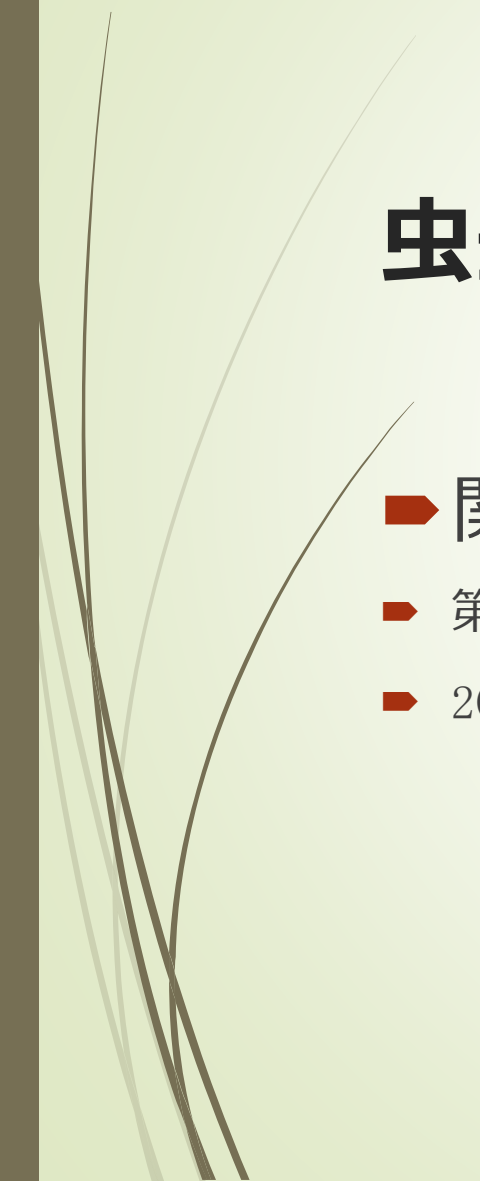




虫垂癌の臨床病理学的研究

- 関西労災病院 外科 村田幸平
 - 第96回大腸癌研究会 プロジェクト研究終了報告
 - 2022年 1月21日（金） 14：00～14：10
- 

研究概要

＊大腸癌取扱い規約第8版「虫垂癌と肛門管の癌は、大腸とは別に集計することが望ましい」

＊その後、規約第9版では「TNM分類を用いる」と記載

＊大腸癌治療ガイドライン2019年版

虫垂癌に関わる記載なし。

＊国際対がん連合(UICC)TNM分類(第8版2017年)

虫垂癌については大腸癌と別の分類あり。

本プロジェクトは、過去の虫垂癌手術症例から、診断方法、手術方法、病理結果、化学療法、予後などのデータを可能な限り収集し、本邦における虫垂癌の詳細な臨床病理学的特徴と予後因子を明らかにすることを目的としています。

さらに、UICCによるTNM分類(8版)の妥当性を検証し、本邦に最適化された虫垂癌の病期分類や治療方法を考案し、大腸癌取扱い規約、大腸癌治療ガイドラインへの提言を行うこともできると考えています。

→2017年7月より研究開始

虫垂癌のTNM分類(第8版)2017年 1 月

■ TNM分類第7版からの大きな変更点

- ・ LAMN(Low-grade appendiceal mucinous neoplasm)を癌として扱う。
- ・ T4aや腹膜播種の定義から「右下腹部 (right lower quadrant) に限局」の記載がなくなった。

・ stage IVの細分類：

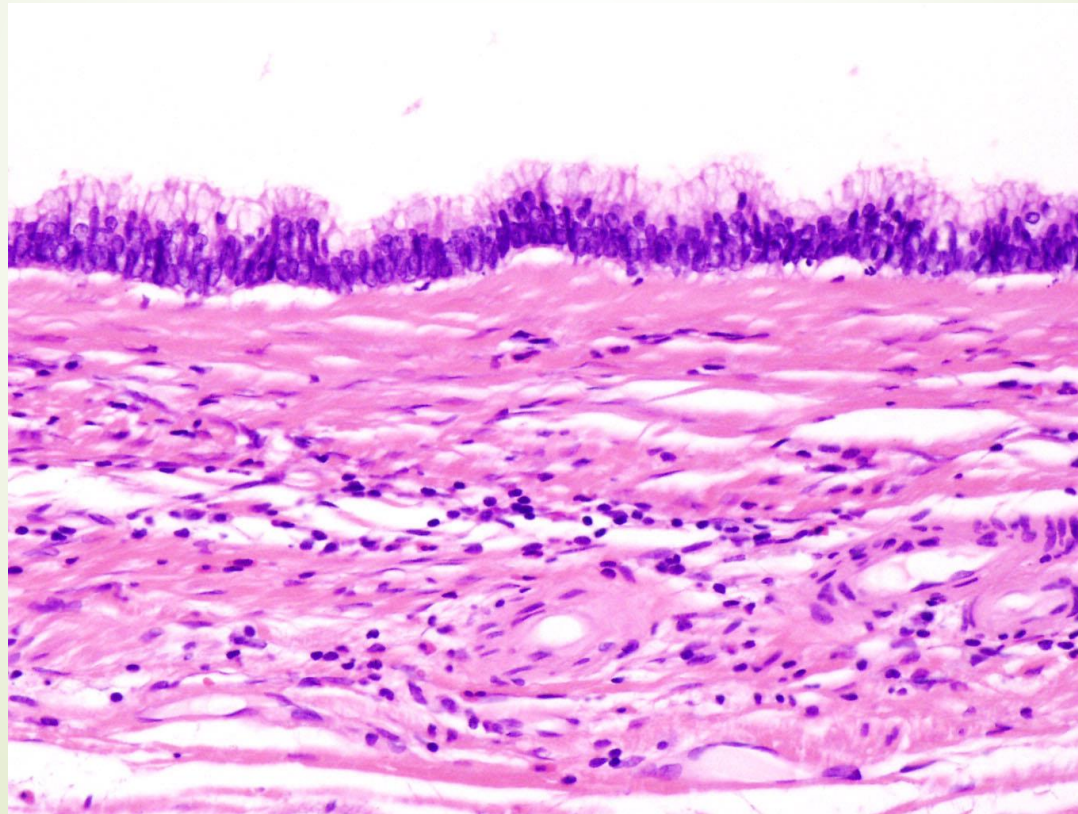
IV A：粘液のみ (M1a) または高分化細胞 (G1) の腹膜播種 (M1b)

IV B：中分化 (G2) または低分化 (G3) 細胞の腹膜播種

IV C：腹膜播種以外の遠隔転移 (M1c)

