

20p11.2-p12 (four cases each), and 12p12-pter (two cases each).

Subtractive CGH analysis to compare primary CRC tumors with paired metastatic liver tumors revealed no significant differences at chromosomes 7, 8, 13, 18, and 20, where the aberrations noted above were observed in both primary and metastatic tumors. Using subtractive CGH, on the other hand, in three of the 20 patients, we detected gains on the whole arm of 6p (Figure 1b, c) that were not present in the corresponding primary tumors (Figure 1a). Interestingly, liver metastases of all these three cases were metachronous. None of the synchronous liver metastases showed gains on 6p compared with corresponding primary tumors.

Identification of HLGs of CCND3 by CGH-Array in 11 CRC Cell Lines

To screen for amplified genes on 6p, we applied CGH-array analysis to the three metastatic tumor samples that showed gains of 6p, and to 11 CRC cell lines. Using the MCG Cancer Array-800, we identified several genes whose copy numbers were frequently increased or decreased (Tables 2 and 3) without evidence of any homozygous deletions. Among the 19 genes/loci within 6p that were spotted on the MCG Cancer Array-800, *CCND3*, located at 6p21.1 (\log_2 ratio = 2.25/2.28), was the only one amplified, and in only two of the cell lines (COLO201, Figure 2a and c, and COLO205, Figure 2c). Amplification of *CCND3* was confirmed by FISH analysis: BAC RP11-720D9, which contains the *CCND3* gene, generated a remarkably increase in FISH signals in COLO201 (Figure 2b); a similar result was obtained with COLO205 (data not shown). In the three metastatic tumor samples, on the other hand, the pattern of copy-number alterations was similar among all of the 19 6p genes/loci examined (data not shown).

Expression of D-Type Cyclins and Cyclin-Dependent Kinase in Primary and Metastatic Foci of CRC

To confirm that expression of cyclin D3 might be associated with liver metastasis, we used real-time quantitative RT-PCR to assess the expression of *CCND3*, other D-type cyclins, and CDK6, a main partner of cyclin D3, in all of our paired samples. As shown in Figure 3, all of the D-type cyclins were upregulated in primary tumors compared with normal mucosa, but only *CCND3* was

Table 2 Most frequency gained and lost clones in CRC cell lines

Alteration	Gene	Locus	Frequency (%)	
Gain	ELN	7q11.23	63.6	
	SERPINE1, VGF	7q21.3-q22	54.5	
	MUC3	7q22	63.6	
	MYC	8q24	59.1	
	PVT1	8q24	54.5	
	HRAS	11p15	59.1	
	BCL3	19q13	59.1	
	BCLX	20pter-p12.1	59.1	
	LUNX	20q11.2	59.1	
	E2F1	20q11.2	77.3	
	TGIF2	20q11.2	63.6	
	HCK	20q11-q12	63.6	
	AIB1	20q12	63.6	
	PTPN1	20q12	59.1	
	NCOA	20q13.12	63.6	
	TNFRSF6B	20q13.3	63.6	
	SSX4, SSX1	Xp11.23	68.2	
	ARAF1	Xp11.4-p11.2	68.2	
	Cu14B	Xq24	59.1	
	CTAG	Xq28	72.7	
	MAGEA2	Xq28	59.1	
	Loss	ETK1	3p11.2	81.8
		MITF	3p13	54.5
PTPRG		3p14.2	54.5	
FHIT		3p14.2	63.6	
RARB		3p24	54.5	
VEGFC		4q34.1-q34.3	54.5	
MAP3K7		6q15	59.1	
VIP		6q26-q27	54.5	
N33		8p22	63.6	
D8S504		8ptel	50	
PCDH15		10q21.1	59.1	
IGHG1		14q32.33	54.5	
PMP22		17p11.2	54.5	
MAFG		17q25	68.2	
SSXT		18q11.2	72.7	
MADH2		18q21	54.5	
DCC		18q21	63.6	
SMAD4-2		18q21	54.5	
GRP		18q21	59.1	
CTDP1, SHGC-145820		18qtel	68.2	

Table 3 Genes showing high-level amplification in CRC cell lines

Alteration	Gene	Locus	No.	Frequency (%)
High-level amplifications ($\log_2 \geq 2.0$)	MCL1	1q21	1	9.1
	CCND3	6p21	2	18
	MYC	8q24	2	18
	PVT1	8q24	2	18
	FLT3	13q12	1	9.1
Homozygous deletions ($\log_2 \leq -2.0$)	None			

Figure 1 Summary of genetic imbalances detected by CGH in 20 paired samples. The 22 autosomes and X chromosome are represented by ideograms showing G-banding patterns. As judged by the computerized green-to-red profiles, vertical lines on the left of each ideogram show losses of genomic material indicated by their identification numbers; those on the right correspond to copy-number gains. HLGs are represented as open rectangles. (a) Conventional CGH in 20 primary tumors. (b) Conventional CGH in liver metastases of the same tumors. (c) Subtractive CGH in the 20 paired samples.

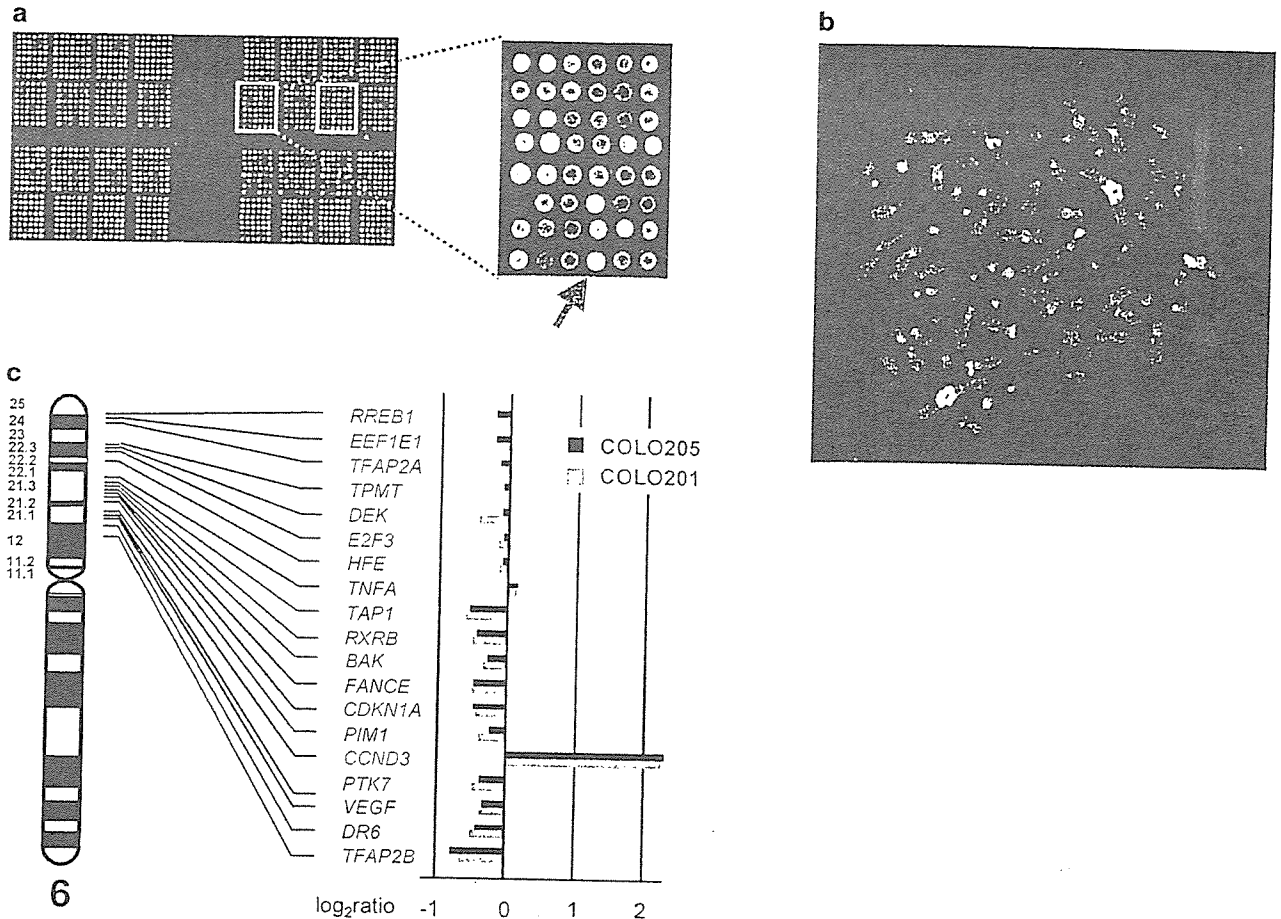


Figure 2 (a) Representative CGH-array image of the COLO201 cell line. An increase in copy number of *CCND3* at 6p21.1 was detected as a clear green signal (\log_2 ratio = 2.25). (b) Representative FISH image, using a *CCND3*-specific BAC (RP11-720D9) as a probe in the COLO201 cell line. BAC RP11-720D9 generated clear signals as an HSR pattern on these metaphase chromosomes. (c) Quantitative CGH-array results on 6p in the COLO201 and COLO205 cell lines.

significantly upregulated further in metastatic lesions ($P=0.0152$). Increased expression of cyclin D3 was also observed at the protein level using IHC, where nuclear staining of cyclin D3 was observed in paired primary and metastatic lesions of CRC; very weak staining was observed in corresponding normal mucosa (Figure 4). CDK6 was also significantly upregulated in metastatic lesions ($P=0.0366$), suggesting that the cyclin D3-CDK6 complex may play a hitherto unexpected role in the metastatic process of CRC.

