

free survival among these three groups. However, patients with one or more lateral lymph node metastases tended to have a poorer outcome than those without lateral lymph node metastasis (Figure 5).

**Pattern of Recurrence With or Without LLD**

The overall rate of recurrence was 34.3 percent in

**TABLE 2 Univariate Analysis of Prognostic Factors for Cumulative Survival**

			Exp	C.I. 95%	P value
Sex	male	119	1.358	0.713-2.585	0.352
	female	50	1		
Macroscopic type	elevated	137	1		
	depressed	32	1.865	1.024-3.394	0.041
	Pathological type	well	59	0.565	0.223-1.436
Depth of invasion	mod	95	0.658	0.274-1.580	0.349
	others	15	1		
	pT2	46	1		
Lymph node status	pT3	105	3.621	1.423-9.215	0.007
	pT4	18	10.065	3.460-29.277	0.000
	pN0	77	1		
Macroscopic lymph node metastasis	pN1	42	2.842	1.261-6.404	0.012
	pN2	50	7.079	3.436-14.588	0.000
	(-)	65	1		
Adjuvant chemotherapy	(+)	104	1.727	0.947-3.148	0.074
	(-)	77	1.065	0.619-1.833	0.821
Preoperative serum CEA	normal	136	1		
	high	33	1.946	1.054-3.592	0.033
Preoperative serum CA19-9	normal	134	1		
	high	35	2.18	1.211-3.925	0.009
Lateral lymph node dissection	(-)	26	2.342	1.271-4.317	0.006

**TABLE 3 Univariate Analysis of Disease-free Survival**

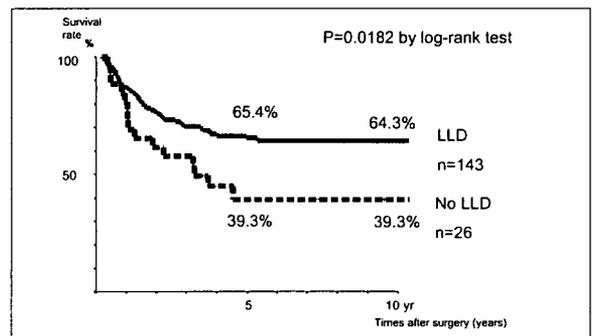
			Exp	C.I. 95%	P value
Sex	male	119	1.264	0.718-2.225	0.418
	female	50	1		
Macroscopic type	elevated	137	1		
	depressed	32	1.849	1.061-3.222	0.030
	Pathological type	well	59	0.400	0.181-0.885
Depth of invasion	mod	95	0.518	0.249-1.076	0.078
	others	15	1		
	pT2	46	1		
Lymph node status	pT3	105	2.437	1.188-5.000	0.015
	pT4	18	5.334	2.241-12.696	0.000
	pN0	77	1		
Macroscopic lymph node metastasis	pN1	42	4.751	2.301-9.810	0.000
	pN2	50	7.015	3.514-14.008	0.000
	(-)	65	1		
Adjuvant chemotherapy	(+)	104	1.976	1.134-3.443	0.016
	(-)	77	1		
Preoperative serum CEA	normal	136	1		
	high	33	2.281	1.330-3.911	0.003
Preoperative serum CA19-9	normal	134	1		
	high	35	2.068	1.207-3.542	0.008
Lateral lymph node dissection	(-)	26	1.983	1.111-3.539	0.021
	(+)	143	1		

**TABLE 4 Multivariate Analysis of Prognostic Factors for Cumulative Survival**

	Exp	C.I. 95%	P value	
pT2	1			
pT3	2.386	0.884-6.439	0.086	
pT4	6.547	2.080-20.607	0.001	
pN0	1			
pN1	2.873	1.262-6.542	0.012	
pN2	5.232	2.476-11.055	0.000	
Lateral lymph node dissection	(+)	1		
	(-)	2.490	1.339-4.631	0.004

**TABLE 5 Multivariate Analysis of Prognostic Factors or Disease-free Survival**

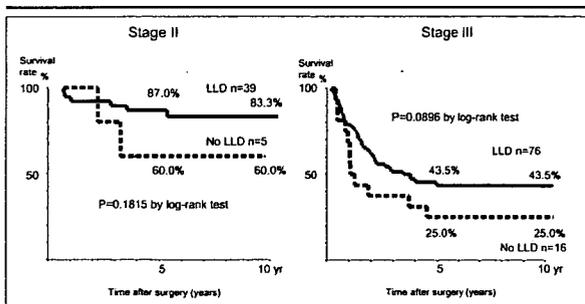
	Exp	C.I. 95%	P value	
pT2	1			
pT3	1.515	0.701-3.275	0.291	
pT4	3.733	1.462-9.530	0.006	
pN0	1			
pN1	4.877	2.343-10.150	0.000	
pN2	5.852	2.834-12.083	0.000	
Lateral lymph node dissection	(+)	1		
	(-)	2.074	1.154-3.726	0.015



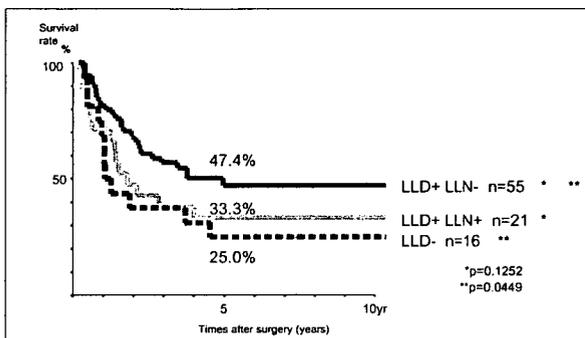
**FIGURE 2** Disease-free survival curves of patients with and those without lateral lymph node dissection. LLD: lateral lymph node dissection. There were significant differences between the LLD group and No LLD group ( $p=0.0182$  by log-rank test).

the patients who underwent LLD. Among these patients, the recurrence rate was 66.7 percent in patients with lateral lymph node metastasis and 28.7 percent in those without metastasis ( $p=0.001$ ). The recurrence rate differed significantly between patients who underwent LLD (34.3 percent) and those who did not undergo LLD (57.7 percent) ( $p=0.023$ ). The local recurrence was defined as intrapelvic recurrence except anastomotic one. The local recurrence rate was similar in patients who received LLD (17.5 percent) and in those who did not receive LLD (23.1 percent;  $p=0.498$ ) (Table 6). The local recurrence rate in patients with lateral lymph node metastasis was 38.1 percent, as compared with 13.9 percent in patients without lateral lymph node metastasis ( $p=0.007$ ).

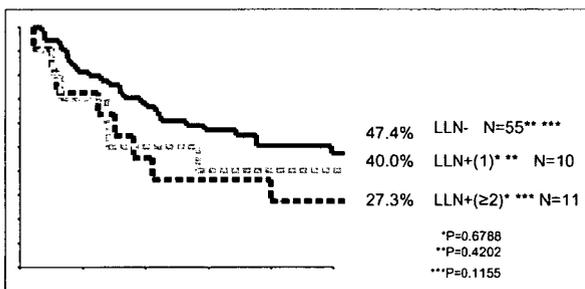
Seven patients with lateral lymph node metastasis (33.3 percent) remained disease free. These patients had local lateral lymph node metastasis and benefited from LLD.



**FIGURE 3** Disease-free survival curves of patients with and those without lateral lymph node dissection in stage II and stage III disease. LLD: lateral lymph node dissection. There was no significant difference between the two groups for stage II ( $p=0.1815$ ) or stage III ( $p=0.0896$ ) by the log-rank test.



**FIGURE 4** Disease-free survival curves of three groups with stage III disease: lateral lymph node metastasis group, without lateral lymph node metastasis group, and without lateral lymph node dissection group. LLD: lateral lymph node dissection. LLN: lateral lymph node. There was a significant difference between the LLD+LLN- and LLD- groups ( $p=0.0449$ ) and no significant difference between the LLD+LLN- and LLD+LLN+ groups ( $p=0.1252$ ) by the log-rank test.



**FIGURE 5** Disease-free survival curves of three groups with stage III disease: only one lateral lymph node metastasis group, two or more lateral lymph node metastases group and no lateral lymph node metastasis group. LLN: lateral lymph node. There was no significant difference among the three groups. The survival of patients with even one lateral lymph node metastasis tended to be poorer than that of patients without lateral lymph node metastasis.

auto-nerve preservation were thus developed to prevent such complications (4,11-15). Surgeons at leading hospitals have introduced these techniques to Japan. We have performed LLD with auto-nerve preservation since 1990.

Many patients with advanced lower rectal cancer prophylactically undergo LLD, but the contribution of LLD to the prevention of local recurrence and improvement of survival remains unclear. The rate of lateral lymph node metastasis in advanced lower rectal cancer ranges from 13 percent to 24 percent (2,3,5,14,18). The internal iliac nodes and obturator nodes are most likely to have metastasis (6). Lateral lymph node metastasis is most often associated with 1) cancer below the peritoneal reflection, 2) mesorectal node metastasis, 3) deeply penetrating tumors, and 4) poorly differentiated adenocarcinoma (2). Patients with one or more of these conditions are thus most likely to benefit from LLD.

We studied patients who had T2 or more advanced disease because T1 tumors are usually free of lateral lymph node metastasis (18). Our analyses showed that T stage (TNM classification), N stage (TNM classification), and LLD were independently related to disease-free survival. Because LLD was one of the factors identified, we compared disease-free survival rates between patients who underwent LLD and those who did not undergo LLD. We found that LLD was associated with a better outcome than no LLD. However, this finding might have been biased by the fact that LLD was not done in patients who were elderly or had severe cardiovascular or respiratory disease. As for disease stage, there was no significant difference in the prevalence of stage II or stage III disease between patients who underwent LLD and those who did not. When we compared outcomes in stage III disease among patients without lateral lymph node metastasis, those with only one lateral lymph node metastasis, and those with two or more lateral lymph node metastases, we found that outcome was negatively affected by the presence of even one positive lateral node. Fujita *et al.* (17) reported that LLD did not improve survival in patients with stage II or III disease. However, among patients with pathological N1 (TNM classification) lymph node metastasis, those who underwent LLD had a better outcome than those who did not undergo LLD.