低異型度虫垂粘液性腫瘍（low-grade appendiceal mucinous neoplasm: LAMN）と腺腫との違い（八尾委員からのコメント）

- 腺腫との鑑別点は、腺腫では粘膜筋板が保持されているが、LAMNでは細胞像および異型度は腺腫と同等であるが、粘膜筋板は消失して腫瘍性上皮は線維化組織に裏打ちされている像（図を参照）を示し、この像は浸潤相当の像であると解釈されています。



登録症例数 n=922

がん研有明病院	92	大阪警察病院	27	関西労災病院	18	埼玉県済生会栗橋病院	9
都立駒込病院	71	国立がん研究センター東病院	26	市立東大阪医療センター	17	近畿中央病院	9
西神戸医療センター	39	神奈川県立がんセンター	24	市立池田病院	16	東邦大学医療センター 大森病院	9
箕面市立病院	37	国立がん研究センター中央病院	23	東京女子医科大学 東医療センター	15	国立病院機構大阪医療センター	8
市立豊中病院	36	大阪大学	23	日生病院	14	栃木県立がんセンター	7
順天堂大学	34	大阪国際がんセンター	23	札幌医科大学	13	JCHO大阪病院	7
山形県立中央病院	33	兵庫医科大学	19	八尾市立病院	11	九州大学病院	6
新潟県立がんセンター新潟病院	33	京都府立医科大学	19	聖マリアンナ医科大学 東横病院	11	市立伊丹病院	6
大阪急性期総合医療センター	33	東京女子医科大学	18	多根総合病院	10	市立吹田市民病院	5
愛知県がんセンター	32	静岡県立静岡がんセンター	18	大手前病院	10	兵庫県立西宮病院	5
大阪労災病院	29	堺市立総合医療センター	18	大阪府済生会千里病院	9	合計	922

Histological characteristics, n=922

虫垂粘液腫 (腺腫を含む)	251
虫垂粘液腫 (腺腫を含む), LAMN	31
悪性上皮性腫瘍	
腺癌	
粘液腺癌	261
粘液腺癌-高分化 G1	90
粘液腺癌-中分化 G2	61
粘液腺癌-低分化 G3	35
粘液腺癌-分化度不明 GX	74
粘液腺癌-腹膜偽粘液腫	1
粘液腺癌以外の腺癌	263
粘液腺癌以外の腺癌-乳頭	5
粘液腺癌以外の腺癌-高分化	104
粘液腺癌以外の腺癌-中分化	93
粘液腺癌以外の腺癌-低分化	32
粘液腺癌以外の腺癌-印環	18
粘液腺癌以外の腺癌-不明	11
不明	3
腺扁平上皮癌	1
未分化癌	3
胚細胞型カルチノイド	32

内分泌細胞腫瘍	38
神経内分泌腫瘍	23
カルチノイド腫瘍	1
神経内分泌細胞癌	13
MANEC	1
非上皮性腫瘍	2
神経鞘腫	2
リンパ腫	5
転移性腫瘍	1
子宮内膜症	3
病変なし	1
その他	9
不明	1
データ欠測	17

虫垂のTNM分類 T

T - 原発腫瘍

TX 原発腫瘍の評価が不可能

T0 原発腫瘍を認めない

Tis 上皮内癌：上皮内または粘膜固有層に浸潤

Tis (LAMN) 虫垂に局限する低異型度虫垂粘液性新生物（固有筋層に進展することもある無細胞性粘液または粘液性上皮による浸潤として定義される）

T1 粘膜下層に浸潤する腫瘍

T2 固有筋層に浸潤する腫瘍

T3 漿膜下層または虫垂間膜に浸潤する腫瘍

T4 臓側腹膜を貫通する腫瘍で、粘液性腹膜腫瘍または虫垂もしくは虫垂間膜の漿膜上の無細胞性粘液を含むもの、および/または他の臓器もしくは構造に直接浸潤する腫瘍

T4a 臓側腹膜を貫通する腫瘍で、粘液性腹膜腫瘍または虫垂もしくは虫垂間膜の漿膜上の無細胞性粘液を含むもの

T4b 他の臓器または構造に直接浸潤する腫瘍

虫垂のTNM分類 N

N – 領域リンパ節

NX 領域リンパ節の評価が不可能

N0 領域リンパ節転移なし

N1 1～3個の領域リンパ節転移

N1a 1 個の領域リンパ節転移

N1b 2～3個の領域リンパ節転移

N1c 漿膜下層または腹膜被覆のない結腸もしくは直腸の周囲軟部組織内に腫瘍デポジットすなわち衛星結節があるが、領域リンパ節転移なし

N2 4 個以上の領域リンパ節転移

領域リンパ節は回結腸動脈リンパ節である。

虫垂のTNM分類 M

M - 遠隔転移

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

M1a 腹腔内の腫瘍細胞を伴わない粘液のみ*

M1b 腹膜転移のみ(腫瘍細胞を伴う粘液を含む)**

M1c 腹膜転移以外の遠隔転移あり

原文は

* “Intraperitoneal acellular mucin only”

** “Intraperitoneal metastasis only, including mucinous epithelium”.

(上記日本語訳は大腸癌取扱い規約編者による)

虫垂のTNM分類 ステージング

病期

0 期	Tis	N0	M0	
0 期	Tis (LAMN)		N0	M0
I 期	T1, T2	N0	M0	
IIA 期	T3	N0	M0	
IIB 期	T4a	N0	M0	
IIC 期	T4b	N0	M0	
IIIA 期	T1, T2	N1	M0	
IIIB 期	T3, T4	N1	M0	
IIC 期	T に関係なく		N2	M0
IVA 期	T に関係なく		N に関係なく	M1a
	T に関係なく		N に関係なく	M1b G1
IVB 期	T に関係なく		N に関係なく	M1b G2, G3, GX
IVC 期	T に関係なく		N に関係なく	M1c G に関係なく

G—病理組織学的分化度について

➡AJCC Cancer Staging Manual (8th, 2017)

虫垂粘液癌のgrading

G1: 高分化かつ軽度細胞異型。浸潤性がなく、膨張性の増大。LAMNとほぼ同義。

G2: 中分化かつ高度細胞異型。浸潤性はあるが、印環細胞はない。HAMN (High-grade Appendiceal Mucinous Neoplasm)を含む。

G3: 低分化かつ印環細胞を伴う高度細胞異型。浸潤性あり。

G4: (未分化癌)はG3と同様に扱ってよい。

論文の進捗状況

- ➡ 第一報（がん研有明病院 松井信平）「粘液癌」 **大腸癌研究会優秀論文賞**

Analysis of Clinicopathological Characteristics of Appendiceal Tumors in Japan: A Multicenter Collaborative Retrospective Clinical Study—A Japanese Nationwide Survey. Shimpei Matsui, et al. *Diseases of the Colon & Rectum* vol63:10 (2020).

