

症例報告

再発胃癌に対し Paclitaxel 併用療法として Ramucirumab を使用した 2 例の経験

大橋 拓馬, 小松 周平*, 市川 大輔, 小菅 敏幸
岡本 和真, 有田 智洋, 小西 博貴, 森村 玲
村山 康利, 塩崎 敦, 栗生 宜明, 生駒 久視
中西 正芳, 藤原 斉, 大辻 英吾

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器外科学

Two Cases of Gastric Cancer Recurrence Treated with Ramucirumab as Combination Chemotherapy with Paclitaxel

Takuma Ohashi, Shuhei Komatsu, Daisuke Ichikawa, Toshiyuki Kosuga
Kazuma Okamoto, Tomohiro Arita, Hirotaka Konishi, Ryo Morimura
Yasutoshi Murayama, Atsushi Shiozaki, Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma
Masayoshi Nakanishi, Hitoshi Fujiwara and Eigo Otsuji

*Department of Digestive Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

高度進行・再発胃癌の予後は極めて不良であり、これまで予後改善のため様々な一次化学療法のレジメン開発が行われてきた。一方、二次化学療法に関しては推奨度の高い標準レジメンは明らかではなかったが、2014年に報告されたRAINBOW試験、REGARD試験でVEGFR-2に対するヒト型モノクローナル抗体であるRamucirumabの二次化学療法での有用性が明らかとなり、本邦のガイドラインでもPaclitaxelとRamucirumabの併用療法は推奨度1とされた。今回進行胃癌再発に対してRamucirumabを使用した2症例を経験したので報告する。症例1は胃切術後1年6ヶ月の初回化学療法不応の腹膜及び肺転移再発症例に対してPaclitaxel+Ramucirumab併用療法(Paclitaxel 80 mg/m², day 1, 8, 15+Ramucirumab 8 mg/kg, day 1, 15 of a 28-day cycle, i.e. RAINBOW試験レジメン)を行い、再発後1年4ヶ月現在腹膜播種・肺転移病変の縮小を認めている。症例2は胃全摘術後8ヶ月でフッ化ピリミジン系抗がん剤を含む化学療法中に認めた両側胸膜播種再発症例に対し、Paclitaxel+Ramucirumab併用療法を行い、開始後7ヶ月の時点で両側胸膜播種結節は消失を認めた。両症例とも重篤な有害事象なく外来化学療法中である。

キーワード：胃癌，化学療法，Ramucirumab.

平成28年2月24日受付 平成28年4月10日受理

*連絡先 小松周平 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町456番地
skomatsu@koto.kpu-m.ac.jp

Abstract

Patients with advanced or recurrent gastric cancer have a poor prognosis. To improve the prognosis, many primary chemotherapy regimens have been developed and evaluated in clinical trials. However, highly effective standard regimens for the secondary chemotherapy have not been developed. Recently, ramucirumab, a monoclonal antibody against VEGFR-2, has been developed as an effective agent of secondary chemotherapy for treating unresectable and recurrent gastric cancer. Herein, we report two patients with recurrent gastric cancer after gastrectomy who underwent paclitaxel plus ramucirumab combination therapy after fluorouracil failure. Both the patients received ramucirumab (8 mg/kg intravenously) on days 1 and 15, with paclitaxel (80 mg/m²) on days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle (i.e., the RAINBOW study regimen). One of the patients, who had peritoneal recurrence and lung metastasis, showed continuous tumor regression for 4 months after treatment. The other patient, who had recurrence of pleural dissemination, showed complete tumor regression after treatment. Until now, no severe toxic and physiological adverse effects have been observed, and both patients have been receiving outpatient chemotherapy.

Key Words: Gastric cancer, Chemotherapy, Ramucirumab.

