

消化管がんの術前・術後補助化学療法の新展開

吉田和弘^{*1} 山口和也^{*2} 高橋孝夫^{*3}

キーワード ● 補助化学療法, 術前補助化学療法, 術後補助化学療法

■ はじめに

近年のわが国の消化管がん診断および治療の進歩により, 早期がんは比較的満足できる治療成績となった。一方, わが国の外科治療は世界のトップクラスであるにもかかわらず, 高度進行再発がんではまだまだ満足できるものではない。すなわち 21 世紀の surgical oncologist に課せられた課題は, いかに早期がんの患者に, QOL を念頭に置いた低侵襲手術, 患者に優しい手術を行うかと, 進行がんや切除不能がん患者に対する治療成績を化学療法, 分子標的薬を含めた新たな治療戦略と外科手術を組み合わせるにいかに向かせるかにあると考えられる。さらに, 切除可能ながんの治療成績をより向上させるには, 補助化学療法が重要になってくる。本稿では胃がん, 大腸がん, 食道がんを中心に, 術前・術後補助化学療法の最新知見を概説する。

Ⅰ 補助療法に関する諸外国との考え方の違い

補助化学療法は外科的に完全切除されたがんに対して, ミクロのレベルで遺残あるいは血中に存在するがんを, 抗がん剤などで再発を予防することで治療成績をさらに向上するための手段である。わが国では補助療法に関しては古く

から術後補助化学療法としてフッ化ピリミジン系の経口抗がん剤を中心に数々の試みがなされてきたが, 科学的に有効性が証明された報告は少ない。また手術単独群を対照にした研究が少なく, 臨床試験の精度が低く, 科学的根拠をもって補助化学療法が有効とする結論は導き出せず, 現在まで確実な延命効果を証明したエビデンスは乏しかった。しかしながら近年, わが国および海外で大規模な補助療法に対するエビデンスの報告が相次いだ。

胃がんを例にとると, 米国では SWOG 9008/Intergroup 0116 による, 5-FU/LV+放射線の術後療法である¹⁾。これは手術単独群と, 術後化学療法として 5-FU/LV さらには放射線を 45Gy 施行した補助療法群の比較を行ったもので, 手術単独群の 5 年生存率は約 20% であるのに対して, 補助療法群は 42% であり, 米国ではステージ IB~IV 胃あるいは胃食道腺がんには術後放射線化学療法が標準とされている。

一方, ヨーロッパでは術後補助化学療法が MAGIC trial として報告された。すなわち, 手術単独群と術前 ECF [エピルビシン, シスプラチン (CDDP), 5-FU] 療法を 3 サイクル行い, 手術後同様に ECF 療法を 3 サイクル行った補助療法群での 5 年生存率は, それぞれ 23% と 36% で有意差が認められ, ヨーロッパでは術前

Perioperative Chemotherapy for Gastrointestinal Cancer

^{*1}Kazuhiro Yoshida, ^{*2}Kazuya Yamaguchi, ^{*3}Takao Takahashi : Department of Surgical Oncology, Graduate School of Medicine Gifu University

^{*1} 岐阜大学大学院医学系研究科教授 (腫瘍外科学), ^{*2} 臨床准教授, ^{*3} 講師

ECF が切除可能胃がん手術の標準補助療法とされた²⁾。

しかしながら、わが国の標準的 D2 リンパ節郭清後の 5 年生存率は、上記と同等の病期症例でも 71.4% であり、欧米の標準治療と比べて明らかに良好であることが分かった³⁾。大腸がんについても同様に、わが国の外科手術療法の成績は海外に比べてはるかに良好であり、わが国独自の補助化学療法の確立が必要である。

II 術前化学療法概念と適応

胃がんを例にとって考察してみる。2010 年 10 月に『胃癌治療ガイドライン』が改訂された⁴⁾。このなかで、「術前化学療法 (Neoadjuvant Chemotherapy ; NAC) とは再発の一要因となる微小転移の消滅を図り、その後遺残した原発巣や転移巣を切除する集学的治療である」と定義され、「奏効例の生存率向上が指摘されているが、明らかな全生存率の改善効果を認めたというエビデンスがないため、日常診療としては未だ奨励されていない」と記されている。

術前化学療法の適応は、大きく 2 種類に分けられる。1 つは R0 手術が可能と判断されているが再発リスクが高いと考えられる場合 (狭義の術前化学療法)。もう 1 つは、ステージ IV と診断され化学療法が行われた後、その結果として手術が可能と判断された場合 (広義の術前化学療法) である。前者は真の術前化学療法といえ、予定された期間・コース数が設定されていることが多く、後者は化学療法が奏効した場合で当初手術は予定されていないのが通常である。

手術可能症例に対する成績は MAGIC trial で術前・術後の ECF 療法の有用性が示された²⁾。一方、わが国でも、JCOG (Japan Clinical Oncology Group ; 日本臨床腫瘍研究グループ) を中心に術前化学療法の臨床試験が展開されてきた。JCOG0001 は、BulkyN2/(+) を対象に CPT-11 + CDDP 投与後に D3 郭清を行った。しかしながら、治療関連死も認められたため中止となった。

JCOG0002 は 4 型胃がん S-1 投与後 D2~3 郭清を施行したが、有意差は認められなかった。さらに 8cm 以上の大型 3 型/4 型胃がんを対象に TS-1 + シスプラチン投与後に D2 以上のリンパ節郭清を行う臨床第 III 相試験が展開中である (JCOG0501)。

近年注目されるのがステージ IV 胃がんに対する治療戦略である。抗がん剤治療は耐性の獲得や長期投与による有害事象が不可避であり、結腸がんのように 2 年以上の中間生存期間 (median survival time ; MST) が得られることもなく、薬物治療のみの予後に限界がみえてきた。新たな治療戦略として挙げられるのが、奏効例に対する 2 次治療としての手術療法である。このような手術を当科では、adjuvant surgery と呼んでいる^{5~7)}。この場合、1 次治療奏効中の手術療法であり、手術を行うタイミングを計ることは非常に困難であるが、増悪する前に切除することが肝要である。

術前化学療法の要件として、ことに切除可能症例で down staging の目的で行われる場合、腫瘍縮小効果にすぐれ (切れ味が良い)、重篤な副作用を認めないレジメンが望まれる。選択基準としては 40~50% 以上の奏効率が望まれるが長い奏効期間は必須条件ではない。しかしながら、用いられるレジメンはその時点で最も効果があるもの、すなわちその時点の標準治療が選ばれるべきであろう。わが国では、S-1 + CDDP 療法⁸⁾、S-1 + ドセタキセル療法⁹⁾ や S-1 + CDDP + ドセタキセル療法¹⁰⁾ の報告がみられる。

III 術前・術後補助化学療法の実際

1. 胃がん

1996 年、N-SAS (National Surgical Adjuvant Study) が発足し、T2/N1~2 を対象として、手術単独群と UFT 投与群との比較が行われた。その結果が 2005 年、ASCO で報告された。UFT による補助化学療法は無再発生存期間 (relapse-free survival ; RFS) や、生存期間 (OS) を延長する

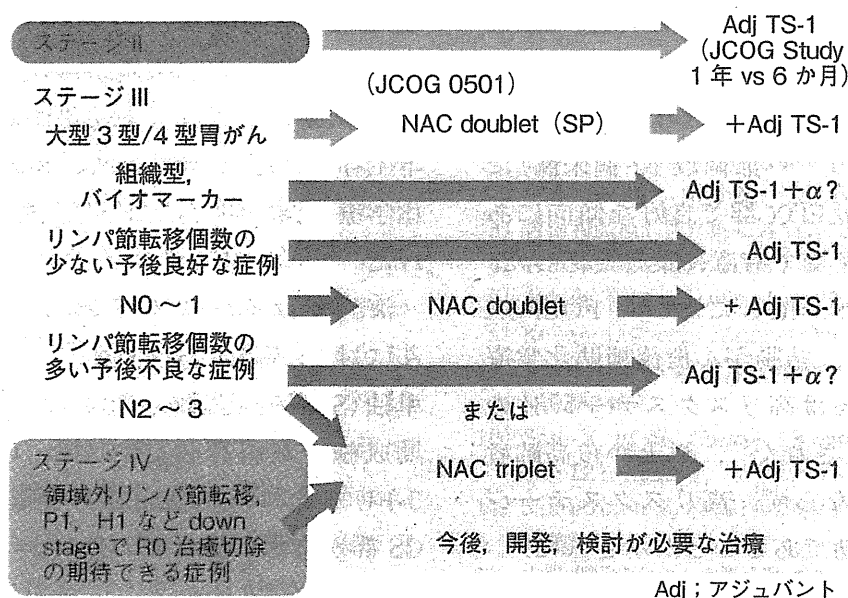


図1 当科における胃がん周術期治療のアルゴリズム

ことが示された。しかしながら予定症例数にはるかに及ばず、胃がん補助化学療法が真に有効かは大規模臨床試験を待たざるをえない結果となった。

そこで2001年から、ACTS-GCとしてステージII/III症例に対して、手術単独と1年間のTS-1補助療法との大規模試験が展開された。ACTS-GC試験ではTS-1を1年間投与することで3年OS, RFSが有意に改善することが2007年に報告されてから¹¹⁾、特に新しい知見は得られていなかったが、ESMO2010(第35回欧州臨床腫瘍学会)にてACTS-GCの5年間追跡結果が報告された。5年OS, RFSはそれぞれTS-1群で71.7%, 65.4%, 手術単独群で61.1%, 53.1%と有意にTS-1群でOSを延長させた。ACTS-GC登録後5年間の追跡結果にて、D2リンパ節郭清を伴う胃切除後のステージII/III胃がん患者に対するTS-1の1年間投与は標準レジメンとなりうることを再確認した。

