

ORIGINAL ARTICLE

cN0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療と手術治療の予後の比較

中川達雄¹・齊藤正男¹・徳永義昌¹・近藤 健¹・根来慶春²

Comparison of Outcome Between Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) and Surgery in cN0 Non-small Cell Carcinoma of the Lung

Tatsuo Nakagawa¹; Masao Saito¹; Yoshimasa Tokunaga¹; Takeshi Kondo¹; Yoshiharu Negoro²

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Radiology, Tenri Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** The aim of the study is to compare the outcome of stereotactic body radiotherapy (SBRT) with that of surgery for non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods.** Patients with cN0 NSCLC who were treated by SBRT (SBRT group) or surgery (OP group) from January 2003 to December 2010 were included in this study. **Results.** The SBRT group consisted of 30 patients: 14 adenocarcinomas, 11 squamous cell carcinomas and 5 others. The radiation dose given at the isocenter was 50 Gy/5 fr in 12, 60 Gy/8 fr in 3, 48 Gy/4 fr in 9 and 50 Gy/4 fr in 6. The OP group consisted of 575 patients: 417 adenocarcinomas, 124 squamous cell carcinomas and 34 others. Surgical method was pneumonectomy in 3, lobectomy in 507, segmentectomy in 38 and wedge resection in 27. The SBRT group had a higher age, worse performance status (PS) and lower %FEV_{1.0} than the OP group. The 5-year survival rate was 51.0% for the SBRT group and 77.4% for the OP group with a significant difference (p = 0.012), but there was no significant difference regarding disease-specific survival. There was no significant difference in survival between the two groups in multivariate analysis and case-matching analysis using propensity scores. **Conclusion.** The equivalent outcome could be expected in SBRT and surgery for the treatment of the patients with cN0 NSCLC.

(JLJC. 2012;52:209-214)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, Surgery, Stereotactic body radiotherapy, Prognosis

Reprints: Tatsuo Nakagawa, Department of Thoracic Surgery, Tenri Hospital, 200 Mishima, Tenri, Nara 632-8552, Japan (e-mail: t-nakaga@tenriyorozeu.or.jp).

Received November 14, 2011; accepted March 2, 2012.

要旨 — **目的.** 非小細胞肺癌に対する定位放射線治療 (stereotactic body radiotherapy ; SBRT) と手術治療の治療成績を比較すること. **方法.** 2003年1月から2010年12月までにcN0非小細胞肺癌に対して行われたSBRTおよび手術症例を対象とした. **結果.** SBRT群30例の組織型は腺癌14例, 扁平上皮癌11例, その他5例であった. 放射線照射は, 10 Gy×5が12例, 7.5 Gy×8が3例, 12 Gy×4が9例, 12.5 Gy×4が6例であった. 手術群575例の組織型は腺癌417例, 扁平上皮癌124例, その他34例で, 術式は全摘3例, 肺葉切除507例, 区域

切除38例, 部分切除27例であった. 背景因子は, SBRT群で年齢が高値, PSが不良, %FEV_{1.0}が低値であった. 5年生存率は, SBRT群で51.0%, 手術群で77.4%と有意差を認めた (p=0.012) が, 疾患特異生存率では有意差は認めなかった. 多変量解析および propensity score matching を用いた比較では, 両群間に有意差を認めなかった. **結論.** cN0非小細胞肺癌に対してSBRTは手術と同等の治療効果が期待できる.

索引用語 — 非小細胞肺癌, 手術, 定位放射線治療, 予後

天理よろづ相談所病院¹呼吸器外科, ²放射線科.

tenriyorozeu.or.jp).

別刷請求先: 中川達雄, 天理よろづ相談所病院呼吸器外科, 〒632-8552 奈良県天理市三島町200番地 (e-mail: t-nakaga@

受付日: 2011年11月14日, 採択日: 2012年3月2日.

