

博士論文

Stage IIおよびIIIの閉塞性結腸直腸癌における
Immunoscore の予後予測因子としての意義

近藤 僚

論文タイトル Stage IIおよびIIIの閉塞性結腸直腸癌における Immunoscore の予後予測因子としての意義

所属 東京大学大学院医学系研究科 医学博士過程 内科学専攻

指導教員 小池 和彦 教授

申請者 近藤 僚

目次

要旨	7
はじめに	8
第一章 閉塞性大腸癌と非閉塞性大腸癌の Immunoscore	12
緒言	12
目的	14
研究内容	14
対象と方法	15
1) 研究デザイン	15
2) 対象症例	15
3) マッチング	18
4) 閉塞性大腸癌の定義	18
5) Immunoscore の計測	19
6) アウトカム、調査項目	24
7) 患者背景	24
8) 統計解析	25
結果	26
1) 閉塞性大腸癌と非閉塞性大腸癌の Immunoscore	26
2) Stage II /III 大腸癌の Immunoscore と予後因子	28

小括	32
考察	32
結論	34
第二章 BTS の予後に与える影響と Immunoscore の関係	35
緒言	35
目的	37
研究内容	37
対象と方法	38
1) 研究デザイン	38
2) 対象症例	38
3) マッチング	40
4) 患者背景	40
4) 方法	42
5) アウトカム	42
6) 統計解析	42
結果	43
1) BTS 群と手術単独群の Immunoscore	43
2) BTS 群と手術単独群における病理学的変化を解析する	47
3) BTS 群と手術単独群の OS、DFS、再発部位	49

4) 閉塞性大腸癌における予後に関わるリスク解析	51
小括	53
考察	54
結論	56
第三章 BTS 症例における病理学的変化と再発の関係性	57
緒言	57
目的	58
対象と方法	59
1) 研究デザイン	59
2) 対象症例	59
3) 方法	61
4) 統計解析	61
結果	62
小括	66
考察	66
1 章～3 章の総括	67
Limitation	68
おわりに	69
謝辞	70

参考文献 71

要旨

本研究では、予後予測因子とされる **Immunoscore** を用いて閉塞性大腸癌の予後を評価した。閉塞の有無は腫瘍学的予後に関連しなかったが、閉塞性大腸癌では **Immunoscore Low** の症例が有意に多く認められ、また、術後ステージ及び **Immunoscore** が予後予測因子であった。次に、**Bridge to surgery**（以降 **BTS** とする）と手術単独群を比較した。両群の腫瘍学的予後及び **Immunoscore** に有意差はなく、再発部位にも偏りがなかった。ステントによる病理学的な腫瘍周囲膿瘍、非腫瘍部粘膜潰瘍は再発に関連しなかった。以上より大腸ステント留置術は腫瘍学的予後に影響しないという結論に至った。

はじめに

近年、検診での便潜血検査や下部消化管内視鏡検査が広まることで、大腸癌罹患率および死亡率の低下が認められている。しかし、依然として進行した大腸癌による腸閉塞を契機に診断される症例も存在する。一般的に、閉塞を伴った大腸癌は全体の10%程度存在するとされており、閉塞を伴わない大腸癌と比較して予後不良であるとされている[1]。それが閉塞に伴うイベント（感染や腸管穿孔による癌性腹膜炎など）によるものか、閉塞といった現象そのものによるものかは議論のあるところである。大腸癌による大腸閉塞は、腸管内圧の上昇から **bacterial translocation** を来し全身状態を増悪させる。また、過度の腸管内圧上昇は腸管穿孔を来し、腫瘍細胞を含めた腸管内容物を腹腔内に露出させることにより短期及び長期の予後へ大きな影響を来す。この問題を解決する緊急手術以外の方法として、内視鏡的大腸ステント留置術が1991年に開発され[2]、2012年より本邦でも保険収載された。大腸ステントは内視鏡内の径3mm程度の孔を通れるように折りたたまれた状態となっており、経肛門的に内視鏡で閉塞部に到達したのち、ステントの自己拡張により閉塞部を約2cmまで拡張し、閉塞部より口側の腸管圧および内容物を肛門側に通過させる。結果として、周術期合併症が高率とされる緊急手術を回避し、全身状態が改善したところで、病変の切除および一期的腸管吻合（人工肛門造設を介さない吻合）を実現できるため、腫瘍予後および患者QOLを改善する方法として期待されていた。しかし、留置したステントによる腸管穿孔が腫瘍の腹腔内播種を来すことや、

ステントの物理的刺激が炎症を惹起することで、長期の腫瘍学的予後が悪化するこ
とが懸念され、欧米のガイドラインでは積極的な使用を避けるようにとの勧告が
2014年に発表された[3,4,5,6,7]。しかし、我々も参加した本邦からの多施設前向き研
究では、90%を超える大腸ステント留置術の高い成功率と、低い2%程度の穿孔率が
報告されており[8]、大腸ステントの安全性に関する報告がなされてきた。その後の
臨床研究の蓄積の結果 [9-15]、2020年に改定された欧州消化器内視鏡学会
(ESGE)のガイドラインでは一転して、ステント留置による減圧後に手術をおこな
う、いわゆる BTS を推奨することとなった[16]。

しかしながら、懸念されていた大腸ステント留置術による炎症の惹起、それによ
る腫瘍部免疫学的応答の変化については、評価が定まっていない。一方、大腸癌に
おいては腫瘍部における免疫細胞の浸潤と予後との関連が報告されたことから、予
後予測因子として腫瘍部の免疫学評価は重要なものと考えられている。

具体的には、CD3 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞の単位面積当たりの細胞数に基づ
いて算出される Immunoscore による評価では、腫瘍中心部にて CD3 陽性 T 細胞と
CD8 陽性 T 細胞の浸潤が多い症例にて予後が良好であり、切除可能である Stage II
および III 大腸癌の無再発生存期間 (relapse-free survival、以下 RFS)、無病生存期間
(disease-free survival、以下 DFS) および全生存期間 (overall survival、以下 OS) の
予測因子として有用であったと 2018年に報告された[17,18]。

Immunoscore は、術後予後予測因子であることに加え、既存の細胞傷害性化学療法の効果予測に関しても Immunoscore は重要な指標となる事が指摘されている

[19]。さらに、Immunoscore は近年実用化された免疫チェックポイント阻害薬である PD1/PD-L1 抗体薬の作用対象である CD8 陽性 T 細胞の腫瘍への浸潤を評価していることから、PD1/PD-L1 抗体薬の治療効果を予測する上で重要な因子になる可能性も考えられている。腫瘍微小環境において、CD8 陽性 T 細胞の浸潤が多く認められる Hot tumor で PD1/PD-L1 抗体薬の効果が認められ、CD8 陽性 T 細胞の浸潤が認められない Cold tumor では PD1/PD-L1 抗体薬の効果が得られにくいとされている

[20,21]。よって、Immunoscore は大腸癌において有用な予後予測因子であり、腫瘍免疫応答を評価する上で有用な定量的指標とされている。

しかし、閉塞性大腸癌と非閉塞性大腸癌との間に腫瘍部の炎症・免疫応答に差があるかどうか、Immunoscore のような定量的指標による十分な検討は、いまだ十分にされていない。さらに大腸ステント留置術により、ステント留置部位の腫瘍に病理学的な変化や免疫学的な変化がおこる可能性が指摘されているが、Immunoscore による検討はされていない [22-24]。

本研究では、閉塞性・非閉塞性大腸癌患者における腫瘍部の炎症・免疫応答の差の有無、および閉塞性大腸癌患者に対する大腸ステント留置術が腫瘍部の炎症・免疫応答に影響を与えているかどうか Immunoscore を用いて検討し腫瘍学的予後との関連を明らかにすることを目的とした。

本研究目的のため、東京大学医学部附属病院にて過去（2007～2017年）の診療録より、進行大腸癌データベースを構築し後ろ向き観察研究を行った。まず、構築された進行大腸癌データベースより大腸ステント留置術が有効であるとされる、大腸左側の根治切除可能な Stage II および III の大腸癌患者を、主たる解析対象として抽出した。

第一章においては、閉塞性大腸癌の CD3 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞を測定することで Immunoscore を算出し、閉塞性大腸癌における予後不良の原因や閉塞性大腸癌の病態に免疫学的な関与があるかを検討した。

第二章では閉塞性大腸癌において、BTS 症例（以降 BTS 群）と腸管の減圧術なしに根治手術のみおこなった症例（以後手術単独群）の Immunoscore を計測し、ステント留置による免疫学的な影響を明らかにした。

第三章では、大腸ステントが腫瘍に与える病理学的変化が再発に及ぼす可能性に関して、Immunoscore を交えて検討した。

第一章 閉塞性大腸癌と非閉塞性大腸癌の **Immunoscore**

緒言

大腸癌により大腸の狭窄をきたすと腹痛や嘔気などのイレウス症状により経口摂取ができなくなるだけでなく、さらには腸管内圧の上昇に伴って **bacterial translocation** による敗血症や大腸穿孔を起こし致死的状态となることもあるため、早急な腸管減圧治療が必要である[25]。大腸イレウスに対する標準治療としては狭窄部の切除や口側への人工肛門の造設といった外科治療や経肛門イレウス管留置といった内科的治療が存在したが、大腸ステント留置術が海外にて考案され[26-28]、本邦でも 2012 年より保険適応となって以降、手術前の減圧方法として有効な治療選択肢とされている。閉塞性大腸癌は高齢者に多く、病期期間が短く、症状は腹痛や腹部膨満感で血便の訴えは少ない [29]。そして閉塞性大腸癌は高度進行している例が多く、予後不良とされているが、閉塞に至る原因や予後不良の原因は明らかにされていない。

近年、大腸癌の腫瘍免疫の新概念として **Immunoscore** が提唱されている。

Immunoscore は腫瘍の CD3 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞の単位面積当たりの細胞数に基づいて算出され、大腸癌の予後予測因子とされている[17,18]。そこで、予後不良である閉塞性大腸癌と非閉塞性大腸癌の **Immunoscore** を測定し、両者の腫瘍免疫を比較することを目的とした。大腸癌の **Immunoscore** は転移の予測因子になること、化学療法への反応を予測する因子になることなど、さまざまな論文でその有用

性が指摘されている [30-37]。また、ESMO (European Society for Medical Oncology) の臨床ガイドラインでも予後予測および化学療法の意思決定のためのツールとして記載されており、実臨床においても重要な検査の一つになってきていることから、本研究において腫瘍免疫を調べるために選択された。第 1 章は閉塞性大腸癌と非閉塞性大腸癌の Immunoscore と、本研究における大腸癌の予後因子に関して解析した。

目的

閉塞性大腸癌における予後不良の原因や閉塞性大腸癌における免疫学的な変化を Immunoscore 用いて明らかにする。

研究内容

東京大学医学部附属病院において、閉塞性大腸癌と非閉塞性大腸癌の患者を対象に、以下の検討を行った。

- (1) Stage II /III 大腸癌の Immunoscore と予後の関係を明らかにする。
- (2) 閉塞性大腸癌と非閉塞性大腸癌の Immunoscore を比較する。

対象と方法

1) 研究デザイン

後ろ向き観察研究

2) 対象症例

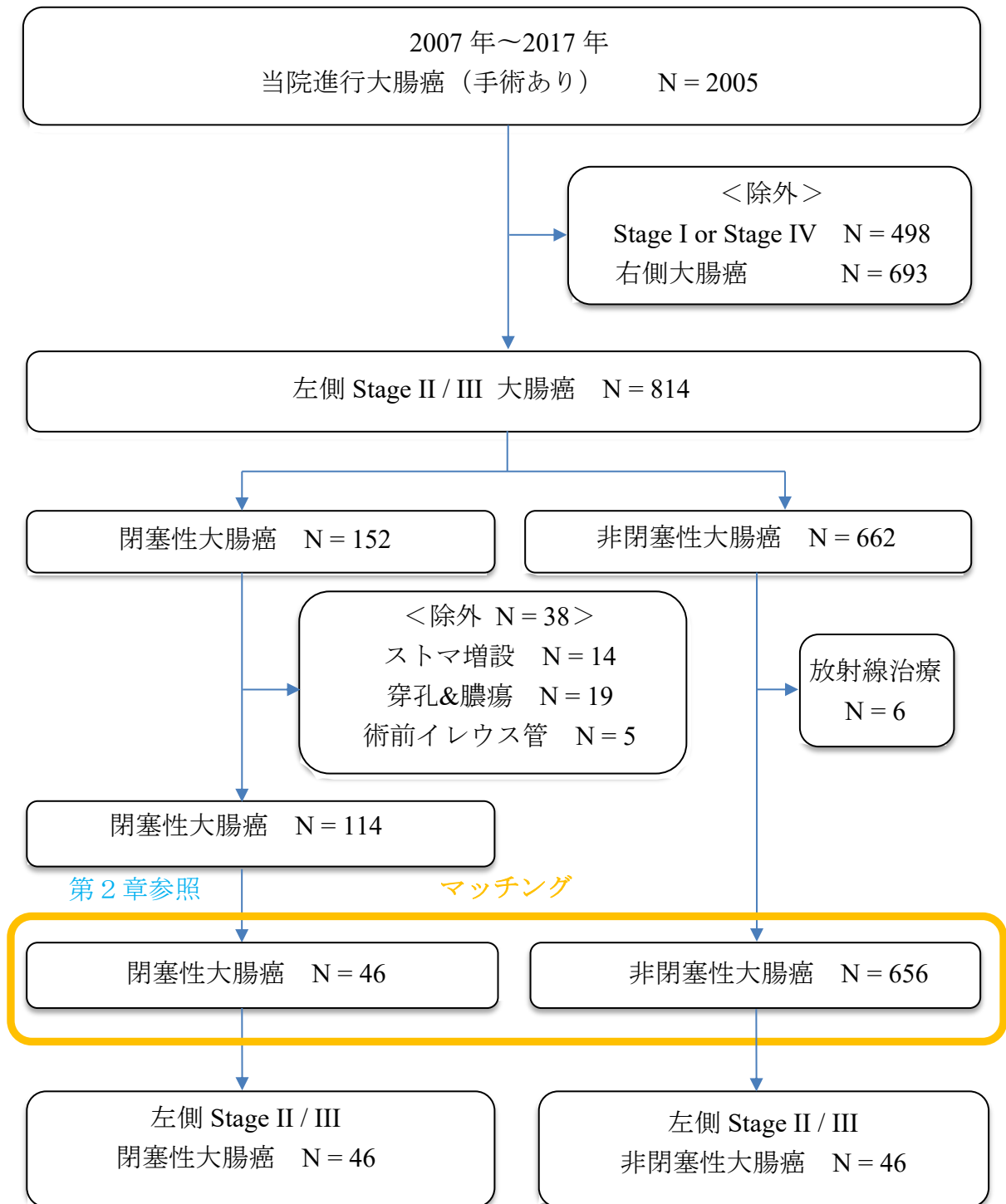
2007年1月より2017年12月までの期間に東京大学医学部附属病院にて手術された進行大腸癌は2005例あり、これを調査対象とした(図1)。大腸は右側と左側で発生的、遺伝学的および免疫学的な背景が異なるため、2005例のうち右側症例を除外した。また再発の少ないStage I症例と再発が80%と多いStage IV症例を除外し、左側Stage IIおよびIII大腸癌814例を主たる解析対象とした。814例のうち、閉塞性大腸癌が152例、非閉塞性大腸癌が662例であった。

