

胃がんについて

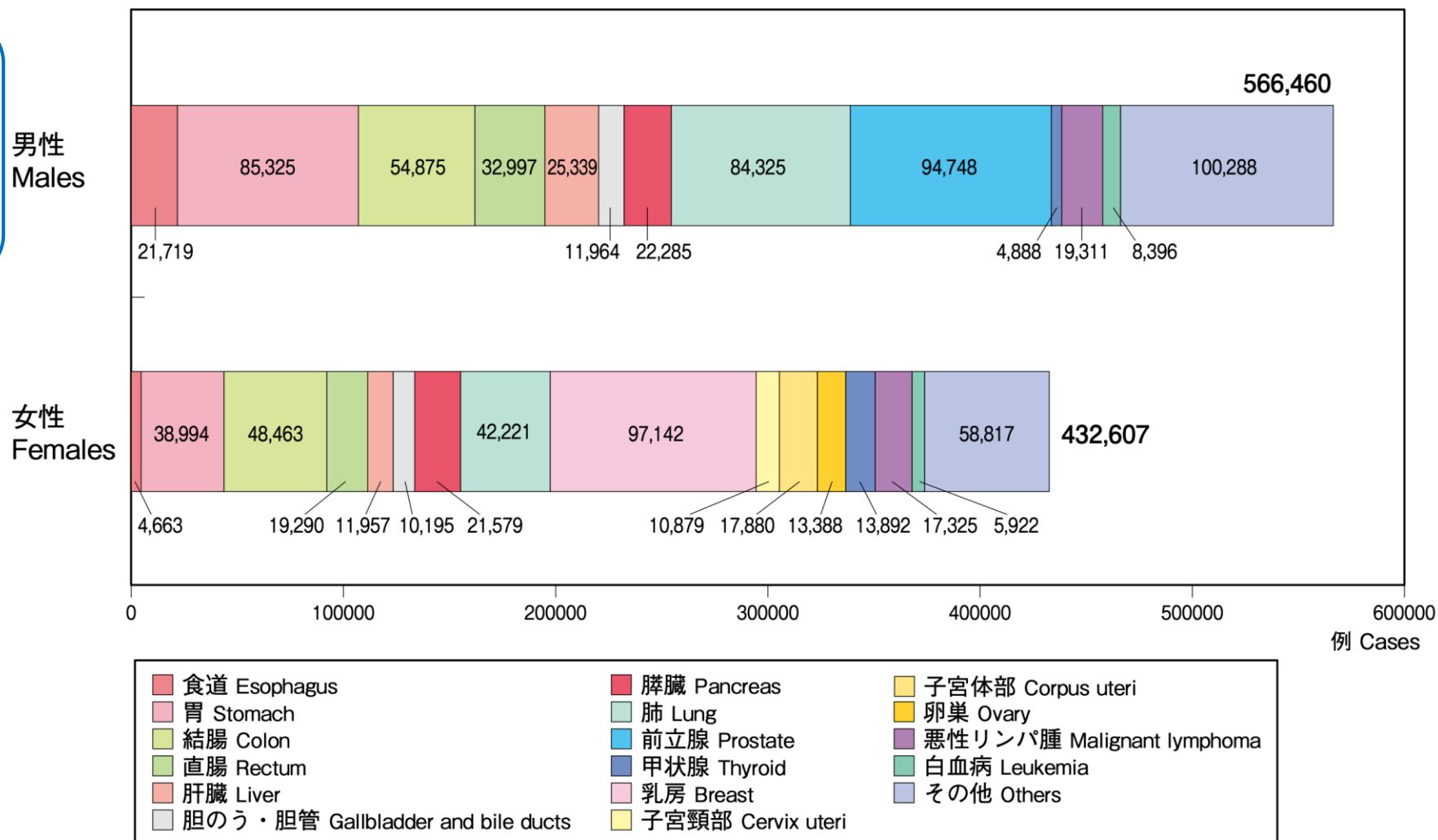
兵庫医科大学病院薬剤部 田中 凌太

部位別がん罹患数(2022年)

男性
1位：前立腺
2位：大腸
3位：胃

女性
1位：乳房
2位：大腸
3位：胃

男女計
1位：大腸
2位：肺
3位：胃



部位別がん死亡数(2022年)

男性

1位：肺

2位：大腸

3位：胃

女性

1位：大腸

2位：肺

3位：膵臓

(胃は5位)

男女計

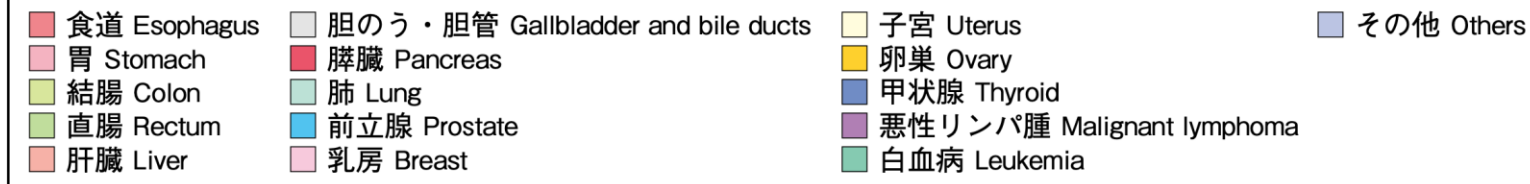
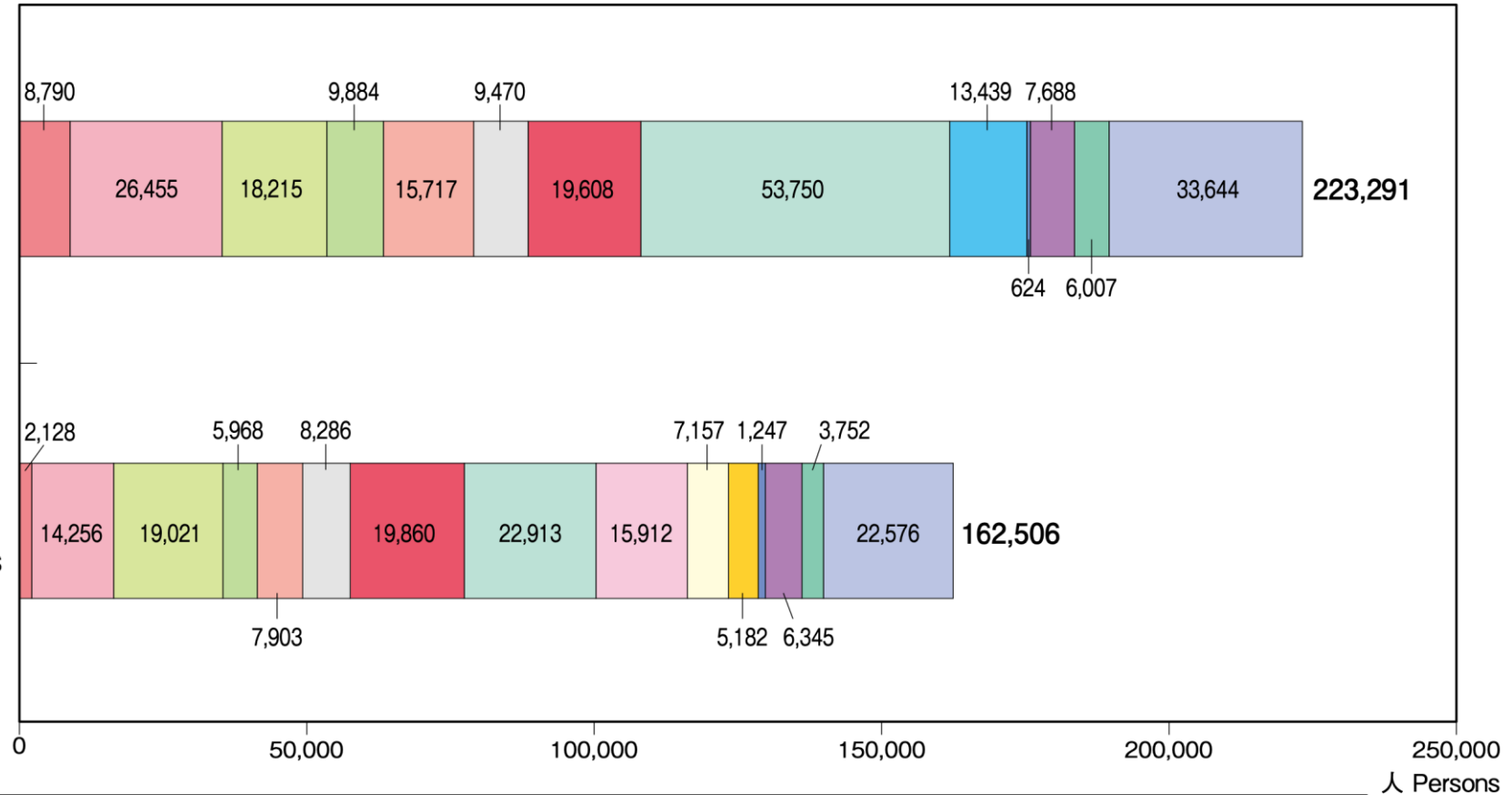
1位：肺

