

# Adjuvant Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy after Curative Resection for Dukes C Colorectal Cancer: A Pilot Study

Mitsuyoshi Ota, Hiroshi Shimada, Hidenobu Masui, Kuniya Tanaka, Shigeki Yamaguchi  
Yasushi Ichikawa, Shinji Togo, Hideyuki Ike, Shigeo Oki

Second Department of Surgery, Yokohama City University, School of Medicine, Yokohama, Japan  
Corresponding Author: Mitsuyoshi Ota, MD, Second Department of Surgery, Yokohama City University  
School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, 236-0004, Japan  
Tel: +81 45 787 2650, Fax: +81 45 782 9161, E-mail: otakun@ra2.so-net.ne.jp

## KEY WORDS:

Colorectal cancer;  
Hepatic arterial  
infusion  
chemotherapy;  
5-fluorouracil;  
Liver metastasis

## ABBREVIATIONS:

Hepatic Arterial  
Infusion (HAI);  
Hepatic Arterial  
Infusion  
Chemotherapy  
(HAIC);  
5-Fluorouracil  
(5-FU)

## ABSTRACT

**Background/Aims:** The aim of this study was to evaluate the effect and the toxicity of prophylactic adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) on liver metastases and on overall survival of Dukes C colorectal cancer patients.

**Methodology:** Ninety patients in whom Dukes C colorectal cancer was diagnosed and were treated with curative resection between 1993 and 1997 underwent HAIC. The HAIC regimen consisted of a 24-hour continuous infusion of 1500mg of 5-fluorouracil, administered once a week for 8 weeks, utilizing a portable infusion drug delivery system to ambulatory patients. Patients to whom 7g or more of 5-fluorouracil could be given were included in the HAIC group, which resulted in 70 of the 90 patients being in this group. The HAIC group overall survival and liver recurrence rates were compared with those of 62 non-treated cases of Dukes C, which formed the

non-HAIC control group.

**Results:** There were no serious toxic effects in this study. Significant differences were seen in the cumulative overall 5-year survival (HAIC group, 84.1%; non-HAIC group, 65.2%;  $p=0.0369$ ). The cumulative 5-year liver metastasis-free rate was 92.7% in the HAIC group and 78.6% in the non-HAIC group ( $p=0.0649$ ). In cases of distal lymph node metastasis, a risk factor for liver metastasis, the cumulative 5-year liver metastasis-free rate in the HAIC group (91.7%) was significantly higher than that in the non-HAIC group (58.6%;  $p=0.0268$ ).

**Conclusions:** HAIC effectively prevents metachronous liver metastasis, especially in patients with pre-existing distal lymph node metastases, and improves the prognosis of advanced colorectal cancer.

## INTRODUCTION

In Dukes C colorectal cancer, even when curative surgery is performed, the overall 5-year survival is only around 60% because of tumor recurrence. The liver is the most frequent site of recurrence, accounting for 40 to 50% of all colorectal cancer recurrences (1). The best treatment for liver metastases of colorectal cancer is major hepatic resection. The 5-year survival rate of cases with curative resection for liver metastasis is 25% (2), but in fact, only 10 to 20% of patients with liver metastases undergo surgical treatment. An effective adjuvant treatment should therefore be devised to prevent liver metastases.

Metachronous liver metastasis may arise from microscopic metastases that are undetected at initial surgery. Otherwise, it may originate from tumor cell emboli reaching the portal system via the mesenteric vein during the initial surgery. Consequently, previous studies have advocated portal injection of cytotoxic agents at the time of surgery and during the post-operative period to prevent metachronous liver metastasis (3,4). However, a large randomized trial of portal vein infusion of fluorouracil and heparin showed that they had no significant impact on survival (5).

In the present study, we investigated whether adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy could reduce the incidence of metachronous liver metastasis and prolong patient survival.

## METHODOLOGY

At Yokohama City University Hospital, from 1993 to 1997, out of 191 patients with histologically confirmed Dukes C colorectal cancer who had had curative surgery, 90 patients received adjuvant hepatic arterial infusion therapy. Informed consent was obtained preoperatively from all patients eligible for the trial. Physical examination, computed tomography of the abdomen and pelvis, chest radiography or computed tomography were performed so as to demonstrate that there was no evidence of synchronous liver metastasis or other distant metastases.

During the operation, ultrasound sonography was also performed to confirm that no liver metastases were present. At the time of pump insertion, cholecystectomy was performed if it had not been done previously. The tip of an arterial catheter was placed at the point where the gastroduodenal artery branched off from the common hepatic artery. The right gastric

artery and small branches supplying the duodenum were ligated.

Arterial catheterization using an interventional radiologic procedure was performed in patients where lymph node metastases were confirmed for the first time by postoperative pathologic study,

Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) was performed in the Outpatient Department. The adjuvant treatment regimen used was as follows; from 1993 to 1995, 5-fluorouracil (5-FU) (350mg/24 h) was administered by continuous infusion pump for 5 days at two-week intervals, and was repeated six times. This regimen resulted in frequent catheter occlusion and was changed in 1996 to a weekly dose of 5-FU (1500mg/24 hours) for eight weeks. After completing the regimen, all patients were given oral fluoropyrimidine for two years.

During the 5-FU infusions, patients were checked every week for side effects. Assessment of toxicity was carried out according to the WHO criteria after each cycle of treatment. Computed tomography of the abdomen and pelvis, and chest radiography were performed every three months, and laboratory examinations, including tests for tumor markers, were performed every month to prove or exclude tumor recurrence.

As a historical study, the clinical courses of the HAIC group patients were compared with those of the 62 patients in the non-HAIC control group, in which patients were also given oral fluoropyrimidine for two years.

We drew Kaplan-Meier curves to estimate the overall duration of survival and of disease-free survival. Data for the two groups were compared by means of the log-rank test using a significance level of 5%.

**RESULTS**

Of the 90 patients who received adjuvant hepatic arterial infusion therapy, 20 were excluded because the total chemotherapy dosage of at least 7g of 5-FU could not be completed due to 15 cases of catheter occlusion, 4 of nausea and appetite loss, and 1 of stomatitis (Table 1). Therefore, analysis was performed using the 70 patients who formed the HAIC group. Toxic effects occurred in 14 patients (20%); nausea, appetite loss, or both developed in 12 patients, abdominal pain developed in 4 patients, and liver dysfunction developed in 2 patients. None of these toxic effects exceeded grade 2 of the WHO criteria. No diarrhea and bone-marrow suppression was observed in this study (Table 1). The background characteristics of the patients are presented in Table 2, and show no significant differences between the HAIC group and the non-HAIC group in terms of sex, age, location of tumor, depth of tumor, locations of positive lymph nodes, tumor pathology, tumor size, serum CEA level or median follow-up period.

There were recurrences in 18 of the 70 patients in the HAIC group and in 19 of the 62 in the non-HAIC group (Table 3). In the HAIC group, the site of initial recurrence was the liver in 5 patients, the lung in 7,

**TABLE 1 Regimen and Toxicity**

Regimen and toxicity

5-FU 1750mg/5days/2weeks continuous i.a. x 6 (1993-1996) no. of patients 49	5-FU 1500mg/24hr/week continuous i.a. x 8 (1996-1997) no. of patients 41
Catheter occlusion 14 Nausea/appetite loss 2	Catheter occlusion 1 Nausea/appetite loss 2 Stomatitis 1
↓	↓
33 patients completed	37 patients completed
Nausea/ appetite loss 8 Abdominal pain 3 Liver dysfunction 2	Nausea/ appetite loss 6 Abdominal pain 1 Liver dysfunction 0

**TABLE 2 Various Characteristics of the Two Groups**

		HAIC group (n=70)	Non-HAIC group (n=62)
Sex	Male	47	37
	Female	23	25
Age	Average	60.1	60.5
	Range	29-83	29-82
Location	Colon	40	26
	Rectum	30	36
Depth of tumor	Within proper muscle	10	8
	Beyond proper muscle	60	54
Location of positive lymph nodes	Proximal	47	33
	Distal	23	29
Pathology	Well	34	14
	Moderately	26	30
	Poorly	2	2
	Mucinous	8	6
Tumor size (mm)	Average	48.2	54.7
	Range	12-130	15-120
Serum CEA level (ng/mL)	Average	9.5	7.9
	Range	0.5-69	0.6-69
Median follow-up period (month)		42.2	48.5

the brain in 1, local tissues in 4 patients and peritoneal dissemination in one. Nine of these 18 patients died of recurrent colorectal cancer. In three of the 5 patients who had liver metastases, metastatic lesions were resected. One of them still survives after 54 months. Five of the seven patients with lung metastases underwent surgery, and six of the seven are still alive. The cases with brain metastasis and peritoneal dissemination were all inoperable, and 2 of the patients were dead within 24 months.

