

大腸癌研究会 肺転移プロジェクト研究報告 2010.7.2 (於 奄美大島)

東京女子医科大学 亀岡信悟

- 愛知県がんセンター
- 東京医科歯科大学腫瘍外科
- 北里大学外科
- 帝京大学外科
- 東京医科大学外科
- 慶応大学外科
- 防衛医科大学校外科
- 東邦大学外科(大森)一般・消化器外科
- 札幌医科大学
- 久留米大学
- 三重大学
- 藤田保健衛生大学外科
- 杏林大学医学部消化器一般外科
- 国立国際医療センター大腸肛門外科
- 都立駒込病院大腸外科
- 栃木県立がんセンター外科
- 東京女子医科大学第二外科
- 新潟大学
- 兵庫医科大学
- 東京女子医大呼吸器外科:大貫恭正教授
- 東京女子医科大学公衆衛生学:山口直人教授

研究背景

- ▶ 近年大腸癌肺転移が増加している。
- ▶ 意外と頻度、治療成績が明らかにされていない。
- ▶ 肺転移の予後規定因子の分析、肺切除成績など多数症例によるまとまったデータが少ない。
- ▶ エビデンスに基づいた大腸癌肺転移のGrade分類が求められている。

報告者	報告年	肺切除例数	5年生存率%
McAFEE	1992	139	30.5
Regnard	1998	196	27
Landreneau	2000	80	30.8
緒方	2001	58	34
丸田	2002	55	29
Saito	2002	165	39.6
Ike	2002	42	63.7
金光	2004	568	38.8
斎藤	2005	54	37
東山	2005	127	47
Koga	2006	58	29
lizasa	2006	75	41.3
Watanabe	2009	113	67.8

目的

大腸癌肺転移症例を集積することにより、本邦における大腸癌肺転移の現状を把握するとともに肺転移切除症例の予後規定因子を明らかにし、肺転移Grade分類(案)を作成する。

対 象

- ▶ 大腸癌肺転移プロジェクトに参加している19施設
- ▶ 1991年-2003年
- ▶ 大腸癌肺転移症例
- ▶ 肺切除症例は肺単独か肝転移の既往がある、または
肝転移を同時に認めている症例(肝臓以外の転移は対象外)
- ▶ 非切除症例は肺単独転移症例のみ(肺以外の転移は対象外)
- ▶ 原癌死以外の死亡、予後不明症例は除外
- ▶ 同時性は原発巣術後1年以内の再発
- ▶ 異時性は原発巣術後1年以後の再発
- ▶ Rs症例は結腸

対象及び集計データ解析(1991～2003)

大腸癌手術例 21,929 例

肺転移総数 1,560 例

転移率 7.1%

結腸癌 5.3%

直腸癌 10.3% (p<0.0001)

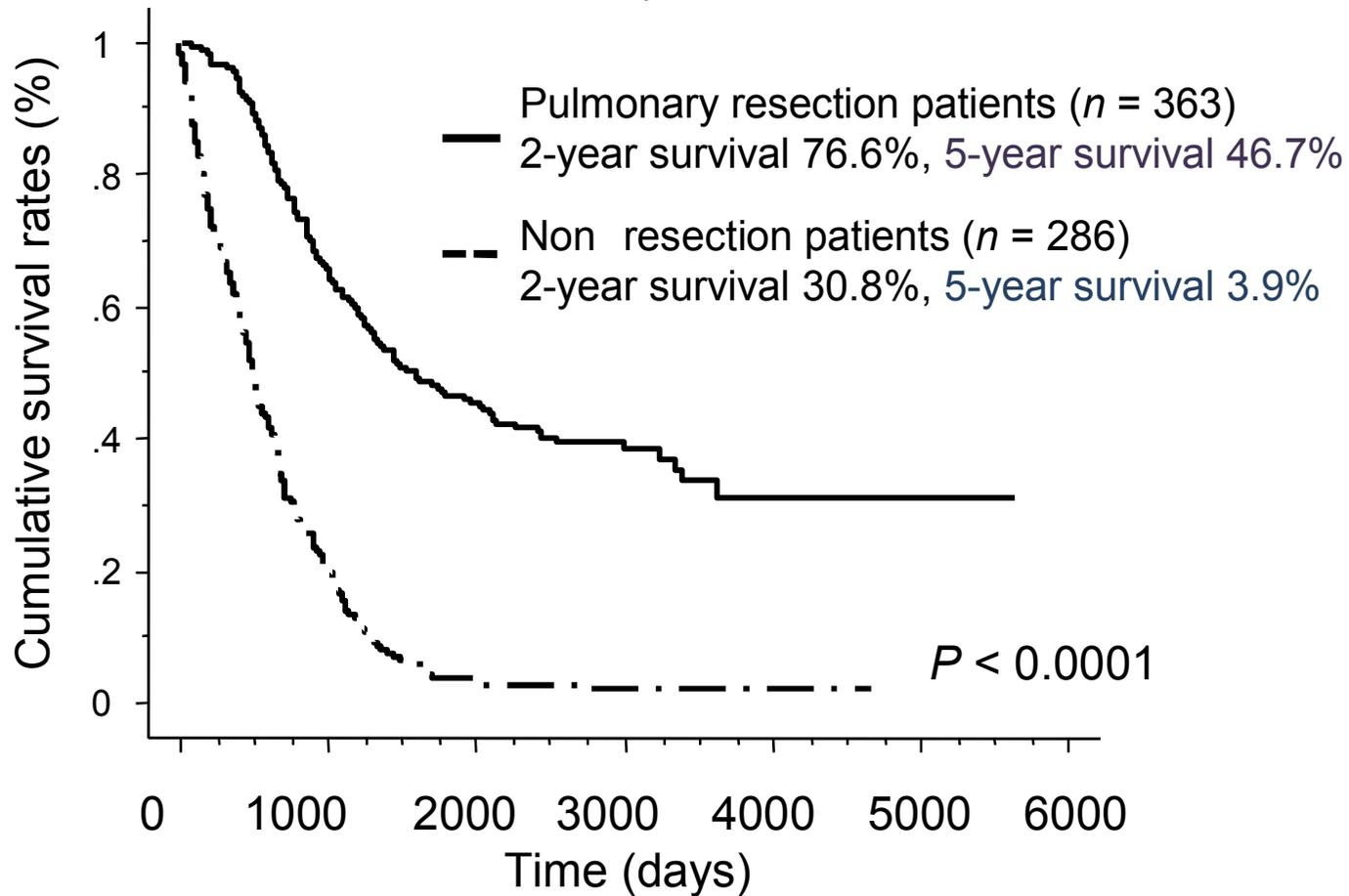
肺切除症例 363例

切除率 24.4%

結腸癌/直腸癌 25.2 / 23.5%

同時性/異時性 103/ 260 (p<0.0001)

Figure 1. Survival rates of pulmonary resection patients and nonresection patients



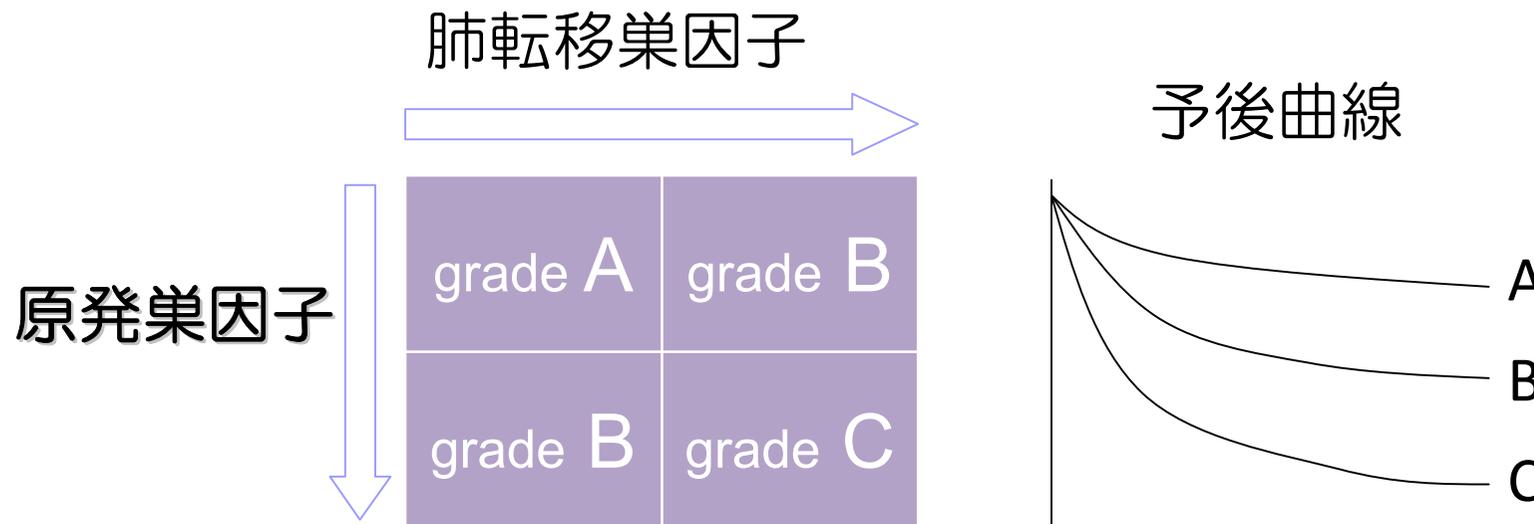
肺切除症例 vs 非切除症例

プロジェクト研究の流れ

肺転移巢因子と原発巣因子の中から、それぞれ予後規定因子を抽出し、それに基づいて分類表モデルを作成する。

- ◆ 予後規定因子 単変量解析/多変量解析
 - 全肺転移切除症例(肺単独転移+肝転移因子含む症例)
 - 肺単独転移切除症例
 - 肝転移因子(肝転移既往・肝肺転移)のある切除症例
- ◆ 新肺転移巢因子(nLM)の考案
 - 抽出された肺転移巢因子を使用
- ◆ Grade分類の考案
 - (原発巣因子) 抽出された原発巣因子より選別
 - (肺転移巢因子) 考案したnLM

