

学位論文

「Prognostic impact of uncertain parietal pleural invasion  
at adhesion sites in non-small cell lung cancer patients  
(腫瘍周囲の胸膜癒着に伴った判定困難な胸膜浸潤を有する  
原発性肺癌の予後に関する解析)」

DM15034 三窪 将史

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程  
臨床医科学群 呼吸器外科学  
指導教授 佐藤 之俊

## 著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

## 要旨

### 【背景・目的】

原発性肺癌において、胸膜浸潤 (Pleural invasion: pl) は重要な予後不良因子として知られており、その有無や浸潤度が病期の決定に関わるため、正確な病理組織学的評価が求められる。しかし、原発性肺癌の手術においては、臓側胸膜と壁側胸膜の間に強固な癒着を伴うことがあり、癒着部位周囲の炎症に伴う胸膜の構造破壊によって、組織学的な胸膜浸潤 pl の評価が困難な場合がある。このような症例の胸膜浸潤の評価に統一されたものはなく、その予後や手術後の治療方針に関しても不明な点が多い。本研究では、このような胸膜浸潤を伴う腫瘍を有する患者の予後や臨床病理学的特徴についての検討を行った。

### 【方法】

2002 年から 2012 年までに北里大学病院において完全切除された非小細胞肺癌 929 症例を対象とし、臨床病理学的所見や予後について後方視的に検討した。病理組織学的に、臓側胸膜の外弾性膜を越えて腫瘍が浸潤しているが、壁側胸膜の構造が認識できず、浸潤度の正確な評価が困難なものを「p11-3」と定義した。p11-3 の胸膜浸潤を有する肺癌の予後を、他の pl 因子を有する肺癌の予後と比較し、p11-3 の予後に対する影響を検討した。

### 【結果】

p11-3 症例は 31 例 (3%) に認められ、その 5 年生存率は 58.9% であった。その予後を各 pl 因子を有する腫瘍と比較したところ、p11-3 症例は p10 および p11 症例に比較して有意に予後不良であったが、p12 および p13 との有意差は認めなかった。リンパ節転移陰性 (N0) 例においては、p11-3 症例の 5 年生存率は 63.6% であり、p11、p12 症例と比較して有意に予後不良であり、p13 症例と同等の予後であった。さらに、T 因子別に比較したところ、p11-3 かつ N0 症例の予後は T2aN0 症例に比較して有意に予後不良であり、T3N0 症例の生存曲線と近似していた。多変量解析を行い、年齢、腫瘍径、リンパ節転移の有無で調整後の、各 pl 因子の Hazard ratio (HR) を算出すると p11-3 の HR は p13 に近い値を示した。術後補助化学療法は p11-3 かつ N0 症例 24 例中 9 例 (37%) に施行され、p13 症例と比較すると Tegafur-uracil (UFT) が多く投与される傾向にあった。p11-3 かつ N0 症例における再発率は 46% であり、これは p11 および p12 に比較して有意に高く、p13 と同程度であった。

### 【結論】

腫瘍周囲の胸膜の癒着によって、正確な胸膜浸潤の評価が困難な原発性肺癌症例の予後は不良であり、このような症例では p13 (T3) 症例と同等の予後を示した。再発例も p13 と同程度に認められたが、術後補助化学療法は p13 症例と比較すると UFT の内服が多く行われる傾向にあった。p13 症例と同等の予後を示すという本研究の結果からは、このような症例にも p13 症例に準じた術後補助化学療法を検討する必要がある。

## 目次

|  | 頁  |
|--|----|
| 1. 序論 .....                                | 1  |
| 2. 方法                                      |    |
| 2-1. 症例選択 .....                            | 1  |
| 2-2. 病理組織学的評価 .....                        | 2  |
| 2-3. 統計解析 .....                            | 2  |
| 3. 結果                                      |    |
| 3-1. p11-3 および各 p1 因子を有する腫瘍の臨床病理学的特徴 ..... | 2  |
| 3-2. 各 p1 因子を有する腫瘍における予後の比較 .....          | 3  |
| 3-3. p11-3 と各 T 因子を有する腫瘍の予後の比較 .....       | 3  |
| 3-4. 再発様式および術後補助療法 .....                   | 4  |
| 4. 考察 .....                                | 4  |
| 5. 総括 .....                                | 5  |
| 6. 今後の課題 .....                             | 5  |
| 7. 謝辞 .....                                | 6  |
| 8. 引用文献 .....                              | 6  |
| 9. 業績目録 .....                              | 7  |
| (10. 図表 .....                              | 9) |

