決定するうえで有利である。付け加えるまでもないが，全身耐性に対しては切羽詰まった症状緩和以外では外科切除の適応はない。

おわりに

転移・再発GISTの治療は原則イマチニブを中心とした分子標的治療薬がその中心となる。しかしながらsurgical interventionを加えた集学的治療を行うことで，さらなる治療成績の向上が期待される。

文献

1) Demetri, G. D., Von Mehren, M., Blanke, C. D. Van den Abbeele, A. D., Eisenberg, B., Roberts, P. J., Heinrich, M. C., Tuveson, D. A., Singer, S., Janicek, M., Fletcher, J. A., Silverman, S. G., Silberman, S. L., Capdeville, R., Kiese, B., Peng, B., Dimitrijevic, S., Druker, B. J., Corless, C., Fletcher, C. D. and Joensuu, H.：Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N. Engl. J. Med., 347：472～480, 2002.

2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, v.2, 2010.
(http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf)

3) DeMatteo, R. P., Lewis, J. J., Leung, D., Mudan, S. S., Woodruff, J. M. and Brennan, M. F.：Two hundred gastrointestinal stromal tumors：Recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann. Surg., 231：51～58, 2000.

4) 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.

5) Bui, B. N., Le Cesne, A. Ray-Coquard, I., Duffaud, F., Rios, M., Adenis, A., Bonpas, E., Perol, D., Berthaud, P. and Blay, J.：Do patients with initially resected metastatic GIST benefit from 'adjuvant' imatinib (IM) treatment? Results of the prospective BFR14 French Sarcoma Group randomized phase Ⅲ trial. ASCO 2006 (#9501).

6) Blay, J. Y., Bonvalot, S., Casali, P., Choi, H., Debiec-Richter, M., Dei Tos, A. P., Emile, J. F., Gronchi, A., Hogendoorn, P. C., Joensuu, H., Le Cesne, A., McClure, J., Maurel, J., Nupponen, N., Ray-Coquard, I., Reichardt, P., Sciot, R., Stroobants, S., van Glabbeke, M., van Oosterom, A. and Demetri, G. D.；GIST consensus meeting panelists：Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors：Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspieces of ESMO. Ann. Oncol., 16：566～578, 2005.

7) 吉田和弘，山口和也，高橋孝夫，奥村直樹，田中善宏，眞田雄市，長田真二：Adjuvant surgeryはstage Ⅳ胃癌，大腸癌に有用か？ 日外科系連会誌，33：923～924, 2008.

8) 吉田和弘，山口和也，坂下文夫，田中善宏，檜原淳，田辺和照：術前化学療法．消化器外科，31：820～826, 2008.

9) Suzuki, T., Tanabe, K., Taomoto, J., Yamamoto, H., Tokumoto, N., Yoshida, K. and Ohdan, H.：Preliminary trial of adjuvant surgery for advanced gastric cancer. Oncol. Lett., 1：743～747, 2010.

10) Choi, H., Charnsangavej, C., de Castro Faria, S., Tamm, E. P., Benjamin, R. S., Johnson, M. M., Macapinlac, H. A. and Podoloff, D. A.：CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment：A quantitative analysis correlated with FDG PET findings. A.J.R. Am. J. Roentgenol., 183：1619～1628, 2004.

11) Bauer, S., Hartmann, J. T., de Wit, M., Lang, H., Grabellus, F., Antoch, G., Niebel, W., Erhard, J., Ebeling, P., Zeth, M., Taeger, G., Seeber, S., Flasshove, M. and Schütte, J.：Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. Int. J. Cancer, 117：316～325, 2005.

12) Mussi, C., Ronellenfitsch, U., Jakob, J., Tamborini, E., Reichardt, P., Casali, P. G., Fiore, M., Hohenberger, P. and Gronchi, A.：Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST：Is it worthwhile in all patients ? Ann. Oncol., 21：403～408, 2010.

13) Raut, C. P., Posner, M., Desai, J., Morgan, J. A., George, S., Zahrieh, D., Fletcher, C. D., Demetri, G. D. and Bertagnolli, M. M.：Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitor. J. Clin. Oncol., 24：2325～2331, 2006.

14) DeMatteo, R. P., Maki, R. G., Singer, S., Gonen, M., Brennan, M. F. and Antonescu, C. R.：Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal tumor. Ann. Surg., 245：347～352, 2007.

15) Gronchi, A., Fiore, M., Miselli, F., Lagonigro, M. S., Coco, P., Messina, A., Pilotti, S. and Casali, P. G.：Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. Ann. Surg., 245：341～346, 2007.

16) Rutkowski, P., Nowecki, Z., Nyckowski, P., Dziewirski, W., Grzesiakowska, U., Nasierowska-Guttmejer, A., Krawczyk, M. and Ruka, W.：Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. J. Surg. Oncol., 93：304～311, 2006.

17) Nguyen, B., Grabellus, F., Hoiczyk, M., Taeger, G., Schuler, M. H. and Bauer, S.：Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in era of imatinib. ASCO 2010 (#10047).

201114035A（2/2）

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

大腸癌におけるオキサリプラチンの末梢神経障害に対する漢方薬：牛車腎気丸の有用性に関する多施設共同二重盲検ランダム化比較検証試験（臨床第Ⅲ相試験）

平成23年度　総括研究報告書（2/2冊）

研究代表者　掛地　吉弘

平成24（2012）年　４月

目次

III. 研究成果の刊行物・別刷 ---------- 481

胃癌におけるバイオマーカー

高橋　孝夫　　吉田　和弘　　山口　和也　　奥村　直樹

消化器外科　2011年12月　第34巻第13号　通巻第430号

へるす出版

2011年12月号(Vol. 34 No. 13)
©へるす出版

各種消化管癌のバイオマーカー

胃癌におけるバイオマーカー

The biomarker for gastric cancer

高橋 孝夫* 吉田 和弘** 山口 和也*** 奥村 直樹*4
Takao Takahashi *Kazuhiro Yoshida* *Kazuya Yamaguchi* *Naoki Okumura*

●要旨●分子生物学の発展に伴い，ゲノム解析が急速に進み，今後個別化医療に向かうと考えられる。癌特異的な分子の探索から新しいバイオマーカーの探索・確立に繋がり，とくに胃癌においても分子標的薬が注目されている。バイオマーカーの開発は癌の進行度・悪性度予測，そして予後予測因子になり得る。また治療効果（抗癌剤感受性）や治療選択に大いに役立つ。現在胃癌のバイオマーカーとして，①胃癌の進行度・悪性度予測および予後予測に関するバイオマーカー，②CEAやCK20などを指標にした胃癌の再発予測のためのバイオマーカー，③胃癌の抗癌剤感受性に関するバイオマーカーと化学療法の有害事象に関するバイオマーカー，④進行・再発胃癌に対する分子標的薬使用においてのバイオマーカー，の大きく4種類に分けられると思われる。この中でも化学療法の効果予測因子や有害事象に関与するバイオマーカーや，HER2陽性胃癌に対する分子標的薬トラスツズマブ治療がトピックスで，臨床応用されつつある。

