

博士論文

大腸癌における腫瘍の増大速度と悪性度に関する検討

三宅 弘章

# 大腸癌における腫瘍の増大速度と悪性度に関する検討

東京大学大学院医学系研究科 医学博士課程 外科学専攻

指導教員 石原 聡一郎教授

三宅 弘章

# 目次

目次.....	1
略語一覧.....	3
要旨.....	5
序文.....	6
第1章 大腸癌術後腹膜播種再発に対し根治術を行った患者における doubling time の予後規定因子としての意義	
1-1 背景と目的 .....	9
1-2 方法 .....	11
1-3 結果 .....	19
1-4 考察 .....	34
1-5 小括 .....	38
第2章 大腸癌術後再発患者における doubling time と再発巣切除の有用性	
2-1 背景と目的 .....	39
2-2 方法 .....	41
2-3 結果 .....	44

2-4 考察 .....	60
2-5 小括 .....	63
第3章 doubling time に着目した画像による大腸癌術後サーベイランスの検証	
3-1 背景と目的 .....	64
3-2 方法 .....	66
3-3 結果 .....	68
3-4 考察 .....	83
3-5 小括 .....	89
結論.....	90
謝辞.....	91
引用文献.....	92

## 略語一覽

ANOVA: analysis of variance

ASCRS: American Society of Colon and Rectal Surgeons

BMI: body mass index

BSC: best supportive care

CEA: carcinoembryonic antigen

CRS: cytoreductive surgery

CT: computed tomography

CTC: circulating tumor cell

DT: doubling time

ESMO: European Society for Medical Oncology

HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

MSI: microsatellite instability

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OS: overall survival

PCI: peritoneal cancer index

RFS: relapse-free survival

SD: standard deviation

TDT: tumor doubling time

5-FU: 5-fluorouracil

## 要旨

本研究では、再発巣における腫瘍の増大速度に着目し、大腸癌の悪性度と再発時期に関する検討を行った。第1章では大腸癌術後腹膜播種再発に対し根治切除を行った場合、腫瘍増大の早い群は遅い群に比べ予後不良であることを明らかにした。第2章では大腸癌術後肝・肺・腹膜播種再発患者では、腫瘍の増大速度に関係なく切除群で有意に予後良好であり、腫瘍増大が早いことは肝・腹膜播種再発患者において予後不良因子であることを明らかにした。第3章では腫瘍の増大速度と術後再発時期には強い相関があることを明らかにすることで、現行の日本の大腸癌術後サーベイランスの改良を提唱した。その結果、32.5%の費用削減の可能性が示唆された。

## 序文

近年、大腸癌は悪性腫瘍の中で頻度では第3位、腫瘍関連死では第2位に位置しており[1]、その悪性度や再発時期について知ることは治療を行う上で重要である。悪性度を示す一つの指標として癌の増殖速度が挙げられ、Collins は様々な腫瘍の肺転移の増大速度を予測するために doubling time (DT) を提唱した[2, 3]。DT とは腫瘍の体積が2倍になるまでの時間であり、私はこのDTに着目した。

腫瘍の増大速度には段階があることが知られている。癌細胞が着床した初期の時点では細胞増殖とアポトーシスの均衡が保たれるため、腫瘍の増大が遅い休止期となる[4]。その後血管新生が始まると腫瘍の増大速度は亢進する[5]。さらに、腫瘍が大きくなると中心壊死が起こり、増大速度が減少し、以後臨床的に再発として発見される段階では増大速度は一定となる (図1) [6]。つまり術後フォローアップ中に画像で再発と診断される臨床的に問題となる段階では、DTは一定の値として計算可能と考えられ、この時期のDTを算出することで腫瘍の増大速度を予測することが可能である。私はDTを用いて大腸癌の悪性度と再発時期に関する検討を行った。

肺癌や乳癌では画像による腫瘍径の測定が比較的容易であることから、原発巣のDT測定が可能なが多く、DTが短いことが予後不良因子であったという報告がさ



れている[7-9]。大腸癌では注腸検査を用いて DT を測定した報告を認めるほか[10, 11]、再発巣における DT の測定が行われてきた。

これまでの大腸癌の再発巣における DT に関する報告としては、肝転移・肺転移において転移巣術後患者の予後に関する報告がある。肝転移では、DT が 45 日以下の群において全生存 (overall survival; OS) [12-14]、無再発生存 (relapse-free survival; RFS) [12, 13] において有意に予後不良であったという報告があり、肺転移では DT が 100 日以下の群 においては RFS において有意に予後不良であったという報告がある[15, 16]。しかしながら、腹膜播種再発に関する報告はない。そこで第 1 章では DT と腫瘍の悪性度の関連について検討を行うため、大腸癌術後腹膜播種再発切除症例において、DT と予後に関する検討を行った。第 2 章では、切除を行っていない患者も含め大腸癌術後全再発患者（肝再発、肺再発、腹膜播種再発）において、DT の予後因子としての検討と、DT の短い群・長い群それぞれにおける再発巣の切除の有用性について検討した。さらに、第 3 章では仮説として再発巣の DT が長い病変は再発時期が遅いのではないかと考え、それを元に現行の日本の大腸癌術後サーベイランスの妥当性につき検討を行った。

腫瘍の大きさ

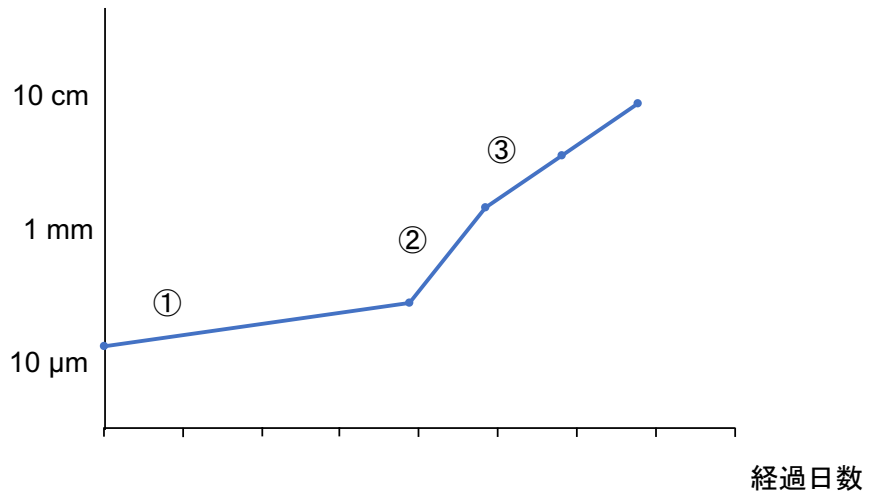


図 1. 腫瘍の増大速度

腫瘍の増大速度には①初期の休止期②血管新生の開始時期③中心壊死の開始時期の3段階存在する。

## 第 1 章

# 大腸癌術後腹膜播種再発に対し根治術を行った患者 における doubling time の予後規定因子としての意義

### 1-1 背景と目的

大腸癌術後腹膜播種再発は 2.1-4.2%の頻度で起こると言われている[17-19]。大腸癌腹膜播種は転移の中でも極めて予後が悪く、全身化学療法で治療を行っても生存期間の中央値は 12.7-16.3 ヶ月とされている[20, 21]。そこで欧米を中心に、腫瘍減量手術 (cytoreductive surgery; CRS) や腹腔内温熱化学療法 (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; HIPEC) などの治療が行われてきた。CRS と HIPEC を併用することで大腸癌腹膜播種患者の予後は改善し[22, 23]、生存期間の中央値は 19.2-30.1 ヶ月にまで延長した[24-27]。一方で、腹膜播種に対する外科的切除は侵襲的になることも多く、CRS と HIPEC 併用による有害事象は高頻度で起こることが報告されている[24, 28, 29]。さらに、腹膜播種係数 (peritoneal cancer index; PCI) が 17 を超える進行症例では、CRS と腹腔内化学療法を行っても、その後の再発が多いことから予後が改善しないという報告も存在する[30]。大腸癌研究会により作成された日本の大腸癌治療ガイドライン 2019 でも、腹膜播種が比較的限局している場合では切除

による予後の改善や長期生存例に基づき外科的切除が推奨されているが、腹膜播種が広範囲の場合には手術の有用性は不明であると記載されている[31]。しかし、限局した腹膜播種であっても切除後早期に再発し、予後不良となる症例もしばしば経験する。したがって、手術適応の判断は、手術の侵襲度、術後再発のリスクや患者の併存疾患を鑑みて慎重に行う必要がある。

手術適応を考える上で、癌細胞の増殖能力は腹膜播種切除後の再発リスクになるという仮説を立て、播種巣の DT に着目した。DT には腫瘍の体積が 2 倍になるまでの時間 (tumor doubling time; TDT) と大腸癌の代表的な腫瘍マーカーである癌胎児性抗原 (carcinoembryonic antigen; CEA) が 2 倍になるまでの時間 (CEA-DT) が存在する。これまでの大腸癌の TDT の報告としては、序文で述べたように、肝転移・肺転移において転移巣術後患者の予後は TDT の短い群で有意に不良であったという報告がある。また CEA-DT に関しては、大腸癌肝転移切除症例[32]や直腸癌術後局所再発切除症例[33, 34]において、CEA-DT が短いことが予後不良因子であったと報告されている。しかしながら、腹膜播種再発の DT に関して報告したものは存在しない。

そこで、第 1 章では、大腸癌術後腹膜播種再発切除症例において、播種巣の TDT や CEA-DT と予後の関係を明らかにすることを目的とした。

## 1-2 方法

### 【対象症例】

2006年1月から2017年4月の期間に、東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科において大腸癌術後腹膜播種再発に対し根治切除を行った35例のうち、TDTもしくはCEA-DTのいずれかが測定可能であった33例を対象とした。患者のstage (TNM)分類はUnion for International Cancer Control (UICC) の第8版に従い行った。

### 【腹膜播種の評価方法と定義】

大腸癌研究会により作成された大腸癌取り扱い規約第9版では、腹膜播種の広がり客観的指標として、近接腹膜にのみ播種性転移を認めるものをP1、遠隔腹膜に少数の播種性転移を認めるものをP2、遠隔腹膜に多数の播種性転移を認めるものをP3と定義している[35]。日本では治療方針を考える上でPCI scoreより、このP1-3の分類をもとに考慮することが多い。Shidaらの報告によると、P1, 2, 3はそれぞれPCI scoreに換算すると1-6, 4-20, > 10にあたりとされている[36]。東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科では主にP2までの比較的限局した腹膜播種病変を手術適応としている。また、直腸癌では腹膜播種再発と局所再発の区別が困難な場合もあるため、直腸癌の場合は吻合部再発や側方リンパ節再発を除く骨盤内再発も播種再発に含めて定義した。

### 【腹膜播種切除の定義】

本研究における根治切除の定義は、腹膜全切除や HIPEC ではなく、肉眼的に捉えられる全ての播種巣切除とした。

### 【患者のフォローアップ方法】

腹膜播種切除後の患者は、3 ヶ月毎の採血、6 ヶ月毎の computed tomography (CT)、12 ヶ月毎の全大腸内視鏡検査を実施し、術後のフォローアップを行った。CT は喘息や腎機能低下などの禁忌事項がなければ原則造影での検査を実施した。

### 【DT の測定】

DT は治療による影響を受けないように、化学療法や放射線療法などの治療が行われていない期間のデータをもとに測定した。TDT は 5 mm スライス CT で測定した腹膜播種再発巣の腫瘍の長径をもとに、CEA-DT は CEA が正常範囲を逸脱する 5 ng/ml を連続で超えた段階の値をもとに以下の式で計算した (図 2)。この式は腫瘍の体積や CEA 値が指数関数的に増大すると仮定した時に導かれる式であり、これまで多くの論文で用いられている[13-16, 32-34, 37]。

$$TDT = t \cdot \log_2 / [3 \cdot \log Dt / D0]$$

(t = 計測した 2 点間のあいだの日数、Dt = 2 回目の CT での腫瘍径、D0 = 初回の CT での腫瘍径)

$$\text{CEA-DT} = t \cdot \log_2 / [\log C_t / C_0]$$

(t=計測した2点間のあいだの日数、Ct=2回目の血清CEA値、C0=初回の血清CEA値)

CTによる腫瘍径測定の場合を図3に示す。腹膜播種再発巣が2つ以上存在する場合は、腫瘍径を測定する病変として最も大きな病変を選択した。TDTは多くは2回CTを撮影することにより計算した。病変が小さく再発の診断が確定できず、1-3ヶ月後に再度CTを撮影した際に増大を認めたため再発と診断した症例や、後方視的にCTを見直した際に、再発と診断する以前の段階で小さく病変が存在している症例では、2回のCTによる腫瘍径からTDTが計算可能であった。CTによる腫瘍径の測定が3点以上で可能だった場合は先述のTDTの式をもとに、図4のような腫瘍の成長曲線の回帰直線を描き、その傾きからTDTを計算した。またCEAも3点以上計測可能であった場合は、先述のCEA-DTの式をもとに回帰直線を描き、同様に計算した[38]。周囲の組織への浸潤傾向が強いなど、腫瘍と正常組織の境界が不明瞭で腫瘍径の正確な測定が困難な場合や、CTや採血が一度しか施行されていない場合は、DT計測ができないため、これらの症例はDTの解析から除外した。本研究では、1例で腫瘍径の正確な測定が困難であったため、TDTは32症例で計算した。また、1例で採血が一度しか施行されておらず、10例でCEAの上昇(>5.0 ng/ml)を認めなかったことから、CEA-DTは22症例で計算した。

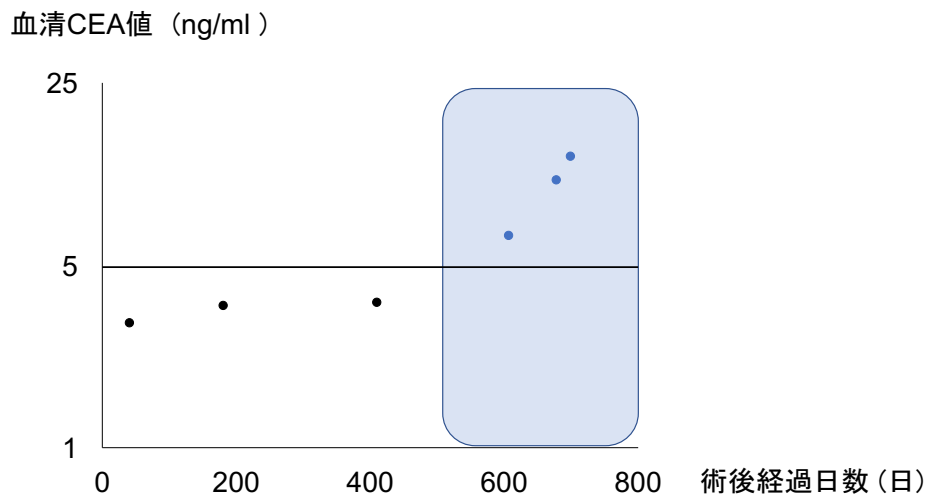


図 2. CEA-DT 測定開始時期の一例

縦軸は血清 CEA 値を対数目盛で表示している。CEA-DT は血清 CEA が 5 ng/ml を超えた時点 (水色部分) での値を元に測定した。この症例の場合、5 ng/ml を超えた 3 点の CEA 値を元に CEA-DT を求めた。



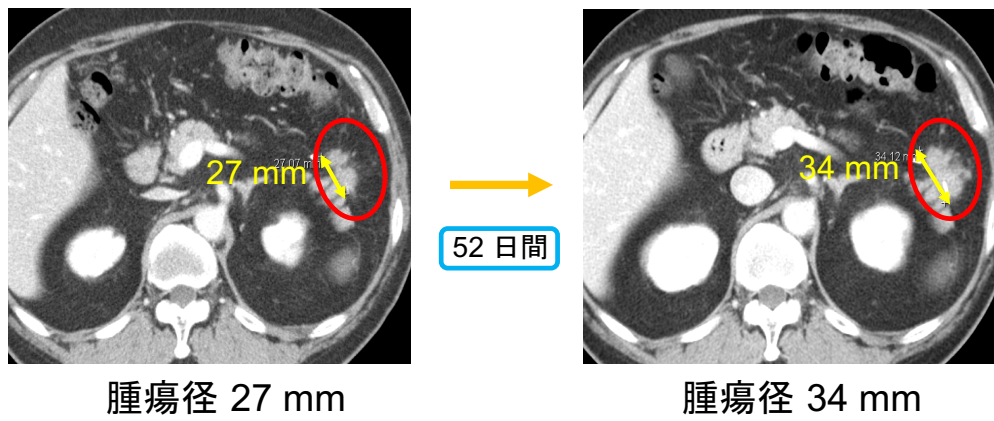


図 3. DT 測定の一例

腹膜播種再発巣の腫瘍径が 52 日間で 27 mm から 34 mm に増大している。この症例の場合、DT の計算式から DT は 52 日と計算できる。

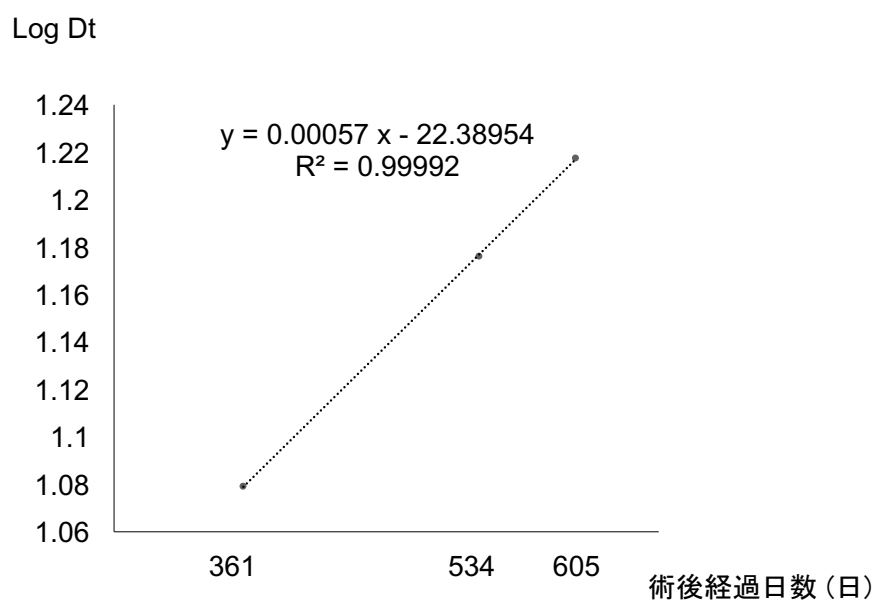


図 4. TDT に関する腫瘍の成長曲線の回帰直線の一例

Dt: 腫瘍径

縦軸を腫瘍径の常用対数、横軸を術後経過日数とすると、TDT の計算式からこの回帰直線の傾きが  $\log 2/3 \cdot \text{TDT}$  にあたるため、TDT を求めることができる。この症例の場合、TDT は 176 日と求めることができる。

Miyake H, et al. International Journal of Colorectal Disease. 2019  
(DOI: 10.1007/s00384-019-03259-5) より改変引用

