

胃癌 Virchow 転移症例に対する化学療法後の胃切除術

竹 吉 泉,¹ 平 井 圭太郎,¹ 宮 前 洋 平¹
小 川 博 臣,¹ 塚 越 浩 志,¹ 高 橋 憲 史¹
田 中 和 美,¹ 高 橋 研 吾,¹ 五十嵐 隆 通¹
吉 成 大 介,¹ 須納瀬 豊¹

要 旨

【背景と目的】 Virchow 転移がある胃癌に対し化学療法を行い、画像上 Virchow 転移が消失した症例に対し原発巣を切除しているが、この切除症例について手術の妥当性を検討した。【対象および方法】 2005~2012年に、Virchow 転移がある胃癌で化学療法後原発巣を切除した4例を対象として、臨床病理学的に検討した。【結 果】 化学療法はS-1を中心に6-11カ月行い、原発巣を切除し傍大動脈周囲リンパ節のサンプリングを含めたリンパ節郭清を行った。4例中2例が深達度はmとsmであり、リンパ節転移はなく、術後4年9カ月と8カ月無再発生存中である。2例はssとseであり、リンパ節転移があり術後1年と術後8カ月で原病死した。【結 語】 化学療法後 Virchow 転移が消失した胃癌の場合、長期生存が期待しうる。リンパ節は癌が消失しても原発巣には癌が遺残することが多いので、原発巣は切除したほうが良い。病理学的にリンパ節転移がない場合、長期生存の可能性があるが今後の症例の集積が必要である。(Kitakanto Med J 2013 ; 63 : 119~124)

キーワード：胃癌, Virchow 転移, 化学療法, 胃切除術

目 的

Virchow リンパ節とは、左静脈角部付近にみられる胸管の介在リンパ節であり、胃癌の転移がこの Virchow リンパ節にみられた場合、リンパ行性進展面におけるターミナルステージとみなされ、一般に予後不良である。¹ 当教室では、2005年以降、Virchow 転移がある胃癌に対し化学療法を行い、画像上 Virchow 転移がほぼ消失した症例に対し、積極的に原発巣を切除し、傍大動脈周囲リンパ節のサンプリングを含めたリンパ節郭清を行っている。今回 Virchow 転移のある胃癌に対し、化学療法後に切除を行った症例について手術を施行する妥当性について検討した。

対 象 と 方 法

2005年から2012年までに、教室で Virchow 転移がある胃癌に対し化学療法を行い、画像上 Virchow 転移がほぼ消失した症例に対し、原発巣を切除した4例を対象とした。性別、年齢、占拠部位、肉眼型、組織型、化学療法の種類・期間、手術方法など症例の背景について検討し、予後との関係について検討した。進行度などの記載は胃癌取扱規約第14版に準拠した。

結 果

1. 性・年齢 (表1)

男性2例、女性2例の計4例で、年齢は61歳~64歳までで、平均63.3歳であった。

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科臓器病態外科学
平成25年2月14日 受付

論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 竹吉 泉

表 1 Virchow 転移胃癌化学療法後切除例

	占拠部位	N 以外の転移	術前化学療法期間	術前化学療法	手術	病理	術後化学療法	転帰
1	体下部大弯	(-)	8 カ月	S-1	DG	por, sm, n0	S-1	4 年 9 カ月生存
2	噴門部後壁	肺	11 カ月	PTX+5'-DFUR	TG+S	tub1, se, n3a	S-1+low dose CDDP	術後 1 年死亡
3	体中部大弯	(-)	6 カ月	S-1+low dose CDDP	TG	por, ss, M (# 16a2, b1)	S-1	術後 8 カ月死亡
4	体下部後壁	(-)	8 カ月	S-1+CDDP	TG	por, m, n0	S-1	術後 8 カ月生存

