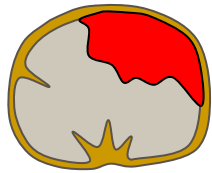


# 大腸癌におけるリンパ節構造のない 壁外非連続性癌進展病巣のstage分類上 の扱いに関する多施設研究

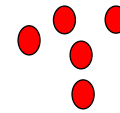
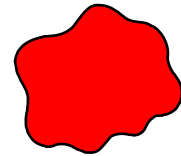
大腸癌研究会『リンパ節構造のない壁外非連続性  
癌進展病巣に関する研究』プロジェクト委員会

上野秀樹、望月英隆、落合淳志、池上雅博、山田一隆、  
白水和雄、亀岡信悟、九嶋亮治、高橋慶一、味岡洋一、  
正木忠彦、大倉康男、長谷和生、河内 洋、岩屋啓一、  
和田 了、佐藤浩一、久須美貴哉

# 腸管外脂肪織内の癌組織



リンパ節転移



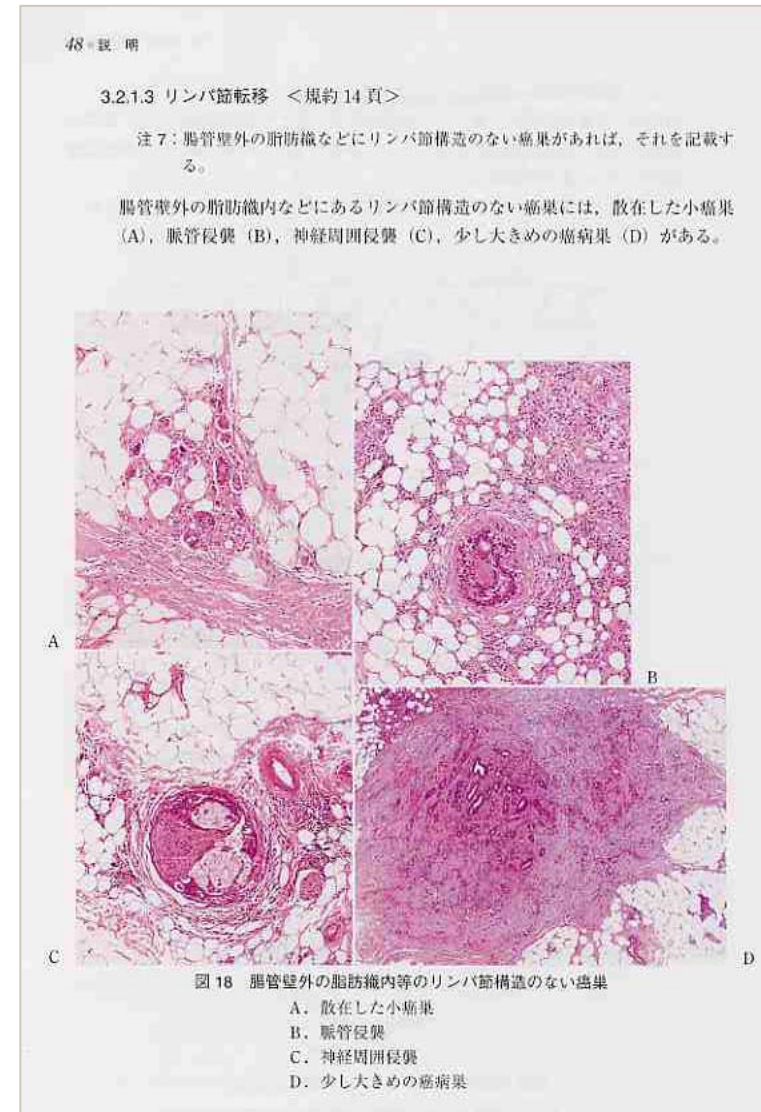
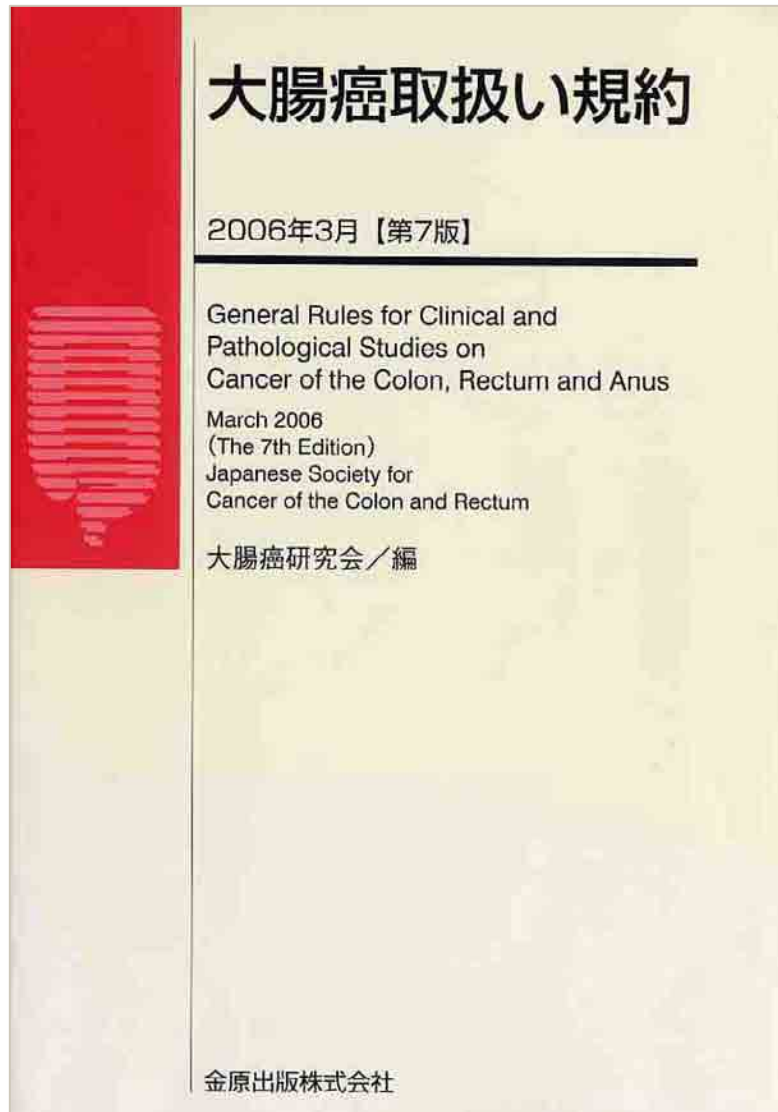
**EX**tramural cancer deposits  
without lymph node structure (**EX**)

## 該当の病変に対する名称

- Mesenteric implants (Paty 1994)
- Non-nodal metastatic foci (Singh 2000)
- Tumour deposits (Goldstein 2000)
- Mesorectal microfoci (Ratto 2002)
- Discontinuous tumour spread (Ono 2002)
- Mesenteric tumour nodules (Dorothy 2007)

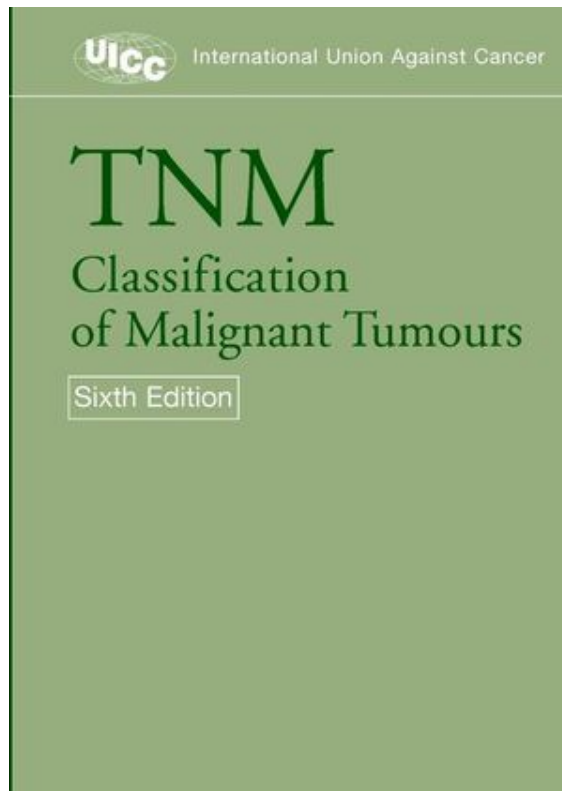
# General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of the Colon, Rectum and Anus

Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR)



