

**Table 1.**  
PNI and Clinicopathologic Characteristics of the Examined Patients

	PNI-negative (n=377)	PNI-positive (n=132)	P Value
Age (yr)			0.68
<60	155	57	
≥60	222	75	
Male/female ratio	225/152	75/57	0.56
Tumor site			0.16
Colon	229	71	
Rectum	148	61	
Preoperative CEA (ng/ml)			0.34
<5	257	84	
≥5	120	48	
Depth of invasion (pT)			0.08
pT3	329	107	
pT4	48	25	
Lymph node status (pN)			<0.01
pN0	209	34	
pN1	120	57	
pN2	48	41	
Tumor differentiation			0.99
Well/moderate	354	124	
Poor/mucinous	23	8	
Lymphatic invasion			<0.01
Negative	255	37	
Positive	122	95	
Venous invasion			<0.01
Negative	234	53	
Positive	143	79	

PNI = perineural invasion.

The outcome of patients with Stage II colorectal cancer with cancer invasion to Auerbach's plexus was poor, and the survival rate was similar to that of patients with Stage III colorectal cancer. Because adjuvant therapy is recommended for patients with Stage III colorectal cancer, patients with Stage II colorectal cancer with invasion to Auerbach's plexus also are thought to be candidates for such therapy. On the other hand, the outcome of patients with Stage III colon cancer without invasion to Auerbach's plexus was good, and therefore these patients may not require adjuvant chemotherapy. These findings suggest that cancer invasion to Auerbach's plexus could be used to facilitate the selection of patients with colorectal cancer for adjuvant chemotherapy. However, among patients with Stage III colon cancer without invasion to Auerbach's plexus, those who

received adjuvant chemotherapy showed better survival than those who did not, although the difference was not statistically significant. Further investigations of cancer invasion to Auerbach's plexus and the need for adjuvant chemotherapy are necessary.

Cancer invasion to Auerbach's plexus is a significant prognostic factor even in patients with colon cancer. Only three studies have examined the relationship between PNI and the prognosis of colon cancer patients.<sup>20-22</sup> These demonstrated that PNI was associated with recurrence and poor survival, although multivariate analysis showed that this association was not significant. Therefore, our study is the first to report a significant association between PNI and survival of colon cancer patients based on multivariate analysis.

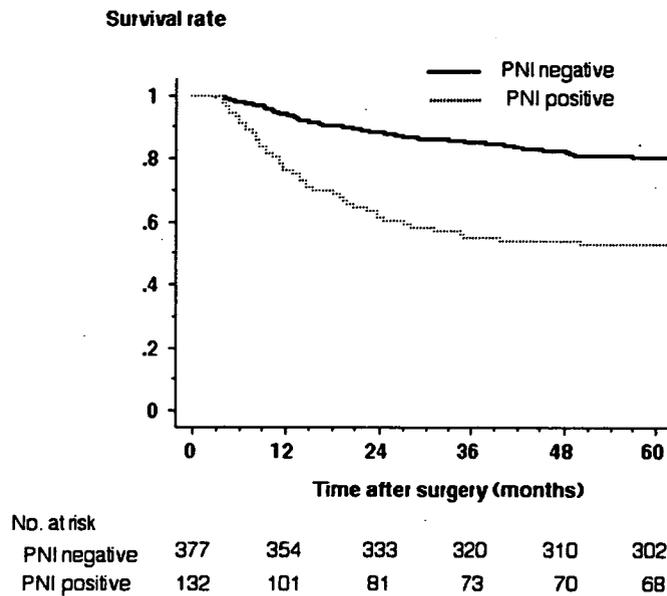
Although cancer invasion to Auerbach's plexus is a significant prognostic factor in patients with rectal cancer, the difference in disease-free survival between the PNI-positive group and the PNI-negative group was not statistically significant for Stage II rectal cancer. This may have been the result of the small number of patients with Stage II rectal cancer included in this study (n = 89), and thus any apparent difference would have had low statistical power. Because the difference in five-year, disease-free survival rate between the groups was large (14 percent in this study) and the hazard ratio between the survival curves seemed to be constant over time, statistical significance may have been achieved by analyzing a larger number of patients with Stage II rectal cancer.

**Table 2.**  
Pattern of Recurrence

	PNI-negative	PNI-positive	P Value
Colon	n=229	n=71	
Liver	12 (5.2)	14 (19.7)	<0.01
Lung	9 (3.9)	5 (7)	0.28
Peritoneum	6 (2.6)	2 (2.8)	0.93
Local	1 (0.4)	0	0.58
Others	5 (2.2)	1 (1.4)	0.68
Rectum	n=148	n=61	
Liver	9 (6.1)	13 (21.3)	<0.01
Lung	22 (14.9)	18 (29.5)	0.01
Peritoneum	0	1 (1.6)	0.12
Local	4 (2.7)	8 (13.1)	<0.01
Others	10 (6.7)	3 (4.9)	0.62

PNI = perineural invasion.

Data are numbers with percentages in parentheses unless otherwise indicated.



**Figure 2.** Disease-free survival curves according to PNI status. The prognosis of the PNI-positive group was significantly poorer than that of the PNI-negative group ( $P < 0.01$ ). PNI = perineural invasion.

In this study, the incidence of PNI in pT3 or pT4 colorectal cancer was 26 percent. The reported incidence of PNI has differed among previous studies, and in patients with advanced cancer, the incidence has ranged between 14 and 50 percent.<sup>7-11,14</sup> These differences are thought to have been the result of the different definitions of PNI employed. Therefore, a clear definition of PNI is very important for clinical use, and we consider our present definition to be a candidate.

Immunohistochemical evaluation can be used to confirm the presence of PNI.<sup>23</sup> Use of an antibody against S-100 protein showed that the incidence of PNI was 70 percent, which was more than four times the incidence revealed by routine staining. This PNI positivity rate was very high, and patients with a poor prognosis were not selected using that method and immunohistochemistry was not always used for routine pathology because of the labor, time, and cost involved.

**Table 3.**

Five-Year Disease-Free Survival Rate According to Tumor Site and Stage

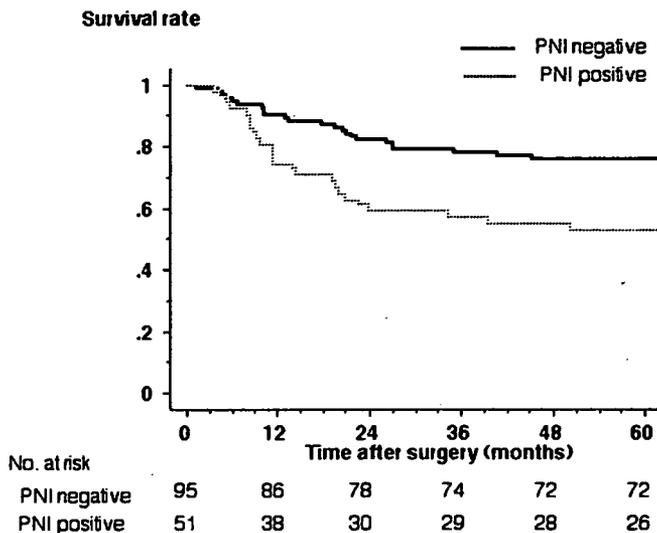
	PNI negative	PNI-positive	P Value
Colon			
Stage II	94 (134)	80 (20)	0.02
Stage III	75.8 (95)	52.9 (51)	0.03
Adjuvant chemotherapy +	93.3 (15)	61.5 (13)	0.04
Adjuvant chemotherapy -	72.5 (80)	50 (38)	0.01
Rectum			
Stage II	78.7 (75)	64.3 (14)	0.21
Stage III	63 (73)	38.3 (47)	<0.01
Adjuvant chemotherapy +	71.4 (14)	44.4 (9)	0.08
Adjuvant chemotherapy -	61 (59)	36.8 (38)	0.01

Venous invasion and lymphatic invasion are considered to be poor prognostic factors in patients with colorectal cancer.<sup>18</sup> In our study, venous invasion and lymphatic invasion were significant prognostic factors in univariate analysis but were not significant in multivariate analysis, and cancer invasion to Auerbach's plexus was selected as an indicator of poor prognosis. Our data suggest that cancer invasion to Auerbach's plexus is considered to be a more important prognostic factor than venous and lymphatic invasion.

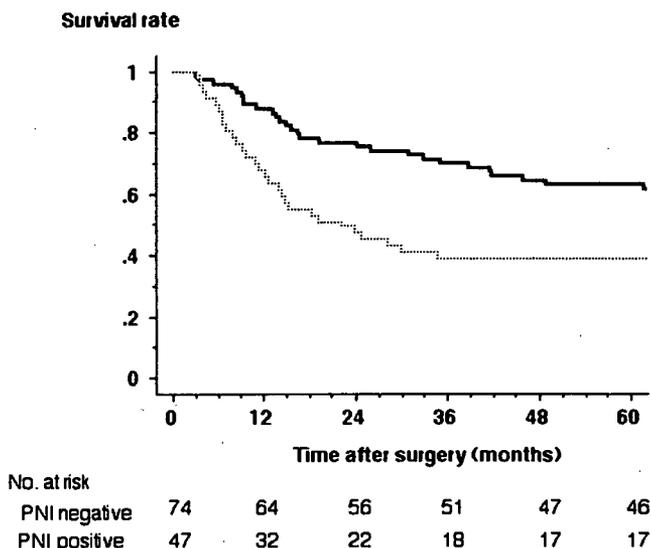
Although many molecular markers for colorectal cancer have been studied, and some, such as p53 and DCC, have been considered to indicate prognosis, some of the evidence is conflicting,<sup>24</sup> and these markers are still not used in routine pathology. Moreover, these techniques are labor-intensive, time-consuming, and expensive. Because PNI can be easily detected by routine pathologic examination, it is easy to add this simple finding to pathology reports.

PNI = perineural invasion.  
Data are percentages with numbers in parentheses unless otherwise indicated.

**Colon**



**Rectum**



**Figure 3.** Disease-free survival curves of Stage III patients according to PNI status and cancer site. For both colon and rectal cancer, disease-free survival in the PNI-positive group was significantly poorer than that in the PNI-negative group ( $P=0.03$  and  $P<0.01$ , respectively). PNI = perineural invasion.

**Table 4.**

Multivariate Analysis of the Prognostic Factors

Prognostic Factors	P Value	Hazards Ratio (CI)
Lymph node status (pN0/pN1, 2)	<0.0001	0.37 (0.25–0.57)
Tumor (colon/rectum)	<0.0001	0.44 (0.3–0.64)
PNI (negative/positive)	<0.0001	0.47 (0.32–0.68)
Depth of invasion (pT3/pT4)	0.0004	0.44 (0.28–0.69)

PNI = perineural invasion; CI = confidence interval.

Several reports have indicated that PNI is associated with local recurrence of rectal cancer.<sup>6,9,10,14,25</sup> Our study also showed that local recurrence of rectal cancer was significantly associated with invasion to Auerbach’s plexus, and that such invasion was significantly associated with liver metastasis in colon cancer and with liver and lung metastasis in rectal cancer. These results suggest that cancer invasion to Auerbach’s plexus is an important factor not only for local recurrence but also distant metastasis.