緒言

手術手技の向上及び分子標的治療を含めた新規抗癌剤を用いた集学的治療の進歩により胃癌の治療成績は向上しつつある¹⁾。高度進行・再発胃癌の予後は極めて不良であり、これまで予後改善のための様々な一次化学療法レジメンが開発²⁾³⁾されてきた。一方、二次化学療法に関しては推奨度の高い標準レジメンは明らかではなかった⁴⁾。

近年 VEGFR-2 の細胞外ドメインに対する IgG1 完全ヒト型モノクローナル抗体である Ramucirumab を用いた臨床試験、RAINBOW 試験⁵⁾と REGARD 試験⁶⁾が行われ、この結果 Paclitaxel + Ramucirumab 併用療法と Ramucirumab 単独療法は切除不能進行胃癌及び再発胃癌の二次化学療法においていずれも有効であることが確認された。これを受け 2014 年 4 月に米国で、2015 年 3 月より本邦において承認され日本胃癌学会治療ガイドラインにおいても Paclitaxel + Ramucirumab 併用療法が推奨度 1、Ramucirumab 単独療法が推奨度 2 とされた⁷⁾⁸⁾。

今回我々は初回化学療法不応の胃癌再発に対して Paclitaxel + Ramucirumab 併用療法 (Paclitaxel 80 mg/m², day 1, 8, 15 + Ramucirumab 8 mg/kg, day 1, 15 of a 28-day cycle) を施行した 2 例を経

験したので報告する。なお、本文中の記載は第 14 版胃癌取扱規約⁹⁾、RECIST ガイドライン¹⁰⁾、CTCAE¹¹⁾に準じて記載した。

症例 1

患者：73 歳 女性

主訴：心窩部痛、食思不振

既往歴：2005 年急性骨髄性白血病、完全寛解

現病歴：上記の主訴を認めため 2013 年 4 月に上部消化管内視鏡を行い、胃前庭部後壁を中心に表面不正で隆起と陥凹のある 5 型の腫瘍を認めた。生検で well differentiated tubular adenocarcinoma の胃癌の診断であった。胸腹部 CT 検査で周囲リンパ節転移、遠隔転移を疑う所見は認めなかった。術前診断は胃癌、L, Circ, type 5, T3, N0, M0, Stage IIA⁹⁾であり、2013 年 4 月幽門側胃切除術、D2 郭清、Roux-en-Y 再建を施行した。術中所見として腹膜転移や肝転移は認めず、腹水を迅速細胞診に提出したのが陰性であった。

切除標本の肉眼的及び病理学的所見：切除標本において腫瘍は前庭部から幽門にかけて存在し一部漿膜面へ露出していた。Tubular Adenocarcinoma, tub1 > pap > por 2 > muc, of the stomach, LD, Post Less, Type 1 (UI-IV), 42 × 30 mm, depth ss, int, INF b, ly 3, v 0, pPM 0,

pDM0, n(+)(7/35: No. 3b, 5, 6, 12a), HER2 score 0. 最終診断はGastric cancer, T3, N3a, M0, Stage IIIC⁹⁾であった。

術後経過 (Fig. 1) : 2013 年 5 月より術後補助化学療法として S-1 内服療法 (100 mg/bodyday 1-14 of a 28-day cycle) を 1 年 12 コース施行した。2014 年 10 月の造影 CT で十二指腸断端付近に 24×21 mm 大の軟部陰影を認め PET-CT で同部に FDG の集積を認めた。S-1 投与終了後半年以内の腹膜再発と考え、Capecitabine+Oxaliplatin 併用療法 (XELOX 療法 (Capecitabine 2400 mg/m² day 1-14+Oxaliplatin 130 mg/m² day 1 of a 21-day cycle)) を 3 コース施行した。2015 年 1 月の PET-CT で腹膜再発の増悪認めなかった (Stable Disease)¹⁰⁾ が、下肢蜂窩織炎などの感染性合併症、貧血を認めたため、Capecitabine 内服併用放射線療法 (Capecitabine 2400 mg/m² day 1-14 of a 21-day cycle+放射線治療 50 Gy/25 Fr) を施行した。2015 年 3 月 PET-CT で十二

