

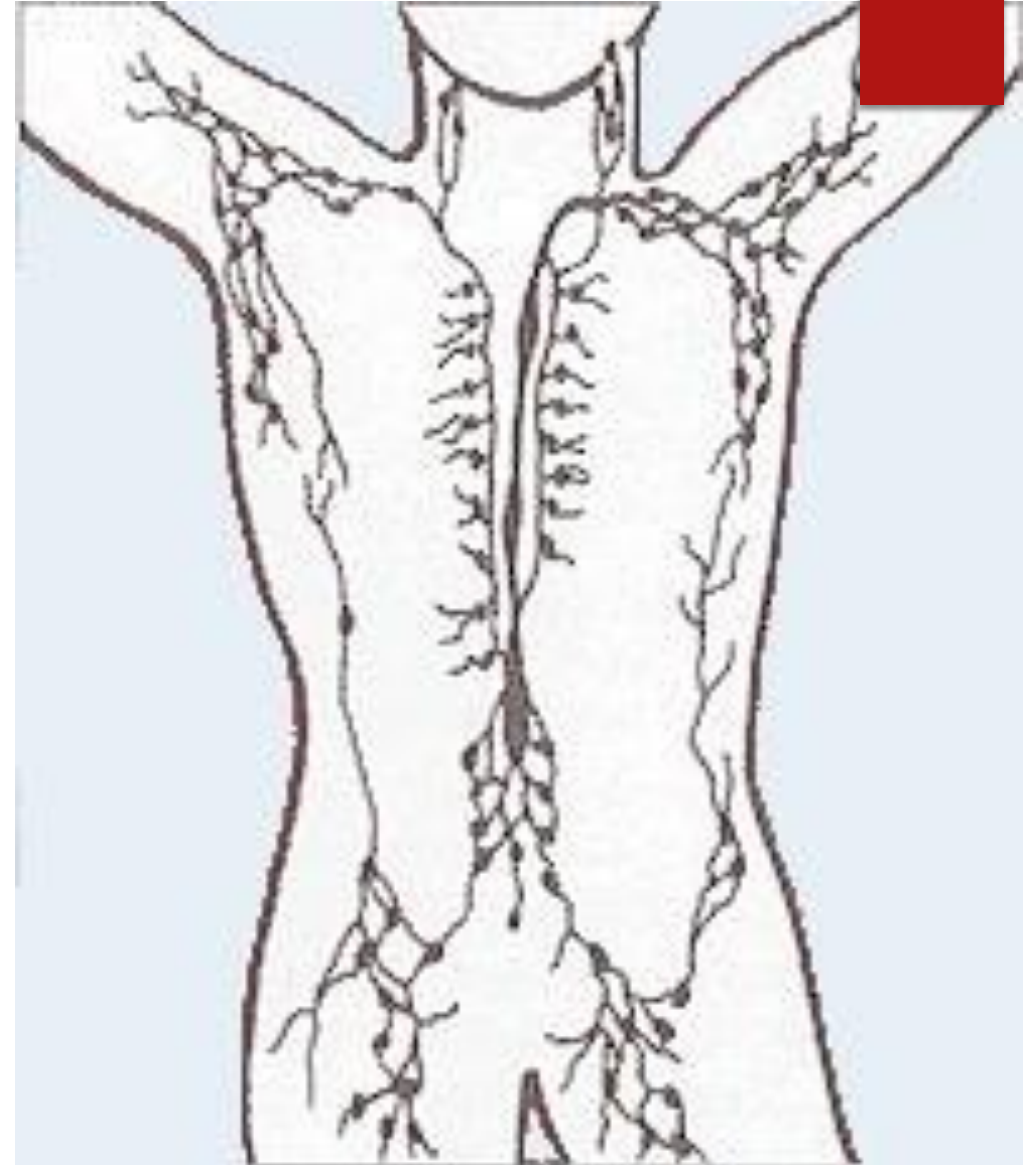
# Virchow リンパ節転移 を認めた進行大腸癌患者 の治療例

指宿医療センター 外科

宮園太志 肥後直倫

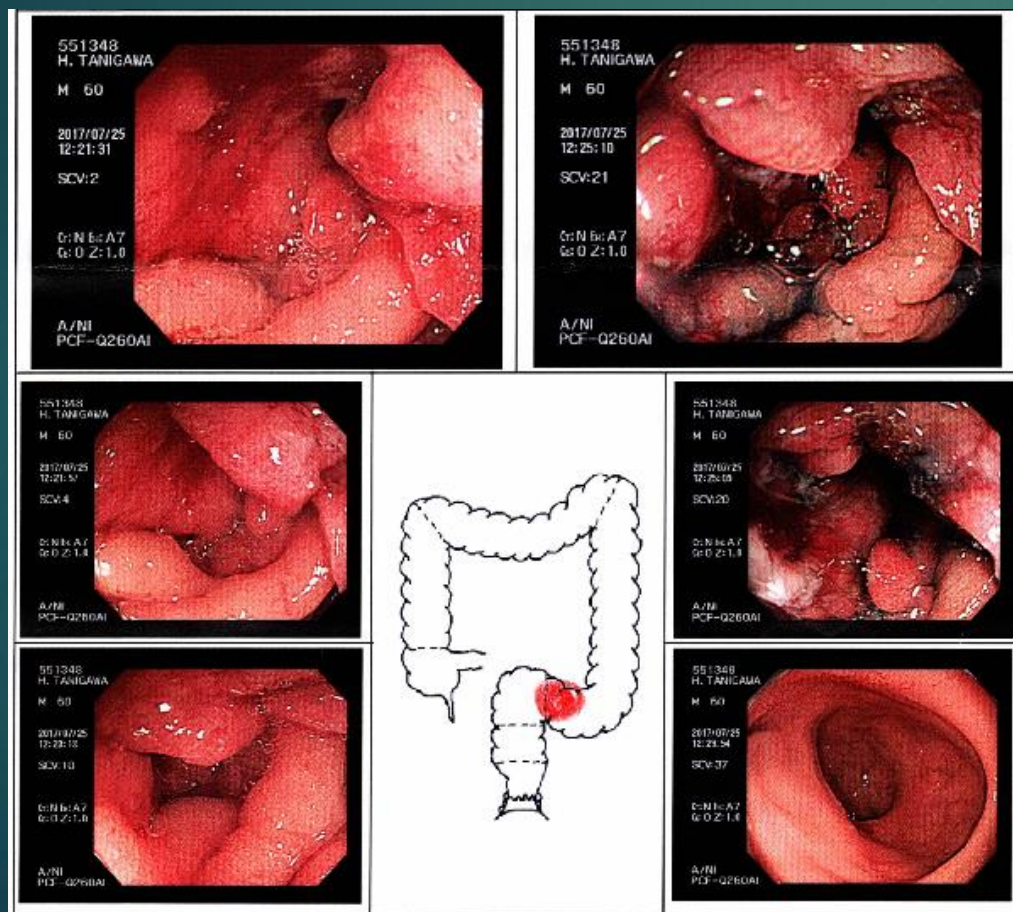
# Virchow リンパ節

- ▶ 左静脈角には胸腔と腹腔からのリンパ流を集め、静脈血に注ぐ胸管が合流している。左鎖骨上窩のリンパ節は下肢、骨盤、腹腔臓器、胸腔臓器からのリンパ流の影響を受ける。悪性腫瘍との関係を指摘したドイツの病理学者 Virchow の名をとって左鎖骨上窩のリンパ節転移を「Virchow (ウィルヒョウ) のリンパ節」とよぶ



