

胃癌における腹腔鏡下胃切除時の切除断端部の術中迅速病理所見と再発との関連

鈴木崇文, 神津慶多, 辻本広紀, 矢口義久, 野村信介,
伊藤 希, 原田 学, 長谷和生, 岸 庸二, 上野秀樹

防医大誌 (2020) 45 (2) : 31-36

要旨: 【目的】胃癌手術では根治性を担保するため腫瘍辺縁から胃切除断端まで十分な距離を確保する必要があるが, 術中迅速病理診断で切除断端が陽性である場合, 腫瘍細胞が腹腔内に散布されることで再発に関与する可能性がある。今回我々は腹腔鏡下胃切除術における術中迅速病理診断の断端陽性所見が再発に与える影響を検討した。

【方法】当院で2009年3月から2016年12月の間に胃癌に対し根治的に腹腔鏡下胃切除を施行した390例を対象とした。術中迅速病理診断で断端陽性であった15例(3.8%)を陽性群, 断端陰性であった189例と迅速病理診断に未提出の186例を合わせた375例(96.2%)を陰性群とし, 両群の臨床病理学的所見と予後を後方視的に検討した。

【結果】陽性群は陰性群に比べ有意に腫瘍径が大きく($P < 0.001$), 深達度が深く($P = 0.009$), 病理学的病期が進行していた($P = 0.002$)。再発は陽性群で5例(33.3%), 陰性群で28例(7.5%)と陽性群で有意に頻度が高かった($P < 0.001$)。再発に関する単変量解析では断端陽性所見は予後因子として有意だったが, 多変量解析では腫瘍径($\geq 35\text{mm}$), 深達度(T3以上), リンパ節転移(pN2以上)のみ抽出され, 迅速病理診断における断端陽性所見はこれらの因子から独立した再発の予後不良因子として有意ではなかった($P = 0.056$)。一方で腹膜播種再発への単, 多変量解析では, 断端陽性所見は独立した予後因子だった($P = 0.004$)。

【結語】腹腔鏡下胃切除の術中迅速病理診断での切除断端陽性所見は再発と関連したが, 癌の局所進展の程度と強く相関し, そのことが高い再発率につながるものと考えられた。

索引用語: 胃癌 / 腹腔鏡下胃切除 / 術中迅速病理診断

緒 言

胃癌根治手術では腫瘍辺縁から十分な断端距離が取れるように切除範囲を決定する必要があるが, 特に進行胃癌では限局型の腫瘍では3 cm以上, 浸潤型では5 cm以上確保することが推奨されている¹⁾。これよりも断端距離が短く断端陽性所見が疑われる場合には術中の迅速病理診断により断端陰性所見を確認することが望ましいとされる¹⁾。一方, 腹腔鏡下胃切除術の場合には術中に腫瘍位置を触診によって同定することが難しいため, 切除範囲の設定に難渋することも少なくない。また迅速病理診断で切除断端が陽性となった場合には, 一時的にでも切除

断端で腫瘍細胞が術野に露出しており, 腹腔内に腫瘍細胞が散布されている可能性がある²⁾。

胃切除検体の永久病理標本における断端陽性所見が再発や予後に与える影響についての報告は散見され, SunらはT1症例における切除断端陽性例の局所再発率は40%と切除断端陰性例より高かったと報告しているが術中迅速診断での断端陽性の腫瘍散布の可能性についての報告は少ない³⁻⁵⁾。そこで今回我々は, 腹腔鏡下胃切除の術中迅速診断で切除断端陽性と診断された症例では腫瘍細胞の散布により腹膜再発の危険性が高くなるものと仮説を立て, 術中迅速診断結果と予後および再発形式に関して後方視的

に検討し、腹腔鏡下胃切除における迅速断端陽性所見の再発、腹膜播種に与える影響について評価した。

方 法

2009年3月から2016年12月までの間、当科で初発胃癌に対して腹腔鏡下胃切除術を行い根治手術（R0手術）が施行された390例を対象とした。術中迅速病理診断への提出は、術中所見によって術者の判断で行われた。術中に切除断端を迅速病理診断に提出し、病理組織学的に切除断端に腫瘍細胞を認めた15例（3.8%）を陽性群とした。迅速病理診断で断端陰性で、永久標本でも断端陰性であった189例と、迅速病理診断を行わずに永久切除標本で断端が陰性であった186例の計375例を陰性群（96.2%）とした。なお、陽性群では全例で追加切除が行われ、永久切除標本で断端は全例で陰性であり、全例での治癒切除が確認された。

