

症例報告

1 コースの TS-1/CDDP を用いた術前化学療法で組織学的 CR が得られた進行胃癌の 1 例

癌研有明病院消化器外科

徳永 正則 大山 繁和 布部 創也 比企 直樹
福永 哲 瀬戸 泰之 山口 俊晴

症例は 69 歳の女性で、前医で進行胃癌と診断され、当院紹介受診となった。腹部 CT 上、膀胱への直接浸潤があり、リンパ節転移も著明であった。cT4, cN2, cM0, cStage IV と診断し、TS-1/CDDP を用いた術前化学療法（前化療）を 1 コース施行した後、開腹術を行った。腹膜播種はみられず、洗浄細胞診の結果も陰性であったため、D2 郭清を伴う胃全摘、膵脾合併切除を施行した。切除標本の組織学的検索では、主病巣、リンパ節ともに癌細胞がみられず、grade 3、組織学的 CR と診断された。現在、術後 3 年が経過したが無再発生存中である。近年、進行胃癌に対する外科的切除後の治療成績向上を目指し、さまざまな前化療が試みられている。TS-1/CDDP を用いた前化療の報告も多くみられ、組織学的 CR の報告も散見されるが、多くは複数コースの投与によるものである。1 コースの前化療で、組織学的 CR が得られた症例は非常にまれと考えられたため報告する。

はじめに

本邦では、他臓器浸潤を伴う進行胃癌に対しても積極的に外科的切除を行うことで、欧米諸国に比べると比較的良好な治療成績が得られている。しかし、根治切除後であっても再発を来す症例は多く、その場合の予後は不良である。そのため、外科的切除後の治療成績向上を目指し、術前もしくは術後の化学療法が、多くの施設で試みられている。我々の施設でも、2000 年より stage IIIA 以上の症例では、積極的に TS-1/CDDP を用いた術前化学療法（前化療）を行い、良好な治療成績をおさめている。

今回、1 コースの前化療で組織学的 CR が得られた進行胃癌症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：69 歳、女性

主訴：左季肋部痛

家族歴、既往歴：特記事項はみられない。

現病歴：平成 15 年 4 月初旬より左季肋部痛を自覚していた。前医にて施行された上部消化管内視鏡検査で、噴門部に 2 型進行胃癌を指摘。生検で中分化腺癌と診断され、加療目的で平成 15 年 5 月下旬当院紹介受診となった。

入院時現症：左季肋部に軽度の疼痛の訴えがある以外に自覚症状はみられない。

入院時検査成績：Hemoglobin 10.7g/dl と軽度の貧血を認めた。腫瘍マーカーは CEA 1.2ng/dl, CA19-9 0.1ng/dl と正常範囲内であった。

上部消化管造影検査所見：体上部大彎から後壁に巨大な 2 型腫瘍を認めた (Fig. 1a)。

腹部 CT 所見：腫瘍と膀胱、脾臓の境界は不明であり、直接浸潤が疑われた。また、大彎リンパ節、脾動脈幹リンパ節腫大が認められた。肝転移、腹水はみられなかった (Fig. 1b)。

治療経過：以上より、進行胃癌 T4, N2, H0, P0, M0, stageIV と診断した。胃全摘、膵脾合併切除にて根治切除可能と考えられたが、リンパ節転移も著明であったため、前化療を施行する方針

Fig. 1 a : Upper GI series showed type 2 advanced gastric cancer in the posterior wall of the gastric cardia. b : CT showed direct invasion in the pancreatic tail (arrows). Peri-gastric lymph nodes were swollen.

