

N2 非小細胞肺癌の治療戦略：

手術 (Initial Operation) + α の可能性について

吉野一郎¹・山口正史¹・山崎宏司¹・
 亀山敏文¹・米谷卓郎¹・小副川敦¹・
 饒平名知史¹・坂井修二²・前原喜彦¹

要旨 — **背景.** 近年, IIIA-N2 期非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) に対する術後補助化学療法の有効性が示され注目されている. しかしながら多様な IIIA-N2 期 NSCLC の中のどのようなポピュレーションがその適応となり得るのか, またレジメンの工夫 (新たな臨床試験) など議論されるべき問題点も多い. **目的.** IIIA-N2 期 NSCLC に対する外科療法成績の変遷・現状を解析し, 術後補助化学療法の現段階における適応, および将来展望について考察する. **方法.** 1974 年から 2003 年に切除された N2 期 NSCLC 293 例の予後を切除完遂率, cN 分類, 年代, 導入化学療法, 補助療法について検討した. なお N2 の術前診断として 1980・1990 年代は CT を, 2000 年代は縦隔条件高分解能 CT を用いた. **結果.** 1) 全例の 5 年生存率は 21%, 中間生存期間は 24 ヶ月であった. 完全切除された 174 例の 5 年生存率は 30% であったが, 不完全切除 119 例では 8% と不良であった ($p < 0.0001$). 2) 不完全切除の原因として胸膜播種 42 例 (35%) と縦隔リンパ節転移巣の節外浸潤 41 例 (34%) が主な理由であった. 3) 年代別の完全切除率は 70・80・90・00 年代で各 40・52・68・90% と経時的に高値となり, 各年代における 3 年生存率は各 13, 35, 31, 70% と経時的に上昇していた ($p = 0.0011$) が, 完全切除例では各年代間に差はなかった. 4) 単一ステーション N2 で完全切除された 88 例の 5 年生存率は 36% と良好であった. 5) 導入化学療法 (CDDP/CPT: 1990 年代後半以降) を受けた 13 例は何れも bulky または multiple N2 であったが, すべて完全切除され 3 年生存率 75% と良好であった. 6) 多変量解析にて, 完全切除の有無が最も強い予後因子であった. **考察.** 1) IIIA-N2 期 NSCLC において, 手術を含む集学的治療を考慮する場合, 完全切除可能例を効率よく選別できなければならない. 2) 縦隔条件高分解能 CT は切除可能例の選択精度が良好である. 3) 切除可能単一ステーション N2 例は術後 IIIA-N2 期と同等な予後を呈し, 補助化学療法の臨床試験の対象となり得る. 4) Marginally resectable cN2 に対しては導入化学療法 + 手術が期待される. (肺癌. 2005;45:267-274)

索引用語 — 非小細胞肺癌, 術後補助化学療法, III 期, 完全切除

Therapeutic Strategy for IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer: Perspective of Initial Surgery Plus Adjuvant Therapy

Ichiro Yoshino¹; Masafumi Yamaguchi¹; Koji Yamazaki¹;
 Toshifumi Kameyama¹; Takuro Kometani¹; Atsushi Osoegawa¹;
 Tomofumi Yohena¹; Shuji Sakai²; Yoshihiko Maehara¹

ABSTRACT — **Background.** Postoperative adjuvant chemotherapy for patients with IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) has been elucidated to improve their 5-year survival rate by 4-5% by a metaanalysis or a recent mega-

九州大学大学院 ¹消化器・総合外科, ²臨床放射線科.
 別刷請求先: 吉野一郎, 九州大学大学院消化器・総合外科,
 〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1 (e-mail: iyoshino@surg2.med.
 kyushu-u.ac.jp).

Department of ¹Surgery and Science, ²Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan.

Reprints: Ichiro Yoshino, Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Maidashi 3-1-1, Fukuoka 812-8582, Japan (e-mail: iyoshino@surg2.med.kyushu-u.ac.jp).

