

**Table 4** Results of randomized controlled trials on neoadjuvant transarterial chemoembolization and non-transarterial chemoembolization before hepatectomy for resectable hepatocellular carcinoma (HCC)

Study	Year	Total patients (n)	(TACE/non-TACE) patients (n)	Percentage of HBV (TACE/non-TACE)	Percentage of HCV (TACE/non-TACE)	Percentage of Child–Pugh class A (TACE/non-TACE)
This study		124	81/43	12/26	73/53	88/91
Zhou et al. [18]	2009	108	52/56	98/98	0/0	84/89
Yamasaki et al. [15]	1996	97	50/47	NR	NR	NR
Wu et al. [17]	1995	52	24/28	75/68	NR	92/86

Study	Mean preoperative tumor size (cm) (TACE/non-TACE)	Cytotoxic agent	TACE sessions per patient (n)	Complete necrosis (%) (TACE/non-TACE)
This study	4.1/5.0	EPI	1	<b>21/0</b>
Zhou et al. [18]	9.0/9.5	5FU, CDDP	1.5	<b>15/0</b>
Yamasaki et al. [15]	3.1/3.3	DOX	1	<b>16/NR</b>
Wu et al. [17]	14.3/14.5	DOX	3	NR/NR

Study	Morbidity (%) (TACE/non-TACE)	Mortality (%) (TACE/non-TACE)	3-year disease-free survival (%)	3-year overall survival (%) (TACE/non-TACE)
This study	10/19	1/2	28/32	75/60
Zhou et al. [18]	<b>Adhesions and longer operating time in TACE group</b>	0/0	26/21	40/32
Yamasaki et al. [15]	NR	6/9	54/42	91/88
Wu et al. [17]	NR	4/7	40/50	<b>33/60</b>

Significant differences are shown in **bold**. The number of patients receiving TACE in this study was 81 (42 patients in the selective group and 39 patients in the whole-liver group)

TACE transcatheter arterial chemoembolization, NR not reported, HBV hepatitis B virus, HCV hepatitis C virus, EPI epirubicin, 5FU 5-fluorouracil, CDDP cisplatin, DOX doxorubicin

**Conflict of interest** None.

## References

- Bosch FX, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis.* 1999;19:271–285.
- Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979–94. *Lancet.* 1997;350:1142–1143.
- El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med.* 1999;340:745–750.
- Kotoh K, Sakai H, Sakamoto S, et al. The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:194–198.
- Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1994;74:817–825.
- Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2006;243:321–328.
- Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2000;232:10–24.
- Nakamura H, Tanaka T, Hori S, et al. Transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma: assessment of efficacy in cases of resection following embolization. *Radiology.* 1983;147:401–405.
- Sakurai M, Okamura J, Kuroda C. Transcatheter chemo-embolization effective for treating hepatocellular carcinoma. A histopathologic study. *Cancer.* 1984;54:387–392.
- Harada T, Matsuo K, Inoue T, et al. Is preoperative hepatic arterial chemoembolization safe and effective for hepatocellular carcinoma? *Ann Surg.* 1996;224:4–9.
- Lu CD, Peng SY, Jiang XC, Chiba Y, Tanigawa N. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization and prognosis of patients with hepatocellular carcinomas: retrospective analysis of 120 cases. *World J Surg.* 1999;23:293–300.
- Sugo H, Futagawa S, Beppu T, Fukasawa M, Kojima K. Role of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: relation between postoperative course and the pattern of tumor recurrence. *World J Surg.* 2003;27:1295–1299.
- Majno PE, Adam R, Bismuth H, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 1997;226:688–703.
- Uchida M, Kohno H, Kubota H, et al. Role of preoperative transcatheter arterial oily chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 1996;20:326–331.
- Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of

- hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res.* 1996;87:206–211.
16. Nagasue N, Kohno H, Tachibana M, Yamanoi A, Ohmori H, El-Assal ON. Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma associated with child-turcotte class B and C cirrhosis. *Ann Surg.* 1999;229:84–90.
  17. Wu CC, Ho YZ, Ho WL, Wu TC, Liu TJ, P'eng FK. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: a reappraisal. *Br J Surg.* 1995;82:122–126.
  18. Zhou WP, Lai EC, Li AJ, et al. A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2009;249:195–202.
  19. Kaibori M, Tanigawa N, Matsui Y, Kwon AH, Sawada S, Kamiyama Y. Preoperative chemolipiodolization of the whole liver for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.* 2004;24:1929–1933.
  20. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649–655.
  21. Kwon AH, Ha-Kawa SK, Uetsuji S, Inoue T, Matsui Y, Kamiyama Y. Preoperative determination of the surgical procedure for hepatectomy using technetium-99m-galactosyl human serum albumin (99mTc-GSA) liver scintigraphy. *Hepatology.* 1997;25:426–429.
  22. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien P-A, et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resection. Terminology Committee of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. *HPB.* 2000;2:333–339.
  23. Couinaud C, ed. *Le Foie: Études Anatomiques et Chirurgicales.* Paris: Masson; 1957.
  24. Sobin LH, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 5th ed. New York: Wiley; 1997.
  25. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology.* 1983;148:397–401.
  26. Sato Y, Fujiwara K, Ogata I, et al. Transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. Benefits and limitations for unresectable cases with liver cirrhosis evaluated by comparison with other conservative treatments. *Cancer.* 1985;55:2822–2825.
  27. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37:429–442.



## 大腸癌肝転移に対する肝切除術を考慮した術前化学療法

関西医科大学外科学講座

海堀 昌樹 岩本 慈能 石崎 守彦 松井 康輔  
岡崎 智 神原 達也 井上健太郎 徳原 克治  
吉岡 和彦 権 雅憲

### 内容要旨

大腸癌肝転移に対する術前化学療法 (NAC) は、1) 切除可能肝転移に対する術前化学療法、2) 初回切除不能肝転移に対して化学療法が奏効し切除可能となった場合に大別される。切除可能肝転移に対するNACの安全性は現在のところ確立されておらず、抗癌剤による肝障害などの副作用発現に関する検討、抗腫瘍効果の精密な判定、切除のタイミングなどを考慮した治療戦略の確立が重要である。最近の新規抗癌剤ならびに分子標的治療薬の飛躍的な進歩により、初回切除不能肝転移に対して、化学療法により肝転移をdown-gradeし、肝切除にconvertする治療戦略が報告されている。化学療法により切除可能となった症例の生存率は、診断時に切除可能であった症例とほぼ同等で、有効な治療戦略と考えられる。初回切除不能肝転移に対して化学療法が奏効して切除可能となった場合は、肝切除を第一に考慮すべきである。

索引用語：大腸癌肝転移、術前化学療法、肝切除術

### はじめに

大腸癌の初回診断時の肝転移有病率は約10%、治癒切除後再発の40%は肝再発とされ<sup>1)</sup>、大腸癌死亡例の剖検で70%に肝転移を認めたとする報告がある<sup>2)</sup>。また切除不能肝転移症例の生存期間は5年生存率0~2.5%<sup>3)</sup>、生存期間中央値20カ月前後と依然予後不良である<sup>4)</sup>。このように大腸癌肝転移は大腸癌患者の予後を規定する因子であるが、肝転移切除により生存期間の延長だけでなく治癒も期待できることが多数報告されている<sup>5)~7)</sup>。近年では、新規抗癌剤や分子標的治療薬の出現により、切除不能進行再発大腸癌の生存期間も延長し、こうした進歩に伴い大腸癌肝転移に対する治療戦略も多様化しているのが現状である<sup>8)~10)</sup>。

本稿では、大腸癌肝転移に対する術前化学療法 (NAC) について、大腸癌治療ガイドライン2010年版 (ガイドライン)<sup>1)</sup>を中心に概説し、自験例の成績も併せて紹介する。

### 肝転移の治療方針

ガイドライン<sup>1)</sup>によれば、肝転移の治療方針は下記のごとく記載されている (**Fig. 1**)。①肝転移の治療は肝切除、全身化学療法、肝動注療法および熱凝固療法に大別できる。②根治切除可能な肝転移には肝切除が推奨される。③肝切除術には系統的切除と部分 (非系統的) 切除がある。また肝切除の適応基準は、①耐術可能。②原発巣が制御されているか、制御可能。③肝転移巣を遺残なく切除可能。④肝外転移がないか、制御可能。⑤十分な残肝機能となっている。しかし、上記の基準の①、③は十分なコンセンサスがなく、施設によって適応が異なるのが現状である。肝転移に対するNACは、**Fig. 1**に示す1) 切除可能症例に対する場合と、2) 切除不能症例に対して化学療法

第36回日本外科学系連合学会学術集会シンポジウム6

連絡先 海堀昌樹

〒573-1191 大阪府枚方市新町2-3-1

関西医科大学付属枚方病院

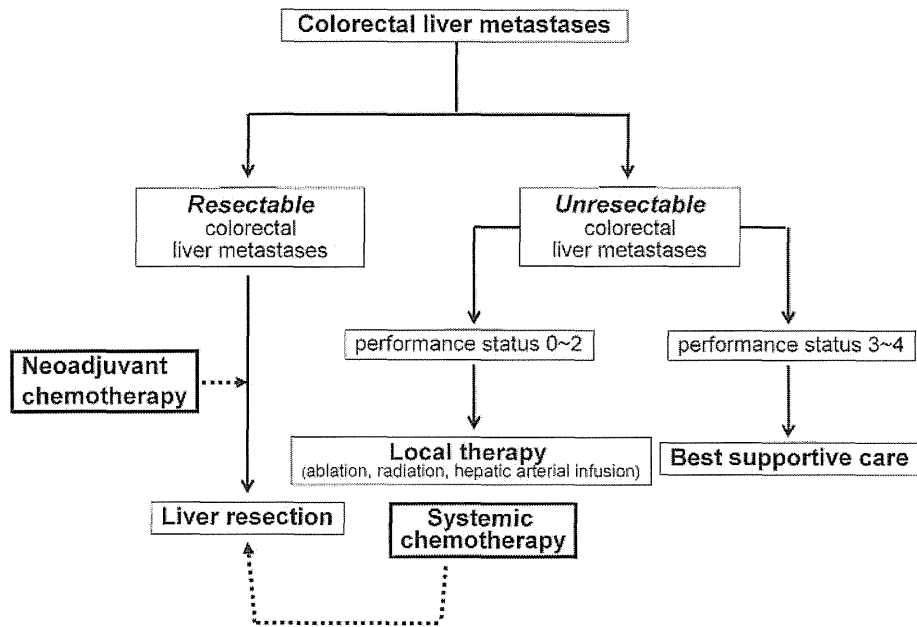


Fig. 1 Treatment strategy for colorectal liver metastases. Quotation and reorganization from Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer.

