

薬物療法後の原発巣残存に対して根治的化学放射線療法が 施行され完全奏効を得た切除不能Ⅳ期下部直腸癌の1例

佐々木理栄^{1,2)}, 田口千蔵¹⁾, 篠崎英司³⁾, 宮内 輝¹⁾, 上間達也¹⁾, 吉岡靖生¹⁾

¹⁾がん研究会有明病院 放射線治療部

²⁾神戸大学医学部附属病院 放射線腫瘍科

³⁾がん研究会有明病院消化器センター 消化器化学療法科

キーワード

Lower rectal cancer, Stage IV, Chemotherapy, Definitive chemoradiotherapy, Complete response

©日本放射線科専門医会・医会

はじめに

切除不能Ⅳ期下部直腸癌の予後は不良である¹⁾。上記に対する標準治療は薬物療法である。また放射線治療は、原発巣などの増大による症状出現時に緩和的放射線治療として行われる。一方、薬物療法の効果が良好な場合、集学的治療の一環として根治的な放射線治療の適応がある。今回、我々は、切除不能Ⅳ期下部直腸癌に対して延命目的で薬物療法が開始されたが、長期間転移巣が消失し、原発巣のみの残存となったため、局所残存に対する根治的化学放射線療法を行い、完全奏効が得られた症例を経験したため報告する。

症 例

30歳台、男性。主訴、肛門痛。既往歴なし。X年〇月、1か月続く肛門痛のため、近医を受診。直腸診で下部直腸に腫瘤を触知、下部消化管内視鏡下生検で腺癌と診断され、直腸癌に対する精査加療目的に当院紹介受診となった。

初診時の血液検査では、CEA 15.3ng/mLと上昇を認めたが、その他の血液学的異常を認めなかった。下部消化管内視鏡では、肛門縁から3~10cmの直腸に、3/4周性の潰瘍浸潤型腫瘍を認め、腫瘍の下縁から歯状線まで

の距離は約1cmであった(図1a)。骨盤MRIでは、原発巣の筋層外浸潤を認めた(図1b)。原発巣の外科的剥離面断端距離は2mmと陰性であった。また、直腸間膜リンパ節、両側内腸骨リンパ節、仙骨前リンパ節、右総腸骨リンパ節、アルコック管末梢のリンパ節腫大とFDG-PET/CTでのFDGの集積亢進を認め、領域リンパ節転移および遠隔リンパ節転移と診断された(図1c)。さらに、肝右葉にガドキセト酸ナトリウム造影MRIにおける肝細胞造影相で乏血性の結節を4個認め、多発肝転移と診断された(図1d~g)。以上より、大腸癌取り扱い規約第9版において、cT3N3M1b (H1, LYM) IVb期の直腸癌と診断された。原発巣の生検組織で、RASおよびBRAF遺伝性変異は陰性、マイクロサテライト不安定性は陰性であった。

治療方針として、大腸外科、消化器化学療法科、放射線治療部による集学的治療カンファレンスが行われ、アルコック管末梢まで及ぶリンパ節転移が切除困難であることから、根治切除不能と判断され、薬物療法が第一選択となった。一次治療の薬物療法レジメンとしてFOLFOX+セツキシマブ併用療法が導入され、8コース終了後に画像評価を行ったところ、部分奏効を得た。その後、維持療法として5-FU/LV+セツキシマブ併用療

受領：2024年3月25日 採扱：2024年5月23日

責任著者：田口千蔵

がん研究会有明病院 放射線治療部

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

E-mail: senzo.taguchi@jscr.or.jp

法が16コース施行された。薬物療法後の効果判定における下部消化管内視鏡では、原発巣は縮小傾向であったが、肉眼的な残存を認めた(図2a)。一方、多発肝転移はCT, MRIで消失し、リンパ節転移もCT, MRIで消失あるいは正常大に縮小した。FDG-PET/CTでは、原発巣のみにFDGの集積亢進を認めた(図2b)。腫瘍マーカーは、薬物療法開始後7か月で正常化し、その後正常