閉塞性大腸癌症例の中で人工肛門造設症例、穿孔症例、術前イレウス管挿入症例は予後に大きな影響を与える因子であったことから除外したところ114例となった。この114例の中でBTS症例は23例あり、残りの91例(手術単独群)と propensity score マッチングを行い、BTS群23例、手術単独群23例の合計46例となった。この46例を閉塞性大腸癌の解析対象とした。なお、第2章の解析(BTS群 vs 手術単独群)でこの46例は使用した。Propensity score を算出する因子は大腸癌の予後に関連する年齢、性別、アジュバントの有無、Stage を選択した。

非閉塞性大腸癌症例では、手術+放射線治療症例の5例を除外し、656例となった。続いて、閉塞性大腸癌の解析対象46例と非閉塞性大腸癌656例を同様に propensity score マッチングし、解析対象となる非閉塞性大腸癌46例を抽出し、全体

で 92 例を第一章の解析対象とした。なお、本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を受け行われた〔当院審査番号 2058-(1)〕。

(図 1) フローチャート



※Propensity score を算出する因子：年齢、性別、術後化学療法の有無、Stage

3) マッチング

Propensity score を算出する因子は、再発、生存期間に影響をあたえる重要な因子である年齢、性別、術後補助化学療法の有無、Stage とした。マッチングの方法は nearest neighbor でおこない、Caliper 係数は 0.2 とした。

4) 閉塞性大腸癌の定義

閉塞性大腸癌の定義は、過去の研究をみても具体的で明確な定義はなく、各々異なった定義を使用している。本研究では閉塞性大腸癌の定義を「通常径の内視鏡が通過しない」かつ「CROSS (Colorectal obstruction scoring system) 2 点以下 (図 2)、つまり絶食または流動食摂取まで食事を制限する必要があった患者」とした。

(図 2) CROSS (閉塞性大腸癌患者における摂取可能な食事形態のスコアリング)

※CROSS (Colorectal obstruction scoring system)

4 : 低残渣食～普通食まで摂取可能で腸管閉塞症状なし

3 : 低残渣食～普通食まで摂取可能で腸管閉塞症状あり

2 : 水分、経腸栄養剤もしくは完全流動食が摂取可能

1 : 経口摂取不能

0 : 継続的な腸管減圧を要する

(大腸ステント安全手技研究会より)

5) Immunoscore の計測

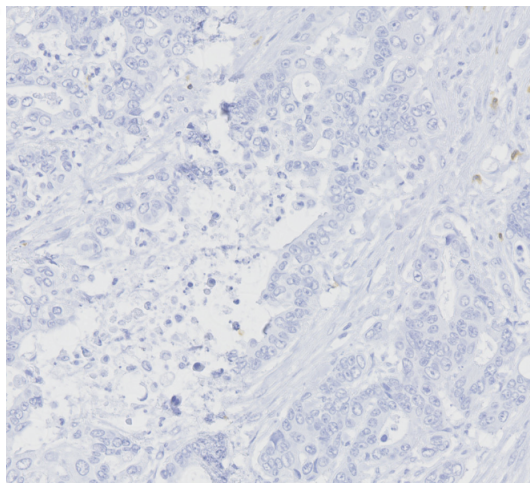
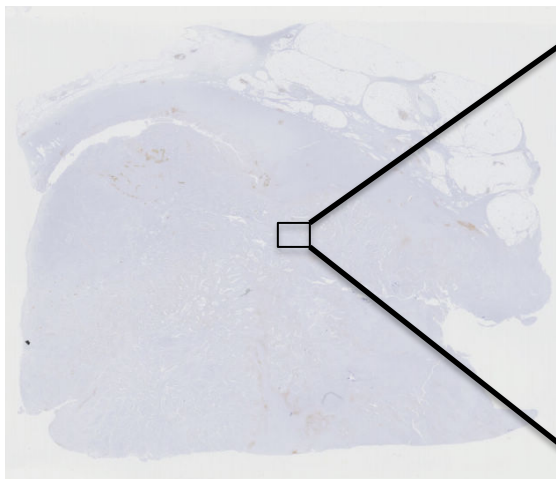
手術標本 (HE 染色) のスライド評価をおこない、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) から 4 μ m 切片を作成した。免疫組織化学染色 (Immunohistochemistry、以下 IHC) は Histo-Clear と 100%~70%のエタノールを使用し脱パラフィン後、Antigen Unmasking Solution (vector Laboratories, California USA) にて 120°C、20 分間処理し抗原を賦活化した。さらに内因性ペルオキシダーゼの不活性化のため、室温で 10 分間 3%過酸化水素水に反応させ、PBS で洗浄した。抗体は anti-CD3 (mouse monoclonal ; Leica Biosystems, Nussloch, Germany) 、および CD8+ (mouse monoclonal clone 4B11, 1:40; Leica Biosystems, Nussloch, Germany) を使用した。2%ウシ血清アルブミンを含む PBS で希釈した抗体を用いて、4°Cで一晩反応させた。2 次抗体として anti-mouse IgG 抗体 [Biotinylated Goat anti-Mouse IgG (H+L)] を用い、2%ウシ血清アルブミンを含む PBS で希釈して使用した。アビジン- ビオチン標識酵素複合体 (Elite ABC Kit ;Vector Laboratories, California USA) を 2%ウシ血清アルブミンを含む PBS で希釈し 30 分間反応させた。染色は DAB Chromogen、DAB Substrate buffer (Dako North America, USA) でおこない、対比染色はギル・ヘマトキシリン染色液 (MUTO PURE CHEMICALS,JAPAN) で行った (図 3)。

スライドは 20 倍の倍率の解像度でデジタル化した。(NanoZoomer-HT; Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japan) 。画像解析ソフト (Tissue Studio;Definiens, Munich, Germany) を使用し、腫瘍中心部と腫瘍先進部 (約 350 μ m) をマーキングし

(図 4) 、腫瘍中心部と腫瘍先進部の CD3、CD8 陽性 T 細胞の密度 (個/mm²) を計測し 4 つのデータが得られた。各々のデータの median で CD3 と CD8 陽性 T 細胞の密度を High と Low に分類した (図 5) [38]。High の濃度の数によって Immunoscore を I0~I4 に分類した。例えば、I4 は腫瘍中心部 (以後 CT :center of tumor) および腫瘍先進部 (以後 IM :invasive margin) に高密度の CD3 陽性 T 細胞および CD8 陽性 T 細胞がある腫瘍を指し、I3 は 3 つの高密度の腫瘍を指す。両方の腫瘍領域に CD3 陽性および CD8 陽性 T 細胞の密度が低い患者は I0 に分類される (図 6) 。さらに I0~I2 は Immunoscore Low、I3,4 は Immunoscore High と 2 つのグループに分類した [18,39-41] 。

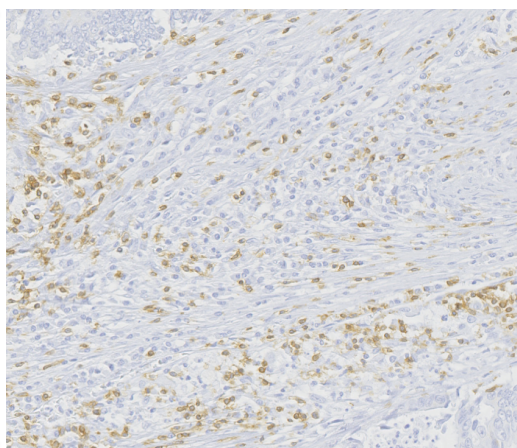
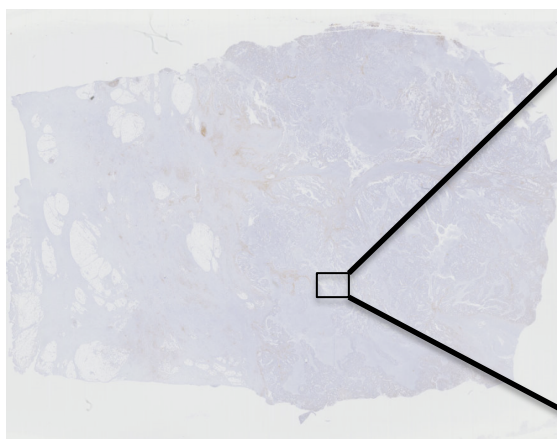
(図 3) 免疫染色(CD3)した腫瘍組織

CD3 陽性 T 細胞が低密度

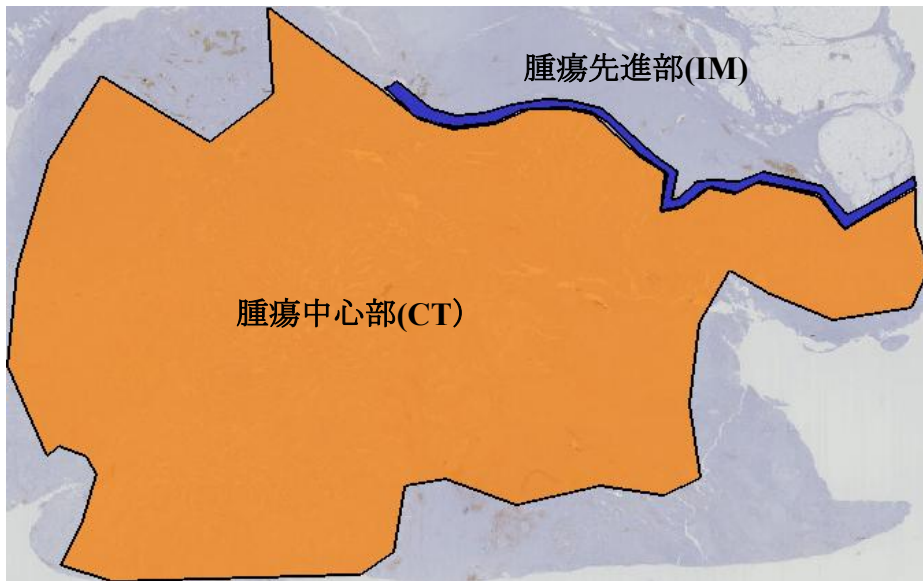


免疫染色 (CD3) した腫瘍組織

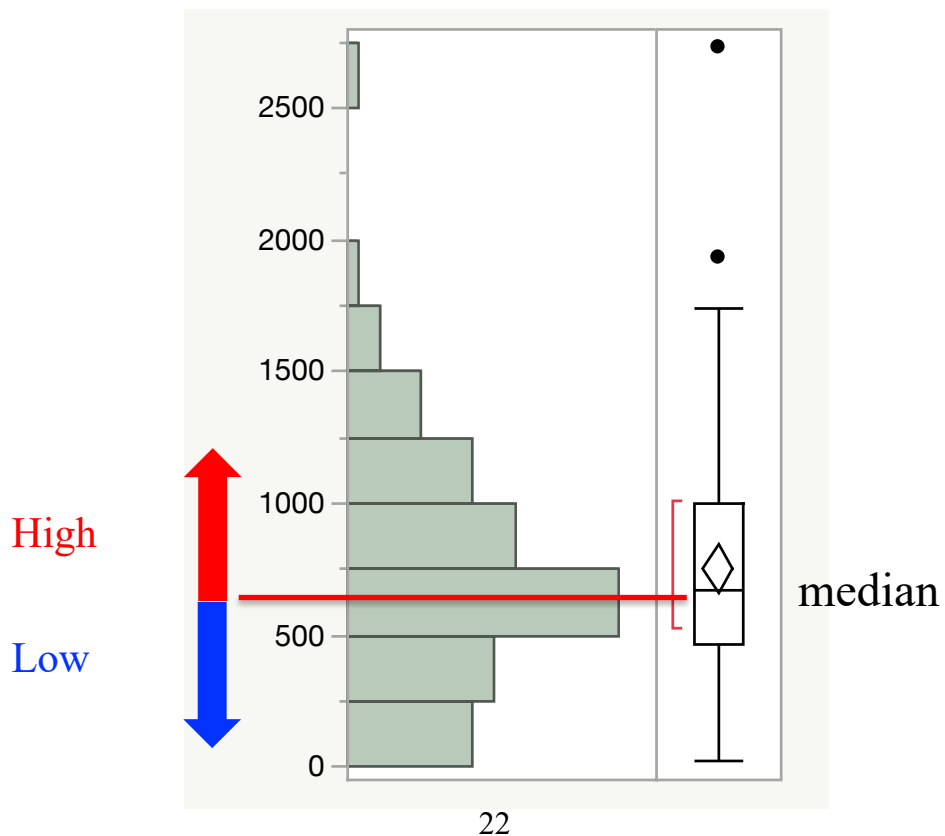
CD3 陽性 T 細胞が高密度



(図4) 腫瘍中心部と腫瘍先進部をデジタル病理ソフト (tissue studio) を使用してマーキングした。腫瘍中心部 (オレンジ)、腫瘍先進部 (ブルー)。
※壊死組織や膠原組織が多い部位は除いた。



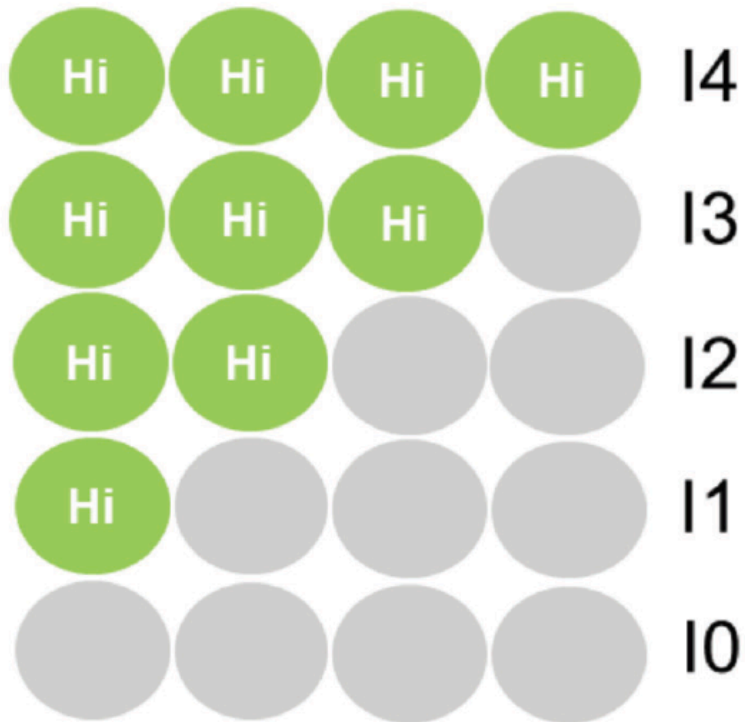
(図5) 対象となる 92 症例の腫瘍先進部の CD8 陽性 T 細胞濃度(個/mm²) を計算し、グラフにした。Median より高い密度であれば High、低い密度であれば Low とした。



(図6) CT CD3、CT CD8、IM CD3、IM CD8 の4つのカテゴリーの High の数で、I0~I4 まで分類する。

※ [17] より引用

The Immunoscore



6) アウトカム、調査項目

アウトカムは全生存率（overall survival, OS）と無病生存率(disease-free survival, DFS)であり[42]、DFS のイベントは再発と死亡とした。調査項目は Immunoscore とした。

7) 患者背景

マッチング前の患者群は Stage と術後補助化学療法の有無で統計的な差がみられたが、マッチング後の患者群の背景に統計学的な差はなかった（表 1）。マッチング後の性別、年齢、Stage、術後補助化学療法の有無には有意差はみられない。マッチングの前後で、腫瘍の原発部位も有意差はなかった。術後化学療法は副作用や自己都合のため途中で中止した場合も化学療法を行った群とした。マッチングの観察期間の中央値は閉塞群で 57.0 ヶ月、非閉塞群で 57.5 ヶ月であった。

