

大腸がん肝転移に対する集学的治療の意義 ～切除不能を切除可能に～

(文責:肝胆膵・移植外科 波多野 悦朗)

がん対策推進基本計画における重点的に取り組むべき課題として「チーム医療を推進し、放射線療法、化学療法、手術療法やこれらを組み合わせた集学的治療の質の向上を図る」ことが挙げられています。さらに、「がん患者の病態に応じた適切な治療の普及に努め、拠点病院を中心に院内のクリティカルパス(検査と治療等を含めた診療計画表をいう。)を策定し、カンサーボード(各種がん治療に対して専門的な知識を有する複数の医師等が患者の治療方針等について総合的に検討するカンファレンスをいう。)などを整備」することが求められてきました。当院のカンサーボードのひとつの「大腸がんユニット」では、消化器内科、がん薬物治療科、放射線治療科、消化管外科、肝胆膵・移植外科などの医師らが集まり当院でのベストプラクティスを実践すべくディスカッションを重ねています。

今、大腸がん肝転移の治療方針が大きく変わろうとしています。一般的にがんの肝転移は遠隔転移なので、治癒は困難とされていますが、大腸がんの肝転移は、切除可能であれば、切除例の5年生存率は約40%と報告され、治癒が望める肝転移と考えられています。しかし、80-90%の患者さんは切除不能とされてきましたので、治癒が期待できる、肝切除の恩恵にあずかれるのは一部の肝転移症例であったのです。ご存知のように、胃や大腸、さらに膵臓などは全摘が可能です。肝臓を全摘出すれば生存不可能です(ちなみに大腸がん肝転移は肝移植適応外です)。つまり、耐術するには、肝機能に応じた一定の残肝容量が必要です。我々外科医は、大腸がん肝転移の切除適応の拡大を目指して、門脈塞栓術による残肝の肥大、二期的手術、ラジオ波焼灼術の応用など様々な試みを行ってきました。そうしたなか、新規抗がん剤や分子標的治療薬の導入により、切除不能を切除可能に転換する(conversion)ことが可能になってきました。そして、そのような症例の予後は、もともと切除可能であった症例の予後に匹敵すると報告されています。

このたび当院が主たる研究機関となる多施設共同試験の成果を発表することができました。

The efficacy of mFOLFOX6 with BEvacizumab or Cetuximab based on K-ras status for unresectable hepatic metastasis of colorectal cancer (BECK)

J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015 Apr 29. doi: 10.1002/jhbp.254. [Epub ahead of print]

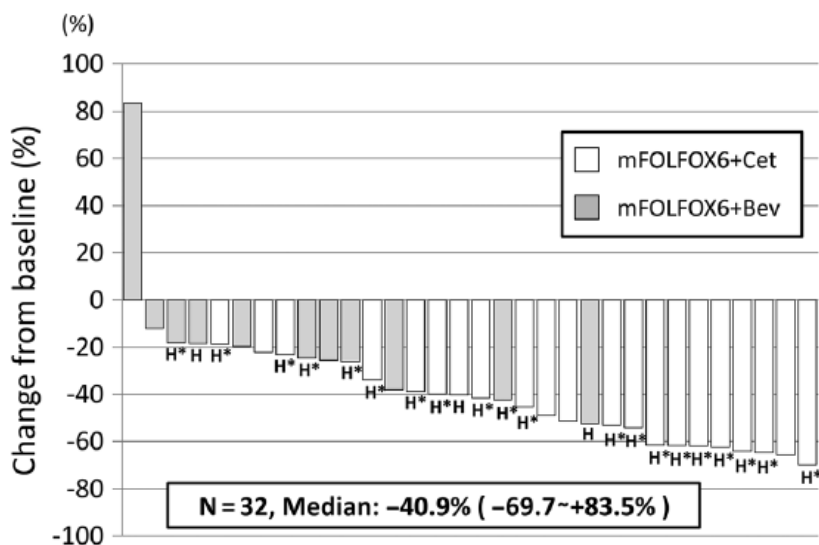
「切除不能大腸癌肝転移におけるK-ras変異に基づいたmFOLFOX6+セツキシマブ/ベバシズマブによる切除率の検討」

この研究の意義は、

1. 大腸がんユニットを構成している腫瘍内科医、外科医が共同して治療計画書を作成しました。さらに、肝切除の技術的なセミナーや大腸がん肝転移に関するセミナーを数度開催し、京大関係病院での参加を募りました。その結果、京都大学医学部附属病院を含め13施設より症例登録があり、治療方針を共有することができました。

京都大学医学部附属病院	9
滋賀県立成人病センター	7
大阪赤十字病院、北野病院、神戸市立医療センター中央市民病院、済生会野江病院	3
関西電力病院、岸和田市民病院、京都桂病院、島根県立中央病院、 天理よろづ相談所病院、福井赤十字病院、高松赤十字病院	1
合計	35 症例

2. 腫瘍の遺伝子異常の情報に基づいて化学療法のレジメを選択し、「効く」と判断した薬を術前に用いることができました。つまり、昨今よく使われるフレーズのプレジジョン・メディシン (Precision Medicine) が実践されたこととなります。
3. プライマリーエンドポイントは肝切除率です。つまり、肝切除不能と判断された症例が化学療法によりどれくらい遺残のない肝切除ができるようになったかを明らかにする研究です。奏効率は67.4%で、Waterfall plotを示します(Hは肝切除を施行した患者さんです)。その結果、58.8%の患者さんがプロトコルに従って肝切除が可能となりました。プロトコル治療後に肝切除した3例を加えると67.6%の患者さんで、肝切除を施行しました。最終的なR0(病理学的にも遺残のない)切除率は47.1%にのびります。つまり、肝切除不能と判断した患者さんでもK-rasの遺伝子解析をもとに薬剤を選択した化学療法により半数近くの患者さんで遺残のない肝切除が可能となるという結果でした。これまでの国内外の結果と比較しても最も高いR0切除率です。



しかしながら、本研究にも以下に挙げる問題点、限界も存在します。

1. 肝切除不能の定義は、不明瞭で施設によっても異なるのではないか？
2. 高率に術後再発を認める。
3. このようなアプローチが最終的な治癒や生存期間の延長につながるのか？

大腸がん肝転移の集学的治療において、切除可能かどうかの判定、化学療法のレジメの選択、肝切除のタイミング、肝切除後の補助療法の必要性など、様々な問題がまだ存在します。これらの疑問に対する答えに近づけるように、各科協力して、一步一步地道に臨床試験を行って行く必要があります。ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。