が奏効し切除可能となった場合の2種類に分類される。

### 1) 切除可能肝転移に対するNAC

ガイドライン<sup>1)</sup>では、切除可能肝転移に対するNACの安全性は確立されておらず、適正に計画された臨床試験として実施すべきと記載され、推奨カテゴリーBとなっている。NACの目的は、①down staging、②腫瘍縮小に伴う肝切除量減少による合併症回避、切除率向上、切除断端の確保、③微小転移巣の早期治療、④化学療法の奏効性判定などとされ、問題点として非奏効例が病状進行により切除不能となるリスクや抗瘍剤による肝障害や周術期合併症などが挙げられている<sup>1)</sup>。NAC奏効例の予後は良好とされているが<sup>11)12)</sup>、最近根治切除可能な大腸癌肝転移364例を対象に、無作為化比較試験(RCT)として術前・術後のFOLFOX4療法+手術と手術単独を比較するEORTC 40983(EPOC)試験が行われた。FOLFOX群の3年無増悪生存率は有意に良好(36.2% vs 28.1%)で、化学療法が生存期間の延長に寄与する可能性が示唆された<sup>13)</sup>。本試験のFOLFOX4療法の完遂率は

71.3%、重篤な有害事象はなく、手術施行率、切除率は両群とも同等であったが、FOLFOX群は手術合併症が高く、安全性に関する課題が残された。

NACの有害事象として注意すべきことは、とくにCPT-11、L-OHPによる肝障害である<sup>14)</sup>。CPT-11ベースのFOLFILIではyellow liverといわれる脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis:NASH)が、L-OHPベースのFOLFOXではblue liverとよばれる類洞拡張(sinusoidal obstruction syndrome:SOS)が肝毒性として報告されている。とくに前者では肝切除後90日以内の死亡率が高率となるため<sup>15)</sup>、肝切除を考慮した場合はFOLFOXを選択すべきであろう。また、L-OHPベースのレジメンではbevacizumabを併用すると肝障害の発現率、重症度が改善するとの報告<sup>16)</sup>があり、切除可能肝転移に対するNACとしては、現時点ではFOLFOX+ bevacizumabが推奨される。

NACの施行にあたっては、前記肝障害など有害事象に関する検討、抗腫瘍効果の精密な判定、切除のタイミングや安全性などを考慮した治療戦略の確立が重要と考えられる。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン。2010年版，金原出版，東京，2010
- 2) Pestana C, Reitemeier RJ, Moertel CG, et al: The natural history of carcinoma of the colon and rectum. *Am J Surg* 108:826-829, 1964
- 3) Ruan DT, Warren RS: Liver-directed therapies in colorectal cancer. *Semin Oncol* 32:85-94, 2005
- 4) Steele G Jr, Ravikumar TS: Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg* 210:127-138, 1989
- 5) Adam R, Lucidi V, Bismuth H: Hepatic colorectal metastases: methods of improving respectability. *Surg Clin N Am* 84:659-671, 2004
- 6) Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al: Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 94:982-999, 2006
- 7) Pawlik TM, Choti MA: Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 11:1057-1077, 2007
- 8) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342, 2004
- 9) Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26:2013-2019, 2008
- 10) Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360:1408-1417, 2009
- 11) Adam R, Pascal G, Gastaing D, et al: Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 240:1052-1061, 2004
- 12) Tanaka K, Adam R, Shimada H, et al: Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg* 90:963-969, 2003
- 13) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al: Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 22:1007-1016, 2008
- 14) Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al: Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 23:9073-9078, 2005
- 15) Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al: Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 24:2065-2072, 2006
- 16) Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, et al: Medical research council's colorectal cancer study group; European organization for research and treatment of cancer colorectal cancer study group: Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. *Lancet* 361:368-373, 2003
- 17) de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, et al: Tumor marker evolution: comparison with imaging for assessment of response to chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 17:1010-1023, 2010
- 18) Oussoultzoglou E, Rosso E, Fuchshuber P, et al: Intraoperative carcinoembryonic antigen measurements to predict curability after liver resection for colorectal metastases. A prospective study. *Arch Surg* 143:1150-1158, 2008
- 19) Goldberg R, Sargent D, Morton R, et al: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22:23-30, 2004
- 20) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol* 22:229-237, 2004
- 21) Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, et al: Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 16:425-429, 2005
- 22) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。第7版補訂版。金原出版，東京，2009
- 23) Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al: Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 232:777-785,

- 2000
- 24) Adam R, Delvart V, Pascal G, et al: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 240:644-657, 2004
- 25) Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al: Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 16:1311-1319, 2005
- 26) Meta-Analysis Group in Cancer: Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of non-resectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 88:252-258, 1996
- 27) Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al: Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 24:1395-1403, 2006
- 28) Mocellin S, Pilati P, Lise M, et al: Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: the end of an era? *J Clin Oncol* 25:5649-5654, 2007

### Hepatic Resection After Neoadjuvant Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases

Masaki Kaibori, Yoshinori Iwamoto, Morihiko Ishizaki, Kosuke Matsui,  
Satoshi Okazaki, Tatsuya Kanbara, Kentaro Inoue, Katsuji Tokuhara,  
Kazuhiko Yoshioka and A-Hon Kwon

Department of Surgery, Hirakata Hospital, Kansai Medical University

Neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colorectal liver metastases (CRLM) is divided into two patterns; 1) NAC for resectable CRLM, 2) systemic chemotherapy for initially unresectable CRLM. The indications and safety for NAC for resectable CRLM are still undefined. The adverse and anti-tumor effects from NAC, and the timing of liver resection for resectable CRLM after NAC is required to be determined. Recent progress in chemotherapy and molecular target agents has made it possible to surgically treat initially unresectable CRLM. The disease-free and overall survival after resection of CRLM between patients with initially unresectable and resectable liver metastases were not significantly. It is recommended that liver resection is the first-line treatment in which initially unresectable CRLM has changed to resectable due to systemic chemotherapy.

**Key words:** colorectal liver metastases, neoadjuvant chemotherapy, liver resection

## ソラフェニブ投与進行肝細胞癌患者に対する 人參養栄湯の併用効果の検討

関西医科大学外科学

海堀 昌樹・石崎 守彦

松井 康輔・権 雅憲

### 要 旨

ソラフェニブ投与中の進行肝細胞癌患者 12 例に対し、副作用軽減効果を期待し、漢方薬の人參養栄湯を 12 週間併用投与した。併用後の自他覚所見の推移を開始時、4 週、8 週、12 週後に調査した。その結果、AST は 4 週後、ALT は 4、8 週後で有意に低下し、血小板数は 12 週後に正常範囲まで有意に回復した。自覚所見については中止を必要とする増悪はみられなかった。これらの結果より、ソラフェニブ投与患者における人參養栄湯の併用は、ソラフェニブの副作用軽減に有用であることが示唆された。

### 緒 言

ソラフェニブは進行肝細胞癌に対して延命効果が証明された世界初の分子標的薬である。しかし肝機能障害、手足症候群、消化器症状および貧血などの副作用のために減量・中止を余儀なくされる場合が多数あり<sup>1)</sup>、ソラフェニブ継続の可否が予後に大きな影響を与える。そこで、体力低下や疲労倦怠、食欲不振および貧血に対する効能効果があり、肝疾患に対しても数多くの報告<sup>2)~4)</sup>がなされている漢方薬の人參養栄湯を用いたソラフェニブによる副作用の軽減効果を検討した。

### 1. 対象と方法

2011 年 4 月～7 月に当科にてソラフェニブ投与中の切除不能進行肝細胞癌患者のうち、クラシエ人參養栄湯エキス細粒 1 日 7.5 g の服用を希望し、12 週間まで併用投与できた 12 例（男性 7 例 女性 5 例、平均年齢 70.9±5.0 歳）を解析対象とし、4、8、12 週併用後の自他覚所見の変化について検討した（表 1）。自覚所見については、手足症候群の症状や出血の有無、食欲や排便の状態、精神症状について、患者自身が記入するアンケートにより調査した。血液生化学検査については血清 AST、ALT、アルカリフォ

Therapeutic effects of combination therapy of traditional Japanese medicine, ninjinyoueito, and sorafenib in recipients with advanced hepatocellular carcinoma

Masaki Kaibori, Morihiko Ishizaki, Kosuke Matsui, and A-Hon Kwon Department of Surgery, Kansai Medical University

**Key words :** ソラフェニブ (sorafenib), 人參養栄湯 (ninjinyoueito), 漢方薬 (traditional Japanese medicine), 分子標的薬 (molecular target drug), 副作用軽減 (side effect reduction)

表 1 患者背景 (n=12)

