

症例報告

XP + Trastuzumab 療法で完全寛解後に Conversion Surgery を 施行し得た HER2 陽性 Stage IV 切除不能進行胃癌の 1 例

河原 慎之輔¹⁾, 青山 徹¹⁾, 村岡 枝里香²⁾, 奥田 尚子¹⁾,
渥美 陽介¹⁾, 風間 慶祐¹⁾, 沼田 正勝¹⁾, 玉川 洋¹⁾,
湯川 寛夫¹⁾, 利野 靖¹⁾, 益田 宗孝¹⁾

¹⁾ 横浜市立大学医学部 外科治療学

²⁾ 横浜市立大学附属病院 病理診断科・病理部

要旨: 症例は57歳男性。検診異常に対し施行した上部消化管内視鏡で胃癌が疑われ、当科紹介となった。精査の結果、上部消化管内視鏡で胃体中下部小弯に2型病変を認め、また腹部造影CTで胃病変と一塊となった多数のリンパ節腫大と腹部造影MRIで多発肝転移 (S6, S7) を認めた。LM, Less, Type2, 46mm, pap-tub1-tub2, HER2 score3, cT4aN2 (bulky N) H1 (M1 HEP) P0CY0, cStage IV の切除不能進行胃癌と診断し、XP + trastuzumab (capecitabine 1500mg/m² 1日2回14日間, CDDP 80mg/m²/日 day 1 投与, trastuzumab 8 mg/kg/day 1 投与: 3週1コース) 併用化学療法を施行した。腎障害のため3コース目からCDDPは中止としたが、1コース施行後にPR、6コース施行後にPET-CTで原発巣、リンパ節転移、肝転移はいずれも集積を認めずCRと判定し、ycT3 (SS) N0M0, ycStage II A と診断した。Conversion Surgery の適応として、開腹幽門側胃切除、D2 郭清、Roux-en-Y 再建術を施行した。術後病理診断では化学療法の組織学的効果判定はGrade 3であった。術後補助化学療法としてX + trastuzumab を4コース施行したが、術後2年3か月無再発生存中である。Conversion Surgery の適切なタイミング、適格基準については一定の見解は得られていないが、今後の症例の蓄積、検討や前向き研究によりさらなる予後改善が期待される。

Key words: 切除不能進行胃癌またはStage IV 胃癌 (unresectable advanced gastric cancer or stage IV gastric cancer), conversion surgery (conversion surgery), trastuzumab (trastuzumab)

I. はじめに

ToGA 試験¹⁾ の結果から2011年7月にHER2 陽性切除不能進行・再発胃癌に対してtrastuzumab 併用化学療法が標準治療として示されており、胃癌治療ガイドライン (第5版) ではcapecitabine (X) + CDDP (P) + trastuzumab を推奨度Aの標準治療としている²⁾。今回我々はBulky リンパ節転移、多発肝転移を伴うStage IV の切除不能進行胃癌に対してXP + trastuzumab 療法が奏功し完全寛解を得て、その後にConversion Surgery を行い、術後2年3か月無再発生存中である症例を経験したので、若干の文献的

考察を含め報告する。

II. 症 例

症例: 57歳, 男性

主訴: なし

既往歴: 高血圧

現病歴: 2017年9月、検診異常を指摘され近医を受診した。同院で施行した上部消化管内視鏡検査で胃癌が疑われ、精査加療目的に当院紹介受診となった。精査の結果、上部消化管内視鏡検査で胃体中下部小弯に2型

