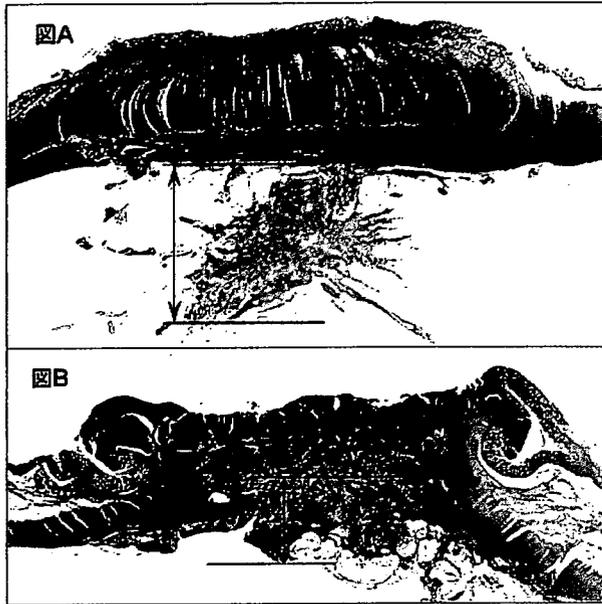
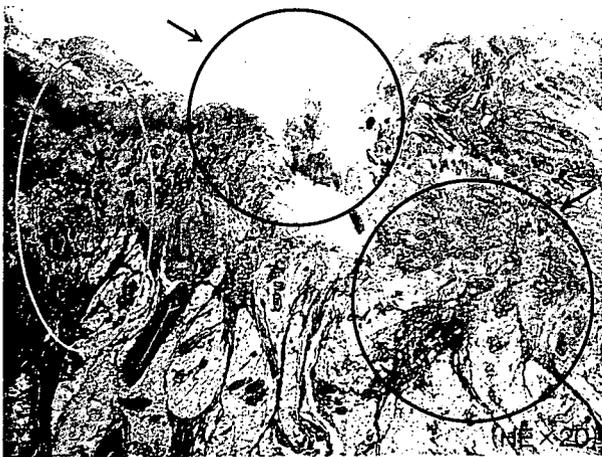


以上の測定法を踏まえ、本研究においては、以下の症例は除外した(図V-4-2)(詳細は後述)。



図V-4-1 壁外浸潤の測定法

- A: 固有筋層が保たれている場合、固有筋層下縁から壁外浸潤の最深部までを測定する。
 B: 固有筋層が断裂している場合、固有筋層が切れ上がった最上端の固有筋層下縁から壁外浸潤の最深部までを測定する。固有筋層の断裂端に左右差がある場合、表層の近い断端の下縁から壁外浸潤の最深部までを測定する。
 [第64回大腸癌研究会のホームページから引用]



図V-4-2 除外症例

- 赤線内: 腫瘍本体と最深部が同一切片に認められない症例。
 黄線内: 固有筋層の断裂部の挫滅が強い症例。
 青線内: 固有筋層外浸潤が散在して連続性が認められない症例。

- (1) 腫瘍本体と最深部が同一切片に認められない症例。
- (2) 固有筋層の断裂部の挫滅が強い症例。
- (3) 固有筋層外浸潤が散在して連続性が認められない症例。

III. 検討項目

全対象の固有筋層外浸潤距離の中央値が4.32 mm (mean ± S.D. 7.52 ± 5.35 mm, 最大25.62 mm, 最小1.64 mm) であることから、cut off 値を4 mmと設定し、固有筋層外(垂直)浸潤距離が4 mm未満の群 a1 (n = 10, mean ± S.D. 2.67 ± 0.73 mm) と4 mm以上の群 a2 (n = 31, mean ± S.D. 9.09 ± 5.25 mm) に大別した(表V-4-1)。各因子〔組織型、肉眼型、腫瘍最大径、リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、浸潤増殖様式(INF)、再発の有無、転帰〕との相関を検討した。統計処理はMann-Whitney's U test, Fisher's exact probability test, Logrank testを用いた。

IV. 結果

- (1) 固有筋層外浸潤距離は a1, a2 両群間で有意差を認めた (p = 0.0005) (表V-4-1)。
- (2) 各因子との関係は組織型、肉眼型、腫瘍最大径、静脈侵襲、浸潤増殖様式 (INF)、再発の有無、転帰においては両群間では有意差は認められなかった。しかし、リンパ節転移 (p = 0.010)、リンパ管侵襲 (p = 0.042) においては有意差を認めた(表V-4-2)。
- (3) 局所再発率は a1 群 1/10 (10%)、a2 群 12/39 (41.9%) と a2 で高率であった。5年生存率に関しても a1 群が88.9%であるのに対し、a2 群では52.9%と低く、a1 が優る傾向が認められた(表V-4-3)。

表 V-4-1 固有筋層外浸潤距離

	a1	a2	Total	Median
Depth (mm)	2.67 ± 0.73	9.09 ± 5.25	7.52 ± 5.35	4.32

(mean ± S.D.)

表 V-4-2 病理学的因子

		a1	a2	p-value
Differentiation	Well	1 (10.0%)	1 (3.2%)	p = 0.601
	Mod	6 (60.0%)	26 (83.8%)	
	Por	1 (10.0%)	2 (6.5%)	
	Muc	2 (20.0%)	2 (6.5%)	
Macroscopic type	Type 2	7 (70.0%)	29 (93.5%)	p = 0.235
	Type 3	3 (30.0%)	2 (6.5%)	
Size (cm)		5.4 ± 2.2	5.1 ± 1.6	p = 0.560
Lymph node metastasis	n (-)	6 (60.0%)	4 (12.9%)	p = 0.010
	n ₁ (+)	1 (10.0%)	8 (25.8%)	
	n ₂ (+)	3 (30.0%)	10 (32.3%)	
	n ₃ (+)	0 (0.0%)	9 (29.0%)	
Lymphatic invasion	ly ₀	0 (0.0%)	3 (9.7%)	p = 0.042
	ly ₁	8 (80.0%)	7 (22.6%)	
	ly ₂	2 (20.0%)	16 (51.6%)	
	ly ₃	0 (0.0%)	5 (16.1%)	
Venous invasion	v ₀	2 (20.0%)	5 (16.1%)	p = 0.259
	v ₁	8 (80.0%)	18 (58.1%)	
	v ₂	0 (0.0%)	7 (22.6%)	
	v ₃	0 (0.0%)	1 (3.2%)	
INF	α	1 (%)	2 (6.5%)	p = 0.482
	β	9 (%)	25 (80.6%)	
	γ	0 (0.0%)	4 (12.9%)	

Well : Well differentiated adenocarcinoma

Mod : Moderately differentiated adenocarcinoma

Por : Poorly differentiated adenocarcinoma

Muc : Mucinous adenocarcinoma

(Mann-Whitney's U test)

表 V-4-3 再発率, 生存率

	a1	a2	p-value
Recurrence rate (%)	10.0	41.9	p = 0.068 *
5-year survival (%)	88.9	52.9	p = 0.078 **

* : Fisher's exact probability test

** : Logrank test

V. 考 察

1. 予後因子となりうるか？

大腸癌の進行度分類の代表的なものとしては、Dukes 分類 (Dukes A, B, C)¹⁾ と TNM 分類²⁾ があり、両者とも国際的に広く普及しているが、固有筋層外浸潤を細分化せず、Dukes B, pT3 として取り扱っている。これに対し、本邦の『大腸癌取扱い規約』(第6版)³⁾ では、固有筋層外浸潤症例に対し、組織学的壁深達度を a1, a2 と細分化し、区別している。その区別は a1:「癌が固有筋層を越えているが、さらに深くは浸潤していない」、a2:「癌が筋層を越えてさらに深くは浸潤しているが、他臓器に浸潤していない」と定義されているが、定量的評価における明瞭な区別は記載されていない。

