

が少ないのが現状であり、単施設で行われた研究では割り付け法やデータの質への信頼度が低く外挿性への疑問も残るために推奨できない。また、現在までに行われてきたRCTの多くは薬物療法に関するものであり、外科手術に関するものはきわめて少ない。この原因として、外科手術における治療成績は、手術の技量や経験といった医師要因、施設の方針や術後管理体制といった施設要因、併存症や肥満度といった患者要因などの因子が複雑に絡み合っていることが挙げられる。また、RCTで比較する2つの手術手技をどこまで細かく定義し、どう手技上の規定を設けるか、個人的な経験や好みの影響をどう回避するかなども非常に難しい点である。さらに、外科手術に関するRCTは薬物療法のRCTと異なって盲検化が困難であるため、バイアスをできるだけ排除するような工夫がより一層必要となり、外科手術に関するRCTの普及が遅れた要因となっている。

そうしたなかで、胃癌の治療開発においては、欧米と比べて罹患率が圧倒的に高いわが国が世界をリードしてきたという歴史が現在も続いている。特に、外科手術における近年のエビデンス確立の中核をなしてきたのがJCOGである。JCOGの行ってきた質の高い臨床試験を参考にし、薬物療法だけでなく外科手術に関するエビデンスが今後もわが国から数多く創出されることを期待したい。

## 文献

- 1) Cuschieri A, Weedon S, Fielding J, et al : Patient survival

- after D1 and D2 resections for gastric cancer : long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. Br J Cancer 79 : 1522-1523, 1999
- 2) Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al : Extended lymph-node dissection for gastric cancer. N Engl J Med 340 : 908-914, 1999
- 3) Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al : Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 345 : 725-730, 2001
- 4) 日本胃癌学会(編):胃癌取扱い規約. 第12版. 金原出版, 1997
- 5) Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al : Nodal dissection for patients with gastric cancer : a randomised controlled trial. Lancet Oncol 7 : 309-315, 2006
- 6) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al : D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. N Engl J Med 359 : 453-462, 2008
- 7) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al : Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia : a randomised controlled trial. Lancet Oncol 7 : 644-651, 2006
- 8) Imamura H, Kurokawa Y, Kawada J, et al : Influence of bursectomy on operative morbidity and mortality after radical gastrectomy for gastric cancer : Results of a randomized controlled trial. World J Surg 35 : 625-630, 2011
- 9) Kurokawa Y, Fujiwara Y, Takiguchi S, et al : Randomized controlled trial of omental bursectomy for resectable cT2-3 gastric cancer (abstract). Proceedings of the American Society of Clinical Oncology (gastrointestinal cancers symposium) 2011 (abstract 72)
- 10) Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group : A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med 350 : 2050-2059, 2004

KUROKAWA Yukinori, et al  
大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2-E2

## MEDICAL BOOK INFORMATION

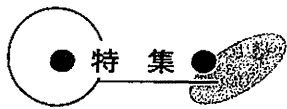
## 医学書院

# 臨床の詩学

春日武彦

●四六変型 頁336 2011年  
定価1,890円(本体1,800円+税5%)  
[ISBN978-4-260-01334-5]

患者が何気なく洩らした言葉、医療者が捨て鉢につぶやいた言葉が、行き詰まった事態をごろりと動かすことがある。現場で働く者なら誰でも知っているそんな《臨床の奇跡》を、手練れの精神科医が祈りを込めて書き留める。医療者を深いところで励ます、意外で、突飛で、切実な言葉のコレクション。



## 術後補助療法の現況と今後の展望

## 胃癌における術後補助化学療法の現況と今後の展望

堀 高明 小澤 りえ 花山 寛之 山下 英孝 海邊 展明  
松本 友寛 大嶋 勉 竹村 雅至 菊池正二郎 笹子三津留\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 38(9): 1390-1395, September, 2011]

Present State and Prospects of Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer: Takaaki Hori, Rie Ozawa, Hiroyuki Hanayama, Hidetaka Yamashita, Noriaki Kaibe, Tomohiro Matsumoto, Tsutomu Oshima, Masashi Takemura, Shojiro Kikuchi and Mitsuru Sasako (Upper GI Surgery Division, Dept. of Surgery, Hyogo College of Medicine)

## Summary

In Japan, a one-year administration of S-1 is the standard adjuvant treatment for stage II/III gastric cancer after curative gastrectomy with a D2 lymph-node dissection. The treatment is recommended in the Japanese Guidelines for Treatment of Gastric Cancer (3<sup>rd</sup> Edition). Using data from results of a 5-year follow-up of the ACTS-GC trial, it was confirmed that using S-1 significantly improves the 5-year overall survival over surgery alone. However, the recurrence rate of stage III gastric cancer is still too high. More powerful treatment using multiple drugs is needed for this disease. This paper presents a new perspective for the development of post-operative adjuvant chemotherapy in the future, based on clinical trials recently reported. **Key words:** Gastric cancer, Post-operative adjuvant chemotherapy, S-1, **Corresponding author:** Takaaki Hori, Upper GI Surgery Division, Department of Surgery, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan

**要旨** わが国における stage II/III 治癒切除胃癌症例に対する術後補助化学療法には、S-1 単剤の1年間服用が標準治療であることが胃癌治療ガイドライン第3版で推奨された。その根拠となった大規模臨床試験 ACTS-GC で、その後5年の経過観察においても同様に生存率の向上が確認された。しかし stage III の再発率は依然高く、S-1 単剤を凌駕する治療戦略が必要とされる。分子標的治療薬や S-1+ $\alpha$  療法による近年の臨床試験の報告を基に、胃癌術後補助化学療法の展望について概説する。

## はじめに

わが国における胃癌の年齢調整死亡率の年次推移は減少傾向にあるが、死亡数は横ばいで、発生数では男性で増加傾向にあるのが現状である。欧米に比べ質の高い所属リンパ節郭清を含む胃切除術が日本における胃癌治療の中心ではあるが、進行胃癌においては治癒切除された症例であっても、術後再発は少なくない。それゆえ補助化学療法を上乗せすることで再発を予防し生存率を向上させようと、長年にわたり種々の臨床試験が行われてきた。手術単独群を対照とした第Ⅲ相無作為比較試験である ACTS-GC (Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer)<sup>1)</sup>の結果が2007年に公表され、S-1

の術後1年間内服が stage II/III における胃癌術後補助化学療法の標準治療として確立された。本稿では ACTS-GC の up date として5年追跡調査結果を紹介し、また今後の術後補助化学療法の展望について、SPIRITS 試験<sup>2)</sup>・S-1/CDDP 療法の忍容性試験<sup>3)</sup>・START 試験<sup>4)</sup>・ToGA 試験<sup>5)</sup>などの結果を踏まえて概説する。

## I. ACTS-GC の5年経過観察期間のアップデートの報告

ACTS-GC (Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, Oral Fluoropyrimidine) は、胃癌に対して全例 D2 リンパ節郭清により治癒切除術が施行された stage II, IIIA, IIIB の症例を対象に行われた経口フッ

