

切除可能大腸癌肝転移に対する周術期化学療法

(文責:京都桂病院 消化器センター・外科 西躰 隆太)

我が国では、大腸癌の約 10%は同時性肝転移を伴っている。全大腸癌根治切除後の 5 年以内再発率は 17.3%で、そのうち約 40%(全体の 7.1%)が異時性肝転移である(大腸癌治療ガイドライン)。大腸癌罹患数は年間約 12 万人なので、同時性、異時性肝転移を合わせて、ザッと 2 万人近くが国内で毎年新たに肝転移を指摘されている計算になる。大腸癌肝転移の切除率は約 30%程度と言われており、我が国における肝転移切除後の 3 年、5 年生存率はそれぞれ 52.8%、39.2%である。切除率、切除後生存率ともに高いとは言えない現状がある。切除率について言えば、オギザリプラチン、イリノテカンの導入以降、大腸癌化学療法の奏効率は劇的に改善し、切除不能肝転移に対する conversion chemotherapy による R0 切除率は 30%を越えるという報告がある(Folprecht 2010)。

それでは切除後再発についてはどうか。

大腸癌取扱規約に、肝転移の程度について H1-3、原発巣所属リンパ節転移の程度と合わせて grade A-C の分類があり、切除後再発と相関することが示されている。肝転移切除後再発のリスクファクターを数値化して予後を予測する試みはいくつかの報告がなされているが(Nordlinger 1996, Fong 1999, Iwatsuki 1999, Kattan 2008, Rees 2008, Kanemitsu 2008)、共通して重要視されているのは転移個数、最大径、原発巣所属リンパ節転移、再発までの期間(異時性の場合)、肝外病変、肝切除前 CEA 値、肝切除断端陽性である。切除不能肝転移に対する conversion chemotherapy の成功を受けて、切除可能肝転移にも術前(neoadjuvant)術後(adjuvant)化学療法を積極的に導入する試みがなされている。欧米では大規模 RCT(EORTC 40983)で化学療法完遂症例では無再発生存期間が改善したとして、切除可能肝転移に対して術前術後化学療法を行うことがほぼ標準となっており、特に以下のような転移巣は欧米では“not optimally resectable”とされ、化学療法を行って十分な効果が得られなければ切除しない、というコンセンサスがある:5 個以上、最大径 5cm 超、同時性肝転移、原発巣所属リンパ節転移陽性、腫瘍マーカー上昇、両側門脈に接する転移巣、すべての肝静脈に接する転移巣(Nordlinger 2009)。しかし、肝転移に対して主に葉切除などの major hepatectomy が行われる欧米と違って、日本では部分切除や亜区域切除などを組み合わせて残肝をなるべく多く残す手術が標準的であり、肝切除に関しては国内外で状況が異なる。

幸い、日本のデータをもとに、術前の情報のみで予後を予測できる優れたノモグラムが大腸癌研究会から発表された(Beppu 2012)。多剤併用化学療法が導入される前の症例がほとんどを占める母集団での検討であるが、不思議なことに化学療法がどちらかという予後増悪因子という結果になっていて、考察ではセレクションバイアスとされている。欧米でも、前述の大規模 RCT で術前術後化学療法が長期生存を改善しなかったという最近の結果を受けて(Nordlinger 2013)、術前化学療法については異論が出ている。このように、多剤併用化学療法による術前化学療法と、肝転移切除後再発リスクの関連については、まだ評価が定まっていない。

大腸癌肝転移には、腫瘍径が大きかったり、両葉に複数あるような腫瘍量の多いものから、単発の小さいものまで幅がある。Conversion 症例の予後が改善されることについてはほぼコンセンサスが得られているが、容易に切除ができるような腫瘍量の少ない肝転移にも、本当に術前化学療法が必要だろうか。腫瘍量と周術期化学療法との関連を述べた論文は少ないが、Adam らが異時性単発の肝転移には術前化学療法をすべきでは無い、大きな肝転移には術後補助化学療法は有効な可能性がある、と述べている(Ann Surg 2010)。

桂病院で 2002～2013 年に経験した肝外転移のない肝転移症例は、H1/H2/H3 の比が 57/11/1 と H1 が圧倒的に多く、中でも 2 個以下の転移が 77%を占め、大きさの中央値は 2.5cm (0.5～8.9cm)であった。原発巣切除後の定期フォロー中に発見される異時性肝転移は、多くが小さい間に発見されることが予想される。このような腫瘍量の少ない転移巣に対する術前化学療法の功罪を retrospective に検討した。

桂病院では、2006 年から 2010 年にかけての 4 年間、全ての切除可能大腸癌肝転移症例に術前多剤併用化学療法を行った期間がある。この期間の症例群(NAC 群)を、手術前後に多剤併用化学療法が行われなかった control 群(SURG 群: 周術期に全く化学療法が行われなかったか、FU 剤のみが投与された群)と比較した。治療開始後生存期間は、術前化学療法開始日か、肝切除日のどちらか早い方を起点として計算した。