固有筋層外浸潤症例に関する研究の多くは Quirke ら⁴⁾ が報告しているように切離面を考慮した circumferential resection margin (CRM) についての研究がほとんどであり、固有筋層からの浸潤距離を定量的に評価した報告は少なく、われわれが調べうるかぎりでは、3 報告のみであった。

Cawthorn ら⁵⁾ は固有筋層外浸潤距離において、4 mm を cut off 値とし、4 mm 未満の症例と 4 mm 以上の症例では後者のほうが 5 年生存率が有意に不良であると報告している。

これに対し、Picon ら⁶⁾ は固有筋層外浸潤を perirectal fat invasion と表現し、3 mm を cut off 値とし、3 mm 未満の症例と 3 mm 以上の症例を比較検討しているが、生存率に有意差を認めないと報告している。

また本邦では三好ら⁷⁾ が、固有筋層外浸潤距離を depth beyond mp (以下、DMB) と表現し、DMB 6 mm を cut off 値とし、6 mm 未満の症例と 6 mm 以上の症例では、後者のほうが 5 年生存率が有意に不良であり、DMB 6 mm 以上が予後不良因子と報告している。今回のわれわれの結果は、固有筋層外浸潤距離を 4 mm を cut off 値とし、4 mm 未満の症例と 4

mm 以上の症例では後者のほうがリンパ節転移とリンパ管侵襲において有意に関連していた。

2. 固有筋層外浸潤距離—測定上の問題点について

固有筋層外浸潤距離を定量的に評価した報告は、前述した 3 報告のみであるが、これらの報告で、測定上の問題点について述べているものは一つも認められなかった。今回、われわれが本研究をし、いくつかの問題点に突き当たった。

1) 本当の最深部か？

通常の日常業務では、進行癌の場合、割面の肉眼的所見により癌最深部と判断された部位をプレパラート作製し、病理組織学的に検討している施設が大半であると思われる。『大腸癌取扱い規約』(第7版)¹⁾ の切除標本の取り扱いに記載されているように、早期癌で小さいものであれば 2~4 mm 間隔で全割することは容易であるかもしれないが、進行癌に対しては全切片をプレパラート作製することは、経済的にも時間的にも容易ではない。しかし、組織学的にミリメートル (またはマイクロメートル) 単位で浸潤距離を正確に定量的に評価するのであれば、早期癌と同様に標本を 2~4 mm 間隔で全割し、プレパラートを作製して評価することが必要である。

2) 本当に正確に測定できるのか？

当初、74 症例を研究対象としていたが、定量的評価を試みて、多くの測定困難症例に遭遇した。前述の評価方法で記載した点である。以下に示す 33 症例 (当初予定症例の 44.6%) を除外した。

(1) 腫瘍本体と最深部が同一切片に認められない 11 症例 (当初予定症例の 14.9%) を除外した。固有筋層内または固有筋層外の浸潤部は認められるが、腫瘍本体が欠損している標本である。第 64 回大腸癌研究会の募集要項には「腫瘍から連続した浸潤部の距離を測定する」と記載してあるので、仮に固有筋層外浸潤距離が測定可能であっても、対象から除外した。

(2) 固有筋層の断裂部の挫滅が強いもの 13

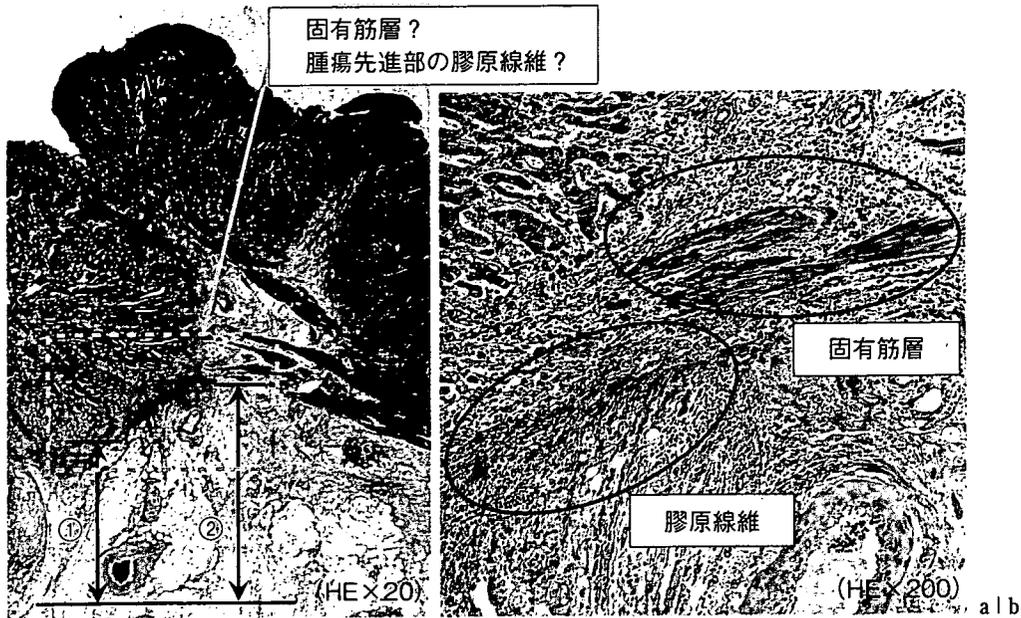


図 V-4-3 固有筋層が断裂している症例

- a: 弱拡大. 黄色枠内の腫瘍と接している部分が筋層なのか腫瘍先進部の膠原線維なのかは判断が困難. 浸潤距離は①番とも②番ともとらえられてしまう.
 b: 強拡大. 平滑筋に存在する核を認識し, 膠原線維と鑑別する.

症例 (当初予定症例の 17.6%) を除外した.

<固有筋層が断裂している場合>

固有筋層が断裂している場合, 断裂部分の形態がさまざまであり, 測定のスタートラインを決定することが困難な症例があった (図 V-4-3). 図 V-4-3a に示すように, 筋層断裂部分が枝分かれている症例では, 弱拡大で観察した場合, 黄色枠内の腫瘍と接している部分が筋層なのか腫瘍先進部の膠原線維なのかは判断が困難で, 見方によっては, 浸潤距離は①番とも②番ともとらえることができる. HE 染色だけで評価する場合, 図 V-4-3b に示すように強拡大にして, 平滑筋に存在する核を認識し, 膠原線維と鑑別する必要がある, 測定のスタートラインは容易に決定できないと思われた.

<固有筋層の断裂部分が不明瞭な場合>

筋層断裂部分不明瞭で, とくに癌が垂直方向のみでなく, 赤点線で示す固有筋層下縁に接するように水平方向に浸潤している場合, 見方によっては, 浸潤距離は①番とも②番ともとらえることができ, 測定スタートラインは容易に決定できないと思われた (図 V-4-4).

(3) 固有筋層外浸潤が散在して連続性が認め



図 V-4-4 固有筋層の断裂部分が不明瞭な症例

赤点線で示すごとく, 固有筋層下縁に接するように水平方向に浸潤している場合, 浸潤距離は①番とも②番ともとらえることができる.

