

# 直腸癌の壁外浸潤距離に関する臨床的意義

## プロジェクト研究参加施設

愛知県がんセンター中央病院

大阪市立大学院医学研究科腫瘍外科

大阪大学大学院医学系研究科外科系臨床医学専攻消化器外科学

鹿児島大学腫瘍制御学

金沢医科大学消化器外科治療学

北里大学医学部外科

京都大学医学部附属病院

九州大学大学院消化器総合外科

久留米大学外科

国立がんセンター中央病院

国立がんセンター東病院

埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科

埼玉県立がんセンター消化器外科

札幌医科大学医学部第一外科

四国がんセンター

自治医科大学大宮医療センター総合医学第2

高野病院

東京都立駒込病院

東京女子医科大学第二外科

東京女子医科大学東医療センター

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腫瘍外科学

東邦大学医療センター大森病院一般消化器外科

奈良県立医科大学消化器総合外科

新潟県立がんセンター新潟病院

日本医科大学千葉北総病院外科

福井大学医学部第一外科

防衛医科大学校第一外科

北海道大学医学部第一外科

新潟大学大学院医歯学総合研究科分子診断病理学

国立がんセンター中央病院 臨床検査部病理

九州大学大学院 医学研究院 形態機能病理学

鹿児島大学大学院腫瘍学講座人体がん病理学分野

独協医科大学病理部

# 集積状況

## 1. 集積症例

1995年1月1日～1999年12月31日までの間に切除された根治度AのT3, T4の直腸癌症例(Rsを除く)。28施設から、1091例の症例が集積できた。このうち、利用できるデータは、1054例であった。

# 研究目的

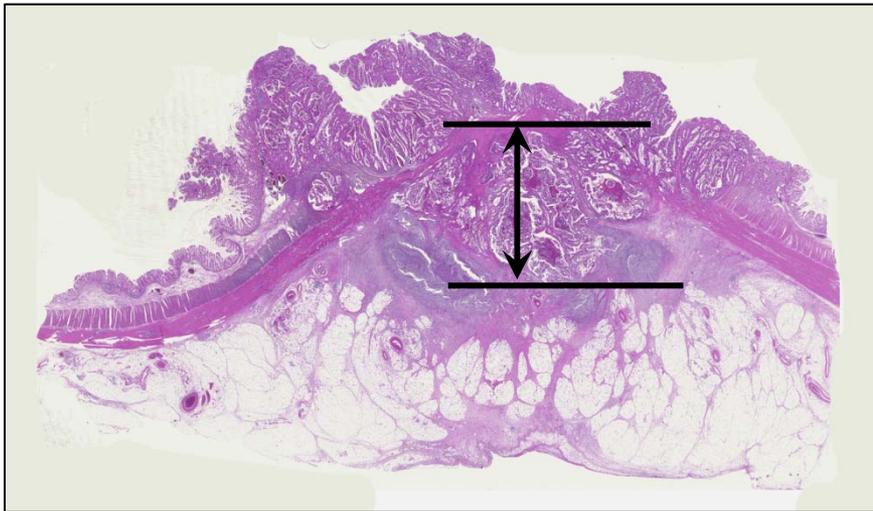
1. 壁外浸潤距離の臨床的意義をあきらかにする。即ち、予後因子として有用か否か？ 健存率、生存率に影響を及ぼすか？

# 統計学的解析方法

1. 統計学的解析ソフトとして SAS Institute のStatView (ver5), JMP (ver7)を用い、すべての臨床病学的予後因子のコード化を行った。
2. 壁外浸潤距離のカットオフ値は、ROC曲線で推測し、Odds ratio、 $\chi^2$ 値、p値、Hazards ratio、95%CIを総合的に考慮し決定した。
3. 種々の予後因子と再発の有無との関連性には、ロジスティック回帰分析を、健存時間、生存時間を考慮した再発に影響を及ぼす予後因子の推測にはCox比例ハザードモデルを用いた。
4. 健存率、生存率の計算にはKaplan Meier法、有意差検定には Logrank testを用いた。

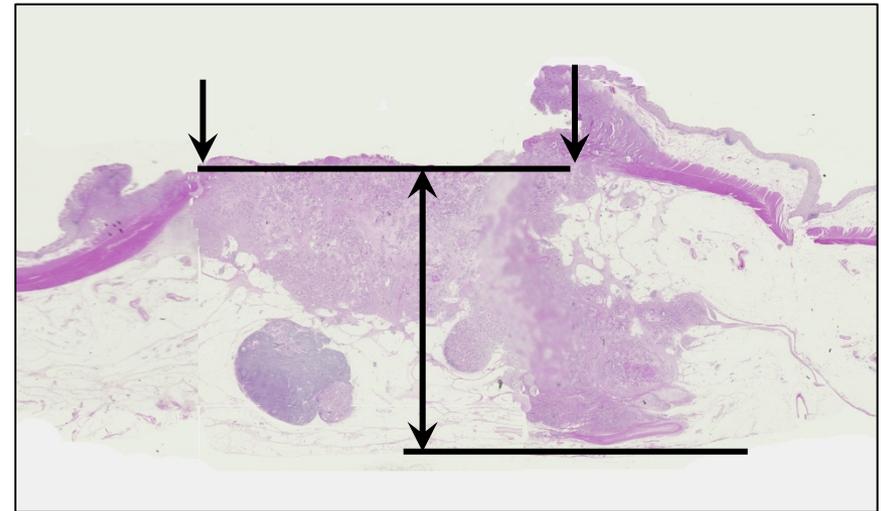
# 壁外浸潤距離の測定方法

a) 筋層が断裂していない場合



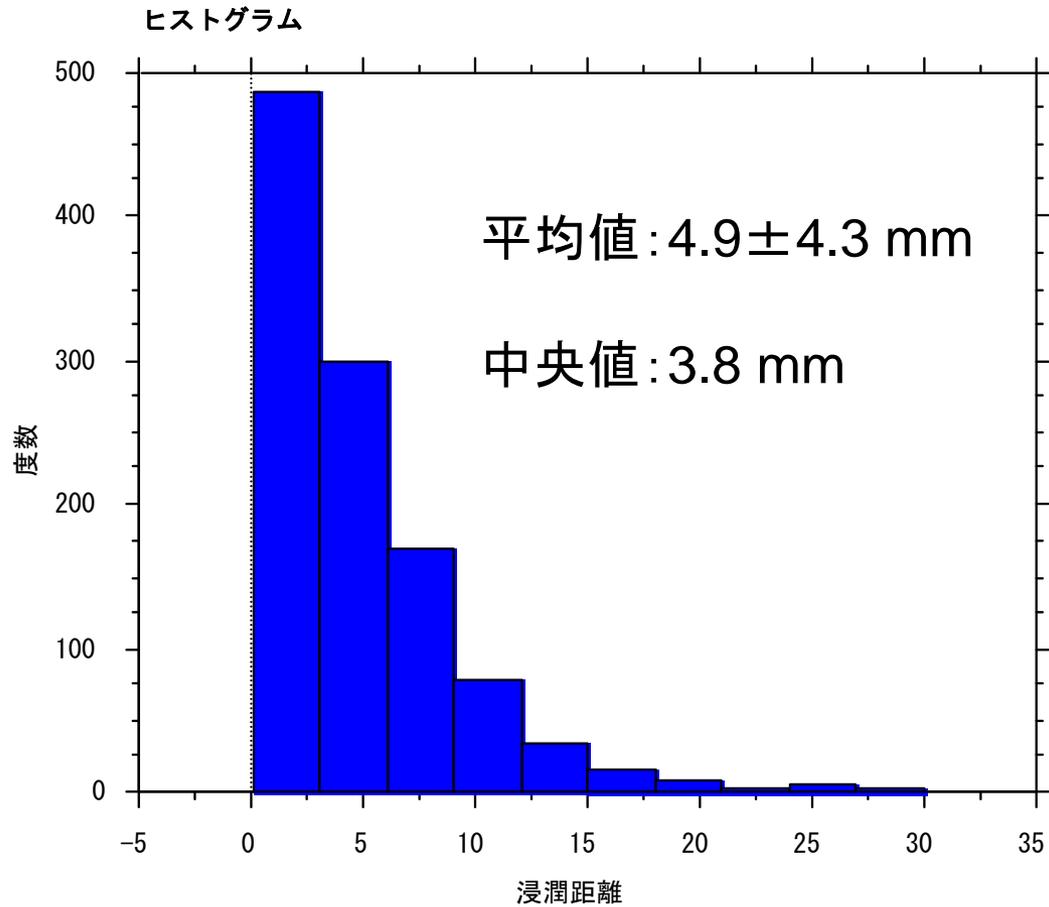
縦走筋の最下端から最深浸潤部  
までの垂直距離 (mm)

b) 筋層が断裂している場合



断裂縦走筋の両下端から最深浸潤部  
までの垂直距離 (mm)

# 壁外浸潤距離



# 臨床病理学的因子

(1054例)

変数	カテゴリー	コード化	症例数
1. 性別	女/男	(0/1)	326/725
2. 腫瘍径	≤5cm/>5cm	(0/1)	509/534
3. 占居部位	上部/下部	(0/1)	408/646
4. 肉眼型	圧排/浸潤	(0/1)	921/123
5. 深達度	a1/a2	(0/1)	525/529
6. T因子	T3/T4	(0/1)	974/80
7. 組織型	高分化/その他	(0/1)	318/736
8. リンパ管侵襲	ly01/ly23	(0/1)	715/332
9. 静脈侵襲	v01/v23	(0/1)	695/358
10. リンパ節転移	無/有	(0/1)	495/559
11. 側方転移	無/有	(0/1)	943/98
12. 術式	肛門温存/非温存	(0/1)	618/436
13. 側方郭清	無/有	(0/1)	433/621
14. 神経温存	有/無	(0/1)	40/935
15. 化学療法	無/有	(0/1)	553/480
16. 壁外浸潤	≤Xmm/>Xmm	(0/1)	1054

# カットオフ値を設定するにあたっての 統計学的解析の予備知識

## 1. $\chi^2$ 値

①大きいほど、より有意差があり、p値がより低い。

## 2. p値

①低いほど、より有意差がある

## 3. オッズ比(OR)、ハザード比(HR)

①値が高いほど、対象群、つまり“0”とコード化したカテゴリーより、“1”とコード化したカテゴリーの方が再発や死亡の危険性が高い。  
OR,HRが1.5なら、対象群の1.5倍の再発の危険性がある。

## 4. 95%信頼区間

①信頼区間に“1”を含まなければ、有意差がある。

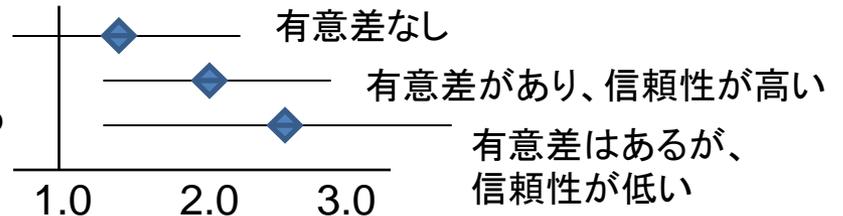
②しかし、信頼区間の幅が広く、下限値と上限値の比、L/U比が低ければ、信頼性の精度が低い。L/U比が高ければ信頼性の精度が高い。

