

特集I

胃癌化学療法

胃切除後の化学療法
における課題*

小寺 泰弘**

大橋 紀文**

中山 吾郎**

小池 聖彦**

藤原 道隆**

坂本 純一***

中尾 昭公**

Key Words : gastric cancer, postoperative chemotherapy, intraperitoneal administration, drug delivery, cytoreductive surgery

まず手術を行うという
考え方は時代遅れか

ティーエスワン(S-1), irinotecan, taxane系抗癌剤が新薬として広く使用されるようになって以来, 胃癌の化学療法は進歩したといわれている¹⁾. こうしたなか, 根治切除が不能な胃癌の治療においては, (1)化学療法が奏効しないと結局は長期の生存は見込めない, (2)化学療法のみで長期生存が可能なケースが散見される, (3)各種の胃術後障害は化学療法の実施に悪影響を及ぼす, といった理由から, 出血, 狭窄などの症状がない限り手術療法を避ける考え方が一般的となってきた. また, 遠隔転移を有する胃癌においては, 肉眼や画像診断で捕捉不能な微小転移が高率に存在し, 術後速やかに再燃するに違いないという考え方のもと, 肉眼的に完全切除が可能でも外科治療には消極的な傾向がみられる. たとえば, 同じ肝転移でも胃癌由来か大腸癌由来かで治療方針は大きく異なる場合があり, これは胃癌と大腸癌の生物学的特性の違いを物語る

ている. 一方, 造影CTを中心とする画像診断の目覚ましい進歩と, 審査腹腔鏡の普及に伴い, 術前stagingの精度に大きな向上が得られつつある²⁾. ゆえに, 開腹以前に手術適応なしと診断されるケースが増えてきた.

一方, 胃癌はわが国では頻度の高い疾患であり, その切除術は消化器外科領域では基本的な手術の一つと位置づけられている. 各臓器の学会で独自の高度技能医や専門医の制度をつくる動きがあるなか, 胃癌学会では, このような一般的な疾患にまで専門医制度を設けては現場に混乱が起きるとの配慮のもと, 専門医制度を設立する構想は出ていない. 実際に, 個人病院を含め, 幅広い層の医師によって診療されている疾患であり, それだけに, 胃癌の治療に携わるあらゆる医療機関で審査腹腔鏡が随時実施可能な態勢をとったり, 高性能の画像診断装置を導入できるわけではない. 高精度な診断に基づく正確なstagingをもとに, 集学的治療の最初に術前補助化学療法を含む化学療法をもってくる戦略が十分に浸透するには, エビデンスとともに, 胃癌を取り扱う医療機関の構造改革が必要かもしれない. 現時点でどこかの医療機関でも実施可能なのは, 切除可能と診断されればまず手術を行い, 予期せぬ転移・浸潤にはその場で善処し,

* Postoperative chemotherapy for optimally debulked gastric cancer.

** Yasuhiro KODERA, M.D., Ph.D., FACS., Norifumi OHASHI, M.D., Ph.D., Goro NAKAYAMA, M.D., Ph.D., Masahiko KOIKE, M.D., Ph.D., Michitaka FUJIWARA, M.D., Ph.D. & Akimasa NAKAO, M.D., Ph.D., FACS.: 名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科[〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65]; Department of Surgery II, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, JAPAN

*** Junichi SAKAMOTO, M.D., Ph.D., FACS.: 名古屋大学大学院医学系研究科ヤング・リーダーズ・プログラム

以後、適宜化学療法を行うというものである。この基本方針での現在の治療成績を把握し、その改善に努めるのも、わが国の実情を考えれば、重要な研究の一つと考えられる。

Optimally debulked gastric cancer という概念はありうるか

かねてより実地臨床においては、胃癌根治切除後の再発を防ぐために微小転移を叩く目的で補助化学療法が行われてきた³⁾。しかし、術後補助化学療法についてのエビデンスがようやく得られたのは2006年のことで、Stage II, IIIの胃癌の術後に1年間のS-1療法を追加するかどうかのランダム化試験、ACTS-GCにおける適格基準を満たした全症例の中間解析で、3年生存率で試験の有効中止に値する差が認められた⁴⁾。そして、この術後3年における生存率の差は術後5年の時点でも維持されていることが、2010年のEuropean Society of Medical Oncology学術集会で報告されたところである。S-1には一定頻度で微小転移を死滅させる効果があることが示されたと理解される。微小転移と粗大な病巣では抗癌剤の効果が異なるという理論⁵⁾がある程度実証されたものと考ええると、仮に遠隔転移を有する胃癌であっても、これを含めた肉眼レベルの全切除が無理なく可能でかつ術後に化学療法が行えるのであれば、手術も選択肢の一つになりうる。以前から化学療法がある程度有効であった卵巣癌においては、遺残する病巣がすべて径1 cm未満となるように病巣をできる限り切除する手術がoptimal surgeryと定義され⁶⁾、その状態はoptimally debulkedと称される。実際にはこうした減量手術の意義にも、1 cmというカットオフ値にも異論はあるようだが、optimally debulkedであることを適格基準とした臨床試験が組まれるほど一般的な考え方となっている⁷⁾。突飛かもしれないが、胃癌においてもoptimally debulkedという状態を設定できる時代が来ているのではないだろうか。卵巣癌と異なる点は、胃癌をoptimally debulkedと定義する際の遺残腫瘍の径が、現段階では肉眼的に捕捉可能なレベルにはないということである。こう考えると、化学療法の進歩ゆえに、新たに手術適応が生じる場合があると

いう、一見逆説的な現象が見えてくる。

腹腔洗浄細胞診は癌性腹膜炎および予後の優れた予知因子である。過去には細胞診陽性(CY1)症例の転帰は、肉眼的な腹膜転移を有する場合と同等であるとの報告が相次ぎ、胃癌取り扱い規約第13版よりCY1であればStage IVと分類されるようになり、現行の14版でもこの扱いは続いている。したがって、CY1であれば手術適応から外れるという考え方もありうることになる。しかし、筆者らは関連病院を含むNPO法人CCOG⁸⁾において、CY1を唯一の非治癒因子とする胃癌に対し、D2郭清を伴う標準的な胃切除術の術後にS-1を投与する第II相試験を行った。そして、48例を集積し、2年生存率46%、5年生存率20%という成績を得た⁹⁾(図1)。これは、この試験で独自においたhistorical controlを大幅に上回る成績であった。腹腔内に遊離している癌細胞そのものは機械的な洗浄で除去できる可能性があるが、CY1である以上、すでに腹膜表面に肉眼的には捕捉不能な大きさの腹膜転移を形成していると考ええるべきであろう。そして、S-1は一定の確率でこの程度の規模の微小転移を死滅させることができるということになる。ここに来て、数多くの施設から、後向き研究ながら、CY1はStage IVのなかでは特段に予後の良いサブセットであり、手術適応がある旨が報告されるようになった。こうなると、CY1の胃癌にR1手術を行った場合などは、真っ先にoptimally debulkedな状態の一つにあげられるのではないだろうか。

Optimal debulkingの後に 多剤併用療法は可能か

現時点で進行・再発胃癌で最長の生存期間が得られる化学療法はSPIRITS試験の結果S-1とcisplatin(CDDP)の併用療法と判明し、特にこれを行いにくい条件(腎機能障害等)がない限り、第一選択と考えられている¹⁰⁾。進行・再発胃癌でエビデンスの得られたレジメンを次の段階で術後補助化学療法に流用し、癌の治癒率を高めるのがグローバルな研究戦略である。現実にはStage III胃癌ともなれば、S-1による補助化学療法をもってしても予後がよいとは言い難く、より強力な術後補助化学療法が望まれている。とはいえ、

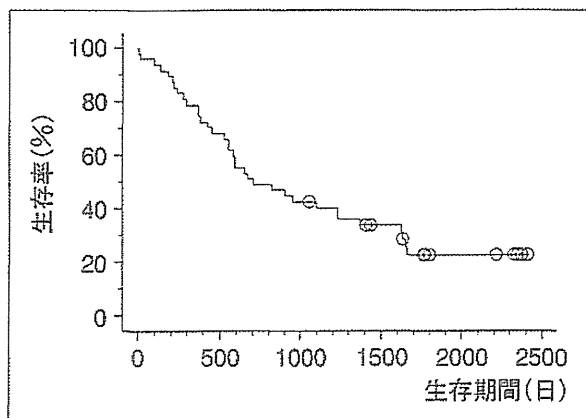


図1 CC0301 (CY1症例に対する術後S-1単剤療法の第II相試験)で得られた生存曲線

S-1/CDDP療法を胃切除術後に行うには困難が予想された。筆者らはStage IV胃癌を対象とした胃切除後のS-1/CDDP療法の忍容性試験を前述のCCOGにて行ったが、5コース完遂例は31例中わずか7例、S-1, CDDPのプロトコル治療中のrelative drug intensity(5コースをプロトコルどおりに完遂した場合の薬剤量を100%とし、実際の投与量を比率で表したものはそれぞれ37%, 40%と惨憺たるものであった¹¹⁾。有害反応のGradeや頻度はSPIRITS試験¹⁰⁾と大きく変わるものではなかったが、同程度の有害反応ではあっても、胃切除後間もないという不利な状態においては、特に消化器毒性に対する忍容性が格段に低下する実情がうかがえた。Japan Clinical Oncology Group(JCOG)のStage IIIを対象とする忍容性試験では、この場合の1コース目をCDDP抜きで行い、2コース目からS-1/CDDP療法に入ることによってコンプライアンスが明らかに改善することがつきとめられており、こうした戦略に加え、アプレピタント等の新規制吐剤を使用することで、術後に本レジメンを採用する道が残されている可能性は否定できない。しかし、現段階で術後にS-1/CDDP療法をしっかりと行うことを前提とした戦略は立て難いのも事実である。なお、S-1/docetaxel療法であれば、消化器毒性が少ない分、よりすぐれた忍容性が示唆されている。ただし、進行・再発胃癌におけるエビデンスという点で、S-1/docetaxel対S-1のランダム化比較試験、START試験の結果を待たねばならない状況にある¹²⁾。最終的に術後補助化学療法でS-1単剤を超

える治療法が得られない場合には、optimally debulkedを含め、Stage IIを超える進行胃癌に対する標準治療はS-1/CDDPをはじめとする多剤同時併用療法による術前補助化学療法に移行し、手術後に化学療法を考えるという戦略は時代から取り残される可能性がある。もちろん、このためには、現在大型3型・4型胃癌を対象にJCOGで行われているような、術前補助化学療法の有無をランダム化比較する臨床試験によるエビデンスが必要である。