られないもの 9 症例 (当初予定症例の 12.2%) を除外した. 64 回大腸癌研究会の募集要項に「腫瘍から連続した浸潤部の距離を測定する. 腫瘍本体から連続性のないリンパ管侵襲, 静脈侵襲, 神経周囲侵襲, などは壁深達度ではなく, 測定部位に含めない」と記載してある. Kinoshita ら⁸⁾ が報告している tumor deposit などは今回の研究の対象には含めないというこ

とである。しかし, tumor deposit でなくても, 腫瘍先進部に連続性が認められず, 散在している症例が認められ測定は困難であった。

以上のように, 測定上いくつかの問題が挙げられ, 固有筋層外浸潤距離を測定し, a1, a2 に細分化することは, 日常臨床において容易ではなく, 普遍性に乏しいと考えられる。2006年3月に出版された『大腸癌取扱い規約』(第7版)⁹⁾では a1, a2 という取り決めはすでになくなり, pA という扱いになっており, Dukes 分類などの国際的診断基準に再び戻ったともいえる。しかし, われわれの報告も含め, 予後との関連がある以上, 固有筋層外浸潤距離を測定することは, 予後因子として無視できない。今後, 日常臨床への応用は普遍性のある測定法を検討する必要がある。

VI. 結 語

(1) 固有筋層外垂直浸潤距離 4 mm を cut off 値として, 深達度 a1, a2 を比較検討した場合, リンパ節転移とリンパ管侵襲で有意差を認めた。

(2) 固有筋層外垂直浸潤距離を測定する場合, 測定のスタートラインを決定することが困難な場合があり, 今後さらなる測定法の検討が必要と考えられた。

(3) すでに『大腸癌取扱い規約』(第7版)では a1, a2 という取り決めはなくなっており, pA という扱いになっているが, 固有筋層外浸潤距離は未だ十分検討されていない。今後, 固

有筋層外浸潤距離の測定法を確立すると同時に, 多数症例にて, その臨床的意義について研究すべきである。

文 献

- 1) Dukes CE: The classification of cancer of the rectum. *J Pathol* 1932; 35: 323-332
- 2) Sobin LH, Wittenkind CH: International union against cancer. TNM classification of malignant tumors. 6th ed, 2002, John Wiley-Liss, New York
- 3) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約 (第6版). 1998, 金原出版, 東京
- 4) Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al: Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 2: 996-999
- 5) Cawthorn SJ, Parums DV, Gibbs NM, et al: Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factors after surgery for rectal cancer. *Lancet* 1990; 335: 1055-1059
- 6) Picon AI, Moore HG, Sternberg SS, et al: Prognostic significance of depth of gross or microscopic perirectal fat invasion in T3 N0 M0 rectal cancers following sharp mesorectal excision and no adjuvant therapy. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 487-492
- 7) 三好正義, 橋口陽二郎, 上野秀樹, 他: 下部直腸 (Rb) 癌 pT3 症例における予後規定因子に関する検討—特に筋層外浸潤距離に着目して. *日消外会誌* 2005; 38: 1-6
- 8) Kinoshita H, Watanabe T, Yanagisawa A, et al: Pathological changes of advanced lower-rectal cancer by preoperative radiotherapy. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1362-1366
- 9) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約 (第7版). 2006, 金原出版, 東京

本稿の要旨は第64回大腸癌研究会(2006年1月, 東京)において発表した。

Movie 2

下部直腸癌に対する内肛門括約筋部分切除術

大植雅之 能浦真吾

症例

40歳代女性。歯状線から約2cmの直腸前壁に存在するIs癌に対して、すでに内科でESD（内視鏡的粘膜下層剝離術）がなされている。病理の結果“SM massive, 垂直断端陽性疑い”のため、今回外科で追加切除となった。術前診断は、Rb, Is, 20mm, cSM, cN0, cH0, cP0, cM0, cStageIである。

手術のポイント

本症例では、歯状線から前壁2cmのESD後癒痕を腹腔側から確実に切除、吻合することは困難であり、肛門側から直視下に歯状線で切除、吻合する内肛門括約筋部分切除術（partial ISR）とした。またリンパ節郭清はSM, N0癌であり、上方はD2郭清、側方は非郭清とした。

腹腔側操作

上方D2郭清とS状結腸全温存

D2郭清であり臍下正中切開（00:23）とした。腹腔内は著変なし。内側アプローチを原則としている（00:33）。IMA（下腸間膜動脈）を剝離してLCA（左結腸動脈）を確認し、その末梢側でSRA（上直腸動脈）を結紮切離（00:56）。同レベルでIMV（下腸間膜静脈）を切離する（01:09）。経肛門吻合に備えてほぼ全S状結腸を温存するように腸間膜を処理し結腸を切離する（01:32）。

直腸剝離

癌の浸潤がない限りTME（全直腸間膜切除）の層での直腸剝離を原則とする。まずは後壁の剝離から開始（01:41）。内側アプローチの際の後腹膜下筋膜の層を骨盤に延長し上下腹神経叢、左右下腹神経を温存する。さらに骨盤深部に向かうが、仙骨前面の静脈叢を損傷しないように仙骨の彎曲に注意する。腹膜翻転部で左右からの切離ラインを一致させ、腔後壁を露出し（02:35）、さらにDenonvillier筋膜を確認する（03:14）。以降の操作ではどうしても術者や助手の頭が画像の視野を妨げることが多いため、第1助手がサブスクリーンのように腹腔鏡で撮影を行っている（03:31）。直腸後方の骨盤深部に肛門挙筋が確認される。後壁以外にも、前壁、左壁、右壁と全周性に直腸を剝離していく。腔直腸靭帯はできるだけ直腸側で切離する（04:50）。直腸を後側方で十分に剝離すると恥骨直腸筋が観察される（07:11）。この筋肉は通常結紮切離しているが、今回は肛門操作で使用するLigaSure™を用いて切離した（07:27）。露出した肛門挙筋を直腸近傍で後方から側方に向かい剝離する。側方はやや出血しやすく右、左ともにLigaSure™で処理した（07:42, 07:46）。この操作により、肛門側操作の外肛門括約筋から恥骨直腸筋にかけての剝離がスムーズになる。最後に、Denonvillier筋膜の延長である直腸前壁の剝離を可及的に行うが、次第に出血しやすくなり剝離が困難になる（08:03）。この時点で、腫瘍やクリッピングなどのマーキングを触診し、直腸の剝離が十分であることを確認する。

骨盤内操作のできあがり

直腸は全周性に十分に剝離され、前方からでも肛門挙筋が十分に露出していることが確認される(08:16)。また後方では、自律神経が温存され、肛門挙筋が露出している(08:41)。

肛門側操作

直腸前壁のESD後癒痕にクリップが確認される(09:13)。操作中は癌のimplantationと骨盤内感染の予防として生理食塩水を用いて頻回に洗浄している。まず、切離ラインの歯状線に電気メスでマーキング(09:24)。6時で粘膜、粘膜下層、輪状な線維からなる内肛門括約筋を認識しながら切離し(09:33)、外肛門括約筋前面に至る。内肛門括約筋を含めて直腸を縫合閉鎖する(09:48)。閉鎖に用いた糸で直腸を牽引しながら、内外括約筋間の縦走筋を確認し、LigaSure™で側方に向かって剝離を進める(10:00)。さらにこの剝離を前方に向かって連続する(10:20)。

骨盤内との開通

腹腔側の助手の補助が重要である。通常は6時の開通が最も容易で、助手が恥骨直腸筋と直腸のあいだ(08:55)に手指を挿入し会陰側に押すことで、外肛門括約筋前面から骨盤内の恥骨直腸筋前面に至る切離ラインが明瞭となる。この後、2時、10時に向かってこの開通を切り広げる。以上の操作は比較的容易である。しかしながら、残りの前壁の処理はMiles手術と同様に容易ではなく、直腸を摘出するまでに2つの方法が存在する。①切除側直腸を後方から反転し、肛門外に引き出してから前壁の剝離を行

う。②直腸はそのまま、0時を開通した後に残りの2時と10時を剝離する。Miles手術では直腸の反転・引き出しは容易であるが、内肛門括約筋切除術(ISR)では直腸(直腸間膜も含む)が厚い症例や、肛門管が狭い症例では、この操作が困難である。そこで本症例では以下のように、の直腸はそのまま、0時を開通する方法を選択した。