値を維持していた。以上より、残る原発巣の治療により肉眼的病変を認めなくなれば、維持薬物療法を終了できる可能性があった。原発巣に対する根治治療に関して集学的治療カンファレンスが行われ、手術と化学放射線療法が選択肢に上がったが、手術よりも低侵襲かつ臓器温存の可能な治療法であるという理由で、化学放射線療法が推奨された。

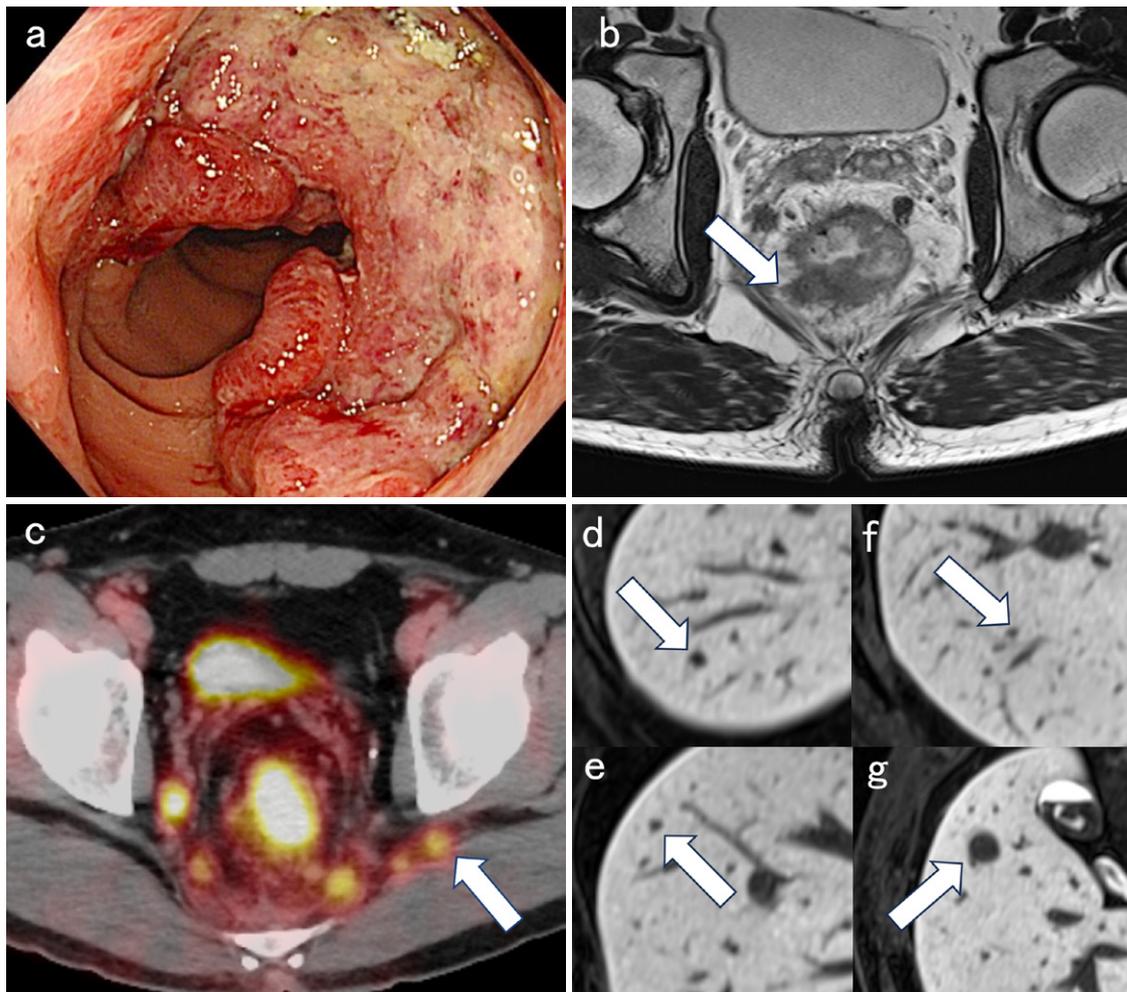


図1 a: 下部消化管内視鏡画像
 b: 骨盤MRI横断像
 c: FDG-PET/CT横断像
 d-g: ガドキセト酸ナトリウム造影MRI肝細胞造影相横断像
 下部消化管内視鏡で肛門縁から3~10cmの直腸に3/4周性の潰瘍浸潤型腫瘍を認める。骨盤MRIでは、原発巣の筋層外浸潤を認める。FDG-PET/CTでは、骨盤内およびアルコック管末梢に多発するリンパ節腫大とFDGの集積亢進を認める。肝右葉にガドキセト酸ナトリウム造影MRI肝細胞造影相で4個の乏血性結節を認める。

