

Introduction

Esophageal cancer constitutes a global health burden, with between 400,000 and 500,000 new cases diagnosed annually [1, 2]. It is the eighth most common cancer worldwide and ranks sixth as a cause of cancer death [2]. The overall incidence of esophageal cancer appears to be rising, principally due to an increase in the incidence of adenocarcinoma of the lower third of the esophagus in western countries [3–5]. This may be due to increasing rates of obesity, gastro-esophageal reflux, and Barrett's esophagus in those countries. However, the majority of esophageal cancers worldwide are squamous cell carcinomas, which is the most common histological type in Japan. Surgery, radiation therapy, and chemotherapy are the major treatment modalities for esophageal cancer. For operable patients, surgery is the first choice of treatment in Japan. The 5-year survival rate with surgery alone is 31–55% [6–8], comparable to results obtained in the United States and Europe. However, local resection is still far from satisfactory, due to the rate of surgery-related death and the negative effect on quality of life that can follow surgery [6–8]. In addition, local resection alone rarely results in complete recovery, since esophageal cancer spreads rapidly into the adjacent structures such as trachea or bronchus [9]. Chemotherapy, specifically the combination of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU), is considered the first-line standard regimen for non-surgical therapy for esophageal cancer. This regimen is active, demonstrating a response rate of 36% for advanced or recurrent squamous cell esophageal cancer [10]. However, no treatment is established for patients who fail therapy with this regimen.

Paclitaxel has shown anti-tumor activity against esophageal cancer as a single agent, in combination with chemotherapy, and administered with concurrent radiotherapy for locally advanced disease [11–15]. Combination therapy has been shown to achieve good response rates even for metastatic disease, but has been associated with high rates of toxicity, including myelosuppression, gastrointestinal toxicity, and neurotoxicity [14]. Identifying an optimal dose and schedule for paclitaxel therapy is key to minimizing toxicity while maintaining anti-tumor activity. Weekly administration of paclitaxel for breast and ovarian cancer has been shown to be associated with acceptable toxicity levels [16–18]. In addition, the use of a 1-h infusion schedule has been shown to result in less hematologic toxicity compared to a 24-h infusion schedule [19, 20].

Ilson et al. [21] recently showed that paclitaxel 80 mg/m² administered by weekly 1-h infusion was well tolerated and showed modest activity in advanced esophageal cancer. A phase I trial in Japan studied weekly paclitaxel for solid tumors, in which paclitaxel was administered weekly over 1 h for 6 weeks followed by a 1-week break. Paclitaxel dose

was escalated from 80–120 mg/m² with no dose limiting toxicity observed. Peripheral neuropathy developed in all six patients who received 120 mg/m²/week and four patients discontinued treatment [22]. A dose of 120 mg/m² was therefore set as the maximum acceptable dose (MAD) and 100 mg/m² recommended for phase II studies. We therefore evaluated the efficacy and safety of paclitaxel 100 mg/m²/week in patients with advanced or recurrent esophageal cancer who were previously treated with platinum-based chemotherapy.

Patients and methods

This open-label, phase II, multicenter single-stage study was conducted at 12 participating centers in Japan. Eligible patients were adults of at least 20 years of age (no upper limit) with histologically confirmed squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, or adenosquamous carcinoma of the esophagus, and who had received at least one regimen of platinum-based chemotherapy. Patients were required to have advanced (stage IV) or recurrent (after chemotherapy, surgery or radiotherapy) disease. Previous platinum-based chemotherapy could have occurred in the adjuvant or neoadjuvant setting, or in combination with radiotherapy. Patients had either failed or progressed (stage IV) following platinum-based therapy, or had discontinued due to toxicity. Patients were required to have measurable disease, defined as a lesion that could be measured in at least one dimension, for which the longest diameter was either ≥ 20 mm as assessed by conventional computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) scan or ≥ 10 mm as assessed by spiral CT scan. Measurable lesions were required to be outside the primary lesion prior to previous chemotherapy. Further, criteria included an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0 or 1, and a life expectancy of ≥ 2 months. Patients were required to have had adequate recovery from prior systemic therapy as follows: ≥ 4 weeks post-radiation therapy; ≥ 4 weeks post-chemotherapy and surgical therapy; ≥ 2 weeks post-treatment with fluorouracil (5-FU and TS-1) or biologic response modifiers (in the absence of bone marrow toxicity, 2 weeks was considered sufficient to wash out fluorouracil); ≥ 4 weeks post other study medication. Other requirements included adequate functioning of major organ systems as indicated by the following laboratory parameters: neutrophils $\geq 2,000/\mu\text{L}$; platelets $\geq 100,000/\mu\text{L}$; hemoglobin ≥ 9 g/dL; alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels $< 2.5 \times$ upper limit of normal (ULN) as defined by local laboratory or $\leq 5 \times$ ULN for patients with metastatic disease; total bilirubin ≤ 1.5 mg/dL; and serum creatinine ≤ 1.5 mg/dL.

Patients were excluded if they had active infection, uncontrolled comorbidities (e.g. serious cerebrovascular disorders, hypertension, diabetes mellitus, severe infection, or active gastric ulcer), acute inflammatory disease, interstitial pneumonia or pulmonary fibrosis, symptomatic metastases of the central nervous system, neuropathy grade ≥ 2 by National Cancer Institute common toxicity criteria (NCI-CTC) version 2.0, or body cavity fluid retention requiring treatment. Financial support was provided by Bristol-Myers K.K. (Shinjuku, Tokyo, Japan). The study was conducted in compliance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practice guidelines, and Articles/Notifications of the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. Written informed consent was obtained from all patients.

Treatment plan

Patients received paclitaxel once weekly by intravenous infusion on Days 1, 8, 15, 22, 29, and 36, after which treatment was suspended until Day 49 to allow recovery of decreased white blood cells and neutrophil count. Administration for 6 consecutive weeks was based on the tolerated number of consecutive paclitaxel dosages determined in previous dose-dense studies in patients with metastatic breast cancer [23]. On the treatment day, all patients were premedicated 30–60 min prior to therapy with dexamethasone 8 mg intravenously (i.v.), ranitidine 50 mg i.v., and diphenhydramine 50 mg orally. Paclitaxel (Taxol[®], Bristol-Myers K.K., Tokyo) 100 mg/m² was administered intravenously over 1 h. Dose reductions in increments of 20 mg/m² to a minimum of 60 mg/m² were made if patients developed $>$ Grade 4 neutropenia, febrile neutropenia, platelets $<20,000/\mu\text{L}$, \geq Grade 3 non-hematologic toxicity, and \geq Grade 2 neuropathy, arthralgia, or myalgia. One cycle of treatment was defined as 49 days, and one or more cycles of treatment were to be administered. Chemotherapy was continued until tumor progression, unacceptable toxicity, or until the patient refused treatment. The response rates and toxicities were evaluated by an independent safety and efficacy assessment committee. Responses were assessed by CT and/or MRI scans every 4 weeks. Toxicities were evaluated every week according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 2.0.

Statistical analysis

The primary efficacy end points were response rate and safety. Response was assessed according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.0) [24], and toxicity was graded according to NCI-CTC version 2.0. Secondary endpoints were duration of response and median

time to progression (TTP). This study set the threshold response rate at 5% and the expected response rate at 15% to demonstrate that the response rate is not less than 5%. Under these conditions, the number of fully evaluable patients required to reject the hypothesis that a true response rate is lower than a threshold response rate with an α of 0.05 (one-tailed) and a β of 0.2 was determined to be 52. With 6 or more partial responders and/or complete responders observed out of a total of 52 evaluable patients, the hypothesis that a true response rate is below a set threshold will be rejected. All patients with measurable disease who received at least one dose of study medication, except those who were misdiagnosed and did not have esophageal cancer, were included in the efficacy analysis. All patients who received at least one dose of study medication were included in the safety analysis. Baseline demographics and disease characteristics were summarized using descriptive statistics for all patients who received at least one dose of study medication. Response rate was defined as total number of responders, including complete and partial responders, divided by the response-evaluable patients. Response rate was also calculated using the total number of treated patients as the denominator. A two-sided 95% confidence interval was calculated for the response rate. Observed responses were confirmed by an external independent review committee. Duration of overall response, overall survival, and time to progression was summarized using the Kaplan–Meier product-limit method for all responders among response-evaluable patients.

