

EL7-2

第 60 回関西胸部外科学会学術集会 教育講演
胸部外科この 10 年の進歩：肺悪性腫瘍

大腸癌肺転移手術の最近の話題 (文中[#]はスライド番号)

関西医科大学 呼吸器外科講座 村川知弘
murakat.at.hirakata.kmu.ac.jp (.at.は@)

背景

日本胸部外科学会年次集計によると転移性肺腫瘍は肺癌、気胸に次いで 3 番目に多い対象疾患であり、その手術件数は年々増加している。最新の 2014 年集計では 8057 件の転移性肺腫瘍手術が行われ、そのうち 3902 例が大腸直腸癌肺転移であったと集計報告されている[#2]。急激な変化があった領域ではなく、10 年よりも長い経過を踏まえて振り返る必要があり、タイトルを「最近の話題」とした。

ガイドライン

1965 年に Thomford らが転移性肺腫瘍切除の基本原則を提唱した[#4]。その後適応に関しては修正意見が提唱されているが[#5]、概略としては「無理なく完全切除できるもの」が切除適応とされる範囲で推移している。基本原則を参考にした肺切除手術の予後解析→基本原則の見直し、という作業の繰り返しが行われ現行のガイドライン提言に至っていると理解される、現行の大腸癌診療ガイドライン[#6-#10]も概ね Thomford らによる原則と大きく異なる内容ではなく、50 年以上前に適切な適応を見抜いた慧眼に感心するところである。

予後因子

ここで予後解析の報告を振り返ってみる。ほとんどが後ろ向き研究での結果である。報告されている予後規定因子としては、原発巣切除から肺転移までの disease-free interval、転移个数、肺門・縦隔リンパ節転移、CEA 値、など直感的

に納得できるものがほとんどであり[#12-#16]、臨床現場で実感される予後因子が多数を占めていることがわかる。このような因子を念頭においた患者選択が行われた結果ということになるが、大腸直腸癌肺転移切除後の長期予後として2000年前後の本邦からの報告では5年生存率で30%-40%程度と報告されている[#15, #16]。さらにここ数年のやはり本邦からの報告では5年生存では68%という報告もあり[#17]、驚異的ともいえる予後の改善を認めている。予後の大幅な改善に関しては近年の大腸癌に対する化学療法の進歩が背景にある可能性が指摘されており[#18]、今後も化学療法の進歩や画像診断の進歩に伴って、転移性肺腫瘍治療戦略が変わってくる可能性を予感させる。あるいは異なる見方をすれば、これまで明らかになってきた予後因子を参考に、治療効果が期待出来ない例が手術適応からより厳密に除外されてきた結果、後述の immortal time bias[#32-#35] により予後が改善しているように見えている可能性も否定はできない。

転移性肺腫瘍手術に関する疑問

ここで一步引いて、根本的な疑問について考えてみたい。転移性肺腫瘍は紛れもなく遠隔転移であり全身への病気の進展を見ているものである。果たして転移性肺腫瘍を局所病変のように扱い、局所療法 (resection, ablation, radiation, など) を行うことは適切な治療でありえるのであろうか？また本当に肺切除は非手術治療に勝る利益があるのであろうか？

前出の Pfannschmidt らによる systematic review[#14]では、真の原発性病変・局所病変であれば当然 T 因子や N 因子として予後に大きな影響を及ぼすと思われる腫瘍径やリンパ節転移が、報告ごとに予後規定因子として同定されたりされなかったりしている[#20]という報告をしており、この問題を考える上で興味深い。近年原発性肺癌において気腔散布(tumor spread through air space: STAS)という腫瘍の局所での振る舞いが認識されてきているが[#21]、これに選考して Shiono らは大腸直腸癌肺転移においても局所で腫瘍の気腔散布が観察されることを報告しており[#22]、肺転移病巣があたかも局所では肺癌と同様の振る舞いをするということが認識されている。また Iida らは肺転移切除後の予後解析において肺をフィルターに見立て、“semi-local disease”と考えることで、予後因子を理解できるのではないかと報告している[#23]。上述の2論文は局所病変よりの考え方を示しているが、その一方で切除のタイミング[#24, #25]や多発転移の際の腫瘍径の不

均一性[#26]などを考慮しなくてはならないなどという報告は非局所病変寄りの考え方と思われる。

潜在的バイアス

統計によれば本邦の大腸直腸癌の新規患者数は約 135,000/年であり、そのうち約半数が進行癌であると報告されている[#29, #30]。その一方で大腸直腸癌肺転移手術は 4000 例/年弱であり[#31]、肺切除が選択されたのは一部の限られた例であることが推測される。比較的最近指摘されたバイアスの一つに immortal time bias があり[#32-#34]、Treasure らは immortal time bias が存在するときの生存曲線起始部の上に凸になる曲線形状などの特徴を踏まえ、転移性肺腫瘍切除の治療効果について論じる際の潜在的バイアスの可能性について警鐘を鳴らしている[#35]。注意して振り返ると近年の本邦からの報告では生存曲線起始部の形状は上に凸となっており、immortal time bias を含有した母集団を見ている可能性が示唆される[#36-#38]。現在欧州で肺転移切除の治療効果について前向きに検討する研究 (PulMiCC Trila) が進行中であり[#39]、バイアスが除かれた真の治療効果について何らかの回答が得られることが期待される。

