博士論文

# 進行下部直腸癌における術前放射線療法と術前化学放射線療法の臨床病理学的効果の比較

瀧山博年

# 進行下部直腸癌における術前放射線療法と
# 術前化学放射線療法の臨床病理学的効果の比較

東京大学大学院医学系研究科　医学博士課程　外科学専攻

指導教員　野澤宏彰准教授

瀧山博年

# 目次

略語一覧 ..... 3

要旨 ..... 4

序文 ..... 5

第 1 章　進行下部直腸癌に対する術前放射線療法と術前化学放射線療法の

病理組織学的効果と予後への影響に関する比較検討

1-1 背景と目的 ..... 12

1-2 対象と方法 ..... 14

1-3 結果 ..... 19

1-4 考察 ..... 36

1-5 小括 ..... 41

第 2 章　進行下部直腸癌の所属リンパ節に対する術前放射線療法ならびに

術前化学放射線療法による効果に関する検討

2-1 背景と目的 ..... 42

2-2 対象と方法 ..... 45

2-3 結果 ..... 49

2-4 考察 ..... 63

2-5 小括 ..... 68

結論 ..... 69

謝辞 ..... 70

引用文献 ..... 71

# 略語一覧

5-FU: 5-fluorouracil

CRT: chemoradiotherapy

CEA: carcinoembryonic antigen

CRM: circumferential resection margin

CT: computed tomography

LN: lymph node

LV: leucovorin

MRI: magnetic resonance imaging

PET: positron emission tomography

RT: radiotherapy

SCRT: short course radiotherapy

S-IPTW: stabilized inverse probability of treatment weighting

TME: total mesorectal excision

# 要旨

本研究では、進行下部直腸癌症例に対して行われる術前放射線療法と術前化学放射線療法を比較し、病理組織学的効果と臨床予後に及ぼす影響、転移リンパ節と非転移リンパ節に対する効果とリンパ節の径に及ぼす影響を検討した。術前放射線療法への同時化学療法の上乗せ効果は cStage II 症例と cStage III 症例で異なる可能性が示唆された。また、術前放射線療法に同時化学療法を上乗せすることによって、リンパ節径がより小さくなることが明らかとなった。

# 序文

進行下部直腸癌治療の歴史と変遷について、本項にて説明する。

1: Total mesorectal excision; TME の導入

かつて、直腸癌に対する手術は原発巣を摘除することが目的とされ、骨盤腔内での盲目的で用手的な剥離操作によって行われていた。しかし骨盤内操作の困難さやその複雑な解剖学的構造への理解不足から、原発巣の露出や遺残、転移を有する周囲リンパ節の取り残しなどによる局所再発率の高さが問題であった。これに対し、1982年に欧州の Heald らは解剖学的理解に基づき、全直腸間膜切除(TME)の概念を提唱した [1]。これは、解剖学に基づいた切離面（すなわち臓側骨盤内筋膜 [2]）に沿って、腫瘍を表面に露出させることなく原発巣とその周囲のリンパ節を一体化したコンパートメントとして系統的に切除する方法である。引き続いて米国でも Enker らによってその有効性が報告され [3]、この方法の普及に伴ってそれまで 30%前後であった 5 年局所再発率は 10%前後まで大きく改善することとなった。

2: 術前放射線療法(Radiation therapy; RT)の導入

- Swedish Rectal Cancer Trial [4,5]

前述の TME の普及とは別に、高率であった局所再発率を改善させる目的で術前

に放射線療法を導入し原発巣の縮小を図る治療法が欧州を中心として期待され、その有用性を検討するランダム化比較試験が実施された。対象は 1168 名の切除可能な直腸癌患者であり、術前 RT＋手術群(short course; 25Gy/5 分割照射)と手術単独群に割り付けられた。ただし、この臨床試験で施行された術式は前述の TME では統一されてはおらず、術者に一任された。長期フォローアップの報告によれば、術後 13 年での局所再発率は手術単独群で 26%であったのに対し、術前 RT＋手術群では 9%と有意に低下していた(p = 0.0003)。また、術後 13 年での全生存率についても、手術単独群で 30%であったのに対し、術前 RT＋手術群では 38%と有意に改善を認めた(p = 0.008)。

- Dutch TME Trial [6,7]

TME の普及に伴い、術前 RT との組み合わせの有用性について再検討が行われたのがこの試験である。対象は 1861 名の切除可能な直腸癌患者であり、術前 RT＋TME 群(short course)と TME 単独群に割り付けられた。前述の Swedish Trial との違いは、術式が TME で統一されたことである。長期フォローアップの結果、術後 10 年での局所再発率は TME 単独群で 11%であったのに対し、術前 RT＋TME 群では 5%と有意な低下を認めた(p < 0.0001)。しかしながら局所再発と遠隔転移を含めた無再発生存率に有意差はなかったと報告されており、術後 10 年での全生存率も

TME 単独群で 49%、術前 RT＋TME 群で 48%と有意差を認めなかった(p = 0.86)。

3: 術前化学放射線療法(Chemoradiation therapy; CRT)の導入

- FFCD 9203 [8]

術前 RT による局所への効果をさらに高めるために、術前放射線療法に同時化学療法を追加した術前化学放射線療法(CRT)が普及することとなった。その評価のためのランダム化比較試験のひとつがこの試験である。対象は切除可能な直腸癌患者 762 名であり、術前 RT 群(long course; 45Gy/25 分割照射)と術前 CRT 群(long course + 5-fluorouracil(5-FU)/leucovorin(LV))に割り付けられた。結果として 5 年局所再発率は術前 RT 群で 16.5%であったのに対して、術前 CRT 群では 8.1%と低下したものの(p = 0.004)、全生存率に有意差は認めなかった。

- EORTC 22921 Trial [9,10]

切除可能な直腸癌患者 1011 名を対象とし、前試験と同様に術前 RT 群(long course)と術前 CRT 群(long course + 5-FU/LV)、さらにそれぞれの群で 5-FU/LV を用いた術後補助化学療法の有無に細分した 4 群に割り付けられた。結果として 10 年局所再発率は術前 RT 群で 22.4%であったのに対して、術前 CRT 群では 11.8%と低下したものの(p = 0.0017)、全生存率に有意差は認めなかった。なお、10 年遠隔転

移率は術前 RT 群で 39.6%、術前 CRT 群で 33.4%であり(p = 0.52)、これらは局所再発率と比較して相対的に高率であった。また、それぞれの群において術後補助化学療法の有無で比較した場合にも全生存率に有意差を認めなかった。

- Polish Trial [11]

切除可能な直腸癌患者 312 名を対象に術前 RT 群(short course)と術前 CRT 群(long course + 5-FU/LV)に割り付けられた。手術までの待機期間は、術前 RT 群で 1 週間、術前 CRT 群で 6～8 週間と定められた。平均観察期間は 48 か月であったが、術前 RT 群 vs 術前 CRT 群で、局所再発率は 9.0% vs 14.2% (p = 0.17)、無再発生存率は 58.4% vs 55.6% (p = 0.82)、全生存率は 67.2% vs 66.2% (p = 0.96)と、いずれも有意差を認めなかった。

4: 現在の欧米における標準治療

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)のガイドライン(Version 2.2015)[12] によれば、進行下部直腸癌に対して、術前 CRT (long course + 5-FU またはカペシタビンまたは 5-FU/LV)または術前 RT (short course, ただし T4 症例には推奨されない)ののちに TME 手術を行い、術後に補助化学療法を行うことである。

5: 現在の本邦における標準治療

本邦では、進行下部直腸癌に対して術前治療を行うことは一般的ではなく、TME に加えて側方リンパ節の郭清を行うのが標準である。リンパ流に沿った郭清、すなわち上直腸動脈周囲から下腸間膜動脈周囲、大動脈周囲へと至る直腸間膜（上方向）のリンパ流のみならず、内腸骨動脈周囲、総腸骨動脈周囲ならびに閉鎖動脈周囲への側方向へのリンパ流についても所属リンパ節として再発予防目的に郭清の対象としてきた。Sugihara らによる側方郭清に関する大腸癌研究会のプロジェクト研究 [13] では局所再発率は 8%と欧米の術前治療群施行群と相違ない良好な成績が報告されている。この解析に基づいて、大腸癌治療ガイドライン [14] では側方郭清の適応基準として腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にあり、かつ固有筋層を超えて浸潤している症例と定めている。また、欧米と術式の異なる本邦においては、腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にある直腸癌であっても、術前 CRT の有用性は確立していないとされている。

6: 東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科における治療

東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科においては早期から欧米にて行われていた術前 RT の有用性に着目し、1984 年から術前 RT (long course; 50Gy/25 分割または 50.4Gy/28 分割)を導入した。特に Nagawa[15] らは、切除可能な 51 例の直腸癌

症例に対して術前 RT＋TME＋側方郭清群と術前 RT＋TME 群に割り付けたランダム化比較試験を施行し、術前 RT 施行症例では側方郭清を追加しても無再発生存率、全生存率に差はみられなかったと報告しており、欧米での標準治療としての術前 RT と本邦の標準治療としての TME＋側方郭清を組み合わせて検討した数少ない報告となった。引き続いて Watanabe[16] らは術前 RT 施行群と手術単独群をさらに側方郭清の有無に基づいて分けた 4 群でのコホート研究において、術前 RT 施行群では手術単独群と比較して有意に 5 年無再発生存率が改善した(74.6% vs 45.9%, p = 0.006)と報告した。また、術前 RT＋TME 群と TME＋側方郭清施行群の二群間では予後に差がないことを示した。

欧米において術前 RT に同時化学療法を上乗せした術前 CRT が主流となるにつれ、2003 年からは術前 CRT (long course + 5-FU ベースの同時化学療法)を施行してきた。前述の大規模臨床試験にある通り、欧米においては術前 RT に同時化学療法を加えた術前 CRT を施行しても、局所再発率の低下こそ認めるものの、無再発生存率や全生存率は改善しないとする理解が一般的である。しかし、TME＋側方郭清という術式を標準とする本邦において、術前 RT と術前 CRT の臨床病理学的効果について比較検討した報告はない。

以上のような背景を踏まえ、本論文では東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科

ならびに帝京大学医学部附属病院外科で加療を行った進行下部直腸癌症例の解析を行い術前 RT 群と術前 CRT 群を比較することで、第 1 章では病理組織学的効果と臨床予後に及ぼす影響を、第 2 章では転移リンパ節と非転移リンパ節に対する効果とそれらの径に及ぼす影響を検討した。

# 第1章

# 進行下部直腸癌に対する術前放射線療法と術前化学放射線療法の病理組織学的効果と予後への影響に関する比較検討

## 1-1 背景と目的

進行下部直腸癌（cT3 または cT4, anyN）に対する世界的な標準治療は、序章で述べたように術前 CRT (long course)ないし術前 RT (short course)後に全腸間膜切除(TME)を行い、術後に補助化学療法を行うことである[12]。

TME 手術の普及以降、無再発生存率および全生存率のさらなる改善を目的に様々な治療法が導入され、比較検討試験が施行された。その結果に基づいて欧米においては術前 RT が導入され、さらに術前 CRT となり標準治療に至っているが、本邦においては術前治療を行わずに TME 手術＋側方リンパ節郭清を行うことが標準となった。これらの技術的な進歩により 5 年局所再発率は 5-10%と報告されているが、一方で遠隔転移の発生率は依然として 30%前後である[17]。また、術前 CRT の効果は症例によって異なり、完全奏効し腫瘍の消失を認める症例がある一方、術前 CRT と手術までの待機期間に遠隔転移の出現と増大を認める症例もあり、術前治療の効果が一様でないことも問題となっている。

この観点から、標準的な術前 CRT に加えて、その前[18]またはその後[19]に全身化学療法を導入してから根治手術を行い、遠隔転移のリスク低下を図る治療法の有効性に関する臨床試験が行われている。あるいは、全身化学療法を先行して導入し、その奏効率に応じて必要な症例にのみ選択的に術前 CRT を追加で導入する治療の有効性に関する臨床試験も行われている[20]。

東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科では 1984 年から進行下部直腸癌に対して術前 RT または 2003 年からは術前 CRT を施行している。また本邦における標準治療である TME＋側方リンパ節郭清を一部の症例で行ってきた。欧米の術前 RT と本邦の標準術式の組み合わせにおいて、Watanabe[16]は 2002 年に術前 RT 群では手術単独群と比して有意に 5 年無再発生存率が改善した(74.6% vs 45.9%, p = 0.006)と報告したが、その後に導入され現在まで行われている術前 CRT と過去に行われていた術前 RT の治療成績を比較した報告はなく、本章ではそれらの病理組織学的効果と予後への影響を明らかにすることを目的とした。

## 1-2 方法と対象

患者

1986 年から 2014 年までに東京大学医学部附属病院ならびに帝京大学医学部附属病院にて進行下部直腸癌と診断され、術前 RT または術前 CRT ののちに根治的切除を施行された 474 症例を対象とした。術前治療の適応は、原発巣が腹膜反転部以下の直腸 Rb にかかり、その深達度が cT3 以上である症例で、リンパ節転移の有無は問わない。また、全身状態が良好な症例に対して施行された。治療前にすでに遠隔転移を有した症例や、標準術式ではない局所治療のみを行った症例、癌の肉眼的遺残により非根治切除となった症例は研究対象から除外した。また、炎症性腸疾患に関連する癌、家族性大腸腺腫症における癌の症例は除外した。全ての症例で、問診、臨床学的所見、採血所見、下部消化管内視鏡検査、注腸検査、CT 検査が施行され、臨床的病期が決定された。MRI 検査ならびに核医学(PET)検査も原則として施行し、あわせて評価の基準とした。術前治療前の画像所見にて、直腸間膜のリンパ節は最大短径 10mm 以上で、側方領域のリンパ節については最大短径 8mm 以上で転移陽性と判断された。

治療

対象の全ての患者には、術前照射として総照射量 50.0Gy/25 分割ないし 50.4Gy/28 分割の多分割照射が、いずれも週 5 回照射にて施行された。照射計画は 2002 年 12 月までは透視画像に基づいて、以降は CT 画像に基づき、原発巣・肛門・所属リンパ節（直腸傍リンパ節・下腸間膜幹リンパ節・下腸間膜根リンパ節・内腸骨リンパ節・総腸骨リンパ節・閉鎖リンパ節）を含む形で東京大学医学部附属病院または帝京大学医学部附属病院放射線治療部医師によって計画された。照射野の上縁は第 5 腰椎上縁とし、下縁は坐骨の下縁である（肛門縁の下約 1cm に相当する）。照射野の側方縁は骨盤の外側 2cm とした。背側は仙骨ならびに尾骨を完全に含み、腹側は外腸骨動脈を含まない範囲までとした。

