

## 進行再発大腸癌および肝転移を伴う大腸癌の治療

日本赤十字社和歌山医療センター 外科部

宇山 志朗 *Shiro Uyama*

### はじめに

「手術後に癌が再発したらもう一度手術しなければならぬのですか？」

外科の外来診療をしていてよく訊かれるのがこの質問である。かつてこの質問への返事は単純明快だった。「いいえ、手術したくてもできないのです」

つまり、初回の悪性腫瘍手術で、すべきこととできることはすべて完了している、それなのに再発をしたということは、手術の時点ですでに、外科手術では完治させられない段階の病気であったということだ。したがって再発に対して、癌を治す手術をすることはできない、根治術は不可能だということである。

この「常識」が、近年揺らぎ始めている。

とくに大腸癌領域において、たとえば肝臓や肺に転移再発を起こしても、これらを完全切除して、完治する患者さんが少数ながら現れてきたのである。もちろん昔から、余命いくばくもない高度進行癌から奇跡的に生還したという話はときどき耳にする。しかし最近の治療成績は、奇跡とはよべない頻度で長期生存を実現しているように思われる。

もうひとつの常識。「癌の手術をして5年たちましたからもう治りました、卒業です」

これも最近、いささか怪しくなってきた。奇妙に聞こえるかもしれないが、5年以上たって

から再発してくる例が増えているように感じるのである。

以上ふたつの事柄には、化学療法(抗癌剤治療)の進歩が大きく関わっている。

すなわち、肝臓や肺の転移を切り取っても、多くの場合はもう一度再発してくる。それは微小な癌が遺残するからである。しかし、ごくわずかな癌細胞が残ったとしても、現在の優れた化学療法ならばこれを根治することが可能となってきたということである。また、これまでは、術後の再発といえ多くは1-2年以内に出現することが多かった。言い換えれば、微小な遺残癌細胞が再び発育して再発として認められるまでに2年以上はかからなかったということである。だが、現在の化学療法は、起こるべき再発の時期を遅らせているのではないだろうか、だから5年以上たってから再発と診断される症例が増えているのではないか。

このようなことは、実際の大腸癌臨床の場においてははっきりと実感されることなのだが、化学療法の発達と、血行性転移とくに肝転移の切除について、根拠に基づいた最近の知見を述べてみる。

