

総説（教授就任記念講演）

手術不能進行胃癌に対する化学療法

高山 哲治, 木村 哲夫, 北村 晋志, 青柳 えり子, 宮本 弘志

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態予防医学講座消化器内科学分野

(平成23年3月15日受付)

(平成23年3月22日受理)

はじめに

一般に消化器癌は抗癌剤の効きにくい癌とされているが、胃癌も例外ではなく治療抵抗性を示すものが多い。しかし、2000年に入りCPT-11, S-1, タキサン系抗癌剤などのいわゆる新規抗癌剤が開発されて以来、徐々に奏効率及び生存期間が改善されつつある。わが国では、経口フッ化ピリミジンであるS-1とcisplatin (CDDP)を組み合わせたS-1+CDDP療法が標準治療として行われている。われわれは、このS-1+CDDPにタキサン系抗癌剤であるドセタキセルを加えたドセタキセル+CDDP+S-1 (DCS)療法を立案し、その有効性と安全性を報告してきた^{1,2)}。本稿では、胃癌化学療法の最近の知見をわれわれのデータを加えながら概説する。

新規抗癌剤を含む2剤併用療法

わが国において、S-1とCDDPを組み合わせたS-1+CDDP 2剤併用療法とS-1単剤の有効性を比較する第3相試験 (SPIRITS) が行われ、S-1+CDDPのS-1単剤に対する優越性が明らかとなった³⁾。それ以来、わが国はS-1+CDDP療法が切除不能胃癌の標準治療となっている。しかし、最近S-1+CDDPと5-FU+CDDP療法の有効性を比較したグローバル臨床第3相試験 (FLAGS) が行われたが、S-1+CDDPの優越性は示されなかった。また、S-1+docetaxelとS-1単剤の有効性を比較する

グローバル臨床第3相試験 (START) が行われたが、これでもS-1+docetaxelの優越性は証明されなかった。一方、欧米ではdocetaxel+CDDP+5-FU (DCF)とCDDP+5-FUを比較する第3相試験が行われ、DCFの優越性が示されている。このように、胃癌に対する治療法として世界的に標準治療と言えるものはいまだ定まっていない。

Docetaxel+CDDP+S-1 3剤併用療法

われわれはこれまで、docetaxel+CDDP+S-1 (DCS) 3剤併用療法を立案し、第1相試験を行うことにより最大耐用量と推奨用量を決定した (図1)。次いで、DCS療法の多施設共同第2相試験を行い、奏効率、dwonstaging rate, 生存期間、毒性などを検討した。その結果、31症例のうちCR1例 (3.2%), PR26例 (83.9%), SD4例

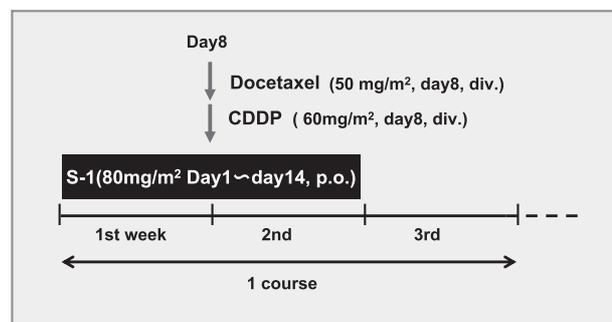


図1. 切除不能進行胃癌に対する docetaxel+cisplatin+S-1 (DCS) 併用療法

(12.9%), PD 0 例 (0%) であり, 87.1% という高い奏効率が得られた。また, downstaging を得られた症例は 7 例 (22.6%) あり, このうち 5 例が手術を受け, いずれも根治手術が施行されている。本試験の生存期間 (OS) は 22 ヶ月に達し, 本療法が前述の S-1+CDDP (13 ヶ月) よりも優れた治療であることが示された (表 1)²⁾。但し, cytotoxic agent を 3 剤併用しているため, 好中球減少症 (grade 3/4) が 70% 以上に出現するという問題点があり, 現在 docetaxel の投与量を 50mg/m² に減量した modified DCS 療法の臨床第 2 相試験を行っている。ところで, 第 1 相試験及び第 2 相試験では, いずれも PD となった症例が認められないことから, neoadjuvant 療法としての有効性も期待されている。そこでわれわれは, Neoadjuvant 療法としての DCS 療法の第 2 相試験を行い, 間もなく詳細な結果がえられる予定である。

表 1 切除不能進行胃癌に対する DCS 療法の第 2 相試験

奏効率	Downstage 率	down staging 後根治手術率	無増悪生存期間 (95%信頼区間)	全生存期間
87.1% (27/31)	22.6% (7/31)	16.1% (5/31)	226日 (132-1394)	687日 (600-1138)

DCS 療法の効果予測マーカーの解析

DCS 療法は, 前述の如く奏効率及び downstaging 率が高く大変有効な治療法であるが, 必ずしも全ての胃癌症例に有効性を示すわけではなく, 副作用が強く現れる例も認められる。そこでわれわれは, 一次治療として本療法を行った切除不能進行胃癌症例を対象に, 治療前の生検組織検体を用いて各種遺伝子発現プロファイルを作成し, 効果予測マーカーの解析を行っている。すなわち, 著効例 12 例と非奏効例 9 例を対象に, 治療前の生検組織より癌組織のみをマイクロダイセクションにより抽出し, 得られた RNA より cDNA を作成し, 全ヒトゲノム遺伝子 (約 41000 個) を含む DNA chip を用いてマイクロアレイ解析を行った。得られたデータのうち発現量が一定以

