

非小細胞肺癌に対する術前治療後外科切除療法

豊岡伸一

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床遺伝子医療学

キーワード：非小細胞肺癌，導入療法，放射線化学療法，外科切除

Induction therapy followed by surgery for non small-cell lung cancer

Shinichi Toyooka

Department of Clinical Genomic Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

緒言

肺癌は本邦における死因の第一位であり国立がん研究センターがん対策研究センターがまとめた2012年の死亡数は約75,100人にのぼる。肺癌は大きく非小細胞肺癌と小細胞肺癌に分類される。非小細胞肺癌に対する根治的な治療は現在のところ外科切除が望ましく、特に stage I-II の症例では外科手術が基本となり、その後、病理病期によって補助療法を行うことがある。Stage III については一部、外科切除が標準となり得るが、縦隔リンパ節転移陽性の stage III の場合は化学放射線治療が主体となり外科切除の有用性は確立されておらず、一般的に外科切除を施行しないことも多い。しかしながら縦隔リンパ節転移を有する stage III 症例は多様な集団であり、一概に化学放射線治療のみを標準治療とするには疑問が残る。そのため、導入療法後に手術を加える集学的治療の可能性が検討されている。岡山大学においても縦隔リンパ節転移陽性例をはじめ、胸壁浸潤などの一部の stage II 症例も含めた局

所進行肺癌に対し導入療法後に手術を行う治療を実施してきた。その結果、化学放射線治療後外科切除を行った症例の成績は良好であり、有用な治療法として位置付けている。本稿では自験例の成績を交えながら術前導入治療後外科切除療法の可能性について述べる。

縦隔リンパ節転移陽性非小細胞肺癌に対する臨床試験

1990年代、導入療法後外科治療の縦隔リンパ節転移陽性非小細胞肺癌に対する有効性を示す第3相試験の結果が報告され、手術単独と比較し導入化学療法後手術の有用性が示された^{1,2)}。その後、第2相試験の結果により、術前化学放射線治療後外科切除療法の有用性が示唆され³⁾、縦隔リンパ節転移を有する非小細胞肺癌に対し、術前化学放射線療法後外科切除群と根治的放射線治療群を比較する第3相試験 (lung intergroup 0139 試験) が行われたが、化学放射線療法に外科切除を付加する有効性は認めなかった⁴⁾。ただし、肺葉切除群に限った検討では手術付加群が根治的放射線療法群より有意に全生存率が良好で、外科切除付加の有用性が示唆された。さらに、類似の前向き比較試験として、切除不能N2非小細胞肺癌に対する導入化学療法後、効果を認めた症例に対し、無作為化により外科切除療法と放射線照射療法を比較し、外

平成26年5月受理

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7436 FAX：086-235-7437

E-mail：toyooka@md.okayama-u.ac.jp

◆プロフィール◆



平成6年4月 岡山大学医学部 第二外科入局

平成13年3月 岡山大学大学院医学研究科修了

平成16年10月 岡山大学医学部・歯学部附属病院 呼吸器外科 助手

平成19年4月 岡山大学医学部・歯学部附属病院 呼吸器外科 助教

平成23年4月 岡山大学病院 呼吸器外科 講師

平成25年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床遺伝子医療学 教授

肺癌など胸部悪性腫瘍に対する外科治療と研究に従事しています。

科切除の意義を検証した European Organization for Research and Treatment of Cancer 08941 試験が報告されているが、この試験においても外科切除療法の有用性を証明できなかった⁵⁾。

岡山大学病院における局所進行非小細胞肺癌に対する術前導入治療

岡山大学病院では1995年から、縦隔リンパ節転移を有する局所進行肺癌を対象に導入療法後手術を行っている^{6,7)}。1995年から1999年まではシスプラチンとイリノテカンの2剤による化学療法2サイクル施行後、外科切除を行っていた。また、その後は化学療法としてシスプラチン(40mg/m²)とドセタキセル(40mg/m²)の2剤による化学療法2サイクルに加え、胸部同時放射線照射(40~46Gy)を施行している。1995年から1999年4月までの術前化学治療後外科切除療法の成績は、2002年の誌上発表では5年生存率が40%であり⁶⁾、さらに長期間にわたって経過を追い、2012年発表時の確定5年生存率は26.7%であった。一方、シスプラチン、ドセタキセルと胸部同時放射線照射による術前化学放射線治療後外科切除療法の成績は2006年までの症例を解析した確定5年生存率が61%であり⁸⁾、シスプラチンとドセタキセルの抗癌剤療法と胸部同時放射線照射による導入療法の成績は導入化学療法よりも優れていることが示唆された⁹⁾。そのため、現在は導入療法として術前化学放射線治療を採用している。2010年までにcN2非小細胞肺癌に対し術前化学放射線治療後外科切除療法を施行した57例の成績を図1に示す。最終症例から解析時までの観察期間が2.6年と5年に満たないため確定5年生存率ではないが68.7%であった。また、切除標本中に病理学的に腫瘍の遺残を認め

