

非小細胞肺癌の微小リンパ節転移と予後についての検討

川口晃司¹・谷田部恭²・岡阪敏樹¹・遠藤秀紀¹・雪上晴弘¹・
森 正一¹・波戸岡俊三¹・篠田雅幸¹・光富徹哉¹

要旨 — **目的.** 非小細胞肺癌におけるリンパ節転移巣の大きさや形態と予後との関係について検討した. **方法.** 1996年1月から1998年12月までに一肺葉以上切除と縦隔リンパ節郭清を行った201例のリンパ節標本について、転移巣の最大径と形態を評価した. 形態については、sinus permeation (SP)/stromal change (SC)/extracapsular invasion (ECI)の有無について検討した. **結果.** pN0は145例、pN1は20例、pN2は36例であった. 2mm以下の微小リンパ節転移 (micrometastasis; mi) は、pN1で5例とpN2で4例認められ、2mmを超える転移群 (macrometastasis; ma) と生存比較したが、pN1mi vs pN1maでは $p=0.439$ 、pN2mi vs pN2maでは $p=0.319$ と有意差は認めなかった. しかしmi 9例中、SP/SC/ECIを認めなかった4例はすべて4年以上無再発生存した. **結論.** 非小細胞肺癌における微小リンパ節転移や形態を組み込んだ病期分類の細分化を行うことにより、より明瞭な予後の指標を示すことができると考える. (肺癌. 2006;46:23-26)

索引用語 — 非小細胞肺癌, 微小リンパ節転移, 転移リンパ節形態

Relationship Between Prognosis and Nodal Micrometastasis in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer

Kouji Kawaguchi¹; Yasushi Yatabe²; Toshiki Okasaka¹; Hideki Endo¹; Haruhiro Yukiue¹;
Shoichi Mori¹; Shunzo Hatooka¹; Masayuki Shinoda¹; Tetsuya Mitsudomi¹

ABSTRACT — **Objective.** We analyzed the relationship between prognosis and size or pattern of lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer. **Methods.** We evaluated the largest diameter and pattern of lymph node metastases in 201 patients who had undergone at least a lobectomy with dissection of mediastinal lymph nodes for primary lung cancer between January 1996 and December 1998. For patterns of lymph node metastases, we evaluated resected lymph nodes for the presence of sinus permeation (SP), stromal change (SC), and extracapsular invasion (ECI). **Results.** The pathological status of lymph node metastases was pN0 in 145 patients, pN1 in 20 patients, and pN2 in 36 patients. Micrometastases (mi) as defined between 0.2 mm and 2 mm in largest diameter were detected in 5 patients with pN1 disease and 4 patients with pN2 disease. There was no significant difference (pN1mi vs pN1ma; $p=0.439$, pN2mi vs pN2ma; $p=0.319$) between micrometastases and macrometastases (ma). However, among 9 patients with micrometastases, all 4 patients with no SP, SC, or ECI survived more than 4 years without recurrence. **Conclusion.** Subdividing TNM stage by size and pattern of lymph node metastases would more accurately predict patient prognosis. (JLCC. 2006;46:23-26)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, Micrometastasis, Pattern of LN metastasis

愛知県がんセンター¹胸部外科部, ²遺伝子病理診断部.

別刷請求先: 川口晃司, 名古屋大学医学部附属病院呼吸器外科,
〒466-8550 昭和区鶴舞町 65 (e-mail: gucci@med.nagoya-u.ac.jp).

Department of ¹Thoracic Surgery, ²Pathology and Molecular Diagnostics, Aichi Cancer Center Hospital, Japan.

Reprints: Kouji Kawaguchi, Division of General Thoracic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan (e-mail: gucci@med.nagoya-u.ac.jp).

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

背景

非小細胞肺癌におけるリンパ節転移陽性例は一般に予後不良である。しかしながら、同じN stageであっても予後に関していくつかは細分化できるという報告がある。¹ 2002年発行の第6版AJCC癌病期分類マニュアルは、² 乳癌・大腸癌・他の悪性新生物のリンパ節転移において、微小転移などを含めて細分化しており、日本の乳癌取扱い規約³もこれを採用している。一方非小細胞肺癌においては、免疫組織化学染色法により、微小リンパ節転移が見つければ予後不良であるという報告がいくつかあるのに対し、^{4,6} 微小リンパ節転移があっても予後にはあまり影響しないという報告もみられる。^{7,8} そこで今回、非小細胞肺癌におけるリンパ節微小転移や転移形態の予後に及ぼす影響について検討した。

