

図1. 下部直腸癌の治療方針

癌における局所再発率の高さから、周術期の放射線療法が導入され、局所再発率の減少に寄与することが明らかにされた。ただし、数多くの臨床試験のうち、術前放射線治療が予後の改善に寄与したと報告しているものは一つだけである⁶⁾。

本邦では、直腸癌に対する系統的かつ十分なリンパ節郭清のため、1970年代より側方郭清を伴う拡大郭清が導入され、その後広く行われるようになった⁷⁾。しかしながら、拡大リンパ節郭清では骨盤内自律神経系が切除されるため、性機能障害や排尿障害が高率に合併し、術後のQOLを著しく障害した。そこで性機能や排尿機能を支配する骨盤内自律神経系を温存する術式が導入された。土屋ら⁸⁾は一定の条件下で骨盤内自律神経温存術を行い、局所再発率、5年生存率に差がなく、また術後の性機能障害や排尿障害が減少すると報告した。Sugiharaら⁹⁾は国立がんセンターでの分析で、直腸癌手術症例のうち側方郭清の恩恵を受ける症例は9.7%にすぎず、側方リンパ節転移陽性症例の5年生存率は45.7%であることから、側方リンパ節郭清の局所再発抑制効果は認められるものの、予後への効果は期待したほどではなかったとしている。この原因として、側方リンパ節転移陽性例は遠隔再発を高率に伴っており、局所再発を抑えてもそれのみでは予後に反映されにくい面があること、また側方郭清の適応範囲が広すぎたため、側方郭清を行わなくても治癒する症例に

側方郭清を行ってしまい、その効果が減弱した可能性が示唆された。よって、側方郭清のよりよい適応を定めることが求められてきた。そこで、大腸癌研究会の「直腸癌に対する側方郭清の適応基準に関する研究」プロジェクトにて、多施設のデータを集積し、側方郭清の適応が示され¹⁰⁾、大腸癌治療ガイドラインにも反映された。

II. 大腸癌治療ガイドラインにおける Stage 0～III 下部直腸癌の治療方針

下部直腸癌の治療方針も、ほかの大腸癌と大きな差はない(図1)。ただし、下部直腸においては、通常内視鏡治療の適応となる早期癌に対して、経肛門的切除も選択肢の一つとなる。リンパ節転移の可能性がほとんどない場合には、内視鏡治療もしくは経肛門的切除を考慮する。大腸のほかの部位における内視鏡治療で問題となる腫瘍の大きさも、経肛門的切除においては、かなり大きな病変も切除可能である。一方でリンパ節転移の可能性のある病変、すなわちSM深部浸潤癌および深達度MP以深の癌は、リンパ節郭清を伴う腸管切除の対象となる。

III. 内視鏡治療

適応の原則はリンパ節転移の可能性がほとんどない病変であり、腫瘍が一括切除できることである。具体的な適応としては、

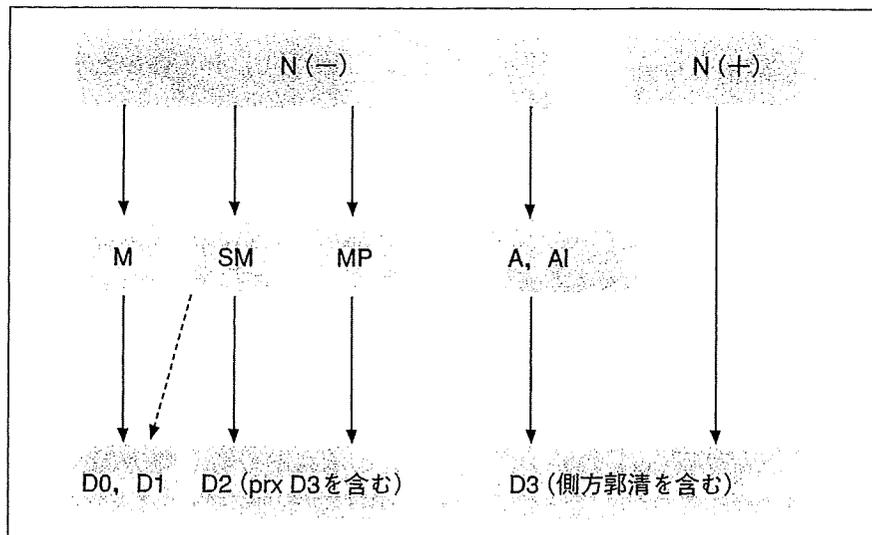


図2. 下部直腸癌の手術治療方針

- 1) 粘膜内癌
- 2) 最大径2 cm 未満
- 3) 肉眼型は問わない

があげられている。手法としてはポリペクトミーやEMR(endoscopic mucosal resection)がある。現在では、一括切除を目的として、内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection: ESD)が開発され、2 cm以上の病変の一部に対しても内視鏡治療が行われている。ただし、「大腸のESDは手技の難度が高いため、まだ一般的な治療とはいえない」とされているので、注意が必要である。

また、内視鏡的治療後の摘除標本の組織学的検索にて以下の条件を認めた場合には、外科的追加腸切除を考慮することとなっている。すなわち、

- 1) pSM断端陽性
- 2) pSM浸潤度1,000 μm以上
- 3) 脈管侵襲陽性
- 4) 低分化腺癌、未分化癌

の一つでも認められた場合には、リンパ節転移の可能性があるので、追加腸切除を考慮すべきとなっている。

内視鏡治療後の経過観察は、pM癌で切除断端の評価が困難なものについては半年～1年後の大腸内視鏡検査が推奨されている。pSM癌で経過観察する例についてのサーベイランス方法につい

てはコンセンサスが得られていない。pSM癌で、リンパ節転移の可能性のあるものを経過観察することになった場合には、リンパ節再発、血行性転移による再発についてもフォローする必要があると考えられ、注意が必要である。

IV. 手術治療

Stage 0～III下部直腸癌に対する手術治療方針を図2に示す。下部直腸癌手術におけるリンパ節郭清度は、術前画像診断もしくは術中所見の

- 1) 腫瘍の壁深達度
- 2) リンパ節転移の有無

によって決定される。

通常、内視鏡治療の適応となるようなM癌やSM軽度浸潤癌(浸潤距離1,000 μm未満かつ高中分化腺癌、脈管侵襲なしの症例)では、下部直腸においてはその解剖学的特性より、経肛門的切除などの直腸局所切除を考慮してもよい。これらの症例に対して、腸管切除が必要となる場合にはリンパ節郭清の必要はなくD0でよいが、術前深達度診断の精度に問題がある場合もあるので、D1郭清を行ってもよいことになっている。

SM癌では約10%の確率でリンパ節転移を認めるが、そのほとんどが2群リンパ節までにとどまることから、D2郭清が推奨されている。ただし、通常、SM癌でリンパ節郭清を伴う腸管切除を考

慮するのは、

- 1) pSM浸潤度1,000 μm 以上
- 2) 脈管侵襲陽性
- 3) 低分化腺癌, 未分化癌

のいずれかにあてはまる場合である。

大腸癌治療ガイドラインにおけるMP癌に対するリンパ節郭清は、「D2郭清で十分と考えられるが、D3郭清を行ってもよい」というややあいまいな表現になっている。その原因はMP癌において2群・3群リンパ節に少なからず転移を認めることにある。ただし、下部直腸癌におけるD3郭清は、両側の側方郭清を施行することを意味するが、ガイドラインではMP癌における側方郭清を必ずしも推奨してはいないことより、直腸間膜内に明らかなリンパ節転移を認めない下部直腸MP癌に対する標準的な手術治療は、D2郭清もしくはD2(prx D3)郭清を行うものとする。

深達度A以深の下部直腸癌については、中樞方向のD3郭清に加えて側方郭清も適応となっているので、注意が必要である。側方郭清については次項でもう少し詳細を述べることにする。

肛門側直腸間膜については2 cm切除することが望ましいとされており、これは下部直腸癌において、2 cm以上の直腸間膜内肛門側進展がまれであることをもとにしている。

また、下部直腸癌に対する腹腔鏡手術の適応についてはガイドラインでは何も述べられていない。結腸癌、RS癌のうち、Stage 0、Stage Iが腹腔鏡手術の適応となっているのみである。ただし、腹腔鏡手術の手技の向上により、下部直腸癌に対する腹腔鏡手術も一部の施設で行われるようになってきている。

V. 側方郭清について

大腸癌治療ガイドラインに記載されている直腸癌に対する側方郭清の適応基準は、「腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にあり、かつ固有筋層を越えて浸潤している症例」である。よって、下部直腸癌で深達度A以深の症例は側方郭清の適応基準を満たすこととなる。

この適応基準は、大腸癌研究会のプロジェクト

研究より導き出されたものである。Sugiharaら¹⁰⁾は、プロジェクト研究参加施設にて1991～1998年に治癒切除が行われたRS、Ra、Rbの直腸癌2,916例を用いた詳細な解析結果を報告している。多変量解析の結果、側方リンパ節転移の危険因子のうち術前からわかるものとして、性別、腫瘍の局在、組織型、腫瘍の大きさ、腫瘍の深達度が抽出された。なかでもオッズ比が高かったのは、腫瘍の局在(Rb)、腫瘍の深達度(T3～T4)であった。以上のことより、ガイドラインにはこの2項目を満たすものが側方郭清の適応とされている。

VI. 治癒切除症例における補助療法

補助化学療法については大腸のほかの部位との間で大きな違いは存在しないが、下部直腸癌では、補助放射線治療についてガイドラインで詳細に述べられている。

補助放射線療法には術前照射、術後照射、術中照射の3種類が存在する。術前・術後照射の対象は、深達度A以深、もしくはリンパ節転移陽性症例である。術中照射の対象は、外科的剥離断端陽性または断端近接症例である。