Association of Cyclin D3 Protein with Clinicopathological Features among Primary CRCs

To assess the clinical significance of cyclin D3 overexpression in CRCs, we performed immunohistological examinations using four-point TMA

sets from 120 primary pT3 CRCs, and compared expression patterns among different tumor phenotypes. Table 4 summarizes relationships between expression status of cyclin D3 protein and clinicopathological features. Representative immunostaining patterns of cyclin D3 are shown in Figure 5a. The expression of cyclin D3 in rolled-edge regions was significantly related to total recurrence ($P=0.0318$), hematogenous recurrence ($P=0.0307$), and venous invasion ($P=0.0217$), although no significant relationship was detected in other regions. Univariate analysis of overall survival by the log-rank test demonstrated that cyclin D3 expression status in regions of rolled edge tended to be associated with poorer prognosis, although the difference did not reach significance (Figure 5b, $P=0.1081$). Notably, no deaths occurred in the cyclin D3-negative expression group of stage II CRCs during the study

Figure 4 IHC ($\times 200$) showing strong expression of cyclin D3 in primary adenocarcinoma of the colon (b) and liver-metastatic lesions from the same patient (c) compared with normal foveolar cells of colonic mucosa (a).

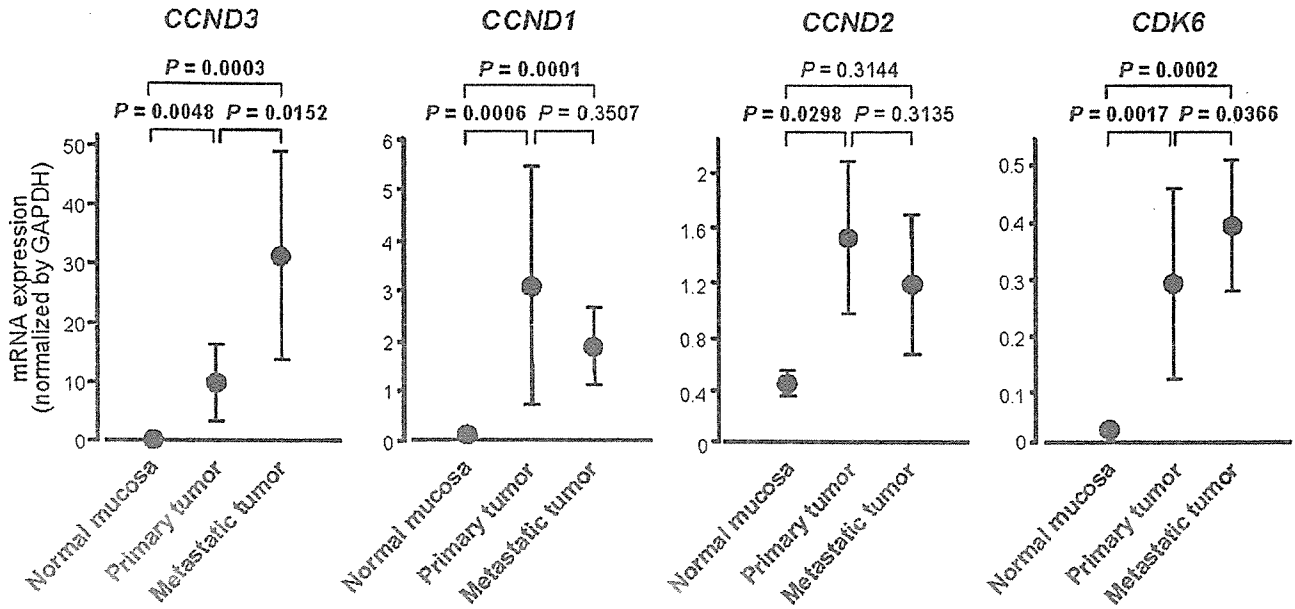


Figure 3 Relative levels of *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, and *CDK6* mRNA compared among subgroups. Among the three D-type cyclin genes, only *CCND3* mRNA was significantly upregulated in liver metastases compared with the corresponding primary lesions ($P=0.0152$). In addition, mRNA of *CDK6*, a partner of D-type cyclins, was also upregulated ($P=0.0366$). Mean values are indicated by filled circles; vertical bars indicate s.e. Wilcoxon's rank test was used for statistical analysis.

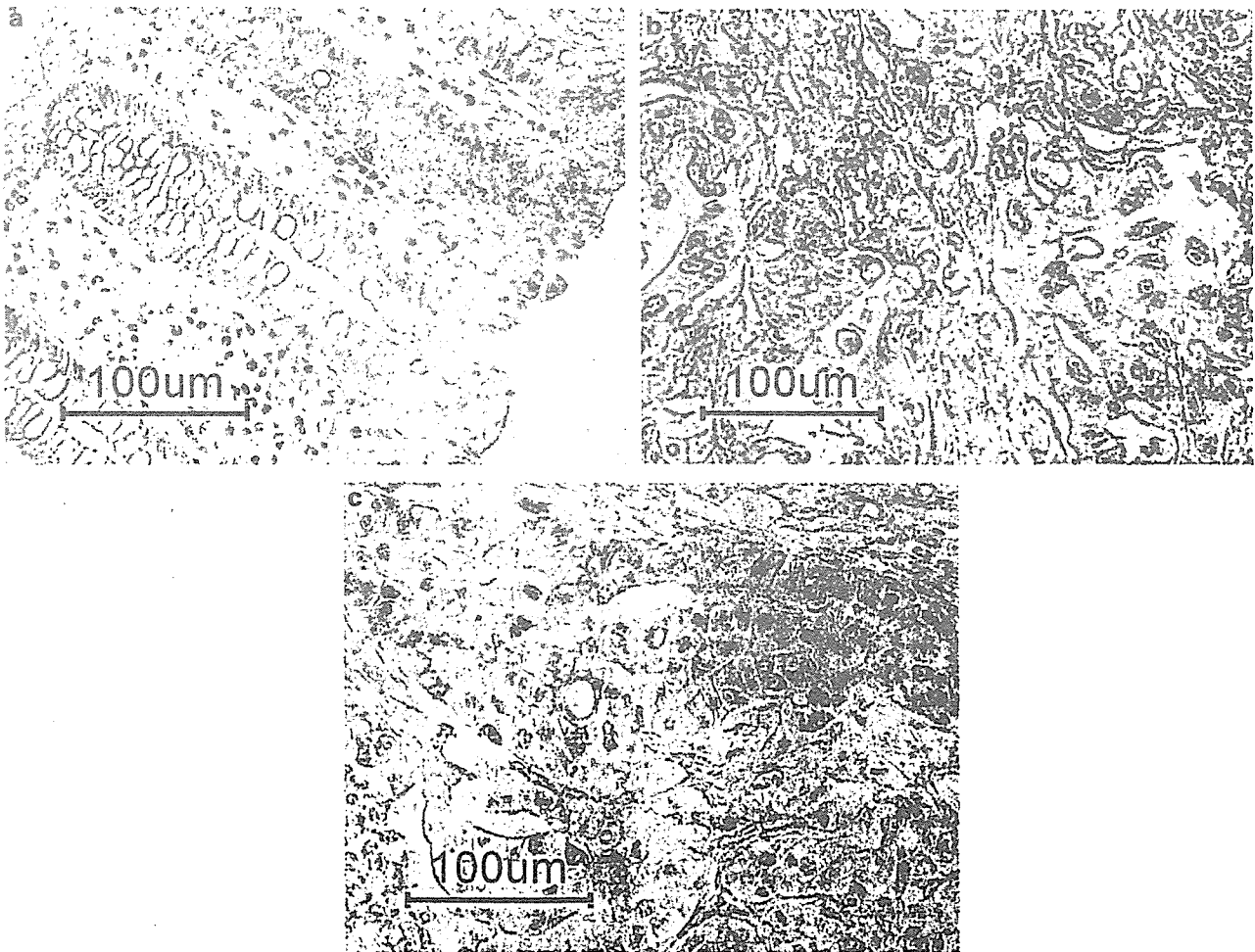


Table 4 Relationship between expression of cyclin D3 and clinicopathological features of primary CRC tumors

Features	Expression of cyclin D3					
	Subserosal invasive front			Rolled edge		
	Negative	Positive	P-value	Negative	Positive	P-value
<i>Age (years)</i>						
≤60	29	28	>0.9999	26	35	0.7076
<60	27	28		21	34	
<i>Sex</i>						
Male	37	32	0.4373	30	40	0.5664
Female	19	24		17	29	
<i>Location</i>						
Right hemicolon	12	15	0.6591	8	19	0.2633
Left hemicolon	44	41		39	50	
<i>Histological subtype</i>						
Well-differentiated type	12	11	>0.9999	12	13	0.4910
Non-well-differentiated type	44	45		35	56	
<i>Venous invasion</i>						
0-1	43	43	>0.9999	42	49	0.0217
2-3	13	13		5	20	
<i>Lymphatic invasion</i>						
0-1	42	49	0.1452	37	57	0.6352
2-3	14	7		10	12	
<i>Liver metastases^a</i>						
(-)	40	42	0.8313	39	48	0.1279
(+)	16	14		8	21	
<i>Lymph-node metastases</i>						
(-)	22	34	0.0372	22	36	0.7055
(+)	34	22		25	33	
<i>Stage (TMN)</i>						
II	21	31	0.0877	21	34	0.7060
III+IV	35	25		26	35	
<i>Total recurrence</i>						
(-)	32	36	0.5619	35	37	0.0318
(+)	24	20		12	32	
<i>Hematogenous recurrence</i>						
(-)	34	37	0.6951	36	39	0.0307
(+)	22	19		11	30	

^aSynchronous and metachronous liver metastases.

period, whereas 16.3% of patients in the positive group died (Figure 5c, $P=0.0803$). No significant correlation was seen between cyclin D3 expression status and age, sex, location, or histological subtype in any region of the pT3 tumors.

Discussion

Carcinoma is a genetically heterogeneous disease. Animal studies suggest that multiple clones of malignant cells in a primary lesion contribute to the manifestation and evolution of the metastatic phenotype.¹⁷ Specific chromosomal alterations responsible for metastasis occur only in certain

subpopulations of cells, and may not be distinguishable from the cancer-cell background by standard molecular analysis of the primary tumor. On the other hand, chromosomal alterations with relevance for the metastatic process might be enriched in metastatic foci, suggesting that comparison of genetic differences between primary and corresponding metastases may reveal metastasis-associated genes. In the study reported here, we assessed genetic differences between 20 primary CRCs and their corresponding metastatic tumors in the liver by subtractive CGH, and successfully identified gain of DNA on 6p as a liver metastasis-related chromosomal alteration.

