

S-1+CDDP による進行胃癌に対する術前化学療法の検討

石山 泰寛 稲木 紀幸 野 宏成 松永 正 北村 祥貴
山本 道宏 小竹 優範 黒川 勝 伴登 宏行 山田 哲司*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(13): 2517-2519, December, 2012]

Clinicopathological Characteristics of Ten Cases of Advanced Gastric Carcinoma after S-1 Combined with Cisplatin Administered as Neoadjuvant Chemotherapy: Yasuhiro Ishiyama, Noriyuki Inaki, Hironari No, Masashi Matsunaga, Hirota Kitamura, Michihiro Yamamoto, Masanori Kotake, Masaru Kurokawa, Hiroyuki Bando and Tetsuji Yamada (Dept. of Gastroenterological Surgery, Ishikawa Prefectural Central Hospital)

Summary

Objective: Although neoadjuvant chemotherapy (NAC) has been recognized as an important option for improving the clinical outcome of patients with advanced gastric carcinoma, convincing evidence that it prolongs life and brings about a good prognosis are both lacking. We retrospectively evaluated the efficacy and safety of NAC in ten patients with advanced gastric cancer. Methods: A total of ten patients with advanced gastric cancer, who received NAC with the combination of S-1 and cisplatin in our hospital from April 2008 to March 2010, were retrospectively investigated. Results: A total of 5 patients responded to neoadjuvant chemotherapy, and 2 patients showed a complete regression of the primary gastric carcinoma. Four of the 5 patients who responded had solid-type poorly-differentiated adenocarcinoma. Conclusion: NAC with the combination of S-1 and cisplatin was suggested to be effective for advanced gastric carcinoma, especially for solid-type poorly-differentiated adenocarcinomas (por1). Key words: Neoadjuvant chemotherapy, Advanced gastric carcinoma, S-1 and cisplatin. (Received Jan. 5, 2012/Accepted May 23, 2012)

要旨 目的: 進行胃癌に対して、化学療法を用いて治癒切除をめざす試みが行われている。当院での進行胃癌に対する術前化学療法の安全性と有効性について検討した。対象: 2008年～2010年に当院でS-1+CDDP併用療法を施行した進行胃癌10例を対象とした。適応は画像上明らかな漿膜浸潤がある症例、Bulky N2またはN3転移を有する症例、根治術後に癌細胞が遺残する可能性が高い症例とした。結果: 治療成績はdown stageが得られた症例5例(50%)であった。組織学的にGrade Ib以上の効果を認めた症例は5例であった。Grade Ib以上の組織学的効果を示した症例の5例中4例は充実型低分化腺癌(por1)であった。結語: 進行胃癌に対する術前化学療法は有効であることが示唆された。特に組織型がpor1で、S-1+CDDPに対する感受性が最も高いと考えられる。

緒 言

根治手術が困難な進行胃癌症例の治療成績は満足のものではない。しかし近年、根治切除が不可能な進行胃癌症例に術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy: NAC)施行後、切除を行い長期生存が得られた症例も散見されるようになり、今後NACが進行胃癌に対する標準的治療となる可能性もある^{1,2)}。S-1+CDDPによるNACを施行した10例を経験したので、本稿では文献的考察を加えて報告する。

I. 対象と方法

対象は、2008～2010年に当院で進行胃癌に対してS-1+CDDP併用療法によりNACを施行した10例である。NACのレジメンは、S-1 80 mg/body/dayを3週間投与後に2週間休薬、CDDP 60 mg/m²はS-1開始8日目にを行いこれを1コースとし、原則は2コースとした。NACの適応は、腹部造影CTにて明らかな漿膜浸潤あるいはそれ以上ある症例、またはBulky N2またはN3の転移を有する症例など、根治術後に癌細胞が遺残する可能性

* 石川県立中央病院・消化器外科

表 1 患者背景 1

	Sex/Age	Pre-FIMV	Histological type	Reason	Course	Drug reaction
1	F/59	T4aN2M0 stage III B	por1	Resection impossible	2	Grade 2
2	F/60	T4aN2M0 stage III B	por2	Lymph node swelling	2	non
3	F/60	T3N2H0 stage III A	por1	Lymph node swelling	2	non
4	F/50	T4aN2M0P1 stage IV	por2	Disseminated metastasis	3	non
5	M/68	T4aN2M0 stage III B	por1	Resection impossible	2	Grade 1
6	M/54	T4aN2M1 stage IV	pap	Lymph node swelling	2	non
7	M/83	T4aN2M0 stage III B	tub2	Resection impossible	2	non
8	M/80	T3N2M0 stage III A	tub2	Lymph node swelling	1	Grade 2
9	F/58	T4aN2M0P1 stage IV	por1	Resection impossible	2	Grade 2
10	M/62	T3N3M0 stage III B	por1	Lymph node swelling	6	non