逐次併用という考え方

抗癌剤を用いた化学療法においては、一般的に単剤より多剤併用の方が腫瘍縮小効果が高いため、海外では補助化学療法においても2剤、3剤の同時併用の報告が多い。同時併用における薬剤の投与量については、各薬剤における単剤でのdose intensityをそのまま維持するのが理想であり、そのために用量制限毒性が重複しない組み合わせを選択するなどの工夫が必要とされる。しかし、現実には使用する薬剤の一部、またはすべてを減量しなければ、投与は事実上不可能である(分子標的治療薬はこの限りではない)。同じ多剤併用でも逐次併用の場合には、各薬剤をそれぞれの期間、full doseで投与可能である。Kobayashiらは、S-1を超える試みの一つとして、腹腔内への移行が良好で腹膜転移の治療に定評があり、消化器毒性の少ないpaclitaxel単剤による治療を先行させ、3か月後からS-1に切り替える逐次併用療法(図2)を考案し、その忍容性が良好であることを確認した¹³⁾。S-1には比較的強い消化器毒性があり、ACTS-GCにおいて開始後3か月の段階で治療を継続できている症例は全体の89%であった⁴⁾が、paclitaxelを先行させることでより高いコンプライアンスが期待されていた。逐次併用療法にS-1単剤を超える無病生存期間が得られることを検証することを主たる目的とするSAMIT試験(図3)は、すでに1,500例の集積を終え、現在追跡調査中である¹⁴⁾。

補助化学療法の効果予測は可能か？

抗癌剤の感受性を左右する分子メカニズムとしては、1つの抗癌剤に多くの因子がさまざまな

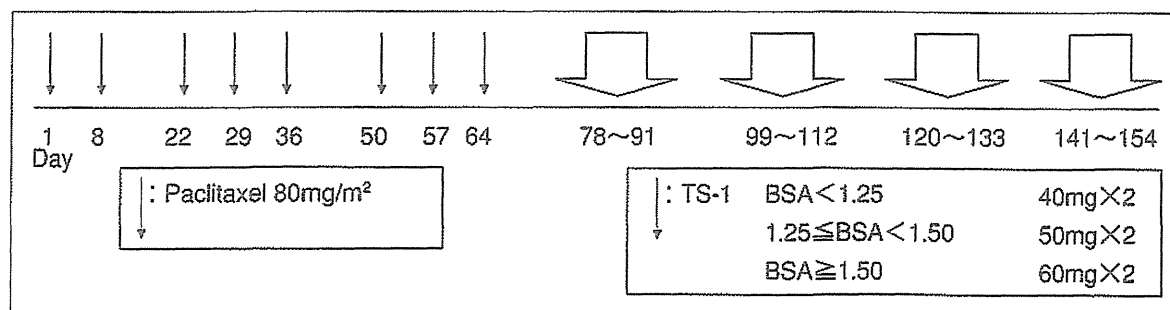


図2 Paclitaxel/ティーエスワン逐次併用による補助化学療法

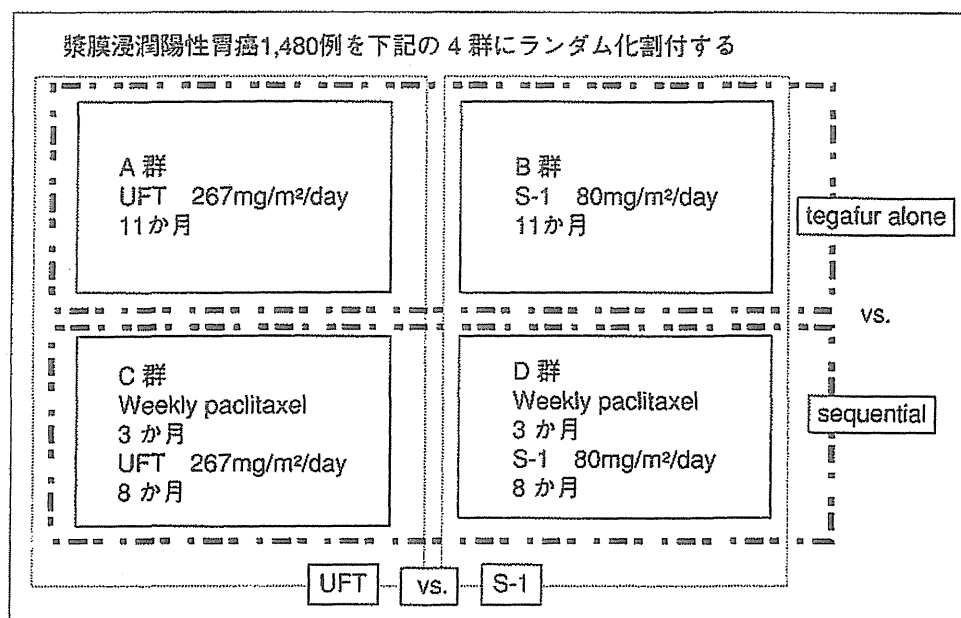


図3 SAMIT trialの研究デザイン(2×2 factorial design)

各群370例で、AB群(740例) vs. CD群(740例)の比較を行い、フッ化ピリミジンのみの3年無病生存率が40~50%, paclitaxelを追加することで48.1~57.4%に向上するとの仮説を検証する。さらに、BD群(S-1)がAC群(UFT)に非劣勢であることを証明することが可能である。

重要度で複雑に関係すると考えられ、分子標的治療薬のように単一の分子の発現や遺伝子変異の検討で効果予測を行うのは、困難と考えられている。抗癌剤感受性試験は抗癌剤を含む培養液中で外科切除標本から得た癌組織ないしは細胞を培養し、その増殖の抑制程度をもって感受性を評価するものである。古典的な方法であり、高価である上に技術的にも高度なものが要求されるが、感受性をつかさどる分子メカニズムについて知識が得られていなくても判定が可能である点が長所といえる。現在ではcollagen gel droplet embedded culture drug sensitivity test (CD-DST法)¹⁵⁾、histoculture drug response assay (HDRA法)¹⁶⁾などの方法が外注可能であり、Stage IV胃癌切除例を対象とする単一回の実施に

ついてのみ保険適用となっている。ただし、保険点数が20,000点で、実際の検査価格の1/3以下であるため、その実施は事実上困難な状況にある。

KubotaらはStage III胃癌に補助化学療法を行った場合、HDRA法で感受性ありと判定された場合と感受性なしと判定された場合に、5年生存率において40%程度の差があることを報告している¹⁷⁾。このデータをもとに、筆者らは、前述のSAMIT試験において5FUとpaclitaxelの感受性試験をCD-DST法で行い、その結果と生存期間の相関をみる付随研究を計画、実施した。TXLを使用した症例を60例集積し、追跡3年で「感受性あり」と「なし」の間に37%の差を検出するデザインであった。検体の鮮度等の問題で、感受性試験そのも

の成功率は78%と、当初必要と考えた80%をやや下回ったが、166例が集積され、SAMITにおける生存期間のデータが得られ次第解析予定である。この検査を生かすには、まず手術を行って摘出標本で感受性を判定し、その結果を術後化学療法に反映させることになる。optimal debulkingに意義があるなら、その後の治療方針の決定に際し、一つの選択肢となりうる検査であり、今後の解析が待たれる。

腹腔内化学療法に未来はあるか

腹膜転移の治療を行う際に以前から注目されているのが腹腔内投与(IP)である。現時点でIPの保険適用がある薬剤はmitomycinやcyclophosphamideなど、今や胃癌には使用されない薬剤に限られている。また、90年代にはJCOGの手術単独群を対照群としたランダム化試験でCDDPのIPを含む術後補助化学療法が検証されたが、まったく無効であることが示された。しかし、この投与経路についての関心は根強く、最近では腹腔内で高濃度が維持されるtaxaneに注目が集まっている。taxaneは、CDDPとは異なり、IP後に血中に移行しにくく、腹水がある場合には高い腹水中濃度が長時間維持されることが知られている¹⁸⁾。一方、IPされた薬剤が腹膜表面から垂直方向に浸透する距離には限りがある。Ohashiらはマウスの癌性腹膜炎モデルを用いてpaclitaxelのIPには経静脈投与(DIV)を大きく上回る効果があることを示すとともに、マウスの腹腔内に転移能を持つ細胞株を注入した直後と、一定時間が経過し腫瘍が増大した後では、IPの効果が大きく異なることをつきとめた¹⁹⁾。時間の経過とともに増大した病巣には血管新生が起きており、もはやDIVでなければ薬剤の癌への移行が十分に得られないためである。

こうしたなか、optimally debulkedな状態の卵巣癌におけるランダム化比較試験で、paclitaxelとCDDPのIPを含むレジメンが、薬剤がすべてDIVで投与されるレジメンを上回る治療成績を示した²⁰⁾。胃癌におけるoptimally debulkedの状態がたとえばCY1と定義できるとすれば、遺残する腫瘍は微小であるため、ここでもIPに期待が持てそうである。問題は、paclitaxelのIP投与が保険適用

ではないために、臨床試験を行うこともままならない点である。このため、筆者らは保険診療外であるIPをその他の診療と一緒に行っても、その他の診療については診療報酬が請求できるように、高度医療評価システムを用いて臨床試験を行うこととし、2009年から厚生労働省の担当者と相談を繰り返した。本制度を用いる場合、なんらかの形でエビデンスを残せる臨床試験としての運用が求められていた。そこでpaclitaxelのIPとDIVを直接比較し、IPが勝ることを示すことでこの投与法の認可を受けるとというのが試験の目的となった。対象を腹膜転移を有する、あるいはそのリスクが高い症例とすることになるが、これらは通常測定可能病変を有さないの、エンドポイントは生存期間でしかあり得ない。このため、ランダム化試験の形でしか、IPのメリットを実証することはできないということになった。一方、IPについては当時他の抗癌剤治療との併用療法が確立されておらず、といって、保険未承認では第I相試験を行うこともままならない。そこで、適格基準を満たす症例の胃切除術後にTXL単剤でのIP治療をしばらく行うことを試験治療とし、同一スケジュールでpaclitaxel DIV投与を行う群との比較を行うランダム化第II相試験とした(INPACT study, 図4)²¹⁾。2年生存率においてIP群が10%上回るという仮説を証明するために90例の集積を目指すこととした。対象症例は術後2か月程度はIP療法のために抗癌剤の全身投与ができなくても許容されるような、腹膜転移治療の必要性が特段に高い症例に限る必要があり、また、そのためにも原発巣の切除は必須と考えられた。CY1症例、あるいは少量の腹膜播種がありこれを合併切除した症例(すなわち、optimally debulked gastric cancer)を理想的な対象症例と考えている。なお、IP群もDIV群もpaclitaxel終了後にS-1ないしはS-1/CDDPを行うこととなっており、DIV群については、上述のSAMIT試験における逐次併用療法に近似した治療法となる。すなわち、INPACT studyにおいては、IP療法と同時にpaclitaxel DIVとS-1/CDDPの逐次併用療法を開発することになる。