2位：大腸

3位：胃

男性
Males

女性
Females



胃がんの疫学

- 90%以上が**腺がん(adenocarcinoma)**である。
 - 腫瘍マーカーとしては**CEA**、**CA19-9**が用いられる
- 早期の胃がんは**無症状**なことが多い。
 - 発症契機となる症状としては、**上腹部痛**・**心窩部痛**、**黒色便**、**貧血**などがある
- 進行すると胃の局所症状や転移に伴う症状が現れる。
 - 噴門部や幽門部に病変がある場合は、食物の**通過障害**をきたしやすい
- **ピロリ菌感染**、食塩の過剰摂取、喫煙が危険因子となる。
 - 胃がんの**80%**がH.pylori感染が原因である
 - 日本を含む東アジアで罹患者が多い傾向にある(高塩分食の影響か?)
 - 喫煙者は**男性で1.7倍**、**女性で1.3倍**発生率が高い
- ステージ別の5年相対生存率

Stage I :96% Stage II :70% Stage III:42% Stage IV:6%

がんがみえる 第1版

Sasazuki S et al.Int J Cancer 2002

胃がんの病期分類

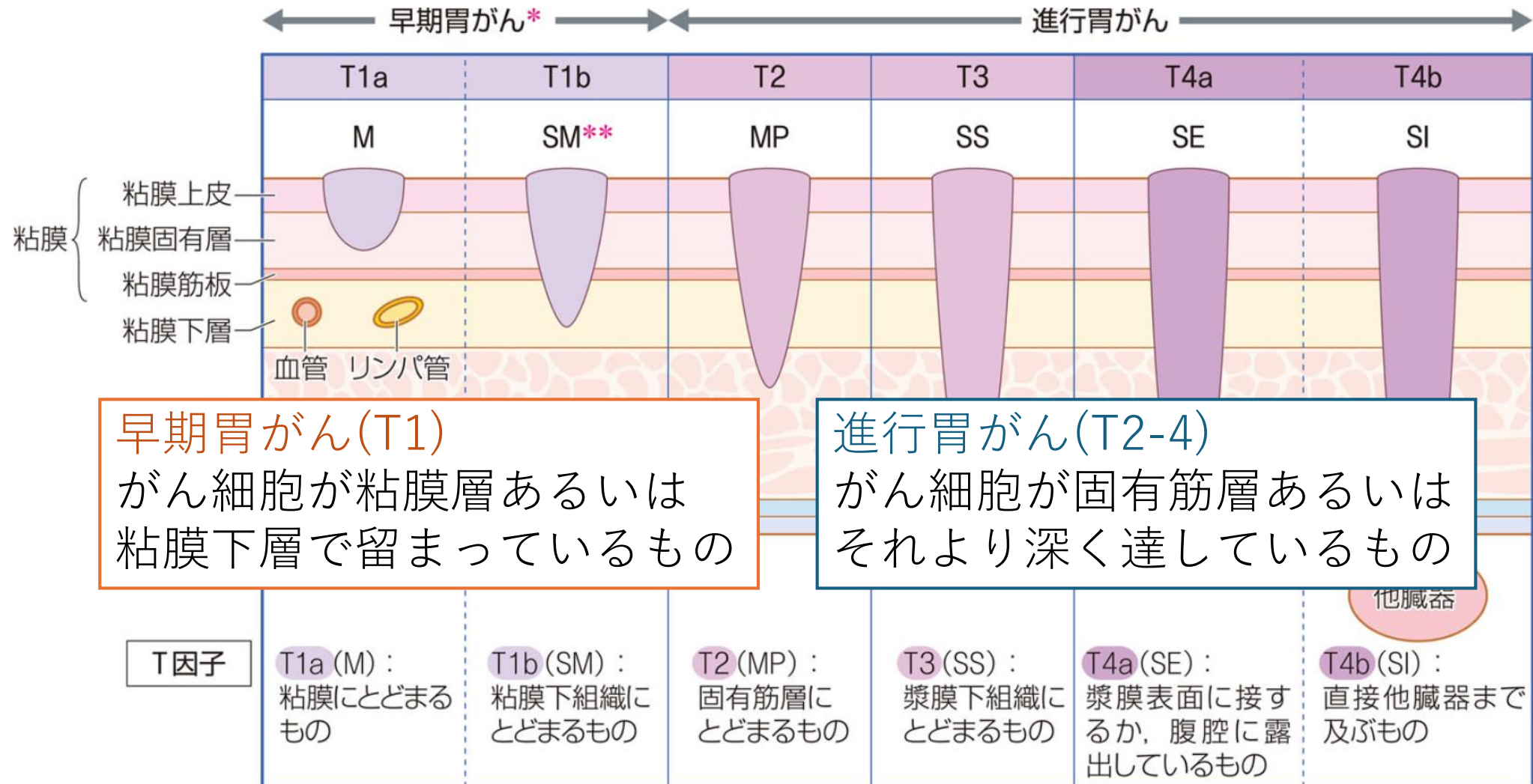
- 胃がんでは術前診断における正診率が低いことなどから、切除前の病期分類である臨床分類(cTNM)と、切除後の病期分類である病理分類(pTNM)が別々に定められている。
- 臨床分類は治療方針の決定に、病理分類は予後評価に用いられる。