The PNI grading system has been used in our pathology reports. Slight invasion to Auerbach’s plexus is classified as PNI1, massive invasion as PNI3, and

intermediate invasion as PNI2. However, only 20 percent of PNI cases were classified as PNI2 and 3, and there were no significant differences in outcome among these grades (data not shown). This indicates that the presence, rather than the extent, of cancer invasion to Auerbach's plexus is important for prognosis.

## CONCLUSIONS

Cancer invasion to Auerbach's plexus is an important prognostic factor for colorectal cancer, and this should form the basis for defining PNI.

## REFERENCES

1. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ben Ari G. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer* 1988; 61:1018-23.
2. Mulcahy HE, Toner M, Patchett SE, Daly L, O'Donoghue DP. Identifying stage B colorectal cancer patients at high risk of tumor recurrence and death. *Dis Colon Rectum* 1997;40:326-31.
3. Guerra A, Borda F, Javier Jimenez F, Martinez-Penuela JM, Larrinaga B. Multivariate analysis of prognostic factors in resected colorectal cancer: a new prognostic index. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:51-8.
4. Di Fabio F, Nascimbeni R, Villanacci V, *et al.* Prognostic variables for cancer-related survival in node-negative colorectal carcinomas. *Dig Surg* 2004;21:128-33.
5. Onate-Ocana LF, Montesdeoca R, Lopez-Graniel CM, *et al.* Identification of patients with high-risk lymph node-negative colorectal cancer and potential benefit from adjuvant chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:323-8.
6. Seefeld PH, Barga JA. The spread of carcinoma of the rectum: invasion of lymphatics, veins and nerves. *Ann Surg* 1943;118:76-90.
7. Knudsen JB, Nilsson T, Sprechler M, Johansen A, Christensen N. Venous and nerve invasion as prognostic factors in postoperative survival of patients with resectable cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1983;26:613-7.
8. Bentzen SM, Balslev I, Pedersen M, *et al.* A regression analysis of prognostic factors after resection of Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. Does postoperative radiotherapy change the prognosis? *Br J Cancer* 1988;58:195-201.
9. Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:798-804.
10. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Prognostic evaluation of perineural invasion in rectal cancer. *Am J Surg* 1993;165:233-7.
11. Bognel C, Rekecewicz C, Mankarios H, *et al.* Prognostic value of neural invasion in rectal carcinoma: a multivariate analysis on 339 patients with curative resection. *Eur J Cancer* 1995;31:894-8.
12. Moreira LF, Kenmotsu M, Gochi A, Tanaka N, Orita K. Lymphovascular and neural invasion in low-lying rectal carcinoma. *Cancer Detect Prev* 1999;23:123-8.
13. Galindo-Gallego M, Fernandez-Acenero MJ, Sanz-Ortega J, Aljama A, Lopez-Elzaurdia C. Prognostic significance of microvascular counts in rectal carcinoma. *Pathol Res Pract* 2000;196:607-12.
14. Ueno H, Hase K, Mochizuki H. Criteria for extramural perineural invasion as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:994-1000.
15. Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg* 2004;240:260-8.
16. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, *et al.* Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005;241:829-36.
17. Krebs B, Kozelj M, Kavalari R, Gajzer B, Gadzijev EM. Prognostic value of additional pathological variables for long-term survival after curative resection of rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:4565-8.
18. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000;88:1739-57.
19. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-31.
20. Wied U, Nilsson T, Knudsen JB, Sprechler M, Johansen A. Postoperative survival of patients with potentially curable cancer of the colon. *Dis Colon Rectum* 1985;28:333-5.
21. Takahashi Y, Tucker SL, Kitadai Y, *et al.* Vessel counts and expression of vascular endothelial growth factor as prognostic factors in node-negative colon cancer. *Arch Surg* 1997;132:541-6.
22. Burdy G, Panis Y, Alves A, Nemeth J, Lavergne-Slove A, Valleur P. Identifying patients with T3-T4 node-negative colon cancer at high risk of recurrence. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1682-8.
23. Bellis D, Marci V, Monga G. Light microscopic and immunohistochemical evaluation of vascular and neural invasion in colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 1993;189:443-7.
24. Anwar S, Frayling IM, Scott NA, Carlson GL. Systematic review of genetic influences on the prognosis of colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91:1275-91.
25. Ross A, Rusnak C, Weinerman B, *et al.* Recurrence and survival after surgical management of rectal cancer. *Am J Surg* 1999;177:392-5.

# HNPCC の登録と遺伝子解析プロジェクト

古川洋一<sup>\*,\*\*</sup> 吉田輝彦<sup>\*\*,\*\*\*</sup> 中村祐輔<sup>\*\*</sup> 森谷宜皓<sup>\*,\*\*\*</sup>

大腸癌研究会 HNPCC の登録と遺伝子解析プロジェクト

大腸癌研究会では 2002 年 9 月より、胃癌を HNPCC 関連腫瘍に含めたアムステルダム II 基準を満たす HNPCC 患者および保因者を対象として、「HNPCC の登録と遺伝子解析プロジェクト」を開始した。このプロジェクトに登録された HNPCC 大腸癌患者は、照合した施設の全大腸癌患者の約 2.1% であった。さらに遺伝子解析に対するインフォームド・コンセントが得られた 85 症例に対し遺伝子解析を行った。これらの患者の大腸癌発生部位は、右側大腸（盲腸・上行結腸・横行結腸）が 47.9% で、一般大腸癌の 28.3% に比べて有意に頻度が高かった。粘液癌の頻度も HNPCC 大腸癌では 8.4% で、一般大腸癌の 3.4% に比べて有意に多かった。遺伝子解析は、*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* 遺伝子の全コーディング領域について、PCR・ダイレクトシーケンス法、RT-PCR 法、および MLPA 法により異常を検討した。その結果、約 54% の症例に病的変異を認めた。これらの結果は、日本における HNPCC の頻度、臨床病理学的特徴を理解し、正しい診断と、患者および保因者に対してより適切な医療サービスを提供するために役立つであろう。

キーワード: HNPCC, 遺伝子異常, *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, MLPA

## I. はじめに

非ポリポーシス大腸がん (HNPCC) は、家系内に大腸癌をはじめとしてさまざまな HNPCC 関連腫瘍を発生する、常染色体優性の遺伝性疾患である<sup>1)</sup>。1990 年に作成されたアムステルダム診断基準では、大腸癌にのみ注目して診断基準が作られた<sup>2)</sup>。しかし、子宮内膜癌、小腸癌、腎盂・尿管癌などの頻度が高いことが明らかになったため、この診断基準は 1999 年に修正され、アムステルダム II 基準 (表 1) として現在最もよく臨床診断に用いられている<sup>3)</sup>。この基準では、大腸癌、子宮内膜癌、小腸癌、腎盂・尿管癌を HNPCC 関連腫瘍に含めている。その後作成された Bethesda のガイドライン (表 2) では、胃癌、卵巣癌、胆嚢・胆管癌、膵臓癌、脳腫瘍、皮膚・皮脂腺腫瘍も HNPCC 関連腫瘍に含め、このガイドラインを満たす患者は、HNPCC の腫瘍に特徴的であるマイクロサテライト不安定性を調べることを推奨している<sup>4)</sup>。

欧米における HNPCC の頻度は約 0.3 ~ 5.8% と推定されている<sup>5)</sup> が、日本における HNPCC の頻度は不明である。また、日本人の HNPCC 患者の浸透率や、発生する腫瘍の特徴、lifetime risk、さらに遺伝学的特徴の詳細もま

だ明らかにされていない。特に、胃癌の頻度が高い日本において、HNPCC の診断の際に胃癌を関連腫瘍として考慮すべきかどうか解明されていない。そこで、日本の大腸癌に占める HNPCC の頻度、その臨床病理学的特徴、遺伝学的な特徴などを明らかにするため、大腸癌研究会では新たな「HNPCC の登録と遺伝子解析プロジェクト」をスター

表 1. アムステルダム II 診断基準

1. 同一家系内に組織学的に確認されている HNPCC 関連腫瘍 (大腸癌、子宮内膜癌、小腸癌、腎盂・尿管癌) に罹患した近親者が家系内に 3 人以上いること
2. 患者の 1 名は、残る 2 名の第一度近親者であること
3. 少なくとも 2 世代に継続して罹患者がいること
4. 少なくとも 1 名は 50 歳未満で癌の診断をうけていること
5. 家族性大腸腺腫症が除外されていること

表 2. 大腸癌 MSI 検査のための修正 Bethesda 指針

1. 50 歳未満の大腸癌患者
2. 同時性・異時性の大腸または HNPCC 関連腫瘍<sup>†</sup>を有する患者 (年齢に無関係)
3. MSI-H 型の病理組織像 (腫瘍内浸潤リンパ球, Crohn 様炎症細胞浸潤, 粘液・印環癌, 髓様増殖パターン) を呈する 60 歳未満の大腸癌患者
4. 第一度近親者に一人以上の HNPCC 関連腫瘍<sup>†</sup>の患者をもち、そのうちの少なくとも一人は 50 歳未満である大腸癌患者
5. 第一度近親者に二人以上の HNPCC 関連腫瘍<sup>†</sup>の患者をもつ大腸癌患者 (年齢に無関係)

<sup>†</sup> 大腸癌、子宮体癌、腎盂・尿管癌、小腸癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、胆管・胆嚢癌、脳腫瘍、皮膚・皮脂腺腫瘍

\* 大腸癌研究会 HNPCC の登録と遺伝子解析研究プロジェクト

\*\* 東京大学医科学研究所

\*\*\* 国立がんセンター

連絡先: 古川洋一 〒108-8639 東京都港区白金台 4 丁目 6-1  
東京大学医科学研究所研究拠点形成ゲノム医療プロジェクト推進  
Tel: 03-5449-5373 Fax: 03-5449-5124

E-mail: furukawa@ims.u-tokyo.ac.jp

2006 年 11 月 17 日受理

家族性腫瘍 第 7 巻 第 1 号 (2007 年) p.2-7

した。このプロジェクトの成果は、HNPCC患者の診断、治療、そして長期のフォローアップに役立つだけでなく、原因診断や、彼らのサーベイランスや予防法の選択にも有用であろう。

### I. 大腸癌研究会 HNPCC の登録と 遺伝子解析プロジェクト

わが国においては、大腸癌研究会が中心となり、1997年から2000年にかけて第一次「HNPCCの登録と遺伝子解析プロジェクト」が行われ、203家系836名の患者が登録された<sup>6)</sup>。しかし、遺伝子変異の解析は一部の登録患者に限られていた。またこの研究では、計画書が2001年に制定された3省合同の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の発表前に作成されたため、登録に関する同意の取得や遺伝子解析に対する倫理的配慮などが、現在の基準に達していなかった。そこで今回のプロジェクトでは、この3省合同の倫理指針に沿って患者への説明と同意を行い、登録と遺伝子解析を行うよう新たな研究計画書を作成した。この新しいプロジェクトが以前のプロジェクトと大きく異なる点は、1) 基本的に遺伝カウンセリングを提供後、インフォームド・コンセントを取得し登録を行うこと、2) 遺伝子解析の同意が得られた全例に対して解析を行うこと、3) 近親者に対する遺伝カウンセリングの提供も可能とした点である。倫理委員会で研究計画書が承認された後、2002年9月から登録が開始された。登録は事務局のある国立がんセンターの腫瘍ゲノム解析・情報研究部が担当し、同意が得られた発端者の遺伝子解析は、東京大学医科学研究所で行っている。同研究会関連施設124施設

