

原 著

術前化学放射線療法を行った進行直腸癌症例の検討

県西部浜松医療センター外科, 同 放射線科*

森内 博紀 池松 禎人 小坂太一郎 大菊 正人
黒田 宏昭 山本 孝夫 西脇 由朗 木田 栄郎
脇 慎治 飯島 光晴*

はじめに：進行直腸癌に対する術前化学放射線療法 (chemoradiation therapy；以下，CRT) の成績および効果について検討した。方法：当院で術前 CRT を施行した進行直腸癌 28 例 (1991 年 1 月～2004 年 10 月) と手術単独 74 例 (1997 年 1 月～2003 年 12 月) を対象とした。いずれの群も臨床病期は stage II～III 期例で，CRT 群は放射線照射計 40Gy および主に 5-FU 系をベースとした抗がん剤を 4 週間投与後，約 2 週間後に手術施行を基本とした。結果：それぞれ累積 5 年生存率 73.2% vs. 67.5% (n.s.)，累積 5 年局所再発率 11.1% vs. 32.9% ($p < 0.05$) と CRT 群で良好な局所制御が得られた。術後遠隔転移率はそれぞれ 21.4% vs. 15.9% (n.s.) と差はなく，CRT 群に手術待機期間での遠隔転移例は認めなかった。CRT 群において奏効率 (CR + PR) は 78.6%，治癒切除率 (Curability A + B；以下，Cur A + B) は 92.9%，直腸切断率 (以下，APR 率) は 39.3% (低位前方切除術 17 例，腹会陰式直腸切断術 11 例)，術後合併症は 42.9% に生じた。組織学的照射評価で癌が完全に消失した例を pathological CR (以下，pCR) とすると pCR 率は 14.3% (28 例中 4 例) で，4 例とも現在局所再発，遠隔転移を認めていない。考察：術前 CRT によって切除標本の pCR 率を増加させるような集学的治療法の工夫により，今後さらに局所再発を減じ，予後をも改善する可能性があると思われた。

はじめに

下部進行直腸癌に対して，欧米では術前放射線療法が一般に行われている。これにより，直腸癌の局所再発コントロールを行いうるという報告が多く見られている^{1)~4)}。また，最近では放射線治療に効果の高い化学療法を組み合わせた術前化学放射線療法を行うことで，局所再発のみならず生存率も改善するという報告も行われてきている⁵⁾⁶⁾。しかし，本邦での直腸癌に対する術前化学放射線療法はまだ一般的ではなく，側方郭清など手術によるコントロールが主流を占めている。術後，合併症の増加や術前待機期間の延長，またその治療効果についての評価が定まっていないことなどが理由として考えられる。今回，我々は進行直腸癌

に対する術前化学放射線療法の治療成績および病理組織学的照射効果と予後との関係について検討した。

対象と方法

1991 年 1 月より 2004 年 10 月まで当院で術前化学放射線療法 (chemoradiation therapy；以下，CRT) を施行後に手術を行った直腸癌症例全 28 例 (CRT 群) について，同時期に施行した手術単独 74 例 (手術単独群) とその治療成績について比較検討した。手術単独群は CRT 群と同時期に行われた直腸癌手術例のうち，術前に腫瘍部位が Rb～Ra で臨床病期が Stage II～III と判断された局所進行直腸腺癌症例を対象とした。手術単独群とほぼ同条件で歯状線に近接している腫瘍や，臨床的に bulky な腫瘍について患者同意が得られれば CRT を施行した。CRT のスケジュールは外部 5 門照射 2Gy × 20 回の計 40Gy を 4 週間で照射

<2008 年 9 月 24 日受理>別刷請求先：森内 博紀
〒849-8577 佐賀市日の出町 20-1 NHO 佐賀病院
外科

Table 1 Clinical and pathologic characteristics of each group

	Preoperative CRT (n = 28)	Without CRT (n = 74)
Mean age, Gender	61.5, M23 : F5	65.6, M50 : F24
Tumor location	Rb 26, Ra 1, Rs 1	Rb 25, Ra 35, Rs 14
Clinical Stage		
c I	0	0
c II	17	35
c IIIa	10	31
c IIIb	1	8
c IV	0	0

