

研究要旨：転移リンパ節を確実に摘除出来る方法は外科的切除以外にないことから、当院における下部進行直腸癌（cMP以深）の現在の基本的な治療方針は、「術前補助療法は行わず、開腹による低位前方切除術/直腸切断術+系統的両側側方郭清」とし、pStageIIIの補助療法には、全身療法としての術後化学療法を選択している。当院治療方針の妥当性を検討した。

A. 研究目的

下部進行直腸（Rb）癌では、術前画像診断での側方リンパ節転移を正確に予測することは困難であり、MP癌でも一定の割合で側方リンパ節転移を認める。転移リンパ節を確実に摘除出来る方法は外科的切除以外にないことから、当院におけるRb進行癌（cMP以深）の現在の基本的な治療方針は、「術前補助療法は行わず、開腹による低位前方切除術/直腸切断術+系統的両側側方郭清」とし、pStageIIIの補助療法には、全身療法としての術後化学療法を選択している。当院治療方針の妥当性を検討する。

B. 研究方法

1971年から2008年までに系統的両側側方郭清を行ったpMP以深・根治度AのRb癌504例（StageI：n=75、StageII：n=146、StageIIIa：n=104、StageIIIb：n=179）を対象とし、<1>深達度別の側方リンパ節転移頻度、<2>Stage別および側方転移の有無別の5年生存率（OS; overall survival）、<3>側方転移陽性例の再発形式の検討を行った。

（倫理面への配慮）

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ

宣言および「臨床研究に関する倫理指針」（平成16年厚生労働省告示第459号）に従って本試験を実施する。

C. 研究結果

<1>深達度別の側方リンパ節転移率は、pMP（n=114）=11.4%（側方転移陽性は13例、うち4例は側方のみ；以下同様）、pA（n=355）=22.8%（81例、17例）、pAi（n=35）=51.4%（18例、1例）であった。<2>Stage別による5年OSは、StageI（n=75）98.7%、StageII（n=146）89.6%、StageIIIa（n=104）82.7%、StageIIIb（n=179）49.1%であった。StageIIIbの側方転移個数別の検討では、側方転移陰性（間膜リンパ節転移のみ）例（n=67）の5年OS 53.7%に対して、側方転移1個（n=47）、2個（n=22）、3個以上（n=43）の5年OSはそれぞれ、59.4%、45.4%、34.9%であった。<3>側方転移陽性例では40例（36.0%）でフッ化ピリジミン系薬剤による化学療法（術後37例、術前1例、術前後2例）が行われていた。側方転移陽性例の再発率は67.0%（75/112）であり、初回再発形式別では、再発症例の36.0%（27/75）に局所再発を認め、77.3%（58/75）が遠隔転移を有していた。

D. 考察

深達度MP癌の側方リンパ節転移頻度は少なくなく、また側方転移陽性であっても長期生存し治癒する症例が見込めることから、pMP以深の下部進行直腸癌に対する側方郭清は意義のある術式と考えられた。

E. 結論

側方転移例では、リンパ節転移個数が多いものほど予後不良であり、局所再発に加え遠隔転移を伴っている頻度が特に高いため、オキサリプラチンを含む補助化学療法などで治療成績をあげることが今後の重要な課題と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Komori K, Kanemitsu Y, Kimura K, Sano T, Ito S, Abe T, Senda Y, Shimizu Y. Detailed stratification of TNM stage III rectal cancer based on the presence/absence of extracapsular invasion of the metastatic lymph nodes. Dis Colon Rectum. 2013 Jun;56(6):726-32.
2. 金光幸秀、志田大、塚本俊輔：6. 直腸癌側方郭清術-開腹. 外科75(13)：1457-1463. 2013

2. 学会発表

1. Kanemitsu Y: Difference of rectal cancer treatment between Western countries and Japan. 第75回日本臨床外科学会 (2013.11 名古屋)
2. 金光幸秀: 直腸癌に対する治療～日本と欧米の違い. 第75回日本臨床外科学会(2013.11.名古屋)

3. 金光幸秀、志田大、塚本俊輔、大城泰平、坂本良平、小森康司、木村賢哉、木下敬史：各種エンドポイントからみた、Stage II/III 下部直腸癌に対する側方郭清の治療成績—国内2施設間における比較. 第75回日本臨床外科学会 (2013.11 名古屋)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

側方リンパ節郭清術の意義に関するランダム化比較試験に関する研究

研究分担者 大田 貢由

横浜市立大学付属市民総合医療センター消化器病センター准教授

研究要旨

治癒切除可能な術前深達度T3、T4aの大腸癌を対象として腹腔鏡下手術を施行した患者の遠隔成績を、標準手術である開腹手術と比較評価（非劣性）する。現在、症例登録は終了し経過を追跡中である。

A. 研究目的

本研究は術前診断T3、T4aの大腸癌に対し、腹腔鏡下手術の有効性について開腹手術と比較する非劣性試験で評価することを目的とする。

B. 研究方法

多施設無作為試験で施行した。対象症例は

1. 組織学的に大腸癌
2. 主占拠部位が盲腸、上行結腸、S状結腸、直腸S状部のいずれか
3. 術前画像診断でT3、T4（他臓器浸潤除く）、N0-2、M0
4. 多発病変を認めない
5. 腫瘍最大径8cm以下
6. 20歳以上75歳以下
7. 術前処置で不十分な腸閉塞がない
8. 胃を含む腸管切除の既往がない
9. 他のがん種に対する化学療法、放射線療法のいずれの既往もない
10. 主要臓器機能が保たれている。
11. 患者本人から文書で同意が得られている。

術前にA群：開腹手術、B群：腹腔鏡下手術のランダム化割付を行い、これを施行する。手術のクオリティーコントロールとして、術中の写真撮影を義務付けられている。組織学的病期がstage III に対して、術後補助化学療法5-FU+1-LV（8週1コース×3コース）を施行する。

Primary endpointは全生存期間、Secondary endpointは無再発生存期間、術後早期経過、有害事象、開腹移行割合、腹腔鏡下手術完遂割合とした。

（倫理面への配慮）

横浜市立大学付属市民総合医療センター倫理委員会の承認を得て、研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施した。文書を用いてインフォームドコンセントを行い、登録者の同定は登録番号、イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われ、患者名などの個人情報データセンターに知られることはない。

C. 研究結果

2009年3月で登録は完了し、当施設で合計66例の登録となった。腹腔鏡群に手技に関連した有害事象は認めなかった。本研究の適応症例は全例に本研究の社会的意義を説明し、最終年の2009年には100%の同意取得率であった

D. 考察

本研究は開腹手術と腹腔鏡下手術の比較で、cT3あるいはT4aの進行癌のみを対照としている。また日本内視鏡外科学会での技術認定医が手術担当と定められ、術中の写真判定も行っており、非常に質の高い比較研究である。

E. 結論

昨年International Surgical Weekで短期成績が発表され、現在は論文作成中である。本試験の結果は意義深く、国際的にも強いインパクトを与えることになると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Fujii S, Ishibe A, Ota M, Yamagishi S, Watanabe K, Watanabe J, Kanazawa A, Ichikawa Y, Oba M, Morita S, Hashiguchi Y, Kunisaki C, Endo I. Short-term results of a randomized study between laparoscopic and open surgery in elderly colorectal cancer patients. Surg Endosc. 2013 Oct 12. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) 大田貢由, 石部敦士, 金澤 周, 鈴木紳祐, 諏訪雄亮, 渡部 顕, 渡邊 純, 渡辺一輝, 大島 貴, 市川靖史, 國崎主税, 遠藤 格: 直腸癌に対する腹腔鏡下側方郭清に必要な解剖学的事項 第 26 回日本内視鏡外科学会総会 パネルディスカッション, 福岡, 2013
- 2) 大田貢由, 石部敦士, 金澤 周, 鈴木紳祐, 諏訪雄亮, 渡部 顕, 渡邊 純, 渡辺一輝, 大島 貴, 市川靖史, 國崎主税, 遠藤 格: 下部直腸癌における側方 Direct approach 法による腹腔鏡下側方センチネル生検の方法と成績 第 15 回 SNNS 研究会, 釧路, 2013

G. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究要旨：多施設共同研究JCOG0212試験に参加し、下部直腸がんに対する側方リンパ節郭清の意義を検討するため、症例登録を行い、術後経過を追跡調査して、再発率や再発形式と術式との関連および骨盤内自律神経障害の程度を検討する。

A. 研究目的

術前画像診断および術中開腹所見にて、明らかな側方骨盤リンパ節転移を認めない臨床病期Ⅱ・Ⅲの治癒切除可能な下部直腸がん患者を対象として、mesorectal excision (ME 単独) と自律神経温存 D3 郭清術 (神経温存 D3 郭清) の臨床的有用性を比較評価する。

B. 研究方法

術前画像診断にて登録適格規準を満たした症例に、インフォームドコンセントを行い同意取得後、術中開腹所見を確認し、中央割付法で2群にランダム化する。

(倫理面への配慮)

院内 IRB の承認を得た。

C. 研究結果

症例の登録を完了した。当院より42症例の登録を行った。男性が29例と女性が13例で、神経温存D3郭清が20例とME単独が22例であった。

登録42症例のうちリンパ節転移を20例に認めた。神経温存 D3 郭清 20 例のうちリンパ節転移は9例で、側方リンパ節転移を認めたのは1例であった。

神経温存D3郭清20例を含む登録42症例全員に術後の排尿障害は認めなかった。術前の性機能アンケート調査は男性29例全員に行い、無回答が1例あった。術後1年経過後の性機能アンケート調査も29例全員に行った。

登録42症例のうち再発は14例で、ステージ2の22例のうち5例に、ステージ3の20例のうち9例に認めた。

神経温存 D3 郭清群 20 例では、再発は 8 例で、肝再発が 4 例、肺再発が 2 例、大動脈周囲リンパ節再発が 1 例、肝肺再発が 1 例で、骨盤内再発は認めなかった。

ME 単独 22 例では、再発は 6 例であるが、肝と肺の単独再発が 3 例と骨盤内再発が 3 例 (13.6%) あった。骨盤内再発 3 例のうち 2 例に再発切除のため側方リンパ節郭清の追加手術を行った。

その他、登録 42 症例のうち異時性多発がんを 1 例と異時性重複がんを 3 例 (胃がん、乳がん、肝がん) 認めた。現在までに死亡は 5 例あり、原がん死 3 例 (肝転移、肺転移、骨盤内再発) と他死が 2 例あった。

D. 考察

登録は 42 症例である。神経温存 D3 郭清 20 例と ME 単独 22 例の術後早期合併症に差はなく、排尿障害は両群とも認めなかった。術後経過は現在追跡中であるが、骨盤内再発を 3 例に認め、いずれも ME 単独群であった。

E. 結論

継続して研究を行う。

F. 研究発表

なし。

G. 知的所有権の出願・登録状況

なし。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
藤田 伸, 固武健二郎	直腸側方リンパ節, 側方郭清	外科	75	1438-1442	2013
Wada H, <u>Shiozawa M</u> , Sugano N, Morinaga S, Rino Y, Masuda M, Akaike M, Miyagi Y	Lymphatic invasion identified with D2-40 immunostaining as a risk factor of nodal metastasis in T1 colorectal cancer.	Int J Clin Oncol	18	1025-1031	2013
Sawazaki S, <u>Shiozawa M</u> , Katayama Y, Numata K, Numata M, Godai T, Higuchi A, Rino Y, Masuda M, Akaike M	Identification of the risk factors for recurrence of stage II colorectal cancer.	日本外科系連合学会誌	6	1147-1151	2013
絹笠祐介	直腸癌に対する腹腔鏡下手術 —安全で確実な手術を行うために必要な解剖と術中ランドマーク—	日本外科学会雑誌	114	208-210	2013
塩見明生、絹笠祐介、山口智弘、塚本俊輔、賀川弘康、山川雄士、坂東悦郎、寺島雅典	da Vinci S Surgical Systemを用いた直腸癌に対するtotal mesorectal excision(TME)の短期成績.	日本内視鏡外科学会雑誌	18	283-288	2013
Shiomi A, <u>Kinugas Y</u> , Yamaguchi T, Tsukamoto S, Tomioka H, Kagawa H	Feasibility of Laparoscopic Intersphincteric Resection for Patients with cT1-T2 Low Rectal Cancer.	Digestive Surgery	30	272-277	2013
Nakajima K, Sugito M, Nishizawa Y, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Suzuki T, Tanaka T, Etsunaga T, <u>Saito N. M</u> , Saito N.	Rectoseminal vesicle fistula as a rare complication after low anterior resection: a report of three cases.	Surg Today	43	574-579	2013
<u>Koji Komori</u> , <u>Yukihide Kanemitsu</u> , Kenya Kimura, Tsuyoshi Sano, Seiji Ito, Tetsuya Abe, Yoshiki Senda, Yasuhiro Shimizu	Detailed Stratification of TNM Stage III Rectal Cancer Based on the Presence/Absence of Extracapsular Invasion of the Metastatic Lymph Nodes.	Diseases of the Colon & Rectum	56	726-732	2013

<u>Komori K</u> , Kimura K, Kinoshita T, Sano T, Ito S, Abe T, Senda Y, Misawa K, Ito Y, Uemura N, Shimizu Y.	Sex Differences Between cT4b and pT4b Rectal Cancers. International Surgery.	International Surgery.	98	200-204	2013
金光幸秀、志田大、塚本 俊輔	直腸癌側方郭清術-開腹	外科	75	1457-1463	2013
<u>Fujii S</u> , Ishibe A, <u>Ota M</u> , Yamagishi S, Watanabe K, Watanabe J, Kanazawa A, Ichikawa Y, Oba M, Morita S, Hashiguchi Y, Kunisaki C, Endo I.	Short-term results of a randomized study between laparoscopic and open surgery in elderly colorectal cancer patients.	Surg Endosc.	Epub ahead of print		2013

IV. 研究成果の刊行物・印刷

2. 直腸側方リンパ節，側方郭清 —— 歴史と変遷*

藤田 伸 固武健二郎**

〔要旨〕直腸の側方リンパ流が記載されてから約100年，側方郭清が報告されてから約50年を経過した。その間，紆余曲折を経て，側方リンパ節転移の制御を側方郭清に求めているのは世界でも本邦のみという状況となり，側方郭清の範囲も時代とともに縮小しつつある。側方郭清に関する十分なエビデンスはなかったが，予防的側方郭清の臨床試験であるJCOG0212試験によりはじめて重要なエビデンスが得られることとなり，側方郭清の新たな時代を迎えようとしている。