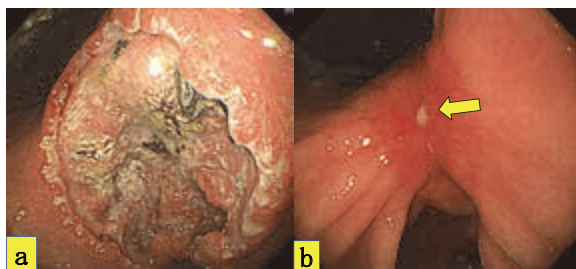


Fig. 1 上部消化管内視鏡検査

- a) 化学療法前：胃体中下部小弯に周堤を伴う46mmの潰瘍性病変を認め、肉眼型は2型、深達度はSS以深と考えられた。
 b) 化学療法5コース終了時：病変は著明に縮小しており、胃体中下部小弯後壁に潰瘍瘢痕（矢印）を認めるのみであった。

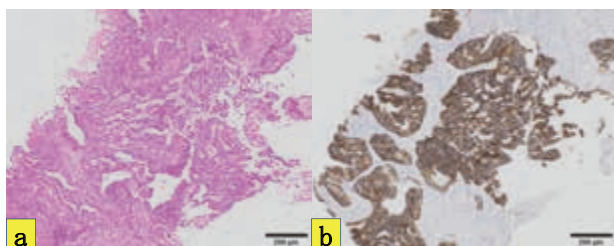


Fig. 2 生検病理組織学的所見

- a) b) HE染色で大小様々な異形腺管が増生している。HER2免疫染色ではHE染色の異形組織と一致して、細胞膜全体に強い染色を認め、3+と判定する。

病変を認め、また腹部造影CT検査で胃病変と一塊となった多数のリンパ節腫大を認め、腹部造影MRI検査で多発肝転移（S6, S7）が疑われた。

審査腹腔鏡手術を施行し、LM, Less, Type2, 46mm, pap-tub1-tub2, cT4aN2 (bulky N, 切除不能) H1 (M1 HEP) P0CY0, cStage IVの切除不能進行胃癌と診断した。生検組織の免疫染色でHER2 (3+)であったため、2017年10月よりXP + trastuzumab 併用化学療法を行う方針とした。capecitabine (Xeloda[®]) 1500mg/m²/回を1日2回2週間投薬1週間休薬, CDDP 80mg/m²/日をday 1投与, trastuzumab (Herceptin[®]) は初回投与時8mg/kg, 2回目以降は6mg/kgをday 1に投与し、3週1コースとした。

腎障害のため3コース目からCDDPは中止としたが、1コース終了後の腹部単純CT検査でPRと判定、6コース終了後のPET-CT検査で原発巣、リンパ節転移、肝転移はいずれも集積を認めずCRと判定し、ycT3 (SS) N0M0, ycStage II Aと診断した。Conversion Surgeryの適応と判断し、2018年4月、開腹幽門側胃切除、D2郭清、Roux-en-Y再建術の方針とした。

嗜好歴：喫煙：なし、飲酒：ビール350ml × 3本/日
 家族歴：なし
 アレルギー歴：なし

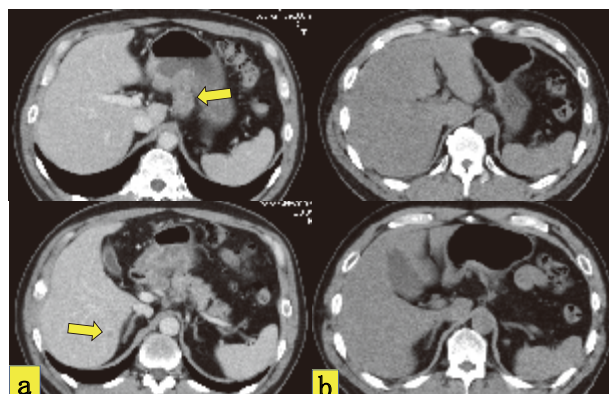


Fig. 3 腹部造影CT検査

- a) 化学療法前：胃体中下部小弯に造影効果を伴う壁肥厚と胃壁の病変と一塊となった多数の所属リンパ節の腫大（上矢印）、肝S6に転移を疑う低濃度結節（下矢印）を認めた。
 b) 化学療法6コース終了時：胃体中下部小弯の壁肥厚、所属リンパ節腫大、肝転移はいずれも消失していた。