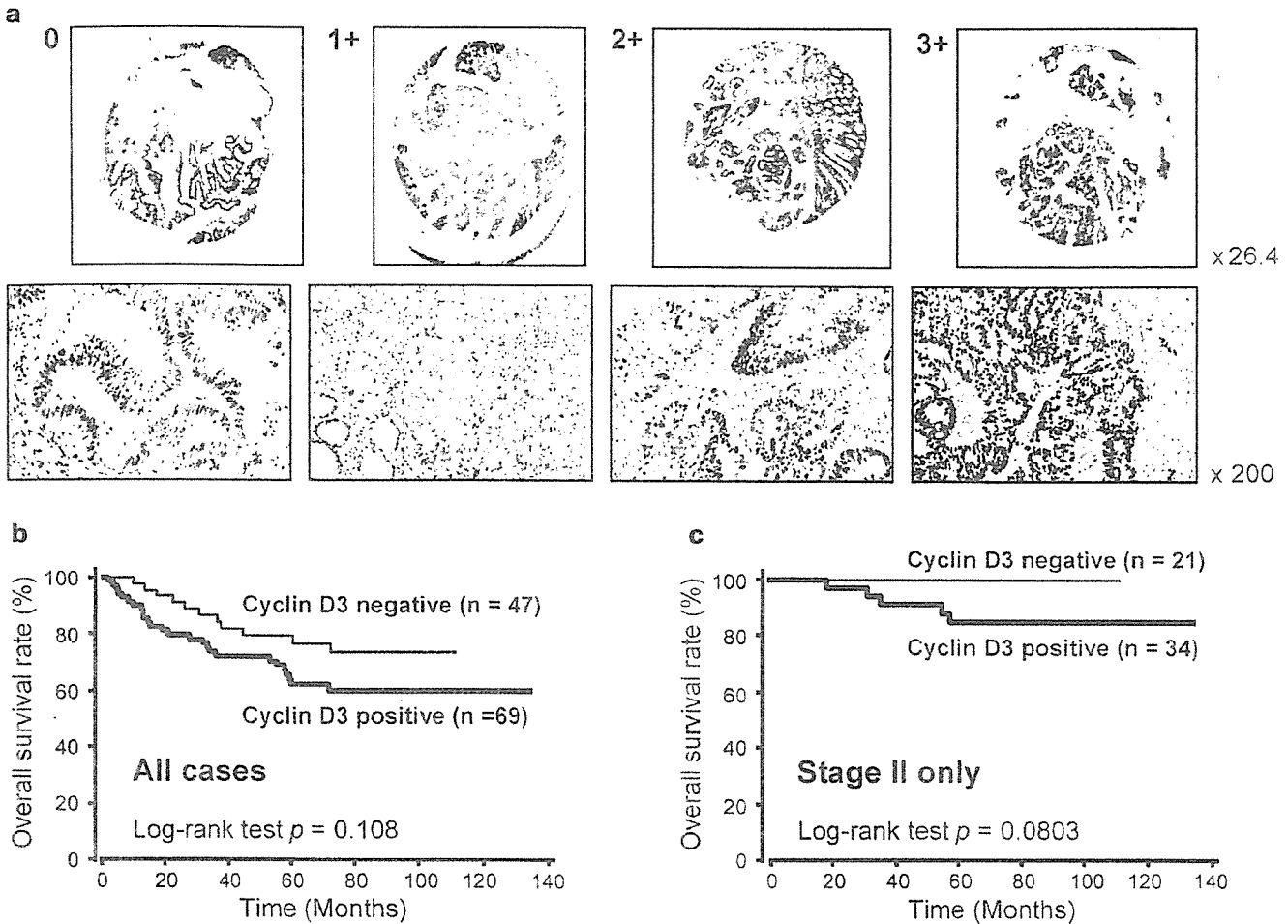


Figure 5 Expression of cyclin D3 protein in primary CRCs. (a) Representative staining patterns of cyclin D3 protein, from experiments using a TMA system to examine 120 cases of CRC. (b) Expression pattern of cyclin D3 in regions of rolled edge vs overall survival in patients with CRC. Cyclin D3 expression was associated with poorer prognosis, although the difference was marginally significant ($P=0.1081$). (c) Expression pattern of cyclin D3 in regions of rolled edge vs overall survival in patients with stage II CRC. There were no deaths in the cyclin D3-negative expression group of stage II CRCs.

The copy-number aberrations revealed through our CGH analysis were largely consistent with those already reported.^{11–14,16,19} However, our direct comparisons of 20 paired samples by means of subtractive CGH analysis identified gain in 6p as a metastasis-specific change, but we found no significant differences at chromosomes 7, 8, 13, 18, or 20, where major chromosomal aberrations occurred in both primary and metastatic tumors. Al-Mulla *et al*¹¹ also reported increased copy-number on 6p in CRCs, but only in tumors of Duke's stage D and liver metastases.

These circumstances prompted us to focus on 6p as a chromosomal region that might harbor genes responsible for liver metastasis, even though we could not identify a specific region of gain on 6p using clinical specimens. Therefore, we carried out CGH-array analysis of 11 CRC cell lines, which sometimes harbor remarkable copy-number changes as landmarks within specific regions. With this

approach, we detected high-level amplification of *CCND3* (6p21.1) in two cell lines (COLO201 and COLO205), even though most of the CRC cell lines we examined did not show genetic alterations on 6p. To address whether this event was related to liver metastasis, we assessed expression of *CCND3* mRNA in our 20 paired clinical samples. Expression levels of *CCND3* and *CDK6*, a partner of D-type cyclins, were relatively low in normal colonic mucosa, but in metastatic lesions, both genes were significantly more elevated than in primary lesions ($P=0.0152$ and 0.0366 , respectively); other D-type cyclins, *CCND1* and *CCND2*, were not upregulated further in metastatic lesions. These observations suggested that activation of *CCND3* and *CDK6* through overexpression may play a critical role in CRC tumorigenesis, especially in terms of metastasis to the liver.

Immunohistochemical analysis of cyclin D3 using area-specific four-point TMAs of primary CRCs

revealed significant association of cyclin D3 expression in the region of rolled edge with total recurrence, especially hematogenous recurrence ($P=0.0307$), but it was not correlated with metastasis to lymph nodes. On the other hand, cyclin D3 expression in subserosal or submucosal invasion fronts, where malignant cells are recognized as more invasive, was not correlated with lymph-node metastasis or hematogenous recurrence. Recently, expression of laminin-5 gamma 2 chain in the invasive fronts of tumors was found to be an indicator of lymph-node metastasis and patient prognosis, but expression of that gene in the rolled edge was not.¹⁶ It appears that molecules that are important for tumor-cell proliferation and hematogenous recurrence, for example, cyclin D3, and those that are important for stromal invasion and lymph node metastasis, for example, laminin-5 gamma 2 chain, are expressed in different areas to allow the tumor to grow and spread with integrity.

The results reported here suggest that evaluation of cyclin D3 expression in rolled-edge regions of tumors, using preoperative biopsy specimens obtained by colonoscopic examination, may anticipate the risk of hematogenous recurrence of CRC. Furthermore, we observed no deaths among cyclin D3-negative patients with stage II CRCs, suggesting that overexpression of cyclin D3 may be a risk factor for recurrence in patients with nonsynchronous metastases.

Among three known D-type cyclins, cyclin D3 is the most widely expressed and, in several cell types, it appears to be the only expressed member of this cyclin subfamily.²⁰ The *CCND3* gene is rearranged and cyclin D3 protein is overexpressed in several human lymphoid malignancies^{21,22} and in solid tumors as well.^{23–26} Cyclin D3^{-/-} laboratory animals fail to undergo normal expansion of immature T-lymphocytes and show greatly reduced susceptibility to T-cell malignancies triggered by specific oncogenic pathways.²⁷ Therefore, cyclin D3 has carcinogenic potential, as do other D-type cyclins. On the other hand, tissue-specific expression patterns, different affinity for CDKs, and the fact that sequence comparisons reveal a higher degree of conservation between species than between other D-type cyclins within the same species, argue for a highly specific role of each D-type cyclin.^{28,29} pRb and its relatives p130 and p107,³⁰ which bind repressive E2Fs (E2F4 and E2F5), are substrates for cyclin D3-dependent kinase. Among the D-type cyclins, only cyclin D3 efficiently phosphorylated p130 in an *in vitro* kinase assay in mouse BALB/c 3T3 fibroblasts.³¹ p107-labeling indices decline in liver-metastatic foci, and also in large primary colorectal tumors of mucinous type or characterized by venous invasion, lymphatic invasion, poor differentiation, deep invasion, lymph-nodal metastasis, hepatic metastasis, or advanced stage.³² Furthermore, the cyclin D3-CDK6 complex has a unique ability to evade inhibition by p27^{KIP1} and

p21^{CIP1},³³ and is resistant to inhibition by p16^{INK4a}.³⁴ These findings strongly suggest that cyclin D3, when activated in CRC cells, may indeed play an important role in metastasis to the liver. Further investigations along this line may lead to new therapies for this currently intractable disease, such as interventions that would target cyclin D3.

Acknowledgements

We are grateful to Professor Yusuke Nakamura (Human Genome Center, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo) for his continuous encouragement throughout this work. We thank Ai Watanabe for technical assistance. *Grant support:* Grants-in-aid for Scientific Research (B) and Scientific Research on Priority Areas (C) and a Center of Excellence Program for Research on Molecular Destruction and Reconstruction of Tooth and Bone from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan; and from Core Research for Evolutional Science and Technology (CREST) of the Japan Science and Technology Corporation (JST).

