

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462038

研究課題名(和文) 周術期化学療法の大腸癌肝転移に対する局所制御能の基礎的検討

研究課題名(英文) Analyses of the relevance between microscopic cancer spread of colorectal liver metastases and perioperative chemotherapy

研究代表者

長谷川 潔 (Hasegawa, Kiyoshi)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：20292906

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：大腸癌肝転移周囲には微小転移巣が20%程度存在し、術前化学療法によりこの存在頻度は有意に減少する。分子標的治療薬は抗VEGF/EGFR抗体薬ともに1mm以上離れた微小転移の存在頻度を減少させ、その分布を狭める。そして、微小転移の有無および分布を術前に予測するのに、従来から用いられてきた術前画像上の腫瘍径変化よりも近年提唱された腫瘍形態学的変化が優れている。化学療法が形態学的非奏功であった患者では1mm以上の切除断端距離を確保しないと長期予後の悪化が認められるが、形態学的奏功例では同等に良好な予後が得られ、切除限界に近い症例の場合に組織学的癌切離断端陽性の手術が許容される可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Micrometastases exists around 20% of colorectal liver metastases (CLM), and preoperative chemotherapy for CLM reduces its frequency. Biologic agents, both anti-VEGF and anti-EGFR antibody, are associated with a decrease in the incidence of microscopic cancer spread beyond a width of 1 mm from the main lesion. Furthermore, in predicting the frequency and distribution of micrometastases around CLM the morphologic change in preoperative computed tomography is more favorable than the traditional tumor size-based criteria. In patients with suboptimal morphologic response to preoperative chemotherapy for CLM, taking surgical margin more than 1mm prolongs surgical outcome. However, patients with optimal morphologic response show very good prognosis regardless of whether surgical margin is over 1mm or not, and the current study suggested the hepatic surgery with histological positive surgical margin can be acceptable, where necessary, in those patients with marginally resectable disease.

研究分野：消化器外科学、肝臓外科学

キーワード：大腸癌肝転移 周術期化学療法 分子標的治療薬 微小転移 形態学的腫瘍変化

1. 研究開始当初の背景

近年の化学療法の進歩により、手術療法のみでは制御困難であった大腸癌肝転移の大幅な予後改善が報告されている。特に、5-fluorouracil (5-FU) に oxaliplatin, irinotecan を組み合わせたレジメンの確立、さらには bevacizumab, cetuximab, panitumumab といった分子標的治療薬の登場と相まって、これらを術前や術後の補助療法として用いる外科的アプローチが一般的となり、肝切除が行われた場合の大腸癌肝転移の5年生存率は50%を超え、さらに改善してきている。

大腸癌肝転移に対する基本術式は適切な切除断端距離を確保した部分切除である。腫瘍周囲の肝組織から検出される腫瘍遺伝子を微小転移の存在の証拠として検討した過去の研究では、大腸癌肝転移に対する切除断端距離の必要最小長は2mm~4mmと見積もられている。しかし近年、周術期化学療法を用いた肝切除が臨床現場では一般的となり、術前に化学療法が行われた症例で腫瘍周囲の微小転移の頻度や分布が小さくなる傾向が病理学的検討から報告されている。また、術前化学療法に対して病理学的奏効ないしCT画像上での形態学的奏効を示した症例においては切除断端距離の多寡によらず再発率が低く、R1切除でも長期生存が見込める可能性が報告されている。

大腸癌肝転移に対する周術期化学療法の有効性については未だエビデンスに乏しく、術前に化学療法を行うべきか否かについては議論がある。現在、周術期化学療法の意義を検証する様々な試験が行われているが、外科的切除の意義は腫瘍の「局所制御」であり、これは無増悪生存期間や全生存期間をエンドポイントに据えた現行の様々なランダム化比較試験だけでは十分に評価することができない。そこで術前に化学療法を受けた症例とそうでない症例とで腫瘍周囲の微小転移の状態に違いがあるかどうか、根治に必要な切除断端距離には違いがあるかどうか、また術前化学療法が腫瘍の局所再発予防にどの程度寄与しているかについて病理学的に詳細な検討を行い、術前化学療法の効果と意義を外科的見地から明らかにしようという本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では大腸癌肝転移に対する初回肝切除症例の切除検体を用い、癌の微小転移に関して組織学的および遺伝学的に検索を行う。