分類表モデル



肺転移巢因子に原発巣因子を加えた分類表モデルを作成する。

プロジェクト研究の流れ

肺転移巢因子と原発巣因子の中から、それぞれ予後規定因子を抽出し、それに基づいて分類表モデルを作成する。

- ◆ 予後規定因子 単変量解析/多変量解析
 - 全肺転移切除症例(肺単独転移+肝転移因子含む症例)
 - 肺単独転移切除症例
 - 肝転移因子(肝転移既往・肝肺転移)のある切除症例
- ◆ 新肺転移巢因子(nLM)の考案
 - 抽出された肺転移巢因子を使用
- ◆ Grade分類の考案
 - (原発巣因子) 抽出された原発巣因子より選別
 - (肺転移巢因子) 考案したnLM

解析方法

◆ 予後評価

肺切除症例 : 肺切除後生存期間

肺非切除症例 : 肺転移確認後生存期間

◆ 統計解析

生存予後 : Kaplan-Meier法

有意差検定 : log-ranc test

多変量解析 : Cox比例ハザードモデル

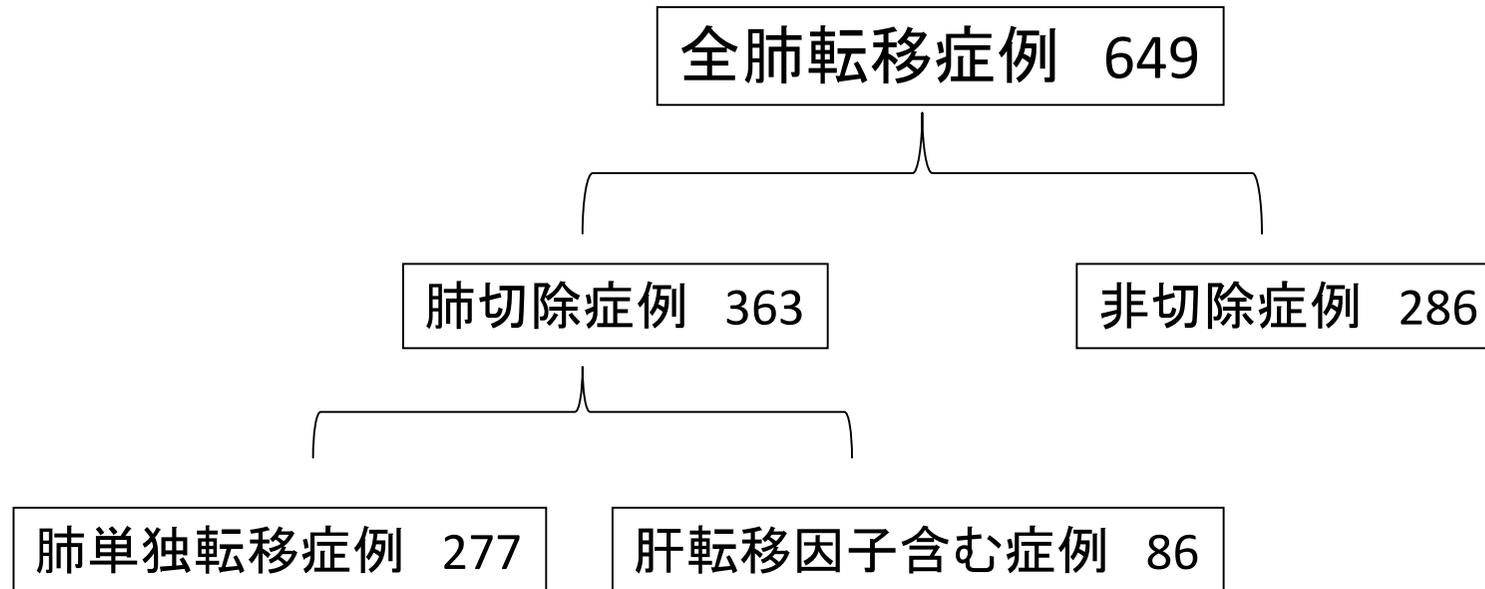
相関分析 : Spearmanの順位相関分析

予後規定因子

肺切除の予後因子

		5生	予後因子
Kanemitsu	2004	38	肺原発組織型、数、CEA、肺外転移、縦郭・肺門リンパ節転移
Higashiyama	2003	49	CEA
Pfannschmidt	2003	32	数、CEA、縦郭・肺門リンパ節転移
Saito	2002	40	CEA、縦郭・肺門リンパ節転移
Regnard,	1998	27	数、CEA
Okumura	1996	41	数、縦郭・肺門リンパ節転移
McCormack	1992	40	完全切除
McAfee	1992	31	数、CEA

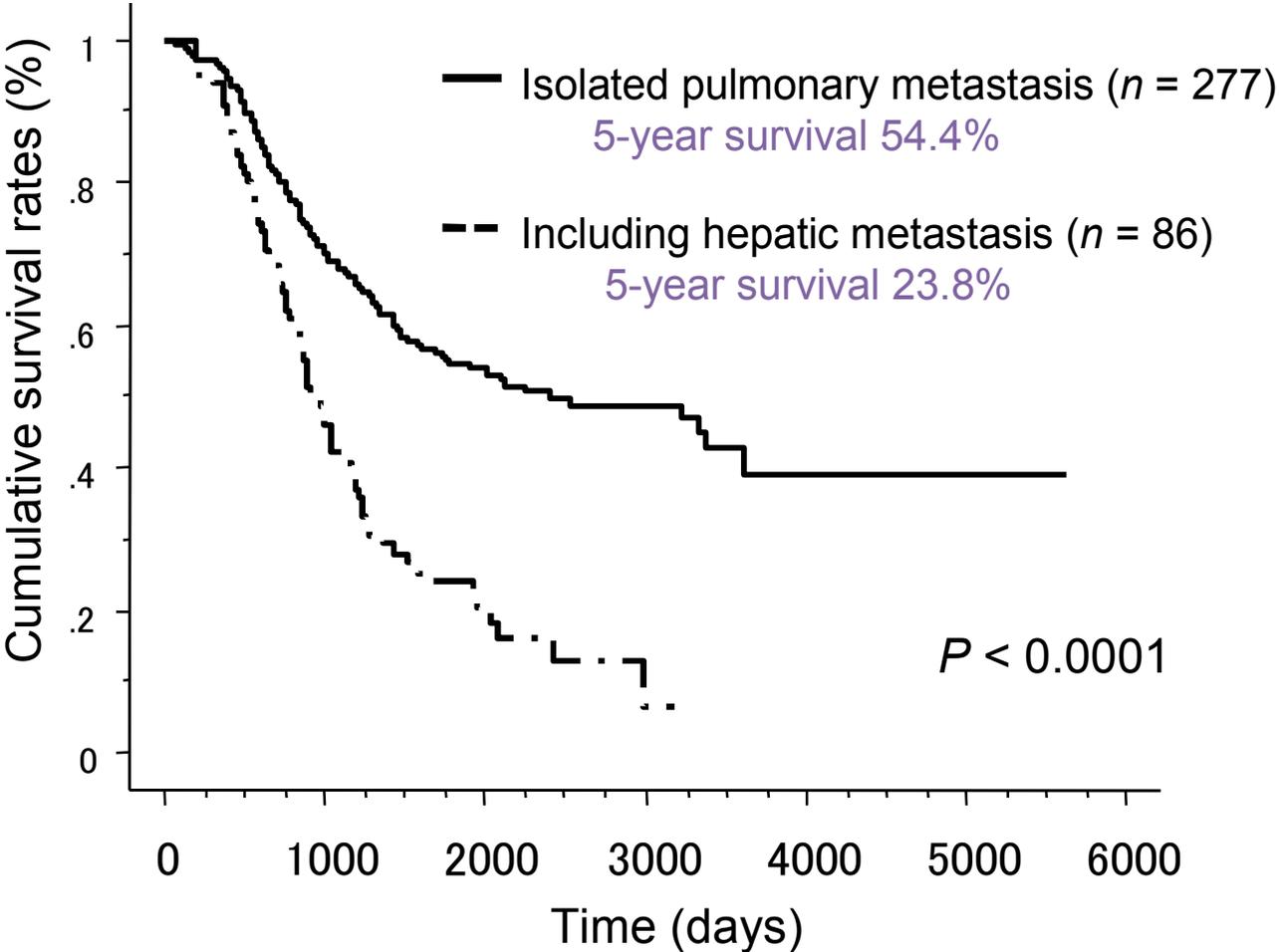
対象 (brush up 済)



肺切除後観察期間: 3年11ヵ月(中央値)

肝転移を伴う肺転移

Figure 2. Survival rates of isolated pulmonary metastasis and including hepatic metastasis of the pulmonary resection patients



肺単独転移切除 vs 肝転移を伴う肺転移の切除

全肺転移症例多変量解析結果—肺転移個数を入れる—

	Variable	Hazard ratio	95%C.I.	P-value
肝転移	なし	1		
	あり	2.48	1.71–3.58	<0.0001
深達度	T1,T2,T3	1		
	T4	2.42	1.70–3.46	<0.0001
DFI	2<	1		
	≦2	1.53	1.06–2.23	0.0224
肺個数	1	1		
	2≦	1.49	1.04–2.13	0.0298
縦郭リンパ節	なし	1		
	あり	3.73	1.53–9.09	0.0038
組織型	well,mod	1		
	por	1.79	0.77–4.17	0.1740
N	0,1	1		
	2,3	1.29	0.88–1.92	0.1893
V	0–2	1		
	3	1.34	0.81–2.22	0.2464
肺門リンパ節	なし	1		
	あり	1.52	0.71–3.26	0.2807

小括

- ◆ 肝転移を伴う肺転移では予後不良であり、肝転移を伴う肺転移は肺の単独転移とは腫瘍学的に明らかに異なる。
- ◆ 予後因子解析では別々に分析する方法を採択した。

予後規定因子の検討(単、多変量解析)

◆ 予後規定因子(肺単独転移切除症例と肝転移因子を含む肺転移切除症例各々について、原発巣因子と肺転移因子に分け検討した)

◆ 原発巣因子:

◆ 年齢、占居部位、深達度、組織型、リンパ管侵襲、静脈侵襲、リンパ節転移(第7版)、リンパ節転移個数、術後補助化学療法

◆ 肺転移巣因子:

◆ 肺転移個数、転移最大径、転移までの期間(DFI)、CEA値、肺門・縦隔リンパ節・胸膜播種

肺単独転移症例における原発巣因子-単変量解析-(n=277)

