

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名

三 重 野 浩 朗



論 文 題 目

「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 承 認 印

藤 田 昌 彦



## 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)

【背景】 全世界における 2012 年の統計では、胃癌の罹患者数は 952,000 人で癌腫の 4 位であり、胃癌による死亡者数は 723,000 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/m<sup>2</sup>, day1, シスプラチン：60mg/m<sup>2</sup>, day1, S-1 40mg/m<sup>2</sup>, 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、膈頭部浸潤が 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(膣頭部浸潤のみ)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.