

ORIGINAL ARTICLE

非小細胞肺癌における開胸時洗浄細胞診陽性症例についての検討

船越康信<sup>1</sup>・竹内幸康<sup>1</sup>・野尻 崇<sup>1</sup>・  
木村 亨<sup>1</sup>・前田 元<sup>1</sup>

Pleural Lavage Cytology Immediately After Thoracotomy  
in Non-small Cell Lung Cancer

Yasunobu Funakoshi<sup>1</sup>; Yukiyasu Takeuchi<sup>1</sup>; Takashi Nojiri<sup>1</sup>;  
Toru Kimura<sup>1</sup>; Hajime Maeda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General Thoracic Surgery, Toneyama National Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** The prognostic significance of pleural lavage cytology (PLC) in association with thoracotomy is controversial. We evaluated the clinical relevance of PLC findings in primary lung cancer cases. **Methods.** We retrospectively evaluated 302 patients who underwent PLC immediately after thoracotomy between 1999 and 2007. The outcomes of patients with positive PLC findings were compared with those with negative findings. **Results.** Twenty patients (6.6%) had positive PLC findings, which were observed more frequently in cases with advanced pathologic stages, greater involvement of lymph nodes and pleural involvement. In addition, patients with positive findings had a significantly higher recurrence rate than those with negative findings (70% vs. 28%,  $p < 0.0001$ ). As for recurrence pattern, patients with positive PLC findings had a local recurrence more frequently than those with negative findings (21% vs. 3%,  $p = 0.02$ ). There were no significant differences in overall survival between the groups; however, disease-free survival of patients with positive findings was significantly worse than that of those with negative findings ( $p < 0.0001$ ). **Conclusion.** PLC findings are important in predicting distant metastasis as well as local recurrence, and positive findings should be regarded as subclinical malignant pleural effusion.

(JLCC. 2009;49:1006-1010)

**KEY WORDS** — Pleural lavage cytology, Non-small cell lung cancer, Recurrence, Surgery

Reprints: Yasunobu Funakoshi, Department of General Thoracic Surgery, Toneyama National Hospital, 5-1-1 Toneyama, Toyonaka, Osaka 560-8552, Japan (e-mail: funakosy@toneyama.go.jp).

Received March 23, 2009; accepted June 17, 2009.

**要旨** — **背景.** 原発性肺癌手術症例の中には開胸時に明らかな胸水貯留や播種病巣を認めないにもかかわらず、胸腔内洗浄細胞診が陽性を示すことがある。**方法.** 1999年からの9年間に開胸時胸腔内洗浄細胞診を302例に施行した。うち陽性は20例(6.6%)で、陰性は282例(93.4%)であった。この2群間で再発形式、予後などの比較検討を行った。**結果.** 臨床病期では両群間に差を認めなかったが、病理病期では陽性症例でIII期以上の割合が高かった(45% vs 13%;  $p = 0.014$ )。病理学的N因子では陽性症例でN2の割合が有意に高く(40% vs 9%;  $p = 0.001$ )、病理学的P因子においても陽性症例で

P2, 3の割合が有意に高かった(55% vs 11%;  $p < 0.0001$ )。また陽性症例では70%に再発を認め、術後再発率が有意に高かった( $p < 0.0001$ )。初再発部位に関しては陽性症例で21%に局所再発を認め、局所再発の割合が有意に高かった( $p = 0.02$ )。生存率では両群間に有意差は認めなかったが、陽性症例の方が予後不良であった(5年生存率46% vs 71%)。無再発生存期間では陽性症例の方が陰性症例よりも有意に短かった( $p < 0.0001$ )。**結論.** 開胸時胸腔内洗浄細胞診陽性症例の術後再発率は高く、局所再発のみならず遠隔転移にて再発することが多い。洗浄細胞診陽性症例の再発を予防する集学的治療の確立が必