### ③L/U比

1)<0.25 : 信頼性の精度が低い

2)0.25-0.5 : 中等度の信頼性がある

3)>0.5 : 信頼性の精度が高い



## 5. ROC曲線 (receiver operating characteristic curve: 受信者動作特性曲線)

①再発の有無やある事象の最も高い陽性率と、最も低い偽陽性率を見出し、浸潤距離のカットオフ値を推測する。

# 全症例

# 全症例における再発に影響する臨床病理学的因子 単変量ロジスティック解析 (1054例)

変数	カテゴリー	再発率	Chi square	p value	Odds ratio	95%CI L-U
1. 性別	女, 男	35%, 35%	0.03	0.8692	1.02	0.778-1.345
2. 腫瘍径	≤5cm, .5cm	36%, 35%	0.06	0.8055	0.97	0.751-1.249
3. 占居部位	上部, 下部	29%, 39%	10.78	0.0010	1.56	1.197-2.038
4. 肉眼型	圧排, 浸潤	34%, 46%	6.75	0.0094	1.66	1.132-2.422
5. 深達度	a1, a2	28%, 42%	22.36	<0.0001	1.86	1.438-2.405
6. T因子	T3, T4	34%, 41%	1.47	0.2248	1.33	0.838-2.121
7. 組織型	高分化, 他	29%, 38%	8.13	0.0044	1.51	1.138-2.014
8. リンパ管侵襲	ly01, ly23	28%, 50%	44.67	<0.0001	2.51	1.916-3.286
9. 静脈侵襲	v01, v23	32%, 40%	5.94	0.0148	1.39	1.066-1.810
10. リンパ節転移	無, 有	21%, 48%	81.25	<0.0001	3.52	2.679-4.633
11. 側方転移	無, 有	30%, 74%	62.64	<0.0001	6.81	4.235-10.951
12. 肛門温存術	温存, 非温存	29%, 43%	21.29	<0.0001	1.83	1.416-2.366
13. 側方郭清	無, 有	31%, 38%	5.32	0.0211	1.36	1.047-1.763
14. 神経温存	有, 無	35%, 35%	0.002	0.9639	1.02	0.523-1.972
15. 化学療法	無, 有	32%, 38%	3.45	0.0633	1.28	0.987-1.649

10項目の臨床病理学的因子が再発に関して有意差があり

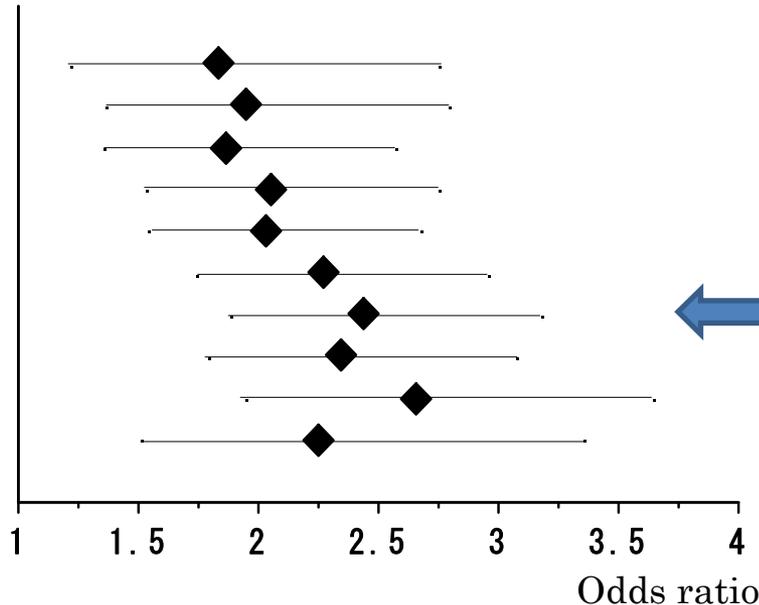
## 全症例における再発に影響する浸潤距離 単変量ロジスティック解析

浸潤距離	再発率	chi square	p value	Odds ratio	95%CI L-U	L/U ratio
≦1mm, >1mm	21%, 38%	16.15	<0.0001	2.26	1.517-3.356	0.452
≦2mm, >2mm	21%, 41%	38.22	<0.0001	2.67	1.956-3.646	0.537
≦3mm, >3mm	24%, 43%	39.38	<0.0001	2.35	1.801-3.074	0.586
<b>≦4mm, &gt;4mm</b>	26%, 46%	<b>46.03</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>2.45</b>	<b>1.893-3.180</b>	<b>0.595</b>
≦5mm, >5mm	28%, 47%	37.52	<0.0001	2.28	1.749-2.960	0.591
≦6mm, >6mm	30%, 47%	25.83	<0.0001	2.04	1.548-2.678	0.578
≦7mm, >7mm	31%, 48%	23.48	<0.0001	2.06	1.538-2.759	0.557
≦8mm, >8mm	32%, 47%	14.49	0.0001	1.87	1.355-2.582	0.525
≦9mm, >9mm	33%, 49%	12.19	0.0002	1.96	1.369-2.801	0.489
≦10mm, >10mm	34%, 48%	8.70	0.0032	1.84	1.226-2.752	0.445

浸潤距離を1mmから10mmまで検索した結果、浸潤距離のカットオフ値が4mmの場合、Odds比は最大ではないが、L/U比が最大で、信頼性が最も高い。  
χ<sup>2</sup>値も最大で、p値も最小。

# 全症例における再発に影響する浸潤距離 単変量ロジスティック解析

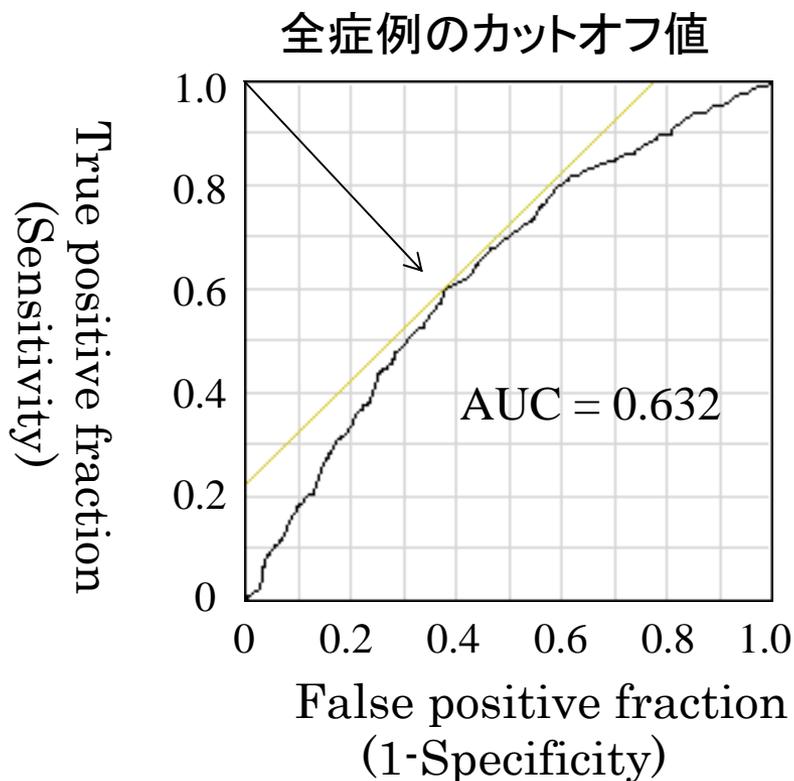
浸潤距離とOR,信頼区間



浸潤距離	Odds ratio	95%CI L-U	L/U ratio	chi square	p value
10mm	1.84	1.226-2.752	0.445	8.70	0.0032
9mm	1.96	1.369-2.801	0.489	12.19	0.0002
8mm	1.87	1.355-2.582	0.525	14.49	0.0001
7mm	2.06	1.538-2.759	0.557	23.48	<0.0001
6mm	2.04	1.548-2.678	0.578	25.83	<0.0001
5mm	2.28	1.749-2.960	0.591	37.52	<0.0001
4mm	2.45	1.893-3.180	0.595	46.03	<0.0001
3mm	2.35	1.801-3.074	0.586	39.38	<0.0001
2mm	2.67	1.956-3.646	0.537	38.22	<0.0001
1mm	2.26	1.517-3.356	0.452	16.15	<0.0001

浸潤距離を1mmから10mmまで検索した結果、浸潤距離のカットオフ値が4mmの場合、Odds比は最大ではないが、L/U比が最大で、信頼性が最も高い。 $\chi^2$ 値も最大で、p値も最小。

## 再発例における壁外浸潤距離のカットオフ値（全症例）



We used ROC (Receiver operating characteristic) curve to determine the cut off point.

Expected cut off point of recurrence is **4.2 mm**.

chi square	30.82
odds ratio	1.086
95%CI	1.054-1.119
p-value	p<0.0001

	>4.2	≤4.2	計
再発有り	222 (0.6016)	147	369
再発無し	260 (0.3796)	425	685

再発のカットオフ値は、4.2mmで陽性率が最も高く、偽陽性率が最も低率であることが判明した。

## 全症例における再発に関する臨床病理学的因子 Cox比例ハザード解析

変数		chi square	p value	Hazard ratio	95%CI L-U	L/U ratio
1. 占居部位	(下部)	2.03	0.1539	1.24	0.923-1.659	-
2. 肉眼型	(浸潤型)	6.25	0.0124	1.48	1.087-1.999	0.544
3. 深達度	(a2)	0.71	0.4004	1.10	0.877-1.390	-
4. 組織型	(高以外)	2.90	0.0886	1.25	0.967-1.613	-
5. リンパ管侵襲	(ly23)	9.69	0.0019	1.46	1.149-1.842	0.624
6. 静脈侵襲	(v23)	0.39	0.5306	0.93	0.734-1.173	-
7. リンパ節転移	(有)	27.30	<0.0001	2.04	1.559-2.656	0.587
8. 側方転移	(有)	36.50	<0.0001	2.48	1.847-3.331	0.554
9. 肛門温存術式	(非温存)	7.56	0.0060	1.44	1.109-1.859	0.597
10. 側方郭清	(有)	1.27	0.2599	0.86	0.665-1.116	-
11. 壁外浸潤	(>4mm)	21.54	<0.0001	1.73	1.373-2.184	0.629

側方転移、リンパ節転移、壁外浸潤距離は独立した予後因子である。  
この中でも壁外浸潤距離は、L/U比が最大で、信頼性が最も高い。

# 全症例における局所再発に関する臨床病理学的因子 Cox比例ハザード解析

変数		chi square	p value	Hazard ratio	95%CI L/U	L/U ratio
1. 占居部位	(下部)	1.91	0.1668	1.47	0.852-2.529	-
2. 肉眼型	(浸潤型)	8.33	0.0039	2.10	1.269-3.474	0.365
3. 深達度	(a2)	0.08	0.7786	0.94	0.625-1.422	-
4. 組織型	(高以外)	0.01	0.9169	0.98	0.633-1.509	-
5. リンパ管侵襲	(ly23)	2.05	0.1519	1.36	0.893-2.072	-
6. 静脈侵襲	(v23)	0.29	0.5821	0.89	0.584-1.360	-
7. リンパ節転移	(有)	15.13	0.0001	2.62	1.612-4.253	0.379
8. 側方転移	(有)	6.32	0.0119	1.99	1.164-3.413	0.341
9. 肛門温存術式	(非温存)	6.59	0.0103	1.84	1.155-2.932	0.394
10. 側方郭清	(有)	0.68	0.4110	0.82	0.515-1.312	-
11. 壁外浸潤	(>4mm)	8.94	0.0028	1.89	1.245-2.868	0.434

リンパ節転移、肉眼型、側方転移、壁外浸潤距離は独立した予後因子である。  
この中でも壁外浸潤距離は、L/U比が最大で、信頼性が最も高い。

# 全症例における遠隔再発に関する臨床病理学的因子 Cox比例ハザード解析

変数		chi square	p value	Hazard ratio	95%CI L-U	L/U ratio
1. 占居部位	(下部)	0.54	0.4609	1.15	0.793-1.667	-
2. 肉眼型	(浸潤型)	1.13	0.2887	1.26	0.824-1.914	-
3. 深達度	(a2)	0.88	0.3483	1.15	0.857-1.546	-
4. 組織型	(高以外)	2.06	0.1510	1.27	0.916-1.769	-
5. リンパ管侵襲	(ly23)	4.06	0.0440	1.37	1.008-1.851	0.545
6. 静脈侵襲	(v23)	1.5E-4	0.9904	1.00	0.744-1.350	-
7. リンパ節転移	(有)	15.66	<0.0001	1.98	1.412-2.780	0.508
8. 側方転移	(有)	14.87	0.0001	2.15	1.458-3.182	0.458
9. 肛門温存術式	(非温存)	2.51	0.1133	1.31	0.939-1.816	-
10. 側方郭清	(有)	0.11	0.7435	0.95	0.676-1.323	-
11. 壁外浸潤	(>4mm)	13.68	0.0002	1.75	1.302-2.363	0.551