DG: distal gastrectomy TG: total gastrectomy S: splenectomy

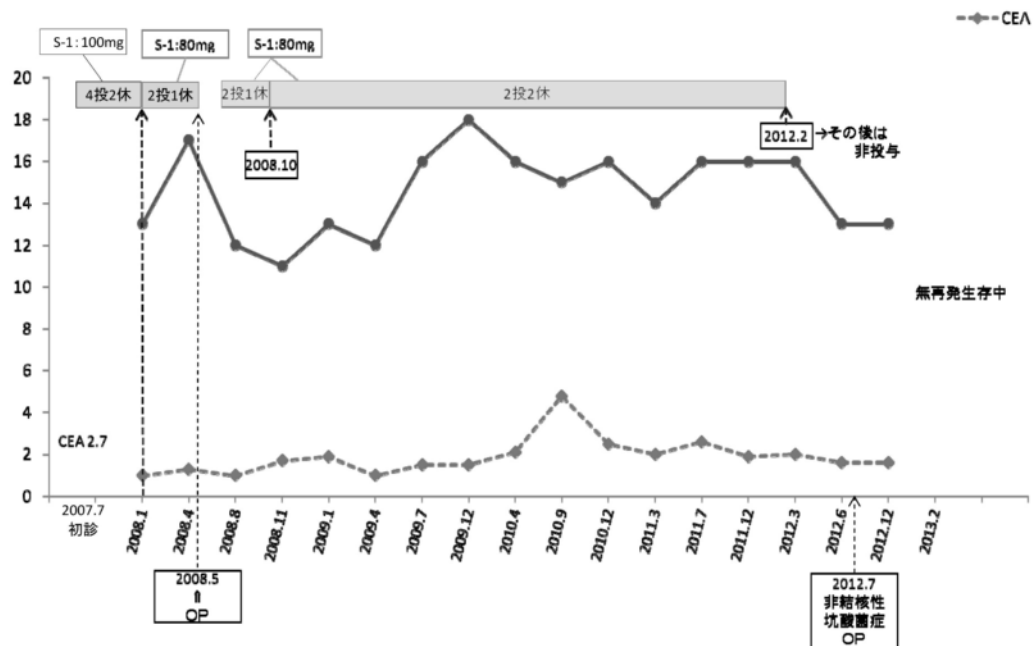


図 1 症例 1 の臨床経過

2. 主占居部位と肉眼型

体下部大弯, 噴門部後壁, 体中部大弯, 体下部後壁と全例が中部～上部に存在した. 肉眼型は全て 3 型であった. 組織型は 3 例が低分化腺癌, 1 例が高分化腺癌であった.

3. 進行度規定因子

N 因子単独で Stage IV となった症例が 3 例. N 因子以外の Stage IV を規定する因子は M が 1 例で肺転移であった. この肺転移は術前の化学療法で CT では消失していた. 尚, 全例に傍大動脈リンパ節および胃周囲リンパ節の腫大が認められた.

4. 術前化学療法の種類と期間

1 例は S-1 単独で 8 カ月, 1 例は S-1+CDDP で 8 カ月, 1 例は S-1+low dose CDDP で 6 カ月, 1 例は PTX+5'-DFUR で 11 カ月であった. いずれの症例も化学療法から手術まで約 1 カ月間の休薬期間があった.

5. 術前の CT および内視鏡検査

術前の CT 検査では全例 Virchow および傍大動脈リ

ンパ節は消失または痕跡程度になっていた. 胃内視鏡検査でも 3 例は潰瘍痕状であった. その内 2 例は生検では癌細胞はみられなかった (症例 1, 4). 症例 2 は化学療法 2 回の内視鏡生検で癌細胞は認められなかったが, 手術直前の内視鏡生検では瘢痕から Group 5 がでた. 症例 3 は化学療法後に腫瘍は縮小していたが, 3 型を継続しており, 生検も Group 5 であった.

6. 手術方法と術後化学療法

幽門側胃切除 1 例, 胃全摘 3 例 (内脾合併切除 1 例) と胃全摘術が多いが, 胃体下部大弯の症例は術前化学療法後の生検で癌細胞がでなかったため幽門側胃切除を行った (症例 1). 全例術後 1 か月以内に S-1+ (CDDP) の投与を開始し, 可能な限り継続した. 再発をした場合, 適宜化学療法の内容を変更した.