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

clinical trial. However, it is still yet to be clarified what population among heterogeneous IIIA-N2 NSCLC or should be indicated or what chemotherapy regimen should be selected. **Aim.** To consider indication of adjuvant chemotherapy for IIIA-N2 NSCLC, surgical results were retrospectively analyzed. **Patients and methods.** For 293 patients with IIIA-N2 NSCLC who underwent surgical treatment during 1974-2003, postoperative prognosis was investigated in terms of clinical N (cN) status, period, adjuvant treatments and completeness of resection. **Results.** Overall survival at 5 years was 21%, and median survival period was 24 months. One hundred and seventy four patients who underwent a complete resection showed a 30% 5-year survival rate whereas the 5-year survival rate was 8% in 110 patients who underwent an incomplete resection ($p < 0.001$). A pleural dissemination and an extranodal invasion of mediastinal lymph node metastasis to surrounding organs were the main reason for incomplete resection, and these were observed in 42 (35%) and 41 patients (34%), respectively. As to the historical periods when the operations were performed, the complete resection rate was 40% in the 1970s, 52% in the 1980s, 68% in the 1990s and 90% in the 2000s, and 3-year survival rates were 13% in the 1970s, 35% in the 1980s, 31% in the 1990s and 70% in the 2000s. Single station N2 cases showed a 36% 5-year survival rate if complete resections were performed. Thirteen patients who underwent an induction chemotherapy exhibited a 100% complete resection rate and 75% 3-year survival rate even though their mediastinal node metastases were bulky or multiple. **Conclusions.** 1) Complete resection is the most dominant prognostic factor. 2) High resolution CT might improve selection of resectable cases. 3) Resectable single station N2 cases showed an outcome equivalent to the cN0-pN2 population, and may be a candidate for postoperative adjuvant chemotherapy. 4) Induction chemotherapy for marginally respectable cN2 population is hopeful. (*JJLC*. 2005;45:267-274)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, Adjuvant chemotherapy, Stage III, Complete resection

はじめに

IIIA-N2期非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) に対する治療法の選択は、この病期の多様性、診断精度および各種治療法の不十分な成績より、非常に困難な面が多く、臨床医の裁量にまかされている点が多い。切除不能と判断された IIIA-N2 期 NSCLC は放射線同時併用化学療法が標準治療とされるが、切除可能と判断された症例への外科療法は、低い完全切除率に加え術後遠隔転移再発が多く、単独では標準治療とはみなされていない。¹⁻³ しかしこの切除可能か否かの判断基準も明確ではない。術後 IIIA-N2 期 NSCLC に対する術後補助化学療法は、多くの第 III 相比較試験でことごとく有効性を証明できなかったが、^{4,6} 1995 年の British Medical Council⁷ によるメタアナリシスによりシスプラチンを含む多剤併用化学療法が 5 年生存率を約 5% 改善することが示され、その後企画された大規模比較試験の結果が最近発表された。International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) Collaborative Group⁸ の術後 I~III 期を対象にした試験では、シスプラチンとビンカルカイド系 (ビンデシン、ビンブラスチンおよびビノレルビン) との併用による補助療法群は、コントロール群に比べ 5 年生存率が 4.1% 高く、しかもハザード比はビンデシン使用例で高く、IIIA 期では低かった。2004 年の米国臨床腫瘍学会においてカナダ国立癌研究所より発表された IB・II 期に対する術

後補助化学療法 (シスプラチン+ビノレルビン) の比較試験 (JBR. 10) の結果は、⁹ コントロール群に比べ 5 年生存率が 15% 高い (69% vs. 54%, $p < 0.05$) ことが示され、手術単独では治療効果が不十分であったこの病期に大きな光明が見出された。このような最近の知見から IIIA-N2 期 NSCLC に対する術後補助療法の有用性に関して以下のような条件が必要と考えられる。

- 1) 術後 IIIA-N2 期のような比較的条件のよいものであること。
- 2) 1990 年代以降に使用され始めた新規抗癌剤を用いたレジメンであること。

このような条件を基に臨床試験を立案していく必要があると考えられる。本稿では、多様な IIIA-N2 期の中でも、補助療法の対象となり得る完全切除可能な症例の選別法、手術単独の成績 (ベースライン) を明らかにし、この病期における今後の臨床試験の展望について述べたい。

