

の中心的役割を担っていたが、2003年のASCOにおいてDCF(ドセタキセル+シスプラチン+5-FU)とFPを比較した第III相試験(V325試験)の結果が報告され、奏効率で37% vs. 25%, MSTでは9.2か月 vs. 8.6か月とFPと比較しDCFが有意に予後を延長する結果が示された⁵⁾。FPに対する優越性を示したDCFは、現在米国において有用な治療法の1つとして位置づけられているが、その毒性の強さから標準治療として世界的なコンセンサスを得るには至っていない。また、韓国ではFPとXP(Xeloda[®]; カベシタピン+シスプラチン)の比較試験(ML17032試験)が行われ、FPに対する非劣性が証明されたことにより、XPはFPと同様に切除不能進行胃がんに対する標準治療に準ずる治療法の1つとして位置づけられている⁶⁾。わが国においては、JCOG9205試験においてFPが5-FU単剤療法に対し、奏効率や無増悪生存期間(progression free survival; PFS)では上回ったものの、MSTがFPで7.3か月と5-FUで7.1か月とほぼ同等であったり、そのため2007年に新たなエビデンスが構築されるまで、わが国では5-FU持続静注をリファレンスアームとする比較試験が行われていたが、日常診療では明確な標準治療がないまま混沌とした状態が続いていた。

REAL-2試験について

このように、それぞれの地域において胃がんに対する標準治療の構築が検討されてきたものの、一方で世界的にコンセンサスが得られる標準治療はまだ確立されていないのが現状であるといえる。本稿の主題である進行胃食道がんに対するカベシタピンとオキサリプラチンを含む4群の3剤併用療法レジメンに関する英国多施設共同研究グループによる第III相試験(以下、REAL-2試験)も、上述したように切除不能進行胃がんに対するECFが欧州における標準治療の1つとして広く用いられているという背景から実施された比較試験であり、少なくともわが国においてECFが実地臨床で頻用される標準治療ではないところに注意せねばならない。また、わが国における食道がんのほとんどが扁平上皮がんであるのに対し、欧米ではその多くが腺がんであるが、これら食道がんがこの試験(REAL-2試験)の対象に含まれていること

にも注意が必要である。

REAL-2試験は、欧州において進行胃食道がんの治療に広く用いられているECFのうち、エビルピシンをベースとして、シスプラチンに対するオキサリプラチンの非劣性、また5-FUに対するカベシタピンの非劣性を検証することを目的とした無作為化第III相比較試験である⁷⁾。化学療法歴を有さない局所進行または転移性の食道がん、胃・食道接合部がん、胃がん症例で、主要臓器機能が保持され、ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)のPS(performance status)0-2である症例を対象とした。治療は4レジメン(ECF, ECX, EOF, EOX)で、すべての群でエビルピシン(E)が投与され、プラチナ製剤としてシスプラチン(C)またはオキサリプラチン(O)が、フッ化ピリミジン製剤として5-FU(F)もしくはカベシタピン(X)が投与される2×2デザインで行われた(図1)。登録症例は、PS, stage, 施設を層別化因子として、無作為に各治療群に割り付けられていた。

この試験における主要評価項目は全生存期間であり、シスプラチンに対するオキサリプラチン、また5-FUに対するカベシタピンの非劣性を証明するデザインが用いられ、副次的評価項目としてPFS, 奏効率, 毒性, QOL(quality of life)などが用いられた。ハザード比の95%信頼区間の上限が1.23を超えないことを有意水準0.05, 検出力80%で証明するために、各群250例で計1,000例の登録が必要とされた。

2000年6月から2005年5月の間に計1,002例が登録され、患者背景に偏りなく4群に割り付けがなされた。964例で実際に投与がなされ、そのうち77%が転移性、23%が局所進行例であった。原発巣は胃が40%、食道が34%、胃食道接合部が26%であり、組織型では腺がんが88%と多数を占めていた。

奏効率は、ECF 40.7%, ECX 46.4%, EOF 42.4%, EOX 47.9%と各群において統計学的に有意な差は認められなかった。主要評価項目の全生存期間におけるintention-to-treat解析では、オキサリプラチン使用群(EOF, EOX)のシスプラチン使用群(ECF, ECX)に対する非劣性、およびカベシタピン使用群(ECX, EOX)の5-FU使用群

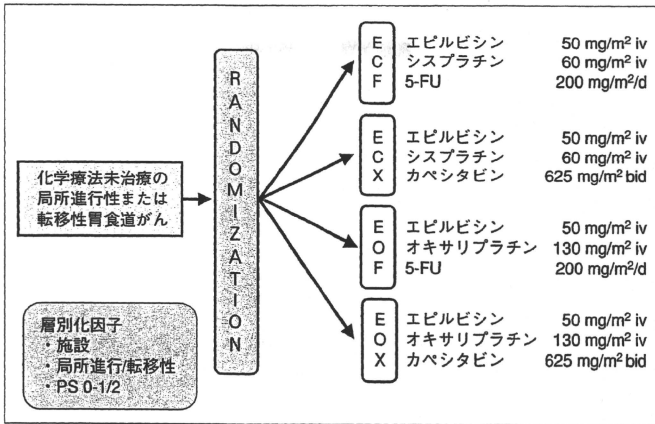


図1 試験デザイン(文献⁷⁾より引用改変)

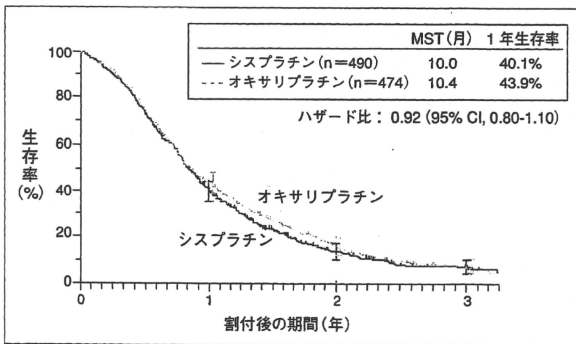


図2-A プラチナ薬剤の比較(シスプラチン vs. オキサリプラチン)
(文献⁷⁾より引用改変)

(ECF, EOF)に対する非劣性が証明された(図2-A, B)。また、副次的解析として行われたレジメンごとの生存比較では、EOXが標準治療であるECFと比較して、MSTで11.2か月 vs. 9.9か月と有意に生存期間の延長が認められた(図3)。

毒性に関しては、シスプラチン使用群においてgrade 3以上の好中球減少、脱毛および血栓塞栓症が有意に多く、オキサリプラチン使用群ではgrade 3以上の末梢神経障害と下痢が有意に多く認められた。また、オキサリプラチン使用群ではシスプラチン使用群と比較して、血清クレ

アチニン値がより低値であり、腎毒性が軽いことが示された。治療群ごとに異なる毒性のプロファイルが認められており、主な毒性に関して表1にまとめを示す。また、副次的評価項目であるQOLに関しては、治療群間で有意な差はなかった。

この結果から、進行胃食道がんに対してシスプラチンをオキサリプラチンに、5-FUをカペシタビンへとそれぞれ代替可能であることが示唆された。このREAL-2試験および前述したML17032試験の結果から、欧州委員会は2007年3月にカ

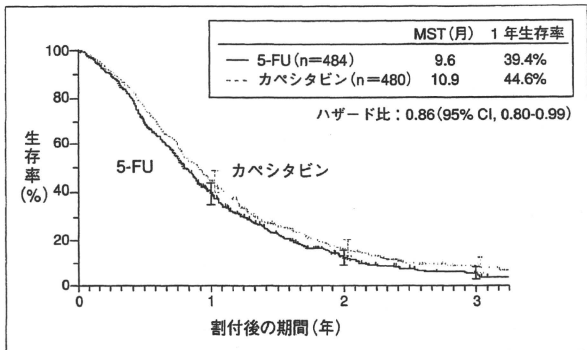


図 2-B フッ化ピリミジン系薬剤の比較(5-FU vs. カペシタビン)
(文献⁷⁾より引用改変)

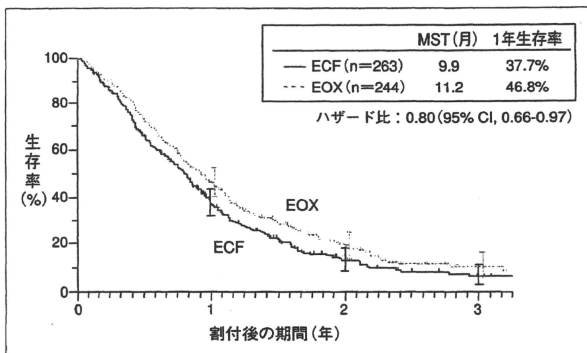


図 3 ECFとEOXの比較(文献⁷⁾より引用改変)

表 1 REAL-2試験における主な毒性(grade 3/4)