● key words：胃癌，バイオマーカー，分子標的薬，HER2

はじめに

胃癌の患者数は減少傾向となっているが，死亡率は依然として高く，現時点では男性で第2位，女性で第3位である。今までは『胃癌治療ガイドライン』[1]に基づいて治療が行われていたが，今後の癌治療においては，みな同様の治療を行うのではなく，個々の患者に適した治療，つまり個別化医療を提供すべきと考える。1990年代後半より，分子生物学およびトランスレーショナルリサーチの発展に伴い，ゲノム解析が急速に進み，個人の遺伝子情報が容易にわかるようになり，個々の遺伝情報を考慮し，患者にもっともふさわしい治療を行うことが目標であると考えられてきた。基礎医学と臨床医学の融合の結果成り立つと考えられる個別化医療の実現は難しかったが，最近はようやく基礎医学での研究成果を実臨床に応用できてきているように思われる。癌特異的な分子の探索から新しいバイオマーカーの探索・確立に繋がり，とくに胃癌においても分子標的薬が注目されている。

バイオマーカーの開発は癌の進行度・悪性度予測，そして予後予測因子になり得る。また治療効果（抗癌剤感受性）や治療選択に大いに役立つ。胃癌におけるバイオマーカーの研究は遺伝子解析の発展によって飛躍し，次の代表的な4種類に大きく分けられると考える。

(1) 胃癌の進行度・悪性度予測および予後予測に関するバイオマーカー
(2) CEAやCK20などを指標にした胃癌の再発予測のためのバイオマーカー
(3) 胃癌の抗癌剤感受性に関するバイオマーカーと化学療法の有害事象に関するバイオマーカー
(4) 進行・再発胃癌に対する分子標的薬使用においてのバイオマーカー

これらの項目について述べる。

胃癌の進行度・悪性度予測および予後予測に関するバイオマーカー[2)~5)]

1990年代に入り，分子生物学的手法を用い，遺伝子解析が進み，近年の分子生物学の進歩により胃癌の

* 岐阜大学大学院医学系研究科腫瘍外科学講師
** 同教授 *** 同臨床准教授 *4 同講座

進展に関与する複雑な分子機構も解明されてきている。胃癌臨床サンプルを用いた個々の遺伝子解析やマイクロアレイ法やSAGE法を用いて網羅的遺伝子解析から胃癌のバイオマーカー検索が行われた。今までの基礎研究からのデータをまとめてみる。

1. 浸潤・転移関連遺伝子群からのバイオマーカー

まず浸潤・転移関連遺伝子群からの進行度・悪性度予測に関するバイオマーカーの検討について述べる。

(1) 胃癌の増殖因子としてEGF, TGF-α, c-met, K-sam, HER2などがあげられる。EGF, EGFR, TGF-αの発現は胃癌において深達度, ステージの進行, 予後不良因子と関連し, 肝細胞増殖因子であるc-metの遺伝子増幅は胃癌でもとくにスキルス胃癌に認められ, スキルス胃癌の予後不良因子と相関する[6]。またK-sam, HER2の遺伝子増幅と高発現は胃癌の高分化腺癌, 低分化腺癌で予後不良因子となり得ると報告された[2)7)8)]。

(2) 血管新生因子としてVEGF, PD-ECGF, bFGF, IL-8などがあげられ, IL-8とVEGFの高い発現を認める胃癌症例は低い発現症例よりも有意に予後不良と報告された。

(3) 細胞周期調節因子としてcyclin E, p27, p53, CDC25Bなどがある。*cyclin E*遺伝子は胃癌の約20%に増幅していると考えられ, cyclin Eの高発現は癌の浸潤に関連する。p27の発現減少は進行胃癌で高頻度に認められ, 深達度浸潤とリンパ節転移と有意に相関する。RBの減弱した発現は予後不良に相関する。p16の異常は胃癌で高頻度に認められるが予後との関連はなく, 癌抑制遺伝子である*p53*の異常は胃癌で報告されるが予後因子になるかどうかは不明である。CDC25Bの高発現は胃癌の約70%に認められ, 浸潤や転移と関連する[2]。

(4) 強いテロメラーゼ活性はhTERTと相関し, 発現はステージにかかわらず大多数の胃癌に存在し, POT1の発現は進行胃癌において有意に高値で, POT1の低下は早期胃癌で高頻度に認められ, POT1は悪性度のマーカーとなり得るかもしれない[9]。

(5) 接着因子としてE-cadherin, CD44v6などがあげられる。E-cadherinは上皮において形態を調節し, 細胞浸潤を抑制する主な役割を果たす。多変量解析により, E-cadherinの発現は独立した予後因子である[10]。また癌関連細胞—膜糖蛋白であるdysadherinはE-cadherinの発現を抑制し, 転移を促進する。dysadherin陽性とE-cadherinの減弱を示す症例はより予後が悪い[10]。CD44は重要な細胞接着因子で, CD44のexon 6にvariantを認めるCD44v6の低い発現の患者は有意に予後良好である[11]。さらにCD44v6の血清レベルは低分化腺癌の予後因子となり得る。CD44v9の発現は胃癌において腫瘍の浸潤・転移, そしてステージに相関すると報告された[12]。

(6) 浸潤因子としてはMMP-1, MMP-2, TIMPなどが報告されている。多数のMMP familyの中でMMP-7は脈管侵襲, リンパ節転移, 血行性転移に相関し, MMP-1陽性胃癌患者は予後不良であると報告された[13]。

(7) その他, 最近でもchemokineやkallikrein-related peptidase 11 (KLK 11), B7-H4 coregulatory molecule, vascular adhesion protein-1などの新たな遺伝子が胃癌のprognostic markerとなり得ると報告された。

2. genetic instability, DNA methylation, genetic polymorphismからのバイオマーカー

次にgenetic instability, DNA methylation, genetic polymorphismから進行度・悪性度予測に関するバイオマーカーの検討について述べる。

(1) genetic instabilityとしてmicrosatellite instability (MSI)は胃癌の約30%に認められ, 高分化腺癌に高頻度に認められる。MSIは胃癌の予後のよい群と相関すると報告された。

(2) CpGのDNA hypermethylationは癌抑制遺伝子の発現低下に相関している。これらの遺伝子には*p16*, *E-cadherin*, *hMLH1*, *RAR-β*, *RUNX3*, *MGMT*, *RIZ1*, *SOCS-1*があり, その中でも*E-cadherin*, *RAR-β*, *RUNX3*, *SOCS-1*は腫瘍の浸潤・転移に関連する。胃癌は高頻度に異常メチル化をきたしており, 胃癌で高メチル化群は進行癌に多く, メチル化された遺伝子数は腫瘍進展の分子マーカーとなるかもしれないと報告されている。

またメチル化されたDNAマーカーは早期胃癌でも同定できると予測され, 胃癌の再発リスク評価や予後評価に患者の血清を用いることができないかどうか検討された。胃癌のスクリーニングとして血清を用いたDNAメチル化バイオマーカーとして早期癌の診断に*p16*, *APC*, *CDH1*など, 浸潤転移に*DAPK*など, 進行した胃癌の診断に*RASSF1A*, *TIMP3*, *DAPK*など, 予後因子として*DAPK*, *COX-2*, *E-cad-*