## 1. 序論

原発性肺癌において、胸膜浸潤は重要な予後不良因子として知られている<sup>1-5</sup>。これまで、非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）における胸膜浸潤の予後に対する影響についての様々な報告がなされ、それらの結果に基づいて肺癌 TNM 分類第 7 版から胸膜浸潤の有無が T 因子に組み入れられ、現行の肺癌 TNM 分類第 8 版においても同様の分類が用いられている<sup>6,7</sup>。胸膜浸潤（Pleural invasion: p1）は p10 から p13 に分類されており、腫瘍の進展に伴ってそれぞれ、p10: 癌組織が臓側胸膜外弾性膜を越えていない、p11: 癌組織が臓側胸膜外弾性膜を越えているが臓側胸膜表面に達していない、p12: 癌組織が臓側胸膜表面に露出している、p13: 癌組織が壁側胸膜を含めた胸壁、横隔膜、縦隔臓器あるいは葉間を越えて隣接肺葉に及んでいる、と定義されている。これらは T 因子を規定する因子のひとつであり、腫瘍径 3cm 以下の腫瘍が、p11 もしくは p12 相当の胸膜浸潤を伴った場合、T 因子は T1 から T2a に upgrading され、p13 相当の浸潤を伴う腫瘍は T3 に分類されることとなっている。このように、胸膜浸潤の有無およびその浸潤の深さが腫瘍の進行度、ひいては治療方針に関わるため、より正確な評価が求められることとなる。一方、原発性肺癌の手術においては、臓側胸膜と壁側胸膜の間に強固な癒着を伴うことがあり、このような症例においては、癒着に伴う炎症によって胸膜の構造が不明瞭となり、組織学的な胸膜浸潤の評価が困難な場合がある。腫瘍の浸潤が臓側胸膜外弾性膜を越えていることは確認されるが、臓側胸膜の表面もしくは壁側胸膜の構造が認識できない場合、p11 以上と評価することは可能だが、それ以上の正確な評価は困難である。このような症例の胸膜浸潤や Staging に関しては病理医もしくは臨床医の各々の判断に委ねられているのが現状であり、腫瘍の胸膜浸潤の評価方法や予後、手術後の治療方針に関しては不明な点が多い。そこで本研究では、このような胸膜浸潤を p11-3 と定義し、このような状態の腫瘍を有する患者の予後や臨床病理学的特徴についての検討を行い、病期の判定や治療方針に与える影響について考察した。

## 2. 方法

### 2-1. 症例選択

2002 年から 2012 年までに北里大学病院において完全切除がなされた非小細胞肺癌 971 症例を対象とし、臨床データ、手術記録、病理組織検査データを用いて後方視的に検討した。病期分類は TNM 分類第 7 版を用いたが、2017 年 1 月より適用された TNM 分類第 8 版でも同様の検討を行った。完全切除は肺区域切除、肺葉切除、多臓器合併切除を含む拡大切除術およびリンパ節郭清が行われ、肉眼的、病理組織学的に腫瘍の遺残のないものと定義した。非完全切除例、遠隔転移や胸膜播種を伴う症例、小細胞癌、T4 もしくは T0 症例、術前・術後治

療施行例は除外した。また、TNM 分類において、T3 には壁側胸膜を含めた胸壁浸潤を伴う腫瘍のほかに、縦隔胸膜、横隔膜、心膜へ浸潤する腫瘍や同一肺葉内転移を有する腫瘍が含まれるが、胸膜・胸壁浸潤の予後に対する影響をより正確に評価するため、これらの腫瘍は対象外とした。適応基準に合致した非小細胞肺癌 929 例について検討した。

## 2-2. 病理組織学的評価

病理組織診断は WHO 分類第 4 版に基づいて行った。全ての組織切片はヘマトキシリン・エオジン染色に加え、胸膜弾性板の走行および胸膜浸潤の有無の評価を容易にするため、弾性線維染色（エラスチカ・ファンギーソン染色）を行い、組織学的に観察した。胸膜浸潤については、TNM 分類第 7 版に従って評価し、以下のように分類した：p10、癌組織が臓側胸膜外弾性膜を越えていない：p11、癌組織が臓側胸膜外弾性膜を越えているが臓側胸膜表面に達していない：p12、癌組織が臓側胸膜表面に露出している：p13、癌組織が壁側胸膜を含めた胸壁、横隔膜、縦隔臓器あるいは葉間を越えて隣接肺葉に及んでいる。病理組織学的に、臓側胸膜の外弾性膜を越えて腫瘍が浸潤しているが、強固な癒着に伴って壁側胸膜の構造が認識できず、浸潤度の正確な評価が困難なものを「p11-3」と定義した（図 1）。壁側胸膜の構造の認識が困難であっても、胸壁脂肪組織や筋肉、肋骨などの明らかに胸壁と判断できる構造物に浸潤が認められるものは p13（T3）と判定した。