リンパ管侵襲、リンパ節転移、側方転移、壁外浸潤距離は独立した予後因子である。  
この中でも壁外浸潤距離は、L/U比が最大で、信頼性が最も高い。

stage 2

# TNM stage 2 における再発に影響する 臨床病理学的因子 — 単変量ロジスティック解析 —

変数		再発率	chi square	p value	Odds	95%CI L-U
1. 性別	女, 男	21%, 21%	0.001	0.9764	0.99	0.615-1.602
2. 腫瘍径	≤5cm, >5cm	21%, 21%	0.003	0.9531	0.99	0.637-1.530
3. 占居部位	上部, 下部	19%, 22%	0.73	0.3923	1.22	0.773-1.926
4. 肉眼型	圧排, 浸潤	19%, 33%	6.26	0.0124	2.12	1.176-3.807
5. 深達度	a1, a2	15%, 28%	12.85	0.0003	2.25	1.443-3.498
6. T因子	T3, T4	19%, 41%	7.78	0.0053	2.88	1.368-6.041
7. 組織型	高分化, 他	18%, 22%	1.38	0.2404	1.33	0.828-2.118
8. リンパ管侵襲	ly01, ly23	18%, 36%	13.21	0.0003	2.63	1.560-4.420
9. 静脈侵襲	v01, v23	17%, 30%	10.33	0.0013	2.11	1.339-3.337
10. 肛門温存術	温存, 非温存	17%, 25%	4.25	0.0392	1.59	1.023-2.457
11. 側方郭清	無, 有	22%, 19%	0.66	0.4174	0.84	0.540-1.291
12. 神経温存	有, 無	21%, 21%	0.004	0.9509	1.04	0.285-3.810
13. 化学療法	無, 有	21%, 20%	0.023	0.8796	0.97	0.612-1.522

6項目の臨床病理学的因子が再発に関して有意差があり

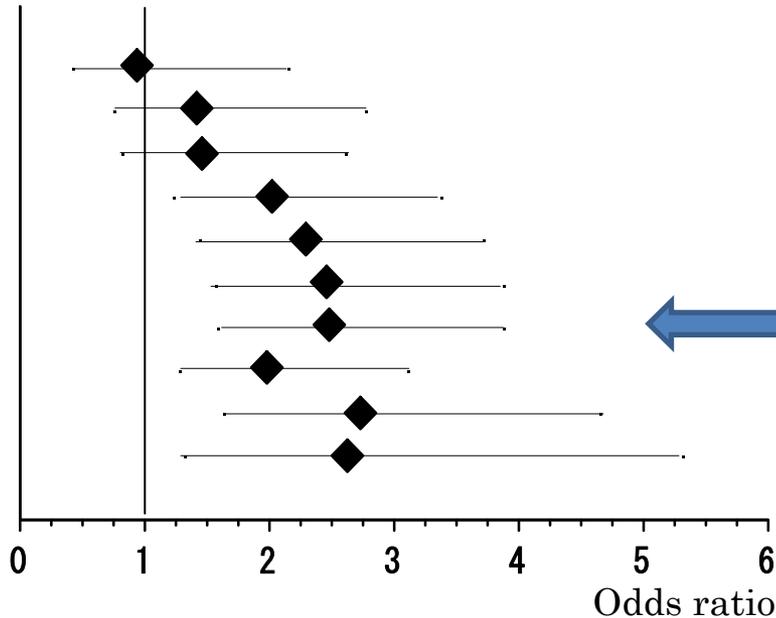
## TNM stage 2 における再発に影響する 浸潤距離 — 単変量ロジスティック解析 —

浸潤距離	再発率	chi square	p value	Odds ratio	95%CI L-U	L/U ratio
≦1mm, >1mm	10%, 23%	7.59	0.0059	2.65	1.326-5.316	0.249
≦2mm, >2mm	11%, 26%	14.66	0.0001	2.76	1.642-4.647	0.353
≦3mm, >3mm	15%, 27%	9.36	0.0022	2.00	1.282-3.105	0.413
<b>≦4mm, &gt;4mm</b>	<b>15%, 30%</b>	<b>16.30</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>2.49</b>	1.599-3.881	<b>0.412</b>
≦5mm, >5mm	16%, 32%	15.41	<0.0001	2.47	1.573-3.886	0.405
≦6mm, >6mm	17%, 32%	12.33	0.0004	2.32	1.451-3.719	0.391
≦7mm, >7mm	18%, 31%	7.63	0.0058	2.04	1.230-3.390	0.363
≦8mm, >8mm	20%, 26%	1.71	0.1914	1.47	0.825-2.614	—
≦9mm, >9mm	20%, 26%	1.21	0.2706	1.44	0.751-2.777	—
≦10mm, >10mm	21%, 20%	0.01	0.9213	0.96	0.428-2.153	—

壁外浸潤距離のカットオフ値が4mmの場合、 $\chi^2$ 値が最大で、p値も最小、Odds比は最大ではないが、L/U比が高く、信頼性が高い。

# stage 2症例における再発に影響する浸潤距離 単変量ロジスティック解析

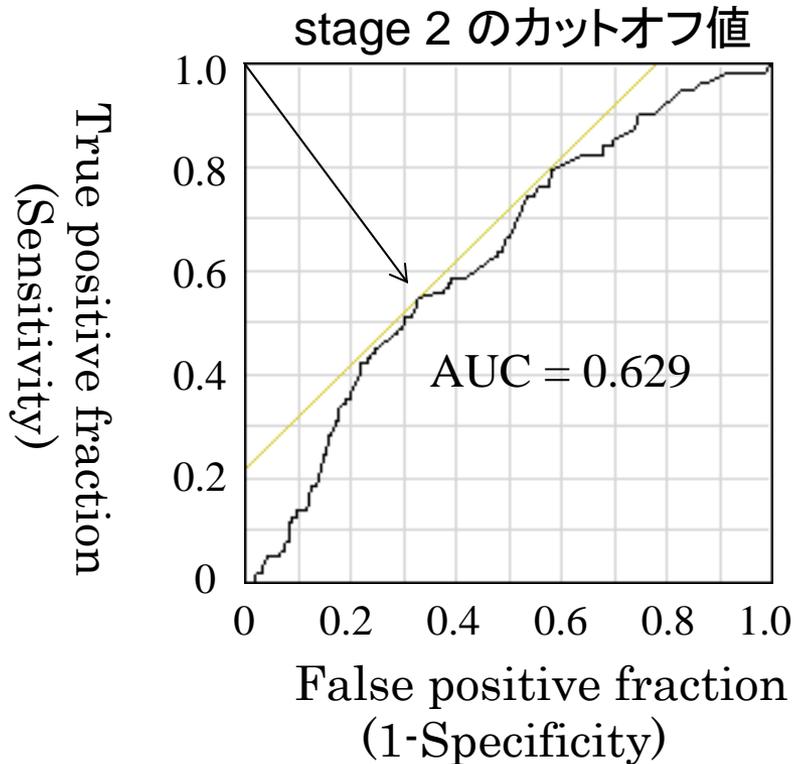
浸潤距離とOR,信頼区間



浸潤距離	Odds ratio	95%CI L-U	L/U ratio	chi square	p value
10mm	0.96	0.428-2.153	-	0.01	0.9213
9mm	1.44	0.751-2.777	-	1.21	0.2706
8mm	1.47	0.825-2.614	-	1.71	0.1914
7mm	2.04	1.230-3.390	0.363	7.63	0.0058
6mm	2.32	1.451-3.719	0.391	12.33	0.0004
5mm	2.47	1.573-3.886	0.405	15.41	<0.0001
4mm	2.49	1.599-3.881	0.412	16.30	<0.0001
3mm	2.00	1.282-3.105	0.413	9.36	0.0022
2mm	2.76	1.642-4.647	0.353	14.66	0.0001
1mm	2.65	1.326-5.316	0.249	7.59	0.0059

壁外浸潤距離のカットオフ値が4 mmの場合、 $\chi^2$  値が最大で、p 値も最小、Odds比は最大ではないが、L/U比が高く、信頼性が高い。

# 再発例における壁外浸潤距離のカットオフ値 (TNM stage 2)



We used ROC (Receiver operating characteristic) curve to determine the cut off point.

Expected cut off point of recurrence is **4.2 mm**.

chi square	5.99
odds ratio	1.06
95%CI	1.012-1.114
<b>p-value</b>	<b>p=0.0144</b>

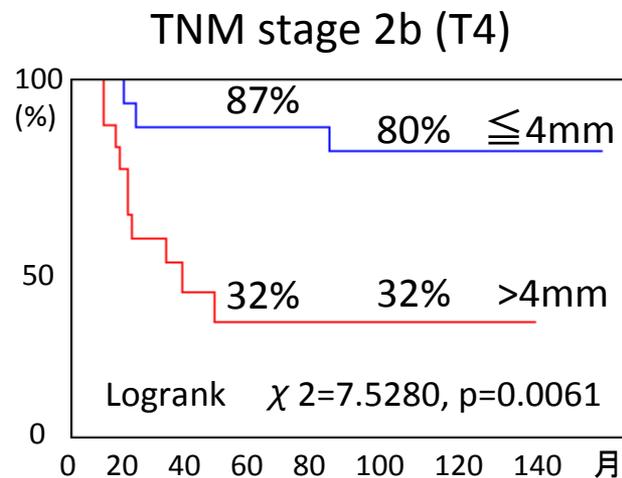
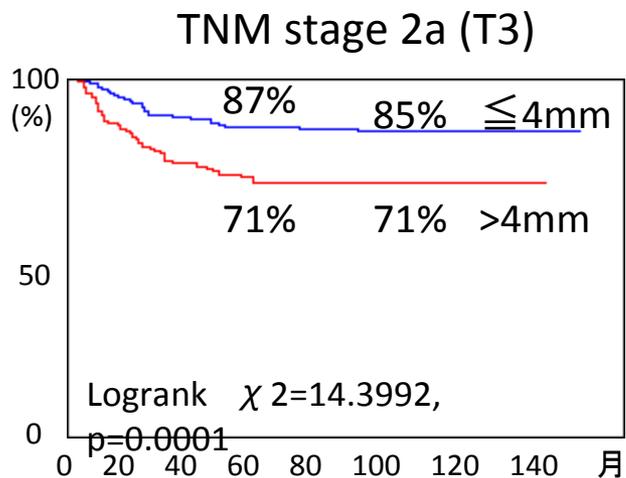
	>4.2	≤4.2	計
再発有り	56 (0.5490)	46	102
再発無し	129 (0.3282)	264	393

