

胃癌成績向上を目指した集学的治療と個別化 —手術と周術期化学療法をめぐる話題

1 エビデンスのある手術手技の確立

日本の胃癌手術は近年大きく進歩してきました。1970年代には2群リンパ節郭清(D2)を伴う胃切除が定着し、その後、手術は拡大の方向に進みました。その中で大動脈周囲リンパ節郭清(D3)も行われていましたが、ランダム化臨床試験JCOG9501で、D2郭清とD3郭清の5年生存率は差がなく、残念ながら拡大郭清の意義は否定されました。

開胸開腹手術についても、80年代後半には「これをやってこそ専門家」という状況でした。ところが食道浸潤胃癌において比較試験JCOG9502を行った結果、開腹のみの手術のほうが予後は良かったのです。

これらの試験はいずれもネガティブな結果となりましたが、試験によるエビデンス構築の重要性が認識され、その後の脾摘と脾温存を比較するJCOG0110試験や、腹腔鏡下手術と開腹手術の比較試験JCOG0912など

に結びついていきます。

JCOG0110試験は、上部進行胃癌を対象に、胃全摘をしたうえで脾摘と脾温存を比較する非劣性試験です。D2郭清を伴う胃全摘手術では脾摘がスタンダードであり、海外の小規模試験では有意差はないものの、脾摘のほうが脾温存よりも予後は良いと報告されています。一方で、脾摘による生存へのメリットはそれほど大きくないという報告もあります。JCOG0110試験には505人が登録し、第1回中間解析では差が認められなかったため、現在は経過観察中ですが、2年後には第2回中間解析が報告されるでしょう(表1)。

2 高度進行胃癌に対する外科手術の挑戦

治癒切除不能の進行胃癌に対し、腫瘍量を減らすための減量手術を検証する試験(JCOG0705/REGATTA)も進行しています。胃切除+術後化学療法(TS-1+CDDP)と化学療法(TS-1+CDDP)のみを比較する

表1 胃癌手術に関するJCOG試験

Study No.	試験名	デザイン	現状および結果	Ref.
JCOG0912	臨床病期I期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の開腹幽門側胃切除に対する非劣性を検証するランダム化比較試験	Phase III	登録中	—
JCOG0705	治癒切除不能進行胃癌に対する胃切除術の意義に関するランダム化比較第III相試験	Phase III	登録中	—
JCOG0703	臨床病期I期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の安全性に関する第II相試験	Phase II	腹腔鏡下幽門側胃切除術の安全性が確認された。	Kurokawa Y et al. Jpn J Clin Oncol 2008, 38 : 501-503
JCOG0110	上部進行胃癌に対する胃全摘術における脾合併切除の意義に関するランダム化比較試験	Phase III	登録終了, フォローアップ中	Sano T et al. Jpn J Clin Oncol 2002, 32 : 363-364
JCOG9502	食道浸潤胃癌の外科治療に関する比較臨床試験	Phase III	食道浸潤胃癌に対する左開胸開腹法は予後改善に寄与しない。	Sasako M et al. Lancet Oncol 2006, 7 : 644-651
JCOG9501	大動脈周囲リンパ節郭清の臨床的意義に関する研究	Phase III	治癒切除可能な胃癌に対する大動脈リンパ節郭清は予後改善に寄与しない。	Sasako M et al. N Engl J Med 2008, 359 : 453-462



笹子 三津留 Mitsuru SASAKO

兵庫医科大学外科学
上部消化管外科教授

日韓共同のランダム化試験です。肝転移、腹膜播種、遠隔リンパ節転移のいずれか1つを有する患者さんが対象であり、登録条件は厳しいのですが、各国で110人以上、全体で330人を目標にしています。

良い成績が出ていた手技を変更するときは、エビデンスをもって変えないと理解が得られません。そういった意味で重要なのが、胃後壁漿膜浸潤例に対する網嚢切除の意義を検証する試験です。昔は当たり前網嚢切除が行われていましたが、有用ではないとする意見があり、試験でそれを検証します。最近プロトコルが承認され、間もなく試験が開始される見込みです。

腹腔鏡下胃切除術では、第Ⅱ相試験JCOG0703でStage Iの早期癌に限り、その安全性が示され、開腹手術と比較する第Ⅲ相試験JCOG0912の登録がスタートしました。手術は、触った感じや剥いだ感じなど、さまざまな情報を補い修正していきます。癌が進行すればするほど、その修正が必要になってくるわけですが、腹腔鏡下手術は開腹手術に比べはるかに情報が少ない手技です。この試験で非劣性が証明されれば、ようやくオプションの1つになるわけです。進行癌でも腹腔鏡下胃切除術が行われつつありますが、この試験結果を待つべきでしょう。

JCOGではこのほか、ESD(内視鏡的粘膜下層剝離術)の拡大適応に関する試験JCOG0607も消化器がん内科グループにより開始されています。

3 集学的治療における術後補助化学療法の役割

術後補助化学療法は、N・SAS-GC試験やACTS-GC試験を経て、TS-1レジメンが標準となりました。80年代半ば、日常臨床としてすでに術後補助化学療法が行われ、90年代には全国的に術後経口フッ化ピリミジン投与による治療が行われていました。その状況

を危惧し、厚生省(現厚生労働省)の指導で、1997年にN・SAS-GC試験が実施されたのです。手術単独と手術+高用量UFTが比較され、中間解析で有意差が出ましたが、症例数が190例と少ないため、UFTの有用性はさらなる検証が必要とされました。

しかしN・SAS-GC試験は、手術単独を対照群とするスタンスの意義を再認識する契機となり、またJCOG以外にも参加施設を広げることが可能であることを示したといえます。その経験もあり、ACTS-GC試験には1,000例以上が集まりました。胃癌治療で初めて大規模な臨床試験によって有効な治療法が開発でき、rationaleに基づいた臨床試験ができたという意義は大きいと考えます。またオールジャパンで結集するとこれだけのことができるという手ごたえもわかりました。ACTS-GC試験は日本中から参加した外科医が誇りに思うべき臨床試験です。

現在、UFTの位置づけを明らかにするためのSAMIT試験が進行中です。TS-1は確かに臨床効果もfeasibilityもありますが、胃全摘の患者さんへの投与はそう簡単ではありません。そこで最初の3カ月は自覚症状のある有害事象が少ないタキサン系抗癌剤を使い、その後UFTあるいはTS-1をシークエンシャルに使うというのがSAMIT試験のコンセプトです。漿膜浸潤胃癌を対象にした2×2のFactorial Designによるランダム化比較試験で、TS-1単剤に対するUFT単剤の非劣性と、パクリタキセル→UFTあるいはTS-1の優越性が検証されます。

実は術後補助化学療法の開発はいま大きな問題を抱えています。昔は抗癌剤として認可されれば、進行癌でも術後補助化学療法でも使うことができましたが、現在は違います。HER2陽性の進行胃癌でトラスツズマブの有効性が示されましたが、術後補助化学療法と

表2 術前化学療法 (JCOG試験)

Study No.	試験名	デザイン	現状および結果	Ref.
JCOG0501	根治切除可能な大型3型・4型胃癌に対する術前TS-1+CDDP併用療法による第Ⅲ相試験	PhaseⅢ	登録中	—
JCOG0405	高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する術前TS-1+CDDP併用療法+外科切除の第Ⅱ相試験	PhaseⅡ	TS-1+CDDP療法は、R0切除率82.4%でありbulky N2/3症例に対し有望な治療。	Kawashima Y et al. GI Cancers Symposium 2008
JCOG0210	根治切除可能な大型3型・4型胃癌に対する術前TS-1+CDDP併用療法の安全性確認試験	PhaseⅡ	TS-1+CDDP療法は、完遂率73%、3年生存率26%であり、大型3型および4型胃癌に対し安全かつ有望。	Fujitani K et al. GI Cancers Symposium 2007 Iwasaki Y et al. JGCA 2008
JCOG0002	4型胃癌に対する術前TS-1単独療法の第Ⅱ相試験	PhaseⅡ	TS-1単独療法は安全で有効だが2年生存率は59%で、期待生存率60%に到達せず。	Kinoshita T et al. Gastric Cancer 2009. 12 : 37-42
JCOG0001	高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する術前CPT-11+CDDP併用療法+外科切除の第Ⅱ相試験	PhaseⅡ	CPT-11+CDDPは予想どおり従来の治療成績を改善したが、毒性に十分注意が必要。	Yoshikawa T et al. Br J Surg 2009. 96 : 1015-1022

して使うには新たに試験をしなくてはなりません。どうやって術後補助化学療法を開発していくか、今後の課題といえます。

4 進行胃癌に対する術前補助化学療法の可能性

TS-1による術後補助化学療法で効果不十分と思われる群に対しては、術前補助化学療法(NAC)が検討されています。NACの適応は大きく2つに分けられます。1つは切除可能だが再発の危険性が高いグループ、もう1つは切除不能の可能性が高く、NACをしないと完全切除R0を行える可能性が小さくなるグループです。

