

ORIGINAL ARTICLE

導入化学放射線療法後に切除を行った cN2 (IIIA 期) 非小細胞肺癌症例の検討

山梨恵次¹・奥村典仁¹・栢分秀直²・高橋鮎子¹・中島 尊¹・松岡智章¹・吉岡弘鎮³・板坂 聡⁴

Induction Chemoradiotherapy Followed by Surgery in Stage IIIA/N2 Non-small-cell Lung Cancer: a Retrospective Study

Keiji Yamanashi¹; Norihito Okumura¹; Hidenao Kayawake²; Ayuko Takahashi¹; Takashi Nakashima¹; Tomoaki Matsuoka¹; Hiroshige Yoshioka³; Satoshi Itasaka⁴

¹Department of Thoracic Surgery, Kurashiki Central Hospital, Japan; ²Department of Thoracic Surgery, Kyoto University Hospital, Japan; ³Department of Respiratory Medicine, ⁴Department of Radiation Oncology, Kurashiki Central Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** The aim of this study was to investigate the outcomes of induction chemoradiotherapy followed by surgery in patients with stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods.** We retrospectively analyzed 48 consecutive patients with stage IIIA/N2 NSCLC who underwent induction chemoradiotherapy followed by surgery at Kurashiki Central Hospital between January 2005 and December 2013. **Results.** The median age was 69 (range, 49-79) years. Thirty-eight patients were male. The diagnoses included adenocarcinoma (n=22), squamous cell carcinoma (n=17), and other types (n=9). The regimens consisted of carboplatin and paclitaxel (n=43), and other regimens (n=5) plus concurrent radiation at a dose of 30 Gy (n=20), 40 Gy (n=21), or 50 Gy (n=7). A major response was obtained in 40 patients. Grade 3/4 toxicities were reported as a result of induction chemoradiotherapy in 29 patients. The 5-year relapse-free survival and overall survival rates were 54.3% and 59.0%, respectively. Multivariate analyses revealed that the administration of carboplatin and paclitaxel in induction chemoradiotherapy was an independent prognostic factor. **Conclusion.** Carboplatin and paclitaxel might therefore be a promising induction chemoradiotherapy regimen for stage IIIA/N2 NSCLC.

(JJLC. 2017;57:272-277)

KEY WORDS — Stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer, Induction chemoradiotherapy, Surgery, Carboplatin, Paclitaxel

Corresponding author: Norihito Okumura.
Received December 28, 2016; accepted April 30, 2017.

要旨 — **目的.** 当院で導入化学放射線療法 (ICRT) 後に切除を行った, cN2 (IIIA 期) 非小細胞肺癌症例につき検討を行った. **方法.** 2005 年 1 月から 2013 年 12 月までに当院で ICRT 後に切除を行った cN2 (IIIA 期) 非小細胞肺癌 48 例を対象とした. **結果.** 年齢中央値は 69 歳, 性別は男性が 38 例であった. 組織型は腺癌が 22 例, 扁平上皮癌が 17 例, その他が 9 例であった. 化学療法は carboplatin (CBDCA) + paclitaxel (PAC) が 43 例, その他が 5 例, 放射線照射量は 30 Gy が 20 例, 40 Gy が 21 例, 50 Gy が 7 例であった. 治療効果は major response

が 40 例に得られた. ICRT の有害事象 (Grade 3 以上) は 29 例に認められた. 5 年無再発生存率は 54.3%, 5 年全生存率は 59.0% であった. 多変量解析では, CBDCA + PAC が有意な予後良好因子となる傾向にあった. **結論.** cN2 (IIIA 期) 非小細胞肺癌の ICRT 後の切除において, CBDCA + PAC を使用した ICRT が有用である可能性が示唆された.

索引用語 — cN2 (IIIA 期) 非小細胞肺癌, 導入化学放射線療法, 手術, Carboplatin, Paclitaxel

¹公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器外科; ²京都大学医学部付属病院呼吸器外科; 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院 ³呼吸器内科, ⁴放射線治療科.

論文責任者: 奥村典仁.
受付日: 2016 年 12 月 28 日, 採択日: 2017 年 4 月 30 日.

