

学位論文の要約

Prognostic Effect of Lymphovascular Invasion
on TNM Staging in Stage I Non-Small cell Lung Cancer

病理病期 I 期非小細胞肺癌患者における
脈管侵襲の TNM 分類に及ぼす影響

June, 2022
(2022 年 6 月)

Daisuke Noma

野間 大督

Surgery

Yokohama City University Graduate School of Medicine
横浜市立大学 大学院医学研究科 外科治療学

(Deputy Doctoral Supervisor : Tetsuya Yamamoto, Professor)
(代行指導教員 : 山本哲哉 教授)

(Supervisor : Yasushi Rino, Clinical Professor)
(研究指導教員 : 利野靖 診療教授)

Prognostic Effect of Lymphovascular Invasion on TNM Staging in Stage I Non-Small cell Lung Cancer

(病理病期 I 期非小細胞肺癌患者における
脈管侵襲の TNM 分類に及ぼす影響)

<https://doi.org/10.1016/j.clc.2017.06.001>

1. 序論

現在, 病理病期 I 期 (pI 期) の非小細胞肺癌根治切例において, 脈管侵襲 (Lymphovascular invasion, LVI) の有無が再発並びに生命予後に重大な影響を及ぼす, 独立予後規定因子であることを示唆する文献は多数見受けられる (Woo et al, 2012. Ruffin et al, 2011. Harada et al, 2011). その一方で, 2010 年刊行の肺癌取り扱い規約第 7 版においても LVI が TNM 分類に未だ反映されていない状況が続いている. その背景として, LVI をどのように TNM 分類に反映させるかを議論した文献は少なく, 一部既報告があるものの結果が複雑で反映に適しにくい実情が考えられる (Tsuchiya et al, 2007. Ruffin et al, 2011. Hamanaka et al, 2015). 他方, 大腸癌取り扱い規約第 9 版においては LVI が壁深達度 (T 因子) に反映されているといった例もあり, 肺癌においても LVI による影響を十分に議論する必要がある. 本研究の目的は, LVI を伴う pI 期の非小細胞肺癌患者における TNM 分類への適正化を明らかにすることである.

2. 方法

2000 年 1 月から 2011 年 12 月までに, がん研研究会有明病院呼吸器外科において肺葉切除以上の肺切除と ND2a-1 以上のリンパ節郭清を施行された非小細胞肺癌 pI 期の患者を後方視的に検討し, 検討 1 として LVI の臨床病理学的関連因子について解析を行った. また検討 2 として pIA 期患者を LVI の有無に分け, 5 年疾患特異的生存率 (Disease specific survival, 5yr-DSS) を pIB 期と比較することにより, 適正 TNM ステージングを検討した.

本研究はがん研究会有明病院の倫理委員会で承認されている (2014-1080)。

2. 結果

660 例の患者が登録され、内訳は男性 291 例、女性 369 例、年齢中央値は 64 (23-82) 歳、組織型は腺癌 598 例、扁平上皮癌 62 例であった。LVI に関しては血管浸潤 (Vascular invasion, VI) 陽性(1-2)が 223 例(34%)、陰性(0)が 437 例(66%)、リンパ管侵襲 (Lymphatic invasion, LI) 陽性(1)が 83 例(13%)、陰性(0)が 577 例(87%)であった。検討 1 において、VI は 5yr-DSS に対する独立予後規定因子(multivariable HR, 2.86; 95% CI, 1.58-5.18; $P=.007$) であったが (表 1) ,LI に関してはその傾向を認めるに留まった (univariable HR, 2.90; 95% CI; 0.97-8.66; $P=.056$)。検討 2 においては、pIB 期患者の 5yr-DSS は VI 陰性の pIA 期患者より予後不良 (univariable HR, 3.44; 95% CI; 1.67-7.09; $P<.001$) であったが、VI 陽性の pIA 期患者に関しては pIB 期と予後に差を認めず ($P=.97$)、近似する結果であった。