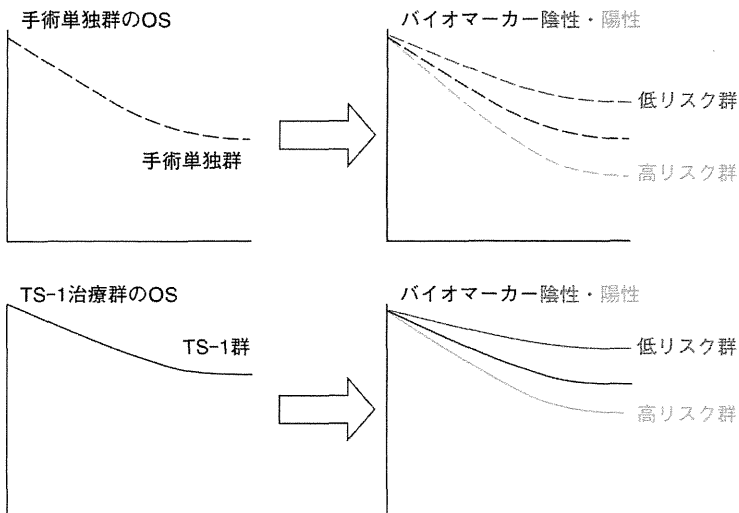
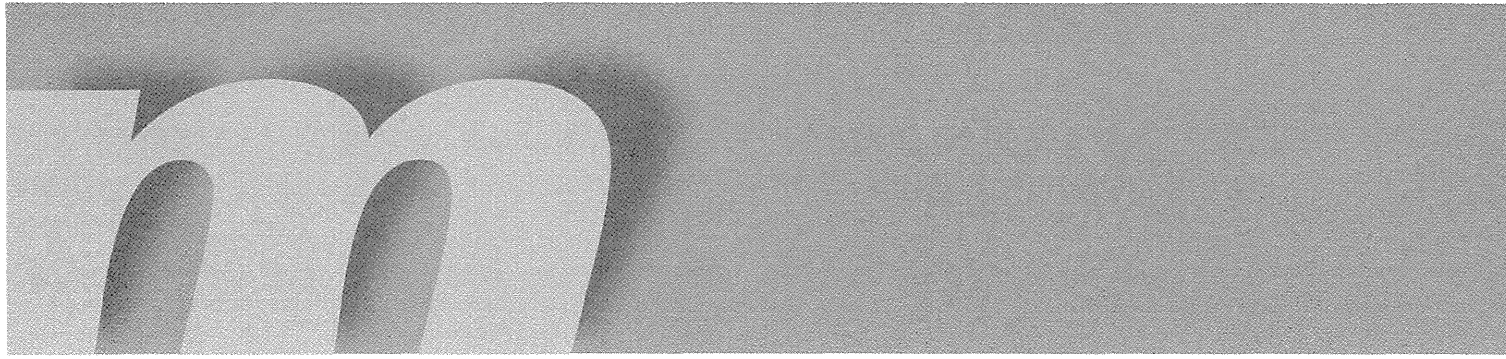
大型3型・4型胃癌を対象に、腹腔鏡で治癒切除できることを確認したうえで、NAC(TS-1+CDDP)+手術+術後補助化学療法(TS-1単剤)と手術+術後補助化学療法(TS-1単剤)を比較する試験が行われています(JCOG0501試験)。一方、治癒切除が難しい

高度リンパ節転移例などに対しては、第Ⅱ相試験の結果から、TS-1+CDDPが暫定的に標準となっています(表2)。

さらに今、ドセタキセルを加えるDCS療法の試験が検討されており、手術と化学療法による集学的治療は今後さらに発展すると考えられます。

5 個別化治療と今後の胃癌治療への期待

個別化治療は、腫瘍細胞の遺伝子変異などのバイオマーカーを用いて、患者さんをサブグループに分けることによって可能となります。現在、ACTS-GC試験に登録した患者さんから手術時に摘出され保存されていた腫瘍組織病理標本を用いて、このバイオマーカー研究を進めています(図1)。治療効果を予測する因子はもちろんのこと、登録者の半分は手術単独ですから、癌の遺伝子変異が予後因子として有用かどうかとも明らかになるでしょう。試験後の探索研究ではあり



検討するバイオマーカー

①63種の遺伝子発現量 (mRNA)

- ・ TS, DPD, OPRT, TP (5-FUの感受性規定因子)
- ・ ERCC1 (プラチナ系抗がん剤の感受性規定因子)
- ・ Topo I (イリノテカンの感受性規定因子)
- ・ HER2, VEGF, EGFR (分子標的薬の感受性規定因子)
- ・ 胃癌の予後に関連する遺伝子など

②7種の蛋白発現 (免疫染色)

- ・ TS, DPD, OPRT, TP, HER2, ERCC1, EGFR

③K-ras変異の検討

- 予後因子の検討 (上図)
手術切除後の低リスク群・高リスク群を判別できるマーカーの探索
- 効果予測因子の検討 (下図)
TS-1および他薬剤の効果予測因子を検討し、TS-1単独を上回る治療法開発に活用

図1 ACTS-GC試験バイオマーカー研究の意義

ますが、手術単独を対照群とすることが許されなくなっている今、この研究は大変貴重で重要な研究です。800を超えるサンプル数が集まると見込んでおり、信頼性の高いデータになると思います。来年にも、今後の胃癌の試験デザインに大いに参考になる情報が得られることが期待されます。

大腸癌がそうであるように、薬物療法が大幅に進歩すると、肝転移や腹膜播種など、手術の適応が増える

ことで、さらに治る人が増えていくでしょう。しかし抗がん剤が良くなったからといって、いい加減な手術で治ると考えてはいけません。抗がん剤が進歩したからこそ、手術に求められるものも増えています。求められたときに的確に手術ができる技術をもった外科医となるよう、若い人に伝えるべき技量は伝えていかなくてはいけないと考えているところです。

特集

頭頸部・消化管がんの補助化学療法

胃がんに対する補助化学療法

2) 胃がんにおける 術前化学療法の臨床試験*

伊藤 誠二**

Key Words : gastric cancer, neoadjuvant chemotherapy, clinical trial, review

術前化学療法とは

術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy : NAC) とは、化学療法後に手術を行うことを前提として行われるもので、根治切除不可能な高度進行がんに対して、化学療法が著効して根治切除が可能となった場合とは区別する必要がある。後者の化学療法を pseudo NAC, あるいは、化学療法後に手術可能となって行われる手術を、逆に adjuvant surgery と呼ぶこともある。胃がんに対する術前化学療法のメリットとしては、化学療法のコンプライアンスが高いこと、腫瘍の縮小により、切除が容易となること、切除範囲外に存在する可能性のある微小転移に対し、早期に治療を開始できること、などがある。胃切除後には消化吸収機能の低下により、飲水を含む経口摂取が不良となり、化学療法の有害事象が強く出現し、これに伴って化学療法のコンプライアンスが低下する傾向があるのに対し、術前治療ではこのような可能性が低い。また、高度リンパ節転移や他臓器浸潤を伴う胃がんの場合には、化学療法の奏効により、切除が容易となり、術後の合併症発生率の軽減も期待される。微小転移に対して早期に治療を開始した方が抗腫瘍効果が高いことは、補助療法そのものの理

論的根拠となっているが、胃がんの手術においては、術前、術後あわせて最低でも1か月以上は化学療法が行えないことから、術後の補助療法と比較し、術前化学療法では、最も早期に化学療法を開始することができる。

術前化学療法に必要とされる条件

術前化学療法のレジメンに求められる条件としては、対象となるがん腫に対して十分な抗腫瘍効果を持つことと、化学療法後の比較的短時間で安全に手術ができることがある。化学療法により、腫瘍の縮小が得られ、手術が容易となったり、手術の合併症頻度が下がったりする可能性もあるが、その一方で、胃がんの根治に対しては最もインパクトが強いと考えられる手術治療の開始が遅れることから、その間に腫瘍が進行し、根治切除ができなくなる可能性も危惧される。その意味では奏効割合が高いことももちろんではあるが、progressive disease (PD) 率が低いことも重要であろう。また、胃がんの手術においては、消化管の再建は必須であり、縫合不全の可能性はかなり低いものの、無視はできない。さらに、胃がんの手術において郭清すべきリンパ節が脾臓周囲にあり、リンパ節郭清によってある程度の頻度で脾液漏が発生する。これらの手術合併症は時として致命的となるため、骨髄、肝、腎などの機能を著しく障害する術前化療レジメンは避けなければならない。

* Clinical trial of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer.

** Seiji ITO, M.D.: 愛知県がんセンター中央病院消化器外科部(〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1); Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya 464-8681, JAPAN

表1 本邦における胃がんに対する主な術前化学療法の臨床試験

研究組織	対象	Regime	Phase	Primary endpoint	n
JCOG ⁴⁾	Bulky N2, N3	CPT-11/CDDP	p2	3年生存割合	55
JCOG ³⁾	4型	S-1	p2	2年生存割合	55
国立がん東 ⁸⁾	scirrhous gastric cancer	FAMTX	p2	2年生存割合	20
OGSG	局所進行胃がん	S-1/CDDP	p2	実行可能性, 有効性	30
JCOG ⁷⁾	大型3型/4型	S-1/CDDP	p2	治療完遂割合	50
JACCRO	cT3-4, N0-3, M0	S-1/CDDP	p2	有害事象, 手術合併症	50
福島医大 ²⁾	T3-4, N0-3, M0	S-1/CPT-11	p2	有効性	39
JCOG ⁶⁾	Bulky N2, N3	S-1/CDDP	p2	根治切除割合	50
胃癌TC療法研究会	Stage 3/4, Stage 2の食道浸潤/大型3型/4型	PTX/CDDP	p2	病理学的奏効割合	50
OGSG	4型	S-1/PTX	p2	治療完遂率	30
九州大学	cStage III-IV	S-1/DOC	p2	組織学的効果	45
金沢大学 ⁵⁾	高度進行胃がん	DOC/CDDP/S-1	p1	安全性	24

JCOG : Japan Clinical Oncology Group, OGSG : Osaka Gastrointestinal cancer chemotherapy Study Group, JACCRO : Japanese Cancer Clinical Research Organization, CPT-11 : irinotecan, CDDP : cisplatin, PTX : paclitaxel, DOC : docetaxel, FAMTX : 5-fluorouracil + adriamycin + methotrexate

本邦における術前化学療法のエビデンス

本邦における術前化学療法の臨床試験は、これまで、外科的切除のみでは予後が不良な高度進行胃がんを中心として、主に第II相試験によって行われてきている。化学療法のレジメンとしては、過去にはFAMTX(5-fluorouracil, adriamycin, methotrexate)なども試されたが、最近ではS-1併用療法がその中心となっている(表1)^{2)~8)}。

