

図4 肺野末梢の早期肺癌

高分解能胸部 CT で右肺下葉に充実成分を含むすりガラスを呈する肺腫瘤を認める。

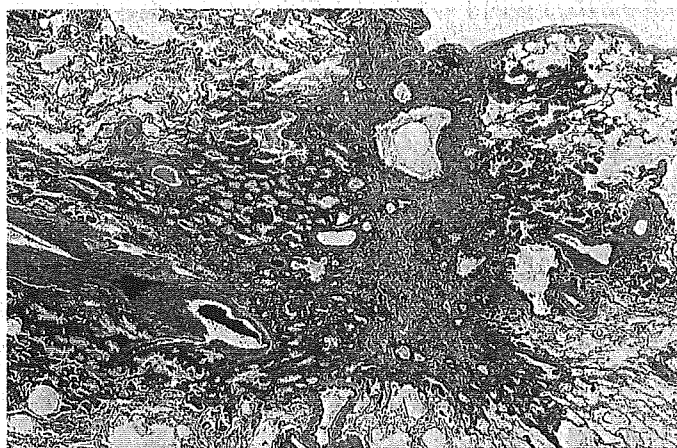


図5 肺野末梢の早期肺癌

図3の病理所見. 虚脱瘢痕を認める。

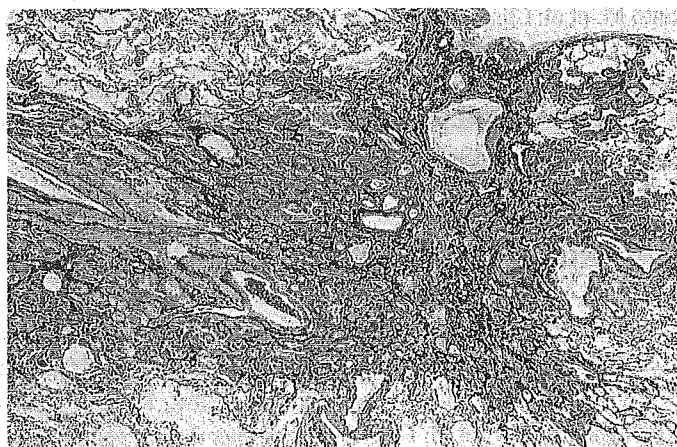


図6 肺野末梢の早期肺癌

図3の病理所見. 弾性繊維染色. 弾性繊維のがん細胞による断裂は認めない. 早期肺癌といえる。

できるようになった。その意味では肺癌における薄切胸部 CT は胃癌に対する二重造影法に相当するものであるといえよう。胸部 CT の所見を予後因子として捕らえる方法に対する理論的根拠は Suzuki らの報告に見ることができる<sup>27)</sup>。この報告は従来肺癌における中心部瘢痕の質的診断を予後因子として捕らえていたのに対して、中心部瘢痕または虚脱巣の大きさ自体が予後因子となとした初めての報告であった。これを画像に応用するためには薄切胸部 CT 上の肺野条件におけるすりガラス濃度 (GGO: Ground Glass Opacity) と充実濃度 (Consolidation or Solid part) に着目する必要がある。胸部 CT 上の GGO を予後因子として捉えた報告は Jang らのものにみられるが、主に近年わが国で報告されているものがほとんどである<sup>19~26)</sup>。すなわち薄切胸部 CT において GGO の領域が広いほど予後良好な肺癌であるとする報告が多い。多くの報告では Solid part の部分の最大径が腫瘍最大径の 2 分の 1 である肺癌を非浸潤癌、または微小浸潤癌として定義しているようである。しかしながらこれらの報告も後ろ向き研究であり、実際に広く日常診療上受け入れられるためには多施設で前向き研究を行う必要がある。

## まとめ

以上見てきたように病理学的な予後因子の解析は術前の因子に変換されつつある。しかしこれらの画像診断に客観性があるかどうかに関しては慎重な検討が必要である。再現性と客観性を持たせるためには本来デジタル画像である胸部 CT をコンピュータ解析などの手法を用いて新しい画像分類を作成することなどが必要となろう。そのためには neural network などの新しい手法と臨床医療との癒合が是非とも必要であり、それが現在までの CT 発見肺癌に対する診断と治療戦略に新しい光を当てることにつながるものと考えられる。予後の悪い肺癌にあって、本稿で議論した小型肺癌は標準治療を行えば治癒をもたらしうる集団であることを深く認識することも重要である。十分な検討を怠った状況で安易に縮小切除を適応することは控えなくてはならない。それは従来の手法を固持した保守的な考え方ではなく、今後新しい治療方針を導入するために必要な考慮である。安易な縮小切除は今後の小型肺癌の治療方針の発展を妨げることにつながる。縮小切除の利点は何かを明らかにすると共に、その欠点を熟知し、患者さんの予後を損なわぬよう適応を決定することが肝要である。術前に得られる客観的な縮小切除の適応規準、そして術中の正確な完全切除のための手術手技と判断、これらの複合要素がうまくかみ合って初めて肺癌の縮小切除の道は開けるのである。

## 文献

- 1) Nagamoto N, Saito Y, Sato M, et al: Clinicopathological analysis of 19 cases of isolated carcinoma in situ of the bronchus. *Am J Surg Pathol* 17(12): 1234-1243, 1993
- 2) Raeburn C, Spencer H: A study of the origin and development of lung cancer. *Thorax* 8: 1-10, 1953
- 3) Miller RR, Nelems B, Evans KG, Muller NL, Ostrow DN: Glandular neoplasia of the lung. A proposed analogy to colonic tumors. *Cancer* 61(5): 1009-1014, 1988
- 4) Westra WH, Baas IO, Hruban RH, et al: K-ras oncogene activation in atypical alveolar hyperplasias of the human lung. *Cancer Research* 56(9): 2224-2228, 1996
- 5) Rao SK, Fraire AE: Alveolar cell hyperplasia in association with adenocarcinoma of lung. *Mod Pathol* 8(2): 165-169, 1995
- 6) Ohshima S, Shimizu Y, Takahama M: Detection of c-Ki-ras gene mutation in paraffin sections of adenocarcinoma and atypical bronchioloalveolar cell hyperplasia of human lung. *Virchows Arch* 424(2): 129-134, 1994
- 7) Shimosato Y, Miller RR: Biopsy interpretation of the lung. New York, Raven Press, 1994
- 8) Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319(9): 525-532, 1988
- 9) Shimosato Y, Suzuki A, Hashimoto T, et al: Prognostic implications of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancers. *Am J Surg Pathol* 4(4): 365-373, 1980
- 10) Eto T, Suzuki H, Honda A, Nagashima Y: The changes of the stromal elastotic framework in the growth of peripheral lung adenocarcinomas. *Cancer* 77(4): 646-656, 1996

