

INVITED REVIEW ARTICLE

早期肺癌の外科的治療後の長期予後

渡辺俊^{1,2}

The Long-term Prognosis in Patients with Resected Stage IA Non-small-cell Lung Cancer

Shun-ichi Watanabe^{1,2}

¹Department of Thoracic Surgery, National Cancer Center Hospital, Japan; ²Lung Cancer Surgical Study Group, Japan Clinical Oncology Group (JCOG), Japan.

ABSTRACT — In recent years, long-term prognostic observations of five years or more for early-stage lung cancer have revealed that deaths from other diseases (secondary cancer deaths+non-cancer deaths) account for a considerable proportion of all deaths. In the era of medical advances, achieving a survival of five years after surgery is not the only goal for early-stage lung cancer, for which a good long-term prognosis can be expected. In the future, details of other disease deaths, i.e. what kind of cancer the patients suffered from and what kind of treatment they received in cases of death due to secondary cancers, or what kind of disease led to death due to non-cancer disease, should be confirmed over a much longer period of time than before. Given the above, we thoracic oncologists should evaluate how surgery, adjuvant chemotherapy, or adjuvant radiotherapy affect the long-term events (more than five years after treatment) and re-consider and improve our current treatment strategy properly.

(JLCC. 2022;62:971-974)

KEY WORDS — Lung cancer, Surgery, Long-term prognosis

Corresponding author: Shun-ichi Watanabe.

要旨 — 近年、早期肺癌に対する5年以上の長期予後観察では、他病死（二次がん死＋非がん死）が全死亡のかなりの割合を占めることが分かってきた。医療が進歩した現代において、もともと良好な長期予後を見込める早期肺癌においては、術後5年間の生存を達成することのみが目標とはならない。今後は他病死の詳細、すなわち二次がんによる死亡ではどのようながんに罹患し、どの

ような治療を受けたか、あるいは非がんによる死亡ではどのような疾患で死亡に至ったのか、等をより長期にわたって確認する必要がある。これにより、術後5年目以降も続く患者の生涯に対して、われわれ医療者が行った手術や補助化学療法、放射線治療等が与える長期的な影響を考慮した治療戦略が立てられるべきである。

索引用語 — 肺癌、手術、長期予後

はじめに

肺癌は気管・気管支上皮から肺胞上皮にかけて発生する上皮性悪性腫瘍の総称であり、厚生労働省の人口動態統計によると、1999年以降肺癌は本邦でがん死因の第1位となっている。本邦での罹患者数も2016年には12万人を超え、今後もしばらくは増え続けると予測されてい

る。本邦の原発性肺癌の切除例は日本胸部外科学会の2018年度の集計報告によると年間44,859件で、2000年度と比較して2.5倍に増加した。¹ 病理病期別では、I期がおよそ75%を占めており、その数は罹患者数の増加とともに今後も増え続けると予測される。今回のテーマである「早期肺癌に対する外科的治療後の長期予後」に関し、「早期肺癌」「長期予後」の定義はいずれも明確に規定され

¹国立がん研究センター中央病院呼吸器外科；²JCOG 肺がん外科グループ。

論文責任者：渡辺俊一。

ていないが、本稿では「早期肺癌」を文字通り早い病期の肺癌として「IA期の原発性肺癌」と定義する。また、「長期予後」については、通常の肺癌予後解析が術後5年以内で行われていることから、本稿ではそれより長い、術後5年を超えての予後と定義する。もともと良好な長期予後を見込める、この早期肺癌においては、もとより術後5年間の生存を達成することのみが目標とはならず、より長期的な影響を考慮した治療戦略が立てられるべきである。このような視点から早期肺癌に対する外科治療後の長期予後について考察する。