はじめに

肺癌に対する根治的局所治療は、手術と放射線治療であり、現時点では切除可能非小細胞肺癌に対する治療の第一選択は手術療法とされている。^{1,2} 一方、従来、放射線治療は、切除不能非小細胞肺癌や、高齢や合併症により耐術能に乏しい症例に対して行われてきた。近年、放射線治療技術の著しい進歩により、病変に対し高い放射線量を集中させる定位体幹部放射線照射 (stereotactic body radiotherapy: SBRT) が可能となり、I期肺癌に対しては手術に匹敵する治療成績が報告されてきている。³⁻⁸ しかし、原発性肺癌に対するSBRTと手術治療との第III相比較試験は現在のところ報告はなく、根治的治療としてのSBRTのエビデンスは確立していない。

今回、当施設におけるcN0原発性肺癌に対するSBRTおよび手術治療の成績を後ろ向きに解析し、早期肺癌に対するSBRTの妥当性を検討したので報告する。

対象と方法

2003年1月から2010年12月までにcN0非小細胞肺癌症例に対して、根治を目的に施行された手術症例(OP群)および根治を目的に施行されたSBRT症例(SBRT群)を対象とした。対象症例の内、1)治療時に他臓器悪性腫瘍の合併もしくは5年以内に他臓器悪性腫瘍の治療歴があるもの、2)CTで多発肺癌を疑わせる複数病変を有するもの、3)肺癌に対して既治療があるもの、は除外した。これらを満たす症例の内、データ解析に必要な臨床データが得られた612例を対象症例とした。治療前の臨床病期の決定は、頭部造影MRI検査、胸腹部造影CT、全身骨シンチを原則として用い、2006年以降は、これらに加えPET/CT検査を用いて行った。病理組織分類、TNM分類および病期は、2010年以降は「肺癌取扱い規約第7版」(日本肺癌学会)⁹に従い決定し、2009年以前の症例は、改めて同規約に準じて決定した。

SBRTは、6MV-X線で、中心線量48~60Gy/4~8分割で行った。肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)と臨床的標的体積(clinical target volume: CTV)は同一とみなし、これに対して吸気相—呼気相でのCT画像および透視下での腫瘍の呼吸性移動を踏まえ、頭尾10~15mm、背腹あるいは左右5~10mmのマーヅを追加して計画標的体積(planning target volume: PTV)を設定した。治療計画は6門以上の固定多門照射で作成し、位置精度の確保には、体幹部用固定シェルを用いた上で、毎回の照射前に正面・側面のリニアックグラフィを撮影して骨構造による照合を行った。

治療後の経過観察は、外来にて行われ、治療後2年までは1~3ヶ月間隔の診察、胸部X線写真、血清腫瘍マ-

カーの検査を原則として行い、以後治療後5年までは3~6ヶ月間隔で外来観察を行った。また、治療後1年ごとに頭部MRI、全身骨シンチ、胸部CT、腹部超音波検査、2006年以降はこれらにPET/CTを加え、適宜検査を組み合わせ全身再発転移のスクリーニングを行った。予後は診療記録を用いて調査し、外来通院中断症例は電話もしくは手紙により予後調査を行った。

2群間の比較はt検定および χ^2 二乗検定を用い、生存曲線はKaplan-Meier法で算出し、log-rank検定で比較を行った。予後因子の単変量および多変量解析はCox比例ハザードモデルを用いて行った。propensity score matching (PSM)は、ロジスチック回帰により各症例の傾向スコアを算出し、2群間で最も近いスコア同士をペアーとした。ペアー間の傾向スコアの差異が大きくならないように、各ペアーのスコアの差は0.001以内とし、これを超えるものはマッチングから外した。統計的解析はDr. SPSS II for Windows (11.0.1J)を用いて行い、統計学的有意差は $p < 0.05$ をもって有意とした。

結 果

患者背景

患者背景因子の比較をTable 1に示す。SBRTは37例に対して行われたが、その内7例は病理学的診断が確定していないため研究対象より除外した。SBRT群30例の組織型は腺癌14例、扁平上皮癌11例、その他5例であった。SBRT群において手術を行わなかった理由は、併存症により手術適応なしと判断された症例が20例(低肺機能14例、心不全1例、腎不全1例、performance status (PS)不良2例およびその他の理由2例)であり、残りの10例は手術拒否例であった。放射線照射は、10Gy×5回が12例(2003~2005年)、7.5Gy×8回が3例(2005年)、12Gy×4回が9例(2005~2007年)、12.5Gy×4回が6例(2007~2010年)であった。OP群575例の組織型は腺癌417例、扁平上皮癌124例、その他34例であった。術式は全摘が3例、肺葉切除が507例、区域切除が38例、部分切除が27例であり、リンパ節郭清はND2 500例、ND1 43例、ND0 32例であった。ND0を除く543例において、pN0 469例、pN1 38例、pN2 36例であった。腫瘍径別にみたリンパ節転移の割合は、20mm以下で8.8%、21~30mmで16.9%、31mm以上で17.2%であった($p = 0.023$)。ND0を除いた543例の術後病理病期は、stage IA 305例、stage IB 140例、stage IIA 43例、stage IIB 13例、stage IIIA以上42例であった。SBRT群ではOP群に比べ、年齢が高値(76.4±7.0 vs. 67.9±8.9, $p < 0.001$)、PS不良(PS0の割合: 56.7% vs. 91.1%, $p < 0.001$)、低肺機能(%FEV_{1.0}: 81.9±25.8 vs. 105.5±20.8, $p < 0.001$)であった。また、組織型において

