

## 病理病期 IB の非小細胞肺癌における術後再発に 影響をおよぼす因子

波戸岡俊三<sup>1</sup>・森 正一<sup>1</sup>・福井高幸<sup>1</sup>・篠田雅幸<sup>1</sup>・坂倉範昭<sup>1</sup>・  
奥田勝裕<sup>1</sup>・片山達也<sup>1</sup>・石黒太志<sup>1</sup>・光富徹哉<sup>1</sup>

**要旨** — **目的.** 非小細胞肺癌患者は術後補助化学療法が有効であると示されつつある。IB 期患者で再発に影響を与える因子を解析し、どのような患者について化学療法を省くことができるかを検討した。**対象と方法.** 縦隔リンパ節郭清を行い完全切除した病理病期 IB 期非小細胞肺癌患者 225 名を対象とした。年齢、性別、喫煙歴、術前 CEA 値、左右、術式、腫瘍サイズ、組織型、分化度、胸膜浸潤の有無の臨床病理学的因子から再発に影響を与える因子を解析した。**結果.** 5 年、10 年全生存割合は、各々 73%、57% であった。再発は 87 名 (39%) にみられた。5 年、10 年無再発生存率は、各々 63%、51% であった。単変量解析では腫瘍サイズが有意な因子で、4 cm 未満、4 cm 以上の 5 年無再発生存率は各々 70%、57% であった ( $P=0.018$ )。組織型では腺扁平上皮癌が扁平上皮癌、大細胞癌と比べて有意に予後不良であった。多変量解析では腫瘍サイズが有意な予後因子であった。**結論.** 肺癌術後 IB 期患者で再発がより少ない要因は、腫瘍サイズが 4 cm 未満でかつ、大細胞癌または扁平上皮癌であった。この患者群に対しては化学療法を省ける可能性がある。(肺癌, 2007;47:327-332)

**索引用語** — 非小細胞肺癌, 手術, IB 期肺癌, 予後, 補助化学療法

## Factors Affecting Postoperative Recurrence in Patients with Pathological Stage IB Non-small-cell Lung Cancer

Shunzo Hatooka<sup>1</sup>; Shouichi Mori<sup>1</sup>; Takayuki Fukui<sup>1</sup>; Masayuki Shinoda<sup>1</sup>; Noriaki Sakakura<sup>1</sup>;  
Katsuhiko Okuda<sup>1</sup>; Tatsuya Katayama<sup>1</sup>; Futoshi Ishiguro<sup>1</sup>; Tetsuya Mitsudomi<sup>1</sup>

**ABSTRACT** — **Objective.** Clinical trials have indicated a benefit of postoperative adjuvant chemotherapy for patients with stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (NSCLC). We evaluated potential clinical factors that would affect recurrence in pathological stage IB patients. **Methods.** A total of 225 patients with stage IB NSCLC underwent a complete resection with systematic mediastinal lymphadenectomy at our department from 1982 through 2001. We evaluated factors that would potentially affect postoperative recurrence: they included age, sex, smoking status, preoperative serum CEA level, laterality, type of surgery, tumor size, histology, tumor grade, extent of pleural invasion. **Results.** The overall survival rates at 5 and 10 years were 73% and 57%, respectively. Recurrence was documented in 87 patients (39%). The recurrence-free survival rates at 5 and 10 years were 63% and 51%, respectively. Univariate analysis demonstrated that tumor size was associated with recurrence. The recurrence-free survival rate at 5 years was 70% among patients with tumors <4.0 cm in diameter, 57% among those with tumors  $\geq 4.0$  cm in diameter ( $P=0.018$ ). The recurrence-free survival rate at 5 years was significantly better in patients with large cell and squamous cell histologic

<sup>1</sup>愛知県がんセンター中央病院胸部外科.

別刷請求先: 波戸岡俊三, 愛知県がんセンター中央病院胸部外科, 〒464-8681 名古屋市中種区鹿子殿 1-1 (e-mail: shatooka@aichi-cc.jp).