	ECF	ECX	EOF	EOX
<u>血液毒性(%)</u>				
好中球減少	41.7	51.1	29.9	27.6
貧血	13.1	10.5	6.5	8.6
血小板減少	4.7	4.8	4.3	5.2
発熱性好中球減少症	9.3	6.7	8.5	7.8
<u>非血液毒性(%)</u>				
下痢	2.6	5.1	10.7	11.9
悪心・嘔吐	10.2	7.7	13.8	11.4
手足症候群	4.3	10.3	2.7	3.1
末梢神経障害	0.4	1.7	8.4	4.4
脱毛(grade 2)	44.2	47.4	27.7	28.8

(文献⁷⁾より引用改変)

ペシタピンとプラチナ製剤の併用療法を切除不能・進行胃がんに対する第一選択の1つとして承認している。以上、これらの新規抗がん剤(カペシタピン, オキサリプラチン)を用いたEOXは、現在欧州における標準治療の1つとして考えられている。

わが国の胃がん化学療法の現状

わが国においても、消化器がん化学療法におけるkey drugである5-FUを中心とした臨床試験が展開されてきた。上述したJCOG9205試験において、FPが5-FU単剤療法に対し、奏効率やPFSでは上回ったものの、生存期間の有意な延長を示すことができず、毒性は明らかにFPが強いという結果であった。この結果より、5-FU単剤療法がわが国における標準治療と位置づけられるべきであった。しかしながら、5-FU単剤療法の高い安全性には一定の評価がなされるものの、効果が不十分であるという認識から新規の経口フッ化ピリミジン製剤であるS-1, CPT-11, タキサン系抗がん剤などの新規抗がん剤を用いた治療が第III相試験の結果を待つことなく、実地臨床においては広く行われていたものと考えられる。このように、わが国においてさまざまな治療法が錯綜してきた中で、2007年のASCOにおいてわが国から2つの第III相試験の結果が報告され、切除不能・進行胃がんに対する化学療法は新たな局面をむかえるに至った。

その1つであるJCOG9912試験は、JCOG9205試験の結果をもとに5-FU単剤療法をコントロールアームとし、S-1の5-FUに対する非劣性、さらにはシスプラチン+CPT-11の5-FUに対する優越性を検討するデザインで行われ、登録症例数が700例を超える大規模な第III相試験であった⁹⁾。奏効率は5-FU単剤療法群9%、S-1療法群28%、シスプラチン+CPT-11併用療法群38%であり、主要評価項目であった全生存期間では、5-FU単剤療法群のMST 10.8か月に対して、S-1療法群が11.4か月と非劣性が証明された($P < 0.001$)⁹⁾が、シスプラチン+CPT-11併用療法群のMSTは12.3か月であり、統計学的に5-FU単剤療法に対する優越性は示されなかった($P = 0.055$)。

同じ2007年のASCOにおいて、S-1療法とシス

プラチン+S-1併用療法とを比較する第III相試験(SPIRITS試験)の結果が報告された⁹⁾。この試験は、S-1療法に対するシスプラチン+S-1併用療法の全生存期間における優越性を検証する目的で実施され、各群の内訳はS-1療法群150例、シスプラチン+S-1併用療法群148例であった。主要評価項目である全生存期間では、S-1療法群の11.0か月に対して、シスプラチン+S-1併用療法群が13.0か月と有意に生存期間を延長した($P = 0.037$)。また、毒性においてはシスプラチン+S-1併用療法群でgrade 3以上の好中球減少(40%)、貧血(26%)、食欲不振(30%)などが認められたが、海外において標準治療に準ずる治療法とされるFPやDCFと比較し、主な毒性の発現頻度が低いことから忍容性の高い治療法と考えられた。

さらに、2008年のASCO-GIでは、わが国からS-1単剤療法に対するS-1+CPT-11併用療法の優越性を検証する比較第III相試験の結果が報告された¹⁰⁾。生存期間は、S-1単剤に対しS-1+CPT-11併用療法でMSTの延長傾向が認められたものの(S-1: 10.5か月 vs. S-1+CPT-11: 12.8か月)、統計学的な有意差は証明できなかった($P = 0.233$)。しかしながら、この試験ではcensored caseが解析時点で22%も存在しており、今後最終解析が予定されている。

JCOG9912試験でS-1の5-FUに対する非劣性が示され、SPIRITS試験においてS-1に対するシスプラチン+S-1併用療法の優越性が認められたことから、切除不能・進行胃がんに対するわが国における現時点での標準治療はシスプラチン+S-1併用療法であると考えられている。現在、FPに対するシスプラチン+S-1併用療法の優越性を検証するグローバル試験であるFLAGS(First Line Advanced Gastric cancer Study)の登録がすでに終了しており、結果が近々報告される予定である。この試験の結果により、シスプラチン+S-1併用療法の胃がん化学療法における世界的な位置づけが明確になるものと思われる。

REAL-2試験の結果が国内胃がん診療へもたらす影響

REAL-2試験により、進行胃食道がんに対する化学療法においてシスプラチンをオキサリプラ

チンに、5-FU をカペシタピンへとそれぞれ置き換えることが可能であることが示唆された。オキサリプラチンはシスプラチンと異なり腎毒性が軽度であるため大量輸液を必要とせず、入院期間の短縮など患者の負担軽減が期待できる。また、カペシタピンは5-FUと同じくフッ化ピリミジン系の抗がん剤であるが、経口剤であるため利便性が高い。これら2つの新規抗がん剤を用いたEOXが、従来の標準治療の1つと考えられてきたECFに対し、全生存期間の有意な延長を示したことから、今後EOXも標準治療の1つとして位置づけられるものと思われる。オキサリプラチン、カペシタピンともに胃がん化学療法における有用な薬剤であることは、この試験の結果からも明らかではある。しかしながら、そもそもECF自体が世界的にコンセンサスの得られた標準治療とは言い難いことから、この試験の結果からEOXを進行胃がんに対する世界的な標準治療であると解釈することはできない。

わが国では、胃がん領域においてオキサリプラチン、カペシタピンともに承認されておらず、現段階でこれらの薬剤を実地臨床に導入することは不可能であり、臨床試験レベルでの開発が進行中である。シスプラチン+S-1併用療法のシスプラチンをオキサリプラチンへと置き換えたSOX療法の第II相試験が登録終了し、現在解析中である。今後はシスプラチン+S-1 vs. SOXといった第III相試験などにより、胃がん化学療法におけるオキサリプラチンの位置づけがなされていくであろう。また、カペシタピンは5-FUの毒性を軽減し、腫瘍選択性に優れた経口フッ化ピリミジン系抗がん剤であるが、わが国の胃がん化学療法における臨床開発は同じく経口フッ化ピリミジン系抗がん剤であるS-1を中心として進行しており、現段階でカペシタピンがその位置に取って代わることは難しい。しかしながら、これまで大腸がんなどを対象とした多くの臨床試験において、5-FUに対する非劣性が確認されている有望な薬剤であることに間違いはなく、現在進行中であるカペシタピンベースのレジメンに分子標的治療薬の上乗せ効果を検証するグローバル試験の結果によっては、わが国の胃がん化学療法においても重要な位置づけを担う薬

剤となるかもしれない。

おわりに

最近の分子生物学の進歩にはめざましいものがあり、大腸がん同様に胃がん領域においても分子標的薬剤との併用療法が標準治療となる時代もそう遠くないであろうと思われる。その際、ベースとなる化学療法のレジメンが国や地域により異なるようであれば、結果の解釈を困難にしてしまう可能性がある。そのような混沌とした状況を回避するためにも、今後世界的にコンセンサスが得られるようなスタンダードレジメンの構築が急務である。

文 献

- 1) Ohtsu A, Shimada 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.
- 2) MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med* 1980 ; 93 : 533.
- 3) Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin—a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 827.
- 4) Waters JS, Norman A, Cunningham D, et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999 ; 80 : 269.
- 5) Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4991.
- 6) Kang Y, Kang WK, Shin DB, et al. Randomized

- phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): efficacy and safety results. ASCO Annual Meeting Proceedings 2006 : abstract LBA4018.
- 7) Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophago-gastric cancer. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 36.
- 8) 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). *ASCO Annual Meeting Proceedings 2007* : abstract LBA4513.
- 9) 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.
- 10) Imamura H, Iishi H, Tsuburaya A, et al. Irinotecan plus S-1 (IRI-S) versus S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer : results of a randomized phase III study (GC0301/TOP-002). *Proc ASCO-GI* : 72s (abstract # 5).

