

大腸癌研究会プロジェクト研究

大動脈周囲リンパ節転移の治療方針 に関する研究

委員長 絹笠祐介
事務局 伊藤その

大動脈周囲リンパ節転移の取扱い

◆大腸癌取扱い規約 第9版

- ・大動脈周囲リンパ節（No.216）は領域外リンパ節
- ・領域外リンパ節への転移はすべて**遠隔転移**

◆大腸癌治療ガイドライン 2022年版

遠隔リンパ節転移の切除を考慮してよいが、明確な治療効果は示す比較試験はない。近年、大動脈周囲リンパ節転移に対し、切除することで根治や生存期間の延長を得られる症例が一定の頻度である報告がなされている。

Review

過去の報告のほとんどが単施設の検討

著者	年	症例集積	施設数	原発巣	PALND	pPAL NM+	他の 遠隔転移	同時性	MST (月)	5yOS	5yRFS
Min	2008	1992-2004	1	CRC	6	6	0%	0%	34	-	-
Choi	2010	1993-2006	1	CRC	24		0%	75%	64	53.4%	DFS 49.5%
Gagniere	2015	1997-2012	1	CRC	25	10	60%	53%	60	47%	PFS 26%
Bae	2016	2000-2008	1	RSまで	129	49	0%	100%	-	33.9%	DFS 26.5%
Nakai	2017	2002-2013	1	Left CRC	93	30	53.3%	100%	50.9	M+/R0 29.1 %	M+/R0 14.8%
Yamada	2019	1984-2011	1	CRC	52	36	80.5%	100%	25.2	25%	22.2%
Sahara	2019	1992-2012	2	Left CRC	322	62	14.3%	100%	-	M+/R0 29.5	M+/R0 17.1%
Ushigome	2020	1998-2018	1	CRC	20	20	20%	100%	-	39%	25%

予後因子：

R0切除、PALN転移数、CEA値、組織型、補助化学療法、pT stage、再発期間

目的

- 大動脈周囲リンパ節転移（PALNM）の臨床病理学的背景、予後を明らかにする。
- 大動脈周囲リンパ節転移に対する外科的切除の適応条件（原発巣、転移個数、他臓器転移の有無）、郭清範囲、治療効果について検討する。

方法

- 研究デザイン：多施設共同後ろ向き研究（**36施設**）
- 症例登録期間：2022年 4月 1日～2022年 5月31日
- エンドポイント：
 - PALNM切除後のOverall survival (OS),
 - PALNM R0切除後のRecurrence-free survival (RFS),
 - PALNM R0切除後の再発部位, 予後因子

対象

参考として、
非切除例（①～③を満たす）
も併せて集計

- ①期間：2011年1月1日～2015年12月31日
- ②原発は大腸腺癌
- ③術前画像もしくは術中所見によりPALNMと診断された
- ④PALNM切除が行われた
- ⑤組織学的にPALNMと診断された

下記は除外

- ・他疾患にて大動脈周囲リンパ節切除を行った症例
- ・多発癌、重複癌
- ・他の骨盤腹腔内悪性腫瘍に対する治療歴がある
- ・虫垂原発

Flow diagram

大腸癌
大動脈周囲リンパ節転移症例

不適格

- ・ 期間外 4例
- ・ 病理学的転移陰性 27例
- ・ 病理不明 1例
- ・ 原発病理不明 1例
- ・ 非腺癌 1例

因子欠測

- ・ CEA 5例
- ・ CA 19-9 9例
- ・ 術後化学療法 14例
- ・ PALNM個数 1例

切除あり
190例

切除なし
325例

適格例
156例

適格例
307例

不適格

- ・ 期間外 17例
- ・ 非腺癌 1例

133例

解析

患者背景

		全症例	R0切除	R1/2切除
		N = 133	N = 96	N = 37
年齢	平均値 ± 標準偏差	62.2 ± 10.9	61.8 ± 10.3	63.4 ± 12.3
	中央値	63	63	63
	最小値, 最大値	31 ,86	31 ,84	34 ,86
	<65	76 (57.1%)	54 (56.3%)	22 (59.5%)
	≥65	57 (42.9%)	42 (43.8%)	15 (40.5%)
性別	女性	72 (54.1%)	55 (57.3%)	17 (45.9%)
	男性	61 (45.9%)	41 (42.7%)	20 (54.1%)
原発部位	右側結腸	13 (9.8%)	9 (9.4%)	4 (10.8%)
	左側結腸	42 (31.6%)	32 (33.3%)	10 (27.0%)
	直腸	78 (58.6%)	55 (57.3%)	23 (62.1%)
組織型	tub1/tub2/pap	112 (84.2%)	84 (87.5%)	28 (75.7%)
	por/sig/muc	21 (15.8%)	12 (12.5%)	9 (24.3%)
T stage	T1-3	67 (50.4%)	55 (57.3%)	12 (32.4%)
	T4	66 (49.6%)	41 (42.7%)	25 (67.6%)
N stage	N0	9 (6.8%)	7 (7.3%)	2 (5.4%)
	N1-3	124 (93.2%)	89 (92.7%)	35 (94.6%)