## 【評価項目】

腫瘍の成長曲線の回帰直線における TDT・CEA-DT それぞれにおける決定係数 (determination coefficients,  $R^2$ ) を算出した。また、TDT・CEA-DT と相関する因子として性別、年齢、原発病変の部位 (結腸/直腸)・静脈侵襲 (+/-)・リンパ管侵襲 (+/-)・組織学的分化度 (高/中分化)・深達度 (T2,T3/T4)・リンパ節転移 (+/-)・遠隔転移 (+/-)、原発切除後無再発期間 ( $\leq 1 / > 1$  年)、腹膜播種病変の TDT もしくは CEA-DT、PCI ( $\leq 3 / > 3$ )、他臓器同時再発 (+/-) を検討し、腹膜播種再発切除後予後のリスク因子に関する解析では、BMI ( $\leq 25 / > 25 \text{ kg/m}^2$ )、術前療法 (+/-)、術後療法 (+/-)、腹膜播種巣の根治度 (R1/R0) も加えて検討を行った。その際に、DT の中央値で患者を群分けし、DT の短い群を short DT 群、DT が長い群を long DT 群と定義した。TDT は short TDT と long TDT の 2 群に分け、CEA-DT は CEA が上昇しなかった群も含めて short CEA-DT 群、long CEA-DT 群、no elevation 群の 3 群に分け、解析を行った。

## 【統計学的解析】

統計学的有意差の検定において、DT と患者背景に関する解析には Fisher の検定・Wilcoxon の順位和検定・ANOVA を用いた。腹膜播種再発切除後の OS・RFS は Kaplan-Meier 法で計算し、log-rank 検定で比較した。OS・RFS のリスク因子における単変量・多変量解析はコックス比例ハザードモデルを用いて行い、単変量解析で P

値が 0.10 未満の因子で多変量解析を行った。TDT と CEA-DT は強い相関があるため、多変量解析はそれぞれ別々に検討を行った。また OS の解析では根治切除を行った全 33 症例を対象にし、RFS の解析では腫瘍の残存がない (R0 切除) 26 症例を対象にし、R1 切除であった 7 症例は除外した。全ての解析は、JMP Pro 14.0 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) を用いて行われ、P 値が 0.05 未満を統計学的有意とした。

#### 【倫理】

本研究は東京大学の倫理委員会の承認を受けて施行した (審査番号 3252-(9))。

### 1-3 結果

#### 【患者背景】

はじめに、対象となった 33 症例の患者背景を表 1 に示す。腹膜播種切除後のフォローアップ期間の中央値は 2.8 年 (範囲: 0.9-7.4 年) で、33 症例のうち男性が 25 例と多くを占めていた。TDT の中央値は 137 日 (範囲: 30-523 日)、CEA-DT の中央値は 102 日 (範囲: 20-529 日) であった。原発巣切除時に CEA が 5.0 ng/ml を超えていた症例は 17 例あり、そのうち 15 例と多くの症例で原発手術後 CEA は一度正常化した。TDT の測定を行った部位は骨盤腔が 42.4%と最も多く、その他は腹部中央: 6.1%、右上腹部: 3.0%、上腹部正中: 3.0%、左上腹部: 3.0%、左側腹部: 6.1%、左下腹部: 15.2%、右下腹部: 12.1%、右側腹部: 9.1%であった。22 症例において腹膜播種切除後に補助化学療法を行った。13 例は 5-fluorouracil (5-FU) + oxaliplatin を投与し、9 例は 5-FU 単独療法を行った。

表 1. 患者背景

因子	
全症例数	33
性別 (男/女)	25/8
年齢 中央値 (範囲)	64 (40-77)
BMI 中央値 (範囲)	21.7 (15.5-36.4)
原発病変	
部位 (結腸/直腸)	12/21
T stage (T1-3/T4)	16/17
N stage (N0/N1/N2)	15/13/5
pStage (II/III/IV)	14/15/4
静脈侵襲 (あり/なし/不明)	28/4/1
リンパ管侵襲 (あり/なし/不明)	14/18/1
組織学的分化度 (高分化/中分化/不明)	13/19/1
穿孔 (あり/なし)	0/33
腸閉塞 (あり/なし)	3/30
周囲剥離断端 (陰性/陽性)	33/0
CEA 値 (> 5.0 ng/ml/≤ 5.0 ng/ml)	17/16
術後補助化学療法 (あり/なし/不明)	14/18/1
腹膜播種再発病変	
原発切除後無再発期間 (≤ 1/> 1 年)	17/16
原発切除後無再発期間 中央値 (範囲)	1.0 年 (0.4-4.1)
原発切除後 CEA 値上昇までの期間 中央値 (範囲)	1.1 年 (0.4-2.8)
TDT 中央値 (範囲)	137 日 (30-523)
CEA-DT 中央値 (範囲)	102 日 (20-529)
術前治療 (化学放射線療法/化学療法/なし)	3/10/20
他臓器同時再発 (あり/なし)	5/28
術後補助化学療法 (あり/なし)	22/11
根治度 (R0/R1)	26/7
PCI 平均値 (範囲)	3.1 (2-10)

BMI, body mass index; CEA, carcinoembryonic antigen; CEA-DT, carcinoembryonic antigen-doubling time; PCI, peritoneal cancer index; pStage, pathological stage; TDT, tumor doubling time

Miyake H, et al. International Journal of Colorectal Disease. 2019  
(DOI: 10.1007/s00384-019-03259-5) Springer Nature より改変引用

### 【回帰分析】

図 4 に示すような、腫瘍の成長曲線の回帰直線を描くことで算出された患者は TDT では 14 症例、CEA-DT では 17 症例で認めた。TDT における  $R^2$  の中央値は 0.99521 (範囲: 0.90202-0.99992)、CEA-DT における  $R^2$  の中央値は 0.95492 (範囲: 0.85504-0.99765) であり、CEA-DT と比し TDT で  $R^2$  が有意に高くなっていた ( $P = 0.007$ )。

### 【TDT と CEA-DT の分布】

TDT と CEA-DT の分布を図 5 に示す。2 極化するのではなく、連続性に分布した。

### 【TDT と CEA-DT の相関関係】

TDT と CEA-DT の相関関係を図 6 に示す。Spearman の順位相関係数は 0.8834 ( $P < 0.001$ ) と両者は強く相関していた。

### 【DT と患者背景の関係】

DT の長さで群分けした際の TDT・CEA-DT と患者背景の関係を表 2、表 3 に示す。short TDT 群において男性が多く ( $P = 0.037$ )、原発切除後 1 年以内に再発した症例が多く ( $P = 0.032$ )、short CEA-DT が多かった ( $P < 0.001$ )。一方で CEA-DT と相関する因子は認めなかった。さらに、DT を連続変数として解析すると、新たに、静脈侵襲陽性、腫瘍の深達度 T4 症例で TDT は有意に短くなり、CEA-DT に関しては、男性、原発切除後 1 年以内に再発した症例で有意に短くなっていた (表 4、5)。

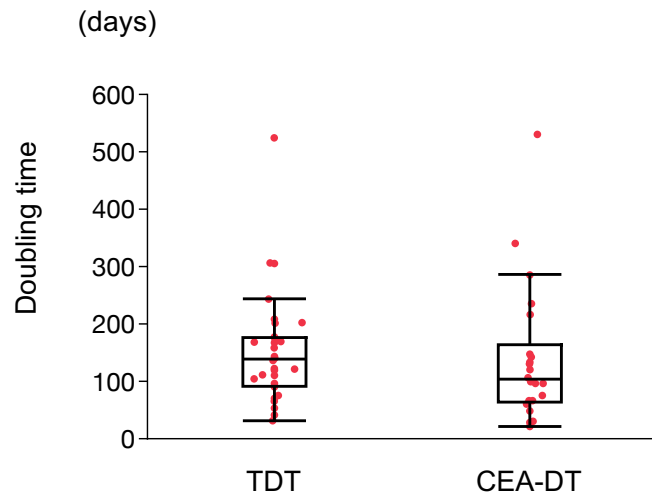


図 5. TDT と CEA-DT の分布図

DT はそれぞれ連続性に分布し、DT の中央値と範囲は TDT で 137 日 (30-523 日)、CEA-DT で 102 日 (20-529 日) であった。



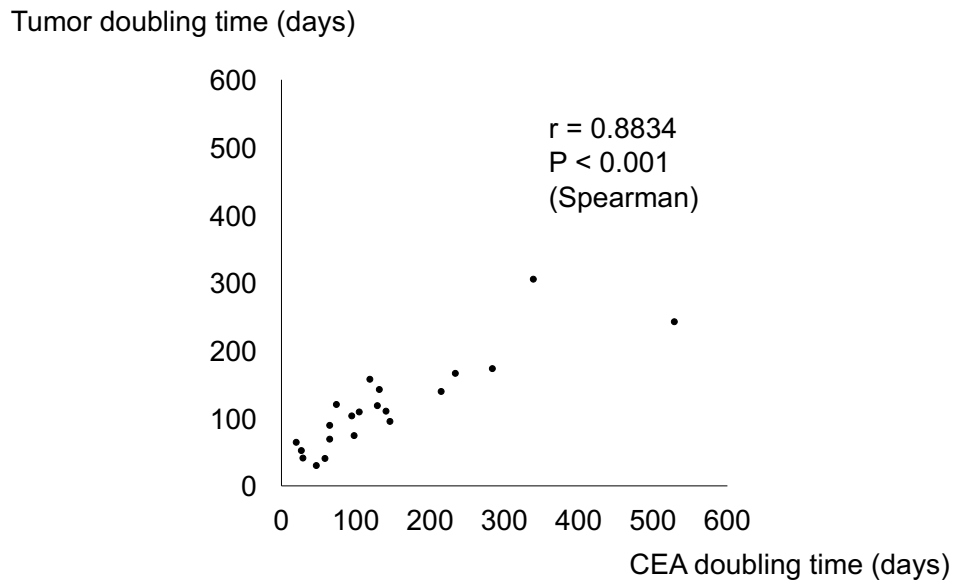


図 6. TDT と CEA-DT の相関関係

TDT、CEA-DT 共に測定可能であった 21 症例における相関関係を表す。Spearman の順位相関係数は 0.8834 ( $P < 0.001$ ) と両者は強い相関を示した。

Miyake H, et al. International Journal of Colorectal Disease. 2019  
 (DOI: 10.1007/s00384-019-03259-5) Springer Nature より改変引用

表 2. TDT と患者背景の相関 (DT の長さで群分けしたモデル)

因子	TDT > 137 日	TDT ≤ 137 日	P 値
全症例数	16	16	
性別			0.037*
男性	9	15	
女性	7	1	
年齢 中央値 (範囲)	66 (40-77)	62 (47-75)	0.180
原発病変			
部位			0.716
結腸	5	7	
直腸	11	9	
静脈侵襲			0.101
あり	12	16	
なし	4	0	
リンパ管侵襲			0.285
あり	9	5	
なし	7	11	
組織学的分化度			1.000
高分化	7	6	
中分化	9	10	
深達度			0.076
T2, T3	11	5	
T4	5	11	
リンパ節転移			0.285
あり	7	11	
なし	9	5	
遠隔転移			1.000
あり	2	2	
なし	14	14	
腹膜播種再発病変			
原発切除後無再発期間			0.032*
≤ 1 年	5	12	
> 1 年	11	4	
CEA-DT			<0.001*
≤ 102 日	0	10	
> 102 日	7	4	
上昇なし	9	1	
他臓器同時再発			1.000
あり	2	3	
なし	14	13	
PCI			1.000
≤ 3	13	12	
> 3	3	4	

\*P < 0.05

CEA-DT, carcinoembryonic antigen-doubling time; P, P-value; PCI, peritoneal cancer index; TDT, tumor doubling time

Miyake H, et al. International Journal of Colorectal Disease. 2019  
(DOI: 10.1007/s00384-019-03259-5) Springer Nature より改変引用

表 3. CEA-DT と患者背景の相関 (DT の長さで群分けしたモデル)

因子	上昇なし	CEA-DT > 102 日	CEA-DT ≤ 102 日	P 値
全症例数	10	11	11	
性別				0.357
男性	7	7	10	
女性	3	4	1	
年齢 中央値 (範囲)	66 (47-77)	64 (40-75)	62 (51-76)	0.923
原発病変				
部位				0.050
結腸	1	5	7	
直腸	9	6	4	
静脈侵襲				0.184
あり	7	10	10	
なし	3	1	0	
リンパ管侵襲				1.000
あり	4	5	4	
なし	6	6	6	
組織学的分化度				0.200
高分化	6	4	2	
中分化	4	7	8	
深達度				0.053
T2, T3	7	6	2	
T4	3	5	9	
リンパ節転移				0.747
あり	5	7	5	
なし	5	4	6	
遠隔転移				0.664
あり	2	1	1	
なし	8	10	10	
腹膜播種再発病変				
原発切除後無再発期間				0.079
≤ 1 年	4	4	9	
> 1 年	6	7	2	
他臓器同時再発				0.850
あり	2	1	2	
なし	8	10	9	
PCI				0.439
≤ 3	9	9	7	
> 3	1	2	4	

CEA-DT, carcinoembryonic antigen-doubling time; P, P-value; PCI, peritoneal cancer index

Miyake H, et al. International Journal of Colorectal Disease. 2019  
(DOI: 10.1007/s00384-019-03259-5) Springer Nature より改変引用

表 4. TDT と患者背景の相関 (DT を連続変数として扱ったモデル)

因子	TDT 中央値 (範囲) 日	P 値
性別		0.003*
男性	114 (30-304)	
女性	190 (120-523)	
年齢		0.08
≤ 65	118 (40-523)	
> 65	168 (30-305)	
原発病変		
部位		0.24
結腸	104 (30-305)	
直腸	141 (40-523)	
組織学的分化度		0.27
高分化	142 (89-523)	
中分化	121 (30-305)	
静脈侵襲		0.02*
なし	253 (167-305)	
あり	121 (30-523)	
リンパ管侵襲		0.08
なし	114 (30-304)	
あり	165 (41-523)	
深達度		0.006*
T2, 3	170 (40-523)	
T4	103 (30-200)	
リンパ節転移		0.66
なし	162 (40-242)	
あり	120 (30-523)	
遠隔転移		0.41
なし	137 (30-523)	
あり	213 (64-305)	
腹膜播種再発病変		
原発切除後無再発期間		0.01*
≤ 1 年	103 (30-305)	
> 1 年	167 (74-523)	
多臓器同時再発		0.53
あり	121 (40-304)	
なし	139 (30-523)	
PCI		0.44
≤ 3	139 (30-523)	
> 3	89 (52-242)	

\*P < 0.05

P, P-value; PCI, peritoneal cancer index; TDT, tumor doubling time

表 5. CEA-DT と患者背景の相関 (DT を連続変数として扱ったモデル)

因子	CEA-DT 中央値 (範囲) 日	P 値
性別		0.04*
男性	95 (20-234)	
女性	284 (74-529)	
年齢		0.29
≤ 65	97 (20-234)	
> 65	112 (47-529)	
原発病変		
部位		0.49
結腸	97 (20-529)	
直腸	119 (59-234)	
組織学的分化度		0.88
高分化	117 (65-141)	
中分化	98 (20-529)	
静脈侵襲		0.16
なし	339 (339)	
あり	102 (20-529)	
リンパ管侵襲		0.52
なし	102 (20-234)	
あり	119 (27-529)	
深達度		0.09
T2, 3	131 (59-529)	
T4	85 (20-284)	
リンパ節転移		0.49
なし	95 (20-529)	
あり	117 (29-339)	
遠隔転移		0.95
なし	102 (27-529)	
あり	180 (20-339)	
腹膜播種再発病変		
原発切除後無再発期間		0.04*
≤ 1 年	65 (20-339)	
> 1 年	129 (95-529)	
多臓器同時再発		0.21
あり	59 (20-132)	
なし	105 (27-529)	
PCI		0.44
≤ 3	112 (29-339)	
> 3	65 (20-529)	

\*P < 0.05

CEA-DT, carcinoembryonic antigen-doubling time; P, P-value; PCI, peritoneal cancer index

### 【患者の予後の解析】

腹膜播種再発に対し根治術を行った全患者の2年、5年RFSはそれぞれ43.1%、25.2%で、RFSの中央値は1.3年であった。また、5年OSは35.2%で、OSの中央値は4.2年であった。

次に、TDTとCEA-DTで2群に群分けした患者における腹膜播種再発切除後の生存曲線を図7、図8に示す。short TDT患者では全例で2年以内に再発、5年以内に死亡し、OS中央値は3.2年であった。それに対し、long TDT患者では2年RFSは76.2%、5年OSは74.1%で、OS中央値は6.6年であり、long TDT患者はshort TDT患者に比べOS ( $P = 0.001$ )、RFS ( $P < 0.001$ ) 共に有意に予後良好であった。一方、short CEA-DT患者でも同様に、全例で2年以内に再発、5年以内に死亡し、OS中央値は3.2年であった。それに対し、long CEA-DT患者とno elevation患者では2年RFSはそれぞれ57.1%、64.8%、5年OSはそれぞれ50.0%、64.3%で、long CEA-DT患者のOS中央値は5.6年であった。long CEA-DT患者とno elevation患者ではいずれも、short CEA-DT患者に比べOS (long vs short;  $P = 0.037$ , no elevation vs short;  $P = 0.010$ )、RFS (long vs short;  $P = 0.001$ , no elevation vs short;  $P = 0.0001$ ) 共に有意に予後良好であった。

腹膜播種再発切除後予後のリスク因子に関する単変量・多変量解析を表6、表7に示す。CEA-DTのハザード比を算出するにあたり、図8においてlong CEA-DT群

と no elevation 群は生存曲線が近似したことから short CEA-DT 群 vs long CEA-DT 群 + no elevation 群の 2 群に分けて解析を行った。単変量解析では男性であること、short TDT、short CEA-DT が RFS において有意なリスク因子であり、short TDT、short CEA-DT は OS においても有意なリスク因子であった。short TDT、short CEA-DT は多変量解析でもリスク因子として抽出された。short TDT は RFS (ハザード比: 6.55, 95%信頼区間: 1.66-36.75; P = 0.006)、OS (ハザード比: 9.51, 95%信頼区間: 1.67-84.01; P = 0.010) において有意な予後不良因子であり、同様に short CEA-DT も RFS (ハザード比: 20.37, 95%信頼区間: 4.45-125.84; P < 0.001)、OS (ハザード比: 5.80, 95%信頼区間: 1.48-28.46; P = 0.012) において有意な予後不良因子であった。

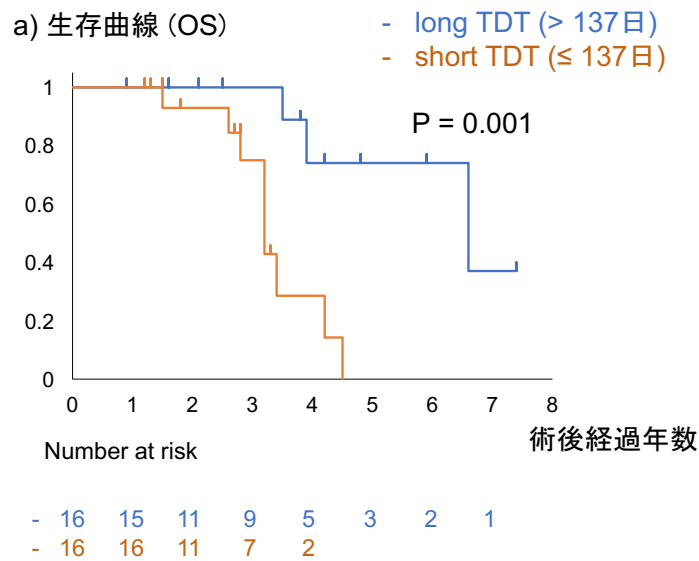


図 7a. TDT で群分けした腹膜播種再発術後の生存曲線  
short TDT 患者の 5 年生存率は 0%、生存期間中央値は 3.2 年。  
long TDT 患者の 5 年生存率は 74.1%、生存期間中央値は 6.6 年。