Results

Study population

Fifty-six patients were enrolled in the study between June 2006 and July 2007. Three patients were withdrawn prior to receiving any study medication, because their hemoglobin values had dropped below 9.0 g/dL between screening and baseline. Fifty-three patients received at least one dose of paclitaxel. One patient was excluded from the efficacy analyses, because it was found that the target lesion was not a metastatic esophageal tumor. All 53 patients were evaluable for safety.

Baseline characteristics are shown in Table 1. Fifty-two of 53 patients had squamous cell carcinoma. In prior treatment regimens, twenty-five (47.2%) patients had undergone surgery and 34 patients had undergone radiotherapy, including chemoradiation therapy in 30 patients. Three patients received other therapies: 1 immunotherapy plus thermotherapy, 1 NK cell therapy, and 1 photodynamic therapy. Seven patients (13.2%) had received prior

Table 1 Baseline characteristics

Characteristic	No. of patients N = 53	%
Male	46	86.8
Female	7	13.2
Median age (range), years	65.0 (47–76)	
<65 years	24	45.3
≥65 years	29	54.7
Performance status		
0	28	52.8
1	25	47.2
Smoking history		
Smokers	5	9.4
Non-smokers	2	3.8
Previous smokers	46	86.8
Advanced/recurrent disease		
Recurrent	41	77.4
Advanced	12	22.6
Stage IVa	1	1.9
Stage IVb	10	18.9
Stage IIa*	1	1.9
Adenocarcinoma	1	1.9
Squamous cell carcinoma	52	98.1
Primary lesion location		
Cervical plus upper thoracic esophagus	3	5.7
Upper thoracic esophagus	8	15.1
Upper plus middle thoracic esophagus	2	3.8
Middle thoracic esophagus	29	54.7
Lower thoracic esophagus	8	15.1
Abdominal esophagus	3	5.7
Prior treatment**		
Neoadjuvant chemotherapy	7	13.5
Post-operative adjuvant chemotherapy	14	26.9
Chemoradiation therapy	30	57.7
Chemotherapy for residual or recurrent lesion	12	23.1
Surgery	24	46.2
Radiotherapy	34	65.4
Other therapy	3	5.8
Reasons for prior chemotherapy failure**		
Disease progression	25	48.1
Recurrence	5	9.6
Adverse events	1	1.9
Other***	26	50.0
Treatment-free interval** ****		
≤6 months	39	75.0
>6 months	13	25.0

* Patient excluded from the efficacy analyses, because it was found that the target lesion was not a metastatic esophageal tumor

** Stage IIa patient (*) was excluded from the count

*** Completed planned course of therapy

**** Duration from last day of prior treatment therapy

neoadjuvant chemotherapy, and 14 (26.4%) had received adjuvant chemotherapy. Most of the prior chemotherapy regimens were a combination of a platinum agent and a fluoropyrimidine. The number of patients who failed prior therapy due to disease progression was 25/52 (48%), while 1/52 (1.9%) failed due to toxicity (Table 1).

The median number of cycles delivered was 2 (range 1–8), and the median number of administrations was 10 (range 1–42). In this study, all patients received paclitaxel at an initial dose of 100 mg/m²—if a patient experienced a severe adverse event, dosage was reduced to 80 mg/m² and then to 60 mg/m². The median time to the first dose reduction was 84 days and the median dose intensity was 78.5 mg/m²/week (range: 39.8–100 mg/m²/week), which was >90% of expected dosing. The median total duration of treatment was 3 months (range: 0.2–14.0). After the initial dose of 100 mg/m², the dose was reduced to 80 mg/m² in 23 patients (43.4%) and reduced further to 60 mg/m² in 7 patients (13.2%).

Table 2 Response to therapy (RECIST criteria)

Response	Response					Total	Response rate (%)	95% CI		
	CR	PR	SD	PD	NE					
CR	4	19	14	8	7	52	44.2	(30.5, 58.7)		
PR										
SD										
PD										
NE										
Total										
Characteristic	Response					Total	Response rate (%)			
	CR	PR	SD	PD	NE					
PS										
0			2	13	7	1	4	27	55.6	
1			2	6	7	7	3	25	32.0	
Histology										
Adeno			0	1	0	0	0	1	100.0	
SCC			4	18	14	8	7	51	43.1	
Advanced/recurrent										
Recurrent			4	16	10	6	5	31	48.8	
Stage IV			0	3	4	2	2	11	27.3	
Prior treatment										
Chemoradiation										
–				1	8	6	5	2	22	40.9
+				3	11	8	3	5	30	46.7
Chemotherapy										
CDDP+ 5-FU (+ADM)	3	17	14	7	6	47		42.6		
TFI										
≤6 months				2	13	10	8	6	39	38.5
>6 months				2	6	4	0	1	13	61.5

PS performance status (ECOG), Adeno adenocarcinoma, SCC squamous cell carcinoma, CDDP cisplatin, 5-FU fluorouracil, ADM adriamycin, CR complete response, PR partial response, SD stable disease, PD progressive disease, NE not evaluable, TFI Treatment-free interval

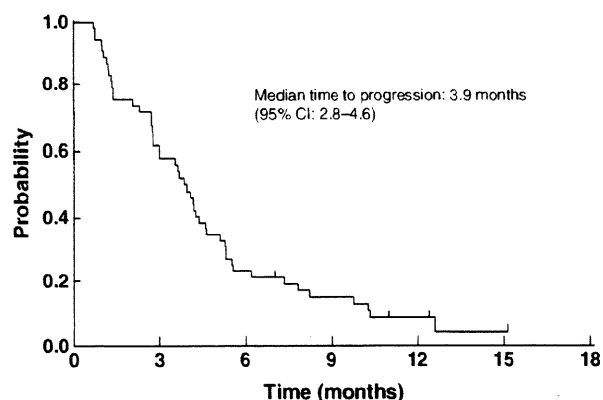


Fig. 1 Time to progression curve for patients with esophageal cancer treated with weekly paclitaxel and who had received prior platinum therapy. The median follow-up time of patients was 3.9 months, with a median time to progression of 3.9 months (95% CI: 2.8, 4.6 months)

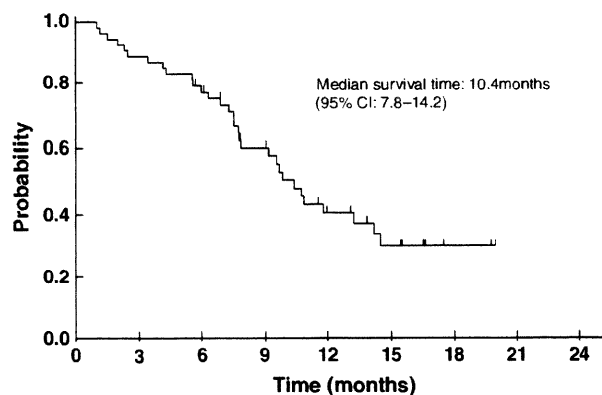


Fig. 2 Overall survival curve for patients with esophageal cancer treated with weekly paclitaxel and who had received prior platinum therapy. The median follow-up time of patients for overall survival was 9.1 months, with a median overall survival of 10.4 months (95% CI: 7.8, 14.2 months)

Response and survival

Response to therapy is shown in Table 2. Response rate is typically used as a primary endpoint in the phase II study of single agents in advanced esophageal cancer [21]; in this study, the overall response rate was 44.2% (23/52; 95% CI: 30.5, 58.7%) among patients evaluable for response. Among all treated patients, the response rate was 43.4% (23/53; 95% CI: 29.8, 57.7%), corroborating the result in the 52 response-evaluable patients. CR occurred in 4 patients and PR in 19. Responses were seen in 20 of 41 patients (48.8%) with recurrent disease and in 3 of 11 patients (27.3%) with advanced disease. Among the 29 patients without response, 14 showed stable disease (SD) on therapy, including 4 patients with advanced disease. Twenty-two of 51 (43.1%) patients with squamous cell carcinoma had responses. Median duration of overall response was 4.8 months (95% CI: 3.2, 7.1) for the 23 patients with CR or PR (95% CI: 3.2, 7.1 months). One patient had disease progression after 5.5 months in CR. Three patients were censored without disease progression, in which CR duration was ≥ 6.9 months. The median follow-up time for overall survival and time to progression was 9.1 months and 3.9 months, respectively. The median time to progression was 3.9 months (95% CI: 2.8, 4.6 months) (Fig. 1). Median overall survival was 10.4 months (95% CI: 7.8, 14.2 months) (Fig. 2).