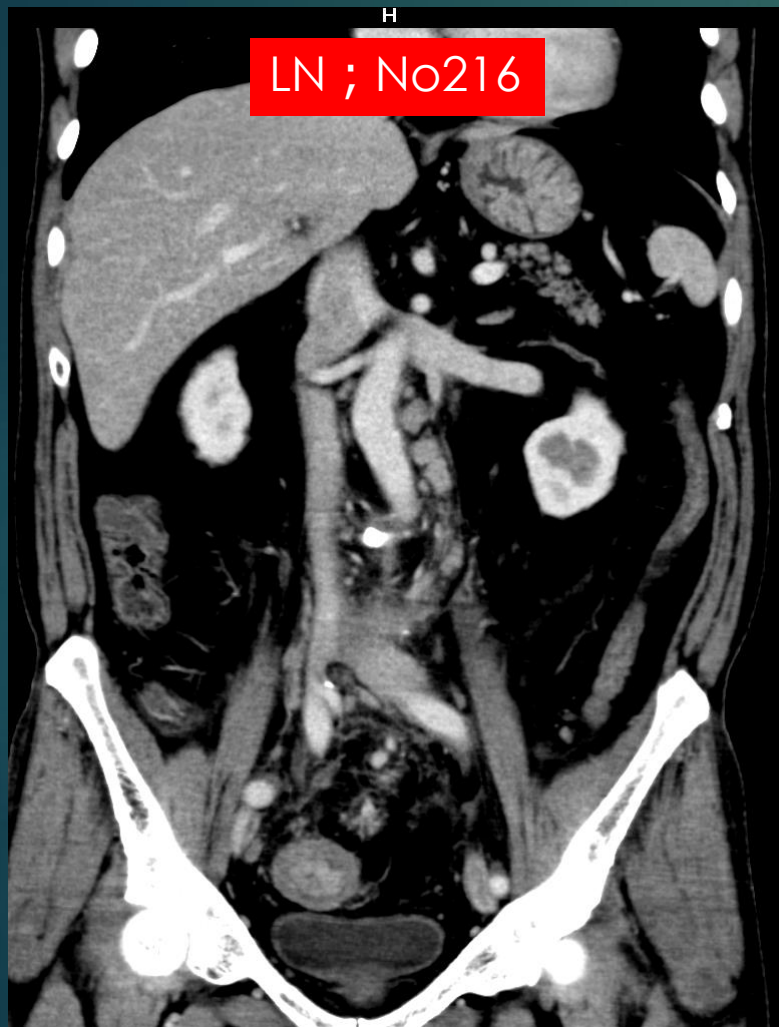
# 症例 1

- ▶ 60歳代男性
- ▶ 現病歴： 1か月前より腹痛・腹満・残便感あり近医受診。S状結腸に鏡体通過不能な癌性狭窄を認め2017年7月末当科紹介受診

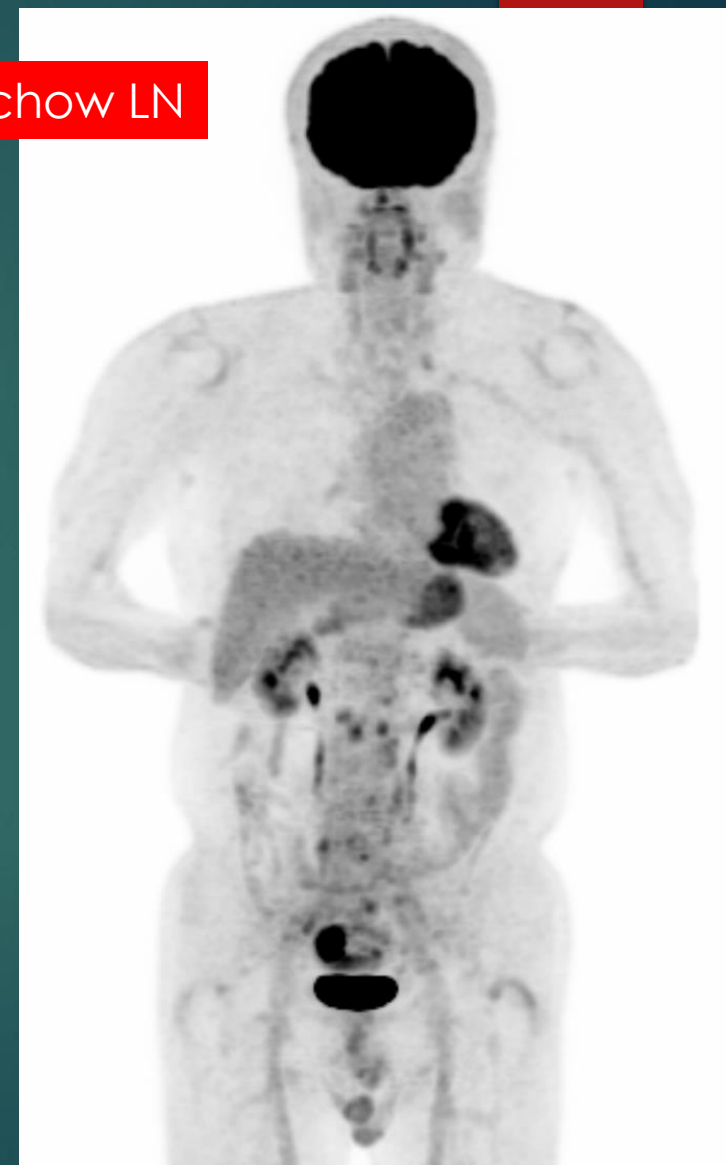


生検； adenocarcinoma tub1 group V

# 全身検索



CEA; 1.6ng/ml  
CA19-9; 21.0U/ml



# 総合診断と治療方針

- ▶ Colon Ca (S) type 5 cT4a(SE), cN3(#214, 242, 252, 253), cM1(LYM; No216, Virchow)
- ▶ Ras 遺伝子変異検索 → wild type
  
- ▶ 2017年8月末 腹腔鏡下人工肛門造設術（回腸）
- ▶ 2017年9月 FOLFOX 導入  
（オキサリプラチン、ロイコボリン、5-FU）
- ▶ 左上腕にCVポート留置
- ▶ FOLFOX/c-mab 導入(アービタックス 抗EGFR抗体)  
上皮細胞増殖因子受容体
- ▶

# FOLFOX/C-mabの治療経過

## ▶ infusion reaction : grade 1

C-mab 初回投与時に投与開始 1 時間後より全身の震えを自覚し 20 分ほどで自然消失  
→ 2 回目より投与時間を 2 倍に延長

## ▶ 好中球減少 : grade 4

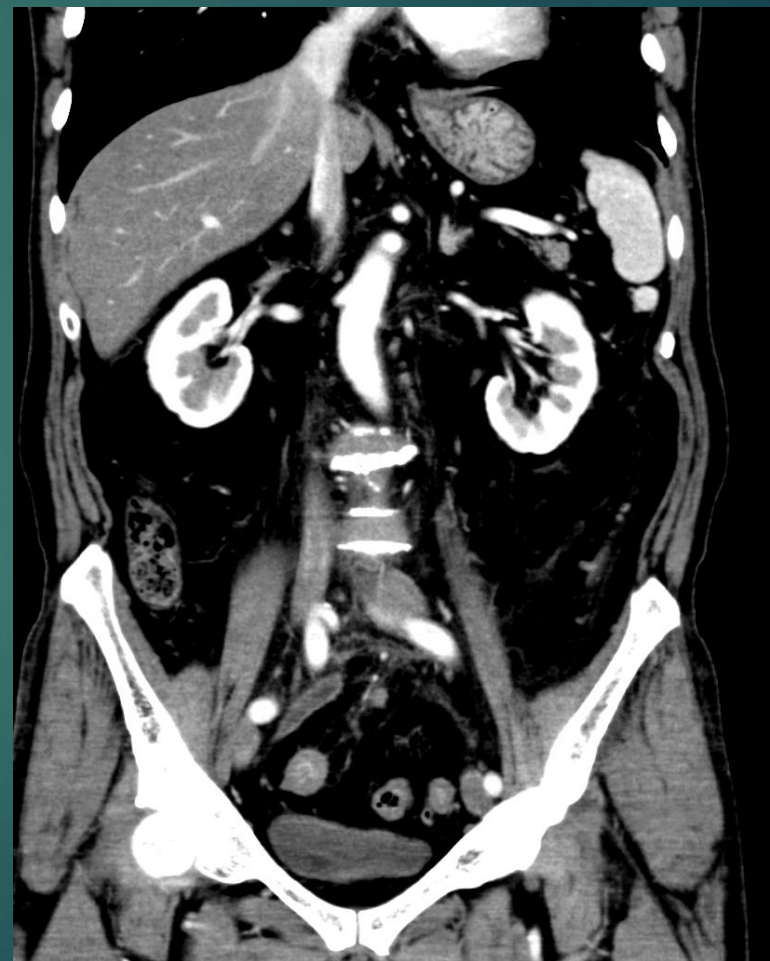
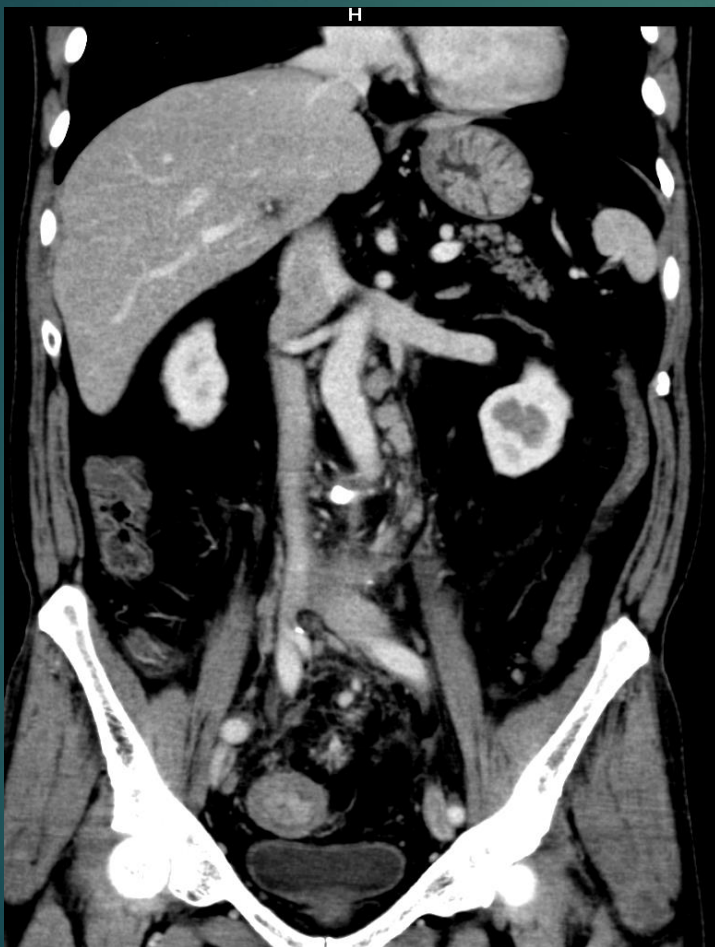
FOLFOX/c-mab 導入 7 日目に好中球低下 ( $376/\text{mm}^3$ )  
→ G-CSF 投与にて回復し、2 コース目よりFOLFOXを80% doseへ減量