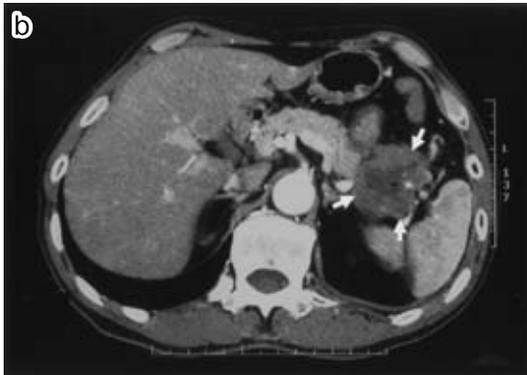
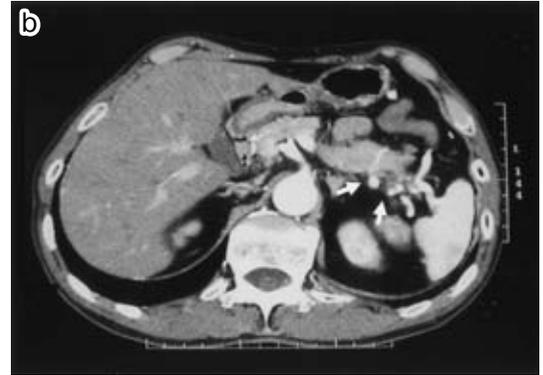
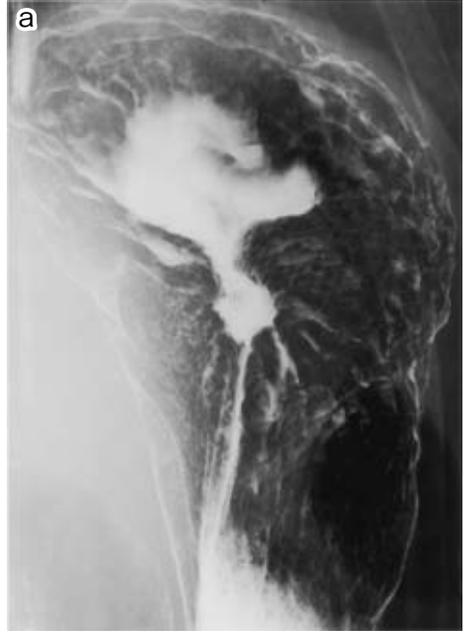


Fig. 2 a : Upper GI series after NAC showed a marked reduction of gastric tumor. b : CT after NAC revealed thickened gastric wall and invasion to the pancreas tail, but the size of the tumor was remarkably diminished.



とした。平成15年6月上旬より前化療を開始。第1日目から第21日目までTS-1を内服(100mg/day)し、第8日目に入院の上、CDDP(60mg/m²)を点滴投与した。有害事象はみられず、CDDP投与以外は、外来通院にて前化療を継続可能であった。前化療終了の後、再度画像検査を行った。

前化療後上部消化管造影検査所見：腫瘍は著明に縮小し、周堤も低くなっている(Fig. 2a)。

前化療後CT所見：腫瘍、リンパ節ともに著明

に縮小。膵臓との境界は不明瞭であり、浸潤の可能性はある(Fig. 2b)。

CT上、腫瘍の縮小率は67%であり、前化療の効果はPRと判断した。また、初診時にみられた、左季肋部痛は見られなくなった。前化療開始から51日目に開腹術を施行した。

手術所見：腹膜播種はみられず、腹水洗浄細胞診も陰性であった。胃体上部後壁と膵尾部間の剥離は困難であったが、膵体尾部合併切除にて根治

Fig. 3 Total gastrectomy with resection of the pancreatic tail, spleen and left adrenal gland was performed.

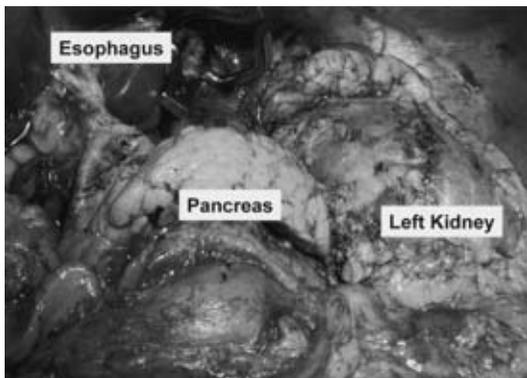
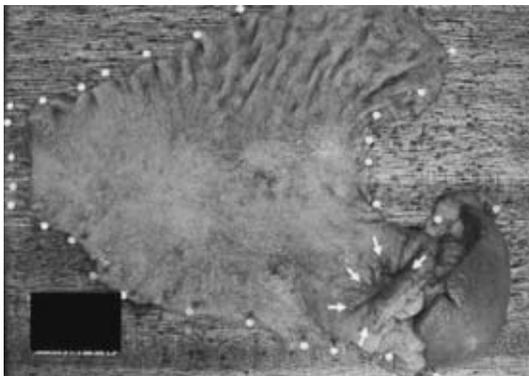


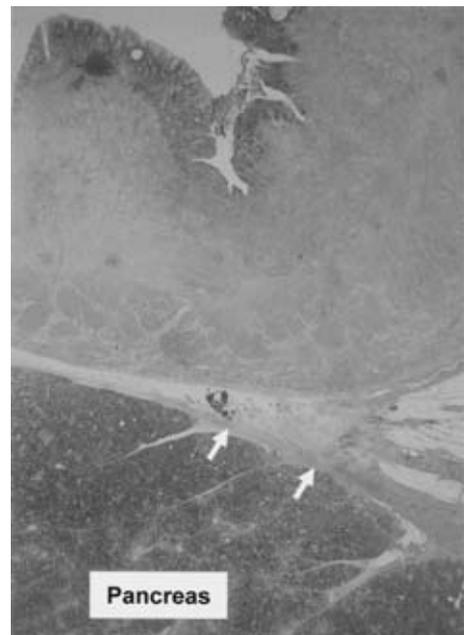
Fig. 4 Pancreatic invasion by gastric tumor was suspected (arrow).



