

胃粘膜下層深部浸潤 (SM) 癌のリンパ節転移に関連する深達度と 病理学的因子の検討

がん研有明病院 消化器内科

医員 大隅 寛木

(共同研究者)

がん研有明病院 病理部	医長	河内 洋
がん研有明病院 消化器内科	医長	由雄 敏之
がん研有明病院 病理部	主任研究員	山本 智理子
がん研有明病院 消化器内科	部長	藤崎 順子

はじめに

現在胃癌治療ガイドライン第4版(2014年5月改訂)において、UL (-) の分化型pT1a、3cm以下のUL (+) の分化型pT1a、3cm以下の分化型pT1b (SM1)、2cm以下のUL (-) 未分化型pT1a胃癌は脈管侵襲が無い場合には、リンパ節転移の危険性が極めて低いことから内視鏡切除の根治性評価により治癒切除又は適応拡大治癒切除とされる⁽¹⁾。これらは多数の外科切除例の検討から算出されたリンパ節転移の危険性と早期胃癌外科手術の治療成績から設定されている。早期胃癌外科手術例の他、病死を除いた5年生存率は、pT1a胃癌で99%、pT1b胃癌で96%、早期胃癌のリンパ節転移頻度は、pT1a胃癌で3%、pT1b胃癌で20%であり、SM亜分類でみるとSM1胃癌(癌が粘膜筋板下端から0.5mm未満のもの)では8.8%であり、SM2胃癌(SM1以深のもの)では23.7%である⁽²⁾。リンパ節転移の無い患者が多数を占めており、術前・術中にはリンパ節転移の正確な診断が困難であることから、多くの早期胃癌患者が結果的には不必要な胃切除術とリンパ節郭清を受けることとなっている。

一方、早期胃癌のリンパ節転移に関わる免疫組織学的因子に関する報告は過去に多数あるが、近年の分子生物学的研究で、The Cancer Genome Atlas Research Networkのグループは胃癌をEBV-CIMP (EBV)、MSI-hypermutated (MSI)、Genomically stable (GS)、Chromosome instability(CIN)の4型に分類するMolecular phenotypeの概念を提唱した⁽³⁾。このうちEBVは8.8% (26/295) あり、最近のメタアナライシスでも頻度は8.7% (95% CI 7.5-10.0%) であった。EBV関連胃癌の特徴としては、女性より男性に多く、胃切除術後の残胃癌での頻度が高い。また若年、胃上部での頻度が高く、分化型、未分化型の頻度や、欧米、アジアで頻度に差は無い。カテゴリーとしてi) Lymphoepithelioma-like、未分化型胃癌が多いii) Ordinary types of GC、分化型優位の組織混在型胃癌 (tub2-por) が多い、の2つに大きく分類される。リンパ球の浸潤の程度は様々であり、粘膜下層浸潤癌においてリンパ節転移率が低く、EBV陰性胃癌よりも予後良好である。病理所見としてCK7、8、19の

発現が低く、胃型のパターン（MUC5AC，MUC6）を呈するとされている⁽⁴⁾。現在内視鏡的切除適応外の症例においてリンパ節転移の危険性が低く、粘膜下層浸潤の実測値（特に粘膜筋板下端から0.5mm以深のもの）やリンパ節転移に関連のある免疫組織学的因子^(5, 6)が確認できれば、それらの対象に対して内視鏡的切除根治性基準のさらなる適応拡大の可能性があると考えられる。

目 的

内視鏡的切除適応外の早期胃癌におけるリンパ節転移と関連する臨床病理学的因子を明らかにする。

方 法

2005～2014年の間に当院で外科的切除が施行されたpT1b胃癌1,308例中、脈管侵襲が陰性であり十分な病理学的評価が可能であった314例を対象とした。粘膜内と粘膜下層浸潤部の組織型（分化型、混在型：分化型優位、未分化型優位、未分化型）、病変長径、粘膜下層浸潤実測別にリンパ節転移率を算出した。リンパ球浸潤癌は腫瘍細胞が小型の腺管や索状構造を呈して不規則な癒合を示し広がり、腫瘍間質および腫瘍胞巣内に高度なリンパ球浸潤と伴う場合と定義した。免疫組織学的染色に関しては、tissue microarrayを作成しEBER-ISHにより核の陽性所見の確認を行なった。

