

学位論文

「Conversion Surgery after Combination Chemotherapy of
Docetaxel, Cisplatin and S-1 (DCS)
for Far Advanced Gastric Cancer.」

(切除不能進行胃癌に対する DCS 療法後のコンバージョン手術)

指導教授名

渡邊昌彦

申請者氏名

三重野浩朗

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

論文要旨

【背景】 全世界における 2012 年の統計では、胃癌の罹患者数は 95200 人で癌腫の 5 位であり、胃癌による死亡者数は 72300 人で癌関連死亡の 3 位となっている。早期胃癌の多くは根治可能とされているが、切除不能高度進行胃癌においては集学的治療の進歩にも関わらず、目覚ましい予後の改善は見られていない。本邦において、切除可能病期での進行胃癌に対する標準治療は D2 郭清を伴う胃切除と S-1 内服による術後補助化学療法である。一方で遠隔転移を有する Stage IV 胃癌や局所進行胃癌に対しては、初回に手術が選択されることは少なく、現在の 1st line 治療であるシスプラチン+S-1 (CS) による全身化学療法が用いられることが標準である。しかしこの治療の 3 年生存率は 20%に満たないのが現状である。現在、進行胃癌に対する化学療法のレジメンとして標準治療の CS 療法にドセタキセルを加えた DCS 療法が有望視されており、当院を中心に行なわれた第 2 相試験では奏効率 81%という良好な結果が得られている。しかし、全身化学療法のみで長期生存または治癒が得られることはきわめてまれであるため、われわれは DCS 療法を行なったのちに遠隔転移の消失や病勢コントロールが得られた症例に対して手術治療を加える戦略を選択し、治療成績の改善を試みてきた。

【対象と方法】 対象は 2006 年～2012 年の間で、初回切除不能の判断から 1st line 治療として DCS 療法が行なわれ、ダウンステージや病勢コントロールが得られたのちに切除治療を行なった進行胃癌患者 31 例を対象とした。全ての患者で組織学的に胃癌の診断がなされており、画像診断によって遠隔転移や腹膜播種、または大動脈周囲リンパ節転移を有すること、また腹腔動脈などの主要脈管浸潤の存在によって初回切除不能であることが確認されている。全身化学療法は当院消化器内科によって開発された DCS 北里レジメン(ドセタキセル:40mg/m², day1, シスプラチン:60mg/m², day1, S-1 40mg/m², 1 日 2 回内服, day1-14, 4 週 1 サイクル)で行い、基本的には 2 サイクル毎に画像評価を行ない、切除の可否を cancer board において検討した。化学療法の有害事象に関しては CTCAE ver. 3.0 で行い、測定可能病変に関しては RECIST ガイドラインに則って臨床効果を判定した。手術は R0 切除を企図して行ない、必要に応じて転移巣切除も含めて行なった。周術期合併症は Clavien-Dindo 分類を用いて表記し、化学療法の病理学的効果判定に関しては胃癌取り扱い規約に準拠して分類した。術後補助療法は手術時の腫瘍遺残度と組織学的奏効を勘案して選択された。

【結果】 全対象患者 31 例の年齢中央値は 63 歳、男性が 24 名、女性 7 名であった。24 名が低分化腺癌であり、3 型胃癌が 16 名で最多であった。初回切除不能の因子は、領域外リンパ節転移 18 例、肝転移 5 例、腹膜転移 8 例、膵頭部浸潤が 8 例(重複有り)で

あった (Table1). DCS 療法は全 152 コース (中央値 6 コース (範囲 : 1-6)) 施行され, 初回投与から手術までの日数中央値は 188 日であった. DCS 療法の Grade3 以上の主な有害事象は, 好中球減少 54.8%, 白血球減少 32.3%, 貧血 16.1%と比較的高率であったが, 非血液学的有害事象は食思不振 3.2%, 嘔気・嘔吐各 3.2%と比較的低率であった. 測定可能病変を有する 18 症例での臨床的奏効割合は 88.9%であった.

全 31 例中, R0 切除を施行しえた症例は 23 例 (74.2%) であり, R1/2 切除が各 4 例であった. 術後合併症 (Clavien-Dindo 分類 \geq GradeII) は 7 例(22.6%)に認められたが, 全例保存的加療にて軽快した. 病理学的奏効(Grade \geq 1b)は 67.7%に認められ, 原発巣が消失した Grade3 が 4 例, 原発巣も転移巣も全て消失した症例(pCR)は 3 例認められた. 単変量・多変量解析ともに病理学的奏効に影響する因子として高分化腺癌のみが抽出された (Table2).

観察期間中央値 53.8 か月の時点において, 31 例中 16 例が生存しており, 12 例が無再発生存であった. 無増悪生存期間(PFS)中央値は 42.1 か月, 全生存期間(OS)中央値は 56.1 か月であった (Fig.1a,1b). 他臓器直接浸潤の有無, またはダウンステージが得られたか否かの 2 群比較において有意差は認めなかった(Fig.1c, 1d). 局所進行症例 (臍頭部浸潤のみ) は腹膜転移や遠隔転移を有する症例と予後が異なる可能性があるため, これら 4 例を除いて解析を行なったが, PFS, OS とともに全 31 症例と差異を認めなかった (Fig.2a, 2b). 予後不良に寄与する因子を単変量解析にて抽出すると ypT(病理学的深達度)と ypN (病理学的リンパ節転移個数), ly (病理学的リンパ管侵襲), R 因子 (腫瘍遺残度) の 4 因子が挙げられた (Fig. 3a, 3b, 3c, 3d). 多変量解析においては ypN のみが独立した予後不良因子として抽出された (Table3).

3 年生存率 20%以下, 5 年生存を望むことは困難とされる切除不能高度進行胃癌に対して, DCS 療法で奏効したのちに外科的切除を行なうという治療戦略は, これまで安全に施行されており高い R0 切除率を達成している. 中期成績ではあるが良好な生存割合が達成されており, 有望な治療戦略と考えられた.

目次

	頁
1. 序論 -----	1
2. 対象と方法	
2-1. 患者選択基準 -----	2
2-2. 化学療法 -----	2
2-3. 手術 -----	3
2-4. 統計学的解析手法 -----	3
3. 結果	
3-1. 患者背景 -----	3
3-2. 化学療法 -----	4
3-3. 手術 -----	4
3-4. 生存解析 -----	4
4. 考察	
4-1. 術前化学療法について -----	5
4-2. コンバージョン手術の可能性 -----	5
4-3. 根治切除の重要性 -----	6
4-4. DCS 療法とコンバージョン手術の安全性 -----	6
4-5. 予後不良因子 -----	7
4-6. pCR と術前化学療法の関係 -----	7
4-7. 本研究の limitation -----	7
5. 総括 -----	8
6. 今後の課題 -----	8
7. 謝辞 -----	8
8. 引用文献 -----	9
9. 業績目録 -----	14
10. 図表 -----	18

