

食道癌治療の進歩と今後の展望

平井 敏弘, 松本 英男, 角田 司

Progress in Esophageal Cancer Treatment and Future Prospects

Toshihiro HIRAI, Hideo MATSUMOTO, Tsukasa TSUNODA

Thirty years ago, esophageal cancer was a terrible disease, and many surgeons were discouraged by the miserable outcome. The first goal of specialists in the treatment of esophageal cancer was the achievement of safe surgery which would decrease the postoperative complications of anastomotic leakage and pulmonary problems. Anastomotic leakage could be decreased clearly by several percentage points by using the whole stomach as an esophageal substitute. Pulmonary complications were also decreased by using a new instrument for percutaneous intubation of the trachea. We have emphasized that excess surgical stress or postoperative complications could contribute to the enhancement of tumor metastasis and to a poor prognosis, both of which have been proven experimentally and clinically. We proposed that this phenomenon be termed "surgical oncotaxis". We have reported that regulation of cytokine storms with radical scavengers or corticosteroids could control this surgical oncotaxis. After success in safe surgery for esophageal cancer, improvement of survival was attempted with an extended radical lymphadenectomy or by adjuvant chemo-radiotherapies combined with an operation. The extended radical lymphadenectomy did not contribute to improvement of survival in spite of intensive effort and a change was made to a concentrated lymphadenectomy based on a technique using sentinel navigation or biomarkers. Various adjuvant therapies have been also developed, and the survival has gradually improved. These days, chemo-radiotherapy with new drugs is expected to improve survival dramatically. Furthermore, chemo-sensitivity tests with new techniques will play an important role. Recently, biological approaches have developed and came into use clinically. Our dream is to realize individualization of therapy and improvement of the outcome. This is being realized step by step.

In this paper, our history of the improvement of the outcome for esophageal cancer patients and prospects for the future was discussed.

Key Words ① Esophageal cancer ② Surgery ③ Chemo-radiation
④ Biological marker

はじめに

食道癌は、症例数そのものは多くないにもか

かわらず外科医の関心を集め続けてきた。その理由は手術の侵襲が大きく、合併症も多く、治療成績が不良であったからである。「なんとかしたい」というのが食道癌患者を目のあたりに

してきた外科医の気持ちであったらと思う。昭和42年の赤倉の調査でも手術直接死亡率は15.6%と驚くべき高い数字であった¹⁾。この30年間、われわれはまず合併症を少なくし、つぎに治療成績の向上を目指してリンパ節の郭清範囲を拡大し、集学的治療の工夫を行ってきた。また、近年は分子生物学を応用して治療の個別化を試みている。著者らが行ってきたこれらの工夫を紹介しながら食道癌治療の進歩と今後の展望を概説したい。

術後合併症の予防とその意義

食道癌の術後合併症で頻度の高いものは吻合部縫合不全と肺合併症であり、この2つの合併症の克服がまず命題であった。縫合不全、とくにmajor leakage (再建胃の壊死による縫合不全)の予防には再建胃管の血流の保持が重要である。著者らの摘出胃を用いた血管造影所見では、成書にあるような胃外の血管連絡網を保持した細い胃管よりも、胃内の血管網保持にのみ留意した亜全胃または全胃のほうがはるかに胃の先端の血流が豊富であった。また、再建経路は後縦隔経路が、経口摂取量という観点からも優位である²⁾。吻合は手縫いで端々吻合(後壁は層別2層縫合、前壁はGambee縫合)で行っている³⁾。近年、器械吻合が多く用いられているが、胃管の一部を犠牲にするこの方法は推奨できない。ドレーンを吻合部に触れないように置くことは非常に重要である。著者らは、シリコン4号ドレーンを吻合部から離れて留置し、閉鎖腔にした上で術後手動的に間欠吸引している。幽門形成術は行わず、手動的幽門拡張術を行っている。簡便で、機能は幽門形成術に匹敵する成績を得たことによる⁴⁾。以上の点に留意することで著者らの成績では、major leakageは皆無となり、minor leakageが2-3%にまで減少した。術後肺合併症の予防に経皮的気管穿刺針(トラヘルパー)の使用は欠かせない。従来は、術後の喀痰吸引に気管支鏡を用いていたが患者と主治医の負担は相当なものであった。

