

胃癌の術後補助化学療法

慶應義塾大学医学部外科学教室

久保田哲朗

胃癌の化学療法感受性は低く、各薬剤の奏効率は単剤で20%程度で、多剤併用においても40%程度に留まっている。胃癌の補助化学療法の生存期間延長については欧米では否定的な meta-analysis が報告されているが、本邦では肯定的な成績も多い。われわれは胃癌補助化学療法の選択に抗癌剤感受性試験が有用であることを retrospective study において見出し、特に無効抗癌剤の投与には手術単独群と比較して予後の延長効果が認められないことを明らかにした。さらに blind 法による多施設共同研究において、同一化学療法で治療された抗癌剤感受性群の予後は低感受性群よりも推計学的に有意に良好であることを示した。胃癌補助化学療法の選択には抗癌剤感受性試験が有用である。

Key words: gastric cancer, adjuvant chemotherapy, MTT assay

1. はじめに

胃癌の補助化学療法はいまだ標準的治療として確立していない。特に早期癌や高度進行胃癌に対する効果は期待できず、一般的にはステージIII, IVaあたりの疾患が対象となるものと考えられる。補助化学療法として有効な薬剤は、まず進行・再発胃癌に対する有効性を証明する必要があるが、総じて胃癌に対する各種抗癌剤の奏効率は低い。Fig. 1に胃癌に対する各種抗癌剤の奏効率を示した¹⁾。これらの薬剤の単剤による治療は現在では通常行われていないため、総説に引用される数値には、かなり古い時代に報告された同一の成績が用いられている。例えば mitomycin C (MMC) における30%の奏効率は必ずしも現在と同じ基準で判定された奏効率とは考えにくく、比較的症例数の多い5-fluorouracil (5-FU) における奏効率20%程度が胃癌に対する単剤の効果の限界であろうと考えられる。この単剤における奏効率は併用化学療法により向上することがあきらかにされており、代表的な regimen である FAM; 5-FU+adriamycin (ADM)+MMC で29%, FP; 5-FU+DDP で38%, FLEP; 5-FU+leucovorin (LV)+epirubicin+DDP で41%, EAP; etoposide+ADM+cisplatin (DDP) で48%の奏効率が報告されている¹⁾。しかし、これらの奏効例の多くが

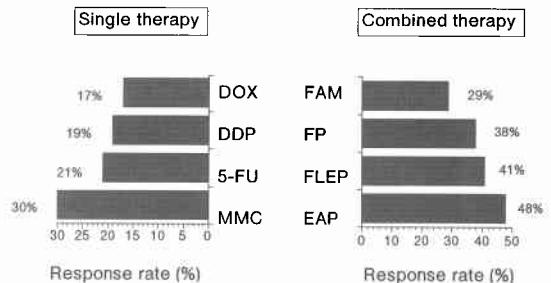
PRの効果に留まっており、抗癌剤単剤で治療する進行・再発胃癌が例外的であることは言うまでもない。また、併用療法中にはEAP療法のように副作用が高度であるため現在では一般的に用いられていない方法も含まれている。

これらの進行・再発胃癌に対する化学療法が治療群の生存期間を延長するか否かについては Best Supportive Care (BSC) との間で Randomized Con-

Fig. 1 The response Rate of Advanced Gastric Cancer to Conventionally Available Cancer Chemotherapy.

The response rates of single agent-regimen were limited to be almost 20%, while the combined therapy indicated almost 40% efficacy rate.

Abbreviations: DOX, doxorubicin; DDP, cisplatin; 5-FU, 5-fluorouracil; MMC, mitomycin C; FAM, 5-FU+DOX+MMC; FP, 5-FU+DDP; FLEP, 5-FU+leucovorin+epirubicin+DDP; EAP, etoposide+DOX+DDP.