はじめに

大腸癌の治療体系の中でも，側方リンパ節転移の取り扱いと治療方針は国内外格差がもっとも顕著な臨床課題である。本邦では，直腸癌の側方リンパ節転移はリンパ節転移であるが，欧米では遠隔転移であり，側方リンパ節転移の局所制御を外科的切除に求めているのは世界の中でも本邦のみである。なぜこのような状況になっているのだろうか。側方リンパ節，側方郭清の歴史，取扱い規約でのRa，Rb直腸側方リンパ節，郭清の変遷，側方郭清のエビデンスを概観し，将来の展望について考察してみたい。

I. 側方リンパ節の定義と留意点

『大腸癌取扱い規約』(第8版)¹⁾では，側方リンパ節を内腸骨動脈に沿うリンパ節，閉鎖神経と閉鎖動脈周囲のリンパ節，総腸骨動脈および外腸骨動脈に沿うリンパ節と定義し，それぞれを内腸骨

中枢リンパ節(263P)，内腸骨末梢リンパ節(263D)，閉鎖リンパ節(283)，総腸骨リンパ節(273)，外腸骨リンパ節(293)と規定している(図1)。これらは下部直腸(Rb)の領域リンパ節とも定義され，下部直腸癌における郭清対象，すなわち側方郭清の対象としている。

TNM分類²⁾においては，規約で規定するところの側方リンパ節は領域外リンパ節であるので留意してほしい。TNM分類では直腸の領域リンパ節(regional lymph nodes)として内腸骨動脈に沿うリンパ節も記載しているため，内腸骨中枢リンパ節(263P)，内腸骨末梢リンパ節(263D)が領域リンパ節に含まれると思われるかもしれないが，American Joint Committee on Cancer(AJCC)ではtotal mesorectal excision(TME)に伴って得られるリンパ節を領域リンパ節と想定している(問い合わせに対するAJCCの回答)，側方郭清によって得られるリンパ節はTNM分類では領域外リンパ節として取り扱う。

キーワード：側方リンパ節，側方郭清，大腸癌取扱い規約，JCOG0212

* Lateral pelvic lymph node and dissection : history and transition

** S. Fujita (副部長), K. Kotake (研究所長) : 栃木県立がんセンター大腸外科 (☎320-0834 宇都宮市陽南4-9-13)

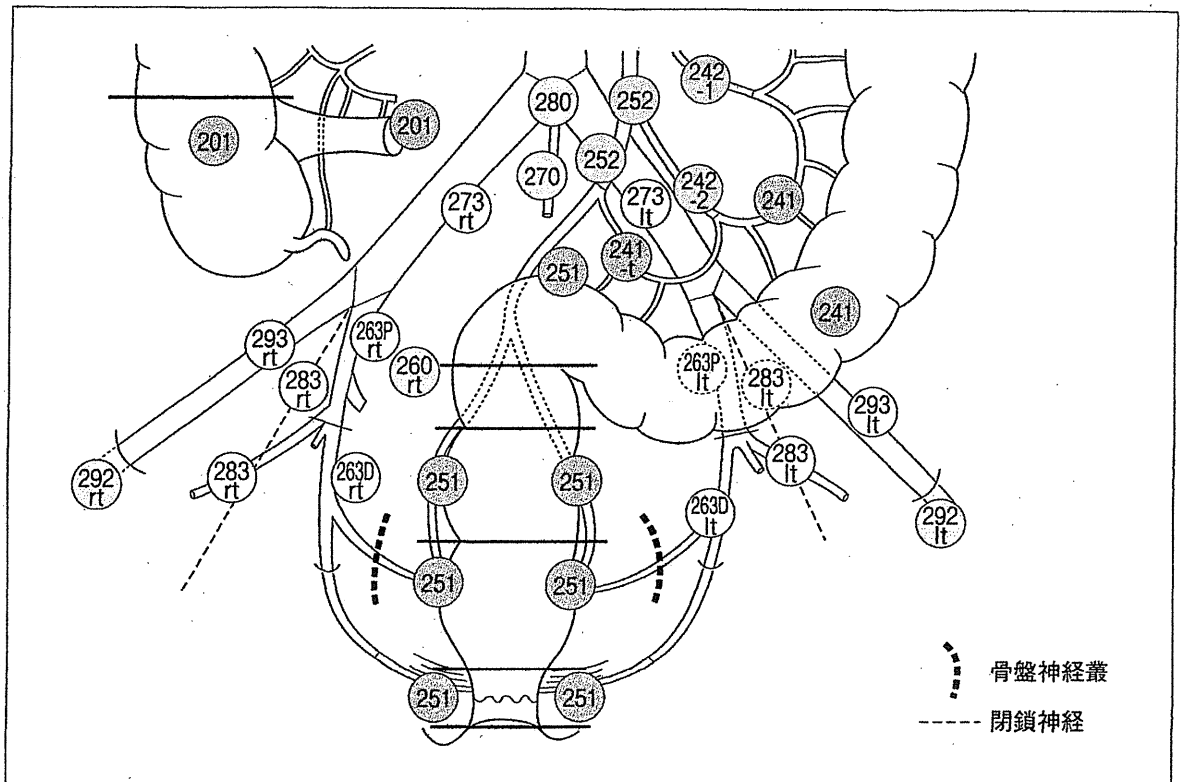


図1. 側方リンパ節 (文献1より引用改変)
アミなしが側方リンパ節

II. 側方リンパ節, 側方郭清の歴史 (『大腸癌取扱い規約』発刊以前)

直腸側方リンパ流の研究は, Gerota (1895年) に始まり, Milesの術式 (1908年) において臨床活用されるようになったが, 側方リンパ流の解剖学的理解にはかなりの誤解があったとされている。現在広く受け入れられている側方リンパ流を記載したのは, Senba (1927年) による胎児を用いた直腸リンパ流の研究である³⁾。このような基礎的研究に基づいて直腸リンパ流を考慮した郭清が行われるようになり, 1950年代には米国においても側方向リンパ流に沿うリンパ節を含む拡大郭清が行われるようになった。しかし, 1959年 Stearnsらにより, 拡大郭清は生存率に寄与しないばかりか, 出血, 合併症, 後遺症が増えることが報告され, 以降欧米においては側方郭清の有効性は疑問視されたまま現在にいたっている⁴⁾。

他方本邦では, 1970年代に梶谷らは, 歯状線より5 cm以内にある直腸癌の19.6%に側方リンパ節転移があること⁵⁾, 次いで小山らは, 側方郭清により生存率が有意に向上し, 局所再発も著明

に減少したことを報告した⁶⁾。その後も側方郭清の有効性を支持する報告が相次ぎ, 欧米とは異なる本邦独自の路線をすすむこととなった。

III. 『大腸癌取扱い規約』における 側方リンパ節, 側方郭清の変遷

1. 第1版 (1977年9月) から第4版 (1985年7月)⁷⁻¹⁰⁾

第1版から第4版まで, 各リンパ節の取り扱いに変更はない。側方リンパ節は定義されていないが, 内・外腸骨動脈系のリンパ節で Ra, Rb直腸の第2群, 第3群リンパ節と分類されたものが側方リンパ節に相当する (図2)。郭清対象となる第2群, 第3群リンパ節として, 中直腸動脈根リンパ節 (262, 現在廃止), 内腸骨リンパ節 (272, 現在263P, D), 閉鎖リンパ節 (282, 現在283), 下直腸リンパ節 (271, 現在251に包含), 総腸骨リンパ節 (273), 大動脈分岐部リンパ節 (280) があげられている。また, 手術中に転移陽性ならば郭清するが, 陰性ならば郭清しなくてよいリンパ節として, 正中仙骨リンパ節 (270), 外側仙骨リンパ節 (260) も組み入れられていた。つまり, 外腸骨リ