What is the value of LLD? The rate of local recurrence after LLD ranges from 4.8 percent to 12.5 percent (5,14,15,18,19). The difference in the rate of local recurrence rate between LLD and total mesorectal excision (TME) is minimal (16,20), and LLD has not

**DISCUSSION**

In Japan, extended operation with *en bloc* excision of both the primary tumor and superior regional lymph nodes, including the lateral nodes, was previously recommended to prevent local recurrence and improve survival in patients with advanced rectal cancer (7-9). However, this procedure disturbed urinary and sexual functions (7,10). Techniques for LLD with

**TABLE 6 Local recurrence Rate**

	Patients with local recurrence		
	All patients		
LLD-	26	6 (23.1%)	] P=0.498
LLD+	143	25 (17.5%)	

been shown to be superior to TME. Enker *et al.* (16) reported that the local recurrence rate after TME was only 7.3 percent.

The outcomes of patients with lateral lymph node metastasis are poor owing to a high rate of relapse caused by remote metastasis. This factor may be responsible for an unbridgeable gap between potential benefits of LLD and an improvement in survival. In our study, the rate of local recurrence did not differ significantly between patients who underwent LLD (17.5 percent) and those who did not (23.1 percent). However, the rate of local recurrence among patients with lateral lymph node metastasis was 38.1 percent, implying that local recurrence was controlled in the remaining 61.9 percent. Moreover, 33.3 percent of the patients with lateral lymph node metastasis remained disease free. These patients most likely had local

rather than systemic disease. Our results suggest that LLD positively contributed to outcome in 20.6 percent of the patients with lateral lymph node metastasis.

Firm conclusions have yet to be made concerning the contribution of LLD to outcome. In Japan, randomized controlled clinical studies have been begun by the Japanese Clinical Oncology Group to clarify the role of LLD in the treatment of rectal cancer. Preoperative radiotherapy has been used to maintain sexual and urinary functions and reduce local recurrence after standard TME in patients with rectal cancer (21,22) and thereby improve their quality of life after operation. We believe that LLD and radiation therapy can substantially improve outcomes in selected patients at high risk for lateral lymph node metastasis.

## REFERENCES

- 1 **Morikawa E, Yasutomi M, Shindou K, et al:** Distribution of metastatic lymph nodes in colorectal cancer by the modified clearing method. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:219-223.
- 2 **Ueno H, Yamauchi C, Hase K, et al:** Clinicopathological study of intrapelvic cancer spread to the iliac area in lower rectal adenocarcinoma by serial sectioning. *Br J Surg* 1999; 86:1532-1537.
- 3 **Takahashi T, Ueno M, Azekura K, et al:** Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(Suppl):S59-S68.
- 4 **Sugihara K, Moriya Y, Akasu T, et al:** Pelvic autonomic nerve preservation for patients with rectal carcinoma. *Cancer* 1996; 78:1871-1880.
- 5 **Hida J, Yasutomi M, Fujimoto K, et al:** Does lateral lymph node dissection improve survival in rectal carcinoma? Examination of node metastases by the clearing method. *J Am Coll Surg* 1997; 184:475-480.
- 6 **Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al:** Prognostic determinants of patients with lateral nodal involvement by rectal cancer. *Ann Surg* 2001; 234:190-197.
- 7 **Moriya Y, Hojo K, Sawada T, et al:** Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:307-315.
- 8 **Hojo K, Koyama Y:** The effectiveness of wide anatomical resection and radical lymphadenectomy for patients with rectal cancer. *Jpn J Surg* 1982; 12:111-116.
- 9 **Enker WE, Laffer UT, Block GE:** Enhanced survival of patients with colon and rectal cancer is based upon wide anatomic resection. *Ann Surg* 1979; 190:350-360.
- 10 **Hojo K, Sawada T, Moriya Y:** An analysis of survival and voiding, sexual function after wide iliopelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:128-133.
- 11 **Hojo K, Vernava AM, Sugihara K, et al:** Preservation of urine voiding and sexual function after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:532-539.
- 12 **Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, et al:** Nerve-sparing surgery with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31:1229-1232.
- 13 **Masui H, Ike H, Yamaguchi S, et al:** Male sexual function after autonomic nerve-preserving operation for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:1140-1145.
- 14 **Mori T, Takahashi K, Yasuno M:** Radical resection with autonomic nerve preservation and lymph node dissection techniques in lower rectal cancer surgery and its results: the impact of lateral lymph node dissection. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383:409-415.
- 15 **Saito N, Koda K, Takiguchi N, et al:** Nerve-sparing surgery for advanced rectal cancer patients: special reference to Dukes C patients. *World J Surg* 1999; 23:1062-1068.
- 16 **Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, et al:** Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 181:335-346.
- 17 **Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, et al:** Lateral pelvic lymph node dissection for advanced lower rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90:1580-1585.
- 18 **Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, et al:** Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *World J Surg* 1997; 21:728-732.
- 19 **Moreira LF, Hizuta A, Iwagaki H, et al:** Lateral lymph node dissection for rectal carcinoma below the peritoneal reflection. *Br J Surg* 1994; 81:293-296.
- 20 **Havenga K, Enker WE, Norstein J, et al:** Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25:368-374.
- 21 **Swedish Rectal Cancer Trial:** Improved survival with preoperative radiotherapy in respectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336:980-987.
- 22 **Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al:** Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for respectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:638-646.

# Impact of Plasma Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1 on Long-Term Survival in Patients with Colorectal Cancer

Norio Yukawa<sup>a</sup> Takaki Yoshikawa<sup>b</sup> Makoto Akaike<sup>b</sup> Yukio Sugimasa<sup>b</sup>  
Yasushi Rino<sup>a</sup> Munetaka Masuda<sup>a</sup> Toshio Imada<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Surgery, Yokohama City University, and <sup>b</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan

## Key Words

Colorectal carcinoma · Matrix metalloproteinase · TIMP-1, prognostic value · Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1

## Abstract

Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) not only inhibits matrix metalloproteinases but also stimulates tumor growth. In this study, long-term follow-up results were analyzed to clarify the prognostic value of plasma TIMP-1. Preoperative plasma TIMP-1 was measured from peripheral blood samples of 87 Japanese patients with colorectal carcinoma. All the patients underwent surgical resection and were followed for 5 years prospectively. The median follow-up period was 70 months (60–79 months). The cutoff value of plasma TIMP-1 was set at 170 ng/ml based on the ROC curve. Sensitivity and specificity to predict 5-year survival was 66.7 and 55.0% with this cutoff value. In univariate analyses for overall survival, lymph node metastasis, serosal invasion, peritoneal metastasis, liver metastasis, metastasis to other distant organs and TIMP-1 were significant. In multivariate analyses, lymph node and liver metastases, metastasis to other distant organs and plasma TIMP-1 were independent prognosticators, but p values of TIMP-1 did not reach statistical significance. Our results suggested that the preoperative plasma TIMP-1 concentration could be a useful prognosticator of long-term survival in patients with colorectal carcinoma.

Copyright © 2007 S. Karger AG, Basel

## Introduction

Every year, more than 945,000 people develop colorectal cancer in the world, and around 492,000 patients die [1]. Further, despite intended curative surgery, 50% of these patients experience relapse, which is invariably fatal [2]. In Japan, the westernization of lifestyle, especially dietary habits, has progressed remarkably since 1950 and is presumably directly related to the increasing incidence of colorectal cancer [3]. Colorectal cancer is the third leading cause of death due to cancer in Japan [4]. The Study Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum on Postsurgical Surveillance of Colorectal Cancer reported that the recurrence rates of stage I, II and III cancers were 3.7, 13.3 and 30.8%, respectively ( $p < 0.0001$ ) [5, 6]. They reported that the curves of the cumulative appearance rate of recurrence in stage II and III patients showed a rapid increase for the first 3 years. Recurrence after 5 years was less than 1% in each stage [5].

A variety of new biomarkers including oncogenes, tumor suppressor genes, angiogenic factors and proteinases have been examined and discussed in relation to tumor progression and patient survival. However, none of them have proven superior to the conventional pathologic markers in determining prognosis.

Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) not only inhibits matrix metalloproteinases but also stimulates tumor growth [7, 8]. TIMP-1 expression has been reported to correlate with disease progression in patients

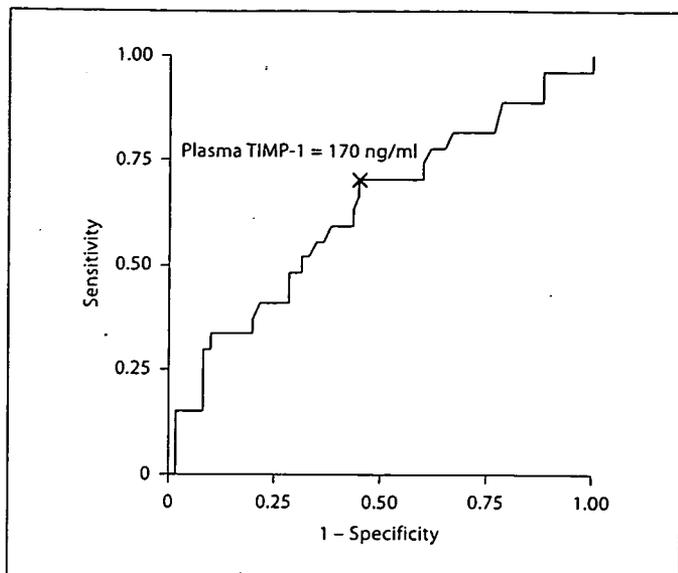
## KARGER

Fax +41 61 306 12 34  
E-Mail [karger@karger.ch](mailto:karger@karger.ch)  
[www.karger.com](http://www.karger.com)

