月 vs 11.0 カ月, p =0.04). Grade 3 または 4 の有害事象のうち, S-1+CDDP 群で高頻度に認められたものは白血球減少, 好中球減少, 貧血, 悪心, および食欲不振であった.

1] および 2] の結果により, 切除不能・再発胃がんの標準治療は S-1+CDDP と考えられている. なお, 本試験には軽度腹膜転移例が含まれており, さらに一部は中等度腹膜転移例も含まれていると報告されている.

3] Yamao T, et al (Jpn J Clin Oncol. 2004; 34: 316-22)³⁾

がん性腹水を有する切除不能進行・再発進行胃がんに対する MTX (メソトレキサート) + 5-FU (MF) 時間差療法の第 II 相試験 (JCOG9603).

方法: day 1 に MTX 100mg/m², 5-FU 600mg/m² を点滴静注し, これを 1 週間ごとに繰り返す方法である. 評価項目は腹水に対する効果および安全性であった.

結果: 37 例中 13 例 (35.1%) に明らかな腹水の減少を認めた (うち 4 例は完全消失). Grade 3 以上の有害反応は, 白血球減少 16%, 好中球減少 27%, 貧血 24%, 血小板減少 3%, T.Bil 上昇 24%, Cr 上昇 5%, 下痢 5% であり, 治療最終日より 30 日以内の死亡が 5 例に認められた (うち 2 例, 5% は治療関連死). 以上より, MF 療法は次期第 III 相試験へ進むべきと判断された. 本試験では中等度から高度の腹膜転移例が対象となっている.

4] Shirao K, et al (Proc Am Soc Clin Oncol. 2009; 27: 15s)⁴⁾

腹膜転移を有する進行胃がんに対する 5-FU ci 療法 vs MF 療法による第 III 相試験 (JCOG0106).

方法: 5-FU ci 療法 (JCOG9912 の 5-FU ci と同レジメン) または MF 療法 (JCOG9603 の MF と同レジメ) を増悪あるいは忍容不能な有害事象出現まで継続した. 主要評価項目は OS, 副次的評価項目は登録時経口摂取可能例が経口摂取不能となるまでの期間 (IPS: ingestion-possible survival), 登録時経口摂取不能例における経口摂取改善割合, 有害事象発生割合, 重篤な有害事象発生割合であった.

結果: 各群の MST は 5-FU ci 群 9.4 カ月, MF 群 10.6 カ月で有意差を認めなかった. また IPS および登録時経口摂取不能例における経口摂取改善割合にも両群で差を認めなかった. 安全性に関しては, 5-FU ci 群よりも MF 群のほうが血液毒性や非血液毒性の出現頻度が高い傾向にあった. 以上より, 腹膜転移例に対する現段階の標準療法は 5-FU ci であると報告された. なお本試験の対象は中等度腹膜転移例に相当する.

5) 新井達広, 他 (第42回日本癌治療学会総会抄録号, 2004; 39: 286)⁵⁾

前化学療法歴を有する切除不能または再発胃癌に対するPTX週1回投与方法のprospective study.

方法: PTX 80mg/m²をday 1, 8, 15に点滴静注し4週ごとに繰り返した。主要評価項目は奏効率とした。

結果: 測定可能病変を有する28例の奏効率は23.5%であったが, 中等度腹膜転移例に相当するがん性胸腹水を有する18例のうち, 6例に改善を認めた(33.3%)。次の段階として, 本試験は後述の腹膜転移既治療例を対象とした比較第II相試験(best available 5-FU療法 vs wPTX療法)に発展した。

6) Kitayama J, et al (Oncology. 2010; 78: 40-6)⁶⁾

がん性腹水を有する進行胃癌例に対するS-1併用パクリタキセル経静脈, 腹腔内併用療法の第II相臨床試験。

方法: S-1(JCOG9912と同レジメン)にday 1, 8にPTXを経静脈投与(50mg/m² iv), 腹腔内投与(20mg/m²)を併用し, 3週毎に繰り返した。CTにて求められた腹水量の変化を主要評価項目とした。