- 11) Takise A, Kodama T, Shimosato Y, Watanabe S, Suemasu K: Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 cm in diameter. *Cancer* 61(10): 2083-2088, 1988
- 12) Yamashiro K, Yasuda S, Nagase A, Hirata T, Nojima T, Nagashima K: Prognostic significance of an interface pattern of central fibrosis and tumor cells in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Hum Pathol* 26(1): 67-73, 1995
- 13) Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al: Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 75(12): 2844-2852, 1995
- 14) Koga T, Hashimoto S, Sugio K, et al: Lung adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma component is frequently associated with foci of high-grade atypical adenomatous hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 117(3): 464-470, 2002
- 15) Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al: The prognosis of resected lung carcinoma associated with atypical adenomatous hyperplasia: a comparison of the prognosis of well-differentiated adenocarcinoma associated with atypical adenomatous hyperplasia and intrapulmonary metastasis. *Cancer* 79(8): 1521-1526, 1997
- 16) Logan PM, Miller RR, Evans K, Muller NL: Bronchogenic carcinoma and coexistent bronchioloalveolar cell adenomas. Assessment of radiologic detection and follow-up in 28 patients. *Chest* 109(3): 713-717, 1996
- 17) Nakayama H, Noguchi M, Tsuchiya R, Kodama T, Shimosato Y: Clonal growth of atypical adenomatous hyperplasia of the lung: cytofluorometric analysis of nuclear DNA content. *Modern Pathology* 3(3): 314-320, 1990
- 18) Niho S, Yokose T, Suzuki K, Kodama T, Nishiwaki Y, Mukai K: Monoclonality of atypical adenomatous hyperplasia of the lung [In Process Citation]. *Am J Pathol* 154(1): 249-254, 1999
- 19) Jang HJ, Lee KS, Kwon OJ, Rhee CH, Shim YM, Han J: Bronchioloalveolar carcinoma: focal area of ground-glass attenuation at thin-section CT as an early sign. *Radiology* 199(2): 485-488, 1996
- 20) Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, et al: Peripheral lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Radiology* 220(3): 803-809, 2001
- 21) Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al: Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. *Lung Cancer* 33(1): 17-25, 2001
- 22) Matsuguma H, Yokoi K, Anraku M, et al: Proportion of ground-glass opacity on high-resolution computed tomography in clinical T1 N0 M0 adenocarcinoma of the lung: A predictor of lymph node metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124(2): 278-284, 2002
- 23) Ohde Y, Nagai K, Yoshida J, et al: The proportion of consolidation to ground-glass opacity on high resolution CT is a good predictor for distinguishing the population of non-invasive peripheral adenocarcinoma. *Lung Cancer* 42(3): 303-310, 2003
- 24) Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, Kondo H, Tsuchiya R: "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg* 74(5): 1635-1639, 2002
- 25) Takamochi K, Nagai K, Yoshida J, et al: Pathologic N0 status in pulmonary adenocarcinoma is predictable by combining serum carcinoembryonic antigen level and computed tomographic findings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122(2): 325-330, 2001
- 26) Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Tsubota N: Discrepancy of computed tomographic image between lung and mediastinal windows as a prognostic implication in small lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 76(6): 1828-1832, 2003
- 27) Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, et al: Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 69(3): 893-897, 2000
- 28) Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Shimosato Y, Naruke T: Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? [see comments]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111(6): 1125-1134, 1996
- 29) Asamura H, Suzuki K, Watanabe S, Matsuno Y, Maeshima A, Tsuchiya R: A clinicopathological study of resected subcentimeter lung cancers: a favorable prognosis for ground glass opacity lesions. *Ann Thorac Surg* 76(4): 1016-1022, 2003
- 30) Miller DL, Rowland CM, Deschamps C, Allen MS, Trastek VF, Pairolero PC: Surgical treatment of non-small cell lung cancer 1 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 73(5): 1545-1550; discussion 1550-1551, 2002
- 31) Takizawa T, Terashima M, Koike T, Akamatsu H, Kurita Y, Yokoyama A: Mediastinal lymph node metastasis in patients with clinical stage I peripheral non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113(2): 248-252, 1997
- 32) Cahan WG: Radical lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 39: 555-572, 1960
- 33) Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T: Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac*

*Cardiovasc Surg* 117(6): 1102-1111, 1999

- 34) Ginsberg RJ, Rubinstein LV: Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group [see comments]. *Ann Thorac Surg* 60(3): 615-622; discussion 622-623, 1995
- 35) Yoshikawa K, Tsubota N, Kodama K, Ayabe H, Taki T, Mori T: Prospective study of extended segmentectomy for small lung tumors: the final report. *Ann Thorac Surg* 73(4): 1055-1058; discussion 1058-1059, 2002
- 36) Tsubota N, Ayabe K, Doi O, et al: Ongoing prospective study of segmentectomy for small lung tumors. Study Group of Extended Segmentectomy for Small Lung Tumor [In Process Citation]. *Ann Thorac Surg* 66(5): 1787-1790, 1998

(鈴木健司)

疫学

 発見

 診断

 治療

非小細胞肺癌

## 非小細胞肺癌に対する術前治療

### はじめに

乳がん・子宮がん・結腸がん・胃がんの5年生存率は約80~48%であるのと比較して、肺がんの5年生存率は約12~3%ときわめて低い。この最大の理由は、肺がんでは遠隔転移もしくは局所進行のために切除不能となっていることが大きな要素を占めているが、同時に切除後の再発転移の頻度も高いことも大きな因子である。そのため、過去に多くの術後補助化学療法を行うことが試みられてきた。しかし、その多くは術後補助化学療法の有効性を示すことはできなかった。また、術後に放射線と化学療法を併用することも試みられたが併用効果は証明されなかった。

これら術後化学療法が成功しなかった原因として、術後化学療法のコンプライアンスが低いことがしばしば批判された。この理由は、手術直後であるため化学療法に対する認容性が低いこと、対象症例の中に切除単独でも治癒している症例にまで化学療法を行っていること、その結果患者さんのみならず医師の方にも治療をためらう気持ちがあり、コンプライアンスが低くなっていると考えられる。

そのため、化学療法の効果が明らかに検証できること、全身状態がよいため化学療法に対する認容性が高いこと、投与により腫瘍の縮小が図られ切除が容易になるため完全切除率が増加することなどを期待して、手術前に化学療法を行うことが試みられるようになった。しかし、化学療法剤の効果自体が大きくないため、化学療法施行中に遠隔転移が出現することもあり、当初は切除の対象となりにくい、進行した症例を対象に術前化学療法が行われた。

Pearsonらは術前に縦隔鏡生検が行われ、術後にn2であると証明された症例を検討し、縦隔鏡でn2と診断された症例では縦隔鏡でn2を証明できなかった群と比較して予後が著しく悪いことを報告した<sup>1)</sup>。Martiniらは、臨床病期3a期の症例では3年生存率が7%にしかすぎず手術適応はないと報告している<sup>2)</sup>。最近の報告でも<sup>3)</sup>、CTでn2と判定される症例では手術によって治癒する症例が少ないことから、術前化学療法等による臨床試験の対象とされるようになった。

### ①…初期の術前化学療法 (表1, 2)

Martiniは縦隔リンパ節転移のある症例に対して、MVPを術前に2コース行い77%の奏効率と17%の5年生存が得られたと報告した<sup>4)</sup>。これに続いて、術前化学療法の安全性を確認する試験が行われた。手術関連死亡は、切除単独よりも高くなるが全体の子後から考えると許容範囲であるとして、術前化学療法は急速に定着していった。

術前治療についての、いくつかの臨床試験の結果を表1にまとめた<sup>5~10)</sup>。多くの試験は、術前治療の安全性を担保することが目的として行われた。ほとんどの試験で術前治療の安全性については、いずれも手術死亡が5~7%未満でありfeasibleであると考えられている。その有用性について、5年生存率では20~40%という結果であり、従来の切除単独の成績に比べて良好であると考えられるが、selection biasがかかっ

表1 Classic regimen による術前化学療法

author	treatment	stage	n	CR+PR(%)	resection rate	MST(mo.)
Burke	MVP	ⅢAN2-	39	64%	56%	19
Martini	MVP	ⅢAN2	136	77%	65%	19
Pujor	PE	ⅢAN2	46	82%	72%	24
Elias	PFL	ⅢAN2	34	65%	82%	18
Sugarbaker	PVb	ⅢAN2	74	88%	62%	NR
Iacobell	PEV	ⅢAN2	41	58%	44%	18
Rendina	MVP	T4	57	73%	63%	30%(4 yr.)

表2 New agent による術前化学療法

author	treatment	stage	n	CR+PR(%)	resection rate	MST(mo.)
Voltolini	PG	ⅢAN2(media)	36	70%	50%	8
Yang	PG	Ⅲ	52	63%	69%	19
Cappuzzo	PG	ⅢAN2	129	62%	29%	19
Cigolari	PVn	ⅢB	30	60%	37%	25
De Candis	TJ	ⅢAB	43	45%	29%	15
Betticher	PDoc	ⅢAN2(media)	90	66%	83%	33

ているために本当に有用であるとの結論は得られない。

最近では、新規抗癌剤を用いた術前化学療法がいくつか試みられている<sup>11-16)</sup>。これらのデザインは化学療法後に切除できなければ放射線を行うことになっており、切除率が高くなければ sequential に放射線を追加した成績を報告していることとなり、術前の放射線化学療法による効果を検証していることにはならない。Betticher らは、CDDP+Doc を用いて高い切除率を保ったまま良好な5年生存率を報告した<sup>16)</sup>。Betticher らはこの結果を受けて、手術前にCDDP+Docを投与する際に、放射線を追加することの意義をみる比較試験を開始している。

## ②…比較3層試験 (表3)

初期のⅡ相試験の結果を受けて、米国とスペイン<sup>17-19)</sup>から3つの比較試験が報告された。ⅢA期を対象としn2を多く含む集団で、術前化学療法をする群としない群に無作為に割り付けて比較をしたものである。それぞれの試験において切除単独の成績に隔たりは大きい、いずれも術前化学療法施行群が良好な予後を示したため、どの試験とも中間解析の段階で early stopping になった。この結果の信頼性については、議論のあるところであるが、Roth, Rosell の試験は長期 follow up の結果が後日報告された<sup>20,21)</sup>。長期観察しても術前化学療法が切除単独を上回る結果であった。しかし、何故かその後術前の化学療法は米国では臨床試験としては行われていない。

