

# 琉球大学学術リポジトリ

## [原著] 食道癌の進展特性と新しい外科治療戦略

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): extended radical esophagectomy, esophageal cancer, lymph node metastasis, transhiatal radical esophagectomy, micrometastasis 作成者: 西巻, 正, Nishimaki, Tadashi メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016145">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016145</a>

## 食道癌の進展特性と新しい外科治療戦略

西巻 正

琉球大学医学部外科学第一講座

### New strategy of surgery for esophageal cancer based on the characteristics of tumor spread and the treatment outcomes

Tadashi Nishimaki

<sup>1)</sup>Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

#### ABSTRACT

Extended radical esophagectomy with 3-field lymphadenectomy (3FL) has been enthusiastically performed to improve long-term survival in patients with esophageal cancer in Japan since the early 1980s. However, some analyses of clinicopathological characteristics of long-term survivors after 3FL revealed that 3FL is indicated only for patients with four or fewer metastatic nodes or with metastases confined to one or two of the anatomic compartments (neck, mediastinum, and abdomen). Transhiatal radical esophagectomy may be adequate as a curative procedure for patients with clinically negative mediastinal metastasis from lower esophageal cancer because of the less invasiveness and equally good chances of survival as compared with 3FL. Some recent studies revealed that micro-tumor cells were detected in the circulating blood, bone marrow, and lymph nodes in a considerable percentage of patients at the time of diagnosis. Assessment of nodal status by both histological examination for overt metastases and immunohistochemical examination for micrometastases is useful in stratifying patients undergoing curative esophagectomy. Precise tumor staging by not only conventional but also molecular examinations is the most important in selecting the adequate treatment modality for patients with esophageal cancer. *Ryukyu Med. J.*, 22(1,2) 1~7, 2003

Key words: extended radical esophagectomy, esophageal cancer, lymph node metastasis, transhiatal radical esophagectomy, micrometastasis

#### はじめに

食道癌はこれまで根治が困難ないわゆる難治癌の一つとされてきた。1969~1986年の間に日本食道疾患研究会に登録された食道癌患者では全体の5年生存率は15.3%、切除例に限っても5年生存率は23.6%と報告されている<sup>1)</sup>。食道の所属リンパ節は縦隔および腹部リンパ節とされているが<sup>2)</sup>、食道癌の治療成績向上を目的に本邦では1980年代初めより両側頸部リンパ節郭清を縦隔、腹部リンパ節郭清に加える拡大リンパ節郭清、すなわち3領域リンパ節郭清(3FL)が根治術式として施行されてきた<sup>3)</sup>。その結果、食道癌の切除後5年生存率は40~50%にまで向上した<sup>4,5)</sup>。

本邦では現在3FLが食道癌に対する標準的根治術式と

されているが、国際的にはまだ広く受け入れられているわけではない。食道切除自体は食道癌に対する標準的治療であるというコンセンサスが得られているものの、欧米では系統的リンパ節郭清を行わない非開胸食道抜去術や縦隔リンパ節、特に上縦隔リンパ節の徹底郭清を伴わない開胸・食道切除が一般に行われている<sup>6)</sup>。

本稿ではこれまで胸部食道癌に対して施行してきた3FLの結果、明らかになった食道癌の進展特性とその臨床的意義、そしてその成績から示唆される新しい食道癌に対する治療戦略について述べる。

#### 食道癌根治症例の特徴

著者らは1982年より3FLを胸部食道癌の根治術式に導

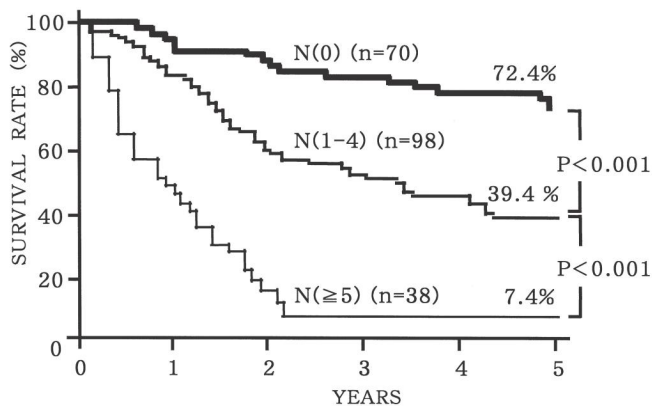


図 1 リンパ節転移個数が食道癌の切除後予後におよぼす効果。  
N(0): リンパ節転移陰性、N(1-4): リンパ節転移 1~4 個、N(>5): リンパ節転移 5 個以上。

