

## 臨床トピックス

# 胃癌周術期治療の最新動向

神田光郎\*

## 要　旨

胃癌の周術期治療は、術後補助化学療法、周術期化学療法、化学放射線療法の三つの戦略に大別される。2000年代に手術単独に比し予後を改善する補助治療法が確立され、日本ではD2郭清(胃周囲リンパ節に加えて、胃に流れ込む血管に沿って存在するリンパ節も含めた領域リンパ節を切除)後の術後化学療法(S-1併用など)、海外では術前・術後化学療法(FLOT療法など)が標準となつた。化学放射線療法は欧米で根治術後に導入されてきたが、D2郭清症例では効果が限定的と考えられるようになった。さらに最近、抗がん薬の多剤併用や免疫療法併用による成績向上が報告され、日欧米間の治療戦略の差も縮小しつつある。

## はじめに

胃癌は依然として世界的に癌関連死亡の主要な原因疾患であり、その治療成績向上のためには周術期(術前・術後)の補助治療が重要な役割を果たす。周術期治療は、主に術後補助化学療法、周術期化学療法、化学放射線療法の三戦略に分類される。本稿では、切除可能進行胃癌に対するこれら周術期治療の概念と主要な臨床試験の結果(表1)、さらに残された課題について概説する。

## I. 術後補助化学療法

術後補助化学療法は、根治的外科切除後に全身化学療法を一定期間施行する戦略である。目的は手術で取り切れなかった潜在的微小転移の撲滅による再発防止である。胃癌の術後補助化学療法は東アジアを中心に発展してきた。特に日本では標準術式であるD2郭清を前提に、2000年代後半に行われたACTS-GC試験により、術後1年間の経口フル化ビリミジン剤S-1投与が手術単独に比べステージII-III胃癌患者の術後全生存率を有意に向上させることができた<sup>1)</sup>。ACTS-GC試験では術後S-1群で5年生存率がおよそ72%に達し、手術単独群の61%を有意に上回った。韓国を中心に行われたCLASSIC試験でも、D2郭清後ステージII-III患者に対し術後6か月間のXELOX療法(カペシタビン+オキサリプラチニン)がプラセボ群に比べ3年無病生存率を有意に改善した(ハザード比[HR]0.58)<sup>2)</sup>。これらの結果により、東アジアにおいてD2郭清後の術後補助化学療法が標準治療として確立した。現在日本で広く用いられる術後化学療法レジメンは、病期に応じて異なる。ステージIIではS-1単剤1年間投与が基本である。一方ステージIIIでは、S-1にドセタキセルを併用する強化療法が有用であることがJACCRO GC-07試験(別名START-2)で示された。この試験ではD2郭清後のステージIII患者に対し、術後S-1単剤1年投与と術後S-1+ドセタキセル併用療法の比較が行われ、3年無再発生存率が後者で有意に改善した(HR 0.63)<sup>3)</sup>。最終解析では術後併用群で5年生存率も向上し、ステージIII