1. 序論

2012年での世界統計において、全癌における胃癌の罹患は952,000人で5位に位置し、胃癌死亡は723,000人と3位となっている⁽¹⁾。早期胃癌の多くは治癒可能な疾患となっているものの、進行胃癌に関しては様々な集学的治療の進歩にも関わらず予後不良な疾患である⁽²⁾。本邦において、病理学的ステージII/IIIのいわゆる切除可能病期の胃癌に対してはD2リンパ節郭清を伴う胃切除とS-1による術後補助化学療法が標準治療と位置づけられている⁽³⁻⁵⁾。しかしながら、StageIV胃癌や切除不能の局所進行胃癌に対しては前述の標準治療は無効と言って過言でない。そのような高度進行胃癌に対してはシスプラチンとS-1（CS）を用いた全身化学療法が1stライン治療とされているが、その3年生存率はわずか20%に満たないのが現状である⁽⁶⁾。

米国の臨床試験において、シスプラチン+5-FU療法（CF）にドセタキセルを加えたDCF療法がCF療法に比し、臨床的奏効割合や生存期間を改善したという報告がなされている⁽⁷⁾。ドセタキセルはチューブリンの脱重合阻害、シスプラチンはDNAの架橋形成、5-FUはDNAの代謝拮抗と、それぞれ異なった抗腫瘍活性を有しており、同時併用を行なうことで腫瘍への相乗効果が期待できる⁽⁸⁾。ドセタキセル・シスプラチン・S-1による3剤併用療法であるDCS療法は、DCF療法の5-FUをS-1に置き換えたレジメンである。S-1は5-FUのプロドラッグであるテガフルとギメラシル、オテラシルカリウムの3剤の合剤である⁽⁹⁾。ギメラシルは主に肝臓で活性を有するデヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）を抑制することで、血中の5-FU濃度上昇に働く⁽¹⁰⁾。またオテラシルカリウムは消化管に広く分泌するオロテートホスホリボシルトランスフェラーゼ（OPRT）に結合することで、副作用としての消化管毒性を有する5-FUの代謝産物の生成を抑制することが知られている⁽¹¹⁾。われわれのグループでは遠隔転移を有する高度進行胃癌に対する第2相臨床試験において、DCS療法が十分な認容性を保ちつつ、81%という非常に高い臨床的奏効割合を有することを報告している⁽¹²⁾。このDCS療法はCS療法に対する新規1st line化学療法の候補として国内第3相試験が現在行なわれている（JCOG1013）。

本報告に先立って、初回切除不能胃癌に対するDXP（ドセタキセル・カペシタビン・シスプラチン）療法後のコンバージョン手術に関する報告がなされており有望な治療成績が示されているが、DCS療法後のコンバージョン手術に関する報告はなされていない⁽¹³⁾。切除不能高度進行胃癌に対する化学療法単独の治療成績は未だ十分でなく、本報告ではDCS療法後の切除という治療戦略の有効性・安全性を明らかにしたい。

2. 対象と方法

2-1 患者選択基準

初回切除不能と診断されDCS療法が導入されたのちにダウンステージがなされたか、病勢

コントロールが得られた症例で 2006 年 10 月から 2012 年 12 月の間に胃切除術を行なった 31 例を対象とした。全ての患者において組織学的に胃腺癌が証明され、局所進行または遠隔転移のために初回切除不能と診断されている。切除不能の可否は MDCT や腹部超音波や、審査腹腔鏡を行なって診断した。また局所進行による切除不能の定義は、原発巣または転移リンパ節による膵頭部・腹腔動脈幹・腹部大動脈浸潤などへの直接浸潤とした。腹膜転移は審査腹腔鏡または開腹術により組織診または細胞診にて診断した。

2-2 化学療法

DCS 療法は全症例に対して初回治療として、腫瘍内科医のもとで行なわれた。DCS のレジメンはドセタキセル: 40 mg/m² とシスプラチン: 60 mg/m² を day1 に点滴静注し、S-1 は 40 mg/m² を day1-14 の 2 週間、1 日 2 回経口内服し 2 週間休薬する 4 週間 1 コースで行なった。DCS 療法は最大 6 コース行い、その後はシスプラチンを除いた DS 療法で継続した。

MDCT、腹部超音波、上部内視鏡は治療前検査として施行し、EOB-MRI や FDG-PET は肝転移巣やその他の遠隔転移が疑われる症例に対して施行した。MDCT と上部内視鏡検査は 2 コース毎に反復して行い、臨床的奏効判断と再ステージングの評価に用いた。

EOB-MRI や FDG-PET は腫瘍状況と必要性に応じ各コースの 2~3 週後に検査を行い、切除の可否と次コースに進むか否かの検討に使用した。

化学療法施行中、施行後の有害事象に関しては NCI-CTC の version 3.0 を使用し記載した⁽¹⁴⁾。測定可能病変を有する症例では、臨床的奏効の判断を RECIST ガイドラインに準拠し、CR・PR・SD・PD と記載した⁽¹⁵⁾。化学療法施行後に、切除不能因子である遠隔転移が消失した場合、もしくは局所進行因子が縮小した場合には切除可能と判断した。切除の可否に関しては外科医・内科医・放射線科医が会するカンサーボードにて検討がなされた。

2-3 手術

切除に関しては全ての症例で治癒を意図した手術がなされた。つまり D2 リンパ節郭清を伴う胃切除とともに、必要に応じて転移巣の切除が開腹術にて行なわれた。腫瘍が胃中下部に位置する際には幽門側胃切除術が、腫瘍が胃上部または全体に広がる際には胃全摘が選択された。転移リンパ節が膵頭部に浸潤していた 1 例に対しては膵頭十二指腸切除術が行なわれた。

術後合併症についても全例で検討を行なった。合併症は Clavien-Dindo 分類を用いて GradeII 以上を記載した^(16,17)。原発巣の化学療法に対する病理学的奏効は胃癌取り扱い規約第 14 版 (英語版第 3 版) に準拠して表記した^(18,19)。原発巣での化学療法に対する奏効度は、5 段階に分類され、Grade0: 奏効無し、Grade1a: 1/3 以下の奏効、Grade1b: 1/3 以上 2/3 以下の奏効、Grade2: 2/3 以上の奏効、Grade3: 腫瘍の完全消失、と定義された。

術後補助化学療法は手術における根治度に応じて選択され、R0 切除後は S-1 内服 1 年間

による補助治療を行い、非根治切除の際には病理学的奏効を勘案し、腫瘍内科医が術後療法を選択した。

2-4 統計学的分析手法

全生存期間 (OS) は初回 DCS 療法施行日より起算し、最終観察日までの期間とした。無増悪生存期間 (PFS) は初回 DCS 療法施行日から再発または R1/2 切除を含めた増悪日、または全ての原因を含めた死亡日までの期間とした。最終観察日時点での生存は「打ち切り例」として扱った。病理学的奏効に寄与する因子は多変量 logistic 解析を用いて選択した。生存解データに関しては Kaplan-Meier 法を用いて解析し、生存比較は log-rank 検定を用いた。予後規定因子は Cox の比例ハザードモデルを用いて解析した。両側検定を用いた p 値を求め、 $p < 0.05$ を有意差と定義した。統計解析には JMP ソフトウェアを用いた。