術前化学療法の臨床試験には、進行したstage全体を対象とした試験もあるが、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)では、術前化学療法を、手術先行では治癒切除が困難なことが多い高度リンパ節転移症例と、治癒切除は可能であっても、術後に腹膜再発のリスクがかなり高い大型3型/4型胃がんとに分け、それぞれ異なる戦略で治療開発を行っている。

高度リンパ節転移を伴う胃がん症例に対しては、手術単独ではきわめて予後が不良のため、何らかの術前補助化学療法が行われるべきであること、また、比較的稀な疾患であり、多数の症例集積を要するランダム化比較試験を行うことが困難であることから、JCOG0001, JCOG0405の2つの第II相試験を通じて治療開発を行ってきた。JCOG0001は2群の所属リンパ節に高度の転移を認めるBulky N2と大動脈周囲リンパ節に転移を認める高度リンパ節転移症例を対象とした、術前irinotecan(CPT-11)/cisplatin(CDDP)併

用療法+D3郭清を伴う外科切除の第II相試験である⁴⁾。3年生存割合と治療関連死割合をprimary endpointとし、60例の登録を目指したが、術前化学療法中に2例、手術後に1例の治療関連死が発生し、55例を登録したところで、あらかじめプロトコルに規定された治療関連死の閾値を上回り、試験が中止された。一方で、その後のフォローアップ・生存解析の結果は、median survival time(MST) 14.6M, 3年生存割合27%(95% C.I. 15.2-38.8%)と、当初プロトコル上設定した3年生存割合の閾値(15%)を上回っており、注意深い有害事象の管理と適切な症例選択を要するものの、高度リンパ節転移を伴う胃がん症例に対して、推奨し得る治療であると結論された。本試験における術前化学療法中の治療関連死2例は、術前化学療法1コース目から高度の骨髄抑制をきたしており、CPT-11により高度な有害事象を生じるとされる遺伝子多型⁹⁾の存在も示唆される。今後このレジメンを採用する場合には治療前の遺伝子検索が推奨される。

JCOG0405は、JCOG0001の結果を受け、その後継プロトコルとして開発が進められた、術前S-1/CDDP併用療法+D3郭清を伴う外科切除の第II相試験である⁶⁾。JCOG胃がん外科グループでは、S-1/CDDP療法のリンパ節に対する高い奏効割合(76%)、低いPD割合(5%未満)、後述するJCOG0210で示された術前化学療法としてのfeasibilityなどから、本併用療法がS-1単剤との比較

試験の結果、進行再発胃癌に対する標準治療として確立する以前より、術前補助化学療法の候補レジメンとして採用してきた。3年生存割合のsurrogateである根治切除割合をendpointとし、53例の登録を完遂、適格51例中、42例(82.4%)に根治切除が得られ、高度リンパ節転移を伴う胃癌症例に対して期待される術前化学療法であると結論された。

JCOG0001とJCOG0405とを比較すると、患者背景には大きな差を認めず、登録時のリンパ節転移のカテゴリーも、0001で54.5%に#16転移を認めたのに対し、0405でも50%に#16転移を認めており、大きな差は認めなかった。臨床的奏効割合、組織学的奏効度が0405で高く、術前化学療法の有害事象においては0405が低い傾向にあり、術後合併症においては大きな差を認めなかった。JCOG0405の治療レジメンである、術前S-1/CDDP併用療法+D3郭清は、CPT-11/CDDP併用療法+外科切除と比較し、根治切除割合では上回り、治療関連死割合では下回ったことから、真のendpointである3年生存割合の結果が出た時点で、再度術前CPT-11/CDDP併用療法との比較検討を要するものの、現時点でのBulky N2/N3胃癌に対する暫定的な標準治療と考えられている。

大型3型/4型胃癌に対しては、JCOG0002、JCOG0210、JCOG0501の3つの試験を通じて治療開発を行ってきている。JCOG0002は4型胃癌を対象とした、術前S-1単剤療法+外科切除の第II相試験である³⁾。2年生存割合をprimary endpointとし、55例が登録され、治癒切除割合は80.8%、術後合併症も軽度で治療関連死も認めなかったが、2年生存割合は59%とhistorical controlとの間に統計学的な有意差を認めなかった。

JCOG0210は、再発形式や予後の点で、ほぼ4型胃癌と同一の疾患と見なしうる大型3型胃癌を対象に加え、術前化学療法レジメンとしてS-1/CDDP併用療法を採用した第II相試験である⁷⁾。治療完遂割合、治療関連死割合をprimary endpointとし、50例の登録を完遂、1例に術前化学療法中の腫瘍からの出血による治療関連死を認めたが、術前化学療法に伴う有害事象、術後合併症も軽度で、治療完遂割合は74%と第III相

試験に進む閾値を満たしていた。これを受けて、現在ではJCOG0210と同じ根治切除可能な大型3型および4型胃癌を対象とし、術前S-1/CDDP併用療法が、標準治療である手術療法に対して優れていることを検証する第III相比較試験(JCOG0501)が行われている。

欧米における術前化学療法のエビデンス

欧米においては、1990年代より、第II相試験を中心とした術前化学療法の報告がなされ、ECF (epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil), FAMTX, 術前全身化学療法と術後の腹腔内化学療法の組み合わせなど、種々のレジメンが試されている(表2)^{10)~23)}。2004年には、オランダのグループからFAMTX術前化学療法と手術単独とを根治切除割合をprimary endpointとして比較した、ごく小規模な比較試験の結果が報告¹⁷⁾されたが、両者の生存には差を認めなかった。2006年には、イギリスを中心としたグループから、ECF併用療法を術前後に3コースずつ行う周術期化療群と手術単独群とを、500例を越える十分なサンプルサイズをもって比較した第III相試験であるMAGIC trial²¹⁾の結果が報告され、手術単独群の5年生存割合23.0%に対し周術期化療群36.3%と有意な予後の改善を認めた。本試験では周術期化療群に割りつけられた250例中215例(86%)で術前の化学療法を完遂したのに対し、術後の化学療法を完遂した症例はわずかに104例(41.6%)にすぎず、術前化学療法のコンプライアンスの高さを示す結果ともなった。欧州における標準治療を確立し、術前化学療法の有効性を示したきわめて意義深い試験である。一方、登録前のstaging laparoscopyを必須としておらず、その結果、根治切除割合は周術期化療群で69.3%、手術単独群で66.4%と多くの症例が登録時から根治切除不可能な症例であったと考えられ、登録前の正確なstagingに問題を残すこと、D1:D2がほぼ1:2と、手術の郭清度がわが国と比較すれば十分とは言えないことなど、いくつかの問題点を残している。実際、術前staging laparoscopyによる正確なstagingとリンパ節郭清を伴う根治手術を行った上で純粋に術前PLF (cisplatin, leucovorin, 5-fluorouracil) 療法の効果を検証するEuropean

表 2 欧米における胃がんに対する主な術前化学療法の臨床試験

Author	対象	Regime	Phase	Primary endpoint	n	
Ajani ¹⁰⁾	gastric cancer	EFP	p2	feasibility	25	
Leichman ¹¹⁾	gastric/GEJ cancer	FLP	p2		38	
Ajani ¹²⁾	gastric cancer	EAP	p2	R0 rate	48	
Fink ¹³⁾	gastric cancer	stages IIIA, IIIB or IV	EAP	p2	30	
Kelsen ¹⁴⁾	gastric/GEJ cancer	T3-4 N any M0 or T2 N1-2 M0	FAMTX	p2	60	
Schuhmacher ¹⁵⁾	gastric cancer	Stages IIIA, IIIB, and IV	EAP	p2	42	
Ott ¹⁶⁾	gastric cancer	cT3, 4, Nx, M0	PLF	p2	toxicity, clinical response	49
Hartgrink ¹⁷⁾	gastric cancer		FAMTX	p3	R0 rate	59
Persiani ¹⁹⁾	gastric cancer	T3-4 any N, T \leq 2 N+	EEP	p2	R0 rate	24
Newman ¹⁸⁾	gastric/GEJ cancer	T3N0, T4N0, any TN1, or any TN2 disease	CPT-11/CDDP	p2		32
Cunningham ²¹⁾	gastric/GEJ cancer	stage II~	ECF	p3	OS	503
Brenner ²⁰⁾	gastric cancer	T2, N1-2M0 or T3-4 N any M0	FP	p2	R0 rate	38
Starling ²²⁾	GEJ cancer	stage II or III (T2-3, N0-1, M0)	ECX	p2	pCR rate	34
Schuhmacher ²³⁾	gastric cancer	cT3, 4, Nx, M0	FLP	p3	OS	144

GEJ : gastroesophageal junction, CPT-11 : irinotecan, CDDP : cisplatin, EFP : etoposide + 5-fluorouracil + cisplatin, FLP : 5-fluorouracil + leukovorin + cisplatin, EAP : etoposide + adriamycin + cisplatin, FAMTX : 5-fluorouracil + adriamycin + methotrexate, PLF : cisplatin + leucovorin + 5-fluorouracil, EEP : etoposide + epirubicin + cisplatin, ECF : epirubicin + cisplatin + 5-fluorouracil, FP : 5-fluorouracil + cisplatin, ECX : epirubicin + cisplatin + capecitabine

Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)の第III相試験²³⁾においては、症例集積が不十分で検出力が不足してはいるが、手術先行群の予後が良好であったこともあり、術前化学療法のsurvival benefitを示すことはできなかった。

術前化学療法の臨床試験における問題点

これまでに述べたように、術前化学療法は、胃がんの治療成績向上への寄与が期待されるが、その開発においては、なお、いくつかの問題がある。その一つはstagingの問題である。胃がんの術前stagingは、通常、内視鏡所見、上部消化管造影所見、腹部CT所見などに基づいて行われるが、胃がんにおいて最も転移頻度の高い腹膜転移の診断は、特に微小なものでは、staging laparoscopyあるいは開腹所見によってしか診断し得ず、腹部CTによるリンパ節転移診断の正診率も必ずしも良好とは言えない。現時点では、治癒切除可能な胃がん症例を対象とする術前化学療法の臨床試験においては、staging laparoscopyは必須と考えられるが、実際には施設の体制などにより、すべての症例に行うのは困難なことも多い。