Table 1. 食道癌切除例の合併症の頻度と推移

年度	症例数	縫合不全(%)		肺合併症(%)
		major	minor	
1974~79	20	15.0	40.0	30.0
1980~84	57	15.8	19.3	43.9
1985~89	76	5.3	19.7	25.0
1990~94	68	0	14.7	29.4
1995~99	89	0	2.2	19.1
2000~02	60	0	3.3	11.7
計	310	5.2	14.8	28.1

(広島大学原医研腫瘍外科)

著者らは抜管後に全例トラヘルパーを使用しているが、術後無気肺、肺炎などは減少し、発生しても軽症のものが多くなった(Table 1)。実際、手術直接死亡は、平成6年の副腎不全を有した症例以来経験しておらず、通常のリスクでの食道癌手術はいまや安全な手術になったと言える。

手術侵襲が癌転移におよぼす影響とその制御の試み

著者らは1976年、呑竜ラットと佐藤肺がんの系を用いて手術侵襲とくに開胸操作の加わった侵襲が有意に腫瘍の増殖および転移を促進し、開胸開腹術がもっともこの作用が顕著であることを実験的に証明した。この現象をstress oncotaxisとして報告した⁵⁾が、stressが手術である場合にはsurgical oncotaxisという呼称が適切と思われる。

surgical oncotaxisの機序として、手術侵襲による過剰な副腎皮質ホルモンの分泌、免疫能の低下、血液凝固能の亢進が考えられる。さらに、手術侵襲後のサイトカイン・ストームにより白血球は接着能、遊走能、活性酸素産生能が亢進し、活性酸素やプロテアーゼを放出することで血管内皮細胞や組織を障害することはよく知られている。とくに活性酸素の役割が重要ではないかと考え、hydroxyl radicalの強力なscavengerであることが証明されているEPC-K1(千寿製薬、大阪)を用いて手術侵襲による癌転移促進作用の制御を試みた。EPC-K1は開胸開腹下の肝の過酸化脂質値を著明に低下させるとも

に、肝転移結節数を減少させた。EPC-K1は使用濃度で抗腫瘍効果を持たないことも確認し、この効果がラジカル消去作用のみによる効果であることを確認した⁵⁾。すなわち、手術侵襲による転移促進作用には活性酸素の産生が大きく関与していることになる。

Surgical oncotaxisを制御する臨床的な方策は、まず根拠のない過大な手術侵襲を避けること、および術後合併症を起こさないことである。術後合併症は、まさしく second attack であり、この制御を薬物で行うには限界があることを実験的に示してきた。また、術後合併症を生じた症例は予後が不良であるという報告があるが、著者らの食道がん症例の成績もこれを裏付けるものであった (Fig. 1)⁵⁾。術後の副腎皮質ホルモンの上昇と血液凝固能の亢進を強く制御することは理論的に正しくても臨床的には危険である。免疫能の低下を防止するためには様々な方法があるものの、転移の抑制という観点では実験的にも臨床的にも現状では効果が充分ではない。実験的に最も有用と思われるのは、活性酸素の産生による組織障害を抑制することであり、そのためにはサイトカイン・ストームを制御するか活性酸素の産生そのものを制御するかである。現在サイトカイン・ストームを制御する目的で臨床的に汎用されているのは副腎皮質ホルモンとプロテアーゼインヒビターである。いずれも、サイトカイン転写因子である NF-

κ Bの抑制を介してサイトカイン・ストームを制御することが知られている。われわれは、副腎皮質ホルモンとEPC-K1の、サイトカイン産生と過酸化脂質 (lipid peroxide; LPO) 産生制御能について比較検討してみた。IL-6産生の抑制については両者ともほぼ同等であるが、LPO産生の制御についてはEPC-K1が優れていた。すなわち、実験成績からは臓器障害の予防のみならず、手術侵襲のがん転移抑制という点で強力な radical scavenger の投与が最も望ましいといえる。以上の詳細な成績はすでに報告しているので参照されたい⁷⁾。現在EPC-K1は臨床応用には至っていないが、このような強力な radical scavenger の投与が予後に与える影響について、今後臨床的に検討する必要がある。