術前 RT は 1984 年より 2005 年まで行われた。一方で 2003 年より一部の症例で術前 RT に加えて 5-FU 系製剤を同時投与する術前 CRT が行われ、2006 年以降 2014 年までは禁忌がない限り原則として術前 CRT が行われた。化学療法に使用された薬剤と投与経路は、5-FU 持続静注(n = 8)、テガフール・ウラシルならびにホリナートカルシウム経口(n = 188)、テガフール・ウラシルならびにホリナートカルシウム経口投与とイリノテカン静注(n = 21)、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム経口(n = 5)、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム経口ならびにオキサリプラチン静注(n = 29)、その他(n = 2)であった。

術前治療終了後 6～8 週間で開腹または腹腔鏡手術により標準的な TME が行われた。側方リンパ節の郭清は、術前治療による縮小・消失の如何にかかわらず、術前に転移が疑われた全症例に対して行われた。過去に東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科で行われた臨床試験[15]に割り当てられた術前 RT を施行された症例の一部では、側方リンパ節転移を疑わない症例であっても予防的側方リンパ節郭清が行われた。周囲臓器浸潤が疑われた症例においては対象臓器に対して可及的に合併切除を行った。

腫瘍の病期は International Union against Cancer (UICC)の国際基準[21]に沿って決定された。併せて、原発巣に対しては本邦の大腸癌取扱い規約第 8 版[22]に基づき、術前治療の組織学的効果判定がなされた（以下の通り）。

Grade 0（無効）：癌細胞に治療による変性、壊死などを認めない。

Grade 1（軽度の効果）

Grade 1a（ごく軽度の効果）：癌の約 1/3 未満で癌細胞の変性、壊死がある。

Grade 1b（軽度の効果）：癌の 1/3 以上 2/3 未満で癌細胞の変性、壊死、融解がある。

Grade 2（かなりの効果）：癌の 2/3 以上で著明な変性、壊死、融解、消失がある。

Grade 3（著効）：癌全体がすべて壊死に陥っているか、または融解、消失した場合。肉芽腫様組織あるいは線維化巣で置き換えられている。

術後のフォローアップは大腸がん治療ガイドライン[14]に基づいて 6 か月ごとの胸腹部 CT 検査、1 年ごとの大腸内視鏡検査ならびに問診・診察、腫瘍マーカーにて定期的に行われた。再発日に関しては画像上で再発巣を確認できた時点とし、手術日からの日数を算出した。再発様式に関して、局所再発は吻合部再発ならびに骨盤内再発、それ以外は遠隔転移とし、初発の再発様式を集計した。術後補助化学療法は最終病期診断に基づいて、原則として高リスクの Stage II 症例並びに Stage III 症例に対して行われた。

統計

統計学的処理はソフトウェアパッケージ JMP pro version 13.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)ならびに R (http://www.R-project.org/)を使用し、連続変数に対しては Student t 検定または Mann-Whitney U 検定を行い、名義変数についてはカイ二乗検定または Fisher の正確検定を行った。ランダム化比較試験ではないため、治療選択前の患者背景（年齢、性別、cT stage、cN stage）に関しては治療群間に不均衡があり、治療選択に対するこれらの不均衡因子の影響を調整するために propensity score analysis（傾向スコア分析）の手法を利用した。S-IPTW (stabilized inverse probability of treatment weighting)法により、個々の症例に

対して傾向スコアの逆数を用いて重み付けを行った。生存曲線については重み付け後に Kaplan-Meier 法を用いて描かれ、log-rank 検定により評価した。無再発予後に対するハザード比は、Cox の比例ハザードモデルにより単変量解析ならびに多変量解析を行い算出した。

倫理

この研究は東京大学の倫理委員会にて、審査番号 3252-(5)「大腸肛門外科診療記録を利用したデータベースの包括的後ろ向き解析」として承認済みである。また、帝京大学の倫理委員会にて、審査番号帝倫 16-032 号「外科（下部消化管）診療記録を利用したデータベースの包括的後ろ向き解析」として承認済みである。

## 1-3 結果

患者背景の一覧を表 1 に提示する。生存者の平均フォローアップ期間は術前 RT 群で 119 ヶ月（範囲：7-331 ヶ月）、術前 CRT 群では 46 ヶ月（範囲：3-137 ヶ月）であった。二群間では年齢と性別に有意な差を認めたが、cT stage と cN stage には差を認めなかった。原発巣に対する術前治療の効果を良好群(Grade 2, 3)と不良群(Grade 0, 1a, 1b)に分けた場合、術前 CRT 群でより良好群が多かった。完全奏効率(Grade 3)は、術前 RT 群で 3.2%であったのに対し、術前 CRT 群では 11.9%であった($p = 0.0005$)。また、周囲切離断端 circumferential resection margin (CRM)陽性率は術前 RT 群で 1.6%であったのに対し、術前 CRT 群では 8.1%であった($p = 0.0008$)。術式について、肛門温存手術は術前 CRT 群でより多く行われていた。側方郭清の施行数に関しては、術前 RT 群で多かった。

表 1. 研究対象症例の背景

| | 術前 RT (n = 221) | 術前 CRT (n = 253) | *p* 値 |
|---|---|---|---|
| 年齢（才） 中央値 | 60 (27-84) | 64 (33-85) | 0.0001 |
| 性別 男性 | 167 (75.6%) | 169 (66.8%) | 0.04 |
| 女性 | 54 (24.4%) | 84 (33.2%) | |
| 観察期間中央値（月） | 117 (7-331) | 46 (3-137) | 0.0001 |
| 治療前 cT stage | | | 0.21 |
| cT3 | 196 (88.7%) | 233 (92.1%) | |
| cT4 | 25 (11.3%) | 20 (7.9%) | |
| 治療前 cN stage | | | 0.10 |
| cN0 | 139 (62.9%) | 140 (55.3%) | |
| cN1, cN2 | 82 (37.1%) | 113 (44.7%) | |
| 治療前 CEA (ng/mL) | 5.8 (1.0-192.2) | 5.6 (0.7-439.1) | 0.81 |
| 術前治療後 CEA (ng/mL) | 3.9 (1.0-11.8) | 3.5 (0.1-265.2) | 0.69 |
| 術後 ypT stage | | | 0.0001 |
| pCR, pTis, pT1, pT2 | 62 (28.0%) | 121 (47.8%) | |
| pT3, pT4 | 159 (72.0%) | 132 (52.2%) | |
| 術後 ypN stage | | | 0.10 |
| pN0 | 147 (66.5%) | 186 (73.5%) | |
| pN1/2 | 74 (33.5%) | 67 (26.5%) | |
| M stage | | | 0.29 |
| M0 | 212 (95.9%) | 247 (97.6%) | |
| M1（術前治療中に新出） | 9 (4.1%) | 6 (2.4%) | |
| 組織学的効果判定 | | | 0.0001 |
| Grade 0, 1a, 1b | 169 (76.5%) | 125 (49.6%) | |
| Grade 2, 3 | 52 (23.5%) | 128 (50.4%) | |
| 完全奏効（Grade 3 に同じ） | 7 (3.2%) | 30 (11.9%) | 0.0005 |

表 1（続き）. 研究対象症例の背景

| | 術前 RT (n = 221) | 術前 CRT (n = 253) | *p* 値 |
|---|---|---|---|
| 周囲切離断端陽性例 | | | |
| cStage II | 7/139 (5.0%) | 1/140 (0.7%) | 0.04 |
| cStage III | 11/82 (13.4%) | 3/113 (2.7%) | 0.009 |
| 術式 | | | 0.0001 |
| 腹会陰式直腸切断術 | 98 (44.3%) | 59 (23.3%) | |
| 前方切除術 | 119 (53.9%) | 187 (73.9%) | |
| ハルトマン手術 | 4 (1.8%) | 7 (2.8%) | |
| 側方リンパ節郭清施行例 | | | |
| cStage II | 53/139 (38.1%) | 1/140 (0.7%) | 0.0001 |
| cStage III | 51/82 (62.2%) | 13/113 (11.5%) | 0.0001 |
| 周囲臓器合併切除例 | 19 (8.6%) | 12 (4.7%) | 0.09 |

S-IPTW 法を用いて個々の症例の重みづけを行ったのち、全症例での 5 年無再発生存率を算出した。術前 RT 群で 61.1%であったのに対して術前 CRT 群では 67.2%であり、統計学的な有意差は認めなかった（p = 0.13; 図 1)。局所再発率は術前 RT 群で 16.2%であったのに対して術前 CRT 群では 6.2%と有意に低下していた(p = 0.003; 図 2)。遠隔転移率は術前 RT 群で 29.7%であったのに対して術前 CRT 群では 25.9%であり、有意差は見られなかった(p = 0.34; 図 3)。

