

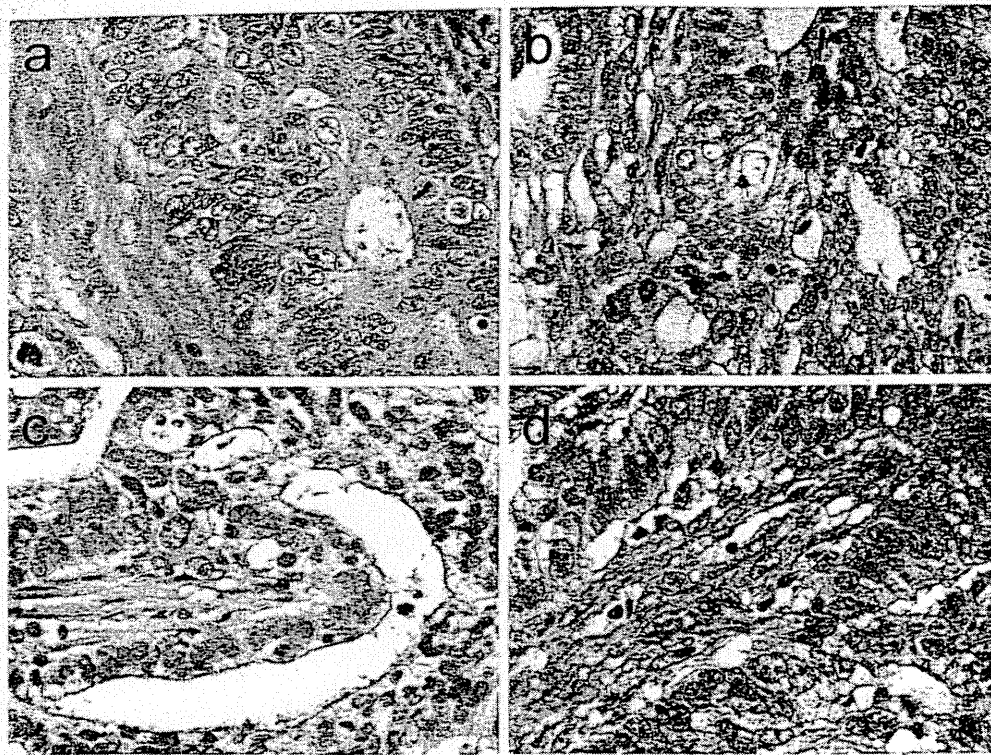


Fig. 3

- (a) Pathological findings for transverse colon cancer showing tub2 (HE, ×200).
- (b) Pathological findings for left ovary showing tub2 (HE, ×200).
- (c) Pathological findings for navel peritoneal disseminations showing moderately to poorly differentiated adenocarcinoma (HE, ×200).
- (d) Pathological findings for peritoneal disseminations at the Cul-de-sac showing moderately to poorly differentiated adenocarcinoma (HE, ×200).

200mgを4Lの温生食に溶解し、Thermal dose 40分で施行し、施行した。病理組織診断では横行結腸の原発巣 (Fig. 2) は主にtub2からなり (Fig. 3a)、浸達度pSE、脈管浸襲ly2、v2、リンパ節転移pN2であった。その他、腹膜播種巣 (臍部、ダグラス窩、大網、左卵巣) から中分化腺癌の転移が認められた (Fig. 3b-d)。以上より最終診断はT、2型、80×35mm、pSE、pN2、sH0、sP3、cM0、fStage IV (取扱規約第7版補訂版)⁷⁾とした。

術後経過：術後の化学療法としてmFOLFOX6 (L-OHP 85mg/m²、1-LV 200mg/m²、5-FU (急速静注) 400mg/m²、5-FU (46時間持続静注) 2,400mg/m²) を半年間施行した。その後LV/5-FU (1-LV 250mg/m²、5-FU 600mg/m²) を施行した。初回手術から1年3ヵ月後のCT検査に

において左右横隔膜下や脾臓周囲に腹膜再発巣が出現し手術を施行した。手術所見では正中創癒痕部、肝表面、左右横隔膜下、脾門部、小網内、胃前後壁に腹膜播種巣を認めたが (Fig. 4)、小腸、腸間膜、ダグラス窩には明らかな腹膜播種は認めなかった。

手術は腹膜播種切除術 (正中創癒痕部、肝表面、胃前壁・後壁、小網、脾摘、左右横隔膜部分切除) ならびにHIPECを施行した。病理組織診断では切除した病変はいずれも低分化腺癌からなる腹膜播種であった (Fig. 5)。術後は化学療法 (mFOLFOX6) を継続した。初回手術から4年後のCT検査で肝S6に20mm大の結節影と、肝門部に孤立性リンパ節腫大を認め、横行結腸癌の肝転移およびリンパ節転移と診断し肝部分切除、肝所属リンパ節

結合織の影響から、全身投与された薬剤の移行が悪い。また腹腔内の薬剤濃度を高めるために直接腹腔内へ投与された薬剤は、腹膜下の数 μm ~2 mm程度までしか浸透しないが、HIPECでは、腹膜下への薬剤の浸透性を高め、最大3 mm程度まで到達すると考えられている^{15) 16)}。またHIPECでは温熱により抗癌剤の細胞内移行促進効果や薬剤耐性細胞の薬剤感受性を上げる作用があると言われている^{15) 17)}。

一方mFOLFOX6療法についてはL-OHPの腹膜移行の報告がないため、作用機序については不明であるが、癌性腹水を伴う大腸癌症例にmFOLFOX6療法が著効し癌性腹水が消失したとの報告¹⁸⁾や、癌性腹膜炎による腸閉塞の改善がみられたとの報告¹⁹⁾があり今後、作用機序や有効性についての更なる検討が必要と考えられる。

本症例の治療が著効した理由としては、初回手術や再手術時に認められた腹膜播種のなかで肉眼的に確認できる結節性のものは可及的に切除し、ミクロレベルの微小なものについては、2度のHIPECとmFOLFOX6療法によりコントロールできたためと考えられた。

本例は、横行結腸癌と広範囲の腹膜播種 (P3) に対してHIPECを含む集学的治療が有効に働き長期生存が得られた貴重な症例であると考えられたため報告した。

文 献

- 1) 山口智弘, 絹笠裕介, 塩見明生, 他: 腹膜播種を伴う原発性大腸癌に対する外科的治療の成績. 日消病会誌 44: 1231-1238, 2011
- 2) 平井 孝, 加藤知之, 金光幸秀: (腹膜播種の診断と治療) 治療 大腸癌腹膜播種 性転移の治療とその成績. 外科 66: 921-925, 2004
- 3) 横溝 肇, 吉松和彦, 大澤岳史, 他: 腹膜播種性転移を伴う大腸癌の治療成績と治療方針. 日臨外会誌 69: 2468-2473, 2008
- 4) 堤 莊一, 浅尾高行, 桑野博行: (癌の播種性病変の病態と診断・治療) 大腸癌腹膜播種の診断と治療. 臨床外科 61: 775-778, 2006
- 5) 片山寛次, 五井孝憲, 山口明夫, 他: 胃・大腸の腹膜転移—腹膜転移に対する化学温熱腹膜灌流療法—. 日本ハイパーサーミア学会編, ハイパーサーミアがん温熱療法ガイドブック, 毎日健康サロン, 大阪, 2008, p64-69
- 6) Fujishima Y, Goi T, Yamaguchi A, et al: MUC2 protein expression status is useful in assessing the effects of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination of colon cancer. *Int J Oncol* 40: 960-964, 2012
- 7) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱規約. 第7版補訂版, 金原出版, 東京, 2009, p15
- 8) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン. 2009年版, 金原出版, 東京, 2009, p60
- 9) Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al: Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21: 3737-3743, 2003
- 10) Sugarbaker PH, Ryan DP: Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol* 13: e362-369, 2012
- 11) 矢野秀朗, Moran BJ, Cecil TD, 他: 大腸癌腹膜播種に対する減量手術と術中温熱化学療法—新たな治療戦略とその適応—. 大腸癌FRONTIER 2008.1 (4), メディカルレビュー社, 大阪, 2008, p63-70
- 12) Lee DH, Oh SY, Lee YR, et al: A Phase II Study of Modified FOLFOX4 for Colorectal Cancer Patients with Peritoneal Carcinomatosis. *Cancer Res Treat* 43: 225-230, 2011
- 13) Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al: Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol* 30: 263-267, 2011
- 14) 山口明夫, 片山寛次: 大腸癌腹膜播種に対する化学療法. 北島政樹編, 消化器外科診療二頁の秘訣, 金原出版, 東京, 2004, p276-277
- 15) 米村 豊, 藤村 隆: 腹膜播種に対する温熱化学療法と腹膜全摘. 医のあゆみ 184: 362-365, 1998
- 16) Los G, Mutsaers PH, van der Vijgh WJ, et al: Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum (II) in intraperitoneal rat tumors after intraperi-

- toneal chemotherapy: A comparison with systemic chemotherapy. *Cancer Res* 49:3380-3384, 1989
- 17) Hetting JVE, Lemstra W, Meijer C, et al: Mechanism of hyperthermic potentiation of cisplatin action in cisplatin-sensitive and -resistant tumor cells. *Br J Cancer* 75:1735-1743, 1997
- 18) 杉本雅和, 松井正輝, 原田昌典, 他: 大腸がん再発のがん性腹水に対してmFOLFOX6が腹水のコントロールに奏効した1例. *Palliative Care Res* 3: 316-320, 2008
- 19) 石田秀之, 和田亜美, 藤田正一郎, 他: mFOLFOX6療法が奏効した超高齢者大腸癌癌性腹膜炎の1例. *癌と化学* 35: 1955-1957, 2008

A Long Survived Case of Transverse Colon Cancer with Peritoneal Dissemination Treated by Multidisciplinary Treatment Including Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy

Toshiyuki Nakazawa¹⁾, Takanori Goi¹⁾, Mituhiro Morikawa¹⁾, Kenji Koneri¹⁾,
Makoto Murakami¹⁾, Yasuo Hirono¹⁾, Atushi Iida¹⁾, Kanji Katayama¹⁾,
Akio Yamaguchi¹⁾ and Atomu Murai²⁾

¹⁾First Department of Surgery, University of Fukui

²⁾Department of Surgery, Kasahara Hospital

A 57-year-old woman underwent extended right hemicolectomy, bilateral oophorectomy, resection of peritoneal disseminations and HIPEC for transverse colon cancer with disseminations. She received chemotherapy with mFOLFOX6 and 1-LV/5FU after operation. About 1 year after the first operation, dissemination on the peritoneum was detected by CT. She underwent resection of peritoneal disseminations and HIPEC again. She was followed by chemotherapy with mFOLFOX6. About 4 years after the first operation, liver metastasis and hilar lymphatic metastasis were detected by CT. The resection of liver metastasis and lymphatic metastasis were performed, revealing that no dissemination was present in the peritoneal cavity. We recognized HIPEC and mFOLFOX6 were effective to her.

