Original

肝切除とマイクロ波凝固壊死療法（MCN）を使い分けた
胃癌肝転移に対する当科の治療成績の検討

龍 知記¹⁾²⁾

高見 裕子¹⁾

立石 昌樹¹⁾

和田 幸之¹⁾

才津 秀樹¹⁾

Strategies for the treatment of liver metastases from gastric cancer
: hepatic resection and microwave coagulo-necrotic therapy (MCN)

Tomoki Ryu¹⁾²⁾, Yuko Takami¹⁾, Masaki Tateishi¹⁾, Yoshiyuki Wada¹⁾ and Hideki Saitsu¹⁾

Abstract

We evaluated the effect of hepatic surgery, including microwave coagulo-necrotic therapy (MCN), for liver metastases from gastric cancer. Twenty-nine patients with gastric liver metastases underwent hepatic surgery in our institute between December 1997 and December 2011. Hepatic resection (HR) was performed in 13 patients, MCN in 9, and MCN in combination with HR in 7. The overall survival rates at 1-, 3-, and 5-years were 83.8%, 37.3%, and 31.1%, respectively. Five patients have survived with no recurrence for more than 5 years. One of the patients treated with MCN for 7 gastric liver metastases. In conclusion, MCN alone or MCN in combination with HR allow more patients with gastric liver metastases to become candidates for hepatic surgery and give the long-term survival.

Key words: gastric cancer, liver metastases, microwave coagulo-necrotic therapy (MCN), hepatic resection

Accepted on Mar. 23, 2012

国立病院機構九州医療センター 肝胆膵外科¹⁾・臨床研究センター²⁾ 〒810-8563 福岡市中央区地行浜1-8-1

Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery¹⁾ and Clinical Research Center²⁾, Kyushu Medical Center

Address: 1-8-1, Jigyohama, Chuo-ku, Fukuoka-city, Fukuoka, 810-8563, Japan

Corresponding author: Tomoki Ryu

Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery¹⁾ and Clinical Research Center²⁾, Kyushu Medical Center

Address: 1-8-1, Jigyohama, Chuo-ku, Fukuoka-city, Fukuoka, 810-8563, Japan

E-mail: tmk.ryu@kyumed.jp

緒言

当院ではマイクロ波凝固壊死療法 (MCN) を肝細胞癌¹⁾のみならず、大腸癌肝転移²⁾や乳癌肝転移³⁾などの転移性肝癌までその適応を少しずつ拡大してきた。これらの転移性肝癌は血流を介して肝臓に転移してきたものではあるものの、転移した肝臓においても原発巣における癌の性格を引き継いでいることにしばしば驚かされることがある。また胃癌肝転移では、肝以外の遠隔転移、リンパ節転移や腹膜播種などの非治療因子を伴っていることが多いことから肝切除やMCNなどの局所療法などの手術適応となる例は少なく、その有用性についてはまだ混沌としているのが現状である。

しかしながら、このような状況下にある胃癌肝転移に対しても、最近では外科治療により長期生存が得られたとの報告が少しずつ散見されるようになってきている^{4) 5)}。当院では大腸癌肝転移と比べると、その手術適応は少し慎重に決定しているものの、胃癌肝転移に対しても肝切除とMCNを組み合わせた外科治療を行っており、比較的良好な治療成績が得られるようになりつつある。

そこで今回、外科治療を施行した胃癌肝転移29例の治療成績を検討したので報告する。

I. 対象と方法

1997年12月から2011年12月までに、当科において同時性あるいは異時性に外科治療を施行した胃癌肝転移29例を対象として、患者背景、臨床病理学的因子、原発巣の腫瘍因子、肝転移巣の腫瘍因子、治療因子、再発形式などについて検討した。

なお、当院での手術適応は原則として、①同時性、異時性は問わない。②肝転移以外にリンパ節転移、腹膜播種などの非治療因子がない。③performance statusが良好であること、としている。また、肝転移個数による制限は行っておらず、肝切除またはMCNにて局所コントロールが可能と判断した症例に対して手術を行っている。

なお、統計学的検討は、2群間の比較はMann-Whitney U検定または χ^2 検定を用いて解析を行い、生存率の算出にはKaplan-Meier法を、生存率の比較にはLogrank検定を用いた。

