

高度進行胃癌化学療法奏効例に対する安全な手術法の開発に関する研究

研究分担者 木下 平 愛知県がんセンター総長

研究要旨

高度進行胃癌症例に対しては、予後の向上が期待される、化学療法奏効例に対する手術療法を開発するため、前向き第II相臨床試験を計画した。検討の過程で、肝、リンパ節、腹膜などの各転移因子による治療成績、胃切除の意義と切除可能M1症例の治療成績、胃切除の意義をそれぞれ検討した。各転移因子によって、治療成績、胃切除の意義は大きな差はなく、転移因子により切除の適応を分ける必要性は低いと考えられた。切除可能M1症例は、切除例の一部に長期生存が認められ、化学療法先行が最適な治療とはいえない可能性もあるが、現時点では症例数も少なく、今後の検討課題と考えられた。化学療法奏効後の外科的切除の意義を検討する臨床第II相試験のプロトコール作成を終了、倫理審査を経て、症例集積を開始したところであり、今後の症例集積が期待される。

A. 研究目的

高度進行胃癌症例に対しては、全身化学療法が第一選択となることが多いが、化学療法のみでは根治が得られることはまれであり、何らかの治療開発が必要である。切除不能胃癌が化学療法により切除可能となった場合には、切除により長期生存が期待されるが、その切除の適応、安全性、効果についての情報はほとんどない。本研究は、高度進行胃癌化学療法奏効例に対する、安全で有効な手術療法の開発を目的とする。前年度までの研究で、前向き試験により、高度進行胃癌化学療法奏効例に対する手術療法の安全性、有効性を検討していく必要性が認識され、本年度はプロトコール作成上問題となる細かな点について検討を行いながらプロトコールを作成し、試験を開始することを目的とした。

B. 研究方法

プロトコール作成中に問題となった以下の点について、愛知県がんセンター中央病院における2001年4月～2008年7月のStageIV胃癌治療例430例について検討した。

1. StageIVとなる因子による切除の適応の差

肝転移(H)、リンパ節転移(N)、腹膜転移(P)など、StageIVとなる因子別に、全体の生存成績を比較すると共に、それぞれの因子別に胃切除例、非切除例の予後を比較した。

2. 切除可能M1症例を本試験の対象とするか否か

細胞真陽性単独症例(CY1 only)、少数の肝転移症例(minimal H)、#16a2/b1にとどまる大動脈周囲リンパ節転移症例(PAN)などは、全身化学療法を第一

選択とすることには異論もあるため、これらの症例について、全体の生存成績を比較すると共に、それぞれの因子別に胃切除例、非切除例の予後を比較した。

(倫理面への配慮)

研究で得られたデータはすべて統計学的に集計され処理されるため、患者個人の名前が公表されることはない。前向き臨床試験は、施設IRBの承認を得て、実施しており、倫理面にも十分に配慮している。

C. 研究結果

1. StageIVとなる因子による切除の適応の差

単一因子のみのStageIV R2症例について検討すると、H症例では長期生存は少なく、N/P症例でごく少数の長期生存を認めたが、MSTはそれぞれH/N/Pが393日/314日/436日と大きな差を認めなかった(図1)。

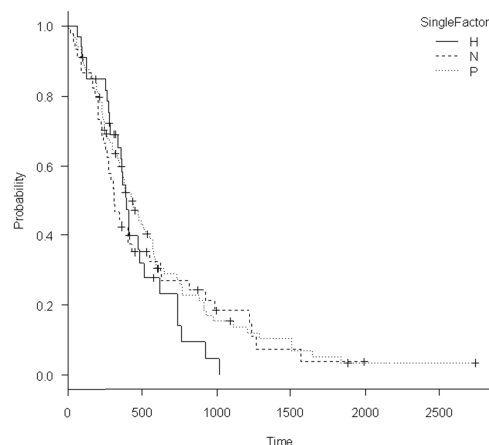


図1 StageIV R2 単一因子症例の因子別生存曲線

各因子別に胃切除の有無による生存成績の差について検討すると、H 因子では胃切除例/非切除例の MST が 841/366 日、N 因子では 982/302 日、P 因子では 579/374 日と、どの因子においても胃切除群の予後が良好であり、各因子別に大きな差を認めなかった(図 2)。

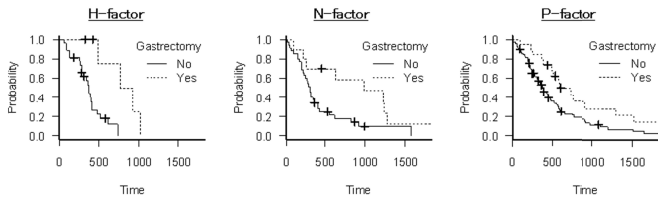


図2 StageIV R2 症例の胃切除有無別生存曲線

2. 切除可能 M1 症例を本試験の対象とするか否か
StageIV 症例中、CY1 only は 22 例、minimal H は 8 例、PAN は 27 例に認められた。CY1 only、PAN では一部に長期生存が認められた。(図 3)

