

特集 変化する肺癌治療

Topics 3

近年の肺癌外科治療

池田 徳彦 / 茜部 久美 / 大森 智一

要旨：近年の肺癌外科治療の課題は、1) 早期癌に対する手術、2) IIIA 期 N2 症例に対する手術適応である。早期癌に対しては胸腔鏡手術や縮小手術の頻度が高くなった。胸腔鏡下肺癌手術の有用性は標準開胸手術を対照とする無作為比較試験で確定したわけではないが、早期癌を中心としてすでに標準術式化している。また、腫瘍径 20 mm 以下の小型肺癌に対する積極的縮小手術の治療成績は葉切除に匹敵するとも考えられ、特に CT ですりガラス優位の症例は区域切除で根治する可能性が高いと認識されている。一方、IIIA 期 (N2 症例) は Bulky N2 から Minimal N2 まで幅広い集団である。転移リンパ節が累々と腫大している場合は化学放射線治療が第一選択であるが、リンパ節転移が顕著でない場合は手術を適応することもある。欧米の IIIA 期非小細胞肺癌を対象とした第 III 相試験では導入療法+手術群が放射線化学療法を上回る治療成績は見られなかったが、葉切除症例や down staging を認めた症例では予後良好の傾向があった。今後は手術が適する患者の選択や新規薬剤の使用などに関する新規の研究を要すると考えられる。

キーワード：肺癌，胸腔鏡手術，区域切除術，集学的治療

Lung cancer, Video-assisted thoracic surgery (VATS),
Segmentectomy, Multidisciplinary treatment

連絡先：池田 徳彦
〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1
東京医科大学外科学第 1 講座
(E-mail: ikeda@wd5.so-net.ne.jp)

はじめに

我が国の呼吸器外科にはいくつかのデータベース事業があるが、日本胸部外科学会による年次報告によって、1年間の呼吸器外科手術の概略を知ることができる。これによれば2011年の肺癌手術例は33,878件で、術後30日以内の在院死亡率は0.3%と低値であり、肺癌手術は周術期管理を含め安全に行われていることが推察しうる。24,929件(74%)を標準術式である肺葉切除術が占め、肺全摘術は596件(1.8%)と希少な術式となりつつある。年齢別には70歳代の手術が13,144件と全体の39%を占め、80歳以上の症例も3,890例で全体の11%に相当する。肺癌手術のうち21,293件(63%)が胸腔鏡を用いた手術であり、ここ数年で大幅に増加した¹⁾。日本における肺癌手術の長期的な治療成績は3学会合同(日本呼吸器学会・日本呼吸器外科学会・日本肺癌学会)委員会で行われている全国肺癌登録事業によって把握することが可能である。なお日本の肺癌治療データは、International Association of Study for Lung Cancerの国際的データベースに登録され、Union for International Cancer Control (UICC)による新たなTNM分類の策定にも大きく貢献した。2004年の手術症例を集計した第5次事業の集計(11,663例)が2010年に行われ、全体の術後5年生存率は69.6%であった。病理病期別の5年生存率は、UICC (ver. 7)ではそれぞれIA期(n=4,978):86.8%、IB期(n=2,552):73.9%、IIA期(n=941):61.6%、IIB期(n=848):49.8%、IIIA期(n=1,804):40.9%であった²⁾。病期I期の手術症例は増加している反面、新薬が次々に開発され治療成績も向上していることもあるためか、進行癌の手術症例は相対的に減少している。IIIA期症例に対し手術単独治療の頻度は減少し、集学的治療が定着していることを推察させる。このような経時的変化が示すように、本稿では近年の呼吸器外科手術の変貌を「早期癌に対する手術」と「進行癌に対する治療戦略」に分けて解説する。

