

<特集「消化器がん 診断・治療の進歩①」>

胃癌における分子標的薬治療の現状と展望

朴 成 和*

聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学

Present Status and Perspectives of Molecular Target Agents for Advanced Gastric Cancer

Narikazu Boku

Dpt. of Clinical Oncology, St. Marianna University School of Medicine

抄 録

これまで胃癌に対する分子標的薬の開発において、一次治療での Trastuzumab, Bevacizumab, 二次または三次治療における Ewelorimus の第Ⅲ相比較試験の結果が公表された。残念ながら、Trastuzumab 以外には延命効果を示すことができなかった。その原因として、第一に Trastuzumab 以外には、有効性を予測可能なバイオマーカーを持っていないことが考えられる。次に、Bevacizumab の腫瘍縮小効果が小さいことや Ewelorimus の投与スケジュールの最適化が不十分であったことが挙げられる。また、胃癌はヘテロであり、かつ、間質との相互作用が関与するため、signal transduction が複雑に絡み合っている可能性が考えられる。そのため、胃癌において、肺癌でみられるような Oncogene Addiction を見つけることは今後も困難であることが予想され、これからは分子標的薬同士の併用を検討する必要があると考えられる。通常の第Ⅱ相試験ではなく、分子標的薬併用の効果をふくめた Principle of Concept を証明するための新たな臨床試験方法の開発が重要であると思われる。

キーワード：胃癌, Trastuzumab, Bevacizumab, Ewelorimus.

Abstract

Recently, new drug development for gastric cancer has been focusing on molecular target agents. Until now, only trastuzumab has shown a survival benefit for Her-2 positive gastric cancer among the three phase III trials of tarastuzumab, bevacizumab in the first line and evelorimus in the second or third line chemotherapy. It has been emphasized that enriched population selected by predictive bio-marker is essential to show remarkable efficacy. The lack of anti-tumor effects of bevacizumab itself and that of optimization of treatment schedule with evelorimus are considerable reasons for their negative results. Many complicated signal transductions through interaction between cancer cells and stromal cells seems to be implemented to gastric cancer, and no oncogene addiction has been found. From now, it is very important to develop combination chemotherapy of molecular target agents, and new methods of

平成24年5月1日受付

*連絡先 朴 成和 〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1

E-mail: n.boku@marianna-u.ac.jp

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

early clinical trials to investigate the proof of its concept.

Key Words: Gastric cancer, Trastuzumab, Bevacizumab, Evelorimus.

はじめに

近年の新薬開発はめざましいものがあり、消化器がん領域においても、大腸癌に対する Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, 膵癌に対する Erlotinib, 肝細胞癌に対する Sorafenib, さらには、消化器内分泌腫瘍に対する Sunitinib Eavelorimus などが既に臨床応用されている。胃癌では、乳癌と同様に Her-2 陽性胃癌に対する Trastuzumab が用いられるようになった。その他にも胃癌に対して、既に他がん種で効果が証明された分子標的薬の第Ⅲ相臨床試験がなされてきたが、Trastuzumab 以外は negative な結果に終わっている。また、上皮成長因子受容体 (EGFR) に変異のある非小細胞肺癌に対する Gefitinib のような著効を示す薬剤は現れていない。本稿では、これまでに結果が公表された胃癌に対する 3 つ分子標的薬の第Ⅲ相試験を振り返り、それらの成否を分けた原因を分析し、今後の展望について言及する。

ToGA 試験

表 1 に、切除不能・再発胃癌に対する分子標的薬の第Ⅲ相比較試験を示す。それぞれの試験によって、治療ライン（一次治療か二次治療以降か）、コントロールアームやプライマリーエンドポイントが異なる。これらの中で、既に ToGA 試験¹⁾、AVAGAST 試験²⁾、GRANITE1 試験³⁾ の結果が公表されている。これら 3 試験はいずれも全生存期間がプライマリーエンドポイントであるが、ToGA 試験のみが有意な延命効果を示した。ToGA 試験では、世界中からおおよそ 3800 人の切除不能・再発胃癌患者に対して Her-2 のスクリーニングが行われ、810 人 (22.1%) が Her-2 陽性であり、584 人がフッカピリミジン+シスプラチン (FP) 群 (n=290)、または、フッカピリミジン+シスプラチン+