2群間で患者背景、臨床病理学的所見について後方視的に検討を行った。両群の比較には χ^2

検定、平均値の比較にはWilcoxon検定を行った。再発率の評価にはロジスティック回帰分析を用いた。 P 値0.05未満を統計学的有意差とした。病理学的所見は胃癌取扱い規約第15版⁶⁾に準じて記載した。

結 果

陽性群15例のうち、術中迅速病理診断で近位断端に腫瘍細胞を認めた症例は10例、遠位断端に認めた症例は5例であった。2群間で年齢、性別、BMI、出血量、主占居部位、深達度、リンパ節転移、分化度、脈管侵襲に有意な差を認めなかった（Table 1）。陽性群は陰性群と比較して、有意に幽門側胃切除術が多く（ $P = 0.020$ ）、腫瘍径が大きく（65.4mm vs. 37.7mm, $P < 0.001$ ）、深達度T3以上が多く（ $P = 0.009$ ）、病理学的病期が進行している症例が多かった（ $P = 0.002$ ）。

再発を認めた症例は33例（8.5%）で、うち陽性群が5例（33.3%）、陰性群は28例（7.5%）で、再発率は陽性群で有意に高率であった（ P

Table 1. Comparison of the clinicopathological factors between two groups.

	Resection margin status on frozen section		<i>P</i> -value
	Positive (n=15)	Negative (n=375)	
Age (average)	69.0 ± 12.1	68.5 ± 10.5	0.843
Sex (male/female)	12/3	280/95	0.641
BMI (average)	24.0 ± 4.4	22.4 ± 3.1	0.063
Operation procedure (DG/TG/PG/PPG)	5/5/4/1	204/81/27/63	0.020
Intraoperative bleeding (mL)	115.3 ± 235.5	122.1 ± 176.9	0.913
Tumor location (U/M/L)	5/3/7	81/129/165	0.405
Tumor size (mm)	65.4 ± 35.6	37.7 ± 23.7	< 0.001
pStage (I/II/III)	5/7/3	278/65/32	0.002
pT (1/2/3/4)	6/2/5/2	255/49/49/22	0.064
pT (≥ 3 yes/no)	7/8	71/304	0.009
pN (0/1/2/3a/3b)	9/2/2/2/0	286/49/22/10/8	0.113
pN (≥ 2 yes/no)	4/11	40/335	0.055
Histological type (differentiated/undifferentiated)	8/7	227/134	0.454
Ly (≥ 1a yes/no)	8/7	172/203	0.570
V (≥ 1a yes/no)	5/10	164/211	0.414
Recurrence	5	28	< 0.001
Peritoneal metastasis	3 (20%)	9 (2.4%)	< 0.001
Lymph node metastasis	1 (6.7%)	8 (2.1%)	0.252
Local recurrence	1 (6.7%)	1 (0.2%)	< 0.001
Liver metastasis	0 (0%)	9 (2.4%)	0.544
Other (Lung, Pleura, Bone, Port site)	1 (6.7%)	7 (1.9%)	0.198

The data are expressed as the mean ± standard deviation. A P value of < 0.05 was considered statistically significant.