し同時に術前化学療法を行い、照射終了後約2週間で直腸癌の根治術を行うことをおおむね基本とした。

直腸癌の術式としては、当科では基本的に自律神経は温存し側方郭清は行わない方針で両群とも同様な手術手技にて根治術を施行した。また、術後補助療法として術後補助化学療法がCRT群では28例中9例(32.1%)、手術単独群では74例中29例(39.2%)になされていた。術後補助化学療法をうけた手術単独群の29例中17例(58.6%)がp-stage IIIであった。術後補助化学療法の内訳は、CRT群ではUFT 5例、5'-DFUR 3例、5-FU 1例で、手術単独群ではUFT 14例、5'-DFUR 5例、5-FU/l-LV (5-FU/l-leucovorin) 6例、5-FU 4例であった。一方、術後放射線照射はCRT群では0例、手術単独群では74例中5例(6.8%)に行われていた。術後放射線照射をうけた手術単独群の5例中1例がp-stage II、4例がp-stage IIIであった。なお、5例すべてに術後補助化学療法が併用されていた。

以上の背景をふまえて、検討項目は年齢、性別、腫瘍部位、臨床病期、組織型、直腸切断率(APR率)、治癒切除率、遠隔成績とした。また、CRT群では、その組織学的照射効果とstage変化、術後合併症についても検討した。さらに、病理組織学的にviableな癌細胞のみられないものをpathological CR(以下、pCR)症例として、それらの特徴と予後についても検討した。臨床病期、照射効果および組織学的分類については大腸癌取扱い規

約に基づいた⁷⁾。予後について累積生存率および累積局所再発率の算出にはKaplan-Meier法を用い、有意差検定はlog-rank法にて行った。

他の統計学的検討には χ^2 検定ないしStudent's-t検定を用い、いずれも $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。なお、文献検索は、英文については1995年~2007年までの発表論文を対象とし、「preoperative radiotherapy」、「rectal cancer」、「chemoradiation」、「combined modality therapy」をキーワードとしてPubMedで検索した。和文検索は1997年~2007年までを対象としてキーワードを「放射線治療」「直腸癌」「術前照射」「化学療法」として医学中央雑誌で検索を行った。

結 果

1. 患者背景

平均年齢はCRT群が61.5歳、手術単独群が65.6歳であった。男女別ではCRT群男23例：女5例、手術単独群男50例：女24例といずれの群も男が多い傾向にあった。平均術後経過観察期間はCRT群62か月(1~162か月)、手術単独群38.2か月(1~90か月)であった。CRT群において腫瘍占居部位はRbが26例、Raが1例、RSが1例で臨床病期はStage IIが17例、Stage IIIaが10例、Stage IIIbが1例であった。一方、手術単独群においては腫瘍占居部位はRbが25例、Raが35例、RSが14例で臨床病期はStage IIが35例、Stage IIIaが31例、Stage IIIbが8例であった。両群を比較して患者背景因子にいずれも有意差は認めなかった(**Table 1**)。

2. 術前CRTの方法

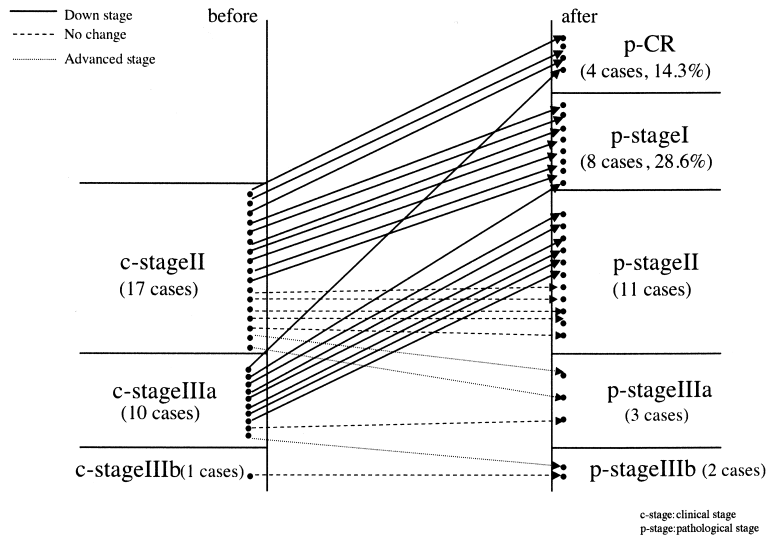
CRT群の平均手術待機期間は20.1日(9~44日)であった。5-FU静注をベースとした例が13例(bolus 1例、civ 12例)、経口抗がん剤投与例が10例(UFT 5例、5-FU 4例、5'-DFUR 1例)あり、古い症例では5-FU系の坐剤投与例が5例あった。また、最近では主に外来でUFT 300~600mg/日を約6週間経口投与してradiationを併施する方法にて外来術前CRTを行っていた。術前の総照射線量計40Gy以上をradiation完遂例とすると、完遂率は89.3%であった。3例がそれぞれ、Grade 3の白血球減少およびGrade 3の血小板減