*第32回・消化器癌術後補助療法の適応と方法
<1998年5月19日受理>別刷請求先: 久保田哲朗
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部外科

trol study が行われており、Murad ら²⁾は FAMTX ; 5-FU+ADM+methotrexate のレジメンにおける平均生存期間は10か月であり BSC 群の3か月に比して推計学的に有意 ($p=0.001$) に生存期間を延長してことを報告している。さらに Glimelius ら³⁾は進行胃癌を10例の ELP ; etoposide+LV+5-FU 治療群と BSC 群8例にランダムイズし比較したところ、 $p<0.02$ の有意差をもって治療群の生存期間が延長し QOL も向上したことを明らかにした。しかし、このように進行胃癌において一定の奏効性が示されたとしても、治療群の平均生存期間は1年以内であり、患者さんが希望する“治癒”の概念からは程遠いことは明らかである。

2. 胃癌補助化学療法の成績

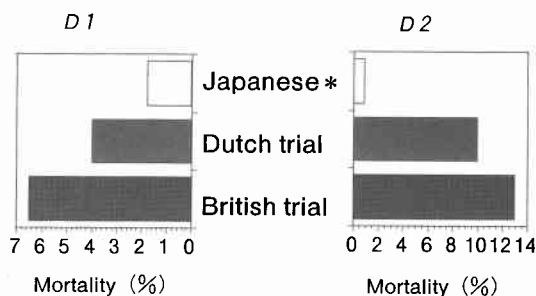
この点、手術は胃癌に対する唯一絶対の治療方法であり、この手術に付随した補助化学療法が長いこと検討されてきた。しかしながら、先進国において事実上唯一の胃癌多発国である本邦においては、過去胃癌化学療法の有用性がいわば先験的に受け入れられてきたため、手術単独群との比較試験による確認が十分とは言えなかった。一方、欧米では Hermans ら⁴⁾が93年に2,096人を対象とした11の胃癌補助化学療法の meta-analysis を行い、全体のオッズ比は0.88 (95%信頼限界0.78~1.08) であると報告した。この成績から彼等は例え第二相試験で胃癌に対する有効性が証明された薬剤でも胃癌術後の生存期間を延長する証拠はなく、今後の新しい補助化学療法のトライアルには必ず手術単独群を対象とすべきであるとの提案をしている。この報告に対しては Pignon ら⁵⁾が同じ Journal of Clinical Oncology に批判的な Correspondence を投稿しており、Hermans らが対象とした1,897症例に Nakajima, Schlag, Lise らのトライアル計668症例を加え、適格例ではなく全ての症例を集計し、原論文中3群のトライアルで2回使用された対照群のバイアスを除き、化学免疫療法群を除き、Hermans らの除外した Alcobendas のデータを加えれば、オッズ比は0.83 (95%信頼限界0.67~1.02) と低下して有意性に近づくことを報告している。しかし欧米においては最初の Hermans らの論文がすでに一人歩きしており、国際胃癌学会などにおいても“(欧米では)胃癌補助化学療法は無効である。”との見解が一般的になりつつある。これに対して、本邦の中島ら⁶⁾は総計1,177症例の胃癌治療手術症例を対象とした無作為比較試験で手術単独群と補助化学療法群の meta-analysis を行い、全体のオッズ比は0.63 (95%信頼限界0.51~0.79) と、

胃癌補助化学療法の延命効果について肯定的な成績を報告している。

この胃癌補助化学療法における彼我の差には種々の原因が考えられるが、胃癌の予後に最も影響を及ぼす手術の質そのものを比較対象する必要がある。現在、欧米では胃癌に対する D1郭清と D2郭清の比較試験が行われており、オランダにおけるトライアルでは randomized された D1手術対 D2手術の死亡率はそれぞれ4%と10%であり ($p=0.004$)、D2手術の死亡率が実に1割に至っている⁷⁾。この成績は、ほぼ同時期に施行されたイギリスのトライアルの成績⁸⁾と同程度であり、イギリスの成績でも D2手術の死亡率は13%と D1手術の6.5%に比して推計学的に有意に高値であった ($p=0.04$)。これらのトライアルの遠隔成績は未だ報告されていないものの、10%の手術死亡率を伴う D2手術の遠隔成績が約半分の死亡率の D1手術の予後を上回る可能性は低い。これらの報告は、通常の卒後教育の一環として D2手術を教育され現在では教育しているものにとっては信じがたい成績であり、このような randomized controlled study を本邦では組むことは事実上不可能である。実際に最近の本邦における全国胃癌登録調査報告⁹⁾における約1万5千例の D2手術の死亡率は0.9%であり、文字通りけた違いの好成績が示されている (Fig. 2)。これら欧米における手術成績からみると胃癌に対して D2手術が一般的に行われ

Fig. 2 Mortality Rates of D1 and D2 Operation in Europe and Japan.