INPACT studyはようやくスタートの準備ができたところであり、筆者らの施設では登録可能である。しかし、90例程度の集積を要し、多施設

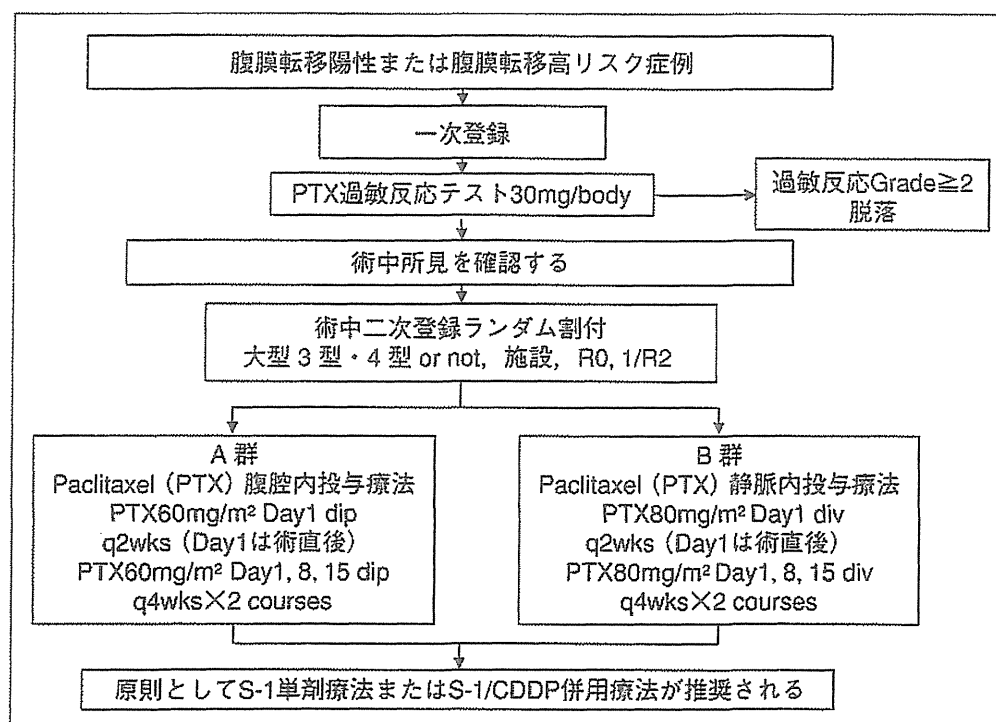


図4 INPACT study

設共同でなければ成り立たないが、参加施設はIRB審査への対応とともに、厚生労働省に高度医療評価制度における協力医療機関としての申請をしなければならない。書類作成などに膨大な手間と時間を与儀なくされるなか、参加希望者の根気が続くかどうか、高度医療評価システムを利用して多施設で臨床試験を行う場合の最大の懸念事項である。

まとめ

本稿では、昔ながらの「まず切除してから考える」というコンセプトで治療を行った場合の、現在の到達点と問題点を示した。optimally debulked gastric cancerを語る上でCY1症例をモデルとした関係上、腹膜転移の治療が話題の中心となった。しかし、肉眼的な転移を肝切除で取りきった肝転移例もoptimally debulkedといえる可能性はあり、その場合は、肉眼や画像でとらえきれない肝内の微小転移が治療の標的となる。今のところS-1単剤による術後補助化学療法による肝転移再発の抑制効果についてはやや否定的な見方があり⁴⁾、肝転移切除例をoptimally debulkedと呼ぶためには別の治療レジメンが必要かもしれない。いずれにしても、化学療法のみで胃癌

が治癒する時代が来るまでは、胃切除術は進行胃癌の集学的治療の重要なパーツであり続ける。これを行う最適なタイミングについては、しっかりデザインされた臨床試験を積み重ねて検討する必要がある。

文献

- 1) Fujii M, Kochi M, Takayama T. Recent advances in chemotherapy for advanced gastric cancer in Japan. Surg Today 2010 ; 40 : 295.
- 2) Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. Gastric Cancer 2007 ; 10 : 29.
- 3) 小寺泰弘, 藤原道隆, 中尾昭公. 胃癌—基礎・臨床研究のアップデート. 術後補助化学療法. 日本臨床 2008 ; 66 : 434.
- 4) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med 2007 ; 357 : 1810.
- 5) Nakanishi H, Mochizuki Y, Kodera Y, et al. Chemosensitivity of peritoneal micrometastases as evaluated using a green fluorescence protein

- (GFP)-tagged human gastric cancer cell line. *Cancer Sci* 2003 ; 94 : 112.
- 6) 日本婦人科腫瘍学会・編. 卵巣癌治療ガイドライン2007年版. 東京 : 金原出版 ; 2007. p. 19.
 - 7) Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era : a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1248.
 - 8) 小寺泰弘, 伊藤誠二, 中山吾郎, ほか. 胃癌治療の新しいエビデンスを求めて—臨床試験の取り組み—CCOGでの取り組みと現状. *外科治療* 2007 ; 97 : 321.
 - 9) Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, et al. A phase II study of radical surgery followed by postoperative chemotherapy with S-1 for gastric carcinoma with free cancer cells in the peritoneal cavity (CCOG0301 study). *Eur J Surg Oncol* 2009 ; 35 : 1158.
 - 10) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial) : a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 215.
 - 11) Kodera Y, Ishiyama A, Yoshikawa T, et al. A feasible study of postoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin (CDDP) for gastric carcinoma (CCOG0703). *Gastric Cancer* 2010 ; 13 : 197.
 - 12) Yoshida K, Yamaguchi K, Osada S, et al. Challenge for a better combination with basic evidence. *Int J Clin Oncol* 2010 ; 13 : 212.
 - 13) Kobayashi M, Tsuburaya A, Nagata N, et al. A feasibility study of sequential paclitaxel and S-1 (PTX/S-1) chemotherapy as postoperative adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006 ; 9 : 114.
 - 14) Tsuburaya A, Sakamoto J, Morita S, et al. A randomized phase III trial of post-operative adjuvant oral fluoropyrimidine versus sequential paclitaxel/oral fluoropyrimidine : and UFT versus S1 for T3/T4 gastric carcinoma : the Stomach Cancer Adjuvant Multi-institutional Trial Group (Samit) Trial. *Jpn J Clin Oncol* 2005 ; 35 : 672.
 - 15) Kobayashi H, Higashiyama M, Minamigawa K, et al. Examination of in vitro chemosensitivity test using collagen gel droplet culture method with colorimetric endpoint quantification. *Jpn J Cancer Res* 2001 ; 92 : 203.
 - 16) Kubota T, Sasano N, Abe O, et al. Potential of the histoculture drug-response assay to contribute to cancer patient survival. *Clin Cancer Res* 1995 ; 1 : 1537.
 - 17) Kubota T, Egawa T, Otani Y, et al. Cancer chemotherapy chemosensitivity testing is useful in evaluating the appropriate adjuvant cancer chemotherapy for stages III/IV gastric cancers without peritoneal dissemination. *Anticancer Res* 2003 ; 23 : 583.
 - 18) Kodera Y, Ito Y, Ito S, et al. Intraperitoneal paclitaxel : a possible impact of regional delivery for prevention of peritoneal metastasis in patients with gastric carcinoma. *Hepatogastroenterol* 2007 ; 54 : 960.
 - 19) Ohashi N, Kodera Y, Nakanishi H, et al. Efficacy of intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel targeting peritoneal micrometastasis as revealed by GFP-tagged human gastric cancer cell lines in nude mice. *Int J Oncol* 2005 ; 27 : 637.
 - 20) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 34.
 - 21) Kodera Y, Imano M, Yoshikawa T, et al. A randomized phase II trial to test the efficacy of intra-peritoneal paclitaxel for gastric cancer with high risk for the peritoneal metastasis (INPACT trial). *Jpn J Clin Oncol*. In press 2010.

* * *

Current Organ Topics:	Upper G. I. Cancer 食道・胃癌
	Ⅳ. 腹膜播種陽性胃癌に対する化学療法 小寺 泰弘 (名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科)

[Jpn J Cancer Chemother 38(9): 1433-1437, September, 2011]

はじめに

腹膜播種は胃癌が漿膜に浸潤すると急激に頻度が高くなる転移形式であり、しばしば切除不能の原因となる。また、進行胃癌の根治術後の再発形式としてもっとも頻度の高いものである¹⁾。しかし、腹膜播種に対する治療法の開発には様々な障害があり、高いニーズに見合ったエビデンスがコンスタントに得られてきたとは言い難い。化学療法の開発が困難な理由として、個々の病巣が小さく画像で捕らえにくく測定可能病変とみなされないため、奏効率をエンドポイントとする第Ⅱ相試験の対象とならない点があげられる。実際に奏効度を確認するのが困難であるため、客観性の高い治療成績の評価は困難である。そもそも、抗癌剤が第Ⅱ相試験の結果をもとに採用されていた時代には、臨床試験の対象は肝転移、リンパ節転移など測定可能病変を有する病変であったはずであり、ここで有効性が認められた薬剤が腹膜播種にも効くと考えするためには、肝転移を起こしやすい癌と腹膜転移を起こしやすい癌が同様の感受性を持つという前提が必要となる。実際には、肝転移と腹膜転移の両方を認める胃癌も決して珍しくはないものの、肝転移をきたしやすい胃癌と腹膜転移をきたしやすい胃癌では生物学的特性が異なる可能性はある。また、経口・経静脈投与された薬剤の腹腔内への移行性も腹膜播種の治療の成否を分ける要素であると考えられる。いずれにしても、過去に行われた胃癌化学療法の開発においては腹膜播種に対する効果の有無は度外視されがちであった。こうした中でも MTX/5FU 併用療法²⁾、タキサン系抗癌剤³⁾など、経験的に腹膜転移治療に向いていると考えられ、使用されてきた治療法は存在する。しかし、腹膜播種陽性胃癌に対する化学療法をエビデンスに基づいて確立するには、これに対象を絞った臨床試験を実施する必要がある。そこで、わが国でいくつかの科学的な臨床試験が行われはじめたが、今のところ大きな成果は得られていない。例えば、腹膜播種に比較的有効とされていた MTX/5FU 併用療法は、腹膜転移陽性胃癌 237 例を集積したランダム化比較試験 JCOG0106 で、5FU 持続静注に対する優越性を示すことができなかった (ハザード比 0.94)。

肝転移では腫瘍の縮小の確認が容易である分、化学療法の効果を実感する機会に恵まれることも多い。また、適応を絞って転移巣を切除した場合には、一定の頻度で治癒が得られる⁴⁾。これに対して、腹膜転移の場合には、腹腔内洗浄細胞診によって確認されるような微小な転移巣からも必ずといってよいほど癌性腹膜炎に進展するため、P1 症例と CY1 症例の予後は同等に不良と報告されてきたほどである。こうした転移巣を切除によって治癒させようとするのは現実的ではなく、加えて腹膜転移に対する化学療法の治療効果についても悲観的に考えられがちであった。しかし、最近の臨床試験の結果から間接的に得られる知見をみると、必ずしも否定的な材料ばかりではないことに気付かされる。

