症例報告

集学的治療により根治手術を施行しえた, HER2 原発陰性／腹膜播種陽性の Stage IV 胃癌の 1 例

前澤 幸男¹⁾²⁾ 佐藤 勉¹⁾²⁾ 神尾 一樹¹⁾²⁾ 瀬上 顕貴¹⁾²⁾
中島 哲史¹⁾ 青山 徹¹⁾²⁾ 利野 靖²⁾ 尾形 高士¹⁾
長 晴彦¹⁾²⁾ 吉川 貴己¹⁾²⁾

¹⁾ 神奈川県立がんセンター消化器外科

²⁾ 横浜市立大学外科治療学

症例は 77 歳の男性で, 胃癌 cT4a (SE) N0p1H0M0, cStage IV, HER2 陰性と診断し S-1+CDDP 療法を開始した. 1 コース目 day 19 に胃穿孔による汎発性腹膜炎を来し緊急手術を施行し胃体部前壁の腫瘍潰瘍底に穿孔を認め穿孔部縫合閉鎖, 大網被覆術を施行した. 腹膜播種が HER2 陽性であったため capecitabine (X) +CDDP+trastuzumab (H) 療法に変更し, 計 11 コース後の診断的腹腔鏡で P0CY0 と診断した. 胃全摘術, 脾温存 D2 郭清術 (R0) を施行し最終診断は ypT3N0 (0/45) yP0H0M0, ypStage IIA で組織学的効果判定は Grade 1b であった. 術後 X+H 療法を再開し胃全摘後 7 か月経過したが無再発生存中である. 原発巣の HER2 が陰性であっても転移巣の HER2 が陽性であれば trastuzumab を用いた化学療法が奏効する可能性が示唆された.

キーワード: HER2 陽性胃癌, 胃穿孔, HER2 過剰発現／増幅の不一致

はじめに

切除不能進行胃癌に対する化学療法中の胃穿孔発生頻度は 1.1%とまれである¹⁾. 胃癌穿孔後に化学療法が再開可能となるのは 43.8%であり, 再開後の生存期間中央値は 7.5 か月と, 予後不良である²⁾. 今回, 我々は原発巣生検で HER2 陰性であった Stage IV 胃癌の化学療法施行中に胃癌穿孔を来し, 修復術中に採取した播種結節の HER2 陽性を確認後, レジメン変更した化学療法が奏効し, 根治手術を施行しえた HER2 原発陰性／播種陽性の Stage IV 胃癌の 1 例を経験したので報告する.

症 例

症例: 77 歳, 男性

主訴: 貧血, タール便

現病歴: 貧血, タール便を自覚して近医受診し, 精査の結果, 胃癌の診断で精査加療目的に 2013 年 12 月当科紹介となった.

既往歴: 虫垂炎 (20 歳代; 手術施行)

現症: 身長 163 cm, 体重 52 kg (体重減少なし), ECOG PS0.

血液検査所見: Hb 12.3 g/dl, CEA 3.1 ng/dl, CA19-9 1,032.0 U/dl, CA125 22.8 U/dl. その他特記すべき異

Fig. 1 a) Upper gastrointestinal endoscopy shows a type 2 tumor at the anterior wall of the gastric body. b) Upper gastrointestinal endoscopy reveals shrinkage of the tumor after 10 courses of chemotherapy.

Fig. 2 a) Abdominal CT scan shows a mass lesion at the anterior wall of the gastric body, and the border between the liver was indistinct. b) Abdominal CT scan reveals free air next to the gastric cancer and the upper abdominal cavity.

常を認めなかった。

上部消化管内視鏡検査所見：体上部前壁に境界明瞭な丈の高い周堤を伴う潰瘍性病変（2型腫瘍）を認めた。狭窄や出血は認めなかった（Fig. 1a）。

胸腹部造影 CT 所見：胃体上部前壁に造影効果を伴う壁肥厚を認め、一部肝臓との境界が不明瞭であった。リンパ節転移や遠隔転移を疑う所見を認めなかった（Fig. 2a）。

診断的腹腔鏡検査所見①：cT4a 以深と判断し、診断的腹腔鏡検査を 2013 年 12 月に施行した。腫瘍の肝臓への浸潤は認めなかった。膀胱直腸窩に 5 か所の白色結節を認め、生検を施行した。

治療前診断：胃癌 U, Ant, Type 2, 45 mm, $po1>sig$, cT4a (SE) N0P1H0M0, cStage IV, 原発巣生検検体の HER2 は免疫組織化学検査（immunohistochemistry；以下、IHC と略記）で 2+, DISH 陰性であったことより、HER2 陰性と判断した（Fig. 3a, b）。