Miyake H, et al. International Journal of Colorectal Disease. 2019  
(DOI: 10.1007/s00384-019-03259-5) Springer Nature より改変引用

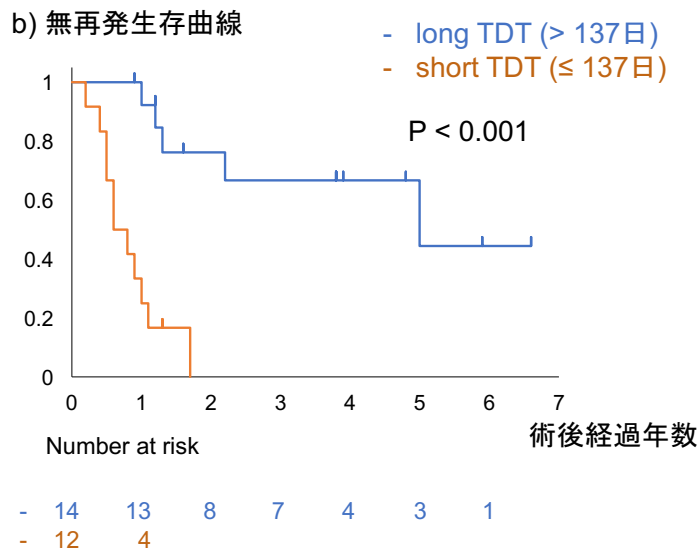


図 7b. TDT で群分けした腹膜播種再発術後の無再発生存曲線  
short TDT 患者の 2 年無再発生存率は 0%、無再発期間中央値は 0.7 年。  
long TDT 患者の 2 年無再発生存率は 76.2%、無再発期間中央値は 5.0 年。

Miyake H, et al. International Journal of Colorectal Disease. 2019  
(DOI: 10.1007/s00384-019-03259-5) Springer Nature より改変引用



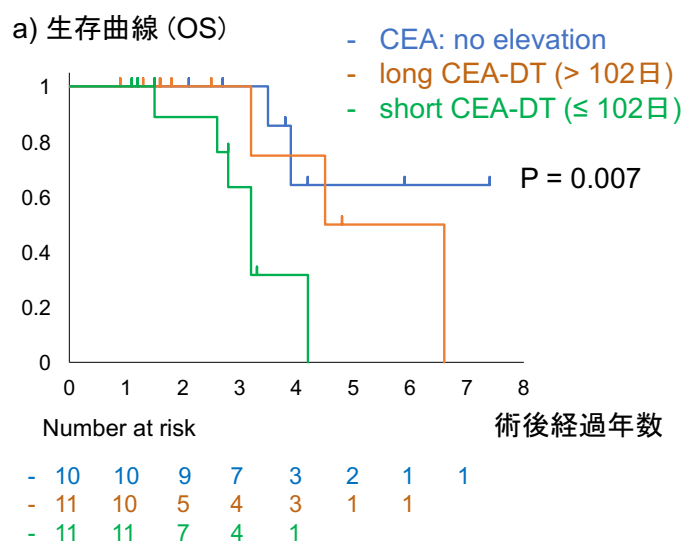


図 8a. CEA-DT で群分けした腹膜播種再発術後の生存曲線  
 short CEA-DT 患者の 5 年生存率は 0%、生存期間中央値は 3.2 年。  
 long CEA-DT 患者の 5 年生存率は 50.0%、生存期間中央値は 5.6 年。  
 CEA no elevation 患者の 5 年生存率は 64.3%。

Miyake H, et al. International Journal of Colorectal Disease. 2019  
 (DOI: 10.1007/s00384-019-03259-5) Springer Nature より改変引用

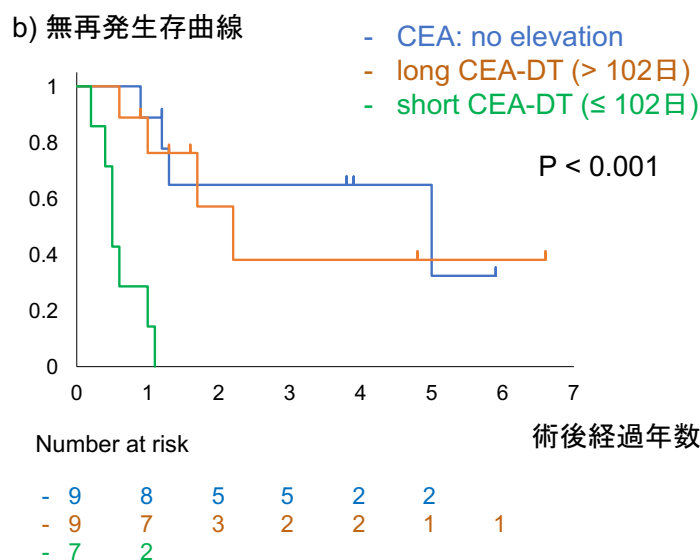


図 8b. CEA-DT で群分けした腹膜播種再発術後の無再発生存曲線  
 short CEA-DT 患者の 2 年無再発生存率は 0%、無再発期間中央値は 0.5 年。  
 long CEA-DT 患者の 2 年無再発生存率は 57.1%、無再発期間中央値は 2.2 年。  
 CEA no elevation 患者の 2 年無再発生存率は 64.8%、無再発期間中央値は 5.0 年。

Miyake H, et al. International Journal of Colorectal Disease. 2019  
 (DOI: 10.1007/s00384-019-03259-5) Springer Nature より改変引用

表 6. 腹膜播種再発切除後予後のリスク因子に関する単変量解析

因子	OS		RFS	
	HR (95% CI)	P 値	HR (95% CI)	P 値
性別 (男性/女性)	3.02 (0.57-55.40)	0.223	6.77 (1.34-123.16)	0.016*
年齢 (≤ 65/> 65 歳)	1.27 (0.38-4.85)	0.703	1.42 (0.52-4.00)	0.489
BMI (≤ 25/> 25 kg/m <sup>2</sup> )	1.21 (0.35-5.58)	0.772	1.57 (0.50-6.87)	0.466
原発病変				
部位 (結腸/直腸)	1.41 (0.37-4.68)	0.595	1.50 (0.50-4.19)	0.450
静脈侵襲 (+/-)	1.60 (0.30-29.36)	0.636	3.92 (0.78-71.08)	0.108
リンパ管侵襲 (+/-)	0.84 (0.22-2.70)	0.781	0.83 (0.28-2.25)	0.724
組織学的分化度 (中/高分化)	1.81 (0.53-6.46)	0.337	1.27 (0.46-3.79)	0.653
深達度 (T4/T2, T3)	1.15 (0.36-3.72)	0.811	2.18 (0.80-6.19)	0.126
リンパ節転移 (+/-)	3.21 (0.95-12.48)	0.061	2.66 (0.91-8.95)	0.075
遠隔転移 (+/-)	2.48 (0.36-10.84)	0.308	1.17 (0.18-4.38)	0.838
腹膜播種再発病変				
原発切除後無再発期間 (≤ 1/> 1 年)	2.69 (0.79-10.54)	0.114	1.90 (0.68-5.49)	0.218
TDT (≤ 137/> 137 日)	9.10 (2.23-61.23)	0.001*	10.45 (3.12-47.58)	<0.001*
CEA-DT (≤ 102/> 102 日, no elevation)	7.09 (1.76-35.26)	0.006*	13.42 (3.59-64.03)	<0.001*
他臓器同時再発 (+/-)	1.94 (0.50-6.33)	0.313	1.06 (0.24-3.34)	0.924
術前療法 (+/-)	0.95 (0.25-3.03)	0.929	1.12 (0.38-3.03)	0.822
術後療法 (+/-)	0.64 (0.19-2.45)	0.485	2.55 (0.80-11.23)	0.118
根治度 (R1/R0)	2.03 (0.44-7.12)	0.330	-	-
PCI (> 3/≤ 3)	1.93 (0.50-6.43)	0.313	1.45 (0.33-4.60)	0.585

\*P < 0.05

BMI, body mass index; CEA-DT, carcinoembryonic antigen-doubling time; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival; P, P-value; PCI, peritoneal cancer index; RFS, relapse-free survival; TDT, tumor doubling time

Miyake H, et al. International Journal of Colorectal Disease. 2019  
(DOI: 10.1007/s00384-019-03259-5) Springer Nature より改変引用

表 7. 腹膜播種再発切除後予後のリスク因子に関する多変量解析

因子	OS		RFS	
	HR (95% CI)	P 値	HR (95% CI)	P 値
<b>多変量解析</b>				
<b>•TDT を用いたモデル</b>				
性別 (男性/女性)	-	-	2.65 (0.33-54.03)	0.372
原発巣リンパ節転移 (+/-)	0.94 (0.20-4.66)	0.935	1.45 (0.44-5.48)	0.550
TDT (≤ 137/> 137 日)	9.51 (1.67-84.01)	0.010*	6.55 (1.66-36.75)	0.006*
<b>多変量解析</b>				
<b>•CEA-DT を用いたモデル</b>				
性別 (男性/女性)	-	-	4.52 (0.72-88.86)	0.116
原発巣リンパ節転移 (+/-)	2.44 (0.65-10.01)	0.185	5.53 (1.55-24.55)	0.008*
CEA-DT (≤ 102/> 102 日, no elevation)	5.80 (1.48-28.46)	0.012*	20.37 (4.45-125.84)	<0.001*

\*P < 0.05

CEA-DT, carcinoembryonic antigen-doubling time; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival; P, P-value; RFS, relapse-free survival; TDT, tumor doubling time

Miyake H, et al. International Journal of Colorectal Disease. 2019  
(DOI: 10.1007/s00384-019-03259-5) Springer Nature より改変引用

#### 1-4 考察

本研究では、腹膜播種再発巣の TDT の中央値は 137 日 (範囲: 30-523 日) であった。これまで、大腸癌肺転移はレントゲンを用いて TDT を計測した報告があり、その平均値は 109-116 日とされている[3, 39]。また大腸癌肝転移の TDT の平均値は 60.1-92.4 日と報告されている[12, 40]。これらのことから、腹膜播種病変では肝転移や肺転移と比較し DT が長いと考えられた。その理由の一つとして、腹膜播種病変は他臓器と比較し血流が低下していることが考えられた[41]。一般的に腹膜播種は大腸癌転移の中でも最も予後不良とされているが、今回の検討から腫瘍の成長の早さが予後不良の理由というよりは、血流の乏しさに化学療法による薬が到達しにくい[42]ことや、播種病変の CT での発見が難しく[43, 44]診断が遅れることに起因する可能性が考えられた。

腹膜播種に対する手術を考慮する上で、術後再発のリスクは重要な要素である。本研究結果から TDT や CEA-DT は再発リスクを予測する上で重要な因子と考えられ、short TDT や short CEA-DT 患者に比べ long TDT, long CEA-DT, CEA no elevation 患者では有意に術後の予後が良好であった。このことから、long TDT, long CEA-DT, CEA no elevation 患者は short 群と比べ、比較的限局的な腹膜播種切除のより良い手術適応であると考えられた。一方で short TDT, short CEA-DT 患者に対する腹膜播

種切除は術後の再発率が非常に高かった。Goéréらは PCI が 17 を超える進行症例では、CRS と腹腔内化学療法を行ってもその後の再発が多いことから予後が改善しないと報告しており[30]、short TDT, short CEA-DT 患者に対する手術適応は慎重に考慮する必要があると考えられた。また、腹膜播種切除術後の補助化学療法が交絡因子として予後へ影響した可能性について検討を行った。補助化学療法が予後に影響した可能性はあるが、予後の悪かった short 群ではむしろ化学療法を多く実施していたことから、long 群で予後が良好であったという結果に化学療法が与えた影響は少ないと考えた。

腫瘍の成長曲線の回帰直線は CT による腫瘍径の計測や採血が 3 点以上実施できた場合に描かれたが、TDT と CEA-DT の  $R^2$  の中央値は 0.9 以上と共に非常に高い値であった。このことから、複数の時点で数値を計測してもその間の DT が一定であることを示しており、DT を求めるにあたり、2 点の計測で十分である可能性が示唆された。また、CEA-DT は TDT と強い相関を示し、有意な予後規定因子であった。CT は腹膜播種を診断するのに標準的なツールとなっており[45]、CT 画像の向上に伴い播種病変を見つける感度は 60.0%-91.0%にまで上昇した[43, 44, 46, 47]とはいえ、10 mm 未満の病変では感度は 9.1-28.0%にまで下がり[43, 44]、小病変の早期診断は未だに難しいことも多い。このように、CT で TDT の算出が困難な場合には、より簡単

に、かつ短い期間のうちに計測できる CEA を用いた CEA-DT が有用な予後規定因子になりうると思った。

Takakura らは大腸癌原発切除後肺転移症例において、原発巣の切除から肺転移再発までの期間が短ければ、肺転移切除後の予後が不良であり、再発までの期間は TDT のような腫瘍学的特性を反映している可能性があると報告している[48]。本研究でも、再発までの期間と TDT は有意な関連があったことを考えると、再発までの期間は腫瘍の成長を反映する一つの指標になる可能性はある。しかしながら、本研究では再発までの期間は予後不良因子として抽出されなかった。さらに、再発までの期間は術後に CT などの検査を行うタイミングにより変動するため、腫瘍の増殖速度を正確に反映していない可能性があり、TDT や CEA-DT がより良い予後因子であると考えた。

本研究は臨床データに基づく再発巣の DT の検討であったが、再発巣とともに原発癌においても腫瘍の増殖に関わる因子の解析を *in vitro* で行い、DT と相関のある因子を抽出できれば、より早い段階で患者予後を推測し治療に役立てられる可能性があるため、将来的に解析していきたい課題として考えられた。

本研究の Limitation としては、第一に、CT のスライスが 5 mm であったが、より細かいスライスで撮像すればさらに正確な腫瘍径の測定が可能であった可能性がある。第二に、今回の検討は CRS・HIPEC は施行しておらず、腹膜播種再発の局所切除にとどまるという点が挙げられる。しかしながら、CRS・HIPEC は侵襲が大きく限られた施設

でしか行っていない治療法であることを考慮すると、幅広い施設で実施可能な今回の局所切除による報告は有用と考える。第三に、TDT と CEA-DT の cut off 値を明確に規定するには、今回の症例数は少ないため、さらなる大規模なコホートでの検証が必要となる。第四に、DT と予後の関係をより詳細に解析するため四分位に分けた解析も考慮したが、症例数が少ないため本検討では 2 群での解析にとどめた。この点も症例数を増やして検討したい項目である。

## 1-5 小括

大腸癌術後腹膜播種再発切除症例において、播種巣の short TDT, short CEA-DT は OS, RFS において有意な予後不良因子であった。術後の予後が有意に良好であった long TDT, long CEA-DT, CEA no elevation 患者はより良い手術適応と考えられ、DT は手術適応を決定する上で考慮すべき一つの指標となる。



## 第 2 章

### 大腸癌術後再発患者における doubling time と再発巣切除の有用性

#### 2-1 背景と目的

大腸癌は肝臓、肺、腹膜に転移することが多く、肝転移[49, 50]、肺転移[50, 51]、腹膜播種[22, 23, 36, 52, 53]に対しそれぞれ根治切除を行うことで予後が改善するという一定の見解が得られている。しかしながら、その中には転移巣の根治切除を行ったにも関わらず、早期に再発し予後不良となる症例もしばしば存在する。したがって術後再発リスクが高い患者の手術適応は慎重に考慮する必要がある。そこで、第 1 章では腹膜播種の切除症例に限定して検討を行なったが、第 2 章では肝転移、肺転移も含めた転移巣の DT に着目した。また、これまでの大腸癌転移患者における short DT の予後不良因子としての報告は全て、転移再発巣を根治切除した症例に限定されており、全再発患者での検討はなされていないことから、第 2 章では大腸癌術後全再発患者（肝再発、肺再発、腹膜播種再発）において、DT の予後因子としての検討ならびに short DT・long DT 患者それぞれにおける再発巣の切除の有用性について検討した。CEA-DT に関しては、他臓器同時再発がある場合は特定の再発巣だけでなく複

数の再発巣の影響を受ける点、また喫煙歴などの再発以外の要素でも CEA 値は影響を受けるため、特定の再発巣における正確な腫瘍の増大速度を反映できない可能性があると考え、第 2 章では検討を行わなかった。

## 2-2 方法

### 【対象症例】

2004年1月から2015年12月の期間に、東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科において、stage I-IV 大腸癌に対し根治切除を行った1941例を対象とした。大腸癌の中でも、潰瘍性大腸炎関連大腸癌や家族性大腸腺腫症の症例は除いた。1941症例のうち、肝再発・肺再発・腹膜播種再発をきたした患者の予後を解析した。

### 【患者のフォローアップ方法】

再発切除後の患者は、3ヶ月毎の採血、6ヶ月毎のCT、12ヶ月毎の全大腸内視鏡検査を3年間実施し、その後は採血とCTを6ヶ月毎に2年間実施し術後のフォローアップを行った。

### 【DTの測定】

DTは第1章と同様に算出した。DTの算出は化学療法や放射線療法などの治療が行われていない期間の腫瘍径を元に行った。CTによる腫瘍径測定が2回可能であった場合は第1章で用いた計算式からDTを算出し、3点以上で可能であった場合は回帰直線を描きDTを算出した。腫瘍と正常組織の境界が不明瞭で腫瘍径の正確な測定が困難な場合や、CTが一度しか施行されていない場合は、DT計測ができないため、これらの症例はDTの解析から除外した。

### 【DT の cut off 値】

大腸癌術後再発患者の予後の解析をするにあたり、肝臓・肺・腹膜播種再発患者それぞれにおいて short DT 群と long DT 群の 2 群に群分けを行った。肝臓・肺・腹膜播種の DT の cut off 値はこれまでの報告から 45 日[12]、100 日[16]、137 日[54]と決定した。

### 【評価項目】

再発後の予後不良因子に関する解析では、性別、年齢、原発病変の部位 (結腸/直腸)・組織学的分化度 (分化型/その他)・静脈侵襲 (+/-)・リンパ管侵襲 (+/-)・深達度 (T4/T1-3)・リンパ節転移 (+/-)・郭清リンパ節数 (0-11/ $\geq$  12)・遠隔転移 (+/-)・血清 CEA 値 ( $> 5.0$ / $\leq 5.0$  ng/ml)・術後補助化学療法 (+/-)、再発巣の DT・他臓器同時再発 (+/-)・根治切除 (+/-) の項目を検討し、腹膜播種症例では PCI ( $\geq 10$ / $< 10$ ) の項目も追加して検討した。