- ➡ 第二報（都立駒込病院 山口達郎）「低異型度虫垂粘液性腫瘍（LAMN）の検討」

Clinicopathological Characteristics of Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasm. Tatsuro Yamaguchi, et al. *Digestive Surgery* (2021).

- ➡ 第三報（大阪府立急性期・総合医療センター 井上彬）「腹腔鏡手術の意義」

Open Versus Laparoscopic Surgery For Primary Appendiceal Tumors: A Large Multicenter Retrospective Propensity Score-matched Cohort Study In Japan. Akira Inoue et al. *Surgical Endoscopy* (2021).

- ➡ 第四報（市立豊中病院 竹山廣志）「リンパ節郭清および追加切除について」

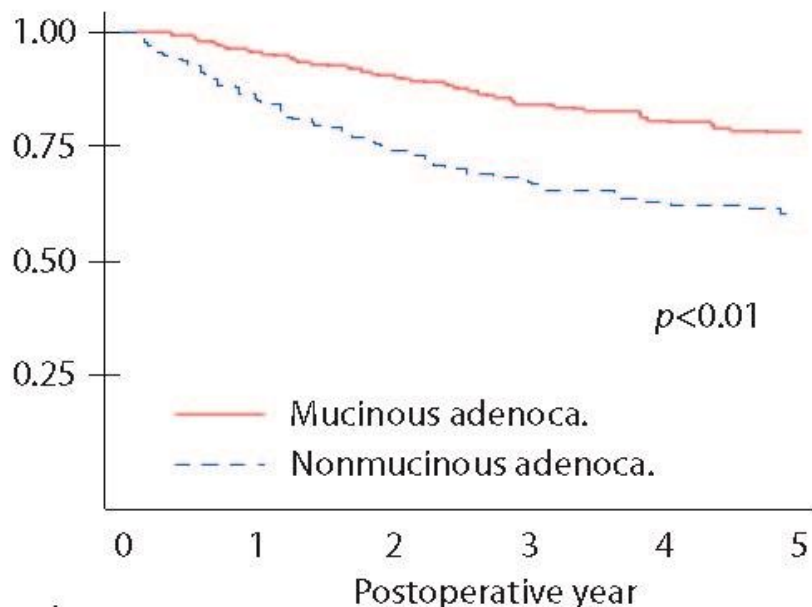
Clinical significance of lymph node dissection and lymph node metastasis in primary appendiceal tumor patients after curative resection: A Retrospective Multicenter Cohort Study. Hiroshi Takeyama et al. *Journal of Gastrointestinal Surgery* (2022).

- ➡ 第五報（西神戸医療センター 塩田哲也）「虫垂杯細胞腫瘍」投稿中

Matsui, et al.

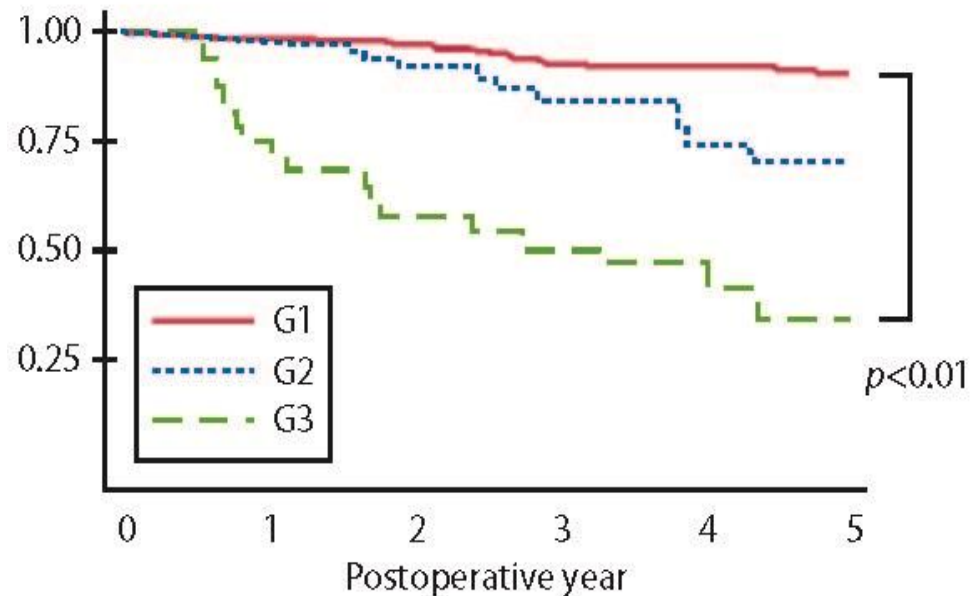
Diseases of the Colon & Rectum (2020)

Overall survival rate



Mucinous vs Non-mucinous

Overall survival rate

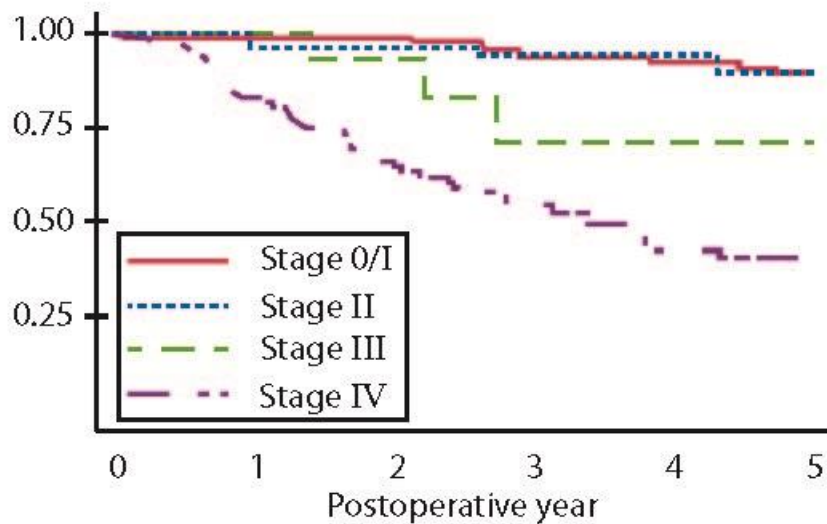


Grading in Mucinous

Matsui, et al.

