

当院における大腸癌同時性肝転移症例の臨床病理学的検討

宮宗秀明*, 岩川和秀, 稲垣 優, 木村祐司,
西江 学, 濱野亮輔, 徳永尚之, 常光洋輔,
大塚真哉, 岩垣博巳

国立病院機構福山医療センター 外科

Clinical study of the prognostic factors in colorectal cancer patients with synchronous liver metastasis

Hideaki Miyasou*, Kazuhide Iwakawa, Masaru Inagaki, Yuuji Kimura,
Manabu Nishie, Ryousuke Hamano, Naoyuki Tokunaga, Yousuke Tunemitsu,
Shinya Otsuka, Hiromi Iwagaki

Department of Surgery, National Hospital Organization Fukuyama Medical Center, Hiroshima 720-8520, Japan

This study was aimed to clarify the prognostic factors in colorectal cancer patients with synchronous liver metastasis. Fifty-four patients were assessed to evaluate prognoses according to various clinico-pathological factors and therapeutic procedures. The patients' survival was significantly related to extrahepatic distant metastasis and therapeutic procedures. Regarding therapeutic procedures, the liver resection group showed significantly improved survival compared with the chemotherapy group, especially in liver metastasis Grade B. For colorectal liver metastases, it is clear that liver resection is the most effective treatment at present. Further improvement of patient prognoses is expected to be achieved by future research on combination chemotherapy.

キーワード：大腸癌 (colorectal cancer), 同時性肝転移 (synchronous liver metastasis), 肝切除 (liver resection), 化学療法 (chemotherapy)

緒 言

Stage IV の進行大腸癌のうち、肝転移巣に対する治療法としては、肝切除術、全身化学療法、肝動脈・門脈内抗癌剤注入療法等が試みられてきた。切除可能な肝転移巣に対しては外科的切除が最も有効であることが認められている¹⁾。近年、FOLFOX/FOLFILI 導入や AVASTIN 等の分子標的薬併用により、切除不能の同時性肝転移症例に対しても化学療法を含めた積極的な治療が行われるようになってきた。今回、当院の過去5年間における大腸癌同時性肝転移症例を治療法も含め、臨床病理学的に検討したので、若干の知見をもとに報告する。

対象と方法

2005年1月から2009年12月までの5年間に当院外科で経験した大腸癌同時性肝転移54例を対象とし、①壁深達度、

②リンパ節転移、③腹膜播種、④遠隔転移、⑤肝転移分類、⑥Grade分類、⑦治療法別分類（肝切除群：肝切除+化学療法、化学療法群：化学療法単独、無治療群）についてそれぞれ臨床病理学的に検討した。なお、患者背景については表1に示した。肝切除群症例（肝切除+術前・術後化学療法）の術式等については表2に示したが、肝転移巣同時切除（simultaneous resection：1期手術）が6例、大腸切除後肝転移巣切除（staged resection：2期手術）が5例であった。また、肝切除群においては、術後または術前後に化学療法が施行されていた。化学療法の内容は様々で一定の傾向はなく、肝動注、経口、全身化学療法が重複して施行されていた（表3）。当院では、可能であれば手術を第一選択としており、大腸癌治療ガイドラインと同様、耐術可能で、十分な残肝機能があり、肝転移巣が遺残なく切除可能（RFAも含む）で原発巣が制御されている場合に行っている。肝門部リンパ節転移陽性を含む遠隔転移症例は肝切除の適応から除外している。また、肝切除群11例中3例にラジオ波焼灼術（RFA）を併用した（表2）。RFAは切除しきれない腫瘍に対して術中に併用した。手術適応外の症例において、可能であれば基本的には化学療法を施行して

平成23年6月17日受理

*〒720-8520 広島県福山市沖野上町4丁目14-17

電話：084-922-0001 FAX：084-931-3969

E-mail：hidemiya777@yahoo.co.jp

表1 患者背景

	年齢 (歳)	性別		占拠部位		壁深達度			リンパ節転移			腹膜転移		遠隔転移		肝転移			Grade 分類		
		男	女	結腸	直腸	T 3	T 4	不明	なし	あり	不明	なし	あり	なし	あり	H 1	H 2	H 3	A	B	C
手術群	65.4	6	5	6	5	3	8	0	3	8	0	11	0	10	1	5	5	1	2	5	4
化学療法群	67.2	18	12	18	12	15	13	2	8	21	1	23	7	21	9	6	12	12	2	7	21
無治療群	72.2	8	5	9	4	4	4	5	2	5	6	8	5	8	5	2	3	8	1	3	9

(手術群：肝切除+化学療法)