内服歴：アジルサルタン40mg、クエン酸第一ナトリウム50mg、ボノプラザンフマル酸塩20mg

現症：身長165cm、体重71.8kg、BMI26.4kg/m²、意識清明、体温36.8℃、血圧133/93mmHg。腹部所見は平坦、軟、圧痛は認めなかった。

検査所見：化学療法前は血算でHb10.8g/dlと軽度貧血を認めた。生化学検査は特記すべき異常は認めず、腫瘍マーカーはCA19-9は正常範囲内であったが、CEAは50.8ng/mlと異常高値であった。化学療法施行後はHb11.4g/dlと改善を認め、CEAは3.2ng/mlと正常範囲内に改善していた。

腹部単純X線検査：特記すべき事項なし

上部消化管内視鏡検査：化学療法前は胃体中下部小弯に周堤を伴う46mmの潰瘍性病変を認め (Fig. 1a)、肉眼型は2型、深達度はSS以深と考えられ、生検ではGroup 5, adenocarcinoma, pap-tub1-tub2, HER2 score 3であった (Fig. 2a, b)。化学療法施行後は病変は著明に縮小しており、胃体中下部小弯後壁に潰瘍瘢痕を認めるのみであり、生検では悪性所見を認めなかった (Fig. 1b)。

下部消化管内視鏡検査：異常所見なし

上部消化管造影検査：化学療法前は胃体中下部小弯に長径46mmのバリウムのはじき像と潰瘍を示唆するバリウムの貯留を中心部に認めた。

腹部造影computed tomography (CT) 検査：化学療法前は胃体中下部小弯に造影効果を伴う壁肥厚と周囲脂肪織濃度の上昇を認め、胃壁の病変と一塊となった最大径30mmを超える多数の所属リンパ節の腫大 (#3 : 16mm, 19mm, #7 : 21mm, #8a : 12mm, #11p : 18mm) を認めた。他臓器への明らかな直接浸潤は認めなかった。また肝S6に径8mmの転移を疑う低濃度結節を認めた (Fig. 3a)。化学療法施行後は胃体中下部小弯の壁肥厚、

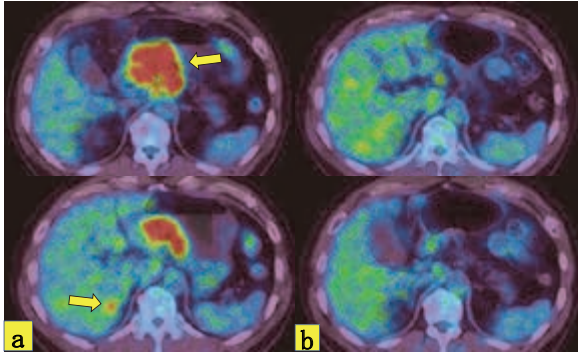


Fig. 4 PET-CT 検査

- a) 化学療法前：原発巣、胃病変と一塊になった多数の腫大リンパ節（上矢印）、肝 S6 の低濃度結節（下矢印）にそれぞれ SUVmax 9.3, 8.1, 5.2 の集積を認めた。
 b) 化学療法 6 コース終了時：原発巣、リンパ節転移、肝転移はいずれも集積を認めなかった。

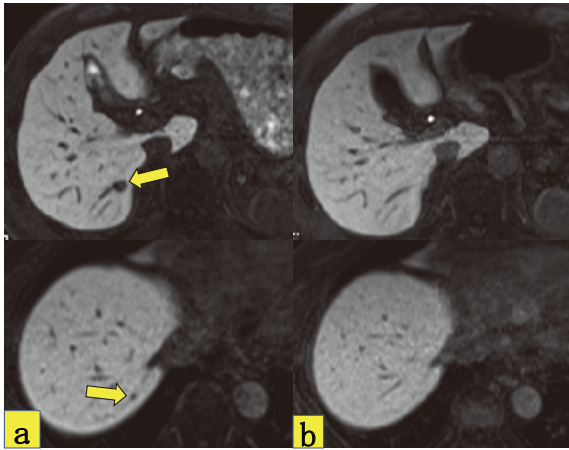


Fig. 5 腹部EOB・プリモビスト造影MRI検査

- a) 化学療法前：肝 S6（上矢印）、S7（下矢印）に肝転移を疑う小結節影を認めた。
 b) 化学療法 6 コース終了時：肝 S6, 7 の小結節影はいずれも消失していた。