性別		男性 7 例, 女性 5 例	
年齢		平均±SD/70.9±5.0 歳 範囲/61~75 歳	
試験開始までのソラフェニブ投与期間		平均±SD/8.6±5.7 カ月 範囲/1.5~16.5 カ月	
		試験開始時	12 週後
ソラフェニブの投与量	100 mg	1 例	1 例
	200 mg	8 例	6 例
	300 mg	0 例	1 例
	400 mg	1 例	3 例
	600 mg	2 例	1 例
	平均±SD	275.0±165.8 mg	283.3±140.4 mg

スファターゼ,  $\gamma$ -GTP, 総ビリルビン, クレアチニン, アルブミン, アミラーゼ, CRP, 腫瘍マーカー (AFP, PIVKA-II), および Hemoglobin, 白血球数, 血小板数を調査した。統計処理は, Wilcoxon 符号順位検定または対応のある t 検定で実施した。

## II. 結 果

試験開始までのソラフェニブ投与期間は平均 8.6±5.7 カ月 (1.5~16.5 カ月), 試験開始時のソラフェニブの投与量は平均 275.0±165.8 mg (100~600 mg) であった。試験開始後のソラフェニブの投与量は一時的な増減はあるものの概ね維持できていた (表 1)。自覚所見については人參養榮湯併用により食欲の改善および排便の正常化などが認められたが, いずれも有意な変化はみられなかった。その他, 手足症候群の症状や出血の有無, 精神症状については試験開始時の有症状率はあまり高くなく, また程度も軽度であり, 試験期間中は改善および悪化の有意な変化なく推移していた。血液生化学検査においては人參養榮湯投与前, 投与開始後 4, 8, 12 週において AST はそれぞれ 54±22 IU/L, 40±14 IU/L, 48±20 IU/L, 43±23 IU/L, ALT はそれぞれ 43±22 IU/L, 28±12 IU/L, 34±22 IU/L, 37±32 IU/L であり, AST の 4 週後,

ALT の 4, 8 週後で有意に低下した (図 1, 2)。また, 血小板数は  $9.3\pm3.2\times10^4/\mu\text{L}$ ,  $11.1\pm8.2\times10^4/\mu\text{L}$ ,  $8.4\pm3.2\times10^4/\mu\text{L}$ ,  $13.3\pm7.4\times10^4/\mu\text{L}$  と推移し, 血小板数減少から 12 週後には正常範囲まで有意に回復した (図 3)。Hemoglobin およびクレアチニンは一過性に有意な変動がみられたが, いずれも正常範囲内での変化であった。その他の項目においても有意な変化は認められなかった。

## III. 考 察

ソラフェニブ投与中の肝細胞癌患者に人參養榮湯を併用することで血清 AST, ALT や血小板数の有意な改善が得られた。人參養榮湯は 12 の生薬からなる気血相補の漢方薬で, 今回対象とした肝細胞癌患者のような消耗の著しい慢性疾患に適した方剤である。肝疾患の領域において人參養榮湯は, ウイルス性肝炎患者における全身倦怠感や食欲不振の改善<sup>2)</sup>, ウィルス量の減少・消失や AST, ALT の改善<sup>2)3)</sup>, 肝硬変症に伴う血小板減少<sup>4)</sup>の改善などがすでに報告されている。また, 薬理作用としても, 一酸化窒素など細胞障害因子の産生抑制を介すると推定される自己免疫性炎症の抑制, 肝線維化抑制, 血小板を含む造血促進が報告されており<sup>5)</sup>, 今回の結果を裏付けるものと考えられた。倦怠感



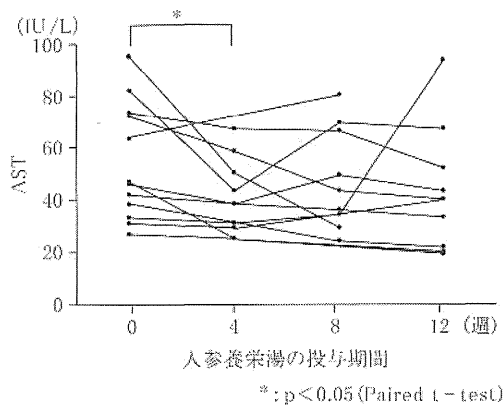


図1 ソラフェニブ投与患者における人參養榮湯投与後のASTの推移  
\*:  $p < 0.05$  (Paired t-test)

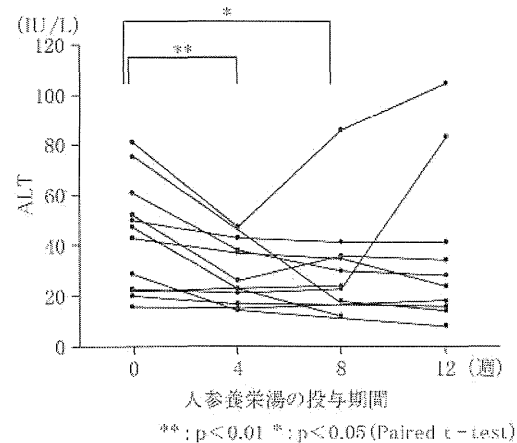


図2 ソラフェニブ投与患者における人參養榮湯投与後のALTの推移  
\*:  $p < 0.05$  (Paired t-test)  
\*\*:  $p < 0.01$

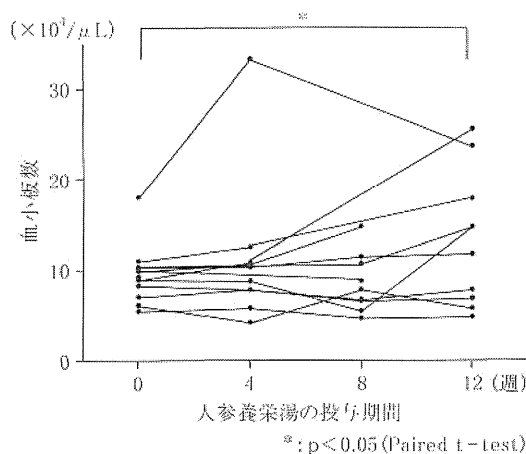


図3 ソラフェニブ投与患者における人參養榮湯投与後の血小板数の推移  
\*:  $p < 0.05$  (Paired t-test)

や食欲不振などの自覚所見は改善傾向が認められたが、有意な差は示さなかった。これはソラフェニブを継続投与しているため自覚症状の増悪は防げても、有意な改善までに至らなかったものと考えられた。肝細胞癌では障害肝合併による肝予備能低下や血小板減少を起こしやすく、ソラフェニブによる副作用の中でも肝機能悪化や血小板数低下は特に注意が必要であり、

人參養榮湯の併用の意義が伺える。またソラフェニブによる副作用は投与初期に起こりやすいとされ、人參養榮湯を早期から併用することで、副作用の発現を抑制し、ソラフェニブの継続投与が可能となり、結果として進行肝細胞癌患者の生存期間の延長への寄与が期待できるものと考えられる。

## 文 献

- 1) 金子周一, 占瀬純司, 工藤正俊 他: 肝がんに対する新規抗がん剤使用に関する指針 2010 年度版. 肝臓 52(8): 532-551, 2011.
- 2) 古屋 実, 丁 宗鐵: C 型慢性肝炎の全身倦怠感・食欲不振の改善に対する人參養榮湯の効果. JAMA<日本語版>別冊: 48-49, 1996.
- 3) 丁 宗鐵, 小泉久仁弥, 花輪壽彦: C 型慢性肝炎に対する人參養榮湯の効果. 和漢医薬学雑誌 11: 428-429, 1994.
- 4) 岩田 郁, 上村精一郎, 司城博志 他: 肝硬変症に対する人參養榮湯の投与一特に血小板減少への効果について. 臨床と研究 72(3): 214-218, 1995.
- 5) 川喜多卓也: 漢方薬の免疫薬理作用—慢性疾患の改善作用の主要機序として—. 日薬理誌 132: 276-279, 2008.

\* \* \*

## 症 例

Panitumumab 併用 FOLFIRI 療法により治療可能となった  
切除不能上行結腸癌多発肝転移の1例吉田 良<sup>\*1</sup> 松浦 節<sup>\*1</sup> 肱川 健<sup>\*1</sup> 柳田 英佐<sup>\*1</sup> 北出 浩章<sup>\*1</sup>  
高田 秀穂<sup>\*1</sup> 権 雅 憲<sup>\*2</sup>

[Jpn J Cancer Chemother 39(10): 1575-1577, October, 2012]

A Case of Unresectable Multiple Hepatic Metastases from Ascending Colon Cancer Successfully Treated with Panitumumab and FOLFIRI (5-FU/LV/Irinotecan) Therapy: Ryo Yoshida<sup>\*1</sup>, Takashi Matsuura<sup>\*1</sup>, Ken Hijikawa<sup>\*1</sup>, Hidesuke Yanagida<sup>\*1</sup>, Hiroaki Kitade<sup>\*1</sup>, Hideho Takada<sup>\*1</sup> and A-Hon Kwon<sup>\*2</sup> (<sup>\*1</sup>Dept. of Surgery, Kansai Medical University, Takii Hospital, <sup>\*2</sup>Dept. of Surgery, Kansai Medical University, Hirakata Hospital)

## Summary

A 68-year-old man had undergone right hemicolectomy of ascending colon cancer with multiple liver metastases. This case of k-ras status on the cancer tissue also showed wild type. Chemotherapy with panitumumab and 5-FU/LV/irinotecan (FOLFIRI) regimen was performed after the resection of the ascending colon cancer. After seven courses of treatment, metastatic liver tumors were reduced considerably (PR). Liver resection (left hepatic lobectomy and partial resection of S4 and S5) and radiofrequency ablation therapy were performed. Recently, chemotherapy has improved overall survival of initially unresectable patients by allowing tumor downstaging and complete resection. Combination chemotherapy using panitumumab, and FOLFIRI plus operation is a candidate as a standard treatment strategy for multiple liver metastases of colon cancer. **Key words:** Panitumumab, Colon cancer, Multiple hepatic metastases (Received Dec. 8, 2011/Accepted Mar. 13, 2012)