設がこのプロジェクトに参加を表明し、現在までに倫理委員会で承認が得られた79施設が参加している。インフォームド・コンセントの取得、登録、遺伝子解析、遺伝子解析結果の判定、ならびに判定結果の報告の流れは、図1に示す通りである。

### III. プロジェクト登録対象者

本プロジェクトの登録対象者は、国際的に用いられているアムステルダムII基準(表1)に、日本で頻度が高い胃がんをHNPCC関連腫瘍として含めた修正基準を満たす患者とした。家系内の他のがん患者の組織学的診断の確認を行うのは困難なことが多いことを考慮して、家族歴におけるがんの組織学的診断の確認を除外した。この修正診断基準を満たす患者に対して、HNPCCに関する説明、遺伝カウンセリングの提供、プロジェクトの説明を行い、十分な理解と研究への参加の同意が得られた患者のみ登録を行っている。また遺伝子解析に対するインフォームド・コンセントも並行して行い、登録の同意に加えて解析に対する同意も得られた発端者のみ遺伝子解析を行った。解析に同意しなくても、登録だけの参加も可能である。

### IV. 日本人大腸癌における HNPCC 大腸癌の頻度

インフォームド・コンセントが得られた患者から、年齢、性別、診断日、大腸癌の部位と病期、病理組織像、併存病変の情報、既往歴、家族歴などの情報を取得し、匿名化して登録した。2002年9月から2004年7月までに登録

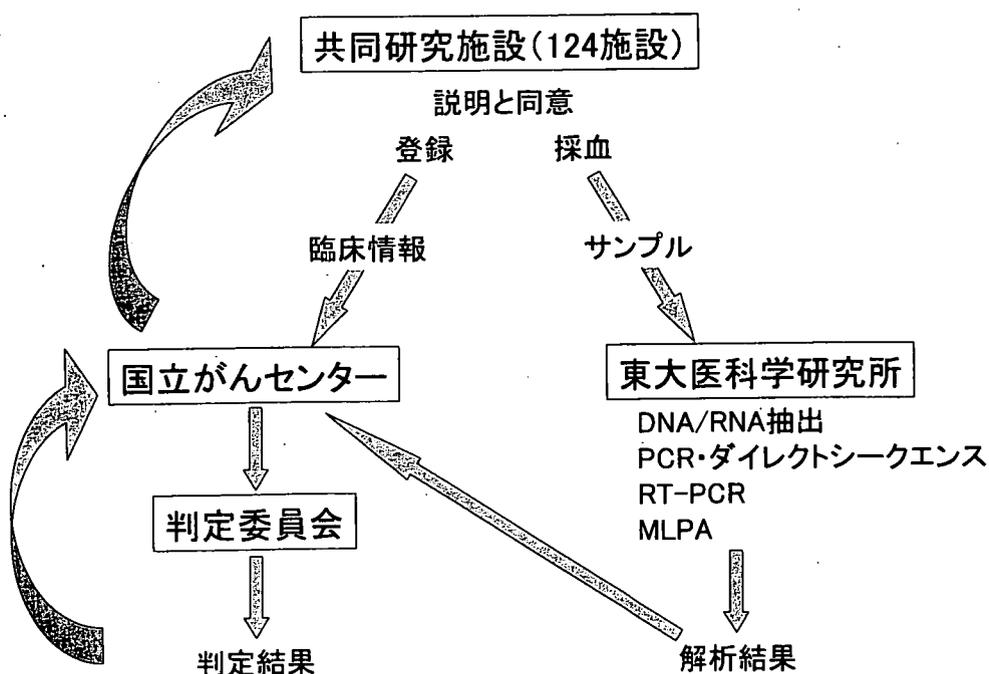


図1. HNPCC登録と遺伝子解析プロジェクト。

された HNPCC 大腸癌発端者数は, 計 85 例であった。同時期に登録施設から照合された大腸癌症例数 4,050 例から推定すると, 約 2.1% の大腸癌が HNPCC 患者に発生した大腸癌であると考えられる (図 2)。この 85 症例の発端者のうち 65 例の患者から, 遺伝子解析に対するインフォームド・コンセントが得られた。その後も登録と遺伝子解析を継続し, 2006 年 3 月までに計 85 例の HNPCC 発端者の遺伝子解析を行った。

## V. 登録 HNPCC 患者の臨床病理学的特徴

HNPCC 患者の大腸癌は一般に若年者で, 右側 (盲腸, 上行結腸, 横行結腸) に多く, また粘液癌の頻度が高いことが知られている<sup>1)</sup>。そこで登録された HNPCC 患者の年齢, 大腸癌の発生部位, その組織学的情報を, 大腸癌研究会が 1993 年から 1997 年に登録された散発性大腸癌 30,002 例のデータ<sup>7)</sup>と比較した。登録の基準の中に「少なくとも一人の患者が 50 歳未満に HNPCC 関連腫瘍を診断されていること」という条件があることがもちろん影響しているが, 50 歳未満の HNPCC 発端者は HNPCC 患者全体の 63.5% を占めており, 散発性大腸癌の中の 50 歳未満 10.4% よりも明らかに若年傾向にあった。これらの患者の大腸癌 (多重癌を含む) の発生部位は, 右側大腸 (盲腸・上行結腸・横行結腸) が 117 腫瘍中 26 腫瘍 (47.9%) で,

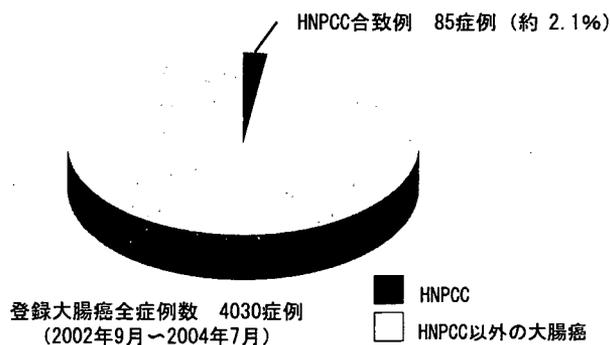


図 2. 日本における HNPCC 大腸癌の割合。

表 3. HNPCC 大腸癌と散発性大腸癌の部位別比較

	HNPCC 大腸癌 (%) n=117	散発性大腸癌 (%) n=30,002
右側大腸癌	47.9	28.3
盲腸	6.8	6.3
上行結腸	24.8	13.5
横行結腸	16.3	8.5
左側大腸癌	52.1	71.7
下行結腸	9.4	4.7
S 状結腸	20.5	27.4
直腸	22.2	39.6
合 計	100	100

散発性大腸癌の 28.3% に比べて統計学的に有意に高かった (表 3)。また発端者に発生した大腸癌の中で, 組織型が判明している 95 腫瘍のうち粘液癌は 8 例 (8.4%) で散発性大腸癌の 3.4% に比べて有意に多いことが示された (表 4)。これらのデータからもわかるように, HNPCC 患者に発生した大腸癌の中でも, 左側結腸癌が過半数を占めており, また粘液癌以外の分化型腺癌がほとんどであったが, 大腸癌の発生部位と組織学的分類から HNPCC を除外することはできない。しかしながら, 若年者であることや, 腫瘍の右側大腸への局在, 粘液癌であることは HNPCC を疑うきっかけとして重要である。

## VI. 遺伝子変異解析法

HNPCC の原因遺伝子としては, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *MLH3* の五つが報告されている International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumors (InSiGHT) のデータベースに登録された病的多変のうち, *MLH1* 遺伝子の異常が約 53%, *MSH2* が約 39%, *MSH6* が約 5%, *PMS2* が約 2%, *MLH3* が約 1% であった (表 5)。そこで, 本プロジェクトの遺伝子解析では, 異常の頻度の高い上位三つの遺伝子, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* について解析を行った。異常はこれらの遺伝子のタンパクをコードする領域に広く散在しているため, それぞれの遺伝子の全コーディング領域を解析した。まず患者の血液から抽出した DNA を鋳型として, エクソンとイントロンの一部を含む領域を PCR で増幅し, ダイレクトシーケンスを行った。得られた配列はデータベースにあるそれぞれの遺伝子の配列と比較した。同時に RNA も血液から抽出し, RT-PCR によりトランスクリプトのプライミングの異常や, 大きな領域の欠失・増幅があるかどうかを検討した。これらの解析で異常を認めなかった症例は, さらに MLPA 法により *MLH1*, *MSH2* 遺伝子の解析を行った<sup>8)</sup>。MLPA は各エクソン特異的に結合するプローブを用いて, 結合したプローブの量を PCR で定量的に測定する方法で, 一度に多くの領域の欠失や増幅を調べることが可能である (図 3)。

表 4. HNPCC 大腸癌と散発性大腸癌の組織型別比較

組織型	HNPCC 大腸癌 (%) n=95	散発性大腸癌 (%) n=30002
分化型腺癌		
高分化	37.9	47.4
中分化	48.4	44.7
低分化	5.3	3.5
粘液癌	8.4	3.4
その他	0	1
合 計	100	100

表5. 遺伝子別変異の頻度

MMR 遺伝子	染色体局在	変異登録症例数	
		1996 <sup>11</sup> (%)	2006 <sup>12</sup> (%)
<i>MLH1</i>	3p21-23	75 (60)	368 (52.5)
<i>MSH2</i>	2p21	48 (38)	274 (39.1)
<i>MSH6</i>	2p21	0 (0)	36 (5.1)
<i>PMS1</i>	2q31-33	1 (1)	0 (0)
<i>PMS2</i>	7p22	2 (2)	13 (1.9)
<i>MLH3</i>	14q24.3	0 (0)	10 (1.4)
Total		126 (100)	701 (100)

<sup>11</sup> ICG-HNPCC

<sup>12</sup> InSiGHT (International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours)

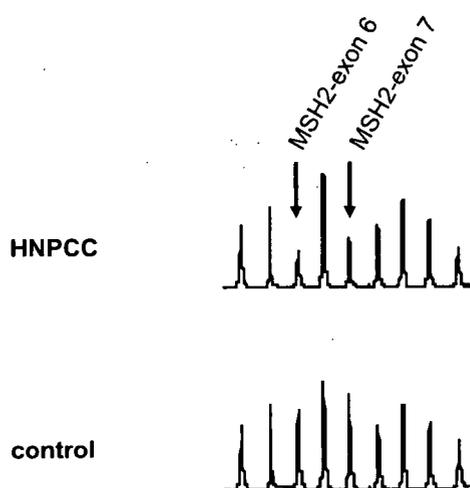


図3. MLPA 解析結果の例.