## TNM Classification

*A tumour nodule without histologic evidence of residual lymph node*



### *5<sup>th</sup> edition (1997)*

- *greater than 3mm = N category*
- *up to 3 mm = T category (T3)*

### *6<sup>th</sup> edition (2002)*

- *a smooth contour = N category*
- *an irregular contour = T category (T3, V)*

# TNM基準（“辺縁ルール”）の問題点

1. 「整」と「不整」の客観的判定の困難性

2. 観察事実に基づく欠点

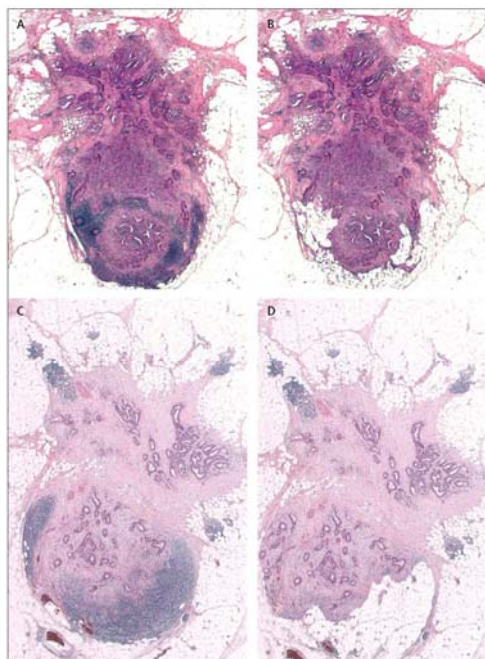


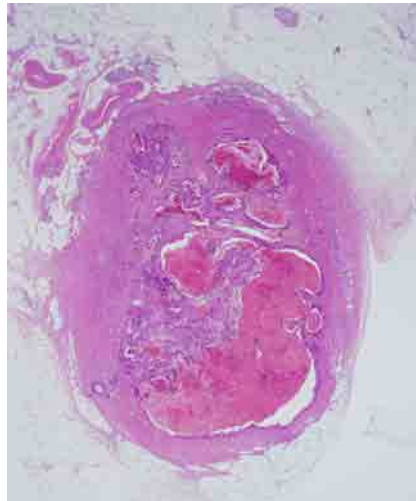
Figure 2: Example of a problem with definition of irregular deposits as vascular invasion. Definite lymph-node tumour deposits (A,C) become irregular on deeper sectioning (B,D), and, if seen in isolation, would be defined as vascular invasion by the TNM6 classification rule.

From Lancet Oncol (2007)  
Quirke P et al.  
The future of the TNM staging  
system in colorectal cancer:  
time for a debate?

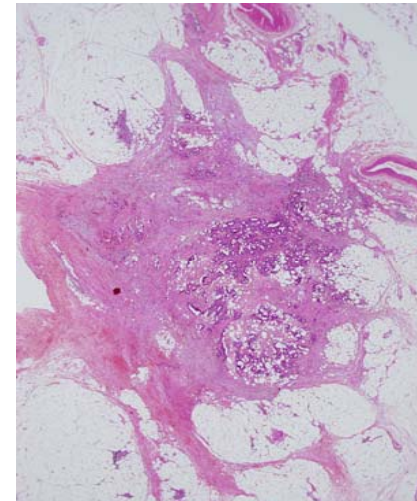
3. 不十分な解析

# EXの辺縁形態が予後に与える影響

進行大腸癌1027例の解析  
(防衛医大1980-99年)



Smooth (n=98)



Irregular (n=312)

HR[95%CI]

3.5 [2.4-5.1]

3.0 [2.1-4.1]