さらに、UFT投与群を対照として、S-1およびパクリタキセルの有用性についてのSAMIT trialが現在進行中である。この結果でS-1あるいはUFTとの効果やコンプライアンスの比較、さらにはパクリタキセルの上乗せ効果、投与期

間の検証も行える予定である。

しかしながら、ACTS-GCにおいてS-1の内服ができた症例は約65%であり、術後にこれ以上強力な抗がん剤治療を行うことは困難と考えられる。わが国においては術後成績をさらに向上させるには、術前に何らかの抗がん剤治療を行うことが注目を浴びている。胃がんにおける周術期治療のアルゴリズムを図1に示す。

2. 大腸がん

わが国の『大腸癌治療ガイドライン』によると、R0切除が行われたステージIII大腸がん(結腸がん・直腸がん)および一部のステージIIが補助化学療法の適応で、5-FU/LV, UFT/LV療法、カペシタビン療法などが推奨され、投与期間6か月を原則とするとされている¹²⁾。

海外ではステージIII結腸がんに対する術後補助化学療法として、MOSAIC試験¹³⁾、NSABP C-07試験¹⁴⁾、NO16968試験¹⁵⁾の結果から、オキサリプラチンベースの化学療法が標準とされてきている。

MOSAIC試験の2つのサブグループ解析がASCO2010で報告された。1つは70歳以上の高齢者を対象としてDFS(disease free survival)やRFSなどの生存期間、合併症、重篤な有害事

象を解析し、70歳以上であっても FOLFOX は DFS, RFS の改善をもたらし、安全に施行可能という報告であった¹⁶⁾。もう1つは高リスクステージ II (T4, 検索リンパ節個数 12 個未満) においても DFS は FOLFOX 群で良好な傾向にあり、RFS は FOLFOX 群で有意に良好であった。低リスク群では DFS, RFS において FOLFOX 群の優越性は示せず、結腸がん術後補助化学療法としての FOLFOX は高リスクステージ II の治療選択肢の1つとされた¹⁷⁾。以上から高齢者やステージ III のみならず、高リスクステージ II に FOLFOX が有効であることが示された。

さらなる成績向上を目指して分子標的薬の併用が検討されていたが、mFOLFOX6 ± BV (ベバシズマブ) 療法を検討した第 III 相試験 (NSABP C-08) では、BV 併用による 3 年 DFS は有意な改善は認められなかった¹⁸⁾。

術後補助化学療法として mFOLFOX6 へのセツキシマブ併用の有用性について検討された第 III 相試験 (NO147 試験) の結果が報告された。対象はステージ III 結腸がん治療切除例で、mFOLFOX6 (Cmab 非併用群) と mFOLFOX6 + Cmab (Cmab 併用群) に無作為に割り付けられた。しかし、Cmab は KRAS 変異型には効果が認められないという報告を受けて KRAS 野生型のみを無作為に割り付ける試験デザインに変更された。3 年 DFS は Cmab 非併用群で 75.8%, Cmab 併用群で 72.3% と Cmab 併用の上乗せ効果を示さなかった。むしろ Cmab 併用群が PFS は悪く、KRAS 野生型ステージ III 結腸がんに対する術後補助化学療法として mFOLFOX6 への Cmab の上乗せは認めなかったとのことであった¹⁹⁾。これらの結果から、現時点では大腸がん術後補助化学療法として分子標的薬は有効ではないと考えられている。

3. 食道がん

わが国では JCOG9907 試験でステージ II/III 食道がんを対象に、術前に CDDP + 5-FU 療法 (FP 療法) 2 コースを実施してから手術を施行

する術前化学療法群と、術後に PF 療法を 2 コース行う術後化学療法群の予後を比較する第 III 相試験の中間解析の結果が報告された²⁰⁾。5 年生存率はそれぞれ 58%, 36% と有意に術前化学療法群で生存期間を延長したと以前報告された。

海外ではイギリスでの OEO2 試験で食道がんに対する術前化学療法 + 手術 (CS 群) と手術単独 (S 群) を比較し、追跡期間中央値 6 年の長期成績が最終報告された²¹⁾。CS 群は CDDP + 5-FU を 2 コース実施後手術施行した。OS は CS 群が有意に優れており ($p=0.03$)、5 年 OS は CS 群で 23.0%, S 群で 17.1% であった。組織型別の 5 年 OS では扁平上皮がんはそれぞれ 22.6%, 17.6%, 腺がんは 25.5%, 17.0% で、CS 群が良好であった。DFS も CS 群で有意にすぐれていた ($p=0.003$)。これらの結果から術前化学療法後手術が標準と考えられるに至った。

一方、CALGB 9781 試験は、食道がんに対し手術単独群と、FP 療法に 50.4Gy の放射線治療を施行後根治術を行う術前放射線化学療法群の第 III 相比較試験であるが、その結果が論文報告された²²⁾。MST はそれぞれ 1.79 年と 4.48 年、5 年生存率は 16% と 39% と術前放射線化学療法群に生存期間延長を認めた。また、Stahl らは局所進行食道がん (T3-4NXM0) を対象に、15 週の術前化学療法施行群 (A 群) と 12 週の化学療法 + 3 週の放射線化学療法施行後手術群 (B 群) で第 III 相比較試験の結果を論文報告した²³⁾。A 群と B 群において病理学的 CR (pCR) はそれぞれ 2.0% と 15.6%, リンパ節転移陰性率はそれぞれ 37.7% と 64.4% と B 群がすぐれていた。放射線治療を加えることにより、3 年生存率は 27.7% から 47.4% に増加した。B 群でも術後合併症が有意に増加しなかった。よって術前化学療法より術前放射線化学療法が生存期間延長に寄与すると結論付けている。

これら最近の知見より、進行食道がんに対しては術前化学療法施行後の根治術がすぐれてい

ると考えられ、このときの化学療法はFP療法が基本である。術前放射線化学療法がさらに良い可能性が示唆されている。

また切除可能な食道および食道胃接合部がん(T2~3, N0~1, M0) に対し、放射線化学療法(化学療法はパクリタキセル 50mg/m²+カルボプラチン AUC=2/週を5サイクル)を行った後、6週間以内に手術 vs 手術単独群に分けて比較された第II相試験の結果がASCO2010で報告された²⁴⁾。R0手術はCRT+手術群で92.3%, 手術単独群は67%, CRT後の原発巣のpCR率は32%であった。MST, 1年生存率, 2年生存率, 3年生存率はCRT+手術群と手術単独群でそれぞれ, 49か月:26か月, 82%:70%, 67%:52%, 59%:48%であり, CRT+手術群が有意に良好であった。術後合併症や死亡率は変わらず, CRTの有害事象も忍容性があった。

■ おわりに

以上、消化管がんに対する補助化学療法に対するわが国と海外での最新データについて概説した。わが国と海外との手術成績の違いを考慮すると、術前・術後の補助化学療法もわが国独自の開発が必要と推察される。

..... 文 献

1) Macdonald JS, *et al* : *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 725-

730.

- 2) Cunningham D, *et al* : *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 11-20.
- 3) Sano T, *et al* : *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2767-2773.
- 4) 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン 医師用 2010年10月改訂。第3版, 金原出版, 東京, 2010.
- 5) 吉田和弘他：日外科系連会誌 2008 ; 33 : 923-924.
- 6) 吉田和弘他：消外 2008 ; 31 : 820-826.
- 7) Suzuki T, *et al* : *Oncol Lett* 2010 ; 1 : 743-747.
- 8) Koizumi W, *et al* : *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 215-221.
- 9) Yoshida K, *et al* : *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 (11 Pt1) : 3402-3407.
- 10) Sato Y, *et al* : *Cancer Chemother Pharmacol* 2010 ; 66 : 721-728.
- 11) Sakuramoto S, *et al* : *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1810-1820.
- 12) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010年版, 金原出版, 東京, 2010.
- 13) André T, *et al* : *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3109-3116.
- 14) Kuebler JP, *et al* : *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2198-2204.
- 15) Haller D, *et al* : *Euro J Cancer* 2009 ; 7 (3 suppl) : Abstr 5LBA.
- 16) Tournigand C, *et al* : *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (15 Suppl) : Abstr 3522.
- 17) Teixeira L, *et al* : *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (15 Suppl) : Abstr 3524.
- 18) Wolmark N, *et al* : *J Clin Oncol* 2009 ; 27 (18 Suppl) : Abstr LBA4.
- 19) Alberts SR, *et al* : *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (18 Suppl) : Abstr CRA 3507.
- 20) Igaki H, *et al* : *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (15 Suppl) : Abstr 4510.
- 21) Allum WH, *et al* : *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5062-5067.
- 22) Tepper J, *et al* : *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1086-1092.
- 23) Stahl M, *et al* : *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 851-856.
- 24) Gaast AV, *et al* : *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (15 Suppl) : Abstr 4004.