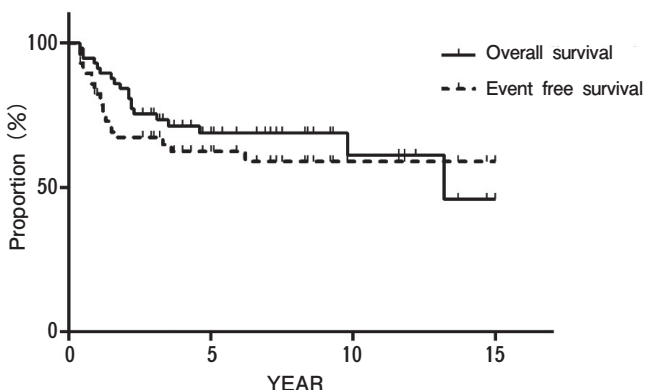


図1 cN2非小細胞肺癌に対し術前化学放射線治療後外科切除療法を施行した57例の生存率

ない組織学的完全奏効は57例中15例(26.3%)に得られていた。ただし、cN2非小細胞肺癌に対する新しい標準治療として確立されるためには、現在の標準治療と考えられている根治的放射線化学療法との比較第3相試験が必要であると考えられる。また、我々の検討では胸壁など周囲組織への浸潤を伴うT3/T4肺癌において手術単独治療と導入放射線治療後外科療法について、傾向スコアを用いて比較したところ、術前放射線化学治療後外科切除療法の成績が有意に優れており、stage IIを含むT3/T4肺癌においても本治療の有用性が強く示唆されている¹⁰⁾。

術前治療に関する最近の話題

術前療法の意義の一つとして遠隔微小転移の制御が挙げられる。2010年、stage I, II, IIIA (T3N1M0)の症例を対象に術前治療と手術、手術単独、手術後補助療法の3群の比較試験であるNATCH試験が誌上報告された¹¹⁾。これはパクリタキセル(200mg/m²)、カルボプラチン(AUC=6)を3週間毎3サイクル行う試験であった。結果としては3群間に主評価項目である無病生存期間に差を認めなかったが、その原因として症例数設定の仮説が適切でなかったこと他に、多くの症例が術前療法の恩恵を受けにくいと考えられるstage Iであったことが関与しているかもしれない(術前治療群, 74.3%; 手術単独群, 73.3%; 術後補助療法群, 77.6%)。なお、この試験では術前化学療法の完遂率が90.4%であったのに対し、術後化学療法の完遂率は60.4%であった。冒頭の微小遠隔転移の制御という観点からは忍容性の高い術前化学療法の方が好ましい可能性がある¹¹⁾。

2014年になり、NATCH試験を含めた15の比較試験のメタアナリシスの結果が報告された¹²⁾。総症例数は2,385例であり、この報告によると切除可能と判断されたstage I-III Aの患者に対する術前化学療法の有用性が示されており、今後、術前治療が見直される契機となるかもしれない。なお、Pancoast型肺癌などの肺尖部胸壁浸潤型肺癌については、以前より術前導入療法の有用性が示されており、現在では特に縦隔リンパ節転移のない肺尖部胸壁浸潤型肺癌については術前化学放射線治療後外科切除が適切であると考えられている^{13,14)}。

