

Table 1 Characteristics of the 97 patients

Characteristic	No. of patients	%
Median age, years (range)	64 (32–79)	
Gender		
Male	64	66
Female	33	34
Performance status		
0	65	67
1	31	32
2	1	1
Histology		
Undifferentiated	57	59
Differentiated	37	38
Not specified	3	3
Prior adjuvant chemotherapy		
Yes	5	5
No	92	95
Disease status		
Unresectable	83	86
Recurrent	14	14
Primary tumor		
Present	73	75
Absent	24	25
No. of organs involved		
1	38	39
2	44	45
≥3	15	16
Metastatic sites		
Lymph node	69	71
Peritoneal	60	62
Liver	31	32
Lung	2	2
Bone	6	6
Other	3	3

Table 2 Categorization of 172 lymph nodes that were candidate target lesions according to RECIST version 1.0

Classification	No. of lymph nodes	%
Non-pathological (short axis <10 mm)	26	15
Non-target (short axis ≥10, <15 mm)	80	47
Target (short axis ≥15 mm)	66	38

RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Of the 32 patients who did not have any target lesions at the baseline of the first-line chemotherapy, 21 had only peritoneal metastasis, 9 had peritoneal metastasis and lymph node metastasis, 1 had lymph node metastasis only, and 1 had peritoneal, lymph node, and bone metastases.

Table 3 Target lesions at the baselines of first- and second-line chemotherapies

	RECIST version 1.0		RECIST version 1.1	
	No. of patients	%	No. of patients	%
First-line (<i>n</i> = 97)				
Target lesion (+)	65	67	51	53
Target lesion (–)	32	33	46	47
Second-line (<i>n</i> = 74)				
Target lesion (+)	46	62	36	49
Target lesion (–)	28	38	38	51

RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Table 4 Overall response

	RECIST version 1.0 (<i>n</i> = 65)		RECIST version 1.1 (<i>n</i> = 51)	
	No. of patients	%	No. of patients	%
Overall response	34	52	28	55
Complete response	0	0	1	2
Partial response	34	52	27	53
Stable disease	26	40	19	37
Progressive disease	5	8	4	8

RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Of the 65 patients who had target lesions based on RECIST version 1.0 at the baseline of the first-line chemotherapy, 29 had only lymph node metastasis as a target lesion and 14 no longer had target lesions according to the RECIST revision. Of the 14 patients who no longer had target lesions after the RECIST revision, 5 patients had only lymph node metastasis; 7 had peritoneal metastasis (which was not considered as a target lesion), with lymph node metastasis; and 2 had bone metastasis with lymph node metastasis.

The proportion of patients with a target lesion at the baseline of the second-line chemotherapy was 62 % (46/74; 95 % CI 50–73 %) as classified by RECIST version 1.0, and this proportion was reduced to 49 % (36/74; 95 % CI 37–61 %) by RECIST version 1.1. The difference between the two RECIST versions in the proportions of patients with target lesions was statistically significant (McNemar’s exact test, *P* = 0.002).

Overall response rates (ORRs), and the numbers of patients with CR, partial response (PR), stable disease, and PD after first-line chemotherapy are shown in Table 4. The ORRs of S-1 plus CDDP were 52 % (34/65) according to RECIST version 1.0 and 55 % (28/51) according to version 1.1. In 1 patient, while the overall response classified by

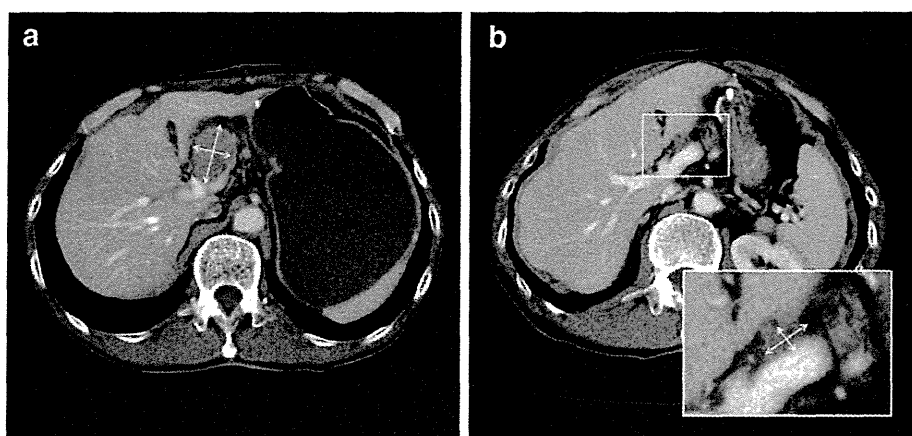


Fig. 1 Discrepancy between Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.0 and RECIST version 1.1 in the overall response in 1 patient. A partial response classified by RECIST version 1.0 was changed to a complete response by RECIST version 1.1.

a Lymph node metastasis, as the only target lesion, was 40 mm versus 27 mm (long axis vs. short axis) at the baseline of the first-line chemotherapy. **b** The lymph node had regressed to 14 versus 7 mm 1 year after the initiation of the first-line chemotherapy

RECIST version 1.0 was PR, the overall response classified by RECIST version 1.1 was CR (Fig. 1).

Discussion

Our data showed that the revision of RECIST significantly decreased the proportions of patients classified with target lesions at the baselines of both the first-line and second-line chemotherapies. The decrease in the numbers of patients classified with target lesions in RECIST version 1.1 was caused by the change in lymph node evaluation. From the RECIST data warehouse, 90.5 % of lymph nodes were considered to be target lesions according to the new guidelines of RECIST version 1.1 [7]. In contrast, in our study, only 38 % of lymph nodes were considered to be target lesions based on RECIST version 1.1. This large difference between studies might be caused by the characteristics of lymph node metastasis from gastric cancer being different from those of the lymph nodes in the RECIST data warehouse. However, the evaluation of lymph nodes in the RECIST data warehouse was based on only 2747 bidimensionally measurable lesions from all 3974 lesions [7]. This selection might have been biased and it might explain the discordance between the RECIST data warehouse results and our study.

A decrease in the number of patients with target lesions may affect the eligibility of patients for a clinical trial, because some trials, particularly phase II studies or phase III studies in which progression-free survival is a primary endpoint, require a target lesion in the eligibility criteria. The proportions of patients with target lesions in clinical trials that do not require a target lesion in the eligibility

criteria differ between trials and regions. While the proportion of patients with target lesions was relatively small in recent Japanese trials (59–76 %) [5, 6, 8, 9], the proportion was 96 % in the FLAGS study, which was conducted in the rest of the world [10]. In the AVAGAST study, 73 % of Asian patients had target lesions, while 88 % of European and 77 % of Pan-American patients had target lesions [11]. In the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 9912 study, patients without target lesions had better survivals than those with target lesions [12]. The fact that more patients without target lesions participated in clinical trials in Japanese and other Asian studies might explain why there was a better prognosis in Japanese or Asian patients. This hypothesis needs to be evaluated by data from global clinical trials.

We found that the ORRs of S-1 plus CDDP were similar in RECIST version 1.0 and version 1.1 (52 and 55 %, respectively). In our study, the overall response was determined without interval confirmation, because of the limitation of it being a retrospective study. CT scans were performed after every 2 cycles of S-1 plus CDDP in a practice setting, which was translated into an interval of ≥ 10 weeks, while CT scans are performed at an interval of 4–6 weeks in clinical trials in which the primary endpoint is the ORR. The number of patients classified as responders would increase without response confirmation [2]. Accurate evaluation of differences in the ORRs between RECIST version 1.0 and version 1.1 will require data of clinical trials in which CT scans are performed at a short-term interval.

In conclusion, for advanced gastric cancer patients, the revision of RECIST significantly reduced the proportions of patients classified with target lesions at the baselines of

first-line and second-line chemotherapies. There did not appear to be a difference between the two RECIST versions in the response rates of first-line chemotherapy.

Acknowledgments This study was supported in part by a Health and Labour Sciences Research Grant.

Conflict of interest None of the authors has financial or personal conflicts of interest to disclose.

