

# 肺門部リンパ節転移陽性 (N1) 非小細胞肺癌における病理学的予後因子の探索

あら き くに お 夫<sup>1)2)</sup>      め つぎ ひろ ゆき<sup>1)</sup>  
荒 木 邦 夫      目 次 裕 之

キーワード：肺癌，肺門部リンパ節転移，病理学的予後因子

## 要 旨

【背景と目的】肺門部リンパ節転移陽性 (N1) 非小細胞肺癌の術後再発に関わる病理因子について検討した。【対象と方法】2000-20年に当院で肺葉切除+系統的リンパ節郭清を実施した N1 非小細胞肺癌手術 44 例の術後再発 (率) を算出し、予後不良病理因子と推定される低分化組織形態、静脈侵襲、胸膜浸潤、Spread Through Alveolar Spaces (STAS) と再発との関連について比較・検討した。【結果】術後再発 (率) は 25 例 (56.8%) にみた。上記 4 つの病理因子と再発との関連を調べたところ、いずれも単独では再発因子とならず。一方、4 因子のうち 2 因子が重複して陽性となった症例の再発率は 76.0% となり、それ以外の症例の再発率 31.6% と比較して有意に予後不良であった。【まとめ】N1 肺癌に対する病理因子解析で、複合的な予後不良病理要素をみた場合は、再発に十分な注意が必要と考えられる。

## はじめに

肺門部リンパ節転移陽性 (N1) 非小細胞肺癌は系統的リンパ節郭清を伴う肺葉切除により根治が期待される一方、標準手術を行っても術後再発を生じる頻度は決して少なくはない。この理由として、病理学的悪性度が手術治療効果を凌駕する状況が潜在するためではないかと思わせる症例を時々経験する。そこで当院における N1 肺癌の術

後再発症例の実態を明らかにした上で、再発に関わる病理因子について検討を加えた。

## 対象と解析事項

2000-20年の期間に当院で手術治療 (肺葉切除+肺門縦隔リンパ節郭清) を実施し、病理学的に N1 と診断した非小細胞肺癌 44 例を対象とした。

術後再発 (率)、5 年および 10 年後生存率を算出した。その上で、年齢、性別、組織型 (腺癌/非腺癌)、手術アプローチ (開胸/胸腔鏡)、手術時間、術中出血量、リンパ節郭清範囲 (ND2a-1/ND2a-2)、術後補助化学療法実施の有無に関して、再発との関連を比較・解析した。

Kunio ARAKI et al

1) 国立病院機構松江医療センター呼吸器外科

2) 松江市立病院呼吸器外科 (R5.4.1より)

連絡先：〒690-8509 松江市乃白町32-1

松江市立病院呼吸器外科

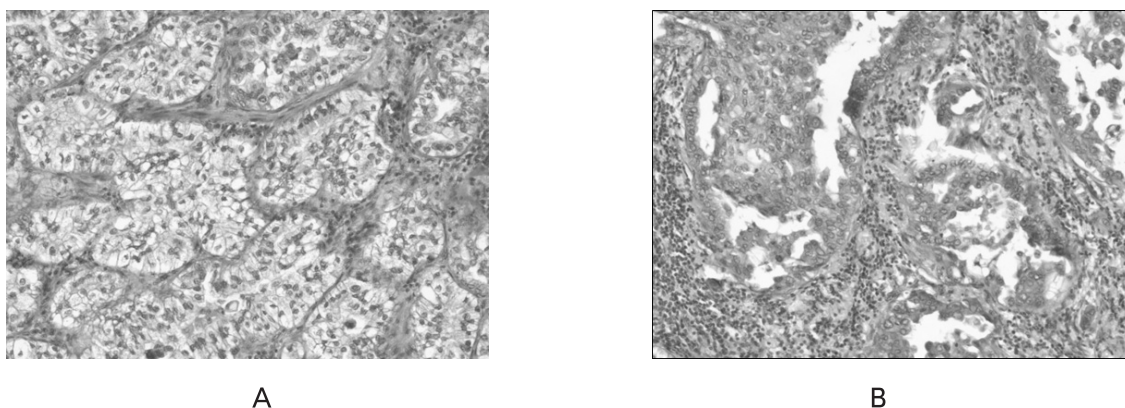


図1

A：淡明細胞への分化を伴う充実型発育を示す腺癌組織学的グレード3（低分化）成分  
 B：篩状腺管（cribriform）パターンを示す腺癌組織学的グレード3（低分化）成分