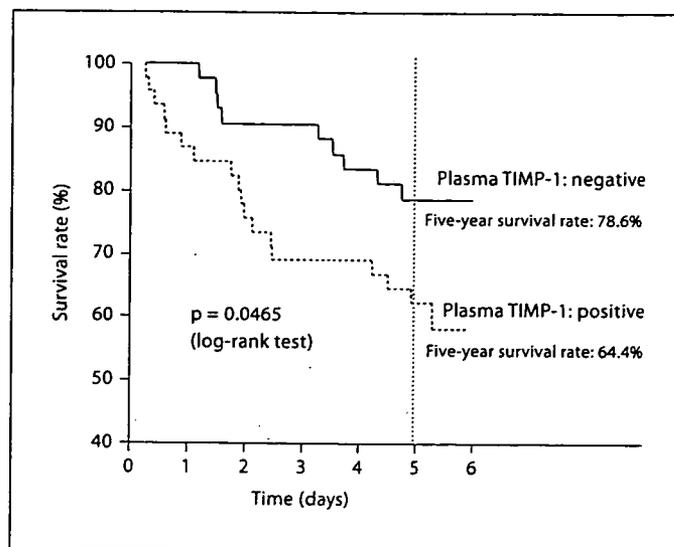
© 2007 S. Karger AG, Basel  
0030-2414/07/0724-0205\$23.50/0

Accessible online at:  
[www.karger.com/ocl](http://www.karger.com/ocl)

Norio Yukawa, MD  
Department of Surgery, Yokohama City University Hospital  
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku  
Yokohama 236-0004 (Japan)  
Tel. +81 45 787 2645, Fax +81 45 786 0226, E-Mail [nryukawa@mac.com](mailto:nryukawa@mac.com)



**Fig. 1.** ROC curve for survival obtained from plasma TIMP-1.



**Fig. 2.** Survival curves in patients with negative or positive plasma TIMP-1.

with colorectal carcinoma [9]. Zeng et al. [10] indicated that there was a correlation between TIMP-1 mRNA level and advanced stage. TIMP-1 has been examined not only in tumor tissues but also in blood samples. Serum TIMP-1 levels have not shown any correlation with tumor progression [11]. Previously, we reported that plasma TIMP-1 could be a marker for tumor progression [12] and a prognosticator for short-term survival [13] in patients with colorectal cancer. We reported that plasma TIMP-1 could predict serosal invasion, lymph node and liver metastases, and Dukes' C with an accuracy of 68.5, 66.7, 70.4 and 68.5%, respectively, and would be a significant prognostic factor 1 year after surgery.

Generally, most recurrence has been reported to occur within 2–3 years after surgical resection for colorectal cancer [2]. To assess the prognostic value, a follow-up period of more than 5 years is recommended. However, the clinical significance of TIMP-1 for long-term survival has not been fully clarified. In this study, the results of long-term survival were analyzed to clarify the prognostic value of plasma TIMP-1.

### Patients and Methods

Peripheral blood samples were collected from 87 Japanese patients with colorectal carcinoma at the Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan, between June 1999 and July 2000. Concentrations of TIMP-1 protein were measured by enzyme-linked immu-

nosorbent assay in plasma samples. Clinical and pathologic classifications followed previously established rules [6]. The depth of invasion was categorized into two groups: tumors confined to the proper muscle layer and those invading the subserosal layer or deeper tissue in pathological findings. Metastases to the lymph nodes, liver, peritoneum and other distant organs were also divided into two groups: tumors with and without metastases. Subsequently, all the patients underwent surgical resection and were followed for 5 years prospectively.

### Statistical Analysis

Overall survival was evaluated by univariate and multivariate analyses. Survival curves were calculated by the Kaplan-Meier method and compared by the log-rank test. Multivariate survival analyses were performed by Cox's proportional hazard model.  $p < 0.05$  was considered statistically significant, and data were expressed as means  $\pm$  SD.

### Results

The median follow-up period was 70 months (60–79 months). TIMP-1 was elevated in 45 patients (51.7%) when the cutoff value was set at 170 ng/ml based on the ROC curve (fig. 1).

Sensitivity and specificity to predict 5-year survival was 66.7 and 55.0%, respectively, with this cutoff value. The TIMP-1 level discriminated significantly the presence or absence of lymph node metastasis, serosal invasion and stage (table 1).

**Table 1.** Patient characteristics

Characteristics	TIMP-1 negative (n = 42)	TIMP-1 positive (n = 45)	p value
Sex, male/female	25/17	29/16	0.636
Age, years	63.17 ± 2.02	65.4 ± 1.44	0.365
Macroscopic type <sup>a</sup>			
Type 0 (early cancer)	4	0	0.214
Type 1	8	6	
Type 2	26	32	
Type 3	3	6	
Type 5	1	1	
Histologic type			
Well differentiated	20	16	0.254
Moderately and poorly differentiated	22	29	
Lymph node metastasis			
Negative	23	13	0.014
Positive	19	32	
Serosal invasion (ss and more)			
Negative	11	3	0.013
Positive	31	42	
Peritoneal metastasis			
Negative	41	43	0.598
Positive	1	2	
Liver metastasis			
Negative	38	36	0.171
Positive	4	9	
Metastases to distant organs			
Negative	2	4	0.448
Positive	40	41	
Remaining			
R0	40	34	0.010
R2	2	11	
Stage			
I	9	2	0.20
II	13	9	
IIIA	11	11	
IIIB	3	11	
IV	6	12	

Statistical comparisons between the two groups were performed by unpaired Student's *t* and  $\chi^2$  tests.

<sup>a</sup> Pathological measures according to the general rules of the Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum [6].

Univariate analyses for overall survival showed significant differences in serosal invasion, lymph node, peritoneal and liver metastasis, metastases to other distant organs and TIMP-1 (table 2). Five-year survival was 64.4% in patients with positive TIMP-1 and 78.6% in those with negative TIMP-1 (fig. 2).

**Table 2.** Univariate analysis of clinicopathological factors

Factors	p value	Hazard ratio
Sex		
Male vs. female	0.9995	0.00
Age		
<59 vs. >60 years	0.2904	1.12
Histologic type		
Well vs. moderately and poorly differentiated	0.1157	2.47
Depth of invasion		
Mp vs. ss	0.0443	4.04
Lymph node metastasis <sup>a</sup>	0.0025	9.13
Peritoneal metastasis <sup>a</sup>	0.0218	5.26
Liver metastasis <sup>a</sup>	0.0000	47.91
Metastasis of distant organs <sup>a</sup>	0.0000	21.80
Plasma TIMP-1 <sup>a</sup>	0.0465	3.96

<sup>a</sup> Negative versus positive.

**Table 3.** Multivariate analysis of clinicopathological factors

Factors	p value	Hazard ratio
Lymph node metastasis <sup>a</sup>	0.022	3.244
Liver metastasis <sup>a</sup>	0.000	9.555
Metastasis of distant organs <sup>a</sup>	0.003	4.483
Plasma TIMP-1 <sup>a</sup>	0.075	2.131

<sup>a</sup> Negative versus positive.

In multivariate analyses for clinicopathological factors, lymph node and liver metastases, and metastases to other distant organs were significant independent prognosticators, but TIMP-1 did not reach statistical significance (table 3).

## Discussion

A variety of new biomarkers, including oncogenes, tumor suppressor genes, angiogenic factors and proteinases have been examined and discussed in relation to tumor progression and patient survival. Recently, TIMP-1 expression has been reported to correlate with disease progression in patients with colorectal carcinoma [9]. Moreover, plasma TIMP-1 levels were significantly higher in patients with far-advanced colorectal cancer than in healthy controls [14]. Previously, we reported that plasma

TIMP-1 could be a marker of tumor progression [12] and a prognosticator of short-term survival in patients with colorectal cancer [13]. To further clarify the clinical role of plasma TIMP-1 in long-term survival of patients with colorectal cancer, we classified patients into higher and lower TIMP-1 groups and attempted to follow them for >5 years prospectively, examining the prognostic value of TIMP-1 by both univariate and multivariate analyses. A cutoff value for plasma TIMP-1 was determined based on the ROC curve. Sensitivity and specificity to predict 5-year survival was 66.7 and 55.0%, respectively, with this cutoff value. In univariate analyses for overall survival, there were significant differences in preoperative plasma TIMP-1 together with other conventional clinicopathological factors. Thus, plasma TIMP-1 was a significant prognosticator not only for short-term survival but also for long-term survival in patients with colorectal cancer. Recently, Holten-Andersen et al. [15, 16] stratified patients into four groups according to pre- and postoperative plasma TIMP-1 and demonstrated a significant association between plasma TIMP-1 and long-term survival. Moreover, they described that the combination of

postoperative plasma TIMP-1 and carcinoembryonic antigen was a significant marker for survival [16]. Our results confirm these reports in Japanese patients.

It has been generally accepted that the most important factors affecting survival are depth of tumor invasion, extent of lymph node metastasis and presence of distant metastases [17]. In our study, univariate analyses for overall survival showed significant differences in serosal invasion, lymph node, peritoneal and liver metastases, metastases to other distant organs and TIMP-1, and in multivariate analyses, lymph node and liver metastases, metastasis to distant organs and TIMP-1 were independent prognosticators. Although the p value of TIMP-1 did not reach statistical significance, its prognostic value was superior to serosal invasion and peritoneal metastasis.

Plasma measurement of TIMP-1 is simpler, easier and more reproducible than the other molecular markers examined in the tumor. Information on TIMP-1 could be available before computed tomography is performed, and the pathological findings could be examined only in the resected specimen. Thus, plasma TIMP-1 could be a useful prognosticator in patients with colorectal carcinoma.