### —Key words—

胃癌、周術期治療、化学療法

\* Mitsuro Kanda：名古屋大学大学院 医学系研究科 消化器外科学 教授

表 1 切除可能進行胃癌に対する補助治療の第 III 相試験一覧

試験名	公表年	地域	対象(Stage) リンパ節郭清	試験群(n)		治療完遂 割合	主要評価項目 結果概要
<b>術後補助化学療法</b>							
ACTS-GC	2007	日本	II-III D2	標準治療群	手術単独(n=530)	-	OS
				試験治療群	術後 S-1 (n=529)	66%	有意に改善(HR 0.67)
CLASSIC	2012	韓国, 中国, 台湾	II-III D2	標準治療群	手術単独(n=515)	-	3 年 DFS
				試験治療群	術後 XELOX (n=520)	67%	有意に改善(HR 0.58)
JACCRO GC-07 (START-2)	2019	日本	III D2	標準治療群	術後 S-1 (n=321)	73%	3 年 RFS
				試験治療群	術後 S-1 + ドセタキセル (n=314)	68%	有意に改善(HR 0.63)
JCOG1104 (OPAS-1)	2019	日本	II D2	標準治療群	術後 S-1 (1 年) (n=295)	68%	RFS 非劣性達成され ず(HR 1.27)
				試験治療群	術後 S-1 (6 か月) (n=295)	84%	
<b>周術期化学療法</b>							
MAGIC	2006	欧州	II-IV D0-D2	標準治療群	手術単独(n=253)	-	OS
				試験治療群	周術期 ECF (n=250)	42%	有意に改善(HR 0.75)
FLOT4	2019	ドイツ	II-III D2	標準治療群	周術期 ECF/ECX (n=360)	24%	OS
				試験治療群	周術期 FLOT (n=356)	37%	有意に改善(HR 0.77)
RESOLVE	2021	中国	II-III D2	標準治療群	術後 XELOX (n=345)	63%	3 年 DFS
				試験治療群 1	術後 SOX (n=340)	70%	非劣勢達成(HR 0.86)
				試験治療群 2	周術期 SOX (n=337)	57%	有意に改善(HR 0.77)
PRODIGY	2021	韓国	II-III D2	標準治療群	術後 S-1 (n=234)	73%	PFS
				試験治療群	術前 DOS, 術後 S-1 (n=238)	66%	有意に改善(HR 0.70)
MATTERHORN	2025	グローバル	II-IV D2	標準治療群	周術期 FLOT (n=474)	52% (術後)	EFS
				試験治療群	周術期 FLOT + デュルバルマブ (n=474)	48% (術後)	有意に改善(HR 0.71)
<b>化学放射線療法</b>							
INT-0116	2001	IB-IV D0-D2	IB-IV D0-D2	標準治療群	手術単独 (n=277)	-	OS
				試験治療群	術後 5-FU + 放射線 (n=282)	65%	有意に改善(HR 0.76)
ARTIST	2012	Ib-IV D2	Ib-IV D2	A 群	術後 XP (n=228)	75%	DFS
				B 群	術後 XP, カペシタビン + 放射線, XP (n=230)	82%	有意差無し(HR 0.74)
CRITICS	2018	Ib-III D1+/D2	Ib-III D1+/D2	標準治療群	周術期 ECX/F (n=393)	50%	EFS
				試験治療群	術前 ECX/F, 手術, 術後 XP + 放射線 (n=395)	46%	有意差無し(HR 1.01)
ARTIST-II	2021	II/III (N+) D2	II/III (N+) D2	標準治療群	術後 S-1 (n=263)	78%	DFS
				試験治療群 1	術後 SOX (n=263)	66%	有意に改善(HR 0.69)
				試験治療群 2	術後 SOX, S-1 + 放射線, SOX (n=264)	60%	有意差無し(HR 0.72)

XELOX : カペシタビン + オキサリプラチン, ECF : エピルビシン + シスプラチニン + 5-FU, ECX : エピルビシン + シスプラチニン + カペシタビン, FLOT : ドセタキセル + オキサリプラチン + フルオロウラシル / ロイコボリン, SOX : S-1 + オキサリプラチン, DOS : ドセタキセル + S-1 + オキサリプラチン, XP : カペシタビン + シスプラチニン, OS : 全生存期間, DFS : 無疾患生存期間, RFS : 無再発生存期間, PFS : 無増悪生存期間, EFS : 無イベント生存期間, HR : ハザード比.

胃癌の新たな標準治療として位置づけられた。

一方、術後補助療法の適正期間に関する検討として、JCOG1104 (OPAS-1) 試験が挙げられる。これはステージ II 胃癌に対し術後 S-1 療法の投与期間を標準の 1 年から半年に短縮できるかを検証した非劣勢試験であったが、結果は半年療法の非劣

性が示されず(HR 1.27)<sup>4)</sup>、標準治療期間の維持が支持された。

以上より、術後補助化学療法は D2 手術後の再発抑制に有効であるが、最適レジメンや期間、毒性管理が引き続き課題である。特にドセタキセル併用による有害事象増加や治療完遂率低下(例：

S-1 群 73% に対し併用群 68%)への対策、さらに術後補助療法への免疫チェックポイント阻害剤追加の有用性も議論となっている。後者については、ニボルマブ追加を検証した ATTRACTION-5 試験が報告されたが、無再発生存期間の延長は示せず陰性に終わっている<sup>5)</sup>。今後、新たな薬剤やバイオマーカーに基づく層別化の可能性が模索されている。