胃がん perspective

別刷

START試験

進行胃癌に対してS-1単剤とドセタキセル+S-1併用療法を比較した
ランダム化第Ⅲ相比較試験

試験の注目点

2011年のASCO-GIでのKim氏の報告では、全生存期間に有意差は示されなかった。しかしドセタキセル+S-1併用療法は、TTPおよび奏効率を有意に改善した。なお、前層別化されていた測定不能病変については、ドセタキセル+S-1併用療法により、OSが有意に延長したことが認められた。

教授

吉田和弘

Kazuhiro YOSHIDA

岐阜大学大学院腫瘍制御学講座腫瘍外科学

はじめに

高度進行・再発胃癌における一次治療の一つとして、わが国ではS-1+シスプラチン療法があげられる。START試験は、プラチナ製剤を含まないドセタキセル+S-1併用療法が、外来治療において進行胃癌に対する標準治療になり得るのかどうかを明らかにすることを目的にした試験である。また、本試験はアジア地区で初めての日本と韓国のinternational studyとして展開され、2011年のASCO-GIにてKim氏(韓国)が報告した。本稿では、その発表結果を概説し、考察を加えた¹⁾。

背景

欧米においては、進行胃癌においてドセタキセル+シスプラチン+5-FU (DCF療法) とシスプラチン+5-FU

(CF療法)を比較した第Ⅲ相試験の結果にて、主要評価項目の無増悪生存期間(time to progression: TTP)はDCF療法群で有意に延長し(5.6ヵ月 vs. 3.7ヵ月, 32%リスク低下, Log-rank $p < 0.001$), 生存期間中央値(Median Survival Time: MST)もDCF療法群で有意な延長(9.2ヵ月 vs. 8.6ヵ月, 23%リスク低下, Log-rank $p = 0.02$)が認められたことにより、ドセタキセルの上乗せ効果が明らかとなった²⁾。

わが国では高度進行・再発胃癌の一次治療として、かつて5-FU単剤が使用されていたが、国内で実施されたJCOG 9912試験³⁾とSPIRITS試験⁴⁾の成績から、当面の標準治療としてS-1+シスプラチン療法が推奨されている。

そこでわが国では、進行胃癌においてドセタキセル(40mg/m², day 1) + S-1 (80mg/m², day 1-14) の3



週毎投与による併用療法を評価する第Ⅱ相試験が行われた⁵⁾。奏効率は56.3%，病勢コントロールは93%であった。またMSTは14.3ヵ月であった。重篤な有害事象として好中球減少(58.3%)，白血球減少(41.7%)，口内炎(8.3%)，嘔気(6.3%)が発現したが，忍容性は良好であった。両薬剤の併用を行うことでbiochemical modulationにより効果増強が認められることが，*in vitro*および*in vivo*でも示された⁶⁾。

一方，韓国ではドセタキセルの忍容性が高く，韓国独自でKim氏らが用量決定試験を行ったところ⁷⁾，用量決定試験の推奨用量はドセタキセル50mg/m²，day 1 + S-1 80mg/m² day 1-14の3週毎投与であった。ドセタキセル40mg/m²でも奏効率(RR)は十分に期待されたため，日本における同レジメンの推奨用量は，韓国においても受け入れ可能であることが示された。

進行胃癌の標準治療は，NCCNガイドラインにおいてDCF療法²⁾またはエピルビシン+シスプラチン+5-FU(ECF療法)⁸⁾とされている。韓国における進行胃癌の標準治療は，S-1+シスプラチン療法や，カペシタビン+シスプラチン療法⁹⁾である。シスプラチンによる血液毒性や腎毒性，蓄積性の神経毒性を鑑み，プラチナ製剤を含まない治療法の開発が求められている。そこで，ドセタキセル+S-1併用療法はプラチナ製剤を含まないことから，進行胃癌に対する外来治療における標準治療になりうるかを明らかにするための試験として，アジア地区で初めての日本と韓国のinternational studyとして展開された。

対象と方法

2005年9月から2008年9月までに639例が登録された。適格基準は以下の通りである。

- ①年齢：20～79歳の症例
- ②組織学的に腺癌で切除不能な進行胃癌あるいは再発胃癌(胃食道接合部癌を含む)
- ③薬剤の経口摂取が可能
- ④ECOG PS ≤ 1
- ⑤明らかな病変(測定可能病変または測定不能病変

のいずれか)を有する症例

- ⑥血色素量 > 8g/dL，白血球 4,000-12,000/mm³，血小板 > 100,000/mm³の症例
- ⑦血清クレアチニン < 正常域上限 の症例
- ⑧総ビリルビン < 1.5 × 正常域上限 の症例
- ⑨AST/SGOT < 2.5 × 正常域上限 かつ ALT/SGPT < 2.5 × 正常域上限 の症例
- ⑩アルカリフォスファターゼ < 2.5 × 正常域上限 の症例
- ⑪手術の影響が持ち越されていない症例
- ⑫前治療として化学療法が施行されていない症例。ただし，術前または術後化学療法の治療終了日から再発まで6ヵ月以上経過しており，本試験の登録日に前治療による副作用が持ち越されていない症例
- ⑬3ヵ月以上の生存が期待できる症例
- ⑭文書による同意が得られている症例

なお，多重癌，消化管出血，ドレナージを要する腹水貯留，脳転移，Grade 2以上の末梢神経障害の認められる患者は除外された。

Primary endpoint および症例設定根拠

対象症例を施設および測定可能病変の有無で層別化し，ドセタキセル(40mg/m²，day 1) + S-1(80mg/m²，day 1-14)の3週毎投与(ドセタキセル+S-1群)，あるいはS-1単剤(80mg/m²，day 1-28)の6週毎投与(S-1群)に無作為化して割付けた(図1)。主要評価項目は全生存期間(OS)で，二次評価項目はTTP，RR，安全性である。

ドセタキセル+S-1群およびS-1群のMSTをそれぞれ400日，300日と仮定し， α エラー5% (両側検定)，検出力90%と設定し，ドロップアウト10%を見込み，628例(各群314例)が必要と算定された。

発表結果

登録症例639例をドセタキセル+S-1群316例，S-1群323例に割付けられ，解析数は623例(ドセタキセル+S-1群310例，S-1群313例)であった。治療コー

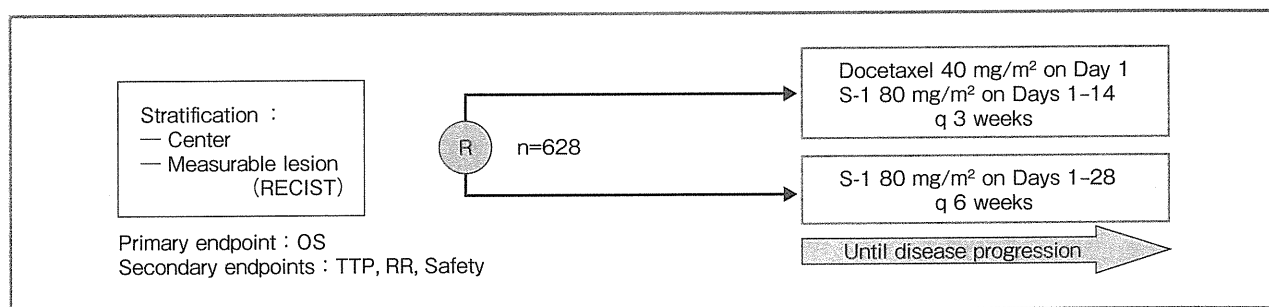


図1 Study design

(Kim, ASCO-GI 2011)

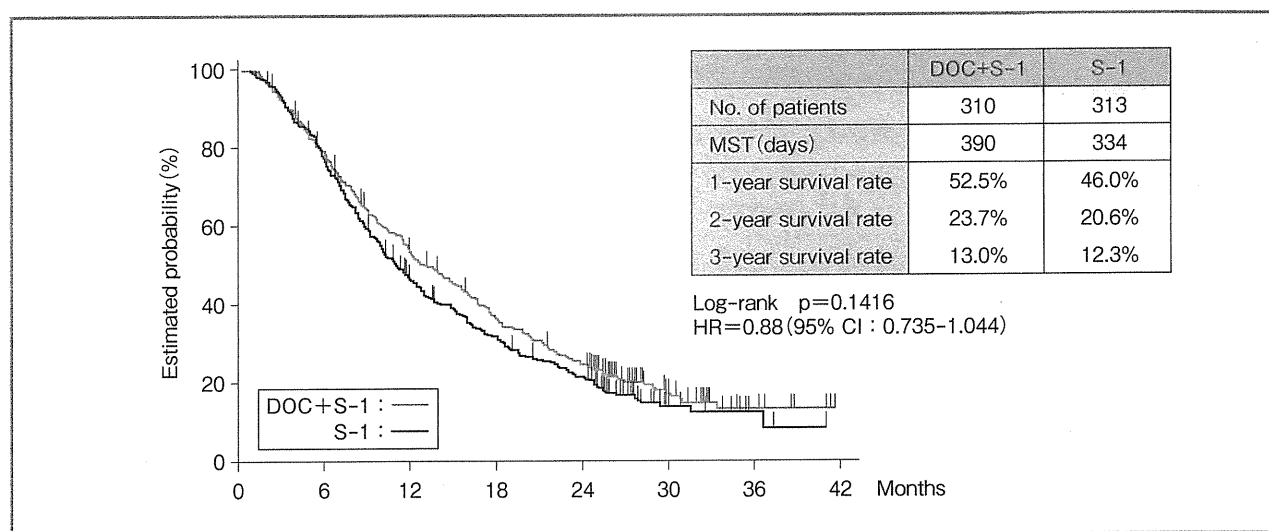


図2 Overall survival

(Kim, ASCO-GI 2011)

ス数の中央値は、ドセタキセル+S-1群では3週毎投与にて5コース(15週)、S-1群では6週毎投与にて2コース(12週)であった。患者背景は、両群間に偏りはなかった。

全症例に対するOSは、ドセタキセル+S-1群のMSTは390日で、S-1群のMSTは334日であった。ドセタキセル+S-1群でOSが延長する傾向が認められたが、有意差はなかった(ハザード比0.88, 95%CI: 0.735-1.044, Log-rank $p=0.1416$) (図2)。

TTPは、ドセタキセル+S-1群で有意な延長が示され(ハザード比0.74, Log-rank $p=0.0004$) (図3), ドセタキセル+S-1群のTTP中央値は161日で、S-1群のTTP中央値は126日であった。

