

充実性病変を主体とした2 cm以下小型非小細胞肺癌（c-stageIA）の予後

櫻庭 幹¹⁾, 田中 明彦¹⁾, 楠堂 晋一¹⁾, 柳内 充²⁾, 深澤雄一郎²⁾

要 旨

（目的）近年、2 cm以下で発見される小型肺癌が増加してきている。スリガラス影を主体とする肺泡置換型腺癌の手術成績は良好であるが、充実性病変を主体とする肺癌の予後に関しても、術式によらず同等であるとの報告もある。今回、われわれは、当科で手術を行った2 cm以下の小型肺癌の中で充実性病変が主体の症例の予後予測因子の検討を行った。

（対象と方法）2007年1月1日から2014年7月31日までの間に当科で手術を施行した肺癌症例のうち腫瘍径が2 cm以下、充実性病変径/腫瘍全体径>50%、cN0、cM0で手術を施行した60症例を対象とした。薄切CTで病変にスリガラス影が認められず、すべて充実性の病変をSolid type、充実性病変径/腫瘍全体径>50%の病変をPart Solid typeとした。生存率はKaplan-Meier法で生存曲線を作成した。予後因子に関しては、単変量解析を行い、有意であった因子に関し多変量解析をCoxの回帰分析を用いた。P<0.05を有意差ありとした。

（結果）年齢は36から82歳、平均67歳。男性37例、女性23例。Solid type46例、Part Solid type14例。手術術式は肺葉切除43例、区域切除8例、楔状切除9例。病理組織は腺癌41例、扁平上皮癌17例、その他2例。腫瘍径は5から20mmで平均15mm。10mm以下は8例、11から20mmの症例は52例。予後は、無再発生存46例、無再発他病死6例、原病死8例。再発は10例で認められ、局所再発2例、遠隔転移6例、局所および遠隔転移2例。5年生存率70.8%。生存の因子に関しては、単変量解析では腫瘍マーカー異常（p=0.016）、CEA異常（p=0.027）、胸膜浸潤（p1）（p=0.028）、脈管侵襲（v）（p=0.030）において有意差を認めた。多変量解析を行うと腫瘍マーカー異常（p=0.027）のみに有意差を認めた。

（結語）術前判断できる予後予測因子としては血清CEA、SCC、シフラ値のいずれかの異常が最も重要であった。これらの症例においては、縮小手術を行うことは危険であり、術後補助療法の検討が必要と考えられた。

キーワード：小型肺癌、術前予後予測因子、充実性病変

1) 市立札幌病院 呼吸器外科

2) 同 病理診断科

はじめに

近年、臨床病期IA期症例の中にも2 cm以下で発見される小型肺癌が増加してきている。小型肺癌の中でも、スリガラス影を主体とする肺泡置換型腺癌や、充実性病変、その混在型など様々な病態が認められる。肺泡置換型腺癌 (pure GGO) の予後は極めて良好であり¹⁻⁵⁾、5年生存率も90%と報告されている⁶⁾。JCOG0201試験結果からこれらの病変は縮小手術の適応と考えられている⁷⁾。一方、充実性病変、その混在型病変に関しても、肺葉切除と縮小手術を比較し再発率および予後は同等であったとの報告がされている⁸⁻¹⁰⁾。

今回、われわれは、当科で手術を行った2 cm以下の小型肺癌の中で充実性病変が主体の症例の術前に判断できる予後予測因子の検討を行った。さらにこの結果から、術前評価によって縮小手術の選択が可能なのかを検討した。

