

博士論文

論文題目 進行大腸癌における大腸ステント留置術と
集学的治療の検討

氏名 成田 明子

内容

要旨	3
序文	4
第Ⅰ章 Bevacizumab 併用化学療法における biomarker の検討	6
1. 背景及び目的	6
2. 方法	7
3. 結果	11
4. 小括	20
第Ⅱ章 大腸ステント留置後の化学療法の成績	21
1. 背景及び目的	21
2. 方法	21
4. 小括	35
第Ⅲ章 患者条件に応じた大腸ステントの選択	36
1. 背景及び目的	36
2. 方法	39
3. 結果	40
4. 小括	49
第Ⅳ章 当科における大腸癌化学療法の現状	50
1. 背景	50
2. 方法	52
3. 結果	53
4. 小括	57
第Ⅴ章 考察	58
1. Bevacizumab 併用化学療法における biomarker の検討	58
2. 大腸ステント留置後の化学療法の成績	62
3. 患者条件に応じた大腸ステントの選択	63
4. 当科における大腸癌化学療法の現状	65
5. 総合考察：大腸癌治療における大腸ステント留置の位置づけ	67
第Ⅵ章 謝辞	69
第Ⅶ章 参考文献	70

要旨

大腸癌化学療法で用いられる bevacizumab は、biomarker が明らかになっていない分子標的薬である。今回、内臓脂肪面積がその biomarker となる可能性を示し、高値の症例ではより効果的に bevacizumab が奏功する可能性があることを示した。また、切除不能進行大腸癌においてしばしば認める通過障害に対して、内視鏡的大腸ステント留置とその後の化学療法が有効かつ安全であることを示した。さらに、ステントが腸管に与える影響を病理学的に検討した。そして当科における大腸癌化学療法の現状を評価し、治療ストラテジーと照らし合わせた。最後に症例に応じた化学療法の選択、大腸ステント留置術の位置づけを考察した。

序文

大腸癌の集学的治療を考える上で、内視鏡治療、手術治療、化学療法、放射線治療といった様々な治療側面から治療戦略をたてていくことが重要である。

とくに大腸癌化学療法のここ 20 年の進歩は目覚ましく、全生存期間の中央値が 30 か月に到達するものも報告されてきており、その要因として新たな分子標的薬である上皮増殖因子受容体 (epithelial growth factor receptor: EGFR) に対する抗体薬 (抗 EGFR 抗体薬) と、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) に対する抗体薬 (抗 VEGF 抗体薬) の関与が明らかとなっている。抗 EGFR 抗体薬は negative predictive marker として KRAS 遺伝子の exon2 (codon12、13) がすでに臨床使用されているが、その他に KRAS 遺伝子の exon3、4、さらに NRAS 遺伝子の exon2、3、4 の変異の評価は、臨床応用を視野に入れて準備が進められている。一方、抗 VEGF 抗体薬である bevacizumab では、現段階で治療効果に関わる明らかな biomarker は存在していない。そのような中、bevacizumab においても、治療効果に関わる biomarker が存在するかどうかを検証した。

また閉塞性大腸癌における治療として、2012 年より保険収載された self-expandable metallic stent (SEMS) を用いた内視鏡的大腸ステント留置術が注目されている。同処置は、手術を前提とした術前留置である bridge to

Surgery（BTS）あるいは緩和的留置を主な目的としている。今回我々は緩和的留置後化学療法の有効性および安全性を検証し、大腸癌診療における大腸ステント留置の位置づけに関しても検討した。

第 I 章 Bevacizumab 併用化学療法における biomarker の検討

～転移性大腸癌における bevacizumab 併用化学療法の治療予測因子としての内臓脂肪面積～

1. 背景及び目的

本邦において大腸癌は罹患率で第二位、癌による死因の第三位という主要な疾患である¹。この 20 年程で進行大腸癌の治療は目覚ましい発展を遂げ、とりわけ分子標的薬の登場により、既存の標準化学療法に上乘せの治療効果が得られるようになった^{2, 3, 4}。大腸癌治療における主要な分子標的は二つ挙げられ、上皮増殖因子受容体(EGFR)と血管内皮増殖因子(VEGF)である。KRAS 遺伝子のエクソン 2 の変異は、転移性大腸癌にける抗 EGFR 抗体薬併用療法の治療予測因子として確立されている^{3, 5}。近年では KRAS 遺伝子と NRAS 遺伝子のエクソン 2、3、4 の変異が、抗 EGFR 抗体薬併用療法における negative predictive biomarker であることが示された⁶。しかしながら、抗 VEGF 抗体薬併用療法においては治療予測因子となる biomarker が確立されていないのが現状である。

Body mass index (BMI)は大腸癌の発生と予後に関連しているとの報告があり^{7, 8}、さらに診断後の生存率も低いとされている⁹。インスリンやインスリン様増殖因子(insulin-like growth factors: IGFs)、それらが結合するタンパクやコファクター、炎症、酸化ストレス、免疫応答などが何らかの役割を果たしていると考えられている¹⁰。VEGF は血管新生因子として様々な研究がなされている。

腫瘍の血管新生に重要な役割を担っており、VEGF の過剰発現が腫瘍の増殖と転移に関連していると考えられている¹¹。VEGF は脂肪組織、とりわけ内臓脂肪より分泌され¹²、さらに内臓脂肪は BMI と相関している¹³。よって VEGF は大腸癌患者における肥満と予後不良との関連において、重要な役割を担っている可能性がある。内臓脂肪組織は CT 画像の内臓脂肪面積(visceral fat area: VFA)を用いて正確に測ることができ¹⁴、近年、悪性腫瘍に対する抗 VEGF 抗体薬併用療法の治療予測因子としての VFA 測定の有用性が複数報告されている^{15, 16, 17}。

大腸癌患者における抗 VEGF 抗体薬併用療法の予後と VFA の関連を調べるため、転移性大腸癌の 1st line において bevacizumab 併用の有無にわけて治療予後と VFA の関連を retrospective に検討した。

2. 方法

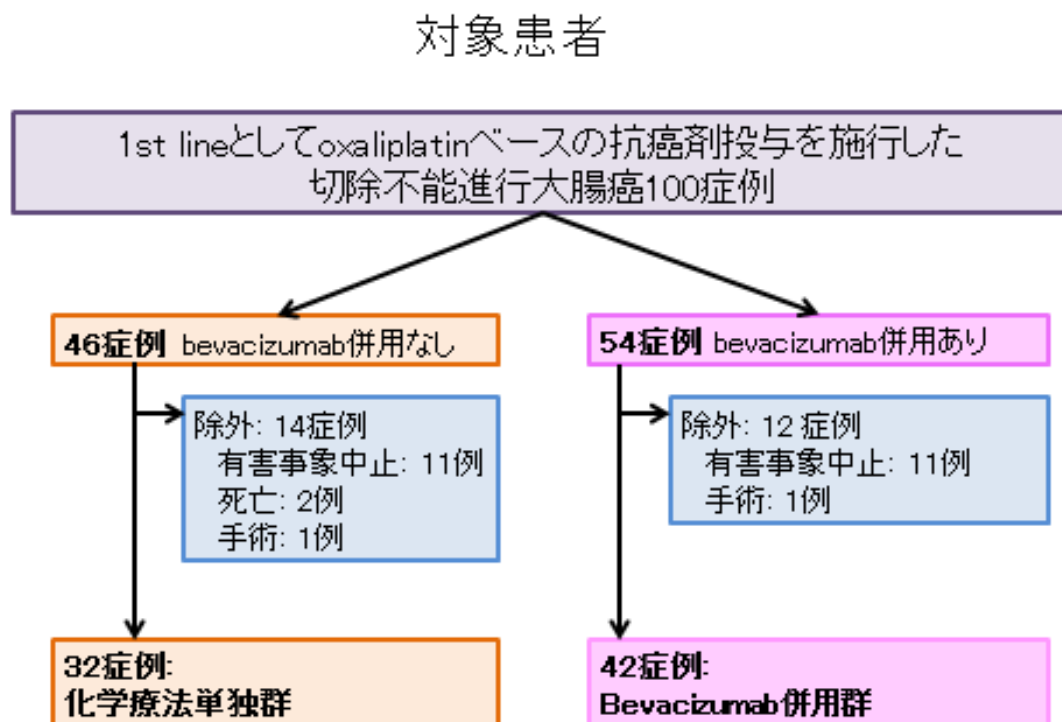
i) 対象患者

2005 年 7 月から 2013 年 9 月までの期間に東京大学消化器内科において oxaliplatin ベースの化学療法を 1st line として開始され、6 か月以上 follow されている切除不能進行大腸癌の患者 100 名を対象とした。全例で 2013 年 10 月 1 日までに化学療法が導入されており、さらに 2014 年 4 月 1 日までの時点で効果判定を少なくとも 1 回は行われている。46 名が化学療法単独で施行され、

54 名は bevacizumab 併用化学療法を行った。

主要評価項目は、治療効果を評価する指標として 1st line 化学療法の time-to-progression (TTP)を用いた。TTP は化学療法を開始した時点から、病勢進行が確認された時点までと定義される。病勢進行(progressive disease: PD)は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors guideline version 1.1 (RECIST ver. 1.1)に基づき、標的病変の長径和が最少のときから 20%以上増大を認めるか、5mm 以上の増大を認めるか、新出病変を認める場合とした。有害事象によりレジメンを変更する、もしくはレジメン継続困難となった症例は化学療法単独群で 11 例、bevacizumab 併用群で 11 例あり、さらに化学療法施行期間に死亡に至った化学療法単独群 2 例も含めて対象から除外とした。また、腫瘍縮小により外科的切除の適応となった化学療法群 1 例、bevacizumab 併用群 1 例も除外した。TTP が算出できた症例は 62 例であり、それに 2014 年 4 月 1 日時点で化学療法を継続している症例 8 例（化学療法単独群 3 例、bevacizumab 併用群 5 例）と、当院での外来通院が終了して他院で少なくとも 1 回以上の評価が行われている 4 例（bevacizumab 併用群 4 例）を加え、これらを統計学的には打ち切りとして扱った。最終的に、化学療法単独群 32 例、bevacizumab 併用群 42 例を解析対象とした(図 1)。

図 1. 対象患者のフローチャート



ii) 治療レジメンとスケジュール

対象患者は以下のレジメンのいずれかが施行されている。

Modified FOLF0X6 (mFOLF0X6) 療法: 200mg/m² の leucovorin 投与、85 mg/m² の oxaliplatin 投与に続き、400mg/m² の 5-FU 急速静注、2400mg/m² の 5-FU 46 時間持続静注、2 週毎

XELOX 療法: Capecitabine 2000 mg/m² を 14 日間内服と第 1 日の oxaliplatin 130 mg/m² 投与、3 週毎

Bevacizumab は mFOLF0X6 療法では 2 週毎に 5mg/kg、XELOX 療法では 3 週毎に 7.5mg/kg を投与した。

治療効果は 8~12 週毎に CT を撮影し、RECIST ver. 1.1 に従って complete response (CR)、partial response (PR)、stable disease (SD)、progressive disease (PD) の判断を行った。

iii) 内臓脂肪面積と皮下脂肪面積の計測

VFA と皮下脂肪面積(subcutaneous fat area: SFA)の計測は、治療開始時の CT を用いて行った。仰臥位の臍高の画像で、内臓脂肪測定ソフト(SlimVision; Cybernet Systems Co. Ltd, Tokyo, Japan)を用いて行った。SFA は CT で皮膚と筋肉の間の腹膜外脂肪面積であり、CT 値は 50–150HU (Hounsfield units) の領域と定義される。VFA は同様の CT 値を示す腹膜内脂肪面積と定義される。

iv) 統計解析

化学療法単独群と bevacizumab 併用群の患者背景の比較は、カイ二乗検定あるいは Wilcoxon の順位和検定で行った。治療予測因子を検討するため、Cox 比例ハザードモデルを用いて TTP に関して単変量解析及び多変量解析を行った。多変量解析は年齢、性別、WHO PS (World Health Organization performance status)、治療開始時の血清 carcinoembryonic antigen (CEA)、化学療法レジメン、BMI、皮下脂肪面積 (subcutaneous fat area: SFA)、VFA に関して行った。95%信頼区間におけるハザード比 (hazard ratio: HR) も算出した。さらにそれぞれの治療群ごとに VFA の平均値で層別化して、TTP を log-rank 検定を用いて Kaplan-Meier 法で比較解析を行った。両側検定で p 値 < 0.05 を統計学的に有意と判断した。統計解析は JMP 11.0 統計ソフトウェアプログラム (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) を用いて行った。

3. 結果

i) 患者背景

2つのグループの患者背景は表1に示す。性別と化学療法レジメン以外は明らかな有意差は示されなかった。化学療法単独群では mFOLF0X6 レジメンが 84%と多く、対して bevacizumab 併用群では XELOX レジメンが 60%と多かった。また、化学療法単独群では男性が 69%と bevacizumab 併用群の 45%に比べて多かった。

肥満関連因子である BMI、SFA、VFA は各治療群で有意差を認めなかった。

表 1. 化学療法単独群と bevacizumab 併用群の患者背景

		化学療法単独群 (n = 32)		bevacizumab 併用群 (n = 42)		P 値
		症例数	%	症例数	%	
性別	男性	22	69	19	45	0.044*
	女性	10	31	23	55	
WHO	PS0	25	78	28	67	0.34*
	PS1	7	22	12	28	
	PS2	0	0	2	5	
レジメン	FOLFOX	27	84	17	40	0.0001*
	XELOX	5	16	25	60	
		平均値 (標準偏差)	中央値 (最少-最大)	平均値 (標準偏差)	中央値 (最少-最大)	
年齢		64.6 (412.2)	64.5 (28-87)	63.4 (311.2)	65.5 (31-83)	0.70 †
CEA (ng/ml)		256.2 (599.3)	15.4 (1.4-2718)	438.4 (1430.7)	25.9 (1.7-8994.5)	0.70 †
BMI (kg/m ²)		22.7 (3.5)	22.7 (17.6-35.3)	21.9 (3.4)	22.0 (14.8-31.2)	0.35 †
SFA (cm ²)		96.2 (60.1)	83.1 (7.7-279.4)	111.9 (75.6)	96.3 (1.1-317.9)	0.46 †
VFA (cm ²)		64.9 (44.3)	52.2 (11.7-183.5)	55.8 (48.5)	35.0 (3.1-175.2)	0.13 †