測定可能病変を有する472例におけるRRは、ドセタキセル+S-1群の方が、S-1群に比べ有意に良好であった($p=0.004$) (表1)。ドセタキセル+S-1群のRRは30.3% (95%CI: 24.4-36.7) で、S-1群のRRは18.4% (95%CI: 13.8-23.9) であった。

病勢コントロール(CR+PR+SDの割合)は、ドセタキセル+S-1群の方が、S-1群に比べ有意に高かった($p=0.010$)。ドセタキセル+S-1群は60.5% (95%CI: 53.9-66.9) で、S-1群は48.4% (95%CI: 41.9-54.8) であった。

Grade 3以上の有害事象の発生頻度は、白血球減少、好中球減少、発熱性好中球減少、ヘモグロビン減少といった血液毒性の頻度が、ドセタキセル+S-1

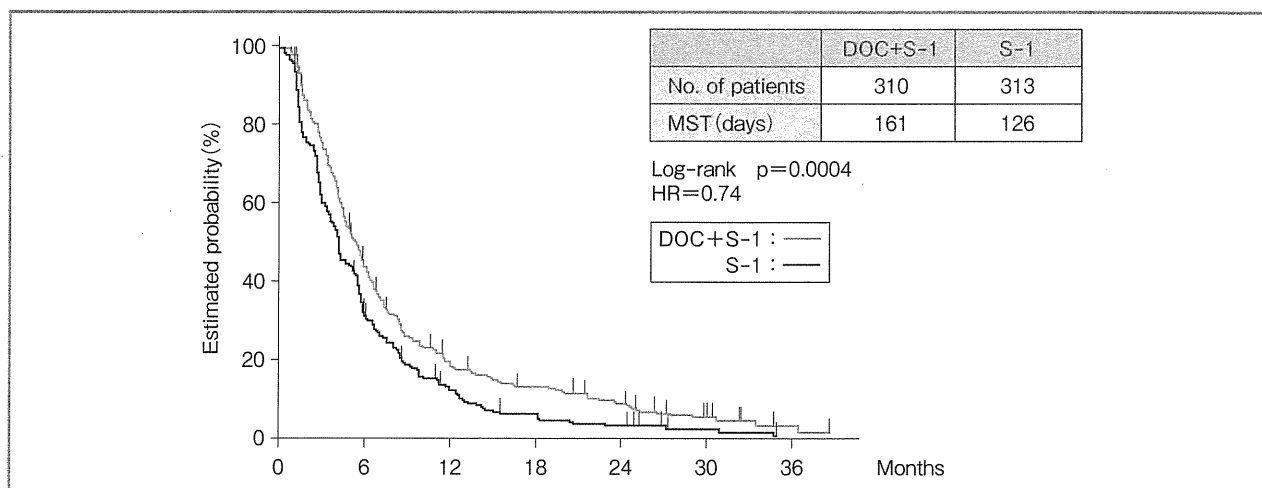


図3 Time to Progression

(Kim, ASCO-GI 2011)

表1 Response Rate measurable (n=472)

Criteria : RECIST ver. 1.0

	No. of patients	Response					Response Rate (95% CI)
		CR	PR	SD	PD	NE	
DOC+S-1	228	1	68	69	60	30	30.3% (24.4-36.7)
S-1	244	4	41	73	95	31	18.4% (13.8-23.9)

Non-PD Rate (95% CI)

$p=0.004$

DOC+S-1 : 60.5% (53.9-66.9)

S-1 : 48.4% (41.9-54.8) $p=0.010$

(Kim, ASCO-GI 2011)

群の方がS-1群に比べて高かった。しかし、忍容性は良好であった。なお、ドセタキセル+S-1群で、治療関連死が1例(0.3%)認められた。

OSについてサブセット解析(図4)を行ったところ、複数のサブセットにおいてドセタキセル+S-1群の方が良好であった。測定不能病変、リンパ節転移なし、二次治療については、タキサン系薬剤を用いたサブセットにおいて、ドセタキセル+S-1群が良好であった。その他の特徴として、高齢者に対する効果が期待された。

測定不能病変グループのサブセットは、ドセタキセル+S-1群のMSTは524日、S-1群のMSTは350日であり、ドセタキセル+S-1群でOSの有意な延長が認められた(Log-rank $p=0.0389$)(図5)。しかし測定可能病変グループのサブセットでは、有意差は認められなかった(ドセタキセル+S-1群のMSTは358日、

S-1群のMSTは328日、 $p=0.7435$)。また、TTPはドセタキセル+S-1群が良好であった(Log-rank 測定可能病変 $p=0.0450$ 、測定不能病変 $p=0.0045$)。

START試験の結果を詳細に検討すると、進行胃癌の外来治療での一次治療として、ドセタキセル+S-1療法は効果的なレジメンになる可能性があると考えられた。

考 察

本試験の中間報告での結果の特徴として、①ドセタキセル+S-1併用療法は主要評価項目であるOSの有意差を達成できなかったが、二次評価項目であるTTPやRRを有意に改善したこと、②さらにあらかじめ前層別された評価病変のない症例に関して、ドセタキセル+S-1併用療法はOSおよびTTPを有意に改善したこと、③65歳以上の高齢者にも効果が認められ

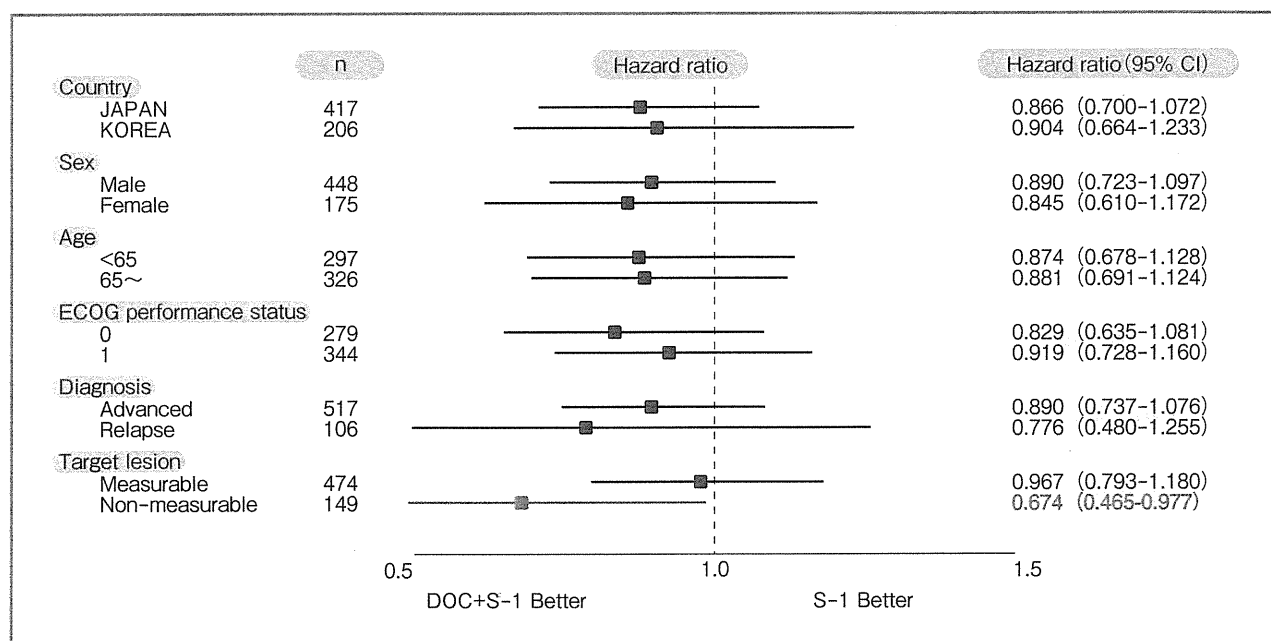


図4 Subset analysis (OS)

(Kim, ASCO-GI 2011)

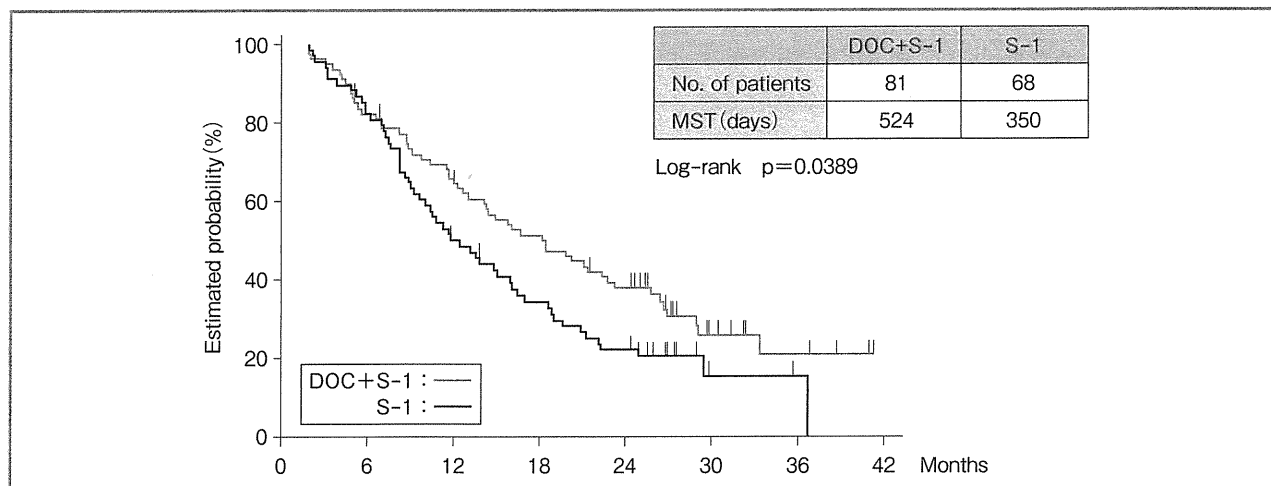


図5 評価病変のない症例での予後

(Kim, ASCO-GI 2011)