表2 肝切除群症例

症例	年齢	性別	N	H	P	M	Grade	手術術式	1・2期	RFA	化学療法 (肝切)	生存
1	40	M	0	3	0	0	C	Hr 1 (L)	2期	+	術前後	生存
2	71	M	2	2	0	0	C	Hr 2 (LM), Hr 0 (S8, 6)	2期	+	術前後	生存
3	65	M	1	2	0	0	B	Hr 1 + (Pa), Hr 0 (S3)	2期	+	術前後	生存
4	67	F	0	1	0	0	A	Hr 0 (S8)	2期		術前後	生存
5	67	M	4	1	0	1	C	Hr 1 (P)	1期		術後	死亡
6	70	F	1	2	0	0	B	Hr 1 + (PA), Hr 0 (S3)	1期		術後	生存
7	79	F	2	1	0	0	B	HrS + (S8, 4b)	2期		術後	生存
8	36	M	2	1	0	0	B	HrS(S5), Hr 0 (S8)	1期		術後	生存
9	78	M	2	2	0	0	C	Hr 2 (AP)	1期		術後	生存
10	79	F	1	1	0	0	A	Hr 1 (L)	1期		術後	生存
11	67	F	0	2	0	0	B	Hr 2 (AP)	1期		術後	生存

表3 肝切除群化学療法レジメンの推移

症例	施行化学療法
1	動注(5-FU)→UFT→FOLFOX→肝切→FOLFOX
2	FOLFOX + bevacizumab→FOLFILI + bevacizumab→肝切→FOLFILI + bevacizumab
3	FOLFOX→FOLFILI→肝切→他院にて化学療法.
4	UFT + LV→消失→肝切→TS-1
5	肝切後, IFL→UFT + LV→FOLFOX
6	肝切後, Doxifluridine→肝再発→動注(5-FU)→FOLFOX→FOLFILI
7	肝切後, UFT + LV→TS-1
8	肝切後, IFL→肝再発→動注(5-FU)→肝切→動注(5-FU)→FOLFOX→FOLFIRI→FOLFIRI + bevacizumab
9	肝切後, UFT + LV→肝再発→FOLFOX→FOLFOX + bevacizumab
10	肝切後, UFT + LV→CapOX
11	肝切後, UFT + LV

LV : Leucovorin, FOLFOX : 5-FU + I-LV + L-OHP, FOLFIRI : 5-FU + I-LV + CPT-11
 IFL : I-LV + 5-FU + CPT-11, CapOX : Capecitabine + L-OHP

いる。化学療法群30例のレジメンの内訳についてはその詳細を表4に示したが、FOLFOX療法が最も多かった。なお、生存率はKaplan-Meier法で算出し、log-rank testにて有意差を検定した。また、進行度分類は大腸癌取扱い規約第7版に基づいて行った。

表4 化学療法群レジメンの内訳

レジメン	症例数
FOLFOX	15
FOLFOX + bevacizumab	7
UFT	5
FOLFIRI	4
UFT + LV	4
肝動注 (5-FU)	3
IFL	3
CPT-11 + cetuximab	2
Capecitabine	2
CapOx	1
5-FU + LV	1
TS-1	1

※重複あり

結 果

1. 臨床病理学的因子と生存率

大腸癌同時性肝転移症例の予後を各種病理学的因子（壁深達度，リンパ節転移，腹膜播種，遠隔転移，肝転移分類，Grade分類）で解析すると，統計学的に有意差が認められたのは遠隔転移のみであった（図1）。

2. 治療法と生存率

治療法別では肝切除群（肝切除+化学療法）が化学療法群（化学療法単独）に比し有意に予後が延長した。Grade分類に基づいた検討では，Grade Bで化学療法群に比し肝切除群で有意に予後が延長したが，Grade Cでは両群間に有意差は認められなかった。いずれにおいても，肝切除群，化学療法群は無治療群に比し有意な予後の延長を認めた（図2，表5）。

考 察

大腸癌同時性肝転移症例の予後を臨床病理学的に解析すると，統計学的有意差が認められたのは遠隔転移のみで，リンパ節転移，肝転移分類，Grade分類では有意差は得られなかった（図1）。当院の大腸癌同時性・異時性肝転移症例に対する予後因子の検討では，単変量解析では両葉転移，

