

高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する術前カペシタビン＋シスプラチン療法第Ⅱ相臨床試験（OGSG1401）

竹野 淳^{*1} 木村 豊^{*2} 杉本 直俊^{*3} 平尾 素宏^{*4} 秋吉 宏平^{*5}
村上 剛平^{*1} 坂井 大介^{*6} 下川 敏雄^{*7} 黒川 幸典^{*8} 佐藤 太郎^{*6}

[*Jpn J Cancer Chemother* 47(3):481-483, March, 2020]

A Phase II Study of Systemic Chemotherapy with Capecitabine and Cisplatin Followed by Surgery for Advanced Gastric Cancer with Extensive Lymph Node Metastasis (OGSG1401): Atsushi Takeno^{*1}, Yutaka Kimura^{*2}, Naotoshi Sugimoto^{*3}, Motohiro Hirao^{*4}, Kohei Akiyoshi^{*5}, Kohei Murakami^{*1}, Daisuke Sakai^{*6}, Toshio Shimokawa^{*7}, Yukinori Kurokawa^{*8} and Taro Sato^{*6} (^{*1}Dept. of Gastrointestinal Surgery, Kansai Rosai Hospital, ^{*2}Dept. of Surgery, Kindai University Faculty of Medicine, ^{*3}Dept. of Medical Oncology, Osaka International Cancer Institute, ^{*4}Dept. of Surgery, National Hospital Organization Osaka National Hospital, ^{*5}Dept. of Medical Oncology, Osaka City General Hospital, ^{*6}Dept. of Frontier Science for Cancer and Chemotherapy, Osaka University Graduate School of Medicine, ^{*7}Clinical Study Support Center, Wakayama Medical University, ^{*8}Dept. of Gastroenterological Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine)

Summary

Background: Gastric cancer with extensive lymph node metastasis (ELM) is commonly considered unresectable and has a poor prognosis. We conducted a phase II study to evaluate the safety and efficacy of capecitabine and cisplatin (XP) as preoperative chemotherapy for gastric cancer with ELM. **Methods:** The patients received 2 21-day cycles of XP therapy (capecitabine at 2,000 mg/m² twice daily for 2 weeks and cisplatin at 80 mg/m² on day 1) followed by gastrectomy with D2 plus para-aortic nodal dissection. After R0 resection, S-1 chemotherapy was administered for 1 year. The primary end point was response rate (RR). The planned sample size was 30. **Results:** Between April 2015 and November 2016, 4 patients were enrolled, but the enrollment was terminated because of poor patient recruitment. The clinical RR was 50%, and R0 resection was achieved in 75% of the patients. The common Grade 3 adverse events during XP therapy were leukocytopenia (25%), anemia (25%), and hyperlipidemia (25%). The common Grade 3 surgical morbidity was abdominal abscess (33%) and pancreatic fistula (33%). The pathological RR was 25%. **Conclusions:** Preoperative XP therapy was feasible, but its efficacy was difficult to evaluate because of the small sample size. **Key words:** Extensive lymph node metastasis, Systemic chemotherapy, Advanced gastric cancer (Received Jul. 1, 2019/Accepted Aug. 6, 2019)

要旨 はじめに: 高度リンパ節転移を伴う進行胃癌は根治切除したとしても予後不良である。高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する術前カペシタビン＋シスプラチン (CDDP) 療法の有効性と安全性を評価する臨床試験を計画した。対象と方法: 大動脈周囲の16a2/16b1あるいはbulky N2リンパ節のいずれか、あるいは両方を有する胃癌患者を対象として、CDDP 80 mg/m² 1日目、カペシタビン 2,000 mg/m² 14日間連続投与を3週間隔で2サイクル実施した。D2郭清以上の胃切除術とS-1内服1年間の術後補助療法を試験治療とした。主要評価項目は奏効割合とし、予定登録症例は30例であった。結果: 本試験は集積不良のため試験中止となった。4例が登録され、奏効割合、根治切除割合、組織学的奏効割合は50%、75%、25%であった。Grade 3以上の血液毒性・非血液毒性は25%で、治療関連死は認めなかった。周術期の有害事象はGrade 3腹腔内膿瘍、膵液瘻それぞれ1例を認めた。結語: 本試験は中止となったが、登録例は安全に治療できた。有効性の評価は少数例のため困難であった。