Table 2 Surgical curability and tumor differentiation of each group

	Preoperative CRT	Without CRT
Operation methods	LAR17 : APR11 APR rates : 39.3%*	LAR46 : APR18 : HAR7 : Hartmann1 : TPE1 APR rates : 24.3%*
Curative resection rates (CurA + B)	26/28 (92.9%) **	71/74 (95.9%) **
Tumor differentiation	well16, mod10, muc2	well64, mod5, muc4, por1

LAR : low anterior resection APR : abdomino-peritoneal resection * : n.s.
 HAR : high anterior resection TPE : total pelvic excentration Cur : curability ** : n.s.
 well : well differentiated adenocarcinoma mod : moderately por : poorly
 muc : mucinous
 n.s. : not significant

Fig. 1 Change of cancer stage after CRT.



少, Grade 3の回腸炎・下痢, Grade 2の発熱およびGrade 3の悪心を認めたため radiation を完遂できなかった。

3. 治療効果

手術前に評価した CRT の奏効率 (CR + PR) は 78.6% であった。全手術術式に占める直腸切断術 (以下, APR) の割合を APR 率とすると, CRT 群 39.3%, 手術単独群 24.3% と APR 率には両群間で有意差はなかった。治癒切除率 (CurA + B) も CRT 群 92.9%, 手術単独群 95.9% と有意差はなかった。また, 最終病理組織学的診断にも明らかな偏りは見られなかった (Table 2)。

4. CRT 群における Stage 変化

CRT 群における術前後の Stage 変化については, 術後 pathological stage I (p-stage I) へ down stage した症例が 8 例 (28.6%) 出現し, また病理組織学的に viable な癌細胞のみられない pCR は 4 例 (14.3%) であった。CRT により down stage の得られたものは 18 例 (64.3%) あり, 3 例の advanced stage group と比べて死亡例は少ない傾向であった (Fig. 1)。

5. 遠隔転移再発

CRT 群では肺転移 4 例, 肝転移 2 例 (うち 5 例がすでに死亡) の計 6 例 (21.4%) が遠隔転移を

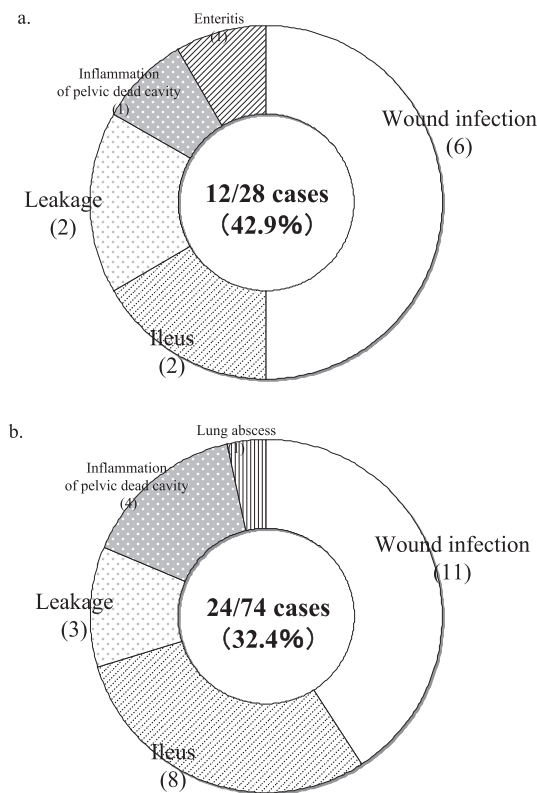
Table 3 Comparison of distant metastasis rate and postoperative term to distant metastasis between both groups

	Distant metastasis rate (%)	Postoperative mean duration to distant metastasis (months)
Preoperative CRT	6/28 (21.4%) (lung metastasis 4 cases, liver metastasis 2 cases)	25.5 (12 ~ 40)
Without CRT	11/74 (15.9%)	17.7 (1 ~ 43)

n.s.

n.s. : not significant

Fig. 2 Morbidity (a : CRT group, b : without CRT group).