ンパ節 (293) は側方リンパ節に入っていないものの、大動脈分岐部リンパ節 (280)、正中仙骨リンパ節 (270)、外側仙骨リンパ節 (260) を含む現在より広い範囲を側方リンパ節として取り扱っていた。

2. 第5版 (1994年4月)¹³⁾、第6版 (1998年11月)¹²⁾

側方リンパ節という言葉はないが、側方向リンパ節が明記され、郭清リンパ節であった大動脈分岐部リンパ節が状況により郭清するリンパ節にな

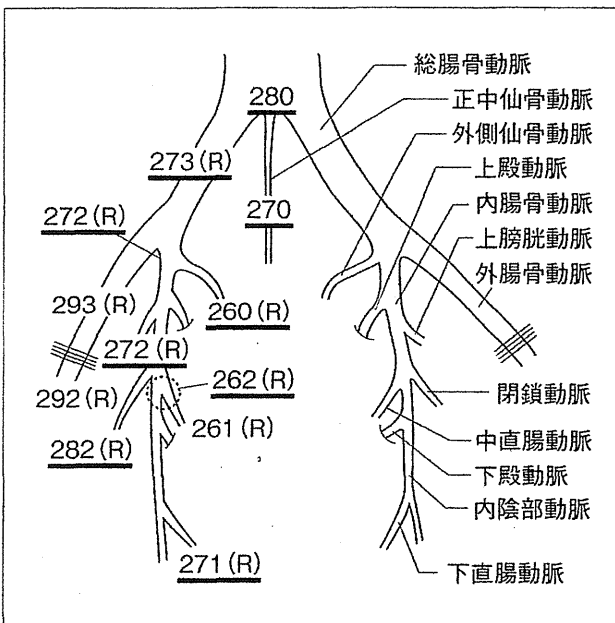


図2. 側方リンパ節 (文献7より引用改変)
下線が側方リンパ節

り、記載のなかった外腸骨リンパ節 (293) が状況により郭清するリンパ節に入れられた。したがって、この時代がもっとも広く側方リンパ節を定義している。

3. 第7版 (2006年3月)¹³⁾、第7版補訂版 (2009年1月)¹⁴⁾

この版ではじめて側方リンパ節という言葉が使われ、側方リンパ節が明確に定義された。それが先に示した現在の定義である。側方郭清については、内腸骨中枢リンパ節 (263P)、内腸骨末梢リンパ節 (263D)、閉鎖リンパ節 (283) 以外の郭清は省略してもよいと記載され、もっとも狭い範囲の側方郭清を許容した。これには、この3領域の側方リンパ節への転移が側方リンパ節転移の90%以上を占めるという過去のデータ蓄積の結果が背景にある¹⁵⁾。

4. 第8版 (2013年7月)¹⁾

側方リンパ節の定義は第7版と同じであるが、側方リンパ節は下部直腸 (Rb) の領域リンパ節と定義された。側方郭清は第7版よりさらに踏み込んだ記載となり、下部直腸癌において内腸骨中枢リンパ節 (263P)、内腸骨末梢リンパ節 (263D)、閉鎖リンパ節 (283) を郭清すれば D3 とすると規定された。

上述の『大腸癌取扱い規約』における側方リンパ節、側方郭清の変遷を表1にまとめた。側方リンパ節、側方郭清が縮小されていく様子がよくわかると思う。

表1. 『大腸癌取扱い規約』における側方リンパ節、側方郭清の変遷

	第1版～第4版	第5版、第6版	第7版、第7版補訂版	第8版
郭清対象	内腸骨 中直腸動脈根 閉鎖 総腸骨 大動脈分岐部 下直腸	内腸骨 中直腸動脈根 閉鎖 総腸骨	内腸骨中枢 内腸骨末梢 閉鎖	内腸骨中枢 内腸骨末梢 閉鎖
郭清省略可能	正中仙骨 外側仙骨	外腸骨 大動脈分岐部 正中仙骨 外側仙骨	総腸骨 外腸骨	(総腸骨) (外腸骨)

括弧内：総腸骨、外腸骨リンパ節は側方リンパ節であるが、郭清対象からはずれた

IV. 側方郭清のエビデンス

過去の多数の側方郭清の遡及的解析結果と大腸癌研究会プロジェクト研究で、側方郭清により骨盤内再発リスクが減少し、生存率改善効果が示されている¹⁶⁾ことが側方郭清のエビデンスであるが、残念ながらエビデンスレベルとしては低い。

米国の大腸外科手術のガイドラインである『Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery』¹⁷⁾に側方郭清について記載がある。このガイドラインはやや古いものではあるが、側方郭清の記述は現時点でも当てはまる。そこでは、明らかな側方リンパ節転移のない場合には郭清を推奨する根拠は乏しいが、臨床的に側方リンパ節転移が疑われる場合には、切除可能と判断するならば郭清を試みるべきであると指摘している。また、側方郭清を含む拡大郭清のメタアナリシスでは、拡大郭清により、排尿障害、性機能障害は増えるものの、生存率改善効果はみられなかったとしている¹⁸⁾。

側方リンパ節転移の術前診断ができなかった側方郭清創成期と異なり、CT、MRIにより側方リンパ節腫大を術前から診断できる現代においては、Guidelines 2000でも指摘されているように、明らかな側方リンパ節転移のある症例に行う側方郭清（治療的郭清）と明らかな側方リンパ節転移がない症例に行う側方郭清（予防的郭清）とを分けて考えなくてはならない。

治療的郭清については、本邦の側方郭清のデータから側方リンパ節転移があっても郭清することで5年生存率が40%程度であることが示されている^{16, 19)}。化学療法がすすんだ現在においても、これだけの生存率があるとリンパ転移を切除しないで放置してよいとはいえないであろう。肝転移、肺転移切除とまったく同じ論理で、側方リンパ節転移が明らかで郭清することに問題がなければ、郭清すべきとすることに問題はない。

一方、予防的郭清となると事情が異なる。明らかな側方リンパ節転移がない症例に側方郭清の上乗せ効果があるのかどうかは臨床試験を行わなければわからない。そこで行われたのがJapan Clinical Oncology Group (JCOG) 大腸癌グループのJCOG0212試験であった²⁰⁾。これは、術前・術中診断で側方リンパ節転移が明らかでない腫瘍下

縁が腹膜翻転部以下の臨床病期Ⅱ、Ⅲの進行直腸癌を対象として、神経温存してTMEを行った後、側方郭清を行う群と行わない群に分け、その無再発生存期間を比較する試験である。すでに701例の症例登録を終了し、最終結果は2016年初頭に公表されるので、結果を期待してほしい。

V. 側方郭清の今後

JCOG0212試験の結果がたいへん重要なエビデンスとなる。予防的側方郭清に意義があるとなれば、本邦の外科医はこれまでどおりの適応で側方郭清を行い、世界の外科医の目を改めて側方郭清に向けさせることができる。また、術前療法により予防的側方郭清が省略できるか否かというclinical questionに答える臨床試験を立ち上げる機運も高まるであろう。他方、予防的側方郭清に意義がないとされれば、側方郭清の適応は側方リンパ節転移が疑われる症例のみ、すなわち治療的側方郭清のみとなる。本邦の外科医にとっては残念な結果ではあるが、論理としてはわかりやすいので、治療的側方郭清はどう行うべきかを改めて世界に向けて示すよい機会になると思う。

