

OPINION

胃癌 Conversion surgery の現状と展望 化学療法の進歩は Conversion surgery の 可能性を広げるか？



名古屋大学大学院医学系研究科 助教 中西 香企

はじめに

近年、胃癌化学療法は高い腫瘍縮小効果を実現できるようになり、奏効した結果、治癒切除不能と判断される原因となった遠隔転移巣が画像上消失するなどして治療方針が外科的切除に転換した場合の手術を「Conversion surgery」と呼び、長期的な予後改善が得られる可能性が指摘され、日常診療で行われている。しかしながら、Conversion surgery は実地臨床の中で“運よく”起こることであり、狙って達成することではないため、今のところ臨床試験の対象になっておらず、治療成績や臨床的な意義は明らかになっていない。さらに、初診時における治癒切除不能の判断、化学療法が奏効し切除可能に切り替わる判断、手術を行うかの判断が一定ではなく、治療実態すら把握できていない。

Conversion surgery の定義

Conversion surgery とは「初診時に治癒切除不能なものに対し、化学療法が奏効して手術可能に転換したのちに根治を意図して行われる手術」と定義される。一方、術前補助化学療法後の手術は「初診時に癌遺残のない治癒切除が技術的に可能かつ腫瘍学的に切除意義が認められているものに

対して化学療法を行ったのちに根治を意図して行われる手術」と定義される。ただし、両方に明確な区別はなく、日常診療ではしばしば混同されている。

吉田らは stage IV B 胃癌の細分類を提唱している¹⁾。まず、肉眼的に腹膜播種の有無で分けられる。肉眼的に腹膜播種がないもので、技術的に切除可能かつ腫瘍学的に切除意義が認められているものをカテゴリー 1 とされる。腹膜播種がなく、カテゴリー 1 以外で手術治療が必ずしも適切でないものをカテゴリー 2 とされる。カテゴリー 3 は臨床的に遠隔リンパ節や肝転移などを認められず、非治癒因子が腹膜播種のみのもものとされ、カテゴリー 4 は腹膜播種のみならず、他の遠隔転移を有するものとされる (表 1)。

Conversion surgery の定義に立ち返ると、初診時に癌遺残のない治癒切除が技術的に可能かつ腫瘍学的に切除意義が認められているもの (臨床病期 stage IV B 細分類カテゴリー 1) に対して化学療法を行ったのちに根治を意図して行われる手術は、術前補助化学療法と分類され、臨床病期 stage IV B 細分類カテゴリー 2、3、4 に対し、化学療法が奏効し手術可能に転換したのちに根治を意図して行われる手術は Conversion surgery

表1 Stage IV B 胃癌の細分類 吉田らの報告を改変¹⁾

肉眼的腹膜播種を有さない
カテゴリー1：技術的に切除可能かつ腫瘍学的に切除意義が認められているもの 転移部位が下記にとどまるもの <ul style="list-style-type: none"> ・肝転移1個 ・洗浄細胞診陽性 ・大動脈周囲リンパ節 (No.16a2/16b1) に限局するリンパ節転移
カテゴリー2：技術的かつ／もしくは腫瘍学的に切除不能なもの <ul style="list-style-type: none"> ・カテゴリー1以外の遠隔転移を有する（領域外リンパ節転移も含む）
肉眼的腹膜播種を有する
カテゴリー3 <ul style="list-style-type: none"> ・腹膜播種以外の遠隔転移を有さない
カテゴリー4 <ul style="list-style-type: none"> ・腹膜播種を有しかつその他の遠隔転移も有する

と定義される。しかしながら、手術に至るまでの過程は多様であり、Conversion surgery と術前補助化学療法後の手術と明確に区別できないものもある。例えば、遠隔転移巣が長期間にわたりSDが得られたため、拡大切除により治癒切除が行われた場合はどちらとも判断しがたい。

Conversion surgery の実施可能性

かつて行われた前向き臨床試験の中でConversion surgery の実施実態を推測することができる。日韓合同で行われたランダム化比較試験、REGATTA 試験において、肝転移、腹膜播種、大動脈周囲リンパ節 (16a1/b2) のいずれか一つの非治癒因子のみを持つ治癒切除不能進行胃癌で、かつ狭窄や出血など姑息手術の対象とならない症例を対象に化学療法 (S-1+CDDP 併用療法) を行うコントロール群に対し、まずD1郭清を伴う胃切除術を行ったうえで化学療法を行う減量手術の意義について検証が行われ、結果、減量手術の優越性は否定された²⁾。この試験に