This case suggests that HIPEC and mFOLFOX6 are effective for the widely disseminations and she survived for long term.

Key words: colon cancer, peritoneal disseminations, HIPEC

症 例

術前化学療法で5年生存した大動脈周囲リンパ節転移胃癌の1例

国立病院機構福井病院外科¹⁾, 福井大学医学部第1外科²⁾, 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学³⁾

木村 俊久¹⁾ 田畑 信輔¹⁾ 戸川 保¹⁾
恩地 英年¹⁾ 山口 明夫²⁾ 佐藤 保則³⁾

症例は68歳の男性で、腹部大動脈周囲リンパ節に高度の転移を認める3型低分化腺癌に対して術前化学療法を施行した。内容はPaclitaxel 60mg/body, Cisplatin 25mg/bodyをday1, day8, day15に投与しday22は休薬。同時にS-1 100mg/bodyをday1より3週投与し、1週休薬とした。以上を1コースとして計4コースを施行した。術前化学療法終了1カ月後に幽門側胃切除 (D2+No.16b1リンパ節, No.16a2リンパ節郭清), 左副腎合併切除を施行した。病理組織学的検索では、主病巣、リンパ節ともに癌細胞を認めずComplete Response Grade3と判定した。その後S-1 80mgを2年間投与し、術後5年間再発を認めていない。

索引用語：術前化学療法、大動脈周囲リンパ節転移、胃癌

はじめに

大動脈周囲リンパ節をはじめとした遠隔転移を伴う進行胃癌の治療成績は不良である¹⁾²⁾。一方、高度進行胃癌に対する新たな治療戦略として術前化学療法 (neo-adjuvant chemotherapy: 以下NAC) への期待が高まっている³⁾。今回われわれは、腹部大動脈周囲リンパ節転移を伴う進行胃癌に対してPaclitaxel (以下PTX), Cisplatin (以下CDDP), S-1の3剤併用のNACが著効し、組織学的CRとなり、無再発5年生存を得た1切除例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：68歳、男性。

主訴：下腹部痛。

既往歴：高血圧。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成17年11月に下腹部痛を主訴に入院した。下部消化管内視鏡検査では異常なく、上部消化管内視鏡検査で胃体部後壁に腫瘍を認めた。また腹部CTで大動脈周囲リンパ節の腫大を認めた。

入院時現症：身長168cm。体重60kg。眼球結膜に黄

疸なし。眼瞼結膜に貧血なし。表在リンパ節は触知しなかった。腹部は平坦、軟で、圧痛や腫瘍性病変は触知しなかった。Performance States (PS) は0であった。

入院時検査所見：血清総蛋白値の軽度低下を認める以外に異常値はなかった。CEA, CA19-9, CA125の腫瘍マーカーも基準値以内であった。

上部消化管造影 (UGI) 検査所見：胃体下部後壁に隆起陥凹病変を認めた。

上部消化管内視鏡 (GIF) 検査所見：胃体下部後壁に不整な隆起陥凹病変を認めた (Fig. 1a)。生検の結果、低分化腺癌と診断された。

腹部CT検査所見：腹腔動脈周囲を中心に、大動脈周囲リンパ節の腫大を認めた (Fig. 2a)。

治療経過：以上より、cT3, cN3, cM0, cP0, cM1, cStage IV (胃癌取扱い規約13版⁴⁾に拠る) の高度進行胃癌と診断し、外科切除のみでの根治は困難と考えた。治療成績を向上させる目的で術前化学療法が試みられていることを患者に説明し、その効果の可能性と副作用についての十分なinformed consentを行い、院内倫理委員会の承認を得て臨床試験としてNACを施行した。レジメンは諸家⁵⁾⁶⁾の3剤併用化学療法を参考とし、PTX 60mg, CDDP 25mgをday1, day8, day15に投与しday22は休薬、同時にS-1100mgをday1より3週投与し、その後1週休薬とした。全休薬期間は1

2012年10月9日受付 2012年10月20日採用

(所属施設住所)

〒914-0195 敦賀市桜ヶ丘33-1

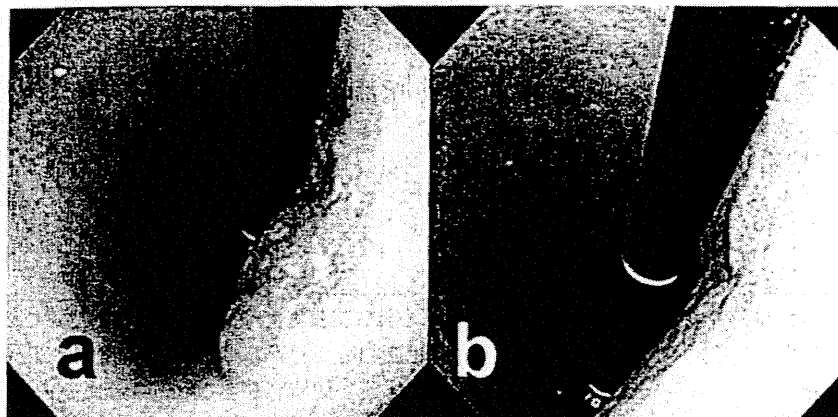


Fig. 1: a) An endoscopic examination revealed a type 3 cancer in the posterior wall of lower body of the stomach. b) After four courses of neoadjuvant chemotherapy, it is a small depressed lesion of the stomach.

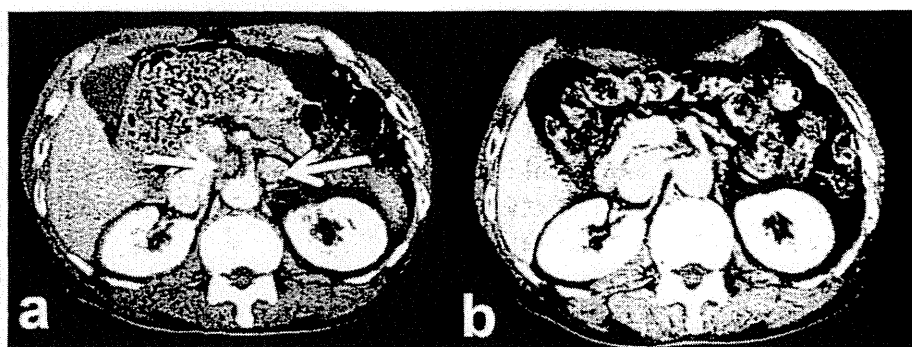


Fig. 2: a) Enhanced CT scan demonstrated para-aortic lymphnode swelling (arrows). b) After four courses of neoadjuvant chemotherapy, para-aortic lymphnodes are reduced in size.



Fig. 3: Resected specimen shows a small remnant ulcer in the posterior wall of the the gastric middle body.

週間とし、2コース終了後にGIFを施行した。腫瘍の縮小を認めたため、さらに2コース施行後にGIFと腹部CTを施行して効果判定を行った。なお化学療法の効果判定はRECISTガイドライン⁷⁾を用いた。

効果判定UGI検査所見：胃体下部後壁の隆起陥凹病変は平坦化し、周囲との境界も不明瞭となっていた。

効果判定GIF検査所見：腫瘍は縮小し、平坦化していた (Fig. 1b)。生検組織診では癌細胞に核濃縮、膨化、多形性があり、壊死組織もみられ、化学療法の効果を確認した。

効果判定腹部CT検査所見：大動脈周囲リンパ節の縮小を認めた (Fig. 2b)。他に新たな転移を認めなかった。

以上よりNACが奏効したと判断し、術前化学療法終了1カ月後に幽門側胃切除 (D2郭清) および左副

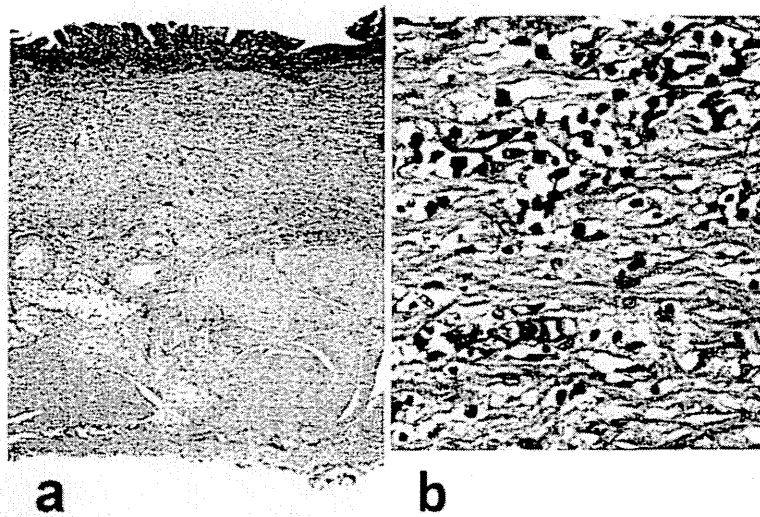


Fig. 4: a) Histological examination of the resected specimen shows marked fibrosis accentuated in the submucosal layer in the primary gastric lesion (H.E. $\times 20$).

b) Histological examination of the resected specimen also shows scattered inflammatory cell infiltrates but no residual cancer cells in the primary gastric lesion (H.E. $\times 400$).