References

- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228–47.
- Bogaerts J, Ford R, Sargent D, Schwartz LH, Rubinstein L, Lacombe D, et al. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur J Cancer*. 2009;45:248–60.
- Ohtsu A, Yoshida S, Saijo N. Disparities in gastric cancer chemotherapy between the East and West. *J Clin Oncol*. 2006;24:2188–96.
- Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: the Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol*. 2003;21:54–9.
- Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2009;10:1063–9.
- Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, 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;9:215–21.
- Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, Shankar L, Therasse P, Gwyther S, et al. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer*. 2009;45:261–7.
- Narahara H, Iishi H, Imamura H, Tsuburaya A, Chin K, Imamoto H, et al. Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer*. 2011;14:72–80.
- Fujii M, Kim YH, Satoh T, Hosaka H, Kim T, Tsuji A, et al. Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 plus docetaxel (DOC) in the treatment for advanced gastric cancer (AGC): the START trial update. *ASCO Meeting Abstracts*. 2011;29:4016.
- Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:1547–53.
- Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2011;29:3968–76.
- Fuse N, Fukuda H, Yamada Y, Sawaki A, Koizumi W, Suzuki Y, et al. Updated results of 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 (JCOG 9912). *ASCO Meeting Abstracts*. 2009;27:4514.

Stage IV胃癌に対する Conversion Therapy

谷澤 豊^{*1} 寺島 雅典^{*1} 徳永 正則^{*1} 坂東 悦郎^{*1} 川村 泰一^{*1}
 杉沢 徳彦^{*1} 三木友一朗^{*1} 幕内 梨恵^{*1} 山川 雄士^{*1} 絹笠 祐介^{*2}
 金本 秀行^{*2} 上坂 克彦^{*2} 安井 博文^{*3}

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(13):2469-2473, December, 2012]

Conversion Therapy of Stage IV Gastric Cancer: Yutaka Tanizawa^{*1}, Masanori Terashima^{*1}, Masanori Tokunaga^{*1}, Etsuro Bando^{*1}, Taiichi Kawamura^{*1}, Norihiko Sugisawa^{*1}, Yuichiro Miki^{*1}, Rie Makuuchi^{*1}, Yushi Yamakawa^{*1}, Yusuke Kinugasa^{*2}, Hideyuki Kanemoto^{*2}, Katsuhiko Uesaka^{*2} and Hirofumi Yasui^{*3} (^{*1}*Division of Gastric Surgery*, ^{*2}*Division of Gastrointestinal Oncology Digestive Surgery*, and ^{*3}*Division of Gastrointestinal Oncology, Shizuoka Cancer Center*)

Summary

Aim: Patients with Stage IV gastric cancer are currently not considered operative candidates and are most often offered systemic chemotherapy. Recently, several novel regimens of combined chemotherapy have occasionally converted an initially unresectable gastric cancer to a resectable status. We evaluated the efficacy of surgical resection following the response to the primary chemotherapy for Stage IV gastric cancer. **Subjects and Methods:** The subjects were 30 advanced gastric cancer patients who were clinically diagnosed as resectable following their response to primary chemotherapy between 2002 and 2011. **Results:** Twenty patients underwent R0 resection. Two patients had a R1/2 resection, and 8 patients did not undergo surgical resection because of the presence of noncurable factors. The postoperative complication rate was high (41%), with a mortality rate of 0%. The median survival time (MST) of the patients who underwent R0 resection was 1,409 days, and the MST of the patients who could not undergo R0 resection was 783 days ($p=0.0017$). **Conclusion:** Surgical resection following the response to primary chemotherapy might be effective for patients who underwent R0 resection, although it had a high postoperative complication rate. Staging laparoscopy may be useful for the evaluation of resectability after chemotherapy. **Key words:** Conversion therapy, Chemotherapy, Gastrectomy, Gastric cancer, **Corresponding author:** Yutaka Tanizawa, Division of Gastric Surgery, Shizuoka Cancer Center, 1007 Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-8777, Japan

要旨 背景と目的: 化学療法が奏効したために治癒切除をめざし外科的介入を試みた Stage IV胃癌症例の治療成績を解析し、その意義と問題点を検討した。対象と方法: 2002年9月~2011年5月までに、化学療法後に外科 conversion を試みた30例を後方視的に検討した。結果: 化学療法施行理由は広範囲の多臓器浸潤が16例、M1 (LYM) が13例、腹膜播種が8例などであった。化学療法のレジメンは S-1+ cisplatin が22例で最も多かった。R0切除は20例(67%)に達成できたが、10例で開腹時に非治癒因子が確認され、うち8例は非切除となった。切除例の41%に術後合併症が発生したが治療関連死はなかった。R0症例の生存期間の中央値(MST)は1,409日、R1/2症例・非切除例のMSTは783日であった($p=0.0017$)。結語: 化学療法後の胃切除は、R0切除が可能な場合のみ施行するべきである。しかしR0切除率は70%に満たないため、審査腹腔鏡にて根治性を評価することが必須である。

はじめに

近年、進行再発胃癌に対する化学療法の進歩には目覚ましいものがあり、化学療法後の生存期間の中央値も1

年を超えるようになった^{1,2)}。長期生存例のなかには、化学療法が奏効した後に根治切除が可能となった症例も多く含まれている。このような治療 strategy は大腸癌肝転移などに対する治療法に準じて conversion therapy

*1 静岡県立静岡がんセンター・胃外科

*2 同 消化器外科

*3 同 消化器内科

連絡先: 〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007 静岡県立静岡がんセンター・胃外科
 谷澤 豊

表 1 化学療法施行理由

非治癒因子	
T4b	16例
M1 (LYM)	13例
M1 (PER)	8例
M1 (HEP)	2例
M1 (CY)	2例
M1 (OTH)	1例

表 2 化学療法のレジメン

レジメン	
S-1+CDDP	22例
S-1	2例
CPT-11+CDDP	2例
S-1+CDDP+TXT	1例
S-1+CPT-11	1例
S-1+L-OHP	1例
Capecitabine+CDDP+Bv	1例

CDDP: cisplatin, CPT-11: irinotecan,
TXT: docetaxel, L-OHP: oxaliplatin,
Bv: bevacizumab

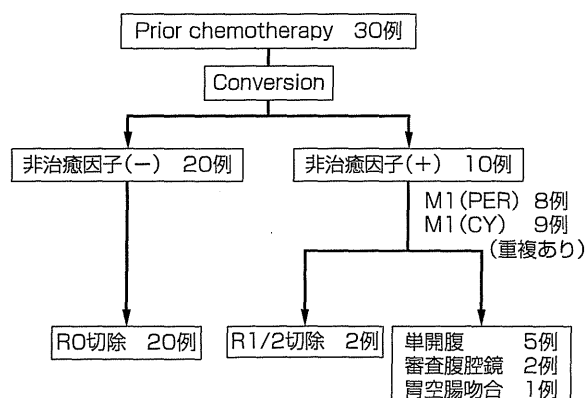


図 1 手術所見

と称されている³⁾。しかし、胃癌に対する conversion therapy に関しては多数例で検討された報告は少なく⁴⁻⁶⁾、ほとんどが少数例の報告にとどまっている。今回、当院における conversion therapy の成績を検討するとともに、これまでの報告を加えて文献的考察を行った。

I. 対象と方法

対象は2002年10月～2011年11月までに、Stage IV胃癌と診断されて外科切除の適応とはならず化学療法を施行した症例のうち、化学療法が奏効したことにより切除を試みた30例である。これらの症例について後ろ向きに解析を行った。生存期間の起点は化学療法の開始日とし、術後無再発生存期間の起点は手術日とした。化学療法の治療効果判定はRECIST ver.1.1⁷⁾、術後合併症の評価はClavien-Dindo分類⁸⁾、組織学的治療効果判定は胃癌取扱い規約⁹⁾を用いた。生存分析はKaplan-Meier法を用いて生存曲線を作成し、2群間の検定にはlog-rank testを用いた。

II. 結果

1. 患者背景と化学療法

平均年齢は61.2±9.2歳で、男性23例で女性が7例であった。初回治療時に切除不能と診断された理由は、大動脈周囲リンパ節などの遠隔リンパ節への転移13例、腹膜転移8例、肝転移2例、腹腔洗浄細胞診陽性例が2例、また他臓器への広範な浸潤を認めた症例が16例存

表 3

施行術式	
胃全摘	15例
幽門側胃切除	4例
脾頭十二指腸切除	2例
食道亜全摘+胃全摘 (右開胸開腹)	1例
リンパ節郭清範囲	
D1	1例
D2	6例
>D2	15例
合併切除臓器	
脾臓	14例
脾臓	4例
横行結腸	3例
左副腎	2例
肝臓	1例

(重複あり)

在した(表1)。化学療法は当院で施行した症例が16例で他院にて施行された症例が14例であった。化学療法前に審査腹腔鏡または試験開腹にて進行度診断がなされていた症例は9例であり、21例は画像診断のみで進行度診断が行われていた。