早期癌に対する手術

1. 胸腔鏡下肺癌手術

検診や診断法の進歩により末梢肺に発生する小型肺癌が増加している。このような症例に対する術式に大きな

変化が表れ、根治と低侵襲を両立させる意図が日常化されてきた。「低侵襲」には「傷が小さい」と「肺の切除範囲が小さい」ことの2通りがある。前者(胸腔鏡下肺癌手術)は胸腔鏡を主体あるいは併用した手術を意味し、肺癌手術の過半数を超えるに至った。胸腔鏡システムや自動縫合器、生体用接着剤などの進歩も本術式が日常化される大きな原動力となった。いっそう増加するであろう早期癌に対し最適な手術法を考案していくのは外科医の宿命であり、そのためには日常診療を行いつつ科学的な臨床解析を行う必要がある。Yanらは早期肺癌に対する胸腔鏡下肺葉切除術の安全性と有効性を開胸手術と比較した試験のmeta-analysisを報告した。安全性では遷延性肺癆、不整脈、肺炎の発生率などの合併症や死亡率に群間差はなかった。また遠隔再発率(p=0.03)、5年時の全死亡率(p=0.04)は胸腔鏡群で有意に低下していた³⁾。胸腔鏡下手術に関する多くの論文が報告され、後ろ向きではあるものの、臨床上的有用性や安全性が報告されている⁴⁾。現時点で胸腔鏡下肺葉切除術が標準開胸手術に比較して、予後、侵襲性、安全性などの点で同等以上であることを証明する十分な症例数の無作為化比較試験は存在しないが、胸腔鏡を使用した肺癌手術はすでに「みなし標準化」している。近年では手術用のロボットを用いた呼吸器手術(肺癌、縦隔腫瘍)も開始されており、我が国では保険収載されていないが、繊細な手技や3Dイメージの視覚の良さが強調されている。

2. 縮小手術

肺葉切除より少ない範囲を切除する区域切除、部分切除の2つを縮小手術と呼ぶ。従来は低肺機能や高齢者などの肺葉切除が困難な場合に消極的な目的で行われていたが、末梢小型肺癌に対しては機能的に肺葉切除可能であっても縮小切除でも、根治が可能であるという考え(積極的縮小手術)が広まってきた。縮小手術の全術式に占める割合は24%となり、これは10年前の2倍に相当する。腫瘍径20mm以下の小型肺癌に対する積極的縮小手術の研究によれば、治療成績は葉切除と同等とされる⁵⁾。腫瘍径は重要な予後因子であるが、小型腺癌の場合は病理学的な浸潤度が生物学的悪性度・予後と良く相関することが明らかにされている。とりわけCTですりガラス優位の所見を呈するものは悪性度が低く、区域切除で根治する可能性が高いとみなされている。多施設前向き試験の結果では、N0かつ組織学的非浸潤癌(リンパ管浸潤陰性、血管浸潤陰性)の症例を術前にCT所見で予測する場合、「腫瘍径2cm以下、consolidation比率25%

以下」という条件により、特異度は98.7% (95%信頼区間: 93.2~100)であった⁶⁾。IASLC/ATS/ERSは合同で腺癌の新病理分類を作成したが3 cm以下のlepidic growthのみのもをadenocarcinoma *in situ*、3 cm以下でlepidic growthが大半かつ浸潤部位が5 mm以下のものをminimally invasive adenocarcinomaと、予後を反映した分類となっている。

このような症例は、日常臨床でも縮小術式を行い根治と呼吸機能温存の両立が可能と期待する⁷⁾。

その一方、早期癌に対し縮小手術を行った後に局所再発をきたす事態は避けねばならず、このためには腫瘍径と同等あるいは20 mm以上の切除マージンを確保することが重要と認識されている。腫瘍の占拠部位は外套1/3が望ましく、それより内側に位置するほど、安全な切除マージンが確保しにくくなる。腫瘍径、腫瘍の位置、CT上での腫瘍内のconsolidationの比率や大きさ、十分な切除マージンなどを勘案することが区域切除を行うために重要である。

現在、我が国では腫瘍径20 mm以下、肺の外側1/2に位置する肺癌症例でconsolidationの比率が25~100%の症例に対して、区域切除が生存率において肺葉切除と比較し非劣性であることを検討する、1,000例規模の前向き比較試験(JCOG0802/WJOG4607L)が行われている。北米では同様の対象に縮小切除と肺葉切除を比較したCALGB140503が進行中である。

積極的な区域切除対象が「小型で悪性度の低い症例」となるか「小型肺癌全般」となるかはJCOG0802/WJOG4607Lの結果により科学的に判断されるであろう。

進行癌に対する手術の役割

局所進行肺癌に対しては内科的治療が適応とされることが圧倒的に多いものの、一部に外科治療が行われる。IIIA期(N2症例)は縦隔リンパ節が複数箇所で大きく腫大したもの(bulky N2)から、術後の病理検索で初めて転移が判明するようなminimal N2症例まで、幅広い集団である。これらは同一病期には分類されているがcN2症例において切除可能か切除不可能かの判断は主治医や施設によって差異があり、これを統一的に定義することは困難である。またリンパ節の評価に対する検査も施設によって異なる傾向がある。N2が疑われる場合はFDG-PET検査と超音波内視鏡検査を行い、可能なかぎ

