
原 著

大腸癌肺転移切除例の予後因子の検討

滝 沢 宏 光¹⁾, 先 山 正 二¹⁾, 澤 田 徹¹⁾, 河 北 直 也¹⁾, 西 野 豪 志¹⁾,
坪 井 光 弘¹⁾, 梶 浦 耕一郎¹⁾, 鳥 羽 博 明¹⁾, 川 上 行 奎¹⁾, 吉 田 光 輝¹⁾,
近 藤 和 也²⁾, 丹 黒 章¹⁾

¹⁾徳島大学大学院胸部・内分泌・腫瘍外科

²⁾同 臨床腫瘍医療学

(平成29年 8 月21日受付) (平成29年10月 8 日受理)

大腸癌肺転移症例の肺切除後の予後因子を明らかにすることを目的とした。肺切除を行った大腸癌肺転移症例36例を対象とし、臨床病理学的因子と予後について後ろ向きに検討を行った。肺転移術後の5年生存率は75.4%、3年肺内無再発生存率は53.5%であった。多変量解析で、肺切除後生存に関する有意な因子はなかったが、肺内無再発生存に関しては、原発巣の深達度がT4であることが予後不良因子であった ($p=0.014$)。肺切除後に肺内再発をきたした13例において、再手術を行った症例は行わなかった症例と比較して有意に予後良好であった ($p=0.04$)。大腸癌肺転移に対する肺切除の治療成績は良好であるが、原発巣深達度 T4症例では、肺切除後の無肺内再発生存期間が短いため、手術適応は慎重に判断すべきと考えられる。また、切除可能な病変は複数回であっても手術することにより治療成績を向上できる可能性がある。

近年進行再発大腸癌の治療成績は化学療法の進歩により飛躍的に向上しており、生存期間および無再発生存期間の延長が報告されている¹⁾。大腸癌肺転移の治療には化学療法と肺切除があるが²⁾、薬物療法が進歩し長期生存する大腸癌肺転移症例を経験する一方で、肺切除により根治が得られたと考えられる症例も少なからずあるのも事実である。そこで近年当院で手術を行った大腸癌肺転移症例の臨床病理学的因子と予後を解析することで、どのような症例に対し肺切除が有用であるか明らかにすることを目的に検討を行った。

方 法

2004年1月から2013年12月に当施設で肺切除を行った大腸癌肺転移症例36例を対象とし、臨床病理学的因子と予後について後ろ向きに検討を行った。臨床病理学的因子としては、肺切除時の年齢、性別、原発部位、原発巣の深達度、原発巣のリンパ節転移、肝転移の有無、肺転移手術時の CEA 値、肺転移最大腫瘍径、肺転移個数、肺転移までの期間、肺転移に対する術式、肺切除後の化学療法の有無について検討した。肺転移までの期間は大腸癌手術日から肺転移発見日までと定義した。予後については肺切除後生存と肺切除後に再度肺転移が発見されるまでの無肺内再発生存について検討した。尚、当施設の大腸癌肺転移に対する手術適応は大腸癌治療ガイドラインに沿って決定している。術式は肺部分切除を行うことを基本とし、原則リンパ節郭清は行っていない。生存率については Kaplan-Meier 法を用いて算出し、2群間の比較には Log-rank 検定を用いた。多変量解析には stepwise 法による Cox 比例ハザードモデルを使用した。以上の統計処理を行い、危険率5%未満をもって統計学的に有意差ありとした。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。肺転移発見時平均年齢65歳 (45-87歳)、男性が19例、女性が17例であった。原発巣に関しては、結腸が19例、直腸が17例で、深達度は T2/T3/T4/不明が4例/17例/9例/6例、リンパ節転

Table 1. Patient characteristics

Age at PR	65 (45–87)	History of liver metastasis	No	21
			Yes	15
Sex	Male 19	CEA before PR (ng/ml)		3.9(0.6–24.0)
	Female 17			
Site of CRC	Colon 19	Diameter of PM (mm)		15(5–75)
	Rectum 17			
			1	26
			2	6
			3	4
T stage of CRC	T2 4	Number of PM		
	T3 17			
	T4 9			
	missing 6	Metastatic DFI (yrs)		19(0–120)
	N0 15		Wedge resection	26
	N1 12	Surgical method for PM	Segmentectomy	6
	N2 4		Lobectomy	4
	missing 5			
			No	13
			Yes	23
		Chemotherapy after PR		
	I 3			
	II 9			
	III 12			
	IV 12			