化学療法の治療レジメンは多岐にわたっていたが、S-1+cisplatin (SP療法)が最も多く、22例に施行されていた(表2)。RECISTによる化学療法の治療効果は、complete response (CR)は存在せず、partial response (PR)14例、stable disease (SD)1例、non-CR/non-PD13例、評価不能 (NE)が2例であった。

2. 手術

30例に対し外科的切除を試みたが、10例は開腹時に腹膜播種などの非治癒因子が存在したため、R0切除が達成できた症例は20例であった。また、R1切除とR2切除例をそれぞれ1例ずつに施行した(図1)。22例の切除例の術式は表3のとおりである。幽門側胃切除術は4例(18%)のみであり、胃全摘術が15例(68%)の他、脾頭十二指腸切除や右開胸開腹食道亜全摘+胃全摘など

表4 術後合併症 (Clavien-Dindo分類)

合併症	Grade II	Grade IIIa	Total
腹腔内膿瘍	1例	4例	6例
瘻液瘻	1例	2例	3例
縫合不全	1例	2例	3例
肺炎	2例	0例	2例
乳糜腹水	1例	0例	1例

術後合併症は9例に発生 (重複あり)

表5 組織学的治療効果判定

組織学的効果	
Grade 0	1例
Grade 1a	4例
Grade 1b	5例
Grade 2	8例
Grade 3	2例

(R0切除: 20例)

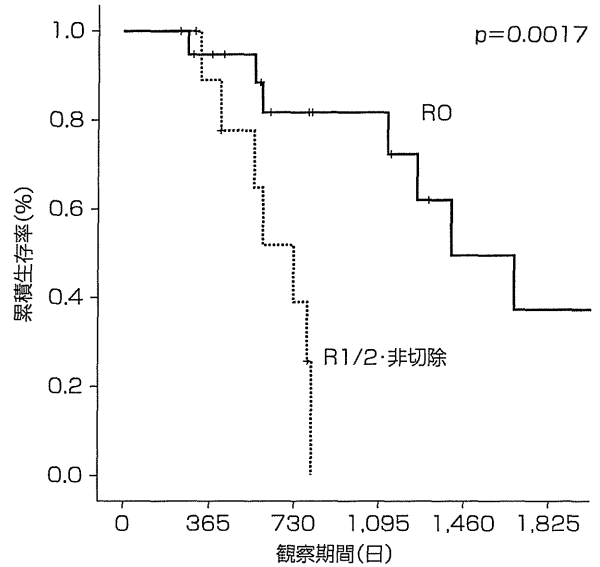


図2 生存期間 (腫瘍の遺残)

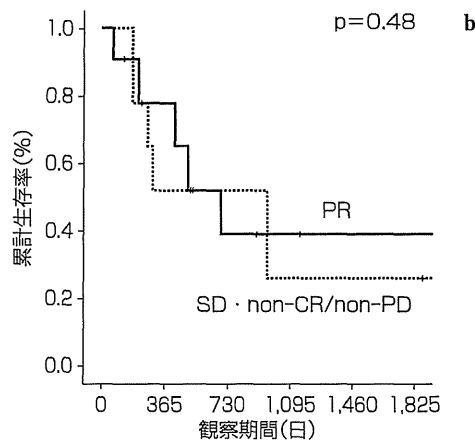
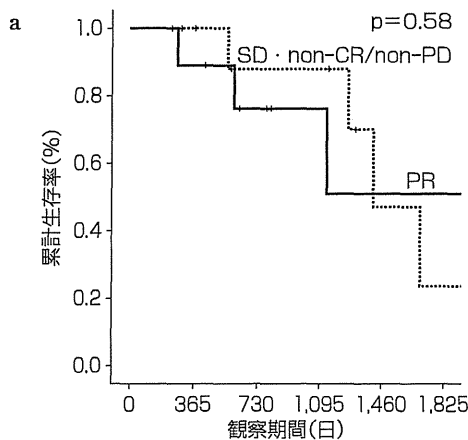


図3 生存期間 (化学療法の治療効果)

a: 生存期間。b: 無再発生存期間。

も施行されていた (表3)。リンパ節郭清は、D2を越える郭清を施行した症例が15例 (68%) 存在し、17例で他臓器合併切除が施行されていた (表3)。平均手術時間は366±138分、出血量は1,142±560gであった。術後合併症は9例 (41%) に発生し、腹腔内膿瘍が6例 (27%) で最も発生頻度が高かった (表4)。

3. 長期成績

生存期間の中央値はR0切除 (20例) では1,409日、R1/2切除・非切除 (10例) では783日であり、R0切除例で有意に生存転帰が良好であった ($p=0.0017$) (図2)。化学療法にてPRが得られた14例とSD・non-CR/non-PDであった14例では生存期間 (OS) ・無再発生存期間 (PFS) に有意な差は認めなかった (図3)。R0切除を達成した20例の切除標本による化学療法の組織学的効果判定結果を表5に示す。Grade 2以上が10例 (50%) 存在し、2例は腫瘍が完全に消失 (Grade 3) していた。

Grade 0~1bの10例とGrade 2以上の10例とでは、OSでは有意な差は認めなかったが、PFSはGrade 2以上の症例で有意に延長していた ($p=0.045$) (図4)。

III. 考 察

日本胃癌学会による全国胃がん登録データでは、発見時にStage IVと診断される症例の割合は約15%である¹⁰⁾。しかし、Stage IV胃癌のうち化学療法が奏効し切除が可能となるような症例は極めてまれであるため、多数例にてその意義を検討した報告は少ない。今回われわれは30例という比較的多数例での検討を行った。

1. 術後短期成績

自試例では、術後合併症が41%と高率に発生したが、これは化学療法による免疫能の低下している症例に、他臓器合併切除など付加する侵襲の大きい手術を施行したためと考える。Sato¹¹⁾は、Stage IV胃癌に対する化

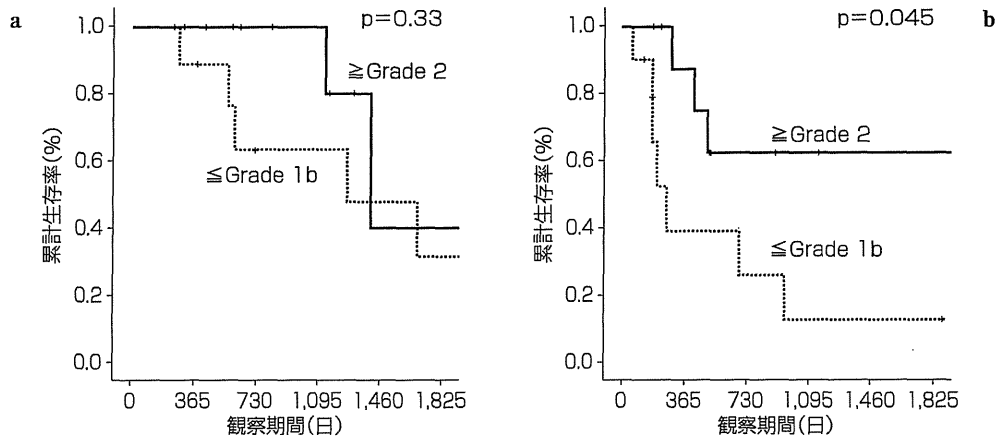


図4 生存期間（組織学的効果）
a: 生存期間。b: 無再発生存期間。

学療法後の外科切除症例では80%の症例で他臓器合併切除が必要になったことを報告している。また、信岡ら¹²⁾は conversion therapy による胃切除では、手術時間の延長と出血量の増加傾向を認め、特に二次化学療法後症例にその傾向が強いと報告している。

2. 長期成績（予後予測因子）

1) 腫瘍の遺残 (R)

これまでの報告では、外科切除後の予後予測因子としてR0切除を達成することがあげられている。対象や治療レジメンなどは報告ごとに異なるが、臨床試験としては、以下の4試験が存在する。このうち3試験にてR0切除が予後予測因子と結論付けられている。Satohら¹¹⁾は、Stage IV胃癌に対しSP療法による化学療法後に胃切除をし、その後S-1単剤による術後補助化学療法を施行するという治療計画の下で、51例のStage IV胃癌のうち26例(51%)が化学療法後にR0切除が達成され、この26例の2年生存率は73%と良好な成績であったことを報告している。また、Satoら¹³⁾は、S-1+cisplatin+docetaxelによる3剤併用療法(DCS療法)の治療効果を検証する第II相試験にて、31例の登録例のうち9例(29.0%)が切除可能となり、そのうち6例が長期生存していると報告している。pilot studyではあるが、Yamaoら¹⁴⁾は大動脈転移陽性Stage IV胃癌に対し、irinotecan+cisplatinによる化学療法後に外科的切除を試みた6例中2例にR0切除を達成し長期生存していることを報告している。一方、Inoueら¹⁵⁾は、M1(LYM)によるStage IV胃癌13例を含む局所進行胃癌27例にSP療法施行後13例(48%)にR0切除が施行し得たことを報告しているが、Stage IV胃癌に限ると、R0切除が達成できた症例は13例中4例(31%)のみであり、全例再発したと報告している。これらの前向き試験の結果から、R0を達成することが長期生存の鍵となることが示唆される

