



Cytological characteristics of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma

Kenzo Hiroshima^{a,b,*}, Shosaku Abe^a, Yoshiro Ebihara^a,
Shigeaki Ogura^a, Masanori Kikui^a, Tetsuro Kodama^a, Hikotaro Komatsu^a,
Yasuki Saito^a, Motoyasu Sagawa^a, Masami Sato^a, Yutaka Tagawa^a,
Shinobu Nakamura^a, Tomio Nakayama^a, Masayuki Baba^a,
Suguru Hanzawa^a, Takashi Hirano^a, Takeshi Horai^a

^a Committee on Pulmonary Cytology, The Japan Lung Cancer Society, Japan

^b Department of Basic Pathology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan

Received 8 July 2004; received in revised form 8 November 2004; accepted 11 November 2004

KEYWORDS

Lung carcinoma;
Large cell
neuroendocrine
carcinoma;
Small cell carcinoma;
Neuroendocrine tumor;
Cytology;
Touch imprint

Summary To establish cytological features of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC), we evaluated the cytological characteristics of LCNEC. Samples from 25 histologically confirmed LCNECs (14 touch imprint (TI) and 11 curettage) were analyzed. The findings were compared with those for seven small cell lung carcinomas. Cytological findings of TIs were as follows: Tumor cells were medium- to large-sized, round or polygonal, and nuclear polymorphism was observed. Some of the tumor cells had clearly-identified cytoplasm, but naked nuclei were frequently observed. Nuclei were round, oval, or polygonal, and possessed thin and smooth nuclear membranes. The nuclear chromatin pattern was finely or coarsely granular. One or two nucleoli were observed in the nuclei, but were inconspicuous in some cases. Tumor cells appeared in clusters, and rosette formation was observed, but single cells were frequently observed also. Necrotic background and nuclear streaking were frequently observed. In brush or curettage specimens, the number of cells observed on a glass was small, but the findings were almost the same as those for the TI samples. TI samples have characteristic features, such as a neuroendocrine morphologic pattern, large cell size, abundant cytoplasm, finely or coarsely granular chromatin of the nucleus, and prominent nucleoli, and the diagnosis of LCNEC is possible. In brush or curettage specimen, the LCNEC diagnosis may be possible if a sufficient number of tumor cells are obtained.

© 2005 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

* Corresponding author. Tel.: +81 43 226 2178; fax: +81 43 226 2180.
E-mail address: kenzo@faculty.chiba-u.jp (K. Hiroshima).

1. Introduction

Tumors of the lung with neuroendocrine morphology by light microscopy encompass a three-grade spectrum of low-grade typical carcinoid, intermediate-grade atypical carcinoid and high-grade large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) and small cell lung carcinoma (SCLC). Although the histological criteria for neuroendocrine tumors were proposed by the World Health Organization (WHO) [1], the differentiation between LCNEC and SCLC is difficult in some cases [2,3]. In a study by Travis et al., there was unanimous diagnostic agreement in 70% of SCLCs and 40% of LCNECs in surgically resected neuroendocrine tumors of the lung that were reviewed independently by five pulmonary pathologists [2]. Most of the disagreements concerned the distinction between SCLC and LCNEC. Marchevsky et al. reported that SCLC and LCNEC demonstrated a continuum of cell size [3].

The prognosis for LCNEC patients is worse than that for patients with other non-small cell lung carcinoma (NSCLC) [4–6]. Histologic diagnosis is usually made with surgically removed tumors [4–6], however, diagnosis has to be made based on small biopsies or cytological specimens in cases with an advanced stage. Although cytological findings of LCNEC have been documented in a few reports [5–7], there have been no multi-institutional studies carried out by pulmonary cytopathologists. The aim of this study was to elucidate the cytological characteristics of LCNEC with specimens obtained from the touch imprints (TIs) of surgically removed tumors and compare them with those of SCLC, and to extend application of those findings to specimens obtained from brushing or curettage of the tumors.

2. Materials and methods

Fourteen cases of TI cytology specimens of surgically removed LCNEC and 11 cases of preoperative brush or curettage specimens of LCNEC obtained during fiberoptic bronchoscopy were retrieved from the pathological files of the institutions to which the authors belonged. Curettage had been performed to improve the efficacy of bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer [10]. The diagnoses of LCNEC were confirmed by histological and immunohistochemical staining of the surgically removed tumors. The cytology materials were fixed with 95% ethanol and subjected to Papanicolaou staining. All of the authors are members of Com-

mittee on Pulmonary Cytology of the Japan Lung Cancer Society, and they evaluated the cytological findings of the samples independently. We selected the following 18 parameters to be examined by light microscopy: necrotic background, pyknotic cells, nuclear streaking, solitary cells, tumor cell clusters, rosette arrangements, sizes of the cells, shapes of the cells, polymorphisms of the tumor cells, nuclear to cytoplasmic ratios, naked nuclei, shape of the nuclei, chromatin patterns, nuclear mitosis, nuclear membranes, presence of nucleoli, number of nucleoli, and size of nucleoli. Every observer evaluated the degree of these parameters for each case, and assigned points to the various categories. The percentage within each category was defined as the sum of points for the category divided by the total number of points for the parameter.

Seven TI cytology specimens of surgically removed SCLC were retrieved from the pathological files of Chiba University Hospital to compare the cytological findings of LCNEC to those of SCLC. The cytological findings for SCLC were evaluated by one of the authors (K.H.). The nuclear diameter (ND) and cellular area in the same slide were measured in each case with a 40 \times objective lens using a CAS 200 cellular imaging system (Becton Dickinson and Company, San Jose, CA). The accuracy of the image measurement was confirmed with the standard objective micrometer (Nikon, Tokyo, Japan). The NDs of 100 tumor cells and the NDs of 20 mature lymphocytes were evaluated for each specimen. The cellular area of 100 tumor cells was measured for each specimen. The measurements were done by one of authors (K.H.). The mean and standard deviation values were then calculated.

3. Results

Cytological findings of TIs from LCNECs were as follows: Tumor cells were medium- to large-sized, round or polygonal, and nuclear polymorphism was observed in all cases. A large amount of clearly identified cytoplasm was frequently observed in all of LCNECs, but naked nuclei were also observed (Fig. 1A). Nuclei were round, oval, or polygonal, and generally possessed a thin and smooth nuclear membrane. The nuclear chromatin pattern was finely or coarsely granular. One or a few nucleoli were recognized in each nucleus of the tumor cell, but were inconspicuous in some cases. Various sized tumor cell clusters were observed in almost all of the TI samples (Fig. 1B), but