\* 兵庫医科大学・上部消化管外科

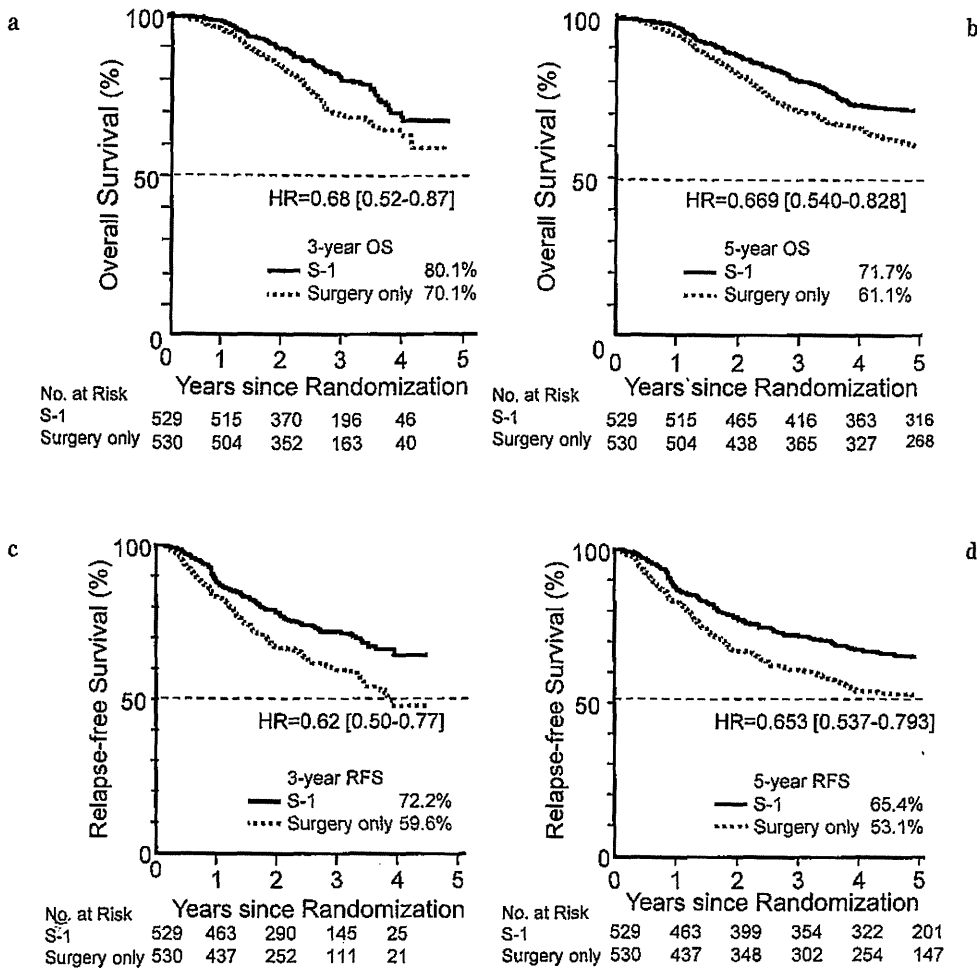


Fig. 1 Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival and Relapse-free Survival of Three Years and Five Years After Randomization. Panel a and c are modified from Sakuramoto S, et al: *N Engl J Med* 357: 1810-1820, 2007. Panel b and d are five-year overall survival and relapse-free survival curve from Sasako M, et al: 35th ESMO2010.

化ピリミジン系薬剤であるS-1（ティーエスワン®）単剤による術後化学療法群と経過観察のみの手術単独群とのランダム化第Ⅲ相比較試験である。2001～2004年までに全国109施設から対照群（手術単独群）530例、試験群（術後S-1投与群）529例の合計1,059例が登録された。効果・安全性評価委員会は第1回目の中間解析によりS-1による術後補助化学療法の有効性が確認されたとして、試験の中止と早期公表を勧告した。その時点での結果では3年全生存率はS-1群80.1%、手術単独群70.1%であった。また、3年無再発生存率においてもS-1群72.2%、手術単独群59.6%とS-1による有効性が示された。この試験結果は当初の目的の臨床仮説が証明されたので公表されたが、ACTS-GCのprimary endpointとして設定されていた5年生存率をみる目的で、最終症例登録後から5年経過した時点での予後調査データを基に解析が実施された。その結果は以下のとおりである。2010年4月の時点での解析における登録後の5年生存率は、S-1投与群72.6%、手術単独群61.4%（HR

0.6, 95% CI: 0.52～0.81）であった（Fig. 1）。

サブグループ解析で再発・転移形式で、なかでもリンパ節再発および腹膜播種に関し、S-1投与群で各々30例（5.7%）、77例（14.6%）で、手術単独群で各々54例（10.2%）、100例（18.9%）であり、中間報告と同様に5年経過観察後のデータにおいてもリンパ節再発と腹膜播種はS-1投与群で低い傾向がみられた。

Stage（胃癌取扱い規約第13版）別の5年生存率は、stageⅡではS-1投与群84.2%、手術単独群71.3%で、無再発生存率はS-1投与群79.2%、手術単独群64.4%であった（Fig. 2）。StageⅢAの5年生存率は各群67.1%、57.3%で、無再発生存率は、各群61.4%、50.0%であった（Fig. 3a, b）。StageⅢBの5年生存率は各々50.2%、44.1%で、無再発生存率は各々37.6%、34.4%であった（Fig. 3c, d）。StageⅢA, ⅢBの結果はstageⅡと比較して再発率が高く、特にstageⅢBにおけるS-1単剤の術後補助化学療法における効果は十分とはいえない。S-1の予定された計画投与量が70%以上であれ

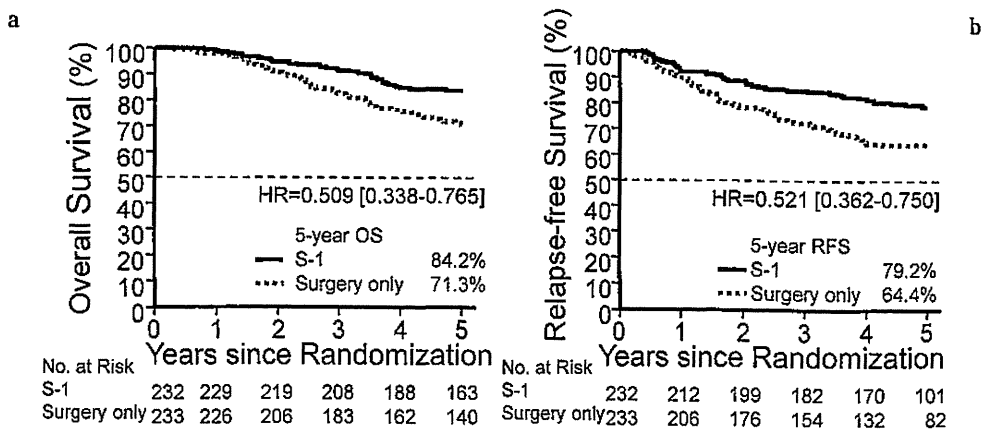


Fig. 2 Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival and Relapse-free Survival of Cancer Stage II According to the Japanese Classification.

Panel a and b shows OS and RFS of stage II each (Sasako M, *et al*; 35th ESMO2010)