対象と方法

患者

1974 年から 2003 年に切除された N2 期 NSCLC 293 例の予後を切除完遂率、cN 分類、年代、導入化学療法、補助療法について検討した。なお N2 の術前診断手段として 1980・1990 年代は CT を、2000 年代は縦隔条件高分解能 CT を用い、短径 10 mm 以上の縦隔リンパ節腫大を

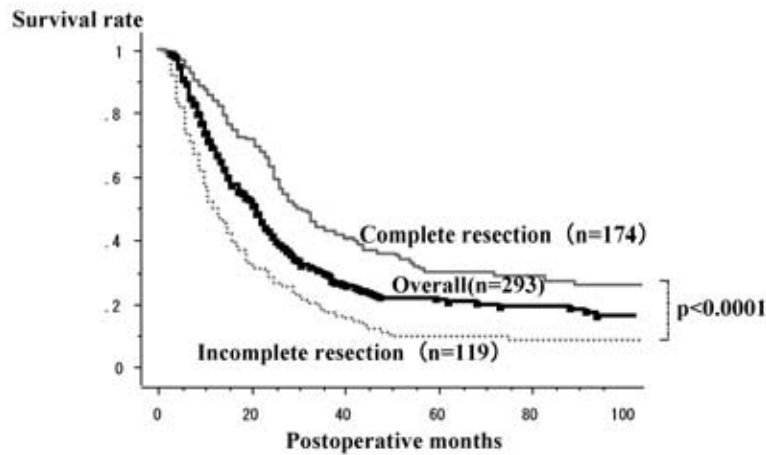


Figure 1. Postoperative survival curve of 293 patients with IIIA-N2 NSCLC. Overall, the survival rate was 21% at 5 years after operation, and the median survival time is 24 months. The outcome of completely resected patients was significantly better than patients with incomplete resection.

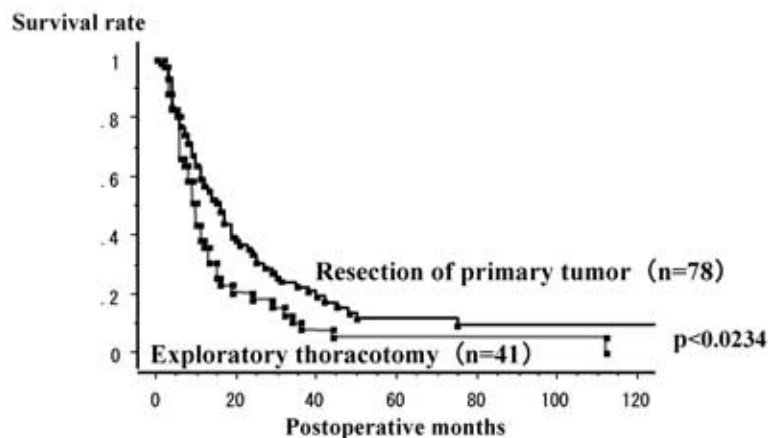


Figure 2. Postoperative survival curves of primary tumor resection and exploratory resection in incompletely resected patients.

N2とした。

293例の平均年齢は63歳(34~82歳)で、内わけは、男性203例・女性90例、腺癌185例、扁平上皮癌77例、大細胞癌24例、腺扁平上皮癌7例であった。

臨床N期は、N0期117例、N1期60例、N2期116例、術式は、全摘44例、二葉切除21例、一葉切除176例、区域・楔状切除11例、試験開胸41例(14%)であった。

統計学的解析

群間比較はMann-Whitney検定により、生存率はKaplan-Meyer法により表した生存曲線についてlog-rank法にて検定した。予後因子の解析にはCox比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。何れもp値が0.05未満を有意とした。