腎合併切除と大動脈周囲リンパ節郭清 (No.16b1リンパ節, No.16a2リンパ節) を施行した。

切除標本肉眼所見：胃体下部後壁に浅い陥凹を認めるのみであった (Fig. 3)。

病理組織学的検査所見：主病巣の粘膜下層に広汎な線維化があり、固有筋層や漿膜下にも線維化が及んでいた (Fig. 4a, H.E.染色 $\times 20$)。リンパ球や形質細胞の浸潤を認めるが癌細胞は認めなかった (Fig. 4b, H.E.染色 $\times 400$)。大動脈周囲リンパ節は広汎に線維化し、リンパ組織の構築は消失しており、主病巣と同じく癌細胞は認めなかった。またNo.16b1の2個、No.16a2の12個を含む計30個の摘出リンパ節すべてに癌細胞を認めなかった。以上より組織学的効果判定はGrade3とした。

術後経過：術後6週後からS-1 (80mg/body, 4週投与2週休薬) を2年間投与し、5年間再発を認めていない。

考 察

高度のリンパ節転移を有する進行胃癌は、たとえ手術可能であったとしても予後不良である¹⁾²⁾。特に大動脈周囲リンパ節転移陽性の胃癌症例は拡大リンパ節郭清を伴う手術を施行しても、3年生存率は5～10%

程度とされる³⁾。その一方で、近年の胃癌化学療法の進歩により、胃癌治療の新たなstrategyとしてNACが提唱されている。NACは術後化学療法に比べてより強力な化学療法が施行可能であるため奏効率が高く、down stagingによる切除率の向上や腫瘍の縮小による多臓器合併切除の回避などが期待されるとされ³⁾⁹⁾。高度のリンパ節転移を有する進行胃癌に対して有効なstrategyと考えられる。現在S-1/CDDP併用療法は高度進行・再発胃癌に対する第一選択の化学療法として認められているが¹⁰⁾、NACとしても行われ、大動脈周囲リンパ節転移症例においての著効例も散見される¹¹⁾¹²⁾。しかしNACの有効性を高めるにはさらに奏効率の高いレジメンを用いることが望まれ、S-1やDocetaxel (以下DOC) およびPTXのTaxane系抗癌剤、CDDP, Irinotecanなどの併用療法が注目されている。このうちPTXは、細胞内の微小管の形成を安定化させることで細胞分裂を阻害し、抗腫瘍活性を示す¹³⁾。またPTXには腫瘍組織中のthymidine phosphorylase (PyNPase) を特異的に誘導することが報告されており、5'-deoxy 5fluorouridine (5-DFUR) との併用療法により相乗効果が得られることが確認されている¹⁴⁾。PTXを併用した化学療法の有用性につ

Table 1. Reported cases of gastric cancer with para-aortic lymphnode metastasis in which both primary lesion and lymph nodes showed histological CR caused by NAC

Author	Year	Sex	Age	Type	Histologic type	Regimen	Course	Outcome (months)
Kiriyama ¹⁹⁾	2001	M	66	3	tub1	PMUE	2	unknown
Yabusaki ²⁰⁾	2002	F	65	3	por	PLF	2	12M
Koizumi ¹¹⁾	2003	M	60	3	tub2	SI/CDDP	1	8M
Matsuya ²¹⁾	2007	M	75	3	tub2	SI/DOC	3	15M
Fujisawa ²²⁾	2007	M	60	3	por	SI/CDDP	2	12M
Matono ²³⁾	2008	M	67	2	tub2	LowFP/CDDP→SI/CDDP	2+1	24M
Oshima ²⁴⁾	2010	M	55	2	por	SI/CDDP	3	6M
Our case	2012	M	68	3	por	PTX/SI/CDDP	5	over 60M

PLF: CDDP+ Leicobolin + 5FU PMUE: CDDP+MMC+VP-16+UFT FP: 5FU+CDDP

いては、PTXとCDDPの併用が効果的であったとする報告¹⁵⁾やPTXとS-1の併用が効果的であったとする報告¹⁶⁾がみられる。自験例の化学療法導入時は、化学療法選択の指針が定まっておらず、種々の報告がなされていた。そのなかでAjaniら¹⁷⁾がDOC/CDDP/5-FUのDCF療法がCDDP/5-FUのCF療法より良好であることを指摘していたため、われわれはより高い奏効率を期待して、3剤併用療法をNACに用いることとした。ただし3剤併用化学療法は副作用も強いと予想され、安全性が問題と考えられた。われわれは3剤併用化学療法のレジメンを選択するにあたり、当時当院においてtaxane系薬剤としてDOCよりもPTXを頻用していたこともあり、PTXを含むレジメンを検索し、岩瀬ら⁵⁾の報告に注目した。しかしPTXとCDDPの量が多く、副作用が強いと判断した。そこでHaraら⁶⁾の報告のPTX 80mg/m² (day1,8,15)/CDDP 25mg/m² (day1,8,15)/5-FU600mg/m² (day1,8,15)の5FUをS-1 (100mg/body) に変更し、かつPTX, CDDPを減量したレジメンで施行した。自験例では化学療法による有害事象は認めず4コースを完遂できた。これにより十分な治療効果と根治的手術が可能であったと考えている。

大動脈周囲リンパ節転移陽性の1因子のみのStage IV胃癌に対するNACの有効性については多くの報告があり、上原ら¹⁸⁾は1年生存率71.7%、2年生存率41.9%と報告している。しかし具体的なレジメンは確立されておらず、また同治療法が生存期間の延長に寄与するか否かについても明確なエビデンスは示されていない。医学中央雑誌で胃癌、大動脈周囲リンパ節、術前化学療法をキーワードとして1983年～2011年につ

いて検索したところNo.16リンパ節転移を伴う進行胃癌に対してNAC施行後に切除し、原発巣およびNo.16リンパ節ともにGrade3の組織学的効果判定を得た症例は7例報告されていた^{11)19)～24)}。これら7例に自験例を含めた8例をTable 1に示す。年齢は55歳から75歳(平均64.5歳)で、男女比は7対1であった。癌の肉眼型は3型が6例、2型が2例であった。組織型は低分化型が4例と多かった。レジメンはSI/CDDPが3例、PMUE (CDDP/MMC/VP-16)、FLP (5FU/Leucovorin/CDDP)、SI/DOCが1例ずつで、1例がLow dose FP (5FU/CDDP) からSI/CDDPに変更した症例であった。施行数は2コースから3コースが多かった。なお術後5年生存の報告例は自験例のみであった。ところで自験例のように、NAC施行後にD2+No.16リンパ節郭清を行うか否かは議論のあるところである。JCOG9501²⁵⁾は壁深達度がT2 (SS) 以深で根治切除が可能な進行胃癌に対して、標準的D2郭清にNo.16リンパ節郭清を加えることの是非を問うた臨床試験であるが、結果はNo.16リンパ節郭清を加えた群と加えなかった群の2群間で5年生存率、無再発生存期間、再発形式に差はなかった。これにより治癒切除可能な進行胃癌に対する予防的No.16リンパ節郭清は否定され、D2郭清が標準術式とされた。自験例ではNACでdown stagingとなったが、もともと治癒切除困難例であったことと効果判定の目的もありNo.16リンパ節の郭清を施行した。また自験例のように組織学的CRを得た胃癌切除例における術後補助化学療法の是非も意見の分かれるところであるが、われわれは再発の可能性を考慮してS-1を減量して2年間投与した。

現在、根治切除不能高度進行胃癌に対するNACのレジメンとしてS-1 120mg/m² (day1-21) CDDP 60mg/m² (day8) が多く行われているが、最近DCSの報告もみられている²⁶⁾。また、高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する術前DCS療法を検討したJCOG1002試験が進行中であり、その結果が期待されるが、自験例のように3剤併用療法の副作用を考慮してdose downした術前PTX/CDDP/S-1療法は有効と考えられた。

結 語

大動脈周囲リンパ節転移を認める高度リンパ節転移進行胃癌に対してPTX/CDDP/S-1のNACが著効し、組織学的CRとなり、無再発5年生存を得た1切除例を経験した。3剤併用療法の副作用を考慮してdose downしたPTX/CDDP/S-1のNACは有効と考えられた。

文 献

- 1) 北村正次, 荒井邦雄, 岩崎善毅: 胃癌における大動脈周囲リンパ節郭清の功罪. 日消外会誌 1995; 28: 923-926
- 2) 三輪晃一, 藤村 隆: 開腹手術 長期生存からみた大動脈周囲リンパ節郭清の適応. 外科治療 2001; 84: 562-567
- 3) Fisher B, Saffer E, Rudock C, et al: Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the production of and response to a serum growth-stimulating factor in mice. Cancer Res 1989; 49: 2002-2004
- 4) 日本胃癌学会編: 胃癌取扱い規約. 第13版, 金原出版, 東京, 1999
- 5) 岩瀬弘明, 後藤秀実: 進行胃癌に対するS-1をkey drugとした多剤併用化学療法: S-1/CDDP併用療法, TXL/S-1/CDDP併用療法. 消化器科 2006; 42: 333-339
- 6) Hara T, Omura K, Hirano M, et al: A phase I study of paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil (TCF) for advanced gastric cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2007; 59: 631-636
- 7) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer. National Cancer Institute of the United States. National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205-216
- 8) 太田恵一郎, 西 満正, 大山繁和他: 進行胃癌に対する腹部大動脈リンパ節郭清の功罪. 日消外会誌 1995; 28: 918-922
- 9) 日本胃癌学会編: 胃癌治療ガイドライン. 改訂第3版, 金原出版, 東京, 2010
- 10) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al: Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 + cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (The SPRITS trial) SPRITS S-1 + cisplatin vs S-1 in RCT in the treatment for stomach cancer. Lancet Oncol 2008; 9: 215-221
- 11) 小泉祐介, 原 章倫, 富田真世他: TS-1/CDDP併用療法が奏功し大動脈周囲リンパ節がCRとなった進行胃癌の1例. 癌と化療 2003; 30: 1351-1356
- 12) 杉本孝章, 井上達夫, 梁取絵美子他: TS-1/CDDP併用療法にて長期CRを維持し切除にて病巣消失を確認された進行胃癌の1例. 日消外会誌 2006; 39: 38-43
- 13) Rowinsky EK, Cazenave LA, Donehower RC: Taxol: A novel investigational antimicrotubule agent. J Natl Cancer Inst 1990; 82: 1247-1259
- 14) Sawada N, Ishikawa T, Fukuse Y, et al: Induction of thymidine phosphorylase activity and enhancement of capecitabine efficacy by taxol/taxotere in human cancer xenografts. Clin Cancer Res 1998; 4: 1013-1019
- 15) 佐近雅宏, 関野 康, 沖田浩一他: Paclitaxel/CDDP併用術前化学療法によりPathological CRが得られた進行胃癌の1例. 癌と化療 2008; 35: 1383-1386
- 16) 玉川 洋, 米山克也, 菅野信洋他: 術前TS-1/Paclitaxel併用投与が奏功した進行胃癌の1例. 癌と化療 2005; 32: 1443-1445
- 17) Ajani JA, Van Cutsem E, Moiseyenko V, et al: Docetaxel (D), cisplatin, 5-fluorouracil (F) compare to cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) for chemotherapy-naïve patients with metastatic or locally recurrent, unresectable gastric carcinoma (MGC): Interim results of a randomized phase III trial (V325). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 249
- 18) 上原伸一, 村林紘二, 楠田 司他: 進行胃癌に対するNeoadjuvant chemotherapy - 特に腹部大動脈周囲リンパ節陽性例について -. 癌と化療

