

寄附講座「がん病態外科学講座」における成果報告書

1 部局名

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

2 寄附講座等の名称

がん病態外科学講座

3 設置期間

平成29年7月1日～令和4年6月30日

4 寄附者

中外製薬株式会社、社会医療法人聖医会、株式会社新日本科学

5 寄附金額

年間1,200万円（平成29年～令和4年）

6 担当教員名及び職名

夏越 祥次 教授	:	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座 消化器・乳腺甲状腺外科学分野 教授 兼務 平成29年7月1日～令和2年3月31日
大塚 隆生 教授	:	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科外科学講座 消化器・乳腺甲状腺外科学分野 教授 兼務 令和2年4月1日～令和4年6月30日
有上 貴明 特任准教授	:	平成29年7月1日～令和4年6月30日
山崎 洋一 特任助教	:	令和4年4月1日～令和4年6月30日
荻野 尚 客員教授	:	平成29年7月1日～令和4年6月30日
新田 吉陽 客員准教授	:	平成29年7月1日～令和2年6月30日
大久保啓史 客員准教授	:	令和2年7月1日～令和4年6月30日

7 研究課題および成果

① 血中遊離癌細胞を標的とした消化器癌に対する個別化治療の検討

進行消化器癌においては根治的外科切除を行ったとしても術後早期に血行性転移やリンパ節転移、腹膜播種で再発する症例を経験する。この再発の要因として血液中や腹腔内での微小な遊離癌細胞 (Circulating tumor cell: CTC) が関与することが考えられているため再発の初期段階において日常診療で用いているCT等の画像検査で指摘することは困難である。従ってCTCを同定し、モニタリングすることは、再発の早期診断や予測と同時に術前あるいは術後化学療法導入の有無、さらには化学療法の治療効果や外科的介入の時期を臨床上、決定するのに非常に有用となる。これまで鹿児島大学消化器・乳腺甲状腺外科学講座と分子応用外科学講座では血液や腹水、リンパ節内のCTCを同定し、その臨床的意義について検討を行ってきた。特に蛍光免疫染色やRT-PCRを用いて胃癌や食道癌、膵臓癌で検討してみると血中やリンパ節内のCTCの陽性例は、陰性例に比較して有意に予後不良であり、腫瘍の悪性度と関連していることを証明した (Ann Surg Oncol; 22: 3674-80, 2015. Eur J Surg Oncol; 43: 1050-1055, 2017. Ann Gastroenterol Surg;1:60-68, 2017)。

がん病態外科学講座では、血中CTCのキャラクター解析を行うことでより治療効果の高い薬剤選択の指標として個別化治療に応用するべく、切除不能進行・再発胃癌に対する血中CTCの human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 発現を標的としたトラスツズマブ併用療法の多施設共同臨床試験を行った。対象を組織HER2陽性例 (A群) と組織HER2陰性・CTC-HER2陽性例 (B群)、組織HER2陰性・CTC-HER2陰性例 (C群) の3群に分類し、A群とB群にはカペシタビン+シスプラチン+トラスツズマブを投与し、C群にはカペシタビン+シスプラチンを投与した。最終的には61例が登録され、血中CTCと胃原発組織でのHER2発現に有意な相関は認められなかった (図1) ($P=0.47$)。またA群とB群は、C群と比較して有意に予後良好でトラスツズマブの上乗せ効果が示唆された (図2) ($P=0.041$, $P=0.029$)。

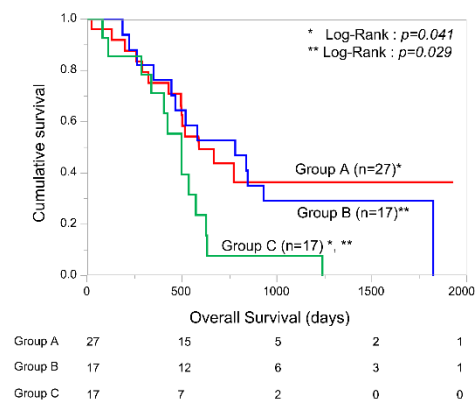
図1

		HER2 status on CTCs		
		Negative	Positive	
Histological HER2 status	Negative	17	17	34
	Positive	11	16	27
		28	33	61
$p=0.470^*$				