が、いくつかの後ろ向き試験でもそれを裏付ける同様の報告が存在する。三原ら⁵⁾やNakajimaら¹⁶⁾は、R1/2切除症例OSは非切除症例と差がないことを報告している。自験例ではR1/2切除を施行した2例に長期生存例は存在せず、またR0切除例はR1/2切除や非切除例に比べ有意にOSが延長していた。現時点ではR0切除を達成することがOSの唯一のsurrogate markerであるといえ、R0切除が施行できない症例には切除を行うべきではないと考える。腹膜播種の診断などは画像診断のみでは限界があり、開腹時に非治癒因子が初めて見つかることも少なくない。自験例では、30例中10例で術中に非治癒因子が発見されている。よって、無益な開腹を避けるためにも、切除前には審査腹腔鏡にてR0切除の可否を評価することが必須と考えられる。

2) 画像上の腫瘍縮小効果

田邊ら¹⁷⁾は、RECISTによる化学療法の奏効率別の生存率を比較し、SD症例には長期生存例が存在しないことを報告している。当院の症例では、PR症例とSD・non-CR/non-PD症例ではOSに有意な差を認めなかったが、SD・non-CR/non-PD症例のうちSDは1例のみであり、その1例は術後早期に再発していた。評価可能病変を有する症例ではPR以上の治療効果を認めない限り、切除は試みるべきではないと考える。

3) 組織学的な治療効果

これまでの報告では、組織学的効果による生存転帰の検討はなされていない。自験例のR0切除を達成した20例のうち、Grade3が得られた2例はいずれも無再発生存中である。Grade2/3症例(10例)とGrade0~1b症例(10例)でOSを比較すると観察期間が短いためか有意な差は認めなかったが、PFSはGrade2/3症例が有意に延長していた。組織学的抗腫瘍効果が高い症例でOSが延長する可能性があることが示唆された。

おわりに

化学療法が奏効した症例に対する外科切除への conversion は、切除不能進行胃癌症例が長期生存を得るための唯一のチャンスと考えられる。周術期の管理には慎重を要するが、審査腹腔鏡を施行し R0 切除を見込めると判断した際には、積極的に切除を試みるべきであると考ええる。

文 献

- 1) Koizumi W, Narahara H, Hara T, *et al*: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for the first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 9(3):215-221, 2008.
- 2) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, *et al*: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 10(11):1063-1069, 2009.
- 3) Power DG and Kemeny NE: Chemotherapy for the conversion of unresectable colorectal cancer liver metastases to resection. *Crit Rev Oncol Hematol* 79(3):251-264, 2011.
- 4) 埜本純哉, 田邊和照, 鈴木崇久・他: 高度進行胃癌に対する Adjuvant Surgery の有用性に関する検討. 癌と化学療法 37(2):263-266, 2010.
- 5) 三原良明, 東風 貢, 藤井雅志・他: 切除不能 stage IV 進行胃癌に対する化学療法後の手術成績. 癌の臨床 56(4):311-315, 2010.
- 6) 石神純也, 有上貴明, 内門泰斗・他: 胃癌に対する化学療法後の手術. 臨床外科 67(1):26-30, 2012.
- 7) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al*: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45(2):228-247, 2009.
- 8) Dindo D, Demartines N and Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240(2):205-213, 2004.
- 9) 日本胃癌学会/編: 胃癌取扱い規約. 第 14 版, 金原出版, 2010.
- 10) Japanese Gastric Cancer Association Registration Committee, Maruyama K, Kaminishi M, *et al*: Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. *Gastric Cancer* 9(2):51-66, 2006.
- 11) Satoh S, Okabe H, Teramukai S, *et al*: Phase II trial of combined treatment consisting of preoperative S-1 plus cisplatin followed by gastrectomy and postoperative S-1 for stage IV gastric cancer. *Gastric Cancer* 15(1):61-69, 2012.
- 12) 信岡隆幸, 原田敬介, 及能大輔・他: Stage IV 胃癌に対する積極的化学療法後の胃切除の安全性. 消化器外科 34(5):559-567, 2011.
- 13) Sato Y, Takayama T, Sagawa T, *et al*: Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 66(4):721-728, 2010.
- 14) Yamao T, Ohta K, Ohyama S, *et al*: A preliminary study of preoperative chemotherapy combining irinotecan and cisplatin in patients with gastric cancer with unresectable para-aortic lymph node metastases. *Jpn J Clin Oncol* 34(5):255-261, 2004.
- 15) Inoue K, Nakane Y, Kogire M, *et al*: Phase II trial of preoperative S-1 plus cisplatin followed by surgery for initially unresectable locally advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 38(2):143-149, 2012.
- 16) Nakajima T, Ota K, Ishihara S, *et al*: Combined intensive chemotherapy and radical surgery for incurable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 4(3):203-208, 1997.
- 17) 田邊和照, 鈴木崇久, 徳本憲昭・他: Stage IV 胃癌に対する adjuvant surgery の有用性の検討. 癌の臨床 56(4):317-320, 2010.

進行胃癌治療の最前線

6. 胃癌肝転移に対する治療戦略

名古屋大学消化器外科

小寺 泰弘

キーワード 胃癌, 転移性肝癌, 肝切除, 化学療法, radiofrequency ablation (RFA)

I. 内容要旨

胃癌肝転移の標準治療は化学療法である。その他の治療法については、エビデンスレベルが高いデータが存在しないため、ガイドライン本文に特段の記載はなされていない。しかし、肝切除術, radiofrequency ablation (RFA), 肝動注などの局所療法により長期生存ないしは治癒が得られる場合もあり、症例を選んで積極的な局所療法を行う意義は否定できない。本稿では、現在入手可能な情報をもとに、局所療法の適応や実施のタイミングについて考察した。

II. はじめに

癌には主にリンパ行性, 播種性, 血行性の3つの転移ルートがあると考えられているが, 胃癌はそのいずれのルートからも転移をきたすことで知られ, 悪性度の高い癌と考えられる。胃の血流の大部分が門脈にドレナージされるという解剖学的事情のため, 血行性転移の代表格は肝転移である (anatomical-mechanical hypothesis)¹⁾が, 肝をすり抜けて骨, 脳, 肺, 皮膚などに転移するケースもある。つまり, 転移先の臓器の微小環境に相性の良い癌細胞が選択的に着床して転移が成立する可能性もあるわけで (seed and soil hypothesis)¹⁾, 乳癌では骨転移する癌細胞や肺転移する癌細胞に特異的な遺伝子プロファイルなども見出されている²⁾³⁾。一方, 肝転移をきたして死亡した大腸癌症例を剖検すると, 癌死しているにもかかわらず肝のみに癌がみられることがある (liver-only disease)。肝切除をはじめとする局所療法が積極的に行われるゆ

えんであるが, このようなことは肝外転移をきたしがちな胃癌では稀である。Heterogeneityの高い癌であるだけに, 胃癌の原発巣には異なった性格を持つ何種類もの癌細胞が混在しているものと推測される。ゆえに, 転移巣に対する肝切除術は大腸癌ほど広く施行されてこなかった。

胃癌治療ガイドラインのアルゴリズムには, Stage IV胃癌の治療方針として化学療法, 放射線療法, 緩和手術, 支持療法が列記されており⁴⁾, これにのっとれば, 肝転移を有する胃癌に対してリンパ節郭清を伴う胃切除術と肝切除術, すなわち, 根治を目的とした手術をおこなうことは, 標準治療とは言えない。肝転移に対する放射線療法も一般的とは言えないので, 現段階では, 胃癌肝転移に対する標準治療は化学療法である。例外として, 同時性肝転移で, 原発巣に伴う出血や狭窄症状がある場合には, 緩和手術の適応となるが, この場合にも郭清にこだわらない原発巣の切除かバイパス術を行い, 肝切除などは行わずになるべく早期に化学療法を開始するのが標準治療と考えられる。