早期肺癌切除後の予後とその推移

肺癌登録合同委員会による本邦における2010年の非小細胞肺癌手術患者(18,937人)の臨床病期別の5年生存割合(TNM病期分類第8版)は、0期97.0%、IA1期91.6%、IA2期81.4%、IA3期74.8%、IB期71.5%、IIA期60.2%、IIB期58.1%、IIIA期50.6%、IIIB期40.5%、IIIC期37.5%、IVA/IVB期36.0%と報告されている。² 現在用いられている肺癌のTNM病期分類第8版は、本邦を含む世界中から収集したデータベースを使用し術後5年までの予後評価に基づいて作成されたものである。したがって、現在の病期分類は術後5年以内の予後を予測するには役立つが、それ以降は必ずしも参考にならないのが現状である。一般に進行肺癌においては術後3年以内に再発することが圧倒的に多い一方で、早期肺癌では進行が緩徐なものが多く、しばしば術後5年以降に再発することが知られている。TNM病期分類の元となった世界肺癌学会による予後調査結果同様、上述した本邦の肺癌登録合同委員会の報告でもstage IA1~3の生存曲線はいずれも5年の時点ではプラトーになっておらず、²特に早期肺癌の割合が欧米諸国と比べて多い本邦では今後、切除後5年以降の予後を詳細に評価する必要があると思われる。

肺癌長期予後データの重要性について

早期肺癌の増加に伴って今後、肺癌術後の長期予後評価が重要になってくると思われるが、その理由として第一に、そもそも肺癌術後の経過観察期間を現行のように5年とすることが適切であるか否かが分かっていない、という点が挙げられる。これまで肺癌診療の現場では、5年以内での再発頻度が高いため、観察期間5年で「癌が治ったかどうか」がほぼ判定できると考えられてきた。実際、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 肺がん外科グループの試験、例えばJCOG1205/1206「高悪性度神経内分泌肺癌完全切除例に対するイリノテカン+シスプラチン療法とエトポシド+シスプラチン療法のランダム化比較試験」、JCOG1413「臨床病期I/II期非小細胞肺癌

に対する選択的リンパ節郭清の治療的意義に関するランダム化比較試験」等比較的予後の不良な疾患を対象とした試験では、主たる解析の時期を登録終了5年後としていた。しかし、JCOG0707「病理病期I期(T1>2cm)非小細胞肺癌完全切除例に対する術後化学療法の臨床第III相試験」や、JCOG0802「肺野末梢小型非小細胞肺癌に対する肺葉切除と区域切除の第III相試験」等比較的早期の肺癌を対象とした試験では、生存曲線が術後5年ではプラトーに至らないことが判明した。^{3,4} このため、特に予後良好な早期肺癌患者に対しては、切除後5年以降も晩期再発の頻度や再発しやすい部位、起きやすい他病死の種類等を確認する必要がある。

肺癌切除後の長期予後報告の実際

早期肺癌に限らず、外科的に治療された肺癌の5年以上の長期予後に関する報告は少ない。Maedaらは、病理病期IA期(TNM第7版)の非小細胞肺癌患者では、完全切除から5年以降の再発率は4.7%と報告している。⁵ JCOGでも、いくつかの臨床試験における患者の長期予後が報告されている。JCOG0201「胸部薄切CT所見に基づく肺野型早期肺癌の診断とその妥当性に関する研究」では臨床病期IA期肺癌の術後10年以上の長期予後を調査し、再発例の15.9%が5年以降の再発であったと報告している。⁶ JCOG0201のみでなくJCOG0707においても、5年以上経過しても生存率が継続的に減少することを示す生存曲線が示された。³ この事実は、治療後の真の治療効果を評価するための長期経過観察の重要性を示している。

一方、異時性肺癌の発生に関しては、Hanらは、肺癌切除患者における異時性肺癌の発症率は、患者一人あたり年間1.10%であり、治療後5年以降、10年までの間に8.36%の患者が異時性肺癌を発症したと述べている。⁷ 国立がん研究センター中央病院(以下、当院)での検診でも肺癌術後の異時性肺癌の発生率は経時的に増加し、術後10年での推定確率は8.6%であった(結果詳細は後述)。⁸ この事実は長期スクリーニングの必要性を示唆している。Hannaは肺癌の治療後5年を経過して以降は、再発よりもむしろ異時性肺癌を発見するための低線量CTによるスクリーニングがより重要であると述べている。⁹

切除後5年以降に患者に何が起きているのか?