### 【統計学的解析】

本研究では、大腸癌術後再発後の生存を解析した。この生存期間は再発の臨床的診断からフォローアップ終了時点または死亡までの期間と定義した。再発後生存は Kaplan-Meier 法で計算し、log-rank 検定で比較した。short DT 群、long DT 群における再発巣の切除の有用性を比較するため interaction test による分析を行った。再発後予後のリスク因子における単変量・多変量解析はコックス比例ハザードモデルを用い

て行い、単変量解析で P 値が 0.05 未満の因子で多変量解析を行った。全ての解析は、JMP Pro 14.0 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) を用いて行われ、P 値が 0.05 未満を統計学的有意とした。

#### 【倫理】

本研究は東京大学の倫理委員会の承認を受けて施行した (審査番号 3252-(9))。

## 2-3 結果

### 【患者背景】

はじめに、対象となった 1941 症例の患者背景を表 8 に示す。stage I-IV 大腸癌に対し根治切除を行った 1941 例のうち、再発は 466 例 (24.0%) で認めた。再発臓器としては肝臓が 212 例と最も多く、肺 156 例、腹膜播種 114 例の順であった。そのうち、DT の算出可能症例は肝臓、肺、腹膜播種でそれぞれ 191 例、127 例、90 例であった。肝再発、肺再発、腹膜播種再発巣の DT の中央値はそれぞれ 32 日 (範囲: 5-319 日)、66 日 (範囲: 6-249 日)、87 日 (範囲: 12-523 日) と肝再発で最も短くなっていた ( $P < 0.001$ )。中でも再発巣に対し根治切除が可能であった症例では肝再発、肺再発、腹膜播種再発巣の DT の中央値はそれぞれ 39 日 (範囲: 10-319 日)、85 日 (範囲: 18-249 日)、120 日 (範囲: 30-523 日) と長く、非切除症例では 24 日 (範囲: 5-120 日)、58 日 (範囲: 6-248 日)、56 日 (範囲: 12-213 日) と有意に短くなっていた。再発巣の切除率は肝臓では 69.3% (147/212)、肺では 47.4% (74/156)、腹膜播種では 35.1% (40/114) と、切除率は肝臓で最も高くなっていた。再発後のフォローアップ期間の中央値は 5.0 年 (範囲: 0.1-14.8 年) であった。他癌死症例は全再発患者のうち 4 例であった。

表 8. 患者背景

因子	再発患者			
	全症例 n = 1941	肝再発 n = 212	肺再発 n = 156	腹膜播種再発 n = 114
性別				
男性	1181 (60.8%)	131 (61.8%)	88 (56.4%)	75 (65.8%)
女性	760 (39.2%)	81 (38.2%)	68 (43.6%)	39 (34.2%)
年齢 平均値 ± SD	65.6 ± 11.5	64.4 ± 11.2	63.4 ± 12.5	63.2 ± 10.9
原発病変				
部位				
結腸	1150 (59.2%)	125 (59.0%)	54 (34.6%)	49 (43.0%)
直腸	791 (40.8%)	87 (41.0%)	102 (65.4%)	65 (57.0%)
組織学的分化度				
分化型	1830 (94.3%)	198 (93.4%)	147 (94.2%)	101 (88.6%)
その他	111 (5.7%)	14 (6.6%)	9 (5.8%)	13 (11.4%)
静脈侵襲				
なし	676 (34.8%)	29 (13.7%)	30 (19.2%)	16 (14.0%)
あり	1265 (65.2%)	183 (86.3%)	126 (80.8%)	98 (86.0%)
リンパ管侵襲				
なし	1396 (71.9%)	115 (54.2%)	87 (55.8%)	56 (49.1%)
あり	545 (28.1%)	97 (45.8%)	69 (44.2%)	58 (50.9%)
T stage				
T1-3	1570 (80.9%)	138 (65.1%)	112 (71.8%)	54 (47.4%)
T4	371 (19.1%)	74 (34.9%)	44 (28.2%)	60 (52.6%)
N stage				
N0	1186 (61.1%)	67 (31.6%)	61 (39.1%)	36 (31.6%)
N1-2	755 (38.9%)	145 (68.4%)	95 (60.9%)	78 (68.4%)
リンパ節郭清数				
0-11	486 (25.0%)	34 (16.0%)	41 (26.3%)	26 (22.8%)
≥ 12	1455 (75.0%)	178 (84.0%)	115 (73.7%)	88 (77.2%)
pStage				
I	523 (26.9%)	10 (4.7%)	9 (5.8%)	2 (1.8%)
II	627 (32.3%)	37 (17.5%)	37 (23.7%)	27 (23.7%)
III	624 (32.1%)	86 (40.6%)	65 (41.7%)	50 (43.9%)
IV	167 (8.6%)	79 (37.3%)	45 (28.8%)	35 (30.7%)

<b>CEA 値</b>				
≤ 5.0 ng/ml	1120 (57.7%)	80 (37.7%)	70 (44.9%)	45 (39.5%)
> 5.0 ng/ml	821 (42.3%)	132 (62.3%)	86 (55.1%)	69 (60.5%)
<b>術後補助化学療法</b>				
なし	1317 (67.9%)	121 (57.1%)	79 (50.6%)	51 (44.7%)
あり	624 (32.1%)	91 (42.9%)	77 (49.4%)	63 (55.3%)
<b>再発病変</b>				
<b>他臓器同時再発</b>				
なし		144 (67.9%)	91 (58.3%)	72 (63.2%)
あり		68 (32.1%)	65 (41.7%)	42 (36.8%)
<b>無再発期間<sup>a</sup></b>				
≤ 1 年		138 (65.1%)	87 (55.8%)	49 (43.0%)
1-3 年		63 (29.7%)	58 (37.2%)	52 (45.6%)
> 3 年		11 (5.2%)	11 (7.1%)	13 (11.4%)
<b>治療</b>				
根治切除		141 (66.5%)	70 (44.9%)	38 (33.3%)
Conversion		6 (2.8%)	4 (2.6%)	2 (1.8%)
化学療法		48 (22.6%)	61 (39.1%)	53 (46.5%)
放射線療法		0 (0%)	3 (1.9%)	2 (1.8%)
BSC		17 (8.0%)	18 (11.5%)	19 (16.7%)
DT 中央値 (範囲) 日		32 (5-319)	66 (6-249)	87 (12-523)
DT (切除症例)		39 (10-319)	85 (18-249)	120 (30-523)
DT (非切除症例)		24 (5-120)	58 (6-248)	56 (12-213)
<b>PCI</b>				
Low (< 10)				99 (86.8%)
Moderate (10-20)				15 (13.2%)
High (> 20)				0 (0%)

<sup>a</sup> 無再発期間は原発切除後から臨床的に再発と診断するまでの期間をさす。

BSC, best supportive care; CEA, carcinoembryonic antigen; DT, doubling time; SD, standard deviation; PCI, peritoneal cancer index; pStage, pathological stage

Miyake H, et al. In Vivo. 2020 (DOI: 10.21873/invivo.12175) より改変引用



### 【再発臓器ごとの DT】

再発臓器別の DT を図 9 に示す。第 1 章と同様、各臓器でそれぞれ DT は連続性に分布した。

### 【再発後の予後不良因子に関する解析】

肝再発、肺再発、腹膜播種再発後の予後不良因子に関する単変量解析、多変量解析の結果を表 9-11 に示す。単変量解析において short DT はいずれの再発臓器においても有意な予後不良因子であった。多変量解析の結果から、特に肝再発 (ハザード比: 3.44, 95%信頼区間: 1.87-6.84;  $P < 0.001$ )、腹膜播種再発患者 (ハザード比: 2.53, 95%信頼区間: 1.09-6.96;  $P = 0.03$ ) において short DT は独立した予後不良因子であることが示された。さらに再発巣に対して根治切除が実施できないことは肝再発 (ハザード比: 4.74, 95%信頼区間: 2.79-8.08;  $P < 0.001$ )、肺再発 (ハザード比: 5.72, 95%信頼区間: 2.84-12.4;  $P < 0.001$ )、腹膜播種再発患者 (ハザード比: 7.34, 95%信頼区間: 3.17-19.1;  $P < 0.001$ ) の、どの臓器の再発患者においても独立した予後不良因子になっていた。

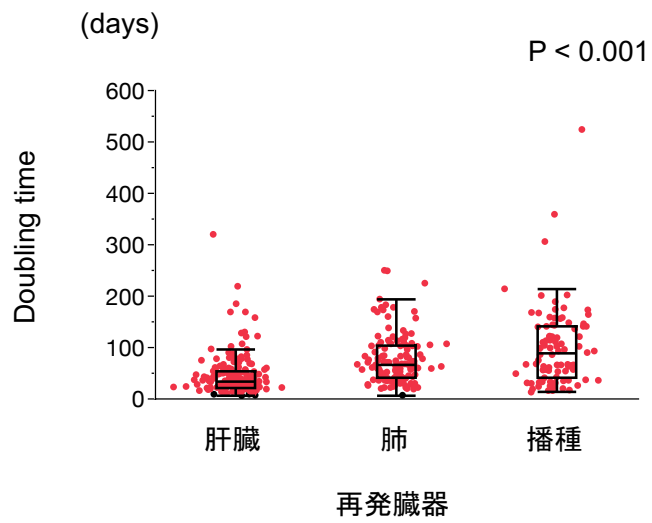


図 9. 再発臓器ごとの DT

DT はそれぞれ連続性に分布し、DT の中央値と範囲は肝臓で 32 日 (範囲: 5-319 日)、肺で 66 日 (範囲: 6-249 日)、腹膜播種で 87 日 (範囲: 12-523 日) と、肝臓で最も短かった。

表 9. 肝再発後予後不良因子に関する単変量・多変量解析

因子	単変量解析		多変量解析	
	HR (95% CI)	P 値	HR (95% CI)	P 値
性別 (男性/女性)	1.09 (0.73–1.64)	0.67		
年齢 (≤ 65/> 65)	0.93 (0.63–1.38)	0.73		
<b>原発巣</b>				
部位 (結腸/直腸)	1.23 (0.83–1.85)	0.32		
組織学的分化度 (その他/分化型)	2.69 (1.26–5.07)	0.01*	1.70 (0.69–3.60)	0.23
静脈侵襲 (+/-)	2.15 (1.11–4.81)	0.02*	2.00 (0.91–5.28)	0.09
リンパ管侵襲 (+/-)	2.35 (1.58–3.51)	<0.001*	1.34 (0.86–2.11)	0.20
T stage (T4/T1–3)	1.33 (0.89–1.97)	0.16		
N stage (N1–2/N0)	1.44 (0.94–2.26)	0.09		
郭清リンパ節数 (0–11/≥ 12)	1.11 (0.64–1.82)	0.70		
遠隔転移 (+/-)	1.29 (0.86–1.91)	0.21		
CEA 値 (> 5.0/≤ 5.0 ng/ml)	1.28 (0.86–1.94)	0.23		
術後補助化学療法 (+/-)	0.85 (0.57–1.26)	0.41		
<b>再発巣</b>				
肝再発 DT (≤ 45/> 45 日)	5.43 (3.06–10.5)	<0.001*	3.44 (1.87–6.84)	<0.001*
他臓器同時再発 (+/-)	2.97 (2.00–4.42)	<0.001*	1.37 (0.85–2.19)	0.20
根治切除 (-/+)	9.19 (5.89–14.4)	<0.001*	4.74 (2.79–8.08)	<0.001*

\*P < 0.05

CEA, carcinoembryonic antigen; CI, confidence interval; DT, doubling time; HR, hazard ratio; P, P-value

Miyake H, et al. In Vivo. 2020 (DOI: 10.21873/invivo.12175) より改変引用

表 10. 肺再発後予後不良因子に関する単変量・多変量解析

因子	単変量解析		多変量解析	
	HR (95% CI)	P 値	HR (95% CI)	P 値
性別 (男性/女性)	1.04 (0.65–1.68)	0.87		
年齢 (≤ 65/> 65)	0.55 (0.34–0.88)	0.01*	0.59 (0.31–1.08)	0.09
<b>原発巣</b>				
部位 (結腸/直腸)	1.41 (0.87–2.27)	0.16		
組織学的分化度 (その他/分化型)	2.63 (1.01–5.60)	0.047*	1.52 (0.23–5.86)	0.61
静脈侵襲 (+/-)	1.40 (0.78–2.73)	0.28		
リンパ管侵襲 (+/-)	1.72 (1.07–2.77)	0.03*	0.95 (0.46–2.02)	0.90
T stage (T4/T1–3)	1.49 (0.88–2.45)	0.13		
N stage (N1–2/N0)	2.14 (1.30–3.66)	0.003*	1.76 (0.83–3.70)	0.14
郭清リンパ節数 (0–11/≥ 12)	0.67 (0.37–1.14)	0.14		
遠隔転移 (+/-)	1.43 (0.87–2.32)	0.16		
CEA 値 (> 5.0/≤ 5.0 ng/ml)	1.01 (0.63–1.62)	0.96		
術後補助化学療法 (+/-)	0.99 (0.61–1.59)	0.96		
<b>再発巣</b>				
肺再発 DT (≤ 100/> 100 日)	4.09 (1.78–11.8)	<0.001*	2.16 (0.88–6.52)	0.10
他臓器同時再発 (+/-)	2.95 (1.83–4.81)	<0.001*	1.88 (1.04–3.46)	0.04*
根治切除 (-/+)	8.44 (4.65–16.5)	<0.001*	5.72 (2.84–12.4)	<0.001*

\*P < 0.05

CEA, carcinoembryonic antigen; CI, confidence interval; DT, doubling time; HR, hazard ratio; P, P-value

Miyake H, et al. In Vivo. 2020 (DOI: 10.21873/invivo.12175) より改変引用

表 11. 腹膜播種再発後予後不良因子に関する単変量・多変量解析

因子	単変量解析		多変量解析	
	HR (95% CI)	P 値	HR (95% CI)	P 値
性別 (男性/女性)	0.78 (0.49–1.28)	0.33		
年齢 (≤ 65/> 65)	0.64 (0.40–1.01)	0.06		
<b>原発巣</b>				
部位 (結腸/直腸)	1.72 (1.09–2.72)	0.02*	1.30 (0.74–2.32)	0.37
組織学的分化度 (その他/分化型)	3.59 (1.76–6.71)	0.001*	2.46 (1.07–5.26)	0.03*
静脈侵襲 (+/-)	1.37 (0.74–2.85)	0.34		
リンパ管侵襲 (+/-)	1.78 (1.14–2.81)	0.01*	1.09 (0.57–2.08)	0.79
T stage (T4/T1–3)	1.37 (0.88–2.16)	0.16		
N stage (N1–2/N0)	2.26 (1.36–3.92)	0.001*	3.25 (1.58–7.08)	0.001*
郭清リンパ節数 (0–11/≥ 12)	1.05 (0.62–1.70)	0.86		
遠隔転移 (+/-)	1.15 (0.70–1.85)	0.58		
CEA 値 (> 5.0/≤ 5.0 ng/ml)	1.04 (0.65–1.64)	0.86		
術後補助化学療法 (+/-)	1.52 (0.95–2.44)	0.08		
<b>再発巣</b>				
播種再発 DT (≤137/>137 日)	5.13 (2.36–13.5)	<0.001*	2.53 (1.09–6.96)	0.03*
PCI (≥ 10/< 10)	3.28 (1.64–6.10)	0.001*	2.47 (1.06–5.44)	0.04*
他臓器同時再発 (+/-)	1.64 (1.04–2.56)	0.03*	1.29 (0.69–2.40)	0.43
根治切除 (-/+)	10.0 (5.21–21.3)	<0.001*	7.34 (3.17–19.1)	<0.001*

\*P < 0.05

CEA, carcinoembryonic antigen; CI, confidence interval; DT, doubling time; HR, hazard ratio; P, P-value; PCI, peritoneal cancer index

Miyake H, et al. In Vivo. 2020 (DOI: 10.21873/invivo.12175) より改変引用

### 【再発患者の予後の解析】

肝再発、肺再発、腹膜播種再発患者の再発後の5年生存率はそれぞれ51.9%、47.0%、13.7%であり、生存期間中央値はそれぞれ5.4年、4.9年、2.3年であった。short DT 群と long DT 群で群分けした生存曲線を図 10 に示す。どの再発臓器においても、short DT 患者は long DT 患者と比較し有意に予後不良となっていた。肝再発患者の5年生存率は、short DT 患者で37.0%、long DT 患者で84.4%であった ( $P < 0.001$ )。同様に、肺再発患者の5年生存率は、short DT 患者で41.3%、long DT 患者で91.5% ( $P = 0.001$ )、腹膜播種再発患者の5年生存率は、short DT 患者で3.2%、long DT 患者で67.9%であった ( $P < 0.001$ )。また、患者を2群でなくDTの四分位で4群 (very short 群、short 群、long 群、very long 群) に群分けした生存曲線を描くことで、より詳細な予後との相関関係を知ることができた (図 11)。

次に、short DT 群と long DT 群それぞれにおいて再発巣の切除の有用性を評価するため、切除群・非切除群にさらに細分化して解析した生存曲線を図 12 に示す。肝再発、肺再発、腹膜播種再発患者の切除群の5年生存率は、long DT 患者でそれぞれ92.1%、96.3%、88.9%、short DT 患者でそれぞれ53.0%、71.1%、11.8%であり、どの臓器の再発患者においても short DT 群、long DT 群で共に切除群は非切除群と比べ有意に予後良好であった (肝臓: short 群  $P < 0.001$ , long 群  $P < 0.001$ 、肺: short 群  $P < 0.001$ , long 群  $P = 0.001$ 、腹膜播種: short 群  $P < 0.001$ , long 群  $P <$