HER2 human epidermal growth factor receptor 2, CTC circulating tumor cell

血中CTCのHER2発現は組織でのHER2発現以上にトラスツズマブ併用療法の治療効果と相関し、予後改善効果の指標となる可能性が示された (Cancer Chemother Pharmacol;87:789-797, 2021)。

図2

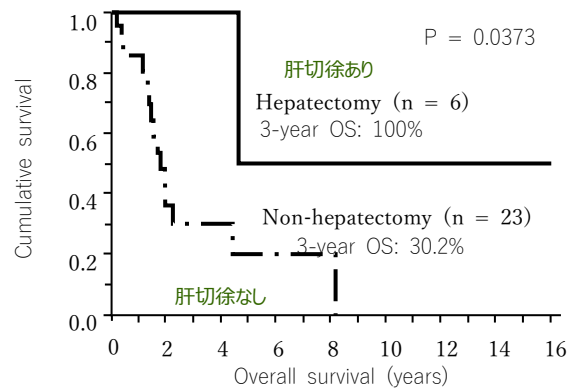
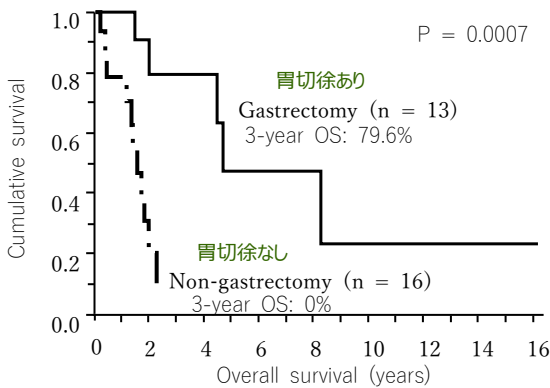


② 切除不能進行消化器癌における化学療法奏効後の外科切除の臨床的意義に関する検討

胃癌治療ガイドラインにおいて切除不能進行胃癌に対する第一選択の治療法は、化学療法が推奨されている。さらに分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤の臨床導入も含め、化学療

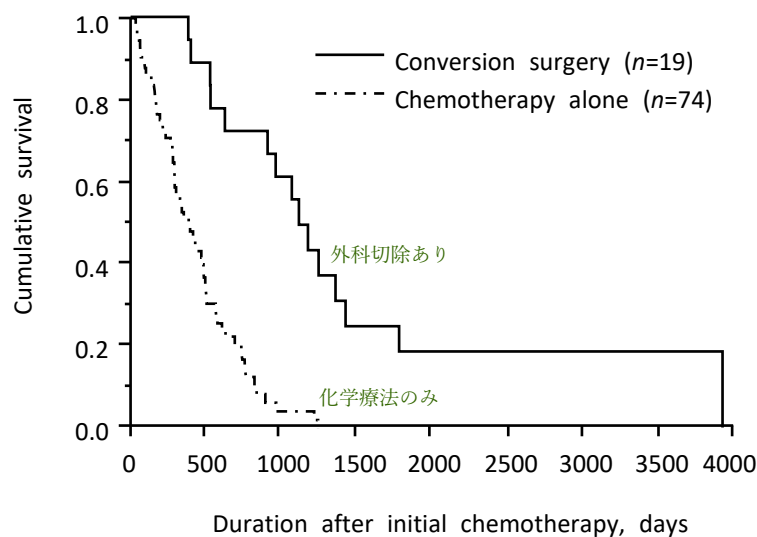
法は進歩し、奏効率や予後の向上に寄与している。一方、化学療法奏効後の外科切除（conversion surgery : CS）は、新たな治療戦略として注目されているが、その臨床的意義は不明である。胃癌治療ガイドラインでもR0切除が可能と判断される症例を条件付きで弱く推奨している。

今回、肝転移を伴うstage IVの胃癌に対するCSの臨床的意義を後ろ向きに検討した。対象は当院で化学療法を施行した肝転移を伴う進行胃癌の44例であり、腹膜播種の7例と5個以上の肝転移を伴う26例が含まれた。化学療法に対する病勢制御率は65.9% (29/44) であり、CSの有無は