入し、1994年まで術前画像診断で遠隔臓器転移を認めず腫瘍浸潤が粘膜下層以下に達すると診断された胸部食道癌に対し、3FLを伴う右開胸・食道切除を原則としてきた。1994年以降は胸部上部 (Ut) および胸部中部 (Mt) 原発の食道癌を本術式の適応としている。1996年までに3FLが施行された190症例をレビューした結果では術死、他病死を含む全体の3年生存率は50%、5年生存率は42%であった<sup>5)</sup>。最新のレビューでは5年生存率が49.4%という成績であった<sup>7)</sup>。

一般に悪性腫瘍の切除後生存率は原発巣から解剖学的にどれくらい離れているかで定義されるリンパ節転移程度とよく相関する。原発巣から遠く離れた部位のリンパ節に転移を認める場合は遠隔臓器転移とみなされ、切除後予後は極めて不良であるため根治切除術の適応としない。しかし、食道癌では原発巣から解剖学的に離れた部位のリンパ節転移が必ずしも切除後予後不良の要因とはならない。

現在、世界的に使用されているTNM分類では食道癌の頸部リンパ節転移は遠隔転移 (M1) とみなされ<sup>2)</sup>、根治切除の対象とならない。しかし、著者らは頸部リンパ節転移症例の術後生存曲線が所属リンパ節とされる縦隔あるいは腹部リンパ節転移症例の生存曲線と有意差がないことを明らかにするとともに、切除時の転移陽性リンパ節総数で分類して生存曲線を描くと著明な有意差を示すことを明らかにした<sup>8)</sup>。これは食道癌の重要な切除後予後規定因子はTNM分類で定義されているような転移リンパ節の解剖学的存在部位ではなく、転移リンパ節個数であること示唆している。図1に示すように切除時の転移リンパ節個数が5個以上の症例では、その予後は3FLを施行しても極めて不良で根治は期待できない。

さらに頸部、縦隔、腹部の3領域のうち、幾つの領域にリンパ節転移が認められたか (転移領域数) で生存曲線を比較すると、転移が1領域あるいは2領域にと

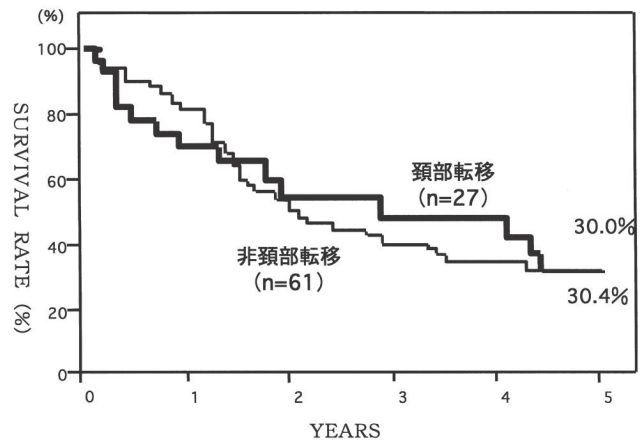


図 2 胸部上部 (Ut) および中部 (Mt) 食道癌における頸部リンパ節転移症例の予後。

どまる場合は5年生存率が各々38%、27%であったが、3領域同時転移症例は全例が術後4年以内に再発死亡し、その予後は極めて不良であった<sup>5)</sup>。切除時転移リンパ節総数が5個以上の症例は1領域転移と2領域転移では各々8%と43%の頻度であったが、3領域同時転移例では82%と高率であった。すなわち、転移領域数は転移リンパ節個数と強い関連を示し、リンパ節転移程度を示す有用なパラメーターの1つであることが示唆された。

