

ORIGINAL ARTICLE

進行性肺癌に対する分子標的薬治療後のサルベージ手術の有効性と安全性について

石橋直也¹・田畑俊治¹・野々村遼¹・大島 穰¹・佐々木高信¹・
三友英紀¹・菅原崇史¹・佐川元保²・近藤 丘¹

Efficacy and Safety of Salvage Surgery After Molecular Targeting Drug Treatment for Advanced Lung Cancer

Naoya Ishibashi¹; Toshiharu Tabata¹; Ryo Nonomura¹; Yutaka Oshima¹; Takanobu Sasaki¹; Hideki Mitomo¹; Takafumi Sugawara¹; Motoyasu Sagawa²; Takashi Kondo¹

¹Department of Thoracic Surgery, ²Division of Endoscopy, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** The efficacy and safety of salvage surgery after down-staging following molecular targeting drug therapy were retrospectively evaluated. **Methods.** We reviewed the medical records of cases in which salvage surgery was performed for residual tumors that were diagnosed as inoperable and which responded to molecular targeting drugs. The records were anonymized, then a database was created and analyzed it. **Results.** Among 580 lung cancer surgeries performed at our hospital from January 2011 to March 2017, we extracted and analyzed the cases of 8 patients who underwent surgery after initially being classified as inoperable, following a successful response to molecular targeting drugs. There were no serious side effects or perioperative complications during molecular targeting drug therapy. The pathological effect of molecular targeting drug therapy was classified as follows; Ef.1a (n=2), Ef.1b (n=1), Ef.2 (n=4), and Ef.3 (n=1). Four of the 8 patients were alive (2 remained free of disease and 2 were alive with cancer), while 4 patients died of cancer. The median postoperative survival was 53 months (1-87 months). **Conclusion.** In cases involving patients with unresectable advanced lung cancer, salvage surgery after treatment with molecular targeting drugs was able to achieve relatively good outcomes without fatal complications.

(JLCC. 2019;59:463-466)

KEY WORDS — Lung cancer, Salvage surgery, Molecular targeting drug

Corresponding author: Naoya Ishibashi.

Received April 27, 2019; accepted July 18, 2019.

要旨 — **目的.** 分子標的薬によるダウンスレージングが得られた後のサルベージ手術は安全性や効果が明らかではないため、レトロスペクティブに検討した。 **方法.** 手術適応外と診断されて投与された分子標的薬が奏効し、残存腫瘍に対するサルベージ手術を行った症例のカルテを参照し抽出した。それらを匿名化してデータベースを作成し、解析を行った。 **結果.** 2011年1月から2017年3月までに当院で行われた肺癌手術症例580例中、手術適応外と分類された後、分子標的薬が奏効しサルベージ手術を施行し得た8例が抽出され、解析を行った。分

子標的薬投与中の重篤な副作用や、周術期の重篤な合併症は認められなかった。分子標的薬の病理学的効果判定はEf.1a/1b/2/3がそれぞれ2/1/4/1例であった。8例中4例が生存中、そのうち2例は現在無再発、2例は担癌状態で、死亡した4例の死因は全て癌死であった。術後生存期間中央値は53ヶ月(1~87ヶ月)であった。 **結語.** 切除不能肺癌に対する分子標的薬治療後のサルベージ手術は、致命的な合併症を認めず比較的良好な治療成績を得た。

索引用語 — 肺癌, サルベージ手術, 分子標的薬

はじめに

Epidermal growth factor receptor (以下, EGFR)-tyrosine kinase inhibitor (以下, TKI) や anaplastic lymphoma kinase (以下, ALK)-TKI は, 従来の殺細胞性抗癌剤に比し, それらの有効性が証明されている。

一方で, それらによってダウンスレージングし得た症例に対するサルベージ手術の有効性や安全性については未だ明らかになっておらず, 肺癌診療ガイドラインにおいても明記されていない。¹