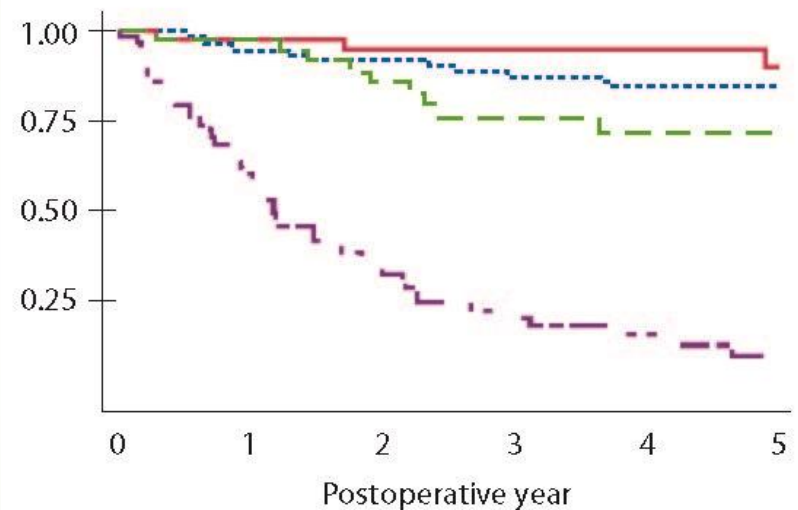
Diseases of the Colon & Rectum (2020)