Resection of the tumors was performed in 2 of the 4 cases of local recurrence, and the patients survive at this present time. The cumulative overall 5-year survival rate of the HAIC group was 84.1%, which was significantly higher than that of the non-HAIC group (65.2%, p=0.0369) (Figure 1). The cumulative 5-year liver metastasis-free ratio shows no statistical difference between the HAIC group (92.7%) and the non-

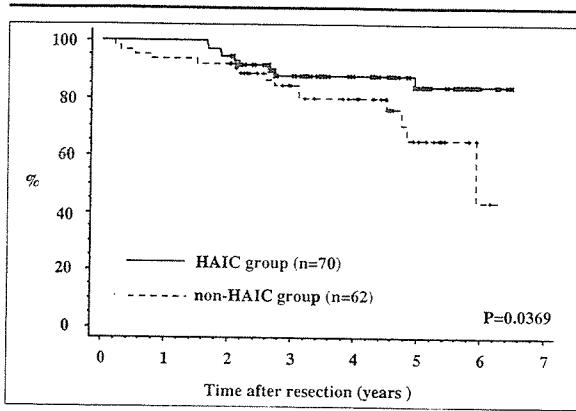


FIGURE 1 Survival curves after curative resection of Dukes C colorectal cancer.

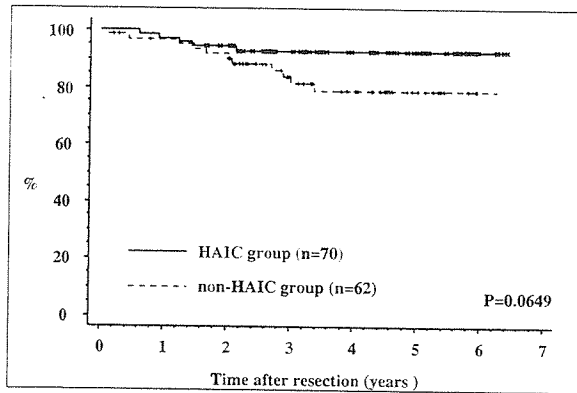


FIGURE 2 Liver metastasis-free curves after curative resection of Dukes C colorectal cancer.

TABLE 3 Location of First Recurrence and Treatment in the Two Groups

		HAIC group (n=70)	Non-HAIC group (n=62)
Location	Liver	5	11
	Lung	7	3
	Brain	1	0
	Local	4	3
	Bone	0	1
	Dissemination	1	1
	Total	18 (25.7%)	19 (30.6%)
Treatment	Surgery	10	9
	Radiation	5	6
	Chemotherapy	0	1
	No treatment	2	2

HAIC group (78.6%) (Figure 2). On the other hand, in the cases positive for distant lymph node metastasis, one of the risk factors of liver metastasis of colorectal carcinoma, the cumulative 5-year liver metastasis-free ratio of the HAIC group (91.7%) was significantly higher than that of the non-HAIC group (58.6%,  $p=0.0268$ ) (Figure 3).

**DISCUSSION**

Approximately 50% of the patients who underwent curative resection for primary colorectal cancer died of metachronous liver metastasis. Reducing the number

of such metastases would result in improved survival (11). Most of the many attempts made to do so in previous prospective, randomized trials of adjuvant systemic chemotherapy (6-8) have failed to reduce the development of liver metastasis. It has been suggested that one reason for the lack of success of adjuvant systemic chemotherapy was that sufficiently high doses of drug could not be given because of systemic side effects. Previous researchers have described portal vein infusion of cytotoxic agents at the time of surgery and during the postoperative period as an effective method of preventing metachronous liver metastasis (3,4). However, a large randomized trial of portal vein infusion of fluorouracil and heparin revealed that it had no significant impact on survival (5). Even metastases too small for detection by the naked eye receive a blood supply from newly developed arterioles (12). Ridge *et al.* (13) demonstrated that portal infusion chemotherapy could not maximize drug delivery to hepatic metastases. Daly *et al.* (14) reported significant improvement of tumor response after hepatic artery infusion compared with portal vein infusion. These findings suggest that adjuvant chemotherapy via the hepatic artery is more effective. At the time of initial surgery, micrometastases may already exist in the liver, and if a circulating tumor embolus has caused micrometastasis, portal infusion adjuvant chemotherapy is probably not very effective. Hepatic regional infusion of anticancer drugs achieves high local and low systemic drug concentrations, with the potential for an increased local response rate and decreased systemic toxicity, because the administration of drugs into the hepatic artery may maximize the concentration of the drug in the liver, at least during the first pass through this organ (9,10) and because hepatic extraction and metabolism of the drug will in turn decrease systemic exposure (11).

In this study, the initial regimen was to infuse 5-FU over a five-day period. Because this protocol resulted in many cases of catheter occlusion and the regimen completion rate was only 71.4%, we were obliged to change the protocol to a 24-hour infusion method in 1996. The widely accepted method for effective HAIC administration of 5-FU has been the 5 or 7-day continuous infusion method. However, in 1996, Arai *et al.*

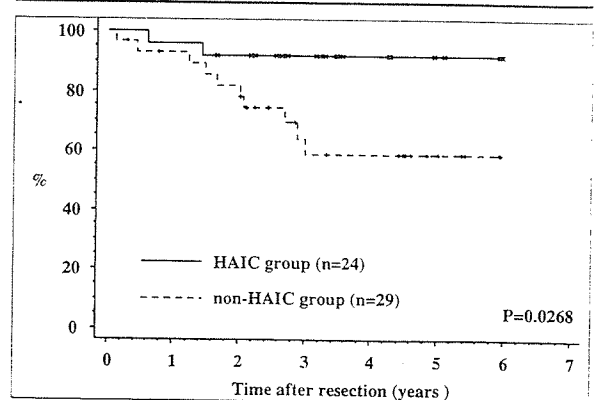


FIGURE 3 Liver metastasis-free curves in distal lymph node positive cases.

(15) reported that a weekly high-dose 5-FU infusion was effective for treating unresectable liver metastases. To treat ambulatory patients safely and to avoid catheter complications at the same time, we decided to alter the drug delivery protocol to the 24-hour infusion method.

In both protocols of this study, systemic toxicity was relatively mild and no patients developed chemical hepatitis or biliary sclerosis. The mean total dose of 5-FU administered in this course of HAIC was 11.2g and not more than 15g. We assessed the effects of HAIC against patients to whom 7g or more of 5-FU was given, and concluded that 12g of 5-FU could be given without presenting toxicity.

In this study, we found there was an impact on survival after HAIC as a result of decreased liver metastases, especially in the cases positive for distant lymph node metastases. This is a significant finding, because these cases had high potential of developing recurrent tumors in the liver, ultimately leading to death, whereas HAIC effectively prevented recurrence. In several randomized studies, other investigators have reported that HAIC after resection of liver metastases prevented liver recurrences and improved patient outcome (16-18). Based on these reports, we

can state that HAIC administered after local resection of tumor in Dukes C colorectal cancer patients had a prophylactic effect on hepatic metastases.

As is shown in Table 3, the effect of HAIC against extrahepatic metastases was limited. The total incidence of recurrence was almost the same in the two groups (25.7% vs. 30.6%) because of the increase of lung metastases in the HAIC group. This suggests the low systemic drug concentration produced during HAI would have little or no therapeutic effect on extrahepatic metastases. Thus, a combination of systemic and regional regimen is necessary for the effect of adjuvant chemotherapy to include other sites as well as the liver.

In conclusion, HAIC is an effective procedure for preventing metachronous liver metastasis and improving the prognosis in cases of advanced colorectal cancer, and this protocol we used in this pilot study can be safely employed in a prospective randomized study.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research (10671205) from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan.

#### REFERENCES

- 1 Cedermark BJ, Schultz SS, Bakshi S, Prthasarathy KL, Mittelman A, Evans JT: The value of liver scan in the follow-up study of patients with adenocarcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 144:745-748.
- 2 Adson MA: The resection of hepatic metastases. Another view. *Arch Surg* 1989; 124:1023-1024.
- 3 Cruz P, McDonald GD, Cole HW: Prophylactic treatment of cancer. *Surgery* 1956; 40:291-296.
- 4 Morales F, Bell M, McDonald GD, Cole HW: The prophylactic treatment of cancer at the time of operation. *Ann Surg* 1957; 146:588.
- 5 Rougier P, Sahmoud T, Nitti D, Curran D, Docci R, Waele BD: Adjuvant portal-vein infusion of fluorouracil and heparin in colorectal cancer: a randomised trial. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group, the Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologia, and the Japanese Foundation for Cancer Research. *Lancet* 1998; 351:1677-1681.
- 6 Gastrointestinal Tumor Study Group: Adjuvant therapy of colon cancer - results of a prospectively randomized trial. *N Engl J Med* 1984; 310:737-743.
- 7 Lawrence W Jr, Terz JJ, Horsley S 3d, Donaldson M, Lovett WL, Brown PW: Chemotherapy as an adjuvant to surgery for colorectal cancer. *Ann Surg* 1975; 181:616-623.
- 8 Higgins GA: Adjuvant therapy for carcinoma of the colon and rectum. *Int Adv Surg Oncol* 1984; 7:77-111.
- 9 Chen HS, Gross JF: Intra-arterial infusion of anticancer drugs: theoretic aspects of drug delivery and review of responses. *Cancer Treat Rep* 1980; 64:31-40.
- 10 Kemeny N, Niedzwiecki D, Shurgot B, Oderman P: Prognostic variables in patients with hepatic metastases from colorectal cancer. Importance of medical assessment of liver involvement. *Cancer* 1989; 63:742-747.
- 11 Ensminger WD, Gyves JW: Clinical pharmacology of hepatic arterial chemotherapy. *Semin Oncol* 1983; 10:176-182.
- 12 Izumi B, Tashiro S, Miyauchi Y: Anticancer effects of local administration of mitomycin C via the hepatic artery or portal vein on implantation and growth of VX2 cancer injected into rabbit liver. *Cancer Res* 1986; 46:4167-4170.
- 13 Ridge JA, Bading JR, Gelbard AS, Benua RS, Daly JM: Perfusion of colorectal hepatic metastases. Relative distribution of flow from the hepatic artery and portal vein. *Cancer* 1987; 59:1547-1553.
- 14 Daly JM, Kemeny N, Sigurdson E, Oderman P, Thom A: Regional infusion for colorectal hepatic metastases. A randomized trial comparing the hepatic artery with the portal vein. *Arch Surg* 1987; 122:1273-1277.
- 15 Arai Y, Inabe Y, Takeuchi Y, Ariyoshi Y: Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40:526-530.
- 16 Kemeny N, Huang Y, Cohen AM: Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341(27):2039-2048.
- 17 Curley SA, Roh MS, Chase JL: Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases. *Am J Surg* 1993; 166(6):743-746.
- 18 Lorenz M, Staib-Sebler E, Koch B: The value of postoperative hepatic arterial infusion following curative liver resection. *Anticancer Res* 1997; 17:3825-3833.

