

14. Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer*. 1961;14:1272–94.
15. Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, Jett JR, Midthun DE, Tazelaar HD, et al. Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology*. 2007;242:555–62.
16. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours, 7th edn. New York: Wiley-Liss; 2009.
17. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer*. 2000;89:1418–24.
18. Sakaguchi K, Yamamoto M, Horio H. Resection of solitary pulmonary metastasis from gastric cancer. *Jpn J Lung Cancer*. 2007;47:323–6.
19. Kanemitsu Y, Kondo H, Katai H, Nakayama H, Asamura H, Tsuchiya R, et al. Surgical resection of pulmonary metastases from gastric cancer. *J Surg Oncol*. 1998;69:147–50.
20. Bennett JJ, Gonen M, D'Angelica M, Jaques DP, Brennan MF, Coit DG. Is detection of asymptomatic recurrence after curative resection associated with improved survival in patients with gastric cancer? *J Am Coll Surg*. 2005;201:503–10.
21. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg*. 2000;87:236–42.
22. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:615–22.
23. Fukui T, Yatabe Y, Kobayashi Y, Tomizawa K, Ito S, Hatooka S, et al. Clinicoradiologic characteristics of patients with lung adenocarcinoma harboring EML4-ALK fusion oncogene. *Lung Cancer*. 2012;77:319–25.
24. Honda O, Johkoh T, Sekiguchi J, Tomiyama N, Mihara N, Sumikawa H, et al. Doubling time of lung cancer determined using three-dimensional volumetric software: comparison of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2009;66:211–7.
25. Takamochi K, Nagai K, Yoshida J, Suzuki K, Ohde Y, Nishimura M, et al. Pathologic N0 status in pulmonary adenocarcinoma is predictable by combining serum carcinoembryonic antigen level and computed tomographic findings. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:325–30.
26. Ugo P, Marc B, Godehard F, Robert JG, Philippe G, Peter G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:37–49.

特

..... 特集1 胃癌肝転移に対する治療戦略 .....

集

## 胃癌肝転移切除例に関する多施設共同研究

木下 平\*1 木下 敬弘\*2 齋浦 明夫\*3 江 崎 実\*4  
坂本 裕彦\*5 伊藤 誠二\*1

**Multi-Institutional Retrospective Study for Resection of the Hepatic Metastases from Gastric Cancer:** Kinoshita T\*1, Kinoshita T\*2, Saiura A\*3, Ezaki M\*4, Sakamoto H\*5 and Itoh S\*1 (\*1Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center, \*2Department of Gastric Surgery, National Cancer Center Hospital East, \*3Department of Gastroenterological Surgery, Cancer Institute Ariake Hospital, Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, \*4National Cancer Center Hospital, \*5Department of Gastroenterological Surgery, Saitama Cancer Center)

Significance of surgical resection of the liver metastasis from gastric cancer is still controversial without evidence. However, existence of the long survivors without any adjuvant chemotherapy may prove the potential for cure by the surgical resections. In many papers the results of the prognostic factors by multivariate analysis were different from each other because of the small number of the cases.

To solve this problem a retrospective study collecting the cases from 5 institutions is designed to find true prognostic factors by performing reliable multivariate analysis.

This study can offer best available indication at present for resection of the liver metastases from gastric cancer.

**Key words:** Gastric cancer, Hepatic metastases, Resection

*Jpn J Cancer Clin* 59(5): 485~489, 2013

### はじめに

胃癌の肝転移の多くは多発性で、切除を考える場合は少ない。胃癌の肝転移の外科的な切除が生存に寄与し、有用であるというエビデンスは無い。これまでの胃癌肝転移の切除に関する英文論文で、予後因子に言及しているものをまとめ、表1に示す<sup>1~11)</sup>。長期生存例の症例報告は数多く存在するが、適応を選んで行われた単施設からの切

除経験の報告では、切除例の5年生存率は10.3~42%で、長期生存例も数多く存在し、切除が有効な可能性とその対象が存在する可能性を示唆させる。しかし、まとまった症例報告と言っても50症例に満たない症例数であり、切除が有効な対象を絞り込むため、多変量解析を行い優位な予後因子を求めても、解析の都度結果が変わるという経験を筆者自身もしている。実際に表1の3施設でそれぞれ2編の論文が出されているが、多変量解析による予後良好因子は、時期により異なっている。このように症例数が少なく多変量解析の信頼度が低いのである。従って現時点での手術の適応はこれらの多変量解析を行った論文の不安定な予後因子を利用するか、長期生存例の背景因子から推測して適応を考えているのが現状である。

\*1 愛知県がんセンター消化器外科

\*2 国立がん研究センター東病院胃外科

\*3 がん研有明病院肝胆膵外科

\*4 国立がん研究センター中央病院肝胆膵外科

\*5 埼玉県立がんセンター消化器外科

表1 胃癌肝転移切除に関する主な英文論文

著者	雑誌	施設	症例数	5生率	予後良好因子
Ochiai	<i>Br J Surg</i> 1994	NCC	21	19%	胃漿膜浸潤なし 脈管侵襲なし
Miyazaki	<i>Am J Gastroenterol</i> 1997	Chiba U	21	20%	単発, 断端距離 10 mm 以上
Ambiru	<i>Am J Surg</i> 2001	Chiba U	40	18%	異時性
Okano	<i>Ann Surg</i> 2002	Kagawa U	21	34%	単発, 異時性, 肝転移被膜あり, 高分化
Saiura	<i>Hepatogastro-enterology</i> 2002	Bokutoh H	10	20%	リンパ節転移なし
Zacherl	<i>J Gastrointest Surg</i> 2002	Wien U	15		片葉, 胃 Distal 病変
Skamoto	<i>Surgery</i> 2003	CIH	22	38%	単発, 5 cm 以下
Shirabe	<i>Hepatogastro-enterology</i> 2003	Kyushu U	36	26%	脈管侵襲なし 2 個以下
Koga	<i>Jpn J Clin Oncol</i> 2007	CIH	42	42%	胃漿膜浸潤なし 単発
Sakamoto	<i>J Surg Oncol</i> 2007	NCC	37	11%	片葉, 4 cm 以下
Makino	<i>Anticancer Res</i> 2010	Yokohama City U	16	10.3%	片葉
Tsujimoto	<i>Hepatol Int</i> 2010	Defence Med- ical U	17	31.5%	胃原発 6 cm 以下 胃 D2 郭清

NCC : 国立がん研究センター, CIH : 癌研病院, H : 病院, U : 大学

胃癌の肝転移の切除の有用性を検証するためには、本来はある一定の適応での切除+補助化学療法 対 化学療法の比較試験が必要であるが、症例の多い施設でも年間 2~3 例程度で、症例の集積を考えると、比較試験を行うのは困難である。

そこで、多施設で集積した多変量解析に耐える十分な症例数で、予後因子を解析し、それを参考に、より信頼性の高い手術適応を考えるための共同研究を計画した。

## 1 国立がん研究センター東病院の長期生存例

国立がん研究センター東病院の同時性 21 例、異時性 35 例の胃癌肝転移切除例のうち長期生存例の概要を表 2, 3 に示す。同時性、異時性それぞれ 6 症例ずつの 5 年以上生存例があるが、この 12 例中 7 症例は肝切除後の補助化学療法を受けていない症例である。少なくとも外科切除は単独でも胃癌肝転移を治癒せしめる効果があるという証明である。