Table 1. Patient's Background

Factors	SBRT (n = 30)	OP (n = 575)	p-value
Age (mean ± S.D)	76.4 ± 7.0	67.9 ± 8.9	<0.001
Gender			
Male	19	346	0.730
Female	11	229	
Performance Status			
0	17	524	
1	10	46	<0.001
2-3	3	5	
Pathologic Type			
Adeno.	14	417	
Sq.c.c	11	124	0.005
Others	5	34	
Tumor Size on CT (mean ± S.D)	24.1 ± 8.3	25.1 ± 12.7	0.493
cT Factor			
T1a	11	256	
T1b	13	168	
T2a	5	132	0.477
T2b	1	11	
T3	0	8	
%FEV _{1.0} (mean ± S.D)	81.9 ± 25.8	105.5 ± 20.8	<0.001
Interstitial Pneumonitis			
Yes	1	41	0.425
No	29	534	

も両群に有意差を認めた (p=0.005).

治療関連死

治療後 30 日以内の死亡は OP 群 1 例, 60 日以内の死亡は OP 群 1 例, SBRT 群 1 例にみられた。死亡原因は何れも間質性肺炎の増悪によるものであった。

治療成績

平均観察期間 (月) は SBRT 群で 44.2 ± 23.3 (中央値 44.0), OP 群で 39.1 ± 22.1 (中央値 36.6) であった。3 年および 5 年生存率は, 全生存でみると SBRT 群で 75.5%, 51.0%, OP 群で 88.6%, 77.4% であり, log-rank 検定では OP 群で有意に良好であった (p=0.012)。一方, 原疾患死亡のみみた生存率の比較では, 両群に有意差は認めなかった (p=0.627) (Figure 1)。Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量解析では, 年齢, 性別, PS, 組織型, CT 最大腫瘍径, 間質性肺炎の有無および治療群 (SBRT vs. OP) で予後に有意差を認めた。多変量解析 (stepwise method) では, 年齢, 組織型, CT 最大腫瘍径および間質性肺炎の有無で有意差を認めたが, 治療群間では有意差を認めなかった (Table 2)。年齢, 性別, 術前 PS, 組織型, 最大腫瘍径, 手術時期 (対象期間を 2 年ごとに区切りカテゴリー化), %FEV_{1.0}, 間質性肺炎合併の有無を因子として PSM を行い, 因子調節を行った 2 群を抽出した。抽出された各群 18 例の各背景因子に有意差は認めなかった (Table 3)。両群間の生存曲線を比較したところ, 全生存および疾患特異的生存の両方で有意差を認めなかった (Figure 2)。