周囲脂肪織濃度上昇、また所属リンパ節腫大、肝転移はいずれも消失していた (Fig. 3b)。

PET-CT 検査：化学療法前は腹部造影 CT 検査の胃病変と一致して不整な壁肥厚と胃病変と一塊になったリンパ節を疑う腫瘤を認め、それぞれ SUVmax 9.3, 8.1 の集積を認めた。また肝 S6 にも CT と一致して SUVmax 5.2 の集積を認める低濃度結節を認めた (Fig. 4a)。化学療法施行後は原発巣、リンパ節転移、肝転移はいずれも集積を認めなかった (Fig. 4b)。

腹部EOB・プリモビスト造影MRI検査：化学療法前は肝 S6 に動脈相で辺縁に輪状の増強効果を認め、肝細胞相で低信号を示す径10mmの小結節影と、S7 に動脈相では増強効果は認めないが肝細胞相で低信号を示す 3 mmの小結節影を認め、多発肝転移が疑われた (Fig. 5a)。化学療法施行後は肝 S6, 7 の小結節影はいずれも消

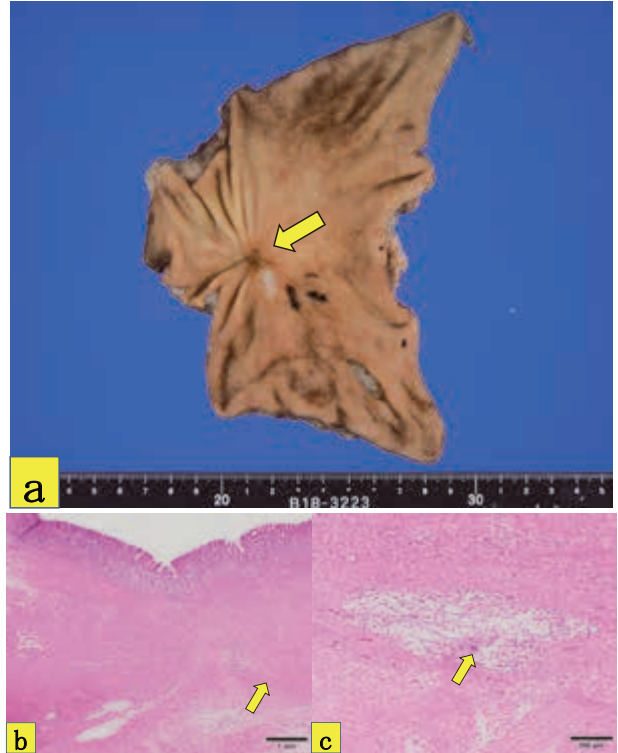


Fig. 6

- a) 摘出標本肉眼所見：標本は幽門側胃切除検体で、胃体中下部小弯に周堤が平坦化した15×10mmの潰瘍瘢痕（矢印）を認めた。
 b) c) 病理組織学的所見：胃標本はHE染色で筋層に達する線維性潰瘍瘢痕（左矢印）がみられた。また粘膜下組織に深で粘液結節が散在し、一部にマクロファージの出現（右矢印）を伴っており、腫瘍壊死の痕をみていると考えられた。