# 第5章 転移性大腸癌の治療

## 1 大腸癌肝転移に対する熱凝固療法の実状

小森 康司\* 加藤 知行\* 平井 孝  
 金光 幸秀\* 安井 健三 清水 泰博\*  
 森 武生\* 杉原 健一\* 望月 英隆\*  
 亀岡 信悟\* 亀山 雅男\* 河原 正樹\*  
 小林 薫\*

(\*大腸癌研究会 大腸癌肝転移の治療に関するプロジェクト研究班)

### はじめに

大腸癌肝転移の治療法は肝切除が第一選択とされている<sup>1),2)</sup>。しかし、転移巣の状態によっては肝切除の対象は制限される。切除不能肝転移巣に対して、従来は抗癌剤の肝動注療法、あるいは全身化学療法などが行われてきたが、近年、マイクロ波凝固療法（以下、MCT）、ラジオ波凝固療法（以下、RFA）が行われるようになってきた。MCTは肝切除の切開の道具として日本で開発されたのに対し、RFAは1990年代前半から欧米で導入された<sup>3)</sup>ものであるが、ともに肝細胞癌の根治的治療法として普及しており、それに関する報告が多い。一方、SolbiatiらのRFAに関する117症例の報告があるが<sup>4)</sup>、MCTとRFAを比較検討した報告はなく<sup>5)~8)</sup>、適応基準、予後などに関して、大腸癌肝転移治療における位置付けは明らかでない。

本稿では、大腸癌研究会「大腸癌肝転移の治療に関するプロジェクト研究」のアンケート情

報を解析して、大腸癌肝転移に対する熱凝固療法の実状を把握し、肝転移治療における位置付けを考察した。

### Ⅰ 対象, 方法

大腸癌研究会「大腸癌肝転移の治療に関するプロジェクト研究」および日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の大腸癌外科グループに参加している51施設にアンケート用紙を送り、25施設(49.0%)から回答を得(表V-1-1)、その結果をもとに解析した。アンケートの対象は1992年1月1日から2003年12月31日(12年間)までの期間に大腸癌肝転移に対しMCTあるいはRFAが施行された症例とした。

### Ⅱ アンケート結果

MCT単独47例、RFA単独67例、MCTとRFA併用6例、不明20例が集積された。そのうちMCT単独47例、RFA単独67例を対象と

表V-1-1 アンケート協力施設 (25 施設)

愛知県がんセンター中央病院消化器外科
大分大学医学部附属病院第1外科
大阪市立総合医療センター消化器外科
大阪府立成人病センター第1外科
岡山済生会総合病院外科
神奈川県立がんセンター消化器外科
久留米大学医療センター外科
国立がんセンター東病院消化器外科
国立病院九州がんセンター消化器外科
国立病院四国がんセンター外科
財団法人癌研究会附属病院消化器外科
自治医科大学附属大宮医療センター外科
千葉県がんセンター消化器外科
東京医科歯科大学外科
東京医科大学第3外科
東京女子医科大学第2外科
東邦大学医学部附属大橋病院第3外科
栃木県立がんセンター外科
都立駒込病院外科
広島大学医学部附属病院第2外科
藤田保健衛生大学消化器外科
防衛医科大学校病院第1外科
北海道厚生連札幌厚生病院外科
山形県立中央病院外科
横浜市立大学医学部附属病院市民総合医療 センター消化器病センター

(50音順)

した。検定は Mann-Whitney's test, Fisher's exact probability test を用いた。

### III 結 果

#### 1. 各施設における MCT, RFA の施行状況と対象

各施設の症例数は少なく、25施設中13施設(52%)は症例数0であり、MCT, RFA いずれも症例数が一桁の施設が大半であった(表V-1-2)。また開始時期はMCTは1991年からMCTが施行されているのに対し、RFAは1997年から施行されていた(表V-1-3)。対象症例はMCT, RFA いずれも男性に多く、7割以上は自施設で原発巣手術を施行していた(表V-1-4)。

表V-1-2 施設症例別施設数

MCT		RFA	
施行症例数	施設数	施行症例数	施設数
0	13 (52.0%)	0	13 (52.0%)
1 ≤ x < 5	7 (28.0%)	1 ≤ x < 5	7 (28.0%)
5 ≤ x < 10	5 (20.0%)	5 ≤ x < 10	2 (8.0%)
10 ≤ x < 15	0	10 ≤ x < 15	3 (12.0%)
15 ≤ x	0	15 ≤ x	0

表V-1-3 当該治療開始時期

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	不明
MCT	1	1	0	0	0	2	3	6	9	8	6	6	4	1	0
RFA	0	0	0	0	0	0	1	3	3	6	9	20	21	2	2

表V-1-4 検討対象の内訳

	MCT	RFA	p-value
n	47	67	
男性	30 (63.8%)	39 (58.2%)	N. S.*
女性	17 (36.2%)	27 (40.3%)	
不明	0	1 (1.5%)	
原発巣手術			N. S.*
自施設	35 (74.5%)	50 (74.6%)	
他施設	10 (21.3%)	16 (23.9%)	
不明	2 (4.3%)	1 (1.5%)	

\* : Fisher's exact probability test

N. S. : no significant

表 V-1-5 大腸癌原発巣の状況

		MCT	RFA	p-value
肝転移	H <sub>0</sub>	17 (36.2%)	31 (46.3%)	N. S.*
	H <sub>1</sub>	11 (23.4%)	14 (20.9%)	
	H <sub>2</sub>	11 (23.4%)	10 (14.9%)	
	H <sub>3</sub>	8 (17.0%)	11 (16.4%)	
	不明	0	1 (1.5%)	
リンパ節転移	n <sub>0</sub>	10 (21.3%)	16 (23.9%)	N. S.*
	n <sub>1</sub>	15 (31.9%)	24 (35.8%)	
	n <sub>2</sub>	10 (21.3%)	17 (25.4%)	
	n <sub>3</sub>	2 (4.3%)	3 (4.5%)	
	n <sub>4</sub>	7 (14.9%)	0	
	不明	3 (6.4%)	7 (10.4%)	
腹膜播種	P <sub>0</sub>	40 (85.1%)	63 (94.0%)	N. S.*
	P <sub>1</sub>	4 (8.5%)	3 (4.8%)	
	P <sub>2</sub>	1 (2.1%)	0	
	P <sub>3</sub>	1 (2.1%)	0	
	不明	1 (2.1%)	1 (1.5%)	
他の遠隔転移	M (-)	43 (91.5%)	58 (86.6%)	N. S.**
	M (+)	3 (6.4%)	7 (10.4%)	
	不明	1 (2.1%)	2 (3.0%)	
組織型	高分化	18 (38.3%)	22 (32.8%)	N. S.*
	中分化	24 (51.1%)	33 (49.3%)	
	低分化	1 (2.1%)	3 (4.5%)	
	粘液	0	1 (1.5%)	
	カルチノイド	0	1 (1.5%)	
	不明	4 (8.5%)	7 (10.4%)	
根治度	A	14 (29.8%)	26 (38.8%)	N. S.*
	B	16 (34.0%)	14 (20.9%)	
	C	14 (29.8%)	25 (37.3%)	
	不明	3 (6.4%)	2 (3.0%)	

\* : Mann-Whitney's test, \*\* : Fisher's exact probability test

N. S. : no significant

## 2. 大腸癌原発巣の状況

大腸癌原発巣の状況は、MCT, RFA いずれも腹膜播種、遠隔転移は認めない症例が多かった。組織型では中分化型腺癌、また第1群リンパ節に転移を認める症例が多かった〔「大腸癌取扱い規約」(改訂第6版)〕。しかし、MCTとRFAの間では、いずれの項目も差を認めなかった(表V-1-5)。

