

特集 知っておきたい癌の微小転移

## 微小転移－外科の立場から－ 胃癌の微小転移

藤村 隆 木南 伸一 二宮 致  
伏田 幸夫 西村 元一 萱原 正都  
太田 哲生

永 井 書 店

特集

知っておきたい癌の微小転移

微小転移—外科の立場から—  
胃癌の微小転移

*Micrometastasis in gastric cancer*

藤村 隆*	木南 伸一	二宮 致
<i>FUJIMURA Takashi</i>	<i>KINAMI Shinichi</i>	<i>NINOMIYA Itasu</i>
伏田 幸夫*	西村 元一*	萱原 正都**
<i>FUSHIDA Sachio</i>	<i>NISHIMURA Genichi</i>	<i>KAYAHARA Masato</i>
太田 哲生***		
<i>OHTA Tetsuo</i>		

胃癌の微小転移に関しては、リンパ節、腹腔内、骨髄、末梢血などについて調べられている。このうち、腹腔内において細胞診(CY)・遺伝子レベルで予後不良因子であることが示されており、微小転移陽性の患者に対してTS1による第II相試験が施行中である。リンパ節に関しては、検出方法・検討対象の相違から、微小転移の頻度や予後に与える影響についてはcontroversialである。一方 sentinel node における微小転移を検索することが、安全な縮小手術を行うのに有用と考えられている。

はじめに

微小転移(micrometastasis: MM)の定義はこれまでいくつか報告されている。リンパ節を例にあげると、これまでは通常の最大一割面の病理組織学的検索では発見できなかったリンパ節に、他の方法により新たに転移が発見された場合にMMとされてきた。しかし、この場合、転移巣が微小でなくても偶然診断に使用された切片に含まれていなかった場合もあるため、最近ではこのような場合は潜在転移(occult metastasis)といわれるようになってきている。現在は、UICCのTNM分類(第6版)<sup>1)</sup>による定義が一般的に使用されている。すなわちMMを癌の転移が0.2 mmより

大きく2 mm以下とするものであり、0.2 mm未満の腫瘍塊(cluster)や癌細胞がばらばらに存在するもの(single tumor cells)は、遊離腫瘍細胞(isolated tumor cell: ITC)と定義されている。

本稿では、主として胃癌における外科臨床的なMMの意義と、リンパ節や腹腔内のMMについて述べるとともに、最近注目されているsentinel node(SN)navigation surgeryにおけるMMの意義についても触れたい。

金沢大学大学院医学系研究科がん局所制御学分野 \*講師 \*\*准教授 \*\*\*教授

**Key words:** 胃癌微小転移/リンパ節転移/腹膜転移/センチネルリンパ節/リンパ流域

## I. 外科臨床からみた MM の意義

### 1. 予後因子(Prognostic factor)

MM の臨床的な意義は、第一に予後へのインパクトがあるかどうかにある。胃癌においては腹腔内の MM は予後を不良にすることが示されているが、リンパ節の MM に関しては多くの論文が書かれているが、差があるとする報告、関係がないとする報告が拮抗している。このような乖離は、腹腔内の MM は完全に排除してしまいうことができないため再発し死亡に至る可能性があるのに対して、リンパ節の MM の場合はとくに D2 手術のように完全に郭清されていれば、予後に影響を及ぼすことはないためと理解される。すなわち癌は少量といえ体内に残存した時には、十分予後因子になりうると思われる。

一方、MM の存在自体が予後に影響を与えるかどうか(すなわち完全に切除された場合でも予後不良となるか否か)に関しては、現時点では不明であり、またこれを証明するのは難しい問題である。もし MM 自体が予後不良因子となるとすれば、MM をきたしやすい腫瘍の分子生物学的な特徴が原因になっている可能性がある。これまで、MM と関連があるものとして、E-cadherin の発現低下<sup>2)</sup>、MMP-2<sup>3)</sup> の発現などが報告されている。このような症例では浸潤・転移が早期から起こる可能性があり、手術時にすでに郭清範囲外のリンパ節や、肝や肺など遠隔臓器に MM を起こしているため、予後に影響を与える、といった機序が考えられる。

### 2. ウルトラステージング(Ultrastaging)

分子生物学的検出法の近年の目覚ましい進歩により、高感度に、しかも迅速に MM が診断されるようになってきている。このため郭清されたリンパ節などを数多く詳細に調べれば、MM の頻度は高率になり、stage migration をきたすこともある。このように、MM を詳細に調べてより正確な診断を行うことをウルトラステージングとい

うが、摘出されたすべてのリンパ節などの標本を用いて検索を行うことは、経済的、人的、時間的制約から現実的には不可能であろう。

そこで最近では、癌の転移が最初に起こると考えられている SN を用いた検索が注目されている。SN は当然リンパ節転移の頻度が高いが、MM・ITC のレベルでも高率であることが判明している。そのため、すべての郭清リンパ節を中央一割面で診断するよりも、SN を多切片で検索したほうが、転移診断の感度が高くしかも経済的、時間的な節約もできるメリットがある。

### 3. インターベンション(Intervention)

さらに、ある MM が予後不良因子とされた場合、何らかの介入によりその予後を改善できるかどうか、も重要な点である。たとえば、2 群リンパ節に MM が検出された場合に、大動脈周囲リンパ節の郭清や補助化学療法を行うとか、腹腔内洗浄細胞診陽性(CY1)の患者に化学療法を行うような場合などが想定される。

すでに胃癌では NSAS-GC や ACTS-GC といった大規模臨床試験により、それぞれ UFT、TS-1 の術後補助化学療法の有用性が確立されている。したがって予後不良を示唆する MM に対しては、何らかの化学療法を行うことは意義があると考えられる。

## II. リンパ節における微小転移

前述のようにリンパ節における MM は TNM 分類によって転移のサイズが 0.2 mm より大きく 2 mm 以下のものと定義されており、N 因子として MM は pN1mi、ITC は pN0 と細分類されている。MM と ITC の区別を 0.2 mm とすることについては、小寺らのグループが一つの根拠を示している<sup>4)</sup>。彼らはヌードマウスの皮下にリンパ節に自然転移する胃癌細胞株を接種して、その後リンパ節転移が起こる頃にこの原発巣を切除してリンパ節転移巣の経緯を観察している。その結果、リンパ節転移が 0.2 mm までのものでは原発巣の

切除により自然退縮するのに対して、MM といわれる状態まで大きくなったものではリンパ節転移巣が発育を続けて再発すると報告している。

一方、微小転移の臨床的な意義について、転移のサイズ以外にもその形態や細胞動態から検討した論文も見られる。Siewert ら<sup>5)</sup> は、間質誘導を伴わずにリンパ節髓質や辺縁洞に数個の癌細胞に存在するものを microinvolvement、間質誘導を伴う癌細胞の増殖を metastasis とし、そのうち 2 mm 以下のものを micrometastasis と定義した。そして、D2 手術を行った症例について検討したところ、郭清されたリンパ節の10%以上に3個以上の癌細胞を伴う microinvolvement を有するものの治癒率は、pN0 と pN1 の中間であったと報告し、微小でも多数のリンパ節を侵しているものは注意を要することを強調した。また、リンパ節内の ITC にもすでに Ki-67 が発現して、増殖活性を有することが示されており<sup>6)7)</sup>、このような症例では再発のリスクが高くなると思われる。

一方多くの外科医は、(MM ではない)通常の n1 リンパ節転移症例でも D2 手術を行えば、再発例はまれでありほとんどの症例で治癒が得られることを実感している。すなわち D2 はマクロの n1 転移でさえコントロールできるため、リンパ節の MM の予後に対する影響が D2 の予後改善効果を凌駕する可能性は低いであろうと予想される。また、梨本ら<sup>8)</sup> は252症例、3,260個のリンパ節を用いて MM を検討した結果、MM と stage migration の頻度が思ったほど高くなかったことから、MM の過剰評価に疑問を呈している。

### III. 早期胃癌における sentinel node (SN) の微小転移

一方、近年早期胃癌に対して縮小手術が施行されるようになってきているが、リンパ節郭清の縮小に関して MM の診断や、その遺残の問題が危惧されている。SN 生検は術中のリンパ節診断に有用で、すでに乳癌や黒色腫の分野では臨床応用が始まっている。SN 理論から考えると、SN に

転移がなければ郭清の省略が可能となるが、われわれは胃癌においては、郭清の省略は危険であり、胃の主幹動脈に沿って存在する lymphatic basin を郭清することが必須であると報告してきた<sup>9)</sup>。ここでは、lymphatic basin 郭清の必要性について、通常の SN 生検による成績と MM の観点から概説する。

当科では、1993年から intraoperative endoscopic lymphatic mapping (IELM) と称する色素法による SN マッピングを行っている。IELM は術中内視鏡下に青色色素である 2% patent blue を、術前に癌が陰性であることを確認して clipping されている腫瘍周囲 4カ所に 0.2 ml ずつ粘膜下注入するものである(図1)。そして D2 の定型手術を行った139例を対象に、IELM により青く染色される青染リンパ節 (blue node) と、郭清後の術後病理検査による全リンパ節とにおける転移診断能を比較した。なお当科では IELM により染色されるリンパ節、リンパ管を含む領域をリンパ流域と定義しており、あわせて検討した(図2)。IELM は132例(95%)に成功し、1例あたりの blue node 個数の中央値は6個であった。感度88% (36/41)、特異度100% (91/91)、正診率96% (127/132)であった。5例が偽陰性であった