腹腔側から剝離したDenonvillier筋膜の最先端部に置かれた助手の手指を目安に、肛門側から同筋膜を切開して0時で骨盤内と開通する(10:28)。6時における骨盤内との開通は容易である(10:47)。この開通を後方から側方に向かって外肛門括約筋から肛門挙筋前で切り上げる(11:04)。この際も腹腔側の助手の直腸牽引によるカウンタートラクションが有効であり、最後に2時と10時が残る。2時を切離(11:26)。10時を切離(11:35)。本法では、直腸を肛門側に反転・引き出しする必要はなく、*in situ*での直腸切除が可能であり、直腸が厚い症例や肛門管が狭い症例にも有用である(12:03)。洗浄、止血の後にS状結腸を肛門側に誘導(12:20)し、肛門吻合は、3-0 Vicryl®で垂直マットレス縫合を8針行った後に結節縫合を追加して計20~24針としている(12:29)。術直後は肛門が腫脹するが(12:42)、次第に改善していく。回腸を用いた一時的なdiverting stomaを造設し、腹腔側から骨盤をよく洗浄しドレーンを2本留置して手術を終了する(12:51)。

切除標本では、ESD後癒痕内の肛門側にクリッピングがされており、AW(腫瘍下縁から肛門側切離端までの距離)は1.5cm(13:01)。術後経過は良好で第14病日に退院。約6か月後に、ストーマを閉鎖する予定である。

⑤ 化学療法について 分子標的薬のエビデンスと有害事象

大腸癌研究会による大腸癌治療ガイドライン医師用は、2005年4月現在で、国内において使用可能な抗がん剤を中心に推奨レジメンを記載した。その後、分子標的治療薬であるベバシズマブ（アバスチン[®]：2007年6月に国内承認）や cetuximab (Erbix[®]) の国内承認に近い状況である。これらの新規薬剤の臨床試験成績を中心に、最近の治療の動向について記載する。

分子標的治療薬には、抗体医薬品や small molecule の医薬品が含まれる。いずれもがん細胞の増殖に関係した分子を標的としてその機能を阻害することにより、腫瘍増殖を阻害する作用を有している。近年、多くの標的分子が確認され、その機能を阻害する抗体や化学物質が創生された。がん細胞の増殖に関連して腫瘍血管の増殖因子を抑制する抗血管内皮増殖因子 VEGF (vascular endothelial growth factor) に対する抗体であるベバシズマブ、上皮細胞増殖因子 EGF 受容体 (epidermal growth factor receptor) に対する抗体 cetuximab の2剤が臨床開発をリードしてきた。

I 血管内皮増殖因子阻害剤

1. ベバシズマブ（アバスチン[®]）

2007年4月18日国内承認され、6月8日薬価収載されたベバシズマブ（アバスチン[®]）について概略を述べる。

添付文書の海外臨床試験成績（表1）では、一次治療での評価である NO16966 試験¹⁾ (FOLFOX4 または XELOX +/-ベバシズマブ)、AVF2107g 試験²⁾ (IFL +/-ベバシズマブ)、および AVF2192g 試験 (5-FU/LV +/-ベバシズマブ)³⁾ の3試験と、二次治療での評価である E3200 試験⁴⁾ (FOLFOX4 +/-ベバシズマブ)が引用されている。いずれもベバシズマブの大腸癌治療における位置づけを明確にする重要な臨床試験成績である。NO16966 試験では、PFS において有意にベバシズマブ併用群が優れていた (9.36 vs 8.02 月, $P = 0.0023$) が、ASCO2007 において報告された生存期間では、最終的に延長の確認ができなかった (21.3 vs 19.9 月, $P = 0.0769$)。

この試験以外では、AVF2107g 試験は、生存期間中央値は 20.37 vs 15.80 月, $P < 0.0001$ と有意に併用群が長く、AVF2192g 試験でも同様に、生存期間中央値は 16.56 vs 13.24 月, $P = 0.00942$ と有意に併用群が長い成績であった。E3200 試験では、生存期間中央値は 13.0 vs 10.8

月、 $P = 0.0012$ と二次治療でも併用群が良好な成績であった。以上より、複数の大腸癌に対する代表的なレジメンを対照とした比較試験において、ベバシズマブ併用群の延命効果が示されたことから、国内承認となった。しかしながら、この間国内において実施された治験は、5-FU/l-LV との併用第 I 相試験 JO18157 試験の 18 例と、FOLFOX4 との併用による安全性試験 JO18158 試験の 14 例（未治療例，既治療例を含む）の 32 例である。このため市販後（製造販売後）に 2,500 例の調査が承認条件として義務づけられている。

なお、今回の承認根拠には使用されていないが、mFOLFOX6 との併用効果に関して TREE2 試験^{5, 6)}が報告されており、同様に延命効果が示されている（表 2）。

本剤は、上記臨床的有用性の検証された治療レジメンとの併用が推奨されているが、従来にはない特異的な有害事象が出現することがあり、注意深い観察が必要である。① 消化管穿孔、

表 1 ベバシズマブ (Bev) の海外臨床試験成績

試験名	投与群	PFS (M)	OS (M)	ハザード比 PFS/OS	P 値
NO16966	FOLFOX4/XELOX + プラセボ	8.02	19.9	0.83 (PFS)	0.0023 (PFS)
	FOLFOX4/XELOX + Bev	9.36	21.3	0.89 (OS)	0.0769 (OS)
AVF2107g	IFL + プラセボ	6.28	15.80	0.577	< 0.0001
	IFL + Bev	10.58	20.37	0.714	< 0.0001
AVF2192g	5-FU/LV + プラセボ	5.52	13.24	0.496	0.0002
	5-FU/LV + Bev	9.17	16.56	0.766	0.0942
E3200	FOLFOX4	4.5	10.8	0.518	< 0.0001
	FOLFOX4 + Bev	7.5	13.0	0.751	0.0012

表 2 TREE1 および TREE2 試験の成績

	TREE1			TREE2		
	mFOLFOX6	bFOL	CapeOx	mFOLFOX6 + Bev	bFOL + Bev	CapeOx + Bev
症例数	49	50	48	71	70	72
奏効率 (%)	43	22	35	52	34	46
TTP/TTT (月)	8.7/6.6	6.9/4.9	5.9/4.4	9.9/5.8	8.5/5.3	10.3/5.5
MST (月)	19.2	17.9	17.2	28.0	20.7	27.0
MST (3 群併せて : 月)	18.2			24.4		

⑤ 化学療法について 分子標的薬のエビデンスと有害事象

表3 ベバシズマブの有害事象

有害事象名	NO16966 N = 341	AVF2107g N = 392	AVF2192g N = 100	E3200 (10 mg/kg) N = 287
消化管穿孔 (G3 以上)	1 (0.3)	8 (2.0)	2 (2.0)	5 (1.7)
創傷治癒遅延	9 (2.6)	5 (1.3)	5 (5.0)	0 (0.0)
出血 (G3 以上)	7 (2.1)	13 (3.2)	5 (5.0)	11 (3.7)
動脈血栓塞栓症 (G3 以上)	5 (1.5)	13 (3.4)	9 (9.0)	3 (1.0)
静脈血栓塞栓症 (G3 以上)	32 (9.4)	60 (15.3)	8 (8.0)	10 (3.4)
高血圧 (G3 以上)	11 (3.2)	49 (12.5)	15 (15.0)	18 (6.2)
ネフローゼ症候群 蛋白尿 G3 以上	3 (0.9)	3 (0.8)	1 (1.0)	2 (0.7)
うっ血性心不全 (G3 以上)	10 (2.9)	4 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)