しかしながら、本邦においては補助放射線療法を行っている施設は少ないのが実情である。その理由としては、手術成績が欧米に比べて良好で、十分な郭清により局所再発率が少ないことなどがあげられている。これまでの海外の臨床試験では、術前・術後放射線療法による局所再発制御効果はあるものの、生存率の改善については一つの臨床試験でしか認められていない。一方、術前放射線療法に伴う術後合併症の増加が報告されている。

おわりに

下部直腸癌の治療について、大腸癌治療ガイドラインに沿って概説した。下部直腸癌に対する治療は、その解剖学的特性上、患者の術後QOLの低下につながるものが比較的多く、今後もさらなる進歩が期待される分野である。大腸癌治療ガイドラインは本邦における大腸癌治療の均てん化に寄与していると考えられるが、一方これにより、

種々の治療法を規制するものではない。大腸癌治療の進歩とともに今後改訂され、よりよいものへと進化していくことが望まれる。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Miles WE : A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet* 2 : 1812-1813, 1908
- 2) Babcock NW : Experience with resection of the colon and the elimination of colostomy. *Am J Surg* 46 : 186-203, 1939
- 3) Bacon HE : Evaluation of sphincter muscle and reestablishment of continuity in the operative treatment of rectal and sigmoidal cancer. *Surg Gynecol Obstet* 81 : 113-127, 1945
- 4) Knight CD, Griffen FD : An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler. *Surgery* 88 : 710-714, 1980
- 5) Heald RJ, Husband EM, Ryall RD : The mesorectum in rectal cancer surgery ; the

clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69 : 613-616, 1982

- 6) Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer ; Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 336 : 980-987, 1997
- 7) Hojo K, Koyama Y, Moriya Y : Lymphatic spread and its prognostic value in patients with rectal cancer. *Am J Surg* 144 : 350-354, 1982
- 8) 土屋周二, 池 秀之, 大木繁男 : 大腸癌の手術—自律神経を温存する直腸癌手術. *手術* 37 : 1367-1373, 1983
- 9) Sugihara K, Moriya Y, Akasu T et al : Pelvic autonomic nerve preservation for patients with rectal carcinoma ; oncologic and functional outcome. *Cancer* 78 : 1871-1880, 1996
- 10) Sugihara K, Kobayashi H, Kato T et al : Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 49 : 1663-1672, 2006

*

*

*

下部消化管（結腸・直腸）癌

Staging system for colorectal cancer

樋口 哲郎* 杉原 健一**
Tetsuro Higuchi Kenichi Sugihara

key words : 大腸癌取扱い規約, TNM 分類, 病期分類

はじめに

大腸癌の病期分類は、臨床所見、病理組織学的所見によって評価された癌の広がり（浸潤）の程度を分類し、患者の治療方針を決定する際の指標となるものである。すなわち、すべての臨床の現場における共通認識であり、国際的にも共有できるものが必要とされている。

病期分類をある特定の患者にあてはめて、治療方針を決めることにより、その患者にとって最適な治療が行われることが重要であるが、まだ残念ながら術前に正確な病期分類できる手法が確定していない。そのため外科切除標本の病理組織学的所見により、病期を評価し決定していくことになる。予後に関与すると考えられている代表的な因子として、組織型、細胞異型度、深達度、リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、神経周囲侵襲、切離断端までの距離、周囲の炎症細胞反応などがある。個々の患者においては、不利益な治療を受けることなく、有効な検査治療計画が立てられることが必要である。このためにある一定の客観的指標が求められ、その指標として重要なのが病期分類である。

Davis & Newland は、病期分類の目的として、つぎの事項を列挙している¹⁾。

- ①臨床家にとって有効な治療計画の助けとなる
- ②予後を適切に推定できる
- ③治療結果の評価に役立つ
- ④施設間の情報交換を容易にする
- ⑤継続する癌研究に貢献する

まとめると、有効な病期分類とは、個々の患者の予後を正しく推定でき、治療戦略の有効な指標となるものである。これまで有効な病期分類を求めて、わが国でも欧米でも、改訂を重ねて現在に及んでいる。

本稿では、わが国の『大腸癌取扱い規約』第7版と国際的に使用されている TNM 分類について、規定

項目別にそれぞれの要点を比較検討していきたいと思う。

大腸癌取扱い規約（表1）

1977年10月、わが国において最初の『大腸癌取扱い規約』が発行された²⁾。この版で委員長を務めた陣内傳之助大腸癌研究会会長は、「本規約作成にあたり、基本方針としてまずもって十分注意を払ったことは、大腸および大腸癌の特異性を十分尊重、考慮するとともに、同じ消化器癌である胃癌や食道癌の規約との間にあまり大きな違いがないようにすることであった」と述べている。初版で決められたリンパ節分類は、『胃癌取扱い規約』のリンパ節分類の基本に従い、リンパ節を中枢方向、腸管軸方向、側方向（直腸）に分けて分類している。このリンパ節分類は、その後の版でも大きな変更もされることなく、わが国における大腸癌手術時のリンパ節郭清の考え方の基本となり継承され、癌の浸潤・進展を考慮した切除・リンパ節郭清のための指標として活用されてきた。

その後、数回の小改訂、第5版の大改訂（1994年）、第6版改訂（1998年）が行われた。この間、わが国の大腸癌は急速に増加し、その頻度はアメリカと同程度までになってきていた。大腸癌研究会の集計では、年間登録数がこの25年で4.5倍になり、厚労省の死亡統計では、この30年間に男性では約2倍になり悪性腫瘍による死亡の第4位、女性では1.3倍になり悪性腫瘍による死亡の第1位になった。

このため、『大腸癌取扱い規約』は患者個々の検査・治療計画決定のための客観的指標、すなわち消化器内科、外科、化学療法科、放射線科、病理などに関与するすべての医療従事者にとって共通の認識できる言語であり、その重要性はますます増大してきていた。

一方、『大腸癌取扱い規約』第6版³⁾にも必ずしも適

* 東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学助教 ** 同教授

表1 大腸癌取扱い規約病期分類 (第7版)

壁深達度
 M : 癌が粘膜内にとどまり、粘膜下層に及んでいない
 SM : 癌が粘膜下層までにとどまり、固有筋層に及んでいない
 MP : 癌が固有筋層までにとどまり、これを越えていない
漿膜を有する部位
 SS : 癌が固有筋層を越えて浸潤しているが、漿膜表面に露出していない
 SE : 癌が漿膜表面に露出している
 SI : 癌が直接他臓器に浸潤している
漿膜を有しない部位
 A : 癌が固有筋層を越えて浸潤している
 AI : 癌が直接他臓器に浸潤している

リンパ節転移
 NX : リンパ節転移の程度が不明である
 N0 : リンパ節転移を認めない
 N1 : 腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が3個以下
 N2 : 腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が4個以上
 N3 : 主リンパ節または側方リンパ節に転移を認める

肝転移
 HX : 肝転移の有無が不明
 H0 : 肝転移を認めない
 H1 : 肝転移巣4個以下かつ最大径が5cm以下
 H2 : H1, H3以外
 H3 : 肝転移巣5個以上かつ最大径が5cmを超える

腹膜転移
 PX : 腹膜転移の有無が不明
 P0 : 腹膜転移を認めない
 P1 : 近接腹膜にのみ播種性転移を認める
 P2 : 遠隔腹膜に少数の播種性転移を認める
 P3 : 遠隔腹膜に多数の播種性転移を認める

肝以外の遠隔転移
 MX : 遠隔転移の有無が不明
 M0 : 遠隔転移を認めない
 M1 : 遠隔転移を認める

進行度 (Stage)

	H0, M0, P0			H1, H2, H3, M1, P1, P2, P3
	N0	N1	N2, N3	M1 (リンパ節)
M	0			
SM MP	I			IV
SS, A	II	IIIa	IIIb	
SE SI, AI				

[文献4]より引用)

切ではない部分が指摘されてきていて、とくに TNM 分類との間で違いのある進行度分類、リンパ節転移度の取扱いの違いが問題となった。学会や英文誌での発表時などの国際的な討論の現場では、わが国の取扱い規約と TNM 分類との整合性を図ることが必要と考

えられ、2006年3月、武藤徹一郎大腸癌研究会会長のもと第7版の改訂が行われた⁹⁾。

欧米での大腸癌病期分類

1932年に Dukes は、腫瘍の局所の進展と所属リンパ節転移の有無による分類方法を提唱した⁹⁾。

① Dukes' A は腫瘍が腸管壁にとどまっているもの

② Dukes' B は、腫瘍が腸管壁から直接連続的に浸潤し、漿膜または腸間膜脂肪に達しているもの

③ Dukes' C は、所属リンパ節転移を認めるもの

さらに1935年に、Dukes' C をさらに C1: 腸管壁近傍のリンパ節転移のもの、C2: 連続的なリンパ節転移が血管根部まで認めるものとした⁹⁾。1967年には、Turnbull らにより、遠隔転移を認めるものを Dukes' D とする4番目のカテゴリーDが加えられた⁹⁾。

TNM 分類は悪性腫瘍の予後予測のために Union Internationale Contre le Cancer (UICC) が定めた病期分類で、48部位の悪性腫瘍に関して、T (tumor): 原発腫瘍の進展度、N (nodes): 所属リンパ節の転移度、M (metastasis): 遠隔転移の有無、で分類している。UICC の TNM 分類は、国際的に広く用いられている病期分類であり、1997年の第5版より American Joint Committee on Cancer (AJCC) との間で共通となっている。2002年に第6版に改訂され、Stage II が II A と II B に、Stage III では III A, III B, III C と細分類された。前版までの壁深達度と転移リンパ節個数が病期に十分に反映されていなかった点が改訂された⁹⁾。表2に TNM 分類とそのほかの病期分類を比較した表を提示した。