切除可能と判断し、胃全摘術(D2)、脾摘、膵体尾部、左副腎合併切除を施行した (Fig. 3)。明らかに腫大したリンパ節はみられず、迅速病理組織学的診断にて、9, 10, 11p, 11d, 16a2lat リンパ節を検索したが、いずれも転移はみられなかった。手術時間は3時間30分、出血量は510mlであった。

病理組織学的検査所見：術前の画像検査所見と同様に、腫瘍は著明に縮小していた (Fig. 4)。組織所見では、原発巣は繊維化が見られるのみで癌細胞はみられなかった。また、膵被膜への浸潤部では原発巣から連続する繊維化がみられ化療前は同部への浸潤があったものと考えられた (Fig. 5)。その他、郭清リンパ節50個すべてを検索したが、

Fig. 5 Pathological examination revealed fibrosis of pancreatic capsule (arrow). There was no residual cancer cell in the resected specimen. (HE×2.5)



いずれも癌細胞はみられず、繊維化がわずかに見られるのみであった。前化療の効果は grade3 と診断された。

術後経過：腹腔内膿瘍がみられたものの、ドレナージおよび抗生剤投与にて改善し、術後34日目軽快退院となった。本人の強い希望により、術後補助化学療法は行わなかった。現在、術後3年が経過したが、無再発生存中である。

考 察

近年、多くの化学療法が進行胃癌に対し有効と報告されている¹⁾²⁾。しかし、CRが得られる症例はわずかであり、現時点での切除可能進行胃癌に対する治療の第1選択は外科的切除と考えられる。進行胃癌の手術においては、拡大手術に伴う合併症、根治切除後の再発が問題となる。T4症例においては周囲臓器の合併切除により根治切除が可能となるが、その場合でも5年生存率は16.8～32.2%と報告されており、多くの症例で術後再発がみられるのが現状である^{3)~7)}。そのため、進行胃癌に対する根治切除後の生存率を改善する目的

で、術前化学療法、術後補助化学療法が行われている。

TS-1 は tegafur (FT), gimestat (CDHP), otastat potassium (Oxo) を分子比 1 : 0.4 : 1 で配合した薬剤である。胃癌に対する有用性は本邦の後期第 2 相試験で証明され、奏効率は 44.2 ~ 53.6% と報告されている^{8)~11)}。また、TS-1 に加え CDDP を併用することで、36.8 ~ 76% と非常に高い奏効率が得られたとの報告もある^{12)~17)}。切除不能胃癌もしくは再発胃癌を対象とした報告が主だが、前化療としての TS-1/CDDP 併用の有用性に関する報告もみられる^{16)18)~20)}。TS-1/CDDP を用いた前化療で CR が得られた症例も報告されているが、多くは複数コースの投与によるものである。Iwahashi ら²⁰⁾は術前 2 コースの、Yoshimizu ら¹⁹⁾は術前 3 コースの TS-1/CDDP 投与で組織学的 CR が得られたと報告している。医学中央雑誌「TS-1」、「CDDP」、「胃癌」、「術前化学療法」をキーワードとして検索したところ、1996 年から 2006 年までに 37 件が検索された。小泉ら²¹⁾は傍大動脈リンパ節の、亀山ら²²⁾は原発巣の組織学的 CR が 1 コースの前化療で得られたと報告しているが、いずれも他の病巣には癌が残存しており、1 コースの前化療により、原発巣とリンパ節転移巣で CR が得られた症例は土屋ら²³⁾によって報告された 1 例のみであり、極めてまれと考えられた。

当施設においては、stage IIIA 以上の症例では、積極的に TS-1/CDDP を用いた前化療を行っている。レジメとしては、TS-1 を第 1 ~ 21 日目に 80 ~ 120mg/body 内服。CDDP を第 8 日目に 60mg/m² 点滴投与し、化学療法終了後 2 ~ 4 週で手術を施行している。TS-1/CDDP 併用療法ではさまざまなレジメが報告されているが、当施設と同様に TS-1 を 3 週間内服し、第 8 日に CDDP を投与するというレジメが多く用いられているようである。CDDP の投与量に関しては施設によって差があるが、Koizumi らは第 1 相試験の結果から、60mg/m² という CDDP 投与量を推奨している^{15)~17)21)~24)}。