上あり Taqman PCR で検出可能な遺伝子のみを 13174 遺伝子抽出した。これらのデータを基に, 腫瘍部 (T) と正常部 (N) の比值 (T/N) を算出し, 著効群と非奏効群の間に有意に高い, あるいは低い 29 個の遺伝子を t-検定により選択した。Leave one out validation という方法で診断率を検証すると, 29 遺伝子では 87.5%, 15 遺伝子, 10 遺伝子, 8 遺伝子, 5 遺伝子ではいずれも 100% の診断率が得られた。

現在, これらの遺伝子の characterization を行い, 効果予測マーカーとしての有用性を検討している。また, これらの遺伝子の薬剤感受性や耐性における意義を検討している。

胃癌に対する分子標的療法

最近, 胃癌に対する分子標的治療薬の有効性を調べた 2 つのグローバル臨床第 3 相試験が行われた。Her 2 に対する抗体薬である Trastuzumab を含む ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) 試験と Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) に対する抗体薬である Bevacizumab を含む AVAGAST 試験とよばれている臨床試験である。ToGA 試験では, HER 2 陽性の未治療の切除不能進行胃癌患者を 5-FU/Capecitabine 群と 5-FU/Capecitabine+Trastuzumab 群の 2 群に割付け, Trastuzumab の上乗せ効果が認められるかどうかを検討した (図 2)。その結果, Trastuzumab を投与した群では生存期間が有意に延長し, その有効性が明らかとなった。この結果を受けて, 最近わが国においても Trastuzumab

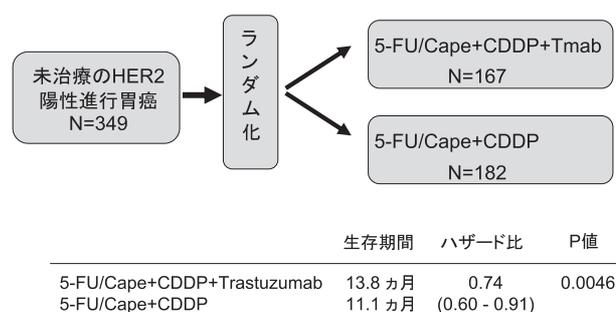


図 2. ToGA 試験

がHER2陽性胃癌に保険適応となった。但し、trastuzumabはHer2陽性胃癌にのみ有効であるため、予め生検標本等を用いて免疫染色を行い、HER2の発現を調べるHERCEPT testを行う必要がある。また、全胃癌のなかでHER2陽性癌はおよそ20%であり、これらの胃癌をHERCEPT testにより選択して個別に治療を行う必要がある。

一方、AVAGASTは、未治療の切除不能進行胃癌患者をCapecitabine+CDDP群とCapecitabine+CDDP+Bevacizumab群に割付け、Bevacizumabの上乗せ効果を調べた試験である(図3)。その結果、Bevacizumab投与群では対照群に比べて生存期間が延長したが、統計学的有意差を得るまでには至らなかった。

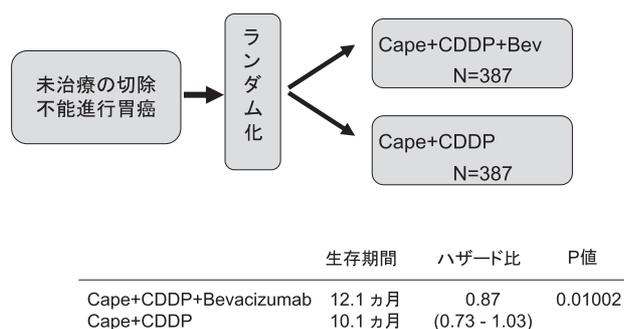


図3. AVAGAST 試験

おわりに

切除不能進行胃癌に対する治療法として、世界的に認められた標準治療は未だ存在しない。われわれが行ってきたDCS療法は、JCOGを初めいろいろな臨床試験グループで第3相試験が行われようとしている。今後、DCS療法の有効性が第3相試験により示されることを期待するとともに、新しい分指標的薬の登場に期待したい。

文 献

- 1) Takayama, T., Sato, Y., Sagawa, T., Okamoto, T., *et al.*: Phase I study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Br. J. Cancer*, 97 : 851-6, 2007
- 2) Sato, Y., Takayama, T., Sagawa, T., Takahashi, Y., *et al.*: Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 66 : 721-8, 2010
- 3) Koizumi, W., Narahara, H., Hara, T., Takagane, A., *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.*, 3 : 215-21, 2008

Chemotherapy for unresectable gastric cancer

Tetsuji Takayama, Tetsuo Kimura, Shinji Kitamura, Eriko Aoyagi, and Hiroshi Miyamoto

Department of Gastroenterology and Oncology Institutes of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Although the incidence of gastric cancer is declining in Japan, it is still the second common cancer. After 2000 year, several new anticancer drugs for gastric cancer have been developed, and overall response rate and survival have been 7-51% and 6-12 months respectively. However, these are still unsatisfactory results and the majority of the metastatic gastric cancer is incurable. We proposed a triplet regimen consisting of docetaxel, cisplatin and S-1 (DCS), and performed phase I and II study. The results showed that response rate was 87.1% and overall survival was 22 months. Now, phase III study is under way. In addition, recently efficacy of herceptin, an antibody agent against HER2, was proved for HER2 positive gastric cancer. This is the first molecular targeting drug that was approved for gastric cancer. In future, combination of herceptin and cytotoxic anticancer drugs such as DCS regimen will be tested.

Key words : gastric cancer, chemotherapy, molecular targeting drug, predictive marker