* χ^2 乗検定; †Wilcoxon の順位和検定

BMI, body mass index; CEA, carcinoembryonic antigen level in serum; SFA, subcutaneous fat area; VFA, visceral fat area; WHO PS, World Health Organization performance status; FOLFOX, oxaliplatin 85 mg/m² と leucovorin 200 mg/m² 静注後、5-FU 400-mg/m² 急速静注と 5-FU 2,400-mg/m² 46 時間持続静注; XELOX, Capecitabine 2,000 mg/m² 14 日間内服と day1 の oxaliplatin 130 mg/m² 静注

ii) 対象症例全例における TTP、OS の Kaplan-Meier 解析

対象とする全 74 例における TTP の Kaplan-Meier 解析を図 2 に示し、TTP の中央値は 305 日 (10.2 ヶ月) であった。さらに OS の Kaplan-Meier 解析を図 3 に示し、OS の中央値は 996 日 (33.2 ヶ月) であった。

図 2. 全 74 例における TTP の Kaplan-Meier 解析

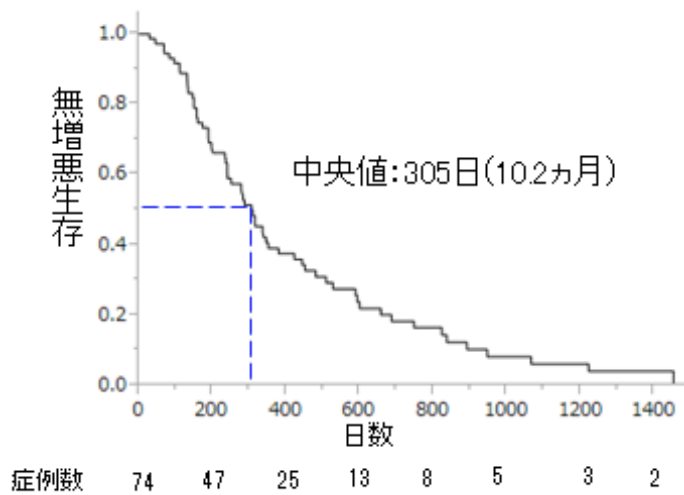
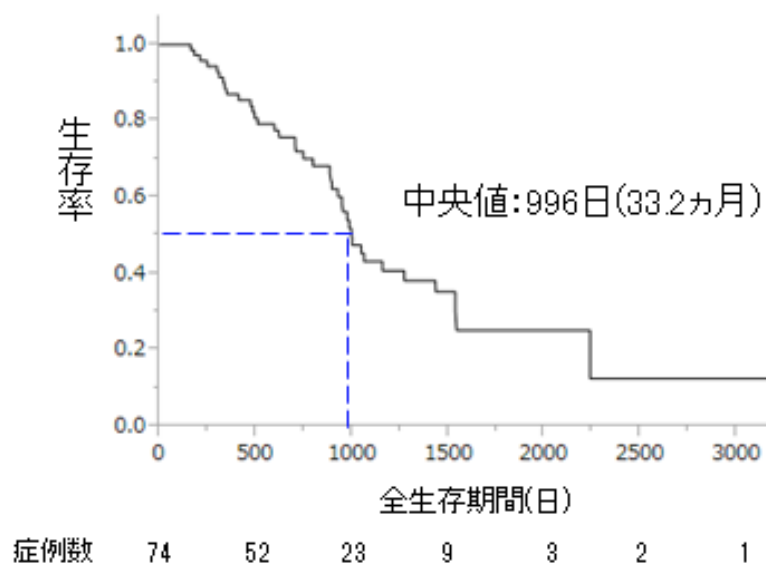


図 3. 全 74 例における OS の Kaplan-Meier 解析



iii) VFA での層別化や bevacizumab の有無による TTP の Kaplan-Meier 解析

VFA を全体の平均値である 59.7 cm^2 で層別化した。化学療法単独群では VFA 高値群で TTP が有意に短かった ($p = 0.009$ by log-rank test, 図 4A)。

逆に bevacizumab 併用群では VFA 高値群で TTP が有意に長かった ($p = 0.046$ by log-rank test, 図 4B)。VFA 低値群で、化学療法単独群と bevacizumab 併用群の TTP を比較すると有意差は認めなかったが ($p = 0.60$ by log-rank test, F 図 5A)、VFA 高値群では、bevacizumab 併用群が化学療法単独群に比べて明らかに TTP が長かった ($p = 0.0003$ by log-rank test, 図 5B)。

したがって、VFA の高い患者は bevacizumab を併用するとより長い TTP が得られるが、bevacizumab 併用がない場合は TTP が短かった。

図 4. 化学療法単独群(A)と bevacizumab 併用群(B)において VFA で層別化した
TTP の比較

図 4A. 化学療法単独群

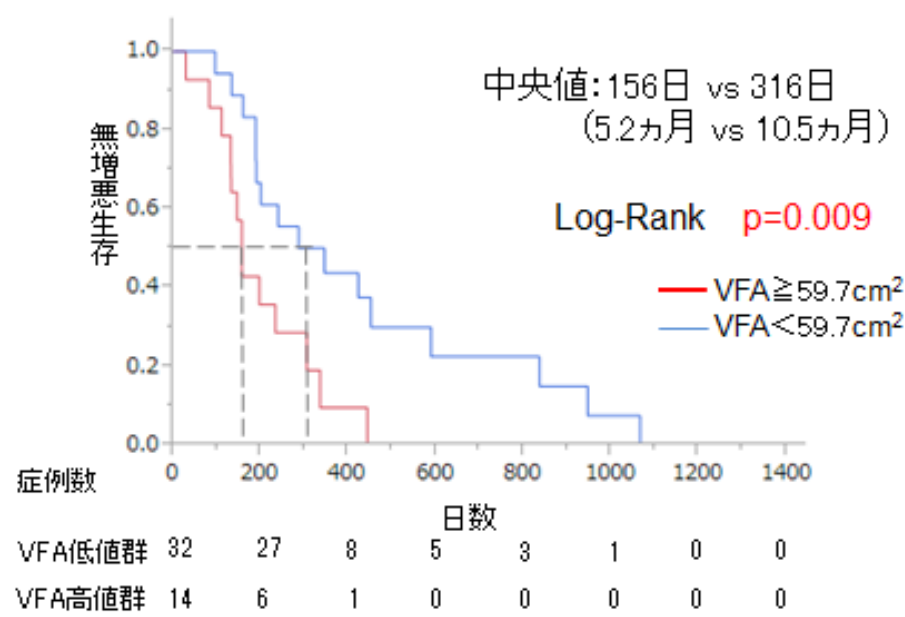


図 4B. Bevacizumab 併用群

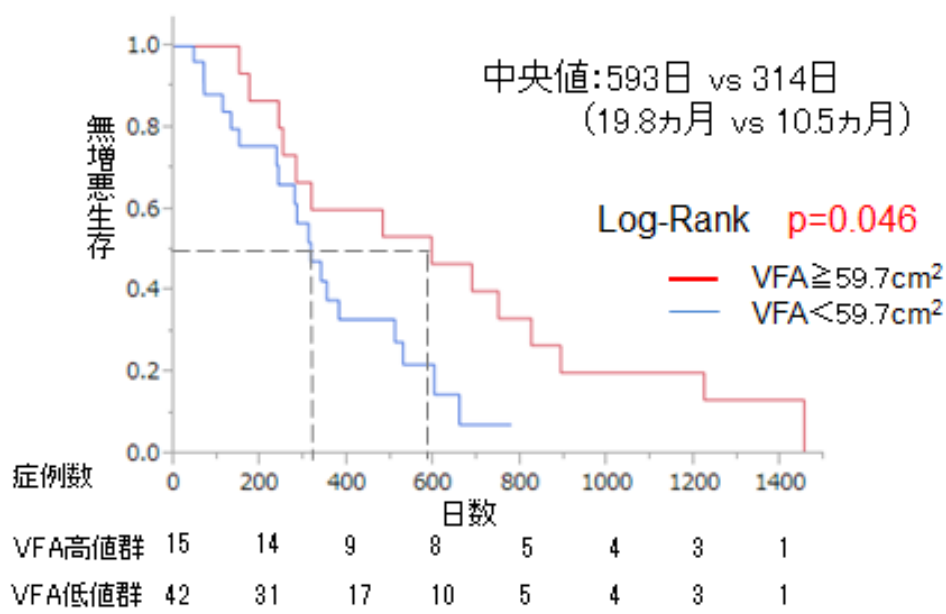


図 5. VEA を平均値で低値群($< 59.7 \text{ cm}^2$)と高値群($\geq 59.7 \text{ cm}^2$)に分け、それぞれにおける bevacizumab 併用の有無による TTP の比較

図 5A. VFA 低値群 ($VFA < 59.7 \text{ cm}^2$)

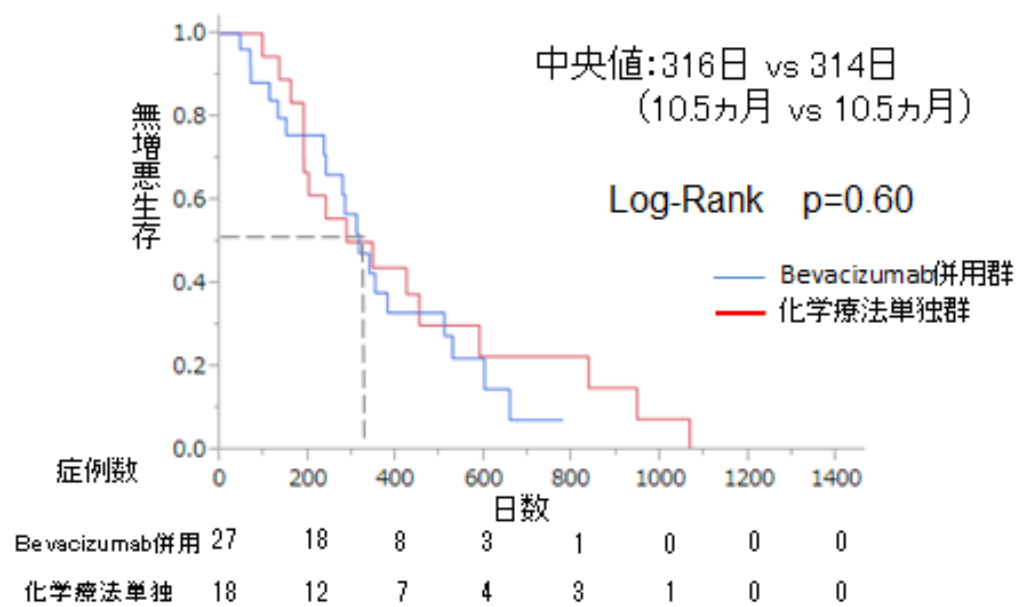
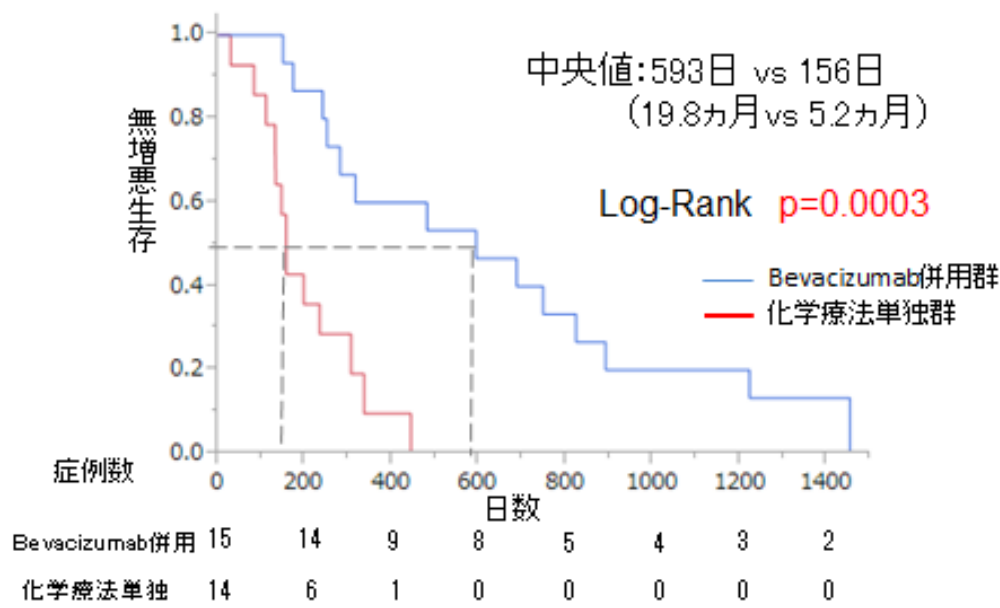


図 5B. VFA 高値群 ($VFA \geq 59.7 \text{ cm}^2$)



iv) 各群 TTP の単変量解析及び多変量解析

化学療法単独群と bevacizumab 併用群の単変量及び多変量解析がそれぞれ表 2、表 3 に示されている。化学療法単独群では、単変量解析より VFA が高い程、TTP が短縮していた (HR, 1.009; 95% CI, 1.0001-1.02; $p = 0.047$)。多変量解析では VFA 高値のみが TTP 短縮の唯一のパラメーターとなっていた (HR, 1.02; 95% CI, 1.005-1.04; $p = 0.009$)。Bevacizumab 併用群では、単変量解析で TTP に影響する明らかな因子は認めなかったが、多変量解析にて、VFA 低値が TTP 延長に関わる唯一のパラメーターであった (HR, 0.99; 95% CI, 0.97-0.99; $p = 0.043$)。

表 2. 化学療法単独群における TTP に関わる因子の単変量及び多変量解析

		単変量			多変量		
		HR	95% CI	P 値	HR	95% CI	P 値
年齢		0.99 [†]	0.96-1.03	0.70	0.99 [†]	0.93-1.06	0.83
性別	男性	1			1		
	女性	0.73	0.31-1.60	0.44	0.68	0.20-2.27	0.53
WHO	PS 0	1			1		
	PS 1	1.50	0.58-3.45	0.38	3.72	0.89-16.24	0.072
CEA (ng/ml)		0.99 [†]	0.99-1.0005	0.62	0.99 [†]	0.99-1.0009	0.95
レジメン	FOLFOX	1			1		
	XELOX	2.40	0.68-6.61	0.16	3.68	0.81-14.76	0.087
BMI (kg/m ²)		1.07 [†]	0.95-1.19	0.25	0.82 [†]	0.67-1.01	0.064
SFA (cm ²)		1.004 [†]	0.99-1.01	0.29	1.006 [†]	0.99-1.02	0.37
VFA (cm ²)		1.009 [†]	1.0001-1.02	0.047	1.02 [†]	1.005-1.04	0.009