著者らの成績では頸部リンパ節転移例全体の5年生存率は20%で、腹部・縦隔リンパ節転移例の生存率と有意差はないものの必ずしも満足のゆく結果ではない。しかし、UtあるいはMt原発の食道癌では頸部リンパ節転移例の予後は図2に示すように非頸部リンパ節転移例のそれと全く差がない。一方、胸部下部食道 (Lt) あるいは腹部食道 (Ae) 原発癌では非頸部リンパ節転移例の5年生存率は38%と良好であるが、頸部リンパ節転移例は術後4年以内に全例が再発死亡した (図3)。UtあるいはMt原発食道癌で頸部リンパ節に転移を認めた27症例のうち切除時転移陽性リンパ節の総数が5個以上であったのは19%であったのに対し、頸部リンパ節転移を認めたLtあるいはAe原発食道癌 (n=9) ではその頻度が78%と有意に高率であった。また頸部、縦隔、腹部の3領域リンパ節に同時転移が生じていた症例は前者では11%にとどまるのに対し、後者では89%と有意に高率であった。

この結果はUtあるいはMtの食道癌では頸部リンパ節転移が転移のEarly eventとして生じる場合が稀ではないのに対し、LtおよびAe原発食道癌での頸部リンパ節転移は大半がLate eventとして発生することを示唆している<sup>9)</sup>。換言すれば食道癌の頸部リンパ節転移は原発部位によって臨床的意義が異なり、UtとMtの食道癌症例には頸部リンパ節郭清で根治が期待できるがLtとAeの食道癌では頸部リンパ節郭清を行っても生存率の向上

表 1 原発部位別にみた食道癌の単発リンパ節転移 (Sentinel リンパ節)

リンパ節	胸部上部食道癌 [n=3] (%)	胸部中部食道癌 [n=21] (%)	胸部下部食道癌 [n=12] (%)
頸 部			
頸部食道傍リンパ節	3 (100)	3 (14.3)	0
深頸リンパ節	0	2 (9.5)	0
鎖骨上リンパ節	0	0	0
縦 隔			
胸部上部食道傍リンパ節	0	0	0
胸部気管リンパ節	0	6 (28.6)	1 (8.3)
気管分岐部リンパ節	0	0	0
胸部中部食道傍リンパ節	0	0 (9.5)	0
主気管支下リンパ節	0	0	0
胸部下部食道傍リンパ節	0	0	5 (41.7)
横隔膜上リンパ節	0	0	1 (8.3)
後縦隔リンパ節	0	0	0
腹 部			
胃周囲リンパ節*	0	8.3 (38.1)	5 (41.7)

\*胃周囲リンパ節は、左右噴門リンパ節、小彎リンパ節および左胃動脈幹リンパ節を含む。

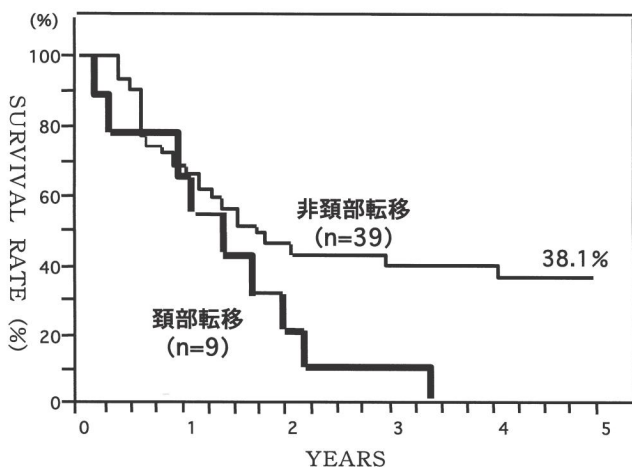


図 3 胸部下部 (Lt) および腹部 (Ae) 食道癌における頸部リンパ節転移症例の予後。

は期待できないことを意味している。

以上の結果を要約すれば食道癌根治切除術の適応は①切除時リンパ節転移総数が 4 個以内の症例、②転移領域が 2 領域以内の症例、③下部 (Lt, Ae) 食道癌のうち頸部リンパ節転移を生じていない症例である。