## TNM stage 2 における再発に影響する 浸潤距離 — 多変量Cox比例ハザード解析 —

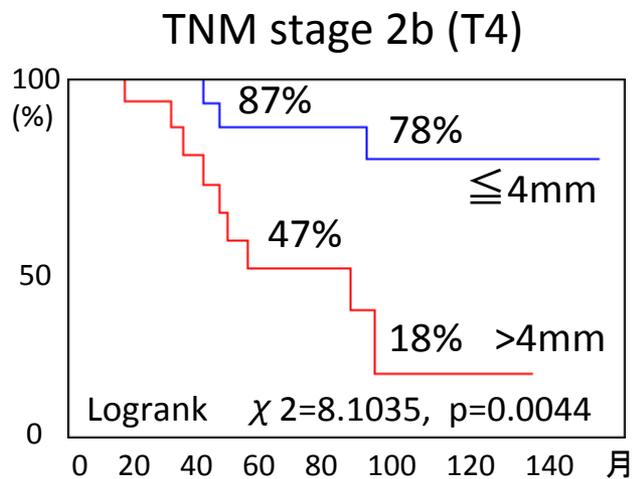
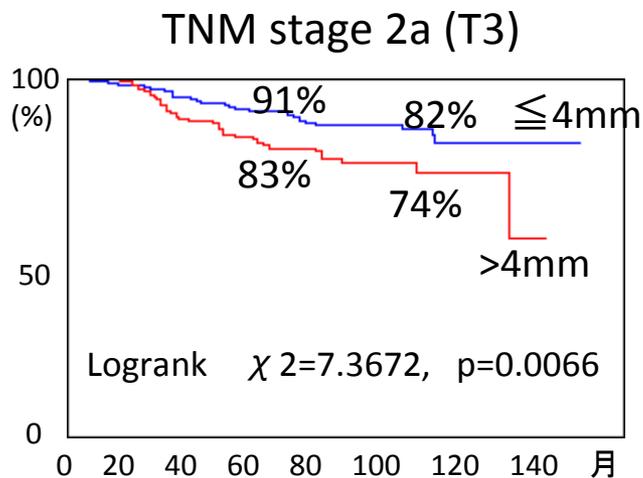
変数	chi square	p value	Hazard ratio	95%CI L-U	L/U ratio
1. 肉眼型 (浸潤型)	2.47	0.1164	1.51	0.902-2.537	-
2. 深達度 (a2)	0.05	0.8218	1.06	0.659-1.691	-
3. T 因子 (T4)	11.20	0.0008	3.15	1.608-6.167	0.261
4. リンパ管侵襲 (ly23)	8.17	0.0043	1.95	1.233-3.082	0.400
5. 静脈侵襲 (v23)	7.37	0.0066	1.80	1.177-2.741	0.429
6. 肛門温存術式 (非温存)	3.11	0.0780	1.48	0.957-2.290	-
7. 壁外浸潤 (>4mm)	12.98	0.0003	2.20	1.434-3.388	0.423

壁外浸潤距離は  $\chi^2$  値が最大、p 値も最小で独立した予後因子である。  
また、L/U比も高く、信頼性が高い。

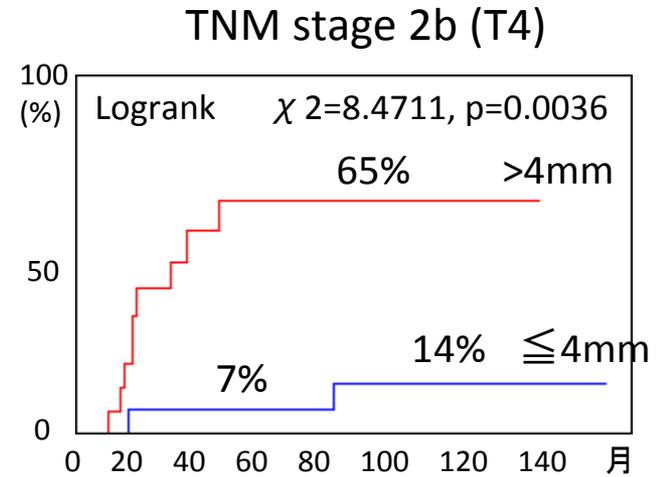
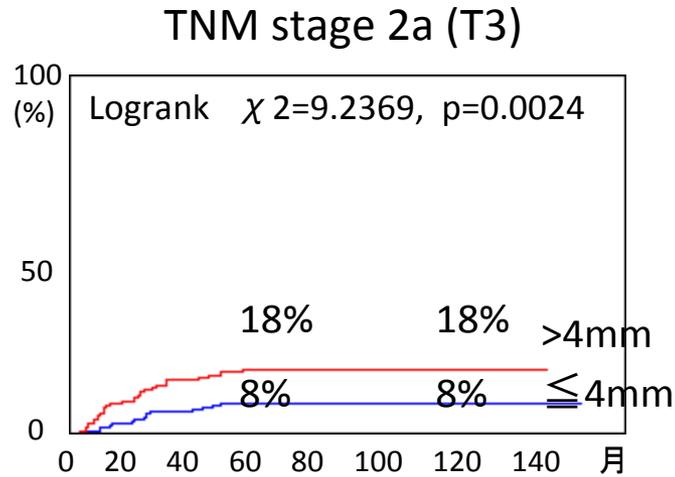
# 健存率



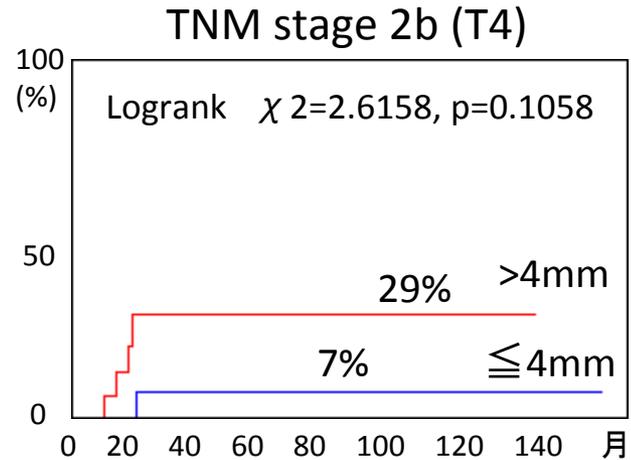
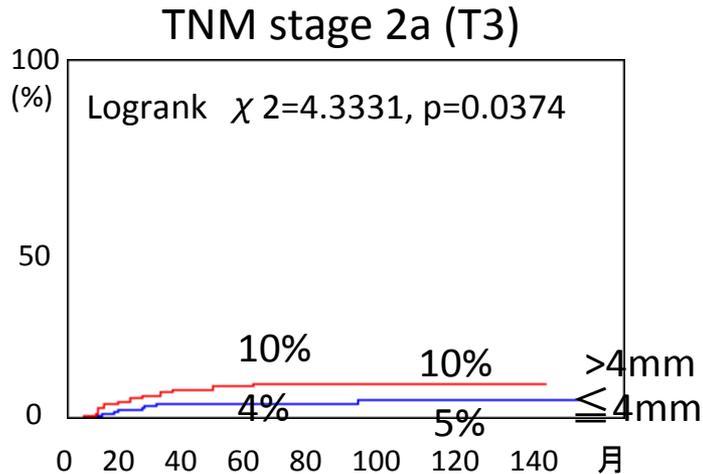
# 生存率



# 遠隔再発率



# 局所再発率



stage 3b

# TNM stage 3bにおける再発に影響する 臨床病理学的因子 — 単変量ロジスティック解析 —

		再発率	chi square	p value	Odds ratio	95%CI L/U
性別	女, 男	37%, 41%	0.51	0.4757	1.18	0.746-1.872
腫瘍径	≤5cm, >5mm	40%, 39%	0.03	0.8563	0.96	0.629-1.482
占居部位	上部, 下部	28%, 48%	14.15	0.0002	2.42	1.526-3.830
肉眼型	圧排, 浸潤	38%, 57%	3.98	0.0462	2.16	1.013-4.609
深達度	a1, a2	38%, 41%	0.31	0.5758	1.13	0.734-1.745
T因子	T3, T4	41%, 25%	2.25	0.1339	0.48	0.187-1.251
組織型	高分化, その他	36%, 41%	0.66	0.4163	1.25	0.765-2.036
リンパ管侵襲	ly01, ly23	39%, 42%	0.32	0.5706	1.14	0.727-1.783
静脈侵襲	v01, v23	41%, 37%	0.55	0.4576	0.84	0.536-1.324
側方転移	無, 有	35%, 73%	14.04	0.0002	5.00	2.154-11.606
肛門温存術	温存, 非温存	31%, 52%	14.65	0.0001	2.38	1.528-3.718
側方郭清	無, 有	34%, 44%	3.93	0.0474	1.56	1.005-2.425
神経温存	有, 無	40%, 33%	0.20	0.6543	0.76	0.223-2.568
化学療法	無, 有	38%, 41%	0.23	0.6321	1.11	0.719-1.720

5項目で有意差あり

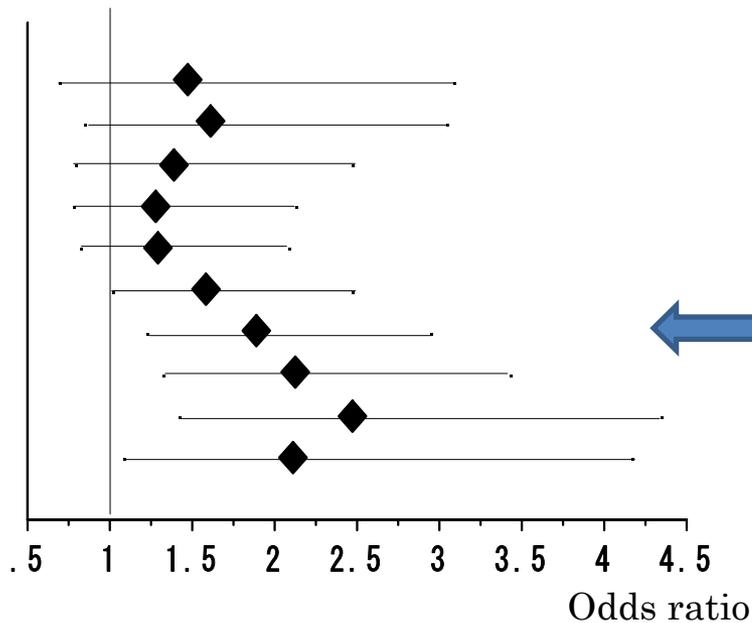
## TNM stage 3bにおける再発に影響する 浸潤距離 — 単変量ロジスティック解析 —

浸潤距離	再発率	chi square	p value	Odds ratio	95%CI L-U	L/U ratio
≤1mm, >1mm	25%, 42%	4.89	0.0270	2.13	1.090-4.171	0.261
≤2mm, >2mm	24%, 44%	10.16	0.0014	2.48	1.419-4.348	0.326
≤3mm, >3mm	28%, 46%	9.77	0.0018	2.14	1.327-3.437	0.386
<b>≤4mm, &gt;4mm</b>	32%, 47%	<b>8.25</b>	<b>0.0041</b>	<b>1.90</b>	<b>1.226-2.946</b>	<b>0.416</b>
≤5mm, >5mm	35%, 47%	4.29	0.0384	1.60	1.025-2.482	0.413
≤6mm, >6mm	38%, 44%	1.27	0.2602	1.31	0.820-2.084	—
≤7mm, >7mm	38%, 44%	0.99	0.3201	1.29	0.780-2.137	—
≤8mm, >8mm	38%, 47%	1.36	0.2443	1.40	0.794-2.474	—
≤9mm, >9mm	38%, 50%	2.20	0.1378	1.62	0.857-3.052	—
≤10mm, >10mm	39%, 48%	1.06	0.3030	1.48	0.704-3.093	—

壁外浸潤距離のカットオフ値が4mmの場合、 $\chi^2$ 値は最大ではなく、Odds比も最大ではない。p値も最小ではないが、L/U比が最も高く、信頼性が最も高い。

# TNM stage 3bにおける再発に影響する 浸潤距離 — 単変量ロジスティック解析 —

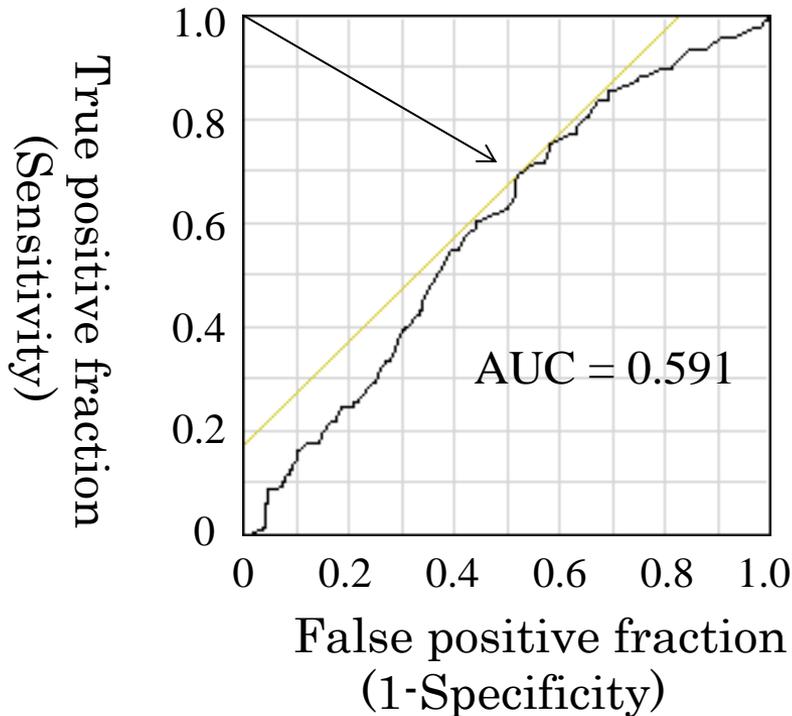
浸潤距離とOR,信頼区間



浸潤距離	Odds ratio	95%CI L-U	L/U ratio	chi square	p value ratio
10mm	1.48	0.704-3.093	-	1.06	0.3030
9mm	1.62	0.857-3.052	-	2.20	0.1378
8mm	1.40	0.794-2.474	-	1.36	0.2443
7mm	1.29	0.780-2.137	-	0.99	0.3201
6mm	1.31	0.820-2.084	-	1.27	0.2602
5mm	1.60	1.025-2.482	0.413	4.29	0.0384
4mm	1.90	1.226-2.946	0.416	8.25	0.0041
3mm	2.14	1.327-3.437	0.386	9.77	0.0018
2mm	2.48	1.419-4.348	0.326	10.16	0.0014
1mm	2.13	1.090-4.171	0.261	4.89	0.0270

壁外浸潤距離のカットオフ値が4 mmの場合、 $\chi^2$ 値は最大ではなく、Odds比も最大ではない。p値も最小ではないが、L/U比が最も高く、信頼性が最も高い。

## 再発例における壁外浸潤距離のカットオフ値 (TNM stage 3b)



We used ROC (Receiver operating characteristic) curve to determine the cut off point.