まず、胃癌術後補助化学療法の効果を見た ACTS-GC 試験がある⁵⁾。この試験の対象は Stage II, III の進行胃癌、すなわち CY0 であった。それでも実際には微量の腹腔内遊離癌細胞が存在しうるのは RT-PCR などの手法により明らかになっており⁶⁾、ACTS-GC 試験登録例の中からも、腹膜転移再発例は多数みられている。ここで注目すべき点は、腹膜転移再発例がティーエスワン (S-1) 群で手術単独群より少なかった点である (表 1)³⁾。同じ補助化学療法が血行性転移再発の抑制には寄与していなかったのと対照的であり、S-1 には少量の腹腔内遊離癌細胞に対して一定の効果があることを示唆するデータである。さらに、CY1 を唯一の非治癒因子とする症例に対する S-1 単剤療法のデータも存在する⁷⁾。2 年生存率が 46% と、歴史的対照に比較してはるかに良い治療成績であり、その後 5 年以上の長期生存例も確認できている (図 1)。その他の報告も併せると、有効な抗癌剤が増えた現在では、CY1P0 の治療成績は P1 には勝る可能性が考えられ、腫瘍量が少ない腹膜転移であれば何とか制御が可能な時代が到来した感はある。

1. 腹膜播種陽性胃癌に対する現時点での標準治療

胃癌に対する化学療法は、術後補助化学療法、術前補助化学療法、進行・再発胃癌に対する化学療法という 3 つのカテゴリーに分かれる。このうち、術後補助化学療法

表 1 ACTS-GC における初回再発形式⁵⁾
S-1 による術後補助化学療法で腹膜転移再発が抑えられた。

部位	S-1 群 (n=529)	手術単独群 (n=530)	ハザード比 (95% CI)	p 値
総計	133 (25.1%)	188 (35.5%)		
局所	7 (1.3%)	15 (2.8%)	0.42 (0.16~1.00)	0.05
リンパ節	27 (5.1%)	46 (8.7%)	0.54 (0.33~0.87)	0.01
腹膜	59 (11.2%)	84 (15.8%)	0.64 (0.46~0.89)	0.009
血行性	54 (10.2%)	60 (11.3%)	0.84 (0.58~1.21)	0.35

法においては、胃切除術後という QOL の著しく低下する時期に行う治療である点の配慮が必要である。術前補助化学療法においては、高度な腫瘍縮小効果が求められる。進行・再発胃癌に対する化学療法は、こうした制限に縛られることはないが、最大の全生存期間が得られる治療法であることが求められる。エビデンスに基づけば、JCOG9912 試験⁸⁾と SPIRITS 試験⁹⁾の結果、現在の進行・再発胃癌に対する標準治療は S-1 と cisplatin (CDDP) の併用療法である。CDDP を使用できない場合は S-1 単剤療法が標準治療となる。これは進行・再発胃癌全般に対するものであり、腹膜播種陽性胃癌に特化した標準治療は現段階では存在しない。しかし、SPIRITS 試験のサブセット解析を見る限り、標的病変を有さない症例、あるいは腹膜転移例に対して S-1/CDDP 療法が不利な要素はない。また、昨今、審査腹腔鏡により以前は開腹しなければ把握できなかった P1, CY1 が開腹前に診断できるようになった。そして、このような場合に切除を行わず S-1/CDDP 療法を行った上で second look の審査腹腔鏡ないしは開腹を行うと、腹膜転移が消失したり CY が陰性化するなどして根治切除が行えるケースが稀ならずあることがわかってきた¹⁰⁾。こうした化学療法は現時点では術前補助化学療法とは考えるべきではなく、あくまでも進行・再発胃癌に対する化学療法が奏効した結果、切除という選択肢が得られたと考えるのが妥当と思われる。切除した場合の長期の治療成績や、切除後の化学療法の是非等については、何ら結論は得られていない。以上より、腹膜播種陽性胃癌に対する現時点での標準治療は、S-1/CDDP 療法を手術を前提とせずに行い、延命を目指すことであると言えよう。なお、経口摂取不能な場合には 5FU/ロイコボリン静注か 5FU 持続静注療法を行うことになるが、これらに paclitaxel を併用する方法も開発されている。

先般、HER2 陽性胃癌において、trastuzumab にフッ化ピリミジンと CDDP に対する有意な上乗せ効果があることが報告された¹¹⁾。これは極めて重要な知見であるが、HER2 陽性例には分化型の腺癌が多く、腹膜播種陽性胃癌の多くは該当しないと思われる。一方、START

試験においては、S-1 と docetaxel の併用療法の S-1 単剤に対する優越性は示されなかった。しかし、サブセット解析をみると、標的病変を有さない症例では S-1/docetaxel 療法が優勢であり、この中には腹膜播種陽性例も多く含まれると考えられる。S-1/CDDP 療法との比較で S-1/docetaxel 療法が優れている点は、高齢者においても同等の効果を持つ点であり、高齢者、腎機能の低下した症例、大量輸液が困難な症例などには S-1/docetaxel 療法も選択肢となりうると考えられる。

2. 腹膜播種陽性胃癌に対する二次治療

わが国では胃癌に二次治療以降を行うのが常識となってきたが、腹膜転移の有無を問わず、二次治療が胃癌に有用であるかどうかを示すレベルの高い根拠は存在しない。こうした中、腹膜転移にはタキサン系薬剤が有効とされてきた。しばしば用いられている weekly paclitaxel 療法については、他臓器の癌における weekly 投与の用量より少ない点、保険適応となった用法・用量と異なる点などで批判的な見解もあるが、本療法における paclitaxel の薬理動態を見る限りでは有効な血中濃度に達しているようである¹²⁾。そして、その効果と安全性についての感触から多くの臨床家に支持されるに至っており¹³⁾、community standard のひとつと考えられる。こうした背景から実施されるにいたった JCOG0407 は、一次治療不応性腹膜転移例について、bolus と持続静注のうち一次治療で使用しなかった方の 5FU based の治療と weekly paclitaxel 療法を比較するランダム化比較試験であり、weekly paclitaxel 療法を安全で有望な治療と位置付けている。

3. 腹膜播種陽性胃癌に対する腹腔内投与

先に述べたように、腹腔内への抗癌剤の移行は重要なポイントである。そこで、腹腔内に直接抗癌剤を投与する方法が考案された。古くは mitomycin C の腹腔内投与があり、これについては経静脈投与とのランダム化比較などが行われ、腹腔内投与のみならず腹腔リザーバー挿入手技も保険適応となっている。しかし、腹腔内投与を

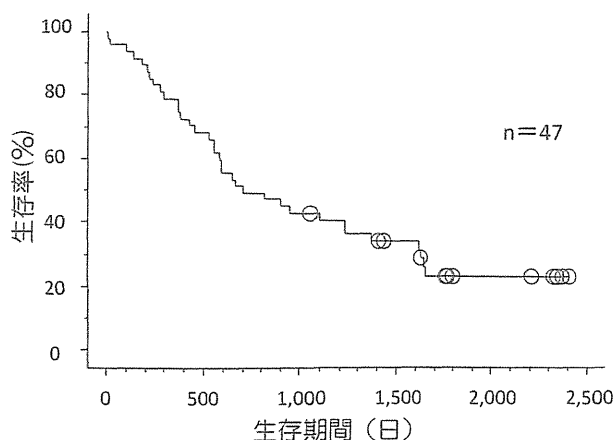


図1 CY1を唯一の非治癒因子とする胃癌に対して根治切除後のS-1単剤療法を行う第Ⅱ相試験CCOG0301⁷⁾の長期フォローアップ成績
5年生存率が20%を超えている。

行った場合に一時的に腹腔内の濃度が上昇することは事実だが、濃度の経時変化についてはその薬剤が腹膜表面から吸収される速度によって規定される。1990年代にはCDDPの腹腔内投与が行われたが、これは速やかに吸収されて門脈血流に入り、腹腔内の濃度が低下するとともに血中濃度が上昇するので、腹膜転移巣への効果が一時的であるのみならず、有害事象にも経静脈投与と同様の注意が必要である。当時は規制が緩い時代であり、保険適応ではないにもかかわらず手術当日の腹腔内投与を含む術後補助化学療法群と手術単独群のランダム化比較がJCOGで行われ、漿膜浸潤を有するがR0切除が可能な胃癌に対する再発予防効果が検証された。結果として両群の生存率にまったく差が見られず、少なくとも単回投与については現在では有効な治療法とは考えられていない¹⁴⁾。

一方、paclitaxelはもともと経静脈投与をした場合にも腹腔内への移行が良好で、腹水内濃度も治療域に達することが、腹膜転移に有効な理由とされている¹⁵⁾。したがって、腹腔内に注入し、さらに濃度を上昇させることに意味があるかどうかは不明であるが、60 mg/m²での腹腔内投与時には経静脈投与の数千倍の濃度が長期間にわたって得られており、投与1週間後でも測定が可能な域にある点は驚異的である(図2)¹⁶⁾。こうなると安全性も問題となろうが、腹腔内投与後の開腹例を見る限り、タキサン[®]の腹腔内投与では高度な炎症は惹起されないようである。卵巣癌における第Ⅰ相試験ではpaclitaxelを毎週腹腔内投与する場合の用量制限毒性は腹痛であった。推奨用量は60 mg/m²と決定され¹⁷⁾、その用量で行われた第Ⅱ相試験で効果と安全性が確認された¹⁸⁾。ただし、腹腔内投与では腹膜表面から薬剤が浸透できる深さに限界があり¹⁹⁾、腹膜表面の微小な転移や腹腔内の遊離

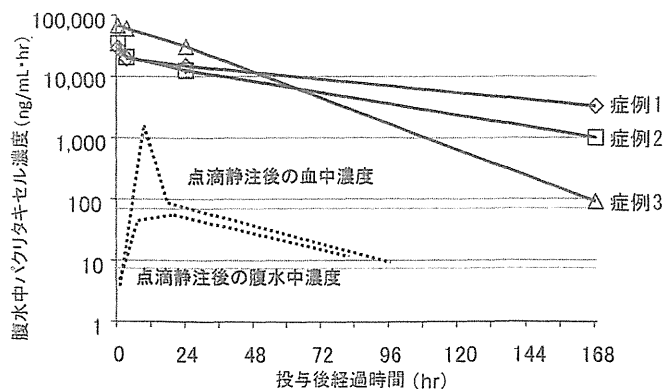


図2 腹水貯留を有する3症例にpaclitaxelを60 mg/m²で腹腔内投与した場合の腹水中paclitaxel濃度の推移を実線です。点線で示した点滴静注後の濃度は文献13)による。

癌細胞以外については十分な効果が上がらないことがマウスの腹膜播種モデルを用いた実験で判明している²⁰⁾。そこで全身投与との併用がポイントとなるが、その後腹膜転移を有する卵巣癌ではpaclitaxelの経静脈・腹腔内投与とCDDPの腹腔内投与を組み合わせた併用療法がpaclitaxel/CDDPの経静脈投与のみによる併用療法に勝ることが第Ⅲ相試験で示された²¹⁾ことから、腹腔内投与が重要な役割を担うこととなった。同様の成績が胃癌でも期待されるところである。