このころ、わが国でも術前に MVP を2コースしてから切除を行う群と切除単独群との比較試験が行われた<sup>22)</sup>。症例の集積が悪く途中で中断されたが、集積された症例数は Roth, Rosell の試験と同様の一群30例であった。しかし、わが国の比較試験では両群間に全く生存の差は認められなかった。これは、海外における過去の比較試験があまりに少ない症例で行われたことに対する警鐘を鳴らしたものと考えるが、海外とわが国の症例選択の違いや手術の異なりから必ずしも海外では重要視されていない。

表3 術前化学療法のありなしの比較試験

author	treatment	stage	n	CR+PR(%)	MST(mo.)	p-value
Pass	PE-ope-PE	ⅢA, N2	13	62	29	0.095
	ope-PE		14		16	
Rosell	MIP-ope-RT	ⅢA	30	60	26	<0.001
	ope-RT		30		8	
Roth	CEP-ope-CEP	ⅢA	26	35	64	<0.018
	ope		32		11	
Nagai	MVP-ope	ⅢA, N2	30			
	ope		30			
Depierre	MIP-ope-MIP-(RT)	I B~ⅢA	179	64	36	0.11
	ope-(RT)		176		26	

PE: cisplatin+etoposide, ope. operation, RT: radiation, MIP: mitomycin C+ifosfamide+cisplatin, CEP: cyclophosphamide+etoposide+cisplatin

表4 術前放射線化学療法

Source	Stage	n	chemotherapy	RT	Response rate	Resection rate	MST (Survival)
SWOG	ⅢAN2	75	PE×2	45	69%	76%	13mo.
	ⅢB	51			45%	63%	17mo.
Rice	ⅢAN2, ⅢB	42	PE×1	27	57%	79%	21mo.
Choi	ⅢAN2	42	PVF×2	42	73%	93%	28mo.
							37%; 5 yr
Eberhardt	ⅢAN2, ⅢB	94	PE×4	45		53%	20mo.
							18mo.
Friedel	ⅢA, ⅢB	93	PV	36(seq)	69%	64%	24%; 5 yr
Cyjon	ⅢA, ⅢB	57	P-oral etopo.	45	73%	53%	16mo.
				(dailyP)	69%		
De Candis	ⅢA, ⅢB	43	CBDCA+Pac	50	52%	29%	15mo.
DeCamp	ⅢA, ⅢB	105	P+Pac	30(pre)	NA	93%	27mo.
Galletta	ⅢB	39	PF	50	54%	56%	23%; 5yr

### ③…術前放射線化学療法 (表4)

一方、放射線化学療法を併用した後に手術を行う方法で多くのⅡ相試験が行われた<sup>15,23~30)</sup>。表3に結果を表した。術前化学療法と異なり、病期ⅢA期のみならず病期ⅢB期までが対象となることが多い。術後の成績としては、ⅢAとⅢBでそれほど変わらない。しかし、ⅢB症例ではn0症例が選択されていることが多い。そのために、ⅢB期に対する術前放射線化学療法の成績は、ⅢA期と同等かそれ以上の結果が報告されている。N2疾患において、術前化学療法との大きな違いは、縦隔リンパ節が陰性化するDown stageが得やすいことであり、病巣が完全になくなっている確率も高い<sup>27)</sup>。しかし、合併症が多くなることが予想されることや放射線量を多くすれば手術が不要になるのではないかと疑問があり、必ずしも多くの賛同が得られていない。

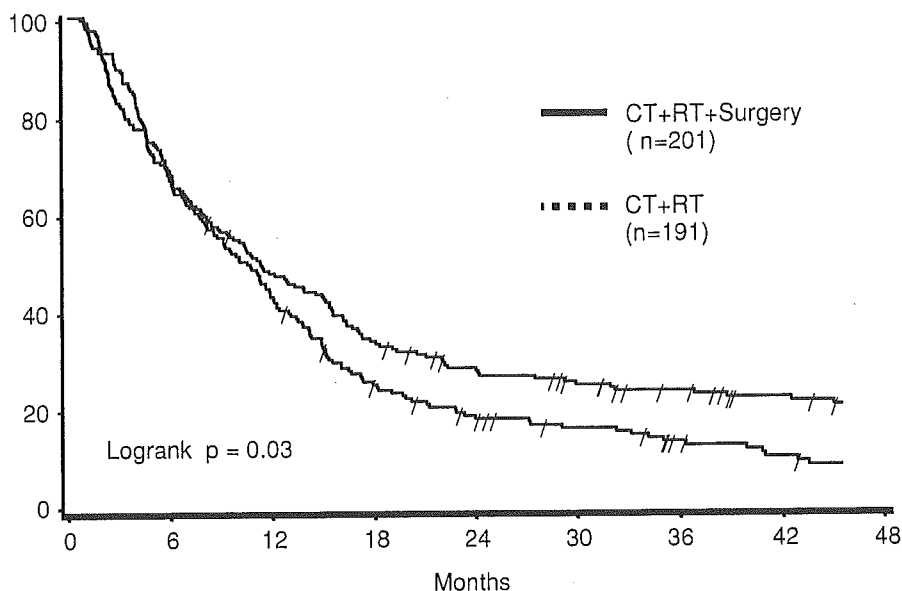


図1 Intergroup 0139/RTOG 9309

#### ④…放射線化学療法に補助的に手術を追加する意義をみる試験 (図1)

切除不能の局所進行肺癌に対しては、放射線と化学療法の併用が現在標準治療とされている。ただし、切除可能かどうかは症例間、病院間でのばらつきが大きい。そこで、ぎりぎり切除可能な症例に対して放射線化学療法後に手術を追加する意義があるかどうかについての比較試験が行われた。臨床病期3A非小細胞肺癌を対象とし、まずCDDP+VP-16を2コースと放射線治療45Gyを同時併用する。その後、手術をするか追加で放射線治療を行うかを無作為割付した。480例ほどが登録された。放射線追加群では治療関連死亡はほとんどみられなかったが、切除群において7% (14例) の治療関連死亡があった (特に片肺全摘症例がそのうち12例を占めていた)。このため、無再発生存では両群間に有意差が認められたが、全体の生存では両群間に差は認められなかった。治療関連死亡の主なものは、肺全摘後のARDSであった。この結果から、切除の意義があるとするか否かについての見解は分かっている。肺全摘まで必要としない症例を選択するか、または気管支形成術や肺動脈形成術を用いることで肺全摘術を避けるような術式選択が行われれば、切除群の予後がよくなる可能性はあるが、このような症例を対象とした場合には手術を追加する意義は少ないと考えられている。

ただし、この試験の対象となった症例はmarginally respectable n2症例であったため、確実に切除可能なn2症例を対象に術前化学療法と術前放射線化学療法の比較試験が現在米国で企画されつつある。

#### ⑤…早期肺癌を対象とした術前治療

ごく最近に、より早期の症例を含んだ群を対象として術前化学療法の有効性についての比較試験が報告された。Depierreらは、IB~IIIAまでの症例を対象に、術前化学療法に続いて切除をするものと手術単独を比較した<sup>31)</sup>。結果は、奏効率は64%と高く、全体では予後に差を認めなかったが、c-n0~1のサブセットでは術前化学療法施行群の方が良好であった (図2)。Pisterらは、stage IB~IIを対象にCBDCA+Pacを行った後手術を行うII相試験を行った<sup>32)</sup>。56%の症例でPRが得られ、86%で完全切除が行われた。2%の治療関連死亡がみられたが、6%で病理学的にCRが得られた。この結果を受けて、より早期の症例を対象とした切除単独と術前治療後の切除との比較試験が各国で企画され進行中である。米国ではCBDCA+Pac