当施設でも現在症例を集積中であるが、これまでの症例の検討では、奏効率 40%、治癒切除率

85% と十分な治療効果が得られている。また、有害事象により手術が不可能となった症例もみられていない。藪崎ら²⁴⁾も同様に手術を前提とした進行胃癌患者に、TS-1/CDDP にて前化療を施行し、奏効率 67.6%、治癒切除率 70.8% と良好な結果を報告している。

TS-1/CDDP を用いた前化療の際の、投与コース数は現時点では確立していない^{13)19)~24)}。当施設では 1 コースの前化療を原則とし、投与終了後 2 ~ 4 週の間手術を施行しているが、リンパ節転移に限れば 10% の症例で組織学的 CR を認めている。さらに投与を続けることで、組織学的 CR を得られる症例が増える可能性もあるが、長期の抗癌剤投与により、周術期合併症の増加が懸念されるため、1 コース終了後の手術を原則としている。

TS-1/CDDP を用いた前化療は進行胃癌に対する有効な選択肢の一つであると考えられるが、経過中に腫瘍が増大し切除不能となる症例もある。抗癌剤感受性と個体内の DPD、TS など酵素活性の関係も報告されており²⁵⁾、今後、臨床応用がすすめば、酵素活性から、前化療の効果を予測し、適応を判断することも可能と考えられる。本性例が CR となった要因は不明であるが、これらの酵素活性が関与していた可能性もあり、今後のさらなる臨床応用が望まれる。

本症例では患者の強い希望で、術後補助化学療法は行わなかった。本邦においては現時点では術後補助療法の有用性を示した RCT は存在しない。現在、手術単独群 vs 手術 + TS-1 群での術後補助療法に関する RCT (ACTS-GC)²⁶⁾が行われている。2004 年 12 月で症例集積を終了しており、解析結果が待たれる。

1 コースの TS-1/CDDP 投与で組織学的 CR が得られた進行胃癌症例を経験した。有害事象の発生をおさえつつ、十分な効果を得るうえで、1 コースの TS-1/CDDP を用いた前化療は有効と考えられた。

文 献

- 1) Sastre J, Garcia-Saenz JA, Diaz-Rubio E : Chemotherapy for gastric cancer. World J Gastroenterol