III. 手術療法

しかし, 肝転移は時に単発で, あるいは片葉に偏って, 肉眼レベルでの完全切除は可能な形で診断されることがある。外科医としては, 切除が十分に可能な肝転移巣以外に非治癒因子を認めない胃癌症例を, ガイドライン通りに速やかに腫瘍内科医に委ねてしまうことには抵抗を感じることもあろう。胃癌学会ガイドライン作成委員会では, Stage別の治療アルゴリズムに対する補足として, Stage IVであっても例外的に根

TREATMENT STRATEGY FOR LIVER METASTASIS FROM GASTRIC CANCER

Yasuhiro Kodera

Department of Gastroenterological Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

治切除を考慮してもよい症例群をいくつか抽出して、これらに対して現存するエビデンスやコンセンサスをもとにコメントを付記する作業を進めているところであり、切除可能な肝転移例もそのひとつとなっている。残念ながら、胃癌肝転移に特化した前向き臨床試験の報告はなく、各施設で様々な基準のもとで肝切除、RFA、肝動注などの局所療法が行われているものと思われる。このうちもっとも論文報告の件数が多い治療法は肝切除術であるが^{5)~10)}、いずれの報告も長期間にわたって集積された比較的少数例の検討が後方視的になされているものであり、集積期間中に化学療法の内容や位置づけも変化しており、動注、RFAなどの局所療法もさまざまな形で併用されている。こうした報告では、エビデンスレベルは低いものの、10~40%程度の5年生存率が得られており、手術を含む集学的治療で根治可能な症例が存在する点は無視できない事実である。

切除の適応としては、他の非治癒因子がないことが前提となり、これに加えて比較的転移個数が少なかったり腫瘍径が小さい症例が選択されてきた。切除に至る頻度については、もっとも症例数の多い国立がんセンター中央病院⁵⁾や癌研有明病院⁶⁾の報告によれば、全肝転移例のうちの20%程度であった。しかし、これらは外科初診例および根治術後の再発例をもとにした解析であると推察されるが、腫瘍内科を擁する施設では肝転移例の大部分は外科を受診しないと考えられる。従って、一般病院で胃癌肝転移が根治切除可能と判断される頻度はさらに低いと推測される。Yonsei大学の集計では、病院を受診した胃癌10,259例のうち1,013例9.9%に同時性、または異時性の肝転移がみられ、これら肝転移例の41例4%が肝切除を受け、根治的な切除に至ったのは僅か22例2.2%であった¹¹⁾。こちらの方が現実的な数字と思われる。すなわち、肝切除はある確率で治癒をもたらす有用な治療法であるが、その適応となるのは肝転移例全体のうちの握りと考えるのが妥当である。

予後因子としては、転移個数(特に単発であるか否か)、腫瘍径、断端からの距離などのほかに、同時性か異時性か、原発巣の漿膜浸潤の有無、リンパ節転移程度なども報告されている^{5)~10)}。最大でも40例程度の報告における解析なので、多変量解析で残る予後因子も報告によってまちまちであるが、このうち「単発」という因子は比較的多くの報告で有意とされている。近年の画像診断の進歩は目覚しく、現在の造影MRI、

造影超音波検査、PETを含む最良の画像診断法で単発と診断された症例であれば、さらに良好な成績が期待できる可能性がある。肝切除術式としては、解剖学的切除を推奨する報告もある⁸⁾が、いずれの報告を見ても信頼性の高い比較を行うほど症例数が潤沢ではないので、ここではこれ以上の言及を避けておく。

RFAにおいては根治的に焼灼可能な範囲に限界があるため、適応上、腫瘍径や大血管との距離などが問題となる。局所療法として一定の根治性を有すると考えられる¹²⁾¹³⁾が、転移個数が多く、肝切除の適応とならない場合に実施されがちなことから、適応症例は最初から残肝再発のリスクが極めて高いことになり、RFA単独での治療効果には自ずから限界がある。全身化学療法¹²⁾や肝動注療法¹⁴⁾とRFAの併用が有用との報告があるが、少数例での検討であり、標準治療である全身化学療法のみによる治療成績との比較は不可能である。

IV. 化学療法

肝転移に特化した化学療法は存在しない。進行・再発胃癌と考えれば、ガイドライン(およびその速報)によれば、HER2陰性なら進行・再発胃癌に対する標準治療はS-1とシスプラチンの併用療法¹⁵⁾となり、HER2陽性ならカペシタビン、シスプラチン、trastuzumabの併用¹⁶⁾となる。腎機能等の問題でシスプラチンを使用できない症例にはS-1とドセタキセルの併用療法¹⁷⁾も考慮できよう。ただし、S-1はシスプラチンないしはドセタキセルと併用することにより高い腫瘍縮小効果を示すが、サブグループ解析を行うと、肝転移のような測定可能病変を有する症例においてはS-1単剤を大きく上回る全生存期間につながっていない。したがって、肝転移巣が画像上消失したり縮小したりして、原発巣の切除(conversion surgery)につながるようなことでもない限り、併用療法の利点は生かしきれないという考え方もありうる。もちろん、肝転移症例に対するconversion surgeryの有用性を示すデータは現時点では存在しないので、ここでconversion surgeryにもちこむことを化学療法の目標と考えるには大きな論理の飛躍があるが、もし、積極的にconversion surgeryを狙うのであれば、奏効率が高い3剤併用レジメン¹⁸⁾も考慮に値する。3剤併用レジメンは、全身状態は良好だが腫瘍量が多く、一次治療が効かなければ後がないような症例にも考慮しうる治療法と考えられる。二次治療を行うエビデンスも進行・再発胃

癌全般としては生まれつつあり、イリノテカンなどは有用な選択肢と考える（ただし、ここに引用する論文におけるイリノテカンの用量は日本人を対象としたものではない¹⁹⁾。

過去には動注化学療法がおこなわれた時期があり、肝外病変のない異時性転移例であれば考慮に値する。ただし、リザーバーの閉塞を防止する工夫（固有肝動脈にカテーテルの先端を挿入すると血栓で閉塞しやすい為、カテーテルを胃十二指腸動脈に向かって挿入、固定し、固有肝動脈の分岐点付近に側孔をあけ、ここから薬液が肝動脈に流れるようにする方法が報告されている）、固有肝動脈からの血流が還流しない区域を栄養する動脈を可及的に塞栓する、右胃動脈を塞栓する²⁰⁾などの措置が適切になされないと、理論通りに奏効しない場合が少なくない。すなわち、interventional radiology の技術と経験が問われる投与方法である。数少ない第II相試験を見ると、旧世代の抗癌剤でも奏効率は50%を超え、奏効例の死因は肝外病変の悪化であり、局所コントロールには優れている可能性がある²¹⁾。しかし、肝の局所コントロールのみでは全生存期間の延長に寄与しにくいのが胃癌肝転移の特徴とも言えよう。

V. 術前補助化学療法

たとえば、腹膜転移に対して化学療法が奏効し、結果としてconversion surgeryをおこなったとすれば、大多数の外科医が実施する術式はリンパ節郭清を伴う胃切除術であり、total peritonectomyを同時に行うことは少ないと思われる。すなわち、conversion surgeryにおいては、切除不能の原因となった転移巣は特段に有効な薬物療法で治癒したものとして、原発巣を取りに行くことになる。一方、術前補助化学療法では当初から腫瘍の根治切除自体は可能と判断される癌が対象であり、その目的は腫瘍の縮小（さらに余裕をもって切除するため、あるいは他臓器の合併切除を免れるため）、および、想定される微小転移に対して早期に、しかも術後には実施困難な強力な併用療法を行い、殲滅させる点にある。そして、例えば大動脈周リンパ節を有する胃癌に対して術前補助化学療法を行った場合、その後の手術では大動脈周囲リンパ節を郭清することになる²²⁾。すなわち、術前補助化学療法後の根治手術においては、肉眼的に癌があった部位は取りきるのである。両葉にまたがる多発肝転移を有する胃癌に対して化学療法を半年にわたって行ったところ、

大部分の転移巣は消失するか痕跡程度になったが、1カ所だけ遺残したとしよう。これに対して肝部分切除術と胃切除術を行えば、これはconversion surgeryである。しかし、そのままでも切除可能と判断される肝転移を有する胃癌に対して2コースの化学療法を行い、その間にnew lesionの出現がないことを確認し、肝切除術と胃切除術で当初診断されていた癌をすべて切除した場合、これは術前補助化学療法+根治切除に他ならない。Stage II, III胃癌の術後補助化学療法の臨床試験(ACTS-GC)における手術単独群と化学療法群での再発形式のデータをみる限り、血行性転移再発を抑えるのにティーエスワン単剤では物足りないと思われ、推察される。従って、肝切除を敢行する場合、その後で多剤併用による補助化学療法を追加するのが困難であれば、術前補助化学療法も考慮に値すると思われる。