ns



大腸癌研究会プロジェクト研究  
リンパ節構造のない壁外非連続性癌進展病巣に  
関する研究(委員長 望月英隆) 2007. January~

プロジェクトの目的

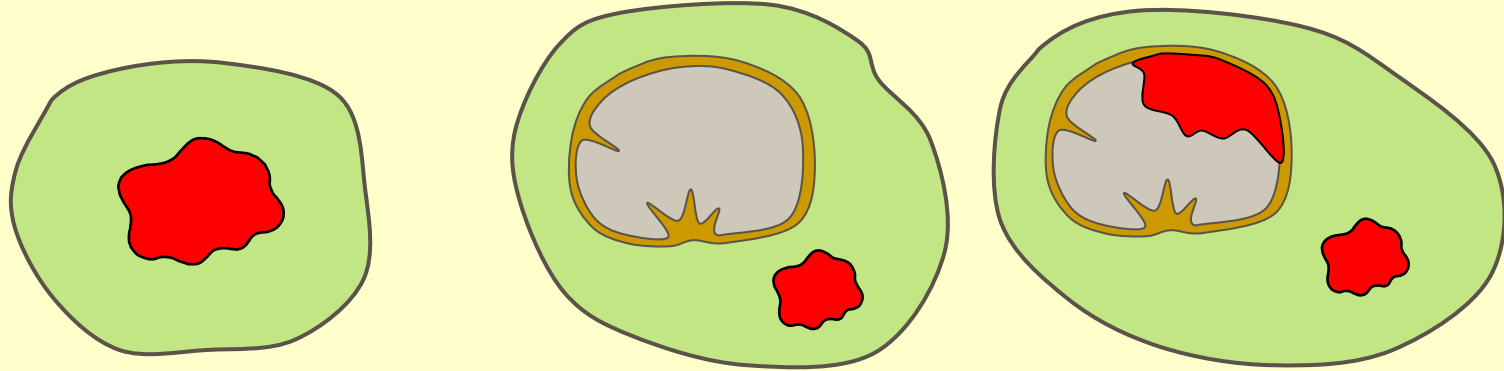
リンパ節構造のない壁外非連続性癌進展病巣  
(EX)の至適分類基準を確立する

前提

予後への影響の重みと分類の客観性を重視し、  
規約の進行度(Stage)分類に反映する

# EXを評価する領域

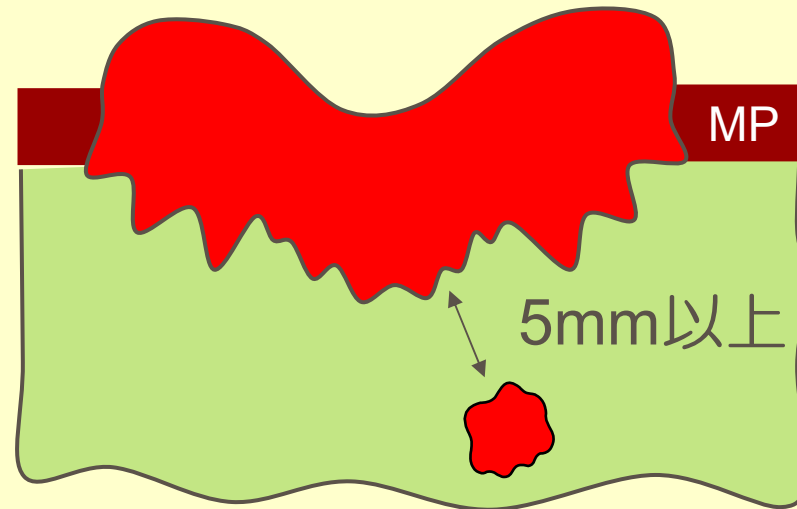
## (A) LNとして病理検査に供された組織



LNを含まない脂肪塊内

LNに付着する脂肪織内

## (B) 原発巣に付着する壁外脂肪組織

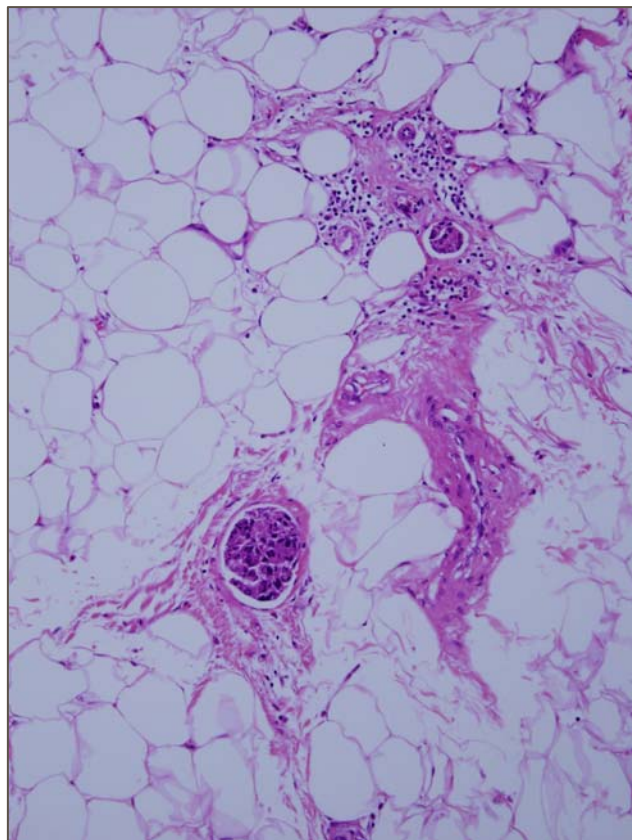




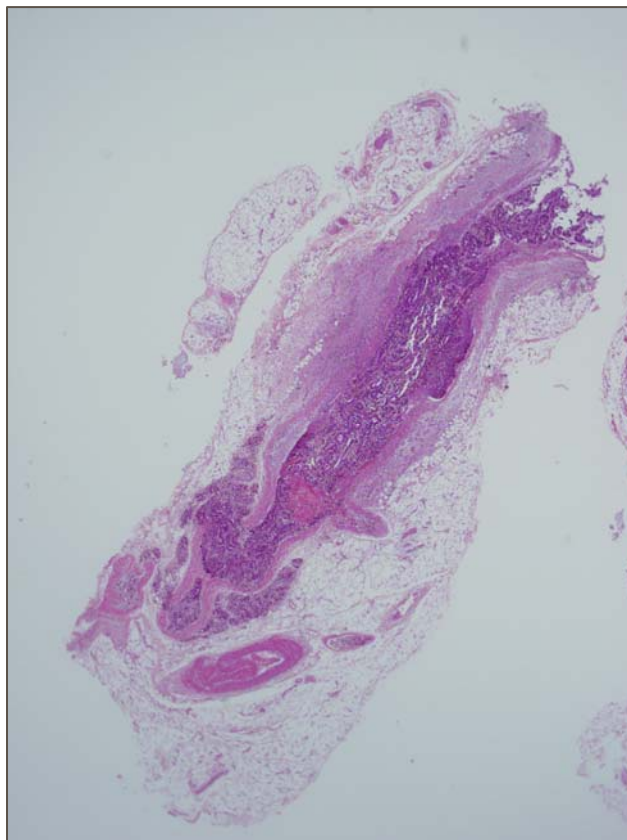
## データ集積のためのEXの分類



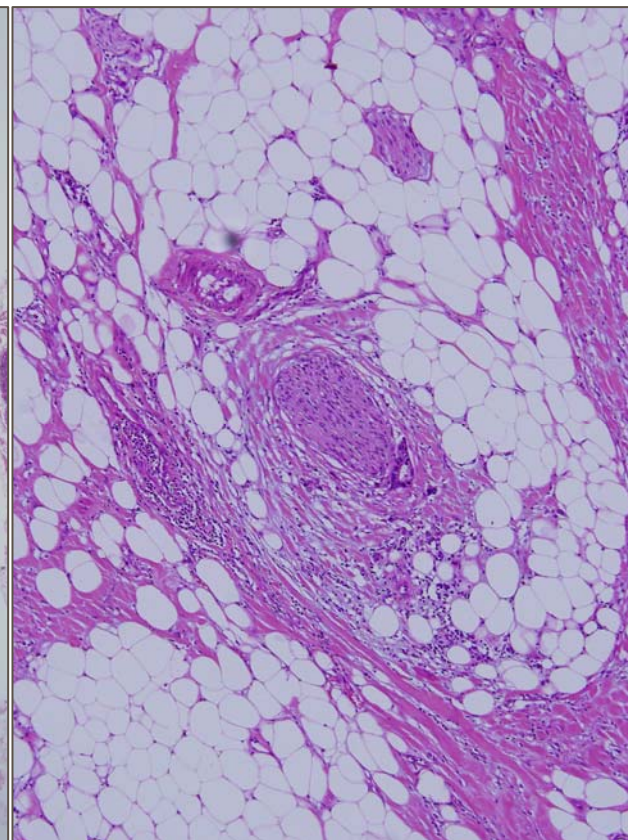
## VAS/NI



リンパ管侵襲



静脈侵襲

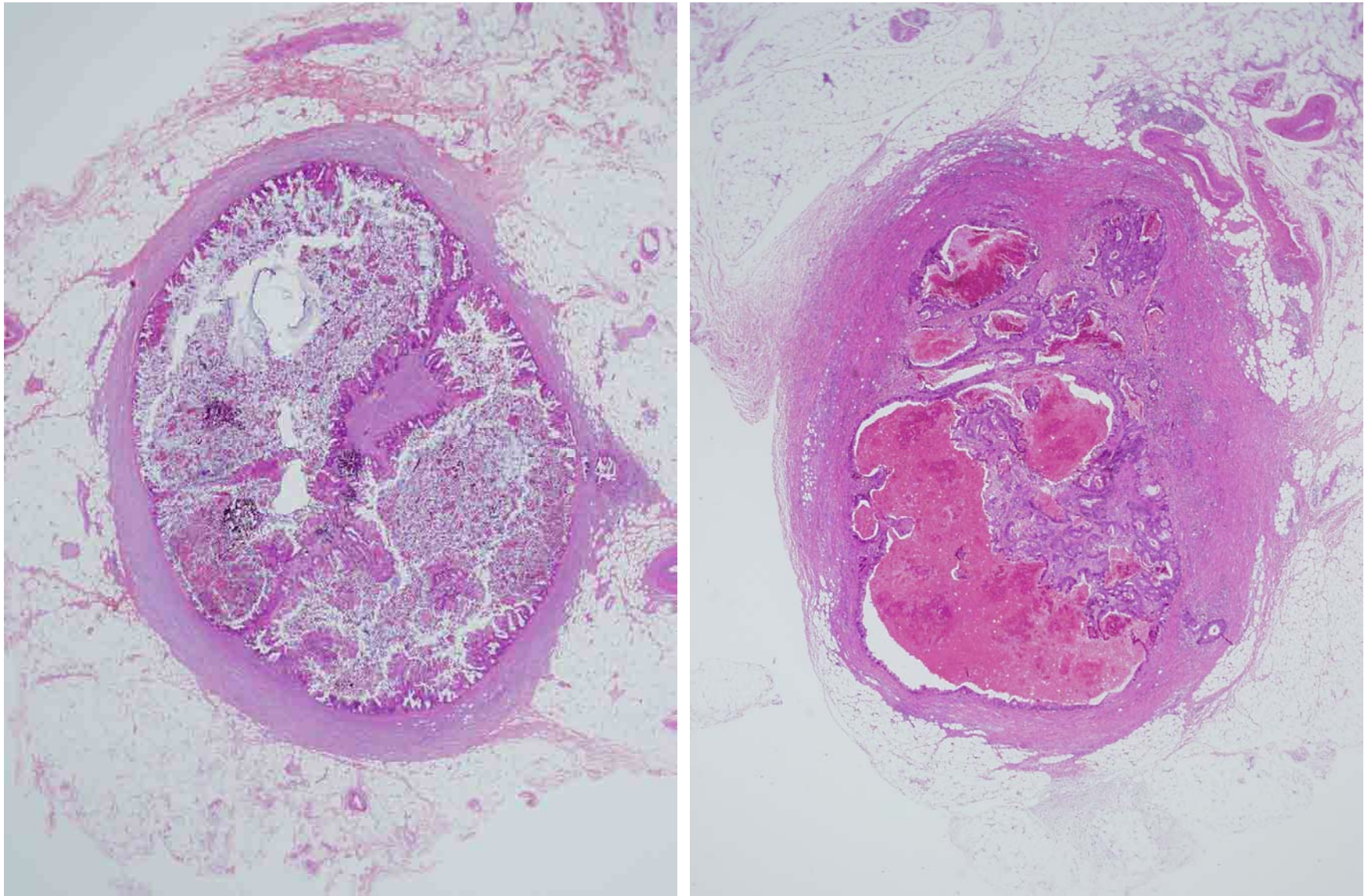


神経侵襲

\* 脈管やperineural spaceの外に癌病巣を伴う場合も、これが比較的小さく、リンパ管・静脈・神経侵襲からの進展と考えられる場合はVAS/NIに分類する



