

station 253 is premature at the present time. Dunphy and Pikula²³ suggested a modified procedure instead of high ligation, in which fatty tissues and nodes were dissected free and excised in the angle between the IMA and aorta, and the artery was ligated below the left colic branch. Comparison of this procedure with high ligation is beyond the scope of this paper.

The results of this study suggest that high ligation of the IMA is beneficial in patients with node-positive disease. An optimal lymphadenectomy, therefore, should include the dissection of tumour-containing nodes. When the operative findings have indicated that high ligation of the IMA should be performed in patients undergoing colorectal cancer resection, several authors have reported the anatomical distribution of nodal metastases along the IMA^{4,6,7}. However, intraoperative assessment for the presence of lymph node metastases is not reliable¹². This uncertainty was demonstrated in the present study as nearly half of the patients with positive station 253 nodal metastases had no metastases in station 252 nodes. Upper lymphatic spread along the IMA was strongly related to the depth of tumour invasion. Both station 252 and 253 nodal metastases occurred more frequently in patients with pT3 and pT4 tumours. In contrast, no station 253 nodal metastases occurred in those with pT1 cancers. Therefore, low ligation may be sufficient for pT1 sigmoid colon or rectal cancers. However, there is no method of accurately assessing the depth of tumour invasion before or during operation. Indeed, by using information on the extent of lymph node involvement and the depth of tumour invasion, it is impossible to decide whether high ligation should be performed for sigmoid colon or rectal cancer. An ill chosen or poorly executed operation may increase the risk of local recurrence and adversely affect survival.

The present results show that high ligation of the IMA can be performed safely and is of therapeutic value in patients with sigmoid colon or rectal cancer who have IMA root node metastases. They also provide indirect evidence that high ligation has a possible beneficial effect on patients with middle-level node metastases along the IMA. These findings indicate that wide resection of the regional mesenteric lymphatics with high ligation of the IMA should usually be performed when operating with curative intent for sigmoid colon or rectal cancer.

References

- Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J *et al.* Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; **93**: 583–596.
- Rouffet F, Hay JM, Vacher B, Fingerhut A, Elhadad A, Flamant Y *et al.* Curative resection for left colonic carcinoma: hemicolectomy *vs.* segmental colectomy. A prospective, controlled, multicenter trial. French Association for Surgical Research. *Dis Colon Rectum* 1994; **37**: 651–659.
- Bacon HE, Dirbas F, Myers TB, Ponce De Leon F. Extensive lymphadenectomy and high ligation of the inferior mesenteric artery for carcinoma of the left colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1958; **1**: 457–464.
- Adachi Y, Inomata M, Miyazaki N, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Distribution of lymph node metastasis and level of inferior mesenteric artery ligation in colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* 1998; **26**: 179–182.
- Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, Fujimoto K, Nakajima A, Uchida T *et al.* Indication for using high ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer surgery. Examination of nodal metastases by the clearing method. *Dis Colon Rectum* 1998; **41**: 984–987.
- Slanetz CA Jr, Grimson R. Effect of high and intermediate ligation on survival and recurrence rates following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; **40**: 1205–1218.
- Surtees P, Ritchie JK, Phillips RK. High *versus* low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer. *Br J Surg* 1990; **77**: 618–621.
- Bacon HE. *Cancer of the Colon, Rectum and Anal Canal*. Lippincott: Philadelphia, 1964; 529–621.
- Nicholls RJ. Surgery. In *Colorectal Cancer*, Duncan W (ed.). Recent Results in Cancer Research, vol. 83. Springer: Berlin, 1982; 101–112.
- Lavery IC. Colon cancer: surgical technique. In *Surgery of the Colon, Rectum, and Anus*, Mazier WP, Levien DH, Luchtefeld MA, Senagore AJ (eds). W. B. Saunders: Philadelphia, 1995; 606–616.
- Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985; **312**: 1604–1608.
- Steup WH, Moriya Y, van de Velde CJ. Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. *Eur J Cancer* 2002; **38**: 911–918.
- Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of the Colon, Rectum and Anus* (6th edn). Kanahara Shuppan: Tokyo, 1998.
- Moynihan BG. The surgical treatment of cancer of the sigmoid flexure and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1908; **6**: 463–466.
- Deddish MR. Abdominopelvic lymph-node dissection in cancer of the rectum and distal colon. *Cancer* 1951; **4**: 1364–1366.
- State D. Combined abdominoperineal excision of rectum – a plan for standardization of the proximal extent of dissection. *Surgery* 1951; **30**: 349–354.
- Ault GW, Castro AF, Smith RS. Clinical study of ligation of inferior mesenteric artery in left colon resections. *Surg Gynecol Obstet* 1952; **94**: 223–228.

- 18 Grinnell RS, Hiatt RB. Ligation of the inferior mesenteric artery at the aorta in resections for carcinoma of the sigmoid and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1952; **94**: 526–534.
- 19 Pezim ME, Nicholls RJ. Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric artery during curative surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 1984; **200**: 729–733.
- 20 Kawamura YJ, Umetani N, Sunami E, Watanabe T, Masaki T, Muto T. Effect of high ligation on the long-term result of patients with operable colon cancer, particularly those with limited nodal involvement. *Eur J Surg* 2000; **166**: 803–807.
- 21 Sasako M, McCulloch P, Kinoshita T, Maruyama K. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. *Br J Surg* 1995; **82**: 346–351.
- 22 Shida H, Ban K, Matsumoto M, Masuda K, Imanari T, Machida T *et al.* Prognostic significance of location of lymph node metastases in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1992; **35**: 1046–1050.
- 23 Dunphy JE, Pikula JV. Sphincter-saving procedures: the anterior resection. In *Diseases of the Colon and Anorectum*, Turell R (ed.), vol. 1. W. B. Saunders: Philadelphia, 1959; 491–502.

Complete Response of Highly Advanced Colon Cancer with Multiple Lymph Node Metastases to Irinotecan Combined with UFT: Report of a Case

YUJIRO FUJIE¹, MASATAKA IKEDA¹, IWAO SESHIMO¹, KOJI EZUMI¹, TAISHI HATA¹, TATSUSHI SHINGAI¹, MASAYOSHI YASUI¹, OSAMU TAKAYAMA¹, HIROKI FUKUNAGA¹, MASAKAZU IKENAGA², ICHIRO TAKEMASA¹, HIROFUMI YAMAMOTO¹, MASAYUKI OHUE³, MITSUGU SEKIMOTO¹, SEIICHI HIROTA⁴, and MORITO MONDEN¹

¹Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita 565-0871, Japan

²Department of Surgery, Osaka National Hospital, Osaka 540-0006, Japan

³Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka 537-8511, Japan

⁴Department of Surgical Pathology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya 663-8501, Japan

Abstract

Massive lymph node metastasis of the para-aortic region and supraclavicular lymph nodes, Virchow's lymph node metastasis due to colon cancer, is extremely rare. We herein report a case of such systemic lymph node metastasis that was successfully treated with a combination of irinotecan (CPT-11) and UFT, a combination drug of tegafur and uracil. The patient was a 57-year-old woman who had a tumor in the ascending colon, and massively swollen para-aortic and supraclavicular lymph node metastasis. She was treated with combination chemotherapy of CPT-11 and UFT. The main tumor was detected as a decompressed scar, and the supraclavicular and para-aortic lymph nodes had completely disappeared after the second cycle of treatment. A histopathological examination and immunohistochemistry with cytokeratin showed complete remission of adenocarcinoma in the tumor and para-aortic lymph nodes. She remains alive without recurrence 52 months after chemotherapy. Combination chemotherapy of CPT-11 and UFT may be of potential value in the treatment of advanced colorectal carcinoma, and both histopathological and immunohistochemical confirmation of a complete remission may indicate prolonged disease-free survival.

Key words Colon cancer · Advanced lymph node metastasis · CPT-11/UFT · Immunohistochemistry · Complete remission

Introduction

In colorectal cancer, 5-fluorouracil (5-FU) has been the mainstay of adjuvant treatment and treatment of metastatic disease for many years.¹ Although efforts to improve efficacy through schedule modification, including prolonged infusions, have been made, its efficacy has been limited. New agents with improved efficacy, tolerability, and ease of administration are required. Among the newer drugs, irinotecan (CPT-11) is becoming established as a first- and second-line treatment for advanced disease.²⁻⁴ Its novel mechanisms of action have proven to be of value in 5-FU-resistant patients.

UFT is a combination drug of the prodrug tegafur and uracil in a 1:4 molar ratio.⁵ Uracil is a reversible inhibitor of the enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), which is responsible for the catabolism of 5-FU. Combining these drugs would be anticipated to increase the response rates while maintaining the advantages of a regimen based on an orally administered fluoropyrimidine. Ohshiro et al. conducted a phase I study of CPT-11 and UFT in patients with advanced or metastatic gastrointestinal cancers, and demonstrated its safety and potential efficacy.⁶ The recommended dose for a phase II study was CPT-11 150 mg/m² bi-weekly, and UFT 375 mg/m² on days 3–7, 10–14, 17–21, 24–28 in 4–5 weeks. They demonstrated a response rate of 42% in the 19 evaluable patients with only grade 3 adverse events of leukopenia or neutropenia.

At that time, leucovorin had not become commercially available in Japan; therefore, we conducted a phase II study of this regimen in patients with advanced or metastatic colorectal cancer to find out its safety and efficacy. We employed oral UFT-E instead of UFT capsules. UFT-E, enteric-coated granules, was designed to reduce gastrointestinal adverse events, and has been

Reprint requests to: M. Ikeda, Department of Surgery and Clinical Oncology (E2), Graduate School of Medicine, Osaka University, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
Received: September 30, 2005 / Accepted: July 25, 2006

demonstrated to have a significantly lower incidence of nausea and vomiting, while maintaining its activity.⁷

We herein report the case of a female patient with highly advanced cancer of the right colon with multiple para-aortic and supraclavicular lymph node metastases, who was recruited to this phase II study and was successfully treated with both CPT-11/UFT and surgical intervention.

Case Report

A 57-year-old woman with a 2-month history of general fatigue, abdominal discomfort, and left neck and arm swelling was referred to Osaka University Hospital. On physical examination, multiple tumors measuring up to 5 cm in diameter were palpable in the left neck and supraclavicular region. The serum carcinoembryonic antigen (CEA) level was 23 ng/ml (normal range, <5 ng/ml). All other laboratory findings were all within normal ranges.