* * *

小腸型 Crohn 病の経過中に直腸癌を併発した 1 例

片岡淳朗¹⁾ 那須淳一郎¹⁾ 筑木隆雄¹⁾ 梶原猛史¹⁾ 森脇俊和¹⁾
仁科智裕¹⁾ 松原 寛¹⁾ 堀伸一郎¹⁾ 谷水正人¹⁾ 西村理恵子²⁾

1) 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 消化器内科,
2) 同 臨床検査科

要 旨

症例は 50 歳男性。20 歳頃から痔の手術を繰り返しており、30 歳で小腸型 Crohn 病と診断された。直腸狭窄のため 48 歳時 S 状結腸双孔式人工肛門造設術、49 歳時穿孔と出血のため回腸部分切除術を受けた。肛門痛が続くため精査すると、下部直腸から肛門にかけ狭窄があり生検で中分化型腺癌であった。CT 及び MRI で同部に 7.5 cm 大の境界不明瞭な腫瘤を認め、stage IIIa の直腸癌と診断し、化学放射線療法後に骨盤内臓全摘術を施行した。術後病理所見で周辺臓器への浸潤と切除断端に癌を認め、術後 2 カ月で腸閉塞をきたし死亡した。

Key words Crohn 病／直腸癌／痔瘻／化学放射線療法

I 緒 言

近年、炎症性腸疾患の罹患率は増加の一途をたどっている。潰瘍性大腸炎の長期罹患例では癌化の合併は少なくないが、Crohn 病を背景に発生する大腸癌症例の報告は未だに少ない。本邦では 1983 年から 2007 年に 46 例が報告されている (医学中央雑誌, key word: Crohn 病, 大腸腫瘍)。特に肛門管や痔瘻に癌を併発した場合、診断は困難であり、進行した状態で発見されることが多い¹⁾。

II 症 例

患者: 50 歳, 男性。
主訴: 肛門痛。

既往歴: 20 歳頃から痔の手術を繰り返す。
家族歴: 両親; C 型肝炎。

現病歴: 30 歳の時、下血を契機に精査され小腸に縦走潰瘍を認め、小腸型 Crohn 病と診断された。痔瘻に伴う肛門狭窄により排便困難と肛門痛が持続するため、他院で平成 14 年 9 月 3 日に S 状結腸双孔式人工肛門造設術を施行した。その後も肛門痛が改善せず、頻回に鎮痛剤を使用していた。平成 15 年 1 月 11 日、小腸潰瘍の穿孔と出血のため緊急回腸部分切除術を受けた。切除標本に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫と、縦走し多発する不整形潰瘍を認めた。

術後も肛門痛が続き、新たな症状として硬結、痔瘻分泌物の出現があった。同年 4 月に CEA が 24.2 ng/ml と高値であったため、人工肛門から直腸狭窄部の内視鏡下生検を行ったが、悪性所見は得られなかった。また痔瘻分泌液細胞診においても同様の結果であった。しかし同年 8 月には CEA が 165.5 ng/ml と更に上昇し、再度直腸狭窄部の内視鏡下生検を施行したところ中分化型腺癌と診断されたため、精査加療目的にて同年 9 月 17 日当院に紹介入院となった。

Gastroenterol Endosc 2008; 50: 22-6.

Junro KATAOKA

A Case of Rectal Cancer in Crohn's Disease.

別刷請求先: 〒 791-0280 愛媛県松山市南梅本町甲 160

独立行政法人国立病院機構四国がんセンター
消化器内科 那須淳一郎

Table 1 入院時検査成績.

血液検査		ALT	9 IU/l
WBC	7600 / μ l	ALP	235 IU/l
RBC	378×10^4 / μ l	γ -GTP	20 IU/l
Hgb	10.6 g/dl	LDH	226 IU/l
Hct	34.6 %	T. cho	176 mg/dl
MCV	91.5 fl	BUN	18.6 mg/dl
MCH	28 Pg	Cr	0.58 mg/dl
Plt	12.5×10^4 / mm^3	Na	143 mEq/l
PT	42.8 %	K	3.3 mEq/l
生化学検査		Cl	104 mEq/l
TP	5.6 g/dl	CRP	0.20 mg/dl
Alb	3.1 g/dl	腫瘍マーカー	
T. Bil	0.4 mg/dl	CEA	248 ng/ml
AST	12 IU/l	CA19-9	67275 U/ml

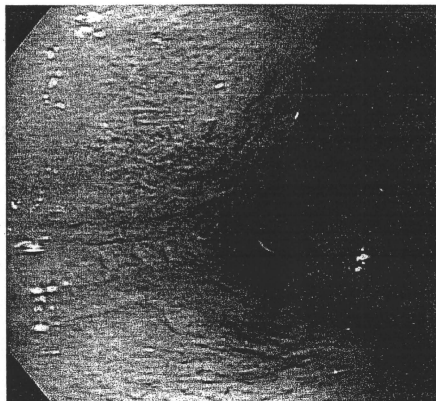


Figure 1 Upper gastrointestinal endoscopic view revealed a bamboo joint-like appearance in the lesser curvature of the upper gastric body.

入院時現症：身長 165.3 cm, 体重 50.0 kg, 体温 37.1°C, 血圧 124/70 mmHg, 脈拍 79/分・整, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄疸なし, 表在リンパ節を触知せず. 腹部は平坦・軟で圧痛なく腫瘤を触知せず, 手術痕あり. 左下腹部に人工肛門の造設あり. 肛門周囲皮膚に発赤・圧痛あり, 痔瘻からの粘液状の分泌物あり.

入院時検査成績：軽度の貧血, プロトロンビン時間の低下, 低カリウム血症, CEA・CA19-9 の上昇を認めた (Table 1).

上部消化管内視鏡検査 (入院 70 日目)：胃噴門部小弯に竹の節様外観を認めた (Figure 1). 同部より生検を行ったが, 肉芽腫は認めず, また食道・十二指腸には特記所見は認めなかった.

下部消化管内視鏡および造影検査 (入院 6 日目)：肛門狭窄のため人工肛門から直腸側に内視鏡を挿入した. 下部直腸に 6 cm にわたる全周性の狭窄があり, 内部には大小不同の隆起を認めた (Figure 2-a, b). 同部からの生検組織は中分化型腺癌であった. なお口側の結腸には活動性の Crohn 病所見は認めなかった.

腹部造影 CT (入院 9 日目)：下部直腸から肛門にかけて 7.5 cm 大の境界不明瞭な腫瘤を認め, 腫瘤は腎部脂肪織および前立腺へ浸潤していた (Figure 3). リンパ節転移や遠隔転移は認めなかった. MRI も同様の所見であった.

以上の所見より根治手術は困難であると考え, まず化学放射線療法を施行した上で再度, 手術を検討する予定とした.

癌性疼痛に対しオピオイドの投与を開始し, 10 月 6 日から 5-FU 持続点滴 (400 mg/m²/日 × 5 日, 1 週毎) と放射線照射 (計 38 Gy; 2 Gy/Fr × 19 Fr) による化学放射線療法を開始した. 放射線照射と化学療法 4 コース後の CT では若干の腫瘤の縮小を認めたが, 他臓器浸潤の所見は改善されなかった. 化学療法の追加を考えたが患者と家族の強い希望があり, 癌性疼痛の軽減・腫瘍の縮小・腫瘍出血の予防を目的として, 12 月 1 日骨盤内臓全摘術を施行した.

手術所見：腹会陰式直腸切断術を施行. さらに膀胱と前立腺を全摘出し, 尾骨の一部を合併切除した. 術中凍結迅速病理標本で断端陽性であり, 根治切除不能と判断し, 追加切除は行わなかった (Figure 4-a).

病理組織学的所見：3 型直腸癌, 中分化型腺癌, T4 ai (前立腺, 膀胱, 精囊, 皮膚) N1, H0, P0, CY0, M0. 痔瘻の内面と思われる肉芽組織の周囲に腺癌組織を認めたが, 巨大腫瘍であったため痔瘻開口部が肛門管や肛門陰窩にあったか, あるいは痔瘻より口側の腸管に原発癌が発生したかは不明であった (Figure 4-b). なお直腸の手術標本中には典型的なクローン病の所見は認めなかった.

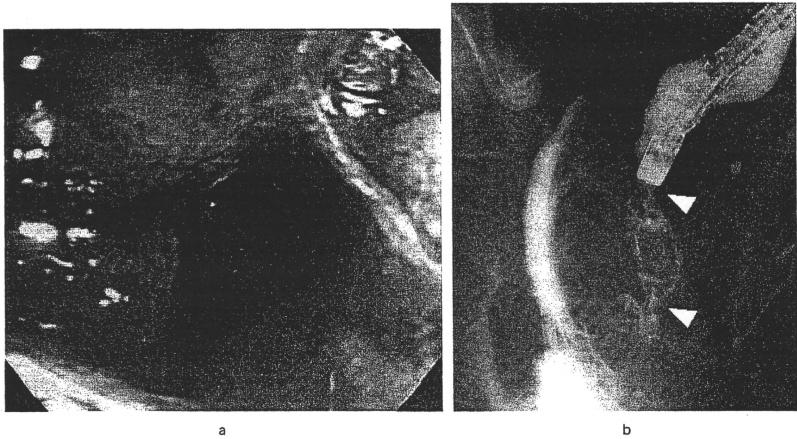


Figure 2

a : Colonoscopic view of the lower rectum shows stenosis and irregular elevated lesion behind it.
b : X-ray graphy was performed concurrently. Stenosis was extended as 6cm in length (between arrows).