## ▶ 皮膚障害 ; grade 2

2 コース終了後より前額部、前胸部にざ瘡様皮疹の出現  
→ミノサイクリン・ビタミン剤の内服及びステロイド外用でコントロール可能

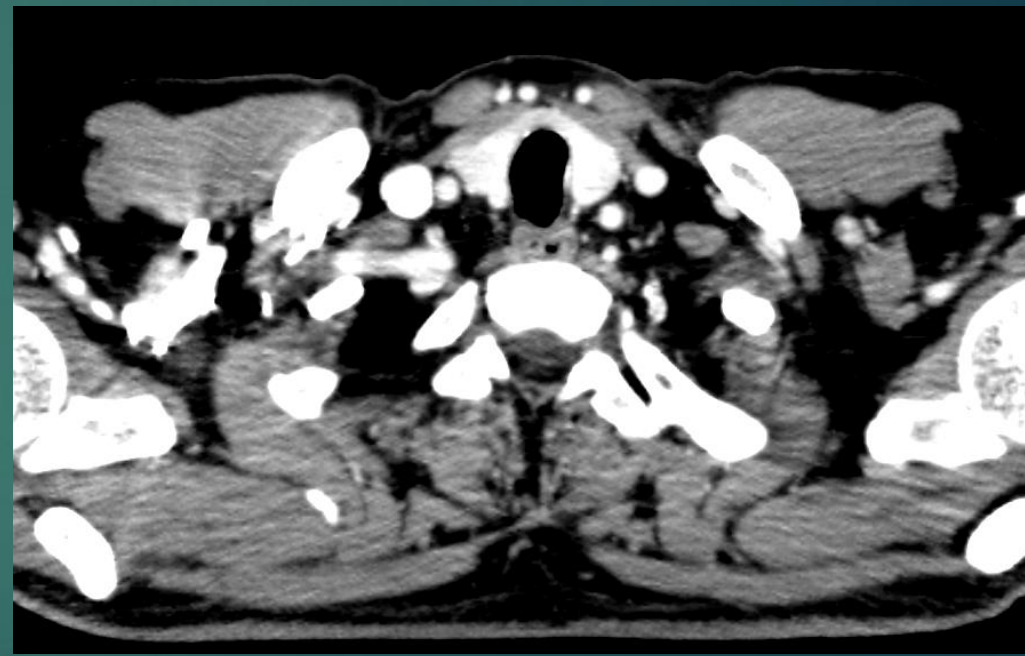
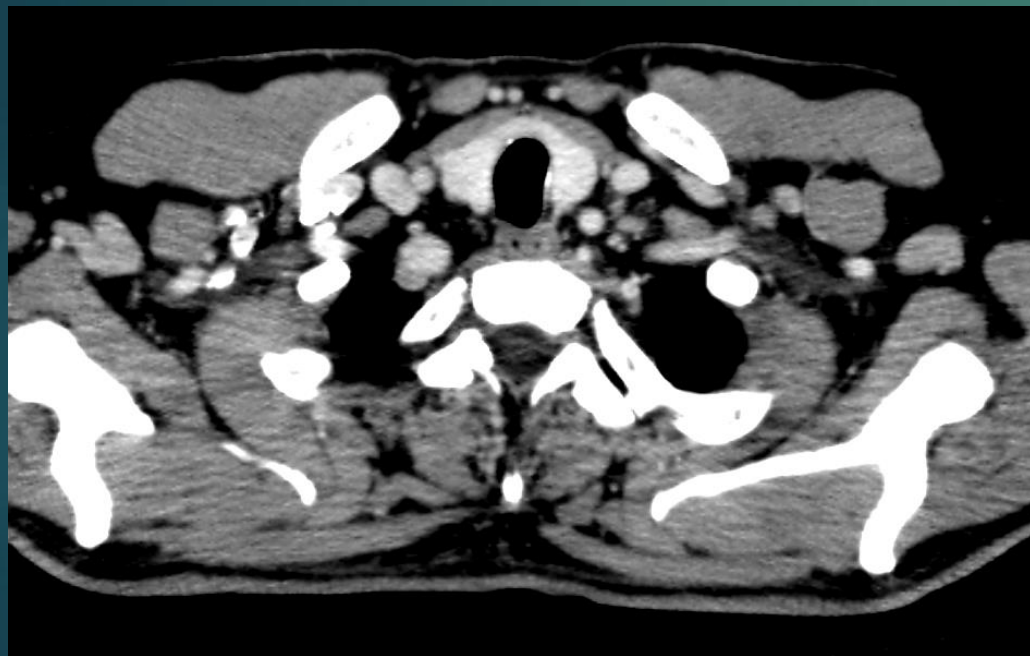
# FOLFOX/C-mab 4course終了後効果判定