異時性の長期生存例の原発巣の深達度はすべて SS で、同時性のそれは、1 例の SS と残る 5 例

はすべて SE であることは特徴的で、異時性の場合には主病巣の深達度 SE は予後不良因子になるかも知れないと考えるが、主病巣の深達度の予後に与える影響は、同時性、異時性で異なっており、同時、異時を一緒に解析すべきでない因子の存在を示唆している。

この時点で同時性 21 例、異時性 35 例を別々に多変量解析した結果、同時性では有意な予後因子は無く、異時性で、深達度 SE 以深 ( $p=0.042$ )、肝転移巣の最大径 5.0 cm 以上 ( $p=0.038$ ) が有意な予後不良因子であった。しかし表 3 の第 1 例目の肝転移の最大径は 62 mm であり、もし、肝転移の最大径 5.0 cm 未満で切除適応を絞ったら、この症例の長期生存は幻になってしまう。このように多変量解析で得られた予後因子はあくまで一つの指標であって、それがそのまま適応基準になるわけではないが、切除にあまり積極的でなかった外科医に、こういう状況の症例では是非、外科切除を考慮すべきというメッセージとなり得る。

表2 長期生存例(同時肝転移切除)

個数/Size	肝切除術式	胃病変	生存期間	状態	
59 y M	1/40 mm	外側区域切除	tub2/se/n3	15 y 2 m	生存
53 y M	2/32 mm	S3, S6 部分切除	tub2/se/n1	9 y 3 m	生存
76 y M	1/60 mm	外側区域切除	tub2/se/n2	8 y 4 m	他病変
74 y F	2/45 mm	S2, S5 部分切除	tub2/se/n1	7 y 9 m	生存
79 y M	1/30 mm	S6 部分切除	pro1/se/n1	7 y 0 m	生存
55 y F	1/ 7 mm	部分切除	pap/ss/n1	5 y 6 m	生存

N分類は第13版規約

表3 長期生存例(異時性肝転移切除)

個数/Size	肝切除術式	胃病変	生存期間	状態	
65 y F	1/69 mm	中央二区域切除	tub1/ss/n1	5 y 4 m	生存
75 y M	3/24 mm	S3 亜区域切除 S4, S7 部分切除	tub1/ss/n2	5 y 7 m	生存
67 y M	1/15 mm	S4/5 部分切除	tub2/ss/n1	5 y 4 m	生存
69 y M	1/30 mm	S3/4 部分切除	pap/ss/n1	8 y 6 m	他病死
54 y F	1/30 mm	S5 部分切除	NE/ss/n1	8 y 4 m	生存
65 y F	1/33 mm	右葉切除	tub2/ss/n1	16 y 2 m	生存

N分類は第13版規約

## 2 研究計画

平成23年度のがん研究開発費「拠点病院の日常診療データベースから新しい臨床仮説を創出するための研究(23-A-14)」の小班を立ち上げ、「胃がん肝転移の外科的切除に関する多施設共同レトロスペクティブ研究」として研究を開始した。まず、比較的切除例の多い東京近郊のがん診療連携拠点病院である、国立がん研究センター中央病院、東病院、がん研有明病院、埼玉県立がんセンターの4施設で班員を構成し、各施設での症例の概要と成績を班会議で発表していただき、合計200症例を超えるデータベースを作成し、多変量解析を中心とする予後因子などを解析し、切除適応のガイドラインを作成するという趣旨に合意した。その後小班長であった筆者が愛知県がんセンターに移動となったため、愛知県がんセンター中央病院も研究に参加し、計5施設で小班を構成することになった。

データベースを作成するにあたり、その項目についての検討を行い、図に記したデータ入力フ

ォーマットを作成した。

データを施設外に持ち出すためには倫理審査委員会の承認が必要なため、「胃がん肝転移の外科的切除に関する多施設共同レトロスペクティブ研究計画書」を作成した。

計画書の概要を以下に示す。

### 概要

#### 目的

胃がん肝転移に対する外科切除症例の臨床データを後ろ向きに解析し予後との関連を検討する。

#### 研究対象

- 1) 1990年から2011年12月までの期間に、胃がん肝転移に対して根治目的に外科切除を行った症例
- 2) 同時性切除、異時性切除ともに含める
- 3) 肝切除前後に化学療法を併用した症例も含める
- 4) 各施設に臨床情報、病理組織学的情報が保管されている症例

図 データ集計のためのフォーマット

研究デザイン

本研究は多施設共同後向き観察研究である。日常診療のデータベースを用いて胃がん肝転移切除症例の臨床評価項目と予後との関連を検討する。

評価項目

診療録より研究対象となる患者の臨床情報・病理組織学的情報を収集する。全生存期間、無再発生存期間に関して評価する。

目標登録数

250例

研究期間

研究期間：倫理審査委員会承認日～2014年3月31日

目標症例数は250例とした。

参加施設からのデータ集積は終了し、計257例の集積症例で解析中である。

まもなく学会発表、論文発表で結果が公表される予定である。

文献

- 1) Ochiai T, Sasako M, Mizuno S, et al: Hepatic resection for metastatic tumours from gastric cancer. *Br J Surg* 81: 1175-1178, 1994
- 2) Miyazaki M, Itoh H, Nakagawa K, et al: Hepatic resection of liver metastases from gastri cancer. *Br J Surg* 81: 490-493, 1997
- 3) Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al: Benefits and limits of hepatic resection for gastric metastases. *Am J Surg* 181: 368-371, 2001
- 4) Okano K, Maeba T, Ishimura K, at al: Hepatuc resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg* 235: 86-91, 2002
- 5) Saiura A, Umekita N, Inoue S, et al: Clinicopathological features and outcome of hepatic resection for liver metastasis from gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 49: 1062-1065, 2002
- 6) Zacherl J, Zacherl M, Schüba C, et al: Analysis of hepatic resection of metastasis originating from gastric adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 6: 6382-6389, 2002
- 7) Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J, et al: Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer. *J Surg Oncol* 95: 534-539, 2007
- 8) Shirabe K, Shimada M, Matsumata T, at al: Analysis of the prognostic factors for liver metastasis of

- gastric cancer after hepatic resection: a multi-institutional study of the indications for resection. *Hepatogastroenterology* **50**: 1560–1563, 2003
- 9) Koga R, Yamamoto J, Ohyama S, et al: Liver resection for metastatic gastric cancer: experience with 42 patients including eight long-term survivors. *Jpn J Clin Oncol* **37**: 836–842, 2007
- 10) Makino H, Kunisaki C, Izumisawa Y, et al: Indication for hepatic resection in the treatment of liver metastasis from gastric cancer. *Anticancer Research* **30**: 2367–2376, 2010
- 11) Tsujimoto H, Ichikura T, Ono S, et al: Outcome for patients following hepatic resection of metastatic tumors from gastric cancer. *Hepatol Int* **4**: 406–413, 2010

## 手術の適応と成績：腹腔洗浄細胞診陽性例

## CY1 胃癌に対する集学的治療

Multimodality therapy for peritoneal cytology positive gastric cancer

愛知県がんセンター中央病院消化器外科部

伊藤友一 三澤一成 伊藤誠二

## 【ポイント】

- ◆ CY1 胃癌は腹膜転移再発のリスクが高く、予後不良であり、胃癌治療ガイドライン第3版上、M1に分類され、化学療法、対症療法が推奨された。
- ◆ 近年の化学療法の進歩に伴い、その予後は改善してきており、定型手術の適応はあると考えられる。
- ◆ 切除のタイミング、至適化学療法レジメン、化学療法実施期間についてのレベルの高いエビデンスは存在せず、今後の課題である。

