

主論文の要旨

**Phase II multicenter study of adjuvant S-1 for colorectal
liver metastasis: survival analysis of N-SOG 01trial**

〔 大腸癌肝転移治癒切除症例を対象とした S-1 補助化学療法第 II 相試験:
N-SOG 01 試験の生存解析 〕

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: 榑野 正人 教授)

加藤 健宏

【背景】

大腸癌切除可能肝転移に対しては、R0 切除と周術期の化学療法により長期生存が得られる可能性が期待されており、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン (NCCN Guidelines Ver. 3.0, 2015, Colon Cancer) においても 6 か月間の周術期化学療法が推奨されている。しかしながら、現在までに施行された大規模臨床試験において、周術期の化学療法の明らかな有効性を示したものはない。Nagoya Surgical Oncology Group (NSOG) 01 試験 (UMIN000001498) は大腸癌肝転移治癒切除症例に対する S1 術後補助化学療法の有効性及び安全性を検討した多施設共同第 II 相臨床試験で、我々は以前、安全性と短期成績について報告した (Uehara K, et al. Ann Surg Oncol (2013) 20: 475-481)。今回我々は、長期成績を検討し報告する。

【対象と方法】

本臨床試験は各参加施設の倫理委員会で承認され、適格基準は、組織学的診断が得られた 20-80 歳の大腸癌肝転移 R0 切除例で、原発巣が肝転移と同時もしくは過去に切除され、肝外転移を認めず、肝転移に対し術前化学療法が施行されていない症例とした。S-1 による試験治療は、体表面積に応じた規定投与量を 28 日間内服・14 日間休薬する 56 日 / サイクルで、8 コース施行することとした。National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0) Grade 3 以上の血液毒性、もしくは Grade 2 以上の非血液毒性が生じた場合、規定に従い減量もしくは休薬することとし、再発もしくは 4 週間以上の休薬によっても開始基準を満たさない場合は投与中止とした。術後の再発検索は、主に 4 か月おきの腫瘍マーカー測定および胸腹部造影 CT とした。統計解析は SPSS software version 20.0 (IBM Japan Ltd., Tokyo, Japan) を用い、観測値の相対頻度の比較は χ^2 検定、連続変数分布の比較は Mann-Whitney *U* 検定を用い、有意水準 0.05、両側検定とした。生存曲線は Kaplan-Meier 法で作成し、生存曲線の比較には log-rank 検定を用いた。

【結果】

2008 年 10 月から 2010 年 8 月までに、名古屋大学腫瘍外科およびその関連施設 (計 19 施設) より、適格症例 60 例が登録された。45 例 (75%) が単発、最大腫瘍径は中央値 2.6 cm、43 例 (57%) が異時性肝転移、21 例 (35%) が原発巣切除後に補助化学療法を施行されていた (Table 1)。肝切除から S-1 投与開始までの期間は、中央値 39 (13-60) 日であった。Grade 3 以上の血液毒性は好中球減少を 3 例 (5.0%)、非血液毒性は倦怠感を 4 例 (6.7%) に認めたのみで、治療関連死亡は認めなかった。プロトコール治療完遂率は 58.3% で、治療中断理由は早期再発が最多で 16 例 (64%) であり、早期再発例を除くとプロトコール治療完遂率は 79.5% であった。

観察期間中央値 41 (5-57) か月で、31 例 (52%) に再発を認め、再発部位は残肝 19 例 (32%)、肺 10 例 (17%)、リンパ節 6 例 (10%) であった (重複含む)。18 例 (30%) が原病死し、他因死は認めなかった。無再発生存期間は中央値 24 か月で、1 年およ

び 3 年無再発生存率 (DFS) はそれぞれ 68.3%、47.4% (Fig. 1a)、1 年および 3 年全生存率 (OS) はそれぞれ 96.7%、80.0% であった (Fig. 1b)。

DFS の解析では、異時性肝転移は同時性肝転移と比較し有意に DFS が良好で ($p=0.036$)、異時性肝転移のうち早期異時性肝転移 (12 か月未満) は、晚期異時性肝転移 (12 か月以上) と比較し有意に DFS が不良であり ($p=0.006$, Fig. 2a)、同時性肝転移とほぼ同等の予後曲線を示した。肝転移の時期によって早期肝転移 (同時性肝転移と 12 か月未満の異時性肝転移)、晚期肝転移 (12 か月以上の異時性肝転移) の 2 群に分類すると、DFS は早期肝転移で有意に不良であった ($p=0.002$)。