大動脈周囲リンパ節



# FOLFOX/C-mab 4course終了後効果判定

▶ Virchow リンパ節転移

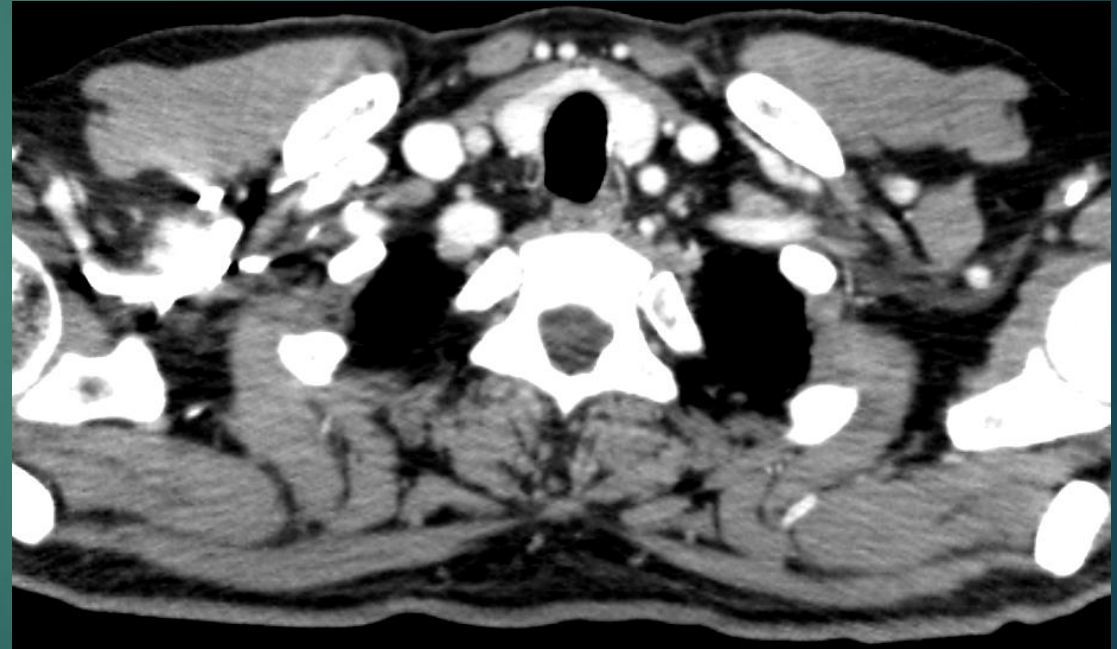




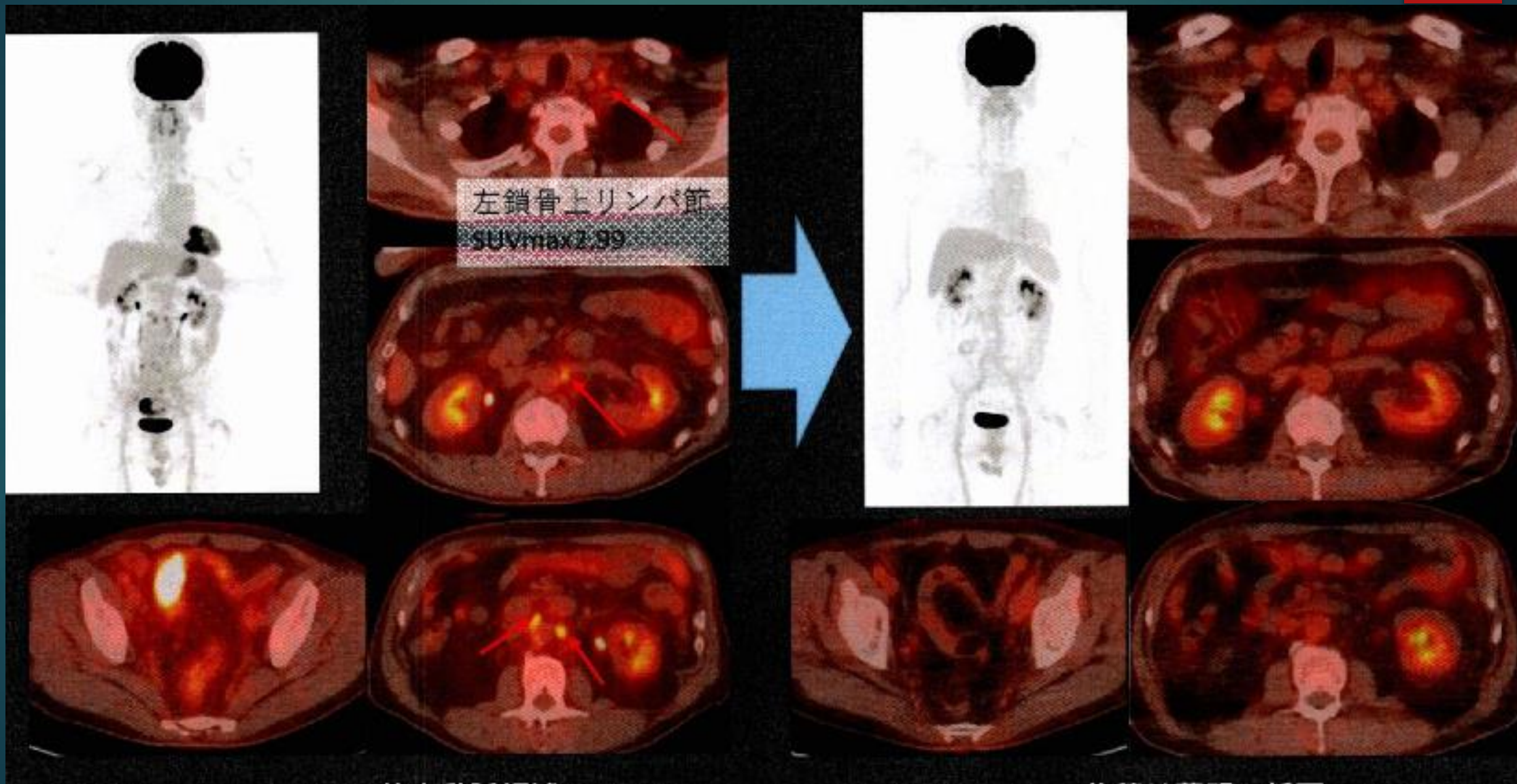
# 4course終了後の効果判定結果を得て の今後の方針

- ▶ 本人は最終的に切除を強く希望
- ▶ 大学と相談し、後4course追加し切除を検討

# FOLFOX/C-mab 8course終了後効果判定

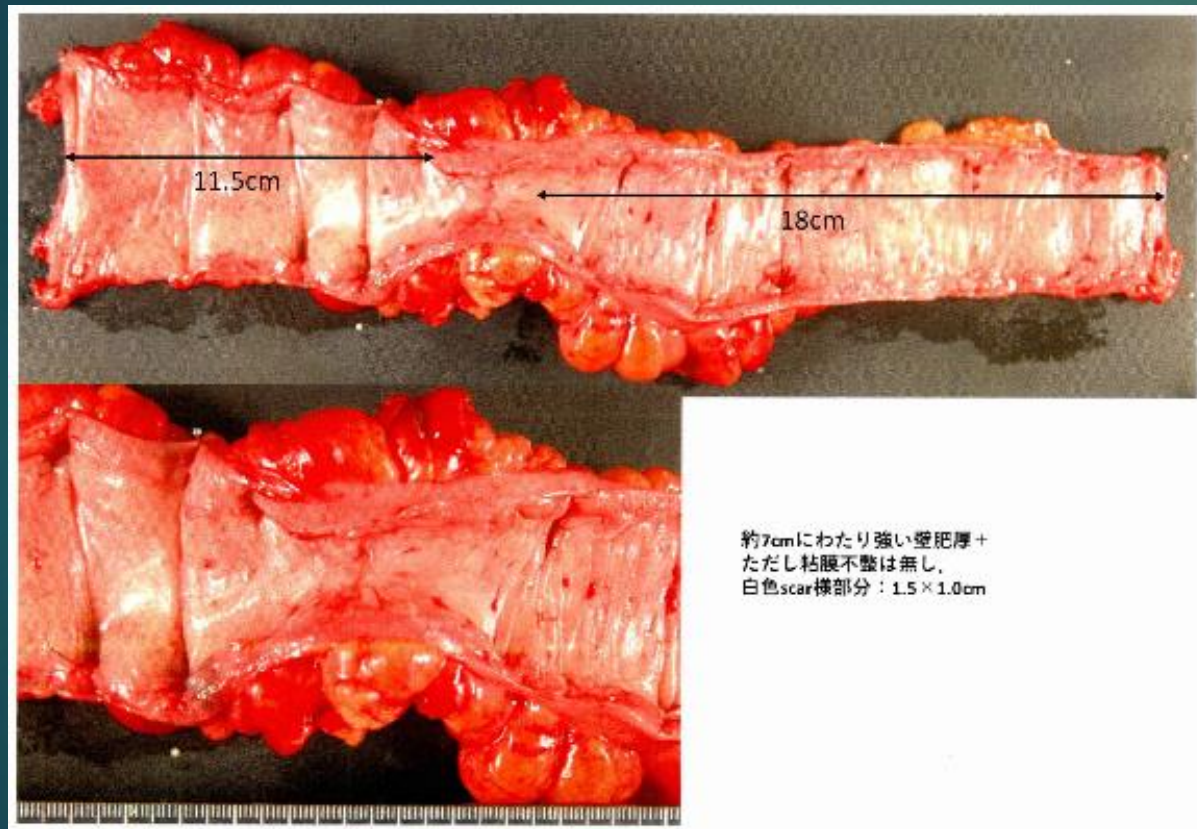


# FOLFOX/C-mab 8course終了後効果判定



# S状結腸切除

2018年5月腹腔鏡下高位直腸切除 D3郭清実施 (鹿児島大学消化器外科)