Figure 3 Enhanced abdominal CT scan showed a 7.5cm tumor with unclear margin.

術後経過：一時退院ののち追加の化学療法を予定していた。しかし全身状態が悪化し、腸閉塞で近医に入院、平成16年2月5日術後2カ月で死亡した。

III 考 按

Crohn病に大腸癌を合併する頻度は潰瘍性大腸炎に比べて低いと言われてきたが、欧米の報告によるとCrohn病患者における大腸癌罹患危険率は一般健常者の2倍から20倍、小腸癌の危険率は27倍とされている^{2),3)}。Crohn病患者全体に対

する大腸癌の合併頻度は、Choiらは0.9%⁴⁾、Ekblomらは0.6%⁵⁾と報告している。また、Canavanらは欧米のMeta-analysisから10年累積大腸癌罹患率が2.9%であったと報告している⁶⁾。われわれが医学中央雑誌をCrohn病、大腸腫瘍のkey wordで検索したところ、1983年から2007年に46例の報告があった(会議録を除く)。水島ら⁷⁾は本邦のCrohn病に合併した大腸癌44例を集計し、①癌発症時の年齢が通常の大腸癌と比較して若い、②Crohn病の病脳期間が10~20年の長期経過例が多い、③粘液癌の比率が高いなどの特徴を挙げ、欧米と同様の傾向があるとしている。一方、欧米では潰瘍性大腸炎と同様にCrohn病でも高率にdysplasiaを合併するとされている⁸⁾、本邦ではdysplasiaの報告は稀である^{2),9),10)}。ちなみに癌はCrohn病の活動性部位に一致して発生することが多いとされている^{7),11)}。

欧米ではCrohn病症例の中でも長期経過例、瘻孔、人工肛門造設やバイパス手術により空置された腸管が癌化のハイリスクと考えられている²⁾。Kyらは痔瘻を合併するCrohn病の0.7%に痔瘻癌が発生したと報告している¹²⁾。一般的な痔瘻癌の特徴として、①少なくとも10年以上の痔瘻歴がある、②痔瘻部分に疼痛や硬結がある、③mucin様の分泌がある、④直腸肛門に原発性の癌が存在

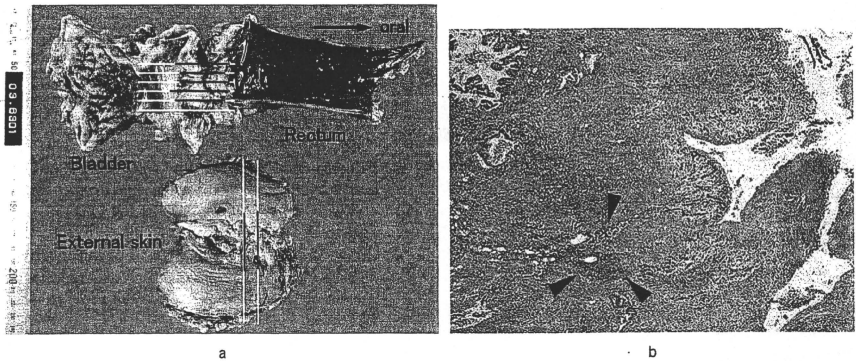


Figure 4

- a: Macroscopic findings of the resected specimen. The primary cancer was located in lower rectum and anal and invaded into prostate, bladder, seminal vesicle, and skin. Red lines show the area of lesion.
- b: Histological diagnosis was moderately differentiated adenocarcinoma. Cancer cells were seen in the granulation tissue in the anal fistula (between arrows).

しない、⑤痔瘻の原発口が肛門陰窩または肛門管にあることなどが挙げられる。本邦の痔瘻癌の組織型は粘液癌が 63.4%，腺癌が 23.3%，扁平上皮癌が 10.0%，印環細胞癌が 3.3%と報告されている¹³⁾。自験例は痔瘻から癌が発生した可能性はあるものの、診断時の腫瘍径が大きかったために病理組織検査より痔瘻から癌が発生したことを証明する所見は得られなかった。

Crohn 病に合併する大腸癌は、背景粘膜に炎症所見を認めるために早期発見が困難であり、そのため高度に進行して発見されることが多く、予後不良な症例が多い¹⁴⁾。近年の Crohn 病患者の増加および罹患年数の長期化を考えると、今後の癌合併例の増加が予想され、早期診断がますます重要になると考えられる。

Crohn 病を背景に発生する癌を強く疑う場合は、自験例で試みたように癌と診断されるまで生検を繰り返し行うことが必要である。Crohn 病に合併する大腸癌のサーベイランスの方法として、色素内視鏡を用いた微細病変の拾い上げや拡大内視鏡を用いた生検部位の絞り込みなどの試みが行われているが、今もって確立したものはない。本邦報告例では 77% が S 状結腸より肛門側に認めたとされている⁷⁾ことから、シグモイドスコープを推奨する考え方もある。しかし、狭窄が Crohn 病の病変部に好発するため、疼痛などにより観察

が困難な事例も少なくないと思われる。腸管狭窄のため内視鏡が通過しない場合には、examination under anesthesia を施行したり、より細径の内視鏡を用いるなどの工夫を要する。自験例では癌化を疑う臨床所見として、腫瘍マーカーの上昇、10 年以上の痔瘻罹患歴、痔瘻経過中の疼痛・非膿の増加、直腸肛門狭窄があり、回腸部分切除術後から新たな症状として硬結、痔瘻分泌物などの出現があった。また、人工肛門造設による便遮断を行った後も疼痛のコントロールが不良であったことは、癌化を考慮すべき徴候と考えられた。

IV 結 論

小腸型 Crohn 病の経過中に直腸癌を併発した 1 例を経験した。Crohn 病におけるコントロール不良な疼痛は癌化を示唆する所見として重要であると考えられた。

本論文の要旨は第 95 回日本消化器内視鏡学会 四国地方会 (2005 年 11 月 6 日, 高松) において発表した。

文 献

1. Shinsuke Kazama, Takeyuki Hiramatsu, Ryo Kobayashi et al. Cancer in the anal canal, and in an anal fistula, that developed during a longstanding course of Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2005 ; 40 : 1000-1.
2. Hamilton SR. Colorectal carcinoma in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1985 ; 89 : 398-407.
3. Tine Jess, Michael Gamborg, Peter Matzen et al. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 2724-9.
4. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994 ; 35 : 950-4.
5. Ekboom A, Helmick C, Zack M et al. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990 ; 336 : 357-9.
6. C. Canavan, K. R. Abrams, J. Mayberry Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 23 : 1097-104.
7. 水島恒和, 根津理一郎, 伊藤壽記ほか. クロウン病に合併した大腸癌の3例. *日消誌* 2005 ; 102 : 912-7.
8. Sigel JE, Petras RE, Lashner BA et al. Intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a report of 30 cases with a focus on coexisting dysplasia. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23 : 651-5.
9. 岡本欣也, 岩垂純一, 北村成大. 【炎症性腸疾患と腫瘍潰瘍性大腸炎以外】 Crohn 病の癌化例の検討. *胃と腸* 2002 ; 37 : 1023-30.
10. Friedman S, Rubin PH, Bodian C et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 820-6.
11. Fresko D, Lazarus SS, Dotan J et al. Early presentation of carcinoma of the small bowel in Crohn's disease ("Crohn's carcinoma"). Case reports and review of the literature. *Gastroenterology* 1982 ; 82 : 783-9.
12. Ky A, Sohn N, Weinstein MA et al. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998 ; 41 : 992-6.
13. 岩垂純一. 長期の痔瘻の既往を有する肛門管癌, いわゆる痔瘻癌の臨床病理学的研究. *日本大腸肛門病会誌* 1991 ; 44 : 461-76.
14. Ribeiro MB, Greenstein AJ, Sachar DB et al. Colorectal adenocarcinoma in Crohn's disease. *Ann Surg* 1996 ; 223 : 186-93.

論文受付 平成18年12月1日

同 受理 平成19年7月18日

A CASE OF RECTAL CANCER IN CROHN'S DISEASE

Junro KATAOKA¹⁾, Junichirou NASU¹⁾, Takao TUDUKI¹⁾,
 Takeshi KAJIWARA¹⁾, Toshikazu MORIWAKI¹⁾, Tomohiro NISHINA¹⁾,
 Hiroshi MATSUBARA¹⁾, Shinichirou HORI¹⁾, Masahito TANIMIZU¹⁾
 AND Rieko NISHIMURA²⁾

1) *Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center.*

2) *Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center.*

The patient was a 50-year-old man who had been diagnosed with Crohn's disease at 30 years of age. He had suffered from an anal fistula since the age of 20. He underwent a stoma in sigmoid colon due to anal stenosis at the age of 48, and a partial resection of the ileum due to perforation and massive bleeding at the age of 49. Then, his anal pain increased and adenocarcinoma was found in a biopsy specimen of the lower rectum stenosis at a nearby hospital. In our hospital, CT and MRI scans showed a 7.5cm tumor in the lower rectum and anus. It was diagnosed as stage IIIa rectal cancer and abdominoperineal resection following chemoradiation was performed. The tumor was seen at the cut end and he died from ileus 2 months after surgery.

