

がんの最新治療

各論 (9) 大腸がん

東京女子医科大学第二外科

イタバシ ミチオ オオツカ リョウ カメオカ シンゴ
板橋 道朗・大塚 亮・亀岡 信悟

(受理 平成25年6月21日)

Current Treatment of Cancer

Section (9) Current Topics in Colorectal Cancer Therapy

Michio ITABASHI, Ryo OTSUKA and Shingo KAMEOKA

Department of Surgery II, Tokyo Women's Medical University

Remarkable progress has been made in recent years in the treatment of colorectal cancer, and endoscopic submucosal dissection (ESD) is now performed for early-stage cancer. With ESD, endoscopic resection of even large lesions is possible if these remain within the mucosa.

The 5-year survival rate after curative resection of colorectal cancer is clearly improving. In surgery for colorectal cancer, sphincter-preserving operations are becoming possible in many cases owing to the introduction of ultra-low anterior resection by using the double stapling technique (DST) and intersphincteric resection.

Laparoscopic surgery is changing the surgical treatment of colorectal cancer in Japan. Although the operative duration of laparoscopic surgery is longer than that of open laparotomy, bleeding is reduced with better short-term outcomes. The conversion rate reported in Japan is 4.4%. However, there is currently insufficient evidence for remote results of treatment of laparoscopic surgery for advanced cancer. Therefore, caution is necessary when performing this surgery in cases of highly invasive cancer and extensive lymph node metastasis. On the other hand, the development of systemic chemotherapy has dramatically improved the prognosis of unresectable advanced recurrent colorectal cancer. While the prognosis for best supportive care alone is 6 months, with the use of chemotherapy the overall survival (OS) is improved to 24 months. FOLFOX and FOLFIRI are standard systemic chemotherapy regimens and are used in combination with molecularly targeted drugs.

Anticipated future surgical techniques include reduced port surgery, needlescopic surgery, and applications of robot-assisted surgery.

Key Words: endoscopic submucosal dissection, ultra low anterior resection, intersphincteric resection, laparoscopic colectomy, systemic chemotherapy

はじめに

大腸がん治療は、近年各領域でめざましく進歩してきた。2005年に大腸癌治療ガイドラインが発刊され、現在までに2回の改訂が行われ現在に至っている¹⁾。このガイドラインによって全国に標準的治療が浸透して治療の均てん化がなされてきた。早期がんでは内視鏡的粘膜下層剝離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD)が行われるようになった。手

術では直腸癌における自然肛門温存や自律神経温存手術および腹腔鏡下手術の手技が安定・標準化されている。一方多剤併用による化学療法が発達は切除不能進行再発大腸癌の予後を飛躍的に向上させた。本稿では、内視鏡的摘除、手術、化学療法および研究中的新治療に焦点をあてて解説する。

1. 内視鏡治療

ESDは2007年に早期胃癌、2008年に早期食道癌

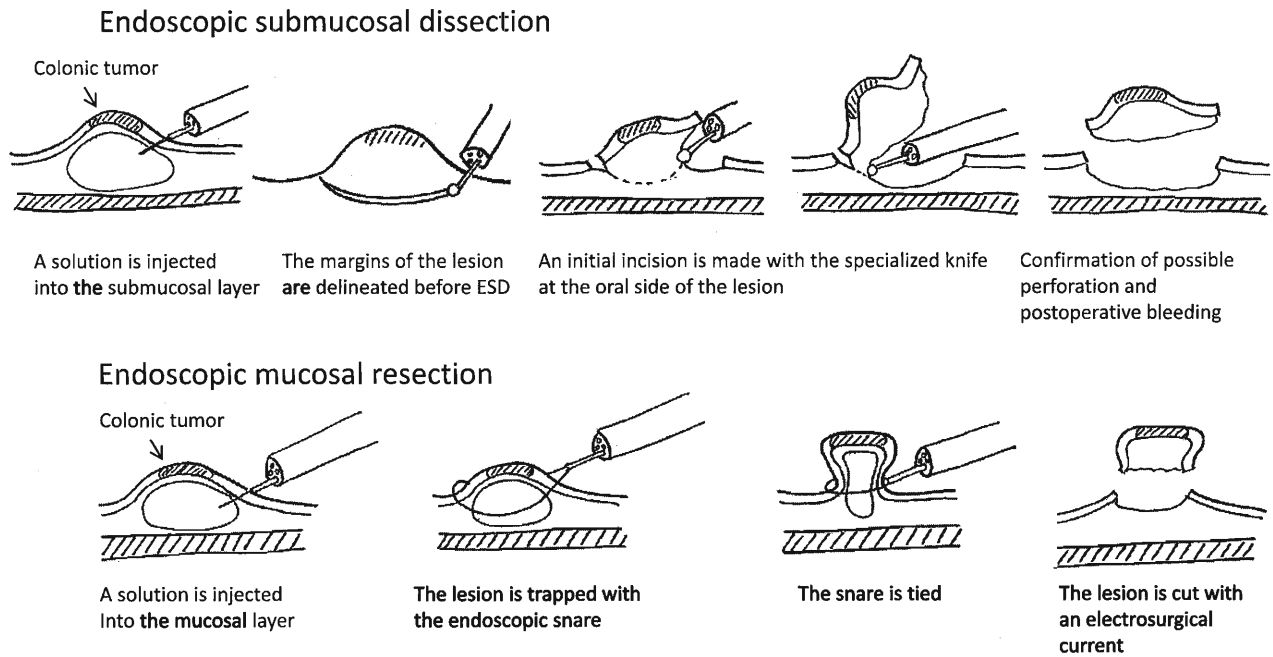


Fig. 1 Schematic comparison of endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection

が続いて保険適応認定された。さらに早期大腸癌においても2012年より保険適応となった。しかしながら、十分に経験のある施設で安全性を担保して行われるべき治療法である。早期大腸癌は側方発育進展が盛んな腫瘍があり、これは内視鏡的粘膜切除 (endoscopic mucosal resection: EMR) では一括切除が困難であるために、癌が混在していない場合には分割EMRが行われるが、癌が混在している場合には正確な水平あるいは垂直断端の評価が病理学的になされなければならない。20mm以上の大腸病変についてEMRとESDを比較すると、一括切除率はEMRでは33.0~56.9%であったが、ESDでは84.0~94.5%であった²³⁾。スネアを用いて切除するEMRと比較すると、ESDを行うことにより大きな腫瘍であっても一括切除が可能となった (Fig. 1)。一方、穿孔率はEMR 0.8~1.3%、ESD 1.6~6.2%でESDで有意に高率に発生していたが、後出血率はEMR 1.4~2.0%、ESD 2.2~3.1%と差を認めていない。これまで粘膜内にとどまる癌であっても、水平方向の大きさが大きいために手術を余儀なくされてきた病変が内視鏡治療で完遂できるようになりつつある。

2. 手術治療

1) 治療成績の向上

日本の大腸癌の手術成績は諸外国と比較しても国際的にトップレベルで5年生存率は男性で1位、女

性で6位であった⁴⁾。大腸癌研究会による大腸癌全国登録のデータによれば20年の間で大腸癌の5年生存率は著明に向上している⁵⁾。これは、確実なリンパ節郭清を行う手術手技の普及と術後補助療法、再発後治療などの治療発達の総合的成果である。従来から日本の手術では中枢方向のリンパ節郭清を重視したD3郭清が行われてきた。欧米でも日本同様に中枢方向のリンパ節郭清を重視するようになってきている⁶⁾。

直腸癌の手術では自然肛門および排尿・性機能の温存と根治性の確保が課題であった。根治性を損わず自然肛門を温存するために様々な努力がなされてきた。Double stapling technique (DST)による超低位前方切除術とintersphincteric resectionの導入が大きく寄与している。DSTは直腸癌の遠位側をlinear staplerで閉鎖切離後、circular staplerを用いて口側腸管と端端吻合する吻合法である (Fig. 2)。1980年に報告された方法⁷⁾であるが、現在広く応用され開腹手術のみでなく腹腔鏡手術においても安全性と有用性が報告されている⁸⁾。腫瘍が歯状線近傍に位置する場合には、腹腔側からのみのアプローチでは肛門側の切離距離を確保することが困難であったが、内肛門括約筋の上部を切除して肛門側から手縫い吻合を行うintersphincteric resectionの導入により、さらに肛門側の癌においても自然肛門の温存が可能となってきている (Fig. 3)。しかし、肛門機能の