# 病理組織学的診断

## 病理組織学的診断

Sigmoid colon: No residue of carcinoma, [S, pType5, 15x10mm, 15/25mm, ypT0, ly0, v0, PN0, Therapeutic effect Grade 3, ypPM0(180mm), ypDM(100mm)], excision  
Lymph node: No presence of carcinoma, [#n251:0/18, #n252:0/15], resection

## 所見および診断の要点

提出されたS状結腸切除検体には15x10mmのType5病変を認めます。

組織学的には、再生性上皮に被覆され、粘膜固有層から漿膜下層にかけて線維性組織を認めます(#2-12)。部分的には既存の固有筋層が残存していますが、一部では漿膜下層にも線維化を認めます。線維性組織内には炎症細胞浸潤や脂肪細胞を認める部分もあります。漿膜下層に存在する白色結節では癒痕を認めます(#4)。明らかな異型細胞は認めません。

術前化学療法の治療効果はGrade3(著効)と判断します。

提出されたリンパ節には明らかな異型細胞は認めませんが、n252、n253では癒痕や脂肪織内の泡沫細胞集簇を認めます。

# 手術後の経過

- ▶ 2018年5月下旬手術
- ▶ 2018年6月中旬よりadjuvantとしてCapecitabine（ゼローダ）単独内服療法開始  
発熱性好中球減少症を認め2nd courseより第一段階減量とし6か月間内服
- ▶ 2018年12月のCTで無再発を確認 化学療法終了
- ▶ 2019年2月人工肛門閉鎖術

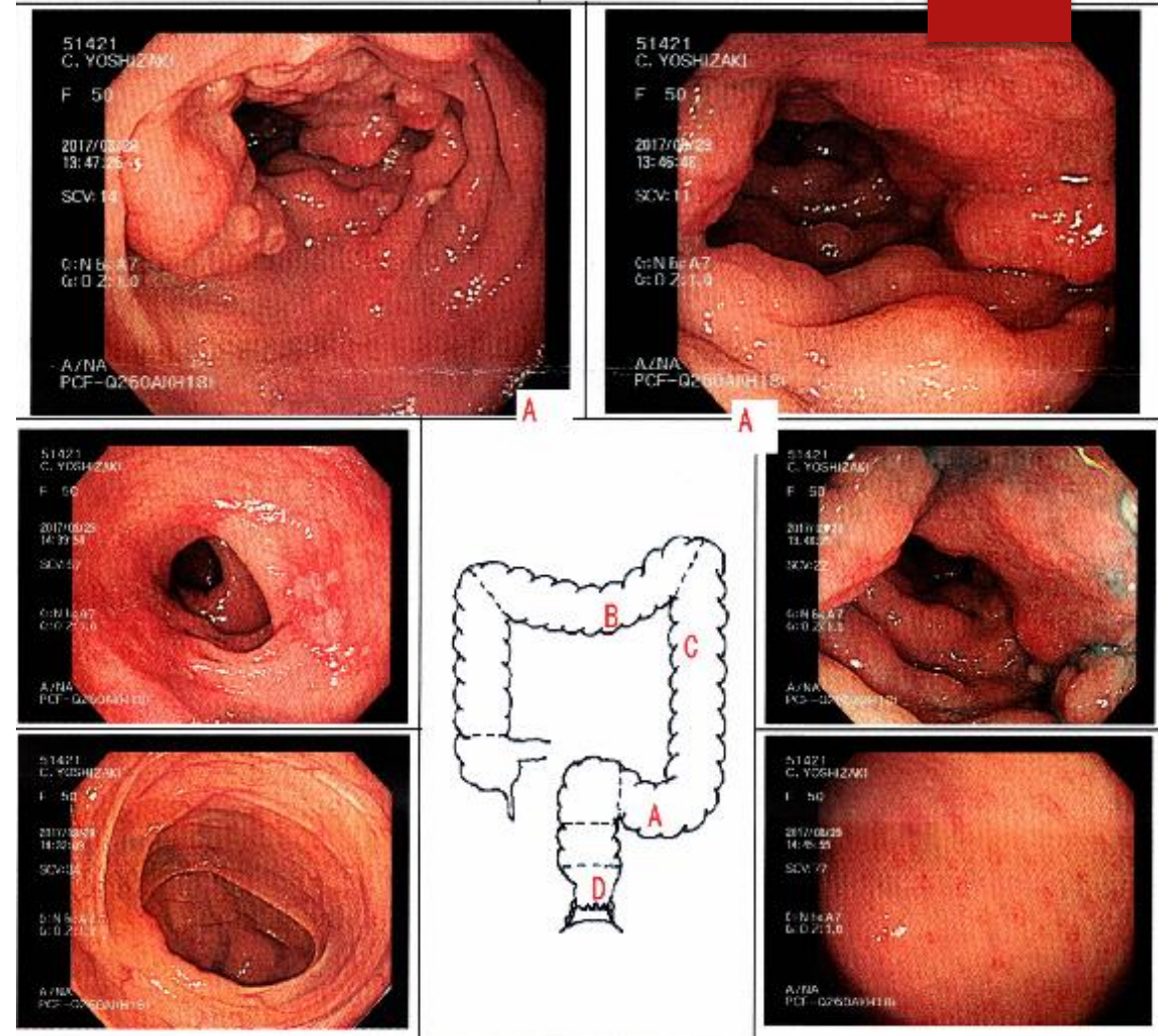
# 現在

- ▶ 2018年5月下旬手術
- ▶ 2018年6月中旬より adjuvantとしてCapecitabine (ゼローダ) 単独内服療法開始  
発熱性好中球減少症を認め2nd courseより第一段階減量とし6か月間内服し化療終了
- ▶ 2018年12月のCTで無再発を確認
- ▶ 2019年2月人工肛門閉鎖術
- ▶ **2019年8月 術後1年3か月  
治療開始後2年 無再発生存中**



# 症例 2

- ▶ 50歳代女性
- ▶ 2017年8月より下痢・血便出現し近医受診。
- ▶ S状結腸に2型腫瘍認め9月当科紹介受診
- ▶ Patho; adenocarcinoma





