

concluded that health-related QOL in patients with colostomies tended to improve after 12 months.

Our results differ from those of Tsunoda and associates,³ who found that global health-related QOL scores, along with emotional/function and social function scores, improved within 3 months after surgery. Our survey differs from their study with regard to the timing of data collection and the QOL instrument. We measured patients at 2, 6, and 12 months after surgery, while Tsunoda's group measured QOL monthly. In addition, we used SF-36 and Tsunoda's group used the EORTC QLQ-C30.

■ Limitations

Our sample size was comparatively small, and a larger study including more patients is needed to reach more definitive conclusions. In addition, the university hospitals where our participants were recruited from employ WOC nurses who are considered experts in stoma care in Japan. All patients received WOC nursing services following creation of their colostomy, and this care may have influenced respondents' evaluation of their QOL during the first postoperative year.

■ Conclusions

Health-related QOL in patients after surgery with permanent colostomy were lower than the control NBS point of 50 before surgery and during the first year after surgery for each of the 8 domains, except at 6 and 12 months for the BP domain, 6 months for the VT domain, and 12 months for the MII domain. Quality of life was lowest at 2 months following ostomy surgery, but it improved at 6 months of surgery and recovered almost to preoperative levels at 12 months after surgery. Additional medical and psychosocial support by health care providers with expertise in ostomy care before and following surgery might improve their QOL. Further study with a larger number of patients is needed to clarify the factors influencing QOL in patients with permanent colostomy.

■ ACKNOWLEDGMENTS

The authors sincerely thank all subjects who participated in the study. The authors also thank the staff at the University of Tokyo Hospital and Tokyo Medical and Dental University Hospital for their assistance. This study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research [Grant-in-Aid for Young Scientists (B)] (15791292) in Japan.

KEY POINTS

- ✓ Health-related QOL scores based on the generic instrument SF-36 in a group of patients with colorectal cancer requiring permanent colostomy creation were lower than those of population-based controls before surgery and during the first postoperative year.

✓ Quality-of-life scores were lowest at 2 months after surgery and were lower than those before surgery.

✓ Quality-of-life scores in most SF-36 domains improved at 6 and 12 months following ostomy surgery.

■ References

1. Fayers PM, Machin D. *Quality of Life: Assessment, Analysis and Interpretation*. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2000.
2. Gervaz P, Bucher P, Konrad B, et al. A prospective longitudinal evaluation of quality of life after abdominoperineal resection. *J Surg Oncol*. 2008;97:14-19.
3. Tsunoda A, Nakao K, Hiratsuka K, Tsunoda Y, Kusano M. Prospective analysis of quality of life in the first year colorectal cancer surgery. *Acta Oncol*. 2007;46(1):77-82.
4. Sharma A, Sharp DM, Walker LG, Monson JRT. Predictors of early postoperative quality of life after elective resection for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3435-3442.
5. Fucini C, Gattai R, Urena C, Bandettini L, Elbetti C. Quality of life among five-year survivors after treatment for very low rectal cancer with or without a permanent abdominal stoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(4):1099-1106.
6. Cornish JA, Tilney HS, Heriot AG, et al. A meta-analysis of quality of life for abdominoperineal excision of rectum versus anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(7):2056-2068.
7. Pachler J, Wille-Jørgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD004323. DOI: 10.1002/14651858.CD004323.pub3.
8. Guren MG, Eriksen MT, Wiig JN, et al. Quality of life and functional outcome following anterior or abdominoperineal resection for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:735-742.
9. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, et al. Quality of life in rectal cancer patients: a four-year prospective study. *Ann Surg*. 2003;238(2):203-213.
10. Grumann MM, Noack EM, Hoffmann IA, Schlag PM. Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg*. 2002;233(2):149-156.
11. Camilleri-Brennan J, Steele RJC. Objective assessment of morbidity and quality of life after surgery for low rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2001;4:61-66.
12. Ross L, Abild-Nielsen AG, Thomsen BL, et al. Quality of life of Danish colorectal cancer patients with and without a stoma. *Support Care Cancer*. 2007;15(5):505-513.
13. Ma N, Harvey J, Stewart J, Andrews L, Hill AG. The effect of age on the quality of life of patients living with stomas: a pilot study. *ANZ J Surg*. 2007;77:883-885.
14. Fukuhara S, Suzukamo Y. *Manual of SF-36 v2 Japanese Version*. Kyoto, Japan: Institute for Health Outcomes & Process Evaluation research; 2004.
15. Erwin-toth P, Doughty DB. Principles and procedures of stomal management. In: Hampton BG, Bryant RA, eds. *Ostomies and Continent Diversions: Nursing Management*. 1st ed. St Louis, MO: Mosby; 1992:29-103.
16. Pittman J, Kozell K, Gray M. Should WOC nurses measure health-related quality of life in patients undergoing intestinal ostomy surgery. *JWOCN* 2009;36(3):254-265.

特

……………特集2 局所進行直腸癌に対する集学的治療……………

集

進行下部直腸癌に対する術前化学放射線療法の予後

佐藤 武郎*1 池田 篤*1 内藤 正規*1 小倉 直人*1
三浦 啓壽*1 筒井 敦子*1 中村 隆俊*1 渡邊 昌彦*1

Relation between Outcomes and Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer: Sato T*1, Ikeda A*1, Naito M*1, Ogura N*1, Miura H*1, Tsutsui A*1, Nakamura T*1 and Watanabe M*1 (*1Department of Surgery, Kitasato University School of Medicine)

Objectives: To clarify the therapeutic effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy (NCRT) with S-1 and irinotecan, we studied histopathological results and outcomes in a phase I / II study in patients with locally advanced rectal cancer treated at our hospital.

Subjects: We studied 76 patients enrolled in a phase I / II study of NCRT with S-1 (80 mg/m²) and irinotecan (80 mg/m²).

Results: The median follow-up was 4.6 years, and 20 patients (26.3%) had recurrence. The rate of recurrence according to tumor grade was 61.9% (13/21) in grade I, 24.0% (6/25) in grade II, and 3.3% (1/30) in grade III. Other types of cancer (outside of the radiation field) developed in 2 patients. Nine patients (11.8%) died, including 6 deaths (7.9%) from rectal cancer.

Conclusions: In grade III disease, only 1 patient with systemic metastases had recurrence. Among patients with grade I disease, a high proportion had distant metastases, irrespective of clinical characteristics. Our results suggest that treatment response to NCRT is related to outcomes in patients with locally advanced rectal cancer. Future clinical trials of NRCT in advanced lower rectal cancer should assess the relation between treatment response and outcomes. Ways to predict treatment response on the basis of biopsy specimens obtained before therapy should also be investigated.

Key words: Local advanced rectal cancer, Neoadjuvant chemoradiation therapy, S-1, CPT-11

Jpn J Cancer Clin 58(6): 397~401, 2012

はじめに

わが国では大腸癌の罹患率は年々増加している。このまま罹患率の増加が続けば、2015年には、大腸癌（結腸癌+直腸癌）患者は約17万人におよび、胃癌、肺癌を抜いて第1位となると予測されている¹⁾。欧米先進国においても大腸癌は肺癌についで癌による死因の第2位を占めて

おり、世界的にみても大腸癌の予防・早期診断・治療法の開発は非常に重要な課題である。

進行直腸癌は進行結腸癌に比べて予後不良であり、治療では、全生存率の向上のみならず、独特の再発形式である局所再発のコントロールが重要な課題である。近年、全直腸間膜切除術（以下TME）は局所再発率の低下をもたらし、この方法は全世界で標準治療として受けられている。さらに、術後化学放射線療法が無再発生存率を向上させた GITSG 7175²⁾の結果をから、米国の NIH は p-stage II および III の直腸癌の標準治療として「切除+術後化学放射線療法」を1990年

*1 北里大学医学部外科学

から推奨している³⁾。一方、その後に行われた術前放射線単独療法と手術単独との5つの比較試験では、術前放射線治療群の局所再発率が、手術単独群より明らかに低下した⁴⁾。さらに Swedish Rectal Cancer Trial⁵⁾では術前放射線療法の有意な survival benefit が証明された。一方、大規模第Ⅲ相試験である EORTC22921 試験は、化学療法併用の生存率向上を証明できなかった。しかし、その研究では、5年局所再発の制御は化学療法併用群が放射線療法単独群に比べ有意に優れており、5-FU ベースの化学療法併用の意義が明らかになった⁶⁾。これにより、術前の化学放射線療法が局所進行直腸癌の標準的治療として認められるにいたった。ただし放射線療法の線量、期間、照射範囲、および、併用薬剤の選択については一定の見解は得られていない。最近、Guillemらは術前化学放射線療法で CR または CR に近い効果の得られた症例の予後が良いことを報告し⁷⁾、術前化学放射線療法による Down Staging と予後との相関も注目されている。

欧米が術前化学放射線療法+TMEを標準化した一方で、わが国ではTMEに側方リンパ節郭清の局所再発率が欧米と同等であったため、補助放射線療法の大規模な臨床試験はほとんど行われなかった。このような状況でわれわれは、手術単独では局所再発のさらなる低下や生存率向上は望めず、化学、放射線療法の併用を検討する必要があると考えた。

そこで、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(S-1)のギメラシルが、癌の放射線感受性を著しく上昇させること⁸⁾、塩酸イリノテカン(CPT-11)がTSmRNA量を低下⁹⁾させてTS阻害時間を延長¹⁰⁾することに注目した。また、5-FUはTopo-Iを誘導し、TSとTopo-Iは正の相関を示すことも知られていた^{11,12)}。TSを阻害する5-FU系抗癌剤とTopo-I活性を阻害するCPT-11は作用機序が全く異なり、S-1とCPT-11の併用は理にかなっていると考えた。現在5Fuをベースとした化学放射線療法が標準治療とされており^{3,13)}、放射線療法とS-1、CPT-11の併用は理想的な組み合わせの化学放射線療法と考えた。臨床第Ⅰ相試験では、S-1と