<sup>1</sup>独立行政法人国立病院機構刀根山病院呼吸器外科。

別刷請求先：船越康信，独立行政法人国立病院機構刀根山病院呼吸器外科，〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5-1-1 (e-mail:

funakosy@toneyama.go.jp)。

受付日：2009年3月23日，採択日：2009年6月17日。

要であろうと思われた。

索引用語 —— 胸腔内洗浄細胞診, 非小細胞肺癌, 再発,

手術

## はじめに

悪性胸水は TNM 分類にて T4 と分類され手術適応外とされているため, 術前に胸水の存在を指摘されていない症例でも開胸後すぐに悪性胸水や播種病巣の有無を検索し, 手術適応を判断する必要がある。一方で原発性肺癌手術症例の中には開胸時に明らかな胸水貯留や播種病巣を認めないにもかかわらず, 胸腔内洗浄細胞診が陽性を示すことがある。しかし開胸時胸腔内洗浄細胞診は現在も staging や手術適応に考慮されていない。開胸時胸腔内洗浄細胞診が陽性である頻度は, 原発性肺癌切除症例の 3.6~12% であると報告されている。<sup>1,9</sup> 洗浄細胞診陽性症例の予後は, 陰性症例と比して不良であるという報告がほとんどであり,<sup>1,6</sup> さらに中には悪性胸水陽性症例と同様に予後不良であるとの報告もみられる。<sup>1,3</sup> しかしながら洗浄細胞診陽性症例の再発形式や予後については様々な報告があり, いまだ明らかでないことも多い。

今回我々は開胸時胸腔内洗浄細胞診陽性症例の再発形式や予後について retrospective に検討し, 開胸時胸腔内洗浄細胞診の臨床的意義について検討を行った。

## 対象と方法

対象は 1999 年 1 月から 2007 年 12 月までの 9 年間に当科にて開胸時に胸腔内洗浄細胞診を施行した非小細胞肺癌症例 302 例とした。洗浄細胞診の方法は開胸後または胸腔鏡審査後すぐに, 胸腔内操作の開始前に行った。生理的食塩水 20 ml を責任肺葉付近に散布し, 洗浄液を回収したのち迅速細胞診断を行った。細胞診はパパニコロ染色にて negative, suspected, positive の 3 つに分類し, positive であったものを陽性症例とした。癒着または胸壁浸潤症例, CT の画像所見で限局性のすりガラス状陰影 (ground glass opacity) を呈する症例は検討に加えなかったが, 微量胸水を認めるもシリンジでの回収が不能であった症例は検討に加えた。洗浄細胞診陽性症例と陰性症例との 2 群間で再発形式, 予後などの比較検討を行った。初再発部位に関しては, 悪性胸水および播種での再発を局所再発とし, その他を遠隔転移再発とした。全症例の平均観察期間は 44.8 ヶ月 (10.1~115.5 ヶ月) であった。

## 検 定

各群間の比較は, *t* 検定または  $\chi^2$  検定にて行った。生存

曲線および無再発生存曲線は肺癌死および肺癌再発をイベントとして Kaplan-Meier 法にて算出し, log-rank test にて有意差を検定した。 $p < 0.05$  をもって統計学的に有意差ありと判断した。

## 結 果

### 1. 患者背景

洗浄細胞診の陽性は 20 例 (6.6%) で, 陰性は 282 例 (93.4%) であった (Table 1)。性別では陽性症例で女性の割合が高かった ( $p = 0.03$ )。年齢, 組織型, 術前 CEA 値, 腫瘍径において両群間に有意差を認めなかったが, 陽性症例で腺癌の割合が高く 90% を占めた。

### 2. 手術因子

臨床病期では両群間に有意差は認めなかったが ( $p = 0.73$ )。病理病期では陽性症例で III 期以上の割合が高かった ( $p = 0.014$ )。術式や根治性には有意差を認めなかった (Table 2)。病理学的 T 因子では両群間に有意差は認めなかったが, 病理学的 N 因子では陽性症例では N2 が 40% であり, 陰性症例よりも N2 の割合が有意に高かった ( $p = 0.001$ )。病理学的 P 因子においても陽性症例では P2 が 50% であり, 陰性症例よりも P2 の割合が有意に高かった ( $p < 0.0001$ ) (Table 3)。