[†]: ハザード比 (Hazard ratio: HR) は連続変数の一単位量変化あたりを示す

BMI, body mass index; CEA, carcinoembryonic antigen level in serum; SFA, subcutaneous fat area; VFA, visceral fat area; WHO PS, World Health Organization performance status; FOLFOX, oxaliplatin 85 mg/m² と leucovorin 200 mg/m² 静注後、5-FU 400-mg/m² 急速静注と 5-FU 2,400-mg/m² 46 時間持続静注; XELOX, Capecitabine 2,000 mg/m² 14 日間内服と day1 の oxaliplatin 130 mg/m² 静注

表 3. Bevacizumab 併用群における TTP に関わる因子の単変量及び多変量解析

		単変量			多変量		
		HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
年齢		1.005 [†]	0.97-1.04	0.78	1.02 [†]	0.98-1.06	0.32
性別	男性	1			1		
	女性	0.61	0.29-1.24	0.17	0.31	0.085-1.08	0.067
WHO	PS 0	1			1		
	PS 1	1.71	0.76-3.70	0.19	1.46	0.57-3.70	0.42
	PS 2	1.90	0.30-7.01	0.44	1.78	0.21-11.15	0.57
CEA (ng/ml)		1.0002 [†]	0.99-1.0003	0.21	1.0001 [†]	0.99-1.0003	0.34
レジメン	FOLFOX	1			1		
	XELOX	1.07	0.53-2.23	0.85	1.04	0.44-2.46	0.92
BMI (kg/m ²)		1.01 [†]	0.91-1.11	0.83	0.99 [†]	0.80-1.23	0.94
SFA (cm ²)		0.99 [†]	0.99-1.003	0.63	1.007 [†]	0.99-1.02	0.30
VFA (cm ²)		0.99 [†]	0.99-1.003	0.25	0.99 [†]	0.97-0.99	0.043

[†]: ハザード比(Hazard ratio: HR) は連続変数の一単位量変化あたりを示す

BMI, body mass index; CEA, carcinoembryonic antigen level in serum; SFA, subcutaneous fat area; VFA, visceral fat area; WHO PS, World Health Organization performance status; FOLFOX, oxaliplatin 85 mg/m² と leucovorin200 mg/m² 静注後、5-FU 400-mg/m² 急速静注と 5-FU 2,400-mg/m² 46 時間持続静注; XELOX, Capecitabine2,000 mg/m² 14 日間内服と day1 の oxaliplatin 130 mg/m² 静注

4. 小括

本研究では、化学療法単独において VFA の高い患者では TTP が短縮していた。一方、bevacizumab 併用療法においては VFA の高い患者がより TTP を延長することが示された。VFA 値が大腸癌の化学療法及び bevacizumab 併用療法の奏功性における biomarker となり得ることが示唆された。

第Ⅱ章 大腸ステント留置後の化学療法の実績

～切除不能進行大腸癌に対する内視鏡的自己拡張型金属ステント留置後の緩和的化学療法の安全性と有用性～

1. 背景及び目的

悪性大腸狭窄に対する内視鏡的 SEMS 留置術は、本邦において 2012 年 1 月に保険収載され、その症例数は、増加してきているのが現状である。

大腸ステント留置の目的は、手術での原発切除を視野に入れた留置 (Bridge to Surgery: BTS) と緩和的留置の二つに大別される。とくに緩和的留置に関しては、長期予後の報告が少なく^{18, 19, 20}、また、S. Cameron らは StageⅣの閉塞性大腸癌に対して、内視鏡的治療と緩和的化学療法は有用かつ安全な治療法であると報告²¹しているものの、SEMS 留置後の化学療法の安全性と有用性に関しても報告は少ない。一方 SEMS 留置後化学療法は多くの合併症をきたすと報告もあり²²、その是非については現段階で明らかとなっていない。

今回我々は、切除不能進行大腸癌に対する SEMS 留置後の緩和的化学療法の、安全性と有用性を検討した。

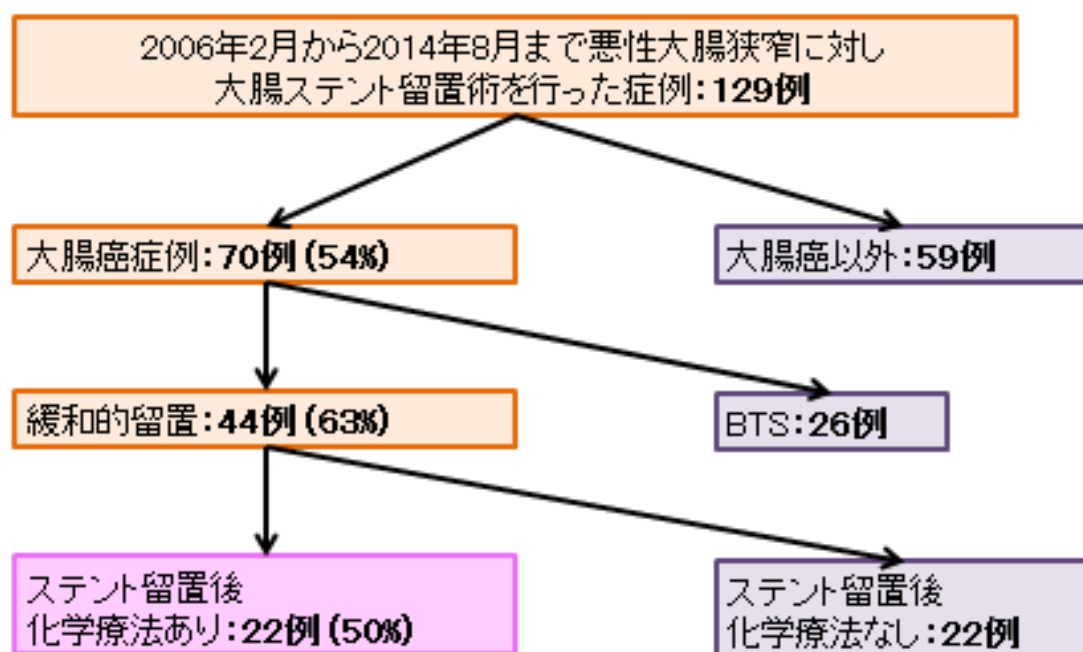
2. 方法

i) 対象患者

東京大学消化器内科において自主臨床試験が開始された 2006 年 2 月から 2014 年 8 月までに、悪性大腸狭窄を来した 129 例に対して SEMS 留置が施行され、そ

のうち大腸癌症例は 70 例(54%)で、さらにその中で緩和的留置を目的としたものは 44 例(63%)であった。そのうち 22 例(50%)に SEMS 留置後の化学療法が施行され、それらの症例を retrospective に解析した(図 6)。

図 6. SEMS 留置後化学療法の対象患者フローチャート



ii) 評価項目

経口摂取状態、化学療法レジメン、経口摂取開始までの時間、化学療法開始までの時間、化学療法継続期間、SEMS 開存期間、全生存期間 (overall survival: OS)、ステント留置後合併症に関してそれぞれ retrospective に解析を行った。なお完全閉塞は排便・排ガスともに停止した状態と定義する¹⁹。経口摂取状態の評価は ColoRectal Obstruction Scoring System (CROSS) を用いて行った(表 4)。ステント留置の手技的成功とは別に、CROSS スコアの改善を臨床的成功と定義する。SEMS 留置後の合併症に関しては、ステント閉塞、ステント逸脱、出血、穿孔に関して検討を行った。

表 4. CROSS スコア(大腸ステント安全手技研究会より引用)

The ColoRectal Obstruction Scoring System : CROSS(大腸閉塞スコア)

Level of oral intake	Score
継続的な腸管減圧を要する Requiring continuous decompressive procedure	0
経口摂取不能 No oral intake	
水分、経腸栄養剤もしくは完全流動食*が摂取可能 Liquid or enteral nutrient	1
食事(低残渣/粥/普通食)摂取可能で、腸管閉塞症状あり Soft solids, low-residue, and full diet with symptoms of stricture†	2
食事(低残渣/粥/普通食)摂取可能で、腸管閉塞症状なし Soft solids, low-residue, and full diet without symptoms of stricture†	

* 完全流動食とは、ストローなどで飲む状態のものを指す
† Symptoms of stricture contain abdominal pain/cramps, abdominal distension, nausea, vomiting, constipation, and diarrhea which are related to gastrointestinal transit.
(狭窄症状とは、食事により引き起こされる、腹痛、腹部膨満、嘔心、嘔吐、便秘および下痢を指す)

iii) SEMS とその留置法の概要

本邦では 2 種類のスtentが使用されており、WallFlex Enteral Colonic Uncovered Stent (Boston Scientific, Inc., USA) と Niti-S Enteral Colonic Uncovered Stent (Taewoong, Inc., Gimpo, South Korea) である。WallFlex スtentは 22mm 径で、6cm、9cm、12cm の三種類の長さがある。Niti-S スtentは同じく 22mm 径で、6cm、8cm、10cm、12cm の四種類の長さがある。それぞれのスtentの特性に関しては、第Ⅲ章にて解説する。

スコープは大腸用に使用しているものは 2 種類あり、CF-H260AI (Olympus Optical Co., Tokyo, Japan) と GIF-2T240 (Olympus Optical Co., Tokyo, Japan) である。CF-H260AI は 1 チャンネルだが、CF 用のスコープであるため全結腸の狭窄に対応できる。GIF-2T240 は本来上部用のスコープであるため主に下行結腸までの狭窄に限定されるが、2 チャンネルであるため GW やカテーテルを通した状態での様々な操作が可能であり、手技的な汎用性がある。また、SEMS の留置は透視装置を用いて、すべて Through-The-Scope 法 (TTS 法) で行った。

iv) 化学療法レジメン

細胞障害性の抗癌剤に関しては modified FOLF0X6 (mFOLF0X6) レジメン (Oxaliplatin 85 mg/m² と leucovorin 200 mg/m² 静注後、5-FU 400-mg/m² 急速静注と 5-FU 2,400-mg/m² 46 時間持続静注)、XELOX レジメン (Capecitabine 2,000

mg/m² 14 日間内服と day1 の oxaliplatin 130 mg/m² 静注)、modified FOLFIRI (mFOLFIRI) レジメン(Irinotecan 150 mg/m² と leucovorin 200 mg/m² 静注後、5-FU 400-mg/m² 急速静注と 5-FU 2,400-mg/m² 46 時間持続静注)などである。その他に S-1 単独療法、capecitabine 単独療法、UFT+LV 療法などが施行された。

分子標的薬は cetuximab、panitumumab、bevacizumab、regorafenib などが使用された。Cetuximab は初回 400mg/m² で 2 回目以降は 250mg/m² で毎週投与、panitumumab は 6mg/kg を隔週投与された。Bevacizumab は 5mg/kg で mFOLFIRI に上乗せされた。Regorafenib は 160mg/day を 3 週内服、1 週休薬のレジメンで施行された。それぞれのレジメンは、患者状態に応じて用量調節を行っている。

v) 化学療法の評価方法と評価時期

化学療法開始前に staging が行われ、化学療法導入後は 3~4 ヶ月ごとに CT(基本的には造影あり)が施行され、response evaluation criteria in solid tumors guideline version 1.1 (RECIST ver. 1.1)に従う形で治療効果が判定された。

内視鏡に関しては全例で、診断時とステント留置時に行い、一部の緊急症例では診断とステント留置を一期的に行った。化学療法開始後は、ステント機能不全を疑う通過障害の症状が出現した時のみ、内視鏡を行った。

vi) 統計解析

ステント開存期間と OS は、Kaplan-Meier 法を用いて解析を行った。データは

平均値や中央値、パーセンテージなどで表記され、統計解析は JMP 11.0 統計ソフトウェアプログラム (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) を用いて行った。

3. 結果

i) 患者背景

全 22 例の患者背景を表 5 に示す。年齢は中央値 65 歳 (40-82) で、性別は男性が 15 例 (68%) とやや多い。診断時の病気は UICC 第 7 版で全例が Stage IV であり、とくに Stage IVB が 18 例 (82%) と多くを占める。診断時の performance status (PS) は 2 以下が半数以上であるが、一部に 3 以上の症例もあり、これらの症例に関しては大腸ステント留置および経口摂取の再開によって PS が向上し化学療法導入を行った。

KRAS は未検の症例が 7 例 (32%) あるが、その他判明している症例では野生型がやや多かった。腹膜播種は 13 例 (59%) に認め、既報と比べて割合が高い。

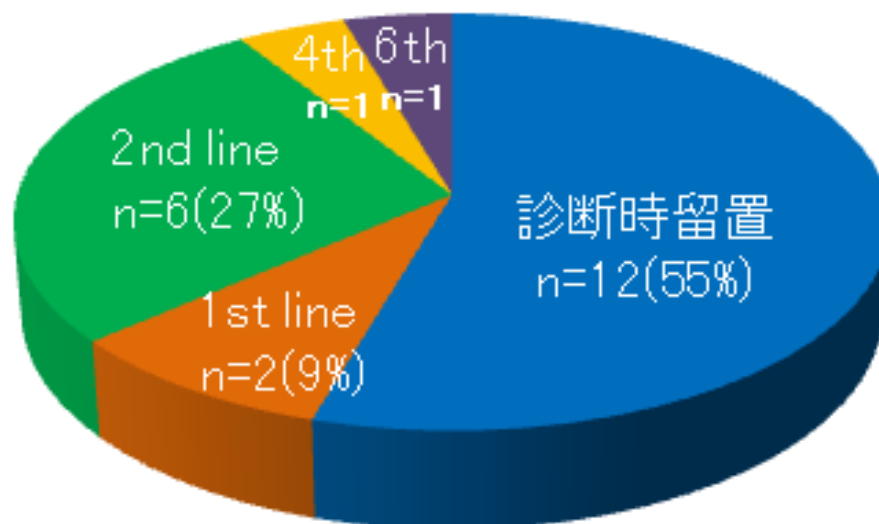
閉塞部位は S 状結腸以下の左側結腸が多く、完全閉塞は 20 例 (91%) であった。

