

# 術前化学療法・術後補助化学療法の意義

兵庫医科大学上部消化管外科 笹子 三津留

## はじめに

2000年以降ここ数年間に胃癌の補助療法に関する新しいエビデンスが次々と出てきた。これほど重要なエビデンスが排出した時期は過去にはなかった。しかし、そのエビデンスは米国、欧州(英国を含む)、日本で全く異なった方法論に関するものであり、3極化の様相である。しかし、これらの一連の流れの中で明らかとなったことは、補助療法の効果が手術療法の内容によって異なるという事実である。この点も踏まえつつ、D2手術を基本とするわが国における術前補助療法、術後補助療法の考え方を説明する。

## 1. 2000年以前の切除可能な胃癌に対する補助療法の理解

1950年代半ばに5FUが発明され、1960年代以降胃癌に対する補助化学療法の臨床試験が行われる時代となった。しかし、洋の東西を問わず、治癒切除後の補助療法としての化学療法の有用性を示した信用に値する試験はなく、一方でメタアナリシス(メタ解析)では、補助化学療法の有用性が示唆されるという状況であった<sup>1)~3)</sup>。メタ解析はEBMの教科書では高位のエビデンスに位置づけられているが、一つの治療に関する複数の試験をメタ解析して得られた場合には、その治療を推奨することはできるが、胃癌に対する補助化学療法のメタ解析では、実に雑多なレジメンによる治療が混在し、混合ハザード比が1以下となり、補助化学療法が有用であると言っても、実際どの治療を行えばよいのかを判断する材料にはならなかった。したがって、第2版胃癌治療ガイドラインにおいても、適応条件としては「臨床試験においてのみ実施すべきである」と記載されていた。これ

はとりもなおさず、有効である可能性が高い薬剤を用いて、手術単独をコントロールとした大規模の臨床試験を早急に行って、新しい標準的治療を確立せよと言うメッセージであった。有用性の証明されていない細胞毒性を持つ薬剤の投与を行うこと自体も非倫理的と言えるが、日常的に抗がん剤治療を行う医師が手術単独をコントロールとした無作為化比較試験に患者を登録することは、どう考えても非倫理的であり、許されないダブルスタンダードである。

## 2. 米国のエビデンス：術後補助放射線化学療法

Macdonaldらは米国でインターグループ試験としてSouth West Oncology Group (SWOG)を中心に実施された術後補助放射線化学療法に関する無作為化比較第III相試験の結果を発表している<sup>4)</sup>。この試験では、治癒切除後のstage IBからIV(M0)までの胃癌症例に対して1コースの5FU+Leucovorinによる導入化学療法後に45Grayの放射線療法と同じ化学療法の併用療法2コース、その後さらに同じ化学療法を2コース追加するという術後補助療法を、手術単独群と比較した。1991年8月から1998年7月までの7年間に対照群275例、治療群281例が登録された。試験治療における治療関連死は3例(1%)であり、グレード3以上の有害事象は血液学的有害事象が54%、消化器症状が33%と比較的高率に見られたが、全体的にはあまり問題なく実施可能であった。プライマリーエンドポイントである全生存期間、無再発生存期間とも有意に治療群が勝っていた。全生存期間中央値は治療群36カ月、手術単独群27カ月、3年生存率は治療群50%、手術単独群41%で、手術単独群の治

図1 INT0116における全生存曲線 (Macdonald et al 文献4より引用)