3. 結果

3-1 患者背景

解析を行なった全 31 例の患者背景を Table 1 にまとめた。年齢中央値は 63 歳 (35-78) であり、24 例 (77.8%) が男性であった。腫瘍の主座は上部 16 例 (51.6%)、中部 8 例 (25.8%)、下部が 7 例 (22.6%) であった。24 例 (77.8%) が低分化腺癌であり、肉眼型は type3 が 16 例 (51.6%) と最多であった。初回切除不能因子は 18 例が領域外リンパ節、5 例に肝転移、8 例が腹膜転移、8 例が腓頭部浸潤であった (重複あり)。

3-2 化学療法

全症例に対して総計 152 コース、中央値 6 コース (1-6) の DCS 療法と総計 25 コース、中央値 0 コース (0-8) の DS 療法が施行されていた。初回 DCS 療法から手術までの期間は中央値で 188 日 (79-385) であり、DCS 最終投与から手術までの期間は中央値 36 日 (4-70) であった。

DCS 療法中における Grade3 以上の主な血液学的有害事象は、好中球減少 17 例 (54.8%)、白血球減少 10 例 (32.3%)、貧血 5 例 (16.1%) であった。また、非血液学的有害事象に関しては、食思不振 1 例 (3.2%)、嘔気 1 例 (3.2%)、嘔吐 1 例 (3.2%) であった。DCS 療法中の治療関連死亡は認めなかった。31 例中 18 例が RECIST 規約での測定可能病変を有し PR が 16 例、SD が 2 例であった。よって測定可能病変を有する症例の臨床的奏効割合は 88.9% であった。測定可能病変の無い 13 例において臨床的 CR または PD の症例は認めなかった。

全 31 症例を以下の 2 群に分類した。downstage 群 (21 例) : 遠隔転移巣または局所進行病巣が DCS 療法によって消失し、downstage されたもの。salvage 群 (10 例) : 遠隔

転移巣または局所進行病巣は化学療法後も残存するが技術的には切除可能であるもの。

3-3 手術

手術および病理学的所見について Table 2 にまとめた。全 31 例のうち 23 例 (74.2%) に R0 切除 (肉眼的・顕微鏡的遺残無し) がなされた。4 例が R1 切除 (顕微鏡的遺残有り) となり、そのうち 3 例が洗浄細胞診陽性、1 例が顕微鏡的断端陽性であった。また、4 例が R2 切除 (肉眼的遺残有り) となり、そのうち 3 例が腹膜播種陽性、1 例が切除不能の大動脈周囲リンパ節転移であった。7 例 (22.6%) に術後合併症を認め、内容は乳び腹水 3 例、膵液漏 2 例、縫合不全 2 例であった。術後合併症が生じた症例は全例保存的治療で軽快した。手術関連死亡や再手術の症例は認めなかった。

病理学的奏効に関しては原発巣消失である Grade3 が 4 例に認められ、リンパ節も含めた病理学的完全奏効 (pCR) が 3 例含まれた。Grade3 の 4 例は観察期間中全例無再発であった。Grade1b 以上の病理学的奏効は 67.7% であった。単変量解析では病理学的奏効に寄与する因子は高分化腺癌のみ ($p=0.05$) であり、腫瘍径や肉眼型、DCS 療法のコース数などは有意な因子として認められなかった。多変量解析においても高分化腺癌のみが独立因子として抽出された ($p=0.02$, オッズ比 26.8)。

3-4 生存解析

生存解析を行なった時点での観察期間中央値は 53.8 ヶ月 (34.9-81.4) であった。31 例中、16 例が生存しており 12 例が無再発生存であった。PFS 中央値は 42.1 ヶ月、OS 中央値は 56.1 ヶ月であった (Figure 1a, 1b)。臨床的に他臓器浸潤が認められた症例 (T4b) と認められなかった症例 (non-T4b) の間で OS に関する有意差は認めなかった ($p=0.77$, Figure 1c)。また、downstage 群と salvage 群との間にも有意差は認めなかった ($p=0.91$, Figure 1d)。

予後解析を行なうにあたり、局所進行因子のみを有する症例は遠隔転移を有する症例と予後が異なる可能性があるため、局所進行因子のみを有する 4 例を除外して解析を進めた。全 31 例中、遠隔転移を有する 27 例において PFS と OS の中央値は変わらず 42.1 ヶ月と 56.1 ヶ月であった (Figure 2a, 2b)。OS に関する単変量解析では予後不良因子として ypT (化学療法後の病理学的 T 因子, $p=0.015$, Figure 3a), ypN (化学療法後の病理学的 N 因子, $p<0.001$, Figure 3b), ly (リンパ管侵襲, $p=0.027$, Figure 3c), R 因子 (腫瘍遺残度, $p<0.001$, Figure 3d) の 4 つが抽出された。多変量解析では ypN のみ ($p=0.018$, Table 3) が独立予後不良因子として抽出された。ypN0-2 が観察期間中、中央値に達していなかったことに比し、ypN3 症例では OS 中央値が 15.5 ヶ月であった。

4. 考察

4-1 術前化学療法について

分子標的治療を含めた多剤併用化学療法の進歩がなされているが、切除不能高度進行胃癌の OS 中央値は 13.8 ヶ月と報告されている⁽²⁰⁾。今なお、進行胃癌の根治または長期生存には根治切除 (R0 切除) が不可欠と考えられている。この文脈において、切除可能病期においてリンパ節や遠隔転移の消失を介して downstage が望める術前化学療法

(neoadjuvant chemotherapy : NAC) は極めて有望な戦略と言える。この NAC の有用性に関してはいくつかの報告が既になされている⁽²¹⁻²⁴⁾。近年、NAC は予後不良な対象においての標準治療に位置づけられつつある。しかしながら、切除術による根治のチャンスが奪われないためにも、奏効割合と周術期での安全性が高いレベルで要求される治療である

日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) では、高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する術前化学療法を用いた 3 つの系統だった第 2 相臨床試験を行なってきた (JCOG0001, JCOG0405, JCOG1002)⁽²⁴⁻²⁶⁾。JCOG0405 では 2-3 コースのシスプラチン・S-1 (CS) 療法ののちに D3 郭清を伴う胃切除術を施行するデザインであった。この研究では十分な安全性が示され、臨床的奏効割合が 64.7% であり、3 年生存率が 58.8% という極めて良好な結果であった。続いて行なわれた JCOG1002 では、術前化学療法レジメンに DCS 療法を採用し、JCOG0405 と同様の対象・方法を用いて研究が進められた。この研究では十分な安全性と高い R0 切除割合 (84.6%) が示されたものの、主要評価項目であった臨床的奏効割合が CS 療法の結果に満たず、DCS 療法は高度リンパ節転移を有する胃癌の術前化学療法の標準レジメンには採用されなかった。これらの臨床試験は切除可能病期を対象とした術前化学療法の有効性を検証する試験であり、切除不能病期を対象としたものではない。先に報告された、切除不能病期を対象とした DXP 療法後のコンバージョン手術の結果は注目に値するものであり、本研究での DCS 療法後のコンバージョン手術もそれに匹敵する結果であると考えている⁽¹³⁾。