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Japan.

Reprints: Shunzo Hatooka, Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan (e-mail: shatooka@aichi-cc.jp).

Received April 5, 2007; accepted June 19, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

features compared with adenosquamous features. Multivariate analysis demonstrated that tumor size was the only significant independent factor for recurrence ( $P = 0.0089$ ), and that histology was marginally significant ( $P = 0.068$ ). **Conclusion.** Some patients with stage IB NSCLC, particularly among patients with tumors  $< 4.0$  cm in diameter and with histologic subtypes of large cell carcinoma and squamous cell carcinoma, might be categorized as being at lower risk for recurrence and hence, do not need adjuvant chemotherapy. (*JJLC*. 2007;47:327-332)

**KEY WORDS** — Non-small-cell lung cancer, Surgery, Stage IB lung cancer, Prognosis, Adjuvant chemotherapy

## はじめに

非小細胞肺癌 IB 期患者に対して術後補助化学療法を行うことは以前には勧められてこなかった。しかし、最近の臨床試験の結果から、術後補助化学療法が生存期間の延長に有益であるとする報告が行われつつある。I 期腺癌に対しては uracil-tegafur (UFT) 内服が予後を改善し、特に IB 期で効果が高い。<sup>1</sup> また、メタアナリシスでも IB 期に対しては UFT 内服が標準的治療とされる。<sup>2</sup> II 期以上に対しては cisplatin (CDDP) ベースの化学療法が勧められているが、IB 期では勧められていない。<sup>3-6</sup> ただし、文献によるメタアナリシスでは IB 期に対して化学療法が好ましいとする報告もみられる。<sup>7</sup>

一方、carboplatin (CBDCA) については、2006 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) における追加報告では、IB 期における overall survival の改善は認められなかった。<sup>8</sup>

このように現時点では少なくとも本邦において、IB 期に対しては UFT 内服のみが標準的治療とされている。

今回、術前術後無治療の IB 期患者の臨床病理学的因子から再発に影響を与える因子を解析し、術後補助化学療法が不要な患者群を探索した。

## 対象と方法

1982 年 1 月から 2001 年 5 月までに当院で切除した原発性肺癌 1558 名のうち、病理病期 IB 期は 344 名であった。このうち、カルチノイド、小細胞癌など特殊型 10 名、術前術後治療施行 22 名、ND2 郭清未実施 51 名、肺門部早期癌 2 名、多重癌 5 名、術死 2 名、5 年以内の他病死 14 名、死因・消息不明 13 名を除外した 225 名を解析対象とした。

術後の経過観察スケジュール：術後 5 年までは外来は 1~3 カ月毎、胸部 X 線写真/腫瘍マーカーは 3 カ月毎、胸腹部 CT は 1 年毎、脳 MRI/骨シンチグラムは症状があれば適宜行った。術後 5 年以降は胸部 X 線写真/腫瘍マーカーを 6 カ月毎に行った。当院患者の外来のコンプライアンスは良好であった。

肺癌の臨床試験では通常再発死以外に多重癌、癌以外の他病死を含めて解析されている。今回の再発に影響を与える因子の解析において、再発死以外を含めることは適切でないと考え、5 年以内の他病死および死因不明例は除外した。年齢、性別、喫煙歴、術前 CEA 値、術式、腫瘍サイズ、組織型、分化度、胸膜浸潤の有無の臨床病理学的因子を解析した。組織型では大細胞癌と低分化腺癌とは厳格に区別した。

術後 5 年無再発生存について単変量および多変量解析を行った。生存率算出には Kaplan-Meier 法を用い、検定は log-rank test で行い、 $P < 0.05$  を有意差ありとした。統計ソフトは JMP 6.0.2J を用いた。