治療経過：2013 年 12 月、HER2 陰性胃癌の一次治療として、S-1（80 mg/m²/day）+CDDP（60 mg/m²/day）による化学療法を開始した。1 コース目の Day 19 に腹痛を訴え、救急外来受診となった。腹部全体に筋性防御と反跳痛を認めた。

救急外来受診時血液検査所見：WBC 4,000/ml, Hb 11.0 g/dl, Plt 22.0×10^4 /ml, PT 64%, PT-INR 1.27,

Fig. 3 a) HER2 status of the primary lesion was IHC2+ (IHC ×40). b) HER2 status of the primary lesion was IHC0 (IHC ×40). c) HER2 status of peritoneum dissemination nodule was IHC3+ (IHC ×40).

APTT 24.3 秒, BUN 27.7 mg/dl, Cr 0.86 ng/dl, CRP 0.31 mg/dl.

血液ガス所見: pH 7.386, pCO₂ 48.6 mmHg, pO₂ 70.9 mmHg, HCO₃ 28.5 mmol/l, BE 3.0 mmol/l.

胸腹部造影 CT 所見: 腹腔内 free air と, 骨盤内に及ぶ腹水貯留を認めた. 胃体上部前壁の破綻を疑う所見とそれに接するように free air を認めた (Fig. 2b).

胃穿孔による汎発性腹膜炎の診断で 2014 年 1 月に緊急手術を施行した.

手術所見: 胃体上部前壁の腫瘍の潰瘍底と思われる部位に約 1 cm の穿孔を認めた. 腹膜播種病変により R0 切除は困難であり全身化学療法の継続を優先し, 穿孔部縫合閉鎖および大網被覆術を施行した.

術後経過①: 術後経過は良好で第 9 病日に退院となった. 経過中に, 診断的腹腔鏡検査施行時に採取した腹膜播種結節検体において HER2 が IHC3+ と陽性の診断となったため, 2014 年 3 月より capecitabine (X: 2,000 mg/m²/day) + CDDP (P: 80 mg/m²/day) + trastuzumab (H: 8 mg/kg/day (初回), 6 mg/kg/day (2 回目以降)) による化学療法にレジメンを変更した (Fig. 3c). 化学療法再開後は XP+H 療法 4 コース施行後に CDDP を一段階減量したのち, 2 コース施行し, その後, X+H 療法として 5 コース施行した. 計 11 コース施行したうちの 4, 6, 10 コース施行後に効果判定を行った.

上部消化管内視鏡検査所見 (化学療法 10 コース施行後): 周堤の平低化と潰瘍の縮小を認めた (Fig. 1b).

胸腹部単純 CT 所見: 体上部に認めた壁の肥厚は指摘できなくなり, リンパ節転移や遠隔転移を示唆する所見も認めなかった.

PET 所見: 胃に異常集積は認めず, その他全身に異常集積を認めなかった.

診断的腹腔鏡検査所見② (化学療法 11 コース施行後): 2014 年 11 月に腹膜播種病変評価目的に診断的腹腔鏡検査を施行した. 膀胱直腸窩の腹膜結節は消失しており, 腹腔洗浄細胞診も陰性であった (P0CY0).

治療効果判定: RECIST ver 1.1 による効果判定基準では, 胃病変は Non-CR/Non-PD であり, CA19-9 が 130.5 U/ml と高値であった. しかしながら, P0CY0 であったことから治癒切除可能と判断し, conversion surgery を行う方針とした.

手術術式: 2014 年 12 月開腹胃全摘, 脾温存, D2 郭清, RY 再建術.

切除標本所見: 体上部前壁に周堤のなだらかな 25×25 mm の Type 2 病変を認めた (Fig. 4a).

病理組織学的検査所見: 淡明から淡好酸性の胞体を有した異型細胞が胞巣状, 敷石状に増殖しており, 管腔形成も認めた. 一部固有筋層が断裂し, 漿膜下層に達していた. 癌胞巣周囲の繊維化, 変性, 微細断片化などを半数近くに認めた (Fig. 4b). リンパ節に転移所見は認めなかったが, No. 2 リンパ節には異物巨細胞を認める変性したリンパ節が存在し, 癌の転移があった可能性が疑われた. 以上より, 病理組織学的に U, Ant-Less, 25×25 mm, Type 2, pT1, pSS, v1, ly0, pN0, pPM0, pDM0, ypT3 (SS) N0 (0/45) ypOH0M0, ypStage IIA, HER2 (IHC0+), 胃癌取り扱い規約第 14 版での組織学的効果判定は原発巣で Grade 1b であった. また, リンパ節では癌細胞の消失, 変性を認めた.