今回, 我々は分子標的薬治療後のサルベージ手術の有効性や安全性について検討したので報告する。

対象と方法

2011年1月から2017年3月までの期間に当院で肺切除された原発性肺癌症例のうち, 肺癌診療ガイドライン上, 手術適応外として投与されたEGFR-TKIもしくはALK-TKIが奏効しサルベージ手術を施行した症例について, レトロスペクティブに解析を行った。

検討項目は年齢, 性差, 投与された分子標的薬の種類, 手術時までの投与期間, 薬の効果判定, 術式(部分切除・肺葉切除), 手術時間, 術中出血量, 術後観察期間(2019年3月31日時点)での生存の有無, 死亡原因とした。

解析は統計解析ソフト Easy R (EZR)² を用い, 生存時間分布関数は手術日から最終生死確認日を生存期間, 最終生死確認日までの死亡をイベント, 生存を打ち切りとし, Kaplan-Meier 法によって推定した。

結果

抽出された対象患者8例の背景を Table 1 に示す。

男性2例, 女性6例で, 平均年齢は63.9歳(45~84歳)。

組織型は腺癌7例, 多形癌1例。

肺癌診断時の臨床病期は IIIA/IIIB/IV 期が 1/1/6 例。

ドライバー遺伝子別には EGFR 遺伝子変異陽性例が7例(内訳: exon 19 欠失型が5例, L858R 点突然変異型が2例)。EML4-ALK (Echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase) 融合遺伝子変異陽性が1例。

手術までに投与された分子標的薬は, ゲフィチニブ3例, エルロチニブ4例, アレクチニブ1例。手術までの投与期間は7~36ヶ月(平均18.9ヶ月)。

術式別では部分切除が1例, 葉切除+2群リンパ節郭清が7例(内訳: 右上葉切除が3例, 右下葉切除が2例, 左上葉切除が2例)。術式は肺葉切除を基本的に行うこととしたが, Case 4 は84歳と高齢で腫瘍の局在が胸膜直下であったため部分切除を選択した。

手術時間は93~304分(平均161分)。

術中出血量は10~560 ml(平均133.3 ml)。術後合併症は肺瘻1例, 創傷治癒遅延1例, 胸水貯留1例(Clavien-Dindo 分類でそれぞれ Grade IIIa, IIIa, II)。術後入院期間は10~24日(平均14.6日)。病理学的効果判定は Ef.1a/1b/2/3 がそれぞれ 2/1/4/1 例であった。8例中4例が生存, 4例のうち2例は担癌状態で, 残る2例は無再発で外来治療中, 死亡した4例の死因は全て癌死であっ

Table 1. The Clinical Characteristics of Patients Who Underwent Salvage Surgery

| Case | Age | Sex | cTNM (Stage) | Mutation subtype | Drug | Procedure | pTNM | Postoperative T790M expression | Ef. | Perioperative complication | PSM | Outcome |
|------|-----|-----|----------------|------------------|------|-----------|----------|--------------------------------|-------|----------------------------|-----|--------------------|
| 1 | 68 | F | - (IV) | Exon 19 | G | Lobectomy | pT2aN0M0 | + | Ef.1a | Protract wound healing | 87 | Alive with disease |
| 2 | 60 | F | cT3N1M0 (IIIA) | Exon 19 | G | Lobectomy | pT3N1M0 | - | Ef.1b | Pleural effusion | 53 | Dead from disease |
| 3 | 53 | F | cT1bN3M1b (IV) | Exon 21 | G+P | Lobectomy | pT1aN0M0 | + | Ef.2 | NA | 54 | Alive with disease |
| 4 | 84 | M | cT2aN3M1b (IV) | Exon 19 | E | Partial | pT2aN0M0 | - | Ef.2 | NA | 20 | Dead from disease |
| 5 | 83 | M | cT4N2M0 (IIIB) | Exon 19 | E | Lobectomy | pT2aN0M0 | - | Ef.2 | Pulmonary fistula | 23 | Dead from disease |
| 6 | 67 | F | cT2aN0M1b (IV) | Exon 21 | E | Lobectomy | pT3N1M1b | - | Ef.1a | NA | 1 | Dead from disease |
| 7 | 45 | F | cT2aN2M1b (IV) | Exon 19 | E | Lobectomy | pT1bN0M0 | - | Ef.2 | NA | 6 | No recurrence |
| 8 | 51 | F | cT4N3M1b (IV) | EML4-ALK | A | Lobectomy | - | NA | Ef.3 | NA | 6 | No recurrence |