## 3. 肝転移治療時の状況

肝転移・再発巣の状況はMCTでは同時性肝転移が多いのに対し、RFAは異時性肝転移が多かった。肝転移個数の中央値はMCT, RFAいずれも2個で、転移巣の最大径はMCT, RFAそれぞれ中央値2.1 cm, 2.7 cmであった。またMCT, RFAいずれも5 cmを超える症例にも施行されていた。遠隔転移ではMCT, RFAと

表V-1-6 肝転移治療時の状況

		MCT	RFA	p-value
肝転移発症時期	同時	30 (63.8%)	35 (52.2%)	N. S.**
	異時	17 (36.2%)	31 (46.3%)	
	不明	0	1 (1.5%)	
肝転移個数	中央値	2	2	N. S.*
	1個	15 (31.9%)	28 (41.8%)	
	2~4個	18 (38.3%)	28 (41.8%)	
	5個以上	12 (25.5%)	11 (16.4%)	
	不明	2 (4.3%)	0	
転移巣最大径 (cm)	中央値 (cm)	2.1	2.7	N. S.*
	x < 2	12 (25.5%)	15 (22.4%)	
	2 ≤ x < 3	19 (40.4%)	21 (31.3%)	
	3 ≤ x < 4	8 (17.0%)	12 (17.9%)	
	4 ≤ x < 5	2 (4.3%)	12 (17.9%)	
	5 ≤ x	3 (6.4%)	7 (10.4%)	
	不明	3 (6.4%)	0	
他の遠隔転移	なし	32 (68.1%)	40 (59.7%)	N. S.**
	あり	14 (29.8%)	23 (34.3%)	
	不明	1 (2.1%)	4 (6.0%)	
遠隔転移部位	肺	4 (8.5%)	13 (19.4%)	N. S.*
	腹膜	4 (8.5%)	2 (3.0%)	
	遠隔リンパ節	3 (6.4%)	5 (7.5%)	
	骨	0	1 (1.5%)	
	卵巣	0	1 (1.5%)	
	不明	3 (6.4%)	1 (1.5%)	

\* : Mann-Whitney's test, \*\* : Fisher's exact probability test  
N. S. : no significant

もに肺が多かった (表V-1-6)。

#### 4. 当該治療前治療

当該治療の前治療はMCTの約4割(20/47), RFAの約6割(40/64)に施行されていた。いずれも前治療法は肝切除, 肝動注が多かった。しかし, その効果判定については記載が不明なものが多く解析できなかった (表V-1-7)。

#### 5. 治療時平均年齢

治療時年齢 (mean ± s. d.) はMCT, RFAともに65 ± 11歳であった。

#### 6. 原発巣手術から肝転移当該治療開始までの期間

原発巣手術から肝転移当該治療開始までの期間 (mean ± s. d.) は, MCTは360 ± 478日, RFAは680 ± 763日であり, 有意差を認めた (p = 0.0129)。

#### 7. 当該治療を選択した理由

肝転移巣が切除可能と判断された症例で当該治療を選択した理由は, 他臓器転移合併がもっとも多く, 次いで全身状態不良, 手術手技困難, 患者希望であった。肝転移巣切除不可能例では



表 V-1-7 当該治療前治療

		MCT	RFA	p-value
前治療の有無	なし	27 (57.4%)	24 (35.8%)	N. S.*
	あり	20 (42.6%)	40 (59.7%)	
	不明	0	3 (4.5%)	
前治療**	肝切	7 (14.9%)	26 (38.8%)	N. S.*
	MCT	1 (2.1%)	2 (3.0%)	
	RFA	0	5 (7.5%)	
	肝動注	5 (10.6%)	20 (29.9%)	
	全身化学療法	5 (10.6%)	3 (4.5%)	
	その他	1 (2.1%)	0	
	不明	1 (2.1%)	11 (16.4%)	
前治療の効果判定	CR	5 (10.6%)	0	N. S.*
	PR	3 (6.4%)	2 (3.0%)	
	NC	2 (4.3%)	0	
	PD	5 (10.6%)	0	
	不明	32 (68.1%)	65 (97.0%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

\*\*重複を含む

表 V-1-8 当該治療を選択した理由

<切除可能>

	MCT	RFA	p-value
他臓器転移	9 (31.0%)	18 (42.9%)	N. S.*
全身状態不良	8 (27.6%)	7 (16.7%)	
手術手技困難	4 (13.8%)	8 (19.0%)	
患者希望	2 (6.9%)	3 (7.1%)	
不明	6 (20.7%)	6 (14.3%)	

<切除不可能>

	MCT	RFA	p-value
肝転移高度進展	18 (100%)	19 (76.0%)	N. S.*
不明	0	6 (24.0%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

肝転移高度進展が理由であった (表 V-1-8).

### 8. 治療回数, 個数

治療回数は1回が大半であったが, 5回以上施行されている症例も, MCT, RFA 両方認められた. 治療個数が1個, 2個ではRFAのほうがMCTより多く, 3個以上ではMCTに多

かった. 全体としてはMCTのほうがRFAより若干多い傾向を認めた. しかし, 不明例を除いた頻度で比較すると, 治療個数が2個の場合, MCTとRFAでは差がなかった. 5個以上施行されている症例も, MCT, RFA 両方に認めた. とくにMCTでは6個以上施行されている症例があった (表 V-1-9).

表V-1-9 治療回数, 個数

	MCT	RFA	p-value
1回	22 (46.8%)	45 (67.2%)	N. S.*
2回	9 (19.1%)	13 (19.4%)	
3回	4 (8.5%)	3 (4.5%)	
4回	1 (2.1%)	3 (4.5%)	
5回以上	9 (19.1%)	3 (4.5%)	
不明	2 (4.3%)	0	

	MCT	RFA	p-value
中央値	1.5	1	N. S.*
1個	18 (38.3%)	38 (56.7%)	
2個	7 (14.9%)	12 (17.9%)	
3個	4 (8.5%)	3 (4.5%)	
4個	1 (2.1%)	3 (4.5%)	
5個	2 (4.3%)	3 (4.5%)	
6個以上	4 (8.5%)	0	
不明	11 (23.4%)	8 (11.9%)	

\* : Mann-Whitney's test      N. S. : no significant

表V-1-10 凝固療法を施行した転移巣区域

	MCT	RFA
1区域	21 (44.7%)	31 (46.3%)
2区域	14 (29.8%)	19 (28.4%)
3区域	7 (14.9%)	11 (16.4%)
4区域	3 (6.4%)	4 (6.0%)
不明	2 (4.3%)	2 (3.0%)

&lt;1区域&gt;

	MCT	RFA
A (前区域)	10 (21.3%)	10 (14.9%)
P (後区域)	4 (8.5%)	9 (13.4%)
M (内側区域)	2 (4.3%)	6 (9.0%)
L (外側区域)	5 (10.6%)	5 (7.5%)
C (尾状葉)	0	1 (1.5%)

&lt;2区域&gt;

	MCT	RFA
A+P	2 (4.3%)	6 (9.0%)
A+M	0	2 (3.0%)
A+L	4 (8.5%)	2 (3.0%)
P+M	1 (2.1%)	1 (1.5%)
P+L	3 (6.4%)	5 (7.5%)
P+C	1 (2.1%)	1 (1.5%)
M+L	3 (6.4%)	2 (3.0%)

&lt;3区域&gt;

	MCT	RFA
A+P+M	0	7 (10.4%)
A+P+L	2 (4.3%)	1 (1.5%)
A+M+L	1 (2.1%)	2 (3.0%)
P+M+L	3 (6.4%)	0
P+L+C	1 (2.1%)	0
M+L+C	0	1 (1.5%)

&lt;4区域&gt;

	MCT	RFA
A+P+M+L	3 (6.4%)	3 (4.5%)
A+M+L+C	0	1 (1.5%)

表V-1-11 アプローチ

	MCT	RFA	p-value
経皮的	13 (27.7%)	36 (53.7%)	p=0.006*
開腹的	31 (66.0%)	28 (41.8%)	
不明	3 (6.4%)	3 (4.5%)	

\* : Fisher's exact probability test

表V-1-12 同時併用療法の種類

	MCT	RFA	p-value
肝切	18 (38.3%)	17 (25.4%)	N. S.*
全身化学療法	8 (17.0%)	15 (22.4%)	
肝動注	5 (10.6%)	7 (10.4%)	
塞栓術	0	2 (3.0%)	
免疫療法	1 (2.1%)	0	
PEIT	0	1 (1.5%)	
不明	15 (31.9%)	25 (37.3%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

表V-1-13 治療効果

&lt; I. 治療部位の肝転移遺残 &gt;

	MCT	RFA	p-value
なし	29 (61.7%)	48 (71.6%)	N. S.*
あり	14 (29.8%)	17 (25.4%)	
不明	4 (8.5%)	2 (3.0%)	

&lt; II. 全体の奏効度 &gt;

	MCT	RFA	p-value
CR	21 (44.7%)	35 (52.2%)	N. S.*
PR	7 (14.9%)	11 (16.4%)	
NC	4 (8.5%)	5 (7.5%)	
PD	8 (17.0%)	1 (1.5%)	
不明	7 (14.9%)	15 (22.4%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