Toxicity

Toxicity in the 53 assessable patients is shown in Table 3. Grade 3 or 4 non-hematologic toxicity was infrequent. The most common Grade 3 or 4 non-hematologic toxicities were anorexia (9.4%), fatigue (9.4%), constipation (7.5%),

Table 3 Toxicity, $n = 53$

	n (%)	
	All grades	\geq Grade 3
Hematologic adverse events		
Leukopenia	43 (81.1)	24 (45.3)
Neutropenia	42 (79.2)	28 (52.8)
Anemia	4 (7.5)	2 (3.8)
Thrombocytopenia	6 (11.3)	1 (1.9)
Non-hematologic adverse events		
Nausea	23 (43.4)	1 (1.9)
Constipation	15 (28.3)	4 (7.5)
Diarrhea	15 (28.3)	1 (1.9)
Stomatitis	13 (24.5)	0 (0)
Vomiting	13 (24.5)	0 (0)
Anorexia	26 (49.1)	5 (9.4)
Fatigue	38 (71.7)	5 (9.4)
Pyrexia	18 (34)	0 (0)
Edema	9 (17.0)	1 (1.9)
Hypersensitivity	2 (3.8)	1 (1.9)
Myalgia	16 (30.2)	0 (0)
Arthralgia	15 (28.3)	0 (0)
Neuropathy: sensory	43 (81.1)	3 (5.7)
Neuropathy: motor	8 (15.1)	0 (0)
Pneumonia	6 (11.3)	4 (7.5)
Febrile neutropenia	2 (3.8)	2 (3.8)
Infection	2 (3.8)	1 (1.9)
Interstitial lung disease	3 (5.7)	2 (3.8)
Alopecia	44 (83.0)	0 (0)
Rash	15 (28.3)	1 (1.9)
Nail disorder	5 (9.4)	0 (0)

pneumonia (7.5%), and sensory neuropathy (5.7%). Sensory neuropathy of any grade was observed in 81.1% of patients. Other common non-hematologic toxicities of any grade were alopecia (83.0%), fatigue (71.7%), anorexia (49.1%), nausea (43.4%), pyrexia (34.0%), myalgia (30.2%), constipation (28.3%), diarrhea (28.3%), arthralgia (28.3%), rash (28.3%), stomatitis (24.5%), and vomiting (24.5%). One patient experienced a Grade 4 hypersensitivity reaction (anaphylactic shock) and recovered with appropriate measures and treatment discontinuation.

The most common forms of Grade 3 or 4 hematologic toxicities were neutropenia (52.8%) and leukopenia (45.3%). Grade 3 or 4 thrombocytopenia was rare, occurring in only 1 patient (1.9%). Neutropenia and leukopenia of any grade occurred in 81.1% and 79.2% of patients, respectively. Out of a total of 146 cycles delivered, leukopenia of any grade occurred in 81.5% (119) of cycles and neutropenia occurred in 80.8% (118) of cycles. Median nadirs of leukocyte count and neutrophil count were 2,000/ μL (range: 800–2,980/ μL) and 957/ μL (range: 101–1,463/ μL), respectively. In most cases, leukocyte and neutrophil counts returned to normal (decreases of Grade 1 or lower) and median time to recovery was 14 days for leukocytes and 8.5 days for neutrophils.

There were a total of 15 serious adverse events related to paclitaxel in 12 patients: pneumonia (4), interstitial lung disease (3), febrile neutropenia (2), ileus (1), hypersensitivity (1), herpes zoster (1), tuberculosis (1), anorexia (1), and respiratory failure (1). One patient had 4 serious laboratory adverse events related to paclitaxel: anemia, neutropenia, leukopenia, and thrombocytopenia. There were no treatment-related deaths.

Adverse events resulted in discontinuation of therapy in 18 (34.0%) patients, the most common events being myelosuppression ($n = 3$) and sensory neuropathy ($n = 3$). Dose reductions for toxicity occurred in 23 patients (43.4%). The most common reason for a dose reduction for toxicity was sensory neuropathy (10 [18.9%]). Adverse events leading to skipped or delayed dosing occurred in 126 courses (19.6%) and 21 courses (22.6%), respectively. The most common reason for skipped or delayed doses was neutropenia (28 [52.8%]).

Discussion

Results of this study demonstrate that weekly paclitaxel 100 mg/ m^2 administered by 1-h infusion (median dose intensity 78.5 mg/ m^2 /week) shows substantial anti-tumor activity in patients with advanced or recurrent esophageal cancer. In this study, the overall response rate was 44.2% and included four complete responders. The median duration of response was 4.8 months (95% CI: 3.2, 7.1 months)

in 23 responding patients, and their median treatment time of 5.9 months was therefore long.

Patients had either progressed on platinum-based therapy or they had discontinued treatment for reasons of toxicity. The rate of response observed in the current trial is considerably higher than the 13% response rate observed by Ilson et al. [21] in a previous study of weekly paclitaxel for a similar patient population (advanced or recurrent esophageal cancer). Moreover, the latter study enrolled patients with or without prior chemotherapy, and only 1 partial response (1/21, 5%) was observed among patients previously treated. The higher response rate observed in our study and the activity against esophageal cancer refractory to prior chemotherapy may be due to the higher dose of paclitaxel administered (100 mg/ m^2 /week versus 80 mg/ m^2 /week) in the current study. Most patients in the current study had squamous cell carcinoma, whereas two-third of the patients in Ilson study had adenocarcinoma.

There is currently no standard systemic therapy for advanced or recurrent esophageal cancer, and therefore response rates are of interest in a palliative setting. As expected, the response rate in the current study was higher among patients with recurrent (48.8%) than among those with advanced disease (27.3%). Although a small number of patients with metastatic disease were included in this study, the rate of response compares favorably to rates achieved with other single agents used in populations with advanced esophageal carcinoma, e.g., docetaxel and vinorelbine [25, 26].

In the current trial, partial response or stable disease was seen in 7/11 patients with metastatic disease. Among all patients who did not respond, 48.3% (14/29) showed stabilization of disease on therapy. Median overall survival for all patients was 10.4 months. Other studies have reported median survival times of between 7 and 13 months for patients with recurrent or advanced esophageal carcinoma treated with paclitaxel alone or in combination with chemotherapy [13, 15, 21, 27]. In this study, the response rates for recurrent/advanced patients with a TFI >6 months and with a TFI \leq 6 months were 61.5% (8/13) and 38.5% (15/39), respectively. However, there was no significant relationship between TFI and response rate as has been seen in other studies [28].

Paclitaxel was fairly well tolerated in this study. The most common types of Grade 3–4 hematologic toxicity were neutropenia and leukopenia, which were relatively common. However, only 2 patients (3.8%) developed febrile neutropenia. While the majority of patients (81.1%) experienced sensory neuropathy of Grade 1 or higher, only 5.7% of patients experienced Grade 3–4 sensory neuropathy. Dose reductions for toxicity were required for 23 (43.4%) patients, most commonly for sensory neuropathy, leukopenia, and neutropenia. The median time from nadir

to recovery was 14 days for leukopenia and 8.5 days for neutropenia. There were no treatment-related deaths. All treatment-related serious adverse events were previously known adverse effects of paclitaxel.

In summary, our results show that paclitaxel administered weekly at a dose of 100 mg/m² has high activity and manageable toxicity in patients with advanced or recurrent esophageal cancer. While esophageal cancer is relatively sensitive to chemotherapy, relapse is common and responses are typically short-lived, underscoring the need for second-line chemotherapy. Our study suggests that paclitaxel at the dose administered is a promising option for patients who have been previously treated with platinum-based chemotherapy and warrants further investigation in a phase III study.

Acknowledgments The Paclitaxel Esophageal Cancer Study Group comprises the following institutions: National Cancer Center Hospital, Tokyo; National Cancer Center Hospital East, Chiba; Shizuoka Cancer Center, Shizuoka; Aichi Cancer Center Central Hospital, Aichi; Osaka Medical College, Osaka; Tochigi Cancer Center, Tochigi; Kinki University School of Medicine, Osaka; The Cancer Institute Hospital of JFCR, Tokyo; Kitasato University East Hospital, Kanagawa; Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka; Saitama Cancer Center, Saitama; and Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan. This study was supported by a grant from Bristol-Myers K.K.