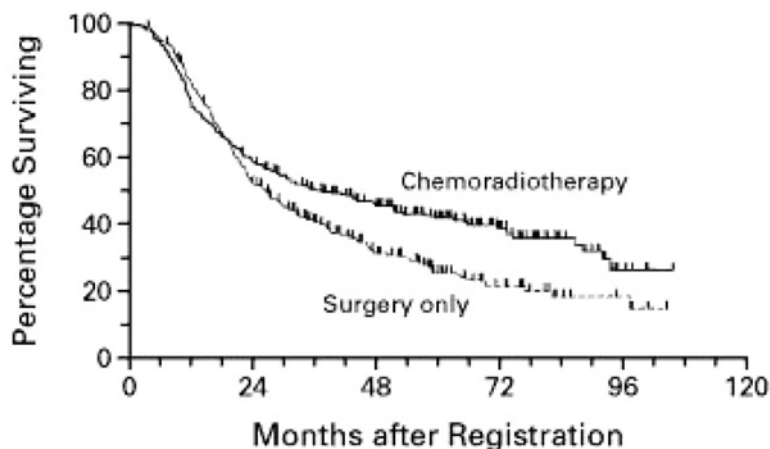
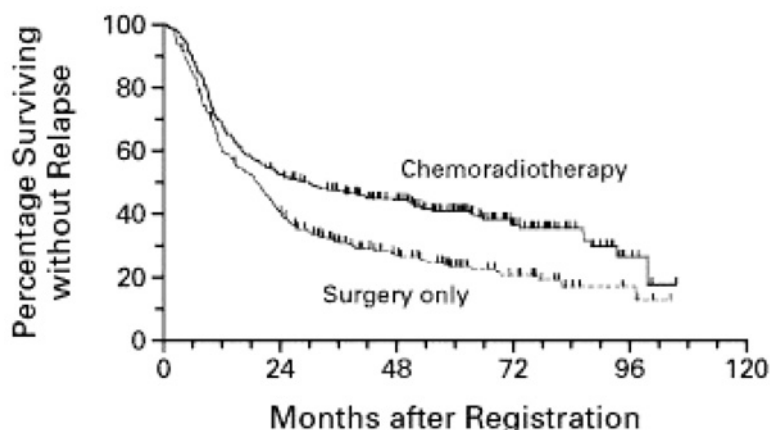


図2 INT0116における無再発生存曲線 (Macdonald et al 文献4より引用)



療群に対するハザード比は1.35 (95%CI: 1.09~1.66:  $p=0.005$ )であった(図1)。無再発生存期間もハザード比1.52 (95%CI: 1.23~1.86:  $p<0.001$ )と有意に治療群が勝っていた(図2)。

この試験では、プロトコルでD2郭清を推奨治療としていたが、実際には、54%がD0手術、36%がD1、10%だけがD2手術を受けていた。さらに、サブグループ解析ではD0あるいはD1手術を受けた患者では明らかに術後補助放射線化学療法群が勝っていたが、D2手術を受けた患者では補助療法の効果は一切認められなかった。プロトコルにも記載されているように、放射線治療はいわゆるGastric Bedと切除断端付近と2群リンパ節のあ

る領域に対して照射が行われている。D2を受けた患者数が少ないために前記の解析結果は統計学的な有意とは言えないデータではあるが、D2郭清を行ったR0切除例に対しては必要がないという理論的背景と合致するものであった。この結果は手術の内容により補助療法の効果が異なるという可能性を示す事となった<sup>5)</sup>。

また、この試験のデータをretrospectiveに解析した研究があり、国立がんセンター中央病院のデータを用いて丸山らの開発した胃がんのリンパ節転移を予測するプログラムを用いて、がんが理論的にリンパ節内に遺残する可能性を計算し、遺残の可能性が5%以上あるかないかで予後が大き

表 1

		INT0116 (治療群)	JCOG9206-2
患者数		281	268
腫瘍の局在	L	53%	31%
	M	24%	32%
	U	21%	28%
	多発	2%	
組織型	全体		9%
	Diffuse	92	162
組織型	Intestinal	135	93
	pT ステージ		
	pT1	14	5
	pT2	75	87
	pT3	174	165
	pT4	18	11
% pT3/4		68%	65%
% pN +		85%	72%
郭清度	D0	54%	0%
	D1	36%	0.4%
	D2	10%	99%
補助療法		5FU + Leu + Rad	5FU + CDDP + UFT 手術単独
5年生存率		42%	61%