Dutch and British trials reported 10% and 13% mortality rate, respectively, for D2 lymph nodes dissection for the patients with gastric cancer, while the mortality rate of the same operation is limited to be only 0.9% in 15,000 Japanese cases. $p<0.01$ between the mortality rates of D2 operation in Europe (Dutch and British trials) and Japan.



* $p<0.01$

ているとは考えにくく、残存腫瘍細胞の多いD1郭清の手術と十分郭清を行ったD2郭清の手術における補助化学療法の効果を、同じテーブルで論ずること自体が難しいものと考えられる (Fig. 3).

3. 抗癌剤感受性試験の応用

このような背景のもと、われわれは抗癌剤感受性試験による胃癌補助化学療法選択の有用性を retrospective に検討した¹⁰⁾. 対象は、同時期に当院で手術されたステージIII, IV (取扱い規約11版) の胃癌症例50例である. 各症例の抗癌剤感受性を MTT アッセイで判定し、適応抗癌剤が投与された適応群、投与されなかった非適応群、高齢等を原因として化学療法が行われなかった無化学療法群の3群の生存期間を比較対照した (Fig. 4). 比較された3群の背景因子は手術単独群が高齢であった以外には均一であった. 適応群の生存期間は非適応群よりも推計学的に有意に良好であり、さらに非適応群の生存期間と手術単独群の生存期間には推計学的に有意な差が認められなかった. すなわち無効抗癌剤は胃癌症例の生存予後を延長しない可能性が示唆された.

この成績をもとに関東を中心とした45施設の共同研究を計画し、抗癌剤感受性試験 Histiculture Drug Response Assay (HDRA) の胃癌補助化学療法選択における有用性を検討した¹¹⁾. HDRA は *in vitro* で胃癌の組織培養が可能な方法であり、*in vivo* に類似した環

Fig. 4 Survival Rates according to the Results of MTT Assay.

The Survival rates of patients with advanced gastric carcinomas were compared between an "Adapted" group (21 cases) treated with at least one drug shown to be effective by MTT assay, and "Non-adapted" group (19 cases) given chemotherapy with drugs ineffective in the assay. The "Adapted" group showed a better prognosis than the "Non-adapted" group and the group without chemotherapy (10 cases) with significant differences at $p < 0.01$, whereas there was no significant difference between the "Non-adapted" group and the group without chemotherapy Ref. 10) Saikawa Y, et al. Jpn J Cancer Res 85: 762, 1994

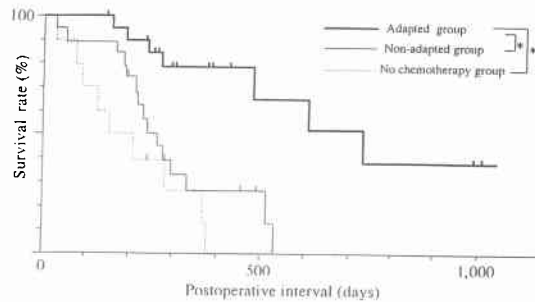
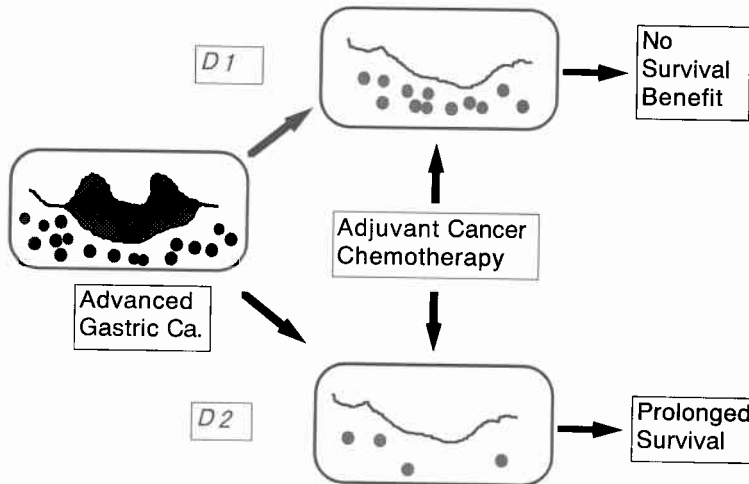