PR : pulmonary resection, CRC : colorectal cancer, PM : pulmonary metastasis, DFI : disease-free interval

移は N0/N1/N2/不明が15例/12例/4例/5例、病期は I 期/II 期/III 期/IV 期が3例/9例/12例/12例であった。肺転移発見時に肝転移を有する症例が15例であった。肺転移に関しては、最大腫瘍径の平均が15mm (5–75mm) で、切除転移個数は1個/2個/3個が26例/6例/4例であった。最大切除範囲は部分切除/区域切除/葉切除が26例/6例/4例であり、肺切除後に化学療法が行われた症例が23例であった。

大腸癌手術から肺転移発見時までの期間の中央値は19ヵ月 (0–120ヵ月) で、発見から手術までの期間の中央値は4.4ヵ月 (0–31ヵ月) であった。大腸癌手術と肺転移に対する肺切除の同時手術症例が4例あった。観察期間中央値は大腸癌手術から64ヵ月 (9–156ヵ月)、肺転移手術から31ヵ月 (3–115ヵ月) であった。観察期間中に肺内に再発した症例が13例あり、死亡した症例が5例であった。大腸癌術後の5年生存率は89.3%であった。肺転移術後の5年生存率は75.4%であり、肺転移術後の3年肺内無再発生存率は53.5%であった。

肺切除後の生存に関して予後不良なのは、単変量解析

では肺転移手術時に CEA が高値であること ($p=0.003$)、肺転移最大腫瘍径が15mm 以上であること ($p=0.011$)、肺転移に対する術式が区域切除または葉切除であること ($p=0.009$) であったが (Table 2)、多変量解析では有意な因子はなかった (Table 3)。肺切除後の無肺内再発生存に関して予後不良なのは、単変量解析では原発巣の深達度が T4 であること ($p=0.006$)、肺切除時に CEA が高値であること ($p=0.040$)、肺切除後に化学療法が行われていること ($p=0.020$) であり (Table 2)、多変量解析では原発巣の深達度が T4 であること ($p=0.014$) と、肺切除後に化学療法が行われていること ($p=0.045$) であった (Table 4)。

肺切除後に肺内再発をきたした13例において、再手術を行った症例は行わなかった症例と比較して有意に予後良好であった ($p=0.04$, Fig. 1)

考 察

今回の検討では観察期間が短い症例が含まれているも

Table 2. Univariate analysis for overall survival and disease-free survival after pulmonary resection

		No. of cases	5-year OS after PR(%)	p value	3-year DFS after PR(%)	p value
Age at PR	<70 / 70≤	23 / 13	86.5 / 52.5	0.145	66.0 / 25.1	0.067
Sex	Male / Female	19 / 17	80.2 / 71.6	0.679	69.9 / 38.5	0.379
Site of CRC	Colon / Rectum	19 / 17	60.2 / 90.0	0.095	57.6 / 49.4	0.855
T stage of CRC	≤ T3 / T4	24 / 12	81.5 / 65.6	0.256	70.7 / 24.4	0.007
N stage of CRC	N0 / N1≤	18 / 18	80.0 / 72.9	0.819	53.8 / 56.1	0.875
History of liver metastasis	No / Yes	21 / 15	57.6 / 90.0	0.162	61.4 / 44.1	0.323
CEA before PR (ng/ml)	<5 / 5≤	21 / 15	82.0 / 14.6	0.003	68.1 / 15.0	0.040
Diameter of PM (mm)	<15 / 15≤	22 / 14	94.1 / 27.3	0.011	65.5 / 32.8	0.176
Number of PM	1 / 2≤	26 / 10	80.7 / 53.3	0.274	59.9 / 41.7	0.172
Metastatic DFI (yrs)	<2 / 2≤	22 / 14	60.2 / 100.0	0.057	54.0 / 53.2	0.822
Surgical method for PM	Wedge / Seg, Lob	26 / 10	89.4 / 0.0	0.009	61.4 / 32.8	0.140
Chemotherapy after PR	No / Yes	13 / 23	87.5 / 73.1	0.854	87.5 / 37.5	0.020

PR: pulmonary resection, CRC: colorectal cancer, PM: pulmonary metastasis, DFI: disease-free interval, Seg: segmentectomy, Lob: lobectomy, OS: overall survival, DFS: Disease-free survival