References

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ (2007) Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 57:43–66
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74–108
- Blot WJ, McLaughlin JK (1999) The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol* 26:2–8
- Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr (1998) Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 83:2049–2053
- Vizcaino AP, Moreno V, Lambert R, Parkin DM (2002) Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973–1995. *Int J Cancer* 99:860–868
- Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y (1994) Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 220:364–372
- Baba M, Aikou T, Yoshinaka H, Natsugoe S, Fukumoto T, Shimazu H, Akazawa K (1994) Long-term results of subtotal esophagectomy with three-field lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 219:310–316
- Fujita H, Kakegawa T, Yamana H, Shima I, Toh Y, Tomita Y, Fujii T, Yamasaki K, Higaki K, Noake T (1995) Mortality and morbidity rates, postoperative course, quality of life, and prognosis after extended radical lymphadenectomy for esophageal cancer. Comparison of three-field lymphadenectomy with two-field lymphadenectomy. *Ann Surg* 222:654–662
- Mera K, Otsu A (2003) Practice of chemotherapy in esophageal cancer. *Clin Gastroenterol* 6:291–297
- Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, Ando N, Watanabe H, Tanaka O, Takagi I, Isono K, Ishida K, Arimori M (1992) Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol* 22:172–176
- Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, Pazdur R, Lynch PM, Kelsen DP (1994) Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 86:1086–1091
- Gong Y, Ren L, Zhou L, Zhu J, Huang M, Zhou X, Wang J, Lu Y, Hou M, Wei Y (2009) Phase II evaluation of nedaplatin and paclitaxel in patients with metastatic esophageal carcinomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 64:327–333
- El Rayes BF, Shields A, Zalupski M, Heilbrun LK, Jain V, Terry D, Ferris A, Philip PA (2004) A phase II study of carboplatin and paclitaxel in esophageal cancer. *Ann Oncol* 15:960–965
- Ilson DH, Ajani J, Bhalla K, Forastiere A, Huang Y, Patel P, Martin L, Donegan J, Pazdur R, Reed C, Kelsen DP (1998) Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 16:1826–1834
- Lin CC, Hsu CH, Cheng JC, Wang HP, Lee JM, Yeh KH, Yang CH, Lin JT, Cheng AL, Lee YC (2007) Concurrent chemotherapy with twice weekly paclitaxel and cisplatin followed by esophagectomy for locally advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 18:93–98
- Abu-Rustum NR, Aghajanian C, Barakat RR, Fennelly D, Shapiro F, Spriggs D (1997) Salvage weekly paclitaxel in recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol* 24:S15
- Fennelly D, Aghajanian C, Shapiro F, O'Flaherty C, McKenzie M, O'Connor C, Tong W, Norton L, Spriggs D (1997) Phase I and pharmacologic study of paclitaxel administered weekly in patients with relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 15:187–192
- Horiguchi J, Rai Y, Tamura K, Taki T, Hisamatsu K, Ito Y, Seriu T, Tajima T (2009) Phase II study of weekly paclitaxel for advanced or metastatic breast cancer in Japan. *Anticancer Res* 29:625–630
- DeVore RF III, Jagasia M, Johnson DH (1997) Paclitaxel by either 1 h or 24 h infusion in combination with carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: preliminary results comparing sequential phase II trials. *Semin Oncol* 24:S12
- Maier-Lenz H, Hauns B, Haering B, Koetting J, Mross K, Unger C, Bauknecht T, du BA, Meerpohl HG, Hollaender N, Diergarten K (1997) Phase I study of paclitaxel administered as a 1 h infusion: toxicity and pharmacokinetics. *Semin Oncol* 24:S19
- Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP (2007) Paclitaxel given by a weekly 1 h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 18:898–902
- Nokihara H, Tamura T, Matsumoto Y (2002) Weekly paclitaxel in solid tumor, a phase I trial. *Jpn J Lung Cancer* 42. Abstract E-13
- Seidman A, Hudis C, Albanell J, Tong W, Tepler I, Currie V, Moynahan M, Theodoulou M, Gollub M, Baselga J, Norton L (1998) Dose-dense therapy with weekly 1 h paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 16:3353–3361
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European organization for research and treatment of cancer, national cancer institute of the United States, national cancer institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205–216
- Conroy T, Etienne PL, Adenis A, Wagener DJ, Paillot B, Francois E, Bedenne L, Jacob JH, Seitz JF, Bleiberg H, Van Pottelsberghe C, Van Glabbeke M, Delgado FM, Merle S, Wils J (1996) Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. European organization for research and treatment of cancer gastrointestinal treat cancer cooperative group. *J Clin Oncol* 14:164–170

26. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, Boku N, Chin K, Hyodo I, Fujita H, Takiyama W, Ohtsu T (2004) A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol* 15:955–959
27. Cho SH, Chung IJ, Song SY, Yang DH, Byun JR, Kim YK, Lee JJ, Na KJ, Kim HJ (2005) Bi-weekly chemotherapy of paclitaxel and cisplatin in patients with metastatic or recurrent esophageal cancer. *J Korean Med Sci* 20:618–623
28. Takashima A, Shiraro K, Hirashima Y, Takahari D, Okita N, Akatsuka S, Eguchi Nakajima T, Matsubara J, Yasui H, Asakawa T, Kato K, Hamguchi T, Muro K, Yamada Y, Shimada Y (2008) Chemosensitivity of patients with recurrent esophageal cancer receiving perioperative chemotherapy. *Dis Esophagus* 21:607–611

癌と化学療法

VOL.37(2010)

腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌における S-1+Paclitaxel 併用療法の
Feasibility 試験 (OGSG0401)

木村 豊^{*1,2} 町田 浩久^{*1,3} 藤谷 和正^{*1,4} 山本 守敏^{*1,5} 富永 和作^{*1,3}
矢野 浩司^{*1,2} 下川 敏雄^{*1,6} 瀧内比呂也^{*1,7} 辻仲 利政^{*1,4} 古河 洋^{*1,8}

*1 大阪消化管がん化学療法研究会 (OGSG)

*2 NTT 西日本大阪病院・外科

*3 大阪市立大学・消化器内科

*4 国立病院機構大阪医療センター・外科

*5 NTT 西日本大阪病院・内科

*6 山梨大学大学院・医学工学総合研究部

*7 大阪医科大学化学療法センター

*8 市立堺病院・外科

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

● 症 例 ●

腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌における S-1+Paclitaxel 併用療法の Feasibility 試験 (OGSG0401)

木村 豊^{*1,2} 町田 浩久^{*1,3} 藤谷 和正^{*1,4} 山本 守敏^{*1,5} 富永 和作^{*1,3}
矢野 浩司^{*1,2} 下川 敏雄^{*1,6} 瀧内比呂也^{*1,7} 辻仲 利政^{*1,4} 古河 洋^{*1,8}

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(1): 151-155, January, 2010]

Combination of S-1 and Paclitaxel for Advanced/Recurrent Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis, Feasibility Study (OGSG0401): Yutaka Kimura^{*1,2}, Hirohisa Machida^{*1,3}, Kazumasa Fujitani^{*1,4}, Moritoshi Yamamoto^{*1,5}, Kazunari Tominaga^{*1,3}, Hiroshi Yano^{*1,2}, Toshio Shimokawa^{*1,6}, Hiroya Takiuchi^{*1,7}, Toshimasa Tsujinaka^{*1,4} and Hiroshi Furukawa^{*1,8} (*¹Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group (OGSG), *²Dept. of Surgery, NTT West Osaka Hospital, *³Dept. of Gastroenterology, Osaka City University Graduate School of Medicine, *⁴Dept. of Surgical Oncology, National Osaka Medical Center, *⁵Dept. of Internal Medicine, NTT West Osaka Hospital, *⁶Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi, *⁷Cancer Chemotherapy Center, Osaka Medical College, *⁸Dept. of Surgery, Sakai-Municipal Hospital)