図 1: 肝転移個数 2 個以下と 3 個以上の症例で、NAC 群と SURG 群の治療開始後無再発生存期間を比較したところ、2 個以下では NAC 群の生存曲線が SURG 群を下回る傾向があり、3 個以上では有意差をもって($p<0.01$)NAC 群が良好であった。

図 2: 肝転移最大径 4cm 以下の症例と 4cm 超の症例で、NAC 群と SURG 群の治療開始後無再発生存期間を比較したところ、4cm 以下では NAC 群の生存曲線が SURG 群を下回る傾向があり、4cm 超では有意差をもって($p<0.01$)NAC 群が良好であった。

図 3: 肝転移個数 2 個以下かつ最大径 4cm 以下を腫瘍量小、3 個以上または 4cm 超を腫瘍量大とし、それぞれ NAC 群と SURG 群の治療開始後無再発生存期間を比較したところ、腫瘍量小では NAC 群の生存曲線が SURG 群を下回る傾向があり、腫瘍量大では有意差をもって($p<0.01$)NAC 群が良好であった。

結論として、転移個数 3 個以上または最大腫瘍径 4cm 超では術前化学療法が無再発期間を改善したが、それ未満の症例(2 個以下かつ 4cm 以下)では術前化学療法は有効でないか、症例によっては有害である可能性が示唆された。以上より当院では、術前化学療法の絶対適応を 3 個以上または最大径 4cm 超の肝転移とし、どちらも満たさない肝転移は原則として手術先行としている。

腫瘍量によって術前化学療法の予後改善効果に差があるのはなぜだろうか。術前化学療法が術後再発を抑制する機序としては、主病変に対する効果の他に、微小転移に pCR をもたすことが重要と考えられる。実際に、当院の術前化療施行症例における検討でも、画像上の奏功(RECIST PR 以上)と無再発生存とは関連が薄く、病理学的奏功が予後と関連する傾向があった。

腫瘍量の多い肝転移症例では微小転移の数も多いと考えられ、intensive chemotherapy による微小転移の pCR の確率上昇分が、予後改善につながったものと考えられる。腫瘍量の少ない症例でも、高確率に再発を来すことから一部に微小転移があることは明らかだが、術前化学療法が必ずしも予後を改善しないことは、化学療法による毒性とのバランスが重要であることを物語っている。

腫瘍量の少ない肝転移に対しては、どのようにして化学療法の毒性を抑制するのか、例えば FU 剤単独による術後補助症例を行うのか、化学療法を全く行わないのか、検討する必要がある。将来、確実に微小転移の pCR が得られるレジメンが開発されると、逆に腫瘍量の少ない肝転移でも化学療法の毒性は許容されるようになる可能性があり、引き続き大腸癌化学療法の進歩を注視して行きたい。