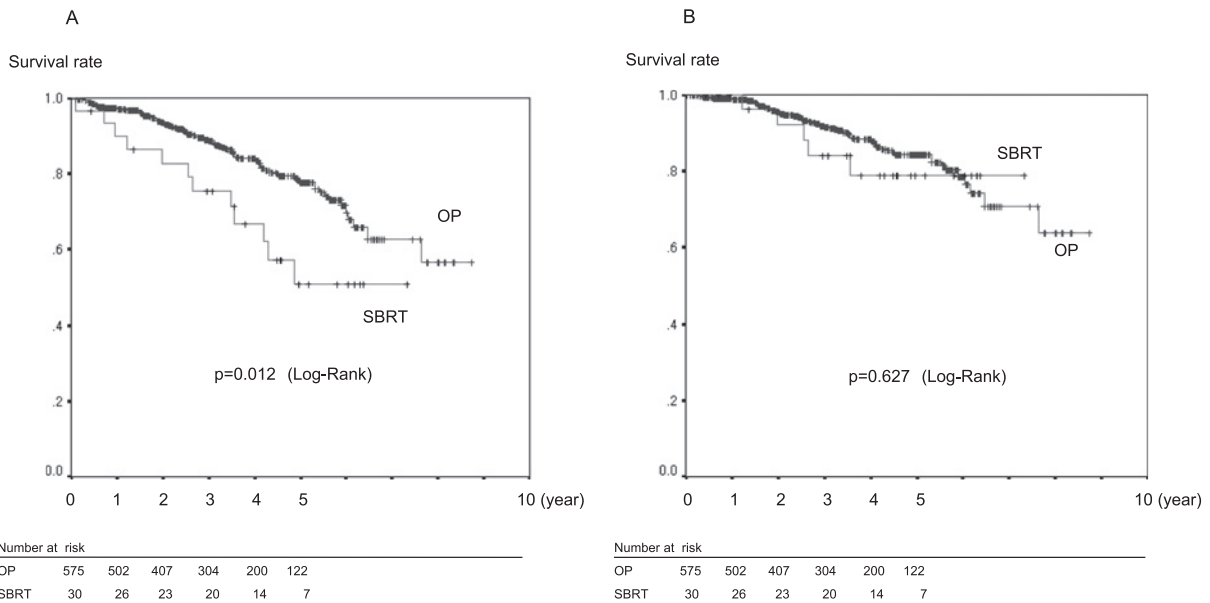


Figure 1. Comparison of survival between the OP and SBRT groups. **A:** Overall survival, **B:** Disease-specific survival.

Table 2. Prognostic Analysis Using the Cox Proportional Hazard Model

Factors	Univariate analysis			Multivariate analysis (stepwise method)		
	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
Age	1.050	1.024-1.076	<0.001	1.032	1.005-1.059	0.020
Gender						
Male	1					
Female	0.548	0.351-0.857	0.008			
Performance Status			0.012			0.058
0	1			1		
1	2.103	1.212-3.649	0.008	1.555	0.887-2.727	0.123
2-3	2.514	0.794-7.965	0.117	3.120	0.977-9.968	0.055
Pathologic Type			<0.001			0.004
Adeno.	1			1		
Sq.c.c	2.400	1.577-3.654	<0.001	1.550	0.972-2.472	0.066
Others	3.698	1.969-6.948	<0.001	2.853	1.499-5.430	0.001
Tumor Size on CT	1.025	1.014-1.036	<0.001	1.019	1.007-1.031	0.002
Interstitial Pneumonitis						
Yes	1			1		
No	0.284	0.168-0.480	<0.001	0.438	0.246-0.779	0.005
Therapy						
SBRT	1					
Surgery	0.470	0.257-0.860	0.014			

考 察

近年の画像診断技術の向上やCT検診の普及により、小型高分化型腺癌に代表される、より早期の肺癌の発見が可能となり、今後も増加するものと思われる。このような早期肺癌の治療に関しては、比較的高い根治性が期待できる一方、治療後のQOLを維持することも重要なポイントである。現時点では、手術療法はcN0非小細胞肺癌の根治的治療として標準とされている。^{1,2} 一方、局所治療として手術と対比をなす放射線治療は、定位放射線治療の出現で、近年、注目されるようになってきている。体幹部腫瘍に対する定位放射線治療は、本邦では2004年に保険適応となってから、治療施設および症例数が著しく増加しており、まとまった治療成績も報告されるようになってきている。現時点では、低肺機能や重症心不全などを合併する耐術不能な高リスク症例を中心に治療が行われることが多いが、耐術可能であっても、手術を希望されない症例などに対しては、第一選択となることもある。SBRTの治療成績は、局所コントロール率は80~97%、3年生存率は40~80%程度であり、従来の放射線照射に比較して良好な成績が報告されている。^{3,8} 最

近、本邦においてT1N0M0非小細胞肺癌に対するSBRTの第II相試験(JCOG0403)が行われ、手術可能症例に対する治療成績が報告されたが、その結果は3年局所制御率が86%、3年全生存率は76%であり、平均年齢79歳という高齢者に対する臨床試験であることを考慮すると良好な成績と言える。¹⁰