Table 3. Multivariate analysis for overall survival after pulmonary resection

Prognostic factor		HR	95%CI	p value
Site of CRC	Colon / Rectum	0.821	0.041 ~ 16.335	0.897
CEA before PR (ng/ml)	<5 / 5≤	3.917	0.274 ~ 55.979	0.314
Diameter of PM	<15 / 15≤	6.728	0.146 ~ 310.317	0.329
Metastatic DFI (yrs)	<2 / 2≤	0.000	0.000 ~ 1.63x10 ²¹⁶	0.962
Surgical method for PM	Wedge / Seg, Lob	0.571	0.022 ~ 15.104	0.727

PR: pulmonary resection, PM: pulmonary metastasis, DFI: Disease-free interval, Seg: segmentectomy, Lob: lobectomy, OS: overall survival

Table 4. Multivariate analysis for disease-free survival after pulmonary resection

Prognostic factor		HR	95%CI	p value
Age at PR	<70 / 70≤	3.110	0.706 ~ 13.698	0.134
T stage of CRC	≤ T3 / T4	5.183	1.388 ~ 19.358	0.014
CEA before PR (ng/ml)	<5 / 5≤	2.182	0.591 ~ 8.049	0.241
Chemotherapy after PR	No / Yes	9.297	1.053 ~ 82.056	0.045

PR: pulmonary resection,

の、肺転移術後の5年生存率は75.4%、肺転移術後の3年肺内無再発生存率は53.5%と治療成績は良好であった。この背景には新規抗癌剤および分子標的治療薬の効果があるものと考えられる¹⁾。大腸癌肺転移に対する肺切除症例の成績に関しても、2001年までの症例を対象とした報告の肺切除後5年生存率が32.4%~41.0%であるのに対し²⁻⁵⁾、2010年前後までの症例を対象とした報告では43.0%~55.6%と治療成績の向上が伺える⁶⁻⁹⁾ (Table 5²⁻⁹⁾)。本検討の症例の中にも、肺切除後に肺内再発をきたしたものの、再発後にFOLFOXやBevacizumabが著効し肺切除後5年以上生存している症例が4例あった。こういった症例は化学療法の進歩の恩恵に預かった症例

であるのと同時に、手術が生存延長にどれだけ寄与しているか疑問を感じさせる症例でもある。

化学療法が進歩は明らかであるが、現在の大腸癌治療ガイドラインには、切除可能な肺転移巣は切除することが推奨されており、その適応基準として、1) 耐術可能、2) 原発巣が制御されているか、制御可能、3) 肺転移巣を遺残なく切除可能、4) 肺外転移がないか、制御可能、5) 十分な残肺機能、の5点が挙げられている¹⁰⁾。大腸癌においては肺転移と同様に肝転移の頻度が高く、前述の適応基準の4)に関連して問題になることがある。本検討では肝転移既往を有する症例が15例含まれたが、肝転移既往の有無で肺切除後の生存に有意差はなかった。

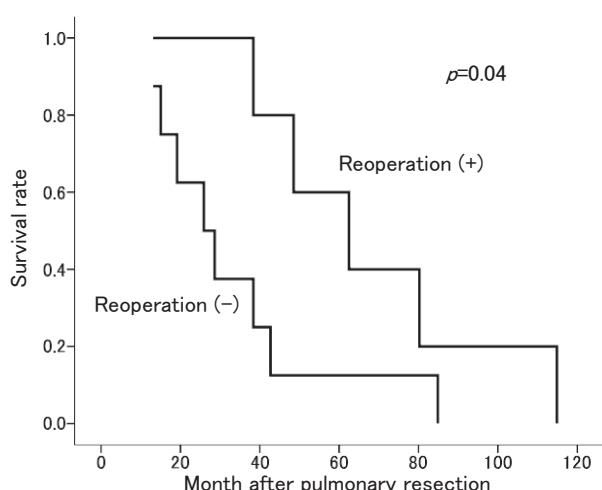


Fig. 1: Overall survival curves after the first pulmonary resection for patients who received reoperation for recurrence of pulmonary metastasis and who did not receive reoperation.

