



# リンパ節構造のない腫瘍結節の ステージ分類上の至適取扱い

—大腸癌研究会EXプロジェクト研究の最終報告—

『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

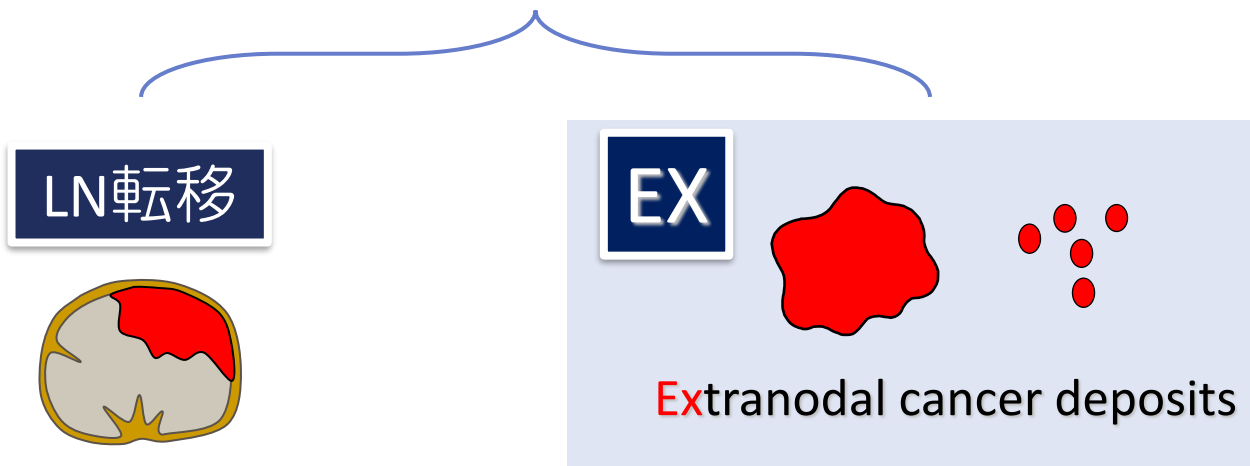
事務局 上野 秀樹



# 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.Jan ~ 2010.Jan

腸管外脂肪織内の癌組織  
(=非連続性癌進展病巣)



# プロジェクト研究の結果

## 1. EXの実態

Actual Status of Distribution and Prognostic Impact of Extramural Discontinuous Cancer Spread in Colorectal Cancer  
*J Clin Oncol* 29: 2550-2556, 2011

## 2. TNM分類におけるstage分類上の取扱い

Optimal Colorectal Cancer Staging Criteria in TNM Classification  
*J Clin Oncol* (in press)

## 3. 大腸癌取扱い規約におけるstage分類上の取扱い

Multicenter Study for Optimal Categorization of Extramural Tumor Deposits for Colorectal Cancer Staging  
*Ann Surg* (in press)

# プロジェクト研究の結果

## 1. EXの実態

Actual Status of Distribution and Prognostic Impact of  
Extramural Discontinuous Cancer Spread in Colorectal Cancer  
*J Clin Oncol* 29: 2550-2556, 2011

## 2. TNM分類におけるstage分類上の取扱い

Optimal Colorectal Cancer Staging Criteria in TNM Classification  
*J Clin Oncol* (in press)

## 3. 大腸癌取扱い規約におけるstage分類上の取扱い

Multicenter Study for Optimal Categorization of Extramural  
Tumor Deposits for Colorectal Cancer Staging  
*Ann Surg* (in press)