また、術前化学療法の至適なコース数についても、問題となるところである。これまでの臨床試験では2コースから3コースの治療が行わ

れているものが多いが、術前化学療法の目的が、腫瘍の縮小とそれによる手術の根治性の向上であるのか、切除範囲外の微小転移の根絶であるのかによっても至適なコース数は異なる可能性もあり、定まった見解はない。この点については、最近、小規模ではあるがコース数の比較が可能な臨床試験も開始されており、結果が期待される。

さらに、胃がんに対する術前化学療法は、第II相レベルではさまざまなレジメンが試されているが、大規模な第III相試験はごく少数しか行われ得ないため、どのように第III相のレジメンを選択していくかも問題となる。最近、術前治療のpathological responseが予後とよく相関するとの報告²⁴⁾²⁵⁾もあり、今後はpathological responseをsurrogateとしてレジメン選択を行うことも有望かもしれない。

術前化学療法の今後の展望

胃がんの術前化学療法の臨床試験においては、さらなる多剤併用療法や分子標的薬の導入による治療効果の増強が図られていくものと考えられ、実際にスイスのグループでは、fluorouracil, cisplatinにdocetaxelを加えた3剤併用療法の術前・術後を比較する第III相臨床試験が行われており、イギリスのグループではcapecitabine,

cisplatin, epirubicinの併用療法にbevacizumabを追加する第III相試験も行われている。本邦においても、主に切除不能・再発胃がんを対象として、S-1/CDDPにdocetaxelを加えたDCS療法の第I相、第II相試験がいくつか報告⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾されており、今後、DCS療法を術前補助化学療法として開発を進めていく方向にある。また、最近ではpositron emission tomography (PET) 検査や血清中のbiomarkerの変化により、術前化学療法の効果予測を試みる臨床試験も行われており、今後の展開が期待される。

おわりに

MAGIC trialの結果、欧州における胃がんに対する標準治療は周術期化学療法となったが、その一方で、わが国では、従来から進行胃がん症例に対してはD2郭清を伴う胃切除術が行われており、また、2007年に報告されたAdjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer (ACTS-GC)²⁸⁾の結果、stage II/IIIの進行胃がん症例に対してはS-1による術後補助化学療法が標準治療となっている。このような正確な術前stagingと根治性の高い手術、術後補助化学療法を組み合わせた治療戦略に対して、術前化学療法が生存成績を向上させるかどうか、というclinical questionに対しては、大規模な第III相試験を通してしか答えが得られないことを銘記すべきであろう。

文 献

- 1) 藤井雅志, 東風 貢, 高山忠利. 胃癌における Neoadjuvant Chemotherapy. 癌と化学療法 2007 ; 34 : 1549-52.
- 2) Terashima M, Saze Z, Hosotani R, et al. Results of a phase II multicenter study of neoadjuvant S-1 and irinotecan in patients with locally advanced gastric cancer (abstr #82). ASCO-GI, 2010 Jan 22-24 ; Orlando, Florida, USA.
- 3) Kinoshita T, Sasako M, Sano T, et al. Phase II trial of S-1 for neoadjuvant chemotherapy against scirrhous gastric cancer (JCOG 0002). Gastric Cancer 2009 ; 12 : 37-42.
- 4) 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 2009 ; 96 : 1015-22.
- 5) Fushida S, Fujimura T, Oyama K, et al. Feasibility and efficacy of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 in gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastases. Anticancer Drugs 2009 ; 20 : 752-6.
- 6) Kawashima Y, Sasako M, Tsuburaya A, et al. Phase II study of preoperative neoadjuvant chemotherapy (CX) with S-1 plus cisplatin for gastric cancer (GC) with bulky and/or para-aortic lymph node metastases : A Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0405) (abstr #118). ASCO-GI, 2008 Jan 25-27 ; Orlando, Florida, USA.
- 7) Iwasaki Y, Sasako M, Sano T, et al. Phase II study of preoperative S-1 and cisplatin in patients with clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancer : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0210) (abstr #72). ASCO-GI, 2006 Jan 26-28 ; San Francisco, California, USA.
- 8) Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, et al. Phase II study of sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin as a neoadjuvant chemotherapy for scirrhous gastric cancer. Gastric Cancer 2001 ; 4 : 192-7.
- 9) Ando Y, Saka H, Asai G, et al. UGT1A1 genotypes and glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan. Ann Oncol 1998 ; 9 : 845-7.
- 10) Ajani JA, Ota DM, Jessup JM, et al. Resectable gastric carcinoma. An evaluation of preoperative and postoperative chemotherapy. Cancer 1991 ; 68 : 1501-6.
- 11) Leichman L, Silberman H, Leichman CG, et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer : a University of Southern California pilot program. J Clin Oncol 1992 ; 10 : 1933-42.
- 12) Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 1993 ; 85 : 1839-44.
- 13) Fink U, Schuhmacher C, Stein HJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage III-IV gastric carcinoma :

- feasibility, response and outcome after complete resection. *Br J Surg* 1995 ; 82 : 1248-52.
- 14) Kelsen D, Karpeh M, Schwartz G, et al. Neoadjuvant therapy of high-risk gastric cancer : a phase II trial of preoperative FAMTX and postoperative intraperitoneal fluorouracil-cisplatin plus intravenous fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1818-28.
 - 15) Schuhmacher CP, Fink U, Becker K, et al. Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. Closing results after 5 years of follow-up. *Cancer* 2001 ; 91 : 918-27.
 - 16) Ott K, Sendler A, Becker K, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, 5-FU, and leucovorin (PLF) in locally advanced gastric cancer : a prospective phase II study. *Gastric Cancer* 2003 ; 6 : 159-67.
 - 17) Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable gastric cancer : long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 2004 ; 30 : 643-9.
 - 18) Newman E, Potmesil M, Ryan T, et al. Neoadjuvant chemotherapy, surgery, and adjuvant intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma : a phase II study. *Semin Oncol* 2005 ; 32 (6 Suppl 9) : S97-100.
 - 19) Persiani R, D'Ugo D, Rausei S, et al. Prognostic indicators in locally advanced gastric cancer (LAGC) treated with preoperative chemotherapy and D2-gastrectomy. *J Surg Oncol* 2005 ; 89 : 227-36 ; discussion 237-8.
 - 20) Brenner B, Shah MA, Karpeh MS, et al. A phase II trial of neoadjuvant cisplatin-fluorouracil followed by postoperative intraperitoneal floxuridine-leucovorin in patients with locally advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2006 ; 17 : 1404-11.
 - 21) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 11-20.
 - 22) Starling N, Okines A, Cunningham D, et al. A phase II trial of preoperative chemotherapy with epirubicin, cisplatin and capecitabine for patients with localised gastro-oesophageal junctional adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2009 ; 100 : 1725-30.
 - 23) Schuhmacher C, Schlag P, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery alone for locally advanced adenocarcinoma of the stomach and cardia : Randomized EORTC phase III trial #40954. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 Suppl : abstr 4510.
 - 24) Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904) : quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3953-8.
 - 25) Kurokawa Y, Sasako M, Ando N, et al. Validity of response criteria in neoadjuvant chemotherapy against gastric and esophageal cancer : Correlative analyses of multicenter JCOG trials (abstr #11). *ASCO-GI*, 2009 Jan 15-17 ; San Francisco, California, USA.
 - 26) 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. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 Suppl : abstr 4537.
 - 27) Nakayama N, Koizumi W, Sasaki T, et al. Phase II study of combination therapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) for advanced gastric cancer : (KDOG 0601). *J Clin Oncol* 2009 ; 27 Suppl : abstr 4555.
 - 28) 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 : 1810-20.

3. 進行胃癌の治療戦略*

野村 栄治 李 相雄 徳原 孝哉 谷川 允彦**

〔要旨〕進行胃癌に対する治療方針として拡大手術がその主流であったが、新規抗癌剤の出現によって大きく変化し、いかに効果的な集学的治療を行えるかが課題となっている。臨床試験の積み重ねによって、真に有効な治療方法が提示されつつあるが、さらなる生存率の改善のためには Stage IIIA, IIIB に対する術前補助化学療法 (NAC) の適応を広げることが望ましく、Stage IV については適切な化学療法の後に adjuvant surgery が行える症例を増やすことが必要と考える。

はじめに

胃癌に対する治療方針については、『胃癌治療ガイドライン』¹⁾によってその骨子が示され、その後の臨床試験の結果が付け加えられることによって決定されてきた。さらに、その結果を慎重に検討することによって、さらなる臨床試験が考案され、より有効な治療方法が模索されつつある。すなわち、以前は進行胃癌に対しては拡大手術を行うことが主流であったが、新規抗癌剤の出現によって、この方向性は一変し、いかに効果的な集学的治療を行えるかが課題となってきた。本稿では、現在の標準的な治療方針を示し、今後展開が予想される治療戦略についても述べたいと考える。

図1に現在の当教室における胃癌の Stage 別治療方針を示すが、さらなる生存率の改善のために

は Stage IIIA, IIIB に対する術前補助化学療法 (NAC) の適応を広げることが望ましく、Stage IV については適切な化学療法の後に adjuvant surgery が行える症例を増やすことが必要と考えられる。