Overall survival rate



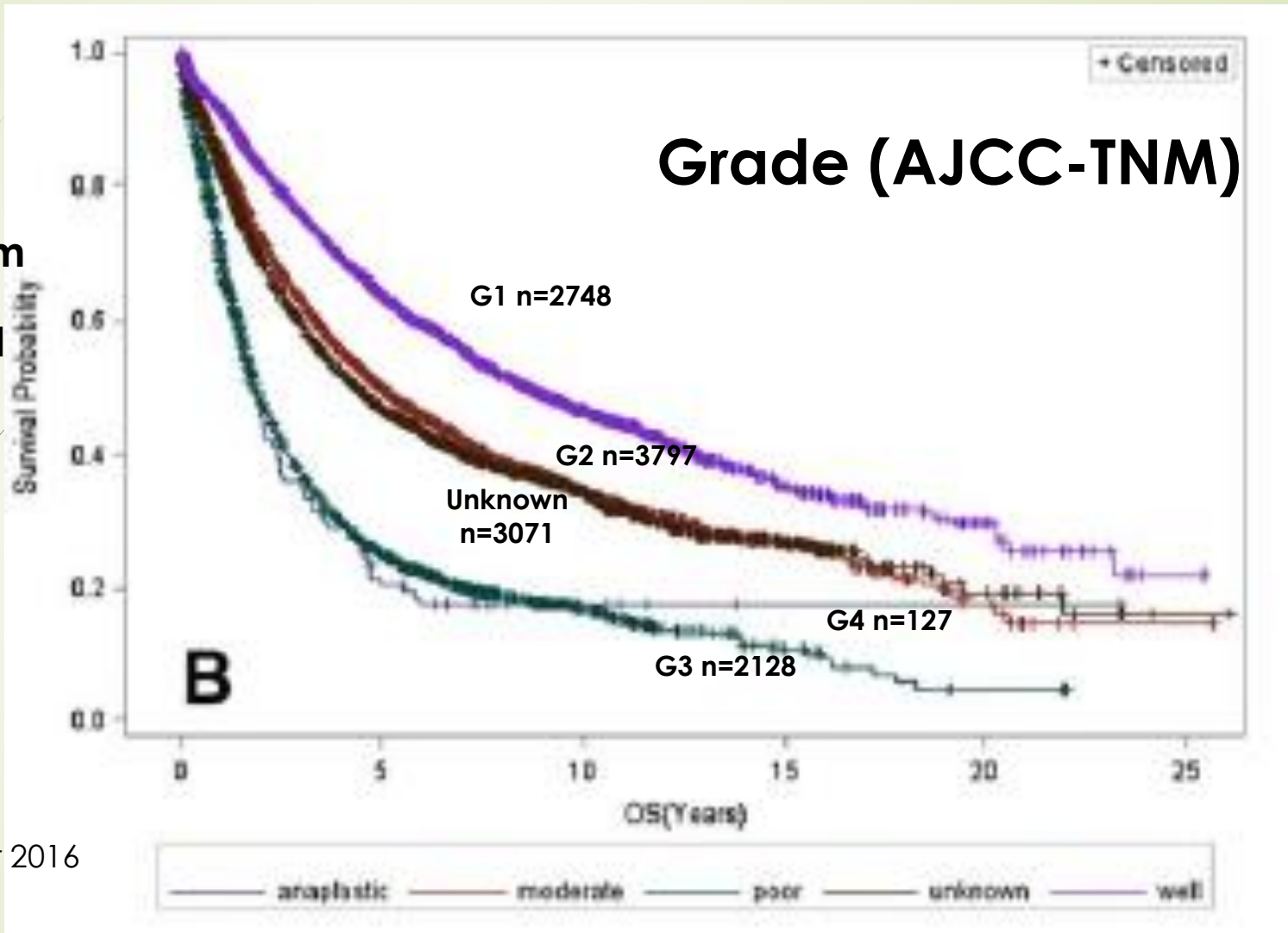
Staging in Mucinous

Overall survival rate



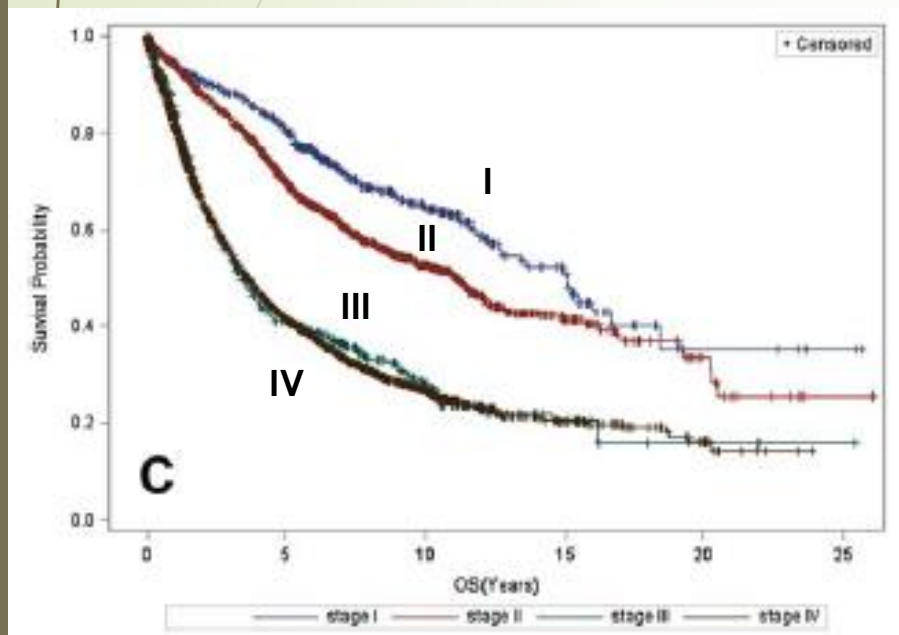
Staging in non-Mucinous

Appendiceal
Adenocarcinoma
1985-2006
NCDB n=11,871

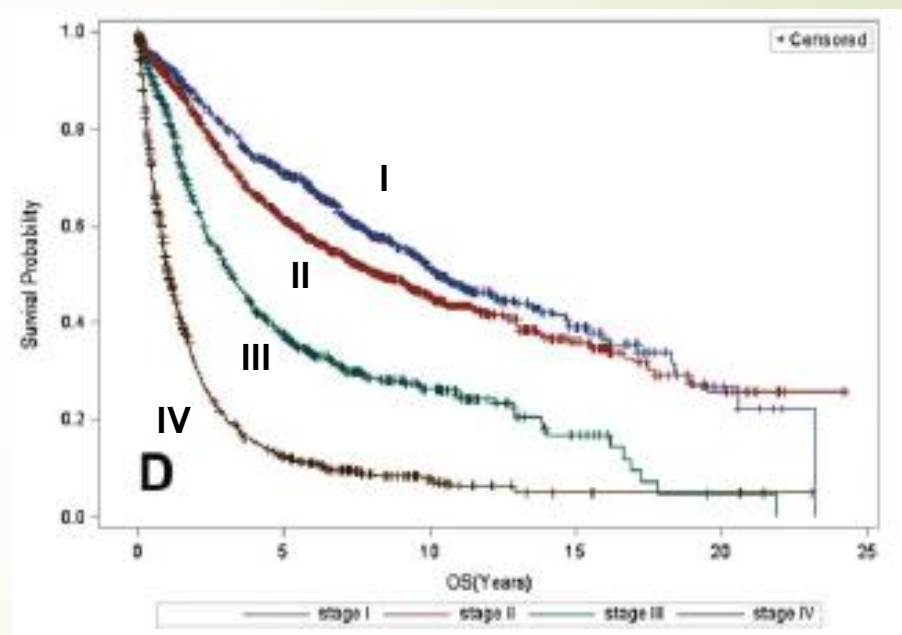


Appendiceal Adenocarcinoma 1985-2006 NCDB n=11,871

Mucinous n=5971

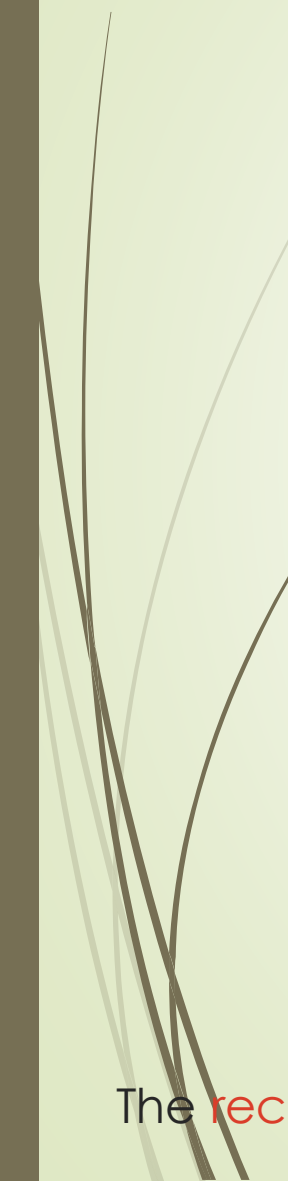


Non-Mucinous n=4805



Asare, et al. Cancer 2016

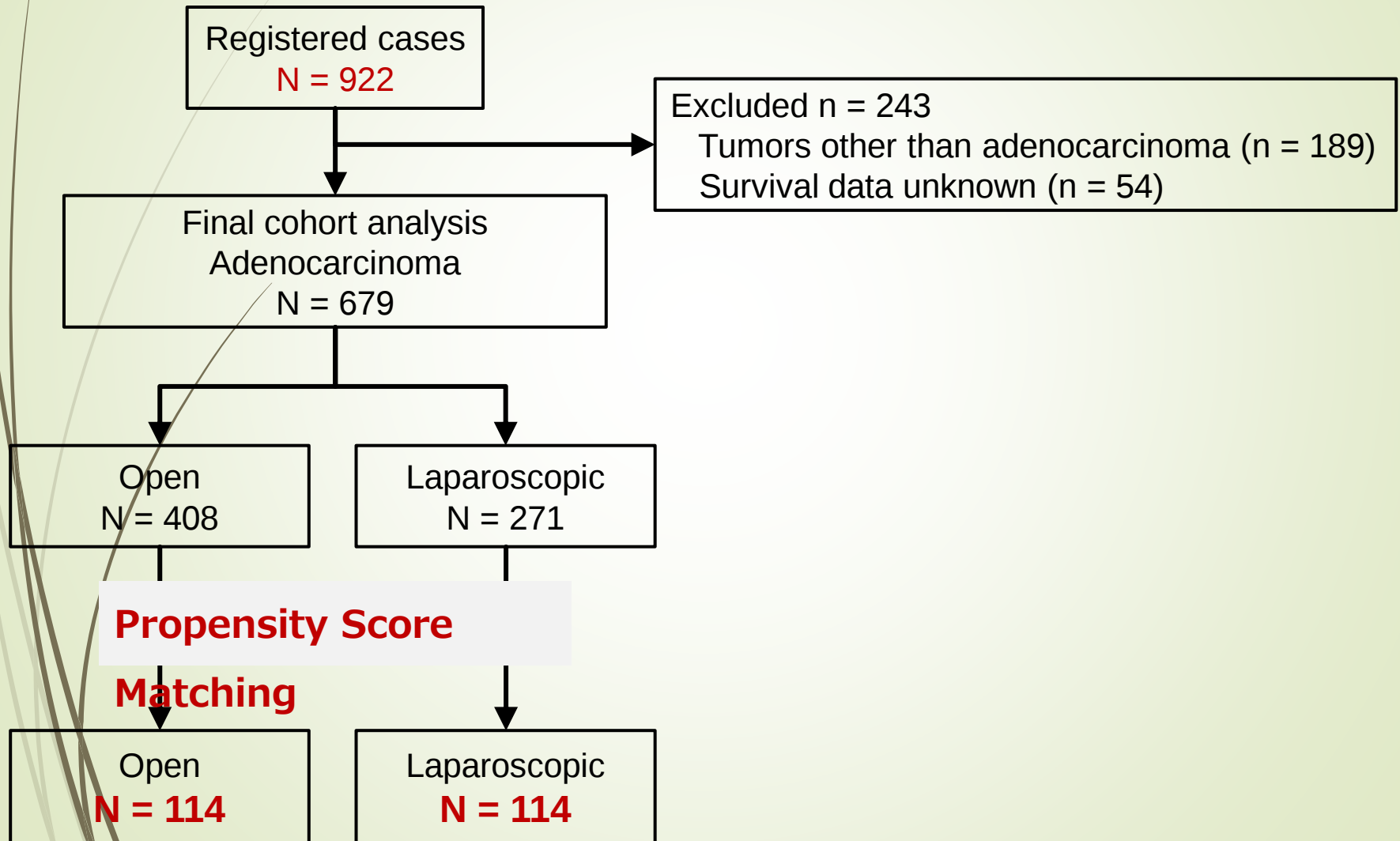
Yamaguchi, et al. Digestive Surgery (2021)