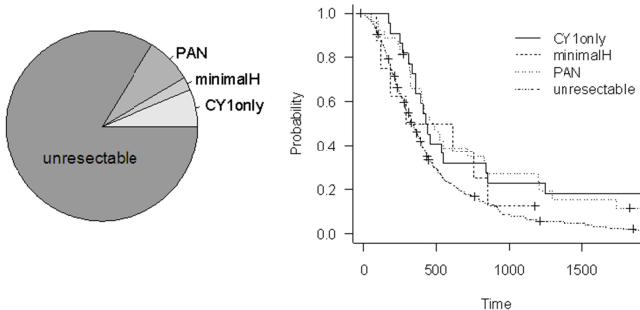


図3 StageIV 症例中の切除可能 M1 症例とその治療成績

CY1 の 22 例中、胃切除+術後補助化学療法が 20 例に、化学療法単独が 2 例に行われていた。化学療法単独の 2 例は術後 170 日、412 日で死亡していたのに対し、胃切除+術後補助化学療法が 20 例中 4 例が 5 年以上生存中であった。No.16a2/b1 までにとどまる大動脈周囲リンパ節転移単独症例の 27 例中、NAC+拡大郭清が 5 例に、姑息切除+化学療法が 14 例に、化学療法単独が 8 例に行われていたが、化学療法単独例は最長 1199 日で全例死亡していたのに対し、NAC の 5 例中 1 例では 1820 日を過ぎて生存中、姑息切除の 14 例中、2 例が 5 年を超えて生存中であった。比較的少数の肝転移単独症例は 8 例しかなかったが、肝切除が行われなかった 6 例は全例 3 年以内に死亡したのに対し、このうち肝切除を行った 2 例では、1 例は 851 日で死亡、もう 1 例は 1174 日で現在も生存中であった。(図 4)

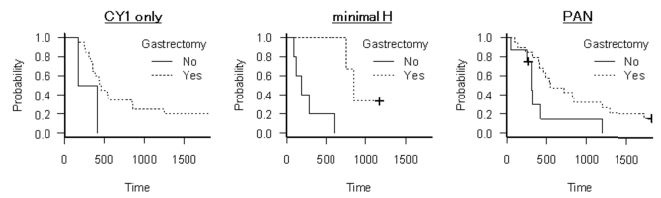


図4 切除可能 M1 症例の胃切除有無別生存曲線

以上の検討を踏まえ、高度進行胃癌化学療法奏功例に対する手術療法の意義について検討する臨床第 II 相試験のプロトコールを作成、試験を開始した。

D . 考察

胃癌は局所進展、リンパ節転移、肝転移などの血行性転移、腹膜転移など、多彩な浸潤・転移形式を示す。これまでの検討で、現状では化学療法奏功後に手術可能となる症例は比較的少ないこと、切除を考慮する症例のバイアスを考慮する必要はあるが、胃切除例が付加された症例では予後良好であることが明らかとなっているが、化学療法奏功例に対する切除の適応、安全性、効果についての前向きな情報はほとんどなく、前向き臨床試験により検討する必要がある。

今回の検討で、StageIV となる因子によって、治療成績や胃切除を付加することの意義はほぼ同等であることが示唆されたことから、前向き試験においては、StageIV となる因子を考慮することなく、全体を対象として施行することが適切と考えられた。切除可能 M1 症例については、切除例の一部に長期生存が認められ、化学療法先行が最適な治療とはいえない可能性もあるが、単施設の比較的少数例の検討であること、これらは次版の胃癌治療ガイドライン上、「切除可能 M1」として加えられる予定ではあるものの、現在の胃癌治療ガイドライン第 3 版では、M1 として化学療法、緩和治療の対象とされていることから、今回の試験においては、併せて検討の対象とすることとした。

E . 結論

高度進行胃癌症例は、化学療法のみでは根治は難しく、化学療法奏功後に手術を付加することで予後の向上が期待される。現在、化学療法奏功後の外科的切除の意義を検討する臨床第 II 相試験のプロトコール作成を終了、施設の倫理審査を経て、症例集積を開始したところであり、今後の症例集積が期待される。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1) Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K,

- Ohashi N, Yoshikawa T, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M: Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. Gastric Cancer 2013.
- 2) Kobayashi Y, Fukui T, Ito S, Shitara K, Hatooka S, Mitsudomi T: Pulmonary metastasectomy for gastric cancer: a 13-year single-institution experience. Surg Today 2013, 43:1382-1389.
 - 3) 木下平, 木下敬弘, 斎浦明夫, 江碓実, 坂本裕彦, 伊藤誠二: 【胃癌肝転移に対する治療戦略】胃癌肝転移切除例に関する多施設共同研究. 癌の臨床 2013, 59:485-489.
 - 4) 伊藤友一, 三澤一成, 伊藤誠二: 【切除可能なStage IV胃癌に対する外科治療】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. 臨床外科 2013, 68:1446-1449.
 - 5) 伊藤誠二, 伊藤友一, 三澤一成, 清水泰博, 木下平: 【胃がん治療の過去と未来】胃がんの集学的治療の近未来. 癌の臨床 2013, 59:307-313.

2. 学会発表

- 1) 伊藤誠二 M1 切除可能症例の治療 第85回日本胃癌学会総会 . 2013年2月 . 大阪
- 2) 伊藤誠二, 三澤一成, 伊藤友一, 金城和寿, 木下平 当院におけるConversion surgeryの治療成績と今後の展開 第85回日本胃癌学会総会 . 2013年2月 . 大阪

G . 知的財産等の出願・登録状況

(予定を含む。)

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし