

症例報告**胃癌術後の孤立性肺転移に対して胸腔鏡下肺部分切除を施行した1例**

鈴木崇文, 神津慶多*, 辻本広紀*, 平木修一*, 矢口義久*, 熊野 勲*,
堀口寛之*, 橋本博史*, 長谷和生*, 上野秀樹*

防医大誌 (2019) 44 (1) : 18-23

要旨:【緒言】胃癌の肺転移の多くは癌性リンパ管症や癌性胸膜炎を合併し、孤立性の転移は稀である。今回我々は胃癌術後の孤立性肺転移に対して化学療法後に胸腔鏡補助下部分切除を施行し20カ月の無再発生存が得られた症例を経験したので報告する。

【症例】50歳代の男性。胃検診にて穹隆部の潰瘍性病変を指摘され高分化腺癌の診断で当院紹介となった。cT4a(SE)N1M0の術前診断で開腹胃全摘術D2郭清を施行し、術後診断はpT3(SS)N0 M0 Stage II Aであった。S-1内服による補助化学療法を開始したが、術後6カ月目のCTで右肺(S9)に6mmの結節影が出現し、同部位にFDG-PETの集積が見られ肺転移と診断した。原発巣の免疫組織学的検査でHER-2陽性であったことからCapecitabine + Cisplatin + Trastuzumabによる治療を開始した。4クール施行後のCTで結節影は消失した。7クール施行後も画像上変化なく患者希望により経過観察となったが、術後1年6カ月目のCTで右肺S9の病巣に再増大(9mm)が認められたためCapecitabine + Oxaliplatin + Trastuzumabによる化学療法を開始した。8クール施行後、有害事象のため化学療法の継続が困難であり、右肺S9の転移巣は15mmと増大傾向にあったが、新出病変を認めなかったことから、胸腔鏡補助下右肺下葉部分切除術を施行した。摘出標本では15mm径の白色充実性の腫瘍認め、病理学的に胃癌の肺転移と診断された。患者希望でその後の化学療法を施行していないが、肺転移切除後20カ月が経過した現在、無再発生存中である。

【結語】胃癌症例における肺転移切除後の長期生存例は稀である。一般的に胃癌の肺転移は発見時にはすでにsystemic diseaseである可能性が高く、手術適応については慎重な判断が必要である。今後症例の蓄積により、胃癌孤立性肺転移における外科治療の意義についての解明が望まれる。

索引用語： 胃癌 / 転移性肺腫瘍 / 肺切除

緒 言

胃癌の肺転移の多くは癌性リンパ管症や癌性胸膜炎を合併し、孤立性の転移は稀である。今回我々は胃癌術後の孤立性肺転移に対して化学療法後に胸腔鏡下部分切除を施行し、20カ月の無再発生存が得られた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：50歳代男性。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：飲酒歴なし。喫煙歴：30本/日×37年。

現病歴：胃検診にて異常を指摘され、精査加療目的で当院に紹介受診となった。上部消化管内視鏡検査で胃穹隆部に2型病変を認め、同部位からの生検で高分化腺癌が検出された(Figure 1)。造影CTで胃穹隆部に周囲脂肪織の毛羽立ち像を伴う壁肥厚と噴門部リンパ節の腫脹を認めた(Figure 2)。術前診断cT4a cN1 cM0 cStage III A (胃癌取扱い規約第14版)¹⁾に