がん診療連携拠点病院に期待される 5大がんの地域連携クリティカルパス

谷水正人^{1, 2)*} 河村 進^{3, 4)} 成本勝広²⁾ 藤井知美^{3, 5)} 高岡聖子²⁾
那須淳一郎¹⁾ 菊内由貴⁶⁾ 宮脇聡子⁶⁾ 西岡順子⁶⁾ 船田千秋⁶⁾ 関木裕美⁶⁾
小暮友毅⁷⁾ 松久哲章⁷⁾

国立病院機構四国がんセンター 1) 消化器内科 *外務部長 2) 緩和ケア科 3) リンパ腫外来 4) 形成外科
5) 麻酔科 6) がん相談支援・情報センター 7) 薬剤科

SUMMARY がん診療連携拠点病院に課された5大がんの地域連携クリティカルパスについては、医療現場に混乱が生じている。本稿では、
①行政は「地域連携クリティカルパス」に何を期待しているか、
②地域連携クリティカルパスに寄せる同床異夢、
③地域連携クリティカルパスの全体像を整理する、
④連携パスを動かすために必要な仕組みとは、
上記4点に分けて整理を試みた。がんの地域連携クリティカルパスが成立するには医療体制の試行錯誤と大胆な見直しが必要であろう。厚労省の掛け声が質の向上と安心・安全を確保したがん対策の推進につながることを期待したい。

I 行政は「地域連携クリティカルパス」に何を期待しているか

がん診療連携拠点病院の指定要件(平成18年2月)¹⁾として、診療体制に地域の医療機関への診療支援や病病連携・病診連携の体制の整備が求められ、「地域連携クリティカルパスの整備が望ましい」と明記された。またがん対策推進基本計画(平成19年6月)²⁾では医療機関の整備において取り組むべき施策として個別目標に「すべての拠点病院において5年以内に5大がん(肺がん、胃がん、肝がん、大腸がん、乳がん)に関する地域連携クリティカルパスを整備することを目標とする」とされた。加えて第5次医療法改正の「良質な医療を提供する体制の確立を図るための医療法等の一部を改正する法律」(平成18年法律第84号(改正法)平成18年6月21日交付)に基づく「疾病また5事業ごとの医療体制についての医政局指導課長通知」(医政指発0720001号平成19年7月20日)³⁾では「地域連携クリティカルパスの整備状況が医療資源・連携等に関する情報として収集されることが記されている。

国として行政が期待する地域連携クリティカルパスは「地域内で各医療機関が共有する、各患者に対する治療開始から終了までの全体的な治療計画(急性期病院から回復期病院を経て自宅に帰り、かかりつけ医にかかるような診療計画であり、医療連携体制に基づく地域完結型医療を具体的に実現するもの)」とあり¹⁾、専門的ながん診療機能、標準的ながん診療機能、在宅療養支援機能をもつ医療機関が相互に診療情報や治療計画を共有するなどして連携可能であること(退院後の緩和ケアを含む)を求めている³⁾。

がん対策推進の観点から医療連携、機能分化の前進につながらなければならない。非がん領域を中心にすでに一部の先進的な地域では地域医療ネットワークを構築しつつ、質の高さを追求した地域連携クリティカルパス(以下、連携パス)は稼働し始めており、先進モデルとして医療連携推進の起爆剤となる可能性を秘めている。

II 地域連携クリティカルパスに寄せる同床異夢

しかし現在のがん診療連携拠点病院，都道府県がん診療連携協議会をみると具体的な連携パスのイメージが描けていない。その原因は2つある。

第一には従来からクリティカルパスの導入に遅れている大学病院が都道府県がん診療連携拠点病院として多く指定されたことである。大学病院は地域医療を超えて教育研究機関として独立した存在であるが，地域行政の展望と指導力の欠如，大学病院の経営努力に追われた拙速な判断ミスと思わざるを得ない。本来がん医療体制は国立がんセンターを中心とした地方がんセンター群（全国がん（成人病）センター協議会）を軸に再編されるべきであった。まさにがん医療体制再構築の前途多難を体現している。

第二には全国的には現段階では行政の思惑に反して医療機関経営者，現場の医療者それぞれの思惑が必ずしも一致していないことである。行政と

しては「診療規模とレベルに合わせて機能分化，役割分担してほしい」と期待するが，医療機関の経営者としては「がん診療連携拠点病院ががん医療の再編のため機動力を持って地域医療の質を支える」というより，地域連携という美名の下に「困い込み，美味しいところ取りで業績，収益を上げたい」という目先の利益に惹かれてしまっており，他方現場で働く医療者は「院内パスと同じレベルで自分たちの業務に専念し，または専門性を発揮し医療の安全と質の理想を追求したい」という思いを夢見ながら疲弊している。投資とマンパワーが不足しているなかでそれぞれの思いを追求するには無理がある。これらは連携パスの定義と準備が不十分のまま「地域連携クリティカルパス」という響きのよい言葉を拙速に国の指針として入れてしまったことが根本的な問題であったといえる。

III 地域連携クリティカルパスの全体像を整理する

クリティカルパスとは標準化された診断治療体系に基づいて疾患管理の全体像を可視化，構造化することであり，連携クリティカルパスを平たくいえば医療機能に応じた役割分担の明示である。すなわちその目的は，

第一には医療の質を保証すること，

第二には医療機関の機能分化，役割分担を進めること，

第三にはそれを広く国民に明示することである。

がん診療連携拠点病院はがん医療体制再構築の拠点であり，まずは「標準的治療ガイドラインなどに示された医療について医療機関の機能，規模に応じた役割分担を明示し，連携を調整する」役割がある。医療連携の推進のために筆者が提案した連携パスの作成指針案は次の通りである（表1）。

すなわち各拠点病院は①医療機関の役割分担表（図1），②共同診療計画表（図2），③私のカルテ（図3），④地域住民に示す医療連携のポスターの4つを作成する。最初は⑤から始め，次に②，③を個別の疾患テーマごとに作成し，各拠点病院が持つ診療ネットワークで運用する。②は連携パスの本

表1 作成の方針

- | |
|--|
| ● 診療ガイドラインに沿って作成する |
| ● 診断・治療施設の役割を明示 |
| ● 術後の経過観察を各疾患の病期ごとに作成 |
| ● 診断，治療，外来，在宅，看取りまで |
| ● 提一病一診一看一在一薬一すべての連携を視野に |
| ● 地域の全医療機関が使えるもの
（特定の連携先に限定されない形式を） |

拠点病院	一般病院	かかりつけ医	訪問看護ステーション	居宅介護支援センター	介護療養施設
<ul style="list-style-type: none"> ● 精密診断 ● 手術 ● 高度な化学療法 ● 臨床試験 ● 放射線治療 ● 定期画像検査 ● 特殊検査 ● 専門的全人的緩和ケア ● 集学的治療 ● セカンドオピニオン ● 禁煙外来 ● 院内がん登録 ● がん医療の情報提供 	<ul style="list-style-type: none"> ● 定期健診 ● 定期検査 ● 定期画像検査 ● 麻酔の導入と継続 ● レスパイト入院 ● 緊急入院対応 ● 終末期入院対応 	<ul style="list-style-type: none"> ● 初期診断 ● 画像スクリーニング ● 症状管理 ● 術後補助化学療法 ● 住 診 ● 在宅ケア ● 緩和療法 ● 看取り 	<ul style="list-style-type: none"> ● 病院、かかりつけ医との連携 ● 訪問介護 ● 通所介護 ● 介護保険対応 	<ul style="list-style-type: none"> ● 生活療養支援 ● 介護保険対応 	<ul style="list-style-type: none"> ● 療養、身取りの場の提供

図1 施設の規模・機能による役割分担(内容は試みに例示したもの)