## References

- Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW: Colorectal cancer. *Lancet* 2005;365:153-165.
- Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS: Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet* 2000;355:395-399.
- Kuriki K, Tajima K: The increasing incidence of colorectal cancer and the preventive strategy in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006;7:495-501.
- Kotake K, Honjo S, Sugihara K, Kato T, Kodaira S, Takahashi T, Yasutomi M, Muto T, Koyama Y: 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;46:32-43.
- Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K, Morita T, Kotake K, Teramoto T, Kameoka S, Saito Y, Takahashi K, Hase K, Oya M, Maeda K, Hirai T, Kameyama M, Shirouzu K, Muto T: Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. *Surgery* 2007;141:67-75.
- Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum: General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of the Colon, Rectum and Anus in Japan. Tokyo: Kanehara, 2006.
- Denhardt TD, Feng B, Edwards DR, Cocuzzi ET, Malyankar UM: Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP, aka EPA): structure, control of expression and biological functions. *Pharmacol Ther* 1993;59:329-341.
- Hayakawa T, Yamashita K, Tanzawa K, Uchijima E, Iwata K: Growth-promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) for a wide range of cells. A possible new growth factor in serum. *FEBS Lett* 1992; 298:29-32.
- Joo YE, Seo KS, Kim J, Kim HS, Rew JS, Park CS, Kim SJ: Role of tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMPs) in colorectal carcinoma. *J Korean Med Sci* 1999;14:417-423.
- Zeng ZS, Cohen AM, Zhang ZF, Stetler-Stevenson W, Guillem JG: Elevated tissue inhibitor of metalloproteinase 1 RNA in colorectal cancer stroma correlates with lymph node and distant metastases. *Clin Cancer Res* 1995;1:907-912.
- Oberg A, Hoyhtya M, Tavelin B, Stenling R, Lindmark G: Limited value of preoperative serum analysis of matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-2) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP-1, TIMP-2) in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2000; 20:1085-1092.
- Yukawa N, Yoshikawa T, Akaike M, Sugimasa Y, Takemiya S, Yanoma S, Noguchi Y, Takanashi Y: Plasma concentration of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in patients with colorectal carcinoma. *Br J Surg* 2001;88:1596-1601.
- Yukawa N, Yoshikawa T, Akaike M, Sugimasa Y, Takemiya S, Yanoma S, Imada T, Noguchi Y: Plasma concentration of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in patients with colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 2004;24:2101-2105.
- Holten-Andersen MN, Murphy G, Nielsen HJ, Pedersen AN, Christensen IJ, Hoyer-Hansen G, Brunner N, Stephens RW: Quantitation of TIMP-1 in plasma of healthy donors and patients with advanced cancer. *Br J Cancer* 1999;80:495-503.
- Holten-Andersen MN, Stephens RW, Nielsen HJ, Murphy G, Christensen IJ, Stetler-Stevenson W, Brunner N: High preoperative plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 level are associated with short survival of patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:4292-4299.
- Holten-Andersen MN, Nielsen HJ, Sorensen S, Jensen V, Brunner N, Christensen IJ: Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the postoperative monitoring of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2006;42:1889-1896.
- Sobin LH, Fleming ID: TNM classification of malignant tumors. *Cancer* 1997;80:1803-1804.

## 原著

2007. 5. 21 受付

## 大腸粘液癌の臨床病理学的検討

土田 知史\*<sup>1</sup> 塩澤 学\*<sup>1</sup> 菅野 伸洋\*<sup>1</sup> 森永 聡一郎\*<sup>1</sup>  
 赤池 信\*<sup>1</sup> 杉政 征夫\*<sup>1</sup> 武宮 省治\*<sup>1</sup> 亀田 陽一\*<sup>2</sup>  
 利野 靖\*<sup>3</sup> 今田 敏夫\*<sup>3</sup>

大腸粘液癌 46 例の臨床病理学的特徴について、高・中分化腺癌 988 例と比較検討した。発生頻度は 4.7% であり、臨床病理学的特徴として、右結腸原発例が多く、腫瘍径が大きく、深達度が深く、腹膜播種の合併頻度が高い傾向であった。予後は高・中分化腺癌と同等であったが、根治度別では根治度 A/B では同等に対し、根治度 C では有意差はないものの粘液癌の方が不良な傾向を認めた。また、進行再発例において、化学療法での奏効例は認めなかったが、再切除例では長期生存が得られた。大腸粘液癌に対しては、化学療法の効果は不良であり、腹膜播種や周囲臓器を含めた積極的な切除を行うべきである。

■キー・ワード：大腸癌，粘液癌，予後

**Clinicopathological Studies of Mucinous Carcinoma of the Colon and Rectum:** Tsuchida K\*<sup>1</sup>, Shiozawa M\*<sup>1</sup>, Sugano N\*<sup>1</sup>, Morinaga S\*<sup>1</sup>, Akaike M\*<sup>1</sup>, Sugimasa Y\*<sup>1</sup>, Takemiya S\*<sup>1</sup>, Kameda Y\*<sup>2</sup>, Rino Y\*<sup>3</sup> and Imada T\*<sup>3</sup> (\*<sup>1</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, \*<sup>2</sup>Department of Pathology, Kanagawa-Cancer Center, \*<sup>3</sup>1st Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine)

Clinicopathological features of 46 cases of mucinous carcinomas of the colon and rectum were compared with those of 988 cases of well or moderately differentiated adenocarcinoma as a control. It accounts for 4.7% of all primary colorectal cancer. Mucinous carcinoma had a greater likelihood of location in the right-side colon, deep invasion through the bowel wall, and complicated peritoneal dissemination than the control cases. There was no significant difference with the cumulative survival rate between two groups. The cases after curative resection (Cur A/B) of mucinous carcinoma revealed approximately same level of prognosis. The cases after palliative resection (Cur C) have poor prognosis. In the patients with recurrent carcinoma and palliative resection, chemotherapy was not effective. Only one case with re-operation showed long-term disease free survival. For improving the prognosis of the patients with mucinous carcinoma, aggressive resection is thought to be worthwhile.

**Key words:** Colorectal cancer, Mucinous carcinoma, Prognosis

*Jpn J Cancer Clin* 53(8): 519~523, 2007

## はじめに

大腸癌の組織像は、大部分が高・中分化腺癌であり、他の組織型の頻度は低い。大腸癌の治療成

績は向上しているものの、粘液癌の発生頻度は低く、その予後についても一定の見解が得られていない。今回、当センターで手術を行った大腸粘液癌症例について臨床病理学的特徴の検討を行ったので報告する。

\*1 神奈川県立がんセンター消化器外科

\*2 神奈川県立がんセンター病理

\*3 横浜市立大学第1外科

## 1. 対象と方法

1990年から2001年の間に当センターで手術

表1 粘液癌と高・中分化腺癌の臨床病理学的特徴

		粘液癌	高・中分化腺癌	p値
性別	男	23(50%)	607(61.4%)	NS
	女	23(50%)	381(38.6%)	
年齢(歳)		63.9±10.1	62.5±11.0	NS
占拠部位	右結腸	18(39.1%)	223(22.6%)	0.009
	左結腸/直腸	28(60.9%)	765(77.4%)	
腫瘍最大径(mm)		54.7±28.0	45.8±21.8	0.008
肉眼型	表在・隆起型	35(76.1%)	835(84.5%)	NS
	浸潤型	11(23.9%)	153(15.5%)	
腫瘍マーカー	CEA 高値	21(47.7%)	375(38.7%)	NS
	CA19-9 高値	13(29.5%)	169(18.6%)	NS
同時性転移・播種	肝転移	0(0.0%)	120(12.1%)	0.012
	肝以外の転移	3(6.5%)	43(4.4%)	NS
	腹膜播種	6(13.0%)	48(4.9%)	0.015
深達度	ss/a1 以浅	16(34.8%)	525(53.1%)	0.015
	se/a2 以深	30(65.2%)	363(36.7%)	
リンパ節転移	なし	23(50.0%)	536(54.3%)	NS
	あり	23(50.0%)	452(45.7%)	
脈管侵襲	ly(+)	24(52.2%)	585(59.3%)	NS
	v(+)	19(41.3%)	455(46.1%)	NS
組織学的病期	0/I/II	21(45.7%)	502(50.8%)	NS
	IIIa/IIIb/IV	25(54.3%)	486(49.2%)	
手術根治度	A/B	38(82.6%)	873(88.4%)	NS
	C	8(17.4%)	115(11.6%)	
術後化学療法 再発例	あり	21(47.7%)	452(47.7%)	NS
		9(23.7%)	181(18.3%)	NS
初再発部位	血行性転移	3(33.3%)	134(74.0%)	0.012
	リンパ節	2(22.2%)	18(9.9%)	
	腹膜播種	3(33.3%)	12(6.6%)	
	局所再発	1(11.1%)	17(9.4%)	

を施行した大腸癌症例中、粘液癌46例(4.7%)を対象とし、同時期に切除を行った高・中分化腺癌症例988例と比較し検討した。粘液癌の診断は、多量の粘液を細胞外に産出し粘液結節を形成しており、それらの所見が標本上で面積的に優勢であるものとした<sup>1)</sup>。臨床病理学的記載は大腸癌取扱い規約第6版に従った。検討項目は、性別、年齢、占拠部位、腫瘍最大径、肉眼型、腫瘍マーカー、同時性転移・播種の有無、深達度、リンパ節転移、脈管侵襲、病期分類、手術根治度、術後化学療法の有無とし、予後についても高・中分化腺癌と比較した。また、粘液癌の再発・非根治切除例に対する治療および効果について検討した。統計学的処理は $\chi^2$ 検定およびt検定を行い、ロジスティック回帰分析にて多変量解析を行っ

た。また、累積生存率はKaplan-Meier法により算出し、Log-rank検定を行った。p値はいずれも0.05以下を有意差ありとした。

## 2. 結果

### 1) 臨床病理学的特徴(表1)

粘液癌は性差がなく、年齢も高・中分化腺癌と比較して差を認めなかった。占拠部位は盲腸から横行結腸までの右結腸原発が多く、腫瘍最大径は粘液癌の方が大きかった。肉眼型は浸潤型の割合がやや高いものの差は認めず、腫瘍マーカーも高値である率に差を認めなかった。また、粘液癌では同時性肝転移症例はなく、腹膜播種合併例が多かった。深達度は深い症例が多かったが、リンパ節転移、脈管侵襲の有無、病期分類、手術根治