はじめに

cN2(IIIA 期)非小細胞肺癌の治療方針は定まっていない。近年の報告では、導入化学放射線療法(ICRT)後切除の有用性が示唆され、^{1,2} 肺癌診療ガイドライン2016年度版においてもICRT後切除はグレードC1とされている。³ cN2(IIIA 期)非小細胞肺癌の導入療法後切除の予後良好因子として、導入療法への放射線治療の追加・major response (Ef \geq 2)・病理学的ダウンステージが報告されており、^{2,4-6} ICRT後切除による治療効果が期待される。今回、当院でICRT後に切除を行ったcN2(IIIA 期)非小細胞肺癌症例につき、臨床病理学的検討を行った。

対象と方法

当院において、2005年1月から2013年12月までに画像学的あるいは病理学的にcN2(IIIA 期)と診断しICRTを行った非小細胞肺癌57例のうち、根治的な切除を行った48例(84.2%)を対象とした。導入療法の適応は当院の呼吸器外科・呼吸器内科・放射線治療科によるカンサーボードでの判断で行った。導入化学療法のレジメンは主にcarboplatin (CBDCA) (AUC 5, day 1) + paclitaxel (PAC) (80 mg/m², day 1, 8, 15)を2コース行い、導入放射線照射量は症例に応じて30~50 Gy (1回照射量2 Gy)とし、同時併用療法とした。ICRTの治療有効性・有害事象(CTCAE v4.0: Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0)および術後予後・予後因子に関して後方視的な解析を行った。背景因子と導入療法の有効性に関しては、ロジスティック回帰分析を行った。生存率の計算にはKaplan-Meier法を用い、無再発生存期間は手術日から最終無再発生存確認日または再発日または他疾患による死亡日まで、全生存期間は手術日から最終生存確認日または死亡日までと定義した。予後因子に関してはCox比例ハザード分析を行った。統計解析にはRおよびRコマンドの機能を拡張したEZRを使用した。⁷

結果

cN2(IIIA 期)と画像学的に診断した症例は42例(size criteria: 7例, PET集積+size criteria: 35例)、病理学的に診断した症例は6例であった。年齢中央値は69歳(49~79歳)、性別は男性が38例(79.2%)と多数を占め、術前ECOG performance status 0が34例(70.8%)であった。組織型は腺癌が22例、扁平上皮癌が17例、大細胞癌が3例、腺扁平上皮癌が2例、組織型不明の非小細胞肺癌が4例であった。Single station cN2は28例、multiple station cN2は20例であった。導入化学療法は

CBDCA + PACが43例、CBDCA + docetaxel (DOC)が4例、CBDCA + S-1が1例であり、導入放射線照射量は30 Gyが20例、40 Gyが21例、50 Gyが7例であった。術式は、葉切除が39例、二葉切除が3例、肺全摘が6例(右: 2例, 左: 4例)であり、すべての症例で第2群リンパ節郭清を行った。奏効率はpartial responseが34例、stable diseaseが14例、術後診断においてダウンステージが得られたのは31例(64.6%; pN0: 25例, pN1: 6例)であった。治療効果はEf.1が8例, Ef.2が26例, Ef.3が14例で、major responseが40例(83.3%)に得られ、CBDCA + PAC群においてはmajor responseが36例(83.7%)に得られた。術後早期合併症(CTCAE v4.0)は22例(45.8%)に認め、間質性肺炎急性増悪による在院死を1例、Grade 3の胸水貯留を1例、Grade 3の反回神経麻痺を1例認めた。その他Grade 3以上の術後早期合併症は認めなかった。術後平均観察期間は1573.5日で、再発は18例に認め、局所再発は2例、遠隔転移が15例、局所+遠隔が1例であり、全48例中19例が死亡した(うち14例が原病死)(Table 1)。背景因子(年齢, 性別, ECOG performance status, 組織型, single/multiple station cN2, 導入化学療法レジメン, 導入放射線照射量, ICRT後合併症, 術式, 喫煙の有無, COPD合併)と導入療法の有効性(奏効率, ダウンステージ, 治療効果)に関して、それぞれロジスティック回帰分析を行った。奏効率には組織型が関連し、ダウンステージには年