失っていた (Fig. 5b)。

手術所見：上腹部正中切開で開腹し、腹腔内を観察すると、腹膜播種は認めず、腹水洗浄細胞診も陰性であった (POCY0)。また化学療法前のMRI検査で肝 S6, S7 の転移を認めたが、術中エコーで同部位に明らかな転移を疑う所見は認めず、肝転移巣は消失したと判断した (MOH0)。化学療法の影響と思われる線維化を認め、#6リンパ節郭清に難渋したが、開腹幽門側胃切除、D2郭清を施行した (R0)。術後の肝転移再発による肝切除の可能性も考慮し、再建はRoux-en-Y再建法を選択した。手術時間は329分、出血は492mlであった。

摘出標本肉眼所見：標本は幽門側胃切除検体で、全長は120mmであった。胃体中下部小弯に、周堤が平坦化した15×10mmの潰瘍瘢痕を認めた (Fig. 6a)。

病理組織学的所見：胃標本はHE染色で筋層に達する潰瘍瘢痕がみられ、漿膜筋層には結節状に硝子化を認めた。原発巣で viable な癌細胞は認めず、組織学的効果判定は Grade 3 相当であった (Fig. 6b, c)。郭清リンパ節は、癌細胞が治療により消失した後の瘢痕巣を複数個所で認め、viable な癌の転移を認めた。術後診断は

ypT0N1M0H0P0CY0と診断した。

術後治療経過：術後第9日目に軽快退院となった。退院後2か月後の2018年6月より術後補助化学療法としてX + trastuzumabを再度導入した。前回と同様capecitabine 1500mg/m²/回を1日2回2週間投薬1週間休薬、trastuzumabは初回投与時8 mg/kg、2回目以降は6 mg/kgをday 1に投与し、3週1コースとした。CDDPは術前化学療法で腎機能障害を認めたため導入しない方針とした。計4コース施行し、現在術後2年3か月経過しているが、CT、MRIで肝転移を含めた再発、転移なく外来通院中である。

Ⅲ. 考 察

切除不能進行胃癌とは、肝転移、腹膜播種、大動脈周囲リンパ節転移（#16a1/b2）などの非治癒因子を有するStage IV進行胃癌と定義されている²⁾。REGATTA試験³⁾では、非治癒因子を1つのみ有する切除不能進行胃癌に対する標準治療は化学療法単独であり、減量手術としての胃切除の予後改善効果はないと報告されている。一方で、胃癌治療ガイドライン（第5版）では、HER 2陽性切除不能進行胃癌の標準化学療法はcapecitabine + CDDP + trastuzumabを推奨度Aとしている²⁾。本症例では、高度リンパ節転移と肝転移を伴ったHER 2陽性切除不能進行胃癌であったため、手術困難と判断しXP + trastuzumab療法を施行し、完全寛解が得られたためConversion Surgeryを行い、長期生存を得た。

今回長期生存を得た理由としては、化学療法の観点からはtrastuzumabを使用できたこと、また手術療法の観点からはConversion Surgeryを行いR 0手術が達成できたことと考えられた。切除不能進行胃癌に対する化学療法単独により完全寛解CRを得た症例は非常に少なく、SPIRITS試験⁴⁾では、TS-1 + CDDP療法でCRとなった症例は1.1%（87例中1例）、またToGA試験¹⁾では、XP + trastuzumab療法でCRとなった症例は5.4%（294例中16例）であった。しかし、実際に医学中央雑誌で「切除不能進行胃癌またはStage IV胃癌」「化学療法」「完全寛解」（会議録を除く）をキーワードに1994～2019年の期間で検索したところ、16例の報告であり、そのうち本症例のようにXP + trastuzumab療法によりCRを得た症例は1例であり、非常に稀であることがわかった。その特徴としては、本症例と同じように免疫染色でHER 2が強陽性であった。ToGA試験の結果から、HER 2陽性胃癌に対してはtrastuzumabを含む化学療法が推奨されており、その奏効率は47%と報告され、全生存期間OSの中央値は化学療法単独群の11.1か月に対し、trastuzumab併用群は13.8か月と有意な延長を認めている。さらに、HER 2 score 3もしくはHER 2 score 2かつFISH陽性例に限って