結果: 2~4コース終了時において対象例の70%(23/33)に50%以上の腹水の減少を認めた。

4 根拠となった臨床試験の問題点と限界

(1) 軽度腹膜転移例における化学療法

軽度腹膜転移例に関しては, エビデンスの1), 2)を根拠にS-1+CDDPまたはS-1単剤を用いるべきと考えた。しかし, エビデンス1), 2)は腹膜転移例を対象にした試験でないため, このエビデンスをそのまま軽度腹膜転移例に外挿してよいかについてはやや根拠に乏しい。前述のごとく, 他一般的な適応基準を満たす場合に投与を検討することが望ましい。

(2) 中等度腹膜転移例における化学療法

(a) 初回化学療法

エビデンス3), 4)は中等度相当の腹膜転移例を対象とした初回化学療法の報告である。がん性腹水を有する切除不能・再発進行胃癌に対するMF療法の有効性が示唆されたことより, 次期第III相試験としてMF療法と5-FU ci療法の比較が行われた。その結果, 5-FU ci療法が中等度の腹膜転移を有する進行胃癌の標準治療と結論された。しかしながら, その後の検討で, PS(performance status)良好で腸管狭窄による経口摂取困難などの症状を認めないのであれば, S-1あるいはS-1+CDDPも可能ではないかという意見もみられる。

(b) 二次化学療法

エビデンス5)で示したwPTX療法は「初回フッ化ピリミジン系抗がん剤を含む化学療法に不応の腹膜転移を有する進行・再発胃癌に対するbest available 5-FU療法 vs パクリタキセル少量分割療法によるランダム化第II相: JCOG0407試験」に受け継がれ, 2010年のAmerican Society of Clinical Oncology(ASCO)でその結果が発表された。それによると

wPTX 療法の有用性が示唆されており、今後のさらなる展開が期待される。

(c) 腹腔内化学療法

これまで様々な抗がん剤が腹腔内投与されてきたが、明らかな臨床効果は認められなかった。分子量が大きく、脂溶性であるタキサン系抗がん剤は腹腔内投与において、長時間腹腔内に停滞するため腹腔内投与に適しているとされる。エビデンス^{6]}で示すように、小規模試験での有効性が示されているが、現在のところその有用性はまだ確立されていない。

(3) 高度腹膜転移例における化学療法

同対象に対する化学療法は毒性のため一般的には禁忌とされる。しかしながら実臨床において、その安全性から、5-FU protracted venous infusion (5-FU pvi) 療法 (250~300mg/m²/日) を使用する場合もある。一般的には5-FU pvi療法は5-FU ci療法に比べ、さらに毒性が軽微であり、効果も同等以上と考えられている⁷⁾。治療導入の際には高度腹膜転移に対するエビデンス自体がまったく存在しないことを十分に理解しておく必要がある。

5 患者に適応する際の注意点

胃がん腹水例に対する治療はエビデンスが少なく、また抗がん剤の毒性が遷延・重篤化する可能性が高いことから、レジメンの選択ならびにその治療経過には慎重を要する必要がある。

6 コメント

胃がん腹水例に対する治療方針として、患者ごとの病態・病状の理解が重要となる。増悪形式も腸管狭窄の悪化、腹水の増多からPSの急激な低下という状況をたどることが多く、注意深い患者観察が必要である。また、数少ないエビデンスのもと、使用する薬剤 (5-FU, S-1, CDDP, CPT-11, PTX) の性質を熟知したうえで、二次・三次治療を見越した治療方針を立てることも必要と思われる。

■文献

- 1) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 1063-9.
- 2) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008; 9: 215-21.
- 3) Yamao T, Shimada Y, Shirao K, et al. A phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil for advanced gastric cancer with malignant ascites: a report from the gastrointestinal oncology study group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG 9603 Trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2004; 34: 316-22.
- 4) Shirao K, Boku N, Yamada Y, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion (5-FUci) versus methotrexate and 5-FU sequential therapy (MF) in gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2009; 27: 15s.
- 5) 新井達広, 濱口哲弥, 白尾国昭, 他. 前化学療法歴を有する切除不能または再発胃癌に対する paclitaxel 週1回投与法の prospective study. 第42回日本癌治療学会

総会抄録号. 2004; 39: 286.

- 6) Kitayama J, Ishigami H, Kaisaki S, et al. Weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for malignant ascites due to advanced gastric cancer. *Oncology*. 2010; 78: 40-6.
- 7) Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D, et al. A multicentre, randomised phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) 5-fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin C in patients with inoperable oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 2002; 13: 1568-75.