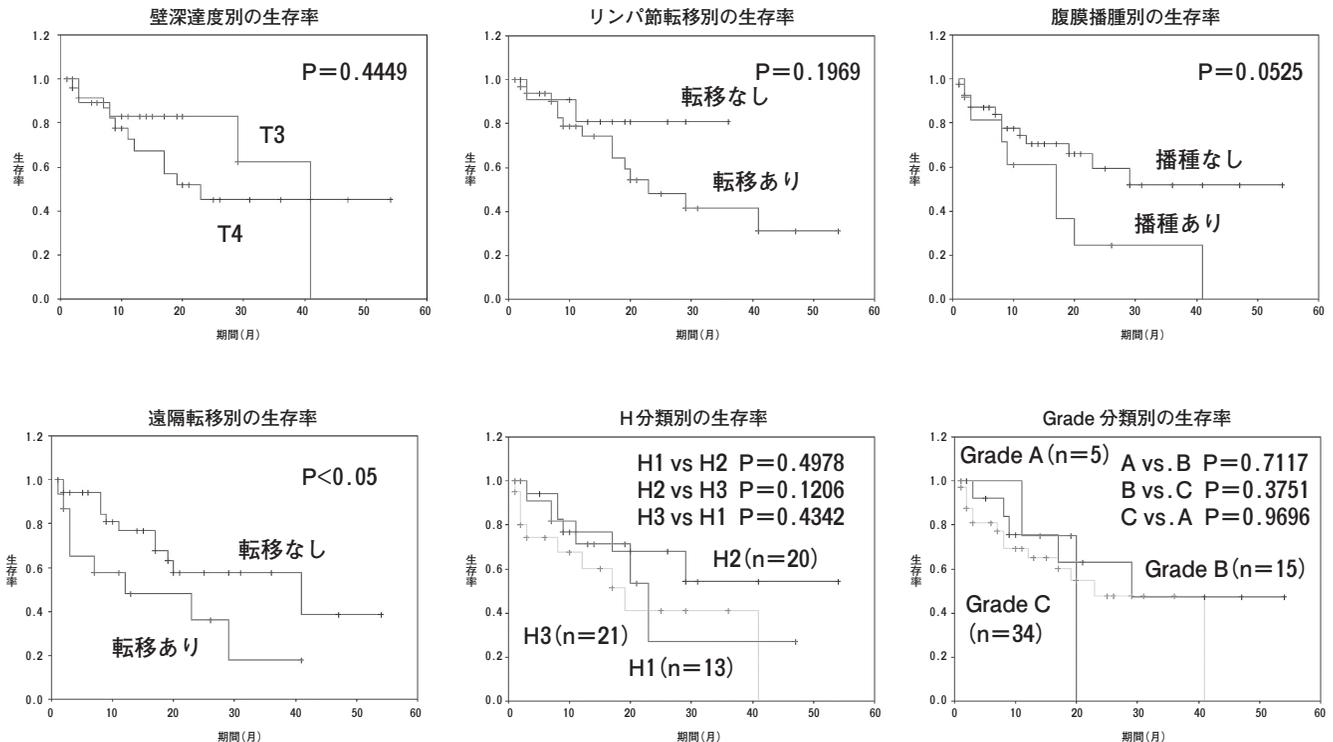


図1 各種臨床病理学的因子と生存率

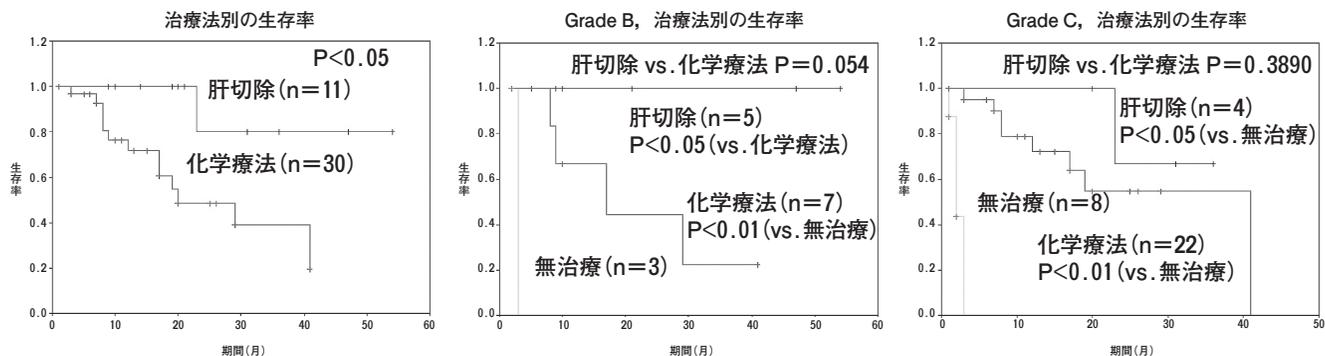


図2 Grade分類に基づく各種治療群の生存率

表5 Grade分類別各種治療法の生存率

		Grade A	Grade B	Grade C
肝切除 + 化学療法	1年生存率	100	100	100
	3年生存率	100	100	66.7
化学療法	1年生存率	50	66.7	72.2
	3年生存率	0	22.2	55.0
無治療	1年生存率	0	0	0
	3年生存率	0	0	0