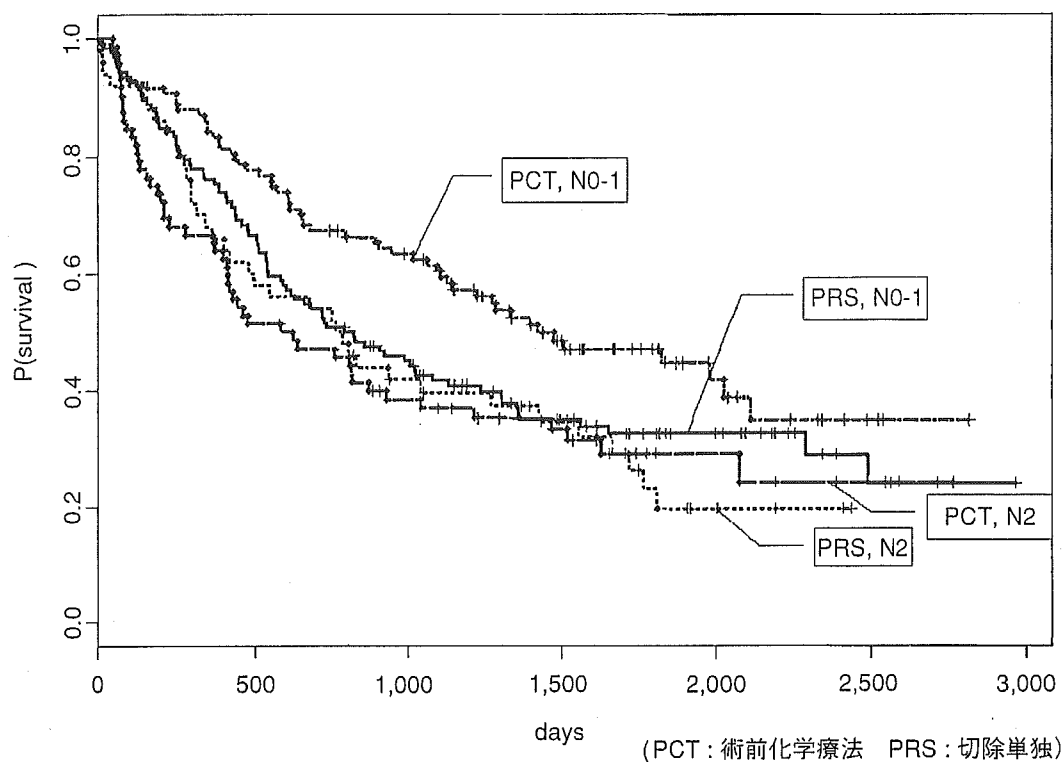


図2 Deppere らの比較試験におけるリンパ節転移別にみた全生存率

を術前に3コース行う群と切除単独の比較試験が進行中であった(S-9900)。

この間に、術後化学療法の有効性が世界規模の大きな比較試験で証明され<sup>33)</sup>、さらに新規抗がん剤を使用した早期症例に対する術後化学療法の有効性が非常に高い効果を示すことがASCO2004で示された<sup>34,35)</sup>。その結果、術前治療の有効性を検討する比較試験において切除単独を標準治療におくことの倫理性が問われるため、S-9900は症例集積半ばにして急遽中止された。この結果は来年のASCOで報告される運びである。

これ以外にも、世界中でstage I B~IIを対象とした術前化学療法のありなしの比較試験が行われており、その結果が待たれるところである。しかし、今回のASCO2004で90年代のNew drugのcombinationによる術後化学療法で報告されたhazard ratio 0.66以上の成績を期待することは困難のように考えられる。

## ⑥…今後の展望

わが国でも、比較的早期症例を対象に術前化学療法を行う試験が現在計画されていたが、ASCO2004での術後化学療法が有効であることが示されたため計画の変更を余儀なくされ、術後補助化学療法としてのnew doublet vs. UFTの比較試験を作成中である。

海外では術前術後にかかわらず、分子標的薬剤を用いた集学的治療が話題の中心になっており、術前に化学療法とBevacizumabを併用することの有用性を検討する試験が行われている。残念ながらわが国では、新しい分子標的薬剤の許認可が遅れており規制当局の柔軟な対応が望まれるところである。

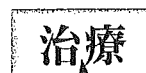
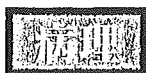
### 文 献

- 1) Pearson FG, NC DeLarue R Ilves, et al: Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83(1): 1-11, 1982
- 2) Martini N, BJ Flehinger MB Zaman, et al: Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal

- lymph node metastases. *Ann Surg* **198**(3): 386-397, 1983
- 3) Suzuki K, K Nagai J Yoshida, et al: The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status. *J Thorac Cardiovasc Surg* **118**(1): 145-153, 1999
  - 4) Martini N, MG Kris, BJ Flehinger, et al: Preoperative chemotherapy for stage IIIa(N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* **55**(6): 1365-1373, discussion 1373-1374, 1993
  - 5) Burkes RL, RJ Ginsberg, FA Shepherd, et al: Induction chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin for stage III unresectable non-small-cell lung cancer: results of the Toronto Phase II Trial. *J Clin Oncol* **10**(4): 580-586, 1992
  - 6) Pujol JL, M Hayot, P Rouanet, et al: Long-term results of neoadjuvant ifosfamide, cisplatin, and etoposide combination in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Chest* **106**(5): 1451-1455, 1994
  - 7) Sugarbaker DJ, J Herndon, LJ Kohman, et al: Results of cancer and leukemia group B protocol 8935. A multiinstitutional phase II trimodality trial for stage III A(N2) non-small-cell lung cancer. Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgery Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* **109**(3): 473-483, discussion 483-485, 1995
  - 8) Elias AD, AT Skarin, T Leong, et al: Neoadjuvant therapy for surgically staged III A N2 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* **17**(1): 147-161, 1997
  - 9) Iacobelli S, L Irtelli, R Sacco, et al: A phase II study of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin epirubicin and VP-16 for stage III unresectable non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* **18**(3B): 2081-2084, 1998
  - 10) Rendina EA, F Venuta, T De Giacomo, et al: Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* **117**(2): 225-233, 1999
  - 11) Voltolini L, L Luzzi, C Ghiribelli, et al: Results of induction chemotherapy followed by surgical resection in patients with stage III A(N2) non-small cell lung cancer: the importance of the nodal down-staging after chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg* **20**(6): 1106-1112, 2001
  - 12) Yang CH, CM Tsai, LS Wang, et al: Gemcitabine and cisplatin in a multimodality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* **86**(2): 190-195, 2002
  - 13) Cappuzzo F, G Selvaggi, V Gregorc, et al: Gemcitabine and cisplatin as induction chemotherapy for patients with unresectable Stage III A-bulky N2 and Stage III B nonsmall cell lung carcinoma: an Italian Lung Cancer Project Observational Study. *Cancer* **98**(1): 128-134, 2003
  - 14) Cigolari S, C Curcio, A Maiorino, et al: Cisplatin plus vinorelbine as induction chemotherapy followed by surgery in the treatment of stage III B non-small cell lung cancer. Final results of a multicenter phase II study. *Anticancer Res* **23**(2C): 1803-1809, 2003
  - 15) De Candis D, SC Stani, P Bidoli, et al: Induction chemotherapy with carboplatin/paclitaxel followed by surgery or standard radiotherapy and concurrent daily low-dose cisplatin for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Am J Clin Oncol* **26**(3): 265-269, 2003
  - 16) Betticher DC, SF Hsu Schmitz, M Totsch, et al: Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage III A pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* **21**(9): 1752-1759, 2003
  - 17) Pass HI, HW Pogrebniak, SM Steinberg, et al: Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* **53**(6): 992-998, 1992
  - 18) Roth JA, F Fossella, R Komaki, et al: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage III A non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* **86**(9): 673-680, 1994
  - 19) Rosell R, J Gomez-Codina, C Camps, 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* **330**(3): 153-158, 1994
  - 20) Roth JA, EN Atkinson, F Fossella, et al: Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage III A non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* **21**(1): 1-6, 1998
  - 21) Rosell R: New approaches in the adjuvant and neoadjuvant therapy of non-small cell lung cancer, including docetaxel (Taxotere) combinations. *Semin Oncol* **26** (3 Suppl 11): 32-37, 1999
  - 22) Nagai K, R Tsuchiya, T Mori, et al: A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage III A N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg* **125**(2): 254-260, 2003
  - 23) Albain KS, VW Rusch, JJ Crowley, et al: Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages III A(N2) and III B non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* **13**(8): 1880-1892, 1995