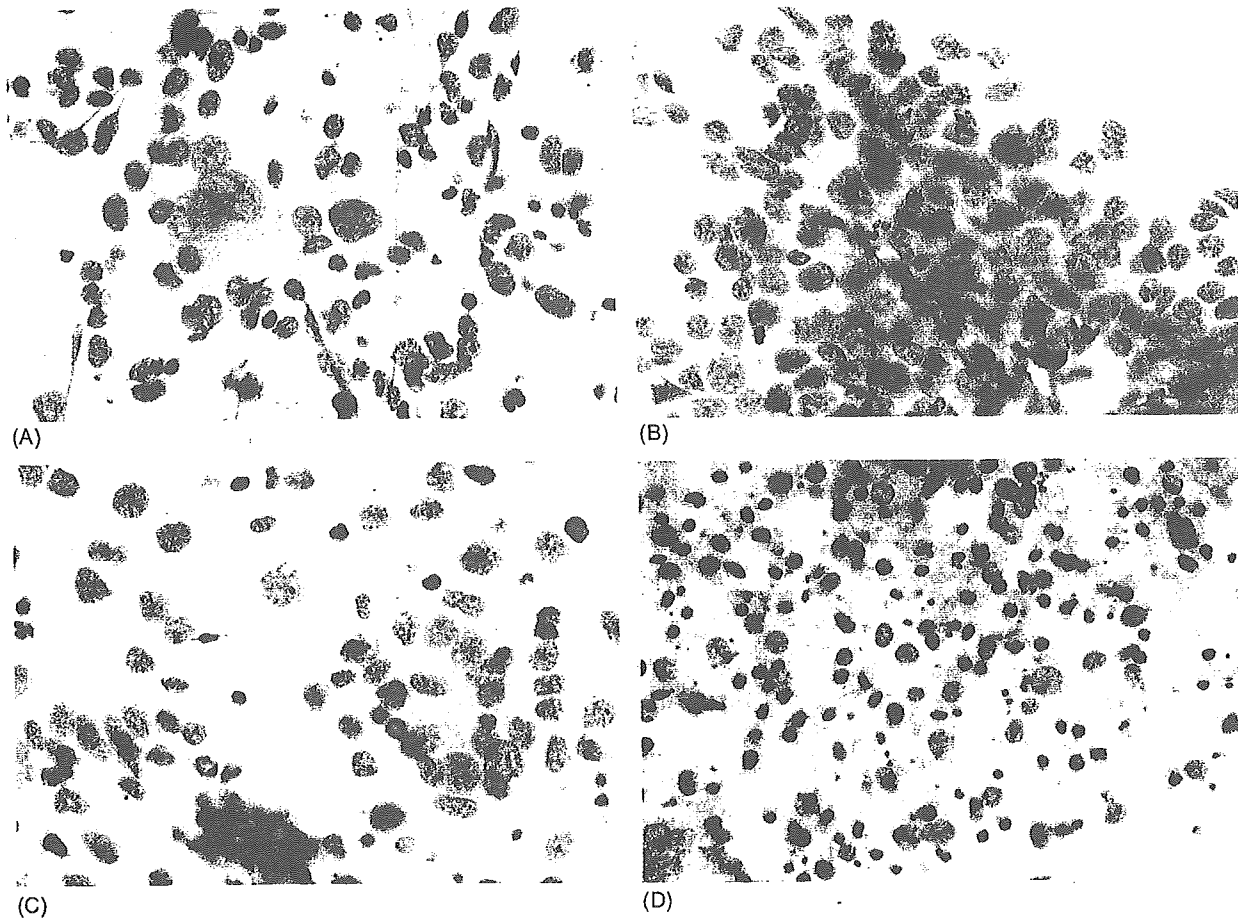


Fig. 1 Cytologic features of touch imprints of large cell neuroendocrine carcinomas. (A) Note the presence of single large malignant cells with abundant cytoplasm. A nuclear polymorphism is marked. Nuclear stripping and nuclear streaking are also observed. (B) Tumor cells with abundant cytoplasm are arranged in a sheet. (C) Rosette arrangement. Tumor cells with abundant cytoplasm are arranged in a radial pattern. (D) Necrotic debris is in the background and pyknotic cells are observed.

single cells were also frequently observed. Nuclear molding and rosette arrangements were observed frequently (Fig. 1C). Necrotic background, pyknotic cells, and nuclear streaking were observed in all of the samples (Fig. 1D). Cytological findings of LCNEC are summarized in Table 1. In brush or curettage specimens, cytological diagnosis was difficult in six samples, because the number of cells observed on each glass was small. However, the findings that were almost the same as those seen in TIs of surgically resected tumors were observed in five of 11 brush or curettage samples.

Cytological findings of TIs of SCLCs were similar to those of LCNECs. Naked nuclei were frequently observed. Some of the tumor cells had clearly identified cytoplasm, but the degree and the frequency of the occurrence of clearly identified cytoplasm were lower than in LCNECs. A large amount of cytoplasm was observed in only one case (14%). Nuclei were round or oval, but spindle-shaped

nuclei were frequently observed (Fig. 2). The nuclear chromatin pattern was coarsely granular. Various sized tumor cell clusters, as well as single cells, were also observed in all specimens. Rosette

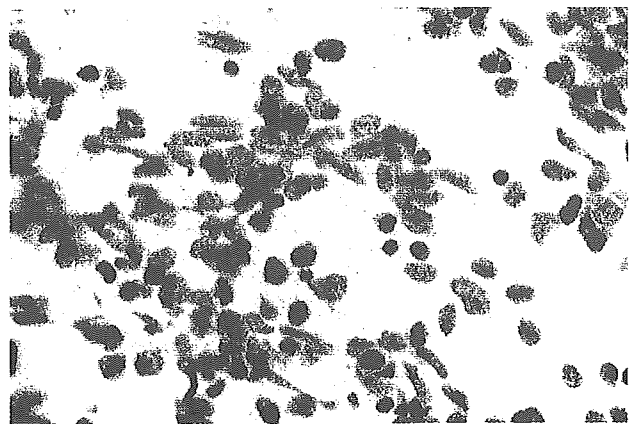


Fig. 2 Cytologic features of touch imprint of a small cell lung carcinoma. Spindle-shaped nuclei as well as round or ovoid nuclei are observed.

Table 1. Cytologic features of large cell neuroendocrine carcinoma

	Curratage	Touch imprint
Background		
Necrotic background	86.1 ^a	97.2 ^a
Pyknotic cells	86.4	96.1
Nuclear streaking	75.7	91.8
Cell arrangement		
Sheets with solitary cells	94.0	100.0
Cluster	80.7	96.1
Rosset	28.5	57.1
Cell size		
Small	19.8	16.4
Small to medium	39.7	49.7
Medium to large	40.5	33.9
Cell shape		
Round/oval	51.3	46.4
Polygonal	36.8	35.1
Unclear	11.9	18.5
Polymorphism		
Mild	31.4	10.0
Moderate	40.0	38.7
Marked	28.6	51.3
N/C		
Medium	1.2	0.8
Large	98.8	99.2
Naked nuclei		
Slight	20.6	7.1
Moderate	39.0	20.2
Marked	40.4	72.7
Nuclear shape		
Round/oval	78.2	72.0
Polygonal	10.1	16.7
Irregular	11.7	11.3
Chromatin pattern		
Finely granular	53.8	54.8
Coarsely granular	12.4	29.4
Finely or coarsely granular	15.9	7.0
Finely reticular	14.5	5.1
Condensed	3.4	3.7
Nuclear mitosis		
Absent	70.7	42.9
Few	18.6	23.6
Many	10.7	33.5
Nuclear membrane		
Slightly thick and irregular	26.3	17.7
Thin and smooth	63.8	79.0
Thin and irregular	9.9	3.3
Presence of nucleoli		
Absent	35.1	31.8
Few	14.5	24.0
Many	50.4	44.2

Table 1 (Continued)

	Curratage	Touch imprint
Number of nucleoli		
One	19.6	10.4
One or two	46.4	50.8
More than two	34.0	38.8
Nuclear size		
Small	80.4	90.2
Small to medium	15.2	9.8
Medium	4.4	0.0
N/C: nuclear to cytoplasmic ratio.		
^a Percentage.		

arrangements were observed, but less frequently than in LCNECs. Nuclear molding was frequently observed.

Comparisons of cell size, as measured with a CAS 200 cellular image system between LCNEC and SCLC, are listed in Table 2, and a frequency distribution of tumor ND/lymphocyte size (T/L) ratios is shown in Fig. 3A and B. The average tumor ND was $11.1 \pm 1.1 \mu\text{m}$ ($M \pm S.D.$) for LCNECs, which is significantly larger than that for SCLCs ($9.2 \pm 1.1 \mu\text{m}$) ($p = 0.0025$). The average tumor T/L ratio was 2.7 ± 0.2 for LCNECs, which was significantly larger than that for SCLCs (2.3 ± 0.2) ($p = 0.0014$). Eleven of 14 LCNECs (79%) had an average T/L ratio of >2.5 , but none of the seven SCLCs (0%) had T/L ratios in this range. All LCNECs and SCLCs contained tumor cells with a T/L ratio >3 . The average percentage of tumors cells with a T/L ratio larger than 3 was $20.6 \pm 10.9\%$ for LCNECs and $7.7 \pm 4.5\%$ for SCLCs. The number of tumors with a T/L ratio >3 in more than 10% of the tumor cells was eight of 14 LCNECs and two of seven SCLCs. The average cellular area was $126 \pm 39 \mu\text{m}^2$ for LCNEC, which is significantly larger than that for SCLC ($79 \pm 12 \mu\text{m}^2$) ($p = 0.0057$).

