

## Panel: Research in context

**Systematic review**

We searched PubMed and the abstracts from major oncology congresses (American Society of Clinical Oncology [ASCO] Annual Meeting and ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, European Society for Medical Oncology [ESMO] Annual Meeting and ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer, International Society of Gastrointestinal Oncology Conference, American Association for Cancer Research-National Cancer Institute-European Organisation for Research and Treatment of Cancer Congress, and European Multidisciplinary Cancer Congress). We used MeSH and full-text search terms for gastric and gastro-oesophageal junction cancer and molecular targeted therapies, limiting our results to English-language articles published in the past 4 years; the last search was done on Dec 31, 2013. For PubMed, the search terms were ("molecular targeted therapy") or ("molecular" and "targeted") and ("therapy" or "therapies") and ("gastric neoplasms" or "gastric cancer") or ("gastric" and "cancer") or ("gastroesophageal neoplasms" or "gastroesophageal cancer") or ("gastroesophageal" and "cancer") and ("2009/01/01" and "2013/11/13"). For conferences, the search terms were "metastatic gastric cancer" or "advanced gastric cancer," manually limited to abstracts on targeted therapies or phase 3 studies. We identified several potential targeted agents (monoclonal antibodies or small-molecule tyrosine-kinase inhibitors) that are being investigated either in synergy with, or instead of, established treatments, including inhibitors of growth factors and their receptors (VEGF, EGFR, insulin-like growth factor, HER2, C-MET), MEK inhibitors, and agents targeting hedgehog protein. We used information from the abstracts and ClinicalTrials.gov to identify the latest stage of clinical developments of these agents in gastric and gastro-oesophageal junction cancer. We have limited our discussion to the agents we believe are most promising and relevant to the patient population on the basis of clinical trial efficacy.

**Interpretation**

Various oncogenic signalling processes have been implicated in gastric cancer. Findings with the monoclonal antibodies trastuzumab and ramucirumab suggest that the HER2 and VEGF signalling pathways might be valid targets for therapy for gastric cancer. RAINBOW shows that, in patients with progressive gastric or gastro-oesophageal adenocarcinoma after standard first-line therapy, ramucirumab in combination with paclitaxel can significantly increase overall survival compared with placebo plus paclitaxel. Together with an earlier phase 3 trial of single-agent ramucirumab in second-line advanced gastric cancer,<sup>30</sup> the results of these studies support the role of a VEGF receptor-targeted therapy and maybe the addition of a new agent to the treatments and standard of care in this patient population.

placebo plus paclitaxel can be regarded as clinically meaningful in this population. In RAINBOW, the median overall survival in patients from Asia (region 3, most from Japan) was longer than in patients from regions 1 and 2, independent of treatment. In a study by Hironaka and colleagues,<sup>17</sup> patients receiving paclitaxel had a similar median overall survival as patients from Asia in our trial (about 10 months). Likewise, the median overall survival in patients receiving irinotecan or docetaxel in non-Asian studies, and in the non-Asian population receiving placebo plus paclitaxel in our trial (regions 1 and 2) was similar (about 4–5 months).<sup>3–5</sup> Together, these findings might explain the higher median overall survival in the placebo plus paclitaxel group than that in previously reported trials in entirely western populations.

Since RAINBOW showed that second-line therapy can significantly improve survival of patients with advanced gastric cancer, ramucirumab plus paclitaxel could be regarded as a new standard second-line treatment for advanced gastric cancer. Our findings, combined with those of the REGARD trial,<sup>30</sup> validate the role of VEGFR-2 signalling as an important therapeutic target in advanced gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (panel). Analyses are ongoing to identify potential predictive biomarkers for ramucirumab.

**Contributors**

JDS, ME, PR, DC, AO, and HW conceived and designed the study. HW, EVC, S-CO, GB, YS, SH, NS, OL, T-YK, DC, AO, PR, YK, JA, DF, and KM gathered the data. JDS, ME, RC, KC, AO, and HW analysed and interpreted the data. All authors were involved in the drafting, review, and approval of the manuscript and the decision to submit for publication.

**Declaration of interests**

HW reports honoraria for lectures and advisory boards. EVC reports grants from Eli Lilly and Company during the conduct of the study, and grants from Eli Lilly outside of the submitted work paid to the University of Leuven. YS reports grants from Eli Lilly and Company during the conduct of the study; grants and personal fees from Taiho; grants and personal fees from Chugai; grants and personal fees from Yakult; grants and personal fees from Pfizer; grants from Sanofi; grants from Novartis; personal fees from Bayer; personal fees from Bristol-Myers Squibb; personal fees from Merck Serono outside of the submitted work. SH reports personal fees and non-financial support from Eli Lilly Japan during the conduct of the study. DC reports grants from Roche; grants from Amgen; grants from Celgene; grants from Sanofi; grants from Merck Serono; grants from Novartis; and grants from AstraZeneca outside of the submitted work. PR reports grants and personal fees from Eli Lilly and Company during the conduct of the study; grants from Bayer; grants and personal fees from Sanofi; personal fees from Merck Serono; personal fees from Ipsen; and grants from Novartis outside the submitted work. AO reports personal fees from Taiho; personal fees from Daiichi Sankyo; personal fees from Chugai-Roche; personal fees from Merck Serono; personal fees from Novartis; personal fees from Eisai; and personal fees from Takeda outside the submitted work. YK reports personal fees from Eli Lilly Japan during the conduct of the study and personal fees from Eli Lilly Japan outside of the submitted work. ME, RC, and KC are employees of Eli Lilly and Company. DF reports non-financial support from Eli Lilly and Company during the conduct of the study; personal fees from Eli Lilly and Company outside of the submitted work; and is currently an employee of Eli Lilly and Company. JDS was an employee of the sponsor during the design, conduct, and analysis of the study. The other authors declare no competing interests.

**Acknowledgments**

DC is funded by the National Institute for Health Biomedical Research Centre at the Royal Marsden and Institute of Cancer Research. We thank the patients, their families, the study sites, and the study personnel who participated in this clinical trial; the members of the independent data monitoring committee, Tim Iverson (chair), Ferran Torres (co-chair), Ichinosuke Hyodo, Ralf-Dieter Hofheinz, and David Malka; Jiangang Jameson Cai of Eli Lilly, who provided the statistical programming support for this manuscript; and Pat Zimmer of ImClone Systems, a wholly owned subsidiary of Eli Lilly (at the time of study conduct), who assisted in the preparation of the first draft. Eli Lilly contracted with inVentiv Health Clinical for writing and editorial support, provided by Michelle Mynderse, and Noelle Gasco, respectively.

**References**

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://globocan.iarc.fr> (accessed Feb 28, 2014).

- 2 Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig W. Chemotherapy in advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 2903–09.
- 3 Kang JH, Lee SI, Lim do H, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 1513–18.
- 4 Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, et al, on behalf of the COUGAR-02 Investigators. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; **15**: 78–86.
- 5 Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011; **47**: 2306–14.
- 6 Jüttner S, Wissmann C, Jöns T, et al. Vascular endothelial growth factor-D and its receptor VEGFR-3: two novel independent prognostic markers in gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 228–40.
- 7 Suzuki S, Dobashi Y, Hatakeyama Y, et al. Clinicopathological significance of platelet-derived growth factor (PDGF)-B and vascular endothelial growth factor-A expression, PDGF receptor- $\beta$  phosphorylation, and microvessel density in gastric cancer. *BMC Cancer* 2010; **10**: 659.
- 8 Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer* 2002; **38**: 1133–40.
- 9 Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 3968–76.
- 10 Van Cutsem E, de Haas S, Kang KY, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 2119–27.
- 11 Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 780–87.
- 12 Hironaka S, Zenda S, Boku N, Fukutomi A, Yoshino T, Onozawa Y. Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; **9**: 14–18.
- 13 Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, et al. A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric Cancer (CCOG0302 study). *Anticancer Res* 2007; **27** (4C): 2667–71.
- 14 Cascinu S, Graziano F, Cardarelli N, et al. Phase II study of paclitaxel in pretreated advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 1998; **9**: 307–10.
- 15 Ji SH, Lim do H, Yi SY, et al. A retrospective analysis of second-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *BMC Cancer* 2009; **9**: 110.
- 16 Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 1642–49.
- 17 Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 4438–44.
- 18 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; **45**: 228–47.
- 19 Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.02. 2009. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40) (accessed Feb 28, 2014).
- 20 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**: 365–76.
- 21 EuroQoL Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Pol* 1990; **16**: 199–208.
- 22 DeMets DL, Ware JH. Asymmetric group sequential boundaries for monitoring clinical trials. *Biometrika* 1982; **69**: 661–63.
- 23 Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 139–44.
- 24 Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997; **35**: 1095–108.
- 25 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2335–42.
- 26 Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al, for the ToGA Trial Investigators. 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* 2010; **376**: 687–97.
- 27 Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 3935–43.
- 28 Lordick F, Kang Y-K, Chung H-C, et al, on behalf of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) and EXPAND Investigators. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; **6**: 490–99.
- 29 Shitara K, Matsuo K, Takahari D, et al. Neutropenia as a prognostic factor in advanced gastric cancer patients undergoing second-line chemotherapy with weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2010; **21**: 2403–09.
- 30 Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al, for the REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; **383**: 31–39.
- 31 Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; **14**: 481–89.