対象と方法

1996年1月から1998年12月までの3年間に当科で施行した非小細胞肺癌手術例281例のうち、術前治療な

しで一肺葉以上切除と縦隔リンパ節郭清を行った214例を対象とした。その中でリンパ節転移陽性例69例について、HE染色された転移リンパ節標本を見直し、転移巣の最大径を測定し、またその形態について評価した。原発巣からリンパ節への直接浸潤のみの13例は除外した。多発リンパ節転移例については、同じ群ならば最大径の転移リンパ節を解析対象とした。

リンパ節転移巣の大きさによる分類については、乳癌などで適用されているAJCC癌病期分類マニュアル第6版²を参照し、0.2 mm以下をisolated tumor cells (ITC)、0.2 mmを超えるが2 mm以下のものをmicrometastasis (mi, Figure 1A)、2 mmを超えるものをmacrometastasis (ma)とした。

転移形態については、sinus permeation⁹ (SP; リンパ節の辺縁の洞に癌細胞が浮遊している状態, Figure 1B)、stromal change¹⁰ (SC; 線維化, Figure 1C)、extracapsular invasion¹⁰ (ECI; 被膜外に浸潤した状態, Figure 1D)の有無について検討した。

生存曲線はKaplan-Meier法によって作成し、log-rank

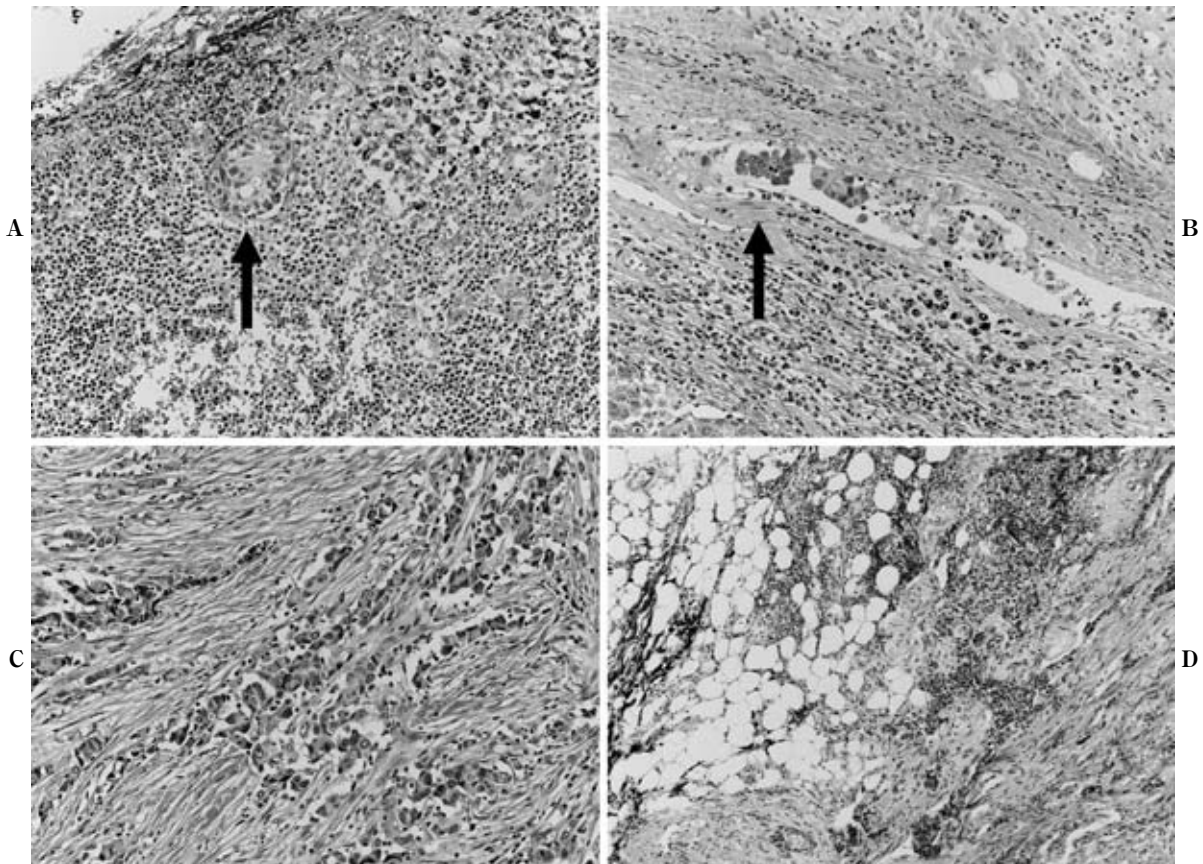


Figure 1. A. Micrometastasis (mi): 0.2 mm < largest diameter \leq 2 mm. B. Sinus permeation (SP): tumor cells permeate lymphatic sinus. C. Stromal change (SC): intermingling with adenocarcinoma cells, dense fibrosis is apparent. D. Extracapsular invasion (ECI): metastatic cancer cells invade beyond the lymph node capsule.