診断時留置は初回入院中の留置と定義し、12 例 (55%) であった。なお、全 22 例のステント留置時の化学療法の line を図 7 に示す。

表 5. 全 22 症例の患者背景

年齢	中央値	65 (40–82)
性別	男性	15 (68%)
	女性	7 (32%)
診断時病期 (TNM)	IVA	4 (18%)
	IVB	18 (82%)
PS	0	1 (5%)
	1	8 (36%)
	2	6 (27%)
	3	6 (27%)
	4	1 (5%)
KRAS (exon2 codon12, 13)	野生型	9 (41%)
	変異型	6 (27%)
	未検査	7 (32%)
他臓器転移あり		22 (100%)
腹膜播種		13 (59%)
閉塞部位	盲腸	2 (9%)
	上行結腸	3 (14%)
	肝彎曲	1 (5%)
	横行結腸	0
	脾湾曲	2 (9%)
	下行結腸	1 (5%)
	SDJ	2 (9%)
	S 状結腸	6 (27%)
	直腸	5 (23%)
完全閉塞		20 (91%)
診断時留置		12 (55%)

図 7. ステンント留置時の化学療法 1line (n=22)



ii) 化学療法レジメン

化学療法レジメンに関しては mFOLFOX6 が最も多く 7 例(32%)、mFOLFIRI が 6 例(27%)、mFOLFOX6+Panitumumab が 3 例(14%)、mFOLFIRI+Cetuximab が 2 例(9%)、UFT/UZL が 2 例(9%)、その他は mFOLFOX6+Cetuximab、mFOLFIRI+Bevacizumab、CPT-11+Cetuximab、XELOX、Capecitabine、S-1、Regorafenib が各 1 例(5%) ずつであった(表 6)。

表 6. 化学療法レジメン

mFOLFOX6	7 (32%)
mFOLFIRI	6 (27%)
FOLFOX+Pan	3 (14%)
FOLFOX+Cet	1 (5%)
FOLFIRI+Cet	2 (9%)
FOLFIRI+Bev	1 (5%)
CPT-11+Cet	1 (5%)
XELOX	1 (5%)
Capecitabine	1 (5%)
S-1	1 (5%)
Regorafenib	1 (5%)
UFT/UZL	2 (9%)

iii) 留置成績

SEMS 留置の際の技術的成功は 100%で、CROSS は全例で改善し食事再開しており臨床的成功も 100%であった。留置後食事再開までの日数は中央値 2 日(1-8)であり、化学療法開始までの日数は中央値 8 日(1-68)であった(表 7)。

表 7. 留置成績

留置前 CROSS	0	4 (18%)
	1	8 (37%)
	2	6 (27%)
	3	4 (18%)
	4	0
留置後 CROSS	0	0
	1	0
	2	0
	3	1 (5%)
	4	21 (95%)
技術的成功		22 (100%)
臨床的成功		22 (100%)
留置後食事可能		22 (100%)
留置後食事再開日数		2 (1-8)
留置後化学療法開始		8 (1-68)

iii) ステント開存期間、化学療法継続期間、全生存期間

それぞれ Kaplan-Meier 法を用いて解析を行った。ステント開存期間は中央値 430 日 (14.3 か月) (図 8)、化学療法継続期間は中央値 139 日 (4.6 か月) (図 9)、ステント留置後の OS は中央値 220 日 (7.3 か月) であった (図 10)。また、診断時のステント留置症例 (12 例) に限定すると、OS の中央値は 430 日 (14.3 か月) であった (図 11)。

図 8. ステント開存期間

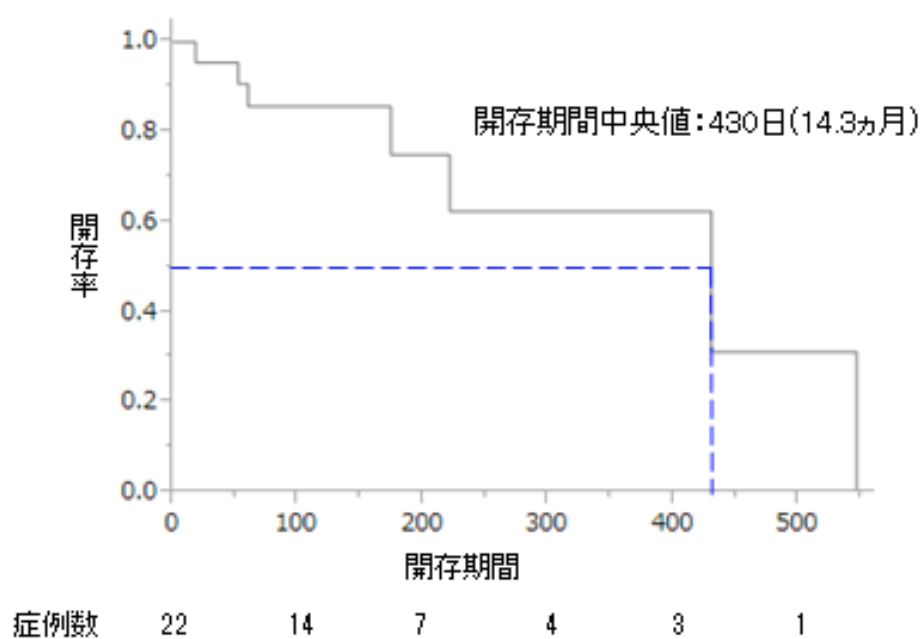


図 9. 化学療法継続期間

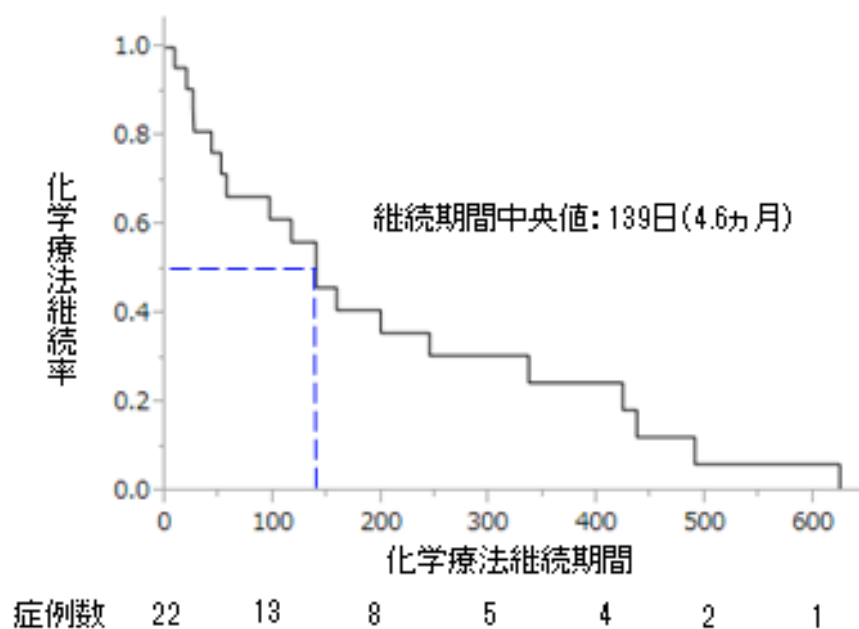


図 10. ステンント留置後の OS

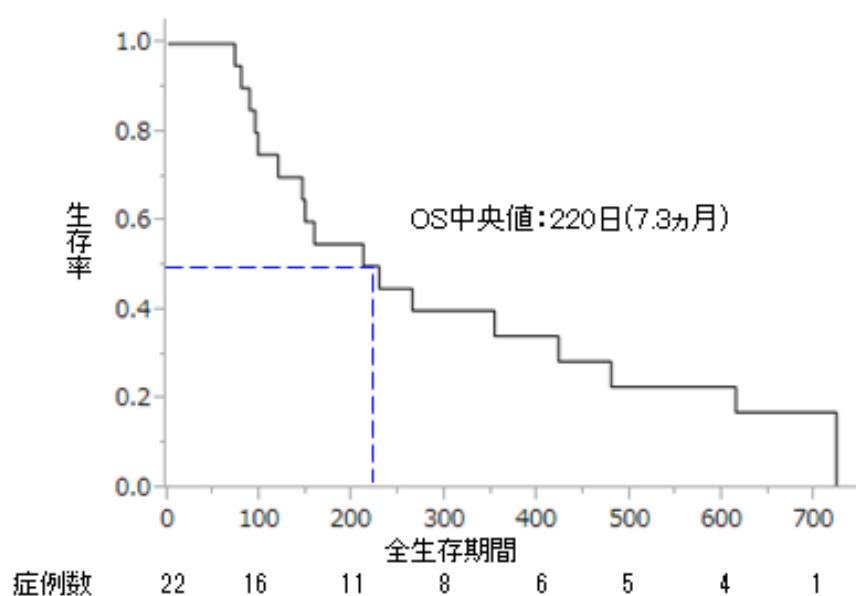
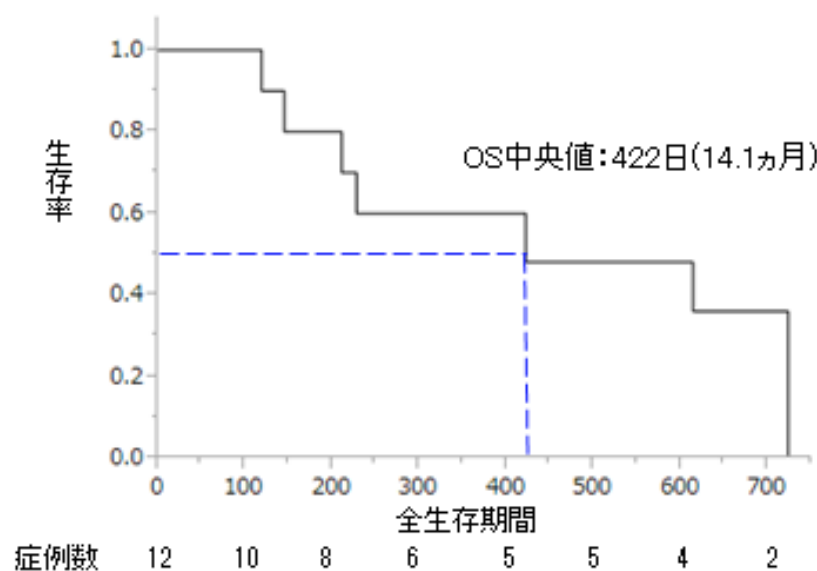


図 11. ステンント留置後の OS (診断時のステント留置 12 例)



iv) 留置後合併症

留置後閉塞は 7 例 (32%) であり、そのうち 5 例は内視鏡的追加処置によって再度開存が得られ、1 例は手術、1 例は経口摂取再開とならず保存的に経過を見た。穿孔は 1 例もなく、逸脱は 3 例 (14%) に認めたがいずれも化学療法が奏功したことによる逸脱で、再留置を必要としなかった。出血は 4 例 (18%) に認めたが輸血を要するような出血は認めなかった (表 8)。

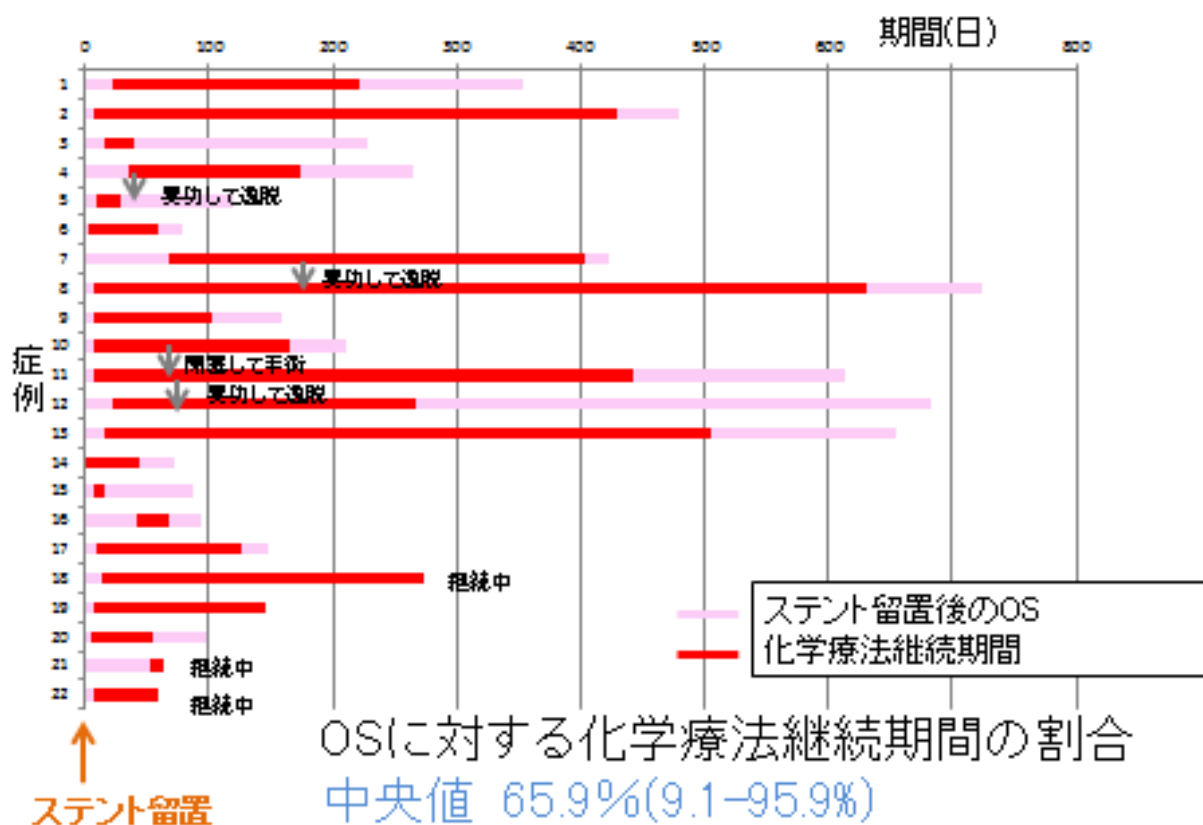
表 8. 留置後合併症

ステント閉塞	7 (32%)
穿孔	0
逸脱	3 (14%)
出血	4 (18%)

v) 全生存期間からみた化学療法継続時間

ステント留置時から化学療法開始まで、さらに化学療法継続期間とその後のBSC 期間をグラフに示した(図 12)。経過中に逸脱した症例や手術となった症例に関しては、途中からステントは体内に存在しない状態となっている。OS に対する化学療法継続期間の割合は中央値 65.9%(9.1-95.9)で平均値は 58.6%(±28.9)であった。