Trastuzumab (FP+T) 群 (n=294) に無作為に割り付けされた。全生存期間の中央値は、FP 群で 11.1 ヶ月、FP+T 群 13.8 ヶ月 (ハザード比 0.74, p=0.0046) であり¹⁾、Her-2 陽性胃癌に対する Trastuzumab の延命効果が示された。Trastuzumab が Her-2 陽性胃癌に対して延命効果を示したことは、以下の 3 点において大きな意義を持つと言える。1) Trastuzumab は胃癌に初めて有効性を示した分子標的薬である、2) ヘテロな胃癌の中に「Her-2 陽性胃癌」という新たなサブタイプを確立した、3) 乳癌と胃癌に共通して同じ発がん機序の Her-2 に対して共通の薬剤が有効性を示し、疾患単位ではなくバイオマーカー主導の新薬開発の道を開いた。現在、Her-2 陽性胃癌の二次治療として、weekly Paclitaxel ± lapatinib の比較試験が行われている。今後、Her-2 陽性胃癌は独立した疾患単位として、Her-2 陽性乳癌で成功した分子標的薬が開発されることが期待される。

AVAGAST 試験

血管内皮成長因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) に対する抗体薬である Bevacizumab は、消化器領域では大腸癌に対して、一次治療での全生存期間、無増悪生存期間の延長、二次治療での全生存期間の延長をもたらした。これらの結果を受けて、切除不能/再発胃癌に対して、Capecitabine + Cisplatin (XP) 療法をベースに Bevacizumab 併用の上乘せ効果を検証する試験 (AVAGAST 試験)²⁾ が行われた。両群とも 387 名が登録され、無増悪生存期間の中央値は XP 群 5.3 ヶ月に対して、XP + Bevacizumab 群 6.7 ヶ月 (ハザード比 0.80, p=0.0037) と有意な延長をもたらしたが、生存期間の中央値はそれぞれ 10.1 ヶ月、12.1 ヶ月 (ハザード比 0.87, p=1.002) であり、有意な延命効果は示されなかった。

表1 胃癌に対する分子標的薬の第Ⅲ相比較試験

治療 Line	試験名	試験薬剤	コントロール	プライマリーエンドポイント
1次	ToGA (HER2)	trastuzumab	cape/cis	全生存期間
	LOGiC(HER2)	lapatinib	cape/oxa	全生存期間
	AVAGAST	bevacizumab	cape/cis	全生存期間
	EXPAND	cetuximab	cape/cis	無増悪生存期間
	REAL-3	panitumumab	epiru/cape/oxa	全生存期間
2次	TyTAN (HER2)	lapatinib	paclitaxel	全生存期間
	RAINBOW	ramucirumab	paclitaxel	全生存期間
	GRANITE2	everolimus	paclitaxel	無増悪生存期間
	-	ramucirumab	placebo	全生存期間
2,3次	GRANITE1	everolimus	placebo	全生存期間

cape: capecitabine, cis: cisplatin, oxa; oxaliplatin, epiru: epirubicine

表2にAVAGAST試験における地域別の治療成績を示す²⁾。全生存期間のハザード比をみると、日韓を中心とするアジア地域では0.97であり、Bevacizumabの上乗せ効果はほとんどないが、南米を中心としたアメリカ大陸では0.85であり95%信頼区間の上限も1未満であった。また、ヨーロッパはアジア地域とアメリカ大陸の中間程度の成績であった。これは、アメリカ大陸ではBevacizumabによる有意な延命効果が得られたことを示唆し、あたかもアジア地域がAVAGAST試験全体でのBevacizumabの上乗せ効果を打ち消したような印象を受ける。一次治療終了後から死亡までの時間の生存曲線は公表