		N:リンパ節転移個数						
		少ない				多い		
		N0	N1	N2	N3a	N3b	M1	
T:がんの深さ	少ない	T1	I A	I B	II A	II B	III B	IV
		T2	I B	II A	II B	III A	III B	IV
		T3	II A	II B	III A	III B	III C	IV
		T4a	II B	III A	III A	III B	III C	IV
	多い	T4b	III A	III B	III B	III C	III C	IV

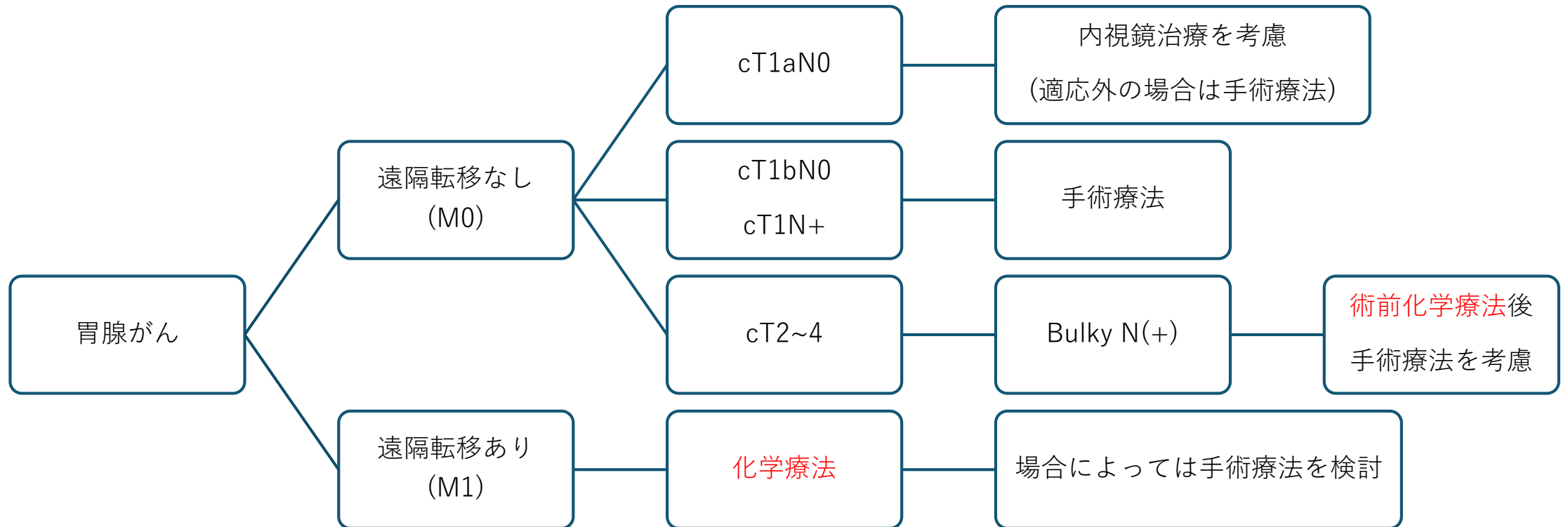
遠隔転移があると
Stage IV

遠隔転移があると
Stage IV

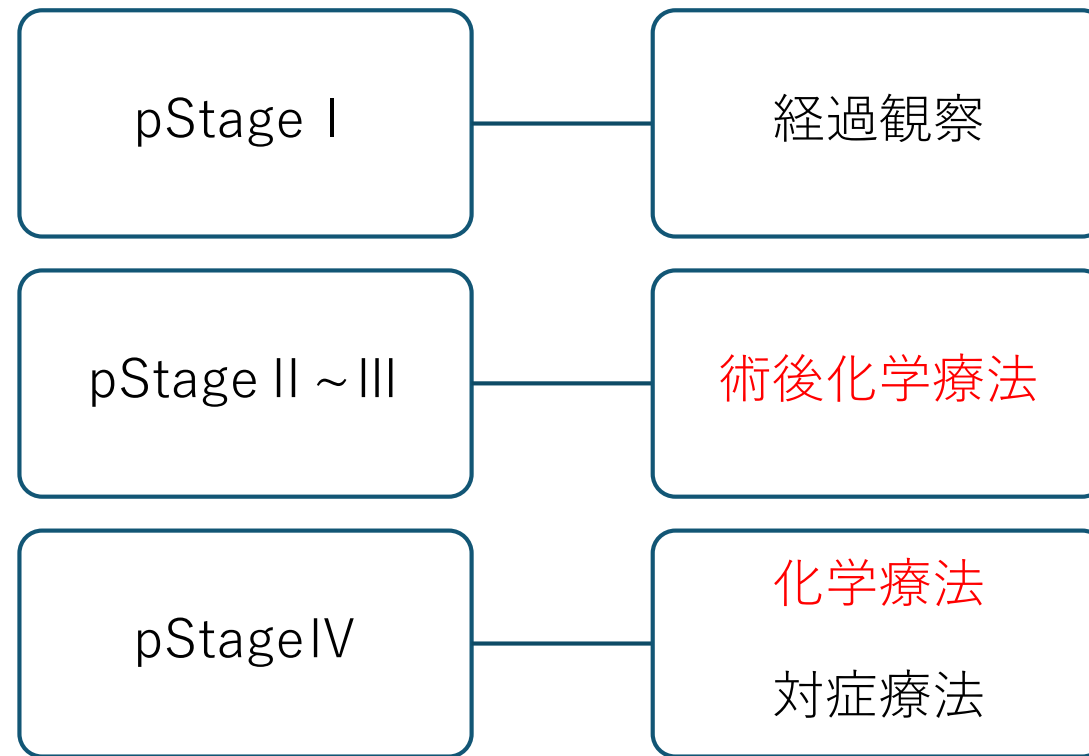
胃がんの病期分類



cTNM分類による治療方針(切除前)



pTNM分類による治療方針(切除後)



術前補助化学療法

- 胃がんの術後は経口摂取が低下するなどのために強力な化学療法を行うことが難しい症例も多いが、術前では強力な化学療法を行いやすい。
- 一方で術前では画像診断を基に適応判断するため、本来補助化学療法が必要ない患者や手術適応のない患者を対象としてしまうリスクがある。
- 外科的切除単独治療では予後不良な症例(Bulky N)の場合には、ガイドライン上明確な推奨はされないものの術前補助化学療法が選択される場合がある。
- 使用レジメン…CDDP+S-1(SP療法)、L-OHP+S-1(SOX療法)