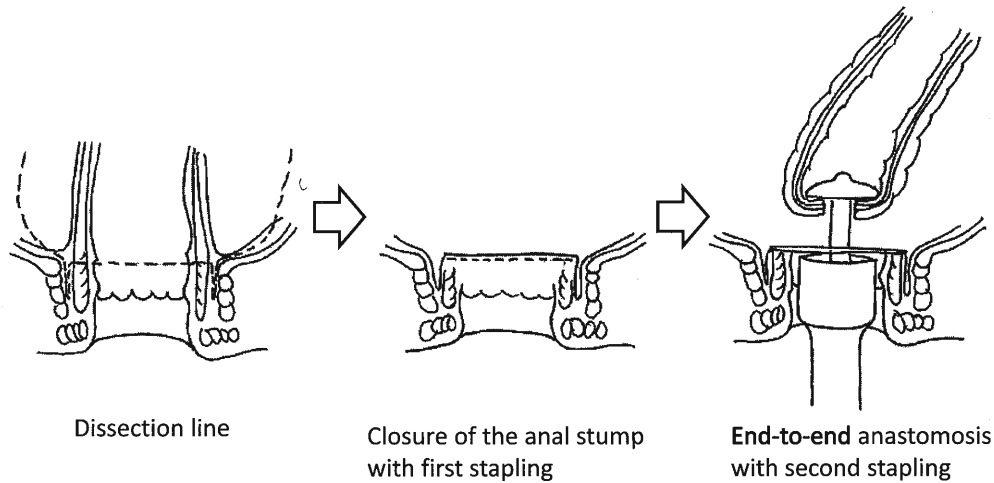


Fig. 2 Ultra-low anterior resection by using the double stapling technique

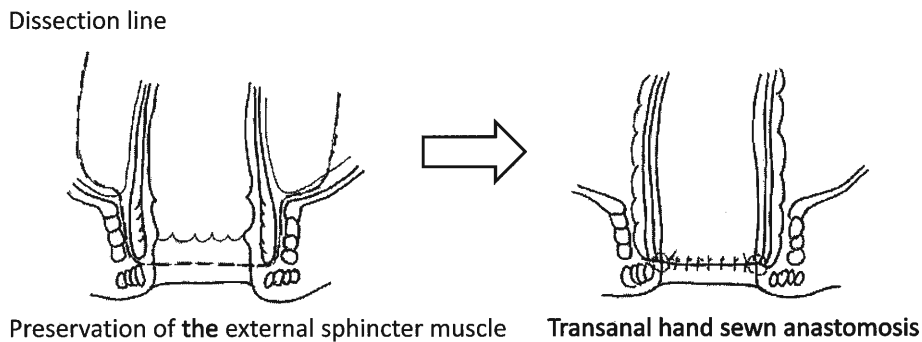


Fig. 3 Intersphincteric resection for very low rectal cancer

温存状態と oncological な長期成績が問題となる。癌の近傍を切離していくため、局所再発が懸念される。局所再発率は2~11%であり、概ね許容される (Table 1)^{9)~16)}。肛門機能は全く失禁のない患者の割合は30~86%と報告により大きく異なっている。これは評価方法が報告によって異なること、一概に intersphincteric resection といっても括約筋の切除程度に差があることなどが要因である。また、進行下部直腸癌では術前化学放射線療法 (CRT) が行われるが、組織学的効果が強く出ている症例では肛門機能が有意に低下することも要因の一つである¹⁷⁾。したがって、誰にでも適応となる術式ではなく、術前の直腸指診や画像診断で正確な診断のもとに個々の患者ごとに適応を決定する必要がある。MRI を用いた詳細な評価が有用である¹⁸⁾。

一方、性機能・排尿機能もかなりの症例で温存しつつ根治手術が行われるようになった。これらの障害の程度は下腹神経および骨盤神経叢の温存程度により左右される。直腸間膜全切除 (total mesorectal excision: TME) と呼ばれる直腸間膜に包んだまま

直腸を切除して自律神経温存しつつ根治性を向上させる手術法¹⁹⁾や側方リンパ節転移に対する側方リンパ節郭清を伴う自律神経温存手術²⁰⁾、などの普及により、根治性を損なわずに高率に機能が温存されるようになった。近年では腹腔鏡下手術の応用により、狭い骨盤腔でも良好な視野で拡大視効果を用いて神経の選択的温存が行われるようになりつつある。

2) 腹腔鏡下手術

大腸癌に対して1990年に腹腔鏡下右半結腸切除術が初めて行われた。本邦に導入されたのは1993年頃からである。腹腔鏡下胆嚢摘出術に比べて、大腸切除は、技術的に難易度が高く、手術時間が長い。1995年には早期癌について保険適応となった。2002年4月からは進行癌に対する同手術の保険の適応も認められた。しかし、進行癌への適応拡大については開腹手術と比較した遠隔成績についてはコンセンサスが得られていないため、浸潤傾向の強い癌やリンパ節転移が高度である場合などでは慎重に行われるべきである。しかし、近年では、その後の手術手技の向上、手技の定型化により開腹手術に劣らない

Table 1 Outcomes with intersphincteric resection

Authors (year)	No. of pts.	Median follow-up period (months)	R0 resection (%)	Local recurrence (%)	5-year survival (%)		Operative mortality (%)	Perfect continence (%)	Fecal soiling (%)
					Overall	Disease-free			
Braun ⁹ (1992)	63	80	100	11	62	N/A	6	75	15
Chamlou ¹⁰ (2007)	90	56	94	7	82	75	0	41	59
Han ¹¹ (2009)	40	43	100	5	97	86	0	43	29
Kohler ¹² (2000)	31	82	100	10	79	N/A	0	30	63
Krand ¹³ (2009)	47	68	98	2	85	82	0	80	11
Saito ¹⁴ (2006)	228	41	98.7	3.6	92	83	0.4	32.7	29.1
Schiessel ¹⁵ (2005)	121	94	96.6	5.3	88	N/A	0.8	86.3	13.7
Yamada ¹⁶ (2009)	107	41	100	2.5	92	87	0	42.3	27.9

N/A: not applicable.

遠隔成績が報告されつつある。

腹腔鏡下手術は開腹手術と比較して、手術時間は長いが出血量が少ない。また、進行大腸癌に対するリンパ節郭清の程度は、開腹手術と比較して差がなく、郭清リンパ節の個数についても差を認めない²¹⁾。また、欧米では開腹手術への移行率は4~29%と比較的高頻度であるが、本邦で行われた12施設、2,036例の集計によれば4.4%であった²²⁾。手術後の経過は開腹手術よりも経口摂取が早く、入院期間が短縮されている。術後合併症の発生についても開腹手術と同様の頻度である²³⁾。腹腔鏡下手術は、開腹手術と比べて、創が小さいため、美容上の利点、疼痛の軽減、鎮痛剤使用の減少、腸管蠕動の回復および在院日数の短縮などが報告されている。直腸癌手術におけるメタアナリシスでも、排ガスまでの日数、固形食開始日、術後在院日数において腹腔鏡下手術が短い結果であった²³⁾²⁴⁾。しかしながら、開腹手術においても手術時間の短縮、技術の安定、出血量の減少などの改善があり、従来報告されてきた入院中の経過における相違が少なくなりつつある。