表1　胃癌における癌の進行度・悪性度予測に関するバイオマーカー

浸潤・転移関連遺伝子群	分子マーカー
増殖因子	EGF, EGFR, HER2, K-sam, c-met, TGF-α
血管新生因子	VEGF, PD-ECGF, bFGF, IL-8
細胞周期調節因子	CDC25B, p53, p27, RB, cyclin E
テロメア	POT1
細胞接着因子	E-cadherin, Dysadherin, CD44v6, CD44v9
浸潤因子	MMP-1, MMP-2, TIMP-1
genetic instability	MSI
DNA hypermethylation	p16, E-cadherin, hMLH1, RAR-β, RUNX3, MGMT, RIZ1, SOCS-1
genetic polymorphism	IL-1β, HER2, EGF, E-cadherin, MMP-1, MMP-9

*herin*など，再発予測として*p16*, *E-cadherin*, *RARβ*などが報告されている[14]。

(3) genetic polymorphismとしてIL-1β, HER2, EGF, E-cadherin, MMP-1, MMP-9があげられ，single-nucleotide polymorphism (SNP) を有するHER2, EGF, E-cadherin, MMP-9は胃癌の発癌リスクに影響し，転移・浸潤・進行度と関連することが報告された。

3. マイクロアレイ法，SAGE法によって抽出されたバイオマーカー

最後に網羅的遺伝子検索で進行度・悪性度予測に関するバイオマーカーを抽出する方法としてマイクロアレイ法やSAGE法があげられる。

(1) マイクロアレイ法でHippoら[15]は6,800遺伝子解析を行い，*RBP4*, *OCT2*, *IGF2*, *PFN2*, *KIAA 1093*, *PCOLCE*, *FN1*がリンパ節転移に関連し，Hasegawaら[16]は23,040遺伝子を検討し，*DDOST*, *GNS*, *NEDD8*, *LOC51096*, *CCT3*, *CCT5*, *PPP2R1B*, *UBQLN1*, *AIM2*, *USP9X*がリンパ節転移に関連することを報告した。

(2) SAGE法では*COL1A1*, *CDH17*, *APOC1*, *COL1A2*, *YF13H12*, *CEACAM6*, *APOE*, *REGIV*, *S100A11*, *FUS*が胃癌の40%に高発現し，*CDH17*, *APOE*, *FUS*, *COL1A1*, *COL1A2*が転移や浸潤と関連することをYasuiら[17]が報告した。

今までに報告されている胃癌の進行度・悪性度予測および予後予測に関しバイオマーカーとなり得る分子マーカーを表1に列挙した。これだけ多数のバイオマーカーがあり，論文によって結果が一致していない場合もある。最近ではマイクロアレイ法やSAGE法で網羅的遺伝子検索が施行され，一度に多数の遺伝子解析を行うため未知の機能が不明な遺伝子まで多数候補遺伝子としてあげられるが，prognostic markerとして確立しているバイオマーカーはまだ存在しておらず，これからの研究で臨床応用可能となるよう有用な遺伝子を絞って，バイオマーカーとして確立する必要がある。またバイオマーカーとして臨床応用可能とするには血清での解析のような，より簡便で，患者にできるだけ侵襲が少なく，そして安価に利用できるようにならなければならない。

胃癌の再発予測のためのバイオマーカー

胃癌の再発予測のためのバイオマーカーの1つとして，CEAやCK20などを指標にしたreal time PCRを用いた微小転移検索がある。腹腔内洗浄細胞診に代わり，腹腔内遊離癌細胞の検出についてCEAの定量RT-PCR法で検出する。腹膜播種の早期診断マーカーとなることが期待される[18)19)]。しかしCEA, CK20を用いた遺伝子マーカーを指標としたreal time PCRは感度・特異性に限界があり，診断精度を改善する必要がある。腫瘍マーカーは診断と病勢モニターが主である。胃癌のバイオマーカーとしては血清腫瘍マーカーであるCEA, CA19-9, CA72-4が代表的である。これらは診断や再発・治療効果のモニタリングに有用である。血液中遊離癌細胞をCEA, CK20を用いた定量RT-PCR法で検出する報告が多数なされたが，転移再発の予後因子としての有用性は必ずしも一致していない。

表2　5-FU系薬剤の抗癌剤感受性に関するバイオマーカー

代謝酵素	発現	5-FU抗腫瘍効果
TS	高	減弱
DPD	高	減弱
OPRT	高	上昇

胃癌の抗癌剤感受性に関するバイオマーカーと化学療法の有害事象に関するバイオマーカー

癌化学療法において個別化医療を実践するためには癌に対し，より高い抗腫瘍効果を期待でき，有害事象が少ない薬剤を選択し，両者を実現できる投与法を導き出すことが重要である。胃癌化学療法において中心的薬剤として5-FU, S-1(TS-1)が主に使用されるが，その5-FU系薬剤を使用した個別化医療に向けて代謝関連酵素のバイオマーカーとしての有用性が現在までに多数報告されている（表2)。

胃癌化学療法で使用される5-FU系薬剤の持続投与あるいは経口投与ではDNAの合成阻害が主たる作用機序であり，TS（thymidylate synthase）が標的酵素となる。TS活性の高い腫瘍では基質不足により5-FUの抗腫瘍効果が減弱する。一方，生体内に投与された5-FUの約85％は主として肝臓に存在するdihydropyrimidine dehydrogenase（DPD）によって分解される。腫瘍組織においてDPDの発現が高ければ5-FUの分解が促進され，5-FUの抗腫瘍効果が減弱する。胃癌の原発巣からRNAを抽出し，real time RT-PCR法によりTS，DPDのmRNAを測定し5-FUの感受性を調べたところ，TS，DPD mRNAの発現が高値であると，5-FU感受性は低くなるという相関がみられた。5-FUに対して感受性を示す腫瘍はすべてTS，DPD mRNAがともに低値である。

TS，DPD活性がともに低く，thymidine phosphorylase（TP）活性も低い腫瘍ではTS阻害による5-FUの効果が期待されるため，5-FUの持続投与ならびにTS阻害の増強を目的としたロイコボリンの併用が推奨される。TS，DPD活性が低く，TP活性が高い腫瘍ではcapecitabineの効果が期待される。TS活性が低く，DPD活性が高い腫瘍ではDPD阻害薬の併用による抗腫瘍効果の増強が期待されるためS-1の使用が推奨される。TS活性が高く，DPD活性が低い腫瘍では5-FUによるRNAの機能障害を期待し5-FUの急速静注が推奨される。またOPRT（orotate-phosphoribosyl transferase）は5-FUをリン酸化する酵素である。5-FUはOPRTによってリン酸化され，抗腫瘍効果を発揮するため，OPRTの発現が抗腫瘍効果を規定する因子の1つとなる。

以上により，TS，DPD，TP，OPRTは5-FU系薬剤の代謝酵素であるが，5-FU系薬剤における抗癌剤感受性に関するバイオマーカーとなり得ることは報告されている[20]。ACTS-GCやJACCRO GC-04などの臨床試験でも，FU系薬剤の代謝酵素について検討される予定である。