- 2001 ; 28 : 1413-1418
- 19) 桐山賢二, 佐藤文彦, 野村裕紀他: 術前化学療法が奏効し胃全摘術を施行したstage IV胃癌の1例. 臨と研 2001 ; 78 : 124-127
- 20) 藪崎 裕, 梨本 篤, 田中乙雄: 術前化学療法に手CRが得られた大動脈周囲リンパ節転移を伴う食道浸潤胃癌の1例. 癌と化療 2002 ; 29 : 119-123
- 21) 松谷英樹, 川崎仁司, 柴田 滋: Docetaxel/S-1による術前化学療法が著効した高度リンパ節転移を伴う胃癌の1切除例. 癌と化療 2007 ; 34 : 1643-1646
- 22) 藤澤貴史, 佐野 互, 大内佐智子他: S-1+CDDP療法により組織学的CRが得られたStage IV進行胃癌の1例. 癌と化療 2007 ; 34 : 2297-2300
- 23) 的野 吾, 堀内彦之, 岸本幸也他: 腹部大動脈リンパ節転移を認める進行胃癌に対して術前化学療法により手術可能となりpathological CRと確認された1例. 日臨外会誌 2008 ; 69 : 815-819
- 24) 大島玲子, 谷澤 豊, 坂東悦郎他: 術前化学療法にて組織学的に腫瘍の完全消失が得られた腹部大動脈周囲リンパ節転移陽性進行胃癌の1例. 癌と化療 2010 ; 37 : 697-701
- 25) Sano T, Sasako M, Nashimoto A, et al: Randomized controlled trial to evaluate para-aortic lymphadenectomy for gastric cancer (JCOG9501) : final morbidity/mortality analysis. Proc Am Soc Clin Oncol 2002 ; 21 : 697
- 26) 原田敬介, 信岡隆幸, 宇野智子他: Stage IV胃癌に対する集学的治療の治療成績-術前Docetaxel/CDDP/S1 (DCS) 療法の有用性-. 癌の臨 2010 ; 56 : 321-327

A CASE OF GASTRIC CANCER WITH PARA-AORTIC LYMPHNODE METASTASIS
RESPONDING TO PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY COMPLETELY ON PATHOLOGY
AND SURVIVING 5 YEARS WITHOUT RECURRENCE

Toshihisa KIMURA¹⁾, Shinsuke TABATA¹⁾, Tamotsu TOGAWA¹⁾,
Hidetoshi ONCHI¹⁾, Akio YAMAGUCHI²⁾ and Yasunori SATO³⁾

Department of Surgery, National Hospital Organization Fukui Hospital¹⁾

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Fukui²⁾

Department of Human Pathology, Kanazawa University, Graduate School of Medicine³⁾

We report a case of gastric cancer with para-aortic lymphnode metastasis responding to preoperative chemotherapy (Paclitaxel (PTX)/Cisplatin (CDDP)/S-1) completely on pathology and surviving 5 years without recurrence. The patient was a 68-year-old man with advanced gastric cancer. Computed tomography (CT) scan showed para-aortic lymphnode metastasis. We thought a complete resection would be difficult, so he was given neoadjuvant chemotherapy combined with PTX, CDDP and S-1. After four courses of this neoadjuvant chemotherapy, both the tumor and the lymph node metastasis decreased in size. Radical resection was considered possible. He underwent distal gastrectomy with left adorenectomy and D2 + para-aortic lymph node dissection with curative intent. The pathological diagnosis revealed the complete disappearance of cancer cells in both the primary lesion of the stomach and lymph nodes, confirming a pathological complete response. The postoperative course was uneventful. The patient has been followed up for 5 years, including 2 years administration of S-1 with no evidence of recurrence. Advanced gastric cancer with para-aortic lymph node metastasis without other non-curative factors, can achieve long-term survival can be expected by combining a curative operation with PTX/CDDP / S-1 combined therapy.

Key words : neoadjuvant chemotherapy, para-aortic lymphnode metastasis, gastric cancer

Is there diversity among *UGT1A1* polymorphism in Japan?

Michiya Kobayashi, Shoichi Hazama, Kenichi Takahashi, Koji Oba, Naoko Okayama, Mitsuaki Nishioka, Yuji Hinoda, Masaaki Oka, Ken Okamoto, Hiromichi Maeda, Daisuke Nakamura, Junichi Sakamoto, Hideyuki Mishima

Michiya Kobayashi, Ken Okamoto, Hiromichi Maeda, Department of Human Health and Medical Sciences, Kochi Medical School, Nankoku 783-8505, Japan

Shoichi Hazama, Masaaki Oka, Department of Digestive Surgery and Surgical Oncology (Surgery II), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

Kenichi Takahashi, Department of Surgery, Aomori Prefectural Central Hospital, Aomori 030-8553, Japan

Koji Oba, Translational Research and Clinical Trial Center, Hokkaido University Hospital, Sapporo 060-8638, Japan

Naoko Okayama, Mitsuaki Nishioka, Division of Laboratory, Yamaguchi University Hospital, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

Yuji Hinoda, Department of Oncology and Laboratory Medicine, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

Daisuke Nakamura, Tokai University, School of Medicine, Isehara, Kanagawa 259-1131, Japan

Junichi Sakamoto, Young Leaders Program in Healthcare Administration, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan

Hideyuki Mishima, Department of Surgery, Osaka National Hospital, Osaka 565-0871, Japan

Author contributions: All authors contributed to this study.

Supported by The Non-profit Epidemiological and Clinical Research Information Network Organization

Correspondence to: Michiya Kobayashi, MD, PhD, Professor, Department of Human Health and Medical Sciences, Kochi Medical School, Kohasu, Oko-cho, Nankoku 783-8505, Japan. kobayasm@kochi-u.ac.jp

Telephone: +81-88-8802202 Fax: +81-88-8802702

Received: February 3, 2012 Revised: May 22, 2012

Accepted: May 27, 2012

Published online: July 15, 2012

(southern part of Japan) and Akita (northern part of Japan) prefectures. Blood samples (7 mL) were collected from each participant and stored in EDTA for subsequent genotyping by fragment size analysis, direct sequencing and TaqMan assay of *UGT1A1**28, *UGT1A7**3/*UGT1A9**22 and *UGT1A1**93/*UGT1A1**6/*UGT1A1**27/*UGT1A1**60/*UGT1A7* (-57), respectively.

RESULTS: The only statistically significant differences in allele polymorphisms among the group examined were for *UGT1A1**6. The Akita population showed more *UGT1A1**6 heterozygosity ($P = 0.0496$).

CONCLUSION: Our study revealed no regional diversity among *UGT1A1*, *UGT1A7* or *UGT1A9* polymorphisms in Japan.

© 2012 Baishideng. All rights reserved.

Key words: *UGT1A1* gene; Polymorphism; Diversity

Peer reviewer: Kwang-Huei Lin, PhD, Professor, Associate Dean, College of Medicine, Chang-Gung University, 259 Wen-Hua 1st Road, Taoyuan 333, Taiwan, China

Kobayashi M, Hazama S, Takahashi K, Oba K, Okayama N, Nishioka M, Hinoda Y, Oka M, Okamoto K, Maeda H, Nakamura D, Sakamoto J, Mishima H. Is there diversity among *UGT1A1* polymorphism in Japan? *World J Gastrointest Oncol* 2012; 4(7): 170-175 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v4/i7/170.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v4.i7.170>

Abstract

AIM: To investigate into the diversity of *UGT1A1* polymorphism across three different districts in Japan and highlight genetic differences among the population in Japan.

METHODS: We enrolled 50 healthy volunteers from each of the Yamaguchi (western part of Japan), Kochi

INTRODUCTION

Irinotecan with fluoropyrimidine is approved worldwide as a first-line chemotherapeutic agent for metastatic colorectal cancer^[1-5]. Although prolonged survival has been reported with the use of this drug, severe diarrhea and neutropenia have also been reported as dose-limiting

toxicities in 20%-35% of patients treated by the agent. Recent studies revealed that the risk of such severe toxicities might be associated with genetic variation in irinotecan metabolism, indicating a possible predictive factor.