リンパ節郭清の変遷

手術が安全に行えるようになると当然予後の向上が図られる。食道癌のリンパ節転移およびリンパ節再発の頻度が高いことは周知の事実である。この20年、日本の外科医は上縦隔 (気管周囲, 左右反回神経周囲) から頸部へと郭清範囲を広げ予後の向上を図ってきた。なぜならこの部へのリンパ節転移の頻度が高く、リンパ節郭清を行うことでこの部への再発が減少するからである⁸⁾。ほとんどの外科医が胸部、頸部、腹部を含めたリンパ節の広範囲郭清、いわゆる3領域郭清を行いその予後の向上を期待した。この拡大リンパ節郭清の有用性を証明するには randomized controlled trial (RCT) による証明が必要である。しかし、残念ながら誰もが納得できるような成績を得ることはできなかった。少数例で、複雑な手技の優位性を証明することは至難のわざであると同時に、転移があるリンパ節を郭清すれば予後が改善するという単純な理論は癌には通用しないことも事実である。

著者らも、1990年以降上縦隔のリンパ節郭清を行ってきた。Retrospective studyで少数例の比較ではあるが、やはり上縦隔リンパ節再発の頻度は減少するものの予後の向上には寄与しな

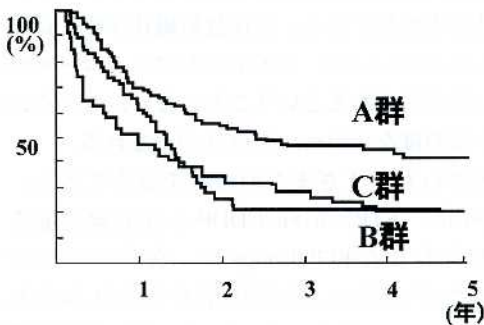


Fig. 1. 術後合併症と予後

A 群 (N = 91, 5 生率 41.8%) : 非合併症群,
 B 群 (N = 52, 5 生率 21.3%) : 非感染性合併症群,
 C 群 (N = 31, 5 生率 20.0%) : 感染性合併症群
 p 値 (Log rank test) : A vs B 0.0094, A vs C 0.0004

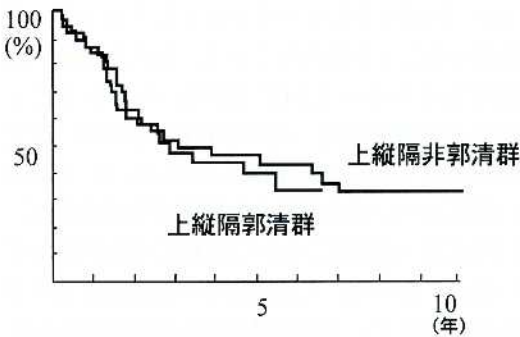


Fig. 2. 上縦隔リンパ節郭清の有無と予後
 上縦隔郭清群 (N = 66, 5 生率 39.3%),
 上縦隔非郭清群 (N = 42, 5 生率 46.3%)

かった (Fig. 2)。

また、著者らは手術侵襲を軽減することが予後の向上にも貢献するのではないかと考え、上縦隔に画像上リンパ節転移のない下部食道癌に対しては経横隔膜の食道亜全摘術 (transhiatal esophagectomy: THE) を行ってきた。非開胸術であるために手術時間も短く、術後の回復も開胸開腹術に比較すると明らかに早い。残念ながら、予後は開胸開腹術とほぼ同等であり予後の改善という点での利点はないものの術後が楽で、回復が早いという利点は大きい。上縦隔のリンパ節郭清が行えないという欠点が指摘されてきたが、31例のうち上縦隔リンパ節に初発再発した症例は1例のみで、上縦隔リンパ節郭清ができないことの不利益は小さなものと思われる⁹⁾。

食道癌のリンパ節郭清範囲は、一律の広範囲郭清ではなく症例に応じた重点郭清が必要と思われる。その方策の1つが、最初に転移が形成されるリンパ節を検索する sentinel node navigation であり¹⁰⁾、今一つは後述する分子生物学の応用である。いずれも臨床応用に際して試行錯誤が続いているが今後多くの成績が示され臨床応用される日が近いと思われる。