Fig. 3 Different Effect of Adjuvant Cancer Chemotherapy after D1 and D2 Operation.

Since the lymph nodes dissection is one of the most important prognostic predictor for the patients with gastric cancer, it will be difficult to compare the effect of adjuvant cancer chemotherapy between D1 and D2 operation.

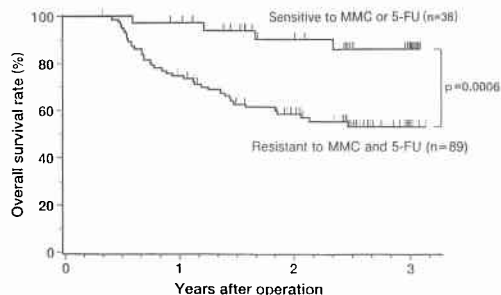


境で抗癌剤の効果を評価することを可能にした。Study はブラインド法で行われ、参加施設では感受性の結果を知らずにステージIII, IVの胃癌を手術し単一プロトコルによる補助化学療法を行った。手術時に採取された標本をサンヂエゴに送って一施設で感受性を判定し、一部の検体は東北大学病理学教室において3人の病理学者が独立して癌組織の存在の有無を判定した。Study からは独立した判定委員会において感受性試験の成立の有無、癌組織の存在の有無も適格条件に加えられ、完全例の適応群と非適応群の生存期間を比較検討した。単一プロトコルはMMCとUFTによる方法で、Study を開始した1990年当時は標準的と考えられた方法である。全施設より215症例が登録され、168症例の適格例と128症例の完全例が得られた。完全例128例は適格性を満足し感受性試験が成立し病理組織学的に癌組織が確認され、同程度の化学療法の施行された均一な集団である。この集団の中で適応群と非適応群の生存予後を比較検討した。Fig. 5はMMCと5-FUのどちらかに感受性を示した38例と、どちらにも感受性を示さなかった89例の3年生存期間を示したものであるが、適応群は非適応群に対して推計学的に有意に良好な生存予後を示した。さらに、この

Fig. 5 Survival Rates according to the Results of Histoculture Drug Response Assay.

Correlation of the overall survival rate of MMC- and UFT-treated stage III and IV gastric cancer patients and the HDRA to MMC or 5-FU. The sensitive group consisted of 38 patients whose tumors were sensitive to MMC or 5-FU in the HDRA. The resistant group consisted of 89 patients whose tumors were insensitive to MMC and 5-FU in HDRA. The overall survival rate of the sensitive group was better than that of the resistant group ($p=0.0006$ by log rank test).

Ref. 11) Kubota T, et al: Clin Cancer Res 1: 1537, 1995



ことを明らかにするために多変量解析を行った。Coxの比例ハザードモデルにおいてMMCに対する感受性、5-FUに対する感受性、どちらかの薬剤に対する感受性は、いずれも独立した予後因子であり、もっとも強い予後因子と考えられる組織学的なステージと同程度の有意性を示した。