### VII. 発端者の遺伝子解析結果とその判定

PCR・ダイレクトシーケンス法では、増幅したエクソンやイントロン内の点変異や小さな挿入・欠失を同定することが可能である。またエクソン周囲のイントロン内で、スプライスに関与しそうな部分の変異は、RT-PCRによりスプライスに異常をきたすかどうか検討した。その結果、何例かのイントロン内のスプライス・ドナー/アクセプターサイトの異常が発見され、RT-PCRによっても異常な転写産物の存在が確認された(図4)。しかしながらRT-PCRでは、エクソンを含む大きな領域の異常の同定は困難であった。それに対し、MLPAで異常が発見された症例の中には、RT-PCRでは異常を同定できなかった症例が認められた。この理由として、Nonsense-Mediated RNA Decayにより、異常なトランスクリプトが分解されてしまったために、RT-PCRで増幅されなかったものと考えられる<sup>9)</sup>。MLPAで遺伝子異常が疑われたサンプルは、Long range-PCRにより breakpoint を決定し、異常の確認を行っている。

解析の結果はこのプロジェクトの遺伝子判定委員会に送られ、病的変異かどうかの検討が行われた。その際には、変異が明らかなタンパクの機能異常を引き起こすかどうか

か、アムステルダム基準を満たす家系の病的変異として報告されているかどうか、健常者に認められる遺伝子多型として報告されているかどうか、などが考慮されている。その結果、解析した85症例中46例(約54%)に病的変異を認めた。その詳細は現在論文作成中であるので、そちらに譲りたい。判定結果は、患者の主治医に返送され、患者は主治医よりその説明を受ける。必要に応じて、遺伝カウンセリングを受けることが可能である。

### VIII. 考察とまとめ

このプロジェクトの約2年間の登録の結果から、今回の修正アムステルダムII基準を満たすHNPCC大腸癌患者は、全大腸癌の約2.1%であることが推測された。この数字は一般大腸癌集団が4,050例と少ないこと、また多施設共同研究のデータであることから、必ずしも正確とは言えないかもしれないが、日本のHNPCCの頻度を大まかに把握する上で重要なデータである。欧米でのHNPCCの頻度に関しては、0.3から5.8%とばらつきがある<sup>5)</sup>が、これは民族的な違い、食生活や環境による違い、データの集め方や、HNPCCの診断基準、推定方法の違いが関与していると考えられている。最近のアメリカの報告では、ユタ州の一般大腸癌の中で、アムステルダム基準を満たす症例は約0.8%、アムステルダムII基準を満たす症例は約2.3%であったと報告されている<sup>10)</sup>。これらの報告と比較しても、日本におけるHNPCCは欧米とほぼ同等の頻度で見られ、決して少なくはない。しかも最近の報告では、アムステルダムII基準では、ミスマッチ修復遺伝子にgermline mutationのあるHNPCC患者の80%以上を見逃しているという報告もある<sup>11)</sup>。したがって、HNPCCを疑われる患者を見逃すことなく、より効率的に発見する方法の開発が必要である。

一般的にHNPCCに発生する大腸癌は、右側結腸が約7割と言われている<sup>1)</sup>が、今回の登録でのHNPCCの右側結腸癌の発生頻度は約48%であり、過半数の症例で左側結腸に大腸癌を発生していることがわかった。またHNPCCには粘液癌の頻度が高いことが報告されている<sup>12)</sup>が、今回の登録されたHNPCC患者の中では8.4%であり、分化

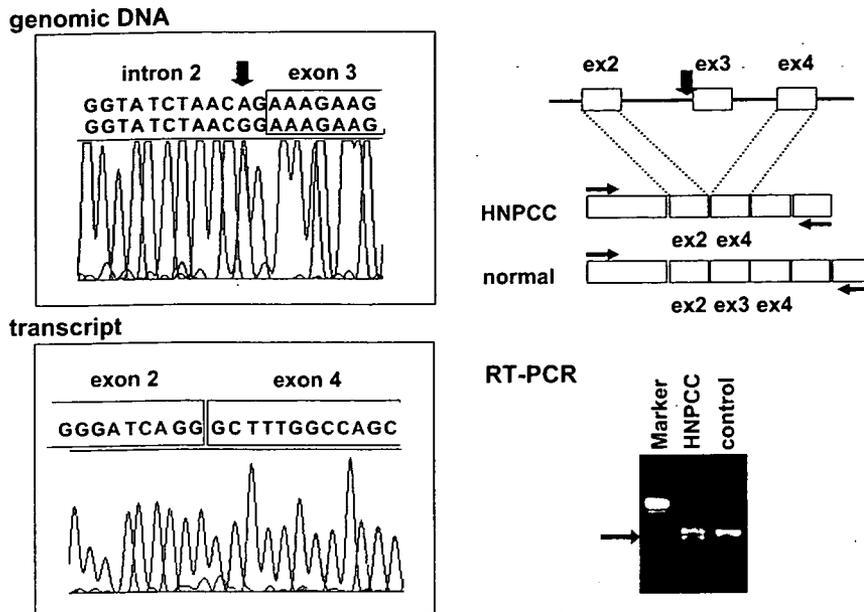


図 4. スプライス・サイトの異常.

型の大腸癌が9割以上を占めることが判明した。したがって、左側大腸癌や分化型の大腸癌であっても、家族歴に注意してHNPCCを見逃さないようにしなければならない。

今後さらに、登録患者の臨床情報とその近親者に発生した腫瘍の情報、また遺伝学的情報を解析して、日本のHNPCCの診断やサーベイランスに役立つ情報の提供を行いたい。

#### 文 献

- 1) Lynch HT, de la Chapelle A : Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999 ; 36 : 801-818.
- 2) Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, et al. : The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC) . *Dis Colon Rectum* 1991 ; 34 : 424-425.
- 3) Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. : New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 1453-1456.
- 4) Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. : Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 261-268.
- 5) de la Chapelle A : The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2005 ; 4 : 233-237.
- 6) 馬場正三, 松原長秀 (編) : 21世紀の大腸癌治療戦略のために— HNPCC in the year 2000, 東京 : マイライフ社, 2000.
- 7) Kotake K, Honjo S, Sugihara K, et al. : Changes in colorectal cancer during a 20-year period : an extended report from the multi-institutional registry of large bowel cancer, Japan. *Dis Colon Rectum*

2003 ; 46 : S32-S43.

- 8) Nakagawa H, Hampel H, de la Chapelle A : Identification and characterization of genomic rearrangements of MSH2 and MLH1 in Lynch syndrome (HNPCC) by novel techniques. *Hum Mutat* 2003 ; 22 : 258.
- 9) Frischmeyer PA, Dietz HC : Nonsense-mediated mRNA decay in health and disease. *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 1893-1900.
- 10) Kerber RA, Neklason DW, Samowitz WS, Burt RW : Frequency of familial colon cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) in a large population database. *Fam Cancer* 2005 ; 4 : 239-244.
- 11) Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. : Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) . *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1851-1860.
- 12) Mecklin JP, Sipponen P, Jarvinen HJ : Histopathology of colorectal carcinomas and adenomas in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1986 ; 29 : 849-853.

#### HNPCC Registry and Genetic Testing Project in Japan

Yoichi Furukawa<sup>\*\*\*</sup>, Teruhiko Yoshida<sup>\*\*\*</sup>,  
Yusuke Nakamura<sup>\*\*</sup>, Yoshihiro Moriya<sup>\*\*\*</sup>,  
HNPCC Registry and Genetic Testing Project of the  
Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum

<sup>\*</sup> The Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum

<sup>\*\*</sup> Institute of Medical Science, The University of Tokyo

<sup>\*\*\*</sup> National Cancer Center

The Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum started the HNPCC registry and genetic testing project in September 2002. This project enrolled patients who met the modified Amsterdam II criteria including gastric cancer as an HNPCC-related tumor. The HNPCC

patients registered in this project corresponded to approximately 2.1% of all colorectal cancer patients in the collaborating hospitals. We further carried out genotyping in 85 patients who gave informed consent to the analysis. Among the colorectal tumors arising in the HNPCC patients, those located in the right colon comprised 47.9%, and mucinous carcinoma comprised 14.4%, which were both significantly higher incidences than those in sporadic colorectal tumors. We searched for mutations of *MSH2*, *MLH1*, and *MSH6* genes, and

identified pathogenic mutations in approximately 54% of the probands. These data should contribute to a better understanding of the characteristics of Japanese HNPCC, and be useful for Japanese HNPCC patients and their family members by facilitating a correct diagnosis and providing information about the disease.

**Key words:** HNPCC, mutation, *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, MLPA

(J Fam Tumor 2007; 7: 2-7)

## 12

## 大腸癌

Surgery for carcinoma of the colon and rectum

森谷 亘皓

MORIYA Yoshihiro

国立がんセンター中央病院特殊病棟部 部長

Key word : リンパ節郭清術 / 結腸癌手術 / 直腸癌手術

## はじめに

開腹手術を標準手術と考え、腹腔鏡手術については言及していないことをお断りする。10年前に比較して手術手技上著しく変わった領域は、吻合操作における各種器械の導入と直腸癌における拡大手術の減少である。私自身は最新の手術器具（腹腔鏡手術に用いる諸器械、Ligasuer, ハーモニックスカルペルなど）はまったく使用せず、はさみ、電気メス、用手結紮を多用する手術を行っている。おそらく最もコストの低い手術手技であろうと思う。新しい器械の導入に当たっては操作性、安全性、コストの面より検討を加えることにしている。

## 1. 結腸癌手術

## 1) 結腸の外科解剖

## (1) 血管系

結腸は上腸間膜動脈 (SMA) と下腸間膜動脈 (IMA) から血流を受け、左結腸曲の辺縁動脈で交通する。回盲部、左結腸曲 (Griffith's point), S 状結腸直腸移行部 (Sudeck's point) の 3 ヲ所は辺縁動脈の吻合が未発達である。

静脈はおおむね動脈と伴走するが、上腸間膜静脈は同名動脈の右側を上行し、脾静脈と合流し門脈となる。下腸間膜静脈は途中で同名動脈と離れ、十二指腸空腸曲の左側から脾静脈、または門脈に流入する。中結腸静脈と右胃大網静脈は Henle の胃結腸静脈幹を形成する。この部は術中損傷を来しやすい。回結腸静脈根部から胃結腸静脈幹までは surgical trunk と呼び、右結腸の主リンパ節で D3 郭清における重要な領域である。

## (2) リンパ系

結腸のリンパ流は基本的には分節的な流れを示す。辺縁動脈から腸管の長軸方向に沿ったのち、各主幹動脈に沿って中枢方向に向かう。腸管長軸方向へのリン

パ節転移は、腫瘍縁から 10 cm 以上離れて存在することはまれで、大部分は 5 cm 以内に存在するので腸管切離線は腫瘍縁から 10 cm 離れば十分である。中枢方向リンパ流は、右側結腸では surgical trunk に沿って上行する。それより中枢のリンパ流は、上腸間膜動脈周囲に至り上腸間膜リンパ節に入る。左側結腸は下腸間膜根リンパ節が主リンパ節となる。

## (3) 神経系

結腸は交感神経系、副交感神経系および求心性線維によって支配をうける。右側結腸は、交感神経の大・小内臓神経と副交感神経の迷走神経が腹腔動脈・上腸間膜動脈神経叢を形成し、両者が混じりあい、上腸間膜動脈から各動脈枝に沿って腸管に達する。左側結腸では交感神経幹より出た左右の腰内臓神経が合して下腸間膜動脈神経叢を形成し、下腸間膜動脈の分枝に沿って腸管に達する。一方、副交感神経は、第 2, 3, 4 仙椎から骨盤内臓神経として出て、骨盤神経叢を経て、直腸間膜内を脈管系とは独立して上行し、直腸、左側結腸に広く分布する。交感神経は腸管蠕動や分泌を抑制し、副交感神経はそれらを促進する。