CR : Complete Response, PR : Partial Response,

NC : No Change, PD : Progressive Disease

表V-1-14 腫瘍マーカーの変化 (中央値)

&lt; CEA 値 (ng/ml) &gt;

	MCT	RFA
当該治療前	11.3	10.5
治療1ヵ月後	3.2	13.7
治療3ヵ月後	4.9	15.7

&lt; CA 19-9 値 (U/ml) &gt;

	MCT	RFA
当該治療前	29	18.7
治療1ヵ月後	27	21.8
治療3ヵ月後	28	18.1

表V-1-15 合併症

	MCT	RFA	p-value
なし	42 (89.4%)	54 (80.6%)	N. S.*
あり	5 (10.6%)	7 (10.4%)	
不明	0	6 (9.0%)	

&lt; 合併症の種類 &gt;

	MCT	RFA	p-value
膿瘍形成	1 (20.0%)	2 (28.6%)	N. S.*
胆汁漏	2 (40.0%)	0	
肝機能障害	1 (20.0%)	0	
アレルギー	0	1 (14.3%)	
気胸	0	1 (14.3%)	
創感染	0	1 (14.3%)	
不明	1 (20.0%)	2 (28.6%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

表V-1-16 肝転移状況と治療効果

&lt;MCT&gt;

	肝転移個数	大きさ (cm)	転移区域数	肝切除の状況		前治療の有無	
				可能	不可能	なし	あり
肝転移遺残							
なし	2.8±0.4(n=28)	2.3±0.2(n=27)	1.8±0.2(n=28)	19(40.4%)	9(19.1%)	15(31.9%)	14(29.8%)
あり	3.5±0.8(n=13)	3.2±0.8(n=13)	2.1±0.2(n=14)	7(14.9%)	7(14.9%)	9(19.1%)	5(10.6%)
全体の奏効度							
CR	3.0±0.5(n=21)	2.2±0.1(n=19)	1.8±0.2(n=21)	13(27.7%)	7(14.9%)	12(25.5%)	9(19.1%)
PR	3.4±1.2(n=7)	3.6±1.3(n=7)	2.1±0.4(n=7)	4(8.5%)	3(6.4%)	7(14.9%)	0
NC	3.8±1.0(n=4)	2.1±0.4(n=3)	2.3±0.6(n=4)	2(4.3%)	2(4.3%)	0	4(8.5%)
PD	2.6±0.6(n=7)	2.8±1.0(n=8)	1.7±0.3(n=7)	4(8.5%)	4(8.5%)	4(8.5%)	4(8.5%)

&lt;RFA&gt;

	肝転移個数	大きさ (cm)	転移区域数	肝切除の状況		前治療の有無	
				可能	不可能	なし	あり
肝転移遺残							
なし	2.1±0.2 <sup>a</sup> (n=48)	3.8±0.8(n=48)	1.6±0.1 <sup>g</sup> (n=46)	37(55.2%)	9(13.4%) <sup>h</sup>	20(29.9%)	27(40.3%)
あり	3.6±0.6 <sup>b</sup> (n=17)	3.3±0.2(n=17)	2.4±0.3 <sup>b</sup> (n=17)	6(9.0%)	10(14.9%)	3(4.5%)	13(19.4%)
全体の奏効度							
CR	1.9±0.2 <sup>c</sup> (n=35)	3.3±0.8(n=35)	1.5±0.1 <sup>i</sup> (n=34)	25(37.3%)	8(11.9%)	16(23.9%)	18(26.9%)
PR	3.7±0.7 <sup>d</sup> (n=11)	3.5±0.3 <sup>e</sup> (n=11)	2.4±0.4 <sup>f</sup> (n=11)	3(4.5%)	7(10.4%)	3(4.5%)	7(10.4%)
NC	2.4±0.5(n=5)	2.3±0.6 <sup>f</sup> (n=5)	2.4±0.5 <sup>k</sup> (n=5)	3(4.5%)	2(3.0%)	1(1.5%)	4(6.0%)
PD	8(n=1)	2.9(n=1)	3(n=1)	0	1(1.5%)	0	1(1.5%)

a, b: p=0.0046, c, d: p=0.0015, e, f: p=0.0456, g, h: p=0.0013, i, k: p=0.0041

j, l: p=0.0156, #: p=0.0018

転移区域数は前区域, 後区域, 内側区域, 外側区域, 尾状葉の5区域とした。

肝転移遺残および全体の奏効度の記載のない症例は省いてある。

### 9. 熱凝固療法を施行した転移巣の区域

熱凝固療法を施行した転移巣の区域は、MCT, RFAともに1区域がもっとも多く、領域としてはA(前区域)が多かった。2区域以上でも、A(前区域)またはP(後区域)が多かった(表V-1-10)。

### 10. アプローチ

治療経路はMCTでは開腹アプローチが経皮的アプローチより多いのに対して、RFAは経皮的アプローチのほうが多かった(p=0.006)(表V-1-11)。

### 11. 同時併用療法

同時併用療法は、MCT, RFAともに肝切が

もっとも多く、次いで全身化学療法、肝動注であった。そのほかに塞栓術、PEIT、免疫療法であった(表V-1-12)。

### 12. 治療効果および予後

局所の治療効果は、MCT, RFAともに6割以上で肝転移遺残を認めず、全体の奏効率としては約半数がCRと評価されていた(表V-1-13)。

しかし、腫瘍マーカーの変化は、MCTではCEA値が術後正常値まで下降しているのに対し、RFAでは術後の値が術前より上昇していた。CA19-9値は、MCT, RFAともに治療前後とも正常範囲内であった(表V-1-14)。

MCTの3年生存率は47.7%、5年生存率は

表 V-1-17 施行方法と治療効果

<MCT>

	出力 (ワット)	回数	時間 (分)	経路		同時併用療法	
				経皮	開腹	なし	あり
肝転移遺残							
なし	68±3	5.0±1.3	0.9±0.03	7 (14.9%)	19 (40.4%)	11 (23.4%)	18 (38.3%)
あり	72±4	2.9±0.8	1.1±0.33	6 (12.8%)	8 (17.0%)	5 (10.6%)	9 (19.1%)
全体の奏効度							
CR	72±7	4.8±1.3 <sup>c</sup>	1.9±1.01	5 (10.6%)	15 (31.9%)	7 (14.9%)	14 (29.8%)
PR	64±7 <sup>a</sup>	1.6±0.4	1.7±0.75	2 (4.3%)	4 (8.5%)	4 (8.5%)	3 (6.4%)
NC	84±6	1.4±0.2 <sup>d</sup>	1.1±0.13	2 (4.3%)	2 (4.3%)	1 (2.1%)	3 (6.4%)
PD	93±3 <sup>b</sup>	9.5±4.2 <sup>e</sup>	1.0±0.00	3 (6.4%)	4 (8.5%)	3 (6.4%)	5 (10.6%)

a, b: p=0.0140, c, d: p=0.0448, d, e: p=0.0435

<RFA>

	出力 (ワット)	回数	時間 (分)	経路		同時併用療法	
				経皮	開腹	なし	あり
肝転移遺残							
なし	60±4 <sup>a</sup>	1.9±0.3	13.4±2.2	23 (34.3%)	24 (35.8%)	22 (32.8%)	26 (38.8%)
あり	76±4 <sup>b</sup>	1.6±0.2	17.5±2.9	11 (16.4%)	4 (6.0%)	10 (14.9%)	7 (10.4%)
全体の奏効度							
CR	59±4 <sup>c</sup>	2.0±0.3	13.7±2.4	21 (31.3%)	14 (20.9%)	22 (32.8%)	13 (19.4%)
PR	82±3 <sup>d</sup>	1.6±0.2	19.3±3.7	6 (9.0%)	4 (6.0%)	7 (10.4%)	4 (6.0%)
NC	76±3	1.2±0.2	11.1±2.6	5 (7.5%)	0	1 (1.5%)	4 (6.0%)
PD	—	—	—	0	0	1 (1.5%)	0

a, b: p=0.025, c, d: p=0.004

肝転移遺残および全体の奏効度の記載のない症例は省いてある。

22.5%で、RFA ではそれぞれ 38.8%と 19.9%で、両者に差を認めなかった (p=0.60)。

### 13. 合併症

MCT, RFA とともに 1 割程度の合併症があり、膿瘍形成、胆汁漏などを認めた (表 V-1-15)。

### 14. 肝転移状況および実際の施行方法と治療効果 (肝転移遺残, 奏効度) との関係

表 V-1-16, 17 に肝転移状況および実際の施行方法と治療効果 (肝転移遺残, 奏効度) との関係を示す。肝転移状況には転移個数, 大きさ, 転移肝区域数, 肝切除可能性の有無, 前治療の有無を, 施行方法では出力 (ワット), 回数, 時間 (分), 経路, 同時併用療法を取り上げた。その結果, 肝転移状況においては, MCT の場合,

転移個数が 3.0 以下であると肝転移が遺残する危険性は少なかった。ただし, 奏効度 PD 例の転移個数が 2.6 であった理由は, 治療した肝転移巣以外の病巣進展のためである。また大きさが 3 cm または転移区域数が 2 区域を超えると肝転移が遺残していた。肝切除可能例では遺残の可能性が低く, 同時に CR 率, PR 率が高かった。前治療の有無は治療効果とは関係がなかった。