Colonoscopy (Fig. 1A) showed type 3 advanced cancer in the ascending colon. A biopsy specimen showed poorly differentiated adenocarcinoma (Fig. 1B). A neck computed tomography (CT) scan revealed bulky swollen lymph nodes in the supraclavicular area, resulting in a complete obstruction of the left internal jugular vein and innominate vein (arrowhead, Fig. 2A). A bypassed

flow around the tumors was detected as a subcutaneous contrast media (arrows in Fig. 2A). An abdominal CT scan also showed multiple lymph node swelling in the para-aortic region (Fig. 2B). Metastasis of poorly differentiated adenocarcinoma was diagnosed by fine-needle aspiration cytology of a cervical swollen lymph node. As the tumor was highly advanced, we planned to administer systemic chemotherapy. After discussing the various chemotherapeutic treatment options, the patient decided to participate in an ongoing phase II study of our institution, which is evaluating the toxicity and antitumor efficacy of combined chemotherapy of CPT-11 and UFT in patients with advanced colorectal cancer. She was fully eligible for this phase II study and written informed consent was obtained.

Treatment Schedules

According to the protocol, CPT-11 150 mg/m² was administered over 90 min by intravenous infusion on days 1 and 15. UFT, 375 mg/m² was orally administered on days 3–7, 10–14, 17–21, and 24–28. One cycle of this treatment was 35 days. The patient was treated with an actual dose of 200 mg of CPT-11 and 500 mg of daily UFT. She experienced grade 3 nausea and vomiting during the first cycle of treatment, but not during the second. She was taken off the study due to grade 4 neutropenia on day 25 of the second cycle.

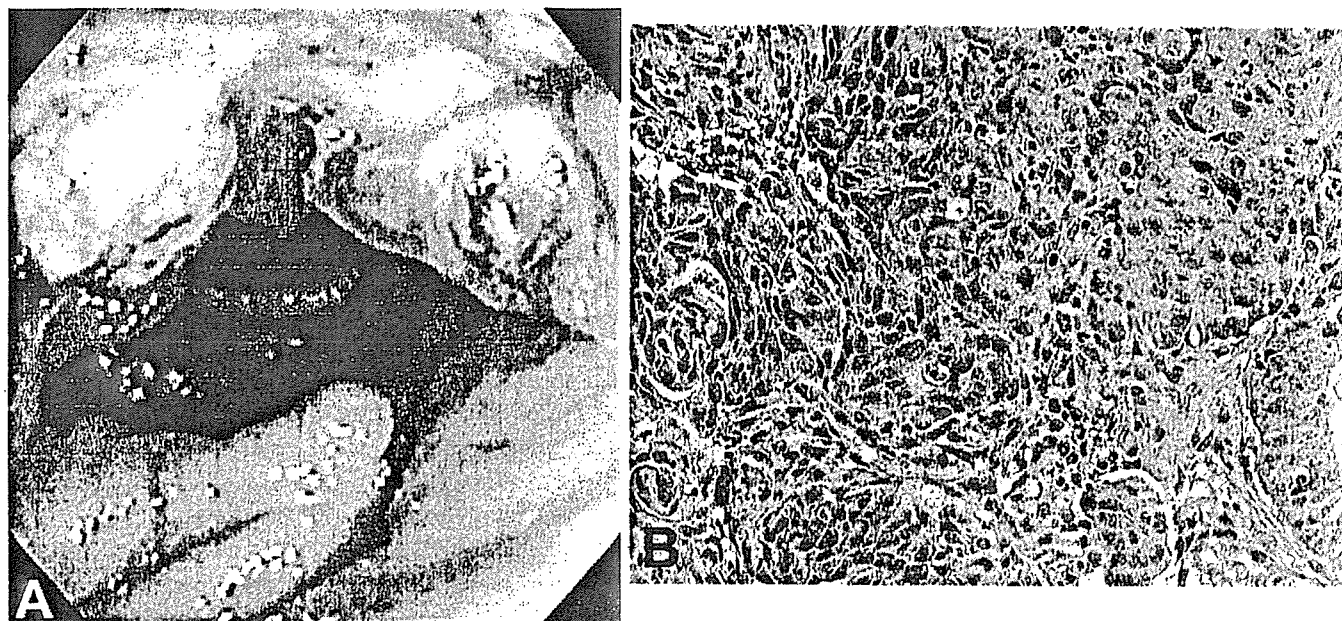


Fig. 1A,B. Colonoscopic findings at first diagnosis and a representative microscopic section of the biopsy (**B** H&E, $\times 200$). Type 3 advanced carcinoma in the right colon. Preservation of the luminal patency and no bleeding tendency were observed.

Colonic mucosa with a diffuse infiltrate of PAS-positive tumor cells and an enlarged nucleolus. Histopathological diagnosis: poorly differentiated adenocarcinoma of the right colon

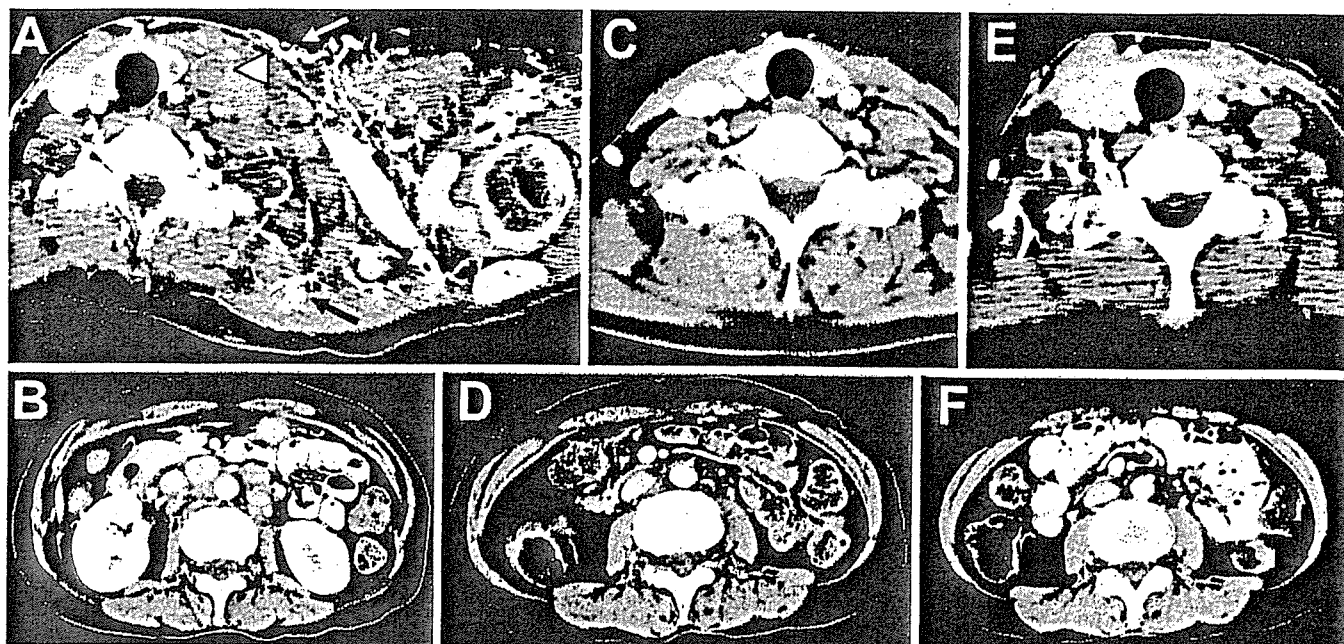


Fig. 2. Neck and abdominal computed tomography scans at first diagnosis (A, B), one cycle after chemotherapy (C, D), and two cycles after chemotherapy (E, F). A Bulky swollen lymph nodes in the left supraclavicular portion with a complete obstruction of the left internal jugular vein (*arrowhead*)

and a bypassed flow around the tumors (*arrows*). B Multiple areas of lymph node swelling were also found in the para-aortic region. C–F The swollen lymph nodes at both sites decreased in size after chemotherapy

Objective Response and Toxicities

The response was evaluated by CT after each cycle, and after two cycles by endoscopy according to Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.⁸ After one treatment cycle, the supraclavicular lymph nodes had disappeared (Fig. 2C), and they still disappeared after two cycles of treatment (Fig. 2E). Para-aortic lymph nodes were also undetectable after one (Fig. 2D) and two (Fig. 2F) cycles of treatment. Figure 3A shows the endoscopic findings, i.e., that the cancer of the right colon was only a decompressed scar. Four biopsy specimens were obtained and no residual tumor was found. The serum CEA level was normalized after one cycle of treatment (3 ng/ml) and was only 1 ng/ml after the second cycle. Taken together, these parameters indicated that a complete response was obtained.

Pharmacokinetic Parameters

On day 1 of the first cycle, the fluctuation of the level of serum SN-38, an active metabolite of CPT-11, was followed before administration, and at 0, 1, 2, 8, 12, and 24 h after administration. On day 3 of the first cycle, serum levels of 5-FU before, and at 1, 2, 4, and 8 h after UFT administration were also examined. Next, the pharmacokinetic parameters, for example C_{max} (ng/ml) and AUC (ng/h/ml), were calculated. C_{max} and AUC_{0-25.5}

of SN-38 were 79.1 and 517, respectively. C_{max} and AUC₀₋₈ of 5-FU were 337 and 917, respectively.

Operation Findings

A resection of the right colon with an extended lymphadenectomy including of the para-aortic region was planned in order to remove the primary region and to make a pathological diagnosis. An upper abdominal incision was made to enter the abdomen. No evidence of ascites, liver metastasis, peritoneal dissemination, or regional lymph node swelling was detected. The primary tumor region was detected because of the scar-like serosal change; however, the tumor was not detected by palpation. A para-aortic lymph node dissection was performed at levels between the diaphragm and aortic bifurcation. Because tissues containing para-aortic lymph nodes strongly adhered to the aorta and inferior vena cava, a sharp dissection was performed to remove these tissues. End-to-side iliocolic anastomosis was done for reconstruction.