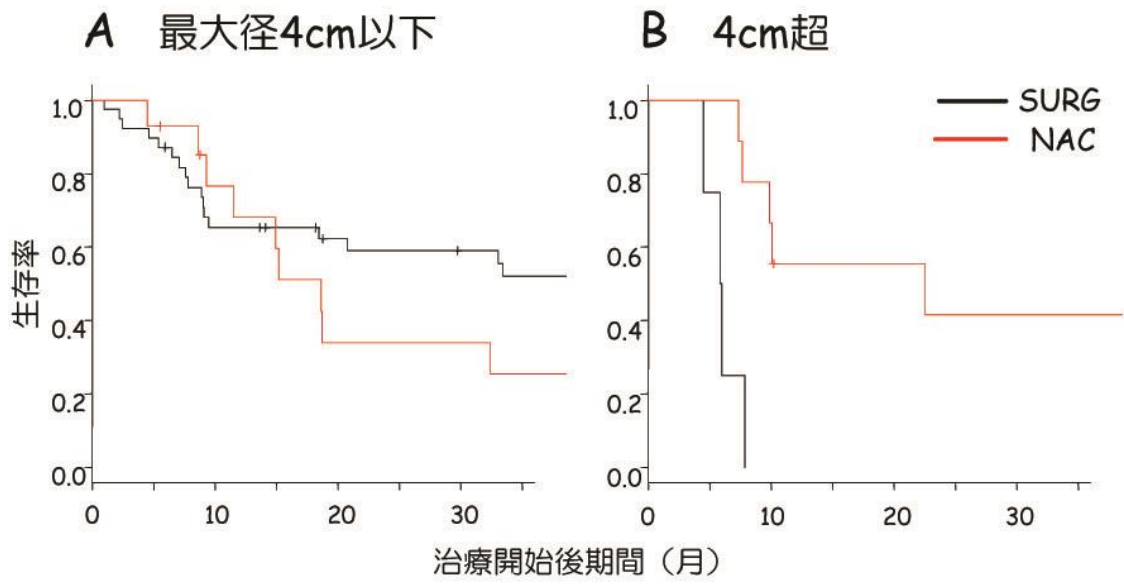


Fig. 1

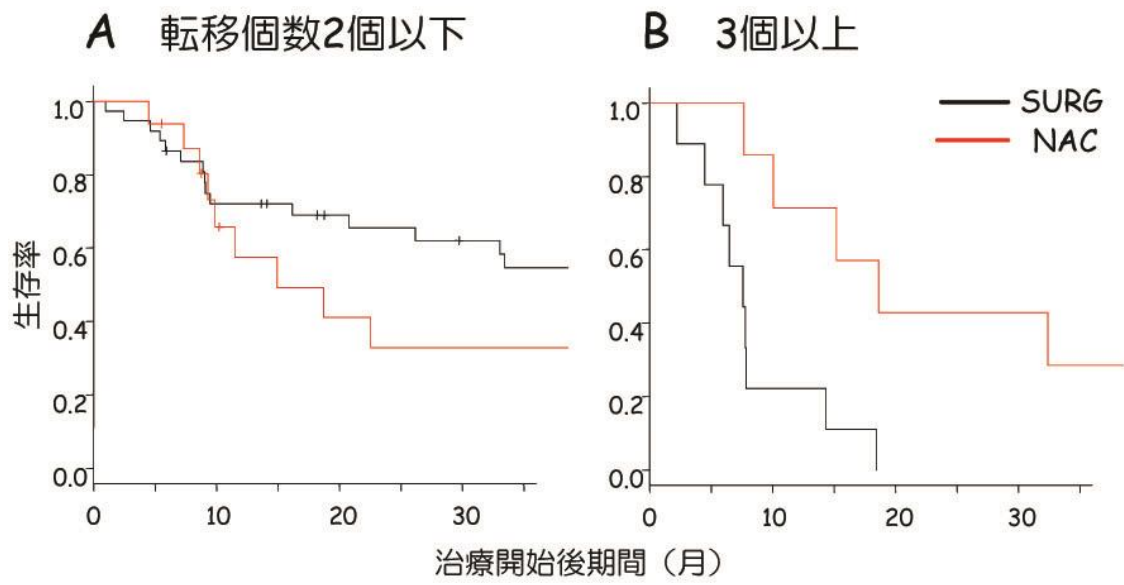


Fig. 2

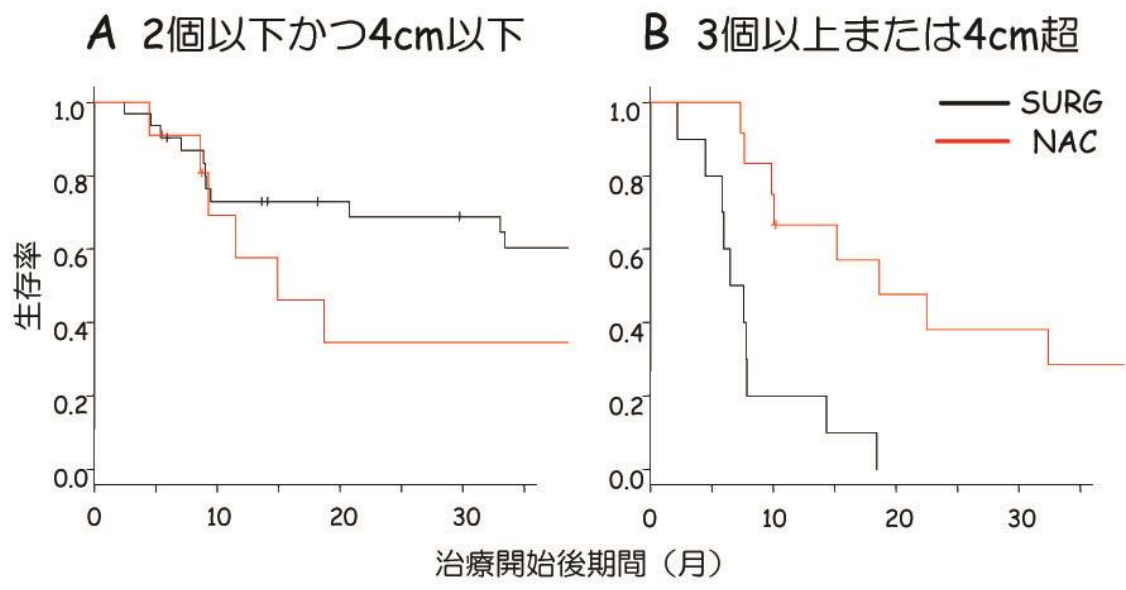


Fig. 3