Age	Gender	Histology	TNM classification	Recurrence site
57	Female	LAMN	T4bNXM0	Peritoneum
60	Male	LAMN	TisN0M0	Peritoneum
53	Female	LAMN	T4aN0M0	Peritoneum
77	Female	LAMN	T4aN0M1a	Peritoneum
71	Female	G1	T4bNXM1c*	Vagina/Bladder
43	Female	G1	T4aN0M0	Peritoneum
62	Female	G1	TisN0M1b	Pleura
52	Female	G1	T4bN0M0	Peritoneum/Ovary
85	Male	G1	T1N0M0	Liver
78	Female	G2	T3N0M0	Liver/Lung
78	Female	G2	T3NXM1b	Peritoneum
64	Female	G2	TXN2M1b	Lymph node
49	Male	G2	T3N0M0	Peritoneum
58	Male	G2	T4aN0M0	Peritoneum
84	Female	G2	T3N0M0	Unknown
46	Female	G2	T4bN1bM0	Lung
73	Female	G2	T4aN0M0	Unknown
72	Female	G3	T3N2M1b	Liver
50	Male	G3	T3N2M1b	Peritoneum
45	Male	G3	T3N1aM0	Peritoneum
53	Male	G3	T3NXM0	Peritoneum

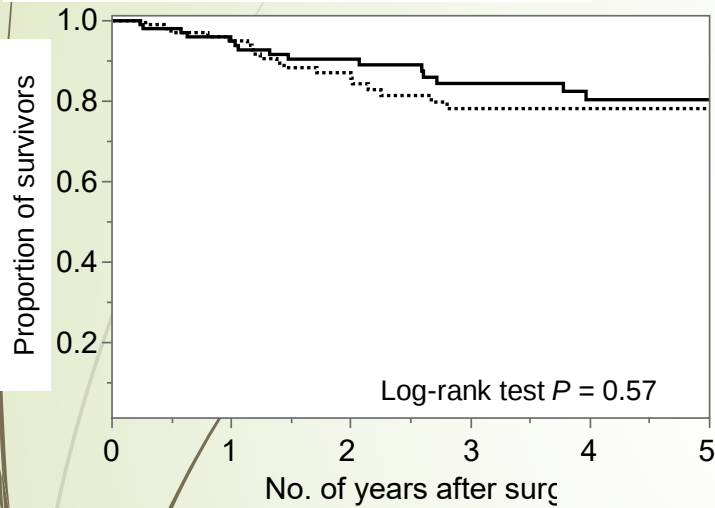
The **recurrence site** of mucinous appendiceal tumor after curative resection

Inoue et al. Surgical Endoscopy (2020)



Inoue et al. Surgical Endoscopy (2020)

Recurrence-free survival



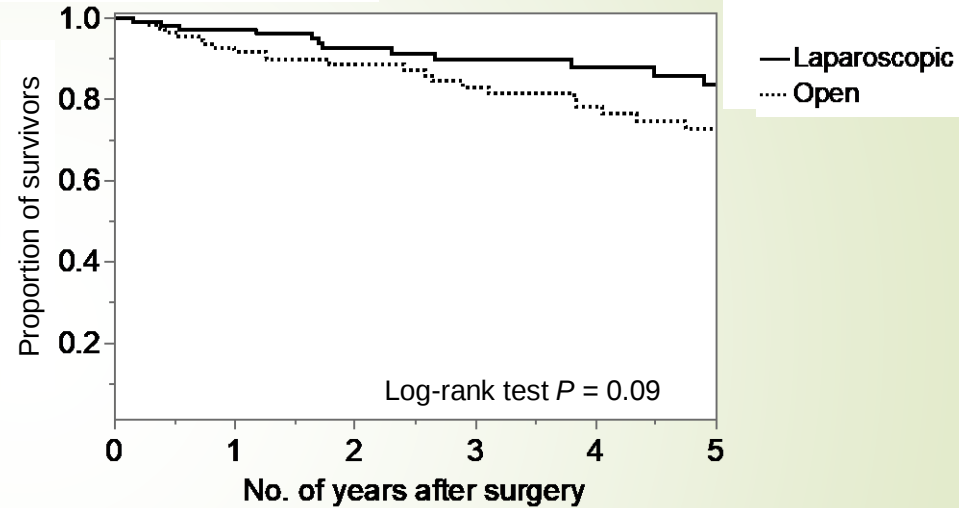
Number at risk

Laparoscopic	109	88	63	52	38	31
Open	107	92	63	47	39	31

5-year RFS rates (95% confidence intervals)

Laparoscopic	80.4% (71.03–89.73)
Open	78.2% (69.02–87.32)

Overall survival



Number at risk

Laparoscopic	114	95	71	60	43	34
Open	114	99	73	57	46	35

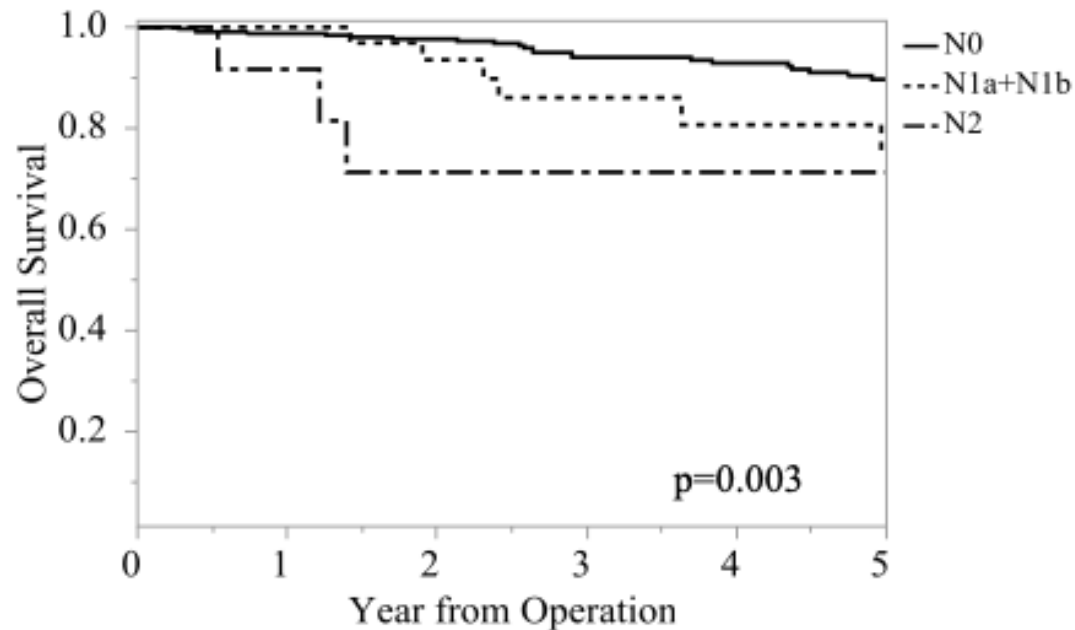
5-year OS rates (95% confidence intervals)

