症例報告

二次治療としての weekly paclitaxel 治療後に長期間完全奏効を維持している再発胃癌の１例

井本良敬，神津慶多*，辻本広紀*，平木修一*，矢口義久*，熊野　勲*，
高畑りさ*，堀口寛之*，長谷和生*，上野秀樹*

防医大誌（2019）44（1）：24－28

要旨：【緒言】切除不能進行・再発胃癌に対する治療は化学療法が中心となるが，分子標的薬の導入など化学療法が進歩した現在においても完全奏効（complete response, CR）を得る症例は少ない。今回我々は，腹膜播種，Virchowリンパ節転移を来した再発胃癌に対して二次治療としてのweekly Paclitaxel療法（wPTX）でCRを長期間維持している１例を経験したので報告する。
【症例】60歳代男性。進行胃癌に対して腹腔鏡下幽門側胃切除，D2リンパ節郭清を施行した。病理学的診断はpT3 pN0 cM0 pStage IIA（胃癌取扱い規約14版）であった。術後補助化学療法は施行しなかった。術後６ヶ月の検査において，血清CA72-4値が78 U/mLと上昇し，造影CTでは上部直腸近傍の腹膜の肥厚と右水腎症を認めた。PET-CTにおいても同部位にFDGの異常集積を認めたことから腹膜播種と診断した。原発巣はHER2陰性であったため，一次治療としてS-1（120 mg/body）+ cisplatin（60 mg/m^2）を施行したが，８コース終了後の造影CTでVirchowリンパ節転移を認め，progressive diseaseと判断した。二次治療としてwPTX（80 mg/m^2）を施行し，８コース投与したところ腫瘍マーカーは正常範囲内に低下し，Virchowリンパ節の縮小を認めCRと判断した。有害事象としてGrade 2の末梢神経障害を認めたため，患者の希望により化学療法は中止となった。外来にて経過観察中であるが再発の診断から５年経過した現在，無再発生存している。
【結語】腹膜播種およびVirchowリンパ節転移を来した胃癌に対して，二次治療としてのwPTX療法により長期間CRを維持している症例を経験した。

索引用語：　胃癌　／　weekly paclitaxel　／　二次化学療法　／　腹膜播種　／　Virchowリンパ節転移

緒　　言

胃癌に対する化学療法の進歩とエビデンスの蓄積により，胃癌治療ガイドライン第５版では切除不能進行・再発胃癌に対する二次化学療法として推奨されるweekly paclitaxel（wPTX）+ Ramucirumab（Ram）のほか，条件付き推奨として複数のレジメンが選択肢に挙がるようになった[1)]。しかしながら，切除不能・再発胃癌に対する化学療法で，完全奏効（complete response, CR）を得る症例は今なお少ない。今回我々は，腹膜播種，Virchowリンパ節転移を来した再発胃癌に対して二次治療としてのwPTX療法で５年間のCRを維持している症例を経験したので報告する。

症　　例

患者：65歳男性。

主訴：なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：検診の胃透視検査で異常を指摘さ

防衛医科大学校初任実務研修医
Resident, National Defense Medical College, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan
*防衛医科大学校外科学講座
Department of Surgery, National Defense Medical College, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

平成30年９月14日受付
平成30年10月９日受理

れ，当院を紹介受診した。胃体上部進行癌の診断で腹腔鏡下幽門側胃切除及びD2リンパ節郭清を施行し，合併症なく術後９日で退院した。病理診断はL，post，Type 2，20×20 mm，tub2>tub1，pT3，ly2，v3，pN0，cM0，pStage IIA（胃癌取扱い規約14版）と診断された[2)]。術後補助化学療法は施行せず，外来経過観察を行っていた。術後６か月時の血液学的検査において，血清CA72-4値が78 U/mLと上昇し，造影CTで右側下部尿管の狭窄，右水腎症の所見があり，尿管狭窄部の近傍で上部直腸右側の腹膜に造影効果を伴う肥厚像を認めた。PET-CTでは同部位にFDGの高集積があり（図１），下部消化管内視鏡検査では直腸に明らかな異常所見は認めなかった。以上より，胃癌術後の腹膜播種再発と診断し，右尿管ステントの留置後に化学療法を行う方針とした。Performance Statusは０と良好で，HER2陰性であったことから，化学療法としてS-1（120 mg/body）+ cisplatin（60 mg/m^2）を開始した。有害事象としてCTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0におけるgrade 2の急性腎障害，腸炎，食欲不振を認め，cisplatinの減量を要したが，８コース施行後に腹膜播種巣の縮小を認めた。急性腎障害がさらに悪化したため，レジメンをS-1単剤（80mg/body）に変更し，さらに４コース施行した。この時点（再発から１年３か月）で血清CA72-4値が194 U/mLと上昇した。造影CTでは腹膜播種巣の増大は認めなかったが，新たに左鎖骨上窩リンパ節が短径14 mmに腫大しておりVirchowリンパ節転移と診断し，progressive disease（PD）と判断した（図２）。二次治療としてwPTX（80 mg/m^2）を選択した。７コース施行後（再発から１年11か月）の血清CA72-4値

