

図3 同時性肝転移/異時性肝転移；生存曲線

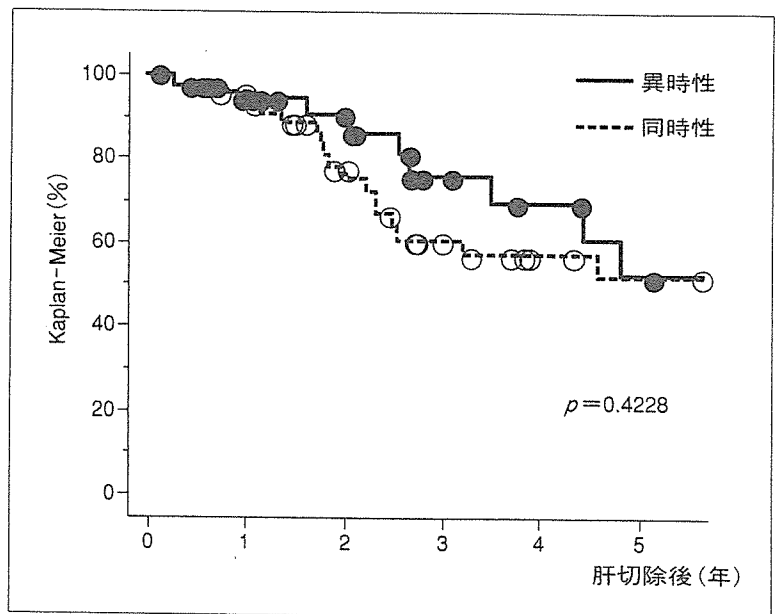


図4 同時性肝転移/異時性肝転移切除例；生存曲線

るようになった近年では、原発巣・肝転移の同時切除が増えている。

2. 同時性肝転移予後

近年の同時切除か異時切除かという議論のポイントは、同時性肝転移症例の腫瘍学的性質にある。同時性肝転移症例では、原発巣の深達度やリンパ節転移が進んでいる例が多い。いかえると腫瘍の生物学的悪性度は高く、肝病変の進行度も早い傾向がある。よって、肝転移を切除しても、切除後早期に残肝再発、肝外再発が出現するような肝切除効果の低い症例にも肝切除を行ってしまう可能性がある。そのため原発巣と同時に

肝転移切除が技術的に安全に行えるとしても、原発巣切除後に症例の腫瘍学的悪性度を観察したのち、2期的に肝切除を行っている施設もある。

文献的報告においては、同時性肝転移は原発巣診断時にすでに肝転移を有し、異時性肝転移に比較して生物学的悪性度が高いので、同時性肝転移は異時性と比較し、予後不良との報告が多い^{15)~17)}。しかし、差がないとする報告もあり²⁾、同時性肝転移の臨床像には不明な点も多い。大腸癌肝転移に対して、肝切除が積極的に行われ始めた1990~2004年に当科で治療を行った大腸癌肝転移210例（同時：異時＝146：64例、原発巣切除から6カ月以上経過して診断されたものを異時

性と定義)の分析結果では、同時性肝転移は、異時性より肝転移個数が多く肝転移区域も広汎であるなど、肝病変が高度であった。このため、肝切除は異時性の約60%に対し、同時性では約30%に行えたのみであった。切除例の比率が低いので、同時性肝転移全体の予後は、有意に不良であった(図3)。しかし、同時性でも肝転移を切除できた症例の予後は、再発時期が早い傾向はあるものの、異時性肝切除例と同等の生存期間を示した(図4)。肝転移巣の正確な術前診断を行い、切除非適応例を除外できれば、同時性肝転移例においても肝切除効果は高いといえる。

3. 画像診断の限界

強力な画像診断ツールであるヘリカルCTやMRIなどを駆使して、肝内病変の程度や肝外病変の有無を精査しても、その限界はあり、大きさ1cm以下の微小な転移巣の診断は困難である。現在、鉄磁性体を用いたSPIO MRIは、5mmの肝病変でも描出できるが、それより小さな肝転移はとらえられない。微小な肝転移巣は、画像診断の発達した今日でもすべてとらえることは不可能である。検査で描出されなかった病変は、切除されずに遺残するので、いずれ残肝に再発してくる。実際、治癒的肝切除後に50%前後の高い頻度で残肝に再発が起こっている。肝臓からは2次的に肺を始めとする肝以外の全身の臓器へ転移を生じるので、肝切除後の肝外再発の頻度も高い。肝を経ずに原発巣からリンパ行性、静脈性に全身性の転移を起こすこともある。これらの肝外転移病変の画像診断にも限界があり、大きさ1cm以下の微小転移巣の診断は困難である。

画像診断でとらえることのできない微小病変の有無が、予後を左右するのであるが、そこには画像診断の限界がある。このため、肝転移を診断しても即座には肝切除を行わず、微小転移巣が増大し画像的にとらえられるまでの期間(2~3カ月)を待って、画像診断を再び行い、転移巣切除が有効か否かを再評価し、切除効果の高い症例を選択しようとする治療戦略が考えられる。

大腸癌は腫瘍学的に原発巣、転移巣ともに局所に限局する傾向があるので、短期間待って肝転移を切除してもclinical outcomeには大きな影響は及ぼさない。一方、肝切除を待機中の短期間で、肝や肝外に新しい転移巣が出現したため、肝切除の適応とならなかった症例は、元来、生物学的悪性度が高く、原発巣とともに

肝転移を同時切除したとしても、再々発を早期にきたし、肝切除効果の乏しい例であろう。このように考えて、原発巣切除後に微小転移が診断できる期間をあけて、肝転移巣と肝外病巣の診断を行ってから改めて肝切除の適応を判断するわけである。

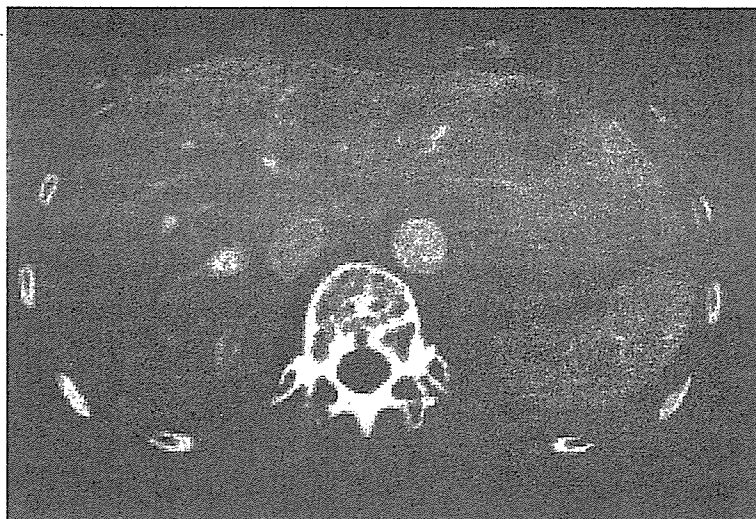
4. 肝切除待機中に、新たな転移巣がどの程度みつかるのか

同時性肝転移例で、原発巣切除後、肝転移巣の異時切除を待っている間に、どの程度の頻度で新たな肝病変がみつかるかについての記載は、調べた限りEliasの論文にあるのみであった¹⁸⁾。Eliasは、3~6カ月の待機中に、5~10%に新病変がみつかる述べているが、1998年の論文であり、画像診断精度の問題がある。

当科では、同時性肝転移例において、肝病変の進行度の評価、肝外病変の合併の有無をできる限り正確に診断するため、肝病変にはCTAP、CTHA(SPIO MRI)、肝外病変にはCT、MRI(PET)などの診断能の高い画像診断を組み合わせを行い、肝切除の適応となるかを慎重に判断している。図5は原発巣切除後8カ月に肝転移をきたし、当科に紹介となった症例である。紹介時のCTでは肝転移は4個で切除可能であった。早期に肝転移をきたしたことで、CEA doubling timeが約30日と短いことで悪性度が高いことが示唆され、即座には肝切除を行わず2カ月後にCTAP検査を行った。先の4個の転移巣の著しい増大、新たな微小な転移巣を多数両葉に認めて、肝切除の適応とはならなかった。

5. 同時切除と異時切除で予後が異なるか

1985年ごろより、積極的に術中超音波検査(IOUS)が行われるようになった。IOUSは、CTAPのような診断能の高い術前精査を行った例でも、15~25%に新たに微小転移をみつけるといわれている¹⁹⁾。Vogtらは、IOUSで微小な肝転移もpick upされ、切除可能であるので、肝微小病変が増大発見されるのを待つ必要はなく、同時切除でも異時切除でも生存率は同じであると報告している²⁰⁾。Scheele¹¹⁾、Lyass¹⁴⁾らも同時切除、異時切除で予後は変わらなかったと報告している。これに対し、Jenkinsらは、肝切除後生存期間(中央値)が、同時切除で24カ月、異時切除39カ月と異時切除が良好と報告した²¹⁾。さらに、Scheeleら¹¹⁾、Lyassら¹⁴⁾の報告も、症例数が少なく有意差が出ない



a：肝転移診断時造影 CT (小嚢胞あり)



b：肝転移診断から2カ月経過後の CTAP (転移巣増大)



c：肝転移診断から2カ月経過後の CTAP (外側区域に微小転移出現)

図5 造影 CT (診断時) と CTAP (2 カ月後)