く変わる事を発見している<sup>6)</sup>。この数値は Maruyama Index と呼ばれ、多変量解析でも重要な独立した予後因子であることが証明されている。さらに、この Index が数字と予後が逆相関する lineal な予後因子であることが、D1とD2を比較した Dutch Study のデータを用いて検証されている<sup>7)</sup>。

表1はこの試験の治療群の患者と日本臨床腫瘍グループ (JCOG) の胃がん外科グループが行った JCOG9206-2 という臨床試験の患者背景が酷似していることを示している。同じ患者である以上、治療成績の差は治療による差であり、D2手術の治療成績は縮小手術に放射線化学療法を加えたものより遙かに勝っていることがわかる。したがって、D1+術後補助放射線化学療法がD2単独あるいはD2+補助化学療法に勝るかどうかは、まだ分かっていない。また、D2郭清症例に術後補助化学療法ではなく術後補助放射線化学療法を行うことのメリットも不明である。

### 3. 欧州のエビデンス：術前（+術後）補助化学療法

Cunningham らは術前及び術後各3コースの3剤併用の抗がん剤治療（エピルビシン，シスプラチン，5FU）の効果を手術単独を対照とする無作為化比較試験で評価した<sup>8)</sup>。その結果、全生存期間、無増悪生存期間とも試験治療群が有意に上回った。全生存期間では5年生存率が治療群で36.3%、対照群で23.0%であり、ハザード比は0.75（95%CI；0.60～0.93； $p=0.009$ ）であった（図3A）。無増悪生存期間では、ハザード比0.66（95%CI；0.53～0.81； $p<0.001$ ）とこちらも有意差であった（図3B）。ただし、この試験にはいくつかの問題点がある。まず、100施設が参加した試験であるにもかかわらず手術の質に関するコントロールはされていない。その結果48（治癒切除中の58%）%の患者だけがD2手術を受けていた。2点目は、14%以上の症例は食道の腺癌であり、異なる手術を要する異なる疾患と考えられること。次の問題は、手術単独に割り付けられた253名中9名の患者は手術を

図3 MAGIC 試験における無増悪生存曲線 (A) と全生存曲線 (B) (Cunningham et al. 文献8より引用)