## 2-3. 統計解析

p11-3 の胸膜浸潤を有する肺癌の臨床病理学的特徴について検討するとともに、その予後を他の p1 因子を有する肺癌の予後と比較し、p11-3 の予後に対する影響を検討した。各 p1 因子の臨床病理学的特徴について、各項目の頻度比較には  $\chi^2$  検定、Fisher の正確確度検定を、連続数値の比較には一元配置分散分析を行った。生存期間は手術日から死亡日もしくは最終評価日までとし、主要評価項目は全生存率とした。全生存率の算出には Kaplan-Meier 法を用い、有意差判定は log-rank 検定を用いて行った。全生存率に対する多変量解析には Cox hazard model を用いた。また、適切な術後療法について考察するため、各 p1 因子を有する腫瘍の術後の再発様式や術後補助療法について比較を行った。各検定は  $p < 0.05$  をもって有意差ありと判定した。

## 3. 結果

### 3-1. p11-3 および各 p1 因子を有する腫瘍の臨床病理学的特徴

各 p1 因子を有する腫瘍は p10 558 例（60%）、p11 174 例（19%）、p12 71 例（8%）、p13 95

例 (10%)であり、p11-3 の胸膜浸潤を有する症例は 31 例 (3%)に認められた (表 1)。p11-3 症例には男性 27 例、女性 4 例が含まれ、年齢は 52 歳から 82 歳で平均は 68.9 歳であり、他の p1 因子症例に比較し年齢が高い傾向にあった。組織型は腺癌 16 例 (52%)、非腺癌 15 例 (48%)であり、p10、p11、p12 症例に比して非腺癌の割合が高かった。平均腫瘍径は  $49.8 \pm 28.9$ mm で、p13 症例 (平均腫瘍径  $49.3 \pm 23.5$ mm) と同程度であり、p10、p11、p12 症例に比較して腫瘍径が大きい傾向が認められた。リンパ節転移は 31 例中 7 例に認められ、N1 症例 1 例 (3%)、N2 症例 6 例 (19%)であった。

### 3-2. 各 p1 因子を有する腫瘍における予後の比較

平均観察期間は 60.8 か月であった。p11-3 症例における 5 年生存率は 58.9%であった。各 p1 因子を有する腫瘍の 5 年生存率は、p10 89.8%、p11 76.1%、p12 61.5%、p13 57.7%であった (図 2A)。それぞれの症例の生存率を比較すると、p11-3 症例は p10 および p11 症例に比較して有意に予後不良であったが (p10 vs p11-3:  $p < 0.0001$ 、p11 vs p11-3:  $p = 0.04$ )、p12 および p13 との予後に有意差は認めなかった。リンパ節転移陰性 (N0) 例においては、p11-3 症例の 5 年生存率は 63.6%で、p11 および p12 症例と比較して有意に予後は不良であり (p11 vs p11-3:  $p = 0.01$ 、p12 vs p11-3:  $p = 0.04$ )、p13 症例と同等の予後であった (図 2B)。

Cox hazard model を用いた多変量解析では、年齢、腫瘍径、リンパ節転移の有無で調整後の、p10 に対する各 p1 因子の Hazard ratio (HR) は p12: 2.85、p11-3: 3.31、p13: 3.46 であり、p11-3 の HR は p13 に近い値を示した (表 2)。

### 3-3. p11-3 と各 T 因子を有する腫瘍の予後の比較

胸膜浸潤は TNM 分類において T 因子を規定する一つの因子であるが、p11-3 の予後がどの T 因子の予後に相当するかを検討するため、対象症例を T 因子別に比較した。TNM 分類第 7 版における各 T 因子を有し、かつ N0 である症例の予後を p11-3 かつ N0 症例の予後と比較したところ、p11-3 かつ N0 症例は T2aN0 症例に比較して有意に予後不良であった ( $p = 0.006$ )。T2bN0 症例および T3N0 症例の予後とはいずれも有意差を認めなかったが、p11-3 かつ N0 症例の生存曲線は T3N0 症例の生存曲線により近似していた (図 3A)。

2017 年 1 月より新たに適用された TNM 分類第 8 版の T 因子でも同様の検討を行った。第 7 版で T2a に分類された 230 例のうち、腫瘍径 4.1~5.0cm である 40 例 (17%)が第 8 版では T2b に変更となった。29 例の T2b 症例は全て、第 8 版では T3 に変更となり、67 例の T3 症例のうち、腫瘍径 7.1cm 以上である 20 例 (30%)が T4 に変更となった。T 因子別の予後を比較したところ、p11-3 かつ N0 症例の予後は T2aN0 症例 ( $p = 0.007$ )および T2bN0 症例 ( $p = 0.02$ )に比

べて有意に悪く、T3N0 症例の予後とは有意差を認めなかった (図 3B)。

#### 3-4. 再発様式および術後補助療法

術後補助療法は p11-3 かつ N0 症例 24 例中 9 例 (37%) に施行された。その頻度は各 p1 因子を有する症例と同程度であったが ( $p=0.51$ )、p13 症例に比較すると Tegafur-uracil (UFT) が多く投与される傾向にあった。p11-3 かつ N0 症例における再発率は 46% であり、これは p11 および p12 に比較して有意に高く ( $p=0.04$ )、p13 と同程度であった。なお、p11-3 症例における再発様式は 1 例を除いて全ての症例に遠隔転移が認められ、再発症例全てにリンパ管、脈管侵襲を伴っていた。

