

症例報告

Trastuzumab/Capecitabine/Cisplatin (HXP) 療法による2次治療が有効であった進行胃癌の1例

湯 浅 康 弘, 沖 津 宏, 後 藤 正 和, 枝 川 広 志, 森 理,
谷 亮 太 朗, 蔵 本 俊 輔, 松 本 大 資, 富 林 敦 司

徳島赤十字病院消化器外科

(平成26年11月6日受付) (平成26年12月19日受理)

69歳の男性で、2008年腹痛の精査で胃癌（高分化型腺癌）と診断され当科紹介となった。消化管内視鏡で胃体中部に0-IIa+IIc 様進行癌を認め、c-T2(MP), N0, M0; stageIB (胃癌取扱い規約第13版) と診断した。腹腔鏡下幽門側胃切除を行い、最終病理では T3 (SE), N2, M0; stageIIIB であった。術後補助化学療法として S-1/Cisplatin 療法を5サイクル行い、以後 S-1を術後24ヵ月まで内服した。術後39ヵ月で多発肺転移を認め、S-1/Docetaxel 療法を行うも PD であった。Trastuzumab/Capecitabine/Cisplatin (HXP) 療法を行い14ヵ月で肝転移再発を認めるまで良好な抗腫瘍効果を認めた。一般に二次治療以降の化学療法は一次治療と比べ抗腫瘍効果が不良とされているが本症例における HXP は忍容性も良好で有用であった。

HER2陽性胃癌に対する一次治療として Trastuzumab (ハーセプチン) の効果が ToGA 試験で明らかになり、胃癌薬物療法においてもバイオマーカーによる個別化治療が実現した¹⁾。今回われわれは再発後の2次治療として Trastuzumab/Capecitabine/Cisplatin (HXP) 療法にて長期 SD がえられた進行胃癌の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：69歳、男性

