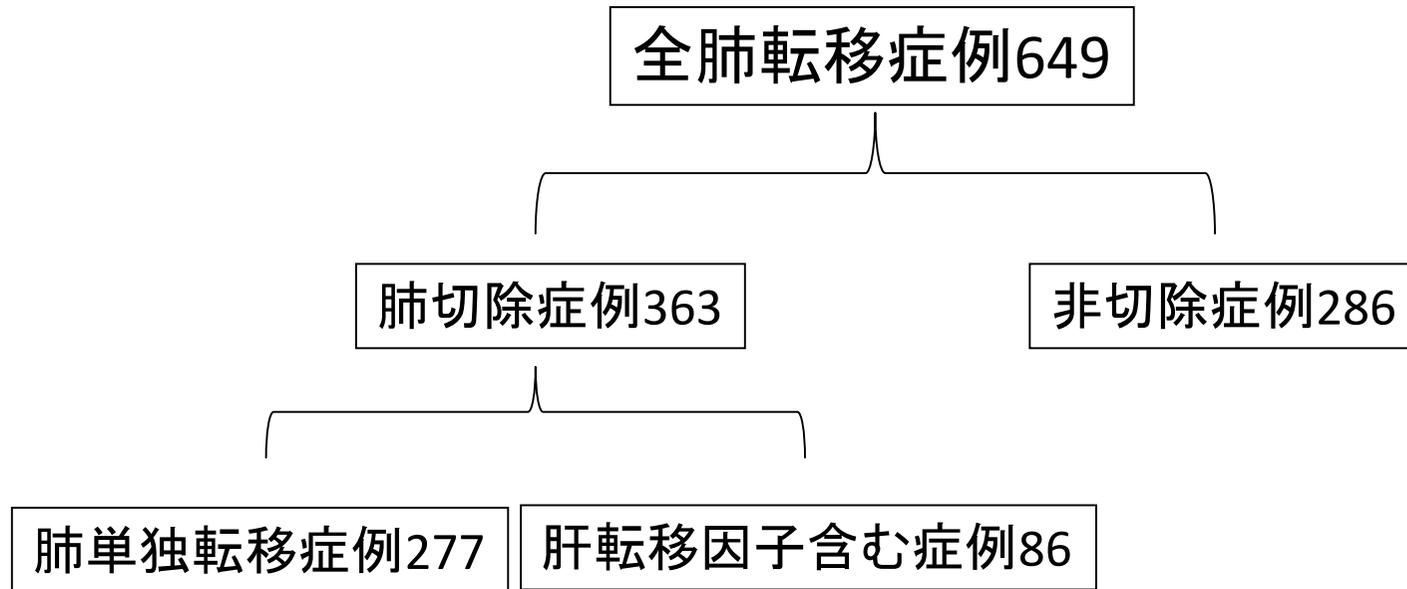


# 第7回肺転移プロジェクト研究会

# 対象



肺切除後観察期間: 3年11ヵ月(中央値)

# 方法

肺転移巢因子と原発巣因子の中から、それぞれ予後規定因子を抽出し、それに基づいて分類表モデルを作成する。

- ◆ 予後規定因子 単変量解析/多変量解析
  - 全肺転移切除症例(肺単独転移+肝転移因子含む症例)
  - 肺単独転移切除症例
  - 肝転移因子(肝転移既往・肝肺転移)のある切除症例
- ◆ 新肺転移巢因子(nLM)の考案
  - 抽出された肺転移巢因子を使用
- ◆ Grade分類の考案
  - (原発巣因子) 抽出された原発巣因子より選別
  - (肺転移巢因子) 考案したnLM

# Grade分類 -肺切除全症例-

肺転移因子

原発巣因子

	nLM1	nLM2	nLM3
N0	A	A	C
N1	A	B	C
N2	A	B	C
N3	B	C	C
肝因子あり	B	C	C

肺単独  
(n=277)

肝因子あり  
(n=86)

## 多変量解析結果

	全肺切除症例	肺単独転移症例	肝因子あり症例
原発巣因子	深達度 T1,T2,T3/T4	深達度 T1,T2,T3/T4 N N0-2/N3	_____
肺転移巣因子	肺転移個数 -1/2- DFI(年) -2/2- 縦隔リンパ節 なし/あり	肺転移個数 -2/3- DFI(年) -2/2- 腫瘍分布 片側/両側	肺転移個数 -1/2-
肝転移巣因子	なし/あり	_____	_____

CEAは欠損値が多いため除外

# 新LM分類(nLM)の考案

肺門、縦隔リンパ節、胸膜播種症例(n=16:5生20.8%)  
 予後不良で特殊型であるため除外して検討

肺単独転移症例で抽出された項目

肺転移個数  
 DFI  
 腫瘍分布

+

腫瘍径

	全肺切除症例	肺単独転移症例	肝因子あり症例
原発巣因子	深達度 T1,T2,T3/T4	深達度 T1,T2,T3/T4 N N0-2/N3	
肺転移巣因子	肺転移個数 1/2- DFI(年) -2/2- 縦隔リンパ節 なし/ あり	肺転移個数 -2/3- DFI(年) -2/2- 腫瘍分布 片側/両側	肺転移個数 -1/2-
肝転移巣因子	なし/あり		

4つの項目をコンビネーション化して検討する

- (1) (a)肺転移個数+(b)腫瘍分布
- (2) (a)肺転移個数+(c)DFI
- (3) (a)肺転移個数+(d)腫瘍径
- (4) (b)腫瘍分布 +(d)腫瘍径

# 肺単独症例

生存データの要約: 生存期間

打ち切り変数: 打ち切り

群分け変数: リンパは腫

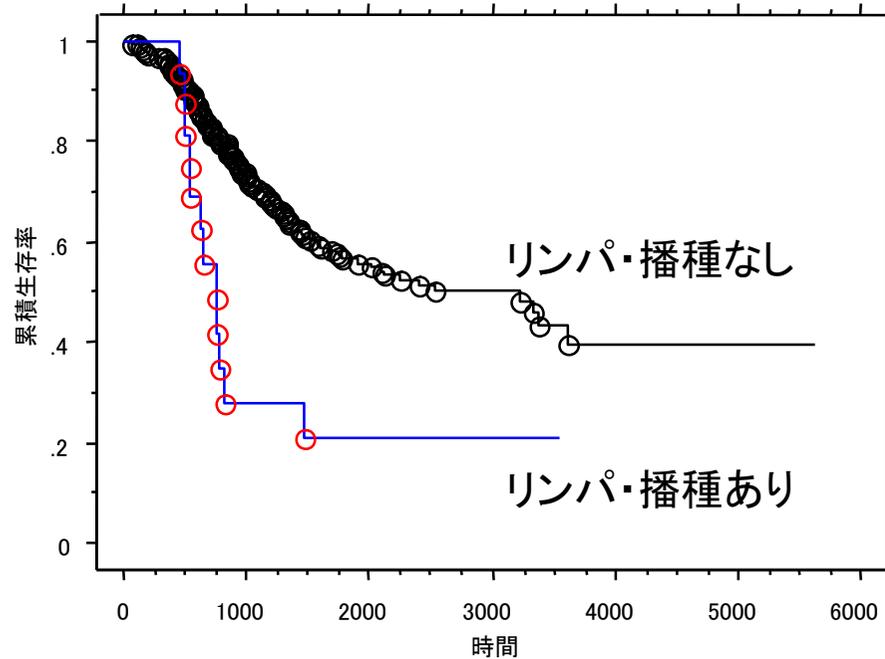
	観察数	発生数	打ち切り数	% 打ち切り	欠測値数	無効数
1	261	110	151	57.854	0	0
2	16	12	4	25.000	0	0
合計	277	122	155	55.957	0	0

Kaplan-Meier法

累積生存率曲線: 生存期間

打ち切り変数: 打ち切り

群分け変数: リンパは腫



— 累積生存率(1)

○ 発生例(1)

— 累積生存率(2)

○ 発生例(2)

順位検定: 生存期間

打ち切り変数: 打ち切り

群分け変数: リンパは腫

Logrank (Mantel-Cox)

Breslow-Gehan-Wilcoxon

Tarone-Ware

Peto-Peto-Wilcoxon

Harrington-Fleming (rho = .5)

カイ2乗 自由度 p値

10.213	1	.0014
13.240	1	.0003
12.776	1	.0004
11.723	1	.0006
11.190	1	.0008

# 肺単独症例

生存データの要約: 生存期間

打ち切り変数: 打ち切り

群分け変数: 深さ

	観察数	発生数	打ち切り数	% 打ち切り	欠測値数	無効数
1	6	1	5	83.333	0	0
2	29	8	21	72.414	0	0
3	131	47	84	64.122	0	0
4	60	39	21	35.000	0	0
5	14	9	5	35.714	0	0
合計	240	104	136	56.667	37	0