こうした事情もあり、タキサンの腹腔内投与は胃癌の実地臨床の中でもpilot的に行われ、末期癌における難治な腹水を制御する効果を示す他、様々な状況下で使用され、有用と評価されてきた²²⁾。しかし、前向きな臨床試験による開発が開始される前に保険適応ではないことによる規制が厳しくなり、さらなる研究の道が閉ざされて久しい。例外として石神らの研究がある。これは既に第Ⅱ相試験までなされているS-1とpaclitaxel経静脈投与の併用療法にさらにpaclitaxel腹腔内投与を追加するものであり、第Ⅰ相試験で腹腔内投与の用量を20 mg/m²とし²³⁾、第Ⅱ相試験では旧規約でP3の症例を多数含む胃癌腹膜転移例で78%の1年生存率を示した²⁴⁾。石神らはその後も校費負担で症例を重ね、良好な治療成績を維持しているが、このたび、高度医療評価制度を用いて腹膜転移を有する胃癌に対するS-1/CDDPを標準治療群としたランダム化第Ⅲ相試験を展開することとなった。この制度によればpaclitaxelの腹腔内投与を研究費や自費で負担し、その他の医療を保険適応とすることが可能となるが、実施に至るまでには厚労省での詳細な審査が必要であった。しかし、このランダム化試験では石神らの治療法が現在の標準治療に勝ることが示される可能性があるが、paclitaxel腹腔内投与はこの治療法に限定せず様々な局面で使用するとともに、さらなる併用療

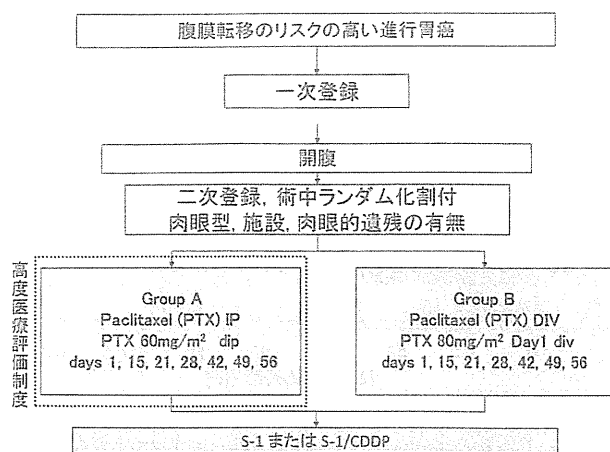


図3 paclitaxelの腹腔内投与を検証するランダム化第Ⅱ相試験INPACT studyのシェーマ²⁵⁾。保険適応ではない腹腔内投与は高度医療として行う(文献25)より一部改変)。

法の開発が可能となることも望まれる。そこで、筆者らはCY1やP1で原発巣を切除した症例(debulking surgeryを受けた症例)を対象とし、術当日を含め術後7回のpaclitaxel腹腔内投与またはpaclitaxel経静脈投与を実施した後にS-1ないしはS-1/CDDP療法に移行するランダム化第Ⅱ相試験を行い、腹腔内投与と経静脈投与の直接的な比較を行うこととし、参加施設を募集している(図3)²⁵⁾。この研究も高度医療評価制度によるものであり、市中病院を含む幅広い病院が参加可能である。

これ以外に、ヨーロッパでは免疫学的機序を併せ持つ腹腔内投与専用の分子標的治療薬catumaxomabが開発され、癌性腹水の制御に役立っていることを付記する²⁶⁾。

4. 腹腔内の温熱化学療法

温熱に抗癌作用があることは広く知られており、腹膜転移については腹腔内を抗癌剤を含む温生食で還流させる試みがなされてきた。そのための機器は市販されており、欧米の学会の企業展示でも見ることができる(図4)。これは古くはchemo-hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP)と称されたが、現在ではhyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)と呼ばれるのが一般的である。しかし、温熱により腹膜表面から薬剤が浸透する距離に向上が見られるとされるが、それでも肉眼的な転移巣が多数残っている状況では効果に限界があることが知られている。そこで、徹底的に転移巣を取りきる手術を行うことで、常識的にはR2切除となるものを強引にR0～R1手術にしてしまう試みとしてtotal peritonectomyが行われるようになった²⁷⁾。これは腫瘍量を減らすdebulking surgeryのコンセプトとはまったく異なる手術で、cytoreductive surgeryと称されるものである。しかし、この対象に肉眼的切除のみでは治療は望め



図4 腹腔内温熱化学療法(HIPEC)に用いる環流装置。欧米の学会では普通に企業展示されており、腹膜転移を専門的に扱う医療機関では実地臨床として使用されている。

ないので、これに加えてHIPECを行うことで効果を徹底させることになる。cytoreductive surgeryとHIPECの組み合わせは特殊な治療であるが、腹膜中皮腫などこれ以外に治療の手段がない疾患もあり、こうした稀な疾患が集積する欧米の専門施設ではこのような疾患で蓄積された経験や知見を一般の消化管癌の腹膜転移にも応用し、検証を試みている。単施設で長期間を要して集積された症例のretrospectiveな報告が多いが、総じて患者のPSが良好で、病巣が腹腔内に限局していることが適格条件となり、かつ結果的にR0～R1切除が得られないと長期生存は得られていない²⁷⁾。しかし、最近になって特に大腸癌の腹膜転移例で良好な成績が報告されはじめた²⁸⁾。保険適応がない医療行為が事実上不可能なわが国では、前述のごとく、腹腔内投与の開発ですら大変な努力を要しているところであり、温熱環流装置を使用するHIPECの開発は一層困難であろう。しかし、今後とも、新薬の開発試験に並行して、このような治療法にも目を向ける必要があるかもしれない。

まとめ

腹膜播種陽性胃癌に対する現在の標準治療はS-1/CDDP療法である。当面はpaclitaxelの腹腔内投与を含む化学療法のエビデンスを得ることに尽力するが、ゆくゆくはHIPECの検証も視野に入れつつ、新規薬剤の登場を待ちたい。

文 献

- 1) Maehara Y, Hasuda S, Koga T, *et al*: Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 87(3):353-357, 2000.
- 2) Tahara M, Ohtsu A, Boku N, *et al*: Sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy for gastric cancer patients with peritoneal dissemination: a retrospective study. *Gastric Cancer* 4(4):212-218, 2001.
- 3) Imamoto H, Oba K, Sakamoto J, *et al*: Assessing clinical

- benefit response in the treatment of gastric malignant ascites with non-measurable lesions: a multicenter phase II trial of paclitaxel for malignant ascites secondary to advanced/recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* 14(1): 81-90, 2011.
- 4) Koga R, Yamamoto J, Ohyama S, *et al*: Liver resection for metastatic gastric cancer: Experience with 42 patients including eight long-term survivors. *Jpn J Clin Oncol* 37(11): 836-842, 2007.
 - 5) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, *et al*: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, and oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357(18): 1810-1820, 2007.
 - 6) Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, *et al*: Quantitative detection of disseminated 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(4): 499-506, 2002.
 - 7) Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, *et al*: A phase II study of radical surgery followed by postoperative chemotherapy with S-1 for gastric carcinoma with free cancer cells in the peritoneal cavity (CCOG0301 study). *Eur J Surg Oncol* 35(11): 1158-1163, 2009.
 - 8) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, *et al*: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study. *Lancet Oncol* 10(11): 1063-1069, 2009.
 - 9) Koizumi W, Narahara H, Hara T, *et al*: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 9(3): 215-221, 2008.
 - 10) Okabe H, Ueda S, Obama K, *et al*: Induction chemotherapy with S-1 plus cisplatin followed by surgery for treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Ann Surg Oncol* 16(12): 3227-3236, 2009.
 - 11) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, *et al*: 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, randomised controlled trial. *Lancet* 346(9742): 687-697, 2010.
 - 12) Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, *et al*: A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric cancer (CCOG0302 study). *Anticancer Res* 27(4C): 2769-2777, 2007.
 - 13) Kobayashi M, Oba K, Sakamoto J, *et al*: Pharmacokinetic study of weekly administration dose of paclitaxel in patients with advanced or recurrent gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 10(1): 52-54, 2007.
 - 14) Miyashiro I, Furukawa H, Sasako M, *et al*: Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with intraperitoneal and intravenous cisplatin followed by oral fluorouracil (UFT) in serosa-positive gastric cancer versus curative resection alone: final results of the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9206-2. *Gastric Cancer* 2011, in press.
 - 15) Kobayashi M, Sakamoto J, Namikawa T, *et al*: Pharmacokinetic study of paclitaxel in malignant ascites from advanced gastric cancer patients. *World J Gastroenterol* 12(9): 1412-1415, 2006.
 - 16) Kodera Y, Ito Y, Ito S, *et al*: Intraperitoneal paclitaxel: a possible impact of regional delivery for prevention of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric carcinoma. *Hepatogastroenterol* 54(75): 960-963, 2007.
 - 17) Francis P, Rowinsky E, Schneider J, *et al*: Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group Pilot Study. *J Clin Oncol* 13(12): 2961-2967, 1995.
 - 18) Markman M, Hall J, Spitz S, *et al*: Phase II trial of weekly single-agent paclitaxel in platinum/paclitaxel-refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 20(9): 2365-2369, 2002.
 - 19) Los G, Mutsaers PH, Lenglet WJ, *et al*: Platinum distribution in intraperitoneal tumors after intraperitoneal cisplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 25: 389-394, 1990.
 - 20) Ohashi N, Kodera Y, Nakanishi H, *et al*: Efficacy of intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel targeting peritoneal micrometastasis as revealed by GFP-tagged human gastric cancer cell lines in nude mice. *Int J Oncol* 27(3): 637-644, 2005.
 - 21) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, *et al*: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 354(1): 34-43, 2006.
 - 22) 伏田幸夫, 古居奈歩, 木南伸一・他: 胃癌腹膜播種に対する Taxane 系抗癌剤 (Paclitaxel) を用いた腹腔内化学療法の可能性. *癌と化学療法* 29(12): 2164-2167, 2002.
 - 23) Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, *et al*: Phase I study of biweekly paclitaxel plus intraperitoneal cisplatin and paclitaxel for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Oncology* 79(3-4): 269-272, 2010.
 - 24) Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, *et al*: Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol* 21(1): 67-70, 2009.
 - 25) Kodera Y, Imano M, Yoshikawa T, *et al*: A randomized phase II trial to test the efficacy of intra-peritoneal paclitaxel for gastric cancer with high risk for the peritoneal metastasis (INPACT trial). *Jpn J Clin Oncol* 41(2): 283-286, 2011.
 - 26) Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, *et al*: The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase III trial. *Int J Cancer* 127(9): 2209-2221, 2010.
 - 27) Glehen O, Mohamed F, Gilly F, *et al*: Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol* 5(4): 219-228, 2004.
 - 28) Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, *et al*: Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 27(5): 681-685, 2009.