### 食道癌のリンパ節転移パターン

食道癌はリンパ節転移傾向が著明で、著者らが経験した 3FL 切除食道癌 206 症例中 136 症例 (66%) はリンパ節転移が陽性であった。食道癌のリンパ節転移は食道局所浸潤の早期から発生する<sup>10,11)</sup>。癌浸潤が粘膜下層 (sm) におよぶと TNM 分類<sup>2)</sup> では T1 と定義されているにも

かかわらずリンパ節転移頻度は約 60% と高率で、T2 以上の進行食道癌におけるリンパ節転移率 (65~73%) と大差がない。しかも頸部リンパ節転移は sm 癌の段階ですでに認められ、sm 癌の 22% で頸部転移が生じていた。

食道癌の原発部位別に各領域リンパ節転移頻度をみると、Ut 原発食道癌では腹部リンパ節転移を認めないが頸部リンパ節は 54%、縦隔リンパ節では 39% の転移頻度であった。Mt および Lt・Ae 原発食道癌では頸部、縦隔、腹部の領域リンパ節転移は各々 14%、50%、39% および 14%、52%、50% の頻度で、両者とも 3 領域のリンパ節に転移が発生している。しかもそのパターンは互いによく似ていて差異がない。しかし、切除により根治が期待できる転移リンパ節総数 1~4 個の症例を対象を絞って領域リンパ節転移頻度をみると Mt 原発食道癌では転移パターンにさほど変化は生じないが Lt, Ae 原発食道癌では頸部リンパ節転移を有する症例の頻度が 6.5% と著しく減少する<sup>12)</sup>。切除時にリンパ節転移が生じていなかった症例を加えると根治が可能な (転移リンパ節総数 4 個以内) Lt, Ae 原発食道癌で頸部リンパ節転移が生じている症例の割合はわずかに 4% であった<sup>13)</sup>。再び転移リンパ節総数 1~4 個の Lt, Ae 原発食道癌症例で領域リンパ節転移頻度をみると 65% に縦隔リンパ節転移が生じていた。しかし、縦隔リンパ節転移の大半 (85%) が転移部位は下縦隔リンパ節であった。

表 1 に食道癌取扱い規約第 8 版<sup>14)</sup> に基づく、より詳細なリンパ節転移の解剖学的分布を切除時に転移リンパ節が 1 個だけであった (すなわち、Sentinel リンパ節) 症例について示した。Ut 原発食道癌では頸部リンパ節に転移が好発し、Lt, Ae 原発食道癌では主に下縦隔、胃周囲リンパ節に転移している。一方、Mt 原発食道癌