F, female; M, male; Exon 19, exon 19 deletion; Exon 21, exon 21 L858R; G, Gefitinib; P, Pemetrexed; E, Erlotinib; A, Alectinib; PSM, postoperative survival months; NA, not available.

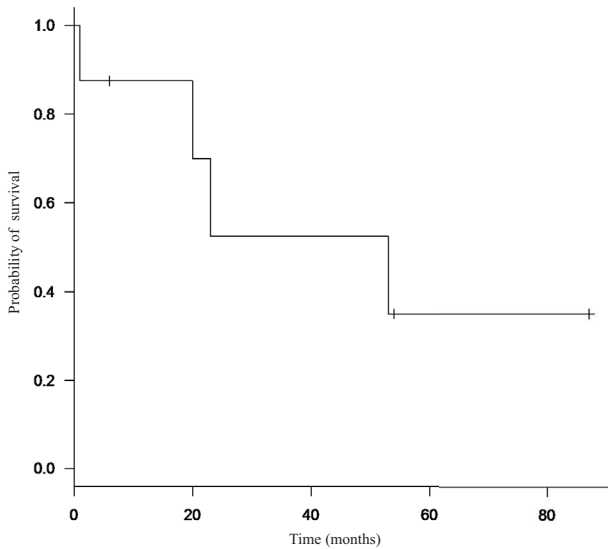


Figure 1. Postoperative survival after salvage surgery. The median postoperative survival time was 53 months (1-87 months).

た。術後生存期間は1~87ヶ月(中央値53ヶ月)であった(Figure 1)。

考 察

進行性肺癌に対し術前導入療法として殺細胞性抗癌剤や放射線治療を行った後の手術では、組織の硬化や血管増生に伴う易出血性、骨髄抑制による免疫能の低下、食不振による低栄養状態、創傷治癒遅延などにより周術期に重篤な合併症を併発しやすく、手術関連死などが懸念される。肺癌診療ガイドラインにおける、切除可能な臨床病期 IIIA (N2) の非小細胞肺癌に対する術前導入療法後の手術の推奨度は「2C (弱く推奨)」とあり、¹ 慎重な患者選択が求められる。一方、手術不能な症例に行われるサルベージ手術は術前治療が根治量となるためおのずと周術期の危険性が増し、その安全性や有効性は不明である。遺伝子変異を有する切除不能進行性肺癌症例に対する EGFR-TKI や ALK-TKI による治療は、従来の殺細胞性抗癌剤に比し、その有効性や安全性が高く、近年、無増悪生存期間の中央値がそれぞれ 18.9、34.8 ヶ月にまで達している。³⁴ ドライバー遺伝子変異を有した切除不能進行性肺癌症例に対する第一選択薬が殺細胞性抗癌剤から分子標的薬に移行するのに呼応して、分子標的薬治療後のサルベージ手術で良好な成績を得たとする報告も散見されるようになった。⁵⁻¹⁰

進行性肺癌のサルベージ手術を行う際、前治療による血管や気管支に隣接した転移リンパ節の変化は安全性や根治性に関わる問題であり非常に重要である。そこで、我々は TKI 治療後のサルベージ手術の安全性や有効性