たことなどが挙げられる。

全症例でのOSとTTPの結果の差については、ドセタキセル+S-1併用療法は効果の持続期間は長いものの、それに続くそれぞれの群で二次治療以降の治療成績の改善により生存が延長され全体のOSでは差がなかった可能性が考えられる。したがって、今後胃癌に

おける一次治療に関する臨床試験では主要評価項目としてOSが妥当であるのか、TTPあるいはPFSでもよいのか検討する必要があるものと思われる。

一方、前層別された評価病変がない症例について効果が認められたことは、本療法が腹膜播種症例や術後補助化学療法として有用であることを示唆しているもの

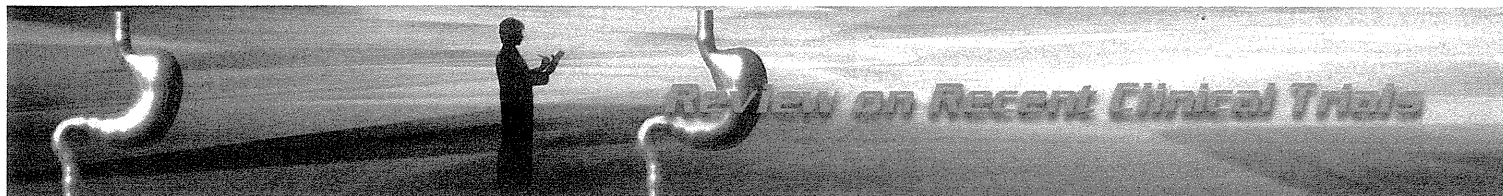


表2 わが国での第Ⅲ相試験の生存率の比較

	S-1 S-1+CPT-11 (GC0301/TOP-002)	S-1 CPT-11+CDDP (JCOG9912)	S-1 S-1+CDDP (SPIRITS試験)	S-1 S-1+Docetaxel (START試験)
MST	10.5 M 12.8 M	11.4 M 12.3 M	11.0 M 13.0 M	11.0 M 13.0 M
1-year survival rate	45.0% 52.0%	49.7% 52.5%	46.7% 54.1%	46.0% 52.5%
2-year survival rate	22.5% 18.0%	— —	15.3% 23.6%	20.6% 23.7%

上段はS-1単独，下段は試験治療群である。

(Kim, ASCO-GI 2011)

と考えられる。また、評価病変のある症例での比較で奏効率やTTPは有意差が認められたものの、OSで有意差が認められなかった。しかしながら、SPIRITS試験でも同様に主要評価項目のOSの延長が認められたが、評価病変のある症例に関しては、サブセット解析の結果からは必ずしも予後の延長に寄与しているという成績でなかったのも大変興味深い。START試験での評価病変のない症例割合が、SPIRITS試験と比較し、少なかったことも本試験において全体の予後延長効果で統計的有意差が得られなかった理由の一つである可能性も否定できない。今後評価病変のある患者での新たな治療法の開発が望まれると同時に、腫瘍の縮小が認められたのち、根治切除術を行うことの妥当性や予後の延長の寄与に関しても検討する必要があると考えられた。参考までに、これまでのわが国での臨床試験の結果を、表2に示す。

本試験のMSTが13ヵ月であることや、その他の治療成績をみると、SPIRITS試験の結果と酷似していることは大変興味深い。ドセタキセル+S-1併用療法は本試験の主要評価項目を満たさなかったものの、高齢者や腎機能低下症例でプラチナ製剤の使用しにくい症例にとっては、外来通院治療も可能であり、治療法の選択肢の一つとして考慮できる可能性が示唆された。

●References

- 1) Kim YH, Koizumi W, Lee KH, et al : Japan Clinical Cancer Research Organization (JACCRO) and Korean Cancer Study Group (KCSG) Inter-Group Study : Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 + docetaxel in the

treatment for advanced gastric cancer (The START trial) . ASCO-GI general session abstract #7, 2011

- 2) Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al : V325 Study Group : 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
- 3) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al : Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. 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
- 4) 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
- 5) Yoshida K, Ninomiya M, Takakura N, et al : Phase II study of docetaxel and S-1 combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Clin Cancer Res* 12 : 3402-3407, 2006
- 6) Wada Y, Yoshida K, Suzuki T, et al : Synergistic effects of docetaxel and S-1 by modulating the expression of metabolic enzymes of 5-fluorouracil in human gastric cancer cell lines. *Int J Cancer* 119 : 783-791, 2006
- 7) Kim YH, Seo HY, Jeon YT, et al : Phase I dose escalation study of docetaxel with a fixed dose of S-1 in combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 63 : 253-260, 2009
- 8) 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
- 9) Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al : Capecitabine/ cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer : a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 20 : 666-673, 2009

転移・再発GISTに対する外科的介入の意義

吉田 和弘 山口 和也 奥村 直樹 田中 善宏 高橋 孝夫 長田 真二

消化器外科 2011年2月 第34巻第2号 通巻第419号

へるす出版

進行 GIST に対する集学的治療 転移・再発 GIST に対する外科的介入の意義

The role of surgical interventions on metastatic and recurrent GIST

吉田 和弘*
Kazuhiro Yoshida

山口 和也**
Kazuya Yamaguchi

奥村 直樹***
Naoki Okumura

田中 善宏***
Yoshihiro Tanaka

高橋 孝夫*
Takao Takahashi

長田 真二*
Shinji Osada

●要旨●切除不能転移・再発 GIST は全身病であり、イマチニブ治療が基本である。しかしながら腫瘍の完全消失は原則認められないことから、病勢コントロールのできている状態で何らかの surgical intervention を加えることが望ましく、術後も化学療法を続けることが有用である。R0/R1手術が行えると予後の延長が期待され、このような adjuvant surgery の有用性を証明する目的で第Ⅲ相臨床試験が EORTC で進行中である。分子標的薬耐性 GIST に対する surgical intervention は個別に治療方針を決定する必要がある。

● key words : surgical intervention, adjuvant surgery, イマチニブ, スニチニブ

はじめに

近年イマチニブの出現により、転移・再発 GIST 治療の成績は著しく向上した¹⁾。しかしながらイマチニブはその有用性は認められるものの、完全治癒に至る症例はきわめてまれであり、治療経過中に何らかの外科的介入 (surgical intervention) が必要不可欠である。米国 NCCN guideline v.2, 2010 にも、内科的に治療経過が安定している時期に何らかの surgical intervention について考慮することがすでに記載されている²⁾。本稿では転移・再発 GIST 治療における surgical intervention や耐性 GIST の治療の考え方について概説する。

転移・再発 GIST の考え方とガイドライン

一般的に癌や GIST の転移・再発は原発巣の腫瘍細胞が脈管内へ移行し、ある一定の場所で増殖して、転

移巣として顕在化する。すなわち、転移再発例の血液中には腫瘍細胞が存在しており、転移巣はその氷山の一角として出現したと考えられ、転移・再発 GIST は全身病変ととらえる必要がある。

また GIST の再発様式は、原則血行性によることが多い。DeMatteo ら³⁾の報告では、初発 GIST 完全切除80例における再発は32例 (4割) とされ、そのうち肝臓への転移が17例 (約6割)、肝転移のみの再発は12例 (約4割) にのぼる。このように根治的手術が成功した場合でも、4割の患者が再発し、なかでも肝転移再発の発生頻度が高いといえる (表1)。

実際、わが国の『GIST 診療ガイドライン』⁴⁾では、再発 GIST の治療はイマチニブ投与を原則としており、外科治療が推奨されているのは、不完全切除に伴う局所再発と初回手術から2年以上経過した単発あるいは数個の切除可能肝転移のみである。また、肝転移再発例の切除後成績をみると、約80~90%が術後に再々発し、外科手術では治癒は望めないこともコンセンサスとして明記している。GIST 再発治療に対するマニュアルを図1示す。

わが国ではまず切除可能かどうかにより治療方針が決められる。しかしながら欧米では転移・再発 GIST は全身性病変 (systemic disease) であると考えられている。したがって、転移・再発 GIST の集学的治療

* 岐阜大学大学院腫瘍制御学講座・腫瘍外科学分野教授

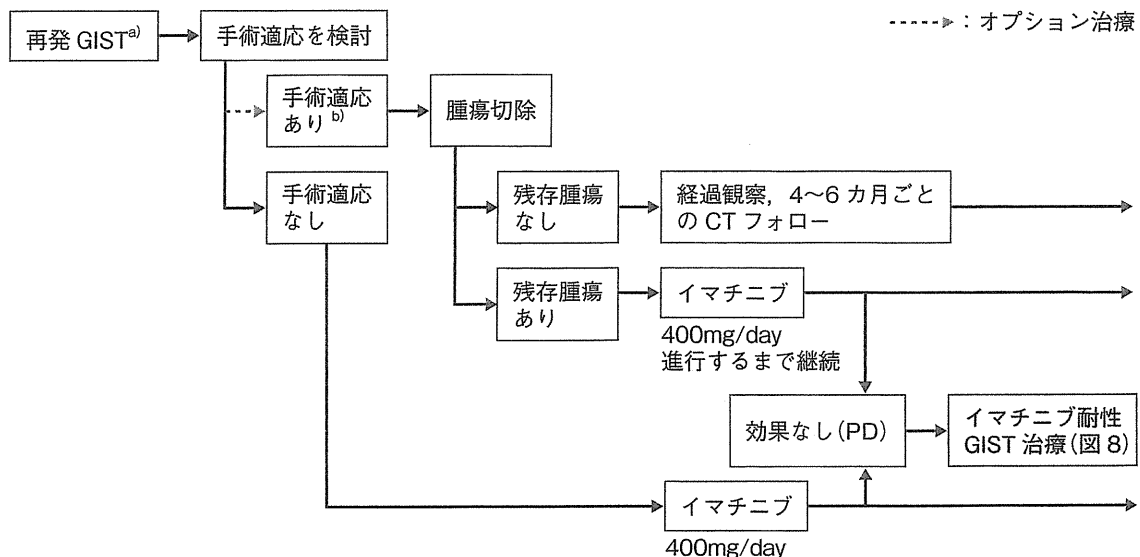
** 同臨床准教授 *** 同教室 *4 同講師

*5 同臨床教授

表 1 初発 GIST 完全切除例における再発部位

再発部位		症例数	再発率
肝転移	全症例	17	63%
	肝転移のみの症例	12	44%
原発部位の再発	全症例	14	52%
	原発部位の再発のみの症例	9	33%
肝転移+原発部位の再発		4	15%
腹腔外転移	肺転移症例	2	7%
	骨転移症例	2	7%