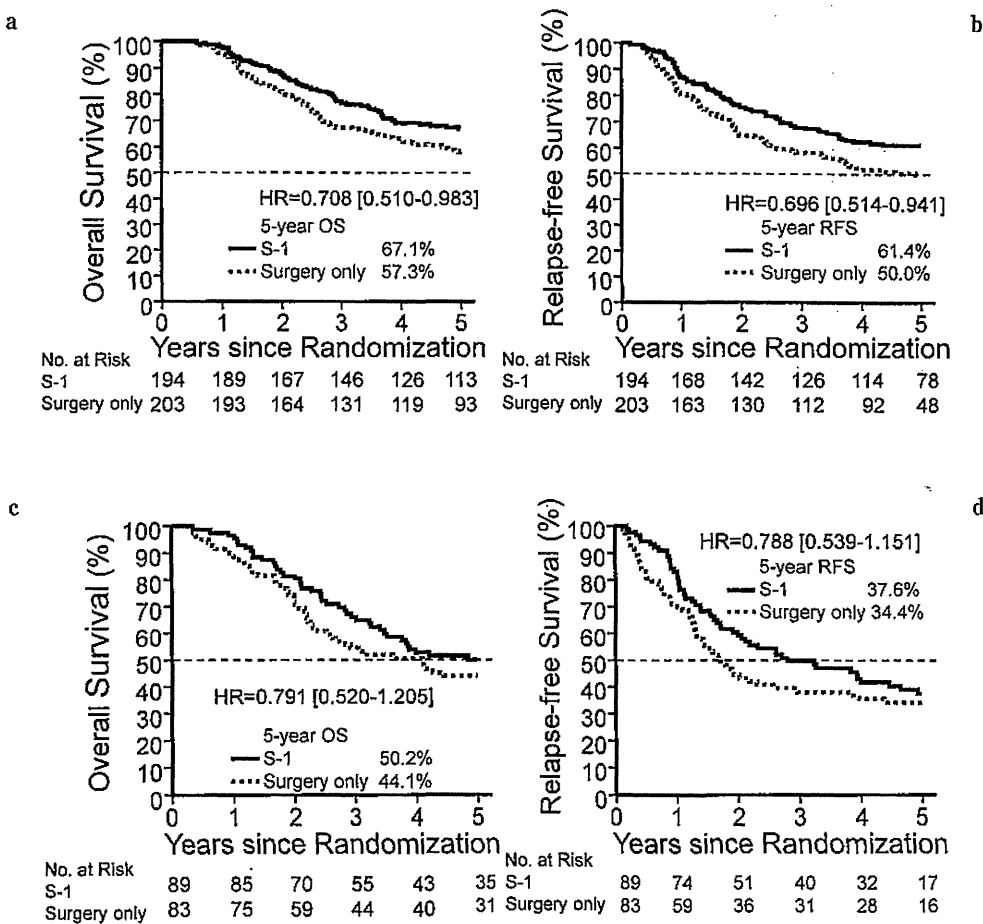


Fig. 3 Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival and Relapse-free Survival of Cancer Stage IIIA and Stage IIIB According to the Japanese Classification.

Panel a and b shows OS and RFS of Stage IIIA. Panel c and d shows OS and RFS of Stage IIIB each (Sasako M, *et al*; 35th ESMO2010)

ば、減量したケースでも1年間投与されると生存率に差はなかった。したがって、非手術例と比較して術後の服薬では血液毒性ならびに非血液毒性とも出現しやすいので、臨床所見・血液などの検査所見に応じて薬剤投与量を減量するか、投与スケジュールを2週間服用1週間休薬に変更するなどの対応を適宜行い、服薬を継続する工夫が生存率向上に重要と思われる。しかし、これらのデー

タは前向きと比較試験結果ではなく、術後の補助化学療法の投与期間は他の癌腫では6か月が多いなか、胃癌で1年の投与が本当に必要かどうかは比較試験で評価する以外結論はだせない。

## II. 補助化学療法の今後の展望

### 1. stage II

Stage IIでは手術単独例での再発率は低く、高毒性・高効果の治療は不向きである。したがってより低毒性の、あるいはより短期の化学療法の開発が望まれる(現在S-1内服6か月対1年間の非劣性試験が計画中である)。

### 2. stage III

Stage IIIに関しては、上述のACTS-GCの結果が示すように、S-1を術後1年間服用しても単独では、術後5年の時点でstage IIIAの40%、stage IIIBの60%が再発か死亡に至るため、進行・再発胃癌でS-1単剤治療を凌駕するレジメンを補助化学療法(S-1+ $\alpha$ )として使用することが考えられる。いくつかの候補において進行再発胃癌におけるS-1単剤との比較試験が完了し、次の術後補助化学療法の選択肢は絞られつつある。

#### 1) SPIRITS 試験

SPIRITS試験は、対象を進行・再発胃癌においたS-1+cisplatin (CDDP)併用療法のS-1単剤投与に対する優位性を示した第III相ランダム化比較試験である。その結果はprimary endpointである全生存期間の中央値がS-1+CDDP併用療法群13か月、S-1単剤投与群11か月(HR 0.77, 95% CI: 0.61~0.98,  $p=0.0366$ )であり、2か月の全生存期間の延長が認められた。secondary endpointである無増悪生存期間の中央値は、S-1+CDDP併用療法群6.0か月、S-1単剤投与群4.0か月(HR 0.57, 95% CI: 0.44~0.73,  $p<0.0001$ )で、無増悪生存期間においても2か月の延長が示された。奏効率はS-1単剤群31%、併用群54%であった。

このSPIRITS試験とS-1の5-FUに対する非劣性が証明されたJCOG9912試験<sup>6)</sup>の結果を基に、進行・再発胃癌における標準治療はS-1+CDDP併用療法であることが、胃癌治療ガイドライン第3版で推奨され明文化された。

#### 2) S-1+CDDP療法の忍容性試験

Japan Clinical Oncology Group (JCOG)のなかの教施設で行われた術後補助化学療法としてのS-1+CDDP療法の忍容性試験が報告された。この試験の対象はリンパ節D2郭清を伴う治癒切除されたstage IIIA/IIIB胃癌症例で、ECOG performance status 0~1で経口摂取が十分可能な術前治療のない患者で、primary endpointはS-1+CDDPの3コース完遂率である。当初originalのプロトコールは、S-1 (80 mg/m<sup>2</sup>/day, day 1~21)+CDDP (60 mg/m<sup>2</sup>, day 8), 2週休薬を1コースとし、3コースの後に術後1年までS-1のみ4週投与2週休薬で服用を継続するものであった。S-1+CDDPの1コース目の

完遂率が71%と不良であるため、プロトコールを一部改訂し、1コース目をS-1単剤とし、2, 3, 4コース目にCDDP併用のスケジュールとした。CDDP投与規準については、day 8の好中球減少によりCDDPを投与できない症例が16%に認められたので好中球数 $<1,500/\text{mm}^3$ から $<1,200/\text{mm}^3$ に緩和した。また食欲不振に対して、grade 3以上の発現割合はSPIRITS試験と同様ではあるが、胃切除術後の患者にはダメージが大きい印象を受けることから、制吐剤の予防投与としてデキサメサゾン20 mgをday 1に、16 mgをday 2, 3に投与することを推奨した。これによって、プロトコールの改訂前後で血液毒性の出現頻度に特に差はなかったものの、非血液毒性に関してはgrade 3/4の食欲不振が7例(28%)から3例(8%)へ減少した。S-1+CDDP療法3コースの完遂率は、57% (12/21例) (95% CI 34~78%)から81% (30/37例) (95% CI: 65~92%,  $p<0.001$ )へ有意差をもって改善した。relative dose intensityは、S-1の改訂前後で各々0.67, 0.78, CDDPの改訂前後で各々0.65, 0.81であった。以上より、stage IIIの術後補助化学療法は1コース目にS-1単剤投与、2~4コース目にCDDPを併用する改訂プロトコールが忍容性のあるレジメン候補としてあげられる。また、同じプラチナ製剤でもCDDPに比べ腎機能障害が少なくhydrationを必要としないoxaliplatinが使用できれば、外来通院加療が可能となる新たな選択肢が増えると考えられる。現在施行中のS-1+oxaliplatinのS-1+CDDPに対する非劣勢試験の結果が待たれる。

#### 3) START 試験

JACCRO (日本がん臨床試験推進機構)と韓国の教施設が共同で進行・再発胃癌に対して行った国際共同試験である。この試験では進行・再発胃癌に対して、S-1をコントロールとして、S-1+docetaxel (DOC)の優越性が検証された。外来治療が容易であることから高い期待が寄せられていたが、期待に反してprimary endpointである全生存率では有意差が示されなかった。S-1+DOC群のMST 390日、S-1群のMST 334日(HR 0.88, 95% CI: 0.735~1.044, logrank test  $p=0.1416$ )。しかし、この試験では評価病変の有無を前層別因子としており、評価病変のない群における全生存率は有意差(HR 0.674, 95% CI: 0.465~0.977, logrank test  $p=0.0389$ )を示した。しかし、この解析もあくまでサブグループ解析にすぎず、これをもって有意差があったとはいえない。毒性プロファイルにおいてもS-1+CDDPをはるかに凌駕するというわけではなく、術後補助化学療法として外来で行えるという利点から結果が注目されていたが、積極的にStage IIIを対象とした補助化学療法の次の候補