4. おわりに

これまで胃癌補助化学療法の延命効果については、meta-analysisでは否定され、あるstudyでpositiveな結果が出て再現性が乏しいという成績を重ねられてきた。しかし、抗癌剤感受性試験ガイドの補助化学療法の成績については、二つのretrospective study¹⁰⁾¹²⁾と一つのblind法による共同研究¹¹⁾において、いずれも再現性をもって有意性が確認されている。Hermansら⁴⁾のmeta-analysisで胃癌補助化学療法の有効性を示しにくいことと、われわれの成績で非適応群による胃癌補助化学療法の生存予後は手術単独群と変わらないこと¹⁰⁾はcomparableな成績であると考えられる。すなわち、アッセイなしで手術単独群と化学療法群の生存を比較すると両群に適応群と非適応群が同率に含まれると予測され、化学療法群の8割を占める低感受性群が感受性群の足を引っ張り、全体としては手術単独群と同様な予後をたどる可能性が考えられる。この8割の影響を推計学的に見分けるためには、非常に大きなサンプルサイズが必要と考えられ、通常のサイズでは化療の効果は否定されやすいのではないかと推定される。現在の抗癌剤の胃癌に対する奏効性は低いいため、手術により可及的に多くの腫瘍細胞を除去し、わずかに残存して増殖期に入った高感受性の腫瘍細胞を適応抗癌剤で治療すれば、最終的な目的である生存期間の延長から治癒に持ち込めるのではないかと考えられる。

文 献

- 1) Schipper DL, Wagener DJ: Chemotherapy of gastric cancer. *Anticancer Drugs* 7: 137-149, 1996
- 2) Murad AM, Santiago FF, Petroianu A et al: Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 72: 37-41, 1993
- 3) Glimelius B, Hoffman K, Graf W et al: Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. *Ann Oncol* 6: 267-274, 1995
- 4) Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon AMG et al: Adjuvant therapy after curative resection for

- gastric cancer: Meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 11: 1441-1447, 1993
- 5) Pignon JP, Ducreux M, Rougier P et al: Meta-analysis of adjuvant chemotherapy in gastric cancer: A critical reappraisal. *J Clin Oncol* 12: 877-878, 1994
 - 6) 中島聰總, 太田恵一朗, 石原 省ほか: Meta-analysis による胃癌補助化学療法の再評価. *癌と化療* 21: 1800-1805, 1994
 - 7) Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J et al: Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 345: 8952, 745-748, 1995
 - 8) Cuschieri A, Fayers P, Fielding J et al: Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 347: 995-999, 1996
 - 9) 胃癌研究会, 三輪胃がん登録研究所: 全国胃がん登録調査報告第46号. 三田村印刷所, 東京, 1996, p81
 - 10) Saikawa Y, Kubota T, Furukawa T et al: Single-cell suspension assay with an MTT endpoint is useful for evaluating the optimal adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer Res* 85: 762-765, 1994
 - 11) Kubota T, Sasano N, Abe O et al: The potential of the histoculture drug response assay to contribute to cancer patient survival. *Clin Cancer Res* 1: 1537-1543, 1995
 - 12) Furukawa T, Kubota T, Hoffman RM: Clinical application of the histoculture drug response assay. *Clin Cancer Res* 1: 305-311, 1995

Adjuvant Cancer Chemotherapy of Gastric Cancer

Tetsuro Kubota

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

The response rate of gastric cancer to chemotherapy is limited. While European meta-analysis indicated that the adjuvant chemotherapy offers no additional benefit for patients with curatively resected gastric cancer, some positive results were obtained in Japanese experience. When we have applied the chemosensitivity test (MTT assay) to evaluate the adjuvant chemotherapy, it was elucidated that the sensitive group showed a better prognosis than the insensitive group and the group without chemotherapy with significant differences at $p < 0.01$. This result was also confirmed by the collaborative and blind study in which all the patients were treated with a single arm chemotherapy and their chemosensitivity was evaluated by histoculture drug response assay. In this study, the overall survival rate of the sensitive group was better than that of the resistant group ($p < 0.0006$ by log rank test). From these results, the chemosensitivity test was thought to be adequate in evaluating an appropriate cancer chemotherapy after the surgery of gastric cancer.

Reprint requests: Tetsuro Kubota Department of Surgery, School of Medicine, Keio University
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, 160-8582 JAPAN