

大腸癌研究会プロジェクト研究
『肛門管癌の病態解明と Staging に関する研究』
第 7 回会議議事録

日時：2021 年 1 月 21 日 12:45-13:45

会場：浜松町コンベンションホール 大会議室 C ※会場と Web のハイブリッド形式

出席者：委員長：山田一隆

プロジェクトアドバイザー：固武健二郎

委員：赤木由人（代理：藤田文彦）、味岡洋一、池秀之、池田正孝、石田秀行（代理：天野邦彦）、石田文生、石原聡一郎（代理：野澤宏彰）、伊藤芳紀、伊藤雅昭（代理：塚田祐一郎）、上野秀樹（代理：白石壮宏）、遠藤俊吾、大沼忍、大屋夏生、岡島正純（代理：吉満政義）、沖英次、落合淳志、金光幸秀、川村純一郎（代理：所忠男）、絹笠祐介（代理：山内慎一）、幸田圭史、小林宏寿、小森康司、坂本一博（代理：高橋玄）、佐々木慎（代理：豊島明）、塩澤学、塩見明生、島田安博、須並英二、高島淳生、高槻光寿（代理：金城達也）、夏越祥次、橋口陽二郎（代理：端山軍）、長谷川誠司、濱田円、肥田侯矢、平田敬治、前田耕太郎、水島恒和（代理：植村守）、盛真一郎、山崎健太郎、山本聖一郎、吉野孝之、渡邊純

【50 音順】

オブザーバー：四日市羽津医療センター 消化器外科（梅枝 寛）

【敬称略】

会議内容：

I) 議題 1. 「肛門管癌の病態解明と Staging に関する研究」進捗状況について

(1) 第 6 回プロジェクト研究会議事について

委員長の山田より、第 6 回会議議事の確認を行った。

(2) 研究計画書付表の改訂について

事務局の有働より、施設代表者の異動、研究の新規参加に伴う改訂について報告を行った。

(3) 症例収集状況について

事務局の有働より、症例収集状況について報告を行った。

第 6 回プロジェクト研究会（2020 年 1 月 23 日）からの新規症例はなく、選択基準を満たす肛門(管)の悪性腫瘍症例は、1782 例（目標の 89.1%）でデータ固定した。

II) 議題 2. 研究テーマ結果報告

(1) 腺扁平上皮癌の病理検査研究について

統計解析担当の佐伯より、腺扁平上皮癌の病理検査研究について報告を行った。

本研究の症例調査において登録された腺扁平上皮癌症例は 6 施設より 7 例であり、そのうち、検体の提供が各施設の倫理委員会により承認された 3 施設より 3 例が提供された。

新潟大学大学院 分子・診断病理学分野 味岡洋一先生より肛門管腺扁平上皮癌の診断基準が提案され、その診断基準に基づいて病理学施設 4 施設による中央診断を行った。

味岡先生より、下記コメントを頂いた。

大腸癌取扱い規約第 9 版には肛門管の腺扁平上皮癌に関しては、「腺癌部分と扁平上皮癌部分が領域をもって混在する」という記載しかない。他の消化器癌の取扱い規約では腺扁平上皮癌については、各成分の割合に関して規定されている。

今回の研究では、病理学的な検索を行うことで診断基準を規定する予定であったが、提供された検体が3例と少なかったため、腺癌部分と扁平上皮癌部分が混在するものであれば割合の規定はせず、各施設の診断の精度を確認することを目的に中央診断を行った。

1例については、腺扁平上皮癌と診断した施設が2施設、扁平上皮癌と診断した施設が2施設に分かれたが、協議の結果「腺扁平上皮癌」と診断され、中央診断の結果、2例が「腺扁平上皮癌」、1例が「扁平上皮癌」と診断された。

腺扁平上皮癌の病理組織学的診断基準の妥当性を検証するためには、さらなる症例による検証が求められる。また、腺癌部分と扁平上皮癌部分の割合の違いによる治療法の選択が今後の課題となる。

質疑内容・意見

1. 腺扁平上皮癌の頻度が非常に少ない事、中央診断の結果、「扁平上皮癌」と診断された症例があった事から、提供が承認されなかった4例に関しても病理学的な再診断が必要ではないか。検体の提供が難しいのならば、今回提案された診断基準に従って各施設の病理医による再診断を行ってはどうか、との意見があった。また、未染標本を匿名化して提供してもらおう等の倫理的な配慮すれば、各施設の倫理委員会の承認が得られるのではないかと、との意見があった。
2. WHO Classification 5th edition への改訂においても、腺扁平上皮癌は非常に少なく、臨床病理学的な意味が明確でないため、各成分の割合を規定することは難しいとの意見があったが、大腸癌研究会として明らかにしていくことは重要である。