Pathological Findings

In the resected specimen, the primary region was detected only as a decompressed scar (Fig. 3B). A histopathological examination of the resected primary

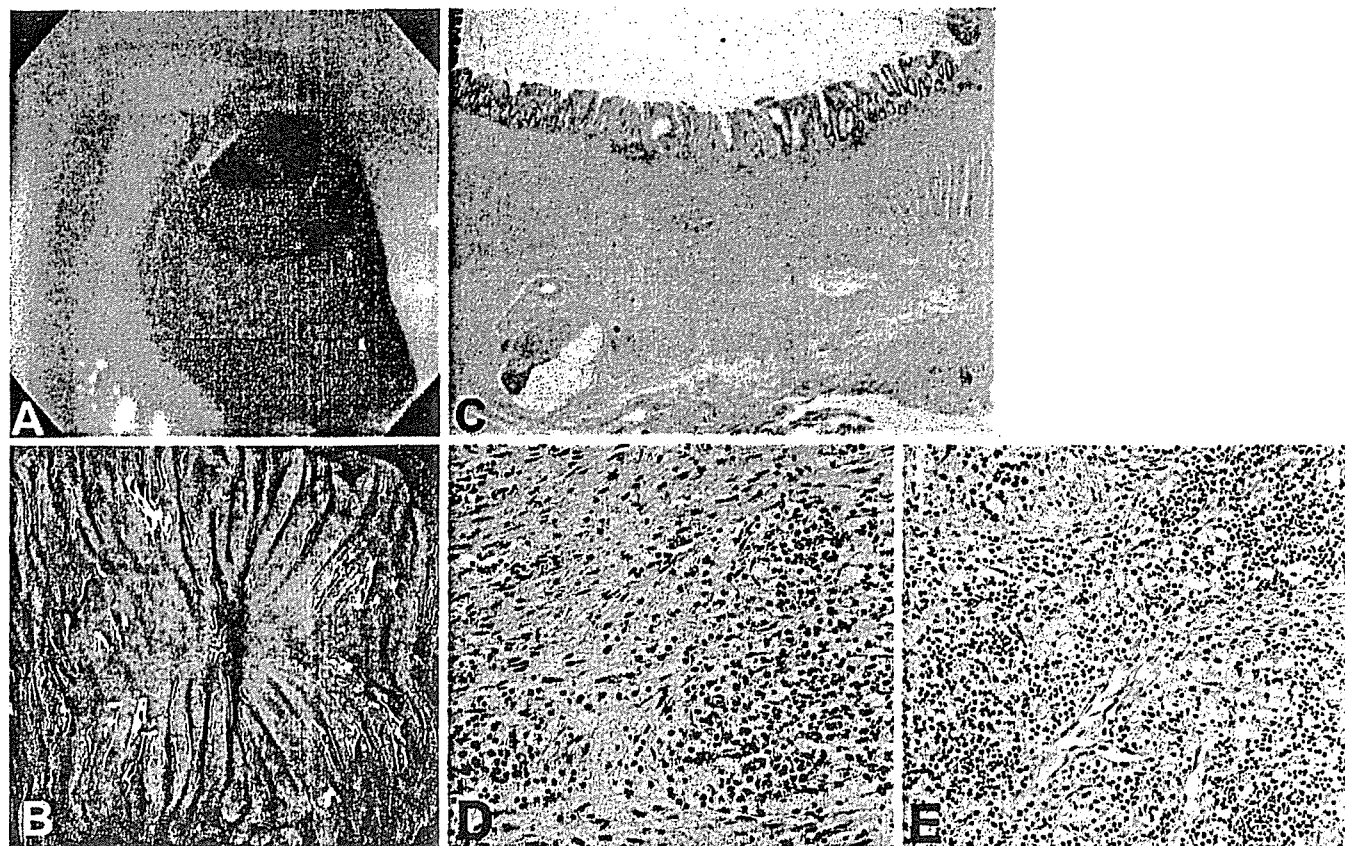


Fig. 3. **A** Colonoscopic findings two cycles after chemotherapy. **B** A macroscopic photograph of the resected specimen. The primary region was reduced to only a scar. **C–E** Representative sections of the resected specimen with H&E. **C** The whole appearance of the primary lesion ($\times 12.5$). The muscularis propria layer is torn, presumably by the cancer cell

invasion, and this area is covered by a normal mucosa. **D,E** Strong magnification ($\times 200$) of **D** the primary lesion and **E** one of the para-aortic lymph nodes. Diffuse fibrosis and aggregation of foam cells were observed. No viable cancer cells were detected

region and para-aortic lymph nodes showed no viable cancer cells (Fig. 3C–E). Four consecutive slices of 4- μ m thick sections were made from the primary tumor and all resected lymph nodes, and were subjected immunohistochemistry. Immunostaining was performed on the TechMate Horizon automated staining system (DAKO, Glostrup, Denmark), as described previously.⁹ Briefly, after blocking with bovine serum albumin, the sections were incubated with pancytokeratin monoclonal antibody AE1/AE3 (DAKO, Carpinteria, CA, USA), which has been previously used for the detection of micrometastases.^{10,11} This monoclonal antibody has the broadest spectrum of keratin reactivity among human epidermal keratins, and it produces positive staining in virtually all cancer cells arising from the human epithelium. They were then incubated with antimouse secondary antibody conjugated with dextran polylinker (EnVision plus; DAKO). A histological examination of biopsy specimen before chemotherapy showed positive staining with the cytokeratin antibody. However, posi-

tively stained cells were detected neither in a biopsy specimen before operation nor in the resected tumor by immunohistochemistry with cytokeratin antibody, and a histological complete remission was thus confirmed.

Postoperative Course

Because of ptosis of the stomach and paralysis of the duodenum, oral intake was insufficient for 1 month. However, it recovered thereafter and postoperative chemotherapy using CPT-11 and UFT was started 10 weeks after operation with dose modification. The patient received 150mg/body CPT-11 and 300mg/body/day UFT. After two cycles of treatment, she had a bowel obstruction, which required surgical intervention. After surgery she was followed up without any chemotherapy. The serum CEA level remained within the normal range and no tumor recurrence has been detected on either abdominal or neck CT. She remains alive without recurrence at 49 months after surgery.

Discussion

In colorectal carcinoma, up to 20% of all patients present with stage IV disease at initial diagnosis.¹²⁻¹⁴ Liver, lung, and peritoneum are the most frequently observed metastatic sites. In 89 patients in the series of Scoggins et al., sites of metastasis were liver 85% (76/89), lung only 4% (4/89), and peritoneum 10% (9/89).¹³ In other series of a total of 144 stage IV colorectal cancers, no case with massive lymph node metastasis was documented.^{14,15} Case reports of colorectal cancer with massive lymph node metastasis including supraclavicular lymph nodes at first diagnosis are found in Japan, but the true incidence of such cases is unclear.¹⁶⁻¹⁹ The prognosis of patients with stage IV colorectal carcinoma remains poor, with the median survival just 9–10.3 months,^{14,20-22} and decision-making in such advanced cases is extremely difficult. Cases in which there is bowel obstruction or bleeding due to tumor progression may need a resection of the primary region.^{11,12} A resection of primary and liver metastasis is recommended as long as hepatic metastasis occupies less than 50% of liver volume, although postoperative mortality and morbidity are relatively high.^{13,18,20} However, decision-making in the treatment of systemic lymph node metastasis has not been fully described. Adjuvant chemotherapy following a resection of the primary tumor was performed in all case reports in Japan,¹⁶⁻¹⁹ because of either bowel obstruction or no available effective regimen for neoadjuvant chemotherapy. As the prognosis of these patients was poor, another treatment strategy is necessary for patients without bowel obstruction, which requires surgical intervention. With the advent of active agents such as irinotecan and oxaliplatin,^{2,3,16,23} we can anticipate different strategies for those intractable cases, i.e., down-staging by chemotherapy followed by surgical intervention. The achievement of down-staging may not only reduce operative complications but also increase the number of curatively resected cases. Because the patency of the right colon was well preserved and severe bleeding tendency was not observed under observation by colonoscopy, we thus planned to start chemotherapy on this patient.

The treatment regimen includes CPT-11 (150 mg/m²), given as a 90-min intravenous infusion on days 1 and 15, followed by twice-daily UFT (500 mg) on days 3–7, 10–14, 17–21, and 24–28. The cycles are repeated every 35 days for two cycles. In this patient, grade 3 nonhematological toxicity (appetite loss) was noted in the first cycle and grade 4 neutropenia in the second cycle, which resulted in the cessation of UFT on day 24. C_{max} and AUC of SN-38 (CPT-11, 150 mg/m² administration) were previously reported as 31–42 (ng/ml) and 197–354 (ng/h/ml), respectively.^{24,25} In comparison to these data, the C_{max} (79.1) and AUC (517) of SN-38 in

our patient were very high. The C_{max} (337) and AUC_{0-8h} (917) of 5-FU after oral administration of UFT were also high in comparison to the findings of previous study (C_{max} : 245 ng/ml and AUC_{0-8h}: 223 ng/h/ml).⁵ These results suggest that our patient was exposed to a sufficient chemotherapeutic agent, which led to a complete remission and grade 4 hematological toxicity. This patient had a bowel obstruction after two courses of postoperative chemotherapy. We still do not know the direct relationship between CPT-11 and bowel obstruction; however, CPT-11-induced colitis has been reported, which may enhance postoperative bowel adhesion.²⁶ We thus need to pay attention to this complication.

Continuing chemotherapy without surgical intervention might be another treatment option. Because only 2%–3% of patients have a complete response,²⁷ and tumor relapse after complete remission is frequently observed,²⁸ we carried out surgery for the purpose of histological diagnosis and cure. The confirmation of a histological complete remission with hematoxylin and eosin staining and immunohistochemistry meant that we abandoned the planned mediastinal and neck lymph node dissection. A further follow-up is definitely needed in this patient, because patients with a complete response have a long median overall survival, which is as long as 30 months.²⁷

In summary, we herein reported a case of highly advanced massive lymph node metastasis from cancer of the right colon, which was successfully treated with combination chemotherapy and surgical intervention. Although a careful follow-up of this patient is obligatory, a complete pathological response was demonstrated. Combination chemotherapy of CPT-11 and UFT is thus considered to be of potential value in the treatment for advanced colorectal carcinoma.

References

1. Royce ME, Medgyesy D, Zukowski TH, Dwivedy S, Hoff PM, Pazdur R, et al. Colorectal cancer: chemotherapy treatment overview. *Oncology (Huntingt)* 2000;14:40–6S.
2. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413–8.
3. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905–14.
4. 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; 355:1041–7.
5. Shirao K, Hoff PM, Ohtsu A, Loehrer PJ, Hyodo I, Wadler S, et al. Comparison between the efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of a Uracil/Tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regi-