VI. おわりに

胃癌肝転移は基本的には化学療法で治療すべき疾患である。しかし、適切に選択された症例においては、肝切除により長期生存、ないしは治癒が得られる場合がある。この場合でも、高率に併存すると想定される微小転移に対する化学療法の追加は必要と思われる。そこで、画像上切除可能と判断される肝転移に対しても、多剤併用の強力な化学療法と肝切除術を組み合わせるとして、手術をどのタイミングで行うのが今後の検討課題と考える。

文 献

- 1) Langley RR, Fidler IJ: The seed and soil hypothesis revisited—The role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer*, 128: 2527-2535, 2011.
- 2) Minn A, Gupta G, Siegel P, et al.: Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature*, 436: 518-524, 2005.
- 3) Minn A, Kang Y, Serganova I, et al.: Distinct organ-specific metastatic potential of individual breast cancer cells and primary tumors. *J Clin Invest*, 113: 44-55, 2005.
- 4) 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン第3版。金原出版，2010。
- 5) Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, et al.: Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer. *J Surg Oncol*, 95: 534-539, 2007.
- 6) Koga R, Yamamoto J, Ohyama S, et al.: Liver resection for metastatic gastric cancer: Experience with 42 patients including eight long-term survi-

6. 胃癌肝転移に対する治療戦略

- vors. *Jpn J Clin Oncol*, 37 : 836-842, 2007.
- 7) Okano K, Meba T, Ishimura K, et al. : Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg*, 235 : 86-91, 2002.
 - 8) Ambiru S, Miyzaki M, Ito H, et al. : Benefits and limits of hepatic resection for gastric metastases. *Am J Surg*, 181 : 249-283, 2001.
 - 9) Shirabe K, Shimada M, Matsumata T, et al. : Analysis of the prognostic factors for liver metastasis of gastric cancer after hepatic resection : A multi-institutional study of the indication for resection. *Hepatogastroenterol*, 50 : 1560-1563, 2003.
 - 10) Tsujimoto H, Ichikura T, Ono S, et al. : Outcomes for patients following hepatic resection of metastatic tumors from gastric cancer. *Hepatol Int*, 4 : 406-413, 2010.
 - 11) Cheon S, Rha S, Jeung H, et al. : Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 dissection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases. *Ann Oncol*, 19 : 1146-1153, 2008.
 - 12) Hwang S, Yang D, Kim C : Prognostic factors for survival in patients with hepatic recurrence after curative resection of gastric cancer. *World J Surg*, 33 : 1468-1472, 2009.
 - 13) Kim H, Hwang S, Hong H, et al. : Radiofrequency ablation for metachronous hepatic metastasis from gastric cancer. *Surg Laparosc Percutan Tech*, 19 : 208-212, 2009.
 - 14) Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, et al. : Prospective study of arterial infusion chemotherapy followed by radiofrequency ablation for the treatment of liver metastasis of gastric cancer. *J Vasc Interv Radiol*, 16 : 1747-1751, 2005.
 - 15) 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.
 - 16) Bang Y, 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, randomized controlled trial. *Lancet*, 376 : 687-697, 2010.
 - 17) Yoshida K, Ninomiya M, Kakakura 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.
 - 18) Koizumi W, Nakayama N, Tanabe S, et al. : A multicenter phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 in patients with unresectable or recurrent gastric cancer (KDOG 0601). *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, in press.
 - 19) Thuss-Patience P, Kretzschmar A, Bichev D, et al. : Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer- A randomized phase III study of the AIO. *Eur J Cancer*, 2011, in press.
 - 20) Inaba Y, Arai Y, Matsueda K, et al. : Right gastric artery embolization to prevent acute gastric mucosal lesions in patients undergoing repeat hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol*, 12 : 957-963, 2001.
 - 21) Kumada T, Arai Y, Itoh K, et al. : Phase II study of combined administration of 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin-C by hepatic artery infusion in patients with liver metastases of gastric cancer. *Oncology*, 57 : 216-223, 1999.
 - 22) Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, et al. : Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br J Surg*, 96 : 1015-1022, 2009.

利益相反

研究費：中外製薬

TREATMENT STRATEGY FOR LIVER METASTASIS FROM GASTRIC CANCER

Yasuhiro Kodera

Department of Gastroenterological Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

Chemotherapy is the standard of care for gastric cancer patients with liver metastasis. Due to the paucity of hard evidence, other treatment modalities are not mentioned in the Japanese treatment guidelines for gastric cancer. However, some case series suggest that carefully selected patients may benefit from local treatment such as hepatectomy, radiofrequency ablation, and hepatic arterial infusion. The indications for local treatment and optimal method to combine it with systemic chemotherapy are discussed based on the information currently available.

フッ化ピリミジン (Fluorouracil, S-1, Capecitabine) について

平島 詳典 白尾 国昭*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(11):1603-1607, November, 2012]

Predicting Drug Efficacy—Fluorinated Pyrimidines (Fluorouracil, S-1 and Capecitabine): Yoshinori Hirashima and Kuniaki Shirao (Dept. of Medical Oncology, Oita University Faculty of Medicine)

Summary

The elucidation in recent years of intracellular signaling mechanisms related to cancer cell growth has been accompanied by increases in both drug development and biomarker research. While treatment strategies using biomarkers have been established and put to clinical use for various types of cancers and medications, most are limited to drugs targeting specific molecules, and none have been established for traditional cytotoxic drugs. For fluoropyrimidines, the standard drugs used in chemotherapy for gastrointestinal cancer, biomarker research has been conducted on targets such as thymidylate synthase (TS), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), and thymidine phosphorylase (TP). The results of research on these targets have recently been reported, albeit retrospectively, in a number of additional studies and large-scale clinical trials. While some studies suggested that there is future potential for these targets, in general, it appears that there are insufficient data for their clinical application as biomarkers at present. Given the advances made toward the realization of personalized medicine, the discovery of biomarkers for fluoropyrimidines is of great importance and warrants further study. **Key words:** Fluorinated pyrimidine, Biomarker, Thymidylate synthase, Dihydropyrimidine dehydrogenase, Thymidine phosphorylase, **Corresponding author:** Yoshinori Hirashima, Department of Medical Oncology, Oita University Faculty of Medicine, 1-1 Idaigaoka, Hasamamachi, Yufu, Oita 879-5593, Japan

要旨 近年、癌の細胞増殖に関する細胞内シグナル伝達機構が明らかになるにつれ、薬剤の開発と同時にバイオマーカーの研究が盛んに行われるようになった。実際に様々な癌または薬剤においてバイオマーカーを用いた治療戦略が確立し、臨床応用されているが、これらのほとんどは特定の分子標的治療薬に限られており、従来の細胞傷害性薬剤においては未だ確立したものがないのが現状である。消化器癌の代表的治療薬であるフッ化ピリミジン系抗癌剤に関しては、以前よりバイオマーカー研究として thymidylate synthase (TS), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), thymidine phosphorylase (TP) などの検討が行われてきた。最近、これらの研究成果をレトロスペクティブではあるが大規模臨床試験の付随研究で確認した成績がいくつか報告された。その結果、今後の方向性を示唆する報告もみられはしたが、現段階では臨床的に応用可能なバイオマーカーと認定するには未だ不十分というのが結論ではないかと思われる。個別化医療が現実化しつつあるなかで、フッ化ピリミジン系抗癌剤のバイオマーカーを見いだすことは重要なことであり、今後のさらなる研究成果が期待されることである。

はじめに

バイオマーカーとは「悪性腫瘍における治療的介入がない場合の生物学的、病理学的自然経過の指標、もしくは治療的介入に対する薬理学的応答の指標として、客観的に測定される特性」と定義される¹⁾。通常前者は予後因子 (prognostic biomarker)、後者は治療薬の効果予測因子として臨床に応用される (predictive biomarker)。