References

- 1 Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 1993;9:138–141.
- 2 Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, *et al*. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 1992; 258:818–821.
- 3 Fukuda Y, Kurihara N, Imoto I, *et al*. CD44 is a potential target of amplification within the 11p13 amplicon detected in gastric cancer cell lines. *Genes Chromosomes Cancer* 2000;29:315–324.
- 4 Imoto I, Yang ZQ, Pimkhaokham A, *et al*. Identification of cIAP1 as a candidate target gene within an amplicon at 11q22 in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer Res* 2001;61:6629–6634.
- 5 Yasui K, Arii S, Zhao C, *et al*. TFDP1, CUL4A, and CDC16 identified as targets for amplification at 13q34 in hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 2002;35: 1476–1484.
- 6 Saito-Ohara F, Imoto I, Inoue J, *et al*. PPM1D is a potential target for 17q gain in neuroblastoma. *Cancer Res* 2003;63:1876–1883.
- 7 Snijders AM, Nowak N, Segreaves R, *et al*. Assembly of microarrays for genome-wide measurement of DNA copy number. *Nat Genet* 2001;29:263–264.
- 8 Inazawa J, Inoue J, Imoto I. Comparative genomic hybridization (CGH)-arrays pave the way for identification of novel cancer-related genes. *Cancer Sci* 2004;95:559–563.
- 9 Sonoda I, Imoto I, Inoue J, *et al*. Frequent silencing of low density lipoprotein receptor-related protein 1B (LRP1B) expression by genetic and epigenetic mechanisms in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2004;64:3741–3747.
- 10 Takada H, Imoto I, Tsuda H, *et al*. Screening of DNA copy-number aberrations in gastric cancer cell lines by

- array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Sci* 2005;96:100–110.
- 11 Al-Mulla F, Keith WN, Pickford IR, *et al*. Comparative genomic hybridization analysis of primary colorectal carcinomas and their synchronous metastases. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;24:306–314.
 - 12 Korn WM, Yasutake T, Kuo WL, *et al*. Chromosome arm 20q gains and other genomic alterations in colorectal cancer metastatic to liver, as analyzed by comparative genomic hybridization and fluorescence *in situ* hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;25:82–90.
 - 13 Aragane H, Sakakura C, Nakanishi M, *et al*. Chromosomal aberrations in colorectal cancers and liver metastases analyzed by comparative genomic hybridization. *Int J Cancer* 2001;94:623–629.
 - 14 Diep CB, Parada LA, Teixeira MR, *et al*. Genetic profiling of colorectal cancer liver metastases by combined comparative genomic hybridization and G-banding analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;36:189–197.
 - 15 Imoto I, Tsuda H, Hirasawa A, *et al*. Expression of cIAP1, a target for 11q22 amplification, correlates with resistance of cervical cancers to radiotherapy. *Cancer Res* 2002;62:4860–4866.
 - 16 Shinto E, Tsuda H, Ueno H, *et al*. Prognostic implication of laminin-5 gamma 2 chain expression in the invasive front of colorectal cancers, disclosed by area-specific four-point tissue microarrays. *Lab Invest* 2005;85:257–266.
 - 17 Bell C, Frost P, Kerbel RS. Cytogenetic heterogeneity of genetically marked and metastatically competent 'dominant' tumor cell clones. *Cancer Genet Cytogenet* 1991;54:153–161.
 - 18 Ried T, Knutzen R, Steinbeck R, *et al*. Comparative genomic hybridization reveals a specific pattern of chromosomal gains and losses during the genesis of colorectal tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1996;15:234–245.
 - 19 Rooney PH, Boonsong A, McKay JA, *et al*. Colorectal cancer genomics: evidence for multiple genotypes which influence survival. *Br J Cancer* 2001;85:1492–1498.
 - 20 Bartkova J, Lukas J, Strauss M, *et al*. Cyclin D3: requirement for G1/S transition and high abundance in quiescent tissues suggest a dual role in proliferation and differentiation. *Oncogene* 1998;17:1027–1037.
 - 21 Shaughnessy Jr J, Gabrea A, Qi Y, *et al*. Cyclin D3 at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma. *Blood* 2001;98:217–223.
 - 22 Filipits M, Jaeger U, Pohl G, *et al*. Cyclin D3 is a predictive and prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:729–733.
 - 23 Buschges R, Weber RG, Actor B, *et al*. Amplification and expression of cyclin D genes (CCND1, CCND2 and CCND3) in human malignant gliomas. *Brain Pathol* 1999;9:435–442.
 - 24 Ito Y, Takeda T, Wakasa K, *et al*. Expression and possible role of cyclin D3 in human pancreatic adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2001;21:1043–1048.
 - 25 Hedberg Y, Roos G, Ljungberg B, *et al*. Cyclin D3 protein content in human renal cell carcinoma in relation to cyclin D1 and clinico-pathological parameters. *Acta Oncol* 2002;41:175–181.
 - 26 Lopez-Beltran A, Luque RJ, Alvarez-Kindelan J, *et al*. Prognostic factors in stage T1 grade 3 bladder cancer survival: the role of G1-S modulators (p53, p21Waf1, p27kip1, Cyclin D1, and Cyclin D3) and proliferation index (ki67-MIB1). *Eur Urol* 2004;45:606–612.
 - 27 Sicinska E, Aifantis I, Le Cam L, *et al*. Requirement for cyclin D3 in lymphocyte development and T cell leukemias. *Cancer Cell* 2003;4:451–461.
 - 28 Sherr CJ. D-type cyclins. *Trends Biochem Sci* 1995;20:187–190.
 - 29 Reed SI. Control of the G1/S transition. *Cancer Surv* 1997;29:7–23.
 - 30 Herzinger T, Reed SI. Cyclin D3 is rate-limiting for the G1/S phase transition in fibroblasts. *J Biol Chem* 1998;273:14958–14961.
 - 31 Dong F, Cress Jr WD, Agrawal D, *et al*. The role of cyclin D3-dependent kinase in the phosphorylation of p130 in mouse BALB/c 3T3 fibroblasts. *J Biol Chem* 1998;273:6190–6195.
 - 32 Wu F, Li JQ, Miki H, *et al*. p107 expression in colorectal tumours rises during carcinogenesis and falls during invasion. *Eur J Cancer* 2002;38:1838–1848.
 - 33 Lin J, Jinno S, Okayama H. Cdk6–cyclin D3 complex evades inhibition by inhibitor proteins and uniquely controls cell's proliferation competence. *Oncogene* 2001;20:2000–2009.
 - 34 Faast R, White J, Cartwright P, *et al*. Cdk6–cyclin D3 activity in murine ES cells is resistant to inhibition by p16(INK4a). *Oncogene* 2004;23:491–502.

特集

転移性肝癌のすべて—診断と治療方法の選択—

転移性肝癌に対する治療方針

大腸癌

Treatment for liver metastases from colorectal cancer

樋口 哲郎

HIGUCHI Tetsuro

榎本 雅之*

ENOMOTO Masayuki

植竹 宏之

UETAKE Hiroyuki

杉原 健一**

SUGIHARA Kenichi

安野 正道

YASUNO Masamichi

大腸癌肝転移に対する治療法は、5-FUを中心とした全身化学療法と肝切除術、肝動注化学療法、熱凝固療法(マイクロ波凝固療法、ラジオ波焼灼療法)などの肝局所療法である。現在のところ外科的切除が唯一の根治的治療法であるが、切除適応となる症例は25~52%である。しかし、従来は切除不能とされた肝転移例に対し、肝動注化学療法や熱凝固療法を併用することにより、予後の改善や治療成績の向上が期待できる。

はじめに

大腸癌肝転移に対する治療法は、1970年代から開始された転移巣に対する外科的切除が唯一の根治的治療法である。つまり切除可能であれば外科的切除が治療の第一選択であり、予後も良好であることが示されている。しかし、切除不能例も多く存在し、これらの症例に対する治療法として、肝動注化学療法、マイクロ波凝固療法(MCT)・ラジオ波焼灼療法(RFA)などの肝局所療法がある(図1)。

本稿では、現在一般的に受け入れられている大腸癌肝転移に対する治療法に対して、最近の知見を加えて述べる。

I. 手術療法

現時点において、大腸癌肝転移に対する外科的切除は長期予後の改善が期待できる唯一の治療法である。近年、周術期管理の向上、術中超音波検査の普及¹⁾、術前門脈塞栓療法の併用²⁾³⁾、肝臓外科のテクニックの向上、手術器具などのさまざまな進歩⁴⁾により、安全で確実な肝切除が可能になってきている⁵⁾。

1. 手術適応

大腸癌肝転移に対する外科的治療の適応は、

- ① 肝切除の安全性：肝切除の難易度
腫瘍の肝内占拠部位・範囲で決定される。
- ② 原発病巣がコントロールされている。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腫瘍外科学 *講師 **教授
Key words: 大腸癌肝転移/肝動注療法/熱凝固療法/肝切除術/化学療法

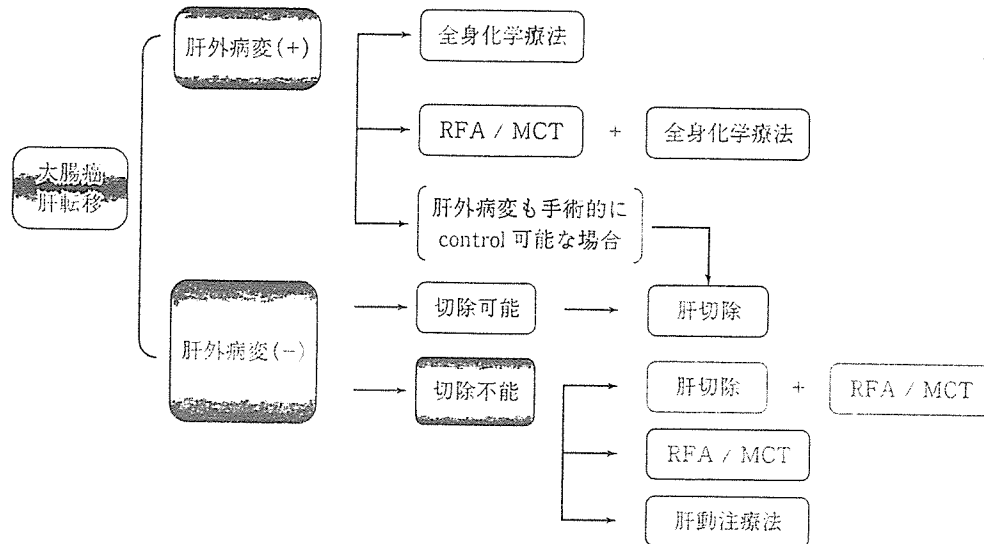


図1 大腸癌肝転移治療のフローチャート

③ 適度な残肝量(正常肝の場合25~40%)を残して肝転移巣が完全に切除できる。

④ 他臓器に転移病変を認めない、肝切除が適応とならない条件

- ① 肝転移巣の完全切除が不可能である。
- ② 肝所属リンパ節転移が陽性である。
- ③ 肝以外の遠隔転移巣を有する。

と、されてきたが肝切除術が安全に施行されるようになった現在では、たとえば肺転移があってもその転移巣が完全切除可能ならば肝切除が適応とされるようになってきている⁶⁷⁾。また、完全切除が不可能でも熱凝固療法との組み合わせで治療効果の向上が期待されている。