7. 切除標本の病理と生存期間

1 例は pT1 (sm), pN0, Stage IA 化学療法の組織学的効果は Grade 2 で術後 4 年 9 カ月生存 (図 1), 1 例は pT1 (m), pN0, Stage IA で組織学的効果は Grade 1b で術後 8

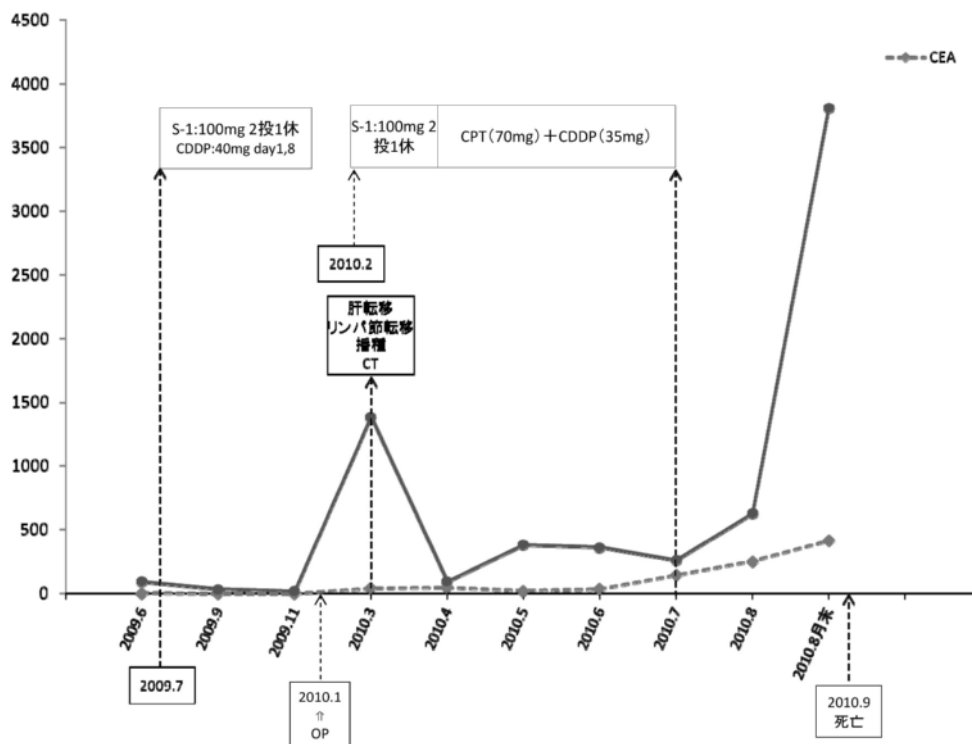


図2 症例3の臨床経過

カ月生存している。生存している2例はいずれもly0, v0であった。死亡した症例については、1例はpT3, ly3, v1, M1 (#16a2, b1), Stage IV, 組織学的効果はGradel1であった。術後4カ月のCTで肝転移, 傍大動脈リンパ節転移がみつき, 化学療法を変更しておこなったが, 術後1年で死亡した。もう1例はpT4a, pN3a, Stage IIICであった。この症例は術後2カ月のCTで肝転移, 腹膜転移, リンパ節転移がみつき, 化学療法を変更しておこなったが, 術後8カ月に死亡した(図2)。

考 察

2000年前後に新規抗がん剤と言われる, S-1, タキサン系薬剤のパクリタキセル, ドセタキセル, そしてイリノテカンが保険診療で使用できるようになった。それ以前には, 有効な化学療法が少なく, Virchow転移に対しても手術での治療が求められていたが, 成績は芳しくなかった。野村ら²はVirchow転移7例中4例に姑息手術を行っているが, 4例とも3カ月以内に死亡しており, 手術適応は慎重でなければならないと述べている。また孝富士ら¹はVirchow転移19例中9例に切除を行ったが, 1年以上生存したのは2例のみで, この2例も14カ月と15カ月に死亡したと報告している。従来Virchow転移に関してはNo.16よりもさらに遠位リンパ節であるため, その郭清効果はないとされてきた。³しかし, 1990年前後には, 縦隔内リンパ節転移が陰性の場合Virchowリンパ節を郭清すべきであるとして切除を積極的に行って