## 2) 結腸癌手術手技

## (1) 結腸右半切除術

## a. 適 応

盲腸・上行結腸・右結腸曲付近の横行結腸の癌に対して選択される。進行癌であれば D3, 早期癌であれば D1 ないし D2 郭清を採用し、腸管切除範囲は回盲部切除や部分切除となる。進行癌に対する D3 手術について言及する。

## b. 開 腹

上下腹部正中切開にて開腹。No-Touch isolation technique は行っていない。Wiggers らも prospective trial で有効でなかったと報告した。しかし、SE 癌では腫瘍をイソジンガーゼで包み、愛護的に扱い spillage を防止する。

## c. 右結腸授動

white line を電気メスで切開し、fusion fascia と腎筋膜前葉の間を剥離する。正しい剥離層では出血はなく、右尿管、右精巣(卵巣)動静脈が背側に落ちる。後腹膜進展が疑われれば、当該 Gerota 脂肪織を合併切除する。肝彎曲部を授動しておく、後の郭清、吻合操作が容易になる。

## d. 大網の切離

大網は横行結腸切離予定付近で切離し、網嚢をあげ、右胃大網動静脈を損傷しないように右方へ延長すると、先に行った右結腸曲の剥離線とつながる。

## e. 郭清

Bauhin 弁から約10 cm の回腸を切離予定線とし、上腸間膜静脈本幹に向かって処理していく。回結腸静脈根部を露出し根部で結紮切離する。回結腸動脈は上腸間膜静脈腹側を走行していることが多い。次に、静脈の外膜を露出するように surgical trunk を中枢側に剥離を進め、右結腸動静脈を確認し根部で結紮切離する。Michels によると、52%の症例で右結腸動脈は中結腸動脈と共通幹を形成する。さらに剥離を進めると、胃結腸静脈幹、中結腸静脈が確認される。上行結腸半ばより口側にある腫瘍の場合は、必ずしもこれらの切離は必要でない。上行結腸半ばより肛門側にある腫瘍では、胃結腸静脈幹を根部で結紮切離する。中結腸静脈は通常温存するが、2群リンパ節に転移が疑われる場合は、これを結紮切離し、中結腸動脈を根部で結紮切離する。通常は中結腸動脈右枝を結紮切離する。腫瘍肛門縁から10 cm を切離線とし、surgical trunk の郭清部位につなげる。

## f. 吻合

Functional end to end anastomosis (FEEA) を多用している。FEEA は吻合部再発を起す危険が報告されているので、腸管洗浄を原則として行う。Linear stapler (ステイプルの高さ1.5mm) を挿入し、腸間膜対側で縫合し、出血がないことを確認する。テイプラインを左右にずらし、挿入口を linear stapler で切離すると標本摘出と吻合が完了する。staple 先端部が裂けないように、2針漿膜筋層縫合を追加する。浮腫が強い腸管では手縫い吻合を行う。

## g. 閉腹

腹腔内洗浄を行い、内ヘルニア防止するため腸間膜を閉鎖する。ドレーンは肝下面に挿入し閉腹する。

## (2) S 状結腸切除術(結腸左半切除術を含む)

## a. 適応

S 状結腸癌、下行結腸癌、脾結腸曲近傍の横行結腸癌が適応となり、進行癌であればD3、早期癌であればD1からD2郭清を行う。IMA を根部で処理し、S 状結腸と下行結腸が切除されれば結腸左半切除術となる。下腹部正中切開にて開腹し、S 状結腸を十分授動する。口側 S 状結腸癌や下行結腸癌では脾曲部の授動が必要となる。この際、脾損傷に注意する。脾浸潤が疑われ

れば合併切除を行う。一般に直腸癌における上方郭清と同様な剥離、郭清範囲であるため、直腸癌上方郭清の項を参考にさせていただきたい。

## (3) 結腸癌術後合併症および機能障害

結腸切除後の合併症として、出血、縫合不全、腹腔内膿瘍、創感染、腸閉塞などがある。2000年から2005年までに右半結腸切除術施行した309例を検討したところ、平均手術時間は167分、平均出血量は131ml、平均在院日数は15日であった。合併症としては縫合不全1例、腸閉塞6例、吻合部出血1例であった。

消化機能障害としては、回腸末端は胆汁酸や Vit.B12 の吸収部位であるため、結腸右半切除術後には、それらの腸肝循環障害が起こる。また、回盲弁の barrier 機能消失のため小腸内細菌異常増殖が起こり、下痢が起こりやすくなる。しかし、日常生活に支障を起すような結腸癌術後の機能障害には遭遇しない。

## 2. 直腸癌手術

## 1) 直腸癌手術の特徴

直腸は周囲を骨盤に囲まれ、手術遂行にあたり次のような解剖学的制約と進展上の特徴がある。① 排尿、性機能、排便機能を司る臓器が膜一つ隔てて存在する。T4 では隣接臓器の合併切除が必要である。② それらを支配する自律神経系は共通の上下腹神経叢(骨盤神経叢)である。③ 肥満、狭骨盤の男性に対する手術は難しいなど surgeon-related factors が予後に影響する。④ 下部直腸癌は lateral spread を来し、上中部直腸癌に比較し、survival rate は低いなど難度の高い手術に分類されるため、欧米では T3 以上の直腸癌には補助放射線化学療法が術前に標準治療として行われが、日本の基幹病院では行われていない。その理由は手術単独の下部直腸癌における局所再発が欧米に比較し低率であるからである。

## 2) 直腸の外科解剖

## (1) 血管系

直腸、肛門管は、下腸間膜動脈(IMA)の最終枝である上直腸動脈(SRA)と、内腸骨動脈から出る中直腸動脈、正中仙骨動脈直腸枝と下直腸動脈により栄養される。中直腸動脈は確認できない場合が多い。内腸骨動脈の最終枝である内陰部動脈は、Alcock's canal より坐骨直腸窩に出て下直腸動脈を分枝する。下直腸動脈は外肛門括約筋や肛門管上皮に分布する。

上直腸動脈の還流は、同名静脈を経て下腸間膜静脈(IMV)、そして門脈へと至る。

中直腸動脈の還流は、同名静脈を経て内腸骨静脈へ流入する。下直腸動脈の還流は、同名静脈を経て内陰部静脈、そして内腸骨静脈へと至る。このように下部直腸-肛門管は、門脈系と大循環系の二重支配を受け、この領域の癌では肝転移と肺転移がほぼ同頻度に起こる。

**(2) リンパ系**

直腸肛門管のリンパ経路は、上方向、側方向、下方向の3方向である。

**上方向** これが主要路で直腸固有筋膜に囲まれた直腸間膜内に存在しIMA根部に向かう。

**側方向** 中直腸動脈から骨盤神経叢(側方韧带)を通過し、内腸骨動脈に沿って上行し大動脈周囲に至る。一部は直接閉鎖リンパ節を経由し、外腸骨動脈内側リンパ節に至る。膀胱側腔や閉鎖腔はリンパ系が発達しており、骨盤内臓器からのリンパ流集合場所であるが、直腸固有筋膜に相当するリンパ流を包み込む構造物がなく en-bloc 郭清が困難で、郭清効果評価は定まっていない。

**下方向** 肛門管、会陰部皮下、坐骨直腸窩から浅鼠径リンパ節に向かう。

**(3) 自律神経系****a. 骨盤内交感神経系(腰内臓神経-上下腹神経叢-下腹神経-骨盤神経叢)**

左右の第2, 3腰内臓神経が大動脈分岐部付近で中央線維群と合流して上下腹神経叢を形成し、岬角前面を下行して左右の下腹神経に分かれる。仙骨前面〜内腸骨血管内側を下行して骨盤内臓神経(勃起神経)と合流して骨盤神経叢を形成する。男性では主に射精機能を司るが、女性ではあまり解明されていない。内尿道括約筋を介して排尿にも関与する。

下腹神経は直腸固有筋膜の外側に位置し、直腸にも枝を出す。したがって、局所進展例では神経周囲浸潤も考慮し切除適応がある。副経路として腰仙部交感神経幹がある。総腸骨血管の背側から仙骨前面を下行し、仙骨内臓神経として骨盤神経叢の一部となるが、その機能は不明である。

**b. 骨盤内副交感神経系(第2, 3, 4仙骨神経-骨盤内臓神経-骨盤神経叢)**

陰茎(陰核)の勃起、膀胱や直腸の収縮を司る。骨盤神経叢は3〜4cmの扁平な形で、腹膜翻転部直下の直腸側壁に近接して存在する。前立腺枝は前立腺に枝を出した後、血管とともに神経血管束(neurovascular bundle)として前立腺背側を通り陰茎海綿体に分布し、勃起を司る。不用意に電気メスで凝固止血すると勃起障害が出現する。

**(4) 直腸後腔の膜構造**

腎筋膜後葉から連続する壁側骨盤筋膜は、大腰筋・内閉鎖筋・梨状筋・尾骨筋・肛門拳筋・仙骨前面といった骨盤壁内面を覆う。一方、腎筋膜前葉から連続する臓側骨盤筋膜は、内腸骨血管系の血管や骨盤内臓器を包み、骨盤壁附着部において壁側骨盤筋膜に移行する。二つの膜の間が直腸後腔で剥離層となる。直腸・上直腸動静脈・リンパ管・リンパ節が直腸固有筋膜(臓側骨盤筋膜)で包まれた状態で、直腸は直腸間膜(mesorectum)とともに授動できる。ただし、第3〜4仙骨以下ではこの二つの膜の間に癒合(直腸仙骨筋膜)が認

められ、この剥離層が保ちにくく、逸脱してしまうと、直腸間膜内に入ったり、逆に仙骨前面の静脈叢を損傷する結果となる。剥離を進めると、正中では仙骨尾骨靭帯・直腸尾骨筋に至り、側方では壁側骨盤筋膜に覆われた肛門拳筋群が確認される。

**(5) 前方骨盤内臓器と直腸**

男性では膀胱・精囊・精管があり、腹膜翻転部を越えると前立腺に近接する。女性では子宮・後脛円蓋があり、腹膜翻転部を越えると腔後壁と接する。下部直腸前面には、Douglas 窩腹膜から会陰腱中心まで続く Denonvillier 筋膜があり、直腸前面の剥離ではこの筋膜を直腸側に付けて剥離する。

**3) 直腸癌手術手技**

過去30年間の直腸癌術式の変遷を概観すると、1970年代半ばからの10年間は拡大郭清時代、その後10年間は画像診断の進歩と骨盤内自律神経の解剖と機能の理解を基盤とした自律神経温存術時代、そして今日までの10年間は自然肛門温存術の適応拡大、補助療法導入、側方郭清功罪の再検証の時代と言える。

下部直腸癌に対する標準手術は、腹会陰式直腸切断術、永久人工肛門であったが、直腸癌局所進展形式が解明され、癌の肛門側への壁在進展は2cm以下で自然肛門温存が可能であることが明らかとなり、さらに1980年代に機械吻合の著しい進歩により小骨盤腔深部での吻合が安全に行えるようになり、自律神経温存低位前方手術が直腸癌に対する標準術式となった。

