症例報告

術前全身化学療法と二段階肝切除術後4年間無再発生存中の 初発切除不能大腸癌肝転移の1経験例

マギル大学腫瘍外科¹⁾, 同肝胆膵・移植外科²⁾, 同病理部³⁾

西森 英史¹⁾ Amy Neville²⁾ Rene P. Michel³⁾ Peter Metrakos²⁾

内容要旨

症例は48歳、女性。2003年11月にS状結腸癌閉塞にてHartmann手術を施行された。切除不能の同時性多発肝転移を認めたが、二段階肝切除術(two-stage hepatectomy)による治癒切除の可能性を考慮し、まず術前全身化学療法としてFOLFIRI療法を6クール、重篤な副作用なく完遂した。化学療法に良好な反応を認めたため、2004年6月に肝外側区切除術を施行した。術後全身化学療法(FOLFIRI療法6クール)および右門脈枝塞栓術を施行し、同年11月に肝右葉切除術を施行し、すべての肝転移巣を切除し得た。同手術より4年経過し、原発巣局所再発、残肝再発および肝外遠隔転移を認めずに生存中である。集学的治療により長期生存中である初発切除不能大腸癌肝転移症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

索引用語 : 大腸癌肝転移, conversion chemotherapy, 二段階肝切除術

はじめに

大腸癌肝転移に対する治療は外科的切除が第一選択であるが、両葉多発転移のため切除不能であることが少なくなく、多くの場合緩和的な化学療法が施行されてきた¹⁾。しかし近年の新規抗癌剤の普及および投与方法の発達により、初発切除不能肝転移が全身化学療法によりdown-stageが得られ、切除可能となる症例が報告されるようになった²⁾。また門脈塞栓術の併用により残肝容積を増加させ、切除率を高める治療も一般的となっている³⁾。さらに手術手技、術後管理の進歩により残肝再発に対する再切除、再々切除も安全に行われるようになった⁴⁾。

本稿では、上述した術前全身化学療法、門脈塞栓術、二段階肝切除術を組み合わせた集学的治療により、長期生存が得られている初発切除不能大

腸癌肝転移症例を経験したので報告する。

症 例

症 例 : 48歳、女性。

既往歴 : 特記すべきことなし。

家族歴 : 実父が42歳時に大腸癌で死亡。他に大腸癌患者なし。

現病歴 : 2003年11月に腹部膨満感、嘔気を主訴に救急を受診。S状結腸由来癌腸閉塞と診断されHartmann手術(原発巣を含むS状結腸切除術+D2郭清)を施行された。術前画像および術中所見より両葉多発肝転移(S2/3, 4, 5/8, 6)を認めたが切除不能と診断された(**Fig. 1A, B, C**)。肝門部リンパ節腫脹および肝外遠隔転移は認めなかった。最終的なステージは大腸癌取り扱い規約⁵⁾に準ずるとS, 2型, pSE, pN2 (6/12), sH3, sP0, cM0, fStage IVであった。また同時に施行した肝生検は結腸癌肝転移に矛盾しない組織像であった。

治療経過 (Fig. 2) : 初回手術後は合併症なく経過された。両葉多発肝転移は、一次的切除では残肝容積不足から術後肝不全が予想され切除不能と

受付: 2008年12月19日, 採用: 2009年2月7日

連絡先 西森英史

〒064-0824

北海道札幌市中央区北4条西24丁目2-1

Fig. 1 CT showing multiple hepatic metastases at (A) S2/3, 5/8, (B) S4, and (C) S6.