大腸癌に対する腹腔鏡下手術は順次適応拡大がなされてきた。Stage 0, I 結腸癌は腹腔鏡下手術の良い適応である。開腹手術と比べて長期成績で生存率に差がなく、安全面でも術中術後合併症の頻度は開腹手術とほぼ同等であった²²⁾。Stage II, III に関しては、多施設での長期成績が十分明らかになっていないため、ガイドラインでは積極的には推奨されていない。しかしながら多くの施設ですでに適応拡大されているのが現状である (Fig. 4)。2011年の大腸癌症

例に対する内視鏡下手術の比率は46.8%であった²⁵⁾。

大腸癌における腹腔鏡下手術と開腹手術との遠隔成績を明らかにしたランダム化比較試験の結果が海外から報告されている (Table 2)^{26)~31)}。未だ十分な観察期間に満たない報告もあるが、結腸癌における腹腔鏡下手術の遠隔成績は、開腹手術と遜色ないか、あるいはむしろ良好な成績が示されつつある。本邦では、多施設共同研究により報告された腹腔鏡下手術症例の病期別の5年生存率は、stage I 95.2%, stage II 85.2%, stage III 80.8%, と良好な成績であった²¹⁾。現在、進行大腸癌 (stage II, III) に対するランダム化比較試験 (JCOG0404) が2009年3月に1,050例の登録が終了している³²⁾。また、stage 0-I 直腸癌に対する腹腔鏡下手術の第II相試験が進行中である。本試験での開腹移行はわずか1.6%、縫合不全率は8.1%と報告されている³³⁾。

下部直腸癌に対する側方リンパ節の郭清は腹腔鏡下では技術的に困難とされ適応外とする施設も多いが、最近では技術的困難性を克服して施行している施設もある。腹腔鏡の拡大視効果により、開腹手術よりも視野が良好であり、むしろ安全に施行できる可能性がある。

3. 全身化学療法

1) 切除不能・進行再発大腸癌に対する全身化学療法

従来フルオロウラシル (5FU) とロイコボリン (LV) が主体で治療されてきたが、殺細胞性新規抗がん剤であるオキサリプラチン (L-OHP) とイリノテカン (CPT-11) を含む多剤併用療法および分子標的

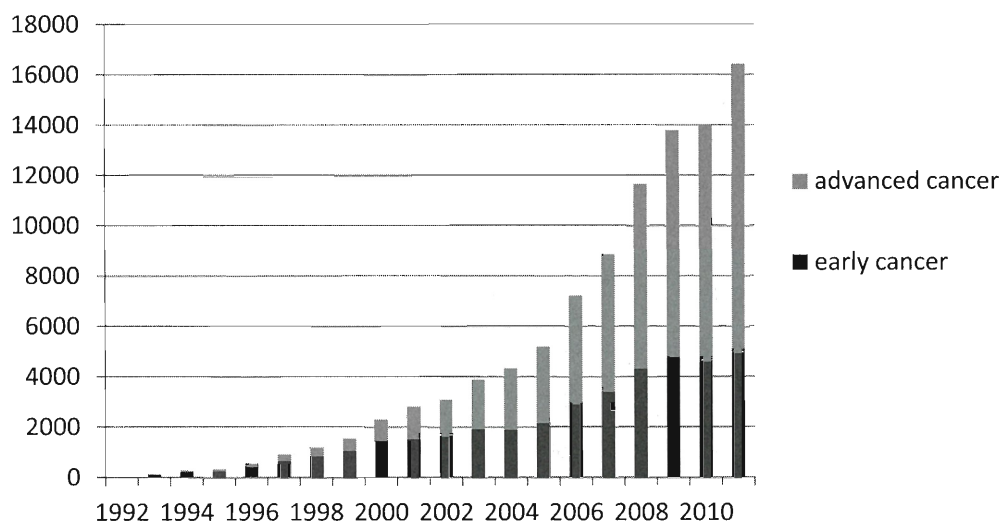


Fig. 4 Trends in laparoscopic surgery for colorectal cancer in Japan
Adapted from ref. 25.

Table 2 Long-term outcomes with LCRS and OCRS

Author & year	Lesional site	No. of pts	3-year disease free interval	5-year disease free interval
COST 2004 ²⁶⁾	Colon	LCRS: 435	86%	N/A
		OCRS: 428	85%	
Leung 2004 ²⁷⁾	Rectosigmoid	LCRS: 203	N/A	75.3%
		OCRS: 200		78.3%
Liang 2006 ²⁸⁾	Left colon Stage II and III	LCRS: 135	N/A	Stage II LS: 86.8%, OS: 82.8%
		OCRS: 134		Stage III LS: 79.1%, OS: 74.3%
CLASICC 2009 ²⁹⁾	Colon and rectum	LCRS: 526	66.3%	N/A
		OCRS: 268	67.7%	
COLOR 2009 ³⁰⁾	Colon	LCRS: 534	74.2%	N/A
		OCRS: 542	76.2%	
Park 2009 ³¹⁾	Rectum	LCRS: 170	77.5%	N/A
		OCRS: 374	82.6%	

LCRS: laparoscopic colorectal surgery, OCRS: open colorectal surgery, N/A: not applicable.