Irinotecan is activated by hydrolysis to SN-38, a potent topoisomerase I inhibitor^[6] that is primarily inactivated through biotransformation into SN-38 glucuronide (SN-38G) by the enzyme uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 (*UGT1A1*)^[7]. In addition, the toxicity of irinotecan has been correlated with polymorphisms in the number of TA repeats in one of the promoter regions of the *UGT1A1* gene (*UGT1A1* *28), which affects transcriptional efficiency^[8]. Because of the clinical importance of the glucuronidation pathway in irinotecan treatment, *UGT1A1* *28 was proposed as a potent predictor for severe toxicity^[9-11]. Recently, a novel prospective dose-finding study of irinotecan alone based on *UGT1A1* *6 and *28 genotyping was reported^[4,12]. These results showed that the *UGT1A1* *6 or *28 genotype status could be used to determine RD (recommended doses) of irinotecan. We conducted a prospective phase II study of FOLFIRI for metastatic colorectal cancer in Japan, analyzed the *UGT1A1* *28 and *6 polymorphisms and demonstrated that the combination of the *UGT1A1* *28 and *6 polymorphism is important to predict the adverse event of the CPT-11^[5].

The role of *UGT1A1* *28 alleles in the toxicity and pharmacokinetics of irinotecan is considerably different between Asians and Caucasians. Only homozygotes of *28 have been associated with neutropenia in Caucasians^[11,13-15], whereas both homozygote and heterozygote *28 patients have shown severe toxicity with irinotecan in Japan^[4,9]. Other results revealed that SN-38 glucuronidation was highly impaired in heterozygotes, as previously reported^[9,16]. Such ethnic differences may be associated with other genetic variants of UGT1A family polymorphisms, such as *UGT1A1* *60, *6, *UGT1A7* *3 and *UGT1A9* *22, which were demonstrated in linkage disequilibrium experiments with *UGT1A1* *28^[17-22]. Such genotype variation could affect SN-38 glucuronidation and also the severe irinotecan-related toxicity. This study aimed to clarify the regional differences in *UGT* enzyme polymorphisms among three different districts in Japan that are widely different, both geographically and culturally.

MATERIALS AND METHODS

The 50 volunteers from Akita, Kochi and Yamaguchi prefectures comprised of 8 males and 42 females, 6 males and 44 females, and 11 males and 39 females, respectively, with an average age of 37.5, 43.8 and 38.4 years, respectively. The examinee demographics are shown in Table 1.

Blood samples (7 mL) were collected from each participant and stored in EDTA for subsequent analysis. Examinees were limited to those whose parents and grandparents came from the same region.

Written informed consent was obtained from all participants.

Table 1 Examinee characteristics

	Akita	Kochi	Yamaguchi
Sex			
Male	8	6	11
Female	42	44	39
Age (yr)	37.4 (23-55)	43.8 (24-66)	38.4 (18-67)

Table 2 Primers, probes used for genotyping

Gene	Variant	Primers and probes ¹
<i>UGT1A1</i> *28	-53 TA6/TA7	F-FAM 5'-gtgacacagtcacacattaacttgt-3' R 5'-gcctttgctcctgccagaggtt-3'
<i>UGT1A7</i> *3	N129K W208R	F 5'-tacactctggaggatcagga-3' R 5'-tattgggcatcacgggtttg-3'
<i>UGT1A9</i> *22	-118 T10/T9	F 5'-acttaacattgcagcacagg-3' R 5'-atggggcaaaagccttgaact-3'
<i>UGT1A1</i> *93	-3156 G/A	F 5'-cagaagggttagagaggaggaa-3' R 5'-cttgctctcaaaactctgggataga-3' FAM 5'-cctgtccaagctca-3' VIC 5'-cacctgtctaagctca-3'
<i>UGT1A1</i> *6	211 G/A	C 559715 20
<i>UGT1A1</i> *27	686 C/A	C 2307598 20
<i>UGT1A1</i> *60	-3279 T/G	C 1432134 10
<i>UGT1A7</i> (-57)	-57 T/G	C 287265 10

¹Primers for fragment size assay: F-FAM: Forward primer labeled FAM; R: Reverse primer. Primers for Sequence assay: F: Forward primer; R: Reverse primer. TaqMan assay: F: Forward primer; R: Reverse primer; FAM: Reporter 1 probe; VIC: Reporter 2 probe. Number: TaqMan SNP genotyping assays number.

Genotyping

Genomic DNA was extracted from peripheral blood anti-coagulated with EDTA-2Na, using a conventional NaI method^[23]. *UGT1A1* *28, *UGT1A7* *3/*UGT1A9* *22 and *UGT1A1* *93/*UGT1A1* *6/*UGT1A1* *27/*UGT1A1* *60/*UGT1A7* (-57) were genotyped by fragment size analysis, direct sequencing and TaqMan assay, respectively. Primers and probes used in this study are shown in Table 2.

For fragment size analysis, PCR reactions were performed in a total volume of 10 µL containing template DNA (80 ng/µL) according to the manufacturer's instructions (Ex Taq; Takara, Tokyo, Japan). The amplification was carried out with a Gene Amp PCR System PC808 (ASTEC, Tokyo, Japan), with an initial denaturation at 95 °C for 2 min followed by 27 cycles of denaturation at 94 °C for 30 s, annealing at 60 °C for 20 s, and extension at 72 °C for 30 s. The PCR products of TA6 and TA7, whose sizes were 94 bp and 96 bp, respectively, were mixed with Hi-Di formamide, including the internal size standard (GeneScan 500, Applied Biosystems, CA, USA) at a 1:10 (vol/vol) ratio. Then, samples were run in the ABI Prism 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Fragment sizes were determined by comparison with the internal size standard (GeneScan LIZ-500) using the local Southern algorithm and the data were analyzed by GeneMapper™ software version 3.5 (Applied Biosystems).

For direct sequencing, PCR amplifications were performed using the Gene Amp PCR System PC808

Table 3 Polymorphisms of *UGT1A1* *n* (%)

	<i>UGT1A1</i> *28 (<i>P</i> = 0.663)			<i>UGT1A1</i> *6 (<i>P</i> = 0.0496)			<i>UGT1A1</i> *27 (<i>P</i> = 1.000)			<i>UGT1A1</i> *60 (<i>P</i> = 0.766)			<i>UGT1A1</i> -3156		
	6/6	6/7	7/7	A/A	G/A	G/G	A/A	C/A	C/C	G/G	T/G	T/T	A/A	G/A	G/G
A	41 (82)	8 (16)	1 (2)	1 (2)	20 (40)	29 (58)	0 (0)	0 (0)	50 (100)	2 (4)	19 (38)	29 (58)	1 (2)	8 (16)	41 (82)
K	37 (74)	13 (26)	0 (0)	0 (0)	14 (28)	36 (72)	0 (0)	1 (2)	49 (98)	1 (2)	25 (50)	24 (48)	0 (0)	13 (26)	37 (74)
Y	37 (74)	12 (24)	1 (2)	3 (6)	9 (18)	38 (76)	0 (0)	0 (0)	50 (100)	2 (4)	22 (44)	26 (52)	1 (2)	12 (24)	37 (74)

A: Akita prefecture; K: Kochi prefecture; Y: Yamaguchi prefecture.

Table 4 Polymorphisms of *UGT1A7* and *UGT1A9* *n* (%)

	<i>UGT1A7</i> N129K (<i>P</i> = 0.853)			<i>UGT1A7</i> W208R (<i>P</i> = 0.409)			<i>UGT1A7</i> -57 (<i>P</i> = 0.409)			<i>UGT1A9</i> *22 (<i>P</i> = 0.993)		
	G/G	T/G	T/T	C/C	T/C	T/T	G/G	T/G	T/T	9/9	9/10	10/10
A	7 (14)	24 (48)	19 (38)	2 (4)	23 (46)	25 (50)	2 (4)	23 (46)	25 (50)	5 (10)	24 (48)	21 (42)
K	8 (16)	20 (40)	22 (44)	4 (8)	17 (34)	29 (58)	4 (8)	17 (34)	29 (58)	6 (12)	22 (44)	22 (44)
Y	5 (10)	23 (46)	22 (44)	4 (8)	14 (28)	32 (64)	4 (8)	14 (28)	32 (64)	5 (10)	23 (46)	22 (44)

A: Akita prefecture; K: Kochi prefecture; Y: Yamaguchi prefecture.

(ASTEC, Tokyo, Japan) with Ex Taq polymerase. Amplification conditions were 30 cycles of 95 °C for 30 s, each annealing temperature for 20 s, and 72 °C for 30 s. PCR products were purified using ExoSAP-IT (Amersham Bioscience, Tokyo, Japan) for 20 min at 37 °C and then for 20 min at 80 °C. Sequencing reactions were carried out using a BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Tokyo, Japan). After purification with ethanol, the reaction products were analyzed using an ABI 3100-Avant Genetic Analyzer (Applied Biosystems).

TaqMan assays of PCR products were performed according to the manufacturer's protocol. Specific forward/reverse PCR primers and TaqMan probes for *UGT1A1**93 were custom-synthesized by Applied Biosystems. Primers and probes for *UGT1A1**6, *UGT1A1**27, *UGT1A1**60, *UGT1A7* (-57) were purchased from Applied Biosystems (TaqMan SNP Genotyping Assays). Reaction mixtures were loaded into 384 well plates and placed in the ABI Prism 7900HT Sequence Detection System (Applied Biosystems). PCR amplifications were performed as follows: initial denaturation at 95 °C for 10 min, followed by 40 cycles of PCR with a denaturation at 95 °C for 15 s, and one step annealing/extension for 1 min at 60 °C.

Statistical analysis and power calculation

Proportions of wild-type, hetero-type and homo-type were calculated with 95% Agresti-Coull confidence intervals (95% CI)^[24]. Fisher's exact test with a two-sided significance level of 0.05 was used for comparing the areas. For a two-sided 95% CI for a binomial proportion whose true value is varied from 0.5 to 0.1, a sample size of 50 yields a half-width of, at most, 14% in any situations of the true value.

RESULTS

Tables 3 and 4 list the polymorphisms of *UGT1A1* allele *28, *6, *60, *27 and *93 (-3156), *UGT1A7* *3 (N129K, W208R, -57) and *UGT1A9**22. The incidence of wild-type *UGT1A1**28 in the Akita, Kochi and Yamaguchi cohorts was 82% (95% CI: 69 to 90), 74% (95% CI: 60 to 84) and 74% (95% CI: 60 to 84), respectively (*P*-value = 0.663). The incidence of homozygous *UGT1A1**28 across the three districts was only 1.3% (95% CI: 0.0 to 5.0).

