

## INVITED REVIEW ARTICLE

## N2 非小細胞肺癌に対する外科治療

杉本誠一郎<sup>1</sup>・豊岡伸一<sup>1</sup>

## Surgical Treatment for N2 Non-small Cell Lung Cancer

Seiichiro Sugimoto<sup>1</sup>; Shinichi Toyooka<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of General Thoracic Surgery, Okayama University Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — Because the control of the local tumor and possible distant micrometastases is essential for curing N2 non-small cell lung cancer, multimodality approaches have been considered the preferred treatment for patients with N2 non-small cell lung cancer, including radiotherapy, surgery and chemotherapy. Although induction treatment followed by surgery has been shown to offer a possible survival benefit in select patients with N2 non-small cell lung cancer, randomized phase III trials have failed to demonstrate an advantage of induction treatment followed by surgery over definitive chemoradiotherapy. However, in patients with resectable N2 non-small cell lung cancer, induction chemoradiotherapy followed by surgery has been shown to contribute to improved outcomes in the subgroup of patients who underwent lobectomy. Therefore, induction chemoradiotherapy followed by surgery may be a viable option in a select subset of patients. Recently, the use of immune checkpoint inhibitors after concurrent chemoradiotherapy has been shown to demonstrate a survival advantage in patients with unresectable N2 non-small cell lung cancer, suggesting that the advent of immune checkpoint inhibitors has led to an increase in therapeutic options. In this review, we outline some clinical trials of induction treatment followed by surgery for N2 non-small cell lung cancer and describe our experience in the perioperative management and surgical treatment with induction chemoradiotherapy followed by surgery as well as discuss future perspectives.

(JLCC. 2019;59:1129-1133)

**KEY WORDS** — Non-small cell lung cancer, Mediastinal lymph node, Surgery, Chemoradiotherapy, Induction therapy

Corresponding author: Shinichi Toyooka.

**要旨** — N2 陽性の非小細胞肺癌では、局所の制御を目的とした放射線治療や手術と、遠隔転移の制御を目的とした化学療法を組み合わせた集学的治療が行われてきた。N2 非小細胞肺癌に対する導入療法後手術の有用性が示唆されていたが、第 III 相試験では、根治的放射線療法と比較した導入療法後手術の優越性は証明されていないのが現状である。しかし、切除可能な N2 非小細胞肺癌で、特に肺葉切除術が可能な場合には、導入放射線療法後の手術の有用性が示唆されており、治療の選択肢として考慮すべきである。また、最近では新しい治療

薬として免疫チェックポイント阻害剤が登場し、切除不能 III 期非小細胞肺癌に対して、化学放射線療法との逐次併用による有用性が示され、治療の選択肢が増えている。本稿では、N2 非小細胞肺癌に対する導入療法後手術の臨床試験を概説し、当院における導入放射線療法後手術の周術期管理や手術の工夫を述べるとともに、今後の展望について述べる。

**索引用語** — 非小細胞肺癌、縦隔リンパ節、手術、化学放射線療法、導入療法

<sup>1</sup>岡山大学病院呼吸器外科。

論文責任者：豊岡伸一。

## 背景

肺癌の約80%は非小細胞肺癌であり、そのうち約10~20%が、N2陽性の臨床病期III期非小細胞肺癌と診断される。<sup>1</sup> N2陽性のIII期非小細胞肺癌は多様性に富む集団であり、治療には局所の腫瘍制御と遠隔転移の制御が重要である。このため、局所の制御を目的とした放射線治療や手術と、遠隔転移の制御を目的とした化学療法を組み合わせた集学的治療が行われることが多い。肺癌診療ガイドライン2018年版でも、臨床病期IIIA期の非小細胞肺癌の治療方針は、呼吸器外科医、呼吸器内科医、放射線治療医を含めた集学的治療グループで検討することが推奨されている。<sup>2</sup> 手術による病巣の完全切除は、根治を望める強力な手段であるが、N2陽性の非小細胞肺癌における手術の役割はいまだ明確ではない。本稿では当院で得られた知見を含めて、N2非小細胞肺癌における手術の可能性について述べる。