図 12. OS のうちの化学療法継続期間



4. 小括

大腸癌に対する SEMS 留置後の緩和的化学療法は、とくに重篤な合併症なく安全に施行することができ、さらに留置後の化学療法継続も多くの症例で可能であった。

第Ⅲ章 患者条件に応じた大腸ステントの選択

～悪性大腸狭窄に対する術前ステント留置術の手術検体に与える影響から各ステントの適正使用を検討～

1. 背景及び目的

本邦では、現在2種類のステントが大腸ステント留置術では使用されている。

2012年1月より使用されている WallFlex™ Colonic Stent (Boston Scientific, Inc., USA) と 2013年7月より使用されている Niti-S Enteral Colonic Uncovered Stent (Taewoong, Inc., Gimpo, South Korea) である。

そもそもステントの特性を評価する力として、ステントが単軸方向に広がる力とする力 (Radial force: RF) と 屈曲が加えられたステントが元の直線の形に戻ろうとする力 (Axial force: AF) とがある²³。WallFlex ステント (図 13) はナイチノールワイヤーをらせん状に編みこんでおり、RF が強く、留置の手技が比較的容易でステントの再収納もでき、留置位置の微調整が可能である。また、透視下での視認も容易である。しかし AF が強いため、ステント両端で腸管に負荷がかかる可能性が指摘されている。対して、Niti-S ステント (図 14) はナイチノールワイヤーを網状に交互に編みこんだ構造をしている。RF は比較的弱く、留置の際に前方に引きこまれる感触があり、透視の視認がやや難しく、さらに留置位置の微調整ができないため手技の習得が必要である。一方、AF は弱く腸管の形になじむため腸管への負荷は比較的小さいと言われている。

ステント留置症例の腸管に与える影響に関してはいくつかの報告があり、

Sabbagh C らは SEMS 留置症例の切除検体は手術症例に比して腫瘍部や腫瘍周囲の潰瘍形成が多く、さらに神経周囲浸潤、リンパ節浸潤も多く認められたと報告している²⁴。さらに、左側結腸の大腸閉塞に関して、SEMS 留置後の腹腔鏡手術は緊急開腹手術に比して神経周囲浸潤が多いという報告もある²⁵。神経周囲浸潤に関しては、大腸癌の予後規定因子とも言われおり²⁶、さらに SEMS 留置自体が閉塞性大腸癌の予後を不良にするという報告もある²⁷。

このように、大腸ステントの腸管への負荷は様々言われているが、それぞれの特性を持ったステントが腫瘍部及び正常粘膜に与える影響に関して評価した報告は少ない。今回我々は通過障害を伴う悪性大腸閉塞に対して BTS として SEMS 留置が行われ、原発切除を行った症例の切除検体を用いて、各ステントの腸管粘膜に与える影響を評価した。

図 13. WallFlex 大腸ステント

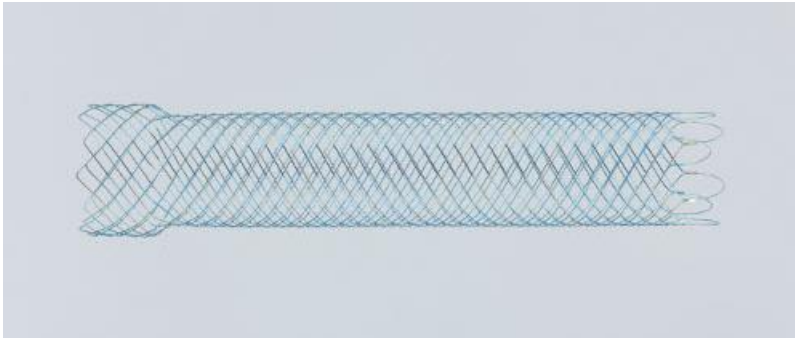
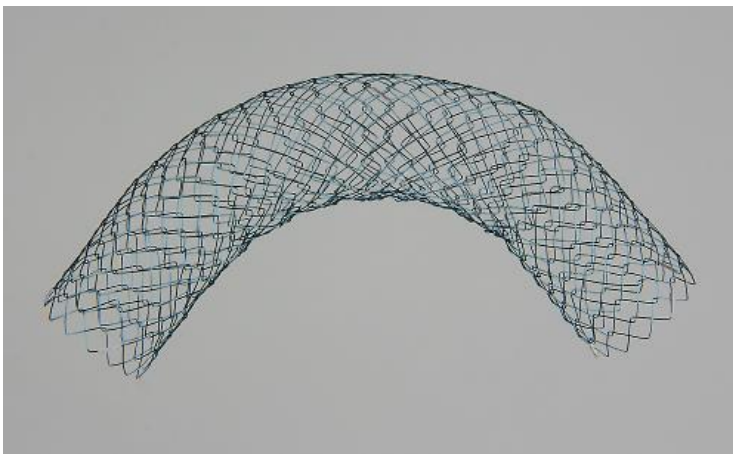


図 14. Niti-S 大腸ステント



2. 方法

i) 対象患者

当院にて臨床試験 (UMIN000004566 : 悪性消化管狭窄患者における消化管ステント (Niti-S Stent) の有用性の検討) を開始した 2006 年 3 月から現在までの BTS 症例、25 例 (WallFlex ステント : 12 例、Niti-S ステント : 13 例) に関して retrospective に解析を行った。

ii) 病理所見

手術所見、切除時の検体写真、ホルマリン固定後の検体写真及び病理所見記載から肉眼的びらん、潰瘍形成を判定した。また潰瘍形成に関しては顕微鏡所見記載でも確認を行った。また、神経周囲浸潤、リンパ管浸潤、静脈浸潤、リンパ節転移陽性数、腫瘍穿孔・周囲穿孔、膿瘍形成、間質の炎症、微小塞栓に関しては顕微鏡所見記載をもとに判定を行った。切除長は固定標本で判定し、手術根治度は手術所見と最終病理診断から判断した。

iii) 統計解析

各ステント群の比較には χ^2 二乗検定、Wilcoxon の順位和検定を用いた。統計解析は JMP 11.0 統計ソフトウェアプログラム (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) を用いた。

3. 結果

i) BTS 症例全体の治療成績

BTS 症例、全 25 例の治療成績を表 9 に示す。留置時の年齢中央値は 72 歳 (48-87 歳) であり、男女比はほぼ同数であった。病期は Stage II から IVB までと幅広く、根治切除症例と姑息手術症例がある。SEMS 留置から手術までは中央値 29 日 (10-92 日) であった。手技的成功率及び臨床的成功率はともに 100% であった。使用したステント長は、各ステントで長さが違うため一概に比較はできないが、WallFlex ステントでは 6cm という最も短いステントが 9 例 (75%) に使用されており、最長の 12cm のステントは 1 例も使用されていないが、対して Niti-S ステントは 10cm、12cm といった比較的長いステントが 9 例 (69%) に使用されており、最短の 6cm のステントは全く使用されていない。

表 9. BTS 症例全体の治療成績

年齢(歳)		74 (48-87)
性別	男性	12 (48%)
	女性	13 (52%)
病期	II	11 (44%)
	III	4 (16%)
	IVA	4 (16%)
	IVB	6 (24%)
SE 留置から手術まで(日)		29 (10-92)
手技的成功率 (%)		100
臨床的成功率 (%)		100
ステント長	WallFlex 6/9/12 (cm)	9/3/0
	Niti-S 6/8/10/12 (cm)	0/4/6/3

ii) 各ステントの腫瘍背景

各ステントの腫瘍背景の比較を表 10 に示した。原発巣の T stage や腫瘍条件としての TNM stage、リンパ節転移の有無などに有意差は認めなかった。留置部位を右側結腸、左側結腸に分けるといずれも左側結腸がほとんどを占め有意差は認めなかった。また、留置部位の屈曲の有無や狭窄長、病理組織、留置から手術までの期間にも有意差は認めなかった。

表 10. 各ステント群の腫瘍背景

	WallFlex (n=12)	Niti-S (n=13)	P 値
T stage			0.87*
T3	5 (42%)	5 (38%)	
T4	7 (58%)	8 (62%)	
リンパ節転移あり	8 (67%)	4 (31%)	0.072*
TNM Stage			0.41*
Stage II	4 (33%)	7 (54%)	
Stage III	3 (25%)	1 (8%)	
Stage IV	5 (42%)	5 (38%)	
留置部位			0.95*
右側結腸	1 (8%)	1 (8%)	
左側結腸	11 (92%)	12 (92%)	
留置部位に屈曲あり	10 (83%)	10 (77%)	0.69*
狭窄長	4 (1-9)	4 (2-10)	0.45 [†]
病理組織			0.61*
tub1	3 (25%)	3 (23%)	
tub2	9 (75%)	9 (69%)	
muc	0	1 (8%)	
留置から手術までの期間	31 (12-60)	29 (10-92)	0.96 [†]

* χ^2 二乗検定

[†] Wilcoxon の順位和検定

iii) 切除検体の病理所見の比較

各ステントの切除検体の病理所見を比較したものを表 11 に示した。腫瘍周囲の病理学的潰瘍形成は WallFlex ステントでは 5 例(42%)であったのに対し、Niti-S ステントでは 1 例もなく有意差を認めた ($p=0.0093$)。さらに腫瘍周囲の肉眼的びらん形成に関しても WallFlex ステントでは 10 例(83%)であったのに対し、Niti-S ステントでは 3 例(23%)と有意差を認めた ($p=0.0026$)。

その他、神経周囲浸潤、リンパ管浸潤、静脈浸潤、リンパ節転移陽性数、膿瘍形成、間質の炎症、微小塞栓の所見には有意差を認めなかった。腫瘍穿孔・周囲穿孔に関しては両群とも認めなかった。Niti-S ステントの方が長めのステントを選択する傾向がみられたが、切除長はとくに有意差を認めなかった。また手術根治度に関しても、両群で有意差を認めなかった。

表 11. 切除検体の病理所見の比較

	全体 (n=25)	WallFlex (n=12)	Niti-S (n=13)	P 値
腫瘍周囲の 病理学的潰瘍形成	5 (20%)	5 (42%)	0 (0%)	0.0093*
腫瘍周囲の 肉眼的びらん形成	12 (48%)	10 (83%)	3 (23%)	0.0026*
神経周囲浸潤	9 (36%)	3 (25%)	6 (46%)	0.27*
リンパ管浸潤	ly0 17 (68%) ly1 3 (12%) ly2 3 (12%) ly3 2 (8%)	7 (58%) 1 (8%) 2 (17%) 2 (17%)	10 (77%) 2 (15%) 1 (8%) 0 (0%)	0.37*
静脈浸潤	v0 3 (12%) v1 10 (40%) v2 7 (28%) v3 5 (20%)	1 (8%) 6 (50%) 3 (25%) 2 (17%)	2 (15%) 4 (31%) 4 (31%) 3 (23%)	0.79*
リンパ節転移陽性数	0 (0-11)	0 (0-11)	2 (0-9)	0.36 [†]
腫瘍穿孔/腫瘍周囲穿孔	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
膿瘍形成	1 (4%)	0 (0%)	1 (8%)	0.33*
間質の炎症	4 (16%)	1 (8%)	3 (23%)	0.31*
微小塞栓	1 (4%)	1 (8%)	0 (0%)	0.29*
切除長	25 (18.5-39.4)	26 (20-39.4)	25 (18.5-30)	0.12 [†]
手術根治度				0.16*
根治度 A	17 (68%)	7 (58%)	10 (77%)	
根治度 B	3 (12%)	3 (25%)	0 (0%)	
根治度 C	5 (20%)	2 (17%)	3 (23%)	

* χ^2 二乗検定[†] Wilcoxon の順位和検定

iv) 実際の症例

WallFlex ステンツで潰瘍形成をきたした症例：83 歳男性。S 状結腸に完全狭窄あり、狭窄長は 7cm であった。狭窄の口側に屈曲を認めた。留置に際しては WallFlex 22mm×6cm のステントを留置した(図 15)。ステント留置後 42 日目に原発切除を行った(StageⅢC)。切除検体の写真を図 16 に示す。ステント口側のはしに U1-Ⅱの潰瘍形成を認め、ステントの両端には複数のびらんを認めた。

図 15. WallFlex ステント留置症例(透視画像及び内視鏡写真)

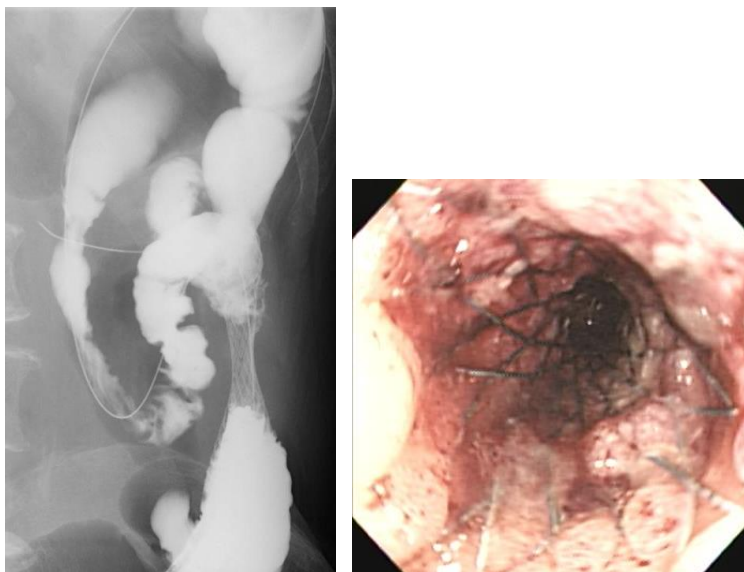
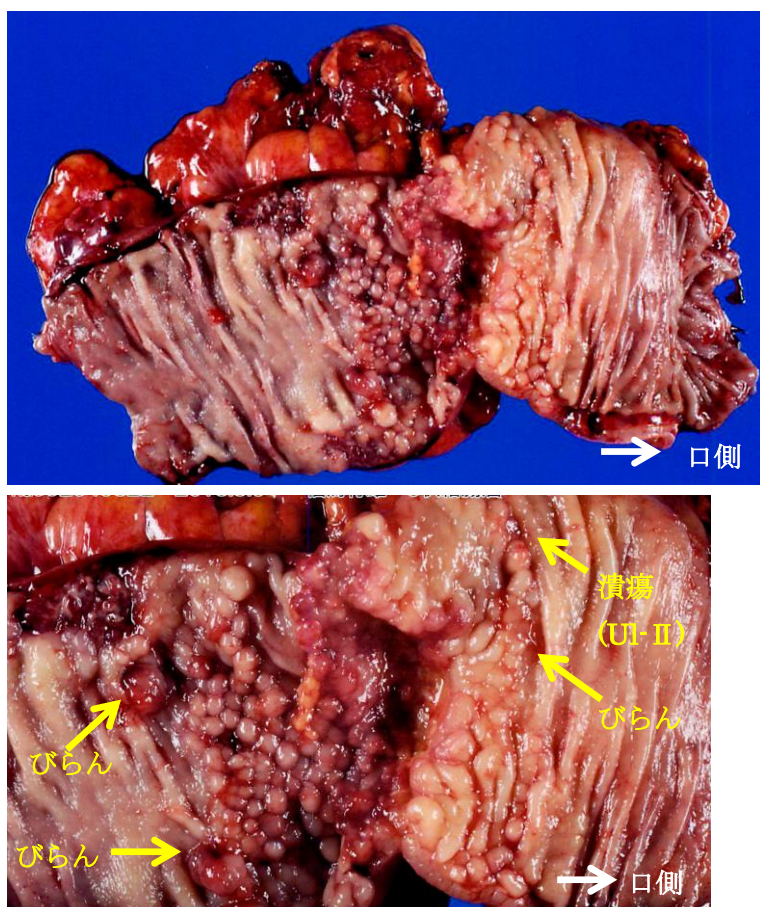