Fig.1 a: Colonoscopy
 b: Transverse pelvic MRI
 c: Transverse FDG-PET/CT
 d-g: Transverse hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI
 Colonoscopy shows a 3/4 circumferential ulcer-infiltrating tumor in the rectum 3-10 cm from the anal verge. Pelvic MRI shows extramuscular invasion of the primary tumor, and FDG-PET/CT shows multiple enlarged lymph nodes in the pelvis and peripheral Alcock's duct, as well as increased FDG accumulation. Sodium gadoxetate contrast-enhanced MRI in the hepatocellular contrast phase shows four oligemic nodules in the right lobe of the liver.

50 Gy/25分割のカペシタビン併用化学放射線療法が行われた。照射技法は正常組織の被曝低減に配慮して強度変調回転放射線治療で行われた。放射線治療の線量分布図を示す(図3)。化学放射線療法による急性期有害事象は認めなかった。

化学放射線療法後8週後に行われた治療効果判定の下部消化管内視鏡で原発巣の縮小効果は良好で、8か月後の下部消化管内視鏡において完全奏効と診断された(図4)。無治療経過観察の方針となり、化学放射線療法後39か月の経過で無増悪生存中である。

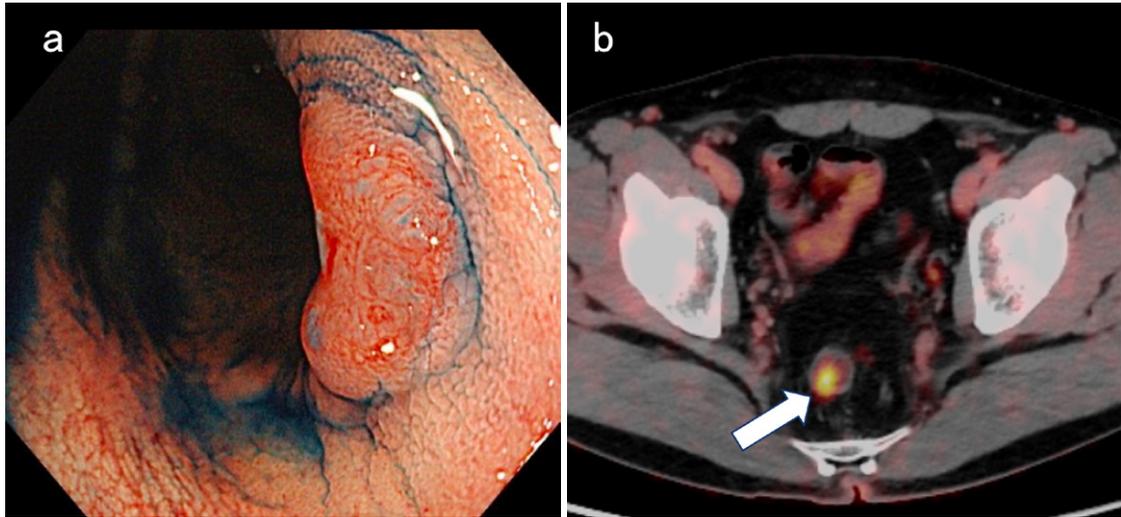


図2 a: 下部消化管内視鏡画像
b: FDG-PET/CT横断像
薬物療法後の効果判定における下部消化管内視鏡では、原発巣は縮小傾向であったが、肉眼的な残存を認めた。またFDG-PET/CTでは、既知の肝転移やリンパ節転移への集積を認めず、原発巣のみにFDGの集積亢進を認めた。

Fig.2 a: Colonoscopy
b: Transverse FDG-PET/CT
Colonoscopy to determine efficacy after drug therapy shows that the primary tumor has tended to shrink but remains grossly visible. FDG-PET/CT shows increased FDG accumulation only in the primary tumor, without accumulation in known liver or lymph node metastases.