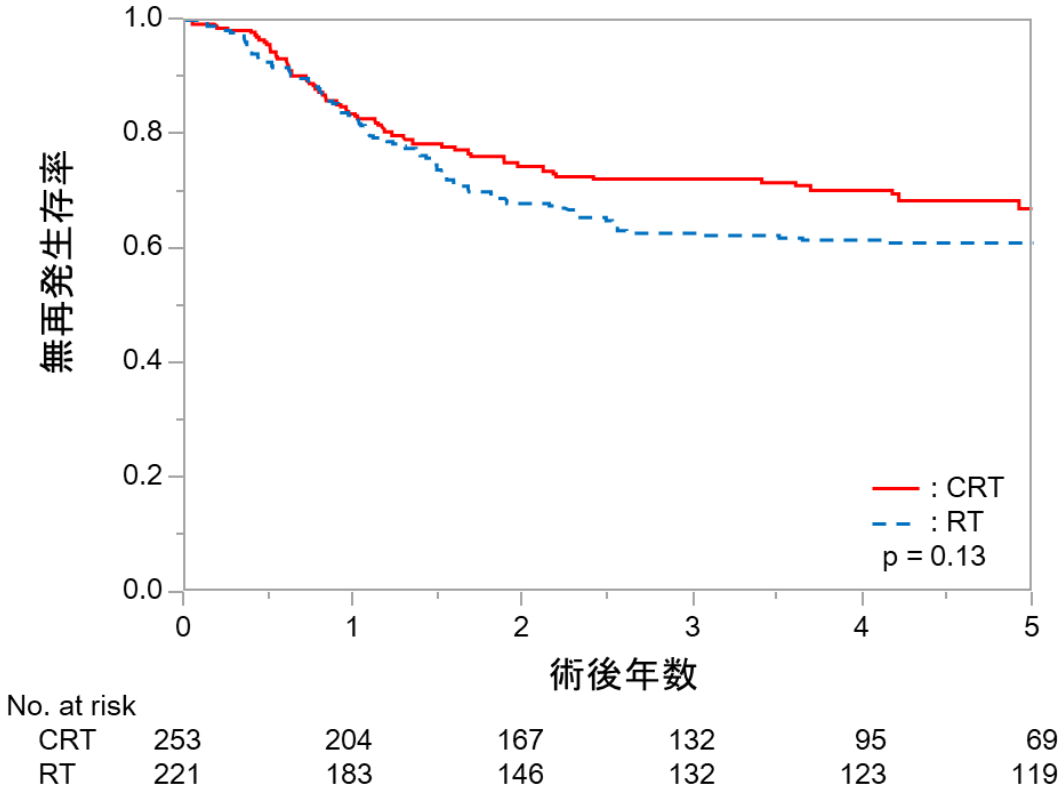



図 1. 全症例での無再発生存率

5 年無再発生存率は術前 RT 群で 61.1%であったのに対して術前 CRT 群では 67.2%であり、有意差は認めなかった（p = 0.13）。

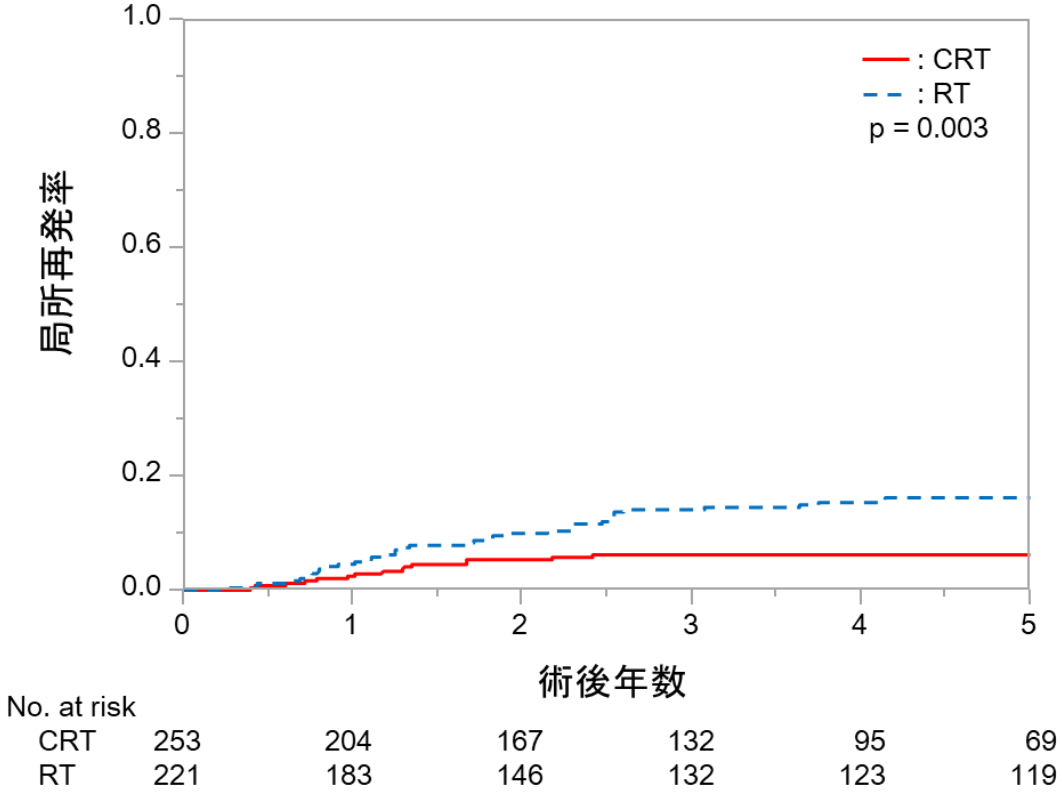



図 2. 全症例での局所再発率

5 年局所再発率は術前 RT 群で 16.2%であったのに対して術前 CRT 群では 6.2%と有意に低下していた(p = 0.003)。

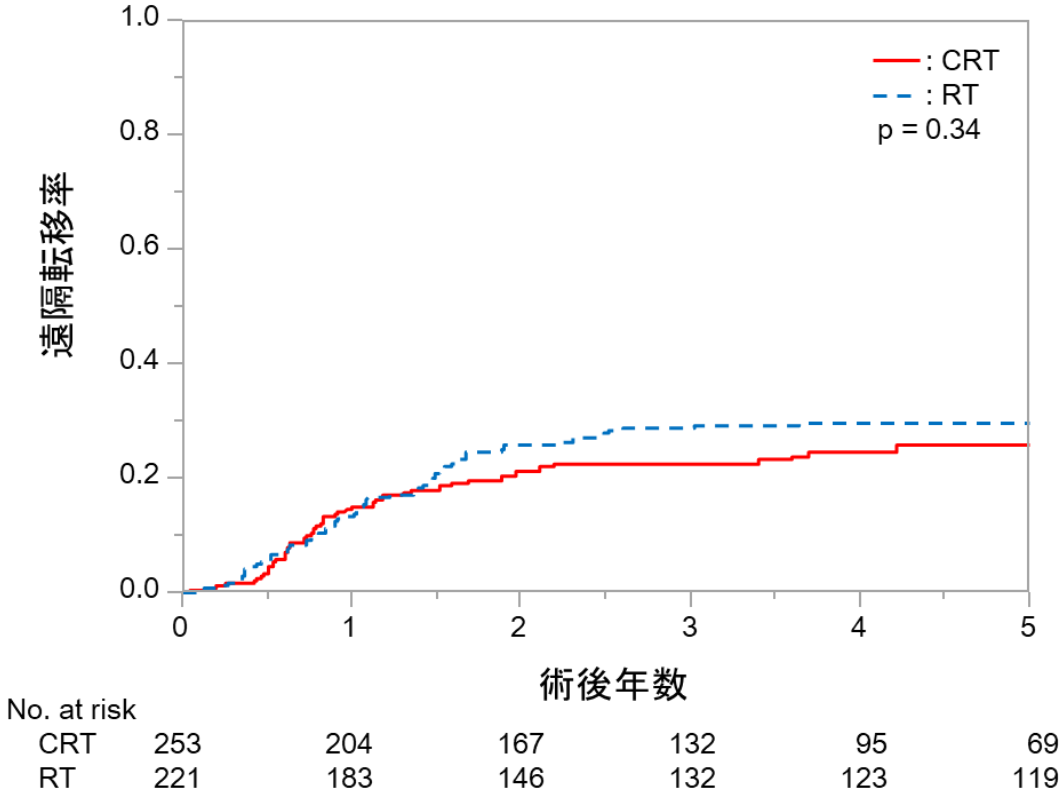



図3. 全症例での遠隔転移率

5年遠隔再発率は術前RT群で29.7%であったのに対して術前CRT群では25.9%であり、有意差は見られなかった(p = 0.34)。

治療選択前の患者背景因子である年齢（65 歳以上または未満）、性別、治療前 cT stage、治療前 cN stage を術前の治療選択とともに対象として、Cox の比例ハザードモデルを用いて単変量解析、多変量解析を行った結果について表 2 に提示する。術前リンパ節転移の有無（すなわち術前 cStage II であるか術前 cStage III であるか）が有意な因子であった。この結果から、対象を cStage II と cStage III に分けてサブグループ解析を行った。

図 4A, 4B に示すとおり、cStage III 症例における 5 年無再発生存率は、術前 RT 群で 48.3%であったのに対して術前 CRT 群では 64.2%であり、有意な差を認めたが ($p = 0.03$)、cStage II 症例では術前 RT 群で 70.5%であったのに対して術前 CRT 群では 69.4%であり二群間に差を認めなかった($p = 0.95$)。

表 2. 無再発生存に対するハザード比

| | 単変量解析 | | 多変量解析 | |
|---|---|---|---|---|
| | HR (95% CI) | p 値 | HR (95% CI) | p 値 |
| 年齢 | | 0.29 | | 0.59 |
| 65 歳以上 | 1 | | 1 | |
| 65 歳未満 | 1.20 (0.86-1.68) | | 1.10 (0.78-1.54) | |
| 性別 | | 0.12 | | 0.11 |
| 男性 | 1 | | 1 | |
| 女性 | 0.75 (0.51-1.07) | | 0.74 (0.50-1.07) | |
| 治療前 cT stage | | 0.14 | | 0.22 |
| cT3 | 1 | | 1 | |
| cT4 | 1.48 (0.87-2.35) | | 1.38 (0.81-2.21) | |
| 治療前 cN stage | | 0.003 | | 0.002 |
| cN0 | 1 | | 1 | |
| cN1/2 | 1.62 (1.17-2.24) | | 1.70 (1.22-2.36) | |
| 術前治療 | | 0.09 | | 0.09 |
| RT | 1 | | 1 | |
| CRT | 0.75 (0.55-1.05) | | 0.75 (0.54-1.05) | |

HR: ハザード比、CI: 信頼区間、RT: 放射線療法、CRT: 化学放射線療法

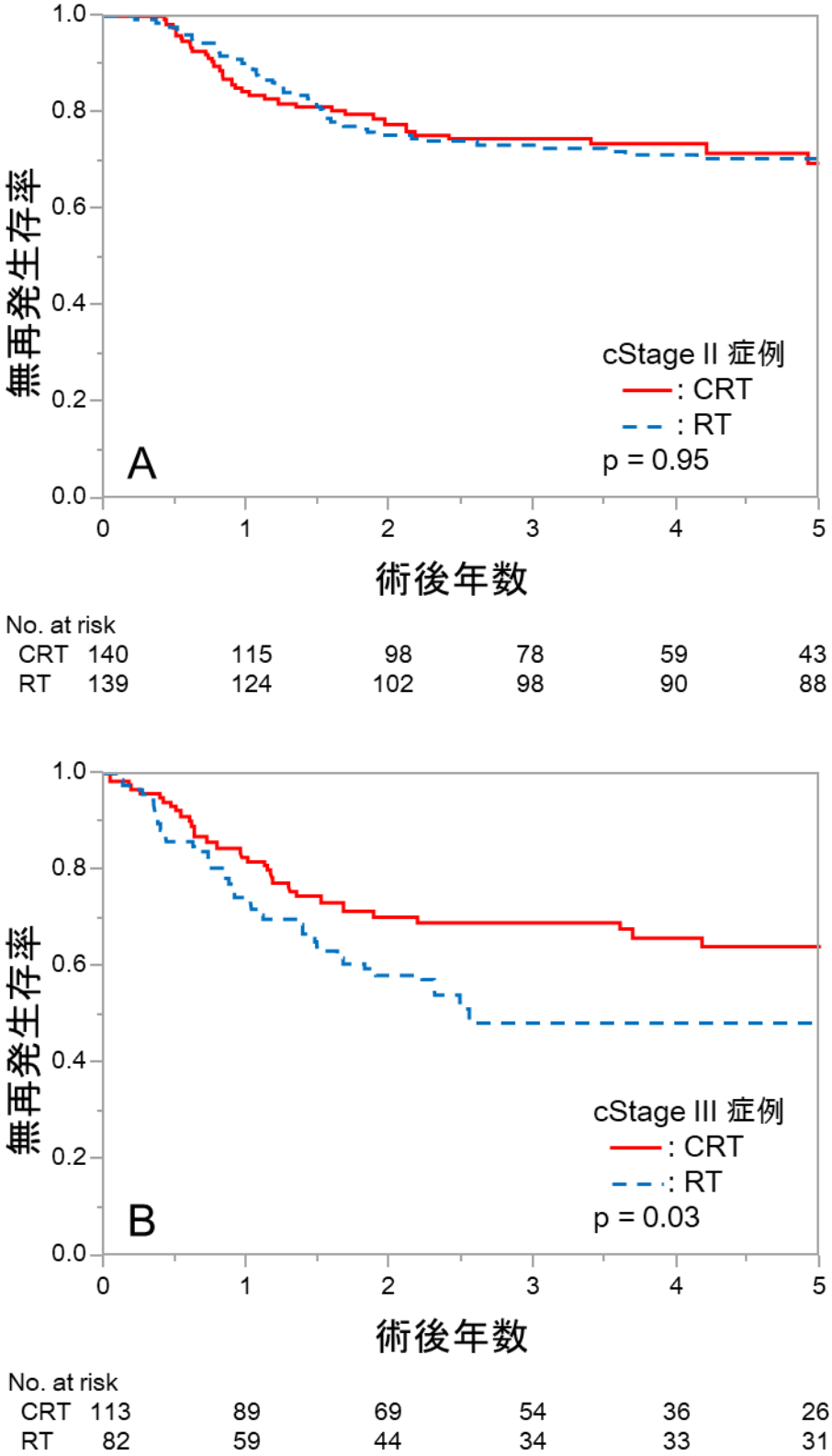



図 4. cStage II 症例(A)ならびに cStage III 症例(B)の無再発生存率

再発様式別に検討すると、cStage II 症例における 5 年局所再発率は、術前 RT 群で 14.8%であったが術前 CRT 群では 3.0%と有意に低下していた(p = 0.002)。一方で、5 年遠隔転移率は術前 RT 群で 20.6%であったが術前 CRT 群では 24.4%と有意差を認めなかった(p =0.44)。(図 5A, 5B)

cStage III 症例の 5 年局所再発率については、術前 RT 群で 18.6%であったが術前 CRT 群では 10.6%と有意差を認めなかった(p = 0.28)。一方で、5 年遠隔転移率は術前 RT 群で 42.6%であったが、術前 CRT 群では 27.8%と有意に低下を認めた(p = 0.04)。(図 6A, 6B)

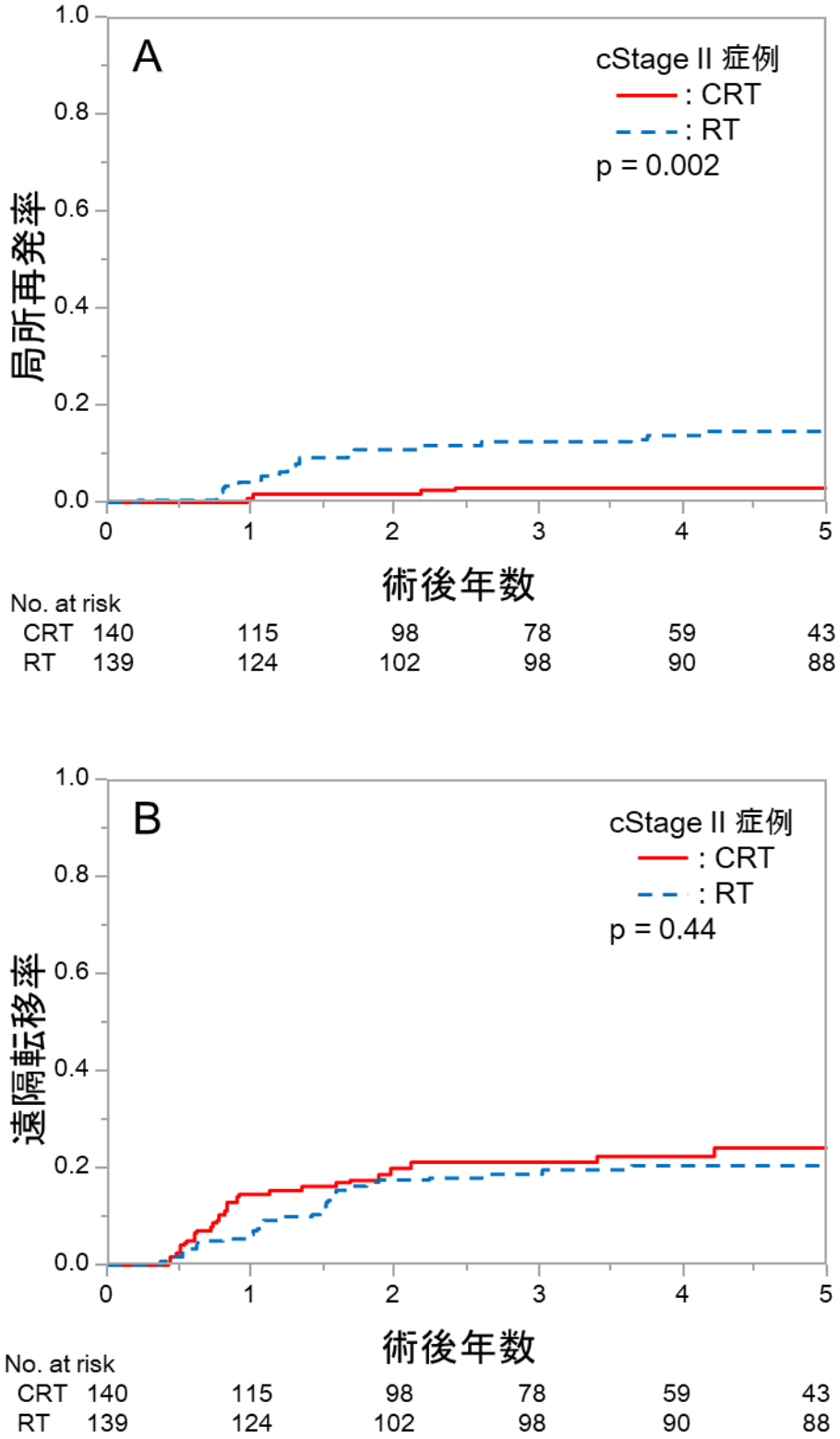
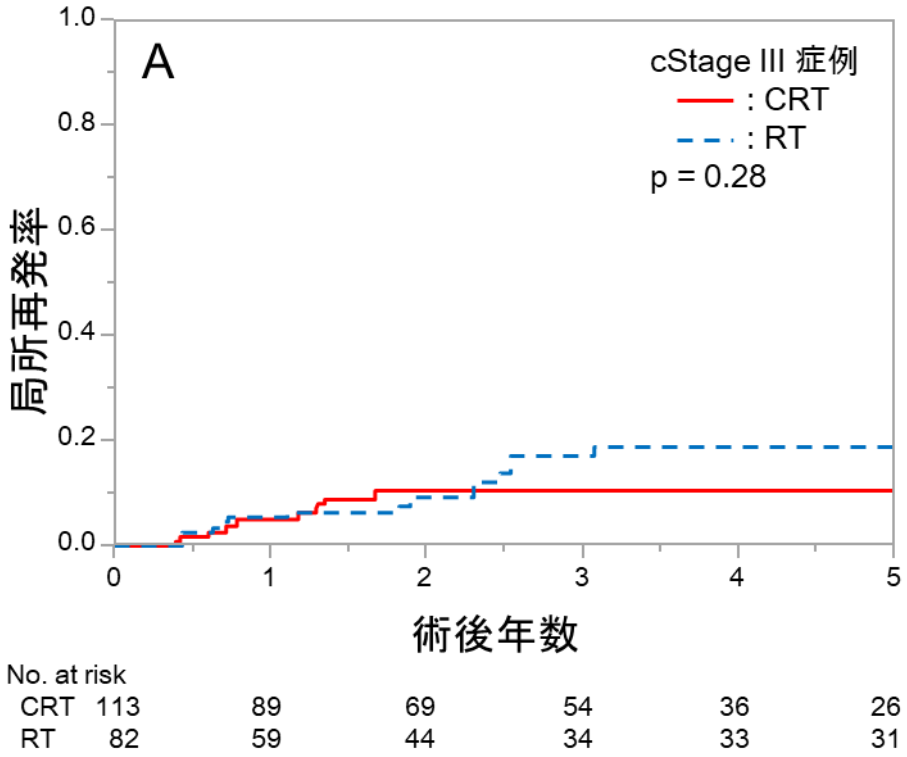