検定によって比較した. $p < 0.05$ をもって統計学的に有意差ありと判定した.

結果

直接浸潤の 13 例を除いた対象 201 例の内訳を Table 1 に示す. pN0 は 145 例, pN1 は 20 例, pN2 は 36 例であった. そのうち微小転移である pN1mi は 5 例, pN2mi は 4 例であった. 最大径 0.2 mm 以下の ITC は 1 例もみられなかった.

それぞれの生存曲線を Figure 2A, 2B に示す. pN 分類別では, pN0 vs pN1 は $p = 0.178$, pN0 vs pN2 は $p < 0.0001$, pN1 vs pN2 は $p = 0.059$ であった. 次に micrometastasis と macrometastasis に分けて予後の検討を行うと, pN1mi と pN1ma では 5 年生存率がそれぞれ 80% と 55.1%, pN2mi と pN2ma ではそれぞれ 50% と 36.3% であったが, 有意ではなかった ($p = 0.439$, $p = 0.319$). 一方, pN0 vs pN1mi では $p = 0.897$, pN1 vs pN2mi では $p = 0.684$ であり, micrometastasis と 1 段上の pN stage との

間に予後の差を認めなかった.

形態については, リンパ節転移陽性 56 例において, SP は 28 例・SC は 29 例・ECI は 18 例にそれぞれ認めた. なお 1 個の転移リンパ節に複数の形態がみられた場合は重複して数えた.

次に N1mi と N2mi の 9 例の詳細を Table 2 に示す. SP は 5 例に認めたが, SC と ECI は 1 例にも認めなかつ

Table 1. Characteristics of the 201 Patients

Sex	male	126 (63%)
	female	75 (37%)
Histology	Adenocarcinoma	137 (68%)
	Squamous cell ca.	40 (20%)
	others	24 (12%)
pT	T1	96 (48%)
	T2	86 (43%)
	T3	19 (9%)
pN	N0	145 (72%)
	N1	20 (9%)
	N1mi	5 (2%)
	N1ma	15 (7%)
	N2	36 (18%)
	N2mi	4 (2%)
	N2ma	32 (16%)

Table 2. Patients With Micrometastasis

	Age/Sex	TNM	Size of metastasis (mm)	SP	SC	ECI	Status	Survival (days)
N1mi	57M	1-1-0	0.50	-	-	-	A	1676
	45M	1-1-0	0.53	+	-	-	A	1759
	46M	1-1-0	1.08	-	-	-	A	2033
	62F	2-1-0	1.69	+	-	-	D	820
	51F	1-1-0	1.56	-	-	-	A	2529
N2mi	73M	2-2-0	1.80	+	-	-	A	2648
	67F	1-2-0	0.45	+	-	-	D	1216
	71M	2-2-0	0.84	+	-	-	D	1446
	68F	2-2-0	1.57	-	-	-	A	2438

All three patients who died because of recurrence had sinus permeation.