対して開腹胃全摘術, D2郭清を施行した。病理診断はU, post, Type2, 60×40mm, tub1, pT3,

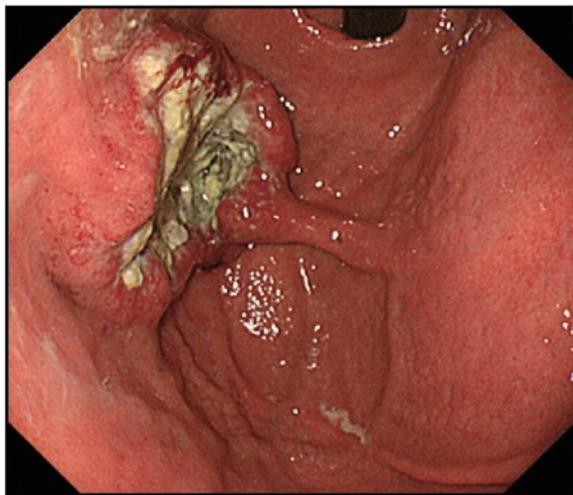


Figure 1. 胃癌診断時の上部消化管内視鏡検査所見
胃穹隆部に2型病変を認め、同部位からの生検で
高分化腺癌が検出された。

ly:1, v:3, pN0, pStage IIA でHER2 scoreは3+であった。術後経過は良好で第12病日で退院し、術後3週から術後補助化学療法としてS-1の投与を開始した。術後6カ月時の胸部CTで右肺S9に6mm大の結節影が出現し、PET-CT検査でFDGの高集積が認められ、胃癌の肺転移と診断した (Figure 3a)。

身体所見：身長166cm, 体重56kg, BMI 20.4。Performance statusは1であった。

血液検査：入院時血液検査所見をTable 1に示す。特記すべき所見はなく、腫瘍マーカーの上昇も認めなかった。

治療経過：胃癌の肺転移に対してCapecitabine (1000 mg/m²) + Cisplatin (80 mg/m²) + Trastuzumab (8 mg/kg) 療法を4クール施行したところ (再発から3カ月目), CT画像上, 右肺S9の結節影が消失した (Figure 3b)。経過中, CTCAE Grade3²⁾の悪心・嘔吐を認めた

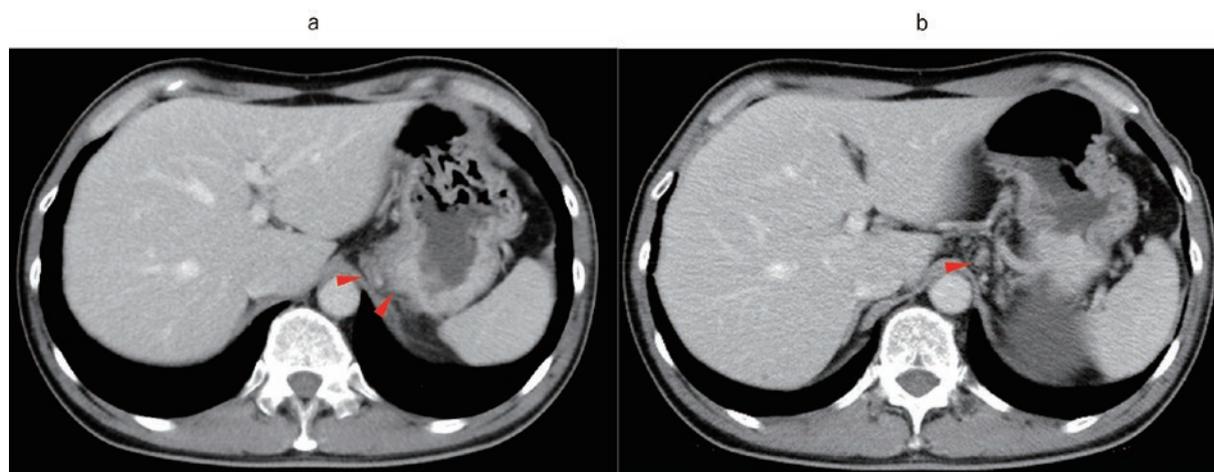


Figure 2. 胃癌診断時の腹部造影CT所見
胃穹隆部に周囲脂肪織の毛羽立ち像を伴う壁肥厚 (a 矢頭) と噴門部リンパ節の腫脹を認めた (b 矢頭)。

Table 1. 入院時血液検査所見

| | | | |
|-----------------|------------|------------------|------------------------------|
| Total bilirubin | 0.3 mg/dL | White blood cell | 9200 / μ L |
| AST | 15 IU/L | Hemoglobin | 14.7 g/dL |
| ALT | 17 IU/L | Platelets | 31.7 $\times 10^4$ / μ L |
| ALP | 304.0 IU/L | PT | 116.8 % |
| CRP | 0.3 mg/dL | APTT | 28.6 sec (INR) |
| Albumin | 2.9 g/dL | CA19-9 | 3.9 ng/ml |
| BUN | 30.3 mg/dL | CEA | 1.8 ng/ml |
| Creatinine | 0.6 mg/dL | | |