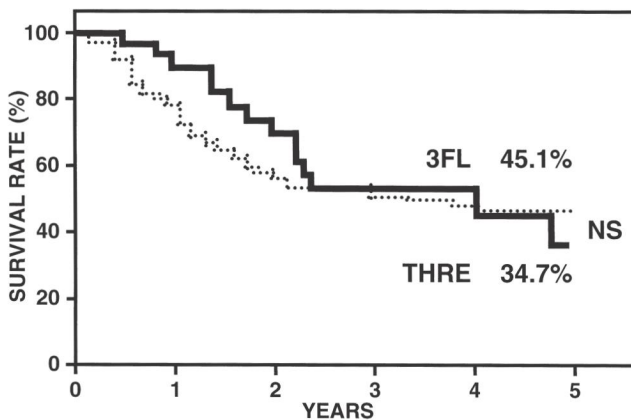


図 4 下部食道浸潤癌の切除後予後。  
—3 領域郭清 (3FL) 施行例と 根治的非開胸食道切除術 (THRE) 施行例での比較—

は原発巣の近傍リンパ節である胸部食道傍リンパ節 (No.108) に転移はさほど多くはないが頸部, 縦隔, そして腹部の各リンパ節に転移が発生している. この転移パターンの背景として胸部中部 (Mt) 食道に食道癌の初期リンパ節転移に関係するリンパ流の分水嶺が存在し, これより口側, すなわちUtの食道癌は上行リンパ流によって頸部リンパ節に, またこの部位より肛門側の食道, すなわちLt, Ae原発食道癌は側方あるいは下行リンパ流によって下縦隔と胃周囲のリンパ節に転移が発生するという機序が示唆される. この食道のリンパ流, あるいはSentinelリンパ節の分布様式は, 口側の食道はPharyngeal esophagusとして下行し, 肛門側の食道はGastric esophagusとして上行し, 気管分岐部の高さで連絡するという食道の発生学<sup>15)</sup>と深く関係していると推測される.

以上の分析結果に基づいて著者らは1994年より下部食道癌に対しては頸部リンパ節郭清を系統的リンパ節郭清としては施行していない. 前述したように縦隔・腹部リンパ節郭清は下部食道癌の根治術式に必須である. しかし, 根治可能な下部食道癌の主な転移部位は下縦隔と胃周囲リンパ節であることから, これらのリンパ節を確実に郭清できれば下部食道癌に対して開胸は必ずしも必須なアプローチではない. また, 画像診断による上, 中縦隔リンパ節転移のNegative predictive valueが各々78%, 89%と良好である<sup>16)</sup>ことから, 著者らは術前画像検査で縦隔リンパ節転移が疑われず, かつ腫瘍の浸潤部口側端がMtにおよばない根治可能な下部食道癌に対して中・下縦隔リンパ節郭清を伴う非開胸食道切除術 (THRE) を根治術式の一つとして施行している<sup>17)</sup>. 画像診断で縦隔リンパ節転移が指摘されていたり, 少しでも疑わしい症例や浸潤部口側端がMtにかかっている症例に対しては徹底した縦隔リンパ節郭清を伴う右開胸・食道切除術を行っている<sup>18)</sup>.

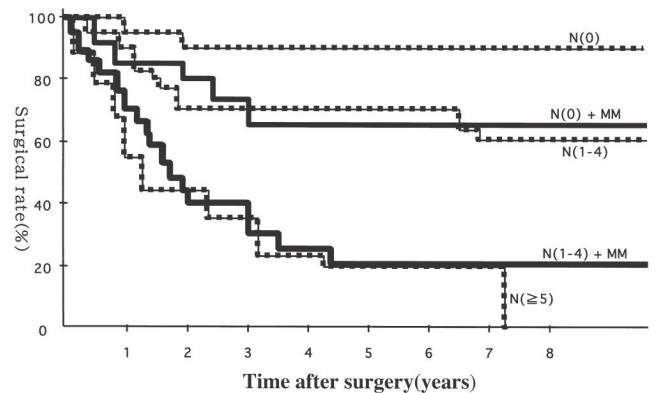


図 5 リンパ節転移個数と微小リンパ節転移 (MM) の有無で分類した食道癌根治切除症例の予後.

このように1994年に3FLの適応を変更した結果, UtおよびMt原発の食道癌で頸部リンパ節転移陽性症例の5年生存率は各々71.4%, 35.9%と向上した<sup>7)</sup>.

### 根治的非開胸食道切除術 (THRE) の成績

前述したように著者らは1994年以降, 術前深達度診断がsm癌以上の根治切除可能な下部食道浸潤癌は右開胸2領域郭清もしくはTHREの適応とし, 3FLを施行していない.

1994年以前の基本術式である3FLと1994年以降のそれであるTHREの術後合併症の発生率を比較すると, 前者で67%, 後者は60%と大差がないが, 2つ以上の合併症が発生する複合合併症の発生頻度は3FLで29%, THREでは4%とTHREで有意に低率であった. 3FLではほぼ1週間, ICUでの人工呼吸器管理が必要であるが, THREでは大半の症例が手術終了と同時に抜管され, 一般外科病棟で通常開腹術と同様の患者管理がなされている. また図4に示すようにTHREの生存曲線は3FLのそれと有意差がなく, 適応を選べばTHREは下部食道浸潤癌に対する優れた根治術式となりうる.