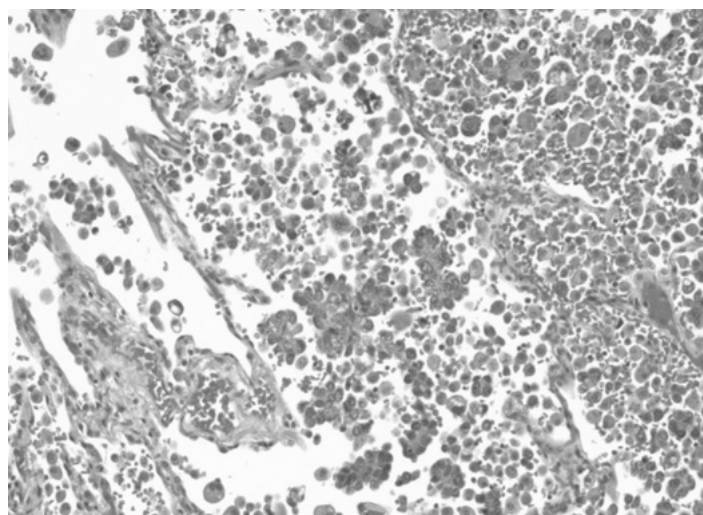


図2

STAS：小型腫瘍集塊が腫瘍辺縁の肺胞腔内を浮遊する像

続いて、従来から予後不良病理因子として指摘されている低分化組織形態（例として図1A：腺

癌 solid 成分<sup>1)</sup>、図1B：腺癌 cribriform 成分<sup>2)</sup>を示す)、静脈侵襲、胸膜浸潤、Spread Through Alveolar Spaces<sup>3)</sup> (STAS、図2) の4つの病理因子について、再発との関連を比較・解析した。

統計解析は Fisher の直接確率検定および Mann-Whitney U 検定法を、対象の変数に応じて用い比較した。

結 果

表1 N1非小細胞肺癌 術後再発・生存率

対象44例	
再発 (率)	25 (56.8%)
10年後生存率	46.6%
非癌死	7 (合併症死：1)

観察期間 (中央値) 月：6-204 (44)

術後観察期間は6 - 204ヶ月 (中央値44ヶ月)

表2 各因子毎の術後再発の比較

因子	再発	再発	非再発	p値
年齢 (中央値) y		36-81 (73)	56-81 (71)	n.s.
性別 (女/男)		10/15	6/13	n.s.
組織型 (腺癌/非腺癌)		18/7	10/9	n.s.
手術アプローチ (開胸/胸腔鏡)		9/16	12/7	n.s.
リンパ節郭清 (ND2a-1/ND2a-2)		16/9	6/13	n.s. (0.068)
手術時間 (中央値) min		128-307 (201)	114-368 (218)	n.s.
術中出血量 (中央値) ml		14-601 (196)	110-504 (132)	n.s.
術後補助化学療法 (有/無)		11/14	8/11	n.s.

表3 予後不良病理因子による術後再発の比較

病理因子	再発	非再発	p値
低分化組織形態 (G3*)	12	3	n.s. (0.056)
胸膜浸潤 (+)	11	6	n.s.
静脈浸潤 (+)	20	10	n.s.
STAS** (+)	8	2	n.s.

\* 胸部腫瘍WHO分類第5版における組織学的grade分類

\*\* spread through air spaces

を数えた。同側胸腔内・遠隔再発形式を併せた術後再発は25例 (再発率56.8%)、癌死・非癌死を併せた5年、10年後生存率は、各々59.4%、46.6%と算出された (表1)。

各臨床因子、組織型、手術因子、術後化学療法実施の有無での比較では、いずれの項目も再発との有意な相関はみられなかった (表2)。

続いて、方法の項で示した4つの予後不良病理因子について再発との関連を調べたところ、各々単独では再発因子とはならず (表3)。一方、4つの因子のうちいずれかの2つの因子が重複して陽性となった症例群の再発率は76.0%となり、それ以外の症例群の再発率31.6%と比較して有意に予後不良であった (表4)。

表4 病理因子2項目が重複して陽性となった場合の術後再発の比較

病理因子	再発 (率)	非再発	p値
2項目陽性	19 (76.0%)	6	0.008
その他	6 (31.6%)	13	

## 考 察

肺癌取扱い規約第7版<sup>1)</sup>において肺門リンパ節転移陽性 (N1) が定義に含まれる病理病期 Stage IIA, IIB 非小細胞肺癌の術後5年生存率は、2010年肺癌外科切除例の全国集計に関する肺癌登録合同委員会報告<sup>5)</sup>によると、各々64.1%、56.1%と算出されている。この数値は本検討 (自