いた者もいた。鈴木ら⁴は7例のVirchowリンパ節転移陽性患者に対して姑息切除を含めた原発巣の切除を行った。その内3例には原発巣切除に加え, Virchowリンパ節郭清を行った。内1例は19カ月生存中であることを報告している。しかし他の2例は11カ月と8カ月に死亡している。

最近の胃癌治療ガイドラインでは, ASCO2007 (JCOG9912,⁵ SPIRITS⁶)の報告により, 進行胃癌の標準的化学療法はS-1+CDDP併用療法が推奨されている。⁷従ってVirchow転移がある患者に対して, 最初から原発巣を切除することは少なく, 通常はS-1+CDDP併用療法を中心とした化学療法がなされていると思われる。Virchowリンパ節転移症例のみの大規模な成績を示した臨床研究の成績はないが, 化学療法のみでの治療では進行再発胃癌の場合, MSTは13カ月とされており,⁶ SPIRITS試験⁶以降のMSTの延長は大規模試験では報告されていない。化学療法の著効症例に手術を付加することについては議論の余地があると思う。肝転移については大腸癌の場合, 根治切除可能な場合は肝切除がガイドラインで推奨されている。⁸胃癌の場合も切除可能な場合切除した方が良いとの意見もある。それは大腸癌肝転移の場合, CT画像上complete response (CR)を得られても, 組織学的にはviableな細胞が残存している場合が多いと報告されている⁹ためである。それ故に, 胃癌においても画像上CRを得たとしても, 原発巣を切除する際には可能な限り転移巣も切除したほうがよいとは考えて

いる。しかし、胃癌化学療法後のリンパ節郭清については定説がなく、大動脈周囲リンパ節の予防郭清は意義がないことは明らかになっている。¹⁰ 腹腔内から離れた Virchow 転移については、郭清の意義が検討されている論文もほとんどない。Virchow 転移の発生機序に立脚し No.16 リンパ節転移、縦隔内リンパ節転移や全身性血行転移などの有無を診断し、腹腔内に切除不能となる因子や全身の血行性転移がない場合で、縦隔内リンパ節が転移陰性と診断されれば、癌転移は腹腔内リンパ節から胸管経由で直接 Virchow リンパ節へ向かったもので血行性転移を来していないため根治切除可能進行癌と判断し、積極的に腹腔内と頸部リンパ節郭清を行う根治手術をすべきであるとの意見⁴もある。しかし、腹腔内と頸部は非連続的な領域であり、en block 切除は不可能であること、また少なくとも画像上は Virchow リンパ節が消失しているのに、あえて腹腔内から離れた頸部郭清を行うべきか疑問であり、われわれは頸部郭清を行っていない。2000 年以降の論文で検索した限り、化学療法が著効し原発巣と腹腔内リンパ節を切除している症例は我々以外の施設でも散見される¹¹⁻¹⁵が、頸部郭清も一緒に行われている症例の報告はみつからなかった。ただ、原発巣切除後の Virchow 再発を切除している症例は 1 例¹⁶報告されていた。

近年 S-1+CDDP¹⁷ や S-1 単剤¹⁸ で切除不能胃癌に対して術前化学療法を行うことによって down staging が得られ手術可能になる症例がでてきている。JCOG (Japan Clinical Oncology Group) では既に S-1+CDDP を用いた NAC (Neoadjuvant chemotherapy) の第 2 相試験を行っており、4 型・大型 3 型胃癌を対象とした JCOG0210 や No.16 リンパ節転移、bulky N2 胃癌を対象とした JCOG0405 では有効性と安全性が確認された。¹⁹⁻²⁰ われわれが切除した 4 例も全例が、化学療法開始から計算すると化学療法の MST である 13 カ月を超えて生存している。症例数が少ないうえに著効症例のみを切除しているので、手術を行った方が良いとは言い切れないが、MST を延長させる可能性はあると考えている。また、4 症例とも原発巣である胃に癌は残存していた。化学療法でリンパ節に癌が消失した 2 例は現在無再発生存中である。リンパ節に病理組織学的に癌が残存している場合、長期の予後は期待できないのかもしれない。われわれの症例 1) は画像上 Virchow 転移、大動脈周囲リンパ節転移が消失し、手術を行った結果、病理学的にも腹部リンパ節転移は消失し、原発巣は深達度 sm の 2 mm の癌が残存するのみであった。¹⁸ 転移リンパ節の癌が病理学的に消失しても原発巣に残存する症例²¹が報告されており、この症例もわずかに原発巣に癌が残存したことから、化学療法だけの完全治癒は困難であり、化学