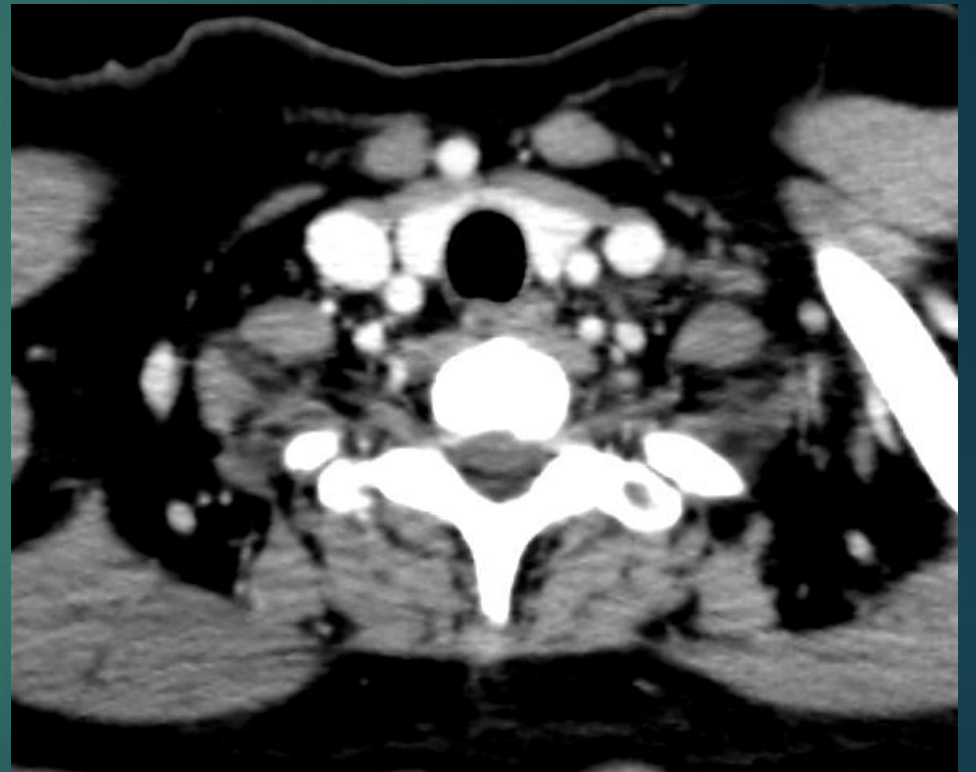
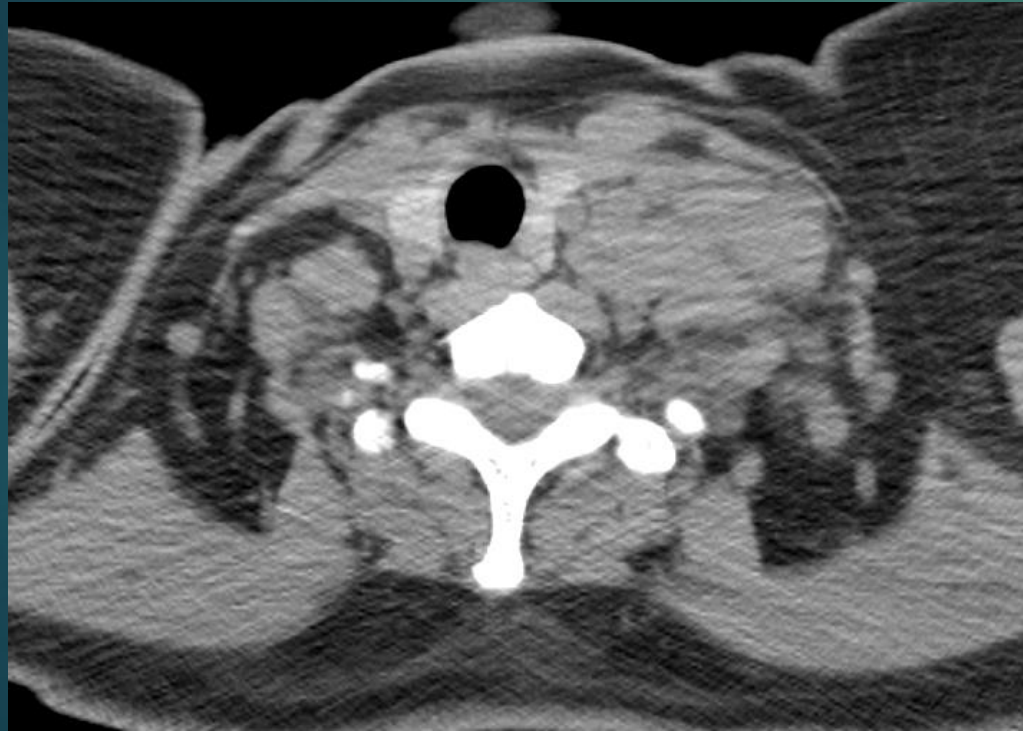
# 全身検索

- ▶ CEA 92.1 ng/ml
- ▶ Colon Ca (S)
- ▶ cT4a, cN3(#241, 242, 253),
- ▶ M1(LYM) stage IV
- ▶ Ras ; wild type
- ▶ 人工肛門造設せず化学療法先行



# FOLFOX/C-mab 4course実施後

(オキサリプラチン、ロイコボリン、5-FU)  
(アービタックス 抗EGFR抗体)



# FOLFOX/C-mab 4course実施後

(オキサリプラチン、ロイコボリン、5-FU)  
(アービタックス 抗EGFR抗体)



# FOLFOX/C-mab 4course実施後

(オキサリプラチン、ロイコボリン、5-FU)  
(アービタックス 抗EGFR抗体)

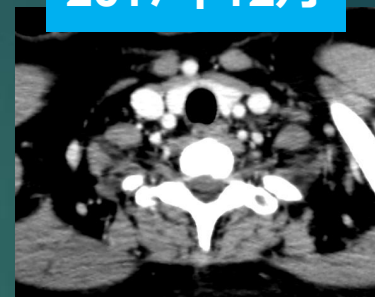
2017年9月



CEA; 92.1ng/ml



2017年12月



CEA; 5.0ng/ml



# FOLFOX/C-mab 療法の経過

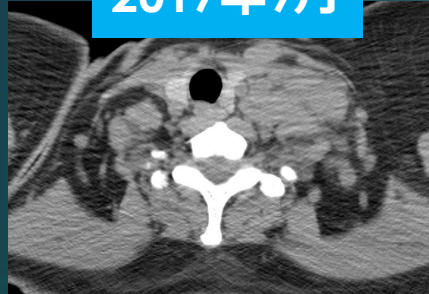
- ▶ 4course 終了後 (2017年12月) → P.R.(部分奏功)  
CEA; 5.0 ng/ml
- ▶ 8course 終了後 (2018年4月) → P.R.維持 (2017年12月と変化なし)  
CEA; 4.1 ng/ml
- ▶ 12course 終了後 (2018年6月) → 4月と比較し一部のリンパ節のみ増大  
CEA; 5.1ng/ml
- ▶ 13<sup>th</sup> courseより末梢神経障害出現のためオキサリプラチンをoff



# C-mab base 16course終了後

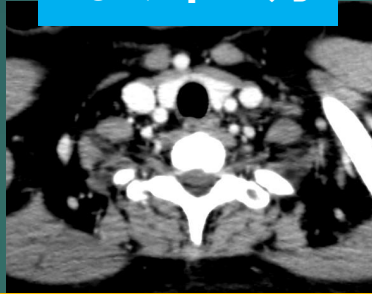
(FOLFOX; 12 course +5FU/Lv 4course)