The only statistical difference in allele polymorphisms examined among the three groups was in *UGT1A1**6. The incidence of wild-type *UGT1A1**6 across the Akita, Kochi and Yamaguchi populations was 58% (95% CI: 44 to 71), 72% (95% CI: 58 to 83) and 76% (95% CI: 62 to 86), respectively, while the incidence of heterozygous-type *UGT1A1**6 was 40%, 28% and 18%, respectively. Volunteers from Akita showed the most heterozygosity in *UGT1A1**6, although the *P*-value was 0.0496.

DISCUSSION

The participants in this study were mostly nurses and other medical staff from hospitals in the three Japanese prefectures. Around 95% of the nurses in Japan are women; thus the predominance of female subjects in this study.

There are several reports about the distribution of *UGT1A1* polymorphisms worldwide. However, these studies were limited to the promoter region, *UGT1A1**28^[8,25-27], and demonstrated that *UGT1A1**28 homozygosity is frequent in Europe (5.0%-14.8%), Africa (5.9%-17.9%) and the Indian subcontinent (19.2%-24.0%), compared to East Asia, which comprises mainly of the Chinese (1.2%-5.0%)^[25,26]. Hall *et al.*^[25] showed that sub-Saharan Africa, especially Cameroon, was 33% homozygous for



Figure 1 The location of the three prefectures. Akita represents the northern part of Japan, while the Kochi prefecture on Shikoku Island was obstructed from communication with other prefectures by the Shikoku mountain (dotted line) range in ancient times. Yamaguchi is one of the nearest prefectures to the Korean Peninsula in Japan.

*UGT1A1**28, which is a fairly high frequency even compared to Caucasians and Indians.

The incidence of homozygous *UGT1A1**28 across the three districts of our data in Japan was only 1.3%, which is comparable to the 1.0% reported by Hall *et al.*^[25]. Premawardhena *et al.*^[26] also reported a wider diversity of repeat numbers among individuals from North and Central America with varying degrees of African ancestry. Our data demonstrated that the repeat number of (TA) was 6/6, 6/7 and 7/7, which is the same as those reported for Europeans and other Asians. Hitherto, no studies have investigated the regional diversity in *UGT1A1*-family polymorphism within one country, although our study now indicates that there is no diversity of *UGT1A1**28 polymorphism in Japan.

In this study, we selected the Akita, Kochi and Yamaguchi prefectures (Figure 1). Akita represents the northern part of Japan, while the Kochi prefecture on Shikoku Island was obstructed from communication with other prefectures by the Shikoku mountain range in ancient times. Thus, both prefectures have developed a unique dialect and less communication with each other historically. On the other hand, Yamaguchi is one of the nearest prefectures to the Korean Peninsula in Japan. All the prefectures chosen have also developed a unique culture.

Our study revealed no regional diversity of *UGT1A1*, *UGT1A7* and *UGT1A9* polymorphisms in Japan. Only *UGT1A1**6 showed a statistically significant difference among these three regions in Japan, with more G/A type in the Akita prefecture compared to the other two regions. However, the *p*-value for the *UGT1A1**6 polymorphism was marginal (*P*-value = 0.0496) and the statistical significance is easily changeable due to the selection of the sampling population. The number of *UGT1A1**6 homozygotes was not different among the three districts, with allele frequencies for Akita, Kochi and Yamaguchi of 2.2%, 1.4% and 1.5%, respectively.

Our study is an exploratory research about the diversity of *UGT1A1* in Japan. Before the study, we speculated that Akita may have the same tendency of *UGT1A1*

polymorphism as Caucasians, i.e. Akita may have more polymorphism in *UGT1A1**28 and less polymorphism in *UGT1A1**6. However, our study revealed that *UGT1A1**28 showed no diversity and *UGT1A1**6 did not show less polymorphism, although this was not random sampling and generalizability of our population could not be guaranteed.

As described, heterozygotes of *UGT1A1**28 are extremely rare in the Japanese population compared to Caucasians and the incidence of heterozygotes and homozygotes of *UGT1A1**28 across the three districts combined was 22.0% and 0.013%, respectively.

Our study also demonstrated that the *UGT1A1**6 polymorphisms, G/A and A/A, occurred at a rate of 28.7% and 2.7%, respectively, in Japan. Kaniwa *et al.*^[28] examined the variants of *UGT1A1**6 in Caucasian and African-American populations. Caucasians showed only two heterozygotes among 150 blood samples, while none were found among the African-Americans. Our study confirmed the Japanese standard data for *UGT1A1* polymorphism frequencies, which shows more variants for *UGT1A1**6 compared to Caucasian and African-American samples.

Jinno *et al.*^[29] examined the glucuronidation of SN-38, a potent inhibitor of topoisomerase 1, by human *UGT1A1* variants in Cos-1 cells. The variant 211G<A (G71R) (*UGT1A1**6) reduced the glucuronidation activity more than 686C>A (P229Q) (*UGT1A1**27). Moreover, hyperbilirubinemia observed in Japanese and Taiwanese patients with the P229Q variant is mainly attributable to the TA7 variation. Thus, *UGT1A1**6 plays an important role during chemotherapy with irinotecan in East Asian populations^[28,30].

Finally, the variant sequences in exon 1, *UGT1A1**6 and *UGT1A1**27, have been identified only in the Japanese. Thus, Japanese studies could focus more on these two genotypes, which might be more closely associated with drug sensitivity in Japanese patients than in Caucasians^[31-33].

Our ongoing studies will compare *UGT1A* gene polymorphism worldwide, starting in Asian populations and gradually spreading to Europeans. Such investigations may also clarify the movement of people throughout history.

COMMENTS

Background

Irinotecan with fluoropyrimidine is approved worldwide as a first-line chemotherapeutic agent for metastatic colorectal cancer. Although prolonged survival has been reported with the use of this drug, severe diarrhea and neutropenia have also been reported as dose-limiting toxicities in 20%-35% of patients treated by the agent. Recent studies revealed that the risk of such severe toxicities might be associated with genetic variation in irinotecan metabolism, indicating a possible predictive factor.

Research frontiers

This study aimed to clarify the regional differences in *UGT* enzyme polymorphisms among three different districts in Japan that are widely distant, both geographically and culturally.

Innovations and breakthroughs

The authors enrolled 50 healthy volunteers from each of the Yamaguchi (west-

ern part of Japan), Kochi (southern part of Japan), and Akita (northern part of Japan) prefectures. Blood samples were collected from each participant and stored in EDTA for subsequent genotyping by fragment size analysis, direct sequencing, and TaqMan assay of UGT1A1*28, UGT1A7*3/UGT1A9*22, and UGT1A1*93/UGT1A1*6/UGT1A1*27/UGT1A1*60/UGT1A7 (-57), respectively.

Applications

The authors found that the only statistically significant differences in allele polymorphisms among the group examined were for UGT1A1*6. The Akita population showed more UGT1A1*6 heterozygosity. This study revealed no regional diversity among UGT1A1, UGT1A7 or UGT1A9 polymorphisms in Japan.

Peer review

Kobayashi *et al* aimed to clarify the regional differences in UGT enzyme polymorphisms among three different districts in Japan that are widely distant, both geographically and culturally. The study seems interesting, but the sample size is somewhat small.

REFERENCES

- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; **355**: 1041-1047
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; **343**: 905-914
- Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 229-237
- Hazama S, Nagashima A, Kondo H, Yoshida S, Shimizu R, Araki A, Yoshino S, Okayama N, Hinoda Y, Oka M. Phase I study of irinotecan and doxifluridine for metastatic colorectal cancer focusing on the UGT1A1*28 polymorphism. *Cancer Sci* 2010; **101**: 722-727
- Okuyama Y, Hazama S, Nozawa H, Kobayashi M, Takahashi K, Fujikawa K, Kato T, Nagata N, Kimura H, Oba K, Sakamoto J, Mishima H. Prospective phase II study of FOLFIRI for mCRC in Japan, including the analysis of UGT1A1 28/6 polymorphisms. *Jpn J Clin Oncol* 2011; **41**: 477-482
- Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y, Kuga H, Sato K. Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11. *Cancer Res* 1991; **51**: 4187-4191
- Iyer L, King CD, Whittington PF, Green MD, Roy SK, Tephly TR, Coffman BL, Ratain MJ. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J Clin Invest* 1998; **101**: 847-854
- Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; **95**: 8170-8174
- Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H, Yokoyama A, Saitoh S, Shimokata K, Hasegawa Y. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000; **60**: 6921-6926
- Massacesi C, Terrazzino S, Marcucci F, Rocchi MB, Lippe P, Bisonni R, Lombardo M, Pilone A, Mattioli R, Leon A. Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism predicts the risk of gastrointestinal toxicity and fatigue induced by irinotecan-based chemotherapy. *Cancer* 2006; **106**: 1007-1016
- Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, Karrison T, Janisch L, Ramirez J, Rudin CM, Vokes EE, Ratain MJ. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 1382-1388
- Ura T, Satoh T, Tsujinaka T, Sasaki Y, Yamazaki K, Munakata M, Okamura S, Yamada Y, Hyodo I, Sakata Y. A genotype-directed dose-finding study of irinotecan based on UGT1A1 *28 and *6 polymorphisms in Japanese patients with gastrointestinal cancer (UGT0601). *Ann Oncol* 2008; **19** Suppl 8: abstr 406P
- Toffoli G, Cecchin E, Corona G, Russo A, Buonadonna A, D'Andrea M, Pasetto LM, Pessa S, Errante D, De Pangher V, Giusto M, Medici M, Gaion F, Sandri P, Galligioni E, Bonura S, Boccalon M, Biason P, Frustaci S. The role of UGT1A1*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3061-3068
- Mathijssen RH, Marsh S, Karlsson MO, Xie R, Baker SD, Verweij J, Sparreboom A, McLeod HL. Irinotecan pathway genotype analysis to predict pharmacokinetics. *Clin Cancer Res* 2003; **9**: 3246-3253
- Stewart CF, Panetta JC, O'Shaughnessy MA, Throm SL, Fraga CH, Owens T, Liu T, Billups C, Rodriguez-Galindo C, Gajjar A, Furman WL, McGregor LM. UGT1A1 promoter genotype correlates with SN-38 pharmacokinetics, but not severe toxicity in patients receiving low-dose irinotecan. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 2594-2600
- Araki K, Fujita K, Ando Y, Nagashima F, Yamamoto W, Endo H, Miya T, Kodama K, Narabayashi M, Sasaki Y. Pharmacogenetic impact of polymorphisms in the coding region of the UGT1A1 gene on SN-38 glucuronidation in Japanese patients with cancer. *Cancer Sci* 2006; **97**: 1255-1259
- Han JY, Lim HS, Shin ES, Yoo YK, Park YH, Lee JE, Jang IJ, Lee DH, Lee JS. Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 2237-2244
- Minami H, Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Suzuki K, Kaniwa N, Sawada J, Hamaguchi T, Yamamoto N, Shirao K, Yamada Y, Ohmatsu H, Kubota K, Yoshida T, Ohtsu A, Saijo N. Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28. *Pharmacogenet Genomics* 2007; **17**: 497-504
- Saito Y, Sai K, Maekawa K, Kaniwa N, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Matsumura Y, Saijo N, Sawada J. Close association of UGT1A9 IVS1+399C>T with UGT1A1*28, *6, or *60 haplotype and its apparent influence on 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) glucuronidation in Japanese. *Drug Metab Dispos* 2009; **37**: 272-276
- Yamamoto N, Takahashi T, Kunikane H, Masuda N, Eguchi K, Shibuya M, Takeda Y, Isobe H, Ogura T, Yokoyama A, Watanabe K. Phase I/II pharmacokinetic and pharmacogenomic study of UGT1A1 polymorphism in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer treated with irinotecan. *Clin Pharmacol Ther* 2009; **85**: 149-154
- Lankisch TO, Schulz C, Zwingers T, Erichsen TJ, Manns MP, Heinemann V, Strassburg CP. Gilbert's Syndrome and irinotecan toxicity: combination with UDP-glucuronosyltransferase 1A7 variants increases risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; **17**: 695-701
- Fujita K, Ando Y, Nagashima F, Yamamoto W, Eodo H, Araki K, Kodama K, Miya T, Narabayashi M, Sasaki Y. Genetic linkage of UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms to UGT1A1*6 is associated with reduced activity for SN-38 in Japanese patients with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*