図 16. WallFlex ステント edge によるびらん・潰瘍形成



Niti-S ステンツ留置症例：64 歳男性。上行結腸癌で一部が回盲部にかかるような病変であったため Niti-S 22mm×12cm を選択して留置した(図 17)。留置後 92 日目に原発切除を行った(右半結腸切除術、StageIVB)。切除検体の写真を図 18 に示す。狭窄部自体が屈曲している回盲部への留置であったが、ステント両端にびらんや潰瘍形成を認めなかった。

図 17. Niti-S ステンツ留置症例（透視画像及び内視鏡写真）

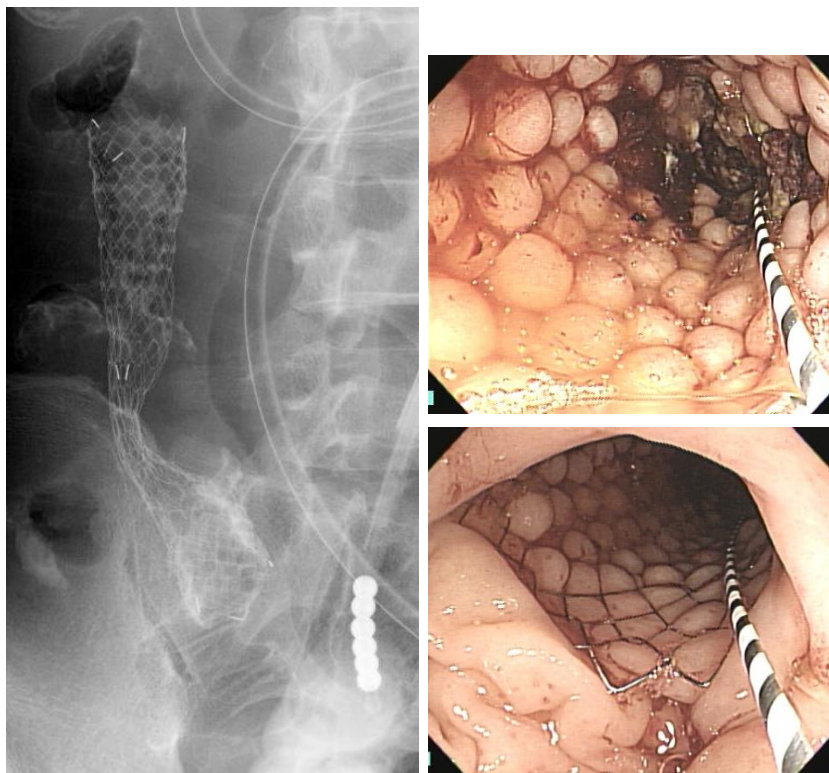


図 18. Niti-S ステンツ留置症例の切除検体



4. 小括

大腸癌に対して BTS 目的に SEMs を留置した後の切除検体では、axial force が強いとされる WallFlex ステントで腫瘍周囲のびらん、潰瘍形成が多い可能性が示唆された。しかし神経周囲浸潤やリンパ節浸潤などの所見には有意差を認めなかった。

第IV章 当科における大腸癌化学療法の実状

1. 背景

この 20 年程で進行大腸癌に対する化学療法は飛躍的な進歩を遂げている。切除不能進行・再発大腸癌に対して対症療法 (best supportive care: BSC) のみを行った場合の予後は 8 か月とされていた。1993 年には、化学療法を行わない BSC 群と比較して化学療法群の生存期間の有意な延長が示された²⁸。2000 年には BSC と 5-FU ベースの化学療法の比較が行われ、OS 中央値が BSC 群で 8.0 ヶ月、化学療法群で 11.7 ヶ月と、化学療法による生存期間の延長が示された²⁹。5-FU に対して leucovorin (LV) の上乗せ効果が示され、さらに 5-FU の持続静注が有効かつ毒性が少なく一般的な投与方法として広まった³⁰。

Irinotecan (CPT-11) が本邦で開発された後、欧米で多数の臨床試験が行われ、まず二次治療における BSC と irinotecan 単剤の比較により irinotecan の OS 延長効果を示した³¹。その後、IFL 療法や FOLFIRI 療法が提唱され、それぞれ 5-FU/LV 療法との比較試験が行われた^{32, 33}。どちらも 5-FU/LV と比較して 2~3 ヶ月の生存期間中央値 (MST) 延長が示された。その後は有害事象の点から³²、FOLFIRI 療法が一般的となった。

Oxaliplatin (L-OHP) も同様に日本で開発され、まず FOLFOX4 療法が提唱された。5-FU/LV 療法との比較試験で奏効率、PFS では有意に優れていたが、OS は有

意差を認めなかった³⁴。その後 IFL 療法、FOLFFOX4 療法、IROX 療法 (CPT-11+L-OHP) の 3 群の比較試験が行われ、FOLFFOX4 療法が奏効率、PFS、OS とともに優れており (奏効率:45%、PFS 中央値 8.7 ヶ月、OS 中央値 19.5 ヶ月)、毒性も少ないことが示された³⁵。その後 mFOLFFOX6 療法が提唱され、現在一般的な投与方法となっている。経口フッ化ピリミジンとして capecitabine、S-1 があり、capecitabine を用いる XELOX 療法は、第Ⅱ相試験において FOLFOX 療法と同等の成績を示した (奏効率:55%、TTP:7.7 ヶ月、OS 中央値:19.5 ヶ月)³⁶。本邦では二次治療として IRIS 療法 (S-1+irinotecan) が提唱され、FOLFIRI 療法との比較検討によりその有用性が示された³⁷ (FIRIS 試験)。欧州では一次治療として capecitabine と irinotecan を併用した XELIRI 療法が登場し³⁸、さらに本邦で XELIRI+bevacizumab が二次治療として提唱された³⁹。

2003 年以降は分子標的薬に関して種々の報告がされるようになった。Bevacizumab は血中の VEGF とくに VEGF-A に対するヒト化モノクローナル抗体である。一次治療として IFL+プラセボ 対 bevacizumab 併用療法の第Ⅲ相試験 (AVF2107g) が施行された⁴⁰。さらに FOLFOX 療法と bevacizumab の併用療法の有用性が示された (E3200 試験)⁴¹。2013 年には PD 後も bevacizumab を継続することで予後が延長することが示された⁴²。

抗 EGFR 抗体薬には cetuximab と panitumumab があり、FOLFIRI+cetuximab に

関しては第Ⅲ相試験である CRYSTAL 試験³、FOLF0X4+cetuximab に関しては第Ⅱ相試験である OPUS 試験⁴³でそれぞれ比較検討されている。また、FOLF0X+panitumumab は PRIME 試験⁵、FOLFIRI+panitumumab に関しては 20050181 試験⁴⁴でそれぞれ比較検討され、KRAS 野生型に関しては無増悪生存時間 (progression free survival: PFS)や奏効率に有意差を認めた。

さらに 2013 年に経口マルチキナーゼ阻害薬である regorafenib⁴⁵、さらに 2014 年に DNA 機能障害薬である TAS-102⁴⁶がそれぞれ保険収載され、サルベージラインの薬剤選択が増えた。手術治療に加えて、術前・術後の補助化学療法や肝転移に対するラジオ波焼灼術 (Radiofrequency ablation: RFA)の併用など、治療のコンビネーションも多様化してきている。当科の進行大腸癌に対する治療の現状を評価した。

2. 方法

2014 年 8 月までに、当科に紹介あるいは当科で診断された進行大腸癌に対して化学療法を行った症例のうち、1st line 治療に関して他院で施行されたものも含めて retrospective に調査した。解析項目は年齢、性別、TNM Stage、PS、原発巣の部位、化学療法レジメンに関して行った。

3. 結果

i) 背景因子

他院での導入症例も含めて過去の経過が追跡可能な、全 205 例に関して解析対象とした(表 12)。化学療法開始時年齢の中央値は 64 歳(25-93)、男女比は男性の方が多かった。診断時 Stage は多岐に渡っているが、StageⅣが約 7 割を占めており、その中で肝転移に限局した症例は 49 例(StageⅣの 36%)であった。PS は全例で 2 以下であり、半数以上が 0 であった。原発の部位としては S 状結腸が 76 例(37%)と最も多く、次いで直腸は 63 例(31%)であった。右側結腸が 31%、左側結腸が 69%であった。

表 12. 化学療法施行患者の背景因子

化学療法開始時年齢		64 歳 (25-93)
性別	男/女	123/82
診断時 TNM Stage	Stage I	7 (3%)
	Stage II	18 (9%)
	Stage III	42 (21%)
	Stage IV	138 (67%)
診断時肝転移のみ		49 (Stage IV の 36%)
PS	0	130 (65%)
	1	55 (27%)
	2	16 (8%)
原発巣の部位	盲腸	18 (9%)
	上行結腸	28 (14%)
	横行結腸	18 (9%)
	下行結腸	2 (1%)
	S 状結腸	76 (37%)
	直腸	63 (31%)

ii) 化学療法レジメン

1st line レジメンの内訳を表 13 に示す。細胞障害性抗癌剤としては oxaliplatin をベースとした化学療法(mFOLFOX6、XELOX)を 1st line として施行している症例が 78%を占めていた。また、分子標的薬に関しては bevacizumab の使用が最も多く、全体の 39%の症例で 1st line に使用され、抗 EGFR 抗体薬は 9%に使用された。その他、S-1 単剤、IRIS、SOX といった経口フッ化ピリミジン系薬剤が使用されている症例も散見された。

表 13. 化学療法レジメン

化学療法レジメン	症例数 (%)
mFOLFOX6	55 (27%)
XELOX/Bevacizumab	40 (20%)
mFOLFOX6/Bevacizumab	33 (16%)
XELOX	15 (7%)
mFOLFOX6/Panitumumab	10 (5%)
mFOLFIRI/Bevacizumab	7 (3%)
mFOLFIRI	7 (3%)
mFOLFOX6/Cetuximab	6 (3%)
S-1	7 (3%)
肝動注 (5-FU)	5 (2%)
SOX	4 (2%)
IRIS	4 (2%)
IFL	2 (1%)
mFOLFIRI/Cetuximab	2 (1%)
その他	8 (4%)

iii) 肝転移に対する肝切除、RFA の関与

治療経過中に肝転移を有した症例は 172 例(84%)であり、そのうち肝切除を行っている症例は 60 例(29%)、RFA を行っている症例は 78 例(38%)であった。

iv) 全生存期間

現在も化学療法継続中の症例と、当科での follow が終了となった症例を打ち切りとして Kaplan-Meier 法を用いて評価すると、全生存期間(Overall Survival:OS)の中央値は 1409 日(47 ヶ月)であった(図 19)。さらに 205 例の中で経過中に肝転移に対して肝切除あるいは RFA を行った症例と、肝切除・RFA ともに行っていない症例に分けて Kaplan-Meier 曲線を描くと、それぞれの中央値は 1643 日(54.8 ヶ月)、926 日(30.9 ヶ月)であり、Log-Rank 検定で $p=0.0004$ と肝切除あるいは RFA を施行した症例は、有意に OS が長かった(図 20)。

図 19. 全生存期間 (Overall Survival: OS)