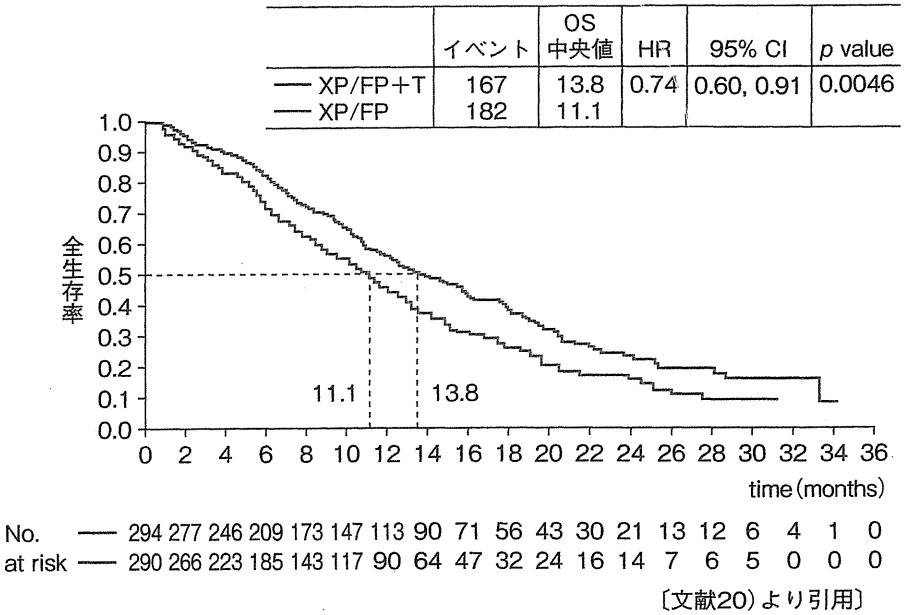
抗癌剤に対する有害事象に関するバイオマーカーであるが，胃癌化学療法においてCPT-11を使用する場合がある。遺伝子多型の研究が進み，抗癌剤の有害事象に関して，CPT-11に対する*UGT1A1*遺伝子多型検査のように遺伝子レベルで判断がつくようになってきた。抗癌剤の有害事象をあらかじめ予測できないであろうか？　という疑問に対し，個別化医療が進み，この遺伝子多型により有害事象を予測し，抗癌剤の減量基準を設けたりしている。今後さらなる研究が進むと化学療法に対する有害事象に関するバイオマーカーが発掘され，個別化医療に向かう可能性がある。

今後，化学療法剤の効果予測因子となるバイオマーカーがさらに進化するであろうし，有害事象に関してのバイオマーカーもより飛躍すると考えられる。

進行・再発胃癌に対する分子標的薬使用においてのバイオマーカー

分子生物学の研究の進歩に基づき，癌特異的分子の探索は急速に進み，これを標的とした分子標的薬の開発が進んでいる。個別化医療を創薬として応用，バイオマーカーとしても注目されている分子標的薬が登場してきた。ここにきて，分子マーカーの同定や分子標的薬の使用にあたり，どのような患者に，どのような治療が奏効するかがわかり，個別化医療が進みつつある。

癌治療におけるバイオマーカーの重要性は，分子標



〔文献20）より引用〕

図1　ToGA試験における全生存期間
HER2陽性進行・再発陽性胃癌に対し，5-FUまたはカペシタビンにシスプラチン併用（XP/FP群）に対し，XP/FP＋トラスツズマブ療法（XP/FP＋T群）は有意に全生存期間（OS）を延長した（ハザード比［HR］：0.74, p=0.0046）

的薬の登場により高まっている。バイオマーカー研究は治療効果予測因子により個別化治療に直結する。大腸癌においては，抗EGFRモノクローナル抗体の適応における*KRAS*遺伝子変異検索が注目されている。比較的最近承認されたEGFR，HER2，KITなどは患者選択目的のバイオマーカーであるといえる。胃癌においても他の癌腫に遅れているが分子標的薬が登場し，新たな分子標的薬の臨床試験も行われている。

1. HER2陽性胃癌に対するトラスツズマブ併用療法の有効性

胃癌においてHER2陽性例は約20％に認められ，高分化腺癌や食道胃接合部癌においてその頻度が高いことが報告されている。分子標的治療薬であるHER2蛋白に対するモノクローナル抗体であるトラスツズマブはHER2陽性乳癌に対する標準治療として広く用いられており，ToGA試験の結果[21]よりHER2陽性胃癌に対し期待されている。ToGA試験は進行胃癌の標準治療であるフルオロピリミジン（5-FUもしくはカペシタビン）とシスプラチンの併用療法に対するトラスツズマブの上乗せ効果を検証した第Ⅲ相試験である。24カ国から3,807例の症例がスクリーニングされ，810例がHER2陽性（免疫染色3＋あるいはFISH陽性）と判断され，580例がランダム化されトラスツズマブの有無それぞれの治療群に割り付けられた。トラスツズマブ併用群において生存期間の有意な延長が認められ（13.8カ月 vs. 11.1カ月；HR 0.74, p<0.0046, 図1），無増悪生存期間（6.7カ月 vs. 5.5カ月），奏効率（47.3％ vs. 34.5％）のいずれも併用群で優れていた。以上より，化学療法とトラスツズマブの併用療法はHER2陽性進行胃癌患者の標準治療になり得る。ToGA試験の結果，胃癌においても分子標的薬の上乗せ効果が明らかとなり，HER2というバイオマーカーの重要性が明らかとなった。しかし，HER2陰性例が約80％に及ぶこと，とくに本邦に多い未分化型では陽性例が低いことから，HER2以外のバイオマーカーの検討も重要である。

2. その他の分子標的薬の有効性

AVAGAST試験では，胃癌および食道胃接合部癌を対象とし，対照群をXP療法（カペシタビン＋シスプラチン）＋プラセボ群，試験治療群をXP療法＋ベバシズマブ（抗VEGF抗体）群として無作為化二重盲検化して施行された。結果は主要評価項目であるOSに統計学的有意差を認めず，ベバシズマブの胃癌における生存期間延長は認められなかった。胃癌に対する分子標的薬の評価は始まったばかりであり，現在いくつかの第Ⅲ相試験が行われている。LOGIC試験は化学療法（カペシタビン＋オキサリプラチン）にEGFRとHER2両方を阻害する二重チロシンキナー

ゼ阻害薬ラパチニブの上乗せ効果を検証する第Ⅲ相試験である。REAL3試験は化学療法（エピルビシン＋シスプラチン＋カペシタビン）への抗EGFR抗体パニツムマブの上乗せ効果を検証する第Ⅲ相試験である。その他に進行胃癌・食道胃接合部癌を対象としたXP療法にセツキシマブの上乗せ効果を検証するEXPAND試験もある。新たな分子標的薬の登場によりさらに新たなバイオマーカーが発掘されると考えられる。

おわりに

以上，胃癌のバイオマーカーについて述べてきた。癌の進行度・悪性度予測に関するバイオマーカーに関しては多数分子マーカーとなり得る遺伝子群は同定されたが，臨床応用にはまだ残念ながら至っていない。これらの研究成果を実臨床に応用する必要がある。発癌のリスク評価，術後再発予測，分子標的薬の治療反応性を予測するバイオマーカーの開発がより重要となってきている。バイオマーカーの真の有用性を評価するにはprospective randomized trialによって検証する必要がある。