**要旨** 症例は68歳、男性。上行結腸癌の多発肝転移にて、結腸右半切除術を施行した。切除標本の k-ras 検査結果は、野生型であった。術後、panitumumab と 5-FU/LV/irinotecan (FOLFIRI) 療法を7コース施行した。7コース後の腹部CT検査では、転移巣の著明な縮小が認められ、手術切除可能と診断した。左葉切除とS5の部分切除、ラジオ波による焼灼術を行った。切除標本の病理学的診断では、PRと診断された。切除不能大腸癌に対して化学療法により腫瘍縮小を行い、完全切除した場合には予後が改善されるとされている。多発切除不能大腸癌に対して、化学療法により panitumumab に FOLFIRI 療法と肝切除手術を組み合わせた集学的治療は、大腸癌多発肝転移に対しての有効な治療法であると考えられる。

## はじめに

大腸癌肝転移における診断時の根治切除可能症例は、全体の10~20%とされている<sup>1,2)</sup>。手術以外の治療方法では長期生存を得ることが難しく、肝切除が可能となった場合には、20~40%の5年生存率を得ることができると<sup>3,4)</sup>。今回われわれは、切除不能多発肝転移を有する上行結腸癌に対して、原発巣の切除後に抗上皮細胞増殖因子受容体抗体である panitumumab と 5-FU/LV/irinotecan (FOLFIRI) の併用療法を行い、良好な腫瘍縮小効果が得られ、多発肝転移が切除可能となった症例を経験し

たので報告する。

## I. 症 例

**患者:** 68歳、男性。

**主訴:** 下血。

**既往歴:** 特記すべきことなし。

**家族歴:** 特記すべきことなし。

**初回入院前の経過:** 2010年4月ごろから頻回の下血を認め、当科紹介となる。大腸内視鏡検査で上行結腸に腫瘍性病変があり、上行結腸癌と診断された。

**初回入院時の経過:** 腹部造影CT検査では、肝転移巣

\*1 関西医科大学滝井病院・外科

\*2 関西医科大学枚方病院・外科

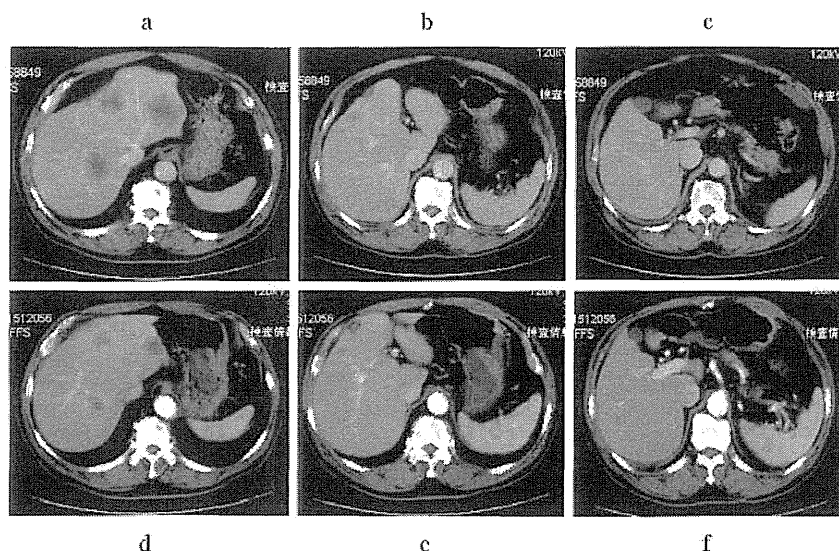


図 1 腹部造影 CT 検査所見

a, b, c: FOLFIRI+panitumumab 療法治療開始前。肝転移巣は S2, S4, S5, S6, S7 に認めた。  
d, e, f: FOLFIRI+panitumumab 療法 7 コース終了後。転移巣は著明に縮小している。

は、S2×1 個、S4×2 個、S5×1 個、S6×1 個、S7×1 個に認められた。他の臓器に転移は認めなかった（図 1）。転移病巣が大きく、両葉に多発しているために切除不能と判断した。2010 年 6 月 24 日に、原発巣切除のために結腸右半切除術を施行した。摘出標本の病理所見は、tub2, ss, INF c, lyl, v1, n0, P0, H3, Stage IV。k-ras 検査結果は、野生型であった。

**退院後治療経過:** 多発肝転移に対して、2010 年 7 月 22 日より化学療法を開始した。身長 170 cm、体重 80 kg、performance status (PS) 0。panitumumab+FOLFIRI 療法 [panitumumab 6 mg/kg (day 1), 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> (day 1), levofolinate 200 mg/m<sup>2</sup> (day 1), irinotecan 150 mg/m<sup>2</sup> (day 1), 5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> (day 1~2)] を 7 コース施行した。化学療法後の標的肝転移縮小率は、42%と 38%であり、RECIST ガイドラインに準じて partial response (PR) と判断した（図 1）。肝転移巣の縮小が認められ、肝切除可能と判断した。副作用は、CTCAE v3.0 により判定し、治療期間中に Grade 2 の皮膚乾燥と爪周囲炎を認めた。

**再入院時の経過:** RBC 490×10<sup>4</sup> mg/dL、Hct 32.0%, Hb 8.9 g/dL と小球性低色素性貧血を認めた。電解質異常や肝腎機能障害は認めず、心電図異常や尿蛋白なども認められなかった。肝機能検査では、アジアロシンチ: 分肝 Rmax 右葉 0.633 mg/min、左葉 0.146 mg/min。ICG 停滞率は、10.2%であった。

**手術所見:** 肝臓以外に転移は認めず。肝組織は、切除断端も含めて正常肝と変わりなく、止血異常なども認めなかった。術中超音波検査を行い、肝左葉切除術と S5 部分切除術を行った。S6 と S7 の転移巣については、縮小

傾向が強く同部のラジオ波焼灼術 (RFA) とした。

**摘出腫瘍病理検査所見:** 摘出腫瘍は、S2: 33×30×25 mm, S4: 28×15×15 mm と 16×8×8 mm, S5: 16×13×13 mm であった。病理組織学的診断では、中分化型腺癌、漿膜浸潤 S0、切除断端浸潤 SM (－)、門脈侵襲 vp1、肝静脈侵襲 vv0、リンパ管侵襲 (－)、組織学的効果 Grade 1b であった。上行結腸癌の多発肝転移と診断された（図 2）。

**退院後経過:** 術後化学療法は、本人が XELOX 療法を希望したため、6 コース施行した。術後 8 か月後の検査では、再発や転移は認めていない。

## II. 考 察

大腸癌の肝転移は、外科的切除の可否により予後が大きく左右される疾患である。そのため、切除不能肝転移に対して行う術前化学療法は、根治切除率を上げるための有効な手段となっている<sup>2,5)</sup>。最近では、分子標的薬が臨床でも広く使用されるに至り、選択肢の幅が広がってきた。術前化学療法の腫瘍縮小効果が高いほど、肝切除後の予後が良好であると報告されていることから、いかに切除可能な範囲にまで腫瘍を縮小させるかは、予後に対して大きな意味をもつとされている<sup>6,7)</sup>。しかしながら長期間の化学療法は肝機能障害が問題となり、術中や術後の合併症を引き起こす原因となる。それゆえに、肝転移巣の切除を行うためには、なるべく早急な病巣の縮小が望まれる。panitumumab の治療効果については、2005018I 試験の成績から、FOLFIRI 療法と panitumumab 併用群における有効性が、FOLFIRI 療法単独群よりも高いことが報告されている<sup>8)</sup>。また、2010 年の

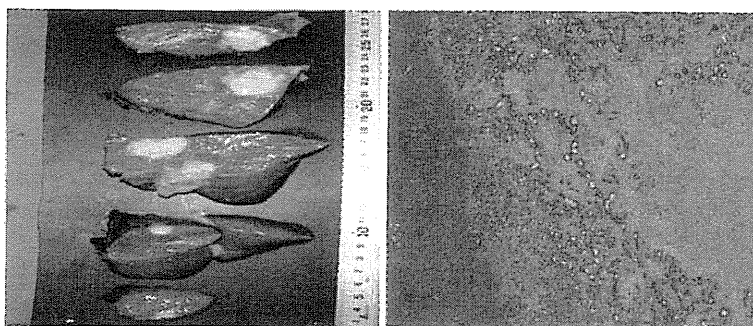


図2 肝転移巣の切除標本

占拠部位と腫瘍径: S2/33×30×25 mm, S4/28×15×15 mm, S4/16×8×8 mm, S5/16×13×13 mm。

組織診断: 中分化型腺癌。漿膜浸潤 S0, 切除断端浸潤: SM (—), 門脈侵襲: vp1, 肝静脈侵襲: vv0, リンパ管侵襲 (—), 組織学的効果: Grade 1b。