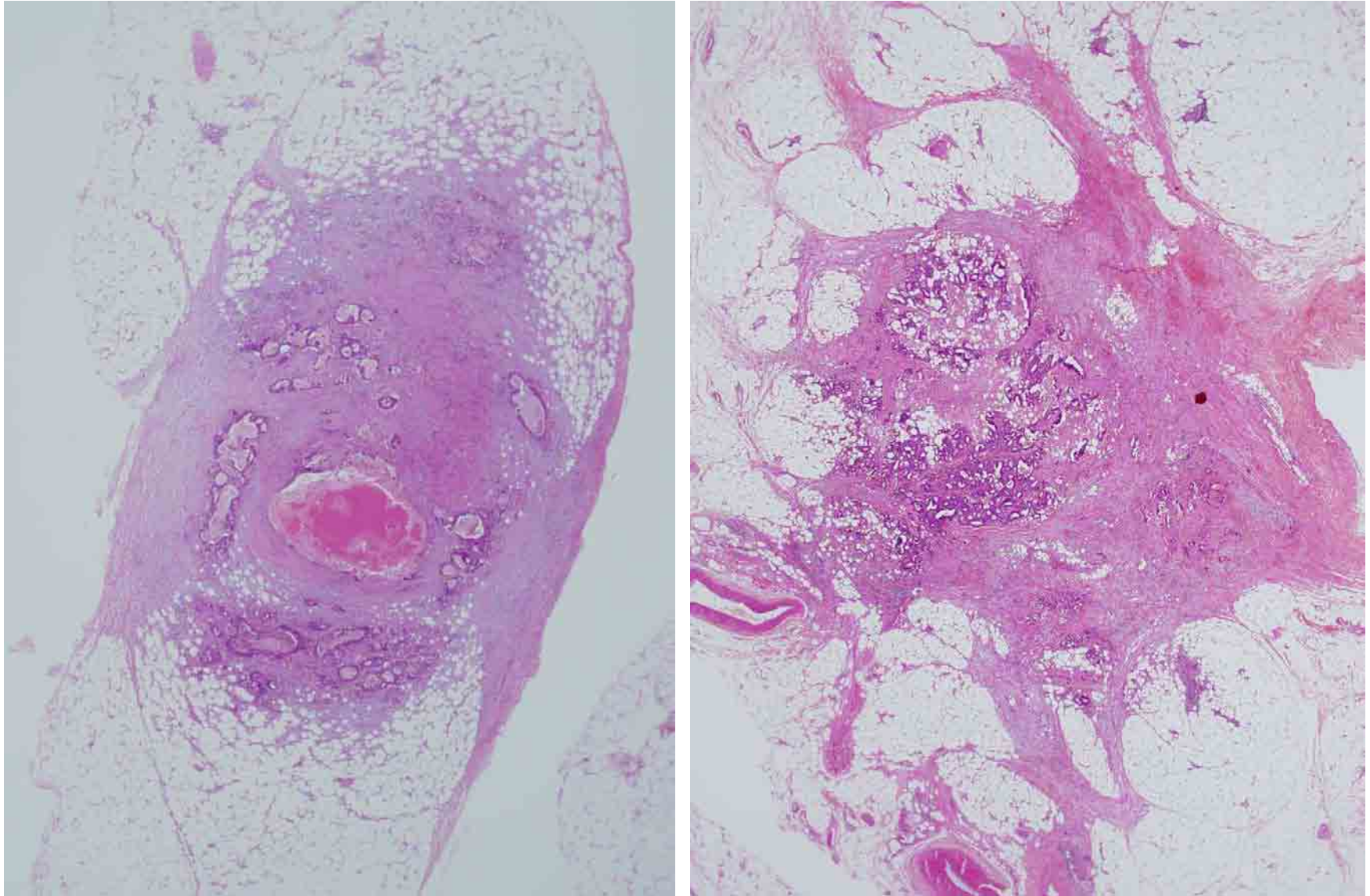
## S-ND



比較的均一な被膜様の結合織を周囲に有する辺縁整な腫瘍結節



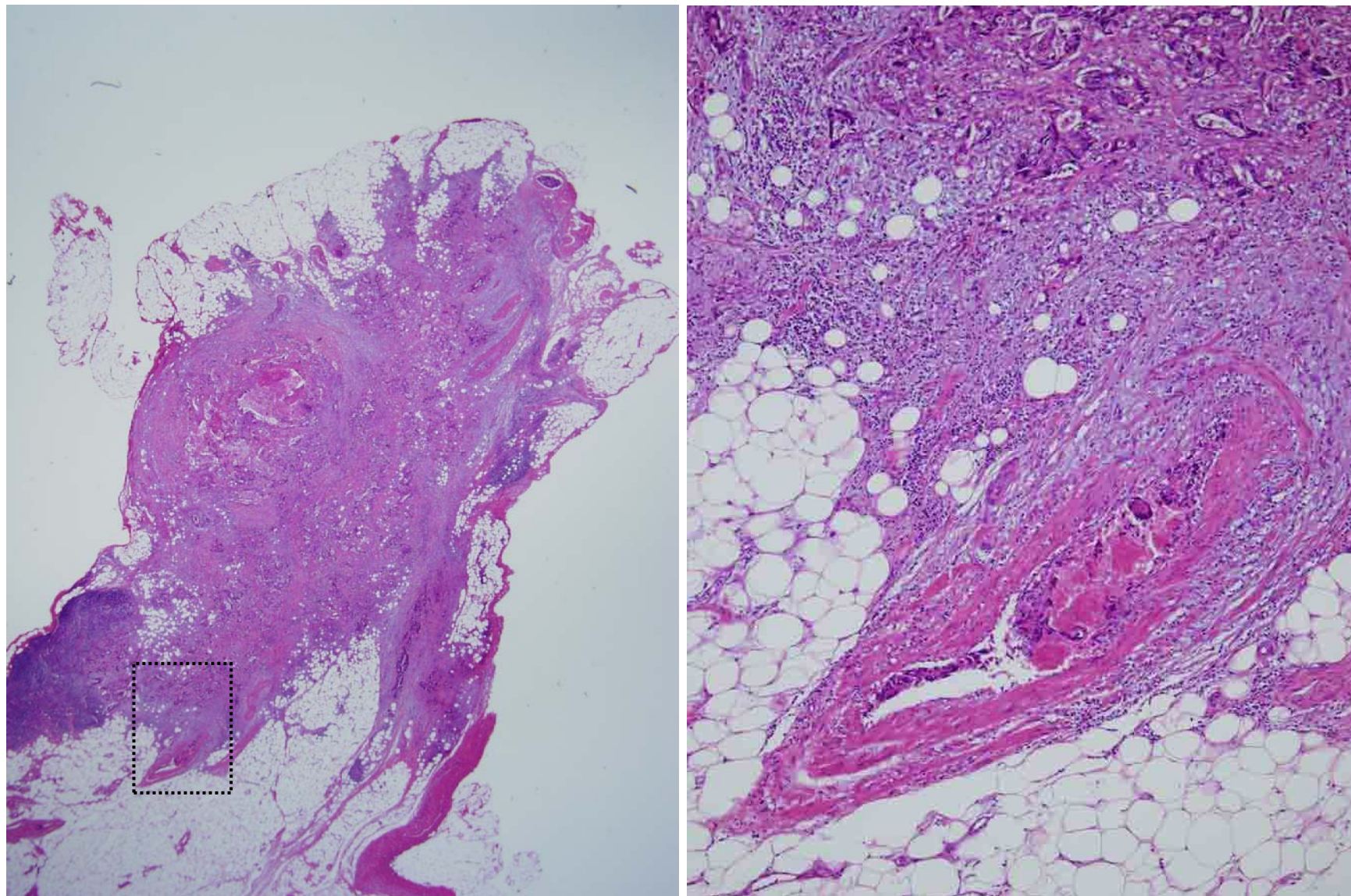
# I-ND



辺縁が不整な腫瘍結節



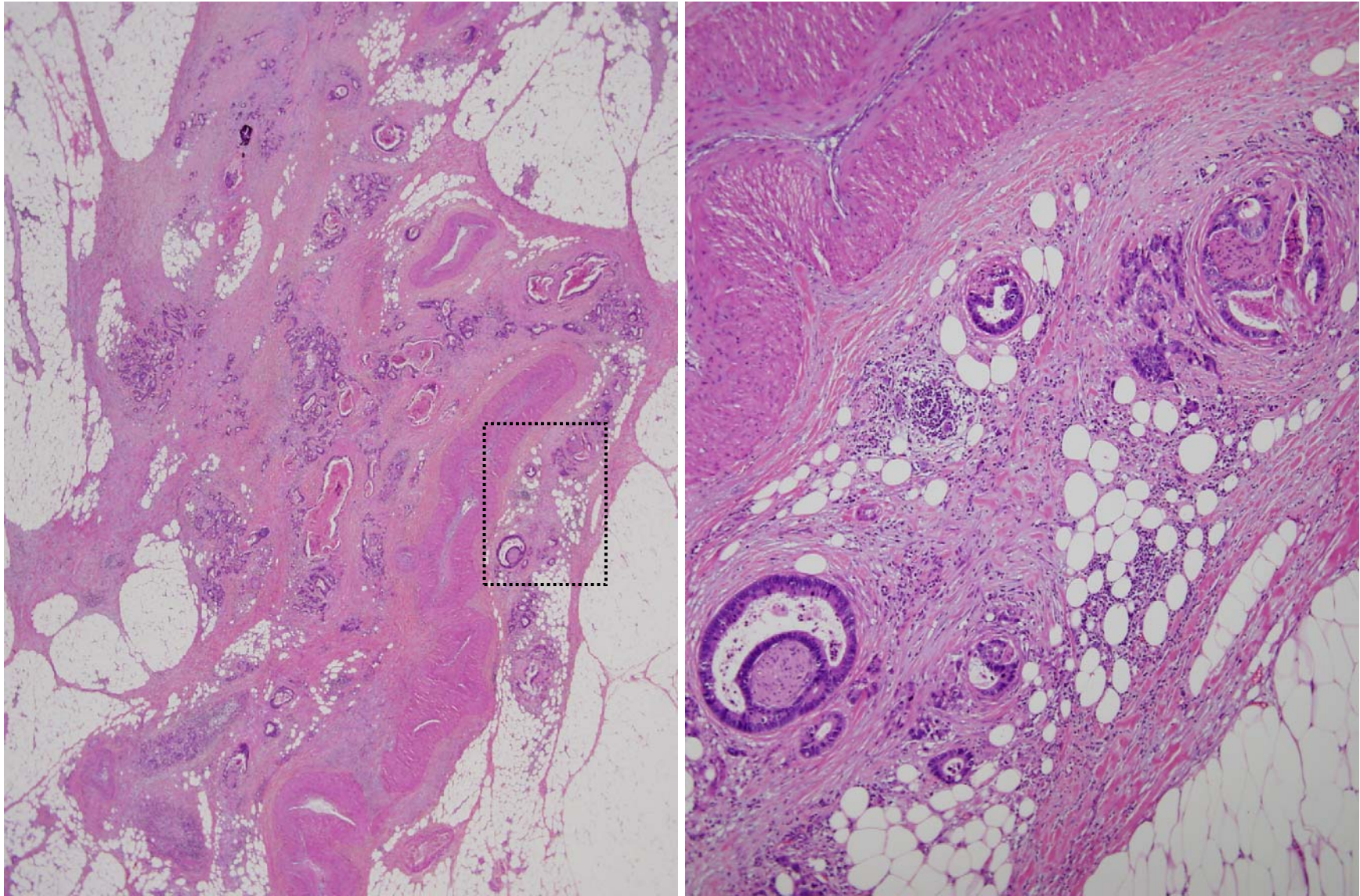
# I-ND☆



結節辺縁に静脈侵襲を伴う5mm以上の腫瘍結節



# I-ND☆



結節辺縁に神経侵襲を伴う5mm以上の腫瘍結節



# 検討の対象

| 施設名           |
|---------------|
| 1. 東京慈恵会医科大学  |
| 2. 高野病院       |
| 3. 防衛医科大学校    |
| 4. 久留米大学      |
| 5. 東京女子医科大学   |
| 6. 滋賀医科大学     |
| 7. 都立駒込病院     |
| 8. 新潟大学       |
| 9. がんセンター研究支所 |
| 10. 杏林大学      |
| 11. 自衛隊中央病院   |

