



## 腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌における S-1+Paclitaxel 併用療法の Feasibility 試験 (OGSG0401)

木村 豊<sup>\*1,2</sup> 町田 浩久<sup>\*1,3</sup> 藤谷 和正<sup>\*1,4</sup> 山本 守敏<sup>\*1,5</sup> 富永 和作<sup>\*1,3</sup>  
 矢野 浩司<sup>\*1,2</sup> 下川 敏雄<sup>\*1,6</sup> 瀧内比呂也<sup>\*1,7</sup> 辻仲 利政<sup>\*1,4</sup> 古河 洋<sup>\*1,8</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(1): 151-155, January, 2010]

Combination of S-1 and Paclitaxel for Advanced/Recurrent Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis, Feasibility Study (OGSG0401): Yutaka Kimura<sup>\*1,2</sup>, Hirohisa Machida<sup>\*1,3</sup>, Kazumasa Fujitani<sup>\*1,4</sup>, Moritoshi Yamamoto<sup>\*1,5</sup>, Kazunari Tominaga<sup>\*1,3</sup>, Hiroshi Yano<sup>\*1,2</sup>, Toshio Shimokawa<sup>\*1,6</sup>, Hiroya Takiuchi<sup>\*1,7</sup>, Toshimasa Tsujinaka<sup>\*1,4</sup> and Hiroshi Furukawa<sup>\*1,8</sup> (<sup>\*1</sup>Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group (OGSG), <sup>\*2</sup>Dept. of Surgery, NTT West Osaka Hospital, <sup>\*3</sup>Dept. of Gastroenterology, Osaka City University Graduate School of Medicine, <sup>\*4</sup>Dept. of Surgical Oncology, National Osaka Medical Center, <sup>\*5</sup>Dept. of Internal Medicine, NTT West Osaka Hospital, <sup>\*6</sup>Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamaguchi, <sup>\*7</sup>Cancer Chemotherapy Center, Osaka Medical College, <sup>\*8</sup>Dept. of Surgery, Sakai-Municipal Hospital)

### Summary

Background: The standard therapy for gastric cancer with peritoneal metastasis has remained unclear. Purpose: This prospective feasibility study was aimed to investigate the efficacy and safety of S-1 plus paclitaxel for advanced/recurrent gastric cancer patients with peritoneal metastasis able to take oral feeding. Patients and methods: Seven patients were enrolled in this study. Paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> was administered on days 1 and 8. S-1 was administered orally at 40 mg/m<sup>2</sup> bid for 14 consecutive days, followed by a 1-week rest. Overall survival, the response rate and safety were examined for efficacy and tolerability. Results: The median survival time was 310 days. The response rate in five patients was 80.0%. Grade 3 toxicity was observed in two patients. Combination chemotherapy of weekly paclitaxel and S-1 demonstrated efficacy and tolerable toxicity. This regimen will be one of the initial treatment options for unresectable or metastatic gastric cancer with peritoneal metastasis. Key words: Peritoneal metastasis from gastric cancer, S-1, Paclitaxel (Received Mar. 19, 2009/Accepted Jun. 18, 2009)

**要旨** 臓器転移を有する症例と比べて、予後が不良である腹膜転移を有する進行胃癌に対する標準治療は明らかでない。経口摂取が可能な腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌患者を対象に S-1+paclitaxel (PTX) 併用療法の有効性及び安全性を検討することを目的として feasibility 試験を行った。対象と方法: 対象は経口摂取が可能な腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌患者 7 例。投与方法は、S-1 80 mg/m<sup>2</sup> を 2 週投与 1 週休薬とし、PTX 50 mg/m<sup>2</sup> を day 1, 8 に投与し、3 週を 1 コースとした。全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS)、腫瘍縮小効果 (RECIST 評価、腹水評価)、経口摂取可能期間、安全性 (有害事象発現率とその重症度) を評価項目として、本療法の有用性と認容性を検討した。結果: 登録症例の年齢の中央値は 64 歳 (50~75 歳)、男性 5 例、女性 2 例、投与コースの中央値は 7 コース (5~20 コース) であった。OS は 310 日、PFS は 152 日、測定可能病変を有する 5 例での RECIST 評価による抗腫瘍効果は CR 1 例、PR 3 例、SD 1 例、腹水は著効 2 例、有効 3 例、無効 3 例、経口摂取期間の中央値は 161 日であった。grade 3 の有害事象を 2 例に認めた。結語: S-1+PTX 併用療法は、安全に施行可能で腹水に対して有効であり、経口摂取が可能な腹膜転移を伴う進行・再発胃癌に対するレジメンの候補の一つになり得ると思われた。