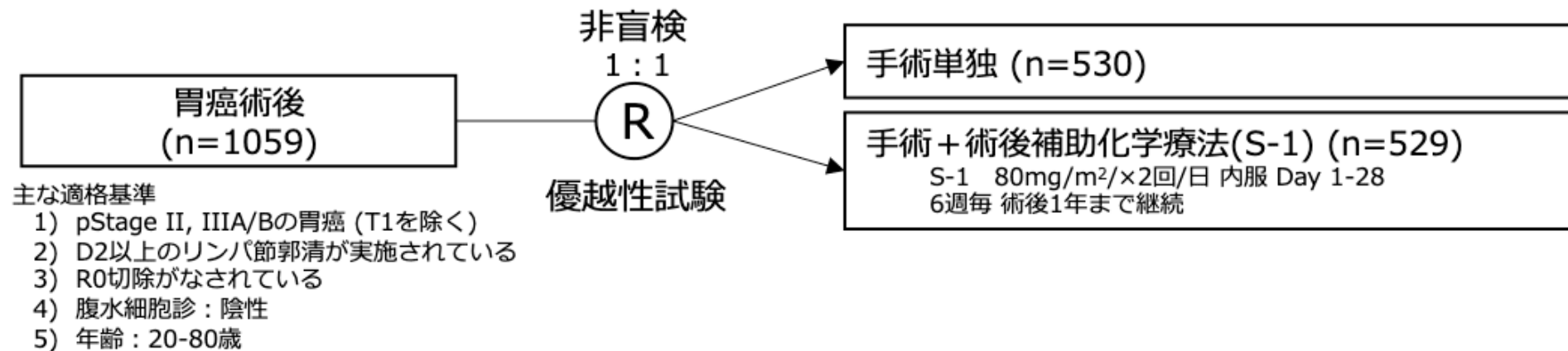
術後補助化学療法

- 術後化学療法は治癒切除後の微小遺残腫瘍による再発防止を目的として行われる。
- pStage II / III の症例に対して術後補助化学療法を行うことがガイドライン上推奨されている。
- 使用レジメン
 - pStage II … S-1の1年間単独投与([ACTS-GC試験](#))
 - pStage III … SOX療法
L-OHP+カペシタビン(CapeOX療法、[CLASSIC試験](#))
DTX+S-1([START-2試験](#))
- (補足)術後でのNivolumab上乗せ効果は認められなかった。
([ATTRACTION-5試験](#))

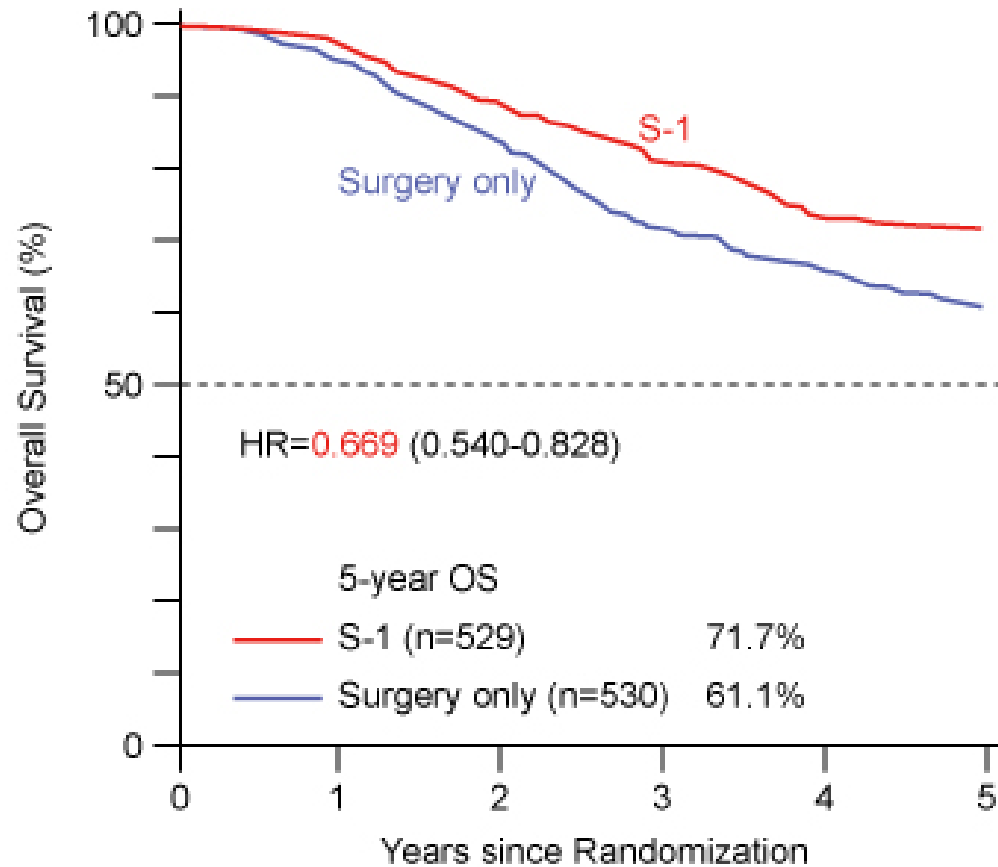
ACTS-GC治験

目的

胃癌術後の症例に対して、手術単独に対するS-1による術後補助化学療法の有用性を検証する。



ACTS-GC治験



S-1群が手術単独群よりも
高い全生存率(OS)を示した

切除不能進行再発例に対する化学療法

1st line

- ・ Her2(-)の場合
 - ・ SOX+Nivolumab
 - ・ CapeOX+Nivolumab
 - ・ mFOLFOX6+Nivolumab
- ・ S-1+CDDP
- ・ Cape+CDDP
- ・ Her2(+)の場合
 - ・ Cape+CDDP+Trastuzumab
 - ・ S-1+CDDP +Trastuzumab
 - ・ CapeOX +Trastuzumab
- ・ SOX +Trastuzumab
- ・ mFOLFOX6 +Trastuzumab※

2nd line

- ・ MSI-Highの場合
 - ・ Pembrolizumab
 - ・ weeklyPTX+Ramcirumab
- ・ MSI-Highの場合
 - ・ weeklyPTX+Ramcirumab

3rd line

- ・ Her2(-)の場合
 - ・ Nivolumab
 - ・ FTD/TPI
 - ・ CPT-11
- ・ Her2(+)の場合
 - ・ T-Dxd

SOX…L-OHP+S-1

CapeOX…L-OHP+カペシタビン

FOLFOX…L-OHP+LV+5FU

FP…CDDP+5FU

※ガイドライン上推奨されるレジメンではないが、当院では必要性鑑みてレジメンとして採用

切除不能進行再発例に対する一次化学療法

- 近年バイオマーカー/コンパニオン診断に応じた治療選択を支持する臨床研究が多く発表され、1次治療への適応拡大・適応追加が行われている。
 - **HER2**陽性例
 - **Trastuzumab** + SOX or CapeOX (**ToGA Trial**)
 - HER2陰性例 (**CPS**を指標として選択)
 - **Nivolumab** + SOX , CapeOX or FOLFOX (**ATTRACTION4試験**)
 - **Pembrolizumab** + CapeOX or FP (**KEYNOTE-859試験**)
 - HER2陰性+**CLDN18.2**陽性例
 - **Zolbetuximab** + mFOLFOX6 or CapeOX (**SPOTLIGHT、GLOW**)