Table 1. Clinical Characteristics

	Positive (n=20)	Negative (n=282)	p-value
Gender			
Male	8	183	0.03
Female	12	99	
Age			
Median $\pm$ SD (yr)	66.4 $\pm$ 7.4	65.1 $\pm$ 9.1	0.56
$\leq$ 64 yr	8	120	
$\geq$ 65 yr	12	162	
Histology			
Adenocarcinoma	18	197	0.055
Squamous cell carcinoma	1	77	
Large cell carcinoma	0	2	
Others	1	6	
CEA			
High ( $> 7.0$ ng/ml)	6	55	0.26
Tumor size			
Median $\pm$ SD (cm)	2.8 $\pm$ 0.8	3.1 $\pm$ 1.7	0.53
$\leq$ 3.0 cm	7	161	
$>$ 3.1 cm	13	121	

**Table 2.** Operation

	Positive (n=20)	Negative (n=282)	p-value
Clinical stage I	16	216	0.73
II	3	31	
III	0	34	
IV	1	1	
Pathologic stage I	10	212	0.014
II	1	35	
III	8	33	
IV	1	2	
Surgical procedure			
Lobectomy	18	242	0.60
Bilobectomy	2	11	
Pneumonectomy	0	9	
Segmentectomy	0	15	
Wedge resection	0	5	
Curability			
Complete resection	19	279	0.14
Incomplete resection	1	3	

**Table 3.** Pathologic Characteristics

	Positive (n=20)	Negative (n=282)	p-value
pT status			
pT1	8	151	0.49
pT2	11	115	
pT3	0	8	
pT4	1	8	
pN status			
pN0	11	224	0.001
pN1	1	32	
pN2	8	26	
Pleural involvement			
P0	2	188	<0.0001
P1	7	63	
P2	10	20	
P3	1	11	

### 3. 予後および再発部位

平均観察期間 44.8 ヶ月において陽性症例では無再発生存 6 例 (30%), 再発生存 7 例 (35%), 死亡 7 例 (35%) であった。陰性症例では無再発生存 201 例 (71%), 再発生存 18 例 (6%), 死亡 63 例 (22%) であり, 陽性症例での術後再発が有意に高かった ( $p < 0.0001$ ) (Table 4)。初再発部位に関しては, 陽性症例では 14 例に再発を認め, 局所再発 3 例 (21%), 遠隔転移 11 例 (79%) であった。一方, 陰性症例では 69 例に再発を認め, 局所再発 2 例 (3%), 遠隔転移 66 例 (96%) であり, 陽性症例で局所再発の割合が有意に高かった ( $p = 0.02$ ) (Table 5)。陽性症例では 6 例に cisplatin 50 mg での胸腔内化学療法

**Table 4.** Prognosis According to the Results of Pleural Lavage Cytology

	Positive (n=20)	Negative (n=282)	p-value
Alive	6	201	<0.0001
Alive with recurrence	7	18	
Dead	7	63	

**Table 5.** Recurrence Pattern According to the Results of Pleural Lavage Cytology

	Positive (n=14)	Negative (n=69)	p-value
Local	3	2	0.02
Local+distant	0	1	
Distant	11	66	

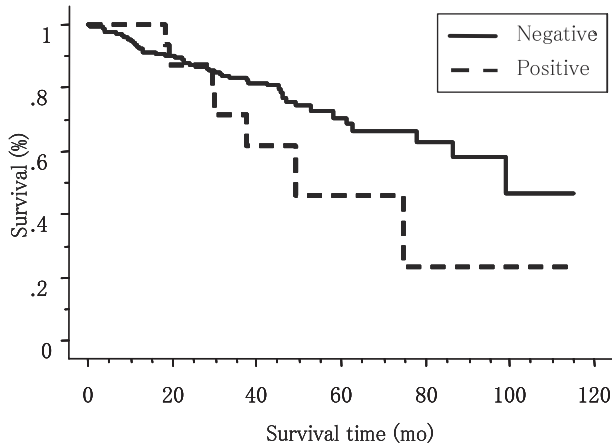
を, 8 例 (IB 期 1 例, IIB 期 1 例, IIIA 期 6 例) に carboplatin + paclitaxel での adjuvant chemotherapy を 2 コース施行した。一方, 陰性症例では計 24 例 (IB 期 5 例, IIA 期 3 例, IIB 期 5 例, IIIA 期 9 例, IIIB 期 2 例) に adjuvant chemotherapy (carboplatin + paclitaxel 17 例, その他 7 例) を 1~6 コース (平均 3.0 コース) 施行した。

