

## c-N2 非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する Induction Chemoradiotherapy (ICRT)

横見瀬裕保<sup>1</sup>・岡本 卓<sup>1</sup>・黄 政龍<sup>1</sup>・山本恭通<sup>1</sup>・  
石川真也<sup>1</sup>・中島 尊<sup>1</sup>・榊谷大輝<sup>1</sup>・後藤正司<sup>1</sup>・  
劉 大革<sup>1</sup>・藤田次郎<sup>2</sup>・板東修二<sup>2</sup>・石田俊彦<sup>2</sup>・住友伸一<sup>3</sup>

**要旨** — **目的.** c-N2 非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) の治療成績は極めて不良である。この結果を改善するために我々は導入化学放射線療法 (induction chemoradiotherapy: ICRT) を行っている。**対象と方法.** 1992 年 1 月から 2004 年 4 月までに c-N2 NSCLC 50 例に ICRT を行った。1998 年までは MVP あるいは EP (n=27, A 群) を使用し、1999 年以降は Taxan + CBDCA (Tx + P) (n=23, B 群) を使用した。それぞれ 2 クールと 50 Gy の放射線を同時併用し手術を施行した。**結果.** 全例完全切除が可能で手術関連死亡はなかった。奏効率は 74% であった。Ef2 あるいは 3 は全体で 38 例 (76%) だった。Ef3 (組織学的完全寛解) は 10 例 (20%) であった。3 年生存率 (3 生) は 54% であった。B 群における Ef3 症例の 3 生は 80% で 3 例が 40 ヶ月以上無再発生存中である。**結論.** c-N2 NSCLC に対する ICRT 後の手術は安全に行われ結果は有望であった。良好な組織学的効果を示した症例では良い結果が期待できる。(肺癌. 2005;45:275-279)

**索引用語** — c-N2 非小細胞肺癌 (NSCLC), 導入化学放射線療法 (ICRT), 組織学的効果

## Induction Chemoradiotherapy for c-N2 Non-Small Cell Lung Cancer

*Hiroyasu Yokomise<sup>1</sup>; Taku Okamoto<sup>1</sup>; Cheng-Long Huang<sup>1</sup>; Yasumichi Yamamoto<sup>1</sup>;  
Shinya Ishikawa<sup>1</sup>; Takashi Nakashima<sup>1</sup>; Daiki Masuya<sup>1</sup>; Masashi Gotoh<sup>1</sup>;  
Dage Liu<sup>1</sup>; Jiro Fujita<sup>2</sup>; Shuji Bandoh<sup>2</sup>; Toshihiko Ishida<sup>2</sup>; Shinichi Sumitomo<sup>3</sup>*

**ABSTRACT** — **Objectives.** The therapeutic results for c-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) are extremely bad. To improve these results, we performed induction chemoradiotherapy (ICRT). **Materials and methods.** 50 patients with c-N2 NSCLC underwent operation following ICRT from January 1992 to April 2004. Until 1998, MVP (mitomycin C, vindesine, cisplatin) or EP (etoposide, cisplatin) (n=27, group-A). After that, Taxan + CBDCA (carboplatin) (Tx + P) (n=23, group-B). Two cycles of chemotherapy were performed with concurrent radiation (50 Gy). **Results.** In all 50 cases, complete resection was performed with no operative mortality. Response rate was 74%. Histological response rate of Ef2 or Ef3 was 78% (38 cases of 50 cases). Complete histological response was observed in 10 cases (20%). Three-year survival was 54%. Three-year survival of Ef3 patients in group B (Tx + p) was 80% and three patients survived more than 40 months. **Conclusions.** Surgery after ICRT for c-N2 NSCLC could be performed safely with promising results. Better outcome is anticipated for patients who exhibit good histological response. (JLCC. 2005;45:275-279)

**KEY WORDS** — c-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC), Induction chemoradiotherapy (ICRT), Pathological effect

香川大学医学部 <sup>1</sup>第二外科, <sup>2</sup>第一内科; <sup>3</sup>日本赤十字社和歌山医療センター呼吸器外科。

別刷請求先: 横見瀬裕保, 香川大学医学部第二外科, 〒761-0793 香川県木田郡三木町池辺 1750-1 (e-mail: yokomise@kms.ac.jp)。

<sup>1</sup>Second Department of Surgery, <sup>2</sup>First Department of Internal Medicine, Kagawa University School of Medicine, Japan; <sup>3</sup>Depart-

ment of Thoracic Surgery, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center, Japan.