② 腫瘍関連出血, ③ 動脈血栓塞栓症, 静脈血栓塞栓症, ④ 高血圧性脳症, 高血圧クリーゼ, ⑤ 可逆性後白質脳症症候群, ⑥ ショック, アナフィラキシー様症状, infusion reaction などが特に重要である。本剤の投与前には, このような重篤な有害事象が発生することを十分に患者, 家族に説明し, 理解を得ておく必要がある (表3)。

① 消化管穿孔

消化管穿孔は, 海外臨床試験において, アバスチン® 併用群に高頻度で発生することが確認され, そのうち死亡に至った例が報告されている。消化管穿孔の発症率は1.6% (11/708例)と報告されている。このため, 高度の腹膜転移例や腹腔内の炎症を合併している例では, 投与の適否を慎重に判断する必要がある。発症時期は一定の傾向は認められず, 投与開始後は, 腹痛などの腹部症状に注意して, 常に消化管穿孔の可能性を頭において迅速かつ適切に対応することが重要となる。穿孔部位は, 腫瘍存在部位でも, 正常消化管でも発生することが報告されており, 消化管病変がないからといって発生しないわけではない。

消化管穿孔の診断が確定した場合には, アバスチン® 投与は中止し, 保存的対処, 観血的処置が必要である。開腹手術が必要な場合には, 本剤の作用機序から創傷治癒が遅延する可能性があり, 縫合不全を起こし, 汎発性腹膜炎を併発することもあり, 慎重な観察が必要である。なお, 転移性大腸癌患者を対象とした市販後大規模観察研究 (BRiTE 試験) では, 原発巣非切除患者, アバスチン® 投与前1カ月以内に大腸ファイバー検査を実施した患者, 術後放射線療法を実施した患者で, 穿孔の頻度が若干上昇したと報告されている。

創傷治癒遅延のための合併症は, 創し開, 術後出血などが報告されており, 臨床試験では大

きな手術（開腹，開胸，全身麻酔を伴う手術，臓器切除を伴う手術，腹腔鏡手術など）を受けた患者は術後 28 日以降に投与を行うことが要求されていた。緊急手術は止むを得ないが，できる限り，本剤投与と大きな手術は 28 日以上の間隔を確保することが勧められている。なお，中心静脈カテーテルポートのための小手術に関しては，数日間様子をみて出血などがなければ，投与開始可能と考えられている。海外臨床試験での創傷治癒遅延による Grade 3 以上の合併症頻度は 4.5% (19/416 例) である。

② 腫瘍関連出血

海外臨床試験および海外市販後において，重篤な腫瘍関連出血が認められ死亡に至った例が報告されている。さらに，脳転移を有する肝細胞癌患者で脳出血を認めており，臨床試験では脳転移を有する患者は除外されている。このため，脳転移症例でのアバスチン® の脳出血リスクの評価は不明である。現状では，脳転移症例は原則禁忌，脳転移疑いの症例では精査を行い，転移の有無を確認する必要がある。

一方，原発巣や転移巣などで腫瘍関連出血源を有する症例では，吐血，下血，喀血などを認めた場合にはアバスチン® に関連する出血を疑い，直ちに適切な対応および診断を行う。同様に，麻痺や構語障害などの神経学的異常が認められた場合には，脳転移，脳出血などを疑い，適切な対応および診断が必要である。これらの症状が出現した場合にはアバスチン® の投与は中止する。

また，粘膜皮膚出血は比較的多く，20～50%に認められ，多くは Grade 1 の鼻出血であり，無治療にて消失するものであった。これ以外では歯肉出血や膣出血などがあるが，併用抗がん剤治療やアバスチン® の治療変更は不要であった。

国内外臨床試験での Grade 3 以上の出血は 4.8% (34/708 例) であった。

③ 動脈血栓塞栓症

動脈血栓塞栓症は，海外臨床試験ではアバスチン® 併用群において高頻度に確認されており，死亡例も報告されている。動脈血栓塞栓症には，脳血管発作，一過性脳虚血発作，心筋梗塞，狭心症，脳虚血，脳梗塞が含まれ，死亡に至った例も報告されている。投与開始後 1 カ月までの発症割合が高く，その後の投与期間中の発症割合はほぼ一様な分布であった。すなわち，アバスチン® 投与期間中のどの時点でも発症する可能性があり，特に投与開始後の早期において十分な観察が必要である。静脈血栓塞栓症は，海外臨床試験で重度の肺塞栓症により死亡に至った例が報告されている。アバスチン® 併用群に発症頻度が高いこと，一般に結腸・直腸癌患者で静脈血栓塞栓症の発症頻度が高いことを考慮すると，本剤併用により，静脈血栓塞栓症の発症リスクが上昇する可能性も考えられる。発症時期については，海外試験成績では投与開始後 6 カ月前後，および投与 10～15 回程度，または累積投与量 5,000 mg 前後で発症リスクが高くなることが示されている。

⑤ 化学療法について 分子標的薬のエビデンスと有害事象

国内外の臨床試験成績の解析では、Grade 3以上の動脈系血栓・塞栓症に関連する有害事象は7.8% (55/708例)で、1%以上の発症頻度の事象は、失神(3.0%)、心筋梗塞(1.7%)、脳血管発作(1.1%)、胸痛(1.0%)であった。

2004年8月、2005年1月にはFDAからDear Doctor Letter (DDL)を伴う添付文書の改訂が実施されている。これには、アバスチン®の使用により、脳血管障害、心筋梗塞、一過性虚血発作、狭心症などの重篤な動脈血栓塞栓症の頻度が上昇し、発生頻度は約2倍であり、危険因子は血栓塞栓症の既往、65歳以上の高齢者、アバスチン®治療の3因子であったとの警告が記載されている。

血栓塞栓症の既往、抗凝固療法を実施中の患者では、リスク評価を適切に行い、投与適応の可否を判断することが必要である。また、アバスチン®投与中にこれらの事象が発症した場合には直ちに投与を中止し、適切に対応することが必要である。

④ 高血圧性脳症、高血圧性クリーゼ

高血圧性脳症、高血圧性クリーゼは、海外臨床試験や海外市販後に発生が確認され、死亡例も含まれていることから注意が必要である。高血圧を認めた場合には、標準的な降圧剤(カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、β遮断剤、利尿剤、など)により、血圧のコントロールを行う。高血圧症の患者にアバスチン®投与を行う場合には、降圧剤などの内科的治療により適切に血圧コントロールを行い、投与期間中は定期的に血圧測定を実施し、細かい観察を行う必要がある。重症化して高血圧性脳症や高血圧性クリーゼを呈する症例が報告されており、アバスチン®投与中止と適切な処置が必要である。国内外の臨床試験成績では、アバスチン®投与例の30.2% (214/708例)に何らかの血圧上昇または高血圧が認められ、このうちGrade 3以上の頻度は16.5% (117/708例)であった。Grade 4の高血圧性クリーゼは海外臨床試験で4例の報告がある。海外市販後において、高血圧性脳症は4例の報告があり、2例で死亡している。全例女性で年齢は59～76歳、3例の高血圧の既往、1例は降圧剤内服中の患者で、高血圧症の合併があったことから、高血圧に対する既往歴、治療歴を確認する必要がある。

⑤ 可逆性後白質脳症症候群 (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome : RPLS)

RPLSは、海外市販後および海外臨床試験において報告されている稀な有害事象である(0.1%未満)。臨床症状は痙攣などの発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲などの症状および兆候があり、高血圧症を伴う場合と伴わない場合がある。発症時期はアバスチン®投与後16時間から1年である。臨床像は多様で特異的でないため、MRI画像診断による確定診断が必要である。RPLSについては、2006年9月に米国においてDDLが発行され、警告が追加され注意喚起が行われている。2006年2月時点で、診断確定4例(うち女性3例)、疑い3例(すべて女性)、可能性が否定できない症例7例(うち女性5例)が判明している。