について検討した。全 8 例において TKI 治療前に cN1 以上のリンパ節転移を認めたが、手術時にはリンパ節や胸膜の変化は軽度であった。気管支や血管からの剥離操作も容易であり、7 例において肺葉切除+2 群リンパ節郭清を安全に施行し得た(残り 1 例は部分切除+1 群郭清)。リンパ節組織が血管や気管支に線維固着し手術操作時に難渋したとする報告^{6,11} がなされているが、特に問題なかったという報告¹² もあり一定していない。これは、TKI 治療前における周囲臓器に対する転移リンパ節の浸潤程度が大いに影響していたと予想される。TKI 治療前に周囲臓器への浸潤が疑われた場合は、たとえ著効していた場合でも術中操作は慎重にすべきである。術後合併症は 3 例(37.5%)に認められ、Clavien-Dindo 分類¹³ で胸水貯留(1 例)は Grade II、肺痿(1 例)と創傷治癒遅延(1 例)はそれぞれ IIIa であった。胸水貯留例は利尿剤にて改善したものの、肺痿例はミノサイクリンによる胸膜癒着術を、創傷治癒遅延例は追加縫合を行った。再手術や周術期死亡など重篤な合併症を認めなかった。EGFR-TKI は、創傷治癒に悪影響を与えないとする報告¹⁴ がある一方、熱傷早期の創において EGFR が強く発現し治癒過程において重要であるという報告¹⁵ もある。本検討で 1 例に創傷治癒遅延を認めており、殺細胞性抗癌剤後と同様、TKI 治療後のサルベージ手術において創部離開や気管支断端瘻など創傷治癒遅延に関連する合併症は注意が必要と考える。

過去の報告では、第一世代 EGFR-TKI 治療後のサルベージ手術の術後生存期間は 7 日~42 ヶ月であった。⁵⁻¹⁰ 症例数は少ないものの、本検討では術後生存期間の中央値は 53 ヶ月(1~87 ヶ月)と遜色ない結果であった。EGFR-TKI は強い抗腫瘍効果を示すものの、10~14 ヶ月程度で耐性化し、その約半数で T790M 変異の発現が認められる。^{16,17} 本検討の全 8 例中 2 例は術後検体から T790M 変異の発現を新たに認め、治療前病期 IV 期であったが再発後のオシメルチニブが奏効し長期生存を得ることができた(術後生存期間 54、87 ヶ月)。Ning ら¹⁸ は III 期症例に対する TKI 治療後のサルベージ手術で生存期間が最大 36 ヶ月であったと報告し、過去の報告より良好であった理由として術前後の TKI 治療で末梢血循環腫瘍細胞(circulating tumor cell, 以下 CTC)数が減少したことや、対象症例が III 期のみだったことを原因として考察している。IV 期では III 期と比べ CTC 数が多いとの報告¹⁹ があり、TKI 治療が奏効したとしても血中に残存した CTC が予後に影響する可能性は否定できない。サルベージ手術はあくまで局所治療でしかないため、術前後における適切な薬物療法を行うことで相乗効果を発揮し、予後改善に寄与するものと考えられる。

サルベージ手術の副次的な効果として、気管支鏡検査

による再生検と比較し腫瘍組織を確実に採取可能な点が挙げられる。サルベージ手術は、それまでの治療により遠隔病巣がコントロールされているものの肺病変が残存する場合やその再増大時に検討される。特に後者の場合は、気管支鏡による再生検で T790M 変異の検索が推奨されている。しかし Seto ら²⁰によると、TKI 治療中に病勢が増悪し、T790M 変異が証明されオシメルチニブが投与された症例は 23.7% であった。これは組織生検以外に血漿検査の結果も含まれており、実臨床における再生検の難しさを反映している。気管支鏡検査の生検では治療により線維化などの修飾が加わるが、サルベージ手術では検査に必要な腫瘍検体を採取可能なため T790M 検査の偽陰性発生を抑制することができ、再増悪時にオシメルチニブ使用の機会が増す可能性がある。