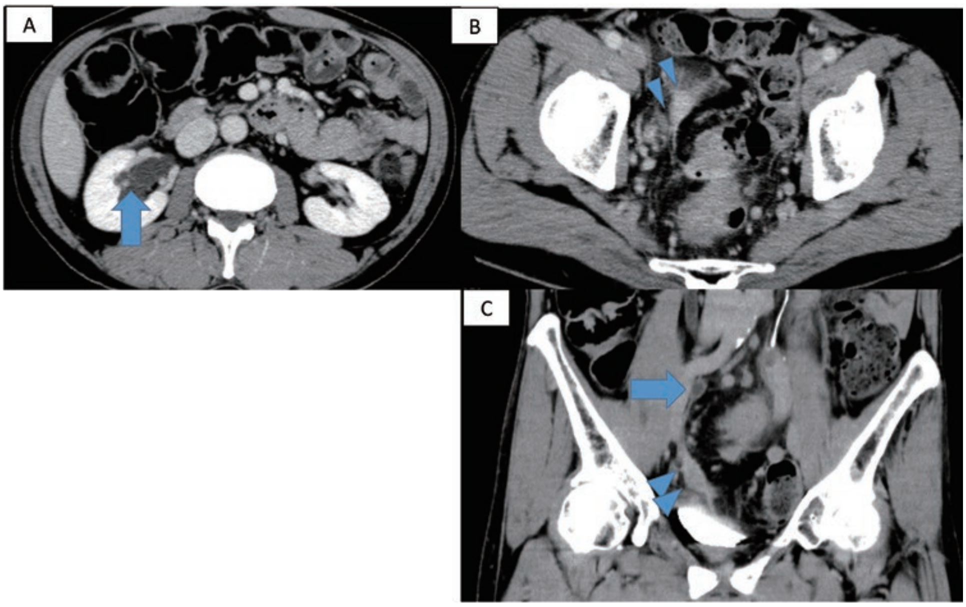

図１．初回再発時の造影 CT。右側下部尿管の狭窄所見および右腎盂拡張（A 矢印 , C 矢印）があり，尿管狭窄部の近傍の腹膜に造影効果を伴う肥厚像（B, C 矢頭）を認めた。

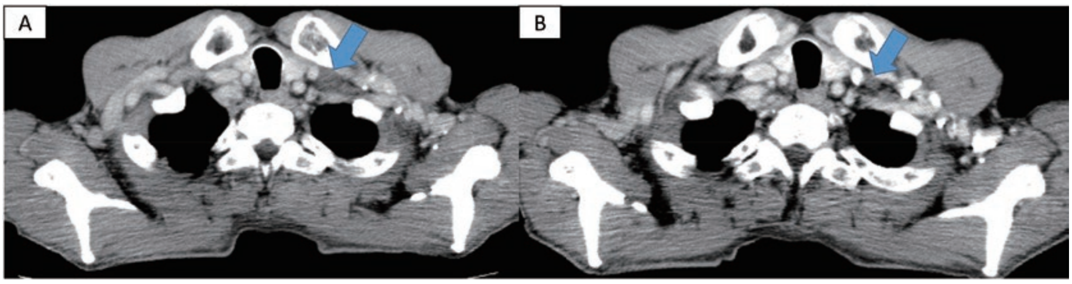

図２．一次化学療法８コース施行後の造影 CT で 14mm 大の Virchow リンパ節腫大を認めた (A) 。二次化学療法として wPTX を７コース施行後の造影 CT で Virchow リンパ節は８mm 大に縮小していた(B)。

は2.3 U/mLと正常範囲内まで低下し，造影CTで左鎖骨上窩リンパ節が短径８mmまで縮小し，腹膜播種巣の増大も認めなかったことからCRと判断した。有害事象としてgrade 2の末梢性感覚ニューロパチーを認めたため，患者の希望により化学療法は８コースで中止しているものの，腹膜播種再発から５年経過した現在も再発なく外来でフォローしている。