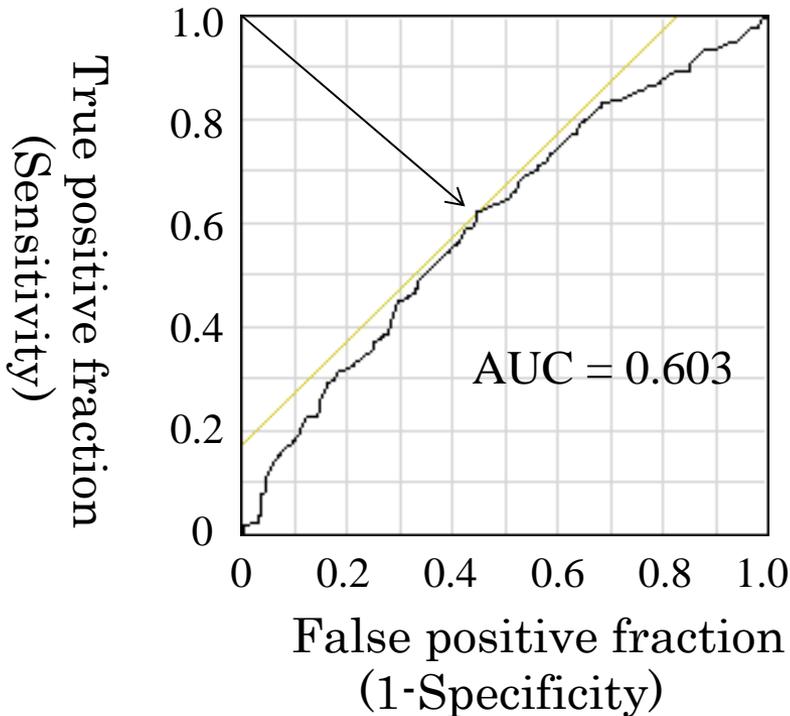
Expected cut off point of recurrence is **3.6 mm**.

chi square	3.37
odds ratio	1.05
95%CI	0.9967-1.1084
<b>p-value</b>	<b>p=0.0665 n.s.</b>

	>3.6	≤3.6	計
再発有り	95 (0.6934)	42	137
再発無し	108 (0.5192)	100	208

有意差が無いので、モデルとしては不適。そこで、stage 3b & 3cをまとめてカットオフ値を求めたのが次のスライド。

# 再発例における壁外浸潤距離のカットオフ値 (TNM stage 3b & 3c: リンパ節転移陽性例)



We used ROC (Receiver operating characteristic) curve to determine the cut off point.

Expected cut off point of recurrence is **4.2 mm**.

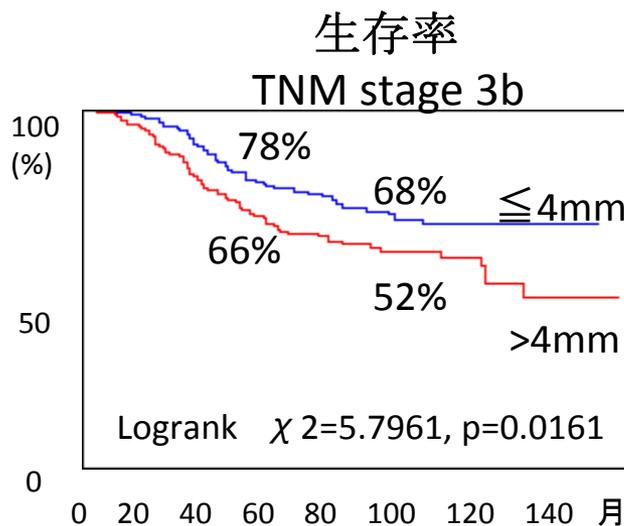
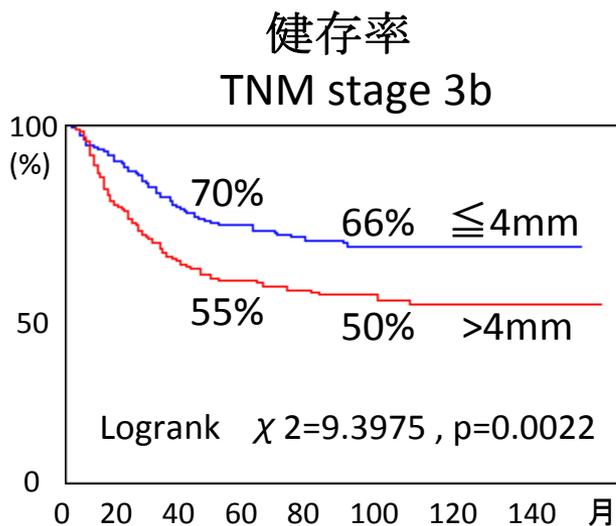
chi square	14.45
odds ratio	1.08
95%CI	1.037-1.124
<b>p-value</b>	<b>p=0.0001</b>

	>4.2	≤4.2	計
再発有り	166 (0.6217)	101	267
再発無し	131 (0.4486)	161	292

Stage 3b, 3cをリンパ節転移症例としてまとめると、このモデルは有用である

# TNM stage 3b における再発に影響する 臨床病理学的因子 — 多変量Cox比例ハザード解析 —

変数		chi square	p value	Hazard ratio	95%CI L-U	L/U ratio
占居部位	(下部)	4.06	0.0439	1.64	1.013-2.639	0.384
肉眼型	(浸潤型)	4.26	0.0390	1.77	1.029-3.030	0.340
側方転移	(有)	15.46	<0.0001	2.66	1.634-4.336	0.377
肛門温存術式	(非温存)	4.78	0.0288	1.58	1.048-2.379	0.441
側方郭清	(有)	0.22	0.6393	0.91	0.603-1.364	-
壁外浸潤	(>4mm)	9.64	<b>0.0019</b>	<b>1.76</b>	1.233-2.525	<b>0.488</b>



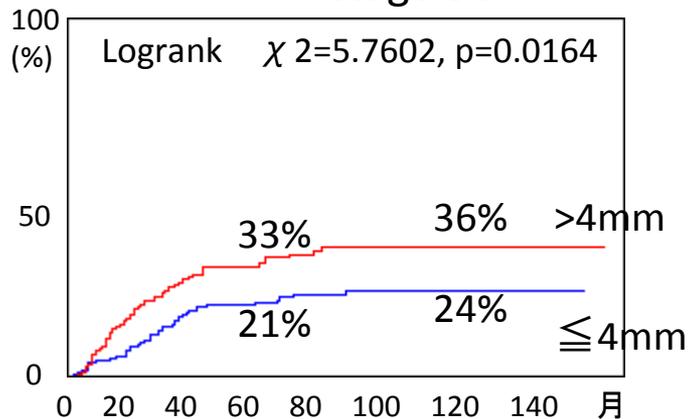
再発に関して、側方転移とともに、最も信頼性の高い独立した予後因子であった。

健存率、生存率に関する有意差がある。

# TNM stage 3b における遠隔再発に影響する 臨床病理学的因子 — 多変量Cox比例ハザード解析 —

変数		chi square	p value	Hazard ratio	95%CI L-U	L/U ratio
占居部位	(下部)	1.69	0.1932	1.47	0.823-2.617	-
肉眼型	(浸潤型)	0.81	0.3696	1.41	0.666-2.985	-
側方転移	(有)	8.15	0.0043	2.49	1.331-4.649	0.286
肛門温存術式	(非温存)	2.40	0.1210	1.49	0.900-2.476	-
側方郭清	(有)	0.06	0.8120	0.94	0.567-1.560	-
壁外浸潤	(>4mm)	4.81	0.0284	1.64	1.054-2.547	0.414

遠隔再発率  
TNM stage 3b



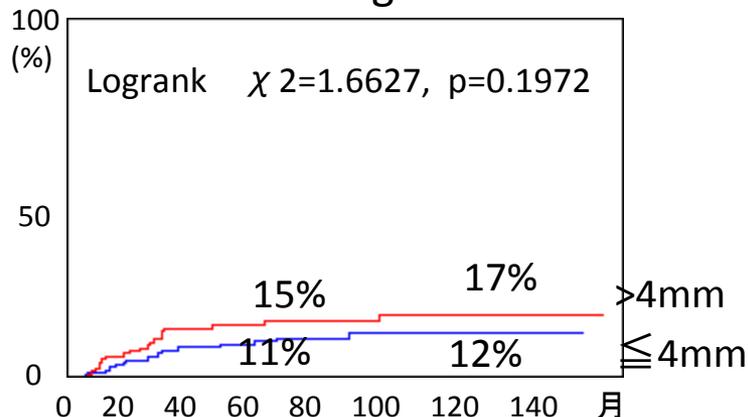
遠隔再発に関しても側方転移とともに、最も信頼性の高い独立した予後因子であった。

遠隔再発率も有意差がある。

# TNM stage 3b における局所再発に影響する 臨床病理学的因子 — 多変量Cox比例ハザード解析 —

変数		chi square	p value	Hazard ratio	95%CI L-U	L/U ratio
占居部位	(下部)	0.11	0.7439	1.17	0.456-3.002	-
肉眼型	(浸潤型)	1.67	0.1969	1.91	0.715-5.097	-
側方転移	(有)	6.25	0.0124	3.07	1.274-7.407	0.172
肛門温存術式	(非温存)	4.25	0.0393	2.36	1.043-5.328	0.196
側方郭清	(有)	0.01	0.9181	1.04	0.466-2.334	-
壁外浸潤	(>4mm)	1.01	0.3147	1.41	0.720-2.775	-

局所再発率  
TNM stage 3b



局所再発に関しては、側方転移、術式が独立した予後因子であるが、信頼性は低い。

壁外浸潤距離は独立した予後因子にはならなかった

stage 3c

# TNM stage 3cにおける再発に影響する 臨床病理学的因子 — 単変量ロジスティック解析 —

		再発率	chi square	p value	Odds ratio	95%CI L-U
性別	女, 男	60%, 61%	0.01	0.9261	1.03	0.571-1.853
腫瘍径	≤5cm, >5mm	63%, 59%	0.42	0.5190	0.83	0.479-1.450
占居部位	上部, 下部	56%, 64%	1.34	0.2477	1.40	0.793-2.458
肉眼型	圧排, 浸潤	61%, 59%	0.04	0.8348	0.92	0.428-1.983
深達度	a1, a2	55%, 64%	1.62	0.2032	1.45	0.820-2.548
T因子	T3, T4	61%, 58%	0.07	0.7972	0.89	0.377-2.116
組織型	高分化, その他	56%, 62%	0.64	0.4229	1.31	0.675-2.553
リンパ管侵襲	ly01, ly23	53%, 66%	3.70	0.0545	1.74	0.989-3.048
静脈侵襲	v01, v23	62%, 59%	0.18	0.6729	0.89	0.511-1.543
側方転移	無, 有	51%, 75%	10.08	0.0015	2.83	1.489-5.382
肛門温存術	温存, 非温存	55%, 68%	4.18	0.0409	1.80	1.025-3.162
側方郭清	無, 有	58%, 62%	0.27	0.6067	1.18	0.635-2.178
神経温存	有, 無	61%, 50%	0.61	0.4359	0.65	0.218-1.927
化学療法	無, 有	59%, 61%	0.08	0.7791	1.08	0.619-1.897