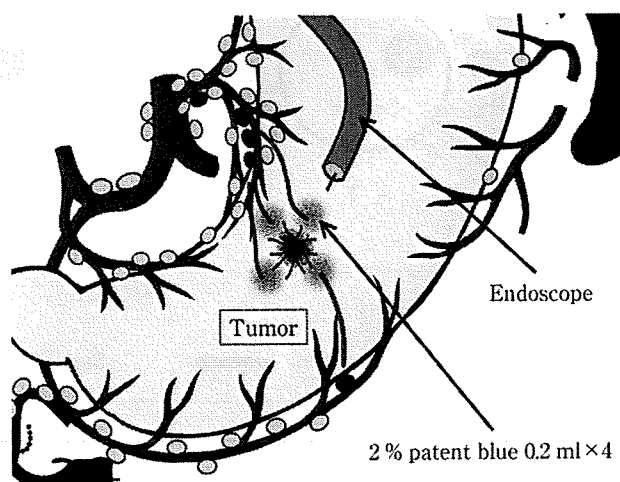
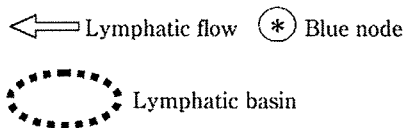
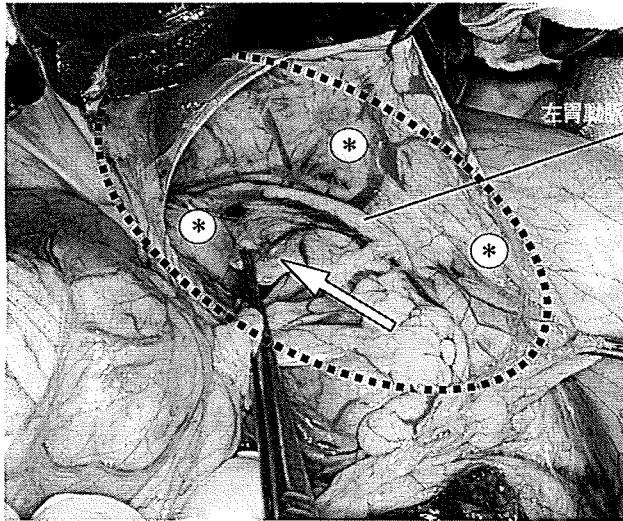


図1 Intraoperative Endoscopic Lymphatic Mapping (IELM) 術中胃内視鏡を用いて 2% patent blue を、術前に癌が陰性であることを確認して marking されている腫瘍周囲 4カ所に、0.2 ml ずつ粘膜下注入することにより、リンパ系を描出する。

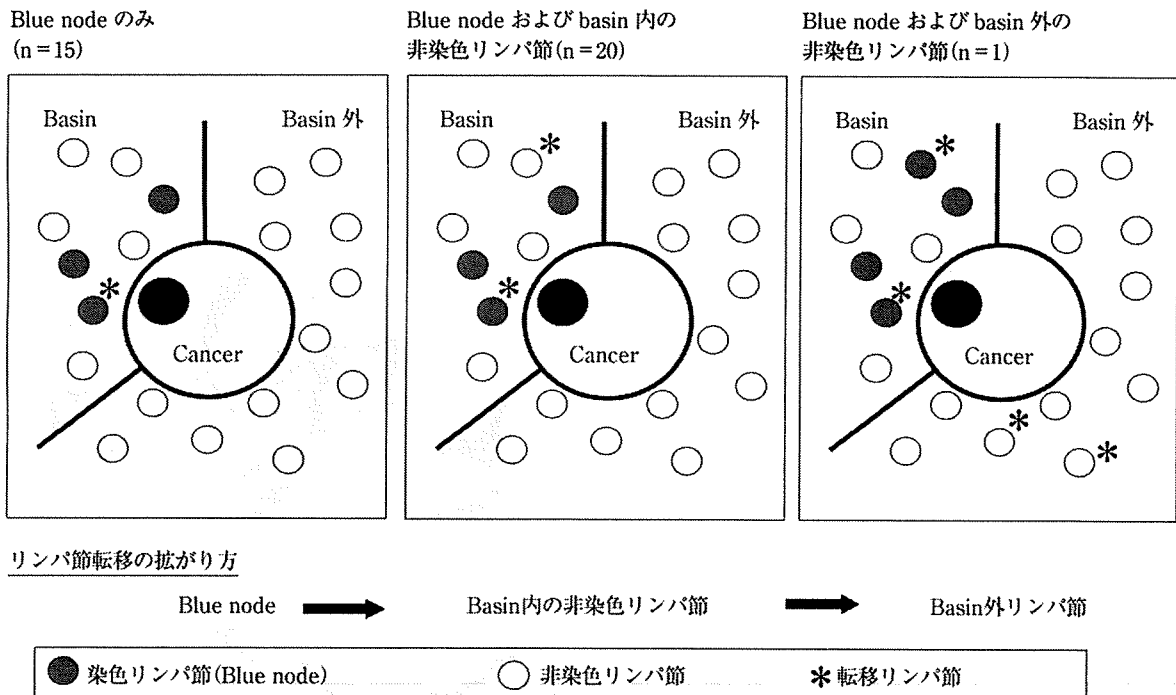


**図2 Blue node と lymphatic basin (リンパ流域)**  
 - Intraoperative Endoscopic Lymphatic Mapping (IELM) における -  
 色素注入直後に漿膜側に色素斑が出現し、経時的にリンパ管、リンパ節が青く染色される。染色されたリンパ節を blue node (青染リンパ節)、染色されるリンパ節、リンパ管を含む領域を lymphatic basin (リンパ流域) と定義している。

が、いずれも肉眼的転移例で術中に容易に判定されるものであり、少なくとも肉眼的リンパ節転移のない症例では SN 理論の成立することが証明された。

肉眼的転移例を除く 36 例の具体的な転移状況を見てみると (図 3)、blue node のみへの転移が 15 例、blue node を含むリンパ流域内の他の非染色リンパ節への転移が 20 例と多く認められ、blue node とリンパ流域外の他の非染色リンパ節への転移は 1 例のみであった。最後の 1 例は深達度 ss で blue node に 6 個、リンパ流域外の他の非染色リンパ節に 4 個、リンパ節転移を有する進行胃癌であった。すなわち、リンパ節転移はまず SN である blue node に起こり、続いて blue node を含むリンパ流域内の他の非染色リンパ節へ広がり、さらに進展するとリンパ流域外の他の非染色リンパ節にまで達すると思われ、早期胃癌においては、SN 理論は成立すると考えられる。

しかし、現時点では、blue node の見落とし、



**図3 リンパ節転移症例の内訳 (n=36, 肉眼転移を除く)**

リンパ節転移はまず SN である blue node に起こり、続いて blue node を含むリンパ流域内の他の非染色リンパ節へ広がり、さらに進展するとリンパ流域外の他の非染色リンパ節にまで達する。しかし中央のパネルの症例の場合、術中に blue node そのものあるいは迅速病理で blue node における転移を見落としした場合、非染色リンパ節における転移が体内に残ってしまうという問題が生じるため、リンパ流域ごと切除する (リンパ流域郭清術=lymphatic basin dissection) 方が安全である。

術中迅速病理の診断率, MMの問題などから, blue nodeのみを取り出して術中診断で転移がなければリンパ節郭清を終了するという術式は危険である。なぜなら, 前述のごとく blue nodeに転移のあった症例では, 半数は blue nodeのみの転移であるが, 残り半数は blue node以外にも転移があるため, 術中に blue nodeにおける転移を見落とした場合, 後者の症例(図3の中央のパネル)ではリンパ流域内の非染色リンパ節における転移が体内に残ってしまうという問題が生じるためである。しかし早期胃癌における転移リンパ節は, われわれの提唱するリンパ流域内に収まっているため, 流域ごと切除する方法(リンパ流域郭清術=lymphatic basin dissection)であれば, これらの問題は解決すると考えられる。

次に, SNマッピングを行った後にD2定型手術を施行した35例について, 各種遺伝子を用いたRT-PCR法にてMMを検討した<sup>10)</sup>。通常のHE染色では5例(8個のリンパ節)に転移が認められたが, CK-18は15個, CEAは12個, hTRTは10個, MUC-1は12個に陽性であった。いずれかの遺伝子が陽性であったのは25個のリンパ節(6症例)であり, MMはSNのみに認められる場合と, SNと非SNの両者に認められる場合があったが, 非SNのみに存在することは見られなかった。またMMが見られた非SNは, いずれもSNを含んでいるlymphatic basinに存在していた。

以上から早期胃癌のリンパ節転移に関しては, マクロのみならずミクロレベルから検討しても, lymphatic basinを郭清すれば根治性は維持されることが考えられるのである。

#### IV. 腹腔内の微小転移

胃癌において腹膜転移や腹膜再発は, 患者の予後をきわめて不良にするものであり, その頻度も高いため臨床的に重大な疾患である。腹膜転移の成立する機序から考えて, 漿膜浸潤の面積や腹腔内の洗浄細胞診(CY)などが, 腹膜転移あるいは再発と関連することが知られていた。現在胃癌取

扱い規約において, CYはstage分類や根治度分類の指標とされているように, MMの意義が早くから認識されている。すなわち腹膜転移が陰性でもCYが陽性であれば, 腹膜転移症例と予後は同じであるか少なくとも腹膜転移陰性例より有意に悪いことが示されており, さらに細胞診における癌細胞の数も予後に影響を与えるとする報告もある<sup>11)</sup>。