としてあげるべきかどうかは疑問が残る。この試験がS-1+DOCの優位性を示すことを見越して、術後補助化学療法としての忍容性を検討する第Ⅱ相試験がすでに二つ終了している。どちらの試験でも比較的マイルドな毒性で実施可能性が高いと結論付けているが、有効性に疑問が残る現在、有力な候補から一歩退いた感は拭えない。

#### 4) GC0301/TOP-002 試験<sup>7)</sup>

S-1単剤に対するS-1+CPT-11の併用療法の有用性を示す第Ⅲ相試験として実施された。S-1+CPT-11群のMST 12.8か月、S-1群のMST 10.5か月(HR 0.856,  $p=0.233$ )であり、結局この試験ではこの併用療法の有用性は示されず、術後補助化学療法としてS-1単剤を凌駕する併用療法の候補として考えることはできない。

### Ⅲ. ToGA 試験のもたらしたもの

近年、分子標的治療薬の開発が盛んに行われ、進行・再発がんの標準治療として重要な役割を担っている。進行胃癌においては欧米・アジア国際参加によるランダム化非盲検の大規模臨床第Ⅲ相試験、ToGA試験で分子標的薬trastuzumabの上乗せ効果が証明された。Trastuzumabは、腫瘍の増殖・アポトーシス・転移・分化などに関連する受容体の一種として知られるヒト上皮成長因子受容体2 (HER2) のモノクローナル抗体であり、HER2陽性乳癌に対する標準治療として幅広く用いられている。HER2は胃癌の6~35%で過剰発現していることが報告されている。

対象は切除不能進行・再発胃癌および食道胃接合部癌のうち、腫瘍がHER2陽性(中央診断による免疫染色法・FISH法)症例であった。対照群は、capecitabine (1,000 mg/m<sup>2</sup>を2回/day, day 1~14)+CDDP (80 mg/m<sup>2</sup>をday 1)あるいは5-FU (800 mg/m<sup>2</sup>/dayをday 1~5)+CDDP(上記と同様)を3週毎、6コースの化学療法を行う群(290例)とし、これらの化学療法にtrastuzumab(初回8 mg/kg, 2回目以降6 mg/kgを3週毎)を組み合わせる群を試験群(294例)とした。primary endpointは全生存期間(OS), secondary endpointは無増悪生存期間(PFS), 増悪までの期間(TTP), 奏効率(RR), grade 3, 4の有害事象とされた。

その結果、OSの中央値は試験群13.8か月、対照群11.1か月(HR 74, 95% CI: 0.6~0.91,  $p=0.0046$ )であり、約3か月のOSの延長が認められた。

主な有害事象は、嘔気、嘔吐、好中球減少症であったが、いずれの有害事象でも両群間に有意な差は認められなかった。

以上より分子標的薬であるtrastuzumabをフッ化ピリミジン系抗癌剤+プラチナ製剤に組み合わせる治療

は、HER2陽性の進行・再発胃癌および食道胃接合部癌に対して、推奨できる治療の一つと位置付けられ、ToGA試験の結果によりtrastuzumabの胃癌の一般治療における承認が本年(2011年)3月に認められた。こうなると、stageⅢにおける術後補助化学療法にもtrastuzumabを使用することを検討すべきであるが、現時点ではS-1+CDDPにtrastuzumabを上乗せした時の安全性に関する情報は極めて限られており、進行再発胃癌における安全性に関する第Ⅱ相試験は今後必須と思われる。このように胃癌をひとまとめにして薬剤の有効性を評価してきた時代は終わりを告げ、biomarkerであるHER2過剰発現の有無により症例をサブグループに分け治療方法を選択する個別化の時代に突入することとなった。HER2陽性胃癌では術後補助療法としてS-1単剤に対してのtrastuzumabの上乗せ効果をみる第Ⅲ相試験がいずれ実施されることと思われる。

### Ⅳ. その他の進行中の試験

#### 1. SAMIT 試験<sup>8)</sup>

わが国で1,400例以上の患者を登録して行われたこの試験では、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経口フッ化ピリミジン系薬剤の比較と経口剤開始前に3か月間行われるpaclitaxelの投与の有無の比較が行われた。経口剤では低用量のUFT連日投与がS-1に比較して非劣性であることが検証されている。一方、術後早期の経口剤投与は時に経口摂取の著しい低下を招き、治療の継続が困難となることが知られている。SAMIT試験は、術後早期には消化管毒性の軽微なpaclitaxelの注射治療のみを先行し、4か月目から経口剤にシフトする治療群が、術後初期から経口剤による治療を開始する群に対して優越性を示せるか否かをみる試験である。結果がでるのはあと2年後となっている。S-1がUFTより優位で、paclitaxel/S-1逐次投与療法がS-1単剤より優位と結果がでた場合は、同時投与と逐次投与の検討も考えられる。

#### 2. CLASSIC 試験<sup>9)</sup>

韓国、中国、台湾の共同研究として行われた手術単独に対するcapecitabine+oxaliplatinの優越性を検証する試験である。間もなくASCO 2011でこの結果は発表されるといわれている。しかし、このレジメンを受け入れるには日本人における安全性と有効性情報が必要で、少なくとも第Ⅱ相試験は必須と考えられる。さらに、外来治療で行えることが予想されるoxaliplatinが進行再発胃癌でCDDPに対する非劣性を証明すれば、S-1+oxaliplatin(SOX)がS-1+CDDPに取って代わり、外来治療可能な術後補助化学療法の有力な候補となる。これに

についても、SOXの補助療法としての安全性試験は必須である。

### おわりに

治癒切除可能な胃癌 (stage II/III) に対する術後補助化学療法はS-1単剤が標準治療となったが、再発のhigh risk groupであるstage IIIに対する治療法の検討はまだ始まったばかりである。分子標的治療薬の出現で新たな展開が期待されるなか、多施設参加による質の高い比較臨床試験の積み重ねが今後も必要であることはいままでもないが、術後という状況下でさらにS-1+ $\alpha$ 療法を行いコンプライアンスを維持していくことはハードルが高く、ある程度限界があることから、術前化学療法や放射線療法などの集学的治療を含めた戦略の検討も併せて必要である。

### 文 献

- 1) 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.
- 2) 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* 9: 215-221, 2008.
- 3) Takahari D, Hamaguchi T, Yoshimura K, *et al*: Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 67 (6): 1423-1428, 2011.
- 4) Kim YH, Koizumi W, Lee KH, *et al*: Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 + docetaxel (DOC) in the treatment for advanced gastric cancer (AGC): The START trial. *J Clin Oncol* 29: suppl 4; abstr 7, 2011.
- 5) Bang YJ, Cutsem EV, 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.
- 6) 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.
- 7) Narahara H, Iishi H, Imamura 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* 14(1): 72-80, 2011.
- 8) UMIN-CTR 臨床試験登録情報の閲覧 C000000082 漿膜浸潤陽性胃癌症例を対象とした術後補助化学療法の Factorial Design によるランダム化比較試験; フッ化ピリミジン単独療法と paclitaxel→フッ化ピリミジン逐次併用療法の比較および Tegafur, Uracil (UFT) と TS-1 の比較: the Stomach Cancer Adjuvant Multi-institutional Trial Group (SAMIT) 試験  
<http://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000000076&language=J>
- 9) ClinicalTrials.gov: A service of the U. S. National Institutes of Health. Capecitabine and Oxaliplatin Adjuvant Study in Stomach Cancer (CLASSIC)  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=capecitabine+and+oxaliplatin+adjuvant+study+in+stomach+cancer>