2. 肝切除の時期

同時性肝転移に対して、①原発巣のみを切除して、一定期間(約3ヵ月)後に切除可能であれば切除する方針と、②原発巣と同時に切除する方針がある。

異時切除の利点は、手術の時期を待つことにより、

① 初回診断時、画像上明らかでなかった微小転移巣が顕在化し、この転移巣を含めて切除できる点。

② 画像上、顕在化していなかった肝外病変が明らかとなり、手術非適応例の手術が避けること

ができる点。

不利な点は、

① 遅らせることで肝転移巣からの二次性の転移の危険性が高くなる点。

② 肝転移巣を持ったままのため、患者の病気に対する不安が持続する点である。

3. 手術術式

解剖学的系統切除か非解剖学的部分切除のどちらの術式を基本術式とするかは、統一された見解は得られてはいない。しかし、腫瘍条件に関わらず多くの症例を手術適応にするには、肝部分切除術が良いとする意見がある⁸⁾。また、術中超音波検査の導入により、できるだけ非癌肝実質を温存し、かつ腫瘍を離断面に露出させずに切除することが可能となった。安全な外科的切除断端を確保することが重要である。症例によっては、転移巣が片葉やある区域にのみ偏在多発している場合は、片葉切除や区域切除術を選択する。

4. 門脈塞栓術

技術的には肝転移巣を切除できるが、切除後の残肝量が少なくなり、手術適応からはずれる症例の場合、肝切除側の門脈を塞栓(通常右葉の塞栓)し、残肝量を術前に増やして肝切除術を施行する

方法である²³⁾⁹⁾。残肝に腫瘍がないことが絶対的な条件となる。

5. 肝所属リンパ節の郭清

肝門部リンパ節転移は肝外への転移病変の存在を示唆し、RodgersとMcCallによる15研究を統合したreviewにおいて、145名の肝所属リンパ節転移陽性大腸癌肝転移患者のうち、リンパ節転移陽性の5年生存者は5名であり、予後はきわめて不良であると報告した¹⁰⁾。大腸癌肝転移症例における病理組織学的に肝所属リンパ節転移を認める症例は11~28%である^{11)~15)}。予防的肝所属リンパ節郭清については、予後に対する寄与を認めず、また治療効果に関しても不明である¹³⁾。また肝門部リンパ節郭清を標準手術式にすることは、残肝再発の多い大腸癌肝転移では、再手術時の切除が難しくなるため、障害となることがある。

6. 外科切除断端

肝離断面に腫瘍が露出した場合の予後が不良であることは明らかであるが¹⁶⁾¹⁷⁾、切除断端までの距離に関しては一定の見解が得られてはいない。つまり、10 mm 以上必要だとする施設と、腫瘍が露出していなければ良いとする施設の意見がある。腫瘍が肝離断面に露出するということは、腫瘍の遺残の可能性が高く絶対に避けなくてはならないが、切除断端までの距離を厳密に規定し切除の必要条件とすると、多発例の多い大腸癌肝転移の場合、手術適応例が制限されてしまう。そのため、切除断端距離は肝転移巣の数や部位、また切除技術のバランスにより決まるものである。

7. 成績

肝切除方針・適応と肝切除手術技術に密接に関連するが、肝切除施行率は25~52%である^{18)~20)}。

手術死亡率は、最近の手術技術の進歩や術中・術後管理の向上により0~3%である。本邦における厚生省がん研究・加藤班研究15施設で集積した410例の大腸癌肝転移肝切除例の累積5年生存率は50.1%であった²¹⁾。最近、欧米の報告でも

58%という50%を超える報告がみられるようになり、症例選択基準の確立、肝切除技術の向上、再肝切除の施行が貢献していると考えられる²²⁾。

8. 予後因子(Prognostic factors)

一般的には、

- ① 原発巣組織型
- ② 転移腫瘍数
- ③ 外科切除断端陽性の有無
- ④ 肝所属リンパ節転移
- ⑤ 肝外病巣
- ⑥ 肝内微小転移(衛星病変)

切除病理標本から、

- ① 腫瘍偽被膜
- ② 肉眼的胆管侵襲
- ③ 肝内血管侵襲
- ④ リンパ管侵襲
- ⑤ 腫瘍内に巻き込まれた島状の肝細胞集団

一方、

- ① 肝転移の診断時期(同時・異時)
- ② 原発巣病期の進行度
- ③ 転移巣の肝内分布(片葉・両葉)
- ④ 切除術式(部分切除・解剖学的切除)
- ⑤ 切除断端の距離(10 mm 以上・未満)

などに関しては、各施設の報告により異なる。各研究における切除対象症例の基準の違いや、転移性肝腫瘍の病態の複雑さもあり、その予後には多くの因子が関与するため、一定の見解が得られにくいと思われる。

9. 再肝切除

初回肝切除時に完全に切除された症例でも45~80%に再発を認め、そのうち約30%は肝のみの再発である^{23)~25)}。

肝転移巣切除後の残肝再発に対して根治を得る可能性がある場合、積極的に再肝切除が行われる²⁴⁾²⁶⁾。Yamamotoら²⁴⁾は肝切除後の残肝再発75例に再肝切除を行い、3年生存率48%、5年生存率31%であったと報告している。他の報告でも5年生存率は30%前後であり、手術死亡も少なく安

全な治療となった。このことから、肝切除後残肝再発に対しては積極的な再肝切除にて治癒に持ち込むことができるようになったが、再肝切除術後再発率は70%と高い。

再肝切除の予後因子は初回切除時と同様で、

- ① 転移巣4個以上
- ② 外科切除断端陽性
- ③ 肝所属リンパ節陽性
- ④ 肝外病巣

が有意の予後不良因子である。

再肝切除の際の安全面から注意すべき点は、

① 初回肝切除後、補助肝動注療法施行症例では、残肝機能が低下している。

② 前回手術の影響による肝周囲の線維性癒着が術後の肝再生を阻害する場合がある。

以上のことに留意し、初回肝切除よりは残肝予備能に余裕をもたせることが必要である。

10. 肝切除後補助療法

治癒的肝切除後の残肝再発は前述したように45～80%であり、残肝再発予防として肝動注療法が試みられるが、結果は controversial である²⁷⁾²⁸⁾。その理由として、高い再発率がある。肝動注による残肝再発予防だけでは、予後の改善には必ずしも大きな比重を占めていない。一方 Kemeny ら²⁹⁾ は肝切除後の補助療法として、combined therapy (肝動注+全身化学療法)と monotherapy (全身化学療法)との比較試験を行い、2年生存率の比較において combined therapy 群の有意を明らかにしている。

II. 熱凝固療法

マイクロ波凝固療法(MCT: microwave coagulation therapy), ラジオ波焼灼療法(RFA: radiofrequency ablation)は、肝腫瘍内にマイクロ波またはラジオ波を発生する電極を刺入し、一定範囲の熱凝固により腫瘍壊死を誘導する治療法である。

マイクロ波は電磁波であり、周波数2,450 MHz,

原理は電子レンジと同じで、水分子の運動によって熱が生じる。体内にある水分子がマイクロ波により高速運動し、その際に発生した熱を利用して腫瘍組織を焼灼する治療法である³⁰⁾。ラジオ波の周波数は、450～480 MHz で、RFA は病変に挿入した電極から周囲組織にラジオ波の交流が流れることによるイオンの変動が摩擦熱を発生し、熱凝固壊死を起こす局所治療法である³¹⁾。

熱凝固療法は長期に局所制御が可能でかつ根治も可能な治療法であり、肝切除が困難な症例でも施行可能である。大腸癌肝転移の治療における熱凝固療法の位置づけとしては、肝切除に次ぐ局所治療方法と考えられる。しかし、あくまでも肝切除に次ぐ局所療法であり、完全焼灼が不確実と考える場合は根治的な肝切除を追加することを常に念頭に置いて経過観察しなければならない。

1. 適 応

MCT と RFA の適応条件は基本的には同じである。

- ① 原則的には、肝切除不能あるいは肝切除を行うにはリスクの高い症例。
- ② 超音波検査、CT 検査などで腫瘍の同定が可能。
- ③ 腫瘍が肝門部脈管や肝静脈根部に近接していない。
- ④ 腫瘍塞栓を認めない。
- ⑤ 高度な肝機能障害、高度な出血傾向を認める例は除外。

2. アプローチ法

経皮的、内視鏡下(腹腔鏡下・胸腔鏡下)、開腹、開胸下のアプローチがある³²⁾。

経皮的アプローチの際、超音波検査にて同定が困難な症例に対して、CT や MRI 検査ガイド下で施行も可能である。一般的に経皮的アプローチは、大きさ 2 cm 以下で深部に存在し、超音波検査、CT で同定が可能な病変を対象とする。内視鏡下アプローチは 3 cm 以下で肝表在性の病変を対象とする。経皮的、内視鏡下のアプローチが困

難な症例に対しては、手術リスクに問題がなければ、積極的に十分なマージンを確保するという点から手術的(開腹・開胸)アプローチを選択する。手術的アプローチの場合、腫瘍への穿刺が比較的安全に確実に行き、複数回穿刺により広範囲の凝固壊死を得ることができるが、腫瘍の大きさは5 cm までとされている。

3. 治療効果を増大させる方法

- ① 腫瘍内に同時に多数の電極を刺入する。Multi-needle insertion technique³³⁾, sequential PMCT³⁴⁾。
- ② バルーンカテーテルによる肝動静脈の血流遮断。
- ③ 開腹アプローチにおけるグリソン鞘のテーピングによる阻血。

4. 治療成績

Shibata らは³⁵⁾、大腸癌肝転移症例に対するMCTと肝切除術の生存率と生存期間中央値は同等であり、MCTの方が出血量も少なく、侵襲の少ない手技であると報告している。MD Anderson Cancer Centerでの、欧米で切除不能肝腫瘍に対して標準的局所凝固療法とされている凍結療法との比較試験において、RFAの方が安全かつ確実な局所制御であると報告している³⁶⁾。

5. 合併症

血管貫通出血、血胸、気胸、肝膿瘍、一過性の肝機能障害、腹水、胸水、胆嚢炎、胆汁漏、皮膚穿刺部の熱傷などがあげられる。MCTの合併症では、RFAより出力が大きいための胆管損傷が一番の問題である。

6. 熱凝固療法の治療的意義

MCTおよびRFAの転移巣に対する局所制御能は、適切な技術と適応を厳密にすれば、肝切除術と同等な成績がえられるとしても、現在の時点では原則は肝切除術であり、切除不能例の場合が

・対照群：5-FU 肝動注群

週1回、5-FUを、1,000 mg/m²/5 hr 肝動注する。

5-FU 1,000 mg/m²/5 hr. 動注

・試験群：5-FU 肝動注+I-LV 静注群

週1回、I-LVを250 mg/m²を2時間点滴静注し、同時に5-FUを1,000 mg/m²/5 hr 肝動注する。

I-LV 250 mg/m²/2hr. div.