臨外 68(13) : 1446~1449, 2013

## はじめに

腹腔洗浄細胞診は胃癌手術における開腹時、ないしは審査腹腔鏡の際に行われ、腹腔洗浄細胞診陽性(CY1)症例では、腹膜再発リスクが極めて高く、胃癌取扱い規約第14版上、M1-Stage IVに分類される。胃癌治療ガイドライン第3版では、M1-Stage IV症例に対する日常診療における推奨治療は化学療法、対症療法とされており、これを素直に解釈すれば、CY1胃癌に対しては外科治療は推奨されないこととなるが、近年の化学療法の進歩によって、CY1胃癌に対する集学的治療の状況は変わりつつある。本稿では、CY1胃癌症例の過去から現在における治療成績の変遷について述べ、手術適応、郭清範囲、周術期治療についての現況と今後の展開について論じる。

## CY1 症例—過去の治療成績

胃癌腹腔洗浄細胞診陽性症例の治療成績については、わが国においては古くから検討されており、陽性例は腹膜再発のリスクが極めて高く、予後不良であり、1998年以前の治療成績では、その5年生存割合は0~

15.4%と報告されている(表1)<sup>1~5)</sup>。胃癌研究会施設へのアンケート、胃癌学会におけるコンセンサス・ミーティングなどで、腹腔洗浄細胞診が多くの施設で施行可能であること、腹腔洗浄細胞診陽性は肉眼的腹膜転移陽性に匹敵する予後因子として重要であることが認められたことから、胃癌取扱い規約第13版からは、腹腔洗浄細胞診がCY因子として取り入れられ、CY1胃癌はStage IV、非治癒切除(根治度C/R1)の扱いとなっている。前述のとおり、胃癌治療ガイドライン第3版では、M1-Stage IV症例に対する日常診療における推奨治療は化学療法、対症療法とされている。

欧米においても、腹腔細胞診陽性胃癌は陰性例に比べて予後不良であることが示されており<sup>6)</sup>、その独立した予後因子としての意義については賛否がある<sup>7,8)</sup>ものの、TNM分類第7版からは、M1-distant metastasisに腹腔細胞診陽性例を含むことが記述されている。NCCNガイドライン上も腹腔細胞診陽性は根治切除不能の因子とされ、化学療法を含む緩和治療が推奨されている。

表 1 腹腔洗浄細胞診陽性例—1998年以前の治療成績

報告者	症例集積期間	P0症例中のCY陽性率	5年生存率
Nakajima <sup>1)</sup>	1972~1976	16.0%	0.0%
Ikeguchi <sup>3)</sup>	1976~1989	32.9%	15.4%
Bando <sup>5)</sup>	1975~1997	7.3%	0.0%
Kodera <sup>2)</sup>	1995~1998	11.0%	0.0%
Fukagawa <sup>4)</sup>	1992~1998	16.4%	7.8%

表 2 腹腔洗浄細胞診陽性例—2000年以降の治療成績

報告者	症例集積期間	Study type	補助療法	3年生存率	5年生存率
Okabe <sup>11)</sup>	2002~2008	prospective	術前 S-1/CDDP 化療	40.0%	40.0%
Kodera <sup>9)</sup>	2002~2006	prospective	術後 S-1 化療	42.0%	26.0%
Lee <sup>13)</sup>	2001~2009	retrospective	術後 5-FU 系化療	22.0%	NA
Torre <sup>18)</sup>	2003~2008	retrospective	42% に術後化療	0.0%	0.0%

## 新規抗癌剤導入後の治療成績

S-1 など、腹膜播種を起こしやすくとされる未分化型胃癌への有効性が高い新規薬剤の導入後は、これらの薬剤を用いた補助化学療法がCY1胃癌に対して積極的に行われるようになってきている。Koderaら<sup>9)</sup>は、CY1症例に対する定型手術+術後S-1療法の前向き第Ⅱ相試験を行い、生存期間中央値が23.4か月、5年生存率は26%と報告している。Nakagawaら<sup>10)</sup>は、審査腹腔鏡を施行した100例の検討のなかで、術前補助化学療法により、CY1の18例中11例でcytologyの陰転化が得られたことを、Okabeら<sup>11)</sup>は、StageⅣ胃癌41例を対象としたS-1/CDDP導入化学療法のfeasibility studyにおいて、P0CY1症例の5年生存率40%と報告している。このように、近年の化学療法の進歩によって、CY1胃癌の予後は改善しつつある(表2)。

## 切除の適応と至適手術範囲

NCCNガイドライン上、腹腔細胞診陽性を根治切除不能の因子とした根拠となる論文として、Mezhirら<sup>12)</sup>のSloan-Ketering Cancer Centerにおける腹腔細胞診陽性291例の検討が挙げられている。Mezhirらは、繰り返して行われた審査腹腔鏡下の洗浄細胞診が陰転化した症例では、陽性が持続した症例よりも予後良好であったこと、洗浄細胞診が陰転化した症例に

おいて、切除例と非切除例の間で生存曲線の有意差がなかったことを示しているが、この検討における切除例は20例、非切除例は7例に過ぎない。一方、Leeら<sup>13)</sup>は、P0CY1症例96例の多変量解析の結果、N因子としてN3群が、切除の有無で非切除群が有意な予後不良因子であったことを報告している。

CY1胃癌に対して、切除・非切除を前向きに比較した試験は存在せず、厳密な意味では切除の意義はいまだ示されてはいないが、前述した新規抗癌剤導入後の切除例の治療成績の向上を考えれば、現時点ではCY1胃癌に対して定型手術を行う意義はあると推察される。実際、CY1胃癌のなかでも、より予後不良と考えられる大型3型、4型胃癌に関するJCOG施設に対するアンケート調査の結果からも、微小な腹膜転移を伴う症例の多くで胃切除が行われている<sup>14)</sup>。

CY1胃癌に対する予後不良因子としては、N3<sup>13)</sup>、CY陰転化なし<sup>12)</sup>、R1/2切除<sup>11)</sup>、肉眼型4型<sup>4,15)</sup>、細胞診陽性細胞数10個以上<sup>16)</sup>などが挙げられており、現時点での日常診療における切除の適応を考えるうえで参考となるかもしれない。

至適手術範囲についてはさらに情報が少なく、現時点では一定の結論を得ることは困難であるが、現在行われている各種臨床試験の規定上は、D2郭清(胃全摘術の場合は脾摘を含む)とするものと、胃全摘術の場合も脾摘は行わないとするものが混在しているようである。



## 周術期化学療法について

CY1 胃癌に対する過去の治療成績は極めて不良であることから、化学療法の適応がある症例においては、何らかの補助化学療法が必要であることは間違いないが、周術期化学療法の意義、切除のタイミング（切除先行か術前補助化学療法か）、至適化学療法レジメン、化学療法実施期間についての比較試験をもとにしたレベルの高いエビデンスは存在しない。ACTS-GC study の結果、Stage II/III の進行癌に対しては S-1 による 1 年間の補助療法が標準治療となっており、SPIRITS trial の結果、切除不能再発胃癌に対しては S-1/CDDP 療法が標準治療となっている。POCY1 胃癌は、ちょうどこの中間に位置するものと考えられ、アンケート調査の結果では、切除を先行し、術後に S-1 を投与する治療と、S-1/CDDP による化学療法を先行し、化学療法後に切除を行う治療が比較的好く行われている<sup>14)</sup>。