- 2007; **60**: 515-522
- 23 **Wang L**, Hirayasu K, Ishizawa M, Kobayashi Y. Purification of genomic DNA from human whole blood by isopropanol-fractionation with concentrated NaI and SDS. *Nucleic Acids Res* 1994; **22**: 1774-1775
 - 24 **Agresti A**, Coull BA. Approximate is better than "exact" for interval estimation of binomial proportions. *Am Stat* 1998; **52**: 119-126
 - 25 **Hall D**, Ybazeta G, Destro-Bisol G, Petzl-Erler ML, Di Rienzo A. Variability at the uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 promoter in human populations and primates. *Pharmacogenetics* 1999; **9**: 591-599
 - 26 **Premawardhena A**, Fisher CA, Liu YT, Verma IC, de Silva S, Arambepola M, Clegg JB, Weatherall DJ. The global distribution of length polymorphisms of the promoters of the glucuronosyltransferase 1 gene (*UGT1A1*): hematologic and evolutionary implications. *Blood Cells Mol Dis* 2003; **31**: 98-101
 - 27 **Mercke Odeberg J**, Andrade J, Holmberg K, Hoglund P, Malmqvist U, Odeberg J. *UGT1A* polymorphisms in a Swedish cohort and a human diversity panel, and the relation to bilirubin plasma levels in males and females. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; **62**: 829-837
 - 28 **Kaniwa N**, Kurose K, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Saito Y, Saeki M, Sawada J, Tohkin M, Hasegawa R. Racial variability in haplotype frequencies of *UGT1A1* and glucuronidation activity of a novel single nucleotide polymorphism 686C> T (P229L) found in an African-American. *Drug Metab Dispos* 2005; **33**: 458-465
 - 29 **Jinno H**, Tanaka-Kagawa T, Hanioka N, Saeki M, Ishida S, Nishimura T, Ando M, Saito Y, Ozawa S, Sawada J. Glucuronidation of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), an active metabolite of irinotecan (CPT-11), by human *UGT1A1* variants, G71R, P229Q, and Y486D. *Drug Metab Dispos* 2003; **31**: 108-113
 - 30 **Huang CS**, Luo GA, Huang ML, Yu SC, Yang SS. Variations of the bilirubin uridine-diphosphoglucuronosyl transferase 1A1 gene in healthy Taiwanese. *Pharmacogenetics* 2000; **10**: 539-544
 - 31 **Bosma PJ**, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, Lindhout D, Tytgat GN, Jansen PL, Oude Elferink RP. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1171-1175
 - 32 **Akaba K**, Kimura T, Sasaki A, Tanabe S, Ikegami T, Hashimoto M, Umeda H, Yoshida H, Umetsu K, Chiba H, Yuasa I, Hayasaka K. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int* 1998; **46**: 21-26
 - 33 **Maruo Y**, Nishizawa K, Sato H, Doida Y, Shimada M. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics* 1999; **103**: 1224-1227

S- Editor Wang JL L- Editor Roemmele A E- Editor Zheng XM

別刷

癌と化学療法

VOL.39(2012)

株式会社 癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

直腸癌局所再発に対する集学的治療の現況と治療成績

小山 基^{*1} 村田 暁彦^{*1} 坂本 義之^{*1} 諸橋 一^{*1} 赤坂 治枝^{*1}
横山 拓史^{*1} 畑山 佳臣^{*2} 川口 英夫^{*2} 袴田 健一^{*1}

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(12): 1911-1913, November, 2012]

Current Status and Treatment Results of Combined Modality Therapy for Locally Recurrent Rectal Cancer: Motoi Koyama^{*1}, Akihiro Murata^{*1}, Yoshiyuki Sakamoto^{*1}, Hajime Morohashi^{*1}, Harue Akasaka^{*1}, Hiroshi Yokoyama^{*1}, Yoshiomi Hatayama^{*2}, Hideo Kawaguchi^{*2} and Kenichi Hakamada^{*1} (^{*1}Dept. of Gastroenterological Surgery, and ^{*2}Dept. of Radiology and Radiation Oncology, Hirosaki University Graduate School of Medicine)

Summary

Purpose: The aim of this study was to clarify the current status of combined modality therapy for locally recurrent rectal cancer. **Methods:** Between 2000 and 2011, 43 patients (26 men and 17 women; mean age, 60 years) developed local pelvic recurrence after curative surgery. The recurrence pattern was almost equally distributed as 53% (23/43) pelvic, and 47% (20/43) pelvic and metastatic disease. Regarding the form of local recurrence, localized type and lateral spread type were present in 25 and 18 patients, respectively. In all, 24 patients underwent surgical resection for recurrent disease, and 87% of these patients underwent potentially curative surgery. The 3- and 5-year overall survival rates for patients who were treated with surgical resection were 42% and 29%, respectively. These results were significantly favorable when compared to the non-surgical group of patients who were treated with chemoradiotherapy or chemotherapy. Localized type recurrence is a statistically significant prognostic factor for improved survival compared to lateral spread type recurrence. **Conclusions:** Preoperative chemoradiotherapy and surgical resection should be a standard treatment option for patients with localized type recurrence, and chemoradiotherapy is better indicated for patients with lateral spread type recurrence. **Key words:** Locally recurrent rectal cancer, Surgical resection, Chemoradiotherapy

要旨 直腸癌局所再発に対する集学的治療の現況と治療成績を明らかにして、その治療戦略を検討する。対象: 対象は2000～2011年に経験した直腸癌治療切除後の局所再発43例。結果: 男性26例、女性17例、年齢は60歳。再発部位は局所単独23例、2臓器以上20例、再発形式は限局型25例、側方浸潤型が18例であった。骨盤内臓全摘13例を含む外科切除が24例に行われ、R0手術は87%で得られた。外科切除の3年生存率42%、5年生存率は29%であり、化学放射線療法(CRT)などの非外科的治療症例よりも有意に予後良好であった。また、限局型の予後は側方浸潤型よりも有意に良好で、側方浸潤型の無再発生存はCRTを選択した3例のみであった。結論: 限局型に対してはR0をめざした術前化学放射線療法と外科切除が第一選択であり、側方浸潤型では根治的CRTも考慮すべきである。

はじめに

直腸癌の局所再発に対する治療方針として、R0切除が可能な症例では外科的切除が推奨されるが、その手術適応の判断は困難な場合が多い。近年では、放射線療法や分子標的薬を含めた化学療法の発達により、確実な外科剝離断端の確保を目的とした術前の化学放射線療法(CRT)などの集学的治療が行われてきている。今回、直

腸癌局所再発に対する集学的治療の現況と治療成績を明らかにして、その治療戦略を検討する。

I. 対 象

2000～2011年に経験した直腸癌治療切除後の局所再発43例を対象として、①初回手術時の背景因子と局所再発形式、②治療法別の背景因子と治療成績、③背景因子別の予後成績を検討する。