同様の報告は Kamiyoshihara¹¹⁾や鈴木¹²⁾が同様の報告をしている一方で、肝転移既往の有る症例では肺切除後の予後が不良であったとの報告もあり^{4,5)}、一定の見解は得られていない。

本検討において肺切除術後の予後に影響を及ぼす因子としては、単変量解析では CEA 値、肺転移腫瘍径、肺転移に対する術式で有意差を認めたもの、多変量解析では有意な因子は認めなかった。既報告における肺切除後の予後に関して、多変量解析で有意なものとして報告されていた因子を Table 5 にまとめた。CEA 高値を肺切除後の予後不良因子として挙げている報告が最も多く、肺門

縦隔リンパ節転移がそれに次ぐ。また、近年の報告では肺転移個数が多いことが肺切除後の予後不良因子とするものが多いが、これは手術適応の変遷によるものと考えられる。すなわち、かつては Thomford が示した「転移病巣が片肺に局限していること」という基準¹³⁾に沿って手術適応が決定されていたが、近年では胸腔鏡による低侵襲手術が主流になり、転移病巣が両肺に存在していても切除可能であれば手術適応とされる機会が増えたため、切除される転移病巣数が増加し予後因子として加わった可能性が考えられる。

本検討において、肺切除後の無肺内再発生存を検討した理由は、大腸癌肺転移に対して手術療法を行う意義が少ない症例の背景を明らかにするためである。術後無再発の間は化学療法が行われていない症例がほとんどであり、化学療法を必要としない期間ができることは患者にとって大きなメリットとなる。逆に、無肺内再発生存が短い症例は、手術から得られるメリットが少なかった症例と考えられる。本検討では、原発巣の深達度が T4 であることが、多変量解析で無肺内再発生存の予後不良因子であり、このような症例に対する手術適応は慎重であるべきと考えられる。本検討のように無肺内再発生存について検討された報告はないが、本邦における多施設共同研究の結果、原発巣の深達度が T4 であることは生存に関する非常に強い予後不良因子 ($p=0.0004$) であったと報告されている⁷⁾。多変量解析で肺切除後の化学療法実施も予後不良因子となっているが、これは前述のように、術後無再発の間に化学療法は行われず、再発後に化学療法が行われている症例が多かったことに起因する

Table 5. Prognostic factors for overall survival after pulmonary resection by multivariate analysis

Reference	Published year	No. of patients	Study period				Prognostic factor for overall survival after pulmonary resection by multivariate analysis											
			1980	1990	2000	2010	5-year OS	Site of CRC	Histologic type of CRC	T stage of CRC	N stage of CRC	Number of PM	Diameter of PM	N status of PM	CEA	Metastatic DFI	History of liver metastasis	Complete resection
Rena ²⁾	2002	80	↔				41.0%							○	○			
Saito ³⁾	2002	165	↔				39.6%						○	○				
Pfannschmidt ⁴⁾	2003	167	↔				32.4%						○	○				
Kanemitsu ⁵⁾	2004	813	↔				38.3%		○			○	○	○		○		
Zabaleta ⁶⁾	2011	84	↔				54.0%						○		○	○		
Hirosawa ⁷⁾	2013	264	↔				46.7%			○	○	○		○	○	○		
Iida ⁸⁾	2013	1030	↔				53.5%					○	○	○			○	
Cho ⁹⁾	2014	698	↔				55.6%	○				○						

OS : overall survival, CRC : colorectal cancer, PM : pulmonary metastasis, DFI : disease-free interval

バイアスと考えられた。

さらに、肺切除後肺内再発症例に限って検討したところ、1回以上の再手術を行われた群の方が再手術を行わなかった群に比べ予後良好であった。再手術を行わなかった群が予後不良であった背景には、肺切除後肺内再発時に病変が多発していたことや、再手術に耐えられないPSであったということが考えられるが、切除可能である肺内再発巣は積極的に切除することを支持する結果であった。

本検討のlimitationとしては、単一施設の少数症例に対する後ろ向き研究であることが挙げられる。また、5年生存率および肺転移術後の3年肺内無再発生存率が良好であった一因には、施設の手術適応が比較的厳格で、手術対象がPS良好例や転移個数が少ない症例に限定されていた可能性が考えられる。

結 論

大腸癌肺転移に対する肺切除の治療成績は良好であり、その背景には化学療法の進歩があると考えられる。肺切除のメリットは、根治が目指せることの他に、肺切除後の無再発期間を化学療法不要の期間にできることと考えられる。本検討では、原発巣の深達度がT4であった症例で、肺切除後の無肺内再発生存期間が短かったことから、このような症例に対する手術適応は慎重であるべきと考えられる。また、切除可能な病変は複数回であって手術することにより治療成績を向上できる可能性がある。