- men between Japanese and American patients with advanced colorectal cancer: Joint USA and Japan study of UFT/LV. *J Clin Oncol* 2004;22:3466-74.
6. Ohshiro T, Nishizaki T, Tashiro H, Matsuzaka T. Proceedings of the 39th Annual Meeting of Japan Society of Clinical Oncology, OP-1009; 2001.
 7. Ohyama M, Matsumura M, Katsuta K, Nobori T, Matsuyama H, Fukami K, et al. A comparative study of UFT enteric-coated granules with UFT capsules on the occurrence of side effects in the patients with head and neck cancers. Special attention to the upper gastrointestinal tract disorders. *Jpn J Cancer Chemother* 1990;17:1211-6.
 8. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
 9. Takemasa I, Yamamoto H, Sekimoto M, Ohue M, Noura S, Miyake Y, et al. Overexpression of CDC25B phosphatase as a novel marker of poor prognosis of human colorectal carcinoma. *Cancer Res* 2000;60:3043-50.
 10. Miyake Y, Yamamoto H, Fujiwara Y, Ohue M, Sugita Y, Tomita N, et al. Extensive micrometastases to lymph nodes as a marker for rapid recurrence of colorectal cancer: A study of lymphatic mapping. *Clin Cancer Res* 2001;7:1350-7.
 11. Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, Ohue M, Sugita Y, Tomita N, et al. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastasis in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:759-67.
 12. Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele RJ. Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. Colorectal Cancer Working Group, Royal College of Surgeons of England Clinical Epidemiology and Audit Unit. *Br J Surg* 1997;84:1731-6.
 13. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. Non-operative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 1999;6:651-7.
 14. Sarella AI, Guthrie JA, Seymour MT, Ride E, Guillou PJ, O'Riordain DS. Non-operative management of the primary tumour in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:1352-6.
 15. Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, Kazsuba S, Hurst R, Michelassi F, et al. Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? *Arch Surg* 2000;135:530-4.
 16. Baba H, Tanaka K, Kan S, Suzuki F, Otaka H, Moriya T, et al. A six-year survival case of advanced sigmoid colon cancer with metastases to both the Virchow and para-aortic lymph-nodes (in Japanese with English abstract). *Nippon Shokakigeka Gakkaizasshi (Jpn J Gastroenterol Surg)* 1998;31:1907-11.
 17. Yamada H, Kanai M, Hamaguchi K, Ogawa H, Nakamura Y, Ohba Y, et al. Resection of colon cancer and its metastases to the Virchow lymph nodes in a patient with sarcoidosis (in Japanese with English abstract). *Nippon Shokakigeka Gakkaizasshi* 2002; 35:1713-6.
 18. Jingu K, Nakajima Y, Inoue M, Ochiai T. A case of rectal cancer with distant lymph node metastases completely responding to post-operative chemotherapy with levolefolinate combined with 5-fluorouracil (in Japanese with English abstract). *Gan to Kagakuryoho (Jpn J Cancer Chemother)* 2004;31:117-9.
 19. Mio H, Yamada T, Sekiya M, Maruyama H, Kathou T. A case of advanced colon cancer with metastases to both the Virchow's and the para-aortic lymph nodes that achieved complete long-term response with levolefolinate/5-FU therapy (in Japanese with English abstract). *Gan to Kagakuryoho (Jpn J Cancer Chemother)* 2004;31:423-6.
 20. Makela J, Haukipuro K, Laitinen S, Kairaluoma MI. Palliative operations for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1990;33:846-50.
 21. Joffe J, Gordon PH. Palliative resection for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1981;24:355-60.
 22. Liu SK, Church JM, Lavery IC, Fazio VW. Operation in patients with incurable colon cancer—is it worthwhile? *Dis Colon Rectum* 1997;40:11-4.
 23. 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;22:23-30.
 24. Yamada Y, Yasui H, Goto A, Arai T, Ura T, Hamaguchi T, et al. Phase I study of irinotecan and S-1 combination therapy in patients with metastatic gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2003;8:374-80.
 25. Negoro S, Fukuoka M, Masuda N, Takada M, Kusunoki Y, Matsui K, et al. Phase I study of weekly intravenous infusions of CPT-11, a new derivative of camptothecin, in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:1164-8.
 26. Sandmeier D, Chaubert P, Bouzourene H. Irinotecan-induced colitis. *Int J Surg Pathol* 2005;13:215-8.
 27. Buyse MB, Thirion P, Carlson RW, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2000;356:373-8.
 28. Brandi G, Pantaleo MA, Calabrese C, Di Battista M, Poggi R, Bajetta E, et al. Complete remission of primary colon cancer in a metastatic patient treated with CPT-11 plus capecitabine. *Int J Colorectal Dis* 2004;19:599-602.

悪性腫瘍に対する内視鏡外科の現状とその評価

7. 大腸癌

1) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科内視鏡外科学講座, 2) 先進医療開発科学講座

岡島 正純¹⁾, 池田 聡¹⁾, 恵木 浩之¹⁾, 吉満 政義¹⁾, 浅原 利正²⁾

キーワード 腹腔鏡手術, 大腸癌, 治療成績, 手技, 臨床研究

I. 内容要旨

大腸癌に対する腹腔鏡手術が始まって15年が経過した。日本内視鏡外科学会のアンケート調査(2003)によると、わが国における腹腔鏡下大腸癌手術の件数は年々コンスタントに増加し、2003年には進行癌の割合が早期癌を上回った。アクセス法ではHALSよりpure laparoscopic surgeryが広く行われている。この両者をうまく使い分けられれば、すべての部位の大腸癌に対して腹腔鏡手術を行うことが、技術的には可能である。アプローチ法では内側アプローチがスタンダードとなっている。わが国では、より安全な内視鏡手術の普及を目指して、技術認定制度が2004年に始まった。大腸に関しては腹腔鏡下大腸癌手術のビデオを提出することを課して、内視鏡手術手技のみならず、癌の手術としての力量も審査されている。臨床研究では、欧米の進行大腸癌を対象とした開腹手術とのrandomized controlled trial (RCT)で腹腔鏡手術と長期手術成績においても差がないとの結果が報告された。しかし一方で、これらの研究には様々な問題点があることも明らかとなった。このことを踏まえて、より手術技術のquality controlを重視した日本独自のRCT(JCOG0404:北野班)がスタートし、その結果が待望される。

II. はじめに

腹腔鏡下大腸癌手術は1991年Moses Jacobsら¹⁾によって、また本邦では1993年、小西ら²⁾、渡邊ら³⁾によって初めて報告された。悪性疾患に対する新しい手技に対

して日本での取り組みは極めて慎重で、一部の施設を除いてはごく限られた症例に対してのみ行われていたが、当初懸念された技術的な問題が、周辺機器、器具の進歩とそれに呼応した技術の熟達に伴って次第に改善されると、手術適応は次第に拡大されていった。さらに米国から報告されていたport site recurrence⁴⁾がlearning curveによるものであることが判明し⁵⁾、2002年の保険収載さらに2004年の改訂も後押しとなって、現在では腹腔鏡で行う消化器手術の中で、胆嚢摘除術に次ぐ症例数となり、進行癌の症例数も年々増加している⁶⁾(図1)。しかし、欧米での開腹手術と比較した大規模多施設randomized controlled trial (RCT)の結果も報告されると一方でこれらの研究の問題点も指摘され、手術部位においてもまだ難易度が高く積極的に適応されていない部位も残っている⁶⁾(図2)。

大腸癌に対する腹腔鏡手術のわが国における現状をこれらの問題点を踏まえて、手術手技と技術および手術成績から評価するとともに諸外国の状況を参考に今後どのように推し進めていくべきかを述べる。

III. 手術手技と技術評価

大腸癌手術において、開腹術や腹腔鏡手術も手術法のひとつのオプションであるように腹腔鏡手術にもいくつかのオプションがある。ここではアクセス法、アプローチ法について論じ、さらに技術認定制度について言及する。

1) アクセス法

アクセス法では、完全に腹腔鏡下に行うPure laparo-

LAPAROSCOPIC SURGERY FOR COLONIC CANCER : PRESENT STATUS AND EVALUATION

Masazumi Okajima¹, Satoshi Ikeda¹, Hiroyuki Egi¹, Masanori Yoshimitsu¹ and Toshimasa Asahara²

Department of Endoscopic Surgery and Surgical Science¹ and Department of Surgery², Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences

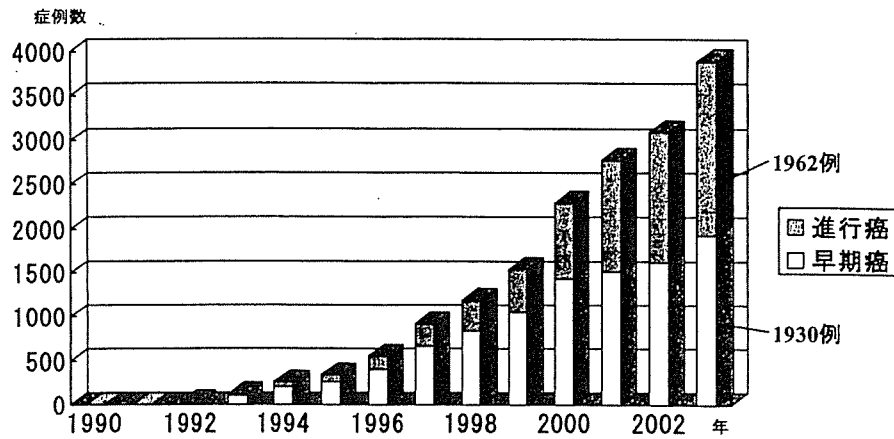


図1 大腸癌に対する腹腔鏡手術（進行度別症例数）
—内視鏡外科手術に関するアンケート調査（第7回集計結果報告）より引用（一部改変）

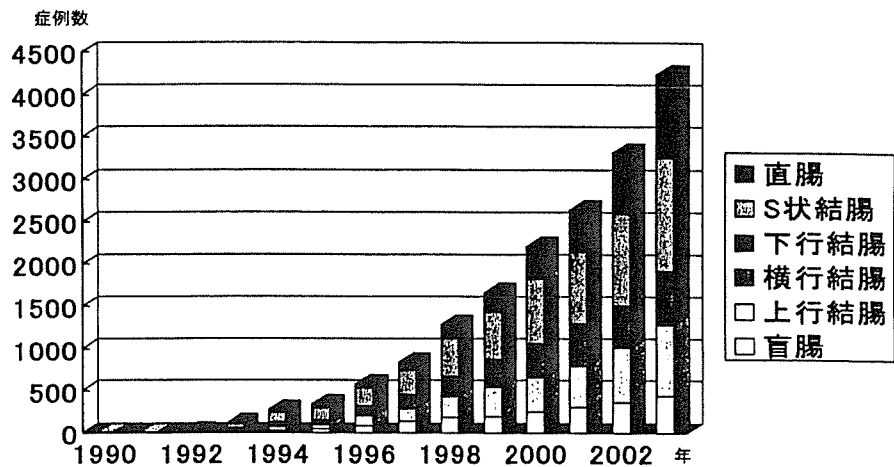


図2 大腸癌に対する腹腔鏡手術（部位別症例数）
—内視鏡外科手術に関するアンケート調査（第7回集計結果報告）より引用（一部改変）

scopic surgery (Pure Lap) と片手を挿入して行う Hand-assisted laparoscopic surgery (HALS)⁷⁸⁾ が代表的な方法で、Pure Lap が標準的なアクセス法であることは言うまでもない。その手技に関してはアプローチ法で述べることにし、ここでは HALS について今一度検討したい。

我々の Retrospective な検討では、1995～2003 年までに行った腹腔鏡下大腸切除術 210 例のうち 52 例に HALS を行っており、術後の排ガス・胃管抜去時期・飲水開始時期などの臨床的なパラメーターでは Pure Lap 群と比較して有意な差は認めなかった⁹⁾。また生命予後に関しても進行結腸癌の 2 例を遠隔転移で失ったのみで Pure Lap 群と比較して差はなく、低侵襲手術の長所を維持し、

癌に対する手術として成立するアクセス法であると考えている。prospective study については、症例数が少ないものの HALS と Pure Lap の比較において、手術時間が HALS で有意に短く、合併症や術後回復に関しては両群間に有意な差はなかったとし、HALS の低侵襲性は Pure Lap に遜色ないことを報告している¹⁰⁾¹¹⁾。