## N2非小細胞肺癌の診断

N2非小細胞肺癌に対する集学的治療として、導入療法後手術の有用性が多くの後方視的研究で報告された。<sup>3-8</sup> しかし、第III相試験では根治的放射線療法と比較した導入療法後手術の優越性は証明されていないのが現状である。<sup>9-12</sup> この理由として、N2非小細胞肺癌は多様性に富んでおり、組織学的に診断されたcN2症例と画像診断のみによるcN2症例や、術前にcN0/1と診断されながら術後、病理組織学的にpN2と診断されるoccult N2症例や、bulky N2症例、単発cN2症例と多発cN2症例、などが含まれていることが挙げられる。実際、800例の臨床病期IIIA期N2と診断された症例で組織学的にN2と診断された症例は54.5%であり、約44%の症例ではcN2が過大に診断されていた。<sup>1,13</sup> このため、胸部造影CTやFDG-PET/CTに加え、N2は組織学的に診断されることが肺癌診療ガイドライン2018年版でも推奨されている。<sup>2</sup> 最近では、超音波気管支鏡ガイド下針生検(EBUS-TBNA)の普及により、低侵襲で正確なN2の組織学的診断が可能になっており、<sup>14</sup> 経食道の超音波内視鏡ガイド下針生検(EUS-FNA)<sup>15</sup>を含めた超音波内視鏡検査を行うことで、縦隔鏡や胸腔鏡による外科的生検を行う頻度は以前より減少している。

## N2非小細胞肺癌に対する導入療法後手術の臨床試験

1990年代に、N2非小細胞肺癌に対する導入療法後手術の有用性が報告され、手術単独群と比較して、導入化学療法後手術群で生存率が良好であることが示された。<sup>16,17</sup> また、局所制御を改善するため、局所療法である

放射線治療が導入化学療法と組み合わせられ、導入化学放射線療法後手術の有用性が第II相試験で示唆された。<sup>18</sup> その後、導入療法後手術の有効性がいくつかの第III相試験で検討された。<sup>9-12</sup>

このうち、European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 08941試験では、組織学的にN2が診断された切除不能IIIA期N2非小細胞肺癌に対して、シスプラチン(CDDP)ベースの導入化学療法が行われ、効果が認められた症例に対して、手術もしくは放射線療法(60 Gy)が施行された。<sup>11</sup> 手術群では、50%の患者で切除が不完全であり、5年生存率は15.7%と低く、放射線療法群(14%)と有意な差は認められなかったが、完全切除群では5年生存率が27%で、不完全切除群では7%であった。この結果は、切除不能N2非小細胞肺癌が手術を含めた集学的治療の適応にはならないことを示唆しており、完全切除が生存率向上に重要であることを示唆している。

Intergroup (INT) 0139試験(Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9309)では、切除可能なIIIA期N2非小細胞肺癌に対して、導入化学放射線療法後手術と根治的放射線療法との比較が行われ、CDDP+エトポシド療法と放射線(45 Gy)の同時併用療法後に、手術の追加もしくは放射線療法の継続(合計61 Gy)が施行された。<sup>12</sup> 手術追加群の5年生存率は27%で、20%の根治的放射線療法群と有意差はなかったが、無増悪生存率は手術追加群で有意に良好であった(12.8カ月 vs 10.5カ月; p=0.017)。また、肺葉切除術に限定したサブグループ解析では、手術追加群は根治的放射線療法群より5年生存率が有意に良好で(36% vs 18%; p=0.002)、手術追加の有用性が示唆された。

5つのランダム化比較試験と4つの後方視的観察研究を検討したメタアナリシスでは、導入化学療法もしくは導入化学放射線療法後の手術は、根治的放射線療法や放射線療法と比較して、特に肺葉切除術で優越性が示唆された。<sup>19</sup> こうした結果を受けて、肺癌診療ガイドライン2018年版では、肺葉切除術が可能な臨床病期IIIA期N2の非小細胞肺癌に対しては、術前化学放射線療法を行うことが提案されている。<sup>2</sup>

## 岡山大学病院におけるN2非小細胞肺癌に対する導入療法後手術

岡山大学病院では、1995年よりN2非小細胞肺癌に対する導入化学療法後手術を開始し、CDDP+イリノテカンによる2サイクルの化学療法後に手術を施行していた。<sup>20</sup> その後、1998年からは導入化学放射線療法後手術を行い、CDDP+ドセタキセルによる2サイクルの化学療法と放射線療法(40~46 Gy)の同時併用療法後に手術

を施行している。<sup>21</sup> 我々の検討では、導入化学療法後手術に比べて、導入化学放射線療法後手術の方が5年生存率は有意に良好であり(26.7% vs 67.1% ; p=0.002), 化学療法より化学放射線療法の方が導入療法として優れていることが示唆された。<sup>22</sup> このため、現在では化学放射線療法を導入療法として採用している。また、非小細胞肺癌に対する導入化学放射線療法後手術では、腫瘍の局在として、下葉原発がそれ以外の肺葉原発よりも予後不良であったため、適切な症例選択も重要になる可能性がある。<sup>23</sup>

