

(原 著)

Stage II 大腸癌症例における 予後因子と術後補助療法の意義

山口 由美 岩本 明美 尾崎 佳三 上田 毅
山代 豊 柴田 俊輔 石黒 稔 西土井英昭

鳥取赤十字病院 外科

Key words : Stage II 大腸癌, 予後因子, 補助療法

はじめに

大腸癌治療ガイドラインにおいて, Stage II 大腸癌に対しては, 再発リスクが高い症例で適切なインフォームド・コンセントのもとに補助化学療法の適応を考慮するとされている¹⁾. Stage II 大腸癌の再発リスク因子についても様々な報告があるが²⁻⁵⁾, 補助療法の有用性に関しては明らかではない. 今回, 当院で経験したStage II 大腸癌症例を対象に再発リスク因子と補助療法の意義を検討し報告する.

対象と方法

2006年から2012年までに当院外科で治療を行った結腸, 直腸癌症例161例を対象とした. 患者の平均年齢は72.1歳, 男性100例, 女性61例であった. 病変の局在は虫垂1例, 盲腸5例, 上行結腸39例, 横行結腸20例, 下行結腸7例, S状結腸39例, 直腸50例であった. 組織型で分化型 (tub1, tub2) は148例, 低分化型 (por, muc) は13例であった. リンパ管侵襲陽性例は58例, 陰性例は103例であった. 静脈侵襲の陽性例は83例, 陰性例は78例であった. 壁深達度に関してはT4a, T4bをあわせたT4症例は124例, T3症例は37例であった. 術前に腸閉塞を認めた症例は24例であり, 手術時の平均リンパ節検索個数は11.9個であった. 術後補助療法を施行した症例は77例, 補助療法なしの症例は84例であった. 補助療法の内容はUFT単剤での治療が43例, UFTロイコポリン併用療法が14例, S-1が8例, capecitabineが6例, FOLFOX4療法が4例, RPMI (5-FU + l-leucovorin) が2例であった (表1). これらの症例

を対象に, 術後生存率, 無再発生存率を解析した. また, 再発に関与する臨床病理学的因子を検討し, 予後不良因子を有する症例における補助療法の意義を検討した. 統計学的解析はカイ二乗検定を用い, 生存曲線はKaplan-Meier法を用いて求め, 有意差検定はlog-rank testを用いた. 危険率5%未満を有意差ありとした.

結 果

1. Stage II 大腸癌の無再発生存率 (relapse free survival : RFS), 術後生存率 (overall survival : OS)

Stage II 大腸癌の術後無再発生存曲線・術後生存曲線を図1に示した. 術後3年のRFSは86.4%, 術後3年OSは92.4%であった.

2. 再発に関与する臨床病理学的因子 (表2)

Stage II 大腸癌の再発に関与する臨床病理学的因子を検討した. 性別, 癌の占居部位 (右側大腸vs左側大腸), 分化度, 深達度, リンパ管侵襲, 静脈侵襲, 術前腸閉塞の有無と再発との関連は認めなかった. 年齢に関しては75歳以上で有意に再発率が高く ($p=0.009$), リンパ節の検索個数は12個未満の症例で有意に再発率が高かった ($p=0.029$).

3. 術後補助化学療法の有無とRFS, OS (図2)

術後補助化学療法の有無とRFS, OSを検討した. RFSは補助療法の有無で差を認めなかったが, OSは化学療法施行群で有意に高かった ($p=0.001$).

4. リスク因子を有する症例に対する補助療法の効果

再発因子および文献的に報告されているStage II 大腸癌のリスク因子を有する症例に対する術後補助療法の効果を検討した. 再発因子であったリンパ節検索個数12

表1 対象症例の臨床病理学的背景

平均年齢：	72.1歳	深達度	
男/女：	100/61例	T4a, T4b	124例
再発あり/なし：	21/140例	T3	37例
平均リンパ節検索個数：	11.9個		
		腸閉塞	
局在		あり/なし	24/137例
虫垂	1例		
盲腸	5例	平均リンパ節検索個数	11.9個
上行結腸	39例		
横行結腸	20例		
下行結腸	7例	術後補助化学療法	
S状結腸	39例	あり/なし	77/84例
直腸	50例		
		補助化学療法レジメン	
分化度		UFT	43例
高分化 (tub1, tub2)	148例	UFT+LV	14例
低分化 (por, muc)	13例	TS-1	8例
		Capecitabine	6例
リンパ管侵襲		FOLFOX4	4例
あり/なし	58/103例	RPMI	2例
静脈侵襲			
あり/なし	83/78例		