腫瘍奏効に有意に相関していた (P=0.0321)。また胃切除と肝切除は肝転移個数 (≥ 5 vs. < 5) と有意に相関していた (P=0.0025, P=0.0169)。胃切除および肝切除の症例は、化学療法だけの症例と比較して有意に予後良好であった (P=0.0007, P=0.0373)。多変量解析では腹膜播種の有無が独立した予後因子のひとつであった。従ってCSは肝転移個数5個未満の腹膜播種のない化学療法奏効症例に対して適応がある可能性が示唆された (Oncology;98:273-279, 2020)。

同様に腹膜播種を伴うstage IVの胃癌に対するCSの臨床的意義も後ろ向きに検討した。対象は当院で化学療法を施行した腹膜播種を伴う切除不能進行胃癌の93例であり、17例は腹膜播種以外



に遠隔転移を有していた。化学療法に対する病勢制御率は74.2% (69/93) であり、19例にはCSが行われていた。CSの有無は、年齢や1次化学療法レジメン、腫瘍奏効と有意に相関していた (P=0.0134, P=0.0337, P=0.0024)。CSを施行した症例は、化学療法だけの症例と比較して有意に予後良好であった (P<0.0001)。多変量解析ではCSの有無のみが独立した予後因子のひとつであった。従って化学療法でP0となった症例に対するCSの予後向上の可能性が示唆された (Oncology;98:798-806, 2020)。

8 研究業績

1. Arigami T, Matsushita D, Okubo K, Kawasaki Y, Iino S, Sasaki K, Noda M, Kita Y, Mori S, Kurahara H, Maemura K, Yanagita S, Uenosono Y, Ishigami S, Natsugoe S. Indication and Prognostic Significance of Conversion Surgery in Patients with Liver Metastasis from Gastric Cancer. *Oncology*; 98: 273-279, 2020.
2. Arigami T, Matsushita D, Okubo K, Yanagita S, Ehi K, Sasaki K, Noda M, Kita Y, Mori S, Kurahara H, Uenosono Y, Ishigami S, Natsugoe S. Response Rate and Prognostic Impact of Salvage Chemotherapy after Nivolumab in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Oncology*; 98: 630-636, 2020.
3. Arigami T, Matsushita D, Okubo K, Tanaka T, Sasaki K, Noda M, Kita Y, Mori S, Tsuruda Y, Kurahara H, Ohtsuka T. Recurrent gastric cancer sustaining a partial response after the nivolumab discontinuation because of immune-related adverse events: a case report. *Surg Case Rep*; 6: 271, 2020.
4. Arigami T, Matsushita D, Okubo K, Sasaki K, Noda M, Kita Y, Mori S, Kurahara H, Yanagita S, Uenosono Y, Ishigami S, Ohtsuka T, Natsugoe S. Clinical Significance of Conversion Surgery for Gastric Cancer with Peritoneal Dissemination: A Retrospective Study. *Oncology*; 98: 798-806, 2020.
5. 有上貴明, 松下大輔, 大久保啓史, 田中貴子, 佐々木健, 野田昌宏, 喜多芳昭, 盛真一郎, 大塚隆生, 愛甲孝, 夏越祥次. 術前補助化学療法を施行した stage III 進行胃癌におけるリンパ節転移の臨床的意義. *リンパ学*; 43: 69-73, 2020.
6. Arigami T, Matsushita D, Okubo K, Sasaki K, Noda M, Kita Y, Mori S, Kurahara H, Yanagita S, Uenosono Y, Ishigami S, Ohtsuka T. Prognostic impact of surgery after chemotherapy for type 4 gastric cancer. *Surg Today*; 51: 1851-1859, 2021.
7. Arigami T, Matsushita D, Okubo K, Sasaki K, Tsuruda Y, Kita Y, Mori S, Yanagita S, Uenosono Y, Kurahara H, Ohtsuka T. Prognostic Significance of HER2 Expression for Gastric Cancer With Clinically Para-aortic Lymph Node Metastasis. *Anticancer Res*; 41: 3099-3107, 2021.
8. Arigami T, Matsushita D, Okubo K, Tanaka T, Sasaki K, Tsuruda Y, Kita Y, Mori S, Kurahara H, Uenosono Y, Ohtsuka T. Changes in Chemotherapeutic Strategies and Their Prognostic Impact in Patients With Advanced Gastric Cancer. *In Vivo*; 36: 409-415, 2022.
9. Arigami T, Matsushita D, Okubo K, Shimonosono M, Sasaki K, Tsuruda Y, Kita Y, Tanabe K, Mori S, Yanagita S, Uenosono Y, Nakajo A, Kurahara H, Ohtsuka T. A prognostic scoring system for conversion surgery after trastuzumab-based chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced gastric cancer. *Surg Today*. 2022 May 11. doi: 10.1007/s00595-022-02515-6.
10. Fukuda K, Arigami T, Tokuda K, Yanagita S, Matsushita D, Kawasaki Y, Iino S, Sasaki K, Nakajo A, Kirishima M, Tanimoto A, Tsubouchi H, Kurahara H, Ohtsuka T. Successful conversion surgery for stage IV gastric cancer with liver metastases