⑥ ショック, アナフィラキシー様症状, infusion reaction

蕁麻疹, 呼吸困難, 口唇浮腫, 咽頭浮腫などは, アバスチン[®] がヒト化マウスモノクローナル抗体であり, 製造時にチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いていること, およびヒスタミン遊離作用のあるポリソルベートなどを含んでいることが関連している。海外添付文書には3%未満, 重症例は0.2%と記載されている。アナフィラキシー反応として報告された例は, 約67,500例中7例である。投与前に, 十分な問診と投与中の十分な観察が必要であり, 投与に際しては, ショック, アナフィラキシー様症状などに緊急処置の準備を整えて投与開始を行うことが勧められる。過敏症が発症した場合には, 直ちに投与を中止し, 薬物療法(エピネフリン, 副腎皮質ステロイド剤, 抗ヒスタミン剤他)等の適切な対応が必要である。

⑦ 蛋白尿

蛋白尿が現れることが報告されており, アバスチン[®] 投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが勧められる。国内外の臨床試験成績では32.6%(231/708例)の発症頻度であり, 173例はGrade1であった。海外ではGrade4(ネフローゼ症候群)の症例も報告されている。高血圧症の患者では, 蛋白尿の発現率が上昇することがある。海外臨床試験成績では, 蛋白尿の発現と高血圧の発現, および高血圧症の有無と蛋白尿の発現の間に, 関連性が示唆されている。

実際の投与では, FOLFOX療法などとの併用療法となり, 消化器毒性, 血液毒性, 末梢神経障害なども認められるので, これら従来の抗がん剤とアバスチン[®] による有害事象を理解して, 適切に対応することが重要である。

2. アバスチン[®] 以外の新規 VEGF 阻害薬剤

VEGFの受容体(VEGFR)にはVEGFR-1(Flt-1), VEGFR-2(KDR/Flk-1), VEGFR-3(Flt-4)の3種類があり, これらの構造は, 血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)やGISTなどで過剰発現するc-kitと類似している。VEGFR-1, -2, -3, PDGFR, c-kitを抑えるPTK/ZK(vatalanib)は, multi-target VEGFR阻害薬として検討されている。大腸癌の初回治療例を対象にFOLFOX4にPTK/ZKを併用したCONFIRM-1試験⁷⁾では, 奏効率, 無増悪生存期間に差は認めなかったが, サブセット解析ではLDHの高いPTK/ZK群で良好な結果が得られた。前治療を有する症例を対象としたCONFIRM-2試験成績⁸⁾が2006年ASCOで報告されたが, やはりCONFIRM-1同様, LDHの高い群のみで生存期間の延長を示すに留まっている。今後もVEGFを標的とした薬剤の開発が行われるが, 作用機序の新規性のみならず, 先行するアバスチン[®]との差別化を意識して臨床開発を行う必要がある。

II 上皮成長因子受容体阻害薬

1. cetuximab (Erbix[®])

上皮成長因子受容体EGFR(epidermal growth factor receptor)に対するマウス-ヒトキメ

表4 BOND 試験

	イリノテカン+ cetuximab (n = 218)	cetuximab 単独群 (n = 111)	P 値
部分寛解	22.9%	10.8%	0.0074
95%信頼区間 (95% CI)	17.5 ~ 29.1	5.7 ~ 18.1	
病状コントロール (CR + PR + SD)	55.5%	32.4%	0.0001
95% CI	48.6 ~ 62.2	23.9 ~ 42.0	
無増悪生存期間中央値	4.1 カ月	1.5 カ月	< 0.0001

(文献9より作成)

ラ単クローン抗体である cetuximab (erbitux[®]) は、イリノテカン不応性大腸癌に対する比較試験成績 (BOND 試験)⁹⁾ が臨床的有用性について報告されている (表4)。

EGFR 陽性でイリノテカン不応例に対して cetuximab 単独群と cetuximab + イリノテカン併用群を比較する試験であり、奏効率 (11 vs 23%) や無増悪期間 (1.5 vs 4.1 カ月) での併用群の優位性は検証されたが、全生存期間では有意でなかった。主な有害事象は、キメラ抗体であるため infusion reaction が認められること、にきび様の皮疹、爪の変形、肺臓炎などが報告されている。

さらに、Saltz らはイリノテカン不応性の切除不能再発結腸・直腸癌 74 例を対象に、cetuximab + ベバシズマブ ± イリノテカン併用療法を実施した (BOND2 試験)。cetuximab + ベバシズマブ (CB) 群 / cetuximab + ベバシズマブ + CPT-11 (CBI) 群の奏効率はそれぞれ、23%、38%、無増悪生存期間は 6.8 カ月、8.5 カ月という結果で、ベバシズマブはイリノテカン不応例に対し、cetuximab 単剤または cetuximab / イリノテカン併用群の有効性を高めた。現在ベバシズマブ不応例に対し、CB/CBI 群の有用性の検討がなされている (BOND3 試験)。

主に二次治療以降で検討されていた cetuximab の初回治療における有用性は、IFL, CPT-11 + AIO レジメン, FOLFIRI, FOLFOX, FUFOX との併用療法の第 II 相試験で報告されている。なかでも FOLFOX4 と cetuximab の併用療法である ACROBAT 試験¹⁰⁾ では、奏効率 81%、無増悪生存期間 12.3 カ月、また当初切除不能であった転移巣の切除が 9 例で可能となるなど、非常に良好な成績が報告された。また、FOLFIRI/FOLFOX ± cetuximab の 4 群の比較試験¹¹⁾ の中間発表が 2006 年 ASCO でなされ、cetuximab あり : なしで奏効率は 52 : 32% と有意に優れていた。

現在、一次治療として、CRYSTAL 試験 (FOLFIRI ± cetuximab) が、二次治療として FOLFOX 抵抗例に対する EPIC 試験 (CPT-11 ± cetuximab) が、また 5-FU, CPT-11 およびオキ

表5 cetuximab 療法の海外第Ⅲ相臨床試験

Stage	試験 No.	症例数	レジメン	
1st line	CALGB 80405	2289 (症例集積中)	FOLFOX または FOLFIRI	cetuximab vs ペバシズマブ vs cetuximab + ペバシズマブ
	CRYSTAL (EMR-013) PFS	1080	FOLFIRI ± cetuximab positive PFS : Jan.10, 07	
2nd line ⁴	EPIC (BMS-006) OS, PFS/RR	1300	CPT-11 ± cetuximab positive PFS/RR : Nov.6, 06	
Refractory	BMS-025 OS	572	BSC ± cetuximab positive OS : Nov.6,06	

サリプラチンすべてに不応な症例に対して NCIC-CO.17 試験 (best supportive care vs cetuximab) が、進行中あるいは終了している。このうち、NCIC-CO.17 試験では、全生存期間において cetuximab 群が有意に優れていたとのプレスリリースが 2006 年 11 月に報告された (表 5)。

今後、これらの臨床試験成績を受けて、分子標的治療薬の併用療法などが転移性あるいは術後補助療法で検討されることになる。

2. ABX-EGF (panitumumab)

完全ヒト型抗 EGFR 抗体である ABX-EGF (panitumumab) は、キメラ抗体である cetuximab に比べ、infusion reaction などの有害事象の頻度が少ないと報告されている。CPT-11 およびオキサリプラチンに不応となり有効な治療法がない大腸癌患者を対象に、panitumumab 単剤と BSC との比較試験が行われ、無再発生存期間において panitumumab が優れていた¹²⁾。

