

体とした Mayo regimen よりも infusional の 5-FU を主体とした de Gramont regimen (LV5FU2) のほうが、効果と毒性の点で優れていることが示唆された⁵⁾。

3) MOSAIC 試験

その後、Stage II/III (40%/60%) の結腸癌を対象として、LV5FU2 に oxaliplatin を加えた FOLFOX4 療法と LV5FU2 療法を比較した MOSAIC 試験では、5年 DFS において、FOLFOX 群 73.3%、LV5FU2 群 67.4% で FOLFOX 療法が有意に良好であることが示され⁶⁾、6年 OS においては、FOLFOX 群で 72.9%、LV5FU2 群で 68.7% であった⁷⁾。Stage 別の subset 解析でも Stage III において oxaliplatin を加える意義が高いことが示された。副作用として、oxaliplatin の併用により末梢神経障害が高率に出現し (grade 3 が 12.5%)、治療終了 3 年後にも約 18% に認められていたものの、grade 3 は 0.6% であった。

4) NSABP C-07 試験

NSABP C-07 試験は、MOSAIC 試験と同様、Stage II/III (28%/72%) 結腸癌に対して、bolus の 5-FU/LV (RPMI) に oxaliplatin を隔週で追加する FLOX 療法と 5-FU/LV (FULV) を比較した試験である。全対象における 4 年の DFS は、FLOX 群 73.2%、FULV 群 67.0% と、FLOX 群が有意に良好であった⁸⁾。

5) NO16968 (XELOXA) 試験

さらに、Stage III に対する術後補助療法として、5-FU/LV を capecitabine で置き換えて oxaliplatin と併用する XELOX (CapeOx) 療法と bolus 5-FU/LV (Mayo regimen) を比較した NO16968 試験 (XELOXA 試験) においても、3年 DFS が 70.9% vs. 66.5% と CapeOx 群が有意に良好であった⁹⁾。

2. 本邦

1) JCOG0205 試験

日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group; JCOG) によって行われた JCOG0205 試験では、Stage III の大腸癌 (結腸癌 67%/Ra までの直腸癌 33%) で手術を受けた患者を、5-FU/I-LV を 3 コース受ける群と UFT/LV を 5 コース受ける群に分けて行われた。2003年 2月～2006年 11月まで 1,101 人 (適格患者 1,092 人) が、5-FU/I-LV 群 (550 人) と UFT/LV 群 (551 人) に無作為に割り付けられ、最終結果が 2012 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で発

表された¹⁰⁾。観察期間中央値は 72.0 カ月で、3年 DFS は 5-FU/I-LV 群が 79.3%、UFT/LV 群が 77.8% であった。5年 DFS は、5-FU/I-LV 群が 74.3%、UFT/LV 群が 73.6%。8年 DFS は 5-FU/I-LV 群が 69.8%、UFT/LV 群が 66.4% であった。DFS のハザード比は 1.016 (91.3% 信頼区間: 0.838～1.232) で UFT/LV の非劣性が証明された ($p=0.0236$)。また、3年 OS は 5-FU/I-LV 群が 94.5%、UFT/LV 群が 93.9% で、5年 OS は、5-FU/I-LV 群が 88.4%、UFT/LV 群が 87.5% (ハザード比=1.055, 95% 信頼区間: 0.772～1.442)、8年 OS は 5-FU/I-LV 群が 82.6%、UFT/LV 群が 82.4% であった。同じく、II 期、III 期の 大腸癌を対象に術後補助化学療法として UFT/LV が bolus 5-FU/LV に対し非劣性であることを示した NSABP C-06 試験³⁾ の 5 年全生存率 (69.6%) と比べ、非常に良好な結果 (全体で 87.9%) で、これは、本邦における D3 郭清術と細心に行われたリンパ節検索による upstaging が理由と考えられた¹⁰⁾。

2) ACTS-CC 試験

Stage III 結腸癌 (RS 癌含む) の術後補助化学療法として、標準治療の 1 つである UFT/LV 療法に対する S-1 療法 (1 日 2 回経口投与、4 週投与 2 週休薬、6 カ月間) の非劣性を検証した無作為化比較試験が行われた。2009年 4月～2010年 6月までに 1,535 人の患者が登録され、最終結果が 2013 年の ASCO で発表された。観察期間中央値は 41.3 カ月で、3年 DFS 率は S-1 群が 75.5%、UFT/LV 群が 72.5% であった。DFS のハザード比は 0.85 (95% 信頼区間: 0.70～1.03) で非劣性が証明された ($p=0.1003$)。3年 OS は S-1 群が 93.6%、UFT/LV 群が 92.7% であった (ハザード比=0.86, 95% 信頼区間: 0.62～1.19, $p=0.3600$)¹¹⁾。

以上、国内外の臨床試験結果を紹介した。今年発刊されたばかりの『大腸癌治療ガイドライン 医師用 2014 年版』では、補助化学療法の適応は、R0 切除が行われた Stage III 大腸癌 (結腸癌・直腸癌) を原則とし、推奨される療法は、5-FU/I-LV 療法、UFT/LV 療法、capecitabine 療法、CapeOx 療法、または FOLFOX 療法と明記されている¹²⁾。FU 系抗癌剤 (5-FU/I-LV 療法、UFT/LV 療法、capecitabine 療法) の選択肢以外に、FU 系抗癌剤と oxaliplatin の併用療法である CapeOx 療法と FOLFOX 療法が標準的補

表1 Stage III結腸癌の術後化学療法の日本、海外の治療効果

試験名	日本		海外					
	JCOG0205 ¹⁰⁾		MOSAIC ⁶⁾⁷⁾		XELOXA ⁹⁾		NSABP-C07 ⁸⁾	
regimen	5-FU/LV	UFT/LV	LV5FU2	FOLFOX4	FU/LV	CapeOx	FU/LV	FLOX
n	546	546	675	672	942	944	860	854
5yDFS (%)	74.3	73.6	58.9	66.4	59.8	66.1	57.8	64.4
	HR=1.016 (91.3%CI: 0.838~1.232)		HR=0.78 (95%CI: 0.65~0.93)		HR=0.80 (95%CI: 0.69~0.93)		HR=0.78 (95%CI: 0.68~0.90)	
5yOS (%)	88.4	87.5	68.7*	72.9*	74.2	77.6	73.8	76.5
	HR=1.055 (91.3%CI: 0.772~1.442)		HR=0.84 (95%CI: 0.71~1.00)		HR=0.87 (95%CI: 0.72~1.05)		HR=0.80 (95%CI: 0.65~0.97)	

* MOSAIC 試験は、6yOS の数値である

表2 肝切除後補助療法の第III相試験成績/全身化学療法

報告者	報告年	例数	レジメン	DFS 中央値 (月)	p 値	OS	p 値
			薬剤			中央値 (月)	
Portier ¹³⁾	2006	171	no	17.6	0.028	46.4	0.13
			5-FU/LV	24.4		62.1	
Mistry ¹⁴⁾	2008	302	no	18.8	0.058	47.3	0.095
			5-FU/LV	27.9		62.2	

助療法の1つとして記載されているのは、前述の欧州・オーストラリア・ニュージーランド・イスラエル・シンガポールで実施されたMOSAIC試験⁶⁾⁷⁾と北米・南米・欧州・南アフリカ・アジア（本邦は含まない）で実施されたXELOXA試験⁹⁾において、FU系抗癌剤単独に対するoxaliplatinの上乗せ効果が示されたためである。しかし、結腸癌の病期III期における本邦の治療効果は、JCOG0205試験やACTS-CC試験で明らかにされたように、海外と比べ良好である（表1）。このため、oxaliplatinを上乗せしても、生じるリスク（副作用、医療コスト、手間）に見合ったベネフィット（予後の改善）が得られる可能性は低いと考え、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浸透している本邦では、経口FU系単独が選択されることが多い。

切除可能肝転移に対する 術前・術後補助療法

1. 欧米

現在NCCNの治療ガイドラインでは、同時性・切除可能な肝転移症例においては、①原発・転移同時切

除→補助療法、②術前化学療法→原発・転移同時もしくは異時切除、③原発切除→化学療法→転移切除の3つの治療方針を症例ごとに選択する方針が記載されている。また異時性の切除可能例に対しては、①切除→補助療法（もしくは以前の術後補助療法を考慮して経過観察）、②術前補助療法→切除の2つの方針が記載され、切除可能肝転移の場合には、状況に応じて肝切除前あるいは切除後の補助化学療法が推奨されている。

1) FFCD試験とENG試験

しかし、切除可能な大腸癌肝転移に対する肝切除術期のタイミングで、化学療法の効果を明らかにした報告は、今のところ1つもないのが現状である。たとえば、肝切除後の補助療法として、全身化学療法の有効性を検証したエビデンスレベルの高い試験は、これまでのところ1つのランダム化比較試験（FFCD試験¹³⁾と1つの統合解析（pooled analysis¹⁴⁾のみである（表2）。Portierらは、治癒切除例を対象に手術単独と6カ月間の5-FU+LVを用いた全身化学療法の比較試験を行い、5年無再発生存率で後者が有意に良好であったが、全生存期間では有意な差を認めなかった¹³⁾。MistryらはPortierらの試験¹³⁾と症例集積の遅さから早期終了となった1つのインターグループ試験（ENG試験）とを合わせて検討し、多変量解析で