対象と方法

2007年1月1日から2014年7月31日までの間に当科で手術を施行した肺癌症例は342症例であり、このうち腫瘍径が2 cm以下、充実性病変径/腫瘍全体径>50%、cN0、CM0の全てを満たし、手術を施行した60症例を対象とした。年齢、性別、喫煙、術前腫瘍マーカー値、薄切CT画像で病変のSpiculaや病変本体が胸膜表面に達しているか、充実性部分の割合、術式、組織型、胸膜浸潤、リンパ管脈管侵襲について予後との関連を検討した。腫瘍マーカーは、血清CEA値5.0 ng/ml、血清SCC値1.5 ng/ml、血清シフラ値3.5 ng/mlをカットオフ値とし、いずれか1項目以上の異常値で腫瘍マーカー異常陽性とした。薄切CTで病変のSpiculaが1本以上胸膜表面に達している症例と、腫瘍が直接胸膜表面に接している症例をそれぞれ胸なく浸潤陽性とした。薄切CTで病変にスリガラス影が認められずすべて充実性の病変をSolid type、充実性病変径/腫瘍全体径>50%の病変をPart Solid typeとした。また術前に、FDG-PETが施行できた症例は34例であったが、腫瘍のSUV maxの値に関し検討した。生存率はKaplan-Meier法で生存曲線を作成した。多変量解析は、Coxの回帰分析を用い、 $P<0.05$ を有意差ありとした。

結 果

年齢は36から82歳、平均67歳。男性37例、女性23例。Solid type 46例、Part Solid type 14例。Spiculaが胸膜表面に達している症例が31例、病変が胸膜に接している25例。喫煙症例は36例、腫瘍マーカー異常は15例。PET施行例は33例。手術術式は肺葉切除43例、区域切除8例、楔状切除9例。病理組織は腺癌41例、扁平上皮癌17例、その他2例。腫瘍径は5から20 mmで平均15 mm。10 mm以下は8例、11から20 mmは52例。リンパ管侵襲5例、脈管侵襲は7例。pTは52例、pT1以上は8例。pN1は1例、pN2は1例であった。p-Stage IA 51例、IB 5例、IIA 1例、IIB 2例、IIIA 1例であった(表1)。

予後は、無再発生存46例、無再発他病死6例、原病死8例。再発は10例で認められ、局所再発2例、遠隔転移6例、局所および遠隔転移2例。5年

表1 症例背景

性別	男/女	37/23
年齢	歳 (平均)	36/82 (67)
CT所見	Solid/Part solid	46/14
	Spiculaが胸膜に接する	25
	胸膜に腫瘍が接する	31
喫煙	+/-	36/24
腫瘍マーカー	+/-	15/45
CEA	+/-	7/53
手術術式	肺切除/区域切除/楔状切除	43/8/9
組織型	腺癌/扁平上皮癌/その他	41/17/2
腫瘍径	mm (平均)	5-20 (15)
	~10/11~20	8/52
pT	1a/2a/3	50/7/3
pN	2000/1/2	58/1/1
pl	0/1/2/3	52/6/1/1
v	+/-	7/53
ly	+/-	5/55
p-stage	IA/IB/IIA/IIB/IIIA	51/5/1/2/1
再発	+/-	10/50
	L/D/L+D	6/2
予後	生存/癌死/他病死	46/8/6