〔文献3〕より引用〕



〔日本癌治療学会, 日本胃癌学会, GIST 研究会編: GIST 診療ガイドライン (2010年11月改訂), 第2版補訂版, 金原出版, 東京, 2010より引用・改変〕

a) 完全切除後の再発 (イマチニブは未投与)

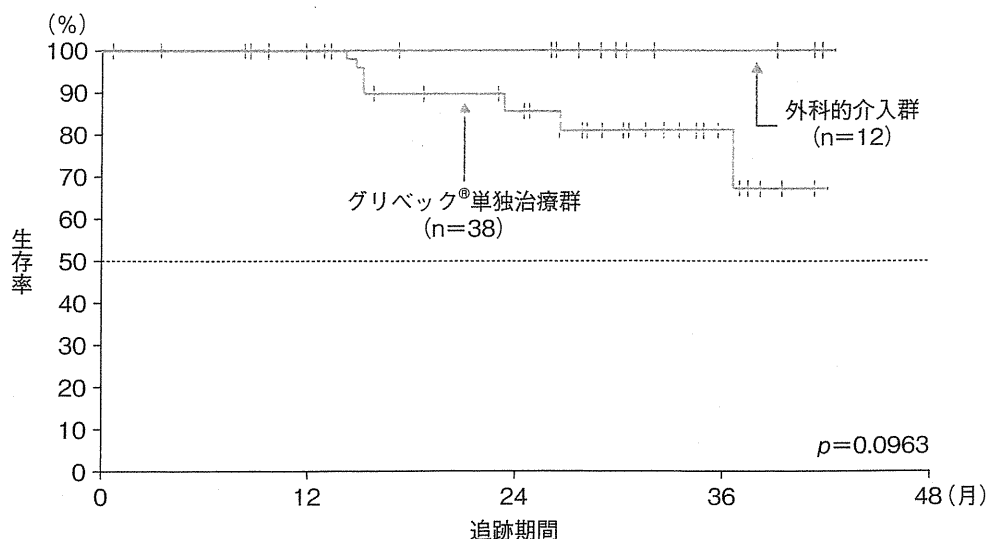
b) 単発または数個までの切除可能肝転移, 局所再発のみエビデンスレベル3, 推奨度 C

図 1 再発 GIST 治療マニュアル

の1つとして手術療法を先行し, その後イマチニブを投与する方法については否定的である。実際にその検証を行った転移 GIST 患者153例を対象としたフランスの試験⁵⁾では, R0またはR1手術後にイマチニブを投与された患者 (手術先行治療群) 99例と, 手術を行わずにイマチニブ投与またはR2切除後にイマチニブを投与した患者 (手術非介入治療群) 54例を比較した。その結果, 両群の無再発生存率 (PFS) はほぼ同等であり, 有意差は認められなかった。これらの結果を受け, 現在欧州では, 転移・再発 GIST に対しては, 手術療法単独およびイマチニブ投与前の手術療法について, 臨床意義は見出せないとのコンセンサスが得られている。

一方, 転移・再発 GIST に対し, イマチニブで治療

を開始した場合の予後改善効果は, 複数の大規模臨床試験により証明されてきた¹⁾。米国およびフィンランドで実施されたイマチニブの長期投与の有用性を検討した第Ⅱ相臨床試験 (B2222試験) では, 切除不能・転移性 GIST 患者147例に対し, 3年間イマチニブを投与し, その後有効性および安全性が確認された患者に対しては, さらに4年間イマチニブを継続投与した。その結果, イマチニブ継続投与患者の OS 中央値は57カ月 (約5年) に達し, 従来の治療に比べて生存期間に飛躍的に延長した。このように転移・再発 GIST に対しては, 基本的に全例イマチニブで治療を開始することが望ましく, ESMO ガイドライン2009⁶⁾でも, 転移・再発 GIST に対する標準療法としてイマチニブ 400mg/day 投与が推奨されている。



〔文献11〕より引用〕

図2 切除不能・転移 GIST におけるグリベック® 病勢コントロール下での外科切除

surgical intervention の意義

これらの結果などに基づき、米国 NCCN guideline 2009²⁾でも、切除不能、転移・再発 GIST に対して、イマチニブ投与によって病勢コントロールが得られた場合、イマチニブ投与を継続しつつ適切な時期に外科的介入を考慮することが記載されている。われわれはこのような手術を adjuvant surgery とよぶことを提唱してきた^{7)~9)}。

たとえば stage IV の根治切除不能、再発胃癌では、近年の新たな抗癌剤の登場などにより、肝転移、大動脈周囲リンパ節転移、腹膜播腫などの化学療法によるコントロールが可能となり、治療成績は著しく改善した。その結果、肉眼的に腫瘍胃残のない R0 手術を行える患者が増加した。このように基本は化学療法による全身治療で、あくまで手術は根治を目指す積極的治療ではあるものの、補助療法として実施する手術を adjuvant surgery と定義した。

adjuvant surgery を行う意義としては、化学療法は長期投与に伴う耐性獲得が不可避で、また有害事象により継続投与ができなくなる可能性も高いことから、早期から外科的な介入を行い現存する腫瘍を CR にもっていくことで、術後の抗癌剤投与量や休薬期間のコントロールが容易になることがある。また、R0 の手術が実施できれば長期生存の可能性も期待できる。

一方、救済手術 (salvage surgery) との違いは、救済手術は化学療法あるいは放射線療法が無効となり、切除しか選択肢が残されていない場合に行われる

治療であるのに対して、adjuvant surgery は化学療法が奏効中に切除を行い、あくまでも切除術は補助療法あるいはセカンドライン治療として位置づけられる。また、neoadjuvant chemotherapy は本来手術を実施することが予定されている症例に行う化学療法である。adjuvant surgery は広い意味での neoadjuvant chemotherapy を施行し、奏効した結果 R0 を目指す手術といえる。

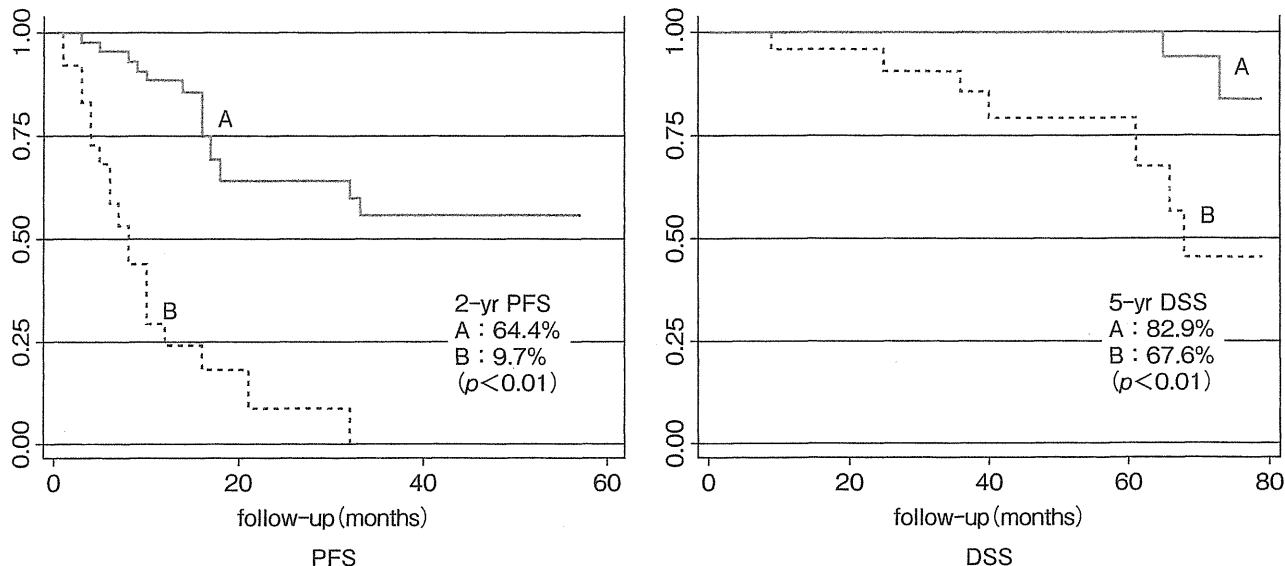
GIST における adjuvant surgery のメリットはまず、イマチニブ投与を先行することによって、薬剤感受性が *in vivo* sensitivity test という形で把握でき、予後予測がある程度可能となる点があげられる。また、術前のイマチニブ投与により、腫瘍が画像上に低濃度化し描出されることがあり¹⁰⁾、切除範囲をより正確に把握でき、隠れた腫瘍が発見された場合には無駄な手術を行わずにすむというメリットもある。さらに、イマチニブ耐性の50%に腫瘍進行の徴候を示す nodule in a mass (腫瘍内結節) を認めるが、イマチニブ奏効中に切除を実施することにより、nodule in a mass の発生を抑えることも大きなメリットである。