## Stage I~III 大腸癌

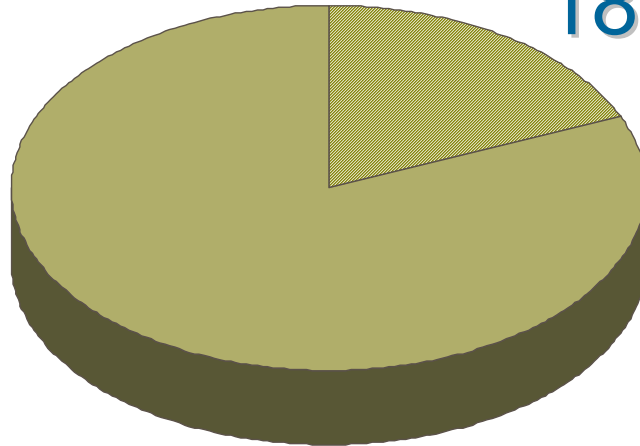
- 1994~1998年
- 治癒切除
- 術前無治療
- 術後5年以上の経過

**計1682症例**

# EXの頻度(1682症例中)

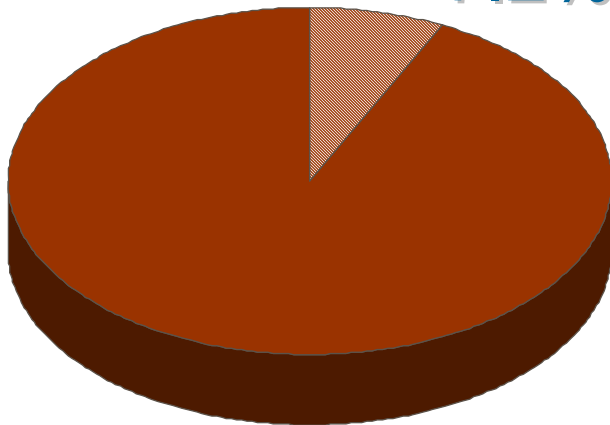
全領域

18.5% (311)



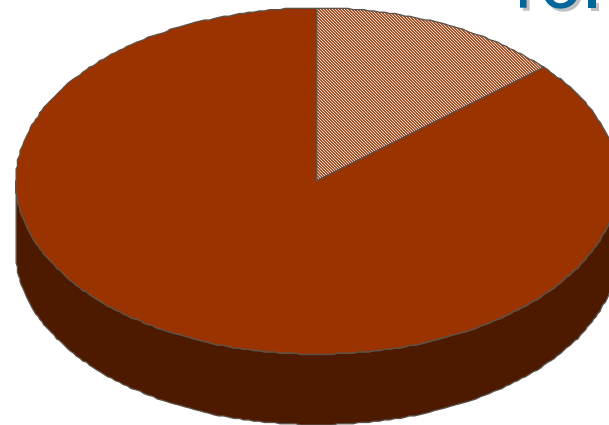
原発巣に付着

7.2%



LNとして提出

13.6%



# リンパ節転移の分類

## 症例数の分布

|    | N因子の条件      |             |                   |                |
|----|-------------|-------------|-------------------|----------------|
|    | ①EXを考慮しない場合 | ②全EXをNとした場合 | ③辺縁-rule (TNM 6版) | ④VAS,NI以外がNの場合 |
| N0 | 1110        | 1022        | 1071              | 1055           |
| N1 | 410         | 424         | 421               | 406            |
| N2 | 122         | 192         | 150               | 181            |
| N3 | 40          | 44          | 40                | 40             |

Percentage changes between conditions ① and ②:

- N0: -8%
- N1: +3%
- N2: +57%
- N3: +10%

# N分類の予後分類能

|            | N因子の条件         |                 |                      |                        |
|------------|----------------|-----------------|----------------------|------------------------|
|            | ①純粋なLN<br>転移のみ | ②全EXをN<br>とした場合 | ③辺縁-rule<br>(TNM 6版) | ④VAS/NI以<br>外がNの場<br>合 |
|            | 5年生存率          |                 |                      |                        |
| N0         | 94.4           | 94.6            | 95.3                 | 95.0                   |
| N1         | 83.3           | 84.6            | 85.5                 | 85.1                   |
| N2         | 59.9           | 63.1            | 65.7                 | 64.1                   |
| N3         | 48.7           | 48.7            | 48.2                 | 48.7                   |
| $\chi^2$ 値 | 227.4          | 236.7★          | 214.0                | 231.3★                 |
| -2対数尤度     | 3032.7         | 3014.2          | 3035.9               | 3020.8                 |

# 各種非連続性癌進展病巣陽性症例の 5年生存率

|         |       |
|---------|-------|
| 純粹なLN転移 | 76.3% |
| EX      | 73.8% |
| VAS/NI  | 71.7% |
| S-ND    | 74.5% |
| I-ND    | 70.3% |
| I-ND★   | 43.5% |

## 得られた結論

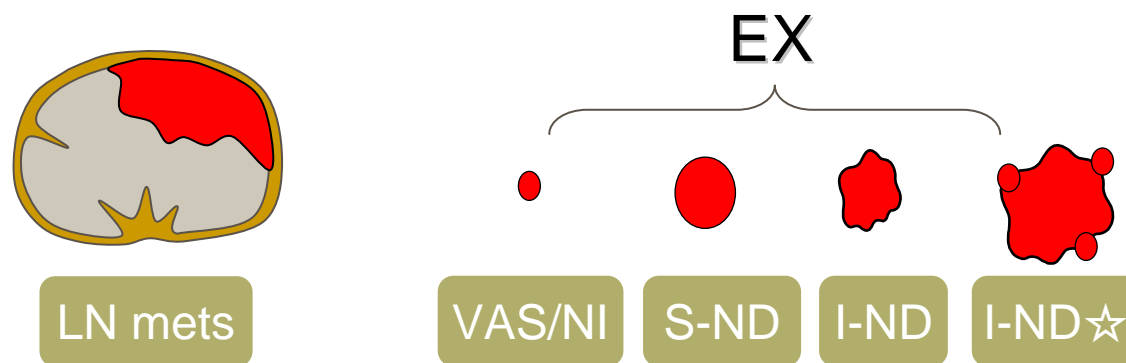
1. VAS/NI以外の全てのEXに関して、形態の如何に関わらず、リンパ節転移と同様にN因子として扱うことが望ましい。
2. I-ND☆の予後に対する負のimpactは、リンパ節転移や他の種類のEXを凌駕する。



## 追加検討-1

# 大腸癌における壁外非連続性癌進展病巣の判定に関する inter-observer study

壁外非連続性癌進展病巣109病巣



Kappa value among 11 observers

# 壁外非連続性癌進展病巣の判定に関する inter-observer study

## Kappa値の比較

0.41-0.60: 中等度の一致

0.61-0.80: 実質的に一致

0.81-1.00: ほぼ完全に一致

|           | LN転移         | VAS/NI       | S-ND         | I-ND         | I-ND☆        |
|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 上野        | 0.788        | 0.686        | 0.535        | 0.575        | 0.647        |
| 九嶋        | 0.651        | 0.642        | 0.483        | 0.567        | 0.666        |
| 大倉        | 0.786        | 0.726        | 0.532        | 0.499        | 0.691        |
| 池上        | 0.729        | 0.467        | 0.452        | 0.393        | 0.436        |
| 落合        | 0.725        | 0.476        | 0.497        | 0.335        | 0.513        |
| 長谷        | 0.819        | 0.712        | 0.585        | 0.552        | 0.692        |
| 船田        | 0.802        | 0.698        | 0.585        | 0.562        | 0.672        |
| 小川        | 0.717        | 0.575        | 0.483        | 0.383        | 0.628        |
| 田中        | 0.733        | 0.581        | 0.464        | 0.391        | 0.628        |
| 白水        | 0.697        | 0.640        | 0.455        | 0.583        | 0.650        |
| 味岡        | 0.761        | 0.761        | 0.552        | 0.471        | 0.302        |
| <b>平均</b> | <b>0.746</b> | <b>0.633</b> | <b>0.511</b> | <b>0.483</b> | <b>0.593</b> |
| (病理医)     | 0.730        | 0.629        | 0.542        | 0.465        | 0.516        |

