

進行大腸癌に対する術前 FOLFOX 療法の有効性と、 原発巣の遺伝子発現解析を用いる感受性予測

大矢 雅敏¹⁾、上野 雅資¹⁾、黒柳 洋弥¹⁾、藤本 佳也¹⁾、秋吉 高志¹⁾、
小西 毅¹⁾、福田 明輝¹⁾、末永 光邦²⁾、水沼 信之²⁾、鹿取 正道³⁾、
山本 智理子³⁾、下地 尚³⁾、宮田 敏³⁾

1) 癌研有明病院消化器外科、2) 癌研究所病理部、3) 癌研究所ゲノムセンター

FOLFOX 療法は現在、進行再発大腸に対する第一選択の化学療法に位置づけられている。しかしながら、外科的切除可能な初発大腸癌に対して施行される機会は少ない。また、外科的切除可能な大腸癌の治療成績は全体として比較的良好ではあるが、Stage IIIb 症例の5年生存率は56%と良好とはいえない。また、Stage IV 症例では根治的切除が不可能な場合が多く、5年生存率は13.2%ときわめて不良である。したがって、Stage IIIb 症例においては根治的切除後の再発率を低下させる工夫が、Stage IV 症例では根治的切除率を高める工夫が必要と考えられる。

筆者らは、画像診断などにより Stage IIIb または Stage IV の初発大腸癌症例に対して、FOLFOX4 療法を術前に原則として6サイクル施行した後に原発巣切除を試みる neoadjuvant chemotherapy (NAC) を行っている。今回、NAC 後に原発巣に対する手術を行った6症例を報告するとともに、転移や再発に対して FOLFOX 療法を行った例において、マイクロアレイを用いて解析した原発巣の遺伝子発現プロファイルと FOLFOX 療法の効果との関係についても述べる。

I. FOLFOX を用いる NAC を行った症例の検討

2008年4月までに FOLFOX を用いる NAC 後に原発巣切除を試みた6例を表1に示した。症例6では術前 FOLFOX6 サイクルのうち最終サイクルを除く5サイクルで bevacizumab を併用した。原発部位は S 状結腸2例、RS 癌1例、直腸癌3例で、FOLFOX 療法開始前の画像診断ではすべて cStage IV で、その因子(重複あり)は肝転移2例、大動脈周囲リンパ節 (PALN) 転移5例であった。RECIST 判定による NAC の効果は PR 3例、SD 3例であった。症例1は

原発巣切除のためには直腸切断術を要する例で、手術時にも PALN 転移が確認され、原発巣による通過障害や出血がないため試験開腹にとどめた。その他の5例では原発巣に関しては根治的な切除が施行され、NAC の組織学的効果は Grade Ia 2例、Ib 3例であった。NAC 前に PALN 転移と診断された5例では、手術時の組織所見でも PALN 転移陽性であった。症例2では肝転移は多発性であったが、肝切除術の組織学的所見では転移部の癌組織は消失していた。症例4では、PALN 転移陽性であったため肝転移切除は施行しなかった。術後観察期間は短い、R2の非治療切除となった症例4以外の例では再発を認めていない。

II. マイクロアレイを用いる原発巣の遺伝子発現プロファイルと FOLFOX の効果との関係

再発や転移に対して当院で FOLFOX 療法を行った例のうち、手術切除された原発巣の遺伝子発現プロファイルをマイクロアレイで解析できた10例(表2)を対象とした。手術時に採取した癌部および癌から離れた健常部粘膜からマイクロダイセクションにより癌組織と正常粘膜を正確に採取し、RNA を抽出した。遺伝子数約22,000のオリゴ型マイクロアレイを用いて遺伝子発現プロファイルを作成した。再発・転移病巣に対する FOLFOX 療法の効果は RECIST を用いて判定し、PR と判定された4例(有効群)と、SD または PD と判定された6例(無効群)との間で発現に差があった遺伝子を抽出した。