2項目で有意差あり

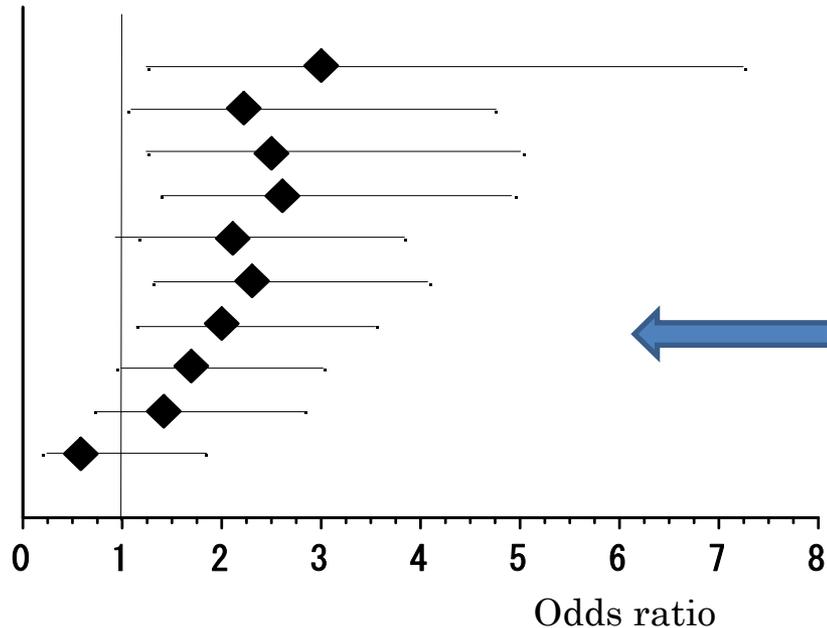
## TNM stage 3c における再発に影響する 浸潤距離 — 単変量ロジスティック解析 —

浸潤距離	再発率	chi square	p value	Odds ratio	95%CI L-U	L/U ratio
≤ 1mm, >1mm	71%, 60%	0.74	0.3901	0.62	0.211-1.836	-
≤ 2mm, >2mm	53%, 63%	1.18	0.2769	1.45	0.740-2.854	-
≤ 3mm, >3mm	52%, 65%	3.30	0.0695	1.71	0.958-3.049	-
<b>≤ 4mm, &gt;4mm</b>	51%, 68%	<b>6.24</b>	<b>0.0125</b>	<b>2.04</b>	1.166-3.562	<b>0.327</b>
≤ 5mm, >5mm	52%, 72%	8.25	0.0041	2.32	1.306-4.106	0.318
≤ 6mm, >6mm	54%, 72%	6.33	0.0119	2.14	1.183-3.859	0.307
≤ 7mm, >7mm	54%, 75%	8.82	0.0030	2.63	1.389-4.971	0.279
≤ 8mm, >8mm	56%, 76%	6.72	0.0095	2.52	1.252-5.054	0.248
≤ 9mm, >9mm	57%, 75%	4.57	0.0326	2.26	1.070-4.765	0.225
≤ 10mm, >10mm	57%, 80%	6.07	0.0138	3.02	1.253-7.277	0.172

壁外浸潤距離のカットオフ値が 4 mm の場合、 $\chi^2$  値は最大ではなく、Odds比も最大ではない。p 値も最小ではないが、L/U比が最も高く、信頼性が最も高い。

# TNM stage 3cにおける再発に影響する 浸潤距離 — 単変量ロジスティック解析 —

浸潤距離とOR,信頼区間



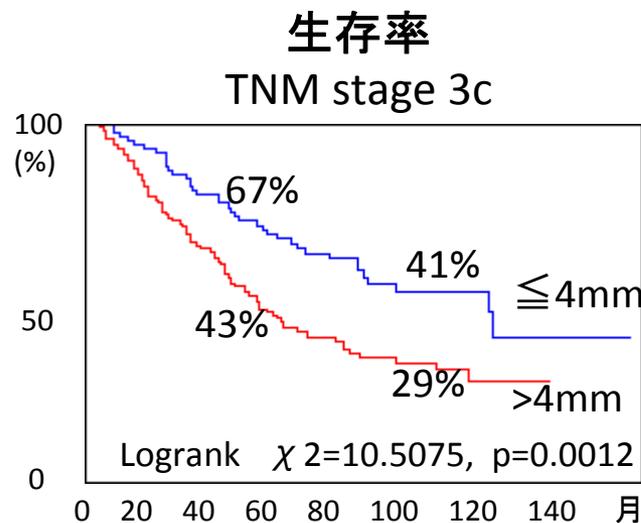
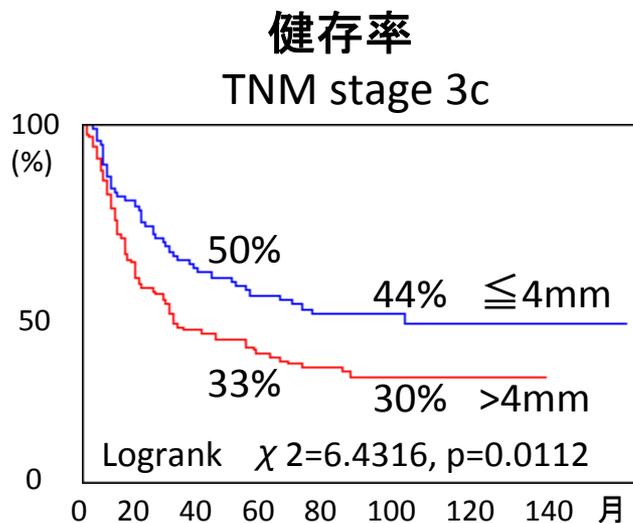
浸潤距離	Odds ratio	95%CI L-U	L/U ratio	chi square	p value
10mm	3.02	1.253-7.277	0.172	6.07	0.0138
9mm	2.26	1.070-4.765	0.225	4.57	0.0326
8mm	2.52	1.252-5.054	0.248	6.72	0.0095
7mm	2.63	1.389-4.971	0.279	8.82	0.0030
6mm	2.14	1.183-3.859	0.307	6.33	0.0119
5mm	2.32	1.306-4.106	0.318	8.25	0.0041
4mm	2.04	1.166-3.562	0.327	6.24	0.0125
3mm	1.71	0.958-3.049	-	3.30	0.0695
2mm	1.45	0.740-2.854	-	1.18	0.2769
1mm	0.62	0.211-1.836	-	0.74	0.3901

壁外浸潤距離のカットオフ値が4mmの場合、 $\chi^2$ 値は最大ではなく、Odds比も最大ではない。p値も最小ではないが、L/U比が最も高く、信頼性が最も高い。

# TNM stage 3c における再発に影響する 臨床病理学的因子 — 多変量Cox比例ハザード解析 —

変数		chi square	p value	Hazard ratio	95%CI L-U	L/U ratio
側方転移	(有)	11.36	0.0008	1.93	1.316-2.824	0.466
肛門温存術式	(非温存)	2.80	0.0941	1.38	0.947-2.009	-
壁外浸潤	(>4mm)	4.42	0.0356	1.50	1.027-2.175	0.472

再発に関しては信頼性の高い独立した予後因子になる。健存率、生存率も有意な差がある

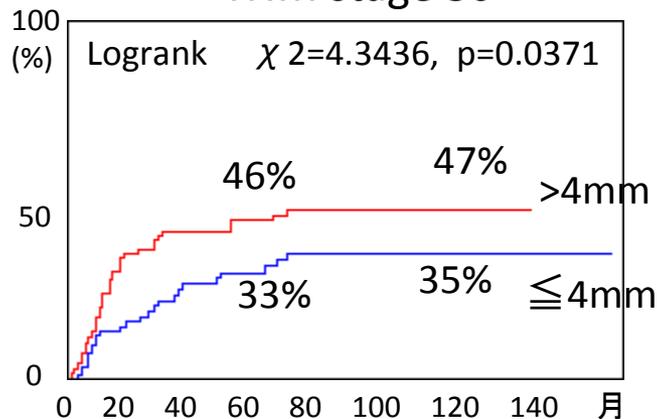


# TNM stage 3c における遠隔再発に影響する 臨床病理学的因子 — 多変量Cox比例ハザード解析 —

変数		chi square	p value	Hazard ratio	95%CI L-U	L/U ratio
側方転移	(有)	4.92	0.0265	1.80	1.071-3.035	0.353
肛門温存術式	(非温存)	0.44	0.5053	1.19	0.713-1.984	-
壁外浸潤	(>4mm)	2.42	0.1198	1.50	0.900-2.500	-

## 遠隔再発率

### TNM stage 3c



遠隔再発に関しては側方転移のみが独立した予後因子になった。

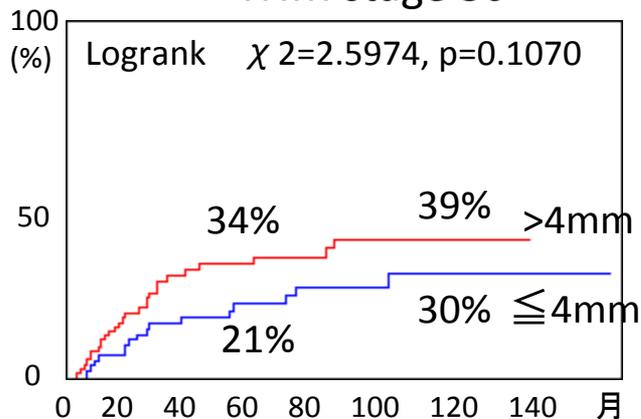
壁外浸潤距離は独立した因子にはならなかったが、遠隔再発率は有意差を認めた。

# TNM stage 3c における局所再発に影響する 臨床病理学的因子 — 多変量Cox比例ハザード解析 —

変数		chi square	p value	Hazard ratio	95%CI L-U	L/U ratio
側方転移	(有)	0.10	0.7503	1.12	0.567-2.200	-
肛門温存術式	(非温存)	4.26	0.0390	1.94	1.034-3.646	0.284
壁外浸潤	(>4mm)	2.38	0.1232	1.64	0.875-3.067	-