Theme ● がん幹細胞の研究と治療への応用

# 胃がん幹細胞研究の進歩

Advances in gastric cancer stem cell research

有山 寛<sup>1</sup> / 馬場 英司<sup>2</sup> / 赤司 浩一<sup>3</sup>

Hiroshi Ariyama<sup>1</sup> / Eishi Baba<sup>2</sup> / Kouichi Akashi<sup>3</sup>

九州大学病院血液・腫瘍内科<sup>1</sup>

九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座教授<sup>2</sup>

九州大学大学院医学研究院病態修復内科(第一内科)教授<sup>3</sup>

## KEY WORDS

◆CD44 ◆薬剤耐性 ◆がん幹細胞ニッチ  
CD44 drug resistance cancer stem cell niche

**SUMMARY** 自己複製能およびマウスにおける造腫瘍性をもつ胃がん幹細胞は、CD44が特異的な表面マーカーの1つと考えられている。そのバリエーションアイソフォームであるCD44v6は単なる表面マーカーではなく、がん幹細胞性の特徴の1つである薬剤耐性をもたらすことが報告され、現在CD44v6陽性細胞を傷害するスルファサラジンをを用いた第I相臨床試験が行われている。

また胃がん幹細胞とニッチとの関連についての研究では、胃がんはヘリコバクター感染に伴う組織の炎症により発症し、筋線維芽細胞やマクロファージなどの炎症細胞が胃がんメカニズムに関与していることが報告された。したがって、胃がん幹細胞のニッチを形成する炎症細胞も治療ターゲットとなると考えられる。

Cell surface glycoprotein, CD44, is considered one of the specific surface markers for gastric cancer stem cells that have a capacity for self-renewal and tumorigenicity in immunodeficient mice. Moreover, CD44v6, a variant isoform of CD44, is not merely a surface marker of cancer stem cells but also reportedly results in drug-resistance, which is one of the biological characteristics of cancer stem cells. Based on these findings, phase I clinical trial designed to determine the effect of sulfasalazine in patients with metastatic gastric cancer is now being carried out. In addition, in research on the relationship between the niche and gastric cancer stem cells, gastric cancer reportedly develops due to tissue inflammation associated with *Helicobacter pylori* infection, and inflammatory cells, such as macrophages and myofibroblasts, are reportedly involved in the mechanism of gastric carcinogenesis. These inflammatory cells that form the niche of gastric cancer stem cells are considered good targets for future gastric cancer treatment.

## はじめに

がん幹細胞研究においては、白血球幹細胞の存在が最初に報告され、その後、膠芽腫・乳がん・大腸がん・前立腺がんなどの固形がんにおいてもがん幹細胞集団が同定されている。しかし胃がん幹細胞はいまだ同定されておらず、いくつかの細胞表面蛋白が胃がん幹細胞マーカーの候補として報告されているのみである。その原因の1つとして、胃がんの多様性が挙げられる。ほかのがん種でも分化度の違いがみられるが、胃がんではさらに印環細胞を伴うびまん型(diffuse type)と腸型(intestinal type)の分類がある。それぞれの組織型によりがんの由来と

なる細胞(cancer initiating cell)が異なると考えられる。一方、一部の胃がんはヘリコバクター感染に伴う炎症によりがん化している。このような他がん種と異なるがん化の過程も胃がんの多様性をもたらしている。

本稿では胃がん幹細胞における表面マーカー解析の最近の知見を紹介し、炎症性胃がんメカニズムにおける炎症細胞のニッチとしての役割について紹介する。

## 胃がん幹細胞マーカー

### 1. CD44

2008年にTakaishiらは、CD44が胃がん幹細胞のマーカーとなること

を報告した<sup>1)</sup>。彼らはこの報告で、3つのヒト胃がん細胞株MKN-45, MKN-74, NCI-N87に含まれるCD44陽性細胞集団のみが*in vitro*におけるsphere形成能を有すること、また免疫不全マウスの皮下および胃壁に移植した場合に腫瘍を形成することを証明した。同時にCD44陽性細胞はフルオロウラシル(5-FU)およびエトポシド(VP-16)、あるいは放射線照射に対する抵抗性を有していることを示した。これらの結果はCD44陽性胃がん細胞ががん幹細胞としての性質をもち、さらに臨床的ながん幹細胞の特徴である治療抵抗性を有することを示している。同様の結果を2013年にChenらも報告したことから、CD44は胃がん幹細胞

マーカーの1つと考えられる。

CD44には標準アイソフォームのCD44sに加え、複数のバリエーションアイソフォームが存在する。その1つであるCD44v6を発現するマウス胃癌細胞は幹細胞性を有しており、CD44v6がシスチントランスポーターサブユニットxCTによりシスチンの細胞内への取り込みを促進し、細胞内のグルタチオン濃度を上昇させることで酸化ストレスに対する抵抗性を高めることが報告された<sup>2)</sup>。つまりCD44v6は胃癌幹細胞の表面マーカーであるだけでなく、がん幹細胞が有する治療抵抗性をもたらす分子である。自然胃癌マウス(Ganマウス)のCD44をノックアウトすると、対照Ganマウスと比較し有意に腫瘍径の小さい過形成性腫瘍しかつくりにくいことも示された。さらにxCTによるシスチン取り込みを抑制するスルファサラジンを投与すると、CD44陽性細胞の免疫不全マウスへの生着が抑制され、化学療法に対する感受性は上昇することも報告された。これらの結果をもとに、進行胃癌に対してスルファサラジンを投与する第I相臨床試験が現在行われている。

またほかに、バリエーションアイソフォームCD44v8-10が胃癌幹細胞のマーカーとなることが報告されている<sup>3)</sup>。Lauらのグループは高、中、低分化腺がんを含む複数の組織型のヒト胃癌臨床検体を用いて免疫不全マウスにおける造腫瘍性の検討を行った。その結果、いずれの組織型においても上皮細胞接着因子(epithelial cell adhesion molecule; EpCAM)<sup>high</sup>CD44陽性細胞がマウスにおける造腫瘍性をもち、primary sampleと同組織型の腫瘍を形成すること、またEpCAM<sup>high</sup>CD44陽性細胞はマウスへの連続移植が可能であり、がん幹細胞としての自己複製能および多分化能を有することを報告した。さらに彼らは、CD44v8-10陽性細胞は造腫瘍性が高く、CD44

低発現細胞株にCD44sではなくCD44v8-10を過剰発現させたときのみ免疫不全マウスにおける造腫瘍性が高くなること、CD44v8-10発現量は造腫瘍性と正に相関することを報告した。これらの結果からCD44v8-10も胃癌幹細胞マーカーの1つと考えられる。

## 2. CD133

CD133は脳腫瘍、大腸がん、肺がんなどのがん幹細胞マーカーとされている。胃癌でもCD133発現が予後不良や治療抵抗性と相関することから、がん幹細胞マーカーとしての可能性が示唆されている。

Leeらは術後補助化学療法を受けた臨床病期II、IIIの胃癌組織のCD133発現を測定した。100例中23例でCD133発現を認め、CD133陽性症例はCD133陰性症例と比較し5年無再発生存率(28.1% vs. 65.8%)、全生存率(47.5% vs. 74.0%)とも有意に低く、CD133発現は化学療法抵抗性と相関していた<sup>4)</sup>。Wenらも同様の結果を報告し、特に腫瘍径、リンパ節転移、脈管浸潤とCD133発現が相関することを報告した。また、HashimotoらはCD133の発現は管腔内発現型と細胞質発現型の2つに分けられ、後者が予後不良因子となることを報告している<sup>5)</sup>。以上のようにCD133に関しては、*in vitro*における自己複製能やマウスにおける造腫瘍性の報告はなく、主に臨床的特徴から胃癌幹細胞との関連が示唆されているにすぎない。

## 3. その他のマーカー

Ohkumaらは、ヒト胃癌細胞株MKN-1を用いてCD71陰性細胞のがん幹細胞性を検討した。CD71陰性細胞は細胞周期の静止期にあり、5-FU耐性で腫瘍の浸潤部に多く存在し、免疫不全マウスにおいて造腫瘍性をもち連続移植可能であることを報告している。また、CD71陰性胃癌細胞をマウスの皮下に移植し

てできた腫瘍には扁平上皮がんのマーカーであるCK5/6陽性細胞も存在しており、CD71陰性胃癌細胞はmultipotentialであると考えられる<sup>6)</sup>。

またJiangらは臨床検体を用いて、CD90陽性胃癌細胞は免疫不全マウスでの造腫瘍性が非常に高いことを報告し、CD90が胃癌幹細胞のマーカーとなることを報告した。この研究では、担がんマウスへの抗がん剤投与後に腫瘍内CD90陽性細胞の残存率が高く抗がん剤耐性であった。一方、この担がんマウスにトラスツズマブを投与すると腫瘍内CD90陽性細胞の割合は減少し造腫瘍性も低くなることから、トラスツズマブはCD90陽性胃癌幹細胞に有効であることが示唆された<sup>7)</sup>。

Katsunoらはヒトスキルス胃癌から樹立した細胞株などを用いて、びまん型胃癌の組織中には1型アルデヒド脱水素酵素(aldehyde dehydrogenase 1; ALDH1)陽性胃癌細胞が5~8%存在し、この細胞集団は免疫不全マウスにおいて高い造腫瘍性をもつことを報告した。これはスキルス胃癌のがん幹細胞がALDH1陽性細胞集団に存在する可能性を示唆している<sup>8)</sup>。このALDH1陽性細胞ではregenerated islet-derived protein 4(REG4)の発現が亢進しており、REG4の発現を抑制するとALDH1陽性細胞の造腫瘍性が低下する。したがって、ALDH1陽性細胞の高い造腫瘍性にはREG4が必要と考えられる。彼らはトランスフォーミング増殖因子(transforming growth factor; TGF)- $\beta$ 刺激がALDH1およびREG4の発現をコントロールすることも併せて報告している。

## 胃癌幹細胞ニッチ

組織幹細胞はニッチと呼ばれる支持細胞群と接着して存在する。ニッチの中で組織幹細胞は静止期にとど

まり、ニッチからのシグナルにより自己複製あるいは分化を開始し、組織のホメオスタシスを維持している。同様にがん幹細胞もニッチとともに存在して静止期にとどまることで、薬剤・放射線抵抗性を獲得すると考えられる。したがってがん幹細胞をターゲットとするだけでなく、幹細胞を維持するニッチをターゲットとした治療戦略も重要である。近年の正常胃組織幹細胞ニッチあるいは胃がん幹細胞ニッチに関する知見に基づき、ニッチを構成すると考えられている筋線維芽細胞およびマクロファージの、炎症性発がんとの関連について以下に述べる。