## 結果

IB 期患者 225 名の年齢中央値は 64 歳 (37~80 歳) で、男性 148 名、女性 77 名であった。組織型では腺癌 124 名、扁平上皮癌 74 名、腺扁平上皮癌 11 名、大細胞癌 16 名であった。大細胞癌のうち特殊型の大細胞神経内分泌癌は 2 名であった (Table 1)。225 名の全生存率は 5 年および 10 年で各々 73%、57% で、無再発生存率は 5 年お

**Table 1.** Baseline Characteristics of Patients with Completely Resected pT2N0 Non-small-cell Lung Cancer

		No. of patients
Age median (yr) (range)		64(37-80)
Sex	Male/Female	148/77
Brinkmann index		650 ± 624
Histology	Adenocarcinoma	124(55%)
	Squamous cell carcinoma	74(33%)
	Adenosquamous carcinoma	11(5%)
	Large cell carcinoma	16(7%)
Laterality	Right/Left	141/84
Type of surgery	Lobectomy	198
	Bilobectomy	19
	Pneumonectomy	8
Tumor grade	Well	37
	Moderately	130
	Poorly	30
	Undifferentiated	16

Plus-minus values are means ± SD.

よび10年で各々63%, 51%であった。

再発は87名(39%)にみられた。初再発部位は肺38名(44%), 脳18名(21%), 播種性再発14名(16%),

**Table 2.** Pattern of the First Treatment Failure After Surgery in 87 Recurrent Patients

Pattern	No. of patients (%)
Hematogenous	
Lung	38/87(44)
Brain	18/87(21)
Bone	13/87(15)
Liver	3/87(3)
Spleen	1
Adrenal gland	1
Kidney	2
Chest wall	3
Lymphogenous	
Lymph node	12/87(14)
Disseminated	
Local recurrence	
Total	
87/225(39)	

There are overlapping of patients.