最近はバイオマーカーの研究が盛んに行われている。とくに化学療法施行時に有益と考えられる。個別化医療も進み，分子標的薬の開発は最近進んでいる。バイオマーカーにより効果が出る対象を絞ることができ，また有害事象を予測することが可能となる。よいバイオマーカーが発見されれば医療経済的な効果もあると考えられる。

文　献

1) 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.
2) Yasui, W., Oue, N., Aung, P. P., Matsumura, S., Shutoh, M. and Nakayama, H.：Molecular-pathological prognostic factors of gastric cancer：A review. Gastric Cancer, 8：86～94, 2005.
3) Tahara, E.：Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. J. Cancer Res. Clin. Oncol., 119：265～272, 1993.
4) Yasui, W., Oue, N., Kuniyasu, H., Ito, R., Tahara, E. and Yokozaki, H.：Molecular diagnosis of gastric cancer：Present and future. Gastric Cancer, 4：113～121, 2001.
5) 高橋豊：胃癌におけるバイオマーカー. Biotherapy, 23：92～97, 2009.
6) Kuniyasu, H., Yasui, W., Kitadai, Y., Yokozaki, H., Ito, H. and Tahara, E.：Frequent amplification of the c-met gene in scirrhous type stomach cancer. Biochem. Biophys. Res. Commun., 189：227～232, 1992.
7) Yoshida, K., Yasui, W., Yokozaki, H., Nishimoto, N., Kagawa, Y., Toge, T., Tahara, E., Yoshida, T. and Terada, M.：New molecular prognostic markers in gastric carcinoma. Gan To Kagaku Ryoho, 25：2021～2027, 1998.
8) Yoshida, K., Toge, T., Kuniyasu, H., Yasui, W. and Tahara, E.：Molecular mechanisms of carcinogenesis in human stomach cancer. Nihon Rinsho, 59：53～59, 2001.
9) Kondo, T., Oue, N., Yoshida, K., Mitani, Y., Naka, K., Nakayama, H. and Yasui, W.：Expression of POT1 is associated with tumor stage and telomere length in gastric carcinoma. Cancer Res., 64：523～529, 2004.
10) Shimada, Y., Yamasaki, S., Hashimoto, Y., Ito, T., Kawamura, J., Soma, T., Ino, Y., Nakanishi, Y., Sakamoto, M., Hirohashi, S. and Imamura, M.：Clinical significance of dysadherin expression in gastric cancer patients. Clin. Cancer Res., 10：2818～2823, 2004.
11) Yamauchi, K., Uehara, Y., Kitamura, N., Nakane, Y. and Hioki, K.：Increased expression of CD44v6 mRNA significantly correlates with distant metastasis and prognosis in gastric cancer. Int. J. Cancer, 79：256～262, 1998.
12) Saito, H., Tsujitani, S., Katane, K., Ikeguchi, M., Maeta, M. and Kaibara, N.：Serum concentration of CD44 variant 6 and its relation to prognosis in patients with gastric carcinoma. Cancer, 83：1094～1101, 1998.
13) Yamashita, K., Azumano, I., Mai, M. and Okada, Y.：Expression and tissue localization of matrix metalloproteinase 7 (matrilysin) in human gastric carcinoma：Implications for vessel invasion and metastasis. Int. J. Cancer, 79：187～194, 1998.
14) Ye, T., Chen, Y. and Fang, J.：DNA methylation biomarkers in serum for gastric cancer screening. Mini Rev. Med. Chem., 10：1034～1038, 2010.
15) Hippo, Y., Taniguchi, H., Tsutsumi, S., Michida, N., Chong, J. M., Fukayama, M., Kodama, T. and Aburatani, H.：Global gene expression analysis of gastric cancer by oligonucleotide microarrays. Cancer Res., 62：233～240, 2002.
16) Hasegawa, S., Furukawa, Y., Li, M., Satoh, S., Kato, T., Watanabe, T., Katagiri, T., Tsunoda, T., Yamaoka, Y. and Nakamura, Y.：Genome-wide analysis of gene expression in intestinal-type gastric cancers using a complementary DNA microarray representing 23,040 genes. Cancer Res., 62：7012～7017, 2002.
17) Yasui, W., Oue, N., Ito, R., Kuraoka, K. and Nakayama, H.：Search for new biomarkers of gastric cancer through serial analysis of gene expression and its clinical implications. Cancer Sci., 95：385～392, 2004.
18) Kodera, Y., Nakanishi, H., Ito, S., Yamamura, Y., Kanemitsu, Y., Shimizu, Y., Hirai, T., Yasui, K., Kato, T. and Tatematsu, M.：Quantative detection of dissemi-

nated free cancer cells in peritoneal washes with real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction : A sensitive predictor of outcome for patients with gastric carcinoma. Ann. Surg., 235 : 499～506, 2002.

19) Kodera, Y., Nakanishi, H., Ito, S., Yamamura, Y., Fujiwara, M., Koike, M., Hibi, K., Ito, K., Tatematsu, M. and Nakao, A. : Prognostic significance of intraperitoneal cancer cells in gastric carcinoma : Detection of cytokeratin 20 mRNA in peritoneal washes, in addition to detection of carcinoembryonic antigen. Gastric Cancer, 8 : 142～148, 2005.

20) 寺島雅典，後藤満一：5-FU 代謝関連酵素活性による胃癌化学療法の個別化．癌の臨床，50：47～53，2004.

21) Bang, Y. J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., Shen, L., Sawaki, A., Lordick, F., Ohtsu, A., Omuro, Y., Satoh, T., Aprile, G., Kulikov, E., Hill, J., Lehle, M., Rüschoff, J. and Kang, Y. K. : Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : A phase 3, open-label, randomized controlled trial. Lancet, 376 : 687～697, 2010.

定価2,520円（本体2,400円＋税）

1. 術野の展開と視野の確保；基本的な考え方と方法
……札幌医科大学外科学第一講座　平田　公一
2. 食道癌手術における術野の展開
……徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部胸部・内分泌・腫瘍外科学分野　丹黒　章
3. 胃癌手術における術野の展開
……岐阜大学大学院医学系研究科腫瘍外科学　山口　和也
4. 結腸癌手術における術野の展開
……順天堂大学医学部下部消化管外科　坂本　一博
5. 直腸癌手術における術野の展開
……北里大学医学部外科学　池田　篤
6. 肝癌手術における術野の展開
……岩手医科大学医学部外科学講座　長谷川　康
7. 胆道癌手術における術野の展開
……千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学　加藤　厚
8. 膵癌手術における術野の展開
……山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学　上野　富雄