Summary

Background: The standard therapy for gastric cancer with peritoneal metastasis has remained unclear. Purpose: This prospective feasibility study was aimed to investigate the efficacy and safety of S-1 plus paclitaxel for advanced/recurrent gastric cancer patients with peritoneal metastasis able to take oral feeding. Patients and methods: Seven patients were enrolled in this study. Paclitaxel 50 mg/m² was administered on days 1 and 8. S-1 was administered orally at 40 mg/m² bid for 14 consecutive days, followed by a 1-week rest. Overall survival, the response rate and safety were examined for efficacy and tolerability. Results: The median survival time was 310 days. The response rate in five patients was 80.0%. Grade 3 toxicity was observed in two patients. Combination chemotherapy of weekly paclitaxel and S-1 demonstrated efficacy and tolerable toxicity. This regimen will be one of the initial treatment options for unresectable or metastatic gastric cancer with peritoneal metastasis. Key words: Peritoneal metastasis from gastric cancer, S-1, Paclitaxel (Received Mar. 19, 2009/Accepted Jun. 18, 2009)

要旨 臓器転移を有する症例と比べて、予後が不良である腹膜転移を有する進行胃癌に対する標準治療は明らかでない。経口摂取が可能な腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌患者を対象に S-1+paclitaxel (PTX) 併用療法の有効性及び安全性を検討することを目的として feasibility 試験を行った。対象と方法: 対象は経口摂取が可能な腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌患者 7 例。投与方法は、S-1 80 mg/m² を 2 週投与 1 週休薬とし、PTX 50 mg/m² を day 1, 8 に投与し、3 週を 1 コースとした。全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS)、腫瘍縮小効果 (RECIST 評価、腹水評価)、経口摂取可能期間、安全性 (有害事象発現率とその重症度) を評価項目として、本療法の有用性と認容性を検討した。結果: 登録症例の年齢の中央値は 64 歳 (50~75 歳)、男性 5 例、女性 2 例、投与コースの中央値は 7 コース (5~20 コース) であった。OS は 310 日、PFS は 152 日、測定可能病変を有する 5 例での RECIST 評価による抗腫瘍効果は CR 1 例、PR 3 例、SD 1 例、腹水は著効 2 例、有効 3 例、無効 3 例、経口摂取期間の中央値は 161 日であった。grade 3 の有害事象を 2 例に認めた。結語: S-1+PTX 併用療法は、安全に施行可能で腹水に対して有効であり、経口摂取が可能な腹膜転移を伴う進行・再発胃癌に対するレジメンの候補の一つになり得ると思われた。

*1 大阪消化管がん化学療法研究会 (OGSG)

*2 NTT 西日本大阪病院・外科

*3 大阪市立大学・消化器内科

*4 国立病院機構大阪医療センター・外科

*5 NTT 西日本大阪病院・内科

*6 山梨大学大学院・医学工学総合研究部

*7 大阪医科大学化学療法センター

*8 市立堺病院・外科

連絡先: 〒543-8922 大阪市天王寺区烏ヶ辻 2-6-40 NTT 西日本大阪病院・外科

木村 豊

はじめに

I. 対象・方法

胃癌の腹膜播種は再発形式のなかでも最も多く、その治療は困難を極め予後不良である¹⁾。このような腹膜転移を有する進行胃癌に対して、これまで5-FU単剤やMTX+5-FU療法による治療が行われてきたが、いまだに標準治療は確立されていない^{2,3)}。

5-FUのプロドラッグであるS-1は、進行・再発胃癌に対して後期臨床第II相試験で奏効率44.6%と高い奏効率を示し⁴⁾、第III相臨床試験(JCOG9912)において5-FUに対して非劣性が示された⁵⁾。S-1は内服薬ではあるが、5-FUが腹水中へ良好に移行することが報告され、実地臨床において腹膜転移症例に対する有効性が報告されている^{6,7)}。また、第III相臨床試験(SPIRITS)の結果、S-1+CDDP併用療法は腹膜転移症例が含まれる測定可能病変のない対象にも有用であると報告された¹⁾。

微小管蛋白重合の促進によって細胞分裂を阻害するpaclitaxel (PTX)は、静脈内投与でも腹水への移行が良好なことからweekly PTX療法として腹膜転移胃癌症例に汎用され、腹水が消失したとの報告も散見される⁸⁾。

そこでわれわれは、腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌に対して有望なS-1およびPTX両薬剤を用い、高度進行・再発胃癌を対象にS-1+PTX併用療法の有効性および安全性を検討することを目的としてfeasibility試験を行った。

腹膜転移または癌性腹水を有する高度進行・再発胃癌症例を対象とし、症例の選択基準は、①組織学的に胃癌であることが確認されている。②腹膜転移または癌性腹水を有する高度進行・再発胃癌症例(腹膜転移以外の臓器転移の有無は問わない): (1)画像診断(注腸/小腸造影またはCT検査)で腹膜転移または癌性腹水が認められた切除不能胃癌(臨床所見で腹膜転移・癌性腹水を認めないcP0の単開腹術または腹腔鏡検査症例を除く)、(2)組織診、細胞診または画像診断で腹膜転移または癌性腹水が認められた再発胃癌(吻合術、その他の姑息的手術に終わった症例を含む)。③測定可能病変の有無は問わない。④経口摂取が可能。⑤前治療として化学療法や放射線療法の既往がない(ただし、S-1およびPTX以外の抗癌剤による術前化学療法または術後補助化学療法後の再発症例で前治療終了後3週間以上経過している場合は適格)。⑥年齢が20歳以上、75歳以下。⑦文書にて同意が得られている。⑧投与開始日より9週間以上の生存が期待される。⑨活動性と臓器機能が保たれている: (1) performance status (PS) (ECOG分類) 0~2, (2) 十分な骨髄、肝、腎機能を有するとした。なお、②の画像による腹膜転移・癌性腹水の診断基準は、注腸/小腸造影で明らかな癌性腸管狭窄または腸管壁の変形所見を有すること、またはCTで明らかな腹膜腫瘍または腹水の存在が確認できることとした。

投与スケジュールは、S-1 80 mg/m²を2週投与し1週休薬とし、PTX 50 mg/m²をday 1, 8に投与し、3週を1コースとした。評価項目を全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)、腫瘍縮小効果(RECIST評価、胃癌取扱い規約第13版による癌性腹水に対する効果判定)、経口摂取可能期間、安全性(有害事象発現率とその重症度)とした。2004年4月から登録を開始し、2007年12月で終了した。

Table 1 Patients characteristic and treatment course

Patients characteristic	(n=7)
Sex: male/female	5/2
Age (median)	64 (50-75)
Performance status (ECOG): 0/1	6/1
Histology: tub/por/sig	0/4/3
Metastatic site: N/H/P (ascites)	3/1/7 (7)
Disease status: primary/recurrent	7/0
Pretreatment: Yes/No	0/7
Treatment course (median)	7 (5-20)

Table 2 Registered patients

No.	Age/sex	PS	Histology	Course	Metastatic site *	RECIST	Evaluation of ascites	Outcome (comment)
1	75/M	1	por	7	N/P	PR	Effect	Death
2	69/M	0	sig	6	P	—	Effect	Death
3	64/M	0	sig	5	N/P	PR	Good effect	Death
4	50/M	0	por	8	P	SD	No effect	Death
5	59/F	0	sig	20	H/P	CR	Good effect	Alive (gastrectomy)
6	53/F	0	por	6	P	—	No effect	Death
7	67/M	0	por	7	N/P	PR	Effect	Death

* N: Lymph node, P: Peritoneum, H: Liver

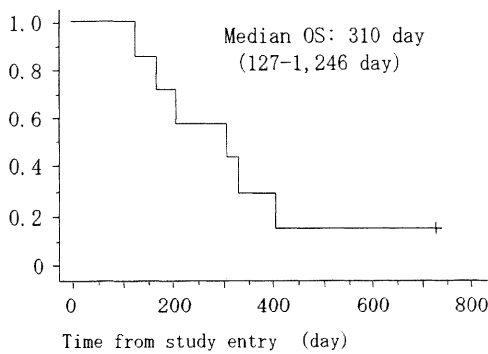


Fig.1 Overall survival (OS)