Plasma Diamine Oxidase Activity Is a Useful Biomarker for Evaluating Gastrointestinal Tract Toxicities during Chemotherapy with Oral Fluorouracil Anti-Cancer Drugs in Patients with Gastric Cancer

Tsutomu Namikawa^a Ian Fukudome^a Hiroyuki Kitagawa^a
Takehiro Okabayashi^a Michiya Kobayashi^b Kazuhiro Hanazaki^a

Departments of ^aSurgery and ^bHuman Health and Medical Sciences, Kochi Medical School, Nankoku, Japan

Key Words

Diamine oxidase activity • Gastric cancer • Chemotherapy • Quality of life • Gastrointestinal tract toxicity

Abstract

Objectives: Diamine oxidase (DAO) is an enzyme that catalyzes oxidation and is highly active in the mature upper villus cells of the intestinal mucosa. This study sought to evaluate plasma DAO activities during adjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer. **Methods:** We investigated 20 patients with gastric cancer who were treated with oral fluorouracil anti-cancer drugs as adjuvant chemotherapy. Plasma DAO activity was measured in all patients before chemotherapy and at 2, 4 and 6 weeks after the start of chemotherapy, and quality of life was evaluated simultaneously. **Results:** The median DAO activity after 4 weeks of chemotherapy was significantly decreased compared to the pre-chemotherapy levels (6.6 vs. 7.5 U/l; $p = 0.038$). The changes in the rate of DAO activity at 2 and 6 weeks following the start of chemotherapy in patients with gastrointestinal tract toxicity were significantly lower than in those without toxicity ($p = 0.021$

and 0.047, respectively). The patient cohort showed a slightly positive correlation between DAO activity and global health status and a negative correlation between DAO activity and appetite loss. **Conclusions:** Plasma DAO activities may be useful for monitoring and evaluating gastrointestinal tract toxicities induced by adjuvant chemotherapy with oral fluorouracil in patients with gastric cancer.

Copyright © 2012 S. Karger AG, Basel

Introduction

Gastric cancer is the fourth most common cancer worldwide and is a leading cause of cancer-related death [1]. Results from a recent large-scale randomized controlled trial indicated that S-1, an oral fluoropyrimidine, is an effective adjuvant treatment for patients who have undergone a D2 dissection for locally advanced gastric cancer [2]. Consequently, using S-1 in adjuvant chemotherapy is now standard clinical practice for stage II/III gastric cancer patients in Japan. Adverse events caused by S-1 include gastrointestinal tract toxicities

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2012 S. Karger AG, Basel
0030-2414/12/0823-0147\$38.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/ocl

Tsutomu Namikawa
Department of Surgery, Kochi Medical School
Kohasu, Oko-cho
Nankoku, Kochi 783-8505 (Japan)
Tel. +81 88 880 2370, E-Mail tsutomun@kochi-u.ac.jp

such as anorexia, nausea, diarrhea and stomatitis, which can negatively affect the nutritional status by decreasing food intake and result in disturbance or even discontinuation of chemotherapy. Therefore, preventing such gastrointestinal toxicities during chemotherapy is extremely important for improving the prognosis of cancer patients.

Diamine oxidase (DAO) is an enzyme that catalyzes oxidation, including the oxidative deamination of several polyamines, which are essential factors in cell proliferation. Therefore, DAO is an important regulator in rapidly proliferating tissues such as bone marrow and intestinal mucosa [3, 4]. In humans and rodents, DAO is found in various tissues, with small intestinal mucosa showing the highest enzymatic activity [5]. Furthermore, plasma DAO activity increases in parallel with DAO activity in the villi of the small intestinal mucosa in maturing rats [6, 7] and correlates with the severity of small intestinal mucosal lesions induced by anti-cancer drugs [8]. In addition, serum levels of DAO activities seem to be a reliable indicator of intestinal mucosal integrity and reflect quantitative changes in the small bowel mucosal mass [6, 9, 10].

Despite the common use of adjuvant chemotherapy after curative surgery for gastric cancer, the association between predictive indicators and gastrointestinal toxicities or quality of life (QOL) scores in patients undergoing chemotherapy has not been investigated. The present study measured DAO activity to evaluate mucosal injury in patients with gastric cancer undergoing postsurgical adjuvant chemotherapy. To the best of our knowledge, this is the first examination of DAO activities associated with gastrointestinal toxicities caused by chemotherapy and patient QOL.

Patients and Methods

Twenty patients with stage II or III gastric cancer, treated with oral fluorouracil anti-cancer drugs as adjuvant chemotherapy after curative operation at the Department of Surgery, Kochi Medical School (Nankoku, Japan) in 2010, were enrolled in this study. The hospital ethics committee approved the protocol and written informed consent was obtained from each patient. All patients received 80 mg of S-1 per square meter of body surface area per day, for 4 weeks, followed by 2 weeks of no chemotherapy. The plasma DAO activity was measured before chemotherapy and at 2, 4 and 6 weeks after the beginning of treatment. Simultaneously, QOL was evaluated using the European Organization of Research and Treatment of Cancer QOL Questionnaire (EORTC QLQ-C30) [11].

Measurement of Plasma DAO Activity

Blood samples were anticoagulated with heparin and centrifuged to obtain plasma for the determination of DAO activities, which was carried out according to the method of Takagi et al. [12]. Briefly, plasma was added to a cadaverine solution and incubated. The incubation mixture was then mixed with a color reagent containing DA-67 and peroxidase. After a given period, the absorption of the reaction product was measured colorimetrically at 668 nm against the blank solution using a spectrophotometer. The plasma DAO activity was expressed as units per liter.

Assessment of QOL

We assessed the QOL during chemotherapy by administering the EORTC QLQ-C30 [11]. The EORTC QLQ is an integrated system for assessing health-related QOL in cancer patients participating in international clinical trials. The QLQ-C30 contains scales and items addressing functional aspects of QOL and symptoms that commonly occur in patients with cancer. These include five functional scales, three symptom scales, a global health status scale, and six single items. All of the scales and single-item measures range in score from 0 to 100, with a high-scale score representing a higher response level. Thus, a high score for a functional scale represents a high or healthy level of functioning, and a high global health status score represents a high QOL, but a high score for a symptom scale or item represents a high level of symptomatology or problems. Kobayashi et al. [13] confirmed the validity and reliability of the Japanese version of the EORTC QLQ-C30 in Japanese cancer patients. The EORTC QLQ-C30 questionnaire was delivered to the patients during the plasma DAO activity measurements.

Statistical Analysis

Significances of difference between mean values were assessed by the two-tailed Mann-Whitney U test or the two-tailed Welch t test. The χ^2 test was used to evaluate differences between qualitative variables. Correlation between DAO activity and QOL scores using EORTC QLQ-C30 was evaluated by calculating Pearson's product moment correlation coefficient. All data are presented as the mean $\pm$ standard deviation. *p* values <0.05 were considered to indicate statistical significance. Statistical analysis was performed with SPSS® for Windows version 13.0 (SPSS, Chicago, Ill., USA).

Results

Patient Characteristics

Table 1 summarizes the clinical characteristics of all patients (*n* = 20) in this study. Our cohort comprised 16 men and 4 women with a median age of 67 years (range 44–78). The patients underwent distal gastrectomy in 13 and total gastrectomy in 7 cases and included 4 cases in stage IIA, 3 cases in stage IIB, 5 cases in stage IIIA, 4 cases in stage IIIB, and 4 cases in stage IIIC classified according to the International Union against Cancer TNM classification [14] and the TNM Supplement [15]. Six patients

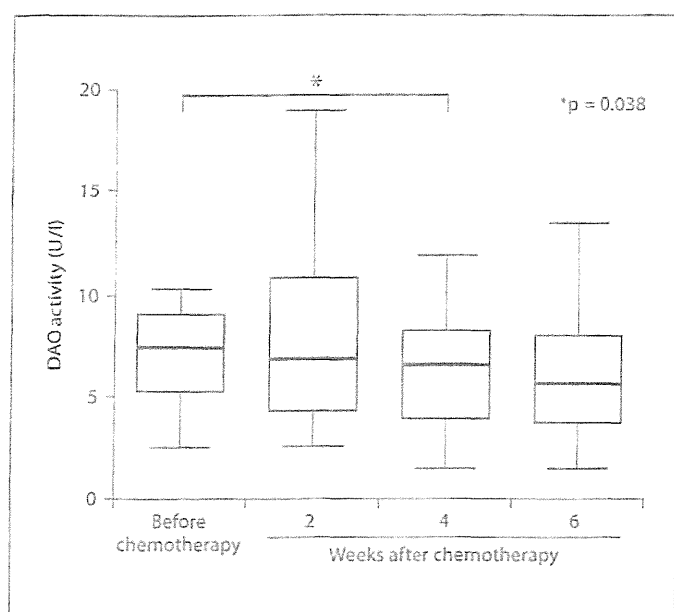


Fig. 1. Changes in DAO activities during chemotherapy. DAO activity at 4 weeks after the beginning of the chemotherapy was significantly decreased compared to the measured activity before chemotherapy.

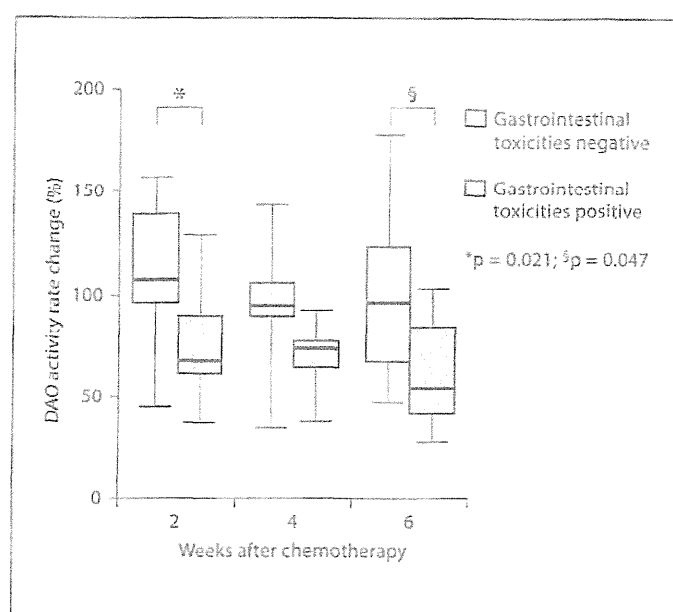


Fig. 2. Changes in DAO activities during chemotherapy relative to gastrointestinal toxicities. Changing rates of DAO activity at 2 and 6 weeks after the beginning of the chemotherapy in patients with gastrointestinal tract toxicity were significantly lower than in those patients without toxicity.

Table 1. Patient characteristics

Median age (range), years		67 (44–78)
Gender	Male	16
	Female	4
Operation method	Distal gastrectomy	13
	Total gastrectomy	7
Stage	IIA	4
	IIB	3
	IIIA	5
	IIIB	4
	IIIC	4
Gastrointestinal tract toxicities	Stomatitis	1
	Appetite loss	3
	Nausea	3
	Diarrhea	3

had adverse events related to gastrointestinal toxicities of grade 1 or 2 (defined according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0) including stomatitis, appetite loss, nausea and diarrhea.