集学的治療の工夫と進歩

手術療法はあくまで局所治療であり、さらなる予後の向上には集学的治療が必要であること

は衆目の一致するところである。

すでに1960年に発表された中山らの術前照射の報告が集学的治療の始まりである¹¹⁾。その後長く術前照射が行われてきたが、飯塚らは1988年、術前・術後分割照射よりも術後一括照射の方が有意に予後が良好なことをRCTの手法を用いて証明し (Japanese Clinical Oncology Group: JCOG 8201 study)¹³⁾、術前・術後分割照射は術後一括照射に転換された。しかし、放射線照射も局所治療であり合併照射が手術療法の予後を改善するという evidence は得られていないことが問題となった。また補助化学療法は、cisplatin (CDDP)/5-fluorouracil (5-Fu) 併用が手術単独よりも disease free survival において有意に予後を改善したという JCOG 9204 study¹²⁾ が唯一の成績で、その他に有用であるという成績は得られていない。放射線照射に化学療法を併用した場合は、放射線単独併用療法よりも有意に予後を改善するという多くの成績が得られている。Herskovic ら¹⁴⁾ は補助放射線化学療法が有意に予後を延長したという RCT の成績を報告しており、今後補助療法に関しては、放射線化学療法の併用が主流になるとと思われる。

欧米では術前放射線化学療法が広く行われている。1つ1つの RCT では有意な予後改善効果は得られないものの、meta analysis では腺癌に対して、また同時投与した場合にのみ有意に予後が改善された結果が報告されている¹⁵⁾。この結果を解釈すると、術前放射線化学療法は施行した方がいいが、どのようなプロトコールが良いか不明であるということになり、この点に関する明確な evidence の確立が望まれる。

著者らもさまざまな治療法を試みてきた。Etoposide (ETP)/5-Fu/CDDP と放射線照射を組み合わせた EFP therapy は、奏効率 50% であったが grade 3, 4 の副作用もかなりみられた。また、matched pair algorithm という手法で手術の補助療法としての有用性を検討したが、生存率において手術単独群と差はなかった¹⁶⁾。その後、biochemical modulation (BCM) とい

う考え方が登場し、特に日本では low dose FP (5-Fu/CDDP) 療法が流布した。食道癌に対する放射線・low dose FP 療法は比較的副作用も少なく、その効果はわれわれの成績では奏効率 57.1% であり、complete response (CR) 例も 21.4% にみられた。しかし、補助療法として用いた場合はやはり生存率の向上には寄与しなかった。

近年いわゆる new drug といわれる薬剤を含めた多剤併用療法が食道癌の治療にも用いられ奏効率の向上と補助療法の有効性が期待されている。Taxane 系薬剤 (Docetaxel hydrate ; TXT, Paclitaxel ; TXL), Nedaplatin (NDP), TS-1, Irinotecan (CPT-11) などである。TXL に関する報告は多く、その治療成績は良好なものが多い。Hainworth ら¹⁷⁾ は TXL/carboplatin/5-Fu と放射線照射の併用で、奏効率 86%, CR 率 48% という成績を報告している。岩瀬ら¹⁸⁾ は、TS-1/CDDP と放射線照射の併用で奏効率 96.6%, CR 率 55.2% という報告をしている。いずれも従来の化学療法の成績を大きく凌駕するものであり期待される。著者らは、現在 TS-1/TXT と放射線照射の phase I/II study を行っている。今だ完了していないがその治療成績は良好である。また、補助放射線化学療法は術後 3 ヶ月を経て施行している。体力が完全に回復した後に補助療法を行うことで補助療法の完遂率を向上させ、予後の改善を図りたいと考えている。

最近では DNA マイクロアレー技術の開発に伴いオーダーメイド治療が期待されているが臨床応用への一般化にはなお遠い道程である。制癌剤感受性試験は現在保険診療にはなっていないものの、オーダーメイド化学療法の一般化に最も近い手法と思われる。著者ら¹⁹⁾ は、食道癌において ATP assay 法を用いた方法を報告している (Table 2)。ATP assay 法は少ない細胞数で感受性試験を行え

る手法であり、術前の生検組織で判定できる利点を有している。正診率は 72% であったが、この当時有効な薬剤が少なく感受性ありと判定できる症例が少なかったことにも問題があった。また、放射線感受性に関する研究では、アポトーシス転写因子である Bax が高い値を示す株でのみ放射線感受性が高く、しかもこの株では放射線照射により p53, p21, Bax といったアポトーシス転写因子が誘導されていた²⁰⁾。著者らは現在、治療前の感受性のみを論ずるのではなく、アポトーシス転写因子の動態を検索することで治療効果を早期に判定する方法があるのではないかと考え臨床応用へ向けて検討している。