Table 1. Patient Characteristics

No. of patients	48
Median age (Range), years	69 (49-79)
Gender (Male/Female)	38/10
ECOG performance status (0/1)	34/14
Smoking history (+/-)	39/9
COPD (+/-)	25/23
Histology (Ad/Sq/Others)	22/17/9
Single/Multiple cN2	28/20
CBDCA + PAC/CBDCA + DOC/CBDCA + S-1	43/4/1
RT (30/40/50 Gy)	20/21/7
Tumor response rate (PR/SD)	34/14
Types of surgery (Lobe/Bilobe/Pneumo)	39/3/6
Downstaging	31 (64.6%)
pN0/pN1/pN2	25/6/17
Ef (1/2/3)	8/26/14
Complications after surgery	22 (45.8%)
Recurrence	18 (37.5%)
Local/Distant/Local + Distant	2/15/1

Ad: adenocarcinoma, Bilobe: bilobectomy, CBDCA: carboplatin, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, DOC: docetaxel, Lobe: lobectomy, PAC: paclitaxel, Pneumo: pneumonectomy, PR: partial response, RT: radiation therapy, SD: stable disease, Sq: squamous cell carcinoma.

Table 2. The Logistic Regression Analysis of the Variables Associated with the Tumor Response Rate, Downstaging, or Ef

Variables	n (%)	Tumor response rate (PR/SD)				Downstaging (+/-)				Ef (≥2/1)	
		OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value	
Age, years	<69	Ref			Ref			Ref			
	≥69	0.813	0.146-4.520	0.813	0.076	0.010-0.607	0.015	0.302	0.028-3.290	0.326	
Gender	Female	Ref			Ref			Ref			
	Male	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ECOG performance status	0	Ref			Ref			Ref			
	1	1.61	0.141-18.300	0.703	0.815	0.059-11.200	0.742	0.706	0.047-10.700	0.802	
Histology	Ad	Ref			Ref			Ref			
	Non-Ad	0.031	0.002-0.500	0.014	0.052	0.005-0.593	0.017	1.090	0.070-16.800	0.952	
Single/Multiple cN2	Single	Ref			Ref			Ref			
	Multiple	3.430	0.511-23.000	0.204	1.320	0.207-8.450	0.769	0.772	0.086-6.920	0.817	
CBDCA + PAC/Others	CBDCA + PAC	Ref			Ref			Ref			
	Others	-	-	-	1.560	0.025-98.400	0.834	0.768	0.024-24.900	0.882	
RT, Gy	≥40	Ref			Ref			Ref			
	30	0.762	0.099-5.860	0.794	0.835	0.099-7.010	0.868	2.32	0.200-27.000	0.500	
Complications after ICRT	-	Ref			Ref			Ref			
	+	0.147	0.018-1.190	0.072	0.151	0.018-1.290	0.084	0.111	0.006-2.060	0.140	
Types of surgery	Others	Ref			Ref			Ref			
	Pneumo	4.970	0.144-172.000	0.375	1.290	0.050-33.500	0.879	-	-	-	
Smoking history	-	Ref			Ref			Ref			
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
COPD	-	Ref			Ref			Ref			
	+	1.580	0.204-12.200	0.662	1.420	0.179-11.200	0.742	0.052	0.002-1.190	0.064	

Ad, adenocarcinoma; CBDCA, carboplatin; CI, confidence interval; ICRT, induction chemoradiotherapy; OR, odds ratio; PAC, paclitaxel; Pneumo, pneumonectomy; PR, partial response; Ref, reference; RT, radiation therapy; SD, stable disease.