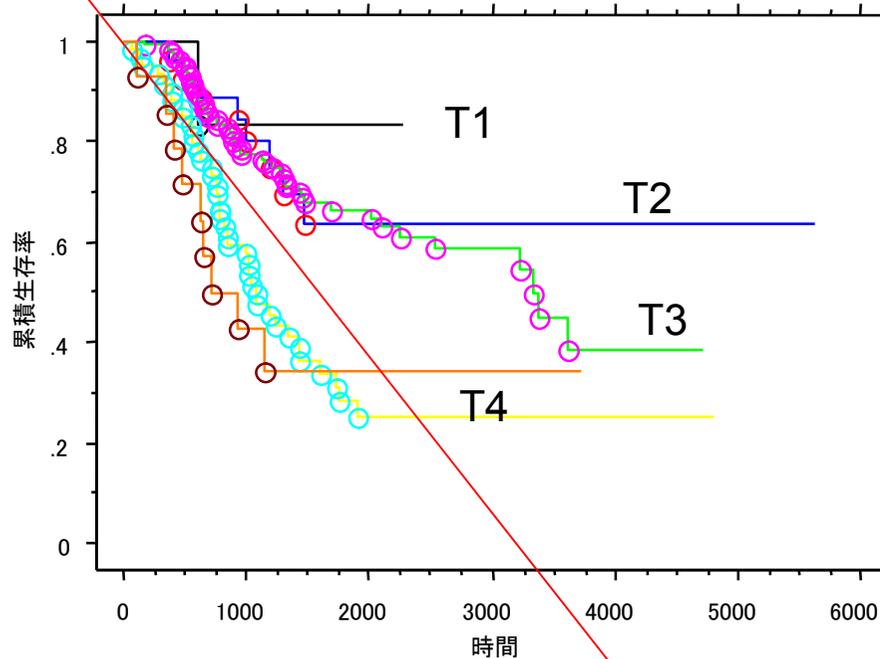
欠測値総数#と個々の層/群の欠測例とは、各層/群変数の欠測値があるので一致しません。

Kaplan-Meier法

累積生存率曲線: 生存期間

打ち切り変数: 打ち切り

群分け変数: 深さ



- 累積生存率(1)
- 発生例(1)
- 累積生存率(2)
- 発生例(2)
- 累積生存率(3)
- 発生例(3)
- 累積生存率(4)
- 発生例(4)
- 累積生存率(5)
- 発生例(5)

順位検定: 生存期間

打ち切り変数: 打ち切り

群分け変数: 深さ

- Logrank (Mantel-Cox)
- Breslow-Gehan-Wilcoxon
- Tarone-Ware
- Peto-Peto-Wilcoxon
- Harrington-Fleming (rho = .5)

欠損率13.3%

カイ2乗	自由度	p値
26.410	4	<.0001
26.679	4	<.0001
27.495	4	<.0001
26.750	4	<.0001
26.767	4	<.0001

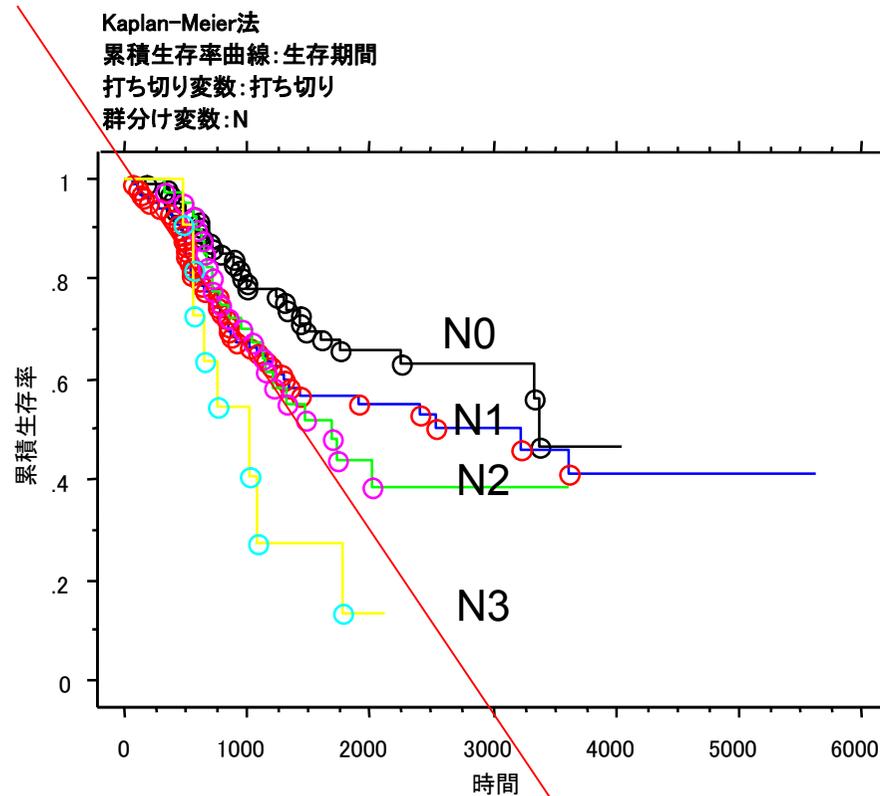
# 肺単独症例

生存データの要約: 生存期間  
 打ち切り変数: 打ち切り  
 群分け変数: N

	観察数	発生数	打ち切り数	% 打ち切り	欠測値数	無効数
0	95	31	64	67.368	0	0
1	101	44	57	56.436	0	0
2	41	21	20	48.780	0	0
3	11	8	3	27.273	0	0
合計	248	104	144	58.065	29	0

欠測値総数#と個々の層/群の欠測例とは、各層/群変数の欠測値があるので一致しません。

欠損率10.4%



- 累積生存率(0)
- 発生例(0)
- 累積生存率(1)
- 発生例(1)
- 累積生存率(2)
- 発生例(2)
- 累積生存率(3)
- 発生例(3)

順位検定: 生存期間  
 打ち切り変数: 打ち切り  
 群分け変数: N

- Logrank (Mantel-Cox)
- Breslow-Gehan-Wilcoxon
- Tarone-Ware
- Peto-Peto-Wilcoxon
- Harrington-Fleming (rho = .5)

カイ2乗	自由度	p値
11.598	3	.0089
10.140	3	.0174
10.997	3	.0117
10.624	3	.0139
11.111	3	.0111

# 肺単独症例

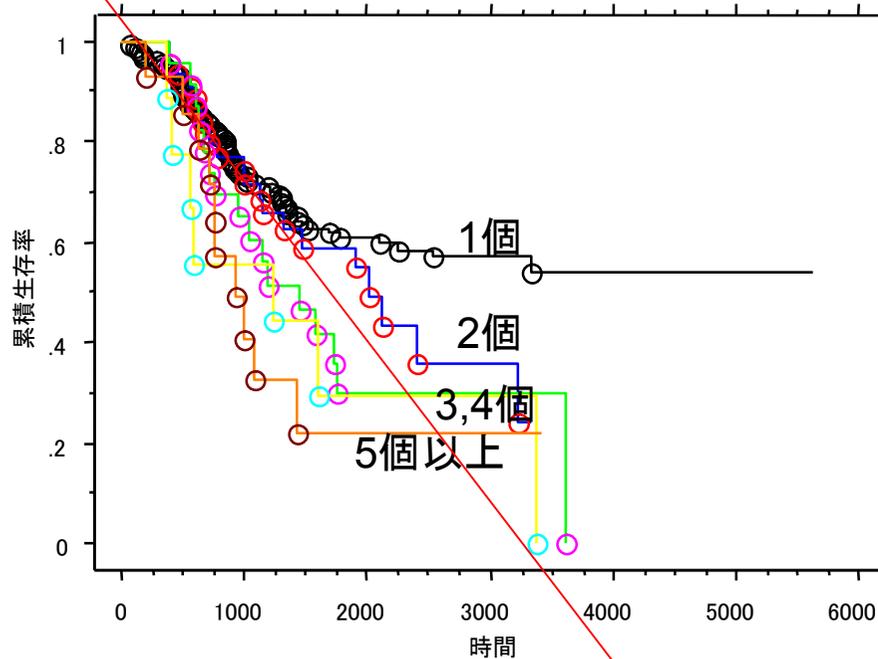
生存データの要約: 生存期間  
 打ち切り変数: 打ち切り  
 群分け変数: 肺個数

	観察数	発生数	打ち切り数	% 打ち切り	欠測値数	無効数
1	184	67	117	63.587	0	0
2	45	21	24	53.333	0	0
3	23	16	7	30.435	0	0
4	9	7	2	22.222	0	0
5	14	10	4	28.571	0	0
合計	275	121	154	56.000	2	0

欠測値総数#と個々の層/群の欠測例とは、各層/群変数の欠測値があるので一致しません。

欠損率0.7%

Kaplan-Meier法  
 累積生存率曲線: 生存期間  
 打ち切り変数: 打ち切り  
 群分け変数: 肺個数



- 累積生存率(1)
- 発生例(1)
- 累積生存率(2)
- 発生例(2)
- 累積生存率(3)
- 発生例(3)
- 累積生存率(4)
- 発生例(4)
- 累積生存率(5)
- 発生例(5)

順位検定: 生存期間  
 打ち切り変数: 打ち切り  
 群分け変数: 肺個数

- Logrank (Mantel-Cox)
- Breslow-Gehan-Wilcoxon
- Tarone-Ware
- Peto-Peto-Wilcoxon
- Harrington-Fleming (rho = .5)

カイ2乗	自由度	p値
17.071	4	.0019
11.127	4	.0252
13.343	4	.0097
13.533	4	.0089
15.290	4	.0041

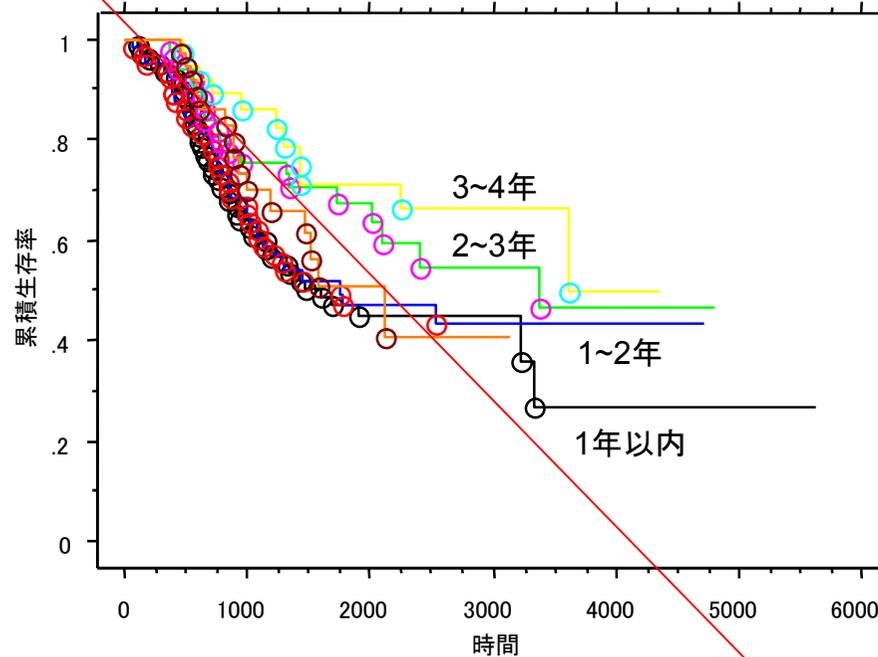
# 肺単独症例

生存データの要約: 生存期間  
 打ち切り変数: 打ち切り  
 群分け変数: DFI

	観察数	発生数	打ち切り数	% 打ち切り	欠測値数	無効数
1	82	42	40	48.780	0	0
2	65	33	32	49.231	0	0
3	51	19	32	62.745	0	0
4	38	11	27	71.053	0	0
5	38	15	23	60.526	0	0
合計	274	120	154	56.204	3	0

欠測値総数#と個々の層/群の欠測例とは、各層/群変数の欠測値があるので一致しません。

Kaplan-Meier法  
 累積生存率曲線: 生存期間  
 打ち切り変数: 打ち切り  
 群分け変数: DFI



欠損率1.1%

- 累積生存率(1)
- 発生例(1)
- 累積生存率(2)
- 発生例(2)
- 累積生存率(3)
- 発生例(3)
- 累積生存率(4)
- 発生例(4)
- 累積生存率(5)
- 発生例(5)

順位検定: 生存期間  
 打ち切り変数: 打ち切り  
 群分け変数: DFI

- Logrank (Mantel-Cox)
- Breslow-Gehan-Wilcoxon
- Tarone-Ware
- Peto-Peto-Wilcoxon
- Harrington-Fleming (rho = .5)

カイ2乗	自由度	p値
8.496	4	.0750
10.111	4	.0386
9.718	4	.0455
9.612	4	.0475
9.122	4	.0581

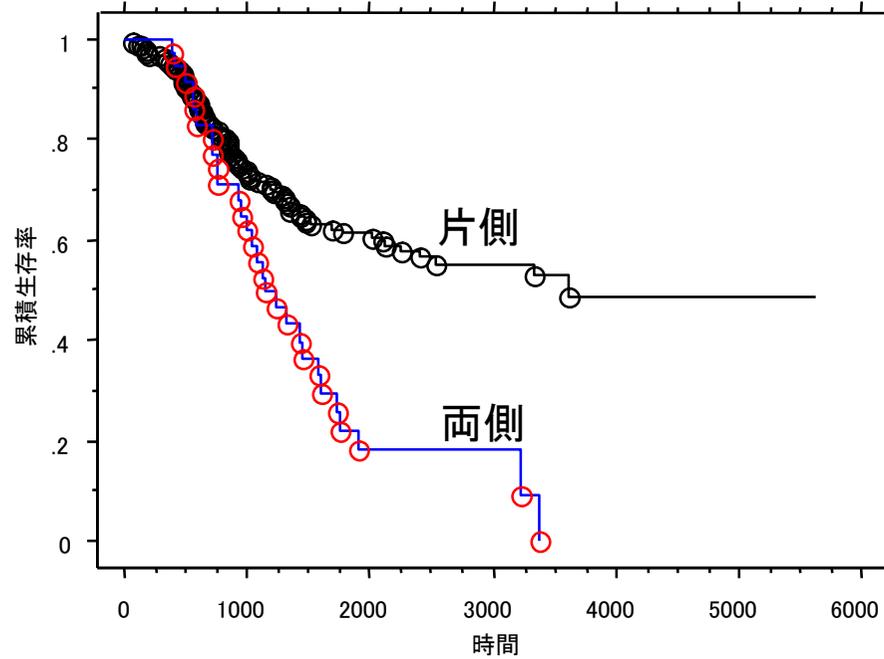
# 肺単独症例

生存データの要約: 生存期間  
 打ち切り変数: 打ち切り  
 群分け変数: 片両

	観察数	発生数	打ち切り数	% 打ち切り	欠測値数	無効数
1	232	87	145	62.500	0	0
2	36	28	8	22.222	0	0
合計	268	115	153	57.090	9	0

欠測値総数#と個々の層/群の欠測例とは、各層/群変数の欠測値があるので一致しません。

Kaplan-Meier法  
 累積生存率曲線: 生存期間  
 打ち切り変数: 打ち切り  
 群分け変数: 片両



- 累積生存率(1)
- 発生例(1)
- 累積生存率(2)
- 発生例(2)

順位検定: 生存期間  
 打ち切り変数: 打ち切り  
 群分け変数: 片両

Logrank (Mantel-Cox)  
 Breslow-Gehan-Wilcoxon  
 Tarone-Ware  
 Peto-Peto-Wilcoxon  
 Harrington-Fleming (rho = .5)

カイ2乗	自由度	p値
18.291	1	<.0001
7.429	1	.0064
11.423	1	.0007
11.715	1	.0006
14.807	1	.0001

# (1)肺転移個数と片側/両側

## (2)肺転移個数とDFI

肺切除後5年生存率(症例数)

肺個数	片側	両側	pvalue	DFI		pvalue
				2年以内	2年以降	
1 62.9(n=174)	62.9 (n=174)	——	——	54.0 (n=88)	73.3 (n=84)	0.0078
2 63.3(n=40)	74.0 (n=29)	50.0 (n=8)	0.3837	63.8 (n=24)	67.2 (n=16)	0.7352
3 31.3(n=22)	57.1 (n=10)	12.1 (n=11)	0.1313	17.5 (n=10)	40.0 (n=12)	0.4336
4 29.6(n=9)	100.0 (n=1)	16.7 (n=6)	——	0.0 (n=4)	60.0 (n=5)	0.0741
5個以上 23.4(n=15)	66.7 (n=3)	15.9 (n=11)	0.3109	32.5 (n=13)	0.0 (n=2)	0.0661



### (3) (a)肺転移個数と(d)腫瘍径の関係

肺切除後5年生存率(症例数)

	-10mm	-20mm	-30mm	30mm-	P value
1個 62.9(n=166)	53.8 (n=32)	68.7 (n=67)	69.7 (n=30)	57.7 (n=37)	0.3907
2個 63.3(n=40)	38.1 (n=7)	68.1 (n=19)	83.3 (n=6)	72.9 (n=8)	0.2387
3個以上 30.4(n=43)	38.1 (n=10)	21.8 (n=11)	38.1 (n=7)	26.7 (n=15)	0.3788

#### (4) (b)片側/両側と(d)肺腫瘍径の関係

肺切除後5年生存率(症例数)

	-10mm	-20mm	-30mm	30mm-	pvalue
片側 (n=208)	55.0 (n=38)	72.5 (n=83)	75.9 (n=37)	56.1 (n=50)	0.2161
両側 (n=35)	0.0 (n=7)	30.0 (n=15)	33.3 (n=3)	14.3 (n=10)	0.2352

- 1個、2個、3個以上片側症例は予後良好
- 1個DFI2年以上、2個片側(vs両側でNS)は最も良好
- 腫瘍径は項目として使用できない

肺門、縦隔リンパ節、胸膜播種症例(n=16:5生20.8%)  
はnLM3に追加する

	使用項目	
(案1)	<p>nLM1:1個DFI2年以上</p> <p>nLM2:1個DFI2年以下、2個、3個以上片側</p> <p>nLM3:3個以上両側、リンパ節転移、播種症例</p>	<p>転移個数</p> <p>DFI</p> <p>片側、両側</p>
(案2)	<p>nLM1:1個、2個、3個以上片側</p> <p>nLM2:3個以上両側、リンパ節転移、播種症例</p>	<p>転移個数</p> <p>片側、両側</p>
(案3)	<p>nLM1:1個DFI2年以上、2個片側</p> <p>nLM2:1個DFI2年以下、2個両側、3個以上片側</p> <p>nLM3:3個以上両側、リンパ節転移、播種症例</p>	<p>転移個数</p> <p>DFI</p> <p>片側、両側</p>

# nLM分類(案1)

nLM1:1個DFI2年以上

nLM2:1個DFI2年以下、2個、3個以上片側

nLM3:3個以上両側、リンパ節転移、播種症例

	nLM1	nLM2	nLM3	pvalue
肺単独 (n=265)	73.3 (n=84)	58.0 (n=138)	18.0 (n=43)	<0.0001
肝因子あり (n=80)	45.7 (n=20)	19.6 (n=50)	15.0 (n=10)	0.0378
全症例 (n=345)	67.7 (n=104)	47.4 (n=188)	17.4 (n=53)	<0.0001

肝因子あり症例でも予後に有意差がでる

## nLM分類(案2)

nLM1:1個、2個、3個以上片側

nLM2:3個以上両側、リンパ節転移、播種症例

	nLM1	nLM2	pvalue
肺単独 (n=267)	63.5 (n=224)	18.0 (n=43)	<0.0001
肝因子あり (n=82)	26.2 (n=72)	15.0 (n=10)	0.4834

肝因子あり症例の予後に差がない

# nLM分類(案3)

nLM1:1個DFI2年以上、2個片側  
 nLM2:1個DFI2年以下、2個両側、3個以上片側  
 nLM3:3個以上両側、リンパ節転移、播種症例

	nLM1	nLM2	nLM3	pvalue
肺単独 (n=265)	73.4 (n=113)	54.6 (n=109)	18.0 (n=43)	<0.0001
肝因子あり (n=80)	30.4 (n=37)	23.2 (n=33)	15.0 (n=10)	0.6276

肝因子あり症例の予後に差がない

肝因子を含む症例

肺転移個数	1	49	32.1	p=0.0158
	2≦	36	13.5	
肺転移までの期間(DFI)(年)	-1/-2/-3/-4/4-	21/30/17/7/7	20.6/16.2/23.5/68.6/33.3	p=0.2019

## <案 1>

nLM1:1個DFI2年以上

nLM2:1個DFI2年以下、2個、3個以上片側

nLM3:3個以上両側、リンパ節転移、播種症例

肺転移個数3個以上の約1割

(A)肺転移因子とする

# 原発巣因子

多変量解析で抽出された項目

- 深達度
- N



直腸癌の壁外浸潤距離のプロジェクト研究により、  
現在使用されている深達度Aが壁外浸潤距離により  
亜分類される可能性あり。



原発巣因子としてNを使用するものとする

# Block別予後(症例数)

肺切除後5年生存率(%)

	nLM1 肺単独73.3 肝因子45.7	nLM2 肺単独58.0 肝因子19.6	nLM3 肺単独18.0 肝因子15.0
N0(n=92)	66.9(n=36) <sup>A</sup>	74.9(n=46) <sup>A</sup>	16.7(n=10) <sup>C</sup>
N1(n=98)	79.7(n=30) <sup>A</sup>	56.4(n=55) <sup>B</sup>	20.5(n=13) <sup>C</sup>
N2(n=40)	100.0(n=7) <sup>A</sup>	48.4(n=21) <sup>B</sup>	16.7(n=12) <sup>C</sup>
N3(n=11)	— (n=2) <sup>B</sup>	19.0(n=7) <sup>C</sup>	0.0(n=2) <sup>C</sup>
肝因子あり (n=80)	45.7(n=20) <sup>B</sup>	19.6(n=50) <sup>C</sup>	15.0(n=10) <sup>C</sup>



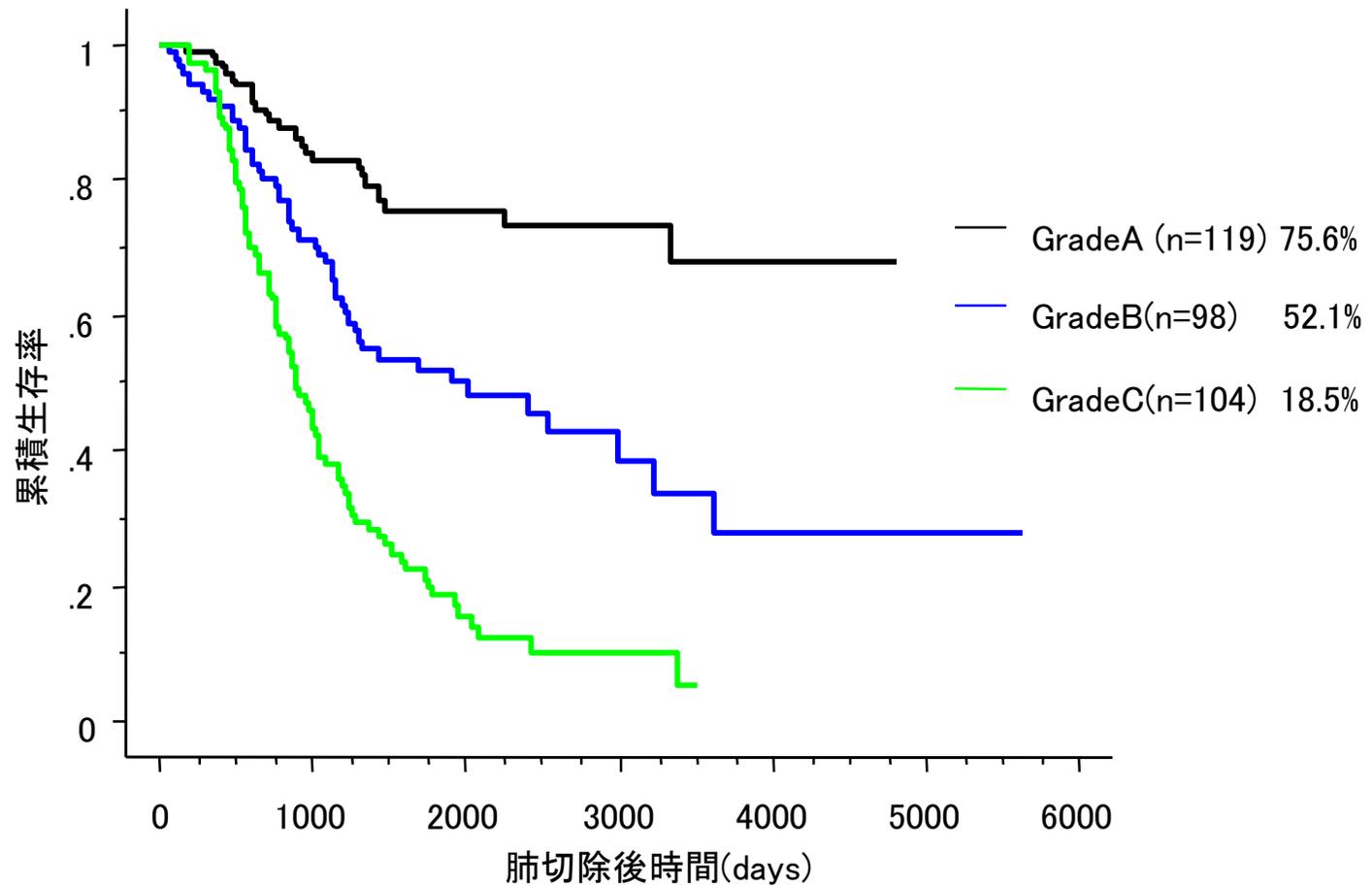
原発巣術後2年以上経過した肺転移1個のN3症例は予後が見込める？

# Grade分類 -肺切除全症例-

	nLM1	nLM2	nLM3
N0	A	A	C
N1	A	B	C
N2	A	B	C
N3	B	C	C
肝因子 あり	B	C	C

# Grade別肺切除後生存予後

## -肺切除全症例-



# 全肺転移症例におけるGrade別予後

肺切除症例は肺切除後の5年生存率  
非切除症例は肺転移確認後の5年生存率

	切除症例	非切除症例	全肺転移症例
Grade A	75.6 (n=119)	8.4 (n=19)	66.9 (n=138)
Grade B	52.1 (n=98)	6.3 (n=21)	44.0 (n=119)
Grade C	18.5 (n=104)	2.3 (n=164)	8.6 (n=268)