

総

説

大腸癌肝転移に対する新規抗癌剤治療の効果 — 根治切除率と抗癌剤治療後の肝切除の安全性について —

New Standard Chemotherapy for Liver Metastases from Colorectal Cancer

瀧井 康 公 丸 山 聡

Yasumasa TAKII, Satoshi MARUYAMA

要 旨

大腸癌に対する抗癌剤治療は新規抗癌剤の登場により飛躍的に進歩しつつあり、根治を目指した抗癌剤治療後の肝切除等の抗癌剤治療と外科的治療を組み合わせた治療が注目を浴びるようになってきた。いくつかのエビデンスのレビューから、化学療法後の肝切除例も30%以上の5生率が期待でき、化学療法後の肝切除の合併症はやや増加の傾向にあるが、基本的には安全に行え、分子標的治療を加えることで肝切除率が向上し、ベバシツマブには創傷治癒遅延の有害事象があるが、時期を適切に設定すれば安全に肝切除を行うことができ、肝障害の軽減が期待できる事が判明している。当科でも積極的に抗癌剤治療後の切除を行ってきており、肝転移を有する切除不能・転移再発大腸癌に対しては、抗癌剤治療後に29.5%の症例に切除が行われ、肝転移のみの症例に限ると47.2%に切除が行われていた。分子標的治療であるベバシツマブを使用して17例の肝切除例を検討すると、安全に肝切除が行えており、根治切除後の予後も比較的良好と判断された。

はじめに

大腸癌に対する抗癌剤治療は新規抗癌剤、分子標的治療剤の登場により劇的に変化し、切除不能・進行再発大腸癌の場合、抗癌剤治療を行わなかった場合の生存期間中央値は6から8ヶ月と報告されているが、新規抗癌剤・分子標的治療剤を使用することにより生存期間中央値は約2年まで延長させることが可能となった。しかし、抗癌剤治療の治療のみでは治癒の可能性はほとんど期待できない。そこで、効果の高い新規抗癌剤を使用して、切除不能大腸癌を切除可能大腸癌とし、根治切除を行う事で治癒が期待できる症例を増加させようという試みがなされてきた。特に大腸癌では転移部位として肝転移の割合が多いこと、切除可能な肝転移に対しては以前から積極的な切除が行われてきたこと、大腸癌の肝転移は切除により高い割合で治癒が期待できること、新規抗癌剤による肝転移の縮小率が高い事などから、肝転移を標的として新規抗癌剤治療及び切除が行われてきている。

新規抗癌剤が日本で使用可能となってから数年しか経過していないため、長期経過は確認出来てい

いが、どのような切除不能大腸癌が切除可能となったか、抗癌剤治療後の肝切除術の安全性について当科での経験をまとめてみた。

切除不能進行再発大腸癌に対する 標準抗癌剤治療

当科での標準治療は2005年4月までは、全身投与の抗癌剤としては5-FU+ロイコボリン(LV)療法を中心として、イリノテカン(CPT-11)を使用したIRIS(CPT-11+TS-1)療法などが行われ、肝転移に対しては肝動注法による5-FUの投与が行われていた。当科において現在の新規抗癌剤、分子標的治療が開始されたのは、2005年5月からFOLFOX (infusional 5-FU/LV+オキサリプラチン (L-OHP)) & FOLFIRI (infusional 5-FU/LV+CPT-11) 療法、2007年7月よりアバスチン、2008年11月よりセツキシマブ、2010年8月からパニツムマブの使用を開始した。2005年5月FOLFOX, FOLFIRIの登場以来、これが標準治療に置き換わっただけではなく、その奏効率の高さから、切除不能大腸癌と判断された症例の何例かが切除可能となり、実際に根治切除が行われるようになって来ており、特に肝転