表 2 患者背景 2

	Primary lesion	Lymph node	Post-FIMV	Lymph node number
1	PR (72%)	PR (72%)	T3N1M0 stage II B	1/49
2	PR (42%)	PD (0%)	T1aN0M0 stage IA	0/55
3	PR (83%)	PR (80%)	T2N1M0 stage II A	1/92
4	SD (23%)	PD (0%)	T4aN2M0P1 stage IV	5/19
5	PR (58%)	SD (25%)	T1aN0M0 stage IA	0/52
6	SD (22%)	PD (0%)	T4aN3M1 stage IV	10/59
7	PR (38%)	PR (64%)	T4aN3M0P1 stage IV	5/19
8	SD (13%)	PD (7%)	T4aN2M0 stage III B	23/40
9	SD (11%)	PD (16%)	T4aN3M0P1 stage IV	17/54
10	PR (64%)	PR (90%)	T1aN0M0 stage IA	0/54

が高い症例とした。臨床病期、臨床病理学的分類、薬物療法後の組織学的効果判定基準については、胃癌取扱い規約第 14 版に従い行った³⁾。外科的切除を行った原発巣、リンパ節は標本整理を行った後、ホルマリン固定、パラフィン包埋を行い組織の薄層切片を作製した。これらの組織標本に対して効果判定、リンパ節の評価を行った。

II. 結 果

NAC を施行した進行胃癌症例 10 例の平均年齢は 60 (±23) 歳、性別は男性 5 名、女性 5 名であった。NAC の完遂率は 90% (9/10 例) で、1 例は肺炎による発熱により 1 コースのみで終了とした。また、1 例は特発性血小板減少症を合併していたため 6 コース施行した。その他の 8 例は 2 コース施行した。NAC 施行前の臨床病期 (cStage) は stage III A 2 例、stage III B 5 例、stage IV が 3 例であった (表 1)。術前の病理組織学分類の内訳は pap 1 例、tub2 2 例、por1 5 例、por2 が 2 例であった。病理組織学標本を用いた胃癌原発巣の組織学的効果判定の結果は、Grade 2-3 例、Grade 3 が 2 例であった (表 1)。Grade 2 以上の症例は por1 4 例、por2 が 1 例と、充実性低分化腺癌 (por1) が他の組織型と比較して多かった (表 2)。副作用に関しては、National Cancer Institute (NCI) による Common Terminology Criteria for Adverse

表 3 術前化学療法の胃癌原発巣に対する組織学的効果

Pathological effect	Cases (%)
Grade 3	2 cases (20%)
Grade 2	3 cases (30%)
Grade 1a	3 cases (30%)
Grade 0	2 cases (20%)

Events (CTCAE) に準じた Grade 2 以上の食欲不振 2 例、発熱 1 例を認めた。発熱症例に関しては好中球の減少などは認めなかった。特発性血小板減少症併発症例においては、血小板低下などの合併症は認めなかった。効果判定方法は、化学療法前の腹部造影 CT と術前直前の腹部造影 CT にて判定し、胃癌取扱い規約第 14 版に従い行った。化学療法後に画像上 PR を認めた症例は 6 例あった (表 3)。down stage は、術前評価と術後の最終診断と比較すると 5 例 (50%) で得られた。術後再発、増悪症例は 1 例であった。手術成績に関しては、幽門側胃切除術を施行した 4 例で手術時間の中央値 225 (165~365) 分、出血量の中央値 227 (30~310) mL であった。合併症はなかった。胃全摘術を施行した 6 例は手術時間の中央値 212.5 (170~390) 分で、出血量の中央値 333 (90~695) mL であった。術後合併症は肺炎の 1 例であった。いずれの症例も D2 以上のリンパ節郭清を伴う根治手術を施行した。術後は全例、現在生存中である。