I. 根治性が期待できる
進行胃癌に対する治療方針

『胃癌治療ガイドライン』¹⁾では、Stage IB~III Bの進行胃癌に対しては定型手術をすべきとしている(ただし、他臓器浸潤があれば他臓器合併切除も行う)。定型手術とは胃の2/3以上切除とD2リンパ節郭清を施行する術式とされている。それまで盛んに施行されてきたD3郭清は、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)9501²⁾の結果によって示されたD2 vs D2+大動脈周囲リンパ節郭清(PAND)の生存率に有意差がみられなかったことによって否定され、予防的な大動脈周囲リンパ節郭清は行うべきでないと言われた(図2a)。さらに、このサブグループ解析の結果では、深達度が深くなるほど、また、リンパ節転移があるほど大動脈周囲リンパ節郭清を行うと術後遠隔成績が不良であることが示された。JCOG9502³⁾において、

キーワード：進行胃癌，術前補助化学療法，補助手術療法

* Strategy for advanced gastric cancer

** E. Nomura (講師), S. Lee, T. Tokuhara, N. Tanigawa (教授)：大阪医科大学一般・消化器外科.

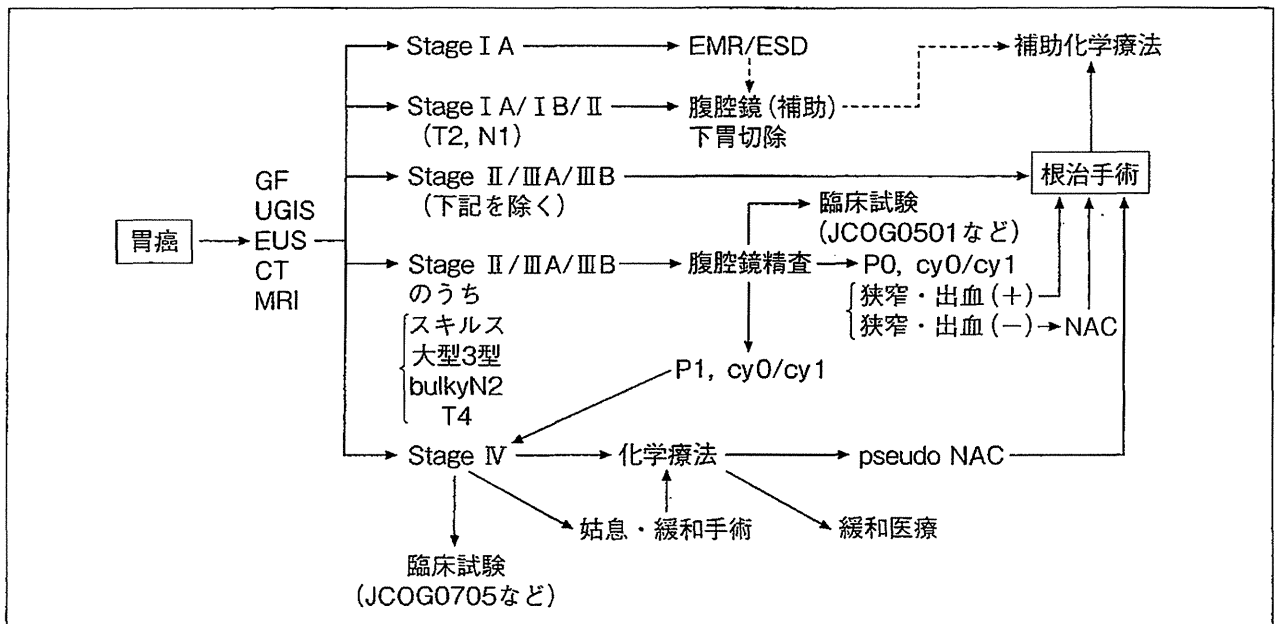


図1. 当教室における胃癌のStage別治療方針 (GF: 胃ファイバースコープ検査, UGIS: 上部消化管透視, EUS: 超音波内視鏡検査, EMR: 内視鏡的粘膜切除, ESD: 内視鏡的粘膜下層剥離術)