\*1 大阪消化管がん化学療法研究会 (OGSG)

\*2 NTT 西日本大阪病院・外科

\*3 大阪市立大学・消化器内科

\*4 国立病院機構大阪医療センター・外科

\*5 NTT 西日本大阪病院・内科

\*6 山梨大学大学院・医学工学総合研究部

\*7 大阪医科大学化学療法センター

\*8 市立堺病院・外科

## はじめに

胃癌の腹膜播種は再発形式のなかでも最も多く、その治療は困難を極め予後不良である<sup>1)</sup>。このような腹膜転移を有する進行胃癌に対して、これまで5-FU単剤やMTX+5-FU療法による治療が行われてきたが、いまだに標準治療は確立されていない<sup>2,3)</sup>。

5-FUのプロドラッグであるS-1は、進行・再発胃癌に対して後期臨床第Ⅱ相試験で奏効率44.6%と高い奏効率を示し<sup>4)</sup>、第Ⅲ相臨床試験(JCOG9912)において5-FUに対して非劣性が示された<sup>5)</sup>。S-1は内服薬ではあるが、5-FUが腹水中へ良好に移行することが報告され、実地臨床において腹膜転移症例に対する有効性が報告されている<sup>6,7)</sup>。また、第Ⅲ相臨床試験(SPIRITS)の結果、S-1+CDDP併用療法は腹膜転移症例が含まれる測定可能病変のない対象にも有用であると報告された<sup>1)</sup>。

微小管蛋白重合の促進によって細胞分裂を阻害するpaclitaxel (PTX)は、静脈内投与でも腹水への移行が良好なことからweekly PTX療法として腹膜転移胃癌症例に汎用され、腹水が消失したとの報告も散見される<sup>8)</sup>。

そこでわれわれは、腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌に対して有望なS-1およびPTX両薬剤を用い、高度進行・再発胃癌を対象にS-1+PTX併用療法の有効性および安全性を検討することを目的としてfeasibility試験を行った。

Table 1 Patients characteristic and treatment course

Patients characteristic	(n=7)
Sex: male/female	5/2
Age (median)	64 (50-75)
Performance status (ECOG): 0/1	6/1
Histology: tub/por/sig	0/4/3
Metastatic site: N/H/P (ascites)	3/1/7 (7)
Disease status: primary/recurrent	7/0
Pretreatment: Yes/No	0/7
Treatment course (median)	7 (5-20)

## I. 対象・方法

腹膜転移または癌性腹水を有する高度進行・再発胃癌症例を対象とし、症例の選択基準は、①組織学的に胃癌であることが確認されている。②腹膜転移または癌性腹水を有する高度進行・再発胃癌症例(腹膜転移以外の臓器転移の有無は問わない): (1)画像診断(注腸/小腸造影またはCT検査)で腹膜転移または癌性腹水が認められた切除不能胃癌(臨床所見で腹膜転移・癌性腹水を認めないcP0の単開腹術または腹腔鏡検査症例を除く)、(2)組織診、細胞診または画像診断で腹膜転移または癌性腹水が認められた再発胃癌(吻合術、その他の姑息的手術に終わった症例を含む)。③測定可能病変の有無は問わない。④経口摂取が可能。⑤前治療として化学療法や放射線療法の既往がない(ただし、S-1およびPTX以外の抗癌剤による術前化学療法または術後補助化学療法後の再発症例で前治療終了後3週間以上経過している場合は適格)。⑥年齢が20歳以上、75歳以下。⑦文書にて同意が得られている。⑧投与開始日より9週間以上の生存が期待される。⑨活動性と臓器機能が保たれている: (1) performance status (PS) (ECOG分類) 0~2, (2) 十分な骨髄、肝、腎機能を有するとした。なお、②の画像による腹膜転移・癌性腹水の診断基準は、注腸/小腸造影で明らかな癌性腸管狭窄または腸管壁の変形所見を有すること、またはCTで明らかな腹膜腫瘍または腹水の存在が確認できることとした。