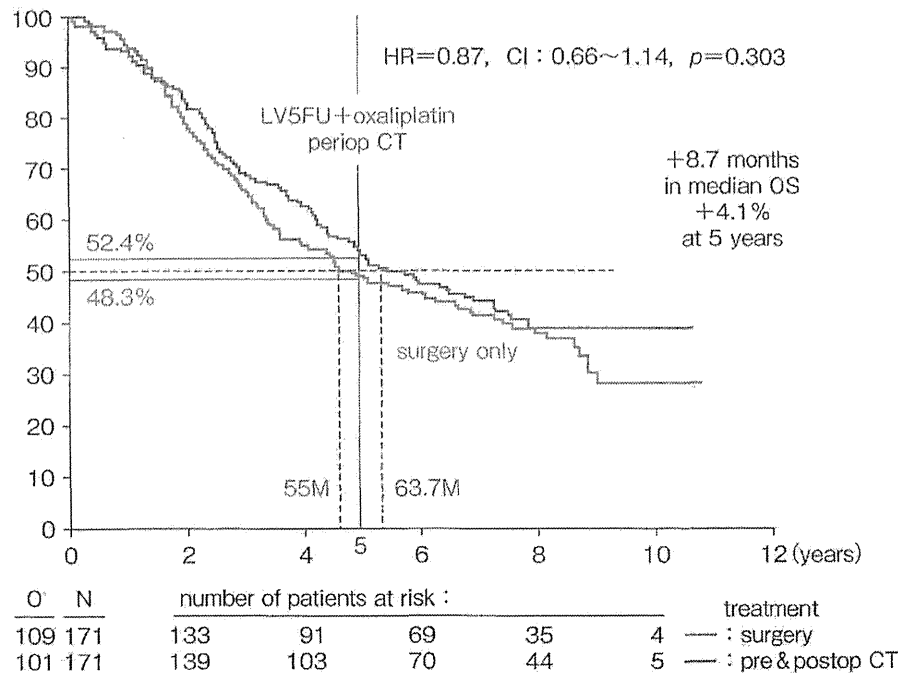


図1 overall survival in eligible patients

5-FU+LV 療法が生命予後に関与することを示したが、生存期間には手術単独と比べて有意差を認めなかった¹⁴⁾。

2) EPOC 試験

一方、EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) では、治癒切除可能な肝転移を伴う大腸癌に対して、外科的切除単独と FOLFOX4 の術前・術後化学療法+外科的切除の 364 名のランダム化比較試験 (EORTC40983 ; EPOC) を行い、そのプライマリーエンドポイント (progression free survival : PFS) の結果は 2008 年 Lancet に公表され、FOLFOX4 群で PFS が優れていたと報告された¹⁵⁾。

しかし、切除可能肝転移に対する術前化学療法には、①一定の頻度で progression of disease を認める¹⁶⁾、②毒性のため肝切除後の合併症が増加¹⁷⁾、③画像上 complete remission になったときは肝転移巣切除が困難¹⁸⁾、④高いコストという大きな問題点が指摘されており、2012 年の ASCO では EPOC 試験の最終 OS 結果が公表され、中央値 8.5 年の観察期間が経過した時点で 5 年 OS は化学療法群で 52.4%、手術単独群で 48.3%、中央値はそれぞれ 63.7 カ月、55 カ月であり、適格症例の 5 年生存率は、化学療法によって 4.1% 向上したのみで、OS における FOLFOX4 群の優越性は認められなかった (図 1 : HR=0.87, 95%CI : 0.66~

1.14, $p=0.303$)¹⁹⁾。元々、本試験は、主たる解析の 3 年 PFS の ITT 解析では統計学的な有意差は認められず、lead time bias を避けるために landmark method という特殊な方法で PFS を算出して生まれた人工的な差によって、かろうじて周術期補助療法の marginal な benefit を示した試験に留まっていた (図 2)²⁰⁾。

3) new EPOC 試験

昨年の ASCO2013 で、EPOC 試験¹⁵⁾ の発展型である「KRAS 野生型切除可能大腸癌肝転移に対する周術期化学療法と周術期化学療法+セツキシマブ (CET) の第 III 相ランダム化比較試験」(new EPOC 試験²¹⁾) の結果が報告されたが、必要イベント数 212 イベントの発生を待たずに 123 イベント時点で無効中止されている。PFS は、化学療法群 20.5 カ月、化学療法+CET 療法群 14.1 カ月で (図 3)、OS は、化学療法群は中央値に未到達、化学療法+CET 療法群 39.1 カ月 (図 4) で、いずれも CET 併用群で有意に短いという、研究者らの期待とは正反対の結果であった。

化学療法によって治療強度を上げて、標準手術への上乘せ効果を期待するのが補助化学療法本来の考え方であるため、その効果の検証はまずは術後に行われるのが基本のはずであるが、標準治療の位置づけが曖昧

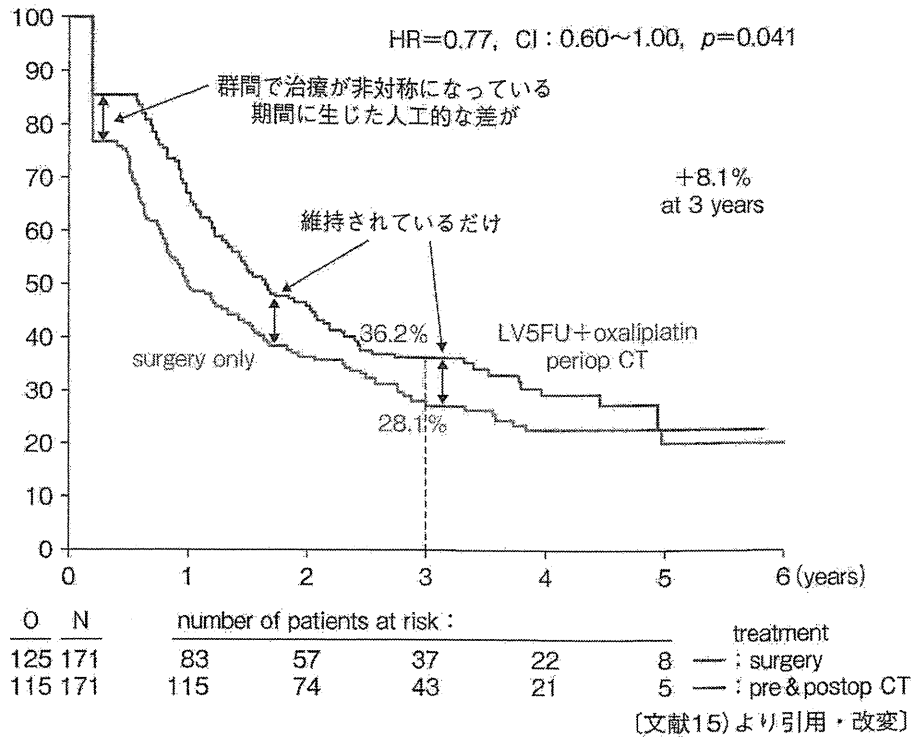


図2 progression-free survival in eligible patients

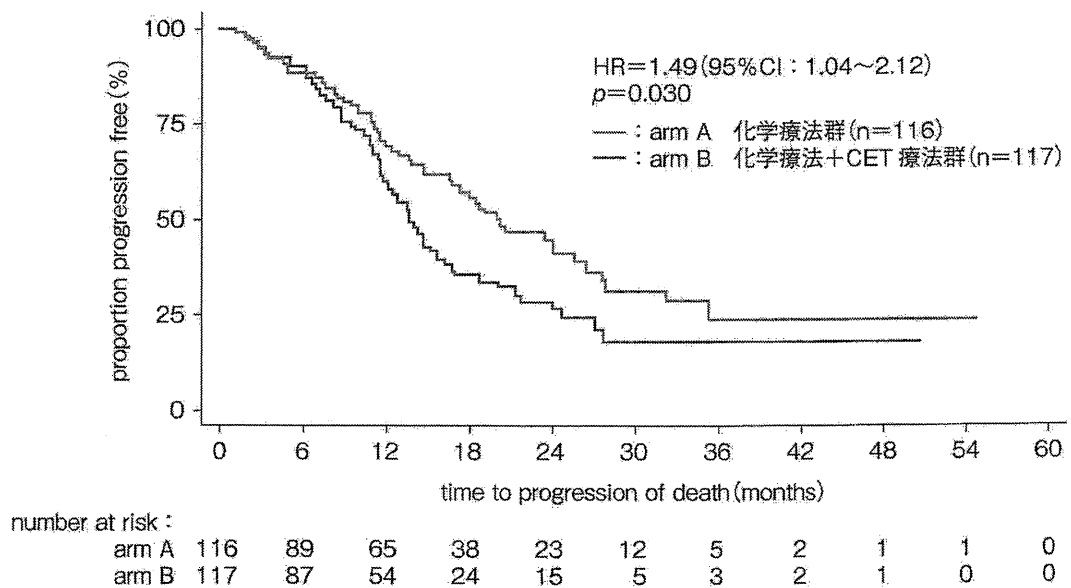


図3 new EPOC 試験の PFS (n=233)