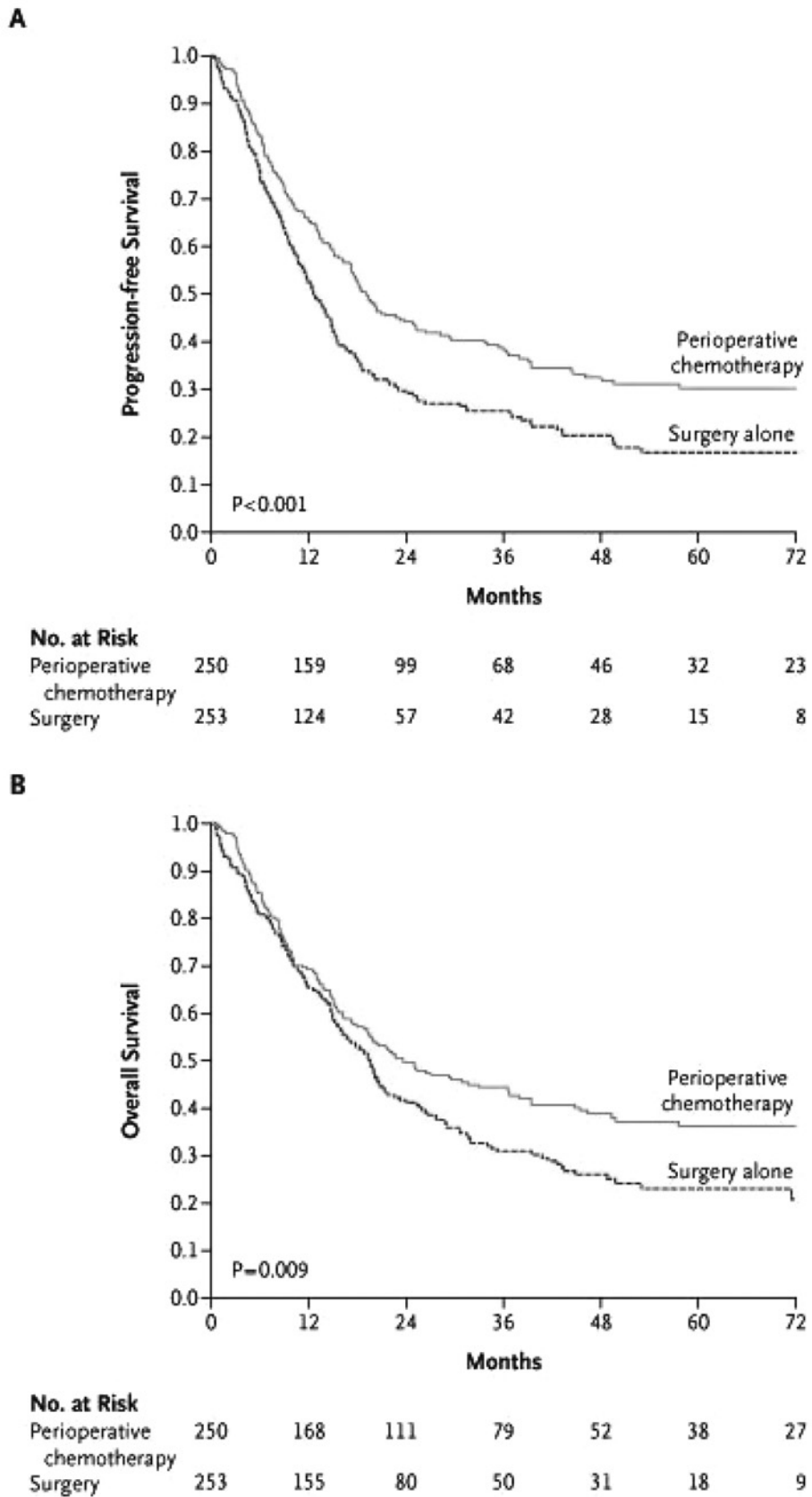


表 2

		JCOG9206-2	MAGIC	
No. of Pts		268	253 (Surgery alone)	非治癒 70 例を含む
pT stage	T1	5	16	
	T2	87	55	
	T3	165	106	
	T4	18	16	非治癒 27 例を含む
% T3 + 4	65%	63%		
% Node positive	72%	73%		
Tumor size (median)	6.0cm	5.0cm		
Surgery	D0	0%	0%	
	D1	1%	25% (治癒切除例中 30%)	
	D2	99%	48% (治癒切除例中 58%)	
Adjuvant	5FU + CDDP + UFT = surgery alone		none	
5YS	61%	23% (非治癒例補正して 32%)		

全く受けていないことである。適格性規準がしっかりしており、正しいインフォームド・コンセントが取得されていれば通常はこの様なことは起こらない。さらに、切除を受けた症例の198名で5名については病理学的 T ステージが不明、42名については病理学的 N ステージが不明であり、最近わが国で行われる臨床試験ではあり得ない質の低いデータ管理と言える。最後に、これらの総ての効果と思われるが、手術単独群の治療成績は目を覆うばかりのひどさで、表2のように JCOG 試験よりむしろステージの若い症例であるにもかかわらず、その5年生存率には30%もの差がある。

しかし、欧州ではこの試験結果をエビデンスとして評価し、術前術後化学療法を標準的な治療選択とする国が増えている。しかし、本試験で手術を受けた患者の中で術後化学療法を完了できた患者は50%弱であったことより、術前化学療法だけでよいのではないかという見方をするものもある。