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase,
ALP: alkaline phosphatase, BUN: blood urea nitrogen, CRP: C-reactive protein,
PT: prothrombin time, APTT: activated partial thromboplastin time,
CA19-9: carbohydrate antigen 19-9, CEA: carcinoembryonic antigen¹⁾

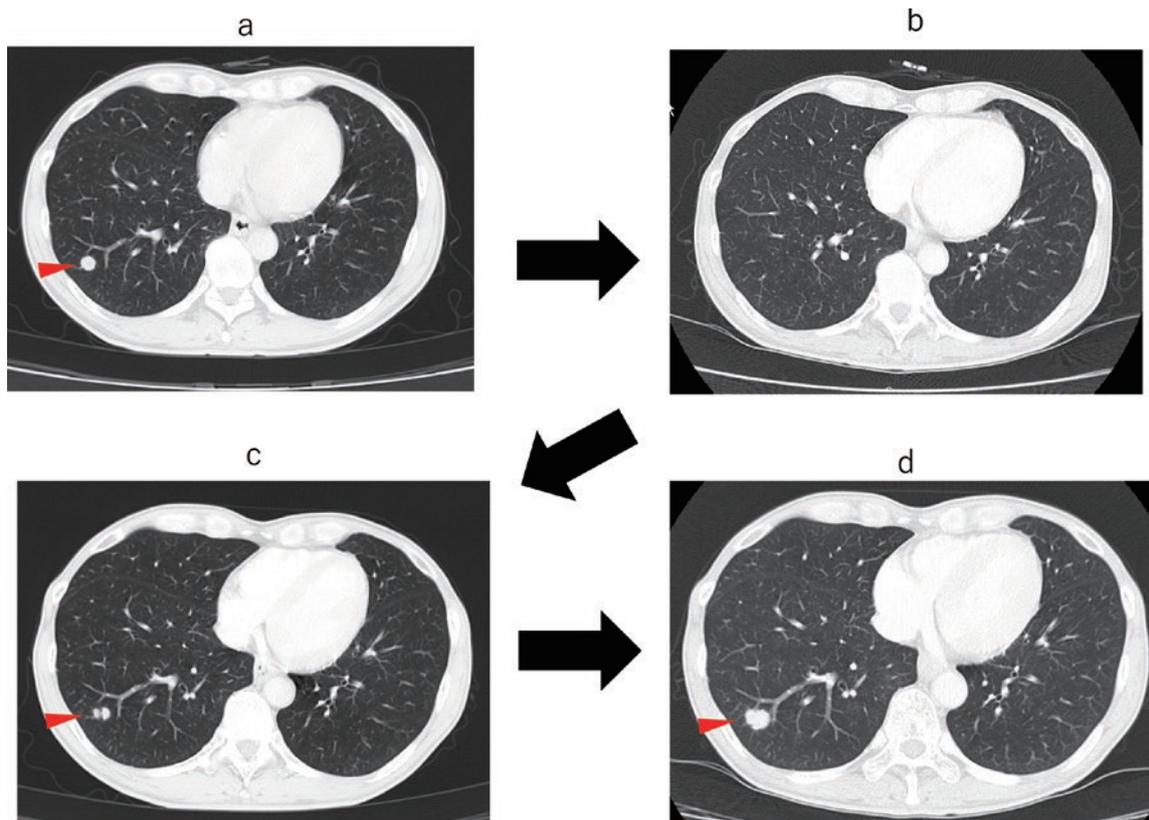


Figure 3. 術後経過における胸部 CT 所見

a: 術後6カ月時に右肺S9に6mm大の結節影を認めた(矢頭)。b: 化学療法施行後再発巣は一時消失していた。c: 術後1年6カ月時に転移巣は9mmに再増大を認めた(矢頭)。d: 化学療法を施行したが術後2年時に転移巣は15mmに増大した(矢頭)。