結果

完全切除と術後生存

全293例の5年生存率は21%、中間生存期間は24ヶ月であった(Figure 1)。完全切除例174例(60%)の5年生存率は30%であったが、不完全切除119例では8%と不良であった($p<0.0001$) (Figure 1)。不完全切除例のうち、原発巣切除78例の3年生存率は21%と試験開胸41例の8%に比べ良好であった($p=0.0234$) (Figure 2)。不完全切除の原因として、胸膜播種42例(35%)と縦隔リンパ節転移巣の節外浸潤41例(34%)が主な理由であり、以下、原発巣の他臓器浸潤16例(13%)、予想外の肺門・葉間浸潤に伴う手術完遂不能(心肺機能による全

Table 1. The Reason for Incomplete Resection in IIIA-N2 Cases

Reasons	Number of cases	(%)
Pleural dissemination	42	(35)
Extranodal invasion of metastatic node	41	(34)
Invasion of primary tumor	16	(13)
Hilar or interlobar invasion in cases incapable of receiving pneumonectomy	14	(12)
Others	6	(5)
	Great vessels 21, Trachea 11, Others 9	
	Heart and great vessels 13 Chest wall 2, Mediastinum 1	
Total	119	

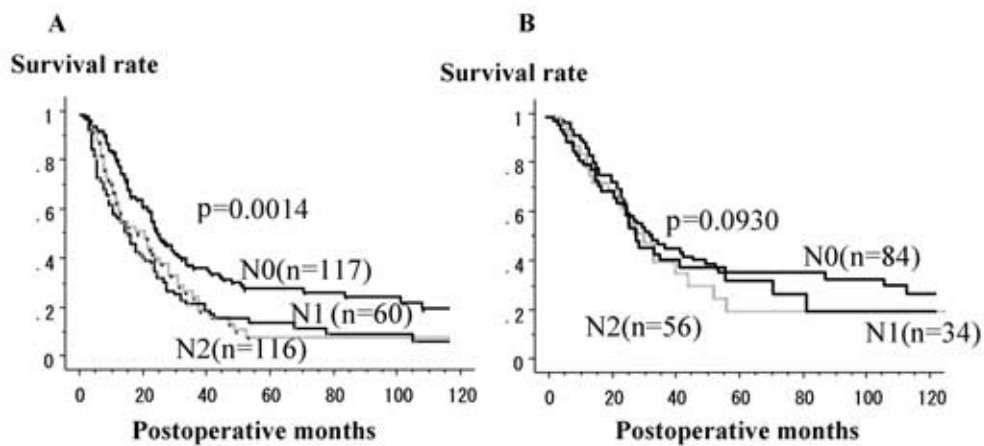


Figure 3. Postoperative survival curves of subgroups divided by cN factor. In all patients, postoperative survival significantly correlated with cN factors (A), however, no significant difference is observed when only patients with complete resection are analyzed (B).

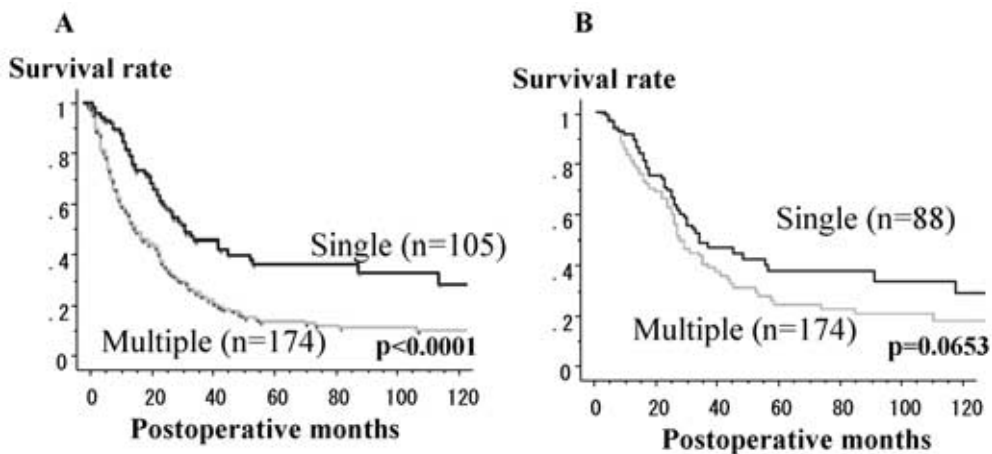


Figure 4. Postoperative survival curves of patients with single mediastinal nodal metastasis and those with multiple nodal metastases. A. Overall patients. B. Patients with complete resection.