### 導入化学放射線療法後手術における周術期管理

導入化学放射線療法後手術では、①術前治療による骨髄機能低下とそれに起因する免疫機能低下、②術前治療による食思不振に伴う低栄養状態、③放射線療法による創傷治癒能の低下と組織の硬化、などが通常の手術とは異なる点であり、合併症の危険因子となりうる。こうした危険因子に十分に注意し、周術期管理を行う必要があるため、岡山大学病院では、2008年9月に全国の病院に先駆けて周術期管理センターを設立し、まず呼吸器外科手術への介入を開始した。周術期管理センターは、麻酔科医師、外科医師、歯科医師、看護師、薬剤師、理学療法士、管理栄養士、歯科衛生士、歯科技工士、臨床工学技士から構成される組織横断的な多職種チームであり、術後の早期回復を目指した疼痛管理やリハビリテーション、栄養指導や歯科治療などを行っている。肺切除を受ける患者に対しては、術前から口腔内処置や齲歯治療、呼吸リハビリテーション、栄養指導などを行い、65歳以上の患者では、術後に嚥下内視鏡検査による嚥下評価を行い、適切な食形態や経口摂取再開の時期を指示することで、術後肺炎の予防に努めている。<sup>24</sup>

手術の時期は、導入療法終了から4~6週後であるが、術前化学放射線療法による放射線肺臓炎や肝機能障害などが術前に判明すれば、手術を延期する場合もある。照射野内に限局した放射線肺臓炎であれば手術による切除が可能だが、照射野外に拡大した場合、呼吸不全に進行し致命的になる可能性もあるので、十分に注意する必要がある。

### 導入化学放射線療法後手術とその工夫

手術では、導入療法前に組織学的に転移を認めたりリンパ節を含めて、肺葉切除や肺全摘、スリーブ切除などの気管支形成や肺動脈形成、浸潤臓器合併切除などを行う。術後のQOL低下を招く片肺全摘術は可能な限り避けるようにしており、気管支形成などで積極的に肺を温存するように工夫している。<sup>25</sup> 我々の検討では、気管支形成を行う場合、温存肺への肺動脈枝を犠牲にする必要があ

る症例では気管支縫合不全が起こる危険性が高いため、温存肺における犠牲肺動脈の支配区域を追加切除する必要性が示唆された。<sup>26</sup> また、導入化学放射線療法を施行した症例では、施行しない症例に比べて、手術時の気管支断端陰性が確保しやすくなることが示唆されている。<sup>27</sup> 気管支形成時の気管支吻合部や気管支断端部は、大網や傍心膜周囲脂肪組織、肋間筋などで被覆しており、気管支の創傷治癒促進や、気管支と肺動脈の隣接の回避による気管支肺動脈瘻の予防を目的としている。

導入化学放射線療法後手術では、後側方切開などの開胸によるアプローチが基本ではあるが、胸腔鏡下手術の発展に伴い、胸腔鏡下手術を施行する場合もある。また、左肺原発のN2では、胸骨正中切開に前方切開を追加し、両側の縦隔リンパ節郭清を行う場合もある。胸骨正中切開を施行した群では、術後不整脈の発症率が高くなるものの、側方切開群と5年生存率は同等であり、<sup>28</sup> 考慮すべきオプションである。

### 今後の展望

非小細胞肺癌の治療で、近年、最も開発が目覚ましいのは免疫チェックポイント阻害剤(ICI)である。第III相試験のPACIFIC試験では、同時化学放射線療法後に進行が認められなかった切除不能III期非小細胞肺癌を対象に、ICIの1つである抗PD-L1抗体・デュルバルマブとプラセボによる逐次併用療法が比較された。<sup>29</sup> デュルバルマブによる逐次併用療法は、プラセボと比較して全生存率を有意に改善していた(2年生存率、66.3% vs 55.6% ; p=0.005)。<sup>29</sup> これまで、ドライバー遺伝子の発見と分子標的薬の開発により、非小細胞肺癌に対する個別化治療が発展してきたが、切除不能III期非小細胞肺癌に対する根治的放射線療法後に抗EGFR抗体などの分子標的薬を追加しても、明らかな全生存率の延長効果は認められていなかった。<sup>30</sup> 切除不能III期非小細胞肺癌に対して、ICIによる化学放射線療法後の逐次併用療法の有効性が示唆されたことで、今後、N2非小細胞肺癌に対する新たな治療選択肢が増えることが期待されている。切除可能なN2非小細胞肺癌に対する導入療法後手術と、投与時期や期間、薬剤選択などについて、ICIをどう組み合わせていくかなど、今後のさらなる検討が必要である。

### まとめ

N2非小細胞肺癌の治療では、局所制御と遠隔転移の制御を目的とした、化学療法、放射線療法、手術を組み合わせた集学的治療が予後改善に寄与している。切除可能なN2非小細胞肺癌に対する導入化学放射線療法後の手術は一定の成果を上げており、今後も検討されるべき治

療選択肢の1つである。さらなる予後改善に向けて、ICIや分子標的薬などを組み合わせた新しい治療法を確立していくことが重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：豊岡伸一 [講演料など] 中外製薬株式会社