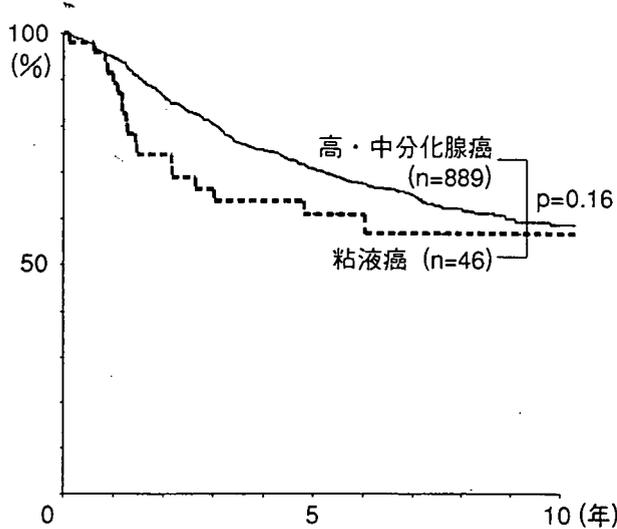


図1 粘液癌，高・中分化腺癌別累積生存率

度，術後補助化学療法の併用の有無では，高・中分化型腺癌と差を認めなかった。

上記単変量解析でp値が0.05以下であった，占拠部位，腫瘍最大径，肝転移の有無，腹膜播種の有無，深達度についてロジスティック回帰分析を行うと，占拠部位 (p=0.031, Exp 2.994, 95% C.I. 1.066-3.769) および深達度 (p=0.049, Exp 2.010, 95% C.I. 1.033-3.911) が独立因子であり，粘液癌では有意に右結腸原発および深達度が深い症例が多かった。

2) 予後

粘液癌および高・中分化腺癌の5年・10年生存率は，それぞれ60.9%・56.8%および70.6%・58.7%と差を認めなかった (図1)。手術根治度別に見ると，根治度A/B症例の予後は高・中分化腺癌と同等であったが (図2a)，根治度C症例では有意差はないものの粘液癌の方が不良である傾向を認めた (図2b)。

3) 術後再発例および非根治切除例の治療成績

粘液癌の根治切除 (根治度A/B) 率は82.6%，再発率は27.9%であり，高・中分化腺癌と差を認めなかった。しかし，初再発部位を比較すると，高・中分化腺癌では血行性転移再発が多数を占めるのに対し，粘液癌では血行性再発の頻度が低く腹膜播種再発の頻度が高い傾向であった (表1)。

粘液癌再発例9例に対して，化学療法を4例，局所切除を1例，局所注入療法を1例，放

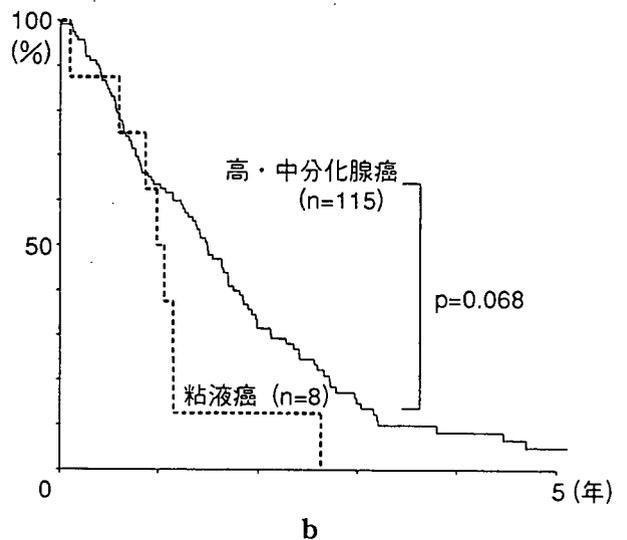
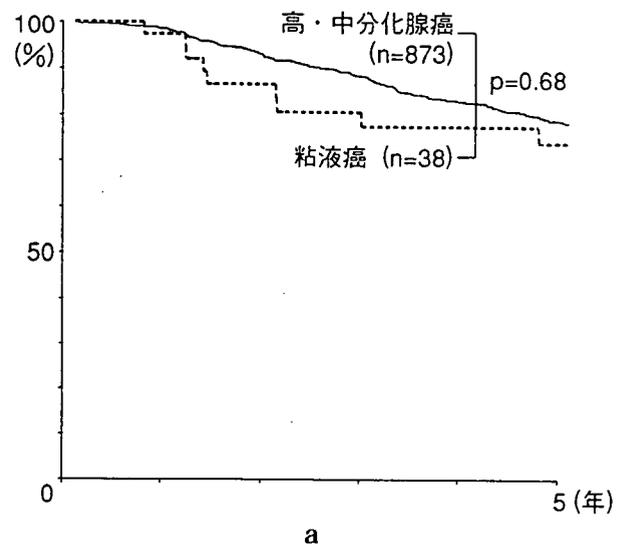


図2 根治切除別生存率  
a: 根治度A/B症例  
b: 根治度C症例

射線照射を1例に施行し，2例は無治療であった (表2)。そのうち，局所切除と放射線照射を施行した計2例でCRが得られ，局所切除例では10年以上の無再発生存が得られた。しかし，化学療法群ではいずれも奏効せず，長期生存例は認められなかった。

一方，初回手術で根治度Cとなった8例に対しては，4例に術後化学療法を施行し，4例が無治療であったが，化学療法施行群はいずれも奏効せず，生存期間中央値も化学療法群368日，無治療群373日であり，長期生存は得られなかった。

表2 術後再発例の治療成績

年・性	原発部位	深達度	aw/ow /ew	H/M/P	ly/v	手術 根治度	初再発 部位	無再発 日数	再発時治療	効果	再発後 生存日数	転帰
69 男	直腸	a2	-/-/-	0/0/0	1/0	A	肝・肺	168	化学療法	PD	287	原病死
44 女	S状結腸	se	-/-/-	0/0/0	1/0	A	腹膜	300	化学療法	PD	488	原病死
61 女	直腸	a2	-/-/-	0/0/0	2/0	A	肝	234	局注	PD	219	原病死
72 男	S状結腸	si	-/-/-	0/0/0	3/1	A	リンパ節	221	化学療法	PD	310	原病死
80 女	直腸	a2	-/-/-	0/0/0	0/0	A	肝・肺	435	なし	なし	350	原病死
62 女	S状結腸	se	-/-/-	0/0/0	0/0	A	リンパ節	151	なし	なし	367	原病死
50 男	直腸	a2	-/-/-	0/0/0	2/1	A	腹膜	204	化学療法	PD	96	原病死
57 女	虫垂	si	-/-/+	0/0/0	0/0	B	腹膜	288	治癒切除	CR	3,919	無再発生存
54 女	直腸	ai	-/-/+	0/0/0	3/1	B	局所	769	放射線照射	CR	985	原病死

### 3. 考察

大腸癌の多くが高・中分化腺癌であり、粘液癌は比較的新しいものである。富永ら<sup>2)</sup>の大腸粘液癌本邦報告例の集計によれば、発生頻度は5%前後との報告が多く、当センターでも4.7%とほぼ同様であった。粘液癌の臨床病理学的特徴として、高・中分化腺癌と比較し、原発部位は右側結腸原発の頻度が高いとする報告が多い。また腫瘍径が大きく、深達度が深く、リンパ節転移および腹膜播種の合併が多いとされている<sup>2)</sup>。自験例では、リンパ節転移の頻度は高・中分化腺癌と同程度であったが、それ以外は諸家の報告と同様に、右結腸原発例が多く、腫瘍径が大きく、深達度が深く、腹膜播種の合併頻度が高い傾向を認めた。また、多変量解析でも、高・中分化腺癌と比べ右側原発症例の頻度が高く、深達度が深い症例が有意に多かった。

粘液癌の予後は、進行例が多いことから高・中分化腺癌と比べ不良とする報告が多い<sup>3,4)</sup>が、変わらないとする報告もあり、一定の見解が得られていない<sup>2,5)</sup>。自験例では、深達度が深い症例が多かったものの組織学的病期には差を認めず、予後は高・中分化腺癌と同等であった。また、粘液癌を組織学的特徴から弥政ら<sup>3)</sup>は分化型と印環型に、三枝ら<sup>4)</sup>はFixed型とFloating型に分類し検討している。自験例では、亜型別による検討は行っていないが、癌取扱い規約でも第7版から粘液癌を高分化型と低分化型に分類された。これらの予後は異なる可能性があり今後亜型別の検討が

必要である。

粘液癌に対して、根治度A/B症例の予後は高・中分化腺癌と同等であり、また、再発例においても再切除し得た1例では長期無再発生存が得られている。したがって、粘液癌は手術による根治的切除が有効であり、腹膜播種巣や周囲浸潤組織を含め、積極的な切除を行うべきである。しかし、粘液癌では、術前診断での予想以上に深部にまで浸潤していることも多い。自験例では根治切除率に差を認めなかったが、たとえ根治度A/Bが得られても、局所再発率が高いとの報告も散見される<sup>2)</sup>。そのため、切除の際は可能な限り十分なmarginを確保するよう努めなければならない。また、粘液癌は主に浸潤部でみられる組織像であることから、術前生検で確定診断を得ることが困難な場合も多い。弥政ら<sup>3)</sup>も術前生検の診断率は39%に過ぎなかったと報告している。しかし、MRIが粘液癌の診断に有用との報告もあり<sup>9)</sup>、術前生検で確定診断が得られない場合でも、画像所見などから粘液癌が疑われた場合には積極的な切除を試みるべきである。