HALS は開腹手術と Pure Lap の間に位置づけられるべきである。しかし、一般的に HALS の立場・役割が明確でなく、HALS というアクセス法が有効に利用されていない印象がある。HALS は開腹術から Pure LAC への橋渡しの役割だけでなく、現在はまだスタンダードではない 3 群郭清が必要な横行結腸癌や 5cm を超えるような大きな癌に対して、低侵襲手術である腹腔鏡

7. 大腸癌

発表者, グループ (国, 地域)	解析症例数	結果	備考
Lacy (Spain) ¹⁵⁾	219 (単一施設)	Stage III において 腹腔鏡手術の方が全生存率良好 全生存率に差なし	Stage III の開腹術の成績が不良 (5年生存率 50%) 開腹移行率 21% 補助療法規定なし 転移診断に CT の規定なし
COST (USA) ¹⁶⁾	863 (多施設)		
Lueng (HK) ¹⁷⁾	403 (単一)	全生存率に差なし	開腹移行率 23% 補助療法規定なし
CLASICC (UK) ¹⁸⁾	737 (多施設)	短期では差なし	開腹移行率 29% 補助療法規定なし
COLOR (Eur) ¹⁹⁾	1049 (多施設)	短期では差なし	在院死 5%, ew (+) 高率ほか 開腹移行率 17% 補助療法規定なし
JCOG0404 (Jpn) ²⁰⁾	目標 818 (多施設)		手術の quality control を重視 補助療法規定 転移, 再発等の診断法規定

図3 腹腔鏡下大腸癌手術に対する RCT とその問題点 (腹腔鏡手術 vs. 開腹手術)

下手術を行うための最終手段という存在意義があると考えている。したがって、HALS の手技も Pure Lap から convert するための緊急回避的手段としてではなく、はじめからデザインされた手技として習得するべきである。そしてこの二つのアクセス法を上手く併用すれば、技術的にはどのような大腸癌手術も腹腔鏡下に行うことが可能である⁸⁾¹²⁾。

2) アプローチ法

Pure Lap のアプローチ法には外側アプローチ、内側アプローチ、後腹膜アプローチがある。後腹膜アプローチは高度癒着例等のきわめて特殊な状況下でのみ用いられ、現在ではあまり行われていない。

外側アプローチは、従来の開腹手術のイメージに最も近いアプローチ法で、したがって後腹膜下筋膜の同定も容易である。しかし主管血管の処理において、一度剝離授動した腸間膜を再び牽引する必要があること、また病変部の剝離授動が手術の早い時期に行われるため、進行癌では癌病巣と腹腔内臓器や鉗子等の接触が懸念されることなどに留意を要する。内側アプローチは、従来の開腹手術のイメージとまったく異なるため、外側アプローチより手技の習得に時間を要する。しかし手技に慣れると、後腹膜下筋膜の同定も難しくなく、現在最も広く行われているアプローチ法である。腸管の剝離授動に先駆けて血管の処理が行われるが、これはいわゆる no-touch isolation technique を行うという意味よりも、この方が大腸癌手術でもっとも繊細な注意が必要な主管血管周囲のリンパ節郭清を良好な視野で行うことができるからである。このように外側アプローチ、内側アプローチにはそれぞれに利点、欠点がある

が、どちらの方法も安全に後腹膜下筋膜前面に到達することを目標としており、それが達成できるのであればどちらの方法でもよい。実際に内側アプローチと外側アプローチの成績に関する RCT では、再発率に関しては、平均観察期間の中央値 32 カ月の観察で両群間に差が無いことが報告されている¹³⁾。

3) 技術認定制度について

より安全で確実な内視鏡手術を目指して、2004 年にスタートした日本内視鏡外科学会による技術認定制度は、極めて先駆的で画期的な制度である¹⁴⁾。臓器別に審査され、大腸では大腸癌に対する腹腔鏡手術の未編集ビデオ提出が要求されている。これは、腹腔鏡下大腸手術の大部分が大腸癌に対して行われるため、内視鏡手術の技術認定といえども、癌の手術として適当な手術が行われていることを審査するためである。癌に対する手術で行うべきこと、行ってはならないことは開腹手術と内視鏡手術で差はない。言い換えれば、内視鏡手術だからこれでよい、という考えは間違いである。このことを再確認する上でも、この審査は評価に値する。

IV. 手術成績

近年、海外より大腸癌に対する開腹手術と腹腔鏡手術の RCT の結果が報告された。以前より、腹腔鏡下大腸癌手術の術後早期合併症に関しては重篤なものは少なく、開腹手術に劣ることはないという結論は出ていたが、長期予後に関するものも報告され、注目されるとともに評価されている。いずれも腹腔鏡手術の成績が、開腹手術と同等、あるいはそれ以上であったと結

論している。しかし、それぞれの報告を詳細に検討すると、現在進行中の RCT も含めていくつかの問題点が浮かび上がり、この結果をそのままわが国の臨床の場に受け入れるには抵抗がある。図 3 にこれらの報告の概要と、その問題点について列挙した^{15)~19)}。なかでも米国の COST (Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study) Group による研究はよくデザインされた多施設大規模スタディで極めて評価が高い。この結果を受けて、それまで進行大腸癌に対する腹腔鏡手術に対して慎重であった米国の諸学会や NCI が、こぞって開腹手術と同等の評価を下した。しかしこの COST スタディでさえ、研究参加者の腹腔鏡下大腸癌手術の経験症例数の最低基準が 20 例と少なく、腹腔鏡群での開腹移行率が 21% と高率であること、術後補助化学療法が規定されていないこと、転移、再発の診断に CT が義務付けられていないこと、など日本の現状にはそぐわない点が少ない¹⁶⁾。わが国では 2004 年、進行大腸癌に対する開腹手術と腹腔鏡手術の RCT (JCOG 北野班)²⁰⁾ がスタートした。このスタディは手術の quality control を重視し、術後補助療法もエビデンスに基づいて規定されており、その結果に大きな期待が寄せられている。

V. おわりに

15 年間に著しい進歩を遂げた腹腔鏡下大腸癌手術ではあるが、前述の RCT の結果にも明記されているように開腹手術より医療費がかかること、また、内視鏡手術の根本的問題である低侵襲性の評価が確立されていないことなど、今後の課題も山積している。さらに技術面では、全大腸で腹腔鏡手術可能とはいえ、横行結腸進行癌や Rb, P 直腸癌はリンパ節郭清の手法が極めて困難で、いまだ標準化されていない。そしてもっとも大きな問題は進行癌に対する腹腔鏡手術の位置づけについてである。大腸癌研究会による 2005 年版大腸癌治療ガイドラインでは、腹腔鏡手術は“結腸癌および Rs 癌のうち Stage 0 および Stage I に適応される”と記載されている。これは強制的なものではない。しかし、現在進行大腸癌に対する JCOG スタディが行われていることも踏まえ、これまでわが国独自のスタンスで、着実に浸透してきた本手術法が、患者さんに不利益を及ぼすことなく、さらに安全、確実に行われるよう、その適応には慎重な判断が望まれる。

文 献

1) Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS: Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). Surg

Laparosc Endosc, 1 : 144—150, 1991.

2) Konishi F, Nagai H, Kasiwagi H, et al.: Laparoscopic assisted colectomy with extracorporeal anastomosis. Digestive Endoscopy, 6 : 52—58, 1994.

3) 渡邊昌彦, 大上正裕, 寺本龍生, 他: 早期大腸癌に対する低侵襲手術の適応. 日消外会誌, 26 : 2548—2551, 1993.

4) Wexner SD, Cohen SM: Port site metastasis after laparoscopic colorectal surgery for cures of malignancy. Br J Surg, 82 : 298—299, 1995.

5) Zmora O, Gervaz P, Wexner SD: Trocar site recurrence in laparoscopic surgery for colorectal cancer. Myth or real concern? Surg Endosc, 15 : 788—793, 2001.

6) 内視鏡外科手術に関するアンケート調査—第 7 回集計結果報告—。日鏡外会誌, 9 : 475—561, 2004.

7) Ballantyne GH, Leahy PF: Hand-assisted laparoscopic colectomy: Evolution to a clinical useful. Dis Colon Rectum, 47 : 753—765, 2004.

8) 岡島正純, 有田道典, 池田 聡, 他: ハンドアシスト法による腹腔鏡下大腸切除術. 消化器外科, 27 : 887—896, 2004.

9) 岡島正純, 小島康知, 栗原 毅, 他: 大腸癌に対する腹腔鏡下手術は安全, 確実に低侵襲な手術といえるか? 内視鏡医が知っておくべき腹腔鏡手術. 早期大腸癌, 6 : 43—48, 2002.

10) Nakajima K, Lee SW, Cocilovo C, et al.: Laparoscopic total colectomy: hand-assisted vs. standard technique. Surg Endosc, 18 : 582—586, 2004.

11) Chang YJ, Marcello PW, Rusin LC, et al.: Hand-assisted laparoscopic sigmoid colectomy. Helping hand or hindrance. Surg Endosc, 19 : 656—661, 2005.

12) 岡島正純, 小島康知, 三浦義夫, 他: 腹腔鏡下大腸手術の術野展開におけるトラブルとその回避法および脱出法. 消化器外科, 25 : 715—722, 2002.

13) Liang JT, Lai HS, Huang KC, et al.: Comparison of medial-to-lateral versus traditional lateral-to-medial laparoscopic dissection sequences for resection of rectosigmoid cancers: randomized controlled clinical trial. World J Surg, 27 : 1337—1338, 2003.

14) 山川達郎: 内視鏡外科手術における技術認定制度の確立とそれによる新たな展開. 日鏡外会誌, 8 : 101—108, 2003.

15) Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al.: Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. Lancet, 359 : 2224—2229, 2002.

16) The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group: A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med, 350 : 2050—2059, 2004.

7. 大腸癌

- 17) Leung KL, Samuel PYK, Lam SCW, et al. : Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma : prospective randomised trial. *Lancet*, 363 : 1187—1192, 2004.
- 18) Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. : Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial) : multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 365 : 1718—1728, 2005.
- 19) The Colon cancer Laparoscopic or Open Resection Study group : Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer : short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol*, 6 : 477—484, 2005.
- 20) Kitano S, Inomata M, Sato A, et al. : Randomized controlled trial to evaluate laparoscopic surgery for colorectal cancer : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. *Jpn J Clin Oncol*, 35 : 475—477, 2005.