## 1. 筋線維芽細胞(myofibroblast)

正常胃組織幹細胞ニッチに関しては不明な点も多いが、Katanoらは胃組織幹細胞を幹細胞ニッチとともに培養することで長期間の初代培養に成功したと報告した<sup>9)</sup>。彼らは新生仔マウスの胃組織を細切しコラーゲンマトリゲル上で培養すると、胃上皮細胞が筋線維芽細胞で囲まれた球状の構造物(gastrosphere)を形成することを報告し、このgastrosphereは3ヵ月以上の培養と継代が可能であることを示した。この結果から胃組織幹細胞のニッチを形成する細胞の1つが筋線維芽細胞であることが推察される。胃炎から胃がんへと至る過程においても筋線維芽細胞の存在が必須であり、胃がん組織中の筋線維芽細胞の少なくとも20%は骨髄の間葉系幹細胞に由来することが報告された<sup>10)</sup>。これらの結果から、筋線維芽細胞は胃発がんの際に骨髄からも動員され、がんの進展をもたらすと考えられている。

## 2. 腫瘍関連マクロファージ(tumor associated macrophage; TAM)

Ogumaらは、胃の異形成部に浸潤するマクロファージが上皮細胞

のWnt/ $\beta$ -cateninシグナルを活性化し腫瘍形成に働いていることを示した<sup>11)</sup>。彼らはK19-Wnt1トランスジェニックマウスに生じる胃の異形成部には多数のマクロファージが浸潤していること、ヒト胃がん細胞株AGSおよびKATO-IIIをヒトマクロファージ細胞株RAW264の培養上清で培養するとWnt/ $\beta$ -cateninシグナルが活性化されることを報告した。この培養上清中のマクロファージ由来TNF- $\alpha$ が胃がん細胞のAkt活性化とそれに引き続くglycogen synthase kinase(GSK)-3 $\beta$ の抑制を引き起こし、 $\beta$ -cateninが安定化されWnt/ $\beta$ -cateninシグナルが活性化して細胞増殖が促進される。この結果は、ヘリコバクター感染による慢性炎症過程で胃組織へマクロファージが浸潤し、このマクロファージが上皮細胞のWnt/ $\beta$ -cateninシグナルを活性化することで上皮細胞の増殖が促され、その一部ががん化するという仮説を支持する。現在、このがん化した細胞ががん幹細胞性を有するかどうかは明らかでないが、ニッチを形成する細胞が発がん初期の細胞(cancer initiating cell)に影響していると考えられる。

以上のように胃においても筋線維芽細胞やマクロファージなどの間質細胞が正常組織幹細胞やがん細胞に接しており、炎症性発がんをもたらしていることが示唆された。今後、がん細胞のみならず、これら間質細胞あるいは間質細胞とがん幹細胞との相互作用を標的とする治療法の開発が期待される。

## 最後に

本稿では胃がん幹細胞の表面マーカー解析の現況、がん幹細胞ニッチと炎症性胃発がんの関係について概説した。CD44のバリエーション分子は胃がん細胞に幹細胞性をもたらすことが明らかになり、これを標的とし

た治療開発が進行している。また、がん幹細胞あるいはがん細胞を支持するニッチが新たな治療標的となる可能性がある。今後は新たながん幹細胞マーカーの探索や、Runx, Wnt/ $\beta$ -cateninなど胃発がんに関わるシグナル伝達の詳細な解析が進むことを期待したい。

## 文献

- 1) Takaishi S, Okumura T, Tu S, et al : Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. *Stem Cells* 27 : 1006-1020, 2009
- 2) Ishimoto T, Nagano O, Yae T : CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc(-) and thereby promotes tumor growth. *Cancer Cell* 19 : 387-400, 2011
- 3) Lau WM, Teng E, Chong HS : CD44v8-10 is a cancer-specific marker for gastric cancer stem cells. *Cancer Res* 74 : 2630-2641, 2014
- 4) Lee HH, Seo KJ, An CH, et al : CD133 expression is correlated with chemoresistance and early recurrence of gastric cancer. *J Surg Oncol* 106 : 999-1004, 2012
- 5) Hashimoto K, Aoyagi K, Isobe T, et al : Expression of CD133 in the cytoplasm is associated with cancer progression and poor prognosis in gastric cancer. *Gastric Cancer* 17 : 97-106, 2014
- 6) Ohkuma M, Haraguchi N, Ishii H, et al : Absence of CD71 transferrin receptor characterizes human gastric adenocarcinoma stem cells. *Ann Surg Oncol* 19 : 1357-1364, 2012
- 7) Jiang J, Zhang Y, Chuai S, et al : Trastuzumab (herceptin) targets gastric cancer stem cells characterized by CD90 phenotype. *Oncogene* 31 : 671-682, 2012
- 8) Katsuno Y, Ehata S, Yashiro M, et al : Coordinated expression of REG4 and aldehyde dehydrogenase 1 regulating tumorigenic capacity of diffuse-type gastric carcinoma-initiating cells is inhibited by TGF- $\beta$ . *J Pathol*

- 228 : 391-404, 2012
- 9) Katano T, Ootani A, Mizoshita T, et al : Establishment of a long-term three-dimensional primary culture of mouse glandular stomach epithelial cells within the stem cell niche. *Biochem Biophys Res Commun* 432 : 558-563, 2013
- 10) Quante M, Tu SP, Tomita H, et al : Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. *Cancer Cell* 19 : 257-272, 2011
- 11) Oguma K, Oshima H, Aoki M, et al : Activated macrophages promote Wnt signaling through tumour necrosis factor- $\alpha$  in gastric tumour cells. *EMBO J* 27 : 1671-1681, 2008

# Survival prolongation after treatment failure of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: combined analysis of the Japan Clinical Oncology Group Trials JCOG9205 and JCOG9912

Atsuo Takashima · Narikazu Boku · Ken Kato · Kenichi Nakamura · Junki Mizusawa · Haruhiko Fukuda · Kuniaki Shirao · Yasuhiro Shimada · Atsushi Ohtsu

Received: 21 June 2013 / Accepted: 26 September 2013 / Published online: 26 October 2013  
© The International Gastric Cancer Association and The Japanese Gastric Cancer Association 2013

## Abstract

**Background** Two randomized phase III trials of first-line chemotherapy for advanced gastric cancer (JCOG9205 and JCOG9912) conducted by the Japan Clinical Oncology Group used 5-fluorouracil continuous infusion (5-FUci) as the control arm. New active agents (e.g., S-1, irinotecan, and taxanes) were introduced as second-line chemotherapy in the late 1990s after JCOG9205. This combined analysis evaluated whether patients in the 5-FUci arm of JCOG9912 exhibited better survival after adjusting for baseline factors and also investigated the cause of survival prolongation.

**Patients and methods** The subjects were patients assigned to the 5-FUci arms who met the eligibility criteria of both JCOG9205 and JCOG9912. Overall survival (OS), time to treatment failure (TTF), and survival after treatment failure

in the first-line chemotherapy (OS-TTF) were compared after adjusting baseline characteristics using the Cox proportional hazard model. Second-line chemotherapy details were also reviewed.

**Results** The combined analysis included 89 and 230 patients in JCOG9205 and JCOG9912, respectively. After adjusting baseline characteristics, TTF was similar between groups (HR 0.95; 95 % CI, 0.73–1.26). However, both OS (HR, 0.74; 95 % CI, 0.56–0.99) and OS-TTF (HR, 0.76; 95 % CI, 0.57–1.01) were longer in JCOG9912. More patients in JCOG9912 received second-line chemotherapy (83 vs. 52 %) with new drugs (77 vs. 10 %) than in JCOG9205. OS-TTF was substantially prolonged in patients who received second-line chemotherapy (HR, 0.66; 95 % CI, 0.46–0.95).

**Conclusion** OS and OS-TTF were longer in JCOG9912 than JCOG9205. Second-line chemotherapy with new drugs is a potential reason for the observed prolongation of survival.

A. Takashima (✉) · K. Nakamura · J. Mizusawa · H. Fukuda  
Japan Clinical Oncology Group Data Center, Multi-institutional  
Clinical Trial Support Center, National Cancer Center,  
5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan  
e-mail: atakashi@ncc.go.jp

A. Takashima · K. Kato · Y. Shimada  
Division of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center  
Hospital, Tokyo, Japan

N. Boku  
Department of Medical Oncology, St. Marianna University  
Graduate School of Medicine, Kanagawa, Japan

K. Shirao  
Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Oita  
University, Oita, Japan

A. Ohtsu  
Department of Gastrointestinal Oncology, National Cancer  
Center Hospital East, Chiba, Japan

**Keywords** Gastric cancer · Post-treatment failure survival · Second-line chemotherapy

## Introduction

Although advanced gastric cancer (AGC) cannot be cured by systemic chemotherapy, some randomized controlled trials [1–3] and meta-analyses [4] demonstrate a survival benefit for first-line chemotherapy compared to best supportive care alone. The survival benefit attributable to second-line chemotherapy was unclear until recently [5]. However, two randomized trials comparing second-line chemotherapy and best supportive care have demonstrated the survival benefit of second-line chemotherapy [6, 7].