海外において粘膜内に限局する腫瘍は通常癌とは診断しないため、粘膜内に腺癌成分があり、粘膜下層に扁平上皮癌成分がある場合に腺扁平上皮癌と診断するのか等、腺扁平上皮癌の定義としてその混在様式も問題となる。今回は研究のため、混在様式によらず腺扁平上皮癌と診断したが、これを定義とすると混乱を生じる恐れがある、との意見があった。

→各成分が混在する場合、衝突癌の可能性もある。組織発生まで考慮すると病理医でも意見の分かれるところであり、診断基準を定義することは非常に難しい。いずれにせよ、症例数が3例では結論が出せないため、多数の症例を集積することが必要であることが補足された。

(2) 扁平上皮癌の Staging と腺癌の取扱いに関する研究について

統計解析担当の佐伯より、扁平上皮癌の Staging と腺癌の取扱いに関する研究について報告を行った。

肛門扁平上皮癌の Staging、肛門管腺癌の取扱いに関して現在論文を執筆中であり、前者は Cancer への投稿を予定している。

肛門扁平上皮癌の Staging に関する論文について、前プロジェクト研究会では検討項目ごとに最大限除外しない症例で検討を行っていたが、欠損値を含む症例を全ての分析から除外して再検討し、論文化したことの報告を行った。

扁平上皮癌の Staging に関して、UICC 8th の TNM 分類の本邦における妥当性を検証し、T4 の細分類に関して前回と同様の結果が得られたことから

T4a : T4 のうち、最大径が 5cm 以下の腫瘍

T4b : T4 のうち、最大径が 5cm を超える腫瘍

と細分類することを提案した。

また、T4 の細分類に伴って Stage に関しても検討を行い、

Stage IIIA : T4aN0M0, T1N1M0, T2N1M0

Stage IIIB : T4bN0M0, T3N1M0, T4aN1M0

Stage IIIC : T4bN1M0

と分類することを提案し、論文化を行った。

質疑内容・意見

1. 提案された分類において、Hazard Ratio はきれいに分かれているが、Kaplan-Meier 図では Stage IIIB と Stage IIIC が重なっているが、この点は良いのか。また、Hazard Ratio に関しては、調整を行っているのか、との質問があった。
→Hazard Ratio については背景因子による調整を行っており、Kaplan-Meier 図ではなく、Hazard Ratio をもとに T4 の細分類、Stage III の細分類の検討を行っている。
2. 今後の肛門管癌の TNM 分類としては、組織型を判別したうえで扁平上皮癌と腺癌のそれぞれで異なる分類を行うのか、それとも扁平上皮癌と腺癌を分けずに、腺癌に対しても扁平上皮癌と同様の分類を行うのか、との質問があった。
→現時点では扁平上皮癌に対する TNM 分類のみの提案で、腺癌については現在検討中である。

(3) 肛門管癌と HPV の関連性について

事務局の杉本より、肛門扁平上皮癌と HPV 感染の関連について報告を行った。

プロジェクト研究において、肛門管扁平上皮癌と HPV 感染の関連性に関して後向きに研究を行うため、先行研究として大腸肛門病センター高野病院で外科的切除術が施行された肛門管扁平上皮癌症例のパラフィン包埋標本から HPV の DNA が検出可能かを判別した。結果は、14 例中 3 例 (21.4%) で HPV 感染が確認され、その遺伝子型については 16 型が 1 例 (7.1%)、58 型が 2 例 (14.3%) であった。多施設共同研究として本邦における肛門管癌と HPV 感染の関連性を明らかにすることの意義が示された。

III) 議題 3. その他

国立がん研究センター中央病院 消化管内科 高島淳生先生より

「切除不能進行・再発肛門管扁平上皮癌に対する一次治療」治験について紹介された。

試験名：全身化学療法の治療歴のない手術不能な局所再発性又は転移性の肛門管の扁平上皮癌患者を対象にカルボプラチン-パクリタキセルと INCMGA00012 又はプラセボの併用を検討する第 3 相、国際共同、多施設共同、二重盲検、ランダム化試験 (POD1UM-303/INTERAACT 2 試験)

今回の試験では、カルボプラチン、パクリタキセルの適応拡大も目的としている。

極めてまれな対象であるため、候補の患者がいれば治験実施予定施設への紹介をお願いしたい。

質疑内容・意見

1. 本治験に関して、実験上での効果等について情報はないか、との質問があった。
→カルボプラチン、パクリタキセルに対して INCMGA00012 を併用することがよい、という結果はまだ出ていない。
2. 副作用に関して問題等はないか、との質問があった。
→カルボプラチン、パクリタキセル併用について、他癌腫の報告ではあるが、副作用に関して問題はないと思われる。相加的な副作用の悪化は考えられるが、相乗的により悪くなる、ということはないと思われる。