患者背景

		全症例	R0切除	R1/2切除
		N = 133	N = 96	N = 37
側方リンパ節転移	なし	123 (92.5%)	91 (94.8%)	32 (86.5%)
	あり	10 (7.5%)	5 (5.2%)	5 (13.5%)
他臓器転移	なし	97 (72.9%)	79 (82.3%)	18 (48.6%)
	あり	36 (27.1%)	17 (17.7%)	19 (51.4%)
CEA	平均値 ± 標準偏差	115 ± 910.3	142.9 ± 1070.4	42.7 ± 87.1
	中央値	10	11.45	8
	最小値, 最大値	0.7 ,10496	0.7 ,10496	1.3 ,436.5
	<10	66 (49.6%)	46 (47.9%)	20 (54.1%)
	≥10	67 (50.4%)	50 (52.1%)	17 (45.9%)
CA 19-9	平均値 ± 標準偏差	274.1 ± 1840.3	321.1 ± 2040.4	256.1 ± 1840.4
	中央値	20.9	20.9	20.9
	最小値, 最大値	0.2 ,20800	0.2 ,20800	0.2 ,20800
	<20	63 (47.4%)	44 (45.8%)	17 (45.9%)
	≥20	70 (52.6%)	52 (54.2%)	20 (54.1%)
転移までの期間	同時性	102 (76.7%)	66 (68.8%)	25 (69.4%)
	異時性	31 (23.3%)	17 (17.7%)	8 (22.2%)

肝
腹膜
肺
遠隔リンパ節
卵巣

25 (69.4%)
8 (22.2%)
6 (16.7%)
4 (11.1%)
1 (2.8%)

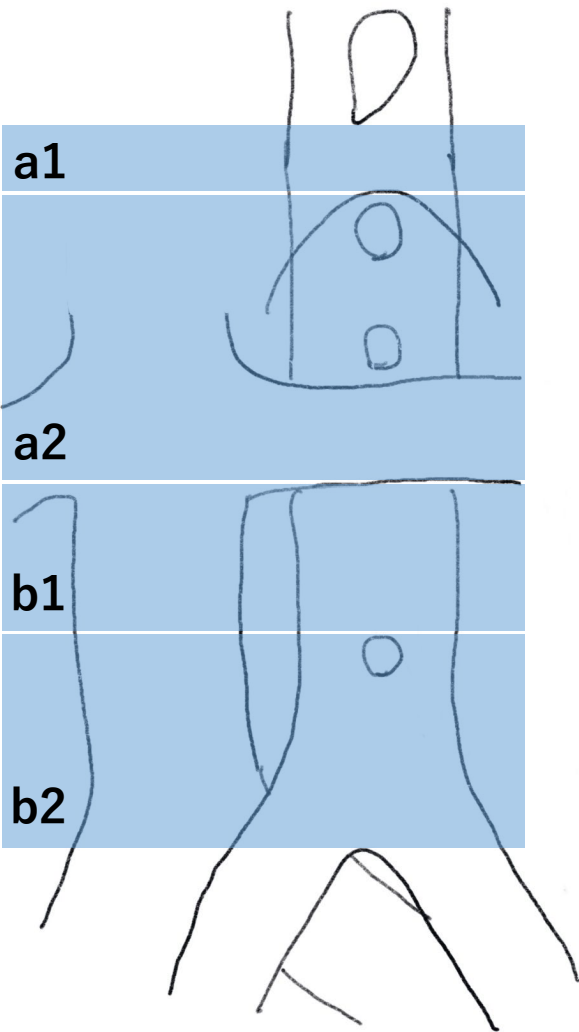
患者背景

		全症例	R0切除	R1/2切除
		N = 133	N = 96	N = 37
側方リンパ節転移	なし	123 (92.5%)	91 (94.8%)	32 (86.5%)
	あり	10 (7.5%)	5 (5.2%)	5 (13.5%)
他臓器転移	なし	97 (72.9%)	79 (82.3%)	18 (48.6%)
	あり	36 (27.1%)	17 (17.7%)	19 (51.4%)
CEA	平均値 ± 標準偏差	115 ± 910.3	142.9 ± 1070.4	42.7 ± 87.1
	中央値	10	11.45	8
	最小値, 最大値	0.7 ,10496	0.7 ,10496	1.3 ,436.5
	<10	66 (49.6%)	46 (47.9%)	20 (54.1%)
	≥10	67 (50.4%)	50 (52.1%)	17 (45.9%)
CA 19-9	平均値 ± 標準偏差	274.1 ± 1840.3	324.6 ± 2149.7	142.9 ± 444.5
	中央値	20.9	20.5	20.9
	最小値, 最大値	0.2 ,20800	0.4 ,20800	0.2 ,2653
	<20	63 (47.4%)	46 (47.9%)	17 (45.9%)
	≥20	70 (52.6%)	50 (52.1%)	20 (54.1%)
転移までの期間	同時性	102 (76.7%)	68 (70.8%)	34 (91.9%)
	異時性	31 (23.3%)	28 (29.2%)	3 (8.1%)

患者背景

		全症例	R0切除	R1/2切除
		N = 133	N = 96	N = 37
術式	系統的郭清	71 (53.4%)	59 (61.5%)	12 (32.4%)
	リンパ節切除	62 (46.6%)	37 (38.5%)	25 (67.6%)
術前化学療法	なし	100 (75.2%)	69 (71.9%)	31 (83.8%)
	あり	33 (24.8%)	27 (28.1%)	6 (16.2%)
術後化学療法	なし	48 (36.1%)	43 (44.8%)	5 (13.5%)
	あり	85 (63.9%)	53 (55.2%)	32 (86.5%)
術前放射線	なし	131 (98.5%)	95 (99.0%)	36 (97.3%)
	あり	2 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (2.7%)
PALNM個数	平均値 ± 標準偏差	3.3 ± 5.2	3.5 ± 5.8	2.8 ± 3.3
	中央値	2	2	1
	最小値, 最大値	1 ,44	1 ,44	1 ,14
	<3	90 (67.7%)	62 (64.6%)	28 (75.7%)
	≥3	43 (32.3%)	34 (35.4%)	9 (24.3%)
施設症例数	Low-volume (≤4)	36 (27.1%)	21 (21.9%)	15 (40.5%)
	High-volume (>4)	97 (72.9%)	75 (78.1%)	22 (59.5%)