指腸断端付近の結節は大きさ不変、集積は減弱を認めた。Stable Disease¹⁰⁾ と考え Capecitabine 単剤療法 (Capecitabine 2400 mg/m² day 1-14 of a 21-day cycle) を 4 コース続行したが、2015 年 8 月の PET-CT で肺野に新たな集積を認め、肺転移と診断した (Progressive Disease)¹⁰⁾。2015 年 8 月から Paclitaxel+Ramucirumab 併用療法 (Paclitaxel 80 mg/m², day 1, 8, 15+Ramucirumab 8 mg/kg, day 1, 15 of a 28-day cycle) を開始し、3 コース終了後の 2015 年 11 月の PET-CT で腹膜播種・肺転移病変の縮小を認めた (Partial Response)¹⁰⁾。

2016 年 2 月現在、同療法をさらに 3 コース施行し、有害事象として肝機能悪化 (grade 2)¹¹⁾、貧血 (grade 3)¹¹⁾ を認め輸血を行った。他に重篤な副作用を認めていない。

症 例 2

患者 : 59 歳 女性

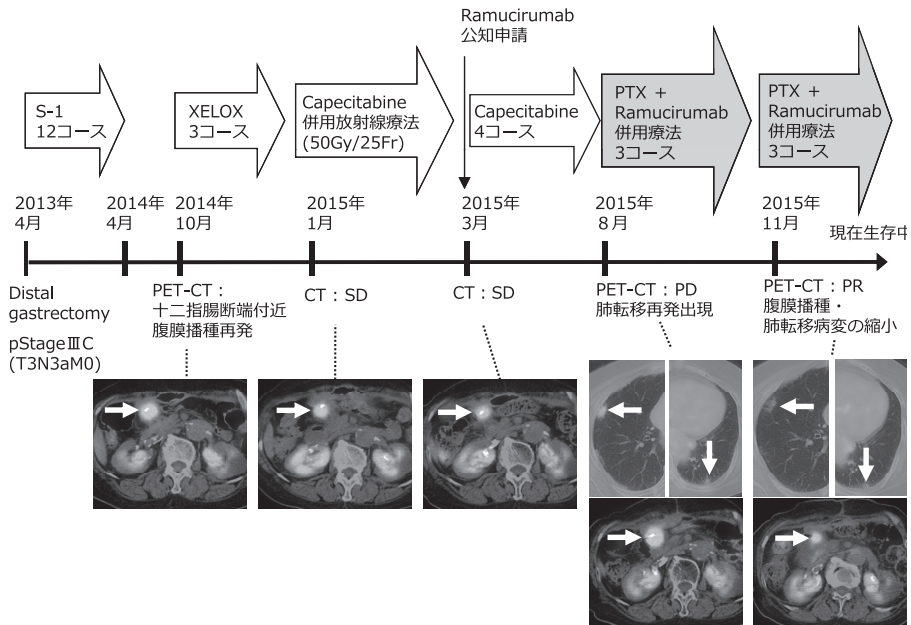


Fig. 1. 症例 1 の術後経過。腹膜及び肺転移再発 (白矢印) に対して 2014 年 10 月より XELOX 療法、Capecitabine 併用放射線療法、及び Capecitabine 単剤療法を施行。PET-CT で肺転移再発を認め 2015 年 8 月より Paclitaxel+Ramucirumab 併用療法を施行。2015 年 11 月 PET-CT で腹膜播種・肺転移病変の縮小を認めた。(略語 PTX: Paclitaxel, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease, PR: Partial Response)

主訴：摂食量減少

既往歴：特記事項無し

現病歴：2014年3月頃より摂食量減少を認め上部消化管内視鏡で胃癌を指摘され当科紹介となった。上部消化管内視鏡で胃壁全体に4型病変を認め、上部消化管造影検査で胃壁の伸展不良を認めた。生検で poorly differentiated tubular adenocarcinoma の胃癌の診断であった。胸腹部CT検査で周囲リンパ節転移、遠隔転移を疑う所見は認めなかった。術前診断は胃癌 MUL, Circ, Type 4, T4a N0 M0, Stage IIB⁹⁾であった。2014年6月に手術を施行した。審査腹腔鏡で胃体部大弯漿膜面へ腫瘍の浸潤を認めた。腹水洗浄細胞診 Class II であった。胃全摘及び脾臓摘出術、D2 郭清、Roux-en Y 再建を施行した。