## 局所再発率

TNM stage 3c



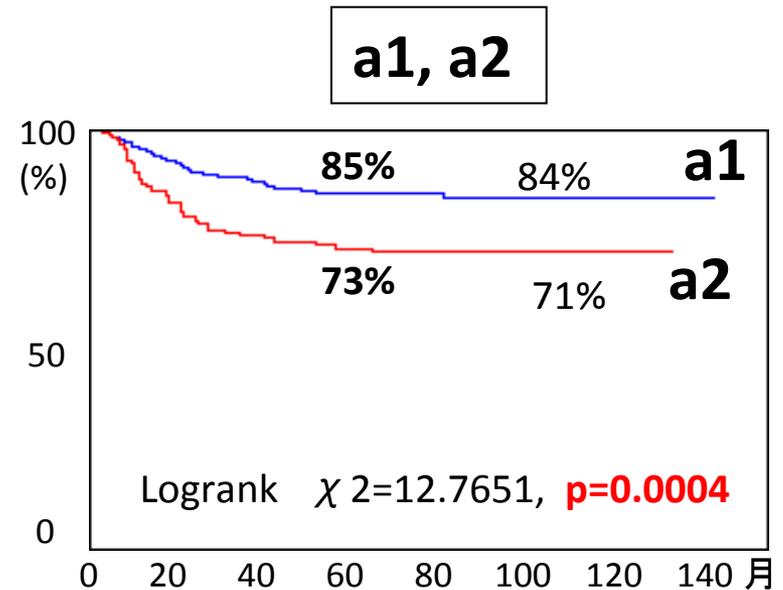
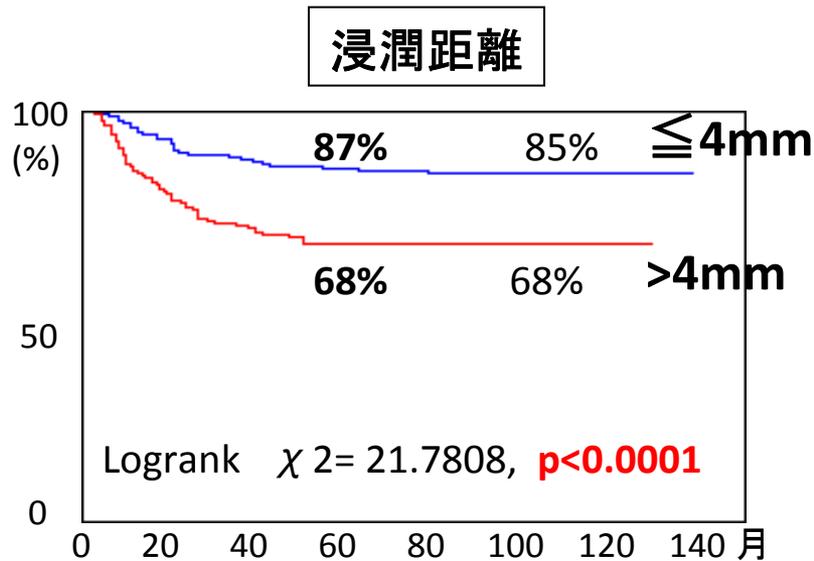
局所再発に関しては術式のみが独立因子であった。

壁外浸潤は独立因子にはならず、局所再発率も有意差がなかった。

局所再発の症例数が少ないこと、あるいは、stage 3c それ自体が局所再発の危険因子と思われる

# 壁外浸潤距離と従来の深達度 健存率の比較

TNM stage 2a & 2b

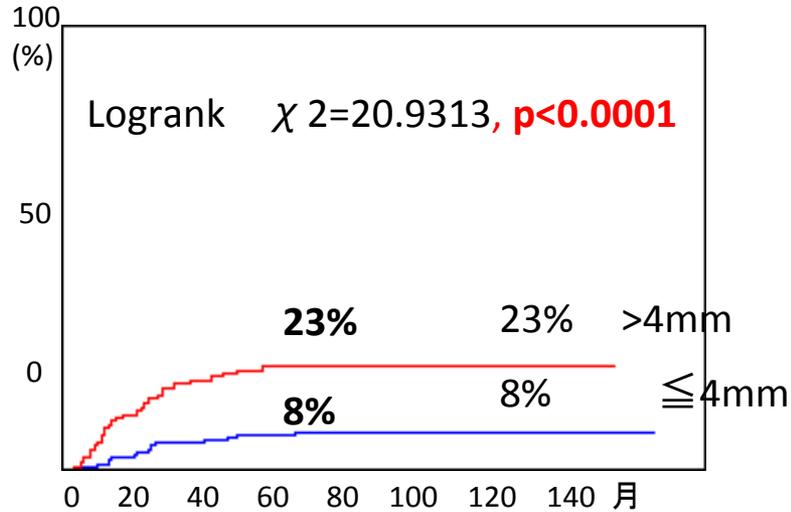


a1, a2よりも4mmでカテゴリー化した方が、  
より有意差がある。

# 壁外浸潤距離と従来の深達度 遠隔再発率の比較

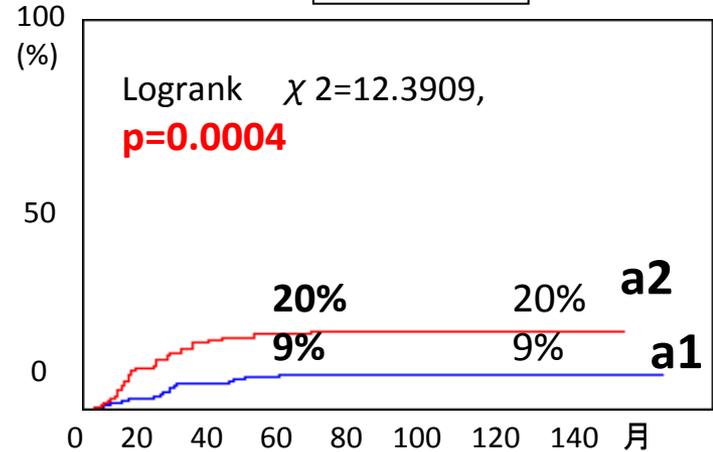
TNM stage 2a & 2b

浸潤距離



a1, a2よりも4mmでカテゴリー化した方が、より有意差がある。

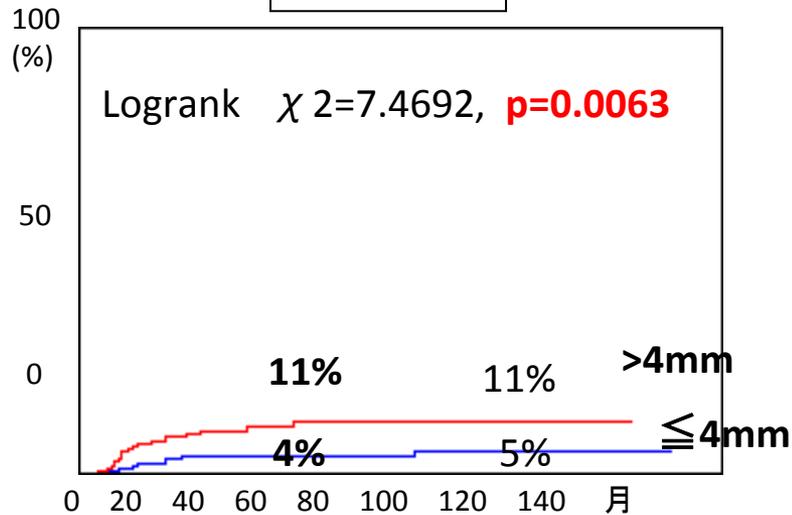
a1, a2



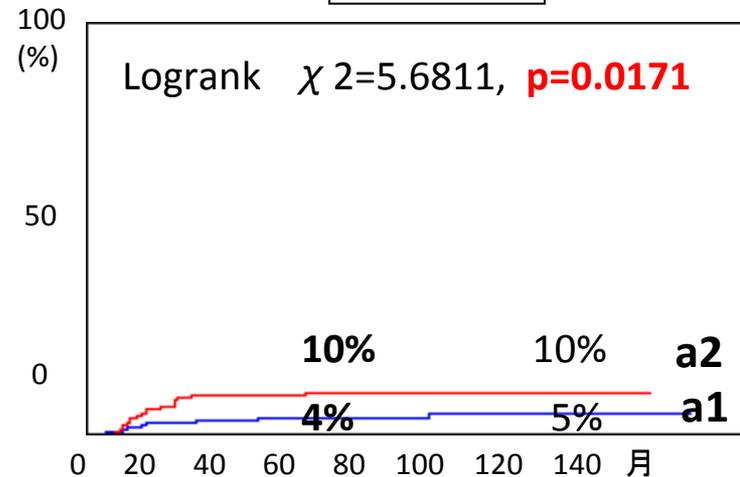
# 壁外浸潤距離と従来の深達度 局所再発率の比較

TNM stage 2a & 2b

浸潤距離



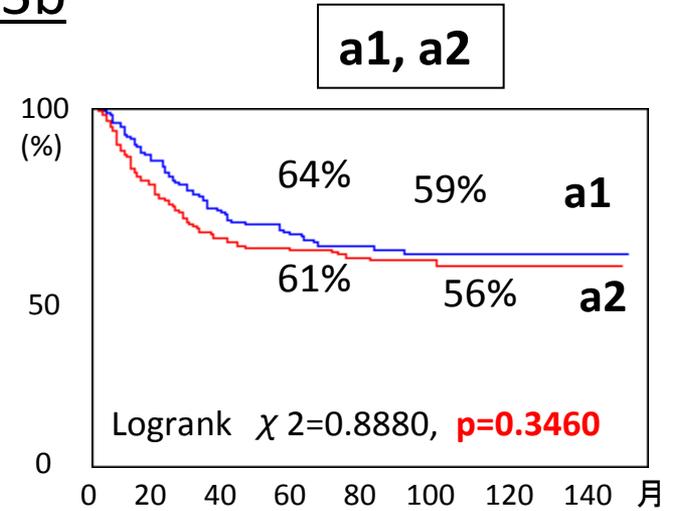
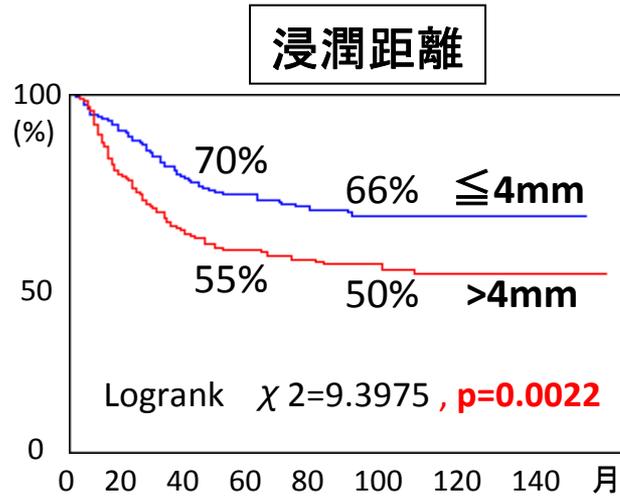
a1, a2



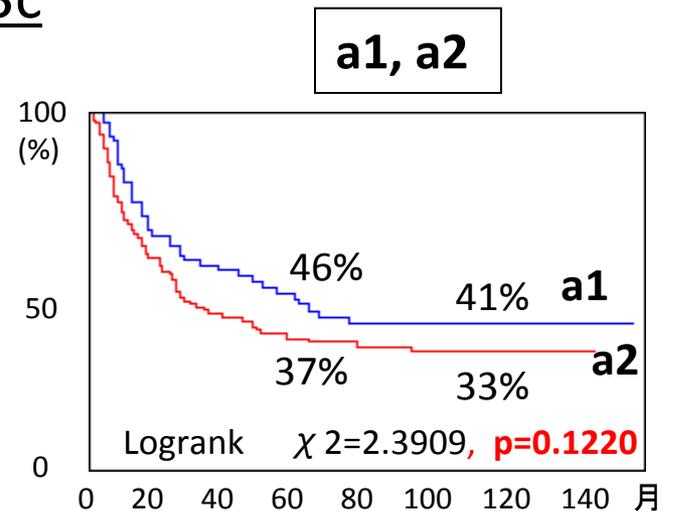
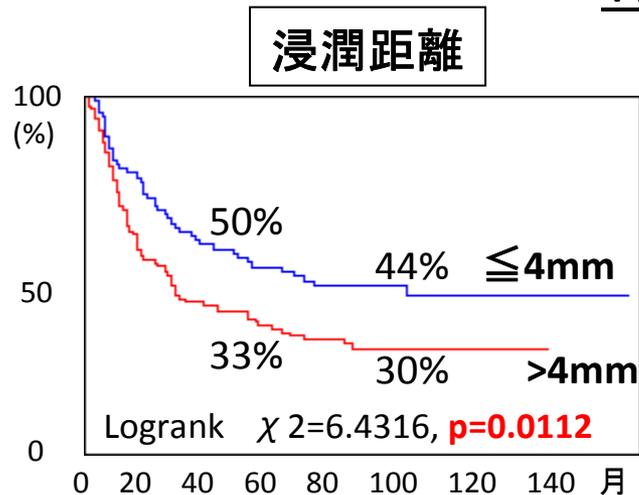
a1, a2よりも4mmでカテゴリー化した方が、  
より有意差がある。