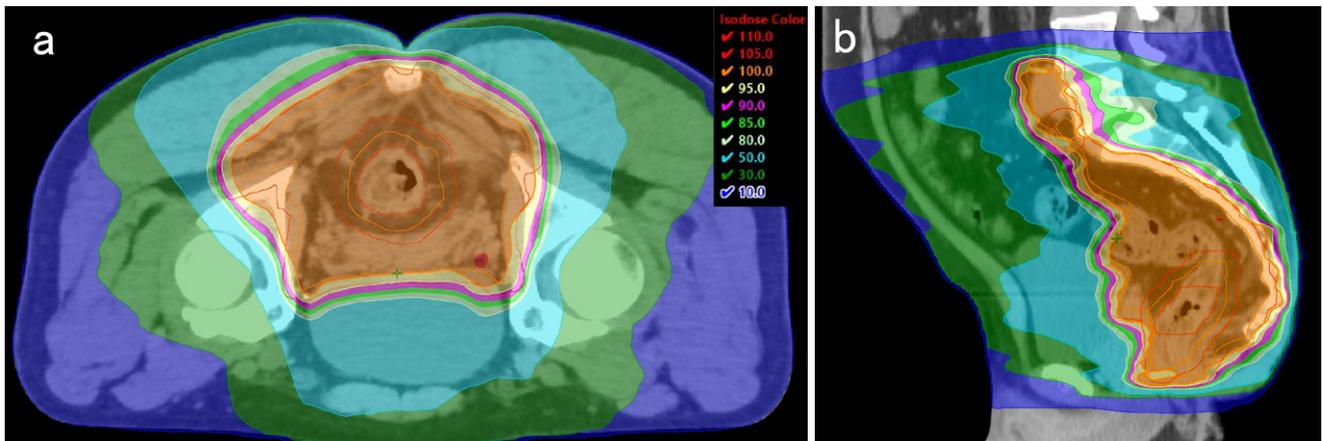


図3 a: 放射線治療線量分布横断像
b: 放射線治療線量分布矢状断像
照射技法は正常組織の被曝低減に配慮して強度変調回転放射線治療で行われた。

Fig.3 a: Transverse dose distribution in radiotherapy
b: Sagittal dose distribution in radiotherapy
The irradiation technique was volumetric-modulated arc therapy to reduce exposure of normal tissues.

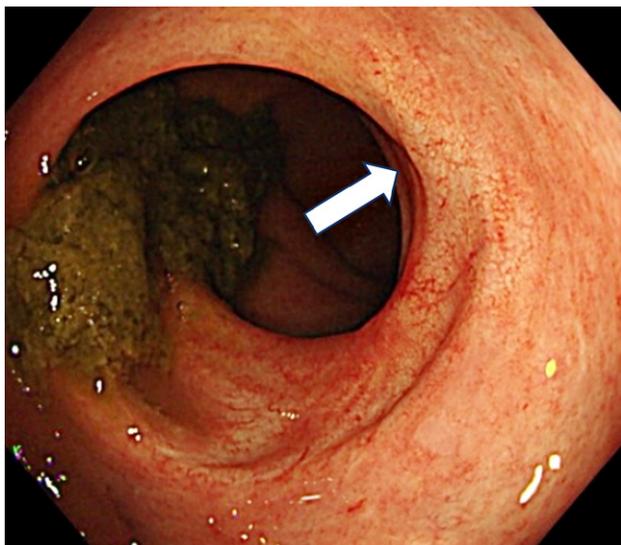


図4 下部消化管内視鏡画像
化学放射線療法後、8か月後の下部消化管内視鏡において完全奏効と診断された。

Fig.4 Colonoscopy
Complete response is observed during colonoscopy eight months after chemoradiotherapy.