轉移部位



		a	b1	b2
切除部位		8 (5.9%)	73 (54.8%)	97 (72.9%)
轉移部位		5 (3.7%)	72 (54.1%)	86 (64.6%)
原発部位	右側結腸(N=13)	4 (30.7%)	7 (53.8%)	4 (30.7%)
	左側結腸 (N=42)	0 (0%)	24 (57.1%)	28 (66.7%)
	直腸 (N=78)	1 (1.3%)	41 (52.6%)	54 (69.2%)

再発部位

			術式	
			系統的郭清	リンパ節切除
R0切除症例		N=96	N=59	N=37
再発	なし	25 (26.1%)	16(27.1%)	9(24.3%)
	あり	71 (73.9%)	43(72.9%)	28(75.7%)
再発部位	PALN	31 (32.2%)	18(41.9%)	13(46.4%)
	肺	29 (30.2%)	19(44.2%)	10(35.7%)
	遠隔リンパ節	19 (19.7%)	13(30.2%)	6(21.4%)
	肝	12 (12.5%)	8(18.6%)	4(14.3%)
	腹膜	11 (11.4%)	7(16.3%)	4(14.3%)
	骨	6 (6.2%)	2(4.6%)	4(14.3%)
	局所	4 (4.1%)	3(6.9%)	1(3.6%)
	卵巣	1 (1.0%)	1(2.3%)	0(0%)

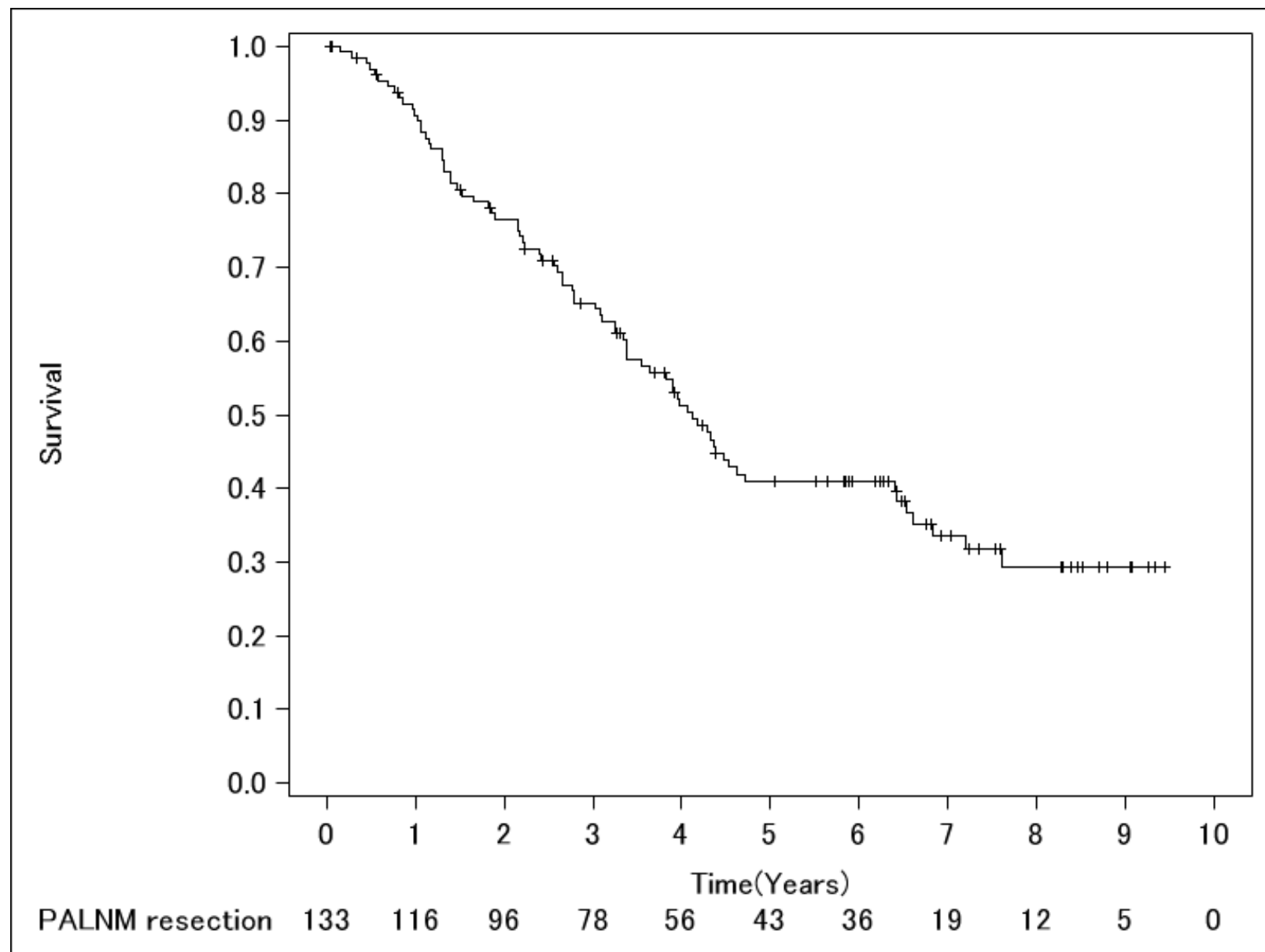
PALNM切除: OS

5年OS

41.0%

MST [95% CI] (年)

4.2 [3.4, 4.7]