り質的診断を行うべきである。そのうえで、複数箇所のリンパ節に転移が存在し腫大している場合は化学放射線治療が第一選択になるであろうが、リンパ節転移が単一箇所の場合は手術を含めた集学的治療を考慮することが多い。このようにN2症例はそのリンパ節転移の状況によって治療法が変化する。我が国の2004年の肺癌外科切除例の全国集計から、cN2/pN2症例に対する検診が行われた⁸⁾。肺癌切除11,663例のうち、cN2-IIIAに相当する症例は800例であり、cN2/pN2は436例(54.5%)であった。組織型は腺癌が246例(56%)、扁平上皮癌が132例(30%)、single stationは235例、multistationは151例であった。全体の5年生存率は30.1%であり、治療法により症例を3群:術前治療+手術(105例)、手術+術後治療(150例)、手術単独(137例)に分割すると、それぞれの群の5年生存率は28.1%、27.8%、33.7%で有意差はなかった。ただし術前治療によりdown stagingがあった場合はpN0ないしpN1になるので、今回の解析から除外された可能性がある。single stationのみに転移のある症例は、multistationの症例に比し予後良好(5年生存率35.8%、22.0%、 $p=0.0053$)であった。このようにN2症例に対する手術を含めた治療戦略は転移しているリンパ節の数、サイズ、領域を考慮しながら行われたことが想像される。

たしかに下葉発生の肺癌で下縦隔リンパ節に転移が局限している症例は、上縦隔にも転移がある症例よりは良好な予後が期待できるとされる。したがって原発巣と転移リンパ節の位置関係を、治療方針決定の参考にするのも一案かもしれない。

切除の可能性がある症例に術前導入療法を行う目的は、微小遠隔転移の抑制とdown stagingが主である。また術前であるため治療のコンプライアンスが高く、抗癌剤に対する感受性も認識できることも期待される。N2症例に対して化学放射線療法を対照として、化学放射線療法に手術を加えることの意義を検証しようとしたのが北米の無作為化比較試験(Int0139試験)である⁹⁾。切除可能cIIIA-N2症例396例が化学療法[シスプラチン(cisplatin: CDDP)+エトポシド(etoposide)]同時併用放射線治療(45 Gy)を行った後に手術を行う群と放射線治療を61 Gyまで継続する群に無作為割り付けされた。その結果、無再発生存では手術群が有意に良好(中央値12.8ヶ月 vs. 10.5ヶ月, HR: 0.77, 5年無再発生存率22.4% vs. 11.1%)であったが、生存においては手術を行うことの有用性を示すことができなかった(中央値23.6ヶ月

vs. 22.2ヶ月, HR : 0.87, 5年生存率 27.2% vs. 20.3%). 治療関連死亡率は標準治療群では2%であったのに対し手術群では8%と高く, これは肺全摘術後が26%であったことによる. 葉切除を行うことにより予後が延長する集団も存在することがうかがわれるが, この選別を行うことが今後の課題であろう. 導入療法でdown stagingが得られることは長期生存が期待できる目安の一つであり, これらに安全な手術が施行しうるのであればcIIIA-N2症例の治療成績が向上する可能性がある. 高い線量の放射線照射は局所効果には優れるものの, 組織の肥厚や癒着が起きるため, 血管の剥離や系統的なリンパ節郭清が困難になることが多い. 気管支血流が減少するため, 術後気管支瘻リスクが増える. 肺臓炎や呼吸不全のリスクも増加し, 特に全摘術の後は注意を要する. N2はheterogenousな集団であるため, 画一的に治療法を論じるのは困難であり, 対象を適切にサブセット化した研究を行うべきであろう. 技術と経験を有する習熟した外科医を含むチームで症例の適切な選別をし, 集学的治療を行う. 同時に術前導入療法に最適な薬剤選択, 新薬の導入, 放射線量などは臨床試験でさらなる検討を行う余地がある¹⁰⁾.

おわりに：さらなる進歩のために

近年増加している早期肺癌に対する低侵襲治療の現状と, 進行癌治療に対する外科の役割に関し, 報告, 考察した.

早期癌には胸腔鏡手術や縮小手術など根治と低侵襲を両立することが主題となっているが, 適応, 予後, 安全性など科学的に確認すべき事項も存在する. 無作為化比較試験と並んで, 大規模な前向き登録のデータベース事業は臨床評価に有用である. 近年開始されたNational Clinical Database (NCD, <http://www.ncd.or.jp/>) は, 日本外科学会を基盤とし外科系のサブスペシャリティ学会と連携した手術症例登録事業である. 2011年よりすべての手術の前向き登録を開始し, 年間130万件のデータ登録数は世界的にも注目されている. データを解析することにより, 日常診療の実態把握, 医療レベルの評価, 臨床研究の支援などのさまざまな事業が可能となる. 胸腔鏡下肺癌手術の適応や手技は施設や外科医によって必ずしも統一化されていないが, NCDで胸腔鏡の利用法, 自動縫合器の利用状況, 創の数や大きさ, モニター視の

比率, 合併症の有無, 種類などを全国規模で解析することにより, 本手技の客観的な実施状況や教育における課題が明らかになるであろう. 大規模データベース事業は, 今後の外科学発展のための大きな支援となりうる.