4-2 コンバージョン手術の可能性

本研究では、初回切除不能胃癌を対象として DCS 療法後に downstage または病勢コントロールが得られたのちに切除を行なった 31 例を検討の対象とした。今回、遠隔転移が残存するものの病勢コントロールが得られた症例をも含んでいるが、結果として downstage 群との予後の差は認めておらず、予後の面からは同様の一群と扱って問題ないと考えている。全 31 例の OS 中央値は 56.1 ヶ月、3 年生存率は 56.9% と、既報の DXP 後のコンバージョン手術 (R0 群) とほぼ同様の結果が得られている。今回の DCS 後のコンバージョン手術では R0 切除が可能であった症例に絞ってみると 3 年生存率は 73.1% であった。切除不能高度進行胃癌患者は一般的に、延命治療としての抗がん剤治療を行なうこととなるが、その OS 中央値は 9.2-13.0 ヶ月とされている^(6, 7, 27)。このような臨床

データを対照とするならば、極めて強い患者選択バイアスを差し引いたとしても化学療法後のコンバージョン手術は極めて有望な治療戦略と言えるであろう。

4-3 根治切除の重要性

これまでの報告において、R0 切除は R1-2 切除に比して有意に生存が良好であることが示されている。これは R0 切除が化学療法後のコンバージョン手術での予後におけるサロゲートマーカーであることが示唆される。既報の DXP 療法では 49 例中 36 例 (74%) に切除術が施行され、そのうち 31 例 (63%) に R0 切除が行なわれた。切除例における R0 切除割合は 86% (31/36) であった。また同報告では局所進行症例の 71%、大動脈周囲リンパ節転移例の 70% に R0 切除が施行されたのに比し、腹膜転移陽性例では 36% の症例にのみ R0 切除がなされたことが示されており、腹膜転移例が R0 切除割合に大きく寄与したことが考えられる。われわれの結果では全体の R0 切除割合は 74% であり、腹膜転移症例の割合は 8/31 例であり、DXP study での割合 (11/49) と同様であった。

近年、初回切除不能胃癌に対する全身化学療法のものに、切除可能となった症例に対する切除術の有用性がいくつか報告されている^(13, 28-31)。コンバージョン手術とは初回切除不能症例、または技術的／腫瘍学的に境界切除例に対して、化学療法のものに R0 切除を企図して行なう手術と言える。この戦略は、他の根治治療後に遺残または再増大した腫瘍を取り除くことを意図した salvage 手術とは一線を画すものである。しかしながら、コンバージョン手術の対象となる「切除不能因子」や「根治不能病期」の定義は未だ不明確なままである⁽³²⁾。Yoshida らは、全身化学療法後のコンバージョン手術という治療戦略において良好な治療成績を示すとともに、コンバージョン治療の対象となる Stage IV 胃癌のカテゴリ分類を提唱している。この提唱の中で、技術的切除の可否と腹膜転移の有無に焦点をおき、予後の分かれる 4 つのカテゴリに分類している。このカテゴリ分類は今後の臨床試験デザインや、どのような対象がこの戦略の恩恵をうけるのか、といった疑問の解決の一助になるものと期待される。このような視点で考察すると、治療前の腫瘍状況は化学療法後の腫瘍状況とともに重要な因子と考えられる。しかしながら、本研究においては局所進行例と遠隔転移例において予後の差を認めず、また downstage 症例と salvage 症例において予後の差を認めなかった。

Han らは、遠隔転移を有する 34 症例に対して化学療法後に 26 例 (76.5%) において R0 切除がなされたとし、R1-2 切除症例の OS 中央値が 7.8 ヶ月であったのに対し、R0 切除症例では 22.9 ヶ月と有意に良好であったと報告した⁽²⁸⁾。Yano らも同様に、多剤併用化学療法のものに R0 切除が行なわれることが遠隔転移を有する進行胃癌患者の予後規定因子であることを報告している⁽³¹⁾。

4-4 DCS 療法とコンバージョン手術の安全性

本研究と同期間において、85 例の切除不能進行胃癌患者が初回治療として DCS 療法を施行されていた。そのうち 31 例 (36.5%) に切除術を選択していることとなり、既報の

DXP 療法の報告よりも切除割合が少ないが、これは診断時の腫瘍状況や手術適応の違いが影響しているものと考えられる。今回の検討では DCS 療法後のコンバージョン手術において、実現施行可能な安全性が示された。この戦略においては DXP 療法を用いた戦略と同様に治療関連死亡を認めておらず、DCS 療法における最多の有害事象である好中球減少も Grade3/4 の頻度で 54.8% であり、DXP 療法 (69%) よりも低頻度であった。非血液学的毒性も DXP 療法に匹敵する低頻度であった。

4-5 予後不良因子

術前化学療法後の切除における報告では、病理学的奏効が予後因子となることが示されている^(35, 36)。今回の検討では ypN やリンパ管侵襲が予後不良因子として抽出されたが、病理学的奏効は予後因子として抽出されなかった。最終的に ypN のみが強い予後不良因子として抽出される結果となった。今後、化学療法の有効性や生存成績また再発形式を予見するバイオマーカーを見出すことで、真のテーラーメイド医療が実現することを期待したい^(37, 38)。

4-6 pCR と術前化学療法の関係

術前化学療法によって pCR (病理学的完全奏効) が得られることはまれであるが、pCR が良好な予後に寄与することは胃癌のみならず他の癌腫でも示されている⁽³⁹⁾。Cho らは、pCR が長期生存に寄与する影響について 20 論文、22 症例についてのシステマティックレビューで検討している。化学療法後の切除によって得られた pCR 症例においては 3 年生存率 96%、5 年生存率 85% と良好な結果が示されている⁽⁴⁰⁾。pCR 率の高いレジメン、そのコース数が重要と考えられるが、Yoshikawa らは切除可能病期に対して異なる 2 剤併用化学療法を 2 コースまたは 4 コース行なう 2x2 デザインを用いた 2 相試験で検証した。結果はレジメンに関わらず 4 コース施行群で 10% と高い pCR 率が得られた⁽⁴¹⁾。本研究では、より進行した症例を対象としたものであるにも関わらず、Grade3 の奏効が 4 例 (12.9%)、pCR が 3 例 (9.7%) に認められている。より進行した症例においてはことさらであるが、術前化学療法によって一定の pCR を得るためには少なくとも 4 コースが必要と考察される。

4-7 本研究の limitation

まず、本研究は単施設における 31 例の後方視的研究であり、観察期間も中期にすぎない。このため本研究結果はあくまで探索的な域を出ないものである。第 2 に、本研究では DCS 療法を、その開発から手がけている経験豊かな臨床腫瘍医が担当し施行している。経験豊かな臨床腫瘍医と腫瘍外科医の協働によってこの安全性と有効性がもたらされている。

5. 総括

初回切除不能胃癌に対し、DCS 療法を行ったのちに切除を加える戦略をとることで、良好な成績を得られることが示唆された。本研究において、初回切除不能胃癌に対する DCS 療法後の胃切除は安全に施行されており、良好な R0 切除割合と予後延長が見込まれる有望な治療戦略であることが示された。重要なことは、化学療法を行なってゆく中で R0 切除を行なうチャンスを逃さないよう、多くの専門科の目で繰り返し患者さんの状況をモニターすることであろう。