CPT-11の最大耐用量(MTD: maximum tolerated dose)、および、推奨用量(RD: recommended dose)を決定し、病理学的奏効率を評価した。この結果、推奨容量内での奏効率が94.7%、pCR率が31.6%であり、治療効果がきわめて高いことが判明した¹⁴⁾。さらに、Primary endpointを治療完遂率、Secondary endpointsを奏効率、安全性、局所再発率、全生存期間とした臨床第Ⅱ相試験を行った¹⁵⁾。本稿では、中期予後を解析して、進行下部直腸癌に対する術前化学放射線療法の効果と予後の関係を検討した。

1 適格基準

組織学的検査が施行された、T3', T4', N0-3'の局所進行直腸癌患者のうち、Eastern Cooperative Oncology Group (以下 ECOG) Performance Status 0-2の症例を対象とした。また、登録時年齢が20歳以上80歳以下で、前治療(放射線療法、化学療法、ホルモン療法など)が実施されておらず、主要臓器機能(骨髄、心、肺、肝、腎など)に高度の障害がないものに対象症例を限定した。

2 プロトコール

放射線照射は、直腸周囲1cmに1.8 Gy/day、25日間分割照射とした(図1)。S-1は、80 mg/m²/day、5日投与2日休薬で第1~5、8~12、22~26、29~33日目に経口投与する。CPT-11は第1、8、22、29日目に静脈内投与した。CPT-11の投与量は、Phase Iで得られたCPT-11 80 mg/m²(Phase I症例では、40・60・70・80 mg/m²を含む)投与とした(図2)。

3 対象

術前化学放射線療法第Ⅰ・Ⅱ相試験にエントリーし、推奨容量(CPT-11 80 mg/m²、S-1 80 mg/m²)以下で治療が行われた76症例を対象とした。

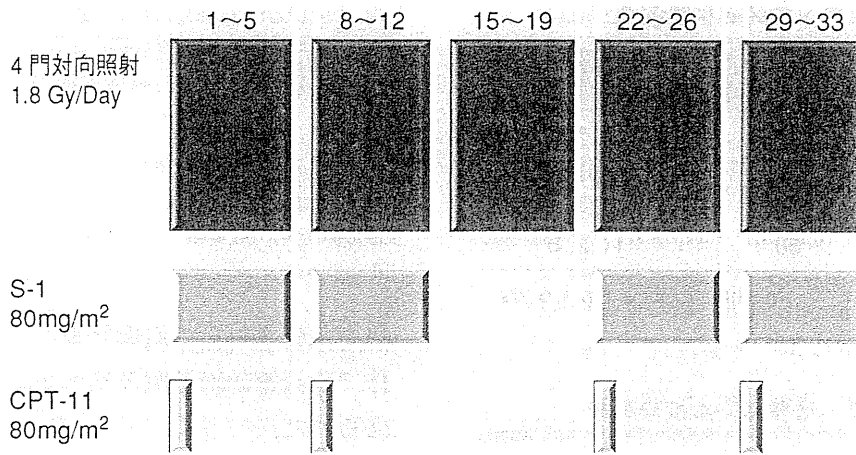


図1 プロトコール

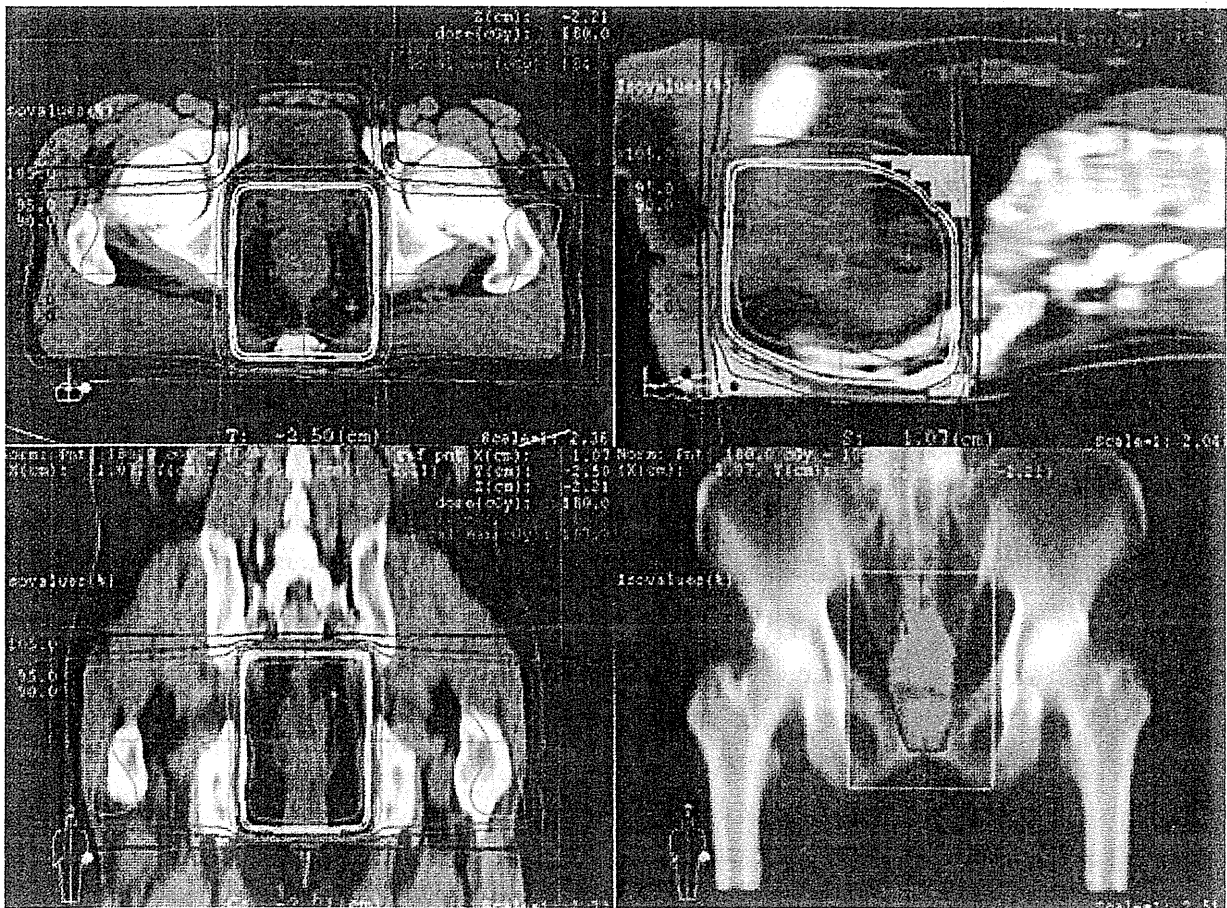


図2 放射線照射野

3 ● 手術

手術はTMEおよび両側自律神経温存しつつ両側側方リンパ節、すなわち、中直腸根リンパ節、内腸骨根リンパ節、閉鎖リンパ節のサンプリングを行った。括約筋温存手術の直腸肛門側の切離

は、腫瘍下端から最低2cm以上の切除距離を保ち施行し、肛門側縁が十分にとれない場合は、腹会陰式直腸切断術とした。

4 ● 結果

放射線照射線量およびS-1 80 mg/m²は固定と

表1 転移・再発と他癌発生

病理学的奏効 n=76		再発 n=20
grade	n	n (%)
1	21	13(61.9)
2	25	6(24.0)
3	30	1(3.3)

Median Follow Up 4.6 yrs

表2 転移・再発臓器と他癌発生

	n (%)
肺	7(9.2)
肝臓	6(7.9)
大動脈周囲リンパ節	3(6.5)
全身	2(2.6)
骨盤内リンパ節	2(2.6)
原発性肺癌	2(2.6)
総計	15(19.7)

Median Follow Up 4.6 yrs

して、CPT-11 40 mg/m² を投与開始量とした。CPT-11 90 mg/m² が最大の最大耐用量 (MTD: maximum tolerated dose) で、CPT-11 80 mg/m² が推奨用量 (RD: recommended dose) であった。病理学的結果は、Grade 3 (pCR) は30症例 (39.5%)、Grade 2は25症例 (32.9%) で認められ、奏効率は72.4%であった。

観察期間中央値は4.6年で、遠隔転移再発症例数は20例 (26.3%) であった。Grade別の再発率は、Grade Iは13/21 (61.9%)、IIは6/25 (24.0%)、IIIは1/30 (3.3%) であった (表1)。再発臓器は、肝臓、肺が多く、続いて大動脈リンパ節転移であった (表2)。他癌発生は2例に原発性肺癌を認めた。また、死亡は9名で、原病死した症例は6例 (7.6%) で、3例 (6.5%) に他病死を認めた (表3)。

5 ● まとめ

Grade 3群の再発は全身転移をきたした1例のみで、Grade 1群では、臨床学的検討事項に関係なくきわめて高率に遠隔転移をきたした。NCRTの治療効果が局所進行直腸癌の予後に相関するこ

表3 死亡

	n (%)
総計	9(11.6)
原癌死	6(7.6)
他病死	3(6.5)

Median Follow Up 4.6 yrs

とが示唆された。治療効果と予後、治療前生検検体での治療効果予測の検討が最も重要であると考えられた。

おわりに

われわれの研究では、治療完遂率、短期予後および、pCR率、骨盤内再発率は今までの化学放射線療法を凌駕する有望な結果を得た。今後、さらなる検討を加える必要がある。

文献

- 1) がんの統計'01: 財団法人がん研究振興財団, 2001
- 2) Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 312(23): 1465-1472, 1985
- 3) NIH consensus conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 264(11): 1444-1450, 1990
- 4) Skibber JM, Hoff PM, Minsky BD, et al: Cancer of the Rectum. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (6th ed), Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 1271-1318, 2001
- 5) Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 336(14): 980-987, 1997
- 6) Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: EORTC Radiotherapy Group Trial 22921: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355(11): 1114-1123, 2006
- 7) Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, et al: Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 241(5): 829-836; discussion 836-838, 2005
- 8) Fukushima M, et al: Japan Society of Clinical Oncology 2005; # PS12-15