Table 2. Comparison of cell sizes between LCNEC and SCLC

	LCNEC	SCLC	p value
Nuclear size (μm)	11.1 ± 1.1	9.2 ± 1.1	0.0025
T/L ratio	2.7 ± 0.2	2.3 ± 0.2	0.0014
Cellular area (μm^2)	126 ± 39	79 ± 12	0.0057

LCNEC: large cell neuroendocrine carcinoma; SCLC: small cell lung carcinoma; T/L ratio: tumor nuclear size/lymphocyte size ratio.

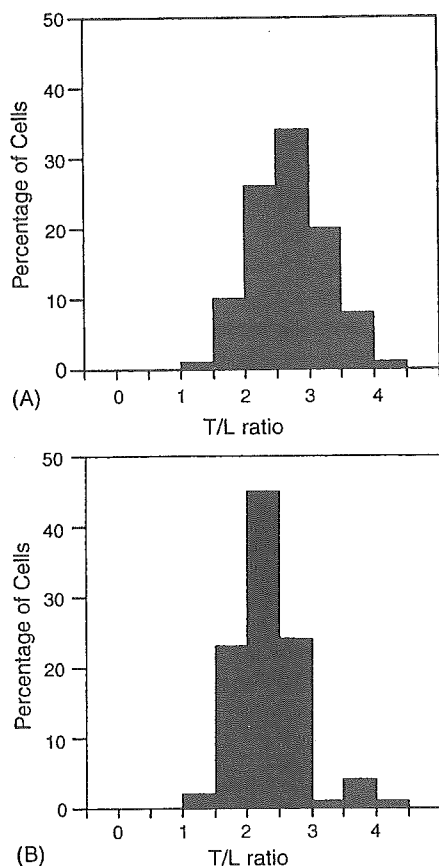


Fig. 3 The frequency distribution of tumor nuclear diameter/lymphocyte size (T/L) ratios. (A) A case of large cell neuroendocrine carcinoma. The peak of this T/L ratio is between 2.5 and 3. (B) A case of small cell lung carcinoma. The peak of this T/L ratio is between 2 and 2.5.

4. Discussion

It is proposed that the term SCLC alone is used for tumors with pure SCLC histology, and combined SCLC for tumors with a mixture of SCLC and any other non-small cell component in the third edition of the WHO classification of lung tumors [1]. The cell size of SCLC is in general less than the size of three small resting lymphocytes. The percentage of large cells in pure SCLC is proposed to be less than 10% [11]. Our study showed that eight of 14 LCNECs had T/L ratios >3 in more than 10% of tumor cells, and in two of seven SCLCs. The 10% cutoff criterion may be reasonable to preclude classification of pure SCLC as combined small cell and large cell carcinoma.

Marchevsky et al. reported that SCLC and LCNEC demonstrated a continuum of cell sizes [3]. They reported that five of 16 SCLCs exhibited a predominant number of neoplastic cells that were larger than three normal lymphocytes, while four of 12

LCNECs had a predominant number of small cells. Kakinuma et al. reported that 18 of 20 LCNECs (90%) had neoplastic cells that were larger than three normal lymphocytes, while one of five SCLCs (5%) had neoplastic cells this size [9]. Our study showed that the mean tumor ND for LCNECs ($11.1 \mu\text{m}$) was larger than that for SCLCs ($9.5 \mu\text{m}$), and that the mean ND was larger than 2.5 times the size of normal lymphocytes in 11 of 14 LCNECs (79%), but in none of seven SCLCs (0%). Lee et al. reported that the mean ND of 2600 SCLC cells was $9.2 \pm 2.1 \mu\text{m}$ [12], which was comparable to our data. The nuclear size is one of the important factors that distinguish two histological types. However, nuclear size alone is insufficient as a criterion for establishing the differential diagnosis of LCNEC and SCLC, and a constellation of cytological criteria must be applied.

The tumor cells in LCNEC have more abundant eosinophilic cytoplasm compared to SCLC in histological specimens [13]. However, in cytological specimens, the cytoplasm was reported to be scant or stripped in the alcohol-fixed specimens [8], and the existence of both abundant cytoplasm and cytoplasmic stripping was reported in cytological specimens of LCNECs [7,9]. In our study, a large amount of clearly identified cytoplasm was frequently observed in all of LCNECs, and in one of seven SCLCs (14%). Both the NDs of tumor cells and the cytoplasmic areas were larger in LCNECs than in SCLCs. Naked nuclei were observed in all LCNECs and in all SCLCs. The existence of both abundant cytoplasm and naked nuclei may be a characteristic finding of cytological specimens of LCNECs.

The nuclear chromatin of LCNECs tended to be coarsely granular in histological specimens [13]. In our study, chromatin of nuclei was finely or coarsely granular. Nuclear chromatin is fine and granular in bronchial brush cytology of LCNECs [7]. However, it is coarse and granular in fine-needle aspiration materials [7,8]. The difference in these results may be due to the different methods used to collect tumor cells. Collecting tumor cells by brushing or TI may preserve the chromatin with the least amount of degeneration.

Rosette formations and nuclear molding were reported as characteristic cell arrangements in high-grade neuroendocrine tumors [7,9]. In our study, rosette formation was observed more frequently in LCNECs than in SCLCs, and nuclear molding was observed frequently both in LCNECs and in SCLCs. The existence of rosette formation and nuclear molding may be suggestive of neuroendocrine tumors, but distinction of LCNEC from SCLC may be difficult by these criteria.

SCLCs respond initially to chemotherapy, but frequently relapse and metastasize. In contrast,

surgery is advocated for the treatment of patients with LCNEC, but their survival rates are poor. It has been suggested that patients having stage I LCNEC along with large cell carcinoma with neuroendocrine morphology, who are treated with either neoadjuvant or postoperative adjuvant chemotherapy, have had statistically higher survival rates than have patients treated only with surgery [14]. The distinction between LCNEC and SCLC is important because of these clinical values.

Although previous studies of lung carcinomas using a variety of methods have shown allele deletions [15,16], only a few comparative allelotyping studies of SCLC and LCNEC have been carried out. Onuki et al. examined LOH at 3p, 5q, 11q, 13q, and 17p, and mutations at the *p53* and *ras* genes in carcinoid tumors, SCLCs, and LCNECs. They found that the majority of these changes were present in SCLCs and in LCNECs [17]. Ullmann et al. carried out comparative genome hybridization and reported that both SCLC and LCNEC shared several chromosomal aberrations, specifically losses of 3p, 4q, 5q, and 13q and gains of 5p [18]. However, they suggested that these aberrations could be found in almost all lung carcinomas. They also showed that a gain of 3q, and a loss of 10q, 16q, and 17p, was observed frequently in SCLC but not in LCNEC. Gugger et al. reported that *c-myc* amplification was observed with a similar frequency in SCLC (20%) and in LCNEC (23%) [19]. One of the present authors (K.H.) and his colleagues have recently elucidated the genetic changes in LCNEC and compared them with those in classic large cell carcinoma (CLCC) and in SCLC [20]. Allelic losses at 3p occur both in LCNEC and SCLC, but not in CLCC, at an early stage of carcinogenesis. The *p16* gene abnormality occurs frequently in LCNEC, but not in SCLC.

5. Conclusions

The current study of cytological features of resected LCNECs showed that a constellation of observations provides clues to the correct diagnosis of LCNEC: these include neuroendocrine morphologic patterns, large cell size, an abundant cytoplasm, fine chromatin of the nucleus, and prominent nucleoli. In brush or curettage specimen, the LCNEC diagnosis may be possible if a sufficient number of tumor cells are obtained.