Two randomized phase III trials of first-line chemotherapy for AGC [i.e., Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 9205 and JCOG9912] conducted by the JCOG involved 5-fluorouracil continuous infusion (5-FUci) as the control arm. In JCOG9205, a combination of 5-FU plus cisplatin did not confer a survival benefit over 5-FUci alone; 5-FUci was regarded as standard chemotherapy in the 1990s [8]. Thereafter, monotherapy with S-1 exhibited non-inferiority to 5-FUci in JCOG9912 in the 2000s [9]. When these two trials are compared directly, the survival of the 5-FUci arm in JCOG9912 is longer than that in JCOG9205 [median survival times: 7.1 months (95 % confidence interval (CI), 5.8–8.2) vs. 10.8 months (95 % CI, 8.9–12.0), respectively].

The periods of patient accrual for JCOG9205 and JCOG9912 were 1992–1997 and 2000–2006, respectively. In Japan, after some new active agents such as S-1, irinotecan, paclitaxel, and docetaxel were approved for AGC in the late 1990s [10–14], they have been used not only in first-line chemotherapy but in second-line chemotherapy as well. The proportions of patients in the 5-FUci arms in JCOG9205 and JCOG9912 who received second-line chemotherapy were 53 and 78 %, respectively. It is speculated that second-line chemotherapy might have contributed to the prolongation of overall survival (OS) in JCOG9912 compared to JCOG9205.

However, survival is possibly affected by other factors including baseline factors. Furthermore, the details of regimens employed as second-line chemotherapy have not been reviewed in either trial. Therefore, it is necessary to adjust the patient backgrounds of JCOG9205 and JCOG9912 to assess the influence of second-line chemotherapy on survival.

This combined analysis evaluated whether patients in the 5-FUci arm of JCOG9912 exhibited better survival even after adjusting the baseline factors of patients who met the common eligibility criteria. If survival prolongation was evident, we aimed to investigate the underlying causes of survival prolongation.

## Patients and methods

### Patient population

The subjects in this combined analysis were the patients assigned to the 5-FUci arms in JCOG9205 ( $N = 105$ ) and JCOG9912 ( $N = 234$ ). The subjects were selected according to the following eligibility criteria of common to both trials: histologically confirmed unresectable or recurrent gastric adenocarcinoma; adequate self-supported nutrition intake; age 20–75 years; ECOG performance status 0, 1, or 2; no history of chemotherapy or

radiotherapy; preserved organ functions; and written informed consent. Patients with intestinal stenosis, who were eligible in JCOG9205 but not JCOG9912, and those with a history of adjuvant chemotherapy, who were eligible in JCOG9912 but not JCOG9205, were excluded from this study.

In both trials, the protocol treatment was continuous infusion of 5-FU ( $800 \text{ mg m}^{-2} \text{ day}^{-1}$ ) from day 1 to 5 repeated every 4 weeks until progressive disease or unacceptable toxicity was observed. The tumor response was evaluated by computed tomography and endoscopy every 4 and 8 weeks in JCOG9205 and JCOG9912, respectively.

The study protocol of this ad hoc combined analysis was approved by the Protocol Review Committee of the JCOG as well as the institutional review boards at the institutions of the study chair and study coordinator in compliance with the Japanese Ethical Guidelines for Clinical Studies.

### Statistical analysis

The study endpoints were OS, time to treatment failure (TTF), survival after treatment failure (OS-TTF), the proportions of patients who received second-line chemotherapy, and the type of treatment regimens of second-line chemotherapy.

OS was counted from the date of randomization to the date of death from any cause or was censored at the date of the last follow-up for surviving patients. TTF was defined as the period from the date of randomization to the date of off-treatment from any cause (e.g., death, documentation of disease progression, adverse event, or patient refusal) or was censored at the date of last follow-up for surviving patients on treatment. OS-TTF was calculated by subtracting TTF from OS in each patient or censored in case of survival. OS-TTF was counted as 0 if the protocol treatment (i.e., first-line chemotherapy) was terminated because of death. OS, TTF, and OS-TTF were compared between JCOG9205 and JCOG9912 using the Cox proportional hazard model after adjusting the following baseline factors: age (<65 vs.  $\geq 65$  years), sex (male vs. female), performance status (PS, 0–2), macroscopic type (0–5) [15], histological type (intestinal vs. diffuse) [16], prior gastrectomy (+ vs. –), target lesion (+ vs. –), peritoneal metastasis (+ vs. –), and number of metastatic sites (0–2). Prognostic factors for OS-TTF were also analyzed using the Cox proportional hazard model. For Cox regression analysis, all variables were treated as categorical variables.

OS, TTF, and OS-TTF were estimated using the Kaplan–Meier method. All analyses were carried out with SAS release 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA).



## Results

### Patients

The study schema is shown in Fig. 1. There were 105 and 234 patients assigned to the 5-FUci arms in JCOG9205 and JCOG9912, respectively. Sixteen and 4 patients in JCOG9205 and JCOG9912 were excluded from this combined analysis because they did not meet the eligibility criteria or had missing data. Finally, 319 patients, 89 from JCOG9205 and 230 from JCOG9912, were included in the combined analysis.

The patients' baseline characteristics are shown in Table 1. JCOG9912 contained more patients  $\geq 65$  years old, with better PS, and fewer metastatic sites and fewer patients with peritoneal metastasis compared to JCOG9205. Thus, there appear to be substantial differences in patient background between JCOG9205 and JCOG9912.

### Reasons for treatment failure and second-line chemotherapy

The reasons for treatment failure in both trials were similar: disease progression or death in 84 % (disease progression, 68; death, 7/89) and 86 % (disease progression, 197; death, 1/230) in JCOG9205 and JCOG9912, respectively.

Second-line chemotherapy is summarized in Table 2. A greater proportion of patients received second-line chemotherapy in JCOG9912 than JCOG9205 [83 % (190/230) vs. 52 % (46/89), respectively]. The drugs used in second-line chemotherapy largely differed between JCOG9205 and JCOG9912. In JCOG9912, regimens containing new-generation drugs (e.g., irinotecan, paclitaxel, docetaxel, and S-1) were used as second-line chemotherapy in 178/190

patients (94 %). On the other hand, only 9/46 (20 %) patients received new-generation drugs in JCOG9205.

### OS and OS-TTF

TTF adjusted by the Cox model did not differ significantly between trials [adjusted hazard ratio (HR), 0.95; 95 % CI, 0.73–1.26]. However, both OS (adjusted HR, 0.74; 95 % CI, 0.56–0.99) and OS-TTF (adjusted HR, 0.76; 95 % CI, 0.57–1.01) were longer in JCOG9912 (Fig. 2a–c).

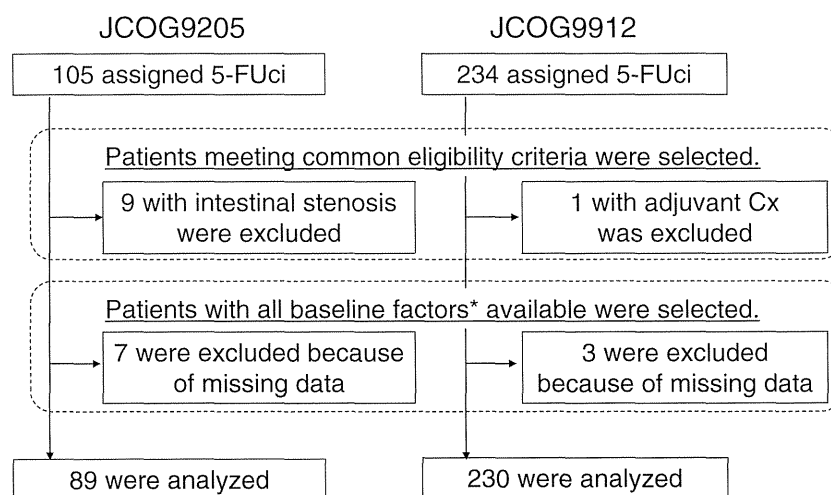
Subgroup analyses by second-line chemotherapy are shown in Fig. 3. Among the patients with second-line chemotherapy, OS-TTF was remarkably longer in JCOG9912 than JCOG9205 (adjusted HR, 0.66; 95 % CI, 0.46–0.95). On the other hand, among the patients who did not receive second-line chemotherapy, OS-TTF was longer in JCOG9205 than JCOG9912 (adjusted HR, 1.37; 95 % CI, 0.74–2.53).

Multivariate analysis was performed to determine the prognostic factors for OS-TTF. PS ( $p < 0.001$ ), gastrectomy ( $p = 0.031$ ), peritoneal metastasis ( $p = 0.015$ ), and number of metastatic sites ( $p = 0.011$ ) were selected as the prognostic factors for OS-TTF (Table 3).

## Discussion

Even after selecting patients on the basis of common eligibility criteria and adjusting baseline factors, the OS (adjusted HR, 0.74; 95 % CI, 0.56–0.99) and OS-TTF (adjusted HR, 0.76; 95 % CI, 0.57–1.01) of the 5-FUci arm was longer in JCOG9912 than JCOG9205.