薬の臨床応用により切除不能・再発大腸癌の予後は、大きく改善された。緩和治療のみでの予後は6ヵ月であったが全生存期間(OS)は24ヵ月と著明に改善している³⁴⁾。多剤併用療法の標準レジメンとしてFOLFOX療法(5FU+LV+L-OHP)とFOLFIRI療法(5FU+LV+CPT-11)があり、これに分子標的薬の組み合わせが用いられる。分子標的薬は、抗血管内皮増殖因子(VEGF)抗体であるベバシズマブ(BV)と抗上皮増殖因子受容体(EGFR)抗体であるセツキシマブ(Cmab)とパニツムマブ(Pmab)がある。しかしながら、抗EGFR抗体薬はKRAS遺伝子変異を有する症例では効果が期待できない。

長期生存のための治療戦略として一次治療から三次治療までのレジメン選択の流れが大腸癌治療ガイドライン¹⁾やNCCNガイドライン³⁵⁾に示されている(Fig. 5)。FOLFOX療法とFOLFIRI療法のどちら

を先に行ってもほぼ同様のOSが得られる³⁶⁾。FOLFOX療法では末梢神経障害が、FOLFIRI療法では脱毛、下痢、全身倦怠感などの症状が特徴的な副作用であり症例によって使い分けることが大切である。

さらに分子標的薬の併用により無増悪生存期間(PFS)の延長や奏効割合(RR)の上乗せ効果が示されている(Table 3)^{37)~41)}。また、当初は切除不可能であった転移巣が化学療法の奏効により切除可能となる症例が一定の割合で存在することが判明してきた⁴²⁾⁴³⁾。また、化学療法の奏効率と切除率には密接に関連している⁴⁴⁾。化学療法が奏効して切除可能となった肝転移には切除を考慮すべきであるが、化学療法が奏効して切除可能となった症例の予後は、全身化学療法後に切除を行っても当初から切除可能な肝転移例ほどの予後は期待できないことを考慮して適応を選ぶべきである⁴⁵⁾⁴⁶⁾。

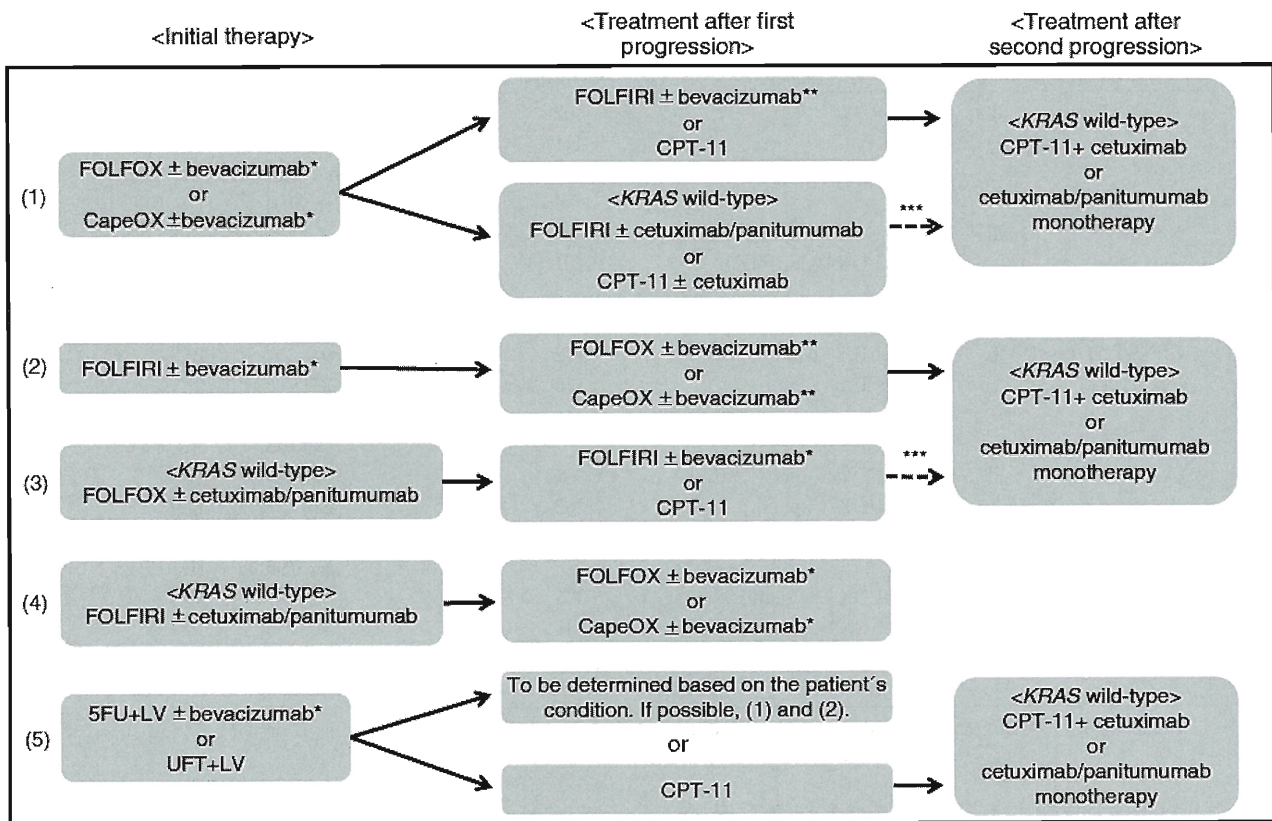


Fig. 5 Therapeutic algorithm for non-resectable metastatic colorectal cancer

*: Administration of bevacizumab is recommended, but not when considered appropriate.