これまでに非小細胞肺癌における *EGFR* 遺伝子²⁾ や *EML4-ALK* 遺伝子³⁾、乳癌・胃癌における *HER2* 遺伝子⁴⁾、大腸癌における *KRAS* 遺伝子⁵⁾、消化管間質腫瘍における *c-kit* 遺伝子⁶⁾、黒色腫における *BRAF* 遺伝子⁷⁾ などが、主に効果予測因子として治療法決定に際して臨床応用されている。しかしながらこれらバイオマーカーのほとんどは特定の分子標的治療薬に限られており、従来の細胞傷害性薬剤においては肺癌のペメトレキセドな

* 大分大学医学部・腫瘍内科学講座

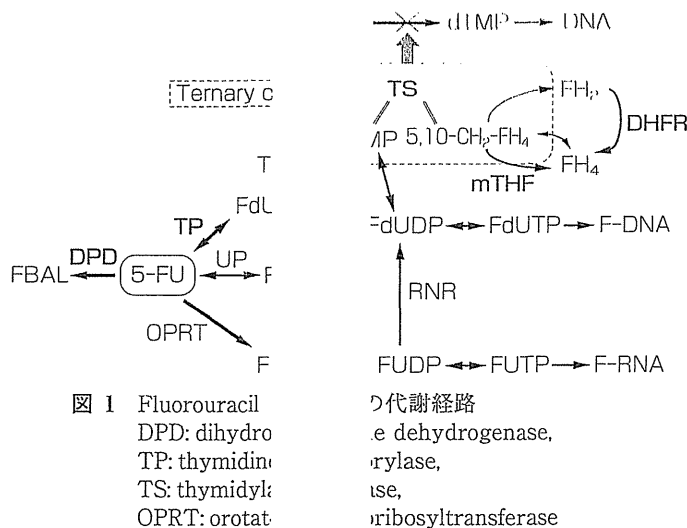


図 1 Fluorouracil
DPD: dihydro
TP: thymidinyl
TS: thymidyl
OPRT: orotidyl

代謝経路
e dehydrogenase,
rylase,
ase,
ribosyltransferase

ど特殊なものを除いて存在していないのが現状であり、消化器癌の代表的治療薬であるフッ化ピリミジン系薬剤についても同様未だ日常臨床に応用されるバイオマーカは存在しないが、本稿ではいくつかの報告を概観しながらその現状について考察を加える。

I. Fluorouracil

fluorouracil はラットの肝細胞癌にて uracil の取り込みが亢進しているという知見を基に、Duschinsky によって開発されたフッ化ピリミジン系の代謝拮抗薬⁸⁾。

fluorouracil は nucleotide transporter により能動的細胞内に転入した後、その多くが分解酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) により分解され不活性化され α -fluor- β -alanine (FBAL) として尿中に排泄される。一方で分解を受けなかった fluorouracil と同じピリミジン代謝経路でリン酸化され同位体を受け活性化される。図 1 に fluorouracil の代謝経路を示す。fluorouracil は thymidine phosphorylase (TP) を介した DNA 合成障害, orotate phosphoribosyltransferase (OPRT) を介した RNA 機能障害により抗腫瘍効果を来すとされる。具体的には TP により fluorouracil は fluorodeoxyuridine-5'-monophosphate (FdUMP) 代謝され, thymidylate synthase (TS) および還元型酸補酵素の 5, 10-methylene tetrahydrofolate (mTHF) と強固な三元共有結合複合体 (ternary complex) を形成する。その結果 deoxyuridine monophosphate (dUMP) から thymidine 5'-monophosphate (TMP) への変換抑制されることで DNA 合成障害を来す。また一方 OPRT により 5-fluorouridine monophosphate (FUMP) を経て細胞内の RNA に取り込まれることで RNA 機能障害を起こす。

静脈投与された fluorouracil はその約 80% が肝臓の DPD により即時に分解されるが⁹⁾, これが後に述べる S-1 と capecitabine の創薬コンセプトとなっている。

以上の代謝経路を基に fluorouracil のバイオマーカーとして、主に DPD や TS が詳細に検討されている。

II. S-1

S-1 は fluorouracil のプロドラッグである tegafur (FT) に gimeracil (5-chloro-2,4-dihydroxypyridine: CDHP) と oteracil potassium (Oxo) をモジュレータとして 1:0.4:1 のモル比で配合したフッ化ピリミジン系経口剤である。本剤中の FT は主として肝臓の P450 により徐々に fluorouracil に変換されるが, fluorouracil の項で述べたように変換された fluorouracil は肝の DPD によって分解を受け、不活性化される。しかし、配合された CDHP が fluorouracil の分解酵素である DPD を強力に阻害することで血中および組織内の fluorouracil を高濃度に長時間持続させることを可能にする。一方で Oxo は消化管粘膜において fluorouracil のリン酸化酵素である OPRT を拮抗的に阻害する作用をもち、下痢などの消化管毒性を軽減させる。以上 S-1 は DPD を阻害することで fluorouracil の癌組織内濃度を長時間高く保つことによって、より高い抗腫瘍効果を期待した薬剤といえる。バイオマーカーとして S-1 も fluorouracil と同様、DPD や TS が検討されている。

III. Capecitabine

capecitabine は fluorouracil のプロドラッグである 5'-deoxy-5-fluorouridine (doxifluridine: 5'-DFUR) にさらなる腫瘍選択性をもたせることにより抗腫瘍効果を高め、消化器毒性や骨髄毒性を軽減させた薬剤である。capecitabine は消化管から吸収された後、肝臓におい

て carboxyl esterase (CE) により 5'-DFCR に変換され、その後肝臓および腫瘍組織で活性の高い cytidine deaminase (CyD) により 5'-DFUR に変換される。腫瘍組織内で 5'-DFUR はさらに TP によって fluorouracil に変換されることにより抗腫瘍効果を来す。なお CyD による 5'-DFUR への変換は腸管内では起こらず、また CyD は骨髄で発現が低いため、腸管毒性や骨髄毒性は低く抑えられる。以上 capecitabine は TP を介して選択的に腫瘍組織内で fluorouracil を生成し、抗腫瘍効果を発揮する薬剤である。本剤のマーカーとしては TP との関係が数多く報告されている。

IV. フッ化ピリミジン系薬剤において 治療効果予測は可能か

前述のように各フッ化ピリミジン系薬剤の作用機序から、薬剤の抗腫瘍効果に影響を及ぼす重要な代謝関連酵素として、TS, DPD, TP などの基礎的・臨床的研究が数多く行われてきた。特に TS の腫瘍組織内発現量はフッ化ピリミジン系薬剤の効果を規定しており、TS が高発現の腫瘍では fluorouracil に抵抗性であることが報告されている¹⁰⁻¹³⁾。同様に腫瘍組織内における DPD の発現量は fluorouracil に対する感受性と負の相関を示す報告が多数を占める¹⁴⁻¹⁸⁾。また TP に関しては、腫瘍組織中の TP 発現量と capecitabine の感受性と相関が報告されている¹⁹⁻²²⁾。

さらに近年になると大規模臨床試験におけるバイオマーカー解析の結果が報告されるようになった。Sasako らは stage II/III 胃癌を対象とした術後化学療法としての S-1 の有用性を検証した無作為化第 III 相試験の付随研究として、腫瘍細胞内の TS および DPD 遺伝子の発現が測定可能であった 829 例について、各酵素の遺伝子発現量と生存期間との関連をレトロスペクティブに検討した。その結果、S-1 投与群において TS および DPD の発現が高い患者群は低い患者群に比較して有意に生存期間の延長を認めた (TS 高発現群; HR: 0.521, 95% CI: 0.319-0.850, DPD 高発現群; HR: 0.616, 95% CI: 0.416-0.914) こと²³⁾を報告した。また、進行胃癌に対する first-line として CPT-11+CDDP, S-1, fluorouracil を比較した無作為化第 III 相試験 (JCOG9912 試験) においても、バイオマーカーの付随研究が行われた。Yamada らは腫瘍内の TS, DPD および excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) の遺伝子解析が可能であった 365 人について、各酵素の mRNA 発現量と治療効果との関連をレトロスペクティブに検討した。その結果、TS 高発現例 (HR: 1.99), DPD 高発現例 (HR: 2.05), ERCC1 高発現例 (HR: 2.26) では、fluorouracil 群に比べ

