

## 原著論文

# 腹腔洗浄細胞診陽性胃癌に対する胃切除術と術後化学療法の治療成績

石岡 大輔<sup>1</sup>, 齊藤 正昭<sup>1\*</sup>, 町田枝里華<sup>1</sup>, 田巻佐和子<sup>1</sup>, 小櫃 保<sup>1</sup>,  
武藤 雄太<sup>1</sup>, 鈴木 浩一<sup>1</sup>, 清崎 浩一<sup>1</sup>, 力山 敏樹<sup>1</sup> (\*責任著者)

<sup>1</sup>自治医科大学附属さいたま医療センター 一般・消化器外科  
所属施設住所: 〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町1-847

## 要 約

腹腔洗浄細胞診陽性 (CY1) は非治癒因子として扱われているが, 近年治療法の進歩により長期生存が得られた報告が散見されるようになった。そこで今回はCY1のみ陽性の胃癌に対する胃切除術と術後化学療法の有用性を考察する目的で, CY1胃癌切除例の治療成績を後方視的に検討した。2006年1月から2016年12月までの期間, 胃癌手術症例中非切除因子がCY1のみ陽性であった60例を対象とし, 臨床病理学的特徴, 生存期間, 予後規定因子について検討を行った。深達度は全例でpT3以深であり, 組織型は未分化型が多く認められた。生存期間に影響を及ぼす因子につき多変量解析を行ったところ, D2リンパ節郭清と術後化学療法施行が独立した予後規定因子となった。CY1症例では, 他の切除不能因子陽性例とは異なり, 定型的胃切除術および術後化学療法を行うことで長期生存が得られることが示唆された。

(キーワード: 胃癌, 腹腔洗浄細胞診, 胃切除術, 化学療法)

## 緒 言

胃癌手術において腹腔洗浄細胞診は開腹時や審査腹腔鏡時に行われ, 胃癌取り扱い規約第14版<sup>1)</sup>では腹腔洗浄細胞診陽性 (CY1) は腹膜播種陽性 (P1) と同様にStage IVに分類されている。欧米においてもUICC TNM 分類ではM1-distant metastasisに腹腔細胞診陽性例が含まれており, またNCCN ガイドラインでも腹腔細胞診陽性は切除不能因子とされ, 化学療法を含む緩和治療が推奨されている。

過去の報告では, CY1症例は, P1症例と同様で予後不良とするものや<sup>2)</sup>, 最近では薬物療法の進歩によって, 他の非切除因子と比較しCY1胃癌の治療成績は良好とする報告も散見される<sup>3)</sup>。胃癌治療ガイドライン第5版では, 他の非治癒因子のないCY1胃癌に対しては胃切除術と化学療法が推奨されているものの, 現在までCY1胃癌に対する胃切除術+化学療法と化学療法のみとの第Ⅲ相試験は行われていない。当科では他に非治癒因子がなく, 術中所見で明らかな腹膜播種を認めない場合には, 定型的リンパ節郭清を伴う胃切除術を行い, 術後に腹腔洗浄細胞診が陽性と診断された場合には, 化学療法を施行する方針としている。

本稿では, 明らかな腹膜播種を認めずCY1のみが非治癒

因子であるStage IV胃癌に対する定型的胃切除術+化学療法の治療成績を考察する目的で, CY1胃癌切除例の治療成績を後方視的に検討した。

## 対象と方法

自治医科大学附属さいたま医療センターにおいて2006年1月から2016年12月までの期間に施行された胃切除術症例1451例中, 非治癒因子がCY1のみであった60例を対象とした。腹腔洗浄細胞診は, 開腹直後にダグラス窩, 左横隔膜下, モリソン窩を生理食塩水50mLでそれぞれ洗浄, 回収し, 永久標本で癌細胞が検出されたものをCY1と診断した。

CY1症例において後方視的に臨床病理組織学的因子, 生存期間および予後因子について検討した。病理組織学的因子については, 胃癌取扱い規約第15版に則って記載した。