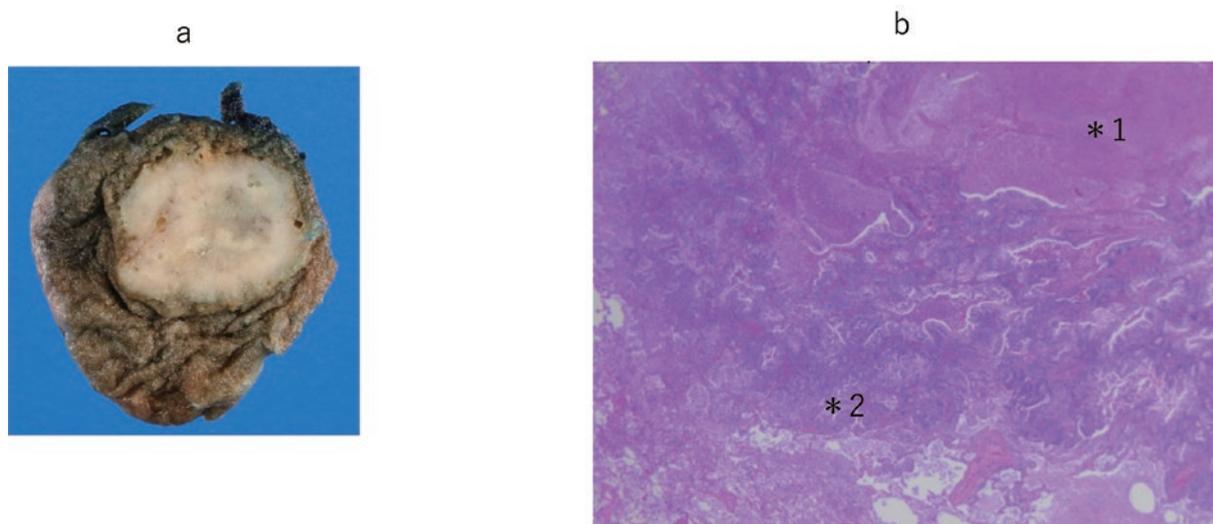


Figure 4. 肺切除検体

a: 15mm 径で充実性の白色腫瘍を認めた。
 b: 腫瘍細胞が線維化，壊死を伴って管状に増殖する像がみられた(HE染色，対物20倍)。
 *1: 壊死組織，*2: 管状に増殖する腫瘍細胞。

ため，レジメンをCapecitabine (1000 mg/m²) + Trastuzumab (8 mg/kg) に変更し，さらに3クール施行したが肺転移巣の増大を認めな