• 2003/11	Hartmann's procedure
• 2004/1-4	FOLFIRI x 6
• 2004/6	left lateral segmentectomy
• 2004/7-9	FOLFIRI x 6
• 2004/10	PVE
• 2004/11	right hepatectomy, partial resection of Segment 4
• 2008/11	no evidence of disease x 4y

Fig. 2 Treatment history

診断されたが、肝外転移を認めず、術前全身化学療法にて肝転移巣の縮小および減少が得られれば、門脈塞栓術を伴う二段階肝切除術にて治癒切除し得る可能性が示唆された。

そこでまず術前全身化学療法としてFOLFIRI療法を6クール、重篤な副作用なく施行した。化学療法終了6週間後にCTおよびPETを施行し、肝転移巣の縮小を認めた（化学療法前の標的病変の腫瘍径13.5mm、化学療法後は7.8mmで縮小率42.2%、RECISTガイドライン⁶⁾による効果判定はPR）。肝門部リンパ節腫脹および肝外遠隔転移を認めなかったため（Fig. 3A, B, C），2004年6月に肝外側区切除術を施行した。両側肋骨弓下切開にて開腹した。両葉多発肝転移（S2/3, 4, 5/8, 6）を認めたが肝門部リンパ節転移や腹膜播種を認めなかった。出血量は約200ccであった。病理組織所見は大腸癌肝転移に矛盾せず、化学療法による組織学的効果判定基準によるGrade 2相当であ

った。非癌部には特に異常所見を認めなかった。

手術後合併症なく経過し、再度FOLFIRI療法を6クール副作用なく施行後、CTにて再評価を行った（Fig. 4A）。その結果S4, 5/8, 6の転移巣の縮小を認めたが、肝切除術後の残肝容積は約30～35%と予想されたため残肝容積増大を目的に右門脈塞栓術を施行した。続く同年11月に肝右葉およびS4部分切除術を施行した（Fig. 4B）。すなわち両側肋骨弓下切開にて開腹し、前回手術による癒着剥離・肝脱転を行った。肝右葉の軽度萎縮および肥大したS4が確認された。術中エコーにて肝右葉S5/8, 6に転移巣を認めたが、S1, 4（小病変を認めたが部分切除）に転移を疑う病変は認めなかった。また肝門部リンパ節転移や腹膜播種を認めなかった。癒着剥離に伴う操作等で、出血量は約1,000ccであったが、右葉およびS4部分切除術にてすべての肝転移巣を切除し得た。病理組織所見は、肝右葉に結腸癌肝転移に矛盾しない低分化型腺癌からなる転移巣を3カ所認め、切除断端は陰性であった。部分切除されたS4病変は線維化を伴う変性壊死からなり、悪性所見は認めなかった。化学療法による組織学的効果判定基準によるGrade 2相当であった。非癌部は化学療法によると思われる軽度の脂肪変性を認めた以外に異常所見を認めなかった。手術後、肝不全などの重篤な合併症なく経過した。なお術後化学療法は患者が希望されず施行していない。

Fig. 3 CT showing multiple hepatic metastases, all decreased in size, at (A) S2/3, 5/8, (B) S4, and (C) S6 in response to conversion chemotherapy.

Fig. 4 CT (A) Post-stage-1 lateral segmentectomy CT. (B) Post-stage-2 right hepatectomy and partial resection at S4. (C) Recent CT showing absence of local recurrence and extrahepatic metastases.

同手術より4年経過した現在、残肝再発および肝以外の遠隔転移を認めずに生存中である (Fig. 4C)。

考 察

肝転移は大腸癌に最も多く認められる転移形式であり、その頻度は全経過中に約50%と報告されている⁷⁾。また初発時に15~30%に肝転移を認めるとの報告もあり³⁾⁷⁾、肝転移の制御が大腸癌の予後

改善に重要である。大腸癌肝転移に対する治療法としては外科的切除が第一選択であり、切除可能症例の5年生存率は21~48%と比較的良好である³⁾⁷⁾⁸⁾。しかし切除対象となる症例は10~25%にすぎない³⁾⁷⁾。

大腸癌肝転移に対する肝切除の適応は時代とともに拡大されてきた。近年提唱された絶対的非適応因子は、1) 肝外病変の存在、2) 転移巣の肝占

抛率>70%以上、3) 肝不全など耐術不能症例、とされるが⁹⁾、肝外病変は肝切除の非適応因子とならないとする報告もある¹⁰⁾。また化学療法の進歩および門脈塞栓術などが安全に施行されるようになり、肝切除率の上昇に大きく貢献している¹¹⁾。