主訴：心窩部痛

既往歴：特記事項無し。

現病歴：2008年上記主訴で近医を受診、上部消化管内視鏡検査で胃癌（乳頭状腺癌）を認め加療目的で紹介となった。

現症：貧血黄疸なし。腹部は平坦、軟で特記すべき異常所見なし。

初診時血液検査所見：血液一般検査、生化学検査所見に異常を認めなかった。また腫瘍マーカーも基準値範囲内であった。

上部消化管内視鏡検査所見：胃体中部大弯後壁に0-IIa+IIc 様進行癌を認めた (図1)。

胸腹部造影 CT 所見：胃壁の肥厚を認めなかった。周囲のリンパ節および遠隔転移を認めなかった (図2)。



図1：上部消化管内視鏡検査所見：胃体中部大弯後壁に0-IIa+IIc 様進行癌を認めた。

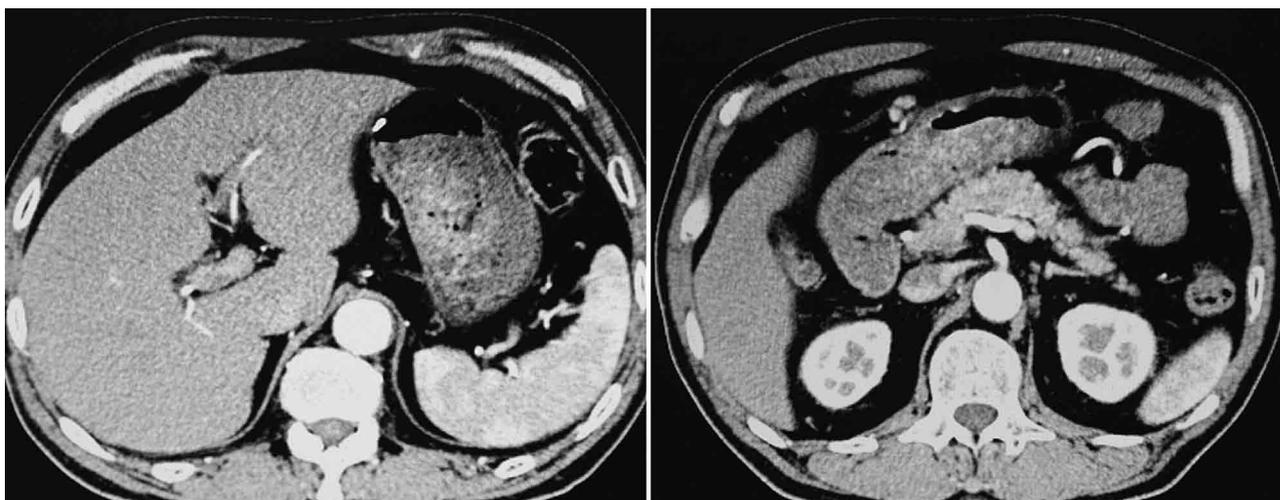


図2：胸腹部造影CT所見：胃壁の肥厚は認めず，周囲のリンパ節および遠隔転移を認めなかった。

以上より，胃体部癌，pap，T2(MP)，N0，M0；stageIB（胃癌取扱い規約第13版）と診断し手術を行った²⁾。
手術：腹腔鏡下幽門側胃切除術，Billroth I 再建を行った。術後経過は良好で第11病日軽快退院した。
切除標本：腫瘍は35×30mmの3型病変で（図3），最終病理ではpap，T3(SE)，med，INFb，ly3，v2，pN2 [15/30]，M0；stageIIIBと診断した²⁾。
術後経過

治療経過を図に示す（図4・5）。術後補助化学療法としてS-1/Cisplatin療法を5サイクル行い，術後24ヵ月までS-1単独療法を行い以後定期経過観察とした。

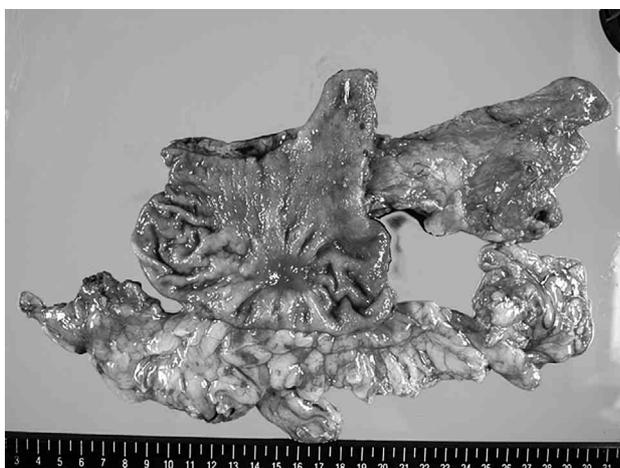


図3：切除標本：腫瘍は35×30mmの3型病変を認めた。

術後39ヵ月で多発肺転移再発を認めS-1/Docetaxel療法を6サイクル行うもPDの評価であった。切除標本の検体よりHER2強陽性を確認し，HXP療法を施行，画像上PR(RECIST)を認めた³⁾。6サイクル終了後はCisplatinを休業しHerceptin/Capecitabine (HX)療法として継続した。特に有害事象は認めず，HXP治療開始14ヵ月で肝転移再発を認めるまで肺転移巣の病勢コントロールは良好で，化学療法の忍容性も良好であった。

考 察

HER2陽性胃癌に対するTrastuzumab（ハーセプチン）の効果がToGA試験で明らかになり，胃癌薬物療法においてもバイオマーカーによる個別化治療が実現した¹⁾。この試験はHER2陽性の切除不能な進行再発の胃癌・食道胃接合部癌の初回治療例を対象に，主評価項目を全生存期間として，コントロール群である5-FU+Cisplatin (FP)あるいはCapecitabine+Cisplatin (XP)療法に対するTrastuzumabを上乗せした治療法の優越性を検証した第III相国際共同試験である。

この結果を受けて本邦では2011年7月，胃癌学会より速報版にてHER2陽性進行・再発胃癌に対しHXPを第一選択とする発表がなされ，胃癌治療ガイドライン2014年度版においてもHXP療法が標準治療となることが打ち出された⁴⁾。従って切除不能進行再発胃癌に対する