かった。有害事象のため，患者希望により化学療法は中断し，経過観察することとなった。再発から12カ月目のCT検査で，右肺S9の再発巣

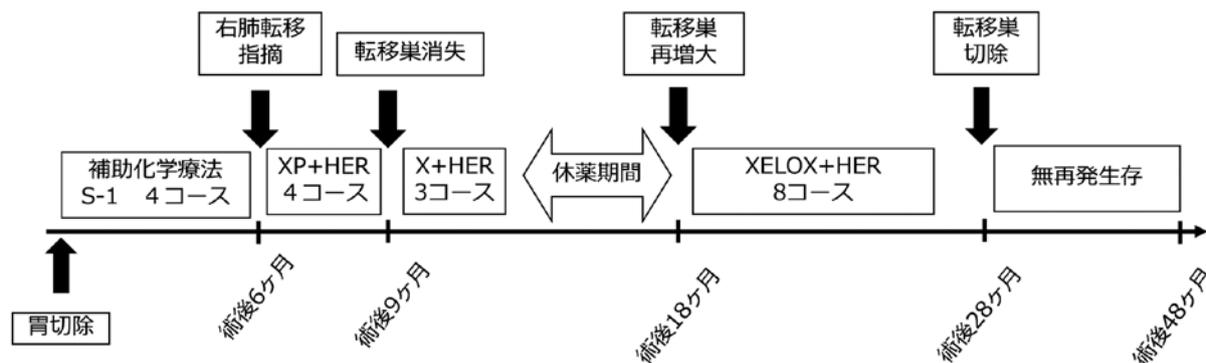


Figure 5. 臨床経過

XP+HER : Capecitabine+Cisplatin+Trastuzumab

X+HER : Capecitabine+Trastuzumab

XELOX+HER : Capecitabine+Oxaliplatin+Trastuzumab

のあった部位に再度9 mm大の結節影が認められ (Figure 3c), Capecitabine (1000 mg/m²) + Oxaliplatin (130 mg/m²) + Trastuzumab (8 mg/kg) による化学療法を開始した。8クール施行後のCTで結節影は15mmと増大し、持続する悪心・嘔吐などの有害事象により化学療法の継続は困難であり、その他に新規病変を認めなかったことから、外科的手術の方針となった (Figure 3d)。全身麻酔、分離肺換気の下、左側臥位で手術を開始した。右第8肋間後腋窩線上の11.5mmポートを留置し、右第6肋間を小開胸して胸腔鏡補助下に自動縫合器を用いて肺部分切除術を施行した。手術時間74分、出血少量であった。合併症なく第14病日で軽快退院となった。摘出標本には肉眼的に充実性で15mm径の白色腫瘍を認め、病理学的に胃癌の肺転移と診断された (Figure 4)。患者の希望で肺切除後は化学療法を行わず経過観察しているが、初回再発から4年、肺切除から20カ月経過した現在も無再発生存中である。なお臨床経過を Figure 5に示した。

考 察

Thomfordらは、転移性肺腫瘍の手術適応について、①原発巣が治癒またはコントロールされている、②耐術能がある、③肺以外の遠隔転移や再発を認めない、④肺転移の個数や片側/両側は問わないが完全切除が期待できる、の4つを挙げている³⁾。さらに近年では、これらに加えて、⑤原発巣の手術から転移巣の発見まで

1年以上経過していること、⑥転移巣発見から1カ月以上経過しても新たな転移巣を認めないことも条件として考慮すべきであるとの指摘もある⁴⁾。消化器癌の中でも大腸癌の肺転移の外科的治療の対象は広がりつつあり、胸腔鏡による低侵襲手術の安全性も報告されている⁵⁾。

近年、胃癌に対する化学療法は目覚ましい進歩を遂げており、胃癌治療ガイドライン第5版では切除不能進行・再発胃癌に対しても複数のレジメンが推奨されているが、完全奏功を得られる症例はいまだ少数である^{6, 7)}。胃癌の肺転移は、癌性リンパ管症や癌性胸膜炎として発症することが多く、胃癌の肺転移診断後の平均余命は4カ月、5年生存率は2～4%との報告されており、予後不良な再発形式である^{8, 9)}。

胃癌の肝転移に対する外科的切除の意義は、多施設での後方視的検討において、適切な症例の選別により長期生存を得られる可能性が示唆されている¹⁰⁾。しかし胃癌の肺転移に対しては報告数が少なく、外科的切除の意義や適応についての明確なコンセンサスは未だ得られていないのが実状である¹¹⁾。

Shionoらは、日本国内の28施設における胃癌の肺転移に対し肺切除を施行した51症例を検討し、胃切除から肺転移診断までの期間 (disease-free-interval : DFI) が12カ月以上の症例では12カ月未満の症例と比較して有意に5年生存率が良好であったと報告している¹²⁾。またKempらは、胃癌の肺転移に肺切除を行った36例の生存中央値が29カ月と報告し¹³⁾、原発巣が早期癌で