PFS は、化学療法群20.5カ月、化学療法+CET療法群14.1カ月と化学療法群で有意に長かった

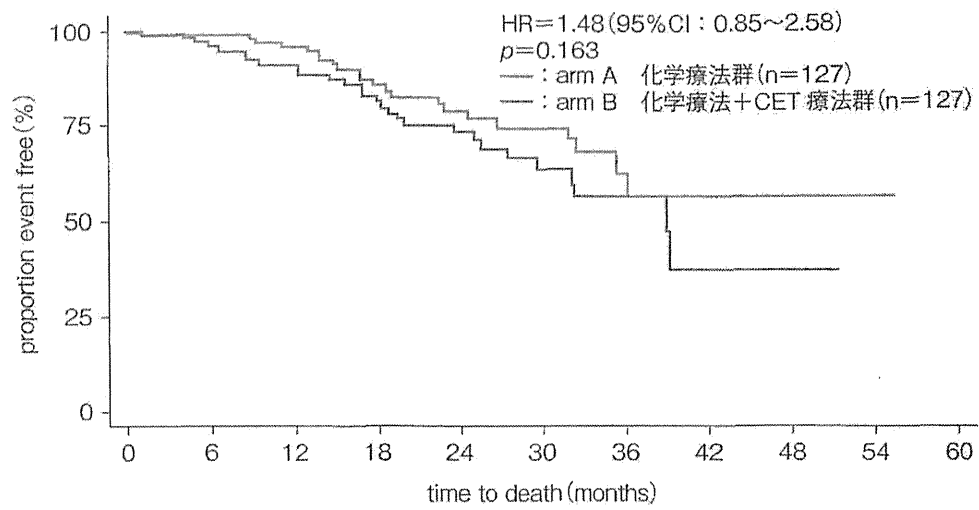
なまま EPOC 試験¹⁵⁾(コントロール群は術後 FOLF-
OX4) と new EPOC 試験²¹⁾(コントロール群の補助
化学療法レジメンは複数) は行われており、これらの
試験は回答すべきクリニカルクエスチョンを1, 2段
階飛ばしたデザインといえる。このようなデザイン
のもとで行われた EPOC 試験¹⁵⁾, new EPOC 試験²¹⁾の
negative な結果を受けても、結局術前+術後化学療

法、術前化学療法、術後化学療法のうちのいずれが負
の結果に寄与したかが不明のままである。

2. 本邦

1) JCOG0603試験

現段階では、切除可能肝転移に対する術前化学療法
は前述のように安全性、効果ともに確立されておらず、



number at risk :

arm A	127	113	90	61	40	29	12	4	2	1	0
arm B	127	99	81	55	38	22	7	2	1	0	0

図4 New EPOC 試験の OS (n=254)

OS は、化学療法群は中央値に未到達、化学療法+CET 療法群39.1カ月であった

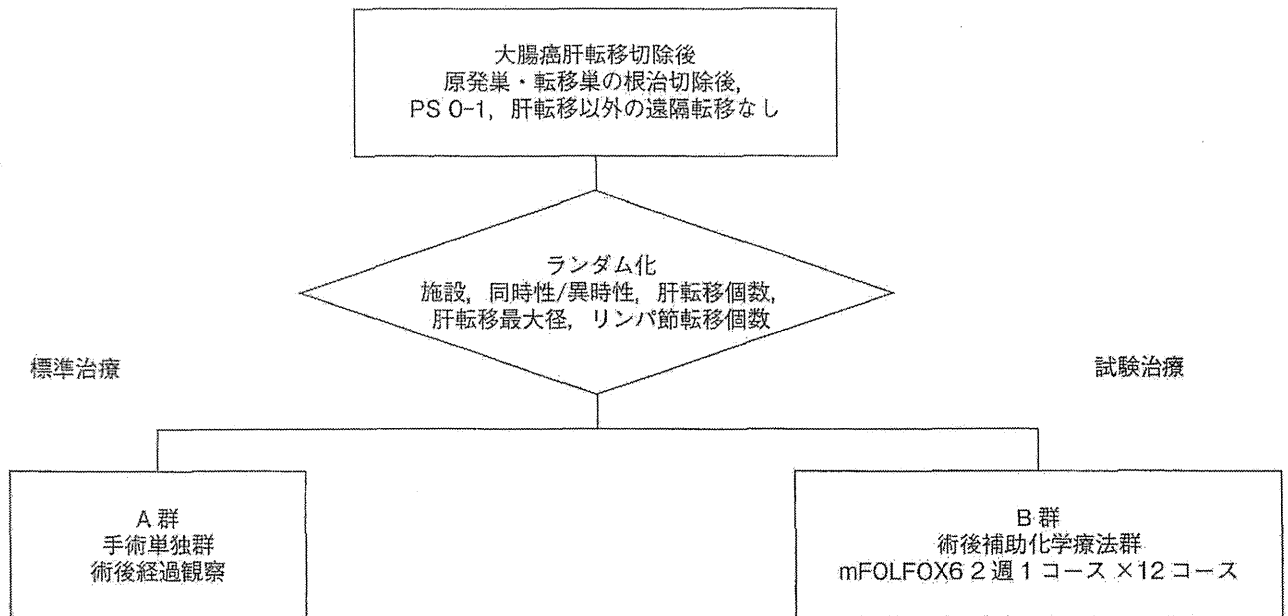


図5 JCOG0603試験

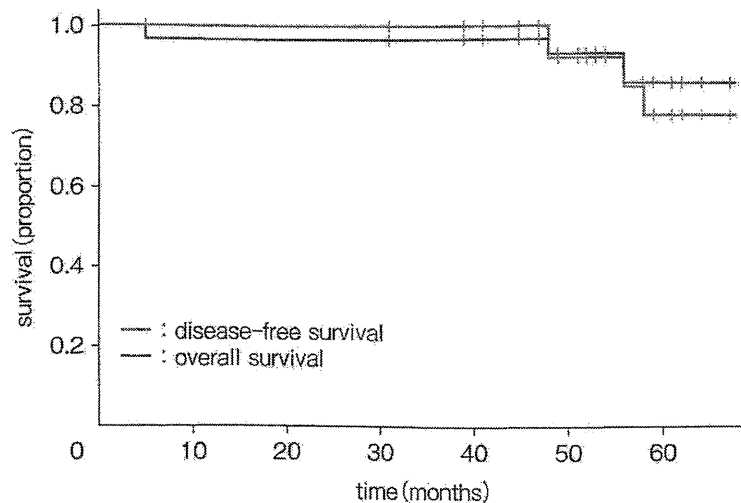
切除可能肝転移例の治療成績向上のためには、術後に補助療法を行う戦略が妥当である。しかし、実地臨床において補助療法を推奨するだけの根拠に乏しい現状では、本治療は試験治療として行うべきであり、レベルの高いエビデンスを得るために、JCOGでは大腸癌肝転移治癒切除後患者を対象に、手術単独 vs. FOLF-OX6のランダム化II/III相試験を開始した(図5, JCOG0603)²²⁾。途中、予想以上の有害事象頻度を認めため登録を一時停止し、化学療法の減量・休薬基準を見直すプロトコール改正を余儀なくされた。

2014年1月時点で登録数は172例(予定登録数300例)になり、月間登録数2例ペースで進行中である。

直腸癌に対する術前術後補助化学療法

1. 欧米

欧米では進行直腸癌に対して術前化学放射線療法が標準的補助療法である。しかし、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center から局所進行直腸癌に対して、放射線治療の禁忌患者や患者拒否に対して術前



〔文献25〕より引用・改変〕

図6 直腸癌に対する術前化学療法+TMEのpilot study
Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerで、mFOLFOX6+bevacizumab療法を6コース+TMEの有効性と安全性を検討するpilot studyが実施された。n=32, 平均追跡期間53カ月で、4年無増悪生存割合84%, 4年生存割合91%と良好な成績が報告された

FOLFOX療法を行った6名中4名にdown-stageが得られ(2名はpCR)、残りの2名も腫瘍の縮小を認め、全患者においてR0切除が可能であったと報告されている²³⁾。また、同施設で、直腸癌に対する術前mFOLFOX6+bevacizumab療法を6コース+TMEの有効性と安全性を検討するpilot studyが実施された²⁴⁾。登録された32名全員で、R0切除が可能であり、8名(25%)にpCRが得られた。この結果より、欧米の標準的補助療法である術前化学放射線療法でなくとも、術前化学療法により良好なR0切除割合およびpCR割合が得られる可能性が示唆された。また、平均追跡期間53カ月で、4年無増悪生存割合84%、4年生存割合91%と良好な成績であり、有望な補助療法になり得ることが示唆された(図6)²⁵⁾。

上記結果に基づいて、北米・インドにおいて術前化学療法(FOLFOX療法)の安全性(第Ⅱ/Ⅲ相部分)と有効性(第Ⅲ相部分)を検証するN1048(PROSPER)試験が進行中である(図7)²⁶⁾。有効性については、欧米の標準的補助療法である術前化学放射線療法に対する非劣性(局所無再発期間、無増悪生存期間のco-primary)をランダム化比較試験にて検証するものである。