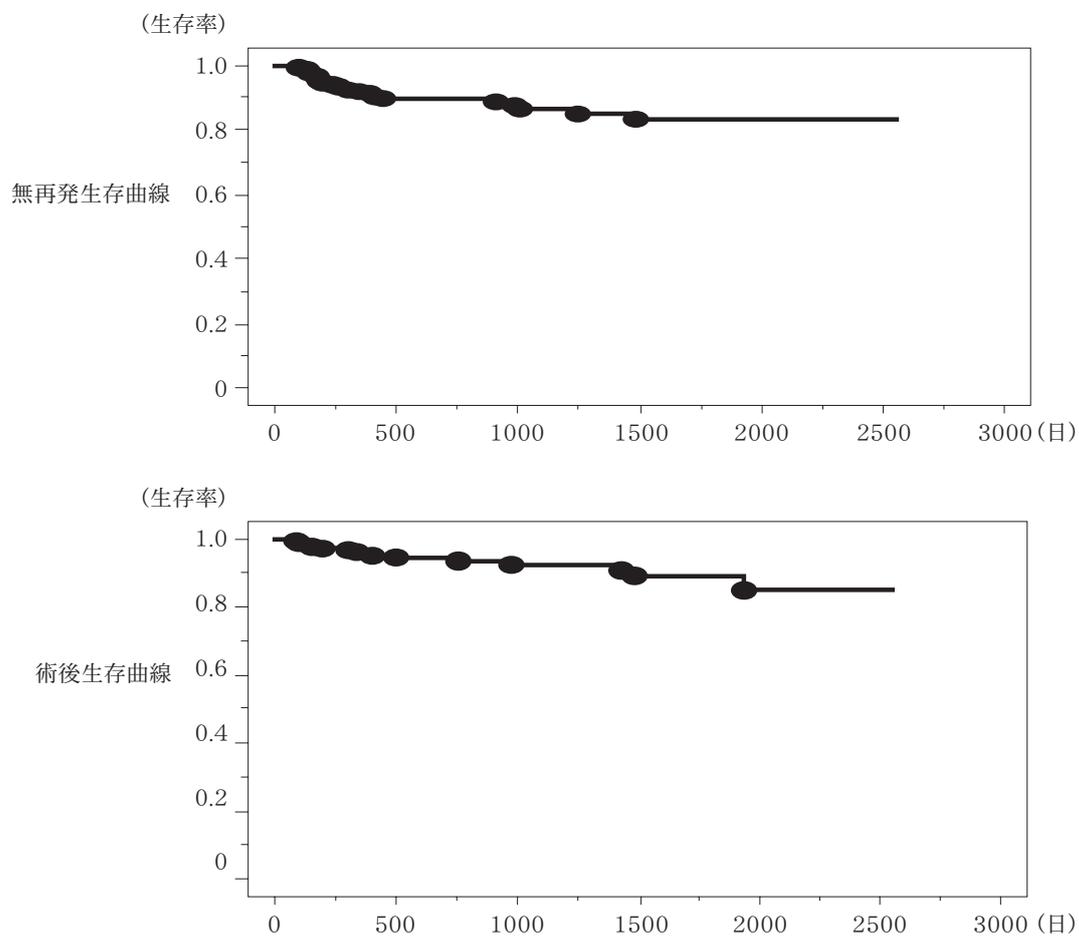


図1 Stage II 大腸癌 無再発生存曲線・術後生存曲線

表2 Stage II 大腸癌 再発に関する臨床病理学的因子

臨床病理学的因子		再発あり/再発なし	p値
年齢	75歳以上 75歳未満	15/ 61 5/ 80	0.009
性別	男 女	14/ 86 6/ 55	0.474
癌占居部位	右側大腸 左側大腸	6/ 59 14/ 82	0.343
分化度	低分化癌 高分化癌	1/ 12 19/129	0.999