術後経過②: 術後 60 日目より X+H 療法を再開し, 現在 6 コース施行中であり, 初回診断より 18 か月, 胃全摘後 7 か月経過しているが無再発生存中である.

Fig. 4 a) Resected specimen shows a type 2 lesion at the anterior wall of the gastric body. b) Histological findings of the gastric cancer: degradation of the cancer cells and disappearance of viable cancer cells were observed in the stomach. Pathological response of the primary tumor was grade 1b.

考 察

医学中央雑誌で 1977 年から 2014 年 4 月の期間で「胃癌」,「HER2」, PubMed で 1950 年から 2015 年 9 月の期間で「gastric cancer」,「discordance」をキーワードとして検索した結果, HER2 不一致を認めた症例で, 胃癌穿孔後の化学療法が奏効した報告はなかった. 切除不能進行胃癌に対する化学療法中の胃穿孔に対する治療方針に関しては全身状態と胃癌進行度により治療方針を決定し, 全身状態が許容される場合は減量手術が有効であるとする報告もみられる³⁾が, 一定の見解は得られていない. しかし, 近年, 切除不能進行胃癌に対する減量手術は予後の改善に寄与せず, 特に胃全摘術後は化学療法のコンプライアンスが低下するとされている⁴⁾. また, Hata ら⁵⁾は 512 例の胃癌穿孔症例を解析し, 胃癌穿孔症例での R0 切除率は一期的手術で 50%, 二期的手術で 78.4%と有意に二期的手術で高く, 5 年生存率は, R0 手術で 50%強と R1/2 の約 1.5%に比べ有意に高いと報告している. 本症例では, 胃穿孔発症時期が CDDP 投与から 10 日目と, nadir の時期であったため, 全身状態を考慮し, 保存的治療を選択せず, 緊急手術を行った. しかし, 原発巣切除には胃全摘が必要であったことに加え, 腹膜播種を認めたことから R0 切除は不可能であったため, 一期的切除は行わず, 修復手術を選択した.

HER2 陽性 (IHC3+または FISH 陽性) 胃癌は胃癌全体の 22.1%に認めるとされる⁶⁾. そのうち, 原発巣と転移巣との間での HER2 過剰発現／増幅の不一致は 1.4～12.5%に認めるとされる⁷⁾. ToGA 試験では, HER2 発現を原発巣で判断していたことから, 治療方針の決定には, 原発巣の結果を用いることが多い. しかしながら, 原発巣切除の conversion surgery を念頭に置けば, M1 胃癌の予後を規定するのは遠隔転移巣である. 一方, フッカピリミジン／CDDP に trastuzumab を追加しても, 毒性はほとんど変わらない. HER2 過剰発現／増幅の不一致を認めた際に, 転移巣の HER2 発現を優先し, trastuzumab を追加した化学療法を行ったとの報告もある⁹⁾. 以上より, 本症例では, HER2 陽性である腹膜結節を標的として, trastuzumab を用いた化学療法に切り替え, 奏効し, conversion surgery に持ち込むことができた. 原発巣が HER2 陰性であっても, 転移巣の HER2 が陽性であれば, trastuzumab を用いた化学療法が奏効する可能性を示唆するものと推測される.

HER2 発現の不一致には原発巣／転移巣が陽性／陰性の場合と陰性／陽性の場合が考えられ, Peng ら¹⁰⁾のメタアナリシスによると, HER 発現が, 原発巣／転移巣: 陰性／陽性となる確率は 4%であるとされる. すなわち, HER2 検査を原発巣のみを行った場合, 胃癌患者の 4%が trastuzumab を用いた治療を受ける機会を失う可能性がある. このため, 原発巣が HER2 陰性であった場合でも, リンパ節などの転移巣や再発部位の HER2 発現を確認することは重要であると考えられる. しかし, リンパ節転移や肝転移など, 転移

巣によっては、経皮的生検や開腹生検など組織診断にリスクを伴う場合があるため、生検を行うか否かは転移部位に応じて症例毎に検討が必要であると考えられる。

本症例では、切除標本と播種結節ともに、淡明から淡好酸性の胞体を有した異型細胞の増殖と管腔形成を認め、同様の組織形態と考えられたため、trastuzumab を含めたレジメンを術後化学療法として選択した。胃癌 conversion surgery 後の化学療法投与期間に関するエビデンスはない。本症例では、乳癌の術後療法を参考とし、術後 1 年間の投与予定とした。今後、胃癌 conversion surgery 後の化学療法継続期間についての検討が必要と考えられた。