は16.0か月であった¹⁾。本症例がHER 2陽性、かつHER 2 score 3であったことが、XP + trastuzumab療法を使用でき完全寛解を得ることができ、結果として無再発生存期間RFSを27か月と延長させた一つの要因と考えられた。

一方で、切除不能進行胃癌に対する化学療法が奏功しdownstage後にConversion Surgeryを行いR 0手術が達成できた症例は、R 1/R 2手術となった症例と比べて、有意に予後延長が得られたとの報告がある⁵⁻⁸⁾。実際に山口らは化学療法が施行された切除不能進行胃癌259例を対象に、Conversion Surgeryと予後との関連について後方視的に解析しており⁹⁾、非切除症例（175例）の生存期間中央値MSTが11.3か月であるのに対し、手術症例（84例）では30.5か月と有意な生存期間の延長を認め、またR 1/R 2手術症例（41例）のMSTが21.2か月であるのに対し、R 0手術症例（43例）では41.3か月と有意な生存期間の延長を認めた。しかし逆にR 1/R 2手術に終わると、化学療法単独群と平均生存期間において有意差を認めず、減量手術としての胃切除の予後改善効果はないことも報告されている⁷⁾。したがって、切除不能進行胃癌に対する化学療法後に、R 0手術が可能と判断された場合にのみ、積極的にConversion Surgeryを行うべきと考えられる。本症例では、化学療法後のPET-CT検査で原発巣、リンパ節転移、肝転移いずれも集積は認めなかったためR 0手術可能と判断し、また実際に手術所見でも術中エコーで肝転移巣の消失（M 0）を確認し、化学療法の影響と思われる線維化のため#6リンパ節郭清に難渋したもののR 0手術が行えたことにより長期生存を得られたと考えられた。

現在胃癌治療ガイドライン（第5版）にはConversion Surgeryの記載はなく、適切なタイミングについて一定の見解は得られていない。棚橋ら¹⁰⁾は、切除不能進行胃癌に対するConversion Surgeryは、①化学療法により一定の抗腫瘍効果が得られていること、②化学療法による奏功が維持され増悪傾向がないこと、③R 0手術が可能と判断できること、の3つの条件のうち全て満たした場合にのみ適応としており、実際にConversion Surgeryが施行された症例は30%程度であった⁹⁾。Conversion Surgeryの意義の確立には、化学療法の奏功によりR 0手術が可能と判断された切除不能進行胃癌を化学療法群とConversion Surgery群とにランダムに割り付け、Conversion Surgeryの優越性を検証する他施設共同ランダム化比較試験を行う必要がある。実際に吉田らは現在、後ろ向き研究ではあるが国際他施設共同研究（UMIN000022321）の症例集積中である。

Conversion Surgeryが施行可能であった症例では、治療効果が認められた上で切除検体の病理組織学的評価が行えることから、分子腫瘍学的解析を加えることにより奏功メカニズムの解明ならびに分子標的治療薬に対する効

果予測バイオマーカーの同定につながる可能性があり、また Conversion Surgery の効果を最大限に発揮できるような適格基準を見出すことができれば、さらなる予後改善が期待できる。また本症例では術後補助化学療法に、術前と同様に trastuzumab を併用したが、術後補助化学療法の trastuzumab の適応についても検討が必要と考えられた。

今回我々は、高度リンパ節転移と多発肝転移を伴った切除不能進行胃癌であったが、HER2陽性であったため化学療法として trastuzumab を使用することができ、化学療法の奏功により Conversion Surgery を施行でき、R0手術が達成できたことにより長期生存が得られた1例を経験したため報告した。