されていないが、それぞれの地域での無増悪生存期間と全生存期間の中央値の差をみると、XP群においてアジアで7.7ヶ月、ヨーロッパ4.2ヶ月、アメリカ大陸2.2ヶ月であった。これは各地域での二次治療施行割合と相関している。一方、本邦で行われたS-1を含むJCOG9912試験⁴⁾、SPIRITS試験⁵⁾、GC0301/TOP002試験⁶⁾、START試験⁷⁾のいずれの治療群においても、全生存期間の中央値と無増悪生存期間または治療成功期間の中央値の差は7ヶ月程度であり、これらの結果はAVAGAST試験のアジア地域でも再現されたといえる(表3)。2000年までに胃癌に対して使用可能や薬剤が増え、切除不能・再

表2 AVAGAST 試験における地域別の治療成績

	地域	XP Median(月)	XP + Bev Median(月)	Δ mo	ハザード 比
OS	Asia	12.1	13.9	1.8	0.97
	Europe	8.6	11.1	2.5	0.85
	Pan-America	6.8	11.5	4.7	0.63
PFS	Asia	5.6	6.7	1.1	0.92
	Europe	4.4	6.9	2.5	0.71
	Pan-America	4.4	5.9	1.5	0.65
RR	Asia	45.5%	47.9%	2.4%	1.10
	Europe	28.2%	41.3%	13.1%	1.79
	Pan-America	36.4%	50.0%	13.6%	1.75

XP : capecitabine+cisplatin 併用療法、Bev : Bevacizumab、OS:

overall survival, PFS progression free survival、RR: Response Rate

発胃癌に対する二次化学療法の延命効果が示されたが、特に日韓を中心とするアジア地域では、一次治療以降にも化学療法を施行する頻度が高いことにより生存期間が他の地域よりも長いと考えられている。このように一次治療以降にも有効な薬剤が存在し、生存期間が延長すると、今後の臨床試験でも全生存期間をプライマリーエンドポイントとした一次治療の比較試験において有意な差を示すことは困難な時代になったと言える。

しかし、全生存期間や無増悪生存期間の中央値の数字自体をみると(表2)、Bevacizumab併用群では、全世界的にても全生存期間の中央値は11~13ヶ月、奏効率50%はと大きな差はないのに対して、コントロール群では全生存期間の中央値は7~12ヶ月と大きな差を認める。奏効割合

もアジアではBevacizumabの有無による差がないが、ヨーロッパおよびアメリカ大陸では13%以上の差がみられる。これらは、Bevacizumab併用群での治療成績における地域間差はないが、標準治療(XP群)での成績の地域間差が大きいことを示している。一方、大腸癌におけるBevacizumabの上乗せ効果をみると、治療成績が比較的不良なIrinotecan+5-fluorouracil+Leucovorin(IFL)療法では大きな延命効果があったが⁸⁾、FOLFOX療法との併用では上乗せ効果が小さかったことが指摘されている⁹⁾。また、Bevacizumab作用機序としてそれ自体の腫瘍縮小効果はあまりなく、がん組織内での血管の正常化や組織内圧の低下など、抗がん剤が効きやすくすることが言われている。これらを合わせると、Bevacizumabは併用化学療法の効果

表3 本邦におけるS-1単独療法を含む切除不能再発胃癌に対する第Ⅲ相試験

試験名	治療法	症例数	奏効率	PFS (月)	TTF (月)	MST (月)
JCOG9912	5-FUci	234	9	2.9	2.3	10.8
	CPT-11 + CDDP	236	38	4.8	3.7	12.3
	S-1	234	28	4.2	4.0	11.4
SPIRITS	S-1	148	31%	4.0	-	11.0
	S-1 + CDDP	150	54%	6.0	-	13.0
GC0301/ TOP002	S-1	160	27%	-	3.6 月	10.5
	S-1 + CPT-11	155	42%	-	4.5 月	12.8
START	S-1	313	18%	4.2	-	11.1
	S-1 + DTX	310	30%	5.4	-	13.0

CPT-11 : irinotecan、CDDP : cisplatin、DTX : decetaxel、MST : median survival time、PFS : progression free survival、TTF : time to treatment failure

を最大限に引き出すことはできるが、併用抗がん剤自体がもつ抗腫瘍効果の限界を超えることはできない、いわゆる ceiling effect があるのかもしれないとも言われている。仮説の1つに過ぎないが、この ceiling effect のために、胃癌治療に慣れているアジアでは Bevacizumab の上乗せ効果が小さく、標準治療の成績が不良な他の地域では Bevacizumab の大きな上乗せ効果が示されたとも考えられる。