Table 2. Multivariate Analysis for Clinicopathologic Factors for Prognosis After Surgery in IIIA-N2

Factors	Hazard ratio	p value	
Station number	Single	1	0.0047
	Multiple	1.6	
Clinical N factor	0/1	1	0.0319
	2	1.4	
Resection	Complete	1	< 0.0001
	Incomplete	1.9	
Induction therapy	Yes	1	0.0375
	No	4.5	

摘出不能) 14 例 (12%), その他 6 例 (5%) であった (Table 1). 縦隔リンパ節転移巣の節外浸潤臓器 (41 例) の主な内わけは, 心・大血管と気管が 21 例と 11 例であった. 原発巣の他臓器浸潤 (16 例) の内わけは, 心・大血管 13 例, 胸壁 2 例, 広範縦隔 1 例であった.

臨床病理因子と切除率, 術後生存

各組織型間の切除率, 生存率に有意差は見出せなかった (データは提示せず).

臨床的に N0 と判断された 117 例 (いわゆる術後 IIIA-N2) の完全切除率と 5 年生存率は 72%, 30% であり, cN1 期 60 例の 57%, 12%, cN2 期の 48%, 9% と比べ有意に良好であった (各々 $p=0.0008$, $p=0.010$) (Figure 3A). 完全切除された症例に限ると, cN0, cN1, cN2 の 5 年生存率は各々 20%, 31%, 36% であった (Figure 3B).

単一ステーション N2 の完全切除率と 5 年生存率は各々 84%, 36% と複数ステーション N2 の 49%, 14% と比べ有意に良好であった ($p=0.0653$, Figure 4A). 複数ステーション N2 では完全切除が達成された症例でも 5 年生存率は 22% と低かった (Figure 4B).

1970 年代 (1974~1979 年), 1980 年代 (1980~1989 年), 1990 年代 (1990~1999 年), 2000 年代 (2000~2002 年) の各年代における完全切除率は各々 40・52・68・90% と経時的に改善しており (Figure 5A), 各年代における 3 年生存率は各 13, 35, 31, 70% と経時的に上昇していた ($p=0.0011$) (Figure 5B) が, 完全切除例だけに限ると, 各年代間の 5 年生存率に有意な差は認められなかった (Figure 5C).