投与スケジュールは、S-1 80 mg/m<sup>2</sup>を2週投与1週休薬とし、PTX 50 mg/m<sup>2</sup>をday 1, 8に投与し、3週を1コースとした。評価項目を全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)、腫瘍縮小効果(RECIST評価、胃癌取扱い規約第13版による癌性腹水に対する効果判定)、経口摂取可能期間、安全性(有害事象発現率とその重症度)とした。2004年4月から登録を開始し、2007年12月で終了した。

Table 2 Registered patients

No.	Age/sex	PS	Histology	Course	Metastatic site*	RECIST	Evaluation of ascites	Outcome (comment)
1	75/M	1	por	7	N/P	PR	Effect	Death
2	69/M	0	sig	6	P	—	Effect	Death
3	64/M	0	sig	5	N/P	PR	Good effect	Death
4	50/M	0	por	8	P	SD	No effect	Death
5	59/F	0	sig	20	H/P	CR	Good effect	Alive (gastrectomy)
6	53/F	0	por	6	P	—	No effect	Death
7	67/M	0	por	7	N/P	PR	Effect	Death

\*N: Lymph node, P: Peritoneum, H: Liver

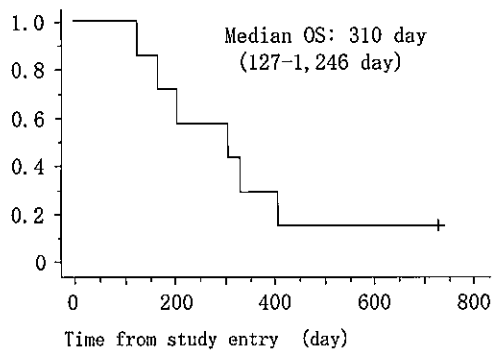


Fig. 1 Overall survival (OS)

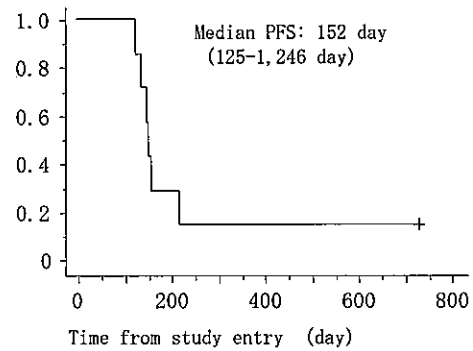


Fig. 2 Progression-free survival (PFS)

Table 3 Adverse events

Toxicity (n=7)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	≥Grade 3 (%)
<b>Hematologic</b>				
Leukopenia	1	4	1	1 (14.3)
Neutropenia	1	2	1	1 (14.3)
Anemia	4	1	0	0
Thrombopenia	0	0	0	0
<b>Nonhematologic</b>				
Anorexia	2	3	0	0
Nausea/vomiting	1	2	0	0
Diarrhea	1	1	0	0
Fatigue	1	0	0	0
Hepatic dysfunction	1	1	1	1 (14.3)
Acomia	3	1	0	0
Peripheral neuropathy	1	0	0	0
Dysgeusia	0	1	0	0