図 5. cStage II 症例の局所再発率(A)と遠隔転移率(B)



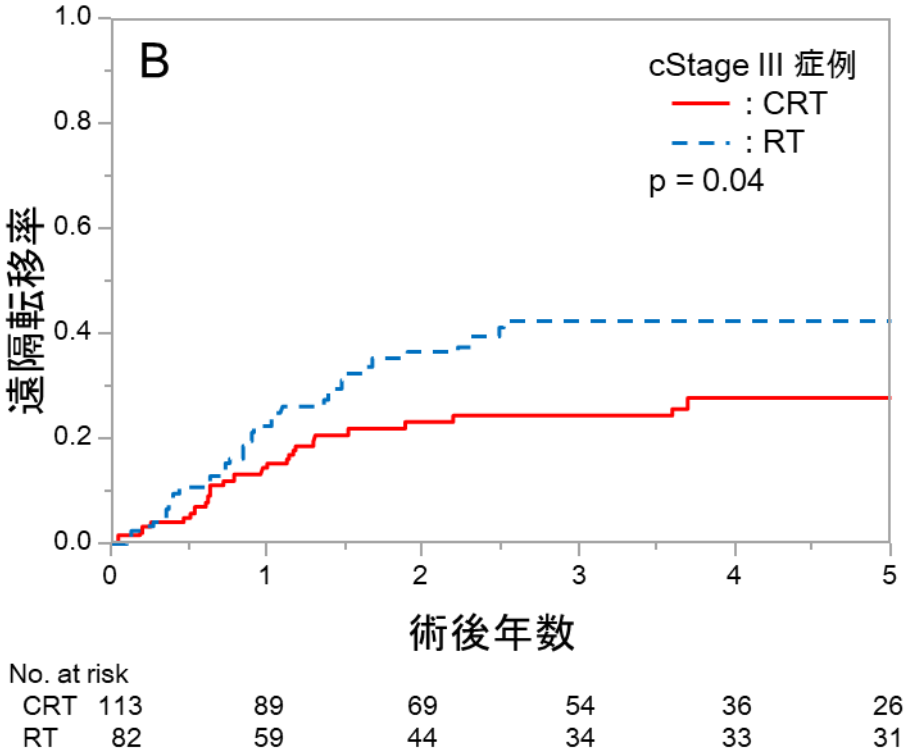




図 6. cStage III 症例の局所再発率(A)と遠隔転移率(B)

また、同時化学療法のレジメン別に無再発生存率について検討した。対象は、レジメンの対象となった症例が 20 例以上であったテガフール・ウラシルならびにホリナートカルシウム経口(n = 188)、テガフール・ウラシルならびにホリナートカルシウム経口投与とイリノテカン静注(n = 21)、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム経口ならびにオキサリプラチン静注(n = 29)の 3 群とし、術前 RT 群とそれぞれログランク検定にて比較を行った。さらに、これらの 3 群について Cox 比例ハザードモデルを用いて術前 RT 群に対するハザード比を算出した。

生存曲線に基づく有意差は術前 RT 群(5 年無再発生存率 61.1%)と、テガフール・ウラシル・ホリナートカルシウム経口投与・イリノテカン静注群(91.0%)の間にのみ認めた(p = 0.01)(図 7)。術前 RT 群に対するハザード比については、テガフール・ウラシルならびにホリナートカルシウム経口群で 0.84 (95%信頼区間 0.60-1.17, p = 0.30)、テガフール・ウラシルならびにホリナートカルシウム経口投与とイリノテカン静注群で 0.18 (0.03-0.60, p < 0.01)、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム経口ならびにオキサリプラチン静注群で 0.63 (0.19-1.51, p = 0.33)であった。同時化学療法の 3 群間でさらに比較すると、テガフール・ウラシルならびにホリナートカルシウム経口群に対して、テガフール・ウラシルならびにホリナートカルシウム経口投与とイリノテカン静注群においてハザード比 0.22 (0.03-0.74, p < 0.01)と有意差を認めた。

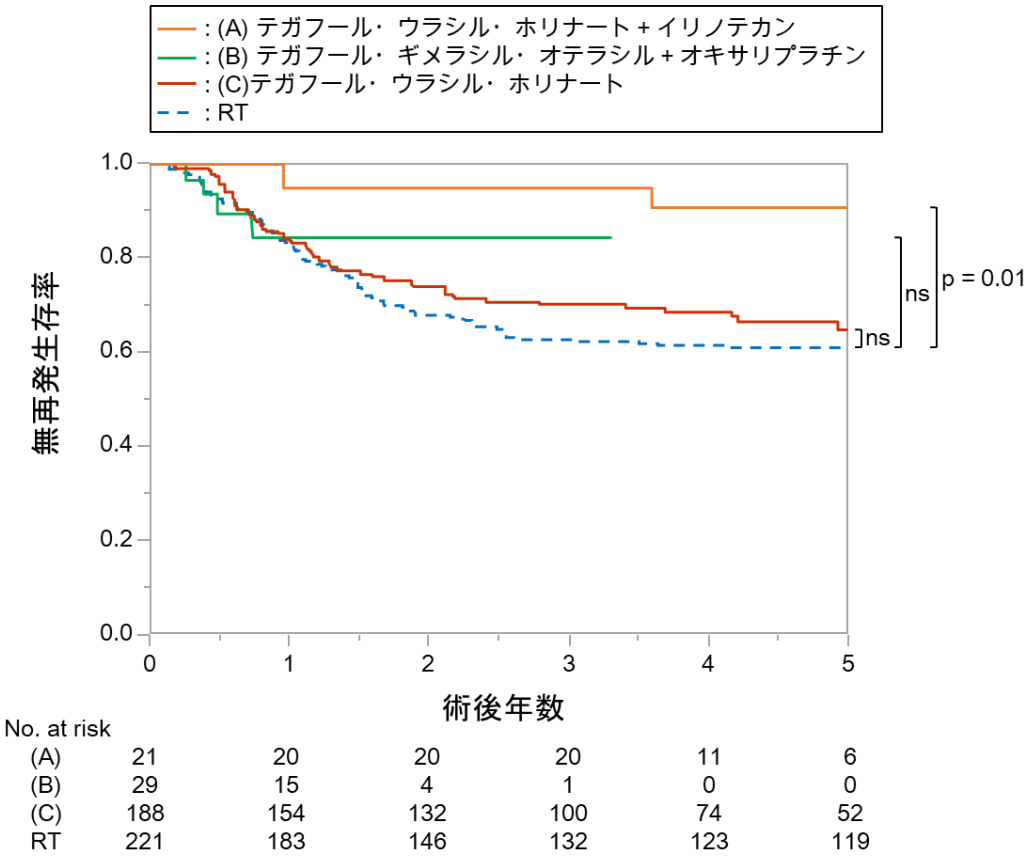



図 7. 同時化学療法のレジメン別にみた、無再発生存率

なお、側方リンパ節郭清の有無別に再検討を行うと、側方リンパ節郭清非施行例においては、5 年無再発生存率は術前 RT 群では 66.9%、術前 CRT 群では 67.3%であった($p = 0.87$)。また、側方リンパ節郭清施行症例では 5 年無再発生存率は術前 RT 群では 54.4%、術前 CRT 群では 60.7%であった($p = 0.89$)。いずれにおいても無再発生存率は二群間で有意差を認めなかった（図 8A, 8B）。

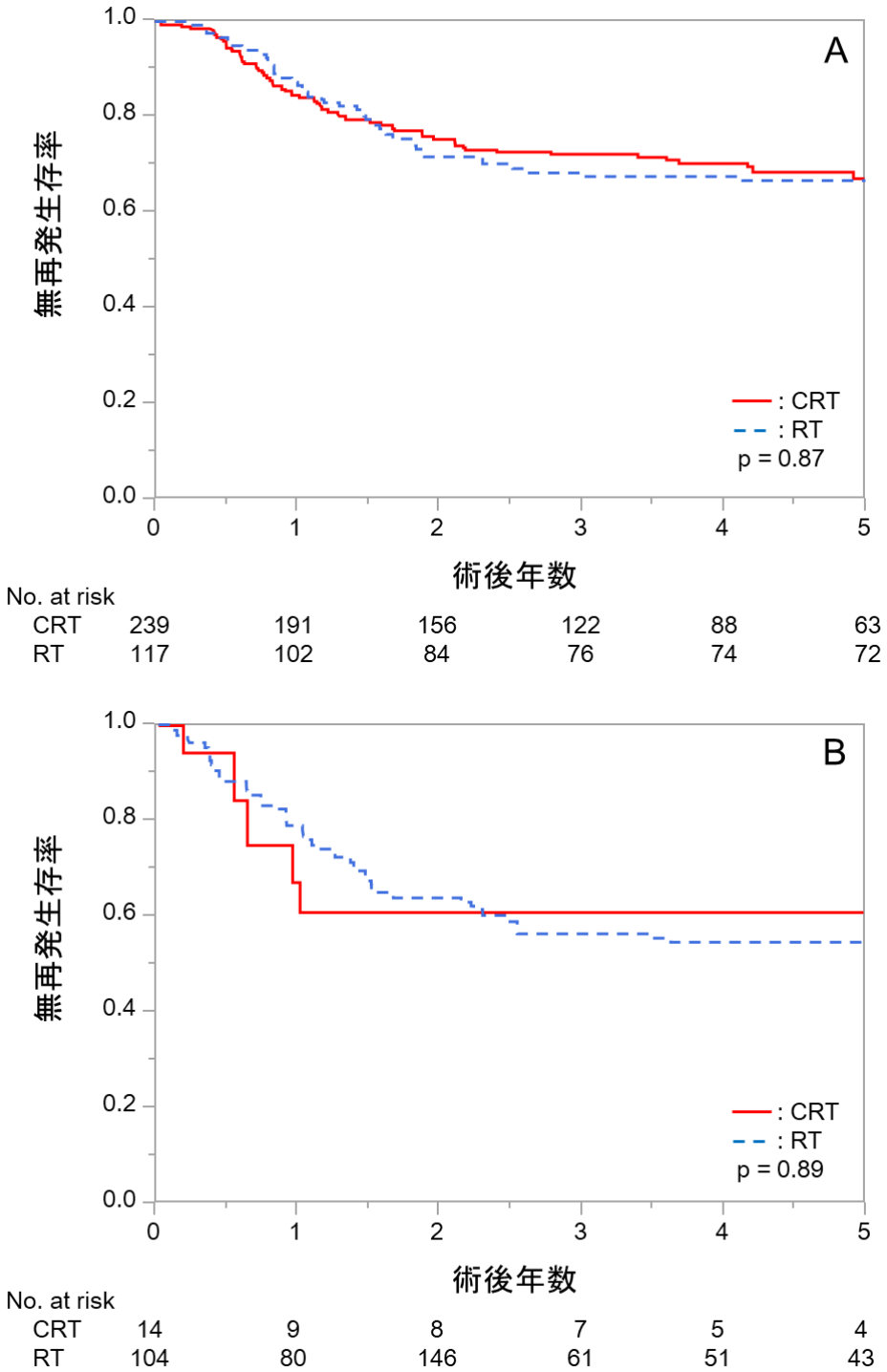



図 8. 側方リンパ節郭清非施行例(A)と側方リンパ節郭清施行例(B)における無再発生存率

## 1-4 考察

本研究では、cStage II ならびに cStage III の下部進行直腸癌の症例に対して東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科ならびに帝京大学医学部附属病院外科で施行してきた術前 RT と術前 CRT が、それらの症例の予後に与える影響について検討した。全ての症例を対象とした解析では、術前 RT 群に比して術前 CRT 群においてより局所再発率の改善が見られたが、遠隔転移率や 5 年無再発生存率については二群間で有意差を認めなかった。過去に行われた大規模なランダム化比較試験[8-10]ならびにメタ解析[23]においても、術前 CRT は術前 RT と比較して、局所再発率を低下させるものの、無再発生存率あるいは全生存率に有意差はみられなかったと結論付けられており、今回の結果も同様であった。さらに、今回のコホートにおいて術前 CRT を施行した症例の 5 年局所再発率は 6.2%、遠隔転移率は 25.9%であり、それぞれ 5-10%、30%とする報告[17]とも相違ない結果であった。

術前 RT に加えられた同時化学療法の作用について考察すると、術前 CRT 群における局所再発率の低下については、これまでの報告と同様に放射線の作用に対する増感剤としての効果として説明可能である。放射線治療効果の向上により局所の腫瘍がより縮小し、より癌が露出する（周囲切離断端陽性となる）リスクを下げ、根治的な手術が施行可能になったと考えられる。また、サブグループ解析の結果からは、

cStage III の症例群において 5 年無再発生存率が術前 CRT 群で 64.4%（術前 RT 群では 53.3%, p = 0.03)と改善を認めた。これについては 5 年遠隔転移率が術前 CRT 群で 27.9%（術前 RT 群では 42.6%, p = 0.04）と低下したことが大きく貢献していると考えられた。この結果から、術前 RT に上乗せした同時化学療法には、局所の増感剤としての作用に加えて、特に cStage III 症例で微小遠隔転移を制御する全身化学療法としての作用が期待できる可能性が示唆された。

同時化学療法のレジメン別での解析では、テガフール・ウラシルならびにホリナートカルシウム経口投与ならびにイリノテカン静注併用群において特に無再発生存率が良好であった。さらにテガフール・ウラシルならびにホリナートカルシウム経口投与群との比較検討の結果より、特にイリノテカン静注を追加したことによる上乗せ効果が影響を与えている可能性が考えられた。ただし、同時化学療法のレジメン間では患者背景因子の調整は行っていないことはこの解析の限界でもある。