Reprints: Hiroyasu Yokomise, Second Department of Surgery, Kagawa University School of Medicine, 1750-1 Ikenobe, Miki-cho, Kita-gun, Kagawa 761-0793, Japan (e-mail: yokomise@kms.ac.jp)。

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

## はじめに

c-N2の非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer: NSCLC)に対する手術単独の治療成績が極めて不良なことは広く知られており,<sup>1</sup> Rothら,<sup>2</sup> Rosellら<sup>3</sup>の報告以来、術前導入化学療法後の手術がこの病期の一つの治療法として選択されている。一方、切除不能で根治的胸部放射線治療が可能な局所進行NSCLCには化学放射線療法(chemoradiotherapy: CRT)を行うことが強く勧められているが,<sup>4</sup> c-N2 NSCLCに対する導入化学放射線療法(induction chemoradiotherapy: ICRT)の有効性については明らかではなかった。しかし2003年のASCOにおけるIntergroup Trial 0139 (RTOG 93-09)の報告はICRT後の外科療法の有効性を初めて示唆した。<sup>5</sup>我々は以前よりc-N2 NSCLCに対しICRT後に手術を試みているのでその結果、外科療法の妥当性について報告する。

## 対象と方法

1992年1月から2004年4月までに日本赤十字社和歌山医療センター、香川大学第2外科でICRT後に手術を行ったc-N2 NSCLC 50例を対象とした。N2は胸部CT上短径2 cm以上のリンパ節を転移有りとした。2002年4月からはPETもN2の診断に併用した。PET画像上描出されていた部分が肉眼的に消失した場合を完全寛解とした。Eligibility criteriaをFigure 1に示す。男性47例、女性3例、年齢は37~75歳(61±9.9)であった。組織型は腺癌16例、扁平上皮癌32例、大細胞癌2例であった。c-stageはIIIA期39例、IIIB期11例であった。1998年まではMVP: n=17あるいはEP: n=10 (n=27, A群)を使用し、1999年以降は新規抗癌剤であるTaxan+ CBDCA paclitaxel: n=12, docetaxel: n=11 (n=23, B群)を使用した。それぞれ2クールと50 Gyの放射線を同時併用し手術を施行した(Figure 2)。化学療法の詳細はFigure 3に示す。

## 結果

全例完全切除が可能で手術関連死亡はなかった。白血球においてGrade 4の副作用がA群で7例(20.6%)、B群で3例(13.0%)観察されたがG-CFSの投与で対処可能であった。手術術式は肺摘除が11例、肺葉切除が39例に行われた。レントゲンの奏効率は全体で74%、A群83%、B群65%であった。組織学的効果としてはEf2あるいは3は全体で38例(76%)、A群19例(73%)、B群19例(83%)であった。Ef3(組織学的完全寛解)は10例(20%)、A群5例(18%)、B群5例(22%)であった。全体の3年生存率(3生)は54.4%でA群、B群に差はなかった(Figure 4, 5)。Ef2以上の症例の5年生存

## Eligibility Criteria of Induction Therapy for c-N2 NSCLC

1. Pathologically proven stage IIIA IIIB NSCLC
2. c-N2 : a short-axis diameter of more than 2cm on chest CT
3. No prior therapy
4. PS 0-2
5. Less than 75 years old
6. Ccr ≥ 50ml/h
7. Surgery tolerable in terms of cardiac and pulmonary function

Figure 1. Eligibility criteria.

## Therapeutic schedule

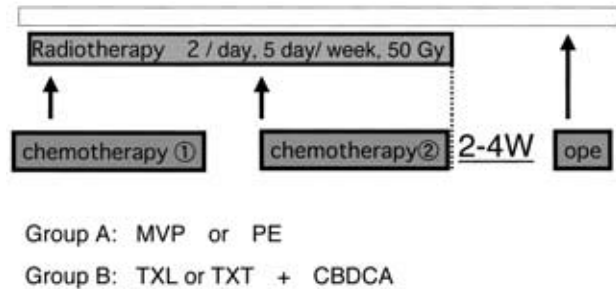


Figure 2. Therapeutic schedule.