あること、より高分化であること、無再発期間が長期であること、肺転移の腫瘍径が小さいこと (<24mm)、肺以外の転移が無いこと、などが切除例の良好な予後因子として報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。

本症例の組織型は分化型 (tub1) で、腫瘍径の小さい (15mm) 孤立性の肺転移であったが、進行癌 (pT3)、術後早期再発 (DFI = 6 カ月) と報告例における予後良好因子とは異なる部分もあった。しかし本症例では20カ月の無再発生存を得られている。一般的に胃癌の肺転移は発見時にはすでにsystemic diseaseである可能性が高いが、症例の病理学的因子や臨床経過から適切な症例を選別できれば、胃癌の肺転移に対する肺部分切除も治療の選択肢となり得ると考えられた。

結 語

胃癌術後の孤立性肺転移に対して、化学療法後に胸腔鏡下肺部分切除を施行し、肺切除から20カ月の無再発生存、初回再発から3年半の生存が得られている症例を経験したので報告した。胃癌の孤立性肺転移症例では、肝転移例と同様に慎重に症例の選択を行う必要があるものの、外科的切除も選択肢の一つとなり得ると考えられた。

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：胃癌取り扱い規約,第4版,金原出版2010.
- 2) 日本臨床腫瘍研究グループ／編:有害事象共通用語基準ver4.0.2010.
- 3) Thomford, N.R., Woolner, L.B. and Clagett, O.T. : The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 49: 357-363, 1965.
- 4) 山口 豊：消化器癌の肺転移に対する外科治療. *日本消化器外科学会雑誌*21: 2205-2209, 1988.
- 5) Pfannschmidt, J., Dienemann, H. and Hoffmann, H.: Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: A systematic review of published series. *Ann. Thorac. Surg.* 84: 324-338, 2007.
- 6) 日本胃癌学会／編：胃癌治療ガイドライン, 第5版, 金原出版2018.
- 7) Koizumi, W., Narahara, H., Hara, T., Takagane, A., Akiya, T., Takagi, M., Miyashita, K., Nishizaki, T., Kobayashi, O., Takiyama, W., Toh, Y., Nagaie, T., Takagi, S., Yamamura, Y., Yanaoka, K., Orita, H. and Takeuchi, M.: Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 + cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (The SPIRITS trial) SPIRITS : S-1 plus cisplatin vs S-1 in RCT in the treatment for stomach cancer. *Lancet Oncol.* 9 : 215-221, 2008.
- 8) Kong, J.H., Lee, J., Yi, C.A., Park, S.H., Park, J.O., Park, Y.S., Lim, H.Y., Park, K.W. and Kang, W.K.: Lung metastases in metastatic gastric cancer : Pattern of lung metastases and clinical outcome. *Gastric Cancer* 15: 292-298, 2012.
- 9) Ohkuwa, M., Ohtsu, A., Boku, N., Yoshida, S., Miyata, Y., Shirao, K., Shimada, Y. and Kurihara, M.: Long-term results for patients with unresectable gastric cancer who received chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trials. *Gastric Cancer* 3: 145-150, 2000.
- 10) Oki, E., Tokunaga, S., Emi, Y., Kusumoto, T., Yamamoto, M., Fukuzawa, K., Takahashi, I., Ishigami, S., Tsuji, A., Higashi, H., Nakamura, T., Saeki, H., Shirabe, K., Kakeji, Y., Sakai, K., Baba, H., Nishimaki, T., Shoji Natsugoe, S. and Maehara, Y.: Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study. *Gastric Cancer* 19: 968-976, 2016.
- 11) Sakaguchi K, Yamamoto M. and Horio H.: Resection of solitary pulmonary metastasis from gastric cancer. *J. Lung Cancer* 47: 323-326, 2007.
- 12) Shiono, S., Sato, T., Horio, H., Chida, M., Haruhisa Matsuguma, H., Ozeki, Y., Nakajima, J. and Okumura, S.: Outcomes and prognostic factors of survival after pulmonary resection for metastatic gastric cancer. *Eur. J. Cardiothoracic Surg.* 43: 13-16, 2013.
- 13) Kemp, C.D., Kitano, M., Kerkar, S., Ripley, R.T., Marquardt, J.U., Schrupp, D.S. and Avital, I.: Pulmonary resection for metastatic gastric cancer. *J. Thorac. Oncol.* 5: 1796-1805, 2015.
- 14) Iijima, Y., Akiyama, H., Atari, M., Fukuhara, M., Nakajima, Y., Kinoshita, H. and Uramoto, H.: Pulmonary Resection for Metastatic Gastric Cancer. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 22: 230-236, 2016.
- 15) 下山武彦, 木村 文: 胃癌肺転移の4切除例. *日本呼吸器外科学会雑誌*26: 189-196, 2012.
- 16) 坂口幸二 山本 学, 堀尾裕俊: 胃癌術後の孤立性肺転移切除例の検討. *肺癌*47: 323-326, 2007.