# Stage I~III 大腸癌

**1st cohort** 1994~98年

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

計1716症例

**2nd cohort** 1999~03年

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

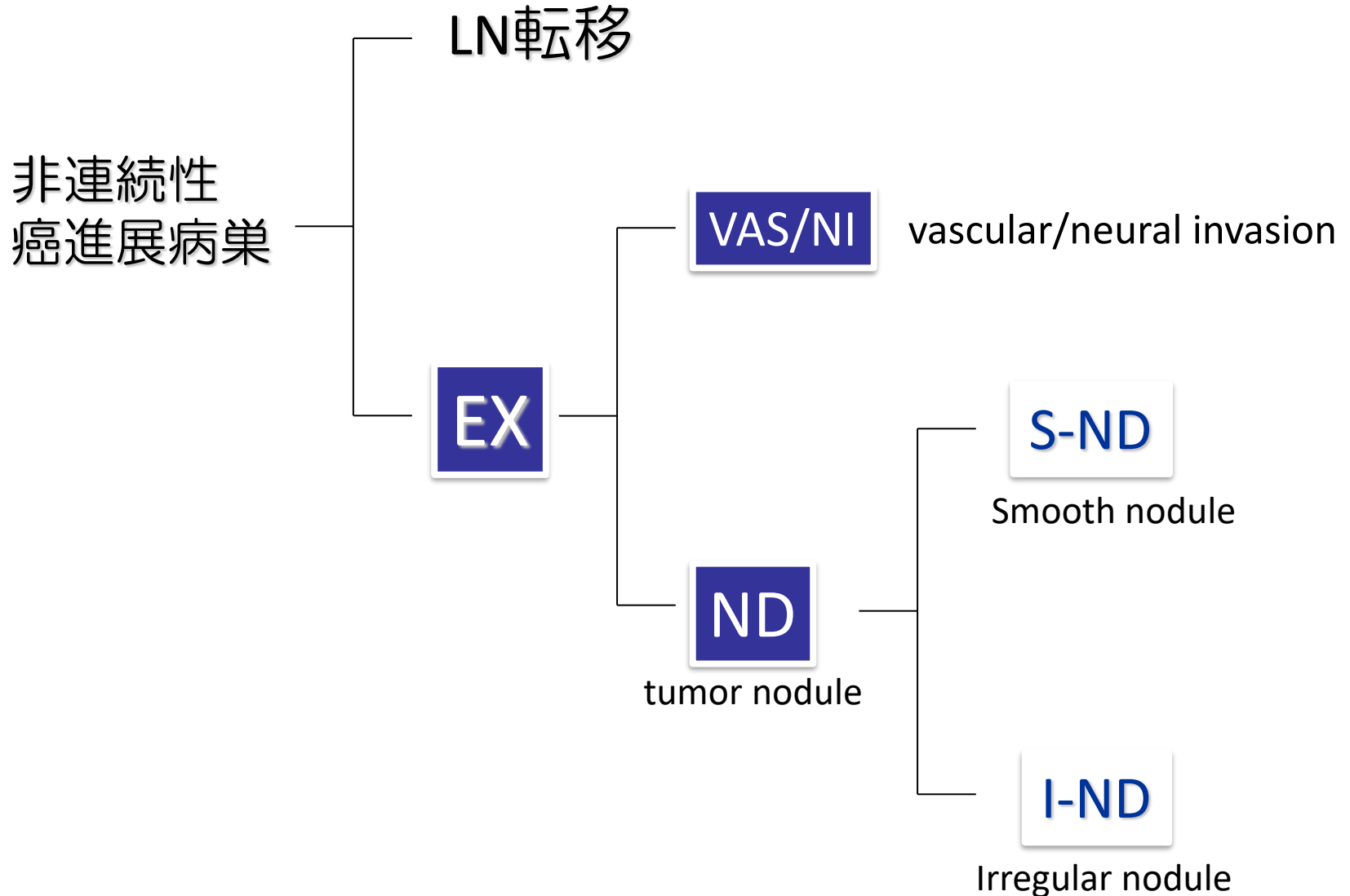
\* 2nd cohort試験より参加

計2242症例

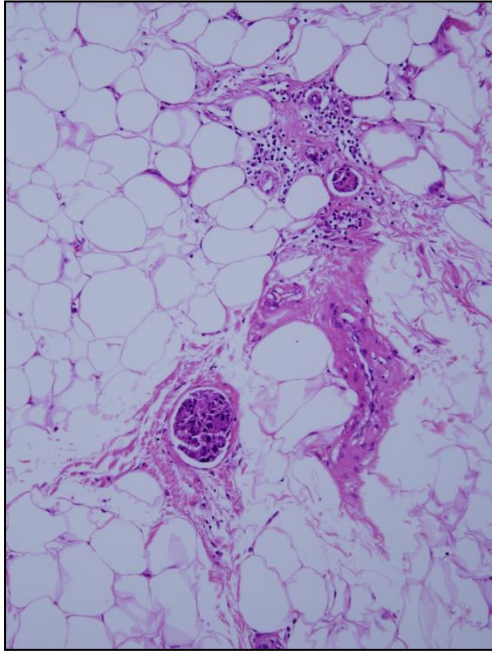
# 領域別のEX頻度

		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
<b>1st cohort</b>	N=1716	7.2%	13.6%	18.5%
<b>2nd cohort</b>	N=2242	7.0%	12.0%	17.0%

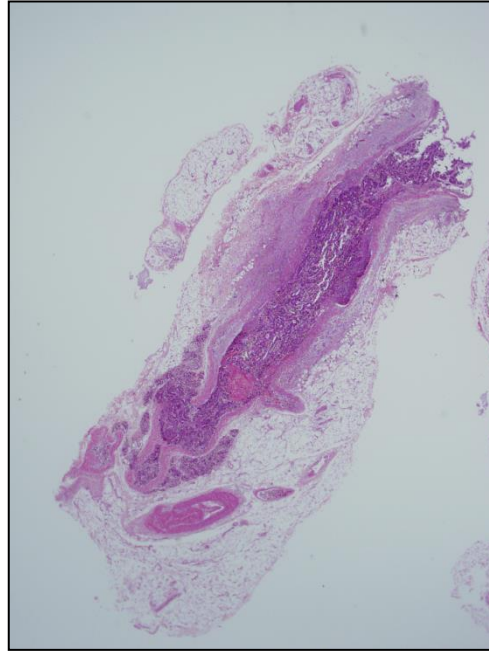
# 壁外非連続性癌進展病巣の分類



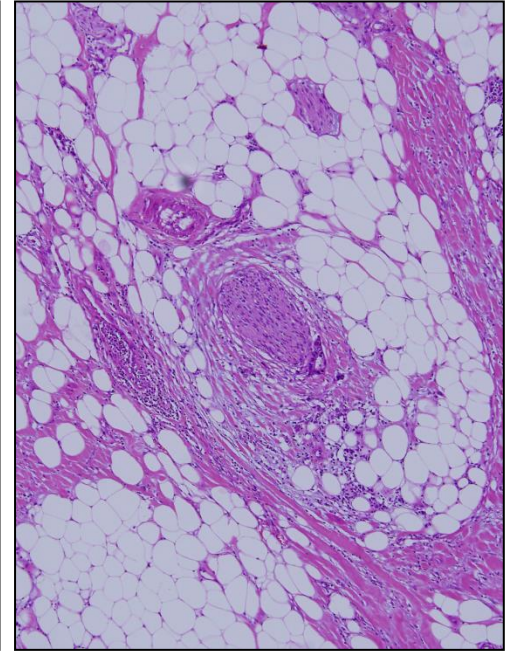
# VAS/NI



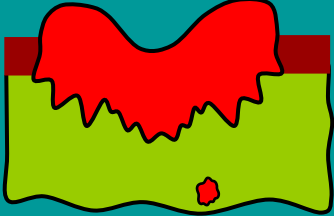

Lymphatic invasion



Venous invasion

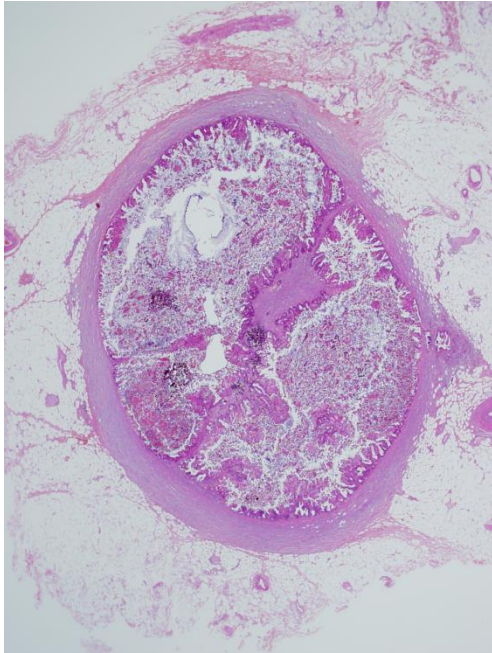


Neural invasion

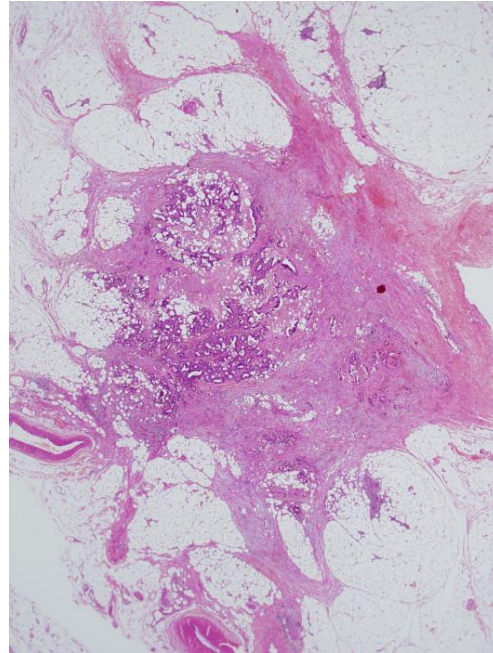
				Total
<b>1st cohort</b>	N=1716	2.9%	2.3%	4.8%
<b>2nd cohort</b>	N=2242	3.2%	1.4%	4.3%