## Menu for chemotherapy

### Group A

MVP: cisplatin	80 mg/m <sup>2</sup>	day 1
mitomycin	80 mg/m <sup>2</sup>	day 1
vindesine	5 mg/m <sup>2</sup>	day 1, 8

PE: cisplatin	20 mg/m <sup>2</sup> /day	5 days
etoposide	40 mg/m <sup>2</sup> /day	5 days

### Group B

TXL: 180 mg/m <sup>2</sup>	
CBDCA (AUC 6)	
TXT: 60 mg/m <sup>2</sup>	
CBDCA (AUC 6)	

Figure 3. Menu for chemotherapy.

率は全体で44.1%であったがEf1bに長期生存は得られなかった(Figure 6)。Ef2以上の症例の3生はA群52%、B群62%であった(Figure 7)。B群におけるEf3症例の

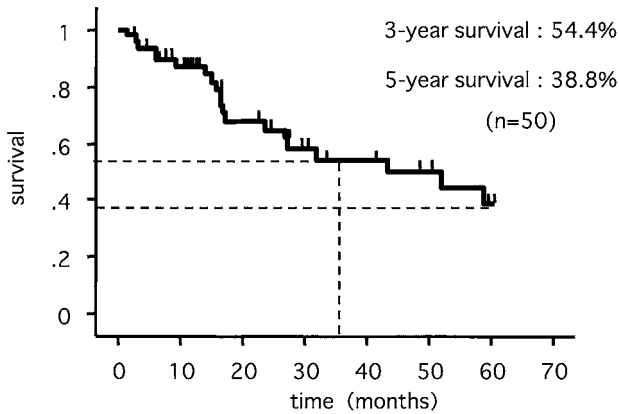


Figure 4. Overall survival for 50 patients.

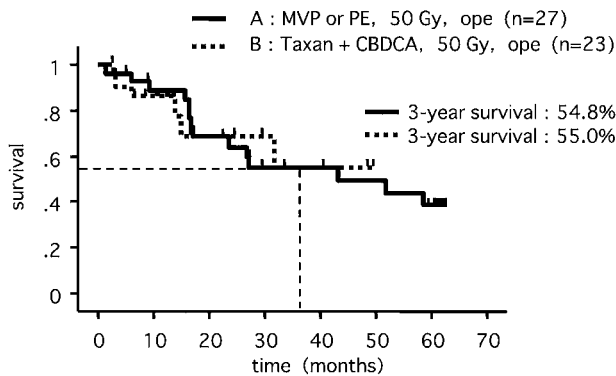


Figure 5. Overall survival according to chemotherapy.

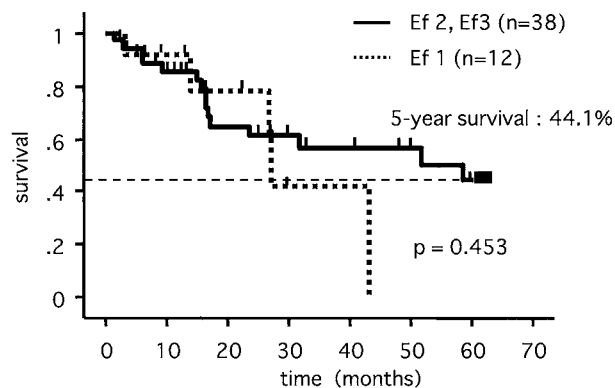


Figure 6. Overall survival according to pathological response.

3生は80%で3例が40ヶ月以上無再発生存中である (Figure 8).

**PETによる効果判定**

主病巣における standardized uptake value (SUV) の減弱率は Ef2, Ef3において Ef1bより有意に高値であったが (p<0.001, p=0.026), Ef2とEf3を術前に判断す

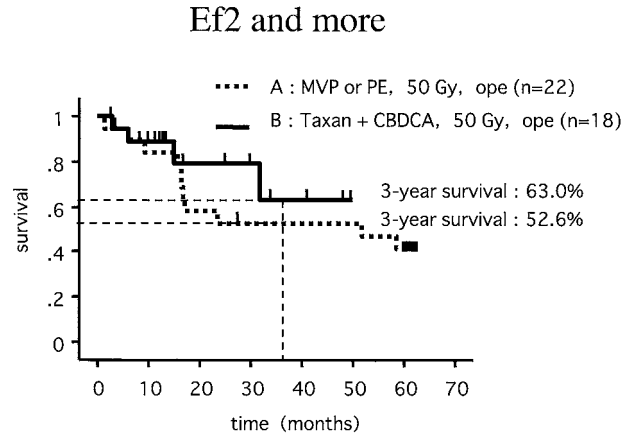


Figure 7. Overall survival according to chemotherapy in Ef2 and more.