別冊 臨床腫瘍プラクティス

消化管がん薬物療法

〔2011年3月発行〕

別　刷

ヴァン メディカル

Close Up　胃がんに対する薬物療法のすべて

2. 胃癌治療ガイドライン改訂と薬物療法，そしてその評価

1）術前化学療法へのアプローチ

山口和也*1)・吉田和弘*2)・奥村直樹*3)
*岐阜大学大学院医学系研究科腫瘍制御学講座腫瘍外科学　1)講師，2)教授，3)助教

Summary

胃がん薬物療法は新規抗がん剤の登場により大きく発展した。単に抗腫瘍効果が上がっただけではなく，薬物療法により治癒までは望めないことから治癒を求めた化学療法後の手術が選択肢として浮上した。また，術前化学療法は手術が予定された切除可能進行胃癌に対するものだけではなく，当初手術が予定されなかった切除不能進行胃癌に対する治療戦略となる可能性は高いと思われる。術前化学療法に関する当科での取り組みを紹介するとともに，臨床試験の結果を踏まえて今後候補になりうるレジメンについて述べた。

術前化学療法の概念と適応

2010年３月に胃癌取扱い規約が改訂され第14版が出版された[1)]。それに伴い，日本胃癌学会の胃癌治療ガイドラインも同年10月に第３版が出版され，ともに大幅な変更が行われた[2)]。主たる改訂点が胃癌治療ガイドラインには８項目列記されているが，化学療法に関しては６．７．に記載されている。主な内容は切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法と術後補助化学療法に関するものであり，まだ標準治療ではない術前化学療法については，「Ⅲ章　資料の臨床研究としての治療法の解説」のなかに，術前補助化学療法として記載されているのみである。「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，Stage 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。

Stage Ⅳ胃がんに対する術前化学療法

近年注目されているのが，Stage Ⅳ胃がんに対する治療戦略である。その理由として，抗がん剤治療は遅かれ早かれ耐性の獲得や長期投与による有害事象が不可避であり，大腸がんのように２年以上の median survival

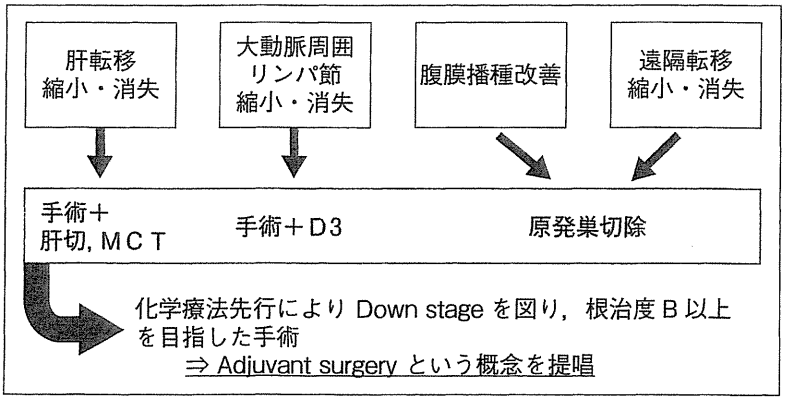


図１　Stage Ⅳ 胃がんの治療方針
根治不能胃がんの治療は化学療法である。
新規抗がん剤の登場により奏効率など治療成績が大きく改善した。
（吉田和弘ほか：術前化学療法．消化器外科 5(383)：820-826(2008) より）

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ことである。意見の分かれるところではあるが，新たな治療戦略として挙げられるのが，奏効例に対する二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（**図１**）。この場合，一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図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。

Progression free survival（PFS）の概念に基づいて検討すると，一次治療―Adjuvant surgery―術後治療（一次治療あるいはティーエスワン®（S-1）単剤）といった一連の治療全体が，薬物療法的にはいわゆる一次治療であり，PFS を大きく延長させることが期待できる（**図２**）。しかし，この治療戦略については，Stage Ⅳ 胃がんの中でその適応となる症例が限られることは言うまでもない。

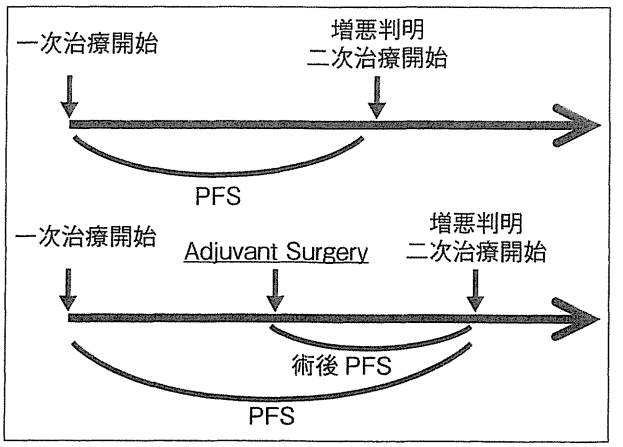


図２　Progression free survival のとらえ方

術前化学療法の利点と欠点[3,4]

１．利　点

①経口摂取可能症例であれば術後より栄養状態が良好なため，薬剤強度の高い化学療法が可能になる。

②手術による腫瘍局所の血管構築の破壊がないため，薬剤の腫瘍への到達性が良好である。

③ Down staging による切除率の向上が期待できる。

④早期に遠隔転移が出現する症例の見極めが可能となり，不必要な手術を回避できる。

⑤切除標本による化学療法の効果を組織学的に評価できる。

２．欠　点

①化学療法の有害事象により手術の安全性が損なわれる可能性がある。

②化学療法の効果が得られず，根治手術のタイミングを失う可能性がある。

術前化学療法のレジメン

術前化学療法のレジメンについては，使用薬剤の種類・併用する組合せが問題となるが，現時点で進行・再発胃癌に対する効果・安全性が証明されているものの中から選択されるべきである。求められる条件を列記すると，以下のものが考えられる。

①高い奏効率

②高い disease control rate

③手術に影響を及ぼさない有害事象

④その時点での標準治療であること

①については当然であるが，局所浸潤が強い症例における他臓器合併切除の回避や，転移巣の消失の可能性があることにより，狭義・広義ともに術前化学療法として必要な条件であると思われる。②は狭義の術前化学療法の場合，PD 率が高い，すなわち disease control rate が低いと化学療法により手術のタイミングを逸したことになるため，non-PD の確率が高いことが要求される（術前化学療法の欠点）。③については，化学療法後の手術の安全性が担保されることが最低条件であり，臨床試験により手術先行の場合と比較して合併症の頻度が同等以下であることが証明されるべきである。④については，現時点では SPIRITS 試験[5]の結果から S-1＋シスプラチン（CDDP）併用療法が選択されるべきであるが，2011年 ASCO-GI で発表された START 試験[6]における S-1+ ドセタキセル（DOC）併用療法や，第Ⅰ・Ⅱ相試験が行われている DCS 併用療法（DOC+CDDP+S-1 の３剤併用療法）も術前化学療法の有力な候補になると思われる。

本邦で進行・再発胃癌に対して行われた主な第Ⅲ相試験は，結果が報告されたものでは JCOG 9912, SPIRITS 試験, IRIS 試験, START 試験がある。

JCOG 9912[7]は，進行再発胃癌に対する国内34施設での第Ⅲ相試験であり，①フルオロウラシル（5-FU）療法（1日800mg/㎡，D1-D5，4週間，234例），②イリノテカン（CPT-11）+CDDP 療法（CPT-11：70mg/㎡，D1，D15，CDDP：80mg/㎡，D1，236例），③S-1療法（40mg/㎡，1日2回内服，D1-D28，6週間，234例）の3群での比較試験である。MST は5-FU 群で10.8ヵ月，CPT-11+CDDP 群で12.3ヵ月，S-1群で11.4ヵ月であり，CPT-11+CDDP 群の5-FU 群に対する優越性は認めなかったが，S-1群の5-FU 群に対する非劣性は証明された。奏効率はそれぞれ9％，38％，28％であり，併用療法である CPT-11+CDDP 療法が3群間では良好であった。