0.001)。肝再発、肺再発、腹膜播種再発患者の生存において、根治切除が実施できないことのハザード比は、long DT 群でそれぞれ 29.5、8.12、50.6 であり、肝再発、腹膜播種再発患者における long 群のハザード比 (肝臓: 29.5, 95%信頼区間: 8.95-97.4、腹膜播種: 50.6, 95%信頼区間: 5.41-473) は short 群におけるハザード比 (肝臓: 5.38, 95%信頼区間: 3.31-8.75、腹膜播種: 6.20, 95%信頼区間: 2.80-13.8) より高いことがわかった。このことは interaction test による分析でも示され、肝再発 (P = 0.01)、腹膜播種再発患者 (P = 0.04) において、short DT 群と比べ long DT 群では切除による予後改善効果が有意に高いことが示唆された。一方肺再発患者では、short DT 群と long DT 群の 2 群間で切除による予後改善効果に有意差は認めなかった (P = 0.80)。

a) 肝再発患者の生存曲線

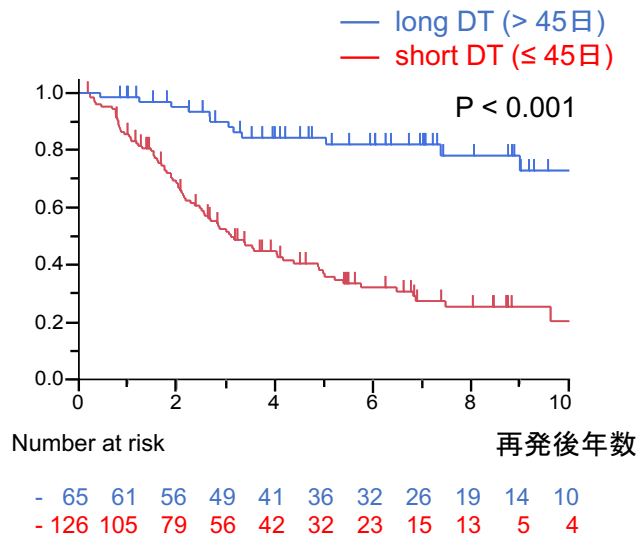


図 10a. DT で群分けした肝再発後の生存曲線

short DT 患者の 5 年生存率は 37.0%、生存期間中央値は 3.1 年。

long DT 患者の 5 年生存率は 84.4%。

Miyake H, et al. In Vivo. 2020 (DOI: 10.21873/invivo.12175) より改変引用

b) 肺再発患者の生存曲線

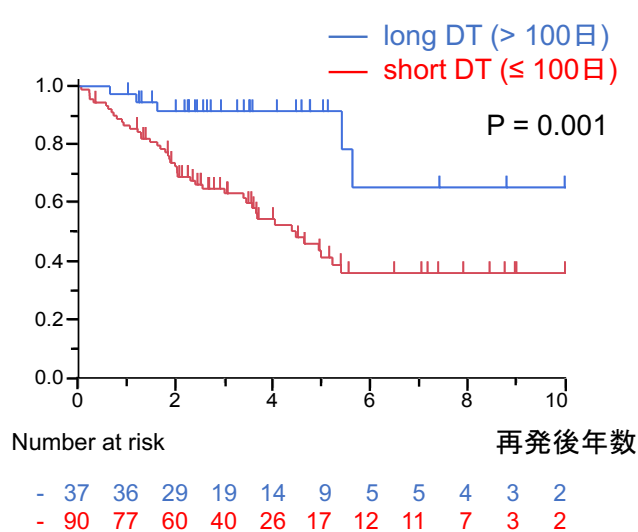


図 10b. DT で群分けした肺再発後の生存曲線

short DT 患者の 5 年生存率は 41.3%、生存期間中央値は 4.5 年。

long DT 患者の 5 年生存率は 91.5%。

Miyake H, et al. In Vivo. 2020 (DOI: 10.21873/invivo.12175) より改変引用



c) 腹膜播種再発患者の生存曲線

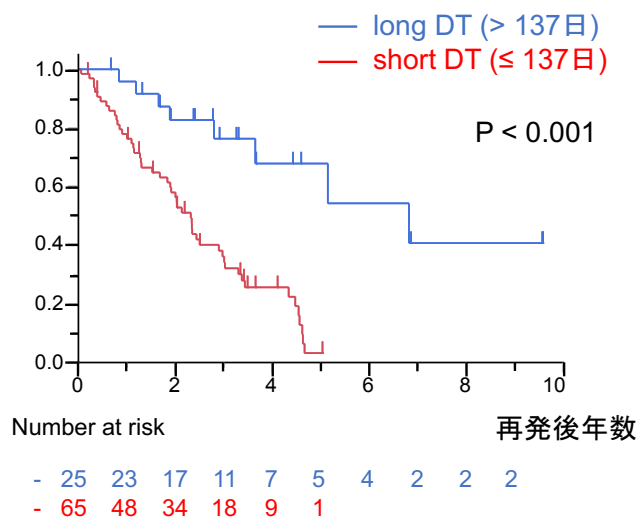


図 10c. DT で群分けした腹膜播種再発後の生存曲線

short DT 患者の 5 年生存率は 3.2%、生存期間中央値は 2.3 年。

long DT 患者の 5 年生存率は 67.9%、生存期間中央値は 6.8 年。

Miyake H, et al. *In Vivo*. 2020 (DOI: 10.21873/invivo.12175) より改変引用

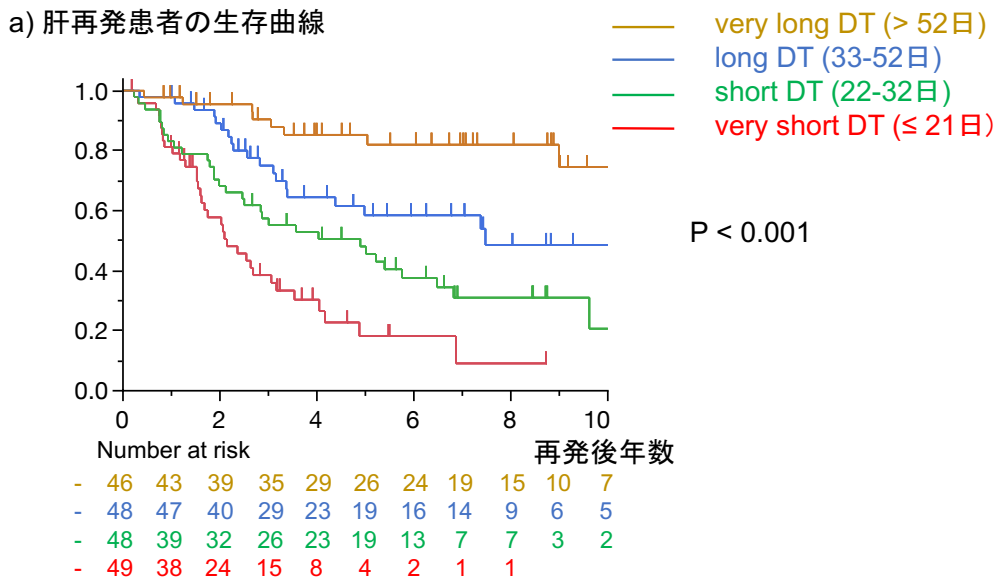


図 11a. DT の四分位で群分けした肝再発後の生存曲線

very short DT 患者の 5 年生存率は 18.2%、生存期間中央値は 2.1 年。

short DT 患者の 5 年生存率は 48.1%、生存期間中央値は 4.9 年。

long DT 患者の 5 年生存率は 58.5%、生存期間中央値は 7.5 年。

very long DT 患者の 5 年生存率は 85.3%。

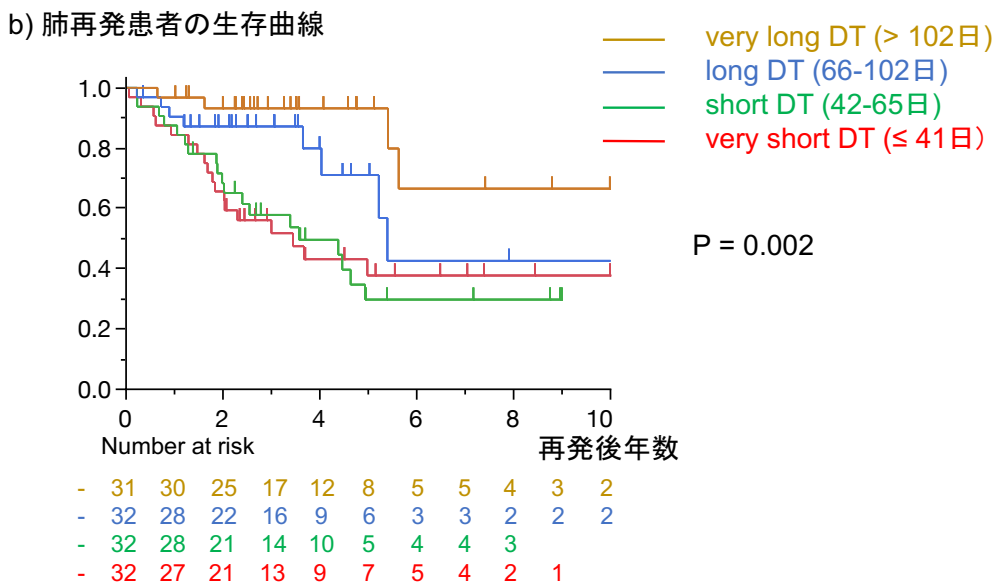


図 11b. DT の四分位で群分けした肺再発後の生存曲線

very short DT 患者の 5 年生存率は 37.7%、生存期間中央値は 3.4 年。

short DT 患者の 5 年生存率は 29.8%、生存期間中央値は 3.6 年。

long DT 患者の 5 年生存率は 71.0%、生存期間中央値は 5.4 年。

very long DT 患者の 5 年生存率は 93.2%。

c) 腹膜播種再発患者の生存曲線

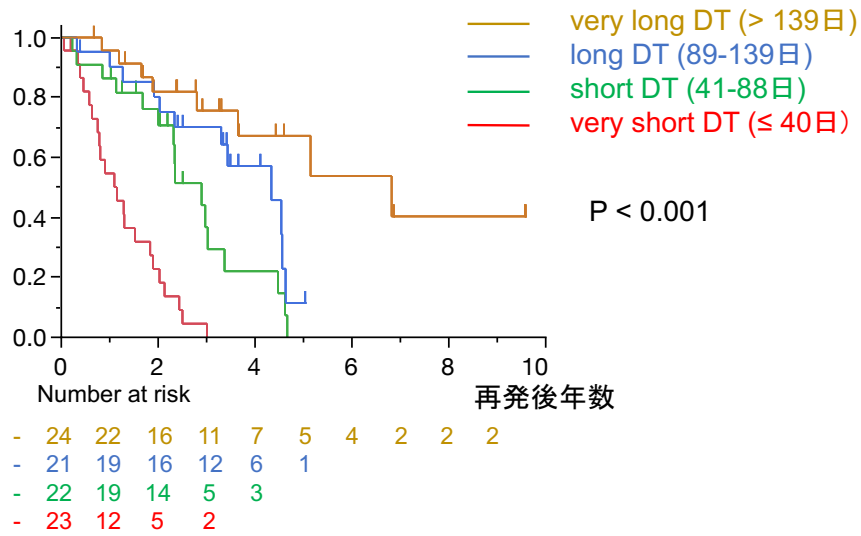


図 11c. DT の四分位で群分けした腹膜播種再発後の生存曲線

very short DT 患者の 5 年生存率は 0%、生存期間中央値は 1.1 年。

short DT 患者の 5 年生存率は 0%、生存期間中央値は 2.9 年。

long DT 患者の 5 年生存率は 11.4%、生存期間中央値は 4.3 年。

very long DT 患者の 5 年生存率は 67.2%、生存期間中央値は 6.8 年。

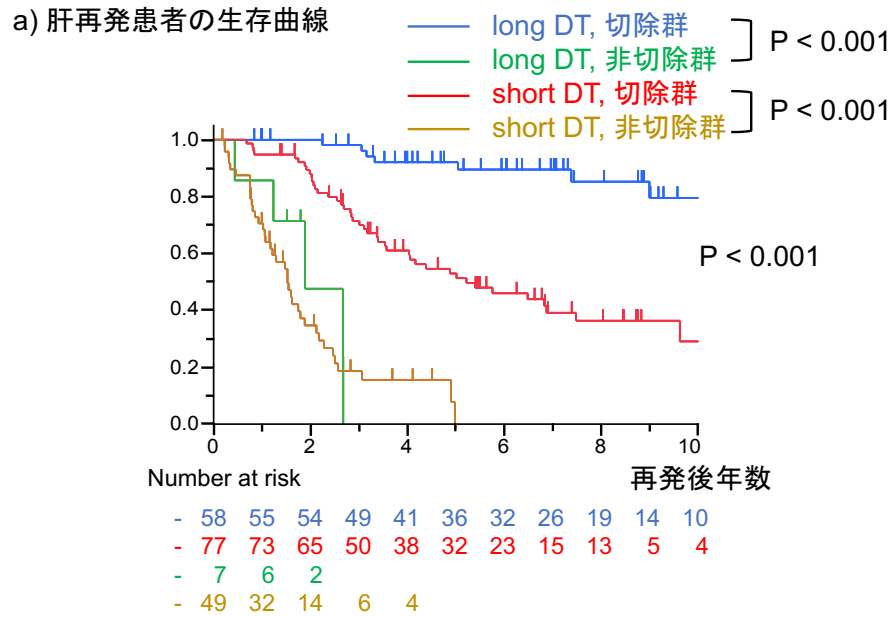


図 12a. DT・切除の有無で群分けした肝再発後の生存曲線  
 short DT の5年生存率：切除群 53.0%、非切除群 0%。  
 long DT の5年生存率：切除群 92.1%、非切除群 0%。  
 short DT、long DT 患者共に切除群で有意に予後良好。

Miyake H, et al. In Vivo. 2020 (DOI: 10.21873/invivo.12175) より改変引用

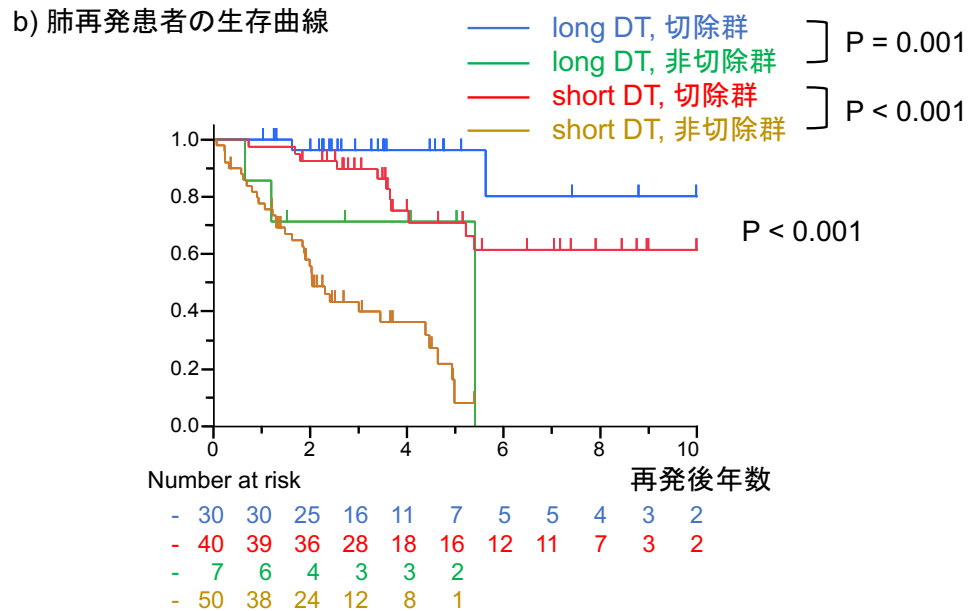


図 12b. DT・切除の有無で群分けした肺再発後の生存曲線  
 short DT の5年生存率：切除群 71.1%、非切除群 8.2%。  
 long DT の5年生存率：切除群 96.3%、非切除群 71.4%。  
 short DT、long DT 患者共に切除群で有意に予後良好。

Miyake H, et al. In Vivo. 2020 (DOI: 10.21873/invivo.12175) より改変引用

c) 腹膜播種再発患者の生存曲線

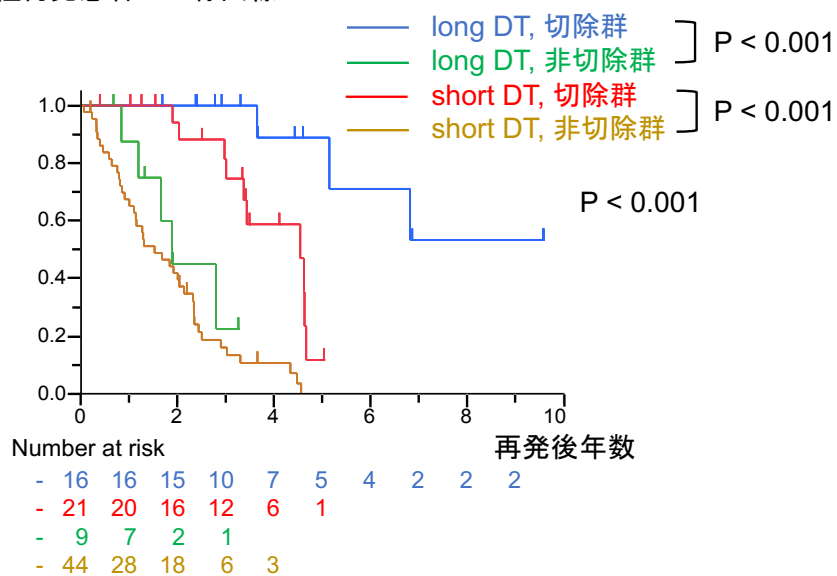


図 12c. DT・切除の有無で群分けした腹膜播種再発後の生存曲線

short DT の 5 年生存率： 切除群 11.8%、非切除群 0%。

long DT の 5 年生存率： 切除群 88.9%。

short DT、long DT 患者共に切除群で有意に予後良好。

Miyake H, et al. In Vivo. 2020 (DOI: 10.21873/invivo.12175) より改変引用

## 2-4 考察

検討する再発臓器としては、リンパ節も考慮したが、リンパ節再発に対して手術を行った症例が6症例とごく少数であったため解析困難と判断し、最終的に肝臓、肺、腹膜に関する解析を行った。本研究は、大腸癌術後再発患者に対し切除を行った症例だけでなく、切除を行わなかった症例も含め、予後予測因子としてDTを検討した最初の研究である。これまで、short DTは肝再発[13]や腹膜播種再発[54]に対し、切除を行った症例では、OS・RFSにおいて独立した予後不良因子であるとされてきた。これらの報告は今回の全再発患者で行った検討でも同様で、short DTは再発後生存において、肝再発や腹膜播種再発患者では独立した予後不良因子であった。一方肺再発患者においては、これまでDTと予後との関係で報告があるのはRFS[15, 16]のみでOSを評価した研究はない。今回の私の検討でも、再発後の予後不良因子の多変量解析において、short DTのハザード比は高値であった(ハザード比: 2.16, 95%信頼区間: 0.88-6.52; P = 0.10)が、有意な因子とはならなかった。その理由の一つとして、肺再発では他臓器同時再発の頻度が41.7%であり、肝再発(32.1%)や腹膜播種再発(36.8%)と比較すると多く認められ、予後のリスク因子の解析でも肺再発のみ他臓器同時再発は多変量解析でリスク因子として抽出されたため、肺においては予後因子としてDTより他臓器同時再発が重要な因子である可能性が考えられた。この

DT と肺再発患者の予後の関連については、今後症例数を増やし、さらなる検証を行う必要があると考える。

肝臓、肺、腹膜播種再発患者いずれの臓器においても、short DT・long DT 患者で共に、再発後生存は非切除群に比べ、切除群で有意に予後良好であった。この結果は、肝転移[49, 50]、肺転移[50, 51]、腹膜播種[22, 23, 36, 52, 53]に対しそれぞれ根治切除を行うことで予後が改善するという報告から、切除可能であれば切除が推奨されている日本の大腸癌治療ガイドライン[31]を支持する結果となった。さらに、interaction test による分析から、肝再発、腹膜播種再発患者では、short DT 患者と比較し、long DT 患者で有意に切除の有用性が高いことが示され、これらの long DT 患者は切除のより良い適応と考えられた。切除群の short DT 患者の 5 年生存率は肝再発では 53.0%、肺再発では 71.1%と、short DT であっても比較的良好であったが、腹膜播種再発では 11.8%と低かった。腹膜播種の手術は時に侵襲的となるため、腹膜播種再発で short DT の患者では手術適応を慎重に考慮する必要があると考える。

本研究における DT の中央値はこれまで報告されているもの[12, 16, 54]と比較すると短くなっていたが、患者の選定基準の違いがその要因である可能性が考えられた。これまでの報告では、転移再発巣に対し根治切除を行った症例に限定されていたが、本研究は切除を行っていない患者も含めた全患者での検討であった。今回の検討において、非切除群の DT は根治切除を行った症例と比較し短いことがわかった。