一方, 漿膜浸潤陽性胃癌では, CYが陰性でも腹膜再発をきたす症例が知られており, われわれは腹腔内の遊離癌細胞をより鋭敏に検出するために, 早くから腹腔内洗浄液を利用したRT-PCR法に注目してきた<sup>12)13)</sup>。まず上皮に特異的に発現している接着分子であるE-cadherinをtargetにしたところ, 細胞診が陰性となるような極少量の腹膜転移症例でも癌細胞を検出できることが可能となった。しかしE-cadherinは特異度が高いものの, 腹膜転移が多い浸潤型胃癌で発現が低下していることが判明したため, 次にtrypsinogenに注目した。Trypsinogenは胃癌の原発巣のみならず腹膜転移巣にも高頻度に発現していることが確認され, CY陰性ながらtrypsinogenが発現していた1例はその後腹膜再発していることが判明した。

現在はCEAを標的とする報告が最も多く, Koderaら<sup>14)</sup>は術後5年以内の腹膜転移再発を指標とした場合, 感度89%, 特異度82%と良好であり, さらに陰性であった場合の再発率が低かったと報告している。彼らはこれらの成績を基にprospective studyを行い, その結果が正しかったことを確認しており, CYに加えてRT-PCR法によるCEA検出は新しいbiomarkerとなる可能性がある<sup>15)</sup>。

さて, このような腹腔内のMMに対して臨床的にどのような治療を選択するかが問題である。当科では, 旧規約のP1あるいはP0, CY1に対しては, 可及的に腹膜転移巣を切除するとともにD2を伴う胃切除術を行った上に, 腹膜転移の予防のために, 腹腔内化学療法を施行している。以前より腹腔内温熱化学療法を行い腹膜転移の予防

的効果を報告してきたが<sup>16)</sup>、手技の煩雑性、時間、コストなどの問題から、現在は閉腹時にシスプラチン150 mg とエトポシド100 mg を溶解した生理食塩水1リッターを注入し、1時間後ドレーンを開放し排出する方法を取っている。CCOG-0301ではCY1のみが非治癒因子である症例に対して、TS1を投与する第II相試験が行なわれているほか、愛知県がんセンターではCY0でRT-PCR法陽性の症例に対するTS1を投与する第II相試験が実施中であり、これらの結果が今後の新しい術後補助化学療法の方向性を提示すると思われる<sup>17)</sup>。

## V. 骨髄における微小転移

乳癌では骨髄のMMと予後との関係が報告されているが、胃癌ではMaeharaら<sup>18)</sup>がサイトケラチン染色による免疫染色を用いて、骨髄におけるMMを検討している。それによると、早期胃癌においても20%にMMが認められたとし、それらは腫瘍内の微小血管新生と関連があると報告している。最終的に彼らはreal time RT-PCRを

用いてサイトケラチンの発現を検討しているが、サイトケラチンは267例中30例(11.2%)に陽性であったものの、陽性例と陰性例の間に再発率や予後に差は認められなかったと報告している<sup>19)</sup>。骨髄においては、少量の癌細胞が生存し続けることの困難性や、癌細胞以外にもサイトケラチン陽性となる細胞の存在などの問題があり、結論を得るには難しい領域である。少なくとも現時点では骨髄のMMに対して、化学療法など何らかの治療を施す必要はないと思われる。

## おわりに

MMの検出には、連続切片法、免疫組織化学染色法、分子生物学的手法(RT-PCR法、TRC法、OSNA法など)やこれらの組み合わせによるものがあるが、検出方法やターゲットとする遺伝子などを含めて、MMを診断する共通の手技を確立することが肝要である。そして新たなbiomarkerとして胃癌取扱い規約、胃癌ガイドラインに採用されるようなMMを見い出すことが、ひいては患者の予後改善につながると考えられる。

## 文 献

- 1) Sobin LH, Wittekind C: TNM classification of malignant tumours. Six ed. Wiley-Liss, New York, 2002.
- 2) Kim JH, Park JM, Jung CW, et al: The significances of lymph node micrometastasis and its correlation with E-cadherin expression in pT1-T3N0 gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 97: 125-130, 2007.
- 3) Wu ZY, Li JH, Zhan WH, et al: Lymph node micrometastasis and its correlation with MMP-2 expression in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 12: 2941-2944, 2006.
- 4) Yokoyama H, Nakanishi H, Kodera Y, et al: Biological significance of isolated tumor cells and micrometastasis in lymph nodes evaluated using a green fluorescent protein-tagged human gastric cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 12: 361-368, 2006.
- 5) Siewert JR, Kestlmeier R, Busch R, et al: Benefits of D2 lymph node dissection for patients with gastric cancer and pN0 and pN1 lymph node metastases. *Br J Surg* 83: 1144-1147, 1996.
- 6) Yonemura Y, Endo Y, Hayashi, et al: Proliferative activity of micrometastasis in the lymph nodes of patients with gastric cancer. *Br J Surg* 94: 731-736, 2007.
- 7) Yanagida S, Natsugoe S, Uenosono Y, et al: Sentinel node micrometastases have high proliferative potential in gastric cancer. *J Surg Res* 2007 (in press).
- 8) 梨本 篤, 藪崎 裕: 胃癌リンパ節微小転移. *外科* 66: 531-536, 2004.
- 9) 藤村 隆, 木南伸一, 伏田幸夫ほか: Sentinel node navigationを応用した早期胃癌に対する機能温存根治手術. *放射線生物研究* 41: 221-230, 2006.
- 10) Ajisaka H, Miwa K: Micrometastases in sentinel nodes of gastric cancer. *Br J Cancer* 89: 676-680, 2003.
- 11) Miyashiro I, Takachi K, Doki Y, et al: When is curative gastrectomy justified for gastric cancer with positive peritoneal lavage cytology but negative macroscopic peritoneal implant? *World J Surg* 29: 1131-1134, 2005.
- 12) Fujimura T, Yonemura Y, Ninomiya I, et al: Early detection of peritoneal dissemination of gastrointestinal cancers by reverse-transcriptase polymerase chain reaction. *Oncol Rep* 4: 1015-1019, 1997.
- 13) Fujimura T, Ohta T, Kitagawa H, et al: Trypsinogen expression and early detection for peritoneal dissemination in gastric cancer. *J Surg Oncol* 69: 71-75, 1998.
- 14) Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, et al: Prognostic significance of intraperitoneal cancer cells in gastric carcinoma: analysis of real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction after 5 years of follow-up. *J Am Coll Surg* 202: 231-236, 2006.
- 15) Ito S, Nakanishi H, Kodera Y, et al: Prospective valida-

- tion of quantitative CEA mRNA detection in peritoneal washes in gastric carcinoma. *Br J Cancer* 93 : 986-992, 2005.
- 16) Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, et al : Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer : Randomized controlled study. *World J Surg* 18 : 150-155, 1994.
- 17) 小寺泰弘, 中西速夫, 伊藤誠二ほか : 胃癌における遊離癌細胞の臨床的意義. *癌と化療* 34 : 817-823, 2007.
- 18) Maehara Y, Hasuda S, Abe T, et al : Tumor angiogenesis and micrometastasis in bone marrow of patients with early gastric cancer. *Clin Cancer Res* 4 : 2129-2134, 1998.
- 19) Oki E, Kakeji Y, Baba H, et al : Clinical significance of cytokeatin positive cells in bone marrow of gastric cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 133 : 995-1000, 2007.



日本臨牀 66 卷 増刊号 5 (2008 年 7 月 28 日発行) 別刷

# 胃 癌

—基礎・臨床研究のアップデート—

## VII. 転移・再発診断

胃癌センチネルリンパ節生検によるリンパ節  
転移診断とその臨床応用

木南伸一 藤村 隆 伏田幸夫 太田哲生

## 胃癌センチネルリンパ節生検によるリンパ節 転移診断とその臨床応用

Clinical applications of the sentinel node biopsy for the gastric cancer

木南伸一 藤村 隆 伏田幸夫 太田哲生

**Key words** : センチネルリンパ節, 早期胃癌, 機能温存手術

### はじめに

早期胃癌のリンパ節転移率は, pM 癌で2-3%, pSM 癌でも15-20%と低い. 予後が良好である転移陰性例のリンパ節郭清はある程度省略可能であろうし, 転移陽性例も郭清が適切に行われていれば再発することはほとんどない<sup>1)</sup>. しかし, 早期胃癌のリンパ節転移のほとんどが顕微鏡的であるため, 転移の有無を術前に診断することは極めて困難である. もっとも, 臨床病理学的因子から転移陰性例のある程度推測することは可能であり, かかる症例はESDで切除できるようになった. しかしそれも早期胃癌全体の30%程度にすぎない. ESD 適応外の症例には郭清手術が必要とされ, ほとんどの施設でD1+ $\beta$ を併施する縮小手術Bが行われているが, それでも大半の症例は転移陰性であり, またD1+ $\beta$ は実際にはD2胃切除と大差のない手術である. すなわち, 早期胃癌にはまだ必要以上の郭清と胃切除が行われているのが現状である. その最大の要因は, 顕微鏡的なリンパ節転移の有無が術前・術中に診断できないことにほかならない. この状況を変える最も有望なリンパ節転移診断法が, センチネルリンパ節生検である.