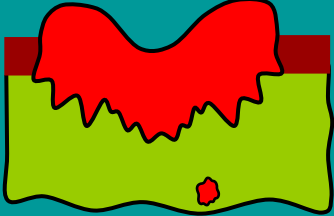

ND



S-ND

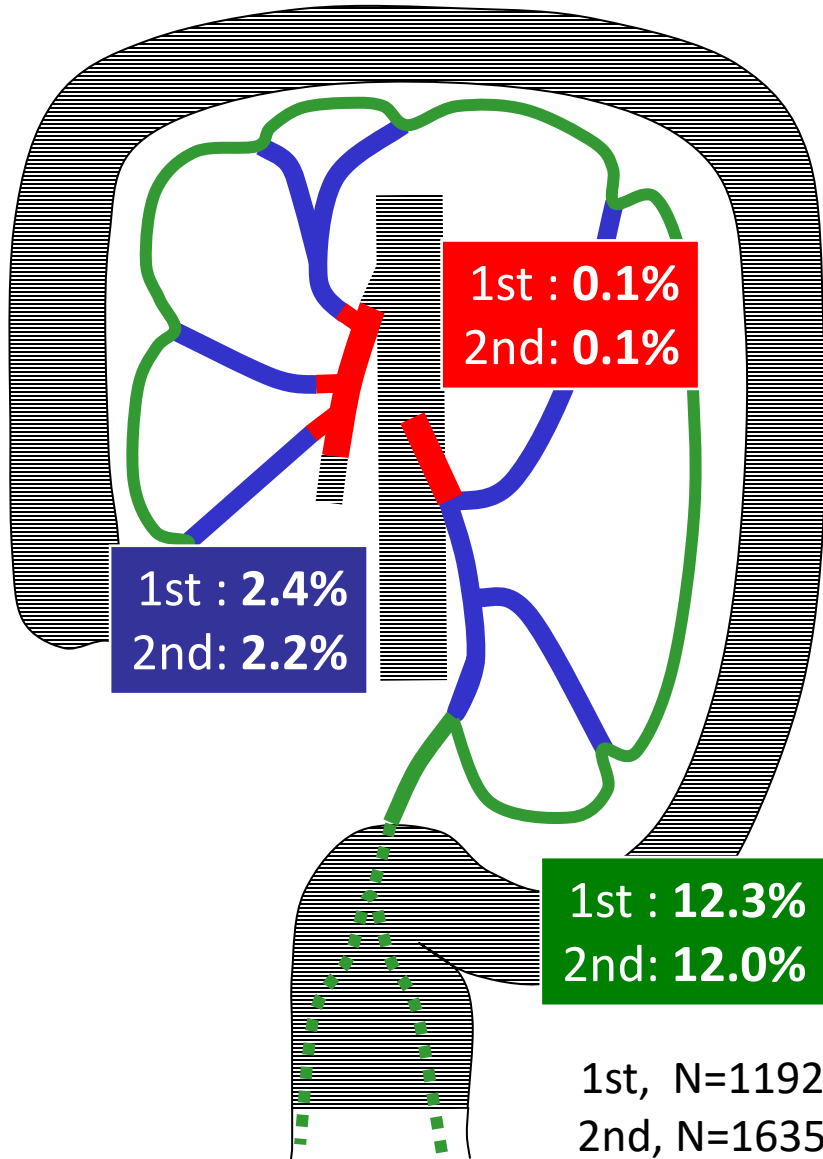


I-ND

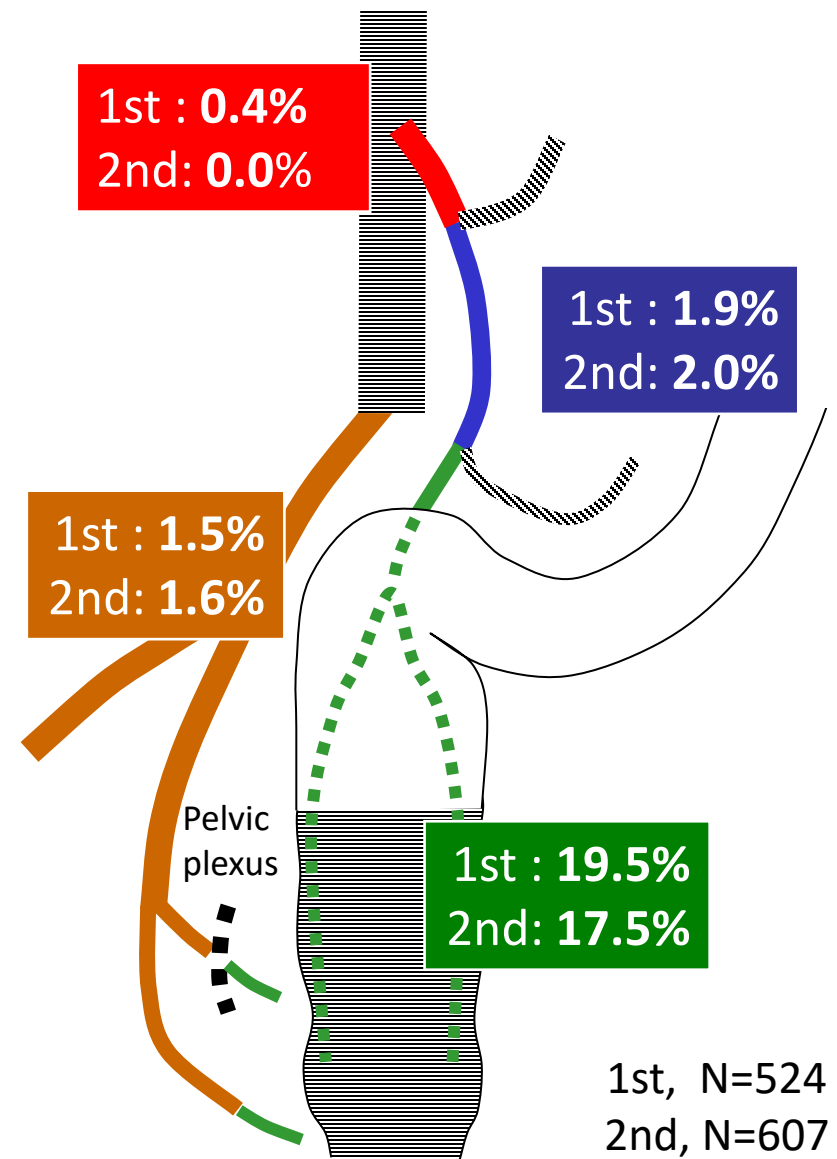
				Total
<b>1st cohort</b>	N=1716	5.1%	12.5%	16.0%
<b>2nd cohort</b>	N=2242	5.1%	11.3%	14.9%