それに対し、根治切除が可能であった症例の DT はこれまでの報告とほぼ同一であった。このことから short DT 患者の腫瘍の成長は早く、切除不能となる可能性が高いことが推測された。一方で、short DT 患者であっても根治切除を実施できた症例では切除を行えなかった症例と比較し有意に予後良好であり、術後サーベイランスを通じて切除不能となる前の早い段階で転移再発巣を見つけることが特に short DT 患者の予後改善に重要である可能性が考えられた。

本研究の Limitation としては、第一に、後方視的研究であることが挙げられる。そのため、切除群では切除できる状態の癌の進行度や患者の全身状態であった可能性があり、そのことが予後に影響した可能性はある。また、大腸癌術後肝、肺、腹膜播種再発に対し根治切除を行うことで、実際に予後を改善するかという事に関しては前向きな検証を行う必要がある。第二に、切除を行わなかった long DT 患者の人数が少なかったことが挙げられる。肺再発患者において short DT 群と比べ long DT 群で切除による予後改善効果が有意に高いことは実証されなかったが、症例数の少なさが要因となった可能性がある。第三に、DT を short と long に分ける有用な cut off 値はいまだに不確定であることである。今回はこれまでの報告と本研究のデータを比較検討するため、これまで採用されている cut off 値を用いたが、より最適な cut off 値の決定にはさらなる検証が必要と考える。第四に、研究期間が長いため、MSI high 症例やリンチ症候群に関する解析ができていないことも挙げられる。今後の検討課題と考える。



## 2-5 小括

大腸癌術後肝、腹膜播種再発症例において、short DT は独立した予後不良因子であることが示された。大腸癌術後肝、肺、腹膜播種再発症例では DT に関わらず、再発後生存は非切除群に比べ、切除群で有意に予後良好であったが、特に肝、腹膜播種再発患者の long DT 群は切除の有用性が高く、より良い手術適応と考えられた。しかしながら、腹膜播種再発患者の short DT 群は根治切除後の予後が他臓器と比べると不良なため、慎重に手術適応を考慮する必要がある。

## 第3章

### doubling time に着目した画像による

### 大腸癌術後サーベイランスの検証

#### 3-1 背景と目的

他の癌種とは異なり、大腸癌は転移巣を切除する事により予後が改善することが知られている[22, 23, 36, 49-53]。そのため、術後サーベイランスを通じて手術可能な段階で再発巣を発見し、治療を行うことが再発患者の予後改善に繋がると考えられる。しかしながら、**intensive** なサーベイランスが患者の予後を改善するという報告[55-58]と、予後の改善には寄与しないという報告[59-63]の両者が存在し、至適サーベイランススケジュールに関してはいまだ議論の余地がある。**intensive** なサーベイランスは再発巣の切除率を向上させる一方で、CT 撮影に伴う被曝量、医療費、患者の負担を増やすことに繋がるため、予後だけでなくこれらの因子を考慮したバランスのとれたサーベイランスが必要になる。日本では 2005 年以降大腸癌治療ガイドラインが発刊され、推奨されるサーベイランススケジュールが提唱されており[31]、多くの患者はこのスケジュールに準じて術後フォローアップされている。このサーベイラ

ンススケジュールは欧米と比較すると *intensive* になっているが、十分なエビデンスの元に作成されたものではなく、その妥当性は検証されていない。

サーベイランススケジュールを決めるにあたり重要なことは 2 つある。1 つ目は、再発頻度である。再発率の高い群に重点的にサーベイランスを行うことで費用対効果が高くなる。2 つ目は再発巣の切除率である。大腸癌転移患者の予後は手術により改善されることから[36, 49-51]、切除できるうちに再発巣を早期発見することを目的としたサーベイランスの提唱が望まれる。切除率に影響する因子として、今回 DT に着目した。一般的には DT が短いほど、腫瘍の増殖度が高く、DT は癌の悪性度の指標として用いられている。私も大腸癌術後腹膜播種再発において DT が予後と密接に相関することを報告してきた[54]。再発巣の DT が長いものはサーベイランスを *less intensive* にしても、大きさの変化が少ないので切除率への影響が少ない可能性が考えられた。この DT の概念を組み込むことで、より効率的なサーベイランススケジュールを作成できるのではないかと考えた。

そこで、第 3 章では、特に DT に焦点をあてながら、再発頻度、切除率の要素を考慮した新しいサーベイランスを提唱することを目的とした。ただし、本研究では画像によるサーベイランスの頻度の検証を行うため、血清 CEA 値に関する検討は行っていない。

## 3-2 方法

### 【対象症例】

2004年1月から2015年12月の期間に、東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科において、stage I-III 大腸癌に対し R0 根治切除を行った 1774 例を対象とした。これまで同様、潰瘍性大腸炎関連大腸癌や家族性大腸腺腫症の症例は除いた。

### 【患者のサーベイランス法】

大腸癌術後サーベイランスは、日本の大腸癌治療ガイドラインに従い、3ヶ月毎の採血、6ヶ月毎のCT、12ヶ月毎の全大腸内視鏡検査を3年間実施し、その後は採血とCTを6ヶ月毎に2年間実施した[31]。再発は主にCTによる画像検査で診断され、肝再発・肺再発・腹膜播種再発・その他再発の4つに分類した。

### 【DT の測定】

DT は第 1、2 章と同様に算出した。

### 【予測される再発巣の腫瘍径の計算】

提唱する新しい less intensive なサーベイランスを用いた場合に予測される再発時の腫瘍径は DT の値を元に以下の計算式から求めた。

$$De = Da \cdot \sqrt[3]{\frac{t}{2DT}}$$

(De = 予測される腫瘍径、Da = 実際の腫瘍径、t = 実際の再発と新しいサーベイランスを用いて再発と診断されるまでの間の日数)

#### 【統計学的解析】

統計学的有意差の検定において、再発率と患者背景に関する解析には  $\chi^2$  検定、t 検定を用いた。また、DT と患者背景に関する解析には Wilcoxon の順位和検定、Kruskal-Wallis 検定を用い、P 値が 0.05 未満の因子で重回帰分析を行った。ただし、有意であった因子のうち、腫瘍の T stage, N stage に関しては pStage と強い相関があり、多重共線性の観点から重回帰分析の解析因子からは除外した。DT と原発切除後無再発期間の相関は Pearson の相関係数を用いて評価した。全ての解析は、JMP Pro 14.0 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) を用いて行われ、P 値が 0.05 未満を統計学的有意とした。

#### 【倫理】

本研究は東京大学の倫理委員会の承認を受けて施行した (審査番号 3252-(9))。

### 3-3 結果

#### 【患者背景】

まず、対象となった 1774 症例の患者背景を表 12 に示す。1774 症例中 322 例 (18.2%) で再発し、再発巣の DT は 278 例で測定可能であった。再発は肝臓 133 例、肺 111 例、腹膜播種 79 例、その他臓器 76 例に認め、そのうち DT はそれぞれ 121 例、93 例、65 例、46 例で測定可能であった。DT の中央値は 54 日 (範囲: 6-523 日) であった。再発症例のうち、89.4%が 3 年以内、97.5%が 5 年以内に認められた。再発巣の切除率は肝臓で 70.7%と最も高く、肺で 49.5%、腹膜播種で 32.9%、その他臓器で 21.1%となっていた。患者の術後フォローアップ期間の中央値は 5.4 年 (範囲: 0.3-14.8 年) であった。臨床病理学的因子としては、直腸病変、低分化癌、静脈侵襲陽性、リンパ管侵襲陽性、腫瘍の深達度 T4、リンパ節転移陽性、stage の進行した病変、術後補助化学療法を行った群で有意に再発率は高かった。

表 12. 患者背景

因子	全症例 n = 1774	再発症例 n = 322 (18.2%)	無再発症例 n = 1452 (81.8%)	P 値
性別				0.78
男性	1081 (60.9%)	194 (60.2%)	887 (61.1%)	
女性	693 (39.1%)	128 (39.8%)	565 (38.9%)	
年齢 平均値 ± SD	66.0 ± 11.5	64.7 ± 11.8	66.3 ± 11.4	0.02*
部位				<0.001*
結腸	1071 (60.4%)	158 (49.1%)	913 (62.9%)	
直腸	703 (39.6%)	164 (50.9%)	539 (37.1%)	
組織学的分化度				0.003*
分化型	1674 (94.4%)	292 (90.7%)	1382 (95.2%)	
その他	100 (5.6%)	30 (9.3%)	70 (4.8%)	
静脈侵襲				<0.001*
なし	652 (36.8%)	65 (20.2%)	587 (40.4%)	
あり	1122 (63.2%)	257 (79.8%)	865 (59.6%)	
リンパ管侵襲				<0.001*
なし	1316 (74.2%)	187 (58.1%)	1129 (77.8%)	
あり	458 (25.8%)	135 (41.9%)	323 (22.2%)	
T stage				<0.001*
T1-3	1479 (83.4%)	219 (68.0%)	1260 (86.8%)	
T4	295 (16.6%)	103 (32.0%)	192 (13.2%)	
N stage				<0.001*
N0	1150 (64.8%)	119 (37.0%)	1031 (71.0%)	
N1-2	624 (35.2%)	203 (63.0%)	421 (29.0%)	
pStage				<0.001*
I	523 (29.5%)	22 (6.8%)	501 (34.5%)	
II	627 (35.3%)	97 (30.1%)	530 (36.5%)	
III	624 (35.2%)	203 (63.0%)	421 (29.0%)	
術後補助化学療法				<0.001*
なし	1254 (70.7%)	176 (54.7%)	1078 (74.2%)	
あり	520 (29.3%)	146 (45.3%)	374 (25.8%)	
全生存率				
3年	92.4%			
5年	87.0%			
無再発生存率				
3年	83.3%			
5年	81.3%			

---

再発部位	
肝臓	133 (33.3%)
肺	111 (27.8%)
腹膜	79 (19.8%)
その他	76 (19.0%)
再発巣の切除率	
肝臓	70.7%
肺	49.5%
腹膜	32.9%
その他	21.1%
再発臓器数	
1	255 (79.2%)
≥2	67 (20.8%)
DT 中央値 (範囲)	54 日 (6-523)

---

\*P < 0.05

DT, doubling time; P, P-value; pStage, pathological stage; SD, standard deviation

Miyake H, et al. Surgery Today. 2020  
(DOI: 10.1007/s00595-020-02135-y) より改変引用



## 【DT と患者背景】

DT と患者背景の関係をそれぞれ表 13 に示す。単回帰分析では結腸病変、低分化癌、静脈侵襲陽性、リンパ管侵襲陽性、腫瘍の深達度 T4、リンパ節転移陽性、stage の進行した病変、原発切除後無再発期間が短い群で DT は有意に短くなっていた。次に、重回帰分析では結腸病変、低分化癌、stage の進行した病変、原発切除後無再発期間が短い群で DT は有意に短くなり、中でも無再発期間が最も強い DT との相関因子であった ( $P < 0.001$ )。他の背景因子を合わせると、術後 1 年以内の再発に比べて、1 年から 2 年の再発は DT が 29.2 日長く、2 年から 3 年の再発は DT が 51.8 日長く、3 年以降の再発は DT が 151.1 日長くなっていた (表 14)。

表 13. 各因子と DT の相関に関する単回帰分析

因子	DT 中央値 (範囲) 日	P 値
性別		0.56
男性	55 (6-382)	
女性	53 (14-523)	
年齢		0.08
≤ 65	59 (6-523)	
> 65	48 (6-382)	
部位		0.048*
右側結腸	46 (6-319)	
左側結腸	44 (14-247)	
直腸	60 (6-523)	
組織学的分化度		<0.001*
分化型	56 (6-523)	
その他	26 (6-238)	
静脈侵襲		0.03*
なし	63 (15-238)	
あり	52 (6-523)	
リンパ管侵襲		0.001*
なし	60 (14-382)	
あり	40 (6-523)	
T stage		0.003*
T1-3	57 (6-523)	
T4	42 (11-247)	
N stage		<0.001*
N0	66 (14-382)	
N1-2	46 (6-523)	
pStage		0.001*
I	88 (21-238)	
II	64 (14-382)	
III	46 (6-523)	
原発切除後無再発期間		<0.001*
0-1 年	35 (6-147)	
1-2 年	64 (15-342)	
2-3 年	100 (28-206)	
≥ 3 年	177 (24-523)	
術後補助化学療法		0.14
なし	56 (13-382)	
あり	51 (6-523)	

\*P < 0.05

DT, doubling time; P, P-value; pStage, pathological stage

Miyake H, et al. Surgery Today. 2020  
(DOI: 10.1007/s00595-020-02135-y) より改変引用

表 14. 各因子と DT の相関に関する重回帰分析

因子	P 値	ΔDT <sup>a</sup> (日)
部位	0.008*	
左側結腸		Reference
右側結腸		7.1
直腸		19.7
組織学的分化度	0.02*	
分化型		Reference
その他		-21.1
静脈侵襲	0.10	
なし		Reference
あり		-12.2
リンパ管侵襲	0.16	
なし		Reference
あり		-8.5
pStage	0.02*	
I		Reference
II		-3.2
III		-19.3
原発切除後無再発期間	<0.001*	
0-1 年		Reference
1-2 年		29.2
2-3 年		51.8
≥3 年		151.1

\*P < 0.05

DT, doubling time; P, P-value; pStage, pathological stage

<sup>a</sup>ΔDT は参照変数との doubling time の差を示している。

Miyake H, et al. Surgery Today. 2020  
(DOI: 10.1007/s00595-020-02135-y) より改変引用

### 【再発臓器別の解析】

再発臓器別の DT と各臓器の最終的な全再発を 100%とした時の臓器ごとの累積再発率を図 13 に示す。DT の中央値は肝臓、肺、腹膜播種、その他臓器でそれぞれ 35 日 (範囲: 6-319 日)、72 日 (範囲: 6-249 日)、85 日 (範囲: 12-523 日)、36 日 (範囲: 13-382 日) であった ( $P < 0.001$ ) (図 13a)。肝臓は 1 年以内に 60.2%、2 年以内に 87.2%再発を認めた。それに対し、肺は 1 年以内に 50.5%、2 年以内に 82.0%再発を認め、肺は肝臓より遅い時期に再発し DT も肝臓より長くなることがわかった。また、腹膜播種は 1 年以内に 44.3%、2 年以内に 74.7%再発を認め、腹膜播種は肝臓や肺よりさらに遅い時期に再発し DT も肝臓や肺より長くなることが示された。これらの DT と原発切除後無再発期間の関係性を図 14 に示す。Pearson の相関係数は肝臓、肺、腹膜播種、その他臓器でそれぞれ 0.5146、0.7005、0.6646、0.7299 となり、どの再発臓器においても DT と無再発期間は有意に相関した ( $P < 0.001$ )。

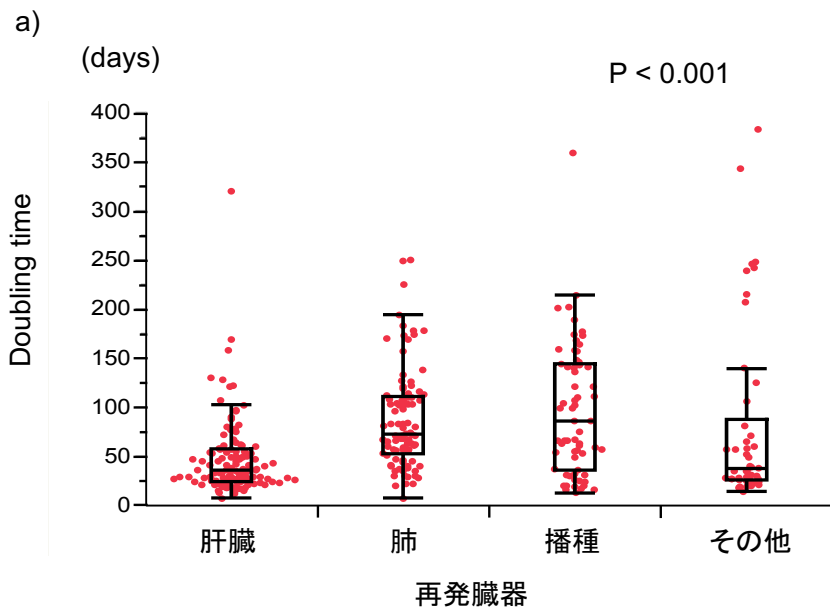


図 13a. 再発臓器ごとの DT

DT の中央値と範囲はそれぞれ、肝臓で 35 日 (6-319 日)、肺で 72 日 (6-249 日)、播種で 85 日 (12-523 日)、その他臓器で 36 日 (13-382 日) と、肝臓で最も短かった。

Miyake H, et al. Surgery Today. 2020  
(DOI: 10.1007/s00595-020-02135-y) より改変引用

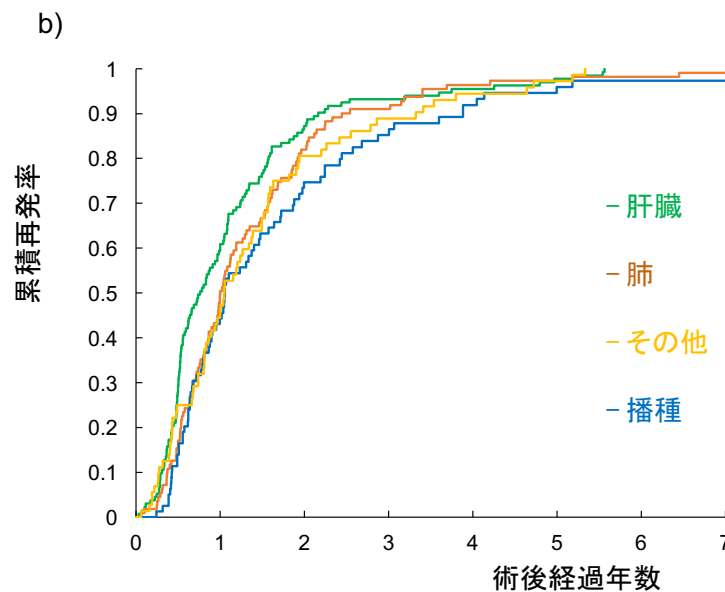


図 13b. 再発臓器ごとの累積再発率

最終的な全再発を 100%とした時の 1 年・2 年累積再発率はそれぞれ、肝臓で 60.2%・87.2%、肺で 50.5%・82.0%、播種で 44.3%・74.7%と、DT の短い肝臓では再発時期も早くなっていた。