(単位: %)

残肝再発, 肝外再発の3因子が, 多変量解析では肝外再発の有無のみがそれぞれ独立した予後規定因子として抽出されている²⁾. 当院の検討結果からは, 肝転移をきたしている症例の中でも, 肝外病変が存在する場合予後不良であることが示唆されており, その予防策としての全身化学療法の必要性は明らかである. また, 大腸同時性肝転移では, 原発巣の深達度が深く, リンパ節転移も高度で, 生物学的悪性度が高く, 肝切除時に微小肝転移が存在する可能性が高い. このことから肝切除後に化学療法を行うことは理にかなっており, 当院でも同時性肝転移に対する肝切除症例では全例に術後化学療法を行っている. しかし, レジメンに統一性はなく, 種類, 組み合わせとも多種多様となっている(表3). 肝転移切除後の補助化学療法に関するRCTが報告されたのは最近で, まだ少数である^{3,4)}.

一方, 近年, 大腸癌肝転移に対しての術前化学療法の有用性について議論されている. 術前の化学療法の利点としては, 肝あるいは肝外の腫瘍縮小効果による手術機会の拡大 (conversion therapy), 微小転移巣の早期治療による再発の抑制 (neoadjuvant chemotherapy) 等がある. 当院では4例に肝切除前の化学療法が施行されているが, うち3例は肝転移巣の縮小により肝切除可能となった. 切除不能進行・再発大腸癌に対する新規多剤併用化学療法の第II, III相試験において, 切除不能と診断された高度肝転移例の

3~22%で, 肝転移巣が著明に縮小し手術可能となっている⁵⁻⁷⁾. また, 高度な肝転移を有する症例でも, R0手術後の5年生存率は18%程度期待できるとの報告もある⁸⁾. 転移性大腸癌に対する近年の化学療法の進歩は著しいが, いまだ確固たるエビデンスは示されていないというのが現状であり, さらなるデータの蓄積が望まれる.

治療法による検討では, 肝切除群で化学療法に比し, 有意に予後が延長し, Grade別ではGrade Bにおいて有意差が認められた. 手術適応と判断される時点である程度のバイアスがかかっているにしても, 手術および化学療法により予後が有意に延長したということは手術可能症例に対して肝切除を施行することは間違った治療法ではないと考えられ, 大腸癌治療ガイドラインにも矛盾しない⁹⁾. 大腸癌肝転移に対して, 現時点では, 肝切除が最も効果的な治療であることは明らかであり, 今後, 併用化学療法の研究によりさらなる予後の改善が期待される場所である.

結 論

大腸癌同時性肝転移症例の予後は遠隔転移の有無と治療法に有意に左右され, 治療法では特にGrade B症例で「肝切除 + 化学療法」が「化学療法単独」に比し有意に予後を延長することが示唆された.

文 献

- 1) 河原正樹, 加藤知行, 森 武生, 望月英隆, 杉原健一, 亀岡信悟, 亀山雅男, 小林 薫, 北條慶一, 武藤徹一郎: 本邦における大腸癌同時性肝転移に対する治療の現況 (第2報) — 全国アンケート追跡調査結果. 日本大腸肛門病会誌 (2003) 56, 55-61.
- 2) 稲垣 優, 田辺俊介, 濱野亮輔, 西江 学, 徳永尚之, 常光洋輔, 大塚真哉, 三好和也, 岩垣博巳: 大腸癌肝転移に対する肝切除後の予後因子の解析. 日臨外会誌 (2009) 70, 358-362.
- 3) Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, Belghiti J, Piedbois P, Guimbaud R, Nordlinger B, Bugat R, Lazorthes F, et al.: Multicenter randomized trial of adjuvant

- fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases : FFCDAHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* (2006) 24, 4976-4982.
- 4) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, et al. : Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983) : a randomized controlled trial. *Lancet* (2008) 371, 1007-1016.
 - 5) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Ronsen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirota N, Elfring GL, Miller LL : Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* (2000) 343, 905-914.
 - 6) Tournigand C, Cervantes A, Fige Ar, Lledo G, Flesch M, Buyse M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, et al. : OPTIMOX1 : a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer-a GERCOR study. *J Clin Oncol* (2006) 24, 394-400.
 - 7) Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crino L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, et al. : Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* (2007) 25, 1670-1676.
 - 8) Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boege V, Malka D, Pignon JP, Lasser P : Hepatic and extrahepatic colorectal metastases : when resectable, their localization dose matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* (2005) 12, 900-909.
 - 9) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン医師用2010年版，大腸癌研究会，金原出版，東京，2005 pp 20-21.