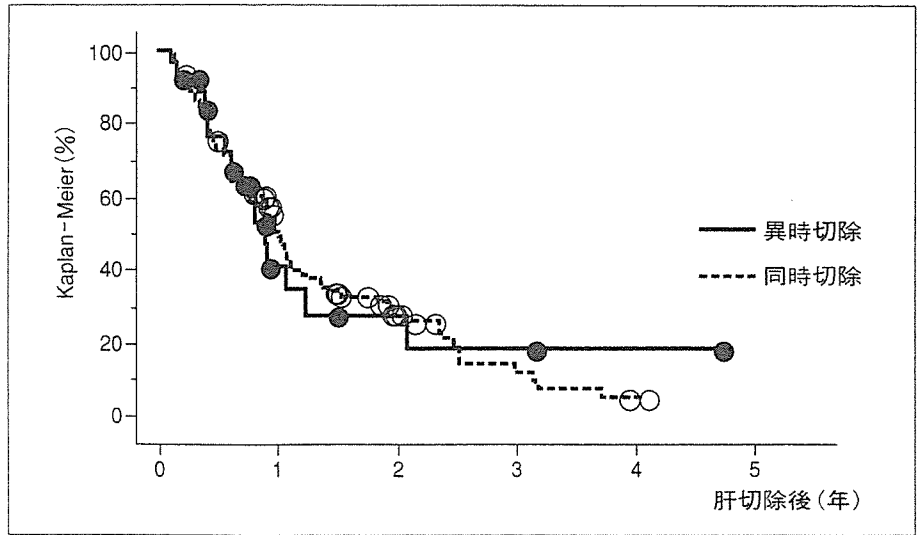


図6 同時性肝転移；残肝無再発生存曲線（同時切除 vs 異時切除）

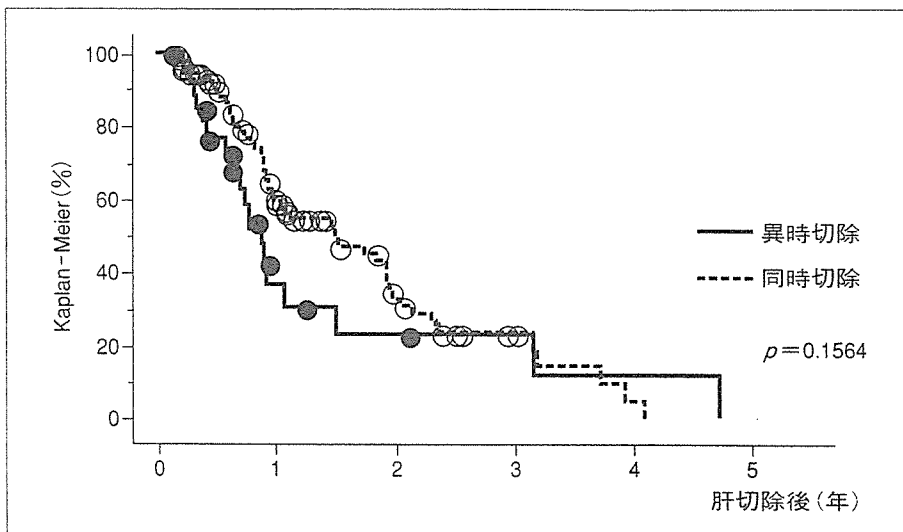


図7 同時性肝転移；肝外無再発生存曲線（同時切除 vs 異時切除）

だけで、それぞれの肝切除後の生存期間（中央値）は、Jenkins ら²¹⁾のものと同様で異時切除のほうが予後良好であると述べている。

「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）の集積症例のうち、同時性肝転移切除例は402例あった。その402例のうち、358例（89%）は、原発巣と同時に肝切除が行われ、残りの44例（11%）は、原発巣切除後一定期間において異時性に肝切除が行われた。原発巣切除から肝転移切除までの期間は、15～476日で中央値は80日であった。同時切除と異時切除で、生存期間に差はなかった。図6、7に肝転移切除後の残肝無再発生存曲線、肝外無再発生存曲線を示した。残肝再発、肝外再発とも同様である。安井らは、加藤班の集積症例のうち、術式に大きな差がない転移巣径4 cm未満の症例で解析すると、肝切除後の施設間格差が大きいこと

を指摘している。成績の悪い施設では、同時性肝転移に対しての同時切除の割合が、有意に多かった。術前に診断できなかった微小転移が、早期に再発するためではないかと考察している。当科では、異時切除の方針をとっているが、待機中に肝切除の対象が絞りこまれるためか、図1に示すように肝切除後の生存期間は、他施設と比較して良好である。

6. 当科での治療方針決定

当科では、肝転移が生じて間もないと考えられる最大径2 cm以下の小さな同時性肝転移例は、原則的に原発巣切除後3カ月経過観察し、新しい肝病変や肝外病変の出現の有無を再検討した後、肝切除の適応を最終判断している。高橋らの肝転移単発例の肝切除後の残肝再発率と肝転移最大径との関係の検討において、5年残肝無再発率は、最大径5 cm以上の症例が49.7%

であったのに対し、最大径 2 cm 未満の症例では、14.7%であった。肝転移が小さな症例では、早期に肝転移が発見されたために、肝の他の部位に画像でとらえられない、微小転移が存在している可能性がある」と指摘している²²⁾。

肝転移の大きさと予後との関係では、5 cm 以上はそれより小さいものと比較して予後は不良であるが⁸⁾¹⁰⁾、それより小さな転移巣では、1 cm でも 3 cm でも予後は変わらない²³⁾。Finlay は、肝転移の Doubling time (DT) は造影 CT 検査により、臨床上明らかな転移の DT は 155 日、occult なものの DT は 86 日と報告した²⁴⁾。Tanaka らは、CTAP を用いて DT を測定し、46 日と報告している²⁵⁾。これらの DT からみると、2 cm 程度の肝転移巣が、予後の悪くなる 4～5 cm に達するには、3 カ月程度はかかると考えられる。したがって、大きさからいうと、2 cm 以内の肝転移例は、原発巣切除後に 3 カ月経過を観察し、新たな肝転移巣や肝外病変の出現の有無を見極めてから肝切除の適応を判断するので良いというのが当科の方針である。ただし、腫瘍径が 5 cm を超える症例や、腫瘍が肝門部や右肝静脈近傍ないし尾状葉にあるような症例では、待機中に腫瘍の増大によって、切除不能ないし肝切除量が極端に大きくなる可能性があるため、同時切除を行っている。また、肝切除を待つ間の患者側の心理的負担からの早期の開放のため、同時切除を行うこともある。

異時性肝転移

異時性肝転移の場合、再発時期が 1 年以内のものは、予後が不良とされる¹⁰⁾²⁶⁾。当科では、1 年未満の再発は同時性と同じ方針で肝・肝外病変の精査を行い 2～3 カ月待つてから、肝切除を行っている。

肝切除後補助化学療法

肝切除後の補助療法として肝動注化学療法が行われることがある。補助動注化学療法は、残肝再発を抑制するが、生存に寄与していない²⁷⁾。肝外再発に対する抑制効果がないからである。そこで肝外再発対策として、生物学的悪性度の高い症例（未分化癌、リンパ節転移高度）には、全身化学療法を肝動注化学療法に加えて行うか、irinotecan/5-FU/LV (FOLFIRI, IFL), oxaliplatin/5-FU/LV (FOLFOX) 療法などの強力な

多剤併用全身化学療法を行う治療戦略が考えられる。ただし、強力な補助化学療法が生存期間を改善するか否かの evidence は未だない。

集学的治療

切除不能肝転移に対して 5-FU/LV 療法を行っても生存期間（中央値）は 6～12 カ月である。Arai の報告では、肝動注化学療法の奏効率は 60～80% で、奏効例の 50% 生存期間は、約 2 年である²⁸⁾。全身化学療法と動注化学療法の無作為試験の結果では、動注療法と全身化学療法との間で生存期間に差はなかった。肝に対する治療効果は高いのであるが、肝外病変をコントロールできないのが問題である。全身化学療法との併用が考えられるが、近年の強力な化学療法である FOLFIRI, FOLFOX 療法と比べて、その効果は不明である。現在は、肝転移が高度で、早晚肝不全に陥ることが予想される症例に行われることが多い。

マイクロ波凝固療法 (MCT; microwave coagulation therapy), ラジオ波焼灼療法 (RFA: radiofrequency ablation) などの熱凝固療法は、肝転移の最大径が大きくなり、数が少ない症例には肝局所制御効果が高い。手術療法や化学療法との組み合わせや、単独で行われている。近年では、高い焼灼効果、手技の容易さ、低侵襲であることから、RFA の普及がめざましい。肝転移単独例の 3 年生存率 46% と報告もあるが、高い局所再発と治療効果の判定に難がある²⁹⁾。焼灼効果判定が難しいのと、大きな病変では、局所遺残再発が多いことが問題である。

術前化学療法後肝切除

肝切除不能高度肝転移例に対しては、5-FU を中心とする肝動注化学療法あるいは全身化学療法を行い、肝転移巣の数や大きさの縮小が得られ切除可能となった症例に肝切除を行い、良好な成績が得られたことが報告されている。高橋らの成績では、動注療法が奏効して肝切除を行った症例の生存期間（中央値）は約 3 年で、5 年生存率は 39% であった³⁰⁾。肝転移巣に対する治療効果と肝外病変の出現の有無の確認のために肝動注化学療法は 6～8 カ月継続し、肝機能の回復のために 1 カ月の休薬の後、肝切除を行う³¹⁾。

Bismuth らは、高度肝転移症例は肝外病変を高頻度に合併することから、切除不能高度肝転移に 5-FU +

LV + oxaliplatin による全身化学療法を行い、奏効例に肝切除（一部は cryosurgery）を行って5年生存率35%と良好な成績を示した³²⁾。最近、米国で切除不能肝転移に対する術前化学療法後肝切除の多施設 prospective study が行われた³³⁾。44例の切除不能肝転移に FOLFOX4療法（平均6カ月）を行い、ダウンスレージングが得られた17例（40%）に肝切除が可能となった。肝切除後の生存期間（中央値）は、26カ月であった。FOLFOX や FORFIRI に分子標的治療薬 cetuximab（抗 EGFR；epidermal growth factor receptor 抗体）や bevacizumab（抗 VEGF；vascular endothelial growth factor 抗体）を加えたさらに強力な化学療法の臨床試験が米国で始まった。強力化学療法でダウンスレージングを行い、肝切除（ablation も併用）を行う集学的治療成績の報告が、今後増加すると予想される。