BMI: body mass index

DG: Distal gastrectomy

TG: Total gastrectomy

PG: Proximal gastrectomy

PPG: Pylorus preserving gastrectomy

<0.001)。再発形式は腹膜播種が12例と最も多く、ついで遠隔リンパ節転移が9例、肝転移が9例であった。陽性群では腹膜播種が陰性群と比較して、他の再発形式よりも有意に高率であった (20.0% vs 2.4%, $P < 0.001$)。

次に再発に影響を与える因子を明らかにするために、再発を認めた再発群33例と無再発であった無再発群357例の間で検討を行った (Table 2)。平均フォローアップ期間は再発群で848日、無再発群で1140日であり、年齢、性別、手術方法、主占拠部位に関しては再発無再発の両群間に差は見られなかった。一方、再発群では無再発群と比較して有意に術中出血量が多く ($P = 0.002$)、腫瘍径が大きく ($P < 0.001$)、

腫瘍の深達度、リンパ節転移、病理学的進行度がいずれも有意に進行した症例が多く ($P < 0.001$)、リンパ管侵襲および脈管侵襲が高度で ($P < 0.001$)、迅速断端陽性症例が多かった ($P < 0.001$)。これらの因子の再発予測因子としての意義をCoxの単変量、多変量解析で検討したところ、単変量解析では腫瘍径 (35mm以上)、腫瘍深達度 (pT3以上)、リンパ節転移 (pN2以上)、リンパ管侵襲陽性、脈管侵襲陽性、迅速断端陽性所見が選択された。多変量解析では腫瘍径、腫瘍深達度、リンパ節転移が選択され、迅速断端陽性所見は選択されなかった。(Table 3)。

また、腹膜播種再発の予測因子としての意義を単変量、多変量解析により検討した。単変量

Table 2. Examination of the clinicopathological factors for the recurrence.

	Recurrence		<i>P</i> -value
	Yes (n=33)	No (n=357)	
Age (average)	70.9 ± 8.5	68.2 ± 10.7	0.160
Sex (male/female)	26/7	266/91	0.588
BMI (average)	22.9 ± 3.2	22.4 ± 3.1	0.431
Operation procedure (DG/TG/PG/PPG)	17/12/3/1	192/74/28/63	0.061
Intraoperative bleeding (mL)	233.1 ± 552.2	104.7 ± 175.2	0.002
Tumor location (U/M/L)	10/9/14	76/123/158	0.450
Tumor size (mm)	54.5 ± 30.6	37.4 ± 23.7	<0.001
pStage (I/II/III)	6/12/15	277/60/20	<0.001
pT(≥ 3 yes/no)	22/11	56/301	<0.001
pN(≥ 2 yes/no)	15/18	29/328	<0.001
Histological classification (differentiated /undifferentiated)	18/14	217/127	0.445
Ly (≥ 1a yes/no)	27/6	153/204	<0.001
V (≥ 1a yes/no)	25/8	145/212	<0.001
Frozen section (Positive/Negative)	5/28	10/347	<0.001
Follow up days (average)	848 ± 597	1140 ± 745	<0.001

The data are expressed as the mean ± standard deviation. A *P* value of <0.05 was considered statistically significant.

BMI: body mass index

DG: Distal gastrectomy

TG: Total gastrectomy

PG: Proximal gastrectomy

PPG: Pylorus preserving gastrectomy

Table 3. Univariate and multivariate analysis for recurrence.

	univariate analyses			multivariate analysis		
	HR	95% CI	<i>P</i> -value	HR	95% CI	<i>P</i> -value
Intraoperative bleeding (≥ 300mL)	2.478	0.911-6.786	0.077			
Tumor size (≥ 35mm)	8.826	3.040-25.628	<0.001	4.381	1.400-13.709	0.011
Tumor depth (≥ pT3)	10.75	4.998-23.093	<0.001	3.795	1.496-9.624	0.005
Lymphatic metastasis (≥ pN2)	9.425	4.306-20.630	<0.001	3.477	1.389-8.702	0.008
Lymphatic invasion (≥ Ly1a)	6.000	2.417-14.892	<0.001	1.252	0.358-4.377	0.725
Venous invasion (≥ V1a)	4.569	2.005-10.412	<0.001	2.097	0.673-6.531	0.201
Frozen section (Positive)	6.196	2.074-18.660	<0.001	3.595	0.971-13.314	0.056

The data are expressed as the mean ± standard deviation. A *P* value of <0.05 was considered statistically significant.