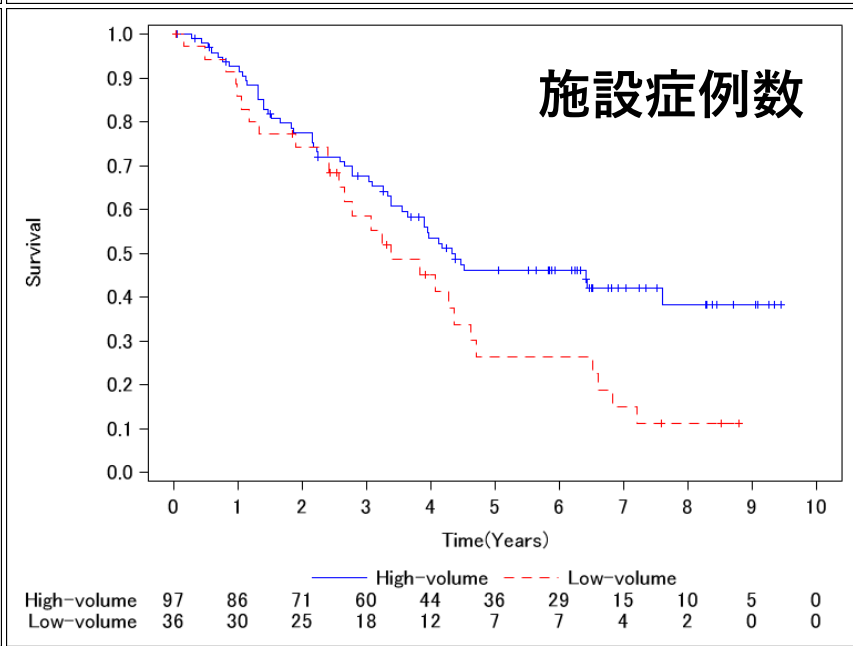
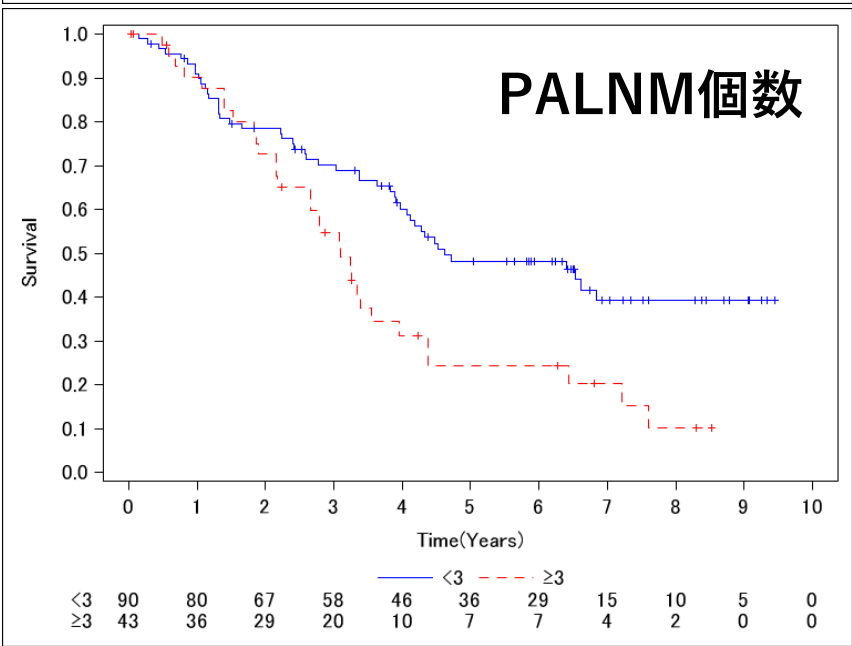
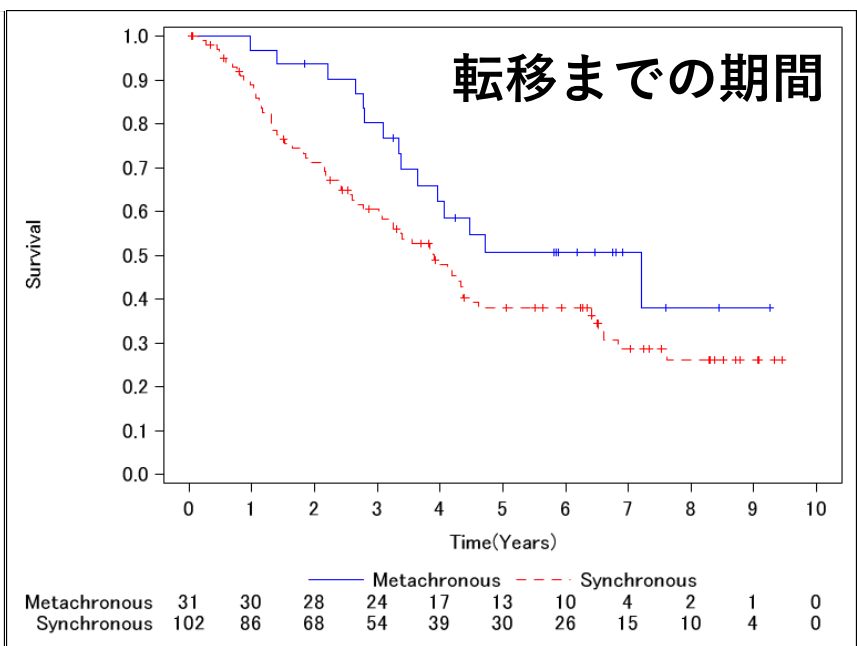
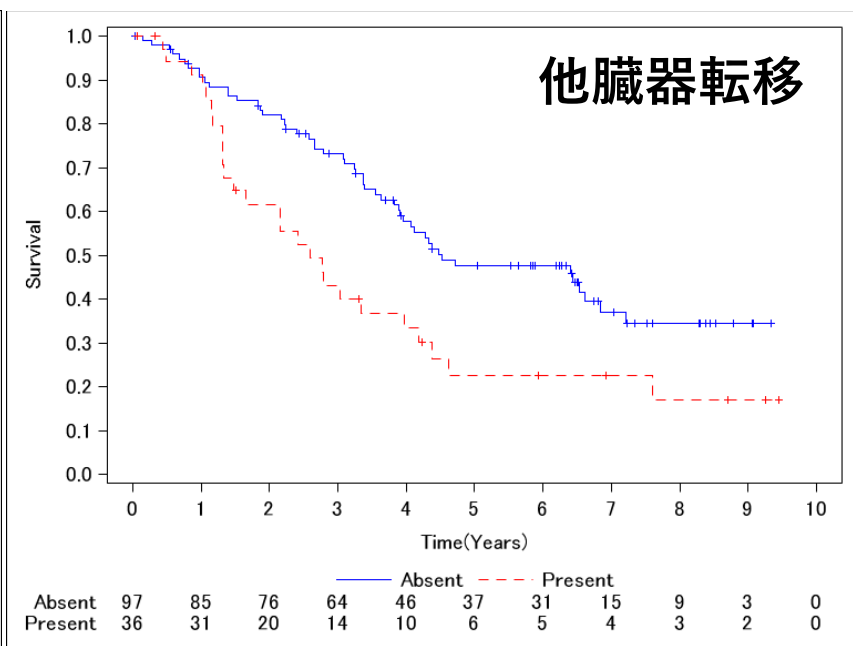
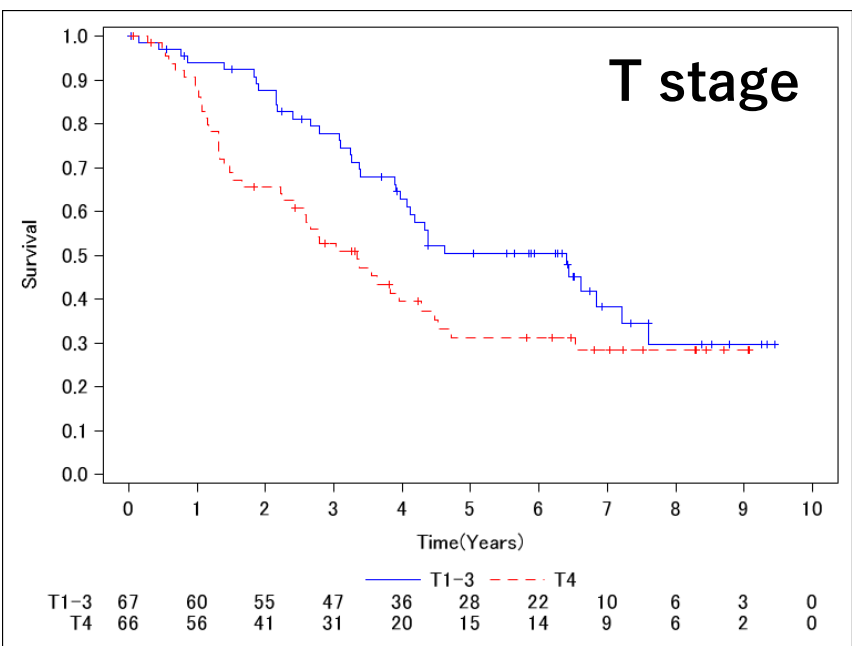
PALNM切除: OS