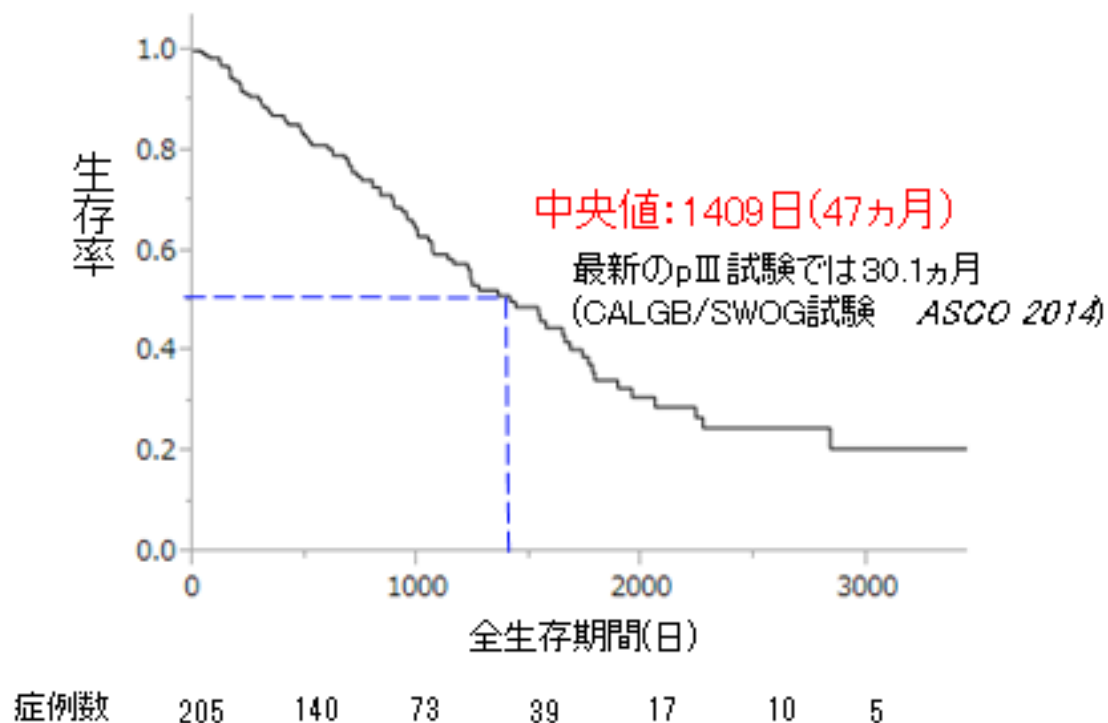
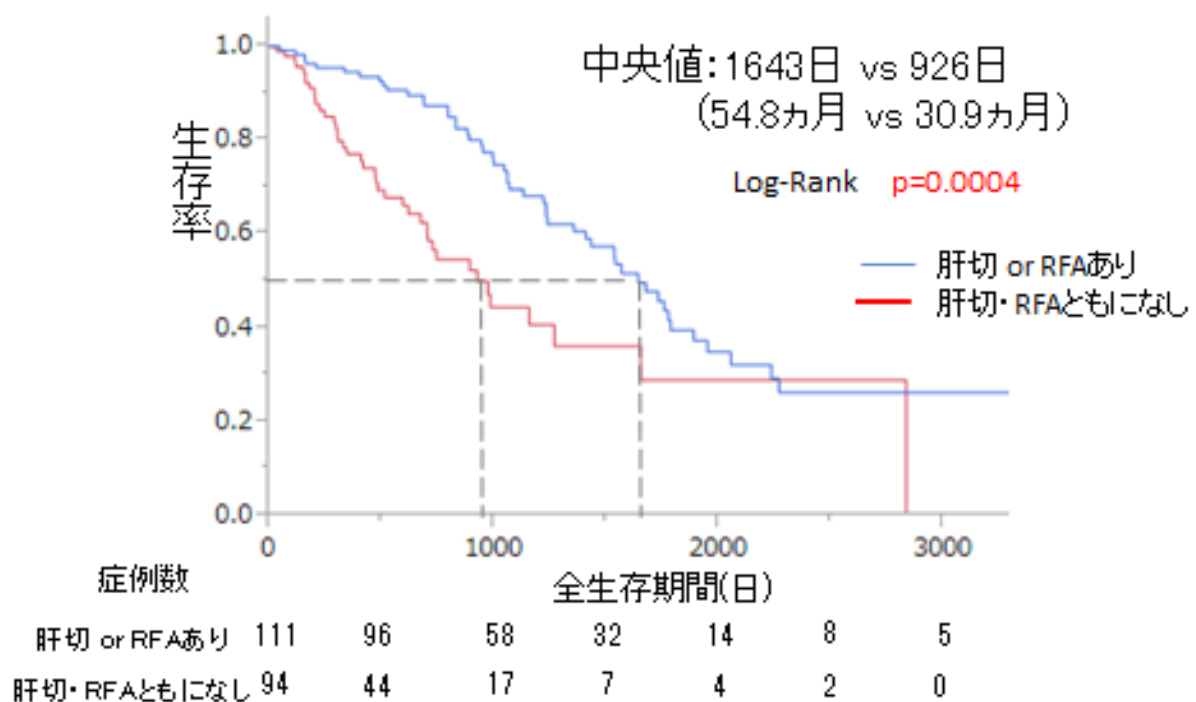


図 20. 肝切除、RFA の有無による OS



4. 小括

当科における大腸癌化学療法では StageⅣの緩和的化学療法症例が多く、oxaliplatin をベースとした化学療法に、使用可能であれば bevacizumab を併用しているケースが最も多かった。また、全生存期間(OS)の中央値は 47 ヲ月であった。

第V章 考察

各章における考察を示していき、最後に総合考察を加える。

1. Bevacizumab 併用化学療法における biomarker の検討

大腸癌は肥満に関連した癌であることが知られており、とりわけ腹部肥満との関係が強いとされている^{7, 47}。内臓脂肪や成長因子から産生される VEGF^{12, 13, 48, 49, 50, 51} やインスリン抵抗性によって誘導されるインスリンやインスリン様成長因子、といった種々のアディポカインは発癌に重要な役割を果たしているといわれている^{10, 48, 52, 53, 54}。肥満と大腸癌増殖の関連は報告されているものの、肥満と大腸癌患者の予後との関連については十分な検討がなされていない。8つの文献のレビューでは肥満と大腸癌の予後不良が正の相関を示していた⁵⁵。アジアにおいては韓国から二つの報告がある。そのうちの一つでは、体重の多い患者は累積無症候性生存率をわずかに減少させる傾向が見られた⁵⁶。しかしながらもう一つの報告では、体重の多い群は正常体重の群と比較して、明らかに生存率を向上させる傾向が見られた⁵⁷。この矛盾した結果に関しては、正常の cutoff 値を BMI 23kg/m² としておりアジアの中でも比較的肥満の程度が軽く、我々が対象とした群に近いこと、さらに対象の中には bevacizumab を使用した症例としない症例がともに含まれていることを考慮すると、我々の研究の結果を一部支持しているとも考えられる。

血漿の VEGF の一部は内臓脂肪量と関連している^{49, 51}。循環血漿中の VEGF は内臓脂肪組織に蓄えられた脂肪組織から産生されたものである^{13, 49, 51}。種々の腫瘍で VEGF は産生され得るが^{58, 59}、とくに肥満患者では内臓脂肪から産生された VEGF が癌の増殖を促進するといわれている^{48, 49, 51}。腫瘍のタイプが異なっても血漿 VEGF はある程度一定した分布であるという報告や、in situ ハイブリダイゼーション法で血漿 VEGF 濃度と腫瘍の VEGF 発現に関連がなかったという報告から、血漿 VEGF は腫瘍の VEGF 発現とは関連しないとされている⁶⁰。

内臓脂肪型肥満がない患者においては、大腸癌における VEGF の影響が少なく、一方で内臓脂肪型肥満のある患者は、内臓脂肪から産生される VEGF が大腸癌の発生や進行に寄与している可能性がある⁴⁸。内臓脂肪の多い患者は、VEGF を抑制することで患者の予後を向上させるかもしれない。最近の研究では、転移性腎癌の 1st line に血管新生阻害薬を使用した治療において VFA 高値の方が治療成績が良いという報告があるが¹⁷、その逆の結果を報告しているものもある¹⁶。

今回の検討で、大腸癌において VFA 高値の症例に bevacizumab を併用すると、VFA 低値の症例と比べて TTP は改善していた。内臓脂肪型肥満の患者の大腸癌進行においては、内臓脂肪から産生されるアディポカインによってより強く制御され、かつ感受性も高い可能性がある。従って大腸癌の腹部肥満患者においては、アディポカインの阻害が有望な治療となり得ることが示された。

血漿 VEGF-A 濃度は、いくつかの癌種では bevacizumab を用いた治療においても高値の方が全生存率が悪いという点から、予後予測因子であることが示されている^{60, 61, 62}。Bevacizumab の治療予測因子となる biomarker を証明する試みは、これまですべて不成功に終わっている^{60, 61}。しかしながら bevacizumab が VEGF ファミリーの中でも VEGF-A に結合し、そのレセプター (VEGFR-1、VEGFR-2、Neuropilin-1) への結合を阻害することで腫瘍の血管新生を抑制する薬剤であるため、血漿 VEGF-A 濃度の臨床応用が注目されている。最近の報告では、可溶性で短い VEGF-A アイソフォームを調べる高感度の新しい VEGF-A ELISA 法を用いることにより、血漿 VEGF-A 濃度が乳癌、胃癌、膵癌における bevacizumab の治療予測因子となる可能性を示唆され、具体的には血漿 VEGF-A 濃度が高いと bevacizumab 併用療法における PFS、OS (乳癌においては PFS のみ) が延長するという結果が示された^{61, 62}。技術の向上により、血漿 VEGF-A 濃度が大腸癌における bevacizumab 併用療法に対する治療予測因子となり得るかどうか、結論が出るかもしれない^{61, 62}。

今回の研究結果は、bevacizumab は VFA の小さいやせ型の患者により強く奏功するという過去の報告と相反している¹⁵。過去の報告ではやせ型のグループの VFA 平均値は 117.58cm²であり、我々の研究においては肥満型のグループの平均値よりも高値であった。ひとりの患者において VFA が増加すると、内臓脂肪は

体重と比べてより急峻な上昇を認める。もし VFA が高値で VEGF 濃度が体重あたりで設定された bevacizumab の用量で不十分であったとすれば、治療効果はやせ型の群よりも不良となってしまうだろう。したがって、肥満型の患者で VEGF の効果が不十分な場合は、高用量の bevacizumab を投与すればより強い効果が得られるかもしれない。

我々の研究の limitation としては、retrospective で単施設、さらに症例数が少ないため、交絡因子が結果に影響を与えている可能性があること、さらに bevacizumab 併用療法における重要なファクターである血漿 VEGF 濃度を測定していないことである。さらに、bevacizumab 併用症例は保険収載された 2007 年以降の症例であり、対して化学療法単独の症例は 2007 年以前の症例が比較的多いことから、施行時期の違いに伴う化学療法施行医師の違いが結果に影響している可能性も否定できない。

結論として今回の研究では、VFA 高値である程、bevacizumab 併用療法においてより高い TTP 改善効果が期待できることが示唆された。したがって、VFA 高値の大腸癌患者においては、内臓脂肪から産生される VEGF により強い影響を受けているため、bevacizumab 併用療法の感受性が高い可能性があると考えられた。

2. 大腸ステント留置後の化学療法の成績

大腸ステント留置後化学療法において懸念される合併症は、化学療法の奏功による腫瘍穿孔や出血、ステント逸脱などである。今回ステント留置後化学療法を施行した全 22 例に関して、穿孔症例はなく輸血を要するような出血も認めなかった。逸脱はいずれも化学療法が奏功した結果としての脱落であり、いずれも自然排泄され、その後も化学療法継続は可能であったことから、予後を悪化させるような有害事象ではなかったと言える。

今回の対象症例には腫瘍の進行、とくに肝転移の進行により肝障害をきたし手術困難である症例や、併存疾患により手術不可能と判断された症例、さらに腫瘍の急速な進行により迅速な化学療法の導入が望まれる症例などが含まれている。これまで急性大腸閉塞に対して、手術治療あるいは経鼻・経肛門イレウス管の選択しかなく、手術リスクの高い症例に対しても止む無く手術が選択される症例や、イレウス管長期留置により QOL が著しく低下する症例が存在した。そういった点において緩和的 SEMS 留置は治療選択の幅を広げたと言える。

ステント閉塞は 7 例 (32%) に認め、そのうちの 71% は内視鏡的追加処置で改善が得られたが、一方で内視鏡的追加処置では対応できない症例が存在した。つまり原発切除後や人工肛門造設症例と比して、経過中の再閉塞のリスクが存在すると言える。また逸脱した際、自然排泄されず回収を要する可能性があり、

内視鏡的処置が困難な場合は手術が選択されることも想定される。また、逸脱したステントの滞留によるイレウスや消化管穿孔のリスクもある。

さらに、SEMS 留置後の症例で bevacizumab を使用することにより、消化管穿孔のリスクが上がる、という報告が複数あり^{22, 63, 64, 65}、基本的に併用は避けるべきであると考えられている。

準緊急での留置で、SEMS 留置後に化学療法を施行され则认为られる症例においては、SEMS 留置によって bevacizumab 使用の選択がなくなるという大きな欠点がある。さらに、もともと併存疾患によって bevacizumab を使用できない症例であっても、SEMS 留置後化学療法と原発切除後化学療法のどちらがより OS を延長するのか、といった長期予後に関する検討はほとんどなされていないのが現状である¹⁸。中には SEMS 留置自体が閉塞性大腸癌の予後を不良にするという報告もある²²。進行大腸癌の約 40%で認められる KRAS 変異症例では抗 EGFR 抗体薬が使用できず、bevacizumab が 1st line として使用されることが多い。しかし bevacizumab はステントと併用すると穿孔リスクが上昇するため、診断時に KRAS status を評価してステント適応を決めることも時に必要である。

3. 患者条件に応じた大腸ステントの選択

BTS 症例において術前に穿孔を認めた症例はなかったが、切除検体をみると

WallFlex ステンツではステツツ辺縁に潰瘍やびらん形成を認める症例が有意に多かつた。表 10 にあるように、留置部位や屈曲の有無に有意差は認めなかつたことから両群で留置の際の腫瘍条件に差はなかつた。よつて潰瘍・びらん形成の差はステツツ自体の特性に起因していると考えられる。WallFlex ステンツの axial force が強いという特性により、とくに屈曲部における腸管への負荷が強く生じた影響ではないかと推測される。その他の病理所見、すなわち神経周囲浸潤、リンパ管浸潤、静脈浸潤、リンパ節転移陽性数、膿瘍形成、間質の炎症、微小塞栓には有意差を認めなかつた。前述したように、予後予測因子といわれている神経周囲浸潤に有意差がないことから、ステツツの選択により原疾患の予後を変えるという明らかな根拠は認めなかつたが、今後長期経過を観察していく必要がある。

今回の病理学的検討はすべて BTS 症例に関してであり、ステツツ周囲のびらん・潰瘍形成に差は認めたが穿孔例はなかつたため、手術時点までの臨床経過に明らかな有意差は認めなかつた。しかし留置期間が長期化する可能性のある緩和的留置の症例では、axial force の強いステツツは穿孔などの留置後合併症を増加させる可能性があることが示唆された。また、今回の検討では明らかな傾向は認めなかつたものの、留置部位の屈曲が強かつたり手術までの期間が長期化する可能性があつたり、緊急処置で BTS か緩和的留置なのか方針が決定し

ていない場合などは、axial force の強いステントの使用に関して慎重となる必要がある。しかし今回検討した WallFlex ステントに関しては、留置の際の手技の簡便性や radial force が強いことによる拡張効果の確実性も考慮されるため、BTS 症例で比較的直線的な留置など使用の条件を限定すれば有効となる可能性がある。

大腸癌化学療法の進歩による目覚ましい予後の改善がみられる^{2, 3, 4, 6}ことから、今後、緩和的留置において長期留置も予想される。そのため、長期留置を視野に入れたより適切なステント選択が必要であり、症例を集積しさらなる検討が必要である。

4. 当科における大腸癌化学療法の現状

当科において化学療法を施行している症例の大半が ESMO のガイドライン⁶⁶で Group3 に相当する緩和的化学療法であり、1st line に bevacizumab 併用症例が多いと考えられる。ただし一部の腫瘍量の多い、あるいは有症状の症例 (ESMO のガイドラインで Group2 に相当)、さらにはステント留置症例が 1st line より抗 EGFR 抗体薬の併用を積極的に行っている。