診断・治療技術が進歩し、肺癌術後に長期生存が望めるようになった現代において、患者がどのような理由で最終的に死亡するのか、未だ詳しいことは明らかになっていない。肺癌術後の死亡とは、肺癌による原病死と、二次がんを含む他病死の総和であるが、原病死が少ない

早期肺癌の集団では、相対的に他病死の影響が大きくなることを考慮する必要がある。さらに、肺癌が根治したとみなされたとしても、肺癌に対する補助治療がその後の患者の他病死に影響する可能性があるため、TNM 病期分類で用いられているような従来の5年以内の予後解析では“本当の予後”を反映していない可能性がある。例えば、I～IIIA 期の肺癌を対象とし、シスプラチン併用レジメンによる術後補助化学療法施行群を手術単独群と比較した多施設共同第3相試験である International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) Collaborative Group 試験においては、シスプラチン併用化学療法を術後補助化学療法として行うことで無病生存割合および5年生存割合の向上が得られたが、¹⁰ その後の長期フォローアップの結果では術後5年を超えると術後補助化学療法群で他病死が増え、予後の差がなくなってしまうことが示され、術後の化学療法が治療後5年以降の長期的な予後、特に他病死に何らかの悪影響を及ぼす可能性が示唆されている。¹¹ また、JCOG0707の結果では他病死が全死亡の40%以上を占めていたし、³ より早期の肺癌患者を対象として行われたJCOG0802の結果でも他病死（異時性肺癌も含む）は全死亡の56%を占めていた。⁴ 北米で行われたCALGB140503「最大径2 cm以下の肺癌に対する肺葉切除 vs. 縮小手術の第3相比較試験」の最終結果が2022年の世界肺癌学会で発表され、他病死は全死亡の51%を占めていたと報告されている。観察期間を長くすればこの割合はさらに増えていくことが予想されるため、今後は他病死の詳細、すなわち二次がんによる死亡ではどのような種類のがんに罹患し、どのような治療を受けたか、あるいは非がんによる死亡ではどのような疾患で死亡に至ったのか、等をより長期にわたって確認する必要がある。

肺癌術後の長期経過観察がもたらすもの

従来、臨床研究等で患者の術後観察期間が5年間と設定されてきた背景には、術後5年間で肺癌再発・死亡がほぼプラトーに達し、肺癌が根治できたかどうかの判定ができるという仮定が存在する。しかし、もともと良好な予後を見込める早期肺癌においては、医療技術の進歩した現代において術後5年生存を達成することのみが目標とはならず、術後5年目以降も続く患者の生涯に対して、われわれ医療者が行った様々な治療が与える長期的な影響を考慮した治療戦略が立てられるべきである。そのような長期的な観点に着目し患者の予後を収集したデータが現在不足している。

この現状を踏まえ、今後術後患者の長期的な転帰のデータ収集を行うことによって、以下のことが可能になると考えられる。第一に、切除術後5年を超えた長期の

肺癌再発状況と再発形式データを収集することで、肺癌晩期再発の頻度や、再発しやすい部位を検討することができるようになる。第二に、死因データを収集することで、肺癌原病死の割合を他病死の割合がどの時期に上回るようになるのか、もしくは上回ることがないのか、を知ることができ、他病死の中で二次がんによる死亡と非がん死の頻度や内訳を比較することが可能となる。これらのデータを蓄積することによって、肺癌完全切除後に肺癌の再発に注意すべき時期、二次がんを含む他病死に注意すべき時期を分類し、特に発生リスクが高い他病死の種類の検討を行うことができる。そして肺癌再発の確認とともに、術後の補助療法等が真に患者にとって有益なものであったのか等を検証し、他病死のケアにも重点を置いた肺癌診療指針の策定に寄与できる可能性がある。

JCOG 肺がん外科グループでも、JCOG0802、JCOG0804、JCOG1211等の縮小手術に関する臨床試験において、術後生存曲線が5年ではプラトーにならないことから、術後の経過観察期間をすべて10年に延長し長期生存を観察中である。また、今後開始予定の外科切除に関する臨床試験については、原病死のみならず他病死についてもその疾患の詳細や治療内容等をかなり細かく調査できるようなCase Report Form (CRF)の共通テンプレートを作成し、術後5年以降も詳細な長期予後調査が可能となるよう対応している。