鏡視下手術に関する議論

大腸直腸癌肺転移を代表とする転移性肺腫瘍の手術において、完全切除が絶対的善であるという考えに基づくと思われる、胸腔鏡手術への批判的意見が世界的には優性であったと思われる[#41-#44]。その一方で日本胸部外科学会年次集計の推移をみると大腸直腸癌肺転移切除における胸腔鏡手術の割合は 1997 年には 30%であったのが、2012 年には 80%まで飛躍的に増加して来ており[#45]、臨床上胸腔鏡手術の受入は大変良好であると理解される。肺結節を CT 画像で指摘可能・不可能、触診で触知可能・不可能と分類して、切除可能性を整理して考えてみると、問題となり得るカテゴリーは CT で指摘不可能かつ触診で触知可能な病変であるとわかるが[#46]、近年の画像診断技術の進歩でこのような病変が少なくなっているか、あるいは、真に局所療法で救済しうる例は初回手術時に切除の機会をのがしても、反復手術で救済し得ているのか、などいくつかの仮説が考え得るがこれらは転移性肺腫瘍の肺切除適応を考える上で今後さらに検討が必要な課題と思われる。

まとめ[#47]

切除を繰り返しても再発を繰り返し、肺切除を断念せざるをえなかった例を経験する一方で、胸壁浸潤や縦隔浸潤まで呈した肺転移を切除し完治した、という症例や、反復手術で完治した、という症例を多くの呼吸器外科医が経験していると思われる。切除で完治できる例は、何らかの体内環境の影響であたかも局所病変の様に振る舞う特殊環境にある転移病巣であると思われる。バイアスコミの結果ではあるが大腸癌肺転移例の中で、厳しく選択された症例には肺切除は有力な治療選択肢の一つといえる。画像診断・多彩な局在マーキング方法が存在する現在では、胸腔鏡アプローチは許容されると考えられる。

謝辞

学会会長・宮本裕治先生、プログラム委員・長谷川誠紀先生、司会・横井香平先生に貴重な発表の機会をいただきましたことを深謝申し上げます。

参考文献（スライド中[]で表示）

1. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014 : Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Masuda M, Okumura M, Doki Y, Endo S, Hirata Y, Kobayashi J, Kuwano H, Motomura N, Nishida H, Saiki Y, Saito A, Shimizu H, Tanaka F, Tanemoto K, Toh Y, Tsukihara H, Wakui S, Yokomise H. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2016 Nov;64(11):665-697
2. The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT. J Thorac Cardiovasc Surg. 1965;49:357-63.
3. Pulmonary Resection in Metastatic Carcinoma. McCormack PM, Bains MS, Beattie EJ Jr, Martini N. Chest 1978;73(2):163-6.
4. <http://jsco-cpg.jp/guideline/13.html#IV-2>
5. <http://www.jsccr.jp/guideline/2014/particular.html#no3>
6. http://www.jsccr.jp/guideline/2014/img/algorithm_hematogenous_metastases.jpg
7. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston M, McCormack P, Pass H, Putnam JB Jr; International Registry of Lung Metastases. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997 Jan;113(1):37-49.
8. Risk Factors for Survival after Lung Metastasectomy in Colorectal Cancer Patients: A

Systematic Review and Meta-Analysis. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. *Ann Surg Oncol* 2013;20:572–579.

9. Surgical Resection of Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer: A Systematic Review of Published Series. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. *Ann Thorac Surg* 2007;84(1):324-338.

10. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Dec;118(6):1090-6.

11. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, Teramachi M, Sasaki M, Suzuki H, Takao H, Nakade M. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Nov;124(5):1007-13.

12. Surgical Outcome and Prognostic Stratification for Pulmonary Metastasis from Colorectal Cancer. Okumura T, Boku N, Hishida T, Ohde Y, Sakao Y, Yoshiya K, Higashiyama M, Hyodo I, Mori K, Kondo H. *Ann Thorac Surg*. 2017 Jun 1. pii: S0003-4975(17)30435-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.03.021. [Epub ahead of print]

13. Recent improvement of survival prognosis after pulmonary metastasectomy and advanced chemotherapy for patients with colorectal cancer. Nakajima J, Iida T, Okumura S, Horio H, Asamura H, Ozeki Y, Ikeda N, Matsuguma H, Chida M, Otsuka H, Kawamura M; Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 May 1;51(5):869-873.

14. Tumor Spread through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas. Kadota K, Nitadori J, Sima CS, Ujiie H, Rizk NP, Jones DR, Adusumilli PS, Travis WD. *J Thorac Oncol* 2015;10(5):806-14.