## 今後の治療開発

CY1 のみを非治療因子とする胃癌症例は比較的稀な疾患であり、POCY1 胃癌のみを対象とした大規模な治療開発は行われていない。定型手術+術後 S-1 投与により、ある程度の治療成績が得られることはわかったが、今後は、術後化学療法のさらなる増強、術前化学療法の導入などが検討されていくものと思われる。術前化学療法に関しては大型 3 型・4 型胃癌を対象とした S-1/CDDP 術前補助化学療法の臨床試験である JCOG0501 の症例集積が終了しており、このなかには一部、CY1 症例が含まれている。subgroup 解析により、CY1 胃癌の治療開発に関して、何らかの知見が得られる可能性がある。また、播種病変が腹腔内の微小転移にとどまる PO CY1 胃癌は、腹腔内で極めて高い抗癌剤濃度が得られる腹腔内化学療法の有望な対象である可能性があり、高度医療評価制度下に、大型 3 型・4 型あるいは腹膜転移・洗浄細胞診陽性症例を対象としてパクリタキセル腹腔内 (ip) 投与と静脈内 (iv) 投与を比較するランダム化第 II 相試験である INPACT trial<sup>17)</sup> が現在症例集積中である。この結果も期待される。

## おわりに

近年の集学的治療の進歩に伴い、CY1 胃癌の治療成績は向上しつつあり、レベルの高いエビデンスはないものの、切除+周術期化学療法が現時点での community standard といえる。今後、種々の化学療法と手術の組み合わせによって、さらなる治療成績の向上が期待されるが、化学療法は術前か術後か、全身投与か腹腔内投与か、また、そもそも比較的稀な疾患である PO CY1 胃癌を独立した対象として治療開発していくのか、あるいはほかの対象、大型 3 型・4 型胃癌や通常型の胃癌と合わせて治療開発していくのかなど、解決すべき課題は多い。

## 文献

- 1) Nakajima T, Harashima S, Hirata M, et al : Prognostic and therapeutic values of peritoneal cytology in gastric cancer. *Acta Cytol* 22 : 225-229, 1978
- 2) Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al : Peritoneal washing cytology : prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection. *J Surg Oncol* 72 : 60-64 ; discussion 64-65, 1999
- 3) Ikeguchi M, Oka A, Tsujitani S, et al : Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 14 : 2131-2134, 1994
- 4) Fukagawa T, Katai H, Saka M, et al : Significance of lavage cytology in advanced gastric cancer patients. *World J Surg* 34 : 563-568, 2010
- 5) Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, et al : Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 178 : 256-262, 1999
- 6) Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al : Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 83 : 672-674, 1996
- 7) Ribeiro U Jr, Safatle-Ribeiro AV, Zilberstein B, et al : Does the intraoperative peritoneal lavage cytology add prognostic information in patients with potentially curative gastric resection? *J Gastrointest Surg* 10 : 170-176, discussion 176-177, 2006
- 8) de Manzoni G, Verlati G, Di Leo A, et al : Peritoneal cytology does not increase the prognostic information provided by TNM in gastric cancer. *World J Surg* 30 : 579-584, 2006
- 9) Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, et al : Long-term follow up of patients who were positive for peritoneal lavage cytology : final report from the CCOG0301 study. *Gastric Cancer* 15 : 335-337, 2012
- 10) Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H : Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 10 : 29-34, 2007
- 11) Okabe H, Ueda S, Obama K, et al : Induction chemotherapy with S-1 plus cisplatin followed by surgery for treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Ann Surg Oncol* 16 : 3227-3236, 2009

- 12) Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, et al : Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer : natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol* 17 : 3173-3180, 2010
- 13) Lee SD, Ryu KW, Eom BW, et al : Prognostic significance of peritoneal washing cytology in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 99 : 397-403, 2012
- 14) 吉川貴己, 佐野 武, 笹子三津留 : 微小な腹膜転移を伴う4型・大型3型胃癌の予後と治療戦略. *外科* 71 : 203-207, 2009
- 15) Oh CA, Bae JM, Oh SJ, et. al : Long-term results and prognostic factors of gastric cancer patients with only positive peritoneal lavage cytology. *J Surg Oncol* 105 : 393-399, 2012
- 16) Miyashiro I, Takachi K, Doki Y, et al : When is curative gastrectomy justified for gastric cancer with positive peritoneal lavage cytology but negative macroscopic peritoneal implant? *World J Surg* 29 : 1131-1134, 2005
- 17) Kodera Y, Imano M, Yoshikawa T, et al : A randomized phase II trial to test the efficacy of intra-peritoneal paclitaxel for gastric cancer with high risk for the peritoneal metastasis (INPACT trial). *Jpn J Clin Oncol* 41 : 283-286, 2011
- 18) La Torre M, Ferri M, Giovagnoli MR, et al : Peritoneal wash cytology in gastric carcinoma. Prognostic significance and therapeutic consequences. *Eur J Surg Oncol* 36 : 982-986, 2010

ITO Yuichi, et al

愛知県がんセンター中央病院消化器外科部

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

特

..... 特集2 胃がん治療の過去と未来 .....

集

## 胃がんの集学的治療の近未来

伊藤 誠二\*<sup>1</sup> 伊藤 友一\*<sup>1</sup> 三澤 一成\*<sup>1</sup> 清水 泰博\*<sup>1</sup>  
木下 平\*<sup>1</sup>

**Future Perspective of Multimodality Therapy for Gastric Cancer:** Ito S\*<sup>1</sup>, Ito Y\*<sup>1</sup>, Misawa K\*<sup>1</sup>, Shimizu Y\*<sup>1</sup> and Kinoshita T\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital)

Based on the result of ACTS-GC study, S-1 is used as standard postoperative chemotherapy for stage II/III gastric cancer in Japan, however, the outcome of stage III patients is not satisfactory. In Japan, different adjuvant or neoadjuvant clinical trials are tested depending on the tumor stage and clinical condition. In global, the clinical trials of chemoradiation, molecular targeted agents, and triplet chemotherapies are tested in accordance with the standard care of each region. For improving the standard treatment, well-designed clinical trials are essential. Promoting patients accrual and development efficiency is an issue in the future.

**Key words:** Gastric cancer, Multimodality therapy

*Jpn J Cancer Clin* 59(3): 307~313, 2013

### はじめに

2007年に報告されたACTS-GC<sup>1)</sup>の結果により、わが国ではStage II/IIIの胃がん治癒切除症例に対してはS-1の1年間投与が標準治療となっている。一方、pStage IIIに対する補助療法の増強や、腹膜播種に対する適切な補助療法、高度リンパ節転移陽性症例に対する補助療法の開発、治療期間やレジメン選択の問題など、今後解決していかなければならないclinical questionも多い。本稿では、胃がんの集学的治療について、現在実施中の臨床試験と予想される方向性について述べる。

### 1 国内で実施中の臨床試験

現在わが国においては、胃がんの集学的治療は進行度や病態に応じて異なる開発のアプローチが取られている(図1)。

#### 1) pStage IIに対するOPAS-1 trial (JCOG1104)

pStage IIに対しては、ACTS-GCの結果、術後1年間のS-1投与により、約80%の症例で5年無再発生存が得られることから、手術を先行した上で、より低侵襲の治療として、標準治療である8コースのS-1投与と術後4コースとをRFSをprimary endpointとして比較する第III相非劣性試験であるOPAS-1 trialが行われている。