実質的に一致

中等度の一致

## 2nd cohortにおけるvalidation study

| 施設名            |
|----------------|
| 1. 恵佑会札幌病院 *   |
| 2. 防衛医科大学校     |
| 3. 久留米大学       |
| 4. 東京医科歯科大学 *  |
| 5. 高野病院        |
| 6. 杏林大学        |
| 7. 順天堂大学静岡病院 * |
| 8. 東京医大霞ヶ浦病院 * |
| 9. 滋賀医大        |

### Stage I~III 大腸癌

- 1999~2003年
- 治癒切除
- 術前無治療
- 術後5年以上の経過

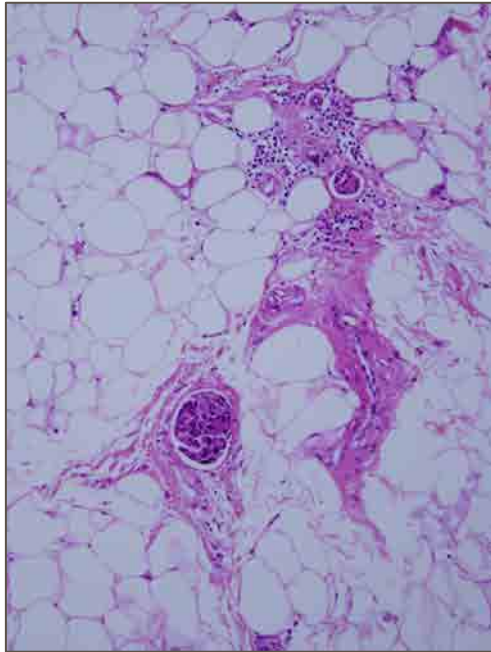
**計2258症例**

\* 2nd cohort試験  
より参加

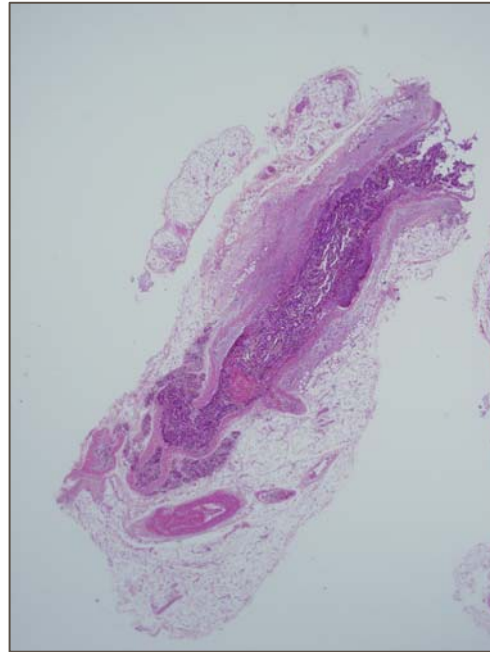
## 領域別のEX頻度

| Data set        | 原発巣に付着する脂肪織内 | LNとして提出された組織内 | Total       |
|-----------------|--------------|---------------|-------------|
| 1 <sup>st</sup> | 7.2%         | 13.6%         | 18.5% (311) |
| 2 <sup>nd</sup> | 7.0%         | 12.0%         | 17.0% (384) |

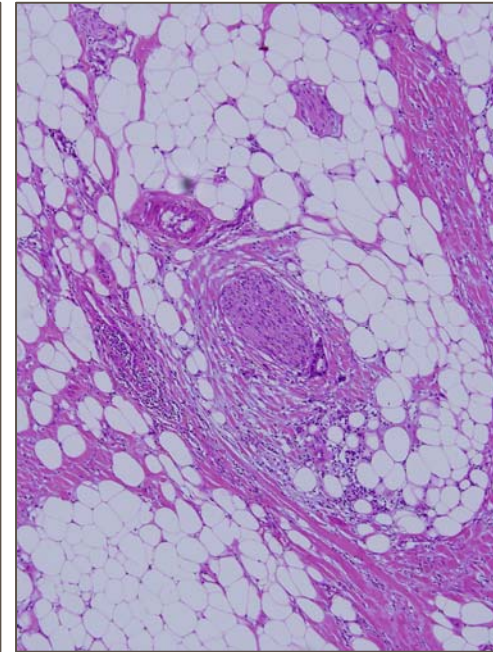
# VAS/NI



リンパ管侵襲



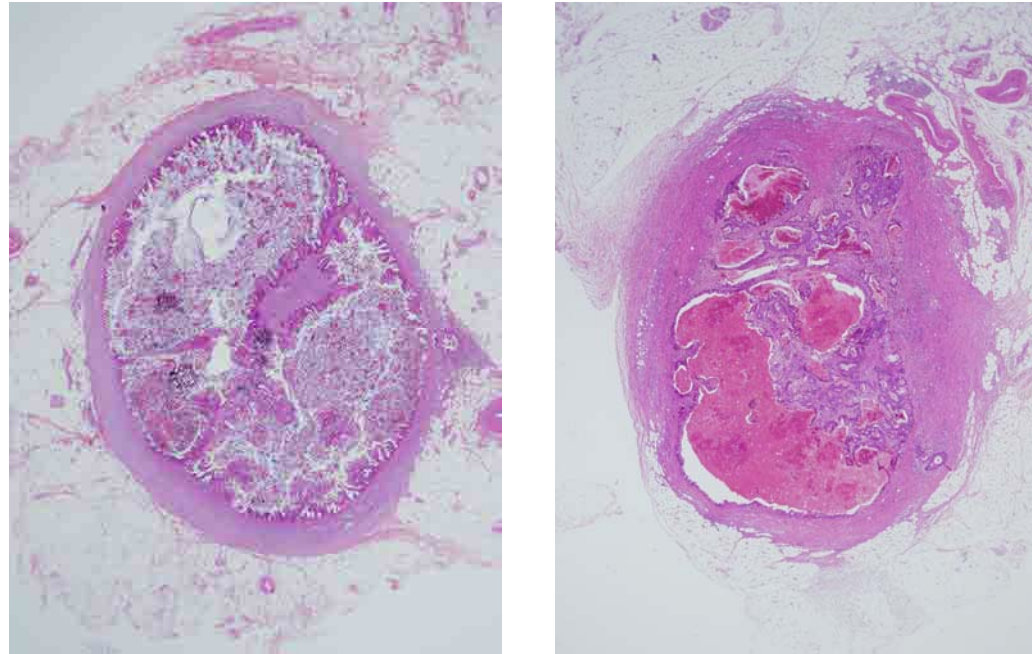
静脈侵襲



神経侵襲

| Data set        | 原発巣に付着する脂肪織内 | LNとして提出された組織内 | Total     |
|-----------------|--------------|---------------|-----------|
| 1 <sup>st</sup> | 3.0%         | 2.2%          | 4.9%( 82) |
| 2 <sup>nd</sup> | 3.3%         | 1.4%          | 4.5%(101) |

## S-ND

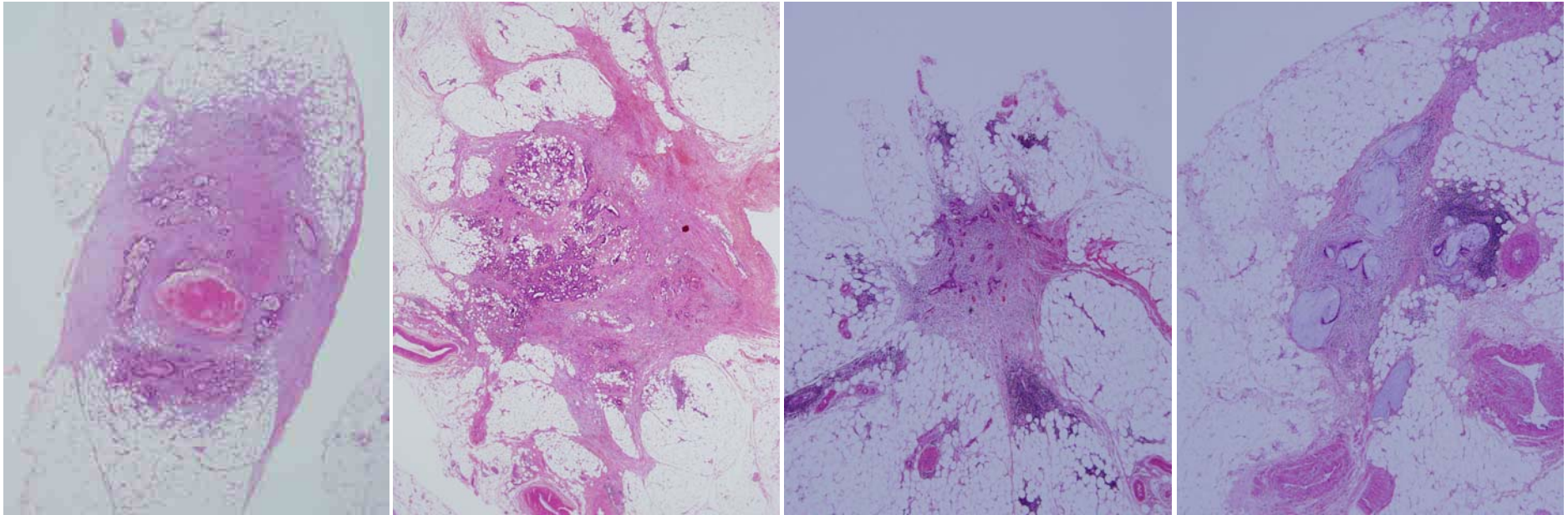


比較的均一な被膜様の結合織を周囲に有する辺縁整な腫瘍結節

| Data set        | 原発巣に付着する脂肪織内 | LNとして提出された組織内 | Total     |
|-----------------|--------------|---------------|-----------|
| 1 <sup>st</sup> | 2.5%         | 6.5%          | 8.3%(140) |
| 2 <sup>nd</sup> | 2.2%         | 5.6%          | 7.4%(168) |