*1 関西労災病院・消化器外科

*2 近畿大学医学部・外科学

*3 大阪国際がんセンター・腫瘍内科

*4 大阪医療センター・外科

*5 大阪市立総合医療センター・腫瘍内科

*6 大阪大学大学院医学系研究科・先進癌薬物療法開発学寄附講座

*7 和歌山県立医科大学・臨床研究センター

*8 大阪大学大学院医学系研究科・外科学講座消化器外科学

連絡先: 〒660-8511 兵庫県尼崎市稲葉荘3-1-69 関西労災病院・消化器外科

竹野 淳

はじめに

高度リンパ節転移を伴う病態においては、手術範囲よりも遠位に微小転移を伴うことが多く、何らかの補助療法が必要と考えられる。一方、拡大郭清や浸潤臓器の合併切除による術後合併症のため、術後補助化学療法のコンプライアンスが不良となる。術前治療なしでは根治切除が困難な高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する化学療法として、カペシタビン+シスプラチン (CDDP) (XP) 療法の有効性と安全性を評価する臨床試験を計画した。

I. 対象と方法

CTにて大動脈周囲の16a2/16b1とbulky N2リンパ節(腹腔動脈・総肝動脈・脾動脈・固有肝動脈・上腸間膜静脈前面に、長径1.5 cm以上のリンパ節が2個以上接して存在あるいは単独、もしくは多数個の大小リンパ節が集塊を形成し長径が3.0 cm以上)のいずれか、あるいは両方を有するPS 0~1, 大型3型・4型以外, 20~75歳, 経口摂取可能な未治療の胃癌患者を対象とした。

CDDP 80 mg/m² 1日目, カペシタビン 2,000 mg/m² 14日間連続投与を3週間隔で2サイクル実施する(4サイクルまでの追加を許容)。さらに切除可能と判断した場合に胃切除術(D2郭清以上+ #16転移部位のサンプリングまたは#16a2/b1郭清)を行い, 1年間のS-1内服による術後補助療法を行うことを試験治療とした(Fig. 1)。主要評価項目は奏効割合とし, 副次的評価項目は全生存期間, 根治切除割合, 治療完遂割合, 組織学的奏効割合, 安全性とし, 有害事象はCTCAE v4.0, 術後

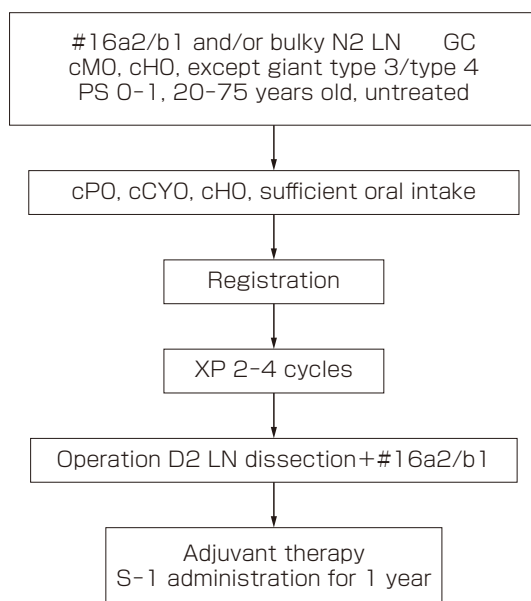


Fig. 1 Study schema

合併症はClavien-Dindo分類で評価した。予定登録症例数は、期待奏効割合65%、閾値奏効割合45%、有意水準0.1、検出力0.8として算出し、30例を予定した。