近年、切除可能肝転移に対し術前化学療法が積極的に行われるようになってきた。本治療法の利点として、1) 肝転移巣の縮小、2) 微小転移巣の制御、3) 化学療法に対する効果の予測、4) 良好なtoleranceが挙げられる一方、肝毒性、新規転移巣の増大やCR後の肝切除を困難にする可能性などが報告されている¹¹⁾¹²⁾。本邦では大腸癌肝転移症例に対し、5FUをベースとした肝動注療法が好まれる傾向があるが、切除可能肝転移に対する術前肝動注療法の大規模無作為試験はない。一方、欧米においてはoxaliplatinやirinotecanを組み合わせたFOLFOXやFOLFIRIなどのレジメンを用いた全身投与が一般的である¹¹⁾。

初発時切除不能症例に対しては従来緩和的な化学療法が施行されることも多かったが、近年の新規抗癌剤の開発および投与方法の工夫により、術前化学療法後切除可能となる症例が増加している¹⁰⁾¹³⁾。Kemeny¹¹⁾は術前肝動注療法としてfloxuridine (FUDR) を用い、oxaliplatinあるいはirinotecanの全身投与と併用することにより、切除不能症例の35%が切除可能となったと報告している。しかし欧米で肝動注療法に使用頻度の高いFUDRは肝実質よりも胆管毒性が強く、硬化性胆管炎などが報告され、治療中断の原因のひとつとなっている¹³⁾。一方Bismuthら²⁾は全身化学療法として5FU, LV, oxaliplatinを用いたchronomodulate chemotherapyにより、16%の切除不能症例が切除可能となり、5年生存率40%が得られたと報告している。このように初発切除不能肝転移をダウンステージにより切除可能にすることを目的とした化学療法は“conversion chemotherapy”と呼ばれ、近年注目されている³⁾。

さらにAdamら¹¹⁴⁾により二段階肝切除術が考案された。これはconversion chemotherapyに良好な反応を認めても一次的肝切除術に至らない高度肝転移症例に対し、初めに片葉（区域）切除を行い、さらに術後全身化学療法を施行し、依然残

存肝の容積不足が懸念されるようであれば門脈塞栓術を施行後に、対側の葉切除術を施行することによりすべての肝転移巣を切除する究極の集学的治療である。5年生存率は33%と報告され、合併症も28%、手術死亡も0.7%と低く¹⁾、実地臨床において治療法のひとつとして十分考慮しうる成績である。

本症例は同時性肝転移症例であり、原発巣手術時の術中所見で切除不能と診断されたが肝外病変は認めず、またconversion chemotherapyに対する良好な反応を認めたが一次的切除に至らなかったため二段階肝切除術を予定した。まず正常肝切除量が少ない肝外側区切除術を施行し、術後再度FOLFIRI全身投与と、右門脈塞栓術を施行し残肝容積の増大をはかり、右葉およびS4部分切除術にてすべての肝転移巣を切除することができた。

本治療法は、術前化学療法の効果がその後の治療の成否を決定する重要な因子となる。理論的にはコントロール不良な原発巣、肝外遠隔転移巣がなく、各治療を施行する上で重篤な併存疾患のない限り、ほとんどの切除不能高度肝転移症例が潜在的に適応になると思われるが、実地臨床においては化学療法の効果が不十分であったり、副作用の出現、病状の進行などにより、一連の治療の完遂率は高くはない。

当施設では2003年よりこれまで、23例の初発切除不能大腸直腸癌肝転移症例に対し本治療法を試みてきた。周術期化学療法のレジメンは、FOLFOX: 3例、FOLFIRI: 4例、FOLFOXおよびFOLFIRI: 8例、その他: 8例であった。また4例にbevacizumabを同時投与した。化学療法の脱落例は2例に認めた。一回目の肝切除後に門脈塞栓術を要した症例は10例であったが、7例において二回目の肝切除に至らず最終的な二段階肝切除術完遂率は16/23症例(70%)であった。非切除因子として原発巣再発1例、肝外遠隔転移1例、門脈塞栓術後残肝容積不足2例、術前化学療法に対する効果不十分2例であった。手術死亡例はなく、手術関連の合併症としては、創感染3例、出血2例、腹腔内膿瘍3例、胆汁漏1例、肺合併症1例を認めたが、肝不全は認めなかった。9例(56%)に残肝再発を認めたが、3年全生存率は52%であ