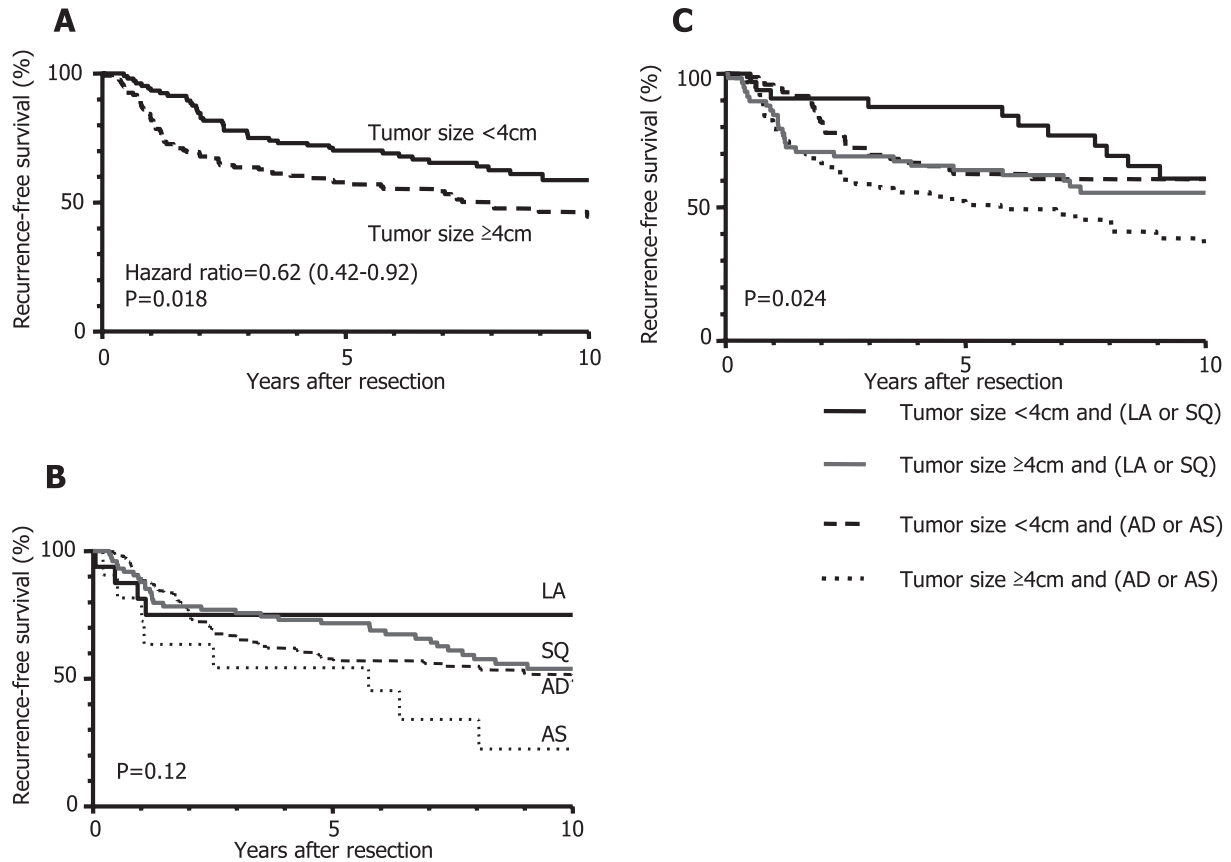
骨13名(15%)の順にみられた(重複あり)(Table 2)。

臨床病理学的因子のうち単変量解析では、腫瘍サイズが4 cm未満、4 cm以上の再発率は各々32%, 45%であった( $P=0.047$ ) (Table 3)。腫瘍サイズが4 cm未満、4 cm以上の5年無再発生存率は各々70%, 57%で統計学的に有意な差を認めた( $P=0.018$ ) (Figure 1A)。腫瘍サイズ4 cm未満、4 cm以上の5年全生存率は各々78%, 69%で統計学的に有意な差を認めなかった( $P=0.12$ ) (Figure 2A)。組織型別では大細胞癌、扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌の5年無再発生存率は各々75%, 72%, 57%, 45%であった (Figure 1B)。組織型の群間比較では、大細胞癌と扁平上皮癌が腺扁平上皮癌に比べて有意に予後良好であった。同様に組織型別の大細胞癌、扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌全生存率は各々88%, 81%, 68%, 55%であった (Figure 2B)。

多変量解析では腫瘍サイズが無再発生存率の有意な予後因子であった( $P=0.0089$ ) (Table 4)。組織型では扁平上皮癌のhazard ratio (HR)を1とすると、腺扁平上皮癌が2.17倍と予後不良で、大細胞癌が0.45倍で予後良好な傾向がみられた( $P=0.068$ ) (Table 4)。組織型と腫瘍サイズとを組み合わせると、腫瘍サイズが4 cm未満で、組

**Table 3.** Univariate Analysis for Tumor Recurrence: Any Recurrence

		5-year recurrence-free survival (%)	No. of recurrent patients (%)	log-rank test, P value
Age	≤ 64 (yr)	66	42/111 (38%)	0.109
	> 64 (yr)	60	45/114 (39%)	
Sex	Male	64	56/148 (38%)	0.565
	Female	62	31/77 (40%)	
Smoking status	Non-smoker	62	30/77 (39%)	0.478
	Smoker	64	57/148 (39%)	
CEA	≤ 5 (ng/ml)	66	55/151 (36%)	0.281
	> 5 (ng/ml)	57	31/70 (44%)	
Laterality	Right	61	55/141 (39%)	0.850
	Left	67	32/84 (38%)	
Type of surgery	Lobectomy, bilobectomy	64	82/217 (38%)	0.110
	Pneumonectomy	38	5/8 (63%)	
Tumor size	< 4 (cm)	70	33/104 (32%)	0.018
	≥ 4 (cm)	57	54/121 (45%)	
Histology	Adenocarcinoma	57	53/124 (43%)	0.120
	Squamous cell carcinoma	72	23/74 (31%)	
	Adenosquamous carcinoma	45	7/11 (64%)	
	Large cell carcinoma	75	4/16 (25%)	
Tumor grade	Well	59	14/37 (38%)	0.603
	Moderately	65	48/130 (37%)	
	Poorly	53	13/30 (43%)	
	Undifferentiated	75	4/16 (25%)	
Pleural invasion	Without invasion	71	23/69 (33%)	0.243
	With invasion	60	64/156 (41%)	