5-FU 1,000 mg/m²/5 hr. 動注

図2 肝動注プロトコール(関東肝動注療法研究会)

熱凝固療法の適応であると思われる。また、切除や肝動注療法などとの併用により、局所療法としての治療法を確実なものとすることができる。このように熱凝固療法は、腫瘍に対する局所制御能が期待でき、かつ手術療法に比べて低侵襲であるため、大腸癌肝転移症例の成績向上に寄与すると考える。

III. 肝動注化学療法

大腸癌の肝転移巣が切除不能であり、かつ転移巣が肝に限局している場合には、肝動注化学療法が施行される。切除不能肝転移に対して肝動注療法が選択される理論的根拠は、①肝転移巣は主に肝動脈の血流支配を受け、正常肝細胞は主に門脈の血流支配を受けている、②一般的に肝動注に使用される5-FUは、大部分が肝で速やかに代謝されるため、全身的副作用は軽微である、の2点である。しかし、現在までに肝動注化学療法が大腸癌肝転移の予後向上に寄与したことを示すエビデンスは得られていない³⁷⁾³⁸⁾。

1. 適 応

一般に切除不能肝転移症例で、

- ① 肝転移巣が予後規定因子である(肝外病巣の有無は問わない)。
- ② 肝不全、肝実質性の黄疸症例は除外。

2. 技術的側面

本邦では、カテーテル留置法が interventional

表1 肝動注化学療法の副作用・合併症

注入薬剤の毒性に起因するもの	
消化器症状	悪心, 下痢, 口内炎
全身倦怠感	長期治療中発生することがある
皮膚症状	手指を中心とした色素沈着
骨髄抑制	白血球減少, 血小板減少
肝障害	
薬剤分布の不適切に起因するもの	
胃・十二指腸潰瘍	
肺炎	
胆嚢炎	
薬剤注入時の疼痛	
腹壁の発赤・色素沈着	
カテーテル留置に起因するもの	
肝動脈閉塞	
カテーテルシステム・ポートの破損	
感染	
悪寒・発熱	
血栓症	

radiology (IVR)の手技を用いて発展してきている³⁹⁾。

肝動注化学療法の原則は、

① 長期に反復して行えるように血管の閉塞やカテーテルの移動を起こさない留置法→側孔式カテーテル先端固定留置術。

② 注入薬剤が動脈経路で確実に治療目的である肝転移巣に到達し、この状態が維持される留置法→血流改変術(流入動脈の一本化)約30%の症例にみられる複数の肝動脈(解剖学的破格)。

③ 注入薬剤の肝以外臓器(胃・十二指腸・膵臓など)への流入遮断を行い、副作用を抑える留置法→流出動脈の塞栓。

④ 薬剤分布評価とその修正

以上の技術的条件は、薬剤の抗腫瘍効果や合併症などの治療結果に直接影響する重要なことであり、肝動注療法の評価に当たり、どのような技術で治療が行われたかについて考察することが必要である。

3. 治療法(WHF療法)

本邦では、週1回1,000 mg/m²の5-FUを5時間かけて投与する方法(WHF: weekly high-dose 5-FU)療法が一般的になっている。この方

法はバルーン式ポンプを用いて外来で施行可能である。現在、WHF療法にI-LV静注を付加することにより治療効果の上乗せがみられるかを検証する当科を含めた多施設共同第3相臨床試験を進行中である(図2)。

4. 治療効果

肝動注の奏効率は、42~62%と報告されている。Araiらの報告では、奏効率78%、生存期間中央値25.8ヵ月であった³⁹⁾。1980年代後半に欧米において、肝外病変のない切除不能肝転移症例を対象に、肝動注化学療法と全身化学療法との効果を比較したRCTがある⁴⁰⁾⁻⁴⁶⁾。この結果はメタアナリシスも行われたが、腫瘍に対する縮小効果は明らかであったが、生存期間の延長に関して有効性は立証されなかった³⁷⁾³⁸⁾。理由としては、肝動注療法では、肝外病変のコントロールが出来ない点、また欧米の肝動注では使用薬剤が肝毒性の高いFUDRが使用されている点、カテーテルの留置法に関しては、開腹によるものが多く、肝への薬剤分布、肝臓器以外の薬剤の流出や血管閉塞に関する技術的条件の記載がない点などがあげられている。

5. 副作用・合併症(表1)

肝動注療法の副作用・合併症は、注入する薬剤自体の毒性によるもの、注入薬剤分布が不適切(他臓器への薬剤流出)によるもの、そしてカテーテル留置自体が原因のものがある。

IV. 全身化学療法

切除不能肝転移症例で肝外病変がある場合は、第一選択として全身化学療法を行うのが一般的である。

1. 5-FU系薬剤+LV

5-fluorouracil(5-FU)は、開発以来40年を経過している大腸癌化学療法の中心的薬剤である。5-FUの抗腫瘍効果を改善増強するため、さまざま

の modulator を用いた研究の結果、還元型葉酸である leucovorin (LV) による 5-FU の biochemical modulation が臨床的にエビデンスを確立した。

2. irinotecan (CPT-11)

CPT-11 はトポイソメラーゼ I 阻害により抗腫瘍効果を示し、5-FU と交叉耐性を示さない本邦で研究開発された薬剤である。大腸癌に対する CPT-11 単独投与で約 25% の奏効率を示し、Phase II study でも 5-FU 抵抗性大腸癌に対して有効性を示し⁴⁷⁾、大腸癌に対する second line の標準治療法となっている。

3. その他

oxaliplatin (OXA) も本邦で開発された第 3 世

代のプラチナ製剤である。欧州で臨床使用が開始され、単剤での大腸癌に対する奏効率は初回治療例で 20~24%⁴⁸⁾⁴⁹⁾ を示し、5-FU + LV に OXA を加えた FOLFOX レジメンが行われている。しかし、本邦では大腸癌に対するプラチナ製剤の使用は保険適用外である。

capecitabine も日本で開発された経口フツ化ピリミジン剤で、腫瘍内 5-FU 濃度を高めるようにデザインされたプロドラッグである。進行大腸癌に対する奏効率は 20~26% で、毒性も 5-FU + LV のレジメンと比較して有意に低かったが、hand-foot syndrome の発生が有意に高値を示した⁵⁰⁾。

その他、最近注目されている bevacizumab と cetuximab によるモノクローナル抗体療法がある。

文 献

- Makuuchi M, Takayama T, Kosuge T, et al: The value of ultrasonography for hepatic surgery. *Hepatogastroenterology* 38: 64-70, 1991.
- Kawasaki S, Makuuchi M, Kakazu T, et al: Resection for multiple metastatic liver tumors after portal embolization. *Surgery* 115: 674-677, 1994.
- Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN: Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 88: 165-175, 2001.
- Yanaga K, Nishizaki T, Yamamoto K, et al: Simplified inflow control using stapling devices for major hepatic resection. *Arch Surg* 131: 104-106, 1996.
- Curley SA, Izzo F, Abdalla E, et al: Surgical treatment of colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 23: 165-182, 2004.
- Murata S, Moriya Y, Akasu T, et al: Resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 83: 1086-1093, 1998.
- Lehnert T, Knaebel HP, Duck M, et al: Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic colorectal cancer. *Br J Surg* 86: 241-243, 1999.
- Kokudo N, Tada K, Seki M, et al: Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 181: 153-159, 2001.
- Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al: Resection of non-resectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 231: 480-486, 2000.
- Rodgers MS, McCall JL: Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review. *Br J Surg* 87: 1142-1155, 2000.
- Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, et al: Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 9: 430-438, 2002.
- Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E, et al: Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 198: 884-891, 2004.
- Elias DM, Ouellet JF: Incidence, distribution, and significance of hilar lymph node metastases in hepatic colorectal metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 12: 221-229, 2003.
- Kokudo N, Sato T, Seki M, et al: Hepatic lymph node involvement in resected cases of liver metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 42: 1285-1290; discussion 1290-1291, 1999.
- Beckurts KT, Holscher AH, Thorban S, et al: Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 84: 1081-1084, 1997.
- Penna C, Nordlinger B: Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin North Am* 82: 1075-1090, x-xi, 2002.
- Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, et al: Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Francaise de Chirurgie. Br J Surg* 84: 977-980, 1997.
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al: Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 19: 59-71, 1995.
- Sugihara K, Yamamoto J: Surgical treatment of colorectal liver metastases. *Ann Chir Gynaecol* 89: 221-224, 2000.
- Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, et al: Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 86: 332-337, 1999.
- Yasui K, Shimizu Y, Hirai T, et al: [Surgical treatment