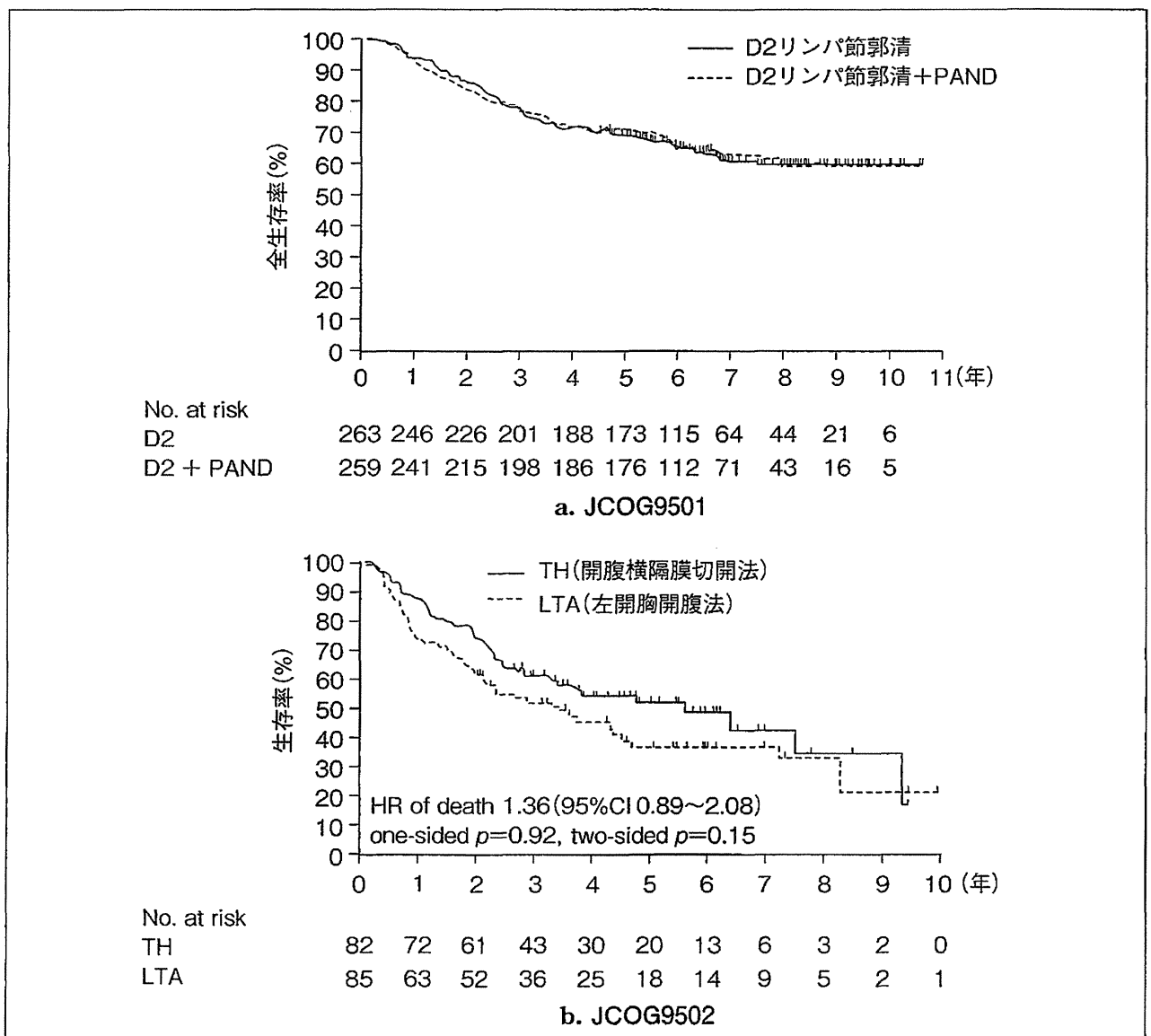


図2. JCOG9501/9502試験の結果

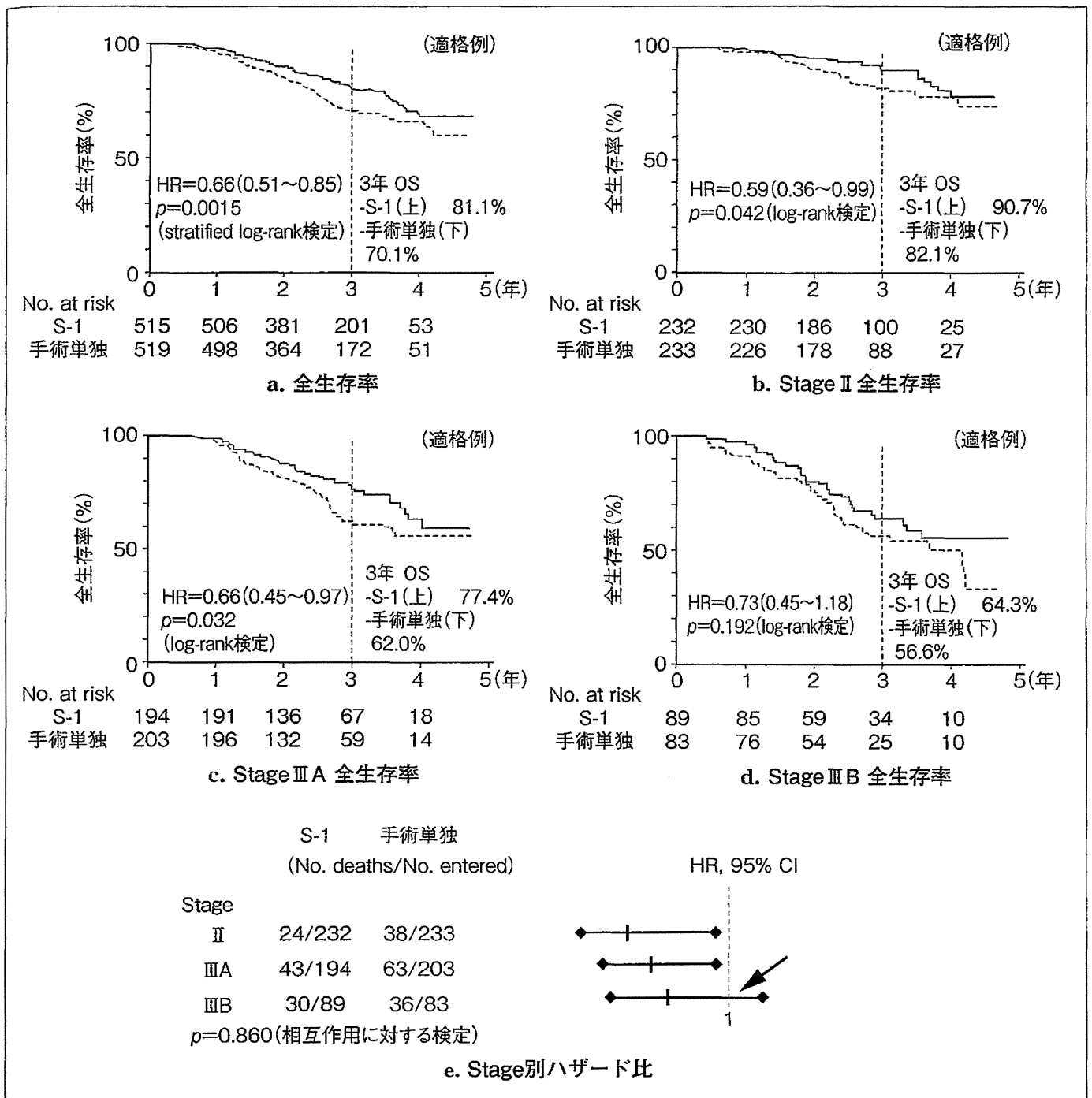


図3. ACTS-GCにおけるStage別生存曲線の比較

3cmまでの食道浸潤胃癌に対して、開腹のみのアプローチと開胸開腹による十分な郭清を行った群との比較が臨床試験として行われた。これにより、左開胸開腹を行った群の生存曲線が横隔膜切開のみの群に比較してむしろ低くなる結果となり、今後もう一度逆転して開胸開腹群の生存曲線が有意差をもって上にくる確率は3.7%しかないということがわかった。この臨床試験は終了となり、3cmまでの食道浸潤胃癌では開胸開腹アプローチは推奨されないという結論にいたった(図

2b)。すなわち、拡大郭清・拡大手術が必ずしも予後の改善に結びつかない可能性が示された。このために、抗癌剤治療への流れが加速される中で2006年6月、S-1胃癌術後補助化学療法比較試験(ACTS-GC)の第1回中間解析(図3)において、Stage II, III胃癌におけるS-1投与の手術単独に対する有効性が判明した⁴⁾。この時点から進行胃癌に対する標準治療は、定型手術+S-1による補助化学療法となった。

しかし、ACTS-GCの層別解析を行うとStage

表1. 術前化学療法のリット・デメリットと求められるレジメン

a. メリット

- ・術後投与に比べて腫瘍への薬剤到達性に優れる
- ・術後投与に比べて早期に開始できる
- ・手術時の down-staging が期待できる
- ・切除標本から組織学的効果判定が行える

b. デメリット

- ・術後合併症の増加
- ・副作用の出現による手術時期の延期
- ・無効例では病期の進行
- ・正確な staging が不能

c. 求められるレジメン

- ・高い奏効率
- ・手術に影響を及ぼさない程度の副作用の出現
- ・早期の効果発現

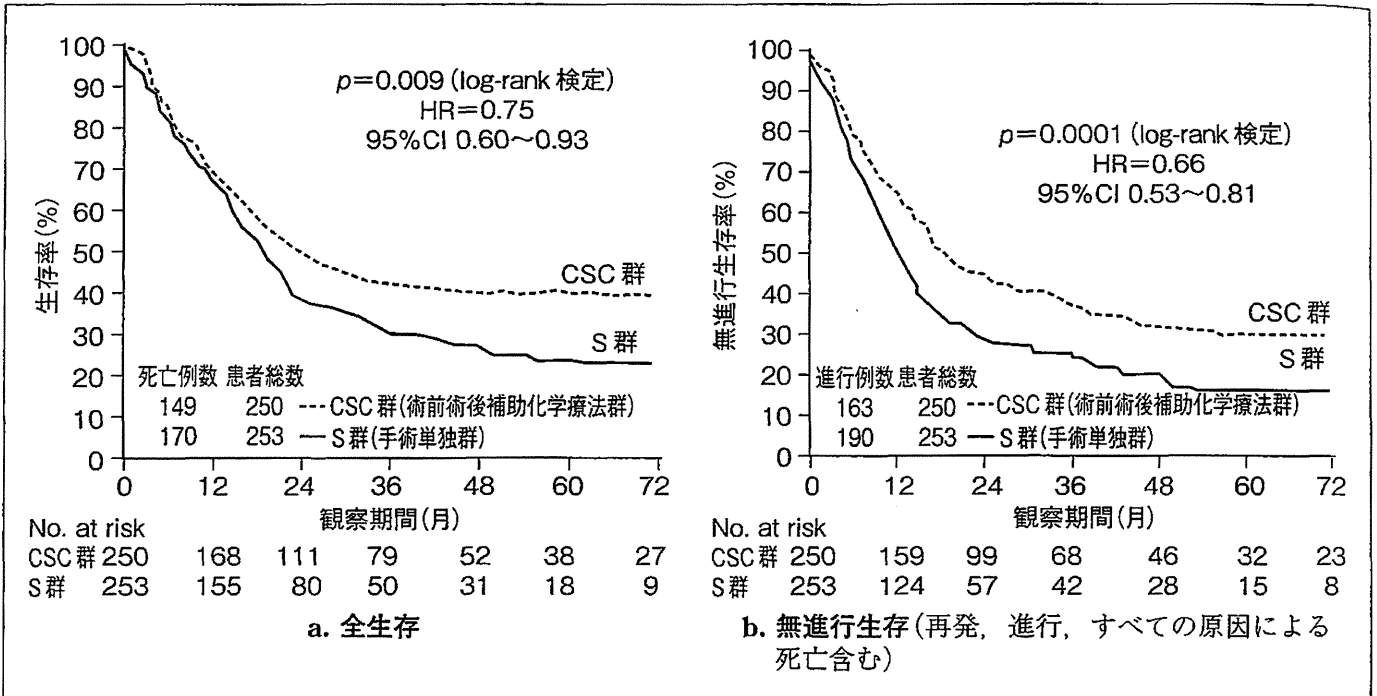


図4. MAGIC trialにおける全生存率と無増悪生存曲線

II, III Aまでは生存率に大きな開きがみられるが, Stage III Bではこの開きが小さくなっていることに気づく。さらに, これをハザード比(HR)で見ると, Stage III Bが1をまたいでいることがわかる(図3e矢印)。症例数が少ないためとも考えられるが, 術後補助化学療法の限界がここにある可能性が考えられる。すなわち, Stage III Bを中心にNACなどの新たな治療方法を導入すべく検討が行われつつある。NACとは, 本来切除可能胃癌に対して術前に化学療法を行うものであり, 一方, 切除不能胃癌に化学療法が奏効し, 結果的に切除可能となったものはpseudoNACといっている場合もある。したがって, ここでいうNACでは術前CTや腹腔鏡精査などによって非

治療因子が除外されたものが対象となる。表1にNACのメリット・デメリットおよび求められるレジメンを列挙した。術前化学療法の評価として, NACのsurrogate endpointは根治切除率, 奏効率であるが, やはりfinal endpointは生存率であり, これによって延命効果を示す必要があり, しっかりとしたphase III試験が必要である。

本来のNACに対するphase IIIはなきに等しいが, この中でもMAGIC trial⁹⁾は示唆に富んだランダム化比較試験(RCT)である(図4)。本試験は, 切除可能な胃・食道胃接合部・下部食道腺癌503例を対象に, ECF [epirubicin, cisplatin (CDDP), fluorouracil (5-FU)]療法を術前・術後の補助化学療法として施行し, 手術単独群との比

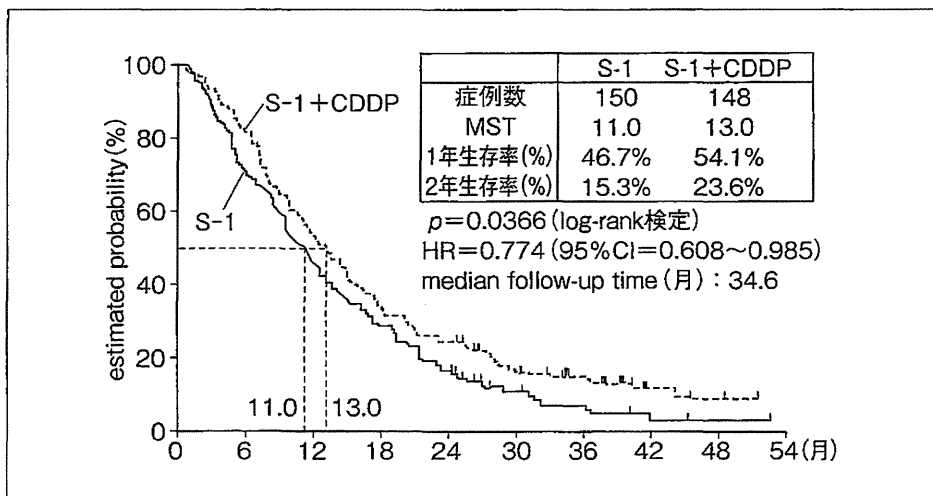


図5. SPIRITS trialにおける生存曲線の比較

較を行っている。この結果、前者は後者に比較して腫瘍径の縮小(3cm vs 5cm)とT1~T2の割合の増加(51.7% vs 36.8%)が有意であり、全生存期間(OS: 36% vs 23%)と無増悪生存期間(PFS)が有意に良好であったことを報告している。本試験では術前化学療法の完遂率は86%と高いため、術前のdown-stagingによる効果と考えられるが、術後化学療法の完遂率は42%と低く、この効果は少ないと考えられる。また、D2郭清の割合は40%であり、局所コントロールも十分とはいえないが、NACの有用性を支持する臨床試験ではある。また、具体的なレジメンは高度進行・再発胃癌に対するレジメンが用いられることが多く、本邦ではS-1を基盤にしたレジメンが一般的である。