## II. 結 果

登録された症例は7例で、年齢(中央値)は64歳(50~75歳)、男性5例、女性2例。投与コースの中央値は7コース(5~20コース)であった(Table 1)。登録症例の一覧をTable 2に示す。OSは310日(127~1,246日)(Fig. 1)、PFSは152日(125~1,246日)(Fig. 2)であった。測定可能病変を有するのは5例で、RECIST評価による抗腫瘍効果はCR 1例、PR 3例、SD 1例で、腹水は著効2例、有効3例、無効3例であった。経口摂取期間の中央値は161日(97~1,246日)であった。grade 3の有害事象は白血球・好中球減少1例、肝機能障害1例であった(Table 3)。

本療法に奏効した1例を提示する。症例は56歳、女性。胃体部の3型進行胃癌(T3N1H1P1M0cStage IV, 組織型:印環状細胞癌)(Fig. 3, 4, 5)に対して、本療法を重篤な有害事象なく20コース施行した。本療法に奏効(腹水:著効, 肝転移巣:CR)したため(Fig. 3, 4, 5)、治療開始1年4か月後に胃全摘、脾摘、胆摘、D2リンパ節郭清を行った。総合所見は、T2N0H0P0CY0M0

fStage IB, 組織学的効果はGrade 2で、術後2年9か月経過して無再発生存中である。

## III. 考 察

手術不能・再発胃癌の初回治療例に対する第Ⅲ相臨床試験の結果、わが国においてはS-1+CDDP併用療法が標準治療となったが<sup>8)</sup>、S-1+PTXの併用療法の有効性についても諸家により報告されている<sup>9-11)</sup>。大阪消化器がん化学療法研究会(OGSG)では、切除不能・再発胃癌に対するS-1+PTX併用療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験を行い、grade 3以上の有害事象の発生割合も低く、奏効率は48.3%、生存期間は13.9か月、腹膜転移を来しやすい未分化型においても55.6%と高い奏効率を示すことを報告してきた<sup>9)</sup>。については、同レジメンの腹膜転移を伴う進行・再発胃癌に対する有用性、安全性を検討する目的でfeasibility試験を行った。

測定可能病変を有しない腹膜転移症例も対象となるS-1 vs S-1+CDDP (SPIRITS), S-1 vs S-1+CPT-11 (GC0301/TOP-002), S-1 vs S-1+docetaxel (JACCRO GC03)の三つの第Ⅲ相試験が本臨床試験期間に並行し

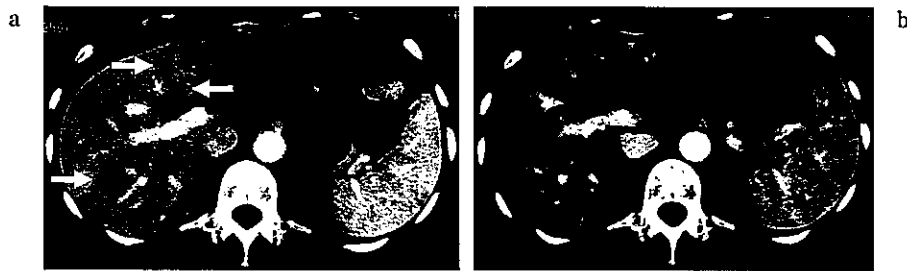


Fig. 3

a: Contrast-enhanced abdominal CT showed liver masses (arrows) on admission.  
b: Abdominal CT at the end of 10 courses revealed the disappearance of liver masses.

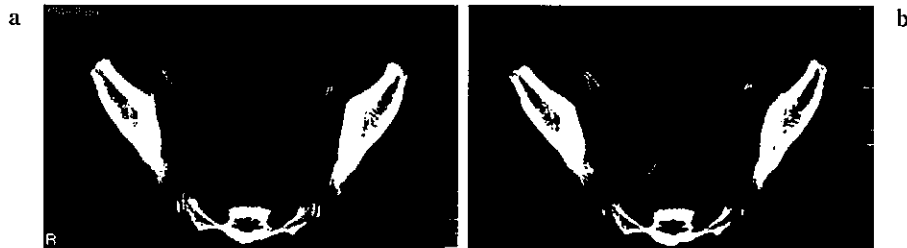


Fig. 4

At pelvic CT, ascites on admission (a) disappeared at the end of 10 courses (b).