〈平島詳典 白尾国昭〉

4. 切除不能進行胃がんに対する薬物療法の二次治療は必要か？ また、何を選択すればいいのか？

1 序論

二次化学療法とは、切除不能・進行再発がんに対する初回の化学療法（一次化学療法）において腫瘍増悪を認めた後に、新たに開始する化学療法のことを指す。ただし、再発胃がんにおいては術後補助化学療法中や、ある一定期間以内の再発の場合は術後補助化学療法を一次治療とみなし、再発直後の化学療法を意味する。再発までの期間に関しては、これまで24週間以内との意見が大勢であったが、今後の研究結果次第では再発までの期間は修正変更される可能性がある。

2 コンセンサス

二次化学療法に選択すべき薬剤としては、抗腫瘍効果から一次化学療法で用いられていない抗がん剤を用いるのが良好と考えられている。腫瘍学的観点として、一次化学療法で増悪した場合、残存するがん細胞は一次化学療法で用いられた薬剤に対し耐性を獲得したと判断されるからである。ただし、複数の薬剤を併用することで相乗効果が期待されるか、効果の期待できる薬剤数が残り少ない場合に限っては、例外的に同一薬剤でも投与方法を変更したり、併用薬剤を変更したりして再投与を行うこともありうる。

また、切除不能・進行再発がんに対する化学療法に関しては、臓器転移型、腹膜転移型に分類され、それぞれに治療戦略が立てられることが一般的である。

3 エビデンス

1) Ohtsu A, et al (J Clin Oncol. 2003; 21: 54-9)¹⁾

目的: 一次治療として、フルオロウラシル (5-FU) 持続静注法 (5-FUci) を control arm, 5-FU+シスプラチン併用療法 (FP) および UFT+マイトマイシン-C 併用療法 (UFTM) を試験治療群として、標準治療を検討。

対象: 切除不能・術後再発進行胃がん患者 (1992~1997)。

方法: 日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group; JCOG) 消化器がん内科グループにおける大規模無作為化比較試験 (JCOG9205 試験)。

結果: 登録280名で、FP療法は5-FUciと比較して、奏効率 (response rate; RR) は11% vs 34%、無増悪生存期間 (progression free survival; PFS) 1.9カ月 vs 3.9カ月と良好だったにもかかわらず、主要評価項目である全生存期間 (overall survival; OS) 7.1カ月 vs 7.3カ月と差が認められなかった。5-FUciは血液毒性などが明らかに少なく、今後もコントロールとすべきであるとの結論が得られた。

2] Boku N, et al (Lancet Oncol. 2009; 10: 1063-9)²⁾

目的: 一次治療として、5-FUci を control arm、試験治療群として CPT-11+シスプラチン併用療法 (CP) の優越性および S-1 療法の非劣性を検討。

対象: 切除不能・術後再発進行胃がん患者 (2000~2006)。

方法: JCOG 消化器がん内科グループにおける大規模無作為化比較試験 (JCOG9912 試験)。

結果: 登録 704 名で、5-FUci、CP 療法、S-1 療法は、主要評価項目である OS はそれぞれ 10.8 カ月、12.3 カ月、11.4 カ月であり、5-Fuci に対する CP 療法の優越性は検証されなかったが、S-1 療法の非劣性は検証された。

3] Takashima A, et al (J Clin Oncol. 2010; 28: 7s, suppl; abstr 4061)³⁾

目的: JCOG 9205, JCOG 9912 試験の患者背景を調整したうえで、JCOG 9912 試験の予後が良好であるかどうかを評価し、二次治療と初回治療不応後の OS との関連を検討。

対象: JCOG 9205, JCOG 9912 の両試験で 5-FU 持続静注療法群に割付けられた症例。

方法: 年齢 (<65/≥65)、性別 (男/女)、PS (0/1/2)、肉眼型 (0/1/2/3/4/5)、組織型 (分化型/未分化型)、胃切除の有無、標的病変の有無、腹腔転移の有無、転移臓器個数 (0/1/2) を調整因子として、OS、治療成功期間 (time to treatment failure: TTF)、初回治療終了後の OS (OS-TTF)、二次治療の施行率とレジメンを評価する。