#### 4. 考察

原発性肺癌の胸膜浸潤の病理組織学的評価の際には、胸膜弾性板の認識を容易にするため、ヘマトキシリン・エオジン染色に加えて弾性線維染色も行うことが国際肺癌学会 (International Association for the Study of Lung Cancer) で推奨されている<sup>8</sup>。しかしながら、腫瘍周囲に胸膜の強固な癒着を伴い、胸膜の構造破壊が著しい症例では、弾性線維染色を施行しても胸膜浸潤の有無やその浸潤度を推定することが困難な場合があり、このような症例について統一した評価が行われてきたとは言い難い。TNM 分類によると、腫瘍の進行度が判定し難い場合には、Over diagnosis を回避するという観点から、より低いカテゴリーに分類するよう取り決めがなされているが<sup>6,7</sup>、p11-3 のようなステータスを有する腫瘍が実際により低いカテゴリーである p11 と同等の予後を有するかの検討はこれまでなされていない。本研究での検討では、p11-3 症例の予後は p11 および p12 に比較して不良であり、p13 と同程度であった。これは TNM 分類第 7 版、第 8 版において、T3 症例の予後に相当していた。これらの結果は、臓側胸膜の外弾性膜を越えて腫瘍が浸潤しているが、それ以上の浸潤度の評価が困難な場合、その予後を考慮すると、p11 とするよりも p13 (T3) に準じた治療方針を検討した方がよいことを示している。

p11-3 の胸膜浸潤は、明らかな壁側胸膜・胸壁組織への浸潤である p13 に比較すると、形態学的には浸潤の程度は浅いと思われるが、これらの腫瘍が p13、T3 症例と同等の予後を示す理由については不明である。p11-3 症例では、認識はできないものの、実際には壁側胸膜以深の組織に浸潤している状態であることも可能性としては考えられるが、別の要因として、癒着が形成される際の胸膜周囲の炎症が腫瘍の浸潤に関連している可能性が考えられる。悪性腫瘍の進行に炎症性メディエーター、サイトカイン等の炎症性物質が関連していることはこれまでに報告されており<sup>9-11</sup>、浸潤性白血球や主要関連マクロファージ、炎症性サイトカイ



ンを含む腫瘍周囲の微小環境は腫瘍細胞の増殖・浸潤能を高め、新生血管の増生や、腫瘍細胞の微小血管・リンパ管への侵入を促進するとされている<sup>12-14</sup>。p11-3 症例に認められる胸膜の構造破壊や周囲のリモデリング変化などの組織学的所見からは、癒着の形成の際に腫瘍周囲では強い炎症が起こっていたものと推測される。本研究で用いた切除標本では、胸膜周囲の癒着形成などの炎症の慢性期を示唆する所見のみで活動性の炎症性変化は認められず、また、腫瘍微小環境に関わる炎症性物質の測定等も行っていないが、癒着形成に伴う炎症の活動期に腫瘍の増殖・浸潤能が促進され、p11-3 の予後に影響している可能性が考えられる。

実臨床においては、p11-3 のステータスを有する腫瘍を p11 もしくは p12 とするか、p13 として扱うか否かは、術後の補助化学療法の適用に関わる問題である。現在の病期分類では 4cm 以下の p11 および p12 を有する腫瘍はリンパ節転移がなければ全て Stage IB に分類され、p13 の胸膜浸潤を伴う腫瘍はリンパ節転移の有無に関わらず Stage IIB 以上となる。術後補助化学療法に関しては、Stage IB の腫瘍では術後の UFT 内服療法が、Stage IIA 以上の腫瘍ではシスプラチンをベースとした経静脈的な化学療法が推奨されている<sup>15-17</sup>。p11-3 の胸膜浸潤を有する腫瘍は p13 あるいは T3 症例の予後に相当するという本研究の結果を考慮すると、p11-3 症例においては、リンパ節転移の有無に関わらず、経静脈的な補助化学療法を検討する必要があると考えられる。TNM 分類の general rule に従い、p11-3 症例を p11 として扱うとすれば、リンパ節転移がなければこれらの症例には UFT の投与が勧められることになる。実際にこれまでの我々の症例をみると、リンパ節転移を伴わない p11-3 症例では UFT による内服での補助化学療法が多く行われているのが現状である。本研究では、p11-3 の胸膜浸潤を有する腫瘍の症例数が少なく、更に症例数を増やしての検討が必要ではあるが、これらの症例では術後治療に関して過少治療であった可能性があり、特に脈管・リンパ管侵襲を有する腫瘍の場合にはシスプラチンベースの経静脈的補助化学療法を検討すべきと考えられる。