**Figure 1.** Kaplan-Meier estimates of recurrence-free survival. Panel **A** shows that the 5-year recurrence-free survival rates among patients with tumors  $\geq 4.0$  cm in diameter was 57%, and that among those with tumors  $< 4.0$  cm in diameter was 70% ( $P = 0.018$ ). Panel **B** shows recurrence-free survival curves subdivided by the histologic type. Panel **C** shows recurrence-free survival curves subdivided by the tumor size and the histologic type. SQ: squamous cell carcinoma, AD: adenocarcinoma, LA: large cell carcinoma, AS: adenosquamous carcinoma.

組織型が大細胞癌または扁平上皮癌の5年無再発生存率は88%と良好な予後であった (Figure 1C). 腫瘍サイズが4 cm 以上で、組織型が腺癌または腺扁平上皮癌の5年無再発生存率は51%と予後不良であった (Figure 1C). 5年全生存率でも同様な傾向がみられ腫瘍サイズが4 cm未未満で、組織型が大細胞癌または扁平上皮癌の5年全生存率は88%であった (Figure 2C).

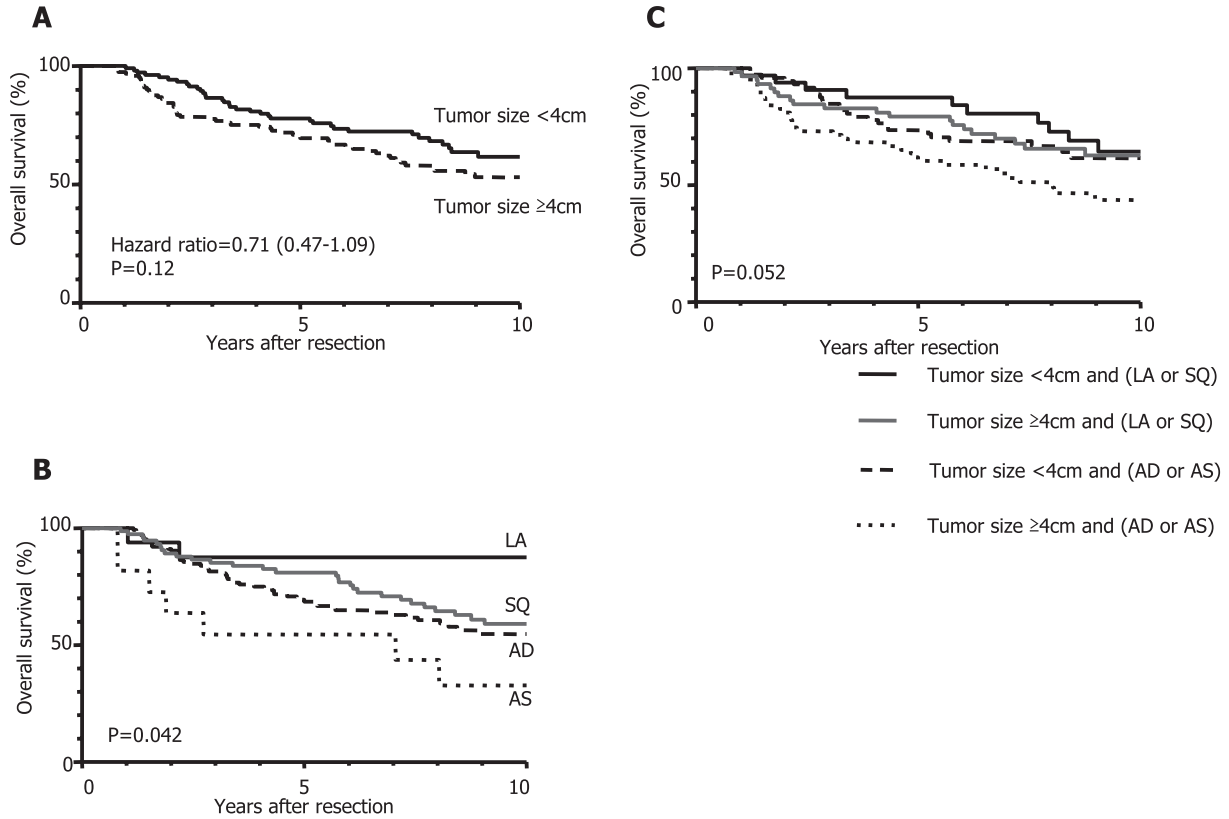
**考 察**

肺癌術後IB期患者で無再発生存を有意に延ばす要因は、4 cm未未満の腫瘍サイズであった。腫瘍サイズに組織型を加味すると、腫瘍サイズが4 cm未未満かつ大細胞癌または扁平上皮癌は術後補助化学療法を省くことができる可能性がある。

2003年以降、術後補助化学療法が予後改善効果を示唆する報告が行われつつある。CDDPベースの術後補助化学療法の有効性を調べた4つの臨床試験<sup>3-5,9</sup>では、5年

で1~15%の予後改善効果が示された。このうち病期別の解析で予後改善を認めたのはII期もしくはIII期のみで、IB期に対する有効性は示されなかった。

一方、Hamadaら<sup>2</sup>はメタアナリシスでIB期患者に対してはUFTが有効であると報告した。また、2004年のASCOにおいて、CALGB 9633は344名をCBDCA+paclitaxel投与群と手術単独群に割り付けた。<sup>10</sup>術後化学療法群で4年の全生存が有意に改善していた(71% vs. 59%; HR 0.62;  $P = 0.028$ )。また、無再発生存においても有意に改善するという中間解析結果を報告した。