切除不能進行再発例に対する一次化学療法

- 近年バイオマーカー/コンパニオン診断に応じた治療選択を支持する臨床研究が多く発表され、1次治療への適応拡大・

【CPS5以上の症例】

Nivolumab+化学療法併用療法を推奨する。

【CPS5未満、またはPD-L1検査実施不可能の症例】

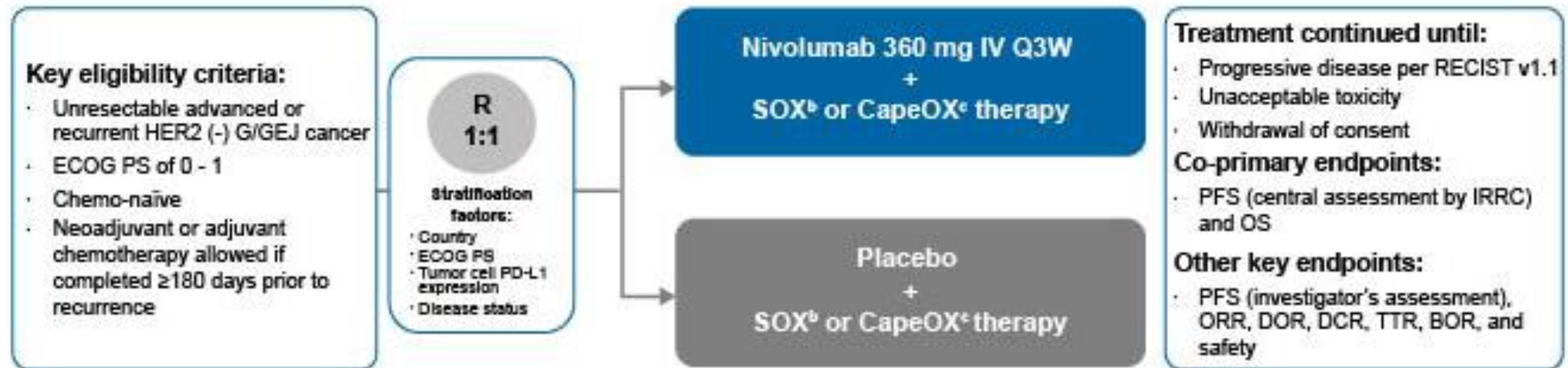
全身状態など考慮し、有効性と副作用増加について説明の上で、
化学療法単独の選択肢も含めて1次治療でのNivolumab併用を検討する。

- HER2陰性+CLDN18.2陽性例
 - Zolbetuximab + mFOLFOX6 or CapeOX (SPOTLIGHT、GLOW)

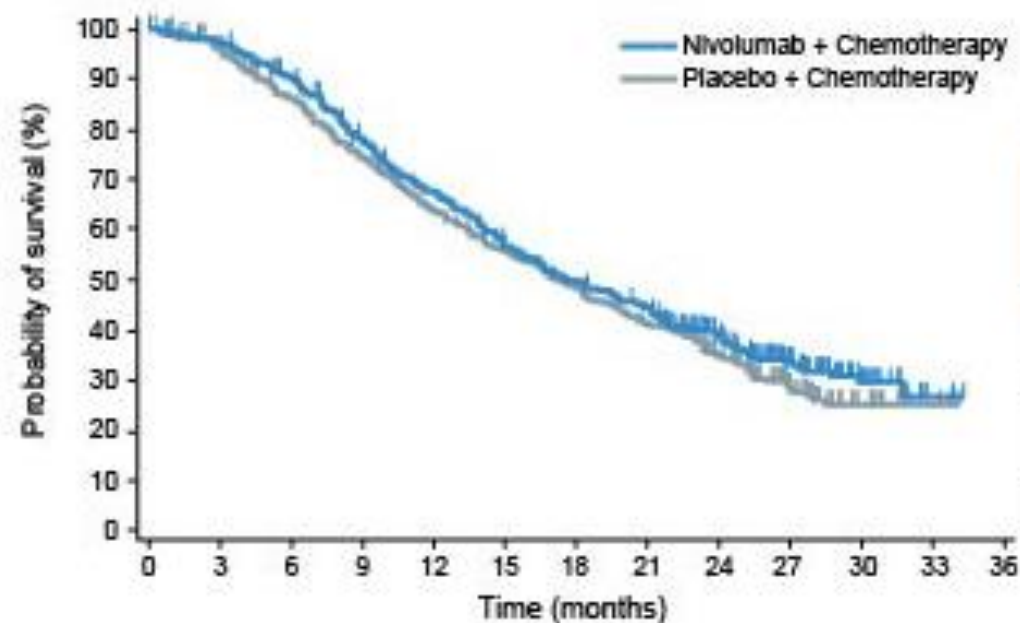
ATTRACTION-4試験

目的

HER2陰性の切除不能・再発胃がんの一次治療において、Nivolumabの上乗せ効果を検討する。



ATTRACTION-4試験



	Nivolumab + Chemotherapy N = 362	Placebo + Chemotherapy N = 362
Median OS, months (95% CI)	17.45 (15.67-20.83)	17.15 (15.18-19.65)
Hazard ratio (95% CI)	0.90 (0.75-1.08)	
P value	0.257	

化学療法単剤群に対してNivolumab+化学療法群は
OSの有意な延長を認めなかった。

→CheckMate-649試験でCPS ≥ 5 では有意差を示した。

代表的なレジメン①(Nivolumab+SOX療法)

No.	薬品名	投与量	投与方法	Day		
				1	~	15
1	生理食塩液 ※クロルフェニラミン	※※50mL 5mg	15分点滴	○		
2	※生理食塩液	50mL	全開	○		
3	生理食塩液 ニボルマブ	100mL 360mg	30分点滴	○		
4	生理食塩液	50mL	15分点滴	○		
5	生理食塩液 デキサメタゾン パロノセトロン ホスネツピタント	100mL 3.3mg 0.75mg 235mg	30分点滴	○		
6	5%ブドウ糖液 オキサリプラチン デキサメタゾン	500mL 100mg/m ² 3.3mg	120分点滴	○		
7	生理食塩液	50mL	15分点滴	○		
内服	S1	80mg/m ² /日	朝夕食後	※※※day1タ→day15朝		

※過敏症の懸念がある場合に使用

※※クロルフェニラミン使用時は100mL

※※※day1朝→day14タも可

フォローアップ時の注意点

- Nivolumab

- irAEによる大腸炎や間質性肺炎等の初期症状のモニタリング

- L-OHP

- 急性のCIPN予防のため投与後1週間は寒冷刺激を避けるようお伝え
- 蓄積性のCIPNの症状モニタリング
(ボタンかけ、ペットボトルの蓋開け等の日常動作に問題ないか)
- コース数を重ねる毎に過敏症の発現リスクが増大するため注意
(6コース以降で発現増大の報告あり)