Ⅲ. 考 察

進行胃癌に対する術前化学療法は原発巣、転移巣の縮小による根治度の向上が期待できると考える。切除不能・再発進行胃癌症例に対する S-1/CDDP 併用療法は、S-1 単独療法より生存期間、無増悪生存期間とも有意な延長が認められたという報告がある⁴⁾。また藪崎ら⁵⁾は、高度進行胃癌あるいは非治癒因子を有し根治切除不能と診断された胃癌症例に対する S-1+CDDP による術前化学療法の奏効率 62.2%，治癒切除率は 70.8% と良好であったと報告している。特に、リンパ節転移巣では 90.5% の奏効率を認め、リンパ節転移巣に対する高い奏効率がみられている。Koizumi ら⁶⁾も、リンパ節に関しては 76% と高い奏効率を報告している。本報告でも、リンパ節転移に対しては 10 例中 7 例 (70%) の奏効率を認めた。しかし、いずれの報告も奏効率は 100% ではなく、術前診断で治癒切除が可能な症例に対する術前化学療法は注意が必要である。これを踏まえ、当院では 1 コースごとに上部内視鏡と腹部 CT 検査を行い、効果が認められない場合、または増悪がみられる場合はすぐに手術できるようにしている。

また、術前化学療法の効果予測因子の検討が必要と考える。吉村ら⁷⁾の報告によると、進行胃癌に対して S-1+CDDP による術前化学療法を施行した 164 例のうち、原発巣に Grade 3 の組織学的効果を示した症例は 9 例であった。その 9 症例中 5 例 (55.6%) が充実型低分化腺癌 (por1) と最も多かった。さらに、Grade 2 以上の組織学的効果を示した症例は 29 例中 19 例 (65.5%) と、por1 が他の組織型に比較し高率であった。本報告でも、表 4 に示すように Grade 3 の組織学的効果を示した症例は 2 例とも組織型は por1 だった。Grade 2 の組織学的効果を示した症例は、3 例中 2 例の組織型が por1 だった。Ninomiya ら⁸⁾は、高度進行胃癌患者に対して FLEP (5-fluorouracil, leucovorin, etoposide, cisplatin) を施行し、NAC が著効し 5 年以上生存した 5 例中 4 例の組織型が por1 であったと報告している。これらの理由としては、por2, sig などは組織学的特徴として間質に線維化が目立ち一般に血管成分は少ないとされている。tub1, tub2 は間質が血管に富んでいるが、基底膜が比較的良好に発達している。これらに対して por1 は、基底膜の発達が悪く間質の毛細血管が比較的良好に発達しているため、por2, sig, tub1, tub2 などの組織型に比較して薬

表 4 胃癌原発巣にて Grade 2 以上の組織学的効果を示した症例の各組織学別の割合

Histology type	Response cases (%) (≥ Grade 2)
por1	4 cases (80%)
por2	1 cases (20%)

剤の到達性が良好である可能性があるといわれている⁶⁾。ゆえに、組織型 por1 は効果が得られやすいという報告は今後の効果予測因子の検討に役立つと思われる。

結 語

当院における S-1+CDDP による NAC 後、原発巣の組織学的効果が Grade 2 以上の症例を 50% で認め、NAC が進行胃癌の根治切除に役立っていることが示唆された。組織型 por1 であることなど効果予測因子がさらに検討され、今後の治療に活かされることが期待される。

本論文の要旨は第 72 回日本臨床外科学会総会 (横浜) で発表した。

文 献

- 1) Igaki H, Kato H, Ando N, et al: A randomized trial of post-operative adjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II/III squamous cell carcinoma of esophagus. *J Clin Oncol, ASCO Meeting Proceedings* 4510 (suppl): 2008.
- 2) 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.
- 3) 日本胃癌学会/編: 胃癌取扱い規約. 第 14 版, 金原出版, 東京, 2010.
- 4) 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.
- 5) 藪崎 裕, 梨本 篤, 田中乙雄: 高度進行胃癌に対する術前化学療法としての TS-1/CDDP 併用療法の意義. *癌と化学療法* 30(12): 1933-1940, 2003.
- 6) Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, et al: Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 89(12): 2207-2212, 2003.
- 7) 吉村文博, 櫻井洋一, 稲葉一樹: S-1+CDDP を用いた術前化学療法による原発巣の病理組織学的完全寛解症例に関する臨床的検討. *癌と化学療法* 37(11): 2087-2092, 2010.
- 8) Ninomiya Y, Yanagisawa A, Kato Y, et al: Histological indications of a favorable prognosis with far-advanced gastric carcinomas after preoperative chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 125(12): 699-706, 1999.