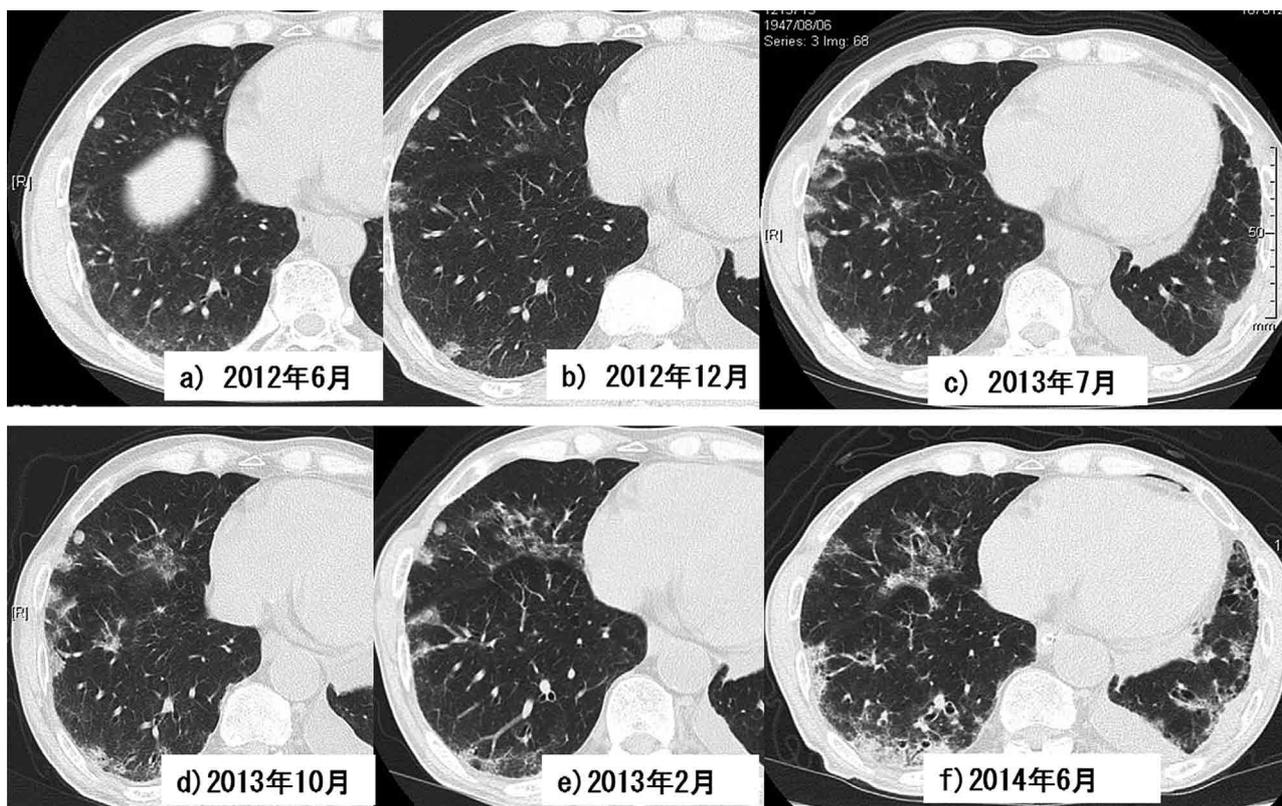


図4：肺転移巣のCT所見

- a) 術後34ヵ月：肺の陳旧性変化を認めた。 b) 術後39ヵ月：右肺優位に多発する結節影を認めた。
- c) S-1/Docetaxel療法を6サイクル施行も肺結節は増悪した (PD)。 d) HXP3サイクル後。肺結節の縮小傾向を認めた (PR)。
- e) さらにHXP3サイクル後。肺結節はさらに縮小した (PR)。 f) HX療法5サイクル後。結節影の増大は認めなかった (SD)。