Miyake H, et al. Surgery Today. 2020  
(DOI: 10.1007/s00595-020-02135-y) より改変引用

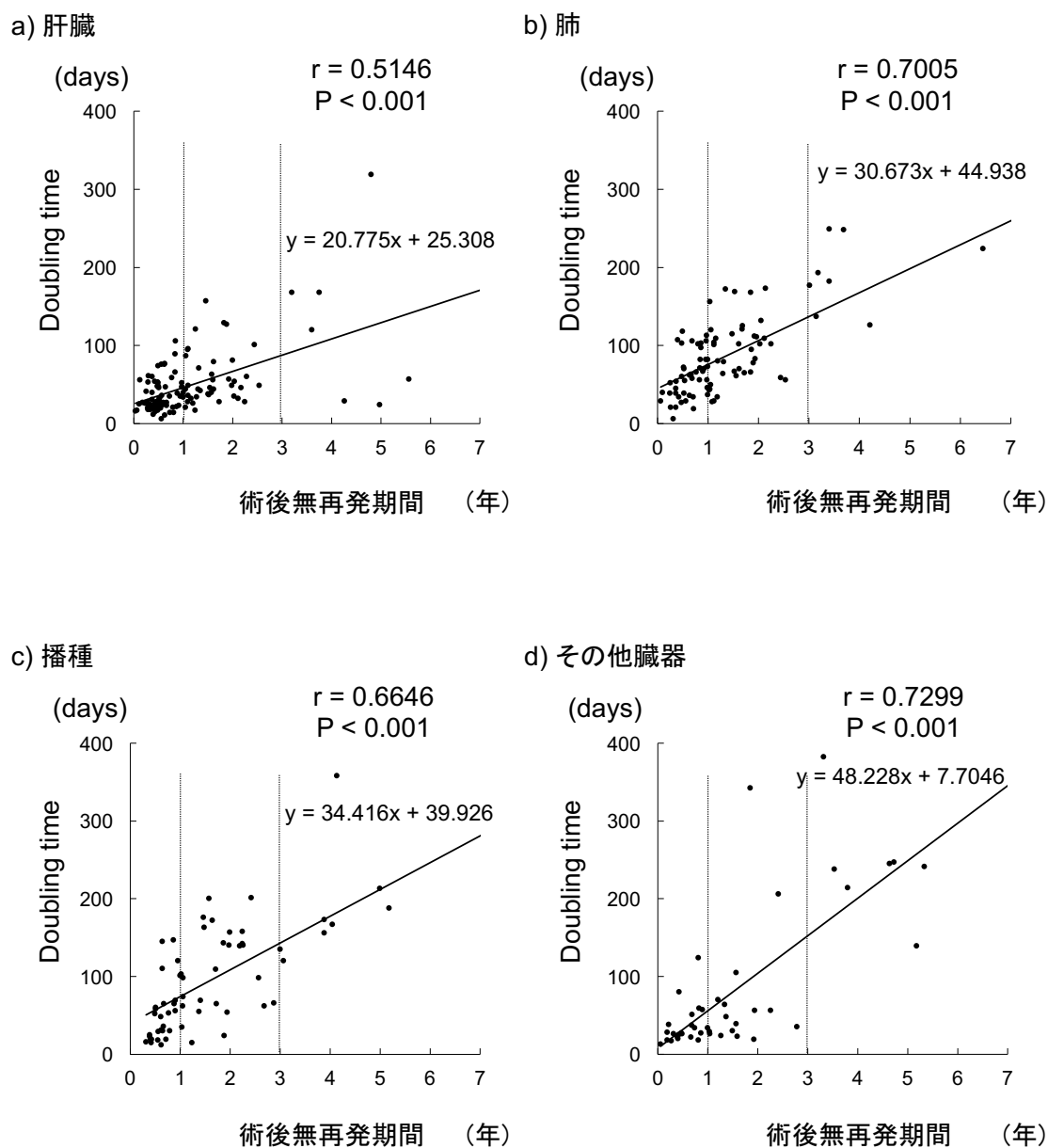


図 14a-d. DT と原発切除後無再発期間の関係性

Pearson の相関係数は、肝臓、肺、播種、その他臓器において 0.5146, 0.7005, 0.6646, 0.7299 であり、いずれにおいても有意な相関を認めた。

Miyake H, et al. Surgery Today. 2020  
 (DOI: 10.1007/s00595-020-02135-y) より改変引用

### 【stage 別の解析】

大腸癌の再発時期による stage ごとの DT と再発率を表 15 に示す。stage I ではどの再発臓器においても、術後 3 年以降の再発率は 0.5% 以下と低かった。stage II では術後 3 年以降の再発率は肝臓、その他臓器では 0.5% 以下と低かったが、肺・腹膜播種ではそれぞれ 0.7%、0.9% の割合で存在した。stage III では再発率はさらに上がり、術後 3 年以降も各臓器で 1.6-2.2% の割合で再発を認めた。

表 15. 再発時期による stage 別の DT と再発率

stage I						
術後 年数	患者 人数		肝再発 (n = 10)	肺再発 (n = 9)	播種再発 (n = 2)	その他 (n = 7)
0-1 年	523	再発率	1.0% (n = 5)	0.8% (n = 4)	0%	0.4% (n = 2)
		DT	40 (22-76)	59 (21-102)	-	80 (80)
1-2 年	508	再発率	0.4% (n = 2)	0.8% (n = 4)	0%	0.4% (n = 2)
		DT	73 (49-96)	139 (111-172)	-	測定困難
2-3 年	487	再発率	0.6% (n = 3)	0.2% (n = 1)	0.2% (n = 1)	0.4% (n = 2)
		DT	54 (28-101)	102 (102)	142 (142)	206 (206)
≥ 3 年	434	再発率	0%	0%	0.2% (n = 1)	0.2% (n = 1)
		DT	-	-	120 (120)	238 (238)

stage II						
術後 年数	患者 人数		肝再発 (n = 37)	肺再発 (n = 37)	播種再発 (n = 27)	その他 (n = 15)
0-1 年	627	再発率	3.5% (n = 22)	3.2% (n = 20)	1.9% (n = 12)	1.1% (n = 7)
		DT	28 (14-89)	70 (36-118)	56 (19-147)	28 (17-124)
1-2 年	563	再発率	2.1% (n = 12)	2.1% (n = 12)	1.8% (n = 10)	1.1% (n = 6)
		DT	75 (26-157)	104 (50-168)	103 (15-200)	64 (48-105)
2-3 年	511	再発率	0.4% (n = 2)	0.4% (n = 2)	0.2% (n = 1)	0.2% (n = 1)
		DT	34 (32-35)	測定困難	66 (66)	35 (35)
≥ 3 年	440	再発率	0.2% (n = 1)	0.7% (n = 3)	0.9% (n = 4)	0.2% (n = 1)
		DT	29 (29)	224 (193-249)	190 (106-358)	382 (382)



## stage III

術後 年数	患者 人数		肝再発 (n = 86)	肺再発 (n = 65)	播種再発 (n = 50)	その他 (n = 54)
0-1 年	624	再発率	8.5% (n = 53)	5.0% (n = 31)	3.7% (n = 23)	4.0% (n = 25)
		DT	27 (6-106)	49 (6-113)	30 (12-145)	26 (13-59)
1-2 年	510	再発率	4.3% (n = 22)	3.9% (n = 20)	2.7% (n = 14)	3.5% (n = 18)
		DT	44 (17-81)	66 (28-169)	65 (24-172)	30 (19-342)
2-3 年	442	再発率	0.7% (n = 3)	1.6% (n = 7)	1.6% (n = 7)	0.9% (n = 4)
		DT	49 (46-60)	106 (56-173)	140 (62-201)	56 (56)
≥ 3 年	366	再発率	2.2% (n = 8)	1.9% (n = 7)	1.6% (n = 6)	1.9% (n = 7)
		DT	144 (24-319)	177 (126-248)	173 (135-523)	241 (139-247)

DT, doubling time

DT は中央値 (範囲) 日で記載

Miyake H, et al. Surgery Today. 2020  
(DOI: 10.1007/s00595-020-02135-y) より改変引用

## 【新しく提唱するサーベイランス】

詳しい具体的なサーベイランス作成方法については考察で後述するが、これまでの解析をもとに、現行のサーベイランスで行っている CT と肝臓に対する超音波検査を組み合わせた新しいサーベイランスを提唱した（表 16）。現行のサーベイランスでは費用が一人当たり平均 60580 円/年かかっているのに対し、新しいサーベイランスにより stage I は 26400 円/年（56.4%の費用削減）、stage II は 43450 円/年（28.3%の費用削減）、stage III は 50600 円/年（16.5%の費用削減）、全体では 40920 円/年（32.5%の費用削減）と理論上費用削減可能と考えられた。さらに、サーベイランスを新しく less intensive にすることで、腫瘍径がどれくらい大きくなるまで見つけることができないかという数値を DT から計算し、これを従来のサーベイランスで診断した再発巣の腫瘍径と比較した（表 17）。最も発見時の腫瘍径の増大率が従来の方法よりも大きくなるのは、術後 3 年以降の播種（31%の増大）であり、最も頻度が高く重要な再発臓器である肝転移、肺転移では最大でも 18%の増大にとどまることが示された。

表 16. 日本の従来の標準サーベイランスと本研究から提唱するサーベイランス

標準サーベイランス		新たに提唱するサーベイランス					
術後 年数	全ての stage	stage I		stage II		stage III	
	CT	CT	超音波	CT	超音波	CT	超音波
0							
0.5 年	○	○		○		○	
1 年	○	○		○		○	
1.5 年	○		○	○		○	
2 年	○	○		○		○	
2.5 年	○		○		○	○	
3 年	○	○		○		○	
3.5 年	○						○
4 年	○			○		○	
4.5 年	○						○
5 年	○			○		○	
費用 (一人当たり)	60580 円/年	26400 円/年		43450 円/年		50600 円/年	

血清 CEA 値の測定は、術後 3 年間は 3 ヶ月に 1 回、以降 2 年間は 6 ヶ月に 1 回実施した。

Miyake H, et al. Surgery Today. 2020  
(DOI: 10.1007/s00595-020-02135-y) より改変引用

表 17. 日本の従来の標準サーベイランスと本研究から提唱するサーベイランスを用いて予測される再発巣の腫瘍径の比較検討

術後 年数	標準サーベイランス 再発時の腫瘍径		新たに提唱するサーベイランス 予想される再発時の腫瘍径	
0-1 年	肝臓	20.0 mm (7.5-82.0)	肝臓	20.0 mm (7.5-82.0)
	肺	7.5 mm (4.0-28.0)	肺	7.5 mm (4.0-28.0)
	播種	15.5 mm (6.5-41.0)	播種	15.5 mm (6.5-41.0)
	その他	19.5 mm (7.5-46.5)	その他	19.5 mm (7.5-46.5)
1-2 年	肝臓	18.0 mm (6.0-62.0)	肝臓	18.0 mm (6.0-62.0)
	肺	9.0 mm (3.0-22.0)	肺	9.0 mm (3.0-22.0)
	播種	20.0 mm (7.0-59.0)	播種	20.0 mm (7.0-59.0)
	その他	21.0 mm (12.0-40.0)	その他	21.0 mm (12.0-40.0)
2-3 年	肝臓	16.0 mm (9.5-33.0)	肝臓	16.0 mm (9.5-33.0)
	肺	7.5 mm (5.5-14.5)	肺	8.0 mm (6.5-14.5)
	播種	17.0 mm (7.0-40.0)	播種	18.0 mm (7.0-47.0)
	その他	17.5 mm (15.5-18.5)	その他	21.5 mm (18.5-51.5)
≥ 3 年	肝臓	23.0 mm (10.0-30.0)	肝臓	24.5 mm (12.0-34.0)
	肺	10.0 mm (4.5-18.0)	肺	11.8 mm (5.7-25.1)
	播種	24.0 mm (12.0-35.5)	播種	31.5 mm (16.4-43.8)
	その他	17.0 mm (11.5-41.0)	その他	22.1 mm (12.8-48.7)

Miyake H, et al. Surgery Today. 2020  
(DOI: 10.1007/s00595-020-02135-y) より改変引用

### 3-4 考察

大腸癌において、肝再発[12-14]、肺再発[15, 16]、腹膜播種再発[54]それぞれにおいて、DT が短いと再発巣切除後の予後が悪くなるという報告がある。しかしながら、DT の長さや患者背景や臨床病理学的な因子との相関についてはこれまで十分な検討がされていないため、まずこれに関する検討を行った。これまでに肝再発では癌の進行度が高いものほど[64]、腹膜播種再発では原発切除後無再発期間が短いと有意に DT が短くなるという報告がある[54]が、これは臓器横断的に見た本研究でも同様の結果であり、中でも DT と最も相関する因子は原発切除後無再発期間であることが示された。

次に、臓器別の再発時期と DT の関係について検討を行った (図 13)。DT の短い肝臓では再発時期が早く、肺・腹膜播種と DT が長くなるにつれて再発時期も遅くなっていた。早期の癌であっても、細胞レベルでは血中に癌細胞が存在している可能性があり、そのような細胞は循環腫瘍細胞 (circulating tumor cell; CTC) と呼ばれる。CTC のうち臓器に定着し増殖した結果、転移巣を形成したもののうち 2 mm 以下のものを微小転移と呼ぶ[65]。Mohajeri らは、stage I-III の根治切除を行った大腸癌患者を対象に、術中採取した肝臓・骨髄組織において、CK20 の発現から微小転移の有無を検討したところ、肝臓では 13.3%、骨髄では 20%で手術時既に転移が存在したと報

告している[66]。このことから、大腸癌根治切除症例においても手術をした時点で微小転移が存在する可能性があり、これが術後画像診断できるレベルのマクロな転移巣になると考えられる。したがって、DT が長い腫瘍ほど手術から画像診断できる大きさまで腫瘍が増大するのに時間がかかるため、DT と原発切除後無再発期間は強く相関すると考えられた。

本研究では DT は各臓器でそれぞれ異なり、肝臓で最も短く、肺、腹膜播種の順で DT は長くなっていた。これまで大腸癌術後再発において、複数臓器における DT を同時に比較しているものはなく私の研究が初めてとなる。Alsaggar らはマウスの肝臓・肺・腎臓にメラノーマと結腸癌の同じ癌細胞株を移植したところ、腫瘍の増大速度は、肝臓では肺や腎臓と比較し早かったと報告しており[67]、このことから肝臓の DT は短いことが示唆された。腫瘍の増大には血流[68]、血管新生[69]、腫瘍周囲の微小環境[70]が重要と考えられている。肝臓は血流が豊富で、血管新生も盛んに行われており、**growth factor** や **active growth signaling** にも富んでいるため DT が短くなったと考えられた。一方、腹膜播種では血流が少なく酸素の供給も不十分な環境なため DT が長くなると考えられた[41]。このことから、腫瘍の増大速度は臓器特異性があり、同じ癌腫であっても局所の環境により、増大速度は異なることが示された。

以下の 5 点を考慮した新しいサーベイランスを作成した。

①費用対効果の観点から、0.2%以下の低い確率の再発を見つけるためのサーベイランスを省略した。

②今回測定した DT から DT の 3 倍の期間を算出し、この時間はサーベイランス間隔として許容した。DT の 3 倍の期間は腫瘍の長径に換算すると、長さが 2 倍になるまでの時間であり、臨床上その程度の増大で手術不能となる症例は少ないと考えた。

③肝臓のみをフォローしたい場合は、被曝や医療コストを考慮し、CT を超音波検査で代用することとした。Tempero らは各種癌の肝転移巣の超音波検査における診断感度は 87%であったと報告している[71]。Schneider らは大腸癌術後サーベイランスにおいて、毎年の CT に加えて合間に超音波検査をすることが肝再発巣の早期発見に有用であったが、一方で肝再発以外の再発巣はほとんど発見できなかったと報告している[72]。Floriani らはシステマティックレビューとメタ解析を行い、大腸癌肝転移巣の診断感度について CT と超音波検査の間に有意な差はなかったと報告している[73]。肝臓の DT は検討を行った臓器の中で最も短く、肝臓に対する intensive なサーベイランスは省略できないが、肝再発巣に対する超音波検査の診断感度は十分高いので、肝臓のみをフォローしたい場合は CT を超音波検査で代用することは容認されることが考えられた。

④サーベイランスの作成期間は術後 5 年までとした。大腸癌術後再発の多くは 5 年以内に起こり、Seo らは根治切除を行なった大腸癌において 5 年以降の再発は全体

の 0.9%であったと報告している[74]。そのため、それ以降のフォローアップの重要度は低いと考えた。

⑤肝臓を除いた臓器における術後 3 年以降の CT サーベイランス間隔は年 1 回へ延長した。肺、腹膜播種、その他臓器における術後 3 年以降の再発巣の DT は全例で 100 日以上と長く、再発率も低くなっていた。また肺、腹膜播種、その他臓器における再発巣の切除率は肝臓と比較すると低いことから、この期間のサーベイランスの重要度は低いと考えられた。

DT は新しいサーベイランスプロトコールを作成する上で重要な要素だが、DT は再発巣が画像として診断できる時まで求めることができない。表 14 に示したように、再発前に評価できる DT と有意に相関する因子として原発部位、分化度、癌の stage、原発切除後無再発期間の 4 つが挙げられた。理想的にはこれら全ての因子を考慮したサーベイランスプロトコールの作成を行うべきであり、試みようとしたが、非常に複雑なものになってしまい、すぐに日々の実臨床へ適応することが困難と考えた。そのため、よりシンプルに臨床応用することを考慮し、stage と原発切除後無再発期間を用いたプロトコールを提唱した (表 16)。

大腸癌肝転移や腹膜播種症例では、手術適応は腫瘍の大きさというより腫瘍の広がりや病変の占拠部位により決定されることが多い[30, 75, 76]。これを反映して

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインには、腫瘍の大きさ



のみで手術不能となることはほとんどないと記載されている[77]。逆にいえばだからこそ、新しく提唱したサーベイランスを使用した際に予測される最大の増大率である31%程度の腫瘍径の増大が、手術可能かどうかの決定に影響を与える可能性は少ないと考えた。これらのことを考慮すると、新しいサーベイランスは容認されうると考えられたが、今回提唱したサーベイランスが実際に患者予後に影響しないかを判断するには前向き研究が必要である。

欧米で行われた大腸癌治癒切除後のサーベイランスに関するランダム化試験として COLOFOL 試験[59]や FACS 試験[61]が知られているが、どちらもサーベイランスの頻度を多くすることは予後改善に寄与しなかったと報告している。しかし、日本の現行のサーベイランスのフォローアップ頻度は、これらの **high-frequency group** よりさらに多くなっている。このことから、日本のサーベイランスの頻度も減らすことが可能であると考え、そうする一つの根拠として DT の概念を組み込み、新しいサーベイランスを提唱した。それでも今回の提唱したサーベイランスは未だ NCCN[77]や American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) [78]や European Society for Medical Oncology (ESMO) [79]のガイドラインで推奨されているスケジュールより **intensive** である。それゆえ、一人当たりの CT による平均費用を算出すると、NCCN では 30305–60610 円/年 (stage II、III のみの記載)、ASCRS では 30305 円/年、ESMO では 18150–36300 円/年となる。私の提唱した新しい CT と超音波検査によるサーベイラン

スでは 40920 円/年となり、欧米から比較するとまだ高いが、日本の現行のサーベイランスと比較すると、理論上 32.5%の費用削減の可能性が示唆された。

本研究の Limitation としては、第一に、腫瘍の増大速度は一定ではないことが挙げられる。腫瘍が小さく目に見えない時期は腫瘍の増大速度は、細胞増殖とアポトーシスの均衡に伴い腫瘍の増大が遅い休止期が存在する[4]ため、腫瘍が画像で確認できる大きさの段階と比べて遅いと考えられている。このことから、再発までの時間が必ずしも再発巣の DT と相関するとは限らないと考えられた。第二に、単施設の後方視的研究であるため、症例数を増やした大規模なコホートでの検討が必要である。第三に、研究期間が長いため、サーベイランスの質が一定でないことが考えられる。より最近の再発症例は画像診断精度の向上に伴い、小さな大きさでも再発が診断できている可能性がある。