年齢・組織型が関連し、治療効果に関連する因子を認めなかった。また、導入化学療法レジメンと奏効率・ダウンステージ・治療効果に関連を認めなかった (Table 2)。ICRT の有害事象 (Grade 3 以上) は好中球減少を 29 例 (60.4%)、貧血を 3 例 (6.3%)、血小板減少を 2 例 (4.2%)、嘔気を 1 例 (2.1%) に認めた (Table 3)。5 年無再発生存率は 54.3% (Figure 1A)、5 年全生存率は 59.0% (Figure 1B) であり、肺全摘群においては、5 年無再発生存率は 44.4%、5 年全生存率は 44.4% であった。予後因子 (年齢、性別、ECOG performance status、組織型、single/multiple station cN2、導入化学療法レジメン、導入放射線照射量、ICRT 後合併症、術式) に関して、Cox 比例ハザード分析を施行した。無再発生存率において単変量解析では CBDCA + PAC の使用が予後良好因子となる傾向にあり、多変量解析では CBDCA + PAC の使用が有意な予後良好因子であった (Table 4)。全生存率において単変量解析では CBDCA + PAC の使用が有意な予後良好因子であり、多変量解析では CBDCA + PAC の使用が予後良好因子となる傾向にあった (Table 5)。

考 察

肺癌診療ガイドライン 2016 年度版では、肺葉切除可能な cN2 (IIIA 期) 非小細胞肺癌に対する ICRT は考慮してもよい (グレード C1) とされており、³ 局所進行肺癌に

対する導入療法の治療効果が期待され、有用な治療戦略として報告されている。導入化学療法のレジメンや導入放射線照射量に統一性はなく、各施設によって内容は異なるが、^{1,4,6,8,9} 当院においては主に CBDCA (AUC 5, day 1) + PAC (80 mg/m², day 1, 8, 15) および 30~50 Gy の放射線同時照射による導入療法を行っている。本研究では、5 例において CBDCA + PAC 以外のレジメンを使用した。2 例はアルコールに対する体質の問題のため同レジメンを施行できず、3 例は当院のプロトコールが完全に定型化される以前の症例であったためである。

手術に関しては、全例開胸で行っている。導入療法の影響で線維化が強く、通常の手術より剥離は困難である。よって、腫瘍の浸潤がない部分の血管鞘や気管鞘に入り剥離を開始することで、安全かつ効率的な剥離を行うことを意識している。また、原発巣または転移リンパ節が肺動脈中樞まで進展している症例では、肺動脈本幹を全例でテーピングしている。さらに、気管支形成を要する症例においては、吻合部を心膜脂肪織や有茎肋間筋弁で被覆している。

ICRT の治療効果に関しては、cN2~3 (IIIA~IIIB 期) において、Yokomise ら⁶ は 73.2%、Toyooka ら⁹ は 72.7%、Chen ら⁴ は 84.2% に major response が得られたとしている。本研究においては 83.3% に major response が得られており、特に CBDCA + PAC による ICRT (major response : 83.7%) が有用であった。ただし、統計学的には CBDCA + PAC の使用は奏効率・ダウンステージ・治療効果に関連を認めなかったため、一概に CBDCA + PAC の有効性を説明できないと考える。ICRT の有害事象に関しては、本研究においては約 60% に Grade 3 以上を認めており、既報とほぼ同等の成績であった。^{1,4,6,8,9}

予後に関しては、既報においては cN2~3 (IIIA~IIIB 期) ICRT 後切除の 5 年全生存率は 27.2~63.2%^{1,4,6,8,9} と報告されており、本研究の ICRT 後切除の 5 年全生存率

Table 3. Induction Chemoradiotherapy-related Toxic Effects

	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	14 (29%)	15 (31%)
Anemia	3 (6%)	0
Thrombocytopenia	2 (4%)	0
Nausea	1 (2%)	0