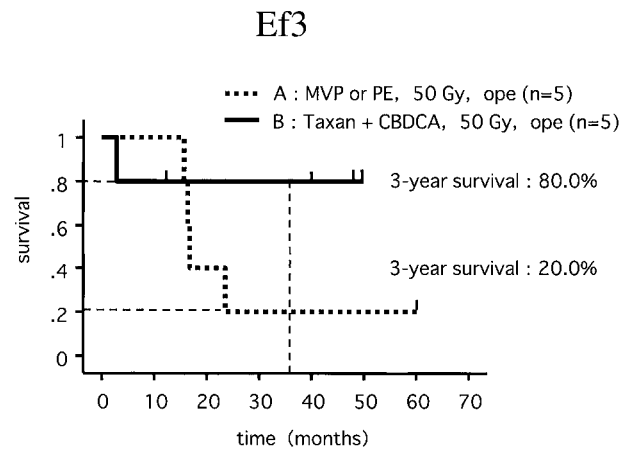


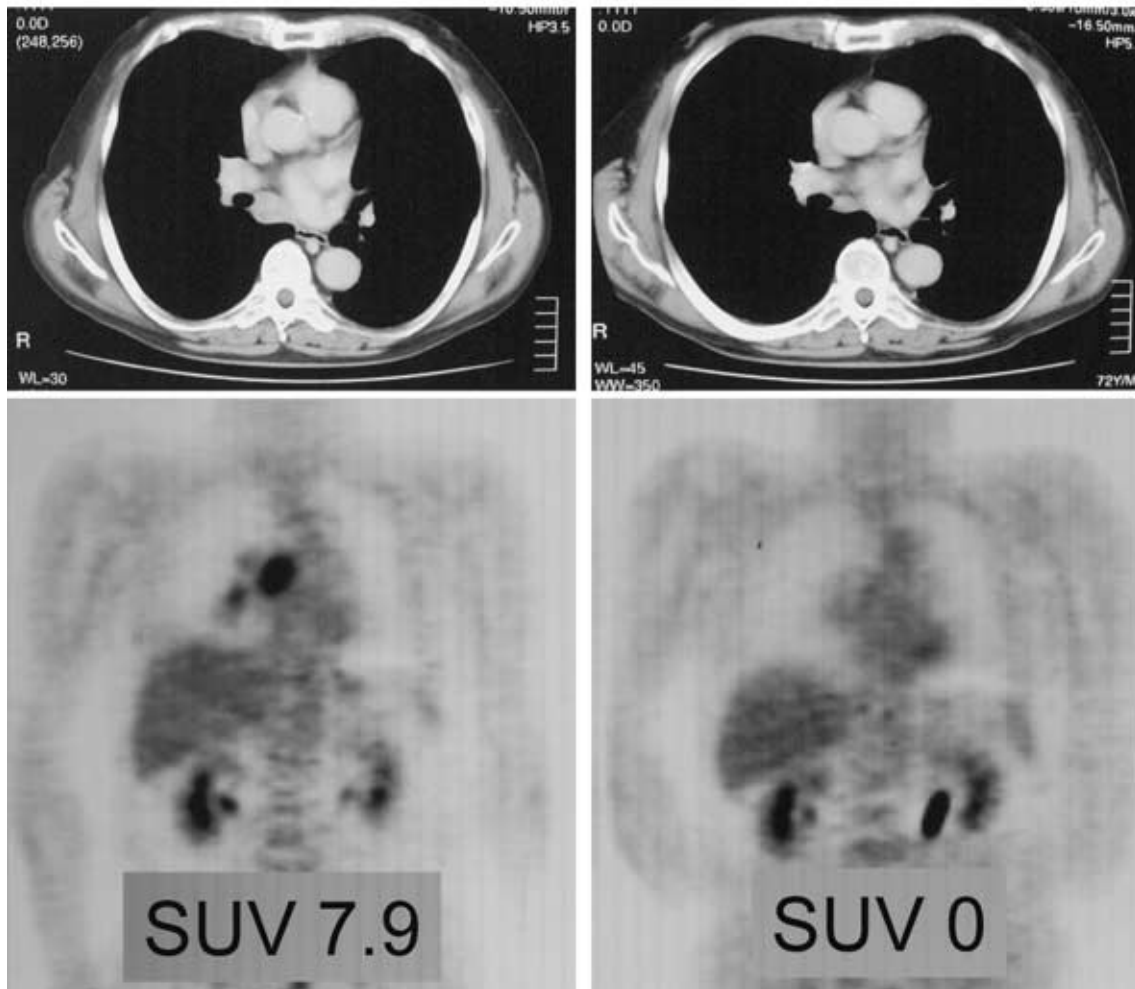
Figure 8. Overall survival according to chemotherapy in Ef3.