15. Predictive factors for local recurrence of resected colorectal lung metastases. Shiono S, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Murata Y, Tsuta K, Kim YH, Nishiwaki Y, Kodama T, Iwasaki M, Ochiai A. *Ann Thorac Surg*. 2005 Sep;80(3):1040-5.

16. Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases. Shiono S, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Murata Y, Tsuta K, Nishiwaki Y, Kodama T, Ochiai A. *Ann Thorac Surg*. 2005 Jan;79(1):278-82;

17. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. Iida T, Nomori H, Shiba M, Nakajima J, Okumura S, Horio H, Matsuguma H, Ikeda N, Yoshino I, Ozeki Y,

Takagi K, Goya T, Kawamura M, Hamada C, Kobayashi K; Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. *Ann Surg* 2013;257(6):1059-64.

18. Optimal timing of pulmonary metastasectomy--is a delayed operation beneficial or counterproductive? Krüger M, Schmitto JD, Wiegmann B, Rajab TK, Haverich A. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(9):1049-55.

19. The optimal timing to resect pulmonary metastasis. Tanaka Y, Maniwa Y, Nishio W, Yoshimura M, Okita Y. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Jun;33(6):1135-8.

20. Heterogeneity of Tumor Sizes in Multiple Pulmonary Metastases of Colorectal Cancer as a Prognostic Factor. Maniwa T, Mori K, Ohde Y, Okumura T, Boku N, Hishida T, Sakao Y, Yoshiya K, Hyodo I, Kondo. *Ann Thorac Surg*. 2017 Jan;103(1):254-260.

21. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html

22. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/hosp_c_reg_surv.html

23. Immortal Time Bias in Pharmacoepidemiology. Suissa S. *Am J Epidemiol* 2008;167: 492-499.

24. Cardiac transplantation in man. VI. Prognosis of patients selected for cardiac transplantation. Clark DA, Stinson EB, Griep RB, Schroeder JS, Shumway NE, Harrison DC. *Ann Intern Med* 1971;75(1):15-21.

25. Survival-times after cardiac allografts. Messmer BJ, Nora JJ, Leachman RD, Cooley DA. *Lancet*. 1969 May 10;1(7602):954-6.

26. Survival in Academy Award-winning actors and actresses. Redelmeier DA, Singh SM. *Ann Intern Med*. 2001 May 15;134(10):955-62.

27. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. *BMJ* 2010;12;340:b5087

28. Survival is higher after repeat lung metastasectomy than after a first metastasectomy: Too good to be true? Treasure T, Mineo T, Ambrogi V, Fiorentino F. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 May;149(5):1249-52.

29. Thoracoscopic surgery versus open surgery for lung metastases of colorectal cancer: a multi-institutional retrospective analysis using propensity score adjustment. Murakawa T, Sato H, Okumura S, Nakajima J, Horio H, Ozeki Y, Asamura H, Ikeda N, Otsuka H, Matsuguma H, Yoshino I, Chida M, Nakayama M, Iizasa T, Okumura M, Shiono S, Kato R, Iida T, Matsutani N, Kawamura M, Sakao Y, Funai K, Furuyashiki G,

Akiyama H, Sugiyama S, Kanauchi N, Shiraishi Y. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Jun 1;51(6):1157-1163

30. Outcomes of segmentectomy and wedge resection for pulmonary metastases from colorectal cancer. Shiono S, Okumura T, Boku N, Hishida T, Ohde Y, Sakao Y, Yoshiya K, Hyodo I, Mori K, Kondo H. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Oct 23. pii: ezw322. [Epub ahead of print]

31. Does Repeated Lung Resection Provide Long-Term Survival for Recurrent Pulmonary Metastases of Colorectal Cancer? Results of a Retrospective Japanese Multicenter Study. Hishida T, Tsuboi M, Okumura T, Boku N, Ohde Y, Sakao Y, Yoshiya K, Hyodo I, Mori K, Kondo H. *Ann Thorac Surg*. 2017 Feb;103(2):399-405.

32. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMiCC trial. Treasure T, Fallowfield L, Lees B, Farewell V. *Thorax* 2012;67(2):185-7.

33. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. McCormack PM, Bains MS, Begg CB, Burt ME, Downey RJ, Panicek DM, Rusch VW, Zakowski M, Ginsberg RJ. *Ann Thorac Surg*. 1996 Jul;62(1):213-6.

34. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. McCormack PM, Bains MS, Begg CB, Burt ME, Downey RJ, Panicek DM, Rusch VW, Zakowski M, Ginsberg RJ. *Ann Thorac Surg*. 1996 Jul;62(1):213-6;

35. Thoracoscopic Versus Open Pulmonary Metastasectomy : A Prospective, Sequentially Controlled Study. Eckardt J, Licht PB. *Chest* 2012;142(6), 1598-1602

36. A prospective study to determine the incidence of non-imaged malignant pulmonary nodules in patients who undergo metastasectomy by thoracotomy with lung palpation. Cerfolio RJ, Bryant AS, McCarty TP, Minnich DJ. *Ann Thorac Surg*. 2011 Jun;91(6):1696-700.

37. <https://jats.members-web.com/my/page/content1.html>