3. 研究の方法

1) 平成26~28年度の3年間で、転移性肝癌に対する初回肝切除症例(術前化学療法の有無を問わない)を対象として、東京大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を得た上

で本研究は行った。当初は年間35症例のペースでの集積を予定していたが、初回肝切除症例が予測と比べて少なかったこと、患者同意が得られない症例もあったこと、などの理由から症例集積が進まず、2015年12月より虎の門病院(研究分担者である進藤が赴任)との多施設共同研究に変更した(虎の門病院でも別途倫理審査委員会での承認を取得した)。

2) 本研究の仮説の根幹である病理学的な微小転移と術前化学療法の関連性を探索するために、術前化学療法の有無と病理学的な微小転移の有無・頻度・分布、切除断端距離と長期予後の関連について統計学的解析を行った。

4. 研究成果

1) 2017年5月現在で東京大学医学部附属病院・虎の門病院を合わせて45症例で同意取得・検体採取に至ったが、当初半数以上を想定していた術前化学療法施行症例が15例(33%)にとどまった。

上記45症例について、大腸癌肝転移腫瘍組織および転移巣周囲肝組織からの遺伝子学的なAPC・RAS変異検索および病理学的な切除断端の微小転移の検索を行っているが、術前化学療法の症例が非常に少ないことからまだ有効な統計学的解析を得られなかったが、現在も症例集積を継続中である。

2) 2008年~2014年に東京大学医学部附属病院で大腸癌肝転移に対して肝切除を行った243例中、十分に病理標本の評価可能な191例を対象とした後向き解析を行った。

画像評価については、放射線科専門医2名による造影CTの評価を行った。術前化学療法施行例では、化学療法施行前と化学療法後8週および術直前の腫瘍最大径を計測し、RECIST基準による腫瘍径変化に基づいた評価とともに、既報に基づく形態学的変化に基づいた評価も行った。

組織学的評価は、組織標本における腫瘍全体に対する残存腫瘍組織の割合の定量的評価とともに、腫瘍辺縁から標本断断面までの距離に基づいた外科的根治性評価(R0-2切除)を行った。微小転移については、各腫瘍の最大断面で評価し、術前・術中検査および肉眼的断面では評価不能でかつ、40-400倍拡大の観察で、腫瘍との間に正常肝組織で隔てて確認される腫瘍細胞塊、と定義した。

統計学的解析はIBM SPSS, version 23.0(IBM Corporation, Armonk, NY, USA)を用いて行った。

肝切除患者191例のうち、85例(44%)が術前化学療法を受けており、このうち47例(24.6%)が抗VEGF抗体薬(bevacizumab)を、30例(15.7%)が抗EGFR抗体薬(cetuximab/panitumumab)を投与されていた。145例(75.9%)でR0切除(切除断端距離>1mm)が得

られ、41例(21.5%)でR1切除(切除断端距離1mm)、5例(2.6%)でR2切除(肉眼的腫瘍遺残)であった。また、腫瘍細胞残存率の中央値は70%(0-100)で、微小転移は69症例(36.1%)で認められ、1症例あたり 2.1 ± 1.6 個存在した。微小転移巣の主腫瘍からの最大距離の中央値は1.5mm(0.2-5.0)であった。また、解析された357腫瘍について、80腫瘍(22.4%)で微小転移を認め、微小転移巣の主腫瘍からの最大距離の中央値は1.5mm(0.2-5.0)であった。

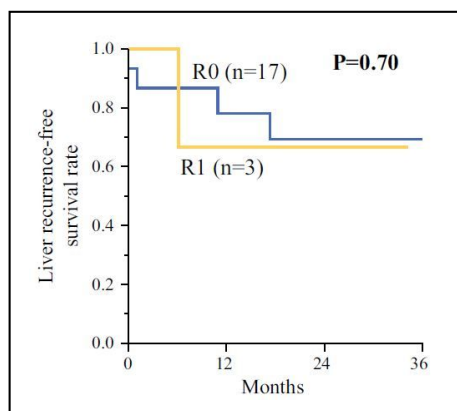
まず、微小転移の存在頻度に関する解析を行うと、2cm以上の腫瘍では1.68倍の微小転移を認めたが、術前化学療法によって0.45倍に減少することが分かった。しかし、分子標的治療薬投与の有無は微小転移そのものの存在頻度には寄与しなかった。