6. 今後の課題

DCS 療法後に奏効がえられた後にコンバージョン手術を行なうという戦略は安全に施行可能であり、治癒不能とされる病期を対象としながらも一定の長期生存割合を得られることが明らかとなった。しかしながら、切除不能進行胃癌患者全てにこの戦略を行えるものではなく、現状では切除不能病期全体の 3 割程度にすぎない。対象を広げるためには、より奏効割合の高い化学療法・分子標的治療・免疫治療の開発が急務と言える。また、コンバージョン手術ののちに 5 年生存が得られる割合は 30%程度に留まっているのが現状であり、この治療戦略が有効な症例の選択、無効な症例の選別を行なうためのバイオマーカー検索も今後の課題である。

7. 謝辞

本研究を行なうにあたり、直接のご指導を賜りました北里大学医学部外科 渡邊昌彦教授、そして山下継史講師に深く感謝の意を表したいと思います。本研究は外科単独で行ないうるものではなく、非常に質の高い化学療法の開発や実臨床への応用を行なって頂いた消化器内科の先生方、手術適応の判断に画像診断でのアドバイスを頂いた放射線科の先生方、また組織学的診断や治療効果判定など行なって頂いた病理部の先生方に深謝いたします。また、患者さんの安全な管理に協力を頂いた看護部の皆さん、薬剤師の皆さん、病棟補佐の方々、検査・病理診断の技師さん、栄養部の方々などなど診断・治療に関わるすべてのメディカルスタッフの皆様のご協力を頂き研究を完遂することが出来ましたこと、深く感謝致します。

8. 引用文献

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
2. Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y, Miyashiro I, Katai H, Kodera Y, et al. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer*;16:1-27.
3. Fujitani K. Overview of adjuvant and neoadjuvant therapy for resectable gastric cancer in the East. *Dig Surg* 2013;30:119-29.
4. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4387-93.
5. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *The New England journal of medicine* 2007;357:1810-20.
6. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. 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.
7. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-7.
8. Bissery MC, Vrignaud P and Lavelle F. Preclinical profile of docetaxel (taxotere): efficacy as a single agent and in combination. *Seminars in oncology* 1995;22:3-16.
9. Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, Yamaguchi M, Kato T, Yonekura K, et al. Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical

- modulators. *Anticancer Drugs* 1996;7:548-57.
10. Takechi T, Fujioka A, Matsushima E and Fukushima M. Enhancement of the antitumour activity of 5-fluorouracil (5-FU) by inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase activity (DPD) using 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine (CDHP) in human tumour cells. *Eur J Cancer* 2002;38:1271-7.
 11. Shirasaka T, Shimamoto Y and Fukushima M. Inhibition by oxonic acid of gastrointestinal toxicity of 5-fluorouracil without loss of its antitumor activity in rats. *Cancer Res* 1993;53:4004-9.
 12. Koizumi W, Nakayama N, Tanabe S, Sasaki T, Higuchi K, Nishimura K, et al. A multicenter phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 in patients with unresectable or recurrent gastric cancer (KDOG 0601). *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:407-13.
 13. Sym SJ, Chang HM, Ryu MH, Lee JL, Kim TW, Yook JH, et al. Neoadjuvant docetaxel, capecitabine and cisplatin (DXP) in patients with unresectable locally advanced or metastatic gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1024-32.
 14. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:176-81.
 15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
 16. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250:187-96.
 17. Katayama H, Kurokawa Y, Nakamura K, Ito H, Kanemitsu Y, Masuda N, et al. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria. *Surgery today* 2016;46:668-85.

18. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011;14:101-12.
19. Kurokawa Y, Shibata T, Sasako M, Sano T, Tsuburaya A, Iwasaki Y, et al. Validity of response assessment criteria in neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer (JCOG0507-A). *Gastric Cancer* 2013.
20. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. 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.
21. Hirakawa M, Sato Y, Ohnuma H, Takayama T, Sagawa T, Nobuoka T, et al. A phase II study of neoadjuvant combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 for locally advanced resectable gastric cancer: nucleotide excision repair (NER) as potential chemoresistance marker. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:789-97.
22. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Pazdur R, Dumas P and Ajani JA. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg* 1999;229:303-8.
23. Oki E, Emi Y, Kusumoto T, Sakaguchi Y, Yamamoto M, Sadanaga N, et al. Phase II Study of Docetaxel and S-1 (DS) as Neoadjuvant Chemotherapy for Clinical Stage III Resectable Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2014.
24. Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, Fukushima N, Nashimoto A, Sasako M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg* 2014;101:653-60.
25. Ito S, Sano T, Mizusawa J, Takahari D, Katayama H, Katai H, et al. A phase II study of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 followed by gastrectomy with D2 plus para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: JCOG1002. *Gastric Cancer* 2016.

26. Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Imamura H, Fujitani K, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2009;96:1015-22.
27. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, et al. 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.
28. Han DS, Suh YS, Kong SH, Lee HJ, Im SA, Bang YJ, et al. Outcomes of surgery aiming at curative resection in good responder to induction chemotherapy for gastric cancer with distant metastases. *J Surg Oncol* 2013;107:511-6.
29. Ishigami S, Natsugoe S, Nakajo A, Matsumoto M, Uenosono Y, Arigami T, et al. Salvage gastrectomy following a combination of biweekly paclitaxel and S-1 for stage IV gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1370-5.
30. Yabusaki H, Nashimoto A, Matsuki A and Aizawa M. Significance of surgical treatment in multimodal therapy for stage IV highly advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2013;60:377-81.
31. Yano M, Shiozaki H, Inoue M, Tamura S, Doki Y, Yasuda T, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by salvage surgery: effect on survival of patients with primary noncurative gastric cancer. *World J Surg* 2002;26:1155-9.
32. Terashima M. Conversion therapy for gastric cancer: who can make conversion as successful as Goromaru? *Gastric Cancer* 2016;19:685-6.
33. Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, Osada S, Takahashi T, Tanaka Y, et al. The roles of surgical oncologists in the new era: minimally invasive surgery for early gastric cancer and adjuvant surgery for metastatic gastric cancer. *Pathobiology* 2011;78:343-52.
34. Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, Tanahashi T and Kodera Y. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer* 2016;19:329-38.
35. Mansour JC, Tang L, Shah M, Bentrem D, Klimstra DS, Gonen M, et al. Does graded

- histologic response after neoadjuvant chemotherapy predict survival for completely resected gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2007;14:3412-8.
36. Koh YW, Park YS, Ryu MH, Ryoo BY, Park HJ, Yook JH, et al. Postoperative nodal status and diffuse-type histology are independent prognostic factors in resectable advanced gastric carcinomas after preoperative chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1022-9.
37. Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Hayata K, Nakamura Y, et al. Expression of BRCA1, a factor closely associated with relapse-free survival, in patients who underwent neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Surgery today* 2017;47:65-73.
38. Wada N, Kurokawa Y, Miyazaki Y, Makino T, Takahashi T, Yamasaki M, et al. The characteristics of the serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels in gastric cancer cases. *Surgery today* 2017;47:227-32.
39. Fields RC, Strong VE, Gonen M, Goodman KA, Rizk NP, Kelsen DP, et al. Recurrence and survival after pathologic complete response to preoperative therapy followed by surgery for gastric or gastroesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2011;104:1840-7.
40. Cho H, Nakamura J, Asaumi Y, Yabusaki H, Sakon M, Takasu N, et al. Long-term Survival Outcomes of Advanced Gastric Cancer Patients Who Achieved a Pathological Complete Response with Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review of the Literature. *Ann Surg Oncol* 2014.
41. Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, Ito Y, Matsui T, Kimura Y, et al. Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: early results of the randomized phase II COMPASS trial. *Ann Surg Oncol* 2014;21:213-9.