LAPAROSCOPIC SURGERY FOR COLONIC CANCER : PRESENT STATUS AND EVALUATION

Masazumi Okajima¹, Satoshi Ikeda¹, Hiroyuki Egi¹, Masanori Yoshimitsu¹ and Toshimasa Asahara²
Department of Endoscopic Surgery and Surgical Science¹ and Department of Surgery²,
Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences

It has been 15 years since laparoscopic surgery was first performed in colonic cancer. An inquiry-based analysis by the Japan Society of Endoscopic Surgery (JSES) in 2003 showed a steady increase in the number of laparoscopic colonic resections for cancer. This report also indicates that advanced cancer candidates exceeded early-stage patients in 2003. From the technical point of view, pure laparoscopic access and a medial dissection approach rather than hand-assisted laparoscopic surgery (HALS) and a lateral dissection approach is more likely to be selected as a standard procedure.

In 2004, the Endoscopic Surgical Skill Qualification System was proposed by the JSES to promote safer laparoscopic surgery in Japan. For colonic qualification, a thorough videotape of colonic cancer resection is to be evaluated so that not only laparoscopic surgical skill but also oncologic handling is taken into account.

In clinical research, based on the results of a multicenter, randomized, controlled study of open vs. laparoscopic-assisted colectomy in the USA and Europe, a Japanese trial has also now started to determine the optimum quality control of surgical skill. The results of this study are expected to lead to less deviation in the level of surgical skill.

大腸癌の在宅医療の現状と将来

木村 秀幸 赤在 義浩 新田 泰樹*

[Jpn J Cancer Chemother 33(5):606-610, May, 2006]

Outpatient Based Colorectal Cancer Treatment—The Current Status, Challenges and Future Outlook: Hideyuki Kimura, Yoshihiro Akazai and Yasuki Nitta (Dept. of Surgery, Okayama Saiseikai General Hospital)

Summary

In recent years, chemotherapy for colorectal cancer has advanced rapidly. It has taken on the primary role in the treatment of advanced/metastatic colorectal cancer. However, surgery and radiation therapy continue to be integral measures in managing the various symptoms which occur during chemotherapy. The objective in treating non-resectable recurrent colorectal cancer is to maintain excellent QOL, while attempting to prolong the patient's life. Currently, the standard treatment in our nation is FOLFIRI/FOLFOX; however, the Western nations are starting to implement molecular targeted agents, although extremely costly. High expectations are held for research efforts oriented towards the effectiveness of oral fluoropyrimidines, anti-cancer drug sensitivity and the prognosis for side effects. It is requisite to maintain balance between QOL and life prolongation. In order to achieve this, it is imperative to listen closely to what the patient is feeling, and to continue providing support to alleviate the patient's uncertainties and troubles. Knowledge of palliative medicine and active listening methodology become necessary for the medical professional. EBM should not be the only focus; the thinking of each individual should be respected, and outpatient-based chemotherapy should be attempted, allowing the individual to maintain everyday living and social activities. One looks forward to the fruition of customized medicine which corresponds to the "nature of cancer" with the "patient's individuality." Key words: Colorectal cancer, Cancer palliative medicine, QOL, Customized medicine, Corresponding author: Hideyuki Kimura, Department of Surgery, Okayama Saiseikai General Hospital, 1-17-18 Ifuku-cho, Okayama-shi, 700-8511, Japan

要旨 近年、大腸癌の化学療法は急速に進歩している。そして、進行・再発大腸癌における治療の主役となってきた。しかし、手術や放射線治療も抗癌剤治療中に生じる各種症状のマネジメントには重要な治療手段であることに変わりはない。手術不能再発大腸癌の治療の目標は、良好な QOL を維持しながら延命も図ることである。現在のわが国での標準治療は FOLFIRI/FOLFOX だが、欧米では分子標的治療薬が使われだしている。しかしたいへん高価である。経口フッ化ピリミジン剤の効果、抗癌剤の感受性と副作用の予知に向けた研究に期待が向けられる。QOL と延命のバランスをとることが大切である。そのために、患者の気持ちを十分聴き、不安や悩みに対してサポートを続けることが大切である。医療者には緩和医療の知識と active listening の手法が必要となる。EBM ばかりでなく個人個人の考え方も尊重し、外来での化学療法の継続を図り、個人の日常生活・社会的活動が維持されるべきである。そして、「癌の性格」と「患者の個性」とにマッチしたオーダーメイド医療が実現されることを期待する。

はじめに

大腸癌に対する治療は手術が第一選択であり、再発しても、再々発しても、手術的に切除することが延命にも QOL の改善にも有用と考えられてきた。そうしたなかで大腸癌に対する抗癌剤治療は 5-FU 持続静注、肝転移に対する 5-FU の肝動注療法などが行われてきた^{1,2)}。ところが近年、大腸癌に対する抗癌剤治療は急速な進展がみられ、2005 年にはわが国でも oxaliplatin が保険適応と

なり、国際標準治療が行える体制になった。そして 2005 年 7 月には、大腸癌研究会編の大腸癌治療ガイドラインが発表された³⁾。このような状況のなかで、在宅医療の現状と課題について考えてみる。

I. 進行・再発大腸癌に対する治療

1. 手術療法

1) 根治を目指す手術

初発癌とはにかく根治を目標に手術することには異論

はないと思われるが、これも最近ではQOLを重視した機能温存手術の方向へと向かっている。根治性を考慮の上、肛門機能、排尿機能、性機能の温存を図ることは当然とされてきている⁴⁾。もちろん治療手術でも、手術単独と補助療法の有無で比較すると、リンパ節転移の陽性例では補助化学療法の有効性が示され、stage III結腸癌では再発抑制効果と生存期間の延長が示された⁵⁾。わが国でもstage III直腸癌でUFT経口投与の有効性が示された^{6,7)}。また、直腸癌に対する術前照射は、手術単独に対して局所制御率は有意に良好であったが、生存率の改善に関しては議論のあるところである⁸⁻¹¹⁾。

再発癌であっても肝転移や肺転移に対しては切除術が行われ、よい治療成績がでてきている¹²⁻¹⁴⁾。そして直腸癌の局所再発に対しても、骨盤内臓全摘は今やそれほど特殊な治療手技ではなくなった^{15,16)}。

2) 姑息的手術

根治は望めないが、QOLの改善を目的とする手術もしばしば行われるのが大腸癌の特徴である。イレウス状態に対する腸吻合手術やストーマ造設手術、尿路閉塞に対する腎瘻造設術や内瘻化術、胆道閉塞に対する外胆道瘻造設術や内瘻化術などが行われる。いずれもQOLの改善と、延命に大きく寄与する¹⁷⁾。イレウスで経口摂取できなければ栄養状態が悪化し、抗癌剤治療は困難となる。このような症状が出現し抗癌剤治療を止めると、その予後は著しく短い。

イレウス、尿路閉塞、胆道閉塞などの症状出現時に適宜手術を行い、機能改善を図れば再び抗癌剤治療が継続でき、延命にもつながる。逆に姑息手術もできない状況でも、化学療法により状態の改善ができれば手術療法が可能になることもある^{18,19)}。

2. 化学療法

切除不能な転移・再発大腸癌の治療目標は腫瘍増大を遅らせ、腫瘍腫大による症状をコントロールし、良好なQOLを保ちながら延命を図ることである。

ここで大腸癌に対する化学療法の経緯を振り返ってみる。かつて癌治療を求める患者・家族の切実な要望に対して、他の部位の癌腫に有効だからという理由で安易に使用したり、逆に副作用を恐れて使用しないという時代を経験した。Scheithauerら²⁰⁾がbest supportive care (BSC)と化学療法群との比較で、初めて化学療法の有効性を示した。その後のメタアナリシスでもBSCに対して化学療法の有効性を示した²¹⁾。first-lineだけでなく、Cunninghamらは5-FU無効例に対して、second-lineでのirinotecanの有効性も示した²²⁾。PS 0~2の症例を対象とした第III相臨床試験で、BSCに対して化学療法群に生存期間の有意な延長が検証されてきた。

表1 転移性大腸癌における化学療法の返還

治療法	MST	文献
BSC	4~6 M	20)
5-FU/LV	10~12 M	21)
IFL (bolus)	17.4 M	23)
FOLFOX (infusion)	19.4 M	24)
FOLFOX→FOLFIRI	20.6 M	19)
FOLFIRI→FOLFOX	21.5 M	19)
IFL (bolus) + bevacizumab	20.3 M	25)

そして現在、標準治療と考えられているのはFOLFIRI (infusional 5-FU/LV/irinotecan) やFOLFOX (infusional 5-FU/LV/oxaliplatin), IFL (irinotecan/bolus 5-FU/LV) などの3剤併用療法である。そして、irinotecanとoxaliplatinを相互にsequentialに投与すると、MSTは最も長く20か月を超えた(表1)。

最近では自分の生活を大切にしたいという患者側の希望と、在院日数の短縮を図りたいという医療者側の思惑が一致して、外来化学療法が盛んになってきた。大腸癌の化学療法も例外ではなく、外来での施行が増加している。入院治療で得られた成績と同等で、しかも外来でも継続が可能のように工夫されてきている(図1)。島田らの外来で行う標準的なmFOLFOXについて述べると、初回は入院で行う²⁶⁾。

1日目	入院日
2日目	ポート造設
3日目	化学療法1日目
4日目	化学療法2日目
5日目	化学療法3日目 48時間で終了
6日目	退院

2回目からは外来で2週間ごとに繰り返す。

II. 外来治療・在宅治療での留意点と問題点

1. 化学療法の副作用の管理

FOLFOXでは好中球減少40%、下痢10%であるが、FOLFIRIにはない神経毒性が31%に、血小板減少が5%にみられる¹⁹⁾。oxaliplatinの神経毒性は、累積投与量が765 mg/m²を超えるとgrade 3/4の出現率が10%、1,020 mg/m²を超えると25%の患者に遅発性末梢神経炎が出現するので注意深い観察が必要である²⁷⁾。

血液検査を1~2週間ごとに行い、高度な白血球減少や好中球減少にはG-CSFや抗生剤の投与が必要になる。在宅(通院)治療では患者・家族への説明は特に念入りを行うことが重要で、予想される副作用に対する対応を説明しておく。あらかじめ嘔気に対する制吐剤、下痢に対する止瀉剤、有熱性の好中球減少に対しても、とりあえずの経口抗生剤を処方し、使用方法を十分説明してお

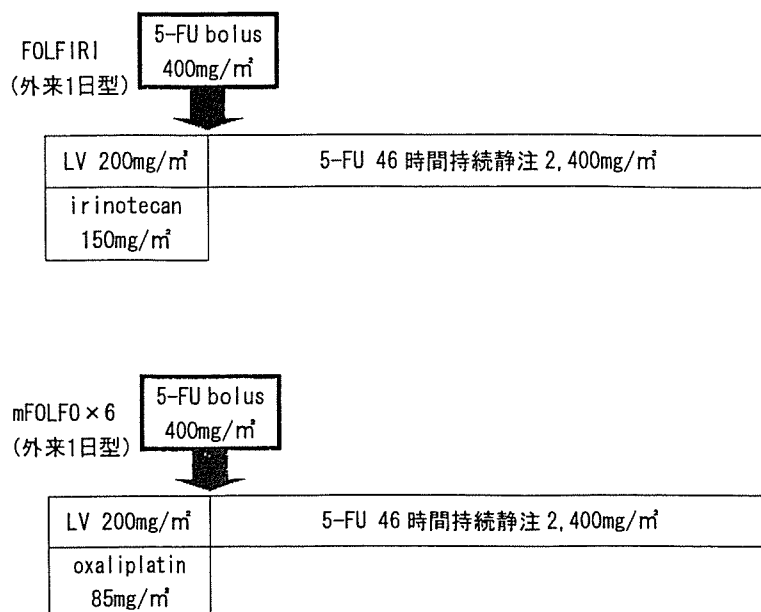


図 1 FOLFIRI/FOLFOX 治療スケジュール
(島田安博: 大腸がん化学療法の実際 (金原出版)²⁶⁾より改変)