after second-line chemotherapy with ramucirumab and paclitaxel: a case report. *Surg Case Rep*; 8: 58, 2022.

11. Okubo K, Arigami T, Matsushita D, Uenosono Y, Yanagita S, Kijima T, Tsuruda Y, Noda M, Sasaki K, Mori S, Kurahara H, Ohtsuka T. The Clinical Significance of CA19-9 and Tumor Size Ratios for Predicting Prognosis After Conversion Surgery in Patients With Stage IV Gastric Cancer. *Anticancer Res*; 41: 5643-5649, 2021.
12. Okubo K, Arigami T, Matsushita D, Tanaka T, Tsuruda Y, Noda M, Sasaki K, Mori S, Kurahara H, Ohtsuka T. Clinical Impact of the Prognostic Nutritional Index as a Predictor of Outcomes in Patients with Stage II/III Gastric Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Oncology*. 2021; 99: 380-388, 2021.
13. Matsushita D, Uenosono Y, Arigami T, Yanagita S, Okubo K, Kijima T, Miyazono F, Hamanoue M, Hokita S, Nakashima S, Ohtsuka T, Natsugoe S. Clinical significance of circulating tumor cells in the response to trastuzumab for HER2-negative metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*; 87: 789-797, 2021.
14. Okubo K, Arigami T, Matsushita D, Kijima T, Shimonosono M, Uenosono Y, Yanagita S, Kurahara H, Mori S, Ohtsuka T, Natsugoe S. Clinical impact of creatine phosphokinase and c-reactive protein as predictors of postgastrectomy complications in patients with gastric cancer. *BMC Cancer*; 21: 95, 2021.
15. Matsushita D, Arigami T, Okubo K, Sasaki K, Noda M, Kita Y, Mori S, Uenosono Y, Ohtsuka T, Natsugoe S. The Diagnostic and Prognostic Value of a Liquid Biopsy for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*; 12: 3070, 2020.
16. Matsumoto R, Arigami T, Matsushita D, Okubo K, Tanaka T, Yanagita S, Sasaki K, Noda M, Kita Y, Mori S, Kurahara H, Ohtsuka T. Conversion surgery for stage IV gastric cancer with a complete pathological response to nivolumab: a case report. *World J Surg Oncol*; 18: 179, 2020.
17. Okubo K, Arigami T, Matsushita D, Sasaki K, Kijima T, Noda M, Uenosono Y, Yanagita S, Ishigami S, Maemura K, Natsugoe S. Evaluation of postoperative quality of life by PG SAS-45 following local gastrectomy based on the sentinel lymph node concept in early gastric cancer. *Gastric Cancer*; 23: 746-753, 2020.
18. Tanaka T, Arigami T, Uenosono Y, Yanagita S, Matsushita D, Okubo K, Kijima T, Uchikado Y, Kita Y, Mori S, Sasaki K, Omoto I, Kurahara H, Maemura K, Ishigami S, Natsugoe S. A long-term survivor of recurrent esophagogastric junction adenocarcinoma treated with multidisciplinary therapy: a case report. *Surg Case Rep*; 6: 13, 2020.
19. Kijima T, Arigami T, Uenosono Y, Hiraki T, Yanagita S, Matsushita D, Okubo K, Shimonosono M, Ishigami S, Maemura K, Tanimoto A, Natsugoe S. Comparison of HER2 Status Before and After Trastuzumab-based Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric Cancer. *Anticancer Res*; 40: 75-80, 2020.