結 果

対象例におけるリンパ節転移率は5%（16/314）であった。[A群]分化型・SM浸潤距離<500 μ m、[B群]分化型または分化型優位混在型・SM浸潤距離<1000 μ m・長径 $\leq$ 3cmではリンパ節転移症例は認められなかった（A群：0/42，B群：0/45）。粘膜内成分・粘膜下層成分ともに分化型であった群のリンパ節転移率は3.5%（3/85）であったが、リンパ節転移陽性例は全て乳頭状腺癌成分が含まれ、SM浸潤距離はそれぞれ600 μ m, 2000 μ m, 3800 μ mであった。HE染色でリンパ球浸潤癌が確認し得た症例は15.6%（49/314）あり、全例リンパ節転移は認められなかった。免疫組織学的染色を行うことができた症例は21.9%（69/314）で、EBER-ISH陽性が13%（9/69）であり全例リンパ節転移は認められなかった。

考 察

EBV関連胃癌はリンパ球浸潤に富む未分化型胃癌であり、胃の上部に多く存在する。胃癌取扱規約第14版では、胃のリンパ球浸潤癌（carcinoma with lymphoid stroma:CLS）につ

いて「EBVの感染が90%以上に証明され、他の低分化腺癌よりも予後が良好であるので特殊型の一つとして独立させた」としている⁽¹⁾。悪性腫瘍において腫瘍浸潤リンパ球が多いことは、一般的にはやや良好な予後に関連していると考えられるが、EBV関連胃癌においても「進行癌では同時期のEBV陰性のものよりも予後が良いが、それは宿主の免疫反応に関連している」とされる^(9, 10)。また本邦において、EBV関連胃癌研究の初期よりEBV関連の早期胃癌は未分化型主体ながらEBV陰性の病変と比較してリンパ節転移が低いことが報告されてきた。TokunagaらのEBV陰性の胃癌1,590例とEBV関連癌170例の検討では、EBV陰性の早期胃癌562例中53例にリンパ節転移がみられたのに対し、EBV関連の早期胃癌75例ではリンパ節転移がみられなかった⁽¹¹⁾。このことは現在の内視鏡治療の絶対適応を外れる未分化型早期胃癌のうちでEBV関連早期胃癌の一部がESDによる内視鏡的切除の候補になる可能性が示唆されている。一方EBV関連胃癌であっても粘膜下層深部に浸潤したリンパ管侵襲陽性の病変ではリンパ節転移が見られたとの報告がある。よって、未分化型主体で粘膜下層までの浸潤で脈管侵襲陰性のEBV関連胃癌ではリンパ節転移リスクが低く、内視鏡治療のさらなる根治基準の適応拡大の可能性が期待される。EBV関連胃癌は前述のように頻度が低く、適応拡大の可能性を検討するためには多数例が必要であり、high volumeセンターを中心に多施設多数例での検討が今後望まれる。

要 約

「脈管侵襲陰性、粘膜内成分・粘膜下層成分ともに分化型、SM浸潤距離<500 μ m」であれば腫瘍径によらず、また「分化型または分化型優位の混在型、SM浸潤距離<1000 μ m、長径 $\leq$ 3cm」であればリンパ節転移率は低く、これらの群に対するESD適応拡大の可能性が示唆された。今後は他病理学的因子やEBV染色を含めた免疫組織学的因子も加味して検討を進める予定である。

文 献

1. 胃癌取扱い規約 第14版日本胃癌学会編、金原出版、2010.
2. 胃癌治療ガイドライン 第4版、金原出版、2010.
3. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sep 11;513 (7517) :202-9
4. Park JH, Kim EK, Kim YH et al, Epstein-Barr virus positivity, not mismatch repair-deficiency, is a favorable risk factor for lymph node metastasis in submucosa-invasive early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2015 Nov 16.
5. Jin EH, Lee DH, Jung SA, et al Clinicopathologic factors and molecular markers related to lymph node metastasis in early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 14;21 (2) :571-7.

6. Yoshii T, Miyagi Y, Nakamura Y, et al. Pilot research for the correlation between the expression pattern of E-cadherin- β -catenin complex and lymph node metastasis in early gastric cancer. *Tumori*. 2013 Mar-Apr;99 (2) :234-8.
7. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000; 3: 219-225
8. Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2009;12 (3) :148-52.
9. Song HJ, Srivastava A, Lee J et al. Host inflammatory response predicts survival of patients with Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 2010 Jul;139 (1) :84-92.
10. Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut*. 2014 Feb;63 (2) :236-43.
11. Tokunaga M, Land CE. Epstein-Barr virus involvement in gastric cancer: biomarker for lymph node metastasis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998 May;7 (5) :449-50.