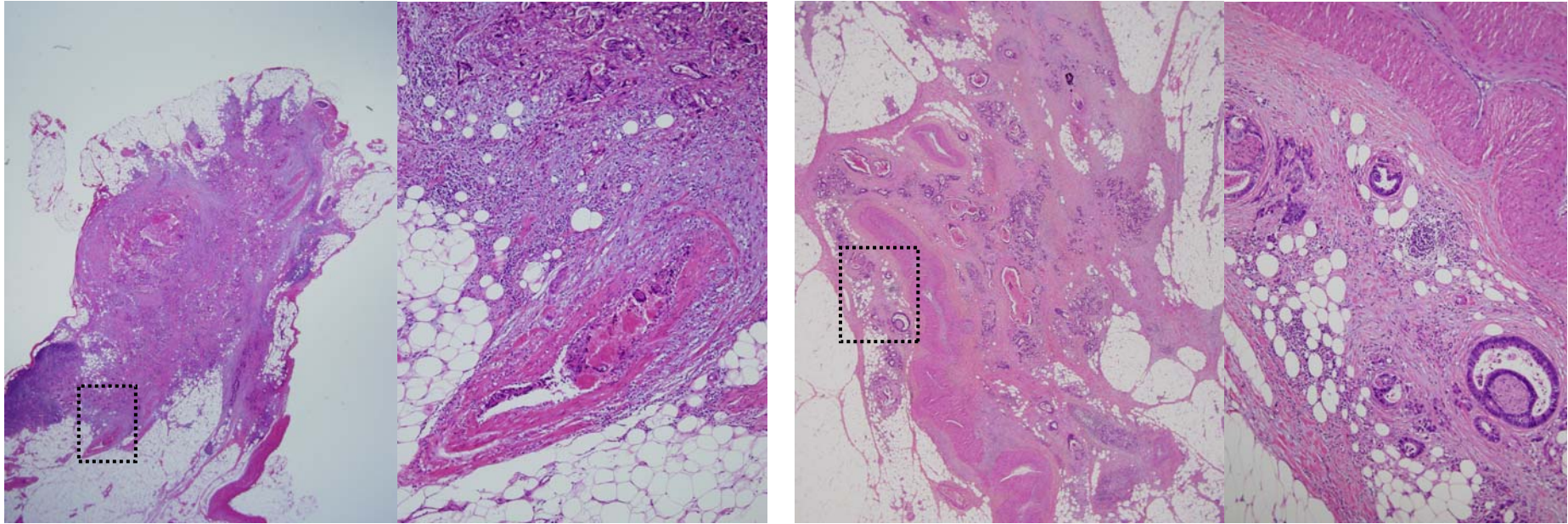
# I-ND



辺縁が不整な腫瘍結節

| Data set        | 原発巣に付着する脂肪織内 | LNとして提出された組織内 | Total     |
|-----------------|--------------|---------------|-----------|
| 1 <sup>st</sup> | 2.5%         | 7.6%          | 9.5%(159) |
| 2 <sup>nd</sup> | 3.6%         | 6.9%          | 9.7%(218) |

# I-ND☆



結節辺縁に静脈・神経侵襲を伴う5mm以上の腫瘍結節

| Data set        | 原発巣に付着する脂肪織内 | LNとして提出された組織内 | Total    |
|-----------------|--------------|---------------|----------|
| 1 <sup>st</sup> | 0.9%         | 1.9%          | 2.7%(45) |
| 2 <sup>nd</sup> | 0.9%         | 2.5%          | 3.3%(74) |

## N分類の予後分類能

|            | N因子の条件         |                 |                      |                        |
|------------|----------------|-----------------|----------------------|------------------------|
|            | ①純粋なLN<br>転移のみ | ②全EXをN<br>とした場合 | ③辺縁-rule<br>(TNM 6版) | ④VAS/NI以<br>外がNの場<br>合 |
|            | 5年生存率          |                 |                      |                        |
| N0         | 93.4           | 93.4            | 93.6                 | 94.1                   |
| N1         | 78.2           | 80.8            | 79.0                 | 80.5                   |
| N2         | 66.3           | 65.9            | 65.8                 | 65.2                   |
| N3         | 50.8           | 49.1            | 51.8                 | 49.1                   |
| $\chi^2$ 値 | 233.4          | 277.9           | 240.9                | 281.3★                 |
| -2対数尤度     | 4259.1         | 4220.3          | 4251.6               | 4220.6                 |

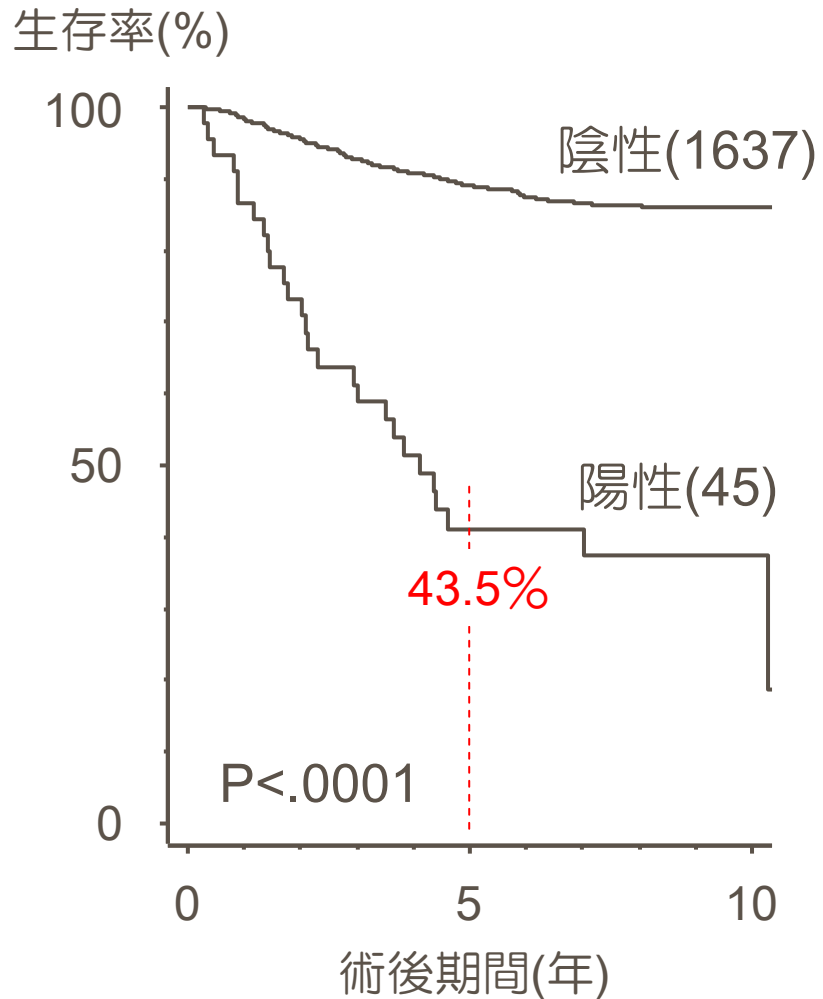
## 各種非連続性癌進展病巣陽性症例の 5年生存率

| 非連続進展形態 | 1st cohort | 2nd cohort |
|---------|------------|------------|
| 純粹なLN転移 | 76.3%      | 74.4%      |
| EX      | 73.8%      | 64.9%      |
| VAS/NI  | 71.7%      | 64.8%      |
| S-ND    | 74.5%      | 64.9%      |
| I-ND    | 70.3%      | 61.1%      |
| I-ND★   | 43.5%      | 43.2%      |