利益相反

本論文について申告する利益相反はない。

文 献

- 1) Golfopoulos, V., Salanti, G., Pavlidis, N., Ioannidis, J. P.: Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.*, **8**: 898-911, 2007
- 2) Rena, O., Casadio, C., Viano, F., Cristofori, R., *et al.*: Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, **21**: 906-912, 2002
- 3) Saito, Y., Omiya, H., Kohno, K., Kobayashi, T., *et al.*: Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **124**: 1007-1013, 2002
- 4) Pfannschmidt, J., Muley, T., Hoffmann, H., Dienemann, H.: Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **126**: 732-739, 2003
- 5) Kanemitsu, Y., Kato, T., Hirai, T., Yasui, K.: Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br. J. Surg.*, **91**: 112-120, 2004
- 6) Zabaleta, J., Aguinagalde, B., Fuentes, M. G., Bazterargui, N., *et al.*: Survival after lung metastasectomy for colorectal cancer: importance of previous liver metastasis as a prognostic factor. *Eur. J. Surg. Oncol.*, **37**: 786-790, 2011
- 7) Hirose, T., Itabashi, M., Ohnuki, T., Yamaguchi, N., *et al.*: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Study Group for Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer. Prognostic factors in patients undergoing complete resection of pulmonary metastases of colorectal cancer: a multi-institutional cumulative follow-up study. *Surg. Today*, **43**: 494-499, 2013
- 8) Iida, T., Nomori, H., Shiba, M., Nakajima, J., *et al.*: Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann. Surg.*, **257**: 1059-1064, 2013
- 9) Cho, J. H., Hamaji, M., Allen, M. S., Cassivi, S. D., *et al.*: The prognosis of pulmonary metastasectomy depends on the location of the primary colorectal cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, **98**: 1231-1237, 2014
- 10) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン, 医師用 2010年版. 東京: 金原出版; 2010.
- 11) Kamiyoshihara, M., Igai, H., Kawatani, N., Ibe, T., *et al.*: Lung metastasectomy for postoperative colorectal cancer in patients with a history of hepatic metastasis. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **62**: 314-

- 320, 2014
- 12) 鈴木久史, 清嶋護之, 北原美由紀, 中尾啓太 他 :
肝転移切除の既往のある大腸癌肺転移切除症例につ
いての検討. 日呼外会誌, 28 ; 694-700, 2014
- 13) Thomford, N. R., Woolner, L. B., Clagett, O. T. : The
surgical treatment of metastatic tumors in lungs. J.
Thorac. Cardiovasc. Surg., 49 : 357-363, 1965

Prognostic factors after pulmonary resection for metastasis of colorectal cancer

Hiromitsu Takizawa¹⁾, Shoji Sakiyama¹⁾, Toru Sawada¹⁾, Naoya Kawakita¹⁾, Takeshi Nishino¹⁾, Mitsuhiro Tsuboi¹⁾, Koichiro Kajiura¹⁾, Hiroaki Toba¹⁾, Yukikiyo Kawakami¹⁾, Mitsuteru Yoshida¹⁾, Kazuya Kondo²⁾, and Akira Tangoku¹⁾

¹⁾Department of Thoracic, Endocrine Surgery and Oncology, Institute of Biomedical Science, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

²⁾Department of Oncological Medical Services, Institute of Biomedical Science, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

The objective of this study was to evaluate prognostic factors after pulmonary resection for metastasis of colorectal cancer. We retrospectively analyzed the clinicopathological factors and the prognosis of 36 patients who received pulmonary resection for metastasis of colorectal cancer. The 5-year overall survival after pulmonary resection was 75.4%, and the 3-year disease free survival after pulmonary resection was 53.5%. There was no significant prognostic factor regarding overall survival after pulmonary resection by multivariate analysis. However, regarding disease-free survival after pulmonary resection, T4 stage colorectal cancer showed significant poorer prognosis by multivariate analysis ($p=0.014$). Patients who received reoperation for pulmonary recurrence showed better prognosis than patients who did not receive reoperation ($p=0.04$). Prognosis after pulmonary resection for metastasis of colorectal cancer is favorable owing to progresses of chemotherapies.

Metastasectomy may not be the primary therapy for patients with pulmonary metastasis from T4 stage colorectal cancer because of their short disease-free survival after metastasectomy. Reoperation for resectable recurrence of pulmonary metastasis may improve overall survival.

Key words : Colorectal cancer, Metastatic lung tumor, Pulmonary resection