ASCOで報告された20060314試験の結果からは, FOLFIRI療法にpanitumumabを併用したk-ras野生型の肝切除率が, 28.8%と良好な結果が示されている<sup>9</sup>。このことは, K-ras遺伝子野生型の症例では, panitumumabを既存の抗癌剤と併用することにより, 切除不能肝転移におけるR0切除を念頭に置いた術前化学療法として有用である可能性が示唆されている<sup>10,11)</sup>。今回われわれは, 肝転移に対しての初回治療として, panitumumabにFOLFIRI療法を併用した術前治療を7コース行い, 良好な腫瘍縮小効果が得られた。panitumumabは原発巣術後早期からの使用が可能で, 中止後もすぐに肝切除が可能になるなどの利点がある。抗癌剤使用中における肝切除時期についての明確な報告はないが, 長期間の抗癌剤使用は類洞拡張や脂肪肝などの合併症を引き起こし, 手術時の出血量の増加や術後の残肝機能に影響を及ぼすなどの問題がある<sup>12,13)</sup>。詳細な術前検討を行った上で, 切除可能と判断した場合には, 速やかに手術を行うことが重要であると考えられる。今回の症例では, panitumumab+FOLFIRI療法をfirst-lineとして使用することで, 良好な腫瘍縮小効果が得られた。化学療法中止後に術前検査を含めて3週間以内に肝転移巣切除とRFAが可能となり, 化学療法中止期間中における腫瘍の再増大は認められなかった。大腸癌肝転移治療における, first-line治療としてのpanitumumab併用化学療法の有効性が示唆された。

#### 文 献

- 1) Adam R: Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. *Ann Oncol* 14(Suppl 2): ii13-16, 2003.
- 2) Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, *et al*: Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* 231(4): 487-499, 2000.
- 3) Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, *et al*: Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. *Cancer* 77(7): 1254-1262, 1996.
- 4) Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, *et al*: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 235(6): 759-766, 2002.
- 5) 安野正道, 杉原健一: 大腸癌肝転移の治療方針と成績. *消化器外科* 29(8): 1149-1158, 2006.
- 6) Adam R, Delvart V, Pascal G, *et al*: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 240(4): 644-657, 2001.
- 7) Giacchetti S, Izchaki M, Gruia G, *et al*: Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 10(6): 663-669, 1999.
- 8) Peeters M, Price TJ, Hoiko YS, *et al*: Randomized phase III study of panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone as second-line treatment (1x) in Patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer* 7(Suppl 10): abstr 141BA, 2009.
- 9) Hoffmeir R, Mineur L, Greil R, *et al*: Panitumumab (pmab) with FOLFIRI as first-line treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Resections and curative surgery in a phase II single arm, multicenter study (20060314). *ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol* 28(15S): abstr 3545, 2010.
- 10) Amado RG, Wolf M, Peeters M, *et al*: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26(10): 1626-1634, 2008.
- 11) Freeman DJ, Juan T, Reiner M, *et al*: Association of K-ras mutational status and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer receiving panitumumab alone. *Clin Colorectal Cancer* 7(3): 184-190, 2008.
- 12) Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, *et al*: Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 243(1): 1-7, 2006.
- 13) Aloia T, Sebah M, Plasse M, *et al*: Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 24(31): 4983-4990, 2006.

# 動注化学療法後に門脈腫瘍栓が縮小し切除した肝細胞癌の1例

石崎 守彦 海堀 昌樹 松井 康輔 中竹 利知 松島 英之  
坂口 達馬 権 雅 憲\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(12): 1991–1993, November, 2012]

A Case of Curative Resection for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus after Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy: Morihiko Ishizaki, Masaki Kaibori, Kosuke Matsui, Richi Nakatake, Hideyuki Matsushima, Tatsuma Sakaguchi and A-Hon Kwon (Dept. of Surgery, Kansai Medical University)

## Summary

An 84-year-old woman experienced epigastralgia with increasing serum protein induced by vitamin K absence or antagonists-II (PIVKA-II) levels, and she was referred to our hospital. The serum levels of tumor markers were elevated [ $\alpha$ -fetoprotein (AFP) 22,640 ng/mL, PIVKA-II 35,140 mAU/mL], and a mass lesion of 7 cm in diameter in the right lobe of the liver with portal vein tumor thrombus (PVTT) in the major trunk was detected by abdominal computed tomography (CT) scan. She was diagnosed with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) with PVTT, and sorafenib in combination with intermittent cisplatin (CDDP) hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) was performed. After 3 courses of the therapy, the serum levels of tumor markers were decreased (AFP: 16,283 ng/mL, PIVKA-II: 2,924 mAU/mL), and the size of the tumor had also decreased to 2 cm in diameter. PVTT decreased from Vp4 to Vp3. We judged that it was resectable, and extended right hepatectomy and portal vein embolectomy was performed. Complete tumor necrosis was seen during pathologic inspection of PVTT. Although she presented with refractory pleural effusion and ascites after operation, she recovered and left our hospital on postoperative day 70. No recurrences have occurred during the 6 months after the operation. Sorafenib in combination with intermittent CDDP HAIC is considered to be an effective therapy for advanced HCC with PVTT in the major trunk. Key words: Sorafenib, CDDP, HAIC, HCC, PVTT

要旨 症例は84歳、女性。心窩部痛およびPIVKA-IIの上昇を認めたため、当院へ紹介受診となった。血清AFP 22,640 ng/mL、PIVKA-II 35,140 mAU/mLと上昇、腹部造影CTにて肝右葉に7 cm大の腫瘍および門脈本幹からSMVに腫瘍塞栓を認めた。同意の上、sorafenib+CDDP分割肝動注併用療法を行った。3コース施行後、血清AFP 16,283 ng/mL、PIVKA-II 2,924 mAU/mLへと低下、腫瘍径は2 cmへと縮小（PR）。門脈腫瘍塞栓はVp3へ縮小した。切除可能と判断し、拡大肝右葉切除術を施行した。術中超音波検査にて門脈本幹に腫瘍塞栓が疑われたため可及的に摘出したが、病理組織学的には腫瘍壊死像を呈していた。術後は胸腹水遷延を認めたが、術後70日に軽快退院され、術後6か月現在、再発兆候を認めていない。Vp4進行肝細胞癌（HCC）に対するsorafenib+CDDP分割肝動注併用療法は有効的な治療法の一つと考えられた。

## はじめに

肝細胞癌（hepatocellular carcinoma: HCC）の術後再発率は依然として高率であり、肝外転移や門脈内腫瘍栓（portal vein tumor thrombus: PVTT）などの出現により、その予後は未だに不良である<sup>1)</sup>。本邦においてPVTTを伴う進行HCCに対する肝動注化学療法（hepatic arterial infusion chemotherapy: HAIC）が積極的に行われているが、sorafenibの出現により新たな治療選択肢が加わった。

以前にわれわれは、Vp3以上の切除不能進行HCCに対するsorafenibとCDDP分割HAICとの併用療法についてのpilot studyを行い、その安全性と有効性を報告した<sup>2)</sup>。今回われわれは、本治療によりPVTT（Vp4）が縮小し切除可能となった進行HCC症例を経験したので報告する。

## 1. 症 例

患者: 84歳、女性。

主訴: 心窩部痛。

\* 関西医科大学附属枚方病院・外科

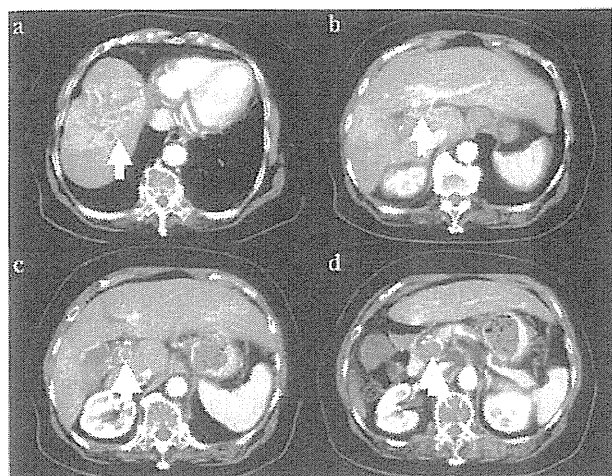


図 1 腹部造影CT (化学療法前)

- a: 肝 S8-4 領域を中心とする約 7 cm 大の HCC を認めた (矢印)。  
b~d: 門脈後区域枝から上腸間膜静脈に至る門脈腫瘍塞栓 (Vp4) を認めた (矢印)。

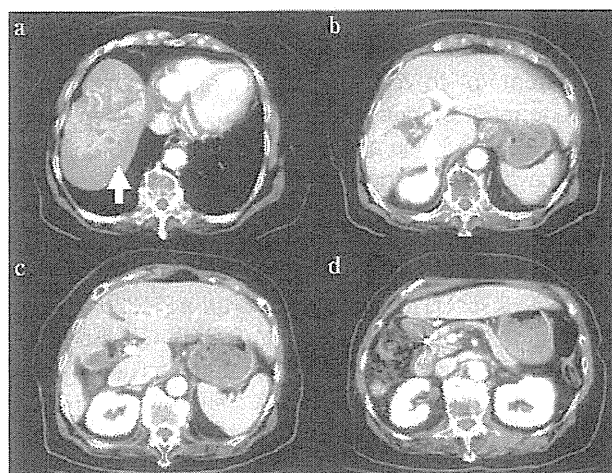


図 2 腹部造影CT (化学療法後)

- a: 主病巣は 2 cm 大にまで縮小 (PR) した (矢印)。  
b: 門脈腫瘍塞栓は右門脈内のみに認めた (矢印)。  
c, d: 門脈本幹と上腸間膜静脈には腫瘍塞栓は認めず (Vp3)。

既往歴: 20 年前, 腸閉塞にて開腹手術。糖尿病, 高血圧にて内服加療中。

家族歴・飲酒歴・喫煙歴・輸血歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 糖尿病, 高血圧症にて近因通院中, 2011 年 4 月より心窩部痛が出現し, 血清 AFP の上昇および腹部超音波検査で肝腫瘍を指摘され, 5 月に当院へ紹介受診された。