We tried to align the two groups as much as possible to maximize comparability. Only the patients from the 5-FUci



**Fig. 1** Study profile. The baseline factors used in this study were age, sex, PS, macroscopic type, histological type, gastrectomy, target lesion, peritoneal metastasis, and number of metastatic sites. Cx chemotherapy

**Table 1** Patient characteristics

	JCOG9205		JCOG9912		<i>p</i> value <sup>a</sup>
	No.	%	No.	%	
No. of patients	89		230		
Age (years)					
Median (range)	63 (27–75)		63 (24–75)		0.4
<65	52	58	119	52	0.06
≥65	37	42	111	48	
Sex					
Male	63	71	172	75	0.48
Female	26	29	58	25	
PS <sup>b</sup>					
0	41	46	149	65	<.0001
1	33	37	78	34	
2	15	17	3	1	
Macroscopic type <sup>c</sup>					
0	0	0	5	2	0.75
1	5	6	8	4	
2	20	22	53	23	
3	45	51	120	52	
4	17	19	40	17	
5	2	2	4	2	
Histological type					
Intestinal	45	51	110	48	0.71
Diffuse	44	49	120	52	
Gastrectomy					
–	69	78	161	70	0.21
+	20	22	69	30	
Target lesions					
–	20	22	59	26	0.66
+	69	78	171	74	
Peritoneal metastasis					
–	76	85	143	62	<.0001
+	13	15	87	38	
Number of metastatic sites					
0	0	0	2	1	0.06
1	51	57	100	43	
≥2	38	43	128	56	

<sup>a</sup> All *p* values are two sided. The Wilcoxon rank-sum test was used to analyze continuous variables, and Fisher's exact test was used to analyze categorical data

<sup>b</sup> PS was evaluated at treatment initiation in JCOG9205 and at registration in JCOG9912

<sup>c</sup> Japanese Classification of Gastric Carcinoma

arms meeting the common eligibility criteria of both trials were analyzed, and baseline characteristics were adjusted in multivariate analysis. In addition, both trials were conducted by the same study group. The results show that TTF (adjusted HR, 0.95; 95 % CI, 0.73–1.26) and the reasons for treatment discontinuation did not differ between trials. This finding indicates that the impact of the first-line

**Table 2** Second-line chemotherapy

Second-line chemotherapy	JCOG9205		JCOG9912	
	No.	%	No.	%
+	46	51.7 %	190	82.6 %
PTX, DTX, irinotecan, or S-1-containing regimen	9	10.1 %	178	77.4 %
PTX/DTX containing	2		60	
Irinotecan containing	6		100	
S-1 containing	1		29	
Other	37	41.6 %	12	5.2 %
5-FU/MTX	25		7	
5-FU/CDDP	6		0	
Other	6		5	
–	39	43.8 %	35	15.2 %
Unknown	4	4.5 %	5	2.2 %

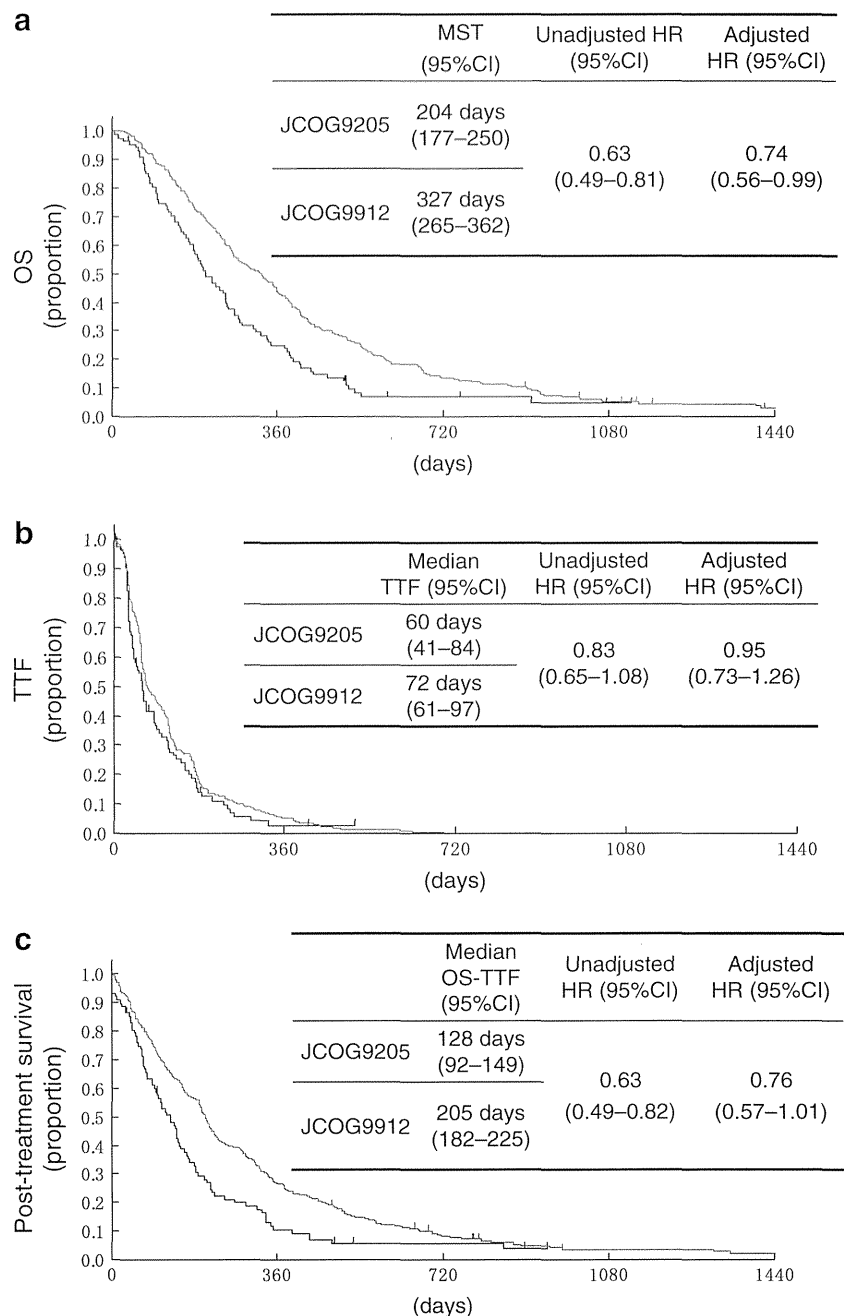
PTX paclitaxel, DTX docetaxel, CDDP cisplatin, MTX methotrexate

chemotherapy with 5-FUci on OS might be comparable between the two trials.

To evaluate the effect of second-line chemotherapy, it would be ideal to estimate the time from the start of second-line chemotherapy to death. However, because we did not collect the start date of second-line chemotherapy in the case report form, we adopted OS-TTF as the endpoint. Survival post progression is another endpoint sometimes used to evaluate the effect of second-line chemotherapy. However, protocol treatment is sometimes terminated for reasons other than progression. Moreover, second-line chemotherapy is started before progression. Therefore, we considered OS-TTF to be a more suitable surrogate of the time from the start of second-line chemotherapy than survival post progression.

The present comparison between the two trials performed in different decades is considered to contain some bias. There have been many changes in patient management during this time, leading to better survival in the recent trial. Considering OS was longer in JCOG9912 than JCOG9205, even though TTF did not differ between trials, it can be speculated that patient management after treatment failure might have changed in the era of JCOG9912 compared to that of JCOG9205. One of the major changes that occurred was the availability of antitumor drugs in second-line chemotherapy. A greater proportion of patients received second-line chemotherapy in JCOG9912 than JCOG9205 (83 vs. 52 %, respectively) (Table 2). In particular, new-generation drugs (e.g., irinotecan, paclitaxel, docetaxel, and S-1) were used more frequently in JCOG9912 than JCOG9205 (77 vs. 10 %, respectively). Moreover, the improvements in OS and OS-TTF from JCOG9205 to JCOG9912 were only observed in the subset of patients who received second-line chemotherapy (HR, 0.66; 95 %

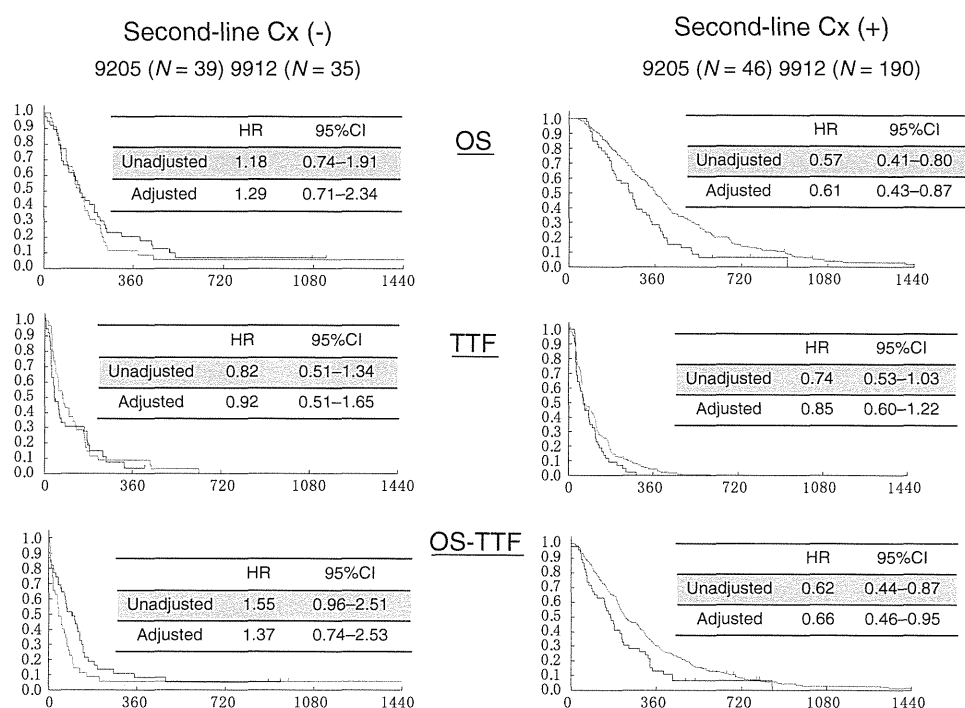
**Fig. 2** Overall survival (OS) (a), time to treatment failure (TTF) (b), and OS-TTF (c). Seven patients and one patient in JCOG9205 and JCOG9912, respectively, who died during first-line chemotherapy, were considered to have events on day 0. Adjustment factors included patient age, sex, PS, macroscopic type, histological type, gastrectomy, target lesion, peritoneal metastasis, and number of metastatic sites. *MST* median survival time, *OS* overall survival, *TTF* time to treatment failure



CI, 0.46–0.95) (Fig. 3). These results suggest second-line chemotherapy with new-generation drugs might have contributed to survival prolongation. Kawakami et al. [17] reported the post-progression survival (PPS) of AGC is significantly longer in trials published in 2006 or later than in those published before 2005 published trials (5.34 vs. 3.74 months,  $p = 0.001$ ). The present results corroborate these previous results, further indicating the increasing availability of active drugs in subsequent therapies is a potential reason for the observed survival prolongation.