II. 高度進行・再発胃癌に対する治療方針

高度進行・再発胃癌では化学療法の比重が増加し、手術療法が緩和手術などの補助的な治療法となることもあり、adjuvant surgeryという表現がふさわしいことも多い。しかしながら、適切な集学的治療によって根治された症例も経験するので、そのレジメンと手術的治療の介入の可否について考察したい。

2007年米国臨床腫瘍学会(ASCO)においてJCOG9912⁶⁾の結果が報告された。進行胃癌に対する5-FU, irinotecan (CPT-11) + CDDP, S-1を比較した質の高いphase III試験である。これまで長い間日本の臨床試験におけるreference

armとされてきた5-FUに対してCPT-11 + CDDPの優越性を証明することはできなかったものの、5-FUに対しS-1は、奏効率(9% vs 28%), PFS(2.9ヵ月 vs 4.2ヵ月), 治療成功期間(2.3ヵ月 vs 4.0ヵ月), 生存期間中央値(MST: 10.8ヵ月 vs 11.4ヵ月)において優れており、全生存期間において非劣性が示された。このことによってわずか15分間であるがS-1が進行胃癌に対する日本の標準治療としても認められることとなった。すなわち、SPIRITS trial⁷⁾の結果が引き続き報告されたのである(図5)。これはS-1に対するCDDPの上乗せ効果を検証したものであり、S-1に比較してS-1 + CDDPは、MST(11.0ヵ月 vs 13.0ヵ月), PFS(4.0ヵ月 vs 6.0ヵ月)などで有意に優れており、有害事象は多いものの治療関連死亡はなく忍容性にも優れているとされ、S-1+CDDPが進行胃癌に対する標準治療となったのである。現在、日本では進行胃癌に対してS-1に新規抗癌剤を組み合わせるレジメンを用いたphase III試験が進行中であるが、S-1+CDDP以上のエビデンスは得られていない。

このようなエビデンスを有する化学療法に比較して、エビデンスの少ない手術療法の適応となるのは、切迫した症状を緩和させるための緩和手術と化学療法を伴う減量手術ということになる。手術先行か化学療法先行かという問題についても、MAGIC trialやNACのメリットから考えれば化学療法先行が望ましいと考えられ、これを支持する報告も多い。その一番理想的なかたちが

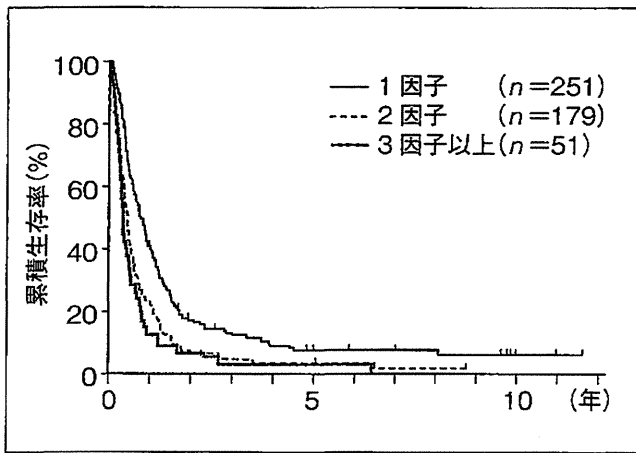


図6. 胃癌非治療因子数別の術後遠隔成績の比較

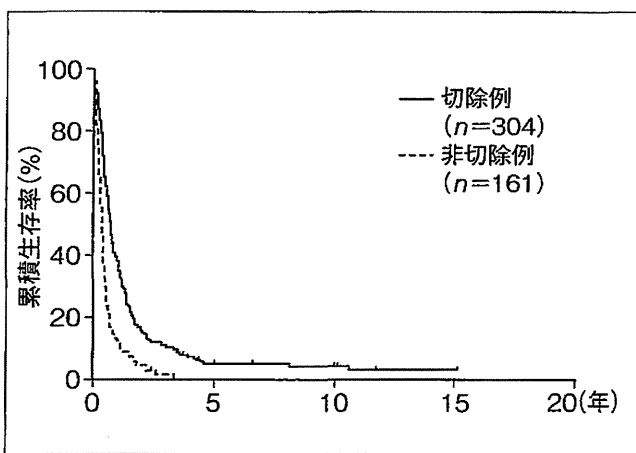


図7. 胃癌根治度C例における切除例と非切除例の術後遠隔成績の比較

pseudoNACである。また、教室において根治度C例の検討を行うため、根治度Cとなった理由をN因子・P因子・H因子・S(他臓器浸潤)因子・断端因子の5項目に分類して、因子数別の遠隔成績を検討した(図6)。この結果、MSTは1因子266日(N因子314日、P因子232日、H因子262日)、2因子163日、3因子116日であり、2因子以上ある場合に5年生存率は3%以下であった。また、これまで非切除例には抗癌剤治療を行っても3年以上の生存例がほとんどなかったこと(図7)から、1因子(特にN因子)で切除可能と判断されれば切除は必要と考え施行してきた⁹⁾。確かに、最近では新規抗癌剤の逐次投与によって5年以上の生存例も確認されるようになったが、adjuvant surgeryによって根治される症例はさらに増えるものと思われる。

おわりに

最近、癌を形成する細胞集団の中に、少数ではあるが残りの大半を占める癌細胞とは異なる性質を有する一群の癌細胞、すなわち、癌幹細胞が存在することがわかってきた⁹⁾。癌幹細胞は自己複製能と多分化能を有し、単独でも高率に癌を形成し、高い抗癌剤耐性をもつとされている。この一部の癌幹細胞を治療の標的として治療戦略を立てることで、最終的にすべての腫瘍細胞を死滅させることが可能になると期待されているが、それができない現時点では、抗癌剤によって死滅させられなかった癌幹細胞を外科的に切除することも意味のあることではなかろうか。

◆ ◆ ◆ 文献 ◆ ◆ ◆

- 1) 日本胃癌学会(編): 胃癌治療ガイドライン, 第2版, 金原出版, 東京, p1-40, 2001
- 2) Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al: D2 lymphadenectomy alone or with paraaortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 359: 453-462, 2008
- 3) Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al: Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 7: 644-651, 2006
- 4) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1; an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357: 1810-1820, 2007
- 5) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for respectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355: 11-20, 2006
- 6) Boku N, Yamamoto S, Shirao K et al: Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). *Proc ASCO* 25, abstractLBA4513, 2007
- 7) Narahara H, Koizumi W, Hara T et al: Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1+cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (The SPIRITS trial); SPIRITS: S-1 plus cisplatin vs S-1 in RCT in the treatment for stomach cancer. *Proc ASCO* 25, abstract 4514, 2007
- 8) 野村栄治, 馬淵秀明, 李相雄ほか: 胃癌の外科治療—減量手術と緩和手術. *コンセンサス癌治療* 4: 84-87, 2005
- 9) 三吉範克, 石井秀初, 森松前: 抗癌剤耐性のメカニズム—特に癌幹細胞の観点から. *実験医* 27: 72-77, 2009

微小な腹膜転移 (Minimal Peritoneal Metastasis: MPM) を伴う スキルス胃癌の予後からみた外科切除の意義

吉川 貴己 青山 徹 渡辺 隆文 林 勉 尾形 高士
長 晴彦 円谷 彰 小林 理*

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(12): 2264-2266, November, 2010]

Role of Surgical Resection for Scirrhus Gastric Cancer with Minimal Peritoneal Metastasis: Takaki Yoshikawa, Toru Aoyama, Takafumi Watanabe, Tsutomu Hayashi, Takashi Ogata, Haruhiko Cho, Akira Tsuburaya and Osamu Kobayashi (Dept. of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center)

Summary

Prognosis of scirrhus gastric cancer with minimal peritoneal metastasis was poor, and the role of resection has not been clarified yet. Analysis 1: Overall survival was examined in 79 patients who underwent R0/R1 resection during 1970-1995 at Kanagawa Cancer Center (Group A), and in 47 patients who underwent R0/R1 resection and received S1 chemotherapy at the 30 hospitals of Japan Clinical Oncology Group (Group B). Hazard ratio (HR) of group B to group A was examined. HR was 0.64 at 1 year, 0.76 at 2-year, and 0.92 at 3-year. Analysis 2: HR of S1 group in SPIRITS phase III trial to FU group in JCOG 9205 phase III trial was examined. HR was 0.64 at 1 year and 0.84 at 2-year. Analysis 3: HR was compared each other including HR of ACTS-GC phase III trial. HR was ACTS<analysis 1 = analysis 2 at 1 year, and was ACTS<analysis 1<analysis 2 at 2-year. In conclusion, these results suggested that the significance of resection increased by post-operative S1 chemotherapy. **Key words:** Gastric cancer, Peritoneal metastasis, Surgery, Chemotherapy

要旨 微小な腹膜転移を伴うスキルス胃癌の予後は不良であり、切除の意義は明らかではない。＜方法＞解析 1: 1970～1995年に当院で R0/R1 切除した 79 例 (A 群) に対し、2001 年 1～12 月に JCOG30 施設で R0/R1 切除+S-1 を受けた 47 例 (B 群) のハザード比 (HR) を算出した。解析 2: JCOG9205-5-FU 群に対する SPIRITS-S-1/CDDP (SP) 群の HR を算出した。解析 3: 解析 1/解析 2/ACTS-GC におけるそれぞれの HR を比較した。＜結果＞解析 1: HR は 1 年目 0.64, 2 年目 0.76, 3 年目 0.92 であった。解析 2: HR は 1 年目 0.64, 2 年目 0.84 であった。解析 3: 1 年目の HR は ACTS<解析 1=解析 2, 2 年目の HR は ACTS<解析 1<解析 2 であった。＜結論＞HR が解析 1<解析 2 であることから、術後 S-1 投与により切除の意義は増大した。