#### 2) pStage IIIに対する臨床試験

ACTS-GCの結果から、pStage III治癒切除症

\*1 愛知県がんセンター中央病院消化器外科

		HER2 (-)		HER2 (+)
		P risk low	P risk high	
pStage II		OPAS-1 (JCOG1104)		
pStage III		SAMIT trial		
		START-2 trial (JACCRO GC-07)		
Marginally resectable	Large Type3/4	JCOG 0501	INPACT trial	
	Bulky N	JCOG 1002		JCOG 13**
unresectable		PHOENIX-GC trial		
		REGATTA trial (JCOG0705)		

図1 国内で実施中の臨床試験

例に対する標準治療はS-1の1年間投与であるが、subset解析の結果から、pStage IIIに対しては、現在の標準治療である術後1年間のS-1投与では治療効果が不十分であり、何らかの併用療法が必要であることは間違いない。pStage IIIとは一部対象が異なるが、漿膜浸潤陽性胃癌を対象とした術後補助化学療法の比較試験であるSAMIT study<sup>2)</sup>、これは2×2のFactorial Designにより、S-1に対するUFTの非劣性、5-FU系薬剤へのweekly paclitaxel 3コース追加の優越性を見るものであるが、すでに予定の1,500例の症例集積を終了し、まもなくprimary endpointである3年DFSの結果が判明する予定であり、結果が待たれる。

切除不能・再発胃癌において、S-1単剤療法とS-1/DOC併用療法を比較したSTART trial<sup>3)</sup>において、S-1/DOC併用療法のTTPが有意に優

れていたことを根拠として、pStage IIIに対する術後補助化学療法としてのS-1単剤療法とS-1/DOC併用療法を比較する第Ⅲ相試験であるSTART-2 trial (JACCRO GC-07)も、まもなく症例集積が開始される予定である。

### 3) 大型3型/4型胃癌に対するJCOG0501

腹膜播種再発のリスクがきわめて高い大型3型/4型胃癌に対しては、治療完遂割合をprimary endpointとした第Ⅱ相試験の結果<sup>4)</sup>を踏まえて、標準治療である手術先行と術前S-1/CDDP併用療法後手術とを全生存期間をprimary endpointとして比較する第Ⅲ相試験であるJCOG0501が行われており、まもなく症例集積が終了する予定である。

#### 4) 高度リンパ節転移症例に対する JCOG1002

大動脈周囲リンパ節転移や Bulky リンパ節転移を伴う高度リンパ節転移陽性症例に対しては、稀少疾患であること、手術単独の治療成績がきわめて不良であることから、CPT-11/CDDP NAC の JCOG0001<sup>5)</sup>、S-1 / CDDP NAC の JCOG0405<sup>6)</sup> と、単アームの第II相試験による開発が進められてきた。現在は術前 DCS 併用療法後に大動脈周囲リンパ節郭清を伴う胃切除を行う第II相試験である JCOG1002 が行われており<sup>7)</sup>、まもなく症例集積を終了する予定であるが、JCOG0405 の段階で surrogate endpoint として設定されていた治療完遂割合がすでに十分に高い成績を示しており、今後は S-1/CDDP NAC を暫定標準とした第III相試験に移行する予定である。

#### 5) 腹膜播種高危険群/腹膜播種症例に対する 腹腔内化学療法

一方、腹膜播種高危険群/腹膜播種症例に対しては、腹膜播種に特化した治療として、腹腔内化学療法が注目されている。腹膜転移高リスク群および比較的軽微な腹膜転移例に限定した IN-PACT trial、腹膜播種陽性胃がんを対象とする PHOENIX-GC trial が症例集積中である。これらの臨床試験においては、腹腔内投与により、腹腔内の薬剤濃度が長期間持続することから、paclitaxel が使われているが、現時点では paclitaxel の腹腔内投与は保険適応がないため、高度医療制度のもとに行われている。

#### 6) 治癒切除不能進行胃がんに対する REGATTA trial

治癒切除不能進行胃がんに対する胃切除術の意義については、古くから議論されてきたところであるが、この議論に終止符を打つべく、日韓共同の第III相試験として、REGATTA trial (JCOG0705) が行われている。これは H1/P1/M1 のいずれか1つの非治癒因子のみを有する治癒切除不能進行胃がんを対象として、化学療法単独群と胃切除+術後化学療法群を比較するもので、現在も症例集積中である。

## 2 海外で実施中の大規模臨床試験

海外においては、MAGIC trial の結果、3剤併用の術前補助化学療法へと移行している欧州、CLASSIC trial の結果、術後の2剤併用補助化学療法が標準となっている韓国などで、分子標的薬、放射線療法、3剤併用の臨床試験が行われている。

#### 1) MRC-ST03 trial

MAGIC trial の結果、周術期の ECF 療法が標準となった欧州において、英国の研究グループにより行われている研究で、周術期の ECX 療法に bevasituzumab を上乗せした効果をみる第II/III相試験であり、現在も症例集積中である。

#### 2) CRITICS trial

オランダの研究グループにより行われている研究で、術前の ECX 療法は共通とした上で、術後の ECX 療法と XP+RT を比較する第III相試験であり、現在も症例集積中である。

#### 3) ARTIST-II trial

韓国の研究グループにより行われた、術後 XP adjuvant に Xeloda + RT を付加する ARTIST trial は、全体では有効性を示せなかった<sup>8)</sup>が、N+症例に限定すれば、有意に DFS が良好との sub group 解析の結果から、現在、RTの有無と、併せて化学療法の regime として S-1 と SOX を比較する ARTIST-II trial の症例集積が始まったところである。

#### 4) PROGIDY trial

同じく韓国の研究グループによる術前化学療法の臨床試験で、術後1年間の S-1 療法を共通として、術前の DOS の付加を PFS を primary endpoint として比較する第III相試験で、現在も症例集積中である。

表1 cStageとpStageの乖離(愛知県がんセンター中央病院2005~2007)

		pStage							
		I A	I B	II A	II B	III A	III B	III C	IV
cStage	I A	237	27	10	6	1	1	1	1
	I B	12	18	14	11	3	6	1	
	II A	3	9	9	7	7	4	4	4
	II B	2	3	7	8	5	9	8	10
	III A		1	2	2	5	12	5	9
	III B			1	1	1	4	9	3
	III C							2	1

表2 各種臨床試験におけるpT1の混入割合

	Depth in eligibility	Other eligibility	pT1 rate
JCOG9501	≥sMP	cM0 Not Type 4	4.4%
MAGIC trial (surgery arm)	≥cStage II (through the submucosa)	cM 0	8.3%
D1 vs D3 Taiwan study	≥cMP	Eso inv. (-) No. 12/16 swelling (-)	23.5%
Dutch trial	?		26.4%

### 3 今後の方向性

#### 1) 術前か術後か?

術前化学療法 (Neoadjuvant chemotherapy) には、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、などのメリットがあり、その効果が期待されるが、わが国における、根治性の高い外科手術と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? という clinical question に対しては、いまだ答えはない。

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。胃がんにおいてもっとも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ないが、実際には施設の体制等により、すべての症例に staging laparoscopy を行うのは

困難なことも多い。さらに、腹部 CT による深達度、リンパ節転移診断の正診率も必ずしも良好とはいえず、clinical stage と pathological stage の間には、一定の乖離が起こりうる (表 1)。過去の種々の臨床試験においても、かなりの pT1 の混入が報告されているが (表 2)<sup>9~12)</sup>、術後補助化学療法の対象とならない pStage I の混入頻度が著しく高い場合には、術前化学療法の導入そのものが困難となる。