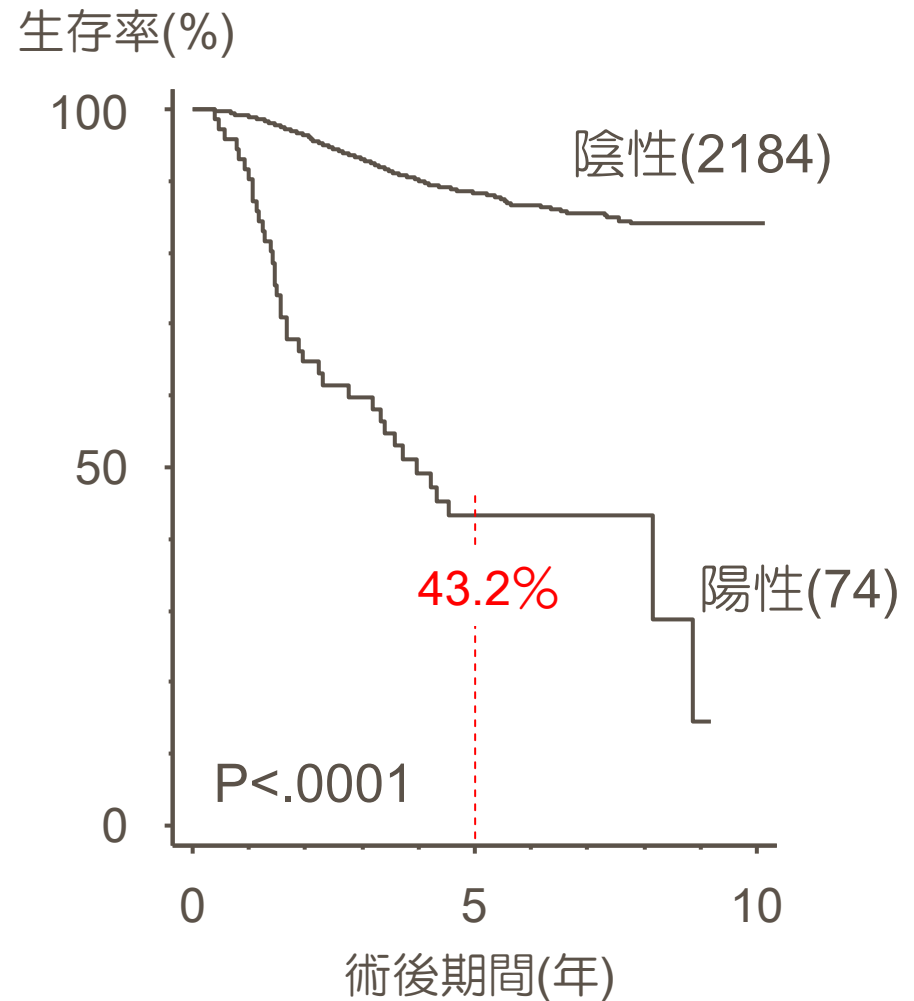


Disease-specific survival  
IND☆と生存率曲線

1st cohort



2nd cohort



## 本プロジェクト研究の結論

1. 予後分別能の観点から、VAS/NI以外の全てのEXのステージ分類上の扱いは、リンパ節転移と同様にすることが良い。
2. I-ND☆の予後に対する負のimpactは、リンパ節転移や他の種類のEXを凌駕する。

# 大腸癌取扱い規約【第7版】

## 14 ■ 規約

### 3.2.1.3 リンパ節転移〈説明48ページ〉

NX：リンパ節転移の程度が不明である。

N0：リンパ節転移を認めない。

N1：腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が3個以下。

N2：腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が4個以上。

N3：主リンパ節または側方リンパ節転移を認める。

注1：郭清の対象となる腸管傍リンパ節の範囲は、結腸・直腸S状部・直腸における腫瘍の局在とその支配動脈の関係で決まる(45～47頁参照)。

⋮

注7：腸管壁外の脂肪織内などにリンパ節構造のない病巣があれば、それを記載する(48頁参照)。

# 大腸癌取扱い規約【第？版】

## 14 ■ 規約

### 3.2.1.3 リンパ節転移<説明48ページ>

NX：リンパ節転移の程度が不明である。

N0：リンパ節転移を認めない。

N1：腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が3個以下。

N2：腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が4個以上。

N3：主リンパ節または側方リンパ節転移を認める。

注1：郭清の対象となる腸管傍リンパ節の範囲は、結腸・直腸S状部・直腸における腫瘍の局在とその支配動脈の関係で決まる(45～47頁参照)。

⋮

注7：腸管壁外の脂肪織内などのリンパ節構造のない癌病巣(tumor deposit: TD)は、リンパ節転移と同様にN因子として扱う(48頁参照)。



# 大腸癌取扱い規約【第7版】

## 48 ■ 説明

### 3.2.1.3 リンパ節転移〈規約14頁〉

注7：腸管壁外の脂肪織内などにリンパ節構造のない病巣があれば、それを記載する(48頁参照)。

腸管壁外の脂肪織内などにあるリンパ節構造のない癌巣には、散在した小癌巣(A)、脈管侵襲(B)、神経周囲侵襲(C)、少し大きめの癌病巣がある。

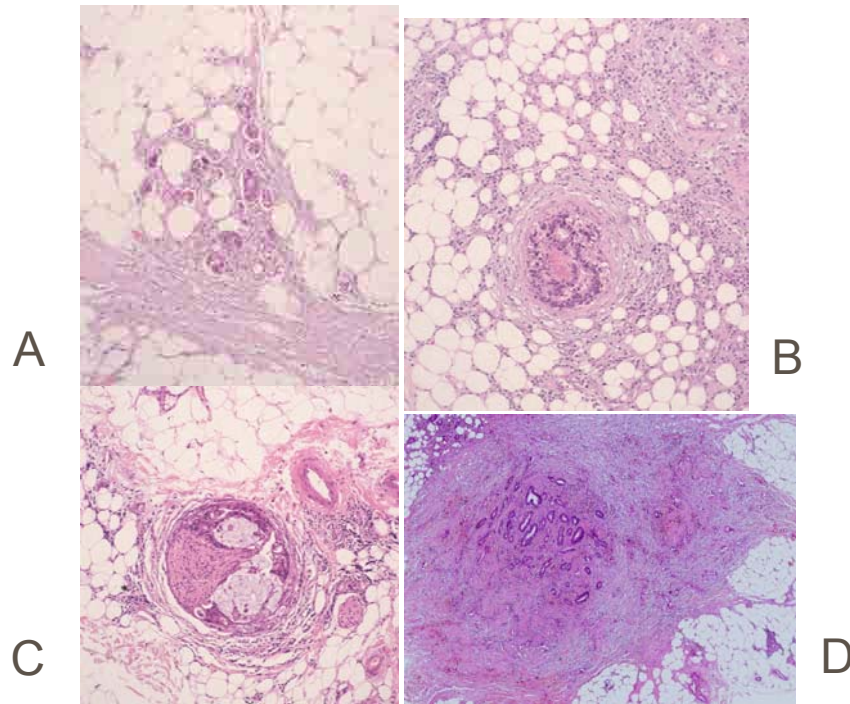


図18 腸管壁外の脂肪織内等のリンパ節構造のない癌巣

- A. 散在した小癌巣
- B. 脈管侵襲
- C. 神経周囲侵襲
- D. 少し大きめの癌病巣

# 大腸癌取扱い規約【第？版】

## 48 ■ 説明

### 3.2.1.3 リンパ節転移〈規約14頁〉

注7： 腸管壁外の脂肪織内などのリンパ節構造のない癌病巣(tumor deposit: TD)は、リンパ節転移と同様にN因子として扱う(48頁参照)。

- 1) 純粋な脈管侵襲、神経周囲侵襲はTDに含めない。
- 2) 静脈や神経に侵襲所見を有する大型のTD(A,B) は、リンパ節転移や他のTDと比して予後不良因子としての重み大きい。

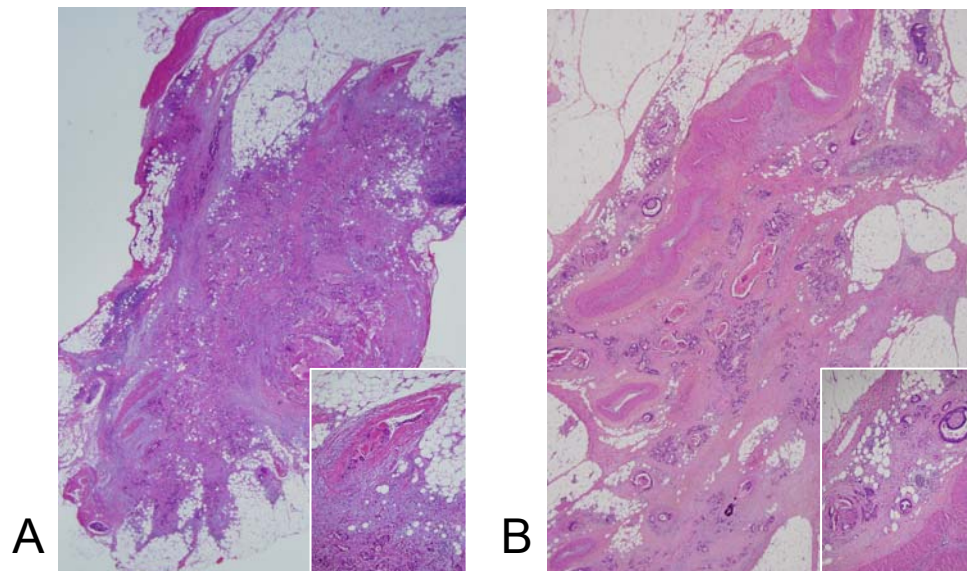


図18 不良な予後と関与が深いTD

静脈(A)や神経(B)への侵襲所見を伴う大型の癌結節

---

## 大腸癌研究会『リンパ節構造のない壁外非連続性 癌進展病巣に関する研究』プロジェクト委員会

---

望月英隆（委員長）、落合淳志、池上雅博、山田一隆、  
白水和雄、亀岡信悟、九嶋亮治、高橋慶一、味岡洋一、  
正木忠彦、大倉康男、長谷和生、河内 洋、岩屋啓一、  
和田 了、佐藤浩一、久須美貴哉、上野秀樹（事務局）