### 4. 生存率および無再発生存期間

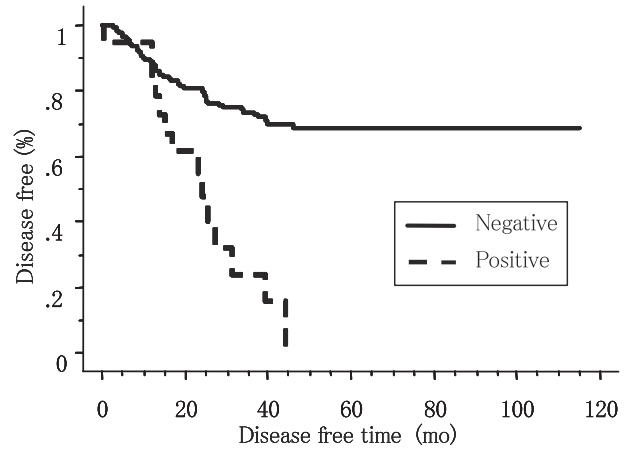
病期全体での 5 年生存率は陰性症例で 70.6%, 陽性症例で 46.0% であり有意差は認められなかったが, 陽性症例の方が予後不良であった (Figure 1)。病理病期 I 期の症例のみの解析でも陰性症例の 5 年生存率は 82.6%, 陽性症例は 71.4% であり有意差は認められなかったが, 陽性症例の方が予後不良であった (Figure 2)。病期全体での無再発生存期間の検討では陽性症例の方が陰性症例よりも有意に短かった ( $p < 0.0001$ ) (Figure 3)。また病理病期 I 期の症例のみの解析でも同様に陽性症例の方が陰性症例よりも有意に短かった ( $p < 0.0001$ ) (Figure 4)。洗淨細胞診陽性症例に対する再発予防治療として cisplatin での胸腔内化学療法を施行した 6 例の 5 年生存率は 50.0%, 施行しなかった 14 例は 41.8% であった ( $p = 0.76$ )。また adjuvant chemotherapy を施行した 8 例の 5 年生存率は 57.1%, 施行しなかった 12 例は 50.0% であった ( $p = 0.45$ )。

### 考 察

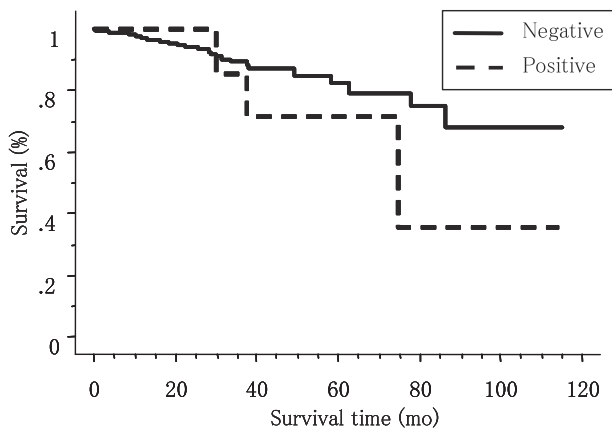
開胸時胸腔内洗淨細胞診の手技は報告によって様々であるが, 陽性を示す頻度は 3.6~12% と報告されている。<sup>1-9</sup> 今回我々は生理的食塩水 20 ml を責任肺葉付近に散布して洗淨細胞診を施行したが, 洗淨細胞診の陽性率は 6.6% であり, 他の報告とほぼ同等の結果であった。組



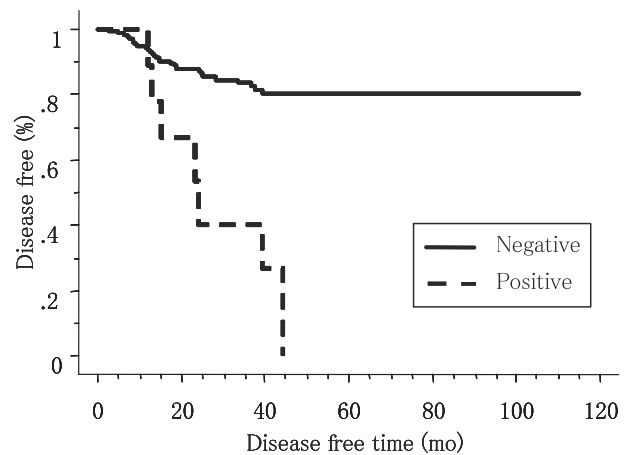
**Figure 1.** Postoperative survival of all patients according to the results of pleural lavage cytology.