同時化学療法のレジメンと完全奏効率についても検討すると、完全奏効率はテガフール・ウラシルならびにホリナートカルシウム経口投与群で 10.6% (20/188)、テガフール・ウラシルならびにホリナートカルシウム経口投与とイリノテカン静注併用群で 23.8% (5/21)、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム経口ならびにオキサリプラチン静注群で 13.8% (4/29)であった。欧米での主要なランダム化比較試験の報告によれば、

完全奏効率は 5-FU 系薬剤単独群で 13-14%、5-FU 系薬剤にオキサリプラチン静注を併用した群で 17-19%であった [24-26]。この結果と比較すると、テガフール・ウラシルならびにホリナートカルシウム経口投与の増感剤としての効果が劣っている可能性は否定できないが、これらの試験の対象症例には、本研究で対象となった症例よりも深達度の浅い cT2 stage の症例が 4%-7%存在しており、患者背景の違いによる影響は考慮しなければならない。

すでに述べた通り、進行下部直腸癌の治療の進歩に伴って高い局所制御率を達成し得た一方で、依然として高い遠隔転移率をいかに低下させ、結果として無再発生存率、全生存率を改善させるかが今後の課題となっている。また、術前治療が奏効せずに、術前に遠隔転移の新規発生と増大を認める症例も一定数存在し、こういった症例には術前治療を行わずに早く手術に臨むべきであるとの議論 [27] もある。この観点から、術前全身化学療法を先行して導入し、縮小効果に乏しい症例のみに選択的に術前 CRT を導入する治療法の有用性について検討するランダム化比較試験である PROSPECT trial[20] が行われている。また、MERCURY II trial[28] によれば、正確かつ的確に MRI にて診断されれば T3N0 の cStage II 症例には必ずしも術前治療を行う必要はない、と結論されている。今回の結果からも、cStage II 症例では術前 CRT 施行による無再発生存率改善の効果は認めておらず、cStage II 症例では術前 RT

に上乗せする同時化学療法は必ずしも必要ではない可能性がある。最新の UICC の病期分類[29]においても、Stage II, III はそれぞれ Stage IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC に細分化されており、正確に診断された Stage に応じた最適な治療法が今後必要となる可能性がある。こういった点から、下部進行直腸癌に対して一様に術前 CRT を導入することの是非についてはいまだに検討の余地があると考えられ、本研究が今後の治療法選択に関する研究の端緒となるかもしれない。

本研究では全生存率について評価していない。これは、術前 CRT 群の観察期間が中央値で 4 年と評価には短い点と、再発に対する化学療法の成績が近年飛躍的に向上したことで、二群間の時期的な相違が無視できないと考えたためである。また、術後補助化学療法の有無あるいは完遂、中断に関する情報はその多くが欠如しており、評価できていない。また、術前 RT 群の大部分と術前 CRT 群の一部では、術前治療に伴う副作用に関する情報が入手不可能であり、解析の対象としなかった。術前 RT 群の対象となった期間は 20 年に及び、その間の手術成績の違いについても懸念されたが、1986 年～1996 年の 110 症例と 1997 年～2005 年の 111 症例の二群に分けた検討を行っても 5 年無再発生存率に違いはなかったことから(62.6% vs. 62.0%, p = 0.80)、解析には支障がないと考えた。側方リンパ節郭清については、術前 RT 群の一部の症例では過去の臨床試験のため側方リンパ節転移が疑われない症例であって

も側方郭清が施行されている。側方リンパ節郭清の有無に関しては、治療前（診断時）の患者背景因子ではないため調整の対象としていない。従って、側方郭清の有無に基づいて術前 RT 群と術前 CRT 群の間での無再発予後の比較検討を行った。その結果、側方郭清を行った症例でも行わなかった症例においても、術前 RT 群と術前 CRT 群の間で無再発生存率に有意差を認めなかったため、解析に支障はないと考えた。この研究は後ろ向きの少人数を対象としたコホート研究であり、今回の結論が妥当であるかを示すためには大規模なコホートでの長期間フォローアップを前提としたさらなる研究が必要である。

## 1-5 小括

進行下部直腸癌に対する術前 RT に同時化学療法を上乗せしても、症例全体では無再発生存率の改善は見られなかった。しかしながら、cStage III 症例においては遠隔転移率の低下によると考えられる無再発生存率の改善が認められ、cStage II 症例においても局所再発率の低下を認めたことから、術前 RT への同時化学療法の上乗せ効果は cStage II 症例と cStage III 症例で異なる可能性が示唆された。

# 第2章

# 進行下部直腸癌の所属リンパ節に対する術前放射線療法ならびに術前化学放射線療法による効果に関する検討

## 2-1 背景と目的

進行下部直腸癌に対する世界的な標準術式は、序章にあるように術前 CRT (long course)ないし術前 RT (short course)後に TME を行い、術後に補助化学療法を必要に応じて行うことである [12]。術後に得られた検体を正確に評価し、病期を診断することが、術後の補助化学療法の適応決定や症例の予後予測に必要である。

所属リンパ節の評価に関して、現在の大腸癌取り扱いに関する UICC のガイドライン上では病期の過小評価を防ぐためにも 12 個以上の取得・評価が望ましいとされている [21,30]。しかし、このガイドラインは主に結腸癌に関する研究から得られた結論であって、術前治療の影響を受けた進行下部直腸癌でも同様であるかに関しては未だに議論の余地があるところである。最近の報告によれば、12 個以上のリンパ節を評価するという基準を満たすことは、術前治療を行った症例ではしばしば困難であるとされており [31-33]、その要因の一つとして術前治療の影響によりリンパ節自体が縮小し、評価が困難となることが挙げられている [34]。

リンパ節の縮小は、切除後の標本における診断だけでなく、術前の画像診断にも大いに影響を与える。最近では、術前治療に対して極めて良好な反応を示し明らかなリンパ節転移の所見を認めない症例に対して、低侵襲手術としての局所切除あるいは経過観察のみという治療戦略が、一部の施設で行われることがある [35-37]。これらの代替治療を選択する際に最も重要なことは正確に転移リンパ節の有無を評価することであるが、術前治療によりリンパ節が縮小・消失することもあり、転移の有無を画像から正確に診断可能であるかについては引き続き議論されている [38]。

正確な術前画像診断や術後の病理診断のため、術前治療を受けた症例の転移リンパ節・非転移リンパ節の径についてその分布と頻度を明らかにすることは有用であるとされてはいたものの、リンパ節の回収・評価の方法に関しては統一された基準がなく国や地域・施設・病理医・外科医によって方法が様々であり、リンパ節径に関する大規模な研究を難しくさせている [39]。したがって、リンパ節の個数に関する研究は古くから多く行われているものの、リンパ節の径に関して転移と非転移の別に研究報告したものは多くはない [32,40-47]。これらのうち、東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科で施行してきたような long course の術前 RT 群と術前 CRT 群を比較した報告は存在しない。

東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科では 1984 年から進行下部直腸癌に対

して TME 手術の前に術前 RT (long course)を、2003 年からは術前 CRT を施行している。すでに第 1 章にて術前放射線療法に対する同時化学療法の上乗せ効果に関して、cStage II 症例と cStage III 症例、すなわちリンパ節転移が臨床的に疑われるか否かで異なる可能性について報告した[48]。この結果に基づき、本章では病理固定標本における直腸間膜リンパ節の径を全て測定し、リンパ節転移の有無という観点から術前 RT と術前 CRT の及ぼす効果の違いについて比較検討した。そして、転移・非転移リンパ節を予測するカットオフ値（径）を用いて対象を二群に分け、無再発生存に差が見られるか評価することを目的とした。

## 2-2 方法と対象

患者

2001 年より 2014 年に東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科において進行下部直腸癌と診断され、術前 RT ないし術前 CRT を施行したのち、TME による手術を受けた 198 名を対象とした。術前 RT ないし術前 CRT の適応については、第 1 章と同様、切除可能である腹膜反転部以下の直腸 Rb にかかる深達度 cT3 ないし cT4 の症例を対象とし、またそれらのリンパ節転移の有無は問わないこととした。また、炎症性腸疾患に関連する癌、家族性大腸腺腫症における癌の症例は除外した。全ての症例で、問診、臨床学的所見、採血所見、下部消化管内視鏡検査、注腸検査、CT 検査が施行され、臨床的病期が決定された。MRI 検査ならびに核医学検査(PET)も原則として施行され、あわせて評価の基準とした。

治療

対象の全ての患者で、術前照射として総照射量 50.0Gy/25 分割ないし 50.4Gy/28 分割の多分割照射が、いずれも週 5 回照射にて施行された。照射計画は 2002 年 12 月までは透視画像に基づいて、以降は CT 画像に基づき、原発巣・肛門・所属リンパ節（直腸傍リンパ節・下腸間膜幹リンパ節・下腸間膜根リンパ節・内腸骨リンパ節・総腸

骨リンパ節・閉鎖リンパ節）を含む形で東京大学医学部附属病院放射線治療部医師によって計画された。照射野については第 1 章と同様である。

術前 RT は 2001 年より 2005 年まで行われた。一方で 2003 年より一部の症例で術前 RT に加えて 5-FU 系製剤を同時投与する術前 CRT が行われ、2006 年以降 2014 年までは禁忌がない限り原則として術前 CRT が行われた。化学療法に使用された薬剤と投与経路は、5-FU 持続静注(n = 7)、テガフール・ウラシルならびにホリナートカルシウム経口(n = 120)、テガフール・ウラシルならびにホリナートカルシウム経口投与とイリノテカン静注(n = 18)、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム経口(n = 3)、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム経口ならびにオキサリプラチン静注(n = 3)であった。

術前治療終了後 6～8 週間で開腹または腹腔鏡手術により標準的な TME が行われた。側方リンパ節については、術前治療による縮小・消失の如何にかかわらず、術前に転移が疑われた全症例に対して行われた。周囲臓器浸潤が疑われた症例においては、可及的に対象臓器の合併切除を行った。最終病理結果に基づいて、非根治切除と判断された症例は当解析から除外した。

腫瘍の病期は International Union against Cancer (UICC)の国際基準[21]に沿って決定された。全てのリンパ節は、外科医によって用手的に切除標本から回収され、

所属領域ごとに別容器にて固定・提出され、病理医によって転移の有無について評価された。併せて、原発巣に対しては本邦の大腸癌取扱い規約第 8 版[22]に基づき、術前治療の組織学的効果判定がなされた（前章のとおり）。術後補助化学療法は最終病期診断に基づいて、原則として高リスクの Stage II 症例並びに Stage III 症例に対して行われた。

評価と統計

直腸間膜リンパ節はパラフィンブロックより切り出されヘマトキシリン・エオジン染色されたスライド上にて、その長径・短径を 2 名の医師により別々に計測された。得られた結果が二者間で異なった際には二者で再測定を行い、より大きい値を採用した。本研究では郭清された直腸間膜リンパ節（直腸傍リンパ節・下腸間膜幹リンパ節・下腸間膜根リンパ節）のみを対象とし、側方リンパ節については対象から除外した。

統計学的処理に関してはソフトウェアパッケージ JMP pro version 13.0 (SAS Institute Inc., Cary, USA)を使用し、連続変数に対しては Student t 検定または Mann-Whitney U 検定を行い、名義変数についてはカイ二乗検定または Fisher の正確検定を行った。生存曲線については Kaplan-Meier 法を用いて描かれ、log-rank 検定により評価した。オッズ比については各々に回帰分析を行ったのちに、最

小二乗法を用いた重回帰分析を行った。転移リンパ節を予測するための最適な径のカットオフ値については、Receiver Operating Characteristic (ROC；受信者動作特性)曲線を生成し、最大の Area Under the Curve (AUC)を得られた値とした。

倫理

この研究は東京大学の倫理委員会にて、審査番号 3252-(5)「大腸肛門外科診療記録を利用したデータベースの包括的後ろ向き解析」として承認済みである。

## 2-3 結果

患者背景の一覧を表 3 に提示する。術前 RT 群と術前 CRT 群の間で治療前の臨床学的背景（年齢、性別、術前 cT stage、術前 cN stage）に差は見られなかった。しかしながら、術後 yp T stage、術前治療による原発巣に対する組織学的効果、腫瘍の組織型には有意な差を認めた。術後の腫瘍径、術後 yp N stage、脈管浸潤の有無、術式に差はなかった。

198 症例から得られた 2291 個のリンパ節のうち、48 症例から得られた 138 個のリンパ節に転移を認めた。図 9 に各リンパ節の長径と短径の分布について、転移リンパ節・非転移リンパ節に分けて示す。転移リンパ節は長径・短径共に非転移リンパ節よりも大きくなる傾向があったが、両者の分布については互いに重なりが大きいことが示された。

表 3. 研究対象症例の背景

| | 術前 RT (n = 48) | 術前 CRT (n = 150) | p 値 |
|---|---|---|---|
| 年齢(才) | 64 (43-81) | 64 (36-85) | 0.80 |
| 性別 | | | 0.07 |
| 男性 | 36 (75.0%) | 91 (60.7%) | |
| 女性 | 12 (25.0%) | 59 (39.3%) | |
| 治療前 cT stage | | | 1.00 |
| cT3 | 44 (91.7%) | 137 (91.3%) | |
| cT4 | 4 (8.3%) | 13 (8.7%) | |
| 治療前 cN stage | | | 0.27 |
| cN0 | 30 (62.5%) | 80 (53.3%) | |
| cN1/2 | 18 (37.5%) | 70 (46.7%) | |
| 術後 ypT stage | | | 0.03 |
| ypT2 未満 | 16 (33.3%) | 77 (51.3%) | |
| ypT3 以上 | 32 (66.7%) | 73 (48.7%) | |
| 術後 ypN stage | | | 0.88 |
| ypN0 | 36 (75.0%) | 114 (76.0%) | |
| ypN1/2 | 12 (25.0%) | 36 (24.0%) | |
| 腫瘍径 (mm) | 31.9 ± 13.4 | 28.0 ± 18.1 | 0.18 |
| 組織学的効果判定 | | | <0.01 |
| Grade 0, 1a, 1b | 39 (81.3%) | 78 (52.0%) | |
| Grade 2, 3 | 9 (18.7%) | 72 (48.0%) | |
| 組織型 | | | <0.01 |
| 高分化 | 26 (54.1%) | 132 (88.0%) | |
| 中低分化 | 22 (45.9%) | 18 (12.0%) | |
| リンパ管侵襲 | 8 (16.7%) | 13 (8.7%) | 0.13 |
| 静脈侵襲 | 26 (54.2%) | 72 (48.0%) | 0.46 |