分子生物学の外科への応用

分子生物学の急速な進歩は、食道癌の臨床に

Table 2. 生検組織に対する ATP assay 法を用いた制癌剤感受性試験

	感受性結果/臨床効果				正診率
	S/S	S/R	R/S	R/R	
切除例	5	1	4	9	14/19 (73.7%)
非切除例	2	1	1	2	4/6 (66.7%)
計	7	2	5	11	18/25 (72.0%)

S: 感受性あり/有効, R: 感受性なし/無効

Table 3. 食道癌切除例の予後に関する多変量解析 (抜粋)

	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value
深達度 (-sm, mp-a1, a2a3)	2.85405	1.5154- 5.3751	0.00209
リンパ節転移 (陽性, 陰性)	2.87311	0.8029-10.2801	0.11096
補助化学療法 (有, 無)	5.59328	2.2151-14.1230	0.00064
合併照射 (有, 無)	1.23027	0.5617- 2.6943	0.60664
p53 (陽性, 陰性)	1.73097	0.7677- 3.9024	0.19188
p21 (陽性, 陰性)	3.40878	1.3878- 8.3725	0.01008
cyclin D1 (陽性, 陰性)	0.40495	0.1648-0.9949	0.04972

においてもさまざまな期待を抱かせた。記述したオーダーメイド治療、予後予測、リンパ節転移予測、微小転移の同定、遺伝子治療などを臨床に応用する努力がなされてきた。著者らも当初からこのような取り組みを行っている。予後予測に関する多変量解析では、癌抑制因子である p21 陽性症例が有意に良好であった (Table 3)。p21 陽性症例は、経横隔膜の食道全全摘術という縮小手術においても極めて良好な予後を示し、縮小手術のひとつのマーカーになりうることを報告してきた²¹⁾。また、sm 食道癌は小病変であってもリンパ節転移の頻度が高く、sm 食道癌のリンパ節転移を予測できれば縮小手術あるいは放射線化学療法を選択する上で非常に有用であり、臨床家の1つの夢でもある。著者らの検討では、癌病巣の免疫組織染色で p53 陽性、p21 陰性、PCNA 陽性群を高リスク群、逆に p53 陰性、p21 陽性、PCNA 陰性群を低リスク群と定義すると、高リスク群ではリンパ節転移例は60%、再発例は30%であったのに比し、低リスク群ではリンパ節転移例は22%、再発例は0%であった。かなり高い確率で高リスク群を予測できる (Table 4)。しかし逆に低リスク群だからといって22%にみられるリンパ節転移を無視して縮小手術は行えない。そこで、数量化Ⅱ類という統計手法を応用し、この3因子を用いて確実にリンパ節転移が陰性であることを予測できないかを検討した。詳細は省略するが、それぞれの因子にスコア (category score) を付加し、その合計が0.91以上であれば確実にリンパ節転移が陰性であるという成績を得た (Table 5)²²⁾。しかしながら、偽陰性例が43%あり臨床応用するには効率が悪いことが欠点である。

いずれにしてもこのような努力を続けていけば、手術療法や合併療法の個別化を進めることができ、患者にとって必要にして最小の治療を選択する時代が来るのではないかと期待される。

Table 4. 細胞周期関連遺伝子発現と予後

	高リスク群*	低リスク群**
リンパ節転移	6/10 (60%)	2/9 (22%)
再発	3/10 (30%)	0/9

* : p53 染色 (+), p21 染色 (-), PCNA (+)

** : p53 染色 (-), p21 染色 (+), PCNA (-)

Table 5. 数量化Ⅱ類分析を用いたリンパ節転移予測

No.	Pt. No.	pN	Score
1	4	P	-0.781
2	6	N	-0.781
3	9	N	-0.781
4	11	P	-0.781
5	12	P	-0.781
6	14	P	-0.781
7	16	P	-0.781
8	17	P	-0.781
9	18	N	-0.781
10	19	N	-0.781
11	7	N	0.064
12	15	P	0.064
13	1	N	0.064
14	2	P	0.064
15	10	N	0.91
16	3	N	1.66
17	5	N	1.66
18	8	N	1.66
19	13	N	1.66

pN : 組織学的リンパ節転移 P : 陽性 N : 陰性

おわりに

約30年前は、食道癌は治療困難で悲惨な疾患の1つであった。しかしながら先人達の努力により確実に治療成績は進歩し、多くの施設で手術が安全なものとなり5年生存率も40%を超えるようになった。また、放射線化学療法の成績も飛躍的に向上し患者にとって選択肢が増えてきた。食道癌という手強い疾患を「なんとかしたい」という気持ちとわれわれの知恵を集約してさらに成績が向上することを期待したい。

