

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

病理病期 I 期非小細胞肺癌における組織学的血管浸潤による悪性度評価に関する研究

研究分担者 池田 徳彦 東京医科大学 主任教授

研究要旨

手術により根治しうる I 期非小細胞肺癌においても、予後不良な症例が存在する。これらの予後不良因子は複数報告されており、組織学的な血管浸潤も予後因子の一つであるが、TNM 分類へは未だ反映されていない。我々は、当院で完全切除された病理病期 I 期非小細胞肺癌を対象として、血管浸潤を含めた臨床病理学的因子と予後の検討を行った。その結果、血管浸潤は予後不良因子であり、さらに T 因子別においても血管浸潤陽性例は有意に予後不良であった。弾性線維染色は客観的な血管浸潤の評価を可能にし、正確な予後を推測しうる。血管浸潤が陽性の症例は早期であっても術後補助療法の必要性を検討するとともに、現行の TNM 分類に血管浸潤を組み込むことは重要であると考えられた。

A. 研究目的

I 期非小細胞肺癌は手術が第一の根治治療とされているが、中には早期に再発、転移を来し予後不良な経過を辿るものも存在する。肺癌の予後因子は、病理病期以外にも、年齢、性別、喫煙歴、CEA 値、腫瘍分化度、腫瘍径、バイオマーカーなど多くの報告がある。血管浸潤（BVI）も予後不良因子であるという報告も多数みられているものの、現行の TNM 分類には反映されていない。そこで我々は、I 期非小細胞肺癌完全切除例を対象として BVI が予後にどのように影響するのかを客観的に評価するとともに、追加治療の必要性の検討を行うことを研究目的とした。

B. 研究方法

1999～2007 年に、当院で完全切除された病理病期 I 期非小細胞肺癌 694 例を対象とした。さらにリンパ節転移陰性の病理病期 IIA 期の症例と予後の比較を行った。本研究では術前補助療法施行例、低悪性度腫瘍は除外した。腫瘍における血管浸潤の評価に関しては、Elastica van Gieson（EvG）染色を用いて行った。BVI に加え、その他各臨床病理学的因子（年齢、性別、喫煙歴

の有無、腫瘍径リンパ管侵襲の有無、組織型、術側、術式など）について、生存、再発を event として統計学的に解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は後ろ向き研究であり、研究対象に何ら侵襲や負担をかけるものではない。包括同意の範疇にあると考える。

C. 研究結果

病理病期 I 期非小細胞肺癌における BVI 陽性例は 29.0%であった。全症例の 5 年生存率（5 生率）は BVI 陽性、陰性はそれぞれ 90.5%、66.0%であった（ $p < 0.010$ ）。病理病期別に予後因子の検討を行ったところ、多変量解析の結果から、IA 期においては高齢、腫瘍径 2cm 超、非腺癌とともに BVI 陽性（HR = 2.59、 $p = < 0.001$ ）が有意に予後不良であった。同様に解析を行うと、IB 期においては男性、リンパ管侵襲、BVI 陽性（HR = 2.35、 $p < 0.010$ ）が有意に予後不良であった。さらに T 因子と BVI の有無で予後解析を行うと、BVI 陽性の T1a、T1b、T2a 症例（5 生率：94.5%、82.7%、90.9%）はそれぞれ BVI 陰性例（5 生率：87.5%、65.9%、61.8%）より有意に予後不良

($p < 0.001$)であった。さらに BVI 陽性の T1a、T1b、T2a 症例は、それぞれ現行の TNM 分類第 7 版の IB 期、IIA 期、IIA 期と同等の予後であった。

D. 考察

病理病期 I 期の非小細胞肺癌において、BVI は現行の TNM 分類には反映されていないが、予後への強力な影響を有する因子の一つである。弾性線維染色である EvG 染色により BVI の評価は客観的に可能であり、正確な予後の反映には重要であると考えられる。BVI は臨床病期へ組み込むことは困難であるが、切除肺の病理検索には導入し、術後補助療法等を考慮するなど、治療戦略決定の情報とすべきである。病理病期として、TNM 分類に組み込むことを検討する必要があることが示唆された。