		単変量解析		多変量解析	
		HR [95% CI]	P value	HR [95% CI]	P value
年齢	<65	1	-	1	-
	≥65	1.00 [0.63,1.60]	0.99	0.89 [0.52,1.53]	0.67
性別	女性	1	-	1	-
	男性	0.99 [0.62,1.59]	0.98	0.89 [0.49,1.60]	0.69
原発部位	右側結腸	1	-	1	-
	左側結腸	1.06 [0.45, 2.49]	0.90	0.75 [0.30,1.89]	0.54
	直腸	1.41 [0.63, 3.15]	0.40	0.95 [0.37,2.46]	0.92
組織型	tub1/tub2/pap	1	-	1	-
	por/sig/muc	0.98 [0.51,1.86]	0.94	0.83 [0.39,1.77]	0.63
T stage	T1-3	1	-	1	-
	T4	1.80 [1.12,2.87]	0.01*	2.30 [1.33,3.97]	0.003*
N stage	N0	1	-	1	-
	N1-3	1.34 [0.49,3.68]	0.57	1.72 [0.53,5.54]	0.37
側方リンパ節転移	なし	1	-	1	-
	あり	2.26 [1.12,4.55]	0.02*	1.29 [0.54,3.04]	0.57
他臓器転移	なし	1	-	1	-
	あり	1.65 [0.99,2.73]	0.05	1.99 [1.04,3.79]	0.04*

PALNM切除: OS

		単変量解析		多変量解析	
		HR [95% CI]	P value	HR [95% CI]	P value
CEA	<10	1	-	1	-
	≥10	1.30 [0.81,2.07]	0.28	1.22 [0.71,2.08]	0.47
CA19-9	<20	1	-	1	-
	≥20	1.67 [1.04, 2.70]	0.04*	1.47 [0.84,2.58]	0.18
転移までの期間	同時性	1	-	1	-
	異時性	0.52 [0.28,0.98]	0.04*	0.34 [0.15,0.78]	0.01*
術式	系統的郭清	1	-	1	-
	リンパ節切除	0.88 [0.55,1.41]	0.60	0.97 [0.54,1.75]	0.93
根治度	R1/2	1	-	1	-
	R0	0.51 [0.31,0.84]	0.008*	0.98 [0.51,1.91]	0.96
術前化学療法	なし	1	-	1	-
	あり	0.86 [0.50,1.49]	0.59	0.97 [0.48,1.95]	0.92
術後化学療法	なし	1	-	1	-
	あり	1.13 [0.69,1.85]	0.62	0.60 [0.31,1.13]	0.11
PALNM個数	<3	1	-	1	-
	≥3	1.90 [1.18,3.06]	0.009*	2.05 [1.18,3.56]	0.01*
施設	Low-volume(≤4)	1	-	1	-
	High-volume(>4)	0.60 [0.37,0.97]	0.04*	0.52 [0.29,0.92]	0.03*