認め、転移時期は平均 25.5 か月であった。手術単独群では肝転移 5 例 (うち 3 例がすでに死亡)、肺転移 3 例、骨転移・脳転移・No16 リンパ節転移がそれぞれ 1 例ずつの計 11 例 (14.9%) に遠隔転移を認め、転移時期は平均 17.7 か月であった。これらを比較すると、転移率および遠隔転移の時期において有意差は認められなかった (Table 3)。

6. 術後合併症

CRT 群の術後合併症は 12 例 (42.9%) に生じ、合併症の半数が会陰創部し開・感染であった。縫合不全は 2 例 (7.1%) で認められた (Fig. 2a)。一方、手術単独群の術後合併症は 24 例 (32.4%) で生じ、内訳は創部し開・感染が 11 例 (14.9%) と最も多く、次いでイレウス 8 例 (10.8%)、骨盤死腔炎 4 例 (5.4%)、縫合不全 3 例 (4.1%) の順に多かった (Fig. 2b)。しかし、両群間で術後合併症発生率に有意差は認められなかった。

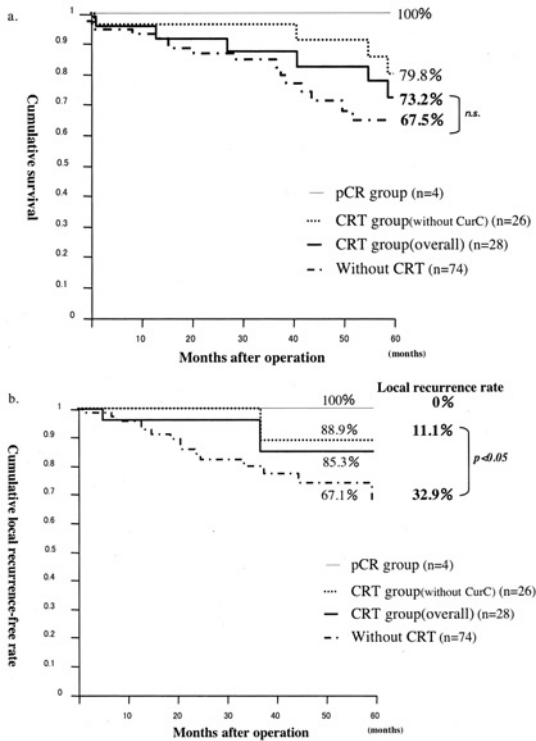
7. 遠隔成績

術前 CRT 群と手術単独群との累積 5 年生存率の比較を示す (Fig. 3a)。CRT 群の累積 5 年生存率は 73.2%、CurC 例を除けば 79.8% であった。CRT 群と手術単独群とでは累積 5 年生存率において有意差は認められなかった。

8. 局所再発

術前 CRT 群と手術単独群との累積 5 年局所無再発率の比較を示す (Fig. 3b)。剥離断端陽性の CurC 例を除いた CRT 群における累積 5 年局所無再発率は 88.9% で、すなわち累積 5 年局所再発率は 11.1% であった。一方、手術単独群の累積 5 年局所再発率は 32.9% と高く、CRT 群と比較すると有意差をもって CRT 群が良好な局所制御を得ていた。局所再発部位は、CRT 群は小骨盤 2 例、直腸吻合部 1 例で、手術単独群では小骨盤 14 例、直腸吻合部 1 例、会陰部 1 例 (小骨盤再発との重複例) であった。なお、ここでの小骨盤再発とは、腸骨動脈系の側方リンパ節 (閉鎖リンパ節など) を中心とする骨盤腔内のリンパ節再発と判断されたものとした。

Fig. 3 a : Comparison of cumulative survival between pCR, CRT (without CurC), CRT (overall), and without CRT group (n.s. : not significant). b : Comparison of cumulative local recurrence-free rate between pCR, CRT (without CurC), CRT (overall), and without CRT group ($p < 0.05$).



