

論 文 内 容 要 旨

Gastrectomy for invasive micropapillary carcinoma is associated with poorer disease-free and disease-specific survival

(浸潤性微小乳頭癌の胃切症例は、無病生存率および疾患特異的生存率が低値である)

International Journal of Clinical Oncology, 2019, in press.

指導教員：大毛 宏喜教授
(広島大学病院 感染症学)

加納 幹浩

背景

浸潤性微小乳頭癌 (Invasive micropapillary carcinoma: IMPC) は、胃腺癌の比較的まれなサブタイプであり、リンパ管および静脈浸潤が激しい組織病理学的特性を持っている。しかし、胃切除を受けた胃癌患者の長期生存に対する IMPC の影響についてはほとんど知られておらず、さらに、免疫学的検査の報告については非常に少ない。この研究の目的は、傾向スコア一致 (propensity score-matched: PSM) 分析を使用して、胃腺癌の IMPC を含む症例と含まない症例において、臨床病理学的特性と予後を比較することである。

方法

2006 年から 2015 年の間に、広島市立安佐市民病院において、胃切除を受けた胃腺癌の患者を分析の対象とした。胃腺癌は日本胃癌学会の策定した第 14 版胃癌取り扱い規約に従って評価した。スライス上の腫瘍は、ヘマトキシリン・エオジンを用いた通常の染色法にて病理学的に評価した。さらに、IMPC の存在が疑われる場合は、リンパ管、静脈侵襲の評価は、それぞれ D2-40 染色および Elastica van Gieson (EVG) 染色を使用した免疫染色を追加しておこなった。IMPC 成分の存在は、染色されたすべてのスライスで評価し、各腫瘍の少なくとも 5%以上を占める場合を IMPC 陽性と判定した。

各群間の背景の不均一性を補正するために、PSM 分析を用いた。調整された交絡因子は、年齢、性別、腫瘍の位置、肉眼的および組織学的タイプ、腫瘍の最大径、および病理学的腫瘍壁深達度を用いた。両群、1 対 1 の最適マッチングを施行した。

主要エンドポイントは胃切除後の無病生存率 (disease-free survival: DFS) であり、副次エンドポイントは疾患特異的生存率 (disease-specific survival: DSS) と再発形式とした。

すべてのデータは、中央値と関連範囲として表示した。臨床病理学的分析は、カイ二乗検定、フィッシャーの正確検定、t 検定、マンホイットニー U 検定を使用して実行した。DFS は、手術から再発または死亡までの期間として、DSS は、手術から胃癌に関連した死亡までの期間として定義した。カプラン・マイヤー法を使用して DFS と DSS を分析し、ログランクテストを用い IMPC のある患者と IMPC のない患者の DFS と DSS の違いを評価した。p < 0.05 の値を統計的に有意な差とした。

結果

胃腺癌に対する胃切除術を受け、経過観察期間が 36 か月を超える 882 例の患者のうち、35 例 (4.0%) が IMPC を伴う胃腺癌であると診断された。免疫染色は 10 例で実施された。IMPC 成分が腫瘍全体に占める割合は 5% から 75% であり、24 例 (69%) の患者が 20% 未満であった。一部の患者の IMPC 成分は、より侵襲的と考えられる腫瘍先端前面に配置されていたが、一部の患者では粘膜下組織に散在していた。

PSM による分析により、70 人の患者が選択され、それぞれ 35 人ずつ IMPC ありの群と、IMPC なしの群に割り振られた。

リンパ節転移率 (p = 0.465)、腹膜洗浄細胞診の陽性率 (p = 0.084)、および静脈浸潤 (p = 0.114) については両群間に有意差は認められなかった。しかし、IMPC のある患者は、IMPC

のない患者よりもリンパ管浸潤の発生率が高かった (94% versus 69%, $p = 0.012$)。

3年のDFSはIMPCのある患者では62.2%であり、IMPCのない患者の93.4%と比較して、著しく低かった ($p = 0.003$)。さらに、3年のDSSはIMPCのある患者で61.8%、IMPCのない患者で92.4%と有意差が見られた ($p = 0.016$)。さらに、再発形式において、IMPCのある患者は、IMPCのない患者 (20% versus 3%, $p = 0.006$) よりも高い肝転移頻度であった。肝転移症例については、MUC1、上皮膜抗原 (EMA)、CD31、CD10の免疫組織染色をおこなったが、陽性率に特異性は認めなかった。ただし、腫瘍成長因子の1つであるKi67は高い陽性率であり、IMPC症例においては、肝転移と関連している可能性がある。これらの調査結果は、IMPCを含んだ侵襲像が通常の侵襲像よりもより活発であることを示唆している可能性があるが、CD31染色は全例で陰性であったため、一貫した結論を引き出すことはできなかった。結論が出なかった原因として、胃腺癌組織の不均一性に起因する可能性があり、これは乳癌などの固形癌が比較的均一な組織像であることと異なるためと考えた。

化学療法はIMPCのない14例 (40%) の患者とは対照的に、IMPCのある22例 (67%) の患者に、投与がされていた ($p = 0.094$)。しかしIMPCのある患者は、たとえ腫瘍が小さくても予後不良であった。したがって、IMPCの化学療法に対する感受性が悪いとすると、現時点での化学療法はIMPC患者の治療に有用ではない可能性がある。

結論

我々の研究によると、IMPCのある胃腺癌の患者はより激しいリンパ浸潤を生じており、DFSおよびDSSはより悪いと特徴付けられた。また、転移形式においては、肝転移の発生率が高いことを確認した。このため、胃腺癌におけるIMPC成分の存在は、再発、特に肝転移の危険因子として認識されるべきである。胃腺癌におけるこのまれな組織学的な形態であるIMPCに対する、最適な管理ガイドラインを確立するために、追加の研究、特に大規模な前向き研究を実施する必要がある。