切除標本の肉眼的及び病理学的所見：切除標本において胃壁全体に肥厚を認め一部漿膜面への露出を認めた。Signet-ring cell carcinoma, sig,

of the stomach, MLUD, Circ, Type 4, 184 × 137 mm, depth se, sci, INF c, ly0, v3, pPM0 (2mm), pDM 1, n(+)(7/61: No. 4 sb, 4 d, 5), HER 2 score: 0. 最終診断としては、Gastric cancer, T4a, N3a, M0, pStage IIIC R1 (十二指腸)⁹⁾であった。

術後経過 (Fig. 2): 術後化学療法として2014年7月より S-1 + Cisplatin 療法 (S-1 120 mg/body day 1-21 + Cisplatin 60 mg/m² day 8 of a 35-day cycle) を3コース施行した。さらに十二指腸断端顕微鏡的遺残に対して S-1 + 放射線療法 (S-1 100 mg/body day 1-14 of a 21-day cycle + 放射線治療 50 Gy/25 Fr) を施行¹²⁾し、その後も S-1 内服療法 (S-1 100 mg/body day 1-14 of a 21-day cycle) を6コース継続した。2015年2月の PET-CT で両側胸膜播種再発を認め (Progressive Disease)¹⁰⁾, weekly Paclitaxel 療法 (Paclitaxel 80 mg/m² day 1-21 of a 28-day cycle) を5コース施行した。2015年4月のCTで両側胸膜播種

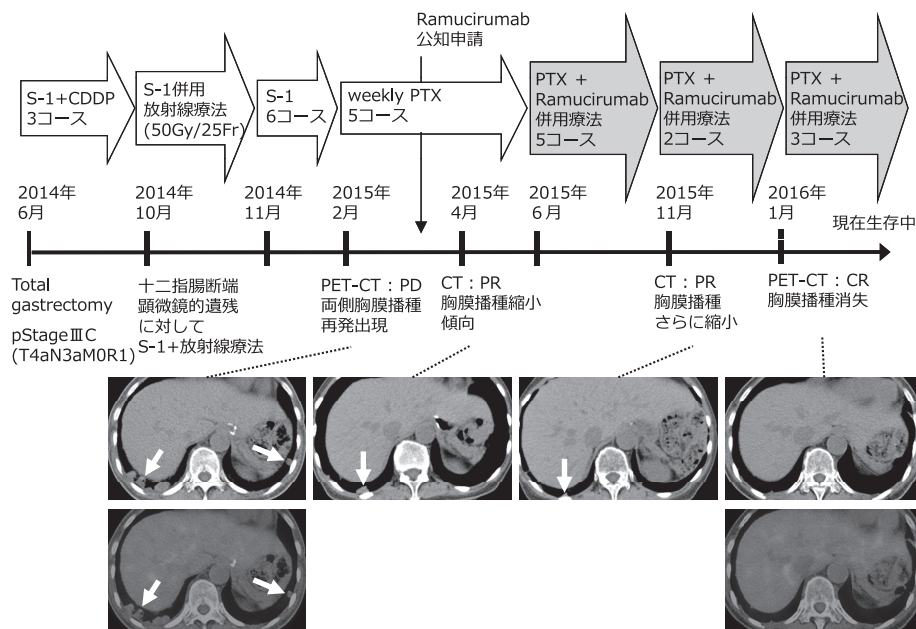


Fig. 2. 症例2の術後経過。両側胸膜播種再発 (白矢印) に対して S-1 + Cisplatin 療法, S-1 併用放射線併用療法, S-1 単独療法, 及び weekly Paclitaxel 療法を施行。本邦での Ramucirumab の承認を受け2015年6月より Paclitaxel + Ramucirumab 併用療法を施行。2016年1月 PET-CT で両側胸膜播種の消失を認めた。(略語 CDDP: Cisplatin, PTX: Paclitaxel, PD: Progressive Disease, PR: Partial Response, CR: Complete Response)