表 3(続き). 研究対象症例の背景

| | 術前 RT (n = 48) | 術前 CRT (n = 150) | p 値 |
|---|---|---|---|
| 術式 | | | 0.11 |
| 前方切除術 | 30 (62.5%) | 112 (74.7%) | |
| 直腸切断術 | 18 (37.5%) | 38 (25.3%) | |

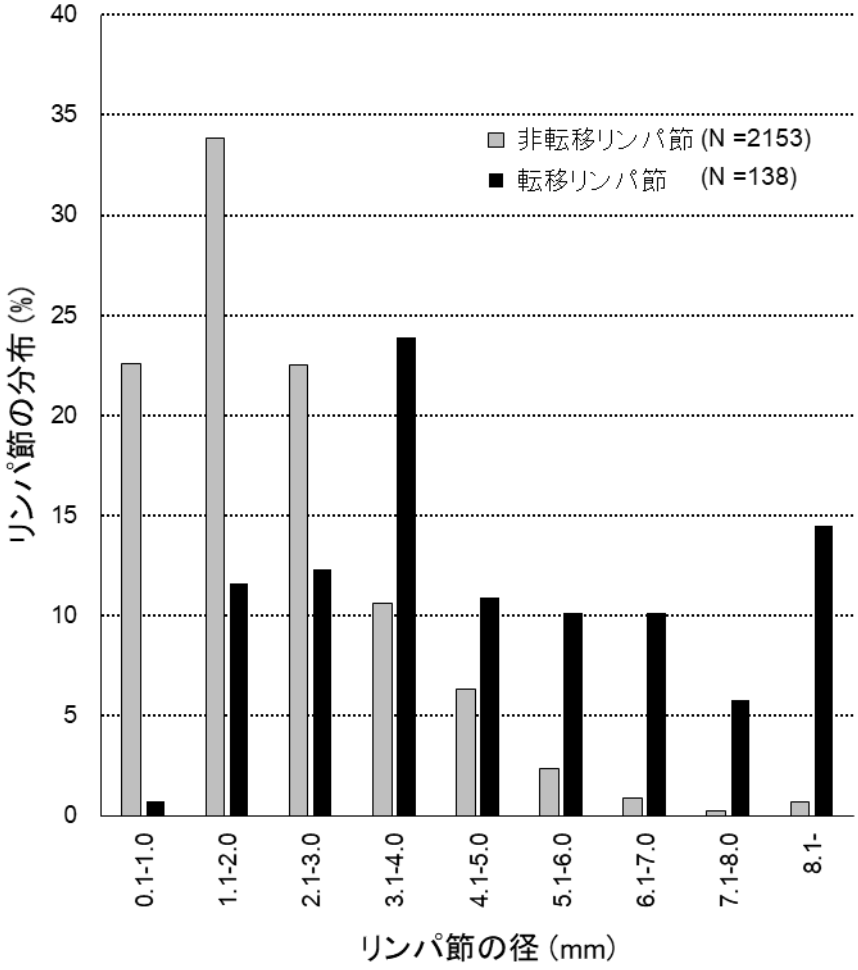



図 9A. 転移リンパ節および非転移リンパ節の長径の分布

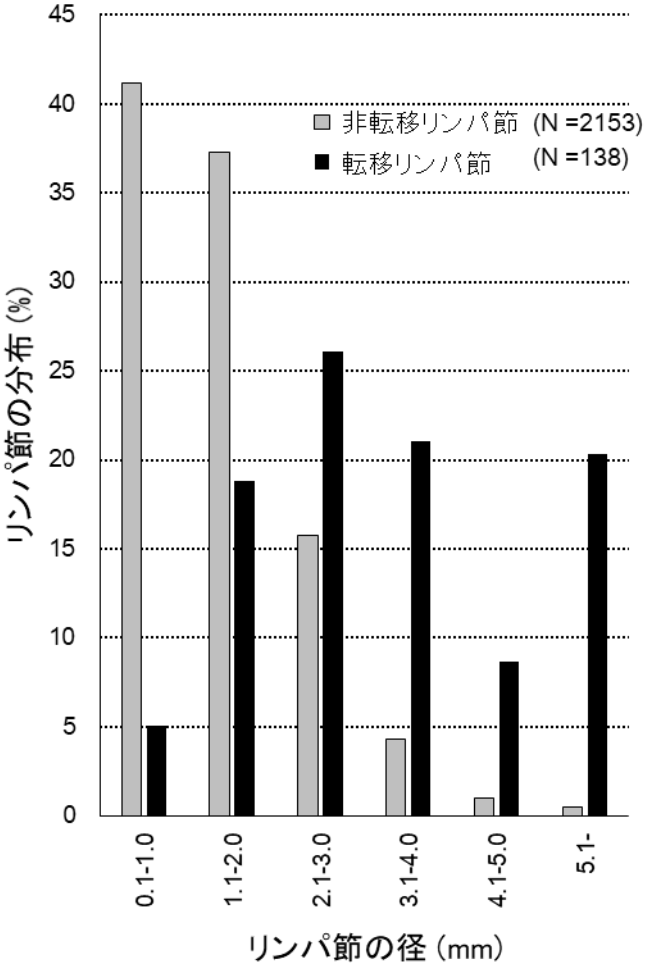



図 9B. 転移リンパ節および非転移リンパ節の短径の分布

表 4 では、リンパ節の個数と径について術前 RT 群と術前 CRT 群に分けて提示した。転移リンパ節の数は、術前 RT 群で 26/493、術前 CRT 群で 112/1798 であり、二群間で有意差を認めなかった($p = 0.42$)。なお、症例あたりの平均リンパ節数は、非転移リンパ節個数について、術前 RT 群では 9.7 ± 6.1 個、術前 CRT 群においては 11.2 ± 7.9 個であった(平均 ± 標準偏差)。転移リンパ節個数は術前 RT 群では 2.2 ± 1.3 個であり、術前 CRT 群においては 3.1 ± 4.1 個であった。いずれも、二群間で有意な差を認めなかった(それぞれ $p = 0.19$, $p = 0.44$)。長径に関しては、術前 RT 群では非転移リンパ節の平均長径は 2.7 ± 1.5 mm、転移リンパ節の平均長径は 6.3 ± 2.7 mm であるのに対して、術前 CRT 群では非転移リンパ節の平均長径は 2.4 ± 1.5 mm、転移リンパ節の平均長径は 5.4 ± 3.4 mm であり、非転移リンパ節においてのみ有意差を認めた(それぞれ $p < 0.01$, $p = 0.23$)。短径に関しては、術前 RT 群では非転移リンパ節の平均短径は 1.9 ± 1.0 mm、転移リンパ節の平均短径は 4.5 ± 2.2 mm であるのに対して、術前 CRT 群では非転移リンパ節の平均短径は 1.7 ± 1.1 mm、転移リンパ節の平均短径は 3.8 ± 2.2 mm であり、長径と同様に非転移リンパ節においてのみ有意差を認めた(それぞれ $p < 0.01$, $p = 0.18$)。すなわち、非転移リンパ節・転移リンパ節の長径・短径ともに、術前 RT 群よりも術前 CRT 群において小さかったが、統計学的な有意差は非転移リンパ節の長径・短径においてのみ認めた。

表 4. 回収されたリンパ節の個数と長径・短径の比較

| | 術前 RT (n = 493) | 術前 CRT (n = 1798) | p 値 |
|---|---|---|---|
| リンパ節の個数 | | | 0.42 |
| 非転移リンパ節 | 467 | 1686 | |
| 転移リンパ節 | 26 | 112 | |
| 長径（mm） | | | |
| 非転移リンパ節 | 2.7 ± 1.5 | 2.4 ± 1.5 | < 0.01 |
| 転移リンパ節 | 6.3 ± 3.7 | 5.4 ± 3.4 | 0.23 |
| 全リンパ節 | 2.9 ± 1.9 | 2.6 ± 1.8 | < 0.01 |
| 短径（mm） | | | |
| 非転移リンパ節 | 1.9 ± 1.0 | 1.7 ± 1.1 | < 0.01 |
| 転移リンパ節 | 4.5 ± 2.2 | 3.8 ± 2.2 | 0.18 |
| 全リンパ節 | 2.0 ± 1.2 | 1.8 ± 1.3 | < 0.01 |

非転移リンパ節の長径を予測する重回帰分析を、年齢、性別、術前治療、原発巣に対する組織学的効果、術後 yp T stage、術後 yp N stage、組織型、脈管侵襲の有無、術式、術前治療終了から手術までの待機期間の長短（全症例の中央値である 45 日以上または未満で 2 分）の各因子に基づいて行った（表 5）。その結果、術前 CRT を受けた症例では術前 RT を受けた症例よりもリンパ節径が小さくなると予測され、逆に術後 yp T stage の高い症例や、若年であるとリンパ節径が大きくなると予測された。

表 5. 非転移リンパ節の長径を予測する因子に関する重回帰分析

| 因子 | *B* | *SE (B)* | *β* | p 値 |
|---|---|---|---|---|
| 年齢 | -0.013 | 0.006 | -0.163 | 0.02 |
| 男性（vs. 女性） | 0.014 | 0.057 | -0.017 | 0.81 |
| 術前 CRT（vs. 術前 RT） | -0.155 | 0.077 | -0.172 | 0.04 |
| 原発巣に対する術前治療の効果 (Grade 2, 3 vs. Grade 0, 1a, 1b) | 0.092 | 0.121 | 0.058 | 0.45 |
| 術後 ypT stage (ypT0, 1, 2 vs. ypT3, 4) | -0.157 | 0.066 | 0.201 | 0.02 |
| 組織型（高分化 vs. 中低分化） | 0.039 | 0.070 | 0.041 | 0.58 |
| リンパ管侵襲 | 0.132 | 0.087 | 0.107 | 0.13 |
| 静脈侵襲 | 0.078 | 0.066 | 0.100 | 0.24 |
| 前方切除術（vs. 直腸切断術） | 0.004 | 0.060 | 0.005 | 0.94 |
| 術前待機期間（45 日以上 vs. 45 日未満） | -0.107 | 0.063 | -0.137 | 0.09 |
| 補正 $R^2$ | | 0.23 | | |
| *F* 値 | | 4.50 | | < 0.01 |

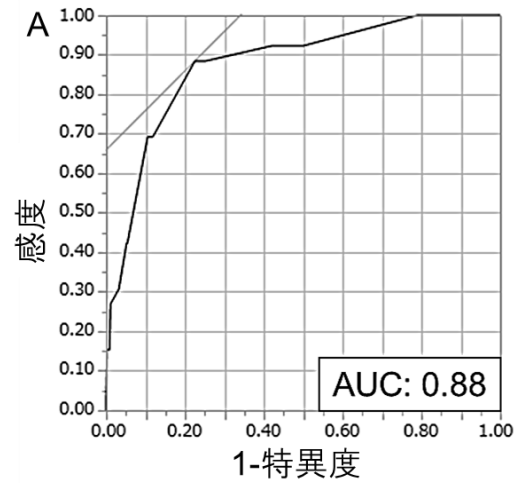
B = 偏回帰係数; SE = 標準偏差; $\beta$ = 標準偏回帰係数; $R^2$= 決定係数

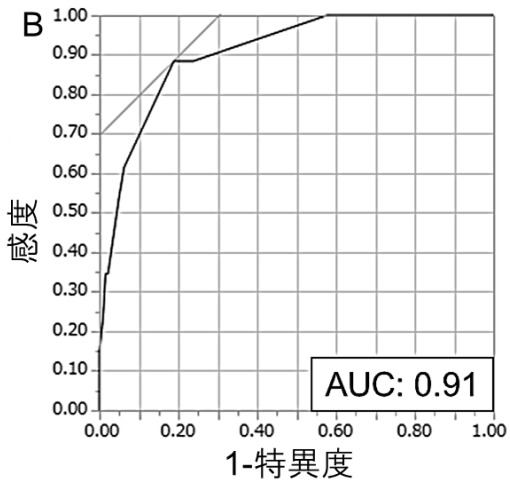
次に、転移リンパ節と非転移リンパ節を径で区別するための最適なカットオフ値について検討を行った。

術前 RT 群においては、長径で 4.0 mm (AUC 0.88)、短径で 3.0 mm (AUC 0.91)とすると最適であり、それぞれ 88.5%と 88.5%の感度、77.5%と 81.2%の特異度であった。一方で、術前 CRT 群においては、長径で 3.5 mm (AUC 0.83)、短径で 2.5 mm (AUC 0.84)とすると最適であり、それぞれ 72.3%と 73.2%の感度、80.0%と 79.1%の特異度であった。精度、陽性的中率、陰性的中率についても併せて図 10 に提示した。

上記のカットオフ値に基づき、カットオフ値よりも大きい転移リンパ節を有する症例とカットオフ値以下の転移リンパ節のみを有する症例の二群に分け、無再発生存率に差があるかを検証した。術前 RT 群では最適カットオフ値である長径 4.0 mm 以下の転移リンパ節のみを有する症例はわずか 1 例であったが、術後 287 日で再発を認めた。一方で、術前 CRT 群では最適カットオフ値長径 3.5 mm 以下の転移リンパ節のみを有する症例は 36 例中 7 例であった。5 年無再発生存率は、長径 3.5 mm 以下の転移リンパ節のみを有する例では 71.4%であったのに対し、長径 3.5 mm を超える転移リンパ節を有する例では 45.1%であったが、log-rank 検定では有意差を認めなかった($p = 0.59$, 図 11)。また、転移リンパ節に限らず、全リンパ節についてカットオフ

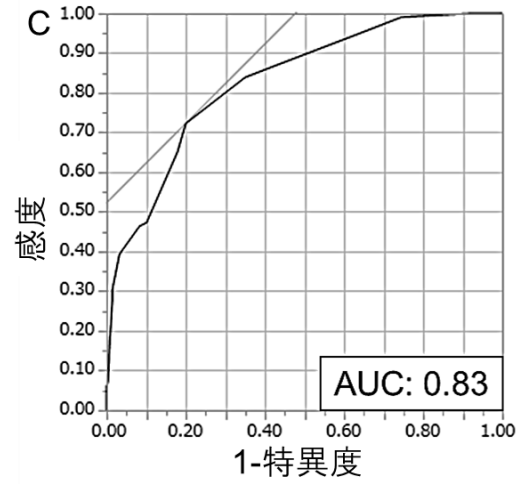
値を超えるリンパ節を有する症例とカットオフ値以下のリンパ節のみを有する症例の予後を比較検討した。カットオフ値は本研究の結果に基づいて術前 RT 症例で 4.0 mm、術前 CRT 症例では 3.5 mm を採用した。5 年無再発生存率は、カットオフ値以下のリンパ節のみを有する例では 72.2%であったのに対し、カットオフ値を超えるリンパ節を有する例では 68.8%であり、log-rank 検定では有意差を認めなかった($p = 0.42$, 図 12)。