## 5. 総括

腫瘍周囲の胸膜の癒着によって、正確な胸膜浸潤の評価が困難な原発性肺癌症例の予後は不良であり、このような症例では p13 (T3) 症例と同等の予後を示した。再発例も p13 と同程度に認められたが、術後補助化学療法は p13 症例と比較すると UFT の内服が多く行われる傾向にあった。p13 症例と同等の予後を示すという本研究の結果からは、このような症例にも p13 症例に準じた術後補助化学療法を検討する必要がある。

## 6. 今後の課題

本研究で検討した p11-3 の胸膜浸潤を有する腫瘍に関しては、その頻度から症例数が限定

的とならざるを得ない。各条件を整えた多施設共同研究等の症例数を増やしての検討が必要と考える。癒着の形成と腫瘍微小環境が腫瘍の増殖・進展に与える影響については、基礎実験を含めた詳細な検討が必要である。

## 7. 謝辞

本研究の過程において、終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜り、本論文をまとめるに際して、御助言と激励を頂いた北里大学医学部呼吸器外科学 佐藤之俊教授に心より感謝の意を表します。本研究に関しての議論を通じて多くの知識や示唆を頂き、研究に御協力頂いた呼吸器外科学、病理学、その他のスタッフの皆様に深謝申し上げます。

## 8. 引用文献

- 1) D. Manac'h, M. Riquet, J. Medioni, et al., Visceral pleura invasion by non-small cell lung cancer: an underrated bad prognosis factor. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1088-1093.
- 2) K. Shimizu, J. Yoshida, K. Nagai, et al., Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:160-165.
- 3) J. Yoshida, K. Nagai, H. Asamura, et al., Visceral pleura invasion impact on non-small cell lung cancer patient survival: Its implications for the forthcoming TNM staging based on a large-scale nation-wide database. *J Thorac Oncol.* 2009;4:959-63.
- 4) A. Kawase, J. Yoshida, E. Miyaoka, et al., Visceral pleura invasion classification in non-small-cell lung cancer in 7th edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer: validation analysis based on a large-scale nationwide database. *J Thorac Oncol.* 2013;8:606-611.
- 5) L. Jiang, W. Liang, J. Shen, et al., The impact of visceral pleural invasion in node-negative non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2015;148:903-911.
- 6) L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, C. Witteking. *International Union Against Cancer: TNM Classification of Malignant Tumors.* 7th ed. New York: Wiley-Blackwell, 2009.
- 7) J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Witteking. *International Union Against Cancer: TNM Classification of Malignant Tumors.* 8th ed. New York: Wiley-Blackwell, 2017.

- 8) W.D. Travis, E. Brambilla, R. Rami-Porta, et al., Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:1384-1390.
- 9) L.M. Coussens, Z. Werb. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420:860-867.
- 10) C. Bodelon, M.Y. Polley, T.J. Kemp, et al., Circulating levels of immune and inflammatory markers and long versus short survival in early-stage lung cancer. *Ann Oncol.* 2013;24:2073-2079.
- 11) A. Sparmann, D. Bar-Sagi. Ras-induced interleukin-8 expression plays a critical role in tumor growth and angiogenesis. *Cancer Cell.* 2004;6:447-458.
- 12) A. Mantovani, P. Allavena, A. Sica, et al., Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454:436-444.
- 13) P. Allavena, A. Sica, G. Solinas, et al., The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;66:1-9.
- 14) H. Kulbe, R. Thompson, J.L. Wilson, et al., The inflammatory cytokine tumor necrosis factor- $\alpha$  generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res.* 2007;67:585-592.
- 15) K.M. Pisters, W.K. Evans, C.G. Azzoli, et al., Cancer care ontario and American society of clinical oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIa resectable non-small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol,* 2007;25:5506-5518.
- 16) H. Kato, Y. Ichinose, M. Ohta, et al., A randomized trial of adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med.* 2004;350:1713-1721.
- 17) C. Hamada, F. Tanaka, M. Ohta, et al., Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:4999-5006.

## 9. 業績目録

### (I) 原著

1. Mikubo M, Nakashima H, Naito M, Matsui Y, Shiomi K, Jiang SX, Satoh Y . Prognostic impact of uncertain parietal pleural invasion at adhesion sites in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 108(6):103-108,2017.
2. Oya Y, Yoshida T, Kuroda H, Mikubo M, Kondo C, Shimizu J, Horio Y, Sakao Y, Hida T, Yatabe Y. Predictive clinical parameters for the response of nivolumab in pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017 Oct 7;8(61):103117-103128.

3. Matsuo Y, Shiomi K, Sonoda D, Mikubo M, Naito M, Matsui Y, Yoshida T, Satoh Y. Molecular alterations in a new cell line (KU-Lu-MPPt3) established from a human lung adenocarcinoma with a micropapillary pattern. J Cancer Res Clin Oncol. 2017 Nov 1. doi: 10.1007/s00432-017-2541-0. [Epub ahead of print]
4. Shiomi K, Naito M, Sato T, Nakamura T, Nakashima H, Naito M, Mikubo M, Matsui Y, Watanabe M, Satoh Y. Effect of adjuvant chemotherapy after pulmonary metastasectomy on the prognosis of colorectal cancer. Annals of Medicine and Surgery 20, 19-25, 2017.