- 24) Rice TW, DJ Adelstein, A Koka, et al: Accelerated induction therapy and resection for poor prognosis stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* **60**(3): 586-591, discussion 591-592, 1995
- 25) Choi NC, RW Carey, W Daly, et al: Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **15**(2): 712-722, 1997
- 26) Eberhardt W, H Wilke, G Stamatis, et al: Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* **16**(2): 622-634, 1998
- 27) Friedel G, D Hruska, W Budach, et al: Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* **30**(3): 175-185, 2000
- 28) Cyjon A, M Nili, G Fink, et al: Advanced non-small cell lung cancer: induction chemotherapy and chemoradiation before operation. *Ann Thorac Surg* **74**(2): 342-347, 2002
- 29) DeCamp MM, TW Rice, DJ Adelstein, et al: Value of accelerated multimodality therapy in stage IIIA and IIIB non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* **126**(1): 17-27, 2003
- 30) Galetta D, A Cesario, S Margaritora, et al: Enduring challenge in the treatment of nonsmall cell lung cancer with clinical stage IIIB: results of a trimodality approach. *Ann Thorac Surg* **76**(6): 1802-1808, discussion 1808-1809, 2003
- 31) Depierre A, B Milleron, D Moro-Sibilot, et al: Preoperative Chemotherapy Followed by Surgery Compared With Primary Surgery in Resectable Stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* **20**(1): 247-253, 2002
- 32) Pisters KM, RJ Ginsberg, DJ Giroux, et al: Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: A novel approach. Bimodality Lung Oncology Team. *J Thorac Cardiovasc Surg* **119**(3): 429-439, 2000
- 33) Arriagada R, B Bergman, A Dunant, et al: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **350**(4): 351-360, 2004
- 34) Winton TL, R Livingston, D Johnson, et al: A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage IB and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR. 10. *J Clin Oncol* **22**(14S): #7018, 2004
- 35) Strauss GM, J Herndon, MA Maddaus, et al: Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage I B non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* **22**(14S): #7019, 2004

(多田弘人)



## ▽ 小細胞肺癌

# 小細胞肺癌の外科療法 (LD-SCLC の放射線 化学療法後の意義を含む)

## はじめに

小細胞肺癌は、進行が早くかつ転移頻度が高いために予後不良の疾患である。一方で、放射線や化学療法に対しては奏効率が高いが手術適応については疑問があるとされている。近年の抗癌剤や放射線療法の組み合わせによって、はじめて長期生存がみられるようになったが、いまだにコントロールの困難な疾患である。

ところが、治療前に診断がついていないとか、非小細胞肺癌と診断されていた中に切除された症例が時折経験される。これらの成績は必ずしも不良ではない。これらをふまえて、小細胞肺癌の切除の意義はいかにあるべきかについて述べる。

## 1 小細胞肺癌の治療の変遷

1960年代に British Medical Research Council において、小細胞肺癌の放射線療法と手術療法の比較が行われた<sup>1,2)</sup>。71人が手術に登録され、73人が放射線治療に登録された。手術群の中間生存期間が199日であったのに対し、放射線治療群の中間生存期間は300日であり ( $p=0.04$ )、5年生存はそれぞれ1人と3人であった。いずれも放射線治療が手術よりも良好な結果であったため、放射線治療が手術よりも勝れていると結論された。その後、化学療法により非常に高い奏効率が得られることが明らかになったことから、治療の原則は化学療法にその軸を移している。

Shields は、Veterans Administration Surgical Oncology Group (VSAOG) の4つの術後補助化学療法の試験の中に含まれていた小細胞肺癌切除症例148例を解析した。結果、T1N1M0で59.5%、T1N1M0で31.3%、T2N0M0で27.9%、T2N0M0で9.0%、T3 or N2では3.6%の5年生存が得られたことを報告した<sup>3)</sup>。そして、nitrogen mustard や cyclophosphamide などによる短期の補助化学療法の効果はみられないが、CCNU と hydroxyurea の長期投与を行うことで予後の改善がみられる可能性があるとして分析した。この分析の中で特筆すべきは、従来小細胞肺癌を限局性と大きくまとめていたものを非小細胞肺癌と同様に TNM 分類で分類し病期の早いものでは手術の可能性があることを証明したことである。

これまでに手術による意義を確認しようとした比較試験は一つしかない<sup>4)</sup>。LCSG が行った限局性小細胞肺癌に対する試験であり、CAV を用いた化学療法を行って、奏効した症例を対象として肺切除と放射線治療を行うか放射線治療単独かの比較試験がなされた。350例が登録され、80%が化学療法に対して奏効したか手術を行うかどうかに登録された症例は144例であった。68例が手術群に割り当てられたが6人は手術せず、非手術群で8人に手術が行われた。うち、58例が切除可能であり、18%が病理学的に遺残を認めなかったが、11%が非小細胞肺癌であった。無作為化された群と比較すると、手術のあるなしによる生存の改善は全く認められず、adjuvant surgery は無効であるとされた。しかし、登録時の eligibility に切除可能であるかどうかが入っていないために、無作為化の対象となった症例の割合があまりにも少なく試験そのも

の Quality について疑問が残った試験であった。

そういった試みを行っている間に、限局性小細胞肺癌の治療については化学療法と放射線療法を併用することがメタアナリシスで確認され<sup>5,6)</sup>、限局性小細胞肺癌の治療の標準はこの組み合わせであり、放射線治療をできるだけ早期に持ってくる必要があるとされてきた。そして、治療前にリンパ節転移のみられない末梢発生の小細胞肺癌のみが手術の適応となると考えられるようになった。

## 2 | 手術に対する背景

限局性小細胞肺癌は現在放射線化学療法が基本とされているが、その生存率は20%内外とされている。放射線化学療法を行っても大半は再発することになる。その再発形式において、局所再発率は30~40%であると報告されている<sup>7,8)</sup>。

病理学的に考えると、WHO分類では、小細胞肺癌は1) oat cell type, 2) intermediate cell type, 3) combined oat cell type と分類されていた。intermediate cell type と oat cell type の鑑別が困難なために、現在では両者を一緒にして small cell carcinoma と呼び、large cell の部分を併せ持つ mixed small cell/large cell carcinoma と combined small cell carcinoma の3つに分類されている。Combined small cell carcinoma は小細胞肺癌の約5~10%をしめるものと考えられており、これに対して化学療法を行うと感受性の少ない非小細胞肺癌のコンポーネントが残存して局所再発の可能性がより高くなる。実際 Shepherd らは限局性小細胞肺癌に対してCRに持ち込めなかったか、CR後に局所再発した28症例に対してサルベージ手術を行った結果を報告している<sup>9)</sup>。切除された標本からは、小細胞肺癌の組織しかみられなかったものは18例であったが、残りの10例は非小細胞肺癌のコンポーネントを含んでおり、とくに6例は非小細胞肺癌のみが残存していた。5年生存が23%にみられたことからサルベージ手術の意義はあると結論している。当時の化学療法剤は現在の薬剤と比較して弱いCAVしか行われておらず、現在の治療方針としてそのまま受け取ることはできないが一つの選択肢であることは間違いないものと考ええる。

もう一つの背景としては、小細胞肺癌の診断の曖昧さがあげられる。小細胞肺癌の細胞は細胞壁が脆弱であるため、生検鉗子による挫滅で細胞の形が損なわれることが多い。そのため、類縁疾患である large cell neuroendocrine carcinoma などとの鑑別が困難なことがしばしば見られる。Hayata の報告によると、切除された小細胞肺癌の約8割が intermediate cell type であり、oat cell type の割合は少なかった。Shepherd は切除症例について中枢発生型と末梢発生型にわけて分析した。対象症例の28/35が非小細胞肺癌として切除されたものであり、画像的に小細胞肺癌を疑わせる症例があまり含まれていないためか、中枢型と末梢型の間で中間生存期間については大きな開きがあったが全体の生存では差が認められなかった<sup>10)</sup>。

現在は intermediate cell type という表現はなくなっているが、JCOG9101で小細胞肺癌と診断された症例の中には、large cell neuroendocrine carcinoma が3割ほど含まれていたとされている (personal communication)。このことは、手術の適応にならない小細胞肺癌と切除可能な小細胞肺癌との間に、何らかの性質の違いがように考えられるが、それを明らかにする分子生物学的証拠は現在の所存在していない。

## 3 | 術後化学療法

先ほど述べたように Shields らは肺癌切除後に化学療法を行うことを検討し、小細胞肺癌では症例数が少ないため統計学的有意差は認められないが補助化学療法が有効であることを示唆した<sup>3)</sup>。Shepherd らは63例の小細胞肺癌切除例を対象に、主にCAVを6コース投与することを行った(化学療法の内容は他のものも含まれる)。一部では胸部放射線や予防的全脳照射も行われた。中間生存期間は83週で、5年生存は31%と報告されているが、症例集積期間が11年で最短の観察期間は1年余と短いため確実なデータとは言い難いが、中間生存期間と5年生存はstage Iで191週と48%と優れていた<sup>11)</sup>。しかし、stage IIとIIIの5年

