

ORIGINAL ARTICLE

## 肺癌術後経過観察中に発見された孤立性充実性肺悪性病巣に対する外科治療成績の検討

藤原綾子<sup>1</sup>・東山聖彦<sup>1</sup>・狩野 孝<sup>1</sup>・徳永俊照<sup>1</sup>・岡見次郎<sup>1</sup>・井上敦夫<sup>2</sup>・富田裕彦<sup>3</sup>・今村文生<sup>4</sup>

### Surgical Outcomes of Solitary Solid Malignant Lung Nodules Detected During Follow-up After Resection of Primary Lung Cancer

Ayako Fujiwara<sup>1</sup>; Masahiko Higashiyama<sup>1</sup>; Takashi Kanou<sup>1</sup>; Toshiteru Tokunaga<sup>1</sup>; Jiro Okami<sup>1</sup>; Atsuo Inoue<sup>2</sup>; Yasuhiko Tomita<sup>3</sup>; Fumio Imamura<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of General Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Department of Radiology, <sup>3</sup>Department of Pathology and Cytology, <sup>4</sup>Department of Respiratory Medicine, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** To review the diagnostic accuracy and surgical outcomes of solitary solid malignant lung nodules diagnosed as either second primary lung cancer (SPLC) or lung metastasis (LM) detected during follow-up after resection of primary lung cancer. **Methods.** The subjects included 54 primary lung cancer patients who underwent more than one lung resection procedure and were diagnosed with SPLC or LM between January 1976 and December 2010. We performed a retrospective comparative review of these two groups. **Results.** There were 35 SPLC patients and 19 LM patients. The background factors, including age and smoking history, were similar between the two groups. In 17 patients (31.5%), there were differences between the preoperative clinical diagnosis and postoperative pathological diagnosis. The median survival time for all patients after the second surgery was 61.9 months. The median survival time was 61.6 months in the LM patients and 60.9 months in the SPLC patients, which was not significantly different ( $P = 0.77$ ). The recurrence rate after the second operation was significantly higher in the LM patients ( $P = 0.007$ ). The most common site of recurrence in the LM patients was the pleural space, with repeat lung metastases being especially common. **Conclusions.** In the present study, the surgical outcomes of solitary solid malignant lung nodules detected during follow-up after primary lung cancer resection were relatively favorable, with a five-year survival rate of 60.8%. Therefore, such patients are considered to be indicated for surgery. The pattern of recurrence after the second surgeries differed between the SPLC and LM patients; therefore, close follow-up is required.

(JLCC. 2014;54:121-127)

**KEY WORDS** — Primary lung cancer, Solitary solid lung nodule, Second primary lung cancers, Lung metastasis, Surgical resection

Reprints: Masahiko Higashiyama, Department of General Thoracic Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, 1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka-shi, Osaka 537-8511, Japan.

Received December 12, 2013; accepted March 27, 2014.

**要旨** — **目的.** 肺癌術後経過観察中の患者に出現した孤立性充実性病巣のうち、悪性疾患（2次性原発性肺癌（SPLC）または肺癌再発（LM））に対する診断精度や手術成績を検討した。**方法.** 1976年1月から2010年12月までの間に当院で切除を行った原発性肺癌症例中、複

数回の肺切除が行われSPLCまたはLMと診断された54例を対象とし、後ろ向きに比較検討した。**結果.** 2回目手術の病理学的診断は、SPLC 35例、LM 19例。背景因子に2群間で有意差を認めなかった。全症例の2回目術後生存期間中央値は61.9ヶ月、群別ではLMが61.6

大阪府立成人病センター<sup>1</sup>呼吸器外科、<sup>2</sup>放射線診断科、<sup>3</sup>病理・細胞診断科、<sup>4</sup>呼吸器内科。  
別刷請求先：東山聖彦，大阪府立成人病センター呼吸器外科，

〒537-8511 大阪府大阪市東成区中道1-3-3.