## (II) 著 書

1. 三窪将史, 佐藤之俊. 分子標的治療とは. Medical Technology 45:328-332, 2017.
2. 三窪将史, 佐藤之俊. 診断と治療の ABC 123 呼吸器腫瘍. 最新医学 別冊. 最新医学社 2017, p80-87, 2017.
3. 三窪将史, 佐藤之俊. 大江裕一郎 編著. 高齢者肺がん治療の実際. 高齢者肺がん患者に対する外科治療. 医薬ジャーナル, 大阪, 2016.
4. 三窪将史, 谷田部 恭. 分子病理からみた多重癌 (特集 多重癌への対応 : 呼吸器科医の視点). 日本胸部臨床 75: 146-157, 2016.

## (III) 症例・臨床治験・その他

1. Kondo Y, Sakaguchi S, Mikubo M, Naito M, Shiomi K, Ohbu M, Satoh Y. Lung metastases of a uterine tumor resembling ovarian sex-cord tumor: Report of a rare case. Diagn Cytopathol. 2018 Jan;46(1):88-91.
2. Mikubo M, Sonoda D, Yamazaki H, Naito M, Matsui Y, Shiomi K, Satoh Y. Spontaneous non-traumatic mediastinal hematoma associated with oral anticoagulant therapy: a case report and literature review. Int J Surg Case Rep 39: 221-224, 2017.
3. Sonoda D, Mikubo M, Shiomi K, Satoh Y. Complete Resection of Oligorecurrence of Stage I Lung Adenocarcinoma 19 Years After Operation. Ann Thorac Surg Feb; 103: e119-120, 2017.
4. Sonoda D, Mikubo M, Shiomi K, Satoh Y. Abnormal branching of the left lingular pulmonary artery diagnosed by three-dimensional computed tomographic angiography in a patient with lung cancer: a case report. J Cardiothorac Surg. 2016 Jan 20;11:17.

## 10. 图表

表 1. 患者背景

| Variables                                  | Number (%)   |              |              |              |              | p Value |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------|
|  | pl0 (n=558)  | pl1 (n=174)  | pl2 (n=71)   | pl3 (n=95)   | pl1-3 (n=31) |         |
| Sex  |              |              |              |              |              |         |
| Men  | 315 (56)     | 123 (71)     | 44 (62)      | 70 (74)      | 27 (87)      | <0.001  |
| Women                                      | 243 (44)     | 51 (29)      | 27 (38)      | 25 (26)      | 4 (13)       |         |
| Mean age (range)                           | 65.7 (36-85) | 65.4 (40-87) | 64.2 (41-85) | 63.6 (34-81) | 68.9 (52-82) | 0.04    |
| Surgery                                    |              |              |              |              |              |         |
| Lobectomy                                  | 515 (92)     | 164 (94)     | 67 (94)      | 89 (94)      | 28 (90)      | 0.12    |
| Pneumonectomy                              | 25 (4)       | 7 (4)        | 4 (6)        | 6 (6)        | 2 (6)        |         |
| Segmentectomy                              | 18 (3)       | 3 (2)        | 0 (0)        | 0 (0)        | 1 (3)        |         |
| Histology                                  |              |              |              |              |              |         |
| Adenocarcinoma                             | 404 (72)     | 107 (61)     | 54 (76)      | 48 (51)      | 16 (52)      | 0.004   |
| Squamous cell carcinoma                    | 123 (22)     | 42 (24)      | 12 (17)      | 35 (37)      | 9 (29)       |         |
| LCNEC                                      | 11 (2)       | 9 (5)        | 2 (3)        | 4 (4)        | 3 (10)       |         |
| Large cell carcinoma                       | 8 (1)        | 4 (2)        | 1 (1)        | 3 (3)        | 0 (0)        |         |
| Pleomorphic carcinoma                      | 8 (1)        | 6 (3)        | 0 (0)        | 5 (5)        | 2 (6)        |         |
| Others                                     | 4 (1)        | 6 (3)        | 2 (3)        | 0 (0)        | 1 (3)        |         |
| Tumor size ± SD (mean, mm)                 | 28.7 ± 15.5  | 36.9 ± 17.1  | 36.5 ± 16.9  | 49.3 ± 23.5  | 49.8 ± 28.9  | <0.0001 |
| Pathologic N status                        |              |              |              |              |              |         |
| N0   | 453 (81)     | 109 (63)     | 33 (46)      | 58 (61)      | 24 (77)      | <0.0001 |
| N1   | 51 (9)       | 31 (18)      | 15 (21)      | 17 (18)      | 1 (3)        |         |
| N2   | 54 (10)      | 34 (19)      | 23 (32)      | 20 (21)      | 6 (19)       |         |
| Perioperative therapy                      |              |              |              |              |              |         |
| Adjuvant therapy (+)                       | 140 (25)     | 89 (51)      | 43 (61)      | 54 (57)      | 13 (42)      | <0.0001 |
| Adjuvant therapy (-)                       | 418 (75)     | 85 (49)      | 28 (39)      | 41 (43)      | 18 (58)      |         |
| LCNEC, Large cell neuroendocrine carcinoma |              |              |              |              |              |         |
| SD, standard deviation                     |              |              |              |              |              |         |