一方、非根治切除例・再発例の治療は困難である。腹膜播種で再発をきたす症例も多く、早期診断も容易ではない。粘液癌は化学療法に対する感受性が不良であるとされ、Negriら<sup>6)</sup>によれば5-FUを中心とした化学療法に対して、非粘液癌の奏効率が47%に対し、粘液癌では22%と有意に低い(p=0.0058)と報告されている。当センターでも粘液癌の再発・非根治切除例の8例に対し、いずれも5-FUを中心とした化学療法を施

行したが、奏効例はなく長期生存は得られなかった。一方、放射線療法に関しても感受性が低いとの報告がある<sup>7)</sup>。しかし自験例では、1例のみではあるが局所再発例に放射線照射を施行し、Complete Response (CR) が得られた。近年、直腸癌局所再発に対して重粒子線の有用性が報告されており<sup>8)</sup>、粘液癌に対しても重粒子線を含めた放射線療法の効果の検討が必要である。

近年、粘液癌の分子レベルでの解析が進み、粘液癌では *MUC2* 過剰発現率および *K-ras* 遺伝子変異の頻度が高く、一方、*p53* 遺伝子変異を認める頻度が少ないことなどが報告されている<sup>6)</sup>。このように、粘液癌はその他の組織型と異なった分子生物学的特徴を有しており、そのために化学療法や放射線療法の感受性が異なっている可能性もある。今後、さらなる粘液癌の病態の解明に伴い、治療法の選択肢が増え、予後が改善されることが望まれる。

## 文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌癌取扱い規約 改定第6版。金原出版，東京，1-90，1998
- 2) 富永春海，小関萬里，中場寛行・他：大腸低分化腺癌，粘液癌の臨床病理学的検討。広島医 55: 82-86，2002
- 3) 弥政晋輔，廣田映五，板橋正幸・他：大腸粘液癌の臨床病理学的検討。日消外会誌 21: 75-81，1988
- 4) 三枝奈芳紀，更科広美，斉藤典男・他：大腸粘液癌症例の臨床病理学的検討。日消外会誌 26: 847-852，1993
- 5) 高橋 稔，澤田俊夫，福田敬宏・他：大腸粘液癌・低分化腺癌の臨床病理学的検討。群馬医 76: 199-204，2002
- 6) Negri FV, Wotherspoon A, Cunningham D, et al: Mucinous histology predicts for reduced fluorouracil responsiveness and survival in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 16: 1305-1310, 2005
- 7) Trimpi HD, Bacon HE: Mucoid carcinoma of the rectum. *Cancer* 4: 597-609, 1951
- 8) 山田 滋，安田茂雄，北林宏之・他：直腸癌局所再発に対する重粒子線治療。消外 29: 95-103，2006
- 9) Hassain SM, Outwater EK, Siegelman ES: Mucinous versus nonmucinous rectal carcinomas: differentiation with MR imaging. *Radiology* 213: 79-85, 1999

原 著

## 大腸癌における他臓器重複癌の検討

神奈川県立がんセンター消化器外科

塩澤 学 土田 知史 菅野 伸洋  
森永聡一郎 赤池 信 杉政 征夫

はじめに：近年，大腸癌症例の増加や治療成績の向上により他臓器重複癌症例を経験することが多くなってきている。そこで，重複癌症例の臨床的意義と対策について検討した。方法：1982年1月から2005年12月までの当センターにて大腸癌手術を施行した2,141例を対象として予後因子と死因を検討し，さらに重複癌症例の臨床病理学的特徴，臓器特異性，頻度，発症時期について検討した。結果：大腸癌根治切除例において重複癌ありは独立予後因子となっていた ( $p=0.001$ )。また，術後異時性重複癌ありの群では，なしの群に比べ重複癌死が有意に多くなっていた ( $p=0.000$ )。大腸癌手術症例における重複癌は387例 (18.1%) で，同時性108例 (5.0%)，異時性288例 (13.5%) であった。重複臓器は，男性は胃癌 (43.8%)，肺癌 (15.3%)，女性は乳癌 (32.4%)，子宮癌 (25.5%) の順で多かった。重複癌を併発しやすい症例としては多発大腸癌症例が独立因子となっていた ( $p=0.000$ )。大腸癌術後異時性重複癌症例は96例で重複臓器は胃癌 (28.1%)，肺癌17例 (17.7%) の順で多かった。重複癌発症時期は術後平均5.3年 (中間値4.3年) で，胃癌は7.0年 (中間値7.2年)，肺癌は3.5年 (中間値2.6年) であった。考察：大腸癌症例における重複癌の併発は予後の悪化および重複癌死の増加をもたらす。これらを早期発見し対処すべきである。特に，多発大腸癌症例は注意が必要で重複臓器としては胃癌，肺癌である。

### 緒 言

近年，本邦における大腸癌の増加，大腸癌の治療成績の向上や診断技術の進歩とともに，大腸癌症例における重複癌を多く経験する傾向にある<sup>1)</sup>。大腸癌が根治治療されフォローアップが長ければ他の癌に再度罹患する率は加齢とともに上昇するであろうことは容易に理解できる。大腸癌症例における重複癌の検討の報告が多くなされているが，実際の臨床的意義についての報告は少ない<sup>2)~5)</sup>。

そこで，大腸癌手術症例における重複癌について，その特徴と意義について検討することとした。

### 対象および方法

1982年1月から2005年12月までの当セン

ターにて手術を施行した2,141例を対象とした。男性1,291例，女性850例。平均年齢  $63.2 \pm 11.0$  歳 (mean  $\pm$  SD)。平均フォローアップ期間  $7.0 \pm 5.2$  年 (mean  $\pm$  SD)。中間値6.1年。予後調査は当院の院内がん登録データを使用し，毎年10年目までを定期的に住民票を用いて行い，神奈川県内のがん登録を行う地域がん登録にて死因を検索した。今回の症例では，生存1,386例，死亡746例，不明9例。10年目の追跡可能率は約97%である。重複癌の定義はWarrenら<sup>6)</sup>の定義に従い，各種癌がそれぞれ明らかな悪性像を呈する，それぞれ別に離れて存在する。一方の腫瘍が他方の転移ではないとした。また，同時性は第1癌と第2癌の発現間隔が1年未満，異時性はその期間が1年以上とした。

本検討に使用した重複癌の登録データは当院に再度，第2癌の治療を受けた場合になされる院内登録による場合と地域がん登録により神奈川県内

<2007年2月28日受理>別刷請求先：塩澤 学  
〒241-0815 横浜市旭区中尾1-1-2 神奈川県立がんセンター消化器外科

Table 1 Frequency of other cancers in patients with multiple primary carcinoma

	Male	Female
number of cases	242 cases	145 cases
age (mean $\pm$ SD)	66.9 $\pm$ 9.2	63.4 $\pm$ 10.2
synchronous	72 cases	36 cases
metachronous	175 cases	113 cases
organs		
stomach	106 cases (43.8%)	mammary 47 cases (32.4%)
lung	37 cases (15.3%)	uterus 37 cases (25.5%)
prostate	23 cases (9.6%)	stomach 28 cases (19.3%)
neck	18 cases (7.5%)	lung 11 cases (7.6%)
esophagus	18 cases (7.5%)	
urinary tracts	16 cases (6.7%)	
bladder	12 cases (5.0%)	

にて第2癌として治療を受けた場合に登録されることによる場合と2種類の調査により行われた。当院では、重複癌を念頭においたフォローアップは特に施行はしていないが、術前に上部内視鏡検査、胸部CTおよび腹部CTを行い、術後再発フォローアップを3~6か月ごとに胸部CTおよび腹部CTにて行った。また、1年に1回の下部消化管内視鏡検査を行った。これらは、最低5年間は施行し、その後は適宜行った。術後の上部内視鏡検査は術前に潰瘍がある症例や患者自身の症状がある場合に行った。他の重複癌は患者の症状や再発検索のための検査時の異常所見などにより発見されたものである。

検討項目は、1) 大腸癌手術症例における重複癌の頻度およびその臓器の検討、2) 重複癌を併発しやすい大腸癌症例の検討、3) 大腸癌術後症例における異時性重複癌の頻度および発症時期の検討、4) 大腸癌根治切除症例における重複癌因子を含む予後因子の検討、5) 大腸癌根治切除後症例における大腸癌術後異時性重複癌なし群とあり群の死因の検討を行った。

統計学的検討には、単変量解析には $\chi^2$ 検定およびt検定を用い、多変量解析はCox多変量解析とロジスティック回帰分析を用いた。p値は0.05未満を有意差ありと判定した。

## 結 果

1) 大腸癌手術症例における重複癌の頻度およびその臓器の検討

全大腸癌手術症例2,141例中、重複癌を併存した症例は387例(18.1%)であった。内訳は同時性が108例(5.0%)、異時性が288例(13.5%)であった。性別では男性242例(全男性症例中の18.7%)、女性145例(全女性症例中の17.1%)であった。

重複しやすい癌に関しては、男性および女性に特異な臓器癌が存在するため、男性と女性を別にして検討した。それぞれ主な重複癌臓器は、男性は胃癌(43.8%)、肺癌(15.3%)、前立腺癌(9.6%)であり、女性は乳癌(32.4%)、子宮癌(25.5%)、胃癌(19.3%)であった(Table 1)。

### 2) 重複癌を併発しやすい大腸癌症例の検討

全症例2,141例中、重複癌ありの群(重複癌群, 387例)と重複癌なしの群(非重複癌群, 1,754例)を臨床病理学的因子で比較した。 $\chi^2$ 検定およびt検定による単変量解析においては、年齢、組織型、大腸多発癌の有無の3因子が有意差を認めていた。しかし、癌家族歴および大腸癌家族歴には有意差は認めなかった(Table 2)。以上の有意差を認めた3因子に関してロジスティック回帰分析を行うと、年齢、大腸多発癌の有無が重複癌を併発しやすい独立因子であった(Table 3)。

### 3) 大腸癌術後症例における異時性重複癌の頻度および発症時期の検討

大腸癌術後に異時性重複癌を併発した症例は100例であった。頻度の多い重複癌は胃癌27例、肺癌17例、前立腺癌11例であった(Table 4)。これらの重複癌症例において、大腸癌根治切除後の