受付日：2013年12月12日，採択日：2014年3月27日。

ヶ月、SPLCが60.9ヶ月で、有意差を認めなかった( $P=0.77$ )。2回目手術以降の経過について検討したところ、LM群で有意に再発頻度が高く( $P=0.007$ )、再発様式は、LM群では胸腔内、特に肺内転移の再々発が有意に多かった。**結論**。肺癌切除後に発見された孤立性充実性肺悪性病変に対する外科切除後の成績は5年生存率60.8%

## はじめに

肺癌術後経過観察中に新たに孤立性肺病巣を発見した場合、悪性疾患に限れば、1) 前回肺癌の再発、2) 2次性原発性肺癌、3) 他悪性疾患の肺転移が考えられる。肺癌術後患者で再発が最も多いのは胸腔内で、全再発の約56%を占める報告がある一方、<sup>1</sup> 新たに肺癌あるいは他臓器癌を発症(異時性多発癌、多重癌)する頻度も高く、特に喫煙者では約10倍も高率であることが示されている。またJohnsonらは、非小細胞癌切除後患者では2次性原発性肺癌発症のリスクは年に1~2%と報告している。<sup>2</sup>

ところでこのような孤立性肺病巣において、1) 前回肺癌の再発(lung metastasis, LM)か、2) 2次性原発性肺癌(second primary lung cancer, SPLC)かの鑑別診断には、1975年に報告されたMartiniらの臨床病理学的基準が現在でも広く用いられている。<sup>3</sup> 彼らの鑑別診断基準によれば組織型が最も重要な項目に挙げられているが、その術前に行う気管支鏡検査では、初回肺切除後であること、十分量の検体が得られないことなどから、結局、鑑別診断が困難なことも多い。

一方、近年、高分解能CTが導入され、肺病巣を詳細に観察できるようになり診断能は著しく向上した。その結果、肺癌の陰影で主にすりガラス陰影(GGO)を呈する場合には原発性と診断され、<sup>4,5</sup> たとえ複数の陰影や肺癌既往があっても多発肺癌と診断されるようになった。しかし、充実性結節陰影を呈する肺病巣に関しては、たとえ高分解能CTでもLMかSPLCかの鑑別はしばしば困難で、臨床ではその診断と治療方針決定に難渋することが多い。

今回、我々は当院で原発性肺癌術後経過観察中に出現した孤立性充実性肺病巣に対し、外科切除を行い病理学的にLMまたはSPLCと診断された症例を対象に、これら症例の2回目手術の術前診断、手術治療および転帰を見直し、その診断精度や治療成績を後ろ向きに検討した。

## 対象および方法

1976年1月から2010年12月までの間に当院で切除

と比較的良好で、積極的に手術適応と考えられる。その後の再発様式は、SPLCとLMでは異なり、経過観察に配慮が必要である。

**索引用語**—— 原発性肺癌、孤立性充実性肺結節、2次性原発性肺癌、肺癌再発、外科治療

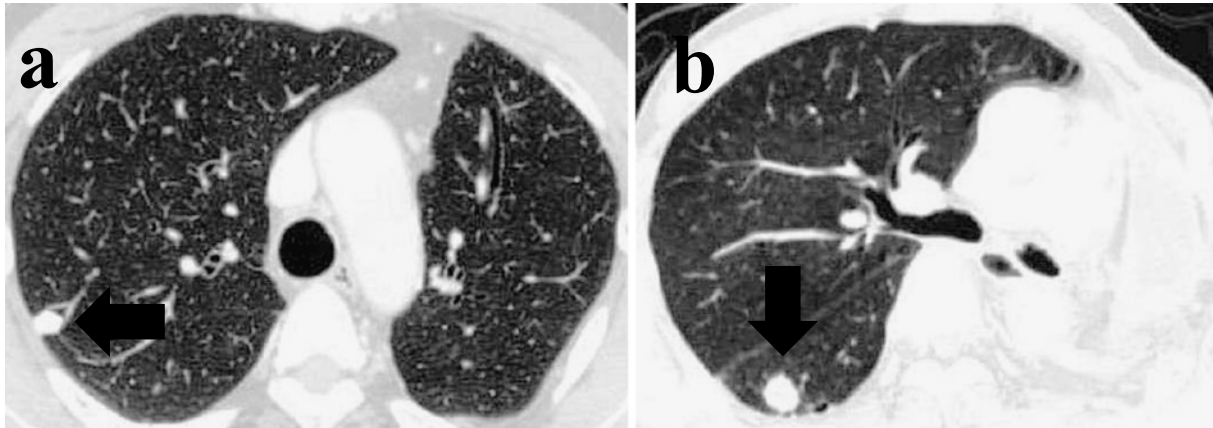
を行った原発性肺癌4125例中、複数回の肺切除が行われた症例は314例であった。このうち2回目手術前のCT画像が孤立性充実性結節陰影を示した症例で、切除標本の病理学的検討にてLMまたはSPLCと確定診断がなされた54例が対象である。術前高分解能CTにてGGOを呈した症例や、術後断端再発と診断された症例は除外した。