療法で CR になりにくい原発巣の切除は少なくとも必要と思われる。その結果術後 4 年 9 カ月経過した現在でも再発徴候はない (図 1)。

手術を行う時期については、薬剤の毒性を考慮し治療効果を確認した場合には可及的早期の切除が望ましいとする意見がみられる。⁹ 我々の症例は術前に 6-11 か月の化学療法期間をとったが、症例 2) は化学療法後基準値内に低下していた CA19-9 が再上昇し、画像上消失していたリンパ節の病理から癌細胞が認められた²² ことから手術のタイミングが遅すぎた感がある。最近化学療法の無増悪生存期間を意識して 4-7 カ月くらいで手術を行った方が良いのではないかと考えている。また切除不能胃癌において著効する症例は低分化腺癌に多いといわれおり、¹¹ 今回のわれわれの 4 例中 2 例が著効してリンパ節転移が病理学的にも消失していたが、いずれも低分化型腺癌であった。肉眼的には完全切除ができていると思われるが、micrometastasis の可能性も考え、原則術前に著効していた薬剤を術後早期から開始している。今後症例の集積と綿密なフォローアップを行って、Virchow リンパ節転移のある症例でも長期生存が可能となるようにしたい。

結 語

Virchow 転移がある胃癌において、化学療法後 Virchow 転移が消失した場合、長期生存が期待しうる。化学療法後リンパ節には癌が残存していない場合でも原発巣には癌が遺残する機会が多いので、原発巣を切除したほうが良いと思われる。切除標本でリンパ節転移が病理学的に消失した場合、長期の生存が見込まれるよう思えるが、今後症例の集積と綿密なフォローアップが必要である。

文 献

1. 孝富士喜久生, 橋本 謙, 田中裕穂ら. Virchow リンパ節転移例の検討. 癌の臨床 1992; 38: 657-660.
2. 野村秀洋, 島津久明, 吉中平次ら. Virchow 転移を有する進行胃癌の治療. 消化器外科 1986; 9: 1755-1761.
3. 陣内伝之助. 胃癌手術の適応と限界. 外科 1967; 29: 1325-1334.
4. 鈴木孝雄, 落合武徳, 永田松夫ら. 胃癌における左鎖骨上リンパ節転移陽性切除例の検討. 日本消化器外科学会雑誌 1992; 25: 2963-2967.
5. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study. Lancet Oncol 2009; 10: 1063-1069.
6. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1+cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. Lancet