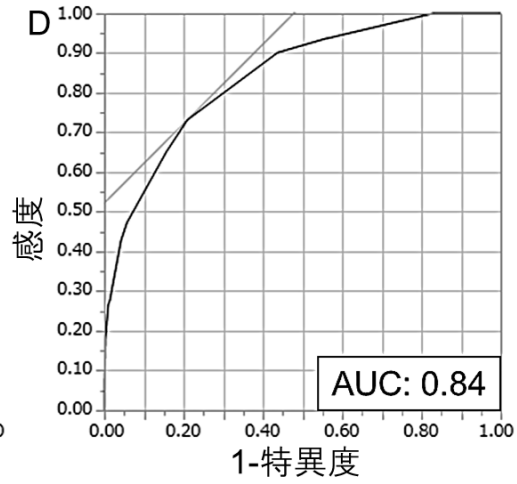



| カットオフ (mm) | 感度 (%) | 特異度 (%) | 精度 (%) | 陽性的中率 (%) | 陰性的中率 (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 3.0 | 92.3 | 58.0 | 59.8 | 10.9 | 99.3 |
| 3.5 | 88.5 | 74.9 | 75.7 | 16.4 | 99.2 |
| **4.0** | **88.5** | **77.5** | **78.1** | **18.0** | **99.2** |
| 4.5 | 69.2 | 88.2 | 87.2 | 24.7 | 98.1 |
| 5.0 | 69.2 | 89.5 | 88.4 | 26.9 | 98.1 |

| カットオフ (mm) | 感度 (%) | 特異度 (%) | 精度 (%) | 陽性的中率 (%) | 陰性的中率 (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 2.0 | 100.0 | 42.4 | 45.4 | 8.8 | 100.0 |
| 2.5 | 88.5 | 76.2 | 76.9 | 17.2 | 99.2 |
| **3.0** | **88.5** | **81.2** | **81.5** | **20.7** | **99.2** |
| 3.5 | 61.5 | 93.8 | 92.1 | 35.6 | 97.8 |
| 4.0 | 53.8 | 95.1 | 92.9 | 37.8 | 97.4 |

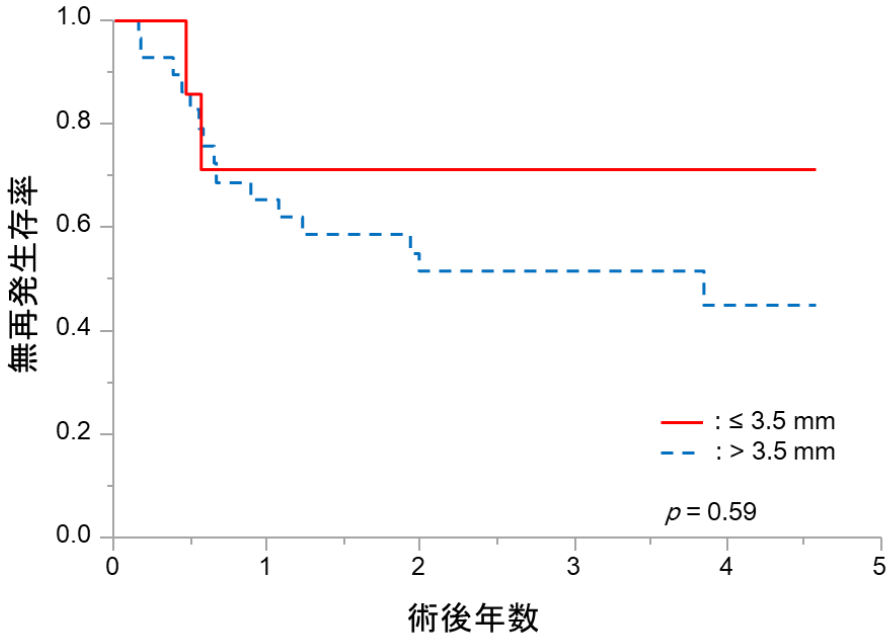



| カットオフ (mm) | 感度 (%) | 特異度 (%) | 精度 (%) | 陽性的中率 (%) | 陰性的中率 (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 2.5 | 86.6 | 58.1 | 59.9 | 12.1 | 98.5 |
| 3.0 | 83.9 | 65.0 | 66.2 | 13.7 | 98.4 |
| **3.5** | **72.3** | **80.0** | **79.5** | **19.4** | **97.8** |
| 4.0 | 65.2 | 82.1 | 81.0 | 19.5 | 97.3 |
| 4.5 | 47.3 | 89.9 | 87.3 | 23.8 | 96.3 |

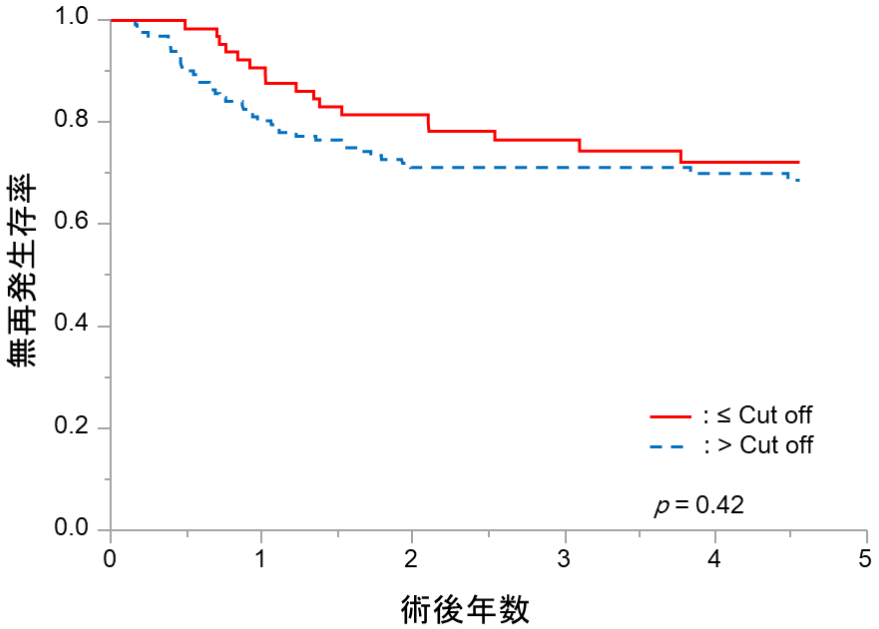
| カットオフ (mm) | 感度 (%) | 特異度 (%) | 精度 (%) | 陽性的中率 (%) | 陰性的中率 (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1.5 | 93.8 | 44.0 | 47.1 | 10.0 | 99.1 |
| 2.0 | 90.2 | 56.3 | 58.4 | 12.1 | 98.9 |
| **2.5** | **73.2** | **79.1** | **78.7** | **18.9** | **97.8** |
| 3.0 | 65.2 | 84.3 | 83.1 | 21.7 | 97.3 |
| 3.5 | 47.3 | 94.3 | 91.4 | 35.6 | 96.4 |

図 10. RT 症例のリンパ節(A:長径、B:短径)と CRT 症例のリンパ節(C:長径、D:短径)における転移リンパ節と非転移リンパ節を区別するための最適なカットオフ値(太字)と、感度・特異度・制度・陽性的中率・陰性的中率




| No. at risk | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ≤ 3.5 mm | 7 | 6 | 5 | 4 | 2 | 1 |
| > 3.5 mm | 29 | 20 | 18 | 14 | 9 | 5 |

図 11. 術前 CRT を受け、長径 3.5 mm 以下の転移リンパ節のみを有する症例と長径 3.5 mm を超える転移リンパ節を有する症例の無再発生存率




| No. at risk | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ≤ Cut off | 65 | 61 | 54 | 44 | 35 | 28 |
| > Cut off | 133 | 111 | 97 | 82 | 64 | 50 |

図 12. カットオフ値（RT 症例では 4.0 mm、CRT 症例では 3.5 mm）以下のリンパ節のみを有する症例とカットオフ値を超えるリンパ節を有する症例の無再発生存率

## 2-4 考察

本章では、進行下部直腸癌に対する術前 RT と比較して、同時化学療法を加えた術前 CRT を行うことで、照射範囲内の直腸間膜リンパ節の径にどのような影響を及ぼすかを評価した。術前 RT 群に比して術前 CRT 群において、非転移リンパ節ならびに転移リンパ節とも小さいサイズであった。高線量の放射線照射はリンパ球の減少、間質の線維化、脂肪細胞への置換を引き起こし、結果としてリンパ節を縮小させ認識しづらくさせることが知られている [49]。さらに同時化学療法は放射線感受性を上昇させることを目的に導入されており [8,10]、非転移リンパ節・転移リンパ節共に小さくなる傾向が見られたものと考えられる。本研究では非転移リンパ節の長径に影響を与える因子として、術前治療以外に、年齢、術後 ypT stage が挙げられた。すでに炎症に伴ってリンパ節が反応性に腫大することはよく知られているが、炎症反応自体も年齢や腫瘍の深達度の影響を受けることが知られている [50-52]。従って、今回の結果のようにリンパ節の径が年齢や、腫瘍の深達度に影響を受けることもこれらの既知の知見と矛盾しない。また、術前治療終了から手術までの待機期間もリンパ節の径に影響を与えると考えられたが、今回のコホートにおいては待機期間の長い群では短い群に比してリンパ節がより縮小する傾向が見られたものの、有意差は認めなかった ($p = 0.09$)。

本研究では非転移リンパ節は転移リンパ節と比較して長径・短径ともに小さい傾向が

見られた。転移の有無の別にリンパ節の平均径ならびにカットオフ値について過去に報告されたものを今回の結果と共に表 6 にまとめた。全ての報告において、非転移リンパ節の平均径は転移リンパ節の平均径よりも小さいと報告されている。転移を予測するための最適カットオフ値については 3.5 mm から 8.2 mm とばらつきが見られたが、本研究の結果を含めた全ての報告において陽性的中率は 13.5%～33.9%とかなり低い値であった。それゆえに、リンパ節転移の有無について、その径のみから予測することは不適切であると考えられる。また、術前の画像診断上のカットオフ値については超音波内視鏡[53]や MRI[54]において 6 mm が最も良いとする報告があるが、本研究の結果やその他の文献的報告とはやや乖離がある。このことについては、術前検査を行った日から手術日までの待機期間における縮小効果や、切除検体を病理固定する際の縮小効果[55]によるものの可能性がある。MRI 画像上の評価に関する報告では、術前治療の前後で撮影された画像でリンパ節径を比較すると、画像上評価可能な個数も減少し、リンパ節の最大径も縮小するという報告があり[56]、転移の有無を評価するためには径の大きさに加えて、境界の不明瞭さや棘状の凹凸ならびに内部構造の不均一性などの所見も有用であるとされている[57]。

術前治療ごとに検討してみると、術前 RT 群と比較して術前 CRT 群において非転移リンパ節が有意に小さかった。術前 CRT 群と、術前治療を行わなかった手術単独

群を比較した場合、Kim ら[44]は非転移リンパ節の径に差は見られなかったとする一方で、Okada ら[47]は術前 CRT 群で小さくなったと報告しており、一定の見解は得られていない。術前 CRT 群と術前 RT 群(short course)を比較した Yegen ら[45]や Scott ら[58]の報告によれば、術前 CRT 群でより非転移リンパ節径が小さくなると報告しており、今回の結果とも合致する。ただし、リンパ節における細胞死ならびにそれに伴うリンパ節の縮小効果は、照射直後ではなく照射後に継時的に見られることが知られている[49]。術前 CRT 後は手術まで 6～8 週間の待機期間を設ける一方で、術前 RT 後(short course)では待機期間が 1～2 週間であり、前述の報告では照射による縮小効果が十分に出現する前に手術を行うために、RT と CRT の間でサイズの差が出ている可能性がある[45,58]。対照的に、本研究では術前 CRT と同じ long course の術前 RT を比較している。それゆえに待機期間の違いによる差を除外することができ、単純に同時化学療法による上乗せ効果を検討できたと考える。

表 6. 直腸間膜リンパ節に関する過去の報告並びに本研究のまとめ

| | 症例 | 術前治療 | リンパ節数 | 非転移リンパ節平均径 | 転移リンパ節平均径 | カットオフ値 (mm) | AUC | 感度 (%) | 特異度 (%) | 精度 (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dworak ら[29] | 185 | None | 4985 | 3.5* | 5.2* | - | - | - | - | - | - | - |
| Perez ら[35] | 31 | CRT | 201 | 2.5 | 5.0 | 4.5 | 0.72 | 41.7 | 95.0 | 91.9 | 33.3 | 96.4 |
| Hatano ら[36] | 53 | None | 416 | - | - | 8.2 | 0.84 | 80.8 | 77.5 | 77.9 | 33.9 | 96.6 |
| Kotanagi ら[37] | 46 | None | 1064 | 3.9 | 5.6 | - | - | - | - | - | - | - |
| Kono ら[38] | 78 | None | 1283 | - | - | 4.0 | - | 76 | 79 | - | - | - |
| Kim ら[39] | 29 | CRT | 422 | 3.0** | 6.0** | 4.5 | 0.86 | 75.9 | 78.1 | 77.9 | 20.4 | 97.8 |
| | 30 | None | 474 | 3.0** | 4.0** | 3.5 | 0.69 | 71.8 | 58.9 | 89.9 | 13.5 | 95.9 |
| Yegen ら[40] | 30 | CRT | 745 | 2.0** | 5.0** | - | - | - | - | - | - | - |
| | 20 | SC-RT | 665 | 3.0** | 5.0** | - | - | - | - | - | - | - |
| Langman ら[41] | 244 | None, SCRT, CRT | 10473 | 2.2 | 3.9 | - | - | - | - | - | - | - |
| Okada ら[42] | 102 | CRT | 892 | 3.5 | 6.5 | - | - | - | - | - | - | - |
| | 108 | None | 1160 | 4.3 | 8.1 | - | - | - | - | - | - | - |
| 本研究 | 150 | CRT | 1798 | 2.4 | 5.4 | 3.5 | 0.83 | 72.3 | 80.0 | 79.5 | 19.4 | 97.8 |
| | 48 | Long course RT | 493 | 2.7 | 6.3 | 4.0 | 0.88 | 88.5 | 77.5 | 78.1 | 18.0 | 99.2 |