9. pCR 症例の予後と特徴について

pCR 症例の 4 例とも現在生存中で、遠隔転移および骨盤内再発を認めていない。最長例では 1991 年から 14 年間無再発生存例が 1 例存在する (Table 4)。pCR であった 4 症例の特徴について記すと、3/4 例が 5-FU を中心とした術前静注化学療法を行っており CEA 値も低下していた。このうち、症例 4 の切除標本と病理組織学的検査所見を示すと、切除標本では肉眼型は IIc だが、腫瘍サイズは術前の肉眼的検査所見と比較してかなり縮小していた (Fig. 4a)。病理組織学的検査所見は、ul-III で潰瘍底には瘢痕組織のみで癌細胞は認められず、組織学的照射効果は Grade 3 であった (Fig. 4b)。

考 察

直腸癌 CRT を行うタイミングとして術前、術後があげられるがそれぞれ効果の違いおよび問題点がある。今まで術前 CRT は、1) 照射範囲の酸素分圧が高く照射効果が高い、2) 他臓器への被爆が抑えられる、3) 術後標本評価ができる、などの利点が挙げられてきた。反面、1) 手術待機期間が延びる、2) 免疫力低下により遠隔転移が増える、3) 術後合併症が増加する、4) 癒着により手術難易度が増す、などが不利益として考えられてきた^{4,8)}。しかし、最近の大規模な RCT では術前 CRT の方が術後 CRT よりも有意に局所コントロールに優れていると報告されており、我々もこれを採用している^{8)~10)}。本研究においても、累積 5 年局所再発率について CRT 群と手術単独群とを比較すると、有意に CRT 群の局所再発率が低かった。しかし、手術単独群の累積 5 年局所再発率が 32.9% と高かったのは反省すべき点である。その原因を検討してみると、術後補助療法の面では、手術単独群は p-stage III が 74 例中 39 例 (52.7%) にあったが、そのうち 17 例 (43.6%) にしか術後補助化学療法を行っていなかった。また、局所再発した全 15 例中 9 例 (60%) には術後補助化学療法を行っておらず、9 例中 7 例 (77.8%) は p-stage III であり全例が小骨盤のリンパ節へ再発していた。さらに、局所再発形式は局所再発全 15 例中 14 例 (93.3%) が小骨盤のリンパ節への再発であり、このうち 12 例 (85.7%) が p-stage III であった。これらのことから、直腸癌手術の際に当院では原則的に徹底した側方郭清を行っていないことも手術単独群に小骨盤のリンパ節への局所再発が多かった要因の一つであるかもしれない。

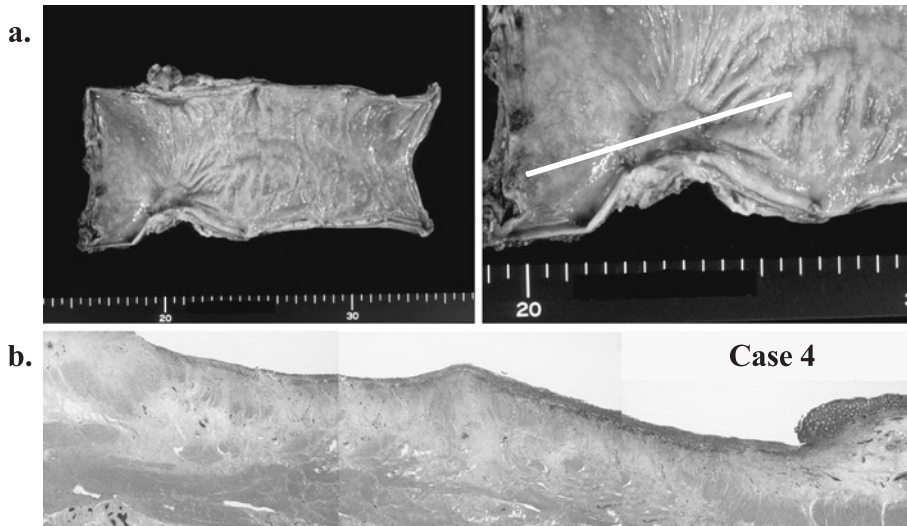
これまで、手術に対する影響や術後合併症発生の高いリスクが術前 CRT の問題点としてあげられてきた^{11)~13)}。自験例において CRT 群の術後合併症発生率は手術単独群と比較して有意差はなかったが、創部トラブルや縫合不全はやや多い傾向であった。そのうち、会陰部創感染は長期間続く場合があり放射線治療の影響も無視できないと考えられた。CRT 群においては術後創部トラブルがほとんどを占めるとはいえ、全体として 42.9%