深達度	T3 T4	3/ 34 17/107	0.571
リンパ管浸襲	あり なし	9/ 49 11/ 92	0.456
静脈浸襲	あり なし	10/ 73 10/ 68	0.999
リンパ節検索個数	12個以上 12個未満	4/ 66 16/ 75	0.029
腸閉塞	あり なし	5/ 19 15/ 22	0.184

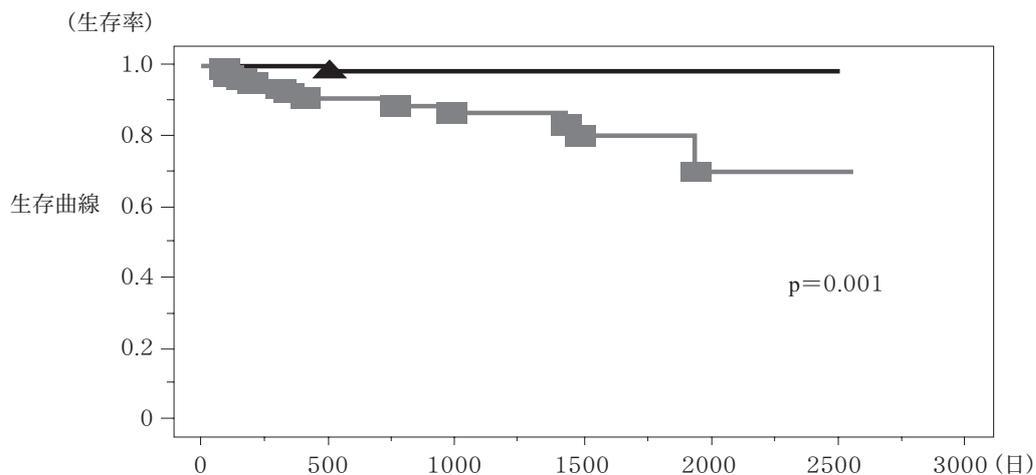
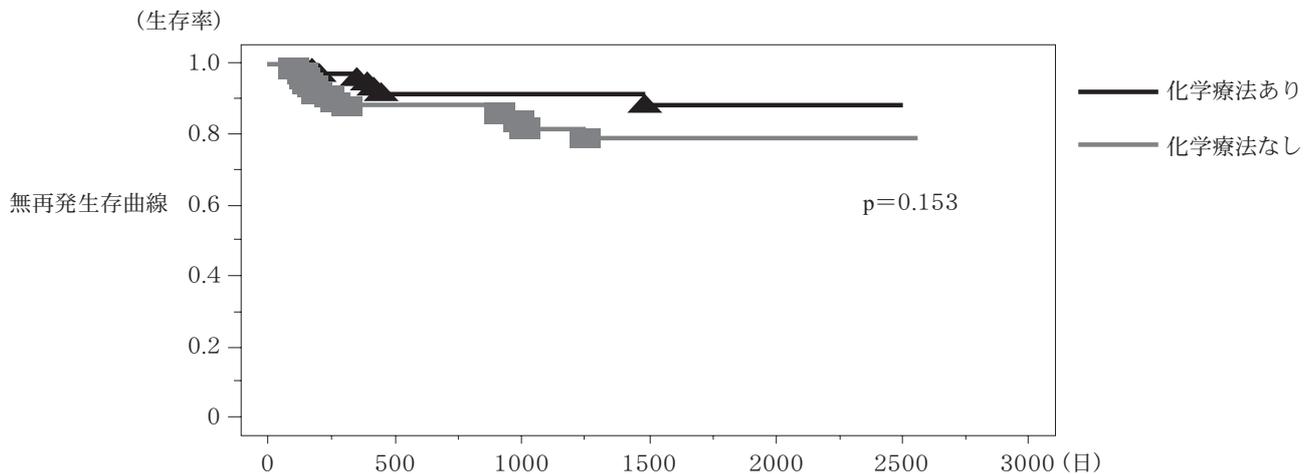