表 1 手術先行による切除成績

Author	No. 5-yr	Adjuvant chemo.	Stage I	Stage II	Stage III	total
Shields <sup>3)</sup>	No.	Various chemo.	49	55	28	132
	5-yr		51%	20%	3%	28%
Hayata <sup>16)</sup>	No.	Various chemo.	27	6	39	72
	5-yr		26%	17%	0%	11%
Meyer <sup>17)</sup>	No.	Various chemo	6	4	10	30
	5-yr		>50%	50%	0	
Shepherd <sup>11)</sup>	No.	CAV	19	24	20	63
	5-yr		48%	24%	24%	31%
Karrer <sup>18)</sup>	No.	Chemo+-RT	63	54	40	170
	5-yr		61%	35%	35%	
Maccharini <sup>19)</sup>	No.	Cyclophosphamide, epirubicin, etoposide	26		13	42
	5-yr		52%		14%	36%
Tsuchiya <sup>13)</sup>	No.	PE	40	8	18	61
	5-yr		73~67%	38%	39%	57%

CAV: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, PE; CDDP, etoposide

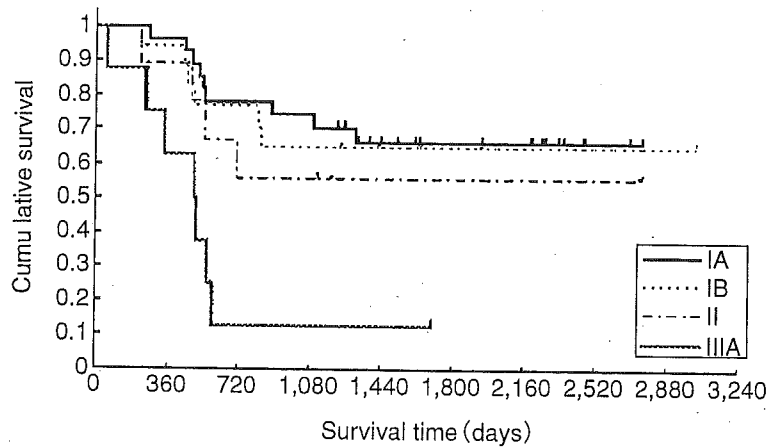


図 1 JCOG9101 における臨床病期からみた切除+補助化学療法成績<sup>13)</sup>

生存はいずれも 24% であり、満足の行くものではなかった。その他にも多くの術後化学療法についての報告がなされているが、いずれも長い年月にわたる症例の集積がなされたものを retrospective に検討したものであり、術後化学療法の意義をみたのかどうかの信頼性には欠けるものとする。また、これらの症例は、切除後に初めて小細胞肺癌と診断されたものであるため decision making には寄与することはない。一方、Shah らは<sup>12)</sup>小細胞肺癌と診断され切除可能と判断された 30 例のうち 28 例を手術して術後化学療法を行わなかった。全体の 5 年生存は 43% であり、症例を選べば手術可能であるとしている。これらの症例はほぼ末梢発生の小細胞肺癌であり、これに補助化学療法を行わなくて良いということにはならない。

わが国で行われた JCOG の小細胞肺癌に対する CDDP+etoposide (PE) を用いた補助化学療法の試験でも、切除可能と判断された stage I の小細胞肺癌と切除後に初めて小細胞肺癌と診断された症例が混在している。しかし、その全体の成績は 5 年生存で 57% と良好であり、特に臨床病期 stage IA, IB の 5 年生存はそれぞれ 73% と 67% であった (図 1)。観察期間が十分であることや、prospective な臨床試験であり、staging の正確性を含め、データの信頼性は高い。一方で、c-stage III とされた症例の 5 年生存が 13% とい

る  
治  
末  
  
で  
  
om-  
見在  
cell  
は小  
非小  
細胞  
った  
あ  
残存  
化学  
るこ  
  
弱で  
cell  
切除  
pherd  
として  
と末梢  
  
れた症  
d com-  
らかの  
  
数が少  
らは 63  
のもの  
生存は 31  
とは言  
II の 5 年

表 2 術前化学療法による治療成績

Author	No. 5-yr	Adjuvant	Stage I	Stage II	Stage III	total
Shepherd <sup>20)</sup>	No.	CAV/PE	7	9	22	72
	5-yr		70%	35%	15%	(38 切除)
Lad <sup>4)</sup>	No.	CAV				70
	5-yr					20% (2-yr)
Eberhardt <sup>14)</sup>	No.	PE	40	8	18	61
	5-yr		73~67%	38%	39%	57%

CAV: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, PE; CDDP, etoposide

うのは放射線化学療法単独の成績と比較すると満足の行くものとはいえず、こういった集団は治療前診断が  
ついていれば切除を行わず標準的放射線化学療法を行うことが望ましいであろう<sup>13)</sup>。

#### 4 | 術前化学療法

ShepherdらはCAVと一部PEを用いた術前化学療法を行った後、手術を行うことを試みた<sup>11)</sup>。対象は  
中核型の小細胞肺癌で末梢型の症例は除外され、72例が登録された。化学療法による奏効率は80%であっ  
たが手術を行ったのが57例で、切除可能であったのは38例(52%)にしかなかった。完全切除され  
た症例では術後に胸部放射線治療が行われた。切除可能だった症例では91週の間生存と36%の5年生存  
が得られたが、切除不能群の間生存期間は51週でしかなかった。特に、術後stage I (n=7)では70%  
近い5年生存を予後を示したが、stage II~IIIの予後は不良であり化学療法後の切除は適当でない結論し  
ている。大半の症例がCAVを投与されており、放射線治療は切除後であることを考慮すると、現在の標準  
的治療と比べると治療のintensityはかなり低いと評価せざるを得ない。

EberhardtらはPEによるchemotherapy後(stage IB~IIA)もしくはchemo-radiation後(stage IIB-  
III)に残存病巣を切除する2相試験を行った。1991-1995年の間に46症例が登録され、12例がstage IIB-  
IIAで、34例がstage IIB~IIIであった。うち32例に手術が計画されたが、実際に手術されたのは24例  
で、完全切除されたのは23例であった。大半がIII期であったにもかかわらず中間生存期間で36カ月、5年  
生存で46%であったと報告した<sup>14)</sup>。完全切除された23例の5年生存は63%で、非切除(1例の非完全切  
除を含む)の5年生存は22%であった。ルーチンにprophylactic cranial irradiationを30 Gy行っていたに  
もかわらず、完全切除症例の23例中9例に再発がみられ、そのうち8例が中枢神経系のみの再発であっ  
た。今試験はstage IAは除外してあることであり、それ以上の病期でこのような成績が得られたことはで  
特筆すべきことである。

#### 5 | 今後検討が必要な課題

小細胞肺癌が切除後に判明した場合、どんな補助化学療法をどれだけ行わなければならないかということ  
については症例数が少ないために、比較検討できていないし、今後も不可能であろう。ただし、非切除例で  
の抗腫瘍効果を勘案すると補助化学療法が有効であることは、確かであるといって良いと考える。小細胞肺  
癌化学療法の実践としては、現在わが国ではCDDP+CPT-11であると考えられている<sup>15)</sup>。そのため、術  
後補助化学療法としてCDDP+CPT-11を用いることが予後の改善につながるかどうかを検討する必要が  
あろう。しかし、それが現在標準と考えられているPEを凌駕することができるかどうかについての比較試  
験を行うことは症例数から考えて非常に困難であると思われる。症例数が少ないことから海外とのinter-  
group studyを考慮するにしても、米国ではCDDP+CPT-11がPEを凌駕するという結果が得られていな

いので、その証明がなされてからでない共同研究は不可能である。CDDP+CPT11の補助化学療法の相試験を行うことがせいぜいと考えるが、小細胞肺癌の診断基準が少しずつ変化しているため、過去の試験と成績を比較することはできないであろう。

一方、より進行した症例にPEなどによる術前放射線化学療法に手術を付け加えることが良好であるとEberhardtらは主張しているがそれを再現した報告はなく、また手術を追加することが予後の改善につながるかどうかについてのコンセンサスはない。放射線化学療法後に手術を追加することの意義をみる比較試験が西日本胸部臨床腫瘍研究機構で現在進行中であるが、症例の集積が少なく試験が終了するのが危ぶまれている。

臨床病期IAの末梢型症例は現在では手術後に補助化学療法を行うことが原則とされているが、手術前に化学療法をすることの意義についてのデータはほとんどなく、今後残された課題であろう。