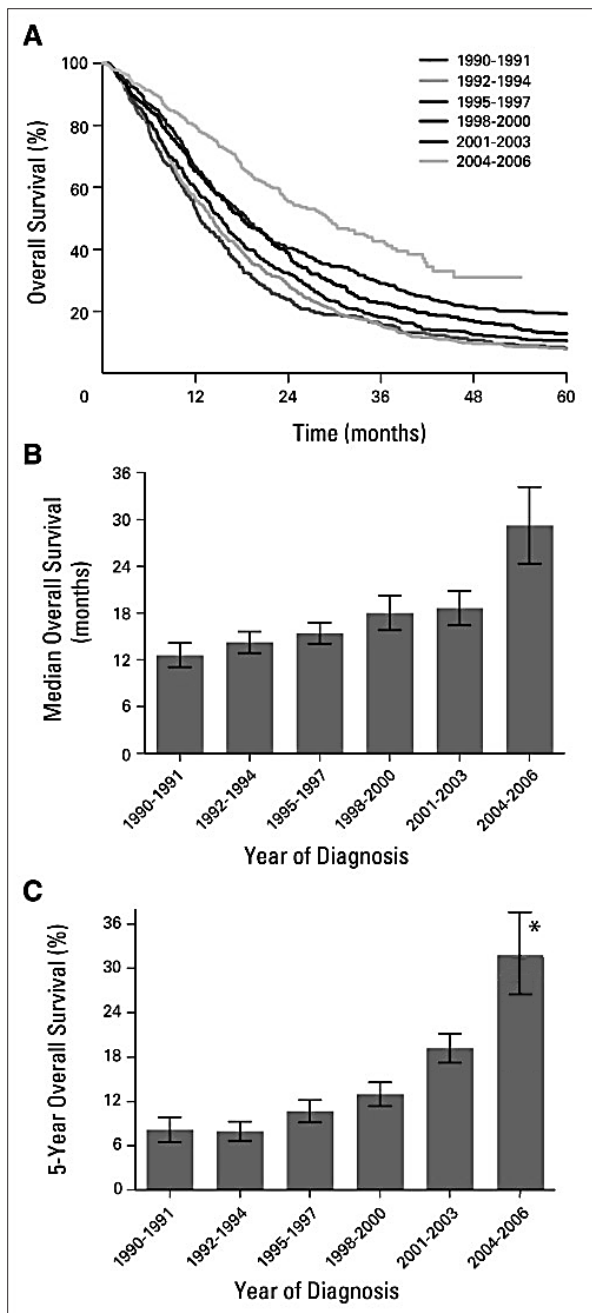
### 新しい抗癌剤と分子標的治療薬

過去10年間における高度進行大腸癌に対する治療の進歩は著しい。MD Anderson Cancer Center, Mayo Clinicといった著名な癌治療施設における「転移を伴う大腸癌」患者の生存曲線の年次推移をみると<sup>1)</sup>、2004-2006年に診断を受けた患者群の生存率がそれ以前に比べて明らかに良好であることが見てとれる(Fig.1A)。

(平成24年8月31日受付)(平成24年9月4日受理)  
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地  
日本赤十字社和歌山医療センター  
外科部

宇山 志朗

Fig. 1 文献<sup>1)</sup>より引用

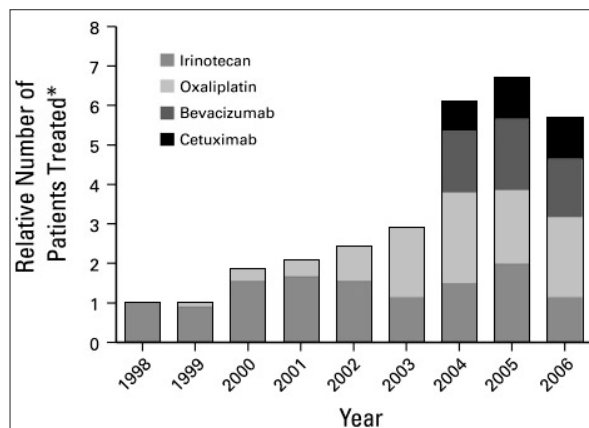
1990-1997年の間に「転移を伴う大腸癌」と診断された患者群の全生存期間中央値(Median Survival Time, MST)は14.2ヶ月でこの間改善はほとんどなかったが、その後徐々に延長して、1998-2003年診断の患者群では18-19ヶ月程度となり、2004-2006年の患者群では29.2ヶ月と飛躍的な伸びを示している。(Fig.1B)また5年生存率でも、1990-1997年の患者群では9.1%であったものが、1998-2000年では13.0%、2001-2003年では19.2%と向上してきている。2004-2006年の患者群においては、5年生存率

はまだ結果が出ていないが、比例ハザードモデルによると、32%ときわめて高い数値が予測されている(Fig.1C)。

この顕著な変化の要因はどこにあるのだろうか。

1956年 Heidelberg が 5-Fu(fluorouracil) を発表して以来、この薬剤は現在まで消化器癌に対する化学療法剤の中心的存在であり続けている。大腸癌領域では biochemical modulation の応用として、5-Fu にロイコボリン(LV)を併用するレジメンが、1990年代後半まで標準的に使われてきた<sup>2)</sup>。転移を伴う大腸癌の治療において、5-Fu/LV という選択しかなかった時期には、MSTは8-12ヶ月であったが、塩酸イリノテカン(CPT-11)、オキサリプラチン(L-OHP)といった新規の殺細胞性抗癌剤が使用されるようになり、さらに抗 VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 抗体薬ベバシズマブ(bevacizumab, BV)や、抗 EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) 抗体薬セツキシマブ(cetuximab, C-mab)、パニツムマブ(panitumumab, P-mab)という分子標的治療薬が登場してからは、MSTは20ヶ月を超えるまでに延長した<sup>3)</sup>。

上記は主に欧米での結果であるが、本邦でも遅ればせながら2007-2008年ごろから分子標的治療薬が使用可能となっている(Fig. 2)。

Fig. 2 文献<sup>1)</sup>より引用

分子標的治療薬とは、癌に発現する分子に選択的に働いて抗癌作用を発揮する薬剤で、基本

的に正常細胞をも傷害する宿命にある従来の抗癌剤とはまったく異なった作用機序を持っている。

## 個別化治療

新しい抗癌剤を導入し、多剤併用療法をおこなって生存率の向上を目指す努力を続けつつ、これまでのアプローチとは一線を画す薬剤として分子標的治療薬が登場してきた。各種化学療法剤と併用もしくは単独でその効果を評価され、さまざまな臨床試験が行われている。