CI: Confidence interval

HR: Hazard ratio

Table 4. Univariate and multivariate analysis for peritoneal recurrence

	univariate analyses			multivariate analysis		
	HR	95% CI	<i>P</i> -value	HR	95% CI	<i>P</i> -value
Intraoperative bleeding (≥ 300 mL)	1.136	0.142-9.123	0.904			
Tumor size (≥ 35 mm)	5.500	1.189-25.439	0.029	1.893	0.350-10.226	0.459
Tumor depth ($\geq pT3$)	13.435	3.545-50.922	<0.001	7.906	1.913-32.673	0.004
Lymphatic metastasis ($\geq pN2$)	6.209	1.880-20.501	0.003	2.583	0.696-9.581	0.156
Lymphatic invasion ($\geq Ly1a$)	3.632	0.968-13.625	0.056			
Venous invasion ($\geq V1a$)	1.847	0.576-5.923	0.302			
Frozen section (Positive)	10.167	2.439-42.380	0.002	5.602	1.144-27.423	0.004

The data are expressed as the mean \pm standard deviation. A *P* value of <0.05 was considered statistically significant.

CI: Confidence interval

HR: Hazard ratio

解析では腫瘍径(35mm以上), 腫瘍深達度(pT3以上), リンパ節転移(pN2以上), 迅速断端陽性所見が選択され, 多変量解析で, 腫瘍深達度(hazard ratio[HR]: 7.906, 95% confidence interval [CI]: 0.696-9.581, $P = 0.004$), 迅速断端陽性所見(HR: 5.602, 95% CI: 1.144-27.423, $P = 0.004$)が選択された(Table 4)。

考 察

早期胃癌における腹膜播種は稀であるが, 早期胃癌であっても消化性潰瘍の穿孔例や内視鏡治療時の偶発的胃穿孔例において腹膜播種をきたした症例が複数報告されており^{7, 8)}, これらは穿孔により散布された腫瘍細胞が腹腔内に着床する可能性を示唆するものと考えられる⁹⁾。今回我々は, 胃癌に対する根治的な腹腔鏡下胃切除術中の迅速病理診断において切除断端が陽性となった症例においても, 穿孔と同様に腫瘍細胞が腹腔内に散布されて腹膜播種が高率になると仮説を立て, 当院での症例を後方視的に検討した。

今回の検討では, 迅速病理診断で断端陽性となった頻度は3.8%であった。陽性群は陰性群に比べて有意に腫瘍径が大きく(35mm以上), 深達度がpT3以上と深く, 病理学的病期がpStage II以上と進行した胃癌が多かった。これまでの報告では, 迅速病理診断で断端陽性となる要因としては, 腫瘍径が大きいことや病理学的病期が進行していることのほか, 組織型が未分化型であることや, 主占居部位が食道胃接合部であることが挙げられている^{4, 5, 10)}。また, 本検討では迅速断端陽性所見は単変量で予後因子

であったものの, 多変量解析において再発の予後因子として有意ではなかった。これは, 我々の検討では腹腔鏡下胃切除における迅速断端陽性群はStage II以降の症例が66.6%と多かったことが影響したと思われる。迅速断端陽性群は癌の局所進展がより高度であることを反映して再発率が高かったものの, それは病理学的因子との交絡があったためであり, 多変量解析では独立した予後因子とならなかったものと考えられる。

一方で, 腹膜播種再発に関する検討では, 陽性群の腹膜播種再発の頻度は再発症例の20.0%であり, 陰性群の2.4%と比較して高率であった。腹膜播種再発に対する多変量解析では迅速断端陽性所見は腫瘍深達度とともに独立した予後因子であった。

Kimらは年齢, 性別, TNMステージ, 術後化学療法の有無をマッチングさせた症例対照研究を行い, 迅速断端陽性例では追加切除を行ってR0としても迅速断端陰性例に比べて予後不良であったと報告している⁵⁾。その中で, 迅速断端陽性例で予後不良となった原因として, 迅速断端陽性となった際の胃切除が腫瘍を離断することで腫瘍細胞が腹腔内に散布された影響を推察している。今回の検討は, 迅速断端陽性所見は腹膜播種再発の独立した予後因子であり, Kimの仮説を支持するものであった。また, 腹膜播種だけでなく血行性転移やリンパ行性転移など全ての再発形式を含めた解析では迅速断端陽性所見が独立した予後因子とならなかったのも, 術中の腫瘍散布で腹膜播種のみ増加した影響と考えられ, 同仮説と矛盾しない。そのため