入院時現症: 意識清明。身長 140.6 cm, 体重 60 kg。体温 36.6℃, 血圧 139/75 mmHg, 脈拍 68 分・整, 黄疸なし, 腹部は平坦・軟・圧痛なし, 下腿浮腫なし。

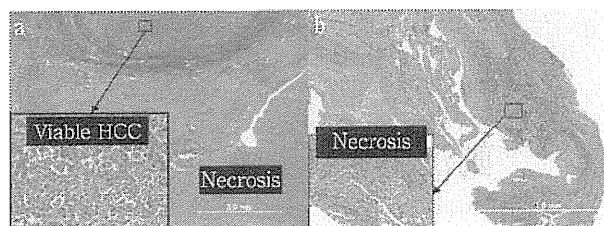


図 3 摘出標本病理検査

- a: 主病巣はほぼ壊死を呈しており, 一部にのみ viable な HCC を認めた。  
b: 門脈腫瘍塞栓は完全壊死を呈していた。

入院時検査所見: 血清 AST 60 IU/L, ALT 36 IU/L と軽度高値, Alb 3.6 g/mL と軽度低値を示し, ICG R<sub>15</sub> は 17.4% であった。腫瘍マーカーは AFP 22,640 ng/mL, PIVKA-II 35,140 mAU/mL と高値を示し, 肝炎ウイルス検査は HBV, HCV 関連マーカーとも陰性であった。

画像所見: 腹部造影 CT にて S8 を中心とした辺縁が早期濃染される約 7 cm 大の腫瘍を認め, 門脈後区域枝から上腸間膜静脈に至る腫瘍塞栓と思われる低吸収領域を認めた (図 1a~d)。

術前経過: 以上の結果より, PVT (Vp4) を伴う HCC と診断, 切除不能と判断し sorafenib 併用 CDDP 分割肝動注化学療法を施行した。肝動注ポートを留置後, sorafenib 内服 (400 mg/body, day 1~28) および CDDP (微粉末 cisplatin, 商品名: 動注用アイエーコール) 分割肝動注 (25 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 8, 15) を 1 コースとし, 計 3 コース施行したところ, 最大腫瘍径が 2 cm へと縮小 (PR) (図 2a~d), 腫瘍マーカーも減少した (AFP 16,283 ng/mL, PIVKA-II 2,924 mAU/mL)。切除可能と判断し, 肝拡大右葉切除術および門脈腫瘍塞栓摘出術を施行した。

切除標本: 肝 S4-8 領域に径 23×15 mm の単純結節型の腫瘍を認め, 門脈後区域枝から右門脈に至るまで腫瘍塞栓が認められた。

病理組織学的所見: 腫瘍部はほぼ壊死を呈しており, 一部 viable な部分を認め, 中分化型 HCC, s0, vp3, vv0, b0, im0, sm (-) であった。非腫瘍部は慢性肝 (A2, F3) であった。腫瘍近傍の PVT には viable HCC が認められたが, 門脈本幹の腫瘍塞栓は完全壊死を呈しており, viable な部分は認められなかった (図 3)。

術後経過: 術後 10 日目ごろより悪治性胸腹水を認めたが, ドレナージや利尿剤などにより徐々に改善し, 70 日に軽快退院された。術後 6 か月の時点で再発兆候を認めていない。



## II. 考 察

HCCにおけるPVTTの頻度は比較的高く、手術例で13%、臨床例で40%、剖検例で72%と報告されている<sup>3,4)</sup>。PVTTを伴うHCCの予後は極めて不良で、無治療での生存期間中央値は2.7か月と報告されている<sup>5)</sup>。日本肝臓学会提唱のコンセンサスに基づく肝細胞癌治療アルゴリズムによると、PVTTを伴う遠隔転移のないHCCの治療はVp1,2では肝切除やTACEが可能だが、Vp3以上であればsorafenibまたはHAICとされている<sup>6)</sup>。PVTTに対するHCCの治療に関してHAICの有効性が多数報告されているが、特に近年、高度進行HCCに対する動注用CDDP（アイエーコール）が適応となり、単剤での動注療法で32.6%の奏効率が得られている<sup>7)</sup>。

CDDPの抗腫瘍効果は濃度依存性かつ時間依存性であるとされており<sup>8)</sup>、有害事象に関してはCmaxの上昇と相関して腎毒性や消化器毒性などが増加するといわれている<sup>9-12)</sup>。このような特性を考慮すると、Cmaxを低レベルにできるCDDP少量分割投与法は、有害事象を軽減し長期継続することにより治療効果を発揮できる可能性が考えられる。一方、sorafenibはSHARP trialにおいて生存期間の延長効果が示された血管新生阻害剤であるが<sup>13)</sup>、基礎実験においてHCC細胞株に対するsorafenibとCDDPの相乗効果を示す報告もあり<sup>14)</sup>、高度進行・再発HCCに対するsorafenib併用CDDP分割肝動注療法の効果が期待できるものと推察される。

以前にわれわれが報告した本治療のpilot studyにおいて、1コース後の奏効率20%、病態制御率は80%と比較的良好な治療効果が得られ、安全性に関してはgrade4の有害事象は認められず、grade3の有害事象は2例認められたもののいずれも休薬により回復し、全例1コース施行可能であった<sup>2)</sup>。

本症例はsorafenib併用CDDP分割肝動注併用療法によりPRが得られ、切除可能へとconversionし根治肝切除術を施行し得た。近年、進行HCCに対するsorafenibと肝動注療法との併用療法の有効性に関する報告例が散見されており<sup>15)</sup>、本症例のようなconversion症例が増加することにより予後改善が期待できるものと考えられた。

## 結 語

今回われわれは、Vp4のPVTTを伴うHCCに対して

sorafenib+CDDP分割HAICを行い切除可能へとconversionし、根治切除を施行し得た1症例を経験した。本治療は、進行HCCに対する有効な治療法の一つと考えられた。

## 文 献

- 1) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 消化器癌に対する化学療法 肝癌. 癌と化学療法 30(12):1895-1900, 2003.
- 2) 石崎守彦, 海堀昌樹, 松井康輔・他: 門脈腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌に対するSorafenib+Cisplatin分割肝動注療法のpilot study. 癌と化学療法 37(12):2679-2682, 2010.
- 3) 神代正道: 腫瘍栓のすべて 肝細胞癌-腫瘍栓の病理. 外科 70(2):129-135, 2008.
- 4) 日本肝癌研究会 2006. 肝癌追跡調査委員会: 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002~2003).
- 5) Llovet JM, Bustamante J, Castelles A, *et al*: Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 29(1):62-67, 1999.
- 6) 工藤正俊: わが国の肝がん治療のガイドラインを解釈する. 肝胆臓 60(2):271-277, 2010.
- 7) Yoshikawa M, Ono N, Yodono H, *et al*: Phase II study of hepatic arterial infusion of a fine-powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 38(5):474-483, 2008.
- 8) 動注用アイエーコール® インタビューフォーム, 2005年6月改訂第1版, 2005, p12.
- 9) 栗原直人, 久保田哲朗, 星屋泰則・他: 胃癌に対するシスプラチン少量分割投与に関する基礎的検討. 日癌治療会誌 30(10):1729-1734, 1995.
- 10) 和田祐爾: 未変化体シスプラチンの臨床薬物動態の検討. 聖マリアンナ医大誌 18(4):464-472, 1990.
- 11) Cooley ME, Davis L and Abraham J: Cisplatin: a clinical review. Part II-Nursing assessment and management of side effects of cisplatin. *Cancer Nurs* 17(4):283-293, 1994.
- 12) 平田公一: Cisplatin, 5-FU, Cisplatin+UFT併用療法. 癌と化学療法 22(8):1009-1017, 1995.
- 13) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, *et al*: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New Engl J Med* 359(4):378-390, 2008.
- 14) Chen FS, Cui YZ, Luo RC, *et al*: Coadministration of sorafenib and cisplatin inhibits proliferation of hepatocellular carcinoma HepG2 cell *in vitro*. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 28(9):1684-1687, 2008.
- 15) 上嶋一臣, 有住忠晃, 早石宗右・他: 進行肝細胞癌に対するソラフェニブと低用量シスプラチン フルオロウラシル肝動注療法の併用化学療法の第I/II相臨床試験. *Liver Cancer J* 3(4):336-337, 2011.

本論文の要旨は第34回日本癌局所療法研究会において発表した。

**Review  
Article**

# The Efficacy of FDG-PET for the Management of Esophageal Cancer: Review Article

Hiroyuki Kato, MD, PhD, FACS, and Masanobu Nakajima, MD, PhD

**<sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography has become an important informative modality during the past two decades. Because this type of tomography is a functional imaging construct, its primary use is in the field of oncology. It is being used increasingly in the management of several tumor types including esophageal cancer. These tomography scans can distinguish between benign and malignant tumors, identify stages of tumor spread, assess tumor recurrence, and monitor the response of malignant disease to therapy. The aim of this review was to outline the current and future roles of positron emission tomography in the management of esophageal cancer.**

**Keywords:** esophageal cancer, FDG-PET, PET/CT, SUV, staging

## Introduction

Esophageal cancer has proven to be one of the most difficult malignancies to cure despite improved surgical techniques, reduced perioperative mortality, and the introduction of multimodality therapy.<sup>1,2)</sup> Accurate tumor staging—particularly with regard to the depth of tumor invasion, involvement of lymph nodes, and distant metastasis—is essential for optimal treatment selection and delivery. It facilitates individually tailored patient management.<sup>1)</sup> Preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy have been introduced as therapeutic options for locally advanced cancer to downsize the primary tumor. This step increases the rate of complete resection, which improves local tumor control and prevents the formation of distant metastases.<sup>3,4)</sup>

Perioperative mortality and morbidity are frequent in esophageal cancer patients. Thus, the use of neoadjuvant therapy is important as some patients have tumors that

show a good response to it and may even be cured without undergoing surgery. It is, therefore, important to establish a method that can distinguish patients who will have a partial response from those who will have a complete response to neoadjuvant therapy.