CEA : carcinoembryonic antigen

L : 局所再発 D : 遠隔再発

pl : 胸膜浸潤 v : 血管浸潤 ly : リンパ管浸潤

pT : 病理学的T因子 pN : 病理学的N因子

p-stage : 病理学的病期

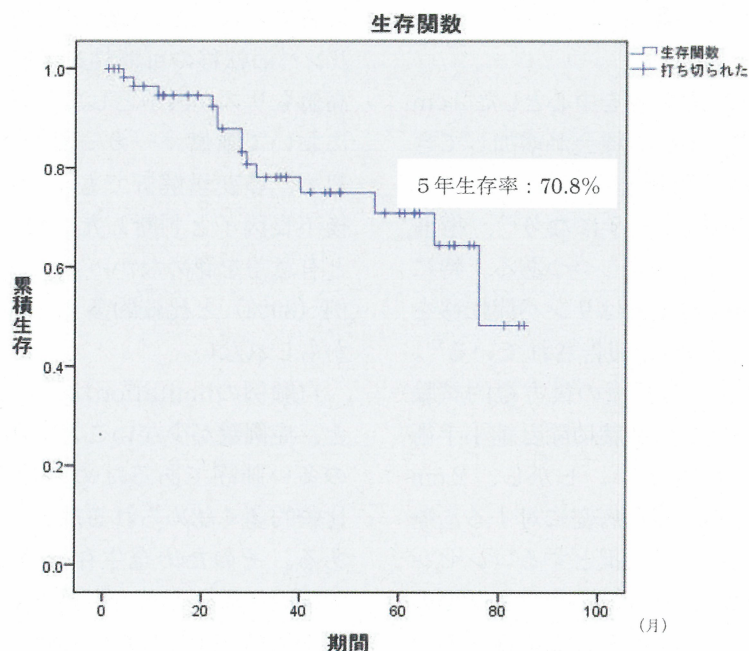


図1 全生存曲線

表2 生存因子に関する単変量解析

	p値
性別	0.864
手術術式	0.804
Solid/Part solid	0.555
Spiculaが胸膜に接する	0.366
胸膜に腫瘍が接する	0.552
喫煙	0.499
腫瘍マーカー	0.016
CEA	0.027
組織型	0.995
腫瘍径	0.529
pT	0.067
pN	0.621
pl	0.028
v	0.030
ly	0.089

CEA : carcinoembryonic antigen

表3 生存因子に関する多変量解析

	p値
腫瘍マーカー	0.027
CEA	0.064
pl	0.143
v	0.362

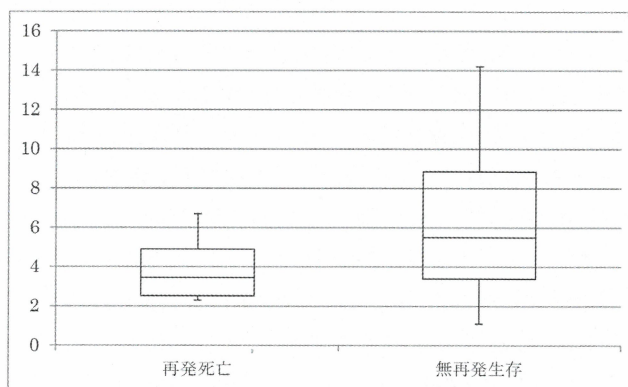


図2 PET検査における肺腫瘍のSUVmax値

生存率70.8%（図1）。生存の因子に関しては、単変量解析では腫瘍マーカー異常（ $p=0.016$ ）、CEA異常（ $p=0.027$ ）、胸膜浸潤（ pl ）（ $p=0.028$ ）、脈管侵襲（ v ）（ $p=0.030$ ）において有意差を認めた（表2）。多変量解析を行うと腫瘍マーカー異常（ $p=0.027$ ）のみにおいて有意差を認めた（表3）。

PETに関しては、再発死亡症例、無再発生存例のSUVmax値の平均は 3.97 ± 2.02 と 6.45 ± 3.91 であった（図2）。

考 察

CT検査精度の向上により腺癌を中心とした2 cm以下の小型肺癌に対する治療の機会が増加している。小型肺癌の病理分類と胸部薄切CTでの診断の整合性も認められるようになり¹²⁾、術前画像診断による治療方針も確立しつつある。特にpure GGOを示すNoguchi A, Bはリンパ節転移を認めず、5年生存率も100%と報告されている¹³⁾。2 cm以下小型病変に対する治療の後方視的試験では、予後、再発率に関して肺葉切除と縮小手術には差がないとの報告がある⁸⁻¹¹⁾。しかし、2 cm以下の充実性病変を中心とした病変に対する治療に関しては、縮小手術を第一選択とするコンセンサスは得られていない。それは、小型でも腫瘍の生物学的特性によって、予後が不良な症例が認められるからである。術前にこれらの症例が除かれれば、実際縮小手術は可能であるが、今のところ、術前にこれらの症例を同定することは難しい。そのため、われわれは、後方的研究であるが、2 cm以下の小型肺癌で、充実性病変径/腫瘍全体径>50%のc-Stage IA症例の予後因子の検討を行った。