おわりに

直腸側方リンパ流が記載されてから100年以上、側方郭清が報告されて50年以上を経て、JCOG0212試験により直腸癌側方リンパ節郭清が一つの節目を迎えようとしている。側方郭清は本邦以外では過去の手技として扱われているが、JCOG0212試験がいずれの結果になっても、改めて世界の注目を集めるエビデンスとなることは間違いないであろう。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) 大腸癌研究会(編):大腸癌取扱い規約, 第8版, 金原出版, 東京, 2013
- 2) AJCC: AJCC Cancer Staging Manual, Springer, New York, 2010
- 3) Senba Y: An anatomical study of the lymphatic system of the rectum. J Fukuoka Med Coll 20: 1213-1268, 1927
- 4) Stearns Jr MW, Deddish MR: Five-year results of abdominopelvic lymph node dissection for carcinoma of the rectum. Dis Colon Rectum 2: 169-172, 1959
- 5) 梶谷 環, 高橋 孝: 結腸, 直腸癌の外科治療をめぐる諸問題. 医のあゆみ 94: 600, 1975

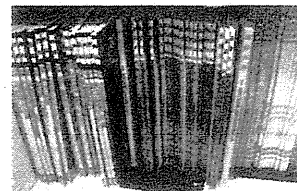
- 6) 小山靖夫, 小平 進, 北條慶一ほか: 各科領域における拡大手術の遠隔成績—直腸癌. 癌の臨21: 1144, 1975
- 7) 大腸癌研究会(編): 大腸癌取扱い規約, 第1版, 金原出版, 東京, 1977
- 8) 大腸癌研究会(編): 大腸癌取扱い規約, 第2版, 金原出版, 東京, 1980
- 9) 大腸癌研究会(編): 大腸癌取扱い規約, 第3版, 金原出版, 東京, 1983
- 10) 大腸癌研究会(編): 大腸癌取扱い規約, 第4版, 金原出版, 東京, 1985
- 11) 大腸癌研究会(編): 大腸癌取扱い規約, 第5版, 金原出版, 東京, 1994
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 大腸癌研究会(編): 大腸癌取扱い規約, 第7版補訂版, 金原出版, 東京, 2009
- 15) Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T et al: Outcomes of surgery alone for lower rectal cancer with and without pelvic sidewall dissection. Dis Colon Rectum 52: 567-576, 2009
- 16) 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
- 17) Nelson H, Petrelli N, Carlin A et al: Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst 93: 583-596, 2001
- 18) Georgiou P, Tan E, Gouvas N et al: Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. Lancet Oncol 10: 1053-1062, 2009
- 19) Fujita S, Yamamoto S, Akasu T et al: Prognostic factors of rectal cancer patients with lateral pelvic lymph node metastasis. Hepatogastroenterology 59: 2494-2497, 2012
- 20) Fujita S, Akasu T, Mizusawa J et al: Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial. Lancet Oncol 13: 616-621, 2012

雑誌「内科」「外科」「整形外科」「胸部外科」

オンライン版
利用受付中!



論文を探すのに時間がかかる



保管スペースもギョウギョウ

- ① 年間予約購読のお客様に限り利用料金が無料!
- ② 便利なPDFファイルで公開!
- ③ 論文探しの効率化, 雑誌管理の省力化に!
- ④ 南江堂オンラインJournal法人サービスも受付中!

法人契約のお申し込み, トライアル受付は代理店を通じて行っております。
詳細につきましては, hanbai@nankodo.jpまで, ご連絡ください。

www.nankodo.co.jpへ

そんな問題も
一気に解決!



南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42-6 (営業) TEL 03-3811-7239 FAX 03-3811-7230

2012.12

Lymphatic invasion identified with D2-40 immunostaining as a risk factor of nodal metastasis in T1 colorectal cancer

Hiroo Wada · Manabu Shiozawa · Nobuhiro Sugano ·
Soichiro Morinaga · Yasushi Rino · Munetaka Masuda ·
Makoto Akaike · Yohei Miyagi

Received: 21 May 2012 / Accepted: 12 October 2012 / Published online: 1 November 2012
© Japan Society of Clinical Oncology 2012

Abstract

Background The management of T1 colorectal cancer after local resection is controversial. Regional lymph node metastasis often occurs, requiring subsequent colonic resection. The aim of this study was to reevaluate the risk factors of nodal metastasis of T1 colorectal cancer, especially to examine lymphatic vessel invasion in serially prepared hematoxylin and eosin sections and D2-40 immunostained sections to determine which is a better indicator of lymph node metastasis of T1 colorectal cancer. **Methods** The study investigated 120 patients who underwent bowel resection and were histologically diagnosed to have T1 colorectal cancer in Kanagawa Cancer Center Hospital from 1995 to 2005. Serially prepared paraffin sections were stained with hematoxylin and eosin, or immunostained with D2-40 antibody or von Willebrand factor, and reevaluated for lymphatic vessel invasion and other risk factors, including venous invasion, histological grade, depth of submucosal invasion, and budding.

Results Lymphatic invasion diagnosed with either hematoxylin and eosin staining ($p = 0.022$), or D2-40 immunostaining ($p = 0.001$), and budding ($p = 0.013$) were significant risk factors for lymph node metastasis in the univariate analysis. Venous involvement, histological grade, or depth of submucosal invasion was not significant. The multivariate logistic regression analysis for the three risk factors found lymphatic invasion diagnosed with D2-40 as an independent risk factor (odds ratio 6.048, $p = 0.018$, CI 1.360–26.89). The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were 58 %, 88 %, 35 %, and 95 %, respectively.

Conclusions Lymphatic vessel invasion diagnosed with D2-40 was a better indicator to evaluate the risk for lymph node metastasis by T1 colorectal cancer.

Keywords D2-40 · Lymphatic vessel invasion · Lymph node metastasis · Colorectal cancer

Introduction

Submucosal invasive (T1) colorectal cancer is actively removed by colonoscopy, with a low mortality rate [1, 2]. Unfortunately, 10–13 % of the patients of T1 colorectal carcinoma have lymph node metastasis [1–5]. Those patients are not completely cured with local therapy alone and require additional bowel resection. Various histological criteria are employed to predict nodal metastasis to avoid unnecessary surgery. Previous studies [1–4, 6–12] suggest that lymphatic vessel invasion (LVI), venous invasion, histological grade, depth of submucosal invasion, and budding are risk factors for the lymph node metastasis of T1 colorectal cancer.

Lymphatic vessel invasion can be diagnosed by hematoxylin and eosin (H&E) staining. Some investigators [4, 7,

H. Wada (✉) · M. Shiozawa · N. Sugano · S. Morinaga ·
M. Akaike
Kanagawa Cancer Center Hospital Digestive Surgery,
1-1-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama,
Kanagawa 241-8515, Japan
e-mail: hiroo.wada@nifty.ne.jp

Y. Rino · M. Masuda
Yokohama City University School of Medicine Surgery,
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama,
Kanagawa 236-0004, Japan

Y. Miyagi
Molecular Pathology and Genetics Division of Kanagawa
Cancer Center Research Institute, 1-1-2 Nakao, Asahi-ku,
Yokohama, Kanagawa 241-8515, Japan

13–17] believe that LVI cannot predict nodal involvement because it is difficult to discriminate between true LVI and venous involvement or retraction artifacts. Moreover, there is interobserver variation [3, 6, 17, 18] concerning the diagnosis of LVI by H&E staining. Further studies and verification are required to show the correlation between LVI and nodal metastasis.

The development of selective immunohistochemical markers for lymphatic endothelium in formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) sections, such as D2-40 monoclonal antibody (D2-40), increase the accuracy of detection of LVI because D2-40 clearly demarcates tumor emboli in lymphatics in FFPE sections of primary tumors [13, 19].