術中には腫瘍離断を回避すべく適切な切除ラインを決定し、腫瘍の一括切除を目指す努力が必要であると思われる。

腹膜播種は、原発巣から腹腔内に腫瘍細胞が遊離し腹膜に着床することで生じ¹¹⁾、腫瘍細胞の遊離は腫瘍や転移リンパ節の把持などの術中操作でも起こりうるとされている¹²⁾。腹腔内に遊離した腫瘍細胞の腹膜播種を防止する手段として、大量の生理食塩水や蒸留水を用いた洗浄が有効であると報告されている^{13, 14)}。これらの報告は開腹手術においてのみの検討であるが、腹腔鏡手術においても同様に洗浄することで遊離した腫瘍細胞を除去できる可能性がある。今後、術中迅速病理診断で断端陽性となった症例においては考慮してもよい方法であると思われる。

今後、術中迅速断端陽性が再発や腹膜播種に与える影響度を明らかにするため、症例を蓄積し、バイアスの調整を可能とする、より大きな母集団での解析が必要である。

結 語

迅速断端陽性所見は単変量解析において再発の予後予測因子として有意であった。多変量解析から、迅速断端陽性例の再発率が高かった原因は腫瘍径やpT因子、pN因子などの腫瘍の局所進展がより広汎であることにより生じ得ることが示唆された。また、迅速断端陽性所見は腹膜播種再発の独立した予後因子であり、迅速断端陽性となった症例では術中に瘍細胞が散布され腹膜再発の危険性が高くなる可能性が示唆された。

利益相反

論文発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文 献

- 1) 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン第5版。金原出版、東京、2018。
- 2) Arita, T., Ichikawa, D., Konishi, H., Komatsu, S., Shiozaki, A., Hiramoto, H., Hamada, J., Shoda, K., Kawagushi, T., Hirajima, T., Nagata, H., Fujiwara, H., Okamoto, K. and Otsuji, E. : Increase in peritoneal recurrence induced by intraoperative hemorrhage in gastrectomy. *Ann Surg Oncol.* 22:

- 758-764, 2015.
- 3) Sun, Z., Li, D. M., Wang, Z.N., Huang, B. J., Xu, Y., Li, K., Li, K. and Xu, H. M. : Prognostic significance of microscopic positive margins for gastric cancer patients with potentially curative resection. *Ann Surg Oncol.* 16: 3028-3037, 2009.
- 4) Squires, M. H. 3rd., Kooby, D. A., Pawilk, T. M., Weber, S. M., Poultides, G., Schmidt, C., Votanopoulos, K., Fields, R. C., Ejaz, A., Acher, A. W., Worhunsky, D. J., Saunders, N., Jin, L. X., Levine, E., Cho, C. S., Bloomston, M., Winslow, E., Cardona, K., Staley, C. A. 3rd. and Maithel, S. K.: Utility of the Proximal Margin Frozen Section for Resection of Gastric Adenocarcinoma. A 7-Institution Study of the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol.* 21: 4202-4210, 2014.
- 5) Kim, S. Y., Hwang, Y. S., Sohn, T. S., Oh, S. J., Choi, M. G., Noh, J. H., Bae, J. M. and Kim, S.: The Predictors and Clinical Impact of Positive Resection Margins on Frozen Section in Gastric Cancer Surgery. *J Gastric cancer.* 12: 113-119, 2012.
- 6) 日本胃癌学会編：胃癌取扱い規約第15版。金原出版、東京、2018。
- 7) 大塚敏広、坂東儀昭、三好康敬、岩坂尚仁：穿孔5年後に癌性腹膜炎を来した早期胃癌の1例。日本消化器外科学会誌 42: 1390-1395, 2009.
- 8) 森田晃彦、藪下和久、木村 準、尾山勝信、寺田逸郎、山本精一、加治正英、前田基一、小西孝司：Endoscopic submucosal dissectionによる胃穿孔1年後に腹膜播種再発を来したStage I B胃癌の一例。日本消化器外科学会雑誌 40: 399-404, 2007.
- 9) Tsujimoto, H., Hiraki, S., Sakamoto, N., Yaguchi, Y., Horio, T., Kumano, I., Akase, T., Sugawara, H., Aiko, S., Ono, S., Ichikura, T. and Hase, K.: Outcome after emergency surgery in patients with a free perforation caused by gastric cancer. *Exp Ther Med.* 1: 199-203, 2010.
- 10) Shen, J. G., Cheong, J. H., Hyung, W. J., Kim, J., Choi, S. H. and Noh, S. H.: Intraoperative frozen section margin evaluation in gastric cancer of the cardia surgery. *Hepatogastroenterology.* 53: 976-978, 2006.
- 11) Boku, T., Nakane, Y., Minoura, T., Takada, H., Yamamura, M., Hioki, K. and Yamamoto, M.: Prognostic significance of serosal invasion and free peritoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg.* 77: 436-439, 1990.
- 12) Tokumitsu, Y., Yoshino, S., Iida, M., Yoshimura, K., Ueno, T., Hazama, S. and Oka, M.: Intraoperative dissemination during gastrectomy for gastric cancer associated with serosal invasion. *Surg today.* 45: 746-751, 2015.
- 13) Kuramoto, M., Shimada, S., Ikeshima, A., Matsuo, A., Yagi, Y., Matsuda, M., Yonemura, Y. and Baba, H.: Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 250: 242-246, 2009.
- 14) Misawa, K., Mochizuki, Y., Ohashi, N., Matsui, T., Nakayama, H., Tsuboi, K., Sakai, M., Ito, S., Morita, S. and Kodera, Y.: A Randomized Phase III Trial Exploring the Prognostic Value of Extensive