** : If bevacizumab was not administered as primary treatment, or if administration of bevacizumab was discontinued because of toxicity of CPT-11 and L-OHP even though the primary treatment was still effective, then, administration of bevacizumab is recommended as secondary treatment.

***: If anti-EGFR antibody drugs were not used in the secondary treatment.

Adapted from ref. 1.

2) 治癒切除後の補助化学療法

Stage III およびハイリスク stage II 結腸癌に対して根治手術後に6ヵ月間の補助化学療法の有用性が確認されている⁴⁷⁾。従来、本邦で汎用されてきた経口5FU系薬剤を用いた術後補助化学療法の上乗せ効果が本邦の研究で確認されている。また、これまで、5FU, LVのみであった薬剤に加えて、オキザリプラチンを用いた補助化学療法も認可された。再発高リスク群に対してFOLFOX (5FU+LV+L-OHP)療法やCapeOX (capecitabine+L-OHP)が用いられるようになった⁴⁸⁾。しかしながら、手術成績が欧米に比べて良好な本邦の治療に欧米のエビデンスをそのまま用いることはできないため、効果と副作用のバランスをとりながら使用することが重要である。

4. 研究における新治療

腹腔鏡下大腸切除術は、手技の定型化が進み現在では5ポートを用いて手術を施行するのが一般的で

ある。最近では、reduced port surgeryの一つとしてsingle port laparoscopic surgeryも行われる。右半結腸切除術100例でのconversionが6% (開腹移行4%, 追加ポート2%)であった⁴⁹⁾⁵⁰⁾。一方で最近では、ポート数は減少させず、直径3mmの細径鉗子を用いて行うneedlescopic surgeryも行われつつある⁵¹⁾。

ロボット技術の大腸癌、特に直腸癌手術への臨床応用も行われつつある。下部直腸癌にロボット支援手術を行い、腹腔鏡下手術や開腹移行はなく、手術時間の中央値は265 (145~515)分であった⁵²⁾。腹腔鏡下手術とロボット手術を比較しロボット支援手術では開腹手術へのconversion rateが低い(ロボット手術5.38%, 腹腔鏡下手術13.38%)という報告がなされた⁵³⁾。しかし、前立腺手術でのロボット手術の発展、有用性を考えると狭い骨盤腔内での手技であることは同様であるので、vessel shieling deviceなどの改良により、より有用性が認められる可能性が高い。

Table 3 Outcomes from first-line clinical trials in non-resectable metastatic colorectal cancer

Trial	Phase	regimen	No. of pts	RR (%)	PFS (%)	OS (month)
AVF2107g ⁵⁾	III	IFL + BV	402	44.8	10.6	20.3
		IFL	411	34.8	6.2	15.6
				p = 0.04	p < 0.0001	p < 0.001
					HR: 0.54	HR: 0.66
NO16966 ⁶⁾	III	FOLFOX4/CapeOX + BV	699	38	9.4	21.3
		FOLFOX4/CapeOX	701	38	8	19.9
				p = 0.99	p = 0.0023	p = 0.0769
					HR* 0.83	HR: 0.89
CRYSTAL ⁷⁾	III	FOLFILI + Cmab	172	59.3	9.9	24.9
		FOLFILI	176	43.2	8.7	21
				p = 0.0025	p = 0.017	p = 0.22
					HR: 0.68	HR: 0.84
COIN ⁸⁾	III	FOLFOX/CapeOX + Cmab	367	64	8.6	17
		FOLFOX/CapeOX	362	57	8.6	17.9
				p = 0.049	p = 0.60	p = 0.67
					HR: 0.96	HR: 1.04
PRIME ⁹⁾	III	FOLFOX4 + Pmab	325	55	9.6	23.9
		FOLFOX4	331	48	8	19.7
				p = 0.07	p = 0.02	p = 0.072
					HR: 0.80	HR: 0.83

FL: 5Fu + LV, FOLFOX: 5Fu + LV + L-OHP, CapeOX: Capecitabine + L-OHP, FOLFILI: 5Fu + LV + CPT-11.

また、究極の手術として傷のない手術である NOTES (natural orifice transluminal endoscopic surgery) が動物実験だけでなく、人体でも胆のう摘出術についても行われている。現在のところ大腸切除の報告はないが、標本を摘出するために必要な皮膚切開を省略するために経肛門的に摘出する試みも報告されている⁵⁴⁾。

また、切除不能な進行・再発大腸癌の予後を大きく変えたのは新規抗がん剤と分子標的薬である。最近になり、3次治療薬として regorafenib の有用性が確認された。生存期間の中央値はプラセボ群 5.0 ヶ月、regorafenib 投与群で 6.4 ヶ月で有意に生存期間を延長していた⁵⁵⁾。他にも開発中の分子標的薬がありその効果が明らかとなることが期待されている。大腸癌では比較的 performance status (PS) が保たれるため、治療可能薬剤がなくならないようなマネージメントが必要である。