移の場合は切除可能となる確率が高く、肝転移に対する治療戦略が大きく変化している現状である。

化学療法後の肝切除例の成績

Adamらによると、1988年から1999年の12年間に1439例の肝転移の治療がなされ、最初から肝切除された症例が335例(23%)、最初は切除不可能で化学療法後に肝切除が行われた症例が138例(10%)であったと報告された。その5年生存率は化学療法無しの肝切除例が48%、化学療法後の肝切除例で33%であった¹⁾。ただし、切除不可能138例の条件は、大きさが5 cmより大きい(7%)、転移個数が4個より多い(56%)、部位不良(15%)、肝外転移あり(22%)となっており、日本での多くの施設での肝転移切除適応と比較すると、切除可能と判断される症例も、切除不能に分類されているものと考えられる。

肝切除率を上げるためのレジメン

Folprechtらによると、いくつかの臨床試験において、その奏功率と切除率は相関していること、肝転移のみの症例についてはよりその相関が強くなっていることが示されている²⁾。よって、奏功率の高いレジメンを1st line から使用することが望まれる。Kemenyらによると、分子標的治療薬を使用しない場合での肝切除率は、FOLFIRI 202例中11%、FOLFOX 132例中22.5%、FOLFIRI (infusional 5-FU/LV+L-OHP+CPT-11) 277例中23.3%と、L-OHPを使用したレジメンの切除率が高く、FOLFIRI では有害事象が多いにもかかわらず、さほど切除率が伸びていないことから、FOLFOXを主として使用することが理想的と考えられる³⁾。

分子標的治療の組み合わせ

NO16966試験において、FOLFOX4療法あるいはXELOX (カペシタピン+L-OHP) 療法へのベバシツマブの上乗せで肝切除率が、肝転移のみの症例において、有意差は出ていないが12.6%から17.1%へと上昇し、ベバシツマブを加えることによる肝切除率の向上が期待される。セツキシマブの上乗せ効果は、Crystal 試験においてFOLFIRIに対してセツキシマブを加えると、肝転移のみの症例では、4.3%から9.8%と肝切除率が上昇しており、OPUS試験においても肝転移のみの症例において、FOLFOXにセツキシマブを加えることで2.4%から4.7%へと肝切除率が上昇している。いずれの分子標的治療薬についても追加することで肝切除率の上昇が期待できるが、ベバシツマブとセツキシマブのいずれの上乗せ効果が高いかは現在検証されておらず、今後企画される臨床試験に期待したい。

化学療法後肝切除の合併症

Aloiaらによると、肝転移肝切除例において術前化学療法のない群、術前化学療法が5FU/LVのみのもの、術前化学療法が5FU/LFとオキザリプラチンも使用されているものの3群に分け検討したところ、術中の輸血量はオキザリプラチン群が有意に多く、新鮮凍結血漿の投与量に有意差は無いが、オキザリプラチン群が多く、また有意差は認めないが、術後6ヶ月以内死亡もオキザリプラチン群が多かったと報告している⁴⁾。また、Timothyらは、肝転移肝切除例を5FU群、イリノテカン群、オキザリプラチン群と分け、正常肝の組織学的障害の程度を比較し、イリノテカン群のSteatosisと、オキザリプラチン群のSinusoidal Dilatationが有意に高かったとしているが、手術の合併症には差がなかったとしている⁵⁾。これらのことから、術前に化学療法を行うと、正常肝への障害の程度や、術中合併症率は増加するが、基本的には肝切除は安全には行えると解釈される。

ベバシツマブの肝障害に対する影響

Riberoらによると、5FU/オキザリプラチン群と、5FU/オキザリプラチン+ベバシツマブ群でのSinusoidal dilatationの発現率を比較すると、すべてのGradeにおいて、53.5%から27.4%へ、Grade 2-3において、27.9%から8.1%へと有意に減少していた⁶⁾。実際、当科においても、ベバシツマブを追加する前には高度のBlue liver を経験したが、ベバシツマブを追加してからは、高度のBlue liver は経験していない。