CPT-11, L-OHP などの新規抗癌剤は、5-Fu/LV と組み合わせて投与法を工夫し、FOLFOX (5-Fu+L-LV+oxaliplatin)療法, FOLFIRI (5-Fu+L-LV+CPT-11)療法としてその効果が実証され、瞬く間に世界標準治療法となった。そこへ分子標的治療薬としてまず抗 VEGF 抗体薬 BV が出現した。

BV は、単独では抗腫瘍効果がないものの、化学療法と併用することで生存率向上への上乗せ効果が認められており、特に FOLFIRI+BВ のレジメンでは MST 28ヶ月と良好な成績を示した(BICC-C 試験)<sup>4)</sup>。

少し遅れて登場した抗 EGFR 抗体薬 C-mab は、単独でも抗腫瘍効果があるとされ、また、標準化学療法レジメンに追加することで奏功率、Progression Free Survival (PFS) への上乗せ効果が示された(CRYSTAL 試験)<sup>5)</sup>。最も新しい P-mab は、完全ヒト化抗 EGFR 抗体薬で、C-mab と同等以上の効果と、副作用の低減を期待されている(PRIME 試験)。

さらにその結果を詳細に解析することにより興味深い知見が得られた。EGFR を介したシグナル伝達経路のひとつである RAS 経路に関与する KRAS 遺伝子の変異が、C-mab 併用効果の予測因子となることが示されたのである。すなわち、KRAS 野生型では FOLFIRI+C-mab 併用群で、奏功率・PFS とともに上乗せ効果が認められたが、KRAS 変異型では C-mab

併用群で却って成績不良だったのである。完全ヒト化モノクローナル抗体である P-mab においてもその傾向は同様であり、現在これら抗 EGFR 抗体薬の使用対象は、KRAS 野生型に限られている。

このことがどういう意味を持つかといえ、治療効果の期待できる群とできない群をあらかじめ予測できるようになったということである。抗 EGFR 抗体薬治療における KRAS のような因子をバイオマーカーと呼び、治療方針の決定に大いに役立つと期待されている。KRAS 以外にも多くの種類の因子がバイオマーカーの候補とされ、盛んに研究がなされている。かつては「やってみなければわからない」治療であった化学療法が、それぞれの病態や個人によってある程度予測の立つ治療法になりつつあるということに大きな意義があると考えられる。このような云わばオーダーメイドの治療を、個別化治療(personalized therapy)と呼んでいる。

もう1つ個別化治療の例を示す。CPT-11 は、わが国で創薬された優秀な薬であるが、人によっては重篤な下痢を引き起こすために使用不可能となることがある。この重篤な副作用は UGT1A1 という遺伝子多型を解析することによって回避することができる。すなわち、この遺伝子多型がホモまたは複合ヘテロの状態である人には重症の下痢が必発であることがわかってきたため、はじめからこの薬剤を使わないという選択が可能なのである。

分子標的治療薬には特異な有害事象も報告されている。BV には蛋白尿、高血圧、消化管穿孔、血栓症、創傷治癒遅延など、殺細胞性の抗癌剤ではみられなかったような副作用・合併症が報告されており注意が必要である。また、C-mab や P-mab は皮膚毒性が強く、皮疹が高頻度に発現する。皮疹の程度と抗腫瘍効果が相関するという興味深い結果も報告されていて、これも一種のバイオマーカーといえよう。もちろん副作用対策もすすんでいるために、必ずしも良薬は口に苦いということにはならないかも

しれない。

## 肝転移切除による寄与

近年の大腸癌治療成績向上の要因の第2は、肝転移巣切除の増加であるとされている。

MD Anderson Cancer Center, Mayo Clinic において、1998年ごろから肝転移の切除率が上昇している様子が示されている (Fig.3A)。