(表 1) マッチング前後の患者背景

	全患者			Propensity score マッチングした患者		
	閉塞性大腸癌 (N = 46)	非閉塞性大腸癌 (N = 656)	P値	閉塞性大腸癌 (N = 46)	非閉塞性大腸癌 (N = 46)	P値
平均年齢						
	71.0歳 (54-89)	65.3歳 (30-93)		71.0歳 (54-89)	72.4歳 (48-90)	
72<	20 (43.5%)	201 (30.6%)	0.0794	20 (43.5%)	23 (50.0%)	0.530
性別						
男	21 (45.7%)	395 (60.0%)	0.0566	21 (45.7%)	22 (47.8%)	0.835
Stage						
II	32 (69.6%)	274 (41.8%)	<0.001	32 (69.6%)	35 (76.1%)	0.354
III	14 (30.4%)	382 (58.2%)		14 (30.4%)	11 (33.9%)	
術後補助化学療法						
あり	13 (28.3%)	341 (52.0%)	<0.001	13 (28.3%)	9 (19.6%)	0.327
原発部位						
下行結腸	4 (8.7%)	44 (6.7%)		4 (8.7%)	3 (6.5%)	
S状結腸	27 (58.7%)	287 (43.8%)		27 (58.7%)	27 (58.7%)	
直腸	15 (32.6%)	325 (49.5%)		15 (32.6%)	16 (34.8%)	

8) 統計解析

観察期間は、大腸癌の診断日から2020年8月31日までとした。死亡日または東京大学医学部附属病院の最終受診日を観察打ち切り日とした。閉塞性大腸癌と非閉塞性大腸癌のImmunoscoreの比較は、カイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いた。OS、DFSをアウトカムとし、生存解析はKaplan-Meier法で行いLog-rank testで検定した。P値が0.05未満を統計学的に有意と判定した。解析はJMP software (version 15; SAS, Chicago, IL, USA) を用いて行った。

結果

1) 閉塞性大腸癌と非閉塞性大腸癌の Immunoscore

大腸癌全体（閉塞性大腸癌＋非閉塞性大腸癌）の Immunoscore を（表 2）に示す。

I0～I2 を Immunoscore Low とし、I3～I4 を Immunoscore High としたところ、

Imunoscore Low 66.3%、Imunoscore High 33.7%であった。また、非閉塞性大腸癌と

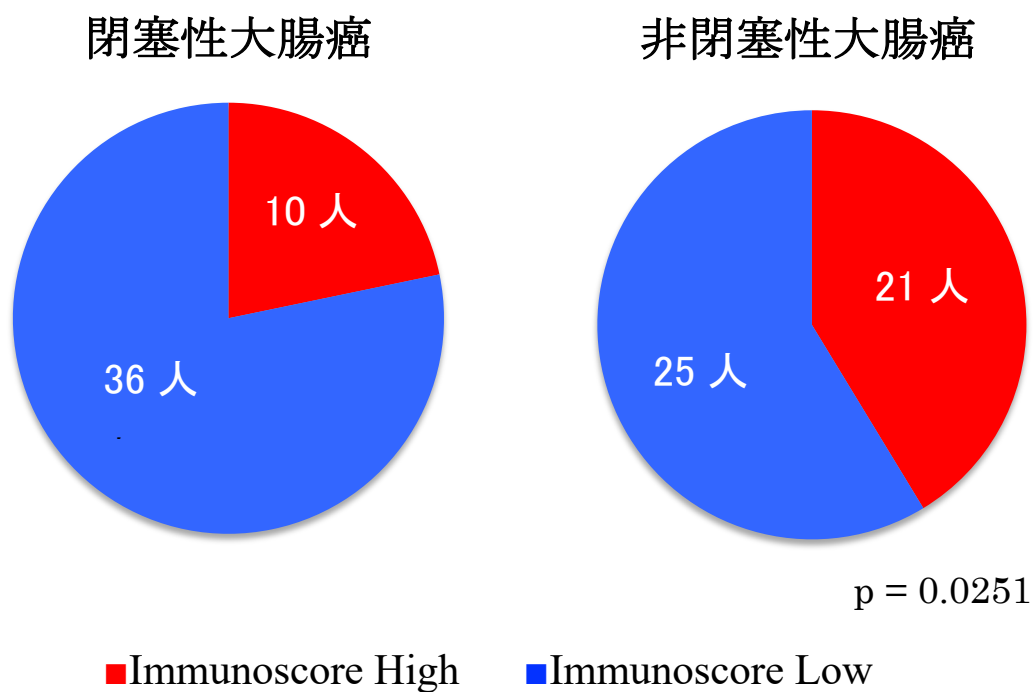
比較し閉塞性大腸癌の Immunoscore Low が有意に多かった（閉塞性大腸癌 Low/High

78.3% vs 21.7%、非閉塞性大腸癌 54.3% vs 45.7%、 $p=0.0251$ ）（図 7）。

(表 2) 大腸癌全体(閉塞性大腸癌+非閉塞性大腸癌)の Immunoscore

閉塞+非閉塞性大腸癌		
N=92		
Immunoscore High	I4	19
	I3	12
	I2	26
Immunoscore Low	I1	21
	I0	14

(図 7) 閉塞性大腸癌と非閉塞性大腸癌の Immunoscore

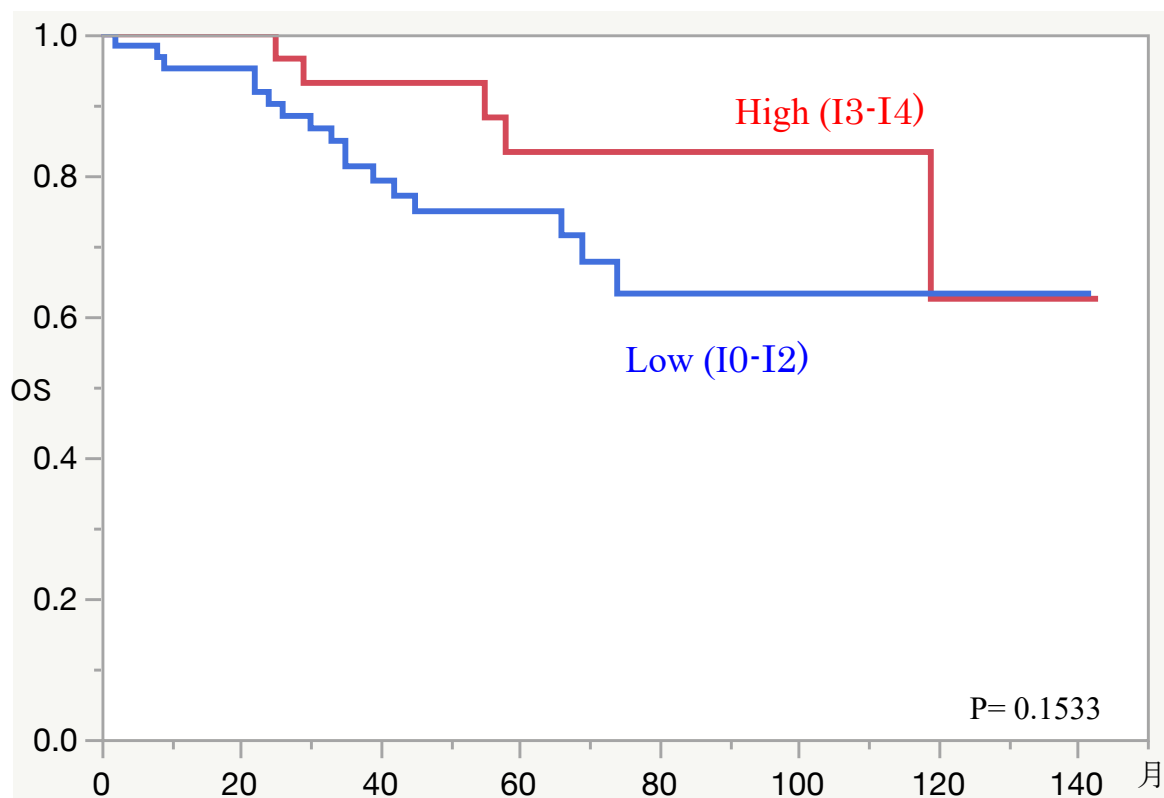


2) Stage II /III 大腸癌の Immunoscore と予後因子

Immunoscore と OS と DFS の関係を図 8 および図 9 に示す。OS については Immunoscore High と Low で差がなかったが、DFS は Immunoscore High で有意に長かった (P=0.0090)。

OS に関わる因子を表 3 に示した。本症例における大腸癌の再発リスクに関わる因子について、Stage、年齢、Immunoscore、性別、術後補助化学療法の有無、閉塞の有無、喫煙の有無で単変量解析を行ったが、関連する因子は認めなかった。DFS に関わる因子を表 4 に示した。Stage II /III と Immunoscore Low / High が DFS に有意に影響を認め、ハザード比はそれぞれ (HR; 95%CI 1.60-6.15; p = 0.0013)、(HR; 95%CI :1.26-7.35; P = 0.0065) であった。

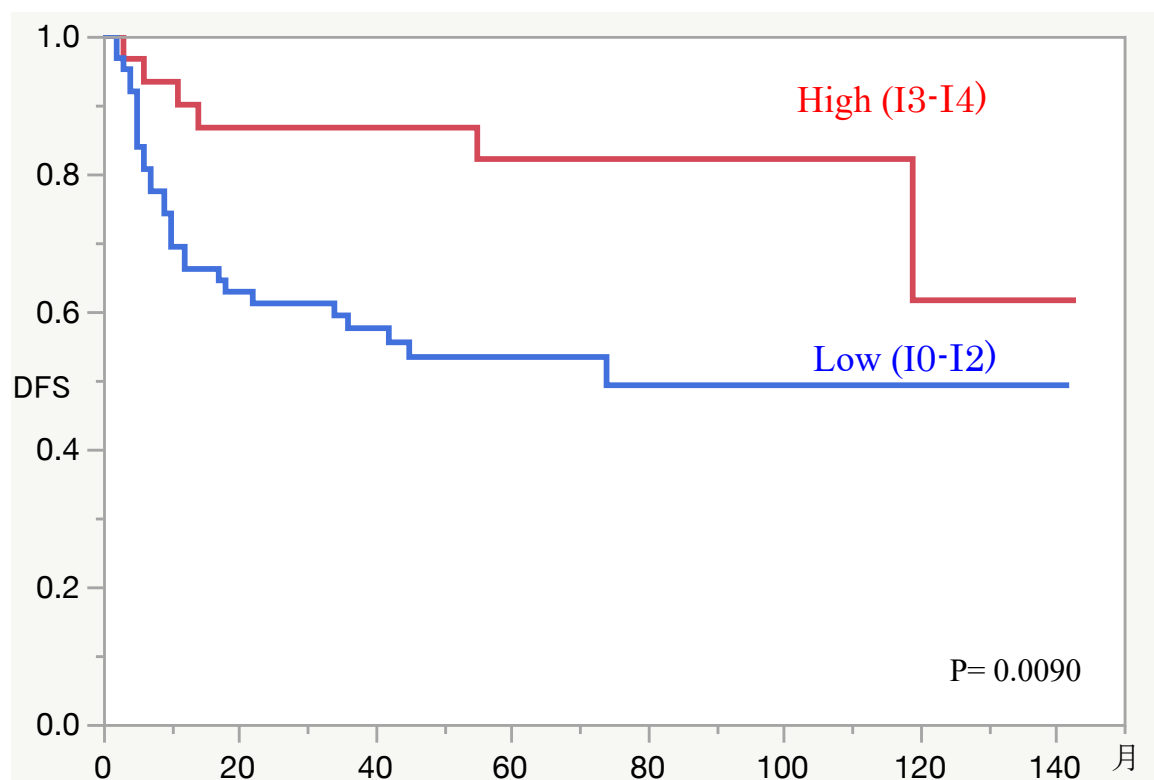
(図 8) Stage II /III 大腸癌における Immunoscore (High と low) と OS



症例数

High	30	30	26	15	11	6	4	2
Low	62	58	39	28	10	5	4	2

(図 9) Stage II /III 大腸癌における Immunoscore (High と low) と DFS



症例数

High	30	27	26	15	11	6	4	2
Low	62	39	30	23	9	4	4	2

(表 3) OS に関わる因子 (単変量解析)

	HR	95% CI	P値		HR	95% CI	P値
Stage				喫煙			
II (N-)	1			あり	1.16	0.500-2.70	0.729
III (N+)	2.10	0.893-4.936	0.0996	なし	1		
T				術後補助化学療法			
T4	1.03	0.438-2.433	0.943	あり	1		
T3	1			なし	1.25	0.420-3.69	0.685
Immunoscore				年齢			
High	1			>72	2.43	0.986-5.98	0.0534
Low	2.04	0.750-5.55	0.109	≤72	1		
閉塞の有無				性別			
閉塞	1.14	0.493-2.65	0.755	男性	2.34	0.976-5.63	0.0508
非閉塞	1			女性	1		

表 4) DFS に関わる因子 (単変量解析)

	HR	95% CI	P値		HR	95% CI	P値
Stage				喫煙			
II(N-)	1			あり	1.127	0.5786-2.197	0.7245
III(N+)	3.15	1.60-6.18	0.0013	なし	1		
深達度				術後補助化学療法			
T4	1.11	0.767-2.18	0.7672	あり	1.507	0.7220-3.146	0.2895
T3	1			なし	1		
Immunoscore				年齢			
High	1			>72	1.49	0.7669-2.913	0.2367
Low	3.01	1.24-7.26	0.0065	≤72	1		
閉塞の有無				性別			
閉塞	1.346	0.688-2.63	0.3824	男性	1.246	0.6401-2.425	0.5174
非閉塞	1			女性	1		

小括

- 1、大腸癌全体の Immunoscore Low / High の割合は 66.3% / 33.7%であった。閉塞性大腸癌の Immunoscore Low / High の割合は 78.3% / 21.7%であり、非閉塞性大腸癌と比べて有意に Immunoscore Low の症例を多く認めた。
- 2、Stage II / III 大腸癌において、Immunoscore は DFS に関連がある因子であった。
- 3、大腸閉塞の有無は、OS、DFS に関連する因子とは示唆されなかった。

考察

Stage II / III 大腸癌において Immunoscore は DFS に関連がある因子であり、閉塞群の Immunoscore Low が非閉塞群と比べて多いことがわかった。閉塞性大腸癌の Immunoscore に関する既報はなく、今回の研究で閉塞性大腸癌の Immunoscore は非閉塞性大腸癌より低い可能性があることが新たに示された。Immunoscore Low は、腫瘍における CD3 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞の割合が低く、腫瘍免疫が低下していることを表している。腫瘍免疫の低下により腫瘍増大のスピードが速くなり、閉塞に関与している可能性が考えられた。

本研究においては、Immunoscore は DFS に関連がある因子であったが、OS に関連する因子とはならなかった。ただし、OS に関しても Immunoscore Low が、予後不良因子である傾向にあり、解析対象症例が増加した場合には、既報同様、予後不良因子となる可能性が考えられた。

予後不良とされている閉塞性大腸癌と、非閉塞性大腸癌の OS、DFS に差があるか解析を行った。手術を行った Stage II および III の患者間での解析となるが、両者に有意差はでなかった。閉塞性大腸癌は一般的に高齢者が多く、進行もしていることから手術ができないことが多いが、手術ができる症例に関しては閉塞のない大腸癌と大きく変わりはないことが示唆された。また、閉塞による穿孔もしくは膿瘍形成症例は今回の解析では除外したが、このようなイベントが予後に関与している可能性がある。

既報と同様、当院の症例でも Immunoscore は Stage とともに、大腸癌における予後因子であり大腸癌における重要な評価項目となる可能性がある。そして、Immunoscore の違いにより、大腸癌術後補助療法の投与期間を変更できる可能性が示唆されており [43]、患者 QOL も考慮した上で Immunoscore は重要な評価項目となる。