- 9) Benito G Que, et al: Camptosar reduced the thymidylate synthase gene expression in 5Fu-resistant cell line. *Proceedings of the Am Association for Cancer Research* **4763**, 2000 (abstr)
- 10) Guichard S, Hennebelle I, Bugat R, et al: Cellular interactions of 5-fluorouracil and the camptothecin analogue CPT-11 (irinotecan) in a human colorectal carcinoma cell line. *Biochemical Pharmacology* **55** (5): 667-676, 1998
- 11) Funakoshi S, et al: Enhanced antitumor activity of SN-38, an active metabolite of CPT-11, and 5-fluorouracil combination for human colorectal cancer cell lines. *Proc Am Soc Clin Oncol* **12**: 563, 1993 (abstr)
- 12) Ichikawa W, et al: Topoisomerase (Topo-I) expression correlates to thymidylate synthase (TS) expression in colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* **18**: 946, 1999 (abstr)
- 13) Michael J O'Connell, James A Martenson, Harry S Wieand, et al: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* **331** (8): 502-507, 1994
- 14) Sato T, Kokuba Y, Koizumi W, et al: Phase I Trial of Neoadjuvant Preoperative Chemotherapy with S-1 and Irinotecan Plus Radiation in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **69** (5): 1442-1447, 2007
- 15) Sato T, Ozawa H, Hatate K, et al: A Phase II trial of neoadjuvant preoperative chemoradiotherapy with S-1 plus irinotecan and radiation in patients with locally advanced rectal cancer: clinical feasibility and response rate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **79** (3): 677-83, 2011

大腸癌に対する術前化学療法

佐藤 武郎 内藤 正規 池田 篤 小倉 直人 三浦 啓壽
筒井 敦子 中村 隆俊 渡邊 昌彦*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(6): 871-875, June, 2012]

Neoadjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer: Takeo Sato, Masanori Naito, Atsushi Ikeda, Naoto Ogura, Hirohisa Miura, Atsuko Tsutsui, Takatoshi Nakamura and Masahiko Watanabe (*Dept. of Surgery, Kitasato University School of Medicine*)

Summary

Surgery continues to play an important role in the curative treatment of gastrointestinal cancer. Recently, considerable progress has been made in chemotherapy and radiotherapy. In particular, chemotherapy with FOLFIRI and FOLFOX has prolonged survival in patients with colorectal cancer. Molecular-targeted agents have also enhanced the effectiveness of chemotherapy. However, radical resection offers the potential for a cure and is unsurpassed by any other treatments. Nonetheless, further improvement in survival is unlikely to be achieved by surgery alone. Studying how treatment regimens highly effective against unresectable or recurrent colorectal cancer can be adapted to patients with resectable disease is thus an important issue. **Key words:** Advanced colorectal cancer, Neoadjuvant chemoradiation therapy, Neoadjuvant chemotherapy, **Corresponding author:** Takeo Sato, Department of Surgery, Kitasato University School of Medicine, 2-1-1 Asamizodai, Minamiku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0304, Japan

要旨 消化器癌の根治的治療は未だに外科治療である。近年、化学療法や放射線療法は格段の進歩を遂げた。特に、大腸癌の化学療法は FOLFIRI, FOLFOX 療法らの多剤併用化学療法によって生存期間の延長をもたらした。さらに、分子標的薬の出現により治療効果の上乗せがもたらされた。しかし、治癒をもたらす治療は根治的切除であり、これを凌駕することはない。一方、手術治療のみでのこれ以上の生存率の向上も困難である。このため、切除不能・再発大腸癌で高い治療効果のある治療法を切除可能な症例へいかに応用できるかが課題となる。

はじめに

消化器癌の根治的治療は未だに外科治療であるが、化学療法、放射線療法も格段の進歩を遂げた。特に、切除不能・転移再発大腸癌に対する化学療法は、1990年代後半から持続5-FU療法に camptothecin (CPT-11) や、oxaliplatin (L-OHP) を加えた FOLFIRI 療法、FOLFOX 療法らの多剤併用化学療法によって生存期間の延長をもたらした。さらに、分子標的薬である抗 VEGF 抗体治療薬 bevacizumab、抗 EGFR 抗体治療薬 cetuximab や panitumumab も実臨床で投与できるようになり、治療効果の上乗せがもたらされた。しかし、治癒をもたらす治療は根治的切除のみである。大腸癌に対

する外科的治療の根治性は、腫瘍の占居部位や進行度で異なる。拡大手術か縮小手術を行うか、患者の quality of life (QOL) が根治性をとるか、正しい術式選択をすることが重要である。

大腸癌の外科治療は、他の消化器癌と比べても大きな役割を果たしている。原発巣だけでなく、転移巣も切除することで治癒が望めるからである。しかし、肝切除を行った後の約50~60%で再発を認める。手術のみでのこれ以上の生存率の向上は困難であり、このため、切除不能・再発大腸癌で高い治療効果のある治療法を切除可能な症例へいかに応用できるかが課題となる。

本稿では、大腸癌の術前治療を中心とした補助化学療法の現状と今後について述べる。

* 北里大学医学部・外科学

表 1 Neo-adjuvant Tx or Conversion Tx ?

Neo-adjuvant Tx: 手術が“大”前提 Conversion Tx: 治療手段の変更 化学療法の効果により, 手術が可能となった場合!
--

I. 補助療法

術後補助療法は、大腸癌治療ガイドライン¹⁾では以下のように記されている。R0 切除が行われた症例に対して、再発を抑制し予後を改善する目的で、術後に実施される全身化学療法である。治癒切除手術が行われた癌に対する補助化学療法の評価は、再発が確認されるまでの無再発生存期間 (disease free survival: DFS) と生存期間 (overall survival: OS) を指標として行われる。すなわち、術後補助化学療法は手術単独治療に毒性を加える治療のため、安全かつ統計学的にも十分な全生存期間の上乗せ効果が得られるものでなければならない。

結腸癌の「術後」補助化学療法の上乗せ期間間への上乗せ効果は証明されている。特に、MOSAIC Trial²⁾ や NSABP C-07³⁾, NO16968 試験^{4,5)} などの L-OHP を用いた化学療法が、5-FU/LV 療法に上乗せ効果があることが報告されている。一方、進行直腸癌の治療では、生存率の向上のみならず、独特の再発形式である局所再発のコントロールが重要な課題であるが、「術後」補助化学療法のエビデンスは本邦で行われた N・SAS-CC⁶⁾ の UFT 単独 1 年投与のみである。これは、欧米では手術+化学放射線療法が標準治療と位置付けされているためと考える。しかし、術前・術後化学放射線療法では局所コントロールには優れているものの、生存率の向上に寄与する報告は乏しい。また、転移巣切除に関しての後の補助療法に関する大規模臨床試験の報告は皆無である。

1. 術前化学療法と conversion therapy (表 1)

「術前」補助化学療法を定義する上で、「術後」補助化学療法の理論を規範として考えると、R0 切除を行うことが可能な症例に対して再発を抑制し、予後を改善する目的で術前に実施される全身化学療法となる。術前補助化学療法は手術前に毒性を加える治療のため、安全かつ統計学的にも十分な DFS, OS の上乗せ効果が得られ、また手術が安全に行われるものでなければならない。

一方、conversion therapy とは化学療法や (化学) 放射線療法により切除不能癌を縮小して、手術に治療方法を変更することを指す。手術を予定していた症例の治療方法を化学療法に変更する場合も conversion therapy となるが、一般的には前者のみを指す。化学療法のみでは根治することは困難であるが、手術に治療方法を変更することによって根治の可能性が得られる。腫瘍学的切

切除不能はすべて同じか?

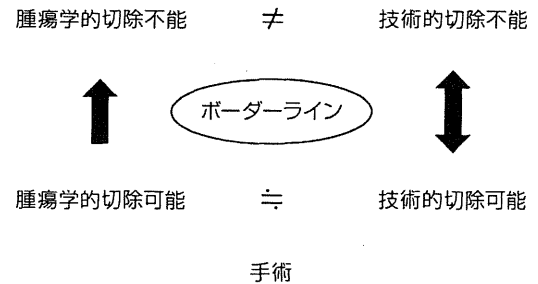


図 1 どのような治療戦略をとるか

除不能の定義は侃侃諤諤されており、議論が分かれるが図 1 のように技術的切除不能癌やボーダーライン症例が conversion therapy の対象となる。

II. 原発巣に対する化学 (放射線) 療法

1. 結腸癌

結腸癌では、根治切除後の補助化学療法の上乗せ効果は多くの臨床試験で証明されてきた。近年では、Stage III 結腸癌症例で新規抗癌剤である L-OHP を用いた FOLFOX 療法²⁾, FLOX 療法³⁾, XELOX 療法^{4,5)} がいずれも術後補助療法において L-OHP が全生存率への上乗せ効果があることが明らかになった。しかし一方で、切除不能・再発癌で用いられる分子標的薬である抗 VEGF 抗体薬⁷⁻⁹⁾, 抗 EGFR 抗体薬¹⁰⁾ は上乗せ効果をもたらさなかった。

結腸癌切除可能症例における術前化学療法の意義は明らかではない。しかし、他臓器浸潤や高度リンパ節転移を伴う結腸癌の予後は不良である。また、十二指腸や膵頭部浸潤を伴う上行結腸癌の場合も、拡大手術により切除は可能となることもあるが、膵頭十二指腸切除術などの侵襲は大きい。これらの予後不良症例や拡大手術を要する症例で、術前補助療法を行うことにより、患者の予後や QOL の向上に貢献する可能性もある。原発巣に対する化学療法の効果に関するデータは乏しいが、Schrag らが直腸癌において術前の FOLFOX+bevacizumab 療法で完全奏効 (pathological complete response: pCR) が 27% という報告をした¹¹⁾。高い抗腫瘍効果は予後向上に貢献する可能性は示唆される。しかし、現状では明確なエビデンスはなく、R0 切除がもっとも重要であることに異論はないであろう。

2. 直腸癌

補助療法としての放射線療法には、術前または術後に行う外照射と術中直接照射がある。術中照射は、局所再発の原因である外科的剝離断端陽性例や不足例での局所制御を目的としている。電子線照射を施行することが多

いが、高線量率小線源を用いることもある^{12,13)}。使用される電子線のエネルギーは腫瘍の深さにより選択する。術中照射は外科的剝離面や遺残腫瘍部位を直視下に照射することができる。さらに、小腸や膀胱などの正常臓器の防護が可能であるが、管理および照射施設の問題から行える施設が限られる。