術後のコンプライアンスを重視した穿孔時の治療方針と、転移巣を標的とした化学療法の選択が奏効した 1 例を経験した。原発巣の HER2 が陰性であっても、転移巣の HER2 が陽性であれば、trastuzumab を用いた化学療法が奏効する可能性を示唆するものと推測された。

利益相反：なし

文献

- 1) Asmis TR, Capanu M, Kelsen DP, Shah MA. Systemic chemotherapy does not increase the risk of gastrointestinal perforation. *Ann Oncol.* 2007;18(12):2006–8.
- 2) Kang MH, Kim SN, Kim NK, Park YI, Kim YW, Ryu KW, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of metastatic gastric carcinoma patients who experience gastrointestinal perforation during palliative chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(12):3163–72.
- 3) Roviello F, Rossi S, Marrelli D, De Manzoni G, Pedrazzani C, Morgagni P, et al. Perforated gastric carcinoma: a report of 10 cases and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2006;4:19.
- 4) Yang HK, Tsujinaka T, Nakamura K, Kim YW, Terashima M, Han SU, et al. Randomized controlled trial of comparing gastrectomy (Gx) plus chemotherapy (CTX) with CTX alone in advanced gastric cancer (AGC) with a single non-curative factor: JCOG 0705/KGCA01 study (REGATTA). 2015 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol.* 2015;33(suppl):abstr 200.
- 5) Hata T, Sakata N, Kudoh K, Shibata C, Unno M. The best surgical approach for perforated gastric cancer: one-stage vs. two-stage gastrectomy. *Gastric Cancer.* 2014;17(3):578–87.
- 6) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687–97.
- 7) Bozzetti C, Negri FV, Lagrasta CA, Crafa P, Bassano C, Tamagnini I, et al. Comparison of HER2 status in primary and paired metastatic sites of gastric carcinoma. *Br J Cancer.* 2011;104(9):1372–6.
- 8) Pagni F, Zannella S, Ronchi S, Garanzini C, Leone BE. HER2 status of gastric carcinoma and corresponding lymph node metastasis. *Pathol Oncol Res.* 2013;19(1):103–9.
- 9) Gumusay O, Benekli M, Ekinci O, Baykara M, Ozet A, Coskun U, et al. Discordances in HER2 status between primary gastric cancer and corresponding metastatic sites. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(5):416–21.
- 10) Peng Z, Zou J, Zhang X, Yang Y, Gao J, Li Y, et al. HER2 discordance between paired primary gastric cancer and metastasis: a meta-analysis. *Chin J Cancer Res.* 2015;27(2):163–71.

CASE REPORT

Stage IV Gastric Cancer HER2-positive for Peritoneal Foci but Negative for Primary Disease Treated by Curative Operation Following Combination Chemotherapy with Trastuzumab

Yukio Maezawa¹⁾²⁾, Tsutomu Sato¹⁾²⁾, Kazuki Kano¹⁾²⁾, Kenki Segami¹⁾²⁾,
Tetsushi Nakajima¹⁾, Toru Aoyama¹⁾²⁾, Yasushi Rino²⁾, Takashi Ogata¹⁾,
Haruhiko Cho¹⁾²⁾ and Takaki Yoshikawa¹⁾²⁾

¹⁾Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center

²⁾Department of Surgery, Yokohama City University

A 77-year-old man with advanced gastric cancer (por, P1H0M0T4aN0, HER2 negative) started chemotherapy using a regimen containing S-1 plus cisplatin. Acute generalized peritonitis due to gastric perforation occurred at day 19 of the first course, and the patient received emergency surgery. A perforation 1 cm in diameter was observed at the ulceration at the bottom of the tumor at the anterior wall of the gastric body. Simple closure using an omental patch was selected. The peritoneal foci obtained during the surgery demonstrated HER2 IHC3+. After surgery, the chemotherapy regimen was changed to capecitabine (X)+CDDP+trastuzumab (H). Diagnostic laparoscopy after 11 courses of chemotherapy demonstrated P0CY0. The patient received curative surgery by spleen-preserving D2 total gastrectomy. The final diagnosis was gastric cancer (25×25 mm in size, type 2, por 1, ly0, and v1), yP0H0M0ypT3N0 (0/45), and ypStage IIA. The pathological response of the primary tumor was grade 1b. The patient, who received adjuvant chemotherapy with capecitabine and trastuzumab, has been alive for 7 months after surgery. We suggest that combination chemotherapy with trastuzumab is useful for stage IV gastric cancer where HER2 is negative for the primary tumor but is positive for the metastatic site.

Key Words: HER2 positive gastric cancer, gastric perforation, HER2 discordance

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2016;49(9):867-872]

Reprint requests: Yukio Maezawa Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center
2-3-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama, 241-8515 JAPAN

Accepted: March 23, 2016