文 献

- 1) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova 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, randomized controlled trial. *Lancet*, **376** (9742) : 687–697, 2010.
- 2) 日本胃癌学会/編：胃癌治療ガイドライン。医師用，2018年1月改定，第5版，金原出版，東京，2018.
- 3) Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al: REGATTA study investigators : Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA) : a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Oncol*, **17** (3) : 309–318, 2016.
- 4) Koizumi W, Narahara H, Hara T, 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*, **9** : 215–221, 2008.
- 5) 矢澤 豊, 寺島雅典, 徳永正則, 他 : Stage IV胃癌に対する Conversion Therapy. *癌と化学療法*, **39** (13) : 2469–2473, 2012.
- 6) 山口和也, 吉田和弘, 奥村直樹, 他 : サルベージとコンバージョン-集学的治療で外科手術に求められるもの各論胃. *臨床外科*, **69** : 432–440, 2014.
- 7) 福地 稔, 持木彫人, 石畝 亨, 他 : 切除不能進行胃癌に対する Conversion 治療. *消化器外科*, **39**: 1385–1392, 2016.
- 8) 舟木 洋, 藤田 純, 森岡絵美, 他 : Conversion Gastrectomy を施行した Stage IV胃癌の治療成績の検討. *癌と化学療法*, **40**: 1615–1617, 2013.
- 9) Yamaguchi K, Yoshida K, Tanahashi T, et al: The long-term survival of stage IV gastric cancer patients with conversion therapy. *Gastric Cancer*, **21** (2) : 315–323, 2018.
- 10) 棚橋利行, 吉田和弘, 山口和也, 他 : 進行胃癌に対する集学的治療戦略 : Conversion Surgery の現状と展望. *胃がん perspective*, **10** (1) : 16–22, 2018.

Abstract

A CASE OF HER-2-POSITIVE, STAGE IV, UNRESECTABLE,
ADVANCED GASTRIC CANCER TREATED BY CAPECITABINE,
CISPLATIN, AND TRASTUZUMAB CHEMOTHERAPY
WITH COMPLETE RESPONSE FOLLOWED BY CONVERSION SURGERY

Shinnosuke KAWAHARA¹⁾, Toru AOYAMA¹⁾, Erika MURAOKA²⁾, Naoko OKUDA¹⁾,
Yosuke ATSUMI¹⁾, Keisuke KAZAMA¹⁾, Masakatsu NUMATA¹⁾, Hiroshi TAMAGAWA¹⁾,
Norio YUKAWA¹⁾, Yasushi RINO¹⁾, Munetaka MASUDA¹⁾

¹⁾ *Department of Surgery, Yokohama City University*

²⁾ *Department of Pathology, Yokohama City University Hospital*

A 57-year-old male was referred to our department because gastric cancer was suspected on esophagogastro duodenoscopy performed following abnormal screening. Type 2 gastric cancer (pap-tub1-tub2, HER2 score 3) was found in the lesser curvature of the lower middle of the stomach. Abdominal enhanced computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) showed bulky lymph node metastases and multiple liver metastases. He was diagnosed with cT4aN2H1 (M1 HEP) p0CY0, cStageIV unresectable gastric cancer and was treated by chemotherapy with XP plus trastuzumab (capecitabine [Xeloda] 1500 mg/m² twice a day on days 1-14, CDDP 80 mg/m² on day 1, trastuzumab 8 mg/kg on day 1, every 3 weeks). CDDP was discontinued from the 3rd course due to renal insufficiency, but after 6 courses of chemotherapy, the primary lesion, lymph node metastases, and liver metastases were not visible on positron emission tomography-CT. Therefore, the patient was judged to have achieved a complete response, diagnosed as ycT3 (SS) N0M0, ycStage IIA, and open distal gastrectomy, D2 lymphadenectomy, and Roux-en-Y reconstruction were performed as conversion surgery. The chemotherapeutic effect was assessed as Grade 3. He received 4 courses of X plus trastuzumab as adjuvant chemotherapy and is alive 2 years and 3 months after surgery with no evidence of recurrence.