As mentioned in the Introduction, the survival benefit attributable to second-line chemotherapy was unclear until recently [5]. However, two randomized trials compared second-line chemotherapy and best supportive care in AGC (6, 7). The first trial compared best supportive care with irinotecan monotherapy [6]. Irinotecan-treated patients had significantly longer survival (median survival time, 4.0 vs. 2.4 months for patients receiving best supportive care alone; HR, 0.48; 95 % CI, 0.25–0.92). These results suggest second-line chemotherapy with irinotecan confers a survival benefit.

**Fig. 3** Subgroup analyses according to the presence of second-line chemotherapy. Adjustment factors included age, sex, PS, macroscopic type, histological type, gastrectomy, target lesion, peritoneal metastasis, and the number of metastatic sites. *Cx* chemotherapy, *MST* median survival time



**Table 3** Multivariate analysis of survival after treatment failure

	HR	95 % CI	<i>p</i> value
<b>Trial</b>			
JCOG9912 (vs. JCOG9205)	0.76	0.57–1.01	0.06
<b>Age (years)</b>			
≥65 (vs. ≤64)	1.04	0.82–1.31	0.77
<b>Sex</b>			
Male (vs. female)	0.84	0.63–1.10	0.20
<b>Performance status (PS)</b>			
PS1 (vs. 0)	1.51	1.17–1.95	<0.0001
PS2 (vs. 0)	3.67	2.11–6.37	
<b>Macroscopic type</b>			
1 (vs. 0)	0.61	0.20–1.85	0.63
2 (vs. 0)	0.53	0.21–1.37	
3 (vs. 0)	0.67	0.27–1.69	
4 (vs. 0)	0.61	0.23–1.64	
5 (vs. 0)	0.54	0.15–1.95	
<b>Histological type</b>			
Intestinal (vs. diffuse)	0.97	0.76–1.24	0.78
<b>Gastrectomy</b>			
+ (vs. -)	0.73	0.55–0.97	0.03
<b>Target lesions</b>			
+ (vs. -)	1.08	0.80–1.47	0.61
<b>Peritoneal metastasis</b>			
+ (vs. -)	0.70	0.52–0.93	0.01
<b>Number of metastatic sites</b>			
1 (vs. 0)	2.24	0.30–16.8	0.01
≥2 (vs. 0)	3.26	0.43–24.9	

However, the study was terminated early because of poor accrual. The second study, which compared treatment with irinotecan or docetaxel to best supportive care, also showed a survival benefit of second-line chemotherapy compared to best supportive care (median survival time, 5.3 vs. 3.8 months for patients receiving best supportive care alone; HR, 0.66; 95 % CI, 0.49–0.89) [7]. This result is currently the only evidence from a completed randomized trial justifying the use of second-line chemotherapy for AGC. Besides these two studies, the present results provide additional evidence supporting a survival benefit of second-line chemotherapy in AGC.

The present combined analysis has some limitations. There may be some other reasons for the prolongation of post-treatment failure survival in this analysis, including better general condition at treatment failure in JCOG9912, recent advances in supportive care, lead-time bias of diagnosis of metastasis, and unidentified baseline factors in first-line chemotherapy; however, these factors could not be adjusted in the analysis. In particular, prognostic factors at the failure of first-line chemotherapy that could strongly influence survival after treatment failure, such as PS, were not collected in either trial.

At present, regional differences in clinical outcomes between Asian and Western countries are major obstacles for conducting global trials for AGC [18]. Although better survival in Asian countries is considered to be mainly the result of a higher proportion of patients who receive second-line chemotherapy than in Western countries, the true reason for this difference remains unknown [19]. The

present study suggests “PS,” “gastrectomy,” “peritoneal metastasis,” and “number of metastatic sites” are strongly associated with OS-TTF. These factors are well-known prognostic factors for OS in advanced gastric cancer patients undergoing first-line chemotherapy. Patient condition before both first- and second-line chemotherapy is speculated to substantially impact OS-TTF as well as OS. Therefore, when comparing OS and OS-TF among various regions, the aforementioned patient background characteristics should be considered in addition to second-line chemotherapy. Moreover, collecting the data of prognostic factors at the time of treatment failure is recommended in future trials to clarify the effect of survival after treatment failure.

In conclusion, the longer OS and OS-TTF in JCOG9912 than in JCOG9205, even after adjusting for baseline characteristics, suggest the increasing availability of active drugs (e.g., irinotecan, taxanes, etc.) in subsequent therapies is a potential reason for the observed survival prolongation.

**Acknowledgments** We express our sincere thanks to all participating patients, investigators, and members of the JCOG Data Center. This study was supported by in part by National Cancer Center Research and Development Fund (23-A-16 and 23-A-19), Grants-in-Aid for Cancer Research (20S-3, 20S-6), and a Grant-in Aid for Clinical Cancer Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

**Conflict of interest** The authors have declared no conflicts of interest.

## References

- Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer (Phila)*. 1993;72(1):37–41.
- Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer*. 1995;71(3):587–91.
- Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 1997;8(2):163–8.
- Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD004064. doi: 10.1002/14651858.CD004064.pub3.
- Wesolowski R, Lee C, Kim R. Is there a role for second-line chemotherapy in advanced gastric cancer? *Lancet Oncol*. 2009;10(9):903–12. doi:10.1016/S1470-2045(09)70136-6.
- Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer: a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011;47(15):2306–14. doi:10.1016/j.ejca.2011.06.002.
- Kang JH, Lee SI, do Lim H, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1513–8. doi:10.1200/JCO.2011.39.4585.
- Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H, 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*. 2003;21(1):54–9.
- Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1063–1069. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70259-1.
- Nagashima F, Ohtsu A, Yoshida S, Ito K. Japanese nationwide post-marketing survey of S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2005;8(1):6–11. doi:10.1007/s10120-004-0306-3.
- Ohtsu A, Boku N, Tamura F, Muro K, Shimada Y, Saigenji K, et al. An early phase II study of a 3-hour infusion of paclitaxel for advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol*. 1998;21(4):416–9.
- Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Seki S, Saito H, et al. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):319–23.
- Hironaka S, Zenda S, Boku N, Fukutomi A, Yoshino T, Onozawa Y. Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2006;9(1):14–8. doi:10.1007/s10120-005-0351-6.
- Bang YJ, Kang WK, Kang YK, Kim HC, Jacques C, Zuber E, et al. Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> is active and well tolerated in patients with metastatic or recurrent gastric cancer: a phase II trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2002;32(7):248–54.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma, 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011;14(2):101–112. doi: 10.1007/s10120-011-0041-5. PubMed PMID: 21573743.
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31–49.
- Kawakami H, Okamoto I, Hayashi H, Taguri M, Morita S, Nakagawa K. Postprogression survival for first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49(14):3003–9. doi:10.1016/j.ejca.2013.05.022.
- Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2011;29(30):3968–76. doi:10.1200/JCO.2011.36.2236.
- Kirk R. Targeted therapies: should we be aghast at the AVA-GAST data? *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(10):567. doi:10.1038/nrclinonc.2011.115.

特集◎消化器がん化学療法の最先端

# 胃癌

富田寿彦<sup>1)</sup>・三輪洋人<sup>1)</sup>・笹子三津留<sup>2)</sup>

1) 兵庫医科大学内科学消化管科

2) 兵庫医科大学外科学上部消化管外科

Key words : 胃癌, 化学療法, HER2

## はじめに

近年、進行胃癌に対する化学療法はさまざまな薬剤やレジメの進歩により以前より高い抗腫瘍効果が得られるようになった。特に2011年3月にHER2過剰発現が確認された治癒切除不能進行・再発胃癌に対するトラスツズマブが承認されてから、HER2 statusに応じた個別化治療が行われるようになった。2014年5月に新しく改訂された胃癌治療ガイドライン第4版でも、HER2 statusに応じた治療アルゴリズムが記載されている。そこで本稿では胃癌に対する現在までの国内外の臨床試験のエビデンスと現在進行中の進行胃癌に対する多数の臨床試験の成績を踏まえて、胃癌の化学療法について概説する。

## I 切除不能再発胃癌に対する現在までの国内外の臨床試験のエビデンス

現在、本邦におけるHER2陰性切除不能・進行再発胃癌に対する標準治療はS-1+CDDP併用療法である。そのエビデンスとしてはJCOG

9912<sup>1)</sup>、SPIRITS試験<sup>2)</sup>などの第Ⅲ相臨床試験の結果が挙げられる。JCOG9912試験は臨床試験当時の標準治療である5-FUの持続静注療法とCPT-11+CDDP、S-1単剤との3群比較試験で、5-FU持続静注に対してCPT-11+CDDP療法の優越性とS-1単剤投与の非劣性を検証した試験である。全生存期間は5-FU持続療法群、CPT-11+CDDP療法群、S-1単剤療法群でそれぞれ10.8カ月、12.3カ月、11.4カ月であった。この結果によりCPT-11+CDDP療法の5-FU持続療法に対する優越性は証明されず、S-1の非劣性が証明された。SPIRIT試験はS-1単剤投与に対するS-1+CDDP療法（SP療法）の優越性を検証した試験で、全生存期間はS-1群、SP群でそれぞれ11.0カ月、13.0カ月と有意にCDDPの併用群のほうが生存期間を延長し、その後のGCO301/TOP-002試験（S-1 vs S-1+CPT-11）<sup>3)</sup>やJACCRO GC-03、START（S-1 vs S-1+DTX）<sup>4)</sup>などS-1単剤に対する他の薬剤の上乗せ効果を証明する臨床試験では併用療法がS-1単剤治療を超える優越性を証明できなかつたため、S-1+CDDPが現在のHER2陰性切除不能・進行再