2群間比較には, Mann-Whitney U検定を用いた。生存曲線はKaplan-Meier法で算出し, 有意差検定はLog rank検定を用いて検定した。生存期間解析にはCox比例ハザードモデルを使用した。

本研究は自治医科大学臨床研究等倫理審査委員会において承諾を得た (臨15-95)。

## 結 果

### 1. CY1切除症例の臨床病理学的特徴

対象症例60例の臨床病理学的特徴を表1に示す。年齢中央値は73(30-85)歳、男性40例、女性20例であり、深達度は全例でpT3以深、組織型は68%の症例が未分化型であった。95%の症例にリンパ節転移を認め、転移個数中央値は10(0-56)個であった。

### 2. CY1症例に対する外科治療施行状況

表1にCY1症例に対する外科治療施行状況を示す。胃全摘術は29例で幽門側胃切除術は31例に対し施行された。高齢や重篤な全身併存疾患のため、主治医の判断で、12例に対しリンパ節郭清範囲の縮小(D1郭清)が行われた。

表1 CY1切除症例の臨床病理学的特徴

臨床病理学的因子	N= 60
年齢中央値(範囲)(歳)	73(30-85)
性別(男性/女性)	40/20
Performance Status(0/1/2)	29/21/10
深達度(pT)(T3/4a/4b)	8/48/4
リンパ節転移(pN)(N0/1/2/3a/3b)	3/12/11/13/21
組織型(分化型/未分化型)	19/41
肉眼型(2/3/4/5)	7/31/15/7
腫瘍径中央値(範囲)(mm)	65(14-175)
リンパ管浸潤(ly0/1/2/3)	1/13/24/22
血管浸潤(v0/1/2/3)	6/20/21/13
手術術式(胃全摘術/幽門側胃切除術)	29/31
リンパ節郭清度(D1/D2)	12/48

### 3. CY1切除症例における術後化学療法施行状況

表2にCY1切除症例における術後化学療法施行状況を示す。術後はS-1投与率が75%と最も多かった。

表2 CY1症例に対する術後化学療法施行状況

術後化学療法	症例数(%)
施行なし	10(17)
S-1	37(74)
S-1+CDDP	7(14)
S-1+L-OHP	2(4)
Herceptin+Capecitabine+CDDP	1(2)
その他	3(6)

### 4. CY1切除症例の生存期間

CY1切除例における生存期間中央値(MST)は29ヶ月、1年生存率、3年生存率はそれぞれ、75%、36%であった(図1)。

リンパ節郭清度別に見てみると、再発様式は腹膜播種再発が最多であり、D1郭清群:9例(75%)D2郭清群:28例(58%)であった。リンパ節転移再発はD1郭清群:6

例(50%),D2郭清群:10例(21%)とD2郭清群で少なかった(p=0.07)。

胃切除術におけるリンパ節郭清度別と術後化学療法施行の有無における生存曲線について検討した。D2リンパ節郭清+化学療法あり群(44例)はD1リンパ節郭清+化学療法あり群(6例;p=0.004),D1郭清+化学療法なし群(7例;p<0.001)と比較し有意に全生存期間の延長が認められた(図2)。D2リンパ節郭清+化学療法なし群は3例(術後脳梗塞発症1例,高齢で化学療法不希望2例)であった。D2リンパ節郭清+化学療法あり群におけるMSTは36ヶ月,1年生存率,3年生存率はそれぞれ84%,48%であった。