## 脾温存胃全摘術におけるリンパ節郭清手技 —当科における工夫—

*Lymph node dissection in spleen preserving total gastrectomy*

藪崎 裕\*  
YABUSAKI Hiroshi

中川 悟\*  
NAKAGAWA Satoru

松木 淳\*  
MATSUKI Atsushi

梨本 篤\*\*  
NASHIMOTO Atsushi

胃癌治療ガイドラインでは「胃の2/3以上切除とD2リンパ節郭清」が定型手術とされ、脾温存胃全摘術は占拠部位が胃上部であるが、噴門側胃切除術の適応とならない早期癌、漿膜浸潤を認めず大彎に病変がかからない進行癌や漿膜浸潤を認めるが小彎に限局する進行癌などが対象になると考えられる。その際のリンパ節郭清手技を中心に、当科で行っている工夫を紹介する。

### はじめに

胃癌治療ガイドライン第3版<sup>1)</sup>において、治療手術における定型手術は「胃の2/3以上切除とD2リンパ節郭清を行う」と定義され、胃全摘術のリンパ節郭清範囲の定義ではD2にNo.10リンパ節が含まれる。したがって、脾温存胃全摘術の郭清はD1+あるいはD2(-No.10)と記載される。

一方で、欧米でのretrospective研究<sup>2,3)</sup>やわが国の比較研究<sup>4,5)</sup>では脾摘による治療成績の改善を示したものはなく、また、ヨーロッパで行われたD1・D2リンパ節郭清を比較するRCT<sup>6,7)</sup>では、脾摘および膵尾部の合併切除が術後合併症および術死の危険因子として注目され、欧米では胃癌手術における膵脾合併切除は可能な限り避けるべきであるとする考えが広がりつつある<sup>8,9)</sup>。こういった現状に対し現在JCOG0110において、胃全摘を必要とする胃上部進行癌(病変が大彎に及ぶ症例を除く)を対象として、標準治療である胃

全摘・脾合併切除術に対し試験治療である脾温存胃全摘術の非劣勢を検証する第III相ランダム化比較試験が進行中で、2009年3月19日に505例の登録を完了し現在5年間の追跡期間中である。これまで2回行われた中間解析の結果で試験の続行が認められ、本年前期のモニタリングレポートのデータに基づいて3回目の中間解析を予定している。現時点では、ガイドラインで示されている通り、胃上部の癌に対する定型手術は胃全摘・脾合併切除術D2郭清である。

本稿で記載する胃全摘・脾温存術式は、占拠部位が胃上部であるが、噴門側胃切除術の適応とならない早期癌、漿膜浸潤を認めず大彎に病変がかからない進行癌や漿膜浸潤を認めるが小彎に限局する進行癌などが対象になると考えられる。



## I. 手術手技

### 1. 開腹と視野の展開

上腹部正中切開で開腹する。剣状突起は胸骨との付着部で切除し心臓直下まで切開を広げる。挙上鉤(ケント鉤<sup>®</sup>)など肋骨を吊り上げる器具や肝臓鉤を用いて広い視野を展開する(図1)。主病巣の観察(進展, 漿膜面の変化), 肝・腹膜・リンパ節への転移状況を検索し, 必要があれば生検や洗浄細胞診を行う。本稿で対象とする胃癌では肝外側区域の授動や横隔膜正中切開による経裂孔アプローチは原則的に不要である。

### 2. 大網・網嚢温存手技

ガイドライン<sup>1)</sup>では大網切除について「T1/T2 腫瘍では, 胃大網動脈から3 cm 以上離して切除すれば, それより結腸側の大網は温存してもよい」とし, また, 網嚢切除に関しては「腹膜再発の予防に有用であるとのエビデンスはない。少なくとも T2 までの胃癌においては省略することが望ましい」と記されており, 現在 JCOG では2010年10月より, 術中診断 T3/T4a 胃癌において標準治療である網嚢非切除に対し, 試験治療で

ある網嚢切除の優越性を検証する, 登録患者1,000例での多施設共同第 III 相試験 JCOG1001 が進行中である。われわれの retrospective な検討では, 上部進行胃癌に対しても大網・網嚢(結腸間膜前葉)を温存することにより, 遠隔成績の低下や腹膜再発例の増加は認められなかった<sup>10)</sup>。当科では, 脾温存胃全摘術には大網・網嚢を温存している(図2)。

### 3. 右胃大網動静脈結紮切離

本稿で対象とする胃癌では幽門周囲のリンパ節郭清効果は高くないと考えられるが, 安全・確実に血管根部で処理するために, 横行結腸間膜右1/3では大網・網嚢温存から網嚢切除の層に入る。右側では脾前筋膜から連続して十二指腸内側を剝離し, 十二指腸後面では脾実質下縁から脾前面の被膜を剝離する層に乗り換えて胃十二指腸動脈を露出する。このように No.6 リンパ節を含む脂肪組織を左右および下方の三方向からの剝離をすすめることで脾頭部・前上脾十二指腸静脈・右胃大網動静脈・幽門下動静脈の同定が可能となり, 右胃大網静脈・右胃大網動脈・幽門下動脈をそれぞれ確実に根部で結紮切離し No.6 リンパ節を郭清する(図3)。



図 1



図 2

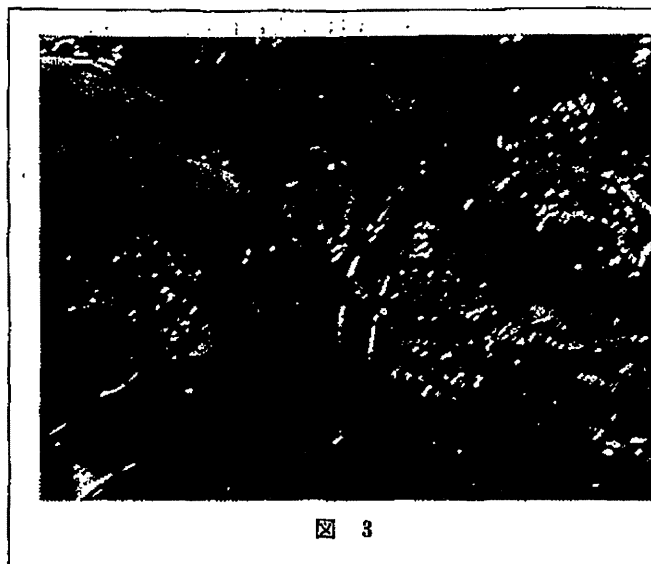


図 3

4. 小網切開・右横隔膜脚, 右胃動静脈結紮切離  
小網を肝外側区への付着部近くで噴門へ向かって切離する。左肝動脈は確実に同定・温存し, 左副肝動脈を認める場合は結紮切離する。切離を食道まですすめ胃脾ヒダを剝離するように尾側に折り返し右横隔膜脚を露出するが, 可能であれば左横隔膜脚まで露出しておく(図 4a)。

右胃動脈の走行を同定し, その右側で肝十二指腸間膜の漿膜を切開する。薄く丁寧に剝離操作を肝門部へすすめ, 十二指腸上縁では上十二指腸動静脈を処理すると, 胃十二指腸動脈・総肝動脈が確認される。胃十二指腸動脈の露出をさらに肝門部方向にすすめながら固有肝動脈右縁に沿って郭清する。肝十二指腸間膜左側は, 小網の切離を右側に伸ばし, 左肝動脈に注意して門脈左縁を出しながら, 肝門部から十二指腸側へ降りてくる。その過程で右胃動脈の根部を同定し結紮切離する(図 4b)。