結論

Stage II / III 大腸癌症例において、大腸閉塞群の Immunoscore Low が非閉塞群と比べて多かった。解析対象症例において、Immunoscore Low は、DFS に関連がある因子であると確認された。手術可能症例においては、大腸閉塞の有無は、OS、DFS に関連する因子とは示唆されなかった。

第二章 BTS の予後に与える影響と Immunoscore の関係

緒言

第一章では、閉塞性大腸癌と非閉塞性大腸癌において、閉塞群の Immunoscore Low が非閉塞群と比べて多いことを示した。また、手術可能症例では閉塞の有無が OS、DFS に関して有意な因子でないことが示唆された。

閉塞性大腸癌の発生率は 7~29%程度と報告されている [44,45]。閉塞性大腸癌は腸閉塞や閉塞性大腸炎を引き起こすため、早急に対応する必要がある。大腸ステント留置術は閉塞性大腸癌により拡張した腸管の減圧目的に施行され、緊急手術を回避し、手術における合併症の発生率を減少させ、人工肛門造設率を減少させるなど多くの利点が報告されている [46,47]。一方で、ステントの拡張により腫瘍に持続的な機械的刺激が加わることで、腫瘍を拡散させる危険性が危惧されている。実際、2014 年に発表された ESGE のガイドラインによると、左側閉塞性大腸癌に対する BTS 目的での大腸ステント留置術は、根治切除可能な病期である Stage II および III 症例において、再発および死亡のリスクを増加させる可能性があるため、標準治療としては推奨できない可能性が報告された[3]。その根拠となった meta-analysis では、ステント留置成功率が 76.9%と低く、穿孔率も高く (8.7%)、緊急手術とステント留置例の手術死亡率に差がなかった [48]。本邦での成績を見ると、大腸ステント安全手技研究会が行った多施設共同前向き研究での技術的成功率は 98%台、穿孔率も 1%台であった [8,49]。そのためこれまで BTS の是非に関して多くの議論が

なされてきたが [50-53]、本邦の報告と比較して技術的成功率が低く、穿孔を起こした症例が多かったことが、再発や死亡のリスクを増加させた原因と考えられる。なお、本邦の大腸癌治療ガイドラインでは BTS は推奨されてない。しかし、2020年、ESGE は Stage II および Stage III 症例において、再発および死亡のリスクを増加させる可能性があるため標準治療としては推奨できないとしたガイドラインを改定し、穿孔していない閉塞性大腸癌に対して BTS を推奨すると変更した [16]。

また、既報において大腸ステント留置部位の病理学的変化が指摘されている。ステントによる機械的刺激により転移増加の可能性や、反対に癌増殖抑制の可能性などが報告されている [22-24]。そこで今回、ステント留置部位に免疫学的な変化が生じている仮説を立て、再発の予測因子である Immunoscore、つまり腫瘍における CD3 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞の密度を測定することで、免疫学的な変化と再発のリスクを検証することとした。

第二章では、BTS と手術単独群の Immunoscore を評価するために、対象を当院の Stage II および III の閉塞性大腸癌とし、BTS 目的にステント留置を行った後に手術を施行した BTS 群と、腸管の減圧術なしに手術単独を行った手術単独群の Immunoscore の解析を行った。

目的

閉塞性大腸癌において、BTS 群と手術単独群の **Immunoscore** を計測し、ステント留置による免疫学的な影響を明らかにする。

研究内容

当院における **Stage II** および **III** の閉塞性大腸癌症例を対象として、**BTS 群**と手術単独群に分けて以下の検討を行った。

- (1) **BTS 群**と手術単独群の **Immunoscore** を解析する。
- (2) **BTS 群**と手術単独群における病理学的変化を解析する。
- (3) **BTS 群**と手術単独群の **OS**、**DFS**、再発部位を明らかにする。
- (4) 閉塞性大腸癌における再発に関わるリスク解析をする。

対象と方法

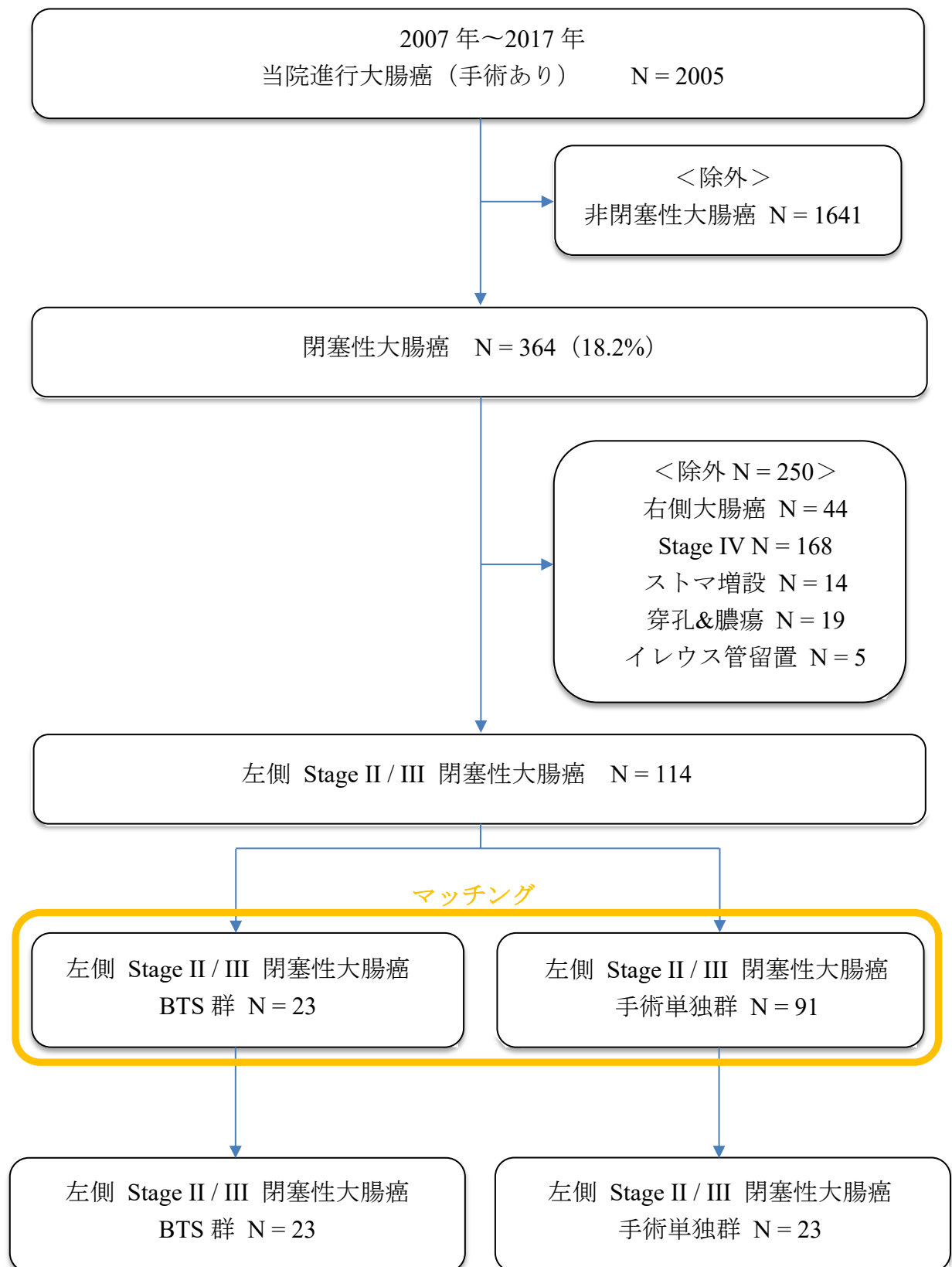
1) 研究デザイン

後ろ向き観察研究

2) 対象症例

2007年1月から2017年12月までに東京大学医学部附属病で Stage II および III の閉塞性大腸癌 364 症例に対し、BTS 目的に大腸ステント留置術を受けた患者と減圧術なしに根治手術のみを受けた患者を対象とした。診断時に穿孔または膿瘍形成していた症例は再発率が悪いことが予想されるため除外した。また、経肛門イレウス管は穿孔などの合併症が多く、QOL 低下も著しいことから、予後にあたる影響を考慮して除外した。右側の閉塞性大腸癌はイレウス管の適応となることが多く BTS は 1 例のみしか施行されていなかった。また右側結腸癌は遺伝子学的、発生学的背景が異なり、化学療法の方針も異なることがあるため除外することとした。その他の除外基準は、再発率の高い Stage IV 症例、治療方針が異なる減圧目的に人工肛門造設を行った症例としたところ 114 症例となった。114 症例中 BTS は 23 例、手術単独症例は 91 例あり、年齢、性別、Stage、術後補助化学療法でマッチングをおこなひ、各々 23 症例とした (図 10)。

図 10. フローチャート



※Propensity score を算出する因子：年齢、性別、術後化学療法の有無、Stage

3) マッチング

Propensity score を算出する因子は、再発、生存期間に影響をあたえる重要な因子である年齢、性別、術後補助化学療法の有無、Stage とした。マッチングの方法は nearest neighbor でおこない、Caliper 係数は 0.2 とした。

4) 患者背景

マッチング前の手術単独群では Stage II が少なかったが、マッチング後は Propensity score を算出する因子である年齢、性別、術後補助化学療法、Stage に有意差はみられなかった。閉塞性大腸癌の発生部位は S 状結腸が最も多く [BTS 群で 11 例 (47.8%)、手術単独群で 16 例 (69.6%)]、下行結腸が最も少なかった。手術単独症例ではマッチングにより下行結腸症例は 0 になった (表 5)。また、R0 切除率は BTS 群、手術単独群共に 100%であり、観察期間の中央値は BTS 群が 58 ヶ月、手術単独群が 56 ヶ月で両者に差は認めなかった。

マッチング後の CROSS を表 6 に示す。BTS 群では持続減圧が必要な症例の割合が多かった。一方、手術単独群では流動食程度まで摂取可能な症例の割合が多く、両群に大きな偏りがみられた。一期的に大腸癌を切除している手術単独群では緊急手術は少なく (閉塞が強く、緊急手術をおこなう場合は人工肛門造設術になることが多い)、閉塞の程度が BTS に比べて強くなかったため CROSS に差がついたと考えられる。

(表 5) マッチング前後の患者背景

	全患者			Propensity scoreマッチングした患者		
	BTS群 (N = 23)	手術単独群 (N = 91)	P値	BTS群 (N = 23)	手術単独群 (N = 23)	P値
平均年齢						
	71.3歳 (54-87)	68.6歳 (39-89)		71.3歳 (54-87)	71.3歳 (54-89)	
72<	11 (47.8%)	24 (26.4%)	0.0524	11 (47.8%)	9 (39.1%)	0.552
性別						
男	11 (47.8%)	54 (59.3%)	0.321	11 (47.8%)	10 (43.5%)	0.767
Stage						
II	15 (65.2%)	38 (41.8%)	0.0432	15 (65.2%)	16 (69.6%)	0.753
III	8 (34.8%)	53 (57.6%)		8 (34.8%)	7 (30.4%)	
術後補助化学療法						
あり	6 (26.1%)	36 (39.6%)	0.101	6 (26.1%)	7 (30.4%)	0.743
原発部位						
下行結腸	4 (17.4%)	7 (7.7%)	0.416	4 (17.4%)	0	0.0379
S状結腸	11 (47.8%)	50 (54.9%)		11 (47.8%)	16 (69.6%)	
直腸	8 (34.8%)	34 (37.3%)		8 (34.8%)	7 (30.4%)	

(表 6) 解析対象における CROSS

	BTS群 N = 23	手術単独群 N = 23
CROSS		
0	15	1
1	1	3
2	7	19

4) 方法

第1章と同様、手術標本（HE染色）のスライド評価をおこない、FFPEから4 μ m切片を作成し免疫組織化学染色をおこない Immunoscore を計測した。免疫組織化学染色方法、Immunoscore 計測方法は第1章と同様におこなった。

5) アウトカム

アウトカムはOS、DFS、Immunoscore、病理組織所見（神経侵襲、静脈侵襲、リンパ管侵襲）とした。

6) 統計解析

観察期間は大腸癌の診断日から2020年8月31日までとし、死亡日または東京大学医学部附属病院の最終受診日を観察打ち切り日とした。BTS群と手術単独群の比較は、カイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いた。OS、DFSをアウトカムとし、生存解析はKaplan-Meier法で行いLog-rank testで検定した。P値が0.05未満を統計学的に有意と判定した。解析はJMP software（version 15; SAS, Chicago, IL, USA）を用いて行った。

結果

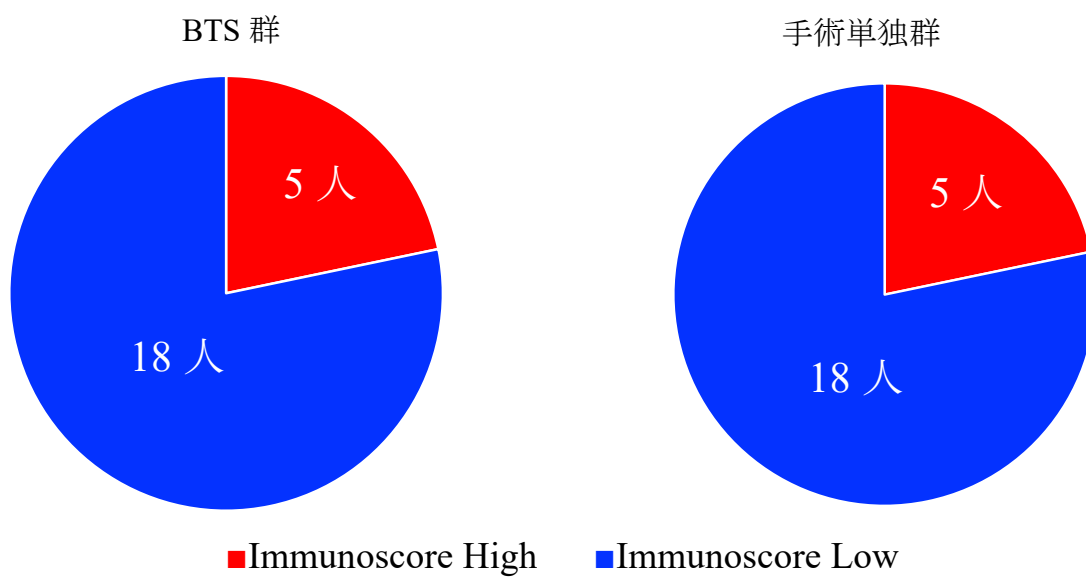
1) BTS 群と手術単独群の Immunoscore

BTS 群と手術単独群をまず 5 つのカテゴリー (I0~I4) に分類した (表 7)。次に、5 つのカテゴリーのうち I0~I2 を Immunoscore Low、I3~I4 を Immunoscore High と 2 つのカテゴリーに分類したが、BTS 群と手術単独群の Immunoscore には有意差がなかった (図 11)。ここで、Immunoscore の I0~I4 に分類する前の、CT CD3、CT CD8、IM CD3、IM CD8 で評価しところ (図 12~15)、CT CD3 において、手術単独群は BTS 群と比べて有意に CD3 濃度が高かった (P = 0.034)。