ることは困難であった (Figure 9). ICRTのリンパ節における効果判定においても SUVはEf2以上で有意に低かった (Figure 10). 症例を提示する (Figure 11). CTおよびPETで気管分岐部リンパ節 (#7)陽性と判断された扁平上皮癌症例において、術後リンパ節転移は認められなかった。

**考 察**

Rothら,<sup>2</sup> Rosellら<sup>3</sup>の報告以来、手術可能なc-N2 NSCLCに対する導入化学療法はこの病状に対する一つの治療方法として試みられてきた。導入化学放射線療法に関してはStraussらはCDDP, VLB, 5-Fluorouracil (FU)による化学療法と放射線治療30 Gyの同時併用を行い、41例中4例(9.8%)に組織学的完全寛解を得、9例(21.5%)が長期生存した。<sup>6</sup> EPを軸とした40 Gyを超

before induction      after induction



**Figure 9.** The findings of CT and PET before and after ICRT; #7 lymph node decreased in size and disappeared on PET scan.

	n	pre-SUV	post-SUV	SUV decrease rate	
Ef1b	2	7.26±0.51	5.53±0.87	0.24±0.07	* †
Ef2	12	10.44±3.57	2.81±1.04	0.72±0.09	
Ef3	2	9.60±6.10	1.63±0.18	0.80±0.11	
	16	9.94±3.61	3.00±1.41	0.67±0.19	

\* p<0.001    † p=0.026

**Figure 10.** Relationship between SUV and pathological response to ICRT in the primary tumor.

	n	pre-SUV	post-SUV	SUV decrease rate
Ef1b	2	6.26±1.95	3.32±0.72	0.44±0.21
Ef2.3	8	7.86±4.24	0.64±1.72	0.86±0.25
	10	7.55±3.85	1.15±1.60	0.77±0.30

\* p=0.07, † p=0.03, ‡ p=0.63

**Figure 11.** Relationship between SUV and pathological response to ICRT in lymph node.

える放射線照射を行う concurrent な化学放射線療法が IIIA 期以上の進行 NSCLC の治療の主流になりつつあるが標準的治療法として確立されたわけではない。<sup>7,8</sup>

しかし 2003 年の ASCO における Intergroup Trial 0139 (RTOG 93-09) の報告は ICRT 後の外科療法の有効性を初めて示唆した。<sup>5</sup>

我々の行った ICRT は tolerable で手術関連死亡はなかった。全例で完全切除が可能で 3 生は 54% であった。特に Ef2 以上の組織学的効果が得られた症例の生存率は良好であった。Ef3 の導入率は 20% 前後でそれらの生存率はさらに良好であった。

1) 切除によって長期予後が得られている Ef2 症例には腫瘍が遺残していたこと、2) Ef3 (手術が必要でなかったかもしれない症例) の導入率が 20% 前後であること、3) Ef2 と Ef3 を術前に判別することが困難なことを考慮すると、外科療法に妥当性があると考えられる。

PET による組織学的効果判定が術前に可能であれば ICRT で benefit が得られる症例 (Ef2, Ef3) に対してだけ手術ができる可能性がある。

## REFERENCES

- Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg.* 1993;55:1365-1373.
- Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:673-680.
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1994;330:153-158.
- Kubota K, Furuse K, Kawahara M, et al. Role of radiotherapy in combined modality treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1994;12:1547-1552.
- Albain KS, Scott CB, Rusch VR, et al. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:621.
- Strauss GM, Herndon JE, Sherman DD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small-cell carcinoma of the lung: report of a Cancer and Leukemia Group B phase II study. *J Clin Oncol.* 1992;10:1237-1244.
- Thomas M, Rube C, Semik M, et al. Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:1185-1193.
- Stamatis G, Eberhardt W, Stuben G, et al. Preoperative chemoradiotherapy and surgery for selected non-small cell lung cancer IIIB subgroups: long-term results. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:1144-1149.