## II. 周術期化学療法

周術期化学療法とは、術前に導入療法を行い、手術後にも追加の化学療法を行う戦略である。術前治療の利点は、腫瘍縮小による根治切除率向上や早期の全身治療介入による微小転移制御が期待できる点である。英国を中心に欧州で行われた MAGIC 試験は、この周術期アプローチが胃癌の予後を改善することを初めて確立した第 III 相試験である。MAGIC 試験では、進行胃癌患者に対し ECF 療法(エピルビシン + シスプラチナ + 5-FU)を術前 3 コース・術後 3 コース施行する群と手術単独群を比較し、周術期 ECF 群で 5 年生存率の有意な向上が示された(HR 0.75)<sup>6)</sup>。この結果を受け、術前術後の化学療法が欧米で標準治療として受け入れられた。

さらに近年、ドイツの FLOT4 試験により周術期レジメンの改良が図られた。FLOT4 では従来の ECF/ECX 療法に代えて、5-FU + ロイコボリン + オキサリプラチナ + ドセタキセルによる FLOT 療法(術前 4 コース・術後 4 コース)が検証され、FLOT 群で従来療法群に比べ全生存率が有意に改善した(HR 0.77)<sup>7)</sup>。FLOT 療法は術前病理学的奏効率の向上と忍容性の許容範囲内であることが示され、現在は西欧諸国における術前術後化学療法の新標準となっている。しかし周術期療法には術後補助療法群の完遂率が低下する問題も指摘されている。実際、MAGIC や FLOT4 でも全予定コースを完遂できた患者は半数以下であり(例えば FLOT4 では術後化学療法完遂は FLOT 群 37%、ECF 群 24% に留まった)、術後患者の体調低下による治療中断が課題である。

東アジアにおいても、周術期化学療法の有効性

を検証する試みが進んでいる。中国の RESOLVE 試験では、D2 郭清を受けた局所進行胃癌患者に対し、従来の術後化学療法(XELOX 療法)と、術後 SOX 療法(S-1 + オキサリプラチナ)、さらに周術期 SOX 療法の三群比較が行われた。周術期 SOX 群は術後 XELOX 群に比べ有意な無病生存延長を示した(3 年無再発生存率 62% → 66%、HR 0.77)<sup>8)</sup>。また韓国から報告された PRODIGY 試験では、D2 手術 + 術後 S-1 療法に対し、術前に DOS 療法(ドセタキセル + オキサリプラチナ + S-1)を 3 コース導入する群の比較が行われ、術前療法導入群で無増悪生存期間の有意な改善が認められた(HR 0.70)<sup>9)</sup>。これらの試験結果を踏まえ、日本においても術前化学療法の役割が再評価されつつある。

さらに最新の話題として、周術期治療への免疫療法併用が挙げられる。グローバル試験である MATTERHORN 試験では、FLOT 療法に抗 PD-L1 抗体デュルバルマブを併用した周術期療法がプラスセボ併用の周術期 FLOT に比べ、無イベント生存期間を有意に延長した(HR 0.71)<sup>10)</sup>。これは胃癌周術期治療における免疫療法の有効性を示した初の第 III 相試験である。一方で、先に述べた通り、日本・韓国・台湾・中国の合同で行われた ATTRACTION-5 試験(術後補助療法へのニボルマブ上乗せ)は陰性であったことから、術前治療に免疫療法を組み込むことが有効か否かについては、今後さらなる検証が必要である。

## III. 化学放射線療法

化学放射線療法は、術後補助治療として抗がん剤と放射線照射を併用する戦略である。局所制御を強化する目的で、主に欧米において D1 郭清までの手術症例に導入され発展してきた。代表的な試験として、米国の INT-0116 試験(別名 Macdonald 試験)が挙げられる。この試験では D0-D1 郭清症例を含む術後患者に対し、5-FU ベースの化学療法と並行した放射線療法を行う群と、手術単独群を比較し、術後化学放射線併用により有意な生存率改善が示された(HR 0.76)<sup>11)</sup>。この結果に基づき、D2 郭清が普及していなかった北