SP: sinus permeation, SC: stromal change, ECI: extracapsular invasion

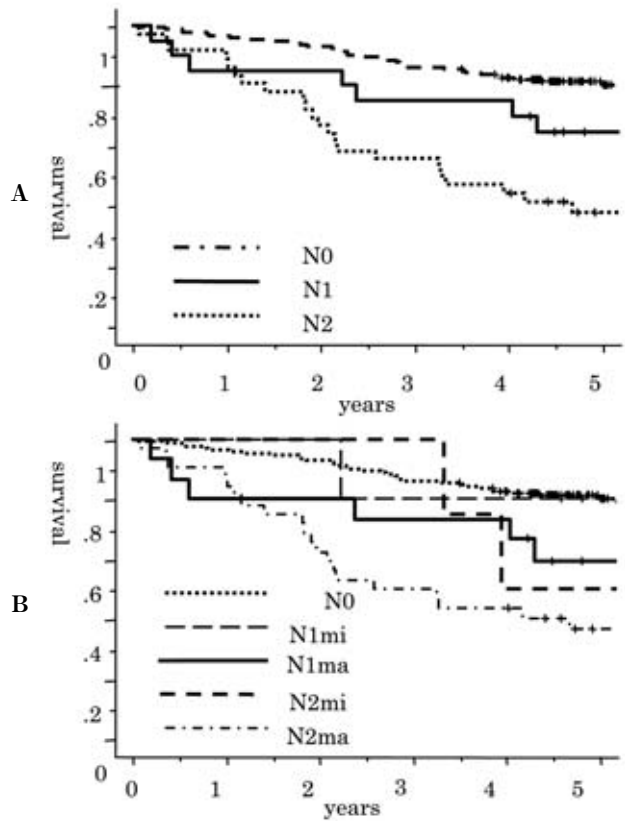


Figure 2. A. Survival curves according to N stage by Kaplan Meier method. B. Survival of micrometastases vs macrometastases.

た。9例のうち3例が再発・癌死したが、いずれもSPを認めた。

考 察

非小細胞肺癌においては、リンパ節転移は重要な予後予測因子である。しかしリンパ節転移陽性であっても長期生存する例もあり、^{1,11} 微小リンパ節転移例もその中のひとつと考えられる。これまでは、抗サイトケラチン抗体などをを用いた免疫組織化学染色法や分子生物学的方法によって微小リンパ節転移を検出し、予後を比較するという報告例はあるが、^{4,6} 現時点では一般的ではない。そこで我々は日常的に行われているHE染色の標本を用いて、転移巣の大きさだけでなく形態についても検討してみた。

今回、単変量解析では統計学的有意差が得られなかったが、微小転移9例中6例が4年以上無再発生存していた。また今回は1例も認めなかったが、ITCはさらに予後良好と思われ、病期分類としてはpN0と分類できる可能性がある。⁸ 肺癌においては、すでにITCはpN0と分類されている。³

リンパ節転移巣の形態については、ある程度進展すると線維化(SC)や壁外浸潤(ECI)が起こることは想像できるが、周囲のリンパ洞の癌細胞の存在(SP)は微小転移の段階でも認めた。微小転移9例のうち3例が再発・癌死しているが、いずれもリンパ洞に癌細胞が存在していた。肺癌においては、pN0病期でもリンパ節の入り口(sinus)に癌細胞が存在すると予後不良因子になるという報告はあるが、⁹ 今回はすでにリンパ節に転移している症例であり、理由ははっきり分からないのでより多くの症例で検討が必要である。現在はどの領域の癌においても転移組織の形態は病期分類に組み込まれていないが、形態も組み込んだ病期分類の細分化も成り立つ可能性がある。

今回の検討は少数例であり、より多数例での検討が必要であるが、転移リンパ節は進行とともにその大きさ・形態も変化していくものであり、予後を反映した分類を検討する余地があると考えられた。

REFERENCES

1. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol*. 2000;18:2981-2989.
2. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual, 6th ed*. New York: Springer; 2002.
3. 日本乳癌学会, 編集. 乳癌取扱い規約, 第15版. 東京: 金原出版; 2004.
4. Izbicki JR, Passlick B, Hosch SB, et al. Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in non-small-cell lung cancer: significance of nodal micrometastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:623-630.
5. Maruyama R, Sugio K, Mitsudomi T, et al. Relationship between early recurrence and micrometastases in the lymph nodes of patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:535-543.
6. Gu CD, Osaki T, Yasumoto K, et al. Detection of micrometastatic tumor cells in pN0 lymph nodes of patients with completely resected nonsmall cell lung cancer: impact on recurrence and Survival. *Ann Surg*. 2002; 235:133-139.
7. Ahrendt SA, Yang SC, Wu L, et al. Molecular assessment of lymph nodes in patients with resected stage I non-small cell lung cancer: preliminary results of a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:466-474.
8. Marchevsky AM, Qiao JH, McKenna RJ, et al. The prognostic significance of intranodal isolated tumor cells and micrometastases in patients with non-small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:551-557.
9. Colpaert C, Vermeulen P, Van Marck E, et al. Early distant relapse in "node-negative" breast cancer patients is not predicted by occult axillary lymph node metastases, but by the features of the primary tumour. *J Pathol*. 2001; 193:442-449.
10. Fisher ER, Wang J, Wolmark N, et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*. 2002;95:681-695.
11. Okada M, Tsubota N, Matsuoka H, et al. Prognosis of completely resected pN2 non-small cell lung carcinomas: what is the significant node that affects survival? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118:270-275.