### 1. 胃癌センチネルリンパ節生検への期待

センチネルリンパ節とは, 癌巣から最初に(もしくは直接に)リンパ流を受けるリンパ節のことを指す. 癌のリンパ節転移はこのセンチネルリンパ節への微小転移から始まる, という概念が, sentinel node conceptである. これは裏返せば, センチネルリンパ節を生検し, そこに微小転移が成立していなければ, その癌はリンパ節転移をきたしていないと診断できる, ということを意味する.

sentinel node conceptを提唱したCabanisの論文<sup>2)</sup>は1977年掲載である. しばらくは注目されなかったが, Mortonらの報告<sup>3)</sup>を機に, あらゆる癌腫でセンチネルリンパ節生検の妥当性が検証されるようになった. 広範な郭清で得られた数多くの所属リンパ節をすべて取り出し, その数十個全部に対して中央一断面のみで転移検索を行うより, 数個のセンチネルリンパ節に対し微小転移検索を行う方が, 正確な予後予測や補助療法選択が可能となる. また多くの癌腫において, センチネルリンパ節生検は不必要な郭清を省略する指標に用いられている. 例えば乳癌では, センチネルリンパ節生検で転移陰性と判定された症例に対し腋窩郭清の省略が試みられている. これは上肢の浮腫という後遺症の回

Shinichi Kinami, Takashi Fujimura, Sachio Fushida, Tetsuo Ohta: Department of Gastroenterologic Surgery, Kanazawa University Hospital 金沢大学 消化器・乳腺外科

0047-1852/08/¥40/頁/JCLS

避に有効である<sup>4)</sup>。早期胃癌においても、センチネルリンパ節生検は、転移陰性と診断された症例の郭清省略、ひいては胃切除範囲を縮小し機能温存を図る機能温存根治手術の適用判定に用いることができるものと期待される。

## 2. センチネルリンパ節生検による転移診断の、胃癌での妥当性

世界で初めて胃癌センチネルリンパ節生検を試みたのは教室の三輪<sup>5)</sup>であり、以来数多くの追試がなされている。それらの手技と成績を概観する。

三輪の方法は色素法であった。リンパ嗜好性色素のパテントブルーを術中に内視鏡を用いて癌巣周囲の粘膜下層に局注してリンパ管とリンパ節を青染し、その blue nodes をセンチネルリンパ節とみなして生検し術中病理に提出する、という方法である。後に三輪らは、本法の blue nodes 同定率は 96%，転移検出感度 89%，正診率は 98%，偽陰性症例はすべて容易に診断可能な肉眼的転移例で、顕微鏡的転移はすべて診断可能であった、と報告した<sup>6)</sup>。平塚ら<sup>7)</sup>、市倉ら<sup>8)</sup>からも色素法による胃癌センチネルリンパ節生検が報告され、それぞれ良好な成績が報告されている。

一方、北川ら<sup>9)</sup>は RI 法を開発した。術前に内視鏡を用いて RI コロイドを粘膜下投与し、RI 取り込みリンパ節をセンチネルリンパ節とみなして生検する方法である。その同定率は 95%，転移検出感度 92%，正診率は 99% であった。上之園ら<sup>10)</sup>、高木らからも同様の報告がなされている。

しかし本当に胃癌に sentinel node concept が成立するか否かを検証するには、前向きな多施設共同研究が必須であろう。現在 2 つの多施設研究が行われている最中である。うち平塚らの漿膜側 ICG 投与の色素法を採用した JCOG の研究は、残念ながら、参加施設の術中病理の精度が悪い、という、sentinel node concept とは別の次元(病理側の協力)の問題で中断している。一方、SNNS 研究会の臨床試験は、tracer を経内視鏡的に粘膜下投与する色素 RI 併用法(三輪

法と北川法の併用に近い方法である)の標準法を用い、既に胃癌センチネルリンパ節生検の learning phase(経験 30 例以上)を終えた、外科・核医学・病理ともに熟練と熱意のある施設のみで行われた研究である。もうすぐ症例集積を終え結果が公表されるが、中間集計では従来の単施設研究と遜色のない、極めてよい成績が得られていた。おそらくこの研究をもって、4 cm 以下で cT1N0 の早期胃癌には sentinel node concept が成立し、前日に<sup>99m</sup>Tc スズコロイド・術中に 1% リンファズリンを、腫瘍周囲 4 カ所にそれぞれ 0.5 mL ずつ内視鏡を用いて粘膜下投与し、すべての blue nodes と hot nodes をセンチネルリンパ節とみなして生検する方法によって、かかる早期胃癌の転移の有無を診断することは可能である、と結論されるであろう。

## 3. 胃癌センチネルリンパ節生検の臨床上の問題点

しかしこの結果を臨床応用するには、まだ解決すべきハードルが残っている。

第一のハードルは、胃癌センチネルリンパ節の同定と生検にまつわる技術的難度が高いことである。経内視鏡的 tracer 投与は一定レベルの技術を要する。更に、胃癌手術の術野でセンチネルリンパ節の同定と生検を行う場合、色素法には経時的に染色強度が減弱し blue nodes の判別が難しくなる欠点がある。RI 法には shine through effect のために hot nodes の術野同定がしばしば困難となる欠点がある。胃癌センチネルリンパ節生検を習得するには learning phase が不可欠である。

第二のハードルは、リンパ節転移診断の量的時間的な制約である。胃癌センチネルリンパ節生検では、術中短時間の内にいかに正確な転移診断を行うかが重要である。可能であれば、この転移診断は微小転移まで視野に入れたい。乳癌では、多くの場合センチネルリンパ節は 1-2 個であり、これらを 2 mm スライスで多数切片を作成し、凍結切片を切り出して迅速転移診断(普通は HE だが、迅速免疫染色を付加する場合もある)を行う。万一、術中診断で見逃しが

発生しても、乳癌であれば腋窩郭清を後日追加すればカバーできる。ところが、胃癌センチネルリンパ節は中央値6個と多く、多数切片を作成すると大層な枚数となり、病理に与える負担はかなり大きい。かつ、凍結切片による術中迅速診断の転移診断能に限界があることは避けて通れない問題だが、見逃しが発生した場合には後日追加郭清を行ってカバーするという方針を採ることはまずできない。

これら問題点を鑑みるに、胃癌にsentinel node conceptが成立していた、としても、センチネルリンパ節生検を指標に郭清を省略するのは現状では困難と考えられる<sup>11)</sup>。

#### 4. 胃癌センチネルリンパ節生検の臨床応用、現状と展望

しかし前述の問題点も、様々な克服法が模索されている。

胃癌センチネルリンパ節生検の技術的難度をカバーすべく、色素・RI併用法やICG増感法が行われている。併用法は、色素法・RI法それぞれの欠点を補完し偽陰性を減らすのに有益である<sup>12)</sup>。またICGをtracerに用い蛍光もしくは赤外線観察を行って増感しセンチネルリンパ節を同定する方法<sup>13)</sup>も今後有望である。

迅速転移診断は、大別して2つの方向で改良が模索されている。一つは迅速免疫染色の併用で、いま一つは遺伝子診断である。後者として現在RT-PCRとRT-LAMPが試みられており、専用の自動化診断装置も開発されて実用化まであと一步の段階である。

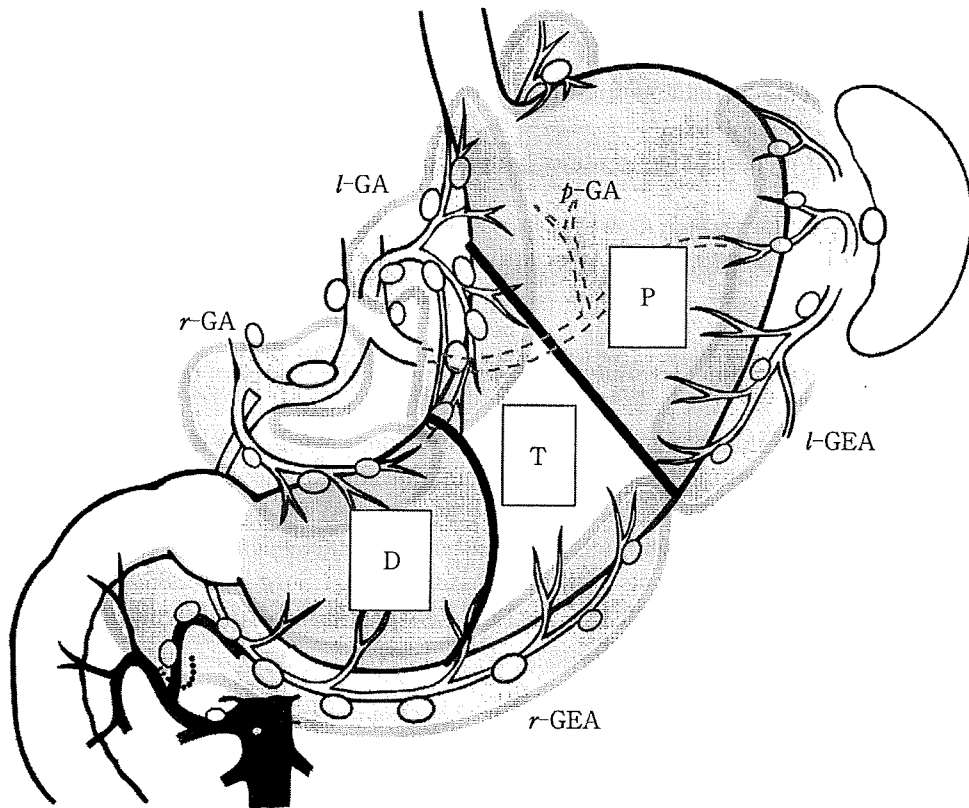
また郭清省略への臨床応用も、限定的ではあるが既に行われている。色素法では、リンパ管とリンパ節とが染め出される。三輪らは、この色素法で染め出されるリンパ流域をlymphatic basinと呼称した。blue nodesはすべてlymphatic basinの中のみ認められた<sup>9)</sup>。また、胃癌リンパ節転移の拡散には規則性があり、転移はまずblue nodeに生じ、転移が進展するに従いlymphatic basin内の非染色リンパ節へと拡

散し、転移程度が相当高度になって初めてlymphatic basin外まで転移が及ぶ、という様子が観察された<sup>14)</sup>。この観察事実に従い著者らは現在、センチネルリンパ節を生検し術中病理に提出、転移陰性と診断された場合に、lymphatic basinは郭清するものの、basin外リンパ節の郭清を省略する手術(lymphatic basin dissection)を試みている<sup>15)</sup>。この方法は、一定領域のバックアップ郭清を行う点で乳癌などの郭清省略とは趣を異にするが、生検手技の不確実性と術中病理の診断能をカバーし、なおかつ幽門温存術式などの機能温存手術を可能にする点で、現状に即した臨床応用法である。