Laparoscopic	83.5% (74.39–92.65)
Open	72.7% (62.30–83.04)

Laparoscopic vs Open

Takeyama et al. J of Gastrointestinal Surg (2022)

B リンパ節転移Status別の予後曲線



N0	344	294	240	196	159	126
N1a+N1b	33	33	27	22	16	14
N2	12	10	5	5	5	4

5-year OS rates (95% confidence intervals)

N0	89.65% (84.56%-93.20%)
N1a+N1b	75.30% (53.85%-88.84%)
N2	71.30% (39.07%-90.58%)

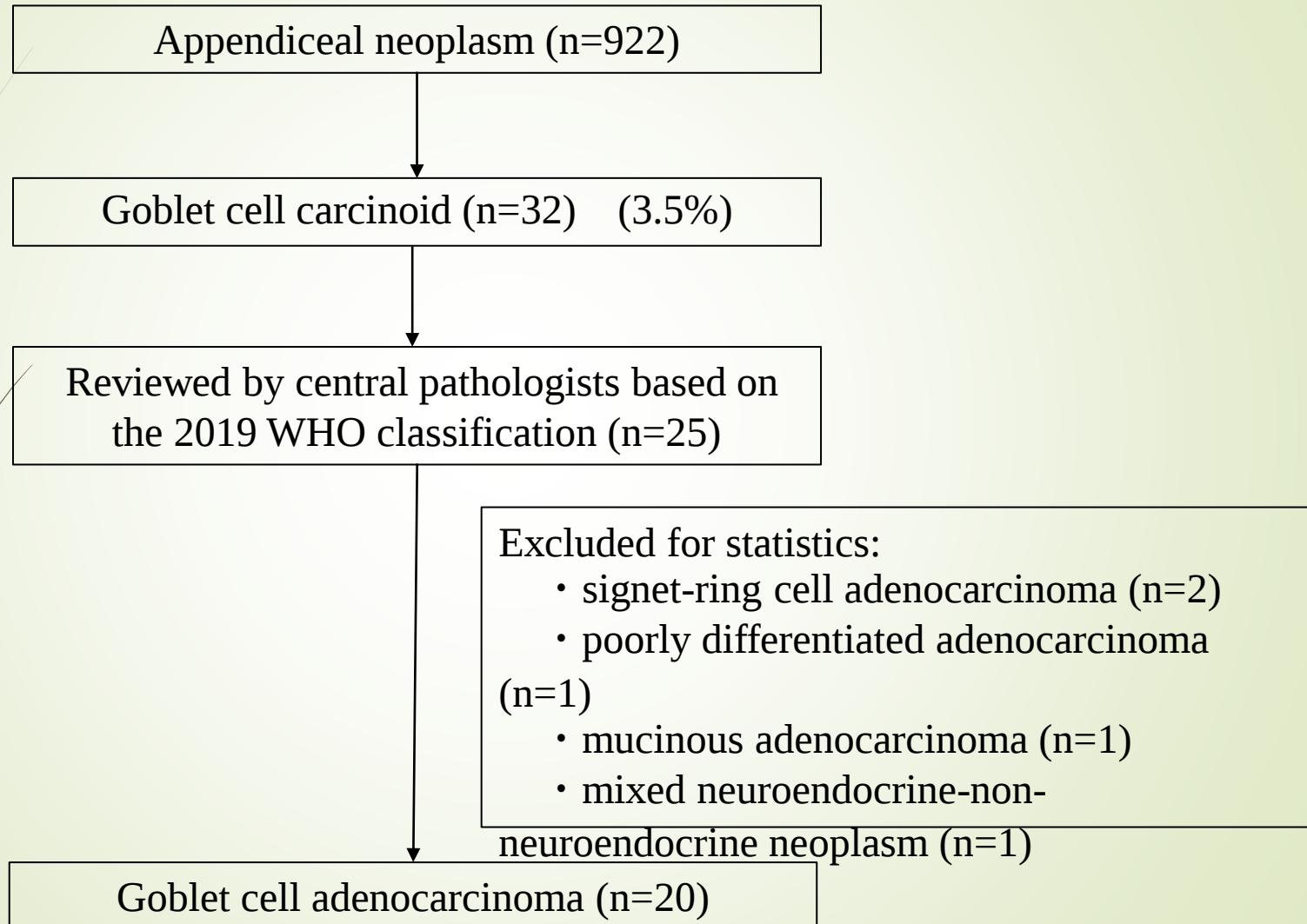
Takeyama et al. J of Gastrointestinal Surg (2022)

Table 4 リンパ節転移とTumor depth および Histological type の相関

Dissection group	N0 (n = 263)	N1a+N1b (n = 33)	N2 (n = 12)	P Value
All (n = 308), n (%)	263 (85.39)	33 (10.71)	12 (3.90)	
Tis+T1 (n = 113), n (%)	113 (100)	0 (0)	0 (0)	<0.0001
T2 (n = 20), n (%)	18 (90.0)	2 (10.0)	0 (0)	
T3 (n = 92), n (%)	75 (81.52)	13 (14.13)	4 (4.35)	
T4a+T4b (n = 83), n (%)	57 (68.67)	18 (21.69)	8 (9.64)	
LAMN+G1 (n = 122), n (%)	122 (100)	0 (0)	0 (0)	
Tis+T1 (n = 88), n (%)	88 (100)	0 (0)	0 (0)	—
T2 (n = 1), n (%)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
T3 (n = 23), n (%)	23 (100)	0 (0)	0 (0)	
T4a+T4b (n = 10), n (%)	10 (100)	0 (0)	0 (0)	
G2+G3+Non-mucinous (n = 186), n (%)	141 (75.81)	33 (17.74)	12 (6.45)	
Tis+T1 (n = 25), n (%)	25 (100)	0 (0)	0 (0)	0.0146
T2 (n = 19), n (%)	17 (89.47)	2 (10.53)	0 (0)	
T3 (n = 69), n (%)	52 (75.36)	13 (18.84)	4 (5.80)	
T4a+T4b (n = 73), n (%)	47 (64.38)	18 (24.66)	8 (10.96)	