現時点では TKI 治療後のサルベージ手術には十分なエビデンスが存在しない。しかし、手術不能例への TKI 治療でダウンステージが得られた場合に、サルベージ手術と適切な術後の薬物療法を行い CTC を最大限減らすことが予後の改善につながるのではないだろうか。さらに得られた検体で T790M の発現が確認できれば、さらなる生存期間延長も期待できる。現時点ではサルベージ手術の妥当性やその適切なタイミング、安全性は不明であり、施行の際は慎重な患者選択と説明が重要である。今後、症例の蓄積によるさらなる検討が望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン 2018 年版. 第 5 版. 東京: 金原出版; 2018.
2. Kanda Y. Investigation of the freely available esasy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:452-458.
3. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:113-125.
4. Yamamoto Y, Kodama K, Maniwa T, Takeda M. Surgical resection of advanced non-small cell lung cancer after a response to EGFR-TKI: presentation of two cases and a literature review. *J Cardiothorac Surg.* 2017;12:98.
5. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol.* 2019;14:1233-1243.
6. Hashimoto K, Horinouchi H, Ohtsuka T, Kohno M, Izumi Y, Hayashi Y, et al. Salvage surgery for a super-responder by gefitinib therapy for advanced lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60:851-854.
7. 磯部和順, 秦 美暢, 鍋木教平, 杉野圭史, 密田亜希, 本間 栄. エルロチニブ耐性獲得後にサルベージ手術を行った IV 期肺腺癌の 1 例. 肺癌. 2013;53:138-143.
8. Hishida T, Nagai K, Mitsudomi T, Yokoi K, Kondo H, Horinouchi H, et al. Salvage surgery for advanced non-small cell lung cancer after response to gefitinib. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:e69-e71.
9. Shen H, Zhong X, Ge XQ, Huang JJ, Yuan Y. Surgical resection of lung adenocarcinoma without EGFR mutation after neoadjuvant gefitinib treatment. *Clin Respir J.* 2010;4:192-193.
10. 山木 実, 則行敏生, 米原修治. ゲフィチニブが奏効した獲得耐性化したためサルベージ手術を施行した再発肺癌の 1 例. 日呼外会誌. 2013;27:812-816.
11. Takamochi K, Suzuki K, Sugimura H, Funai K, Mori H, Bashar AH, et al. Surgical resection after gefitinib treatment in patients with lung adenocarcinoma harboring epidermal growth factor receptor gene mutation. *Lung Cancer.* 2007;58:149-155.
12. Lara-Guerra H, Waddell TK, Salvarrey MA, Joshua AM, Chung CT, Paul N, et al. Phase II study of preoperative gefitinib in clinical stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:6229-6236.
13. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-213.
14. Govindan R, Behnken D, Read W, McLeod H. Wound healing is not impaired by the epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor gefitinib. *Ann Oncol.* 2003;14:1330-1331.
15. Wenczak BA, Lynch JB, Nanney LB. Epidermal growth factor receptor distribution in burn wounds. Implications for growth factor-mediated repair. *J Clin Invest.* 1992;90:2392-2401.
16. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005;352:786-792.
17. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med.* 2005;2:e73.
18. Ning Y, Bao M, Yan X, Xie D, Jiang G. Surgery for advanced non-small cell lung cancer patient after epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor neoadjuvant therapy. *Ann Transl Med.* 2018;6:407.
19. Krebs MG, Sloane R, Priest L, Lancashire L, Hou JM, Greystoke A, et al. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:1556-1563.
20. Seto T, Nogami N, Yamamoto N, Atagi S, Tashiro N, Yoshimura Y, et al. Real-world EGFR T790M testing in advanced non-small-cell lung cancer: a prospective observational study in Japan. *Oncol Ther.* 2018;6:203-215.