

## 平成24年度班研究報告 肺がんグループ

肺がんグループ代表 池田 徳彦

肺癌およびHLA研究に関する研究課題は「病理病期T1aN0M0（腫瘍径2cm以下、リンパ節転移陰性）肺癌患者に対する術後補助療法の適格性に関する研究」とし、早期肺癌に分類されるものの中で、悪性度が高く術後補助療法が必要とされる症例の選別を目的とした。

本研究は2012年5月18日、7月5日の班会議でコンセプトを確定し、11月22日の会議で先行研究に関する報告を行った。

肺癌の切除症例で病理学的にリンパ節転移がなく、腫瘍径2cm以上のものはテガフルウラシルを用いた術後補助療法により生存率が向上するというエビデンスがあり、臨床的にも推奨されている。過去の報告では2cm未満の症例は同薬剤の補助療法による上乗せ効果はないとされているが、このような症例の中にも早期に再発、転移する症例が存在し、補助療法により利益を受けるコホートが存在すると考えられる。組織学的所見、特に血管浸潤、リンパ管浸潤は予後不良因子とされるが、これに加えCT所見、max SUV、HLAの発現、EGFR発現などの因子を解析し、病理病期T1aN0M0肺癌のうち術後補助療法を必要とする悪性度の高い症例を選別することを目標とする。

前向き登録を前に今年度は先行研究としては、早期肺癌の予後と組織学的諸因子の関係を後ろ向きに解析した（J Thorac Oncol. 2012;7: 1263-127）。①当院で完全切除された病理病期IA非小細胞肺癌532例を対象として予後因子および再発予測因

子の検討を行った。術前術後補助療法施行例を除外し、年齢、性別、喫煙歴の有無、術前血清CEA値、腫瘍径、分化度、血管浸潤の有無、リンパ管侵襲の有無、組織型、術側、術式について、死亡あるいは再発をeventとして単変量・多変量解析を行った。5年生存割合、5年無再発割合はT因子別に各々T1a 87.1%、88.6%、T1b 77.2%、78.6%であった（全生存割合  $p = 0.013$ 、無再発割合  $p = 0.056$ ）。単変量解析では64歳以上、男性、喫煙者、腫瘍径2cm以上、低分化癌、血管浸潤（+）、リンパ管侵襲（+）、非腺癌、二葉切除以上が有意な予後因子であり、多変量解析では64歳以上（HR = 1.936、 $p < 0.001$ ）、男性（HR = 2.096、 $p = 0.005$ ）、腫瘍径2cm以上（HR = 1.501、 $p = 0.045$ ）、低分化癌（HR = 1.632、 $p = 0.028$ ）、リンパ管侵襲（+）（HR = 1.579、 $p = 0.042$ ）、非腺癌（HR = 1.704、 $p = 0.016$ ）が独立予後因子であった（表1）。再発予測因子として男性、低分化癌、血管浸潤（+）、リンパ管侵襲（+）、非腺癌の5項目が有意であり、多変量解析では低分化癌（HR = 1.925、 $p = 0.006$ ）、血管浸潤（+）（HR = 1.712、 $p = 0.020$ ）、リンパ管侵襲（+）（HR = 1.751、 $p = 0.017$ ）の3項目が独立再発予測因子であった。血管浸潤、リンパ管侵襲を脈管浸潤（VI）として、分化度（低分化 vs. 高中分化）、VIの有無によって層別化すると、再発予測因子の数別に5年無再発割合はそれぞれ、0個91.3%、1個79.5%、2個62.9%であった（0個 vs. 1個： $p < 0.001$ 、1個 vs. 2個： $p = 0.068$ ）。低分化癌と、男性、喫

表 1 Multivariate Cox proportional hazards regression analysis of overall survival

Variable	Risk factors	Hazard ratio	95% CI	p-value
Age	≥ 64	1.936	1.314-2.852	< 0.001
Gender	Male	2.096	1.251-3.510	0.005
Smoking status	Ever smoker	1.219	0.781-1.901	0.383
Tumor size	T1b (≥ 2.1cm)	1.501	1.009-2.233	0.045
Differentiation	Poor	1.632	1.054-2.527	0.028
Blood vessel invasion	Present	1.169	0.749-1.827	0.492
Lymph vessel invasion	Present	1.579	1.017-2.449	0.042
Histology	Non-adenocarcinoma	1.704	1.103-2.632	0.016
Type of surgery	More extensive resection (more than bilobectomy)	1.981	0.984-3.984	0.055

CI: confidence interval

煙者、VI 有り、非腺癌に有意な相関を認め、VI 有りと、男性、喫煙者、T1b、低分化癌に有意な相関を認めた。再発形式では低分化癌は高中分化癌 ( $p = 0.048$ ) と、また VI 有りは無し ( $p = 0.024$ ) と比較して有意に遠隔転移が多いことが明らかとなった。②組織学的 T1a-T2b 完全切除非小細胞肺癌 886 例を対象として、胸膜浸潤 (PL) の予後への影響について検討を行った。当院では全例弾性線維染色を用いて PL の判定を行っており、PL0 (胸膜浸潤なし)、PL1 (臓側胸膜弾力膜への浸潤)、PL2 (臓側胸膜表面への露出) の 5 年生存割合は各々 80.8%、63.7%、49.6%であった (PL0 vs. PL1:  $p = 0.002$ 、PL1 vs. PL2:  $p = 0.03$ )。単変量解析では男性、70 歳以上、喫煙者、腫瘍径 3 cm 以上、非腺癌、リンパ節転移 (+)、PL (+) の 7 項目が有意であり、多変量解析では喫煙、腫瘍径、組織型、リンパ節転移と共に PL (HR = 1.75、 $p < 0.001$ ) は独立予後因子であった。腫瘍径 3 cm 以下の 564 例において PL の有無はリンパ節転移の

有無と有意に相関していた ( $p < 0.001$ )。

このように早期肺癌において脈管浸潤、分化度、胸膜浸潤は腫瘍径を超える予後への影響があることが示唆され、リンパ節転移や遠隔再発との相関性も明らかとなった。これらの因子を有する症例の再発制御は極めて重要であり、小型であっても術後補助化学療法を考慮すべき集団であると考えられた。