PALNM切除: OS



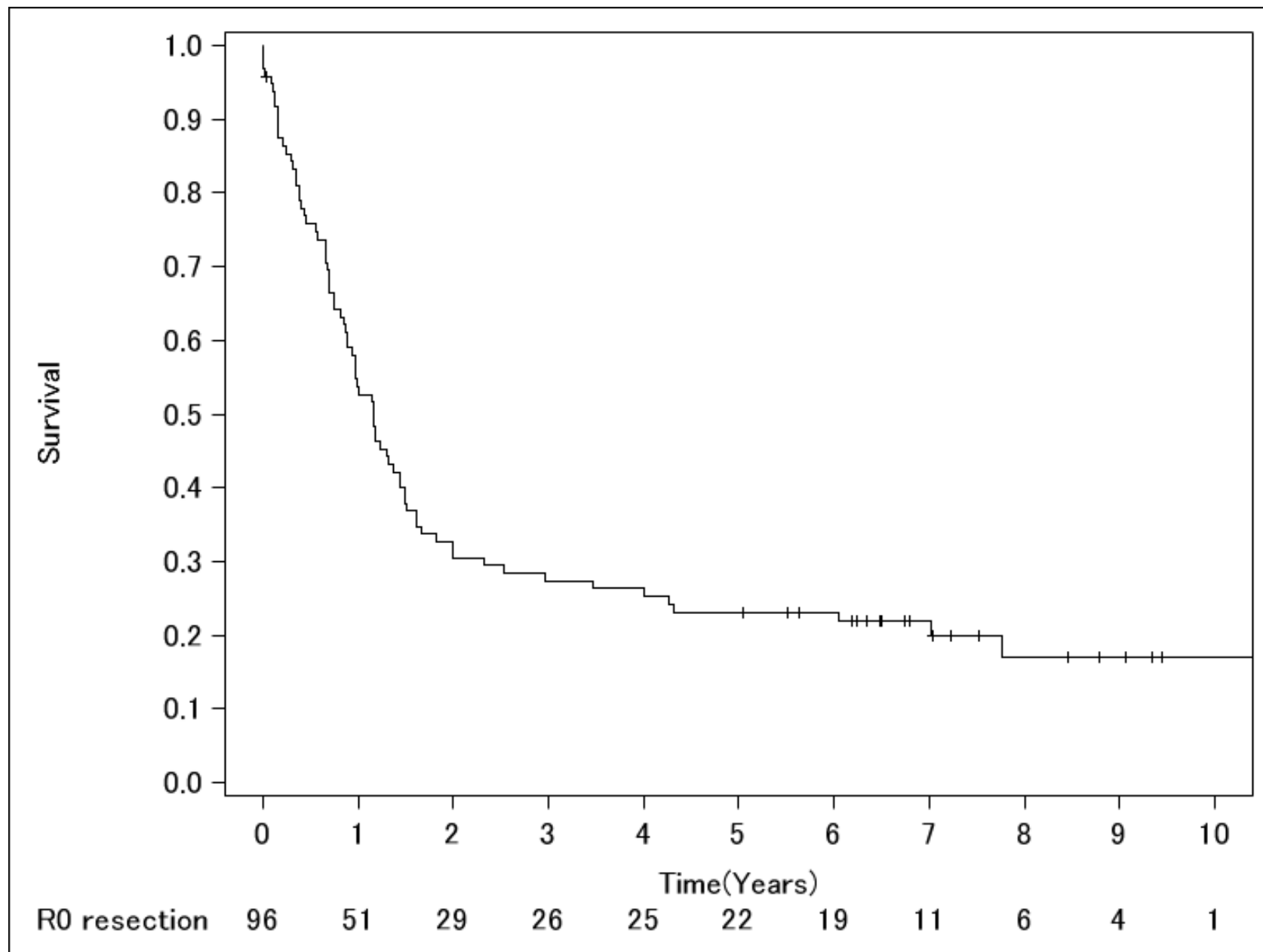
PALNM R0切除: RFS

5年RFS

23.2%

MST [95% CI] (年)

1.2 [0.9, 1.4]