Ⅲ 増大する医療費と治療選択

これら分子標的治療薬は 5-FU + LV, イリノテカン, オキサリプラチンに続く、第 4 の薬剤として大きな期待が持たれているが、現在、その薬剤費の高価なことが米国においては大きな問題となっている。治療開始 2 カ月間の薬剤費がペバシズマブ併用で 2 万ドル, cetuximab 併用で 3 万ドルという事実¹³⁾は、個々の症例のみならず、社会全体としてこのような症状コントロールと延命を目的とした癌患者に対する高額医療をどのように受け入れるか、コンセンサスを必要とする。

mFOLFOX6 + ペバシズマブ併用療法の薬剤費を概算し、参考までに掲載する (表 6)。平均的体格である体表面積 1.7 m² の患者をモデルに試算すると、mFOLFOX6 のみで 1 回投与薬剤

表 6 mFOLFOX6 + ベバシズマブに関する薬剤費試算

薬剤名	薬剤費
I-LV (アイソボリン®) (25) 1V	3,383 円
オキサリプラチン (100) 1V	74,087 円
5-FU 注 (250) 1A	461 円
グラニセトロン (カイトリル®) 注 (3) 1A	7,630 円
デキサメタゾン (デキサート®) 注 (8) 1A	123 円
ベバシズマブ (アバスチン®) 注 (100) / (400) 1A	50,291/191,299 円
中心静脈ポート設置	108,000 円

170 cm 65 kg BSA 1.7 mFOLFOX6 + ベバシズマブの場合の1回投与分

	制吐剤	5-FU	LV	オキサリプラチン	ベバシズマブ (/kg)
/m ² /kg		2,800 mg	200 mg	85 mg	5/10 mg
/body		4,750 mg	325 mg	140 mg	325/650 mg
A	1A + 1V	19A	13V	2V	1 (400) /1 + 3 V (100)
¥	7,753	8,759	43,979	148,174	191,299/342,172

mFOLFOX6 : 208,665 円 + ベバシズマブ 5 mg : 399,964 円 + ベバシズマブ 10 mg : 550,837 円

費は 208,665 円、5 mg/kg のアバスチン® 併用では 191,299 円が追加され、合計 399,964 円と 40 万円の高額となる。2 週毎の投与であり、月 80 万円の薬剤費となる。3 割負担、高額医療で 3 カ月後に償還されるなどの負担軽減が適応されるが、患者個人にとっても、社会全体にとっても、医療費が多大な負担になることは間違いない事実である。がん治療を享受する患者個人の利益のみで治療法の評価を行うことの妥当性は、今後十分に議論しなければ、医療全体のバランスを失いかねない状況にまで来ていると考えられる。

IV 国内治験、承認に関する情報

現在までの、未承認抗がん剤に関する承認および承認申請の状況を以下にまとめた。

厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議で取り上げられた薬剤のうち、大腸癌に関連する医薬品は、オキサリプラチン (エルプラット® 注射用 100 mg) 2005 年 3 月 18 日承認、ベバシズマブ (アバスチン® 点滴注射用 100 mg, 400 mg) 2007 年 4 月 18 日承認。cetuximab (申請中) の 3 剤である。前 2 剤の承認適応症は、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

2007年6月の最新更新版でも、これ以外の薬剤は掲載されていない。今後検討される新薬に関しては、海外での第Ⅲ相試験により臨床的意義を検証した臨床成績を元に国内申請が行われることが予想されている。

これら以外の新薬では、国内で乳癌のみの適応症を持つカペシタビンが、2006年3月に結腸癌術後補助療法を適応症として、海外 X-ACT 試験を元に申請している。100%ヒト化抗 EGFR モノクローナル抗体である ABX-EGF (panitumumab) が、国内臨床試験中である。

V 国内臨床現場での課題と対策

以前は、国際的な標準治療薬が国内で使用できない問題点が指摘されてきたが、厚生労働省、企業、研究者の協力により、現在では多くの必須抗がん剤が国内で使用できるようになった。しかしながら、従来と異なり、国内治験での経験がほとんどない状況で、一般臨床現場で使用を開始するというリスクを背負うようになる。従来の市販後調査で安全性情報を収集しても、国内における標準的治療を確立し、根付かせることは難しい。より早い段階から、国内において研究者主導で、企業との共同研究という形態で、臨床試験が実施される体制作りが強く望まれる。この過程において、新規治療法に慣れ、治療法による副作用の管理や安全性情報を共有することにより、短期間で新規治療法を臨床現場に浸透させることが可能と考えられる。治験で得られる限られた情報だけでなく、より一般化した条件での新規治療法の育成が必要である。

臨床現場では、新規薬剤の特徴を十分に理解し、薬剤効果が最大限に発揮できる患者群に適切に使用することにより、治療成績を向上させる努力が必要になっている。新薬は決して魔法の薬ではないが、確実に治療成績を向上させたことも事実である。いかに新薬を使いこなすかが、大腸癌患者に最大の恩恵を提供することにつながると確信する。

(島田 安博)

Abdominal Sacral Resection for Posterior Pelvic Recurrence of Rectal Carcinoma: Analyses of Prognostic Factors and Recurrence Patterns

Takayuki Akasu, MD, Takashi Yamaguchi, MD, Yoshiya Fujimoto, MD, Seiji Ishiguro, MD, Seiichiro Yamamoto, MD, Shin Fujita, MD, and Yoshihiro Moriya, MD

Colorectal Surgery Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan

Background: Local recurrence of rectal cancer presents challenging problems. Although abdominal sacral resection (ASR) provides pain control, survival prolongation, and possibly cure, reported morbidity and mortality are still high, and survival is still low. Thus, appropriate patient selection and adjuvant therapy based on prognostic factors and recurrence patterns are necessary. The purpose of this study was to evaluate the results of ASR for posterior pelvic recurrence of rectal carcinoma and to analyze prognostic factors and recurrence patterns.

Methods: Forty-four patients underwent ASR for curative intent in 40 and palliative intent in 4 cases. All but one could be followed up completely. Multivariate analyses of factors influencing survival and positive surgical margins were conducted.

Results: Morbidity and mortality were 61% and 2%, respectively. Overall 5-year survival was 34%. The Cox regression model revealed a positive resection margin (hazard ratio, 10 [95% confidence interval, 3.8-28]), a local disease-free interval of < 12 months (4.2 [1.8-9.8]), and pain radiating to the buttock or further (4.2 [1.6-11]) to be independently associated with poor survival. The logistic regression model showed that macroscopic multiple expanding or diffuse infiltrating growths were independently associated with a positive margin (7.5 [1.4-40]). Of the patients with recurrence, 56% had failures confined locally or to the lung.

Conclusions: ASR is beneficial to selected patients in terms of survival. To select patients, evaluation of the resection margin, the local disease-free interval, pain extent, and macroscopic growth pattern is important. To improve survival, adjuvant treatment should be aimed at local and lung recurrences.

Key Words: Therapy—Surgery—Rectal cancer—Local recurrence—Recurrence—Prognostic factor.

Posterior pelvic recurrence¹⁻³ (PPR) of rectal carcinoma, which involves the sacrum and/or sacral nerves, presents challenging clinical problems. It may cause sacral nerve pain, perineal ulcers, fistula formation, bleeding, bowel and/or urinary tract

obstruction, sepsis, and, finally, death.⁴ These conditions are difficult to treat, and chemotherapy provides only minimal benefits at present.⁴⁻⁶ Radiotherapy may give pain relief, but its effectiveness is limited and temporary.^{4,7-9} Conventional abdominoperineal resection or local excision is only palliative.^{10,11}

In 1981, Wanebo and Marcove¹¹ reported the advantage of the abdominal sacral resection (ASR), which was first described by Brunschwig and Barber¹² in 1969, for PPR of rectal carcinoma. Although published data on this operation are still limited and

Received April 8, 2006; accepted May 18, 2006; published online October 24, 2006.