結果: JCOG 9205 試験のうち 89 例、JCOG 9912 試験のうち 230 例が解析対象で、それぞれの OS は 204 日、327 日 (HR=0.63, 95%CI: 0.49-0.81)、TTF は 60 日、72 日 (HR=0.83, 95%CI: 0.65-1.08)、OS-TTF は 128 日、205 日 (HR=0.63, 95%CI: 0.49-0.82) であった。患者背景を調整した HR は OS が 0.74 (95%CI: 0.56-0.99)、TTF が 0.95 (95%CI: 0.73-1.26)、OS-TTF が 0.76 (95%CI: 0.57-1.01) であった。二次治療施行症例はそれぞれ 46 例 (52%)、190 例 (83%) で、二次治療未施行例の HR は OS が 1.29 (95%CI: 0.71-2.34)、TTF が 0.92 (95%CI: 0.51-1.65)、OS-TTF が 1.37 (95%CI: 0.74-2.53)、二次治療施行例の HR は OS が 0.61 (95%CI: 0.43-0.87)、TTF が 0.85 (95%CI: 0.60-1.22)、OS-TTF が 0.66 (95%CI: 0.46-0.95) であった。これらの結果から二次治療が OS-TTF の延長に寄与した可能性が示唆された。

4] Thuss-Patience PC, et al (J Clin Oncol. 2009; 27: 15s, suppl; abstr 4540)⁴⁾

目的: 最良支持療法 (Best Supportive Care; BSC) を control arm、CPT-11 を試験治療群として、二次化学療法の有用性を検討。

対象: すでに一次化学療法が行われ、増悪が確認された切除不能・術後再発進行胃がん患者 (2002. 10~2006. 12)。

方法: 二次治療での CPT-11 vs BSC との無作為化比較試験 (ドイツの AIO グループ)。

結果: 40 例が登録され, CPT-11 群 (21 例) と BSC 群 (19 例) に割付けられたが, 目標登録症例数 120 例への集積が進まなかったことから, 本試験は目標症例数集積前に登録中止された。主要評価項目である OS は, CPT-11 群 4.1 カ月, BSC 群 2.8 カ月で, CPT-11 群において有意な延長を認めた [$p=0.023$, HR: 0.48 (95% CI: 0.25-0.92)].

5) Takiuchi H, et al (J Clin Oncol 2010; 28: 7s, suppl; abstr 4052)⁵⁾

目的: 腹膜播種を伴う切除不能・術後再発進行胃がんに対する標準的二次化学療法を検討。

対象: 一次化学療法として行われたフッ化ピリミジン系薬剤で増悪が確認され, 腹膜播種を伴う切除不能・術後再発進行胃がん患者 (2005. 7~2008. 12)

方法: 腹膜播種型に対する二次治療の best available 5-FU 療法と weekly パクリタキセル (WP) 療法の無作為化比較第 II 相試験 (JCOG0407 試験)。

結果: 主要評価項目である OS は一次治療と異なる投与方法を用いた best available 5-FU 群 (FU), WP 群ともに 7.7 カ月と有意差を認めなかったが, 副次評価項目である PFS は FU 群の 2.4 カ月に対し, WP 群は 3.7 カ月 (HR=0.568, 95% CI 0.369-0.873, $p=0.0044$) と有意差を認めた。

6) Kodera Y, et al (Anticancer Res. 2007; 27(4C): 2667-71)⁶⁾

目的: 切除不能・術後再発進行胃がんに対する二次化学療法として WP 療法の安全性と有効性を検討。

対象: 一次化学療法が行われた切除不能・術後再発進行胃がん患者。

方法: 二次治療としての WP 療法の第 II 相試験。

結果: 45 名が登録され, 主要評価項目である RR 16% で, 病状制御率 64%, PFS 2.6 カ月, OS 7.8 カ月と比較的良好で, Grade 3 以上の毒性は 16% と認容性が高い成績が報告された。

これまでに二次化学療法以降での生存期間の延長を示した臨床第 III 相試験成績は存在しな

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

かった。しかし, 臨床第 II 相試験での PFS の延長, レトロスペクティブ研究における PFS および OS の良好な報告から, 二次化学療法が生存期間の延長に寄与していることが示唆されていた。また, 一般臨床場において十分な差を実感できることから BSC との比較検証は必要なく, 臨床試験は実施困難と考えられていた。それゆえ, 本邦では一次化学療法が不応となり, PS などの条件が整えば, 以前から二次化学療法はすでに多くの対象患者に行われていた。