はじめに

腹膜転移を高頻度に来すスキルス胃癌の予後は不良である¹⁾。根治切除を行うことで予後が期待できるとする報告¹⁾がある一方で、外科的疾患ではないとする報告²⁾もある。すでに大網などに腹膜転移を来している、少量の癌性腹水や洗浄細胞診陽性である場合などではさらに予後不良であり、切除すべきか否かも明らかではない。

一方、胃癌が治癒するためには肉眼的根治切除が必要不可欠である³⁾。ACTS-GC の結果が報告されるまで、腹膜転移を有する胃癌に対しても肉眼的根治切除が追及さ

れたが、補助化学療法の有用性が証明されていない時代においては、根治切除後に化学療法を施行しても予後は著しく不良であった⁴⁾。腹膜転移を有する場合には、狭窄や出血などを有しない限り切除すべきではなく⁴⁾、標準治療は化学療法とされてきた。

2007 年、ACTS-GC の結果が報告され、肉眼的根治切除後 Stage II/III の症例では、1 年間の S-1 を投与することで予後が有意に改善することが示された⁵⁾。微小な腹膜転移を伴うスキルス胃癌であっても、術後 S-1 投与により微小転移を駆逐できれば、予後が改善する可能性がある。

* 神奈川県立がんセンター・消化器外科

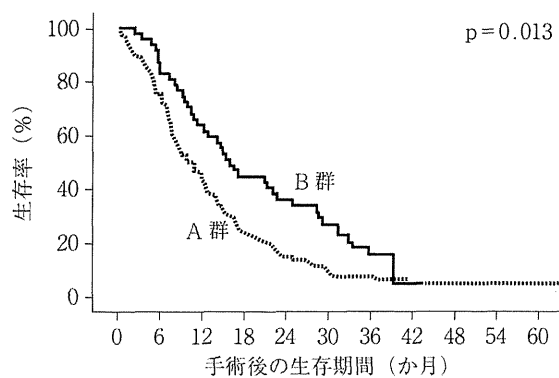


図1 微小な腹膜転移を伴うスキルス胃癌の生存曲線

本研究では、新旧時代における化学療法、切除+化学療法の高リスク比 (HR) をそれぞれ比較し、切除の意義について考察した。

I. 方法

解析1: 微小な腹膜転移 (minimal peritoneal metastasis: MPM) を、胃癌取扱い規約第12版におけるP1または第13版におけるCY1と定義した。MPMを伴うが、他に遠隔転移を有しないスキルス胃癌を対象とした。S-1を含む新規抗癌剤が使用できなかった1970~1995年に、当院でR0/R1切除した79例 (A群) と、新規抗癌剤を使用できた2001年1~12月にJCOG30施設でR0/R1切除+S-1を受けた47例 (B群) を対象とし、全生存曲線をKaplan-Meier法を用いて算出しlogrank検定で比較した。また、生存曲線における1年生存率、2年生存率、3年生存率を算出し、A群に対するB群のHRを算出した。

解析2: M1胃癌に対する化学療法の全生存期間として、新規抗癌剤を使用されていないJCOG9205 phase III試験⁶⁾における5-FU群を対照とし、新規抗癌剤を使用されたSPIRITS phase III試験⁷⁾におけるS-1/CDDP (SP) 群の1年生存率、2年生存率のHRを算出した。

解析3: 解析1、解析2、ACTS-GCにおけるそれぞれのHRを比較した。

II. 結果

解析1: A群、B群の生存曲線を図1に示す。1年生存率はA群43.0%に対しB群63.8%、2年生存率はA群15.2%に対しB群36.0%、3年生存率はA群7.0%に対しB群15.4%であった。全生存期間は、A群に比しB群で有意に良好であった (p=0.013)。A群に対するB群のHRは1年目0.64、2年目0.76、3年目0.92であった。術後経過年数とともにHRは高値となっていた。

表1 ハザード比の比較

	1年目	2年目	3年目
解析1	0.635	0.755	0.916
解析2	0.635	0.841	?
ACTS-GC	0.416	0.684	0.620

解析2: 1年生存率はJCOG9205-5-FU群28%⁶⁾、SPIRITS-SP群54.1%⁷⁾、2年生存率はJCOG9205-5-FU群8%⁶⁾、SPIRITS-SP群23.6%⁷⁾と報告されている。JCOG9205-5-FU群に対するSPIRITS-SP群のHRは1年目0.64、2年目0.84であった。経過年数とともにHRは高値となっていた。

解析3: ACTS-GC phase III試験⁵⁾における手術単独群に対するS-1群のHRは計算すると、1年目0.42、2年目0.68、3年目0.62であった。HRは2年目以降はほぼ一定であった。HRを、解析1、解析2、ACTS-GCで比較してみる (表1)。1年目のHRは、ACTS-GC<解析1=解析2、2年目のHRはACTS-GC<解析1<解析2となっていた。

III. 考察

解析1より、旧抗癌剤の時代に比し、S-1術後補助化学療法を使用した時代における予後は有意に改善していた。ACTS-GCではS-1術後補助化学療法によりStage II/IIIにおける有意な予後改善効果が示されたが、微小転移を伴うスキルス胃癌においてもS-1術後補助化学療法は有用であることが示唆された。

解析1と解析2のHRを比較してみると、2年目のHRが解析1<解析2であった。化学療法の進歩によるHRよりも切除後に化学療法を加えた治療のHRが小さいことから、切除の意義は増大したと推測された。胃癌治療においては、全身療法である化学療法により微小転移を駆逐できるようになったことで切除の意義が増大し、切除の適応が拡大する可能性があるのかもしれない。ただし、今回の解析は後ろ向き解析であること、M1胃癌と微小な腹膜転移を有するスキルス胃癌とで化学療法の効果が同等であることを前提としたものであり、その解釈には限界がある。

経過年数によるHRの変化を検討してみる。ACTS-GCでは、2年目以降、HRがほぼ一定となることから、S-1による微小転移の駆逐は一時的な効果ではなかったことが示唆される。一方、解析1でのHRは、1年目<2年目<3年目と高くなっていった。微小な腹膜転移を伴うスキルス胃癌に対するS-1は、微小転移を一時的に抑制したにすぎない可能性がある。

本論文の要旨は第 32 回日本癌局所療法研究会において発表した。

文 献

- 1) Yoshikawa T, Tsuburaya A, Kobayashi O, *et al*: Should scirrhus gastric carcinoma be treated surgically? Clinical experiences with 233 cases and a retrospective analysis of prognosticators. *Hepatogastroenterology* **48** (41): 1509–1512, 2001.
- 2) Aranha GV and Georgen R: Gastric linitis plastica is not a surgical disease. *Surgery* **106** (4): 758–763, 1989.
- 3) Sasako M: Principles of surgical treatment for curable gastric cancer. *J Clin Oncol* **21** (23 Suppl): 274s–275s, 2003.
- 4) Yoshikawa T, Kanari M, Tsuburaya A, *et al*: Should gastric cancer with peritoneal metastasis be treated surgically? *Hepatogastroenterology* **50** (53): 1712–1715, 2003.
- 5) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, *et al*: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* **357** (18): 1810–1820, 2007.
- 6) Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, *et al*: Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* **21** (1): 54–59, 2003.
- 7) 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.

特集 がん治療のエビデンスと臨床試験

胃 癌

Gastric cancer

寺島 雅典*
TERASHIMA Masanori

川村 泰一
KAWAMURA Taiichi

山川 雄士
YAMAKAWA Yushi

大島 令子
OHSHIMA Noriko

徳永 正則
TOKUNAGA Masanori

近藤 潤也
KONDO Jun-ya

杉沢 徳彦
SUGISAWA Norihiko

絹笠 祐介
KINUGASA Yusuke

谷 澤 豊
TANIZAWA Yutaka

三木 友一郎
MIKI Yuichiro

瀧 雄介
TAKI Yusuke

金本 秀行
KANEMOTO Hideyuki

坂東 悦郎
BANDO Etsuro

幕内 梨恵
MAKUUCHI Rie

茂木 陽子
MOTEGI Yoko

上坂 克彦
UESAKA Katsuhiko

わが国で行われた胃癌手術に関する臨床試験からは、進行胃癌に対してはD2郭清を伴う胃切除が標準治療とされている。さらに食道浸潤長3 cm未満の胃上部癌に対しては開腹、経裂孔的アプローチが推奨されている。Stage II, IIIの根治切除後には1年間のS-1投与が推奨される。進行再発胃癌に対してはS-1とCDDPの併用療法が第一選択とされるが、HER2陽性例においてはtrastuzumabの有効性も確認されている。

はじめに

胃癌は世界中で見れば2番目に死亡率の高い悪性腫瘍であり、治療成績の向上を目指してさまざまな臨床試験が実施されている。しかし、手術の内容が東アジア(とくに日本と韓国)とそれ以外の国では著しく異なるため、海外で行われた臨床試験ではその結果の解釈に注意が必要である。

本稿では、手術、化学療法に関して最近わが国および海外で行われたもしくは行われている臨床試験について紹介し、実地臨床への応用に関して解説した。

I. 手術に関する臨床試験

1. リンパ節郭清

1) 欧米の現況

切除可能な進行胃癌に対して、欧米ではオランダや英国MRCで行われた臨床試験の結果から、第2群リンパ節郭清の有用性は証明されなかったため、第1群のみのリンパ節郭清を行うD1手術が標準治療とされている¹⁾²⁾。D2郭清の意義が証明されなかった主な理由は術後合併症とそれに引き続く手術死亡率が高率であったためであり、腫

静岡県立静岡がんセンター胃外科・消化器外科 *部長

Key words: 標準治療/D2郭清/ACTS-GC/術前化学療法/Trastuzumab