Table 4 Clinical and pathologic features of 4 patients of pathological CR

	Case	Pathological effects	Preoperative CRT method	CRT-Surgery interval (days)	CEA	Postoperative follow-up (months)
1	53, ♂	Well, A2N1c-stageIIIa → ul-IV, n0.	5-FU c.i.v. + 40Gy	20	61.7 → 6.3	108
2	65, ♂	Well, A1N0c-stageII → ul-IV, n0.	5-FU c.i.v. + 40Gy	16	12.1 → 1.2	70
3	70, ♂	Well, A1N0c-stageII → ul-III, n0.	5-FU/LV c.i.v. + 40Gy	16	6.6 → 1.4	152
4	62, ♂	Well, A1N0c-stageII → ul-III, n0.	UFT p.o. + 40Gy	19	1.5 → 1.8	12

Well : well differentiated adenocarcinoma c-stage : clinical stage
 c.i.v. : continuous intravenous dripping p.o. : per os

Fig. 4 a : Macroscopic findings of the resected specimen showed scar change at rectum.
 b : Histopathological findings. Developed scar lesion showed no viable tumor cells. Radiation effect was defined as Grade 3 (HE staining).



に合併症が生じておりこの数字に関しては必ずしも満足すべきものではなかった。また、我々の施設では、術前 CRT により手術操作が困難になるといった術中に影響するデメリットは今のところ認めていない。一方、縫合不全に対して、当科では CRT 後の 1 期的吻合例について全例に covering stoma を置いており、これによって重篤な縫合不全を予防できた可能性もあると考えている。当科で CRT 後の吻合例について covering stoma を作る理由として、その縫合不全発生率は 2~10%⁶⁾¹⁴⁾とされ必ずしもまれな合併症ではなく、もし本合併症が生ずれば CRT 患者は重症化しやすい¹⁵⁾と考えられるからである。

術前 CRT 終了後、手術待機期間をどの位あけるのが効果的なのかについては現時点では定まった見解は得られていない。Moore ら¹⁶⁾は手術待機期間を 44 日以上あけたグループのほうが pCR を得られた割合が高く、腫瘍の down staging 率も高かったと報告している。他の報告を見ても、欧米では 6~8 週間程度の待機期間をもって手術を行う場合が多いようである⁵⁾⁶⁾。当院では平均手術待機期間は 20.1 日であり、もう少し待機期間を延ばせば照射効果の正当な評価を下すことができ、pCR 例も増えた可能性は残る。術前 CRT 終了後、長期間待機してから手術をしたほうが良好な成績が得られるかどうかについては今後もさらなる検

討が必要と思われる。

最近では、さまざまな新しい抗がん剤が開発され、大腸癌領域でも5-FU/l-LV (5-FU/l-leucovorin), FOLFILI (infusional 5-FU/irinotecan), FOLFOX (infusional 5-FU/l-LV + oxaliplatin) など有効なレジメが使用され始めている。以前、我々は5-FU 静注をベースとした術前 CRT を行っていた時期もあったが、現在では外来通院ができるUFT 経口投与を行っている。我々の pCR 率は28 例中4 例(14.3%)とまだまだ満足すべき数字ではないが、術前 CRT のレジメについては諸外国において5-FU/LV を主としたものが多く報告され治療効果を上げてきている⁵⁾⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。最近、さらに oxaliplatin, irinotecan などの新規抗がん剤を含んだレジメを使うことで pCR 率が19~37% まで上がることもされる^{5)18)~20)}。さらなる術前 CRT レジメの進歩によって pCR 例が増えれば長期予後も期待できる可能性がある。