深達度

治癒切除例の予後規定因子のなかで、深達度は強い独立した予後因子である。『大腸癌取扱い規約第7版』では、この深達度表記に関して、TNM 分類の T 表記は採用せずに、『胃癌取扱い規約第13版』との整合性に配慮し従来からの M, SM, MP, SS/A, SE, SI/AI 表記とした。TNM 分類と大腸癌取扱い規約との対応では、Tis=M, T1=SM, T2=MP, 漿膜で被覆されている部分では、T3=SS, T4=SE, SI となり、漿膜を有さない部分では、『大腸癌取扱い規約第7版』では、第6版までの a1, a2 の規定をやめて、そのかわりに A とのみ記載し浸潤距離を付記することが望ましいとされ、T3=A, T4=AI となった。

漿膜浸潤 (漿膜面への癌の露出) の有無は、腹膜播

表2 TNM分類と各病期分類との比較

Primary Tumor (T)						
TX	Primary tumor cannot be assessed					
T0	No evidence of primary tumor					
Tis	Carcinoma in situ : intraepithelial or invasion of lamina propria					
T1	Tumor invades submucosa					
T2	Tumor invades muscularis propria					
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the subserosa, or into non-peritonealized pericolic or perirectal tissues					
T4	Tumor directly invades other organs or structures, and/or perforates visceral peritoneum					
Regional Lymph Nodes (N)						
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed					
N0	No regional lymph node metastasis					
N1	Metastasis in 1 to 3 regional lymph nodes					
N2	Metastasis in 4 or more regional lymph nodes					
Distant Metastasis (M)						
MX	Distant metastasis cannot be assessed					
M0	No distant metastasis					
M1	Distant metastasis					
STAGE GROUPING						
STAGE	T	N	M	Dukes	MAC	大腸癌取扱い規約
0	Tis	N0	M0	*	*	0
I	T1	N0	M0	A	A	I
	T2	N0	M0	A	B1	
II A	T3	N0	M0	B	B2	II
II B	T4	N0	M0	B	B3	
III A	T1-T2	N1	M0	C	C1	IIIa
III B	T3-T4	N1	M0	C	C2/C3	
III C	Any T	N2	M0	C	C1/C2/C3	
IV	Any T	Any N	M1	*	D	IV

MAC (modified Astler-Coller)

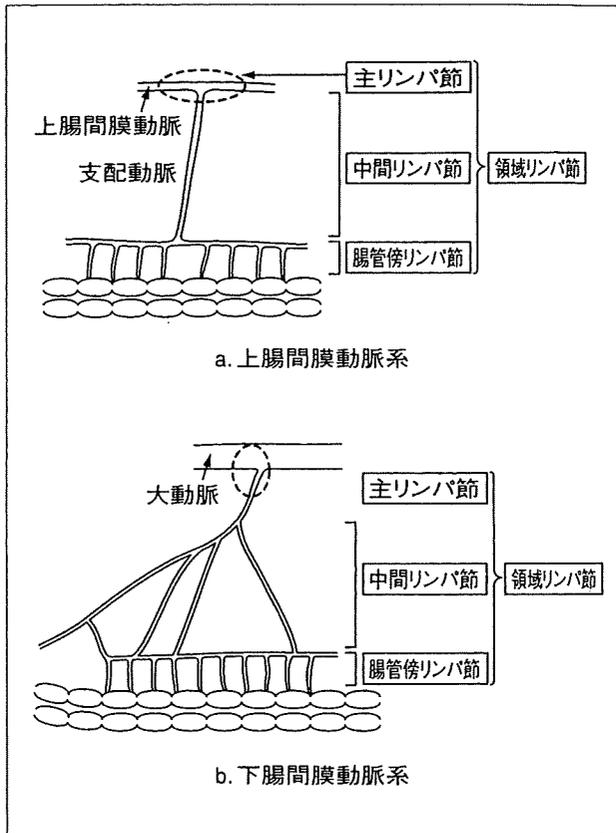
〔文献4〕より引用

種再発との関係で相関する独立した予後因子であり臨床的に重要である。漿膜浸潤はTNM分類では、「T4=tumor directly invades other organs or structures, and/or perforates the visceral peritoneum」と定義されていて、T4には取扱い規約のSE, SIの両方が含まれる。

College of American Pathologistsでは、T4をpT4a (tumor invades adjacent structure or organs) とpT4b (tumor involves the visceral peritoneum) に亜分類し評価することを推奨している^{9,10)}。

リンパ節分類

リンパ節転移の有無は、遠隔転移に次ぐ強い予後因子である。わが国の大腸癌手術に際しての郭清手技は、世界に自慢できる精密なものであり、第6版までの『大腸癌取扱い規約』では、郭清範囲を標準化するために、所属リンパ節部位を血管走行に基づく解剖学的位置で分類し、すなわち転移部位別にn1~n4に細分類した。このわが国のリンパ節分類は、術後の予後予測だけではなく、手術時のリンパ節郭清範囲の指標とする目的も含まれていた。一方、TNM分類では、リンパ節転移個数でリンパ節転移程度をN1 (所属リンパ節転移3個以下)、N2 (所属リンパ節転移4個以上) と分類



〔文献4〕より引用〕

図1 リンパ節分類の基本型

している。以上の点から『大腸癌取扱い規約第7版』では、リンパ節転移個数と転移部位との両者を癒合せたリンパ節分類を取り入れ、第6版までの考えとデータを引き継ぎながら、TNM分類との整合性も考慮にいった分類となった。

『大腸癌取扱い規約第7版』におけるリンパ節分類の基本は、図1のように、腸管傍リンパ節・中間リンパ節・主リンパ節を合わせて領域リンパ節として定義して、腫瘍を支配している支配血管を中心として領域リンパ節を郭清することを原則とした（D3郭清）。腸管傍リンパ節については、『大腸癌取扱い規約第6版』の壁在リンパ節の口側・肛門側10cmを郭清する原則は第7版でも継承されている。腫瘍と支配血管の位置関係により、腸管傍リンパ節にはいくつかのパターンがある。

リンパ節転移度に関しては、腸管傍リンパ節と中間リンパ節を合わせた（『大腸癌取扱い規約第6版』における1群と2群）リンパ節の転移個数で分類し、転移個数の総数が3個以下をN1、4個以上をN2とし、TNM分類と同一の分類法とした。

また、支配動脈根部の主リンパ節、直腸側方リンパ節転移陽性をN3と分類した。欧米でのリンパ節郭清

では、主リンパ節を郭清範囲には入れられてなく、TNM分類のN1、N2は腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移個数で決められている。そのため、従来から用いられているN3を併用しても矛盾は起こらないとの判断から『大腸癌取扱い規約第7版』では、N3を用いている。また、欧米では直腸側方リンパ節転移陽性はM1と規定されているが、わが国では直腸側方リンパ節は所属リンパ節であるという認識があるため、側方リンパ節転移陽性はN3と規定されている。領域リンパ節（腸管傍・中間・主リンパ節、直腸の側方リンパ節）以外のリンパ節転移はM1と規定した。

リンパ節転移度は、手術時のリンパ節郭清範囲やその郭清手技、手術標本整理すなわちリンパ節の抽出の精度に強く関連する。リンパ節の検索個数は生存率と関連するという報告があり¹³⁾、TNM分類では7~14個のリンパ節が摘出されることが重要だとしている。N0と診断するには最低12個のリンパ節検索が推奨されている^{12)~14)}。

病期分類（表1）

『大腸癌取扱い規約第6版』では、SI（AI）N0症例は、Stage IIIaで、TNM分類ではStage IIBに分類されている。『大腸癌取扱い規約第7版』では、SI（AI）N0症例はStage IIとし、領域リンパ節転移陽性例にStage IIIを限定した。

遠隔転移

遠隔転移の有無は、病期分類を規定する項目のなかで、もっとも強い予後規定因子である。取扱い規約では、遠隔転移を肝転移（H）、腹膜転移（P）それ以外の遠隔転移（M）に亜分類して、すべての遠隔転移の方式を同一視するTNM分類と比較して詳細な分類となっている。

とくに肝転移に関しては次の項で示すように取扱い規約第7版では、肝転移治療の指針決定のよい指標となるように改訂が行われた⁹⁾。

肝転移分類

大腸癌肝転移は最近の積極的な外科的切除により治療成績の改善がめざましく、有意に予後が改善することが明らかになった。

肝転移に対する治療の第一選択が肝切除であることは consensus が得られているが、肝切除後の5年生

表3 肝転移の Grade

	H ₁	H ₂	H ₃
N ₀	A	B	C
N ₁			
N ₂	B		
N ₃	C		
M ₁			

〔文献16〕より引用〕

存率は20～50%と施設間で格差がみられる¹⁵⁾。この原因として治療内容の違い以上に肝転移の進行度が異なっていることが考えられる。『大腸癌取扱い規約第6版』までのH numberによる分類のH1（一葉のみに転移）とH2（両葉に4個以内の転移）では、適切な肝切除が行われれば、生存率に差がない。一方、H3（両葉にわたり5個以上の転移）では治療法の違いにより大きく予後が異なっていて、治療法の選択には適さないことが指摘された¹⁵⁾。

そこで、治療法として肝切除を前提とした新しい分類が『大腸癌取扱い規約第7版』から規定された。肝転移巣を転移個数と最大径からH₁、H₂、H₃に分け、さらに原発巣のリンパ節転移とを組み合わせ、Grade分類した（表3）。実際の各Grade分類と5年生存率を示す（表4）。肝転移全症例の5年生存率は、Grade Aで50.3%、Bで24.5%、Cで6.7%であり、Grade Cの予後は不良である。この結果から肝転移治療法の指針決定の一つの指標となると考えられている¹⁶⁾。