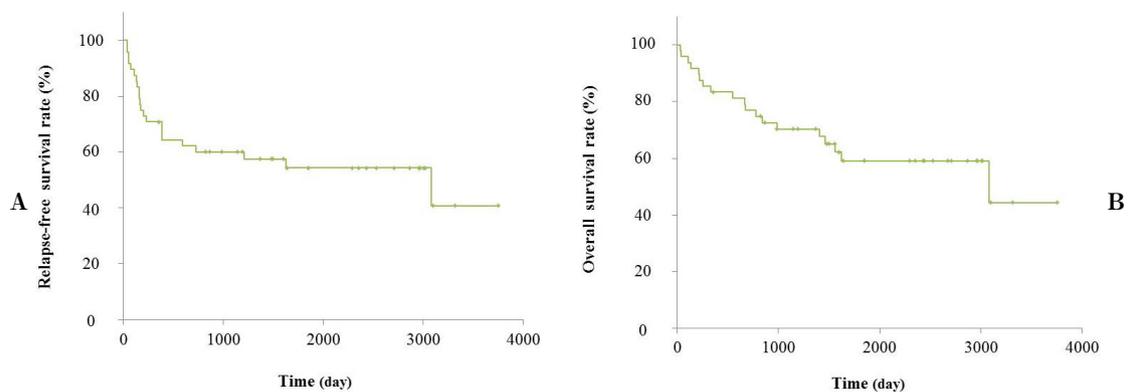


Figure 1. **A:** The relapse-free survival of 48 cases. The five-year survival rate was 54.3%. **B:** The overall survival of 48 cases. The five-year survival rate was 59.0%.

Table 4. Cox Proportional Hazards Model for Relapse-free Survival

Variables	n (%)	Univariate			Multivariate			
		HR	95%CI	P-value	HR	95%CI	P-value	
Age, years	<69	23 (47.9%)	Ref			Ref		
	≥69	25 (52.1%)	0.895	0.388-2.067	0.796	0.999	0.398-2.504	0.997
Gender	Female	10 (20.8%)	Ref			Ref		
	Male	38 (79.2%)	0.825	0.302-2.255	0.707	1.285	0.433-3.820	0.651
ECOG performance status	0	34 (70.8%)	Ref			Ref		
	1	14 (29.2%)	0.391	0.115-1.327	0.132	0.472	0.129-1.732	0.258
Histology	Ad	22 (45.8%)	Ref			Ref		
	Non-Ad	26 (54.2%)	0.615	0.264-1.433	0.260	0.478	0.149-1.535	0.215
Single/Multiple cN2	Single	28 (58.3%)	Ref			Ref		
	Multiple	20 (41.7%)	1.277	0.553-2.949	0.568	0.926	0.353-2.432	0.877
CBDCA + PAC/Others	CBDCA + PAC	43 (89.6%)	Ref			Ref		
	Others	5 (10.4%)	2.919	0.959-8.884	0.059	4.368	1.101-17.320	0.036
RT, Gy	≥40	28 (58.3%)	Ref			Ref		
	30	20 (41.7%)	1.130	0.484-2.642	0.778	0.681	0.208-2.234	0.527
Complications after ICRT	-	19 (39.6%)	Ref			Ref		
	+	29 (60.4%)	2.012	0.783-5.167	0.147	1.857	0.646-5.338	0.251
Types of surgery	Others	42 (87.5%)	Ref			Ref		
	Pneumo	6 (12.5%)	1.239	0.364-4.210	0.732	2.543	0.550-11.760	0.232

Ad, adenocarcinoma; CBDCA, carboplatin; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ICRT, induction chemoradiotherapy; PAC, paclitaxel; Pneumo, pneumonectomy; PR, partial response; Ref, reference; RT, radiation therapy; SD, stable disease.

Table 5. The Cox Proportional Hazards Model for Overall Survival

Variables	n (%)	Univariate			Multivariate			
		HR	95%CI	P-value	HR	95%CI	P-value	
Age, years	<69	23 (47.9%)	Ref			Ref		
	≥69	25 (52.1%)	1.001	0.406-2.466	0.999	0.963	0.360-2.581	0.941
Gender	Female	10 (20.8%)	Ref			Ref		
	Male	38 (79.2%)	1.467	0.424-5.076	0.545	2.256	0.598-8.508	0.230
ECOG performance status	0	34 (70.8%)	Ref			Ref		
	1	14 (29.2%)	0.507	0.147-1.753	0.283	0.646	0.169-2.467	0.523
Histology	Ad	22 (45.8%)	Ref			Ref		
	Non-Ad	26 (54.2%)	0.882	0.357-2.184	0.787	0.573	0.162-2.024	0.387
Single/Multiple cN2	Single	28 (58.3%)	Ref			Ref		
	Multiple	20 (41.7%)	1.724	0.692-4.295	0.243	1.226	0.443-3.398	0.695
CBDCA + PAC/Others	CBDCA + PAC	43 (89.6%)	Ref			Ref		
	Others	5 (10.4%)	3.315	1.066-10.310	0.038	3.534	0.917-13.620	0.067
RT	≥40	28 (58.3%)	Ref			Ref		
	30	20 (41.7%)	1.555	0.625-3.868	0.343	0.836	0.232-3.011	0.784
Complications after ICRT	-	19 (39.6%)	Ref			Ref		
	+	29 (60.4%)	2.484	0.821-7.519	0.107	2.156	0.631-7.370	0.220
Types of surgery	Others	42 (87.5%)	Ref			Ref		
	Pneumo	6 (12.5%)	1.526	0.441-5.279	0.504	2.291	0.520-10.100	0.274