当院における早期肺癌切除後長期予後調査の結果

術後の長期生存と異時性肺癌の発生率に関連する予後因子を評価し、術後の適切な長期フォローアップ法を開発する目的で、当院における病理学的病期IA期腺癌患者の術後5年以上の長期予後を評価した。⁸ 2007年から2012年の間に完全切除を受けた病理学的病期IA期腺癌648人の患者のデータを分析した。年齢の中央値は66歳で、追跡期間の中央値は100か月であった。病期IA1/IA2/IA3期患者の全生存確率は、術後5年で100%/96.3%/91.5%、術後10年で94.2%/89.8%/83.5%であった (IA1 vs. IA2 : p=0.05, IA2 vs. IA3 : p=0.05)。術後5年間再発することなく生存した患者の全生存における多変量解析では、病期分類 (IA1, IA2, または IA3) は関連因子とはならず、年齢のみが長期生存率と有意に関連する因子であることが明らかになった (HR : 3.21, p=0.02)。一方、異時性肺癌の発生率は経時的に増加し、術後10年での推定確率は8.6%に及んだ。すなわちこの当院の解析結果からは、術後5年間無再発生存した病理病期I期の患者の中では、病期分類ではなく年齢がその後の生存に関連していたため、切除後5年以降はステージ分類に従って長期フォローアップ戦略を変更する必要は

なく、一律に異時性肺癌有無のスクリーニングのみ検討する必要があると考えられた。

おわりに

TNM 病期分類は術後 5 年以降の長期予後因子であるとは示されておらず、当院のデータを合わせて考えても現行の TNM 病期分類は、特に早期肺癌においては術後 5 年以内の予後を評価・予測するには役立つが、それ以降は有用ではないと考えられる。ただしこれらはいずれも後ろ向き試験の結果であり、今後は上述してきたように長期的な観点で、肺癌を完全切除した患者の転帰を前向きに調査することで、完全切除後のその先を見据えた治療指針の策定や、適切なフォローアップ方法、真に長期的予後改善効果のある術後補助療法等に関する新たな知見をもたらすことができるはずである。

本論文内容に関連する著者の利益相反：渡辺俊一 [日当・講演料] ジョンソンエンドジョンソン (株)、コビディエンジャパン (株)

REFERENCES

1. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Shimizu H, Okada M, Toh Y, Doki Y, Endo S, et al. Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2018: Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69:179-212.
2. Okami J, Shintani Y, Okumura M, Ito H, Ohtsuka T, Toyooka S, et al. Demographics, Safety and Quality, and Prognostic Information in Both the Seventh and Eighth Editions of the TNM Classification in 18,973 Surgical Cases of the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry Database in 2010. *J Thorac Oncol*. 2019;14:212-222.
3. Kunitoh H, Tsuboi M, Wakabayashi M, Okada M, Suzuki K, Watanabe S, et al. A phase III study of adjuvant chemotherapy in patients with completely resected, node-negative non-small cell lung cancer (JCOG 0707). *JTCVS Open*. 2020;4:90-102.
4. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG 0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022; 399:1607-1617.
5. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Aokage K, Hishida T, Nishimura M, et al. Long-term outcome and late recurrence in patients with completely resected stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1246-1250.
6. Ito H, Suzuki K, Mizutani T, Aokage K, Wakabayashi M, Fukuda H, et al. Long-term survival outcome after lobectomy in patients with clinical T1 N0 lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;161:281-290.
7. Han SS, Rivera GA, Tammemägi MC, Plevritis SK, Gomez SL, Cheng I, et al. Risk stratification for second primary lung cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:2893-2899.
8. Yotsukura M, Muraoka Y, Yoshida Y, Nakagawa K, Shiraishi K, Kohno T, et al. Long-term prognosis and prognostic indicators of stage IA lung adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2022; in press.
9. Hanna WC. Pros: long-term CT scan follow-up should be the standard of care in patients who are curatively treated for an early-stage non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4:476-478.
10. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:351-360.
11. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:35-42.