9. 業績目録

(I) 原 著

- ◎1. Mieno H, Yamashita K, Hosoda K, Moriya H, Higuchi K, Azuma M, Komori S, Yoshida T, Tanabe S, Koizumi W, Katada N, Watanabe M: Conversion Surgery after Combination Chemotherapy of Docetaxel, Cisplatin and S-1 (DCS) for Far Advanced Gastric Cancer. Surgery Today, 2017 Apr 21. [in press]
2. Kojima K, Yamashita K, Ushiku H, Katoh H, Ishii S, Tanaka T, Yokoi K, Suzuki M, Ooizumi Y, Igarashi K, Hosoda K, Moriya H, Mieno H, Katada N, Tanabe S, Watanabe M. The clinical significance of cysteine dioxygenase type 1 methylation in Barrett esophagus adenocarcinoma. Dis Esophagus. 2017 Mar 1;30(3):1-9
3. Ushiku H, Yamashita K, Ema A, Minatani N, Kikuchi M, Kojo K, Yokoi K, Tanaka T, Nishizawa N, Ishii S, Hosoda K, Moriya H, Mieno H, Katada N, Kikuchi S, Katoh H, Watanabe M. DNA diagnosis of peritoneal fluid cytology test by CDO1 promoter DNA hypermethylation in gastric cancer. Gastric Cancer. 2017 Feb 27. [in press]
- 4. Yamashita K, Hosoda K, Moriya H, Katada C, Sugawara M, Mieno H, Komori S, Katada N, Watanabe M. Prognostic Advantage of Docetaxel/Cisplatin/ 5-Fluorouracil Neoadjuvant Chemotherapy in Clinical Stage II/III Esophageal Squamous Cell Carcinoma due to Excellent Control of Preoperative Disease and Postoperative Lymph Node Recurrence. Oncology. 2017 Jan 21. [in press]
5. Hosoda K, Yamashita K, Moriya H, Mieno H, Ema A, Washio M, Watanabe M. Laparoscopically Assisted Proximal Gastrectomy with Esophagogastrostomy Using a Novel "Open-Door" Technique : LAPG with Novel Reconstruction. J Gastrointest Surg. 2016 Dec 26. [in press]
6. Hosoda K, Yamashita K, Sakuramoto S, Katada N, Moriya H, Mieno H, Watanabe M. Postoperative quality of life after laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy compared with laparoscopy-assisted distal gastrectomy: A cross-sectional postal questionnaire survey. Am J Surg. 2016 Oct 8. [in press]
7. Ushiku H, Yamashita K, Katoh H, Ema A, Minatani N, Kikuchi M, Kojo K, Yokoi K, Tanaka T, Nishizawa N, Ishii S, Hosoda K, Moriya H, Mieno H, Katada N, Kikuchi S, Watanabe M. Promoter DNA methylation of CDO1 gene and its clinical significance in esophageal squamous cell carcinoma. Dis Esophagus. 2016 Sep 15. [in press]
8. Ishii S, Yamashita K, Kato H, Nishizawa N, Ushiku H, Mieno H, Moriya H, Hosoda K, Katada N, Kikuchi S, Tanabe S, Koizumi W, Saegusa M, Watanabe M. Predictive factors for lymph node metastasis in additional gastrectomy after endoscopic resection of cT1aN0 gastric cancer. Surg Today. 2016 Sep;46(9):1031-8
9. Hosoda K, Yamashita K, Katada N, Moriya H, Mieno H, Shibata T, Sakuramoto S,

- Kikuchi S, Watanabe M. Potential benefits of laparoscopy-assisted proximal gastrectomy with esophagogastrostomy for cT1 upper-third gastric cancer. *Surg Endosc.* 2016 Aug;30(8):3426-36.
10. Yamashita Keishi, Katada Natsuya, Moriya Hiromitsu, Hosoda Kei, Mieno Hiroaki, Katada Chikatoshi, Koizumi Wasaburo, Hoshi Keika, Watanabe Masahiko: Neoadjuvant chemotherapy of triplet regimens of docetaxel/cisplatin/5-FU(DCF NAC) may improve patient prognosis of cStage II/III esophageal squamous cell carcinoma-propensity score analysis. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*,64(4),209-215,2016.04.
 11. Yamashita Keishi,Sakuramoto Shinichi, Kikuchi Shiro, Futawatari Nobue, Katada Natsuya, Hosoda Kei, Moriya Hiromitsu, Mieno Hiroaki, Watanabe Masahiko: Laparoscopic versus open distal gastrectomy for early gastric cancer in Japan: long-term clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Surgery Today*,46(6),741-749,2016.06.
 12. Yamashita K, Hosoda K, Moriya H, Mieno H, Katada N, Watanabe M. Long-term prognostic outcome of cT1 gastric cancer patients who underwent laparoscopic gastrectomy after 5-year follow-up. *Langenbecks Arch Surg.* 2016 May; 401(3):333-9.
 - 13. Yamashita K, Ushiku H, Katada N, Hosoda K, Moriya H, Mieno H, Kikuchi S, Hoshi K, Watanabe M. Reduced preoperative serum albumin and absence of peritoneal dissemination may be predictive factors for long-term survival with advanced gastric cancer with positive cytology test. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Oct;41(10):1324-32.
 14. Araki I, Hosoda K, Yamashita K, Katada N, Sakuramoto S, Moriya H, Mieno H, Ema A, Kikuchi S, Mikami T, Watanabe M. Prognostic impact of venous invasion in stage IB node-negative gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2015 Apr;18(2):297-305.
 15. Yamashita K, Hosoda K, Katada N, Moriya H, Mieno H, Higuchi K, Sasaki T, Katada C, Sakuramoto S, Tanabe S, Koizumi W, Kikuchi S, Watanabe M. Survival outcome of Borrmann type IV gastric cancer potentially improved by multimodality treatment. *Anticancer Res.* 2015 Feb;35(2):897-906.
 16. Hosoda K, Yamashita K, Katada N, Moriya H, Mieno H, Sakuramoto S, Kikuchi S, Watanabe M. Impact of lower mediastinal lymphadenectomy for the treatment of esophagogastric junction carcinoma. *Anticancer Res.* 2015 Jan;35(1):445-56
 17. Hosoda K, Yamashita K, Katada N, Moriya H, Mieno H, Sakuramoto S, Kikuchi S, Watanabe M. Benefit of neoadjuvant chemotherapy for Siewert type II esophagogastric junction adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2015 Jan;35(1):419-25.
 18. Kikuchi S, Mieno H, Moriya H, Hosoda K, Yamashita K, Watanabe M, Kubota K,Matsunaga K. A preliminary study on pre-operative tumor volumetry measured

by three-dimensional computer tomography in gastric cancer.

