

学 位 論 文 要 旨

氏 名 三 塚 将 史



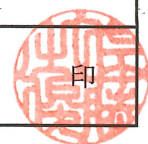
論 文 題 目

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)

指 導 教 授 承 認 印

佐 藤 之 俊



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)

氏 名 三窪 将史

【背景・目的】

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。現行の肺癌 TNM 分類においては、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。

【方法】

2002 年から 2012 年までに北里大学病院において切除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。非完全切除例、遠隔転移や胸膜播種を伴う症例、術前治療施行例は除外した。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。まず、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。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。p11-3 の胸膜浸潤を有する肺癌の予後を、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。生存率に関しては、

Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を作成し、log-rank 検定を用いて比較を行った。多変量解析には Cox hazard model を用いた。各検定は $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。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も比較を行った。

【結果】

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。p11-3 の胸膜浸潤を有する症例は 31 例 (3%) に認められ、これらの症例における 5 年生存率は 58.9% であった。各 p1 因子を有する腫瘍は p10 558 例、p11 174 例、p12 71 例、p13 95 例であり、それぞれの 5 年生存率は、89.8%、76.1%、61.5%、57.7% であった。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、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 および p12 症例と比較して有意に予後は不良であり、p13 症例と同等の予後であった。さらに、対象症例を 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。

術後補助化学療法は p11-3 かつ N0 症例 24 例中 9 例 (37%) に施行されており、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、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。

【考察】

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。従来、癒着部位周囲の炎症に伴う胸膜の構造破壊が著しい症例では、浸潤度を推定することも困難な場合があり、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、p11-3 のようなステータスを有する腫瘍が実際に 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。今回の研究の結果は、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、より低いカテゴリーである p11 とするよりも p13 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。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、術後補助療法として UFT の内服が検討される。一方、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 以上となるため、シスプラチンをベースとした経静脈的な補助化学療法の対象となる。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きているが、p13 (T3) により近いという予後を示すという今回の研究結果を考慮すると、これらの症例には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。

【結語】

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。