Table 2 Clinocopathological feature of colorectal cancer patients with other cancers (univariate analysis)

		Other cancer (+) group	Other cancer (-) group	p value
Number of cases		387	1,754	
age (mean ±SD)		65.7 ± 9.7	62.6 ± 11.1	0.000
male		242	1,049	0.321
female		145	705	
family history of cancer	(+)	138	604	0.647
	(-)	249	1,150	
family history of colorectal cancer	(+)	32	176	0.288
	(-)	355	1,578	
location	right colon	100	397	0.391
	left colon	169	789	
	rectum	118	568	
histological type	wel	175	670	0.046
	mod	177	887	
	por	18	108	
	muc	13	81	
	sig	4	8	
multiple colorectal cancers	(+)	88	242	0.000
	(-)	299	1,512	

Table 3 Clinocopathological feature of colorectal cancer patients with other cancers (multivariate analysis)

		Exp	C.I.95%	P value
age		1.026	1.015-1.037	0.000
Microscopic findings	wel	1.708	0.923-3.158	0.088
	mod	1.286	1.696-2.375	0.422
	por	1.072	0.493-2.331	0.861
	muc	1		
	sig	2.830	0.730-10.963	0.132
Multiple colorectal cancers	(-)	1		
	(+)	1.741	1.319-2.296	0.000

重複癌臓器死亡率は胃癌 32.3%, 肺癌 47.6%, 前立腺癌 0% であった。よって、比較的頻度が高くかつ重複臓器癌死の頻度が高い胃癌および肺癌が臨床問題になると考えられた。

大腸癌術後異時性重複癌の発生時期は術後平均 5.3 ± 3.5 年, 中間値 4.3 年であり, 術後 5 年以内に 57 例 (63.5%) が, 10 年以内に 83 例 (86.5%) が発症していた (Fig. 1)。特に, 胃癌と肺癌については胃癌発症時期の平均値 7.0 ± 4.0 年, 中間値 7.2 年, 肺癌発症時期の平均値 3.5 ± 2.7 年, 中間値は

2.6 年であった。術後各年数別の重複癌における割合をみると, 術後 5 年以内は主に肺癌の頻度が高く, 5 年以後は胃癌の頻度が高くなっていた (Fig. 2)。

#### 4) 大腸癌根治切除症例における予後因子

大腸癌手術症例中, 根治度 A を得られた臨床病期 0-III の症例は 1,757 例であった。性差, 年齢, 占居部位, 肉眼型, 腫瘍径, 組織型, 臨床病期, 重複癌の有無 (同時性, 異時性を含む), 大腸癌術後異時性重複癌の有無に関して Cox の単変量解

析で予後因子を検討すると、大腸癌術後異時性重複癌の有無以外は有意差を認めていた (Table 5)。これらの因子に Cox 多変量解析を行うと性差、年齢、腫瘍径、組織型、臨床病期、重複癌の有無が独立因子として残った (Table 6)。

よって、大腸癌根治切除症例において重複癌があることが独立予後因子となっており、一方、術後の異時性重複癌は予後因子とはなっていない。

Table 4 Frequency of postoperative other metachronous cancers in patients with colorectal cancer

stomach	27 cases
lung	17 cases
prostata	11 cases
neck&head	8 cases
mammary	6 cases
bladder	4 cases
liver	4 cases
esophagus	3 cases
skin	3 cases
uterus	2 cases
ovary	2 cases
others	13 cases
total	100 cases

5) 大腸癌根治切除後症例における術後異時性重複癌なし群とあり群の死因の検討

死因不明の3例を除く1,754例について術後異時性重複癌なし群1,654例とあり群100例を比較検討した。それぞれの死亡例はなし群で389例(23.5%)、あり群で33例(33.0%)であった。死因はなし群では大腸癌死が13.0%と多く次に他病死8.5%となっていた。一方、あり群では重複癌死が24.0%と多く、大腸癌死は2.9%にとどまり両群に有意差を認めた (p=0.000)。よって、大腸癌根治切除されたとしても術後の異時性重複癌によって死亡する症例が多く重複癌死を減らすための対策が必要と考えられた (Fig. 3)。

考 察

大腸癌は比較的重複癌を併発しやすい疾患としてその臨床的意義について議論されてきた。しかし、近年は大腸癌の増加、高齢者の増加、検診技術の進歩や大腸癌の治療成績の向上に伴い、大腸癌症例における重複癌の併発はさらに多く経験されるようになってきている。当然ながらその臨床像が変化してきている可能性がある。近年のデータとしては平成14年の第57回大腸癌研究会の主題に大腸癌と他臓器重複癌が挙げられたものが新

Fig. 1 Fifty-seven out of 96 (63.5%) cases with metachronous postoperative other cancers were found within 5 years and 83 cases (86.5%) were found within 10 years.

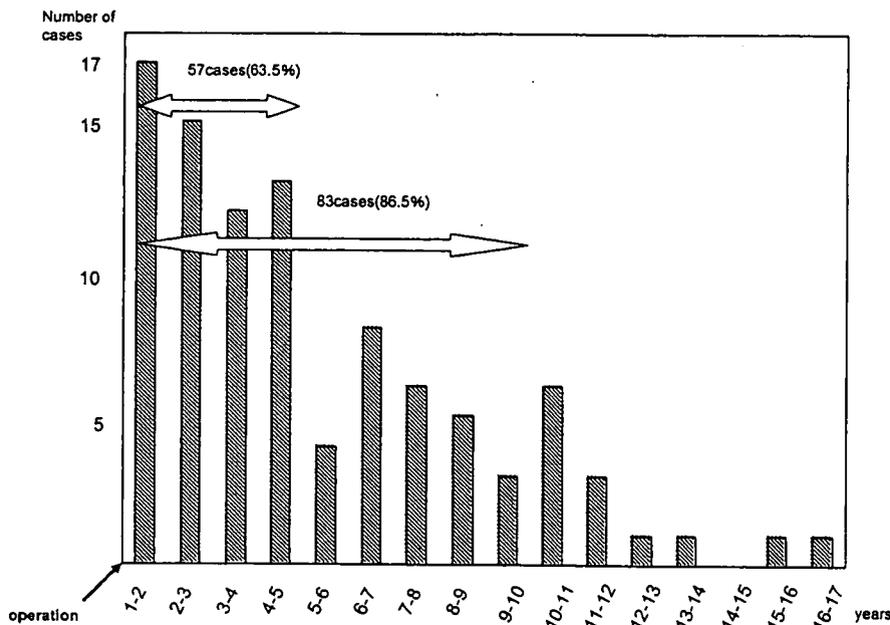


Fig. 2 Lung cancer was more frequently found within 5 years after operation and gastric cancer was found after 5 years in patients with colorectal cancer.

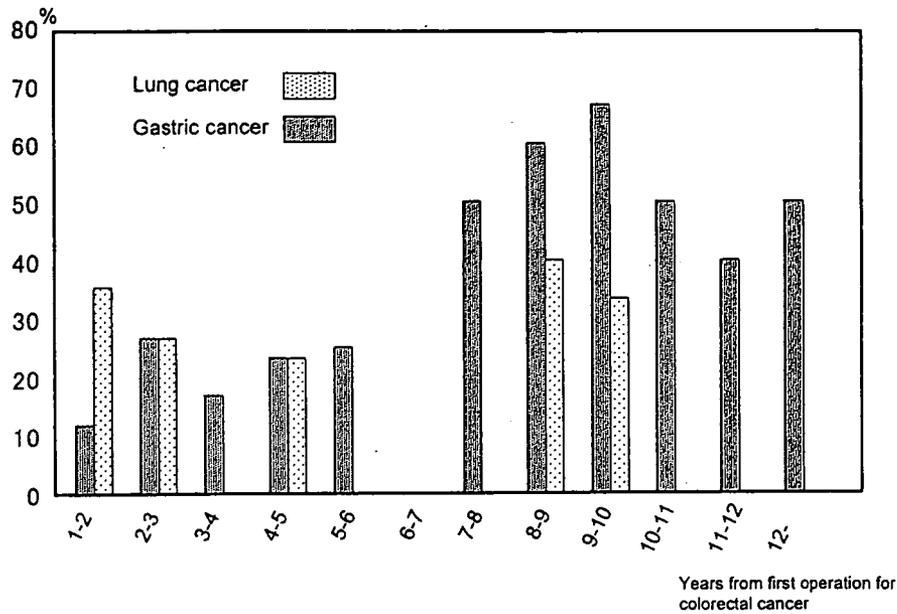


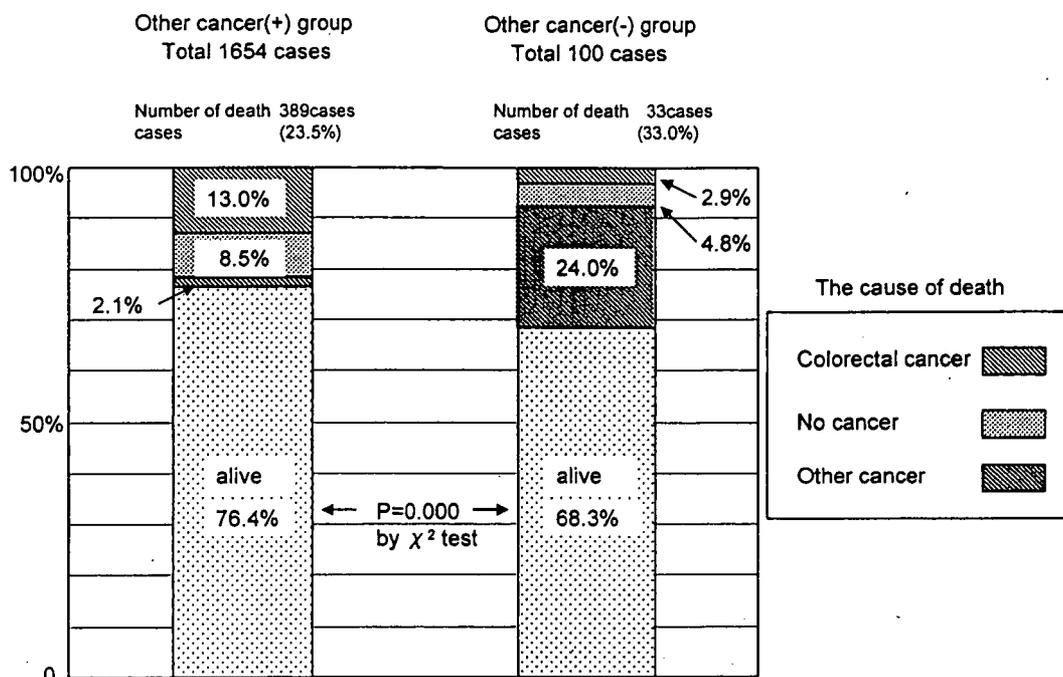
Table 5 Prognostic factors in patients with colorectal cancer who underwent curative resection (CurA, stage 0-III) (Univariate analysis in Cox regression model)