図2 化学療法の有無と無再発生存曲線・術後生存曲線

個未満の症例で化学療法の有無とRFSを検討したが、化学療法の有無でRFSに差を認めなかった(図3a)。また、75歳以上の高齢者においても、化学療法の有無とRFSと

の関連を認めなかった(図3b)。文献的にリスク因子という報告⁶⁾のあるT4症例、低分化癌、リンパ管侵襲陽性症例、静脈侵襲陽性症例で化学療法の有無とRFSを検

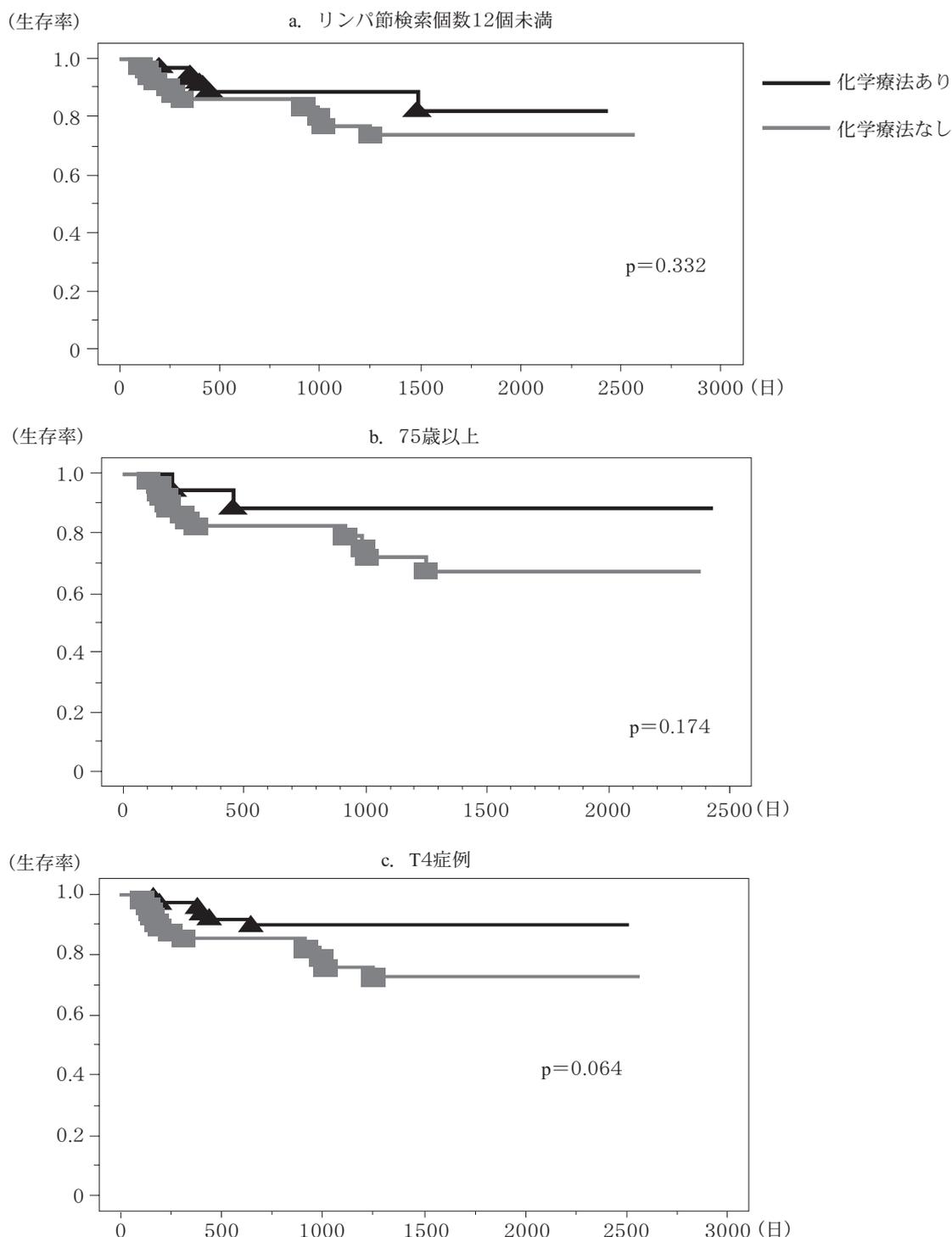


図3 リスク因子を有する症例の補助療法と無再発生存率 (1)

討したところ (図 3 d, f, g, h) T4症例で化学療法施行群のRFSが良好である傾向をみとめたが ($p=0.064$), その他のリスク因子を有する症例では, 術後補助療法はRFSに影響を与えなかった. ASCOガイドラインにおけるStage II大腸癌の予後不良因子であるT4症例, リンパ節検索不十分, 低分化癌のいずれかを有する症例で補助療法の有無とPFSを検討した. その結果, 予後不良因子を有する症例においても補助療法の有無とRFSとの関連は認めなかった (図 4).

考 察

当院で経験したStage II大腸癌を対象に, 再発に関する臨床病理学的因子を検討した. その結果, 75歳以上の高齢者とリンパ節検索個数が12個未満の症例で再発率が高かった. Stage II大腸癌の再発危険因子として年齢の関与に関する報告が散見される¹⁾. しかし, 自験例と異なり, 若年者において再発率が高いとする報告もみられる⁷⁾. また, リンパ節の検索個数はStage II, IIIの