# Distribution of ND

## 結腸癌



## 直腸癌



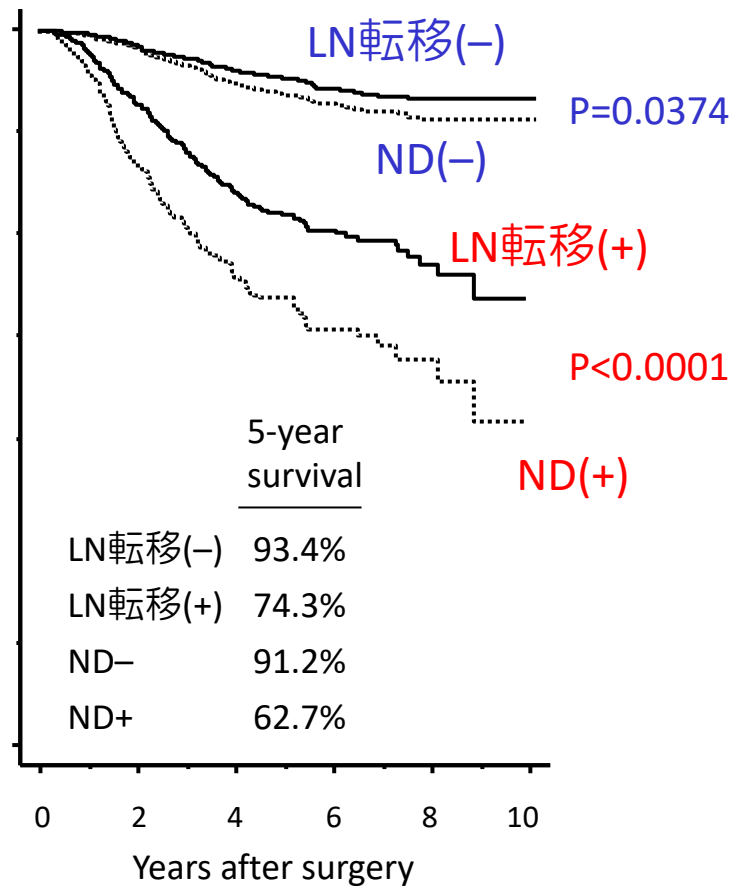
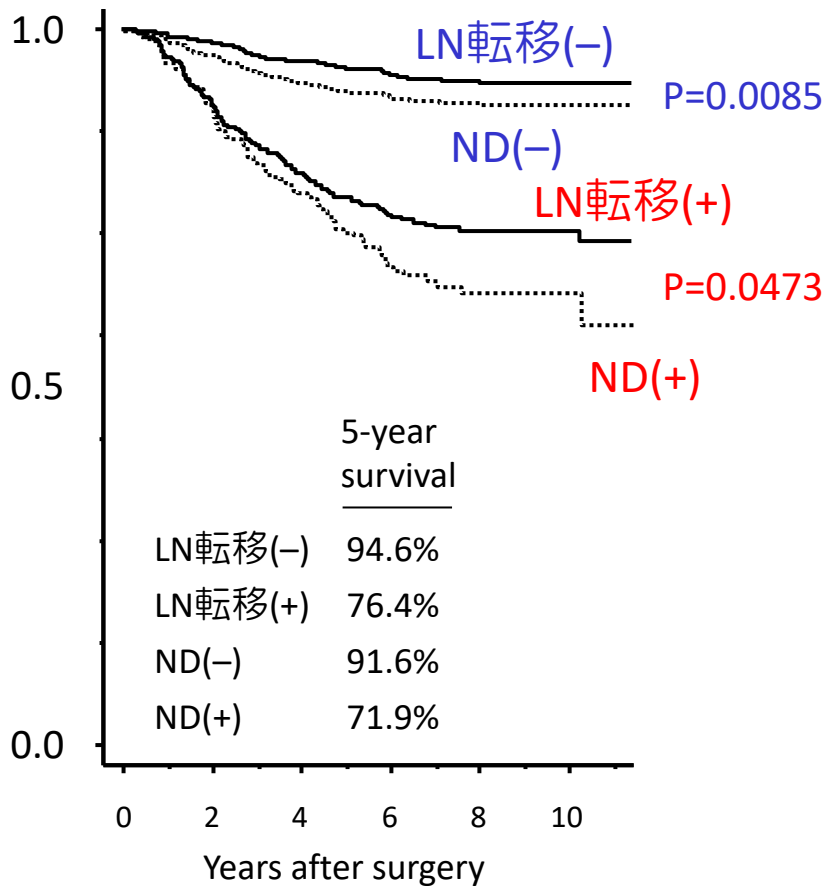
# リンパ節(LN)転移とNDの比較

## Disease-specific survival

1st cohort

2nd cohort

Probability



# リンパ節(LN)転移とNDの比較

## ② 非連続性壁外進展病巣(LN転移/ND)の平均数

	LN転移(+) group	ND(+) group	P-value
1st cohort	3.6	4.6	P<0.0001
2nd cohort	3.4	5.2	P<0.0001

## ② 非連続性壁外進展(LN転移/ND)の頻度

	LN転移(-) group	ND(-) group	P-value
1st cohort	6.2% (70/1137)	26.0% (374/1441)	P<0.0001
2nd cohort	3.8% (56/1488)	25.0% (476/1908)	P<0.0001

# リンパ節(LN)転移とNDの比較

② Disease-specific survivalに関するhazard比

Hazard ratio [95% CI]

	LN転移	ND
1st cohort	4.53 [3.42-5.99]	4.04 [3.08-5.30]
2nd cohort	4.14 [3.26-5.26]	5.33 [4.23-6.72]

# リンパ節(LN)転移とNDの比較

## 再発形式

cohort		肝臓		肺		局所/LN		腹膜	
		頻度	P value	頻度	P value	頻度	P value	頻度	P value
<b>1st cohort</b>									
LN転移	Neg.(1137)	4.3%	<0.0001	2.9%	<0.0001	1.9%	<0.0001	0.6%	0.0013
	Pos. (579)	12.8%		10.5%		9.7%		2.4%	
ND	Neg. (1441)	5.1%	<0.0001	4.6%	0.0002	3.2%	<0.0001	0.9%	0.0119
	Pos. (275)	17.8%		10.2%		11.3%		2.9%	
<b>2nd cohort</b>									
LN転移	Neg. (1488)	4.1%	<0.0001	3.3%	<0.0001	3.3%	<0.0001	0.7%	<0.0001
	Pos. (754)	13.3%		10.5%		11.1%		4.0%	
ND	Neg. (1908)	5.3%	<0.0001	4.0%	<0.0001	4.0%	<0.0001	1.1%	<0.0001
	Pos. (334)	18.0%		15.6%		16.8%		6.0%	

# プロジェクト研究の結果

## 1. EXの実態

Actual Status of Distribution and Prognostic Impact of Extramural Discontinuous Cancer Spread in Colorectal Cancer  
*J Clin Oncol* 29: 2550-2556, 2011

## 2. TNM分類におけるstage分類上の取扱い

Optimal Colorectal Cancer Staging Criteria in TNM Classification  
*J Clin Oncol* (in press)

## 3. 大腸癌取扱い規約におけるstage分類上の取扱い

Multicenter Study for Optimal Categorization of Extramural Tumor Deposits for Colorectal Cancer Staging  
*Ann Surg* (in press)

# TNM分類5th.~7th.におけるNDのstage上の扱い

	評価するNDの領域	T factor	N factor
<b>TNM5</b>	Pericorectal	ND ≤3 mm	ND >3 mm [=counted as LNM]
<b>TNM6</b>	Pericorectal	I-ND	S-ND [=counted as LNM]
<b>TNM7</b>	UICC: pericorectal AJCC: (1) pericorectal (2) adjacent mesentery	—	(1) LN由来のND (“一般的にはS-ND”) [=counted as LNM] (2) Other ND [=categorized as “N1c”]