^{*1} 弘前大学大学院医学研究科・消化器外科学講座

^{*2} 同 放射線科学講座

表 1 初回手術背景因子と再発形式

背景因子	内 訳
性別	男性 26 例, 女性 17 例
再発時年齢	59.9 (30~86) 歳
腫瘍径	5.7 (2.5~13) cm
肉眼型	0 型 1 例, 2 型 27 例, 3 型 10 例, 5 型 4 例
組織型	pap 1 例, tub1 6 例, tub2 30 例, muc 5 例, por 1 例
壁深達	SM 1 例, MP 4 例, SS, SEA 37 例, SI 1 例
pN	pN0 3 例, pN1 18 例, pN2 13 例, pN3 8 例
pstage	I 3 例, II 10 例, IIIa 10 例, IIIb 20 例
腫瘍局在	RS 2 例, Ra 3 例, Rb 29 例, P 9 例
CEA	正常 16 例, 1~2 倍 6 例, 2~4 倍 3 例, 4 倍以上 3 例
初回手術術式	低位前方切除術 20 例, 内肛門括約筋切除術 16 例, 腹会陰式直腸切断術 7 例
再発部位	局所 23 例, 局所+遠隔 20 例 (2 臓器 17 例, 3 臓器 3 例)
遠隔転移部位	肺 16 例, 肝 4 例, リンパ節 3 例 (重複含む)
再発までの期間	25.4 (4~192) か月
再発形式	限局型 25 例 (傍吻合部 16 例, 仙骨前面 5 例, 側方 4 例), 側方浸潤型 18 例
治療	外科切除 24 例, CRT 15 例, 化学療法 4 例

II. 結 果

① 男性 26 例, 女性 17 例, 平均年齢は 59.9 歳。初回手術時の腫瘍径は平均 5.7 cm で, 病期は I 期 3 例, II 期 10 例, IIIa 期 10 例, IIIb 期 20 例であった。術式は低位前方切除術 (LAR) 20 例, 内肛門括約筋切除術 (ISR) 16 例, 腹会陰式直腸切断術 (APR) が 7 例に施行されていた。再発までの期間は平均 25.4 か月, 再発部位は局所単独 23 例, 2 臓器転移 17 例, 3 臓器転移は 3 例であった。局所再発形式は限局型 (傍吻合部・仙骨前面) 21 例, 側方限局型 (側方リンパ節再発含む) 4 例, 側方浸潤型が 18 例。局所再発に対する治療選択は外科切除 24 例, CRT 15 例で, 化学療法のみが 4 例であった (表 1)。

② 外科切除 24 例のうち局所再発単独は 17 例で, 肺などの遠隔転移例でも 6 例で局所のコントロールを目的に外科切除が選択された。再発形式では限局型 21 例と側方浸潤型 3 例に対して外科切除が行われ, 限局型の多くで外科切除が選択されていた。確実な R0 手術を目的とした術前 CRT は, 外科切除 24 例中 16 例に選択され, R0 手術は 20 例 (87%) で得られた。術式は骨盤内臓全摘 13 例, APR 6 例, LAR 1 例, Hartmann 1 例, 再発腫瘍切除が 3 例であり, 平均出血量は 1,668 g, 平均手術時間は 299 分であった。術後合併症は骨盤膿瘍 12 例を筆頭に 20 例 (87%) と高頻度で, 再手術例は 6 例 (25%), 術後在院期間は平均 69.3 日であったが, 在院死亡例は認めなかった。外科切除 24 例のうち無再発生存中は 11 例 (46%) で, そのうち術前 CRT 例が 82% であり, 再発形式は 11 例全例が限局型であった (表 2)。

非外科的治療は, R0 手術が困難である側方浸潤型や遠隔転移例に多く選択されており, CR 例は根治的 CRT として 50 Gy 以上照射された 3 例で, CRT 後には全身化学療法として FOLFOX, XELOX, FOLFIRI + Cmax が施

行されていた。

③ 外科切除の 3 年生存率は 42%, 5 年生存率は 29% で, 非外科治療よりも有意に予後は良好であり, 再発形式の限局型は側方浸潤型よりも有意に予後良好であった (表 3)。

III. 考 察

大腸癌治療ガイドライン (2010 年版) によると, 再発大腸癌の治療目的は予後と QOL の改善であり, 切除可能であれば切除を考慮するが, 切除不能であれば放射線療法と全身化学療法の単独または併用を考慮すると記載されている。局所再発に対する外科治療と放射線療法を比較した RCT はないが, 外科治療の 5 年生存率は 20~40% であり, これに相応する放射線治療の治療成績はなく^{1,2)}, R0 手術が可能であれば外科切除の適応となる。当教室では, 確実な R0 手術を目的とした術前 CRT を積極的に導入し, 87% の症例に R0 が得られていた。特に最近の症例では, 放射線照射法の向上や化学療法の発達により, 切除標本で病理学的に Grade 2~3 が確認された症例が多く, 外科切除例の無再発生存例の 82% が術前 CRT 症例であった。

今回は再発形式に着目して, その治療選択と治療成績を検討したが, 限局型に対しては外科切除が多く選択され, 側方浸潤型では R0 手術の困難性から CRT の選択例が多くなっていた。吻合部再発や前方再発では骨盤内臓全摘が必要となる場合もあるが完全切除が期待できることが多く, 仙骨前面再発でも仙骨や尾骨の合併切除で R0 切除が可能となり, その予後成績も側方浸潤型より有意に良好であった。一方, 側方浸潤型では 2000 年代前半は外科切除を第一選択としてきたが, 手術侵襲が非常に大きく, 術後合併症も必発であり, その予後も不良であった。そのような背景から, 現在では側方浸潤型に対して

表2 治療法別の背景因子と治療成績

治療法	背景因子	内 訳
外科切除	再発部位	局所単独 17 例, 局所+肺転移 6 例, 局所+肺肝転移 1 例
	再発形式	限局型 21 例 (傍吻合 13 例, 仙骨前面 5 例, 側方 3 例), 側方浸潤型 3 例
	前治療	RT 12 例, CRT 4 例 (1 例はサルベージ手術)
	RT 量	平均 39.6 (30 Gy 5 例, 40 Gy 5 例, 45 Gy 3 例, 50 Gy 3 例)
	照射方法	原体 1 門 1 例, 対向 2 門 2 例, 多門 3 門 1 例, 非対向 3 門 1 例, 多門 4 門 11 例
	術式	骨盤内臓全摘 13 例, APR 6 例, LAR 1 例, Hartmann 1 例, 再発腫瘍切除 3 例
	手術成績	出血量 1,668 g (100~5,800 g), 手術時間 299 分 (155~462 分)
	術後成績	合併症 20 例 (87%), 再手術 6 例 (25%), 術後在院期間 69.3 日 (10~240 日), 在院死亡 0 例
非外科治療	予後	再発 15 例 (局所再々発 3 例, 遠隔転移 12 例), 無再発生存 11 例 (46%)
	再発部位	局所単独 6 例, 局所+遠隔転移 13 例
	再発形式	限局型 4 例 (傍吻合 3 例, 側方 1 例), 側方浸潤型 15 例
	治療内容	CRT 15 例, 化学療法 4 例
	根治性	根治的 7 例, 準根治的・姑息的 12 例
	RT 量	平均 44.8 (40 Gy 5 例, 45 Gy 3 例, 50 Gy 以上 7 例)
	照射方法	原体 1 門 1 例, 多門 3 門 3 例, 非対向 3 門 3 例, 多門 4 門 8 例
	照射野	直腸 8 例, 全骨盤腔 7 例 (全骨盤+側方リンパ節 1 例, 全骨盤+直腸 1 例)
	予後	無再発生存 (CR) 3 例 (16%)

表3 背景因子別の予後成績

検討項目	背景因子	症例数	3年生存率 (%)	5年生存率 (%)	MST (か月)	p value*
再発・転移臓器	局所再発のみ	23	39	26	50	0.0003
	局所再発+遠隔転移	20	11	5	16	
再発形式	限局型(傍吻合・仙骨前面・側方)	25	36	28	31	0.0154
	側方浸潤型	18	11	0	20	
治療方針	外科切除	24	42	29	50	0.0005
	非外科的治療 (CRT・化学療法)	19	5	0	16	
(手術施行)	術前照射あり	16	38	31	53	0.4329
術前照射有無	術前照射なし	8	50	25	26	
(手術施行)	R0	20	40	30	41	0.3483
R0手術/R1手術	R1	4	50	25	37.5	

*: MST/生存曲線解析には logrank test で検定

は根治的な CRT を行い, その後に分子標的薬を含めた全身化学療法を施行している。側方浸潤型 18 例のうち外科切除の無再発生存例はないが, 根治的 CRT の 3 例で CR を維持している。

遠隔転移を有する症例は切除の適応外とするのが一般的であるが, 遠隔転移の切除で根治性が得られる場合もある。自験例では肺転移合併例に対して局所コントロールを目的として, 局所の R0 手術が可能であれば手術適応とした。その治療成績は局所単独再発よりも有意に予後不良であったが, その治療成績は肺病変に対する化学療法の奏効率や切除率に依存していた。

R0 手術の可否については, MRI や CT の画像診断などから検討されるが, 手術適応の判断は困難な場合が多い。これまでの報告には仙骨神経叢浸潤による疼痛や下肢の浮腫, 術前 CEA 高値などは予後不良因子であり^{1,3)}, 再発に起因する水腎症は手術適応の除外因子であるとされている⁴⁾。今回の検討から, 再発形式も手術適応の判断には有用な因子の一つであると考えられた。本邦では下部直腸癌に対する側方郭清が標準治療の一つだが, 側方郭清施行例の側方再発では, 完全切除が行える可能性

は低いとされる。その観点からも, 再発形式が限局型に対しては R0 をめざした術前 CRT と外科切除が第一選択であり, 側方浸潤型では根治的 CRT も考慮すべきと考えられた。

文 献

- 1) Wanebo HJ, Koness RJ, Vezeridis MP, et al: Pelvic resection of recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 220(4): 586-597, 1994.
- 2) Ogunbiyi OA, McKenna K, Birnbaum EH, et al: Aggressive surgical management of recurrent rectal cancer—Is it worthwhile? *Dis Colon Rectum* 40(2): 150-155, 1997.
- 3) Temple WJ and Saettler EB: Locally recurrent rectal cancer: role of composite resection of extensive pelvic tumors with strategies for minimizing risk of recurrence. *J Surg Oncol* 73(1): 47-58, 2000.
- 4) Larsen SG, Wiig JN and Giercksky KE: Hydronephrosis as a prognostic factor in pelvic recurrence from rectal and colon carcinomas. *Am J Surg* 190(1): 55-60, 2005.

本論文の要旨は第 34 回日本癌局所療法研究会において発表した。

別刷

癌と化学療法

VOL.39(2012)

株式会社 癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製