### 食道癌における微小転移の臨床的意義

近年, 癌患者では通常の検査法で検出されない微小癌細胞が高頻度に体内に散布されていることが明らかになった. 食道癌においても診断時すでに微小癌細胞が高頻度に流血中に検出され<sup>19)</sup>, 微小転移がリンパ節あるいは骨髄に存在することが報告されている<sup>20,21)</sup>. 著者らも定量的RT-PCR法によって食道癌患者の血中で有意なSCC抗原m-RNAとCEA m-RNAが各々56.1%, 20.5%の頻度で検出されたことから食道癌患者ではやはり高頻度に流血中に微小癌細胞が存在していることを確認している<sup>22)</sup>. 食道癌患者における流血中の微小癌細胞がどのような臨床的意義を有するか今後多数症例で検討する必要

があるが、血行性臓器転移の高リスク群を特定できる可能性がある。

前述したように著者らは切除時の転移リンパ節個数が食道癌根治手術後の重要な予後規定因子であることを報告してきた<sup>7)</sup>。しかし、抗サイトケラチン抗体を用いて郭清されたリンパ節を免疫染色すると、組織学的に転移陰性であっても約40%の症例では免疫組織化学的に微小リンパ節転移を生じており、術後再発の有意な因子であることが明らかになった<sup>23)</sup>。また、根治切除された食道癌症例全体で多変量解析を行うと免疫組織化学的に同定される微小リンパ節転移は組織学的に同定されるリンパ節転移個数とともに独立した予後規定因子であることも明らかにされた<sup>24)</sup>。

さらに微小転移の有無と組織学的リンパ節転移個数を組み合わせると組織学的リンパ節転移個数で根治が期待できる症例群（転移リンパ節個数4個以内）をさらに層別することで、より正確に切除後予後を推定できることが示された（図5）。

すなわち、組織学的リンパ節転移陰性でかつ微小転移陰性の症例は術後再発のリスクが極めて低い群、転移リンパ節個数は1～4個であるが微小転移を伴う症例は転移リンパ節個数5個以上の症例同様に根治達成が極めて困難な群、組織学的リンパ節転移陰性であるが微小転移陽性の症例とリンパ節転移個数が1～4個で、かつ微小転移陰性の症例は根治達成の確率が高いが、同時にある程度の再発のリスクもある群と大きく臨床的意義が異なる3群に分類することが可能である。

このように食道癌患者の血中やリンパ節で検出される微小癌細胞は癌が既に全身病化して根治手術の適応とならないことを直ちに示唆するものではないが、大きな侵襲を伴う根治的食道切除や重篤な副作用も稀ではない強力な化学療法の適応をより正確に決める上で有用な検査となる可能性がある。

### 食道癌に対する外科治療の展望

外科的切除は局所療法であるが、病巣を物理的に体外に摘出するので化学療法や放射線治療のように癌細胞の感受性によって治療効果が一定しないという問題は全くない。そのため癌が局所ないしは所属リンパ節に限局していれば外科的切除が最も確実な治療法である。現在、食道癌に対する根治性の向上は3FLの導入でその限界に達したと言っても過言ではない。問題は現状では外科的切除が適応となる、あるいは適応とならないミクロレベルの癌進展段階を正確に診断できない点、原発臓器機能の欠損ないし低下が避けられない点、そして手術侵襲が極めて大きい点である。

分子生物学的検査法は理論的に癌細胞が1個であっても検出が可能である。現在、まだ臨床的意義は明らかではないが、いずれ分子生物学的検査法が臨床に導入さ

れ正確な癌病期診断に寄与すると期待される。また、FDG-PETなど癌組織の代謝特性を利用した機能的癌部位診断も従来の画像診断の精度をさらに向上させ、手術適応の決定に有用な情報を提供できる可能性がある。