病理結果での胸膜浸潤が $p=0.028$ と単変量解析で有意差を認めた。胸膜浸潤は術前判断が難しく、術後評価としての予後因子であるため、補助化学療法などの追加治療の判断材料となりえるが術前では判断が難しく、縮小手術を含めた治療方針決定に用いることは不可能である。本研究において術前薄切CTで病変のSpiculaが胸膜表面に達しているか、病変が胸膜に接しているかで予後を評価したがこれに関しては多変量解析で有意差が出なかった。画像診断から胸膜浸潤を診断することが困難であるためと思われる。さらに、3 cm以下のpart-solid病変においては胸膜浸潤が予後規定因子にならないとHattoriらは報告している¹⁴⁾。

術前の画像診断から予後予測が可能であれば、縮小手術など治療方針決定におおきな役割を担える。PETのSUV maxでの報告もなされている。^{15, 16)} 本研究では有意差の証明には至らなかった。Hattoriらの報告¹⁷⁾では、2 cm以下の充実性腫瘍の予後予測因子はair bronchogramの存在、cT1a、PETのSUV max>3.2とされている。

IA期肺がんのリンパ節転移頻度は15-20%と報告されている¹⁸⁾。自験例では54例中2例(4%)

に認められ、p-N1が1例、p-N2が1例であった。リンパ節転移の可能性を示唆する指標としてCEA高値もリスク因子として挙げられている。本研究において腫瘍マーカー異常が $p=0.016$ で有意差を認め、多変量解析でも $p=0.027$ と有意差を認め予後不良因子と判断した。CEAだけに限ってみると有意差を認めなかった。これは非腺癌症例が17例(39%)と比較的多くを占めていることが原因かもしれない。

自験例のlimitationは、後方視的研究であること、症例数が少ないことである。また、合併疾患の多い肺癌であるためか無再発他病死が6例と比較的多く認められる患者背景となっている点である。そのため全生存曲線の5年生存率はIBと同様の70%台となっている可能性がある。

本症例では症例数が少ないため、手術術式による予後の差は認められなかった。このため、実際に本研究の結果から縮小手術可能かの判断は困難である。これらに関しては現在試験進行中のJCOG 0802/WJOG4607LおよびCLGB140503の結果を待ちたい。

本研究では、術前判断できる予後予測因子としては血清CEA、SCC、シフラ値のいずれかの腫瘍マーカーの異常が最も重要であった。これらの症例においては、縮小手術を行うことは危険であり、術後補助療法の検討が必要と考えられた。

引用文献

- 1) Maeyashiki T, Suzuki K, Hattori A, et al: The size of consolidation on thin-section computed tomography is better predictor of survival than the maximum tumour dimension in resectable lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013 ; 43 : 915-918.
- 2) Matsunaga T, Suzuki K, Hattori A, et al: Lung cancer with scattered consolidation: detection of new independent radiological category of peripheral lung cancer on thin-section computed tomography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013 ; 16 : 445-449.
- 3) Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, et al: Early peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-

- section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg* 2002 ; 74 : 1635-1639.
- 4) Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, et al: Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000 ; 69 : 893-897.
- 5) Takamoti K, Nagai K, Yoshida J, et al: The role of computed tomographic scanning in diagnosing mediastinal node involvement in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 ; 119 : 1135-1140.
- 6) Asamura H, Hishida T, Suzuki K, et al: Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013 ; 146 : 24-30.
- 7) Suzuki K, Koike T, Asakawa T, et al: A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201). *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 751-756.
- 8) Keenan RJ, Landreneau RJ, Maley RH, et al: Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004 ; 78 : 228-233.
- 9) Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, et al: Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1N0M0 small-size lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 125 : 924-928.
- 10) Okada M, Koike T, Higashiyama M, et al: Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006 ; 132 : 769-775.
- 11) Tsubota N, Ayabe KO, Mori T, et al: Ongoing prospective study of segmentectomy for small lung tumors. Study Group of Extended Segmentectomy for Small Lung Tumor. *Ann Thorac Surg* 1998 ; 66 : 1787-1790.
- 12) Suzuki K, Kusumoto M, Watanabe S, et al: Radiologic classification of small adenocarcinoma of the lung: radiologic-pathologic correlation and its prognostic impact. *Ann Thorac Surg* 2006 ; 81 : 413-419.
- 13) Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al: Small adenocarcinoma of the lung; histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995 ; 75 : 2844-2852.
- 14) Hattori A, Suzuki K, Matsunaga T, et al: Visceral pleural invasion is not a significant prognostic factor in patients with a part-solid lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2014 ; 98 : 433-438.
- 15) Okada M, Tauchi S, Iwanaga K, et al: Associations among bronchioloalveolar carcinoma components, positron emission tomographic and computed tomographic findings, and malignant behavior in small lung adenocarcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007 ; 133 : 1448-1454.
- 16) Nakayama H, Okumura S, Daisaki H, et al: Value of integrated positron emission tomography revised using a phantom study to evaluate malignancy grade of lung adenocarcinoma; a multicenter study. *Cancer* 2010 ; 116 : 3170-3177.
- 17) Hattori A, Maeyashiki T, Matsunaga T, et al: Predictors of pathological non-invasive lung cancer with pure-solid appearance on computed tomography to identify possible candidates for sublobar resection. *Surg Today* 2016 ; 46 : 102-109.
- 18) Asamura H, Nakayama H, Kondo H, et al: Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 ; 111 : 1125-1134.