続いて、微小転移の分布範囲に関する解析を行った。主腫瘍から1mm以上離れて存在する微小転移は、2cm以上の腫瘍で1.94倍認められたが、術前化学療法により20.0% 7.2%に減少した。ただし、分子標的治療薬を含まない術前化学療法では18.2%とあまり減少は見られず、抗VEGF抗体薬・抗EGFR抗体薬のいずれかを加えることで離れた微小転移は0.3倍まで減少することが分かった。

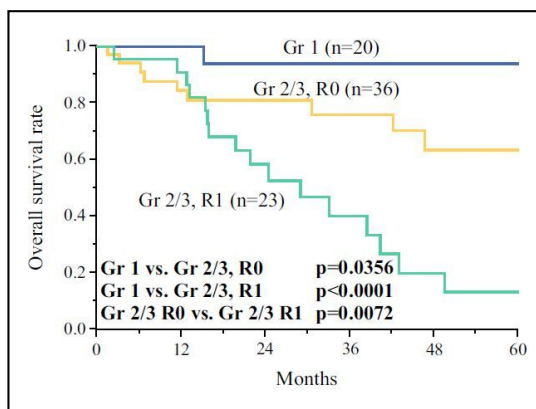
次に、術前に微小転移の存在を予測し得るかについて解析するために、ROC曲線を用いた予測能評価を行った。すると、微小転移の存在予測・分布予測(=1mm以上離れた微小転移の存在)とともに、術前CT上の形態学的奏功が有用であり(AUC 0.635, AUC 0.694)、腫瘍径の変化ではほとんど予測し得なかった(AUC 0.525, AUC 0.507)。

以上、腫瘍ごとの解析を行ったが、患者ごとの解析でも、「術前化学療法が微小転移の存在頻度を有意に減少させる(44.3% 27.1%, $p=0.014$)」「特に分子標的治療薬を含む化学療法が1mm以上離れた微小転移を有意に減少させる(32.1% 15.3%, $p=0.008$)」という結果が得られた。

そして、形態学的に非常に奏功した群(Group 1)ではR0切除とR1切除で再発率に差を認めず、それ以外の群(Group 2/3)と比較して有意に生存期間が長かった。



さらに Group 2/3 の中では R0 切除を得られた群が R1 切除を得られた群と比較して有意に予後良好であった。



以上、本研究は、これまで大腸癌肝転移の微小転移に関して行われた複数の報告に全て合致するだけでなく、通常の5-FU + oxaliplatin/irinotecan レジメン化学療法と分子標的治療薬で頻度と分布に与える効果が異なること、これを術前に予測する方法としてCTにおける腫瘍の形態学的変化が優れていること、を示した。これに加えて、このような解析結果がR0切除とR1切除という手術結果と実際の長期予後の関連を合理的に説明し得たことは、今後の大腸癌肝転移治療における術前化学療法の有無・レジメン選択・術式選択において非常に重要な論拠となるものであると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

Nishioka Y, Shindoh J, Yoshioka R, Gonoi W, Abe H, Okura N, Yoshida S, Sakamoto Y, Hasegawa K, Fukayama M, Kokudo N. Clinical Impact of Preoperative Chemotherapy on Microscopic Cancer Spread Surrounding Colorectal Liver Metastases, *Ann Surg Oncol*. 2017 Mar 27 (Epub ahead of print) DOI: 10.1245/s10434-017-5845-z (査読有)

[学会発表](計0件)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

長谷川 潔 (HASEGAWA, Kiyoshi)
 東京大学・医学部附属病院・准教授
 研究者番号: 20292906

(2)研究分担者

進藤 潤一 (Shindoh, Junichi)

虎の門病院・肝胆膵外科・医員

研究者番号： 90701037