## 文 献

- 1) Comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. First report to the Medical Research Council by the working-party on the evaluation of different methods of therapy in carcinoma of the bronchus. *Lancet* 5 2(7471): 979-986, 5(2): 979-986, 1966
- 2) Fox WSJ: Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up. *Lancet* 2(7820): 63-65, 1973
- 3) Shields TW, et al: Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84(4): 481-488, 1982
- 4) Lad T, et al: A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 106(6 Suppl): 320S-323S, 1994
- 5) Pignon JP, et al: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 327(23): 1618-1624, 1992
- 6) Warde P, D Payne: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 10(6): 890-895, 1992
- 7) Turrisi AT, 3rd, et al: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 340(4): 265-271, 1999
- 8) Takada M, et al: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 20(14): 3054-3060, 2002
- 9) Shepherd FA, et al: Is there ever a role for salvage operations in limited small-cell lung cancer?. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101(2): 196-200, 1991
- 10) Shepherd FA, et al: Reduction in local recurrence and improved survival in surgically treated patients with small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86(4): 498-506, 1983
- 11) Shepherd FA, et al: Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 6(5): 832-838, 1988
- 12) Shah SS, J Thompson, P Goldstraw: Results of operation without adjuvant therapy in the treatment of small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 54(3): 498-501, 1992
- 13) Tsuchiya R, et al: Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 129(5): 977-983, 2005
- 14) Eberhardt W, et al: Prognostically orientated multimodality treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages IB to III B: long-term results of a phase II trial. *Br J Cancer* 81(7): 1206-1212, 1999
- 15) Noda K, et al: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346(2): 85-91, 2002
- 16) Hayata Y, et al: Surgical indications for small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 8: 93, 1978
- 17) Meyer JA, et al: Adverse prognostic effect of N2 disease in treated small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88(4): 495-501, 1984
- 18) Karrer K, et al: The importance of surgery as the first step in multimodality treatment of small cell bronchial carcinoma.

斤が

表は  
あっ  
され  
生存  
70%  
論し  
票準

IB-  
IB-  
4例  
5年  
全切  
たに  
あっ  
はで

こと  
例で  
胞肺  
術  
要が  
較試  
inter-  
いな



- ma. The ISC Lung Cancer Study Group. *Int J Clin Pharmacol Res* **10**(5): 257-263, 1990
- 19) Macchiarini P, et al: Surgery plus adjuvant chemotherapy for T1-3N0M0 small-cell lung cancer. Rationale for current approach. *Am J Clin Oncol* **14**(3): 218-224, 1991
- 20) Shepherd FA, et al: A prospective study of adjuvant surgical resection after chemotherapy for limited small cell lung cancer. A University of Toronto Lung Oncology Group study. *J Thorac Cardiovasc Surg* **97**(2): 177-186, 1989

(多田弘人)

# Microwave Coagulation Therapy in Canine Peripheral Lung Tissue<sup>1</sup>

Kinya Furukawa, M.D., Ph.D.,\*<sup>2</sup> Toyoaki Miura, M.D., Ph.D.,\* Yasuhumi Kato, M.D.,†  
Shinya Okada, M.D., Ph.D.,‡ Hidemitsu Tsutsui, M.D., Ph.D.,† Hideaki Shimatani, M.D., Ph.D.,†  
Naohiro Kajiwara, M.D., Ph.D.,† Masahiro Taira, M.D.,\* Makoto Saito, M.D., Ph.D.,\* and  
Harubumi Kato, M.D., Ph.D.†

\*Department of Thoracic Surgery, Kasumigaura Hospital, Tokyo Medical University, 3-20-1 Chuo Ami-machi, Inashiki-gun, Ibaraki 300-0395, Japan; †First Department of Surgery, Tokyo Medical University, 6-7-1 Nishi-shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan; ‡Second Department of Pathology, Tokyo Medical University, 6-7-1 Nishi-shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

Submitted for Publication May 9, 2004

## INTRODUCTION

**Background.** New modalities for local treatments that destroy tumor effectively but which are less invasive and less damaging to normal lung tissue must be developed for patients who are unable to undergo even video-assisted thoracic surgery (VATS) due to poor cardiopulmonary function, severe adhesion, or advanced age, etc. We evaluated the use of microwave coagulation therapy (MCT), which has been used successfully for coagulation of hepatic tumors, in normal canine lung tissue to evaluate its efficacy and safety.

**Materials and methods.** Measurements of thermal response and coagulation area and histological examinations after microwave coagulation were performed in normal canine lung tissue.

**Results.** The temperature in normal canine lung tissue increased to 90–100°C at 5 mm from the electrode after 60 s and 70–80°C at 10 mm after 90 s at 40 or 60 W. The coagulation area was approximately 20 mm in diameter at 40 W and 60 W. Histological analysis demonstrated thickening of collagen fiber shortly after coagulation, stromal edema and granulation tissue after 3 months, and, finally, scar tissue was seen after 6 months.

**Conclusions.** Microwave coagulation therapy (MCT) is a useful modality for minimally invasive therapy in peripheral lung tumors. © 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

**Key Words:** microwave coagulation; MCT, PMCT, ablation; lung tumor; peripheral lung cancer.

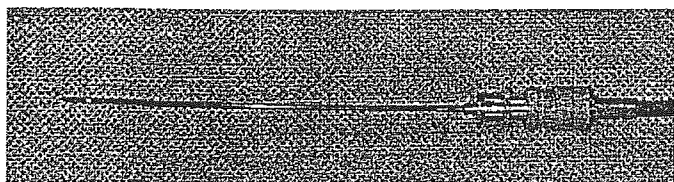
Recently, the problem of population aging on a global scale is calling for minimally invasive therapies providing good quality of life (QOL) and activity of daily living (ADL). Many investigators are looking into the problems of poor cardiopulmonary function as a result of advanced age, previous surgery, and/or synchronous or metachronous carcinoma. Meanwhile, the detection rate of early-stage carcinoma or precancerous lesions has increased due to recent advances in medical technology. In the field of chest diseases, the detection rate of tiny tumors in the peripheral lung, such as early-stage lung cancer, small metastases, or atypical adenomatous hyperplasia (AAH) has increased with the increasing use of high-resolution CT scans. Video-assisted thoracic surgery (VATS) usually is used for many of these cases. However, we believe that less-invasive therapy is necessary for patients who are inoperable due to poor cardiopulmonary function, severe adhesion, or advanced age.

There is, therefore, a need for local treatment that effectively destroys tumor but is minimally invasive and less damaging to normal tissue than surgery. In the present study, we focused on microwave coagulation therapy (MCT), which has successfully been used to coagulate hepatic tumors [1–4]. The mechanism of coagulation is dielectric heating, *i.e.*, frictional heat of water molecules. Since the dielectric heat energy cannot be generated in the presence of air, selective tumor damage may be achieved and damage to the surrounding normal air-filled lung tissue may be limited. To assess the application of PMCT for lung tumors, we evaluated its efficacy and safety in experimental studies.

<sup>1</sup> The authors wish to thank Assistant Professor R. Breugelmanns and Professor J. P. Barron of the International Medical Communications Center of Tokyo Medical University for their support in reviewing this manuscript.

<sup>2</sup> To whom correspondence and reprint requests should be addressed at Department of Thoracic Surgery, Tokyo Medical University, Kasumigaura Hospital, 3-20-1 Chuo, Ami-machi, Inashiki-gun, Ibaraki 300-0395, Japan. E-mail: k-furu@tokyo-med.ac.jp.





**FIG. 1.** A specially designed single-needle electrode, 150 mm in length and 1.6 mm in diameter, was inserted 20 mm into the normal lung.

## MATERIALS AND METHODS

### Measurements of Thermal Response

Animal studies were performed with the approval of the Institutional Committee for Ethical Research Animal Care. Adult beagles (10-15 kg) were given artificial respiration under general anesthesia with 30 mg/kg of phentobarbital sodium intravenously and placed in the left lateral recumbent position. Using an aseptic technique, thoracotomy was performed through the 5th intercostal space. A specially designed single-needle electrode (MD-16CBT-10/150, Azwell, Osaka, Japan, Fig. 1) that is 150 mm in length and 1.6 mm in diameter was inserted 20 mm into the normal lung. Then, tissue coagulation was performed using a microwave generator (Microtaze HSD-20W, Azwell, Fig. 2) that emitted 2450 MHz microwaves of 12 cm wavelength at a power output of 20, 40, and 60 W for 4 min. Temperature change was continuously monitored for 4 min using a K-type electric thermometer at 5 mm and 10 mm from the electrode with a sensor inserted 10 mm into the normal lung. The data of temperature were plotted for every 15 s. Measurements of temperature change were performed three times in each condition. Three beagles were used for this study.

### Measurements of Coagulation Area

Microwave electrodes were inserted into normal lung tissue of beagles using the same procedure as mentioned above. Microwave coagulation was performed three times under each condition at power outputs of 20, 40, and 60 W for 1, 2, 3, and 4 min. Three beagles were used for this study. Shortly after microwave coagulation, the beagles were euthanized with an intravenous phentobarbital sodium overdose and pneumonectomy was performed. The resected canine lungs were inflated with bubbling air and 10% buffered formalin from the bronchial stump using an enema syringe pump and preserved in 10% buffered formalin for tissue fixation.