食道癌に対する根治切除は極めて大きな侵襲を伴う。リンパ節転移の有無を正確に診断できれば転移陰性の症例にリンパ節郭清は不要で、大きな侵襲を回避することができる。そのような目的で食道癌でもSentinel node navigation surgeryが可能であるか否か現在研究が進められている<sup>25)</sup>。また小さな皮膚切開で手術可能な鏡視下手術が最近食道切除にも応用され<sup>26)</sup>、急速に広がってきた。まだ十分な評価はなされていないが今後鏡視下食道手術は低侵襲手術としてますます普及してゆくと思われる。

### おわりに

食道癌は治癒達成が最も困難な消化器悪性腫瘍の1つで、その治療成績を向上させるため本邦ではより徹底した切除・郭清が行われてきた。その結果、食道癌切除例の5年生存率が40～50%<sup>4,5)</sup>にまで向上したが、同時に手術療法の限界も明らかとなった。食道癌でも広範な切除・郭清が必要ない症例、あるいはその効果が期待できない症例<sup>27)</sup>には別の治療戦略が必要であることは論を待たない。

現在、食道癌においても分子生物学的診断法に基づいて、より個別化された治療が試みはじめられてきた。しかし、一方では恒常的な医療費の増加により医療財政は破綻寸前に逼迫している。そのような状況においては低侵襲だけでなく低コストで、しかも根治性が高い外科治療法を研究開発してゆくことが急務であろう。

### 文 献

- 1) Japanese Committee for Registration of Esophageal Cancer, Japanese Society for Esophageal Diseases. Statistics of esophageal cancer registry. Cancer treatment and survival: site-specific registries in Japan (Gann monograph on cancer research; No. 43). Watanabe S, Tominaga S, Kakizoe T, eds. Tokyo, 1995, Japan Scientific Society Press, 39-46.
- 2) International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours. Sobin LH, Wittekind Ch, eds. 5th ed. Wiley-Liss, 54-58. New York, 1997.
- 3) Isono K, Sato H, Nakayama K. Results of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer. *Oncology* 48: 411-420, 1991.