RFA では, 転移個数が少ない症例ほど, CR が多かった。また大きさは奏効度とは関係なかった。転移区域は 2 区域までが奏効度が良好であった。肝転移状況は MCT と同様, 肝切除可能例では遺残の可能性が低く, 同時に CR 率, PR 率が高かった。

施行方法と治療効果の関係では, MCT では

出力とは関係なかった。また施行回数が多いもののほど、奏効度が良好であった。時間、同時併用療法はいずれも関係を認めなかった。しかし、開腹経路のほうが、治療効果が良好であった。また RFA では、肝遺残を認めた症例ほど、出力が高かった。回数、時間、経路、同時併用療法はいずれも関係を認めなかった。

## IV 考 察

マイクロ波は電磁波の一種で、周波数 1~30 GHz, 波長 30 cm~1 m のものをいう。水やアルコールのような誘導物質は通過するが、有極性物質では分子運動が生じ摩擦熱が発生する。マイクロ波を腫瘍などに収束的に照射させると、熱変性してしまうのがこの治療の原理である<sup>9)</sup>。また、ラジオ波も電磁波の一種で、周波数 450 kHz のラジオ波を照射して誘電熱を発生させ、熱変性させることにより治療に用いる。マイクロ波とほぼ同じ原理である<sup>10),11)</sup>。しかし、ラジオ波はマイクロ波に比較して周囲組織のインピーダンスの上昇が少なく、広い範囲を均一に焼灼でき、また低温侵襲性で、血管損傷は穿刺時損傷以外ほとんどないとされている<sup>12)</sup>。

これらの熱凝固療法は元来、肝細胞癌に施行され肝切除に匹敵する治療と評価されており、その適応基準が確立している<sup>13),14)</sup>。MCT では腫瘍径が 2~3 cm 以下で、ことに 15 mm 以下では治療効果が良好である。RFA では 3 cm, 3 個以下あるいは最大径 5 cm 以下単発腫瘍が適応基準とされている。しかし、大腸癌肝転移に関しては、適応基準は定まっていない。別府ら<sup>15),16)</sup>の適応は、①超音波検査または CT で腫瘍が同定可能、②腫瘍個数の制限なし、③腫瘍径は 5 cm 以下とし、肝門部脈管近接例、腫瘍塞栓を有する症例、肝機能高度低下例、高度の出血傾向を認める例は除外としている。また MCT と RFA の使い分けについては、①経皮的アプローチでは RFA が第一選択、② 2 cm 以

下の腫瘍では RFA、③ 2 cm 以上の腫瘍では MCT、と提唱している。

今回の検討から、本法の肝転移治療上問題となる以下の 3 点について考察する。

### 1. MCT と RFA の使い分け

治療効果 (表 V-1-13)、合併症 (表 V-1-15)、肝転移状況および実際の施行方法と治療効果 (肝転移遺残、奏効度) との関係 (表 V-1-16, 17) では、両者間では有意な差を認めないことから、利点、欠点は今回の結果から言及することはできない。しかし、治療経路 (表 V-1-11, 17) では、有意差をもって、RFA では経皮的アプローチが多く、別府ら<sup>15),16)</sup>の提唱とも一致しており、開腹ができない症例には RFA を第一選択とすべきであると考えた。ただし、1990 年代初期のころは RFA が普及しておらず、MCT が中心的であったが、近年 RFA に対しても保険適応が認められたことから、最近では RFA が MCT よりも行われる頻度が高くなったものと考えられる。

### 2. 安全性

肝細胞癌に対しては MCT では 5~14.2%、RFA では 10~12% の合併症が認められると報告されている<sup>13)</sup>。今回の結果では MCT では 10.6%、RFA では 10.4% であり、大腸癌肝転移に施行した場合でも合併症の頻度は同じ程度であり、現段階では合併症の少ない安全な治療法であると考えられる。しかし、肝細胞癌に対しては MCT の場合、4 cm を超えると合併症の頻度が有意に高くなることも報告されている<sup>13)</sup>。今後、大腸癌肝転移に対して熱凝固療法がますます普及していき、同時に適応範囲が拡大すると思われるが、従来の適応を外れて使用する場合には予想外の合併症に十分注意して行う必要がある。

### 3. 将来への展望

肝切除を行わなくても、局所の CR が期待で

きる治療法である熱凝固療法を駆使することにより、肝転移巣を可及的にコントロールすることが大腸癌症例の予後のさらなる改善につながる。MCTの3年生存率は48%、5年生存率は23%、RFAは39%と20%である。これは肝切除の53%、39%よりは悪いが、肝動注の12%と6%よりは良好であり<sup>17)</sup>、生存率から判断して、MCT、RFAは肝切除にとってかわるまでには至っていないが、肝動注よりは有効である。現時点での大腸癌肝転移に対する治療の選択は、肝切除>熱凝固療法(MCT, RFA)>肝動注療法の順であると考えらる。

## おわりに

今回の検討の対象は2003年までに治療された症例である。現在では熱凝固療法は当時より普及しており、大腸癌肝転移に対する重要な治療手段の一つになったと考える。今後、肝切除、肝動注療法、化学療法などの治療法と組み合わせることで治療成績が向上することを期待する。

## 文献

- 1) Bolton JS, Fuhrman GM: Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Radiology* 1995; 197: 451-454
- 2) 加藤知行, 安井健三, 平井 孝, 他: 大腸癌肝転移に関する研究—大腸癌の肝転移に対する外科治療. *大腸疾患 NOW* 2004, 2004, 89-104, 日本メディカルセンター, 東京
- 3) 山中若樹: 肝癌の外科的治療法の適応と手技—特に microwave coagulation therapy について (解説). *日本消化器外科学会雑誌* 1995; 28: 1883-1888
- 4) Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al: Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221: 159-166
- 5) 土居浩一, 江上 寛, 別府 透, 他: 転移性肝癌における局所波凝固療法の治療成績と問題点—マイクロ波凝固療法とラジオ波凝固療法を中心に. *臨床外科* 2003; 58: 767-773
- 6) 蓮池康徳, 武田 裕, 柏崎正樹, 他: 大腸癌肝転移に対するラジオ波熱凝固療法およびマイクロ波凝固療法の適応と治療成績. *早期大腸癌* 2003; 7: 280-285
- 7) 金吉俊彦, 清野哲司, 池田 弘, 他: 肝細胞癌に対するマイクロ波凝固療法併用下経皮的ラジオ波焼灼療法の検討. *倉敷中央病院年報* 2004; 66: 101-102
- 8) 永野靖彦, 渡会伸治, 森岡大介, 他: 転移性肝癌に対する局所凝固療法の検討. *日本臨床外科学会雑誌* 2004; 65: 1762-1766
- 9) Rosenthal DI, Springfield DS, Gebhardt MC, et al: Osteoid osteoma: percutaneous radio-frequency ablation. *Radiology* 1995; 19: 451-454
- 10) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al: Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with small hepatocellular carcinoma: comparison with percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* 1999; 85: 1694-1702
- 11) 椎名秀一朗, 寺谷卓馬, 小尾俊太郎, 他: Cool-tip型電極を用いた経皮的ラジオ波焼灼療法による肝細胞癌の治療. *肝臓* 2000; 41: 24-30
- 12) Siperstein A, Garland A, Engle K, et al: Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 106-113
- 13) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005年度版. 2005, 金原出版, 東京
- 14) 第16回全国原発性肝癌追跡調査報告書(2000~2001). 2004, 日本肝癌研究会
- 15) 別府 透, 土居浩一, 石河隆敏, 他: 大腸癌肝転移の局所凝固療法—ラジオ波熱凝固療法及びマイクロ波凝固療法を中心に. *日本外科学会雑誌* 2001; 102: 390-397
- 16) 別府 透, 土居浩一, 石河隆敏, 他: ラジオ波熱凝固療法とマイクロ波凝固療法の位置づけ. *早期大腸癌* 2003; 7: 286-291
- 17) Kato T, Yasui K, Hirai T, et al: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 22-31

本稿は、大腸癌研究会「大腸癌肝転移の治療に関するプロジェクト研究」の研究内容の一部である。

## 大腸癌

## 大腸癌血行性転移の治療

Recent treatment for hematogenous metastasis of colorectal cancer

## Key point

- ◎大腸癌肝転移に対する治療は肝切除が第一選択であり、その5年生存率は40%前後である。
- ◎根治的切除不能の肝転移に対しては熱凝固療法が第二選択となり、その適応は3cm径までの転移巣である。5年生存率は20%で化学療法より優れている。
- ◎大腸癌肺転移に対する治療の第一選択は根治的肺切除であり、その5年生存率は40%前後である。

わが国では近年の生活様式の欧米化により大腸癌の罹患率は年々増加しており、2015年の癌罹患患者数の推計では大腸癌(結腸癌+直腸癌)患者は約17万人に及び、胃癌、肺癌を抜いて第1位となると予測されている<sup>1)</sup>。現在では大腸癌治療切除例の累積5年生存率は80%近くに達しており、増加しつつある大腸癌の治療成績向上のためには転移・再発例に対する治療成績を上げることが重要となってきた(表1)。