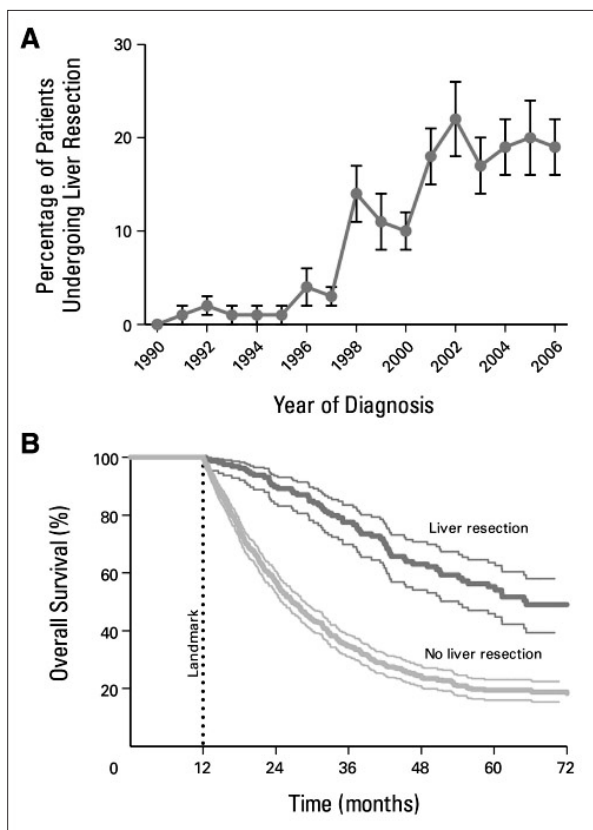


Fig. 3 文献<sup>1)</sup>より引用

この切除率の増加が生存率向上にどれほど寄与したかを検定するためにランダム解析が行われた。肝切除を受けた群と受けなかった群では、5年生存率は、それぞれ55.2%、19.5%であり、MSTはそれぞれ、65.3ヶ月、26.7ヶ月であった(HR 0.35,  $p < .001$ ) (Fig. 3B)。

別の報告では、大腸癌肝転移を遺残なく切除できた場合(R0切除)、5年生存率は25-57%といわれている。一方肝転移を無治療で放置した場合の1年生存率は30%程度である。

欧米での肝転移切除率はおよそ20%ほどであるが、日本では40-50%に切除を行い、その

70%はR0切除で、5年生存率は40%といわれている。すなわちstage IVでありながらその5年生存率はstage IIIとIVの間くらいに成績を残している。

大腸癌研究会のガイドラインにおける肝切除適応基準<sup>6)</sup>は、

- 1) 耐術可能
  - 2) 原発巣が制御されているか、制御可能
  - 3) 肝転移巣を遺残なく切除可能
  - 4) 肝外転移がないか、制御可能
  - 5) 十分な残肝機能、
- の5項目である。

日本では部分切除が基本だが、欧米では葉切除や区域切除などの系統的切除が主流であるために切除率が低いと思われる。

## conversion therapy とは

大腸癌肝転移は切除すればよい、とわかっていても、切除できる症例はやはり限られている。切除不能な高度肝転移を、強力な全身化学療法でダウンステージして肝切除を行う試みは1990年ごろから行われ、R0切除できた症例の5年生存率は30%と良好である<sup>7)8)</sup>。

近年、新規抗癌剤や分子標的治療薬を用いて多剤併用化学療法を強力に行うことにより、当初切除不能と診断された肝転移が縮小してR0切除が可能となる症例がみられるようになってきた。このように、化療によって切除不能から可能へとコンバートする治療をconversion therapyと呼んでいる。

コンバートを目指すのに最適なレジメンは何かであるか。一般に、化学療法の奏効率と肝切除率は相関すると報告されている<sup>9)</sup>。FOLFOX, FOLFIRIに加えてどの分子標的治療薬が適しているかについていくつかの臨床試験が行われた(CELIM試験, BOXER試験)<sup>10)11)</sup>。

すなわち、切除不能を切除可能に転換するべく、肝転移巣を速やかに縮小させるのに最も適したレジメンは何かということが焦点である。

これまでは mFOLFOX 6 + bevacizumab が広く使われてきたが、現在のところ KRAS 野生型に限っては FOLFIRI (FOLFOX) + cetuximab (panitumumab) が、早期縮小効果 early shrinkage に優れているという理由で有望視されている。