術前 CRT によって局所再発率のみならず術後5 年 overall survival をも改善したという RCT も散見されるが、生存率に関しては一般的に術前 CRT によっても延長しないとされてきた³⁾⁴⁾²¹⁾。その理由として、局所再発症例が少なくフォロー期間が短いことなどが挙げられている²¹⁾。しかし、術前 CRT により pCR を得ることや pCR に可能なかぎり近づけることによって長期生存率や無再発生存率も改善したという報告⁵⁾や clinical CR については経過観察群と手術群との間に局所再発や予後に差はないといった報告⁶⁾までみられるようになってきている。確かに、我々の pCR4 例についても、全例が現在まで局所再発なく生存している。4 例中3 例は5-FU を中心としたレジメを術前化学療法として用いているが、手術待機期間の延長が難しい現状で pCR を増やすには化学療法の強化が有力な方法の一つではないかと考えられる。

術前 CRT によって壁深達度や所属リンパ節に影響して腫瘍の down stage をもたらすこともあるが、どの程度予後にこれらが反映されているのかは明らかでない。当院では CRT により down stage の得られたものは18 例(64.3%)あり、少な

くとも advanced group と比べて予後は良好であると考えられた。原発巣の CRT に対するレスポンスが良ければ、当然周囲リンパ節転移に対しての効果も期待され予後改善にもつながる可能性は高い⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾。しかし、実際は自験例でも down stage がすべて長期生存につながるという訳ではなく、down stage 例の中にも遠隔転移再発が生じている。CRT によって pCR にならない場合、腫瘍はそれだけ悪性度が高いとも言える。このため、今後照射効果があまり見込めない場合は、術前 CRT + total mesorectal excision (TME) に加えて adjuvant therapy も検討すべきかと思われる。

術前 CRT による局所コントロールは原発巣のレスポンスと相関しており、pCR 例ではさらに局所再発率が低いかもしれない。本研究では pCR であった4 例は平均88 か月(12~162 か月)の観察期間において現在まで局所再発を認めていない。一方、遠隔転移については、現行の術前 CRT の方法ではコントロールできないのではないかと考えられる。我々の検討でも現時点では、手術単独群と術前 CRT 群との間に術後遠隔転移率に有意差は見られなかった。また、遠隔転移の時期については有意差は見られなかったが、術前 CRT 群のほうがやや転移時期が遅い傾向にあった。しかし、術後経過観察期間が CRT 群は平均62 か月、手術単独群は平均38.2 か月と手術単独群の観察期間が短いため今後さらに経過すれば遠隔転移率も変わる可能性があると思われる。以上より、今回の我々の検討からは現時点で、術前 CRT が遠隔転移に及ぼす影響については明らかではないと考えられた。

今回の検討結果から、下部進行直腸癌に対する術前 CRT は局所再発を減じたが、全体として累積5 年生存率の改善はなかった。今後の課題としては、pCR 症例を増加させるような術前 CRT の化学療法レジメの開発や CRT 後の手術時期について再考するなど治療法を工夫することにより進行直腸癌の予後をさらに改善する可能性があると考えられる。