考　　察

近年，切除不能・再発胃癌に対する化学療法の進歩がめざましく，複数の第III相臨床試験の結果に基づき標準治療が確立され，治療成績が向上してきた。実際に切除不能・再発胃癌の生存期間中央値（median survival time, MST）に関して，2003年に報告されたJCOG9205において7.3か月[3]であったのに対して，2008年のSPIRITS試験において13か月[4]，2010年のToGA試験において16か月後[5]と，最近の10年でMSTは２倍以上に延長している。

一方，化学療法でCRに至る症例は依然少なく，ToGA試験においては，HER-2陽性胃癌に対してTrastuzumab + Capecitabine + Cisplatin療法を投与された患者のCRの割合は５％に過ぎなかった[5]。さらに二次治療以降での第III相試験であるRAINBOW試験においても，CR率は0.5％とより低率であると報告されている[6]。

本症例の治療の時点では，現在の二次治療としての標準治療薬であるRamは上市されておらず，二次治療としてPTX単剤での治療を開始した。フッ化ピリミジン系薬剤＋プラチナ系薬剤不応の二次治療として，PTXとIrinotecanの有用性を検討する第III相試験（WJOG4007）では，両薬剤とも21ヶ月以上の無再発生存はなく，RAINBOW試験においてもPTX単剤でのCRは335例中１例（0.3％）であった[6,7]。Koderaらは，切除不能・再発胃癌に対してwPTXによる二次治療を施行した44例の検討で，部分奏功は７例（16％）にみられ，７例中６例がリンパ節転移，１例が腹膜播種陽性例であったが，CR例はなく，無再発生存期間（progression-free survival, PFS）の中央値は2.6か月，全生存期間の中央値は7.8か月と報告しており，切除不能・再発胃癌全体でみるとwPTX単剤では治癒は期待できなく延命効果を期待するのが現状であると結論づけている[8]。以上から，二次治療としてPTX単剤投与で長期間CRを維持している本症例は極めて稀であると考えられる。

PTXには他剤との交差耐性が少なく，分化型胃癌と比べて未分化型で奏功率が高いという特性や，他の薬剤と比較して腹膜移行に優れている特性から，胃癌の腹膜播種に対する有効性が高いとされる[9,10]。近年，ナノ粒子アルブミン結合PTX（nab-PTX）が開発され，第III相試験においてweekly nab-PTX療法のwPTX療法への非劣性が証明された[11]。さらに，nab-PTX + Ram併用療法による二次治療の第II相試験では，全奏功率が54.8％，PFSの中央値が7.6か月と良好な結果が得られており，今後もさらなる検討が期待される[12]。

本症例ではS-1 + Cisplatin療法でPDとなり，８ヶ月のwPTX療法により長期間CRを維持しており，極めて稀な症例と考えられた。

利益相反（COI）

論文発表に関連し，開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文　　献

１）日本胃癌学会/編: 胃癌治療ガイドライン．医師用第５版．金原出版，東京，2018, pp.25-31.
２）日本胃癌学会/編: 胃癌取扱い規約．第14版．金原出版，東京，2014.
３）Ohtsu, A., Shimada, Y., Shirao, K., Boku, N., Hyodo, I., Saito, H., Yamamichi, N., Miyata, Y., Ikeda, N., Yamamoto, S., Fukuda, H. and Yoshida, S.: Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J. Clin. Oncol.* **21**: 54-59, 2003.
４）Koizumi, W., Narahara, H., Hara, T., Takenaga, A., Akiya T., Takagi, M., Miyashita, K., Nishizaki, T., Kobayashi, O., Takiyama, W., Toh, Y., Nagaie, T., Takagi, S., Yamamura, Y., Yanaoka, K., Orita, H. and Takeuchi, M.: 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**: 215-221, 2008.
５）Bang, Y.J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H.C., Shen, L., Sawaki ,A., Lordick, F., Ohtsu ,A., Omuro, Y., Satoh, T., Aprile, G., Kulikov, E., Hill, J., Lehle, M., Ruschoff, J. anf Kan, Y.K. : Trastuzumab in combination with chemotherapy versus

chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **376**: 687-697, 2010.
6）Wilke, H., Muro, K., Cutsem, E.V., Oh, S.C., Bodoky, G., Shimada, Y., Hiranaka, S., Sugimoto, N., Lipatov, O., Kim, T.Y., Cunningham, D., Rougier, P., Komatsu, Y., Ajani, J., Emig, M., Carlesi, R., Ferry, D., Chandrawansa, K., Schwartz, J.D., Ohtsu, A., for the RAINBOW Study Group: Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW) : a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **15**: 1224-1235, 2014.
7）Hironaka, S., Uda, S., Yasui, H., Nishina, T., Tsuda, M., Tsumura, T., Sugimoto, N., Shimodaira, H., Tokunaga, S., Moriwaki, T., Esaki, T., Nagase, M., Fujitani, K., Yamaguchi, K., Ura, T., Hamamoto, Y., Morita, S., Okamoto, I., Boku, N. and Hyodo, I. : Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Irinotecan With Paclitaxel in Patients With Advanced Gastric Cancer Without Severe Peritoneal Metastasis After Failure of Prior Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum: WJOG 4007 Trial. *J. Clin .Oncol.* **31**: 4438-4444, 2013.
8）Kodera, Y., Ito, S., Mochizuki, Y, Fujitake, S., Koshikawa, K., Kanyama, Y., Matsui, T., Kojima, H., Takase, T., Ohashi, N., Fujiwara, M., Sakamoto, J. and Nakao, A.: A Phase II Study of Weekly Paclitaxel as Second-line Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer (CCOG0302 Study). *Anticancer Research* **27**: 2667-2672, 2007.
9）江本　節，吉川　澄，藤井　眞，根津理一郎，道清　勉，藤川正博，吉岡泰彦，仲　至永，小牧孝允: 進行再発胃癌に対するPaclitaxel Weekly投与の臨床的検討．癌と化学療法 **30** : 809-815, 2003.
10）江見泰徳，掛地吉弘，馬場秀夫，石田照佳，前原喜彦: 進行・再発胃癌に対する二次治療としてのWeekly Paclitaxel療法．癌の臨床 **50**: 277-281, 2004.
11）Shitara, K., Takashima, A., Fujitani, K., Koeda, K., Hara, H., Nakayama, N., Hironaka, S., Nishikawa, K., Makari, Y., Amagai, K., Ueda, S., Yoshida, K., Shimodaira, H., Nishina ,T., Tsuda, M., Kurokawa, Y., Tamura, T., Sasaki, Y., Morita, S. and Koizumi, W.: Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2** :277-287, 2017.
12）Bando, H., Shimodaira, H., Fujitani, K., Takashima, A., Yamaguchi, K., Nakayama, N., Takahashi, T., Oki, E., Azuma, M., Nishina, T., Hironaka, S., Komatsu, Y. and Shitara, K.: A Phase II study of nab-paclitaxel in combination with ramucirumab in patients with previously treated advanced gastric cancer. *Eur. J. Cancer* **91**: 86-91, 2018.

A case of recurrent gastric cancer with a complete response to weekly paclitaxel as a second-line chemotherapy

Yoshitaka IMOTO, Keita KOUZU *, Hironori TSUJIMOTO *, Shuichi HIRAKI *,
Yoshihisa YAGUCHI *, Isao KUMANO *, Risa TAKAHATA *,
Hiroyuki HORIGUCHI *, Kazuo HASE * and Hideki UENO *

J. Natl. Def. Med. Coll. (2019) 44 (1) : 24－28

Abstract: There are few cases of complete response by second-line chemotherapy for recurrent gastric cancer. Here, we report a case of successful long-term management of recurrent gastric cancer that was treated with weekly paclitaxel (wPTX) as second-line chemotherapy. A 65-year-old man with advanced gastric cancer was referred to our hospital and underwent laparoscopic distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy. The pathological examination results revealed pT3 pN0 cM0 pStage IIA. Seven months after the surgery, a computed tomography (CT) scan revealed right hydronephrosis, and the serum cancer antigen (CA) 72-4 level was elevated to 78 U/ml. Based on these findings, retroperitoneum recurrence was suspected. Because the patient had negative human epidermal growth factor receptor 2 status, treatment with S-1 (80 mg/m^2) plus cisplatin (60 mg/m^2) as first-line chemotherapy was initiated. After eight chemotherapy cycles, a CT scan revealed Virchow's node metastasis. Thus, wPTX (80 mg/m^2) was initiated as second-line chemotherapy. After eight cycles, the chemotherapy was discontinued at the patient's request, and the Virchow's node metastasis decreased in size, which was consistent with complete response. The patient is currently alive 6 years after surgery with no evidence of regrowth of the Virchow's node or recurrence in other organs.

Key words: gastric cancer ／ weekly paclitaxel ／ second-line chemotherapy ／ peritoneal metastasis ／ Virchow's node metastasis