さらに、切除可能な転移・再発 GIST も、全身病という観点からすると、まずイマチニブ療法を優先し、病勢コントロールが得られた時に外科切除を実施する adjuvant surgery のよい適応と考える。

surgical intervention のタイミング

再発 GIST における adjuvant surgery の有用性については、切除不能・転移性 GIST 患者90例を対象

- retrospective analysis
 - Group A : patients with surgery at best clinical response (n=49)
 - Group B : patients with surgery at focal progression (n=31)
- median preoperative imatinib 15mo(A) vs 21 mo(B) ($p=0.35$)



〔文献12〕より引用〕

図3 切除不能・転移 GIST におけるグリベック® 治療後の外科切除

とした Bauer ら¹¹⁾の報告で、イマチニブ投与により病勢コントロールが得られている場合には、外科的介入を実施したほうが、イマチニブ単独療法を継続するよりも生存期間が延長する傾向が示された(図2)。また、外科的介入のタイミングに関しては、Mussi らの retrospective 研究¹²⁾において、イマチニブ療法中の切除不能、再発・転移 GIST 患者80例を対象に、best clinical response が得られている時に手術を実施した群49例と局所進行が認められた時点で手術を実施した群31例を比較した結果、2年 PFS は64.4%、9.7%、5年疾患特異的生存率(DSS)は82.9%、67.6%と、いずれも前者で有意に良好であった(図3)。

米国で実施された切除不能・転移性 GIST を対象とした単施設 retrospective 研究¹³⁾では、イマチニブを含むチロシンキナーゼ阻害薬で病勢コントロール(SD)下で残存腫瘍を切除した患者23例の OS は観察期間中央値14.6カ月の時点で中央値に達しなかったのに対し、増悪時に外科的介入を実施した局所進行性群32例の OS は29.8カ月、全身性進行群の14例の OS は5.6カ月と、病勢コントロールの時の切除成績のほうが有意に予後良好であった(図4)。同様にイマチニブを含むチロシンキナーゼ阻害薬投与中に外科的介入を行った転移・再発 GIST 患者40例の検討においても、病勢コントロール(PR/SD)下で外科的介入を実施した患者20例の PFS は観察期間中央値15カ月

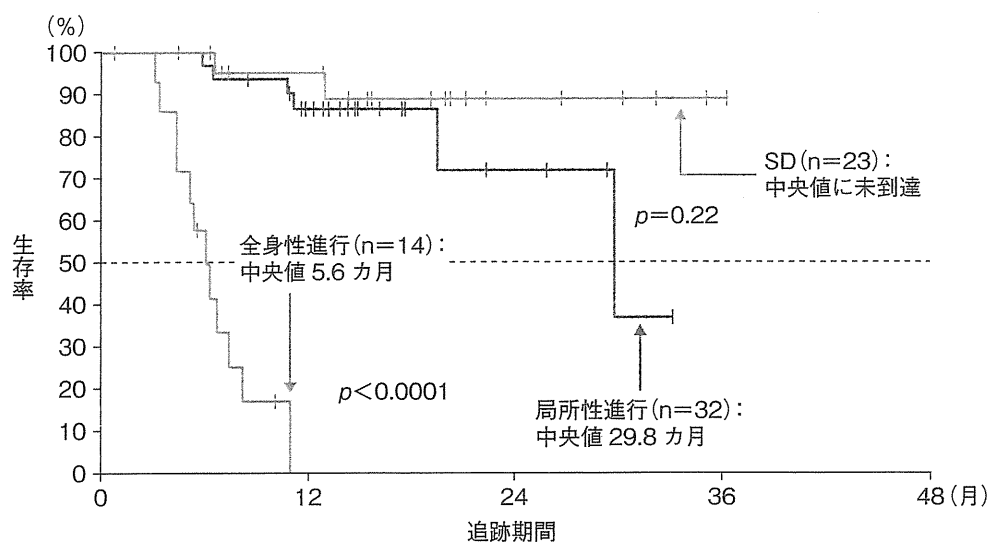
の時点では中央値に達せず、増悪時に外科的介入が実施された局所進行性群13例の PFS (12カ月)や、全身性進行群7例の PFS (3カ月)に比べて有意に長かった¹⁴⁾。

以上から、転移・再発 GIST では adjuvant surgery が GIST 患者の予後改善につながることで、そのタイミングは best clinical response (CR/PR/SD) が得られた時点が望ましいこと、さらに手術後もイマチニブを継続投与することが望ましいことが示唆された¹⁵⁾¹⁶⁾(図5)。

surgical intervention (adjuvant surgery) の有用性を証明する臨床試験

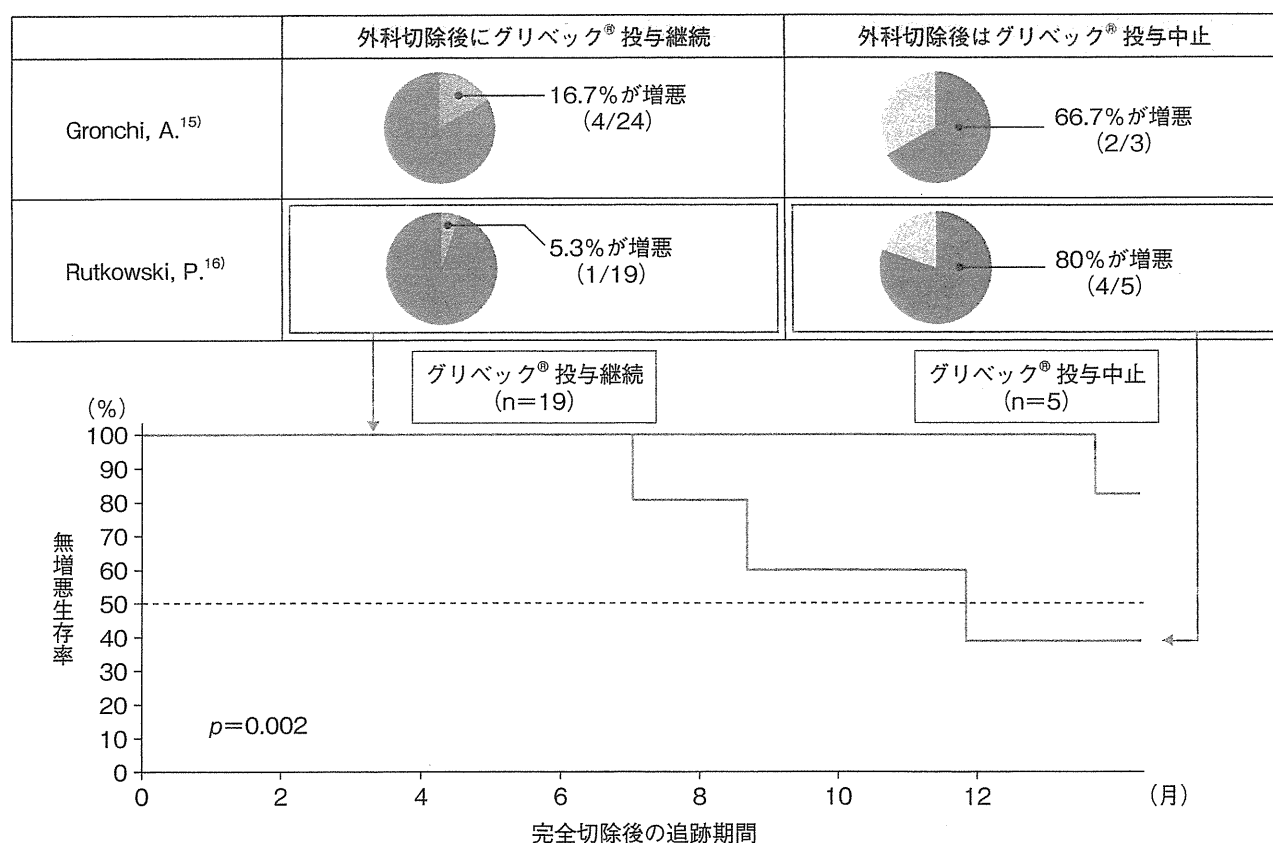
しかし、前述の結果は、内科的治療が奏効した患者の手術成績が、奏効しなかった患者に比べて良好であったことを示しているにすぎず、外科的介入の予後改善効果が実際に証明されたわけではない。

そこで欧州およびオーストラリアで進行中の第Ⅲ相臨床試験(EORTC 62063)では、イマチニブ療法により病勢コントロールが得られた転移・再発 GIST 患者を対象に、外科的介入の有効性が検討されている(図6)。本試験では、イマチニブ投与開始1年以内に best clinical response が得られた時点で切除術を施行する群とイマチニブ投与を継続する群が設定され、



[文献13)より引用]

図4 切除不能・転移 GIST における外科的介入のタイミング別生存曲線



[文献15) 16)より引用]