施設)での結果と大きな相違はなく、どの施設においてもN1肺癌の治療の難しさが反映されているものとする。

過去の文献を検索しても、N1肺癌の予後因子についての検討は少ない。N1を含む病理病期II期非小細胞肺癌における予後因子を検討した報告<sup>6)</sup>では、肺門部の#10リンパ節まで転移の及ぶ肺癌症例や組織型が腺癌である症例が、それ以外の肺癌症例に比較してやや予後不良となったものの、有意な予後因子とはならず。一方、病理病期I期における予後予測病理因子に関する報告<sup>7)</sup>によると、組織学的グレードが独立した再発予測因子であることが示されている。今回改訂された胸部腫瘍WHO分類<sup>8)</sup>において、肺腺癌の組織学的グレード分類がまとまったことを受け、グレード3:低分化組織形態の病理像が具体的に著された。N1を含むII期進行肺癌においても、I期と同様に低分化組織形態が予後不良因子であることは想像に難くはない。ただしリンパ節転移を生じてくると複数の病理学的因子が複雑に絡み、単独の病理因子だけでは予後予測因子になりにくくなっていくのではないかと推論を掲げた。本検討は症例数の限られた解析ではあるが、II期肺癌においてはより一層、切除病理標本で複数の予後不良因子を組み合わせながら悪性度を十分に検討する意義が示されたものとする。

## 文 献

- 1) Matsuoka Y, et al, Prognostic significance of solid and micropapillary components in invasive lung adenocarcinomas measuring  $\geq 3$ cm: *Anticancer Res*, 36: 4923-30, 2016
- 2) Yang F, et al, Cribriform growth pattern in lung adenocarcinoma: more aggressive and poor

近年、PD-L1発現率1%以上の進行非小細胞肺癌の術後補助化学療法としてアテゾリムバブの有効性が示された<sup>9)</sup>ことに続き、EGFR変異陽性進行非小細胞肺癌の術後補助化学療法としてオシメルチニブの有効性が明らかとなり<sup>10)</sup>、進行肺癌に対する薬物治療が変革期に入ってきた。一方で、N1肺癌は拡大手術治療のみで完全治癒に至る症例もあり<sup>11)</sup>、再発リスク評価を確立した上での適切な治療選択が求められる。その意味において本検討で示した複数の予後不良病理因子を組み合わせた再発リスク評価が、一般病院での肺癌診療においてその一役となる可能性を期待したい。

## ま と め

N1肺癌は手術後の病理因子解析で予後不良症例を予測することがある程度可能であり、複合的な予後不良病理要素をみた場合は再発に十分に注意する必要があると考えられる。

本研究を開始するにあたり、院内迅速倫理審査委員会に諮り、実施の承認を得た

加えて、本論文要旨は第63回日本肺癌学会学術集会(2022年12月1日、於福岡市)で発表した。

## 利益相反 (Conflict of Interest: COI)

開示すべきCOIはない。

prognosis than acinar growth pattern: *Lung Cancer*, 147: 187-92, 2020

- 3) Kadota K, et al, Tumor spread through air spaces is an important pattern of invasion and impacts the frequency and location of recurrences following limited resection for small stage I lung

- adenocarcinomas: *J Thorac Oncol*, 10: 806-14, 2015
- 4) 日本肺癌学会編, 肺癌取扱い規約 第7版: 金原出版, 2010
  - 5) 岡見次郎, 他, 2010年肺癌外科切除例の全国集計に関する肺癌登録合同委員会報告-二次報告-: 肺癌, 59: 2-28, 2019
  - 6) 山岡憲夫, 他, II期非小細胞肺癌切除例の検討: 日呼外会誌, 11: 710-16, 1997
  - 7) 安川元章, 他, 病理病期I期非小細胞肺癌完全切除後の再発予測因子の検討: 日呼外会誌, 32: 432-41, 2018
  - 8) WHO Classification of Tumors Editorial Board, Thoracic tumours. 5th Edition: Lyon: International Agency for Research on Cancer World Health Organisation, 2021
  - 9) Felip E, et al., Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial: *Lancet*, 398: 1344-57, 2021
  - 10) Wu YL, et al, Postoperative chemotherapy use and outcomes from ADURA: Osimertinib as adjuvant therapy for resected EGFR-mutate: *J Thorac Oncol*, 17: 423-33, 2022
  - 11) Tsukioka T, et al: Combined sleeve lobectomy for centrally located primary lung cancer and lung cancer with hilar lymph node metastasis: *Jpn J Clin Oncol*, 50: 794-9, 2020