て S-1 群で progression-free survival (PFS) が良好であり、DPD 低発現例では S-1 群よりも CPT-11+CDDP 群で PFS が良好であった (HR: 0.57, 95% CI: 0.32-1.01) が、DPD 高発現例ではそのような傾向はみられなかった (HR: 1.24, 95% CI: 0.76-2.04)²⁴⁾と報告している。さらに capecitabine に関しては、第 II 相試験ではあるが比較的規模の大きい臨床試験で治療効果と TP との関連性を検討した報告がある¹⁹⁻²²⁾。Meropol らは切除不能大腸癌に対する capecitabine+CPT-11 療法の第 II 相試験として腫瘍細胞の TP, DPD, TS の発現を治療効果との関連を報告した。登録患者 67 人中、免疫組織学的に検討が可能であった 58 例において TP 陽性群は、TP 陰性群に比較して生存期間中央値が有意に長く (原発巣: TP 陽性 vs TP 陰性=28.2 か月 vs 14.9 か月, $p=0.045$, 転移巣: 26.6 か月 vs 9.8 か月, $p=0.001$), capecitabine を含む併用療法における TP による効果予測の可能性について論じている。

また、TS の発現量に影響を及ぼす TS 遺伝子多型と fluorouracil の効果および毒性との関連性も報告されている。Horie らは TS 発現量において TS 遺伝子上のエンハンサー領域に存在する 28 塩基対の繰り返し配列の回数により規定され、3 回 (3R) のほうが 2 回 (2R) より TS の発現が高く、fluorouracil の薬効を落とすと報告した²⁵⁾。これら遺伝子多型と fluorouracil の薬効に関していくつか同様の報告があるが²⁶⁻²⁸⁾、一方で fluorouracil の毒性においては 2R のほうが強い傾向にあり、Schwab らは fluorouracil による治療を受けた 683 人の前向き観察研究において TS 遺伝子型が 2R/2R であった患者群では grade 3 以上の下痢の発生頻度が高いと報告している²⁹⁾。

以上のような報告は腫瘍内の TS, DPD, TP の発現がフッ化ピリミジン系薬剤の効果を予測するバイオマーカーになり得る可能性を示唆するものである。しかしながら、これらの検討はすべて基礎研究およびレトロスペクティブなデータの解析によるものであり、なかには相反する結果を示した報告もあることに留意しなければならない。また本稿では紹介できなかった他の酵素や遺伝子、新しい方法論での研究なども進んでおり、その結果が待たれるところである。

おわりに

抗 EGFR 製剤をはじめとする癌分子標的治療薬とバイオマーカー研究の連携は、これまで以上にバイオマーカーの重要性を知らしめるものとなった。しかしながら現在判明しているバイオマーカーのほとんどは分子標的治療薬に関するものであり、細胞傷害性薬剤においては

未だ日常診療において応用可能なものはないのが現状である。個別化治療の流れから、消化器癌の key drug であるフッ化ピリミジン系薬剤の薬効を予測するバイオマーカーの開発は必須であり、今後のさらなる検討が期待される。

文 献

- 1) Biomarkers Definitions Working Group: Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69(3): 89-95, 2001.
- 2) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al*: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350(21): 2129-2139, 2004.
- 3) Soda M, Choi YL, Enomoto M, *et al*: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448(7153): 561-566, 2007.
- 4) Yamamoto T, Ikawa S, Akiyama T, *et al*: Similarity of protein encoded by the human c-erb-B-2 gene to epidermal growth factor receptor. *Nature* 319(6050): 230-234, 1986.
- 5) Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, *et al*: KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 66(8): 3992-3995, 2006.
- 6) Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, *et al*: STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 20(36): 5054-5058, 2001.
- 7) Bollag G, Hirth P, Tsai J, *et al*: Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature* 467(7315): 596-599, 2010.
- 8) Duschinsky R, Plevin E and Heidelberger C: The synthesis of 5-fluoropyrimidines. *J Am Chem Soc* 79(16): 4559-4560, 1957.
- 9) Diasio RB and Harris BE: Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet* 16(4): 215-237, 1989.
- 10) Lenz HJ, Leichman CG, Danenberg KD, *et al*: Thymidylate synthase mRNA level in adenocarcinoma of the stomach: a predictor for primary tumor response and overall survival. *J Clin Oncol* 14(1): 176-182, 1996.
- 11) Johnston PG, Lenz HJ, Leichman CG, *et al*: Thymidylate synthase gene and protein expression correlate and are associated with response to 5-fluorouracil in human colorectal and gastric tumors. *Cancer Res* 55(7): 1407-1412, 1995.
- 12) Leichman L, Lenz HJ, Leichman CG, *et al*: Quantitation of intratumoral thymidylate synthase expression predicts for resistance to protracted infusion of 5-fluorouracil and weekly leucovorin in disseminated colorectal cancers: preliminary report from an ongoing trial. *Eur J Cancer* 31A(7-8): 1306-1310, 1995.
- 13) Leichman CG, Lenz HJ, Leichman L, *et al*: Quantitation of intratumoral thymidylate synthase expression predicts for disseminated colorectal cancer response and resistance to protracted-infusion fluorouracil and weekly leucovorin. *J Clin Oncol* 15(10): 3223-3229, 1997.
- 14) Beck A, Etienne MC, Chéradame S, *et al*: A role for dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase in tumour sensitivity to fluorouracil. *Eur J Cancer* 30A(10): 1517-1522, 1994.
- 15) Etienne MC, Chéradame S, Fischel JL, *et al*: Response to fluorouracil therapy in cancer patients: the role of tumoral dihydropyrimidine dehydrogenase activity. *J Clin Oncol* 13(7): 1663-1670, 1995.
- 16) Ishikawa Y, Kubota T, Otani Y, *et al*: Dihydropyrimidine dehydrogenase activity and messenger RNA level may be related to the antitumor effect of 5-fluorouracil on human tumor xenografts in nude mice. *Clin Cancer Res* 5(4): 883-889, 1999.
- 17) Kirihara Y, Yamamoto W, Toge T, *et al*: Dihydropyrimidine dehydrogenase, multidrug resistance-associated protein, and thymidylate synthase gene expression levels can predict 5-fluorouracil resistance in human gastrointestinal cancer cells. *Int J Oncol* 14(3): 551-556, 1999.
- 18) Soong R, Shah N, Salto-Tellez M, *et al*: Prognostic significance of thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase protein expression in colorectal cancer patients treated with or without 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Ann Oncol* 19(5): 915-919, 2008.
- 19) Meropol NJ, Gold PJ, Diasio RB, *et al*: Thymidine phosphorylase expression is associated with response to capecitabine plus irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 24(25): 4069-4077, 2006.
- 20) Chiorean EG, Sanghani S, Schiel MA, *et al*: Phase II and gene expression analysis trial of neoadjuvant capecitabine plus irinotecan followed by capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Hoosier Oncology Group GI03-53. *Cancer Chemother Pharmacol* 70(1): 25-32, 2012.
- 21) Lee S, Park YH, Kim KH, *et al*: Thymidine synthase, thymidine phosphorylase, and excision repair cross-complementation group 1 expression as predictive markers of capecitabine plus cisplatin chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 103(6): 845-851, 2010.
- 22) Unger KR, Romney DA, Koc M, *et al*: Preoperative chemoradiation for rectal cancer using capecitabine and celecoxib correlated with post treatment assessment of thymidylate synthase and thymidine phosphorylase expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80(5): 1377-1382, 2011.
- 23) Sasako M, Terashima M, Ichikawa W, *et al*: Impact of the gene expressions of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase on survival in patients enrolled in the ACTS-GC study. *J Clin Oncol* 30(4s): abstr 52, 2012.
- 24) Yamada Y, Yamamoto S, Ohtsu A, *et al*: Impact of dihydropyrimidine dehydrogenase status of biopsy specimens on efficacy of irinotecan plus cisplatin, S-1, or 5-FU as first-line treatment of advanced gastric cancer patients in JCOG9912. *J Clin Oncol* 27(15s): abstr 4535, 2009.
- 25) Horie N, Aiba H, Oguro K, *et al*: Functional analysis and DNA polymorphism of the tandemly repeated sequences in the 5'-terminal regulatory region of the human gene for thymidylate synthase. *Cell Struct Funct* 20(3): 191-197, 1995.
- 26) Pullarkat ST, Stoehlmacher J, Ghaderi V, *et al*: Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 1(1): 65-70, 2001.
- 27) Iacopetta B, Grieco F, Joseph D, *et al*: A polymorphism in the enhancer region of the thymidylate synthase promoter influences the survival of colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil. *Br J Cancer* 85(6): 827-830, 2001.
- 28) Villafranca E, Okruzhnov Y, Dominguez MA, *et al*: Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation

in rectal cancer. *J Clin Oncol* 19(6):1779-1786, 2001.
29) Schwab M, Zanger UM, Marx C, *et al*: Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related s

vere toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 26(13):2131-2138, 2008.