- Oncol 2008 ; 9 : 218-221.
7. 日本胃癌学会/編：胃癌治療ガイドライン 医師用. 第3版, 金原出版. 2010.
 8. 大腸癌研究会/編：大腸癌治療ガイドライン 医師用. 2010年版, 金原出版. 2010.
 9. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy : does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3939-3945.
 10. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 453-462.
 11. 片山政伸, 松本寛史, 神田暁博ら. S-1/CDDP 併用療法により組織学的CRが得られたVirchow転移を伴うStage IV進行胃癌の1例. *癌と化学療法* 2010 ; 37 : 2173-2176.
 12. 山崎好喜. S-1/シスプラチン併用療法により臨床的にCRとなり, 原発巣を切除したVirchow転移を伴ったStage IV進行胃癌の1例. *クリニシアン* 2011 ; 58 : 1013-1016.
 13. 石原千尋, 野口芳一, 吉川貴己ら. TS-1とCDDP併用療法が著効を奏した高度進行胃癌の2症例. *癌と化学療法* 2005 ; 32 : 1461-1463.
 14. Iwazawa T, Kinuta M, Yano H, et al. An oral anticancer drug, TS-1, enabled a patient with advanced gastric cancer with Virchow's metastasis to receive curative resection. *Gastric Cancer* 2002 ; 5 : 96-101.
 15. 和田 靖, 神谷尚則, 浅野重之ら. Low-Dose CDDP/5-FU療法が奏効したVirchow転移・大動脈周囲リンパ節転移を伴う進行胃癌の1例. *癌と化学療法* 2001 ; 28 : 79-82.
 16. 角南栄二, 黒崎 功, 畠山勝義. Virchow再発に対し反復手術と化学療法で長期生存した進行胃癌の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 2012 ; 73 : 1691-1694.
 17. 清水喜徳, 草野満夫, 藤森 聰ら. S-1/CDDPによる術前化学療法により根治術を施行し得た胃原発絨毛癌の1例. *癌と化学療法* 2010 ; 37 : 1135-1138.
 18. 平井圭太郎, 竹吉 泉, 川手 進ら. Virchowリンパ節, 傍大動脈リンパ節腫大を認めた進行胃癌に対しS-1単剤療法が著効した1例. *癌と化学療法* 2010 ; 37 : 517-520.
 19. Fujitani K, Sasako M, Yoshimura K, et al. A phase II study of preoperative chemotherapy (CX) with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancer. *JCOG 0210. J Clin Oncol, Proc ASCO Annual Meeting* 2007 ; 25 (18S) : abstr 4609.
 20. Gastric Surgery Group in Japanese Clinical Oncology Group, Kawashima Y, Sasako M, Tsuburaya A, et al. Phase II study of preoperative neoadjuvant chemotherapy (CX) with S-1 plus cisplatin for gastric cancer (GC) with bulky and/ or para - aortic lymph node metastases : A Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0405). *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2008 ; abstr 118.
 21. 松井恒志, 梨本 篤, 中川 悟ら. S1/CDDP療法による術前化学療法が著効し根治手術が得られた進行胃癌の1例. *癌と化学療法* 2008 ; 35 : 499-501.
 22. 戸谷裕之, 竹吉 泉, 荒川和久ら. PTX/5'-DFUR療法で多発肺転移, Virchowリンパ節転移が消失し切除し得た進行胃癌の1例. *癌と化学療法* 2011 ; 38 : 659-662.

A Study on Resected Gastric Cancer with Virchow's Metastasis after Chemotherapy

Izumi Takeyoshi,¹ Keitaro Hirai,¹ Yohei Miyamae¹
Hiroomi Ogawa,¹ Hiroshi Tsukagoshi,¹ Norifumi Takahashi¹
Kazumi Tanaka,¹ Kengo Takahashi,¹ Takamichi Igarashi¹
Daisuke Yoshinari¹ and Yutaka Sunose¹

¹ Department of Thoracic and Visceral Organ Surgery, Gunma University Graduate School
of Medicine, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

Purpose : Chemotherapy was administered to patients with stomach cancer with Virchow's metastasis, and surgical resection of the stomach was performed in patients whose Virchow's metastasis had disappeared on computed tomography. These cases of excision were clinicopathologically investigated.

Methods : From 2005 through 2012, four patients underwent surgical stomach removal after chemotherapy for stomach cancer with Virchow's metastasis. All cases were clinicopathologically examined.

Results : Chemotherapy comprised mainly the fluoropyrimidine S-1 and was given for 6 to 11 months. Stomach resection was combined with lymph node dissection, including sampling of the para-aortic lymph nodes. Invasion was mucosal and submucosal, and no lymph node metastases were present in two of the four patients. These patients had no recurrence after the operation ; one survived for 4 years and 9 months, and the other survived for 8 months after the operation. In two patients, invasion was serosal and subserosal, and lymph node metastases were found pathologically ; both patients died of recurrence. One died 1 year after the operation, and the other died 8 months after the operation. **Conclusion :** In patients with stomach cancer and the disappearance of Virchow's metastasis on computed tomography after chemotherapy, we can expect long-term survival. Because cancer often persists at the original site even when it disappears from the lymph nodes, the original lesion should be surgically removed. When no lymph node metastases are found pathologically, long-term survival is possible, but an accumulation of future cases is necessary to verify this. (Kitakanto Med J 2013 ; 63 : 119~124)

Key words : gastric cancer, Virchow's metastasis, chemotherapy, gastrectomy