において、コントロール群86例 (化学療法群) のうち5例 (5.8%) において、のちに Conversion surgery が行われていた。HER2陰性治癒切除不能胃癌に対して、S-1/シスプラチン併用 (CS) 療法に対するドセタキセル/シスプラチン/S-1併用 (DCS) 療法の優越性を検証したランダム化比較試験 (JCOG1013) において、CS療法群10人 (3%)、DCS療法群15人 (4%) で Conversion surgery が行われていた³⁾。また、近年では、HER2陰性胃癌に対して1次治療で免疫チェックポイント阻害薬と化学療法の併用療法が使えるようになるきっかけとなった、checkmate 649試験において、後治療として3%が手術治療を受けたと報告されている⁴⁾。詳細は不明であるが、この一部は Conversion surgery であったと推測される。つまり、前向き臨床試験や治験に登録される対象においては、時代の変遷にかかわらず、3-5%程度であった。

一方、実地診療においてはどうか？ 本邦の単施設の後方視的な報告では、化学療法施行例の17-35%が Conversion surgery を受け、実際のR0切除率は全体の20%程度、切除例の5年生生存割合は40-50%程度であったとされている⁵⁻⁹⁾。これらの中には臨床病期 stage IV B 細分類カテゴリー1が含まれているため、実際はもっと頻度は低いと思われるが、前向き臨床試験と単施設の後方視的な報告との間にこれほどの Conversion surgery 施行割合に乖離がある理由として、各施設での Conversion surgery を目指す意気込み (治療戦略の違い) や、出版バイアス、担当医が Conversion surgery を狙っている場合はそもそも臨床試験にエントリーされない (選択バイアス) といったことが考えられる。

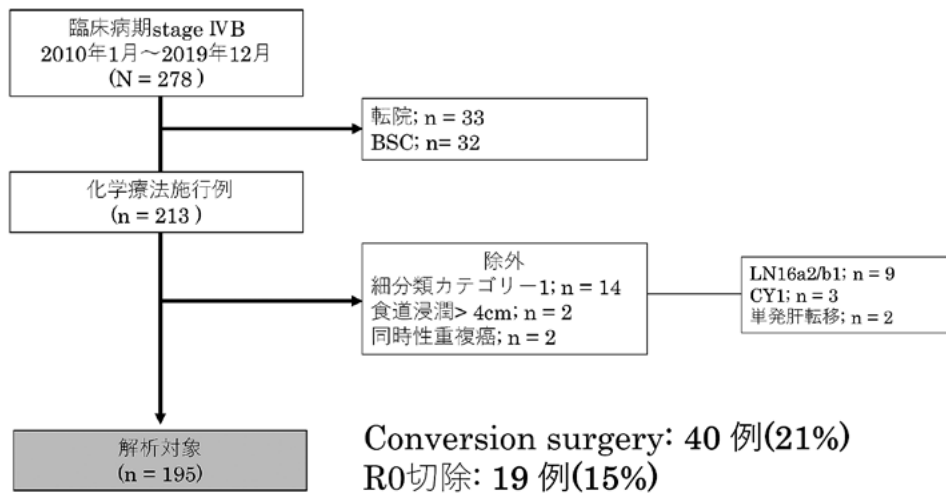


図1 当院における Conversion surgery 施行割合

当院における Conversion surgery の実態

過去10年間（2010年1月～2019年12月）に当院で治癒切除不能胃癌と診断し化学療法を行った症例を後方視的に調査した。前述したようにのちの Conversion surgery となる対象は臨床病期 stage IV B 細分類カテゴリー 2、3、4 と考えられるため、カテゴリー 1 を除き、解析に適切であると判断した195例を対象とした（図1）。手術の適応基準は原則、「①腹膜播種；審査腹腔鏡を行い洗浄細胞診陰転化と代表的な腹膜播種結節を切除生検し病理学的陰性確認、②肝転移；完全奏効もしくは2個以下かつ最大径5cm未満に減少、③領域外リンパ節、その他遠隔転移；完全奏効」としている。Conversion surgery 施行割合は21%で、R0切除割合は15%であった。また、非治癒因子個数別に R0切除割合を検討すると、非治癒因子1個15%（23/153例）、2個15%（7/48例）、3個20%（2/10例）であった。治療経過中に R0切除と強く相関している因子はトラスツズマブ投与であった。

Conversion surgery の展望

胃癌領域において Conversion surgery が治療戦略として確立するためには、治療対象（臨床病期 stage IV B 細分類カテゴリー 1 は対象に含めるか）、手術を行うタイミング、化学療法に対する優越性など、まだまだ不明な点が多い。また、化学療法の進歩により、強力な腫瘍縮小効果が得られるようになり、長期生存例も認められるようになってきた。免疫チェックポイント阻害薬や HER2抗体薬をはじめ、今後胃癌においてバイオマーカー指向型の治療が浸透してくると思われる。これらの化学療法の進歩は、Conversion surgery の可能性を広げるのか、それとも Conversion surgery を必要としなくなるのか、今後の動向を注視していく必要がある。