#### 5. 十二指腸離断

linear stapler を用いて十二指腸を離断し, 断端 staple line を埋没する。

#### 6. 脾体部脾後筋膜と Gerota 筋膜の剝離

脾温存であるため, 脾尾側・脾の脱転は行わない。JCOG0110 でも試験治療群である脾温存胃全

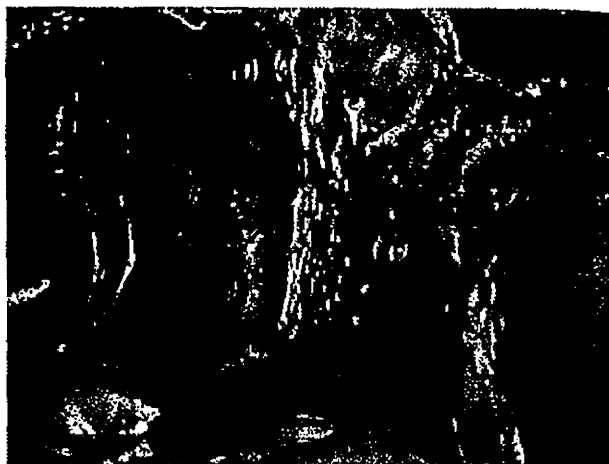


図 4

a  
b

摘術では脾脾脱転を許容していない。

しかし, 症例によっては, 横行結腸間膜付着部(横行結腸間膜後葉)と脾体部下縁との疎な結合織を剝離し, 脾体部・脾動静脈背面にいつでも手指を挿入できるスペースを作っておく(図 5)。この操作を行うことにより, 後に施行する脾動脈幹近位リンパ節郭清では, より効果的な脾の展開と, 出血に対しては容易に血管を腹側・背側から把持できる。このように安全に, しかも郭清の精度を向上することが可能である。

#### 7. 脾上縁リンパ節(総肝動脈前上部・左胃動脈幹・腹腔動脈周囲・脾動脈幹近位)郭清, 左胃大網動静脈結紮切離

No.5 の郭清と胃十二指腸動脈を露出する際に作った No.8a の右縁を連続させながら, 郭清を

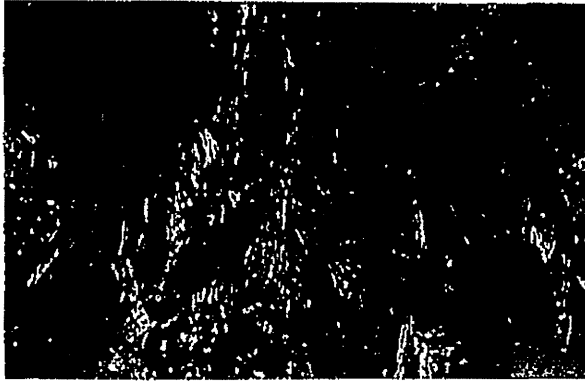


図 5



図 6

a  
b

脾上縁左方に向かってすすめる(図6a)。総肝動脈周囲神経叢は早期癌で温存, 進行癌で切除する。ここの郭清を安全かつ迅速に行うためには, 術者左手の摂子を最大限有効に使うことが必要で, そのためにはリンパ節を含む脂肪組織を把持する部位と強さ, および助手による脾の尾側背側方向への牽引(転がし方)が非常に重要である。可能な症例では総肝動脈背側の門脈・脾静脈上縁を出しながら郭清を左方にすすめ, 先に露出しておいた右横隔膜脚のラインにつなげる。多くの症例ではこの過程で左胃静脈を同定し, 門脈流入部・脾上縁・総肝動脈上縁のいずれかで結紮切離する。左胃動脈根部右側のリンパ節を含む脂肪組織・迷走神経腹腔枝を切離する。

脾上縁の結合織切離を脾動脈背側の脾静脈上縁を露出しながら左方に進めると, 腹腔動脈左側に疎な結合組織が存在し, 鈍的に視野を展開できる。左側からも同様に左胃動脈の根部と横隔膜左脚を露出するとともに, 先に脾下方から行った脾後面の剝離層と連続させる(図6b)。