# 壁外浸潤距離と従来の深達度 - 健存率の比較 -

## TNM stage 3b

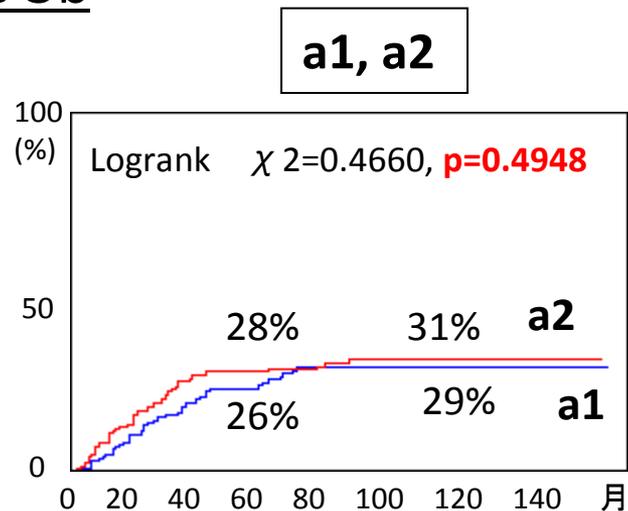
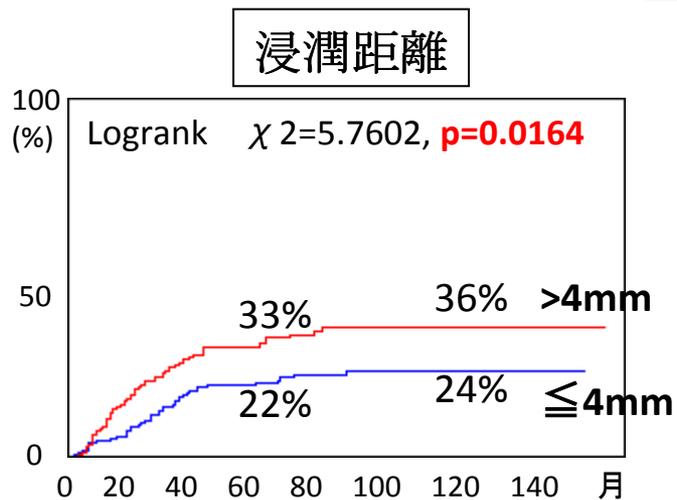


## TNM stage 3c

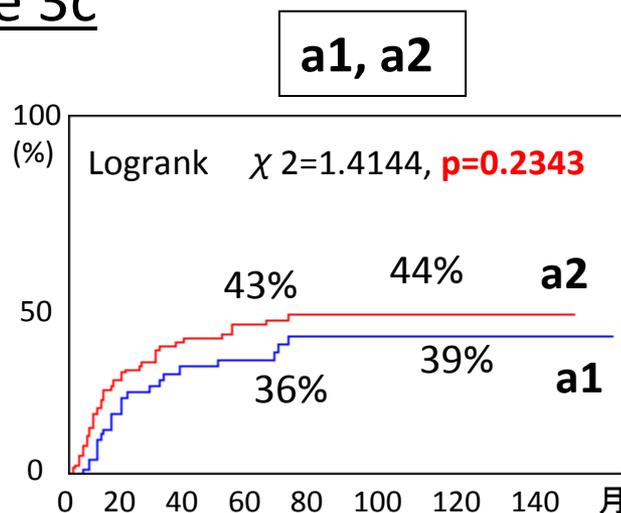
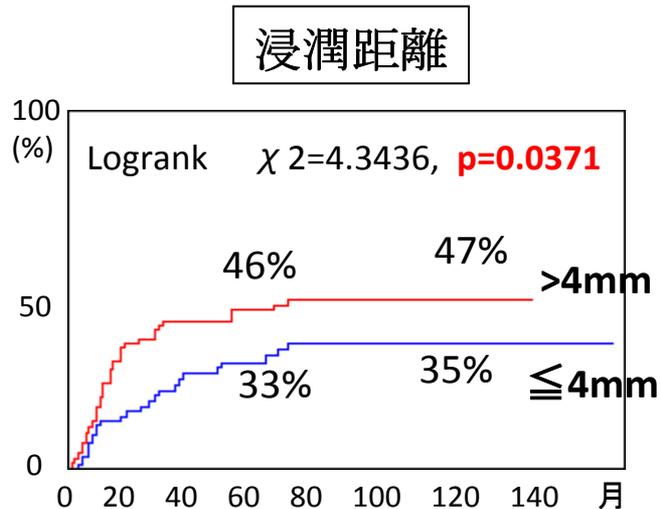


# 壁外浸潤距離と従来の深達度 -遠隔再発率の比較-

## TNM stage 3b



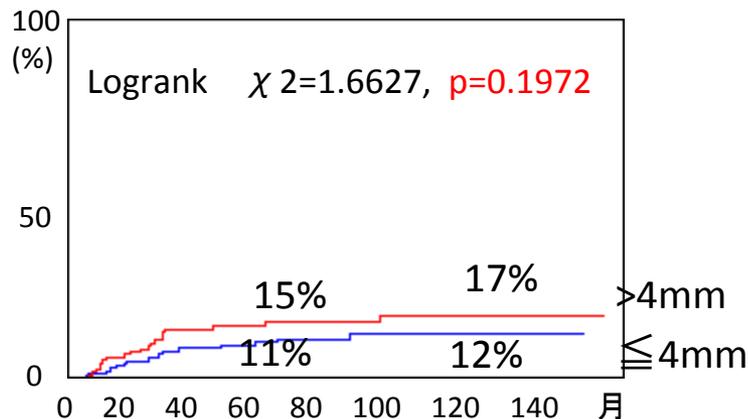
## TNM stage 3c



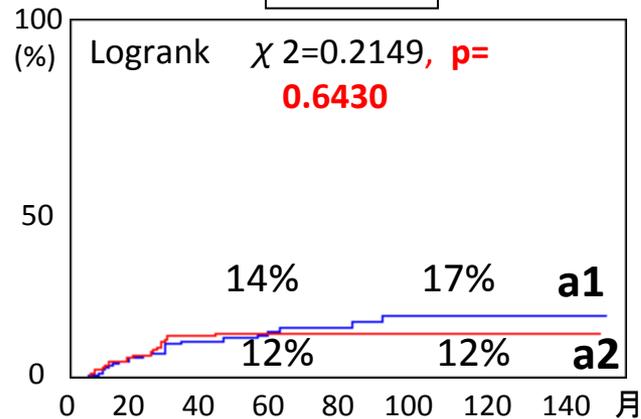
# 壁外浸潤距離と従来の深達度 -局所再発率の比較-

## TNM stage 3b

浸潤距離

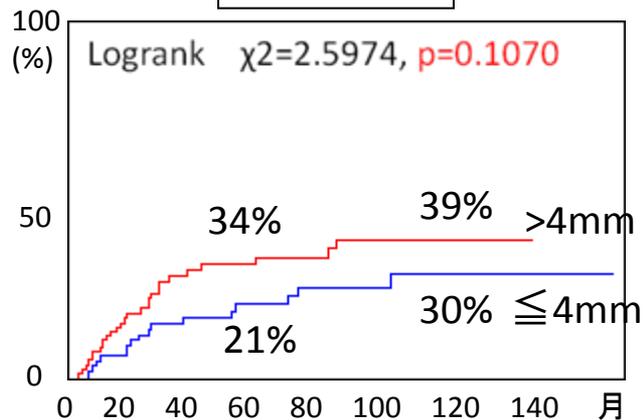


a1, a2

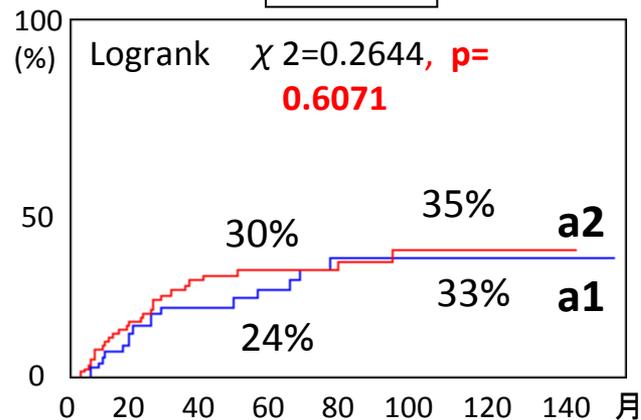


## TNM stage 3c

浸潤距離

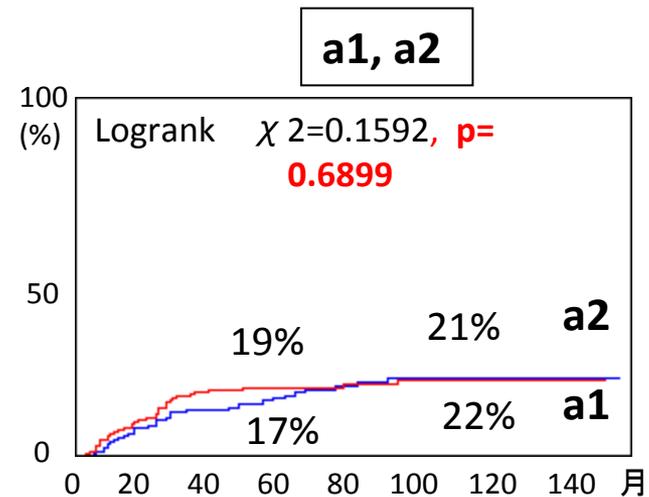
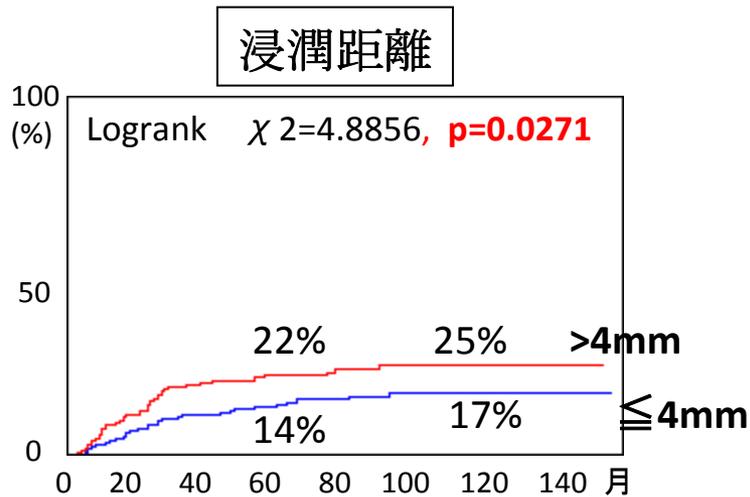


a1, a2



# 壁外浸潤距離と従来の深達度 局所再発率の比較

TNM stage 3b & 3c



# 結 果

1. 壁外浸潤距離の平均値は4.9mm、中央値は3.8mmであった。
2. ROC曲線による期待される壁外浸潤距離のカットオフ値は4mmであり、全再発のOdds Ratio, p値は、4mmでそれぞれ最高値、最低値を示した。
3. Cox 比例ハザードモデルの結果、壁外浸潤距離が4mmを超える場合は、リンパ節転移、側方転移と共に全再発、遠隔再発、局所再発に関連する独立した重要な因子であった。
4. TNM stageでは、いずれのstage (2a, 2b, 3b, 3c)でも4mmを超える場合には、再発に関連する独立した因子であり、健存率、生存率は有意に低率であった。stage 3b, 3cの検討では、検討症例数が少なくなるため、遠隔再発率には有意な傾向を認めたものの、局所再発に関しては、有意な差は認められなかった。
5. 従来の深達度診断 a1, a2 による健存率、局所再発率、遠隔再発率をstage別で検討すると、いずれのstageでも4mmのカットオフ値で検討した場合の方が $\chi^2$ 値が高値、p値が低値で、予後をより良く反映していた。

# 結 論

壁外浸潤距離の程度はカットオフ値を4mmで設定すると、再発や健存率、生存率を予測する予後因子となりうる。