References

- [1] World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumours, third ed. Berlin: Springer-Verlag; 1999.
- [2] Travis WD, Gal AA, Colby TV, Klimstra DS, Falk R, Koss MN. Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. *Hum Pathol* 1998;29:272–9.
- [3] Marchevsky AM, Gal AA, Shah S, Koss MN. Morphometry confirms the presence of considerable nuclear size overlap between “small cells” and “large cells” in high-grade pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2001;116:466–72.
- [4] Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998;22:934–44.
- [5] Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, Ohwada H. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer* 2001;91:1992–2000.
- [6] Pelosi G, Pasini F, Sonzogni A, Maffini F, Maisonneuve P, Iannucci A, et al. Prognostic implications of neuroendocrine differentiation and hormone production in patients with Stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2003;97:2487–97.
- [7] Nicholson SA, Ryan MR. A review of cytologic findings in neuroendocrine carcinomas including carcinoid tumors with histologic correlation. *Cancer* 2000;90:148–61.
- [8] Wiatrowska BA, Krol J, Zakowski MF. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: proposed criteria for cytologic diagnosis. *Diagn Cytopathol* 2001;24:58–64.
- [9] Kakinuma H, Mikami T, Iwabuchi K, Yokoyama M, Hattori M, Ohno E, et al. Diagnostic findings of bronchial brush cytology for pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: comparison with poorly differentiated adenocarcinomas, squamous cell carcinomas, and small cell carcinomas. *Cancer* 2003;99:247–54.
- [10] Kawaraya M, Gemba K, Ueoka H, Nishii K, Kiura K, Kodani T, et al. Evaluation of various cytological examinations by bronchoscopy in the diagnosis of peripheral lung cancer. *Br J Cancer* 2003;89:1885–8.
- [11] Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1184–97.
- [12] Lee TK, Esihart JD, Blackburn LD, Silverman JF. The size of small cell lung carcinoma cells. Ratio to lymphocytes and correlation with specimen size and crush artifact. *Anal Quant Cytol Histol* 1992;14:32–4.
- [13] Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler Jr GB, Nieman L, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:529–53.
- [14] Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Baba M, Fujisawa T, et al. Adjuvant chemotherapy for large cell carcinoma with neuroendocrine features. *Cancer* 2001;92:1108–12.
- [15] Virmani AK, Fong KM, Kodagoda D, McIntire D, Hung J, Tonk V, et al. Allelotyping demonstrates common and distinct patterns of chromosomal loss in human lung cancer types. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;21:308–19.
- [16] Girard L, Zochbauer-Muller S, Virmani AK, Gazdar AF, Minna JD. Genome-wide allelotyping of lung cancer identifies new regions of allelic loss, differences between small cell lung cancer and non-small cell lung cancer, and loci clustering. *Cancer Res* 2000;60:4894–906.

- [17] Onuki N, Wistuba II, Travis WD, et al. Genetic changes in the spectrum of neuroendocrine lung tumors. *Cancer* 1999;85:600–7.
- [18] Ullmann R, Petzmann S, Sharma A, Cagle PT, Popper HH. Chromosomal aberrations in a series of large-cell neuroendocrine carcinomas: unexpected divergence from small-cell carcinoma of the lung. *Hum Pathol* 2001;32:1059–63.
- [19] Gugger M, Burckhardt E, Kappeler A, Hirsiger H, Laissue JA, Mazzucchelli L. Quantitative expansion of structural genomic alterations in the spectrum of neuroendocrine lung carcinomas. *J Pathol* 2002;196:408–15.
- [20] Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, Haga Y, Toyozaki T, Iizasa T, et al. Genetic alterations in early-stage pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2004;100:1190–8.

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

EBM に基づく高齢者肺癌外科治療
ガイドライン作成の試み

山下真一 芳賀克夫

討論 1. 庄司文裕, 一瀬幸人

討論 2. 佐藤雅美

「胸部外科」 第58巻 第5号〔2005年5月号〕 別刷

—— 南 江 堂 ——

今月の話題

討論

1. 庄司文裕
2. 佐藤雅美

EBMに基づく高齢者肺癌外科治療 ガイドライン作成の試み

山下真一 芳賀克夫*

はじめに

本邦でも人口の高齢化に加え肺癌の罹患率増加により、高齢者の肺癌手術の機会が増加している。2003年10月に肺癌診療ガイドラインが提唱されたが、高齢者肺癌の外科治療法の選択を含め、治療にさいして高齢者肺癌外科治療に関するガイドラインが必要と考える。そこで、外科治療例英文文献検索によって得られた結果（エビデンス）をもとに高齢者肺癌外科治療のガイドラインを作成することを目的とした。

I. 方 法

2003年3月までの高齢者肺癌外科治療に関する英文文献を、Medlineで“lung cancer”, “elderly”, “guideline”をキーワードとして組み合わせて検索し、さらに孫引きした。これらをyesとする論文、noとする論文に分け、総合判定をyes, no, uncertainとした。

エビデンスのレベル、判定の程度は最近のConsensus conferenceで提唱されたSackettらに準じたもの¹⁾を用いた（表1）。同じ項目内で相反する結果がみられたときはエビデンスの水準の高いものを優先し、同一水準で相反する結果がみられたものはuncertainと判定した。

また、われわれが全国の日本外科学会認定施設に対して2000年に行ったアンケート調査から得

キーワード：高齢者，肺癌，手術療法

* S. Yamashita (医長), Y. Haga: 熊本医療センター 外科 (☎ 860-0008 熊本市二の丸1-5).

表 1. 英文文献におけるエビデンスのレベルと判定の程度 (文献1より引用)

レベル	判定の程度
I	A
II	B
III	C
IV	D
V	E

I	大規模なランダム化試験により証明された明白な結果：疑陽性や疑陰性の可能性が低い
II	小規模なランダム化試験により認められた有用な結果：疑陽性や疑陰性の可能性が中等度以上ある
III	ランダム化試験ではないが、同時期に行われたcontrolと比較した研究
IV	ランダム化試験ではなく、過去に行われた対照群 (historical control) と比較した研究
V	単なる症例の蓄積 (case series) や無比較試験。専門家の意見
A	少なくとも二つのレベルIの研究で支持されている
B	一つのレベルIの研究で支持されている
C	レベルIIの研究で支持されている
D	少なくとも一つのレベルIIIの研究で支持されている
E	レベルIVまたはVの研究で支持されている

られた年齢層別の各術式の割合と在院死亡率を示した²⁾。年齢層間の各術式の割合および死亡率の有意差は χ^2 検定で検定した。

II. 結 果

全国アンケート調査による高齢者肺癌の術式および在院死亡率を表2に示す。また、英文文献から得られたエビデンスの解析を行った。()内はエビデンスのレベル、対象年齢を示す(表3~5)。

表 2. 年齢別にみた肺癌手術の在院死亡率 (%).
() 内は 30 日死亡率を示す (文献 2 より引用).

	総 数	69 歳 以下	70~ 79 歳	80 歳 以上
開胸肺摘除	414	5.0 (2.2)	7.7 (3.3)	***
開胸二葉切除	370	2.3 (1.8)	1.4 (1.4)	***
開胸一葉切除	4,997	0.84* (0.40)	1.7* (0.75)	2.1 (0.71)
胸腔鏡下一葉切除	766	0** (0)	1.1 (0.37)	3.9** (2.0)
開胸区域切除	327	0.70 (0)	0 (0)	***
開胸肺部分切除	409	1.0 (0)	0 (0)	***
胸腔鏡下肺部分切除	480	0 (0)	1.8 (1.2)	0 (0)

* $p=0.0056$, ** $p=0.0105$, ***症例数が 50 例未満にて死亡率は算定せず.

表 4. 在院死亡率 (%)

0~22.2 (70 歳以上)
0~術死 3.7 (80 歳以上)
0 (V, 80 歳以上) ⁶⁾
22.2 (III, 70 歳以上) ¹²⁾
3.1 (III, 70 歳以上) ¹⁷⁾
7.4 (III, 70 歳以上) ¹⁸⁾
0 (III, 75 歳以上) ¹⁹⁾

1. 短期予後：術後合併症，死亡率

1)：年齢が増加するに従い，肺切除後の死亡率は上昇する。

No：(III, 70 歳以上³⁾), (III, 80 歳以上⁶⁾), (III, 70 歳以上¹⁰⁾), (III, 70 歳以上¹⁵⁾), (III, 70 歳以上²¹⁾).

判定：no, 判定の程度：D.

2)：術前併存症の数は，術後合併症発生率と関連する。

Yes：(III, 70 歳以上⁹⁾), (III, 70 歳以上¹⁷⁾), (III, 70 歳以上¹⁸⁾), (III, 70 歳以上²¹⁾).