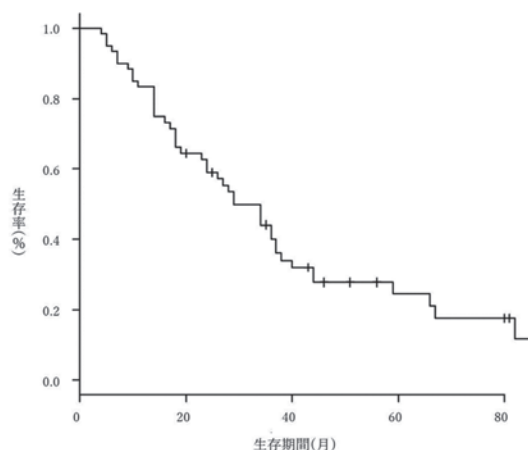


図1 CY1切除症例の生存曲線

全症例における生存期間中央値は29ヶ月であり、1年生存率、3年生存率、5年生存率はそれぞれ75%、36%、21%であった。

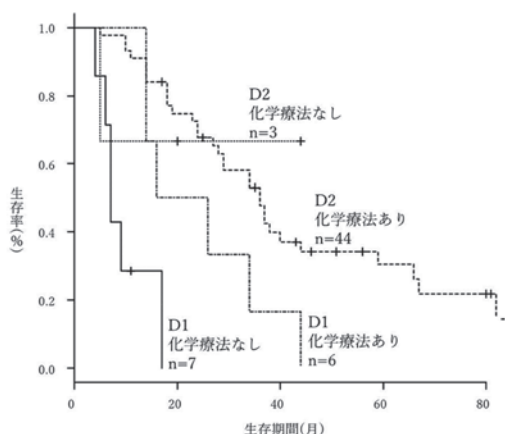


図2 リンパ節郭清度別と術後化学療法施行の有無における生存曲線

D2リンパ節郭清+化学療法あり群における生存期間中央値は36ヶ月,1年生存率,3年生存率,5年生存率はそれぞれ84%,48%,26%であった。D2リンパ節郭清+化学療法あり群はD1リンパ節郭清+化学療法あり群(p=0.004),D1郭清+化学療法なし群(<0.001)と比較し有意に全生存期間の延長が認められた。

## 5. CY1切除症例における生存分析

表3にCY1切除例における生存期間に影響を及ぼす臨床病理学的因子の単変量解析, 多変量解析の結果を示す。単変量解析ではリンパ節郭清度と術後化学療法施行の有無で有意差を認めた。さらに多変量解析を行ったところ, リンパ節郭清度 ( $p=0.001$ ) と術後化学療法施行の有無 ( $p=0.017$ ) が独立した予後規定因子であった。

表3 CY1切除例における生存期間に影響を及ぼす臨床病理学的因子の解析

臨床病理学的因子	単変量解析	多変量解析	
	P value	Hazard Ratio	P value
性別 (男 vs 女)	0.83		
年齢 (< 73 vs $\geq$ 73)	0.092	1.17	0.65
PS (0,1 vs 2)	0.004	1.30	0.60
腫瘍径 (< 80mm vs $\geq$ 80mm)	0.44		
肉眼型 (2,3,5型 vs 4型)	0.39		
深達度 (T3 vs T4)	0.91		
リンパ節転移個数 (<10 vs $\geq$ 10)	0.96		
組織形 (分化型 vs 未分化型)	0.21		
リンパ管浸潤 (ly0,1 vs 2,3)	0.73		
血管浸潤 (v0,1 vs 2,3)	0.42		
術式 (幽門側胃切除術 vs 胃全摘術)	0.80		
リンパ節郭清度 (D1 vs D2)	<0.001	0.29	0.001
術後化学療法 (あり vs なし)	0.004	0.34	0.017

## 考 察

胃癌の腹腔洗浄細胞診陽性 (CY1) は胃切除術時や審査腹腔鏡によって腹腔内の遊離癌細胞を確認することにより診断され<sup>4)</sup>, 胃癌取扱い規約第14版ではCY1はStage IVに分類されている。肝転移, 腹膜転移, 傍大動脈リンパ節転移といった非治癒因子を有するStage IV胃癌に対しては, REGATTA試験の結果より緩和切除以外の胃切除術は推奨されず, 全身化学療法が標準治療であることが示されているもの<sup>5)</sup>, 胃癌治療ガイドライン第5版<sup>6)</sup>では, 他に非治癒因子がないCY1症例に対しての治療について, 胃切除を行った症例については化学療法を行うことを推奨するとされている。