文 献

- 1) 中山恒明：食道外科のあゆみ。「消化器外科セミナー 7 (食道外科の進歩)」, 東京, へるす出版, 1982 pp.2-5
- 2) Hirai T, Iwata T, Yamashita Y, et al. : Investigation of suitability of devascularized upper half of the whole stomach as replacement for the esophagus. *Hiroshima J Med Science* 41 : 25-30, 1992
- 3) 平井敏弘, 峠 哲哉：消化管吻合のコツとピットフォールー手縫いによる食道結腸吻合. *手術* 51 : 1601-1607, 1997
- 4) 山下芳典, 平井敏弘, 吉本晃宏, 他：食道再建胃における幽門形成術と用指的幽門輪拡張術. *手術* 50 : 415-418, 1996
- 5) Hirai T, Yoshimoto A, Iwata T, et al. : Enhancing effect of thoraco-laparotomy on liver metastasis and the role played by active oxygens in its mechanism. *Jpn J Surg* 27 : 1040-1045, 1997
- 6) Hirai T, Yamashita Y, Hidenori M, et al. : Poor prognosis in esophageal cancer patients with postoperative complications. *Jpn J Surg* 28 : 576-579, 1998
- 7) 平井敏弘, 峠 哲哉：手術侵襲は遺残癌細胞を増殖させるか-手術侵襲の癌転移促進作用 (Surgical Oncotaxis) -. *Surg Front* 9 : 25-30, 2002
- 8) Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, et al. : Systemic lymph node dissection for esophageal cancer-effective or not? *Dis Esoph* 7 : 2-13, 1994
- 9) Hirai T, Kuwahara M, Yoshida K, et al. : Clinical results of transhiatal esophagectomy for carcinoma of the lower thoracic esophagus according to biological markers. *Dis Esoph* 11 : 221-225, 1998
- 10) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al. : Intraoperative lymphnode mapping and sentinel lymph node sampling in esophageal and gastric cancer. *Surg Oncolo Clin N Am* 11 : 293-304, 2002
- 11) 中山恒明, 柳沢文憲, 加瀬貞治, 他：食道癌の術前照射. *外科* 22 : 325, 1960
- 12) Iizuka T, Ide H, Kakegawa T, et al. : Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma. Randomized evaluation trial in eight institutions. *Chest* 93 : 1054-1058, 1988
- 13) Ando N, Iizuka T, Ide H, et al : Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for locarized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus : A Japan clinical oncology group study-JCOG9204. *J Clin Oncol* 21 : 4592-4596, 2003
- 14) Harskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al : Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 326 : 1593-1598, 1992
- 15) Urschel JD, Vasan H : A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 185 : 538-43, 2003
- 16) Mukaida H, Hirai T, Yamashita Y, et al. : Clinical evaluation of adjuvant chemoradiotherapy with CDDP, 5-Fu, and VP-16 for advanced esophageal cancer. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 46 : 11-17, 1998
- 17) Hainworth JD, Meluch AA, Greco FA : Paclitaxel, Carboplatin, and long term continuous 5-Fluorouracil infusion in the treatment of upper aerodigestive malignancies : Preliminary results of Phase II trial. *Semin Oncol* 24 : 38-42, 1997
- 18) 岩瀬弘明, 後藤秀実：進行食道癌に対する集学的治療 - CR を期待する S-1/CDDP 放射線療法. *医学と薬学* 50 : 385-391, 2003
- 19) Hirai T, Kawano K, Hirabayashi N, et al. : A novel in vitro chemosensitivity test using materials collected by endoscopic biopsy. *Anti-Cancer Drugs* 2 : 269-274, 1991
- 20) 井上秀樹：食道癌細胞における放射線感受性規定因子に関する基礎的検討. *広大医誌* 47 : 13-25, 1999
- 21) Hirai T, Kuwahara M, Yoshida K, et al. : The prognostic significance of p53, p21 (Waf1/Cip1), and CyclinD1 protein expression in esophageal cancer patients. *Anticancer Res* 19 : 4587-4592, 1999
- 22) 平井敏弘, 峠 哲哉, 坪田信孝：食道表在癌に対する非開胸食道抜去術. *手術* 56 : 1691-1696, 2002