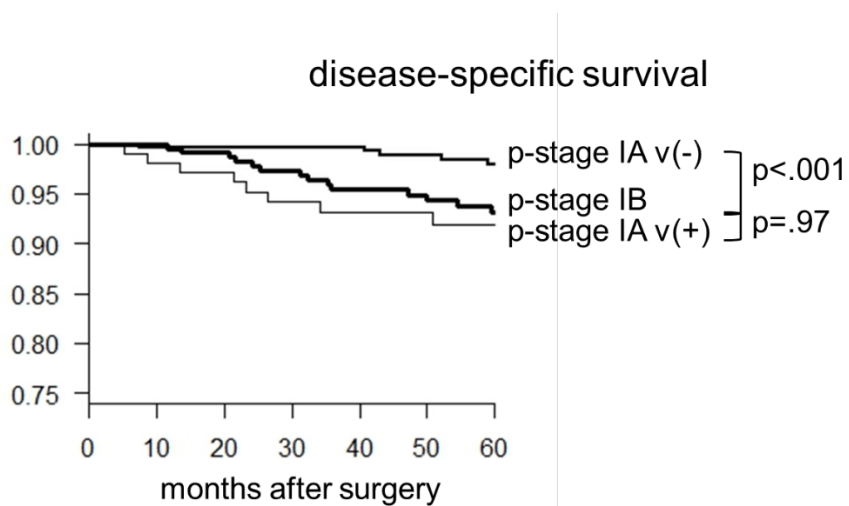
4. 考察

本研究結果は、pIA 期非小細胞肺癌患者において、VI が 5yr-DSS に対する独立予後規定因子であること、さらには VI 陽性の pIA 期患者は pIB 期と同等の予後であることを示した。LVI が予後不良因子であることは以前より指摘されていたが、これを現実的な範囲で適正な TNM ステージングへの反映を明確に示した報告はこれまでになく、本研究は pI 期非小細胞肺癌を対象として脈管侵襲を TNM ステージングへ明確に反映した初の報告である。本研究結果に基づき、血管浸潤 (Vascular invasion, VI) 陽性の病理病期 IA 期非小細胞肺癌は病理病期 IB 期へのアップステージングを提案する。これにより血管浸潤陽性患者は、再発高リスク群としての適切な対応が求められるものと考ええる。

表 1. 臨床病理学的因子による多変量解析 (病理病期 IA 期)

	n (%)	多変量解析	
		HR (95% CI)	P 値
年齢			.020
>65	195 (46)	2.00 (1.11-3.58)	
≤65	234 (54)	1 (referent)	
組織型			NA
扁平上皮癌	30 (7)		
腺癌	399 (93)		
血管浸潤 VI			<.001
v1-2	105 (25)	2.86 (1.58-5.18)	
v0	324 (75)	1 (referent)	
分化度			
腺癌			NA
中・低分化	150 (36)		
高分化	242 (61)		

図 1. 血管浸潤 VI の有無からみた, 生存曲線の比較



引用論文

Hamanaka R., Yokose T., Sakuma Y., et al. (2015), Prognostic impact of vascular invasion and standardization of its evaluation in stage I non-small cell lung cancer, *Diagn Pathol*, 10, 17.

Harada M., Hato T., Horio H. (2011), Intratumoral lymphatic vessel involvement is an invasive indicator of completely resected pathologic stage I non-small cell lung cancer, *J Thorac Oncol*, 6, 48-54.

Ruffini E., Asioli S., Filosso PL., et al. (2009), Significance of the presence of microscopic vascular invasion after complete resection of Stage I-II pT1-T2N0 non-small cell lung cancer and its relation with T-Size categories: did the 2009 7th edition of the TNM staging system miss something?, *J Thorac Oncol*, 6, 319-326.

Tsuchiya T., Akamine S., Muraoka M., et al. (2007), Stage IA non-small cell lung cancer: vessel invasion is a poor prognostic factor and a new target of adjuvant chemotherapy, *Lung Cancer*, 56, 341-348.

Woo T., Okudela K., Mitsui H., et al. (2012), Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma in stage I disease of Japanese cases, *Pathol Int*, 62(12), 785-91.

論文目録

I 主論文

Prognostic Effect of Lymphovascular Invasion on TNM Staging in Stage I Non-Small cell Lung Cancer

Noma, D., Inamura, K., Matsuura, Y., Hirata, Y., Nakajima, T., Yamazaki, H., Hirai, Y., Ichinose, J., Nakao, M., Ninomiya, H., Mun, M., Nakagawa, K., Masuda, M., Ishikawa, Y., Okumura, S : *Clinical Lung Cancer*, Vol.19, no.1, e109-122, 2017

II 副論文

無し

III 参考論文

A resected case of combined small cell lung carcinoma with carcinosarcoma

Noma, D., Morohoshi, T., Adachi, H., Natsume, I., Ookouchi, M., Tsuura, Y., Tsuboi, M., Masuda, M : *Pathology International*, Vol.65, 332-334, 2015

Thymic oncocyctic carcinoid with a markedly elevated level of maximum SUV

Noma, D., Inamura, K., Mun, M., Terauchi, T., Matsuura, Y., Nakao, M., Ninomiya, H., Nakagawa, K., Masuda, M., Okumura, S., Ishikawa, Y : *Pathology International*, Vol.66, 593-595, 2016

ALK-rearranged lung adenocarcinoma showing intra-bronchial protrusion: a case of actually peripheral origin with a rare spreading pattern

Noma, D., Inamura, K., Matsuura, Y., Ninomiya, H., Ichinose, J., Nakao, M., Mun, M., Ishikawa, Y., Okumura, S : *Biotarget*, Vol.1, No.15, 2017