Hepatogastroenterology. 2015 Jan-Feb;62(137):214-8

19. Hosoda K, Yamashita K, Katada N, Moriya H, Mieno H, Sakuramoto S, Kikuchi S, Watanabe M. Preoperative tumor size is a critical prognostic factor for patients with Borrmann type III gastric cancer. Surg Today. 2015 Jan;45(1):68-77.
20. Ema A, Yamashita K, Sakuramoto S, Wang G, Mieno H, Nemoto M, Shibata T, Katada N, Kikuchi S, Watanabe M: Lymph node ratio is a critical prognostic predictor in gastric cancer treated with S-1 chemotherapy. Gastric Cancer 17: 67-75, 2014.
21. Yamashita K, Sakuramoto S, Mieno H, Shibata T, Nemoto M, Katada N, Kikuchi S, Watanabe M: Preoperative dual-phase 3D CT angiography assessment of the right hepatic artery before gastrectomy. Surg Today 44: 1912-1919, 2014.
22. Ema A, Yamashita K, Ushiku H, Kojo K, Minatani N, Kikuchi M, Mieno H, Moriya H, Hosoda K, Katada N, Kikuchi S, Watanabe M: Immunohistochemical analysis of RTKs expression identified HER3 as a prognostic indicator of gastric cancer. Cancer Sci 105: 1591-1600, 2014.
23. Katada N, Yamashita K, Katada C, Moriya H, Hosoda K, Mieno H, Higuchi K, Komori S, Ishiyama H, Hayakawa K, Sugawara M, Tanabe S, Koizumi W, Kikuchi S, Watanabe M: Neoadjuvant chemotherapy using concurrent Docetaxel/CDDP/5-FU (DCF) in esophageal squamous cell carcinoma and its short-term prognosis. Esophagus 11: 173-181 (Erratum, 182), 2014.
24. 森谷宏光, 片田夏也, 三重野浩朗, 細田桂, 山下継史, 菊池史郎, 大部誠, 渡邊昌彦: 食道類基底細胞癌切除例における臨床病理学的検討. 北里医学, 44: 19-24, 2014
25. Yamashita K, Sakuramoto S, Shibata T, Nemoto M, Mieno H, Katada N, Kikuchi S, Watanabe M. Survival outcome of laparoscopic gastrectomy for clinical early (cT1) gastric cancer. Surg Today. 2013 Sep;43(9):1013-8.

(II) 著 書

な し

(III) 総説・講座

な し

(IV) 症例・臨床治験・その他

1. 大泉 陽介, 三重野浩朗, 森谷宏光, 細田 桂, 山下継史, 渡邊昌彦: 腎摘後2年5ヶ月目に胃転移をきたした腎細胞癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 77 巻 8 号 Page2074-2078(2016.08)
2. 三重野 浩朗, 木下 平, 小西 大, 中郡 聡夫, 高橋 進一郎, 後藤田 直人: 後腹膜原発の濾胞樹状細胞肉腫(follicular dendritic cell sarcoma)の1例. 日本消化器外科

学会雑誌 44 巻 11 号 Page1419-1425(2011. 11)

○3. 三重野 浩朗, 木下 平, 小西 大, 中郡 聡夫, 高橋 進一郎, 後藤田 直人 :

3 回の肺転移切除を経て,原発巣切除 6 年後に腓転移を切除した直腸癌の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌 70 巻 1 号 Page163-169(2009.01)

○4. 三重野 浩朗, 木下 平, 小西 大, 中郡 聡夫, 高橋 進一郎, 後藤田 直人 :

術後 5 年以上経過後に骨・骨髄転移再発を来した胃癌 3 症例. 日本消化器外科学会雑誌 39 巻 11 号 Page1672-1677(2006.11)

10. 图表

Table 1. Pretreatment patient demographics and tumor characteristics

Variables	total (n = 31)	%
Age median (range)	63 (35–78)	
Sex		
male	24	77.4
Female	7	22.6
Location of the tumor		
U	16	51.6
M	8	25.8
L	7	22.6
Macroscopic type		
type2	4	12.9
type3	15	48.4
type4	12	38.7
Histologic differentiation		
well differentiated	7	22.6
poorly differentiated	24	77.4
Median tumor diameter cm (range)	8.0 (2.5–18)	
Unresectable factor (multiple choices allowed)		
extra regional lymph nodes	18	58.1
peritoneum	8	25.8
liver	5	16.1
T4 lesions	8	25.8

Table 2. Operative and pathological details (n=31)

Depth of tumor invasion		
	ypT0	3
	ypT1	4
	ypT2	5
	ypT3	8
	ypT4	11
nodal status		
	ypN0	10
	ypN1	9
	ypN2	4
	ypN3	8
Peritoneal cytology after chemotherapy		
	Negative	26
	Positive	5
Peritoneal dissemination after chemotherapy		
	Negative	27
	Positive	4
Type of resection		
	Total gastrectomy	23
	Distal gastrectomy	7
	Pancreticoduodenectomy	1
Lymph node dissection		
	D2	19
	D3	5
	other	7
Resected adjacent organs		
	Spleen	7
	Gallbladder	20
	Pancreas	2
	Liver	2
	Colon	1
Residual tumor		
	R0	23
	R1	4
	R2	4
Pathological response		
	Grade 0	2
	Grade 1a	7
	Grade 1b	8
	Grade 2	9
	Grade 3	4
	not evaluable	1

Table 3. Univariate and Multivariate analysis of Overall survival

	univariate analysis	multivariate analysis	
	p-value	Hazard ratio (95% CI)	p-value
ypT (0-3 vs. 4)	0.015	1.651 (0.449-5.941)	0.44
ypN (0-2 vs. 3)	< 0.001	10.719 (1.545-92.748)	0.018
lymphatic invasion (0/1 vs. 2/3)	0.027	2.041 (0.563-7.252)	0.268
Residual tumor (R0/1 vs. R2)	< 0.001	4.394 (0.610-41.661)	0.14