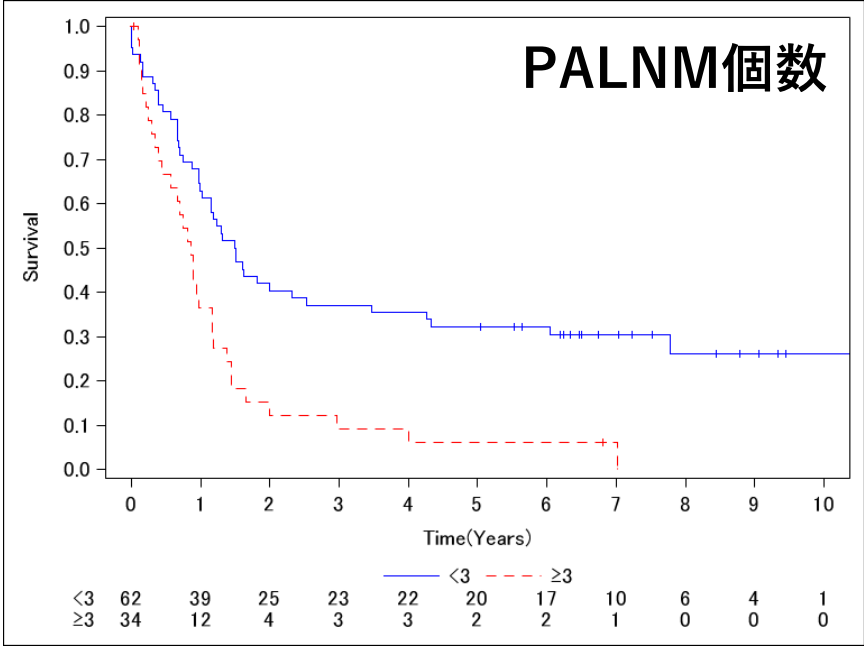
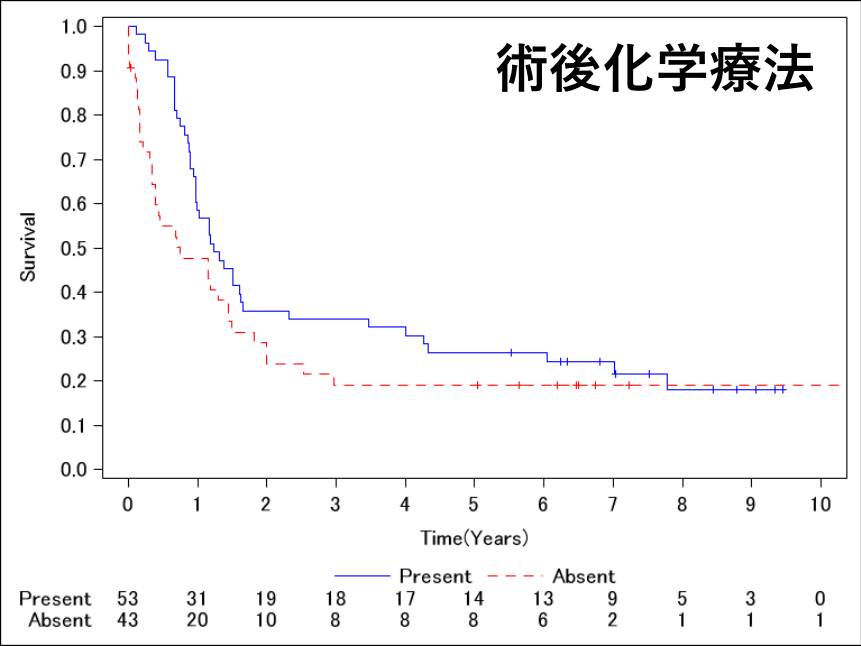
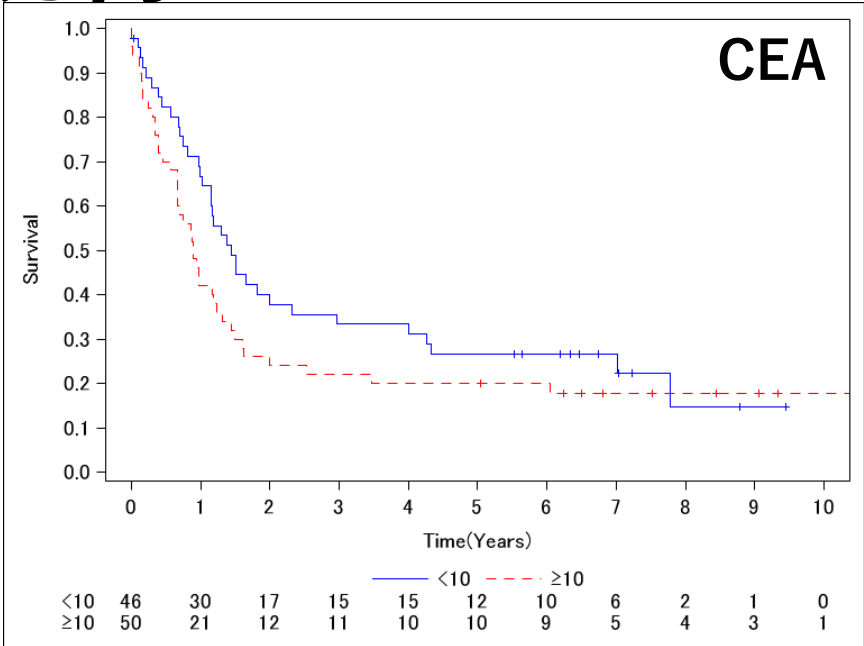
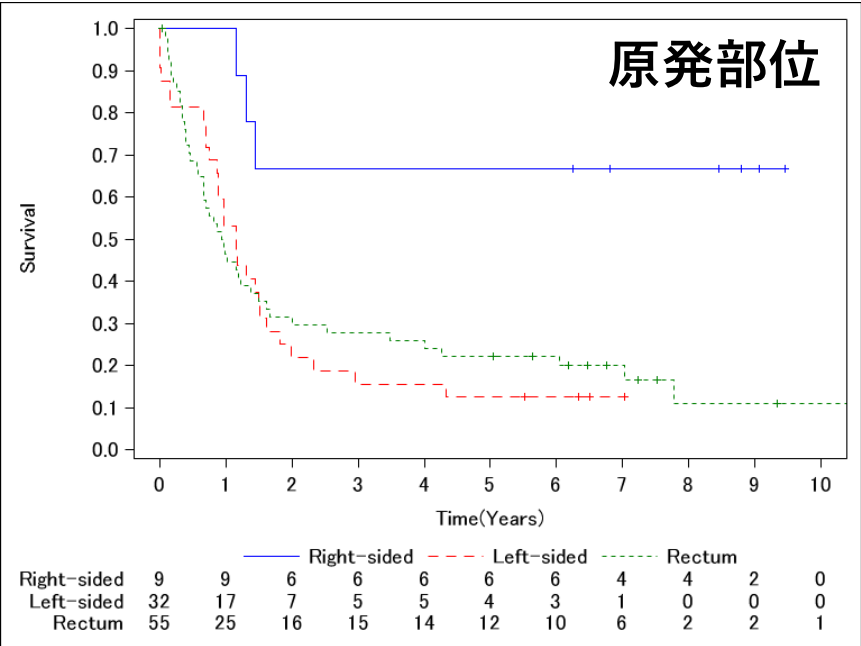
PALNM R0切除: RFS