#### おわりに—今後の展望—

現在研究者の間では、腹腔鏡手術への応用や、ESDとのコンビネーション<sup>16)</sup>などが模索されているが、これらはlymphatic basin dissectionと同様の、一定領域のバックアップ郭清を伴う方法である。しかし今後、ICG増感法や新規tracer(温度感受性磁性体など)の開発、更に遺伝子転移診断の臨床応用などによって、胃癌センチネルリンパ節生検の精度はより確実なものになると予想される。いずれは乳癌のように、センチネルリンパ節のみを生検し、転移陰性なら一切の郭清を省略して胃の局所切除で手術が完了するようになるかもしれない。近年開発されつつあるNotesもしくはhybrid Notesとのコンビネーションが行われれば、早期胃癌の大半が、ごく軽微な侵襲とわずかな後遺症しか残さずに治療可能となる日がくるものと期待される。

これとは別に、センチネルリンパ節生検の経験を通常の胃癌治療に還元する試みもある。センチネルリンパ節同定とは生体内リンパ系動態観察でもある。その経験からは、転移例の検討や解剖体での色素注入に基づく従来のリンパ節転移病態推測とは異なった、より動的なリンパ節転移動態の知見が得られる。これを元に胃癌取扱い規約を見直すなら<sup>15)</sup>、胃癌治療は大きく変わるかもしれない(図1)。



郭清用リンパ節群分類			
	1群	2群	3群
P	<i>l</i> -GA, <i>l</i> -GEA, <i>p</i> -GA	#2, #9, #8a, #10, #11d, #19	<i>r</i> -GA, <i>r</i> -GEA, #16a2・b1
T	<i>l</i> -GA, <i>r</i> -GEA	#8a, #9, #11p, #14v	<i>r</i> -GA, <i>l</i> -GEA, #12a, #16a2・b1
D	<i>l</i> -GA, <i>r</i> -GA, <i>r</i> -GEA	#9, #11p, #12a, #14v	<i>l</i> -GEA, #16a2・b1

図1 胃癌センチネルリンパ節生検の経験から提案された、新リンパ節群分類案

胃癌色素法センチネルリンパ節生検におけるリンパ流の観察所見を元に提唱された、新たな郭清用リンパ節群分類案。従来のUML3領域区分に換えて、リンパ流に基づく新たな長軸方向の分類であるPTDの新区分に分けると、リンパ系は整理され、郭清リンパ節の重み付けもより明瞭となる。zone Tとzone Dの境界は、幽門から半径8cm(おおむね小彎線の1/2)の円弧である。郭清用リンパ節群の*l*-GAは#7リンパ節を、*r*-GAは#8aリンパ節を含み、*p*-GAはほぼ#11pである。cT1N0早期胃癌の場合、zone Pに限局すれば噴門側胃切除D1が、zone Tに限局すれば胃横断切除D1(幽門温存術式)が、安全に適用可能である。

## ■ 文 献

- 1) Miwa K, et al: Rationale for extensive lymphadenectomy in early gastric carcinoma. *Br J Cancer* **72**: 1518-1524, 1995.
- 2) Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* **39**: 456-466, 1977.
- 3) Morton DL, et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* **127**: 392-399, 1992.
- 4) Sener SF, et al: Lymph edema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer* **92**: 748-752, 2001.
- 5) 三輪晃一: 胃癌縮小手術における根治性確保の工夫: 内視鏡的リンパ系描出法 (endoscopic lymphatic mapping: ELM). *医学のあゆみ* **170**: 940-941, 1994.
- 6) Miwa K, et al: Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Br J Surg* **90**: 178-182, 2003.
- 7) Hiratsuka M, et al: Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* **129**: 335-340, 2001.
- 8) Ichikura T, et al: Sentinel node concept in gastric carcinoma. *World J Surg* **26**: 318-322, 2002.
- 9) Kitagawa Y, et al: Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg* **89**: 604-608, 2002.
- 10) Uenosono Y, et al: Detection of sentinel nodes and micrometastases using radioisotope navigation and immunohistochemistry in patients with gastric cancer. *Br J Surg* **92**: 886-889, 2005.
- 11) 木南伸一ほか: センチネルリンパ節生検を指標とした早期胃癌縮小手術—lymphatic basin dissection 法の導入—. *癌と化学療法* **32**: 405-410, 2005.
- 12) Hayashi H, et al: Sentinel lymph node mapping for gastric cancer using a dual procedure with dye- and gamma probe-guided techniques. *J Am Coll Surg* **196**: 68-74, 2003.
- 13) Nimura H, et al: Infrared ray electronic endoscopy combined with indocyanine green injection for detection of sentinel nodes of patients with gastric cancer. *Br J Surg* **91**: 575-579, 2004.
- 14) Abe N, et al: Laparoscopic lymph node dissection after endoscopic submucosal dissection: a novel and minimally invasive approach to treating early-stage gastric cancer. *Am J Surg* **190**: 496-503, 2005.
- 15) Kinami S, et al: PTD grouping—a proposal of a new grouping for the location of gastric cancer which is based on the physiological lymphatic flow. *Int J Clin Oncol*, 2008. (in press)

# Selective lymphadenectomy of para-aortic lymph nodes for advanced gastric cancer

TAKASHI FUJIMURA, KEISHI NAKAMURA, KATSUNOBU OYAMA, HIROSHI FUNAKI,  
HIDETO FUJITA, SHINICHI KINAMI, ITASU NINOMIYA, SACHIO FUSHIDA,  
GENICHI NISHIMURA, MASATO KAYAHARA and TETSUO OHTA

Gastroenterologic Surgery, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan

Received February 3, 2009; Accepted March 13, 2009

DOI: 10.3892/or\_00000464

**Abstract.** The Japanese randomized trial comparing standard D2 with D2 plus additional para-aortic lymph node (PAN) dissection for advanced gastric cancer (JCOG study 9501) did not demonstrate any difference in survival between the two groups. It is unknown whether there is any prognostic benefit in dissection for subgroups of PAN. Non-inferiority in survival of the patients with PAN metastasis to the patients having n2 metastasis was examined according to the subgroup of PANs and the tumor location. The survival curve of n2 patients (n=131) were retrospectively compared with that of patients with PAN metastasis (n=55) and also compared with that of patients with metastasis to subgroup of PANs by the location of primary tumor (regions U, M and L). Expectedly, the prognosis of the n2 patients is significantly better than that of the patients with PAN metastasis, but there was no difference in the survival times between the n2 (+) group and the a2-lat (+) or the b1-int (+) group, suggesting that the a2-lat or the b1-int dissection matched the D2 dissection. Furthermore, the importance in dissection of the a2-lat and the b1-int was investigated according to the primary tumor location. The patients with metastasis to a2-lat in the region U, a2-lat and b1-int in the region M and b1-int in the region L, demonstrated prognostic non-inferiority to the patients having n2 metastasis. Selective lymphadenectomy of subgroups of PANs in which metastases are highly suspected according to the tumor location is one of treatment strategies to advanced gastric cancer.

## Introduction

Though the incidence of gastric cancer has decreased in the world, it is still one of leading causes of cancer death in many

countries of different areas, such as Eastern Asia, Eastern Europe and Latin America. Hematological and peritoneal metastases in gastric cancer are life-threatening diseases, which should be treated with chemotherapy. It is probable that surgical intervention is able to improve prognosis of the patients with lymph node metastasis. Various types of lymph node dissection including D1, D2 and D3 have been tried to control lymph node metastasis in gastric cancer. Extended lymphadenectomy disappointed the expectation of survival improvement by two European randomized control studies comparing the D1 procedure with the D2 procedure (1,2), whereas another randomized trial reported in 2006 showed a significant benefit in patient survival for a D2 or D3 procedure as compared with D1 dissection, without increased operative mortality (3). It was reported that 20-30% of patients with advanced gastric cancer had metastasis to para-aortic lymph nodes (PANs) (4) and the 5-year survival of such patients reached 13 to 40% (5-7). These data facilitated to launch a randomized study on the importance of dissection of PANs. The Japanese randomized trial comparing standard D2 with D2 plus additional para-aortic lymphadenectomy for advanced gastric cancer (JCOG study 9501) was carried out between July 1995 and April 2001. Unfortunately, the JCOG study 9501 did not demonstrate any difference in survival between the two groups (8).

It remains unknown whether there is any prognostic benefit in subsets into which patients are classified according to primary tumor location or subgroup of PAN. Non-inferiority in survival of the patients with PAN metastasis to the patients having metastasis in the second-tier lymph nodes (n2) was retrospectively examined according to the subgroup of PANs and the tumor location.