A case of gastric cancer treated with thoracoscopic surgery for its solitary lung metastasis

Takafumi SUZUKI, Keita KOUZU *, Hironori TSUJIMOTO *, Shuichi HIRAKI *,
Yoshihisa YAGUCHI *, Isao KUMANO *, Hiroyuki HORIGUCHI *,
Hiroshi HASHIMOTO *, Kazuo HASE * and Hideki UENO *

J. Natl. Def. Med. Coll. (2019) 44 (1) : 18 – 23

Abstract: Introduction: While lymphangitis carcinomatosa and carcinomatous pleuritis are commonly seen in patients with pulmonary metastasis from gastric cancer, solitary pulmonary metastasis is a rare manifestation. We report a case of a patient with post-surgical solitary pulmonary metastasis, who underwent chemotherapy and thoracoscopic partial lung resection, and showed one-year survival without recurrence.

Case presentation: A man in his fifties was found to have an ulcer in the gastric fundus during gastric cancer screening, and was referred to our department with the diagnosis of well-differentiated adenocarcinoma. He underwent open total gastrectomy with D2 lymph node dissection for the pre-operative stage of cT4a (SE) N1M0 in accordance with the 14th edition of Japanese Classification of Gastric Carcinoma. The post-operative diagnosis was T3(SS)N0M0 stage II A. He then received oral adjuvant chemotherapy with S-1. Six months after the surgery, on chest CT, he was found to have a 6 mm nodule in the lateral basal segment (S9) of the right lung, and an increased uptake of FDG-PET at the same lesion, both of which indicated a pulmonary metastasis. He received combination chemotherapy of capecitabine, cisplatin (CDDP), and trastuzumab as the primary lesion was HER-2 positive. The CT images were taken at the end of the fourth and seventh courses, which showed the disappearance of the metastatic lesion. He, however, was found to have a nodule on chest CT, which had increased to 9 mm in the lateral basal segment (S9) of the right lung. He then received outpatient chemotherapy with capecitabine, oxaliplatin, and trastuzumab. By the end of the eighth course, he could not continue to receive chemotherapy because of the side effects, and the metastatic lesion at the lateral basal segment (S9) grew up to 15 mm. Nevertheless, we chose to perform thoracoscopic partial lung resection as no new lesions had appeared. The resected specimen was a white and solid mass measuring 15 mm. The pathological examination revealed that the tumor was a metastasis from gastric cancer, which had been resected previously. The patient is alive without any recurrence one year after the lung resection, although he has not received post-operative chemotherapy as per his wishes.

Conclusions: The prognosis after the resection of pulmonary metastasis of gastric cancer is poor. Generally speaking, by the time pulmonary metastasis of gastric cancer is detected, metastatic nodules have already spread throughout the body, and therefore, we need to consider an appropriate indication for surgery. We hope that accumulating evidence from similar cases will reveal the significance of surgical intervention for solitary pulmonary metastasis of gastric cancer.

Key words: gastric cancer / metastasis lung tumor / lung resection