II. 結果

1. 患者背景

胃癌肝転移29例の手術時における平均年齢は65.4歳 (42~84歳) で、性別は男性20例、女性9例であった。原発巣と同時性に手術を行った症例7例、異時性22例であった。異時性のうち原発巣切除から肝転移手術までの期間は1年以内が6例、1~2年11例、2年以降5例であった。

2. 原発巣の腫瘍因子

術式は幽門側胃切除20例、胃全摘術9例であった。深達度はsm:4例、mp:4例、ss:8例、se:10例、si:1例であり、病理学的にリンパ節転移を認めなかった症例6例、認めた症例21例で、組織型は分化型16例、未分化型9例であった。原発巣切除後の補助化学療法は13例に施行されており、その内訳はS-1単独投与例3例、S-1+CDDP投与例3例、その他7例であった。

3. 肝転移巣の腫瘍因子

肝転移個数1個14例、2個7例、3個以上8例で、平均2.5個。また、肝両葉多発例は10例で、全29例の平均腫瘍径は36.0mm (5~80mm) であった。

選択した術式は、肝切除13例 (平均腫瘍径40.7mm、平均腫瘍個数1.1個)、MCN 9例 (平均腫瘍径28.3mm、平均腫瘍個数3.2個)、肝切除+MCN 7例 (平均腫瘍径35.9mm、平均腫瘍個数4.0個) であった。なお、肝切除13例の切除術式は部分切除3例、亜区域切除1例、区域切除3例、葉切除6例で、肝切除+MCN 7例の切除術式は部分切除2例、亜区域切除2例、区域切除2例、葉切除1例であった。また、手術前に全身化学療法を施行された例が3例 (S-1, CDDP, CPT-11) あったが、これらはいずれも化学療法で増悪したため手術が選択された。肝転移手術後に術後補助化学療法を10例に行ったが、その内訳はS-1単独投与5例、S-1+CDDP投与1例、その他4例であった。

4. 治療成績

29例の平均観察期間は30.1ヵ月、予後追跡調査率89.7%であったが、術後累積生存率は1年、3年、5年でそれぞれ83.8%、37.3%、31.1%であった (Fig. 1)。また、術式別では、肝切除13例の1年、3年、5年の累積

生存率はそれぞれ90.9%, 57.7%, 57.7%で, MCN 9 例の 1 年, 3 年, 5 年の累積生存率はそれぞれ88.8%, 33.3%, 15.6%, 肝切除+MCN 7 例の 1 年, 3 年, 5 年の累積生存率はそれぞれ80.0%, 0 %, 0 %であった (Fig. 2). なお, 生存期間中央値は, 肝切除, MCN, 肝切除術+MCN でそれぞれ29.4ヵ月, 20.2ヵ月, 18.2ヵ月であった ($p = 0.078$).

予後因子の検討では, 肝転移個数でのみ有意差を認め, 単発の 5 年生存率62.8%に対して多発では9.2%と不良であった ($p = 0.050$). 一方, 原発巣因子であるリンパ節転

移の有無, 深達度, 分化度, 脈管浸潤, リンパ節浸潤, 肝転移巣因子である最大腫瘍径, 両葉多発はいずれも生存率に有意差はなかった (Table 1).

また, 29例中16例が術後再発による癌死で, 他病死が 1 例であった. 肝転移手術後の再発部位は, 肝転移再発が13例 (81%) と最も多く, その他は肺 1 例, リンパ節 1 例, 脳 1 例であり, 高率に肝転移再発を認め, しかもそのほとんどは肝転移巣術後 6 ヶ月以内の再発であった. 肝転移再発13例のうち, 5 例には再肝切除またはMCN の外科手術を追加した.

Figure 1 Overall survival after liver surgery for metastatic tumors from gastric cancer

Figure 2 Overall survival after treatment

肝転移術後5年以上の無再発長期生存例を5例に認めたが、5例中4例は単発肝転移に対して肝切除を施行した症例であり、残りの1例は7個の肝両葉多発転移に対してMCNを施行した症例であった (Table 2)。