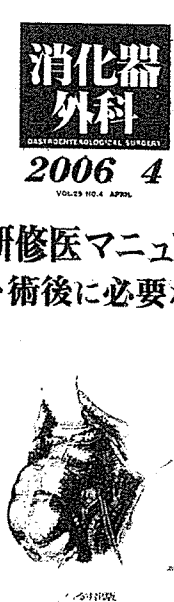
おわりに

肝転移に対する治療効果の高いものは、現在も肝切除であるが、化学療法の進歩や熱凝固療法装置の開発により、複数の治療 modality の併用療法も行われるようになった。しかし、効果的な肝転移治療戦略をたてるためには、正確な画像診断により、肝に限局した症例なのか、全身的に腫瘍が転移している症例なのかを慎重に判断することが肝要である。

文 献

- 1) Weiss, L., Grundmann, E., Torhorst, J., Hartveit, F., Moberg, I., Eder, M., Fenoglio-Preiser, C. M., Napier, J., Horne, C. H., Lopez, M. J., et al. : Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma : An analysis of 1541 necropsies. *J. Pathol.*, 150 : 195~203, 1986.
- 2) Kato, T., Yasui, K., Hirai, T., Kanemitsu, Y., Mori, T., Sugihara, K., Mochizuki, H. and Yamamoto, J. : Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy. *Dis. Colon Rectum*, 46(Suppl.) : S22~S31, 2003.
- 3) Scheele, J., Stangl, R. and Altendorf-Hofmann, A. : Hepatic metastases from colorectal carcinoma : Impact of surgical resection on the natural history. *Br. J. Surg.*, 77 : 1241~1246, 1990.
- 4) Gayowsky, T. J., Iwatsuki, S., Madariaga, J. R., Selby, R., Todo, S., Irish, W. and Starzl, T. E. : Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer : Analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery*, 116 : 703~711, 1994.
- 5) Rees, M., Plant, G. and Bygrave, S. : Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br. J. Surg.*, 84 : 1136~1140, 1997.
- 6) Buyse, M., Zeleniuch, J. A. and Calmers, T. C. : Adjuvant therapy of colorectal cancer : Why we still don't know. *J. Am. Med. Assoc.*, 259 : 3571~3578, 1988.
- 7) 杉原健一 : 大腸癌肝転移の外科治療. *日消外会誌*, 33 : 128~133, 2000.
- 8) Headrick, J. R., Miller, D. L., Nagorney, D. M., Allen, M. S., Deschamps, C., Trastek, V. F. and Pairolero, P. C. : Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 71 : 975~980, 2001.
- 9) 高橋慶一, 森武生, 安野正道 : 大腸癌肝転移に対する外科治療. *日外科系連会誌*, 22 : 229~236, 1997.
- 10) Yamamoto, J., Kosuge, T., Shimada, K., Yamasaki, S., Moriya, Y. and Sugihara, K. : Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. *Am. J. Surg.*, 178 : 275~281, 1999.
- 11) Scheele, J., Stangl, R., Altendorf-Hofmann, A. and Gall, F. P. : Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery*, 103 : 13~29, 1991.
- 12) Elias, D., Detroz, B., Lasser, P., Plaud, B. and Jerbi, G. : Is simultaneous hepatectomy and intestinal anastomosis safe? *Am. J. Surg.*, 169 : 254~260, 1995.
- 13) Martin, R., Paty, P., Fong, Y., Grace, A., Cohen, A., DeMatteo, R., Jarnagin, W. and Blumgart, L. : Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J. Am. Coll. Surg.*, 197 : 233~242, 2003.
- 14) Lyass, S., Zamir, G., Matot, I., Goitein, D., Eid, A. and Jurim, O. : Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *J. Surg. Oncol.*, 78 : 17~21, 2001.
- 15) Sugihara, K. and Yamamoto, J. : Surgical treatment of colorectal liver metastases. *Ann. Chir. Gynaecol.*, 89 : 221~224, 2000.
- 16) Scheele, J., Stan, R., Hofmann, A. A. and Paul, M. : Resection of colorectal liver metastases. *World J. Surg.*, 19 : 59~71, 1995.
- 17) Fong, Y., Cohen, A. M. and Fortner, J. G. : Liver resection for colorectal metastases. *J. Clin. Oncol.*, 15 : 938~946, 1997.
- 18) Elias, D. : Impact of tumor doubling time on the therapeutic strategy : Application to so-called synchronous metastases of colorectal cancers. *Ann. Chir.*, 52 : 413~420, 1998 (Article in French).
- 19) Staren, E. D., Gamba, M., Deziel, D. J., Velasco, J., Saccalides, T. J., Millikan, K. and Doolas, A. : Intraoperative ultrasound in the management of liver neoplasms. *Am. Surg.*, 63 : 591~596, 1997.
- 20) Vogt, P., Raab, R., Ringe, B. and Pichlmayr, R. : Resection of Synchronous liver metastases from colorectal cancer. *World J. Surg.*, 15 : 62~67, 1991.
- 21) Jenkins, L. T., Millikan, K. W., Bines, S. D., Staren, E. D. and Doolas, A. : Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Am. Surg.*, 63 : 605~610, 1997.

- 22) 高橋慶一, 森武生, 安野正道: 大腸癌肝転移に対する切除の適応と限界. 消化器科, 25: 633~640, 1997.
- 23) Irie, T., Itai, Y., Hatsuse, K. and Mochizuki, H.: Does resection of small liver metastases from colorectal cancer improved survival of patients. Br. J. Radiol., 72: 246~249, 1999.
- 24) Finlay, I. G., Meek, D., Brunton, F. and McArdle, C. S.: Growth rate of hepatic metastases in colorectal carcinoma. Br. J. Surg., 75: 641~644, 1988.
- 25) Tanaka, K., Shimada, H., Miura, M., Fujii, Y., Yamaguchi, S., Endo, I., Sekido, H., Togo, S. and Ike, H.: Metastatic tumor doubling time: Most important prehepatectomy predictor of survival and nonrecurrence of hepatic colorectal cancer metastasis. World J. Surg., 28: 263~270, 2004.
- 26) Ueno, H., Mochizuki, H., Hatsuse, K., Hase, K. and Yamamoto, T.: Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. Ann. Surg., 231: 59~66, 2000.
- 27) Kemeny, N., Huang, Y., Cohen, A., Shi, W., Conti, J. A., Brennan, M. F., Bertino, J. R., Turnbull, A. D., Sullivan, D., Stockman, J., Blumgart, L. H. and Fong, Y.: Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. N. Engl. J. Med., 341: 2039~2048, 1999.
- 28) Arai, Y., Inaba, Y. and Takeuchi, Y.: Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5-FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. Cancer Chemother. Pharmacol., 40: 526~530, 1997.
- 29) Solbiati, L., Livraghi, T., Goldberg, S. N., Ierace, T., Meloni, F., Dellanoce, M., Cova, L., Halpern, E. F. and Gazelle, G. S.: Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: Long-term results in 117 patients. Radiology, 221: 159~166, 2001.
- 30) Miyanari, N., Mori, T., Takahashi, K. and Yasuno, M.: Evaluation of aggressively treated patients with unresectable multiple liver metastases from colorectal cancer. Dis. Colon Rectum, 45: 1503~1509, 2002.
- 31) 安野正道, 森武生, 高橋慶一: 肝・肺転移の治療. 大腸癌治療マニュアル, 南江堂, 東京, 2001, p. 241~247.
- 32) Adam, R., Avisar, E., Ariche, A., et al.: Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal liver metastases. Ann. Surg. Oncol., 8: 347~353, 2001.
- 33) Alberts, S. R., Horvath, W. L., Sternfeld, W. C., Goldberg, R. M., Mahoney, M. R., Dakhil, S. R., Levitt, R., Rowland, K., Nair, S., Sargent, D. J. and Donohue, J. H.: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: A North Central Cancer Treatment Group phase II Study. J. Clin. Oncol., 23: 9243~9249, 2005.



消化器外科
2006 4
VOL. 29 NO. 4 APRIL

外科研修医マニュアル・I
術前・術後に必要な処置

定価2,310円 (本体2,200円+税)

Ⅱ 術前・術後に必要な処置

1. 皮下注射・筋肉注射
2. 静脈注射
3. 皮内反応
4. 末梢静脈路確保
5. 動脈穿刺・動脈路確保
6. 中心静脈路確保
7. 輸血
8. 経腸・静脈栄養
9. 胃ゾンデ, 十二指腸ゾンデの挿入法
10. 胃洗浄法
11. イレウス管による腸管内減圧
12. 腹腔穿刺とドレナージ
13. Douglas 窩穿刺とドレナージ
14. 経皮経肝胆道ドレナージ (PTBD)
15. 肝動脈塞栓術
16. 経皮的エタノール注入 (PEIT)・MCT療法
17. 排ガス処置
18. 洗腸および高圧洗腸
19. ストーマの管理
20. 導尿
21. 術後の体位変換・早期離床
22. 術後鎮痛法

特集 変わってきた癌化学療法

最近の癌化学療法の動向

Recent trends of cancer chemotherapy

植竹 宏之* 石川 敏昭

UETAKE Hiroyuki

ISHIKAWA Toshiaki

飯田 聡** 杉原 健一***

IIDA Satoru

SUGIHARA Kenichi

近年、癌化学療法は急速に進歩した。新規薬剤の開発、多剤併用療法の普及により、予後の改善が得られている。また、患者のQOLに配慮して外来化学療法が重視され、利便性から経口抗癌剤も注目されている。一方で、高価な薬剤の開発により治療費はるかに高騰するなどの問題点も指摘されており、抗癌剤感受性因子や予後因子の解析による個別化治療の必要性が問われるであろう。