## REFERENCES

1. Sawabata N, Miyaoka E, Asamura H, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, et al. Japanese lung cancer registry study of 11,663 surgical cases in 2004: demographic and prognosis changes over decade. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1229-1235.
2. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2018 年版. 第 5 版. 金原出版; 2018.
3. Taylor NA, Liao ZX, Cox JD, Stevens C, Roth J, Walsh G, et al. Equivalent outcome of patients with clinical Stage IIIA non-small-cell lung cancer treated with concurrent chemoradiation compared with induction chemotherapy followed by surgical resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:204-212.
4. Caglar HB, Baldini EH, Othus M, Rabin MS, Bueno R, Sugarbaker DJ, et al. Outcomes of patients with stage III nonsmall cell lung cancer treated with chemotherapy and radiation with and without surgery. *Cancer*. 2009;115:4156-4166.
5. 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.
6. Koshy M, Fedewa SA, Malik R, Ferguson MK, Vigneswaran WT, Feldman L, et al. Improved survival associated with neoadjuvant chemoradiation in patients with clinical stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8:915-922.
7. Yamaguchi M, Toyokawa G, Ohba T, Sasaki T, Kometani T, Hamatake M, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy of S-1/cisplatin for stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:1783-1789.
8. Aggarwal C, Li L, Borghaei H, Mehra R, Somaiah N, Turaka A, et al. Multidisciplinary therapy of stage IIIA non-small-cell lung cancer: long-term outcome of chemoradiation with or without surgery. *Cancer Control*. 2014;21:57-62.
9. Johnstone DW, Byhardt RW, Ettinger D, Scott CB. Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:365-369.
10. Stephens RJ, Girling DJ, Hopwood P, Thatcher N. A randomised controlled trial of pre-operative chemotherapy followed, if feasible, by resection versus radiotherapy in patients with inoperable stage T3, N1, M0 or T1-3, N2, M0 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;49:395-400.
11. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:442-450.
12. 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.
13. Yoshino I, Yoshida S, Miyaoka E, Asamura H, Nomori H, Fujii Y, et al. Surgical outcome of stage IIIA- cN2/pN2 non-small-cell lung cancer patients in Japanese lung cancer registry study in 2004. *J Thorac Oncol*. 2012;7:850-855.
14. Dong X, Qiu X, Liu Q, Jia J. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:1502-1507.
15. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2007;131:539-548.
16. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, 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.
17. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Cantó A, 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.
18. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT 3rd, Weick JK, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*. 1995;13:1880-1892.
19. Xu XL, Dan L, Chen W, Zhu SM, Mao WM. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy followed by surgery is superior to that followed by definitive chemoradiation or radiotherapy in stage IIIA (N2) nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis and system review. *Oncol Targets Ther*. 2016;9:845-853.
20. Date H, Kiura K, Ueoka H, Tabata M, Aoe M, Andou A, et al. Preoperative induction chemotherapy with cisplatin and irinotecan for pathological N(2) non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2002;86:530-533.
21. Katayama H, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Kozuki T, Tanimoto M, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and docetaxel in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2004;90:979-984.
22. 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.
23. Shien K, Toyooka S, Soh J, Hotta K, Katsui K, Oto T, et al. Lower lobe origin is a poor prognostic factor in locally advanced non-small-cell lung cancer patients treated with induction chemoradiotherapy. *Mol Clin Oncol*. 2015;3:706-712.
  24. 下田篤史, 宗 淳一, 足羽孝子, 村田尚道, 福田智美, 小林 求, 他. 【呼吸器・食道手術周術期における口腔ケアとリハビリテーションの現状】口腔・嚥下機能の管理周術期管理センター導入による組織横断的な呼吸器外科周術期管理法. *胸部外科*. 2016;69:20-24.
  25. Toyooka S, Soh J, Yamamoto H, Yamane M, Hattori S, Shien K, et al. Extended sleeve lobectomy after induction chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. *Surg Today*. 2015;45:1121-1126.
  26. Toyooka S, Soh J, Shien K, Sugimoto S, Yamane M, Oto T, et al. Sacrificing the pulmonary arterial branch to the spared lobe is a risk factor of bronchopleural fistula in sleeve lobectomy after chemoradiotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:568-572.
  27. Sato H, Toyooka S, Soh J, Hotta K, Katsui K, Shien K, et al. Advantage of Induction Chemoradiotherapy for Lung Cancer in Securing Cancer-Free Bronchial Margin. *Ann Thorac Surg*. 2017;104:971-978.
  28. Sato H, Toyooka S, Soh J, Hotta K, Katsui K, Yamamoto H, et al. The Feasibility of Median Sternotomy With or Without Thoracotomy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Induction Chemoradiotherapy. *Ann Thorac Surg*. 2016;102:985-992.
  29. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379:2342-2350.
  30. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:187-199.