外科切除に向けたサポートと工夫

導入化学放射線治療後に施行する外科切除は、合併症の危険因子として、①術前治療による骨髓機能の低下とそれに起因する免疫能の低下、②食思不振による低栄養状態、③術前治療のうち特に放射線の影響による創傷治癒能の低下と組織の硬化、などが考えられる。そのため、これらの危険因子に配慮し、手術と周術期を乗り切るための対策が必要である。岡山大学病院では周術期管理センターにおいて、麻酔科医師、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、臨床工学技士からなる関係部署横断的なチームが、肺切除を受ける患者に対し口腔内処置、呼吸リハビリテーション、栄養指導などを通して患者をサポートし、例えば、大きな合併症につながる術後肺炎の防止などに努めている。導入療法終了から4週から6週後に手術を行うことにしているが、手術自体も、術後のQOLの低下を招く片肺全摘は極力避ける必要があると考えており、創傷治癒の点では不利となるが積極的に気管支形成術などにより肺を温存する術式の工夫を行っている¹⁵⁾。今までの経験から、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可能性が高いことが判明しており、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が示唆されている¹⁶⁾。また、気管形成時の吻合部や気管支断端部は大網や傍心膜脂肪組織により被覆している。これらの被覆が気管支の創傷治癒に対し有効か否かについては不明であるが、被覆により肺動脈と気管支が接した状態になることを防止することで、縫合不全が起こった場合に致命的となる気管支・肺動脈瘻を極力防止できると考えている。また、術前化学放射線療法による放射線性肺臓炎が起こった場合は術前に判明すれば、手術を延期することもある。照射野にとどまる放射線性肺臓炎であれば問題とはなりにくいが、照射野を超えて広がった場合、呼吸不全に進行し致命的になる場合もあるので十分な注意が必要である。

個別化医療時代の局所進行肺癌に対する治療の展望

2004年に epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異が報告されて約10年が経った今、肺癌の治療を振り返ってみると、EGFR 変異症例に対する EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の有効性^{17,18)}、anaplastic

lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子陽性症例に対する ALK 阻害剤の有効性が相次いで証明され¹⁹⁾、バイオマーカーによる個別化治療が急速に普及している。また、RET 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者に対し、RET チロシンキナーゼ阻害剤であるバンデタニブの医師主導治験が始まっている。その他、HER2陽性肺癌や BRAF 変異陽性肺癌に対する、それぞれの阻害剤や抗体による治療も効果が期待されており^{20,21)}、今後、さらに個別化治療が加速するものと考えられる。なお、RET 融合遺伝子と HER2変異、BRAF 変異は肺腺癌において約1～3%程度であり^{22,23)}、異常の割合から考えれば希少疾患ともいえるが肺癌自体の母数を考えると多くの患者が治療対象となりえる。しかしながら、これらの分子標的薬剤による術前導入療法についての有効性の検証はこれからである。なお、EGFR 阻害剤であるゲフィチニブによる治療後のサルベージ切除を行った9例の検討によると、画像上の効果は顕著であっても、術前の予想より進行していた症例が多く、術後の無再発生存期間の中央値は6ヵ月であり、必ずしも満足できる結果ではなかった²⁴⁾。また、導入治療後外科切除後の補助化学療法については現在のところエビデンスはほとんどないが、予後不良群として縦隔リンパ節転移症例ではリンパ節転移が術前治療によっても downstage が得られなかった症例が知られている²⁵⁾。使用する薬剤は議論の必要があるが、予後不良が予測される症例は術後補助療法の適応となりうる。また、最近では切除標本中の上皮間葉移行関連マーカーや癌幹細胞関連マーカーの発現が予後不良に関連するという報告があり^{26,27)}、これらの細胞特性の制御が治療成績の改善に向けた鍵となるかもしれない。

おわりに

局所進行非小細胞肺癌に対しては今まで、抗癌剤、放射線、手術という治療法を組み合わせることで治療成績の向上を目指してきた。一定の成果は上がっており、現在も各治療法とも進歩し続けているが、導入化学療法から導入化学放射線治療に変更することで達成された顕著な予後の改善にはつながっていない。次の段階に到達するためには、腫瘍の特性を反映したバイオマーカーによる個別化治療を局所進行非小細胞肺癌症例に展開し、新しい治療法を確立することが重要である。