はじめに

癌化学療法が近年急激に変化していることは、すべての臨床家が認識していることであろう。新規薬剤や多剤併用療法が導入され、ランダム化比較試験によるエビデンスに基づいた治療法が重視されている。また、患者のQOLに配慮して外来化学療法が重視され、利便性から経口抗癌剤も注目されている。一方で、高価な薬剤の開発により治療費が高騰するなどの問題点も指摘されており、抗癌剤への感受性因子や予後因子の解析による個別化治療の検討がさらに重視されると考える。

本稿では、最近の化学療法の進歩や注目すべき話題を、とくに①新規抗癌剤および多剤併用療法、②エビデンスに基づいた治療法、③有害事象の管理、④術後補助化学療法、⑤個別化治療の面から

検討し、⑥医療費の高騰などの問題点についても概説する。

最近の癌化学療法の動向

1. 新規抗癌剤および多剤併用療法

1) 分子標的治療薬

これまでの抗癌剤は癌細胞や核酸、微小管などをターゲットとし、癌細胞の分裂・増殖を抑制するものであった。一方近年、分子生物学的手法が急速に発達し、癌細胞の増殖シグナル伝達経路、浸潤・転移能、抗アポトーシス、抗癌剤耐性機序などに対する分子レベルでの研究が進んできている。このような進歩を受け、癌細胞の特異的な分子を標的として抗腫瘍効果を発現する低分子化合物や抗体が開発されている。Imatinibはabl

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科応用腫瘍学 *助教授 **東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腫瘍外科学 ***同教授

Key words : 分子標的治療薬 / 多剤併用療法 / 個別化治療

kinase を, gefitinib は EGFR を, trastuzumab は Her-2 を標的としている。Bevacizumab は癌細胞の増殖に関わる血管新生因子 VEGF (vascular endothelial cell growth factor) に対する中和抗体である。

Trastuzumab の導入は乳癌に対する化学療法に大きな進歩をもたらした。慢性骨髄性白血病に対してすばらしい効果をあげた imatinib は, 消化管間葉系腫瘍 GIST に対しても50%と高い奏効率を示す。現在わが国でもっとも注目されている分子標的治療薬は bevacizumab であろう。欧米におけるランダム化試験においては, IFL や FOLFOX との併用により bevacizumab は優れた治療効果を示した。しかし, bevacizumab の単剤投与は治療効果が低い。その理由は, bevacizumab の生体内での作用機序は VEGF 活性阻害による血管新生の抑制(「兵糧攻め」というよりはむしろ, bevacizumab が腫瘍血管の構造や機能の正常化をもたらして抗癌剤の腫瘍細胞への移行を促進しているためである, とされている¹⁾。

一方で, 他の抗体治療薬と同様, 予測が困難であった副作用が臨床試験において報告された。これは, VEGF のような増殖因子が生体内において多彩な副次的生理活性を有しているためと考え

られる。Bevacizumab の主な有害事象を表1に示した。Bevacizumab がわが国において承認を受けた際, 外科医は bevacizumab 療法に深く関わらなければならない。それは, ①創傷治癒遅延, 腸管穿孔, 出血といった外科的処置が必要となる有害事象が起こりうる ②わが国の現状では抗癌剤治療の多くを外科医が行っているが, bevacizumab は oxaliplatin や CPT-11を含む toxiなレジメンと同時投与しなければならず, 適切な支持療法と綿密な患者管理など細心の注意が必要であるからである。加えて bevacizumab の半減期は17~21日と長い²⁾³⁾ ので, 有害事象に対し外科的処置を施した時点においても bevacizumab の薬理活性が残存している可能性を考慮しなければならない。

2) 多剤併用療法

代表的多剤併用療法を表2に示した。抗癌剤を2剤以上併用する場合, その組み合わせとしては, ①単剤でも抗腫瘍効果があるもの同士の組み合わせ(5-FU系薬剤+CPT-11など), ①単剤では効果が薄い併用すると biochemical modulation や薬剤の腫瘍への移行率の上昇などにより高い抗腫瘍効果が発揮される組み合わせ(5-FU+LV, Oxaliplatinを含むレジメン, 分子標的治療薬を含むレジメンなど)があると考えられる。切除不能大腸癌において, 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, bevacizumab を加える)が普及した。しかし, 多剤併用療法は抗腫瘍効果が高いと同時に, 有害事象も起こりやすい。米国 The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)がインターネット上に示している治療ガイドライン⁴⁾においても, 切除不能大腸癌に対する治療方針はまず「患者が intensive therapy に

表1 Bevacizumab療法の特徴的有害事象と発生頻度

	発生頻度(%)	
	すべての Grade	Grade3,4
1 高血圧症	6~32	0~25
2 蛋白尿	19~38	0.8~1
3 動脈血栓症	8.6~13	1.2~9
4 創傷治癒遅延	2~5	-
5 腫瘍関連出血	29~69	0~15.6
6 消化管穿孔	*	1.0~4.2

*: 腸管穿孔は Grade3 以上

表2 代表的多剤併用療法

食道癌	5-FU+CDDP(FP), DTX+5-FU+CDDP(DCF)
胃癌	5-FU+ADM+MMC(FAM), 5-FU+ADM+MTX(FAMTX), S-1+CDDP, S-1+CPT-11, CPT-11+CDDP
大腸癌	5-FU+LV+Oxaliplatin(FOLFOX, FLOX), 5-FU+LV+CPT-11(FOLFIRI, IFL)
乳癌	ADR+CPA(AC), 5-FU+EPI+CPA(FEC), trastuzumab+PTX

耐えうるか」を判断し、耐えうる患者に対しては分子標的治療薬を含む多剤併用療法を行うことが推奨されるが、耐えられない患者に対しては5-FU+LVなどの治療が推奨されている。

多剤併用療法がファーストラインで投与された場合、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⁵⁾。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。

3) 経口抗癌剤への注目

わが国では利便性の面から消化器癌などの治療において経口フッ化ピリミジン製剤が広く使用されてきた。簡便さ以外の経口剤の有利な点は有効血中濃度の維持であり、細胞周期依存性に抗腫瘍効果を発揮する薬剤は経口投与も理にかなっている⁶⁾。経口抗癌剤で特に注目されるのはS-1と

Capecitabineである。各臓器におけるの詳しい治療レジメンは他稿に譲るが、単剤でも満足できる奏効率が得られ、多剤併用療法においては5-FU+LV静注の部分をもS-1やCapecitabineに置き換える治療法について、多くの臨床試験が行われている。

2. エビデンスに基づいた治療法

固形癌の転移・再発巣に対する化学療法の奏効率は上昇し、予後は改善している。しかし、化学療法のみで根治できる症例は依然として少ない。したがって、切除不能病巣に対する化学療法は、過去に行われた臨床研究のエビデンスに基づき行われるべきである。表3に、米国医療政策研究局(Agency for Health Care Policy and Research: AHCPR)によるエビデンスの分類を示した⁷⁾。近年はわが国でも、①統計学的手法が進歩しかつ臨床家も理解に努め、②臨床試験に対する特定非営利活動法人(NPO)やデータセンターのバックアップが普及しつつある、などの理由で大規模な医師主導型研究が行われるようになった。ランダム化比較試験によってより高いエビデンスが構築された治療法が臨床の場に应用されるべきである、という考えが普及している。

3. 有害事象の管理

重篤な有害事象の兆候を見逃したり対処法を誤ったりすれば患者のQOLを著しく悪化させるばかりか、時に患者の生命を左右することになりか

表3 米国医療政策研究局(Agency for Health Care Policy and Research: AHCPR)によるエビデンスの分類

Ia	ランダム化比較試験のメタアナリシスによる (Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials)
Ib	少なくとも一つのランダム化比較試験による (Evidence obtained from at least one randomized controlled trials)
IIa	少なくとも一つのよくデザインされた非ランダム化比較試験による (Evidence obtained from at least one well controlled study without randomization)
IIb	少なくとも一つの他のタイプがよくデザインされた準実験的研究による (Evidence obtained from at least one other type of well designed quasi-experimental study)
III	よくデザインされた非実験的記述的研究による。比較試験, 相関研究, ケースコントロール研究など (Evidence obtained from well designed non-experimental descriptive studies; such as comparative studies, correlation studies and case control studies)
IV	専門家委員会のレポートや意見 and/or 権威者の臨床試験 (Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities)

ねない。よって安全でかつ有効な抗癌剤治療のために有害事象と発現時期、その対処法について十分に理解する必要がある。近年のように多剤併用療法など、毒性の強いレジメンを行うには適切な有害事象への対応が必須である。言い換えれば、有害事象への早期の対策が普及したことによって毒性の強いレジメンを行うことが可能になったと言える。日本臨床腫瘍研究グループ(Japanese Clinical Oncology Group: JCOG)インターネット上で「有害事象共通用語規準 v3.0日本語訳 JCOG/JSCO 版(CTCAE v3.0日本語訳)」を公開している⁸⁾。

有害事象の管理において、とくに近年進歩したと思われるのは嘔気・嘔吐、下痢の管理である。これらの消化管毒性をその機序から理解し、これらを適切に予防あるいは治療することにより、intensive な治療を外来で行うことが可能となっている。消化管毒性の機序と治療法を表4に示した⁹⁾。嘔気・嘔吐に関して、嘔吐中枢が刺激される経路は3つある。発症時期からみると、急性嘔吐、遅発性嘔吐、予測性嘔吐に分類され、それぞ