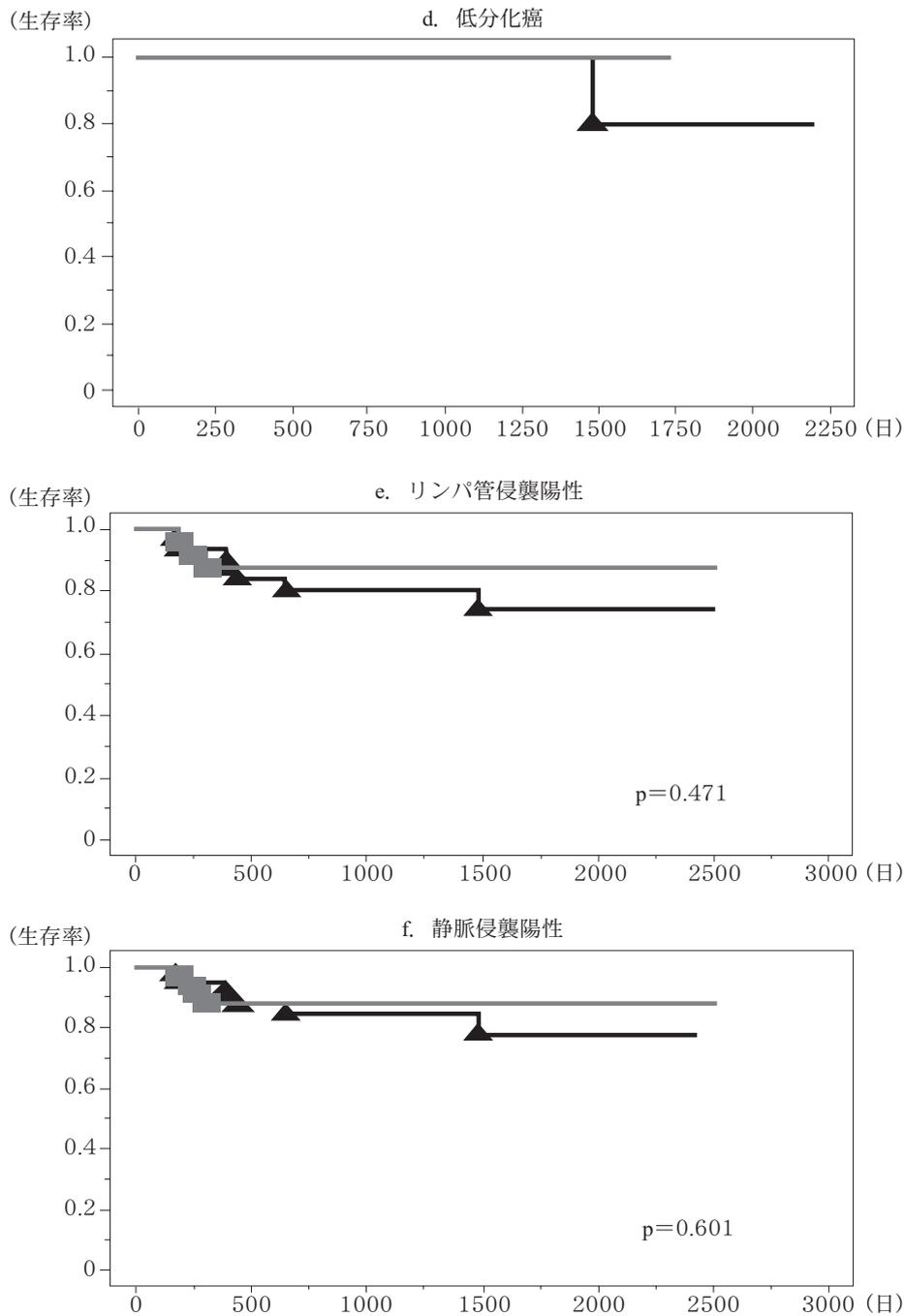


図3 リスク因子を有する症例の補助療法と無再発生存率（2）

大腸癌の予後に直接影響するという報告も多く認められる^{8, 9)}。リンパ節の検索個数に影響を与える要因として、女性、若年者、右側大腸、大きい腫瘍径、進行したT因子などが検索個数の増加に有意に関係すると報告されている¹⁰⁾。自験例では高齢者においてリンパ節検索が不十分な症例が若年者に比較して有意に多かった（データは示さず）。この理由として、高齢者における併存症や全身状態を考慮して郭清範囲を控えたりしたことが一因として考えられる。また、加齢とともにリンパ節が小さくなることも示唆されており¹¹⁾、リンパ節の摘出が不十分になることも要因であると考えられた。当院でのリンパ

節の平均検索個数は11.9個であったが、NCCNやESMOのガイドライン^{12, 13)}でいえば、検索個数不十分である。リンパ節の検索個数の不十分によって、stage migrationを招く原因となったり、微小転移を遺残させる可能性もあり、今後の改善が必要であると痛感させられた。

術後補助療法に関しては当院では47.8%の症例に行われており、他施設との比較で若干の施設間の差を認めた^{7, 14, 15)}。しかし、補助療法の内容としてはガイドラインで推奨されていない、UFT療法も多く使用されていた。再発リスク因子を有する症例において、補助療法がRFSを改善する効果は認めなかったが、推奨されている