図5 遺残腫瘍の外科切除後にグリベック® 投与を継続した群と中断した群の予後

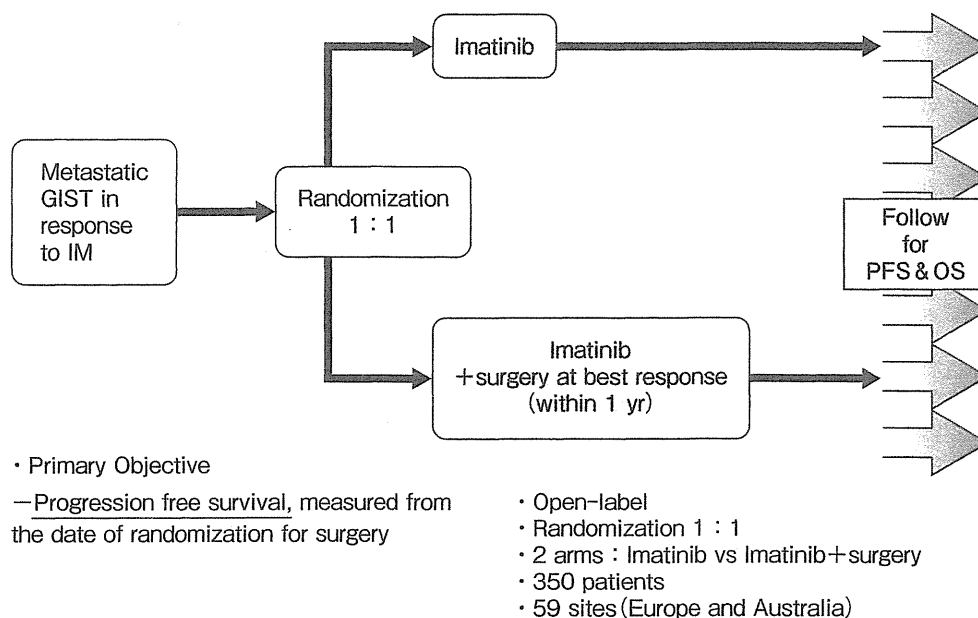
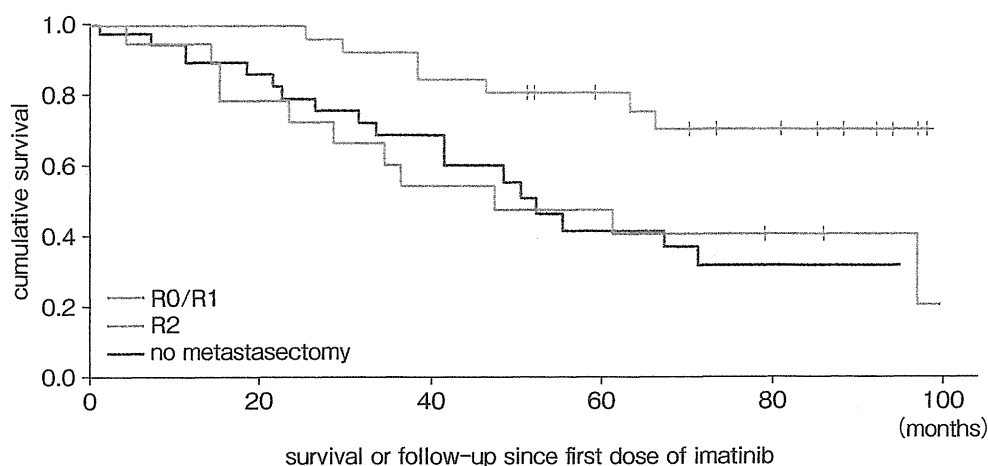


図6 EORTC 62063臨床第Ⅲ相試験概要



survival analysis for patients with metastatic GIST who underwent metastasectomy and achieved a macroscopically complete resection (R0+R1; blue line), R2 (red line)

or who did not undergo resection (gray line)

median OS for macroscopically complete resection: not reached

median OS for patients with incomplete resection: 3.9 years ($p=0.007$)

median OS for patients who did not undergo resection: 4.3 years ($p=0.002$)

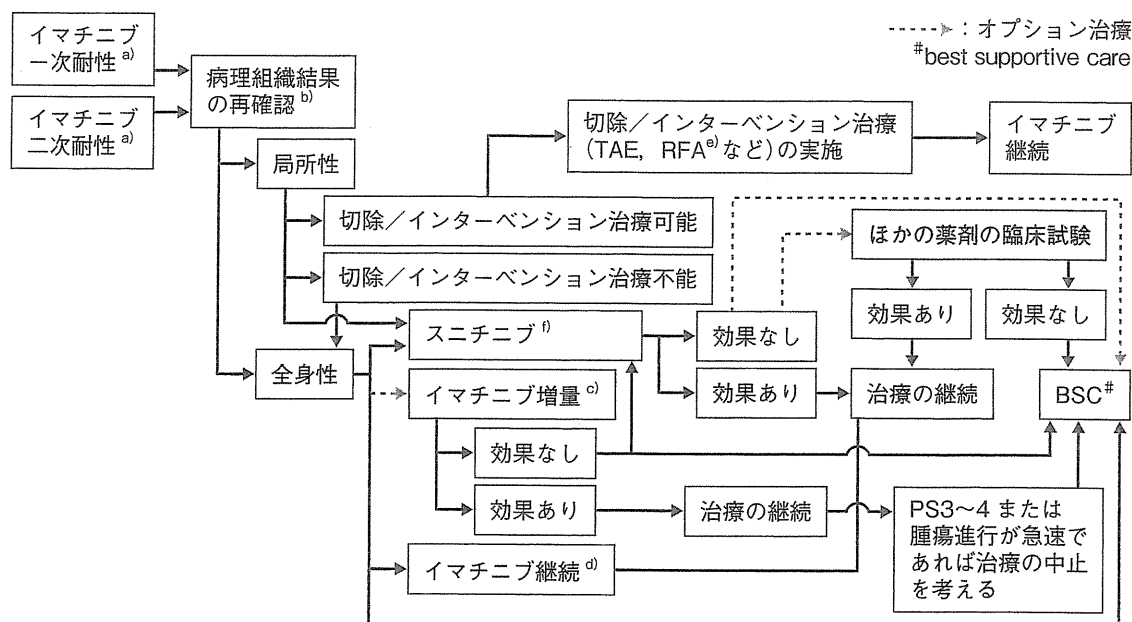
comparison of R2 vs no metastasectomy: ($p=0.76$)

図7 転移巣切除例における遺残腫瘍別の生存曲線

イマチニブ単独療法群ではPFSが2年, adjuvant surgery 群では3年の仮説に基づき, PFSおよびOSが評価される予定である。これまで, 転移・再発GISTに対する外科的介入は探索的研究として行われていたにすぎず, 本試験が外科的介入の妥当性を検討する初めての無作為化比較試験となり, その結果が期待される。

イマチニブ治療を基本とした surgical intervention の実際

2010年 ASCO では, ドイツからイマチニブ治療を基本として GIST の転移巣に対して外科的介入が施行された患者の長期予後が発表され (#10047), R0/R1



〔日本癌治療学会，日本胃癌学会，GIST 研究会編：GIST 診療ガイドライン（2010年11月改訂），第2版補訂版，金原出版，東京，2010より引用〕

- a) イマチニブ投与開始後180日までの進行を一次耐性といい，181日以降の進行を二次耐性という
- b) KIT の発現などにより GIST を確認。他の癌や肉腫の場合は各ガイドラインに応じた治療とフォローアップを行う。c-kit や PDGFR 遺伝子変異の確認を行うことが望ましい（genotyping）
- c) イマチニブ増量（600mg/day，800mg/day）は現時点で国内未承認のため，自由診療となるイマチニブ増量で効果がない場合は，スニチニブもしくは BSC を検討する
- d) 他の治療に入れない場合でも，PS や認容性が許せばイマチニブ400mg/day 投与を継続する
- e) RFA に関しては，効果のエビデンスは未確認であり，また，保険適用外である
- f) スニチニブは2008年6月に薬価収載された。原則50mg/body を1日1回4週間投与し，2週間休薬する。用法用量については医薬品医療機器総合機構の添付文書（http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291018M1029_2_01/）を参照すること

図8 イマチニブ耐性 GIST 治療

切除では追跡8年後も74%が生存との報告であった¹⁷⁾。単一施設の220例のうち転移が認められた120例の全生存率（OS）について retrospective に解析した。なお全例に対してイマチニブ治療が行われており，外科的介入が施行された患者70例で，うち外科的介入前後ともにイマチニブ治療が継続して行われていた患者は50例と大半を占めていた。

イマチニブ治療のみでの OS 中央値は4.3年であったのに対し，イマチニブ治療に外科的介入を併用することにより OS 中央値は8.1年と有意に改善することが認められた（ $p=0.036$ ）。転移巣の切除状態別に OS 中央値を比較すると，追跡期間中に完全切除が得られた患者（R0：25例，R1：4例）では中央値に到達せず，追跡8年後も74%の患者は生存していることが確認されたが，不完全切除（R2）の患者では3.9年，切除のない患者では4.3年と短く，R0/R1切除が得られた患者の OS はこれらの患者と比較して有意に改善することが認められた（それぞれ $p=0.007$ ， $p=$

0.002）（図7）。R0/R1 metastasectomy の有用性が示唆された。

分子標的薬治療耐性 GIST における治療方針

耐性 GIST に対する治療方針も『GIST 診療ガイドライン』⁴⁾で触れられている。その治療指針を図8に示す。以下抜粋する。イマチニブ耐性 GIST の治療は，①イマチニブ増量，②スニチニブへの切り替え，③切除可能な部分耐性 GIST に対しては外科切除が考慮される。現在わが国ではイマチニブの増量投与は保険適応外である。イマチニブ耐性は出現様式から，部分耐性〔後にすべてが全身耐性となると考えられるが，耐性の初期ごく一部（1～2個）の病変のみがイマチニブ耐性を獲得した状態〕と全身耐性（数個～多数のイマチニブ治療病変がほぼ同時にイマチニブ耐性を獲得した状態）に分けて考えたほうが臨床的に治療方針を