れに対する治療法が異なる。わが国における消化器癌化学療法の主役である5-FU系薬剤とCPT-11は、ともに副作用として下痢をおこしやすい。下痢は重篤化すれば脱水から循環不全を引き起こすことがあり、またしばしば骨髄抑制期に重なることがあるため感染を併発し重症化することもある。抗癌剤による下痢の機序は、①コリン作動性によるものと、②消化管粘膜への直接障害がある。①は抗癌剤投与後24時間以内に発症し、長く続かないので臨床上あまり問題とならない。抗コリン剤が有効である。②は数日～2週間の間に発症する。ロペミン[®]が有効とされるが、過度の投与は麻痺性イレウスの原因となるので避けるべきである。ロペミン[®]が無効な場合はアヘンアルカロイドやリン酸コデインを使用する。CPT-11による下痢は、①、②いずれの機序でも発症する(二相性である)。CPT-11の下痢の予防法として、酸化マグネシウムや炭酸水素ナトリウムの経口投与により腸管のうちをアルカリ化する方法がある。

有害事象をその機序から十分理解し適切な薬物療法を施すことにより、治療の継続性が向上して

表4 消化管障害の発生機序、出現時期、治療法

	発生機序	発症時期, 継続期間(抗癌剤投与後)	治療
口内炎 一次性的 (直接的) 二次性的 (間接性, 感染性)	抗癌剤によるDNA合成障害, フリーラジカルの関与 骨髄抑制(とくに顆粒球現象) による易感染性	2~10日, 約14日で消失。 10~14日(骨髄抑制期)	口腔内冷却 アロプリノールによる含嗽 十分な栄養補給 ポピドンヨード含嗽 骨髄抑制の治療
悪心・嘔吐	以下の3つの部位を介して嘔吐 中枢が刺激される ①セロトニン受容体(上部消化管) ②化学受容体トリガーゾーン (第4脳室最後野) ③大脳皮質(精神的・情動的因子)	急性嘔吐: 投与直後発症, 約1日持続。機序は主に① 遅発性嘔吐: 1~2日後に発症, 5~7日間持続。 予測性嘔吐: 2回目以降の投与 の際起こることが多い, 機序は主に③	セロトニン受容体拮抗剤, ステロイ ド, プリンペラン [®] の併用投与 ステロイド, プリンペラン [®] 抗不安薬など
下痢 コリン作動性下痢 粘膜障害性下痢	抗癌剤のコリン作動性作用 腸粘膜への直接的障害	早期(24時間以内) 数日~2週間	抗コリン剤(ブスコパン [®] など)投与 タンナルビン [®] , ロペミン [®] 投与, 腸管感染の予防・治療

予後の改善が得られるだけでなく、外来化学療法など QOL に配慮した化学療法を行うことが可能になる。

4. 術後補助化学療法

固形癌において、切除不能例に対する化学療法の治療効果は飛躍的に上昇しているものの、化学療法のみで治癒する症例はほとんど見られない。一方、治癒切除後であっても術後には一定頻度に再発・再発症例が生ずることから、術後補助化学療法は重要であり、適応症例や有効なレジメンについて十分に検討する必要がある。術後補助化学療法においては、通常、進行・再発症例に対し有効であることが示された新規薬剤・レジメンを用いた臨床試験が行われる。たとえば、1990年代半ば以降、切除不能大腸癌症例に対し CPT-11 や oxaliplatin を 5-FU+LV と併用することにより高い奏効率が得られ生存期間が改善することが示されたので、補助化学療法においてもこれらのレジメンを用いた比較臨床試験が行われた (CPT-11 との併用：CALGB89803, ACCORD2, PETACC-3. oxaliplatin との併用：MOSAIC, NSABP C-07)。これらの結果では、oxaliplatin 併用群の 3 年無再発生存は 5Fu+LV 群に比し有意にすぐれており、FOLFOX4 や FLOX の有効性が確認された。したがって、前述の米国 NCCN では結腸癌術後補助化学療法の「Principals」を、① 5-FU+LV (RPMI=bolus, Mayo regimen), ② FLOX, ③ FOLFOX4, ④ mFOLFOX6, そして経口フッ化ピリミジンである、⑤ Capecitabine を推奨している。直腸癌については同様に①～⑤を示し、さらに放射線照射と抗癌剤との併用レジメンを加えている⁴⁾。

消化器癌手術後補助化学療法の欧米でのスタンダードを日本に導入するにあたり、以下のような問題点がある。①胃癌、大腸癌に対して、日本における手術単独での治療成績は欧米に比して良好である。したがって、欧米の補助化学療法の結果をそのまま日本に導入できない。すなわち、毒性の強いレジメンで補助化学療法を行う必要がある

のかは疑問の余地がある。②日本の補助化学療法は外科医によって行われることが多いので、複雑で毒性の強いレジメンは治療効果の上で大きなメリットがない限り普及しにくい。

今後は大規模ランダム化臨床試験によってエビデンスを構築するとともに、分子マーカーなどによって補助化学療法「必要群」と「非必要群」の選別を行う研究や、「必要群」における適切な治療レジメンの選択を行うことも重要になると考えられる。たとえば大腸癌における補助化学療法の対象は Stage III 症例であることにはコンセンサスが得られているが、Stage II 症例の 10%～15% に再発が起こる。この再発リスクの高い群に対しては補助化学療法の必要性を明らかにする必要があると考える。臨床病理学的には T4N0M0、穿孔例、腸閉塞例、脈管侵襲陽性例などが、分子生物学的マーカーでは microsatellite instability や 18q の loss of heterozygosity などがハイリスク群と報告されている (表 5)¹⁰⁾ が定まった見解はない。日本における術後補助化学療法の「Principals」を明確にするためには、質の高いランダム化臨床試験を重ねてゆくことが重要である。

5. 個別化治療

既述のように、抗癌剤治療によって根治する切除不能固形癌症例はきわめてまれである。したがって、癌化学療法は、開始の時点からすでに延命治療であり、緩和的要素を含む。この点からも、消化器癌化学療法における薬剤感受性研究の意義は大きい。つまり治療効果が高く副作用の少ない化学療法を選択すること、あるいは無益な治療を避けることは、患者側にも医療側にも大きな利益となるからである。

われわれはフッ化ピリミジン代謝酵素および抗癌剤標的酵素の発現に着目して 5-FU 系薬剤の治療効果予測を目指してきた。5-FU 代謝経路の概略を図 1 に示す。5-FU の標的酵素はチミジル酸合成酵素 (Thymidylate synthase : TS) であり、TS 活性阻害による腫瘍の DNA 合成障害が 5-

表5 結腸癌における stage II ハイリスク群(文献10より)

臨床病理学的因子：T4N0M0, 穿孔例, 腸閉塞例, 脈管侵襲陽性例, tumor buddingなど
分子生物学的因子：MSI, 18q LOH, Cox-2, VEGFなど

MSI : microsatellite instability LOH : loss of heterozygosity Cox-2 : cyclooxygenase-2 VEGF : vascular endothelial growth factor

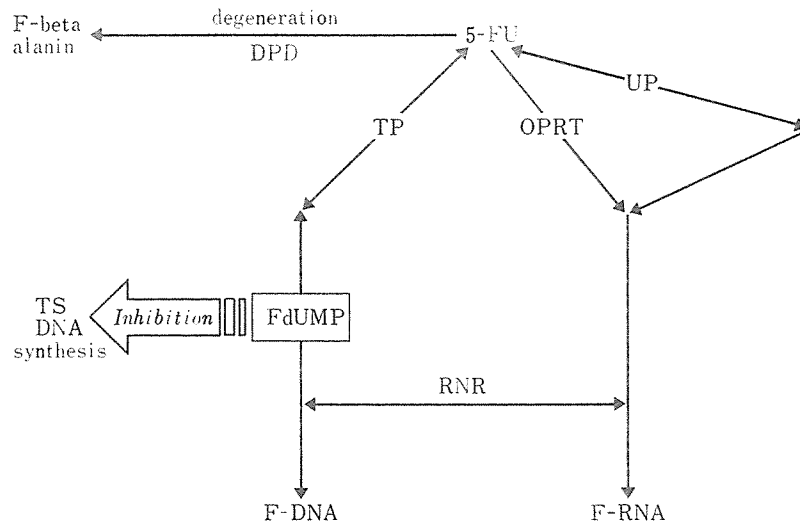


図1 5-FUの代謝経路

5-FUの主な抗腫瘍効果である。5-FUがTSを阻害するにはリン酸化を受ける必要があり、このリン酸化の経路は3種ある。これら3経路のうち主経路の第一リン酸化酵素がOrotate phosphoribosyl transferase(OPRT)である。Thymidine phosphorylase(TP)も5-FUのリン酸化酵素であるが、この反応は双方向性である。ジヒドロピリミジン脱水素酵素(Dihydropyrimidine dehydrogenase:DPD)は5-FUの分解経路の律速酵素である。大腸癌と乳癌においては、原発巣のTS, DPD, OPRT, TPのmRNA発現量を組み合わせて5-FU系薬剤の効果予測がある程度可能となった^{11)~13)}。理論上は、TSとDPDのmRNA発現量がともに低値の症例には、従来の5-FU系薬剤+還元型葉酸(leucovorin, LV)製剤で十分な治療効果が期待できる。TSmRNA高発現例にはCPT-11, DPDmRNA高発現例に対してはDPD阻害作用を持つS-1などのDPD Inhibitory Fluoropyrimidines(DIF)の投与が選択枝として考えられる。

多剤併用療法の時代においても、抗腫瘍剤感受性因子、抵抗性因子の研究が重要なことがいうまでもないが、候補となる遺伝子や蛋白もより多くなると考えられる。したがって、研究手法としては前述のような抗腫瘍剤のターゲットや代謝関連酵素の遺伝子・蛋白発現を詳細に研究するcandidate approachのみでなく、数千~数万の遺伝子発現を網羅的に検索するマイクロアレイを用いたglobal approachの有用性が検討されるべきであろう。また近年、さまざまな癌抑制遺伝子やアポトーシス関連遺伝子が、プロモーター領域のメチル化により不活化されていることが報告されている¹⁴⁾。これらのエピジェネティックな変化がアポトーシス抵抗性などを介して腫瘍の抗腫瘍剤抵抗性に関与している可能性がある。われわれは胃癌において、アポトーシス誘導をもたらすTarget of methylation-induced silencing(TMS1)およびdeath-associated protein kinase(DAPK)遺伝子に注目し、これらの遺伝子のプロモーター領域がメチル化された腫瘍では抗腫瘍剤感受性が低く、予