<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET), a noninvasive imaging modality, has been widely investigated during the past two decades in regard to its use in the management of esophageal cancer.<sup>5–15)</sup> This imaging technique may facilitate definitive diagnoses in patients with malignant disease by differentiating between benign and malignant tumors, assessing extension of the disease, detecting tumor recurrence, and monitoring the response to therapy.<sup>16–18)</sup>

In this article, we review the role and usefulness of FDG-PET for disease staging and treatment of esophageal cancer.

## Imaging with PET or PET/CT

Accurately staging esophageal carcinoma is of paramount importance. The prognosis and the treatment modalities and their sequences are highly variable, depending on the disease stage. FDG-PET is a promising modality for such accurate staging. FDG is the most common radiopharmaceutical used for PET imaging. It differentiates physiologically active tissues from malignant tumors based on enhanced glucose transport in the tumors. FDG

*Department of Surgery I, Dokkyo Medical University, Shimotsuga-gun, Tochigi, Japan*

Received: February 28, 2012; Accepted: April 12, 2012

Corresponding author: Masanobu Nakajima, MD, PhD.  
Department of Surgery I, Dokkyo Medical University, 880 Kitakobayashi, Mibu, Shimotsuga-gun, Tochigi 321-0293, Japan  
Email: mnakajim@dokkyomed.ac.jp

©2012 The Editorial Committee of *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. All rights reserved.



(an analog of glucose) and glucose are taken up by cells via glucose transporters (GLUTs), which are located in cell membranes. The tendency of malignant cells to express abundant GLUT-1<sup>19,20)</sup> is the key to the amount of uptake. An abundance of these transporters may be a good predictor of the malignant potential of these cells and may correlate with the invasive potential of a tumor and the poor survival rates associated with esophageal cancer.<sup>21)</sup>

In the early days of FDG-PET application,<sup>7,22–24)</sup> fusion imaging using PET and computed tomography (CT) was nonexistent. PET/CT is a relatively new imaging modality that can detect functional abnormalities. It is better than PET alone because the location of the FDG uptake is revealed by CT.<sup>25)</sup> Using this co-registration, motion artifacts are minimized, and the incidence of misregistration problems and diagnostic confusion is significantly decreased. The data acquired from PET images are reconstructed using standard reconstruction algorithms, which incorporate ordered subset expectation maximization. The data thus obtained may be analyzed quantitatively, semi quantitatively, or qualitatively. The most commonly used parameter for FDG uptake quantification is the standardized uptake value (SUV), which is the ratio of the injected radioactivity to total body weight.

## Staging of Esophageal Cancer

### 1. Primary lesion

Endoscopy, endoscopic ultrasonography, esophagography, CT, and/or magnetic resonance imaging (MRI) have been used to determine the depth of tumor invasion. Recently, magnifying endoscopy has been used to determine tumor depth, as well.<sup>26,27)</sup> It is difficult to judge the depth of invasion of esophageal cancer using FDG-PET.<sup>10,28,29)</sup>

Kato et al. reported the detection rate of primary tumor for each depth of invasion (T1–T4).<sup>10)</sup> According to that report, the primary tumor was visualized by FDG-PET in 119 of 149 patients (80%). FDG uptake was detected in 21 of 49 patients with T1 tumors (43%), 9 of 10 patients with T2 tumors (90%), 50 of 51 patients with T3 tumors (98%), and 39 of 39 patients with T4 tumors (100%). Among the 81 patients who initially underwent surgery, FDG uptake was detected in 17 of the 40 who had pT1 tumors (43%), in 3 of 17 (18%) patients with pT1a tumors (remaining within the muscularis mucosae), and in 14 of 23 (61%) patients with pT1b tumors (involving the submucosa). FDG uptake rates in patients with pT2, pT3, and pT4 tumors were 83%, 97%, and 100%, respectively.

Based on these results, it cannot be clearly stated that FDG-PET is useful for detecting early esophageal cancer. Himeno et al. reported that pathological mucosal cancers were not detected by FDG-PET, whereas tumors that had invaded more deeply than the submucosal layer were detectable in all cases. Therefore, they stated that FDG-PET is useful for deciding if there was an indication for endoscopic resection.<sup>30)</sup> In our recent study, the detection rate of mucosal cancer was poor, whereas submucosal (or deeper) cancers were detected in all cases (**Fig. 1**). At present, FDG-PET does not effectively determine tumor depth. It can be used, though, for tumor localization of advanced cancer.

### 2. Lymph node metastasis

Establishing the presence (or absence) of lymph node metastasis in patients with esophageal cancer is important because it affects the choice of treatment. A high frequency of lymph node metastasis is characteristic of esophageal cancer. Even when the tumor depth is at the submucosal level, lymph node metastasis is present in about 40% of patients.<sup>31)</sup> The presence of lymph node metastasis, the extent of the metastatic field, and the number of metastatic lymph nodes influence the prognosis. Morphological imaging (e.g., by CT) evaluates the metastasis according to its size, morphology, and enhanced status, among other parameters. Morphological imaging cannot distinguish nonspecific lymph node swelling from metastatic swelling.

FDG-PET is able to diagnose a metastatic lymph node regardless of its size. Kato et al. reported that the minimum size of metastatic lesions that FDG-PET can detect is 6 mm diameter.<sup>10)</sup> Thus, FDG-PET cannot detect micrometastases. There have been some reports of FDG accumulating in the presence of inflammatory lymphadenopathy. False-positive uptake by hilar lymph nodes is often observed, so diagnoses must be carefully constructed.<sup>11)</sup>

Kato et al. reported that FDG-PET showed 77.8% sensitivity, 92.9% specificity, and 84.4% accuracy. They also showed that CT scanning had 61.1% sensitivity, 71.4% specificity, and 65.6% accuracy.<sup>10)</sup> A meta-analysis that summed up the 12 reports concerning FDG-PET<sup>12)</sup> found that the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were 51%, 84%, 81%, and 57%, respectively. Other reports have demonstrated the superior performance of FDG-PET compared to CT.<sup>10,32)</sup>

Flamen et al. compared FDG-PET to endoscopic ultrasonography (EUS) in regard to diagnosing locoregional

**Table 1** Diagnostic accuracy of lymph node metastasis of esophageal cancer per lymph nodal group

	Lymphnodegroupaccuracy				
	Sensitivity	Specificity	Accuracy	PPV	NPV
CT (n = 117)	26.5 (45/170)	97.5 (1722/1766)	91.3 (1767/1936)	50.1 (45/89)	93.2 (1722/1847)
PET (n = 117)	32.9 (56/170)	98.9 <sup>b</sup> (1747/1766)	93.1 <sup>a</sup> (1803/1936)	74.7 <sup>b</sup> (56/75)	93.9 (1747/1861)
PET/CT (n = 50)	46.0 <sup>b,d</sup> (40/87)	99.4 <sup>c</sup> (986/992)	95.1 <sup>c,d</sup> (1026/1079)	87.0 <sup>c</sup> (40/46)	95.5 <sup>a</sup> (986/1033)

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value  
<sup>a</sup>P <0.05 vs. CT; <sup>b</sup>P <0.01 vs. CT; <sup>c</sup>P <0.001 vs. CT and <sup>d</sup>P <0.05 vs. PET

lymph node metastasis. They found that the sensitivity of PET was 33%, and that of EUS was 81%; in contrast, the specificity of PET was 89%, and that of EUS was 67%. Concerning the diagnosis of regional lymph nodes and distant metastatic lymph nodes, the sensitivities of PET and CT + EUS were 43% and 48%, respectively (not significant), whereas the specificities were 98% and 90%, respectively (significant).<sup>33)</sup> Based on these studies, the sensitivity of FDG-PET is not high for diagnosing lymph node metastasis, but the specificity is desirable. The differential diagnosis of metastatic lymph nodes versus inflammatory swelling lymph nodes is important for diminishing the false-positive and false-negative rates. Dual-time-point FDG-PET, which utilizes the difference in the maximum FDG uptake time by inflammation tissue versus cancer tissue, is a promising modality for solving this problem.<sup>34)</sup>

By adding FDG-PET to usual modalities such as CT and EUS, it is possible to improve diagnostic precision. Kato et al. proved that the diagnostic precision of FDG-PET for diagnosing lymph node metastases is superior to that of CT (Table 1).<sup>35)</sup>