Establishing LVI as a true risk factor for nodal involvement would allow the identification of patients who may benefit from additional surgery following colonoscopy, and it is necessary to diagnose the presence of LVI precisely.

Therefore, the aim of this study was to examine LVI in serially prepared H&E sections (H&E-LVI) and D2-40 immunostained sections (D2-40-LVI) to determine which is a better indicator of lymph node metastasis of T1 colorectal cancer. Other risk factors of nodal infiltration of T1 colorectal cancer were also evaluated.

Patients and methods

Patients

One hundred twenty patients with pathological T1 colorectal cancer, who underwent surgical bowel resection in Kanagawa Cancer Center Hospital from 1995 to 2005, were enrolled in this study. The patients included 82 men and 38 women, with a mean age of 64.6 years (range, 40–88 years) at the time of bowel resection. All the patients' clinical data were reviewed. Forty-four patients underwent local excision followed by laparotomy and 76 patients underwent primary laparotomy. No patients received preoperative chemotherapy or radiotherapy.

Methods

Age, gender, tumor location, lymphatic vessel invasion, venous invasion, histological grade, depth of submucosal invasion, budding, and nodal status of all patients were evaluated.

Lymphatic and venous invasion were assessed by using 4- μ m-thick serial sections cut from formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) blocks and stained with H&E or immunostained with D2-40 antibody (Dako North America, Carpinteria, CA, USA) and with anti-von Willebrand factor (vWF) antibody (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz,

CA, USA). H&E-stained slides were screened for diagnosing lymphatic vessel invasion (H&E-LVI) (Fig. 1a) and venous involvement (Fig. 1b). H&E-LVI was defined as the presence of cancer cells within the lumen that was clearly lined by endothelial cells. Lymphatic vessels were distinguished from blood vessels by the absence of luminal red blood cells or smooth muscle within the vessel wall [5, 9]. D2-40-immunostained slides were screened to investigate lymphatic vessel invasion (D2-40-LVI) (Fig. 1c). Anti-vWF immunostained slides were used to detect venous invasion.

Histological grade was determined by the most predominant component of the histological sample: grade 1 was defined as well-differentiated adenocarcinoma, grade 2 was moderately differentiated adenocarcinoma, and grade 3 was poorly differentiated adenocarcinoma and mucinous carcinoma. The histological grade was divided into two groups (grade 1/2 and grade 3) for the statistical analysis.

Depth of submucosal invasion was measured as the vertical distance from the muscularis mucosa to the deepest point of tumor invasion. If the muscularis mucosa were destroyed or invisible, the depth was measured from the surface of the tumor to the front of invasion.

Budding was defined as an isolated single cancer cell or a cluster composed of fewer than five cancer cells at the invasive front of the growing tumor [4]. The field where budding was most intensive was selected to count the number of buds with a 20 \times objective lens. Fields with five or more buds were considered to be positive.

Nodal status was generally assessed by H&E staining. For patients of D2-40-positive and nodal-negative (pN0) determined by H&E staining under the routine histopathological examination, metastatic status of regional lymph nodes was further evaluated by immunohistochemistry with the mouse monoclonal anti-cytokeratin antibody (clone MNF116) (Nichire Bioscience, Tokyo, Japan).

Statistical analysis

Data are presented as the mean \pm standard deviation (SD). The association between the status of lymph node metastasis and clinicopathological parameters was evaluated with a univariate analysis using the χ^2 test, Fisher's exact test, and Student's *t* test, and also with a multivariate logistic regression analysis. A *p* value less than 0.05 was considered to indicate statistical significance. The statistical analysis was performed using the Dr. SPSS software package for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

Lymph node metastasis was found in 12 (10 %) of the 120 patients. Tumors were located in the right colon (from the

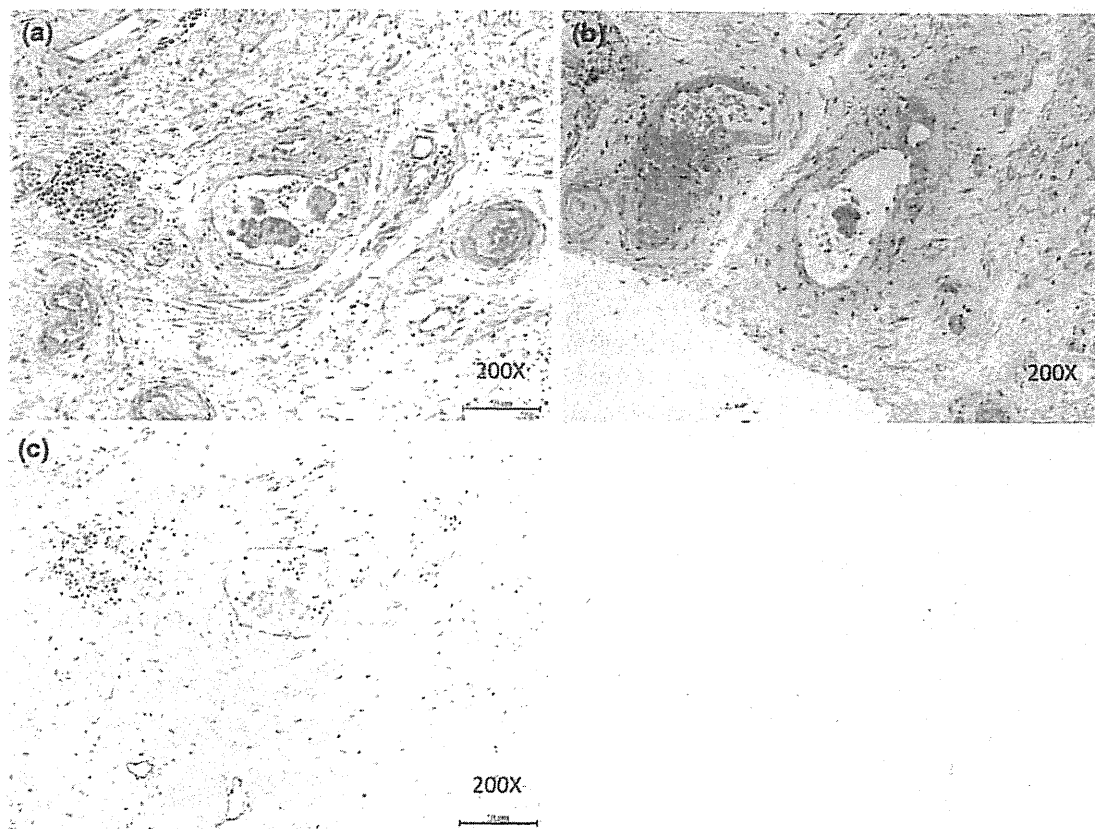


Fig. 1 Representative photographs show H&E-LVI (lymphatic vessel invasion diagnosed with hematoxylin and eosin staining) (a), venous invasion on H&E (b), and D2-40-LVI (lymphatic vessel invasion diagnosed with D2-40 immunostaining) (c)

cecum to the transverse colon, $n = 19$), left colon (from splenic flexure to the sigmoid colon, $n = 49$), and rectum ($n = 52$).