Mann-Whitney 検定では67遺伝子の発現に有意差があった。これらの67遺伝子を用いたクラスター解析の結果を図に示した。無効群6例のうち1例が有効群に誤分類されたが、残る9例は正しく分類された。

表 1 FOLFOX を用いる術前化学療法を施行した症例一覧

	年齢	性別	原発部位	非治癒因子	FOLFOX (サイクル)	RECIST 判定	手術	原発巣の組織学的効果	予後
1	60	M	Rb	N4	9	PR	試験開腹		24ヶ月生存
2	56	M	Ra	H2	7	PR	全大腸切除+肝部分切除	Ib	21ヶ月無再発生存
5	57	F	S	N4	6	PR	S状結腸切除 +大動脈周囲リンパ節切除	Ib	13ヶ月無再発生存
6	54	F	Ra	H2N4	6	SD	低位前方切除 +大動脈周囲リンパ節切除	Ia	13ヶ月生存
7	67	M	Rb	N4	6	SD	直腸切断 +大動脈周囲リンパ節切除	Ia	10ヶ月生存
8	53	F	RS	N4	6 bevacizumab 併用	SD	低位前方切除 +大動脈周囲リンパ節切除	Ib	1ヶ月生存

表 2 FOLFOX の有効性に関連する遺伝子群の抽出に供した症例の一覧

症例番号	年齢	性別	転移再発部位	FOLFOX 効果 (RECIST)	FOLFOX 効果群
1	73	F	肺	PD	無効群
2	70	M	肝・肺	PD	無効群
3	68	F	肝・肺	SD	無効群
4	68	M	肝	PD	無効群
5	57	M	縦隔リンパ節	SD	無効群
6	67	F	肺	SD	無効群
7	65	F	肝	PR	有効群
8	50	M	肝・肺・局所	PR	有効群
9	59	M	肺	PR	有効群
10	73	F	肝・腹膜播種	PR	有効群

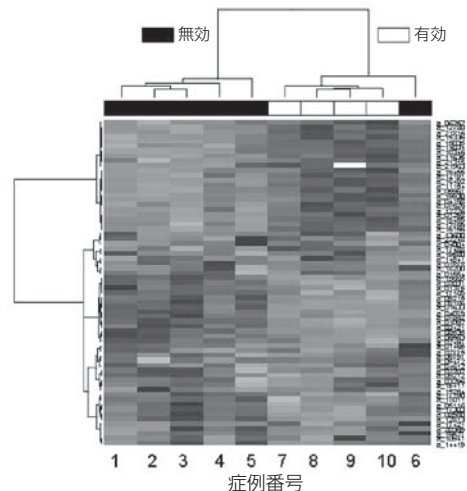


図 FOLFOX の効果に関連する67遺伝子を用いるクラスタ解析
症例番号は表 2 の症例番号を示す。

III. 考察

FOLFOX を用いる NAC は PALN 転移を消失させるほどの効果はないものの、手術時の PALN 切除の根治性を高めている可能性がある。肝転移に関しても症例 2 のように病巣部の癌細胞を消失に至らせる場合もあり、PALN 転移と同様に外科的切除の根治性を高めることが期待される。

今回、FOLFOX を用いる NAC を行った症例はすべて cStage IV であった。しかし、著者らは現在、治療前画像診断では治癒切除が辛うじて可能と考えられる cStage IIIb 症例にまで NAC の対象を拡大し、

Bevacizumab を併用しての術前 FOLFOX 療法を試みている。現在までに原発巣切除手術を施行した例はなく、組織学的効果や術後生存期間への影響については未知ではあるが、cStage IV 症例の経験からは有用であることが期待される。

転移再発病巣に対する FOLFOX 療法の組織学的効果と原発巣の遺伝子発現プロファイルとの関係を臨床材料を用いて検討した報告はこれまでにない。今回の検討でも、解析できた例が合計10例と少なく、今後さらに症例を増やしての検討が必要である。