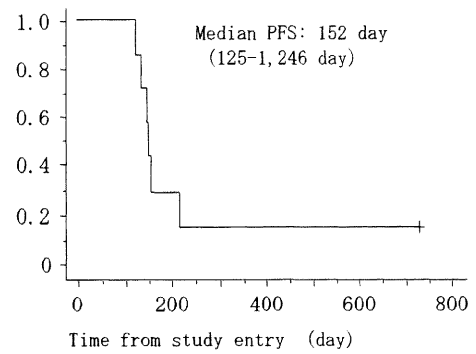


Fig.2 Progression-free survival (PFS)

Table 3 Adverse events

Toxicity (n=7)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	≥Grade 3 (%)
Hematologic				
Leukopenia	1	4	1	1 (14.3)
Neutropenia	1	2	1	1 (14.3)
Anemia	4	1	0	0
Thrombopenia	0	0	0	0
Nonhematologic				
Anorexia	2	3	0	0
Nausea/vomiting	1	2	0	0
Diarrhea	1	1	0	0
Fatigue	1	0	0	0
Hepatic dysfunction	1	1	1	1 (14.3)
Acomia	3	1	0	0
Peripheral neuropathy	1	0	0	0
Dysgeusia	0	1	0	0

II. 結 果

登録された症例は7例で、年齢(中央値)は64歳(50~75歳)、男性5例、女性2例。投与コースの中央値は7コース(5~20コース)であった(Table 1)。登録症例の一覧をTable 2に示す。OSは310日(127~1,246日)(Fig. 1)、PFSは152日(125~1,246日)(Fig. 2)であった。測定可能病変を有するのは5例で、RECIST評価による抗腫瘍効果はCR 1例、PR 3例、SD 1例で、腹水は著効2例、有効3例、無効3例であった。経口摂取期間の中央値は161日(97~1,246日)であった。grade 3の有害事象は白血球・好中球減少1例、肝機能障害1例であった(Table 3)。

本療法に奏効した1例を提示する。症例は56歳、女性。胃体部の3型進行胃癌(T3N1H1P1M0cStage IV, 組織型:印環状細胞癌)(Fig. 3, 4, 5)に対して、本療法を重篤な有害事象なく20コース施行した。本治療に奏効(腹水:著効, 肝転移巣:CR)したため(Fig. 3, 4, 5)、治療開始1年4か月後に胃全摘, 脾摘, 胆摘, D2リンパ節郭清を行った。総合所見は, T2N0H0P0CY0M0

fStage IB, 組織学的効果はGrade 2で、術後2年9か月経過して無再発生存中である。

III. 考 察

手術不能・再発胃癌の初回治療例に対する第Ⅲ相臨床試験の結果、わが国においてはS-1+CDDP併用療法が標準治療となったが⁸⁾、S-1+PTXの併用療法の有効性についても諸家により報告されている⁹⁻¹¹⁾。大阪消化器がん化学療法研究会(OGSG)では、切除不能・再発胃癌に対するS-1+PTX併用療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験を行い、grade 3以上の有害事象の発生割合も低く、奏効率は48.3%、生存期間は13.9か月、腹膜転移を来しやすい未分化型においても55.6%と高い奏効率を示すことを報告してきた⁹⁾。ついで、同レジメンの腹膜転移を伴う進行・再発胃癌に対する有用性、安全性を検討する目的でfeasibility試験を行った。

測定可能病変を有しない腹膜転移症例も対象となるS-1 vs S-1+CDDP (SPIRITS), S-1 vs S-1+CPT-11 (GC0301/TOP-002), S-1 vs S-1+docetaxel (JACCRO GC03)の三つの第Ⅲ相試験が本臨床試験期間に並行し

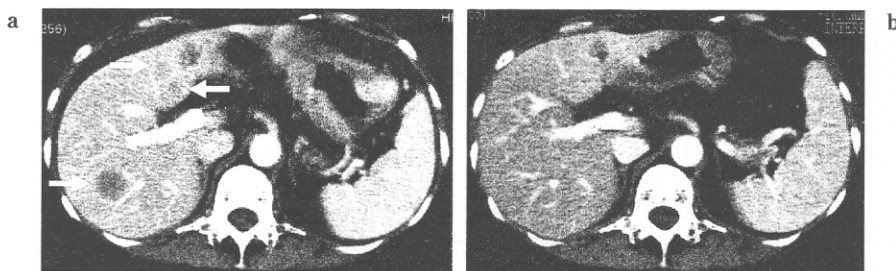


Fig. 3

a: Contrast-enhanced abdominal CT showed liver masses (arrows) on admission.
b: Abdominal CT at the end of 10 courses revealed the disappearance of liver masses.

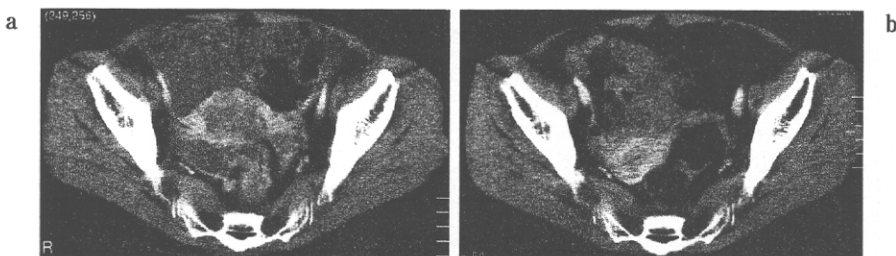


Fig. 4

At pelvic CT, ascites on admission (a) disappeared at the end of 10 courses (b).

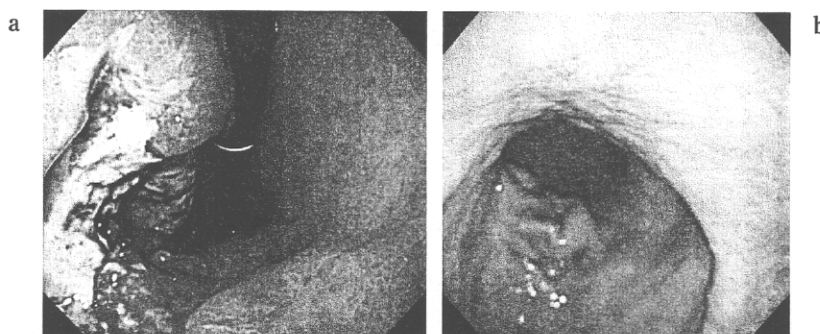


Fig. 5

a: Endoscopic examination revealed Type 3 tumor.
b: The tumor reduced at the end of 10 courses.

て実施され対象が重なっていたため、わずか7例の症例登録ではあった。しかし、S-1+PTX 併用療法は重篤な有害事象も少なく安全に施行でき、全生存期間は310日、腹水減少(消失)率は71(29)%と良好な結果であったことから、経口摂取が可能な腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌に対する有望なレジメンの一つになり得ると考えられた。

文 献

- 1) Yagi Y, Seshimo A and Kameoka S: Prognostic factor in stage IV gastric cancer: univariate and multivariate analyses. *Gastric Cancer* 3(2): 71-80, 2000.
- 2) 布施 望, 大津 敦: 腹膜播種に対する治療戦略. *日本臨牀* 66(増刊5): 591-595, 2008.
- 3) Yamao T, Shimada Y, Shirao K, *et al*: Phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy against peritoneally disseminated 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* 34(6): 316-322, 2004.

- 4) Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, *et al*: Late phase II study of novel oral fluorouracil anticancer drug S-1 (1M tegafur-0.4M gimestat-1M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 34(11): 1715-1720, 1998.
- 5) 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). *J Clin Oncol* 25 (Suppl 18), 2007: LBA4513.
- 6) 稲葉行男, 渡部修一, 大江信哉・他: 腹膜播種を伴う高度進行および再発胃癌における TS-1 の有用性. *癌と化学療法* 29(2): 239-244, 2002.
- 7) 飯塚亮二, 高橋 滋, 柿原直樹・他: 癌性腹水症例における TS-1 経口投与時の腹水移行について. *癌と化学療法* 29(7): 1251-1253, 2002.