	Exp	C.I.95%	P value
Gender (male vs female)	1.315	1.085 - 1.594	0.005
Age	1.045	1.035 - 1.054	0.000
Tumor locatin			
right colon	1		
left colon	0.763	0.601 - 0.870	0.027
rectum	1.046	0.823 - 1.331	0.711
Macroscopic type (depressed vs elevated)	1.938	1.558 - 2.412	0.000
Tumor size (mm)	1.004	1.003 - 1.006	0.000
Tumor differentiation (por, muc, sig vs wel, mod)	1.619	1.200 - 2.184	0.002
stage (III vs 0-II)	2.719	2.259 - 3.273	0.000
Other primary carcinoma (+ vs -)	1.582	1.285 - 1.947	0.000
Postoperative metachronous other primary carcinoma (+ vs -)	1.003	0.714 - 1.410	0.987

Table 6 Prognostic factors in patients with colorectal cancer who underwent curative resection (CurA, stage 0-III) (Multivariate analysis in Cox regression model)

	Exp	C.I.95%	P value
Gender (male vs female)	1.370	1.125 - 1.669	0.002
Age	1.043	1.033 - 1.053	0.000
Tumor size (mm)	1.004	1.001 - 1.006	0.000
Tumor differentiation (por, muc, sig vs wel, mod)	1.412	1.038 - 1.922	0.028
stage (III vs 0-II)	2.631	2.174 - 3.183	0.000
Other primary carcinoma (+ vs -)	1.428	1.154 - 1.765	0.001

Fig. 3 The rate of death for other cancer was significantly higher in patients with postoperative other cancer group compared with in patients without other cancer group.



しいものである<sup>1)</sup>。この抄録によると、重複癌併発頻度は10～15%前後が多くなっていった。実際には重複癌に関しては大腸癌手術施行施設ではなく他病院にて治療を受けている可能性もあり予想以上に多い可能性がある。当院では癌登録と毎年の予後調査によって重複癌発症の確認がより正確になされている。よって、他の報告よりは多く、重複癌併発は18%に及んでいた。

大腸癌症例において重複癌を検討している報告は医学中央雑誌によるキーワード：「大腸癌」，「重複癌」で、2000年～2007年で検索すると、いくつかの報告<sup>2)～5)</sup>が散見されるがその意義については言及しているものは少ない。そこで、今回は大腸癌根治切除症例における予後因子分析を行い重複癌の併発が独立予後因子となっていることを確認した。湖山ら<sup>3)</sup>は、多変量解析で重複癌が予後に与える影響は臨床病期に比べて少ないと報告しているが本検討においては症例も多く十分に影響を与えていると考えられる。

大腸癌根治手術後症例においては術後異時性重複癌の有無によって生存率に差はなく、死因別で差が認められた。術後重複癌に関しては高齢者が

多く生存には統計学的に影響が出なかったと思われる。しかし、死因は他病死や大腸癌死が少なく、重複癌死が有意に多いことから、臨床上問題となることが判明した。術後のフォローアップでは、重複癌も念頭におく必要がある。

大腸癌症例において重複癌を併発しやすい因子が明確化されればより効率的なフォローアップが可能となる。実際には年齢が高くなるほど重複癌併発が多いが、明らかなカットオフ値は設定できなかった。しかし、高齢者の場合は平均余命や医療経済も考慮していかなければならない。一方、多発大腸癌症例は重複癌併発の独立危険因子であったため注意が必要である。また、HNPCCの症例では重複癌の頻度が高くなるが、今回は家族歴に関しては患者自身も把握していないケースが多く検討項目として入れなかった。

重複しやすい癌に関しては、男性は胃癌、肺癌、前立腺癌であり、女性は乳癌、子宮癌、胃癌であった。厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録」研究班による1998年における全国がん罹患数・率推計値<sup>7)</sup>によれば男性は大腸癌を除くと胃癌、肺癌、肝臓癌の順であり、女性は乳癌、胃癌、子宮

癌の順で、一般的に日本人の代表的な癌が主に重複していた。よって、大腸癌に特異的な重複癌は認めなかった。ただし、今回の検討において、重複癌の頻度と大腸癌術後重複癌による死亡例が多い胃癌と肺癌に対して特に対策が必要と考えられた。

重複癌の発症時期については大腸癌における術前検査の内容によってその後の重複癌臓器が変わってくる可能性がある。当院では大腸癌症例に関しては重複癌も念頭に入れた術前上部内視鏡検査を緊急手術以外には行っている。また、術前胸部CTも転移検索目的で行っている。これにより同時性の胃癌や肺癌を検索可能となるが、術前の上部内視鏡検査施行の意義については賛否両論があり解決されていない。本報告における、術後5年以内の重複癌として胃癌よりも肺癌が多くなったのはおそらくこの術前上部内視鏡検査による影響と考えられる。同時性胃癌は同時性重複癌108例中41例(38.0%)であり、2,141例中の1.9%にあたる。これは、2006年3月の平成16年度地域保健・老人保健事業報告<sup>9)</sup>の概況の胃がん検診にて要精密検査となった場合の胃がんの罹患率1.32%にほぼ匹敵するものである。すなわち、大腸癌に罹患したということは、胃がん検診における要精密検査者と同等の胃がん発症リスクがあることになる。よって、上部消化管検索は術前に必要と考えられる。

大腸癌術後のフォローアップにおける異時性重複癌検索は石黒ら<sup>9)</sup>の報告のごとくフォローアップの範疇を越えているかもしれないが、少なくとも

も1~2年間隔で下部消化管検査を施行していくうえで、多発大腸癌症例に関してはフォローアップ中の上部消化管検査や胸部CTは施行すべきかもしれない。今後は医療経済の面も考慮した検討が必要とはなる。このように、重複癌の危険因子をしぼることにより効率の良いフォローアップが可能となると思われる。

## 文 献

- 1) 大腸癌研究会編：第57回大腸癌研究会抄録。日本大腸肛門病学会誌 56：180—205, 2003
- 2) 万井真理子, 吉川宣輝, 西庄 勇ほか：大腸重複癌の臨床病理学的検討。日本大腸肛門病学会誌 53：540—546, 2000
- 3) 湖山信篤, 吉田初雄, 金沢義一ほか：他臓器の癌を重複した大腸癌症例の検討—重複癌が大腸癌の治療成績に及ぼす影響について—。日臨外会誌 62：874—878, 2001
- 4) 島谷英彦, 藤井久男, 小山文一ほか：大腸他臓器重複癌症例の検討。日本大腸肛門病学会誌 56：294—298, 2003
- 5) 高橋周作, 佐藤裕二, 近藤正男ほか：大腸癌と他臓器重複癌の臨床病理学的検討。日臨外会誌 64：2677—2681, 2003
- 6) Warren S, Gates O：Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 16：1358—1414, 1932
- 7) 厚生労働省がん助成金「地域がん登録」研究班, (津熊秀明, 味木和貴子, 大島 明)：日本のがん罹患率と推移。大島 明, 黒石哲生, 田島和雄編。がん・統計白書—罹患/死亡/予後—2004。篠原出版新社, 東京, 2004, p97—160
- 8) 厚生労働省大臣官房統計調査部編 財団法人厚生統計協会：平成16年度地域保健・老人保健事業報告(地域保健編)。統計印刷工業, 東京, 2006, p36—38
- 9) 石黒めぐみ, 小林宏寿, 上野秀樹ほか：大腸癌術後の適切なフォローアップ法とそのエビデンス。外科 68：405—410, 2006

### A Clinical Study of Colorectal Cancer Patients with Other Primary Cancer

Manabu Shiozawa, Kazuhito Tsuchida, Nobuhiro Sugano,  
Souichirou Morinaga, Makoto Akaike and Yukio Sugimasa  
Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center

The aim of this study was to evaluate clinical implication of the presence of other primary cancer (OPC) in cases of colorectal cancer patients. A total 2,141 cases were enrolled in this study. Of the total 387 (18.1%) had OPC. There were 108 cases with synchronous and 288 cases with metachronous multiple cancers. The colorectal cancer cases with OPC had a significantly poorer prognosis as compared with those without OPC. And the rate of death for OPC was higher in patients with postoperative metachronous OPC than in those without. The major sites of OPC were the stomach (43.8%) and lung (15.3%) in males and breast (32.4%) and uterus (25.5%) in females. Multiple colorectal cancers appeared to be a risk factor for OPC. Postoperative metachronous gastric cancer was frequently found five to ten years after the operation and lung cancer within five years after the operation. We must carefully monitor patients for the development of OPC, in particular, gastric cancer and lung cancer, especially in patients with multiple colorectal cancers.

**Key words** : colorectal cancer, multiple primary cancer, colorectal cancer with other primary cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg 40 : 1557—1564, 2007]

**Reprint requests** : Manabu Shiozawa Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center  
1-1-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama, 241-0815 JAPAN

**Accepted** : February 28, 2007