ベバシツマブの有害事象に対する対処

ベバシツマブには、その薬剤に特有の有害事象として創傷治癒遅延があり、これは外科的には多少やっかいな有害事象である。特に、外科的侵襲の大きな肝切除を行う場合、この有害事象のために躊躇されることもある。この対策としては計画的に肝切除に持って行くことで安全に治療が行える。D'Angelicaらはベバシツマブを使用して肝切除を行った32例とマッチさせたベバシツマブを使用していない肝切除32例を比較し、Grade 3/4の合併症、創感染についても有意差は無いと報告している⁷⁾。最も外科的手術に関しての参考となるデータは、Scappaticciらの報告で、これは、ベバシツマブを使用の有無に分けるだけでなく、化学療法中に手術を行ったかどうかと、化学療法終了後28日から60日の間に手術を行ったかに分けて検討した。ベバシツマブを使用した化学療法中に手術を行った症例では13.3%に合併症が起きていたのに対し、ベバシツマブを使用して28日から60日の間に手術を行った症例では、1.3%に合併症が起きたのみであった⁸⁾。この

ことはベバシツマブの半減期が17日から21日とされていることから、薬剤が完全に抜けていれば手術の合併症にはほとんど影響しないことが示されている。

最後の化学療法から手術までの時間

上記のデータからも、最後のベバシツマブから手術までは最低28日はあけることが必要であり、その他の化学療法からは14日程度離れていれば問題ないと考えられる。当科では、mFOLFOX6 (modified FOLFOX6) + ベバシツマブの場合、最後の1回はベバシツマブを抜いて行い、最終のベバシツマブ投与から5週間、最終のmFOLFOX6投与からは3週間をあけて、肝切除術の予定を立てている。

当科での成績

2005年5月以降は当科においても、今までに述べたエビデンスに基づき、切除不能あるいは切除困難な大腸癌肝転移症例に対してはFOLFOX療法を1st lineとして選択することが多く、臨床試験などで1st lineにFOLFOXを使用しなかった場合は2nd line治療にFOLFOXを使用することを基本として治療を行っており、これに加え2007年7月からは、分子標的薬であるベバシツマブを上乗せする事を基本方針として治療を行ってきた。そこで今回は2010年3月までに、切除不能あるいは切除困難な大腸癌肝転移症例の内、1st line or 2nd lineのいずれかに新規抗癌剤を使用した78例を対象とし、その切除不能理由別の切除率を検討した。

対象78例の背景は男性49例、女性29例と男性が多く、肝転移診断時年齢は31歳から89歳で中央値64.5歳であった。同時性肝転移71例、異時性肝転移7例であり切除不能と判断される肝転移は同時性肝転移が多くを占めた。同時性肝転移の場合全身状態が良好な場合は可能な限り原発巣切除後に抗癌剤治療を行

う事としてきたが、同時性肝転移71例中の原発巣先行切除例は52例であった。これら78例中切除に持ち込めた症例は23例で、切除率29.5%であった。切除不能と判断された症例の約3割が、抗癌剤治療による縮小効果で切除に持ち込めた事になる。

切除不能転移再発大腸癌と言ってもその病態は様々であり、今回は肝転移の程度を中心として分類を試み、それぞれの場合においてどうなれば切除可能となるのかを想定した。まずは肝転移のみの群と肝転移以外の転移がある群に分類した。肝転移のみの場合もさらに3つに分類し、1つめは多数個の腫瘍が両葉全体にある場合とし、この場合に根治切除可能となるには、画像上CRとなった部分を切除しなければ残肝容量が確保できるようになる場合である。画像上CRとなった場合に関しては、Benoistらによると、画像上CRとなった66病変(38症例)を検討し、そのうちの55病変(83%)が、組織学的に癌が確認されたり、再発が確認されたとしており、真にCRであったのは17%にとどまるとしている⁹⁾。また、Tanakaらは、86病変(23症例)の画像上CRとなった症例を検討し、22病変(31%)に組織学的に癌が確認されたり、再発が確認されたとしており、真にCRであったのは69%であったと報告している¹⁰⁾。いずれにしても、多数個の転移が有り、CRとなった病変は、容易に切除や焼灼が可能であれば行い、そうでなければ、その病変が真にCRであることを期待して切除に踏み切る事になる。2つめは主要脈管に接している場合であり、抗癌剤が効いて、主要脈管から腫瘍が離れる、あるいは接している面積が小さくなり合併切除範囲が小さくなる場合である。3つめとしては比較的数量が少ないが腫瘍サイズが大きい場合であり、この場合はサイズが小さくなって残肝容量が確保できるようになる場合である。これらの症例数、切除率は表1に示す如