Ad, adenocarcinoma; CBDCA, carboplatin; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ICRT, induction chemoradiotherapy; PAC, paclitaxel; Pneumo, pneumonectomy; PR, partial response; Ref, reference; RT, radiation therapy; SD, stable disease.

は 59.0% であり、当院の治療成績は良好であると考えられる。また、予後不良とされている肺全摘群¹において治療関連死はなく、5 年全生存率は 44.4% と良好であった。

ただし、本研究は後方視的であり予後を期待できる症例のみで検討を行っており、また術前ステージングにおいて病理学的な診断を得ていない症例が多く、それらが良

好な治療成績をもたらした可能性も考慮される。

予後因子に関しては、導入療法後切除の予後良好因子として、導入療法への放射線治療の追加・major response・病理学的ダウンステージが報告されている。^{2,4,6} 本研究においては、ICRTにおけるCBDCA+PACの使用が予後良好因子となる傾向にあった。ただし、この結果に関しては解析に用いた要素しか検討しておらず、必ずしも信頼のおける結果でない可能性があることを考慮しなければならない。

導入化学療法のレジメンに関しては、ガイドラインではプラチナダブレットが推奨されるが、それ以上の明確な規定はない。³ 本研究のCBDCA+PACによるICRTは、局所有効性に関しては他のレジメンと差がなかったが、忍容性は十分にあり、予後改善の可能性を示した。CBDCA+PACを使用したICRTが有用である可能性が示唆される。

おわりに

当院でICRT後に切除を行ったcN2 (IIIA期) 非小細胞肺癌48症例について検討を行った。cN2 (IIIA期) 非小細胞肺癌に対してICRT後の外科的切除は忍容性があり、良好な治療成績を示し、肺全摘群でも予後は良好であった。

CBDCA+PACを使用したICRTが有用である可能性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：吉岡弘鎮 [講演料など] 日本イーライリリー (株)、[委受託研究 (治験等)] ファイザー (株)、武田薬品工業 (株)、日本イーライリリー (株)、中外製薬 (株)、メルクセロノ (株)

REFERENCES

1. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd,

- Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:379-386.
2. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, Kudoh S, Senba H, Matsui K, et al. A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer*. 2012;118:6126-6135.
3. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2016年度版. 東京：金原出版；2016.
4. Chen F, Okubo K, Sonobe M, Shibuya K, Matsuo Y, Kim YH, et al. Hyperfractionated irradiation with 3 cycles of induction chemotherapy in stage IIIA-N2 lung cancer. *World J Surg*. 2012;36:2858-2864.
5. Toyooka S, Kiura K, Shien K, Katsui K, Hotta K, Kanazawa S, et al. Induction chemoradiotherapy is superior to induction chemotherapy for the survival of non-small-cell lung cancer patients with pathological mediastinal lymph node metastasis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15:954-960.
6. Yokomise H, Gotoh M, Okamoto T, Yamamoto Y, Ishikawa S, Nakashima T, et al. Induction chemoradiotherapy (carboplatin-taxane and concurrent 50-Gy radiation) for bulky cN2, N3 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:1179-1185.
7. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-458.
8. Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2015;386:1049-1056.
9. Toyooka S, Kiura K, Takemoto M, Oto T, Takigawa N, Fujiwara T, et al. Long-term outcome of induction chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin followed by surgery for non-small-cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14:565-569.