この結果を受けて、IB期患者に対する標準的治療として扱われた。しかしながら、2006年のASCOにおける追加報告<sup>8</sup>では、術後化学療法群は5年全生存の改善を示せなかった(59% vs. 57%;  $P = 0.375$ )。ただし、腫瘍サイズ別の解析では、4 cm以上の術後化学療法群が4 cm以上の手術単独群と比べて全生存(HR 0.66;  $P = 0.04$ )および無再発生存(HR 0.62;  $P = 0.01$ )で有意に良好であった。



**Figure 2.** Kaplan-Meier estimates of overall survival. Panel **A** shows that the 5-year overall survival rate among patients with tumors  $\geq 4.0$  cm in diameter was 69%, and that among those with tumors  $< 4.0$  cm in diameter was 78% ( $P = 0.12$ ). Panel **B** shows overall survival curves subdivided by the histologic type. Panel **C** shows overall survival curves subdivided by the tumor size and the histologic type. SQ: squamous cell carcinoma, AD: adenocarcinoma, LA: large cell carcinoma, AS: adenosquamous carcinoma.

**Table 4.** Multivariate Cox Model Analysis for Recurrence

Variables		Hazard ratio	95% confidence interval	P value
Tumor size	< 4 (cm)	1.0		
	$\geq 4$ (cm)	1.31	1.07-1.62	0.0089
Type of surgery	Lobectomy, bilobectomy	1.0		
	Pneumonectomy	1.44	0.84-2.22	0.17
CEA	$\leq 5$ (ng/ml)	1.0		
	$> 5$ (ng/ml)	1.04	0.82-1.29	0.75
Histology	Squamous cell carcinoma	1.0		
	Adenocarcinoma	1.06	0.73-1.59	0.068
	Adenosquamous carcinoma	2.17	1.12-3.89	
	Large cell carcinoma	0.45	0.18-0.88	
Pleural invasion	Without invasion	1.0		
	With invasion	1.18	0.94-1.49	0.16