Intraoperative Peritoneal Lavage in Addition to Standard Treatment for Resectable Advanced Gastric Cancer: CCOG 1102 Study. *Jpn J Oncol.* 44: 101-103, 2014.

Relation between intraoperative pathological findings of resection margin and recurrence rate in gastric cancer patients with laparoscopic gastrectomy

Takafumi SUZUKI, Keita KOUZU, Hironori TSUJIMOTO,
Yoshihisa YAGUCHI, Shinsuke NOMURA, Nozomi ITO, Manabu
HARADA, Kazuo HASE, Yoji KISHI and Hideki UENO

J. Natl. Def. Med. Coll. (2020) 45 (2) : 31 – 36

Abstract: Purpose: In gastrectomy, it is necessary to secure a sufficient distance between the tumor and the resection margin. In cases with positive margin, the tumor cells may spread into the abdominal cavity from the margin. Therefore, we analyzed how the positive margins affected the prognosis of such cases.

Patients and Methods: A total of 390 patients who underwent laparoscopic gastrectomy between March 2009 and December 2016 were included in this study. We divided all patients into margin-positive ($n = 15$) and margin-negative ($n = 375$) groups, and retrospectively analyzed their clinicopathological features, prognoses, and recurrence patterns.

Results: The margin-positive group had significantly larger tumor size ($P < 0.001$), deeper tumor depth ($P = 0.009$), and more advanced pathological stage ($P = 0.002$) than the margin-negative group. The frequency of recurrence was higher in the margin-positive group (5 cases, 33.3%) than in the margin-negative group (28 cases, 7.5%), and the positive margin was significant prognostic factor by a univariate analysis. A multivariate analysis indicated that tumor size (≥ 35 mm), tumor depth ($\geq T3$), and lymph node metastasis ($\geq pN2$) were the independent factors of recurrence, but that the positive margin in the frozen section revealed only marginal significance ($P = 0.056$). On the other hands, the positive margin in the frozen section was a significant risk factor for peritoneal recurrence in both univariate and multivariate analyses ($P = 0.004$, each).

Conclusion: Tumor positive margin diagnosed by intraoperative frozen section was an indicator of worse prognosis and was largely influenced by the extent of local spread of gastric cancer.

Key words: Gastric cancer / Laparoscopic gastrectomy / Frozen section