Under the same conditions, microwave coagulation was performed for normal human fresh lung tissue after resection of central type lung carcinoma, inflated with bubbling air using an enema syringe pump from the bronchial stump. Coagulation was performed once under each condition using two fresh lung lobes after resections. Informed consent was obtained in all cases. Tissue fixation was performed in the same manner as in the animal experiment.

The fixed lung tissue was transected perpendicular to the direction of the inserted electrode. The longest dimension of the maximum coagulation area of fixed lung tissue was measured.

### Histological Examinations after Microwave Coagulation

Microwave coagulations were performed in three beagles at a power output of 40 W for 3 min. One beagle was euthanized with an intravenous phentobarbital sodium overdose immediately, and the other two beagles were followed up to assess histological change of the coagulated tissue. The normal activity and condition of each beagle was monitored daily. These beagles were euthanized at 3 and 6 months after the procedure. Histological changes of normal lung

tissue immediately, 3 and 6 months after microwave coagulation were investigated by H-E staining and Elastica von Gieson staining.

### Statistical Analysis

Data were expressed as means  $\pm$  standard deviations (SD), and statistical analyses were done using Student's *t* test with computer software (Microsoft Excel, version 2002). A *P* value of less than 0.05 was considered to indicate a statistically significant difference.

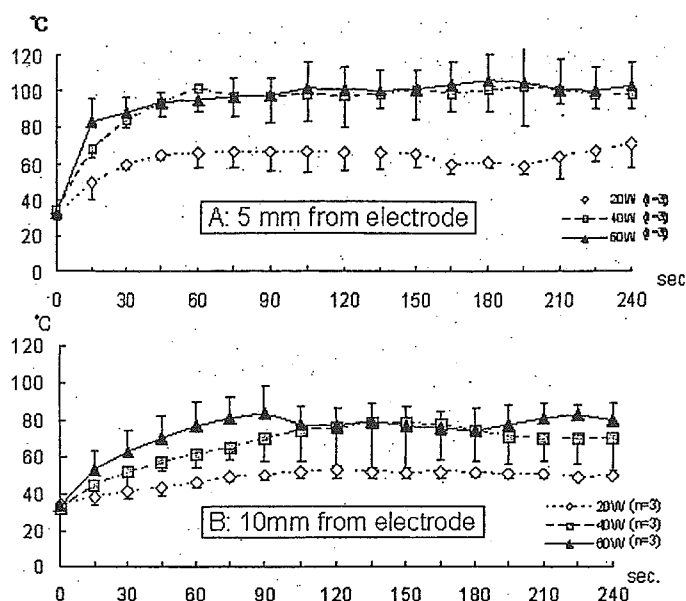
## RESULTS

### Measurements of Thermal Response

The data of thermal response of normal canine lung tissue to microwave coagulation is shown in Fig. 3. At 5 mm from the electrode (Fig. 3A), the temperature rose rapidly over 80°C (15 s for 60 W:  $83.1 \pm 13.0^\circ\text{C}$ ; 30 s for 40 W:  $83.9 \pm 3.4^\circ\text{C}$ ), and thereafter the temperature reached a plateau around 90-100°C at both 40 and 60 W. There was no significant difference between the two groups for each time point. At 20 W, the temperature rose gradually to only 65°C and reached a plateau. At 10 mm from the electrode (Fig. 3B), the temperature rose gradually to 70°C (45 s for 60 W:  $70.6 \pm 11.6^\circ\text{C}$ ; 90 s for 40 W:  $70.9 \pm 13.0^\circ\text{C}$ ), and thereafter the temperature reached a plateau around 80°C at 40 and 60 W. There was no significant difference between the two groups for each time point. At 20 W, the temperature rose to only 50°C after 90 s and reached a plateau. It appeared that 20 W was not enough for coagulation. The same thermal re-



**FIG. 2.** Microwave coagulation was performed using a microwave generator that emitted 2450 MHz microwaves of 12 cm wavelength at a power output of 20, 40, and 60 W.



**FIG. 3.** (A) At 5 mm from the electrode, the temperature rose rapidly to 85°C (for 15 s at 60 W and 30 s at 40 W). The temperature reached a plateau around 90-100°C at 40 and 60 W. There was no significant difference between 40 and 60 W for each time point. (B) At 10 mm from the electrode, the temperature rose gradually to 70°C (45 s at 60 W and 90 s at 40 W). The temperature reached a plateau around 80°C at 40 and 60 W. There was no significant difference between 40 and 60 W for each time point.

sponse was obtained in the two groups of 40 W and 60 W at same distances from the electrode.

**Measurements of Coagulation Area**

The data of the diameter of the maximum coagulation area in the animal model is shown in Fig. 4. The maximum coagulation area increased with increased power and coagulation time. The diameter of the maximum coagulation area was 18.3 ± 10.4 mm at 40 W for 4 min and 21.7 ± 2.9 mm at 60 W for 4 min. There was no significant difference in the coagulation area at each time period when using 40 W and 60 W.

The diameter of the maximum coagulation area in normal human fresh lung tissue after resection of central-type lung cancer is shown in Fig. 5. The maximum coagulation area increased with increased power and coagulation time until 3 min. After 3 min, the diameter of the maximum coagulation area was 25 mm at 40 W and 26 mm at 60 W. At 40 and 60 W for 4 min, the diameter of the maximum coagulation area shrank to 15 mm. There was no difference between 40 and 60 W for each period of coagulation.

**Histological Examinations after Microwave Coagulation**

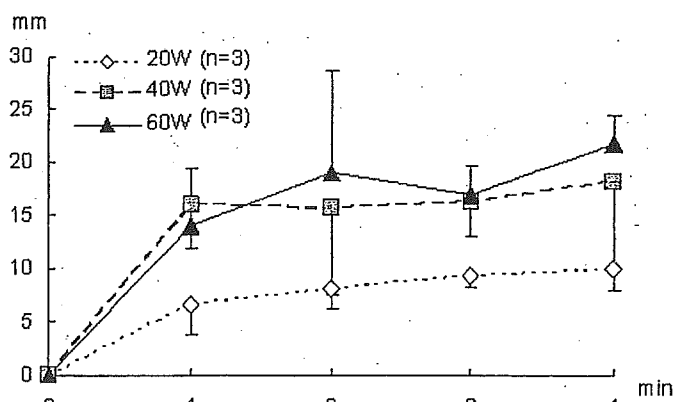
All beagles tolerated the procedure well. During 6 months of follow up to assess histological change of the coagulated tissue, the normal activity and condition of each beagle was monitored daily. There was no death

due to serious complications such as hemoptysis or pneumothorax during the period.

The histological changes after microwave coagulation are shown in Fig. 6. Histological findings shortly after microwave coagulation showed degeneration and thickening of collagen fiber and exfoliation and ulceration of bronchial epithelium surrounding the electrode. No surrounding bronchioli or veins were destroyed. No blood clots or debris were observed in surrounding veins (Fig. 6A). After 3 months, histological findings showed stromal edema and loose collagen fiber, immature neoangiogenesis, progression of bronchial epithelial hyperplasia, infiltration of inflammatory cells at the boundary zone (lymphocyte > plasma cell > neutrophil) between the central coagulation area and normal tissue (Fig. 6B). After 6 months, coagulated tissue became scar tissue that showed disappearance of stromal edema, tight collagen fiber, mature capillaries, disappearance of inflammatory cells, and completion of epithelial hyperplasia (Fig. 6C).

**DISCUSSION**

With the increasing use of high-resolution CT scans, the rate detection of small nodules in the peripheral lung, such as early-stage lung cancer, small metastases, or AAH has increased. Kaneko *et al.* demonstrated that the detection rate of peripheral lung carcinoma by mass screening using CT scan was 0.45% (15 of 3457 examinations), 73% of which were detected by low-dose spiral CT but were not visible on standard chest radiography [5]. Noguchi *et al.* investigated 236 surgically resected small-size peripheral adenocarcinomas measuring 2.0 cm or less in greatest dimension and demonstrated that type A (localized bronchioloalveolar carcinoma: LBAC) and type B (LBAC with foci of structural collapse of alveoli) that showed ground glass opacity (GGO) on CT scanning images demonstrated



**FIG. 4.** The diameter of the maximum coagulation area was 18 mm at 40 W for 4 min and 22 mm at 60 W for 4 min. There was no significant difference between 40 W and 60 W for each coagulation time.