CALGB 9633において、腫瘍サイズが4 cm以上の群に対して術後化学療法を行うことで予後改善効果が示唆されたことは興味深い。

本研究では腫瘍サイズが4 cm以上群は4 cm未満群と比べて有意に予後不良で、腫瘍サイズが予後因子となっていた。本研究では腫瘍サイズを5 cmで分けても

有意な差がみられたが、4 cm で分けるとより差が大きくなっていった。腫瘍サイズが5 cm を超えるものは予後不良であるという報告もみられ、<sup>11</sup> 腫瘍サイズが予後に影響を与えるとする本研究とも一致する。しかし、CALGB 9633 は化学療法群、手術単独群とも腫瘍サイズが4 cm 以上群は4 cm 未満群よりも無再発生存が良好であると報告し、本研究と逆の結果となっている。同様に、矢満田ら<sup>12</sup>も腫瘍サイズによる差を認めなかったとしている。

組織型別解析では、5年無再発生存率は大細胞癌、扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌の順に予後不良であった。単変量解析では、大細胞癌と扁平上皮癌は腺扁平上皮癌に対して有意に予後良好であった。腺扁平上皮癌は独立した予後不良因子であるとする報告もみられ、<sup>13</sup> 腺扁平上皮癌が予後不良とする本研究とも一致する。

今回の研究は、1982年以降2001年の19年間におよぶ患者を対象とした。研究対象の19年間で薬剤、放射線治療、診断治療機器などの進歩により患者の再発後の生存期間が影響を受けている可能性がある。特に2002年のゲフィチニブの導入は非小細胞肺癌患者の予後を大きく修飾している可能性がある。そのため全生存による解析ではなく無再発生存での解析を行った。また、現在であればII～IV期となる患者がstage migrationし、IB期として取り扱われている可能性もある。そして、retrospectiveな研究であることも本研究の限界と考えられる。

本研究は術前から術後再発するまで補助療法を行っていないIB期の手術単独群の自然史をみている点で非常に重要である。現在はIB期患者に対してUFT内服がevidenceとして勧められているため、術前術後無治療の患者をprospectiveに解析する研究を今後行うことは極めて困難となる。その点からも今回の解析結果は重要である。また、患者のフォローアップが完全に行われていることも本研究の長所である。

## 結 論

肺癌術後IB期患者で再発がより少ない要因は、4 cm 未満の腫瘍サイズであった。腫瘍サイズに組織型を加味すると、腫瘍サイズが4 cm 未満かつ大細胞癌または扁平上皮癌は術後補助化学療法を省くことができる可能性がある。

本論文の要旨は第47回日本肺癌学会総会(2006年12月、京都)において発表した。

## REFERENCES

1. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 2004;350:1713-1721.
2. Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:4999-5006.
3. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:351-360.
4. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2589-2597.
5. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:719-727.
6. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(18 Suppl):7008.
7. Bria E, Giannarelli D, Terzoli E. Treatment of resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1523-1524.
8. Strauss GM, Herndon JE II, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(18 Suppl):7007.
9. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIa non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1453-1461.
10. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized Clinical Trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;22(14 Suppl):7019.
11. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, et al. Proposals regarding some deficiencies in the new international staging system for non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1991;21:160-168.
12. 矢満田健, 椎名隆之, 牧内明子, 他. 術後再発および予後からみた病期I期非小細胞肺癌病期分類の問題点. *肺癌*. 2001;41:27-31.
13. Takamori S, Noguchi M, Morinaga S, et al. Clinicopathologic characteristics of adenocarcinoma of the lung. *Cancer*. 1991;67:649-654.