文 献

- 1) **Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y et al:** Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* **17**: 1-29, 2012
- 2) **Saito Y, Fukuzawa M, Matsuda T et al:** Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection. *Surg Endosc* **24**: 343-352, 2010
- 3) **Nakajima T, Saito Y, Tanaka S et al:** Current status of endoscopic resection strategy for large, early colorectal neoplasia in Japan. *Surg Endosc*, 2013 Mar 19 [Epub ahead of print] PMID: 23508817
- 4) **Coleman MP, Quaresma M, Berrino F et al:** Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* **9**: 730-756, 2008
- 5) **Kotake K, Honjo S, Sugihara K et al:** Changes in colorectal cancer during a 20-year period: an extended report from the multi-institutional registry of large bowel cancer, Japan. *Dis Colon Rectum* **46** (10 Suppl): S32-S43, 2003
- 6) **West NP, Hohenberger W, Weber K et al:** Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. *J Clin Oncol* **28**: 272-278, 2010
- 7) **Knight CD, Griffen FD:** An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler. *Surgery* **88**: 710-714, 1980
- 8) **Kim HJ, Choi GS, Park JS et al:** Comparison of intracorporeal single-stapled and double-stapled anastomosis in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer: a case-control study. *Int J Colorectal Dis* **28**: 149-156, 2013
- 9) **Braun J, Treutner KH, Winkeltau G et al:** Results of intersphincteric resection of the rectum with direct coloanal anastomosis for rectal carcinoma. *Am J Surg* **163**: 407-412, 1992
- 10) **Chamlou R, Parc Y, Simon T et al:** Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Ann Surg* **246**: 916-921, 2007
- 11) **Han JG, Wei GH, Gao ZG et al:** Intersphincteric resection with direct coloanal anastomosis for ultralow rectal cancer: the experience of People's Re-

- public of China. *Dis Colon Rectum* **52**: 950–957, 2009
- 12) **Kohler A, Athanasiadis S, Ommer A et al**: Long-term results of low anterior resection with intersphincteric anastomosis in carcinoma of the lower one-third of the rectum: analysis of 31 patients. *Dis Colon Rectum* **43**: 843–850, 2000
 - 13) **Krand O, Yalti T, Tellioglu G et al**: Use of smooth muscle plasty after intersphincteric rectal resection to replace a partially resected internal anal sphincter: long-term follow-up. *Dis Colon Rectum* **52**: 1895–1901, 2009
 - 14) **Saito N, Moriya Y, Shirouzu K et al**: Intersphincteric resection in patients with very low rectal cancer: a review of the Japanese experience. *Dis Colon Rectum* **49**(Suppl): S13–S22, 2006
 - 15) **Schiessel R, Novi G, Holzer B et al**: Technique and long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* **48**: 1858–1865, 2005
 - 16) **Yamada K, Ogata S, Saiki Y et al**: Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* **52**: 1065–1071, 2009
 - 17) **Nishizawa Y, Saito N, Fujii S et al**: Association between anal function and therapeutic effect after preoperative chemoradiotherapy followed by intersphincteric resection. *Dig Surg* **29**: 439–445, 2012
 - 18) **Bamba Y, Itabashi M, Kameoka S**: Preoperative evaluation of the depth of anal canal invasion in very low rectal cancer by magnetic resonance imaging and surgical indications for intersphincteric resection. *Surg Today* **42**: 328–333, 2012
 - 19) **Enker WE**: Mesorectal excision (TME) in the operative treatment of rectal cancer. *Int J Surg Investig* **1**: 253–255, 1999
 - 20) **Mori T, Takahashi K, Yasuno M**: Radical resection with autonomic nerve preservation and lymph node dissection techniques in lower rectal cancer surgery and its results: the impact of lateral lymph node dissection. *Langenbecks Arch Surg* **383**: 409–415, 1998
 - 21) **奥田準二, 豊田昌夫, 谷川允彦ほか**: 腹腔鏡下手術における大腸癌のリンパ節郭清. *日内視鏡外会誌* **6**: 143–151, 2001
 - 22) **Kitano S, Kitajima M, Konishi F et al**: A multicenter study on laparoscopic surgery for colorectal cancer in Japan. *Surg Endosc* **20**: 1348–1352, 2006
 - 23) **Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y et al**: A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and conventional open surgery for colorectal cancer. *J Cancer* **2**: 425–434, 2011
 - 24) **Aziz O, Constatitiniades V, Tekkis PP et al**: Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* **13**: 413–424, 2006
 - 25) **北野正剛, 山下裕一, 白石憲男ほか**: 内視鏡外科手術に関するアンケート調査—第11回集計結果報告—腹部外科領域その2 10. 小腸, 大腸疾患に対する内視鏡下手術について. *日内視鏡外会誌* **17**(5): 607–611, 2012
 - 26) **Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group (COST)**: A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* **350**: 2050–2059, 2004
 - 27) **Leung KL, Kwok SP, Lam SC et al**: Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomized trial. *Lancet* **363**: 1187–1192, 2004
 - 28) **Liang JT, Hung KC, Lai HS et al**: Oncologic results of laparoscopic versus conventional open surgery for stage II or III left-sided colon cancers: A randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* **14**: 109–117, 2007
 - 29) **Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H et al**: Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* **25**: 3061–3068, 2007
 - 30) **Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group**: Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomized clinical trial. *Lancet Oncol* **10**: 44–52, 2009
 - 31) **Park IJ, Choi GS, Lim KH et al**: Laparoscopic resection of extraperitoneal rectal cancer: a comparative analysis with open resection. *Surg Endosc* **23**: 1818–1824, 2009
 - 32) **Kitano S, Inomata M, Sato A et al**: Randomized controlled trial to evaluate laparoscopic surgery for colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0404. *Jpn J Clin Oncol* **35**: 475–477, 2005
 - 33) **山口茂樹**: 直腸癌に対する腹腔鏡下手術の第II相試験 (Lap RC) の手術治療成績. *日内視鏡外会誌* **16**: 179, 2011
 - 34) **Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al**: Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* **22**: 1209–1214, 2004
 - 35) **NCCN Clinical practice guidelines in oncology** version 3, 2013 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site (accessed on April 5, 2013)
 - 36) **Tournigand C, André T, Achille E et al**: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer. A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* **22**: 229–237, 2004
 - 37) **Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al**: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **350**: 2335–2342, 2004
 - 38) **Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E et al**: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* **26**: 2013–2019, 2008
 - 39) **Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al**: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **360**: 1408–1417, 2009
 - 40) **Maughan TS, Adams R, Smith CG et al**: Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal

- cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial. ASCO 2010: abst #3502
- 41) **Siena S, Cassidy J, Tabernero J et al:** Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): PRIME trial. ASCO GI cancers symposium 2010: abst #283
- 42) **Adam R:** Developing strategies for liver metastases from colorectal cancer. *Semin Oncol* **34**: S7-S11, 2007
- 43) **Lam VW, Spiro C, Laurence JM et al:** A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* **19**: 1292-1301, 2012
- 44) **Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al:** Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann of Oncol* **16**: 1311-1319, 2005
- 45) **Adam R, Delvart V, Pascal G et al:** Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* **240**: 644-657, 2004
- 46) **Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F et al:** Liver resection for primarily unresectable colorectal metastases downsized by chemotherapy. *J Gastrointest Surg* **11**: 318-324, 2007
- 47) **Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS et al:** Phase III study of fluorouracil, leudovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer. Final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* **23**: 8671-8678, 2005
- 48) **André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al:** Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Eng J Med* **350**: 2343-2351, 2004
- 49) **Waters JA, Rapp BM, Guzman MJ et al:** Single-port laparoscopic right hemicolectomy: The first 100 resections. *Dis Colon Rectum* **55** (2): 134-139, 2012
- 50) **van den Boezem PB, Sietses C:** Single-incision laparoscopic colorectal surgery, experience with 50 consecutive cases. *J Gastrointest Surg* **15**: 1989-1994, 2011
- 51) **Hosogi H, Strassel V, Martin C et al:** Single-port versus needlescopic versus conventional laparoscopic cholecystectomy: a comparative study. *Asian J Endosc Surg* **4**: 120-126, 2011
- 52) **Kang J, Hur H, Min BS et al:** Robotic coloanal anastomosis with or without intersphincteric resection for low rectal cancer: Starting with the perianal approach followed by robotic procedure. *Ann Surg Oncol* **19**: 154-155, 2012
- 53) **Halabi WJ, Kang CY, Jafari MD et al:** Robotic-assisted Colorectal Surgery in the United States: A nationwide analysis of trends and outcomes. *World J Surg*, 2013 Apr 6. DOI 10.1007/s00268-013-2024-7
- 54) **Saad S, Hosogi H:** Laparoscopic left colectomy combined with natural orifice access: operative technique and initial results. *Surg Endosc* **25**: 2742-2747, 2011
- 55) **Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al:** Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet online* November 22, 2012 ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X))

本シリーズの執筆者と内容

執筆者	所属	タイトルまたはテーマ	掲載号
林 和彦	化学療法・緩和ケア科	総論 (1) 緩和ケアの現状	83 (1)
三橋紀夫	放射線腫瘍学	総論 (2) 最新の放射線治療	83 (1)
山口直人	衛生学公衆衛生学 (第二)	総論 (3) がんの疫学 update	83 (1)
有賀 淳	先端生命医学研究所	総論 (4) がんの免疫療法	83 (1)
八木理充	内科学 (第一)	各論 (1) 肺がん	83 (2)
吉川拓磨	外科学 (第一)	各論 (2) 早期末梢肺がんに対する手術	83 (2)
神尾孝子	外科学 (第二)	各論 (3) 乳がん	83 (3)
志関雅幸	血液内科学	各論 (4) 慢性骨髄性白血病	83 (3)
今井陽一	血液内科学	各論 (5) 多発性骨髄腫	83 (3)
瀬下明良	外科学 (第二)	各論 (6) 胃がん	83 (4)
清水京子	消化器内科学	各論 (7) 膵臓がん	83 (4)
有泉俊一	消化器外科学	各論 (8) 肝臓がん	83 (4)
板橋道朗	外科学 (第二)	各論 (9) 大腸がん	83 (4)
樋口亮太	消化器外科学	各論 (10) 胆道がん	83 (5)
近藤恒徳	泌尿器科学	各論 (11) 腎臓がん	83 (5)
松井英雄	産婦人科学	各論 (12) 卵巣がんの治療	83 (5)
平井康夫	産婦人科学	各論 (13) 子宮頸がんの診断と治療	83 (5)
丸山隆志	脳神経外科学	各論 (14) 悪性神経膠腫の治療	83 (6)
田村徳子	脳神経外科学	各論 (15) 転移性脳腫瘍のガンマナイフ治療	83 (6)