表1 抗癌剤治療理由と切除率

抗癌剤治療理由 (切除不能理由)	症例数	切除例数	切除率
①肝転移のみの場合	36例	17例	47.2%
1) 切除可能も他理由あり	5例	5例	100%
2) 肝転移のみで切除不可能・切除困難	31例	12例	38.7%
#1多数個の腫瘍	24例	7例	29.2%
#2主要脈管に接する	4例	3例	75.0%
#3少数でもサイズが大きい	3例	2例	66.7%
②肝転移以外にも転移がある場合	42例	6例	14.3%
1) 切除可能も術後早期再発・切除量過多	4例	2例	50.0%
2) 肝転移切除可能・他転移切除不能	11例	2例	18.2%
3) 肝転移切除不能・他転移切除可能	6例	1例	16.7%
4) 肝転移切除不能・他転移切除不能	22例	1例	4.5%
全体計	78例	23例	29.5%

くであり、多数個の腫瘍がある場合が症例数が最も多いが、切除率は29.2%にとどまっていた。主要脈管に接している場合と少数でもサイズが大きい場合は症例数は少ないが切除率は75.0%, 66.7%と高値を示した。肝転移以外にも転移がある場合には、他の転移が画像上CRとなるか切除可能となった時に切除が可能となっている、これらの症例数は多いが切除率はあまり期待できない。

次にこれら切除例の内、創傷治癒遅延の有害事象の可能性のある分子標的治療であるベバシツマブを使用して肝切除を行った17例を対象として、その安全性について検討した。17例の背景は、年齢は41歳から75歳、中央値58歳、男性12例、女性5例、結腸癌10例、直腸癌7例であった。ベバシツマブを含む抗癌剤治療を開始した理由は、表2に示すように、切除不能・切除困難が最も多くを占めた。この17例の抗癌剤の投与メニューは1st lineはmFOLFOX6+ベバシツマブ、2nd lineはFOLFIRI+ベバシツマブを行っており、FOLFOXの投与回数は4回から17回(平均8.4回)、FOLFOXの効果は当然ながらPRが14例、SDが3例であり、このSDの3例とPRの2例の合計5例が2nd lineへ移行し治療を行った。肝切除前のベバシツマブの投与回数は3回から15回(平均8.3回)、最終のベバシツマブ投与から手術までは33日から143日(平均56.7日)、最終化療から手術までは17日から66日(平均29.9日)、治療開始から手術までは110日から472日(平均214.9日)であった。この治療開始から肝切除までの期間をグラフ化すると、図1の如く8割の症例が開始から8ヶ月までに切除されているが、残り2割の症例はそれ以降で切除可能となっており、1年を経過しても切除の可能性は残っているものと考えて治療を行ってゆくべきと考えられた。実際に行われた肝切除術式は、表3に示すように、葉切除以上の肝切除症例が半数以上を占めており、切除された肝転移の個数も1個から22個(平均5.9個)であった。これら肝切除と同時に行った手術としては、腹会陰式直腸切断術、大動脈周囲リンパ節郭清術、右半結腸切除術、両側卵巢摘出術、子宮全摘術、前方切除術、S状結腸切除術、肝門部リンパ節郭清術、人工肛門閉鎖術などが行われており、これらの手術侵襲をまとめると、手術時間は119分から485分(平均319.5分)、出血量は35mlから1,120ml(平均482.8ml)、輸血必要例は4例のみであった。これら手術の術後合併症は、表4に示すように、6例に起きているがいずれも再手術は無く、