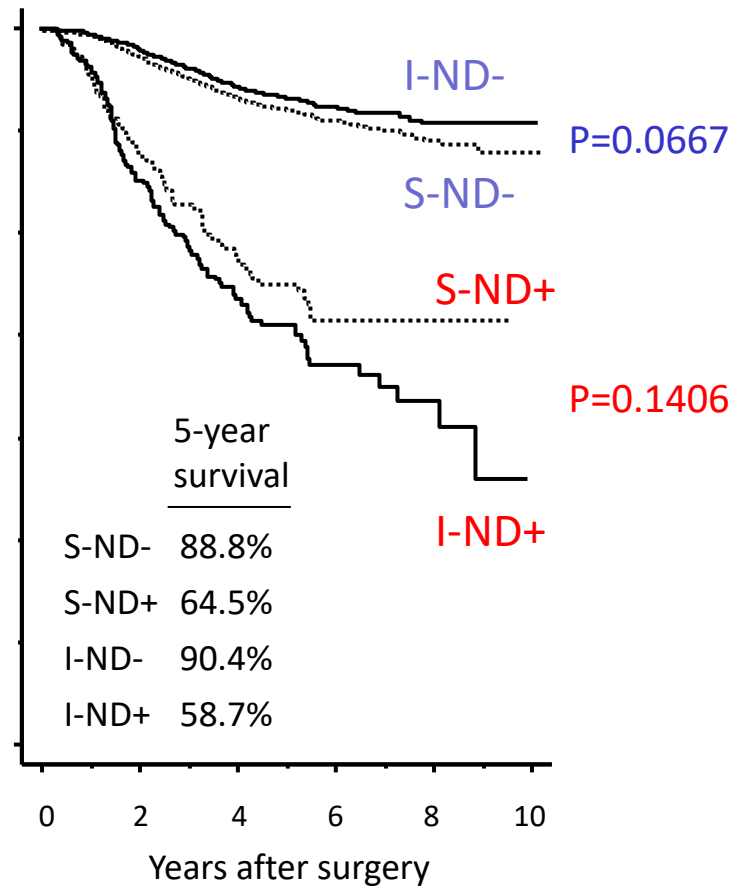
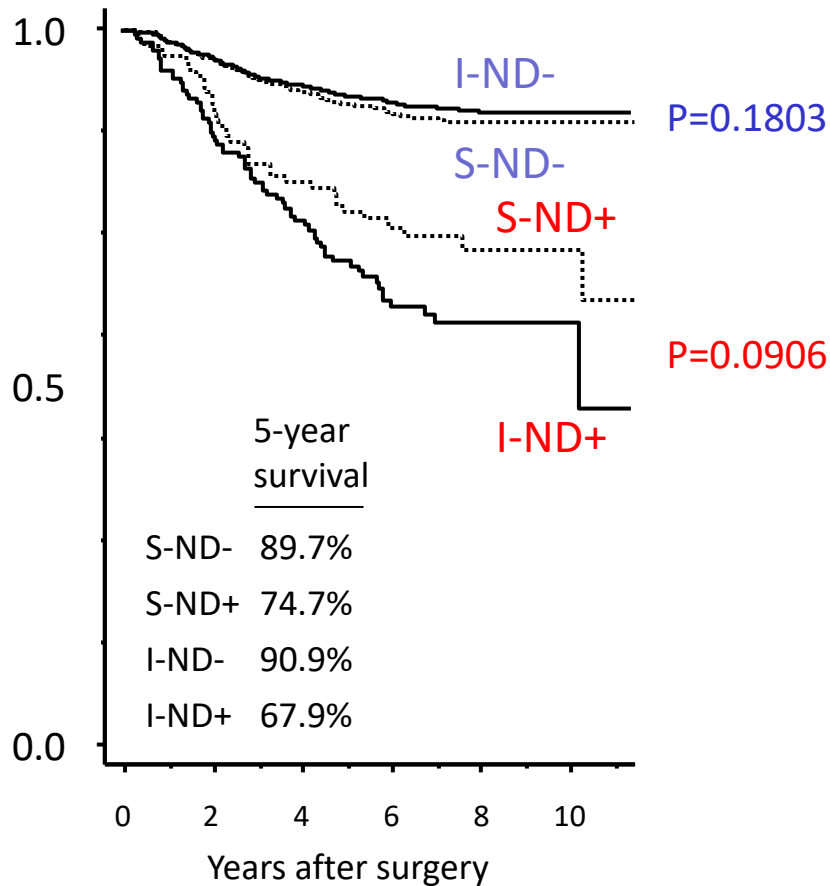
# S-NDとI-NDの有無比較

## Disease-specific survival

1st cohort

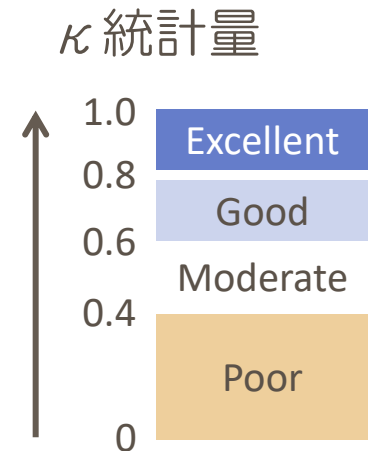
2nd cohort

Probability



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

	LN転移	ND	
		S-ND	I-ND
上野	0.788	0.535	0.575
九嶋	0.651	0.483	0.567
大倉	0.786	0.532	0.499
池上	0.729	0.452	0.393
落合	0.725	0.497	0.335
長谷	0.819	0.585	0.552
船田	0.802	0.585	0.562
小川	0.717	0.483	0.383
田中	0.733	0.464	0.391
白水	0.697	0.455	0.583
味岡	0.761	0.552	0.471
<b>平均</b>	<b>0.746</b>	<b>0.511</b>	<b>0.483</b>
(病理医)	0.730	0.542	0.465



# NDのstage上の扱い

## 各TNM分類とmodified criteriaの比較

	評価するNDの領域	T factor	N-factor
<b>TNM5</b>	Pericorectal	ND $\leq$ 3 mm	ND > 3 mm [=counted as LNM]
<b>TNM6</b>	Pericorectal	I-ND	S-ND [=counted as LNM]
<b>TNM7</b>	UICC: pericorectal AJCC: (1) pericorectal (2) adjacent mesentery	—	(1) LN由来のND (“一般的にはS-ND”) [=counted as LNM] (2) Other ND [=categorized as “N1c”]
<b>Modified</b>	<b>全所属LN領域</b>	—	<b>All NDs [=counted as LNM]</b>

# 各TNM基準による N分類の予後分別能

**1st** + **2nd** cohorts (N=3958)

DSS, disease-specific survival

	N分類	症例数	5-year DSS %	AIC	C-index	予後の分別 ／予測能
TNM5	N0	2552	94.4	7955.2	0.7102	1
	N1	1019	81.2			
	N2	387	59.8			
TNM6	N0	2569	94.1	7997.5	0.6979	3
	N1	1037	80.7			
	N2	352	61.3			
TNM7	N0	2514	94.6	7972.3	0.7090	2
	N1	1092	80.2			
	N2	352	61.3			

# 各TNM基準およびmodified criteriaによる N分類の予後分別能

**1st** + **2nd** cohorts (N=3958)

DSS, disease-specific survival

	N分類	症例数	5-year DSS %	AIC	C-index	予後の分別 ／予測能
TNM5	N0	2552	94.4	7955.2	0.7102	2
	N1	1019	81.2			
	N2	387	59.8			
TNM6	N0	2569	94.1	7997.5	0.6979	4
	N1	1037	80.7			
	N2	352	61.3			
TNM7	N0	2514	94.6	7972.3	0.7090	3
	N1	1092	80.2			
	N2	352	61.3			
<b>Modified criteria</b> “all NDs=LN転移”	N0	2499	94.7	7948.1	0.7154	1
	N1	999	81.8			
	N2	460	62.1			