一方, 進行癌に対しては, 集学的治療を行う際の至適な薬物療法の重要性を理解するとともに, 外科治療が貢献しうる症例の選別を可能にしていく必要がある. 薬物療法の治療効果の度合いによって, 手術を適応とすべきサブグループが変化してくる可能性は十分ありうる. 2003年から2006年にかけて世界的に肺癌術後補助療法の有用性が複数報告された. 臨床試験の結果をまとめると, 病理病期II/IIIA期を対象に, シスプラチンを用いた術後化学療法を用いれば5年生存率で5~10%の改善が得られるというものである. 一方, 進行肺癌では組織型や遺伝子検索により薬剤決定を行う個別化治療が定着してきたため, 術後補助化学療法においてもバイオマーカーを用いて治療の適応症例を選別したり, 適する薬剤を選択する試みがなされている. 我が国でも臨床で, EGFR変異陽性の病理病期II/IIIA期症例に対するゲフィチニブ (gefitinib) vs. CDDP+VNR (vinorelbine: ビノレルビン) (IMPACT, WJOG6410L) や, 非扁平上皮癌の病理病期II~IIIA期を対象としたCDDP+PEM (pemetrexed: ペメトレキセド) vs. CDDP+VNR (JIPANG) の試験が, 進行中である.

本稿では, 肺癌外科医が現在課題としている事項に関し論述した. いずれの項目も病理学, 腫瘍学や分子生物学と関連があり, 新たなエビデンス構築には腫瘍内科医や病理医と結束しながら, 肺癌のプロファイルの変化, 新規薬物の開発にも注視する必要があると感じている. 肺癌外科を進歩させるためには, 外科医は広く腫瘍学を学ぶとともに, トランスレーショナルリサーチを行う意識が必要と思われる.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 池田徳彦: 奨学寄附金 (日本イーライリリー, 中外製薬, 大鵬薬品工業).

引用文献

- 1) Amano J, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2011 Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013; 61: 578-607.
- 2) Sawabata N, 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: 1229-35.
- 3) Yan TD, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2553-62.
 - 4) Ikeda N, et al. Recent advances in video-assisted thoracoscopic surgery for lung cancer *Asian J Endosc Surg* 2013; 6: 9-13.
 - 5) Okada M, et al. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 769-75.
 - 6) Suzuki K, et al. A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201). *J Thorac Oncol* 2011; 6: 751-6.
 - 7) Asamura H, et al. Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 24-30.
 - 8) Yoshino I, 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: 850-5.
 - 9) Albain KS, 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: 379-86.
 - 10) Chaft JE, et al. Phase II trial of neoadjuvant Bevacizumab plus chemotherapy and adjuvant Bevacizumab in patients with resectable nonsquamous non-small-cell lung cancers. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 1084-90.

Abstract

Recent state of lung cancer surgery

Norihiko Ikeda, Kumi Akanabe and Tomokazu Ohmori
Department of Surgery, Tokyo Medical University

Recent interests in lung cancer surgery can be divided into two main categories: 1) minimal invasive surgery for early cancers; 2) surgery and multidisciplinary treatment for IIIA-N2 disease. Because of the common use of computed tomography (CT) in daily practice, we have had more chances to detect early-stage lung cancers. Based on this trend, we have pursued both curability and less invasiveness in treating such lesions. The proportion of video-assisted thoracic surgery (VATS) in lung cancer operations has enormously increased; it was 63% in Japan in 2011. The number of limited resections, especially segmentectomies, has also increased. The findings of high-resolution CT [consolidation and ground-glass opacity (GGO) ratio] are strongly correlated with biological malignancy of the tumors, and GGO-dominant tumors less than 20 mm are considered to be good candidates of segmentectomy. Clinical trials in Japan are ongoing to evaluate the noninferiority of segmentectomy versus lobectomy for peripheral-located tumors of less than 20 mm and consolidation ratios between 25% and 100%. On the other hand, the role of surgery for the treatment of patients with stage IIIA (N2) nonsmall-cell lung cancers is also a hot topic. Variable results of surgery versus chemoradiotherapy have been reported. Most patients are treated by chemoradiation, but the certain group of patients with stage IIIA (N2) might benefit from chemoradiation followed by surgery. The scientific selection of cases suitable for surgery is not confirmed, and it is a challenge to soon find individualized treatment for IIIA-N2 patients. The combination of surgical skills and oncological analysis is necessary for the improved treatment of lung cancers.