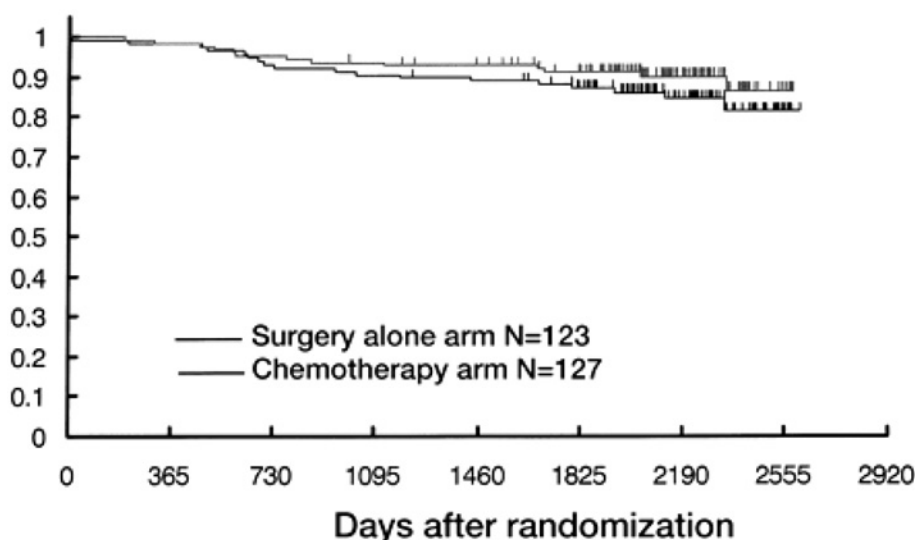
#### 4. 日本のエビデンス：術後補助化学療法

わが国では、1980年代後半より原点に戻って手術単独を対照群とする無作為化比較試験が復活した。その先鞭を成したのが JCOG であるが、残念ながら JCOG8801, JCOG9206-1, JCOG9206-2の

3つの無作為化比較試験では、いずれも有意差を得ることができなかった。JCOG8801の結果から早期胃癌では、リンパ節転移があろうとも補助化学療法を行う対象から外す方がよいことが示唆された。JCOG9206-1では生存曲線が綺麗に別れるものの(図4)、5年生存率の差は5%で、症例数が少ないこともあり有意差ではなかった<sup>9)</sup>。

既に述べたように、1990年頃には、エビデンスが不十分であるにもかかわらず、UFT が汎用されており、政府主導で UFT の適応の見直し作業が開始された。pT2, pN1/2症例を対象に手術単独を対照として500症例集積予定で試験 (N-SAS-GC) を開始した。しかし、登録が進まず、結局190例の登録時点で登録を打ち切った。その後経過観察を行っていたが、2回目の中間解析で有意差が出て、結果が公表された。その後プロトコルの規定年限まで追跡された最終解析データが論文発表されている<sup>10)</sup>。それによると治療群の5年生存率は86%で、対照群の73%を有意に上回った ( $p=0.017$ , ハザード比=0.48; 95%CI, 0.26~0.89)。治療群の5年無再発生存率は86%, 対照群は68%で、こちらも統計学的な有意差であった ( $p=0.005$ )。しかし、症例の3/4は pT2pN1であり、この対照群の無再発生存期間はかなり不良と思われ、実際に紹介した同じ1990年代に行われた JCOG9206-1 では手術単独群の無再発生存率が80%であり、

図4 JCOG9206-1における全生存曲線 (Nashimoto et al. 文献9より引用)



12%も N-SAS-GC の結果より上回っている。JCOG 試験では、この群には n1/2のみならず n3/4 症例も含まれている。この結果を見ると、治療群の成績がたまたま不良であったために、有意差となった可能性も十分考えられる。症例数の少なさも考慮すると、追試が必須の試験といえる。しかし、追試を計画中に、次に述べる S-1 単独療法の補助化学療法としての効果を評価する試験 (ACTS-GC) の結果が有意であることが判明し、追試の実施には至っていない。

ACTS-GC 試験では、D2 郭清により治癒切除された総合ステージ II から IIIB までの患者に対しての S-1 単独療法の有用性を、手術単独をコントロールとして検証した。3年2カ月の間に1059例の患者が登録され、1回目の中間解析にて、試験治療の有効性が確認され、その半年後に最終解析を行って、その結果が公表された<sup>11)</sup>。主たる解析対象である全生存期間では、治療群の3年生存率は80%で手術単独の70%より有意に良好であった ( $p=0.003$ ) (図5)。ハザード比は0.68で95%信頼限界は0.52から0.87であった。3年無再発生存率は、治療群72%、対照群60%で、これも有意に治療群が勝っていた ( $p<0.001$ , ハザード比0.62)。ステージ別のサブグループ解析では、ステージ II で8%、IIIA で15%、IIIB で7%といずれも治療群が勝っ