E. 結論

病理病期 I 期非小細胞肺癌完全切除例において、BVI 陽性は予後不良因子であった。各 T 因子における BVI 陽性例は、陰性例に比し予後不良な集団であり、BVI を考慮した病期分類を作成することがより予後を正確に反映しうると考えられた。さらにこのように BVI を有する予後不良な集団に対しては、術後補助療法も考慮すべきであると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikeda N, Yoshimura A, Hagiwara M, Akata S, Saji H. “Three Dimensional Computed Tomography Lung Modeling is Useful in Simulation and Navigation of Lung Cancer Surgery” *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, **19(1)**: 1-5, 2013
- 2) Shimada Y, Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. “Prognostic factors and the

significance of treatment after recurrence in completely resected stage I non-small cell lung cancer”

CHEST, **143(6)**:1626-1634, 2013

- 3) Shimada Y, Saji H, Nomura M, Matsubayashi J, Yoshida K, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. “Cancer stem cell-related marker expression in lung adenocarcinoma and relevance of histologic subtypes based on IASLC/ATS/ERS classification” *Oncotargets and Therapy*, **46**:1597-1604, 2013
- 4) Saji H, Inoue T, Kato Y, Shimada Y, Hagiwara M, Kudo Y, Akata S, Ikeda N. “Virtual segmentectomy based on high-quality three-dimensional lung modelling from computed tomography images” *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, **17(2)**:227-232, 2013
- 5) Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. “Proposal on incorporating blood vessel invasion into the T classification parts as a practical staging system for stage I non-small cell lung cancer” *Lung Cancer*, **81(2)**:187-193, 2013
- 6) Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Yoshida K, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. “A proposal for Combination of Total Number and Anatomical Location of

- Involved Lymph Nodes for Nodal Classification in Non-small Cell Lung Cancer”
CHEST,**143(6)**:1618-1625,2013
- 7) Shimada Y,Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. “Prognostic factors and the significance of treatment after recurrence in completely resected stage I non-small cell lung cancer”
CHEST,**143(6)**:1626-1634,2013
- 8) Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Hamanaka W, Kudo Y, Yoshida K, Matsubayashi J, Usuda J, Ohira T, Ikeda N. “Gene expression profiling and molecular pathway analysis for the identification of early-stage lung adenocarcinoma patients at risk for early recurrence” *Oncol Rep*,**29(5)**: 1902-1906,2013
- 9) Kurata A,Saji H, Ikeda N, Kuroda M. “Intracaval and intracardiac extension of invasive thymoma complicated by superior and inferior vena cava syndrome” *Pathology International*, **63(1)**:56-62,2013
- 10) Ikeda N,Saji H, Hagiwara M, Ohira T, Usuda J, Kajiwara N. “Recent advances in video-assisted thoracoscopic surgery for lung cancer” *Asian J Endosc Surg*, **6(1)**: 9-13, 2013
2. 学会発表
- 1) Shimada Y, Kakihana M, Yoshida K, Kato Y, Hagiwara M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N “The role of aggressive local therapy and prognostic factors in postoperative recurrent non-small cell lung cancer: is oligorecurrence state potential curable disease?” 15th World Conference on Lung Cancer (2013.10.28) Sydney, Australia
- 2) Ikeda N, Kajiwara N, Ohira T, Kakihana M, Usuda J, Honda H, Maehara S, Shimada Y “Comprehensive management of central type early lung cancer”15th World Conference on Lung Cancer (2013.10.30) Sydney, Australia
- 3) Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Matsubayashi J, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N “Proposal on incorporating blood vessel invasion into the T classification parts as a practical staging system for stage I non-small cell lung cancer” 15th World Conference on Lung Cancer (2013.10.30) Sydney, Australia
- 4) Nawa K, Nagase S, Yoshida K, Kato Y, Hagiwara M, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N “Examination of recurrence predictors in cases receiving UFT as postoperative adjuvant chemotherapy for lung cancer”15th World Conference on Lung Cancer (2013.10.28) Sydney, Australia
- 5) Sakata Y, Kakihana M, Nagase S, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N “Prognostic factors in stage III

non-small cell lung cancer patients
with postoperative brain metastases”
15th World Conference on Lung
Cancer (2013.10.30) Sydney,
Australia

- 6) Saji H, Matsubayashi J, Akata S,
Shimada Y, Kato Y, Kudo Y,
Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T,
Ikeda N
“Correlation between whole tumor
size and solid component size on
high-resolution computed
tomography in the prediction of the
degree of pathologic malignancy and
the prognostic outcome in primary
lung adenocarcinoma”
15th World Conference on Lung
Cancer (2013.10.30) Sydney,
Australia

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他