左胃動脈を根部で結紮切離する。この一連の操作中(とくに止血操作), 脾実質は可能な限り愛護的に取り扱う。

#### 8. 短胃動静脈結紮切離

以下の脾動脈幹遠位リンパ節の郭清とともに, 左胃大網動脈の処理に引き続いて行うこともあ

る。左手で胃の前後壁を把持し, 胃脾間膜を十分に進展させながら脾門部近傍で4~6本の血管を結紮切離する(図7)。

#### 9. 左横隔膜脚・腹部食道の遊離

左下横隔膜動脈から分岐する食道噴門枝を結紮切離する。

左副腎前面からの小血管に注意しながら脾後面の剝離層ならびに横隔膜右脚からの層と連続させる(図8)。

#### 10. 脾動脈幹遠位リンパ節の郭清

背側がすでに剝離されているので, 出血などに対する対処は容易である。しかし, 脾脾脱転をしないため, 脾後面のリンパ節が不完全郭清となら

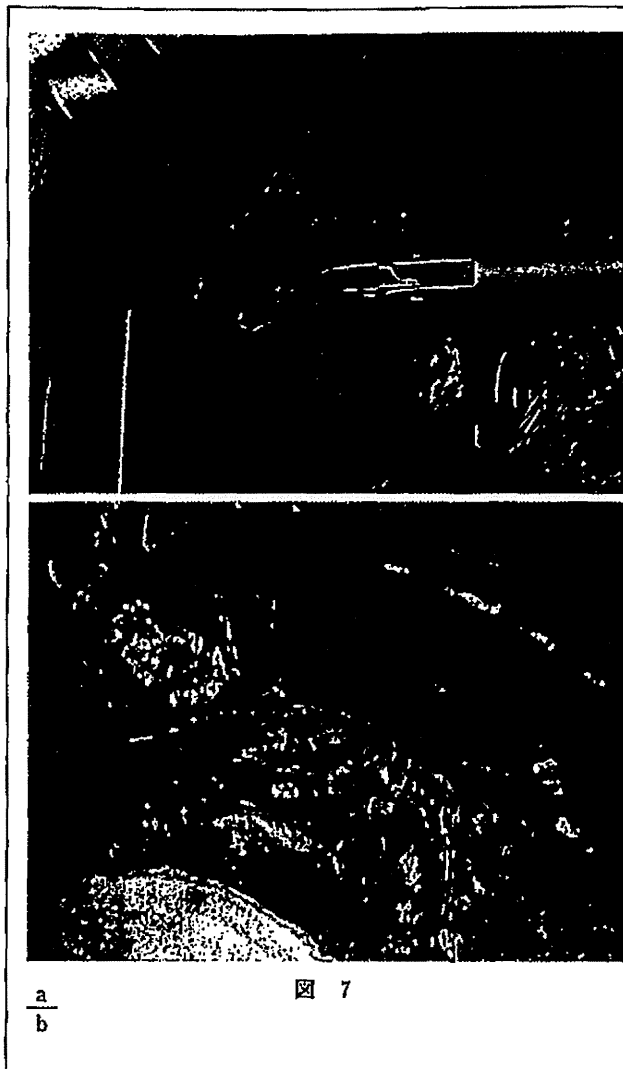


図 7

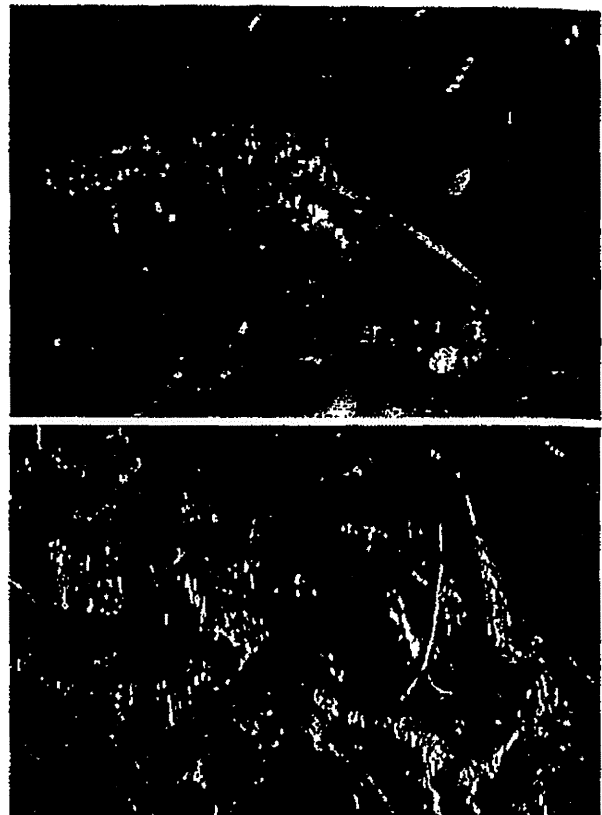


図 8

a  
b

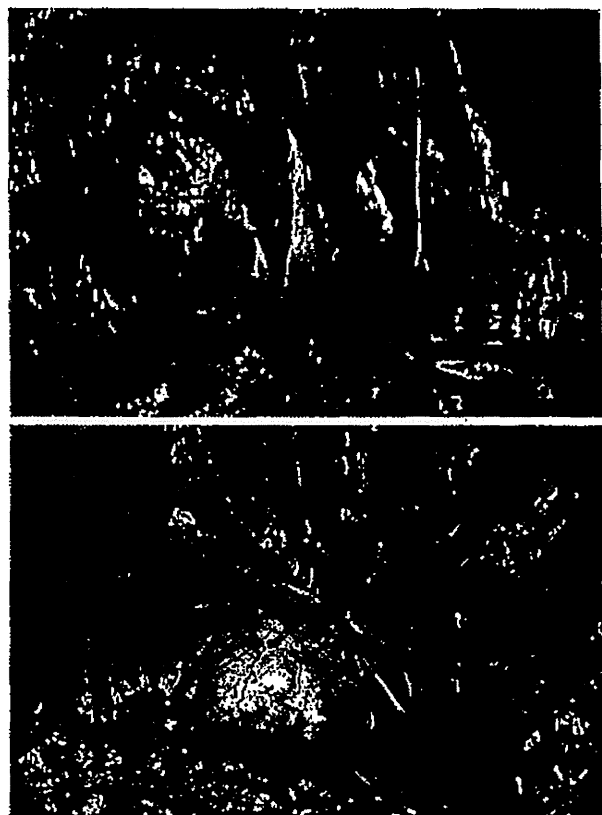


図 9

a  
b

ないよう、先に作成した臍背側のスペースを上手く活用しながら、脾動脈幹遠位リンパ節の郭清を行う(図9)。

後胃動静脈が同定されれば結紮切離するが、走行には注意が必要である。

### 11. 食道離断

迷走神経を切離する際には、食道・胃の牽引をゆるめて、さらに本幹のやや高位で切離すると筋層を損傷させずにきれいな層で腹部食道を遊離することができる。

### 12. 再建・ドレーン

郭清終了後(図10a)、当科では再建を Roux-Y

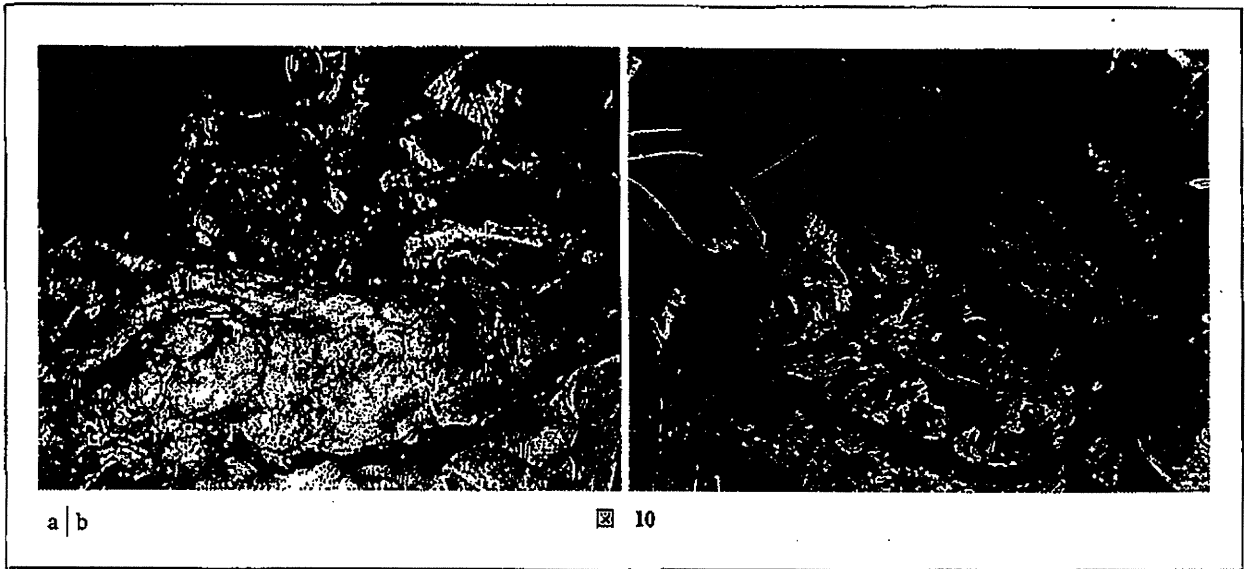


表 1 a Operative morbidity & mortality

	Splenectomy (n=254)	Spleen-preservation (n=251)	All (n=505)	p*
Mortality	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	
Morbidity (any)	77 (30.3%)	42 (16.7%)	119 (23.6%)	<0.001
• Pancreatic fistula	32 (12.6%)	6 (2.4%)	38 (7.5%)	
• Intraabd. abscess	20 (7.9%)	10 (4.0%)	30 (5.9%)	
• Anast. leak	11 (4.3%)	8 (3.2%)	19 (3.8%)	
• Bowel obstruction	6 (2.4%)	1 (0.4%)	7 (1.4%)	
• Pneumonia	3 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)	
• Anast. stenosis	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)	
• Intraabd bleeding	0 (0%)	4 (1.6%)	4 (0.8%)	
• Others	24 (9.4%)	18 (7.2%)	42 (8.3%)	

\*Fishers s exact test, two-sided

表 1 b Surgical procedure & outcome

	Splenectomy (n=254)	Spleen-preservation (n=251)	All (n=505)	p**
Total gastrectomy	254 (100%)	251 (100%)	505 (100%)	
Splenectomy	254 (100%)	3* (1.2%)	257 (50.9%)	
Retrieved nodes (median, range)	64 (19~156)	59 (16~158)	62	
Operation time (median, range)	231 min (112~440)	224 min (108~485)	229 min	0.525
Intraop. blood loss (median, range)	390.5 ml (28~2040)	315 ml (38~2080)	350 ml	0.020
Postop. bleeding	5 (2.0%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)	
Reoperation	3 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)	

\*Reasons for splenectomy in the spleen-preservation group : bleeding control (1), accidental arterial ligation (1), tumor invasion (1)

\*\*T-test, two-sided

表2a 手術合併症

	n=392
Mortality	3(0.7%)
Morbidity (any)	68(17.3%)
・ Pancreatic fistula	18(4.6%)
・ Intraabd, abscess	13(3.3%)
・ Anast, leak	8(2.0%)
・ Bowel obstruction	2(0.5%)
・ Pneumonia	10(2.6%)
・ Anast, stenosis	2(0.5%)
・ Intraabd bleeding	6(1.5%)
・ Others	19(4.8%)

表2b 手術成績

	n=392
Retrieved nodes (median, range)	41(18~116)
Operation time (median, range)	172 min (85~450)
Intraop. blood loss (median, range)	135 ml(17~1590)
Postop. bleeding	6(1.5%)
Reoperation	2(0.5%)

法で結腸前を挙上している。食道空腸吻合(吻合器本体を食道左側から挿入)およびY脚の空腸空腸吻合はcircular staplerを用い、それぞれ端側吻合と側々吻合で行う。食道空腸吻合からY脚までは55cmとしている。小腸間膜の欠損部を縫合閉鎖して内ヘルニアの発生を予防する。