がん種	拠点病院(他府県を含む)	一般病院(有資格者を含む)	かかりつけ医	訪問看護ステーション	居宅介護支援センター	介護療養施設、居宅
ステージ1 診断、検査 治療 経過観察、対応、ケア	スクリーニング、精密診断、内視鏡的手術、開腹手術	スクリーニング、精密診断、内視鏡的手術、開腹手術	スクリーニング 術後症状コントロール	スクリーニング 術後症状コントロール	スクリーニング 術後症状コントロール	スクリーニング 術後症状コントロール
ステージ2, 3 診断、検査 治療 経過観察、対応、ケア	スクリーニング、精密診断、開腹手術、標準的補助化学療法	スクリーニング、精密診断、開腹手術、標準的補助化学療法	スクリーニング 術後症状コントロール、拠点病院(病状)と連携して標準的補助化学療法の継続	スクリーニング 術後症状コントロール、拠点病院(病状)と連携して標準的補助化学療法の継続	スクリーニング 術後症状コントロール	スクリーニング 術後症状コントロール
ステージ4 診断、検査 治療 経過観察、対応、ケア	スクリーニング、精密診断、開腹手術、標準的補助化学療法、臨床試験、在宅高度な化学療法、放射線治療	スクリーニング、精密診断、開腹手術、標準的補助化学療法、臨床試験、在宅高度な化学療法、放射線治療	スクリーニング 術後症状コントロール、拠点病院(病状)と連携して標準的補助化学療法の継続	スクリーニング 術後症状コントロール、拠点病院(病状)と連携して標準的補助化学療法の継続	スクリーニング 術後症状コントロール	スクリーニング 術後症状コントロール
難治性がん 診断、検査 治療 経過観察、対応、ケア	精密診断、標準的治療、標準的補助化学療法、臨床試験、在宅高度な化学療法、放射線治療	精密診断、標準的治療、標準的補助化学療法、臨床試験、在宅高度な化学療法、放射線治療	スクリーニング 術後症状コントロール、拠点病院(病状)と連携して標準的補助化学療法の継続	スクリーニング 術後症状コントロール、拠点病院(病状)と連携して標準的補助化学療法の継続	スクリーニング 術後症状コントロール	スクリーニング 術後症状コントロール

【*△のときは拠点病院の誰それに連絡して対応する】というように安全と質保証のポイントを決めておく

図2 役割分担表

図3 共同診療計画表(医療者用)
術後バスであれば最低限必要な診察や検査、化学療法バスであれば投与計画(間隔など)、標準的な診療計画を提示する。

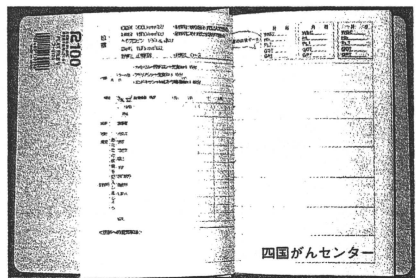


図4 5大がんの連携バス 私のカルテ
セルフマネジメント用バスを連携して利用。患者がいつも持参することによりこの施設でも治療経過がわかる。

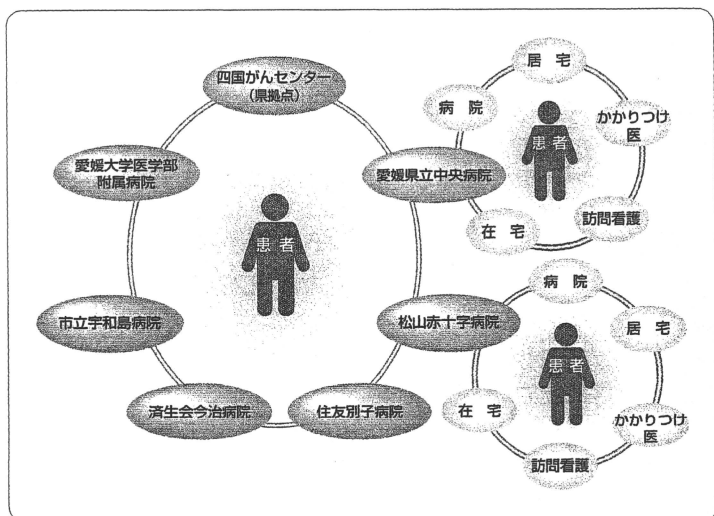


図5 2つのネットワーク構築(愛媛県の場合)
がん診療連携拠点病院間のネットワーク(左)と各拠点病院が持つ診療ネットワーク(右)。

体に相当し「術後フォローアップ診療計画表」,「化学療法スケジュール表」などがあげられる。③は連携の情報共有ツールとして欠かせない。④は医療連携を広く国民に明示するという意味で患者の受療行動を是正する重要なポイントである。さらに都道府県がん診療連携協議会などで整合性を図

りつつ地域の医療整備状況に合わせていく作業が必要である(図5)。仮にこの指針に則ればまず国全体としてプロトタイプとなる医療規模,機能別役割分担の提示が求められるであろう。筆者としては今後早い時期にそのプロトタイプを提示したいと考えている。

IV 連携パスを動かすために必要な仕組みとは

1 地域連携会議, 連携先医療機関との会議

連携する医療機関同士の交流は重要であり,問題意識の高い医療機関との直接の意見交換から医療連携を開始することが出発点である。連携パスの稼働に成功している大腿骨頸部骨折,脳卒中パスなどの先進事例などにその重要性は示されている。しかし連携パスを特定の医療機関間の囲い込みではなく地域連携として成立させるためには直接の医療機関間交流には左右されない地域医療と

してのシステムアップを視野に入れなければならない。拠点病院としての地域医療への責任が問われるべき課題である。

2 医療連携室の拡充

医療連携室は外部医療機関との連携の窓口になるだけでなく,医療連携の調整機能を発揮する必要がある^{4~6)}。四国がんセンターの「がん相談支援・情報センター」では医療連携室とがん相談支援・情報部門が統合されており,患者の相談対応,

退院支援から医療連携まで広く対応している^{7,8)}。がん診療連携拠点病院の指定要件に示された「がん相談支援センター」¹⁾が地域がん医療のquality managementを担う必要がある。地域連携クリティカルパスの実働を保証する存在として「連携コーディネーター」の確立と育成を図る必要がある。ここで提案する「連携コーディネーター」はある場合には患者に対して医療者の通訳となり、ある場合には患者の代弁者となり、医療連携の質と安心・安全を保証する存在である。いわば介護保険におけるケアマネジャーに相当する。今後地域

連携クリティカルパスを稼働させるためにはとくに個々の患者ごとの連携を丁寧にコーディネートすることが重要となってくる。現在の医療連携室の枠組みを越えなければならないであろう。職種としての「連携コーディネーター」は看護職をベースとし、日常的に外部にも出向いて活動する。われわれは愛媛医療圏をフィールドとする地域連携モデル実験として「連携コーディネーター」の可能性とあり方を模索し、今後発言していきたいと考えている。

おわりに

医療機関におけるマンパワーの不足は決定的であり、今は医療現場に多大の負担を強いている。地域連携クリティカルパスは医療現場の必要から発生したものであり、厚生行政の方針として示された医療提供体制の再構築について方向性は正しい。しかし地域連携クリティカルパスの成立にはすこし時間を要する。現場がその解決を図り、工

夫を凝らすにはまだ院内の体制は不備であり、たとえば病棟中心の看護体制などの規制も障害となっている。医療機関の体制に関する試行錯誤と大胆な見直しが必要であろう。今の医療界は変革の時代である「劇的に破壊しつつ大胆に構築する」ことができるかどうか、医療行政、拠点病院の姿勢が問われている。



参考文献

- 1) がん診療連携拠点病院の指定要件。平成18年2月。(http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/02/tp0201-2.html)
- 2) がん対策推進基本計画。平成19年6月。(http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0615-1a.pdf)
- 3) 医政局指導課長通知 医政指発 0720001号 平成19年7月20日。(http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/191113-j00.pdf)
- 4) 谷水正人, 他: がんセンターと医療連携(地域連携)。癌と化学療法, 33: 1563-1567, 2006。
- 5) 谷水正人, 他: がん患者の継続医療を可能とする地域連携システム。癌と化学療法, 34 (Suppl II): 170-174, 2007。
- 6) 谷水正人, 他: 世界からみた日本のがん医療。一がん対策基本法にみる日本のがん医療の課題。総合臨牀, 56: 3233-3236, 2007。
- 7) 船田千秋, 谷水正人, 他: 地域連携を目指した退院調整連携パス。緩和医療学, 9: 139-146, 2007。
- 8) 田所かおり, 谷水正人, 他: 医療者が考える末期がん患者の退院阻害要因。癌と化学療法, 33 (Suppl II): 338-340, 2006。

REVIEW ARTICLE

Narikazu Boku

Chemotherapy for metastatic disease: review from JCOG trials

Received: March 23, 2008

Abstract The Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group (GIOSG/JCOG) has conducted several clinical trials to establish standard chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer. From the late 1980s to early 1990s, two phase II studies by JCOG evaluated oral fluoropyrimidines, and others introduced Western chemotherapy regimens. Thereafter, the first phase III study (JCOG9205), comparing 5-fluorouracil (5-FU), 5-FU plus cisplatin (CDDP) (FP), and uracil and tegafur (UFT) plus mitomycin (UFTM), could not show a survival benefit of either FP or UFTM over 5-FU alone. In the late 1990s, new active agents such as irinotecan (CPT-11) and S-1 (new oral fluoropyrimidine) showed promising results in their phase II trials. The latest phase III study (JCOG9912), comparing 5-FU, CPT-11 plus CDDP, and S-1, showed significant noninferiority of S-1 to 5-FU in overall survival, associated with a better response rate and progression-free survival and acceptable toxicities, and concluded that S-1 should be considered for the standard chemotherapy of unresectable or recurrent gastric cancer. Simultaneously, another Japanese phase III trial comparing S-1 with S-1 plus CDDP showed a survival benefit of S-1 plus CDDP. At present, S-1 plus CDDP is recognized as standard chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer, and new treatment with molecular target agents is under development.