なお、本論文の要旨は第60 回日本消化器外科学会定期学術総会(2005 年7 月、東京)で報告した。

文 献

- 1) 斉藤典男, 小田健司, 幸田圭史ほか: 直腸癌に対する治療戦略 補助療法としての放射線療法, 化学療法の最新の話題. 消外 21 : 297—305, 1998
- 2) Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L : Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum : final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 36 : 864—872, 1993
- 3) Swedish Rectal Cancer Trial : Improved survival with preoperative radiotherapy in respectable rectal cancer. *N Engl J Med* 336 : 980—987, 1997
- 4) 渡邊聡明, 武藤徹一郎, 名川弘一: 直腸癌の診断と治療—最近の進歩—直腸癌に対する放射線療法および化学療法. 消外 26 : 343—349, 2003
- 5) Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM et al : Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 241 : 826—838, 2005
- 6) Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W et al : Operative versus nonoperative treatment for stage0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy long-term results. *Ann Surg* 240 : 711—718, 2004
- 7) 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
- 8) 渡邊聡明, 武藤徹一郎, 名川弘一: 放射線・放射線化学療法後の直腸癌手術. 臨外 60 : 23—29, 2005
- 9) Sauer R, Fietkau R, Wittekind C et al : Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer : the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis* 5 : 406—415, 2003
- 10) Roh MS, Colagelo L, Wieand S et al : Response to preoperative multimodality therapy predicts survival in patients with carcinoma of the rectum. *J Clin Oncol* 22 : 3505, 2004
- 11) 幸田圭史, 軍司祥雄, 山田 滋ほか: 直腸癌に対する化学放射線療法. 臨外 60 : 743—748, 2005
- 12) Camma C, Giunta M, Fiorica F et al : Preoperative radiotherapy for respectable rectal cancer—A meta-analysis. *JAMA* 284 : 1008—1015, 2000
- 13) Holm T, Rutqvist LE, Johansson H et al : Postoperative mortality in rectal cancer treated with or without preoperative radiotherapy : causes and risk factors. *Br J Surg* 83 : 964—968, 1996
- 14) Luna-Perez P, Rodriguez-Ramirez S, Vega J et al : Morbidity and mortality following abdominoperineal resection for low rectal adenocarcinoma. *Rev Invest Clin* 53 : 388—395, 2001
- 15) Guillem JG : Ultra-low anterior resection and coloanal pouch reconstruction for carcinoma of the distal rectum. *World J Surg* 21 : 721—727, 1997
- 16) Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD et al : Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 47 : 279—286, 2004
- 17) Bosset JF, Calais G, Mineur L et al : Does the addition of chemotherapy (CT) to preoperative radiotherapy (preopRT) increase the pathological response in patients with resected rectal cancer ; report of the 22921 EORTC phase III trial. *J Clin Oncol* 22 : 3504, 2004
- 18) Aschele C, Frison ML, Pucciarelli S et al : A phase I-II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil, continuous infusion, and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Proc ASCO* 21 : 132, 2002
- 19) Rodel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T et al : Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 21 : 2098—2104, 2003
- 20) Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, McDonald A et al : Preliminary phase II SOCRATES study results : capecitabine combined with oxaliplatin and preoperative radiation in patients with locally advanced rectal cancer. *Proc ASCO* 22 : 264, 2004
- 21) Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al : Dutch colorectal cancer group : preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for respectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345 : 638—646, 2001

A Study on the Advanced Rectal Cancer treated with Neoadjuvant Chemoradiation

Hiroki Moriuchi, Yoshito Ikematsu, Taichiro Kosaka, Masato Ogiku,
Hiroaki Kuroda, Takao Yamamoto, Yoshiro Nishiwaki, Hideo Kida,
Shinji Waki and Mitsuharu Iijima*

Department of Surgery and Department of Radiology*, Hamamatsu Medical Center

Introduction : We studied the oncologic outcome and effects of neoadjuvant chemoradiation (CRT) in patients with advanced rectal cancer. **Methods** : We analyzed 28 patients with advanced rectal cancer treated by neoadjuvant CRT and 74 patients without from January 1991 to October 2004. Both groups consisted of clinicopathologically Stage II-III cases based on the Japanese colorectal carcinoma classification. CRT patients underwent radical rectal cancer resection at 2-week intervals from the completion of neoadjuvant CRT (radiation : total dose of 40Gy and simultaneous 5-FU-based chemotherapy). **Results** : The estimated 5-year overall survival was 73.2% and the estimated 5-year local recurrence was 11.1% in the CRT group and 67.5% and 32.9% in the group without CRT. A significant difference was seen in estimated 5-year local recurrence between the two groups ($p < 0.05$). In postoperative distant recurrence, no significant difference was seen between the CRT group (21.4%) and the group without CRT (15.9%). Distant recurrence was not defined in the CRT group during the wait for surgery. Response (CR + PR) was 78.6%, curative resection 92.9% (CurA + B), APR 39.3% (11 APR cases), and morbidity 42.9% in the CRT group. Pathological complete response (pCR) was 14.3% (4/28 cases). All four pCR cases remain alive without local or distant recurrence. **Conclusions** : The more we work to improve multimodality therapy for increasing the pCR of resected specimens using neoadjuvant CRT, the more therapy decreases local recurrence and improves the prognosis for advanced rectal cancer.

Key words : rectal cancer, neoadjuvant chemoradiation (CRT), pathological complete response (pCR), prognosis, recurrence

[Jpn J Gastroenterol Surg 42 : 238—246, 2009]

Reprint requests : Hiroki Moriuchi Department of Surgery, National Hospital Organization Saga National Hospital
20-1 Hinodemachi, Saga, 849-8577 JAPAN

Accepted : September 24, 2008