一方、術前・術後照射に関しては、各々利点と欠点がある。術前照射に関しては、原発巣の縮小により括約筋温存手術の適応の拡大し得る可能性がある。また、腫瘍への供給血管が切離されていないため、化学療法の腫瘍・リンパ節への接触が多く、化学療法の効果が多く得られる可能性がある。さらに、手術による生体の侵襲がないため、治療コンプライアンスが高いことや化学療法後に検体を摘出するため、化学療法の奏効が病理学的に診断でき、感受性試験となる可能性があるなどの利点がある。欠点としては、治療期間が長期化（手術までの期間が長期化）する。他臓器に微小転移が存在すると、照射・化学療法による免疫力の低下が惹起され、転移巣が増大する可能性がある。また、術後の合併症の危険性が高まる可能性がある。さらには、over diagnosisによるover therapyをしている可能性があることがあげられる。一方、術後照射群は術中所見・切除検体による正確な病期診断が可能で、治療症例を限定できる利点がある。欠点としては、術中操作による骨盤腔内へ落ち込んだ小腸に放射線を照射する可能性や手術侵襲後の治療のため、治療コンプライアンスが低下する可能性がある。

局所進行直腸癌に対する補助化学療法は、欧米を中心に多くの臨床試験が行われている。しかし、5-FU系抗癌剤を併用した化学放射線療法が主流になっているが、標準治療とされるレジメンはない。Swedish Rectal Cancer Trialでは、術前化学放射線療法が生存率の向上に寄与することが報告されたが¹⁴⁾、その他の大規模臨床試験での追報告はみられない。一方、Guillemらは術前化学放射線療法でCRまたはCRに近い効果の得られた症例の予後がよいことを報告した¹⁵⁾。

近年では、治療効果を高めるために術前化学放射線療法の内容が工夫され種々の報告がみられるようになった。

1990年のNIHの提言以降、直腸局所進行大腸癌の欧米での標準治療は化学放射線療法と手術療法の併用である。本邦では手術の治療成績がよいことから、化学放射線療法の検討が行われていないのが現状である。手術治療のRCTであるJCOG 0212、TME vs TME+側方郭清の治療成績の結果が待たれるが、今後本邦でも補助化学放射線療法に関する大規模なRCTが行われることが望

まれる。

Ⅲ. 転移巣に対する術前化学療法

1. 切除可能に対する術前化学療法（補助）

治癒的な肝切除が施行された症例でも、残肝再発が41～49%、次いで肺転移が20～30%であると報告されている¹⁶⁾。このため、術前や術後に化学療法を施行して、残肝再発や肝外再発の抑制を試みてきた。しかし、現状では生存期間の延長を有意に延長させた報告はない。このようななかで、FOLFOX4を術前・術後に投与するEORTC 40983試験が行われた¹⁷⁾。対象は転移個数が1～4個の治癒切除可能な症例で、手術単独群と術前・術後化学療法群とのRCTである。この結果は、intention-to-treat (ITT) 解析では有意差は認めなかったが、適格例、切除例では、FOLFOX4投与群で3年無増悪生存期間 (progression free survival: PFS) が36.2%で手術単独群 (28.1%) よりも有意に高く、FOLFOX4群が生存期間の延長に寄与する可能性が示された。しかし、ITT解析では有意なPFSの差がなく、術後早期再発となる可能性がある化学療法中の他臓器転移出現例は肝切除適応から外れていること、FOLFOX4の完遂率の低さ (71.3%) などなどの批判的な意見も多く、解釈が難しい。しかし、欧米では術前・術後ともに補助化学療法のエビデンスが構築されていないものの、術前・術後の補助化学療法を推奨している。

切除可能症例での術前化学療法の利点は、腫瘍縮小によるR0手術の可能性や微小転移の抑制、生体内における化学療法の感受性の評価可能などが考えられる。一方、欠点としては転移巣以外の正常な組織への毒性、これに派生する合併症など、化学療法不応症例の腫瘍増大などが考えられる。治療中に腫瘍個数が増加する症例は、手術でも転移巣のコントロールが困難なことも多いが、切除の時期を逸した可能性も考えなくてはならない。

現状では、治癒し得る治療法は手術のみであり、術前補助化学療法に関して綿密に計画された臨床試験としては行うべきである。

2. 切除不能・ボーダーラインに対する術前化学療法 (conversion therapy)

大腸癌の肝転移の切除不能症例は、全身化学療法が第一治療選択となる。大腸癌の肝転移が切除可能か否かは、転移巣の大きさと分布、主要脈管浸潤の有無、残肝ボリューム、コントロール不能な肝外転移の有無、患者の全身状態、肝機能などによって決定されるが、施設間や外科医間でも見解は分かれる。さらに、系統的切除を行うことが多い欧米と部分切除を駆使する本邦では、術式に関して相違がある。したがって、切除の可否に関して

も、欧米と本邦では若干のずれが生じる。近年では全身化学療法の進歩により、化学療法後に手術可能となり、初診時切除不能症例でも、さらなる長期生存症例や根治症例も経験するようになった。CPT-11やL-OHP、分子標的薬を用いることにより11~37%で切除が可能になると報告されている¹⁸⁻²⁴⁾。

conversion therapyによって生存期間の延長が認められ、欧米でも注目を浴びるようになったのはCRYSTAL試験の結果によると考えられる。同試験ではFOLFIRIにcetuximabを併用することで、肝転移のR0切除率が4.5%から9.8%に²⁵⁾、OPUS試験でもKRAS野生型患者にFOLFOXとcetuximabを併用することでR0切除率が4.1%から9.8%へと²⁶⁾、いずれも2倍以上に増加している。切除不能な肝転移を有する大腸癌患者111例を対象にしたCELIM試験²⁴⁾では、術前化学療法としてcetuximabをFOLFOX6またはFOLFIRIと併用した場合の奏効率および治療後の肝転移巣の切除率を第Ⅱ相無作為化試験により比較検討した。奏効率はFOLFOX6群、FOLFIRI群ともに同等に良好で68% vs 57%、R0切除率はFOLFOX6群38%、FOLFIRI群30%であった。FOLFOXやFOLFIRIといった標準的的化学療法レジメンにcetuximabを併用することで良好な奏効率が得られ、肝転移巣切除の可能性が高まることが示された。この試験を行ったFolprechtらにより、奏効率が上がるほど切除率が高くなる²⁷⁾ことも報告されている。一方、FOLFOXまたはXELOXに対するbevacizumabの上乗せ効果を検討したNO16966試験²⁸⁾では、奏効率におけるbevacizumabの上乗せ効果は示されなかった。しかし、技術的に切除不能な肝限局転移症例を対象にしたBOXER試験²⁹⁾では、XELOX+bevacizumab療法を検討したところ、33% (10/30例)が切除可能になったと報告されている。また、L-OHPベースのレジメンではいわゆるblue liver (類洞拡張)が懸念されるが、bevacizumabの併用によりblue liverが抑制される³⁰⁾という報告もある。

手術を何時行うかについての明らかな見解はない。しかし、6コース以上の化学療法により肝切除後の合併症リスクが増加することが報告されていることから^{31,32)}、治療効果の発現までの期間が約2~3か月³³⁾ということも考慮して4~6コース終了時点で適切な評価を行い、可能であれば肝切除を行うことが望ましいと考える(図2)。また、bevacizumabは血管新生抑制剤という性質上、術後合併症の増加などが懸念されたが、臨床試験では有意な上昇は認めていない^{34,35)}。肝切除までは半減期の2倍の約5~8週とした臨床試験が多い³⁴⁻³⁶⁾。

現状では、どの化学療法剤、分子標的薬剤がconver-

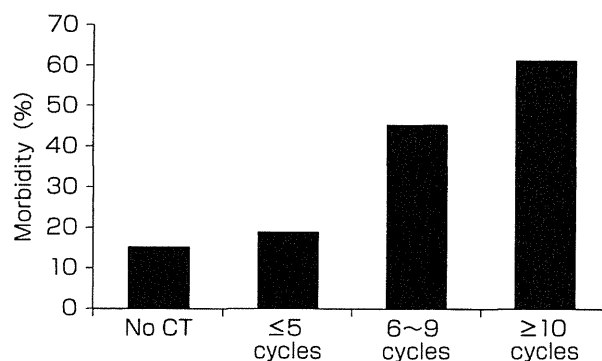


図2 化学療法治療コース数と合併症³¹⁾

sion therapyに最も適しているかは明らかではない。したがって、患者状態、腫瘍状態を適切に評価して、治療方法を決定することが望ましい。

おわりに

大腸癌化学療法の効果が認められるようになってから、まだ10年も経過していない。このため、まだ多くの可能性があるが、わかっていないことも多い。術後補助療法におけるL-OHPレジメンへの分子標的薬の上乗せ効果がないことは、われわれへの一つのサジェスションである。術前補助化学療法に関するエビデンスもまだ乏しく、今後のデータの蓄積が極めて重要である。現状でわかっていないclinical questionの解消が、今後の新しい治療戦略につながると考えられる。

文 献

- 1) 大腸癌研究会/編: 大腸癌治療ガイドライン. 医師用2010年版, 金原出版, 東京, 2010.
- 2) Andre T, Colin P, Louvet C, et al: Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 21(15): 2896-2903, 2003.
- 3) Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 25(16): 2198-2204, 2007.
- 4) Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al: Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 25(1): 102-109, 2007.
- 5) Haller DG, et al: ECCO 15-ESMO 34th Multidisciplinary Congress, abstr #5LBA, 2009.
- 6) Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y, et al: Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol* 36(4): 237-244, 2006.
- 7) Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al: Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 27(20): 3385-3390, 2009.
- 8) Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al: Phase III trial

- assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 29(1): 11-16, 2011.
- 9) De Gramont A, Van Cutsem E, Tabernero J, *et al*: AVANT: Results from a randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. *J Clin Oncol* 29 (Suppl 4): abstr 362, 2011.
 - 10) Alberts SR, Sargent DJ, Smyrk TC, *et al*: Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab (Cmab) in KRAS wild-type (WT) patients (pts) with resected stage III colon cancer (CC): Results from NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* 28(Suppl): abstr CRA3507, 2010.
 - 11) Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, *et al*: Neoadjuvant FOLFOX-bev, without radiation, for locally advanced rectal cancer. ASCO, abstr 3511, 2010.
 - 12) Nakfoor BM, Willett CG, Shellito PC, *et al*: The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. *Ann Surg* 228(2): 194-200, 1998.
 - 13) Strassmann G, Walter S, Kolotas C, *et al*: Reconstruction and navigation system for intraoperative brachytherapy using the flab technique for colorectal tumor bed irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47(5): 1323-1329, 2000.
 - 14) Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 336(14): 980-987, 1997.
 - 15) Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, *et al*: Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 241(5): 829-836, discussion 836-838, 2005.
 - 16) Yoon SS, Kim SH, Gonen M, *et al*: Profile of plasma angiogenic factors before and after hepatectomy for colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg Oncol* 13(3): 353-362, 2006.
 - 17) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, *et al*: Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 371(9617): 1007-1016, 2008.
 - 18) Falcone A, Ricci S, Brunetti I, *et al*: Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 25(13): 1670-1676, 2007.
 - 19) Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, *et al*: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 23(36): 9243-9249, 2005.
 - 20) Skof E, Rebersek M, Hlebanja Z, *et al*: Capecitabine plus Irinotecan (XELIRI regimen) compared to 5-FU/LV plus Irinotecan (FOLFIRI regimen) as neoadjuvant treatment for patients with unresectable liver-only metastases of metastatic colorectal cancer: a randomised prospective phase II trial. *BMC Cancer* 9: 120, 2009.
 - 21) Coskun U, Buyukberber S, Yaman E, *et al*: Xelox (capecitabine plus oxaliplatin) as neoadjuvant chemotherapy of unresectable liver metastases in colorectal cancer patients. *Neoplasma* 55(1): 65-70, 2008.
 - 22) Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, *et al*: Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 20(11): 1842-1847, 2009.
 - 23) Min BS, Kim NK, Ahn JB, *et al*: Cetuximab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan as a neoadjuvant chemotherapy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Onkologie* 30(12): 637-643, 2007.
 - 24) Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, *et al*: Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 11(1): 38-47, 2010.
 - 25) Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, *et al*: Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 25(Suppl): abstr 4000, 2007.
 - 26) Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, *et al*: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27(5): 663-671, 2009.
 - 27) Folprecht G, Grothey A, Alberts S, *et al*: Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 16(8): 1311-1319, 2005.
 - 28) Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, *et al*: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26(12): 2013-2019, 2008.
 - 29) Wong R, Saffery C, Barbachano Y, *et al*: A multicentre phase II trial of capecitabine and oxaliplatin plus bevacizumab as neoadjuvant treatment for patients with liver-only metastases from colorectal cancer unsuitable for upfront resection. ECCO-ESMO, abstr 6076, 2009.
 - 30) Ribero D, Wang H, Donadon M, *et al*: Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 110(12): 2761-2767, 2007.
 - 31) Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, *et al*: Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 243(1): 1-7, 2006.
 - 32) Aloia T, Sebah M, Plasse M, *et al*: Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 24(31): 4983-4990, 2006.
 - 33) Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, *et al*: Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. *Cancer* 77(7): 1254-1262, 1996.
 - 34) Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, *et al*: Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26(11): 1830-1835, 2008.
 - 35) Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E, *et al*: Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 26(32): 5254-5260, 2008.
 - 36) Ellis LM, Curley SA and Grothey A: Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. *J Clin Oncol* 23(22): 4853-4855, 2005.

大腸癌の治療

愛知県がんセンター中央病院消化器外科

金光幸秀 小森康司 木村賢哉



覚えておきたいデータ

- ◆「大腸癌取扱い規約」を共通言語にして新たに導入された「大腸癌治療ガイドライン」によって、わが国における大腸癌治療の均てん化が推し進められている。
- ◆国内医療環境の特徴である、優れた外科手術、病理診断を基礎として、わが国からの良質なエビデンスが出始めている。
- ◆Stage IV大腸癌症例の治療成績をいかに向上させるかは、今後の重要な課題である。

はじめに

大腸癌は、米国における癌罹患数が年間14万件以上で3番目に多く、癌死亡者数は5万3千件以上で癌による死因の第2位である¹⁾。同様に、日本においても3番目に罹患数が多く、癌死の原因の第1位であり、年間10万件以上の新規症例と3万6千件以上の死亡例がある²⁾。このように世界的にも罹患数の多い大腸癌であるが、世界各国の地域がん登録のデータを解析したCONCORD研究³⁾や経済開発協力機構(OECD)のデータ⁴⁾によって、日本の大腸癌患者の生存率は世界でもトップレベルの成績であることが明らかになった。1973年に設立された大腸癌研究会が編集した「大腸癌取扱い規約」を共通言語に、さまざまな治療指針が定められて来たことが、海外と比べて良好な日本の生存率を下支えしていることに疑いの余地はない。さらに、2005年に「大腸癌治療ガイドライン」の初版が発刊された。2009年の改訂版には新たにclinical question (CQ) が導入され、エビデンスレベルや推奨度カテゴリーが提示され、日本における大腸癌治療の均てん化が推し進められている。

本稿では最新の「大腸癌治療ガイドライン 医師用2010年版」⁵⁾に基づきながら、大腸癌の治療に関する最新のデータについて述べる。

各種治療法の適応・治療成績・合併症

■内視鏡治療の適応

わが国では、stageごとの治療方針がガイドライン

によって詳細に示されている。図1に、大腸癌治療ガイドライン上の「cM・cSM癌の治療方針」を示す⁵⁾。内視鏡的治療の適応の原則は、リンパ節転移の可能性がほとんどなく腫瘍が一括切除できる大きさと部位にあることである。具体的な内視鏡的治療の適応条件として、①腺腫、M癌、粘膜下層への軽度浸潤、②最大径2 cm未満、③肉眼型は問わない、の3点が挙げられている。この条件のなかで、最大径2 cm未満を原則とした理由は、スネアEMR (endoscopic mucosal resection) で一括切除できる大きさが平均2 cm程度であることに基づく。内視鏡的粘膜下層剝離術(ESD)の適応は、内視鏡治療の適応病変のうち一括切除が必要であるが、スネアEMRでは分割になってしまうような病変である。一方、内視鏡治療を行う際の禁忌事項は、①出血傾向のあるもの、②憩室内あるいは憩室にまたがる病変、③粘膜と固有筋層が癒着していると考えられる病変(ESDを行う場合、本項目は禁忌事項ではない)、④患者が希望しない場合、⑤通常の大腸内視鏡検査が困難なほどの全身状態不良例、などが挙げられる⁶⁾。

■内視鏡治療の合併症

出血がポリペクトミーで約1%、EMRで0.7%、ESDで1.5% (後出血) の頻度で発生する⁷⁻⁹⁾。穿孔の発生頻度はポリペクトミー/EMRで0.67%、ESDではやや高く5~6%とされている⁷⁻⁹⁾。わが国における大腸ESD実施状況調査が、全国の内視鏡治療実施病院1,356病院に対して行われた(2000~2008年、大腸ESD例)。全体での平均治療時間は92.2分、完全一括切除

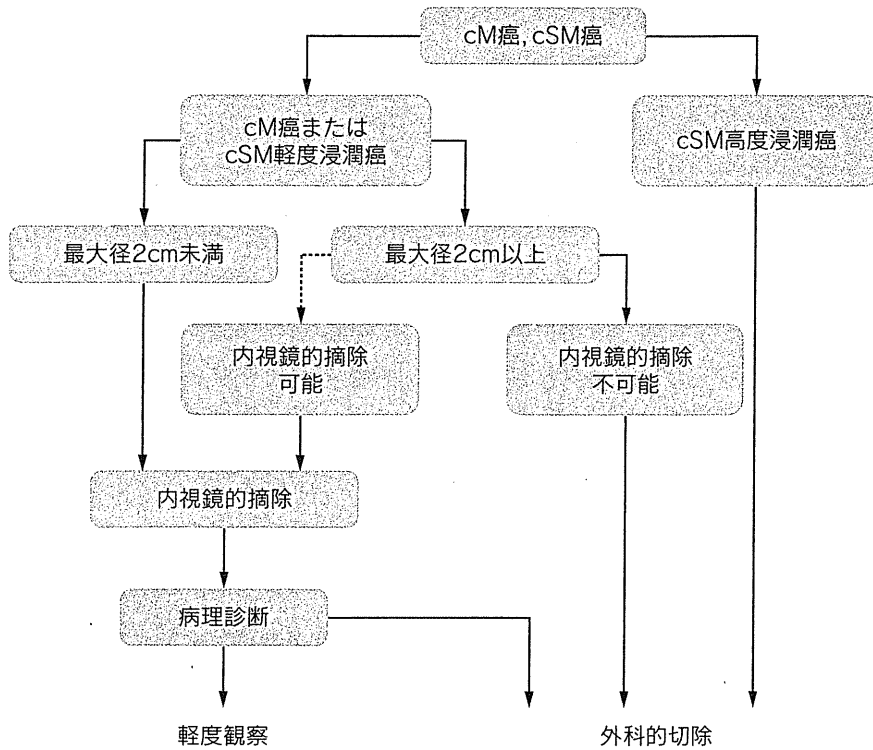
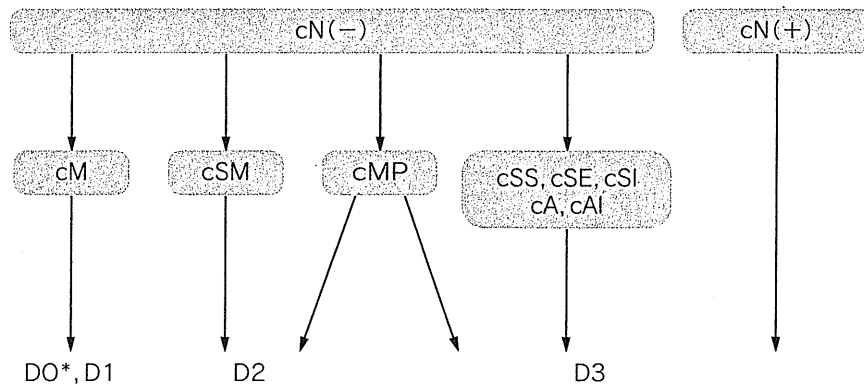


図1 cM癌, cSM癌の治療方針 (文献5より転載)