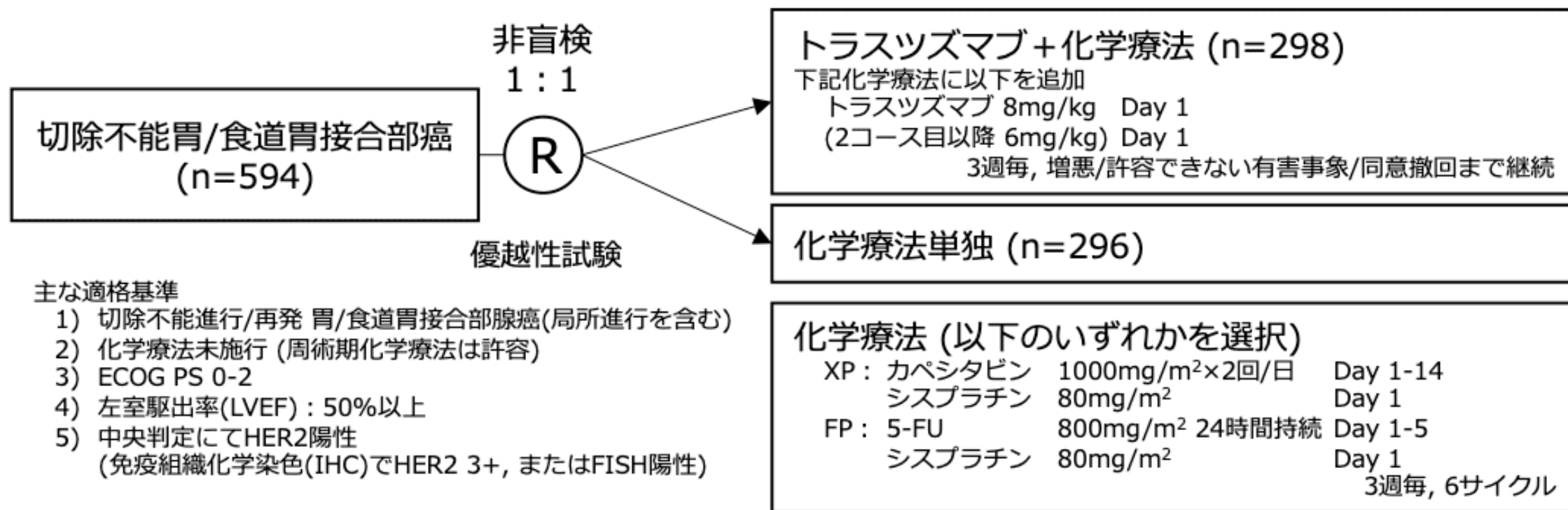
- S-1

- 服薬コンプライアンスの確認
- 腎機能による用量調節が必要($eGFR < 60$ で1段階減量、 < 30 で投与不可)
- HFSのモニタリング(症状・保湿状況)
- 日光過敏症、爪や指先の色素沈着(舌に起こる場合も)
- 口内炎や下痢症状の確認
- 流涙・羞明症状の確認

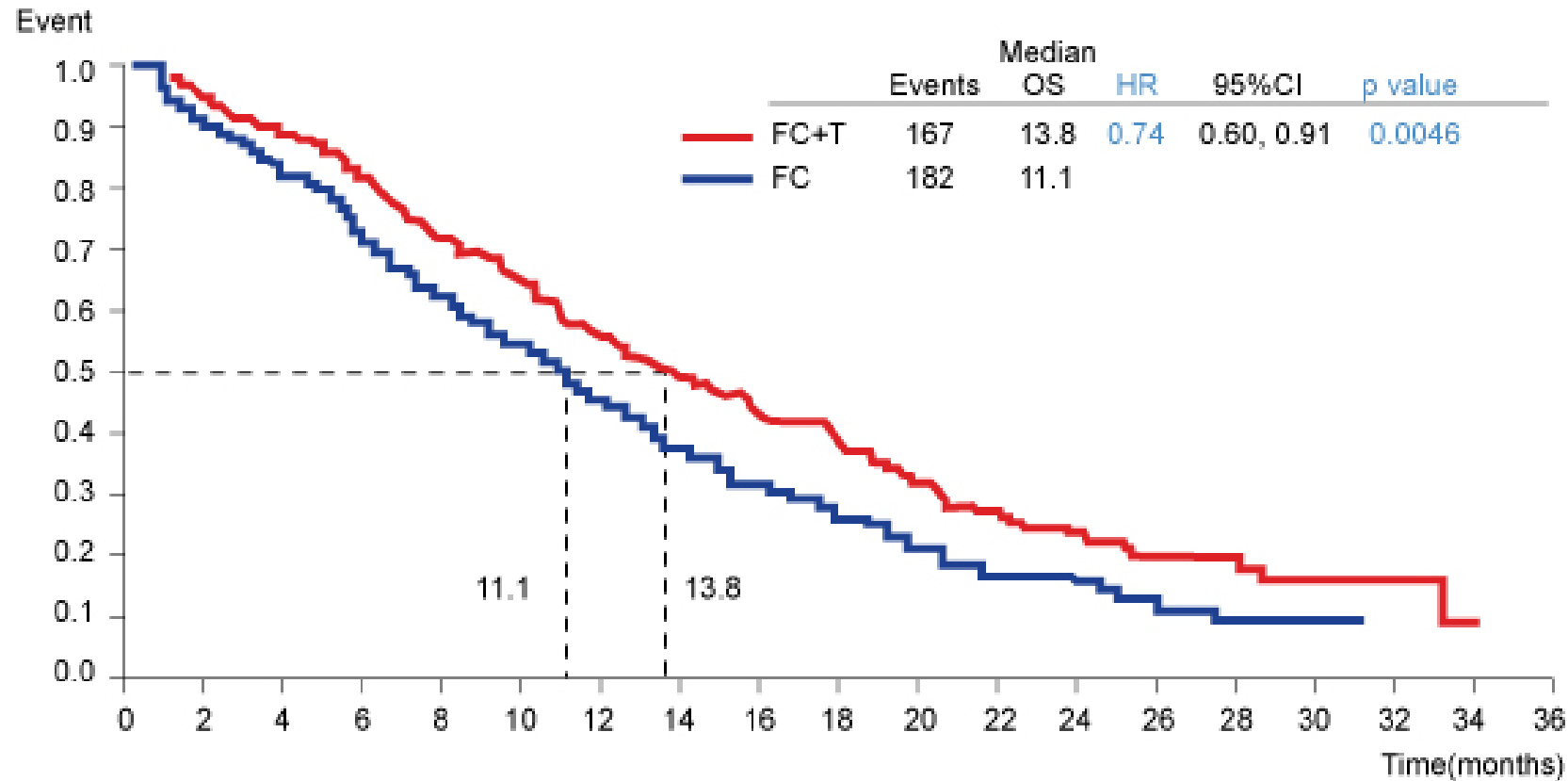
ToGA Trial

目的

HER2過剰発現胃がんの一次治療におけるトラスツズマブ上乗せ効果を検証する。



ToGA Trial



OS中央値はFC群(11.1ヶ月)に比べ、
FC+T群(13.8ヶ月)で有意に高かった。

代表的なレジメン② (Trastuzumab+CapeOX療法)

No.	薬品名	投与量	投与方法	Day		
				1	～	15
1	生理食塩液 デキサメタゾン パロノセトロン ホスネツピタント	100mL 3.3mg 0.75mg 235mg	30分点滴	○		
2	5%ブドウ糖液 オキサリプラチン デキサメタゾン	500mL 130mg/m ² 3.3mg	120分点滴	○		
3	生理食塩液 蒸留水 トラスツズマブ	250mL 必要量 ※8mg/kg	※※ 90分点滴	○		
4	生理食塩液	50mL	15分点滴	○		
内服	カペシタビン	C法	朝夕食後	※※※ day1タ→day15朝		