Ⅲ. 考 察

大腸癌肝転移に対する肝切除の有用性はこれまでに多数報告されており、肝切除だけが長期生存を望める唯一

の治療法であるとのコンセンサスが得られていた⁶⁾。ところが、最近ラジオ波焼灼術 (RFA) を始めとした局所凝固療法もまた有用であるとの報告も増加している⁷⁾。

一方、胃癌肝転移では腹膜播種やリンパ節転移など、他の非治癒因子を伴っていることが多いため、その予後は術後1年以内ときわめて不良である。そこで、「胃癌治療ガイドライン (第3版)」には⁸⁾、進行・再発胃癌に対する標準治療はS-1 + CDDPを中心とした全身化学療法と記載されており、またその奏効率は約28~54%、生存

Table 1 Perioperative risk factors associated with overall survival after liver surgery for metastatic tumors from gastric cancer

Risk factors	Number	5-year overall survival	p-value
Invasion to serosa of primary tumor			
Yes	16	43.3	0.1375
No	11	16.7	
Primary tumor LN status			
Negative	6	60.1	0.4167
Positive	21	26.7	
Primary tumor differentiation			
Differentiated	16	32.5	0.85
Undifferentiated	9	42.8	
v (primary tumor)			
v 0/1	10	31.2	0.7951
v 2/3	13	32.7	
ly (primary tumor)			
ly 0/1	9	-	0.1959
ly 2/3	14	44	
Timing of liver metastasis			
Synchronous	7	60	0.266
Metachronous	22	19.5	
Largest tumor diameter			
<3 cm	14	32.3	0.9654
≥3 cm	15	40.3	
Number of tumors			
Single	14	62.8	0.050
Multiple	15	9.2	
Location of liver metastasis			
Unilateral	19	43.6	0.1394
Bilateral	10	12.5	

Table 2 Details of patients more than 5 years survival after liver surgery

Case No.	Age	Sex	Timing of liver tumor	Largest tumor diameter (mm)	Number of tumors	Operative method	Primary tumor	Survival from liver surgery (months)
1	75	F	Synchronous	5	1	Partial resection	por1/ss/n2	63
2	59	M	Synchronous	80	1	Extended right hepatectomy	por1/si/n1	113
3	55	M	Metachronous	65	1	Left hepatectomy	tub2/ss/n1	109
4	77	M	Metachronous	49	1	Left hepatectomy	tub1/mp/n1	98
5	76	M	Synchronous	13	7	MCN	por1/sm/n0	77

期間中央値は10～13ヵ月と報告されている^{9) 10)}。しかし、全身化学療法のみでCRが得られることは困難であり、長期生存が得られる可能性は極めて低いと言わざるを得ない。胃癌肝転移は前述のごとくリンパ節転移や腹膜播種などの非治癒因子を伴っている例が多いものの、それらの中には肝臓のみに病変が局限している症例も存在しており、その場合には外科的治療が奏効する可能性がある。近年、胃癌肝転移切除例の予後因子の解析が散見されるようになってきたが、その予後を不良としている因子は、多変量解析では原発巣においては漿膜浸潤やリンパ節転移が、肝転移巣においては多発肝転移、腫瘍径5 cm以上などが挙げられているが、肝切除術後の5年生生存率は20～40%と報告されている^{4) 5)}。ちなみに、今回我々の治療成績も5年生生存率31.1%とこれまでの諸家の報告とほぼ同等の成績であった。

また、肝転移個数に関する手術適応については、単発例の予後は多発例と比較し明らかに良好であることから単発例を切除適応とする意見が多いが、今回の我々の検討でも同様であり、単発例の予後が多発例と比較して有意に良好であったことから、単発例で他臓器転移がなく切除可能であれば積極的に肝切除を行う方針としている。しかしながら、胃癌肝転移はその生物学的悪性度から肝転移単発例は少なく、肝転移が発見された時点で複数の肝転移を認める例が少なくないのも事実である。そこで、肝転移個数が多く、肝切除の適応とならない症例に対しては、当院ではMCNを併用して胃癌肝転移に対する治療を行っている。

MCNの有用性については、当科では肝細胞癌を始めとして¹⁾、大腸癌肝転移²⁾や乳癌肝転移³⁾と多数報告してきた。今回初めて胃癌肝転移について検討してみたが、これまでにMCN単独で9例、肝切除とMCNを併用して7例に行い、生存期間中央値はそれぞれ20.2ヵ月、18.2ヵ月と比較的良好な成績が得られており、肝臓のみに転移が局限している切除不能な症例に対しては、MCNを併用することで予後が改善する症例があると思われた。