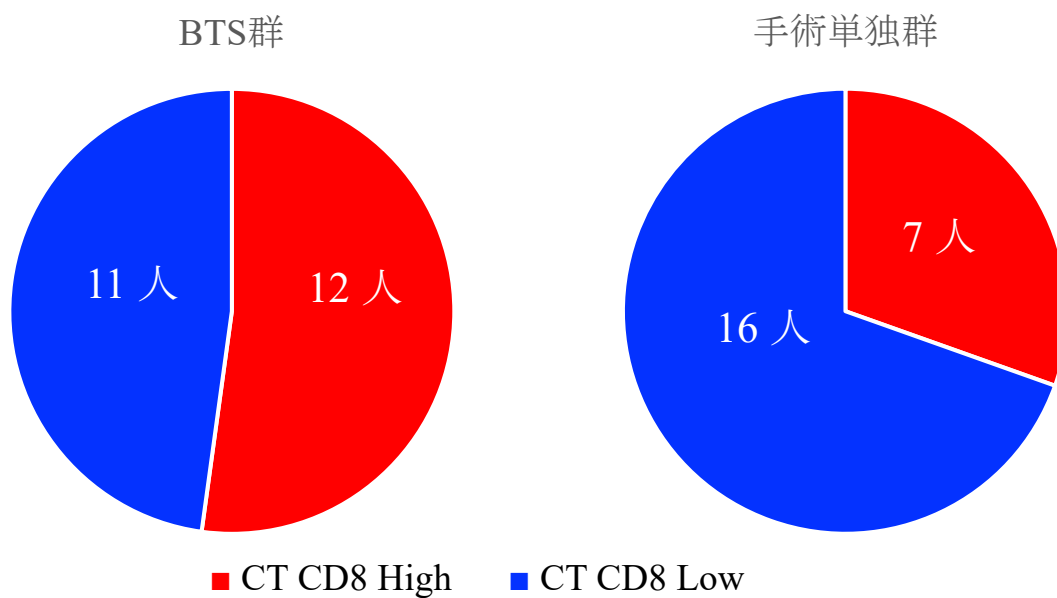
(表 7) BTS 群および手術単独群の I0~I4 と Immunoscore

		BTS N=23	手術単独群 N=23
Immunoscore High	I4	3	4
	I3	2	1
	I2	5	11
Immunoscore Low	I1	5	5
	I0	8	2

(図 11) BTS および手術単独群の Immunoscore (Low or High)

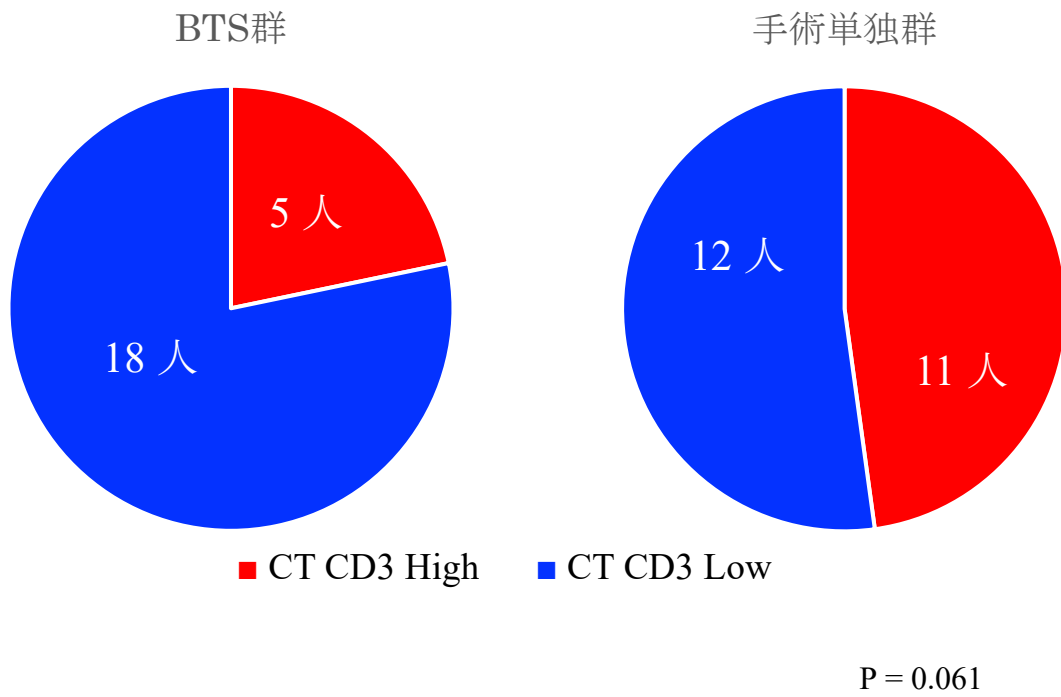


(図 12) BTS 群と手術単独群の CT における CD8 の割合

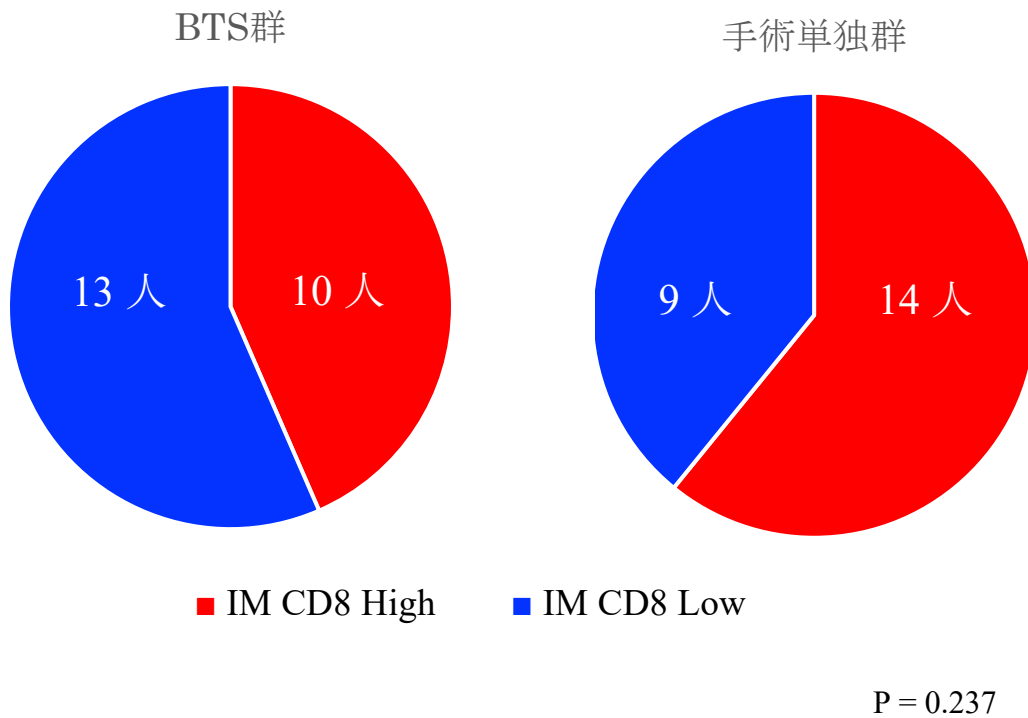


P = 0.133

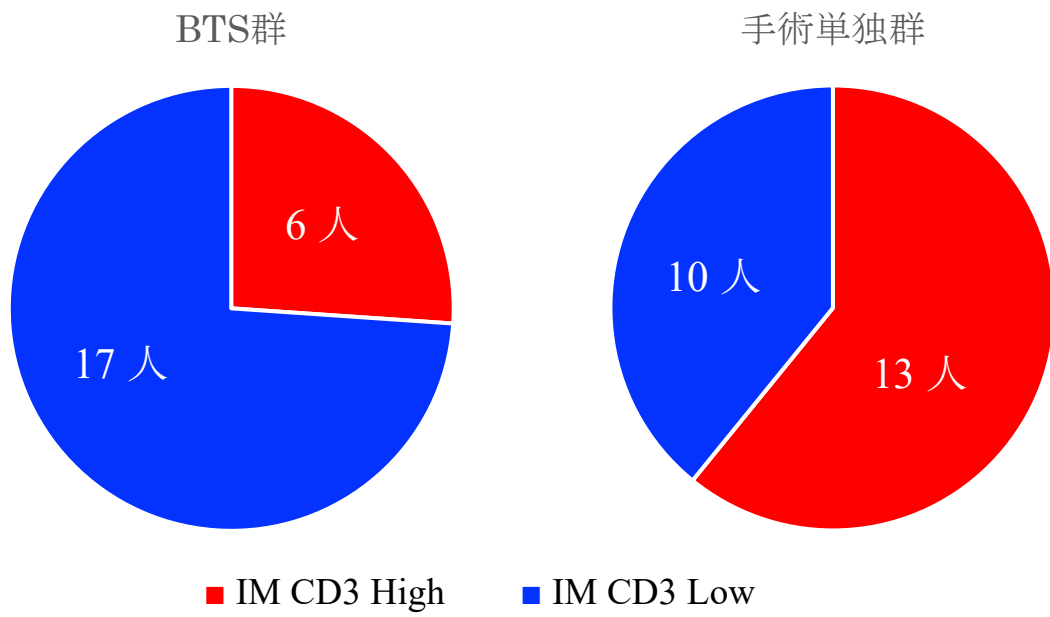
(図 13) BTS 群と手術単独群の CT における CD3 の割合



(図 14) BTS 群と手術単独群の IM における CD8 の割合



(図 15) BTS 群と手術単独群の IM における CD3 の割合



P = 0.034

2) BTS 群と手術単独群における病理学的変化を解析する

BTS 群と手術単独群の神経侵襲、静脈侵襲、リンパ管侵襲を調べ比較した。手術単独群と比較し、BTS 群は静脈侵襲が多い傾向となったが、統計的な差はなかった ($P = 0.057$)。神経侵襲とリンパ管侵襲は両群に差はなかった (表 8)。なお、BTS 群において、大腸ステント留置から手術までの期間は中央値 28 日 (範囲 10 日 - 81 日) であった。ステント留置期間によって静脈侵襲、リンパ管侵襲、神経侵襲への影響を解析したが変化はみられなかった (表 9,10,11)。

(表 8) BTS 群と手術単独群における病理学的変化

		BTS 群	手術単独群	P 値
神経侵襲 (PN)	あり	13 (56.5%)	8 (34.8%)	0.559
	なし	10 (43.5%)	4 (17.4%)	
静脈侵襲 (v)	あり	21 (91.3%)	16 (69.6%)	0.0571
	なし	2 (8.7%)	7 (30.4%)	
リンパ管侵襲 (ly)	あり	8 (34.8%)	8 (34.8%)	1
	なし	15 (65.2%)	15 (65.2%)	

(表 9) ステンント留置期間 (28 日前後) と神経侵襲の関係 (BTS 群 N = 23)

	ステンント留置期間 28 \geq	ステンント留置期間 28 $<$
神経侵襲あり	7	6
神経侵襲なし	5	5

(P = 0.855)

(表 10) ステンント留置期間 (28 日前後) と静脈侵襲の関係 (BTS 群 N = 23)

	ステンント留置期間 28 \geq	ステンント留置期間 28 $<$
静脈侵襲あり	10	10
静脈侵襲なし	2	1

(P = 0.586)

(表 11) ステンント留置期間 (28 日前後) とリンパ管侵襲の関係 (BTS 群 N = 23)

	ステンント留置期間 28 \geq	ステンント留置期間 28 $<$
リンパ管侵襲あり	5	3
リンパ管侵襲なし	7	8

(P = 0.467)

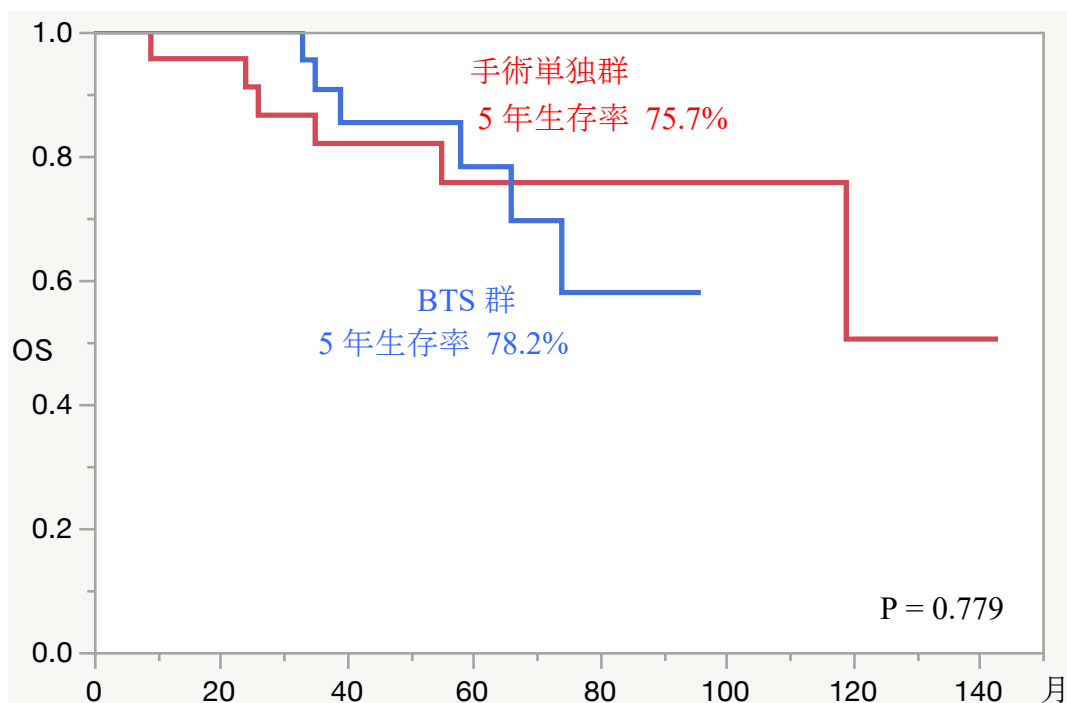
※ステンント留置期間を中央値の 28 日前後でわけ、病理学的変化 (神経侵襲、静脈侵襲、リンパ管侵襲) に差異があるか解析した。

3) BTS 群と手術単独群の OS、DFS、再発部位

BTS 群と手術単独群では OS に有意差は認めなかった ($P = 0.901$) (図 16)。

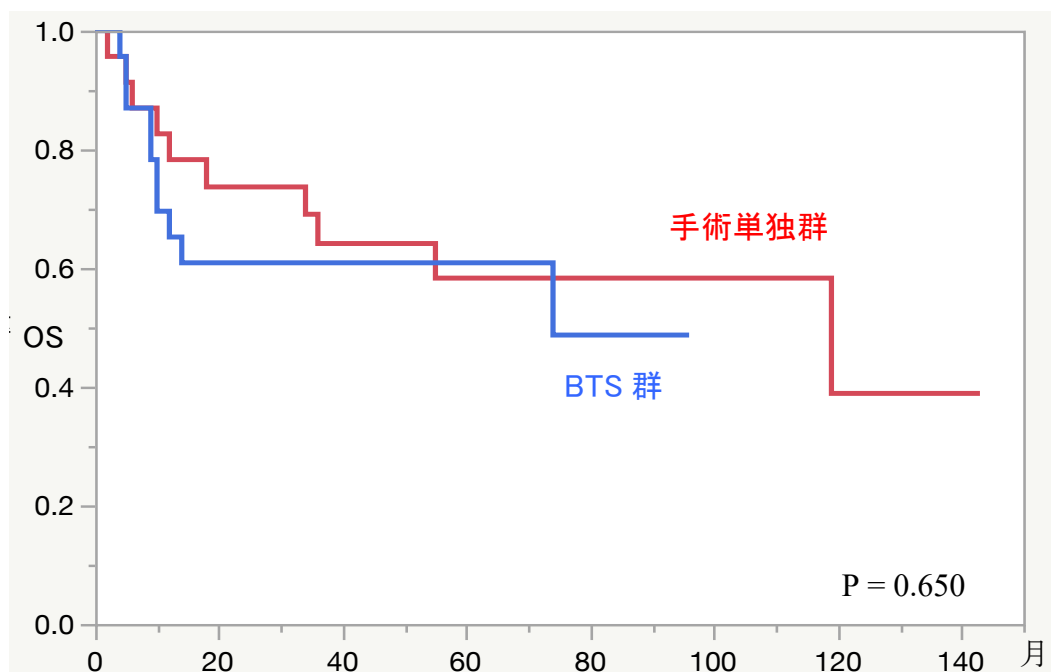
BTS の 5 年生存率は 78.2%、手術単独群の 5 年生存率は 75.7%であった。BTS 群と手術単独群の DFS に関しても有意差は認めなかった ($p = 0.741$) (図 17)。再発部位に関しても偏りはなく両群とも肝転移の割合が一番多かった。BTS 群で肝転移が多ければ、ステントによる機械的刺激で血行性転移が増加した可能性が考えられ、腹膜播種や局所再発が多ければ直接浸潤が増加した可能性が考えられるが、BTS 群と手術単独群で明らかな差はなかった (表 12)。