Predictors Associated with Prognosis of Non-small Cell Lung Carcinomas 2 cm or less in size (c-Stage IA) with a Radiological Solid Component

Motoki Sakuraba¹⁾, Akihiko Tanaka¹⁾, Shinichi Kusudo¹⁾,
Mitsuru Yanai²⁾, Yuichiro Fukazawa²⁾

1) *Department of Thoracic Surgery, Sapporo City General Hospital*

2) *Department of Pathology, Sapporo City General Hospital*

Summary

(Objectives) Recently, detection of small (≤ 2 cm) non-small cell lung carcinoma has increased. Resection of lung cancers with ground-glass opacities generally yields a good prognosis. The prognosis of lung cancers with solid components is reported to be equivalent to that of those with ground-glass opacities following resection. This study aimed to establish favorable predictors for patients with clinical stage IA radiological solid and part-solid lung cancer.

(Materials and Methods) We examined 60 patients with surgically resected clinical stage IA radiological solid and part-solid lung cancer between January 2007 and July 2014 in our hospital. In this study, solid cancers were defined as tumors with a consolidation/ tumor ratio (CTR) equal to 0, while part-solid cancer were defined as tumors with a CTR ≤ 0.5 . Survival was calculated by the Kaplan-Meier method. Factors and surgical procedures were analyzed by univariate analysis. Comparisons were made by multivariate Cox proportional regression analysis, with p values <0.05 considered to indicate statistical significance.

(Results) Of the 60 patients, 37 were male and 23 were female, and the mean age was 67 (range, 36-82) years. Fortysix patients had solid cancers and 14 had part-solid cancers. Overall, 43 patients underwent lobectomy, 8 underwent segmentectomy, and 9 underwent wedge resection. Histological findings revealed 41 adenocarcinomas, 17 squamous cell carcinomas, and 2 other histologies. With respect to prognosis, 46 patients experienced no recurrence, 6 died due to other disease, and 8 died due to cancer recurrence. Mean tumor size was 15 (range, 5-20) mm. The 5-year overall survival (OS) rate was 70.8%. During follow-up, 10 of the 60 patients experienced recurrence. Two patients had locoregional recurrence, 6 had distant recurrence and 2 had both locoregional and distant recurrence. Univariate analysis revealed four significant independent predictors of OS: abnormality of preoperative tumor marker titer ($p=0.016$), abnormality of preoperative serum carcinoembryonic antigen (CEA) titer ($p=0.027$), pleural invasion ($p=0.028$), and vascular invasion ($p=0.030$). Multivariate analysis revealed abnormality of preoperative tumor marker titer to be a significant predictor of OS ($p=0.027$).

(Conclusion) Abnormalities of preoperative titer of tumor markers, such as serum CEA, SCC and cytokeratin 19-9 were revealed to be good predictors of OS in this study. Sublobar resection alone is not sufficient for patients with clinical stage IA radiological solid and part-solid lung cancer; development of effective adjuvant therapy strategies is required.

Keywords: small lung cancer, preoperative predictive prognostic factors, radiological solid component