## neoadjuvant chemotherapy とは

しかしながら、肝転移切除後の再発率は 60-80% ときわめて高い。肝切除後の再発抑制を目的として術前に抗癌剤治療を行うのが術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy) である。

neoadjuvant chemotherapy は乳癌治療の領域から発展してきた。疾患の比較的早い段階から乳癌を全身病としてとらえ、微小転移を根絶することを目的として、全身状態のよい、薬剤投与における忍容性に優れた術前の時期に化学療法を実施しようという考え方である。

initially unresectable であった肝転移を、化学療法後に resectable な状態に convert して切除を行う conversion therapy とは異なり、neoadjuvant chemotherapy は initially resectable な肝転移に対する純粹な術前化学療法である。しかし、切れるのに敢えて切らずに化学療法を先行するこの治療法に対して、完全なコンセンサスが得られているわけではない。術前化学療法を行っている間に切除不能になってしまったらどうするのか、また、術前化学療法による肝障害も当然リスクとなるであろう。化学療法のあとに肝切除術という比較的侵襲の大きな手術が予定されるわけで、化学療法の副作用が原因となって手術不能となったり、これによる合併症が致命的となったのでは術前治療の意味がない。実際、副作用として L-OHP による類洞障害 (sinusoidal obstruction syndrome, SOS)、CPT-11 による脂肪性肝炎 (steatohepatitis) が知られており、それぞれ blue liver, yellow liver と呼ばれ注目されている。

欧州では肝転移を伴う大腸癌に関して RCT

が実施され、手術の前後に化学療法を行った群が無再発生存率において有意に優れているとされ<sup>12)</sup> (Lancet EORTC 40983), この結果をもって欧米では現在 neoadjuvant chemotherapy が標準治療ととらえられているが、この臨床試験の解釈・結論には未だ議論がある。

したがって、結論を急ぐことはできないがしかし、日本国内においても、術前にも抗癌剤をしっかりと投与して行こうという傾向になりつつあるようだ。

## おわりに

外科医の武器はもちろん手術だが、ただ切るだけではこれからの外科治療は成り立たない。本来腫瘍内科の領域であるはずの大腸癌化学療法は、現在ほとんどすべて外科医の手に委ねられていると思われる。個々の症例ごとに最適な手術術式を選択するのと同様に、患者さんごとに最も効果の期待される化学療法を選んで、最適な時期に開始し、最適な期間継続し、最適なタイミングでプロトコルを変更することで、患者さんに最長の予後をもたらすことができるのである。治療法に関する情報はとても豊富で、しかも日々進歩している。患者さんの Quality of Life (QOL) は手術の結果のみならず、術後の化学療法を計画実行する外科医のたゆまぬ努力にかかっている。

あくまで手術でもって根治を目指したい外科医だが、それが叶わなかった場合にも最良の予後を提供するために、surgical oncologist としての役割がますます求められていくであろう。

## 文 献

- 1) Kopetz S, et al : Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 3677-3683
- 2) de Gramont A, et al : Randomized

- trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer : a French intergroup study.  
J Clin Oncol 1997 ; 15 : 808-815
- 3) Tournigand C, et al : FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study.  
J Clin Oncol 2004 ; 22 : 229-237
- 4) Fuchs CS, et al : Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer ; updated results from the BICC-C study.  
J Clin Oncol 2008 ; 26 : 689-690
- 5) Van Cutsem E, et al : Randomized phase III study of irinotecan and 5-Fu/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) : The CRYSTAL trial(abstr).  
J Clin Oncol 2007 ; 25 : 18 s
- 6) 大腸癌研究会 (編) :  
大腸癌治療ガイドライン  
医師用 2010 年版, 金原出版, 2010
- 7) Bismuth H, et al : Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy.  
Ann Surg 1996 ; 224(4) : 509-520
- 8) Adam R, et al : Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal.  
Ann Surg Oncol 2001 ; 8 : 347-353
- 9) Folprecht G, et al : Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases : correlation between tumour response and resection rates.  
Ann Oncol 2005 ; 16 : 1311-1319
- 10) Folprecht G, et al : Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab : the CELIM randomised phase 2 trial.  
Lancet Oncol 2010 ; 11 : 38-47
- 11) Wong R, et al : A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection.  
Ann Oncol 2011 ; 22 : 2042-2048
- 12) Nordlinger B, et al : Perioperative chemotherapy with FOLFOX 4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983) : a randomised controlled trial.  
Lancet 2008 ; 371 (9617) : 1007-1016