ていた。このほかどのサブグループでも治療群が勝り、この試験の対象患者のすべてに結論を当てはめることが妥当であることがわかる。また、再発形式では、リンパ節再発と腹膜播種再発を有意に抑えていることがわかった。本試験は、3年という短期間に1000例以上を集積し、全例 D2 手術を受けた症例で大きな差を持って術後補助化学療法の有用性が証明された世界初の試験であり、我が国のがん医療における金字塔である。この結果を受けて、日本胃癌学会ではガイドラインの修正を公表し、ステージ II~III の胃癌の治癒切除後は S-1 による補助化学療法の1年間の実施を推奨している<sup>12)</sup>。

## 5. 海外のエビデンスをどう考えるか

INT0116 試験については、すでに述べたように、リンパ節郭清を補う意味で放射線治療を併用するというコンセプトの補助療法であり、D2 手術を受けた患者における有用性は未知数であるが、理論的には D2 を受けた患者では化学療法だけで十分と言うことになる。過去の治療成績では、放射線を加えた場合に、格段に優れるという報告はない。Kim らによる D2 後の放射線化学療法に関する唯一の論文では、自施設の後ろ向きの解析で、D2 単独群に比較して D2+ 補助放射線化学療法群の



図5 ACTS-GC 試験における全生存曲線 (A) と無再発生存曲線 (B) (Sakuramoto et al. 文献 11 より引用)



成績が有意に勝っている<sup>13)</sup>。しかし、その論文でのステージ別にみた治療成績は ACTS-GC におけるステージ別の治療成績以下であり、放射線を加えることでそれほど容易に治療成績が改善するとは考えにくい。現在同施設で D2 手術を受けた患者を対象として、手術単独と術後放射線化学療法を

比較する無作為化比較試験が進行中であり、この臨床試験の結果を見て、我が国で真剣に取り組むべきかどうかを考えればよいと思われる。

MAGIC 試験は手術単独に対しては有意差を持って良好な成績を示したが、生存率のデータそのものは決して良好な成績ではないこと、術前治

療が術後だけの治療より優れているとは言えないことから、S-1単剤による術後補助化学療法が標準となった我が国で、術前化学療法を標準と考えることは難しい。理論的には、術前化学療法は術後補助化学療法に比べて手術の影響を受けないため同じ化学療法でも耐用性が高く、手術合併症で化学療法を受け損ねる患者がないことと相まって、コンプライアンスが高い。また、2～3コース程度の化学療法では高率のCRは望めないが、主病巣や転移リンパ節で化学療法の有効性を評価できること、微小転移の治療スタートが早くなること、腫瘍の縮小により治癒切除率が高くなること、などメリットがある反面、抗がん剤による術後合併症や術死の増加が起りうること、腫瘍量が最大であること、ステージングの精度が低く本来対象とすべきでない患者が混在すること、治療期間が長くなること、治療経費がかさむこと、無効例では切除を遅らす以外の何ものでもないこと、などのデメリットもある。症例が多い我が国で広いステージを対象に一律に行うのは医療資源的にも困難である。S-1による術後補助化学療法が標準となった今日、それを十分に上回る成果が出るまでは、再発率がことさら高くS-1単独治療では十分な効果が得られないような症例を対象に臨床試験を組み、術前化学療法の効果と安全性を評価していくべきであろう。JCOGでは、腹腔動脈周囲に大きなリンパ節転移が複数個存在するような症例、術前CT検査で大動脈周囲にリンパ節転移が明らかかな症例を高度リンパ節転移例と定義し、術前化学療法の臨床試験を複数実施している<sup>14)15)</sup>。また、予後のきわめて不良なスキルス胃がんや8cm以上の3型胃がんを対象としたRCTも実施中である。当面はこのような症例で術前治療の効果をみて、良好な結果が得られた場合には、一般的なステージIII症例でのRCTを計画すればよいと思われる。