後が不良であることを明らかにした。このような癌抑制遺伝子やアポトーシス関連遺伝子のメチル化も、今後は抗癌剤関連酵素の遺伝子発現検索とは異なるアプローチとして、抗癌剤耐性因子の研究における重要な地位を占めると考える。

6. 医療費の高騰

固形癌の化学療法においては新規薬剤の導入と多剤併用療法の普及、および適切な支持療法で予後の改善が得られたことは明らかであるが、これらはいずれも医療費の高騰をもたらす。LV と oxaliplatin を使用する FOLFOX は、支持療法を含め月に約45万円の医療費となる。保険の種類によりこの何割かを(一定限度以上は還付されるとはいえ)患者が支払う。新規薬剤の価格には平均10年の研究開発費を反映するとされており、分子標的治療薬はさらに高額である。医療費と患者の予後は正の相関を示すという報告があり、また「現在の大腸癌化学療法の dose limiting toxicity は治療費である」と述べる研究者もいる。医療費および患者負担の高騰に対する対策として、われわれ研究者が貢献できることは「無駄な治療を避ける」ことであろう。患者に有益な治療、エビデンスのある治療は積極的にを行い、逆に無益な薬剤

投与を長期間行うことなどは厳に慎む。また、治療への参加も患者負担を減らす。将来の理想像としては個別化治療であろう。前述の個別化治療が確立し、治療効果が高く副作用が少ない治療法が患者個々に選択されることが、「無駄な治療を避ける」ことに直結する。

ま と め

以上、最近の化学療法の動向を概説した。近年長足の進歩を遂げ治療効果が高くなった固形癌化学療法のさらなる発展性を期待する方法として、化学療法と手術を効率的に組み合わせて治療切除率の向上を目指したり、再発を制御する試みが行われている。また、欧米で使用されエビデンスの確立した新規薬剤やレジメンの導入が重要であるが、それらがわが国の現状に則しているか、あるいは実臨床の場での普及が可能であるか、を検討しなければならない。そのような検討から海外に向けてのエビデンスが発信されることも期待される。

一方、医療費の高騰など現在の問題点を明らかにし、解決法を議論することも重要である。個別化治療を含め、固形癌化学療法のさらなる進化が期待される。

文 献

- 1) Kerr DJ: Targeting Angiogenesis in Cancer: Clinical Development of Bevacizumab. *Nature Clinical Practice Oncology*. November 1: 39-43, 2004.
- 2) Margolin K, Gordon MS, Holmgren E, et al: Phase Ib Trial of Intravenous Recombinant Humanized Monoclonal Antibody to Vascular Endothelial Growth Factor in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer: Pharmacologic and Long-Term Safety Data. *J Clin Oncol* 19: 851-856, 2001.
- 3) Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al: Phase I Safety and Pharmacokinetic Study of Recombinant Human Anti-Vascular Endothelial Growth Factor in Patients With Advanced Cancer. *J Clin Oncol* 19: 843-850, 2001.
- 4) <http://www.nccn.org/>
- 5) Tournigand C, André T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22: 229-37, 2004.
- 6) 佐々木康綱: 経口抗癌剤の薬理. *Mebio Oncology* 31: 9-15, 2006.
- 7) <http://www.ahrq.gov/>
- 8) <http://www.jcog.jp/>
- 9) 植竹宏之: 副作用とその対策. 再発大腸癌治療ガイドブック, pp183-189, 杉原健一編, 南江堂, 東京, 2003.
- 10) 植竹宏之, 石川敏昭, 杉原健一: 大腸癌における Adjuvant Chemotherapy の動向. *Focus on Oncology* 5: 11-12, 2006.
- 11) Ichikawa W, Uetake H, Shirota Y, et al: Both gene expression for orotate phosphoribosyltransferase and its ratio to dihydropyrimidine dehydrogenase influence outcome following fluoropyrimidine-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Br J CANCER* 89: 1486-1492, 2003.
- 12) 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.
- 13) Kakimoto M, Uetake H, Osanai T, et al: Thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase gene expression in breast cancer predicts 5-FU chemosensitivity by a histocultural drug sensitivity test. *CANCER LETTERS* 223: 103-111, 2005.
- 14) 牛島俊和, 宮本和明: 発癌と DNA メチル化異常. *Molecular Medicine* 7: 776-782, 2002.

GASTROINTESTINAL CANCER

Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer

H Furukawa, H Ikuma, A Seki, K Yokoe, S Yuen, T Aramaki, S Yamaguchi



Gut 2006;55:1007-1011. doi: 10.1136/gut.2005.076273

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to: Dr H Furukawa, Division of Diagnostic Radiology, Shizuoka Cancer Centre Hospital, 1007, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka, 411-8777, Japan; h.furukawa@schr.jp

Revised version received 27 September 2005
Accepted for publication 7 December 2005
Published online first 16 December 2005

Background: The role of positron emission tomography with the glucose analogue [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG-PET) in the initial staging of disease in patients with primary colorectal cancer (CRC) has not been adequately assessed.

Aims: To evaluate the additional value of FDG-PET as a staging modality, complementary to routine multidetector row computed tomography (MDCT) in patients with CRC.

Methods: Forty four patients with CRC underwent preoperative MDCT and FDG-PET. The accuracy of intraoperative macroscopic staging was also investigated compared with histopathological diagnosis. All FDG-PET images were evaluated with respect to detectability of the primary tumour, lymph node involvement, and distant metastases. Both MDCT and FDG-PET diagnoses and treatment plan were compared with surgical and histopathological results.

Results: Thirty seven patients underwent surgery. Tumour detection rate was 95% (42/44) for MDCT, 100% (44/44) for FDG-PET, and 100% (37/37) for intraoperative macroscopic diagnosis. Pathological diagnosis of T factor was T1 in five, T2 in four, T3 in 24, and T4 in four cases. Concordance rate with pathological findings of T factor was 57% (21/37) for MDCT and 62% (23/37) for macroscopic diagnosis. Lymph node involvement was pathologically positive in 19 cases. Regarding N factor, overall accuracy was 62% (23/37) for MDCT, 59% (22/37) for FDG-PET, and 70% (26/37) for macroscopic diagnosis. For all 44 patients, FDG-PET findings resulted in treatment changes in only one (2%) patient.

Conclusion: FDG-PET is not superior to routine MDCT in the initial staging of primary CRC.

Colorectal cancer (CRC) is an important cause of morbidity and mortality in Japan as well as in other countries.¹ The prognosis of CRC directly relates to extramural tumour spread, ability to achieve surgical clearance, and the presence of lymph node and distant metastases.²⁻³ Optimal management of individual patients requires detailed assessment of the locoregional and distant extent of disease.

Conventional preoperative staging of CRC has been abdominal computed tomography (CT) and chest radiography to rule out liver, lung, or lymph node metastases and invasion of the surrounding organs, respectively. The introduction of multidetector row CT (MDCT) has provided high resolution imaging and shortened examination time.⁴ This becomes an effective diagnostic technique in the evaluation of preoperative staging of CRC.

Positron emission tomography with the glucose analogue [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG-PET) is a sensitive diagnostic test that images tumours based on increased utilisation of glucose by tumour cells.⁵⁻⁶ FDG-PET has been demonstrated to be more sensitive than conventional imaging in the detection of recurrent or metastatic CRC.⁷⁻¹³ One meta-analysis revealed an overall sensitivity of 97% and an overall specificity of 76% for FDG-PET in detecting recurrent CRC.¹⁴

However, reports of FDG-PET in the staging of primary CRC are few.¹⁵⁻¹⁸ Also, these studies had several limitations: patient numbers were small,¹⁵⁻¹⁶ or diagnostic accuracy of FDG-PET was compared with conventional abdominal CT¹⁷ or CT was performed at a different hospital.¹⁸ Comparison of state of the art FDG-PET with CT using variable techniques

and qualities is not meaningful. Thus the role of FDG-PET in the initial staging of disease in patients with primary CRC has not been fully investigated to date.¹⁹

The purpose of this study was to prospectively evaluate the additional value of FDG-PET as a staging modality complementary to routine MDCT in patients with primary CRC. In patients undergoing surgery, the accuracy of intraoperative macroscopic staging was also investigated compared with histopathological diagnosis, as well as preoperative imaging results. All studies were performed in one Japanese hospital.

METHODS

Patients

Between September 2002 and January 2004, 44 consecutive patients with CRC who approved of this study were enrolled after giving written informed consent in accordance with the regulations of the institutional review board. There were 33 men and 11 women with a mean age of 61.4 years (range 38-82). The primary tumour originated from the right colon (n=2), sigmoid colon (n=4), or rectum (n=38). Histological diagnosis was performed in all patients by colonoscopy. All patients underwent preoperative MDCT and FDG-PET within one month (median 9 days (range 0-26)).

Abbreviations: PET, positron emission tomography; FDG-PET, [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography; CRC, colorectal cancer; CT, computed tomography; MDCT, multidetector row computed tomography

MDCT

The diagnosis and location were established by barium enema and/or colonoscopy before CT scanning. The time interval between barium enema and/or colonoscopy and MDCT was ≤ 1 week. No specific preparation, such as laxatives, enema, or oral contrast agents, was performed before MDCT examination.