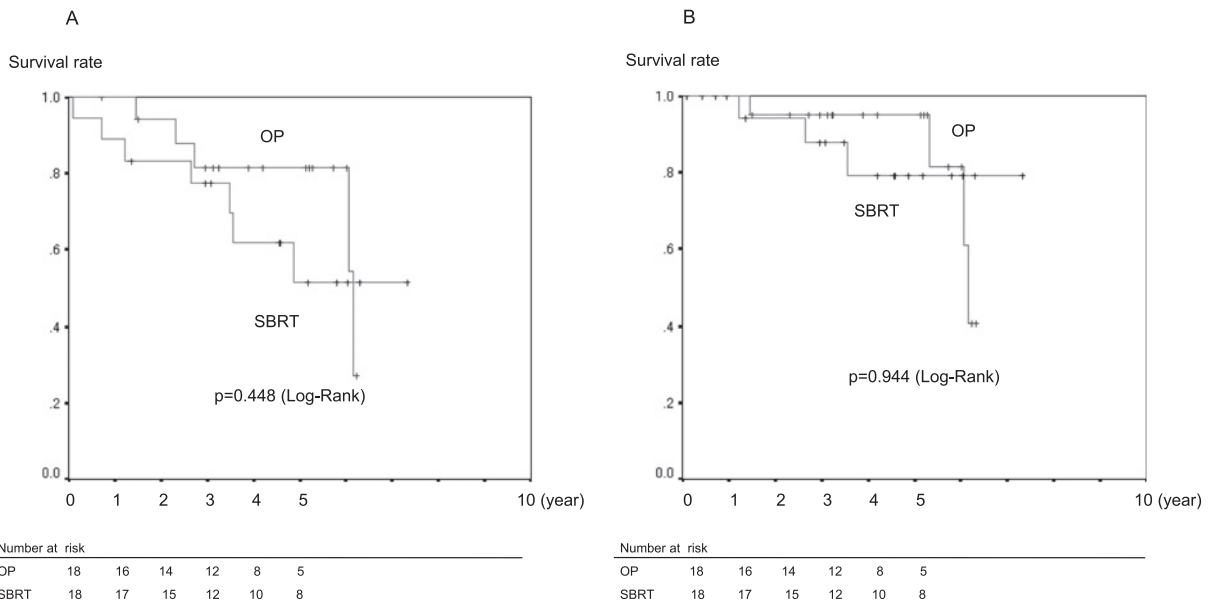
今回の研究は、cN0非小細胞肺癌治療に関して、単一施設における手術治療とSBRTの治療成績を比較したものであるが、全生存ではOP群の予後が良好であったが、原疾患死亡のみでみた生存曲線の比較では両群間に有意差を認めなかった。SBRTは耐術能が乏しい高リスク症例を主に対象としているため、両群間で患者背景に著しい差異がみられ、予後に影響を及ぼす交絡因子となり得るため背景因子の調整が必要である。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析の結果は、年齢、腫瘍径、組織型および間質性肺炎の有無が有意な予後因子であったが、SBRTと手術では統計的に有意差は認めなかった。また、PSMは、非ランダム化試験において2群間の背景因子を調節する方法として有用とされている¹¹が、本研究における比較でも、調整後の両群の生存曲線に有意差を認めなかった。これらの結果から、cN0非小細胞肺癌治療にお

Table 3. Patient's Background After Propensity Score Matching

Factors	SBRT (n=18)	OP (n=18)	p-value
Age (mean ± S.D)	76.5 ± 8.2	74.9 ± 5.1	0.478
Gender			
Male	10	12	0.494
Female	8	6	
Performance Status			
0	13	8	0.240
1	4	8	
2-3	1	2	
Pathologic Type			
Adeno.	9	11	0.737
Sq.c.c	7	6	
Others	2	1	
Tumor Size on CT (mean ± S.D)	22.7 ± 7.1	23.8 ± 13.6	0.761
cT Factor			
T1a	7	10	0.302
T1b	9	4	
T2a	2	3	
T2b	0	1	
%FEV _{1.0} (mean ± S.D)	84.3 ± 24.5	86.3 ± 22.1	0.308
Interstitial Pneumonitis			
Yes	1	2	0.546
No	17	16	

いてSBRTは手術治療に匹敵する治療方法と成り得ることが示唆される。Crabtreeらは、臨床病期IA/IB非小細胞肺癌を対象とし、本研究と同様にSBRT症例と手術症例の予後を後ろ向きに比較検討して報告している。¹² その結果、因子の調整を行わない比較では、手術群の方が予後および局所コントロールが有意に良好であったが、因子の調整による比較では、予後および局所コントロールで両群に有意差を認めていない。Crabtreeらの結果は、本研究の結果と同様であり、早期肺癌に対するSBRTの有効性を期待させるものである。しかし、今回の検討は、後ろ向き検討であり、SBRT群の症例数が少ないこと、SBRT群とOP群の背景因子の相違が大きいため、両群間の背景因子調節が難しいことなど、結果の解釈には慎重を要するものと思われる。

