



Optimal method for measuring invasive size that predicts survival in invasive mucinous adenocarcinoma of the lung

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2024-01-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 沖, 智成 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000067

博士（医学） 沖 智成

論文題目

Optimal method for measuring invasive size that predicts survival in invasive mucinous adenocarcinoma of the lung

(浸潤性粘液性肺腺癌の予後を予測する最適な浸潤径の測定方法)

論文の内容の要旨

[はじめに]

浸潤性粘液性肺腺癌 (IMA) は肺腺癌の亜型の一つで、豊富な細胞内粘液を有する杯細胞を特徴としており、2015年の世界保健機関 (WHO) 分類で新たに規定された。2017年に発刊された TNM 分類第 8 版より、非粘液性腺癌においては肺胞上皮置換型成分を非浸潤性病変としたため、肺腺癌の浸潤径は肺胞上皮置換型成分を除外して計測することとなった。しかし、IMA の肺胞上皮置換型の領域は、気腔が粘液で満たされて広範囲に進展することから、浸潤成分である可能性があった。しかし、IMA における肺胞上皮置換型成分の予後的意義は明らかになっていない。また、IMA は気腔粘液を伴う肺胞上皮置換型成分で広範囲に進展することから、同領域を含むか否かで浸潤径が大きく変わる。そこで本研究は、IMA の予後を予測する最適な病理学的浸潤径の測定方法を定義することを目的とした。

[患者ならびに方法]

2004年1月から2015年12月の間に国立がん研究センター東病院で肺腺癌の完全切除術を受けた患者のうち、10%以上の杯細胞を含み、病理学的にリンパ節転移および遠隔転移がなく、術前治療を受けていない症例を対象とした。情報は医療記録より後方視的に収集され、IMA の診断は2015年版の WHO 分類に従って2人の病理医により確定された。本研究は、2017年にがんセンター東病院の倫理審査委員会の承認を得て行われた (2017-428)。

2015年の WHO 分類に従って、豊富な細胞質内粘液と核が基底部に圧排された杯もしくは円柱状の腫瘍細胞を有する腺癌を IMA と定義した。

肺腺癌の浸潤部は、肺胞上皮置換型以外の組織亜型もしくは腫瘍細胞浸潤を伴う間質と定義されているが、それに加えて本研究では次の2つの方法で IMA の浸潤径を測定した。肺胞上皮置換型成分を浸潤径から除外する方法 (ELM) と、肺胞腔が粘液で満たされている肺胞上皮置換型成分を浸潤径に含む方法 (ILM) である。TNM 分類第 8 版に基づいて、それぞれの方法で測定された浸潤径に従った病理病期を決定した。

最初の2年間は3か月ごと、それ以降は6か月ごとに経過観察を行い、10年間追跡を行った。全生存期間 (OS) は手術日から生存最終確認日もしくは死亡日までの日数で計算した。

各臨床病理学的因子の OS に対する影響について Cox 回帰モデルで単変量解析を行い、有意であった因子を用いて多変量解析を行った。モデルの予測能と識別能の比較のために C 統計量 (CPE) と赤池情報量規準 (AIC) を評価した。

生存曲線はカプランマイヤー法で作成し、ログランク検定で比較した。

[結果]

対象は 101 症例で、手術時年齢中央値は 66 歳、49%が男性、観察期間中央値は 6 年であった。病理学的腫瘍径中央値は 2.8 cm で、49%に粘液で肺胞腔が満たされた肺胞上皮置換型成分を認めた。浸潤径の中央値は、ELM で計測した場合は 1.4 cm、ILM で計測した場合は 2.1 cm で、ILM の浸潤径に従って T 分類を行うと (T-ILM)、ELM に従った場合の T 分類 (T-ELM) から 18 例の病期が上がった。全生存期間に対する Cox 回帰分析では、ELM で計測した浸潤径のハザード比が ILM で計測した浸潤径のハザード比より高値であった (1.38 対 1.19)。AIC は ELM の浸潤径の方が ILM の浸潤径より小さく、識別能が高い結果となった。また、CPE は ELM の浸潤径の方が ILM の浸潤径より大きく、予測能が高い結果となった。T-ELM の生存曲線は各病期が分離していたが、T-ILM の生存曲線では T3 と T4 で交差がみられた。また、T-ELM から T-ILM で病期が上がった 18 例と病期の変わらなかつた 83 例で生存率を比較しても有意差は見られなかつた。

[考察]

ELM で計測した浸潤径は、ILM で計測した浸潤径より、モデルへの当てはまりがよく、識別能と予測能が高いことから、ELM の方が ILM より予後を適切に予測する浸潤径の測定法であった。T 分類においても、ELM に従った T-ELM 方が、ILM に従った T-ILM よりも、各病期の生存曲線が分離していた。ELM の方が ILM より予後予測能に優れる機序について、本研究では次のような仮説を考えた。IMA の肺胞上皮置換型成分の領域は、粘液で肺胞腔が満たされていたとしても既存の肺胞構造が破壊されることはなく、腫瘍細胞の核異型も乏しい。従って、IMA の肺胞上皮置換型成分の浸潤能は低いと予想された。また、IMA は肺胞上皮置換型増殖により広範囲に進展する傾向があり、浸潤径の測定法による予後への影響は、T3 や T4 のような進行期でより顕著になったと考えられた。さらに、T-ILM で T-ELM より病期が上がった集団の予後が、病期が上がらなかつた集団の予後と変わらないことは、IMA において肺胞上皮置換型成分が予後に寄与していないことを示唆した。以上より、ILM より ELM で計測した浸潤径に基づいて病期分類を行うべきであると考えられた。

本研究の限界としては、次のような点がある。まず、後方視的研究のため選択バイアスを除外することはできない。手術症例のみを対象としており、本研究の結果の適法は、手術の適応となるステージ III 以下に制限される。次に、IMA は希少で症例数が少ないため、サブステージの解析はできていない。最後に、現在の TNM 分類は非粘液性腺癌の予後に基づいて作成されており、IMA の予後をさらに正確に反映するには新たな分類法が必要となる可能性がある。

[結論]

ELM は ILM に比べて高い予後予測能を示した。従って、IMA の病理学的浸潤径は肺胞上皮置換型成分を除外して計測するべきである。