表 2 大腸がん手術後の症状・副作用・後遺症に関する悩み³⁷⁾

1. 下痢・便秘・便失禁
2. 便秘
3. 治療後の体力低下・体力回復
4. 排便障害による頻回なトイレで外出時, 工作中落ち着かない
5. 人工肛門の取扱い
6. 罹患前の状態に戻れるのか
7. 抗がん剤による他の症状 (貧血など)
8. 持続する術後後遺症 (痛み, 肩こり)

く。

2. 緩和ケア

在宅治療を進める上では、緩和医療の考え方は大切である。なかでも疼痛コントロールの重要性を強調したい。抗癌剤治療中に腫瘍が増大して疼痛が出現することはよく経験する。その場合、オピオイドや放射線照射による疼痛マネジメントを行う。

2005年、50歳の男性が緩和ケア外来に紹介されてきた。他院で外来化学療法中に疼痛が出現したので、オピオイドが処方された。化学療法の嘔気に加え、オピオイドによる嘔気が加わり食欲不振に陥り、緩和ケア病棟を勧められての来院であった。2週間足らずの入院で疼痛コントロールを行い食欲が回復すると、再び化学療法を希望された。

外来で化学療法を続けていく途中、倦怠感や食欲不振などの症状が出現した時、短期間の休養入院を行うと問題点がはっきりし、解決できることがある。それは、外来では担当医や看護師も時間に追われながらの対応とな

るので、じっくりと話を聴くことが難しい。患者はつい遠慮してしまうことがある。入院では担当医も少し時間の余裕をもって話が聴けるし、看護師をはじめとするコメディカルスタッフの協力も得やすい。

III. 今後の期待と課題

1. 経口フッ化ピリミジン剤への期待

進行・再発大腸癌の化学療法はFOLFIRI/FOLFOXが標準となっているが、いずれも5-FUの持続静注がある。これを経口剤に換えて効果が同等以上であれば、簡便性とQOLの点で経口剤のほうが優位であると考えられる。術後の補助療法としては、5-FU/LV (infusion) に対して経口剤の5-FU/LVが同等の成績を示しており^{28,29)}、わが国でもUFT/LVと5-FU/LV (infusion)との比較試験(JCOG 0205)が進行中で結果が待たれる。5-FUを他の経口剤に換えた臨床試験としてはcapecitabineとTS-1を軸としてLV, irinotecan, oxaliplatinとの組み合わせで行われている。

TS-1によるgrade 3/4の下痢が欧米では30%以上と高頻度である³⁰⁾が、わが国では2%前後と少ない^{31,32)}。わが国ではTS-1など経口フッ化ピリミジン剤使用レジメンの利点が欧米より大きいと思われるので、協力して臨床試験の結果が早くでることが望まれる。それと、メトロノミック・ケモセラピーがQOLの向上と延命に有効であると期待されている³³⁾。最大耐用量より少ない低用量の抗癌剤を一定の頻度で休業期間を設けずに、持続して投与する方法である。一度に多量の抗癌剤を投与しないため副作用の発生も重大にならないので、全身状態が低下しつつある患者にも安心して使用できる。経口フッ

化ピリミジン剤を軸としたメトロノミック・ケモセラピーは palliative chemotherapy としても注目に値すると考える。

2. 分子標的治療薬への期待

わが国ではまだ臨床試験の段階だが、欧米ではすでに臨床的に使用されている。2006年のNCCNのガイドラインでは、血管新生阻害薬である抗vascular endothelial growth factor (VEGF)モノクローナル抗体であるbevacizumabはfirst-lineに組み入れられている。また、抗epidermal growth factor receptor (EGFR)モノクローナル抗体であるcetuximabもthird-line治療のなかに取り込まれてきた。しかし、治療効果(延命効果)は確かに向上しているが、これらの分子標的治療薬は高価なことが大きな問題を提起している。

3. オーダーメイド治療

1) 薬剤感受性の面から

現在の化学療法はまだ確率で論じる治療法の選択である。しかし、人の顔が違いうように腫瘍も性格を異にしており、宿主の側ももちろん一様ではない³⁴⁾。経口フッ化ピリミジン剤に対する下痢の頻度の日欧米の差もそうであるが、irinotecanの有害事象の発生率は遺伝子多型で差があるので、もっと手軽に検査をできるようになればより安全に使えると期待される³⁵⁾。

2) Narrativeな面から

人は様々な価値観をもっている。EBMで生存期間のいちばん長い治療方法でその患者が満足するとは限らない。生命の長さを重要視して入院も費用も厭わないという人から、今までの日常生活、社会的活動を優先したいと考える人まで様々である。今後はnarrativeな面から、その人の人生の総決算にふさわしい治療法が提示できることを期待している。

3) 延命とQOLのバランス

在宅医療では患者がどのようなことに悩んだり、負担に感じているかということを知っておく必要がある³⁶⁾。そうしないと、サポートの方向が的外れになることもあるからである。大腸癌体験者の悩みや負担の第1位は「不安などの心の問題」51.0%、第2位は「症状・副作用・後遺症」16.6%、以下「家族・周囲の人との関係」9.4%、「就労・経済的負担」9.3%と続く(表2)³⁷⁾。

経済的負担が今後の生活に及ぼす不安は、初期治療のころよりも外来通院治療の継続中に出現することが多い。「この治療をいつまで続けなければならないのか?」という問いが患者の口からしばしば発せられる。いつまですれば終わるのか、(こんなにつらい治療を)ずっと続けなければならないのか、という不安と苛立ちを示している。また、外来予約日に来院がないので連絡すると、

「職場の都合で勤務交代された。自分で稼がないと生活できないし、医療費の支払もできないでしょう」といわれたこともある。

再発して、根治的手術ができないと分かった時点でよく説明していても、経過中には不安や苛立ちを覚えることが多いので、外来通院中は患者の感情に焦点を当てた傾聴が大切になる。担当医をはじめ精神科医や看護師、薬剤師、MSWなどのコメディカルとの協働が求められ、その観点からも外来化学療法室にも個室が必要と思うところである。

文 献

- 1) Kemeny N, Daly J, Reichman B, *et al*: Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. A randomized trial. *Ann Intern Med* 107:459-465, 1987.
- 2) Martin JK Jr, O'Connell MJ, Wieand HS, *et al*: Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomized trial. *Arch Surg* 125:1022-1027, 1990.
- 3) 大腸癌研究会・編:大腸癌治療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2005.
- 4) 小山靖夫, 固武健二郎:直腸癌に対する外科治療の進歩. *外科* 61:943-950, 1999.
- 5) National Institute of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *J Am Med Assoc* 264:1444-1450, 1990.
- 6) Koto T, Ohashi Y, Nakazato H, *et al*: Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: multicenter prospective randomized trial. *Langenbecks Arch Surg* 386:575-581, 2002.
- 7) Akazu T, Mariya Y, Yoshida S, *et al*: Adjuvant oral uracil and tegafur (UFT) improves survival after complete mesorectal excision (ME) for pathologic TNM stage III rectal cancer (RC): Results of the National Surgical Adjuvant Study (NSAS)-Colorectal Cancer (CC) 01 randomized trial. *Proc ASCO* 23 (abstr # 3524): 251, 2004.
- 8) Skibber JM, Hoff PM, Minsky BD, *et al*: Cancer of the rectum. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (eds by Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA), 6th ed, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001, pp 1271-1318.
- 9) Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with preoperative radiotherapy in respectable rectal cancer. *N Engl J Med* 336:980-987, 1997.
- 10) Camma C, Giunta M, Fiorica F, *et al*: Preoperative radiotherapy for respectable rectal cancer. A meta-analysis. *J Am Med Assoc* 284:1008-1015, 2000.
- 11) Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 22 randomised trials involving 8507 patients. *Lancet* 358:1291-1304, 2001.
- 12) Regnard JF, Grunewald D, Spaggiari L, *et al*: Surgical treatment for hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 66:214-218, 1998.
- 13) Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, *et al*: Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg* 235:863-871, 2002.

- 14) 加藤知行, 安井健三, 平井 孝・他: 大腸癌肝転移に関する研究—大腸癌の肝転移に対する外科療法—. 大腸疾患 NOW 2004(武藤徹一郎・監), 日本メディカルセンター, 東京, 2004.
- 15) 赤在義浩, 木村秀幸, 船守有香・他: 骨盤内臓全的術の適応. 岡山済生会誌 26: 6-10, 1994.
- 16) 森谷亘皓・他: 骨盤内局所の再発癌に対する積極的外科治療. 臨外 56: 759-765, 2001.
- 17) 木村秀幸: 総合病院における末期医療—外科的緩和療法について—. 緩和医療研究会誌 1: 11-14, 1992.
- 18) 森 達也, 坂田 優, 棟方正樹・他: 緩和医療における癌化学療法の可能性. 癌と化学療法 32(2): 156-160, 2005.
- 19) Tournigand C, Andre T, Achille E, *et al*: FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22: 229-237, 2004.
- 20) Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, *et al*: Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Br Med J* 306: 752-755, 1993.
- 21) Simmonds PC: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Collaborative Group. *Br Med J* 321: 531-535, 2000.
- 22) Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, *et al*: Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352: 1413-1418, 1998.
- 23) Salts LB, Cox JV, Blanke C, *et al*: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 343: 905-914, 2000.
- 24) Goldberg R, Sargent D, Morton R, *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* 22: 23-30, 2004.
- 25) 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.
- 26) 島田安博・編: 大腸がん標準化学療法の実際. 金原出版, 東京, 2006.
- 27) de Gramont A, Figuer A, Seymour M, *et al*: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18(16): 2938-2947, 2000.
- 28) Wolmark N, Wieand S, Lembersky B, *et al*: A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon: Results of NSABP protocol C-06. *Proc ASCO* 22(abstr # 3508): 247 s, 2004
- 29) Cassidy J, Scheithauer W, Mckendrick J, *et al*: Capecitabine (X) vs bolus 5-FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): positive efficacy results of a phase III trial. *Proc ASCO* 22(abstr # 3509): 247 s, 2004.
- 30) Van den Brande J, Schoffski P, Schollens JHM, *et al*: EORTC Early Clinical Studies Group early phase II trial of S-1 in patients with advanced or metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 88: 648-653, 2003.
- 31) Shirao K, Hoff PM, Ohtsu A, *et al*: Comparison of the efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of a uracil/tegafur (UFT) plus oral leucovorin (LV) regimen between Japanese and American patients with advanced colorectal cancer: joint United States and Japan study of UFT/LV. *J Clin Oncol* 22: 3466-3474, 2004.
- 32) Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, *et al*: phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 83: 141-145, 2000.
- 33) Kerbel RS and Kamen BA: The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 4: 423-436, 2004.
- 34) 下地 尚, 三木義男, 長崎光一: 薬剤感受性遺伝子群の同定. 癌と化学療法 33(1): 1-5, 2006.
- 35) 裕 彰一, 長島 淳, 近藤浩史・他: 代謝酵素の遺伝子多型からみた大腸癌化学療法の推奨投与量. 癌の臨床 51: 5-10, 2005.
- 36) 木村秀幸: 大腸・直腸がん術後の患者ケア. 治療 87: 1498-1502, 2005.
- 37) 山口 建: 「がんの社会学」に関する合同研究班: がん向き合った7,885人の声. 体験者の悩みや負担に関する実態調査報告書, 2004.