Association among clinicopathological factors including patient age, gender, tumor location, LVI estimated by H&E or D2-40 immunostaining, venous invasion, tumor histological grade, depth of submucosal invasion, budding, and nodal metastasis status was evaluated with a univariate analysis (Table 1). H&E-LVI ($p = 0.022$), D2-40-LVI ($p = 0.001$), and budding ($p = 0.013$) were found to be significantly associated with lymph nodal metastasis. None of the other parameters was significantly associated with the nodal status. Only D2-40-LVI was identified to be a significant independent predictive factor for nodal metastasis of T1 colorectal cancer (odds ratio 6.048, $p = 0.018$, CI 1.360–26.89; Table 1) in the multivariate logistic regression analysis. Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were 58 %, 88 %, 35 %, and 95 %, respectively.

All LVI lesions of 120 patients identified by each method were compared to clarify the differences between H&E-LVI and D2-40-LVI (Table 2). First, the seven H&E-LVI positive patients (see Table 1) have a total of 31 H&E-

LVI-positive lesions because one patient often has several lesions. Twenty-seven (87 %) of the 31 H&E-LVI lesions were also recognized as LVI with D2-40 immunostaining. The luminal walls of the other 4 (13 %) H&E-LVI lesions were not stained with D2-40. Two of the 4 H&E-LVI lesions were reevaluated for venous invasion by vWF immunostaining. Those 2 venous lesions were recognized in the same patient. The other 2 were not stained with either vWF or D2-40 and were thereby diagnosed as artifacts. On the other hand, 20 of 120 patients who were diagnosed to have lymphatic invasion positive with D2-40 immunostaining (see Table 1) had a total of 94 D2-40-LVI-lesions. However, 67 (71 %) D2-40-LVI-lesions were not detected by H&E staining.

Concerning venous invasion, three venous lesions found in three different patients were identified to have venous involvement with H&E staining. Of the three venous lesions, only one venous lesion was recognized as true venous involvement by immunostaining, that is, negative for D2-40 and positive for vWF. In all, only two patients had true venous invasion as described above.

The correlation between D2-40-LVI and other pathological features is summarized in Table 3. D2-40-LVI was

Table 1 Relationship between clinicopathological factors and nodal status based on a univariate analysis and multivariate logistic regression analysis

	Nodal metastasis		Univariate <i>p</i> value	Multivariate		
	Negative (<i>n</i> = 108)	Positive (<i>n</i> = 12)		Odds ratio	95 % CI	<i>p</i> value
Age ^a	64.85 ± 8.59	62.50 ± 10.31	0.38			
Gender						
Male	76	6	0.15			
Female	32	6				
Tumor location						
Right colon	18	1	0.685			
Left colon	43	6				
Rectum	47	5				
Lymphatic invasion						
H&E-LVI (–)	104	9	0.022	2.664	0.381–18.614	0.323
H&E-LVI (+)	4	3				
D2-40-LVI (–)	95	5	0.001	6.048	1.360–26.890	0.018
D2-40-LVI (+)	13	7				
Venous invasion						
–	107	11	0.191			
+	1	1				
Tumor grade						
Grade 1/2	103	11	0.476			
Grade 3	5	1				
Depth of sm invasion	1,900 ± 1,300 μm	2,600 ± 1,500 μm	0.084			
Budding						
–	103	9	0.013	3.058	0.402–23.240	0.28
+	5	3				

LN lymph node, *sm* submucosal, *Right colon* cecum to transverse colon, *Left colon* descending to sigmoid colon, *Grade 1/2* well- and moderately differentiated adenocarcinoma, *Grade 3* poorly differentiated adenocarcinoma and mucinous carcinoma, *H&E-LVI* lymphatic vessel invasion diagnosed with hematoxylin and eosin staining, *D2-40-LVI* lymphatic vessel invasion diagnosed with D2-40 immunostaining, – negative, + positive, *CI* confidence interval

^a Mean ± SD

Table 2 Discrepancy between lymphatic invasion detected by using hematoxylin and eosin (H&E) staining or D2-40 immunostaining

Lymphatic invasion	D2-40-LVI positive	D2-40-LVI negative	Total
H&E-LVI positive	27	4	31
H&E-LVI negative	67	–	–
Total	94	–	–

H&E hematoxylin and eosin staining, *H&E-LVI* lymphatic invasion diagnosed with hematoxylin and eosin stain, *D2-40-LVI* lymphatic invasion diagnosed with D2-40 immunostaining

significantly associated with H&E-LVI ($p = 0.0001$), budding (<0.001), higher tumor grade ($p = 0.007$), and deeper submucosal invasion (0.002).

Among the 13 D2-40-positive and pN0 patients (see Table 1), no patient had micrometastasis, but 1 (8 %) patient had isolated tumor cells (ITC) in the regional lymph nodes according to the UICC criterion [20].

Discussion

Lymphatic vessel invasion is not an established risk factor for nodal metastasis of the T1 colorectal cancer because it is difficult to identify definitively on H&E-stained slides [4, 7, 13–17]. However, the development of D2-40 immunostaining to visualize the lymphatic endothelium was expected to solve those problems, and several studies were conducted to show the ability of D2-40 in diagnosing LVI. The comparison of H&E-LVI and D2-40-LVI revealed that rate of lymphatic vessel invasion detection was significantly higher in D2-40-LVI than in H&E-LVI [21, 22], although the study did not show that D2-40-LVI was an independent risk factor for nodal metastasis of the T1 colorectal cancer. Another study reported that D2-40-LVI was actually a risk factor for nodal metastasis of the T1 colorectal cancer [3]. However, that study was not designed to compare D2-40-LVI with H&E-LVI.

Table 3 Relationship between pathological factors and D2-40 LVI using univariate analysis

	D2-40-LVI		p value
	-	+	
H&E-LVI			
-	98	15	0.001
+	2	5	
Venous invasion			
-	99	19	0.307
+	1	1	
Budding			
-	99	15	<0.001
+	1	5	
Tumor grade			
Grade 1/2	98	16	0.007
Grade 3	2	4	
Depth of sm invasion ^a	1,843 μm ± 1,323	2,835 μm ± 1,106	0.002

H&E-LVI lymphatic invasion diagnosed with hematoxylin and eosin staining, D2-40-LVI lymphatic invasion diagnosed with D2-40 immunostaining, - negative, + positive, Grade 1/2 well and moderately differentiated adenocarcinoma, Grade 3 poorly differentiated adenocarcinoma and mucinous carcinoma

^a Mean ± SD

The present study examined serially prepared H&E-LVI and D2-40-LVI to determine which was a better indicator of the risk for nodal metastasis of T1 colorectal cancer. Both H&E-LVI and D2-40-LVI detection of lymphatic vessel invasion were correlated with nodal metastasis in a univariate analysis, but D2-40-LVI was the only indicator for nodal metastasis in the multivariate logistic regression analysis. Accurate evaluation of LVI was significantly associated with lymph node metastasis. The false-positive rate of H&E-LVI was 13 % and the false-negative rate was 68 %. Therefore, few lesions with venous invasion or slit

artifacts were mistaken for lymphatic invasion in H&E slides, but this method failed to detect many instances of lymphatic invasion (Fig. 2a, b). The high incidence of false-negative results with H&E-LVI is the reason it is not a useful indicator of nodal metastasis of T1 colorectal cancer.

The positive predictive value of D2-40-LVI for nodal metastasis of T1 colorectal cancer was 35 %, and it was still not a high probability risk factor, possibly because cancer cells that invade into lymphatics do not always colonize in a regional lymph node. Therefore, there were limitations in predicting lymph node metastasis using an anatomically accurate estimation of LVI with D2-40. Other independent biological markers involved in the colonization of colorectal cancer cells in lymph nodes must be identified.