現在の切除不能再発胃癌に対する標準治療である S-1/CDDP 療法は、消化器毒性が比較的強く、術後に行うことは困難と考えられていたが、regime の工夫<sup>13)</sup>と最近の制吐薬の進歩により、術後の S-1/CDDP も必ずしも実現不可能とは言えなくなっている。一方、切除不能/再発胃癌において、S-1/CDDP 療法に対する SOX 療法の非劣性が示され<sup>14)</sup>、S-1/CDDP 療法よりも消化器毒性の軽い SOX 療法も補助化学療法の候補のひとつとなっており、術前か術後か? という問題も、なお未解決のままである。

まもなく症例集積を完遂する JCOG0501 の結

	Established in MGC	Feasibility	Accurate staging
S-1/CDDP adj.	◎	○	○
S-1/CDDP NAC	◎	◎	△
S-1/DOC adj.	△	◎	○
SOX adj.	○	?	○
XELOX adj.	○	?	○

図2 pStage IIIに対する各種補助化学療法の候補

果や、現在 JCOG において計画中の術前診断の正診率に関する観察研究の結果が待たれるところである。

### 2) 治療 regime は？

切除不能・再発胃癌において確立された regime を補助療法に導入する、という原則からいえば、S-1/CDDP 療法は pStage III に対する有力な候補であることは間違いない。一方、その経緯に対して様々な指摘はあるが、update された解析において S-1 に対する優越性が示された START trial で使われた S-1/DOC 療法も有力な候補であるし、S-1/CDDP 療法に対する非劣性が示された SOX 療法、韓国における CLASSIC trial<sup>15)</sup> において、Stage III でも有効性を示した XELOX 療法も候補となり得る。このように、次の胃癌補助化学療法臨床試験における regime 選択は、なお混沌としており、XELOX 療法や、SOX 療法のわが国の患者集団の adjuvant setting における feasibility なども参考にしながら、most promising regime を選択していく必要がある (図 2)。

また、術前・術後の治療期間も重要な問題である。術後の治療については、前述のように OPAS-1 trial により、pStage II に対する治療期間の短縮が検討されている。術前化学療法につい

ては、多くの研究で 2 コース程度の化学療法が行われているが、このコース数は、あまり強い根拠に基づいて決められたものではなく、微小転移の根絶、という観点から見れば、もう少し長い期間が必要な可能性もある。化学療法の regime とコース数を比較するランダム化第 II 相試験である COMPASS trial<sup>16)</sup> の結果が間もなく明らかとなる予定であり、その結果が期待される。

### 3) 分子標的薬の導入は？

ToGA trial<sup>17)</sup> により、Her 2 陽性胃癌に対する trastuzumab の上乗せ効果が証明されたが、現時点では、海外においても Her 2 陽性胃癌に対する補助化学療法の臨床試験は、ドイツの研究グループによる、周術期 5-FU/LV/DOC/Oxaliplatin に対する trastuzumab の上乗せを検討する HerFLOT study、スペインの研究グループによる、周術期 XELOX に対する trastuzumab の上乗せを検討する NEXO H study など、第 II 相試験レベルにとどまっている。わが国では、高度リンパ節転移陽性胃癌における Her 2 陽性率が高いことに着目し、Her 2 陽性の高度リンパ節転移陽性胃癌に対する術前化学療法において、trastuzumab の上乗せを検討する臨床試験が JCOG において企画されている。

英国の MRC では、周術期補助化学療法とし

て、ECXに対する bevasituzumab の上乗せ効果を見る ST03 trial が行われているが、切除不能・再発胃癌においては、有効な biomarker のない分子標的薬の多くは、その有効性を示すことができていない。ST03 study の今後の症例集積、治療成績も期待はされるが、当面は Her2 陽性胃癌に対する分子標的薬の導入が中心になるものと思われる。

#### 4) Radiation の導入は？

INT-0116 study<sup>18)</sup> により、手術単独に対する術後の CRT が survival benefit を示したが、リンパ節郭清度がわが国とはかなり異なること、手術単独群の治療成績が十分ではないことから、わが国ではその結果はガイドライン及び日常診療には反映されていない。韓国における ARTIST trial<sup>9)</sup> は、D2 以上のリンパ節郭清を伴う治癒切除胃癌を対象としたもので、その結果が期待されたが、残念ながら CRT の有効性を示すことはできなかった。しかしながら、現在進行中の CRITICS trial や ARTIST-II trial の結果によっては radiation therapy の導入も考慮されるべきかもしれない。

#### 5) IP の導入は？

胃癌再発の半数は腹膜再発を伴っており、腹膜再発の制御は胃癌治療成績の向上のためにきわめて重要である。抗癌剤の腹腔内投与は、腹膜の微小転移に対し、高濃度の抗癌剤を直接接触させることができるため、より効果的な投与方法と考えられており、米国では卵巣癌の患者を対象に paclitaxel の腹腔内投与が広く行われている。胃癌においても、過去、抗癌剤腹腔内投与の効果を示唆する pilot 的な研究結果が国内学会を中心に報告されたが、標準治療との大規模な比較試験は行われてこなかった。現在、Phoenix-GC, IN-PACT の2つの比較試験が行われており、この結果によっては腹腔内化学療法も重要な集学的治療のオプションとなる可能性がある。

## まとめ

ACTS-GC study の結果により、わが国では Stage II/III の胃癌に対しては手術と術後補助化学療法による集学的治療が標準となったが、その後5年以上にわたって、標準治療を変えるような新たな evidence は出ていない。標準治療を改善していくためには、適切にデザインされた大規模臨床試験の結果が必須であり、長い時間と多大な労力を要する困難な作業ではあるが、今後も、忍耐強く臨床試験を続けていくと共に、どのように症例集積ペースを上げていくか、どのように効率的に開発を進めていくか、が重要な課題であろうと考える。

## 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) Tsuburaya A, Sakamoto J, Morita S, et al: A randomized phase III trial of post-operative adjuvant oral fluoropyrimidine versus sequential paclitaxel/oral fluoropyrimidine; and UFT versus S1 for T3/T4 gastric carcinoma: the Stomach Cancer Adjuvant Multi-institutional Trial Group (Samit) Trial. *Jpn J Clin Oncol* **35**: 672-675, 2005
- 3) Kim YH, Koizumi W, Lee KH, 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. *J Clin Oncol* **29**: (suppl 4; abstr 7), 2011
- 4) Iwasaki Y, Sasako M, Yamamoto S, et al: Phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancers (JCOG0210). *J Surg Oncol* **107**: 741-745, 2013
- 5) Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, et al: Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *British Journal of Surgery* **96**: 1015-1022, 2009
- 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). Presented at the 2008