保存的に軽快している。一般的な抗癌剤を使用しない場合の肝切除術に比較してやや頻度は高いが、致命的な合併症はなく、手術の安全性に関しては特に問題は無いと考えられた。手術根治度は1例が根治度Cとなったがその他の16例は根治度Bが得られている。術後補助化学療法に関しては、術前に効果のあったメニューを可能なら3から6ヶ月は行う事を原則としているが、実際に投与が出来た症例は11例にとどまった。その投与メニューは表5に示した。予後については表6に示すように11例に再発を認めた。但しその再発例の内残肝再発の2例は再肝切除にて、肺転移再発の1例も肺切除にて再び根治度Bが得られている。予後曲線を図2に示した。フォローアップ期間は未だに短いため、平均生存期間は示せないで、単純な生存日数の平均値を示した。現在までのところでは、切除不能・転移再発大腸癌の予後としては比較的良好と考えられ、抗癌剤と手術を組み合わせることで、さらなる予後の改善を目指してゆきたいと考えている。

文 献

- 1) Adam R et al : Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy a model to predict long-term survival. *Ann surg* 240 : 644-658, 2004
- 2) Folprecht G et al : Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 16 : 1311-1319, 2005
- 3) Kemeny N : Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. *Oncologist* 12 : 825-839, 2007
- 4) Aloia T et al : Liver Histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 24 : 4983-4990, 2006
- 5) Timothy M et al : Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: Impact on hepatic histology and post operative outcome. *J Gastrointest Surg* 11 : 860-828, 2007
- 6) Ribero D et al : Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 12 : 2761-2767, 2007
- 7) D'Angelica M et al : Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: A matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 14 : 759-765, 2007
- 8) Scappaticci FA et al : Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 1 : 173-180, 2005
- 9) Benoist S et al : Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: Does it mean cure?. *J Clin Oncol* 24 : 3939-3945, 2006
- 10) Tanaka K et al : Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases. *Ann Surg* 250 : 935-942, 2009

表2 ベバシツマブを含む抗癌剤治療開始理由

抗癌剤治療先行理由	症 例 数
切除不能	9 例
切除困難	2 例
多臓器転移 (肝・肺・腹膜) (肺・肺門)	2 例
術前診断リンパ節転移多数	1 例
肝切除後早期再発	1 例
腹膜播種切除後	1 例
肝門部リンパ節転移	1 例

表3 肝切除術式

術式	症 例 数
拡大葉切除 + 部分切除 (1-2個)	5 例
拡大葉切除	2 例
葉切除 + 部分切除 (1個)	1 例
葉切除	1 例
区域切除 + 部分切除 (10個)	1 例
区域切除	1 例
部分切除 (2-5個)	6 例

肝転移切除個数 1-22個 平均 5.9個

表4 術後合併症

合併症有無 有：無 = 6例：11例

合併症	症 例 数
胆汁漏	2 例
断端出血	1 例
腹壁出血	1 例
骨盤内出血	1 例
創感染	1 例

表5 手術根治度&術後補助化学療法

根治度 B : C = 16例 : 1例
術後補助化学療法 有 : 無 = 11例 : 6例

治療法	症 例 数
mFOLFOX6 + ベバシツマブ	3 例
FOLFIRI + ベバシツマブ	2 例
sLV5FU2 + ベバシツマブ	1 例
mFOLFOX6	2 例
FOLFIRI	2 例
sLV5FU2	1 例
部分切除 (2-5個)	6 例