結節は縮小傾向を認めた (Partial Response)¹⁰⁾. 本邦での Ramucirumab の承認を受けて, 2015 年 6 月から Paclitaxel + Ramucirumab 併用療法 (Paclitaxel 80 mg/m², day 1, 8, 15 + Ramucirumab 8 mg/kg, day 1, 15 of a 28-day cycle) を開始した. 5 コース終了後の 2015 年 11 月の CT で両側胸膜播種結節はさらに縮小を認め (Partial Response)¹⁰⁾, さらに同療法 2 コース追加後の 2016 年 1 月の PET-CT において両側胸膜播種結節は消失した (Complete Response)¹⁰⁾. 以後, 同療法を継続中である. 有害事象として血圧上昇傾向 (grade 2)¹¹⁾ を認め内服降圧剤を開始した. また, 血液検査所見で軽度の肝機能悪化傾向 (grade 1)¹¹⁾ を認めた. 治療中の尿・採血検査で腎機能悪化の所見は認めなかった. 胃全摘後であるが, 同療法開始後も体重増加を認め, 体力・栄養状態も安定している. 社会生活として胃癌治療前に行っていた仕事に復帰し外来化学療法を継続できている.

考 察

わが国での切除不能進行または再発胃癌に対する一次化学療法は, JCOG 9912 試験¹³⁾・SPIRITS 試験²⁾・ToGA 試験³⁾の結果により HER2 陰性胃癌には S-1 + Cisplatin 療法が, HER2 陽性胃癌には Capecitabine + Cisplatin + Trastuzumab が標準的的化学療法として推奨されている. 一方, 二次化学療法の標準レジメンに関しては, Paclitaxel, Docetaxel などのタキサンと Irinotecan のどちらかを使用することが, 第 4 版胃癌治療ガイドラインで明記された. しかし, 標準治療として優先度の高いレジメンは明らかにされていなかった⁴⁾.

近年, 二次化学療法に関して, VEGFR-2 の細胞外ドメインに対する IgG1 完全ヒト型モノクローナル抗体である Ramucirumab についての第 3 相臨床試験が行われた. RAINBOW 試験⁵⁾において Paclitaxel 単独よりも Ramucirumab の上乗せにより生存期間の延長が認められ, 日本人 140 人についてのサブグループ解析⁶⁾でも忍容性が確認されており全体の成績と同様に有効性が認められた. このことから日本胃癌学会が

イドライン委員会は Paclitaxel と Ramucirumab との併用療法を進行胃癌再発の二次治療としての第一選択 (推奨度 1) とした⁷⁾. REGARD 試験⁶⁾では Ramucirumab 単独療法における生存期間延長効果が確認されたが, 日本人の参加はなく日本における二次療法の標準治療とは異なるプラセボとの比較であったため, Ramucirumab 単独療法は既存の 2 次治療である Paclitaxel 単独, Docetaxel 単独, Irinotecan 単独療法と並び推奨度 2 とされた⁷⁾.

切除不能進行胃癌, 及び再発胃癌に対し効果が確認されている分子標的治療としては, 他に Trastuzumab がある³⁾が, HER2 陽性症例にのみ有効性が明かであるため, 適応症例が全体の約 20% しかいない. Ramucirumab は遺伝子発現による適応の制限はなく全胃癌患者を治療対象とすることができるが, 適応症例の選別及び効果予測の根拠がないことはこの薬剤の欠点であるとも考えられる.