(図 16) BTS 群と手術単独群の OS



症例数	0-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	90-100	100-110	110-120	120-130	130-140
BTS	23	23	16	11	4	1							
手術単独	23	22	17	12	8	5	3	2					

(図 17) BTS 群と手術単独群の DFS



症例数									
BTS	23	15	10	9	3				
手術単独	23	17	14	11	7	4	3	2	

(表 12) BTS と手術単独群の再発部位

	BTS 群	手術単独群	P 値
再発あり	9	8	0.760
再発なし	14	15	
再発部位			
肝臓	4	5	
肺	1	3	
腹膜播種	3	2	
局所再発	1	1	

※再発部位は一人で複数部位の場合あり

4) 閉塞性大腸癌における予後に関わるリスク解析

閉塞性大腸癌における予後に関わる因子を解析した。閉塞性大腸癌において OS に関わる因子は明らかではなかった（表 13）。DFS に関わる因子に関して単変量解析をおこなったところ、神経侵襲有り（ $p = 0.0063$ ）と Stage III（ $p = 0.0488$ ）が DFS を悪化させる因子であった（表 14）。

（表 13） 閉塞性大腸癌における OS に関わる因子（単変量解析）

	HR	95% CI	P値		HR	95% CI	P値
Stage				静脈侵襲			
II(N-)	1			V+	3.01	0.386-23.6	0.222
III(N+)	1.12	0.337-3.74	0.851	V-	1		
進達度				リンパ管侵襲			
T4	1			Ly+	1.00		
T3	1.76	0.534-5.76	0.361	Ly-	1.27	0.381-4.25	0.691
Immunoscore				神経侵襲			
High	1			PN+	3.53	0.694-18.0	0.101
Low	1.19	0.318-4.48	0.790	PN-	1		
術後補助化学療法				性別			
あり	1	0.354-7.48	0.509	男性	1.10	0.457-2.64	0.399
なし	1.63			女性	1		
BTS or 手術単独				年齢			
BTS	1.07	0.341-3.38	0.901	>72	1.91	0.565-6.50	0.283
手術単独	1			≤72	1		

(表 14) 閉塞性大腸癌における DFS に関わる因子 (単変量解析)

	HR	95% CI	P値		HR	95% CI	P値
Stage				静脈侵襲			
II (N-)	1			V+	2.80	0.646-12.1	0.116
III (N+)	2.51	1.03-6.11	0.0488	V-	1		
T				リンパ管侵襲			
T4	1			Ly+	1.00		
T3	1.51	0.607-3.77	0.381	Ly-	1.07	0.427-2.70	0.879
Immunoscore				神経侵襲			
High	1			PN+	4.97	1.36-18.2	0.0063
Low	2.28	0.661-7.85	0.154	PN-	1		
術後補助化学療法				性別			
あり	1.76	0.700-4.44	0.247	男性	1.10	0.457-2.64	0.399
なし	1			女性	1		
BTS or 手術単独				年齢			
BTS	1.16	0.479-2.80	0.743	>72	1.00	0.408-2.46	0.996
手術単独				≤72	1		

小括

- 1、BTS 群と手術単独群の **Immunoscore** に差はなかった。
- 2、閉塞性大腸癌において、BTS 群と手術単独群の **DFS**、**OS**、再発部位には差がなかった。
- 3、閉塞性大腸癌において、神経侵襲は **DFS** に関連がある因子であったが、**Immunoscore** は関連がある因子ではなかった。

考察

BTS 群と手術単独群の **Immunoscore** には差がなく、DFS、OS、再発部位にも差がなかった。当院の BTS 症例と手術単独症例において、再発や予後に有意差がないことは、過去の研究で明らかになっているが、今回 BTS 症例と手術単独症例でマッチングを行った後、病理学的変化、**Immunoscore** を絡めて解析した。既報において、BTS 症例で腫瘍部位の **Ki-67** の減少と **p27^{kip1}** の増加が認められ、**EGFR**、**VEGF** の発現には変化がなかったとされており、ステントによる機械的な圧迫で癌細胞の増殖抑制の可能性が示唆されていた [22]。そこで本検討ではステントを留置した機械的刺激で **CD3**、**CD8** 陽性 T 細胞が増加する仮説を立て、検証をおこなったが差はみられなかった。ステント留置前後の **CD3**、**CD8** 陽性 T 細胞変化をみていないことは本研究の **limitation** ではあるが、BTS 群と手術単独群の **Immunoscore** に差がなかったことから、ステントの機械的刺激により **CD3**、**CD8** 陽性 T 細胞が惹起されない可能性が考えられた。BTS 群と手術単独群における OS、DFS に関しても有意差はなく、当院におけるこれまでの研究と同等の結果となった。現在本邦でも、ステント留置術の長期予後への影響を含めた安全性および有用性に関して、手術単独治療と比較して BTS 群が劣らないことを検証するために前向きランダム化比較試験 (**COBRA trial**、**UMIN000026158**) を行っているところであり、今後さらに BTS と手術単独群の検証が進んでいくと思われる。既報において、BTS 症例は手術単独症例と比較して入院期間の短縮、術後死亡、人工肛門の造設率および術後合併症を有意に減少さ

せると報告されている。大腸ステント留置により腸管が減圧され、閉塞性大腸炎が改善した状態で手術に臨んでいた可能性が考えられる。一般的に大腸癌切除後の再発は 17.3%あり、肝転移の割合は 7.1%、肺転移 4.8%、局所再発 4.0%と報告されている[54]。今回、BTS 群でも手術単独群でも肝転移が一番多く、両者で割合も変わらなかった。つまり大腸ステントにより血行性転移が増加しないことを示唆している。また、局所再発も 1 例ずつしかなく、大腸ステントによる直接的な影響はないと考える。大腸ステント留置による癌組織圧排が予後に及ぼす影響に関して Sabbagh ら [52] は脈管侵襲が増加すると報告している。今回の研究では有意差はなかったものの、ステント症例で静脈侵襲が多い傾向となった。しかし静脈侵襲の増加は単変量解析で DFS、OS と関わりがなかった。

結論

BTS 群と手術単独群では **Immunoscore**、病理組織像の明らかな差異は指摘されなかった。

第三章 BTS 症例における病理学的変化と再発の関係性

緒言

第二章で BTS 群において静脈侵襲が増加する傾向があったが、血行性転移、再発には関与しないことを示した。しかし既報では、腫瘍やその周囲に潰瘍形成（腫瘍部 96%，周囲 60%）が高頻度に発生しており [52]、さらに穿孔症例も 24%と多く、癌組織の圧排が非常に強いことを示唆していた。第三章では大腸ステントによる癌組織圧排が及ぼす影響を、BTS 症例（23 例）に限定して病理学的に解析した。

目的

当院における Stage II および III 閉塞性大腸癌の BTS 群（23 例）に対して、大腸ス
テントで生じる病理学的変化（腫瘍周囲膿瘍、非腫瘍部粘膜潰瘍形成）と再発、
Immunoscore との関係性を解析した。

対象と方法

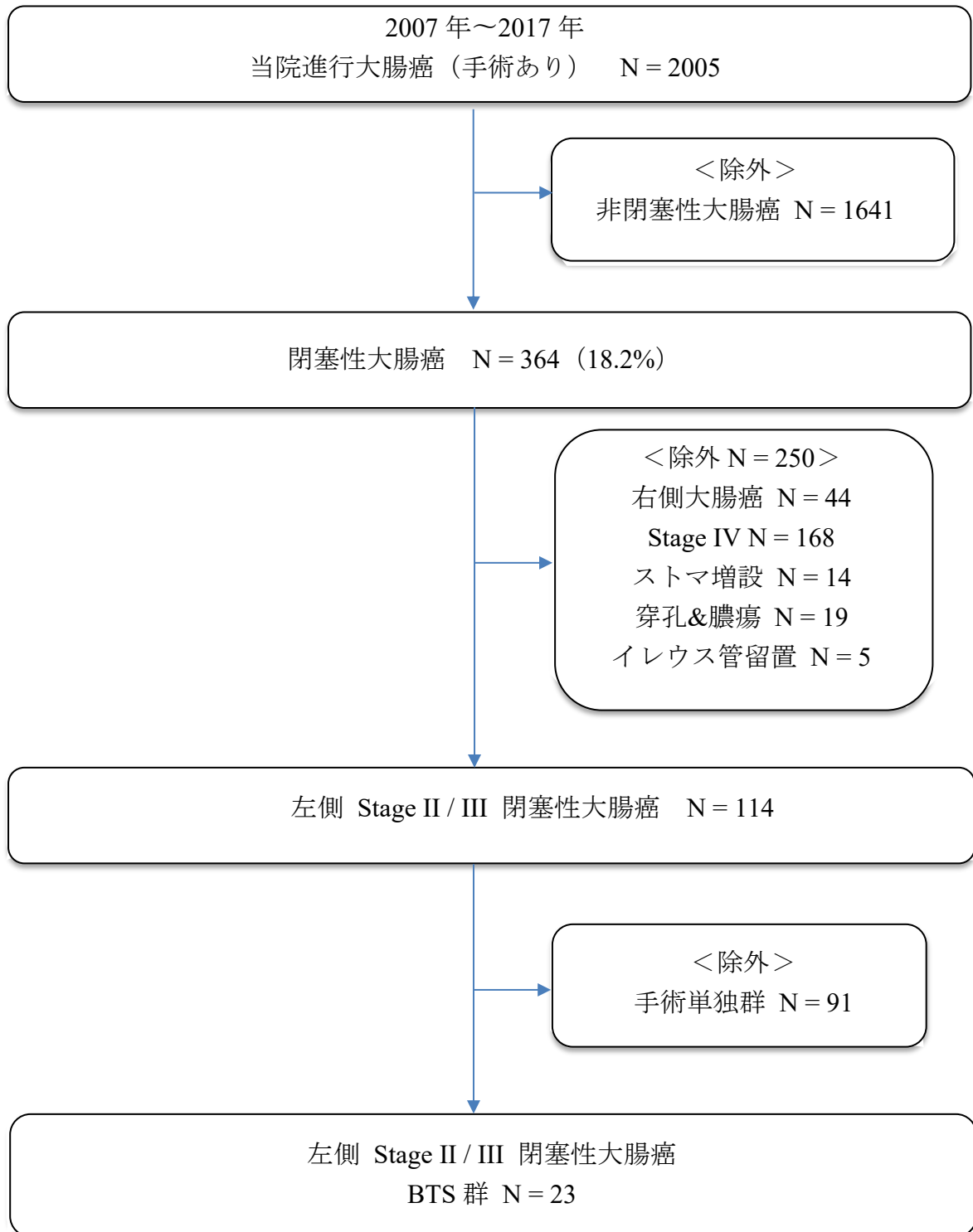
1) 研究デザイン

後ろ向き観察研究

2) 対象症例

2007年1月から2017年12月までに東京大学医学部附属病で Stage II および III の閉塞性大腸癌 364 症例に対し、BTS 目的に大腸ステント留置術を受けた患者 23 例を対象とした。診断時に穿孔または膿瘍形成していた症例は再発率が悪いことが予想されるため除外した。また、経肛門イレウス管は穿孔などの合併症が多く、QOL 低下も著しいことから、予後にあたる影響を考慮して除外した。右側の閉塞性大腸癌はイレウス管の適応となることが多く BTS は 1 例のみしか施行されていなかった。また右側結腸癌は遺伝子学的、発生学的背景が異なり、化学療法の方針も異なることがあるため除外した。その他の除外基準は、再発率の高い Stage IV 症例、治療方針が異なる減圧目的に人工肛門造設を行った症例としたところ 114 症例となった。114 症例中 BTS は 23 例であり、これを解析対象とした (図 18)。

図 18 フローチャート



3) 方法

BTS 症例 23 例の腫瘍周囲膿瘍や非腫瘍部粘膜潰瘍など、大腸ステント留置に伴う病理学的変化について診断をおこなった。ステント留置から手術までの期間（ステント留置期間）と病理学的変化、Immunoscore、再発との関係性を統計学的に評価した。

4) 統計解析

BTS 群での病理学的差異の比較は、カイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いて解析した。統計解析は JMP software (version 15; SAS, Chicago, IL, USA) を用いて行った。

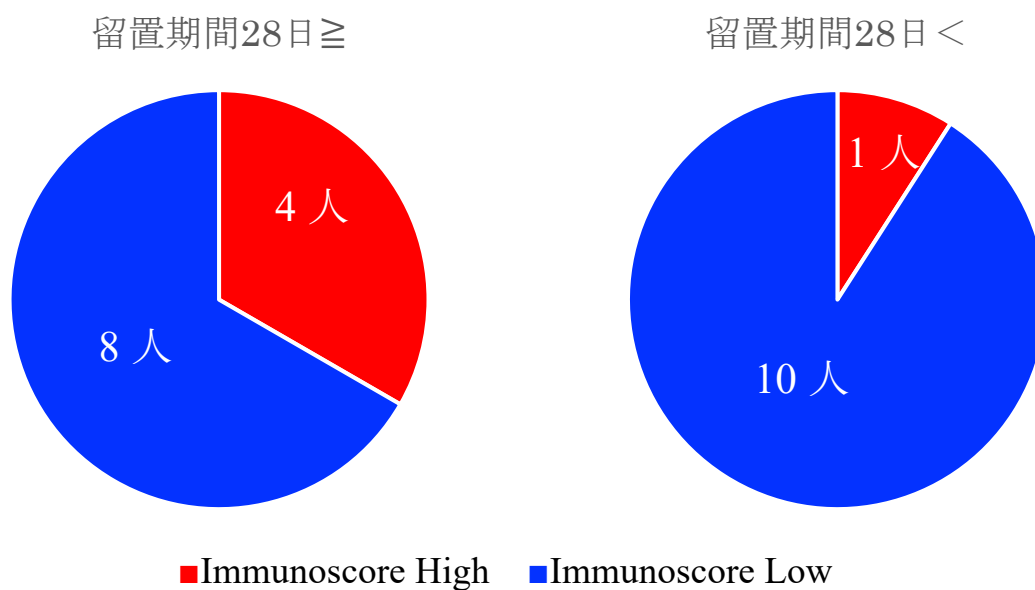
結果

(1) 大腸ステント留置期間と Immunoscore の関係

大腸ステント留置から手術までの期間は最短で 10 日、最長で 81 日であった

(中央値 28 日)。28 日を基準として Immunoscore との関係調べた。ステント留置期間が 28 日以上で Immunoscore が低い傾向になったが、統計的な差はなかった (図 19)。