- Gastrointestinal Cancers Symposium, Orland, FL, January 25–27 Abstract 2008
- 7) Katayama H, Ito S, Sano T, et al: A Phase II study of systemic chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) followed by surgery in gastric cancer patients with extensive lymph node metastasis: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1002. *Jpn J Clin Oncol* 42: 556–559, 2012
  - 8) Lee J, Lim do H, Kim S, et al: Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 30: 268–273, 2012
  - 9) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355: 11–20, 2006
  - 10) 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
  - 11) 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
  - 12) Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al: Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 340: 908–914, 1999
  - 13) 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: 1423–1428, 2011
  - 14) Higuchi K, Koizumi W, Yamada Y, et al: Randomized phase III study of S-1 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin for first-line treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 30: (suppl 34; abstr 60), 2012
  - 15) Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 379: 315–321, 2012
  - 16) Yoshikawa T, Tsuburaya A, Morita S, et al: A comparison of multimodality treatment: two or four courses of paclitaxel plus cisplatin or S-1 plus cisplatin followed by surgery for locally advanced gastric cancer, a randomized Phase II trial (COMPASS). *Jpn J Clin Oncol* 40: 369–372, 2010
  - 17) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376: 687–697, 2010
  - 18) 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

## 線量照射誘導陽子線治療の研究

<sup>1</sup> 国立がん研究センター東病院臨床開発センター粒子線医学開発分野<sup>2</sup> 立教大学大学院理学研究科物理学専攻<sup>3</sup> 国立がん研究センター中央病院放射線治療科<sup>4</sup> 東京大学大学院工学系研究科原子力国際専攻<sup>5</sup> 株式会社 Keen メディカルフィジックス西尾禎治<sup>1</sup> 松下慶一郎<sup>2</sup> 関根雅晃<sup>2</sup> 中村哲志<sup>3</sup> 田中創大<sup>4</sup> 宮武 彩<sup>5</sup>

## はじめに

近年、多岐に渡る技術進歩の恩恵を受け、がんの放射線治療は急速に高精度化へ向かっている。X線治療による強度変調放射線治療(intensity-modulated radiotherapy: IMRT)<sup>1,2)</sup>、更に陽子線や炭素線による粒子線治療<sup>3)</sup>によって高い線量集中度が得られるようになってきた。また、放射線診断画像の高画質化も進み、透視やcomputed tomography(CT)画像を利用することで放射線診断と治療を融合させた、患者の腫瘍位置精度を向上させる画像誘導放射線治療(image guided radiation therapy: IGRT)<sup>4)</sup>の実施が盛んな状況にある。その一方、これらの高精度放射線治療を患者へ提供するには、処方された線量が実際に腫瘍へ正確に照射されたことを確認できることが重要である。しかしながら、放射線は直接目で見るができないため、実際の放射線治療における患者体内の分布は治療計画からの線量分布計算結果に頼るしか方法がなかった。

そこで、高精度放射線治療の一つであり、国内外の普及が急速である陽子線治療において、腫瘍へ照射された陽子線の可視化を可能とする手法として、治療用陽子線と患者体内を構成する元素との標的原子核破砕反応に注目した。この手法によって、陽子線治療中に腫瘍への線量投与量をコントロールしながら照射する線量照射誘導陽子線治療の実現を目指した研究を行っている。

## 1. 陽子線治療

陽子核をビームとする陽子線は、厚みのあるターゲットに照射したとき、エネルギー阻止能の関係でビームが停止する寸前の場所で大きなエネルギーを損失する。その結果、その部分にブラッグピークと呼ばれる高い線量領域が形成される。腫瘍部分にそのピーク位置が集中するようにビーム照射位置および入射エネルギーを調

整することで、陽子線治療を実現させている。Fig. 1(a)は陽子線治療とX線治療における深部方向の線量分布特性である。陽子線治療は腫瘍に線量を集中させ、腫瘍部以外の線量投与を極力抑えることが可能である。また、同じく電荷をもつ電子線と比較すると、約2000倍の質量をもっているため、患者体内中でのビームの直進性に優れている。

陽子線治療において、患者体内で30 cm深の腫瘍まで治療照射をできるようにするには、陽子核を220 MeV程度の運動エネルギーまで加速する必要がある。そのため、加速器、照射システムなど、すべてにおいてX線治療装置より大掛かりな装置が必要となる[Fig. 1(b)]。X線治療の場合と異なり、単門照射でも三次元(照射野方向および深部方向)的な均一線量分布の形成が可能であり、そのため照射ノズルに数多くの照射野形成装置が設置されている。三次元的な均一線量分布形状をもつ陽子線を更に患者別・照射門別で製作した患者ボラス・コリメータを利用することによって、腫瘍の形状・大きさ・位置に適した陽子線の線量分布を患者個別に整形して治療照射を実施する。

## 2. 陽子線照射における照射領域可視化の原理

患者体内のさまざまな組織は、水素核、炭素核、窒素核、酸素核、カルシウム核を主な構成要素としている(ICRU Report 46)<sup>5)</sup>。陽子線治療において、腫瘍に陽子線を照射すると、入射陽子核と患者体内にある標的原子核が原子核破砕反応を引き起し、その反応によって生成される原子核の中に、ポジトロンを放出する原子核(ポジトロン放出核)が含まれる(Fig. 2およびTable)。この生成されたポジトロン放出核からの消滅ガンマ線をpositron emission tomography(PET:陽電子放出断層撮影)の原理で計測し画像化する。患者体内中での生成ポジトロン放出核の位置・強度を照射領域可視化の情報因

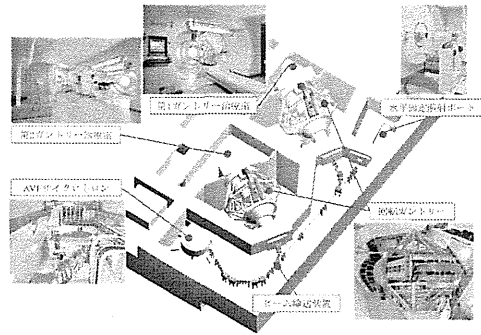
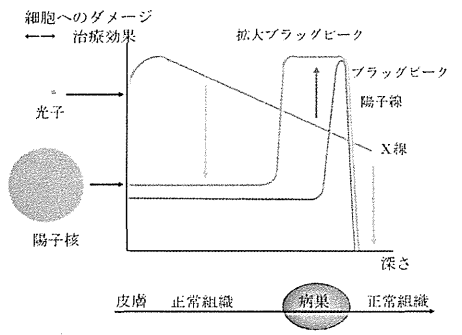


Fig. 1 Depth dose distributions of proton beam and X-ray. (a). A bird's-eye view of proton therapy system at National Cancer Center, Kashiwa (b).

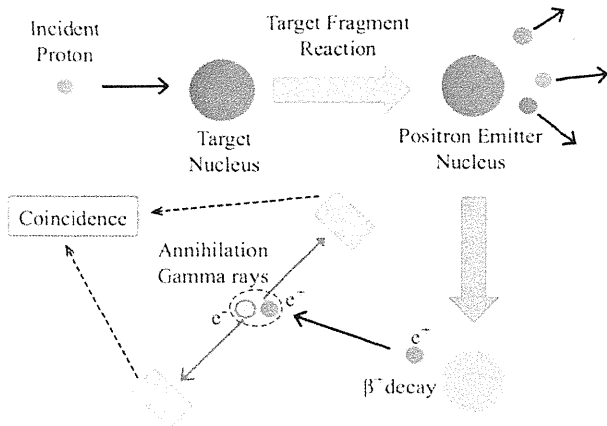


Fig. 2 A diagram demonstrating the monitoring of the proton irradiated volume using target nuclear fragment reactions.