ここでは大腸癌の主要な血行性転移である肝転移と肺転移の治療について述べる。なお、全身化学療法については他稿に譲る。

## 肝転移

肝転移は全症例の約20%を占めてもっとも多い転移・再発であり、その無治療例のnatural historyは1年生存率(以下、生率)31%、2生率7.9%、3生率2.6%、4生率0.9%とされ、また5生率2%とする報告もある。いずれにしてもその予後は不良で転移・再発大腸癌治療の最大の対象である<sup>2)</sup>。

肝転移に対する治療は5-FUを主体とした全身化学療法と肝転移巣切除、抗癌剤の肝動注療法、肝動脈塞栓療法、マイクロ波凝固壊死療法、ラジオ波熱焼灼療法などの肝局所療法が行われる。非切除例の50%生存期間は進行度により異なるが、6~16カ月であり、外科治療の対象となる肝転移症例で非切除とした場合の長期生存例はほとんどない。

加藤知行/愛知県がんセンター中央病院  
Tomoyuki Karo

現在では肝切除は適応患者であれば標準治療とされる(「サイドメモ1」参照)。

## 1. 肝切除のための診断

転移性肝癌の手術に際しては、術前および術中にその局在、大きさ、形状が明瞭に描出されることが術式適応を決定するうえで重要である。肝転移のスクリーニングとしては腹部超音波検査(US)とCTが有用であり、肝切除の適応、術式を決定するための診断法としては経動脈性門脈造影下CT(CTAP)がもっともsensitivityが高い診断法と評価されており、とくに2cm以下の小病変に対する診断能は良好である。

超常磁性酸化鉄(superparamagnetic iron oxide)を用いた造影MRI(SPIO-MRI)のsensitivityはCTAPと同等であり、specificityはCTAPよりも優れている。微小病変の検出に関してはCTAPよりやや劣るものの、術前の非侵襲的診断法として他の検査法を凌駕すると評価されている。詳細な診断には、CTAP、SPIO-MRIを行う。

最近臨床でよく行われるようになったpositron emission tomography(PET)はCTと比べてsensitivityとaccuracyが高く、sensitivityの点ではCTAPに劣るものの、accuracyはPETがもっとも高い。PETは解剖学的画像の点でCTより劣り、その役割は他の画像で検出できない肝転移巣の検出と他の肝外転移の検出に優れている。

術中のUSは、術前のPTAP、SPIO-MRIよりもsensitivityが高く、病巣と血管や胆管との関係を確認することができて肝転移の存在診断にもっとも優れ必須であり、適応決定のための腹腔鏡下USを行うものもある。

その他の診断法としてカラー・ドップラー、超音波造影剤Livovist®を使用した造影USによる診断法がある。

大腸癌肝転移の術前病理診断のための生検方法には、放射線下のfine needle aspiration biopsy、腹腔鏡あるいは開腹下の切除生検やcore needle biopsyなどがあるが、どの生検法でも10%あるいは16%と高頻度

サイド  
メモ  
1

## 肝転移において肝切除が標準治療である理由

腹部内臓器の血行性転移はまず門脈から肝へ転移するものが多く(一次フィルター)、ついで肺に転移し、さらに肺から全身に癌細胞が散布される(カスケード理論)。肺も肝と同様に血行性転移に対して門脈型の二次フィルター、大静脈型の一次フィルターであり、肝または肺からの二次あるいは三次性転移を起こす前に根治的治療を行えば治療の可能性がでてくる。



表 1 大腸癌の転移頻度(愛知県がんセンター中央病院, 1965~1993)

	肝転移	肺転移	腹膜	他
治癒切除例の初再発 (1,864 例)	7.5%	4.5%	2.0%	12.4%
非治癒切除・非切除* (635 例)	55.6%	9.3%	31.5%	14.6%
全症例 (2,499 例)	19.7%	5.7%	9.5%	13.0%

年代とともにどの再発形式でも再発の頻度は減少している。

\*: 重複あり

の腫瘍の dissemination が認められ行うべきではない。

## 2. 肝切除の適応

肝切除の適応基準として、①外科切除のリスクが低いこと、②原発巣がコントロールされていること、③適度な残肝量を残して肝転移巣が完全に切除できること、④肝転移以外の遠隔転移がないこと、⑤肝所属リンパ節転移がないことが一般にあげられる。さらに肝転移巣の条件として、⑥肝転移個数 4 個以下、⑦切除断端の clear margin (tw) が 10 mm 以上切除できることが手術の standard criteria とされてきた。肝転移症例のうち、切除可能なものは 25~50% とされる(「サイドメモ 2」参照)。

## 3. 肝切除術式

肝切除術式は、局所切除、区域切除、葉切除、拡大葉切除(3 区域切除)などが行われ、大きく分けて解剖学的肝系統切除と非解剖学的肝局所切除とに分類される。手術に関係するいくつかの問題点について考察する。

① 切除時期……同時性肝転移に対しては原発巣と同時に切除する意見と、まず原発巣を切除して、その後 3 カ月ほど待って肝転移巣を切除する意見とがある。

同時切除を行う理由としては、(A)経過観察をしても予後に変わりはなく、(B)術中超音波検査で小病巣も把握できるから遅らせる必要はない、(C)3 カ月遅らせることで肝転移巣からの二次転移の危険性がある、

(D)多発肝転移に対し 3 カ月遅らせることで肝切の時期を逃すなどである。

異時切除を行う理由としては、(A)肝転移状況の精査、(B)肝外転移の精査、(C)肝切除を同時に行うことによる死亡率や合併症率が高い、(D)同時に行うと微小転移を診断できないことがあるので、隠れた転移巣が明らかになるまで待って肝切除を行うというものである(「サイドメモ 3」参照)。

② 他臓器転移は適応か……肝外転移例は禁忌とする報告が多いが、肝転移時の同時性の他臓器転移例は 5 生率 16% で、他臓器転移がないものの 41% と比べて予後不良であるが、非切除例よりは明らかによい。現在では他の遠隔転移があっても、それが外科的にコントロール可能と判断されれば肝切除の適応としている施設も少なくない。

③ tw > 1 cm は必要か……いままで切除断端の clear margin (tw) が 10 mm 以上あることは重要な予後因子とされて肝切除時の主要な目標であったが、肝転移巣周辺の衛星病変の頻度は少なく、存在する範囲も転移巣からわずかの距離であり、肝実質をかならずしも 10 mm 切除する必要はないとする意見もある。

④ 系統切除か部分切除か……解剖学的系統切除か非解剖学的部分切除かについてはずっと討議されてきた問題である。

系統切除派の意見は、3 cm 以上の転移巣では衛星病変などの肝転移進展因子を一括して切除できて予後

### サイドメモ 2

#### 切除不能例の例外

腫瘍が大きい、多発肝転移、転移場所が悪いなどの理由で切除不能となった症例に対して肝動注療法を行い、腫瘍の縮小が得られたものに切除を行った報告もされている。さらには化学療法を行った後に肝切除を行い、完全切除ができなかった症例に対して門脈塞栓術により残肝の増大をはかって第二期切除を行う報告もある。

### サイドメモ 3

#### 大きさによる異時切除の判断

2 cm 未満の小さな転移例では、むしろ比較的早期に肝転移巣が見つかったために肝以外の部位に画像でとらえられない転移巣がある可能性がある。そこで 3 カ月の間、新しい病変の出現を待って一括して切除する。最大径 5 cm 以上のものや肝静脈、下大静脈、肝門に近いものは切除の機会を逃さず直ちに手術する者もある。

表 2 厚生省がん研究10-11 “大腸がんの肝・肺転移例に対する治療法の確立に関する研究班(主任研究者：加藤知行)”における肝転移763例の成績<sup>3)</sup>

	3年生存率	5年生存率
肝切除(585例)	52.8%	39.2%
非切除(178例)	9.2%	3.4%

参加 18 施設における 1992～1996 年の治療例

がよいとするものであり、部分切除派の意見は、肝転移巣では非連続性進展の頻度は低いので、断端(-)あるいは十分な surgical margin をとって局所切除を行えばよく、残肝量を多くして再肝切除に備えるというものである。ただし転移巣近傍のグリソンへの進展率は高く主腫瘍から離れた部位にまで及ぶので、肝実質と違い十分に切除する必要がある。両者間で生存率に差はないが、局所切除症例は小さな転移巣が選ばれるという selection bias を考慮しなくてはならず、基本術式としてどちらを選択すればよいかについては見解が統一されていない。

⑤ 肝所属リンパ節郭清は必要か……肝門部リンパ節転移は他部位へ転移している signal であるとされ、その予後は不良で、肝門リンパ節転移例は手術適応外とするのが一般的であるが、転移陽性例の 5 生率は低いものの肝門部リンパ節郭清を行うことで生存期間が延長するという報告も多い。予防的肝門部リンパ節郭清の意義についての評価は定まっていない。

転移リンパ節がかならずしも腫大しているわけではないので、郭清する以上は系統的郭清を行うべきと考えられる。

⑥ 再肝切除……肝転移巣切除後の残肝再発についても根治を得る可能性があれば、初回手術と同じ基準で切除の対象となる。再肝切除の成績は 5 生率 30～50%と良好であり、再肝切除は肝転移の治療成績を向上させる重要な因子である。