A univariate analysis showed that budding was significantly associated with the nodal status, and D2-40-LVI and budding were also associated. Budding may represent LVI and venous invasion, based on the standard definition used in the present study [4, 23]. Morodomi et al. [6] reported that no lymph vessel endothelial cells could be observed in the budding area using vWF and *Ulex europaeus* agglutinin lectin and concluded that budding was a formative stage of lymphatic invasion. The current study definitively identified invasive lesions in lymphatic vessels with D2-40 in the budding area on H&E slides, as reported by Okuyama et al. [24] (Fig. 3a–c). This result indicates that budding at least may include an active stage of LVI at the invasive front of tumors.

The present study found that higher tumor grade and deeper submucosal invasion were significantly associated with D2-40-LVI and anatomical lymph vessel involvement, but not with nodal metastasis. These two parameters may reflect the inherent aggressive biological nature of tumors and, as a result, reflect the frequency of LVI [17]. Therefore, determining of the mode of treatment by using

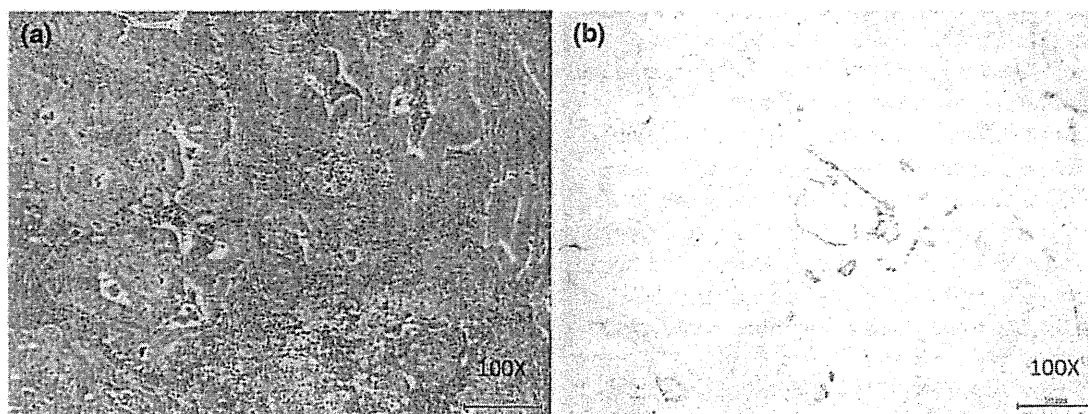


Fig. 2 These photographs show the difficulty of detection of LVI with H&E (a) compared with D2-40 (b)

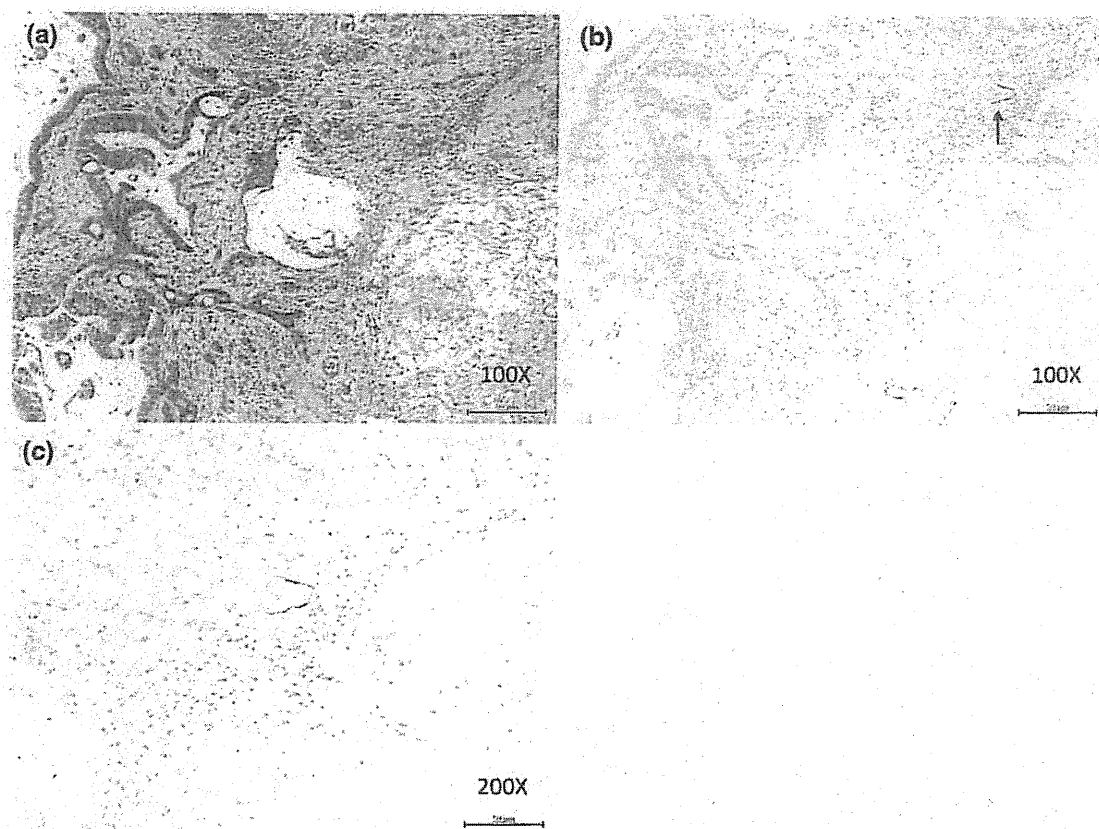


Fig. 3 These photographs show a budding area on H&E (a) and D2-40 (b), respectively. Upward arrow shows D2-40-LVI identified in budding area (b), magnified in c

D2-40-LVI on limited biopsy as a predictor of deeper invasion or the presence of high-grade-tumors is contraindicated.

Venous invasion, similar to LVI, was difficult to identify definitively in H&E slides [7]. Venous invasion is usually distinguished from lymphatic invasion by the presence of luminal erythrocytes or smooth muscle in the vessel wall [5, 9]. However, a combination of D2-40 and vWF staining enabled the accurate diagnosis of venous involvement, even though vWF is also weakly expressed on lymphatic endothelium [19, 25–27]. Venous invasion was not correlated with nodal status and D2-40-LVI, and it was rare in T1 colorectal cancer, as previously reported [17].

Mescoli et al. [28] reported that, in patients with pN0 colorectal cancer, cancer relapse was significantly associated with ITC in regional lymph nodes. According to this report, the patient with pN0 but ITC in regional lymph nodes may be benefit from subsequent surgery after local resection. In the present study, immunohistochemical staining CAM5.2 of the regional lymph nodes in the 13 D2-40-positive and pN0 patients revealed that ITC was detected in only 1 patient. The relationship of ITC and lymphatic involvement determined by D2-40 is a subject to be examined with a larger sample size in the future.

Conclusion

A multivariate regression analysis showed that D2-40-LVI was the only independent risk factor of nodal metastasis in T1 colorectal cancer. D2-40-LVI could be a helpful method to determine the indications for further colonic resection after local treatment. However, additional risk factors of lymph node metastasis must be investigated to increase the accuracy of prediction.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Okabe S, Shia J, Nash G et al (2004) Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J Gastrointest Surg* 8:1032–1039
2. Tanaka S, Haruma K, Teixeira CR et al (1995) Endoscopic treatment of submucosal invasive colorectal carcinoma with special reference to risk factors for lymph node metastasis. *J Gastroenterol* 91:419–427
3. Ishii M, Ota M, Saito S et al (2009) Lymphatic vessel invasion detected by monoclonal antibody D2-40 as a predictor of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 24:1069–1074