DAO Activities during Chemotherapy

The median DAO activity before chemotherapy and at 2, 4 and 6 weeks after chemotherapy was 7.5 (range 2.5–23.9), 6.9 (range 2.5–30.8), 6.6 (range 1.5–18.0) and 5.7 U/l (range 1.5–24.6), respectively. DAO activity at 4 weeks after the start of chemotherapy was significantly decreased compared to the levels measured before chemotherapy ($p = 0.038$; fig. 1). DAO activity at 6 weeks after the beginning of chemotherapy was decreased compared to the pre-chemotherapy level, while there was no significant difference.

Changes in DAO activities during chemotherapy relative to gastrointestinal toxicities are shown in figure 2. When DAO activities were expressed as a percentage of the level before chemotherapy to compare DAO changes among patients, the median percentage of activity rate change at 2 and 6 weeks after the beginning of chemotherapy was significantly lower in patients with gastrointestinal tract toxicity than in those without toxicity (67 vs. 107%, $p = 0.021$; 55 vs. 97%, $p = 0.047$, respectively). There were no significant differences in patient characteristics including gender, operation method and disease staging between the gastrointestinal toxicity-negative and -positive groups.

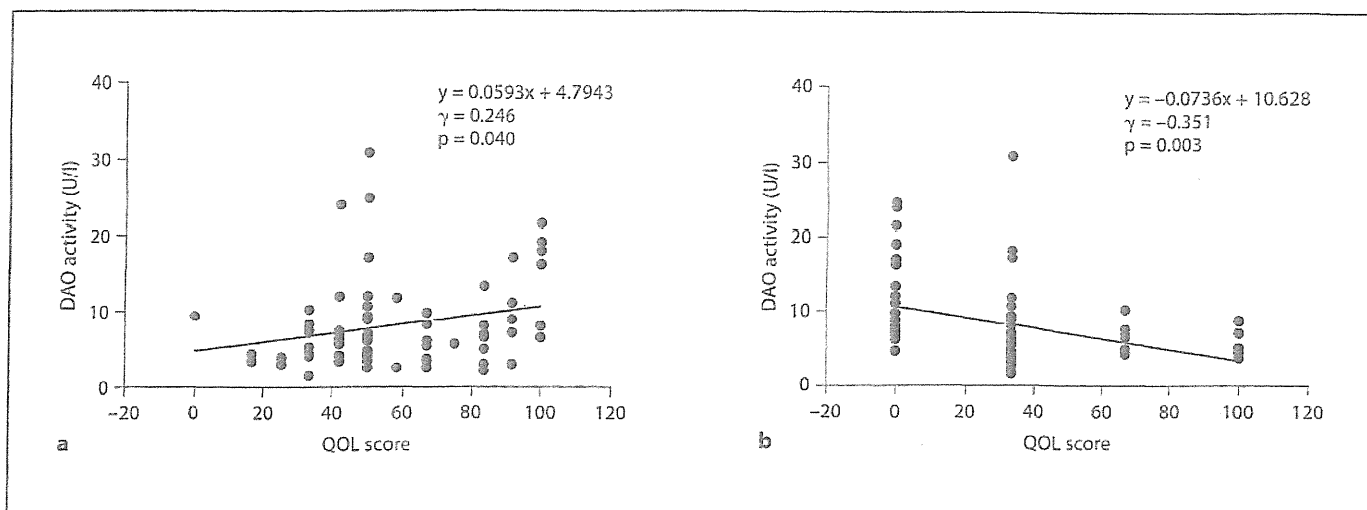


Fig. 3. Scatter plot of DAO activities and QOL scores indicative of global health status (a) and appetite loss (b). a Graph showing a slightly positive correlation between DAO activity and global health status. b Graph showing a negative correlation between DAO activity and appetite loss.

Correlation between DAO Activities and QOL

Figure 3 indicates the correlation between DAO activities and QOL based on the EORTC QLQ-C30 scores. DAO activities showed a significant positive correlation with global health status ($\gamma = 0.246$). On the other hand, there was a slight, but significant, negative correlation between DAO activities and appetite loss ($\gamma = -0.351$). There were no significant correlations between DAO activities and other domains of the QOL scores including functional scales and symptom scales.

Discussion

Our study demonstrated that plasma DAO activities were significantly decreased by adjuvant chemotherapy using S-1 in patients with gastric cancer who had undergone curative surgery. Furthermore, the findings indicated lower rates of change in DAO activity in those patients also showing gastrointestinal tract toxicity induced by chemotherapy.

A study in rats showed decreased plasma DAO activity in animals administered an oral fluorouracil anti-cancer drug and a correlation between the changes in plasma DAO activity and the severity of histopathological findings in the jejunal mucosa and mucosal area induced by the anti-cancer agent [16]. These results suggested that mucosal injury could be caused by a decreased release of intestinal mucosal DAO into the

systemic circulation. Our report of plasma DAO activities in human patients given oral fluorouracil anti-cancer drugs for gastric cancer is the first to mirror the findings in animals.

In the present study, plasma DAO activities correlated slightly with some QOL scores, namely global health status and appetite loss. Abdominal symptoms including diarrhea and appetite loss are common gastrointestinal tract toxicities induced by cancer treatment and are caused by intestinal mucosal dysfunction due to the chemotherapeutic drugs. Diarrhea and appetite loss are the most frequent adverse events in adjuvant chemotherapy for gastric cancer, with an incidence of 59.8–61.1% [2]. Our study revealed a correlation between the severity of gastrointestinal tract toxicity due to anti-cancer drugs and plasma DAO activity in patients on chemotherapy. In patients with hematological malignancies, plasma DAO activity was significantly correlated with the severity of small intestinal mucosal lesions induced by anti-cancer drugs [8]. From the standpoint of both gastrointestinal tract toxicities and QOL, plasma DAO activity may be a useful indicator of mucosal injury following chemotherapy.

It has been reported that treatment with irinotecan hydrochloride (CPT-11), a topoisomerase I inhibitor highly effective for various cancers, caused severe diarrhea and simultaneously decreased mucosal DAO activity [17]. However, to the best of our knowledge, there is no study demonstrating a relationship between plasma DAO ac-

tivity and diarrhea, including our study. When intestinal mucosa cells became necrotic and are shed into the intestinal lumen under conditions of diarrhea, the intestinal mucosal villi decrease. This could be the case because injury of the small intestine leads to reduced DAO activity in the mucosal villi, increasing the likelihood that plasma DAO activity will decrease. Further studies are needed to elucidate whether plasma DAO activity reflects diarrhea caused by anti-cancer drugs directly.

Gastrointestinal tract symptoms induced by anti-cancer drugs are difficult to evaluate quantitatively. Previous studies have shown that glutamine, a semi-essential amino acid used as a special nutrient by intestinal mucosal cells, may protect against intestinal barrier dysfunction [18, 19]. Glutamine is also known to reduce intestinal permeability increased by stress, such as surgery and severe trauma [20]. In addition, medium-chain triglycerides enhance cell proliferation in the intestinal epithelium and mucous secretion from goblet cells in the small intestine of rat, both of which may improve mucosal injury [21]. Gastrointestinal tract toxicity was clarified by measuring plasma DAO activity, which may be one of the important quantitative biomarkers to evaluate preventive effectiveness of glutamine or medium-chain triglycerides against the gastrointestinal mucosal disorder caused by anti-cancer drugs. Furthermore, since DAO activity decreases before the manifestation of gastrointestinal tract toxicities, measuring such activity could serve as a predictive indicator of adverse events due to anti-cancer drugs and of chemotherapy tolerability.

We recognize the following limitations of the present study. First, the sample size was insufficient to clarify definitive and long-term changes in DAO activities with chemotherapy. Another limitation is that the correlation between DAO activities and QOL scores was only slight. Further studies are needed to examine the reliability and accuracy regarding the usefulness of plasma DAO activities during chemotherapy. In the future, biomarkers must be developed for estimating manifestations of adverse events or chemosensitivity with the view to selecting patient-appropriate anti-cancer drugs and improving therapeutic outcomes for all patients.

In conclusion, our study confirmed that DAO activities decrease during chemotherapy in patients being administered S-1 as adjuvant treatment after curative resection for gastric cancer. It also showed that these enzyme activity rates were lower by S-1 chemotherapy in patients with gastrointestinal toxicity than in those without toxicity. Furthermore, the level of DAO activities was slightly correlated with QOL scores including global health status and appetite loss. These findings suggested that measuring DAO activity in gastric cancer patients could be useful not only as an indicator of mucosal injury but also for the evaluation of coinciding gastrointestinal tract toxicities induced by the anti-cancer drug.

Disclosure Statement

The authors declare no conflict of interest.

References

- 1 Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ: Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106–130.
- 2 Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K ACTS-GC Group: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810–1820.
- 3 Luk GD, Vaughan WP, Burke PJ, Baylin SB: Diamine oxidase as a plasma marker of rat intestinal mucosal injury and regeneration after administration of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res* 1981;41:2334–2337.
- 4 Wolvekamp MC, de Bruin RW: Diamine oxidase: an overview of historical, biochemical and functional aspects. *Dig Dis* 1994;12:2–14.
- 5 Biegański T: Biochemical, physiological and pathophysiological aspects of intestinal diamine oxidase. *Acta Physiol Pol* 1983;34:139–154.
- 6 Luk GD, Bayless TM, Baylin SB: Diamine oxidase (histaminase). A circulating marker for rat intestinal mucosal maturation and integrity. *J Clin Invest* 1980;66:66–70.
- 7 Luk GD, Bayless TM, Baylin SB: Plasma post-heparin diamine oxidase. Sensitive provocative test for quantitating length of acute intestinal mucosal injury in the rat. *J Clin Invest* 1983;71:1308–1315.
- 8 Tsujikawa T, Uda K, Ihara T, Inoue T, Andoh A, Fujiyama Y, Bamba T: Changes in serum diamine oxidase activity during chemotherapy in patients with hematological malignancies. *Cancer Lett* 1999;147:195–198.
- 9 Mayumi T, Takezawa J, Takahashi H, Kuwayama N, Fukuoka T, Yamada K, Nakao M, Takagi K: Evaluation of intestinal mucosal integrity using serum diamine oxidase. *Dig Absorp* 1997;20:143–148.
- 10 Buts JP, Theys S, De Keyser N, Dive C: Changes in serum and intestinal diamine oxidase (DAO) activity after proximal enterectomy in rats. Correlation of DAO activity with mucosal mass parameters. *Dig Dis Sci* 1989;34:1393–1398.
- 11 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, Kassa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–376.