術後化学療法と術後放射線療法は各々 95 例, 22 例に施行されたが, 完全切除例, 不完全切除例の何れにおい

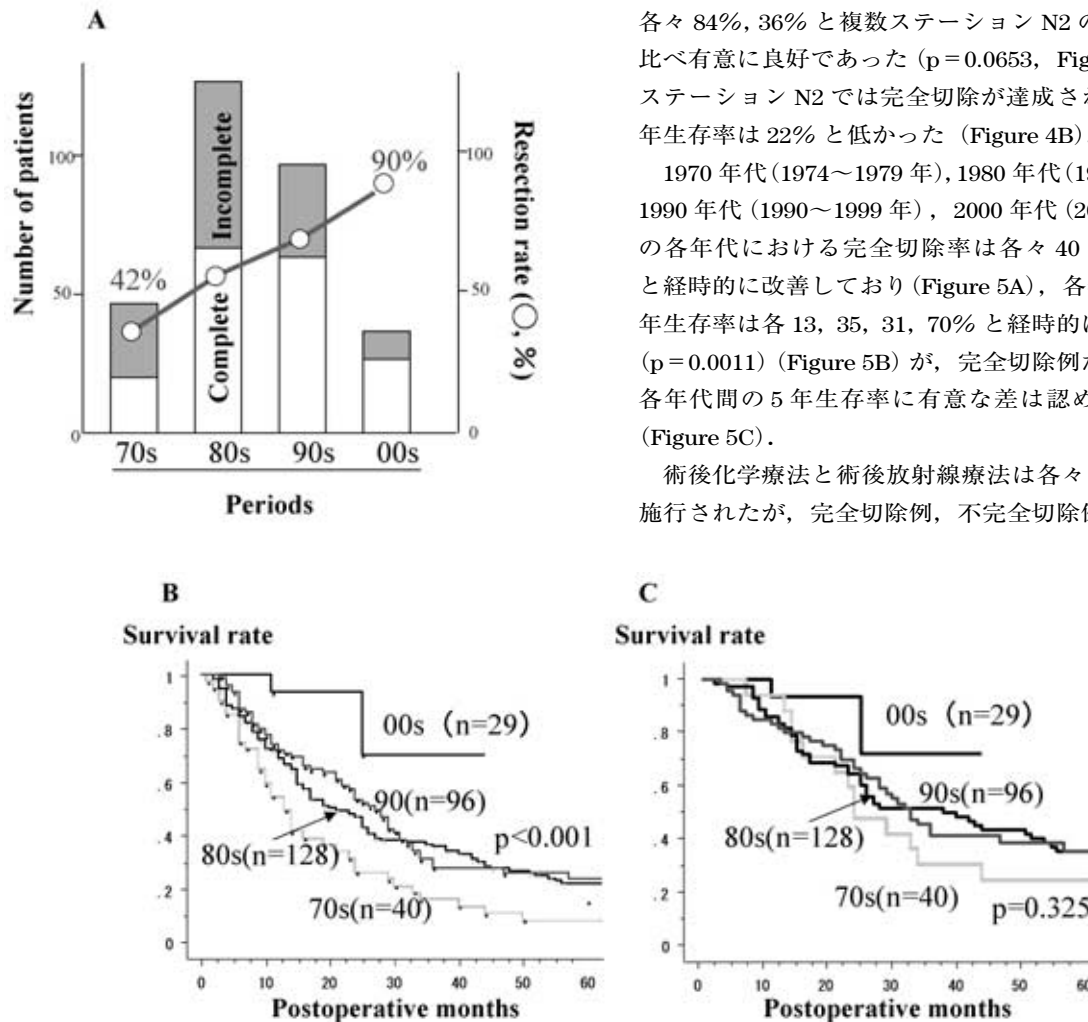


Figure 5. Operative results of subgroups divided by each period. **A.** Complete resection rates for each period are shown. The rate increases over time as operable cases become increasingly well selected for surgery. **B.** Overall survival curves for each period are shown. A significant difference among curves is noticed. **C.** In patients with complete resection, no significant difference is detected.

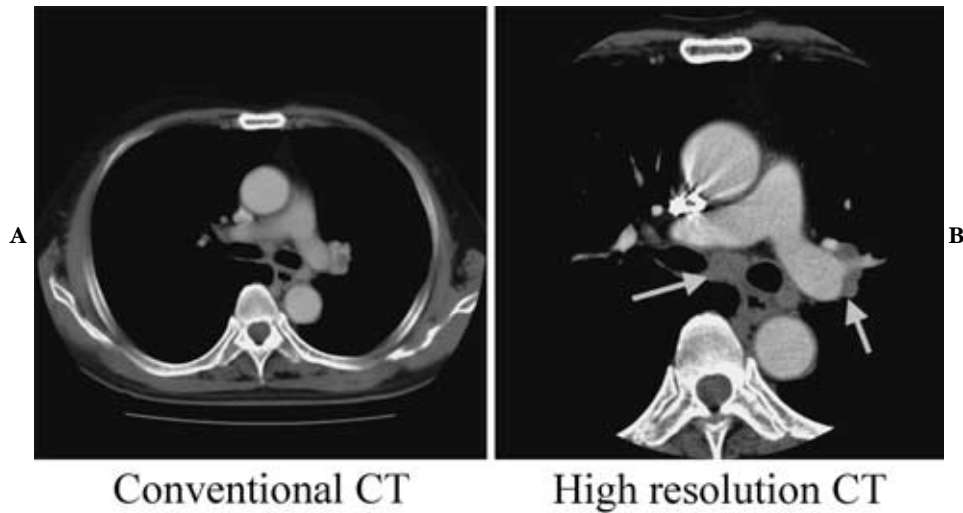


Figure 6. Conventional and high-resolution CT in a case with adenocarcinoma of the left lung. Conventional CT (A) cannot show subcarinal nodal swelling and invasion of a left hilar node to the pulmonary artery, which are noticed on high-resolution CT (B).