Presented at the Annual Meeting of the Society of Surgical Oncology, San Diego, California, March 23-26, 2006.

Address correspondence and reprint requests to: Takayuki Akasu, MD; E-mail: takasu@ncc.go.jp

Published by Springer Science+Business Media, Inc. © 2006 The Society of Surgical Oncology, Inc.

there have been few long-term follow-up studies, this aggressive operation provides pain control, prolongation of survival, and possibly cure.¹³⁻²² However, reported morbidity and mortality are significantly high,¹³⁻²² and survival is still low.¹³⁻²² Therefore, appropriate selection of patients, especially with reference to the probable prognosis, is necessary. In addition, adjuvant therapy based on recurrence patterns may be required. The purpose of this study was to evaluate the results of ASR for PPR of rectal carcinoma and to analyze prognostic factors and recurrence patterns.

PATIENTS AND METHODS

Between March 1983 and May 2000, 44 patients with PPR of rectal carcinoma that involved the sacrum on computed tomography (CT) were considered candidates for ASR and admitted to the National Cancer Center Hospital, Tokyo. There were 35 men and 9 women, with a median age of 55 years (range, 32-73 years). Of these, 40 patients underwent initial operation at other hospitals. Selection criteria for curative-intent ASR were as follows: (1) medical fitness for ASR; (2) no signs of disseminated disease on preoperative imaging; (3) tumors involving the sacrum but not the first sacral bone and the bony lateral walls; and (4) tumors anatomically confined within the pelvis, with or without resectable solitary liver metastasis. The imaging studies routinely performed before resection were abdominal and pelvic CT, abdominal ultrasonography, and chest roentgenogram until 1989; pelvic magnetic resonance imaging and chest CT were added thereafter.

Of the 44 patients for whom ASR was attempted, 40 received curative-intent ASR, and 4 received palliative-intent ASR because of 1 or 2 lung metastases in 3 and 3 liver metastases in 1. Of the 40 who received curative-intent ASR, 33 patients underwent macroscopic curative ASR, 2 with solitary liver metastasis underwent macroscopic curative ASR with complete resection of liver metastasis, 1 with 4 peritoneal metastases adjacent to the main tumor underwent macroscopic curative ASR with complete resection of peritoneal metastases, and the remaining 4 underwent palliative ASR because of macroscopic residual local tumor in 3 and residual lymph node metastases in 1. Of the four who received palliative-intent ASR, three with lung metastases underwent palliative ASR leaving only residual lung metastases in two and both residual lung and local tumors in one, and one with three liver metastases underwent

macroscopic curative ASR with complete resection of liver metastases. Consequently, 37 underwent macroscopic curative resection, and 7 underwent macroscopic palliative resection. Of them, 27 patients received no radiation, 13 received preoperative adjuvant radiation of 30 to 73 Gy (median, 44 Gy), and 4 received 44 to 50 Gy (median, 50 Gy) as previous treatment.

Data for these patients were collected and entered prospectively into the database of the Colorectal Surgery Division. They included the following: (1) patient demographics; (2) treatment and pathology of the primary rectal cancer; (3) presentation of PPR; (4) treatment and pathology of recurrent tumor; (5) operative details; (6) hospital course, including complications; and (7) outcome. Of these, 15 variables were selected for prognostic factor analysis (Table 1) by consideration of their potential relationship to survival after ASR, as indicated by previous studies.^{13-15,17-19,22} The local disease-free interval (LDFI) was defined as the interval between the initial curative operation and the occurrence of symptoms or detection of asymptomatic PPR by CT.

Surgical Procedure

Our surgical procedure was basically similar to that originally described by Wanebo and Marcove¹¹ and Wanebo et al.,¹³ however, it was slightly modified.²³ Our sacral resection was performed immediately after the abdominal phase as a one-stage procedure instead of a two-stage procedure.¹³ The presence of liver metastasis did not preclude continuation of the procedure if it was solitary and if the disease-free interval was sufficiently long. Solitary liver metastasis was resected simultaneously. We did not make full-thickness fascial myocutaneous flaps for sacroperineal wound closure but sutured the wound simply because there were no patients with large exposed tumors at the perineum.

After the patient was placed in a supine position with flexed and abducted thighs, dissection was started at the aortic bifurcation, and the common and external iliac vessels were dissected. The internal iliac vessels were divided at their root or beyond the superior gluteal artery. Adipose tissue, lymphatics, and the nodes surrounding these vessels, including obturator nodes, were removed completely, and the muscular pelvic side walls and the sacral nerve roots were exposed. The upper limit of the tumor was identified, and the anterior surface of the sacrum was dissected down to the planned level of sacral transection. When the tumor adhered or invaded into

TABLE 1. Univariate Predictors of Adverse Outcome

Variable	No. of Patients	Overall survival (%)			P
		1-yr	3-yr	5-yr	
Overall	44	90	47	34	
Gender					
Female	9	87	45	45	.41
Male	35	91	48	32	
Age					
< 60 years	30	96	55	40	.10
≥ 60 years	14	92	31	23	
Primary cancer stage					
I, II	2, 13	93	64	48	.046
III	22	90	39	31	(I, II, III vs. IV)
IV	7	85	28	14	
Initial surgery					
Local excision, anterior resection	1, 20	90	51	36	.83
Abdominoperineal resection	23	90	44	34	
Initial lymphadenectomy					
Conventional	33	93	55	41	.25
Extended	11	81	27	18	
Local-disease-free interval (months)					
≤ 12	17	75	20	20	.0042
> 12	27	96	62	43	
Preoperative CEA level (ng/ml)					
≤ 10	23	91	70	49	.025
> 10	21	90	25	20	
Extent of preoperative pain					
None, perineum	15, 17	93	55	43	.0006
Buttock	7	85	35	0	(none, perineum vs. buttock, more)
Thigh, leg	3, 2	50	0	0	
Tumor extent					
Solitary pelvic tumor	24	95	55	40	.17
Pelvic metastasis	12	75	43	29	(solitary tumor vs. others)
Distant metastasis	8	85	28	28	
Largest tumor diameter (cm)					
≤ 5	26	92	50	40	.086
> 5	18	88	40	24	
Sacral involvement					
Adhesion	27	84	56	37	.85
Periosteum, marrow	11, 6	94	32	32	
Resection margin					
Microscopic negative	24	95	81	62	< .0001
Microscopic positive	13	91	16	8	(microscopic negative vs. others)
Gross positive, residual	7	71	0	0	
Pathological grade					
Well, moderate	4, 29	90	40	35	.49
Mucinous, adenosquamous	6, 1	85	57	42	(poor, signet vs. others)
Poor, signet-ring cell	3, 1	75	75	0	
Macroscopic growth pattern					
Solitary expanding	15	92	70	70	.0027
Multiple expanding	5	80	40	20	(solitary vs. others)
Diffuse infiltrating	24	87	34	13	
Preoperative radiation					
Yes	13	91	55	46	.55
No	31	90	44	29	

CEA, carcinoembryonic antigen.

urogenital organs, the remaining rectum, pelvic nerves or muscles, and involved organs were all resected en bloc to avoid incomplete resection and cancer cell spillage. To facilitate resection and hemostasis and to shorten operating time, a combined abdominal and perineal approach was used.

After dissection of the lateral, cephalad, anterior, and caudal aspects of the tumor with surrounding organs to be resected was accomplished, the patient was placed in a prone position with flexed and abducted thighs. A posterior sacral incision including the perineal lesion was made, and the sacrum and