略語: LN = lymph node; CRT = chemoradiotherapy; AUC = area under the curve; - = 情報なし; SCRT = short course radiotherapy, PPV = 陽性的中率; NPV = 陰性的中率; *計算値; **中央値

術前治療後も残存していた転移リンパ節の径の大小に関する意義については引き続き議論の余地がある。我々の結果では、術前 CRT 後に 3.5 mm を超える転移リンパ節を有する症例と 3.5 mm 以下の転移リンパ節のみを有する症例での 5 年再発率に統計学的な有意差は見られなかった（図 11）。また、全症例について転移・非転移リンパ節を合わせた全リンパ節を対象としてカットオフ値により二分して予後を解析したが、有意差を認めなかった（図 12）。しかしながら、この解析では症例不足による統計学的な検出力不足は否定できず、引き続き小さな転移リンパ節のみを有する症例の予後に関しては研究の余地がある。

本研究にはいくつかの限界がある。今回はヘマトキシリン・エオジン染色の標本のみを用いて解析したため、免疫染色や遺伝子的なアプローチ [59] により判明するような微小な転移リンパ節については評価できていない。また、手術直後に得られたリンパ節と比較して、切片上のリンパ節はパラフィン固定の過程で縮小することも考慮しなければならない [55,60]。側方リンパ節に関しては、直腸間膜リンパ節よりも小さい傾向があることが知られており [38]、さらに、本研究の対象中においても側方リンパ節郭清例と非郭清例が混在していることから同一の基準での解析が難しいと考え、対象から除外した。この研究は少人数を対象としたコホート研究であり、特に転移リンパ節の個数自体が少ないことに限界があり、大規模なコホートでのさらなる研究が望まれる。

## 2-5 小括

進行下部直腸癌の症例において、術前放射線療法に同時化学療法を上乗せすることによって、リンパ節径が小さくなることが明らかとなった。しかし非転移リンパ節と転移リンパ節の分布は重なりが大きく、リンパ節径は転移の有無を予測するにあたって有用であるとは言えないと思われた。病期の過小評価を避けるために、術前化学放射線療法を施行した症例では、より小さなリンパ節であっても見逃すことなく組織診断の対象とすべきである。

# 結論

本研究では、進行下部直腸癌症例に対して行われる術前 RT と術前 CRT を比較し、第 1 章では病理組織学的効果と臨床予後に及ぼす影響を、第 2 章では転移リンパ節と非転移リンパ節に対する効果とそれらの径に及ぼす影響を検討し、以下の結論を得た。

1. 術前 RT への同時化学療法の上乗せ効果は、cStage II 症例において局所制御率が向上した一方で、cStage III 症例においては遠隔転移率の低下によると考えられる無再発生存率の改善が認められ、cStage II 症例と cStage III 症例で異なる可能性が示唆された。
2. 術前 RT に同時化学療法を上乗せすることによって、リンパ節径がより小さくなることが明らかとなった。しかしリンパ節径は転移の有無を予測するにあたって有用ではなく、手術検体においてくまなくリンパ節を検索することが肝要である。

# 謝辞

本研究を進めるにあたり、東京大学大学院　医学系研究科　外科学専攻　臓器病態外科学講座　腫瘍外科学・血管外科学　故渡邉聡明教授には研究全般にわたり多大なる御指導・御鞭撻を賜り、深く感謝致します。また、国際医療福祉大学山王病院外科　石原聡一郎臨床教授、東京大学大学院　医学系研究科　外科学専攻　臓器病態外科学講座　腫瘍外科学・血管外科学　野澤宏彰准教授、同　川合一茂講師には、具体的なデータの解釈、研究の進め方、また論文の作成にあたって、多岐に渡る詳細な御指導を頂き、深く感謝いたします。

同僚であり、伴侶として公私ともに支えてくれた瀧山亜希に改めて感謝します。

その他多くの先生方に多大なる御協力を頂きました。ここに深甚なる謝意を表します。

# 引用文献


1. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg.* 1982;69(10):613-616.
2. Heald RJ. The 'Holy Plane' of rectal surgery. *J R Soc Med.* 1988;81(9):503-508.
3. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg.* 1995;181(4):335-346.
4. Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L, Rutqvist LE, Wilking N. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 1997;336(14):980-987.
5. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5644-5650.
6. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ, Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(9):638-646.
7. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van de Velde CJ, Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for

resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):575-582.

8. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4620-4625.

9. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Briffaux A, Collette L. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5620-5627.

10. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, Bardet E, Beny A, Ollier JC, Bolla M, Marchal D, Van Laethem JL, Klein V, Giralt J, Clavere P, Glanzmann C, Cellier P, Collette L, Eortc Radiation Oncology Group. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):184-190.

11. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93(10):1215-1223.

12. Benson AB, 3rd, Venook AP, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, Engstrom PF, Enzinger PC, Fenton MJ, Fuchs CS, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Leong LA, Lin E, Messersmith WA, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Gregory KM, Freedman-Cass D. Rectal Cancer, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(6):719-728; quiz 728.

13. Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, Mori T, Mochizuki H, Kameoka S, Shirouzu K, Muto T. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(11):1663-1672.

14. 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2016 年版 金原出版. 2016.

15. Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, Higuchi Y, Tsurita G, Watanabe T, Sawada T. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(9):1274-1280.

16. Watanabe T, Tsurita G, Muto T, Sawada T, Sunouchi K, Higuchi Y, Komuro Y, Kanazawa T, Iijima T, Miyaki M, Nagawa H. Extended lymphadenectomy and preoperative radiotherapy for lower rectal cancers. *Surgery.* 2002;132(1):27-33.

17. Kye BH, Cho HM. Overview of radiation therapy for treating rectal cancer. *Ann Coloproctol.* 2014;30(4):165-174.

18. Cercek A, Goodman KA, Hajj C, Weisberger E, Segal NH, Reidy-Lagunes DL, Stadler ZK, Wu AJ, Weiser MR, Paty PB, Guillem JG, Nash GM, Temple LK, Garcia-Aguilar J, Saltz LB. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(4):513-519.

19. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, Kumar AS, Oommen S, Coutsoftides T, Hunt SR, Stamos MJ, Ternent CA, Herzig DO, Fichera A, Polite BN, Dietz DW, Patil S, Avila K, Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation C. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):957-966.

20. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, Gonen M, Hollywood E, Cercek A, Reidy-Lagunes DL, Gollub MJ, Shia J, Guillem JG, Temple LK, Paty PB, Saltz LB. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(6):513-518.

21. Brierley JD. *TNM classification of malignant tumours, 8th Edition.* John Wiley & Sons; 2017.

22. 大腸癌研究会編. 大腸癌取扱い規約 第 8 版 金原出版. 2013.

23. De Caluwe L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane*

*Database Syst Rev.* 2013;2:CD006041.

24. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V, Francois E, de La Roche G, Bouche O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahe MA, Becouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Seitz JF, Bedenne L, Juzyna B, Conroy T. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4558-4565.

25. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Beart RW, Wozniak TF, Pitot HC, Shields AF, Landry JC, Ryan DP, Arora A, Evans LS, Bahary N, Soori G, Eakle JF, Robertson JM, Moore DF, Jr., Mullane MR, Marchello BT, Ward PJ, Sharif S, Roh MS, Wolmark N. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(11).

26. Rodel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, Hofheinz RD, Ghadimi M, Wolff HA, Lang-Welzenbach M, Raab HR, Wittekind C, Strobel P, Staib L, Wilhelm M, Grabenbauer GG, Hoffmanns H, Lindemann F, Schlenska-Lange A, Folprecht G, Sauer R, Liersch T. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):979-989.

27. Schrag D. Evolving role of neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2013;14(3):350-364.

28. Battersby NJ, How P, Moran B, Stelzner S, West NP, Branagan G, Strassburg J, Quirke P, Tekkis P, Pedersen BG, Gudgeon M, Heald B, Brown G, Mercury II Study Group. Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: The MERCURY II Study. *Ann Surg.* 2016;263(4):751-760.

29. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):256-263.

30. Amin MB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual.* Chicago: American Joint Committee on Cancer/Springer; 2017.

31. Mechera R, Schuster T, Rosenberg R, Speich B. Lymph node yield after rectal resection in patients treated with neoadjuvant radiation for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017;72:84-94.

32. Dworak O. Number and size of lymph nodes and node metastases in rectal carcinomas. *Surg Endosc.* 1989;3(2):96-99.

33. Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(2):426-431.

34. Ha YH, Jeong SY, Lim SB, Choi HS, Hong YS, Chang HJ, Kim DY, Jung KH, Park JG. Influence of preoperative chemoradiotherapy on the number of lymph nodes retrieved in rectal cancer. *Ann Surg.* 2010;252(2):336-340.

35. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Jr., Silva e Sousa AH, Jr., Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004;240(4):711-717; discussion 717-718.

36. Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, Saltz LB, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK, Nash GM, Paty PB. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg.* 2012;256(6):965-972.

37. Stipa F, Picchio M, Burza A, Soricelli E, Vitelli CE. Long-term outcome of local excision after preoperative chemoradiation for ypT0 rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(11):1245-1252.

38. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, Williams GT. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology.* 2003;227(2):371-377.

39. Miller ED, Robb BW, Cummings OW, Johnstone PA. The effects of preoperative chemoradiotherapy on lymph node sampling in rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(9):1002-1007.

40. Perez RO, Pereira DD, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J, Rawet V, Sao Juliao GP, Kiss D, Cecconello I, Habr-Gama A. Lymph node size in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation--can we rely on radiologic nodal staging after chemoradiation? *Dis Colon Rectum.* 2009;52(7):1278-1284.

41. Hatano S, Ishida H, Ishiguro T, Kumamoto K, Ishibashi K, Mochiki E, Tamaru J. Prediction of metastasis to mesorectal, internal iliac and obturator lymph nodes according to size criteria in patients with locally advanced lower rectal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(1):35-42.

42. Kotanagi H, Fukuoka T, Shibata Y, Yoshioka T, Aizawa O, Saito Y, Tur GE, Koyama K. The size of regional lymph nodes does not correlate with the presence or absence of metastasis in lymph nodes in rectal cancer. *J Surg Oncol.* 1993;54(4):252-254.

43. Kono Y, Togashi K, Utano K, Horie H, Miyakura Y, Fukushima N, Lefor AT, Yasuda Y. Lymph Node Size Alone Is Not an Accurate Predictor of Metastases in Rectal Cancer: A Node-for-Node Comparative Study of Specimens and Histology. *Am Surg.* 2015;81(12):1263-1271.

44. Kim IK, Kang J, Lim BJ, Sohn SK, Lee KY. The impact of lymph node size to predict nodal metastasis in patients with rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(4):459-464.

45. Yegen G, Keskin M, Buyuk M, Kunduz E, Balik E, Saglam EK, Kapran Y, Asoglu O, Gulluoglu M. The effect of neoadjuvant therapy on the size, number, and

distribution of mesorectal lymph nodes. *Ann Diagn Pathol.* 2016;20:29-35.

46. Langman G, Patel A, Bowley DM. Size and distribution of lymph nodes in rectal cancer resection specimens. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(4):406-414.

47. Okada K, Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, Saito G, Kamijo A, Akiba T, Kawada S. Effects of chemoradiotherapy on lymph nodes in patients with rectal adenocarcinoma: evaluation of numbers and sizes of retrieved lymph nodes inside and outside the radiation field. *Anticancer Res.* 2014;34(8):4195-4200.

48. Takiyama H, Kawai K, Ishihara S, Yasuda K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Morikawa T, Watanabe T. Different Impacts of Preoperative Radiotherapy and Chemoradiotherapy on Oncological Outcomes in Patients with Stages II and III Lower Rectal Cancer: A Propensity Score Analysis. *Dig Surg.* 2017 [Epub ahead of print].

49. Fajardo LF. Effects of ionizing radiation on lymph nodes. A review. *Front Radiat Ther Oncol.* 1994;28:37-45.

50. Mekenkamp LJM, van Krieken JHJM, Marijnen CAM, van de Velde CJH, Nagtegaal ID, the Pathology Review Committee and the Co-operative Clinical Investigators. Lymph Node Retrieval in Rectal Cancer is Dependent on Many Factors-the Role of the Tumor, the Patient, the Surgeon, the Radiotherapist, and the Pathologist. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(10):1547-1553.

51. Shen SS, Haupt BX, Ro JY, Zhu J, Bailey HR, Schwartz MR. Number of lymph nodes examined and associated clinicopathologic factors in colorectal carcinoma.

*Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(5):781-786.

52. Rossler O, Betge J, Harbaum L, Mrak K, Tschmelitsch J, Langner C. Tumor size, tumor location, and antitumor inflammatory response are associated with lymph node size in colorectal cancer patients. *Mod Pathol.* 2017;30(6):897-904.

53. Detry RJ, Kartheuser AH, Lagneaux G, Rahier J. Preoperative lymph node staging in rectal cancer: a difficult challenge. *Int J Colorectal Dis.* 1996;11(5):217-221.

54. Matsuoka H, Nakamura A, Sugiyama M, Hachiya J, Atomi Y, Masaki T. MRI diagnosis of mesorectal lymph node metastasis in patients with rectal carcinoma. what is the optimal criterion? *Anticancer Res.* 2004;24(6):4097-4101.

55. Smith A. Tissue shrinkage caused by attachment of paraffin sections to slides: its effects on staining. *Stain Technol.* 1962;37:339-345.

56. Koh D-M, Chau I, Tait D, Wotherspoon A, Cunningham D, Brown G. Evaluating Mesorectal Lymph Nodes in Rectal Cancer Before and After Neoadjuvant Chemoradiation Using Thin-Section T2-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 2008;71(2):456-461.

57. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol.* 2004;52(1):78-83.

58. Scott N, Thorne C, Jayne D. Lymph node retrieval after neoadjuvant radiotherapy for rectal adenocarcinoma. *J Clin Pathol.* 2004;57(3):335-336.

59. Yamamoto H, Tomita N, Inomata M, Furuhata T, Miyake Y, Noura S, Kato T, Murata K, Hayashi S, Igarashi S, Itabashi M, Kameoka S, Matsuura N. OSNA-Assisted Molecular Staging in Colorectal Cancer: A Prospective Multicenter Trial in Japan. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(2):391-396.

60. Noda N, Sasako M, Yamaguchi N, Nakanishi Y. Ignoring small lymph nodes can be a major cause of staging error in gastric cancer. *Br J Surg.* 1998;85(6):831-834.