**(1) 手術適応**

根治性を損なわず肛門側切離断端までの距離が確保できるRb癌を含むすべての直腸癌が適応となる。

さらに、術前放射線照射や放射線化学療法によってdown stagingを図り本術式の適応拡大の試みもある。

**(2) 手術手技****a. 体位と術者・助手の立ち位置**

経肛門的機械吻合を行うため体位は碎石位とする。レビテーター<sup>®</sup>を用いて足首を固定し、股関節を軽度外転、股関節・膝関節を軽度屈曲させて、膝への不要な圧迫を避け腓骨神経麻痺を防ぐ。手術台から臀部が出すぎると、坐骨神経障害を起こすことがある。また、間欠式空気圧迫法による深部静脈血栓予防を行う。

術者は患者の左側、第一助手は右側、第二助手は股間に立つ。必要に応じて、第三助手が第一助手の左側(患者の頭側)に立つ(もしくは、同位置にオクトパスを2台立てる)。第二助手は骨盤内術野展開の要となる。

**b. 開腹**

拡大下腹部正中切開を基準とし、肥満症例などでは上腹部まで切り上げる。脾彎曲授動には広域切開が必要となる。

**c. 術野の展開とS状結腸の授動**

紐付きガーゼで小腸を被い腹腔外へ脱転し、第三助手に保持させる。第一助手はcountertractionをかけ

手際良い剥離に貢献する。Monk's white line を電気メスで切開し、Toldt's fusion fascia の層でS状結腸間膜をGerota 筋膜から剥離する。Gerota 筋膜の腹側にあるgonadal vessel と尿管を確認する。この操作は上下腹神経叢の確認と尿管の損傷防止が目的である。

#### d. 下腸間膜動脈根部の露出と自律神経の温存

S状結腸間膜右側の腹膜を広く切開して上下腹神経叢を確認し、これを温存しながら下腸間膜動脈根部(IMA)に至る。IMAとの神経叢のかかわりか方により展開の難度は決まる。IMAを二重結紮、切離する。IMVも同レベルで処理する。これは上方D3の郭清であるが、進行度や再建腸管の長さや血流によっては、左結腸動脈分岐(LCA)直後で切離するD2郭清も採用する。上方D2とD3の間で予後の差は認められない。LCA温存D3郭清も可能である。

#### e. S状結腸間膜の切離

まず血管走行を確認する。直視下に確認できない場合はバックライトで確認する。No tension, enough distance from tumor を腸管切離部位として、Linear Cutter用い切離する。結腸側血流は吻合成否の要となる。

#### f. 腹部大動脈分岐部の郭清と直腸後腔の展開

次いで骨盤内操作に入る。摘除側を挙上翻転し直腸後腔を展開する。上下腹神経叢を直視下に置き、大動脈分岐部へ向かって剥離する。下腹神経周囲を鑷子で把持して頭側腹側へ牽引すると神経走行が明瞭となる。直腸後腔の剥離は、直角鉤と長クーパーをたくみに利用し、仙骨前面の静脈叢を直視下に見ながら可及的に肛門側を剥離を進めると仙骨直腸靭帯が確認され、挙筋上腔へ入る。

#### g. 膀胱直腸窩の展開と骨盤神経叢の温存

腹膜切開線を延長して正中でつなげ、膀胱側は直角鉤、直腸側は術者の左手でcounter-tractionを保ちながら、進行癌ではDenonvilliers筋膜を摘除側に付け可能な限り剥離を尾側に進める。直腸の前方、後方を剥離した後に、自律神経の温存つまり側方の剥離に移る。下腹神経を頭側へ牽引し、直腸枝を処理しながら、下腹神経が骨盤神経叢に入る領域までこの操作を行う。骨盤神経叢は、直腸間膜に繊維を送りながら直腸壁に極めて近接していることを知るべきである。直腸後腔をクーパーで外側に展開すると、S3, S4からの勃起神経の立ち上がりを確認できる。この時点で自律神経根部と骨盤神経叢が一連の構造物として認識できる。電気メス、長いクーパー、第二助手の直角鉤による展開、第一助手の手際良い吸引によって手術野が確保できる。すべての操作を直視下に確認しながら行い、用手剥離やBlind操作を厳に回避する。また、遭遇する出血はその都度確実に止血することが、anatomical dissectionを遂行する上で重要である。電気メスにて多くの出血は止血する。金属性吸引管を用い、場合によっては通電によって電気メス替わりに用いる。とくに仙骨前面からの出血に有効である。そのほかセルローズ

コットンやガーゼ圧迫も有効である。

#### h. 肛門側切離と腸管洗浄

切除断端下縁までの距離(distal clearance margin; DCM)に関し多くの報告がある。集約すると“two-centimeter rule of distal margin”が妥当と思われる。しかし、治癒切除直腸癌で肛門側壁内進展が2cmにも達する例は稀である。肛門側間膜内進展(リンパ節転移や節外進展)も2cmを超えることは少ない。実際には、直腸間膜が確実に2cm以上切除されていることが重要である。Rb進行癌に対する括約筋温存手術にはDouble stapling techniquesが汎用される。この高さでは間膜は無く、直腸間膜の処理は不要である。一方、Ra, Rs直腸癌に対しては、total mesorectal excisionではなくtumor-specific mesorectal excisionが行われる。後者すなわち間膜容積の大きい腹膜翻転部レベルでの処理では意外なpitfallがある。つまり、DCMは2cmで十分と言う認識で間膜切除デザインを行うと、骨盤深部ではそのような精度での切除は困難で予定線より口側にずれ、DCM不足となりやすい。とくに狭骨盤や肥満男性患者ではpitfallとなりsurgeon-relatedな局所再発を招く。この種の局所再発は実地臨床では意外に多いのではないか？そこでRsやRaの進行癌では、4cm以上のDCM確保するよう心がけることを薦めたい。そうすることによって壁内や間膜内進展に対する対策も担保されることになる。この意味では、TMEは側方転移を考慮しなくてよいRaに対する合理的手術と言える。

直腸固有筋膜を全周にわたって切開し、直腸壁を確認の後、ケリー鉗子を用いて左右の間膜を別々に処理する。次いで腫瘍肛門側に杉浦食道離断鉗子を掛け、感染とimplantation防止目的に生理食塩水とポピドンヨードで直腸洗浄を徹底的に行う。口側腸管断端をタバコ縫合鉗子で処理し、アンビルを挿入し縫縮する。Single-stapling technique(以下、SST)が可能であれば原則としてSSTを行う。Double-stapling technique(以下、DST)で吻合する場合には、TA45-4.8(腸管の太さ次第ではTA60-4.8 or TA30-4.8)を用い、staplingしたのちTAに沿ってメスで腸管を切離して標本を摘出する。

#### i. Intersphincteric resection (ISR) について

従来、直腸切断術の適応と考えられていた肛門縁5cm以内の癌腫に対しても、超低位前方切除術やISRが積極的に採用されるようになった。ISRは永久的人工肛門を回避する術式で、1994年のSchuesselらの報告にみられるように術後排便機能もほぼ満足できる。直腸切断術で得られた病理標本を用い壁内進展に関する検討がなされ、budding、4分の3以上の環周率、肉眼3型が壁内進展の頻度と相関し、この3因子は術前評価可能で、いずれの因子もなければ歯状線上や近傍の癌腫に対してone-centimeter ruleを適応してもよいとの報告もある。また、MRIを用い可及的に内外肛門

括約筋、肛門拳筋への浸潤の有無を描出し、ISR 適応の根拠とする研究もある。ISR は直腸切断術の適応であった下部直腸癌に対する選択術式となったが、①癌根治性低下、②術後低排便機能、③術中 implantation などの不安要素が内在する。今後の研究課題と言える。ISR 遂行上の留意点について言及しておきたい。①内外括約筋間の剥離を指ないし長い鉗で腹腔側より可及的に行い、肛門側からの指標とする、②DCM は少なくとも 1 cm 以上を確保する、③ Implantation 防止目的で、肛門側剥離がある程度進んだ段階で water-tight に閉鎖後生理食塩水とイソジン液で徹底的に洗浄を行う。以上 3 点が重要であるが、ISR の難易度は患者の体型に依存することを知るべきである。筋肉が発達した大柄男性や内臓肥満患者では、経肛門的操作は深く狭い術野となり難度は高い。ISR では、切除再建は経肛門的に行われるため、会陰部が最大限に展開できる碎石位を取り、ローンスター社 hook retractor を使用し肛門開大を計る。pouch 再建が良好な排便機能をもたらすとの欧米からの報告が多いが、どの再建術式が排便機能にとって最適か、わが国独自の検討が必要である。なぜなら、食生活の差により便性状は異なるからである。

#### j. 側方郭清

腫瘍下縁が腹膜翻転部以下に位置する進行直腸癌に、側方郭清の適応がある。尿管をテーピングし、総腸骨動脈前面の筋膜を切開し、周囲の脂肪織を郭清する。次に、外腸骨動脈確認ののちテーピングする。骨盤壁、内腸骨血管、仙骨神経叢に囲まれた領域、つまり閉鎖腔のリンパ・脂肪織を閉鎖神経を温存しながら可及的に一括摘除する。中直腸動脈周囲の郭清が重要である。側方転移が明らかにあれば、内腸骨血管合併切除を行う。

#### k. 左結腸の十分な授動と結腸直腸吻合

吻合の基本は、① no tension, ② good circulation, ③ water tight, no mucosal defect, ④ good technique で、器械吻合においても同じである。下行結腸を十分に授動する。必要に応じて脾彎曲部の完全授動(脾結腸靭帯・胃結腸靭帯の切離)を行い、no tension, good circulation を確保する。吻合には circular stapler を用いる。SST では、経肛門的に circular stapler を挿入し、shaft を出して肛門側直腸断端をタバコ縫縮する。DST の場合は、肛門側直腸断端の staple の近傍から circular stapler の先端を刺通させる。Circular stapler の挿入にあたり、digital stretching を十分行っておくことが肝要である。経肛門的に挿入された circular stapler の先端と、予め入れておいた口側腸管断端のアンピルとを接合し、周囲組織の巻き込みが起らないように完全に approximate してから fire する。Circular stapler を抜去し、打ち抜いた腸管リングが全周にわたって筋層

が打ち抜かれていることを確認する。Perfect doughnut であれば吻合部の補強はしない。ステープルオンステープルの部位が最も弱いため、不十分の場合は全層で補強する。DST はステープルオンステープル、ドッググイヤーができるため、可能ならば SST にて吻合を行う。しかし、SST では直腸が開放されるため腹腔内汚染に気をつける必要があること、さらに狭い骨盤腔ではたばこ縫合鉗子が入らないため、DST が安全である。吻合終了後 2,000ml の温かい生理食塩水で腹腔内を洗浄し re-peritonization する。

#### l. ドレーンの留置と閉腹

左下腹部から直径 8 mm のブリーツドレーンを吻合部仙骨前面まで挿入して留置する。吻合部の減圧を目的として、肛門から吻合部手前まで直径 10mm のブリーツドレーンを肛門ブジーとして留置する。