なお充実性結節陰影とは、高分解能CTにてほぼ全てが軟部組織吸収値を呈する陰影とし、内部に肺血管や気管支を透亮できGGOと定義されている陰影を少しでも含む症例<sup>6</sup>は、今回の対象外とした。

また、2回目手術の適応として、前述の肺結節の条件以外に、1) 肺以外に転移性を疑わせる病変がないこと、2) 呼吸機能を含め耐術能を満たしていること、3) 他に悪性病変がないこと、を原則とした。

これら54病変に対する2回目手術の術前診断は、CTや気管支鏡検査の所見に加え、臨床的背景を考慮し呼吸器外科医、呼吸器内科医、放射線科医合同カンファレンスで得られた診断を術前診断とした。確定診断は、2回目手術時標本と初回手術標本とを2名以上の病理専門医が比較検討して行った。病理組織学的に、2目標本の組織型が前回と同一であった症例では、細胞形態や分化度の異同、脈管侵襲、周囲組織への浸潤パターンなどに注目し、2目標本組織で、脈管侵襲や壊死が著しい症例ではLMを、気管支粘膜内進展や肺胞上皮進展が少しでも観察される症例はSPLCを念頭に置き、慎重に診断した。

具体症例を示す(Figure 1)。症例1(Figure 1a)は、肺腺癌(p-stage IA)にて右下葉切除、初回手術後1年3ヶ月して左上葉に13mm大の孤立性充実性結節を指摘され、術前診断はLM、左上葉部分切除を施行した。2回目標本では、肺腺癌で、前回の切除標本と類似しており、多数の脈管侵襲を認めたため、LMと診断した。症例2(Figure 1b)は、肺高分化型扁平上皮癌にて左肺摘除(p-stage IB)した症例で、術後6年目に右肺下葉に18mm大の孤立性充実性結節を指摘された。気管支鏡検査では扁平上皮癌と診断されたが、検体量が少なくLMかSPLCかの鑑別は困難であった。右肺下葉部分切除術を行い、低分化型扁平上皮癌のためSPLCと診断した。



**Figure 1.** CT scans in representative cases. **a.** A 13-mm solid nodule was detected in the left upper lobe one year and three months after lung cancer surgery. The tumor was diagnosed as lung metastasis based on a pathological examination. **b.** An 18-mm solid nodule was detected in the right lower lobe six years after lung cancer surgery. The tumor was diagnosed as a lesion of multiple lung cancer. The lesions in **a** and **b** were both well-circumscribed, round, solid nodules that were difficult to classify as lung metastasis (LM) or second primary lung cancer (SPLC).

術後成績は、2回目手術日を起点としたKaplan-Meier法にて生存率を算出し、有意差検定にはlog-rank testを用いた。P<0.05を有意とした。

## 結果

### 患者背景

全症例の初回および2回目手術に関する臨床病理学的所見をTable 1に示す。男性36例、女性18例で、1回目手術時の平均年齢は63(48~78)歳、2回目手術では67(51~79)歳で、手術間隔の中央値は66.9(2.6~137.8)ヶ月であった。初回手術時のp-stageは、各々p-stage IA(18例)/IB(25例)/IIA(1例)/IIB(3例)/IIIA(6例)/IIIB(1例)であった。初回手術では、54例中44例(81.5%)で葉切除以上が行われていたが、2回目手術では54例中40例(74.1%)が縮小手術であった。組織型は、1回目、2回目手術ともに腺癌が最も多く、次いで扁平上皮癌の順であった。なお2回目手術の術前診断は、気管支鏡的診断症例が3例、辺縁形態や胸膜陥入の有無、増大速度など画像的診断が25例、初回肺癌の進行度や分化度、初回肺癌手術からの期間など臨床背景に基づき診断した症例が26例で、18例(33.3%)をLM、36例(66.7%)をSPLCと診断した。術後診断はLMが19例、SPLCが35例となった。

