

主論文の要旨

**The survival benefit of neoadjuvant chemotherapy for
resectable colorectal liver metastases with
high tumor burden score**

〔 Tumor burden score に基づいた切除可能大腸癌肝転移に対する
術前化学療法の意義 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

(指導：江畑 智希 教授)

米川 佳彦

【緒言】

大腸癌肝転移 (colorectal liver metastasis、以下 CRLM) に対し、肝切除は根治が期待しうる唯一の治療法である。診断時に切除不能もしくは切除可能不能境界域の CRLM に対し、まず化学療法を導入することに異論はない。しかし切除可能な CRLM に対する術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy、以下 NAC) の効果は明らかでなく、その適応については議論が残る。EORTC40983 は低リスクの切除可能 CRLM (1-4 個) に対し、手術単独治療に対する周術期化学療法の有効性を検証した試験であるが、化学療法群で無病生存期間 (disease-free survival、以下 DFS) は改善したが、全生存期間 (overall survival、以下 OS) は差を認めなかった。一方で、高リスクな切除可能 CRLM に対する NAC は OS を改善するという報告も散見される。

CRLM 切除後の予後因子はこれまで数多く報告されているが、2018 年に報告された腫瘍量スコア (= Tumor Burden Score、以下 TBS) は、肝転移巣の腫瘍径と転移個数をもとに算出される新しい予後予測スコアであり、臨床応用が期待されている。

本研究は当教室で施行した初回切除可能 CRLM に対し、TBS が周術期化学療法の効果に与える影響と、NAC の至適な適応を判断するうえで有用な指標となるかどうかにつき検討した。

【方法】

本研究は 2008 年から 2018 年までの 10 年間に当教室で施行した CRLM に対する肝切除 169 例のうち、初回かつ切除可能な 102 例を対象とした後向き観察研究である。

「切除可能」な CRLM の定義は施設によりばらつきが大きい。当教室では肝臓外科医による画像診断上「技術的に R0 切除可能」であり、切除後の肝血流と残肝機能が保たれ、かつ切除不能な肝外転移がなければ、腫瘍径、転移個数、転移部位、血行再建の有無、肝外転移の有無を問わず「切除可能」としている。

NAC の適応は患者の全身状態や治療当時における当教室での治療方針に順じて決定された。そのため、再発高リスク因子 (同時性、両葉多発、巨大等) があれば NAC を選択する傾向が強かった。

TBS とは直交座標系に $(x, y) = (\text{最大腫瘍径 cm}, \text{腫瘍個数})$ をプロットした際の原点 $(0, 0)$ からの距離 $(= \sqrt{x^2 + y^2})$ で定義される正の数値であり、値が大きいほど腫瘍量が大きく、再発リスクが高くなる。TBS 値 3 未満を TBS-low 群、3 以上を TBS-high 群と定義して比較検討した。

統計学的解析は SAS 社の JMP10 を使用し変数に応じて Chi-square test, Fisher's exact test, Wilcoxon signed-rank test を選択した。生存期間は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、log-rank 法を用いて比較した。Cox 比例ハザードモデルを使用して予後因子を評価し、単変量解析で $p < 0.12$ であった変数を多変量解析に含めて解析した。

【結果】

102 症例の観察期間中央値は 3.4 年 (0.1-10.9 年) であった。58 例に NAC を施行し、

44例は術前治療なしで手術を行った。TBS-low群(46例)とTBS-high群(56例)の比較では、患者背景因子はTBSを規定する因子以外には差がなく、治療因子ではNACを選択した症例はTBS-high群で有意に多かった(TBS-high群66% vs TBS-low群46%, $p = 0.038$)。術後合併症、術後補助化学療法の有無(adjuvant chemotherapy、以下AC)は差を認めなかった。(Table 1)。

NAC症例の治療期間中央値は12週であり、レジメンの内訳はoxaliplatinを含むdoublet治療が54例(93%)で、irinotecanを含むdoublet、fluorouracil単剤、triplet治療はそれぞれ2例、1例、1例ずつであった。Bevacizumabを主とした分子標的薬は42例(72%)に施行された。ACは手術先行例のうち22例(50%)に、NAC施行例のうち9例(29%)に施行された。

肝切除後の治療成績は、全コホートで再発を60例(59%)に認めた。残肝再発が最多(32%)であり、肺(25%)がそれに次ぐ主な再発臓器であった。再発率、再発臓器、再発後の再切除率はTBS-highと-lowの2群間で差を認めなかった。さらにTBS-high群における肝切除後の再発率、再発臓器、再発後再切除率をNAC例と手術先行例で比較しても各々差を認めなかった。