- 12 : 204—213, 2006
- 2) Ajani JA : Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer. *Oncologist* **10** (Suppl 3) : 49—58, 2005
 - 3) Carboni F, Lepiane P, Santoro R et al : Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma : 25-year experience. *J Surg Oncol* **90** : 95—100, 2005
 - 4) Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M et al : Surgical outcomes in patients with T4 gastric carcinoma. *J Am Coll Surg* **202** : 223—230, 2006
 - 5) Saito H, Tsujitani S, Maeda Y et al : Combined resection of invaded organs in patients with T4 gastric carcinoma. *Gastric Cancer* **4** : 206—211, 2001
 - 6) Dhar DK, Kubota H, Tachibana M et al : Prognosis of T4 gastric carcinoma patients : an appraisal of aggressive surgical treatment. *J Surg Oncol* **76** : 278—282, 2001
 - 7) Kobayashi A, Nakagohri T, Konishi M et al : Aggressive surgical treatment for T4 gastric cancer. *J Gastrointest Surg* **8** : 464—470, 2004
 - 8) Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N et al : Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* **34** : 1715—1720, 1998
 - 9) Sugimachi K, Maehara Y, Horikoshi N et al : An early phase II study of oral S-1, a newly developed 5-fluorouracil derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. The S-1 Gastrointestinal Cancer Study Group. *Oncology* **57** : 202—210, 1999
 - 10) Maehara Y : S-1 in gastric cancer : a comprehensive review. *Gastric Cancer* **6** (Suppl 1) : 2—8, 2003
 - 11) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S et al : Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* **58** : 191—197, 2000
 - 12) Tsujitani S, Fukuda K, Kaibara N : Combination chemotherapy of S-1 and low-dose cisplatin for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* **6** (Suppl 1) : 50—57, 2003
 - 13) Baba H, Yamamoto M, Endo K et al : Clinical efficacy of S-1 combined with cisplatin for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* **6** (Suppl 1) : 45—49, 2003
 - 14) Sakaguchi Y, Kabashima A, Okita K et al : Long-term outcome of S-1 and cisplatin combination therapy in patients with advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* **8** : 111—116, 2005
 - 15) Nakata B, Mitachi Y, Tsuji A et al : Combination phase I trial of a novel oral fluorouracil derivative S-1 with low-dose cisplatin for unresectable and recurrent gastric cancer (JFMC27-9902). *Clin Cancer Res* **10** : 1664—1669, 2004
 - 16) Satoh S, Hasegawa S, Ozaki N et al : Retrospective analysis of 45 consecutive patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy using an S-1/CDDP combination. *Gastric Cancer* **9** : 129—135, 2006
 - 17) Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K et al : Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* **89** : 2207—2212, 2003
 - 18) Kodera Y : Neoadjuvant S-1 and cisplatin for gastric carcinoma : there will be more to come. *Gastric Cancer* **9** : 72—73, 2006
 - 19) Yoshimizu N, Saikawa Y, Kubota T et al : Complete response of a highly advanced gastric carcinoma to preoperative chemoradiotherapy with S-1 and low-dose cisplatin. *Gastric Cancer* **6** : 185—190, 2003
 - 20) Iwahashi M, Nakamori M, Tani M et al : Complete response of highly advanced gastric cancer with peritoneal dissemination after new combined chemotherapy of S-1 and low-dose cisplatin : report of a case. *Oncology* **61** : 16—22, 2001
 - 21) 小泉祐介, 原 章倫, 富田真世ほか : TS-1/CDDP療法が奏功し大動脈周囲リンパ節がCRとなった進行胃癌の1例. *癌と化療* **30** : 1351—1356, 2003
 - 22) 亀山仁史, 梨本 篤, 藪崎 裕ほか : TS-1/CDDP術前化学療法が奏功し原発巣が消失した進行胃癌の1例. *癌と化療* **30** : 1485—1488, 2003
 - 23) 土屋康紀, 梨本 篤, 中川 悟ほか : TS-1+CDDP療法1コースにてCRとなった進行胃癌の1例. *癌と化療* **33** : 807—809, 2006
 - 24) 藪崎 裕, 梨本 篤, 田中乙雄 : 高度進行胃癌に対する術前化学療法としてのTS-1/CDDP併用療法の意義. *癌と化療* **30** : 1933—1939, 2003
 - 25) Ichikawa W : Prediction of clinical outcome of fluoropyrimidine-based chemotherapy for gastric cancer patients, in terms of the 5-fluorouracil metabolic pathway. *Gastric Cancer* **9** : 145—155, 2006
 - 26) 笹子三津留, 阪 眞, 深川剛生ほか : S-1胃癌術後補助化学療法比較試験 (ACTS-GC). *癌と化療* **33** (Suppl 1) : 110—116, 2006

A Case of Advanced Gastric Cancer-Histological CR was Attained by One Course of Neoadjuvant Chemotherapy with S-1/CDDP

Masanori Tokunaga, Shigekazu Ohyama, Soya Nunobe, Naoki Hiki,
Tetsu Fukunaga, Yasuyuki Seto and Toshiharu Yamaguchi
Department of Gastroenterological Surgery, Cancer Institute Hospital

A 69-year-old Japanese woman with gastric cancer was referred to our hospital for further management. Gastrointestinal fiberoscopy revealed type 2 advanced gastric cancer in the posterior wall of the gastric cardia (cT4panc, cN2, cH0, cP0, cM0, cStage IV). In cases of advanced gastric cancer, neoadjuvant chemotherapy (NAC) with S-1/CDDP is usually admitted for tumor down-staging at our hospital. Since the patient agreed to undergo NAC, S-1 (80mg/m²) was administered orally for 21 consecutive days, followed by intravenous CDDP (cisplatin, 60mg/m²) on Day 8. Radiological examinations after NAC showed partial response of the primary and lymph node lesions. Subsequently total gastrectomy with extended lymph node dissection was performed. Histological examination of the resected specimen showed no cancer cells in either the stomach or any of the dissected lymph nodes. It was assumed that histological CR had been achieved by the NAC with S-1/CDDP. Although there are numerous reports of advanced gastric cancer cases, in which histological CR was achieved after two or more courses of NAC, histological CR was achieved after one course of NAC in the present case. Herein we report this very rare case in this paper with a review of the literature.

Key words : TS-1, neoadjuvant chemotherapy, complete response

[Jpn J Gastroenterol Surg 40 : 1479—1484, 2007]

Reprint requests : Masanori Tokunaga Department of Gastrointestinal Surgery, Cancer Institute Hospital
3-10-6 Ariake, Koto-ku Tokyo, 135-8550 JAPAN

Accepted : January 31, 2007