2017年9月



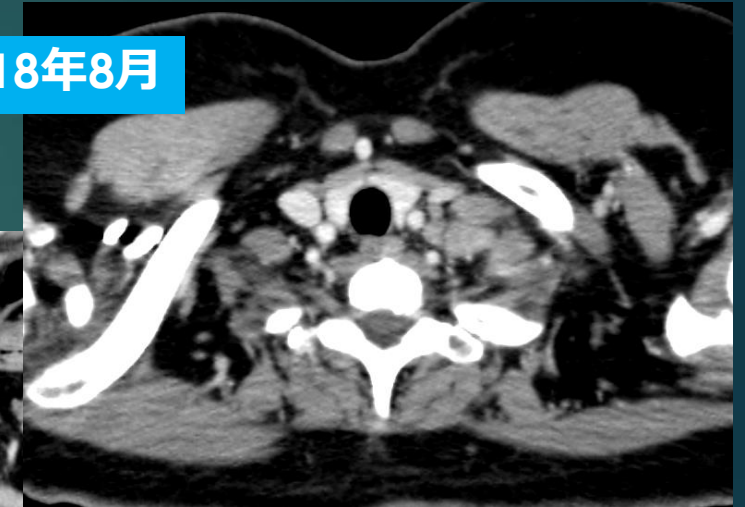
CEA; 92.1ng/ml

2017年12月

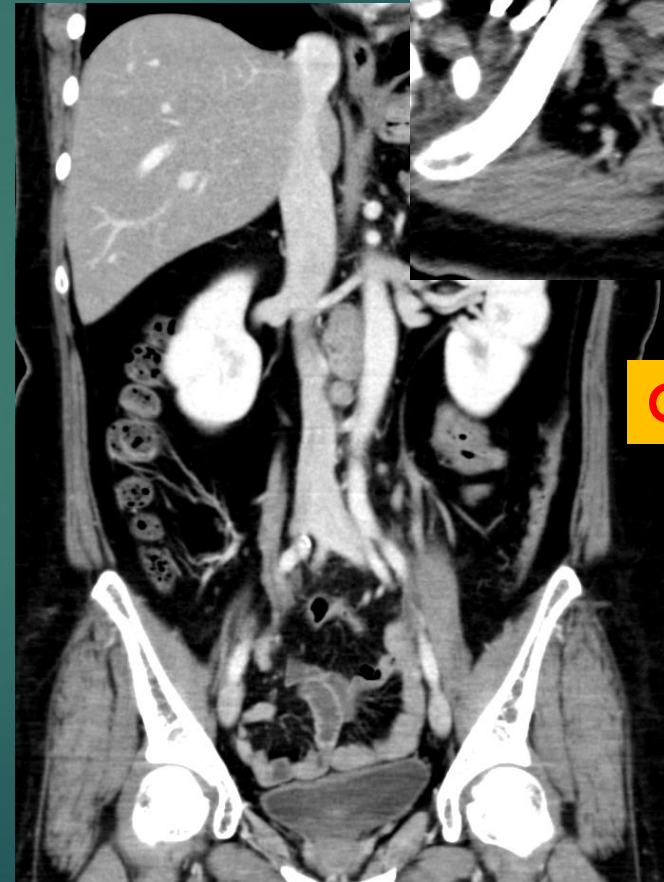


CEA; 5.0ng/ml

2018年8月



CEA; 11.4 ng/ml



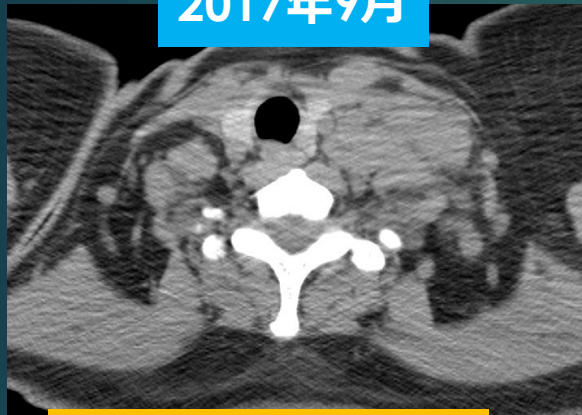
# 2<sup>nd</sup> lineへの移行

- ▶ 2017年10月～ FOLFOX/C-mab 12 course実施 CEA; 92.1 ng/ml
- ▶ 2018年6月～ 5FU/Lv/C-mab 4course CEA; 5.1 ng/ml
- ▶ 2018年9月～ **2<sup>nd</sup> line**としてFOLFIRI/R-mab 導入 CEA; 11.4 ng/ml  
(イリノテカン、ロイコボリン、5-FU) (サイラムザ 抗VEGF抗体)
- ▶ 2018年11月 4course 終了後 わずかに縮小 CEA; 23.7 ng/ml
- ▶ ニューロパチーにて6th courseより減量
- ▶ 2019年1月 8course終了後 前回の縮小状態を維持 CEA; 22.6 ng/ml
- ▶ 2019年3月 12course終了後 増大傾向にてIRIS/B-mabへminor change CEA; 36.3 ng/ml
- ▶ 2019年6月 IRIS/B-mab 2cours終了後 わずかに増大 CEA; 49.4 ng/ml

VEGF; 血管内皮増殖因子

# 2019年6月の状態

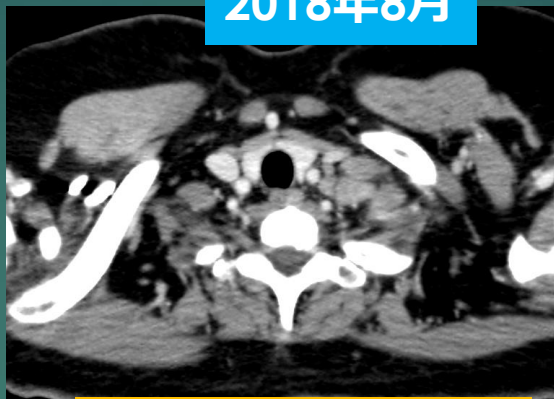
2017年9月



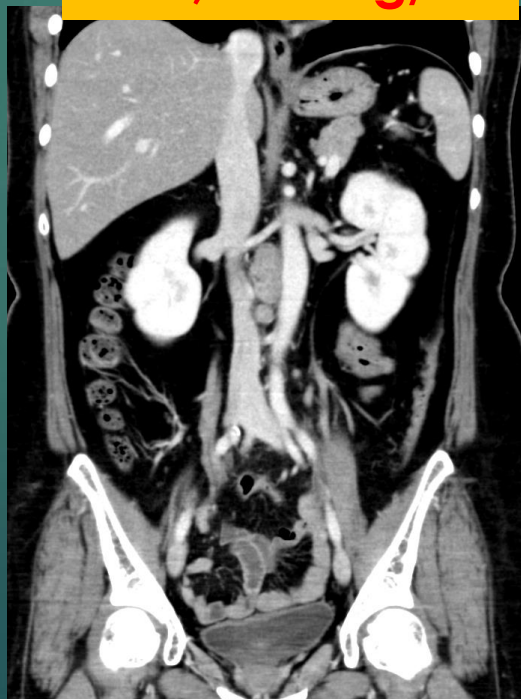
CEA; 92.1ng/ml



2018年8月



CEA; 11.4 ng/ml



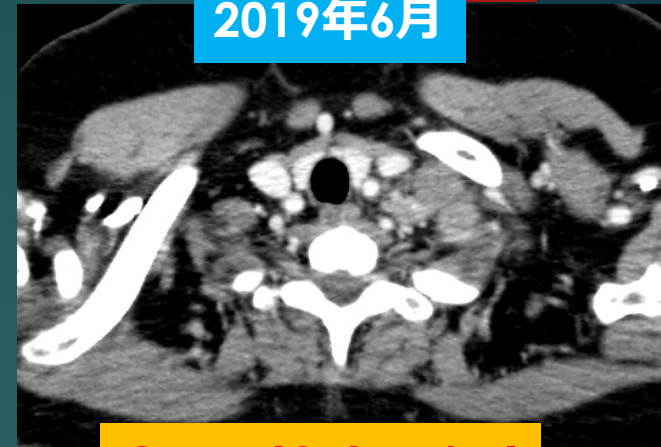
1<sup>st</sup> course



2<sup>nd</sup> course



2019年6月



CEA; 49.4ng/ml





# 現在に至るまでの経過

- ▶ 2017年10月～ FOLFOX/C-mab 12 course実施 CEA; 92.1 ng/ml
- ▶ 2018年6月～ 5FU/Lv/C-mab 4course CEA; 5.1 ng/ml
- ▶ 2018年9月～ **2<sup>nd</sup> line**としてFOLFIRI/R-mab 導入 CEA; 11.4 ng/ml
- ▶ 2018年11月 4course 終了後 わずかに縮小 CEA; 23.7 ng/ml
- ▶ ニューロパチーにて6th courseより減量
- ▶ 2019年1月 8course終了後 前回の縮小状態を維持 CEA; 22.6 ng/ml
- ▶ 2019年3月 12course終了後 増大傾向にてIRIS/B-mabへminor change CEA; 36.3 ng/ml
- ▶ 2019年6月 IRIS/B-mab 2cours終了後 わずかに増大 CEA; 49.4 ng/ml
- ▶ 2019年7月 IRIS/B-amb 4course終了後CEA増加傾向止まらず **3<sup>rd</sup> line**としてTAS102 (ロンサーフ) 導入 CEA; 65.5 ng/ml