図 19 ステント留置期間 (28 日前後) と Immunoscore の関係

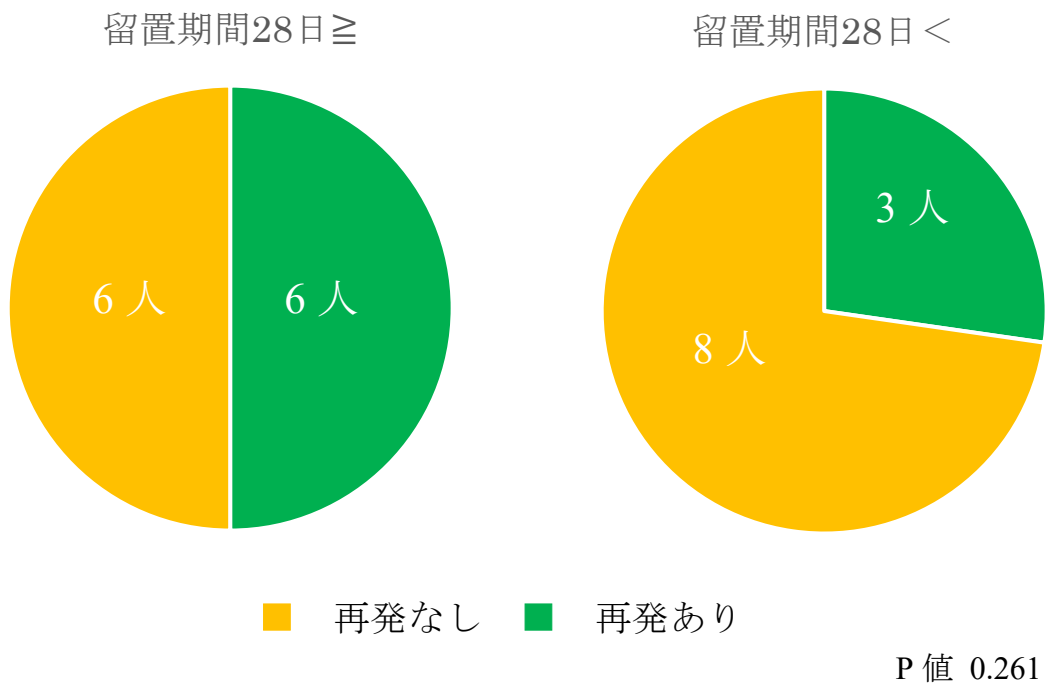


P 値 0.146

(2) 大腸ステント留置期間と再発の関係

大腸ステント留置期間と再発との関係性を調べた。留置期間が長い方が再発は少ない傾向になったが、統計的な差はなかった（図 20）。留置期間が 28 日以下の群では Stage II が 7 人、Stage III が 5 人であったが、留置期間が 28 日より長い群では Stage II が 8 人、Stage III が 3 人と不均衡であったことが影響している可能性が考えられた。

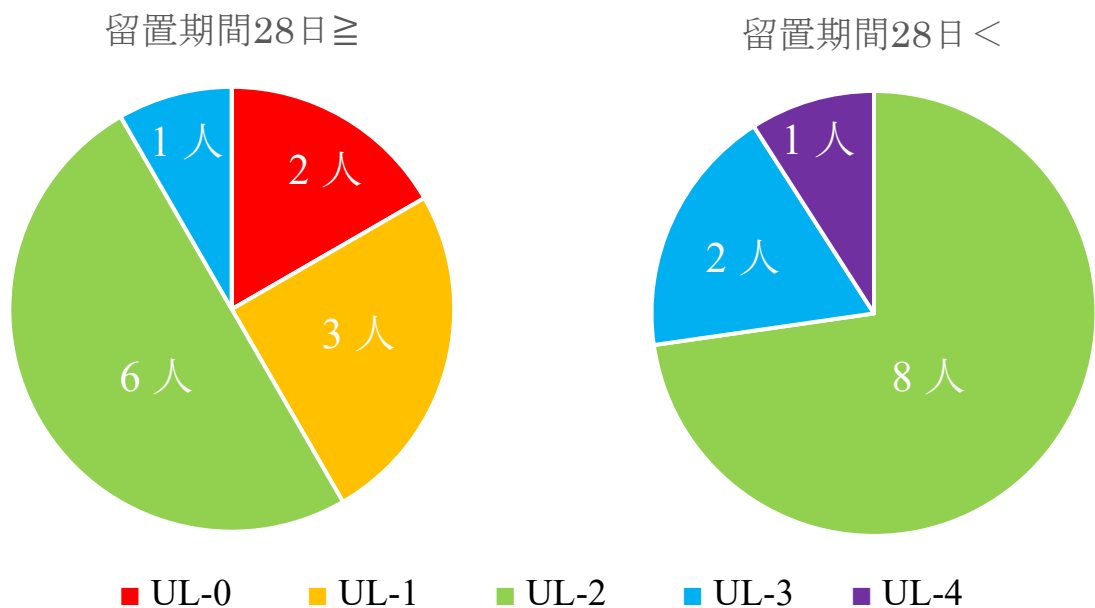
(図 20) ステント留置期間（28 日前後）と再発の関係



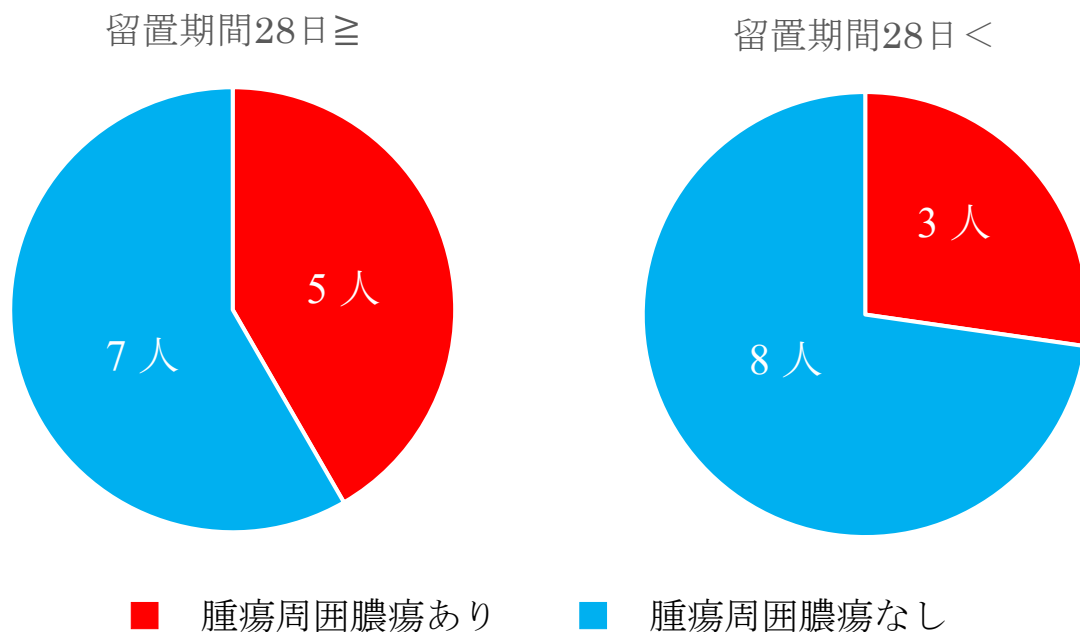
(3) 大腸ステント留置期間と腫瘍周囲膿瘍と非腫瘍部潰瘍形成の関係

BTS ではステントを狭窄部に挿入することで狭窄部を広げ、腸閉塞で拡張した口側腸管の炎症（閉塞性大腸炎）を緩和させる一方、機械的な刺激を与えることが考えられる。静脈侵襲がステント症例で多い傾向であるのも、機械的刺戟が原因と考える。その他、腫瘍周囲膿瘍や非腫瘍部粘膜潰瘍形成にも関与していることが考えられた。そのため BTS 症例(23 例)の腫瘍周囲膿瘍や非腫瘍部粘膜潰瘍形成を調べて再発との関係を調べた。非腫瘍部粘膜潰瘍形成、腫瘍周囲膿瘍と再発には明らかな関係性がなかったが、ステント留置期間が 28 日以下の群で非腫瘍部粘膜潰瘍は浅く、28 日より長い群ではより深い潰瘍形成がみられたが、腫瘍周囲膿瘍に関しては両方で差がなかった（図 21、22、表 15）。

(図 21) ステント留置期間（28 日前後）と非腫瘍部粘膜潰瘍形成の関係



(図 22) ステンント留置期間 (28 日前後) と腫瘍周囲膿瘍の関係



(表 15) BTS 症例での腫瘍周囲膿瘍、非腫瘍部粘膜潰瘍形成と再発の関係

	ステント留置28日 \geq N = 12	ステント留置28日 $<$ N = 11	再発 N = 9	Immunoscore High N = 5
非腫瘍部粘膜潰瘍形成				
UL-0	2	0	1	0
UL-1	3	0	1	0
UL-2	6	8	5	5
UL-3	1	2	1	0
UL-4	0	1	1	0
腫瘍周囲膿瘍 (>1mm)				
あり	5	3	2	4
なし	7	8	7	1

小括

- 1、大腸ステント留置期間による Immunoscore と再発に統計的な差はみられなかった。
- 2、大腸ステント留置による機械的腸管圧排により生じる腫瘍周囲膿瘍と非腫瘍部粘膜潰瘍の有無や程度は、Immunoscore、再発の有無との関連を示唆しなかった。
- 3、大腸ステント留置期間が 28 日を超過すると、非腫瘍部粘膜潰瘍は増悪する可能性が示唆された。

考察

大腸ステントが腸管を持続的に圧排することで生じる非腫瘍部粘膜潰瘍や腫瘍部周囲膿瘍の有無と再発との関係は認めなかった。穿孔を起こした場合は直接的に癌の浸潤が起こる可能性が高いが [55]、穿孔のない潰瘍や膿瘍であれば転移を増加させるわけではないことを示唆した。穿孔などの合併症が起きなければ、BTS は手術単独と比較して入院期間の短縮、術後死亡、人工肛門の造設率および術後合併症を有意に減少させると報告されているため、閉塞性大腸癌の有用な治療法の一つになると考える。

1 章～3 章の総括

- (1) Immunoscore は Stage II / III 大腸癌全体においては DFS に関連する因子であったが、閉塞性大腸癌に限ると有意差はなかった。
- (2) Stage II / III 大腸癌症例において、大腸閉塞群の Immunoscore Low が非閉塞群と比べて多かった。
- (3) 閉塞性大腸癌における大腸ステント留置術は考慮すべき治療法の一つである。

Limitation

後ろ向き研究であった事、対象症例の不足、propensity score 因子の不足などが考えられた。特に第2章において、BTS 群と手術単独群で CROSS に大きな偏りが見られた。緊急減圧が必要な症例は BTS 群に多くなる傾向があるため、後ろ向き研究ではこのような偏りが生じてしまうと思われる。

おわりに

当院における根治術を行った閉塞性大腸癌と非閉塞性大腸癌の解析により、閉塞性大腸癌の予後は非閉塞性大腸癌と同等である事を示した。また、閉塞性大腸癌に対して、大腸ステント留置後手術を受けた患者の予後を免疫学的側面からと病理学的変化を含めて評価することができた。今後、大腸ステント留置術の安全性と有用性に関する知見を付加し、本邦においても本治療を標準化していく一助となるよう症例の集積を継続していく。

謝辞

本研究を遂行する機会および御指導、御鞭撻を賜りました、東京大学消化器内科
小池和彦教授に厚く御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、有意義な助言、御指導を頂いた東京大学消化器内科
吉田俊太郎先生に深く感謝いたします。

また、**Immunoscore** の計測にあたりご指導いただいた東京大学・病理学 山澤翔先
生、阿部浩幸先生、**BTS** 症例の追加病理診断を行っていただいた阿部浩幸先生、外
科手術症例のデータを供与していただきました、東京大学大腸・肛門外科 田中敏明
先生、石原聡一郎教授に深く感謝申し上げます。

参考文献

1. Barillari P, Aurello P, De Angelis R, Valabrega S, Ramacciato G, D'Angelo F & Fegiz G. Management and survival of patients affected with obstructive colorectal cancer. *Int Surg.* 77(4):251-255:1992.
2. Dohmoto M. New method: Endoscopic implantation of rectal stent in palliative treatment of malignant stenosis. *Endoscopy Digest.* 3:1507-1512:1991.
3. van Hooft J E, van Halsema E E, Vanbiervliet G, Beets-Tan R G, DeWitt J M, Donnellan F, Dumonceau J M, Glynne-Jones R G, Hassan C, Jimenez-Perez J, Meisner S, Muthusamy V R, Parker M C, Regimbeau J M, Sabbagh C, Sagar J, Tanis P J, Vandervoort J, Webster G J, Manes G, Barthet M A, Repici A. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Gastrointest Endosc.* 80:747-761 e741-775:2014.
4. Tung K L, Cheung H Y, Ng L W, Chung C C, Li M K. Endo-laparoscopic approach versus conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: long-term follow-up of a randomized trial. *Asian J Endosc Surg.* 6(2):78-81:2013.
5. Alcántara M, Serra-Aracil X, Falcó J, Mora L, Bombardó J, Navarro S. Prospective, controlled, randomized study of intraoperative colonic lavage versus stent placement in obstructive left-sided colonic cancer. *World J Surg.* 35(8):1904-1910:2011.

6. van Hooft J E, van Halsema E E, Vanbiervliet G, Beets-Tan R G, DeWitt J M ,
Donnellan F, Dumonceau J M, Glynne-Jones R G, Hassan C, Jiménez-Perez J,
Meisner S, Muthusamy V R, Parker M C, Regimbeau J M, Sabbagh C, Sagar J, Tanis
P J , Vandervoort J, Webster G J, Manes G, Barthet M A & Repici A. Self-expandable
metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of
Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 46(11):990-
1053:2014.
7. Cheung D Y, Kim J Y, Hong S P, Jung M K, Ye B D, Kim S G, Kim J H , Lee K M,
Kim K H, Baik G H, Kim H G, Eun C S, Kim T I, Kim S W, Kim C D & Yang C H.
Outcome and safety of self-expandable metallic stents for malignant colon
obstruction: a Korean multicenter randomized prospective study. *Surg Endosc*.
26(11):3106-3113:2012.
8. Saito S, Yoshida S, Isayama H, Matsuzawa T, Kuwai T, Maetani I, Shimada M,
Yamada T, Tomita M, Koizumi K, Hirata N, Kanazawa H, Enomoto T, Sekido H. &
Saida Y. A prospective multicenter study on self-expandable metallic stents as a
bridge to surgery for malignant colorectal obstruction in Japan: efficacy and safety in
312 patients. *Surg Endosc*.30(9):3976-3986:2016.
9. Allievi N, Ceresoli M, Fugazzola P, Montori G, Coccolini F and Ansaloni L.
Endoscopic Stenting as Bridge to Surgery versus Emergency Resection for Left-

Sided Malignant Colorectal Obstruction: An Updated Meta-Analysis. *Int J Surg Oncol.* 2017; 2863272:2017.

10. Amelung F J, Burghgraef T A, Tanis P J, van Hooft J E, Ter Borg F, Siersema P D, Bemelman W A and Consten E C J. Critical appraisal of oncological safety of stent as bridge to surgery in left-sided obstructing colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.*131:66-75:2018.
11. Foo C C, Poon S H T, Chiu R H Y, Lam W Y, Cheung L C and Law W L. Is bridge to surgery stenting a safe alternative to emergency surgery in malignant colonic obstruction: a meta-analysis of randomized control trials. *Surg Endosc.* 33: 293-302:2019.
12. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Matsutani T, Sakurazawa N, Takahashi G, Kishi T and Uchida E. Comparison of long-term outcomes of colonic stent as "bridge to surgery" and emergency surgery for malignant large-bowel obstruction: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 22: 497-504:2015.
13. Wang X, He J, Chen X and Yang Q. Stenting as a bridge to resection versus emergency surgery for left-sided colorectal cancer with malignant obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 48: 64-68:2017.