## Patients and methods

All patients enrolled in this study were histologically proven gastric adenocarcinoma. A total of 937 patients who were assessed equal to or higher than clinical stage II received D2 (n=715) or D3 (n=222) surgery with the grade of residual tumor, R0 and R1 (9), in Kanazawa University Hospital between April, 1973 and December, 2002. D3 operation was defined as D2 plus PAN lymphadenectomy in the present study. PAN was subgrouped into a1, a2-lat, a2-int, b1-lat, b1-int and b2 (Fig. 1). The clinical and pathological findings except for factors H and P were based on the guidelines of the

*Correspondence to:* Dr Takashi Fujimura, Gastroenterologic Surgery, Kanazawa University Hospital, 13-1 Takaramachi, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan  
E-mail: tphuji@surg2.m.kanazawa-u.ac.jp

*Key words:* para-aortic lymph node, extended lymphadenectomy, gastric cancer

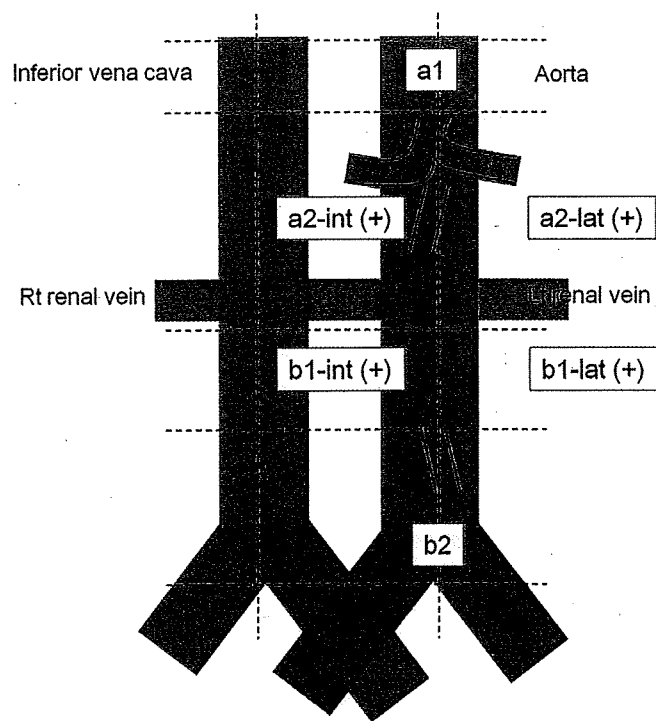


Figure 1. Subgroup of the para-aortic lymph nodes. The 'a1' lymph node is defined as node located between aortic foramen and upper margin of celiac axis in the craniocaudal direction. The 'a2' lymph node is defined as node located between upper margin of celiac axis and lower margin of left renal vein (LRV). The 'b1' lymph node is defined as node located between lower margin of LRV and upper margin of inferior mesenteric artery (IMA). The 'b2' lymph node is defined as node located between upper margin of IMA and bifurcation of abdominal aorta. The '-int' and '-lat' lymph nodes in the lateral direction are defined as nodes located between center of aorta and center of inferior vena cava and nodes located on the left side to center of aorta, respectively.

second edition of General Rules of Gastric Cancer, edited by the Japanese Research Society for Gastric Cancer (10). The factors H and P were described according to the guidelines of the first edition (11).

To examine metastatic rates in subgroups of the PANs, 222 patients receiving D3 operation were analyzed. Survival curve of patients with PAN metastasis [PAN (+) patients] was compared with that of patients with metastasis to n2 [n2 (+) patients]. A total of 131 n2 (+) patients consisted of 71 and 60 patients undergoing D2 and D3 operations, respectively, while all 55 PAN (+) patients received D3 operation. Furthermore, survival curves of n2 (+) patients and patients with metastasis to subgroup of PANs were compared by the location of primary tumor (regions U, M and L).

The significant difference in proportions between groups was determined with the Chi-square test. Patient survival was calculated with the Kaplan-Meier method and survival curves were compared with the log-rank method. Statistical significance was defined as a p-value <0.05.

## Results

Patient demographics of n2 (+) patients and PAN (+) patients is summarized in Table I. The patients in the n3 group had tumor with deep invasion, peritoneal dissemination, extended level of lymph node metastasis intraoperatively estimated (sN)

Table I. Patient characteristics.

	n2 (+) (n=131)	PAN <sup>a</sup> (+) (n=55)	P-value
Gender			
Man/Woman	79/52	34/21	0.98
Average age (range)	59 (19-70)	59 (18-71)	0.42
Gross type			
0	11	3	0.091
1	5	1	
2	48	12	
3	42	28	
4	14	9	
5	11	2	
Tumor location			
U/M/L	37/44/50	19/16/20	0.67
Tumor depth			
1/2/3/4	33/19/58/21	4/6/30/15	0.018
H			
0/1	130/1	53/2	0.43
P			
0/1	123/8	45/10	0.023
sN			
0/1/2/PAN <sup>a</sup>	14/37/68/12	0/13/15/27	<0.001
Histology			
D/Ud/Sq <sup>b</sup>	65/65/1	16/39/0	0.026
Surgery			
Total gastrectomy	61	41	<0.001
Distal gastrectomy	60	8	
Proximal gastrectomy	6	1	
Pancreatoduodenectomy	3	3	
Others	1	2	

PAN<sup>a</sup>, Para-aortic lymph node; D/Ud/Sq<sup>b</sup>, differentiated/undifferentiated/squamous.

and undifferentiated-type cancer, comparing with those in the n2 group. Distal gastrectomy in the n2 (+) group was more frequently performed than in the PAN (+) group.

Metastatic rates in subgroups of the PANs were as follows; 9.4% (20/212) in a2-lat, 6.5% (13/199) in a2-int, 7.4% (14/188) in b1-lat, 6.5% (13/200) in b1-int, 7.7% (1/13) in a1 and 57% (4/7) in b2. In the D2 group, 472 patients showed n0; 114, n1; 107, n2 and 20, n3, while 51 patients showed n0; 56, n1; 60, n2 and 55, n3, in the D3 group. The metastasis to PANs in the D2 group was diagnosed by sampling of PANs.

The survival was compared between the PAN (+) patients and the n2 (+) patients (Fig. 2). The 1- and 5-year survival rates of the n2 (+) patients were 78 and 43%, while the 1- and 5-year survival rates of the PAN (+) patients were 63 and 22%. The prognosis of the n2 (+) patients is significantly better than that of the PAN (+) patients. Then, the survival curve of the n2 (+) patients was compared with that of the patients with metastasis to each subgroup of PANs (Fig. 3). The 1- and 5-year survival rates of the patients with metastasis



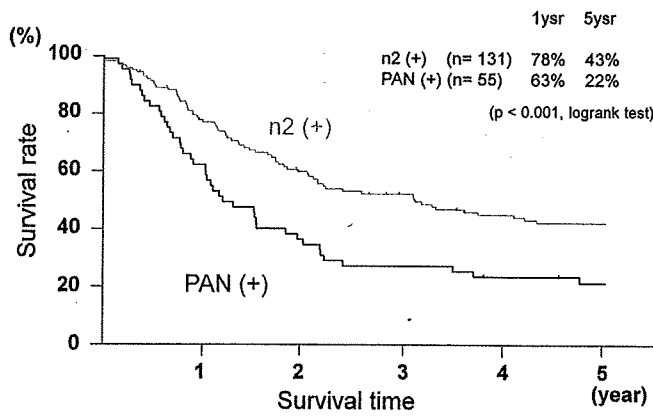


Figure 2. Survival curves of the n2 (+) group and the PAN (+) group.

in a2-lat or b1-int were 60 and 35% or 92 and 54%, respectively. There was no difference in the median survival times between the n2 (+) group and the a2-lat (+) or the b1-int (+) group, suggesting that the a2-lat or the b1-int dissection matched the D2 dissection in the prognosis. On the other hand, the 1- and 5-year survival rates of the patients with metastasis in a2-int or b1-lat were 62 and 15% or 50 and 14%, respectively, thus significantly lower than those of the patients with the n2 (+) group. These data indicated that the a2-lat and the b1-int were candidates for selective lymphadenectomy in PAN dissection.

Furthermore the importance in dissection of the a2-lat and the b1-int was investigated according to the primary tumor location. The 1- and 5-year survival rates of the n2 (+) patients

were 77 and 36%, respectively, while these rates of the patients with metastasis in a2-lat were 86 and 57%, respectively, in region U (Fig. 4). There was no difference in the median survival times between the n2 (+) group and the a2-lat (+) group, suggesting that the a2-lat dissection matched the D2 dissection in the prognosis in region U. Though the survival time of the b1-int (+) group was marginally shorter than that of the n2 (+) group, no conclusion could be made because of very few patients with the b1-int (+) group. Similar analyses were carried out for the cancers of regions M and L (Figs. 5 and 6). These analyses indicated that the a2-lat and b1-int dissection in the region M and the b1-int dissection in region L matched the D2 dissection in the prognosis.

**Discussion**

The Japanese randomized trial for D2 plus para-aortic lymphadenectomy in advanced gastric cancer (JCOG study 9501) failed in showing prognostic benefit. However, only 8.5% of patients had pathological metastasis in PANs and the 5-year survival rate reached 18.2% (8). The positive rate of PAN-metastasis in the JCOG study was much lower than expected, while the survival rate of their study is consistent with ones of previous studies. The 5-year survival rate of patients with liver metastases or peritoneal dissemination is as low as <math>< 5\%</math>, much worse than that of patients with PAN metastasis. These results supported that dissection of PANs is likely to improve the survival of the patients with PAN metastasis other than liver metastases or peritoneal dissemination. Taken together, the JCOG study 9501 could not prove superiority in the prognosis of patients with PAN-metastasis receiving PAN dissection to D2 dissection, but only