SBRTの最大の利点は、手術に比べ低侵襲であることが挙げられる。しかし、手術の侵襲度は、術式により異なり、楔状切除と肺葉切除では手術侵襲は大きく異なることも事実である。末梢小型肺癌の場合、胸膜より2 cm程度の末梢に病巣があれば、胸腔鏡下に安全な病巣の部分切除が可能である。我々はこのような末梢型肺癌に対しては、肺葉切除が不可能な場合、局所コントロールにおいてより優れていると思われる縮小手術を優先させるべきと考える。また、手術の利点の一つとして、病理病期の決定が可能であることが挙げられる。特に予後に強く影響を及ぼすリンパ節転移の評価は、画像診断では限界があり、SBRT症例では正確な診断が不可能である。本研究においては、手術群におけるリンパ節転移陽性率は、



最大腫瘍径が20 mm前後で有意な差異を認めている。このような点から、仮に手術可能症例に対しSBRTを行うなら、腫瘍径のより小さな小型肺癌が望ましいと考える。また、SBRTの利点の一つとして、従来の放射線治療に比べ合併症が少ないことが挙げられる。放射線肺臓炎の合併は比較的少なく、Grade 2以上のものは5.4%との報告⁷があり、従来の放射線治療の20~30%に比べ低いとされる。しかし、背景に間質性肺疾患を持った症例では致命的放射線肺臓炎の報告¹³もあり、今回の症例の中でも間質性肺炎を合併した1例に増悪による死亡がみられることから、間質性肺炎の合併はSBRTの原則禁忌と考えられる。また、大血管や気管支中樞側、食道近傍の病変に対しては、致命的な咯血の報告¹⁴や致命的な食道潰瘍の報告¹⁵があり、縦隔臓器の領域に照射が不可避な中樞側肺癌に対してはSBRTの適応は慎重になるべきである。以上のことから、手術可能症例のどのくらいにSBRTの良い適応となり得るかを検討してみた。本研究の手術症例において、腫瘍径が2 cm以下で胸膜下2 cm以上の深部に及び、大血管や中樞側気管支から離れ、間質性肺炎の合併のない症例を選択すると131例あり、約20%程度のcN0非小細胞肺癌に対しては根治的SBRTの適応になり得ると推測される。現在、非小細胞肺癌に対するSBRTの臨床試験は、本邦において腫瘍径3 cm以上のcT2N0M0非小細胞肺癌に対する第I相試験(JCOG0702)が行われている。また、海外では腫瘍径4 cm以下c-stage I非小細胞肺癌に対するSBRTと手術の第III相比較試験(NCT00840749)が行われている。早期肺癌治療に対するSBRTおよび手術の適応に関して、これらの臨床試験の結果が待たれる。

結 論

cN0非小細胞肺癌に対する治療において、SBRTは手術に匹敵する治療成績が期待できる。手術可能症例に対するSBRTの適応は、リンパ節転移の点から大きさが2 cm以下かつ部分切除が困難、間質性肺炎の合併がなく病巣が中樞にない症例の中で、検討されることが望ましいと考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997;111:1710-1717.
2. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96:440-447.
3. Nyman J, Johansson KA, Hultén U. Stereotactic hy-

po-fractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer—mature results for medically inoperable patients. *Lung Cancer*. 2006;51:97-103.

4. Hoyer M, Roed H, Hansen AT, Ohlhuis L, Petersen J, Nellemann H, et al. Prospective study on stereotactic radiotherapy of limited-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(Suppl):S128-S135.
5. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:677-682.
6. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer*. 2010;68:72-77.
7. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol*. 2007;2(Suppl 3):S94-S100.
8. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:1427-1431.
9. 日本肺癌学会. 肺癌取扱い規約. 第7版. 東京: 金原出版; 2010.
10. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. A phase II trial of stereotactic body radiation therapy for operable T1N0M0 non-small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG0403). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(Suppl):S27-S28.
11. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA*. 1996;276:889-897.
12. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, El Naqa I, Zoole J, Krupnick AS, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140:377-386.
13. Takeda A, Enomoto T, Sanuki N, Nakajima T, Takeda T, Sayama K, et al. Acute exacerbation of subclinical idiopathic pulmonary fibrosis triggered by hypofractionated stereotactic body radiotherapy in a patient with primary lung cancer and slightly focal honeycombing. *Radiat Med*. 2008;26:504-507.
14. Nagata Y, Hiraoka M, Mizowaki T, Narita Y, Matsuo Y, Norihisa Y, et al. Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:343-347.
15. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:4833-4839.