原 著

腹腔鏡補助下大腸切除術における再発例の検討

国立病院機構四国がんセンター外科

久保義郎 棚田 稔 栗田 啓 高嶋成光

当院では2004年12月までに254例の大腸癌に対して腹腔鏡補助下大腸切除術(LAC)を施行した。治癒切除が行われた246例中、2005年9月までに再発を認めた12例について検討した。性別は男性6例、女性6例、原発巣の占居部位はCが2例、Aが1例、Dが2例、Sが2例、Rsが3例、Raが2例で、組織学的病期はstage Iが3例、stage IIが3例、stage IIIaが5例、stage IIIbが1例であった。初再発臓器は、肝が6例、肺が2例、腹膜が2例、リンパ節が1例、局所が1例であった。腹膜再発の2例はいずれもmp癌で、リンパ節再発はsm癌であった。Port site recurrenceはみられなかった。12例中5例は術後1年以内の再発であった。予後は、手術を施行した8例中6例が再手術後14~63ヵ月無病生存中、1例が化学療法を施行中であり、5例が癌死した。術後早期の再発や鏡視下操作との関連が疑われる腹膜再発例もみられた。LACでは術中の注意深い腹腔内観察とともに、進行癌の場合には高度な手技の習得および慎重な手術操作が必要と思われた。

索引用語：laparoscopy-assisted colectomy, recurrence, colorectal cancer

緒 言

大腸癌手術に腹腔鏡が導入されてすでに10年以上が経過し、今日では適応も拡大され、長期予後の報告もみられるようになった。腹腔鏡補助下大腸切除術(LAC)の治療成績は、海外の無作為比較試験(RCT)^{1)~5)}や厚生省がん助成金北野班の報告⁶⁾では、開腹術とほぼ同等であると位置づけられている。しかし、進行癌においては占居部位によって確実な3群リンパ節郭清が困難なことや気腹の影響などを考慮し、壁深達度SSまでの症例を適応とし、SE症例に対しては慎重である施設が多い⁷⁾。当初、port site recurrenceなどの特異な再発様式も報告されたが、近年その報告はほとんどみられなくなり、port site recurrenceはLAC導入当初の未熟な手技によるものと考えられる^{8)~10)}。手技の向上によりLACでも開腹術に劣らない腸切除やリンパ節郭清が可能となってきたが、LACにおいて開腹術では起こりにくい特異な再発様式が果たしてあるのだろうか。今回、当院で施行したLAC症例の術後再発例について検討した。

対象と方法

当院では、1993年より早期大腸癌に対してLACを導入し、1995年からは進行癌にも適応を拡大し、2004年12月までに254例の大腸癌に対してLACを施行した。年次別症例数をFig. 1に示す。254例中8例は遠隔転移を伴うstage IV症例で原発巣切除のみを行ったが、残りの246例は根治度Aであった。

まず、LACの治療成績を当院での開腹手術と比較した。1980~2000年に当院で行った大腸癌開腹切除例は1,414例で、そのうち根治度A症例は1,037例であった。年齢と占居部位をLAC根治度A症例とmatchさせた656例を比較対照とした。

次に、LACにおける再発例の臨床病理学的特徴、再発様式、再発までの期間、再発後の治療と予後について検討した。

LACの手技は、4ポートで気腹下に内側アプローチで血管処理・リンパ節郭清を先行し、腸管の授動後、5~6cmの小開腹を加え、腹腔外で腸管を切除し手動的に吻合している。直腸癌の場合は腹腔内で器械吻合を行う。

生存率はKaplan-Meier法で算出し、記載は大腸癌取扱い規約に準じた¹¹⁾。

2005年12月1日受付 2006年2月23日採用

〈所属施設住所〉

〒791-0288 松山市南梅本町甲160

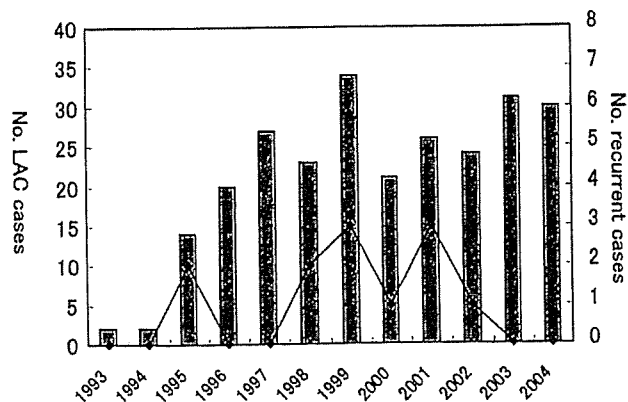


Fig.1 Numbers of cases undergoing laparoscopic assisted colectomy (LAC) and recurrent cases after LAC by years (Bar graph : LAC cases, Line graph : recurrent cases)

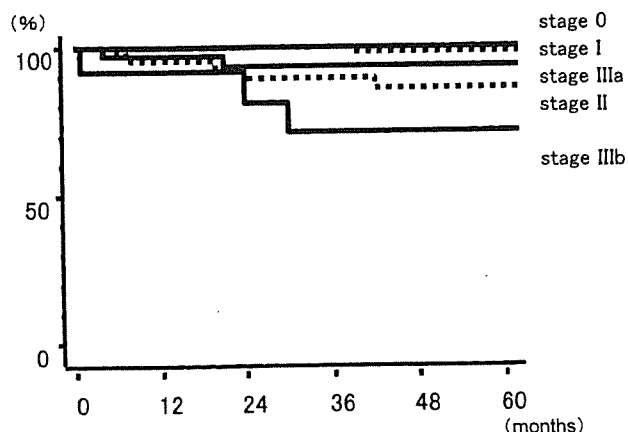


Fig.2 Survival curves of laparoscopic assisted colectomy by stages

結 果

1. LAC 症例の生存率

根治度 A であった 246 例の内訳では、占居部位は C が 17 例、A が 54 例、T が 26 例、D が 11 例、S が 72 例、Rs が 38 例、Ra が 19 例、Rb が 9 例で、リンパ節郭清は D1 を 9 例に、D2 を 172 例に、D3 を 65 例に施行した。組織学的病期は stage 0 が 52 例、stage I が 101 例、stage II が 45 例、stage IIIa が 36 例、stage IIIb が 12 例であった。平均観察期間は 59 ± 34 (4 ~ 144) カ月で、5 年生存率は stage 0 が 100%、stage I が 98.1%、stage II が 86.2%、stage IIIa が 93.4%、stage IIIb が 71.3% であった (Fig. 2)。

2. 開腹術との比較

開腹術の占居部位は C が 33 例、A が 125 例、T が 65

Table 1 Characteristics of recurrent cases after LAC

Case	Age/Sex	Location	Histology	Depth	n	ly	v	stage
1	51/F	A	mod	ss	1	2	1	IIIa
2	73/F	Rs	mod	mp	0	2	0	I
3	76/M	D	mod	se	1	2	2	II
4	66/M	Rs	mod	se	0	2	1	II
5	74/M	D	mod	se	1	1	1	IIIa
6	68/F	S	mod	se	1	1	1	IIIa
7	71/F	C	mod	se	2	2	0	IIIb
8	68/F	Rs	mod	se	1	1	1	IIIa
9	53/M	S	mod	sm2	0	0	0	I
10	48/M	Ra	well	mp	0	0	0	I
11	55/F	C	mod	ss	1	1	1	IIIa
12	62/M	Ra	mod	ss	0	0	2	II

例、D が 41 例、S が 216 例、Rs が 77 例、Ra が 75 例、Rb が 24 例で、組織学的病期は stage 0 が 20 例、stage I が 115 例、stage II が 246 例、stage IIIa が 189 例、stage IIIb が 86 例であった。平均観察期間は 81 ± 38 (1 ~ 174) カ月で、5 年生存率は stage 0 : 100%、stage I : 92.9%、stage II : 81.0%、stage IIIa : 78.1%、stage IIIb : 62.3% であった。各 stage について LAC と開腹術とで logrank 検定を行うと、p 値は stage I : 0.1218、stage II : 0.3651、stage IIIa : 0.0519、stage IIIb : 0.6573 となり、各 stage とも有意差はみられなかった。

3. 再発例の臨床病理学的所見 (Table 1)

2005 年 12 月までに、根治度 A の 246 例中 12 例 (4.9%) に再発を認めた。再発例 12 例の年齢は 64 ± 10 (48 ~ 76) 歳、性別は男性 6 例、女性 6 例であった。手術日は 1 例を除いて 2001 年までであった。原発巣の占居部位は C が 2 例、A が 1 例、D が 2 例、S が 2 例、Rs が 3 例、Ra が 2 例で、組織学的病期は stage I が 3 例、stage II が 3 例、stage IIIa が 5 例、stage IIIb が 1 例であった。組織型は高分化腺癌が 1 例で、残りの 11 例は中分化腺癌であった。壁深達度は sm が 1 例、mp が 2 例、ss が 3 例、se が 6 例で、リンパ節転移は 7 例 (n1 : 6 例、n2 : 1 例) に認め、リンパ管侵襲は 9 例 (ly1 : 4 例、ly2 : 5 例)、静脈侵襲は 8 例 (v1 : 6 例、v2 : 2 例) が陽性であった。

4. 再発様式および再発までの期間 (Table 2)

初再発臓器は、肝が 6 例 (50%、症例 1, 3, 4, 5, 6, 11)、肺が 2 例 (16.7%、症例 8, 12)、腹膜が 2 例 (16.7%、症例 2, 10)、リンパ節が 1 例 (8.3%、症例 9)、局所が 1 例 (8.3%、症例 7) であった。Port site recurrence はなかったが、腹膜再発の 2 例が