No：(III, 70 歳以上⁸⁾).

判定：uncertain, 判定の程度：D.

3)：肺摘除は他の術式に比べ術後死亡率が高い。

Yes：(III, 70 歳以上⁴⁾), (V, 80 歳以上⁶⁾),

372

表 3. 英文文献にみる高齢者の肺癌手術後 30 日死亡率 (%)

1.1~11.1 (70 歳以上)
0~7 (80 歳以上)
9 (III, 75 歳以上) ³⁾
7.8 (III, 70 歳以上) ⁴⁾
0 (III, 80 歳以上) ⁵⁾
0 (III, 80 歳以上) ⁶⁾
6.8 (III, 75 歳以上) ⁷⁾
4.2 (III, 70 歳以上) ⁸⁾
2.8 (III, 80 歳以上) ⁸⁾
[1971~1982 年は 11.1% で対象グループより高かったが, 1983~1994 年は 2.6% で差はなかった]
1.3 (III, 70 歳以上) ⁹⁾
4.3 (III, 70 歳以上) ¹⁰⁾
6.8 (III, 70 歳以上) ¹¹⁾
11.1 (III, 70 歳以上) ¹²⁾
1.2 (III, 70 歳以上, 左肺摘除) ¹³⁾
3.7 (III, 80 歳以上) ¹⁴⁾
5.5 (III, 70 歳以上) ¹⁵⁾
7.2 (III, 70 歳以上) ¹⁶⁾

() 内はエビデンスのレベル, 対象年齢を示す.

表 5. 術後合併症発生率 (%)

7.4~55.2 (70 歳以上)
50 (80 歳以上)
29 (III, 75 歳以上) ³⁾
50 (V, 80 歳以上) ⁶⁾
34 (III, 70 歳以上) ⁸⁾
19.7 (III, 70 歳以上) ⁹⁾
25.7 (III, 70 歳以上) ¹⁰⁾
33.3 (III, 70 歳以上) ¹²⁾
55.2 (III, 70 歳以上) ¹³⁾
[ただし, 心血管型の合併症は 70 歳以上で 29.4% と有意に多かった]
42 (III, 80 歳以上) ¹⁴⁾ : 非致命的
11 (III, 80 歳以上) ¹⁴⁾ : 致命的
7.4 (III, 70 歳以上) ¹⁵⁾
26.9 (III, 70 歳以上) ¹⁶⁾
39.1 (III, 70 歳以上) ¹⁷⁾
25 (III, 70 歳以上) ¹⁸⁾
0 (III, 75 歳以上) ¹⁹⁾ : VATS
0 (V, 80 歳以上) ²⁰⁾ : VATS

(III, 70 歳以上⁸⁾), (III, 70 歳以上¹⁷⁾), (III, 70 歳以上²¹⁾).

判定：yes, 判定の程度：D.

4)：肺摘除では、高齢者は非高齢者に比べ術後死亡率が高い。

Yes：(Ⅲ, 70歳以上¹²⁾)。

判定：yes, 判定の程度：D。

5)：肺摘除は、他の術式に比べ術後合併症が多い。

Yes：(Ⅲ, 75歳以上³⁾), (Ⅴ, 80歳以上⁶⁾), (Ⅲ, 70歳以上¹⁷⁾), (Ⅲ, 70歳以上²¹⁾)。

判定：yes, 判定の程度：D。

6)：肺摘除では、高齢者は非高齢者に比べ術後合併症が多い。

Yes：(Ⅲ, 70歳以上¹³⁾)。

判定：yes, 判定の程度：D。

7)：高齢者は非高齢者に比べ心肺合併症が多い。

Yes：(Ⅲ, 70歳以上¹³⁾)。

判定：yes, 判定の程度：D。

8)：高齢者Ⅰ期肺癌は根治手術の必要はなく、縮小手術でもよい。

Yes：(Ⅲ, 75歳以上³⁾)。

No：(Ⅴ, 80歳以上⁵⁾)。

判定：yes, 判定の程度：D。

9)：高齢者の胸腔鏡補助下手術(VATS)は術後死亡率、合併症ともに少ない。

Yes：(Ⅲ, 70歳以上¹⁹⁾), (Ⅴ, 80歳以上²⁰⁾), (Ⅴ, 76歳以上²²⁾)。

判定：yes, 判定の程度：D。

2. 長期予後：術後生存率

1)：治療切除を受けた高齢者の術後生存率は非高齢者より低い。

Yes：(Ⅲ, 70歳以上²³⁾：病期Ⅰ～ⅢA期)

No：(Ⅲ, 75歳以上³⁾：5年生存率32%, 病期ⅠA～ⅡB期は27～41%), (Ⅴ, 80歳以上⁶⁾：5年生存率42.6%), (Ⅲ, 70歳以上¹³⁾：5年生存率39%), (Ⅲ, 80歳以上¹⁴⁾：5年生存率43%), (Ⅲ, 70歳以上¹⁵⁾：病期Ⅰ期の5年生存率52.1%), (Ⅲ, 70歳以上¹⁶⁾：5年生存率32.9%, 病期Ⅰ期は45.7%), (Ⅲ, 70歳以上¹⁷⁾：5年生存率40.1%), (Ⅲ, 70歳以上¹⁸⁾：5年生存率33.7%)。

判定：uncertain, 判定の程度：D。

2)：年齢は独立した予後不良因子である。

No：(Ⅲ, 70歳以上⁴⁾), (Ⅲ, 70歳以上⁸⁾), (Ⅲ, 70歳以上¹⁰⁾), (Ⅲ, 70歳以上¹³⁾), (Ⅲ, 80歳以上¹⁴⁾：病期Ⅰ期), (Ⅲ, 70歳以上¹⁵⁾：病期Ⅰ, Ⅱ期)。

判定：no, 判定の程度：D。

3)：女性は予後がよい。

Yes：(Ⅲ, 70歳以上¹⁰⁾)。

判定：yes, 判定の程度：D。

3. その他：在院日数, QOL

1)：高齢者肺癌の術後在院日数は若年者と差がない。

Yes：(Ⅲ, 75歳以上³⁾), (Ⅲ, 70歳以上¹⁰⁾), (Ⅲ, 80歳以上¹⁵⁾), (Ⅲ, 70歳以上¹⁷⁾)。

判定：yes, 判定の程度：D。

III. 考 察

今回われわれは英文文献のエビデンスを分析し、高齢者肺癌に関する診療ガイドラインの作成が可能であるか検討した。診療ガイドラインの目的は、科学的な根拠に基づく治療指針を示すことにより、医療の質の向上を図ることにある。今回は治療指針に関する勧告は行わなかった。

われわれが日本外科学会の認定施設に対して行ったアンケート調査では、①高齢者ではどのような手術法が選択されているか、②術後死亡率は非高齢者より高いのかを調査するために行った。本研究は日本を代表する日本外科学会の認定施設を対象として行い、以下のことが明らかにされた。

肺癌では、開胸肺摘除の在院死亡率は69歳以下で5.0%、70～79歳で7.7%と、他の術式より著明に高かった。70歳以上の開胸一葉切除が69歳以下に比べて有意に高かった。また、80歳以上の胸腔鏡下一葉切除の死亡率は、69歳以下に比べて有意に高かった。その結果、次の点が見出された。①70歳以上の手術例は全手術例の3～4割を占める、②高齢者では縮小手術、あるいは鏡視下手術が多く選択されている、③侵襲の大きい手術ほど術後死亡率が高い、④高齢者の術後死亡率は非高齢者より高い。したがって、高齢者ではリスクに応じた治療法の選択が必要であろう。

高齢者肺癌の外科治療に関しては、年齢そのものは予後不良因子ではないが、術前併存症、年齢、肺癌の進行度を考慮し術式を決定すべきであると思われた。近年鏡視下手術が低侵襲治療として普及し、呼吸器外科においても VATS がほとんどの施設で行われるようになってきているが、高齢者においても合併症、死亡率ともに低いことより、今後ますますその適応が拡大されるものと思われる。