*直腸癌では直腸局所切除を含む。

- ・大腸癌手術におけるリンパ節郭清度は、術前の臨床所見(c)あるいは術中所見(s)によるリンパ節転移度と腫瘍の壁深達度から決定する。
- ・術前・術中診断でリンパ節転移を疑う場合は、D3郭清を行う。
- ・術前・術中診断でリンパ節転移を認めない場合は、壁深達度に応じたリンパ節郭清を行う。

図2 Stage 0~Stage III大腸癌の手術治療方針 (文献5より転載)

率は83.8%, 穿孔率は4.8%で、偶発症による死亡例はなかった¹⁰⁾。

■外科治療の適応

Stage 0~Stage III大腸癌の手術治療方針を図2に示す⁵⁾。術前の画像診断あるいは術中所見によるリンパ節転移度と腫瘍の壁深達度から、大腸癌手術におけるリンパ節郭清度(D0~D3)を決定する。リンパ節転移

診断については、CT, MRI, 内視鏡的超音波検査(EUS), 術中の触診, センチネルリンパ節生検などがある。

直腸癌の周囲リンパ節転移診断において、CT, MRI, EUSを比較したメタアナリシスでは、いずれも感度は55~67%, 特異度は74~78%と同程度であった¹¹⁾。造影CTでのリンパ節転移診断の正診率は60~80%程度とされている¹²⁾。PETは、CTだけでは転移の判断が

表1 リンパ節跳躍転移の頻度 (文献15をもとに作成)

腫瘍径			
<2 cm	<4 cm	<6 cm	6 cm ≤
0%	0.9%	3.2%	4.0%

困難な直径8~15 mmのリンパ節診断に併用することによって、感度の上昇はないものの、特異度が向上すると報告されている¹³⁾。術中にリンパ節を触診し、転移の有無を予測する方法では、正診率は71%で、陽性的中率は51%と低率である¹⁴⁾。また、跳躍転移が大腸癌においても一定の頻度で存在することが知られており、ドイツの著名な外科医であるHohenbergerら¹⁵⁾は腫瘍径に比例して跳躍転移の頻度が高まることを報告している(表1)。

術前の直腸癌壁深達度診断におけるEUS, CT, MRIを比較したメタアナリシスでの感度は、EUS 90%, CT 79%, MRI 82%と、EUSが最も高いが¹¹⁾、最近では拡散強調画像や高磁場装置である3.0T MRI装置の臨床への導入が進み、直腸癌壁診断における有用性が報告されつつある。

以上、リンパ節転移や壁深達度の術前術中診断は確実ではないことから、安全マージンを担保した過不足のないリンパ節郭清は外科治療の根幹である。

■リンパ節郭清の治療効果

わが国では、従来より層に沿った腸間膜剝離とStage II, IIIの場合には主幹動脈根部まで行うD3郭清を標準手技としている。欧米よりも多くのリンパ節を郭清・検索し、その結果、各ステージの治療成績が10~20%上回っている¹⁶⁾。欧米からもリンパ節検索個数そのものがStage II期とIII期の予後に直接影響することが多くの研究で報告されている^{17,18)}。リンパ節郭清・検索個数が増えるにつれて生存率が向上する理由として、①正確なステージングによるstage migration効果、②リンパ節郭清による直接の治療効果が考えられる。

リンパ節郭清の直接の有用性を示すためにはRCTが必要であるが、これまでに臨床的エビデンスは得られていない。しかし、個数の多いリンパ節郭清・検索個数はより根治的に大腸癌手術が行われたことを間接的に支持する報告はある。1997~2000年に大腸癌術後フォローアップ研究会参加18施設から集積した大腸癌根治度A切除症例4,538例の検索されたリンパ節個

数(平均19個)を、検索したリンパ節個数に基づいて三分位に群分けし(第1三分位:平均リンパ節個数7.6~19.2個, 第2三分位:平均リンパ節個数19.4~22.9個, 第3三分位:平均リンパ節個数23.4~33.5個)、これらをstage migrationの影響を受けないT stageにしたがって層別化したところ、最もたくさんリンパ節を郭清・検索する第3三分位に属する病院はすべてのT stageにわたって生存率が最も高かった。この現象はT4腫瘍において顕著であり、第3三分位グループがほかの2グループより5年無病生存率で10%以上も上回る結果であった(図3)¹⁹⁾。これ以外にも、Stage IIだけではなくStage IIIにおいても、リンパ節郭清・検索個数が増えるにつれて生存率が向上するという事実¹⁷⁾や、リンパ節陰性個数がstageとは独立した予後因子であるとする報告²⁰⁾はリンパ節郭清の治療効果としての可能性を示唆するものである。

Westら²¹⁾は層に沿って結腸間膜を十分に切除するcomplete mesocolic excision (CME)を行うことで結腸癌症例の予後が改善する可能性を報告している。また、Hohenbergerら²²⁾はCMEとcentral vascular ligation (CVL)が局所再発だけでなく予後にも好影響を与えることを報告している。彼らの唱えるCME & CVLは日本のD3郭清とほぼ同義語であり、欧米人によって再定義されたことで郭清レベルに関心がより高まることが予想される。直腸間膜を直視下に鋭的に切除するtotal mesorectal excision (TME)²³⁾の概念が提唱されて治療成績が向上したような進歩が、今後は結腸癌でも示されるかもしれない。ノルウェーでは、右側結腸癌に対するD2 vs D3の比較試験が計画中である(ClinicalTrials.gov: NCT01351714)。

■腹腔鏡下手術

わが国において大腸癌に対する腹腔鏡下手術は、2007年には大腸癌に対する腹腔鏡下手術の6割以上が進行癌を対象として行われるようになった²⁴⁾。治療成績に関しては欧米からの複数の大規模RCT (COST trial²⁵⁾, CLASICC trial²⁶⁾, Barcelona trial²⁷⁾, COLOR trial²⁸⁾)により、進行癌においても腹腔鏡下手術と開腹手術の間で生存率・再発率におおむね差がなかったことが報告されており、このような結果が日本における本術式の急速な普及を後押ししていることも想像される。CLASICC trial²⁶⁾は英国の27施設、32人の外科医で行われ、794例の大腸癌が登録され、腹腔鏡下手術:開腹手術を2:1の割合で無作為に振り分けた。こ

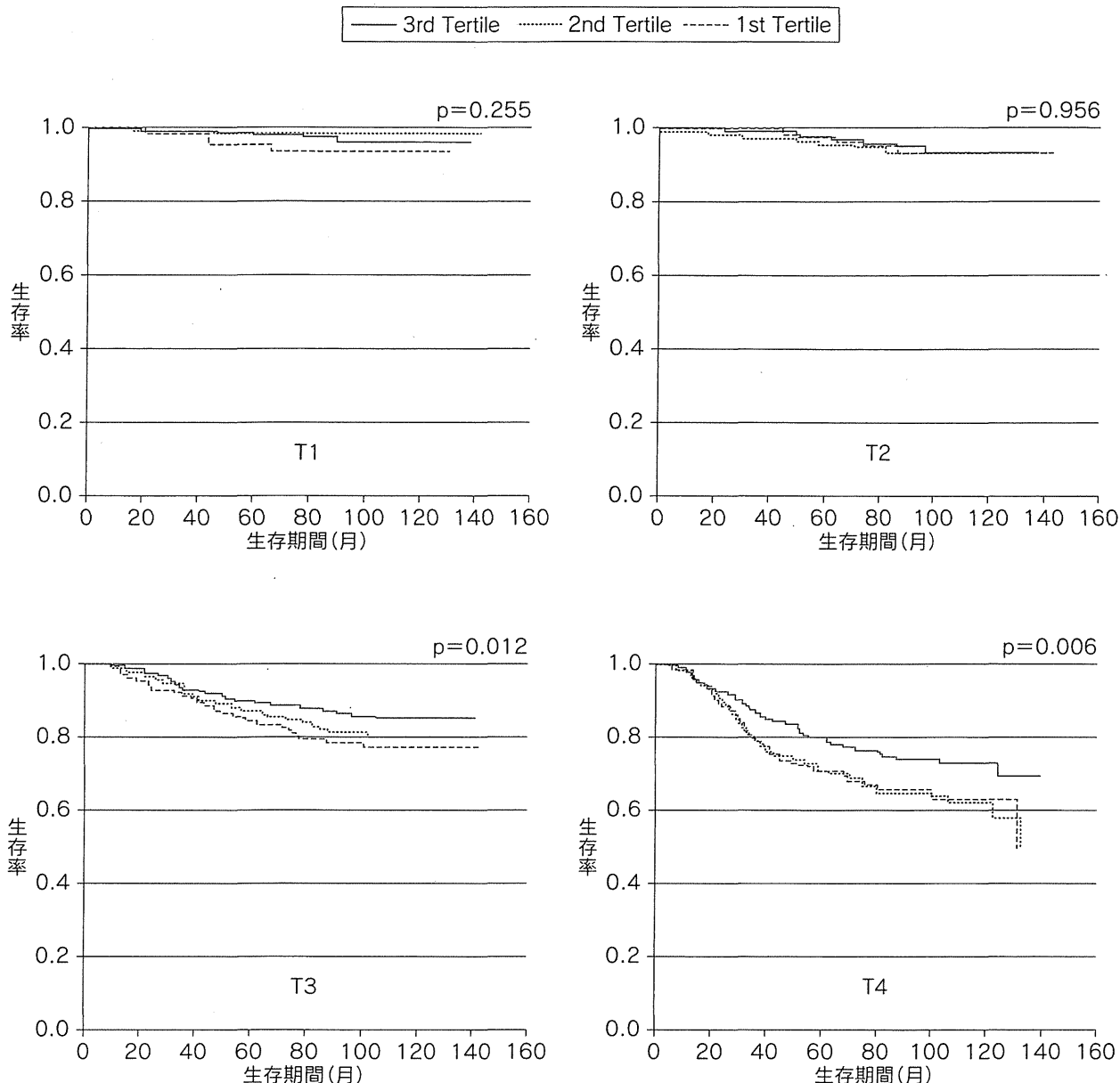


図3 リンパ節郭清個数から層別した施設グループ、T stage 別にみた無病生存曲線 (4,538 例: 1997~2000 年, 大腸癌術後フォローアップ研究会) (文献 19 をもとに作成)