- 8) 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* 9(3):215-221, 2008.
 - 9) Hironaka S, Zenda S, Boku N, *et al*: Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* 9(1):14-18, 2006.
 - 10) Narahara H, Fujitani K, Takiuchi H, *et al*: Phase II study of a combination of S-1 and paclitaxel in patients with unresectable or metastatic gastric cancer. *Oncology* 74(1-2):37-41, 2008.
 - 11) Mochiki E, Ohno T, Kamiyama Y, *et al*: Phase I/II study of S-1 combined with paclitaxel in patients with unresectable and/or recurrent advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 95(12):1642-1647, 2006.
 - 12) Nakajo A, Hokita S, Ishigami S, *et al*: A multicenter phase II study of biweekly paclitaxel and S-1 combination chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 62(6):1103-1109, 2008.
-

State of the art **2**

世界各地で行われてきた臨床試験において、ベースとなるコントロール治療に大きな違いが存在することから、残念ながら世界の誰もが認める標準的治療法は存在しない。また保険償還システムの違いから二次治療以降の生存期間にも地域間差が認められている。今後一次治療における分子標的薬剤の開発を考えた場合、二次治療以降の地域間差は避けては通れない大きな問題となる可能性がある。

胃癌化学療法における世界の地域間差 — 切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法 —

Key words

SPIRITS 試験 / FLAGS 試験 / TS-1 + シスプラチン /
二次治療 / 保険償還

教授
瀧内比呂也

Hiroya TAKIUCHI

大阪医科大学化学療法センター



標準的治療法の地域間差

1. わが国の標準的治療が世界の標準的治療となるか? —TS-1+シスプラチン—

近年わが国から、切除不能進行・再発胃癌に対する標準的治療を確立する上で、重要な臨床試験の報告が行われた。それら試験結果の中で、JCOG9912試験(5-FU vs. イリノテカン+シスプラチン vs. TS-1)で、TS-1の5-FUに対する非劣性が示されたこと、およびSPIRITS試験(TS-1 vs. TS-1+シスプラチン)で、TS-1+シスプラチンのTS-1に対する優越性が示されたことが、重要なポイントとしてあげられる^{1,2)}。これら2つの試験結果から、一次治療法としてTS-1+シスプラチンがわが国において推奨されることになった。ではTS-1+シスプラチンは、世界的にも標準的治療として受け入れられているのであろうか? その答えは残念ながらNOである(表1)。グローバルトライアルとして行われたFLAGS試験(5-FU+シスプラチン vs. TS-1+シスプラチン)の結果、TS-1+シスプラチンは、5-FU+シスプラチンに対して優越性を示すことができず、世界標準にはなれなかった³⁾。もともとTS-1は、5-FU系の経口抗癌剤であり、利便性で優れていることから、製薬会社サイドは当初、FDAに対して非劣性デザインで申請試験を行いたい旨の申し入れを行った。しかしTS-1は、3つの薬品(テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム)からなる合剤であり、TS-1自体がすでに多剤併用と見なされ、最終的に優越性試験での実施しか選択の余地はなかったのである。

FLAGS試験は、アジアを除く世界の国々が参加し

て行われた。まさにグローバルトライアルである。このトライアルにおけるサブセット解析には、注目すべき点がいくつか存在する。なかでも極めて興味深い点は、治療成績の地域間差である。特に米国におけるTS-1+シスプラチンの治療成績は、極めて良好であった。その一方で、南米の治療成績は極めて悪く、米国とは正反対の結果であった。その要因の1つとして考えられるのが、TS-1に対する慣れ、つまり副作用コントロールに違いがなかったかということである。注射剤と違い、経口剤は自宅での治療期間がメインであり、副作用をうまくコントロールすることが治療を継続する上で重要である。そのためには行き届いた患者教育および管理が必要である。欧米におけるTS-1+シスプラチンの第I/II相試験は、米国のM. D. Anderson Cancer CenterのAjaniらが中心となって行い、その成績は極めて良好であった。この試験に参加した施設は、米国でも臨床試験に慣れた質の高い施設ばかりで、FLAGS試験を開始する前に、TS-1+シスプラチンを十分手の内に入れていたと考えられる。一方、南米の施設は、TS-1+シスプラチンの臨床経験もなく、また米国の施設ほど臨床試験のサポート体制が整備されているとは言い難い。その違いがFLAGS試験の地域間差に影響を及ぼした可能性は否定できない。この事実はまさしく胃癌化学療法に地域間差が存在することを示した好例といえるだろう。

2. 欧米の標準的治療がわが国の標準的治療になりえるか? —ECFおよびDCF—

NCCNガイドラインを紐解いてみると、ECF(エピルビシン+シスプラチン+5-FU)とDCF(ドセタキセ

表1 SPIRITS試験とFLAGS試験におけるTS-1+シスプラチン療法の治療成績

	奏効率 (%)	無増悪生存期間 (ヵ月)	生存期間中央値 (ヵ月)	二次治療への移行率 (%)
SPIRITS試験 ²⁾	54	6.0	13.0	75
FLAGS試験 ³⁾	29.1	4.8	8.6	31

ル+シスプラチン+5-FU)が、一次治療として推奨されており、欧米における標準的治療として位置付けられている。しかしECFやDCFが、標準的治療として位置付けられるまでの過程がわが国と異なっていることに注目したい。これまで欧米では、わが国のように単剤(5-FUもしくはTS-1)をコントロールにおいた比較試験ではなく、多剤併用療法同士の比較試験が、数多く行われてきた(表2)。欧州を代表する臨床試験グループであるEuropean Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)は、FAM(5-FU+adriamycin+マイトマイシンC)をreference armにしたFAM vs. FAMTX(5-FU+adriamycin+メトレキサート)の無作為化比較試験を最初に行った。この試験においてFAMTXが、奏効率および生存期間で優れていたため、一時期、欧米の標準的治療と目された⁴⁾。しかしその後EORTCが行ったFAMTX vs. ELF(エトポシド+5-FU+LV) vs. FP(5-FU+シスプラチン)の3群比較で、奏効率および全生存期間において3群間に有意な差を認めなかったため、推奨できる標準的治療がないと結論付けている⁵⁾。この試験で検証されたFP療법은、同時期にわが国で行われたJCOG9205試験において、5-FU単独を生存において上回ることができなかった⁶⁾。しかも5-FU単独の毒

性が軽微であったことから、わが国では単剤をコントロールにおいた試験にこだわり、前述した2つの試験結果によって標準的治療としてのTS-1+シスプラチンに至ったのである。

一方欧米では、イギリスを中心に行われたMRC試験において、ECF(エビルピシン+シスプラチン+5-FU)が前述したFAMTXに比べて、有意に全生存期間を改善したことにより、イギリスの文化圏ではECFが標準的治療となった⁷⁾。しかし米国ならびに一部の欧州の国々では、FPに対するエビルピシンの上乗せが検証されていないことから、日常診療には積極的にECFを取り入れていない。

FPにドセタキセルの上乗せを検証したV325試験(DCF vs. FP)において、FPに対するDCFの優越性が示された⁸⁾。この結果、DCFは欧米で推奨できる一次治療のひとつとなっている。しかしながらDCFは、毒性に問題があることが指摘されており、欧米における実臨床では、オリジナルのDCFではなくmodified DCFが幅広く行われている。このDCFも世界的にみれば必ずしも、世界共通の標準的治療法として認められていないのが現状である。ましてわが国においては、TS-1+シスプラチンの2剤併用が標準的治療として確立されたばかりである。現在、TS-1+シスプラチンに

表2 欧米における重要な無作為化比較試験(併用療法 vs. 併用療法)

臨床試験	治療法	症例数	奏効率(%)	p値	生存期間中央値(ヶ月)	p値
EORTC試験(1991年)	FAM	103	9	p<0.0001	7.2	p=0.004
	FAMTX	105	41		10.5	
Webbらによる試験(1997年)	FAMTX	130	21	p=0.0002	5.7	p=0.0009
	ECF	126	45		8.9	
EORTC試験(2000年)	FAMTX	133	12	NS	6.7	NS
	ELF	132	9		7.2	
	FP	134	20		7.2	
V325試験(2006年)	DCF	221	38.7	p=0.012	9.2	p=0.02
	FP	224	23.2		8.6	

ドセタキセルを併用したDCSに関する第Ⅱ相試験の良好な治療成績がいくつか報告されているが、今後、2剤 vs. 3剤の比較試験（例えばTS-1 + シスプラチン vs. DCS）を行うか否かは、分子標的薬剤の開発も絡んで不透明な状況である。