CY1症例に対する予後に関しては肉眼的腹膜播種症例と同様にCY1症例が予後不良であったという報告もあるが<sup>7)</sup>, CY1のみが非治癒切除因子であれば他の非治癒

因子とは異なり長期生存が望めるとの報告もある<sup>8)</sup>。CCOG0301試験ではCY1症例に対して定型手術に加え, 術後にS-1を投与することにより無増悪生存期間中央値は376日, 全生存期間中央値は705日を得られたと報告されている<sup>9)</sup>。同様に, 定型手術に加え術後S-1を投与することで46%の5年生存率が得られたという報告もある<sup>10)</sup>。本研究でも, 過去の報告と同じくCY1症例に対し定型的手術と, 術後のS-1を中心とした化学療法を行うことより良好な予後が得られた<sup>9), 10)</sup>。

本研究における予後因子解析ではリンパ節郭清度, 術後化学療法の施行が独立した予後規定因子となった。再発形式の検討ではリンパ節郭清度別では腹膜播種再発の頻度に差は認められなかったが (D1: 75%, D2: 58% P-value: 0.34), D2郭清群ではリンパ節転移再発例が少ない傾向が認められ (D1: 50%, D2: 21% P-value: 0.07), 定型的なリンパ節郭清を行うことがリンパ節再発を低減できるものと考えられた。また, 術後化学療法施行例では有意に生存期間が長く, ACTS-GC試験<sup>11)</sup>で示されたStage IIやStage IIIの根治手術施行例に対する補助化学療法と同様に術後化学療法の有効性が示唆された。レジメンの選択は, 主治医の判断で症例によっては切除不能胃癌に準じてS-1 + CDDP療法やS-1 + L-OHP療法, Herceptin + Capecitabine + CDDP療法が施行されていたもの<sup>12), 13), 14)</sup>, S-1単独療法を施行した症例が大半であり, S-1ベースの化学療法の重要性が再確認された。

CY1胃癌に対するその他の治療方法の選択としては, 術前化学療法の有効性の報告や, 抗がん剤の腹腔内投与の有用性が報告されている<sup>15), 16)</sup>。しかしながら, パクリタキセルの腹腔内投与と静脈内投与を比較したINPACT試験の結果ではパクリタキセルの腹腔内投与の優位性は明らかではなかった<sup>17)</sup>。また, 腹膜播種のある症例に対してのS-1 + CDDP療法とS-1 + パクリタキセル経静脈・腹腔内化学療法を比較したPHOENIX-GC試験ではパクリタキセル腹腔内投与を含むレジメンは全生存期間において良好である傾向を示したが, 治療成績に有意差は認められなかった<sup>18)</sup>。CY1症例に対する治療法では, 手術療法も含めて, 化学療法の投与経路やレジメンの選択についても今後のさらなる検討が必要である。

今回の検討では後方視的な研究であり, また術中に洗浄細胞診の結果で方針を決定しているものではないため, 主治医の判断で全身状態が比較的良好な症例で定型的手術や化学療法が多く選択されていた可能性がある。しかしながら, 過去の報告にもあるように他に非治癒因子のないCY1症例に対してはD2リンパ節郭清を伴う胃切除術に加えS-1ベースの化学療法を行うことにより成績の向上が得られる可能性があると考えられた。今後前向きな臨床試験を行うことによってさらに有効性の高い治療が確立されることが望まれる。