SPIRITS 試験は，進行再発胃癌に対する S-1療法（40mg/㎡，1日2回内服，D1-D28，6週間，150例）と S-1+CDDP 療法（S-1：40mg/㎡，1日2回内服，D1-D21，CDDP：60mg/㎡，D8，1コース5週間，148例）との第Ⅲ相比較試験であり，MST においてそれぞれ11ヵ月，13ヵ月で S-1+CDDP 療法が有意に予後を延長していた。PFS においても同様にそれぞれ4ヵ月，6ヵ月で，S-1+CDDP 療法が優れていた。S-1+CDDP 療法の奏効率は，第Ⅱ相試験で76％と驚異的な成績であったが，この第Ⅲ相試験でも54％であり，現時点での標準治療と位置付けられている。術前化学療法に採用するにあたり，ふさわしいレジメンと言える。

また，MST では併用療法の有意性を証明できなかった IRIS 試験[8]は，進行再発胃癌に対する S-1療法と S-1+CPT-11療法（S-1：40mg/㎡，1日2回内服，D1-D21，CPT-11：80mg/㎡，D1，D15，2週間休薬）を

比較した第Ⅲ相試験である。奏効率では有意にS-1+CPT-11療法が41.5%と高く，術前化学療法のレジメンに加わる可能性はある。日本がん臨床試験推進機構（JACCRO）からは，S-1療法とS-1+DOC療法（S-1：40mg/㎡，1日2回内服，D1-D14，DOC：40mg/㎡，D1，1週間休薬）の第Ⅲ相比較試験が韓国との共同研究で行われ，2011年1月のASCO-GIでその結果が報告された。抗腫瘍効果としては十分であり，S-1+CDDP療法と同様に術前化学療法としては有力な候補になると考えられる。

海外では，米国のCF療法（CDDP+5-FU），欧州のECF療法（エピルビシン+CDDP+5-FU）が標準治療であったが，1,002例のtwo-by-two designで行われたReal 2試験[9]にて，オキサリプラチンのCDDPに対する非劣性とカペシタビンの5-FUに対する非劣性がそれぞれ証明され，これらの薬剤を用いたEOX療法は従来のECF療法との比較で有意にOSを延長した。一方，韓国ではCF療法とXP療法（カペシタビン+CDDP）の優越性を比較検討した第Ⅲ相試験が行われ，MST（9.3ヵ月 vs. 10.5ヵ月），奏効率（29% vs. 41%）ともにXP療法が優れていることが証明された。

3剤併用療法としては，欧米ではV325試験[10]としてFP療法とDCF療法（DOC+CDDP+5-FU）の第Ⅲ相試験の結果が報告され，奏効率37% vs. 25%，PFS 5.6ヵ月 vs. 3.7ヵ月，MST 9.2ヵ月 vs. 8.6ヵ月の成績で，DOCの上乗せ効果が証明され，切除不能胃がんの標準治療のひとつであるとしている。本邦ではDCS併用療法（DOC+CDDP+S-1）があるが，いわゆる札幌医大レジメン[11]，金沢大学レジメン[12]，北里大学レジメン[13]の投与スケジュールが発表されており，いずれも期待通り高い奏効率でそれぞれ87.1%，77.8%，82.5%と報告されている。しかし，grade3/4の好中球減少，発熱性好中球減少の頻度が高く，術前化学療法のレジメンとしては慎重にならざるを得ず，第Ⅱ相試験にて手術へ向けての安全性が証明されなければならない。

また，分子標的治療薬を加えた併用療法のglobalな第Ⅲ相試験については，ToGA試験[14]，AVAGAST試験[15]の成績がすでに報告されている。ToGA試験は，5-FU or カペシタビン+CDDPに対するHER family inhibitorのひとつであるトラスツズマブの上乗せ効果をHER 2陽性進行胃癌においてみたものである。奏効率47.3% vs. 34.5%，PFS 6.7ヵ月 vs. 5.5ヵ月，MST 13.8ヵ月 vs. 11.1ヵ月で，いずれも有意差をもってトラスツズマブ群が良好であった。AVAGAST試験は，カペシタビン+CDDPに対する血管新生阻害剤のひとつであるベバシズマブの上乗せ効果をみたもので，OSでは優越性を証明できなかったものの（12.1ヵ月 vs. 10.1ヵ月），PFS（6.7ヵ月 vs. 5.3ヵ月），奏効率（46% vs. 37%）では有意に良好であると報告された。

術前化学療法に関する臨床試験には，術前術後ECF療法をセットにしたperi-operative chemotherapyとしてMAGIC試験[16]が欧州で行われ，切除可能進行胃癌に対する治療として優越性（5年生存率：36%）が証明された。しかし，本邦における同等の病期の手術単独治療の5年生存率が71.4%であり，手術による治療成績の差が大きく，本邦独自の術前化学療法確立の必要性が示された[17]。国内では術前化学療法に関する主な臨床試験にJCOG0001[18]，JCOG0405[19]がある。CPT-11+CDDP療法を術前化学療法としたJCOG0001は，Primary endpointである治療関連死（TRD）が55例登録した段階で3例（5.5%）となり，試験は中止された。JCOG 0405「高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対

表1　術前化学療法レジメン候補

・2剤併用療法
　S-1+α……S-1+CDDP，S-1+DOC

・3剤併用療法
　DCS 療法……DOC+CDDP+S-1
　　（札幌医大，金沢大学，北里大学）

・併用療法＋分子標的治療薬
　トラスツズマブ…カペシタビン（or S-1）+ CDDP + トラスツズマブ
　　2剤併用療法 + トラスツズマブ
　　3剤併用療法 + トラスツズマブ

表2　治療効果

	全症例	S1+CDDP	S1+Taxane	切除例
CR	2	1	1	2
PR	21	15	6	12
SD	39	12	27	17
PD	12	8	4	0
腫瘍制御率（%）	83.8	77.8	89.5	100