った。

従来であれば外科切除の対象とならず積極的な治療が選択されなかったような初発切除不能高度肝転移症例に対しても、conversion chemotherapyと必要であれば門脈塞栓術を組み合わせた二段階肝切除術により長期予後の可能性が得られるようになった。しかしながら一連の治療は過大な侵襲を伴うものであり適応症例の選択には、癌治療に精通した肝臓外科医に加え、腫瘍外科医、化学療法専門医、放射線読影医、IVR専門医などかなるmultidisciplinary teamによる綿密な症例検討が不可欠である。今後さらなる症例の集積を進め、エビデンスの蓄積をはかることが重要である。

文 献

- Adam R, Delvart V, Pascal G, et al: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 240:644-657, 2004
- Bismuth H, Adam R, Lévi F, et al: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 224:509-520, 1996
- Khatri VP, Chee KG, Petrelli NJ: Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies. *Surg Oncol* 16:71-83, 2007
- Tanaka K, Shimada H, Ueda M, et al: Role of hepatectomy in treating multiple bilobar colorectal cancer metastases. *Surgery* 143:259-270, 2008
- 大腸癌研究会編: 大腸癌取り扱い規約. 第7版, 金原出版, 東京, 2006, p6-16
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al: New guideline to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92:205-216, 2000
- Wichert DA, de Haas RJ, Adam R: Bringing unresectable liver disease to resection with curative intent. *Eur J Surg Oncol* 33:S42-51, 2007
- Adam R: Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Br J Surg* 94:129-131, 2007
- Poston GJ, Adam R, Albert S, et al: OncoSurge: A strategy for improving respectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23:7125-7134, 2005
- Elias D, Libérale G, Vernerey D, et al: Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: When respectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 12:900-909, 2005
- Kemeny N: Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. *Oncologist* 12:825-839, 2007
- Adam R, Pascal G, Castang D, et al: Tumor progression while on chemotherapy—A contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 240:1052-1064, 2004
- Barnett KT, Malafa MP: Complications of hepatic artery infusion: a review of 4580 reported cases. *Int J Gastrointest cancer* 30:147-160, 2001
- Adam R, Miller R, Pitombo M, et al: Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 16:525-536, 2007

A Case of Long-term Survival in Extensive Initially Unresectable Hepatic Colorectal Cancer Metastases Treated with Neoadjuvant Systemic Chemotherapy, Portal Vein Embolization, and Two-stage Hepatectomy

Hidefumi NISHIMORI¹⁾, Amy NEVILLE²⁾, René P. MICHEL³⁾ and Peter METRAKOS²⁾

Division of Surgical Oncology¹⁾, Hepatopancreatobiliary and Transplant Surgery²⁾,
and Department of Pathology³⁾, McGill University

A 48-year-old woman with advanced sigmoid cancer obstruction undergoing Hartmann's procedure in November 2003 and having multiple initially unresectable hepatic metastases without extrahepatic disease underwent six systemic neoadjuvant FOLFIRI chemotherapy cycles with good response. Imaging indicated that postchemotherapy liver metastases were resectable in planned two-stage resection and portal vein embolization (PVE). Stage-1 lateral segmentectomy in June 2004 was followed by additional adjuvant FOLFIRI chemotherapy and PVE. Stage-2 right hepatectomy and partial segment 4 resection were completed without complications in November 2004. In the 3 years and 10 months since stage 2 hepatectomy, she remains disease-free with no evidence of extrahepatic metastases and/or local recurrence, demonstrating the potential efficacy of these procedures in treating initially unresectable hepatic metastasis from colorectal cancer.

Key words: colorectal hepatic metastasis, conversion chemotherapy, two-stage hepatectomy