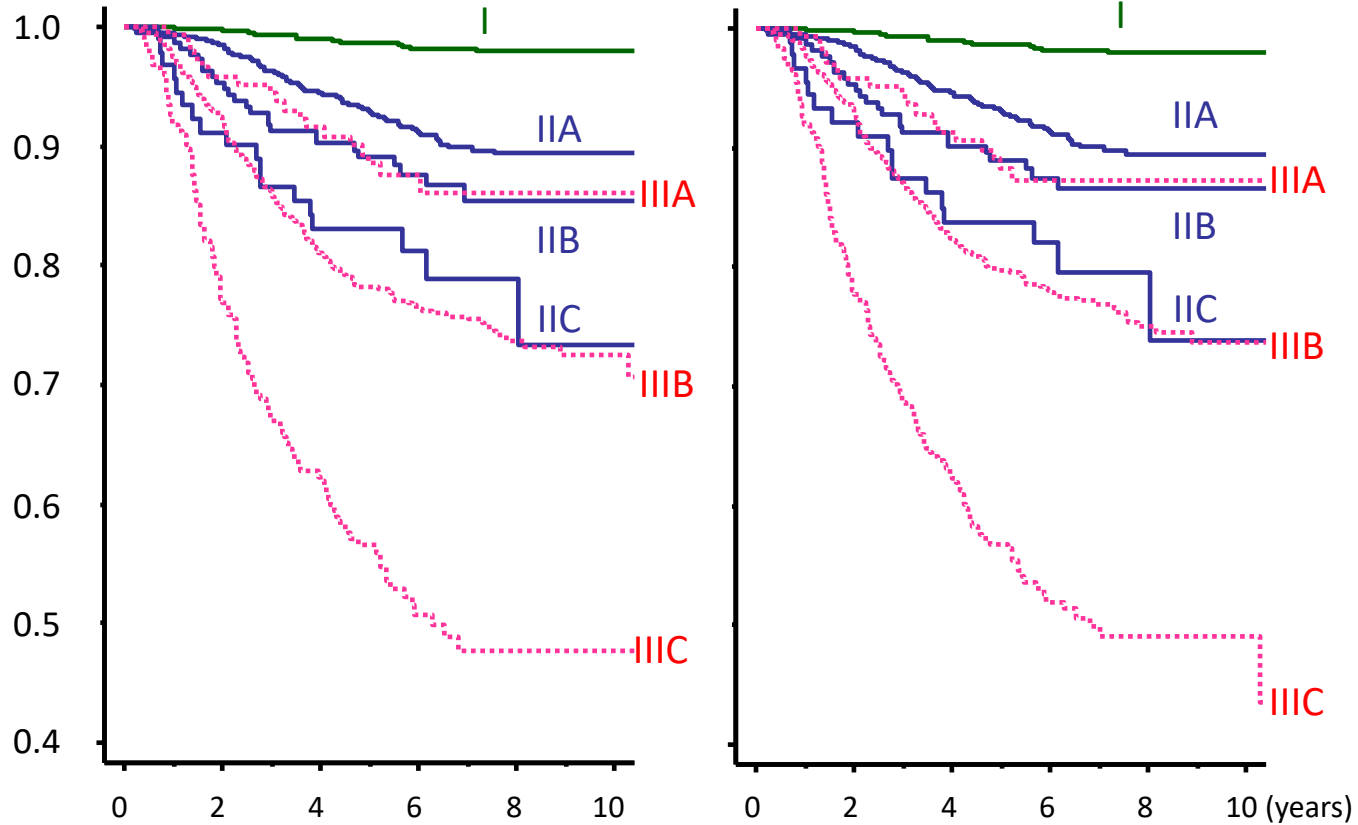
# TNM7' tumor stage

1st + 2nd cohorts (N=3958)

Original criteria

Modified criteria

Provability



AIC 7875.1   
C-index 0.7502

AIC 7856.2   
C-index 0.7547

# プロジェクト研究の結果

## 1. EXの実態

Actual Status of Distribution and Prognostic Impact of Extramural Discontinuous Cancer Spread in Colorectal Cancer  
*J Clin Oncol* 29: 2550-2556, 2011

## 2. TNM分類におけるstage分類上の取扱い

Optimal Colorectal Cancer Staging Criteria in TNM Classification  
*J Clin Oncol* (in press)

## 3. 大腸癌取扱い規約におけるstage分類上の取扱い

Multicenter Study for Optimal Categorization of Extramural Tumor Deposits for Colorectal Cancer Staging  
*Ann Surg* (in press)

# 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)

## 大腸癌取扱い規約

2006年3月【第7版】

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

March 2006  
(The 7th Edition)  
Japanese Society for  
Cancer of the Colon and Rectum

大腸癌研究会／編

金原出版株式会社

48 説明

### 3.2.1.3 リンパ節転移 <規約 14 頁>

注 7: 腸管壁外の脂肪織などにリンパ節構造のない癌巣があれば、それを記載する。

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 (D) がある。

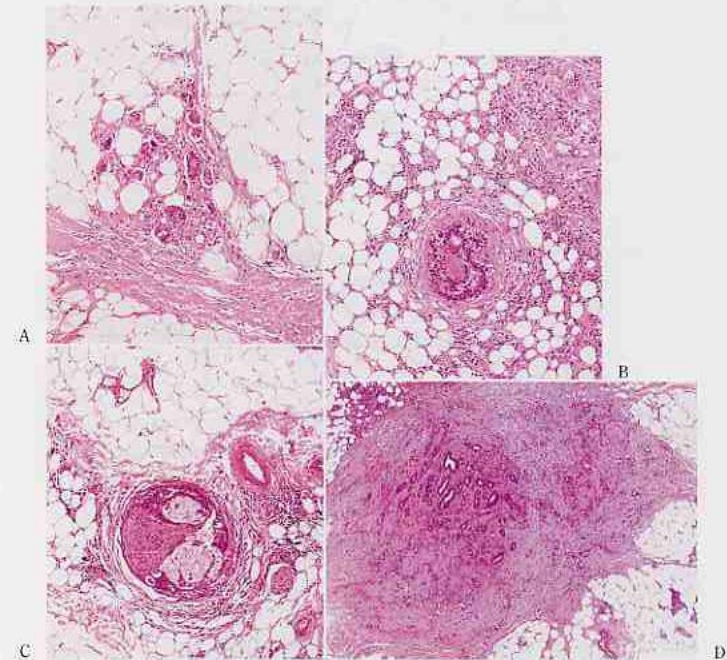


図 18 腸管壁外の脂肪織内等のリンパ節構造のない癌巣

- 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



## 「規約N分類」の予後分別能



Modified

N因子の内容

LN転移のみ

LN転移 plus ND

Disease-specific survival (%)

N0 (1137)	94.6
N1 (411)	83.7
N2 (123)	62.0
N3 (45)	48.0

N0 (1067)	95.3
N1 (418)	85.3
N2 (182)	65.5
N3 (49)	49.9

AIC

3053.4

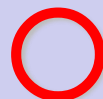
3040.8

Harrell's c-index

0.7112

0.7255

予後分別/予測能



# 「規約N分類」の予後分別能



Modified

N因子の内容

LN転移のみ

LN転移 plus ND

Disease-specific survival (%)

N0 (1488)	93.4
N1 (581)	78.1
N2 (120)	66.3
N3 (53)	49.7

N0 (1432)	94.3
N1 (549)	80.4
N2 (201)	65.0
N3 (60)	48.1

AIC

4218.1

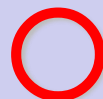
4181.4

Harrell's c-index

0.6909

0.7156

予後分別/予測能



# 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)。

## 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結節(tumor nodules: ND)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。