表 2. 胸膜浸潤を有する症例の予後に関する多変量解析

|                       | Hazard ratio | 95% Confidence Interval |       | p-value |
|-----------------------|--------------|-------------------------|-------|---------|
|                       |              | lower                   | upper |         |
| Age                   |              |                         |       |         |
| < 70                  | Ref          |                         |       |         |
| ≥ 70                  | 1.43         | 1.06                    | 1.92  | 0.02    |
| Tumor size            |              |                         |       |         |
| ≤ 3cm                 | Ref          |                         |       |         |
| > 3cm                 | 2.05         | 1.47                    | 2.88  | <0.0001 |
| Lymph node metastasis |              |                         |       |         |
| Absent                | Ref          |                         |       |         |
| Present               | 2.80         | 2.07                    | 3.79  | <0.0001 |
| Pleural invasion      |              |                         |       |         |
| pl0                   | Ref          |                         |       |         |
| pl1                   | 1.73         | 1.15                    | 2.56  | 0.01    |
| pl2                   | 2.85         | 1.86                    | 4.59  | 0.001   |
| pl1-3                 | 3.30         | 1.68                    | 5.93  | <0.0001 |
| pl3                   | 3.46         | 2.29                    | 5.19  | <0.0001 |

表 3. 術後補助療法と再発様式

|                     | pl1 (n=109) | pl2 (n=33) | pl3 (n=58) | pl1-3 (n=24) | p Value |
|---------------------|-------------|------------|------------|--------------|---------|
| Adjuvant therapy    |             |            |            |              |         |
| Tegafur-uracil      | 30 (28)     | 11 (33)    | 6 (10)     | 6 (25)       | p=0.51  |
| Intravenous         |             |            |            |              |         |
| CT                  | 12 (11)     | 2 (6)      | 21 (36)    | 3 (12)       |         |
| RT                  | 0 (0)       | 0 (0)      | 2 (3)      | 0 (0)        |         |
| No adjuvant therapy | 67 (61)     | 20 (61)    | 29 (50)    | 15 (63)      |         |
| Recurrence status   |             |            |            |              |         |
| Distant metastasis  | 23 (21)     | 7 (15)     | 22 (38)    | 9 (38)       | p=0.04  |
| Local recurrence    | 1 (1)       | 2 (6)      | 2 (3)      | 1 (4)        |         |
| Both                | 3 (3)       | 0 (0)      | 1 (2)      | 1 (4)        |         |
| No recurrence       | 82 (75)     | 24 (79)    | 33 (57)    | 13 (54)      |         |