今後の課題

1. 微小転移、腸管壁外（脂肪織内）のリンパ節構造のない病巣

cytokeratinやCEAなどのmarkerを用いた免疫組織化学的染色法や分子生物学的手法により、1～数個の癌細胞によって形成される転移巣、いわゆる微小転移の検出が可能になった。また、TNM分類では、原発巣以外の部位に存在する0.2mm以下の少数の腫瘍細胞をisolated tumor cells (ITC)と定義した。現状ではITCは“転移”とは断定できないため、リンパ節や遠隔部位にITCを認めてもそれぞれをN₀、M₀として分類することが提唱された。また、0.2mmを超え2mm以下の微小転移はmicrometastasisと定義し、リンパ節内に認めた場合はN₁、遠隔部位に認めた場合はM₁として分類することが提唱されている¹⁹⁾。リンパ節内の微小転移 (ITC, micrometastasis) と再発・予後との関連に関しては、まだcontro-

表4 各Gradeの5年生存率

Grade	全症例	肝切除例	非切除例
A	50.3%	52.9%	14.3%
B	24.5%	29.6%	7.7%
C	6.7%	10.4%	0.0%

〔文献16〕より引用〕

versialであり、現在わが国でも大腸癌研究会プロジェクト研究で検討中である¹⁷⁾。

リンパ節構造を伴わない癌病巣に関しては、TNM分類では、第5版で定義され3mm以下の病変をT因子、3mmを超える病変はN因子として扱うことが記載された(3-mm rule)が、現在の第6版では、この基準が変更になり、病変の辺縁がsmoothなものをN因子、辺縁がirregularなものを静脈侵襲として扱いT因子にすることが定義された(contour rule)。病巣辺縁の性状は、主観的判断が中心となる点や、また同一病変中でも異なる断面では、性状が異なる場合が指摘されている¹⁸⁾。わが国では『大腸癌取扱い規約第7版』で、初めてこの病巣に関して言及し、「腸管壁外の脂肪織などにリンパ節構造のない病巣があれば、それを記載する」という説明がリンパ節転移の項に付け加えられた。その具体例として、①散在した小癌巣、②脈管侵襲、③神経周囲侵襲、④少し大きめの癌病巣があげられている。現在、これも大腸癌研究会プロジェクト研究において至適分類基準を検討中である。

2. 直腸癌の治療戦略を考慮した病期分類

わが国と欧米では、直腸癌に関する治療戦略の考え方の異なる点がある。すなわち、わが国では側方リンパ節郭清を含めた手術により、直腸癌術後の局所再発を抑制し、予後の改善を図ってきた。これに対して、欧米では手術と放射線化学療法を組み合わせた集学的治療が標準治療として確立している。この考え方の相違により、TNM分類では側方リンパ節転移をM₁として扱い、『大腸癌取扱い規約』では直腸癌の領域リンパ節として扱っている。

術前放射線化学療法を行った直腸癌症例の病期分類の記載方法に関して、TNM分類では術前療法後の手術例の各因子には、yを付け区別しているが、『大腸癌取扱い規約』には記載方法が存在していない。今後、手術以外の効果的な補助療法が手術前後に行われた場合、今までの手術治療が主だった大腸癌術後成績が変

化し、従来の病期分類では対応できなくなる可能性がある。

3. Molecular Marker

現在まで使用されている臨床病理学的因子以外に、新しい分子生物学的予後因子が多数報告されている。また bevacizumab, cetuximab などの新薬により分子標的治療が可能となってきた現状で、molecular marker は病期分類の新しい指標の候補として期待されている¹⁹⁾。

おわりに

診断・治療法の進歩とともに大腸癌の治療成績も改善していくことが予想される。治療法の多様化がすすみ、診断治療の個別化が今後さらに要求される。新しい予後因子も追加され、より詳細で予後予測可能な病期分類が必要となるであろう。一方、病期分類は国際的に通用する客観的指標であることも重要であり、そのバランスが難しくなってくると考える。

【文 献】

- 1) Davis, N. C. and Newland, R. C. : Terminology and classification of colorectal adenocarcinoma : The Australian clinico-pathological staging system. *Aust. N. Z. J. Surg.*, 53 : 211~221, 1983.
- 2) 大腸癌研究会編 : 大腸癌取扱い規約, 第1版, 金原出版, 東京, 1977.
- 3) 大腸癌研究会編 : 大腸癌取扱い規約, 第6版, 金原出版, 東京, 1998.
- 4) 大腸癌研究会編 : 大腸癌取扱い規約, 第7版, 金原出版, 東京, 2006.
- 5) Dukes, C. E. : The classification of cancer of the rectum. *J. Pathol. Bacteriol.*, 35 : 323~332, 1932.
- 6) Gabriel, W. B., Dukes, C. E. and Bussey, H. J. R. : Lymphatic spread in cancer of the rectum. *Br. J. Surg.*, 23 : 395~413, 1935.
- 7) Turnbull, R. B. Jr., Kyle, K., Watson, F. R., et al. : Cancer of the colon : The influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann. Surg.*, 166 : 420~427, 1967.
- 8) Greene, F. L., Page, D. L., Fleming, I. D., et al. : Colon and rectum. *In* AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed., Springer, New York, 2002, p. 113~123.
- 9) Compton, C. C. : Colorectal carcinoma : Diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod. Pathol.*, 16 : 376~388, 2003.
- 10) Jass, J. R., O'Brien, J., Riddell, R. H., et al. : Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma : Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am. J. Clin. Pathol.*, 129 : 13~23, 2008.
- 11) Maggard, M. A., Yermilov, I., Tomlinson, J. S., et al. : Are 12 nodes needed to accurately stage T1 and T2 colon cancers? *Dig. Dis. Sci.*, 2008.
- 12) Nelson, H., Petrelli, N., Carlin, A., et al. : Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J. Natl. Cancer Inst.*, 93 : 583~596, 2001.
- 13) Compton, C. C. and Greene, F. L. : The staging of colorectal cancer : 2004 and beyond. *C. A. Cancer J. Clin.*, 54 : 295~308, 2004.
- 14) Washington, M. K., Berlin, J., Branton, P. A., et al. : Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinomas of the colon and rectum. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 132 : 1182~1193, 2008.
- 15) 加藤知行, 安井健三, 平井孝, 他 : 大腸癌肝転移に関する研究. 大腸疾患 NOW2004, 武藤徹一郎監, 渡辺英伸, 杉原健一, 多田正大編, 日本メディカルセンター, 東京, 2004, p. 89~104.
- 16) 大腸癌研究会編 : 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2005年版, 第7版, 金原出版, 東京, 2006.
- 17) 上野秀樹, 橋口陽二郎, 望月英隆 : 大腸癌における micrometastasis : 外科の立場から (総論). 大腸疾患 NOW2006, 武藤徹一郎監, 渡辺英伸, 杉原健一, 多田正大編, 日本メディカルセンター, 東京, 2006, p. 83~89.
- 18) Quirke, P., Williams, G. T., Ectors, N., et al. : The future of the TNM staging system in colorectal cancer : Time for a debate? *Lancet Oncol.*, 8 : 651~657, 2007.
- 19) Compton, C. C., Fenoglio-Preiser, C. M., Pettigrew, N., et al. : American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference : Colorectal Working Group. *Cancer*, 88 : 1739~1757, 2000.

Surgical Strategy for Local Recurrence after Resection of Rectal Cancer

Shoichi Fujii MD¹, Hiroshi Shimada MD², Shigeru Yamagishi MD², Mitsuyoshi Ota MD¹
Yasushi Ichikawa MD², Chikara Kunisaki MD¹, Hideyuki Ike MD¹, Shigeo Ohki MD¹

¹Department of Surgery, Gastroenterological Center, Yokohama City University

²Department of Gastroenterological Surgery, Yokohama City University
Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan

Corresponding Author: Shoichi Fujii, MD, Department of Surgery, Gastroenterological Center
Yokohama City University, 4-57 Urafunecho, Minami-ku, Yokohama, 232-0024 Japan

E-mail: u0970047@urahp.yokohama-cu.ac.jp

ABSTRACT

Background/Aims: To evaluate surgery for local recurrence after rectal cancer resection.

Methodology: In total, 76 patients with local recurrence after rectal cancer resection were enrolled between 1978 and 1998. Of these, 61 underwent curative resection. Outcomes were assessed according to treatment. Recurrence was classified as visceral or parietal based on preoperative computed tomography or magnetic resonance imaging.

Results: The 5-year survival rates were 17.8%, 25.9%, and 36.9% for patients who underwent total pelvic exenteration, abdomino-perineal resection, and local resection, respectively. Of the 61 patients who underwent curative resection, 18 (29.5%) showed visceral recurrence and 43 (70.5%) showed

parietal recurrence. Among patients with visceral recurrence, 9 (50%) underwent total pelvic exenteration, 6 (33.3%) underwent abdomino-perineal resection, and 3 (16.7%) underwent local resection. Among patients with parietal recurrence, 27 (62.8%) underwent total pelvic exenteration, 4 (9.3%) underwent abdomino-perineal resection, and 12 (27.9%) underwent local resection. Mucinous adenocarcinomas were most common among patients with parietal recurrence. Overall 5-year survival rates were 64.9% and 14.0% for patients with visceral and parietal recurrence, respectively.

Conclusions: Curative resection was effective in rectal cancer patients with visceral recurrence. Novel systemic chemical radiotherapy should be considered for patients with parietal recurrence.