また一方、胃癌肝転移術後の予後を見てみると、術後再発例の約80%で肝内に再々発を認めており、しかもそのほとんどは肝転移術後半年以内の早期に再発し2年以内に死亡していた。この事実は、肝転移手術時に既に画像上または肉眼上では認識困難なmicrometastasisが高率に存在することが示唆されるが、これまでの肝切除後の予後因子の検討結果から、複数個と比較して単発例の

予後が良好な原因として、このmicrometastasisが少ないことが関係しているものと思われる。しかし、我々は同時性肝転移7個に対してMCNを行い5年以上の無再発長期生存例を1例経験しており、現段階ではどのような症例にmicrometastasisの存在が予想され、術後早期に肝内再発をしてくるかを術前から予想することは非常に難しい。Otaoらは胃癌肝転移に対して局所療法と肝動注療法を併用することが有用であったと報告しており¹¹⁾、我々も切除不能と考えられる複数個の胃癌肝転移に対しては、できる限りMCNを行って局所を制御し、高率に存在すると予想されるmicrometastasisに対しては術後に補助化学療法を行うような、外科手術と化学療法を組み合わせた集学的治療を行うことが非常に重要になってくるものと考えている。

大腸癌肝転移においては、FOLFOX、FOLFIRI、Bevacizumabなどの分子標的剤の登場によって、高度肝転移に対してもダウンスレージングさせて肝切除や局所凝固療法を行うことが可能となり、治療成績が飛躍的に向上したことから、外科手術を中心とした集学的治療について盛んに議論されている。胃癌肝転移に対する現在の基本治療はS-1を中心とした全身化学療法であるものの、症例によっては肝切除およびMCNを併用することにより長期生存が得られる症例があり、化学療法と外科手術を組み合わせた集学的治療が有効となる可能性があると思われた。しかしながら、MCNを行う場合の肝転移個数などの手術適応について、neoadjuvantとadjuvantの適応基準、胃癌術後補助化学療法としてS-1を使用した後のS-1耐性症例のレジメンの選択など、今後の検討課題は山積している。更なる症例の集積によって治療成績を解析し、胃癌肝転移に対するMCNの適応について更なる検討を行っていきたいと考えている。

結 語

胃癌肝転移単発例は同時性・異時性を問わず確実に肝切除を行うことにより比較的良好な治療成績を得ることができる。また、切除不能多発肝転移においてもMCNを併用することで手術適応の幅を広げ、予後の改善が期待できる可能性があると思われた。

References

- 1) Takami Y, Wada Y, Saitsu H: Strategies for the treatment of hepatocellular carcinoma: HR and MCN. *J Microwave Surg* **27**: 77-83, 2009
- 2) 和田幸之, 高見裕子, 龍 知記, 河野修三, 才津秀樹: 大腸癌尾状葉肝転移に対するマイクロ波凝固壊死療法 (MCN) の有用性. *J Microwave Surg* **26**: 101-106, 2008
- 3) 高見裕子, 藤井輝彦, 池尻公二, 才津秀樹: 乳癌肝転移の治療戦略—マイクロ波凝固壊死療法を中心とした集学的治療—. *消化器科* **45**: 92-99, 2007
- 4) Koga R, Yamamoto J, Ohyama S, Saiura A, Seki M, Seto Y, Yamaguchi T: Liver resection for metastatic gastric cancer: experience with 42 patients including eight long-term survivors. *Jpn J Clin Oncol* **37**: 836-842, 2007
- 5) Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, Esaki M, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Kosuge T, Sasako M: Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer. *J Surg Oncol* **95**: 534-539, 2007
- 6) Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Imamura H: Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* **231**: 487-499, 2000
- 7) Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT: Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg* **246**: 559-565, 2007
- 8) 日本胃癌学会編: 胃癌治療ガイドライン第3版. 金原出版: 2010
- 9) Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* **9**: 215-221, 2008
- 10) Boku N; Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group: Chemotherapy for metastatic disease: review from JCOG trials. *Int J Clin Oncol* **13**: 196-200, 2008
- 11) Otao R, Beppu T, Isiko T, Horino K, Komori H, Sugiyama S, Masuda T, Hayashi H, Okabe H, Imseung C, Hayashi N, Watanabe M, Takamori H, Baba H: Thermal Ablation for Non-colorectal Liver Metastases. *Thermal Med* **25**: 35-41, 2009