今回の英文文献検索で認められたエビデンスはすべてエビデンスレベルⅢ以下のものであり、高齢者において質の高いエビデンスは認められなかった。したがって、今後は高齢者肺癌の治療がいかにあるべきかを検証するための質の高い研究が必要になってくるものと思われる。

おわりに

70歳以上の高齢者肺癌の手術に関しては、英文文献のエビデンスから以下の治療法が考えられる。

- 1) 肺摘除は術後合併症、術後死亡率の危険性が高くなるため避けるべきである。
- 2) 70歳未満、70～80歳、80歳以上で30日死亡率に有意差はないが、縮小手術は死亡率を低くする。とくに VATS は高齢者においてもよい適応である。
- 3) 年齢は予後不良因子ではないが、術前併存症、年齢、肺癌の進行度を考慮し術式を決定すべきである。

本研究は厚生労働省厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究事業の助成を受けて行われた。本論文を作成するにあたり、ご評価を頂きました幕内雅敏先生はじめとする日本外科学会教育委員会の先生方に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Pulmonary Artery Catheter Consensus conference participants: Consensus statement. *Crit Care Med* **25**: 910-925, 1997
- 2) 芳賀克夫, 西村嘉裕, 和田康雄ほか: 高齢者癌手術の死亡率に関する研究—全国アンケート調査から. *臨外* **56**: 1683-1687, 2001
- 3) Sioris T, Salo J, Perhoniemi V et al: Surgery for lung cancer in the elderly. *Scand Car-*

- diovasc J* **33**: 222-227, 1999
- 4) de Perrot M, Licker M, Reymond MA et al: Influence of age on operative mortality and long-term survival after lung resection for bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J* **14**: 419-422, 1999
- 5) Tanita T, Hoshikawa Y, Tabata T et al: Functional evaluations for pulmonary resection for lung cancer in octogenarians; investigation from postoperative complications. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* **47**: 253-261, 1999
- 6) Hanagiri T, Muranaka H, Hashimoto M et al: Results of surgical treatment of lung cancer in octogenarians. *Lung Cancer* **23**: 129-133, 1999
- 7) Hasse J, Wertz H, Kassa M et al: Thoracic cancer surgery in the elderly. *Eur J Surg Oncol* **24**: 403-406, 1998
- 8) Pagni S, McKelvey A, Riordan C et al: Pulmonary resection for malignancy in the elderly; is age still a risk factor? *Eur J Cardiothorac Surg* **14**: 40-45, 1998
- 9) Ciriaco P, Zannini P, Carretta A et al: Surgical treatment of non-small cell lung cancer in patients 70 years of age or older. *Int Surg* **83**: 4-7, 1998
- 10) Jack CI, Lye M, Lesley F et al: Surgery for lung cancer; age alone is not a contraindication. *Int J Clin Pract* **51**: 423-426, 1997
- 11) Roxburgh JS: Surgery for lung cancer in the elderly. *Int J Clin Pract* **51**: 421-422, 1997
- 12) Mizushima Y, Noto H, Sugiyama S et al: Survival and prognosis after pneumonectomy for lung cancer in the elderly. *Ann Thorac Surg* **64**: 193-198, 1997
- 13) Morandi U, Stefani A, Golinelli M et al: Results of surgical resection in patients over the age of 70 years with non small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* **11**: 432-439, 1997
- 14) Pagni S, Federico JA, Ponn RB: Pulmonary resection for lung cancer in octogenarians. *Ann Thorac Surg* **63**: 785-789, 1997
- 15) Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N et al: Prospective study of surgical treatment of lung cancer in the elderly patient. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **51**: M 267-M 269, 1996
- 16) Massard G, Moog R, Wihlm JM et al: Bronchogenic cancer in the elderly; operative risk and long-term prognosis. *Thorac Car-*

- diovasc Surg 44 : 40-45, 1996
- 17) Oliaro A, Leo F, Filosso PL et al : Resection for bronchogenic carcinoma in the elderly. J Cardiovasc Surg 40 : 715-719, 1999
- 18) Thomas P, Piraux M, Jacques LF et al : Clinical patterns and trends of outcome of elderly patients with bronchogenic carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 13 : 266-274, 1998
- 19) Yim AP : Thoracoscopic surgery in the elderly population. Surg Endosc 10 : 880-882, 1996
- 20) Ishida T, Ishii T, Yamazaki K et al : Thoracoscopic limited resection of bronchogenic carcinoma in patients over the age of 80. Int Surg 81 : 237-240, 1996
- 21) Dyszkiewicz W, Pawlak K, Gasiorowski L : Early post-pneumonectomy complications in the elderly. Eur J Cardiothorac Surg 17 : 246-250, 2000
- 22) Ohtsuka T, Kohno T, Nakajima J et al : Thoracoscopic surgery for lung cancer complicated by emphysema in elderly patients ; report of three cases. Int Surg 81 : 245-247, 1996
- 23) Nugent WC, Edney MT, Hammerness PG et al : Non-small cell lung cancer at the extremes of age ; impact on diagnosis and treatment. Ann Thorac Surg 63 : 193-197, 1997

SUMMARY

Assessment of English Literatures Evidence toward the Development of Clinical Guidelines for Elderly Patients with Lung Cancer

Shin-ichi Yamashita et al., Department of Surgery, Kumamoto Medical Center, Kumamoto, Japan

The purpose of this study is that we propose the clinical practice guidelines for elderly patients with lung cancer in Japan. The results and conclusions are as follows : 1) As pneumonectomy in patients over the age of 70 carries a considerable risk of severe postoperative morbidity and mortality, it should be avoided. 2) Although it is no significant differences between 3 groups (age < 70, 71-79, 80 ≤) in the 30 days mortality rates, less invasive surgery decrease them. 3) Age is not the important prognostic factor, however, operative procedure should be choose over the estimation of surgical risk and the potential long-term benefit.

KEY WORDS : elderly patients/lung cancer/surgical treatment

討論 1.

庄司文裕 一瀬幸人*

本論文は、高齢者（70歳以上）肺癌に関する外科治療のガイドライン作成に向けて英文文献のエビデンスを分析し、加えて日本外科学会認定施設に対して行ったアンケート調査から考察を行っている。

研究方法として、Medlineで“lung cancer”, “elderly”, “guideline”の3語をキーワードとしているが、高齢者肺癌外科治療に関する文献を検索するには“surgery”を加えるべきではなかったかと思われるし、ガイドライン作成に向けて“guideline”のキーワードが適切であるか否か検討する必要がある。また、“yes”, “no”, “uncertain”の3種類にて総合判定がなされており、同一項目にて相反する結果がみられた場合はエビデ

ンスレベルの高いものを優先し、同一エビデンスレベルの場合は“uncertain”と判定している。しかし本論文では、いずれも非ランダム化比較試験によるもの（レベルIII）と症例報告やケースシリーズといった記述研究によるもの（レベルV）のみの解析である。したがって、同一エビデンスレベルの場合“uncertain”と判定する方法は疑問であり、同一見解の多いほうを採用してもよいと思われる。たとえば、研究結果の1. 短期予後（術後合併症、死亡率）の2）：「術前併存症の数は、術後合併症発生率と関連する」、あるいは2. 長期予後（術後生存率）の1）：「治癒切除を受けた高齢者の術後生存率は非高齢者より低い」の2項目はいずれもエビデンスレベルIIIの論文であり、前者に関しては“yes”とするものが4報、“no”とするものが1報であり、後者は“yes”とするものが1報、“no”とするものが7

* F. Shoji, Y. Ichinose (部長) : 九州がんセンター呼吸器科 (☎ 811-1395 福岡市南区野多目3-1-1).