高度進行胃癌に対する化学療法後の局所療法としての 大動脈周囲リンパ節郭清の意義

岩崎 善毅 大橋 学 岩永 知大 大日向玲紀 高橋 慶一
山口 達郎 松本 寛 中野 大輔*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(12): 2319–2320, November, 2012]

Para-Aortic Lymph Node Dissection for Far-Advanced Gastric Cancer Followed by Chemotherapy: Yoshiaki Iwasaki, Manabu Ohashi, Tomohiro Iwanaga, Ryouki Ohinata, Keiichi Takahashi, Tatsuro Yamaguchi, Hiroshi Matsumoto and Daisuke Nakano (*Dept. of Surgery, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital*)

Summary

We evaluated the safety of preoperative chemotherapy against advanced gastric cancer with para-aortic lymph node metastasis. In this study, we compared 11 patients who received preoperative chemotherapy (PC group) to 56 patients who did not receive preoperative chemotherapy (NPC group). We performed 47 total gastrectomies and 2 distal gastrectomies in the PC group and 9 total gastrectomies and 9 distal gastrectomies in the NPC group. In the PC group, the mean operation time was 275 min for distal gastrectomy and 297 min for total gastrectomy. In the NPC group, the mean operation time was 265 min for distal gastrectomy and 296 min for total gastrectomy. Regarding blood loss during operation, in the PC group, the mean blood loss was 650 mL for distal gastrectomy and 760 mL for total gastrectomy. In the NPC group, the mean blood loss was 530 mL for distal gastrectomy and 825 mL for total gastrectomy. No significant differences were seen between the 2 groups. In conclusion, preoperative chemotherapy against advanced gastric cancer with para-aortic lymph node metastasis appears to be a safe treatment, but we need to conduct clinical trials for confirmation. Key words: Gastric cancer, Para-aortic lymph node dissection, Chemotherapy

要旨 近年、化学療法が進歩し大動脈周囲リンパ節 (PALN) 転移などの非治癒因子がコントロール可能となった症例も散見される。高度進行胃癌症例に対して施行した PALN 郭清 525 例について検討した。術前診断で PALN に転移が認められ直ちに手術を行った症例は 56 例で、幽門側胃切除術 (幽切) 9 例、胃全摘術 (全摘) は 47 例。平均手術時間は幽切 265 分、全摘で 296 分。平均出血量は幽切 530 mL、全摘で 825 mL。化学療法が施行されダウンステージが得られ、PALN 郭清が施行された症例は 11 例 (幽切 2 例、全摘 9 例)。平均手術時間は幽切 275 分、全摘で 297 分。平均出血量は幽切 650 mL、全摘で 760 mL。PALN 転移を伴う高度進行胃癌に対する化学療法後の PALN 郭清は、化学療法による修飾が加わり手術が困難であることが予想されるが、手術時間や出血量に関しては化学療法を行っていない症例とほぼ同等であった。

I. 目的

胃癌における大動脈周囲リンパ節 (para-aortic lymph node: PALN) の予防的な郭清は、大規模な無作為化臨床試験によって否定された¹⁾。しかし、近年化学療法が進歩し、PALN 転移などの非治癒因子がコントロール可能となった症例も散見される^{2,3)}。このように、ダウンステージが得られた症例に対する PALN 郭清の意義に関しては、依然として不明である。今回われわれは、化学療法

後の PALN 転移を伴う高度進行胃癌症例に対して施行した PALN 郭清の効果について明らかにする目的で、当院にて経験した症例を検討した。

II. 対象

現在までに当院にてサンプリングも含めた PALN 郭清を伴う手術が施行された初発胃癌患者は 525 例であった。そのうち術前診断で PALN に転移が認められ、直ちに手術を行った症例は 56 例 (NPC 群)、化学療法が施行され

* がん・感染症センター・都立駒込病院・外科

表 1 術前化学療法のレジメン

CDDP+5-FU	3例
S-1+CDDP	3例
MTX+5-FU 交代療法	2例
CPT-11+CDDP	1例
S-1 単独	1例
Leucovorin+5-FU	1例

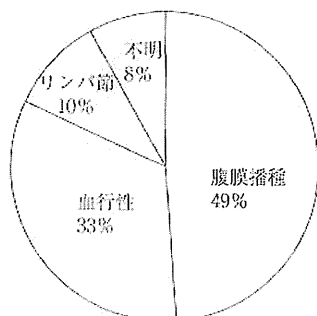


図 1 再発部位 (51例)