## 利益相反の開示

著者全員は本論文の研究内容について, 報告すべき利益相反を有しません。

## 文 献

1. 日本胃癌学会：胃癌取扱い規約第14版，金原出版，東京，2010
2. 赤間史隆，梶原啓司，石川 啓：腹腔洗浄細胞診陽性症例の予後 日外科系連会誌 24(1)：69-71, 1999
3. 岩下俊光，末原伸泰，阿南敬生・他：腹腔内洗浄細胞診陽性胃癌の予後因子の検討 日臨外会誌71(3)：619-626, 2010
4. 梨本 篤，藪崎 裕，土屋嘉昭・他：腹腔内洗浄細胞診の臨床的意義 日消外会誌 32(4)：990-996, 1999
5. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, 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. *Lancet Oncol.* 17 : 309-318, 2016
6. 日本胃癌学会：胃癌治療ガイドライン第5版，金原出版，東京，2018
7. Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y et al : Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg.* : 178(3) : 256-62, 1999.
8. 寺本典弘，西村理恵子，山本珠美他：胃癌UICC TNM StageIII/IVにおける術中腹腔洗浄細胞診の予後予測性の検討. 日本臨床細胞学会誌47 : 14-19, 2008
9. Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, et al : Long-term follow up of patients who were positive for peritoneal lavage cytology : final report from the CCOG0301 study. *Gastric Cancer.* 15(3) : 335-7, 2012
10. 寺島雅典，坂東悦郎，徳永正則・他：腹腔洗浄細胞診陽性例に対する肉眼的治癒切除の意義 癌の臨床 56(4) : 23-27, 2010
11. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al : Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 357 : 1810-20, 2007
12. Koizumi W, Narahara H, Takeuchi 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.* 9 : 215-21, 2008
13. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al : Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 26 : 141-8. 2015
14. Bang YJ, Van Cutsem E, Kang YK, 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.* 376 : 687-97, 2010
15. 中川 悟，梨本 篤，藪崎 裕：腹腔内細胞診陽性胃癌に対する術前化学療法の意義 癌と化学療法33(12) : 1774-1776, 2006
16. Cocolini F, Catena F, Glehen O, et al : Effect of intraperitoneal chemotherapy and peritoneal lavage in positive peritoneal cytology in gastric cancer. *Systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol.* 42 : 1261-7, 2016
17. Takahashi N, Kanda M, Kodera Y, et al : A randomized phase II multicenter trial to explore efficacy of weekly intraperitoneal in comparison with intravenous paclitaxel administered immediately after gastrectomy to the patients with high risk of peritoneal recurrence : final results of the INPACT trial. *Gastric Cancer.* 2018
18. Ishigami H, Fujiwara Y, Kitayama J, et al : Phase III Trial Comparing Intraperitoneal and Intravenous Paclitaxel Plus S-1 Versus Cisplatin Plus S-1 in Patients With Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis : PHOENIX-GC Trial. *J Clin Oncol.* 36 : 1922-1929, 2018

# Treatment of gastric cancer with positive lavage cytology using postoperative S-1-based chemotherapy following gastrectomy

Daisuke Ishioka<sup>1</sup>, Masaaki Saito<sup>1</sup>, Erika Machida<sup>1</sup>, Sawako Tamaki<sup>1</sup>, Tamotsu Obitsu<sup>1</sup>, Yuta Muto<sup>1</sup>, Koichi Suzuki<sup>1</sup>, Hirokazu Kiyozaki<sup>1</sup>, Toshiki Rikiyama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Saitama Medical Center, Jichi Medical University  
1-847 Amanuma-cho, Omiya-ku, Saitama 330-8503, Japan

## Abstract

Positive lavage cytology (CY1) is a critical prognostic factor in gastric cancer and is considered to indicate stage IV disease. However, long-term survival after postoperative S-1-based chemotherapy following gastrectomy has been reported for patients with CY1 gastric cancer. Therefore, the efficacy of postoperative S-1-based chemotherapy following gastrectomy for patients with CY1 gastric cancer was analyzed. From 2006 to 2016, 60 patients presenting with advanced CY1 gastric cancer without peritoneal dissemination were included in this study. Clinical findings and prognostic factors were evaluated. The median patient age was 73 years (range : 30–85 years). Multivariate analysis showed two significant prognostic factors : D2 lymph node dissection (p=0.001) and postoperative chemotherapy (p=0.017). Postoperative S-1-based chemotherapy following gastrectomy may be an effective treatment strategy for CY1 gastric cancer.

(Key words : gastric cancer, positive lavage cytology, gastrectomy, chemotherapy)