- for colorectal liver metastases—results of multi-institute study for effects of radical hepatectomy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 31 : 690-694, 2004.
- 22) Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 235 : 759-766, 2002.
 - 23) Imamura H, Kawasaki S, Miyagawa S, et al: Aggressive surgical approach to recurrent tumors after hepatectomy for metastatic spread of colorectal cancer to the liver. *Surgery* 127 : 528-535, 2000.
 - 24) Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, et al: Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. *Am J Surg* 178 : 275-281, 1999.
 - 25) Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 100 : 278-284, 1986.
 - 26) Wanebo HJ, Chu QD, Avradopoulos KA, et al: Current perspectives on repeat hepatic resection for colorectal carcinoma: a review. *Surgery* 119 : 361-371, 1996.
 - 27) Tono T, Hasuike Y, Ohzato H, et al: Limited but definite efficacy of prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases: A randomized study. *Cancer* 88 : 1549-1556, 2000.
 - 28) Lorenz M, Muller HH, Schramm H, et al: Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg* 228 : 756-762, 1998.
 - 29) Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al: Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 341 : 2039-2048, 1999.
 - 30) Tabuse K: Basic knowledge of a microwave tissue coagulator and its clinical applications. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 5 : 165-172, 1998.
 - 31) Khatri VP, McGahan J: Non-resection approaches for colorectal liver metastases. *Surg Clin North Am* 84 : 587-606, 2004.
 - 32) Machi J, Uchida S, Sumida K, et al: Ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of liver tumors: percutaneous, laparoscopic, and open surgical approaches. *J Gastrointest Surg* 5 : 477-489, 2001.
 - 33) Shiina S, Hata Y, Niwa Y, et al: Multiple-needle insertion method in percutaneous ethanol injection therapy for liver neoplasms. *Gastroenterol Jpn* 26 : 47-50, 1991.
 - 34) Sato M, Watanabe Y, Kashu Y, et al: Sequential percutaneous microwave coagulation therapy for liver tumor. *Am J Surg* 175 : 322-324, 1998.
 - 35) Shibata T, Niinobu T, Ogata N, et al: Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 89 : 276-284, 2000.
 - 36) Parikh AA, Curley SA, Fornage BD, et al: Radiofrequency ablation of hepatic metastases. *Semin Oncol* 29 : 168-182, 2002.
 - 37) Harmantas A, Rotstein LE, Langer B: Regional versus systemic chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma metastatic to the liver. Is there a survival difference? Meta-analysis of the published literature. *Cancer* 78 : 1639-1645, 1996.
 - 38) Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Meta-Analysis Group in Cancer. *J Natl Cancer Inst* 88 : 252-258, 1996.
 - 39) Arai Y, Inaba Y, Takeuchi Y, et al: Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 40 : 526-530, 1997.
 - 40) Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA, et al: A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: the Northern California Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 7 : 1646-1654, 1989.
 - 41) Rougier P, Laplanche A, Huguier M, et al: Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 10 : 1112-1118, 1992.
 - 42) Martin JK Jr, O'Connell MJ, Wieand HS, et al: Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomized trial. *Arch Surg* 125 : 1022-1027, 1990.
 - 43) Allen-Merish TG, Earlam S, Fordy C, et al: Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 344 : 1255-1260, 1994.
 - 44) Kemeny N, Daly J, Reichman B, et al: Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. A randomized trial. *Ann Intern Med* 107 : 459-465, 1987.
 - 45) Kemeny MM, Goldberg DA, Browning S, et al: Experience with continuous regional chemotherapy and hepatic resection as treatment of hepatic metastases from colorectal primaries. A prospective randomized study. *Cancer* 55 : 1265-1270, 1985.
 - 46) Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, et al: A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 206 : 685-693, 1987.
 - 47) Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, et al: Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 11 : 909-913, 1993.
 - 48) Diaz-Rubio E, Sastre J, Zaniboni A, et al: Oxaliplatin as single agent in previously untreated colorectal carcinoma patients: a phase II multicentric study. *Ann Oncol* 9 : 105-108, 1998.
 - 49) Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, et al: Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. *J Clin Oncol* 16 : 2739-2744, 1998.
 - 50) Twelves C: Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer. Pooled data from two large, phase III trials. *Eur J Cancer* 38 Suppl 2 : 15-20, 2002.

再発大腸癌セカンドライン治療

植竹 宏之 飯田 聡 角崎 秀文 樋口 哲郎 安野 正道
 榎本 雅之 杉原 健一*

(*Jpn J Cancer Chemother* 32(1):24-27, January, 2005)

Second-Line Chemotherapy for Advanced Colorectal Cancer: Hiroyuki Uetake, Satoru Iida, Hidehumi Tsunozaki, Tetsuro Higuchi, Masamichi Yasuno, Masayuki Enomoto and Kenichi Sugihara (Dept. of Surgical Oncology, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University)

Summary

Chemotherapy for advanced colorectal cancer is much improved in this decade. Biochemical modulation and multi-drug therapies, such as FOLFOX, FORFIRI and IFL, contributed to higher response rate and prolonged patient's survival. It was recommended to administer oxaliplatin with 5-FU and leucovorin in first line chemotherapy and CPT-11 for the second line, or in reverse sequence. 5-FU+*l*-LV and UFT+LV are still common first line therapies and CPT-11 as a second line in Japan, as oxaliplatin, capecitabine and molecular target agents are not available. Physicians should consider maintaining good QOL of the patient, as well as tumor shrinkage and prolonged survival, in second line chemotherapy. Key words: QOL, CPT-11, Oxaliplatin. Address request for reprints to: Dr. Hiroyuki Uetake, Department of Surgical Oncology, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan

要旨 近年、再発大腸癌に対する治療は、奏効率の高い薬剤や投与レジメンの開発により大きく変化した。ファーストライン治療は5-FUと還元型葉酸製剤、oxaliplatinまたはCPT-11の多剤併用投与が主流となっている。欧米では、oxaliplatinとCPT-11のうちファーストラインで投与されていない薬剤を含むレジメンでセカンドライン治療が行われる。また、分子標的治療薬を加えたレジメンも有効であると報告された。わが国では使用可能な薬剤が限られているため、経口抗癌剤などを用いて有効と思われるセカンドライン治療法を選択している。セカンドライン治療は抗腫瘍効果だけでなく、QOLに配慮して行われるべきである。

はじめに

大腸癌に対する化学療法の進歩は近年目覚ましい。使用される薬剤の種類も増え、また biochemical modulation や多剤併用療法によって再発大腸癌患者の生存期間の延長が得られている。5-fluorouracil (5-FU) 単独投与や MMC を中心に化学療法が行われていた時代、再発薬に対する化学療法の奏効率は10%程度であった。還元型葉酸の併用による5-FUの biochemical modulation が開発され、大腸癌に対する5-FU based 化学療法の奏効率は約30%と報告されるようになり、予後が改善されることが明らかになった。Dukes C 症例に対する術後補助化学療法の有効性も示された。さらに経口投与で静注と同等の効果を示す UFT+LV のコンビネーションの他、単剤で高い奏効率を示す TS-1 と capecitabine が開

発されるに至り、経口5-FU系薬剤に大いなる注目が集まっている。また、CPT-11やoxaliplatinと5-FU系薬剤との同時併用投与によるファーストライン治療は、欧米ではすでに再発大腸癌の標準治療として認知されている。

上記のように再発大腸癌に対するファーストライン治療が目覚ましい進歩を示している一方、セカンドライン治療の有効性は明確でない。ファーストライン治療が無効であった(または無効となった)場合、いかなるセカンドライン以降の治療を施しても予後はほぼ一定して約9か月である、という報告がある¹⁾。したがって、良好なQOLを維持し、可能なら予後の改善にも寄与するセカンドライン治療は患者の福音となるであろう。本稿で再発大腸癌に対するセカンドライン治療の実際を示し、また今後期待される治療法について論じてみたい。

表1 米国において推奨されるファーストライン治療 (文献8) による

- AIO regimen (folic acid, 5-FU, irinotecan): Irinotecan (100 mg/m²) as a 2-hour infusion day 1; leucovorin (500 mg/m²) as a 2-hour infusion day 1; followed by 5-FU (2,000 mg/m²) intravenous (IV) bolus via ambulatory pump over 24 hours weekly ×4 every 52 weeks.
- 1) Douillard regimen (folic acid, 5-FU, irinotecan): Irinotecan (180 mg/m²) as a 2-hour infusion day 1; leucovorin (200 mg/m²) as a 2-hour infusion days 1 and 2; followed by a loading dose of 5-FU (400 mg/m²) IV bolus, then 5-FU (600 mg/m²) via ambulatory pump over 22 hours days 1 and 2 every 2 weeks.
 - 2) FOLFOX 4* regimen (oxaliplatin, leucovorin, 5-FU): Oxaliplatin (85 mg/m²) as a 2-hour infusion day 1; leucovorin (200 mg/m²) as a 2-hour infusion days 1 and 2; followed by a loading dose of 5-FU (400 mg/m²) IV bolus, then 5-FU (600 mg/m²) via ambulatory pump over 22 hours days 1 and 2 every 2 weeks.
 - 3) FOLFIRI regimen (folic acid, 5-FU, irinotecan): irinotecan (180 mg/m²) as a 2-hour infusion day 1; leucovorin (400 mg/m²) as a 2-hour infusion day 1; followed by a loading dose of 5-FU (400 mg/m²) IV bolus on day 1, then 5-FU (2,400-3,000 mg/m²) via ambulatory pump over 46 hours every 2 weeks.
 - 4) IFL (or Saltz) regimen (irinotecan, 5-FU, leucovorin): Irinotecan (125 mg/m²), 5-FU (500 mg/m²) IV bolus, and leucovorin (20 mg/m²) IV bolus weekly for 4 out of 6 weeks.