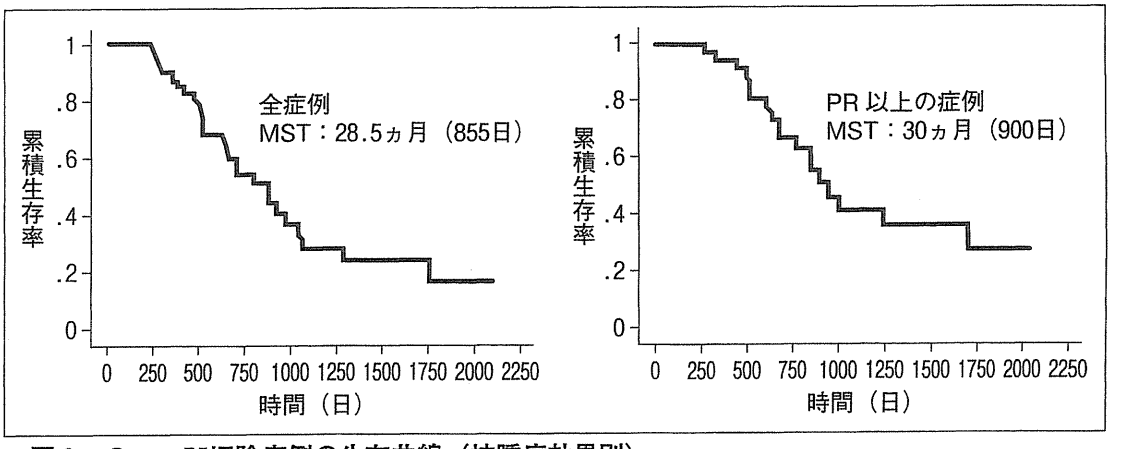


図3　Stage Ⅳ切除症例の生存曲線（抗腫瘍効果別）

する，術前 S-1+CDDP 併用療法＋外科切除の第Ⅱ相臨床試験」は，Primary endpoint とされた根治切除割合は82.4%であり，奏効率64.7%で TRD もなく安全に手術が行われたと評価された。

以上をまとめると，本邦で候補にあがる術前化学療法のレジメンは，2剤併用療法として S-1+CDDP，S-1+DOC，3剤併用療法として DCS 療法，個別化治療も考慮した分子標的治療薬を加えた治療が考えられる（表1）。術前化学療法に必要な条件は前述したが，奏効率と手術の安全性がとくに重要であり，今後，Inter-group study も考慮した登録スピードの速い臨床試験が進められることを期待したい。切除可能進行胃癌においては，手術＋術後補助化学療法に対する術前化学療法の上乗せ効果を，切除不能進行胃癌においては化学療法に対する手術の上乗せ効果を証明する必要がある。

当科での取り組み

当科では，切除不能進行胃癌に対する治療の第1選択として S-1+DOC 併用療法を採用している。当院消化器内科で治療が行われた症例も含めると，S-1+α 治療が一次治療で選択された症例は74例であり，31例に胃切除

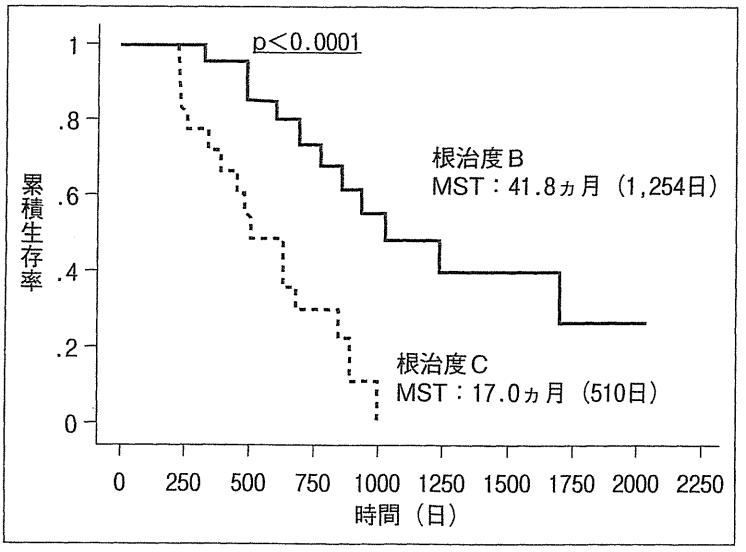


図4　Stage Ⅳ切除症例の生存曲線（根治度別）

術が行われていた。全症例のMSTは14.3ヵ月，disease control rateは83.8%，奏効率は31.1%であった（**表2**）。切除症例について検討すると，PD症例はなくMSTは28.5ヵ月であり，PR以上の症例では30ヵ月のMSTが得られた（**図3**）。さらに手術の結果として根治度Bと根治度Cに分けて検討すると，有意に根治度B症例の予後が延長されていた（**図4**）。Retrospectiveな検討であるが，Stage Ⅳ胃がんに対するadjuvant surgeryの効果として，症例を選択すれば長期生存が得られる可能性が期待できる。Adjuvant surgeryの有効性を証明するには臨床試験が必要であり，ある一定の効果が得られたStage Ⅳ症例を，標準治療である抗がん剤治療を可能な限り行う群と手術を加える群に分け，OSをprimary endpointとしたrandomized control trialが早急に望まれる。当科では，第Ⅲ相試験に向けての手術の安全性を評価するため，第Ⅱ相試験を計画し，現在進行中である。

文　献

1）日本胃癌学会編：胃癌取扱い規約．第14版，金原出版，東京（2010）

2）日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン．第3版，金原出版，東京（2010）

3）久保田哲郎ほか：切除不能・再発胃癌における化学療法．オンコロジークリニカルガイド消化器癌化学療法，南山堂，東京（2007）p.136-143

4）伊藤 契ほか：胃癌におけるNeoadjuvant Chemotherapyの概念と実績．癌の臨床 **45**（7）：785-792（1999）

5）Koizumi W et al：S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first line treatment of advanced gastric cancer（SPIRITS trial）：A phase Ⅲ trial. Lancet Oncol **9**：215-221（2008）

6）Yoshida K 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）

7）Boku N 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**(18S)：LBA4513（2007）

8）Chin K et al：Irinotecan plus S-1（IRIS）versus S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer：Preliminary results of a randomized phase Ⅲ study（GC0301/TOP002）. J Clin Oncol **25**（18S）：4525（2007）

9）Cunningham D et al：Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med **358**：36-46(2008)

10）Van Cutsem E et al：Phase Ⅲ study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cis-

platin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer : a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol **24** (31) : 4991-4997 (2006)

11) Sato Y et al : Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. Canc Chemother Pharmacol **66** : 721-728 (2010)

12) Fushida S et al : Feasibility and efficacy of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 in gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastases. Anti-Cancer Drugs **20** : 752-756 (2009)

13) Nakayama N et al : Phase II study of combination therapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (DCS) for advanced gastric cancer (KDOG0601). ASCO : 4555 (2009)

14) Yung-Jue B et al : Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER 2 -positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase III, open-label, randomized controlled trial. Lancet **376** : 687-697 (2010)

15) Yoon-Koo K et al : AVAGAST : A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). J Clin Oncol **28** (18S) : 4007 (2010)

16) Cunningham D et al : MAGIC Trial Participants : Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med **355** : 11-20 (2006)

17) Sano T et al : Gastric cancer surgery : Morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D 2 and extended para-aortic lymphadenectomy-Japan Clinical Oncology Group study 9501. J Clin Oncol **22** : 2767-2773 (2004)

18) Yoshikawa T et al : Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extend surgery for locally advanced gastric cancer. Br J Surg **96** : 1015-1022 (2009)

19) Kawashima Y et al : Phase II study of preoperative neoadjuvant chemotherapy (CX) with S-1 plus cisplatin for gastric cancer (GC) with bulky and/or para-aortic lymph node metastases : A Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0405). Gastrointestinal cancers Symposium (ASCO-GI) /Science and Multidisciplinary Management of GI malignancies 2008