米では術後の化学放射線療法が標準治療となった。しかしD2郭清が行われる地域では、術後化学放射線療法の追加価値は明確でない。韓国で行われたARTIST試験では、D2手術後患者に対しXP療法±放射線を比較したが、全体集団では放射線追加による無病生存期間延長は統計学的に有意ではなかった(HR 0.74, p=0.086)<sup>12)</sup>。ただし、病理学的リンパ節陽性例のサブグループ解析では放射線併用により再発リスク低下が示唆され、リンパ節転移例での効果が示された。その検証として施行されたARTIST-II試験では、D2郭清後のリンパ節陽性患者に対し、術後S-1単剤、術後SOX療法、術後SOX+放射線併用(SOXRT)を三群比較した。結果は、SOX療法がS-1単剤に比べ有意に無病生存を改善した一方(HR 0.69)、SOXRT併用はSOX単独に対する上乗せ効果を示せなかっ(SOXRT vs S-1: HR 0.72, 有意差なし)<sup>13)</sup>。これらより、D2郭清が適切に行われた症例では、術後に全身化学療法を充実させることが再発抑制に最も寄与し、放射線照射の付加による利益は限定的と考えられる。一方、D1郭清以下の手術しか行われていない場合や、断端陽性など局所再発リスクが高い場合には、化学放射線療法が有用となる可能性がある。

以上の知見から、現時点では胃癌における術後の化学放射線療法は、術前術後化学療法や術後化学療法に比べ、特定の状況(例: 非D2手術例、リンパ節高度陽性例)を除き標準的には推奨されなくなりつつある。とはいえ、食道胃接合部腺癌など一部の症例では依然として術後あるいは術前の化学放射線療法が有効との報告もあり、患者個別のリスクに応じた適用が検討される。

## おわりに

胃癌の周術期治療は地域により異なる発展を遂げてきた。日本ではD2郭清と術後補助化学療法により成績向上を図ってきた一方、欧米では郭清を補う目的で術前を含む補助療法が標準となった経緯がある。このような戦略の差異はあったものの、近年は双方のエビデンスを取り入れ、治療法の収斂が進んでいる。日本でも進行例への術前療

法・免疫療法導入が試みられ、欧米でもD2郭清が臨床試験で採用されるようになった。今後さらなる国際的エビデンスの蓄積により、患者個々の腫瘍進展度や生物学的特徴に応じた最適な周術期治療が確立されていくことが期待される。

## 利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) Sakuramoto S, et al: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1810-1820.
- 2) Bang YJ, et al.: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379: 315-321.
- 3) Kodera Y, et al: Addition of docetaxel to S-1 results in significantly superior 5-year survival outcomes in Stage III gastric cancer: a final report of the JACCRO GC-07 study. *Gastric Cancer.* 2023; 26: 1063-1068.
- 4) Yoshikawa T, et al: 5-year follow-up results of a JCOG1104 (OPAS-1) phase III non-inferiority trial to compare 4 courses and 8 courses of S-1 adjuvant chemotherapy for pathological stage II gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2024; 27: 155-163.
- 5) Kang YK, et al: Adjuvant nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for stage III gastric or gastro-oesophageal junction cancer after gastrectomy with D2 or more extensive lymph-node dissection (ATTRACTON-5): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9: 705-717.
- 6) Cunningham D, et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355: 11-20.
- 7) Al-Batran SE, et al: Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019; 393: 1948-1957.
- 8) Zhang X, et al: Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-

- inferiority, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2021; 22: 1081-1092.
- 9) Kang YK, et al: PRODIGY: A phase III study of neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, and S-1 plus surgery and adjuvant S-1 versus surgery and adjuvant S-1 for resectable advanced gastric cancer. J Clin Oncol. 2021; 39: 2903-2913.
- 10) Janjigian YY, et al: Perioperative durvalumab in gastric and gastroesophageal junction cancer. N Engl J Med. 2025; 393: 217-230.
- 11) Macdonald JS, 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.
- 12) Lee J, et al: Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. J Clin Oncol. 2012; 30: 268-273.
- 13) Park SH, et al: A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial ☆. Ann Oncol. 2021; 32: 368-374.