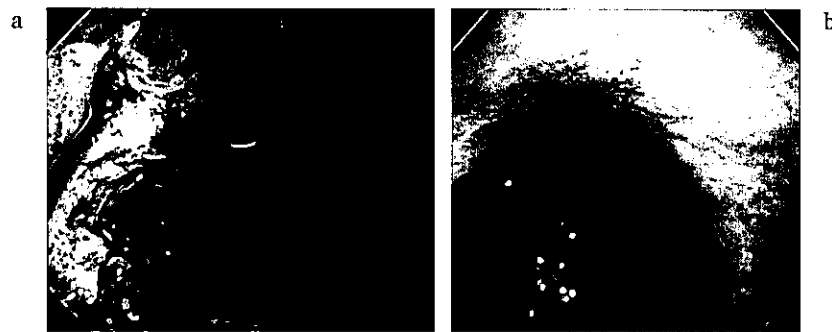


Fig. 5

a: Endoscopic examination revealed Type 3 tumor.  
b: The tumor reduced at the end of 10 courses.

て実施され対象が重なっていたため、わずか7例の症例登録ではあった。しかし、S-1+PTX 併用療法は重篤な有害事象も少なく安全に施行でき、全生存期間は310日、腹水減少（消失）率は71（29）%と良好な結果であったことから、経口摂取が可能な腹膜転移を伴う高度進行・再発胃癌に対する有望なレジメンの一つになり得ると考えられた。

#### 文 献

- 1) Yagi Y, Seshimo A and Kameoka S: Prognostic factor in stage IV gastric cancer: univariate and multivariate analyses. *Gastric Cancer* 3(2): 71-80, 2000.
- 2) 布施 望, 大津 敦: 腹膜播種に対する治療戦略. *日本臨牀* 66(増刊5): 591-595, 2008.
- 3) Yamao T, Shimada Y, Shirao K, *et al*: Phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy against peritoneally disseminated gastric cancer with malignant ascites: a report from the Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG 9603 trial. *Jpn J Clin Oncol* 34(6): 316-322, 2004.
- 4) Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, *et al*: Late phase II study of novel oral fluorouracil anticancer drug S-1 (1M tegafur-0.4M gimestat-1M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 34(11): 1715-1720, 1998.
- 5) Boku N, Yamamoto S, Shirao K, *et al*: Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). *J Clin Oncol* 25 (Suppl 18), 2007: LBA4513.
- 6) 稲葉行男, 渡部修一, 大江信哉・他: 腹膜播種を伴う高度進行および再発胃癌における TS-1 の有用性. *癌と化学療法* 29(2): 239-244, 2002.
- 7) 飯塚亮二, 高橋 滋, 柿原直樹・他: 癌性腹水症例における TS-1 経口投与時の腹水移行について. *癌と化学療法* 29(7): 1251-1253, 2002.

- 8) Koizumi W, Narahara H, Hara T, *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* 9(3): 215-221, 2008.
  - 9) Hironaka S, Zenda S, Boku N, *et al*: Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* 9(1): 14-18, 2006.
  - 10) Narahara H, Fujitani K, Takiuchi H, *et al*: Phase II study of a combination of S-1 and paclitaxel in patients with unresectable or metastatic gastric cancer. *Oncology* 74(1-2): 37-41, 2008.
  - 11) Mochiki E, Ohno T, Kamiyama Y, *et al*: Phase I/II study of S-1 combined with paclitaxel in patients with unresectable and/or recurrent advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 95(12): 1642-1647, 2006.
  - 12) Nakajo A, Hokita S, Ishigami S, *et al*: A multicenter phase II study of biweekly paclitaxel and S-1 combination chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 62(6): 1103-1109, 2008.
-