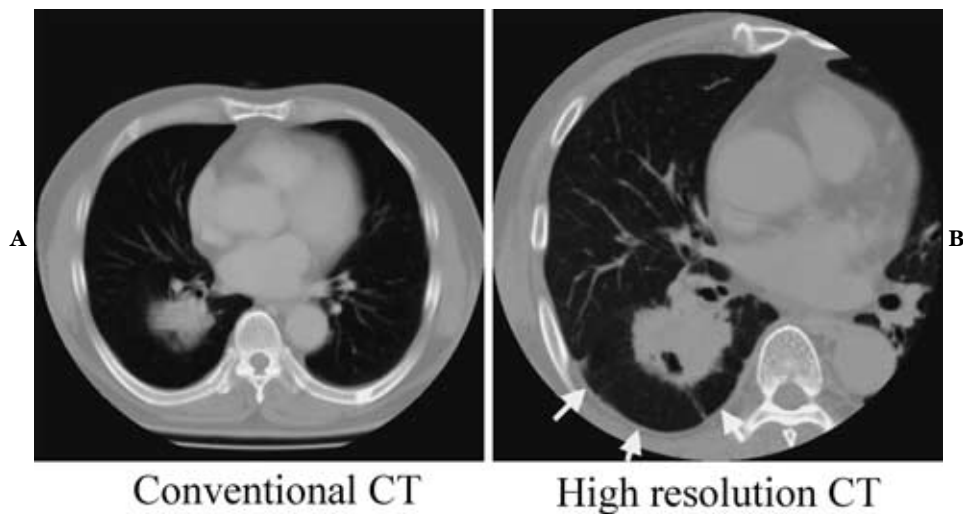


Figure 7. Conventional and high-resolution CT in a case of adenocarcinoma of the right lung. Conventional CT (A) cannot show multiple pleural nodules (disseminated nodules), which are noticed on high-resolution CT (B).

でも予後へ影響を与えなかった(データは表示せず)。導入化学療法 (CDDP 20 mg/CPT 60 mg, 隔週; 1990 年代後半以降) を受けた 13 例は何れも bulky または multiple N2 であったが, すべて完全切除され 3 年生存率 75% と良好であった。

多変量解析

切除完遂率, cN 分類, 縦隔リンパ節ステーション数, 導入化学療法の有無について多変量解析を行ったところ (Table 2), 何れも有意な独立した予後因子であったが,

完全切除の有無がハザード比 1.9 ($p < 0.0001$) と最も強い因子であった。

考察

本稿における IIIA-N2 期 NSCLC に対する外科切除成績のレトロスペクティブな検討において, 完全切除可能であれば, 単一ステーションでは 5 年生存率は 40% 近くあり, 複数ステーションでも 20% 以上が見込めることを示した。更に, 不完全切除例の詳細な検討より, 縦隔リ