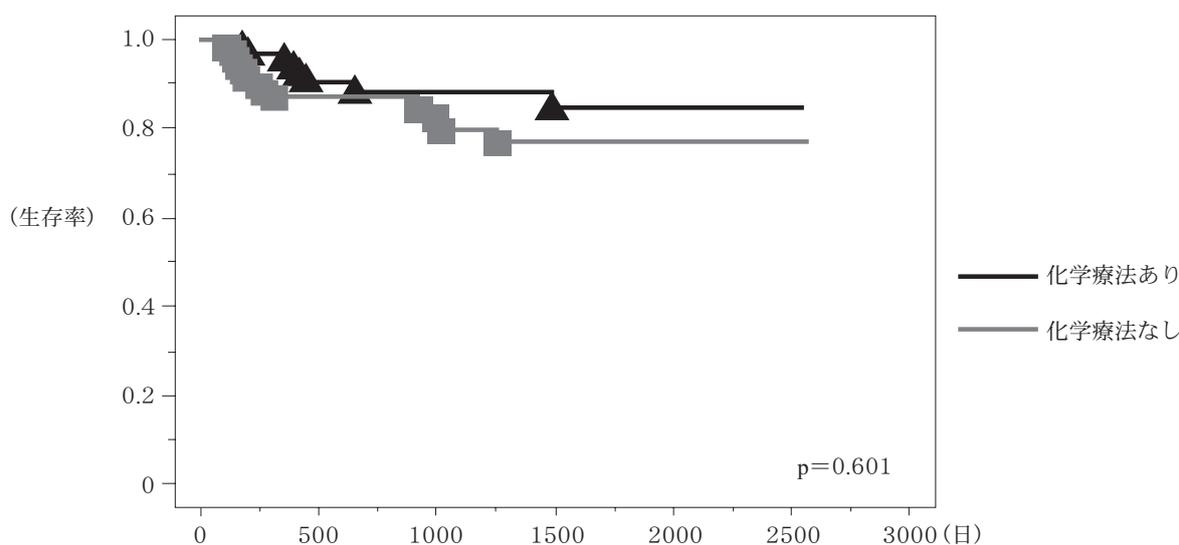


図4 ASCO予後不良因子 (T4, リンパ節検索不十分, 低分化癌) を有する症例における化学療法の効果

化学療法の施行率の低さが関与している可能性もある。一方、補助療法群で非施行例に比較して有意にOSが良好であった。この現象は、本来予後が良好なsubgroupに対して補助療法が行われている可能性であったり、高齢者や全身状態の悪い患者は最初から補助療法の対象としていなかったというバイアスがかかっている可能性も考えられた。

今回の検討では、再発高リスク群で補助療法が必ずしもRFSの改善をもたらすわけではなかった。他施設の報告でも同様の報告が認められており^{7, 14)}、再発因子と化学療法の効果予測因子は異なっているものと思われる。Stage II 大腸癌の補助療法の適応症例に関してはさらなるtrialが必要であると考えられた。

文 献

- 1) 大腸癌研究会 編：大腸癌治療ガイドライン 医師用2014年版. 28, 金原出版, 東京, 2014.
- 2) Di Fabio F. et al : Prognostic variables for cancer-related survival in node-negative colorectal carcinomas. *Dig Surg* 21 : 128–133, 2004.
- 3) Burdy G. et al : Identifying patients with T3-T4 node negative colon cancer at high risk of recurrence. *Dis Colon Rectum* 44 : 1682–1688, 2001.
- 4) Onate-Ocana LF. et al : Identification of patients with high-risk lymph node-negative colorectal cancer and potential benefit from adjuvant chemotherapy. *Jpn. J Clin Oncol* 34 : 323–328, 2004.
- 5) Caplin S. et al : For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 83 : 666–672, 1998.
- 6) 佐藤美信 他 : Stage II 大腸癌の予後因子. *日本臨床* 69 (増刊3) : 189–192, 2011.
- 7) 廣澤知一郎 他 : Stage II 大腸癌の予後不良因子に関する検討. *日本大腸肛門病会誌* 62 : 232–237, 2009.
- 8) Chang GJ. et al : Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer : systematic review. *J Natl Cancer Inst* 99 : 433–434, 2007.
- 9) Le Voyer TE. et al : Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 21 : 2912–2919, 2003.
- 10) 金光幸秀 他 : リンパ節検索個数の大腸癌予後因子としての評価. *日本臨床* 69 (増刊3) : 202–211, 2011.
- 11) Lemmens VE. et al : Pathology practice patterns affect lymph node evaluation and outcome of colon cancer : a population-based study. *Ann Oncol* 17 : 1803–1809, 2006.
- 12) NCCNガイドライン 日本語版 大腸癌 <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/index.html>
- 13) Labianca R. et al : Early colon cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 : 64–72, 2013.
- 14) 杉本起一 他 : Stage II 大腸癌における再発危険因子・予後予測因子に関する検討. *日臨外会誌* 71 : 2227–2235, 2010.
- 15) 小松嘉人 : 日本人における大腸癌補助化学療法の現状と問題点. *癌と化療* 34 : 799–807, 2007.