パラメーター		症例数	肺切除後5生率(%)	p値
性別	男性	173	52.9	p=0.8123
	女性	104	56.4	
年齢	≤70	225	51.3	p=0.0611
	70<	48	66.5	
部位	結腸	155	54.8	p=0.7915
	直腸	121	54.5	
深達度	T1,T2,T3	166	66.8	p<0.0001
組織型	T4	74	29.5	p=0.0144
	well,mod	244	57.4	
N(第7版)	por	11	16.0	p=0.0084
	N0-2	237	58.4	
Ly	N3	11	13.6	p=0.4348
	ly0/ly1/ly2/ly3	41/121/75/12	61.7/59.7/49.6/48.6	
V	v0/v1/v2/v3	74/99/54/20	60.4/59.1/43.2/53.2	p=0.4444
	なし	104	68.3	
術後化学療法	あり	142	49.6	p=0.0528
	なし	104	68.3	
CEA原発術前	≤5	126	60.6	p=0.1052
	5.1<	100	49.6	
原発術後	≤5	168	62.3	p<0.0001
	5.1<	28	23.2	

肺単独転移症例における肺転移巣因子-単変量解析-(n=277)

パラメーター		症例数	肺切除後5生率(%)	P値
肺転移個数	≤2	229	60.5	p=0.0001
	3≤	46	27.9	
肺転移までの期間(DFI) (年)	≤2	147	46.9	p=0.0106
	2<	127	64.3	
最大腫瘍径(cm)	-1/-2/-3/-4/-5/5-	52/102/43/34/19/17	45.6/61.4/66.3/43.8/46.7/53.0	p=0.1331
	LM分類	1,2	217	64.2
	3	51	22.6	
腫瘍分布	片側	232	61.5	p<0.0001
	両側	36	22.1	
術式	VATS	98	69.0	p=0.0007
	開胸手術	174	47.0	
肺門リンパ節	リンパ節郭清なし	202	54.2	p=0.7128
	リンパ節郭清あり	70	56.1	
	なし	257	56.3	
縦隔リンパ節	あり	14	24.1	p=0.0098
	なし	268	55.4	
胸膜播腫	あり	4	0.0	p=0.0009
	なし	269	55.5	
CEA肺切除前	あり	3	0.0	p=0.0043
	なし	269	55.5	
肺根治	≤5	133	64.7	p=0.0213
	5.1<	87	48.4	
肺根治	あり	25	57.7	p<0.0001
	なし	11	9.1	

肺単独転移切除症例における多変量解析 (n=277)

	Variable	Hazard Ratio	95%CI	P-Value	
原発巣因子 2項目	壁深達度	T1,T2,T3	1		
		T4	2.54	1.63-3.97	<0.0001
	N	0-2	1		
		3	2.52	1.04-6.10	0.0395
肺転移因子 3項目	Distribution	Unilateral	1		
		Bilateral	2.07	1.20-3.66	0.0089
	肺転移個数	0-2	1		
		3	1.74	1.04-2.92	0.0342
	DFI	>2	1		
≤2		1.70	1.09-2.66	0.0196	

※CEAは欠損値が多いため除外

肝転移を伴う肺転移切除症例における単変量解析(n = 86)

原発巣因子				
	Parameter	No. of Cases	Postpulmonary Resection 5-Year Survival (%)	P Value
Gender	Male	53	28.7	0.6105
	Female	33	16.7	
Age	<71	79	21.7	0.1893
	≥71	7	51.4	
Site	Colon	55	26.2	0.5186
	Rectum	31	19.4	
Depth of invasion	T2/T3/T4	6/52/26	16.7/28.2/20.0	0.1163
Histology	well/mod/por	44/40/2	28.1/20.6/0.0	0.5935
N (7th ed.)	N0/N1/N2/N3	27/30/19/4	24.7/30.3/15.8/25.0	0.4659
ly	ly0/ly1/ly2/ly3	14/35/37	24.5/22.8/24/3	0.4631
v	0-2	68	28.5	0.1664
	3	18	6.2	
Postoperative chemotherapy	Not administered	20	15.6	0.4185
	Administered	63	25.5	
Preoperative CEA of primary lesion	<5.1	28	30.2	0.2922
	≥5.1	49	16.0	
Postoperative CEA of primary lesion	<5.1	52	30.8	0.0028
	≥5.1	15	0.0	

肝転移を伴う肺転移切除症例における単変量解析 (n = 86)

		肺転移因子		
転移回数	1 ≥2	49 36	32.1 13.5	0.0158
DFI before pulmonary metastasis (years)	-1/-2/-3/-4/4-	21/30/17/7/7	20.6/16.2/23.5/68.6/33.3	0.2019
Maximum diameter of pulmonary metastasis (cm)	≤1 >1	24 60	33.1	0.4598
Distribution	Unilateral Bilateral	73 9	13.6 25.8	0.7044
Surgical procedure	VATS Thoracotomy	42 40	16.7 23.3	0.6868
	Lymphnode Dissection (-) (+)	69 13	26.8 27.5	0.4390
Hilar lymph nodes	(-) (+)	84 2	9.8 23.1	0.9893
Mediastinal lymph nodes	(-) (+)	82 4	50.0 25.0	0.0502
Prepulmonary resection CEA	<5.1 ≥5.1	39 37	45.7 5.6	<0.0001
Pulmonary resection	Complete Incomplete	79 5	25.7 0.0	0.4629

全肺転移症例多変量解析結果—肺転移個数を入れる—

	Variable	Hazard ratio	95%C.I.	P-value
肝転移	なし	1		
	あり	2.48	1.71–3.58	<0.0001
深達度	T1,T2,T3	1		
	T4	2.42	1.70–3.46	<0.0001
DFI	2<	1		
	≦2	1.53	1.06–2.23	0.0224
肺個数	1	1		
	2≦	1.49	1.04–2.13	0.0298
縦郭リンパ節	なし	1		
	あり	3.73	1.53–9.09	0.0038
組織型	well,mod	1		
	por	1.79	0.77–4.17	0.1740
N	0,1	1		
	2,3	1.29	0.88–1.92	0.1893
V	0–2	1		
	3	1.34	0.81–2.22	0.2464
肺門リンパ節	なし	1		
	あり	1.52	0.71–3.26	0.2807

予後規定因子まとめ

原発巣因子

壁深達度

T1,T2,T3/T4

N

N0~2/N3

肺転移巣因子

肺転移個数

~2個/3個~

DFI(年)

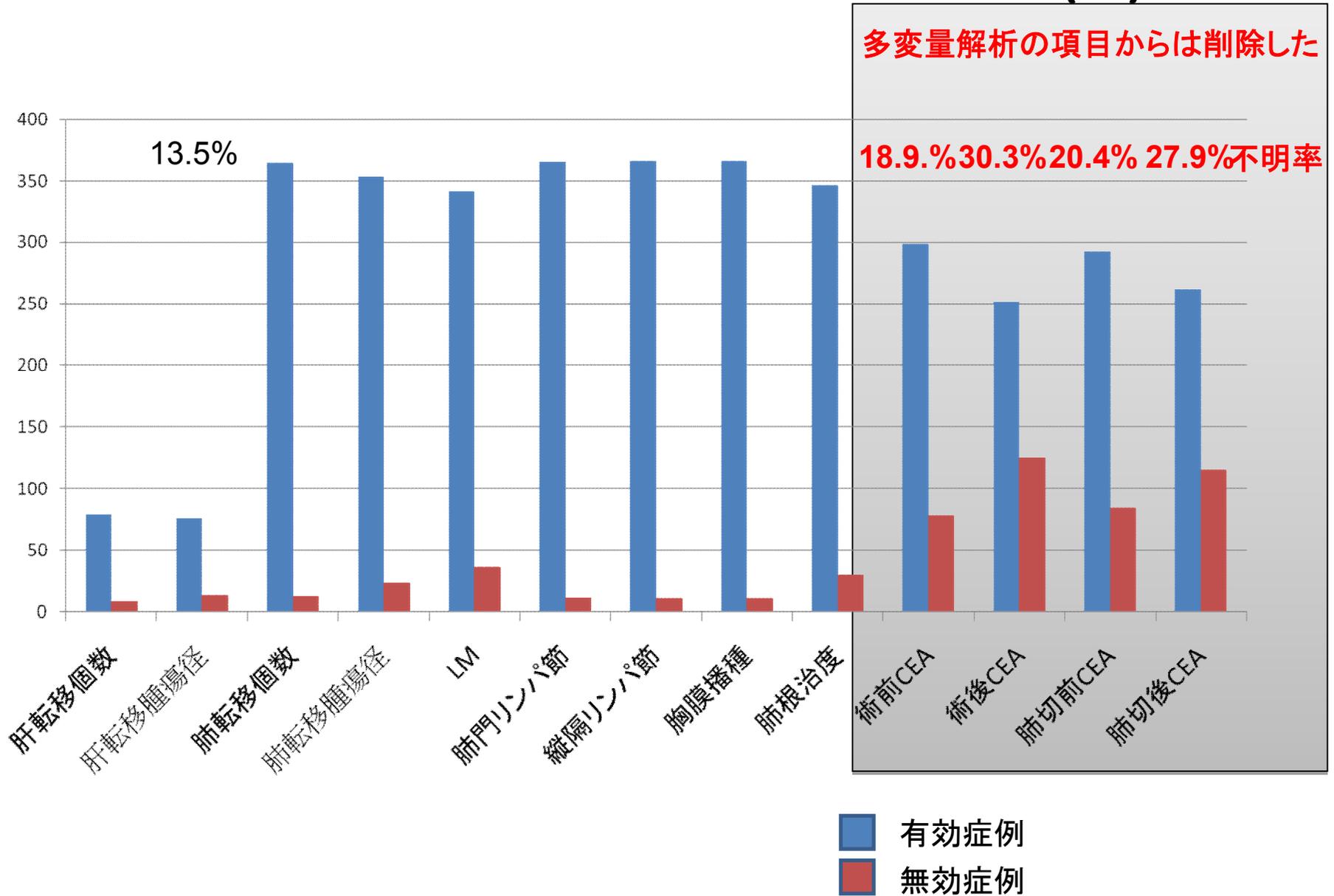
~2年/2年~

腫瘍分布

片側/両側

* CEAは欠損値が多いため除外

切除症例項目別記入状況(2)



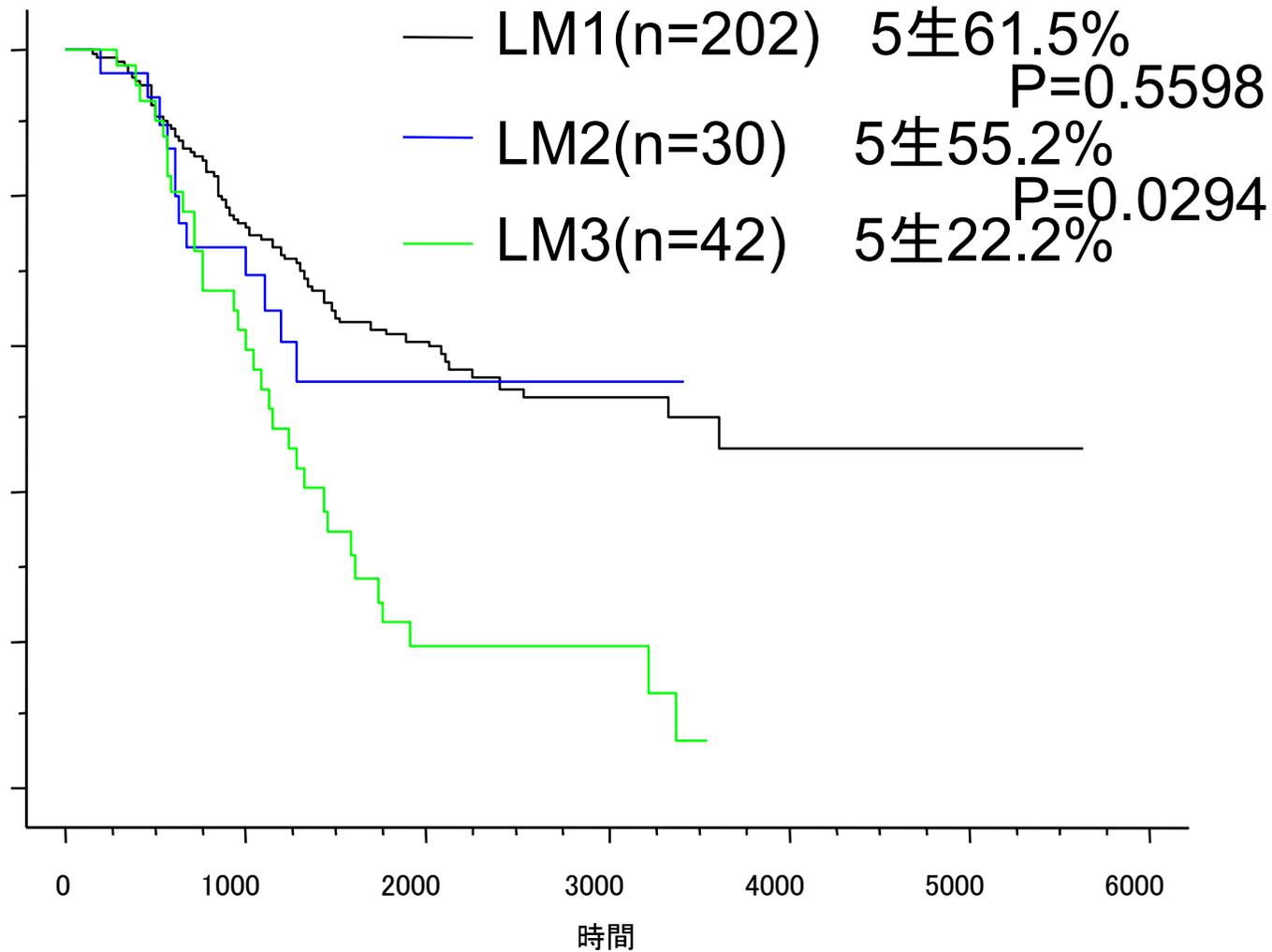
新しい肺転移因子nLM分類(案)

肺転移の記載法（第7版）に基づく分類

- LM0:肺転移を認めない。
- LM1:一葉のみ肺転移を認める。
- LM2:二葉以上に肺転移を認める。
- LM3:両側肺に転移を認めるか、
 - または癌性リンパ管炎、
 - 癌性胸膜炎、
 - 肺門部リンパ節転移を認める。



肺転移の記載法(第7版)による予後



LM分類

LMX:肺転移の有無が不明

LM0:肺転移を認めない

LM1:一葉のみ肺転移を認める

LM2:二葉以上に肺転移を認める

LM3:両側肺に転移を認める

または

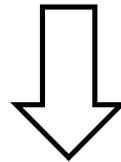
癌性リンパ管炎、癌性胸膜炎、肺門部リンパ節転移を認める。

転移個数別にみた肺転移分布(片側/両側)と予後

肺転移個数	片側(5生率)	両側(5生率)	P Value
1個	62.9%(n=174)	—	—
2個	74.0%(n=29)	50.0%(n=8)	0.3837
3個	57.1% (n=10)	12.1%(n=11)	0.1313
4個	100.0%(n=1)	16.7%(n=6)	—
5個以上	66.7%(N=3)	15.9%(N=11)	0.3109

現行のLM分類は

- LM1~3の予後曲線のバランスが悪い。
- 両側転移症例のすべてが予後不良ではない。
- 一葉、二葉は消化器外科医にとって使用しにくい。



Grade分類を視野に入れた
新しいLM分類(nLM)を考案する必要がある。

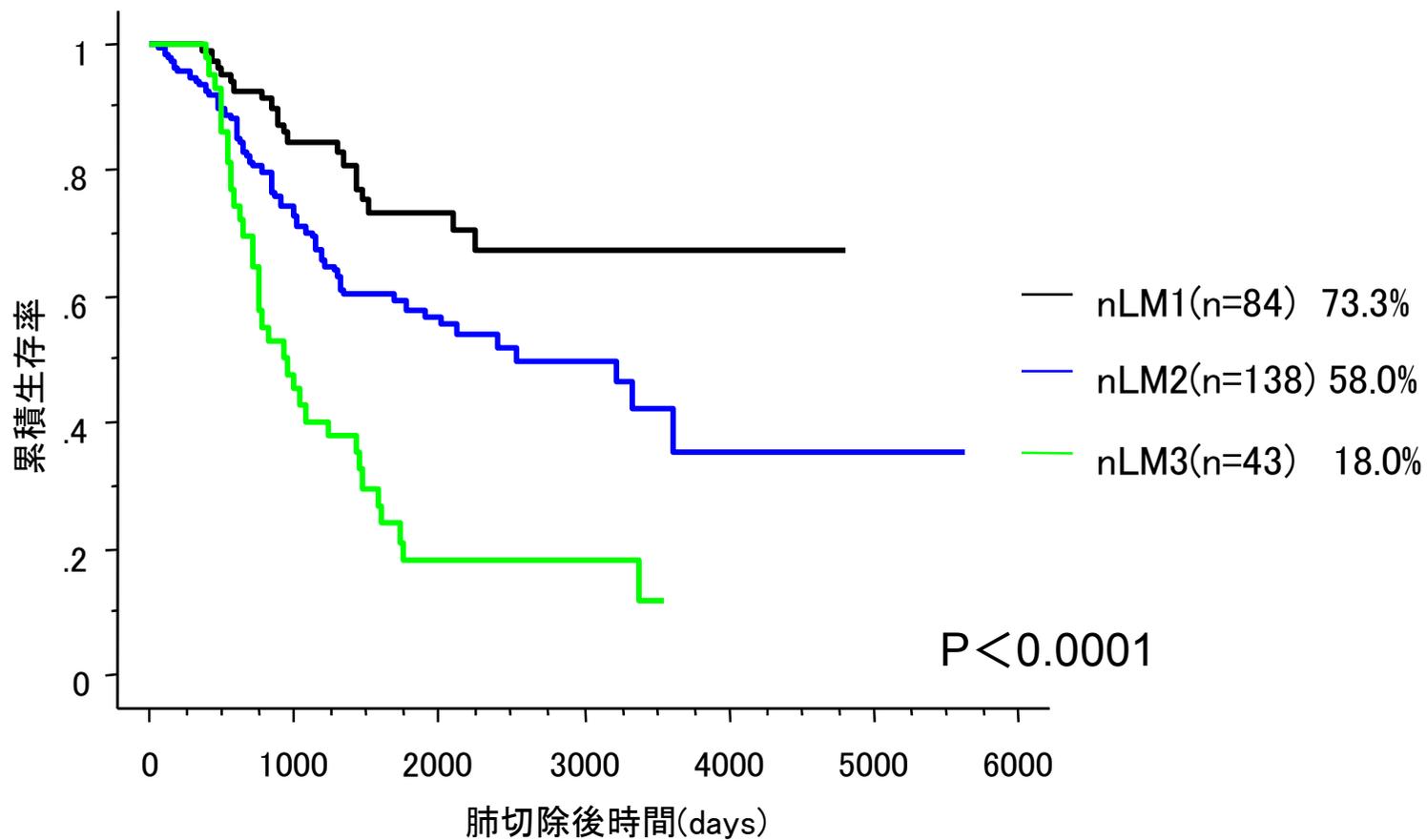
- 1個、2個、3個以上片側症例は予後良好
- 1個DFI2年以上、2個片側(vs両側でNS)は最も良好
- 腫瘍径は項目として使用できない

肺門、縦隔リンパ節、胸膜播種症例(n=16:5生20.8%)
はnLM3に追加する

		使用項目
(案1)	nLM1: 1個DFI2年以上 nLM2: 1個DFI2年以下、2個、3個以上片側 nLM3: 3個以上両側、リンパ節転移、播種症例	転移個数 DFI 片側、両側
(案2)	nLM1: 1個、2個、3個以上片側 nLM2: 3個以上両側、リンパ節転移、播種症例	転移個数 片側、両側
(案3)	nLM1: 1個DFI2年以上、2個片側 nLM2: 1個DFI2年以下、2個両側、3個以上片側 nLM3: 3個以上両側、リンパ節転移、播種症例	転移個数 DFI 片側、両側

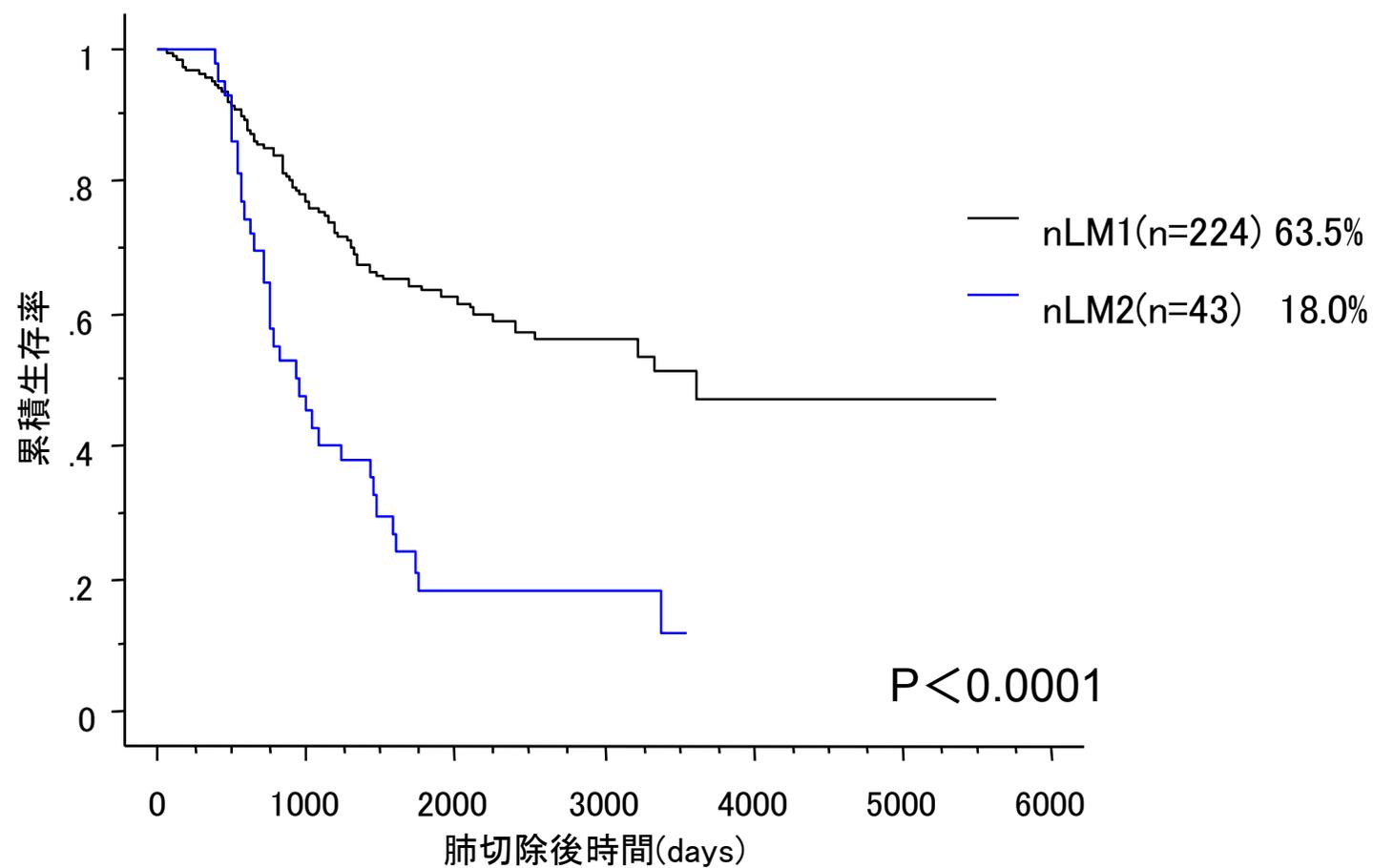
<案 1>

nLM1:1個DFI2年以上
nLM2:1個DFI2年以下、2個、3個以上片側
nLM3:3個以上両側、リンパ節転移、播種症例



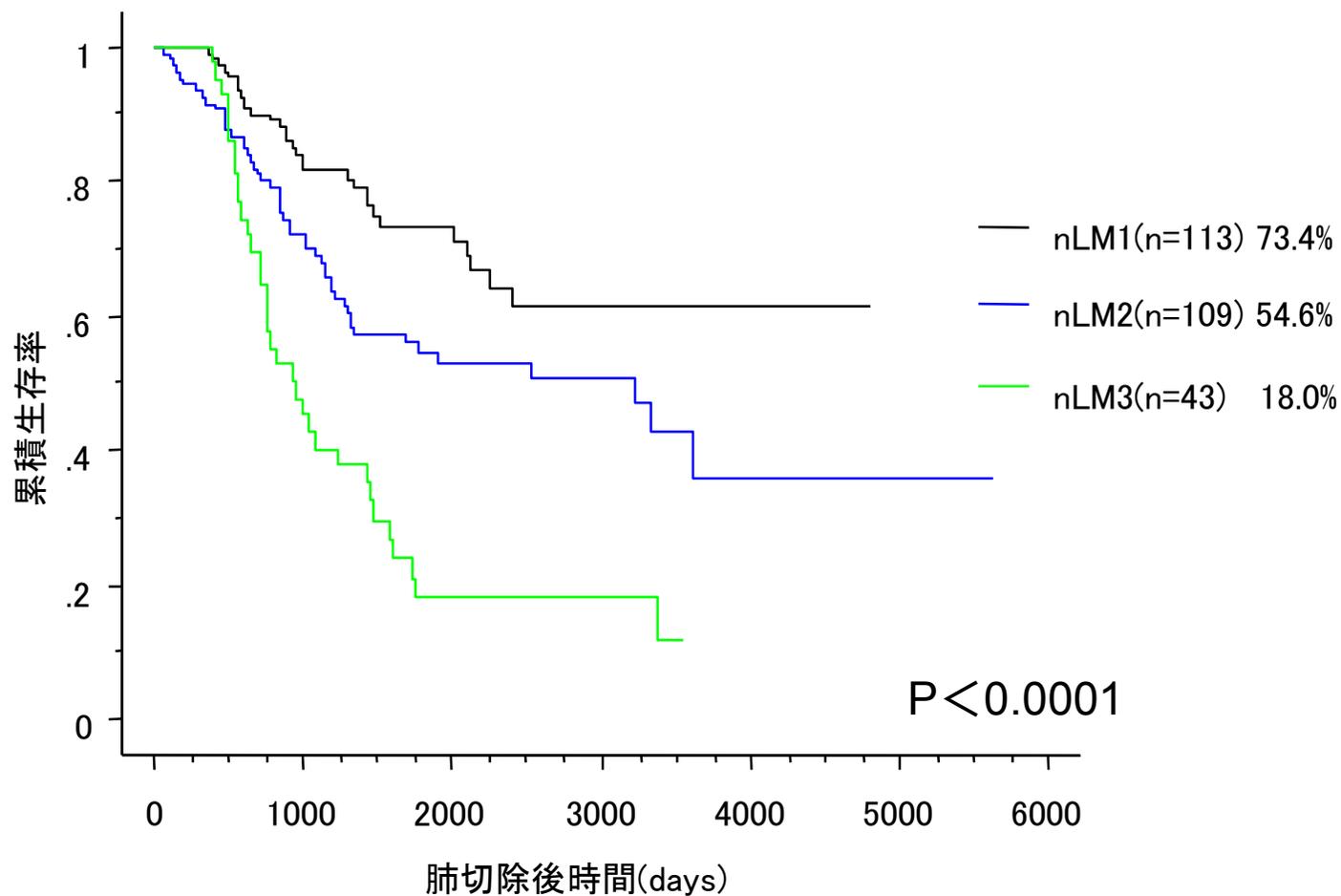
<案 2>

nLM1:1個、2個、3個以上片側
nLM2:3個以上両側、リンパ節転移、播種症例



<案 3>

nLM1:1個DFI2年以上、2個片側
nLM2:1個DFI2年以下、2個両側、3個以上片側
nLM3:3個以上両側、リンパ節転移、播種症例



nLM分類(案1)

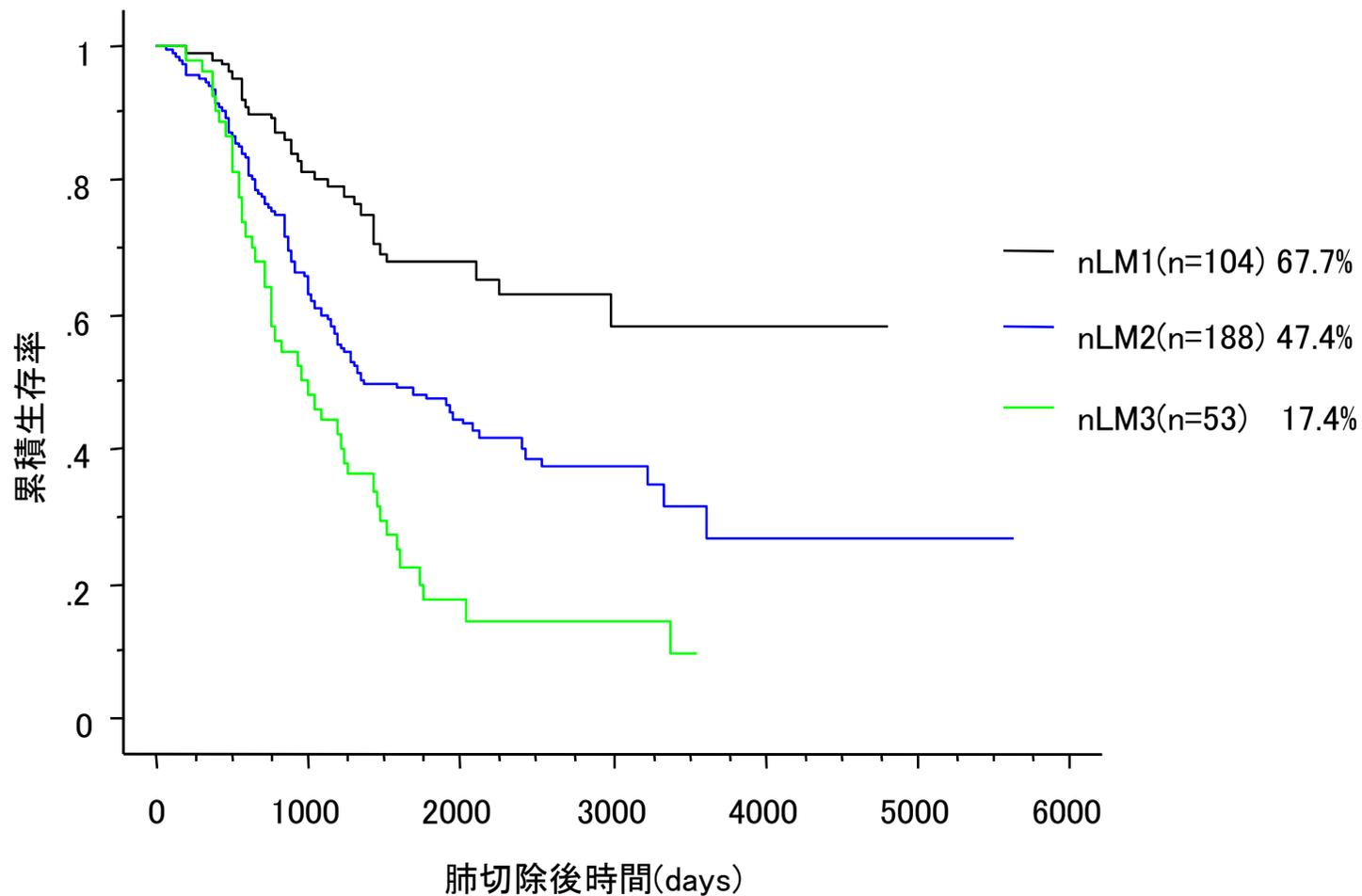
nLM1:1個DFI2年以上
nLM2:1個DFI2年以下、2個、3個以上片側
nLM3:3個以上両側、リンパ節転移、播種症例

	nLM1	nLM2	nLM3	pvalue
肺単独 (n=265)	73.3 (n=84)	58.0 (n=138)	18.0 (n=43)	<0.0001
肝因子あり (n=80)	45.7 (n=20)	19.6 (n=50)	15.0 (n=10)	0.0378
全症例 (n=345)	67.7 (n=104)	47.4 (n=188)	17.4 (n=53)	<0.0001

肝因子あり症例でも予後に有意差がでる

nLM分類(案1)

肺単独+肝因子あり



肺転移Grade分類(案)の作成

Grade分類モデルへのあてはめ

(A)肺転移巣因子→nLM

nLM1:1個DFI2年以上
nLM2:1個DFI2年以下、2個、3個以上片側
nLM3:3個以上両側、リンパ節転移、播種症例

(B)原発巣因子→N

(A)肺転移因子
→

	nLM1	nLM2	nLM3
(B) 原発巣因子 ↓	N0		
	N1		
	N2		
	N3		
H+			

原発巣因子

多変量解析で抽出された項目

- 深達度
- N
- (術前CEA)

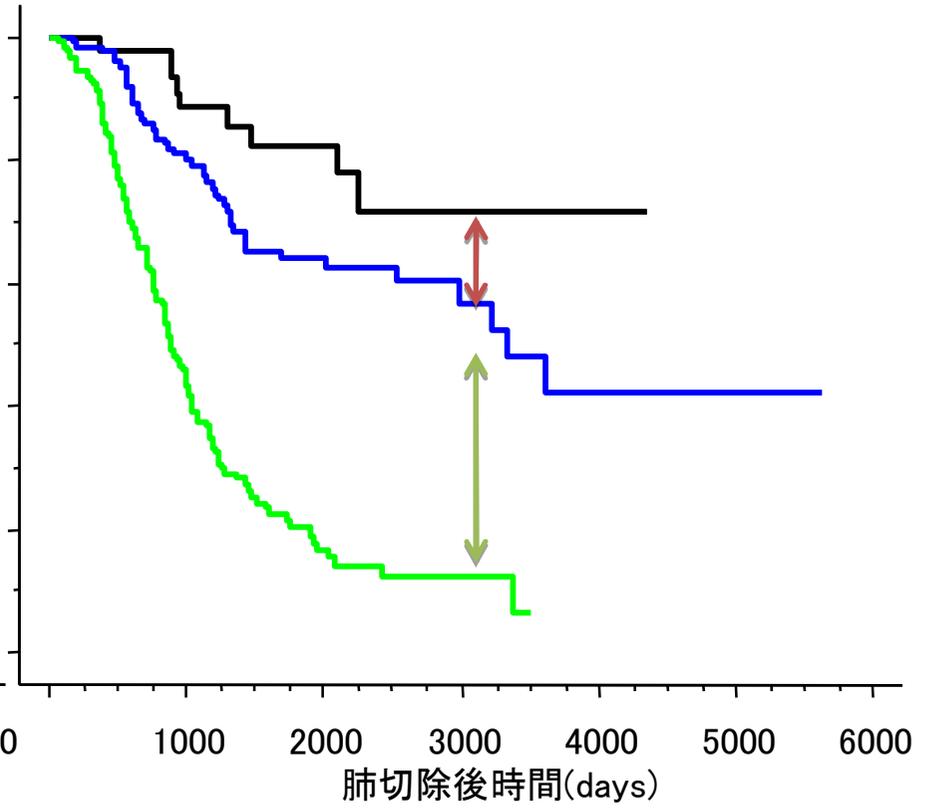
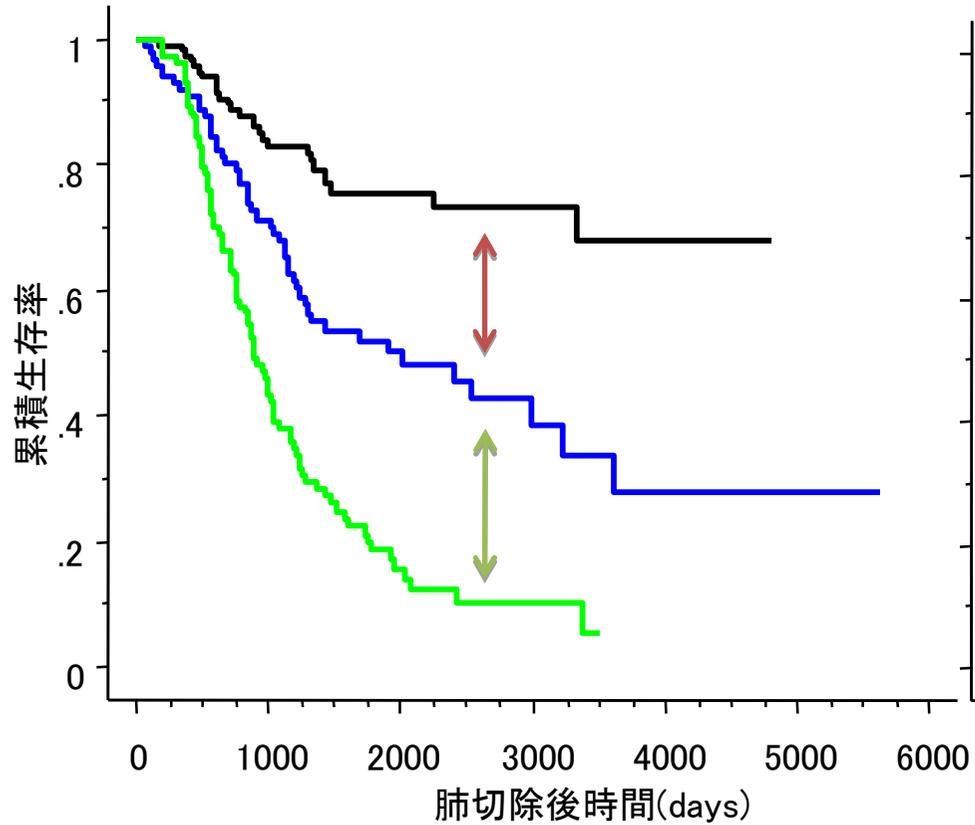
直腸癌の壁外浸潤距離のプロジェクト研究により、
現在使用されている深達度Aが壁外浸潤距離により亜分類される可能性あり。術前CEAは欠損値多く、信頼性が低い。Nは施設間差が少なく、汎用性が最も高い。

原発巣因子としてNを使用するものとする



原発巣因子にNを使用

原発巣因子にTを使用



GradeA (n=119) 75.6%
GradeB (n=98) 52.1%
GradeC (n=104) 18.5%

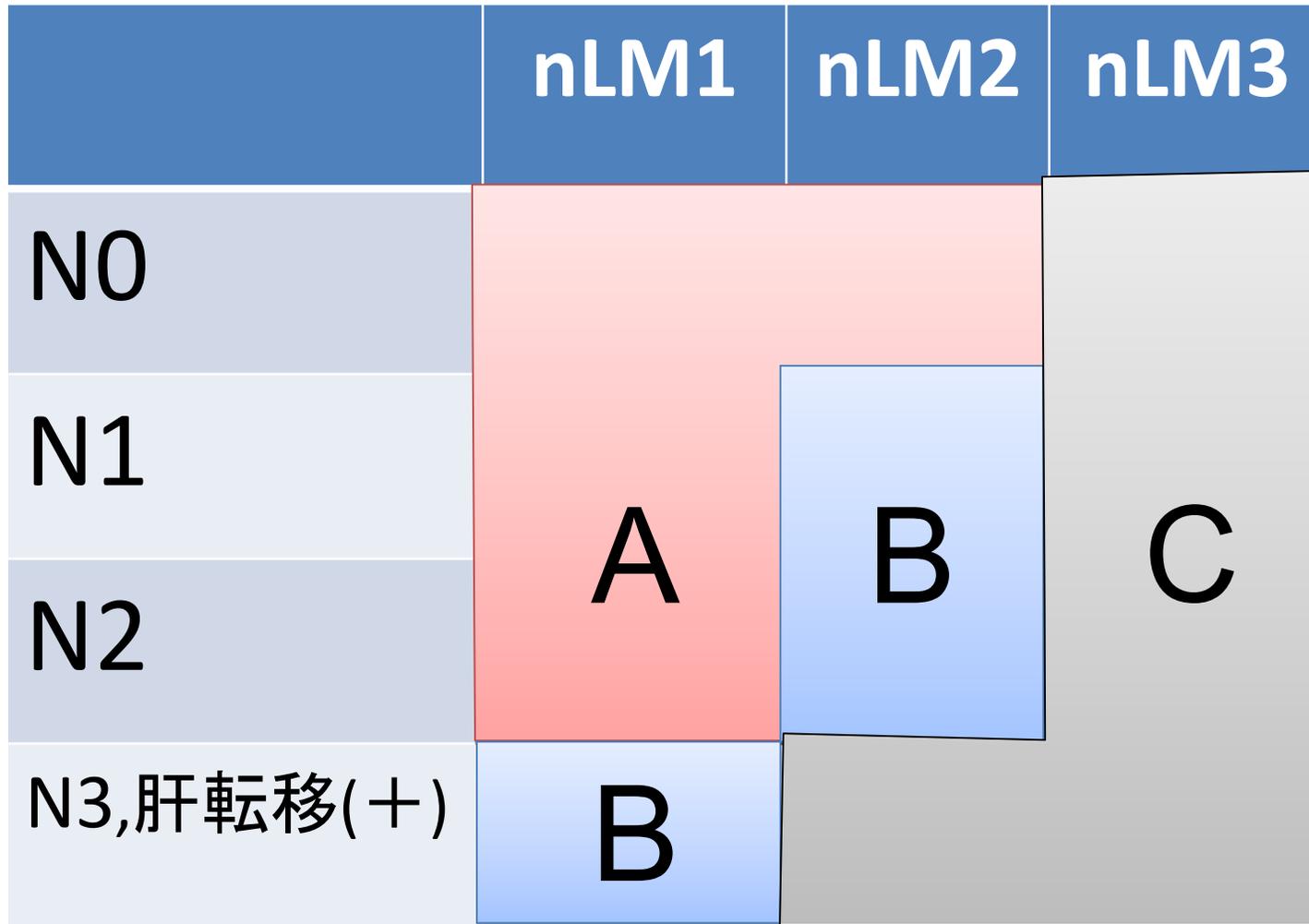
Grade A (n=51) 82.5%
Grade B (n=131) 64.2%
Grade C (n=130) 20.1%

Block別予後(症例数)

肺切除後5年生存率(%)

	nLM1 肺单独73.3 肝因子45.7	nLM2 肺单独58.0 肝因子19.6	nLM3 肺单独18.0 肝因子15.0
N0(n=92)	66.9(n=36) A	74.9(n=46) A	16.7(n=10) C
N1(n=98)	79.7(n=30) A	56.4(n=55) B	20.5(n=13) C
N2(n=40)	100.0(n=7) A	48.4(n=21) B	16.7(n=12) C
N3(n=11)	(n=2) B	19.0(n=7) C	0.0(n=2) C
肝因子あり (n=80)	45.7(n=20) B	19.6(n=50) C	15.0(n=10) C

Grade分類（案）-全肺轉移症例-



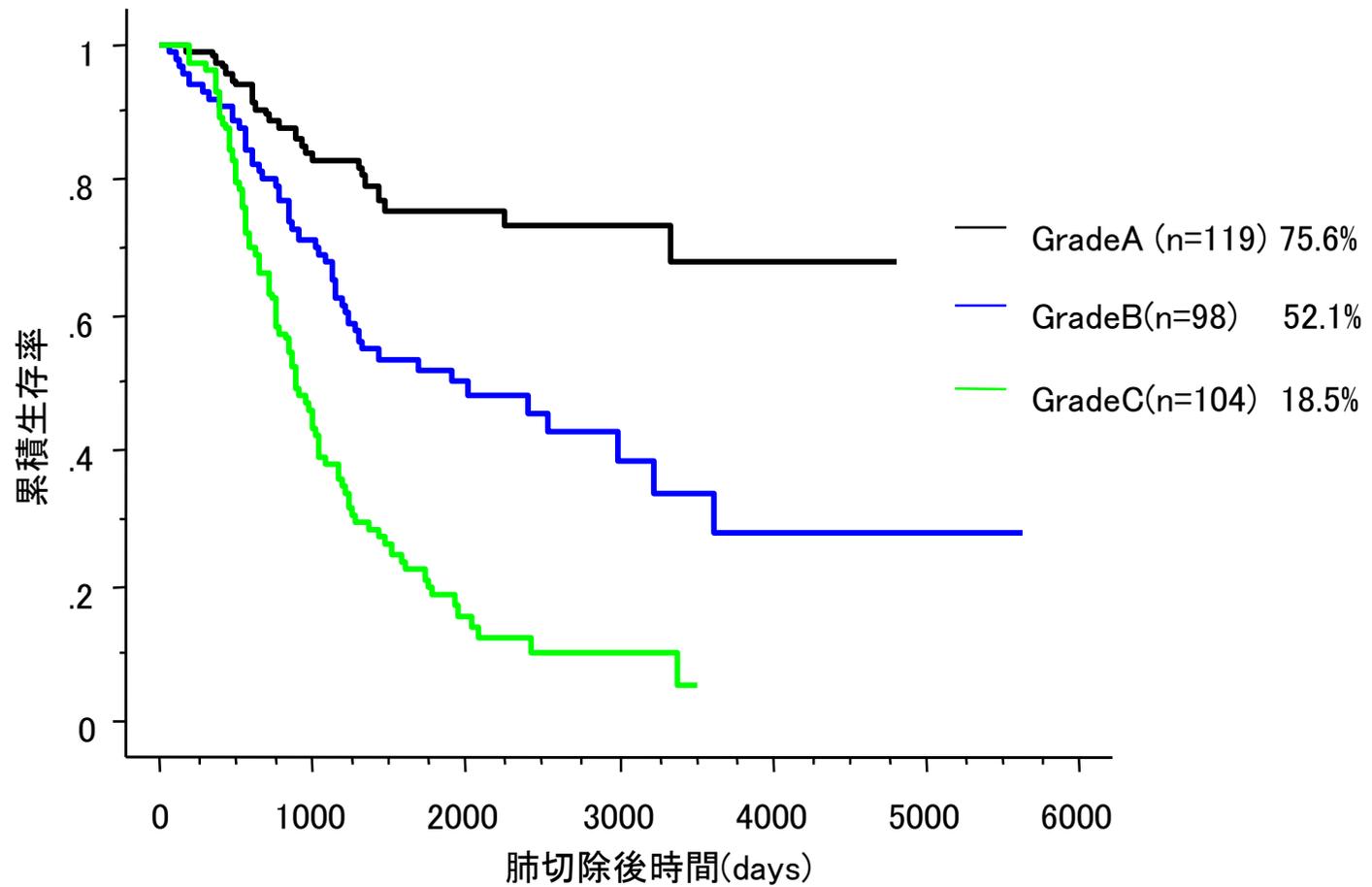
GradeA (n=138) 66.9%

GradeB(n=119) 44.0%

GradeC(n=268) 8.6%

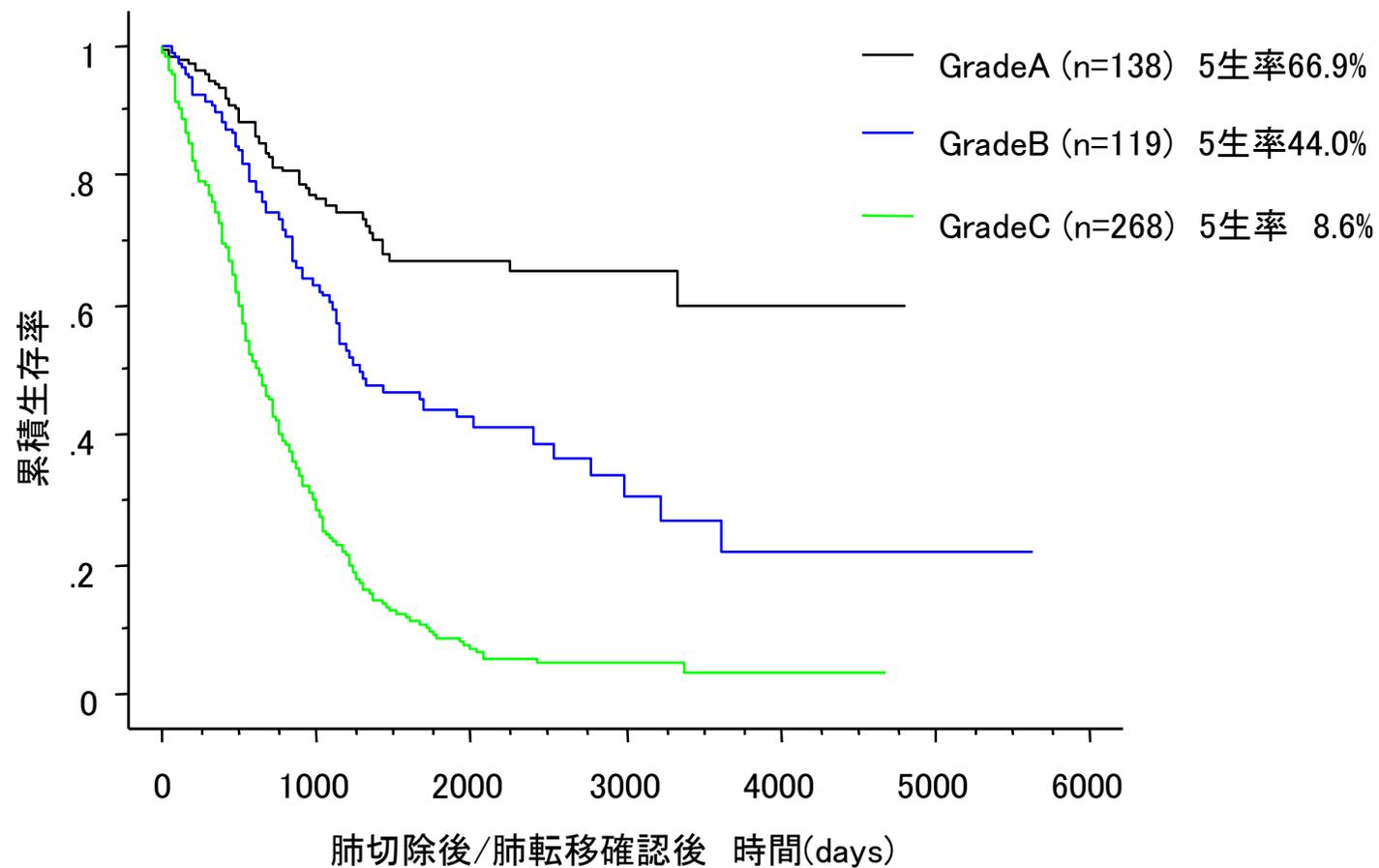
Grade別肺切除後生存予後

-肺切除全症例-



妥当性の検証

全肺転移症例のGrade別生存予後 (切除＋非切除症例)



全肺転移症例におけるGrade別予後

肺切除症例は肺切除後の5年生存率

非切除症例は肺転移確認後の5年生存率

	切除症例	非切除症例	全肺転移症例
Grade A	75.6 (n=119)	8.4 (n=19)	66.9 (n=138)
Grade B	52.1 (n=98)	6.3 (n=21)	44.0 (n=119)
Grade C	18.5 (n=104)	2.3 (n=164)	8.6 (n=268)

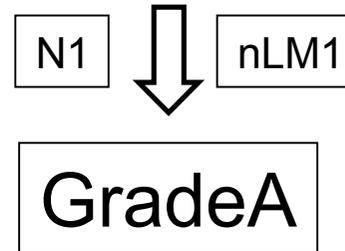
65歳女性

1994/9 直腸癌
→APR(N1,Stagella)

2006/1 肺転移1個(最大径46mm)
→右上葉切除術
+肺門部リンパ節郭清

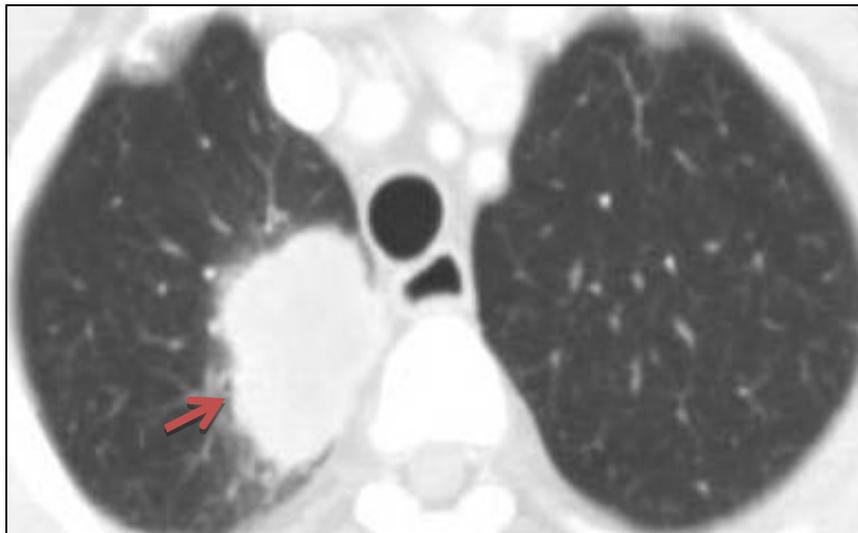
2010/6 肺切除後4年5ヵ月無再発生存中

N1
肺転移DFI \geq 2年
肺転移個数1個

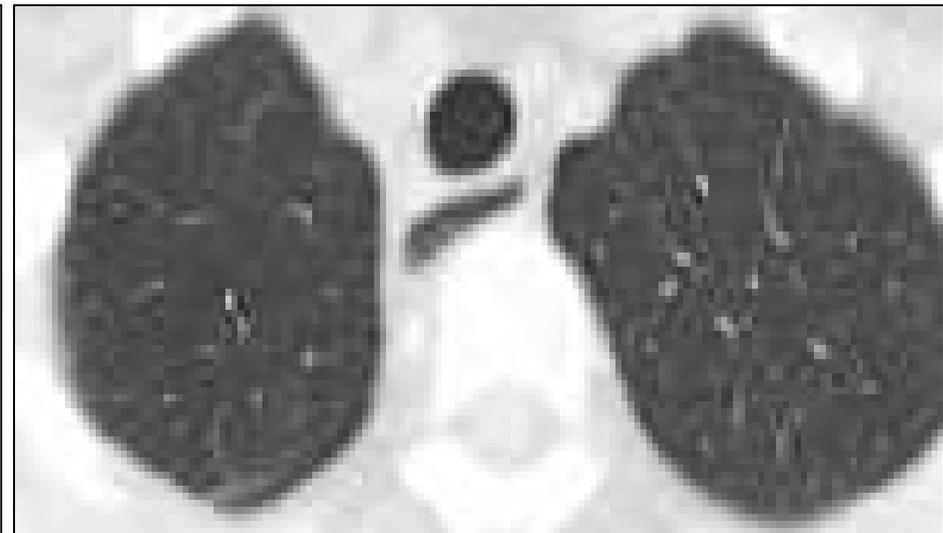


	nLM1	nLM2	nLM3
N0			
N1	A	B	C
N2			
N3,H	B		

2006/1



2010/6



57歳女性

2001/6 s状結腸癌・肝転移(S5) (StageIV)
→ s状結腸切除＋肝部分切除術

2002/1 残肝再発(S1)
→ S1部分切除術施行

2003/11 残肝再々発(S3.S6)
→ S3,S6部分切除術
左肺転移(1個)
→ 左肺部分切除術施行

2010/6 肺切除後6年5力月無再発生存中

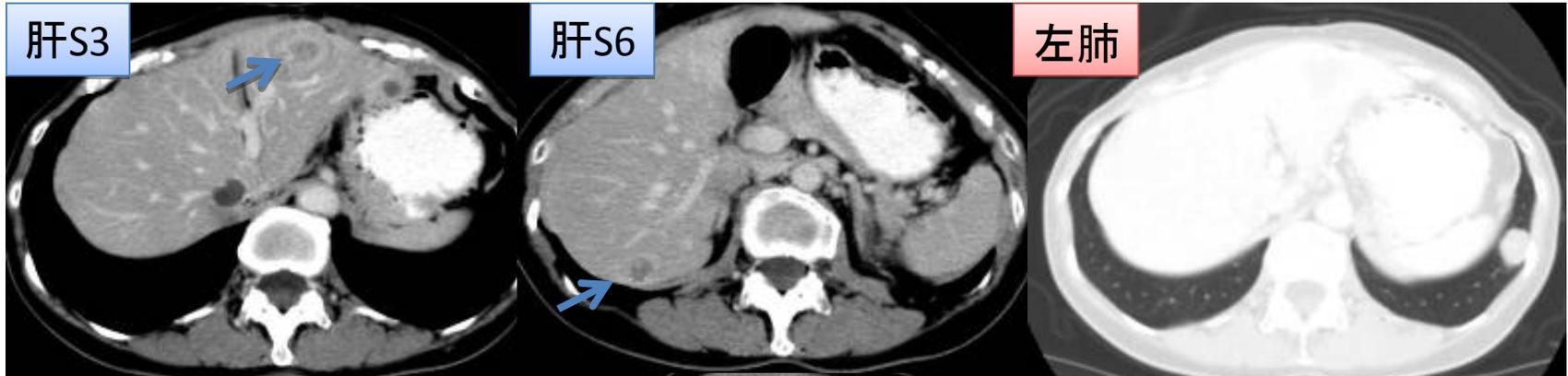
肝転移根治
肺転移DFI \geq 2年
肺転移個数1個

肝転移 ↓ nLM1

GradeB

	nLM1	nLM2	nLM3
N0			
N1	A	B	C
N2			
N3,H	B		

2003/11



2009/11



43歳男性

2001/4 直腸癌
→ LAR(N2(6個)、StageIIIb)

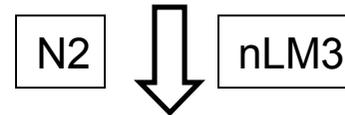
2003/10 肺転移(左2個、右1個)3個両側
→ 両側肺部分切除術

2004/10 左肺上葉転移
→ 左上葉肺部分切除術

2005/2 右S6肺転移
→ 右亜区域切除術

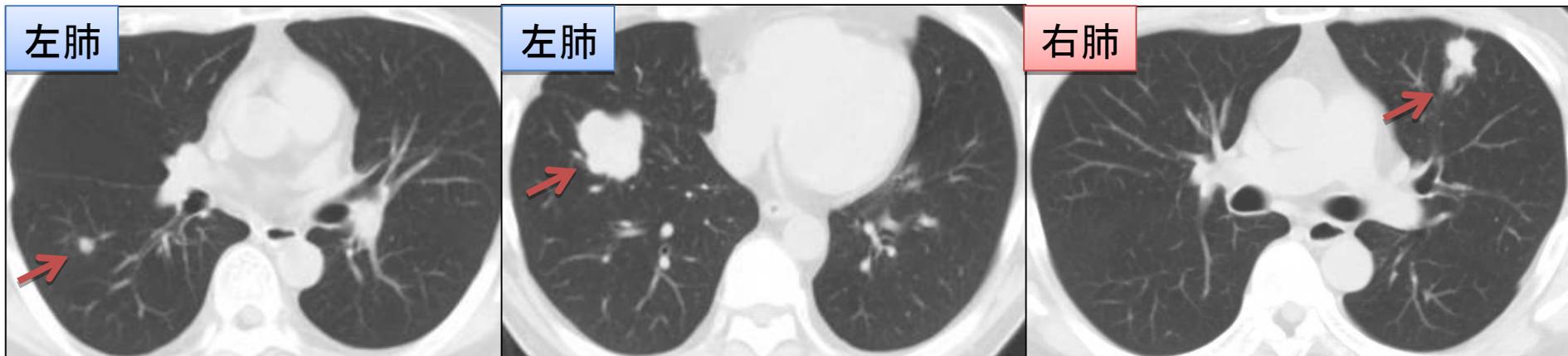
2006/5 肺切除後2年7ヵ月原癌死

N2
肺転移个数3個
肺転移 両側



GradeC

	nLM1	nLM2	nLM3
N0			
N1	A	B	C
N2			
N3,H	B		



肺転移のGrade分類(案)

	nLM1	nLM2	nLM3
N0	A	B	C
N1			
N2			
N3,H(+)	B [*]		

	切除	非切除	全肺転移
GradeA	75.6	8.0	66.9
GradeB	52.1	6.3	44.0
GradeC	18.5	2.3	8.6

- ※ 肝転移(+)は根治症例のみB
非根治症例はC
- ※ 肝臓以外の転移症例で根治症例できた症例をBとしてよいかは不明
- ※ 複数臓器の転移症例で根治できた症例をBとしてよいかは不明

結論

- ◆ 19施設大腸癌総数21,929例、うち肺転移症例1,560例を集積し解析した。
- ◆ 肺転移率は7.1%、肺切除率は24.4%であった。肺切除の5年生存率は46.7%、非切除例では3.9%であった($p < 0.0001$)。
- ◆ 肝転移を伴う肺転移では肺単独転移5生54.4%に比し5生23.8%と極めて予後不良であり、肺単独転移とは一線を画して評価すべきである。
- ◆ 予後規定因子は原発巣因子ではN、壁深達度、肺転移因子では転移個数、DFI、腫瘍分布であった。
- ◆ 予後規定因子のうち、肺転移因子の転移個数、DFI、腫瘍分布で新しいnLM分類案を提案するとともに、原発巣因子のNを加えて肺転移のGrade分類(案)を作成した。
- ◆ 今後このGrade分類(案)の検証を行い、妥当性を証明する。そして規約やガイドラインへの採用を通して実臨床への応用が期待される。

謝辞

◆ 症例を提供、御協力戴いた19施設の先生方、並びに集積した症例を分析、まとめてくれた教室の板橋道朗君、小川真平君、廣澤知一郎君、橋本拓造君、番場嘉子君他諸兄姉に感謝の意を表します。