閉腹前に再度止血ならびにガーゼや器械の遺残のないことを確認する。閉腹は、腹膜と腹直筋鞘を 1 PDS で連続縫合し、皮下を生理食塩水 (500ml) で洗浄した後に、皮膚縫合して手術を終了する。

#### m. covering ileostomy

術前リスク、吻合操作の内容などに基づき、diverting stoma を造設する。手技が容易で合併症が少ないなどの利点がある ileostomy を好んで用いている。3 ヶ月後、縫合不全や高度な狭窄がないことを確認した上で閉鎖する。

#### (3) 術後合併症

合併症として、出血、縫合不全、腹腔内膿瘍、創感染、腸閉塞などがあげられる。なかでも重要な縫合不全頻度は、吻合部位、術者間、施設間で異なる。Dentate line に近い吻合では 10% 程度の頻度で合併する。一方、Rs や Ra 癌では縫合不全頻度は低い。

#### (4) 自律神経温存術後の機能障害

両側の骨盤神経叢が温存されていれば排尿に関する major dysfunction は起きない。男性性機能は報告により成績は大きく異なる。自律神経温存術と言っても神経線維を露出し、周囲の血管やリンパ管に損傷を与える手技では射精障害は高率に合併する。No touch preservation では 80% 以上の射精機能温存は可能である。同様に、勃起機能温存は 90% で可能である。しかし、側方郭清や自律神経の部分的切除が採用されれば、諸機能の温存は低下する。一方、女性における交感神経の働きは emission and rhythmic contraction を、副交感神経は血流増加、腔湿潤をもたらすと言われるが、術後性機能障害の実態把握は困難な面が多い。人工肛門や放射線治療による骨盤内繊維化は女性性機能を著しく低下させると言われる。

講義では、上述のテキストを元に解剖図、ビデオなどを使い理解を深めていただきたいと思います。

## Predictors of Successful Salvage Surgery for Local Pelvic Recurrence of Rectosigmoid Colon and Rectal Cancers

AKIHIKO KOBAYASHI, MASANORI SUGITO, MASAOKI ITO, and NORIO SAITO

Division of Colorectal and Pelvic Surgery, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan

### Abstract

**Purpose.** We investigated the predictors of successful resection of recurrent tumors and improved survival in patients with local pelvic recurrence of rectosigmoid colon and rectal cancer.

**Methods.** We analyzed the clinicopathological factors of 94 patients who underwent treatment between 1993 and 2002 for the local pelvic recurrence of curatively resected primary rectosigmoid colon and rectal adenocarcinoma.

**Results.** Of the 94 patients, 48 underwent salvage surgery and 46 were treated conservatively. The survival rate of the patients who underwent salvage surgery was significantly higher than that of those treated conservatively ( $P < 0.0001$ ). Logistic regression analysis revealed that the following factors were significantly associated with successful salvage surgery: tumor differentiation (well or moderately;  $P < 0.04$ ), a long interval between the initial operation and the detection of recurrence ( $P < 0.03$ ), and negative lymph node status at the initial operation ( $P < 0.02$ ). The Cox proportional hazard model revealed the following predictors of better survival after surgery: tumor differentiation (well and moderate), negative lymph node status at the initial operation (pN0), and a perianastomotic pattern of recurrence.

**Conclusion.** The predictors of successful salvage surgery are the tumor differentiation and nodal status of the primary tumor, the interval between the initial operation and the detection of recurrence, and the pattern of tumor recurrence.

**Key words** Salvage surgery · Rectal cancer · Local recurrence

### Introduction

Local recurrence (LR) after curative resections for colon and rectal cancer is still a major problem. The incidence of LR after radical surgery for colon and rectal cancer ranges widely from 3% to 50%,<sup>1-5</sup> and 70%–80% of recurrences are detected within 2 years of the primary operation. Recurrent rectal cancer carries an extremely poor prognosis, with a median survival time of only 7 months without surgical resection.<sup>6</sup> Presently, 75%–90% of the patients with LR die within 5 years after its detection.

The methods of treating LR are not standardized. In contrast to the acceptance of hepatic and pulmonary resection for isolated colorectal cancer metastasis, there is no general agreement about the surgical approach to locally recurrent rectal cancer. In many patients with LR, radiotherapy or chemotherapy brings about only temporary relief of the condition, and a few patients who undergo further surgery with curative intent attain longer survival time.<sup>7</sup> Moreover, salvage surgery often requires radical procedures such as pelvic exenteration associated with substantial morbidity and occasional mortality. Thus, it is essential to identify those patients who could benefit from resection, with a chance of improved survival and local control, whereas preventing unnecessary morbidity and mortality in those less possibly to benefit from surgery.

We conducted this study to identify the predictors of successful resection of recurrent tumors and improved survival in patients with the local pelvic recurrence of curatively resected rectosigmoid colon and rectal cancers.

Reprint requests to: N. Saito

Received: October 4, 2006 / Accepted: February 6, 2007

## Methods

Between 1993 and 2002, 94 consecutive patients who had previously undergone potentially curative resection of rectosigmoid colon or rectal cancer were treated for local pelvic recurrence at the National Cancer Center Hospital East, in Japan. There were 54 men and 40 women, ranging in age from 37 years to 83 years (median 61 years). The median length of follow-up after the diagnosis of LR was 21.3 months (range 2–142 months). The primary cancer had originated in the rectosigmoid colon in 21 patients and in the rectum in 73 patients. Of the 94 patients, 11 were referred from other institutes for LR (of rectosigmoid colon cancer in two and rectal cancer in nine). None of the 94 patients had received any neoadjuvant therapy for their primary cancer, although 62 patients received adjuvant chemotherapy after their initial operation because of positive lymph node metastases. Here, potentially curative resection was defined as radical resection, including total mesorectal excision, with macroscopic and microscopic negative margins. All cases of recurrent rectosigmoid colon or rectal cancer were detected on regular follow-up examinations with computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), focusing on the liver or pelvis, chest X-ray, and colonoscopy or barium enema. The medical records of these patients were retrospectively reviewed. Local pelvic recurrence was defined as any tumor recurrence in the pelvis or perineum with or without concomitant distant metastasis. Successful re-resection was defined pathologically as clear surgical margins.

The criteria used to select patients for surgical resection with curative intent included an age lesser than 75 years with good performance status, no distant metastasis, and an expected tumor-free margin. If the metastatic lesion could be resected radically, surgical resection for LR was considered.

For all the patients, we recorded age, sex, interval between the initial operation and the detection of LR, pathological features of the primary tumor, pattern of recurrence, presence of distant metastasis at the time of LR, and survival. As evaluated by CT, MRI, and colonoscopy, the pattern of recurrence was divided into four types, namely, the perianastomotic site, defined as being contiguous with the suture line, with or without extramural spread; regional intrapelvic lymph nodes; surgical margins, defined as pathologically unclear distal or circumferential margins in the primary resection; and unclassified. All staging, including the anatomical site of the tumors, was assigned using TNM classifications as described by the International Union Against Cancer (UICC).<sup>8</sup> For statistical analysis, we considered the following factors: age, sex, size ( $\leq 5.0$  cm or  $>5.0$  cm) of the primary tumor, pT and pN status at the initial opera-

tion, pathological differentiation of the primary tumor (well, moderately, or others), pattern of recurrence, concurrent metastasis, serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels at the time of LR, and the time to recurrence. Logistic regression analysis was used to identify the predictors of successful salvage surgery. Survival in patients with LR was calculated using the Kaplan–Meier method with the log-rank comparison. The Cox proportional hazard model was used to identify the predictors of these outcomes. A *P* value of  $\leq 0.05$  was considered to be statistically significant.

## Results

Details of the clinicopathological factors are shown in Table 1. LR was detected in the following sites: the perianastomotic site in 29 (30.9%) patients, the regional lymph nodes in 17 (18.0%), the surgical margin in 14 (14.9%), and unclassified in 34 (36.2%), with the subsequent curative resection rates of 62.1%, 29.4%, 42.8%, and 52.9%, respectively. The surrounding structures where invasion was expected on preoperative examinations were the uterus in seven patients, the sacrum in five, the bladder in four, the small intestine in four, the prostate in three, and the ovaries in two. Concurrent

**Table 1.** Patient and tumor characteristics

Age <sup>b</sup> (range)	60.5 (37–83)
Sex <sup>b</sup> (M/F)	54/40
Tumor size <sup>a</sup> (cm)	5.0 (2.0–17.0)
Location <sup>a</sup>	
Rectosigmoid colon	21 (22.3)
Rectum	73 (70.2)
Histological differentiation <sup>a</sup>	
Well	12 (12.8)
Moderate	66 (70.2)
Poor	9 (9.6)
Others	7 (7.4)
pT status <sup>a</sup>	
pT2	41 (43.7)
pT3	43 (45.7)
pT4	10 (10.6)
pN status <sup>a</sup>	
pN0	28 (29.8)
pN1	35 (37.2)
pN2	31 (33.0)
Concurrent metastasis <sup>b</sup>	
Absent	74 (78.7)
Present	20 (21.3)
Pattern of recurrence	
Perianastomotic site	29 (30.9)
Regional lymph node	17 (18.0)
Surgical margin	14 (14.9)
Unclassified	34 (36.2)
Time to recurrence (months)	41 (1.4–79.6)

Values in parentheses are percentages, unless stated otherwise

<sup>a</sup>At initial treatment

<sup>b</sup>At the time of local recurrence

distant metastasis was evident in 20 (21.3%) patients in the following sites: the liver in 11, the lung in 5, both the liver and the lung in 2, and the lymph nodes in 2. The median interval to recurrence was 14 months (range 1.4–79.6 months).

Of the 94 patients, 48 (51%) underwent salvage surgery, and 46 (49%) received other treatment. The following salvage operations were performed: abdominoperineal resection on 6 (12.5%) patients; low anterior resection on 10 (20.8%); pelvic exenteration on 10 (20.8%), as total in 5 and posterior in 5; and non-anatomical resection on 20 (41.6%), including 3 patients who underwent hepatectomy for liver metastases. The main reasons for conservative treatment were unresectable locally advanced tumors in 22 patients (48%) and multiple distant metastases in 14 patients (30%). Conservative treatment consisted of palliative surgery followed by chemotherapy in 7 (15.2%) patients and chemotherapy or radiotherapy or both, in 30 (65.2%) patients.

Complications resulted in extended hospitalization in 15 (31%) patients. These complications included surgical site infection, pelvic inflammatory disease, and problems related to anastomosis. There was one (2%) operation-related death secondary LR developed in three (6.3%) patients, and was treated with chemotherapy or radiotherapy.

The 5-year survival rate for the entire group was 22%, with a median survival time of 16 months (Fig. 1). The survival rate was the highest for patients who underwent salvage surgery ( $P < 0.0001$ ).

According to the logistic regression analysis, the factors associated with successful salvage surgery were tumor differentiation of the primary cancer (well or moderately;  $P < 0.04$ ), a long interval between the initial operation and the diagnosis of recurrence ( $P < 0.03$ ), and negative lymph node status at the initial operation ( $P < 0.02$ ; Table 2).

The survival curves according to the pattern of recurrence are shown in Fig. 2. The survival rate of patients with tumor recurrence at the perianastomotic site was significantly better than that of patients with recurrence at other sites ( $P < 0.04$ ).