KEY WORDS:

Local recurrence;
Rectal cancer;
Re-excision;
Recurrence pattern

ABBREVIATIONS:

Total Pelvic
Exenteration (PE);
Abdomino-Perineal
Resection (AMP);
Local Resection
(LE); Continuous
Hyperthermic
Pelvic Peritoneal
Perfusion (CHPPP)

INTRODUCTION

Local recurrence of rectal cancer occurs in 10 to 30 percent of patients who have undergone potentially curative resection (1-4). Surgeries such as pelvic exenteration (PE) and abdominosacral resection, radiation, chemotherapy, cryosurgery, and hyperthermia have been reported as effective in these cases. However, so far no consensus has been reached on the optimal therapeutic method for local recurrences. Previously, we reported on the outcome of total PE for locally recurrent rectal cancer. The 5-year survival rate was 31.6 percent in patients undergoing curative resection and 0 percent in patients undergoing palliative surgery (5). While the overall 5-year survival rate in our previous study was only 14.1 percent, the postoperative morbidity rate was 77.8 percent, and in-hospital death occurred in 13.3 percent of the patients. New approaches, such as FOLFOX (in which fluorinated pyrimidine is combined with a platinum-containing drug) and molecule-targeting therapeutic drugs, have reportedly demonstrated excellent results with recurrent colorectal cancers that cannot be excised, and great advances have been made in drug therapies in recent years (6-9). However, the long-term outcomes of these

novel techniques have so far remained uncertain. In the current study, the long-term outcomes of total PE, abdomino-perineal resection (AMP), and local resection (LE) in rectal cancer patients with local recurrence were analyzed 10 or more years after surgery.

METHODOLOGY

In total, 76 rectal cancer patients with local recurrence, all of whom had no distant metastases at the time of preoperative diagnosis, underwent surgery at Yokohama City University Hospital, Japan, between 1978 and 1998. Of these, 61 patients were treated by curative resection (Table 1). The remaining 15 patients underwent non-curative resection, which was diagnosed intraoperatively: 9 of these patients had a positive margin of resection, 3 patients had liver metastasis, and 3 patients had peritoneal metastasis. The data from the 61 patients who were treated by curative resection were analyzed as described below.

Initially, the overall 5-year survival rates were compared according to the surgical procedure, the presence of adjuvant therapy, the histological type, and the recurrence pattern. A multivariate analysis

TABLE 1 Demographics and Characteristics of the Locally Recurrent Rectal Cancer Patients who underwent Curative Resection

Age		59.0±11.3
Gender	Male : Female	39:22
Mode of recurrence	Visceral	18
	Parietal	43
Operative procedure	Pelvic exenteration (PE)	36
	Rectal amputation (AMP)	10
	Local excision (LE)	15
Adjuvant therapy	Preoperative radiation	7
	Continuous hyperthermic pelvic peritoneal perfusion	18
Histology of primary tumor	Well-differentiated adenocarcinoma	24
	Moderately-differentiated adenocarcinoma	27
	Poorly-differentiated adenocarcinoma	1
	Mucinous carcinoma	9

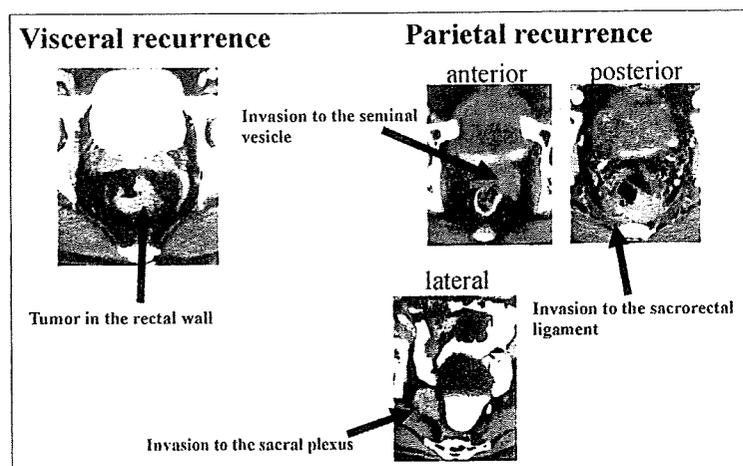


FIGURE 1 Patterns of local recurrence. The panel on the left shows the visceral pattern with the view centered on the rectum. The panel on the right shows the parietal pattern from three views (anterior, posterior, and lateral).

of the risk factors for survival was performed. The surgical procedure was classified as PE (defined as total PE with urinary diversion and rectal amputation), AMP (defined as resection of the perineum including the anus), or LE (defined as resection of the perineum not including the anus). Anterior resection and the Hartmann’s procedure were included within LE. The adjuvant therapies were preoperative radiotherapy and intraoperative continuous hyperthermic peritoneal perfusion in the pelvis (CHPPP); the latter was performed routinely for local recurrent rectal

cancer from 1992 to 1999. The mean dose of preoperative radiotherapy was 48.6Gy (with a minimum dose of 40Gy and a maximum dose of 50Gy). The CHPPP regimen included the pelvic reflux of 200mg cisplatin, 20mg mitomycin C, and 1,000mg 5-FU with warm water at 42.5°C after resection of the primary lesion. The histological types were compared between the differentiation levels. The recurrence pattern was classified as either visceral, in which the tumor mass formation including the rectal wall was attributed to recurrence at the site of anastomosis and/or implantation at the colorectal wall, or parietal, in which the tumor mass formation including the parietal side of the pelvic cavity was attributed to a positive circumferential radial margin at the site of resection of the primary lesion, implantation at the pelvic wall, and/or lymph-node recurrence (**Figure 1**). Of the 61 patients, 18 (29.5%) showed visceral recurrence and 43 (70.5%) showed parietal recurrence. Among the patients with visceral recurrence, 16 had anastomotic recurrence and 2 had implantation at the rectum. Among the patients with parietal recurrence, 22 had a positive circumferential margin, 14 had implantation at the pelvic wall, and 7 had lymph-node recurrence.

Among the patients with visceral recurrence and parietal recurrence, PE was employed in 9 (50%) and 27 (62.8%), AMP was employed in 6 (33.3%) and 4 (9.3%), and LE was employed in 3 (16.7%) and 12 (27.9%), respectively. There were no significant differences in the frequencies of these operative procedures.

We also compared the histological findings between the different recurrence patterns (visceral vs. parietal), and compared the local re-recurrence frequency between the different operative procedures.

The data were analyzed by the chi-square test and the unpaired *t*-test. The overall 5-year survival rates were compared by the Kaplan-Meier method. A multivariate analysis of the factors that affected the survival rate was performed using the Cox proportional hazard model. Differences were considered statistically significant at the *P*<0.05 level.

RESULTS

Comparisons of 5-year Survival Rate

The overall 5-year survival rate for all of the patients was 26.0 percent (**Figure 2**).

TABLE 2 Multivariate Analysis of the Prognostic Factors influenced on the Overall Survival by the Cox-proportion Hazard Model

	Coefficient	95% Confidence interval		Exp (coefficient)	<i>p</i> value
Parietal/visceral	1.326	1.565	9.062	3.766	0.0031
Op: PE/Others	0.769	1.111	4.195	2.158	0.0232
Histology: Well/Others	-0.297	0.389	1.420	0.743	0.3684
Preop radiation/none	-0.496	0.207	1.788	0.609	0.3669
CHPPP/none	-0.009	0.516	1.905	0.991	0.9793

PE: Total pelvic exenteration; Well: Well-differentiated adenocarcinoma; CHPPP: Continuous hyperthermic pelvic peritoneal perfusion.

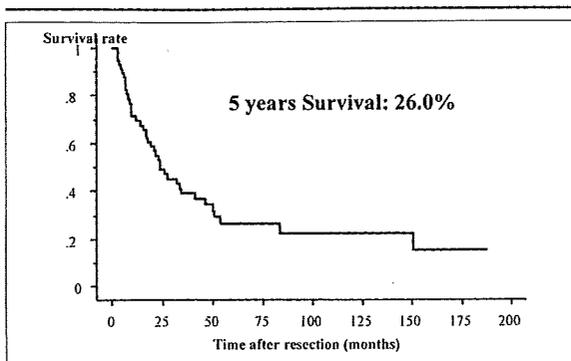


FIGURE 2 Cumulative overall survival curve for all patients. The 5-year survival rate was 26.0 percent.

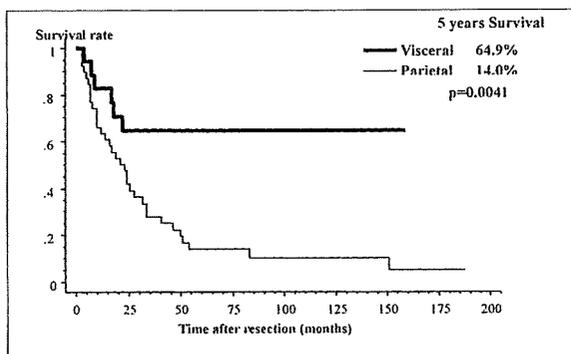


FIGURE 3 Cumulative survival curve according to the patterns of local recurrence. The 5-year survival rate was 64.9 percent for the visceral pattern and 14.0 percent for the parietal pattern. This difference was statistically significant ($P=0.0041$).

Surgical Procedures

PE, AMP, and LE were performed in 36, 10, and 15 patients, respectively; the curative resection rates for these patients were 80 percent, 83.3 percent, and 78.9 percent, respectively. The 5-year survival rates for the patients treated by PE, AMP, and LE were 17.8 percent, 25.9 percent, and 36.9 percent, respectively. There was a statistically significant difference in the 5-year survival rates for patients treated by PE and AMP ($P=0.0236$).

Adjuvant Therapy

Preoperative radiotherapy was administered to 7 patients (11.5%). The 5-year survival rates for the patients who did and did not receive preoperative radiotherapy were 40.0 percent and 25.3 percent, respectively; this difference was not statistically significant. In total, 18 patients (29.5%) were treated by the CHPPP regimen. The 5-year survival rates for the patients who did and did not receive CHPPP were 17.5 percent and 31.0 percent, respectively; this difference was not statistically significant.

Histological Type

Overall, 24 patients had well-differentiated adenocarcinoma, 27 patients had moderately differentiated adenocarcinoma, 1 patient had poorly differentiated carcinoma, and 9 patients had mucinous carcinoma.

The 5-year survival rates for the patients with well-differentiated adenocarcinoma, moderately differentiated adenocarcinoma, poorly differentiated adenocarcinoma, and mucinous carcinoma were 32.6 percent, 17.6 percent, 100 percent, and 18.2 percent, respectively; these differences were not statistically significant.