Bevacizumab と Trastuzumab の最大の差は、Bevacizumab は Her-2 陽性などの enriched population を持たないことである。上記のように、胃癌全体の治療成績が良好になると、延命効果を示すためには無増悪生存期間や腫瘍縮小効果において大きな差を示す必要がある。そのため

には、臨床試験の対象を、大きな効果が予想される特定のバイオマーカーをもち著効を示す可能性の高い患者集団 (enriched population) に限る必要がある。全集団を対象として AVAGAST 試験だけでなく、下記に述べる GRANITE1 試験³⁾ が延命効果を示さなかったことも、enriched population を持たないことが最大の原因であると考えられる。現在、乳癌にて Trastuzumab が効かなくなったあとでの有効性を示した Lapatinib は her-2 陽性胃癌の二次治療において weekly Paclitaxel との併用の比較試験が行われている。また、比較第Ⅱ相試験レベルであるが、EGFR 抗体薬である Nimotuzumab¹⁰⁾ は、その効果と EGFR の発現強度と治療効果の相関が示されており、肝細胞増

殖因子薬 (Hepatocyte Growth Factor: HGF) に対する抗体である Rilotumumab¹¹⁾ はがん組織における cMet の発現と治療効果の関連性が認められている。これらの薬剤では、個別化医療としてバイオマーカーによって選別された enriched population に限った第Ⅲ相比較試験が行われることが期待される。

ToGA 試験では多くの症例で3週毎のXP療法を6回終了した場合には、その後は病勢増悪 (PD) まで、XP 群では経過観察、XP+T 群では Trastuzumab 単独治療となっていた。後付けのサブセット解析ではあるが、6コース以降の無治療になってからPDまでの時間は、XP 群よりもXP+T 群の方が長かったとの報告がある。Trastuzumab 単剤の胃癌に対する単剤での効果をみた第Ⅱ相試験は存在しないが、ToGA 試験では、Trastuzumab 単剤による治療効果が両治療群間の差をさらに大きくした可能性が考えられる。このように、分子標的薬においても単剤による腫瘍縮小効果は重要であると思われる。

また、胃癌は組織型 (分化型 vs 未分化型)、腫瘍新典様式 (肝転移 vs 腹膜転移) など、非常にヘテロな集団である。スキルス胃癌が特徴的であるが、間質とがん細胞との相互作用も腫瘍の増殖、浸潤、転移に関連している。このような複雑なメカニズムが関連している胃癌に対して、1つの signal transduction を抑えるだけでは、十分な効果が得られない可能性が高いと思われる。既に、分子標的薬同士の併用について、乳癌では術前化学療法において Taxane + Trastuzumab + Peruzumab の併用療法が Taxane + Trastuzumab または Taxane + Peruzumab よりも高い組織学的完全寛解 (pCR) 率を示した。また、小細胞肺癌では、Gefitinib や Erlotinib などの抗 EGFR 薬が効かなくなった症例に対して、Pan-Her の kinase inhibitor である Afatinib + Cetuximab の併用による良好な成績が報告されている。今後は、多くの signal 伝達経路を同時に抑えることのできる Multiple Tyrosine Kinase Inhibitor または分子標的薬の併用の検討が必要であると思われる。