発胃癌に対する標準治療となっている。

また新たな治療選択肢としてカペシタビンが2010年2月に切除不能進行再発胃癌に対して効能追加され期待されている。カペシタビンのエビデンスとしては海外の試験であるが、ML17032試験がある。従来の標準治療である5-FU+CDDP療法（FP）とカペシタビン+CDDP（XP）療法を比較した臨床試験でXPのFP療法に対する非劣性を証明する試験が行われた<sup>5)</sup>。XP群、FP群での無増悪生存期間の中央値は5.6カ月、5.0カ月、生存期間の中央値はXP群、FP群で10.5カ月、9.3カ月と、FP群と比較してXP群の非劣性が証明された。また奏効率はXP群、FP群でそれぞれ46%、32%と有意にXP群が高かった。また日本人も参加したAVAGAST試験での日本人部分のXP療法の無増悪生存期間は5.7カ月、生存期間の中央値は14.2カ月、奏効率は49.2%であり、ToGA試験での日本人患者50名でのXP療法の成績は無増悪生存期間中央値が5.6カ月、生存期間中央値は17.7カ月、奏効率は50%であった。これらの成績はSP療法と遜色ない結果であり、世界的にも標準治療のひとつとして考えられている。現在、日本人を対象とした測定可能病変を有するHER2陰性切除不能胃癌症例を対象として標準的治療であるSP療法とXP療法の有用性および安全性の検討するHERBIS-4A試験が進行中であり、結果が待たれる。

オキサリプラチンに関しては、本邦の第Ⅱ相試験でオキサリプラチン（L-OHP）とS-1の併用療法（SOX療法）での奏効率は59%、全生存期間の中央値は16.5カ月であった<sup>12)</sup>。さらに、SOX療法とS-1+CDDP併用療法を比較する第Ⅲ相試験でも無増悪生存期間における非劣性が示された<sup>13)</sup>。またREAL-2試験では5-FUに対するカペシタビンの非劣性とシスプラチンに対するオキサリプラチンの非劣性が検証された。この試験は5-FU群をカペシタビンへ、シスプラチンをオキサリプラチンに置き換えることを比較する2×2のファクトリアルが

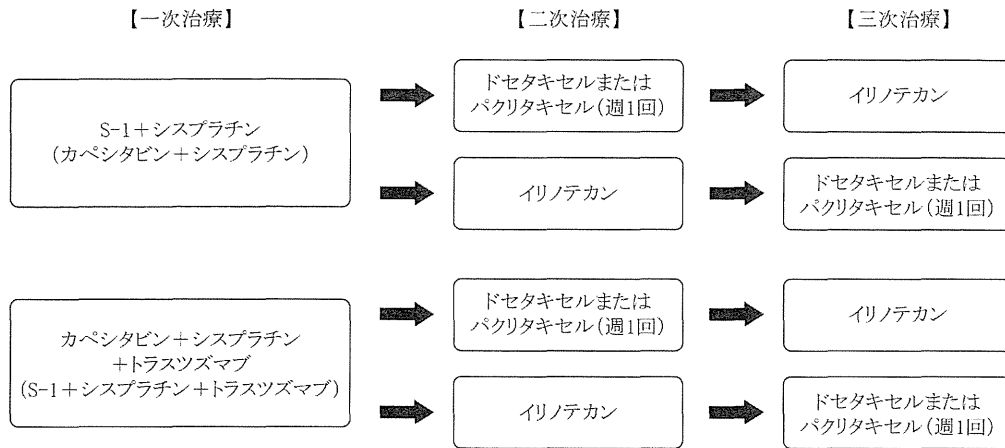
採用された試験であるが、オキサリプラチンのシスプラチンに対する非劣性が証明された。オキサリプラチンはCDDPと比較して末梢神経障害の発現頻度は高いが、腎機能障害の発現頻度が低いため、CDDP投与時の十分な補液が不要となり、volume負荷が厳しい症例や外来化学療法が可能であるといった利点がある。2014年9月に薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で事前評価が行われ、公知申請を行っても差し支えないとの判断がなされ、今後臨床現場での効果が期待される。まだ胃癌に対する臨床経験が少ないが、新たな治療選択肢のひとつとして期待される。

胃癌で初めての分子標的治療であるトラスツズマブは2011年3月に保険収載され、現在実地臨床現場で使用されている。トラスツズマブの有用性を検証した試験としてToGA試験がある。化学療法未施行のHER2陽性進行再発胃癌あるいは食道胃接合部癌を対象にトラスツズマブ+XP/FPとXP/FP療法単独群を比較した臨床試験である<sup>6)</sup>。生存期間中央値はトラスツズマブ+XP/FP群、XP/FP単独群で13.8カ月、11.1カ月と有意にトラスツズマブ併用群が生存期間を延長した。また毒性に関しては2群間で差を認めなかった。また現在のHER2陰性胃癌に対する標準治療であるSP療法にトラスツズマブを併用したHERBIS-1試験の結果<sup>7)</sup>では、SP+トラスツズマブ併用療法の奏効率は67.9%と高く、無増悪生存期間の中央値は7.1カ月であった。この結果を踏まえ新しい胃癌治療ガイドラインでもSP+トラスツズマブ併用療法もXP+トラスツズマブ療法と並んで有望な治療法のひとつとして記載されている。今後は、進行再発胃癌の化学療法に関して、HER-2発現の有無による治療選択の個別化がますます行われていくものと考えられる（表1）。

## Ⅱ 二次治療

二次治療に関しては、ドイツのAIOグルー

表1 切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法のアルゴリズム



プや韓国からの報告で、BSC と各薬剤の比較試験で生存期間の延長が確認されたことから、胃癌治療ガイドライン第4版でも全身状態が良好な症例では化学療法を行うことが推奨されている。ドイツのAIOグループはBSCとCPT-11との比較試験で生存期間がそれぞれ、2.4カ月、4カ月と有意に全生存期間が延長し、また韓国のグループはBSCとDTXあるいはCPT-11を比較し、全生存期間が3.8カ月、5.3カ月と有意に薬剤投与群で延長し、二次治療の有効性を証明している。本邦でもWJOG4007試験でweekly PTXとCPT-11の検討では全生存期間の優越性は証明されなかったが、いずれの治療群も生存期間が9.5カ月、8.4カ月とBSCに比して良好な成績が報告された。この結果を踏まえて新しいガイドラインでも全身状態が良好なら二次治療をおこない、たとえ無効であっても三次治療として別のレジメンを行う事を考慮することが明記されている(表2)。また2013年2月に短時間で高用量のパクリタキセルを投与できるアブラキサン®が世界で初めて胃癌に対して承認され、実地診療でその治療効果が期待されている。

### III 現在進行中の臨床試験

腹膜播種症例に関して、現在までに腹膜播種症例に限った臨床試験は少なく、十分なエビデンスが存在しないのが現状である。東京大学のグループを中心に、パクリタキセルの腹腔内投与の有用性が報告され、第II相試験で1年全生存率78%、奏効率56%と報告されている<sup>8)~10)</sup>。現在、S-1+シスプラチン併用療法を対照とし、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の優越性を検証する第III相臨床試験(Phoenix IX試験)登録が終了し、結果が待たれる。さらに、S-1+パクリタキセル腹腔内投与に加えて、オキサリプラチンを加えたより強力なレジメンでの臨床試験も現在高度先進医療として現在進行中であり、その有効性が期待される。

また高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌に対して、標準治療であるSP療法を行うことが困難ではあるが、Best supportive careの適応となるほどには全身状態が悪化していない患者を対象にしたJCOG1108/WJOG7312G(5-FU/1-LV療法 vs. FLTAX(5-FU/1-LV+PTX)療法のランダム化第II/III相比較試験)も進行中である。

また最近本邦でも三剤併用療法の有用性を検



表2 二次治療に関する臨床試験

試験名	Primary Endpoint	レジメン	n	奏効率 (RR)	無増悪生存期間 (PFS)	生存期間 (OS)
AIO (ドイツ) 二次治療例を対象に	OS	BSC	19	-	-	2.4 カ月
		CPT-11	21	0	2.5 カ月	4 カ月
Korea 二次, 三次治療例を対象に	OS	BSC	62	-	-	3.8 カ月
		DTX or CPT-11	126	13.0%	-	5.3 カ月
		CPT-11	60	16.7%		6.5 カ月
WJOG4007 (本邦) フッ化ピリミジン+プラチナ系 薬剤不応例に対する二次治療	OS	w PTX	108	21%	3.6 カ月	9.5 カ月
		CPT-11	111	14%	2.3 カ月	8.4 カ月
アブラキサン国内第II相試験	ORR	ABI	54	27.8%	2.9 カ月	9.2 カ月

証する臨床試験が行われている (JCOG 1013 試験)。海外で行われた臨床試験 (V-325 試験) では CDDP+5-FU (CF) に加えてドセタキセルを上乗せした三剤併用療法 (DCF) の有用性が報告された。無増悪生存期間の中央値は DCF 群, CF 群で 5.6 カ月, 3.7 カ月, 全生存期間の中央値は 9.2 カ月, 8.6 カ月と DCF 群の優越性が証明された<sup>11)</sup>。しかし, 血液毒性などの問題でドセタキセルを加えた三剤併用療法 (DCF 療法) は, 現在第1選択としては臨床現場で用いられてはいないのが現状である。JCOG 1013 試験はドセタキセル+シスプラチン+S-1 併用療法 (DCS 療法) を試験治療群として, 本邦での標準治療である S-1+CDDP 療法に対する優越性を検証するランダム化比較試験である。今後, 本試験の結果により安全性と有効性が証明されれば, 切除不能胃癌に対して現在の標準治療である SP 療法よりも有効な新しい標準治療として確立されることになる可能性がある。