報である。よっていずれも“uncertain”の判定ではなく、前者は“yes”の傾向が、後者は“no”の傾向が多いとの判定でよいのではないと思われる。

最後にまとめについてであるが、1) 肺摘除は術後合併症、術後死亡率の危険性が高くなるため避けるべきである、2) 70歳未満、70～80歳、80歳以上で30日死亡率に有意差はないが、縮小手術は死亡率を低くする。とくに胸腔鏡補助下肺癌手術（VATS肺癌手術）は高齢者においてもよい適応である、3) 年齢は予後不良因子ではないが、術前合併症、年齢、肺癌の進行度を考慮し術式を決定すべきであるという三点が導き出されている。しかし、山下らも述べているとおり英文文献のエビデンスレベルが低く、したがってここから導き出される「考察」およびまとめは同様にエビデンスレベルが低いものにならざるをえない。肺癌診療ガイドライン（2003年版）の第7章「肺癌の胸腔鏡手術」は、本論文と同様にエビデ

ンスレベルⅢ以下の論文のみの分析であり、臨床病期Ⅰ期の肺癌に関するVATS肺癌手術が、標準手術に比較して予後・侵襲性・安全性などの点で同等ないし優れているかどうかに関しては、肯定的な研究は多いものの確定的な結論は出ておらず、行うようすすめるだけの根拠が明確でない（推奨グレードC）とされている。したがって本論文のまとめも、推奨グレードCにとどめるべきである。しかし現在、推奨グレードCにとどまるVATS肺癌手術が広く普及していることを考慮すると、現時点では本論文に述べられているまとめに関しても、高齢者に対する外科治療を行ううえでの参考とし、十分なインフォームド・コンセントのもとで行われれば問題ないものと考えられる。

今後、質の高いガイドラインを作成するには、エビデンスレベルⅡ（一つ以上のランダム化比較試験によるもの）以上のものが必要であろう。

討論 2.

佐藤 雅美*

本論文は、主として二つの事項からなっているように思われる。一つは英文文献のレビューであり、もう一つは山下ら自身が2000年に行った全国調査の内容である。

個人的な感想から述べると、山下らの全国調査はそれ自体が大きな「エビデンス」であると感じられる。その結果にはたいへん重要かつ重い事実が包含されている。一方でエビデンスに基づき、さらにガイドラインを作成するとなると、昨今のはやりでエビデンスの質やレベルが求められる。エビデンスのレベルが低いと、その分インパクトが低いものとして扱われかねない。しかし、ここで重要なことは、外科療法はそもそもこの手法になじみにくい領域であることである。たとえば化学療法であれば、ランダム化比較試験をデザインすることは容易であろう。しかし外科領域ではそ

れは簡単ではない。まして、その対象が高齢者であるとしたらどうであろうか？ 患者のもつさまざまな因子が交錯し、その評価がむずかしい。これを解決するためには、さまざまな病態ごとの検討を要することになり、膨大な時間と症例が必要であろうし、それが真に求められていることかどうかは、冷静に判断しなくてはならない。しかし、そのこと自体は、ガイドラインが不要であることと同義ではない。逆に、山下らが述べているように高齢者肺癌患者の増加は著しく、高齢者肺癌外科治療に対するガイドラインの必要性が増しているのが現状であろう。

では一般論として、レベルの高いエビデンスがなければガイドラインは作成できないかということではない。EBMの歴史を紐解いてみると、最初は何がなんでもレベルの高いエビデンスでないといけないとしたが、その後、それではどうにも解決できない事態に遭遇し、自らの主張を微妙に変化させた歴史がある。たとえば、肺炎に対す

* M. Sato (科長)：宮城県立がんセンター呼吸器外科
(☎981-1293 名取市愛島塩手字野田山47-1)。

る抗生物質の投与が有効なのは自明である。それを今さらエビデンスがないといって肺炎の患者を2群に分け、非投与群の予後が不良であることを証明する必要はないし、倫理的にも許されない。同様に、救急蘇生に関するものも同様である。そこで、あるものが出現する以前と比較し、差異が明らかなものはレベルが高いエビデンスが存在するものとするという解釈が付け加えられた。

また、エビデンスがまれであっても、多くの患者が存在する医療領域では、望ましい医療行為を

行い患者に利益をもたらすためには、ガイドラインとしての勧告が必要である。

このように考えた場合、高齢者肺癌に対する外科治療に対して、われわれは十分に勧告をしようる経験を持ち併せていると思う。とくに本邦の呼吸器外科のレベルは高い。山下らは英文文献に限ってレビューをしているが、本邦の内容が世界を牽引しようと確信する。山下らのアンケート結果という日本のエビデンスを加えた今後の検討を期待したい。

「胸部外科」特集原稿募集

2006年1月号(59巻1号)において標記のテーマの特集を行いますので奮ってご応募ください。

テーマ VI 因子からみた肺癌の手術 2006年

わが国の肺癌による死亡は年間5万人を超え、その唯一の根治療法である手術後の5年生存率は、最近の全国集計によると全体では51.9%と以前よりも向上しているが、なお満足すべき成績とはいえない。

肺癌手術の適応は、組織型や病期や手術に耐える身体機能を有しているかどうかなどにより決定されるが、従来遠隔転移が存在するものは適応から除外されている。しかしながら最近全国的・学際的規模で作成された「肺癌診療ガイドライン」では、IV期肺癌の手術は脳表面に局在する単発転移で他臓器やリンパ節転移がない症例に推奨(grade B)されている。さらに近年では、副腎や肺(原発巣と異なる)を含むその他の転移などに対する手術なども報告されている。

IV期肺癌を治癒させるためには転移巣を含む癌病巣の完全切除が必要であることはいうまでもないが、手術適応決定のための診断法も近年急速に進歩してきた。転移病巣の検査には通常、エコー、CT、MRI、骨シンチグラム、腫瘍マーカー検査などが用いられ、最近ではFDG-PETが利用できる施設もみられる。しかし、FDG-PETといえども必ずしも正確な転移巣診断は容易ではない。

IV期肺癌の手術は、一部の症例を除くと日常診療において用いられる検査法を駆使しながら呼吸器外科医の判断によって適応が決定されるといっても過言ではない。

今回、転移を有する肺癌の手術療法の今日的な考え方をさらに新たな方向へ発展させるべく本特集を企画した。奮ってご応募くださるようご案内申し上げます。

『胸部外科』編集主幹 幕内晴朗、近藤 丘

* * *

- 内 容：臨床と研究、臨床経験などテーマに沿ったもの
- 応募方法：予定タイトル、著者名、施設名、ミニ抄録を400字詰原稿用紙1枚に収めて2005年5月31日(火)までにお送りください。
編集委員会で採否を決めさせていただきます。2005年6月末日までにご連絡いたします。
なお採用論文は下記のとおりご執筆をお願いいたします。
- 原稿枚数：400字詰原稿用紙12枚以内(英文summaryを含む)
図表6枚以内
- 原稿締切日：2005年8月31日(水)
- 掲載号：『胸部外科』59巻1号(2006年1月号)
宛先：☎113-8410 東京都文京区本郷三丁目42-6 (株)南江堂『胸部外科』編集室
TEL：03-3811-7619/FAX：03-3811-7286/E-mail：pub-jt@nankodo.co.jp

EBMの手法による肺癌診療のガイドライン 2003年版

佐藤雅美* 藤村重文**

★発表形式

ホームページ；<http://minds.jcqh.or.jp/to/index.aspx>（日本医療機能評価機構医療情報サービス）
出版；金原出版，東京，2003年10月

★文献

検討文献数：42,000
引用文献数：740
（欧文729，和文11）

★作成学会名

日本肺癌学会／日本呼吸器学会／日本癌治療学会／日本呼吸器内視鏡学会／日本外科学会／日本胸部外科学会／日本呼吸器外科学会／日本放射線学会

★対象読者

専門医，一般医

★作成に要した日時

2001年8月～2004年12月（約3年3カ月）

★作成責任者

藤村重文（東北厚生年金病院名誉院長）

★関与研究者数

56名

★対象疾患と推定される本邦患者数

2003年肺癌死亡数；55,002名

★作成の経緯と理念および留意点

肺癌は，悪性腫瘍の中でも死亡数の第一位を占め，その治療成績の向上は国民的課題である。欧米では，複数のガイドラインがあるものの，必ずしも肺癌に関するすべての領域を網羅するものではなく，また本邦においても，そのようなガイドラインは存在していなかった。

肺癌の治癒率は現在においても20%に至らず，治療法の充実が必要である。そのためには，科学的な裏付けを持った標準的とされる治療法に基づいて，的確な治療を行う必要がある。その一方で，肺癌患者の病態は多様であり，多様化した患者に対して，適切な治療法を選択することが求められる。このような観点から肺癌治療に関する診療ガイドラインの作成は，実地医療現場におけるニーズであった。