2. 本邦

リンパ節転移、とくに側方リンパ節に転移を認める下部直腸癌では、治癒切除後の局所再発割合および遠

隔転移割合が高く、かつ5年生存割合が40%程度と予後不良であることが知られている²⁷⁾。現在の本邦の標準治療であるTME+側方骨盤リンパ節郭清+術後化学療法では不十分であり、より強力な治療介入を行うことで、予後の改善が期待される。術前治療の効果として、微小転移の抑制と、局所制御による切除割合の向上が考えられる。欧米では、術前化学放射線療法が標準とされているが、側方骨盤リンパ節郭清という局所制御に優れた本邦の手術との組み合わせが妥当であるか否か、明らかではない。そのため、局所制御のみならず遠隔転移を抑制し、予後延長をめざすため、局所制御を高めるための化学放射線療法ではなく、微小転移の抑制効果のために術前+術後化学療法による補助化学療法のコンプライアンスを高める試験治療の優越性の検討が必要と考えられている。このため、JCOGでは標準治療に対して術前+術後化学療法を試験治療とする第Ⅲ相試験(JCOG1310試験)が計画されている(図8)。

今後、PROSPER試験やJCOG1310試験の結果によっては、進行下部直腸癌に対する標準治療として、術前に放射線照射を一律に加えることは欧米でも否定され、再発リスクに応じて術前と術後の化学療法を組み合わせた治療が標準となる時代が到来するかもしれない。

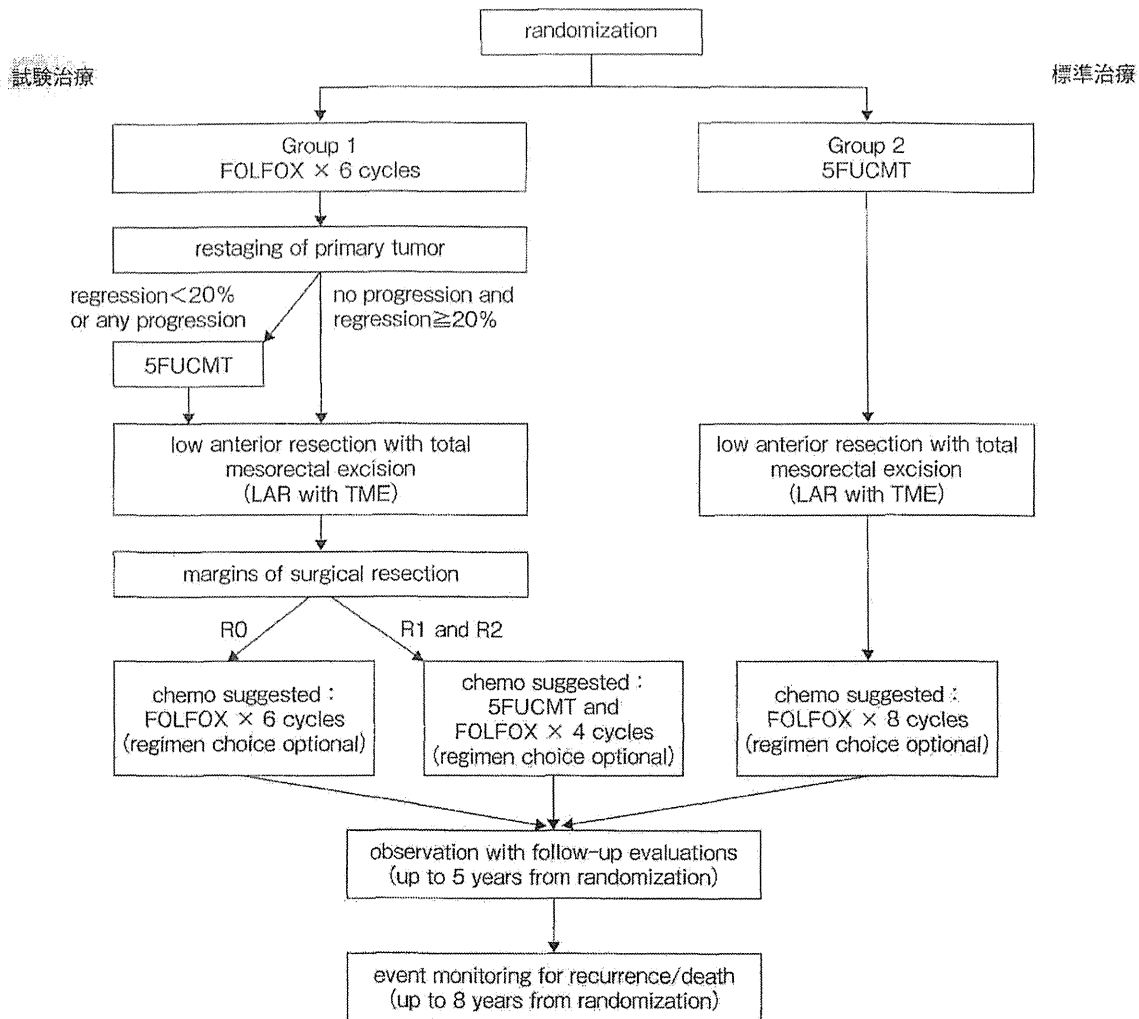


図7 N1048 (PROSPECT) 試験

現在北米・インドにおいて術前化学療法 (FOLFOX 療法) の安全性と有効性を検証する N1048 (PROSPECT) 試験が進行中。cT2N1, T3N0, T3N1 を対象にした第Ⅱ/Ⅲ相試験で、有効性については、欧米の標準的補助療法である術前化学放射線療法に対する非劣性をランダム化比較試験にて検証するものである

おわりに

化学療法によって治療強度を上げて、標準手術への上乗せ効果を期待するのが補助化学療法本来の考え方である。その効果の検証のためには大規模比較試験が必要であるが、欧米とは術式や病理検査の質が異なることから、欧米の標準治療をそのまま本邦へ外挿することには慎重になる必要がある。治療成績向上のためには、本邦の治療を支えてきた基本に忠実な手術と綿密な病理診断の特性を活かした治療開発が今後も望まれる。

文 献

- 1) Moertel, C. G., Fleming, T. R., Macdonald, J. S., Haller, D. G., Laurie, J. A., Goodman, P. J., Ungerleider, J. S., Emerson, W. A., Tormey, D. C., Glick, J. H., Veeder, M. H. and Mailliard, J. A.: Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 322 : 352-358, 1990.
- 2) Wolmark, N., Rockette, H., Fisher, B., Wickerham, D. L., Redmond, C., Fisher, E. R., Jones, J., Mamounas, E. P., Ore, L., Petrelli, N. J., Spurr, C. L., Dimitrov, N., Romond, E. H., Sutherland, C. M., Kardinal, C. G., DeFusco, P. A. and Jochimsen, P.: The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: Results from Na-

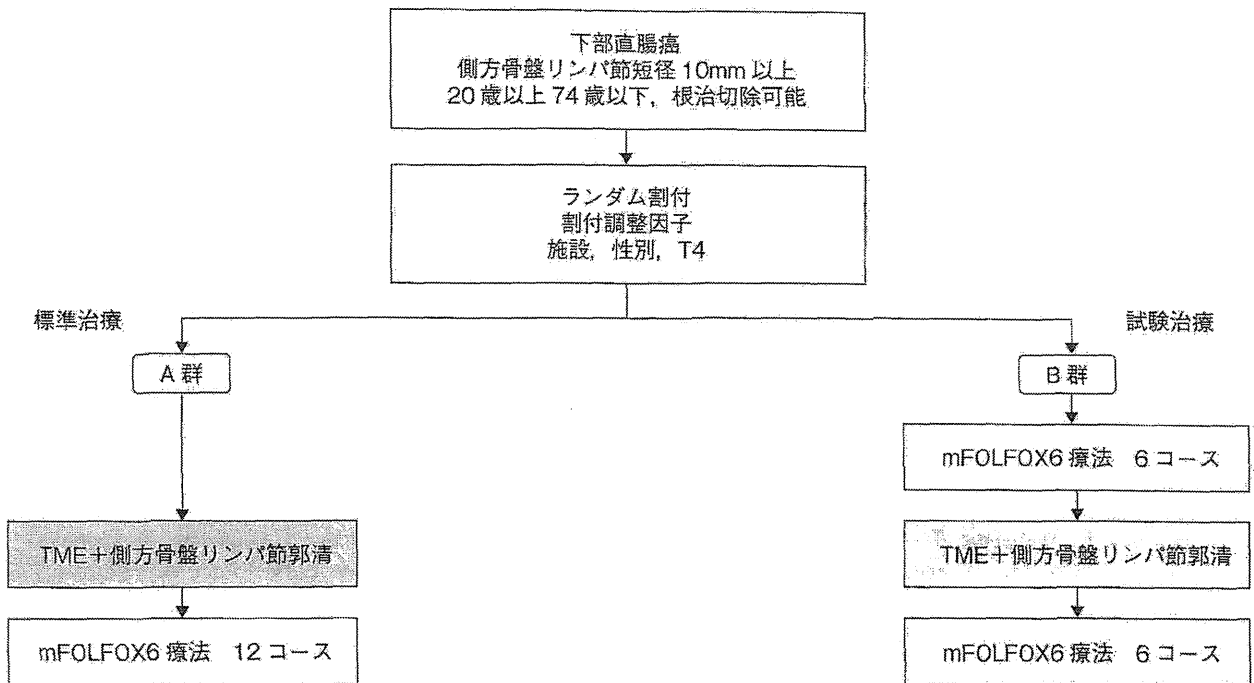


図8 JCOG1310試験

mFOLFOX6療法の6コースまでは、oxaliplatinのコンプライアンスが保たれていることより、手術前後に6コースずつ実施することで、用量強度を保つことが可能となり、術後に12コース連続して実施するよりも治療強度が高まることが期待されている