近年では経口フッ化ピリミジン系薬剤 (S-1、capecitabine) が使用されるようになり、とくに併用症例においては中心静脈ポート造設を必要としない XELOX

療法症例が増加傾向にある。しかし経口フッ化ピリミジン系薬剤を使用する化学療法に関しては、抗 EGFR 抗体薬との併用の有用性に関して報告がなく、基本的には緩和的化学療法において選択されることが多いと言える。

当科症例における全生存期間 (OS) は 1409 日 (47 ヶ月) と既報と比して良好な成績であった。その理由として、当院では診断時切除不能症例に対して化学療法が奏功した場合、積極的に外科的切除（とくに肝転移切除）を行っていること、また肝転移限局症例に対して積極的に RFA を化学療法と併用して行っていること、などが挙げられる。実際に当科の 205 症例に関して、肝切除あるいは RFA の有無で生存期間を比較したところ、肝切除もしくは RFA が施行できた症例 (111 例) で有意に OS が長いという結果が得られた。化学療法有効症例の外科治療の重要性に関しては報告があるが⁶⁷、化学療法と RFA の併用に関しては PFS を延長するという報告はあるものの⁶⁸、OS 延長への関与は明らかとなっていない。今後 RFA の適応となる症例の腫瘍条件や、OS の延長に関してさらなる検証が必要と考えられる。

また、当科の緩和的化学療法症例に関しては、初回の化学療法導入が他院で行われているケースも含まれており、化学療法開始時に厳密に外科的切除不能症例であったいわゆる切除不能症例のみではなく、切除可能症例も含まれていたため、既報と比較して OS が延長している可能性も否定できない。

5. 総合考察：大腸癌治療における大腸ステント留置の位置づけ

大腸癌において、抗癌療法と併せて通過障害の治療あるいは予防するための管理は非常に重要な要素である。これまで通過障害の治療に関しては、経鼻あるいは経肛門イレウス管留置か手術療法(原発切除、人工肛門造設術など)が選択されていた。しかし、そこに BTS や緩和的 SEMS 留置という選択肢が入り、患者の QOL は飛躍的に改善した。同時に、治療の本質である化学療法導入までに時間を要したり、中止期間が長期化したりすることもなくなった。今後の大腸癌治療戦略において手術と同様に、重要な治療手技である。

しかし SEMS を用いた治療にはいくつかの問題点がある。一つは留置後の長期予後が証明されていないことである。原疾患の予後を悪くするという報告もあり²⁷、ステント留置に伴う原発巣の神経周囲浸潤やリンパ管浸潤がその要因ではないかといわれている^{25, 26}。また SEMS 留置により原発を切除しないことで、予後不良となる可能性も否定できない^{69, 70, 71}。今後、長期予後に関して検討し、病理学的にもさらにアプローチしながらその安全性を検討する必要性がある。

二つ目には SEMS 留置後に消化管穿孔のリスクのために bevacizumab が使えないという点である。Bevacizumab はその他の分子標的薬が腫瘍細胞そのものに作用するのとは異なり、腫瘍周囲環境に対して作用する薬剤であり、耐性化するという報告もない。そのため、副作用などの問題がなければ長期にわたって使

用する可能性のある薬剤である。つまり緩和的 SEMS 留置においては、その先の化学療法戦略も考慮しながら方針決定する必要があると考える。

我々は前述した ESMO ガイドライン⁶⁶に沿って大腸癌の治療方針を決定している。腫瘍に伴う症状、腫瘍量、将来的な手術可能性、KRAS status、併存疾患などに加えて今回の研究より内臓脂肪面積、通過障害治療の必要性、その方法（大腸ステントか手術か）など様々な要素から治療方針を検討し、個別化医療を目指していくことが今後重要である。

第Ⅵ章 謝辞

今回の研究を遂行する機会及び御指導、御鞭撻を賜りました、東京大学大学院
医学系研究科消化器内科学 小池和彦教授に厚く御礼申し上げます。

今回の研究を遂行するにあたり、有意義な助言、御指導を頂いた吉田俊太郎先
生、山田篤生先生、平田喜裕先生、山地裕先生に深く感謝致します。

第Ⅶ章 参考文献

1. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, *et al.* Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2007: a study of 21 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2013, **43**(3): 328-336.
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004, **350**(23): 2335-2342.
3. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009, **360**(14): 1408-1417.
4. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, *et al.* Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014, **25**(7): 1346-1355.
5. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, *et al.* Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010, **28**(31): 4697-4705.
6. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, *et al.* Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013, **369**(11): 1023-1034.
7. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003, **348**(17): 1625-1638.
8. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*

2007, **16**(12): 2533-2547.

9. Campbell PT, Newton CC, Dehal AN, Jacobs EJ, Patel AV, Gapstur SM. Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* 2012, **30**(1): 42-52.
10. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem* 2008, **114**(1): 71-83.
11. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008, **8**(8): 579-591.
12. Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Yagui K, Saito Y. Roles of degree of fat deposition and its localization on VEGF expression in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005, **288**(6): E1128-1136.
13. Loebig M, Klement J, Schmoller A, Betz S, Heuck N, Schweiger U, *et al.* Evidence for a relationship between VEGF and BMI independent of insulin sensitivity by glucose clamp procedure in a homogenous group healthy young men. *PLoS One* 2010, **5**(9): e12610.
14. Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Islam AH, Menju M, Yamasaki K, *et al.* Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology* 1999, **211**(1): 283-286.
15. Guiu B, Petit JM, Bonnetain F, Ladoire S, Guiu S, Cercueil JP, *et al.* Visceral fat area is an independent predictive biomarker of outcome after first-line bevacizumab-based treatment in metastatic colorectal cancer. *Gut* 2010, **59**(3): 341-347.
16. Ladoire S, Bonnetain F, Gauthier M, Zanetta S, Petit JM, Guiu S, *et al.* Visceral fat area as a new independent predictive factor of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with antiangiogenic agents. *Oncologist* 2011, **16**(1): 71-81.
17. Steffens S, Grünwald V, Ringe KI, Seidel C, Eggers H, Schrader M, *et al.* Does

- obesity influence the prognosis of metastatic renal cell carcinoma in patients treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy? *Oncologist* 2011, **16**(11): 1565-1571.
18. Karoui M, Charachon A, Delbaldo C, Loriau J, Laurent A, Sobhani I, *et al.* Stents for palliation of obstructive metastatic colon cancer: impact on management and chemotherapy administration. *Arch Surg* 2007, **142**(7): 619-623; discussion 623.
 19. Fernández-Esparrach G, Bordas JM, Giráldez MD, Ginès A, Pellisé M, Sendino O, *et al.* Severe complications limit long-term clinical success of self-expanding metal stents in patients with obstructive colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2010, **105**(5): 1087-1093.
 20. Manes G, de Bellis M, Fuccio L, Repici A, Masci E, Ardizzone S, *et al.* Endoscopic palliation in patients with incurable malignant colorectal obstruction by means of self-expanding metal stent: analysis of results and predictors of outcomes in a large multicenter series. *Arch Surg* 2011, **146**(10): 1157-1162.
 21. Cameron S, Hünerbein D, Mansuroglu T, Armbrust T, Scharf JG, Schwörer H, *et al.* Response of the primary tumor in symptomatic and asymptomatic stage IV colorectal cancer to combined interventional endoscopy and palliative chemotherapy. *BMC Cancer* 2009, **9**: 218.
 22. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. *Gastrointest Endosc* 2010, **71**(3): 560-572.
 23. Isayama H, Nakai Y, Toyokawa Y, Togawa O, Gon C, Ito Y, *et al.* Measurement of radial and axial forces of biliary self-expandable metallic stents. *Gastrointest Endosc* 2009, **70**(1): 37-44.
 24. Sabbagh C, Chatelain D, Trouillet N, Mauvais F, Bendjaballah S, Browet F, *et al.* Does use of a metallic colon stent as a bridge to surgery modify the pathology data in patients with colonic obstruction? A case-matched study. *Surg Endosc* 2013, **27**(10): 3622-3631.

25. Kim HJ, Choi GS, Park JS, Park SY, Jun SH. Higher rate of perineural invasion in stent-laparoscopic approach in comparison to emergent open resection for obstructing left-sided colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2013, **28**(3): 407-414.
26. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, *et al.* Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009, **27**(31): 5131-5137.
27. Sabbagh C, Browet F, Diouf M, Cosse C, Brehant O, Bartoli E, *et al.* 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* 2013, **258**(1): 107-115.
28. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993, **306**(6880): 752-755.
29. Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. *BMJ* 2000, **321**(7260): 531-535.
30. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, *et al.* Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997, **15**(2): 808-815.
31. Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, Nakao I, Futatsuki K, Sakata Y, *et al.* Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993, **11**(5): 909-913.
32. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, *et al.* Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000, **355**(9209): 1041-1047.

33. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, *et al.* Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007, **25**(30): 4779-4786.
34. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, *et al.* Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000, **18**(16): 2938-2947.
35. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, *et al.* A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004, **22**(1): 23-30.
36. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, *et al.* XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004, **22**(11): 2084-2091.
37. Muro K, Boku N, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, *et al.* Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). *Lancet Oncol* 2010, **11**(9): 853-860.
38. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Kubicka S, Freier W, Dietrich G, *et al.* Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study of the AIO colorectal study group. *Ann Oncol* 2013, **24**(6): 1580-1587.
39. Hamamoto Y, Yamaguchi T, Nishina T, Yamazaki K, Ura T, Nakajima T, *et al.* A Phase I/II Study of XELIRI Plus Bevacizumab as Second-Line Chemotherapy for Japanese Patients With Metastatic Colorectal Cancer (BIX Study). *Oncologist* 2014, **19**(11): 1131-1132.
40. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, *et al.* Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for

first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005, **23**(15): 3502-3508.

41. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, *et al*. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007, **25**(12): 1539-1544.
42. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, *et al*. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013, **14**(1): 29-37.
43. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, *et al*. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011, **22**(7): 1535-1546.
44. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, *et al*. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014, **25**(1): 107-116.
45. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, *et al*. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013, **381**(9863): 303-312.
46. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H, *et al*. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012, **13**(10): 993-1001.
47. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008, **371**(9612): 569-578.
48. Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer? *Am J*

Pathol 2006, **169**(5): 1505-1522.

49. Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Saito Y. Elevated serum vascular endothelial growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects. *Diabetologia* 2003, **46**(11): 1483-1488.
50. Hausman GJ, Richardson RL. Adipose tissue angiogenesis. *J Anim Sci* 2004, **82**(3): 925-934.
51. Silha JV, Krsek M, Sucharda P, Murphy LJ. Angiogenic factors are elevated in overweight and obese individuals. *Int J Obes (Lond)* 2005, **29**(11): 1308-1314.
52. Frezza EE, Wachtel MS, Chiriva-Internati M. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut* 2006, **55**(2): 285-291.
53. Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J Nutr Biochem* 2006, **17**(3): 145-156.
54. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr* 2007, **86**(3): s836-842.
55. Parekh N, Chandran U, Bandera EV. Obesity in cancer survival. *Annu Rev Nutr* 2012, **32**: 311-342.
56. Moon HG, Ju YT, Jeong CY, Jung EJ, Lee YJ, Hong SC, *et al*. Visceral obesity may affect oncologic outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008, **15**(7): 1918-1922.
57. Min YW, Kim SA, Lee JH, Kim JY, Chang DK, Rhee PL, *et al*. Overweight is associated with a favorable survival in patients with colorectal cancer: a prospective cohort study in an Asian population. *Ann Surg Oncol* 2012, **19**(11): 3460-3464.
58. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003, **9**(6): 669-676.
59. Jubb AM, Pham TQ, Hanby AM, Frantz GD, Peale FV, Wu TD, *et al*. Expression of

vascular endothelial growth factor, hypoxia inducible factor 1alpha, and carbonic anhydrase IX in human tumours. *J Clin Pathol* 2004, **57**(5): 504-512.

60. Hegde PS, Jubb AM, Chen D, Li NF, Meng YG, Bernaards C, *et al*. Predictive impact of circulating vascular endothelial growth factor in four phase III trials evaluating bevacizumab. *Clin Cancer Res* 2013, **19**(4): 929-937.
61. Maru D, Venook AP, Ellis LM. Predictive biomarkers for bevacizumab: are we there yet? *Clin Cancer Res* 2013, **19**(11): 2824-2827.
62. Jayson GC, de Haas S, Delmar P, Miles DW, Shah MA, Van Cutsem E, *et al*. Evaluation of Plasma VEGFA as a Potential Predictive Pan-tumour Biomarker for Bevacizumab. *European Journal of Cancer* 2011, **47**: S96-S96.
63. Cennamo V, Fuccio L, Mutri V, Minardi ME, Eusebi LH, Ceroni L, *et al*. Does stent placement for advanced colon cancer increase the risk of perforation during bevacizumab-based therapy? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009, **7**(11): 1174-1176.
64. Han ES, Monk BJ. What is the risk of bowel perforation associated with bevacizumab therapy in ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2007, **105**(1): 3-6.
65. Heinzerling JH, Huerta S. Bowel perforation from bevacizumab for the treatment of metastatic colon cancer: incidence, etiology, and management. *Curr Surg* 2006, **63**(5): 334-337.
66. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, Group EGW. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014, **25 Suppl 3**: iii1-9.
67. Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, Green E, Goldberg RM, Krook J, *et al*. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005, **16**(3): 425-429.
68. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, Montedori A, Cavaliere D, Parisi A, *et al*. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, **6**: CD006317.

69. Cellini C, Hunt SR, Fleshman JW, Birnbaum EH, Bierhals AJ, Mutch MG. Stage IV rectal cancer with liver metastases: is there a benefit to resection of the primary tumor? *World J Surg* 2010, **34**(5): 1102-1108.
70. Mik M, Dziki L, Galbfach P, Trzcinski R, Sygut A, Dziki A. Resection of the primary tumour or other palliative procedures in incurable stage IV colorectal cancer patients? *Colorectal Dis* 2010, **12**(7 Online): e61-67.
71. Cáceres M, Pascual M, Alonso S, Montagut C, Gallén M, Courtier R, *et al.* [Treatment of colorectal cancer with unresectable metastasis with chemotherapy without primary tumor resection: analysis of tumor-related complications]. *Cir Esp* 2014, **92**(1): 30-37.