われわれは、2021年より治癒切除不能胃癌に対する Conversion surgery の治療実態を調査する多施設共同前向き観察研究を行っている（図2）。この試験により治療実態が明らかになることを期待する。

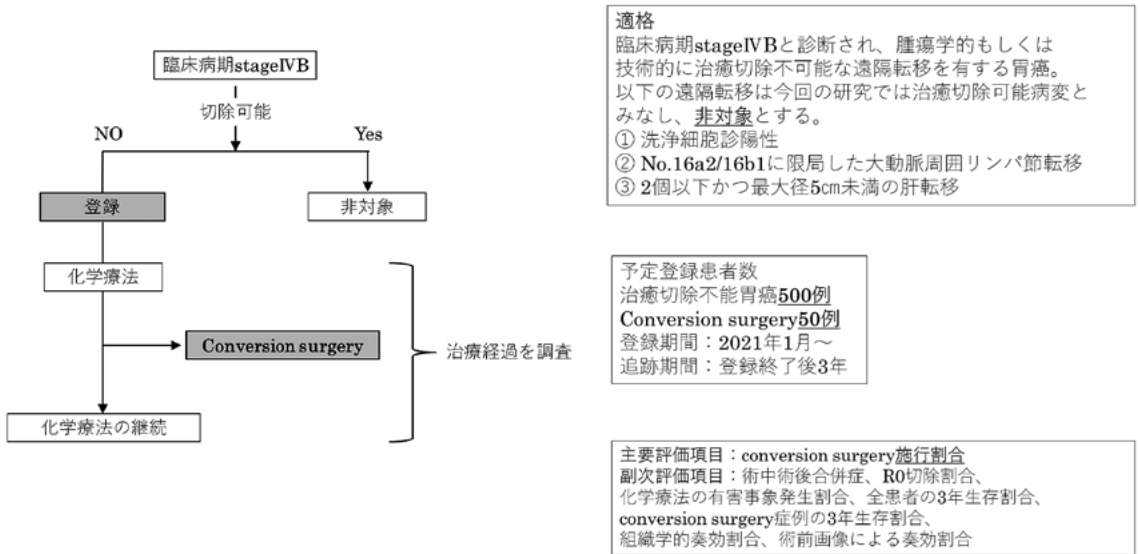


図2 治療切除不能胃癌に対する conversion surgery の治療実態を調査する多施設共同前向き観察研究のシエーマ

文献

- 1) Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, Tanahashi T, Kodera Y. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer*. 2016;19(2):329-38.
- 2) Fujitani K, Yang H-K, Mizusawa J, Kim Y-W, Terashima M, Han S-U, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(3):309-18.
- 3) Yamada Y, Boku N, Mizusawa J, Iwasa S, Kadowaki S, Nakayama N, et al. Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(7):501-10.
- 4) Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature*. 2022;603(7903):942-8.
- 5) Yamaguchi K, Yoshida K, Tanahashi T, Takahashi T, Matsuhashi N, Tanaka Y, et al. The long-term survival of stage IV gastric cancer patients with conversion therapy. *Gastric Cancer*. 2018;21(2):315-23.
- 6) Suzuki T, Tanabe K, Taomoto J, Yamamoto H, Tokumoto N, Yoshida K, et al. Preliminary trial of adjuvant surgery for advanced gastric cancer. *Oncol Lett*. 2010;1(4):743-7.
- 7) Sato S, Kunisaki C, Tanaka Y, Sato K, Miyamoto H, Yukawa N, et al. Curative-Intent Surgery for Stage IV Advanced Gastric Cancer: Who Can Undergo Surgery and What Are the Prognostic Factors for Long-Term Survival? *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4452-63.
- 8) Ohnuma H, Sato Y, Onoyama N, Hamaguchi K, Hayasaka N, Sato M, et al. Survival benefit of conversion surgery after intensive chemotherapy for unresectable metastatic gastric cancer: a propensity score-matching analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(8):2385-96.
- 9) Yoshida K, Yasufuku I, Terashima M, Young Rha S, Moon Bae J, Li G, et al. International Retrospective Cohort Study of Conversion Therapy for Stage IV Gastric Cancer 1 (CONVO-GC-1). *Ann Gastroenterol Surg*. 2022;6(2):227-40.