GRANITE 1 試験

mTOR は様々な signal transduction の比較的下流に位置し、胃癌の60%程度にその活性化がみられ、また、胃癌においては mTOR の上流に位置する PI3K や AKT や EGFR の変異頻度も高い。このように胃癌に対する mTOR の効果が期待され、本邦において行われた Eavelorimus 単剤の第Ⅱ相試験¹²⁾ の結果、奏効例は見られなかったものの、Disease Control Rate は54.7%と良好であり、無増悪生存期間の中央値は2.7ヶ月であった。これの無増悪期間中央値は、それまで報告されていた Irinotecan や Taxane 系薬剤単剤によるものとはほぼ同等であった。これにより、二または三次治療において、Eavelorimus と Best Supportive Care (BSC) と比較した第Ⅲ相比較 (GRANITE 1) 試験が行われた。656例が登録され、439例が Eavelorimus 群、217例が BSC 群に割り付けられ、Eavelorimus 群の奏効割合は4.5%、無増悪生存期間の中央値はそれぞれ1.68ヶ月、1.41ヶ月 (ハザード比0.66, $p < 0.0001$) と差を認めたが、全生存期間の中央値はそれぞれ5.39ヶ月、4.34ヶ月 (ハザード比0.90, $p < 0.1244$) と有意な延命効果は得られなかった。この原因として、第一に上述したように Trastuzumab における Her-2 のようなバイオマーカーによる enrich population を選定することができなかったことが挙げられる。しかし、二次治療において、ドイツ¹²⁾ では BSC と Irinotecan の比較試験、韓国¹³⁾ では BSC と主治医選択による化学療法 (Irinotecan または Docetaxel) の比較試験が行われ、いずれの試験においても化学療法群における有意な延命効果が得られた。もちろん Irinotecan も Docetaxel もバイオマーカーを持たず、これらの試験は全胃癌を対象としている。Eavelorimus と Irinotecan または Docetaxel を比較すると (表4)、前者の奏効率は4.5%と低いが、これまでの報告では Irinotecan でも0~10%程度、Docetaxel では20%前後であり、少なくとも Irinotecan と比べて大きな差があるとは言えない。しかし、実臨床では Irinotecan も Docetaxel が長期奏効して

表4 Evelorimus と Irinotecan または Docetaxel の第Ⅲ相試験

治療 Line	薬剤	症例 数	奏効率 (%)	PFS (月)	MST (月)	HR	p 値
2 次	BSC	19	-	2.5	2.4	0.48	0.023
	CPT-11	21	0%	2.6	4.0		
2 次	BSC	65	-	-	3.8	0.63	0.009
	DTX or CPT-11	128	-	-	5.1		
2 or 3 次	BSC	217	2.1	1.41	4.3	0.90	0.124
	Evelorimus	439	4.5	1.68	5.4		

BSC: Best Supportive Care、CPT-11: irinotecan、DTX: docetaxel、MST:

median survival time、PFS: progression free survival、

いる経験は少なくない。また、ToGA 試験では、Trastuzumab による毒性は軽く、Trastuzumab は長期投与可能であった。これに対して、Evelorimus では口内炎や疲労が 30~40% にみられていた。GRANITE 1 試験での Evelorimus のコンプライアンス、特に、効果持続期間も合わせてどの程度の症例が長期投与可能であったのかについての報告はなく、詳細な検討結果が待たれる。一方、Irinotecan は 1, 2, 3, 週毎の投与スケジュールの中から隔週投与が最も広く用いられ、Paclitaxel は毎週投与スケジュールが工夫された。これに対して、Evelorimus は連日内服する薬剤であり、休薬のタイミングなど、投与量やスケジュールの最適化する余地があるにもかかわらず、その最適化が不十分であった可能性が否定できない。

今後の展開

消化器領域において、これまで有効性が証明され、承認された分子標的薬をみると、膀胱癌に対する Erlotinib、大腸癌に対する Bevacizumab、Cetuximab、Panitumumab、肝細胞癌に対する

Sorafenib、消化管間質系腫瘍に対する Imatinib、内分泌腫瘍に対する Sunitinib、Evelorimus である。これらのがん種においては、ある程度発がんに関与する遺伝子異常または発がんの原因が同定されている。胃癌においては、Her-2 が関与する Trastuzumab の有効性が証明され、これまでの研究により様々な遺伝子異常が発がんに関与することが報告されているが、決定的な胃癌の発がん機序は解明されていない。今後も、EGFR 遺伝子異常をもつ非小細胞肺癌に対する Gefitinib のような Oncogene Addiction を見つけることは困難であるか、あったとしても極めて頻度が少ないことが予想される。そのため、分子標的薬を単剤で追加することよりも分子標的薬の併用を検討することが重要であると考えられる。しかし、基礎研究である cell line で併用の可能性が示されたとしても、それは「その併用が効く胃癌が存在する」ことしか意味せず、それだけでは第Ⅲ相試験には進むことは困難である。それが何%の胃癌に应用できるか不明であり、これまでの臨床試験の方法論では、奏效割合をみるために第Ⅱ相試験が行われてきた。