CT: chemotherapy, RT: radiotherapy

図 1. p11-3 および各 p1 因子のシェーマおよび病理組織学的所見

p13 では壁側胸膜の外弾性板を超えて浸潤しているが、p11-3 では臓側胸膜の外弾性板を超えた浸潤を認めるものの、それ以深の評価は困難である。

病理組織標本：ヘマトキシリン・エオジン染色と弾性線維染色の二重染色

黄矢頭：腫瘍先進部

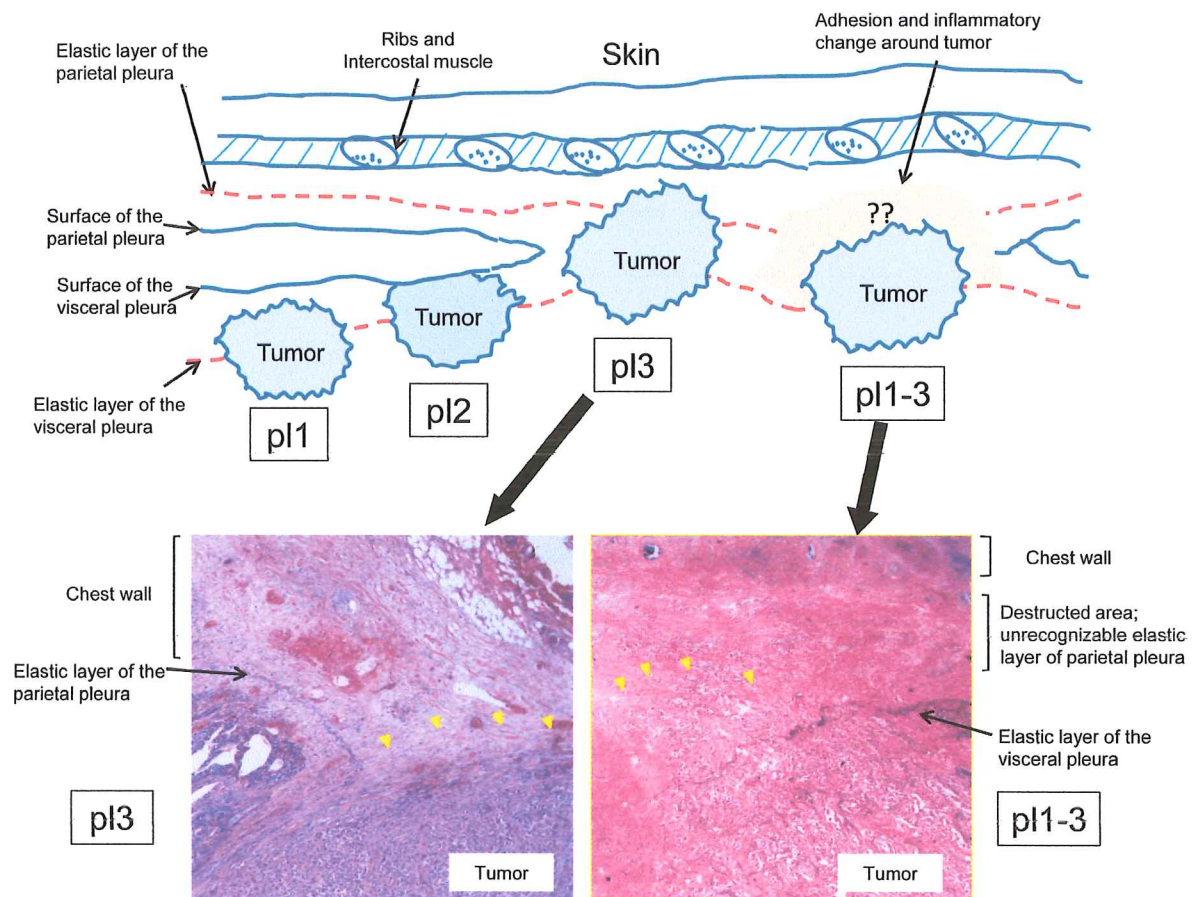




図 2. 各 p1 因子を有する症例の生存曲線と 5 年生存率

A : 全症例、B : N0 症例

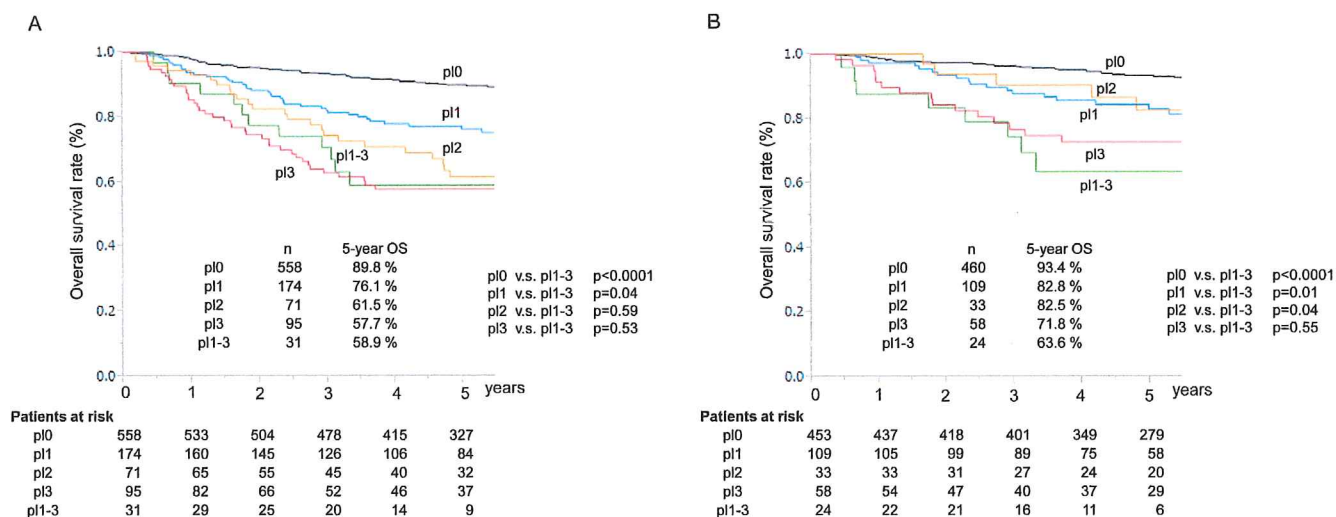


図 3. pI1-3 症例および各 T 因子を有する症例の生存曲線と 5 年生存率

A : TNM 分類第 7 版による分類、B : TNM 分類第 8 版による分類