## 終わりに

S-1単剤による比較的安全で、外来で実施可能な補助化学療法が確立されたことにより、今後の胃

がん治療の成績はさらに上昇していくと思われる。しかし、S-1も高頻度にGrade2の血液毒性は見られる治療であり、きめ細かく検査を行いながら実施することが必須である。また、確立された治療法をエビデンス無く適当に変更して実施することは現に慎むべきである。4週投与2週休薬を1コースとして1年間の投与がエビデンスである。2週投与1週休薬あるいは5日投与2日休薬など明確なエビデンスのない治療への根拠のない変更は厳に慎んでいただきたい。全投与期間の適当な短縮もするべきでなく、有害事象やPSの変化などにより、初めて適切な変更を考慮すべきであることを肝に銘じていただきたい。日本消化器外科学会の専門医が消化器癌外科治療認定医となったことで、今消化器外科学会はマスコミや患者団体から厳しいマークをされている。このような状況で信頼を失うような治療を絶対にしないようお願いしたいところである。

## 文 献

- 1) Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AMG, Ohyama S, Sasako M, van de Velde CJH. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer : meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1441—1447.
- 2) Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer : a meta-analysis of published randomized trials. *Ann Oncology* 2000 ; 11 : 837—843.
- 3) Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-asian patients : revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Euro J Cancer* 1999 ; 35 : 1059—1064.
- 4) Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared



- with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 725—730.
- 5) Macdonald JS, Smalley S, Benedetti J, Estes N, Haller D, Ajani JA, et al. Presented at the 2004 Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, Ca, January 22—24, 2004. Abstract
  - 6) Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti JB, Fitzsimmons T. Surgical treatment variation in a prospective randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer : the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol* 2002 ; 9 : 278—286.
  - 7) Peeters KCMJ, Hundahl SA, Kranenbarg EK, Hartrink H, van de Velde CJH. Low Maruyama index surgery for gastric cancer : blinded reanalysis of the Dutch D1-D2 trial. *World J Surg* 2005 ; 29 : 1576—1584.
  - 8) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, van de Velde CJH, Nicoleson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 11—20.
  - 9) Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, Kitamura M, Kinoshita T, Yamamura Y, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with Mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine Arabinoside followed by oral Fluorouracil in serosa-negative gastric cancer : Japan Clinical Oncology Group 9206-1. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2282—2287.
  - 10) Nakajima T, Kinoshita T, Nashimoto A, Sairenji M, Yamaguchi T, Sakamoto J, et al. Randomized controlled study of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2007 ; 94 : 1468—1476.
  - 11) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1810—1820.
  - 12) 日本胃癌学会ホームページ : <http://www.jgca.jp/guideline/index.html>
  - 13) Kim SK, Lim DH, Lee JY, Kang WK, Macdonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant post-operative chemoradiotherapy in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Rad Oncol* 2005 ; 63 : 1279—1285.
  - 14) Tsuburaya A, Sasako M, Furukawa H, Fukushima N, Fujitani T, Tanemura H, et al. Preoperative adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for gastric cancer with extensive lymph node metastasis : A multicenter phase II study by Japan Clinical Oncology Group (JCOG0001). 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium : Multidisciplinary Approaches to Gastrointestinal Malignancies and Premalignancies (Abstract). Hollywood Florida, U.S. A, 2005. 1
  - 15) Iwasaki Y, Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sato A, Tsujinaka T, Fukushima N, Nashimoto A, Arai K, Kinoshita T. Phase II study of preoperative S-1 and cisplatin in patients with clinically respectable type 4 and large type 3 gastric cancer : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0210). 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium : Multidisciplinary Approaches to the Prevention, Diagnosis, and Therapy of GI Cancers (Abstract). San Francisco, U.S.A., 2006. 1.