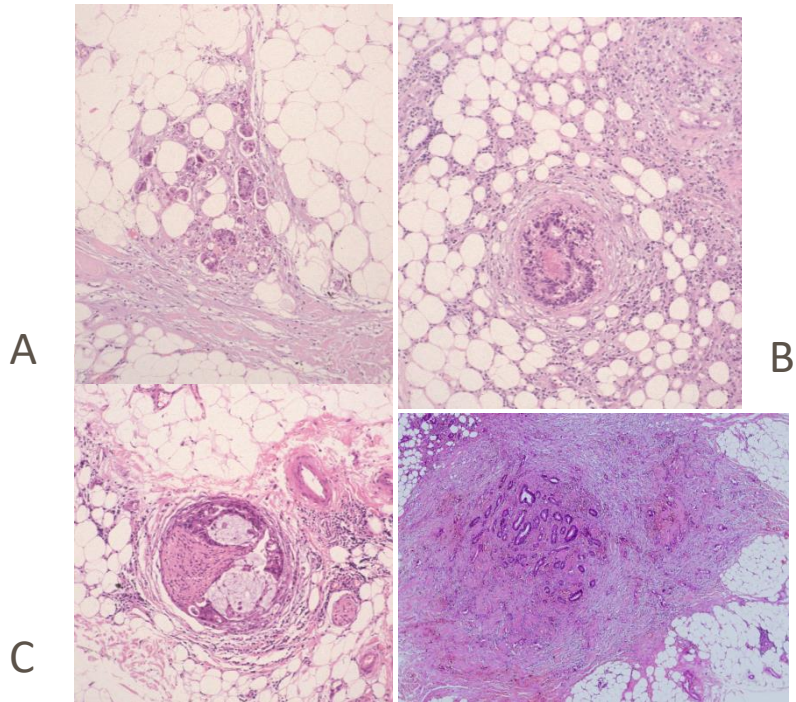


図18 腸管壁外の脂肪織内等のリンパ節構造のない癌巣

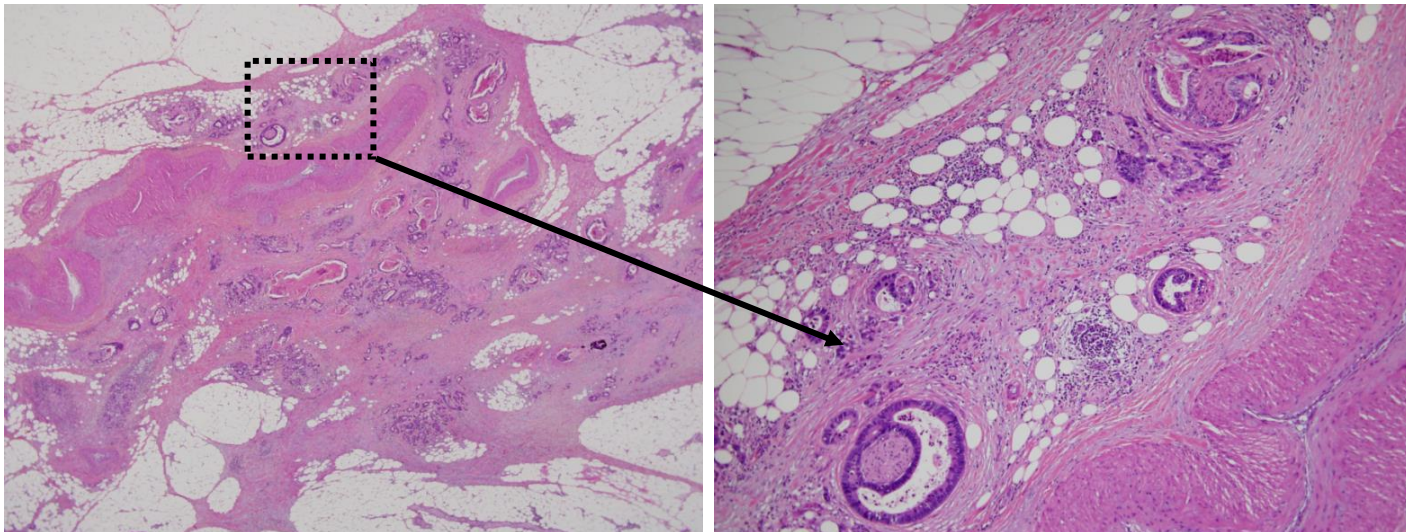
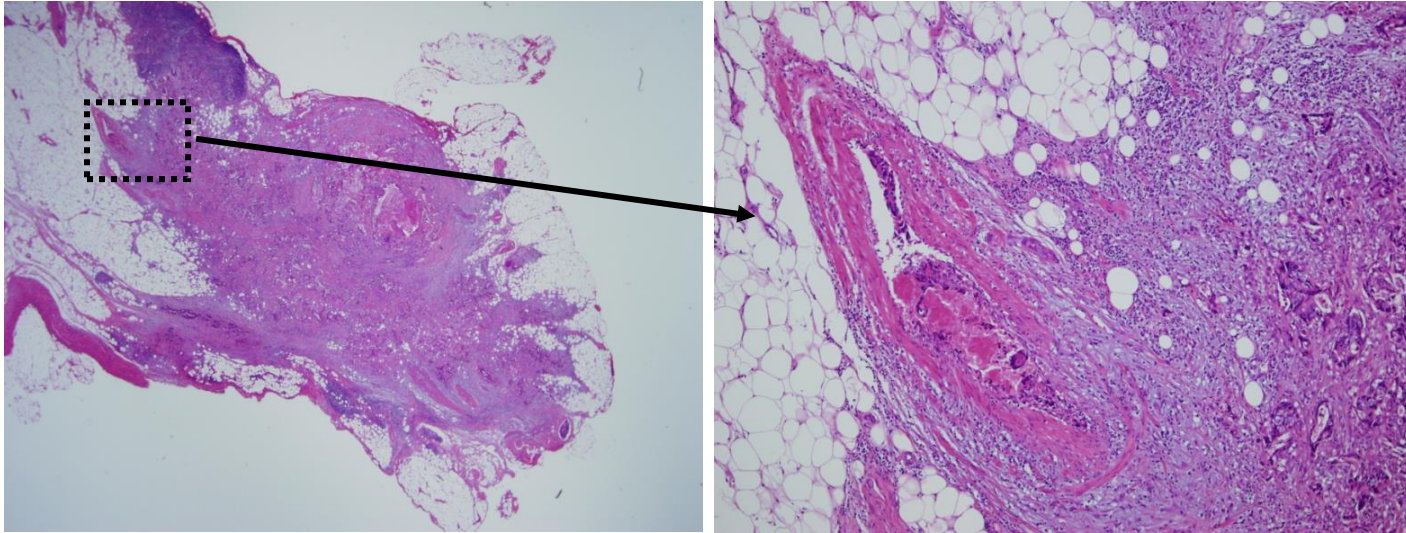
- A. 散在した小癌巣
- B. 脈管侵襲
- C. 神経周囲侵襲
- D. 少し大きめの癌病巣

# NDの特徴とdisease-specific survival (DSS)

		1st cohort			2nd cohort		
		No. of cases	5-year DSS	P value	No. of cases	5-year DSS	P value
<b>Location</b>	Level 1	225	71.6	Ref	275	66.4	Ref
	Level 2	39	73.0	ns	47	45.1	<b>0.0088</b>
	Level 3	11	72.7	ns	12	44.4	<b>0.0485</b>
<b>Number</b>	1-3	244	75.4	Ref	277	67.1	Ref
	4+	31	43.2	<b>0.003</b>	57	38.7	<b>0.0005</b>
<b>Size</b>	ND ≤ 3 mm	67	82.0	Ref	67	74.5	Ref
	3 < ND ≤ 6 mm	71	70.5	ns	104	67.6	ns
	6 < ND ≤ 9 mm	55	78.3	ns	67	59.3	ns
	9 < ND ≤ 12 mm	40	66.7	ns	52	64.5	ns
	ND > 12 mm	42	55.2	<b>0.0108</b>	44	35.5	<b>0.0001</b>
<b>Morphology</b>	ND(v/pni-)	229	77.3	Ref	262	67.7	Ref
	ND(v/pni+)	46	44.9	<b>&lt;0.0001</b>	72	43.3	<b>0.0002</b>