II. 成績

2015年4月から試験を開始したが、2016年11月までで登録が4例にとどまり、集積不良のため試験中止となった。患者背景因子をTable 1に示す。術前化学療法は2例で完遂し、1例は有害事象、1例は患者申告により中止された。R0/R1切除は3例に行われ、1例は非切除となった。Grade (G) 3以上の血液毒性は好中球数減少、ヘモグロビン低下、高脂血症をそれぞれ1例に認めた。G3以上の非血液毒性は食欲不振が1例のみであった。また、治療関連死 (treatment related death: TRD) は認めなかった。周術期に関する重篤な有害事象はG3腹腔内膿瘍、G3膈液瘻をそれぞれ1例認めた。奏効割合 (PR 2例, NE 2例), 根治切除割合 (R0/R1 3例, 非切除1例), 組織学的奏効割合 (G0 1例, G1a 1例, G2a 1例, NE 1例) は、それぞれ50%, 75%, 25%であった。

III. 考察

高度リンパ節転移を伴う胃癌に対する術前化学療法の目的は化学療法のコンプライアンスの向上, 根治切除割合の向上, 微小転移に対する効果などがあげられる。

JCOG0001では術前イリノテカン, CDDPを用い, 奏効割合54.5%, 根治切除割合65.5%と有効性は示せたものの, TRDが5.5%にみられ, 安全性に問題があった¹⁾。またJCOG0405ではS-1, CDDP (CS) 療法を用いたが, 安全に施行できただけでなく, 奏効割合64.7%, 根治切除割合82.4%と良好な有効性を示せた²⁾ことから, 現時点では術前CS療法が暫定的な標準治療とみなされている。さらにS-1, CDDPに加えてドセタキセル

Table 1 Patients' characteristic

		n=4
Age	Median (years old)	62 (56-71)
Sex	Male/female	2/2
Performance status	0/1	4/0
Location	U/M/L	1/1/2
Gross type	Type 2/Type 3	2/2
Histology	tub2/por1/por2	2/1/1
cT	cT3/cT4a	2/2
cN	cN2/cN3a	2/2
LN metastasis	Bulky N2/#16a2	3/1
cStage	III A/III B/III C/IV	1/1/1/1
Esophageal invasion	Yes/no	0/4
HER status	Negative/not evaluated	3/1

を上乗せしたDCS療法を用いたJCOG1002では安全に施行できたが、奏効割合は57.7%と術前CS療法を上回することはできなかった³⁾。

本試験で使用したXP療法はCS療法と比較して高用量のCDDP (80 mg/m²) を使用でき、国際標準のレジメンと考えられてきた。本邦でも、われわれが以前に報告したOGSG1105試験⁴⁾ではXP療法はCS療法に対する優越性は示せなかったもののほぼ同等の安全性と有効性であり、またXParTS II試験⁵⁾でも同様の成績が報告されている。

本試験が集積不良であった要因には2014年9月から国内でオキサリプラチンが使用できるようになり、hydrationが必要な腎機能低下患者には使用できないCDDPを使用するXP療法が敬遠されたと推測される。

結 語

高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対するXP療法第II相臨床試験は中止となった。登録された4例は安全に治療可能であったが、有効性については試験中止となったため判断は困難である。

文 献

1) Tsuburaya A, Sasako M, Furukawa H, *et al*: Preopera-

tive 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 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium.

- 2) Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, *et al*: Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* **96** (9): 1015-1022, 2009.
- 3) Ito S, Sano T, Mizusawa J, *et al*: A phase II study of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 followed by gastrectomy with D2 plus para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: JCOG1002. *Gastric Cancer* **20** (2): 322-331, 2017.
- 4) Kawakami H, Takeno A, Endo S, *et al*: Randomized, open-label phase II study comparing capecitabine-cisplatin every 3 weeks with S-1-cisplatin every 5 weeks in chemotherapy-naïve patients with HER2-negative advanced gastric cancer: OGSG1105, HERBIS-4A trial. *Oncologist* **23**(12): 1411-e147, 2018.
- 5) Nishikawa K, Tsuburaya A, Yoshikawa T, *et al*: A randomized phase II trial of capecitabine plus cisplatin versus S-1 plus cisplatin as a first-line treatment for advanced gastric cancer: Capecitabine plus cisplatin ascertainment versus S-1 plus cisplatin randomized PII trial (XParTS II). *Eur J Cancer* **101**: 220-228, 2018.

本論文の要旨は第41回日本癌局所療法研究会において発表した。