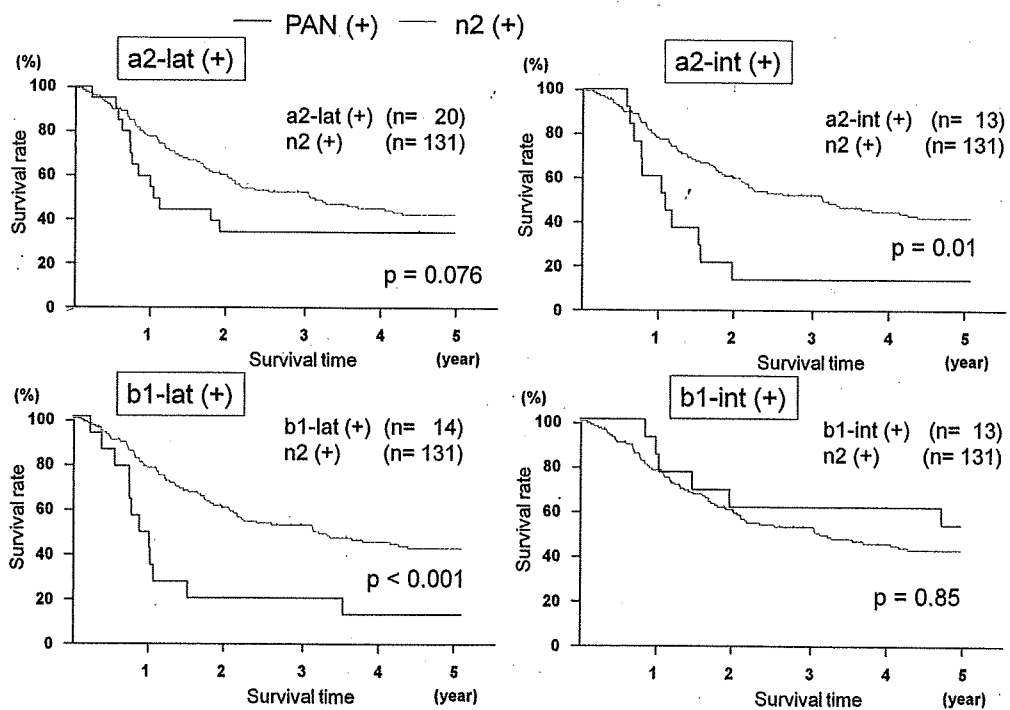


Figure 3. Survival curves of the n2 (+) group and the PAN (+) group according to the subgroup of PANs. There was no difference in the median survival times between the n2 (+) group and the a2-lat (+) or the b1-int (+) group, while the survival time of the n2 (+) group was significantly longer than that of the a2-int (+) or b1-lat (+) group.

**Upper-third (the region U)**

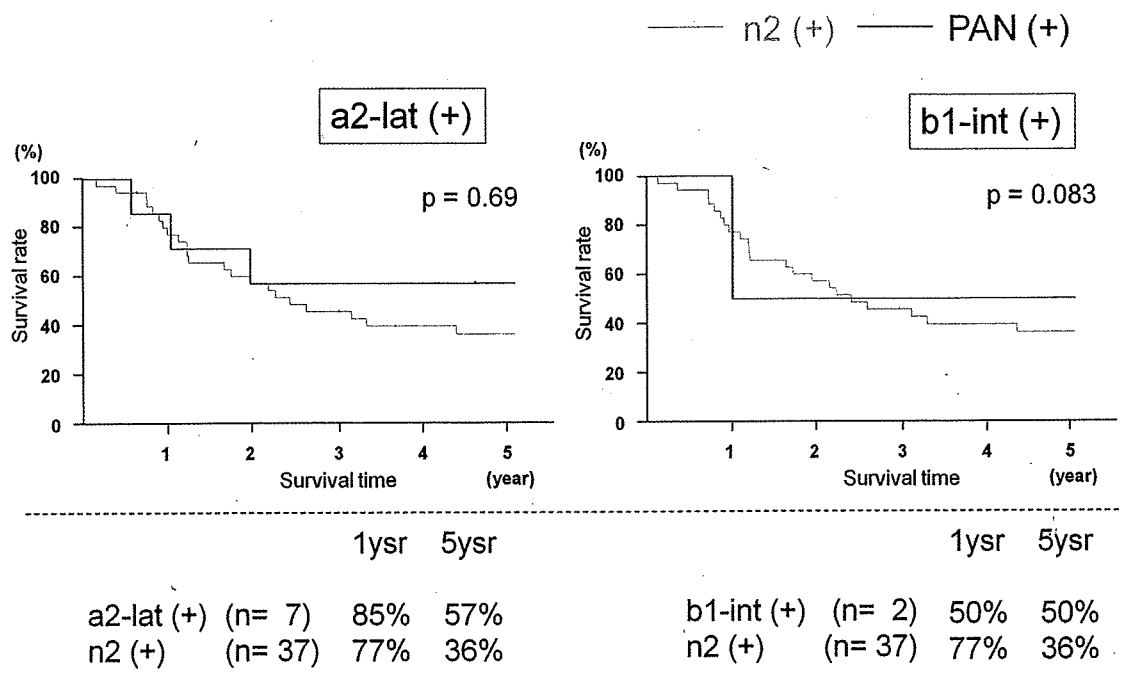


Figure 4. Survival curves of the n2 (+) group and the a2-lat (+) or the b1-int (+) group of the upper-third gastric cancer. There was no difference in the median survival times between the n2 (+) group and the a2-lat (+) group. The survival time of the b1-int (+) group was marginally shorter than that of the n2 (+) group.

**Middle-third (the region M)**

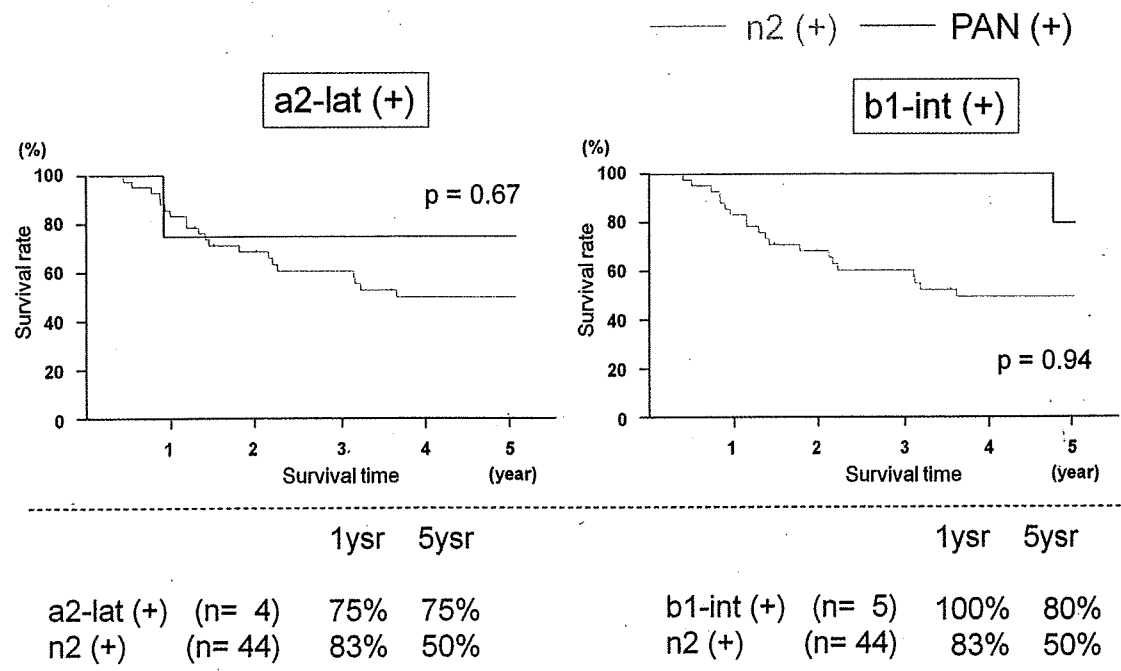


Figure 5. Survival curves of the n2 (+) group and the a2-lat (+) or the b1-int (+) group of the middle-third gastric cancer. There was no difference in the median survival times between the n2 (+) group and the a2-lat (+) or the b1-int (+) group in the middle-third stomach.

disclose difficulty in selection of real candidates for PAN dissection, that is, patients with PAN metastasis. There are many studies describing risk factors pre-operatively predicting PAN metastases. Macroscopic N stage

(N2 to N4) and tumor size ( $\geq 5$  cm in diameter) were associated with PAN metastasis in the JCOG study 9501 (12). But only 20% of patients were N2 to N4 and 13% having tumor with  $> 5$  cm had actual PAN metastasis in this study. Thus, these

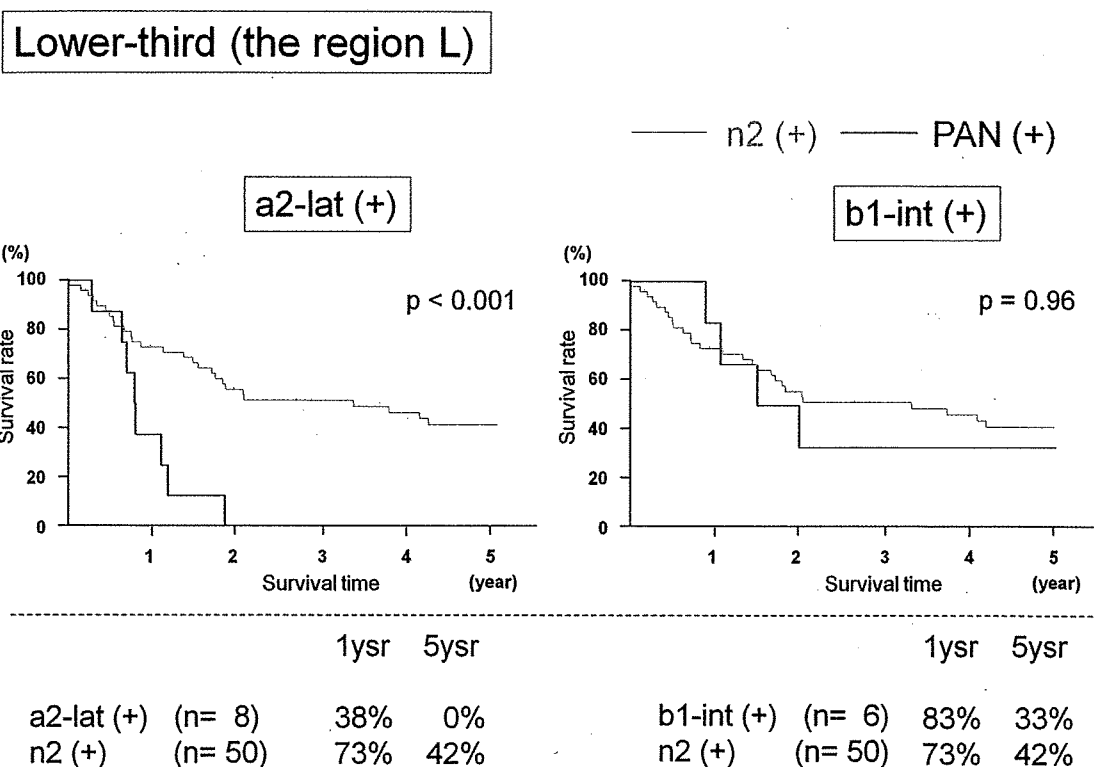


Figure 6. Survival curves of the n2 (+) group and the a2-lat (+) or the b1-int (+) group of the lower-third gastric cancer. There was no difference in the median survival times between the n2 (+) group and the b1-int (+) group, but the survival time of the n2 (+) group was significantly longer than that of the a2-lat (+) group.