		単変量解析		多変量解析	
		HR [95% CI]	P value	HR [95% CI]	P value
年齢	<65	1	-	1	-
	≥65	0.72 [0.45,1.15]	 0.17	0.74 [0.44,1.26]	 0.27
性別	女性	1	-	1	-
	男性	0.82 [0.51,1.32]	 0.41	0.98 [0.53,1.79]	 0.94
原発部位	右側結腸	1	-	1	-
	左側結腸	4.18 [1.26,13.83]	0.02*	5.67 [1.46,21.98]	0.01*
	直腸	4.05 [1.25,13.13]	0.02*	5.15 [1.32,20.14]	0.02*
組織型	tub1/tub2/pap	1	-	1	-
	por/sig/muc	0.76 [0.36,1.58]	 0.46	1.03 [0.45,2.35]	 0.95
T stage	T1-3	1	-	1	-
	T4	1.22 [0.76,1.96]	 0.40	1.23 [0.69,2.17]	 0.48
N stage	N0	1	-	1	-
	N1-3	1.43 [0.58,3.56]	 0.44	2.56 [0.87,7.53]	 0.09
側方リンパ節転移	なし	1	-	1	-
	あり	2.94 [1.16,7.45]	0.02*	2.07 [0.67,6.41]	 0.21
他臓器転移	なし	1	-	1	-
	あり	1.54 [0.85,2.77]	 0.16	1.68 [0.87,3.26]	 0.13

PALNM R0切除: RFS

		単変量解析		多変量解析	
		HR [95% CI]	P value	HR [95% CI]	P value
CEA	<10	1	-	1	-
	≥10	1.43 [0.90,2.28]	0.13	1.87 [1.05,3.32]	0.03*
CA19-9	<20	1	-	1	-
	≥20	1.64 [1.02,2.62]	0.04*	0.71 [0.39,1.29]	0.26
転移までの期間	同時性	1	-	1	-
	異時性	1.00 [0.60,1.68]	0.99	0.87 [0.42,1.83]	0.72
術式	系統的郭清	1	-	1	-
	リンパ節切除	0.99 [0.61,1.58]	0.95	1.83 [1.00,3.35]	0.05
術前化学療法	なし	1	-	1	-
	あり	1.42 [0.86,2.34]	0.17	1.29 [0.68,2.45]	0.44
術後化学療法	なし	1	-	1	-
	あり	0.71 [0.44,1.13]	0.15	0.46 [0.24,0.87]	0.02*
PALNM個数	<3	1	-	1	-
	≥3	2.04 [1.27,3.29]	0.003*	2.99 [1.59,5.62]	0.0007*
施設症例数	Low-volume (≤4)	1	-	1	-
	High-volume(>4)	0.78 [0.46,1.34]	0.37	0.75 [0.39,1.45]	0.40

PALNM R0切除: RFS



結果

PALNM切除後の5年OS：41.0%

- 予後不良因子：pT4, 他臓器転移あり, PALNM $\geq$ 3個
- 予後良好因子：異時性転移, 施設症例数 $>$ 4例

PALNM R0切除後の5年RFS：23.2%

- 予後不良因子：左側結腸/直腸原発, CEA $\geq$ 10, PALNM $\geq$ 3個
- 予後良好因子：術後化学療法あり

PALNM切除後の再発部位：PALN再発が最も多い

考察

- 切除後の予後は既報と同等であった。
- 肺や肝における遠隔転移切除後の予後と比較すると、PALNM切除後の予後は不良であり、systemic diseaseの要素が強い可能性がある。
- PALNM転移個数が3個以上は、切除後のOS、R0切除後のRFSの双方において、独立した予後不良因子であった。

考察

- 右側結腸原発は216a, b1, b2の各領域に転移しうるが、左側結腸や直腸原発と比較してR0切除後のRFSが良好であった。ただし、切除例の<10%と症例数が少ない。
- 術後化学療法を行った症例はR0切除後のRFSが良好であった。
- 術前化学療法と予後の関連はみられなかった。ただし、本検討では組織学的に転移陰性であった症例を含んでいないため、術前化学療法の効果が良好であった症例は含まれていない。

結論

- PALNMはSystemic diseaseであり、切除の意義は限定的であると考えられる。
- PALNM $\geq$ 3個は、切除後のOS、R0切除後のRFSの双方における予後不良因子であった。

研究成果

- 2023/3/9 Diseases of the Colon & Rectumへ投稿
- 2023/5/17 Major revision

現在再投稿済 査読中

謝辞（参加施設）

愛知県がんセンター

茨城県立中央病院

愛媛県立中央病院

愛媛大学医学部

大阪医療センター

大阪国際がんセンター

神奈川県立がんセンター

がん・感染症センター都立駒込病院

がん研究会有明病院

北九州市立医療センター

京都大学

杏林大学

高知医療センター

神戸大学

国立がん研究センター中央病院

国立がん研究センター東病院

埼玉医科大学国際医療センター

東京医科歯科大学

東京大学

東京女子医科大学

栃木県立がんセンター

名古屋市立大学

名古屋大学

新潟県立がんセンター新潟病院

兵庫県立がんセンター

平塚市民病院

藤田医科大学

防衛医科大学校

山形県立中央病院

横浜市立大学 外科治療学教室

横浜市立大学 消化器・腫瘍外科学

横浜市立大学附属市民総合医療センター

（50音順）