- 4) Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 220: 364-373, 1994.
- 5) Nishimaki T, Suzuki T, Suzuki S, Kuwabara S, Hatakeyama K. Outcomes of extended radical esophagectomy for thoracic esophageal cancer. *J Am Coll Surg* 186: 306-312, 1998.
- 6) Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: Clinical experience and refinements. *Ann Surg* 230:392-400, 1999
- 7) Nakagawa S, Nishimaki T, Kosugi S, Ohashi M, Kanda T, Hatakeyama K. Cervical lymphadenectomy is beneficial for patients with carcinoma of the upper and mid-thoracic esophagus. *Diseases of the Esophagus* 16: 4-8, 2003.
- 8) Nishimaki T, Tanaka O, Suzuki T, Aizawa K, Hatakeyama K, Muto T. Patterns of lymphatic spread in thoracic esophageal cancer. *Cancer* 74: 4-11, 1994.
- 9) Nishimaki T, Tanaka O, Suzuki T, Aizawa K, Hatakeyama K, Muto T. Clinical implications of cervical lymph node metastasis patterns in thoracic esophageal cancer. *Ann Surg* 220: 775-781, 1994.
- 10) Nishimaki T, Tanaka O, Suzuki T, Aizawa K, Watanabe H, Muto T. Tumor spread in superficial esophageal cancer: Histopathologic basis for rational surgical treatment. *World J Surg* 17: 766-772, 1993.
- 11) Nishimaki T, Suzuki T, Kanda T, Obinata I, Komukai S, Hatakeyama K. Extended radical esophagectomy for superficially invasive carcinoma of the esophagus. *Surgery* 125: 142-147, 1999.
- 12) Nishimaki T, Suzuki T, Tanaka Y, Nakagawa S, Aizawa K, Hatakeyama K. Evaluating the rational extent of dissection in radical esophagectomy for invasive carcinoma of the thoracic esophagus. *Surg Today* 27: 3-8,1997.
- 13) 西巻 正, 鈴木 力, 神田達夫, 林 達彦, 小杉伸一, 渡辺直純, 小向慎太郎, 畠山勝義. 食道癌のリンパ節転移程度別にみた転移パターンの特徴と重要郭清領域. *日消外会誌*32: 2443-2447, 1999.
- 14) 日本食道疾患研究会. 食道癌取扱い規約 第8版. 金原出版. 東京, 1992.
- 15) Davies MRQ. Anatomy of the extrinsic nerve supply of the oesophagus in oesophageal atresia of the common type. *Pediatr Surg Int* 11: 230-233, 1996.
- 16) Nishimaki T, Tanaka O, Ando N, Ide H, Watanabe H, Shinoda M, Takiyama W, Yamana H, Ishida K, Isono K, Endo M, Ikeuchi T, Mitomi T, Koizumi H, Imamura M, Iizuka T. Evaluation of the accuracy of preoperative staging in thoracic esophageal cancer. *Ann Thorac Surgery* 68: 2059-2064, 1999.
- 17) 鈴木 力, 西巻 正, 藍澤喜久雄, 武者信行, 桑原史郎, 畠山勝義. 下部食道浸潤癌に対する経裂孔的根治術. *手術*51: 643-649, 1997.
- 18) 西巻 正, 神田達夫, 桑原史郎, 渡辺直純, 伊藤寛晃, 田邊 匡, 矢島和人, 畠山勝義. 食道癌治療のプロトコール/新潟大学医学部・第1外科. *臨床外科* 55: 6-12, 2000.
- 19) Nakashima S, Natsugoe S, Matsumoto M, Miyazono F, Nakajo A, Uchikura K, Tokuda K, Ishigami S, Baba M, Takao S, Aikou T. Clinical significance of circulating tumor cells in blood by molecular detection and tumor markers in esophageal cancer. *Surgery* 133: 162-169, 2003.
- 20) Izbicki JR, Hosch SB, Pichelmeier U, Rehders A, Busch C, Niendorf A, Passlick B, Broelsch CE, Pantel K. Prognostic value of immunohistochemically identifiable tumor cells in lymph nodes of patients with completely resected esophageal cancer. *N Engl J Med* 337: 1188-1194, 1997.
- 21) O'Sullivan GC, Sheehan D, Clarke A, Stuart R, Kelly J, Kiely MD, Walsh T, Collins JK, Shanahan F. Micrometastasis in esophagogastric cancer: high detection rate in resected rib segments. *Gastroenterology* 116: 543-548, 1999.
- 22) 本間英之, 神田達夫, 金子耕司, 伊藤寛晃, 中川悟, 小山 諭, 西巻 正, 畠山勝義. 食道扁平上皮癌における末梢血中SCC抗原mRNA及びCEA mRNA測定 of 臨床的意義. *日本消化器外科学会雑誌*35: 1015, 2002.
- 23) Komukai S, Nishimaki T, Watanabe H, Ajioka Y, Suzuki T, Hatakeyama K. Significance of immunohistochemically demonstrated micrometastases to lymph nodes in esophageal cancer with histologically negative nodes. *Surgery* 127: 40-46, 2000.
- 24) Komukai S, Nishimaki T, Suzuki T, Kanda T, Kuwabara S, Hatakeyama K. The significance of immunohistochemical nodal micrometastasis as a prognostic indicator in potentially curable oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 89: 213-219, 2002.
- 25) Kitagawa Y, Kitajima M. Gastrointestinal

- cancer and sentinel node navigation surgery. *J Surg Oncol* 79: 188-193, 2002.
- 26) Osugi H, Takemura M, Higashino M, Takada N, Lee S, Kinoshita H. A comparison of video-assisted thoracoscopic oesophagectomy and radical lymph node dissection for squamous cell cancer of the oesophagus with open operation. *Br J Surg* 90: 108-113, 2003.
- 27) Nishimaki T, Suzuki T, Tanaka Y, Aizawa K, Hatakeyama K, Muto T. Intramural metastases from thoracic esophageal cancer: Local indicators of advanced disease. *World J Surg* 20: 32-37, 1996.