ダウンステージが得られたため手術可能と判断され PALN 郭清が施行された症例は 11 例 (PC 群) であった。PC 群において施行された化学療法のレジメンを表 1 に示す。8 例 (73%) の症例に術後の補助化学療法が追加された。

III. 結 果

表 2 に結果を示す。NPC 群では男性 38 例、女性 17 例、平均年齢 57 歳で、幽門側胃切除術 (幽切) 9 例、胃全摘術 (全摘) は 47 例であった。平均手術時間は幽切で 265 分、全摘で 296 分であった。平均出血量は幽切 530 mL、全摘で 825 mL であった。術後在院日数は幽切 23 日、全摘で 25 日であった。一方、PC 群は男性 2 例、女性 9 例、平均年齢 61 歳で、幽切 2 例、全摘は 9 例であった。平均手術時間は幽切 275 分、全摘で 297 分であった。PC 群の平均出血量は幽切 650 mL、全摘で 760 mL であった。一方、術後在院日数は幽切 11 日、全摘で 27 日であった。両群の再発部位の検討では腹膜播種再発が 49% を占めた (図 1)。

IV. 考 察

PALN 転移を伴う高度進行胃癌に対する PALN 郭清は、完全切除が可能であっても予後が不良である。PALN 転移を含む高度リンパ節転移を伴う病態においては、手術範囲よりも遠位に微小転移を伴う場合が多く、これが再発の原因となっている。このためには何らかの補助療法が必要と考えられる。拡大郭清や浸潤臓器の合併切除による術中合併症や術後合併症のため⁹⁾、術後補助化学療法のコンプライアンスが不良となる場合が多い

表 2 結 果

	NPC 群: 56 例	PC 群: 11 例
性別 (男性/女性)	38/17	2/9
平均年齢	57 歳	61 歳
術式 (幽切/全摘)	9/47	2/9
平均手術時間 (分)		
(幽切/全摘)	265 分/296 分	275 分/297 分
平均出血量 (mL)		
(幽切/全摘)	530 mL/825 mL	650 mL/760 mL
平均術後在院日数 (日)		
(幽切/全摘)	23 日/25 日	11 日/27 日

が、術前化学療法では、① 術前に施行するため化学療法のコンプライアンスが高い、② 化学療法によってリンパ節転移などが縮小し根治切除割合が向上する、③ 微小転移に対して早期から化学療法が行えるなどの理由から、高度リンパ節転移を伴う胃癌に対して有効性が期待される。PALN 郭清は、術前化学療法による線維化などの修飾が加わり手術が困難であることが予想されたが、今回のわれわれの検討では手術時間や出血量に関しては化学療法を行っていない症例とほぼ同等であった。しかし、PALN 転移を伴う高度進行胃癌に対する術前化学療法の有効性と安全性を評価するためには、多施設共同の臨床試験が必要である。現在、日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) では、高度リンパ節転移を伴う進行胃癌を対象とした術前 docetaxel (DOC) + cisplatin (CDDP) + S-1 の第 II 相試験を計画、実施中である。これは、単独もしくは多数個の大小リンパ節が集塊を形成し、全体の長径が 3.0 cm 以上の胃所屬リンパ節転移 (bulky リンパ節転移) または PALN 転移を伴う高度進行胃癌を対象に、術前に 2~3 コースの DOC + CDDP + S-1 併用療法を行った後、PALN 郭清を含む胃切除術を施行し、その効果と安全性を評価することを目的とした臨床試験で、術前化学療法の奏効割合を endpoint として症例集積中である。

文 献

- 1) 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(5): 453-462, 2008.
- 2) 田中千弘, 国枝克行, 河合雅彦・他: S-1/CDDP 併用療法が奏効し胃切除術を施行した腹部大動脈周囲リンパ節転移胃癌の 3 例. *癌と化学療法* 37(6): 1105-1109, 2010.
- 3) 鍛 利幸, 井ノ本琢也, 浮草 実・他: 長期生存を得た縦隔リンパ節, 大動脈周囲リンパ節転移陽性胃噴門部癌の 1 例. *癌の臨* 49(13): 1631-1634, 2003.
- 4) 本田一郎, 渡辺 敏, 永田松夫・他: 進行胃癌に対する脾動脈幹切除について: 脾脾合併切除との比較. *日臨外会誌* 59(9): 914-919, 1998.

本論文の要旨は第 34 回日本癌局所療法研究会において発表した。