Recurrence Patterns

The 5-year survival rates for the patients with visceral and parietal recurrence were 64.9 percent and 14.0 percent, respectively ($P=0.0041$; Figure 3). Within the group with visceral recurrence, the 5-year survival rate was 44.4 percent for patients treated by PE and 87.5 percent for those treated by all methods except PE. Patients treated by PE tended to have a poor prognosis ($P=0.0871$). Within the group with parietal recurrence, the 5-year survival rate was 7.4 percent for patients treated by PE and 23.8 percent for those treated by all methods except PE. Again, those treated by PE tended to have a poor prognosis ($P=0.0568$; Figure 4).

Multivariate Analysis

Parietal recurrence and PE were both identified as factors that had a significant effect on prognosis (Table 2).

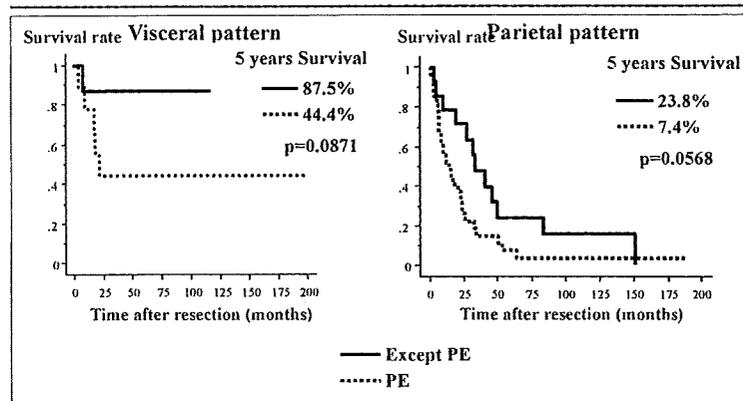


FIGURE 4 Cumulative survival curve according to the surgical procedures for each pattern of local recurrence. A statistically significant difference was found between the group treated by PE and the group treated by all methods except PE ($P=0.0871$) for the visceral pattern, but not for the parietal pattern ($P=0.0568$).

TABLE 3 Pathological Findings according to Local Recurrence Pattern

	Visceral (n=18)	Parietal (n=43)	P value
Rec. tumor diameter	5.7±3.4cm	5.2±2.2cm	0.5898
Primary tumor diameter	4.7±1.8cm	5.0±2.5cm	0.6181
Histology			0.0087
Well	12	12	(Well/Mod .vs. Poor/ Muc)
Mod	6	22	
Poor	1	0	
Muc	0	9	

Well: Well-differentiated adenocarcinoma; Mod: Moderately-differentiated adenocarcinoma; Poor: Poorly-differentiated adenocarcinoma; Muc: Mucinous carcinoma.

Comparison of Histological Findings by Recurrence Pattern

There were no differences in tumor diameter between the groups with the two recurrence patterns; however, many cases showed less-differentiated histology within the group with parietal recurrence ($P=0.0087$; Table 3).

Comparison of Local Re-Recurrence Frequency by Recurrence Pattern and Operative Procedure

Local re-recurrence occurred in 31 patients (50.8%), 4 (22.2%) of whom showed visceral recurrence and 27 (62.8%) of whom showed parietal recurrence ($P=0.0051$). Local re-recurrence was observed in 22 (61.1%), 3 (30.0%), and 6 (40.0%) of the patients treated by PE, AMP, and LE, respectively; these differences were not statistically significant ($P=0.1379$).

DISCUSSION

Surgical resection for local recurrence of rectal cancer has been reported to have variable outcomes. Estes *et al.* reported a 5-year survival rate of 49 percent in patients undergoing PE for local recurrences. Wanebo *et al.* (10) reported a relatively favorable 4-year survival rate of 33 percent for patients undergoing PE. However, Wiggers *et al.* (11) reported a 5-year survival rate of 0 to 5 percent, and a median survival period of 3.5 to 13 months. Ike *et al.* (5) from our department reported on the outcomes of PE according to the extent of radical resection, and found that the 5-year survival rate of patients undergoing cur-A surgery (in which the tumor was excised with no histological residue) was 31.6 percent; these investigators recommended that PE for local recurrences should be conducted only in patients for whom the long-term outcome could be estimated, because the complication rate could be as high as 77.8 percent. By contrast, Sakai *et al.* (12) reported no cases of 5-year survival with any treatment other than surgery (that is, chemotherapy, radiation chemotherapy, or hyperthermoradiation chemotherapy). At present, surgical resection appears to be the only treatment modality that can achieve long-term survival. The findings of these papers indicated that the patients had a poor surgical outcome because the recurrence was too advanced to achieve curable resection even by PE.

Our current study revealed a significant difference in the long-term outcome between patients who underwent PE and AMP; however, there were no significant differences in the frequency of local re-recurrence among the patients undergoing the three surgical procedures investigated. These results could not be analyzed by a simple comparison, because the background characteristics of the patients were different. There were no differences in the curative resection rates among the different surgical procedures.

The recurrence patterns were classified as visceral or parietal for the purposes of our analysis. Yamada *et al.* (13) reported that the extent of pelvic infil-

tration was correlated with the prognosis. The causes of local recurrence are thought to include circumferential radial margin shortage, cancer cell scatter, pelvic side wall lymph-node recurrence, and anastomotic cancer cell implantation. However, if the local recurrence has reached a certain size before diagnosis, it can be difficult to determine the exact cause. We examined whether the recurrence occurred at the center of the rectum or the wall of the pelvis. Our findings highlighted a difference in the treatment results. We identified a significant difference in the long-term outcome depending on the recurrence pattern: the 5-year survival rate in patients with visceral recurrence was 64.9 percent, while that in patients with parietal recurrence was 14.0 percent. We therefore believe that the local recurrence type should have a significant influence on the treatment method that is selected. The clinicopathological characteristics of the two groups differed only in the frequencies of mucinous carcinoma and local re-recurrence, which were higher in patients with parietal recurrence.

The efficacy of preoperative radiotherapy as an adjuvant therapy remains unclear. We were unable to reach a definitive conclusion based on the results of the present study alone, because only 7 patients underwent preoperative irradiation and their background characteristics differed considerably from those of the patients who did not undergo preoperative irradiation. Further studies with larger numbers of patients are needed to clarify this point.

In our hospital, CHPPP was used to prevent local recurrences in 120 patients with T3 or T4 rectal cancer between October 1992 and February 1999. Among 111 patients treated with cur-A and cur-B (the latter being ablative surgery in which there is a histological residue although is not visible to the naked eye), 8 (7.2%) developed local recurrences; this frequency was not significantly different from that observed in 131 patients (8 patients; 6.1%) who did not undergo CHPPP during the same period. As a consequence, this approach was not used after March 1999.

The efficacy of chemotherapy as an adjuvant therapy or major treatment could not be assessed in the current study, because the subjects had been treated prior to 1998, at a time when there were no effective evidence-based regimens. More recent reports have demonstrated the remarkable efficacy of chemotherapy for the treatment of colorectal cancer, and the appearance of new regimens, such as FOLFOX and FOLFIRI (in which irinotecan is used in combination with fluorinated pyrimidine), has markedly increased the median survival rates of cases of advanced colorectal cancer with recurrence (6-8). Combination therapy with molecule-targeting drugs is also expected to improve the outcomes in the future (9). Thus, a treatment 'generation gap' seems to have arisen over a period of just a few years. If the combined use of new regimens with molecule-targeting therapeutic drugs or multimodality oncotherapy

including radiation yields a superior outcome to that of surgical resection for resectable local recurrences of rectal cancer, we predict that the need for re-operation will decline in the future.

CONCLUSIONS

Curative resection appears to be effective for cases of rectal cancer with visceral recurrence. By

contrast, in patients with parietal recurrence, which is associated with a high frequency of poorly differentiated adenocarcinoma including mucinous carcinoma, resection alone is often inadequate for local control; multimodality oncotherapy, including systemic chemical radiotherapy, might be needed for the treatment of these patients.

REFERENCES

- 1 **Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S:** Importance of extended lymphadenectomy with lateral dissection for advanced lower rectal cancer. *World J Surg* 1997; 21:728-732.
- 2 **Ross A, Rusnak C, Weinerman B, et al:** Recurrence and survival after surgical management of rectal cancer. *Am J Surg* 1999; 177:392-395.
- 3 **Kapiteijin E, Marijnen CA, Colenbrander AC, et al:** Local recurrence in patients with rectal cancer diagnosed between 1988 and 1992: a population-based study in the west Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24:528-535.
- 4 **Rullier E, Laurent C, Carles J, Saric J, Michel P, Parneix M:** Local recurrence of low rectal cancer after abdominoperineal and anterior resection. *Br J Surg* 1997; 84:525-528.
- 5 **Ike H, Shimada H, Ohki S, Yamaguchi S, Ichikawa Y, Fujii S:** Outcome of total pelvic exenteration for locally recurrent rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:700-703.
- 6 **Delaunoit T, Alberts SR, Sargent DJ, et al:** Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005; 16:425-429.
- 7 **Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al:** Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2006; 20:3347-3353.
- 8 **Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, et al:** Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR): High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). *Eur J Cancer* 2001; 37:1000-1005.
- 9 **Kelly H, Goldberg RM:** Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol* 2005; 23:4553-4560.
- 10 **Wanebo HJ, Koness RJ, Vezzeridis MP, Cohen SI, Wroblewski DE:** Pelvic exenteration for recurrent rectal cancer. *Adv Surg* 1996; 29:586-595.
- 11 **Wiggers T, Vries R de M, Veeze-Kuypers B:** Surgery for local recurrence of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:323-328.
- 12 **Sakai Y, Nishikawa H, Nishimura K, Hisano S, Miura K:** Nonsurgical therapy to local recurrence of rectal cancer. *J Jap Soc Coloproctol* 1995; 48:1076-1079. (In Japanese with English abstract)
- 13 **Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, Chuman Y, Akiba S, Aikou T:** Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88:988-993.