# 今後の治療選択枝

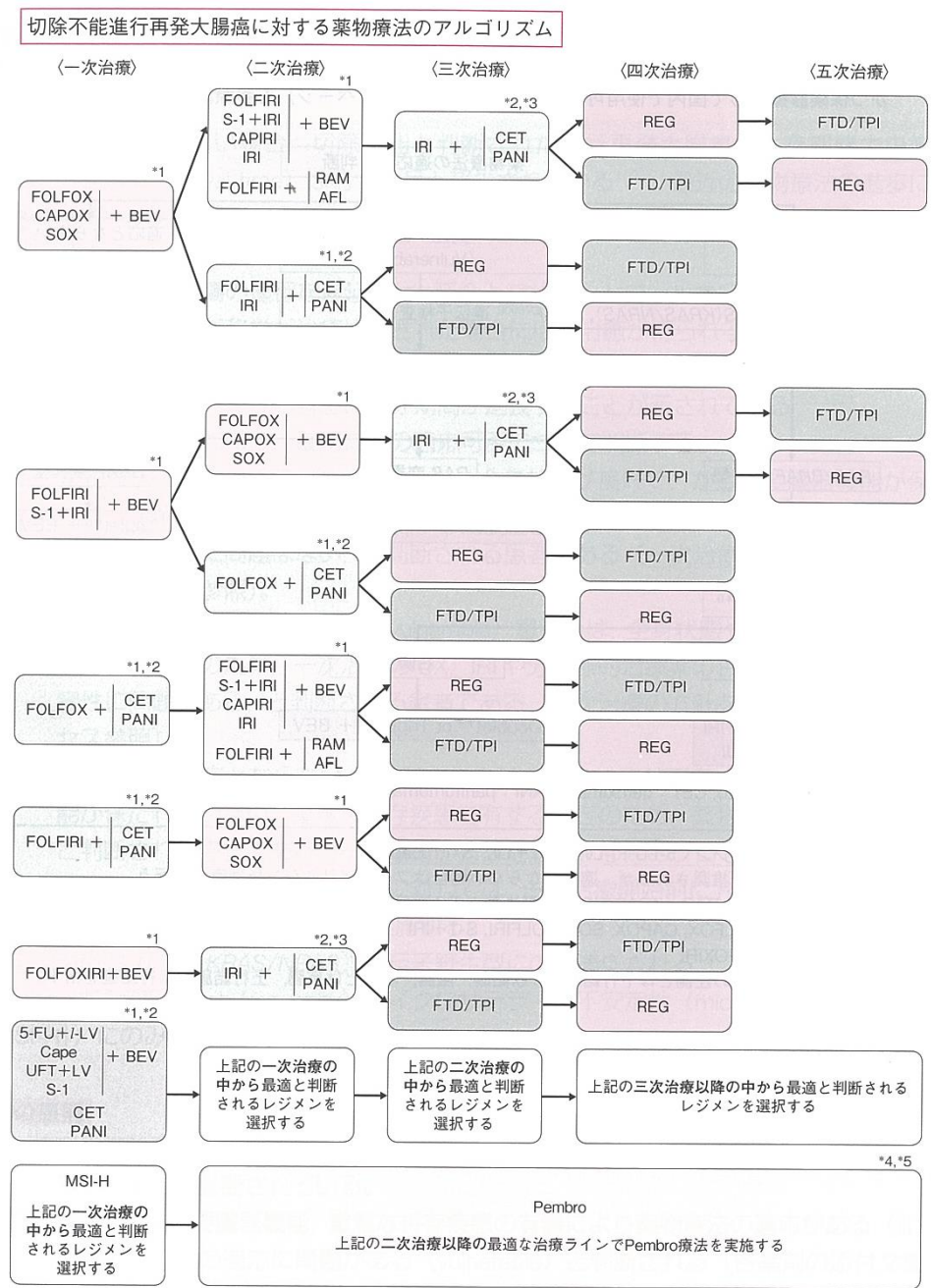
- ▶ 2017年10月～ FOLFOX/C-mab 12 course実施 CEA; 92.1 ng/ml
- ▶ 2018年6月～ 5FU/Lv/C-mab 4course CEA; 5.1 ng/ml
- ▶ 2018年9月～ **2<sup>nd</sup> line**としてFOLFIRI/R-mab 導入 CEA; 11.4 ng/ml
- ▶ 2018年11月 4course 終了後 わずかに縮小
- ▶ **4<sup>th</sup> lineとして(スチバーガ)** CEA; 23.7 ng/ml
- ▶ **免疫チェックポイント阻害薬 pembrolizumab(キイトルーダ) ?** CEA; 22.4 ng/ml
- ▶ 2017年6月 12course終了後 増大傾向にIRIS/B-mab 導入 CEA; 56.5 ng/ml
- ▶ 2019年6月 IRIS/B-mab 2cours終了後 わずかに増大 CEA; 49.4 ng/ml
- ▶ 2019年7月 IRIS/B-amb 4course終了後CEA増加傾向止まらず **3<sup>rd</sup> line**としてTAS102 (ロンサーフ) 導入 CEA; 65.5 ng/ml

# 症例のまとめ

症例1では1st lineでの薬物治療にて奏功し治癒切除しえた  
治癒切除後1年3か月(治療開始後2年)の現在 無治療にて無再  
発生存中。

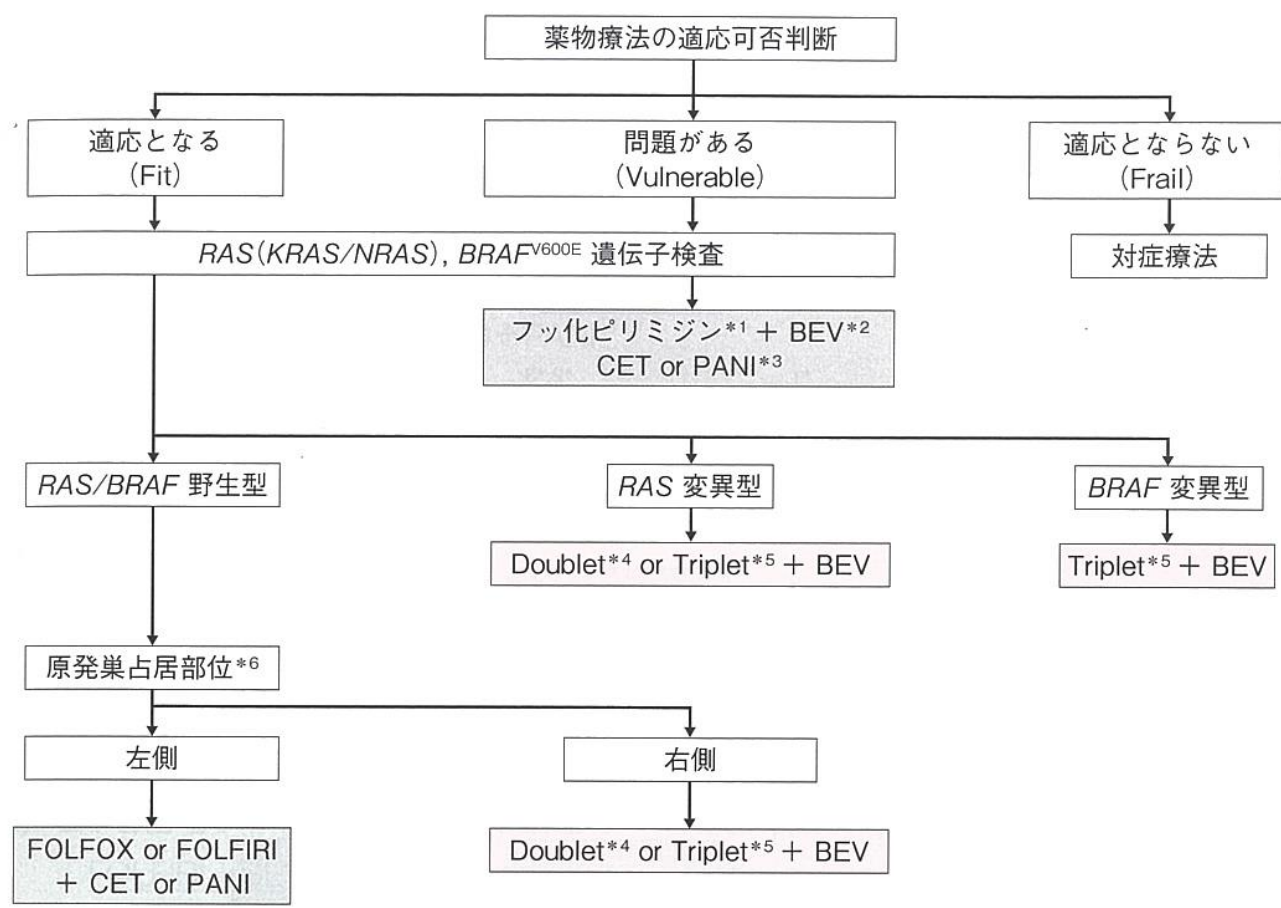
症例2では奏功にまで至らず、治療開始後1年11か月を経過した  
現在、3<sup>rd</sup> lineの薬物療法を継続中である。しかしながらQOLは  
比較的良好であり、今後もQOL維持しつつ治療を継続していきたい。

# 2019年版 大腸癌治療 ガイドライン (1)



BEV : bevacizumab, RAM : ramucirumab, AFL : aflibercept beta, CET : cetuximab, PANI : panitumumab, REG : regorafenib, FTD/TPI : trifluridine/tipiracil hydrochloride, Pembro : pembrolizumab

# 2019年版 大腸癌治療 ガイドライン (2)



BEV : bevacizumab, CET : cetuximab, PANI : panitumumab

▶ **分子標的治療薬の使い分けは？** → **主病巣の部位で**

▶ (右; 盲腸・上行結腸・横行結腸      左; 下行結腸・S状結腸・直腸)

▶ 右は抗VEGF抗体(b-mab((アバスチン)), r-mab((サイラムザ)), AFL ((ザルトラップ))を  
(できれば使い切る)

▶ 左はras, BRAF遺伝子変異を測定  
wild type ; 抗EGFR抗体→抗VEGF抗体  
mutant type; 抗VEGF抗体

▶ **殺細胞性抗悪性腫瘍薬は**

▶ オキサリプラチン → イリノテカン

▶ 若年者では同時投与 (Triplet; FOLFOXILI) も考慮

VEGF; 血管内皮増殖因子  
EGFR; 上皮増殖因子受容体