14. Yang P, Lin X F, Lin K and Li W. The Role of Stents as Bridge to Surgery for Acute Left-Sided Obstructive Colorectal Cancer: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Rev Invest Clin* .70: 269-278:2018.
15. Zhao X, Liu B, Zhao E, Wang J, Cai M, Xia Z, Xia Q, Shuai X, Tao K, Wang G and Cai K. The safety and efficiency of surgery with colonic stents in left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2014: 407325:2014.
16. van Hooft J E, Veld J V, Arnold D, Beets-Tan R G H, Everett S, Götz M, van Halsema E E, Hill J, Manes G, Meisner S, Rodrigues-Pinto E, Sabbagh C, Vandervoort J, Tanis P J, Vanbiervliet G & Arezzo A. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*. 52(5):389-407:2020.
17. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou F S, Bifulco C, Lugli A, Zlobec I, Rau T T, Berger M D, Nagtegaal I D, Vink-Börger E, Hartmann A, Geppert C, Kolwelter J, Merkel S, Grützmann R, Van den Eynde M, Jouret-Mourin A, Kartheuser A, Léonard D, Remue C, Wang J Y, Bavi P, Roehrl M H A, Ohashi P S, Nguyen L T, Han S, MacGregor H L, Hafezi-Bakhtiari S, Wouters B G, Masucci G V, Andersson E K, Zavadova E, Vocka M, Spacek J, Petruzalka L, Konopasek B, Dundr P, Skalova H, Nemejcova K, Botti G, Tatangelo F, Delrio P, Ciliberto G, Maio M, Laghi L, Grizzi

F , Fredriksen T, Buttard B, Angelova M, Vasaturo A, Maby P, Church S E, Angell H K, Lafontaine L, Bruni D, El Sissy C, Haicheur N, Kirilovsky A, Berger A, Lagorce C, Meyers J P, Paustian C, Feng Z, Ballesteros-Merino C, Dijkstra J, van de Water C, van Lent-van Vliet S, Knijn N, Muşină A M, Scripcariu D V, Popivanova B, Xu M, Fujita T, Hazama S, Suzuki N, Nagano H, Okuno K, Torigoe T, Sato N, Furuhashi T, Takemasa I, Itoh K, Patel P S, Vora H H, Shah B, Patel J B, Rajvik K N, Pandya S J, Shukla S N, Wang Y, Zhang G, Kawakami Y, Marincola F M, Ascierto P A, Sargent D J, Fox B A & Galon J. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet*.

391(10135):2128-2139:2018.

18. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, Angell H K, Berger A, Lagorce C, Lugli A, Zlobec I, Hartmann A, Bifulco C, Nagtegaal I D, Palmqvist R, Masucci G V, Botti G, Tatangelo F, Delrio P, Maio M, Laghi L, Grizzi F, Asslaber M, D'Arrigo C, Vidal-Vanaclocha F, Zavadova E, Chouchane L, Ohashi P S, Hafezi-Bakhtiari S, Wouters B G, Roehrl M, Nguyen L, Kawakami Y, Hazama S, Okuno K, Ogino S, Gibbs P, Waring P, Sato N, Torigoe T, Itoh K, Patel P S , Shukla S N, Wang Y, Kopetz S, Sinicrope F A, Scripcariu V, Ascierto P A, Marincola F M, Fox B A & Pagès F. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol*. 232(2):199-209:2014.

19. Ascierto P A, Marincola F M, Fox B A and Galon J. No time to die: the consensus immunoscore for predicting survival and response to chemotherapy of locally advanced colon cancer patients in a multicenter international study. *Oncoimmunology*. 9:1826132:2020.
20. Teng M W, Ngiow S F, Ribas A. and Smyth M J. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res*.75: 2139-2145:2015.
21. Gajewski T F, Schreiber H and Fu Y X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol*.14:1014-1022:2013.
22. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Sakurazawa N, Kawano Y, Yamahatsu K, Sekiguchi K, Yamada M, Hatori T & Yoshida H. Colonic stent-induced mechanical compression may suppress cancer cell proliferation in malignant large bowel obstruction. *Surg Endosc*. 33(4):1290-1297:2019.
23. Fryer E, Gorissen KJ, Wang LM, Guy R, Chetty R. Spectrum of histopathological changes encountered in stented colorectal carcinomas. *Histopathology*. 66(4):480-484:2015.
24. Amini N, Haydel D, Reisian N, Sempa G, Chu J, Wang Q, Zhao G, Stamos M J and Wu M L. Colorectal stents orient specimens and induce artifacts that mimic Crohn disease. *Int J Surg Pathol*. 20:161-168:2012.

25. Buechter KJ, Boustany C, Caillouette R, Cohn I Jr. Surgical management of the acutely obstructed colon. A review of 127 cases. *Am J Surg.* 156(3 Pt 1):163-168:1988.
26. Fiori E, Lamazza A, De Cesare A, Bononi M, Volpino P, Schillaci A, Cavallaro A, Cangemi V. Palliative management of malignant rectosigmoidal obstruction. Colostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res.* 24:265-268:2004.
27. Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, Torreggiani W, Buckley M. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol.* 99:2051-2057:2004.
28. Tilney H S, Lovegrove R E, Purkayastha S, Sains P S, Weston-Petrides G K, Darzi A W, Tekkis P P, Heriot A G. Comparison of colonic stenting and open surgery for malignant large bowel obstruction. *Surg Endosc.* 21:225-233:2007.
29. Ragland J J, Londe A M and Spratt J S Jr. Correlation of the prognosis of obstructing colorectal carcinoma with clinical and pathologic variables: *Am J Surg.* 121:552-556:1971.
30. Galon J and Lanzi A. Immunoscore and its introduction in clinical practice. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 64:152-161.2020.

31. Mlecnik B, Bifulco C, Bindea G, Marliot F, Lugli A, Lee J J, Zlobec I, Rau T T, Berger M D, Nagtegaal I D, Vink-Börger E, Hartmann A, Geppert C, Kolwelter J, Merkel S, Grützmann R, Van den Eynde M, Jouret-Mourin A, Kartheuser A, Léonard D, Remue C, Wang J Y, Bavi P, Roehrl M H A, Ohashi P S, Nguyen L T, Han S, MacGregor H L, Hafezi-Bakhtiari S, Wouters B G, Masucci G V, Andersson E K, Zavadova E, Vocka M, Spacek J, Petruzalka L, Konopasek B, Dundr P, Skalova H, Nemejcova K, Botti G, Tatangelo F, Delrio P, Ciliberto G, Maio M, Laghi L, Grizzi F, Fredriksen T, Buttard B, Lafontaine L, Bruni D, Lanzi A, El Sissy C, Haicheur N, Kirilovsky A, Berger A, Lagorce C, Paustian C, Ballesteros-Merino C, Dijkstra J, van de Water C, van Lent-van Vliet S, Knijn N, Muşină A M, Scripcariu D V, Popivanova B, Xu M, Fujita T, Hazama S, Suzuki N, Nagano H, Okuno K, Torigoe T, Sato N, Furuhashi T, Takemasa I, Itoh K, Patel P S, Vora H H, Shah B, Patel J B, Rajvik K N, Pandya S J, Shukla S N, Wang Y, Zhang G, Kawakami Y, Marincola F M, Ascierto P A, Fox B A, Pagès F and Galon J. Multicenter International Society for Immunotherapy of Cancer Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Survival and Response to Chemotherapy in Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol.* 38: 3638-3651:2020.
32. Pagès F, André T, Taieb J, Vernerey D, Henriques J. Borg C, Marliot F, Ben Jannet R, Louvet C, Mineur L, Bennouna J, Desrame J, Faroux R, Kirilovsky A, Duval A,

- Laurent-Puig P, Svrcek M, Hermitte F, Catteau A, Galon J and Emile J F. Prognostic and predictive value of the Immunoscore in stage III colon cancer patients treated with oxaliplatin in the prospective IDEA France PRODIGE-GERCOR cohort study. *Ann Oncol.* 31:921-929:2020.
33. Marliot F, Chen X, Kirilovsky A, Sbarrato T, El Sissy C, Batista L, Van den Eynde M, Haicheur-Adjouri N, Anitei M G, Musina A M, Scripcariu V, Lagorce-Pagès C, Hermitte F, Galon J, Fieschi J and Pagès F. Analytical validation of the Immunoscore and its associated prognostic value in patients with colon cancer. *J Immunother Cancer.* 8:e000272:2020.
34. Sinicrope F A, Shi Q, Hermitte F, Zemla T J, Mlecnik B, Benson A B, Gill S, Goldberg R M, Kahlenberg M S, Nair S G, Shields A F, Smyrk T C, Galon J and Alberts S R. Contribution of Immunoscore and Molecular Features to Survival Prediction in Stage III Colon Cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 4:pkaa023:2020.
35. Mlecnik B, Bindea G, Kirilovsky A, Angell H K, Obenauf A C, Tosolini M, Church S E, Maby P, Vasaturo A, Angelova M, Fredriksen T, Mauger S, Waldner M, Berger A, Speicher M R, Pagès F, Valge-Archer V and Galon J. The tumor microenvironment and Immunoscore are critical determinants of dissemination to distant metastasis. *Sci Transl Med.* 8:327ra326:2016.

36. Mlecnik B, Bindea G, Angell H K, Maby P, Angelova M, Tougeron D, Church S E, Lafontaine L, Fischer M, Fredriksen T, Sasso M, Bilocq A M, Kirilovsky A, Obenauf A C, Hamieh M, Berger A, Bruneval P, Tuech J J, Sabourin J C, Le Pessot F, Mauillon J, Raffi A, Laurent-Puig P, Speicher M R, Trajanoski Z, Michel P, Sesboüe R, Frebourg T, Pagès F, Valge-Archer V, Latouche J B and Galon J. Integrative Analyses of Colorectal Cancer Show Immunoscore Is a Stronger Predictor of Patient Survival Than Microsatellite Instability. *Immunity*. 44:698-711:2016.
37. Mlecnik B, Van den Eynde M, Bindea G, Church S E, Vasaturo A, Fredriksen T, Lafontaine L, Haicheur N, Marliot F, Debetancourt D, Pairet G, Jouret-Mourin A, Gigot J F, Hubert C, Danse E, Dragean C, Carrasco J, Humblet Y, Valge-Archer V, Berger A, Pagès F, Machiels J P and Galon J. Comprehensive Intrametastatic Immune Quantification and Major Impact of Immunoscore on Survival. *J Natl Cancer Inst*. 110:97-108:2018.
38. Yomoda T, Sudo T, Kawahara A, Shigaki T, Shimomura S, Tajiri K, Nagasu S, Fujita F, Kinugasa T and Akagi Y. The Immunoscore is a Superior Prognostic Tool in Stages II and III Colorectal Cancer and is Significantly Correlated with Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Expression on Tumor-Infiltrating Mononuclear Cells. *Ann Surg Oncol*. 26(2):415-424:2019.

39. Kirilovsky A, Marliot F, El Sissy C, Haicheur N, Galon J and Pagès F. Rational bases for the use of the Immunoscore in routine clinical settings as a prognostic and predictive biomarker in cancer patients. *Int Immunol.* 28(8):373-382:2016.
40. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoué F, Bruneval P, Cugnenc P H, Trajanoski Z, Fridman W H & Pagès F. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science.* 313(5795):1960-1964:2006.
41. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C and Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 12(4):298-306:2012.
42. Sargent D J, Wieand H S, Haller D G, Gray R, Benedetti J K, Buyse M, Labianca R, Seitz J F, O'Callaghan C J, Francini G, Grothey A, O'Connell M, Catalano P J, Blanke C D, Kerr D, Green E, Wolmark N, Andre T, Goldberg R M & De Gramont A. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 23(34):8664-8670:2005.
43. Pagès F, André T, Taieb J, Vernerey D, Henriques J, Borg C, Marliot F, Ben Jannet R, Louvet C, Mineur L, Bennouna J, Desrame J, Faroux R, Kirilovsky A, Duval A, Laurent-Puig P, Svrcek M, Hermitte F, Catteau A, Galon J and Emile J F. Prognostic

- and predictive value of the Immunoscore in stage III colon cancer patients treated with oxaliplatin in the prospective IDEA France PRODIGE-GERCOR cohort study. *Ann Oncol.* 31(7):921-929:2020.
44. Frago R, Ramirez E, Millan M, Kreisler E, del Valle E, Biondo S. Current management of acute malignant large bowel obstruction: a systematic review. *Am J Surg.* 207:127-138:2014.
45. Cetinkaya E, Dogrul A B, Tirnaksiz M B. Role of self expandable stents in management of colorectal cancers. *World J Gastrointest Oncol.* 8:113-120:2016.
46. Arezzo A, Balague C, Targarona E, Borghi F, Giraudo G, Ghezzi L, Arroyo A, Solaverde J, De Paolis P, Bossotti M, Bannone E, Forcignano E, Bonino M A, Passera R, Morino M. Colonic stenting as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant colonic obstruction: results of a multicentre randomised controlled trial (ESCO trial). *Surg Endosc.* 31:3297-3305:2017.
47. Cheung H Y, Chung C C, Tsang W W, Wong J C, Yau K K and Li M K. Endolaparoscopic approach vs conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: a randomized controlled trial. *Arch Surg.* 144:1127-1132:2009.

48. Huang X, Lv B, Zhang S, Meng L. Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 18(3):584-591:2014.
49. Tomita M, Saito S, Makimoto S, Yoshida S, Isayama H, Yamada T, Matsuzawa T, Enomoto T, Kyo R, Kuwai T, Hirata N, Shimada M, Hirakawa T, Koizumi K and Saida Y. Self-expandable metallic stenting as a bridge to surgery for malignant colorectal obstruction: pooled analysis of 426 patients from two prospective multicenter series. *Surg Endosc.* 33(2):499-509:2019.
50. Ceresoli M, Allievi N, Coccolini F, Montori G, Fugazzola P, Pisano M, Sartelli M, Catena F, Ansaloni L. Long-term oncologic outcomes of stent as a bridge to surgery versus emergency surgery in malignant left side colonic obstructions: a meta-analysis. *J Gastrointest Oncol.* 8:867-876:2017.
51. Yan F H, Lou Z, Liu X S, Wang Z, Xu X D, Gao Y J, He J, Wang H, Fu C G, Zhang W, He H Y, Cai B L, Yu E D. Long-Term Oncological Outcomes of Endoscopic Stenting as a Bridge to Surgery Versus Emergency Surgery for Malignant Colorectal Obstruction: A Comparative Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 27:611-617:2017.
52. Sabbagh C, Browet F, Diouf M, Cosse C, Brehant O, Bartoli E, Mauvais F, Chauffert B, Dupas J L, Nguyen-Khac E, Regimbeau J M. Is stenting as "a bridge to surgery" an

oncologically safe strategy for the management of acute, left-sided, malignant, colonic obstruction? A comparative study with a propensity score analysis. *Ann Surg.*

258:107-115:2013.

53. Sloothaak D A, van den Berg M W, Dijkgraaf M G, Fockens P, Tanis P J, van Hooft J E, Bemelman W A . Oncological outcome of malignant colonic obstruction in the Dutch Stent-In 2 trial. *Br J Surg.* 101:1751-1757:2014.
54. Cancer J S f C o t C. JSCCR Guidelines 2016 for the Treatment of Colorectal Cancer. 2016.
55. Kim S J, Kim H W, Park S B, Kang D H, Choi C W, Song B J, Hong J B, Kim D J, Park B S and Son G M. Colonic perforation either during or after stent insertion as a bridge to surgery for malignant colorectal obstruction increases the risk of peritoneal seeding. *Surg Endosc.* 29:3499-3506:2015.