- tional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J. Clin. Oncol.*, 11 : 1879~1887, 1993.
- 3) Lembersky, B. C., Wieand, H. S., Petrelli, N. J., O'Connell, M. J., Colangelo, L. H., Smith, R. E., Seay, T. E., Giguere, J. K., Marshall, M. E., Jacobs, A. D., Colman, L. K., Soran, A., Yothers, G. and Wolmark, N. : Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon : Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J. Clin. Oncol.*, 24 : 2059~2064, 2006.
 - 4) Twelves, C., Wong, A., Nowacki, M. P., Abt, M., Burris, H. 3rd, Carrato, A., Cassidy, J., Cervantes, A., Fagerberg, J., Georgoulas, V., Hussein, F., Jodrell, D., Koralewski, P., Kröning, H., Maroun, J., Marschner, N., McKendrick, J., Pawlicki, M., Rosso, R., Schüller, J., Seitz, J. F., Stabuc, B., Tujakowski, J., Van Hazel, G., Zaluski, J. and Scheithauer, W. : Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N. Engl. J. Med.*, 352 : 2696~2704, 2005.
 - 5) Andre, T., Colin, P., Louvet, C., Gamelin, E., Bouche, O., Achille, E., Colbert, N., Boaziz, C., Piedbois, P., Tubiana-Mathieu, N., Boutan-Laroze, A., Flesch, M., Buyse, M. and de Gramont, A. : 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 : 2896~2903, 2003.
 - 6) André, T., Boni, C., Mounedji-Boudiaf, L., Navarro, M., Tabernero, J., Hickish, T., Topham, C., Zaninelli, M., Clingan, P., Bridgewater, J., Tabah-Fisch, I. and de Gramont, A. : Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators : Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N. Engl. J. Med.*, 350 : 2343~2351, 2004.
 - 7) André, T., Boni, C., Navarro, M., Tabernero, J., Hickish, T., Topham, C., Bonetti, A., Clingan, P., Bridgewater, J., Rivera, F. and de Gramont, A. : Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J. Clin. Oncol.*, 27 : 3109~3116, 2009.
 - 8) Kuebler, J. P., Wieand, H. S., O'Connell, M. J., Smith, R. E., Colangelo, L. H., Yothers, G., Petrelli, N. J., Findlay, M. P., Seay, T. E., Atkins, J. N., Zapas, J. L., Goodwin, J. W., Fehrenbacher, L., Ramanathan, R. K., Conley, B. A., Flynn, P. J., Soori, G., Colman, L. K., Levine, E. A., Lanier, K. S. and Wolmark, N. : 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 : 2198~2204, 2007.
 - 9) Haller, D. G., Tabernero, J., Maroun, J., de Braud, F., Price, T., Van Cutsem, E., Hill, M., Gilberg, F., Rittweger, K. and Schmoll, H. J. : Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adju-

- vant therapy for stage III colon cancer. *J. Clin. Oncol.*, 29 : 1465~1471, 2011.
- 10) Shimada, Y., Hamaguchi, T., Moriya, Y., Saito, N., Kanemitsu, Y., Takiguchi, N., Ohue, M., Kato, T., Takii, Y., Sato, T., Tomita, N., Yamaguchi, S., Akaike, M., Mishima, H., Kubo, Y., Mizusawa, J., Nakamura, K. and Fukuda, H. : Randomized phase III study of adjuvant chemotherapy with oral uracil and tegafur plus leucovorin versus intravenous fluorouracil and levofolinate in patients (pts) with stage III colon cancer (CC) : Final results of Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0205). *J. Clin. Oncol.*, 30 (Suppl.) : Abstr. 3524, 2012.
 - 11) Nakamoto, Y., Ishiguro, M., Yoshida, M., Ikejiri, K., Mochizuki, I., Mochizuki, H., Kotake, K., Karneoka, S., Takahashi, K., Watanabe, T., Watanabe, M., Boku, N., Tomita, N., Matsubara, Y. and Sugihara, K. : Noninferiority of S-1 to UFT/LV as adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer : A randomized phase III trial (ACTS-CC). *J. Clin. Oncol.*, 31 (Suppl.) : Abstr. 3518, 2013.
 - 12) 大腸癌研究会編 : 大腸癌治療ガイドライン医師用 2014年版, 金原出版, 東京, 2014.
 - 13) Portier, G., Elias, D., Bouche, O., Rougier, P., Bosset, J. F., Saric, J., Belghiti, J., Piedbois, P., Guimbaud, R., Nordlinger, B., Bugat, R., Lazorthes, F. and Bedenne, L. : Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases : FFCD ACH-BTH AURC 9002 trial. *J. Clin. Oncol.*, 24 : 4976~4982, 2006.
 - 14) Mitry, E., Fields, A. L., Bleiberg, H., Labianca, R., Portier, G., Tu, D., Nitti, D., Torri, V., Elias, D., O'Callaghan, C., Langer, B., Martignoni, G., Bouché, O., Lazorthes, F., Van Cutsem, E., Bedenne, L., Moore, M. J. and Rougier, P. : Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer : A pooled analysis of two randomized trials. *J. Clin. Oncol.*, 26 : 4906~4911, 2008.
 - 15) Nordlinger, B., Sorbye, H., Glimelius, B., Poston, G. J., Schlag, P. M., Rougier, P., Bechstein, W. O., Primrose, J. N., Walpole, E. T., Finch-Jones, M., Jaeck, D., Mirza, D., Parks, R. W., Collette, L., Praet, M., Bethe, U., Van Cutsem, E., Scheithauer, W. and Gruenberger, T. : EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group ; Cancer Research UK ; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO) ; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG) ; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) : 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 : 1007~1016, 2008.
 - 16) Watkins, D. J., Chau, I., Cunningham, D., Mudan, S. S., Karanjia, N., Brown, G., Ashley, S., Norman, A. R. and Gillbanks, A. : Defining patient outcomes in stage IV colorectal cancer : A prospective study with baseline stratification according to disease resectability status. *Br. J. Cancer*, 102 : 255~261, 2010.
 - 17) Karoui, M., Penna, C., Amin-Hashem, M., Mitry, E., Benoist, S., Franc, B., Rougier, P. and Nordlinger, B. : Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.*, 243 : 1~7, 2006.
 - 18) Benoist, S., Brouquet, A., Penna, C., Julié, C., El Hajjam, M., Chagnon, S., Mitry, E., Rougier, P. and Nordlinger, B. : Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy : Does it mean cure? *J. Clin. Oncol.*, 24 : 3939~3945, 2006.
 - 19) Nordlinger, B., Sorbye, H., Glimelius, B., Poston, G. J., Schlag, P. M., Rougier, P., Bechstein, W., Primrose, J. N., Walpole, E. T., Mauer, M. E. and Gruenberger, T. : EORTC liver metastases intergroup randomized phase III study 40983 : Long-term survival results. *J. Clin. Oncol.*, 30 (Suppl.) : Abstr. 3508, 2012.
 - 20) 中村健一 : EORTC40983試験の解釈. 大腸癌 FRONTIER, 3 : 65~68, 2010.
 - 21) Primrose, J. N., Falk, S., Finch-Jones, M., Valle, J. W., Sherlock, D., Hornbuckle, J., Gardner-Thorpe, J., Smith, D., Imber, C., Hickish, T., Davidson, B., Cunningham, D., Poston, G. J., Maughan, T., Rees, M., Stanton, L., Little, L., Bowers, M., Wood, W. and Bridgewater, J. A. : A randomised clinical trial of chemotherapy compared to chemotherapy in combination with cetuximab in KRAS wild-type patients with operable metastases from colorectal cancer : The new EPOC study. *J. Clin. Oncol.*, 31 (Suppl.) : Abstr. 3504, 2013.
 - 22) Kanemitsu, Y., Kato, T., Shimizu, Y., Inaba, Y., Shimada, Y., Nakamura, K., Sato, A. and Moriya, Y. : Colorectal Cancer Study Group (CCSG) of Japan Clinical Oncology Group : A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0603. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 39 : 406~409, 2009.
 - 23) Cercek, A., Weiser, M. R., Goodman, K. A., Reidy, D. L., Wong, W. D., Guillem, J. G., Temple, L. K., Schrag, D., Paty, P. and Saltz, L. : Complete pathologic response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation. *J. Clin. Oncol.*, 28 (Suppl.) : Abstr. 3649, 2010.
 - 24) Schrag, D., Weiser, M. R., Goodman, K. A., Gonen, M., Cercek, A., Reidy, D. L., Temple, L. K., Wong, W. D., Paty, P. and Saltz, L. : Neoadjuvant FOLFOX-bev, without radiation, for locally advanced rectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 28 (Suppl.) : Abstr. 3511, 2010.
 - 25) Schrag, D., Weiser, M. R., Goodman, K. A., Gonen, M., Hollywood, E., Cercek, A., Reidy-Lagunes, D. L., Gollub, M. J., Shia, J., Guillem, J. G., Temple, L. K., Paty, P. B.

and Saltz, L. B. : Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer : A pilot trial. J. Clin. Oncol. 32 : 513~518, 2014.