#### 4. 予後

肝切除後の 5 生率は 20～50%である(表 2)。

肝切除後の再発は、残肝再発が 40%以上、ついで肺転移が 20～30%にみられて肝切除後はこの 2 つの再発の予防法が現在の課題である。

#### 5. 予後因子

肝切除後の予後に関係すると思われる因子を表 3 に示した。切除後の予後不良因子として異論がないのは剥離面に癌が露出しているような不完全切除、肝所属リンパ節転移陽性、衛星病変など肝転移進展因子陽性例、肝外転移巣を有することである。予後に大きく影響を与える因子は、肝転移個数、肝切除断端距離(tw)、肝転移切除後の CEA 値と CA19-9 値などであ

表 3. 肝転移切除後の予後因子<sup>2)</sup>

1. 原発巣因子
根治度 C
リンパ節転移陽性
組織型 低分化/粘液
ly2～3
budding あり
2. 肝転移巣因子
肝転移組織型 低分化/粘液
肝転移個数
局在(両葉)
肝転移程度(H3)
腫瘍最大径
衛星病変あり
肝転移進展因子：門脈腫瘍塞栓、肝静脈腫瘍塞栓、胆管内腫瘍進展、門脈浸潤、神経周囲浸潤
腫瘍周囲偽皮膜形成
liver cell entrapment
肉眼型
肝所属リンパ節転移
3. 肝転移切除後の予後因子：手術因子
断端陽性
tw<10 mm
肝転移巣の遺残
4. 肝転移切除後の予後因子：背景因子
術前遠隔転移
肝転移時の他臓器転移
同時性
無病機関<1年
肝切除前 CEA 高値
肝切除後 CEA 高値
肝切除後 CA19-9 高値

る。

#### 6. 補助療法

肝切除後の再発は残肝再発がもっとも多く、ついで肺転移再発が多い。いままで肝切除後の補助療法は、おもに残肝再発の予防を目的として 5-FU を主体とした肝動注療法が行われてきたが、残肝再発率は減少したものの他の血行性再発を抑えることができず、延命効果は得られていない。その後、欧米では肝動注と全身化学療法併用の有用性が検討されたがこれも明らかな有効性は証明されなかった。現在、厚生労働省の第三次対がん総合戦略研究事業がん臨床研究事業(主任研究者：加藤知行)では、肝転移治療切除例に対する補助化学療法として進行大腸癌に対する最新の治療法である 5-FU/1-leicovorin/oxaliplatin 全身投与(FOLFOX6)療法の有用性を検証する試験を行っている。

#### 7. 熱凝固療法

マイクロ波凝固療法(MCT)、ラジオ波凝固療法(RFA)は元来肝細胞癌に用いられた治療法であるが、近年は肝転移に対しても行われる。MCT は開腹して

表 4 肺転移切除後の予後不良因子<sup>5)</sup>

1. 原発巣因子
リンパ節転移陽性(転移個数多)
リンパ節郭清<D <sub>3</sub>
組織型 中分化, 低分化
術後補助療法あり
2. 肺転移巣因子
肺転移個数(多発)
局在(両葉)
胸膜播種あり
腫瘍最大径
転移個数の増加
肺門・縦隔リンパ節転移陽性
胸腔内洗浄細胞診陽性
3. 肺転移切除後の予後因子: 手術因子
切除断端陽性
非治癒切除
切除術式(肺葉切除のほうが良好)
リンパ節郭清なし
4. 肺転移切除後の予後因子: 背景因子
肺転移時の他臓器転移
同時性
無病期間<2年
肺切除前 CEA 高値
肺切除後 CEA 高値
男性

行われるが, RFA は経皮的にも行えて侵襲が少ない利点がある。適応は 3 cm 以下の腫瘍とされ, 多発肝転移に対しても腫瘍が 3 cm 大になる前に繰り返して治療することで長期生存が期待できる。大きな腫瘍, 肝門部脈管近接例, 腫瘍塞栓例, 肝機能高度低下例, 出血傾向を有する患者は適応とならない。5 年生存率はともに 20% 前後であり, 肝動注の 12% より良好であるが, 肝切除には及ばない<sup>4)</sup>。

### 肺転移の外科治療

第 55 回大腸癌研究会アンケートで 79 施設から集計した肺転移非切除 416 例の 5 年生存率は 2.4%, 50% 生存期間は 14.4 カ月であり<sup>5)</sup>, また厚生労働省班研究(10-11)で集計した 11 施設 190 例の 5 年生存率は 3.0%<sup>6)</sup>で非切除となった場合の予後は不良である。大腸癌の肺転移は他臓器癌と比べて slow growing で長期経過を示し, 肺転移を切除することで良好な成績を期待できる。

#### 1. 肺切除のための診断

肺転移の術前診断には, 一般に胸部 X 線写真, ヘリカル CT, MRI などが行われる。画像検査では併存する微小肺転移を原発性肺腫瘍と鑑別できなかつたり, ときに微小肺転移をみつけえないことがある。そこで確定診断の目的で胸腔鏡を行うこともある。術中にも

両側肺の潜在転移の検索が必要である。

#### 2. 肺切除の適応

かつては, Thomford ら<sup>7)</sup>の提唱した肺切除の適応基準, ①手術に耐えうる, ②原発巣が治癒している, ③他臓器遠隔転移がない, ④肺転移が片葉に局限していることが必須と考えられてきたが, 現在では肺外転移があってもそれが根治的に切除できれば肺転移についても切除対象とし, 完全切除ができれば肺両葉転移に対しても切除が行われる。

#### 3. 肺切除術式

肺切除術式には, 部分切除, 肺葉切除, 肺全摘がある。リンパ節転移は 6~19% に認められ, 肺門リンパ節転移郭清例の予後と比べて縦隔リンパ節転移例の予後は不良である。術式の決定には, 肺転移巣から肺所属リンパ節への二次転移と肺転移巣周囲の微小転移の局所因子の検討を行い, 肺転移腫瘍径が 3 cm 未満例では肺所属リンパ節転移は 7%, 微小転移は 7% にすぎないので部分切除でよく, 3 cm を越えるとそれぞれ 36%, 43% と増加するのでリンパ節郭清を伴う肺葉切除を基本とする。

部分切除では電気メスによる焼灼, stapler を使用した切除が行われるが, 最近では数 mm の転移巣に対しては Nd: YAG laser が使われる。

胸腔鏡手術(video assisted thoracic surgery: VATS) は 3~2 cm 以下の小さな症例に行われるという selection bias があるものの開胸手術と同等の成績が得られており, 低侵襲で術後の回復が早い, さらには再開胸のときに癒着が少ないので, 再切除を行う可能性が高い転移性肺腫瘍では望ましいとの理由で最近よく行われるようになった。VATS の問題点として視・触診が十分にできないため深い所にある病変や微小転移を見逃す, surgical margin が十分にとれない, 肺門処理が安全・確実にできない, リンパ節郭清が確実にできない, port 部再発あるいは胸腔内播種の危険性などがあげられており, その適応は病変の大きさが 3~2 cm 以下で肺表面近くにある転移巣で 1~2 個のものとされる。

### 予後

肺転移切除後の 5 年生存率は, 厚生労働省研究班 11 施設 150 例 43.3%<sup>5)</sup>, 大腸癌研究会アンケート<sup>5)</sup> 79 施設 569 例 38.8%, あるいは文献集計 16~62% である。

多数症例の報告例でみられた肺切除後の予後に関係すると思われる因子を表 4 に示した。切除後の予後不良因子として異論がないのは断端陽性あるいは非治癒切除となる不完全切除と所属リンパ節, とくに縦隔リ

ンパ節転移であり、予後に大きく影響を与えるものは原発巣組織型、術前 CEA 値、無病期間などである。一定期間内の転移個数の増加は予後の推測に重要であり、同時性肺転移では3カ月間経過観察するのが一般的である。従来重視されてきた転移個数や腫瘍最大径は予後と関係しないとする報告も多い。これは近年肺転移の診断にヘリカル CT を用い、一定期間観察することで正確に手術適応が検討された結果と考えられる。

肺切除後の再発は肺再発がもっとも多いが、肺再切除の結果は良好である。

#### 文献

- 1) がんの統計編集委員会：がんの統計 '01. 財団法人

- がん研究振興財団, 2001.  
 2) 加藤知行・他：大腸疾患 NOW2004(武藤徹一郎監). 日本メディカルセンター, 2004, pp.89-104.  
 3) Kato, T. et al.: *Dis. Colon Rectum.*, **46**(Suppl.): S22-S31, 2003.  
 4) 小森康司・他：大腸疾患 NOW2006(武藤徹一郎監), 日本メディカルセンター, 2006, pp.159-169.  
 5) 金光幸秀・他：日本日本大腸肛門病会誌, **57**: 121-131, 2004.  
 6) 厚生(労働)省がん研究助成 10-11(加藤班): 研究報告集(平成 10-13 年度).  
 7) Thomford, N. R. et al.: *J. Thorac. Cradiovascular Surg.*, **49**: 357-363, 1965.  
 8) 加藤知行・他：早期大腸癌, **8**: 99-108, 2004.

\* \* \*