Key words Gastric cancer · JCOG · Fluoropyrimidine · Cisplatin · Irinotecan

Introduction

According to global estimates of cancer incidence in 2002, gastric cancer remains one of the major causes of cancer

death worldwide.¹ In Japan, despite a remarkably improving survival trend through early detection and curative surgery, gastric cancer is the second most frequent cancer-related cause of death after lung cancer. Especially, unresectable or recurrent gastric cancer shows a poor prognosis. Development of effective standard chemotherapy is an important issue.

From 1985 to 1992

Several phase III trials demonstrated that a 5-fluorouracil (5-FU)-based regimen provides superior survival in patients with unresectable or recurrent gastric cancer compared with best supportive care.^{2–4} Although this survival advantage appears to be remarkable and there were not a few randomized trials using anthracyclin, mitomycin (MMC), 5-FU, methotrexate, and cisplatin (CDDP) for unresectable or recurrent gastric cancer up until the early 1990s (Table 1),^{5–12} no global standard regimen was established.

The Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group (GIOSG/JCOG) has conducted several clinical trials to establish standard chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer. From the late 1980s to the early 1990s, some of them evaluated oral fluoropyrimidines that had originated from Japan. There are quite a few oral fluoropyrimidines available for gastric cancer in Japan. Among them, tegafur (FT) and FT plus uracil (UFT) were the most popular. Because monotherapy with oral fluoropyrimidine did not show high response rates, its combination chemotherapy was investigated. A randomized phase II study (JCOG8501) comparing FT plus MMC (FTM) with UFT plus MMC (UFTM) was carried out.¹³ This study demonstrated a higher response rate in UFTM than in FTM, whereas no survival differences were observed between the two arms.

Subsequently, the trials in GIOSG/JCOG investigated the feasibility and reproducibility of Western chemotherapy regimens. There were two phase II studies of a platinum-

N. Boku (✉)
Division of Gastrointestinal Oncology, Shizuoka Cancer Center, 1007
Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-8777,
Japan
Tel. +81-55-989-5222; Fax +81-55-989-5634
e-mail: n.boku@scchr.jp

Table 1. Phase III studies in the early 1990s

Author	Regimen	n	RR (%)	MST (M)
Cullinan ⁵	5-FU	51	18	7
	5-FU + ADM	49	27	7
	FAM	51	38	7
Wils ⁶	FAM	103	9	7.2
	FAMTX	105	41	10.5
Kelsen ⁷	FAMTX	30	33	7
	EAP	30	20	6
Kim ⁸	5-FU	94	26	7.5
	FAM	98	25	7
	5-FU + CDDP	103	51	9.2
Cullinan ⁹	5-FU	69	–	6.1
	FAMe	53	–	6.1
	FAMe + TZT	79	–	7.7
	FAP	51	–	–
Cocconi ¹⁰	FAM	52	15	5.6
	PELF	85	43	8.1
Webb ¹¹	ECF	126	46	8.7
	FAMTX	130	21	6.1
Vanhoefer ¹²	FAMTX	85	12	6.7
	ELF	79	9	7.2
	5-FU + CDDP	81	20	7.2

RR, response rate; MST, median survival time; FAM, 5-FU; adriamycin (ADM); mitomycin C (MMC); FAMTX, 5-FU, ADM, methotrexate (MTX); EAP, etoposide, ADM, cisplatin (CDD); FAMe, 5-FU, ADM, methyl lomustine (CCNU); FAMe + TZT, 5-FU, ADM, CCNU, triazinate; FAP, 5-FU, ADM, CDDP; PELF, CDDP, epirubicin, leucovorin, 5-FU; ECF, epirubicin, CDDP, 5-FU

based combination chemotherapy, one of which consisted of etoposide plus doxorubicin plus CDDP (EAP)¹⁴ and another of 5-FU plus CDDP (FP).¹⁵ Despite a high response rate and favorable survival, approximately 10% of treatment-related deaths occurred in the EAP study. Consequently, the EAP regimen could not be adopted for future study. Although the dose and treatment schedule of FP in Japan was slightly modified from that of Western trials,¹² its Japanese phase II study recapitulated the response rate and survival.

After these studies, GIOSG/JCOG planned a randomized phase III trial (JCOG9205).¹⁶ At that time, a Western phase III trial comparing 5-FU alone with a three-drug combination regimen consisting of 5-FU, doxorubicin, and MMC (FAM) revealed no survival advantage over 5-FU alone.⁵ In JCOG9205, therefore, 5-FU alone was adopted for a control arm, and UFTM, which was popular in Japan on the basis of results from the randomized phase II studies (JCOG8501),¹³ and FP, which was commonly used all over the world, were adopted for the investigational arms. As a result, compared to 5-FU alone, FP did not show significantly longer survival despite its higher response rate and longer progression-free survival, associated with more severe toxicities. Furthermore, UFTM resulted in the worst survival and more severe toxicities than 5-FU alone. JCOG9205 concluded that 5-FU alone remained as a control arm for the subsequent phase III study. A Korean trials comparing combination chemotherapy containing 5-FU and CDDP to 5-FU alone also failed to show a survival benefit of combination chemotherapy.⁸

Late 1990s

In the late 1990s, the evaluation criteria for response (Revised Evaluation Criteria in Solid Tumor: RECIST) and toxicities (National Cancer Institute common toxicity criteria: NCI-CTC) were proposed and introduced to Japan. Since then, two new antitumor agents for gastric cancer have been developed in Japan. The phase II study of monotherapy with CPT-11 for gastric cancer resulted in a response rates of 23%, and combination chemotherapy of CPT-11 plus CDDP showed a response rate of 59% and the median survival time of 322 days, associated with grade 4 neutropenia (57%), and grade 3 or 4 diarrhea (20%).¹⁷ S-1 is a new oral fluoropyrimidine, consisting of FT, 5-chloro-2, 4-dihydropyrimidine, and potassium oxonate, which showed a response rate of 45% and a high 2-year survival rate of 17% in a total of 100 patients in its two phase II studies, associated with low incidences (5% or less) of grade 3 or 4 toxicities.^{18,19} Subsequently, monotherapy either with paclitaxel²⁰ or with docetaxel²¹ showed a response rate around 20% in their phase II studies. These new drugs were approved in Japan by the results of these phase II studies. Thereafter, combination chemotherapy of S-1 plus CDDP showed a remarkably high response rate, greater than 50%.²² Furthermore, the combination of S-1 plus CPT-11,²³ paclitaxel,²⁴ or docetaxel²⁵ also showed high response rates.

Recent foreign randomized trials

Although no survival benefit of FP over 5-FU alone was confirmed by several phase III trials,¹⁶ FP has been most widely used for unresectable and recurrent gastric cancer all over the world. Table 2 summarizes the results of recent foreign randomized trials, in all of which a control arm contained 5-FU and CDDP.²⁶⁻³⁰ Among them, triplet therapy with docetaxel added to FP showed a survival benefit over FP.²⁶ However, this regimen has not been accepted as a standard chemotherapy worldwide because of its severe hematological toxicities. Capecitabine plus CDDP showed noninferiority to FP,²⁷ and oxaliplatin showed comparable activities to CDDP.²⁸ From these studies, continuous infusion of 5-FU and CDDP requiring hydration can be replaced by oral fluoropyrimidine (capecitabine) and oxaliplatin. Thus, chemotherapy with oral fluoropyrimidine plus platinum has become more convenient and is recognized as a standard chemotherapy outside Japan.