危険因子の検討では、単変量解析で直腸原発 ($p=0.011$)、原発巣のリンパ節転移陽性 ($p=0.002$)、早期肝転移 ($p=0.031$) が統計学的に有意な危険因子で、多変量解析では、原発巣のリンパ節転移陽性 ($p=0.013$)、早期肝転移 ($p=0.041$) が独立した予後危険因子であった (Table 2)。原発巣のリンパ節転移と早期肝転移再発の両方のリスクファクターを持つ症例を high-risk 群、それ以外を low-risk 群に分けて検討すると、3 年 DFS は high-risk 群が有意に不良であった (23.3% vs. 64.8%, $p<0.001$; Fig. 2b)。

プロトコール治療開始後 1 年未満の早期再発は 21 例 (35%) に認め、再発部位は残肝 14 例 (66.7%)、肺 7 例 (33%)、リンパ節 6 例 (28.6%) であった。早期再発に対する危険因子の単変量解析では、原発巣のリンパ節転移 ($p=0.029$) と早期肝転移 ($p=0.013$) が統計学的に有意であり、多変量解析では早期肝転移が独立した予後危険因子であった ($p=0.037$; Table 3)。

【考察】

大腸癌切除可能肝転移に対して、手術単独に対する 5-FU/LV による術後補助化学療法の有効性を検討した FFCD9002 試験 (Portier G, et al. J Clin Oncol (2006) 24:4976-4982) では、5 年 DFS において補助療法群が有意に良好で、手術単独に対する周術期 FOLFOX4 療法の有効性を検討した EORTC 40983 試験 (Nordlinger B, et al. Lancet Oncol (2013) 14:1208-1215) では、3 年 progression-free survival において FOLFOX4 施行群で有意に良好であったが、いずれも 5 年 OS において有効性を示すことはできなかった。しかしながら、実臨床では上記臨床試験の比較的良好な結果、並びに肝転移切除後の再発率や予後を考慮し一般に補助療法が施行されているのが現状である。

大腸癌肝転移切除後の予後不良因子として、原発巣のリンパ節転移陽性、切除断端陽性、肝外転移、長径 5 cm を超える肝転移、同時性肝転移、CEA 高値が報告されている。Consensus from an European expert panel (Nordlinger B, et al. Ann Oncol (2009) 20:985-991) では、上記予後不良因子を持つ症例に対して術前化学療法が推奨されているものの、単発肝転移で長径 2 cm 未満の症例に対しては手術先行が推奨されている。また、大規模国際 retrospective cohort study である LiverMetStudy (Adam R, et al. Ann Surg (2010) 252:774-787) においても、単発、異時性、長径 5 cm 以上の症例では、術前ではなく術後補助化学療法が短期および長期予後の改善に関連することが示されて

いる。本臨床試験においては 75% が単発、57% が異時性、85% が 5 cm 未満であり、比較的腫瘍量が少なく予後良好と考えられる症例が多くを占めることに留意する必要がある。

本臨床試験では、異時性肝転移であっても原発巣切除後 12 か月未満の早期異時性肝転移は 12 か月以上の晩期肝転移と比較して予後不良であり、同時性肝転移と予後はほぼ同等であった。このことから、同時性肝転移と 12 か月未満の早期異時性肝転移は、予後において同一のカテゴリーに分類可能と考えられた。これは、早期肝転移が予後不良因子であるという Fong Y ら (Fong Y, et al. Ann Surg (1999) 230:309-318)、Ueno ら (Ueno H, et al. Ann Surg (2000) 231:59-66) の報告と一致した結果であった。さらに本検討より、早期肝転移と原発巣のリンパ節転移陽性が独立した DFS の予後危険因子であり、上記両方のリスクファクターを持つ high-risk 群に対しては S-1 を用いた補助化学療法を施行しても予後不良であることが示された。したがって、この high-risk 群に対しては、S-1 による補助化学療法では不十分な可能性が考えられ、FOLFOX 等を用いたより強力な補助療法が短期および長期予後の改善をもたらす可能性が期待される。

【結語】

大腸癌肝転移治癒切除症例に対する S-1 を用いた経口補助化学療法は、比較的腫瘍量の少ない症例において比較的良好的な予後が期待できる可能性が示唆された。しかしながら、原発巣のリンパ節転移陽性かつ早期肝転移症例においては依然予後不良であり、このような症例に対してはより強力な補助療法が必要と考えられた。