全症例の、2回目手術からの生存期間中央値は61.9ヶ月、5年生存率は60.8%であった。

### 2回目手術時組織学的確定診断について

病理専門医の検討に基づき最終的に診断し、LM19例、SPLC35例であった。LM19例に関しては、組織型が同一で、さらに細胞形態が類似していることを基本条

件とし、脈管侵襲や壊死などを付加的に考慮して決定した。SPLCでは11例で組織型が異なっていたが、24例では組織型は同一であった。同一組織型の症例で、SPLCと診断した主な理由は、肺胞上皮進展の有無や分化度の差が10例で最も多く、次いで癌細胞の核異型度、細胞自体の大きさや形態の差が6例(例えば、II型肺胞上皮への分化またはクララ細胞への分化などの差)、腺構造の差が5例(例えば、乳頭状構造または腺房構造の差)、脈管侵襲の程度・有無が2例、免疫染色の差が1例(TTF-1, CK7, CK20, Napsin Aなど)であった。

### LM症例とSPLC症例の比較

LM症例とSPLC症例の2群間比較を行った。結果をTable 2に示す。

LM群で年齢が若い傾向があったが、有意差は認めなかった(P=0.09)。喫煙歴の有無、1回目手術からの期間、1回目手術時の肺癌のstageについても2群で差を認めなかった。

### 術前診断と術後診断

2回目術前診断と術後病理組織学的診断が合致していたのは、54例中37例(68.5%)で、LM群で19例中10例(52.6%)、SPLC群で35例中27例(77.1%)となった。逆に、17例(31.5%)の症例で術前診断と病理組織学的診断の不一致が見られた。

### 手術術式

2群で2回目手術術式に差を認めなかった。

### 病理組織

2回目手術時の腫瘍サイズおよび胸腔内リンパ節転移の有無については、2群間に差を認めなかった。SPLC群で初回肺癌と2回目の肺癌の組織型が一致した割合

**Table 1.** Background Factors Before the Second Surgery in All 54 Patients

Variables	First surgery	Second surgery
Gender Male/Female	36/18	
Age (median, years)	63 (48-78)	67 (51-79)
Interval from previous surgery (median, months)	-	66.9 (2.6-137.8)
Surgical method		
Pneumonectomy	2	3 (completion)
Lobectomy	42	11
Segmentectomy	8	13
Wedge resection	2	27
Pathological stage at first surgery		
IA/IB/IIA/IIIB/IIIA/IIIB/IV	18/25/1/3/6/1/0	-
Tumor size		
≤3 cm	25	41
>3 cm	29	12*
Lymph node metastasis		
Negative	44	13
Positive	8	7
Not done	2	34
Pathology		
Adenocarcinoma	33	27
Squamous cell carcinoma	19	22
Adenosquamous carcinoma	1	2
Large cell carcinoma	1	1
Small cell carcinoma	0	2
Clinical diagnosis at second surgery		
Lung metastasis	-	18
Second primary lung cancer	-	36
Survival after surgery (median, months)	123.4	61.9

\*The tumor size was unknown in one patient.

は、35 例中 24 例 (68.6%) であった。

## 2 回目手術後転帰

2 回目手術以降の再発について検討したところ、LM 群で有意に再発頻度が高かった ( $P=0.007$ )。再発様式では、胸腔外遠隔転移の再発に関しては 2 群間に有意差を認めなかったが、胸腔内再発と特に肺内転移の再々発に関しては、有意に LM 群で多かった (胸腔内再発:  $P=0.001$ , 肺内転移再々発:  $P=0.002$ )。

両群の生存期間中央値は LM: 61.6 ヶ月, SPLC: 60.9 ヶ月, 5 年生存率は LM: 56.0%, SPLC: 61.0% で、これら 2 群間に有意差を認めなかった ( $P=0.77$ ) (Figure 2)。

経過観察中に死亡した 27 例 (LM 群: 11 例, SPLC 群: 16 例) の死因を検索したところ、肺癌死は LM 群で 11 例中 8 例 (72.7%), SPLC 群で 16 例中 9 例 (56.3%) であった。

## 考 察

原発性肺癌術後経過中に新たに出現した孤立性肺病巣では、CT 画像で GGO が主立った症例は、通常、新たな原発性肺癌 (SPLC) として扱われている。一方 GGO

を含まない充実性結節陰影は、病理学的に浸潤性あるいは膨張性進展した病巣が多く、LM か、SPLC かの鑑別診断が画像のみでは困難なことが多い。しかし、特に 2 回目の術前診断は、本来、治療方法の選択にも関わってくることであり、その精度に関しては興味を持たれる。しかしながら、LM や SPLC についての見解は多数報告されているものの多くが 2 回目切除後の組織学的診断に基づいた検討であり、術前診断の精度について検討を加えた報告はほとんどない。今回の検討は当施設の成績を後ろ向きに行ったものであるが、術前診断について言及したほぼ唯一の報告であり、今後の診断治療に意義あるものと考えている。

今回の検討では、複数の呼吸器科医および放射線診断医が術前に検討した結果、術前診断と術後診断の一致は 68.5% 程度であった。気管支鏡検査または経皮的肺穿刺を行い術前診断が得られたのは 3 例のみで、通常、画像所見と臨床情報のみで術前診断を検討せねばならない。診断一致率が低い理由として、病巣が初回肺癌の経過観察中に発見されるため比較的小さく特徴に乏しいことや、肺切除歴があるため気管支鏡による診断困難なこと

**Table 2.** Clinicopathological Characteristics at the Second Surgery -Lung Metastasis (LM) vs Second Primary Lung Cancer (SPLC)-

Variables	LM (N=19)	SPLC (N=35)	P
Age (median, years)	66 (51-77)	69 (54-79)	0.08
Smoking history			
No	6	11	> .99
Yes	13	24	
Interval from previous surgery (median, months)	47.4 (11.3-112.5)	55.1 (1.4-132.8)	0.83
p-stage of the preceding cancer			
IA/IB	15	28	> .99
IIA/IIIB/IIIA/IIIB	4	7	
Clinical diagnosis			
Lung metastasis	10	8	
Second primary lung cancer	9	27	
Surgical method*			
Pneumo or Lobe	4	10	0.74
Seg or Wedge	15	25	
Tumor size <sup>†</sup>			
≤3 cm	14	27	0.95
>3 cm	4	8	
Lymph node metastasis			
Negative	17	30	0.69
Positive	2	5	
Pathology			
Adenocarcinoma	11	16	
Squamous cell carcinoma	6	16	
Adenosquamous carcinoma	1	1	
Large cell carcinoma	1	0	
Small cell carcinoma	0	2	
Consistency of histological type as preceding cancer			
No	-	11	
Yes	19	24	
Recurrence after second surgery			
No	5	24	0.007
Yes	14	11	
Recurrence site <sup>‡</sup>			
lung	7	1	0.002
lymph node	5	4	0.25
pleural dissemination	3	2	0.33
intrathoracic lesion (total)	12	6	0.001
others	4	6	0.72
Survival after second surgery (median, months)	61.6	60.9	0.77

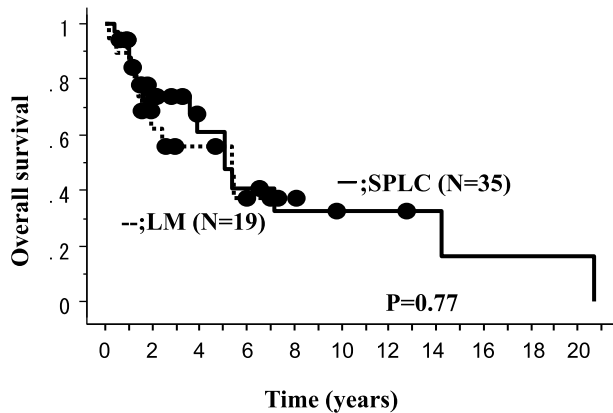
\*: Pneumo: pneumonectomy, Lobe: lobectomy, Seg: segmentectomy, Wedge: wedge resection.

<sup>†</sup>: The tumor size was unknown in one patient.

<sup>‡</sup>: with overlap.

も考えられる。またたとえ気管支鏡生検が行えても、採取組織が少なく診断困難である場合や、提示した症例 1b のように、悪性診断はついても組織型が同じで鑑別には至らない症例なども存在した。今回の検討例では、同一組織型は 54 例中 43 例 (79.6%) と高頻度で、しかも SPLC 症例においても 35 例中 24 例 (68.6%) と頻度が高かった。Lee らも異時性肺癌の 70% 以上で 2 つの腫瘍は同一

組織型であったと報告しており、<sup>7</sup> 肺癌では同じ組織型で多発発生しやすいことが再認識される。近年、DNA、p53、EGFR など、様々な鑑別診断の補助的方法が検討されているが、<sup>8,9</sup> 未だ明確な基準はない。今回の検討でも病理学的に鑑別困難な症例は少なからず経験されたが、さらにその場合には臨床経過なども参考にして、最終診断を行っている。今後は、さらに鑑別目的に適う免疫組



**Figure 2.** Kaplan-Meier curve for overall survival among the patients with solitary solid malignant lung nodules: LM or SPLC.

織染色マーカーや遺伝子マーカーの発見に期待したい。

2回目の治療方針に関し、SPLCは切除適応となる一方、LMは遠隔転移と考慮して化学療法(あるいは放射線療法)も考慮される。しかし副腎、脳の孤立性遠隔転移に対する最近の報告では、切除により良好な予後が報告されるようになり、<sup>10,11</sup> NCCNおよびACCPガイドラインでも局所治療の有効性が明記されている。これら脳、副腎以外臓器の孤立性転移巣の局所治療の有用性については報告が少ないが、一方、部位にかかわらず転移が孤立性であれば良好な予後が期待でき、積極的な切除によりBSC、放射線療法単独、あるいは化学療法単独に比し生存率改善につながる報告もある。<sup>12</sup>

今回、我々は孤立性充実性肺結節に対し、SPLC、LMの如何にかかわらず切除を行った症例を対象として検討を行い、Figure 2に示すように2群間で予後に有意差を認めず( $P=0.77$ )、しかも2回目手術を始点とし、生存期間中央値で約5年が得られた(LM: 61.6ヶ月、SPLC: 60.9ヶ月、全症例: 61.9ヶ月)。生存率には報告者によってばらつきがあるものの、SPLCとLMの2群間で切除後の生存率に優劣がないという報告は複数あり、我々の結果も諸家の報告に一致する。<sup>13,14</sup> 2回目の術式については、肺葉切除群で予後良好な傾向があるという報告もあるが、<sup>15</sup> 完全切除できる条件下での縮小手術を推奨する報告もある。<sup>16</sup> 当院では、呼吸機能温存の観点から、縮小手術を第一選択術式としているが、腫瘍径、局在位置、リンパ節転移の有無などから症例によっては根治を目指し系統的切除を行う方針としている。今回の検討では、縮小手術群と肺葉切除以上を行った系統的切除群での生存期間中央値は各々65.2ヶ月、46.8ヶ月で、縮小手術群で予後良好な傾向があった( $P=0.07$ )。この結果は、初回術後経過観察中、早期でLMまたはSPLCが発見された

場合、縮小手術でも十分な予後が見込めることを示し、術後経過観察の重要性を示唆するものであろう。また、経過観察中に他病死した症例10例中5例が呼吸不全死であり、呼吸機能温存は多数回切除症例では特に留意すべきと考えられる。

ちなみに、当院で同時期に、肺癌術後の孤立性充実性肺結節に対し、手術以外の治療が行われた症例は13例あり、小線源療法1例を含め8例に放射線療法、3例に化学療法、1例に免疫療法、1例に分子標的療法(EGFR-TKI)が行われていた。非切除の理由は、低肺機能、合併症、低PSなど患者状態によるものが8例、CEA異常高値などで潜在的な多発再発が疑われた症例が4例、患者拒否が1例であった。13例の治療後生存期間中央値は30.1ヶ月で、切除群に比べ予後不良であった(vs 61.9ヶ月、 $P=0.07$ )。さらに2個目の病変が初回手術と同側であった症例は13例中8例で、うち残存肺摘除術となる可能性があるため非切除となった症例が2例含まれた。残存肺摘除術は手術手技としては難度が高くリスクも伴う一方、対側肺病変の場合にも初回手術後に優占となった健側肺を切除するため、肺機能に対する評価は不可欠である。今回の検討では、切除群で予後良好であり、また2個の病変の存在側ごとに予後を比較した場合の生存期間中央値は、同側症例が62.5ヶ月、対側症例が50.0ヶ月と同等であった( $P=0.98$ )。よって、同側、対側にはかわらず、術前検討を十分に行ったうえで2回目の切除を考慮してよいと考えられた。

今回の結果では、肺癌術後に発見された悪性孤立性充実性陰影を切除し得た場合、比較的良好な予後が得られた。LMかSPLCかの術前診断は困難であったが、切除症例ではLMの術後生存期間はSPLCに劣らず同等であった。このため、治療方針決定のうえでの術前鑑別診断の重要性は必ずしも高くなく、全身状態を評価のうえ、可能であれば積極的に手術適応としてよいと考えられる。ただし、手術術式については呼吸機能温存に特に留意すべきである。また、再発形式や死因に関しては両群で差を認めており、特にLM群では胸腔内再々発が多いことなどを念頭に置き、慎重な経過観察が必要と考えられる。

## おわりに

1) 肺癌切除後に発見された悪性孤立性充実性陰影では、多発肺癌のほか前回肺癌再発症例が含まれ、LMかSPLCかの臨床診断と病理組織学的診断の一致症例は54例中37例(68.5%)であった。

2) 2回目手術術後の生存期間中央値はLMで61.6ヶ月、SPLCでは60.9ヶ月で、これら2群間に有意差を認めなかった( $P=0.77$ )。

3) LM と SPLC では、2 回目手術後の再発率および再発様式は異なり、LM で有意差をもって術後再発率が高く (P=0.007)、再度肺転移を多く認めた (P=0.002)。

4) 肺癌切除後に発見され、悪性が疑われた孤立性充実性陰影に対しては、積極的に手術適応と考えているが、術式については呼吸機能温存への留意が必要で、またその後の経過に関しては厳重な経過観察が必要であると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, et al. Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:409-418.
2. Johnson BE, Cortazar P, Chute JP. Second lung cancers in patients successfully treated for lung cancer. *Semin Oncol.* 1997;24:492-499.
3. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70:606-612.
4. Nakata M, Saeki H, Takata I, Segawa Y, Mogami H, Mandai K, et al. Focal ground-glass opacity detected by low-dose helical CT. *Chest.* 2002;121:1464-1467.
5. Nakajima R, Yokose T, Kakinuma R, Nagai K, Nishiwaki Y, Ochiai A. Localized pure ground-glass opacity on high-resolution CT: histologic characteristics. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26:323-329.
6. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246:697-722.
7. Lee BE, Port JL, Stiles BM, Saunders J, Paul S, Lee PC, et al. TNM stage is the most important determinant of survival in metachronous lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:1100-1105.
8. Sano A, Kage H, Sugimoto K, Kitagawa H, Aki N, Goto A, et al. A second-generation profiling system for quantitative methylation analysis of multiple gene promoters: application to lung cancer. *Oncogene.* 2007;26:6518-6525.
9. Gomez-Roca C, Raynaud CM, Penault-Llorca F, Mercier O, Commo F, Morat L, et al. Differential expression of biomarkers in primary non-small cell lung cancer and metastatic sites. *J Thorac Oncol.* 2009;4:1212-1220.
10. Porte H, Siat J, Guibert B, Lepimpec-Barthes F, Jancovici R, Bernard A, et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:981-985.
11. Modi A, Vohra HA, Weeden DF. Does surgery for primary non-small cell lung cancer and cerebral metastasis have any impact on survival? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;8:467-473.
12. Schuchert MJ, Luketich JD. Solitary sites of metastatic disease in non-small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2003;4:65-79.
13. Voltolini L, Paladini P, Luzzi L, Ghiribelli C, Di Bisceglie M, Gotti G. Iterative surgical resections for local recurrent and second primary bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;18:529-534.
14. 雪上晴弘, 棚橋雅幸, 羽田裕司, 鈴木恵理子, 吉井直子, 丹羽 宏. 再発・異時性多発癌の診断で再切除術を施行した症例の検討. *胸部外科.* 2010;63:944-949.
15. 千田雅之, 羽隅 透, 星川 康, 松村輔二, 佐藤雅美, 半田政志, 他. 手術適応と術式の選択 肺多発癌に対する手術適応の検討. *胸部外科.* 2002;55:41-44.
16. Rosengart TK, Martini N, Ghosen P, Burt M. Multiple primary lung carcinomas: prognosis and treatment. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:773-779.