子とすることで、陽子線が腫瘍への確に照射されたかを判断する<sup>6,7)</sup>。

**3. Beam off-line および on-line PET system**

陽子線の照射領域可視化のために、照射対象物および患者へ陽子線を照射した後、商業ベースのPET装置またはPET/CT装置のある部屋へ照射対象物および患者を移動させて、PET撮影を実施する手法がある。この手法は陽子線照射室外にPET装置またはPET/CT装置があるため、beam off-line PET systemといえる。商業ベースのPET装置またはPET/CT装置を、陽子線照射室外に設置するbeam off-line PET systemの問題点は、陽子線照射直後、直ぐにその場でPET撮影を実施できないことである。陽子線を人体へ照射した際、照射領域の可視化において、生成量が多く最も重要なポジトロン放出核は、<sup>16</sup>O(p,pn)<sup>15</sup>O反応から生成される、半減期が約2分の<sup>15</sup>O核である。Beam off-line PET systemではPET撮影

Table Target nuclear fragment reaction channel A(p,X)B and generated positron emitter nuclei for imaging the proton irradiated volume in a human body

Reaction channel		Half life (min)
A	B	
<sup>12</sup> C	<sup>11</sup> C	20.39
	<sup>10</sup> C	0.321
<sup>16</sup> O	<sup>15</sup> O	2.037
	<sup>14</sup> O	1.177
	<sup>13</sup> N	9.965
	<sup>11</sup> C	20.39
<sup>14</sup> N	<sup>10</sup> C	0.321
	<sup>13</sup> N	9.965
	<sup>11</sup> C	20.39
<sup>40</sup> Ca	<sup>10</sup> C	0.321
	<sup>38</sup> K	7.636
	<sup>30</sup> P	2.498
	<sup>15</sup> O	2.037
	<sup>13</sup> N	9.965
	<sup>11</sup> C	20.39

までに数分の時間を要してしまうため、この<sup>15</sup>O核を可視化の情報として利用することができない。また、陽子線照射位置から患者を移動させなければならないため、陽子線が照射された状態とPET撮影の状態は一致せず、照射領域の可視化の精度が悪化する。更に、陽子線治療後からPET撮影が終了までの時間、患者を拘束する必要があるため、患者負担も増加する。その一方、商業ベースのPET装置またはPET/CT装置であるため、装置の扱いが容易であるうえに、画像再構成アルゴリズムや他の医療画像(例えばCT画像)との融合機能、画像解析機能が充実しているという利点がある。

陽子線照射室内のビームライン上にPET装置を設置する場合は、beam on-line PET systemといえる。

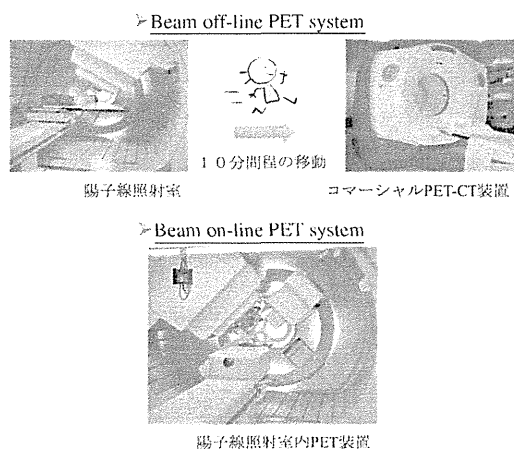


Fig. 3 A schematic diagram of beam off-line and on-line PET systems.

る。高い空間位置分解能を有す PET 装置を開発しビームライン上に設置すれば、陽子線治療を行いながら、患者体内の何処に陽子線が照射されているかをリアルタイムで確認することができる。その結果、患者の腫瘍の縮小などによる状態変化に伴う陽子線の照射精度を監視し精度を保証することが可能となる。また、治療中に見られる患者の状態変化に対して敏速な判断がなされるため、より高精度の陽子線治療が実現可能となる。更に、患者体内での陽子線治療計画の計算による線量分布の精度検証が可能となり、より最適な陽子線治療の計画を立案し、患者に最も適した陽子線照射条件の決定へと繋がる。

Beam on-line PET system においては、ビームと PET 装置との幾何学的な問題などから、大きな撮影視野の確保や三次元画像の取得において困難な面がある。また、PET 画像と CT 画像との融合において、双方の画像融合精度を向上するには、照射室内で撮影可能な cone-beam CT (CBCT) 装置などとの連結システムを構築する必要がある。しかし、陽子線照射室内で、患者が照射された状態のまま速やかに PET 画像が撮影できる、照射領域の可視化において最も重要な  $^{15}\text{O}$  核を含む早い半減期のポジトロン放出核の activity 測定が可能である、毎日の治療で患者に負担を掛けずに PET 画像の取得ができる、といった問題点を払拭する大きな利点があり、beam on-line PET system の有用性は非常に高い。

Fig. 3 は陽子線治療における beam off-line PET system と beam on-line PET system の概念図である。

#### 4. 線量照射誘導陽子線治療法

陽子線治療は線量集中性の高い治療であるからこ

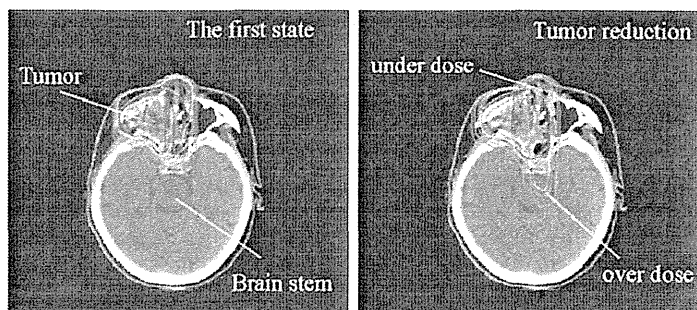


Fig. 4 Proton dose distribution of anterior direction in the case of a tumor of the paranasal sinuses calculated using the proton treatment planning system.

The left figure shows the dose distribution immediately after the beginning of the treatment, and the right shows the dose distribution after partial reduction of the tumor.

そ、その治療中においても腫瘍の変化を正確に把握することは非常に重要である。比較的長い治療期間中に腫瘍が縮小するなどの状態変化があったときには、計画された線量分布と大きくかけ離れた線量分布での治療となってしまふ。Fig. 4 に副鼻腔腫瘍の場合の正面方向からの 1 門陽子線照射の線量分布計算結果を示す。Fig. 4(a) は治療開始直後の状態、Fig. 4(b) は腫瘍が一部縮小した場合に相当する。計画段階では腫瘍に対する線量の集中性が高く、また隣接する重要臓器である脳幹への照射線量は全くないが、治療途中で腫瘍が縮小すると、腫瘍への線量集中性は低下し、更に脳幹への照射線量が急激に増加してしまう。

そこで、標的原子核破砕反応による照射領域の可視化情報を用いる線量照射誘導陽子線治療法とは、「陽子線照射領域を可視化させ腫瘍への実照射を視覚的に判断する」「陽子線照射領域の可視化データを数値化させ腫瘍への実照射を定量的に判断する」「陽子線照射領域の可視化データを数値化させ腫瘍への投与線量の絶対値を定量的に判断する」という物理的判断機能を有したものと定義する。これらの物理的判断機能を有す線量照射誘導陽子線治療法は世界で例のない最先端陽子線治療として位置付けられ、その注目度も非常に高い陽子線治療法である。

#### 5. Beam off-line PET system による照射領域可視化の検証

Beam off-line PET system による陽子線の照射領域可視化のために、照射対象物および患者へ陽子線を照射した後、コマーシャルベースの PET 装置または PET/CT 装置のある部屋へ照射対象物および患者を移動させ