*FOLFOX レジメンのうち代表として、米国FDAが承認したFOLFOX 4のみをここでは示した。

I. ファーストライン治療

わが国において、現時点で保険収載がなされ普及しているファーストライン治療は5-FU+*l*-Leucovorin (*l*-LV, アイソボリン注[®])とUFT+LV (内服薬)である。5-FU+*l*-LV療法はRoswell Park レジメン²⁾、すなわちLV高用量(500 mg/m²)2時間で点滴静注、1時間経過時5-FU静注(500 mg/m²、後に推奨用量は600 mg/m²となった)週1回、計6回投与2週休薬が基礎となっている。UFT+LV療法は5-FU+LV療法と同等の治療効果を有し副作用は比較的軽いことが示されたため³⁻⁵⁾、当治療法もわが国においてファーストライン治療の一つとして確立されつつある。切除不能な肝転移に対し、肝外病変がなければわが国では肝動注療法がファーストライン治療として行われることが多い。全身化学療法に比べて生存期間の延長に貢献することが立証されていない⁶⁾が、奏効率が高く全身化学療法に比し副作用が少ない⁷⁾ので、精緻なカテーテルテクニックと管理の発達したわが国が肝動注療法の治療効果のエビデンスを検証する必要があるだろう。

一方、米国においては、5-FU+LVとCPT-11ないしoxaliplatinを併用投与するレジメンが再発大腸癌に対するファーストライン治療と認知された。米国国立癌研究所(National Cancer Institute: NCI)が臨床医向けに配信しているCancer Information Physician Data Query from NCI (PDQ)⁸⁾によると、推奨されるファーストライン治療はFOLFOX, FOLFIRI, AIO, IFLとなっている(表1)。いずれも5-FU+LVをベースにoxaliplatinやCPT-11を加えるレジメンである。2005年1月現在、わが国ではoxaliplatinは市販されていない。一方、前述のようにUFT+LV内服は5-FU+*l*-LVと同等の治療効果を示すことから、内服薬の利便性や副

作用の少なさに注目してUFT+LV+CPT-11やTS-1+CPT-11といった併用療法が検討されている。われわれもUFT+LV+CPT-11療法の第I/II相試験を行い、奏効率37.5%を得た。副作用も比較的軽く外来での治療継続性も良好であった。しかし、IFLなどCPT-11を用いたレジメンに比しFOLFOXは奏効率、生存期間の中央値ともに優れていると報告されており、oxaliplatinがわが国でも市販されるのが待たれていることに変わりはない。

II. セカンドライン治療の原則

ファーストライン治療を中止する理由は、①治療効果がなかったためか、あるいは②高度な有害事象のためか、に大別される。いずれの場合でもセカンドラインに使用されるべき治療薬は、ファーストラインの薬剤とは作用機序が異なり交叉耐性がないものであることが第一条件となるであろう。CPT-11はトポイソメラーゼI阻害により抗腫瘍効果を発揮し、5-FUと交叉耐性を示さない薬剤である。単独投与でも大腸癌に対して約25%の奏効率が示された^{9,10)}。また、これらのphase II studyでは5-FU抵抗性大腸癌に対する有効性も示しており、CPT-11はUFT+LVや5-FU+*l*-LV療法のセカンドラインの治療薬として確立された(表2)。

しかし、前述のように近年はファーストラインとして多剤併用療法(5-FU+LVをベースにoxaliplatinやCPT-11を加える)が米国で普及し、わが国においても近い将来第一選択になる可能性が高い。よってセカンドライン治療に用いるレジメンの選択も、「違う系統の薬剤に変更する」といった単純な選択ではなくなる。すなわち、腫瘍が多剤併用療法に対して抵抗性になった場合(あるいは有害事象がtolerableでない場合)、①いずれの薬剤に対し腫瘍が抵抗性になったかは必ずしも明らかでな

表 2 再発大腸癌治療の概要

日本	ファーストライン	セカンドライン
	5-FU+/-LV	→ CPT-11
	UFT+LV	
	CPT-11 併用*	→ TS-1 など
	肝動注療法	
	放射線療法	→ 全身化学療法のファーストラインに準じる
欧米	ファーストライン	セカンドライン
	FOLFOX	→ FOLFIRI など CPT-11 based (単剤を含む)
	FOLFIRI	
	IFL	→ FOLFOX など oxaliplatin based
	AIO**	

分子標的治療薬の併用や capecitabine

*: 5-FU+/-LV, UFT+LV, TS-1 などと CPT-11 の併用投与

**: Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie

表 3 当科における切除不能・再発大腸癌の治療方針
化学放射線療法後、腫瘍が増大しセカンドライン治療となった場合は CPT-11 単剤

再発部位	ファーストライン	セカンドライン	セカンドライン以降
直腸癌局所再発 (切除不能例)	化学放射線治療 UFT+LV 5 投 2 休, 25 日間 照射 50 Gy	→ UFT+LV (経口) + CPT-11	→ 5-FU+/-LV または TS-1
肝転移単独 (切除不能例)	肝動注化学療法 5-FU 1,250 or 1,500 mg 週 1 回 /-LV 静注を加えることあり		
その他の切除不能症例	経口摂取可 UFT+LV (経口) → +CPT-11	5-FU+/-LV または TS-1	
	経口摂取不可 5-FU+/-LV →	CPT-11	

い、②薬剤に特異的な有害事象(oxaliplatinの神経毒性のように)でない限り有害事象を引き起こした薬剤は特定されない、からである。Tournigandらはファーストライン→セカンドラインとしてFOLFOX→FOLFIRI,あるいはFOLFIRI→FOLFOXが望ましいと報告している¹¹⁾。すなわち、ベースとなる5-FU+LVの投与レジメンは変更せずに、oxaliplatinとCPT-11がファーストラインかセカンドラインのいずれかに投与される方法により生存期間の延長が得られるとした(表2)。

ファーストラインでベースとなっている5-FU+LV(ないし経口5-FU系薬剤)の投与スケジュールを変えてセカンドライン治療とする方法も考えられる。5-FUの主たる作用機序はDNAの*de novo*合成酵素であるthymidylate synthaseを阻害することであるが、5-FUの代謝産物が核酸内に取り込まれフッ化RNA, フッ化DNAとなって核酸に機能障害を起こす抗腫瘍効果もある。基礎実験においては、5-FUの持続投与法と急速静注法では主たる作用機序が異なる。また、5-FU代謝経路における複数の酵素活性の高低により、その腫瘍が最も感受性が高くなる5-FU系薬剤やその投与レジメンがある

と考えられる。たとえば、5-FUの分解酵素dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)が高い症例に対しては、UFTやTS-1といったDPD inhibitory fluoropyrimidine (DIF)が有効である可能性がある。capecitabineはthymidine phosphorylase (TP)により5-FUに変換される5'-DFURのプロドラッグであり、大腸癌に対しファーストラインでは奏効率が高いと報告されている。セカンドライン以降、多剤併用療法での評価が待たれる。

分子標的治療薬にも注目が集まる。抗VEGF抗体であるbevacizumabや抗EGFR抗体cetuximabは、従来の抗癌剤とまったく作用機序が異なる薬剤群である。単剤での有効性は少ないが、IFLなどのレジメンとの併用投与により治療効果を「上乘せ」する^{12,13)}。CPT-11に耐性化した腫瘍にも有効と報告されており、セカンドライン以降の治療への応用が期待される。

III. 当科におけるセカンドライン治療レジメン

上記の原則に従っている、当科における再発大腸癌の治療方針を表3に示した。肝転移単独や骨盤内再発

に対するファーストライン治療は、肝動注や化学放射線療法といった副作用が少なくQOLが保たれる局所療法を選択している。肝動注のセカンドラインとしてUFT+LV+CPT-11を行っている。肝動注は肝外病変に対する作用はほとんどないと考えられ、全身化学療法に切り替える際にはファーストラインに準じてUFT+LV+CPT-11を行う。化学放射線療法ではUFT+LVの全身投与を併用しているため、セカンドラインはCPT-11の単独投与となる。ファーストラインでUFT+LV+CPT-11を行った症例に対してのセカンドライン治療は、現状では薬剤の選択肢が限られているわが国では確実な治療効果を期待するのは困難と考えられる。しかし、上述のようにわが国で保険収載となっている5-FU+I-LV週1回急速静注療法は、UFT+LVとは異なる機序で抗腫瘍効果を示すものと期待されている。また、UFTよりさらに強力なDIFであるTS-1もセカンドライン治療の選択肢となり得る。そして、5-FU+I-LV、TS-1ともに副作用が比較的少なく外来での治療が可能であり、QOLを保ちつつセカンドライン治療を行うことができるという大きな利点があると考えられる。

まとめ

大腸癌に対する抗癌剤が多様化し、ファーストライン治療が多剤併用療法の時代となった。わが国でoxaliplatinが市販されcapecitabineが大腸癌に対して保険適応となれば、ファーストライン治療の選択肢は増えるであろう。セカンドライン治療は各ファーストライン治療の治療効果や副作用のプロファイリングにより正しく選択されるべきであり、治療効果のみの追及でなくQOLに配慮したレジメンにて行われるべきである。

文献

- 1) Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, *et al*: Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 21: 2059-2069, 2003.
- 2) Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, *et al*: A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with

- advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 5: 1559-1565, 1987.
- 3) Carmichael J, Popiela T, Radstone D, *et al*: Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 20: 3617-3627, 2002.
- 4) Shirao K, Hoff PM, Ohtsu A, *et al*: Comparison of the efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of a uracil/tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regimen between Japanese and American patients with advanced colorectal cancer: Joint United States and Japan Study of UFT/LV. *J Clin Oncol* 22: 3466-3474, 2004.
- 5) Ichikawa W, Uetake H, Shirota Y, *et al*: Combination of dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase gene expressions in primary tumors as predictive parameters for the efficacy of fluoropyrimidine-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 9: 786-791, 2003.
- 6) Meta-Analysis Group in Cancer: Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 88: 252-258, 1996.
- 7) 荒井保明: 肝動注化学療法. 肝胆膵 37: 655-661, 1998.
- 8) <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/colon/healthprofessional> または http://www.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR0000062687.html#REF_1, 日本語版は <http://www.ccijapan.com/index.html>
- 9) Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, *et al*: Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 11: 909-913, 1993.
- 10) Pitot HC, Wender DB, O'Connell MJ, *et al*: Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 15: 2910-2919, 1997.
- 11) Tournigand C, Andre T, Achille E, *et al*: FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22: 229-237, 2004.
- 12) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, *et al*: Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. *Proc ASCO* 22(abstr): A-3646, 2003.
- 13) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, *et al*: Cetuximab (C 225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc ASCO* 22(abstr): A-1012, 252, 2003.