考 察

IV期直腸癌の治療方針は、原発巣の切除が不能な場合、薬物療法が標準的である。薬物療法が施行された場合の生存期間中央値は、約30か月であり、予後は不良である¹⁾。局所進行直腸癌の術前治療として欧米を中心に開発された化学放射線療法は、一定の確率で完全奏効を得られることが知られている²⁾。近年では、局所進行直腸癌に対して、予後を改善するための治療戦略としてtotal neoadjuvant therapy (TNT) が注目されている³⁾。また、TNTを用いた臓器温存を目指したnon-operative managementの治療開発も盛んに行われている⁴⁾。本症例のような遠隔転移を有する切除不能局所進行症例であっても、治療前のサイズの小さい肝転移が4個と少数個で、かつリンパ節転移も概ね領域リンパ節を少し越える範囲であれば、根治を目指した集学的治療の一環として適切なタイミングでの放射線治療が有用である。また、放射線治療により、原発巣の完全奏効を認めた場合、直腸および肛門の温存も可能である。原発巣の再増大のリスクについては、完全奏効期間が2年経過しての再増大の可能性は低いことが知られている⁵⁾。本症例は化学放射線療法終了後すでに39か月が経過し、完全奏効の状態のまま無増悪生存中であるため、再増大の可能性は低い。今後も注意深く経過観察を行っていく必要はあるものの、予後は良好と考えられる。

結 論

薬物療法後の原発巣残存に対して根治的放射線療法が施行され完全奏効を得た切除不能IV期下部直腸癌の1例について報告した。IV下部直腸癌に対する治療にお

いて、完全奏効に至る症例は稀であるが、薬物療法による良好な治療効果が得られ、原発巣のみの残存であれば、化学放射線療法は臓器温存と長期生存を目指した根治治療として有効な治療選択肢と考える。

利益相反：全著者において利益相反なし

参考文献

- 1) Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, et al: Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Ann Oncol* 2016; 27: 1539-1546.
- 2) Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al: Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-5.
- 3) Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al: Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 29-42.
- 4) Verheij FS, Omer DM, Williams H, et al: Long-Term Results of Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial. *J Clin Oncol* 2024; 42: 500-506.
- 5) van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al: Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet* 2018; 391: 2537-2545.

A Case of Stage IV Lower Rectal Cancer with a Complete Response to Chemotherapy Followed by Definitive Chemoradiotherapy

Rie Sasaki^{1,2)}, Senzo Taguchi¹⁾, Eiji Shinozaki³⁾
Hikaru Miyauchi¹⁾, Tatsuya Kamima¹⁾, Yasuo Yoshioka¹⁾

¹⁾Department of Radiation Oncology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research

²⁾Department of Radiation Oncology, Kobe University Hospital

³⁾Department of Gastroenterological Chemotherapy, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research

Abstract

Chemotherapy is the standard treatment for stage IV rectal cancer when the primary tumor is unresectable, but the prognosis is poor, particularly since such patients rarely achieve a complete response to chemotherapy. A case of complete response to chemotherapy combined with chemoradiotherapy for stage IV unresectable lower rectal cancer is presented. A 30-year-old man with a chief complaint of anorectal pain visited our clinic and was diagnosed with rectal cancer by lower endoscopy. He was referred to our hospital for treatment. Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) showed extramuscular invasion of the primary rectal tumor, multiple lymph node metastases in the pelvis, and further lymph node metastasis to the peripheral Alcock's duct. Contrast-enhanced MRI of the liver showed four liver metastases. Because lymph node metastasis was observed extending to the peripheral Alcock's duct, the patient was diagnosed as having stage IV rectal cancer not amenable to curative resection, and chemotherapy was indicated. He was started on FOLFOX plus cetuximab as primary therapy and achieved a partial response after eight courses. Sixteen courses of 5-FU/LV plus cetuximab were administered as maintenance therapy. Subsequent imaging evaluation showed no evidence of disease except for residual disease in the primary tumor, and the patient underwent chemoradiation with capecitabine and 50 Gy in 25 fractions to the primary tumor and appropriate areas for prophylaxis. After chemoradiotherapy, the patient achieved a complete response and was followed up without treatment for 39 months.

Keywords

Lower rectal cancer, Stage IV, Chemotherapy, Definitive chemoradiotherapy, Complete response