※2回目以降は6mg/kg

※※2回目以降は60分点滴

※※※day1朝→day14タも可

フォローアップ時の注意点

- Trastuzumab

- Infusion Reaction

- (投与初回では40%で見られるも2回目以降では大きく改善)

- 心障害に対する自覚症状のモニタリング

- (動悸・息切れ・仰臥位での息苦しさ・脈の異常)

- L-OHP

- カペシタビン

- 服薬コンプライアンスの確認

- HFSのモニタリング(症状・保湿状況)

- カペシタビンはフッ化ピリミジン系内服役の中でもHFSの発現が早く、
症状も強い傾向にある。

胃がんで用いる内服薬の注意点

(S-1配合錠、カペシタビン錠、ロンサーフ配合錠)

手足症候群(HFS)について

- 発現機序
 - 皮膚基底細胞の増殖能の阻害、エクリン汗腺からの薬剤分泌など
- 主な症状
 - 好発部位は手・足・爪といった四肢末端。
 - 軽度例では紅斑・色素沈着に終わるが、重症例では疼痛を伴った発赤・びらんを形成する。
 - 手掌・足底は角化・落屑が著明となり、知覚過敏・歩行困難・ものが掴みづらい等機能障害を呈する場合がある。
- 発現割合
 - カペシタビン：48%(G1:38%,G2:10%)(C法、胃癌術後療法時)
 - S-1：21.8%(乳癌投与時)

手足症候群(HFS)について

- 対処方法

- 予防的な保湿クリームの塗布を行う(手掌・足底)
- 症状発現後はステロイド外用剤・尿素軟膏を用いて加療する。
- G2以上の症状を認めた場合は休薬対象となるため主治医へ報告要。

■手足症候群の判定基準^{18,19)}

グレード	臨床領域	機能領域	(参考)判定基準にない具体的症状例
1	しびれ、皮膚知覚過敏、 ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、 無痛性紅斑、色素沈着、爪の変形	日常生活に制限を 受けることのない症状	(対処の必要のないもの) 皮膚、爪の色素沈着、爪の変形
			(対処の必要なもの) 皮膚の硬化感
2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑、 爪甲の高度な変形・脱落	日常生活に制限を 受ける症状	爪症状(脱落等、痛みを伴うもの)
3	湿性痂皮・落屑、水疱、潰瘍、 強い痛み	日常生活を遂行 できない症状	爪症状(機能障害あり)

該当する症状のグレードが両基準(臨床領域、機能領域)で一致しない場合は、より適切と判断できるグレードを採用する。
この基準は手足症候群判定のみに採用され、他の皮膚症状、他部位の皮膚の評価には用いない。

手足症候群(HFS)について

- マルチキナーゼ阻害薬

- 急速に(2～3週までに)限局性の紅斑として出現。
- 角化傾向が強く、発赤・過角化・知覚の異常・疼痛に始まり、水疱の形成へ進展する。

- フッ化ピリミジン系

- 徐々に進行。
 - 早期にしびれ・チクチク感・ピリピリ感といった感覚異常が出現。
 - 皮膚症状はびまん性の発赤(紅斑)で始まり、進行すると皮膚表面の光沢・指紋の消失、色素沈着が生じ、徐々に疼痛を伴う。
- さらに進行すると過角化・落屑・亀裂や水疱・びらん・潰瘍が生じる

手足症候群(HFS)について

マルチキナーゼ阻害薬によるHFS

- マ

-

-

- フ

-

-

-

- る



Grade1相当



Grade3相当

出現。

表面の

生じる

手足症候群(HFS)について

フッ化ピリミジン系薬によるHFS

- マ

-

-

- フ

-

-

-

- ま



←Grade1相当

Grade3相当→



出現。
面の

主じる

手足症候群(HFS)について

グレード1



皮膚の紅斑と知覚過敏はあるが、無痛性

グレード2



腫脹を伴った紅斑で疼痛を伴うが日常生活に問題無し

グレード2



腫脹を伴った紅斑で疼痛を伴うが歩行に問題無し

グレード3



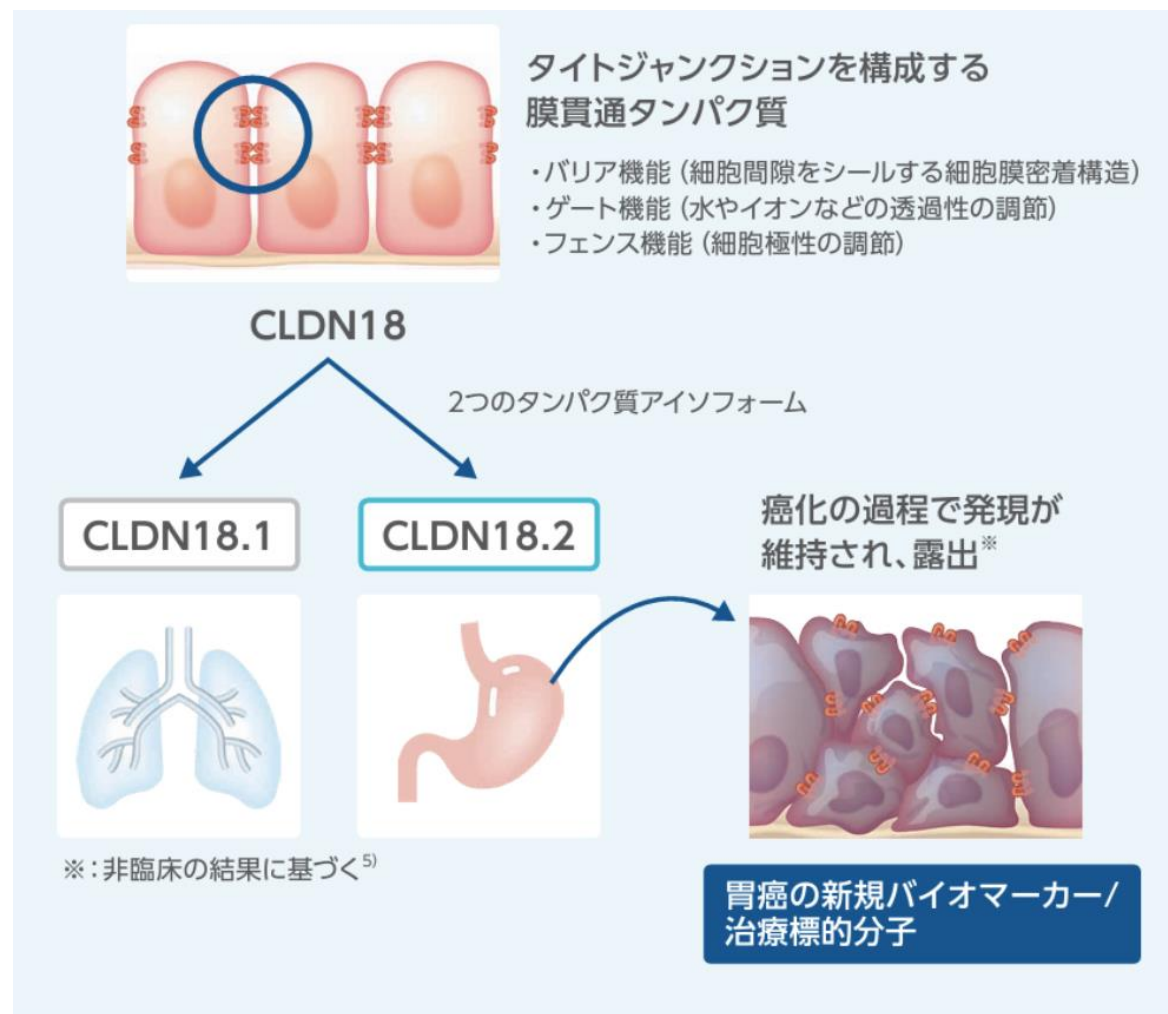
亀裂、潰瘍等による強い痛みで歩行困難となる ゼロータ適正使用ガイド
CTCAE ver4.0(JCOG日本語訳版)