今回, 症例 1 として, 腹膜播種に対する化学療法中に新たに認めた肺転移再発に対して Paclitaxel + Ramucirumab 併用療法を継続的に行い, 腹膜播種・肺転移の縮小を認めている (Partial Response)¹⁰⁾. また, 症例 2 として, 術後 8 ヶ月に認めた両側胸膜播種再発症例に対し同療法を継続的に行って著効し, 開始後 7 か月で両側胸膜播種結節の消失を認めた (Complete Response)¹⁰⁾. これら 2 症例は, 安全に施行出来ているが Ramucirumab の重篤な有害事象として心筋梗塞, 脳血管障害などの動脈血栓塞栓症や消化管出血, 消化管穿孔による死亡例も報告⁸⁾¹⁴⁾されており, 十分な注意が必要である.

本症例においては症例 1 に肝機能悪化 (grade 2)¹¹⁾ と貧血傾向 (grade 3)¹¹⁾ を認め輸血を行った. 症例 2 は軽度の肝機能低下 (grade 1)¹¹⁾ と血圧上昇傾向 (grade 2)¹¹⁾ に降圧剤を開始した. いずれの症例も従来の weekly Paclitaxel 療法に Ramucirumab を上乗せしたことによる重篤な有害事象は認めなかったが, 引き続き慎重に経過を観察する予定である.

結 語

初回化学療法不応の胃癌再発に対して Paclitaxel + Ramucirumab 併用療法が著効した2

例を経験した。引き続き有効性、安全性、忍容性を評価していく予定である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y, Miyashiro I, Katai H, Kodera Y, Tsujitani S, Seto Y, Furukawa H, Oda I, Ono H, Tanabe S, Kaminishi M. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry. Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. Jan 2013; 16: 1-27.
- 2) 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. The Lancet. Oncology. Mar 2008; 9: 215-221.
- 3) 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, Ruschoff J, Kang YK. 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 (London, England) . Aug 28 2010; 376 (9742) : 687-697.
- 4) 日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン (医師用) 第3版. 東京: 金原出版: 2010.
- 5) Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A. 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. The Lancet. Oncology. Oct 2014; 15: 1224-1235.
- 6) Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet (London, England). Jan 4 2014; 383 (9911): 31-39.
- 7) 日本胃癌学会. “RAINBOW 試験と REGARD 試験の概要ならびに進行胃癌治療におけるラムシルマブに関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント”. 日本胃癌学会ホームページ <http://www.jgca.jp/pdf/ramucirumab20151005.pdf>. 2015-10-5 (参照 2016-02-10)
- 8) Shitara K, Muro K, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Komatsu Y, Nishina T, Yamaguchi K, Segawa Y, Omuro Y, Tamura T, Doi T, Yukisawa S, Yasui H, Nagashima F, Gotoh M, Esaki T, Emig M, Chandrawansa K, Liepa AM, Wilke H, Ichimiya Y, Ohtsu A. Subgroup analyses of the safety and efficacy of ramucirumab in Japanese and Western patients in RAINBOW: a randomized clinical trial in second-line treatment of gastric cancer. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. Oct 28 2015.
- 9) 日本胃癌学会. 胃癌取扱い規約 第14版. 東京: 金原出版: 2010.
- 10) 国立がん研究センター. “固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) 改訂版 version 1.1 日本語訳 JCOG 版 ver.1.0”. 日本臨床腫瘍研究グループホームページ http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11J_20100810.pdf. 2010-6-14 (参照 2016-03-16)
- 11) 国立がん研究センター. “Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版”. 日本臨床腫瘍研究グループホームページ http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20130409.pdf. 2013-4-9

(参照 2016-02-10)

- 12) Natsume S, Iwasaki Y, Yajima K, Yuu K, Oohinata R, Ishiyama S, Takahashi K, Maeda Y. [Effectiveness of chemoradiotherapy for a patient with local recurrence of advanced gastric cancer followed by curable gastrectomy]. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy.* Nov 2014; 41: 2326-2328.
- 13) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Takiuchi H, Nasu J, Ohtsu A. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *The Lancet. Oncology.* Nov 2009; 10: 1063-1069.
- 14) Abdel-Rahman O, ElHalawani H. Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury in patients with solid tumors treated with ramucirumab: a systematic review and meta-analysis. *Expert opinion on drug safety.* Oct 2015; 14: 1495-1506.