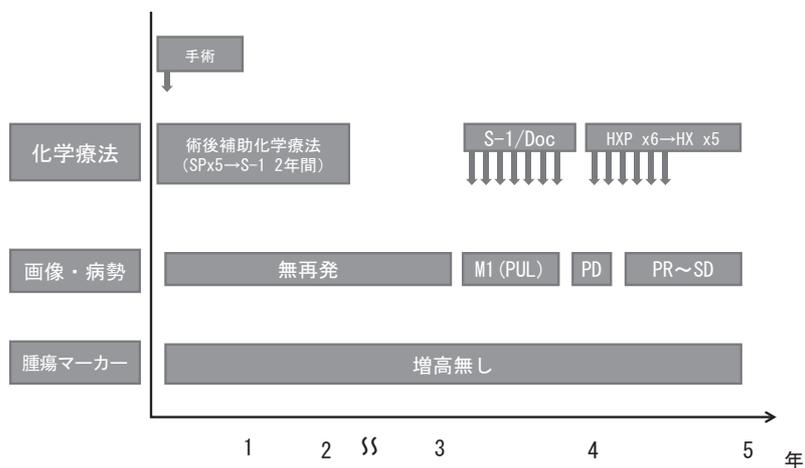


図5：臨床経過

key drug は Fluorinated pyrimidine, Cisplatin, Taxan, CPT-11であり, HER2陽性症例については Trastuzumab がこれに加わることとなった。これらの薬剤を使

い切ることが予後改善に寄与するものと考えるが, 二次治療以降の治療戦略については確立していない。

進行再発胃癌に対する二次治療については, best sup-

portive care に対する CPT-11 の上乘せ効果を検証した AIO study が最初とされる⁵⁾。この報告以後二次治療の有効性を示した報告が散見されるようになり⁶⁻⁸⁾、この結果を受け、胃癌治療ガイドライン2014年度版において二次治療が推奨されることとなった(表1)。一般に二次治療においては薬剤の効果は初回治療に比べ若干劣り、これらの大規模比較試験の結果を踏まえても奏効率は7%から34%で Progression Free Survival は2.5ヵ月から3.8ヵ月である。

本症例では術後補助化学療法で S-1/Cisplatin, S-1 単独療法を行い39ヵ月の無再発生存が得られた。Stage II および III 胃癌症例を対象とした S-1 術後補助化学療法の有効性を検証した大規模臨床試験 (ACTS-GC) の結果により、S-1 の年間投与が stage II, III 胃癌症例の術後補助化学療法の標準治療となっている⁹⁾。しかし stage IIIB (胃癌取扱い規約第13版) における5年生存率は50.2%とまだまだ満足できるものではなく、さらなる治療成績の向上が望まれる¹⁰⁾。患者希望もふまえ十分な Informed consent のもと切除不能進行胃癌に対する標準治療である S-1/Cisplatin を5サイクル施行後、2年間の S-1 単独療法を施行した。

また Cisplatin 併用による補助化学療法を施行したにもかかわらず肺転移再発をきたしたため、切除不能進行再発胃癌に対する有用な治療選択肢である S1/Docetaxel 療法を行った¹¹⁾。しかし効果としては PD であり、その結果をうけて HXP および HX による維持療法を行った症例である。良好な抗腫瘍効果を認めた一方、Grade 3 (CTCAE, ver1.0) 以上の大きな副作用なく認容性も良好であった。HXP を6サイクル施行後、HX 療法を

継続することで QOL を保ちつつ腫瘍の増大を制御できたことの意義は大きいものと考ええる。今後は HER2 陽性胃癌に対しては一次治療から Trastuzumab の使用が推奨されており、再発後二次治療以降において使用される機会は減少することが予想される。本症例はそういった観点からも貴重な症例と考えられ臨床的に意義深いものと考ええる。