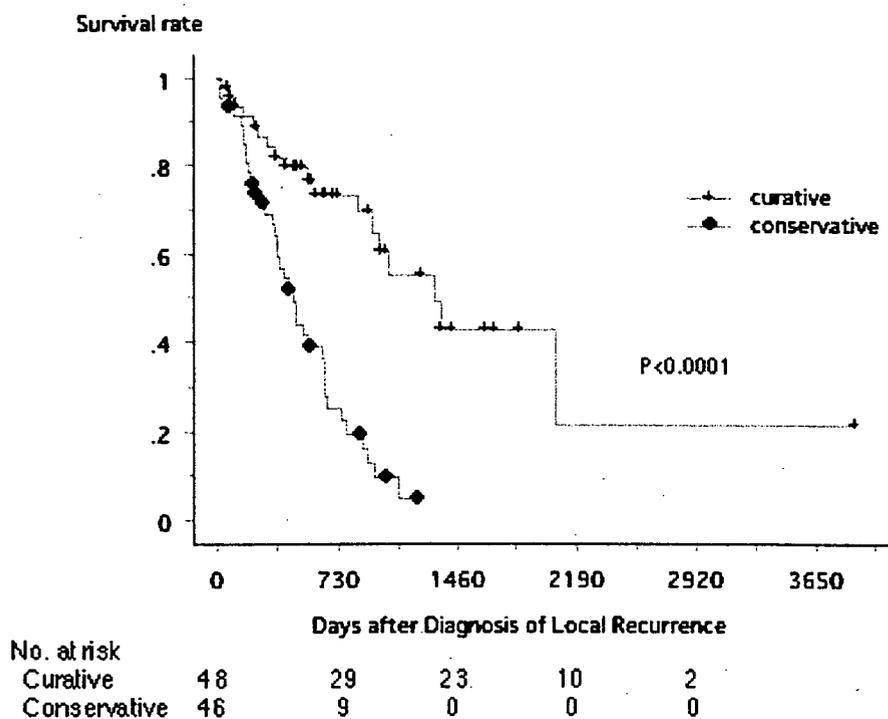
Univariate analysis of other prognostic factors that affected survival was performed using the log-rank test

**Table 2.** Predictors of successful salvage surgery, as identified by logistic regression analysis

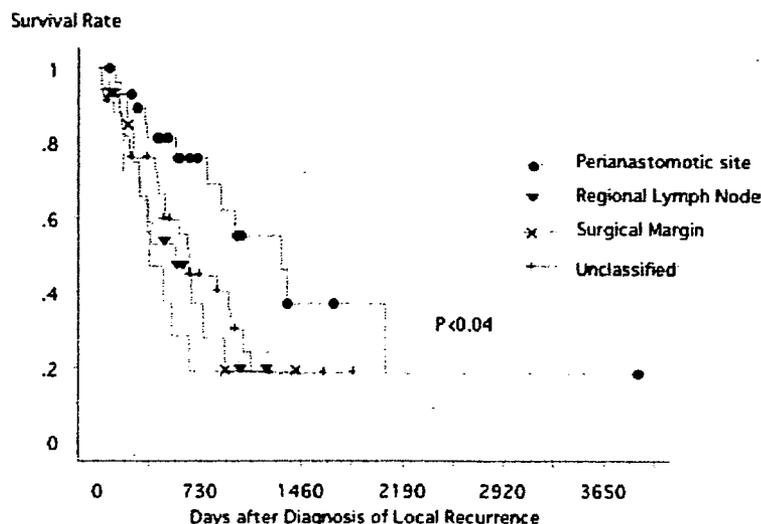
	Hazard ratio	95% CI	P
Tumor differentiation			
Others	1		
Well or moderately	4.94	1.00–20.6	0.04
Time between initial operation and diagnosis of recurrence			
≤1 year	1		
>1 year	2.85	1.10–7.40	0.03
Nodal status <sup>a</sup>			
pN2	1		
pN1	1.50	0.48–4.38	0.50
pN0	3.82	1.18–12.3	0.02

CI, confidence interval

<sup>a</sup>From reference [8]



**Fig. 1.** Survival curve of patients according to treatment. The survival rate of patients treated conservatively was significantly worse than that of patients treated with salvage surgery ( $P < 0.0001$ , log rank test)



**Fig. 2.** Survival curve of patients according to different types of recurrence. Patient survival was significantly better in the perianastomotic site group than that in the other groups ( $P < 0.04$ , log rank test)

No. at risk	0	730	1460	2190	2920	3650
Perianastomotic site	29	10	3	1	1	
Unclassified	34	11	2	0	0	
Regional LN	17	4	0	0	0	
Surgical Margin	14	2	0	0	0	

**Table 3.** Predictors of survival from the time of diagnosis of local recurrence

	MST (month)	P
Age <sup>b</sup>		0.384
≤60	15.8	
>60	18.1	
Sex		0.466
Male	14.1	
Female	16.4	
Tumor size <sup>a</sup> (cm)		0.659
≤5.0	19.3	
>5.0	13.5	
Location <sup>a</sup>		0.736
Rectosigmoid junction	18.2	
Rectum	15.5	
Histological differentiation <sup>a</sup>		<0.001
Well, moderate	17.1	
Others	6.6	
pT status <sup>a</sup>		0.213
pT2	15.9	
pT3	17.1	
pT4	5.1	
pN status <sup>a</sup>		0.009
pN0	18.8	
pN1	12.0	
pN2	13.5	
Concurrent metastasis <sup>b</sup>		0.155
Absent	16.0	
Present	12.1	
CEA level <sup>b</sup> (ng/dl)		0.248
≤10	18.2	
>10	16.1	
Time to recurrence (year)		0.049
≤1	12.0	
>1	18.2	

MST, median survival time; CEA, carcinoembryonic antigen

<sup>a</sup>At initial treatment

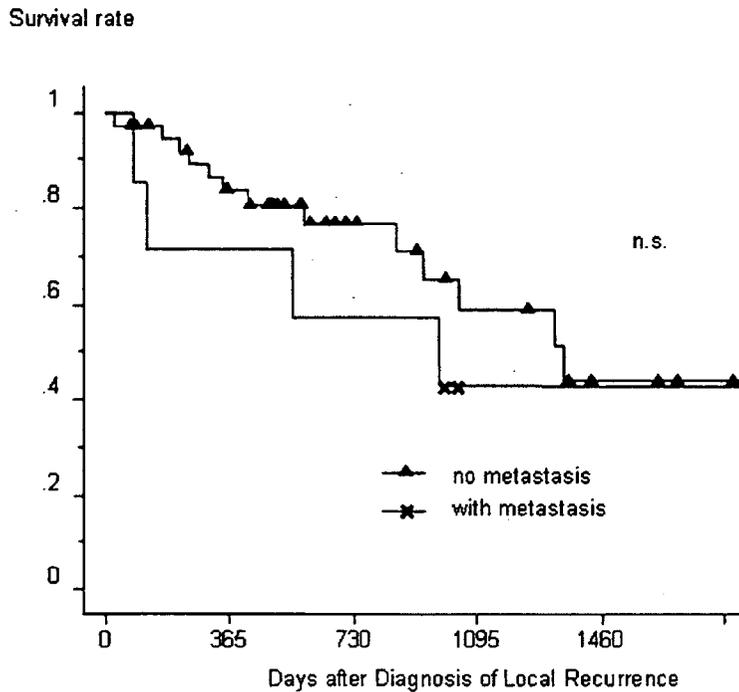
<sup>b</sup>At the time of local recurrence

(Table 3). Accordingly, the following factors were not related to patient survival: age, sex, size, location, pT status of the primary tumor, CEA level when LR was detected, and evidence of concurrent distant metastasis. Even in patients treated with surgery, concurrent distant metastasis did not contribute to survival (Fig. 3). In contrast, lymph node status, tumor differentiation, and time between the initial operation and the diagnosis of recurrence were related to patient survival. Ten patients had macroscopic negative but microscopic positive margins; however, this did not influence survival (data not shown).

The Cox proportional hazard model revealed that tumor differentiation (well and moderate), negative lymph node status (pN0), and pattern of recurrence (perianastomotic site) were predictors of better survival (Table 4).

### Discussion

The incidence of local pelvic recurrence after radical resection of rectosigmoid colon and rectal cancer remains high, despite improvements in surgical materials and techniques. The prognosis of these patients is poor, with an expected median survival of only 6–11 months if they are untreated.<sup>9</sup> Pilipshen et al.<sup>2</sup> reported that 89% of the patients with pelvic recurrence after resection of rectal cancer died, 7% were alive with local disease, and only 3.8% were free of disease after reoperation. However, there have been an increasing number of reports on the results of salvage surgery for isolated locoregional recurrence after initial radical



**Fig. 3.** Survival curve of patients according to concurrent distant metastasis in those treated with surgery. No difference was observed between the groups (log rank test)

No. at risk					
no metastasis	41	29	18	9	4
with metastasis	7	4	4	1	1

**Table 4.** Independent prognostic factors (Cox proportional hazard model)

Variable	Hazard ratio	95% CI <sup>c</sup>	P
Lymph node status <sup>a</sup>			
pN0	1		
pN1	2.52	1.13-5.63	0.02
pN2	3.08	1.39-6.83	0.006
Histological type <sup>a</sup>			
Well or moderately	1		
Others	3.86	1.77-8.21	<0.001
Pattern of recurrence <sup>b</sup>			
Perianastomotic site	1		
Others	2.23	1.05-4.86	0.03

<sup>a</sup>At initial treatment

<sup>b</sup>At the time of local recurrence

<sup>c</sup>95% confidence interval

surgery for rectal cancer.<sup>10-16</sup> For patients with locoregional recurrence, the rate of salvage surgery ranges from 30% to 50%,<sup>13,17,18</sup> and the 5-year survival rate after repeat resection ranges from 10% to 25%.<sup>7,11</sup> Surgical resection provides a better chance of survival than other therapeutic approaches, but there are still risks of incomplete resection of the recurrent tumor, the early development of a second recurrence, and postoperative complications.<sup>17,18</sup> Thus, to minimize unnecessary surgery, it is important to identify those patients most likely to benefit from this treatment.

Lopez-Kostner et al.<sup>14</sup> reported that female sex, treatment of the primary tumor by transanal local excision, and initial surgery at an outside institution were the only independent factors associated with a higher chance of receiving curative-intent surgery. Garcia-Aguilar et al.<sup>19</sup> also used logistic regression analysis to identify the factors associated with curative outcome; and found that the earlier stages of the primary tumor, tumor differentiation, radical proctectomy with a sphincter-saving procedure in the initial surgery, and younger age at the diagnosis of recurrence were independent factors associated with the curative outcome of surgery. These factors are in agreement with the predictors of successful salvage surgery identified in the present study, which include well to moderate histological differentiation of the primary tumor, negative lymph node metastasis at the initial operation, and a long interval between the initial surgery and the detection of LR. As the inclusion criteria for statistical analysis differ between the present and previous studies, these data cannot be compared directly, although we can compare general trends.

Previous investigations have found that the detection of recurrence with careful follow-up resulted in an improved re-resection rate.<sup>20,21</sup> However, Secco<sup>22</sup> reported that an intensive and strict follow-up program was ineffective in improving the long-term survival of patients who underwent re-operation with curative intent.