のうち、イギリスの臨床病理医 Philip Quirke が 162 例の切除標本を無作為に抽出し、前述の CME と CVL の程度を彼ら独自のスケールで分析したところ、日本でいう D0~D1 手術が対象例の実に 75% を占め、D2 が 25%、D3 に至っては皆無であったとしている (第 12 回 Update on Colorectal Cancer Surgery, 2011 年 7 月, 東京)。このように前提条件が異なる海外の結果を、そのまま日本の臨床に外挿することはできない。腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関する RCT が JCOG0404 で行われ、1,057 例の集積を終えて、2014 年に最終解析が予定されている。このような質の高い試験によって日本独自の短期+長期成績が出るまでは、

国内において腹腔鏡下手術を標準治療とするエビデンスはないのが現状である。それまでは大腸癌治療ガイドラインの CQ3 に記載されているように、cStage II~cStage III に対しては習熟度を十分に考慮して適応を決定すべきである⁵⁾。

■側方郭清

ガイドライン上での側方郭清の適応基準は、腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にあり、かつ固有筋層を越えて浸潤する症例である⁵⁾。深達度が増すにつれて側方リンパ節転移の頻度が高く、腫瘍の下縁が腹膜反転部より肛門側にある場合の直腸癌では全体で 9.8%、

表2 Rb 直腸癌・深達度別側方転移率

深達度	n	側方転移率
pTis-SM	12	0.0%
pMP	173	7.5%
pA	289	19.7%
pAi	44	27.3%

1975~2009年に側方郭清を施行した根治度AのRb 518例

表4 わが国におけるISR第II相試験における術後合併症

合併症*1	n (%)
血栓症	3 (2.7%)
発熱	2 (1.8%)
瘻孔	1 (0.9%)
縫合不全	1 (0.9%)
尿閉	7 (6.4%)
好中球が正常の感染症	7 (6.4%)
術中出血	6 (5.5%)
頻尿	1 (0.9%)
骨盤膿瘍	1 (0.9%)
そのほか*2	0 (0.0%)
在院死	0 (0.0%)

*1: National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, Version 2.0

*2: そのほか: 下血, 創感染, 腸閉塞 (文献30をもとに作成)

pA 以深の場合は14.6%と高率であった⁵⁾。愛知県がんセンターでは、術前の深達度診断が確実でないことから、RbではcMPから側方郭清の適応としてきた。その結果(1979~2009年, n=518)を表2に示す。深達度別の側方リンパ節転移率はpTis-SM (n=12) 0%, pMP (n=173) 7.5%, pA (n=289) 19.7%, pAi (n=44) 27.3%であった。わが国で積極的に施行されている側方リンパ節郭清の意義に関しては、TME vs. TME+側方郭清ランダム化比較試験(JCOG0212)が行われており、この結果が待たれる。

■括約筋切除を伴う肛門温存手術 (intersphincteric resection: ISR)

ここ10年の間に括約筋切除を伴う肛門温存術である、ISRという手術概念が徐々に広まり、究極の肛門温存手術と表現されることもある²⁹⁾。標準術式としては直腸切断術が適応となる肛門縁から約5cm以内に腫瘍下縁が存在する下部直腸癌に対して施行される術式で

表3 わが国におけるISR第II相試験の手術結果

Parameters	No. of patients	%
内括約筋の切除程度		
Partial ISR	31	28
Subtotal ISR	42	38
Total ISR	37	34
外括約筋部分切除		
Yes	22	20
No	88	80
再建法		
Straight	97	88
J-pouch	1	1
TCP	7	6
端側	5	5
一時的人工肛門のタイプ		
Ileostomy	85	77
Transverse colostomy	25	23
手術時間 (min)		
中央値	350	
範囲	180~660	
出血量 (ml)		
中央値	599	
範囲	75~3,921	
肉眼的遠位端距離 (cm)		
平均	1.5	
範囲	0.4~3.2	
切除断端の迅速病理診断結果		
癌陰性	89	81
癌陽性	2	2
未施行	19	17

ISR: intersphincteric resection, TCP: transverse coloplasty (文献30をもとに作成)

あるため、慎重な適用が求められる。2005年に開腹によるISR単独治療による第II相試験がわが国で開始され、2008年度に登録集積が完了し、2011年5月に全例において経過観察が終了した(表3, 4)³⁰⁾。

術後合併症率・手術死亡率

表5に、わが国での大腸癌手術死亡率の変遷を示す³¹⁾。手術死亡(術後1か月以内の死亡)割合は治癒切除例で低く、根治性の低い手術ほど高い。手術の根治性と安全性が年代とともに高まっていることと、切除不能な高度進行例が減少し、進行度が低い時期に治療される癌の割合が増加していることが推察される。

■側方郭清の術後合併症

JCOG0212試験の安全性データが2011年のASCOで発表され、その安全性論文がLancet Oncologyに採択された(表6)³²⁾。試験前から予想されたように、側

表5 手術切除割合, 治癒切除割合, 手術死亡割合の推移

年	手術切除割合 (%)	治癒切除割合 (%)	手術死亡割合 (%)		
			治癒切除	非治癒切除	非切除
1976~1977	94.6	73.4	1.7	3.3	7.4
1978~1981	95.8	72.4	1.4	3.2	11.2
1982~1985	97.5	75.0	0.9	2.1	12.1
1986~1989	98.4	77.2	0.7	2.3	9.5
1990~1992	98.8	80.1	0.6	2.4	7.2

(文献31をもとに作成)

表6 JCOG0212 試験における術後合併症 (文献32より引用して改変)

	TME+側方郭清 (n=351)	TME (n=350)	p value
手術合併症*1	76 (22%)	56 (16%)	0.07
縫合不全	18 (6.3%)	13 (4.6%)	0.46
尿閉	18 (5.1%)	10 (2.9%)	0.18
好中球数が正常の感染症	16 (4.6%)	17 (4.9%)	0.86
術中出血	13 (3.7%)	5 (1.4%)	0.09
創感染	10 (2.8%)	8 (2.3%)	0.81
骨盤膿瘍	6 (1.7%)	2 (0.6%)	0.29
腸閉塞	4 (1.1%)	3 (0.9%)	1.00
その他*2	12 (3.4%)	9 (2.6%)	0.66
在院死	1 (0.3%)	0	1.00

*1: National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria Version 2.0

*2: 発熱, 下血, 瘻孔, 血栓症, 尿閉

表7 JCOG0404 試験の安全性データ

(中央値)	開腹群	腹腔鏡下群	計	p
n	524	523	1,057	
手術時間 (分)	159	211	78.6	<0.0001
出血量 (ml)	30	85	73.9	<0.0001
排ガスまでの日数	2	2	87.9	<0.0001
在院日数	11	10	1,084	<0.0001
G3/4 縫合不全	2.1%	1.9%		0.83
G3/イレウス	1.5%	0.9%		0.42
G3/4 尿路感染	0.2%	0.0%		0.50
術死	0.2%	0.0%		0.50

方郭清群で合併症が多い傾向にあったが, 重篤なものは認められなかった³²⁾.

■腹腔鏡下手術の術後合併症

JCOG0404 試験の安全性データが2012年の ASCO, ASCO-GI で発表された³³⁾. その結果, Stage II/III 結腸

癌を対象とした腹腔鏡下手術は, 開腹手術と比較し, 手術の出血量が少ない, 術後の排ガスが1日早い, 術後在院日数が1日短い, などのメリットを示したが, 手術時間は予想通り腹腔鏡下手術のほうが長かった (表7)³³⁾.

表 8 JCOG0205 試験の最終結果

	JCOG0205			MOSAIC ³⁴⁾	NO16968 ³⁶⁾
	5-FU/LV 群	UFT/LV 群	計	FOLFOX4 群	XELOX 群
n	546	546	1,092	672	944
3年 DFS (%)	79.3	77.8	78.6		70.9
5年 DFS (%)	74.3	73.6	73.9	66.4	
5年 OS (%)	88.4	87.5	87.9	72.9 (6年)	77.6
n	544	540	1,084		
G3/4 好中球減少症 (%)	8.4	1.5	5		
G3/4GPT 上昇 (%)	0.7	8.7	4.7		
G3/4 下痢 (%)	9.6	8.5	9		

DFS : disease-free survival, OS : overall survival

術後補助化学療法

■ Stage III 結腸癌

Stage III 結腸癌において補助療法によって期待される利益というものは、標準治療の 5-FU+ロイコポリン (LV) に new agent を加えることの上乗せ効果、すなわち治癒率向上があるかどうかにかかっており、この上乗せ効果は、欧米において MOSAIC 試験³⁴⁾、NSABP C-07 試験³⁵⁾、NO16968 試験³⁶⁾で検証された。その結果、オキサリプラチンを 5-FU+LV 療法に加えることの有用性が示され、欧米では Stage III 結腸癌に対する術後補助療法として、オキサリプラチン併用療法が推奨されている。しかし、前述のように、手術治療・病理診断方法はわが国と欧米で大きく異なっており、その結果は各ステージでの生存率の乖離として表現されている¹⁶⁾。異なる前提によってもたらされた結果を、わが国に単純に外挿することは危険であり、独自の検証が必要である。Stage III の大腸癌 (Rb を除く) を対象とした 5-FU+LV 療法と UFT+LV 療法との RCT (JCOG0205) が行われ、2011 年 12 月に最終解析が行われた結果、UFT+LV 療法の 5-FU+LV 療法に対する非劣性が検証された (表 8)³⁷⁾。G3/4 有害事象発生割合は、好中球減少症が 5-FU+LV 群で多く 8.4%、GPT 増加は UFT+LV 群で多く 8.7%であった。その他の有害事象は両群でほぼ同等であった。また、JCOG0205 試験における無病生存率および 5 年全生存率は、海外試験に比べて非常に良好であり (表 8)、国内医療環境の特徴である、優れた外科手術、病理診断を基礎として治療成績を向上させるというコンセプトが、「日本からのエビデンス」として結実した一つの形といえる。