エビデンス 1) は, 臨床第 III 相試験である。この結果, 一次化学療法が良好な PFS を示しても, 低い毒性であれば, 二次以降の治療により OS が同等となり, これまでの予想通り二次治療による生存への寄与が示唆された。

エビデンス 2) は, 臨床第 III 相試験である。この結果, 9205 試験と比較するといずれの治

1. 消化管がん

NCOPY 498-02246

療においても OS の延長が認められ、その要因として二次治療への移行率、二次治療の有効性、患者背景の差異などが示唆された。

エビデンス 3] は、JCOG9205 と 9912 の 2 つの臨床第 III 相試験の統合解析である。この統合解析結果では、二次治療における OS への関与は大きく、二次治療の意義がある可能性が示唆された。JCOG 9912 試験で二次治療開始時に PS が良好であった可能性や、より早期に一次治療中止の判断がなされた可能性などの要因も否定はできないが、これら 2 つの試験では有効な化学療法薬剤数が異なっており、二次治療の有効性を最も大きく左右した可能性が高いと考えられる。

エビデンス 4] は、二次化学療法としての CPT-11 と BSC との無作為化比較試験である。予定登録症例数 120 例のうち、40 例で試験中止となってしまったにもかかわらず、主要評価項目の OS で CPT-11 群において統計学的に有意な延長を認めた。エビデンス 1] と 2] の結果を補填するような結果であり、これらの結果から、胃がん二次化学療法を行うことのコンセンサスが得られたと考えられ、CPT-11 は二次治療での有用性が示唆される。

エビデンス 5] は、腹膜播種型に対する二次治療の無作為化比較第 II 相試験である。この結果から、腹膜播種型の二次治療として WP 療法の有効性が示唆されるが、OS では両群間の差は認められなかった。FU 群の三次治療として WP が 67% にクロスオーバーでの治療がなされており、後治療による影響から OS での差が出なかったのではないかと推測される。

エビデンス 6] は、測定可能病変をもつ対象に対する二次治療の第 II 相試験である。臓器転移型に関しても二次治療として WP 療法の安全性と有効性が報告されている。

5 本邦の患者に適応する際の問題点

二次化学療法としての標準治療は確立していないが、その候補として、CPT-11 もしくは WP 療法が考えられている。現在わが国で行われている CPT-11 vs WP の無作為化比較試験 (WJOG4007G) の登録が終了し、観察期間中であり、その結果次第では胃がんの二次・三次化学療法に関する貴重な情報が得られる可能性がある。腹膜播種型でも胸腹水や通過障害がなければ、CPT-11 療法も施行可能であるが、治療中の病状増悪には注意を要する。腹膜播種型では二次および三次治療のいずれかで WP 療法を行うことが現時点では推奨される。

6 コメント

HER2 陽性胃がんに対しては、ToGA 試験で一次化学療法としてのトラスツズマブ併用療法の有用性の報告がなされており、今後術後補助化学療法や二次治療なども異なる治療戦略が行われるようになる可能性が推測される。

■文献■

- 1) Ohtsu A, Simada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). J Clin Oncol. 2003; 21: 54-9.
- 2) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of

- irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1063-9.
- 3) Takashima A, Boku N, Kato K, et al. Survival prolongation after treatment failure in patients with advanced gastric cancer (AGC): Results from combined analysis of JCOG9205 and JCOG9912. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 7s (suppl: abstr 4061).
 - 4) Thuss-Patience PC, et al. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as 2nd-line therapy in gastric cancer: A randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol.* 2009; 27: 15s (suppl: abstr 4540).
 - 5) Takiuchi H, Fukuda N, Boku N, et al. Randomized phase II study of best-available 5-fluorouracil (5-FU) versus weekly paclitaxel in gastric cancer (GC) with peritoneal metastasis (PM) refractory to 5-FU containing regimens (JCOG0407). *J Clin Oncol.* 2010; 28: 7s (suppl: abstr 4052).
 - 6) Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, et al. A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric cancer (CCOG0302 study). *Anticancer Res.* 2007; 27 (4C): 2667-71.

〈吉田元樹 瀧内比呂也〉