ドレーンは閉鎖式のものを用い、Winslow孔を通して吻合部の後面から膈上縁に留置する(図10b)。術後肺炎に対処する場合には正中創の左

側から直下の膈上縁に1本追加挿入している。

おわりに

当科における脾温存胃全摘術を、リンパ節郭清の手技を中心に解説した。

JCOG0110における手術成績・合併症(表1)<sup>1)</sup>と当科における1991年~2010年の20年間でcT2以上の症例に対し脾温存胃全摘術(残胃の癌を除く)を施行した392例の成績(表2)を提示する。

#### 文 献

- 1) 日本胃癌学会編:胃癌治療ガイドライン 医師用 第3版, 東京, 金原出版, 2010.
- 2) Brady MS, Rogatko A, Dent LL, et al: Effect of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma. Arch Surg 126: 359-364, 1991.
- 3) Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, et al: Role of Splenectomy in gastric cancer surgery: Adverse effect of elective splenectomy on long term survival. J Am Coll Surg 185: 177-184, 1997.
- 4) Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al: Lack of benefit of combined pancreaticosplenectomy in D2 resection for proximal-third gastric carcinoma. World J Surg 21: 622-628, 1997.
- 5) Maehara Y, Moriguchi S, Yoshida M, et al: Splenectomy

does not correlate with length of survival in patients undergoing curative total gastrectomy for gastric cancer. Cancer 67: 3006-3009, 1991.

- 6) Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al: Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. Lancet 345 (8952): 745-748, 1995.
- 7) Cuschieri A, Weeden S, Fielding J: Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group: Br J Cancer 79(9-10): 1522-1530, 1999.
- 8) 梨本 篤, 藪崎 裕, 中川 悟: 進行胃癌に対する拡大手術の適応と問題点-拡大リンパ節郭清と他臓器合併切除を中心に,

外科 68(13):1712-1717, 2006.

- 9) 梨本 篤, 藪崎 裕, 中川 悟: 進行胃癌に対してリンパ節郭清を何処まで行うか. 外科治療 102(1): 36-43, 2010.
- 10) 渡辺直純, 梨本 篤, 藪崎 裕ほか: T2, T3 胃癌根治術例における大網・網膜温存の意義に関する検討. 日臨外会誌 65: 2570-2574, 2004.

- 11) Sano T, Sasako M, Shibata T, et al: Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma (JCOG0110): Analyzes of operative morbidity, operation time, and blood loss. J Clin Oncol 28: 15s, 2010(suppl; abstr 4020).

# 術後補助化学療法の新展開

吉田和弘<sup>1</sup> 山口和也<sup>2</sup> 高橋孝夫<sup>3</sup>

キーワード●補助化学療法, 術前補助化学療法, 周術期補助化学療法

## はじめに

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

## 1 補助療法に関する諸外国との考え方の違い

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

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

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

一方、ヨーロッパでは周術期補助化学療法が MAGIC trial<sup>2)</sup>として報告された。すなわち、手術単独群と術前 ECF [エピルビシン、シスプラチン (CDDP)、5-FU] 療法を 3 サイクル行い、手術後同様に ECF 療法を 3 サイクル行った補助療法群での 5 年生存率は、それぞれ 23% と 36% で有意差が認められ、ヨーロッパでは術前

Perioperative Chemotherapy for Gastrointestinal Cancer

<sup>1)</sup>Kazuhiro Yoshida, <sup>2)</sup>Kazuya Yamaguchi, <sup>3)</sup>Takao Takahashi: Department of Surgical Oncology, Graduate School of Medicine Gifu University

<sup>1)</sup> 岐阜大学大学院医学系研究科教授 (腫瘍外科学), <sup>2)</sup> 臨床准教授, <sup>3)</sup> 講師



ECF が切除可能胃癌手術の標準補助療法とされた<sup>2)</sup>。

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

## II 術前化学療法概念と適応

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

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

手術可能症例に対する成績は MAGIC trial で術前・術後の ECF 療法の有用性が示された<sup>5)</sup>。一方、わが国でも、JCOG (Japan Clinical Oncology Group; 日本臨床腫瘍研究グループ) を中心に術前化学療法の臨床試験が展開されてきた。JCOG0001 は、BulkyN2/(+) を対象に CPT-11 + CDDP 投与後に D3 郭清を行った。しかしながら、治療関連死も認められたため中止となった。

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

近年注目されるのがステージ IV 胃がんに対する治療戦略である。抗がん剤治療は耐性の獲得や長期投与による有害事象が不可避であり、結腸がんのように 2 年以上の中間生存期間 (median survival time; MST) が得られることもなく、薬物治療のみの予後に限界がみえてきた。新たな治療戦略として挙げられるのが、奏効例に対する 2 次治療としての手術療法である。このような手術を当科では、adjuvant surgery と呼んでいる<sup>6-7)</sup>。この場合、1 次治療奏効中の手術療法であり、手術を行うタイミングを計ることは非常に困難であるが、増悪する前に切除することが肝要である。

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

## III 術前・術後補助化学療法の実際

### 1. 胃がん

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

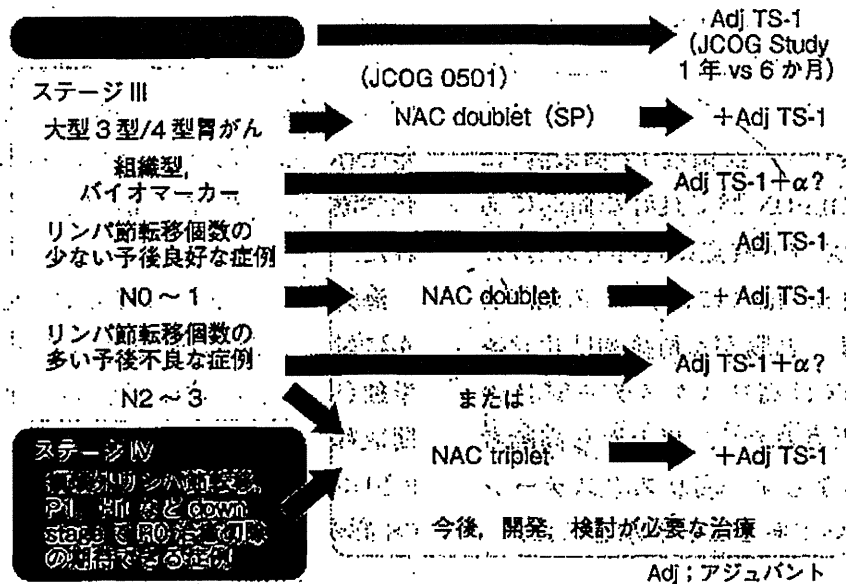


図1 当科における胃癌周術期治療のアルゴリズム

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

そこで2001年から、ACTS-GCとしてステ  
ージII/III症例に対して、手術単独と1年間の  
TS-1補助療法との大規模試験が展開された。  
ACTS-GC試験ではTS-1を1年間投与するこ  
とで3年OS、RFSが有意に改善することが  
2007年に報告されてから<sup>11)</sup>、特に新しい知見  
は得られていなかったが、ESMO2010(第35  
回欧州臨床腫瘍学会)にてACTS-GCの5年間  
追跡結果が報告された。5年OS、RFSはそれ  
ぞれTS-1群で71.7%、65.4%、手術単独群で  
61.1%、53.1%と有意にTS-1群でOSを延長  
させた。ACTS-GC登録後5年間の追跡結果に  
て、D2リンパ節郭清を伴う胃切除後のステ  
ージII/III胃癌患者に対するTS-1の1年間投  
与は標準レジメンとなりうることを再確認した。  
さらに、UFT投与群を対照として、S-1およ  
びパクリタキセルの有用性についてのSAMIT  
trialが現在進行中である。この結果でS-1ある  
いはUFTとの効果やコンプライアンスの比較、  
さらにはパクリタキセルの上乗せ効果、投与期

間の検証も行える予定である。

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

## 2. 大腸がん

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

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

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

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

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

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

### 3. 食道がん

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

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

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

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

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

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

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

## ■ おわりに

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

..... 文 献 .....

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

730.

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