文 献

- 1) Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, McGavran M, 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.
- 2) Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Cantó A, Mate JL, Li S, Roig J, Olazábal 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.
- 3) Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT 3rd, Weick JK, Lonchyna VA, Presant CA, McKenna RJ, Gandara DR, 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.
- 4) Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston RB, Feins RH, Gandara DR, Fry WA, Darling G, 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.
- 5) van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, Tjan-Heijnen VC, Biesma B, Debruyne C, van Zandwijk N, Splinter TA, Giaccone G : European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group : 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.
- 6) Date H, Kiura K, Ueoka H, Tabata M, Aoe M, Andou A, Shibayama T, Shimizu N : Preoperative induction chemotherapy with cisplatin and irinotecan for pathological N(2) non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* (2002) 86, 530-533.
- 7) Katayama H, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Kozuki T, Tanimoto M, Fujiwara T, Tanaka N, Date H, Aoe M, Shimizu N, Takemoto 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.
- 8) Toyooka S, Kiura K, Takemoto M, Oto T, Takigawa N, Fujiwara T, Miyoshi S, Date H : 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.
- 9) Toyooka S, Kiura K, Shien K, Katsui K, Hotta K, Kanazawa S, Date H, Miyoshi S : 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.
- 10) Shien K, Toyooka S, Kiura K, Matsuo K, Soh J, Yamane M, Oto T, Takemoto M, Date H, Miyoshi S : Induction chemoradiotherapy followed by surgical resection for clinical T3 or T4 locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* (2012) 19, 2685-2692.
- 11) Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, Alonso G, Borro JM, González-Larriba JL, Torres A, Camps C, Gujjarro R, et al. : Spanish Lung Cancer Group : Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (2010) 28, 3138-3145.
- 12) NSCLC Meta-analysis Collaborative Group : Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer : a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* (2014) 383, 1561-1571.
- 13) Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, Johnson DH, Shulman L, Shepherd F, Deschamps C, Livingston RB, Gandara D : Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas : long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* (2007) 25, 313-318.
- 14) Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, Shibata T, Asamura H, Ichinose Y, Katakami N, Nagai K, Mitsudomi T, Matsumura A, Nakagawa K, Tada H, et al. : Japan Clinical Oncology Group : Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers : report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol* (2008) 26, 644-649.
- 15) Toyooka S, Soh J, Oto T, Miyoshi S : Bronchoplasty to adjust mismatches in the proximal and distal bronchial stumps during bronchial sleeve resection of the left lower lobe and lingular division. *Eur J Cardiothorac Surg* (2013) 43, 182-183.
- 16) Toyooka S, Soh J, Shien K, Sugimoto S, Yamane M, Oto T, Date H, Miyoshi S : 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.
- 17) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, et al. : Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung

- cancer to gefitinib. *N Engl J Med* (2004) 350, 2129–2139.
- 18) Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, et al. : EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* (2004) 304, 1497–1500.
- 19) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, et al. : Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* (2007) 448, 561–566.
- 20) Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M : HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* (2006) 354, 2619–2621.
- 21) Gautschi O, Pauli C, Strobel K, Hirschmann A, Printzen G, Aebi S, Diebold J : A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib. *J Thorac Oncol* (2012) 7, e23–24.
- 22) Shigematsu H, Gazdar AF : Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* (2006) 118, 257–262.
- 23) Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, Sakamoto H, Tsuta K, Furuta K, Shimada Y, Iwakawa R, Ogiwara H, et al. : KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* (2012) 18, 375–377.
- 24) Hishida T, Nagai K, Mitsudomi T, Yokoi K, Kondo H, Horinouchi H, Akiyama H, Nagayasu T, Tsuboi M ; Japan Clinical Oncology G : Salvage surgery for advanced non-small cell lung cancer after response to gefitinib. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2010) 140, e69–71.
- 25) Jaklitsch MT, Herndon JE 2nd, DeCamp MM Jr, Richards WG, Kumar P, Krasna MJ, Green MR, Sugarbaker DJ : Nodal downstaging predicts survival following induction chemotherapy for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer in CALGB protocol #8935. *J Surg Oncol* (2006) 94, 599–606.
- 26) Shintani Y, Okimura A, Sato K, Nakagiri T, Kadota Y, Inoue M, Sawabata N, Minami M, Ikeda N, Kawahara K, Matsumoto T, Matsuura N, et al. : Epithelial to mesenchymal transition is a determinant of sensitivity to chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* (2011) 92, 1794–1804 ; discussion 1804.
- 27) Shien K, Toyooka S, Ichimura K, Soh J, Furukawa M, Maki Y, Muraoka T, Tanaka N, Ueno T, Asano H, Tsukuda K, Yamane M, et al. : Prognostic impact of cancer stem cell-related markers in non-small cell lung cancer patients treated with induction chemoradiotherapy. *Lung Cancer* (2012) 77, 162–167.