Fig. 1

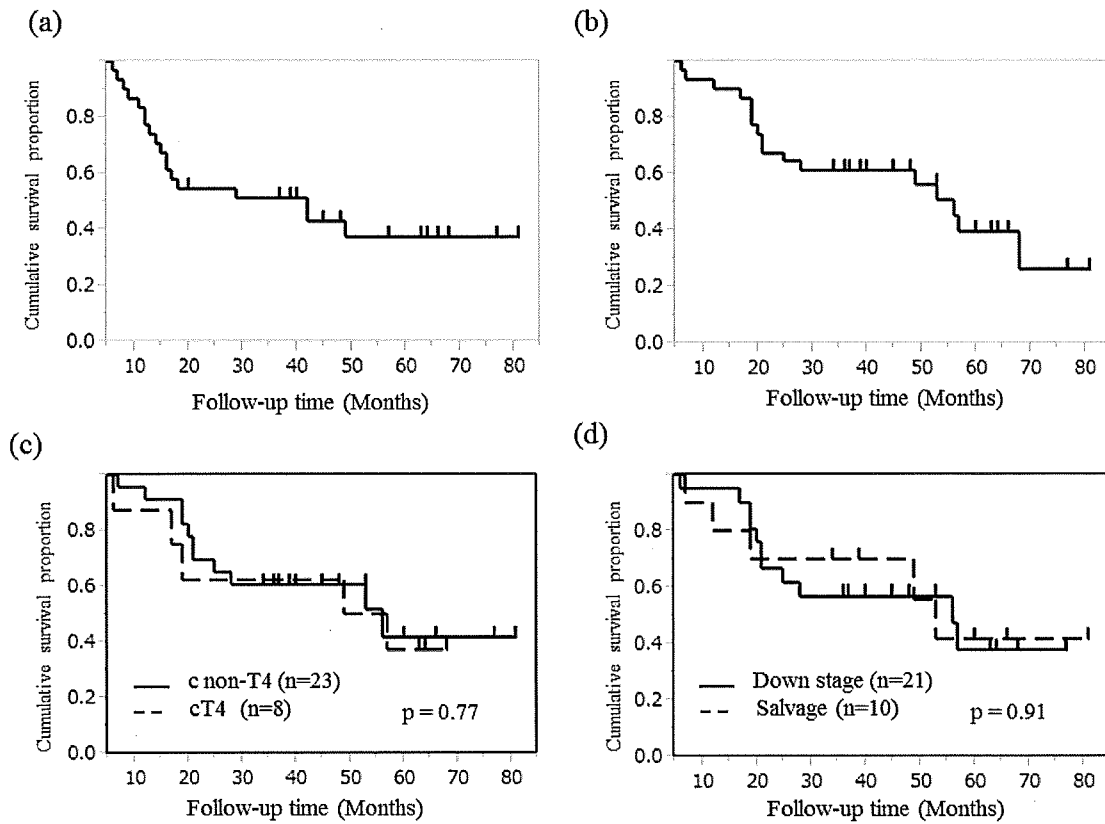


Fig. 1 Long-term prognosis in conversion surgery.

- a Progressionfree survival in the initially unresectable advanced gastric cancer who could undergo conversion surgery (n = 31).
- b Overall survival in the initially unresectable advanced gastric cancer who could undergo conversion surgery (n = 31).
- c Overall survival of the initially unresectable advanced gastric cancer who could undergo conversion surgery according to clinical T4 status.
- d Overall survival of the initially unresectable advanced gastric cancer who could undergo conversion surgery according to downstage status

Fig. 2

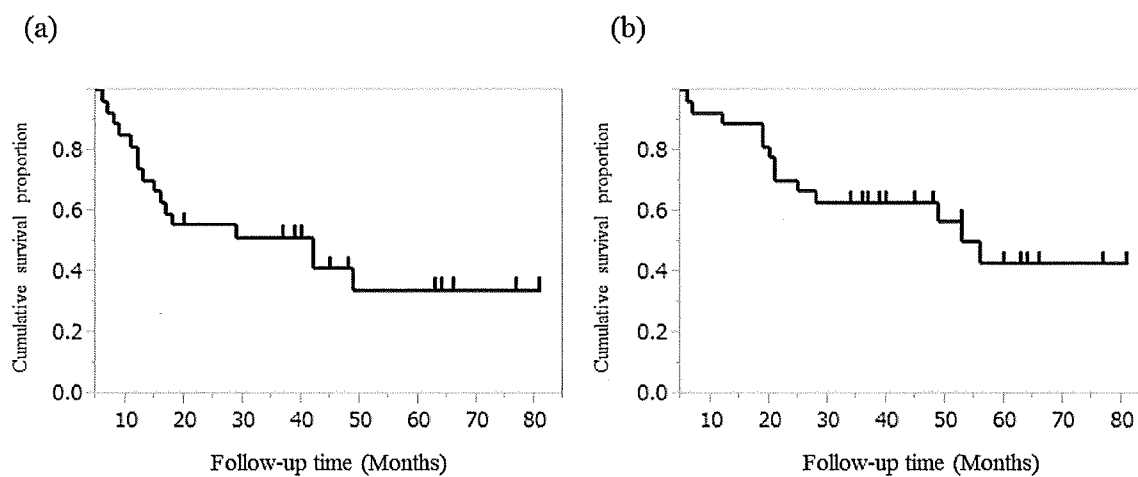


Fig. 2 Long-term prognosis in conversion surgery with the exception of four cases who had locally advanced cancer without any distant metastasis($n = 27$).

a Progression-free survival.

b Overall survival

Fig. 3

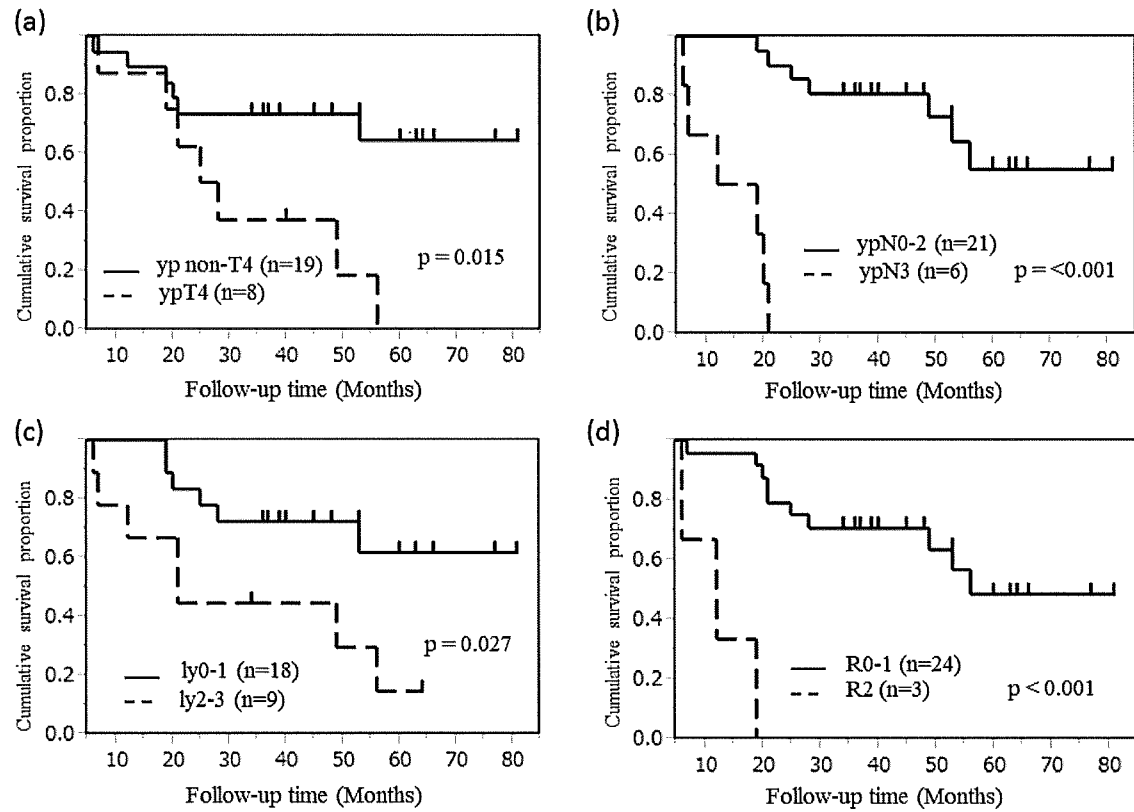


Fig. 3 Prognosis according to prognostic factors in conversion surgery (n = 27).

- a Overall survival according to ypT.
- b Overall survival according to ypN.
- c Overall survival according to ly (lymphatic permeation).
- d Overall survival according to R status