全コホートの3年、5年OSはそれぞれ79%、64%であった。5年OSはTBS-highと-lowの2群間で有意差を認めなかった(TBS-low群55.2% vs TBS-high群69.2%, $p = 0.286$) (Fig. 1)。OSのサブグループ解析をTBSで層別して行くと、TBS-high群ではNAC症例で5年生存率の改善傾向を認めた(NAC例76% vs 非NAC例54%, $p = 0.093$)。一方、TBS-low群ではAC症例で5年生存率の改善傾向を認めた(AC例69% vs 非AC例48%, $p = 0.085$) (Fig. 2)。

多変量解析では、TBS-high群においてはNAC施行(HR 0.197, 95%CI 0.055-0.663)および若年、術前CEA低値が、TBS-low群においてはAC(HR 0.319, 95%CI 0.087-0.92)および原発巣リンパ節転移陰性が独立した良好な予後因子としてそれぞれ抽出された(Table 2)。

【考察】

これまでにCRLM術後の予後因子として、年齢、原発巣リンパ節転移、肝転移個数、肝転移腫瘍径、術前CEA値、無病生存期間など様々な因子が報告されている。個々の因子を様々なカットオフ値で点数化し、合計点数からリスクを算出しているものもある。時代の変遷や報告により含まれるリスク因子は異なるが、腫瘍径と転移個数はほぼすべての報告に含まれている。近年報告されたTBSは、腫瘍径と転移個数を個別ではなく連続体として評価することでより正確に予後を反映し、かつ外部コホートによる結果の妥当性も示されている。

興味深いことに本研究では、TBSのカットオフ値3では2群間でOSの差を認めなかった。また、再発リスクが高いTBS-high症例における5年OSが69%という数値は、既報(最大で58%)よりも良好であった。TBS-highと-lowの2群間での患者背景には術前CEA値や原発巣リンパ節転移状態といった既報のリスク因子には差がなかつ

たことから、TBS-high 症例に対しては NAC が良好な因子として作用したと考えられた。実際に多変量解析では TBS-high 症例において、NAC の施行は CEA 値<200 ならびに年齢<65 歳とともに良好な予後因子として抽出された。一方で TBS-low 群では NAC は OS には影響を与えなかった。以上より、TBS 値は単独で診断時に切除可能な CRLM 患者に対する NAC の適応を判断する指標として有用である可能性が示唆された。

なぜ NAC が再発高リスク症例に対して予後を改善したかは興味深いが解釈が難しい。TBS-high 群において NAC 症例も非 NAC 症例も、肝切除後の予後に影響を与える切除後再発率、再発臓器、再発巣の再切除率には差がなかったからだ。一つの推察として、NAC では dose intensity が保ちやすく、特に腫瘍量が大い状況下においては微小転移の制御に寄与していた可能性が挙げられる。

さらに本研究では TBS-low 群においては AC が予後を改善する因子として抽出されたことも興味深い。FFCD9002 試験では CRLM 切除後の AC が DFS を有意に改善したが、この試験での対象の約 90%は肝転移が 5cm 以下で単発もしくは 2 つ以下であり、TBS に置き換えると low に相当する症例であった。その他に、我々のグループでは過去に多施設第 II 相試験で、主に低リスクの CRLM 患者に対して AC として S1 を投与し、類似した結果を得ている。

NAC によって、診断時に切除可能であった病変が腫瘍の進行や副作用により結果的に切除不可能となってしまうリスクは小さいものの無視はできない。既報ではこのようなリスクは 7%前後と報告されている。一方でこの事実は、NAC は高リスク症例に限定して施行するべきであるという立場をより強く支持するものである。

本研究の limitation は、少数例の単施設の後向き観察研究であることが挙げられる。また、本研究では RAS や BRAF などの遺伝子変異が約半数の患者で不明であったため解析に含めなかった。2018 年に KRAS 変異を含めて算出したリスクスコア (GAME スコア) も報告されており、RAS や BRAF 変異の有無が CRLM の治療方針に与える影響については、今後の検討課題である。

【結論】

切除可能な CRLM に対し、TBS-high の症例は NAC により、TBS-low の症例は AC によりそれぞれ予後が改善する可能性がある。TBS は NAC の適応を考えるうえで有用な指標となり得る。