**Figure 3.** Disease-free survival of all patients according to the results of pleural lavage cytology.



**Figure 2.** Postoperative survival of patients with pathologic stage I according to the results of pleural lavage cytology.



**Figure 4.** Disease-free survival of patients with pathologic stage I according to the results of pleural lavage cytology.

織型別の検討では陽性症例の90%が腺癌であり、扁平上皮癌はわずか5%に過ぎなかった。有意差は認められなかったものの他の報告同様に腺癌の割合が高く、<sup>1,2,4,6,8</sup>特に腺癌症例では開胸時胸腔内洗浄細胞診が重要であると考えられた。今回の検討では肉眼的P因子と病理学的P因子との不一致は12.3%にみられ、特に細胞診陽性例での不一致は30% (20例中6例)であった。また陽性例20例のうち4例は肉眼的にP0と診断されていた。Kondoら、Satohらは、洗浄細胞診の結果は病理学的P因子と関連が大きいと報告している。<sup>1,5</sup>我々の検討でも病理学的P2症例で洗浄細胞診陽性の割合が最も高く、胸膜浸潤の程度が陽性率に影響を及ぼすことが示唆された。しかし病理学的P0症例190例のうち2例(1.1%)でも陽性であった。病理学的P0でも0.6~1.4%に洗浄細胞診が陽性になることが報告されており、<sup>1,2,4,5</sup>原発病巣が

胸膜表面に達していない症例やリンパ節転移のない症例でも陽性になることがありうる。また陽性症例でリンパ管浸潤陽性が多くみられることから、<sup>1,2,4</sup>胸膜下のリンパ管または脈管を通した癌細胞の胸腔内への広がりが見られている。病理学的N因子、進行度の検討ではOkadaら、Satohらの報告と同様に陽性症例でN2症例が多く、病理病期では進行度が高いものが有意に多かった。<sup>5,6</sup>洗浄細胞診陽性症例は腫瘍学的に悪性度が高いものと考えられる。<sup>5</sup>再発形式は陽性症例で21%に胸腔内再発を認め、陰性症例よりも胸腔内再発率は有意に高かった。Satohらも同様に洗浄細胞診陽性症例は陰性症例よりも胸腔内再発率が高いと報告している。<sup>5</sup>しかし自験例の残る79%は遠隔転移での再発であった。開胸時洗浄細胞診陽性症例の再発の48~72%が遠隔転移で