sLV5FU2 = simplified infusional 5-FU/LV 療法

表6 予後1

再発有無 有 : 無 = 11例 : 6例

再発部位	症 例 数	再切除例
肝	6 例	2 例
肺	4 例	1 例
肺・肝・リンパ節	1 例	0 例

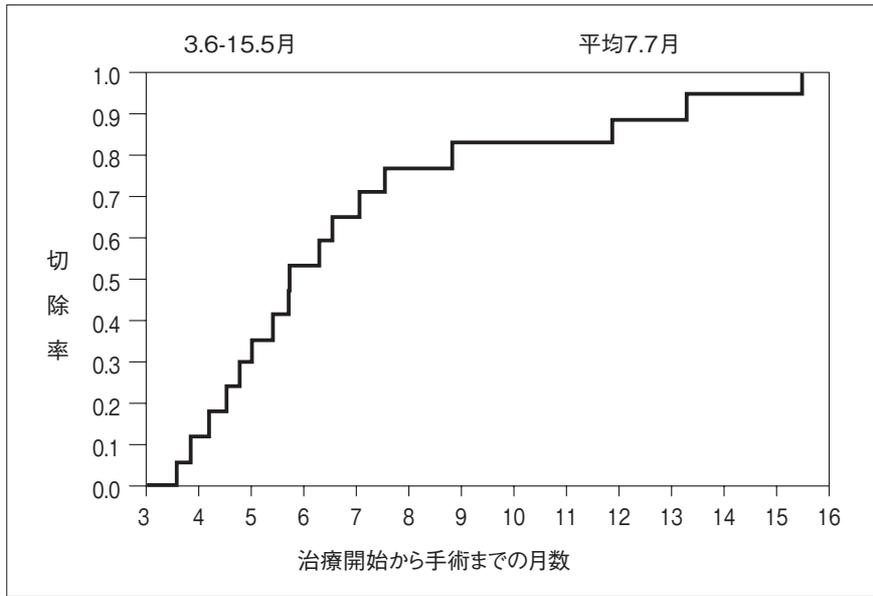


図1 治療開始から肝切除まで

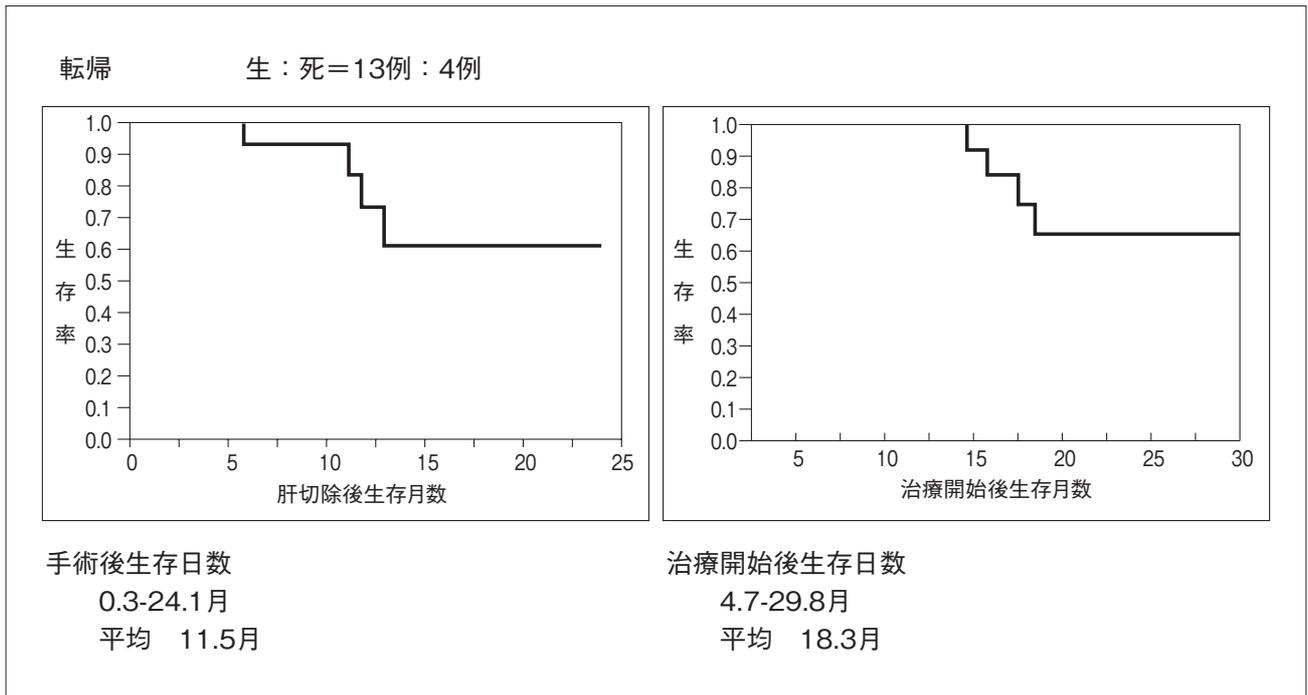


図2 予後 2