上記のような状況を踏まえ，2001年度に厚生労働省医療技術評価総合研究事業「EBMの手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究」研究班が発足した。この研究班では，研究の成果を2003年3月「肺癌診療ガイドライン」としてまとめた。さらに，同研究の内容は，日本医療機能評価機構のMinds (Medical Information Network Distribution Service) 医療情報サービスでweb上に公開されている。

*SATO Masami 宮城県立がんセンター呼吸器外科〔〒981-1239 名取市愛島塩手字野田山47-1〕

**FUJIMURA Shigefumi 東北厚生年金病院名誉院長

本ガイドラインにおけるエビデンスのレベルおよび推奨のグレードは、同時期に併行して作成された複数のガイドラインとほぼ同一のほうが広く読者に受け入れやすいものと考えて、これを採用した。また、検討する内容あるいは推奨のグレードが、普遍的であることを担保する目的で、関係する各学会の協力のもとに作成することを強く意識して作られた。

なお、優れたガイドラインであっても、すべての患者に適応できるわけではない。おおよそ6~7割程度の患者に適応可能であるにすぎないことを述べておきたい。実際の臨床現場においては、このことを常に念頭に置きながら、利用していただきたい。

★内容とエッセンスの紹介

限られた誌面で示すことは困難であるので、ホームページあるいは出版物を参照されたい。本ガイドラインの特徴は次に述べる。

★特 徴

肺癌の実地診療に際しては、さまざまな臨床的疑問点が出てくると思われる。個々の臨床的疑問点に関しての羅列の集合体であっても、それをガイドラインとしているものも過去にはみられるが、本ガイドラインでは、主として二つの視点から、臨床的疑問点をとらえることとした。すなわち、診療別ガイドラインと病期別ガイドラインである。

診療別ガイドラインは、診断に関するもの、化学療法に関するもの、放射線治療に関するもの、外科治療に関するものなど、それぞれの診療全般を網羅するように疑問点を抽出した。さらに、トピックとなっていたものとして、術前・術後併用療法、中心型早期肺癌、胸腔鏡手術を、それぞれ取り上げた。これらにより、それぞれの診断・治療のモダリティごとの問題点を明らかにすることを試みた。

ついで、病期別ガイドラインの作成を行った。これは、以下の七つの領域を設定した。すなわち、非小細胞肺癌Ⅰ期、非小細胞肺癌Ⅱ期、非小細胞肺癌Ⅲ期、非小細胞肺癌Ⅳ期、小細胞肺癌Ⅰ期、

限局型小細胞肺癌、進展型小細胞肺癌である。

前述の診療別ガイドラインとは別の視点、すなわち病期別にどのように肺癌患者の治療にアプローチするののかという観点からガイドラインをまとめた。これは、実際の診療場面では、肺癌の組織型および病期に基づいて治療方針が決定されるため、より実践的なガイドラインを作成することが肺癌患者、さらには医療従事者にとっても有益であろうと考えたからである。

★問題点と落とし穴

すべての医療に関するガイドラインと同様に、検討作成日時と発刊日時のタイムラグに由来する問題が存在する。すなわち、一例をあげると、肺癌に関しては、術後補助療法の有効性に関する新しい知見が複数報告されている。あるいは、新たな治療法としての分子標的薬剤（イレッサなど）の知見が集積されつつある。これらは予定される改訂の中で取り上げられるものと思われるが、読者には、常にこのような視点で、新しい、そしてエビデンスのレベルの高い報告を実地臨床に取り入れるよう留意されたい。

また、ガイドラインそのものは、多様な臨床像を示す疾患の中から、定型的な場合を想定して、その場合にどのような対応がもっとも望ましいかを、指針として示すという役割を担っている。一方、EBMの手法では、個々の患者のより細分化された状況での臨床的疑問点の抽出が最初のステップである。したがって、ガイドラインとEBMは、一見するとまったく逆のベクトルを有していることになる。優れたガイドラインであっても、おおよそ6~7割程度の患者に適応可能であるにすぎないことは前述した通りである。このことを念頭に置いて、ガイドラインの使用を考慮する必要があるだろう。しかし、このことは、決してガイドラインとEBMが両立しえないということではない。既存のガイドラインが適応されない部分には、新たなエビデンスの蓄積が必要とされているということに他ならないことを示している。臨床諸家の新たな研鑽を期待したい。

さて、最後に、「グレードC：行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」という日本語に関して、

考えてみたい。われわれが分類した推奨グレードには、このグレードCの下に「グレードD:行わないよう勧められる」という項目がある。グレードCとグレードDを並べて比較すれば、その違いは明らかである。もう少し、グレードCに関して言葉を尽くして説明すれば、明らかに行うことを止めるようにというグレードDとは異なる。しかし、行うよう勧められるというグレードBとは異なり、まだその根拠までは示していないという状況なのである。そしてその多くは、過去の経験の積み重ねから、臨床行為として実際に行われているものが多い。

一部マスコミが、このグレードCをあたかもグレードDのごときニュアンスで論評したことがあった。一般の方々の日本語の持つニュアンスと専門用語、あるいは専門用語に準ずる定義のずれから生じる誤解であり、このようなガイドラインが今後、広く国民向けに普及する場合、注意を要するものと思われる。

★今後の課題：進化する肺癌診療のガイドライン

ガイドラインは、これを作成することにより評価されるのではなく、本質的には、いかに利用され、実地診療に寄与しうるかによって評価される。この点に関しては、本ガイドラインに関するアンケート結果が日本肺癌学会雑誌(45:319-328, 2005)に掲載されている。それによると、アンケートの回答者の80%以上が本ガイドラインの使用経験があり、その半数以上が実地診療の場で使用していた。さらに、回答者の70%において、本ガイドラインにより診療に何らかの影響があったと回答している。これらのことは、本ガイドラインの有用性を示していると思われる。と同時に、ガイドライン作成時の初期の目的、すなわちエビデンスに基づく標準的肺癌治療の普及という目的を達成しつつあると思われる。

一方で、このEBMの手法による検討は、現時点

表 アンケート調査で今後記載されることが望ましいと指摘のあった臨床的疑問点

ガイドラインへの記載要望内容

- ・術後補助化学療法(効果, 生存率, 予後改善の有無, レジューメ, evidenceの追加, 改訂)
- ・末梢小型結節, GGO Typeの肺癌の診断, 治療方針
- ・術後再発例, 転移例に対する治療法
- ・転移性肺腫瘍の治療方針, 手術適応
- ・高齢者, 合併症を有する患者に対する治療法
- ・胸腔鏡手術の記載
- ・イレッサ, UFT, TS-I等の新薬について
- ・多発肺癌(同時性, 異時性)の手術療法
- ・現在進行中の臨床試験, 開発中の薬剤のうち代表的なものについて
- ・リンパ節郭清の程度や必要性
- ・術後合併症とその治療法
- ・定位照射療法
- ・悪性胸膜中皮腫に対する治療法
- ・周術期化学療法
- ・PETに関して
- ・対症療法について緩和も含めて, QOLについて評価したもの(evidence採用データの多くが, 生存/死亡をエンドポイントとしているため)

肺癌(45:319-328, 2005)より著者の許可を得て引用, 一部改変。複数名からの記載があったもののみ記載。

で、エビデンスがないもの、エビデンスが必要とされているものを自らあぶり出すという行為を伴っている。そして、このことは、ガイドラインの進化へとつながっていく宿命を持っている。前述したアンケートには、臨床諸家のさまざまな臨床的疑問点が寄せられた(表)。これらに対するエビデンスを集め、吟味し、評価、推奨することにより、さらに多様な肺癌の病態に合わせたガイドラインが生まれてくるものと思われる。

すでに、日本肺癌学会の小部会では、術後化学療法に関する記載など、新しい知見に基づいてガイドラインの部分改訂作業が行われている。(本稿が読者の目に触れるころには)その内容が明らかになる予定であり、進化する肺癌診療ガイドラインに期待したい。