しかし、現実には、分子標的薬併用の組み合わせは無数に考えることができ、全ての第Ⅱ相試験を行うことはできない。基礎からあがってき

た可能性について、その実証可能性を検証するための新たな臨床試験の方法論を考え出す必要であると思われる。

文 献

- 1) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. ToGATrialInvestigators. 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* 2010; 376: 687-97.
- 2) Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK. Bevacizumab in Combination With Chemotherapy As First-Line Therapy in Advanced Gastric Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *J Clin Oncol* 2011; 29(30): 3968-76.
- 3) Van Cutsem E, Yeh KH, Bang, YJ, Shen L, Ajani JA, Bai YX, Chung HC, Pan HM, Chin K, Muro K, Kim YH, Smith H, Costantini C, Musalli S, Rizvi S, Sahmoud T, Ohtsu A. Phase 3 Trial of Everolimus in Previously Treated Patients With Advanced Gastric Cancer: GRANITE-1. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. 2012; Abstract# LBA3.*
- 4) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Takiuchi H, Nasu J, Ohtsu A. Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1063-9.
- 5) Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane 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, 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.* 2008; 9: 215-21.
- 6) Narakaha H, Iishi H, Imamura H, Tsuburaya A, Chin K, Imamoto H, Esaki T, Furukawa H, Hamada C, Sakata Y. Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer* 2011; 14: 72-80.
- 7) Kim YH, et al. Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 plus docetaxel (DOC) in the treatment for advanced gastric cancer (AGC): The START trial. *Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI), 2011; abstract #7.*
- 8) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
- 9) Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-19
- 10) Kim YH, Sasaki Y, Lee KH, Rha SY, Park S, Boku N, Komatsu Y, Kim T, Kim S, Sakata Y. Randomized phase II study of nimotuzumab, an anti-EGFR antibody, plus irinotecan in patients with 5-fluorouracil-based regimen-refractory advanced or recurrent gastric cancer in Korea and Japan: Preliminary results. *Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI), 2011; abstract #87.*
- 11) Iveson T, Donehower RC, Davidenko I, Tjulandin S, Deptala A, Harrison M, Loh E, Jiang J, Oliner KS, Dubey S. Safety and Efficacy of Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine (ECX) Plus Rilotumumab (R) as First-line Treatment for Unresectable Locally Advanced (LA) or Metastatic (M) Gastric or Esophago-gastric Junction (EGJ) Adenocarcinoma. *Annual Meeting of ESMO. 2011; abstract#6504.*
- 12) Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, Dogan Y, Gebauer B, Schumacher G, Reichardt P. Survival advantage for

irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer - A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer 2011; 47: 2306-14.

13) Park SH, et al. A multicenter, randomized phase III

trial comparing second-line chemotherapy (SLC) plus best supportive care (BSC) with BSC alone for pretreated advanced gastric cancer (AGC). Annual Meeting of ASCO, abstract#4004, 2011.

著者プロフィール



朴 成和 Narikazu Boku

所属・職：聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学 教授

略 歴：1987年3月 東京大学医学部卒業

1992年7月 国立がんセンター東病院内視鏡部

2002年10月 静岡県立静岡がんセンター消化器内科

2010年7月 現職

専門分野：消化器がんに対する化学療法

- 主な業績：1. Boku N, Chin K, Hosokawa K, Ohtsu A, Tajiri H, Yoshida S, Yamao T, Kondo H, Shirao K, Shimada Y, Saito D, Hasebe T, Mukai K, Seki S, Saito H, Patrick G. Johnston. Biological markers as a predictor for response and prognosis of unresectable gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil and cisplatin. Clin Cancer Res 1998; 4: 1469-1474.
2. Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Seki S, Saito H, Sakata Y, Ichinosuke H. A phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 319-323.
3. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Takiuchi H, Nasu J, Ohtsu A, Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: randomised phase 3 study. The Lancet Oncology 2009; 10: 1063-9.