→ **LAMN+G1** または **Tis+T1** はリンパ節転移を1例も認めず

Goblet cell adenocarcinoma



Goblet cell adenocarcinoma 2019 WHO classification (5th edition)

Grade	Tubular or clustered growth (low-grade pattern)	Loss of tubular or clustered growth (any combination of high-grade patterns)
Grade 1 (low-grade)	> 75%	< 25%
Grade 2 (Intermediate-grade)	50-75%	25-50%
Grade 3 (high-grade)	< 50%	> 50%

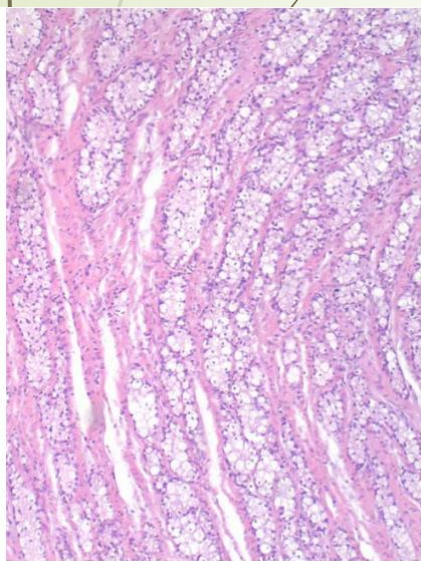


FIGURE 2. Low-grade pattern in goblet cell adenocarcinoma

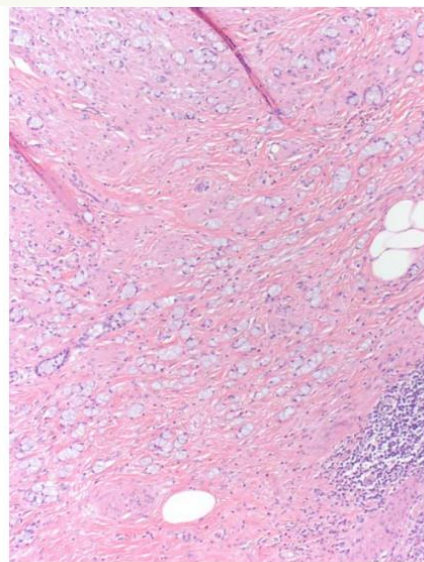
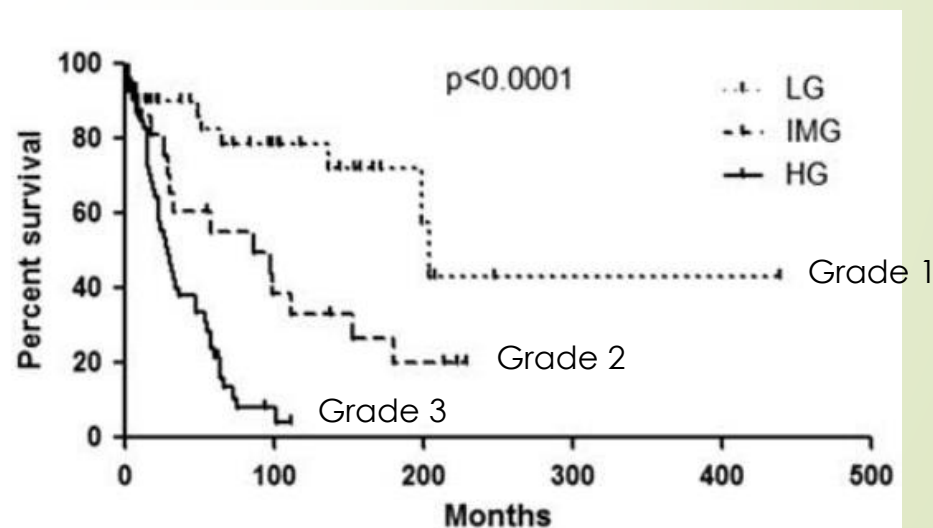


FIGURE 7. High-grade histologic pattern in goblet cell ad-



Grade 1 (low-grade)

Grade 3 (high-grade)

進行再発症例の詳細 (n=8)

	Age	Final operation	T	N	Stage	Grade	LVI	Pn	Metastatic site
Case 1	74	ICR	T3	N0	IIa	G3	LVI 0	Pn +	peritoneal pleural
Case 2	43	ICR	T3	N1a	IIIb	G2	LVI +	Pn +	peritoneal
Case 3	68	ICR	T3	N1a	IIIb	G3	LVI 0	Pn +	peritoneal
Case 4	51	ICR	T4a	N0	IVb	G3	LVI +	Pn +	peritoneal
Case 5	69	RHC	T4a	N2	IVb	G3	LVI +	Pn +	peritoneal
Case 6	60	RHC	T4b	N1b	IVb	G3	LVI +	Pn 0	peritoneal
Case 7	74	ICR	T4b	N2b	IVb	G3	LVI +	Pn +	peritoneal
Case 8	68	Stoma formation	TX	NX	IVb	G3	LVI 0	Pn 0	peritoneal ovary

ICR: ileocecal resection, RHC: right hemicolectomy, LVI: lymphovascular invasion, Pn: perineural invasion, G2: intermediate-grade GCA, G3: high-grade GCA

総 括

- 1 虫垂癌の分類をTNMver8に従うことは妥当である。
- 2 LAMN（低異型虫垂粘液性腫瘍）は粘液癌G1として扱い、大腸癌登録する。腹膜播種再発の可能性がある。
- 3 ステージングのために、虫垂粘液癌にはグレード分類を行う。G1はLAMNとほぼ同義、G3は印環細胞を含む。G2はそれ以外。
- 4 「杯細胞型カルチノイド」はWHOのTNMでは「杯細胞腺癌（Goblet Cell Adenocarcinoma）」とされ、グレード分類があり、他の腺癌同様のステージングを行う。

ガイドライン改訂へ向けての提言

- 1 Stage 0 のLAMNでも腹膜播種再発例があるが、定期的CTの必要性は不明。当面は大腸癌Stage I,IIに準じたサーベイランスを行う？
- 2 虫垂切除後にLAMNと判明し、T2以深であった場合でも、リンパ節郭清のための追加切除は不要？
- 3 同様にLAMN以外の組織型かつT1以深なら、当面は一般の大腸癌の追加切除ルールを適応？（データが集積したらT1は追加切除不要か？）
- 4 「杯細胞腺癌（Goblet Cell Adenocarcinoma）」にも一般の大腸癌の追加切除ルールを適応？

研究事務局

岡村 修 市立吹田市民病院 外科

賀川義規 大阪府立急性期・総合医療センター 外科

武田 和 箕面市立病院 外科

藤井 誠 大阪大学医学部 保健学科

水島恒和 大阪警察病院 外科

➡ 4年間のご協力ご指導ありがとうございました。