ンパ節転移巢の節外浸潤だけではなく胸膜播種も重要な不完全切除因子であることを示し、2000年以降の完全切除率の向上は、この時期より導入した高解像度CTを用いた胸腔内ステージングにより、そのような完全切除が期待できない症例を手術症例から除外できたことが示唆される。Figure 6A および 6B に、各々同一症例の同じスライスのコンベンショナルCT（スライス幅8mm）と高解像度CT（スライス幅2mm）を示すが、気管分岐部リンパ節腫大の診断と左肺門リンパ節の肺動脈への浸潤が、高解像度CTでのみ明瞭に描出されており、同様にFigure 7A および 7B では右胸膜播種が高解像度CTでのみ描出されている。IIIA-N2期NSCLCにおいて、手術単独療法は容認され得ないのが現状であるが、その成績不良の原因として不完全切除率が高く、完全切除し得ても遠隔転移再発が多いことがあげられる。しかしながら切除により局所制御が可能な症例を選別することが可能となれば、切除により、cN0で30~40%、cN2で20~30%の5年生存率が得られ、これをベースラインとして遠隔転移制御目的の補助化学療法を行うという目的が明瞭になる。また、放射線同時併用化学療法が施行困難な症例（間質性肺炎、腎機能障害等）への適応は十分に検討されてもよいものと考えられる。

以上のようにIIIA-N2期NSCLCに対する手術療法の意義は、あくまで局所制御であるが、60~70%のcN0、70~80%のcN2患者において手術時に既に存在する微小転移に対する制御を全身療法である化学療法が必要である。したがって、補助とはいえず、施行される化学療法には当然IV期例にても有効性の高いレジメンが選択されなければならない。1980年代より1990年代前半には多くの術後補助療法の臨床試験が行われたが、何れも補助療法の有効性を示す結果とはならなかった。^{4,6}我々も1993年より1995年にかけて施行した術後I~III期NSCLCに対するCDDP/UFTを用いた術後補助療法を九州肺癌補助化学療法研究会にて行ったが、各病期において有効性は認められなかった。1995年に発表されたメタアナライシス⁷において初めて5%の統計学的に有意な有効性が示されたが、単独の臨床試験でIIIA-N2期に対する術後補助化学療法にて有意差が認められたのは前述の2003年のIALTとJBR.10(NCI-Canada)までなかったのが現状である。IALT⁸の報告でも特にシスプラチンの併用薬剤としてのビンデシンはハザード比が高く、JBR.10⁹では1990年代以降に出現したピノレルピンを用い、有意な結果が認められている。最近発表されたTadaらのIIIA-N2期単独に対するシスプラチン/ビンデシンに対する補助化学療法も手術単独と有意差は認められていない。¹⁰新規抗癌剤を用いた切除可能IIA-N2期に対する補助化学療法臨床試験が待たれるところである。

まとめ

1) IIIA-N2期NSCLCにおいては完全切除率が術後成績と相関する。2) 縦隔条件高分解能CTは切除可能例の選択精度が良好である。切除可能cN2に対する新規抗癌剤を用いた手術+補助療法の臨床試験も可能と考えられる。3) 切除可能単一ステーションN2例は術後IIIA-N2期と同等な予後を呈し、補助化学療法の適応が期待される。4) Marginally resectable cN2への導入化学療法+手術が期待される。5) ANITA trialの結果が第41回ASCOで報告されることとなっており、IIIA期に対する補助療法の意義が、見出されるかも知れない。

REFERENCES

1. III期非小細胞肺癌の手術療法. Evidence-based Medicine (EBM)の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班, 編集. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 東京: 金原出版; 2003:125-127.
2. Ichinose Y, Kato H, Koike T, et al. Overall survival and local recurrence of 406 completely resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer patients: questionnaire survey of the Japan Clinical Oncology Group to plan for clinical trials. *Lung Cancer*. 2001;34:29-36.
3. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, et al. Lobe-specific extent of systemic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:1102-1111.
4. Sawamura K, Mori T, Doi O, et al. A prospective randomized controlled study of the postoperative adjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1988;4:Abstract 166.
5. Niiranen A, Niitamo-Korhonen S, Kouri S, et al. Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol*. 1992; 10:1927-1932.
6. Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, et al. Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106:703-708.
7. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ*. 1995;311:899-909.
8. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:351-360.
9. Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc ASCO*. 2004; Abstract 7018.

10. Tada H, Tsuchiya R, Ichinose Y, et al. A randomized trial comparing adjuvant chemotherapy versus surgery alone for completely resected pN2 non-small cell lung cancer (JCOG9304). *Lung Cancer*. 2004;43:167-173.