2 二次治療における地域間差 — 保険償還システムの違い —

わが国で行われたSPIRITS試験と、グローバル試験として行われたFLAGS試験を比較すると、二次治療の地域間差について興味深い点が浮かび上がってきた。それは、両者の二次治療への移行率の差が顕著なことである。わが国のSPIRITS試験の二次治療への移行率は75%と高率なのに対し、グローバルトライアルであるFLAGS試験では、わずか31%の移行率にしかならなかった。この移行率の低さは、近年報告された他の試験においても共通して認められている。前述したわが国で行われたJCOG9912試験の二次治療への移行率は、全体で80%弱と極めて高いのに対し、イギリスを中心に行われたREAL-2試験では、わずか15%の移行率にすぎなかった。この背景には、わが国とその他の国々では保険償還システムに大きな違いがあることに注意を払う必要がある。特にイギリスでは、二次治療が保険で認められていないため、一次治療が極めて重要である。近年わが国から報告された第Ⅲ相試験の生存期間中央値は、欧米から報告されたそれと比べて2~3ヵ月長い傾向がある。それには保険償還システムの違いが、大きく関与していると考えられる。

地域間差がもたらす新たな問題

3 一 日韓が参加するグローバルトライアルにおける問題 —

ASCO2009で、ToGA試験の結果が報告された⁹⁾。ToGA試験は、HER2陽性の進行胃癌患者の一次治療にトラスツズマブを追加することのベネフィットを検

証した試験である。適格基準を満たした584例を5-FUまたはカベシタピン + シスプラチン (FC群: 290例)、5-FUまたはカベシタピン + シスプラチン + トラスツズマブ (FC + T群: 294例) に無作為に割り付けした。生存期間中央値は、FC群 (11.1ヵ月) に比べ、FC + T群 (13.8ヵ月) で有意に長く ($p = 0.0046$)、HER2陽性・進行胃癌に対するトラスツズマブの有用性が示されている。この試験において興味深い点は、サブセット解析における生存期間の地域間差であろう。ToGA試験では、アジアにおけるトラスツズマブの生存期間に対するインパクトは小さく、南米における生存期間に対するインパクトは極めて大きかった。この理由を考えてみると、前述した二次治療の地域間差が第一に考えられる。この試験の登録の半分近くは、韓国ならびにわが国から行われていた。日韓両国は、実臨床において二次治療を積極的に行っている地域である。一方で南米では二次治療が行われることは少ない。よって南米では、一次治療のインパクト、すなわちトラスツズマブのインパクトが大きくなったと考えられる。現在、胃癌における分子標的治療薬の開発は、日韓がメインとなって行われている。その日韓が多く患者を登録した場合、二次治療以降の生存が長いことから、主要評価項目が全生存期間だと有意な差がつき難いという新たな問題に直面しつつある。

今後、一次治療における分子標的薬剤の開発を考えた場合、二次治療以降の地域間差は避けては通れない大きな問題となる可能性がある。

References

- 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* 10 : 1063-1069, 2009
- 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* 9 : 215-221, 2008
- 3) Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al : Multicenter

- phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study : the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 28 : 1547-1553, 2010
- 4) 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* 9 : 827-831, 1991
 - 5) Vanhoefler U, Rougier P, Wilke H, et al : Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus epirubicin, 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 : 2648-2657, 2000
 - 6) 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 (JCOG 9205). *J Clin Oncol* 21 : 54-59, 2003
 - 7) Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al : Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 15 : 261-267, 1997
 - 8) 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* 24 : 4991-4997, 2006
 - 9) Van Cutsem E, 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) . *Proc Am Soci Clin Oncol* 27 : LBA4509, 2009

Q11

胃がん—切除不能進行・再発胃がん—

回答：大阪医科大学
化学療法センター

たまうちりるや
瀧内比呂也

point

- 切除不能進行・再発胃がんに対する分子標的治療薬の開発がグローバルトライアルとして行われている。
- 我が国と欧米の標準的治療に対する考え方に違いがある。
- グローバルトライアルを行った結果、「地域間差」があることが明らかとなった。
- 我が国と違い、欧米では二次治療への移行率が低い。

Q 切除不能進行・再発胃がんでは、どういった点がいちばん話題になっているのでしょうか？

A 近年、我が国から切除不能進行・再発胃がんに対する標準的治療を確立するうえで重要な臨床試験の結果が報告されました。なかでもJCOG9912試験(5-FU vs CPT-11+CDDP vs S-1)でS-1の5-FUに対する非劣性が示されたこと¹⁾、SPIRITS試験(S-1 vs S-1+CDDP)でS-1+CDDPのS-1単

独に対する優越性が示されたことにより²⁾、我が国における一次治療法としてS-1+CDDPが推奨されることになりました。現在さらなる治療効果の向上を目指して、他臓器がんと同じく胃がんの領域においても、分子標的治療薬の開発が積極的に行われています。

Q 切除不能進行・再発胃がんでは、我が国の標準的治療と欧米の標準的治療には違いがあるのですか？

A 我が国の標準的治療となったS-1+CDDPは、世界的にも標準的治療として受け入れられているのでしょうか？ その答えは残念ながらNOです。グローバルトライアルとして行われたFLAGS Trial(5-FU+CDDP vs S-1+CDDP)の結果、S-1+CDDPは5-FU+CDDPに対して優越性を示

すことができませんでした³⁾。もともとS-1は5-FU系の経口抗がん剤であり、利便性で優れていることから、当初製薬会社サイドは、米国食品衛生局(FDA)に対して非劣性デザインで申請試験を行いたい旨の申し入れを行いました。しかし、S-1は3つの薬品(オキソニン酸、CDHP、テガフル)からなる合

剤であり、S-1 自体がすでに多剤併用と見なされ、最終的に優越性試験での実施しか選択の余地はなかったのです。その結果、S-1+

CDDP は世界共通の標準的治療にはなれなかったのです。

Q 欧米での標準的治療法を教えてください

A 有名な NCCN ガイドラインを紐解いてみると、ECF (エビルピシン + CDDP+5-FU) と DCF (ドセタキセル + CDDP+5-FU) が一次治療として推奨されており、欧米における標準的治療として位置付けられています。しかし ECF や DCF が、標準的治療として位置付けられるまでの過程が、我が国とは異なっていることに注意してください。欧米では、我が国のように単剤(5-FU or S-1) をコントロールにおいた比較試験ではなく、多剤併用療法同士の比較試験によってエビデンスがつけられてきました。

UK を中心に行われた試験において、ECF が、FAMTX (5-FU+アドリアマイシン+MTX) に比べて優越性を示したことから、

UK の文化圏では ECF が標準的治療となっています⁴⁾。しかし米国ならびに一部の欧州の国々では、FP (5-FU+CDDP) に対するエビルピシンの上乗せが検証されていないことから、積極的に ECF を日常診療には取り入れてはけません。米国ではドセタキセルの上乗せを検証した V325 試験 (DCF vs FP) において、FP に対する DCF の優越性が示されたことにより、欧米で推奨できる一次治療の一つとなりました⁵⁾。しかし DCF は、毒性に問題があることが指摘されており、実際欧米における実臨床では、オリジナルの DCF ではなく modified DCF が幅広く行われています。

Q 切除不能進行・再発胃がんにおける分子標的治療薬の現状について教えてください

A ASCO2009 で ToGA 試験の結果が報告されました。この試験は、HER2 陽性の進行胃がん患者の一次治療にトラスツマブを追加することのベネフィットを検証した試験です。適格基準を満たした 584 例を 5-FU またはカペシタビン+CDDP (FC 群: 290 例)、5-FU またはカペシタビン+CDDP +トラスツマブ (FC+T 群: 294 例) に無作為割付けしました。生存期間中央値は、FC 群 (11.1ヵ月) に比べ、FC+T 群 (13.8ヵ月) で有意に長く (p=0.0046)。HER2 陽性胃がんに対するトラスツマブの有用性が示され

ました⁶⁾。胃がんに対するトラスツマブの使用が認められれば、今後一次治療を行う前に必ず HER2 陽性胃がんか否かをチェックする必要がありますね。

また ASCO2010 において AVAGAST 試験の結果が報告され、注目を集めました。この試験は、カペシタビン/5-FU+CDDP 療法に抗 VEGF 抗体薬であるベバシズマブの上乗せ効果を検証する目的で実施されました。全体で 774 例もの患者さんが参加され、そのうち 49% がアジアから、32% が欧州から、19% が北米・南米からの登録でした。その結