結 語

今回われわれは再発後の二次治療において HXP 療法が有用であった進行胃癌の1例を経験した。

文 献

- 1) Bang, Y. J., Van, Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., *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: 687-97, 2010
- 2) 胃癌取扱い規約第13版: 胃癌学会/編, 金原出版株式会社, 1999
- 3) Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., *et al.*: New response evaluation criteria in solid tumors. *Eur. J. Cancer*, 45: 228-247, 2009
- 4) 胃癌治療ガイドライン: 胃癌学会編, 金原出版株式会社, 2014
- 5) Thuss, Patience, P. C., Kretschmar, A., Bichev, D., Deist, T., *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*, 47: 2306-2314, 2011
- 6) Kang, J. H., Lee, S. I., Lim, D. H., Park, K. W., *et al.*: Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: A randomized phase III trial comparing che-

表 1

試験名	治療	RR	PFS	OS
AIO Study ⁵⁾	BSC	-	-	2.4M
	CPT-11	34.0%	2.5M	4.0M
Korean Study ⁶⁾	BSC	-	-	3.8M
	DOC CPT-11	DOC: 16.7% CPT-11: 10.0%	-	5.3M
COURGER-02 ⁷⁾	BSC	-	-	3.6M
	DTX	7%	-	5.2M
TCOG GI0801 ⁸⁾	CPT-11	16.4%	2.8M	10.1M
	CPT-11/CDPP	21.9%	3.8M	10.7M

- motherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J. Clin. Oncol.*, **30** : 1513-1518, 2012
- 7) Ford, H. E., Marshall, A., Bridgewater, J. A., Janowitz, T., *et al.* : Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02) : an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*, **15** : 78-86, 2014
- 8) Higuchi, K., Tanabe, S., Shimada, K., Hosaka, H., *et al.* : Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer : a randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial). *Eur. J. Cancer*, **50** : 1437-1445, 2014
- 9) Sakuramoto, S., Sasako, M., Yamaguchi, T., Kinoshita, T., *et al.* : Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N. Engl. J. Med.*, **357**(18) : 1810-20, 2007
- 10) Sasako, M., Sakuramoto, S., Katai, H., Kinoshita, T., *et al.* : *J. Clin. Oncol.*, **29**(33) : 4387-93, 2011
- 11) Yoshida, K., Ninomiya, M., Takakura, N., Hirabayashi, N., *et al.* : Phase II study of docetaxel and S-1 combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Clin. Cancer Res.*, **12** : 3402-340, 2006

A case of the advanced gastric cancer of which second line chemotherapy using Trastuzumab/Capecitabine/Cisplatin therapy was effective

Yasuhiro Yuasa, Hiroshi Okitsu, Masakazu Goto, Hiroshi Edagawa, Osamu Mori, Ryotaro Tani, Shunsuke Kuramoto, Daisuke Matsumoto, and Atsushi Tomibayashi

Department of Digestive Surgery, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

The case was a 69-year-old man, and gastric cancer (papillary adenocarcinoma) was diagnosed by a close inspection of the abdominal pain in 2008, and it was our department introduction. Show the type 0-IIa+IIc like advanced lesion of gastric middle body gastrointestinal endoscope, and CT showed no regional lymph node and distant metastases, and we diagnosed it as c-T2 (MP), N0, M0, stageIB. We performed laparoscopic distal gastrectomy with D2 dissection, and in pathology, acknowledgment of severe lymph node metastases was obtained, and diagnosed it as T3 (SE), N2, M0, stageIIIB. We gave adjuvant chemotherapy with S-1 and Cisplatin for 5 cycles, and maintenance S-1 alone up to 24 months after surgery.

There was no recurrence for 39 months after surgery. But multiple metastases to lung recurrence was acknowledged and we performed S-1/Docetaxel therapy for 6 cycles, which lead to progressive disease. Then we performed Trastuzumab/Capecitabine/Cisplatin chemotherapy (HXP), the anti-tumor effect was good, and after 14 months later, showed a liver metastasis, but the tolerability was good. Generally, it is said that the chemotherapy is poor at an effect after the second line treatment, but HXP may be useful even in the second line chemotherapy.

Key words : gastric cancer, second line chemotherapy, Trastuzumab