JCOG9912

From the promising results of phase II studies of CPT-11 plus CDDP,¹⁷ and monotherapy with S-1,^{18,19} GIOSG/JCOG planned a three-arm phase III study to investigate the superiority of CPT-11 plus CDDP and noninferiority of S-1 compared to continuous infusion of 5-FU.³¹ The treatment schedules were continuous infusion of 5-FU (800 mg/

Table 2. Recent foreign randomized trials containing 5-FU and CDDP

Author	Regimen	n	RR (%)	PFS (M)	MST (M)
Van Cutsem ²⁶	Doce + CDDP + 5-FU	221	37	5.6	9.2
	CDDP + 5-FU	224	25	3.7	8.6
Kang ²⁷	Cape + CDDP	139	41	5.6	10.5
	CDDP + 5-FU	137	29	5.0	9.3
Cunningham ²⁸	ECF	263	41	6.2	9.9
	EOF	245	42	6.5	9.3
	ECX	250	46	6.7	9.9
	EOX	244	48	7.0	11.2
Dank ²⁹	5-FU/LV + CPT-11	172	32	5.0	9.0
	CDDP + 5-FU	165	26	4.2	8.7
Al-Batran ³⁰	5-FU/LV + OHP	112	34	5.7	
	5-FU/LV + CDDP	108	25	3.8	

RR, response rate; MST, median survival time; PFS, progression free survival; Doce, Docetaxel; Cape, capecitabine; ECF, epirubicine + cisplatin + 5-FU; EOF, epirubicine + oxaliplatin + 5-FU; ECX, epirubicine + cisplatin + capecitabine; EOX, epirubicine + oxaliplatin + capecitabine; LV, leucovorin; CPT-11, irinotecan; OHP, oxaliplatin

Table 3. Results of JCOG9912³¹

Regimen	n	RR (%)	PFS (M)	P	TTF (M)	P	MST (M)	P
5-FU	234	9	2.9	–	2.3	–	10.8	
CPT-11 + CDDP	236	38	2.8	<0.001	3.7	0.014	12.3	0.055
S-1	234	28	4.2	0.001	4.0	<0.001	11.4	<0.001*

TTF, time to treatment failure; P value, superior to 5-FU; *noninferior

m²/day) for 5 days repeated every 4 weeks for 5-FU, administration of both CPT-11 (70 mg/m²) and (CDDP 80 mg/m²) on day 1, and additional CPT-11 on day 15 repeated every 4 weeks for CPT-11 plus CDDP, and oral administration of S-1 (40 mg/m², b.i.d.) for 4 weeks and followed by 2 weeks rest repeated every 6 weeks in S-1. The primary endpoint was overall survival, and secondary endpoints were time to treatment failure, nonhospitalized survival, adverse events, and response rate. Although the eligibility criteria of JCOG9912 were almost similar to other recent phase III studies, the specific points of JCOG9912 were that a measurable lesion according to RECIST was not mandatory and that patients with severe peritoneal metastasis were excluded.

Actually, 704 patients were accrued for 5 years. Final analysis was carried out on February 2007, 1 year after the last patient enrollment. Approximately a quarter of the patients did not have target lesions, and more than 30% of the patients had peritoneal metastasis. As anticipated from the phase II studies, leucopenia and neutropenia were most severe, and grade 3 or 4 hyponatremia, fatigue, anorexia, diarrhea, and nausea were more frequently observed in CPT-11 plus CDDP.

Table 3 summarizes the antitumor effects found in JCOG9912. The response rate of CPT-11 plus CDDP was 38%, and those of S-1 and 5-FUci were 28% and 9%, respectively. These toxicities and response rates were anticipated from the results of their phase II studies. The median progression-free survival time of 5-FU was 2.9 months, that of CPT-11 plus CDDP, 4.8 months, and for S-1, 4.2 months. The median time to treatment failure of 5-FU was 2.3 months, CPT-11 plus CDDP was 3.7 months, and S-1 was

4.0 months. As for the reasons for treatment failure, in 5-FU and S-1 more than 85% of the patients stopped treatment as a consequence of disease progression. In CPT-11 plus CDDP, more than 30% of the patients stopped treatment for reasons related to toxicities, and this seems to have caused the short time to treatment failure of this regimen. Both CPT-11 plus CDDP and S-1 showed a longer nonhospitalized survival compared to 5-FU. Because infusion chemotherapy is commonly performed with hospitalization in Japan, it is considered that nonhospitalized survival reflects a patient's benefit from the quality of life point of view.

As for the overall survival, up to 1 year, CPT-11 plus CDDP showed the best survival, whereas S-1 showed the best survival after 1 year. The median survival times (MST) of 5-FU, CPT-11 plus CDDP, and S-1 were 10.8, 12.3, and 11.4 months, respectively. According to the prespecified significance level, only noninferiority of S-1 was shown to be statistically significant. The efficacy of monotherapy with S-1 seemed to be comparable to that of FP reported in other trials. In conclusion, S-1 should be considered for the standard chemotherapy of unresectable or recurrent gastric cancer.

Other Japanese phase III trials

There were two other randomized phase III trials, both of which contained monotherapy with S-1 as a control arm. One verified the superiority of S-1 plus CDDP compared with S-1 alone in overall survival (SPIRITS trial).³² The subjects were 305 patients without prior chemotherapy.

Table 4. Recent phase III trials in Japan

Trial	Regimens	n	RR (%)	PFS (M)	MST (M)
JCOG9912 ³¹	5-FU	234	9	2.9	10.8
	CPT-11 + CDDP	236	38	4.8	12.3
	S-1	234	28	4.2	11.4
SPIRITS ³²	S-1	150	31	4.0	11.0
	S-1 + CDDP	148	54	6.0	13.0
GC0301/TOP002 ³³	S-1	160	27	–	10.5
	S-1 + CPT-11	155	42	–	12.8

Treatment schedule of monotherapy with S-1 was same as in JCOG9912. In the S-1 and CDDP protocols, S-1 was given orally, twice daily for 3 consecutive weeks, and CDDP (60 mg/m²) was given on day 8 followed by a 2-week rest. Overall survival was significantly longer in the S-1 plus CDDP (MST, 13.0 months) than S-1 (MST, 11.0 months) ($P = 0.04$). Progression-free survival was significantly longer in S-1 plus CDDP (median, 6.0 months vs. 4.0 months; $P < 0.0001$) and the response rate was also significantly higher (54.0% vs. 31.1%; $P = 0.002$).

Another phase III study evaluated the efficacy and safety of S-1 plus CPT-11 comparing with S-1 (GC0301/TOP002).³³ The subjects 326 were chemo-naïve patients. The treatment schedule of S-1 plus CPT-11 was S-1 from day 1 to 21 and CPT-11 (80 mg/m²) on days 1 and 15, repeated every 5 weeks. The response rate of S-1 plus CPT-11 was 41.5% higher than that of S-1, 26.9% ($P = 0.035$). Although the median survival time of S-1 was 10.6 months and that of S-1 plus CPT-11 was 13.0 months, S-1 plus CPT-11 did not show significant superiority ($P = 0.23$).

Current standard chemotherapy and future perspectives

From the results of Japanese phase III trials (Table 4), S-1 plus CDDP can be recognized as a standard chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer. There seems to be no significant difference between capecitabine and S-1, and between CDDP and oxaliplatin. Thus, Japan and Western countries share the consensus of standard chemotherapy with oral fluoropyrimidine plus platinum. Because feasibility of S-1 differs between Caucasian and Asians, the ongoing global phase III trial (FLAGS trial) comparing S-1 plus CDDP with FP is expected to show that S-1 plus CDDP can be a globally recognized standard regimen. However, strictly speaking, whatever the combination of oral fluoropyrimidine and platinum may be, it does not seem to have brought remarkable progress compared to FP.

At present, some molecular target agents have been investigated for gastric cancer. These agents in the new generation are expected to make revolutionary progress in chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer. Another progression based on individualization against gastric cancer with heterogeneous biological behavior is also warranted.

References

- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF (2006) Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 24:2137–2150
- Murad AM, Santiago FF, Petrosian A, et al. (1993) Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer (Phila)* 72:37–41
- Glimelius B, Hotfmann K, Haglund U, et al. (1994) Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 5:189–190
- Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. (1995) Randomized comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus best supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 71:587–591
- Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. (1985) A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil versus fluorouracil and doxorubicin versus fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 253:2061–2067
- Wils O, Klein HO, Wagener DJT, et al. (1991) Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil, combined with doxorubicin: a step ahead in the treatment of gastric cancer. A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Co-operative Group. *J Clin Oncol* 9:827–831
- Kelsen D, Atiq OT, Saltz L, et al. (1992) FAMTX versus etoposide, doxorubicin and cisplatin: a randomized trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* 10:541–548
- Kim NK, Park YS, Heo DS, et al. (1993) A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer (Phila)* 71:3813–3818
- Cullinan SA, Moertel CG, Wieand H, et al. (1994) Controlled evaluation of three drug combination regimen versus fluorouracil alone in the therapy of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 12:412–416
- Cocconi G, Carlini P, Gamboni A, et al. (1994) Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin combination versus PELF chemotherapy in advanced gastric cancer: a prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *J Clin Oncol* 12(12):2687–2693
- Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. (1997) Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophago-gastric cancer. *J Clin Oncol* 15(1):261–267
- Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, et al. (2000) Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 18(14):2648–2657
- Kurihara M, Izumi T, Yoshida S, et al. (1991) A cooperative randomized study on tegafur plus mitomycin C in the treatment of advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer Res* 82:613–620
- Shimada Y, Yoshida S, Ohtsu A, et al. (1991) A phase II study of EAP (etoposide, adriamycin and cisplatin) in the patients with