■ Stage II 結腸癌

Stage II 結腸癌のなかで再発リスクの高い群に対しては補助療法が推奨されているが、再発リスク因子に定まった見解がないことが問題である。わが国では、手術単独群と UFT 投与群を比較する SACURA 試験が行われ、2010 年 7 月に登録が完了した。手術単独をしっかりと対照群に設定し、前向きなトランスレーショナルリサーチを組みこんだ点で非常に優れた試験である。今や、再発リスクの抽出には検体検査からの情報が求められている。2013 年に中間解析、2015 年に最終解析が予定されており、結果が注目される。

■ 大腸癌肝転移

これまでに肝転移切除後の全身補助化学療法により無病生存率 (DFS) の上昇を示す RCT はあるが、全生存率 (OS) の上昇を示した臨床試験はない。EORTC40983³⁸⁾以降は、術前に強力な化学療法を行うレジメンが注目されているが、一方で術前化学療法が肝機能障害や術後合併症のリスクを高めることから、切除可能肝転移例に対して術前補助化学療法を行うことに対する疑問が提起されている。また、術前化学療法無効による腫瘍増大や完全奏効例における標的病変の消失によって、本来は享受できたはずの肝切除による治癒のチャンスをみすみす失いかねないという問題がある。切除可能肝転移例の治療成績向上のためには、術後に補助療法を行う戦略が妥当である。しかし、実地臨床において術後補助療法を推奨するだけの根拠に乏しい現状では、本治療は試験治療として行うべきであり、レベルの高いエビデンスを得るために臨床試験への参加が推奨される。JCOG では大腸癌肝転移治癒切除後患者を対象に、手術単独 vs FOLFOX6 の比較

表 9 直腸癌術前放射線療法の RCT

	群	n	局所再発率	p 値	Overall Survival	p 値	Cancer-specific Survival	p 値
Swedish Rectal Cancer Trial ⁴⁰⁾	術前照射	454	9% (13 年)	<0.001	38% (13 年)	0.008	72% (13 年)	0.03
	手術単独	454	26%		30%		62%	
Dutch Trial ⁴¹⁾	術前照射	897	5.6% (5 年)	<0.001	64.2% (5 年)	0.902	—	—
	手術単独	908	11%		64%		—	—

表 10 大腸癌 Stage 別 5 年生存率 (1991~1994 年, 大腸癌研究会・大腸癌全国登録, 18,672 例)

Stage	結腸癌	直腸癌	全部位
0	94.8%	92.9%	94.3%
I	90.6%	89.3%	90.6%
II	83.6%	76.4%	81.2%
IIIa	76.1%	64.7%	71.4%
IIIb	62.1%	47.1%	56.0%
IV	14.3%	11.1%	13.2%

(文献 5 より引用して改変)

表 11 大腸癌術後再発率 (1991~1996 年, 大腸癌術後フォローアップ研究会, 5,599 例)

	Stage I	Stage II	Stage III a	Stage III b	総計
結腸癌	2.5%	12.0%	23.3%	29.5%	14.3%
直腸癌	RS	7.7%	21.9%	31.3%	20.6%
	Ra	2.2%	17.9%	33.0%	21.2%
	Rb	10.2%	23.4%	41.1%	54.6%

試験を行っており (JCOG0603)³⁹⁾, 今後の試験の結果が待たれる。

術前化学 (放射線) 療法

直腸癌の治療成績向上のためには局所を制御して局所再発を低減させることが重要であるが, 局所を制御するための治療法にはわが国と欧米の間に大きな違いがある。わが国では TME (TSME) + 側方郭清の手術単独が標準治療であるが, 欧米では術前に化学放射線療法 (CRT) を行った後に TME (TSME) を行うのが標準治療である。術前 CRT の目的は局所再発率の低減であり, 生存率の改善は唯一, 術前に骨盤照射を 25 Gy/5 回施行した Swedish Rectal Cancer Trial⁴⁰⁾ で示されたが, 全体に成績が悪く, 試験の質的コントロールに問題があったとの批判がある。各治療法の質的コントロールを行った Dutch Trial⁴¹⁾ では, 局所再

発率の低減を認めたが, 生存率の改善は示されなかった (表 9)。近年, 大腸癌の化学療法は急速な進歩を遂げたことから, 新しいレジメンが直腸癌の CRT にも導入されつつある。イリノテカンやオキサリプラチンなどを併用することで 30% 前後の高率に pCR が認められたと報告されている^{42~45)}。

ステージ別治療成績

わが国における大腸癌の治療成績は, 大腸癌全国登録 (1991~1994 年度) によると, 5 年生存割合は, Stage 0: 94.3%, Stage I: 90.6%, Stage II: 81.2%, Stage III a: 71.4%, Stage III b: 56.0%, Stage IV: 13.2% である (表 10)⁵⁾。また, 表 11 には大腸癌術後フォローアップ研究会データによる部位別および深達度別の術後再発率を示す⁴⁶⁾。このように, 大腸癌に対する治療成績は, Stage I, II, III に比べて Stage IV, すなわち

遠隔転移が認められる場合には著しく予後が不良である。Stage IVを含めた進行・再発大腸癌に対して治癒切除を行った場合の5年生存割合は30~60%である。一方、治癒切除が行えなかった場合には5年生存を認めず、生存期間中央値は21~25か月程度である^{47,48)}。

文献

- 1) Jemal A, Murray T, Ward E, et al : Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 55 : 10-30, 2005
- 2) Kotake K, Honjo S, Sugihara K, et al : Changes in colorectal cancer during a 20-year period : an extended report from the multi-institutional registry of large bowel cancer, Japan. *Dis Colon Rectum* 46 (10 Suppl) : S32-43, 2003
- 3) Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, et al : CONCORD Working Group : Cancer survival in five continents : a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 9 : 730-756, 2008
- 4) OECD Health Care Quality Indicators Data, 2009 (www.oecd.org/health/healthpoli-ciesanddata/healthcarequalityindicators.htm)
- 5) 大腸癌研究会 (編) : 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010年版. 金原出版, 2010
- 6) 田中信治, 工藤進英, 鶴田 修 : 早期大腸癌内視鏡治療ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会 (編) : 消化器内視鏡ガイドライン第3版. 医学書院, 2006, pp284-297
- 7) Tanaka S, Oka S, Kaneko I, Hirata M, et al : Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia : possibility of standardization. *Gastrointest Endosc* 66 : 100-107, 2007
- 8) Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y, et al : A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* 72 : 1217-1225, 2010
- 9) Saitoh Y, Watari J, Fujiya M, et al : Endoscopic mucosal resection for flat and depressed type colorectal neoplasia. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 4 : 42-46, 2002
- 10) Tanaka S, Tamegai Y, Tsuda S, et al : Multicenter questionnaire survey on the current situation of colorectal endoscopic submucosal dissection in Japan. *Dig Endosc* 22 (Suppl 1) : S2-8, 2010
- 11) Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al : Rectal cancer : local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging—a meta-analysis. *Radiology* 232 : 773-783, 2004
- 12) 小川真平, 板橋道朗, 亀岡信悟 : ヘリカル CT による大腸癌リンパ節転移診断. *日本大腸肛門病会誌* 53 : 35-43, 2000
- 13) 萩原信吾, 村上康二, 藤田昌記, 他 : FDG-PET. *臨放* 51 : 1709-1717, 2006
- 14) 石黒めぐみ, 杉原健一 : 結腸癌手術における術前・術中のリンパ節転移診断の方法とその有用性. *臨外* 63 : 367-373, 2008
- 15) Hohenberger P, Du W, Post S : Extended resections for colorectal cancer—indications for supraradical lymphadenectomy. *Colorectal Dis* 13 (Suppl 7) : 74-77, 2011
- 16) 渡邊聡明 : 日本と世界の各種外科疾患における診断・治療戦略の相違. 大腸癌—日本と世界の直腸癌治療戦略の相違. *日外会誌* 109 : 338-342, 2008
- 17) Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, et al : Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer : systematic review. *J Natl Cancer Inst* 99 : 433-434, 2007
- 18) Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al : Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 19 : 157-163, 2001
- 19) Kanemitsu Y, Komori K, Ishiguro S, et al : The Relationship of Lymph Node Evaluation and Colorectal Cancer Survival After Curative Resection : A Multi-Institutional Study. *Ann Surg Oncol* 19 : 2169-2177, 2012
- 20) Ricciardi R, Baxter NN : Association versus causation versus quality improvement : setting benchmarks for lymph node evaluation in colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 99 : 414-415, 2007
- 21) West NP, Morris EJ, Rotimi O, et al : Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival : a retrospective observational study. *Lancet Oncol* 9 : 857-865, 2008
- 22) Hohenberger W, Weber K, Matzel K, et al : Standardized surgery for colonic cancer : complete mesocolic excision and central ligation—technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 11 : 354-364, 2009
- 23) Heald RJ, Ryall RD : Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 28 : 1479-1482, 1986
- 24) 日本内視鏡外科学会 : 内視鏡外科手術に関するアンケート調査—第9回集計結果報告. *日鏡外会誌* 13 : 499-611, 2008
- 25) Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group : A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 350 : 2050-2059, 2004
- 26) Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al : UK MRC CLASICC Trial Group : Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma : 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 25 : 3061-3068, 2007
- 27) Lacy AM, Delgado S, Castells A, et al : The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 248 : 1-7, 2008
- 28) Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, et al : Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group : Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer : long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 10 : 44-52, 2009
- 29) Schiessel R, Karner-Hanusch J, Herbst F, et al : Intersphincteric resection for low rectal tumours. *Br J Surg* 81 : 1376-1378, 1994
- 30) ASCRS Symposium on Cataract, IOL and Refractive Surgery, Chicago. April 20-24, 2012
- 31) 固武健二郎, 本莊 哲, 小山靖夫, 大腸癌研究会全国登録委員会 : 大腸疾患をめぐる最近の話題—腫瘍性病変・大腸癌外科治療の進歩・大腸癌外科治療及び治療成績の変遷・大腸癌研究会全国登録から. *カレントセラピー* 20 : 720-724, 2009
- 32) Fujita S, Akasu T, Mizusawa J, et al : on behalf of the Colorectal Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group : Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212) : results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2012 [in press]
- 33) Yamamoto S, Inomata M, Kitano S, et al : Short-term clinical outcomes from a randomized controlled trial to evaluate laparoscopic and open surgery for stage II-III colorectal cancer : Japan Clinical Oncology Group study JCOG 0404(NCT00147134). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4 : abstr 538)
- 34) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al : Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC)