

第74大腸癌研究会

当番世話人 岩下明德先生(福岡大学筑紫病院)

2011年2月21日(土)13:20~13:40

(アクロス福岡)

司会 下田忠和先生 (国立がん研究センター)

プロジェクト研究2

Desmoplastic reaction に関する研究

病巣浸潤最深部から採られた生検組織に
おけるDRの評価は非有茎性大腸pSM2
癌の診断に有用である

演者 藤盛孝博

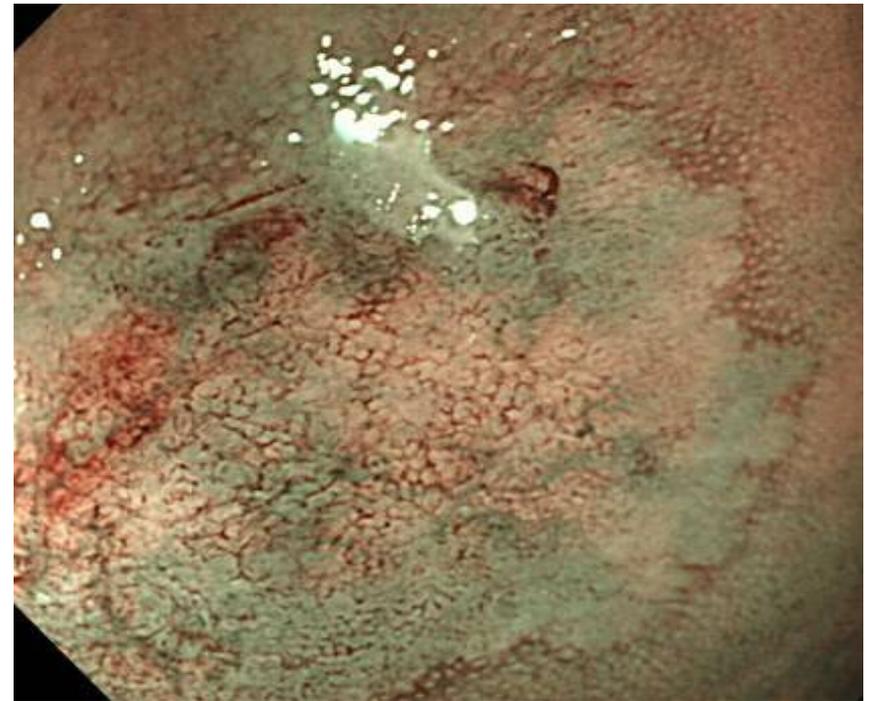
(獨協医科大学・病理学)

77歳女性：5年前に大腸癌治療後、毎年、surveillance colonoscopyを行い異常なし(clean colon). 2010年のColonoscopyでS状結腸にIIc AVN.



Colonoscopy

Colonoscopy NBI



Colonoscopy Chromo.



プロジェクト研究 2 2006

- 大腸pSMの浸潤予測の簡便化の観点から
武藤徹一郎現名誉会長の提案で生検組織から
desmoplastic reaction (DR)を診断する意義に
ついてのプロジェクト研究が始まった.

このプロジェクト研究には流れがあり

長廻紘委員長（～2004）で行われた

- 大腸pSMの浸潤距離を測る意義ある？からです。

もちろんこの研究プロジェクトの回答はYesであり

Correlations between lymph node metastasis
and depth of submucosal invasion in submucosal

Invasive colorectal carcinoma:

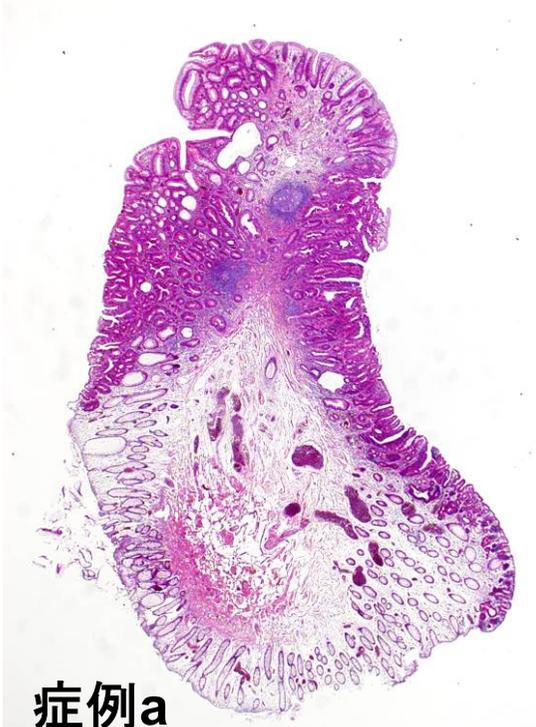
a Japanese collaborative study

J Gastroenterol 2004; 39: 534-543

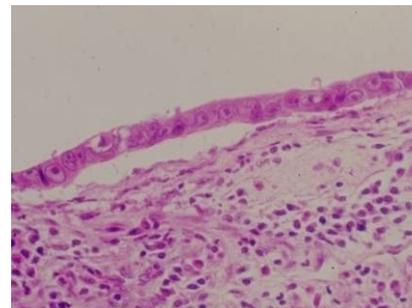
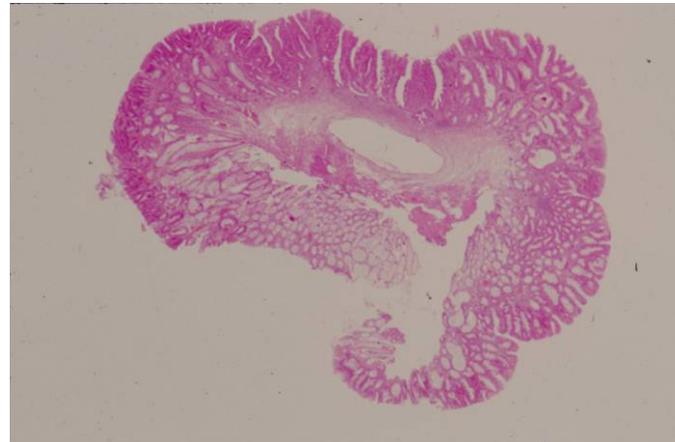
に掲載された。要点は:

浸潤距離からみたリンパ節転移の表示

従来のSM1<200~300 μ mは具体的な転移率の表示がない。
SM1<200~300 μ mでも頻度は稀であるが、脈管侵襲から遠隔転移する。従って、SM1を200~300 μ m 以内の浸潤と定義しても転移ゼロを表示できないのであれば、リンパ節転移低リスク群と高リスク群を率で表示できないか？が課題としてあげられました。



症例b



症例a,b はいずれも300 μ m 以内で浸潤は1腺管であったが同時性肺転移がみられた。

脈管侵襲陽性が後日特染でわかった。

Rate of lymph node metastasis according to SM depth

SM depth (μm)	Ip type		Non-Ip type	
	n (-)	n (+)	n (-)	n (+)
Head Invasion	50	3 (5.7%)*		
0 < X \leq 500	10	0	65	0
500 \leq X < 1000	7	0	58	0
1000 \leq X < 1500	10	1 (9.1%) *	46	6 (11.5%)
1500 \leq X < 2000	6	1 (14.3%) *	72	10 (12.2%)
2000 \leq X < 2500	9	1 (10.0%) *	71	13 (15.5%)
2500 \leq X < 3000	4	0	63	8 (11.3%)
3000 \leq X < 3500	7	2 (22.2%)	67	5 (6.9%)
3500 \leq X	28	2 (6.7%)	205	35 (14.6%)
Total	131	10 (7.1%)	647	77 (10.6%)

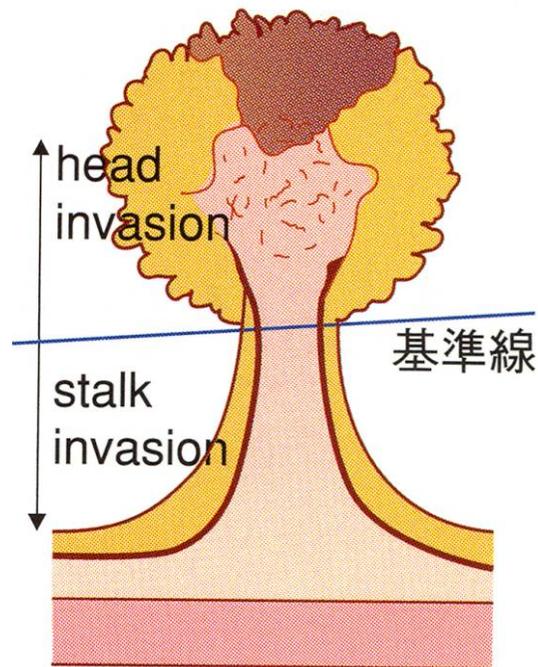
* Lymphatic invasion was noted in all cases.

The points may be summarized as follows; None of the cases with non-Ip SM carcinoma had lymphnode metastasis even when there was lymphatic Invasion provided that the depth of SM was 1mm or less. None of the cases with Ip SM carcinoma had lymphnode metastasis, either, provided that lymphatic invasion was negative and the depth of SM was 1mm or less.

This method is useful for not only the cases in whichh the muscularis mucosa is clear but also the cases In which the muscularis mucosa is destructive.

有茎性病変はすべてhead invasion と stalk invasion に分けて計測する試み(松田、西ら)

第71回大腸癌研究会指定講演から



Head invasion が
錯綜であれDRを伴う
浸潤であろうが
ともにhead invasion
とする。

有茎性SM癌のリンパ節転移・再発率
他施設384例の検討(平均44ヶ月の観察期間)

内視鏡的に明らかな有茎病変を対象とした。

リンパ節転移 3.5%

Head invasion リンパ節転移:0%(0/101)

再発率:0/219

Stalk invasion リンパ節転移:6.2%(8/129)

再発率:0.8%(1/121)

結論: head invasionに留まる有茎性大腸SM癌は
極めてリンパ節転移・再発率が低く内視鏡
治療にて根治しうる可能性が高い。

浸潤距離からみたリンパ節転移率

lpかどうかは内視鏡診断、茎の診断は治療効果に関与する。
non-lpの1000 μ mはSM1/2をわける指標です。

SM 浸潤距離 (μ m)	有茎 (lp)		その他(non-lp)	
	n (-)	n (+)	n (-)	n (+)
Head invasion	50	3 (5.7%)*		
Stalk invasion	≤ 500	0	65	0
	< 1000	0	SM1 58	0
	< 1500	1 (9.1%)*	SM2 46	6 (12.5%)
	< 2000	1 (14.3%)*	72	10 (12.2%)
	< 2500	1 (10.0%)*	71	13 (15.5%)
	< 3000	0	63	8 (11.3%)
	< 3500	2 (22.2%)	67	5 (6.9%)
	$3500 \leq$	2 (6.7%)	205	35 (14.6%)
	total	131	10 (7.1%)	647

*全て ly (+)

簇出

Sprouting・Budding (Ueno H et, Gastroenterology 2004)

定義: 癌発育先進部間質に浸潤性に存在する単個または5個未満の構成細胞からなる癌胞巣.

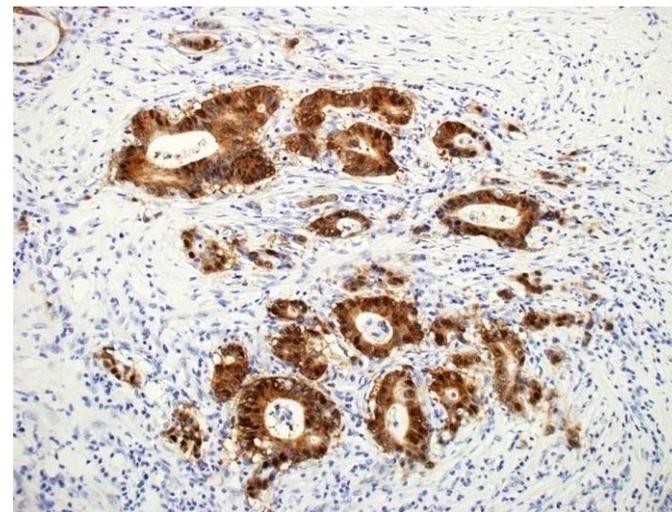
Grade: 最も高度な領域、20x10倍視野での個数.

Grade 1: 0 - 4 (low)

Grade 2: 5 - 9 (high)

Grade 3: 10個以上

(大腸癌治療ガイドライン 2009年)



浸潤距離と簇出によるリスク群分類(河内、小池ら)

1000ミクロン以上で簇出陽性 リンパ節転移 30.5 %

1000ミクロン未満で簇出陰性 リンパ節転移 2.2 %

(大腸癌研究会プロジェクト研究)

**pSM2 (1mm以上に浸潤した癌)はリンパ節転移予測という点
で重要な診断といえる. どうその診断を分かりやすくするか？**



プロジェクト研究 2 2006

Desmoplastic reaction in biopsy(DR)における準備討論

1) 実用性、生検一個での深達度の診断

生検部位は内視鏡的に一番深いところをprospective studyとして行うがひとまずはretrospective studyとして切除された標本と過去の生検標本とを用いて、長廻プロジェクトのから結果から対象症例は有茎とそれ以外に2別した上でSM1or SM2 (1000 μ m以上の浸潤) の鑑別に有用かどうかを検討する、

浸潤の診断は拡大、色素、微小血管などから可能であるという意見もあるがどの施設でも簡便にできる方法を示す。

2) 内視鏡治療手技に与える生検のmerits / demeritsは考慮しない。

3) DRのpSM癌の同時性、異時性転移リスク因子としての有用性については評価しない。

4) 目的はpSM癌の診断を考える上で生検の病理所見にDRを記載する意義である。

プロジェクト研究 2 2006

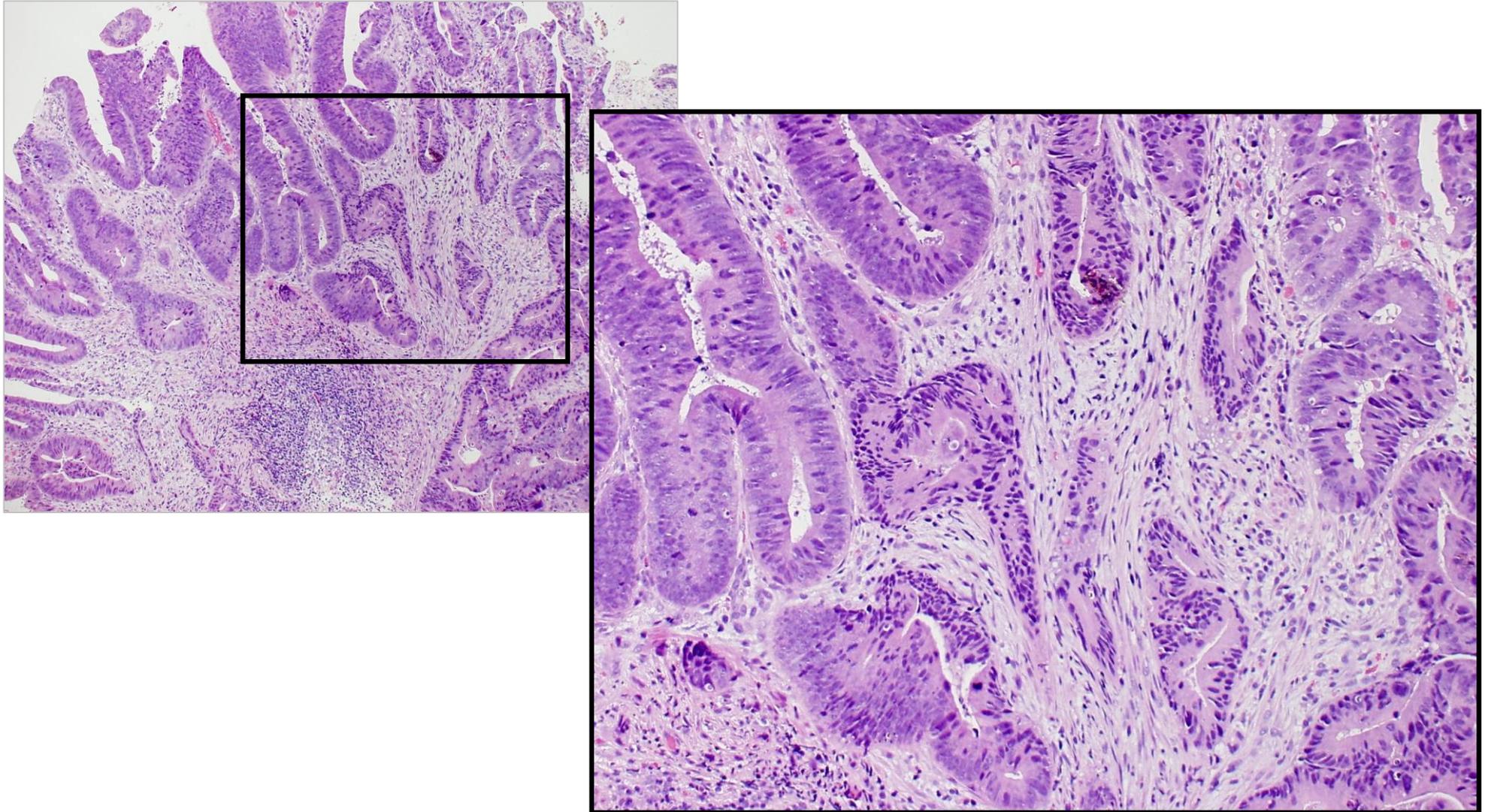
Desmoplastic reaction (DR)研究

- 1) 大腸癌研究会参加449施設を対象にアンケート調査を行う
(67回～72回、代表者会議、総会で承認され内容は中間報告として議事録にまとめて報告した).
- 2) DR陽性、陰性の判定はアンケートの段階では各施設における病理医診断を尊重し参考として大腸癌取扱い規約に掲載された組織写真をもとに判定願うこととした.
- 3) 1)の結果を踏まえDRの病理診断について中央判定を行いつけるだけ各施設間の統一をはかりprospective studyを行う.
- 4) prospective studyは100例をもって終了する.
(prospective studyは2010年に終了し国際誌投稿準備中)

【アンケート内容】

- 年齢
- 性別
- 部位 (盲腸, 上行 / 横行 / 下行 / S 状結腸, 直腸)
- 肉眼型 (有茎性, 非有茎性)
- 組織型
- 腺腫成分の有無
- 深達度: pM/pSM1 ($<1000 \mu\text{m}$, SM slight invasion) と pSM2 ($\geq 1000 \mu\text{m}$, SM massive invasion)
- 既往生検の有無
- SM 浸潤距離
- 生検標本の DR の有無

DR 陽性大腸癌



今回のアンケート調査では、DR を定義せず、各施設の考えに委ねた。

プロジェクト研究 2 2006

DRにおける研究参加施設は245施設(449施設中)であった。
ご協力賜ったこと、この場をおかりして深謝いたします。
なお、論文作成時の共著者は最初から、主な施設から委員会に
出席し、討議可能であり、なおかつProspective studyに参加
が可能なことを優先して推薦願った。

味岡(新潟)、上野(防衛)、大倉(杏林)、落合(国がん)、
檜田(昭和)、菅井(岩手)、富檜(自治)、西上(兵庫)、
長谷(防衛)、松井(福岡)、松田(帝京)、八尾(九州)、
和田(順天)、渡辺(帝京)、獨協病理学教室DR事務局
(50音順、名・敬称略、参加時の施設名)

以上の方々です。御苦労さまでした。

表, DRの有無とSM浸潤度

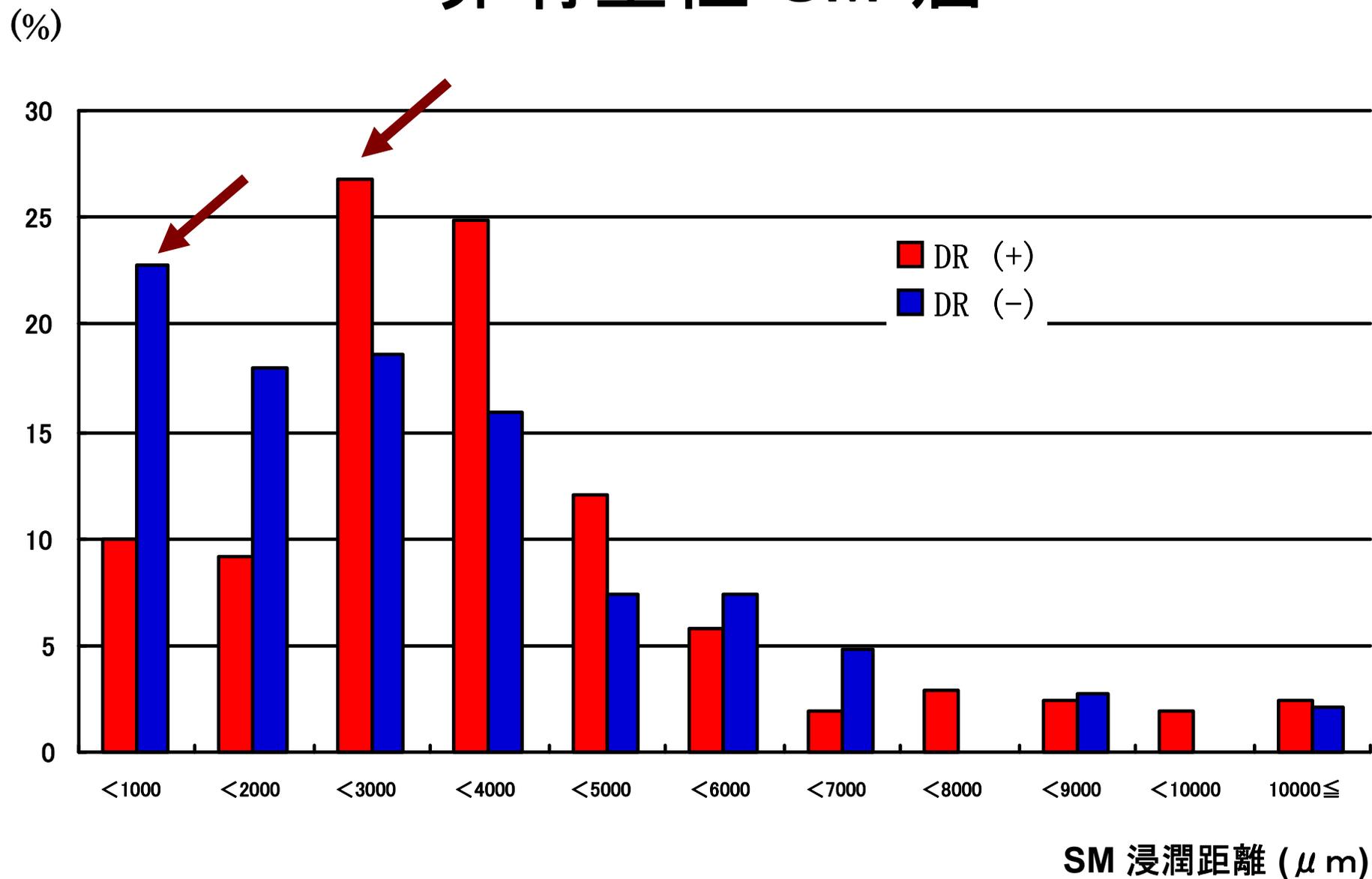
	DR 陽性 (209)	DR 陰性 (146)	
有茎性 (33)			
pSM1	5	4] NS
pSM2	11	13	
非有茎性 (322)			
pSM1	16	66] P < 0.001
pSM2	177	63	

表：非有茎性大腸 SM 癌の DR 有無による比較

		DR (+)	DR (-)	
症例数		218	130	
年齢	(yo)	64.8	66.1	NS
性別	M/F	131 (60.1) / 87 (39.9)	89 (68.5) / 41 (31.5)	NS
腫瘍径	(mm)	19.3	23.4	P<0.01
病変部位	R	84 (42.4)	45 (34.7)	NS (R vs. SDTAC)
	S	58 (29.3)	29 (22.3)	P<0.01 (RS vs. DTAC)
	D	9 (4.5)	6 (4.6)	P<0.01 (left vs. right)
	T	14 (7.1)	16 (12.3)	
	A	25 (12.6)	24 (18.5)	
	C	8 (4.0)	10 (7.7)	
組織型	tub1	161 (73.9)	111 (85.4)	P<0.05 (tub1 vs. tub2)
	tub2	53 (24.3)	18 (13.8)	
	por ,sig	4 (1.9)	1 (0.8)	
腺腫併存	+ / -	47 (21.7) / 170 (78.3)	66 (51.2) / 63 (48.8)	P<0.001
深達度	pSM1/ pSM2	16 (8.3) / 177 (91.7)	30 (23.3) / 99 (76.7)	P<0.001
浸潤距離	(μ m)	3500.6	2732.6	P<0.01
既往生検	+ / -	24 (13.6) / 153 (86.4)	34 (28.6) / 85 (71.4)	P<0.01

DRの有無とSM浸潤距離の関係

—非有茎性 SM 癌—



プロジェクト研究 2 2006

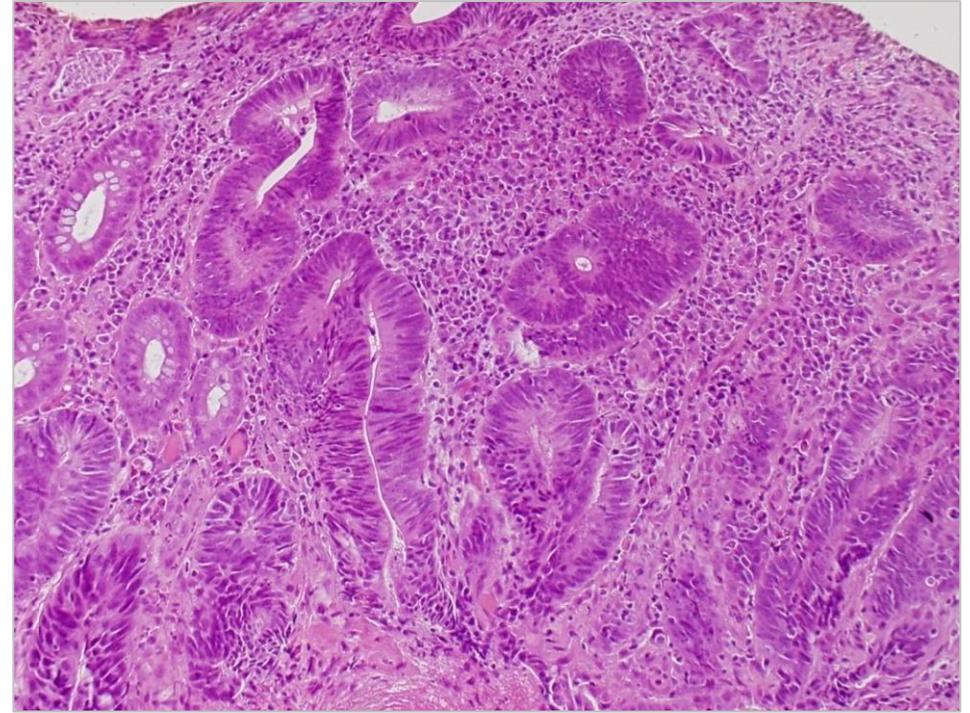
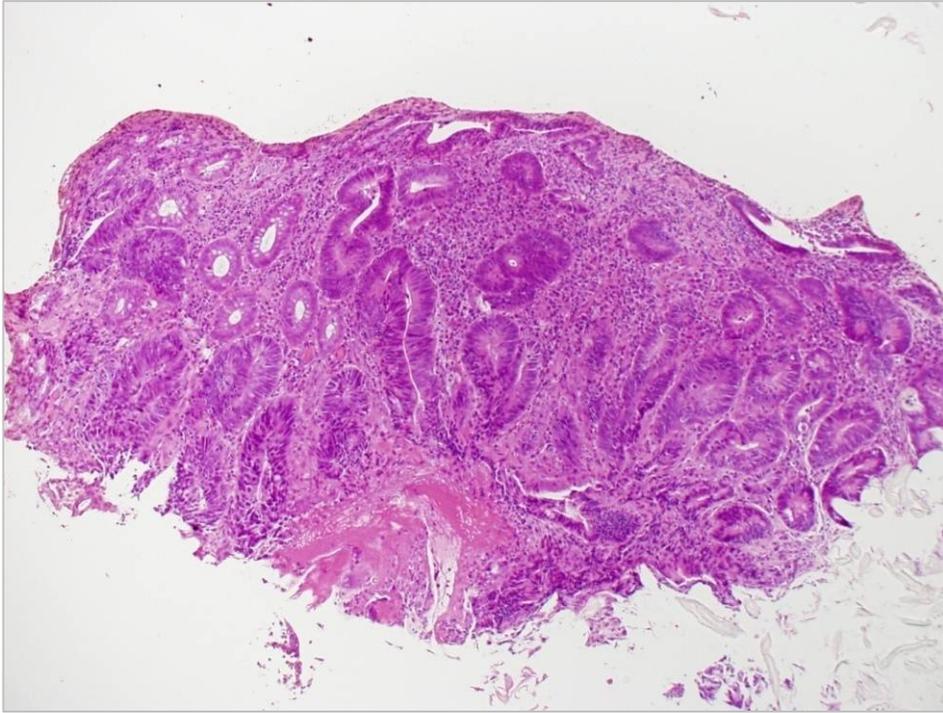
これらの結果は

Detection of desmoplastic reaction in biopsy specimens is useful for predicting the depth of invasion of early colorectal cancer: a Japanese collaborative study として
J Gastroenterol 2010; に掲載された.

【prospective study のための検討内容】

DR判定基準を新たに設けるための
多施設での 調整を行い、問題点を抽出した上で
おおまかな診断基準となる考え方をまとめた。
厳密な定義はかえって混乱の原因になる。
どう定義しても個人差はでる。
従って、 前述のごとく、DRを診断する意義を病理
診断でDR(+)と記載することで、深達度診断をす
る上で内視鏡医の参考になる補助所見の一つとな
るかだろうか？とした。
施設間調整では癌の周囲を評価する点と炎症性細
胞浸潤や潰瘍との区別を重要視した。
以下に症例を提示する。

症例



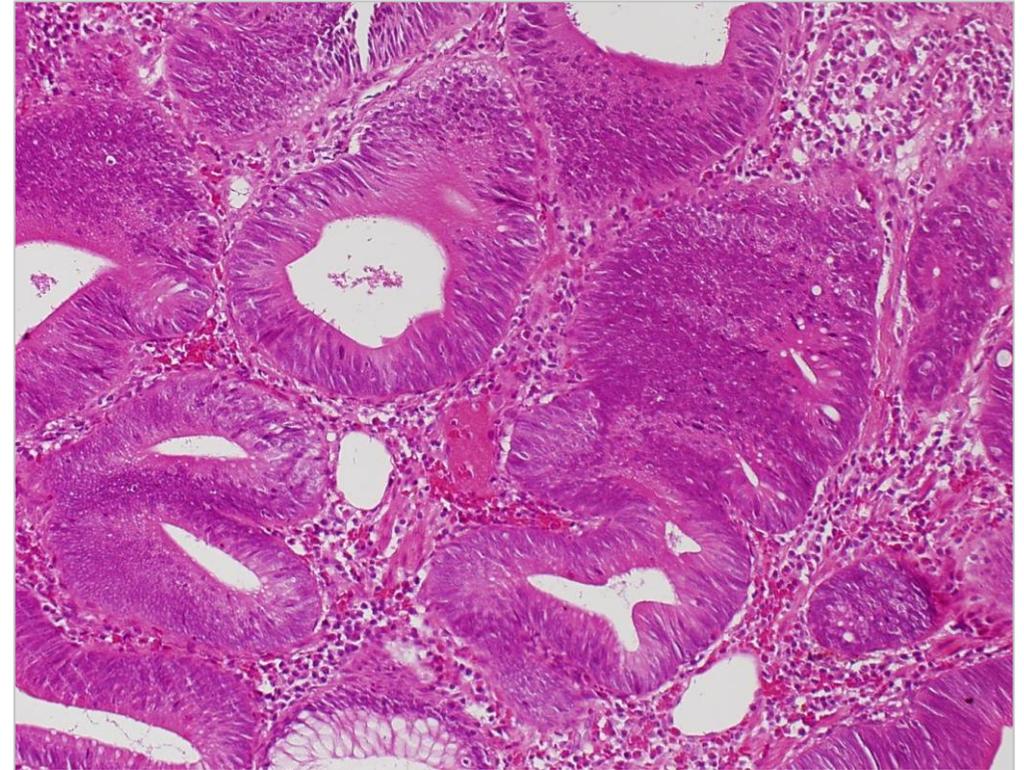
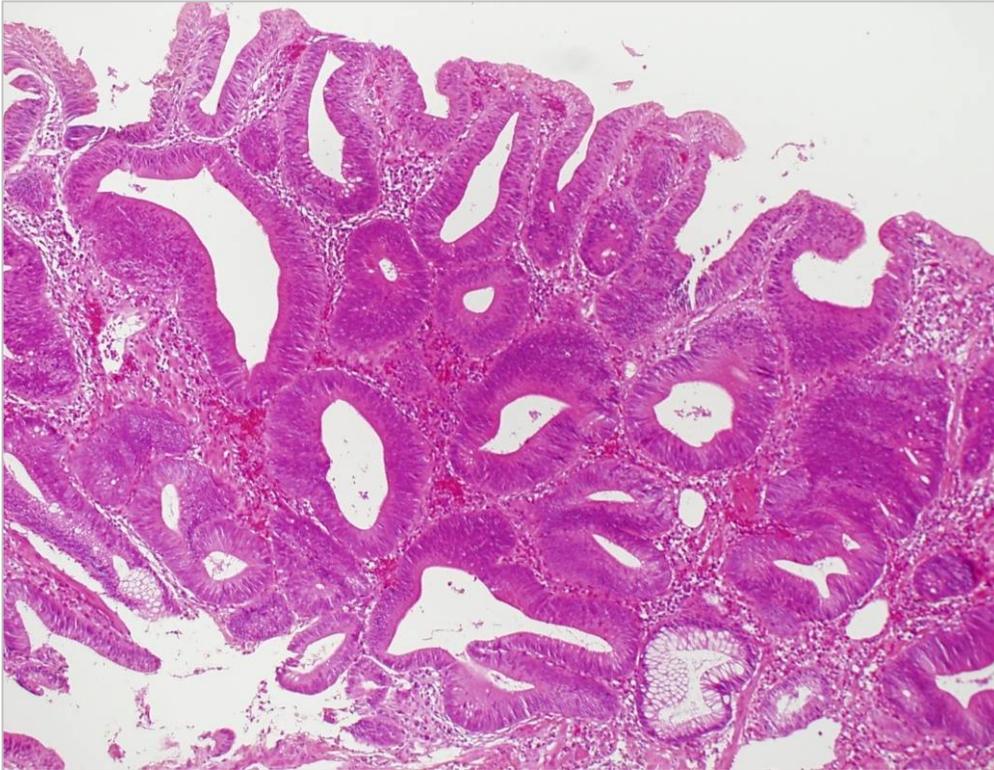
陽性：2施設

陰性：9施設

判定困難：1施設

検討結果：炎症細胞浸潤のみの所見では DR 陽性とは判断しない。陰性と判定。

症例



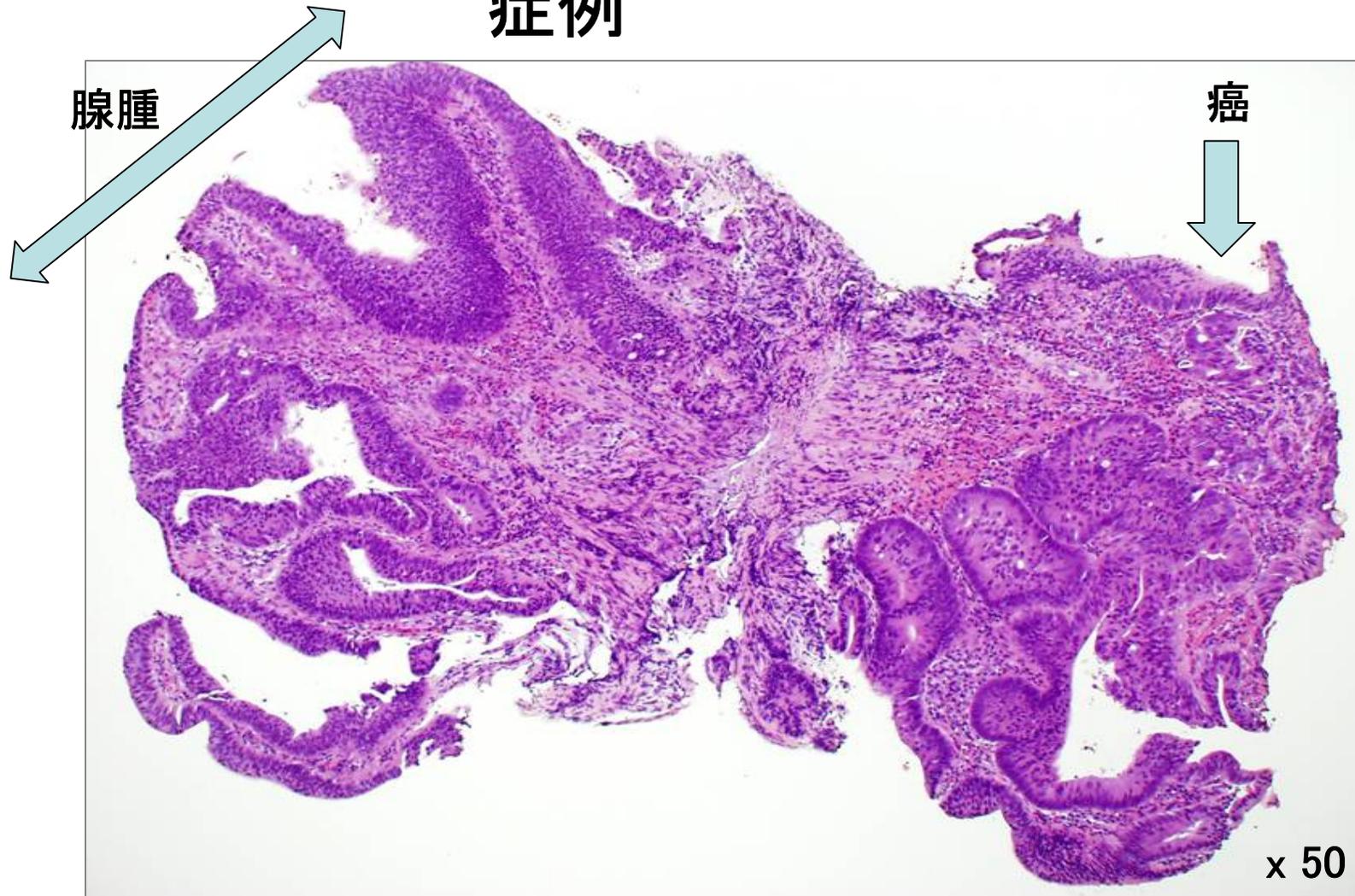
陽性：0 施設

陰性：12 施設

判定困難：0 施設

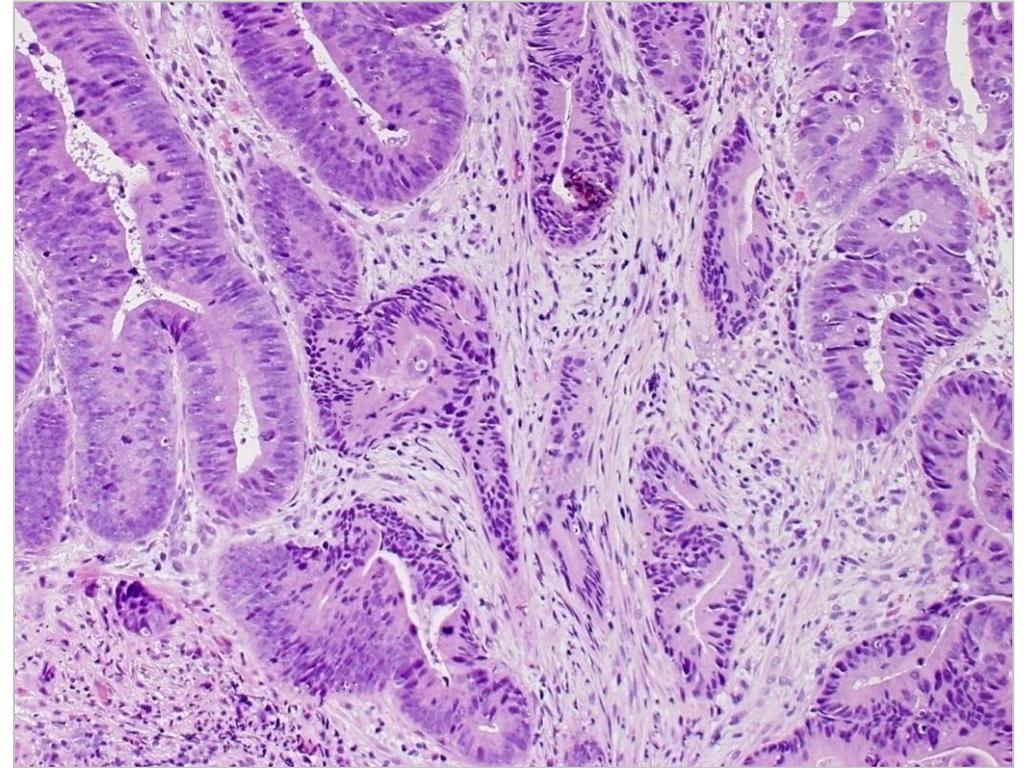
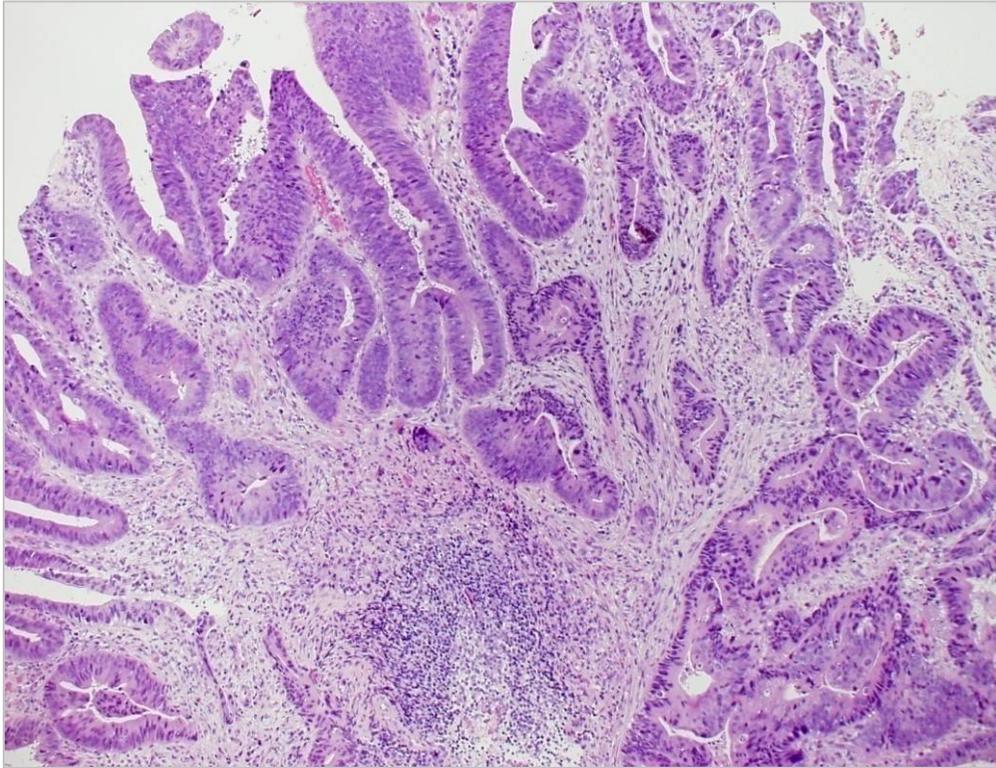
検討結果：あきらかな癌組織がなく、炎症細胞の浸潤を認めるが、陰性と判定。

症例



生検標本では膠原線維の増生と線維芽細胞が観察できるが、その領域に癌腺管が存在しないため、検討の結果 DR 陰性と判定した。
最終診断：S, 0-Ip, 30 x 26 mm, tub1, pM, ly0, v0, pN0

症例



陽性：9 施設

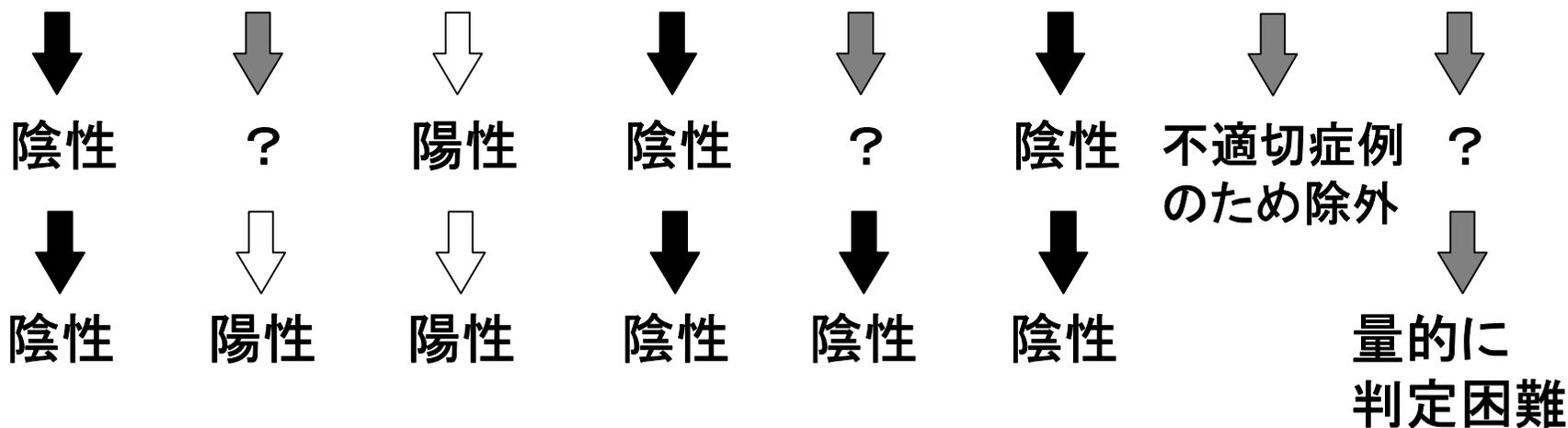
陰性：1 施設

判定困難：2 施設

検討結果：癌といえる組織 と周囲に膠原線維の増生と線維芽細胞を認めた. 陽性と判定した.

表：生検組織像のDR判定について調査結果

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6	症例 7	症例 8
施設 1	陰性	陽性	陽性	陰性	陰性	陰性	判定困難	陽性
施設 2	陰性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性
施設 3	判定困難	判定困難	陽性	陰性	陰性	判定困難	判定困難	判定困難
施設 4	陰性	陽性	陽性	陰性	陰性	陰性	判定困難	陰性
施設 5	陰性	判定困難	陽性	陰性	陰性	陰性	判定困難	陰性
施設 6	陰性	陽性	陽性	陰性	陽性	陰性	陰性	陽性
施設 7	陽性	陽性	判定困難	陰性	陰性	陰性	陰性	陽性
施設 8	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	判定困難
施設 9	陰性	陰性	判定困難	陰性	陰性	陰性	判定困難	陰性
施設 10	陽性	陽性	陽性	陰性	判定困難	判定困難	判定困難	判定困難
施設 11	陰性	判定困難	陽性	陰性	陽性	判定困難	陽性	陽性
施設 12	陰性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陰性	陰性
陽性/陰性/ 判定困難	2/9/1	5/4/3	9/1/2	0/12/0	4/7/1	0/9/3	2/4/6	4/5/3



【prospective study のための検討内容】

この結果を踏まえ、DR判定基準を新たに設け、多施設での調整を行い、その後prospective Studyを行った。

＜DR 判定基準＞

- ◆ 癌として妥当な組織が存在する。
- ◆ 炎症細胞浸潤は DR と判定しない、少なくとも領域性をもった膠原線維の増生と線維芽細胞が観察できるときに陽性と判定する。
- ◆ 浸潤性がある場合にはそれをもって陽性としなない。
- ◆ 特染は用いないで HE 染色で判定する。種々の増殖因子や desmin (陰性), α -SMA (陽性) などは参考資料とするが、それにとらわれない。

表: DR 判定症例の治療結果

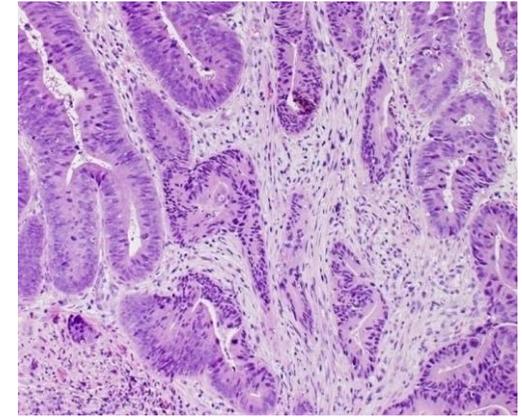
		Total (90)	DR 陽性 (32)	DR 陰性 (57)	
年齢		68.4	67.9	66.6	NS
治療法*	内視鏡	19	4	15	NS
	外科	67	27	40	
組織型	tub 1	63	16	47	<i>P=0.0066</i>
	tub 2	19	13	6	
	pap	2	1	1	
	muc	1	1	0	
	adenoma	1	0	1	
深達度	M/MM	17/2	0/0	17/2	<i>P=0.0010</i>
	SM	50 (距離不明 5)	27 (3) (35411 μm)	23 (2) (2534.4 μm)	
	MP/SS	13/3	3/1	10/2	
大きさ	mm	22	19.7	22.2	
脈管侵襲*	あり	49	21	28	NS
	なし	34	10	24	
リンパ転移*	あり/なし	14/59	3/23	11/36	NS
肉眼型	P/S	6/84	4/28	2/55	

*一部欠損データあり

表IX: pM および pSM の集計

		Total (64)	DR 陽性 (24)	DR 陰性 (40)	
年齢		68.4	70	68.3	NS
治療法	内視鏡	17	3	14	<i>P=0.0485</i>
	外科	47	21	26	
組織型	tub 1	49	13	36	<i>P=0.0038</i>
	tub 2	13	10	3	
	pap	1	0	1	
	muc	1	1	0	
深達度	M	19	0	19	<i>P=0.0003</i>
	SM	45	24	21	
大きさ	mm	20.7	18.7	22.1	NS
脈管侵襲	あり	33	18	15	<i>P=0.0063</i>
	なし	29	6	23	
リンパ節転移	あり	7	2	5	NS
	なし	45	18	27	
肉眼型	P	4	2	2	NS
	S	60	22	38	

Prospective study-desmoplastic reaction とSM浸潤距離(非有茎性) (pSM2は1000 μ m以上の浸潤)



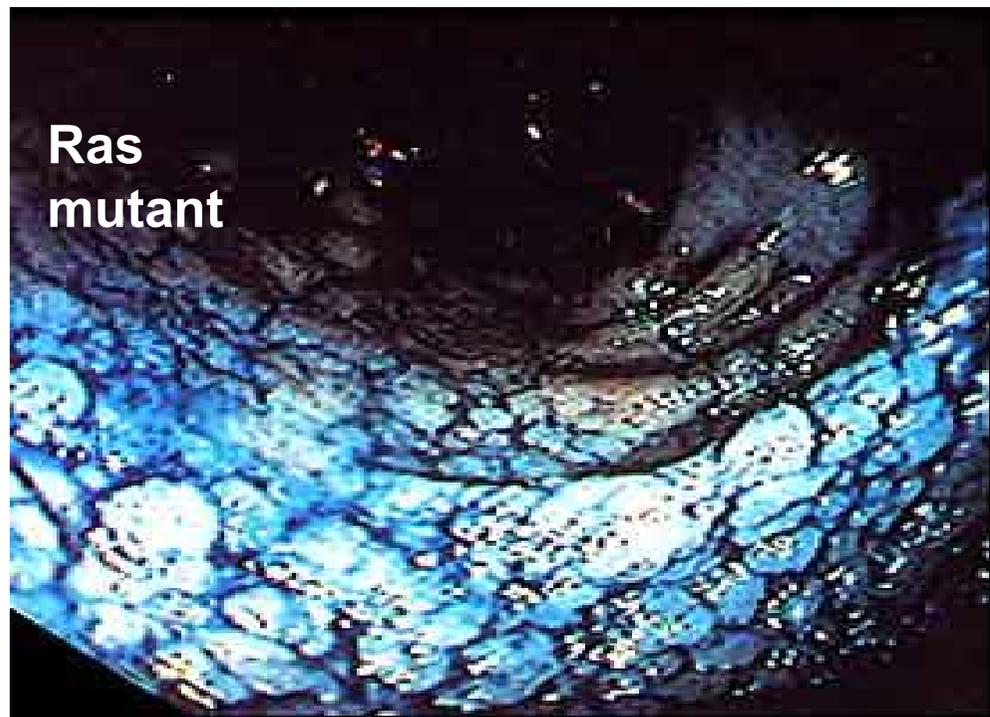
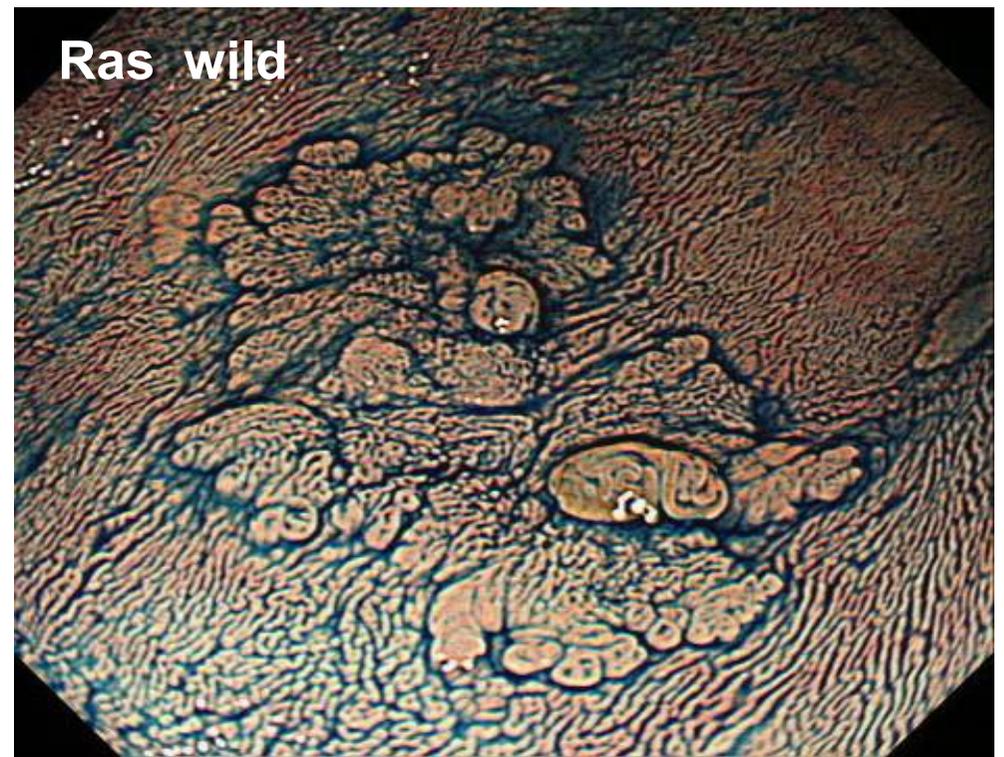
pM + pSM1 と pSM2 の比較

(多施設検討、大腸癌研究会プロジェクト研究)

Desmoplastic reaction (DR)

深達度	病変数	DR 陽性	DR 陰性
pM + pSM1	39	0	39
pSM2	25	24	1
合計	64	24	40

施設間の病理診断の問題もあるが一番大事な要素は？この1例は大きい病変で生検部位が的確でなかった



右半結腸癌とLST

田中⁽¹⁹⁹⁹⁾ ER(LST >2cm)

SM(%)

R: 3 (25)

S: 4 (33)

D: 1 (8)

T: 1 (8)

A/C: 3 (25)

プロジェクト研究 2 まとめ

大腸pSMの浸潤予測の簡便化の観点から武藤徹一郎先生の提案で2006年生検組織からdesmoplastic reactionを診断する意義についてのプロジェクト研究が始まった。

2007年杉原健一会長に引き継がれ
2010年72回(白水和雄当番世話人)で
終了した。結果は広瀬ら(獨協)が

Detection of desmoplastic reaction
In biopsy specimens useful for
predicting the depth of invasion of
early colorectal cancer:

a Japanese collaborative study として
J Gastroenterol 2010; に投稿し
掲載された。結論: DRはSM2を予測しうる
ので病理診断に記載が望ましい。

現在、Prospective study100例、および
施設間調整の結果を投稿準備中です。
ありがとうございました。

最後に

味岡 洋一 (新潟大学病理)

大倉 康男 (杏林大学病理)

富樫 一智 (自治医科大学外科)

樫田 博史 (昭和大学横浜市北部病院)

佐野 寧 (佐野病院) 柏木 亮一 (はりま病院)

落合 淳志、斎藤 豊、松田 尚久 (がんセンター)

菅井 有 (岩手医科大学医学部病理)

藤井 隆広 (藤井 隆広クリニック)

田中 信治 (広島大学内視鏡)

西上 隆之 (兵庫医科大学病理)

松井 敏幸、岩下 明德 (福岡大学筑紫病院)

長谷 和生、上野 秀樹 (防医大学校外科)

渡邊 聡明、松田 圭二 (帝京大学外科)

八尾 隆史 (順天堂大学医学部 病理)

和田 了 (順天堂大学医学部 病理)

杉原 健一 (東京医科歯科大学外科)

武藤 徹一郎 (財団法人癌研究会附属病院)

獨協医科大学、DR事務局(病理)、の

諸先生方に厚く御礼申し上げます。