- 12 Takagi K, Nakao M, Ogura Y, Nabeshima T, Kunii A: Sensitive colorimetric assay of serum diamine oxidase. *Clin Chim Acta* 1994; 226:67-75.
- 13 Kobayashi K, Takeda F, Teramukai S, Gotoh I, Sakai H, Yoneda S, Noguchi Y, Ogasawara H, Yoshida K: A cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) for Japanese with lung cancer. *Eur J Cancer* 1998;34:810-815.
- 14 Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds: TNM Classification of Malignant Tumours, ed 7. New York, Wiley-Blackwell, 2009.
- 15 Wittekind C, Greene F, Hutter RVP, Sobin LH, Henson DE (eds): TNM Supplement: a Commentary on Uniform Use, ed 3. New York, Wiley-Liss, 2003.
- 16 Moriyama K, Kouchi Y, Morinaga H, Irimura K, Hayashi T, Ohuchida A, Goto T, Yoshizawa Y: Diamine oxidase, a plasma biomarker in rats to GI tract toxicity of oral fluorouracil anti-cancer drugs. *Toxicology* 2006;217:233-239.
- 17 Usami M, Ohata A, Kishimoto K, Ohmae K, Aoyama M, Miyoshi M, Fueda Y: Phospholipid fatty acid composition and diamine oxidase activity of intestinal mucosa from rats treated with irinotecan hydrochloride (CPT-11) under vegetable oil-enriched diets: comparison between perilla oil and corn oil. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:124-132.
- 18 Rhoads JM, Keku EO, Quinn J, Woosely J, Lecce JG: L-Glutamine stimulates jejunal sodium and chloride absorption in pig rotavirus enteritis. *Gastroenterology* 1991;100: 683-691.
- 19 Li JY, Lu Y, Hu S, Sun D, Yao YM: Preventive effect of glutamine on intestinal barrier dysfunction induced by severe trauma. *World J Gastroenterol* 2002;8:168-171.
- 20 Quan ZF, Yang C, Li N, Li JS: Effect of glutamine on change in early postoperative intestinal permeability and its relation to systemic inflammatory response. *World J Gastroenterol* 2004;10:1992-1994.
- 21 Ishii K, Kono H, Hosomura N, Tsuchiya M, Ohgiku M, Tanaka N, Fujii H: Medium-chain triglycerides enhance mucous secretion and cell proliferation in the rat. *J Gastroenterol* 2009;44:204-211.

症 例

腹腔内に発生した Ewing 肉腫/ peripheral primitive neuroectodermal tumor の 2 例

高知大学医学部外科学講座外科 I¹⁾, 同 医療学講座医療管理学分野²⁾

福 留 惟 行¹⁾ 駄 場 中 研¹⁾ 岡 本 健²⁾

並 川 努¹⁾ 小 林 道 也²⁾ 花 崎 和 弘¹⁾

Ewing 肉腫 (以下, ES) と末梢性未分化神経外胚葉性腫瘍 (peripheral primitive neuroectodermal tumor, 以下, pPNET) は主に小児から若年者にみられる骨原発の悪性腫瘍であり, まれに軟部組織からの発生も報告されている。従来, ES と pPNET は形態学的な類似点を指摘されながら, 別々の腫瘍として扱われていた。2002 年の新 WHO 分類において, 両者は種々の程度に神経外胚葉への分化を示す円形細胞からなる同一の腫瘍として定義され, ES/pPNET として 1 項目に分類された。軟部組織から発生した ES/pPNET の発生部位の多くは傍脊柱領域, 四肢, 胸腔内である。今回, われわれは腹腔内に発生した ES/pPNET の 2 例を経験した。本邦での報告は, 医学中央雑誌で検索した限りでは, 自験例を含め 12 例と極めてまれであり文献的考察を加え報告する。

索引用語: Ewing 肉腫, pPNET, 腹腔内腫瘍

緒 言

Ewing 肉腫 (以下, ES) / pPNET (Ewing sarcoma / peripheral primitive neuroectodermal tumor, 以下 ES/pPNET) は主に小児から若年者にみられる骨原発の悪性腫瘍であり, まれに軟部組織に発生することが報告されている。軟部組織から発生した ES/pPNET の多くは, 傍脊柱領域, 四肢, 胸腔からの発生であり, 腹腔内に発生した ES/pPNET は極めてまれである。今回われわれは腹腔内発生に発生した ES/pPNET の 2 例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例 1: 78 歳, 女性。

主訴: 腹痛。

既往歴: 胆嚢結石症。

現病歴: 2010 年 1 月, 腹痛を主訴に近医受診。血液検査で貧血の進行を認め, 腹部 CT 検査で大網血腫あるいは小腸間膜の動脈瘤破裂等の腹腔内血腫と診断され経過観察されていた。2010 年 3 月の腹部 CT 検査で腫瘍の増大傾向, CA125 の上昇を認め, GIST 等の悪性

腫瘍が疑われ精査加療目的に当科紹介となった。

身体所見: 特記すべきことなし。

血液所見: Hb: 9.9g/dl と軽度低下を認め, CA125: 194U/ml (<35U/ml) と上昇していた。

腹部 CT 検査: 左下腹部に径 13cm の内部不均一で, 一部に High density lesion が存在する境界明瞭な腫瘍を認めた (Fig. 1)。

小腸造影検査: 異常所見を認めなかった。以上より, 腸管あるいは腸間膜原発の GIST を疑い手術を施行した。

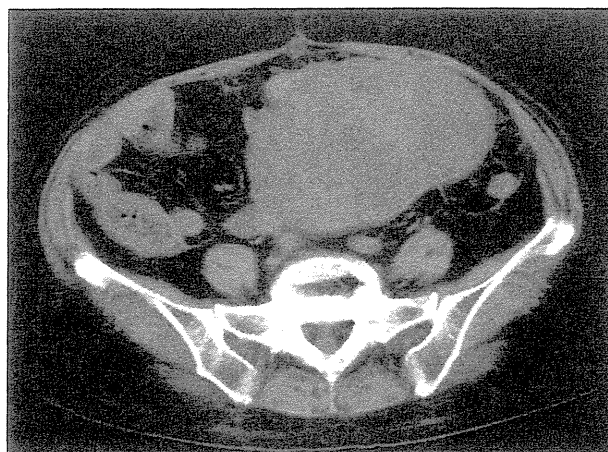


Fig. 1. Abdominal CT scan shows a large tumor.

2011 年 6 月 9 日受付 2011 年 7 月 7 日採用

<所属施設住所>

〒783-8505 南国市岡豊町小蓮

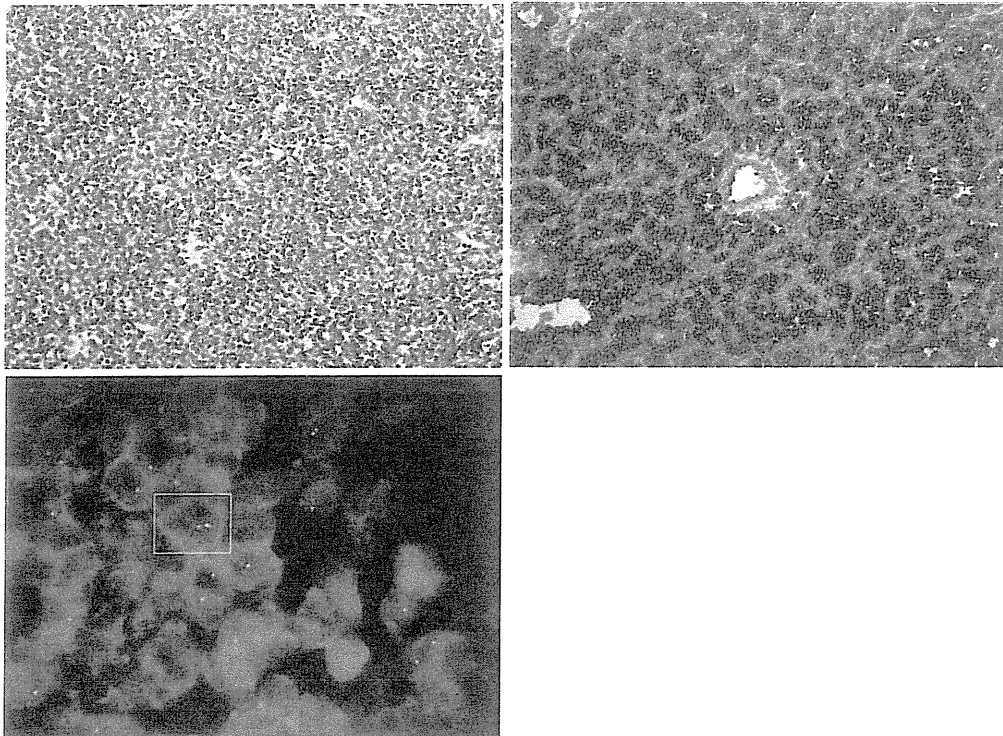


Fig. 2A. The tumor portion was composed of small round cells (H.E. $\times 100$).
 B. Immunohistochemical finding shows positive staining for CD99 ($\times 100$).
 C. Fish test of the tumor shows separated signal.

A	B
C	

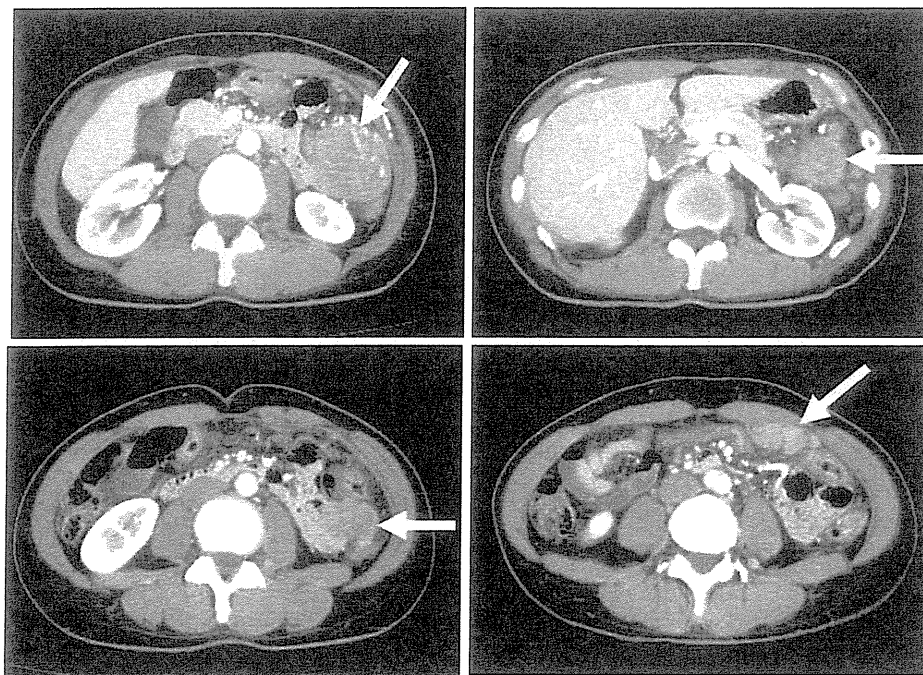


Fig. 3A. Abdominal CT scan shows the main tumor.
 B. The disseminated lesion was showed around mesentery.
 C. The disseminated lesion was showed on abdominal wall in abdominal CT scan.

A	B
B	C