また HER2 陰性胃がんにも有効性を示す新たな分子標的治療薬としてラムシルマブが挙げられる。抗 VEGF 抗体に関しては AVAGAST 試験によりベバシズマブが胃癌に対して無増悪生存期間や奏効率では有効性が認められたものの, 全生存期間については有意差を示すことができ

なかったため, 保険適応もなく使用は推奨されない。しかし抗 VEGFR-2 受容体に対する抗体薬のラムシルマブは胃癌においての有効性が証明され, これは画期的である (REGARD 試験)。REGARD 試験は 2nd-line 治療において, placebo に対して全生存期間や無増悪生存期間においてラムシルマブ群が有意に上乗せ効果を証明した。現在, 胃癌 2nd-line における Paclitaxel ±ラムシルマブの第III相試験 (RAINBOW 試験) が本邦を含めた国際共同試験として行われ, 併用治療群が有意に生存期間を延長することが証明され (ASCO-GI2014), 論文発表が待たれる。

#### IV 術前補助化学療法

術前補助化学療法は奏効率が高く, 腫瘍縮小効果が期待できるが, 現時点での胃癌における全生存率を改善したというエビデンスは乏しく, 新しい胃癌治療ガイドライン第4版でも日常診療では推奨されておらず, 臨床研究としての治療法と位置づけられている。ヨーロッパで術前補助化学療法の有用性をみた EORTC40954 試験で, Stage III および Stage IV (cM0) の進行胃癌 144 例を術前化学療法+手術療法 (N 群) と手術単独療法 (S 群) に振り分けて術前補助

化学療法の有効性を評価しているが、術前補助化学療法は予後には寄与しない結果であった。また本邦で現在進行中の臨床試験としては JCOG0501 試験がある。JCOG0501 試験は、肉眼的に根治切除可能な大型 3 型および 4 型胃癌を対象に術前 TS-1・CDDP 療法 (2 クール) + 手術 + 術後 TS-1 補助化学療法 (1 年間) が、標準治療である手術 + 術後 TS-1 補助化学療法に対する優越性を検証する臨床試験であるが、現在症例登録は終了しており、今後の生存解析の結果に期待したい。

## V 術後補助化学療法

術後補助化学療法とは治癒切除後の微小遺残腫瘍による再発予防を目的として行われる化学療法で、手術後に化学療法を追加し、根治を目指す方法である。2014 年 5 月改訂の第 4 版胃癌治療ガイドラインでは、手術からの回復を待って、術後 6 週間以内に S-1 投与を開始することが記載されている。術後化学療法に関しては 2006 年の ACTS-GC 試験により S-1 の有効性が示され、これにより S-1 補助化学療法が本邦での術後標準治療となった。ACTS-GC 試験とは胃癌 D2 郭清治癒切除後の stage II, III 症例において S-1 を 1 年間に服用投与した群を比較した試験で<sup>14)</sup>、3 年生存率は手術単独群と S-1 併用群で、それぞれ 70.1%, 80.5%, 3 年無再発生存率は 60.1%, 72.2% と有意に S-1 投与群が有効であった。その後の追跡調査でも 5 年生存率が手術単独群、S-1 投与群のそれぞれで、61.1%, 71.7% であり、死亡リスクの Hazard ratio が 0.669 (95%CI : 0.540~0.828) であり、33% のリスク低下をもたらすことが証明された<sup>15)</sup>。S-1 以外の 2 剤併用療法として 2012 年に韓国で実施された CLASSIC 試験がある。CLASSIC 試験は stage II あるいは III の治癒切除症例に対して、手術単独群とカベシタピン + オキサリプラチン療法との優越性を検討する試験である。結果は無病生存率においてカベシタピン + オキサリプラチン療法の優越性

が証明され<sup>16)</sup>、現在日本人での feasibility と有用性を検証する治験が進行中であり、今後期待できるレジメンのひとつである。また投与期間は ACTS-GC 試験での 1 年間であるが、最近、Stage II 症例に関しては ACTS-GC 試験での高い治療結果から治療期間を短縮出来るかどうかを検証する JCOG1104 試験も進行中である。また Stage III に関しては ACTS-GC 試験の結果からさらなる他の薬剤を加えた上乗せ効果を期待したいところである。今後、S-1 との併用薬にシスプラチンあるいはオキサリプラチン、ドセタキセル (JACCRO GC07 試験) などの併用薬剤が優れているかの検証は今後の課題である。また ACTS-GC 試験での post hoc 解析結果で S-1 術後補助化学療法後 6 カ月以降に再発した症例を検討すると、再発後に S-1 を含んだ治療群と S-1 を含まない治療群の生存期間中央値はそれぞれ 15.2 カ月、11.0 カ月であり、S-1 術後 6 カ月以降再発症例でも、S-1 投与により通常の進行・再発胃癌と同様の治療成績が得られる可能性が考えられている。この結果は、S-1 術後補助化学療法後再発症例に対して現在の標準治療である SP 療法による上乗せ効果の可能性を示唆している。現在、S-1 術後補助化学療法後の再発胃癌対象に対して、SP 療法と XP 療法の有用性および安全性の検討した HERBIS-2 試験が進行中であり、結果が待たれる (表 3, 4)。

## おわりに

胃癌の化学療法の現状について概説した。2014 年 5 月に胃癌治療ガイドラインが改定され一次化学療法前に HER2 検査を行うことが強く推奨され、HER2 status に応じた個別化医療が推奨されている。また HER2 陰性胃癌の化学療法においても SP 療法が標準的治療として確立している。しかし、現在進行中のさまざまな臨床試験の結果を踏まえて、進行胃癌に対するさらなる治療成績の向上が期待される。

表3 最近の第三相臨床試験

	レジメン	患者数	奏効率 (%)	無増悪期間 中央値 (月)	MST (月)	p 値	結果
SPIRITS	S-1	150	31	4	11	0.04	非劣性ポジティブ/ 優越性ネガティブ
	S-1+CDDP	148	54	6	13		
JCOG 9912	5-FU	234	9	2.9	10.8	NS	優越性ポジティブ
	CPT-11+CDDP	236	38	4.8	12.3		
	S-1	234	28	4.2	11.4		
TOP 002/GCO301	S-1	160	27	3.6	10.5	NS	優越性ネガティブ
	S-1+CPT-11	155	42	4.5	12.8		
START	S-1	313	18.4	4.1	11	NS	優越性ネガティブ
	S-1+docetaxel	310	30.3	5.3	13		
ML 17032	5-FU + CDDP	137	29	5	9.3	非劣性	非劣性ポジティブ
	Capecitabine + CDDP	139	41	5.6	10.5		
ToGA	Capecitabine + CDDP	290	34.5	5.5	11.1	0.0002	優越性ポジティブ
	Capecitabine + CDDP + trastuzumab	294	47.3	6.7	13.8		

表4 本邦で現在進行中の主な臨床試験

		目標症例数	主要評価項目	症例集積期間	
G-SOX	S-1+CDDP	300	無増悪生存期間	2010年1月～	非劣性試験 (優越性も検証) 解析中
	S-1+L-OHP	300			
PHOENIX-GC	S-1+CDDP	90	全生存期間	2011年10月～	優越性試験 追跡調査
	S-1+PTX i.v + PTX i.p	90			
JCOG1108/ WJOG7312G	5-FU/1-LV		全生存期間	2012年～	優越性試験 進行中
	FLTAX (5-FU/1-LV + PTX)				
JCOG 1013	S-1+CDDP	370	全生存期間	2012年～	優越性試験 進行中
	S-1+CDDP+Docetaxel	370			
JCOG 0501	S-1+CDDP (2コース) → 手術	158	全生存期間	2005年10月～	優越性試験 進行中
	手術	158			
JCOG 1104	S-1 (8コース)	500	無再発生存期間	2012年2月～	非劣性試験 進行中
	S-1 (4コース)	500			
SOX + IP PTX	S-1+L-OHP + IP PTX	50	1年生存割合	2014年4月～	現在進行中

文献

- 1) Boku N, Ohtsu A, Shimada Y et al : Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *Lancet Oncol* **10** (11) : 1063-1069, 2009.
- 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 Oncol* **9** (3) : 215-221, 2008.
- 3) 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.
- 4) Kim WH, Koizumi W, LeeKH et al : Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 plus docetaxel in the treatment for advanced gastric cancer : The START trial. Presented at the ASCO GI symposium San Francisco, CA, 2011. Abstract 7.
- 5) Kang YK, Kang WK, Shin DB et al : Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer : a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* **20** : 666-673, 2009.
- 6) 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) : Phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* **10** : 1063-1069, 2009.
- 7) Kurokawa Y, Sugimoto N, Miwa H et al : Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1). *Br J Cancer* **110** (5) : 1163-1168, 2014.
- 8) Tamura S, Miki H, Nakata K et al : Intraperitoneal administration of paclitaxel and oral S-1 for a patient with peritoneal dissemination and hydro-nephrosis due to advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* **10** : 251-255, 2007.
- 9) Ishigami H, Kitayama J, Otani K et al : Phase I pharmacokinetic study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer. *Oncology* **76** : 311-314, 2009.
- 10) Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S et al : Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol* **21** : 67-70, 2010.
- 11) Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al : Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer : a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* **24** : 4991-4997, 2006.
- 12) Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y et al : Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study). *Ann Oncol* **21** : 1001-1005, 2010.
- 13) 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
- 14) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al : ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* **357** : 1810-1820, 2007.
- 15) Sasako M, Sakuramoto S, Katai H et al : Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* **29** : 4387-4393, 2011.
- 16) Bang YJ, Kim YW, Yang HK et al : CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC) : a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **379** : 315-321, 2012.

\* \* \*