# ND(v/pni+)



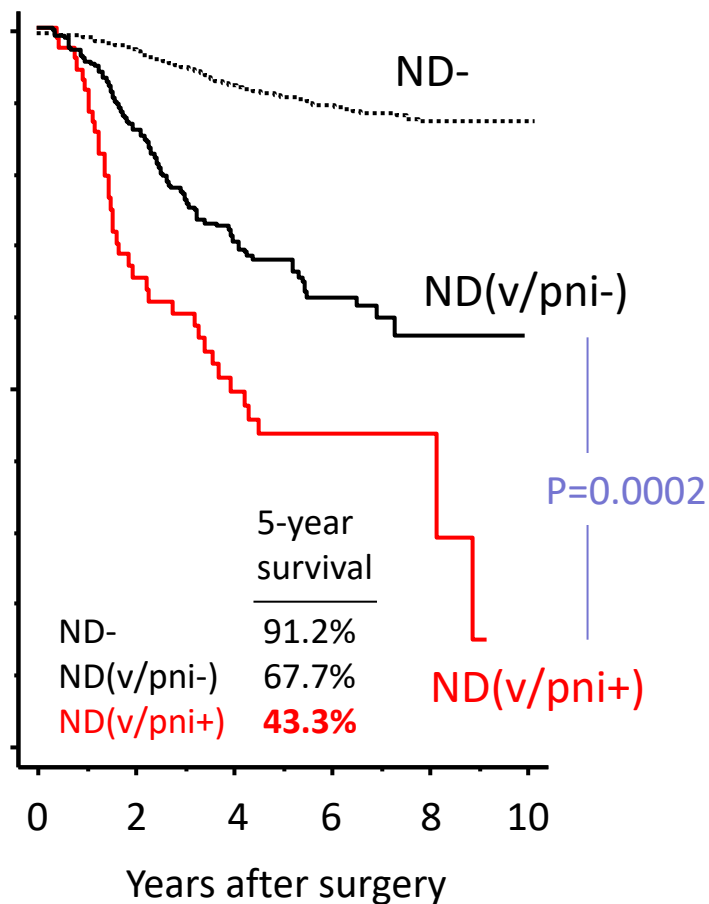
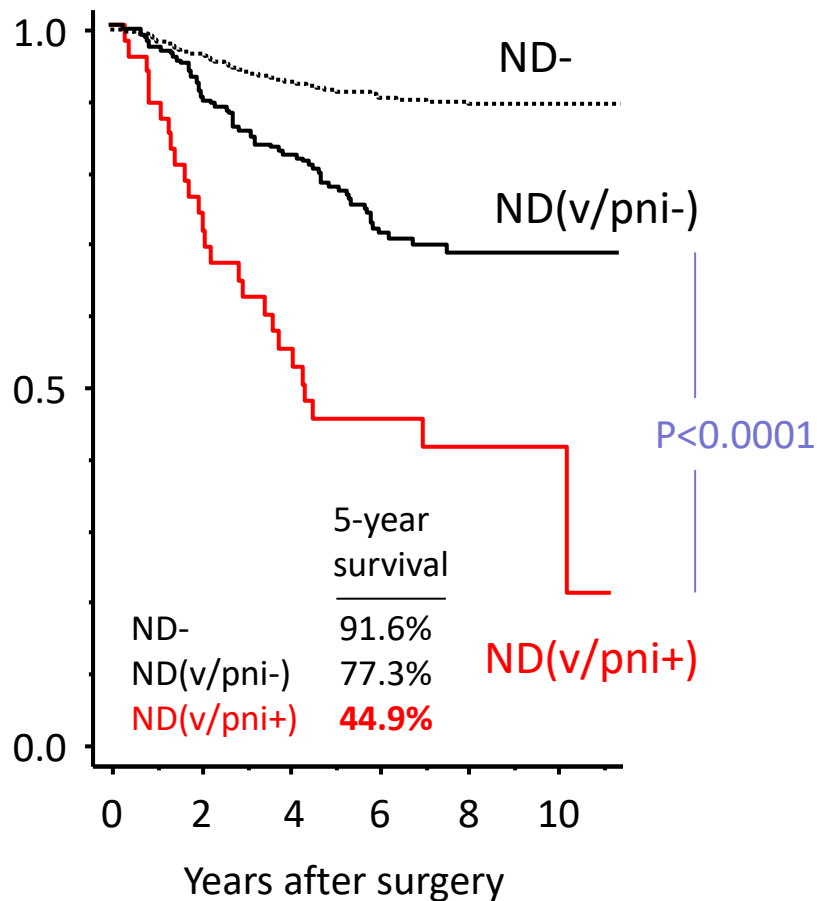
結節辺縁に静脈侵襲や神経侵襲を伴う5mm以上の腫瘍結節

# ND(v/pni+) のdisease-specific survivalに与える影響

1st cohort

2nd cohort

Provability





## 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結節(tumor nodule: ND)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NDに含めない。
- 2) 静脈や神経に侵襲所見を有する大型のND(A,B)は、リンパ節転移や他のNDと比して予後不良因子としての重みが大い。

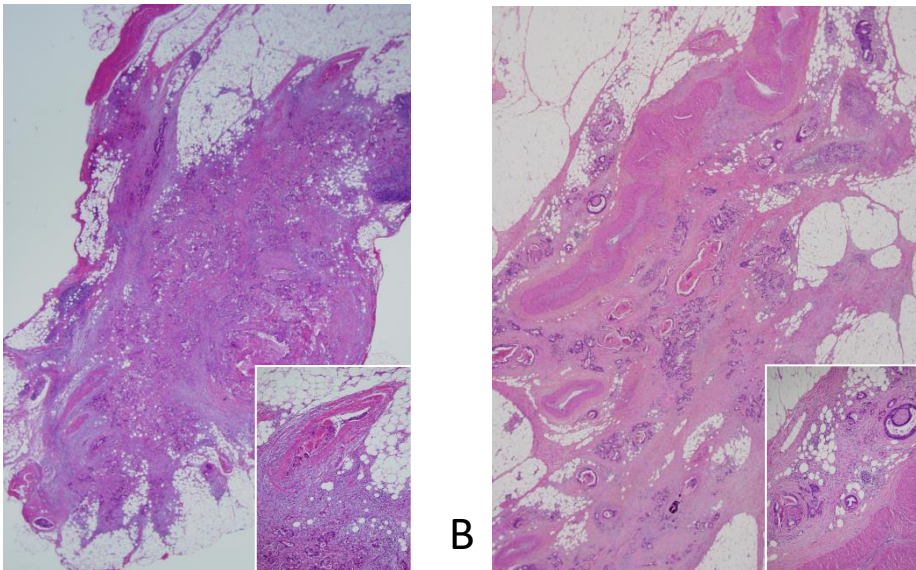


図18 不良な予後と関与が深いND

静脈(A)や神経(B)への侵襲所見を伴う大型の癌結節

# 本プロジェクト研究の結論

1. Stage診断の再現性および予後分別・予測能の観点から、ND(=純粹な脈管・神経侵襲病巣以外の全てのEX)の分類上の扱いは、LN転移と同様にすることが望ましい。
2. 静脈侵襲や神経侵襲を伴うNDの存在は極めて不良な予後を示唆し、臨床的にも着目すべき所見と考えられる。

# 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、久須美貴哉、中村好宏、上野秀樹（事務局）

2007.Jan～2010.Jan