predictive factors may be necessary conditions, but not sufficient ones. Other risk factors included depth of tumor invasion (13), total number of metastatic lymph nodes (14) and lymphatic metastases to the stations #7 and #8 (15). It is difficult, however, intraoperatively to prove whether patients fit these risk factors. On the other hand, several factors indicating good prognosis of the patients with PAN metastasis, including number of metastatic PANs (<3 or 4) (6,16) and total number of metastatic lymph nodes (<11) (16). But, again, it is hard to obtain such information before or during operation. These facts explain the difficulty in the patient selection for PAN dissection. We have performed PAN dissection to patients of gastric cancer without severe serosal invasion, but with lymph node metastasis to No. 3, 7, or 9 and showing H0, P0, M0 and Cy0 (17).

Lymphatic flow from the stomach drains into the perigastric nodes, next the node around the celiac axis or its main branches and finally into the PANs before joining the cisterna chyli as a systemic circulation. The main lymphatic route from the stomach to the PAN differs between the primary tumor locations. Research on lymphatic routes from perigastric nodes to PANs have been carried out using various tracers such as dyes, charcoals and radioisotopes. Yonemura (5) classified these lymphatic flows into 4 routes: i) Left subdiaphragmatic pedicle; ii) Celiac pedicle; iii) Superior mesenteric pedicle; and iv) Retropancreatic pedicle. The left subdiaphragmatic pedicle is characteristic of upper-third gastric cancer, especially, cardia cancer. This lymphatic flow reaches PANs next to the left side of aorta, that is, a2-lat. The lymphatic flow of the upper-third of the stomach drains into a2-lat not only along this left subphrenic artery, but also

along the left gastric artery and the celiac axis. In this sense, a2-lat is likely to be important nodes for the upper-third gastric cancer. On the other hand, both the superior mesenteric and retropancreatic pedicles are characteristic of the lower-third gastric cancer. These lymphatic channels finally connect to the PANs next to the right side of aorta including a2-int and b1-int. The celiac pedicle is supposed to be a route common to whole area of the stomach. Metastasis to the PANs is strongly related with these lymphatic routes to the PANs. It is reported that PAN metastasis in the upper-third gastric cancer frequently occurs on the left side of aorta, while PAN metastasis in the lower-third gastric cancer tends to occur on the right side of aorta (14,18).

Nishi reported that the prognosis of a2-lat metastasis in the upper-third gastric cancer is very close to the one of n2 metastasis (18). Sasako *et al* (19) summarized a nationwide questionnaire asking location tendency in subgroups of PANs in the patients who received para-aortic lymphadenectomy and survived longer than 5 years after surgery. This study indicated that the most and the second most of the survivors in the 61 patients had metastases in a2-lat (n=31) and b1-int (n=11), respectively. Most of the survivors according to the sub-groups by the tumor location were registered at the a2-lat in the upper third and the middle third cancer (n=16 and n=7, respectively) and b1-int in the lower third cancer (n=7). These data strongly support our conception of selective lymphadenectomy of subgroups of PANs according to the tumor location.

Sano *et al* (4) reported that there was no significant difference in postoperative morbidity or mortality between D2 and D3, but in the D3 group volume of blood loss was high

and the hospitalization was longer compared to the D2 group in the JCOG study 9501. Another randomized study conducted by Yonemura *et al* (20) demonstrated that both morbidity and mortality in the D3 group were significantly higher than those in the D2 group. If an advantage in elongation of survival would be achieved by the D3 operation, a little higher post-operative morbidity may be allowable, but two major randomized studies have failed in demonstrating survival benefits by PAN dissection (8,21). In this situation, whole lymphadenectomy of the PANs should be avoided for all the patients with advanced gastric cancer. It is important to balance survival advantage with postoperative morbidities in the treatment of these patients.

### Acknowledgements

The authors are grateful to Koichi Miwa, ex-professor of Kanazawa University and Yutaka Yonemura for their performance of surgery.

### References

1. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, Meyer S, Plukker JT, Van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H and Dutch Gastric Cancer Group: Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 340: 908-914, 1999.
2. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M and Fayers P: Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Br J Cancer* 79: 1522-1530, 1999.
3. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AF, Lui WY and Whang-Peng J: Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 7: 309-315, 2006.
4. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y and Okajima K: Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy-Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 22: 2767-2773, 2004.
5. Yonemura Y: Lymphatic systems of the stomach and the patterns of lymph node metastasis. In: *Contemporary Approaches Toward Cure of Gastric Cancer*. Yonemura Y (ed). Maeda Shoten, Kanazawa, pp3-18, 1996.
6. Isozaki H, Okajima K, Fujii K, Nomura E, Izumi N, Mabuchi H, Nakamura M and Hara H: Effectiveness of paraaortic lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 46: 549-554, 1999.
7. Kunisaki C, Shimada H, Yamaoka H, Wakasugi J, Takahashi M, Akiyama H, Nomura M and Moriwaki Y: Significance of para-aortic lymph node dissection in advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 46: 2635-2642, 1999.
8. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K and Japan Clinical Oncology Group: D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 359: 453-462, 2008.
9. Sobin LH and Wittekind C: *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th edition. Wiley-Liss, New York, 2002.
10. Japanese Research Society for Gastric Cancer: *Japanese Classification of Gastric Carcinoma*. 2nd English edition. Kanehara, Tokyo, 1998.
11. Japanese Research Society for Gastric Cancer: *Japanese Classification of Gastric Carcinoma*. 1st English edition. Kanehara, Tokyo, 1995.
12. Nomura E, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Tsujinaka T, Kinoshita T, Furukawa H, Shimizu T, Hiratsuka M, Kobayashi O, Kurokawa Y, Tanigawa N and Gastric Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group: Risk factors for para-aortic lymph node metastasis of gastric cancer from a randomized controlled trial of JCOG9501. *Jpn J Clin Oncol* 37: 429-433, 2007.
13. Kosaka T, Usami K, Ueshige N, Hasegawa T, Yoshitani S, Sugaya J, Nakano Y and Takashima S: Paraaortic lymph node dissection for gastric cancer in 244 consecutive cases. *Hepatogastroenterology* 53: 629-633, 2006.
14. Baba M, Hokita S, Natsugoe S, Miyazono T, Shimada M, Nakano S, Takao S and Aikou T: Paraaortic lymphadenectomy in patients with advanced carcinoma of the upper-third of the stomach. *Hepatogastroenterology* 47: 893-896, 2000.
15. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, Honda I, Bandou E, Kawamura T, Kamata S, Yamamoto H, Kim BS, Matsuki N, Sawa T, Noh SH and East Asia Surgical Oncology Group: Metastasis in para-aortic lymph nodes in patients with advanced gastric cancer, treated with extended lymphadenectomy. *Hepatogastroenterology* 54: 634-638, 2007.
16. Kunisaki C, Shimada H, Yamaoka H, Takahashi M, Ookubo K, Akiyama H, Nomura M and Moriwaki Y: Indications for paraaortic lymph node dissection in gastric cancer patients with paraaortic lymph node involvement. *Hepatogastroenterology* 47: 586-589, 2000.
17. Miwa K and Fujimura T: Indications of paraaortic lymph node dissection in gastric cancer from the viewpoint of long survivors. *Geka Chiryo (in Japanese)* 84: 562-567, 2001.
18. Nishi M: Para-aortic lymph node metastases in gastric cancer. In: *Gastric Cancer Surgery Based on Clinicopathological Features*. Nakayama Institute of Cancer Research, Tokyo, pp39-44, 1995.
19. Sasako M, Sano T, Katai H and Maruyama K: Problems of the lymph node grouping in the Japanese classification of gastric carcinoma. *Shujutsu (in Japanese)* 52: 737-743, 1998.
20. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, Honda I, Bandou E, Kawamura T, Kamata S, Yamamoto H, Kim BS, Matsuki N, Sawa T, Noh SH and East Asia Surgical Oncology Group: Operative morbidity and mortality after D2 and D4 extended dissection for advanced gastric cancer: a prospective randomized trial conducted by Asian surgeons. *Hepatogastroenterology* 53: 389-394, 2006.
21. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, Honda I, Bandou E, Kawamura T, Kamata S, Kim BS, Matsuki N, Sawa T, Noh SH and East Asia Surgical Oncology Group: Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 13: 132-137, 2008.