S-1配合錠による流涙・羞明

- 発現機序
 - フルオロウラシルの細胞分裂障害による角膜障害
 - フルオロウラシルを含んだ涙液が涙道を通過することによる涙道粘膜の炎症、それによる涙道閉塞
- 発現割合
 - 16%(胃癌投与時、市販後臨床試験)
- 対処方法
 - 防腐剤を含まない人工涙液によるwash out
 - OTC医薬品のソフトサンティアなど
 - 眼科医への受診勧奨

CLDN18.2 と Zolbetuximab(ビロイ[®])について

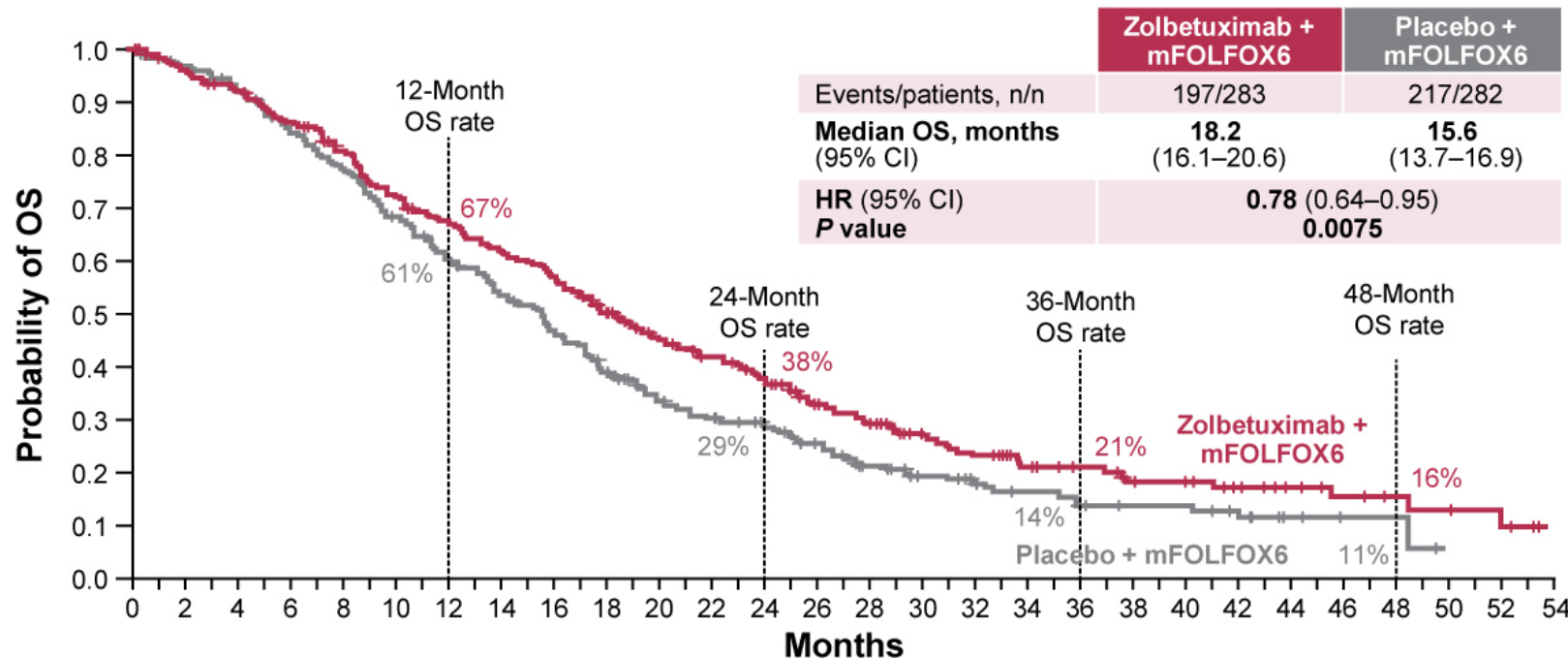
クロードイン(CLDN)



- CLDNはタイトジャンクションを構成する膜貫通タンパク質であり、中でもCLDN18.2は**正常な胃の上皮組織に存在する**。
- 胃癌においてもCLDN18.2の発現は維持され、**原発巣だけでなく、転移巣でも発現が認められる**。
- CLDN18.2は**癌化の過程で露出する**と考えられ、胃癌の新しいバイオマーカー・治療標的として臨床使用される事となった。

SPOTLIGHT試験

CLDN陽性の切除不能・再発胃がんの一次治療において、
mFOLFOX6療法に対するZolbetuximabの上乗せ効果を検討



mFOLFOX6+Zolbetuximab療法は、
mFOLFOX療法と比較してOSを有意に
改善した。

Zolbetuximab(ビロイ[®])

- 現在、併用化学療法レジメンはmFOLFOX6とCapeOX。
 - mFOLFOX併用時は1コース14日、CapeOX併用時は1コース21日。
- 初回投与時点滴中や点滴後に高率で悪心・嘔吐の発現を認める。
 - 初回発現の中央値(最小-最大)は1日(1-755)。
 - 発現がかなり早いとされ、既存のCINVとは機序が異なる可能性あり。
 - 当院では全例入院導入し、悪心コントロール良好である事を確認の上外来への移行としている。
- 外来導入時には悪心・嘔吐は軽減している可能性が高いが、悪心により内服服用コンプライアンスが低下する可能性や、食欲不振を起こす可能性あるため要注意。

当院でのZolbetuximab投与状況について

- 当院では11/15現在3例に投与(全例がCapeOX療法との併用)
- 投与例において前述したような特徴的な悪心・嘔吐は認めておらず、Day1投与後24時間以内に退院できている。
- 食欲不振・内服困難認めてカペシタビン服用困難となり、mFOLFOX療法併用へのメニュー変更となった症例あり。
 - 原疾患(腹膜播種)の膨満感によるものの可能性あるため、Zolbetuximabによる食欲不振かは不明。
- 上記症例以外は1コース目においてG1以上の有害事象認めていない。
- 外来施行例はまだなく、悪心コントロールについては今後も検討していく。