あったと報告されており,<sup>1,4,8</sup> 全身転移を来しやすい疾患であることを認識する必要がある。

予後に関しては陽性症例の予後は陰性症例のものよりも有意に不良であるとの報告が多い。<sup>1,6</sup> 悪性胸水症例とほとんど予後が同じで病理病期 IIIB 期相当の予後であるとの報告もあるが,<sup>1,3</sup> 悪性胸水症例よりは予後良好であるとの報告もある。<sup>4</sup> Okada らも初期の報告では洗浄細胞診陽性症例の予後は悪性胸水症例と同程度であったと報告していたが,<sup>2</sup> 症例の蓄積の結果、悪性胸水症例よりは予後良好であったと報告している。<sup>6</sup> 一般に胸腔内洗浄細胞診陽性症例は、悪性胸水陽性例と比較して胸腔内に播種された癌細胞数は少なく、胸膜播種の前状態であると考えられる。また Higashiyama らは洗浄液中の腫瘍細胞が cluster を呈するものほど胸腔内再発を来しやすいと報告している。<sup>7</sup> 胸腔内への播種細胞数が胸腔内再発の有無や時期に影響を及ぼすものと考えられる。病期別の解析では Okada らは病理病期 I 期において陽性症例の 5 年生存率は 43% に過ぎず、陰性症例の 81% に比し有意に予後不良であったと報告している。<sup>6</sup> 特に病理病期 I 期では洗浄細胞診陽性が明らかな予後不良因子であると考えられ、<sup>4,6,8,9</sup> 洗浄細胞診が早期肺癌において予後因子となる可能性がある。しかしながら今回の検討では生存率に関しては陽性症例の予後は陰性症例よりも不良である傾向はみられたが、病期全体でも I 期のみでも有意差は認めなかった。一方で無再発生存期間は陽性症例では陰性症例よりも有意に短く、洗浄細胞診陽性症例では再発率が有意に高かった。開胸時洗浄細胞診は術後再発を予見する重要な指標となることが示唆された。生存率で有意差を認めなかった理由としては洗浄細胞診陽性症例において女性腺癌の割合が多かったためと思われる。陽性症例の再発後の治療は carboplatin + paclitaxel の全身投与または既治療症例、再増大症例の 5 例には gefitinib を使用しており、再発後の生命予後が著しく延長したためと考えられる。また、再発予防の治療に関して Ichinose らは cisplatin と蒸留水による胸腔内浸透療法により予後の改善は認められなかったが、癌性胸膜炎の発症を抑えられたと報告している。<sup>10</sup> Satoh らも胸腔内治療により局所再発は減少したが予後の改善はみられなかったと報告しており、<sup>5</sup> 局所制御のみでは不十分であることが示唆される。今回我々の検討では洗浄細胞診陽性症例の症例数は少ないものの、洗浄細胞診陽性の腫瘍学的悪性度は高く予後不良であることが示唆された。今後は洗浄細胞診の手技を標準化したうえ多施設で検討し、再発予防のための集学的治療を確立していく必要があると思われる。

## 結 語

開胸時胸腔内洗浄細胞診は術後再発、予後に関して重要な情報をもたらすため、手術時にルーチンで行うべきである。特に腺癌症例においては陽性率が高く重要である。今後は洗浄細胞診陽性症例に対する局所再発および遠隔転移再発を抑える集学的治療の確立が必要であろうと考えられた。

## REFERENCES

1. Kondo H, Asamura H, Suemasu K, Goya T, Tsuchiya R, Naruke T, et al. Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thoracotomy in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106:1092-1097.
2. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y, Maniwa Y. Role of pleural lavage cytology before resection for primary lung carcinoma. *Ann Surg.* 1999;229:579-584.
3. Lim E, Ali A, Theodorou P, Nicholson AG, Ladas G, Goldstraw P. Intraoperative pleural lavage cytology is an independent prognostic indicator for staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1113-1118.
4. Nakagawa T, Okumura N, Kokado Y, Miyoshi K, Matsuoka T, Kameyama K. Clinical relevance of intraoperative pleural lavage cytology in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:204-208.
5. Satoh Y, Hoshi R, Ishikawa Y, Horai T, Okumura S, Nakagawa K. Recurrence patterns in patients with early stage non-small cell lung cancers undergoing positive pleural lavage cytology. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:197-202.
6. Okada M, Sakamoto T, Nishio W, Uchino K, Tsuboshima K, Tsubota N. Pleural lavage cytology in non-small cell lung cancer: lessons from 1000 consecutive resections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1911-1915.
7. Higashiyama M, Doi O, Kodama K, Yokouchi H, Tateishi R, Horai T, et al. Pleural lavage cytology immediately after thoracotomy and before closure of the thoracic cavity for lung cancer without pleural effusion and dissemination: clinicopathologic and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol.* 1997;4:409-415.
8. Ichinose Y, Tsuchiya R, Yasumitsu T, Koike T, Yamato Y, Nakagawa K, et al. Prognosis of non-small cell lung cancer patients with positive pleural lavage cytology after a thoracotomy: results of the survey conducted by the Japan Clinical Oncology Group. *Lung Cancer.* 2001;31:37-41.
9. Okumura M, Ohshima S, Kotake Y, Morino H, Kikui M, Yasumitsu T. Intraoperative pleural lavage cytology in lung cancer patients. *Ann Thorac Surg.* 1991;51:599-604.
10. Ichinose Y, Tsuchiya R, Koike T, Yasumitsu T, Nakamura K, Tada H, et al. A prematurely terminated phase III trial of intraoperative intrapleural hypotonic cisplatin treatment in patients with resected non-small cell lung cancer with positive pleural lavage cytology: the incidence of carcinomatous pleuritis after surgical intervention. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:695-699.