### 3-5 小括

本研究の結果から、特に DT に焦点をあてながら、再発頻度、切除率を考慮した less intensive な新しい大腸癌術後サーベイランスを提唱することによって、費用削減に寄与する可能性があると考えられた。

## 結論

1. 大腸癌術後腹膜播種再発切除症例において、播種巣の short TDT, short CEA-DT は OS, RFS において有意な予後不良因子であり、DT は腹膜播種再発患者の手術適応を決定する上で考慮すべき一つの指標となる。
2. 大腸癌術後肝、腹膜播種再発症例において、short DT は独立した予後不良因子であることが示された。大腸癌術後肝、肺、腹膜播種再発症例のいずれでも、DT の長さによらず切除群は非切除群と比較し有意に予後良好であった。特に肝、腹膜播種再発患者の long DT 群は切除の有用性が高いことが示され、より良い手術適応と考えられた。
3. 特に DT に焦点をあてながら、再発頻度、切除率の要素を考慮し、現行のサーベイランスより less intensive な新しい大腸癌術後サーベイランスを提唱した。一般の臨床で費用削減に繋がる可能性が示唆され、有用と考えられた。

## 謝辞

本研究を進めるにあたり、東京大学大学院 医学系研究科 外科学専攻 臓器病態外科学講座 腫瘍外科学・血管外科学 石原聡一郎教授には研究全般にわたり御指導・御鞭撻を賜り、深く感謝いたします。東京大学大学院 医学系研究科 外科学専攻 臓器病態外科学講座 腫瘍外科学 川合一茂准教授、同 野澤宏彰准教授、同 室野浩司特任講師には研究の概要をはじめ研究の進め方、具体的な実験方法、データの解釈、論文の作成など、多岐に渡る詳細な御指導を頂き、深く感謝いたします。また、東京大学大学院 医学系研究科 外科学専攻 臓器病態外科学講座 肝胆膵外科学・人工臓器移植外科学 長谷川潔教授、同 真木治文助教、東京大学大学院 医学系研究科 外科学専攻 臓器病態外科学講座 呼吸器外科学 中島淳教授には研究内容や論文の作成にあたり詳細な御指導を頂き、深く感謝いたします。

さらに、実際の研究に際しましては、多くの先生方に多大なる御協力を頂きました。ここに深甚なる謝意を表します。

## 引用文献

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68(6): 394-424, 2018.
2. Collins VP, Loeffler RK, Tivey H: Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 76(5): 988-1000, 1956.
3. Collins VP: Time of occurrence of pulmonary metastasis from carcinoma of colon and rectum. *Cancer* 15: 387-395, 1962.
4. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J: Dormancy of micrometastases: Balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med* 1(2): 149-153, 1995.
5. Perret GY: Pharmacological strategies and micrometastasis: What is known? What must be done? *Minerva Med* 101(3): 163-178, 2010.
6. Friberg S, Mattson S: On the growth rates of human malignant tumors: Implications for medical decision making. *J Surg Oncol* 65(4): 284-297, 1997.
7. Usuda K, Saito Y, Sagawa M, Sato M, Kanma K, Takahashi S, Endo C, Chen Y, Sakurada A, Fujimura S: Tumor doubling time and prognostic assessment of patients with primary lung cancer. *Cancer* 74(8): 2239-2244, 1994.
8. Asakura K, Yoshida Y, Sakurai H, Nakagawa K, Motoi N, Watanabe SI: Prognostic impact of tumor doubling time in patients with metachronous lung cancer. *World J Surg* 43(12): 3259-3266, 2019.
9. Kuroishi T, Tominaga S, Morimoto T, Tashiro H, Itoh S, Watanabe H, Fukuda M, Ota J, Horino T, Ishida T, Yokoe T, Enomoto K, Kashiki Y, Ogita M: Tumor growth rate and prognosis of breast cancer mainly detected by mass screening. *Jpn J Cancer Res* 81(5): 454-462, 1990.
10. Welin S, Youker J, Spratt JS, Jr.: The rates and patterns of growth of 375 tumors of the large intestine and rectum observed serially by double contrast enema study (malmoe technique). *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 90: 673-687, 1963.
11. Bolin S, Nilsson E, Sjudahl R: Carcinoma of the colon and rectum--growth rate. *Ann Surg* 198(2): 151-158, 1983.
12. Tanaka K, Shimada H, Miura M, Fujii Y, Yamaguchi S, Endo I, Sekido H, Togo S, Ike H: Metastatic tumor doubling time: Most important prehepatectomy

- predictor of survival and nonrecurrence of hepatic colorectal cancer metastasis. *World J Surg* 28(3): 263-270, 2004.
13. Tanaka K, Shimada H, Fujii Y, Endo I, Sekido H, Togo S, Ike H: Pre-hepatectomy prognostic staging to determine treatment strategy for colorectal cancer metastases to the liver. *Langenbecks Arch Surg* 389(5): 371-379, 2004.
  14. Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Togo S: Long-term characteristics of 5-year survivors after liver resection for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 14(4): 1336-1346, 2007.
  15. Kawaguchi K, Uehara K, Nakayama G, Fukui T, Fukumoto K, Nakamura S, Yokoi K: Growth rate of chemotherapy-naive lung metastasis from colorectal cancer could be a predictor of early relapse after lung resection. *Int J Clin Oncol* 21(2): 329-334, 2016.
  16. Tomimaru Y, Noura S, Ohue M, Okami J, Oda K, Higashiyama M, Yamada T, Miyashiro I, Ohigashi H, Yano M, Kodama K, Ishikawa O, Murata K, Yokouchi H, Sasaki Y, Kameyama M, Imaoka S: Metastatic tumor doubling time is an independent predictor of intrapulmonary recurrence after pulmonary resection of solitary pulmonary metastasis from colorectal cancer. *Dig Surg* 25(3): 220-225, 2008.
  17. Cass AW, Million RR, Pfaff WW: Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 37(6): 2861-2865, 1976.
  18. van Gestel YR, Thomassen I, Lemmens VE, Pruijt JF, van Herk-Sukel MP, Rutten HJ, Creemers GJ, de Hingh IH: Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 40(8): 963-969, 2014.
  19. Segelman J, Granath F, Holm T, Machado M, Mahteme H, Martling A: Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 99(5): 699-705, 2012.
  20. Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, Pitot HC, Grothey A, Alberts SR, Sargent DJ: Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: A pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol* 30(3): 263-267, 2012.
  21. Franko J, Shi Q, Meyers JP, Maughan TS, Adams RA, Seymour MT, Saltz L, Punt CJA, Koopman M, Tournigand C, Tebbutt NC, Diaz-Rubio E, Souglakos J, Falcone A, Chibaudel B, Heinemann V, Moen J, De Gramont A, Sargent DJ, Grothey A, Analysis and Research in Cancers of the Digestive System G:

- Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: An analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the analysis and research in cancers of the digestive system (ARCAD) database. *Lancet Oncol* 17(12): 1709-1719, 2016.
22. Sugarbaker PH, Ryan DP: Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: Standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol* 13(8): e362-369, 2012.
  23. Goere D, Malka D, Tzani D, Gava V, Boige V, Eveno C, Maggiori L, Dumont F, Ducreux M, Elias D: Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 257(6): 1065-1071, 2013.
  24. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA: 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(20): 3737-3743, 2003.
  25. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H: 8-year follow-up of randomized trial: Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 15(9): 2426-2432, 2008.
  26. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, Barone R, Yonemura Y, Cavaliere F, Quenet F, Gutman M, Tentes AA, Lorimier G, Bernard JL, Bereder JM, Porcheron J, Gomez-Portilla A, Shen P, Deraco M, Rat P: Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A multi-institutional study. *J Clin Oncol* 22(16): 3284-3292, 2004.
  27. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, Dube P, Glehen O: Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Retrospective analysis of 523 patients from a multicentric french study. *J Clin Oncol* 28(1): 63-68, 2010.
  28. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH: Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 24(24): 4011-4019, 2006.



29. Cashin PH, Graf W, Nygren P, Mahteme H: Intraoperative hyperthermic versus postoperative normothermic intraperitoneal chemotherapy for colonic peritoneal carcinomatosis: A case-control study. *Ann Oncol* 23(3): 647-652, 2012.
30. Goere D, Souadka A, Faron M, Cloutier AS, Viana B, Honore C, Dumont F, Elias D: Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: Attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: A comparative study. *Ann Surg Oncol* 22(9): 2958-2964, 2015.
31. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hasegawa K, Hotta K, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kinugasa Y, Murofushi K, Nakajima TE, Oka S, Tanaka T, Taniguchi H, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamanaka T, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Itabashi M, Sakamaki K, Sano K, Shimada Y, Tanaka S, Uetake H, Yamaguchi S, Yamaguchi N, Kobayashi H, Matsuda K, Kotake K, Sugihara K, Japanese Society for Cancer of the C and Rectum: Japanese society for cancer of the colon and rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 25(1): 1-42, 2020.
32. Koga H, Moriya Y, Akasu T, Fujita S: The relationship between prognosis and CEA-dt after hepatic resection in patients with colorectal carcinomas. *Eur J Surg Oncol* 25(3): 292-296, 1999.
33. Tanaka K, Noura S, Ohue M, Seki Y, Yamada T, Miyashiro I, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O, Murata K, Kameyama M, Imaoka S: Doubling time of carcinoembryonic antigen is a significant prognostic factor after the surgical resection of locally recurrent rectal cancer. *Dig Surg* 25(4): 319-324, 2008.
34. Maetani S, Onodera H, Nishikawa T, Morimoto H, Ida K, Kitamura O, Imamura M: Significance of local recurrence of rectal cancer as a local or disseminated disease. *Br J Surg* 85(4): 521-525, 1998.
35. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese classification of colorectal, appendiceal, and anal carcinoma (9th edn). Tokyo: Kane-hara & Co., Ltd, 2018.
36. Shida D, Yoshida T, Tanabe T, Tsukamoto S, Ochiai H, Kanemitsu Y: Prognostic impact of R0 resection and targeted therapy for colorectal cancer with synchronous peritoneal metastasis. *Ann Surg Oncol* 25(6): 1646-1653, 2018.
37. Schwartz M: A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer* 14: 1272-1294, 1961.
38. Miyauchi A, Onishi T, Morimoto S, Takai S, Matsuzuka F, Kuma K, Maeda M, Kumahara Y: Relation of doubling time of plasma calcitonin levels to prognosis

- and recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 199(4): 461-466, 1984.
39. Spratt JS, Jr., Spratt TL: Rates of growth of pulmonary metastases and host survival. *Ann Surg* 159(2):161-171, 1964.
  40. Nomura K, Miyagawa S, Harada H, Kitamura H, Seki H, Shimada R, Kobayashi A, Noike T, Kawasaki S: Relationship between doubling time of liver metastases from colorectal carcinoma and residual primary cancer. *Dig Surg* 15(1): 21-24, 1998.
  41. Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzi S, Iusco D, Ghermandi C, Melotti R, Baiocchi G, Giulini SM, Ansaloni L, Catena F: Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 19(41): 6979-6994, 2013.
  42. Sodek KL, Murphy KJ, Brown TJ, Ringuette MJ: Cell-cell and cell-matrix dynamics in intraperitoneal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 31(1-2): 397-414, 2012.
  43. de Bree E, Koops W, Kroger R, van Ruth S, Witkamp AJ, Zoetmulder FA: Peritoneal carcinomatosis from colorectal or appendiceal origin: Correlation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement. *J Surg Oncol* 86(2): 64-73, 2004.
  44. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PH: Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 72(5): 1631-1636, 1993.
  45. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, Baratti D, Bartlett D, Barone R, Barrios P, Bieligk S, Bretcha-Boix P, Chang CK, Chu F, Chu Q, Daniel S, de Bree E, Deraco M, Dominguez-Parra L, Elias D, Flynn R, Foster J, Garofalo A, Gilly FN, Glehen O, Gomez-Portilla A, Gonzalez-Bayon L, Gonzalez-Moreno S, Goodman M, Gushchin V, Hanna N, Hartmann J, Harrison L, Hoefler R, Kane J, Kecmanovic D, Kelley S, Kuhn J, Lamont J, Lange J, Li B, Loggie B, Mahteme H, Mann G, Martin R, Misih RA, Moran B, Morris D, Onate-Ocana L, Petrelli N, Philippe G, Pingpank J, Pitroff A, Piso P, Quinones M, Riley L, Rutstein L, Saha S, Alrawi S, Sardi A, Schneebaum S, Shen P, Shibata D, Spellman J, Stojadinovic A, Stewart J, Torres-Melero J, Tuttle T, Verwaal V, Villar J, Wilkinson N, Younan R, Zeh H, Zoetmulder F, Sebbag G, Society of Surgical Oncology Annual Meeting: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: A consensus statement. *Society of surgical oncology. Ann Surg Oncol* 14(1): 128-133, 2007.

46. Pasqual EM, Bertozzi S, Bacchetti S, Londero AP, Basso SM, Santeufemia DA, Lo Re G, Lumachi F: Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis in patients undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery. *Anticancer Res* 34(5): 2363-2368, 2014.
47. Marin D, Catalano C, Baski M, Di Martino M, Geiger D, Di Giorgio A, Sibio S, Passariello R: 64-section multi-detector row CT in the preoperative diagnosis of peritoneal carcinomatosis: Correlation with histopathological findings. *Abdom Imaging* 35(6): 694-700, 2010.
48. Takakura Y, Miyata Y, Okajima M, Okada M, Ohdan H: Short disease-free interval is a significant risk factor for intrapulmonary recurrence after resection of pulmonary metastases in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 12(7 Online): e68-75, 2010.
49. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA: Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 239(6): 818-825; discussion 825-817, 2004.
50. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, Kim RD, Greig PD, Grant DR, Taylor BR, Langer B, Gallinger S, Wei AC: Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 202(3): 468-475, 2006.
51. Ike H, Shimada H, Ohki S, Togo S, Yamaguchi S, Ichikawa Y: Results of aggressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up. *Dis Colon Rectum* 45(4): 468-473; discussion 473-465, 2002.
52. Shida D, Tsukamoto S, Ochiai H, Kanemitsu Y: Long-term outcomes after R0 resection of synchronous peritoneal metastasis from colorectal cancer without cytoreductive surgery or hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 25(1): 173-178, 2018.
53. Nagata H, Ishihara S, Hata K, Murono K, Kaneko M, Yasuda K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Watanabe T: Survival and prognostic factors for metachronous peritoneal metastasis in patients with colon cancer. *Ann Surg Oncol* 24(5): 1269-1280, 2017.
54. Miyake H, Murono K, Nagata H, Nozawa H, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Shuno Y, Sasaki K, Ishihara S: Prognostic significance of doubling time in patients undergoing radical surgery for metachronous peritoneal metastases of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 34(5): 801-809, 2019.

55. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD002200, 2002.
56. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, Zuraw L, Zwaal C, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care: Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: A practice guideline. *BMC Cancer* 3: 26, 2003.
57. Tjandra JJ, Chan MK: Follow-up after curative resection of colorectal cancer: A meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 50(11): 1783-1799, 2007.
58. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST: Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 324(7341): 813, 2002.
59. Wille-Jorgensen P, Syk I, Smedh K, Laurberg S, Nielsen DT, Petersen SH, Renehan AG, Horvath-Puho E, Pahlman L, Sorensen HT, COLOFOL Study Group: Effect of more vs less frequent follow-up testing on overall and colorectal cancer-specific mortality in patients with stage II or III colorectal cancer: The COLOFOL randomized clinical trial. *JAMA* 319(20): 2095-2103, 2018.
60. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN, See AM: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 11(11): CD002200, 2016.
61. Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, George S, Mant D, Investigators FT: Effect of 3 to 5 years of scheduled cea and ct follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The FACS randomized clinical trial. *JAMA* 311(3): 263-270, 2014.
62. Mant D, Gray A, Pugh S, Campbell H, George S, Fuller A, Shinkins B, Corkhill A, Mellor J, Dixon E, Little L, Perera-Salazar R, Primrose J: A randomised controlled trial to assess the cost-effectiveness of intensive versus no scheduled follow-up in patients who have undergone resection for colorectal cancer with curative intent. *Health Technol Assess* 21(32): 1-86, 2017.
63. Rosati G, Ambrosini G, Barni S, Andreoni B, Corradini G, Luchena G, Daniele B, Gaion F, Oliverio G, Duro M, Martignoni G, Pinna N, Sozzi P, Pancera G, Solina G, Pavia G, Pignata S, Johnson F, Labianca R, Apolone G, Zaniboni A, Monteforte M, Negri E, Torri V, Mosconi P, Fossati R, GILDA working group: A randomized trial of intensive versus minimal surveillance of patients with resected dukes B2-C colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 27(2): 274-280, 2016.

64. Cucchetti A, Russolillo N, Johnson P, Tarchi P, Ferrero A, Cucchi M, Serenari M, Ravaoli M, de Manzini N, Cescon M, Ercolani G: Impact of primary cancer features on behaviour of colorectal liver metastases and survival after hepatectomy. *BJS Open* 3(2): 186-194, 2019.
65. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C: International union against cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 86(12): 2668-2673, 1999.
66. Mohajeri G, Hejab K, Sheikhabaei S, Mohajeri M, Niknam N, Mohammadi A: Micrometastasis in colorectal cancer: Does it affect staging? *ANZ J Surg* 88(4): E237-E241, 2018.
67. Alsaggar M, Yao Q, Cai H, Liu D: Differential growth and responsiveness to cancer therapy of tumor cells in different environments. *Clin Exp Metastasis* 33(2): 115-124, 2016.
68. Algire GH, Legallais FY, Anderson BF: Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo. Vi. The role of hypotension in the action of components of podophyllin on transplanted sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 14(4): 879-893, 1954.
69. Folkman J: Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med* 285(21): 1182-1186, 1971.
70. Liotta LA, Kohn EC: The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature* 411(6835): 375-379, 2001.
71. Tempero MA, Williams CA, Anderson JC: The value of hepatic ultrasound and biochemical liver tests in screening for liver metastases. *J Clin Oncol* 4(7): 1074-1078, 1986.
72. Schneider J, Koullouros M, Mackay C, Ramsay G, Parnaby C, Stevenson L: Is liver ultrasound useful as part of the surveillance strategy following potentially curative colorectal cancer resection? *Dig Dis* 37(3): 234-238, 2019.
73. Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, Giovagnoni A: Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 31(1): 19-31, 2010.
74. Seo SI, Lim SB, Yoon YS, Kim CW, Yu CS, Kim TW, Kim JH, Kim JC: Comparison of recurrence patterns between  $\leq 5$  years and  $> 5$  years after curative operations in colorectal cancer patients. *J Surg Oncol* 108(1): 9-13, 2013.
75. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R: Long-term results of two-stage

- hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg* 248(6): 994-1005, 2008.
76. Dorr NM, Bartels M, Morgul MH: Current treatment of colorectal liver metastasis as a chronic disease. *Anticancer Res* 40(1): 1-7, 2020.
  77. National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology-colon cancer, version 2. 2019:  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf). Accessed Dec 13, 2019.
  78. Steele SR, Chang GJ, Hendren S, Weiser M, Irani J, Buie WD, Rafferty JF, Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice guideline for the surveillance of patients after curative treatment of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 58(8): 713-725, 2015.
  79. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandala M, Cervantes A, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group: Early colon cancer: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 Suppl 6: vi64-72, 2013.