26) National Cancer Institute (NCI) : Clinical Trials (PDQ®) : Chemotherapy Alone or Chemotherapy Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Rectal Cancer Undergoing Surgery.
Available from : URL : <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=715321&version=HealthProfessional>

27) Akiyoshi, T., Watanabe, T., Miyata, S., Kotake, K., Muto, T. and Sugihara, K. : Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum : Results of a Japanese nationwide multi-institutional study on lateral pelvic lymph node metastasis in low rectal cancer : Is it regional or distant disease? Ann. Surg., 255 : 1129~1134, 2012.



定価 (本体2,800円+税)

1. 救急患者に対するチーム医療 ;
ER型救命救急センターにおける消化器外科医
の役割とチーム医療
..... 磐田市立総合病院消化器外科 落合 秀人
2. 手術室におけるチーム医療
..... NTT 東日本関東病院外科 針原 康
3. 栄養管理におけるチーム医療 ; NST
..... 若草第一病院外科 山中 英治
4. 緩和ケアにおけるチーム医療
..... NTT 西日本大阪病院外科 橋本 和彦
5. 外来化学療法におけるチーム医療 ;
大腸癌治療を中心に
..... 岐阜大学医学部腫瘍外科 高橋 孝夫
6. 周術期感染対策におけるチーム医療 ;
そこにある危惧と求められる外科医の
リーダーシップ
..... 東邦大学医療センター大橋病院外科 草地 信也
7. 安全管理におけるチーム医療
..... 京都大学医学部附属病院
医療安全管理室 松村 由美
8. 高齢患者に対するチーム医療
..... 公立八女総合病院外科 平城 守
9. 食道癌治療におけるチーム医療の現状と展望
..... 東京女子医科大学消化器病センター外科 成宮 孝祐
10. 肝移植におけるチーム医療
..... 九州大学大学院医学研究院
消化器・総合外科 吉住 朋晴

2. Stage IV 大腸癌根治的切除例の予後*

金光幸秀 志田 大 塚本俊輔 落合大樹**

〔要旨〕大腸癌肝転移に対するもっとも効果の高い治療は外科的切除であり、治癒切除ができれば35～58%の5年生存率が期待できる。大腸癌研究会プロジェクト研究で行われた多施設集計では、肺転移に対する肺切除例の5年生存率は46.7%、累積5年無再発生存率は33.7%であり、非切除例の5年生存率は3.9%であった。肝・肺同時性転移例に関する外科的切除の報告は少ないが、根治切除後の5年生存率は20%程度認められる。また腹膜播種に対しては、同時切除による予後の改善や長期生存例が報告されている。このように、Stage IV大腸癌の肝転移、肺転移および限局性腹膜播種(P1, P2)は、切除が可能ならば積極的な切除により予後延長が期待される。

はじめに

『大腸癌治療ガイドライン』¹⁾によれば、大腸癌同時性遠隔転移の頻度は、肝転移10.7%、腹膜播種5.0%、肺転移1.6%の順に多く、これらの転移巣に対する治療方針は、「遠隔転移巣ならびに原発巣がともに切除可能な場合には、原発巣の根治切除を行うとともに遠隔転移巣の切除を考慮する」とある。すなわち、転移巣に対しても、切除が治療方針の原則としてガイドラインに掲げられており、その根拠として、これまでに多くの臨床データに基づいた報告がなされてきた。

本稿では、Stage IV大腸癌のうち肝転移、肺転移、腹膜転移形式に対する根治切除後の予後に関して、自験例も交えて最近の主なエビデンスを総説する。

I. 肝転移切除後の予後

大腸癌では血行性転移の頻度が高いが²⁾、腹部内臓器の血行性転移は、まず門脈から肝臓へ転移する場合が多く、次いで肺に転移し、さらに肺から全身に癌細胞が散布されると考えられている³⁾。したがって、肝転移から肺などへ二次性転移を起こす前に根治的治療を行えば、治癒の可能性が出てくる⁴⁾。大腸癌肝転移に対するもっとも効果の高い治療は外科的切除であり、治癒切除ができれば25～58%の5年生存率が期待できる^{4)~10)}(表1)。10年生存割合も15～40%と報告され^{6, 10, 11, 13, 19~22)}、肝転移切除後5年経過して再発していない場合は治癒したと考えられる。また、大腸癌肝転移における外科的切除は安全な治療であり、その死亡率、手術合併症はそれぞれ0～5%、11～42%と報告されている^{7, 10, 13, 23)}。これはコホート研究や

キーワード：Stage IV大腸癌、肝転移、肺転移、腹膜播種

* Prognosis after curative intended surgery for Stage IV colorectal cancer

** Y. Kanemitsu (科長), D. Shida (医長), S. Tsukamoto, H. Ochiai : 国立がん研究センター大腸外科 (〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1)。

表1. 大腸癌肝転移切除後の治療成績

報告者(年)	症例数	生存期間中央値(月)	5年生存率(%)	手術死亡率(%)
Adsonら (1984) ⁴⁾	141	—	25	4
Hughesら (1986) ⁵⁾	607	—	33	5
Scheeleら (1995) ⁶⁾	350	40	39	4
Nordlingerら(1996) ⁷⁾	1,568	—	28	2
Jamisonら (1997) ⁸⁾	280	33	27	4
Iwatsukiら (1999) ⁹⁾	305	—	32	1
Fongら (1999) ¹⁰⁾	1,001	42	37	3
Minagawaら(2000) ¹¹⁾	235	37	38	—
Figuerasら (2001) ¹²⁾	235	46	36	4
Chotiら (2002) ¹³⁾	133	—	58	0
Katoら (2003) ¹⁴⁾	585	—	32	—
Abdallaら (2004) ¹⁵⁾	190	—	58	—
Fernandezら(2004) ¹⁶⁾	100	—	58	—
Weiら (2006) ¹⁷⁾	423	—	47	1
Reesら (2008) ¹⁸⁾	929	42.5	36	1

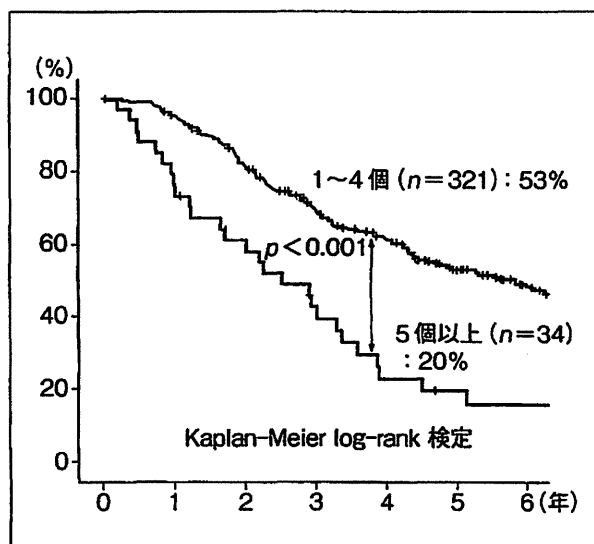


図1. 転移個数別5年生存率(当センター1990～2010年, 肝転移切除355例)

5個以上の転移例でも20%の生存率が得られている。

ランダム化比較試験から導き出された結論ではないが、外科治療の対象となる肝転移患者で非切除とした場合の長期生存はほとんどなく、肝切除が選択された症例に対してはほかの治療法では得られない良好な成績が示されている。

しかし、比較的予後がよいとはいっても肝転移切除後には再発が多く、残肝再発が50～60%

次いで肺転移が20～30%にみられ、これらの事実によって肝転移は局所病あるいは全身病と考える2通りの概念が存在する。いずれにしろ、肝転移切除後の局所再発である残肝再発と肺転移を主とした肝外転移再発を制御することが、肝転移切除後の予後改善の課題と考えられる。

根治的肝転移切除の適応となる肝転移個数は、1980年代には3個以下と考えられていたが、4個以上での長期生存例が多数報告され、現在では肝転移の大きさや個数のみで切除適応を判断しないのが一般的である。当センターの治療成績では、肝転移切除後の再発率は77%と高率であるが、再発巣に対する再切除や再々切除により治癒が得られた症例も多数存在している。その結果、当センターにおける転移個数が4個までの同時性肝転移根治切除例(1990～2010年, 大腸癌肝転移切除321例)の5年生存率は53%と非常に良好であった(図1)。肝転移に関する周術期化学療法の効果は証明されていないこともあり(2012年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)ではEORTC40983試験の最終全生存率結果が公表され²⁰⁾、手術単独群に対する周術期 fluorouracil/calcium folinate/oxaliplatin (FOLFOX) 4群の優越性は認められなかった(図2)、ハザード比(HR) = 0.87, 95%信頼区間(CI) 0.66～1.14, $p = 0.303$], 当センターでは、同時切除によって術後合併症の危険が高くなる危