3. Distant metastasis

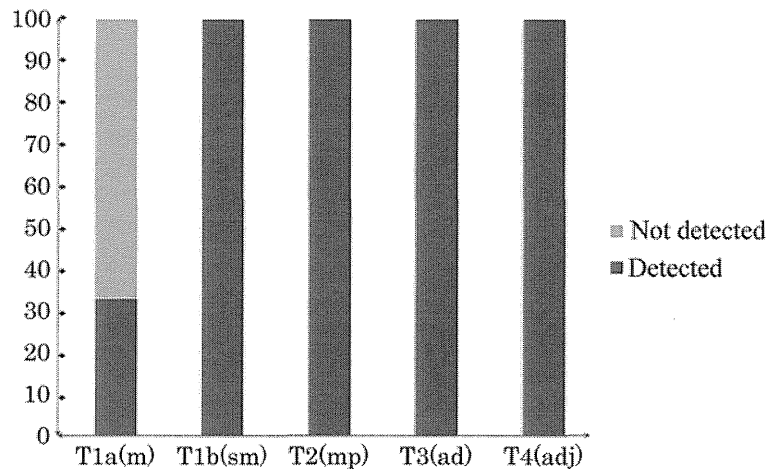
Distant metastasis is the most important factor that restricts therapeutic strategies. Distant metastases of esophageal cancer have been frequently observed in liver, lung, and bone, among other sites. FDG-PET is thought to be the most important modality in the diagnostic armamentarium for detecting distant metastatic disease in patients with esophageal cancer. In earlier studies, PET has revealed occult distant metastases at nodal and nonnodal sites in 5%–40% of patients<sup>36–38)</sup> with moderate sensitivity (~67%) and high specificity (~97%).<sup>12)</sup> It may also reveal osseous metastases that were not detected by conventional bone scintigraphy.<sup>39)</sup> It has been reported that PET is superior to bone scintigraphy for detecting osteolytic

lesions but not for osteoblastic lesions.<sup>40)</sup> Using a logistic regression model in patients examined preoperatively with CT, EUS, and/or PET, one investigation found that PET was the only modality that predicted resection with curative intent because it excluded the presence of distant metastases. Those authors concluded that PET may be used to prevent unnecessary surgical exploration in patients who have M1 disease.<sup>41)</sup> In another study, the use of FDG-PET changed the clinical management of 27 of 68 patients (40%). In 12 patients, therapy was changed from curative to palliative (owing to detection of previously unsuspected distant metastases); in 3 patients, it was changed from palliative to curative; and in 12 patients, there was a change in the treatment modality or delivery but not in the treatment intent.<sup>42)</sup>

Distant metastasis is an important factor when determining if there is an indication for surgical therapy. FDG-PET, which can search for lesions in the entire body with high specificity, is an essential modality.

Diagnosis of Recurrent Disease

The recurrence rate following radical therapy for esophageal cancer is high. Therefore, close follow-up is required. The usual imaging modalities (i.e., CT and MRI) often have some difficulty detecting a recurrent lesion because they detect abnormal lesions based on normal anatomy. FDG-PET is an extremely useful modality for detecting not only a locoregional recurrence but a distant metastatic recurrence (Fig. 2).<sup>13,43)</sup> Kato et al. reported that the sensitivity, specificity, and accuracy of PET for diagnosing recurrence in locoregional lymph nodes were 100%, 75%, and 84%, respectively. The corresponding figures for CT were 84%, 86%, and 85%. These authors also reported that the sensitivity of PET is better than that of CT, but the specificity of CT is better than that of PET in regard to detecting distant organ re-



**Fig. 1** primary esophageal cancer detection rates at each depth of invasion. The detection rate of tumors invading the mucosal layer (T1a) was 33% and was 100% for tumors that invaded more deeply than the submucosal layer (T1b).



**Fig. 2** Patient whose recurrent lesion was detected by  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET).

He had undergone esophagectomy with lymphadenectomy 11 months before, and a thoracic wall recurrence was detected by FDG-PET. **A:** Computed tomography (CT) scan. It is difficult to identify the recurrent lesion (arrow). **B:** PET scan. A recurrent lesion is obvious at the left thoracic wall (arrow). Maximum standard uptake value (SUVmax) was 6.3.

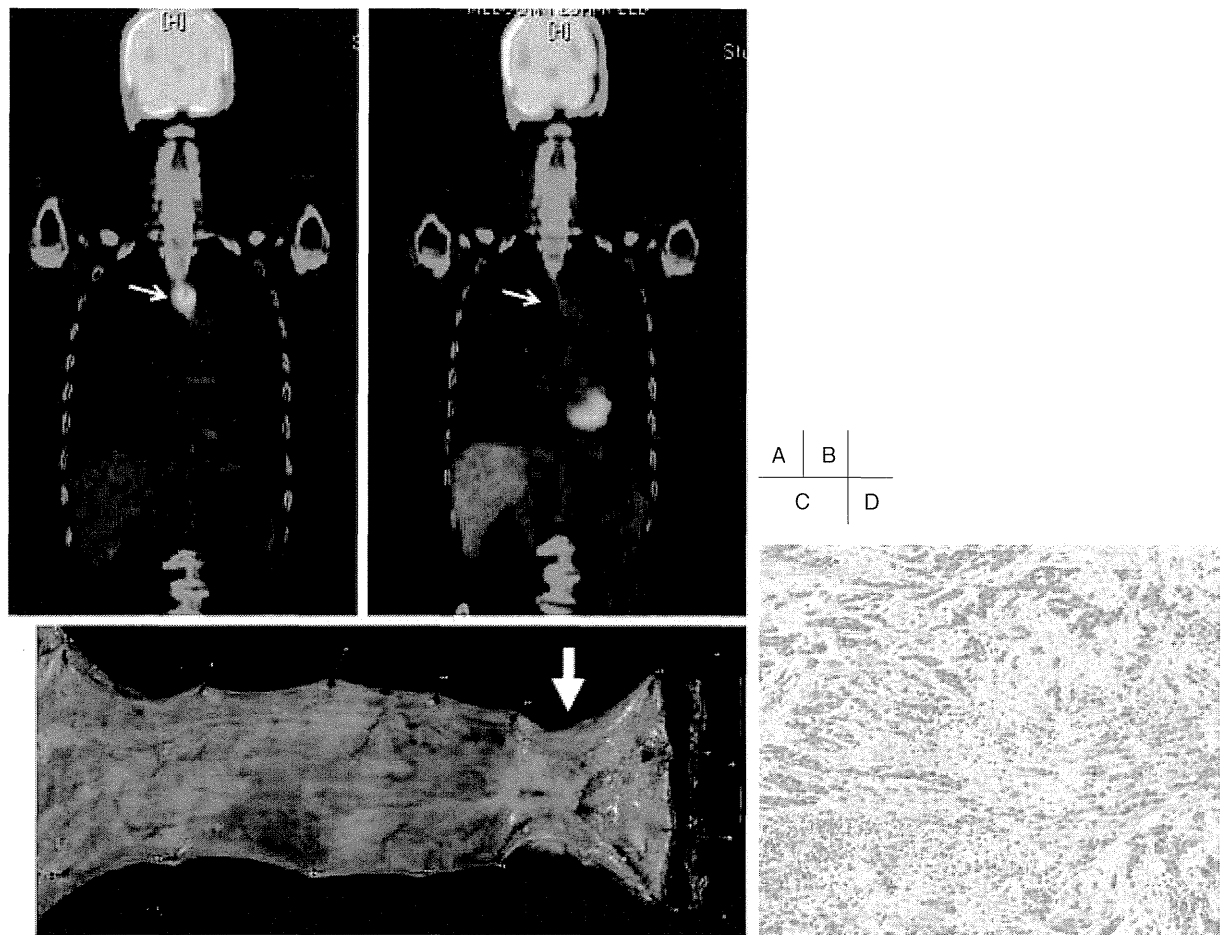
currence.<sup>13)</sup> The low specificity of PET was derived from false-positive FDG uptake in the reconstructed gastric tube, anastomosis, and hilar lymph nodes. It is improved by acquiring anatomical information using PET/CT.

### Evaluation of the Response of CRT

For advanced esophageal cancer, neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy (CRT) is performed as a strategy to downstage (downsize) malignant lesions.<sup>44–50)</sup>

Among digestive malignancies, esophageal cancer is a promising candidate for a cure by CRT.<sup>51,52)</sup> In some patients, the result of definitive CRT is equal to that achieved with a radical operation.<sup>53)</sup> Patients whose tumors show a good response to neoadjuvant therapy may be cured without undergoing surgery.<sup>54)</sup> Therefore, it is important to establish a method that can predict responders.

FDG-PET is useful for evaluating the response to CRT. CT and MRI cannot distinguish viable tumor tissues from fibrotic or necrotic residual tissues, whereas



**Fig. 3** PET scan of a patient rated as having a pathological partial response. The scan was used as a monitor for neoadjuvant chemotherapy. **A:** The esophageal cancer demonstrated significant FDG uptake (arrow) (SUVmax 12.36) before neoadjuvant chemotherapy. **B:** Three weeks following chemotherapy, the FDG uptake was significantly decreased (arrow) (SUVmax 3.22). **C:** Subtotal esophagectomy was performed 4 weeks after finishing chemotherapy. The exposed tumor showed reduction (arrow). **D:** Pathology examination revealed a partial response (grade 1).

PET can perform a functional evaluation on the basis of metabolic information (**Fig. 3**).<sup>17)</sup> The efficacy of FDG-PET as a predictor of patients' responses to CRT has been reported in regard to esophageal cancer.<sup>18,55)</sup> These studies discussed the effectiveness of PET evaluation by the rate at which the SUV was reduced. Pathological or clinical responders may be distinguished from nonresponders by establishing an optimal reduction rate. One study of adenocarcinoma of the esophagogastric junction noted that the change in FDG uptake 14 days after chemotherapy was significantly related to the rate at which the tumor volume was reduced.<sup>56)</sup> There is some doubt about measuring the efficacy of CRT using a decrease in the SUV reduction rate. The SUV of FDG-PET reflects glucose metabolism. Therefore, reduction rates may be a good index of the pathological response but not the number of

apoptotic cells. To begin to evaluate the number of residual viable tumor cells, the maximum SUV should be determined. Some studies have certified the importance of the FDG uptake value after induction or preoperative therapy.<sup>57,58)</sup> Others have noted that the baseline SUV can predict the response to CRT.<sup>59,60)</sup>

Regardless of those findings, FDG-PET is a key modality for predicting the response and pathological efficacy of chemotherapy and CRT. We believe that in the near future FDG-PET will be active in predicting the response to molecular targeting therapy and immunotherapy.

**Summary**

FDG-PET is being increasingly used for diagnosing esophageal cancer and its initial staging. Its use in detecting