We used an Aquiline 16 CT scanner (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan). For imaging of the whole body, we used the 16 high resolution central detectors. From these detectors we selected a 2 mm slice thickness and reconstructed the data at 5 mm intervals. Other parameters were a 0.5 second helical rotation time, 135 kVp, and 300 mAs. Iopamidol 100 ml (Iopamiron; Nihon Schering, Tokyo, Japan) was administered through a peripheral venous line at 3 ml/s using a power injector (Autoenhance A-50; Nemoto Kyorindo, Tokyo, Japan). CT scanning began 120 seconds after the start of injection of the contrast medium and scan data were acquired from the neck to the upper femur within one breathhold in approximately 20 seconds. Multiplanar reformation was reconstructed by a freestanding workstation (ZAIO, Tokyo, Japan) if diagnostic radiologists considered it necessary.

FDG-PET

Patients fasted for at least four hours before the examination. Patients received an intravenous injection of 200–250 MBq of [^{18}F] fluoro-2-deoxy-D-glucose and then rested for approximately 60 minutes before undergoing imaging. Image acquisition was performed with use of an Advance NXi (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA). Two

dimensional emission scanning from the groin to the base of the skull (6–7 bed positions) was performed, lasting five minutes per bed position, in combination with a transmission scan lasting 1.5 minutes per bed position (transmission scanning time was corrected to allow for decay of the transmission sources). Data acquired were reconstructed by iterative ordered subsets expectation maximisation (21 subsets, two iterations).

Image analysis

At first, MDCT images were prospectively evaluated by two radiology physicians in consensus. They were assessed for detectability of the tumour, depth of tumour infiltration (T factor), regional lymph node involvement (N factor), and distant metastasis (M factor).

T factor on MDCT was defined by a modified TNM stage: tumour confined to the bowel wall was classified as T1 or T2. T1 was defined as an intraluminal elevated mass without thickening of the bowel wall. T2 was defined as thickening of the bowel wall (>5 mm) without invasion into the surrounding tissue. Tumour exposed out of the bowel wall but with no extension to the surrounding organs was considered as T3. Tumour infiltration into adjacent organs was considered T4. Lymph nodes were considered positive when the short axis was greater than 1 cm in diameter or there were clusters of three or more smaller nodes (each <1 cm). Lesions in the liver not characteristic of a cyst or haemangioma were considered suspicious of metastases. Also in the lung, pulmonary nodules without calcification were regarded as suspicious of metastases.

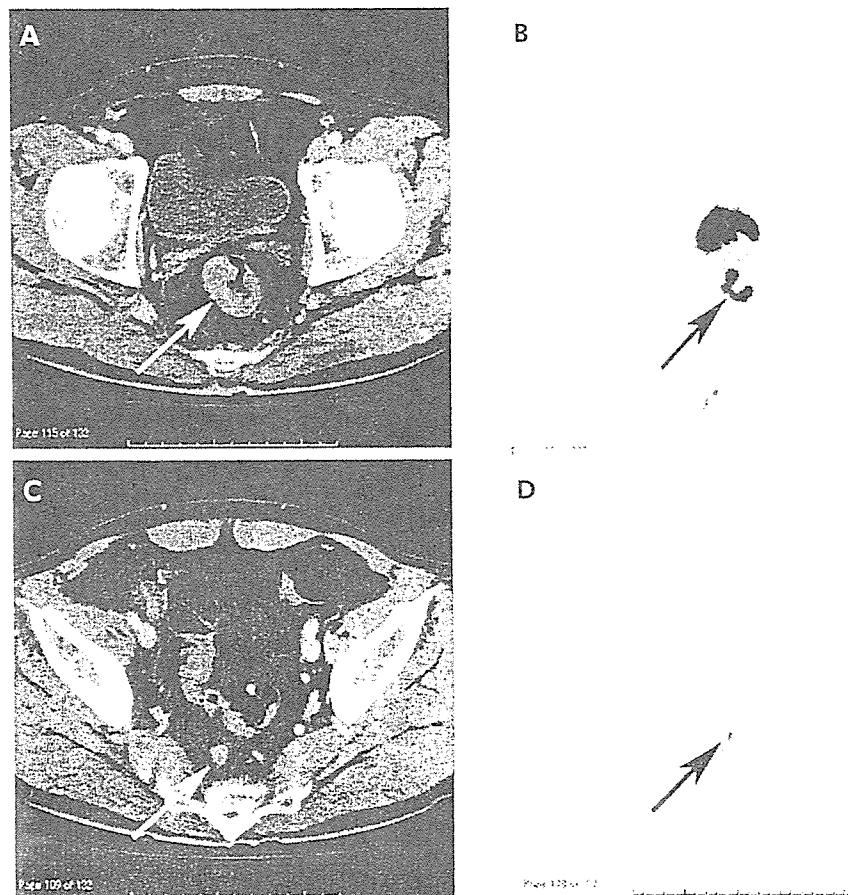


Figure 1 (A) Primary rectal tumour was exposed to the rectal wall but no extension to the pelvic side walls on computed tomography (CT) (arrow). (B) At the same level as (A), avid uptake was demonstrated on positron emission tomography (PET) (arrow). (C) A superior rectal lymph node was greater than 1 cm on CT (arrow). (D) At the same level as (C), PET showed uptake corresponded to the lymph node demonstrated on CT (arrow). This case was preoperatively diagnosed as TNM stage T3N1 and confirmed at surgery and on histopathological examination.

Table 1 Comparisons of MDCT and macroscopic diagnosis in staging depth of tumour invasion with colorectal carcinoma

Pathological staging	MDCT diagnosis					Macroscopic diagnosis			
	Tx	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
T1	2	0	2	1	0	1	4	0	0
T2	0	0	1	3	0	1	0	3	0
T3	0	0	5	17	2	0	3	18	3
T4	0	0	0	1	3	0	0	0	4

MDCT, multidetector row computed tomography.

All FDG-PET images were interpreted with knowledge of the patient's medical history and MDCT findings, and were evaluated with respect to detectability of the primary tumour, lymph node involvement, and distant metastases by two nuclear radiology physicians. T factor was not evaluated because the layers of intestinal wall and neighbouring structures cannot be differentiated on FDG-PET. Uptake higher than background was considered to be increased. Physicians interpreted the FDG-PET images by visually correlating the FDG-PET and MDCT images (fig 1). This approach was chosen because it represents the routine practice of combined reading of FDG-PET and MDCT images in our hospital. On the basis of their visual correlation, physicians assigned a TNM stage on FDG-PET. Regarding N factor, we chose to analyse the imaging studies on a nodal station bases and not on an individual lymph node basis. It seemed impossible for us to make a precise correlation between individually sampled and mapped lymph nodes on imaging studies.

Preoperative staging decision

Both MDCT and FDG-PET results were presented at the colorectal cancer conference, comprising surgeons, medical oncologists, endoscopists, nuclear radiology physicians, and radiation oncologists. All conference members confirmed the MDCT and FDG-PET findings. When a clear differentiation between different tumour stages on MDCT and FDG-PET was not possible, both stages were noted and confirmed after surgery. Based on the consensus of the conference, patients were divided into two groups. Patients considered as unresectable were referred to the Division of Gastrointestinal Medical Oncology, where chemotherapy, chemoradiotherapy, or best supportive care was performed. If unresectable factors were negative, the patient was admitted to a surgical ward and curative resection was attempted. In our hospital, neoadjuvant therapy was not routinely performed. These decisions on diagnosis and treatment plan were recorded and compared with surgical and pathological results.

Macroscopic diagnosis

For the 37 patients who proceeded to surgery, detection of the primary tumour, its depth of invasion, lymph node status, and liver metastases were macroscopically diagnosed either

during surgery or through a node collection and classification procedure immediately after resection. These procedures were performed with knowledge of the preoperative imaging findings.

Data analysis

Resected specimens were examined by pathologists without knowing the preoperative MDCT and FDG-PET findings. The diagnostic accuracy of MDCT, FDG-PET, and macroscopic diagnosis of T and N factors were assessed using the histopathological findings as the gold standard. Comparison of diagnostic and pathological parameters was performed using the McNemar test. The level of statistical significance was determined at 5% in all cases.

RESULTS

All 44 patients tolerated both MDCT and FDG-PET examinations without any complications. Based on both MDCT and FDG-PET, 10 lesions of distant metastases were revealed in five patients and defined as unresectable: three bone metastases, three lung metastases, two liver metastases, and two distant lymph node metastases. MDCT showed eight of these 10 lesions; one each of bone and distant lymph node metastasis were missed. FDG-PET showed nine of the 10 lesions; one lung metastasis was missed. These five patients did not undergo surgical resection. Two patients were refused any anticancer treatment and left our hospital although their tumours were potentially resectable. Thus the remaining 37 patients were defined as resectable and underwent surgery. As expected, all lesions were resected with regional lymph node dissection.

The tumour detection rate was 95% for MDCT, 100% for FDG-PET, and 100% for intraoperative macroscopic diagnosis. The two cases which were not detected on MDCT were 0.7 cm and 1.8 cm adenocarcinomas, both limited to the submucosal layer. Regarding T factor, concordance rate with pathological findings was 57% for MDCT and 62% for macroscopic diagnosis (table 1). The difference was not significant ($p = 0.813$). In three of seven cases, tumours were diagnosed as T4 at surgery but histopathologically with no evidence of invasion to the adjacent organ. In contrast, in one case, MDCT showed no evidence of invasion to the adjacent organ but the tumour was found to have invaded the vagina

Table 2 Comparisons of MDCT, PET, and macroscopic diagnosis in staging lymph node metastasis with colorectal carcinoma

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)	Accuracy (%)
MDCT	58 (11/19)	67 (12/18)	65 (11/17)	60 (12/20)	62 (23/37)
PET	37 (7/19)	83 (15/18)	70 (7/10)	43 (15/27)	59 (22/37)
Macroscopic diagnosis	68 (13/19)	72 (13/18)	72 (13/18)	68 (13/19)	70 (26/37)

MDCT, multidetector row computed tomography; PET, positron emission tomography.

at surgery and combined resection was performed. Invasion was confirmed histopathologically.