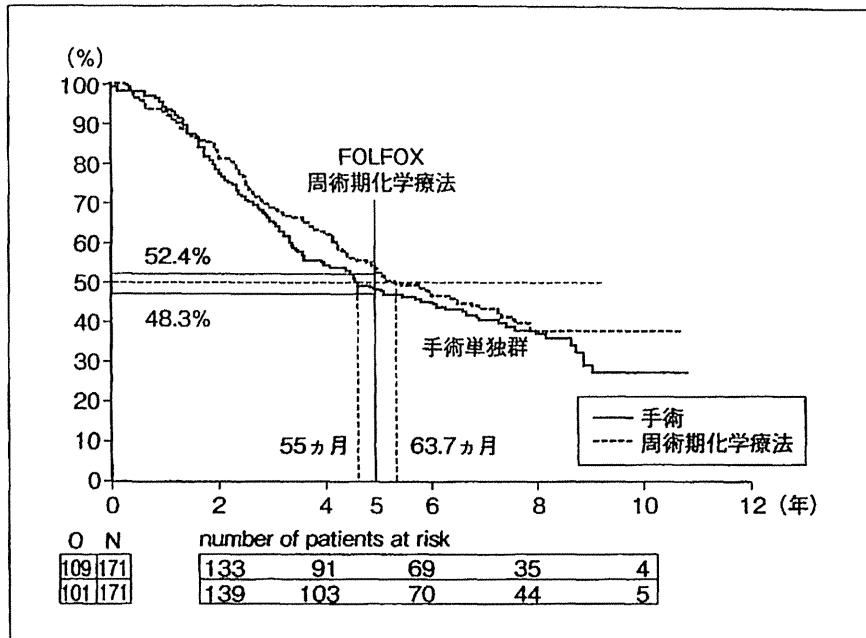


図2. EORTC40983試験の長期成績(適格例での全生存曲線)
HR = 0.87, CI 0.66 ~ 1.14, $p = 0.303$

惧がなければ、待機によって治癒切除の機会を失わないよう、原発巣と肝転移巣の同時切除を基本としている。しかし、肝転移個数5個以上は高率に再発を認めるため(図3)、新たな治療戦略の構築が課題である。

II. 肺転移切除後の予後

以前は肝転移の存在が肺転移に対する切除を消極的にさせていたが、現在では『大腸癌治療ガイドライン』において、切除可能なら積極的に切除することがすすめられている。その切除の適応基準は、①耐術可能、②原発巣が制御されているか制御可能、③肺転移巣を遺残なく切除可能、④肺外転移がないか制御可能、⑤十分な残肺機能である¹⁾。この基準はいわゆる Thomfordら²⁰⁾の適応に準じたものとなっている。1944年に Blalock²⁰⁾がはじめて肺転移に対する肺切除の報告を行い、1965年に Thomford²⁰⁾が約30%の5年生存率を報告するとともに、肺切除の適応(①患者の全身状態が手術に耐えられること、②原発巣が十分コントロールされていること、③肺以外に遠隔転移がないこと、④一側肺に限局していること)を提唱してから切除可能な肺転移の定義が明確になり、肺切除を行うことが広く普及した。現在では肺転

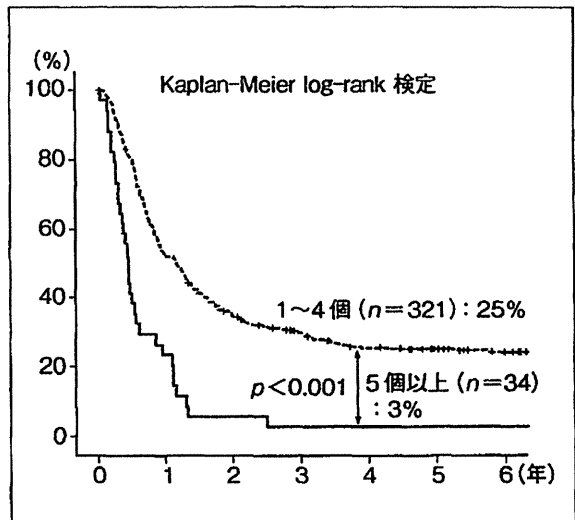


図3. 転移個数別無再発生存率(当センター1990～2010年、肝転移切除355例)
5個以上の転移例は無再発生存率3%である。

移に対しては肺切除の適応の有無をまず検討することが治療の第一歩である。

全国大腸癌登録報告書(1995年)²¹⁾では、全手術例6,635例中一葉のみに限局したLM1 29例、二葉以上に結節性または斑状に転移を認めるLM2 22例、両側肺に多数の転移を認めるLM3

表2. 大腸癌肝・肺転移切除例の治療成績(代表的な報告)

報告者(年)	肝・肺同時性 転移(n)	肝・肺異時性 転移(n)	肝・肺同時性 転移5年生存率	肝・肺異時性 転移5年生存率	p値
Kobayashi (1999) ⁴²⁾	21	26	22 %	50 %	0.009
Shah (2006) ⁴³⁾	11	28	74 % (初回 metasectomy から)		0.45
Miller (2007) ⁴⁴⁾	32	99	31 %		
服部 (2011) ⁴⁵⁾		29	43 %		
Sakamoto (2012) ⁴⁶⁾	9	30	DFI < 1 37.5 %	DFI ≥ 1 73.7 %	0.018
当センター (2015)	9	42	22 %	60 %	0.006

DFI: 無病期間

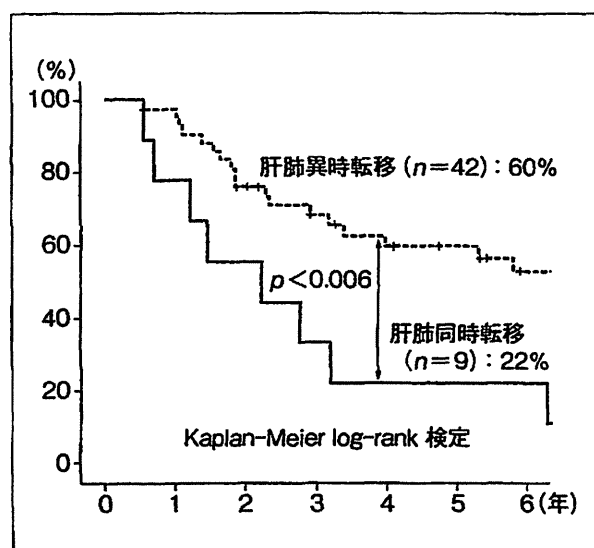


図4. 当センターの肝・肺転移切除例の治療成績

34例, 合計85例(1.3%)の同時性肺転移が報告されている。またGoyaら²⁸⁾によれば, 国立がんセンターでは1975~1986年に大腸癌1,271例が切除され, その後48例(3.8%)に肺転移を初再発として認め, そのうち28例(2.2%)に肺切除が行われた。総合的にみると肺転移の頻度は同時性, 異時性(再発)を含めて約6~7%, 切除の適応は20~30%, これらは大腸癌全体を母数とすると約2%に対して肺切除を行うことができたのみである。しかし, 大腸癌肺転移における外科的切除は, 肝切除と同様に安全な治療であると考えられ, その死亡率は0~4%, 手術合併症は12.2%と報告されている^{29~31)}。大腸癌研究会プロジェクト研究で行われた多施設集計(Stage IV以外にも異時性肺転移を含む)では, 肺切除例の

5年生存率は46.7%, 累積5年無再発生存率は33.7%であり, 非切除例の5年生存率は3.9%であった^{32,33)}。

このように, これまでは全身疾患として考えられ化学療法が行われてきた大腸癌肺転移であったが, 近年, 肺転移に対する肺切除は限られた患者においてある程度良好な成績が得られ, 肺切除後の5年生存率は約30~48%と報告されている^{34~38)}。

転移巣の数, 大きさ, 部位および気管支内進展を評価し, 切除断端距離を確保した転移巣の完全切除ができる術式を決定するが, 一方で, 肺門・縦隔リンパ節郭清の意義は定まっていない。Okumuraら³¹⁾は, 肺門縦隔リンパ節転移陽性15例では郭清しても5年生存率がわずか6.7%にすぎず, 陰性85例は50%であり有意な予後不良因子とした。またGirardら³⁹⁾は, 6例に縦隔リンパ節転移あるいは浸潤を認め, それらを含めた10例の不完全切除例の中央生存期間は10ヵ月で有意に予後不良と報告した。反対にZinkら⁴⁰⁾は, 同様の8例を認めたが術後生存成績に差はないとしたが, 詳しい記述がない。

Ⅲ. 肝・肺同時性転移切除後の予後

肝・肺同時性転移例に関する外科的切除の報告は少ない。これら2臓器転移に対する外科的切除は, 両転移ともに根治手術が可能な場合にのみ適応となるが, その効果については明らかでない。Ikeら⁴¹⁾は, 肝肺2臓器転移切除例と肺転移単独切除例との比較において, 根治切除後の生存率に有意差は認められなかったと報告している。