ORIGINAL ARTICLE – COLORECTAL CANCER

Feasibility of a Lateral Region Sentinel Node Biopsy of Lower Rectal Cancer Guided by Indocyanine Green Using a Near-Infrared Camera System

Shingo Noura, MD, PhD¹, Masayuki Ohue, MD, PhD¹, Yosuke Seki, MD, PhD¹, Koji Tanaka, MD, PhD¹, Masaaki Motoori, MD, PhD¹, Kentaro Kishi, MD, PhD¹, Isao Miyashiro, MD, PhD¹, Hiroaki Ohigashi, MD, PhD¹, Masahiko Yano, MD, PhD¹, Osamu Ishikawa, MD, PhD¹, and Yasuhide Miyamoto, MD, PhD²

¹Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan; ²Department of Immunology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan

ABSTRACT

Background. A lateral pelvic lymph node dissection (LPLD) for lower rectal cancer may be beneficial for a limited number of patients. If sentinel node (SN) navigation surgery could be applied to lower rectal cancer, then unnecessary LPLDs could be avoided. The aim of this study was to investigate the feasibility of lateral region SN biopsy by means of indocyanine green (ICG) visualized with a near-infrared camera system (Photodynamic Eye, PDE).

Methods. This study investigated the existence of a lateral region SN in 25 patients with lower rectal cancer. ICG was injected around the tumor, and the lateral pelvic region was observed with PDE.

Results. With PDE, the lymph nodes and lymph vessels that received ICG appeared as shining fluorescent spots and streams in the fluorescence image. This allowed the detection of not only tumor-negative SNs but also tumor-positive SNs as shining spots. The lateral SNs were detected in 6 of 6 T1 and T2 diseases and 17 of 19 T3 diseases. The lateral SNs were successfully identified in 23 (92%) of the 25 patients. The mean number of lateral SNs per patients was 2.1. Of the 23 patients, 6 patients underwent LPLD. Of the 3 patients who had a tumor-negative SN, all dissected lateral non-SNs were negative in all 3 cases.

Conclusions. We could detect the lateral SNs, not only in T1 and T2 disease, but also in T3 disease. Although this is only a preliminary study, the detection of lateral SNs in

lower rectal cancer by means of the ICG fluorescence imaging system is considered to be a promising technique that may be used for determining the indications for performing LPLD.

Gerota, in 1895, described the lateral and upward lymphatic flow of the rectum as shown by a dye injection method.¹ Nevertheless, an abdominopelvic lymph node (LN) dissection failed to yield any benefit in patient survival.^{2,3} In Japan, lateral pelvic LN dissection (LPLD) is performed for middle or lower rectal cancer; it has been shown to be associated with a lower local recurrence rate than that achieved by conventional surgery.^{4–6} However, the routine adoption of LPLD for patients with locally advanced rectal cancer remains controversial because less than one quarter of all patients with locally advanced rectal cancer have lateral lymph node metastasis, and the prognosis of patients with lateral lymph node metastasis is reported to be poor even after LPLD.^{6–9}

Sentinel node (SN) is defined as the first node in the regional lymphatic basin that drains the primary tumor and radioisotope and/or dye has been used to detect it. A SN biopsy (SNB) is the standard procedure to determine the axillary staging in breast cancer with clinically negative nodes.^{10,11} Recently, the SNB concept has been applied to cancers of the gastrointestinal tract.^{12–15} If SNB could be applied to lower rectal cancer, then unnecessary LPLDs could thus be avoided and a personalized lymphadenectomy might instead be possible. Numerous studies, including these above reports, have used a radioactive colloid tracer (e.g., ^{99m}Tc sulfur colloid) or a visible blue dye (e.g., isosulfan blue).¹⁶ Recently, a promising new technique that uses SNB guided by indocyanine green

© Society of Surgical Oncology 2009

First Received: 13 February 2009;
Published Online: 23 September 2009

M. Ohue, MD, PhD
e-mail: ohue-ma@mc.pref.osaka.jp

(ICG) fluorescence imaging has been reported in the treatment of gastric cancer.^{17,18}

The current study is, to our knowledge, the first report of a lateral region SNB in lower rectal cancer guided by ICG by means of a near-infrared camera system. By examining various concentrations of ICG, we were able to thus determine the optimal concentration. We herein investigated the feasibility for the use of this novel detection technique to perform a lateral pelvic SNB.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Twenty-five patients with lower rectal cancer, who were preoperatively diagnosed to have stage II or III disease, clinically staged according to the tumor, node, metastasis (TNM) system of classification of the International Union Against Cancer, were investigated.¹⁹ The patients were clinically diagnosed before surgery on the basis of the findings of colonoscopy, barium enema, computed tomographic scan, and magnetic resonance imaging. They had no metastasis in the lateral pelvic LNs in the preoperative diagnosis. All underwent curative surgery either with or without LPLD between January 2007 and December 2007. None of the patients had preoperatively undergone either chemotherapy or irradiation. This study was approved by the Human Ethics Review Committee of Osaka Medical

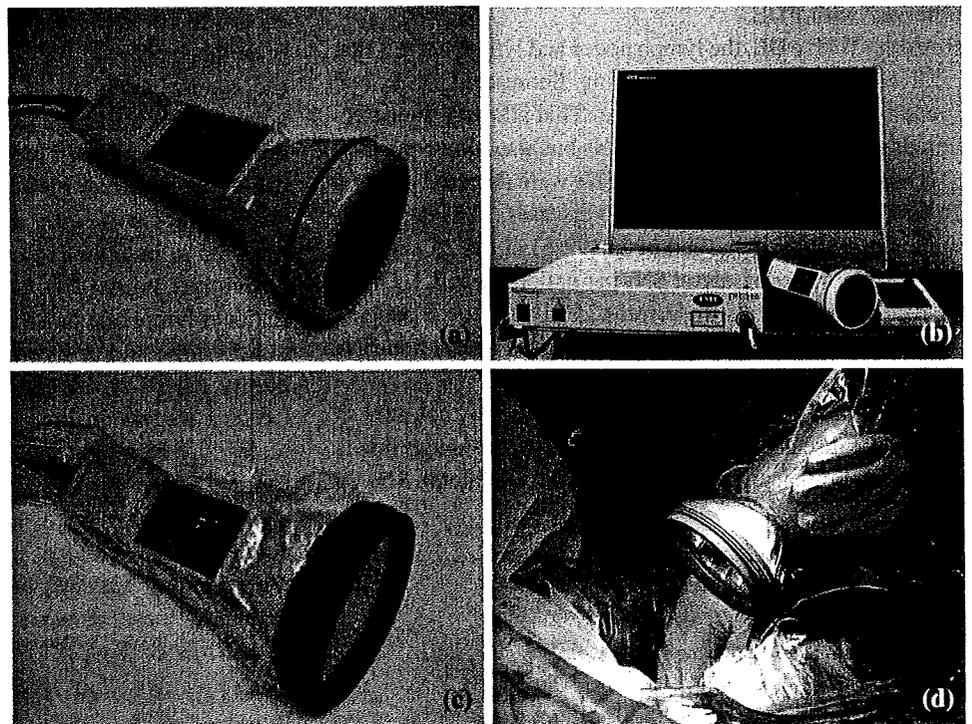
Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, and a signed consent form was obtained from each patient.

Detection of the SN by ICG With the Near-Infrared Camera System

Before performing the laparotomy, a fine needle (26 gauge) was inserted into the submucosal layer via the anus, and ICG dye (Diagnogreen; Dai-Ichi Pharm, Tokyo, Japan) was then gently injected at four sites on the anal side of the tumor circumferentially. The total amount of injected dye was 1 mL (5 mg, .5% ICG) for each patient. After the rectal cancer was resected, the lateral vesical and obturator spaces were opened by the extraperitoneal approach between the lateral aspect of the internal iliac vessels and the pelvic wall. The surrounding adipose tissue around the common-internal iliac arteries and the obturator spaces were observed with the PDE. This allowed the identification of the SN around the lateral pelvic region. Of the 25 patients, 8 patients underwent a rectal resection with LPLD, and 17 patients underwent a rectal resection without LPLD.

ICG fluorescence imaging was carried out with the near-infrared camera system (Photodynamic Eye, PDE; Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japan) (Fig. 1a). The light source was a light-emitting diode that emitted light at a wavelength of 760 nm, and the detector was a charged-coupled device camera with a filter used to filter out light

FIG. 1 a Near-infrared camera system (PDE, Photodynamic Eye). b PDE system. c The camera unit was covered with sterilized transmissive cover. d The camera unit was handled directly by the surgeon



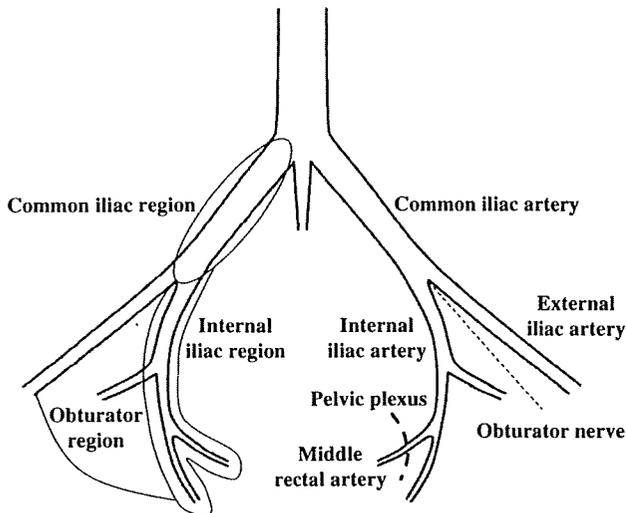


FIG. 2 Diagram showing the division of the lateral pelvic region

with a wavelength of <820 nm. The fluorescence signals were sent to a digital video processor to be displayed on a TV monitor in real time (Fig. 1b). The camera unit of the device was covered with a sterilized transmissive cover (Fig. 1c). This camera was held directly by the surgeon, and it was placed approximately 20 cm ahead of the pelvic side wall (Fig. 1d).

Division of the Lateral Pelvic Region

According to the Japanese Classification of Colorectal Carcinoma, the lateral pelvic region may be classified into three divisions: (1) the common iliac region along the common iliac artery, (2) the internal iliac region along the internal iliac artery, and (3) the obturator region along the obturator nerve, artery, and vein (Fig. 2).²⁰

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed with the StatView version 5.0 software package (Abacus Concepts, Berkeley, CA). The data are presented as mean \pm standard deviation. The data were analyzed by the χ^2 test for discrete variables. If the sample size was small, then Fisher's exact test was used. A *P* value of $<.05$ denoted the presence of a statistically significant difference.

RESULTS

Patient Characteristics

The patients included 16 men (64%) and 9 women (36%), with an average age of 58.4 ± 11.6 (range, 33–74) years. The anal edge of all tumors lower levels was located

TABLE 1 Clinicopathological findings of the 25 patients with rectal cancer

Characteristic	Value
Age (y)	58.4 ± 11.6 (33 to 74)
Sex	
Male	16 (64%)
Female	9 (36%)
Distance from dentate line (cm)	3.1 ± 2.3 (–1.0 to 7.0)
Tumor size (cm)	4.5 ± 1.9 (1.2 to 8.3)
Histological grade	
Well	7 (28%)
Mod	17 (68%)
Muc	1 (4%)
Primary tumor	
pT1	1 (4%)
pT2	5 (20%)
pT3	19 (76%)
Regional lymph nodes	
pN0	9 (36%)
pN1	13 (52%)
pN2	3 (12%)
pTNM stage	
I	5 (20%)
II	4 (16%)
III	16 (64%)
Lymphatic invasion	
No	6 (24%)
Yes	19 (76%)
Venous invasion	
No	10 (44%)
Yes	15 (60%)

Well, well differentiated adenocarcinoma; Mod, moderately differentiated adenocarcinoma; Muc, mucinous adenocarcinoma; TNM, tumor, node, metastasis system. Data are presented as mean \pm standard deviation (range); or *n* (%)

either at or below the peritoneal reflection. The distance from the dentate line to the lower border of the tumor was 3.1 ± 2.3 (range, –1.0 to 7.0) cm. The tumor size was 4.5 ± 1.9 (range, 1.2–8.3) cm. Most tumors were moderately differentiated adenocarcinoma ($n = 17$), followed by well-differentiated adenocarcinoma ($n = 7$) and mucinous adenocarcinoma ($n = 1$) (Table 1).

Feasibility

The optimal concentration of ICG was examined in a few cases at each concentration. At first, the sensitivity for SN was checked at 1 mL (2.5 mg, .25% ICG). However, it was difficult to find the lateral LN that uptakes ICG with PDE. We could not identify lateral SNs in three cases. The detection rate was 0% (0 of 3). Next, we checked the

TABLE 2 Clinicopathological features and success rate of identifying lateral SNs

Clinicopathological feature	No. of cases examined	No. of SNs detected	Success rate (%)	P value
Age				
<60 y	13	13	100	.22 ^b
60 y	12	10	83	
Sex				
Male	16	15	94	.99 ^b
Female	9	8	89	
Distance from dentate line				
<3.0 cm	10	8	80	.15 ^b
3.0 cm	15	15	100	
Tumor size				
<4.5 cm	11	11	100	.49 ^b
4.5 cm	14	12	86	
Histological grade				
Well	7	7	100	.60 ^a
Mod	17	15	88	
Muc	1	1	100	
Primary tumor				
pT1	1	1	100	.71 ^a
pT2	5	5	100	
pT3	19	17	89	
Upward LN status				
Negative	10	10	100	.50 ^b
Positive	15	13	87	
pTNM stage				
I	5	5	100	.54 ^a
II	4	4	100	
III	16	14	88	
Lymphatic invasion				
No	6	5	83	.43 ^b
Yes	19	18	95	
Venous invasion				
No	10	9	90	.99 ^b
Yes	15	14	93	

Well, well differentiated adenocarcinoma; Mod, moderately differentiated adenocarcinoma; Muc, mucinous adenocarcinoma; LN, lymph node; SN, sentinel node; TNM, tumor, node, metastasis system

^a χ^2 test

^b Fisher's exact test

sensitivity of SN at 1 mL (5 mg, .5% ICG). PDE clearly detected the LNs and lymph vessels that received ICG. We could identify lateral SNs in all three cases, and the detection rate was 100% (3 of 3). Finally, the sensitivity of SN was checked at 2 mL (10 mg, .5% ICG). However, at this level, not only the lateral LN but also the surrounding adipose tissue were visualized as shining fluorescent spots with PDE. We could identify lateral SNs in one of two cases, and the detection rate was 50% (1 of 2). On the basis of these results, we injected 1 mL (5 mg, .5% ICG) throughout the subsequent experiments.

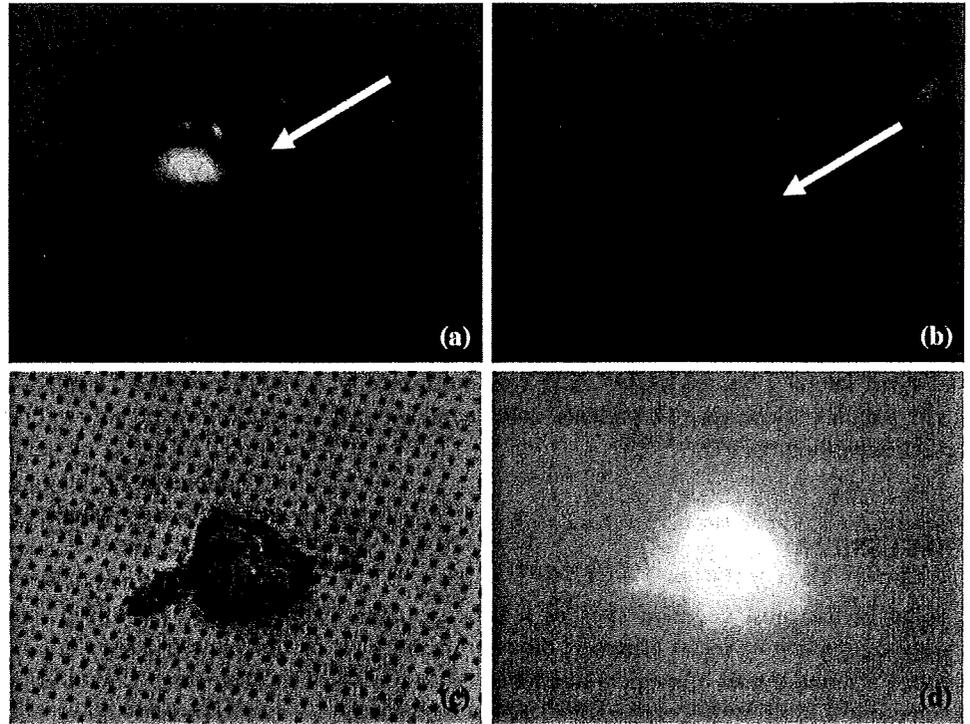
No adverse events related to the ICG injection occurred. The upward LNs along the inferior mesenteric artery could be detected by PDE in all cases. However, these PDE-positive LNs could not be detected by examination with the

naked eye. The LNs and lymph vessels not seen in ordinary white light were visualized by PDE in the surrounding adipose tissue around the common-internal iliac arteries and the obturator spaces (Fig. 2). The preparation of the device, injection of ICG, and the observation of the fluorescent images took less than 30 minutes.

Detection of Lateral SNs

The LNs and lymph vessels that received ICG appeared as shining fluorescent spots and streams in the fluorescence image of the PDE. The lateral SNs were successfully identified in 23 (92%) of the 25 patients. The total number of lateral SNs was 48. The number of lateral SNs per patients was $2.1 \pm .8$ (range, 1–4). Of the 48 SNs, 25

FIG. 3 Detection of sentinel nodes (SNs) around the left internal iliac artery. **a** With the Photodynamic Eye (PDE) system, the lymph node (LN) that received indocyanine green (ICG) appeared as a shining fluorescent spot (*arrow*). **b** With PDE, the lymph vessel that received ICG appeared as a shining fluorescent stream (*arrow*). **c** The SN that received ICG is not visibly stained green when examined by the naked eye. **d** The same SN that received ICG appeared as a shining fluorescent spot with PDE



(52%) were detected in the internal iliac region, 19 (40%) were detected in the obturator region, and 4 (8%) were detected in the common iliac region. Age, sex, distance from dentate line, tumor size, histological grade, primary tumor, upward LN status, TNM stage, lymphatic invasion, and venous invasion did not affect the successful identification of the lateral SNs (Table 2, Fig. 3).

Correlation Between the Tumor-Positive Lymph Nodes and Dissected Lymph Nodes

We used the number of LPLD and the status of SN and non-SN by hematoxylin and eosin (HE) staining and made

a flowchart (Fig. 4). If we could detect the lateral SNs with PDE, we diagnosed the patients to have metastasis or not in the SNs on the basis of the intraoperative rapid diagnostic test with HE staining. In addition, we diagnosed the patients to have metastasis or not in the dissected lateral non-SNs on the basis of the postoperative pathological diagnosis with HE staining. Lateral SNs were detected in 23 of 25 patients. LPLD was performed in 6 of the other 23 patients with lateral SNs. Three patients demonstrated metastasis by HE staining in the lateral SNs. In two (67%) of these three patients, tumor-positive LNs were not detected in the dissected lateral non-SNs. Although another three patients demonstrated no metastasis by HE staining in

FIG. 4 Number of LPLD and the status of SN and non-SN by hematoxylin and eosin staining