Regarding N factor, overall accuracy was 62% for MDCT, 59% for FDG-PET, and 70% for macroscopic diagnosis (table 2). Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were calculated as 58%, 67%, 65%, and 60%, respectively, for MDCT; 37%, 83%, 70%, and 43%, respectively, for FDG-PET; and 68%, 72%, 72%, and 68%, respectively, for macroscopic diagnosis. Macroscopic diagnosis showed a slightly higher accuracy but values were not significantly different between these modalities ($p = 0.624$ for MDCT ν macroscopic diagnosis; $p = 0.466$ for FDG-PET ν macroscopic diagnosis).

Of the 44 patients, FDG-PET findings resulted in treatment changes in only one (2%) patient who had bone and distant lymph node metastases detected only by FDG-PET. Although MDCT detected lung metastases that were not demonstrated on FDG-PET in one case, the patient had other distant metastases and the treatment plan was not influenced by the MDCT findings.

DISCUSSION

CT examination is an established method for staging colorectal carcinoma. However, recent studies have shown low accuracy rates due to considerably low sensitivity for detection of lymph node metastases and for local tumour extension.²⁰⁻²³ MDCT is expected to improve diagnostic accuracy by scanning a wider region with better resolution. To evaluate the usefulness of FDG-PET, we compared the diagnostic accuracy of FDG-PET with this up to date technology.

The efficacy of imaging techniques is usually evaluated by retrospective reading by radiologists blinded to the clinical information. However, this is not practical and many physicians often feel that actual diagnostic results are different from the results reported. We wished to evaluate the usefulness of FDG-PET in the clinical setting. Recently, integrated PET-CT scanners have been introduced into the clinical situation.²⁴ Using this technique, PET, CT, and integrated PET-CT images are displayed together on the monitor. This type of PET scanner and reading style will become routine. Thus in this study, FDG-PET images were interpreted with knowledge of the patient's medical history and MDCT images.

For detection of a primary tumour, FDG-PET was positive in all 44 lesions but MDCT gave two false negative lesions. We did not use any preparation before the MDCT studies. If sufflation of air or water into the bowel cavity and administration of antiperistaltic drug had been performed, the detection rate might have been improved. In contrast, FDG-PET was positive in all lesions, including those that were negative with MDCT. Such high sensitivity confirms the results of previous reports.¹⁵⁻¹⁷ The injected dose that we used was lower than the conventional dose reported. However, we had confirmed in our preliminary study that image quality with this dose did not deteriorate. This may have been due to differences in the physique of Japanese and Western patients. We should try to reduce radiation exposure while preserving diagnostic accuracy.

CT studies over the last decade showed accuracy rates of 41-82% in T staging.²⁰⁻²³ Our result (57%) was comparable with these reports. Even with the improved imaging resolution of MDCT, it is still difficult to discriminate bowel wall layers as conventional single detector spiral CT. MDCT did not demonstrate satisfactory results for diagnosis of N factor, as reported in previous studies.²⁵⁻²⁷ Microscopic metastasis or uninvolved swelling of lymph nodes results in misdiagnosis. As long as a diagnosis is made based on the size of lymph nodes, a certain percentage of false positive and

negative lymph nodes is unavoidable. In this study, FDG-PET had low sensitivity (37%) and high specificity (83%), as reported in previous studies.¹⁶⁻¹⁸ FDG-PET was no better than MDCT. The high false negative rate was attributed to limited spatial resolution, which was a disadvantage in detecting micrometastases, and the proximity of the dose to the primary tumour to lymph node metastases.

The accuracy of intraoperative macroscopic diagnosis was superior but not significantly different from that of MDCT and FDG-PET. By palpation and inspection, lymph nodes in the immediate vicinity of the primary tumour could be differentiated more easily than by MDCT or FDG-PET. Moreover, macroscopic diagnosis was made with knowledge of the MDCT and FDG-PET findings. Nevertheless, accurate diagnosis of lymph node metastasis is difficult, even at surgery.

FDG-PET has the advantage of studying the whole body at one examination and synchronous tumours have been identified on FDG-PET. However, MDCT can also scan the whole body in a shorter time than FDG-PET. In this study, distant metastases revealed only 10 lesions in five patients. While patient numbers were too small to compare the usefulness of the diagnostic modalities, MDCT and FDG-PET showed various corresponding metastatic lesions.

In assessing the influence of FDG-PET findings on clinical management, changes in therapeutic decision making were made in only 2% (1/44) of cases, which is less than in other investigations. The incidence of management alterations due to FDG-PET was reported as 16-50%.^{8 13 18 28 29} The reason may be selection of patients in the other studies as many were already known to have advanced disease and FDG-PET was performed to detect recurrences or metastases.

The results of this study suggest that the diagnostic accuracy of FDG-PET for the initial staging of CRC was not superior to routine MDCT and was not influential in terms of patient management. We believe routine evaluation of patients with a suspicion of CRC by FDG-PET is not necessary; it should be performed on selected patients who have suggestive but inconclusive metastatic lesions with other modalities.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Foundation for Promotion of Cancer Research in Japan.

Authors' affiliations

H Furukawa, H Ikuma, A Seki, K Yokoe, S Yuen, T Aramaki, Division of Diagnostic Radiology, Shizuoka Cancer Centre Hospital, Shizuoka, Japan

S Yamagushi, Division of Colorectal Surgery, Shizuoka Cancer Centre Hospital, Shizuoka, Japan

Conflict of interest: None declared.

REFERENCES

- 1 Nomura K, Sobue T, Honma I, et al. Mortality from malignant neoplasms by age group and sex in Japan. In: *The editorial board of the cancer statistics in Japan. Cancer statistics in Japan 2003*. Tokyo: Foundation for Promotion of Cancer Research, 2003:40-1.
- 2 Adam JJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344:707-11.
- 3 de Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance of rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83:781-5.
- 4 Hu H, He HD, Foley WD, et al. Four multidetector-row helical CT: image quality and volume coverage speed. *Radiology* 2000;215:55-62.
- 5 Som P, Atkins HL, Bandyopadhyay D, et al. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose [F-18]: nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med* 1980;21:670-5.
- 6 Flier JS, Mueckler MM, Usher P, et al. Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. *Science* 1987;235:1492-5.

- 7 Topal B, Flamen P, Aerts R, *et al*. Clinical value of whole-body emission tomography in potentially curable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:175-9.
- 8 Arulampalam T, Costa D, Visvikis D, *et al*. The impact of FDG-PET on the management algorithm for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1758-65.
- 9 Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, *et al*. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. *J Nucl Med* 1997;38:1196-201.
- 10 Flamen P, Stroobants S, Van Cutsem E, *et al*. Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:894-901.
- 11 Johnson K, Bakhsh A, Young D, *et al*. Correlating computed tomography and positron emission tomography scan with operative findings in metastatic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44:354-7.
- 12 Lai DT, Fulham M, Stephen MS, *et al*. The role of whole-body positron emission tomography with [18F]fluorodeoxy-glucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. *Arch Surg* 1996;131:703-7.
- 13 Ogunbiyi OA, Flanagan FL, Dehdashti F, *et al*. Detection of recurrent and metastatic colorectal cancer: comparison positron emission tomography and computed tomography. *Ann Surg Oncol* 1997;4:613-20.
- 14 Huebner PH, Park KC, Shepherd JE, *et al*. A meta-analysis of the literature for whole body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000;41:1177-89.
- 15 Gupta NC, Falk PM, Frank AL, *et al*. F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET for preoperative staging of colorectal carcinoma (abstr). *J Nucl Med* 1992;33:975.
- 16 Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, *et al*. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 Fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 1998;206:755-60.
- 17 Mukai M, Sadahiro S, Yasuda S, *et al*. Preoperative evaluation by whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer. *Oncol Rep* 2000;7:85-87.
- 18 Kantorová I, Lipská L, Bělohávek O, *et al*. Routine 18F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med* 2003;44:1784-8.
- 19 Arulampalam THA, Costa DC, Loizidou M, *et al*. Positron emission tomography and colorectal cancer. *Br J Surg* 201, 88:176-89.
- 20 Thoeni RF. Colorectal cancer: radiological staging. *Radiol Clin N Am* 1997;35:457-8.
- 21 Hundt W, Braunschweig R, Reiser M. Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *Eur J Radiol* 1999;9:78-84.
- 22 Angelelli G, Mocarini L, Lupo L, *et al*. Rectal carcinoma: CT staging with water as contrast medium. *Radiology* 1990;177:511-14.
- 23 Chiesura-Corona M, Muzzio PC, Giust G, *et al*. Rectal cancer: CT local staging with histopathologic correlation. *Abdom Imaging* 2001;26:134-8.
- 24 Cohade C, Osman M, Leal J, *et al*. Direct comparison of 18F-FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 2003;44:1797-803.
- 25 Matsuoka H, Nakamura A, Masaki T, *et al*. Preoperative staging by multidetector-row computed tomography in patients with rectal carcinoma. *Am J Surg* 2002;184:131-5.
- 26 Klinna C, Eibel R, Matzek W, *et al*. Staging of rectal cancer: diagnostic potential of multiplanar reconstructions with MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:421-7.
- 27 Flippone A, Ambrosini R, Fuschi M, *et al*. Preoperative T and N staging of colorectal cancer: accuracy of contrast-enhanced multidetector-row CT colonography-initial experience. *Radiology* 2004;231:83-90.
- 28 Boykin KN, Zibari GB, Lilien DL, *et al*. The use of FDG-positron emission tomography for the evaluation of colorectal metastases of the liver. *Am Surg* 1999;65:1183-5.
- 29 Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N, *et al*. Value of positron emission tomography with (F-18)fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002;20:388-95.