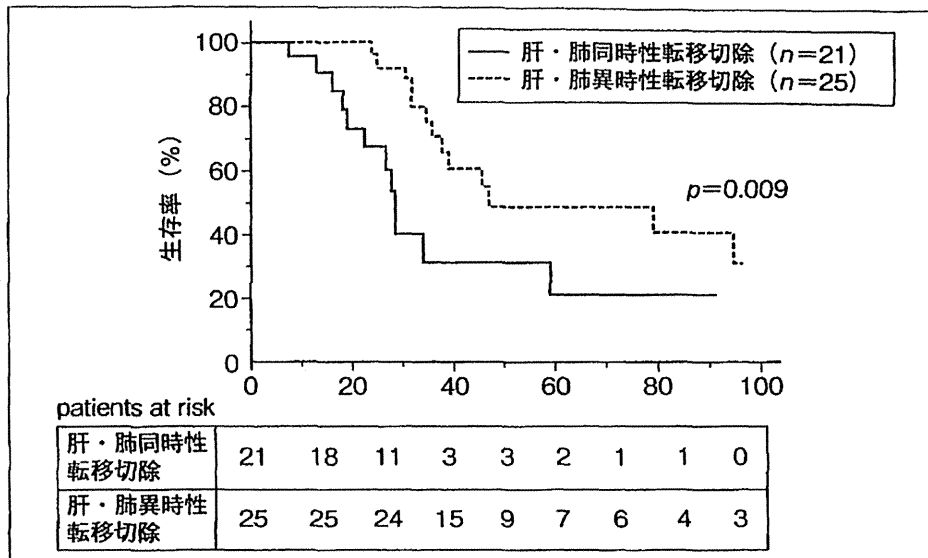


図5. 肝・肺転移切除例の治療成績(文献42より引用改変)

これまでの代表的な過去の報告と当センターの治療成績を提示する(表2)⁴²⁻⁴⁶⁾。当センターでは、大腸癌肝・肺転移切除例51例のうち9例が肝・肺同時性転移例であり、その5年生存率は22%であった(vs肝・肺異時性転移切除42例の5年生存率は60%)〔図4〕。その他の報告の多くも、肝・肺同時性転移例の切除後の予後は異時性転移例と比較して低下しているが、5年生存率は20%程度認められる(図5)。

その希少性から、現時点では切除に関する明確な適応基準はないが、積極的な肝・肺転移の切除によって治療が得られる症例も存在するため、単独肝転移・肺転移例と同様に根治切除が可能であれば積極的な切除を推奨することは妥当と考えられる。

IV. 腹膜播種切除後の予後

【大腸癌治療ガイドライン】では、同時性腹膜播種に対する切除の有効性を証明する大規模臨床試験はないが、切除による予後の改善や長期生存例が報告されており、過大な侵襲を伴わずに切除可能な同時性限局性播種(P1, P2)は原発巣とともに切除することが望ましいとされている¹⁾。

しかし、ほかの再発巣を認めず限局する播種巣を認めた場合、化学療法を含む一定の経過観察の後に切除を考慮する場合もある。海外からは、広範な播種に対する全腹膜切除(total peritonectomy)が報告され、全腹膜切除による減量手術と

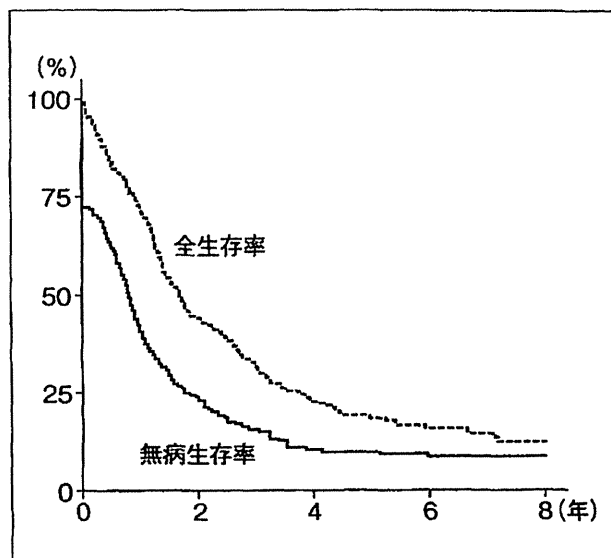


図6. 切除+腹腔内温熱化学療法の治療成績(文献48より引用改変)

3年OS = 39%, 5年OS = 19%, MST = 19.2ヵ月

腹腔内温熱化学療法との有用性が報告されている^{47, 48)}。本療法を施行した506例の生存期間中央値(MST)は19.2ヵ月で、5年以上の長期生存もあること、fluorouracil (5-FU)/calcium folinate (LV)全身化学療法を対照群としたランダム化比較試験で本療法群のMSTが有意に長いことなどが示されている(図6)⁴⁸⁾。

また予後因子として、①播種結節の完全切除、②播種結節の存在範囲が限局していることがあげ

- model of 929 patients. *Ann Surg* 247 : 125-135, 2008
- 19) Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP et al : Patients selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 131 : 322-329, 1996
 - 20) 山本順司, 杉原健一 : 肝転移—外科治療. 臨床腫瘍学, 日本臨床腫瘍研究会(編), 癌と化学療法社, 東京, p1645-1657, 1999
 - 21) Rogers MS, McCall JL : Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement : a systematic review. *Br J Surg* 87 : 1142-1155, 2000
 - 22) Ohlsson b, Stenram U, Tranberg K : Resection of colorectal liver metastases : 25-year experience. *World J Surg* 22 : 268-277, 1998
 - 23) Taylor M, Forster J, Langer B et al : A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 173 : 467-471, 1997
 - 24) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al : EORTC liver metastases intergroup randomized phase III study 40983 : long-term survival results. *J Clin Oncol* 30 [Suppl] : abstr 3508, 2012
 - 25) Thomford NR, Wooler LB, Clagett OT : The surgical treatment of metastatic tumours in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 49 : 357-363, 1965
 - 26) Blalock A : Recent advances in surgery. *N Engl J Med* 231 : 261-267, 1944
 - 27) Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum : Multi-Institutional Registry of Large Bowel Cancer in Japan, Vol.17, 1995
 - 28) Goya T, Miyazawa N, Kondo H et al : Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer : 10 year-follow up. *Cancer* 64 : 1418-1421, 1989
 - 29) McAfee MK, Allen MS, Trastek VF et al : Colorectal lung metastases : results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 53 : 780-785, 1992
 - 30) Turk PS, Wanebo HJ : Results of surgical treatment of nonhepatic recurrence of colorectal carcinoma. *Cancer* 71 : 4267-4277, 1993
 - 31) Okumura S, Kondo H, Tsuboi M et al : Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer : experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112 : 867-874, 1996
 - 32) Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A et al : Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 96 : 1058-1065, 2009
 - 33) Hirosawa T, Itabashi M, Ohnuki T et al : Prognostic factors in patients undergoing complete resection of pulmonary metastases of colorectal cancer : a multi-institutional cumulative follow-up study. *Surg Today* 43 : 494-499, 2013
 - 34) Saito Y, Omiya H, Kohno K et al : Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma : a prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124 : 1007-1013, 2002
 - 35) Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H et al : Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma : experience in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126 : 732-739, 2003
 - 36) Kanemitsu Y, Kato T, Hirai T et al : Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 91 : 112-120, 2004
 - 37) Iizasa T, Suzuki M, Yoshida S et al : Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 82 : 254-260, 2006
 - 38) Kanemitsu Y, Kato T, Komori K et al : Validation of a nomogram for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer at a single center. *World J Surg* 34 : 2973-2978, 2010
 - 39) Girard P, Ducreux M, Baldeyrou P et al : Surgery for lung metastases from colorectal cancer : analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 14 : 2047-2053, 1996
 - 40) Zink S, Kayser G, Gabius HJ et al : Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 19 : 908-913, 2001
 - 41) Ike H, Shinada H, Togo S et al : Sequential resection of lung metastasis following partial hepatectomy for colorectal cancer. *Br J Surg* 89 : 1164-1168, 2002
 - 42) Kobayashi K : Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118 : 1090-1096, 1999
 - 43) Shah SA : Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 202 : 468-475, 2006
 - 44) Miller G : Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 205 : 231-238, 2007
 - 45) 服部憲史, 金光幸秀, 小森康司 : 大腸癌肝・肺転移切除症例の検討—肺転移単独と肝肺2臓器転移との比較. *癌の臨* 56 : 789-796, 2011
 - 46) Sakamoto Y : Surgical outcomes after resection of both hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *World J Surg* 36 : 2708-2713, 2012
 - 47) Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH et al : Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer : a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 22 : 3284-3292, 2004
 - 48) Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E et al : Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal

cancer. J Clin Oncol 21 : 3737-3743, 2003

- 49) Gilly FN, Beaujard A, Glehen O et al : Peritonectomy combined with intraperitoneal chemotherapy in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis ; phase I-II study. Anticancer Res

19 : 2317-2321, 1999

- 50) Jacquet P, Sugarbaker PH : Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. Cancer Treat Res 82 : 359-374, 1996

*

*

*

