

特集/ここまで進んだ内視鏡診断と治療

肺・胸膜疾患

# Mesothelioma の胸腔鏡所見

瀬戸 貴司<sup>①</sup> 一瀬 幸人<sup>①</sup> 光富 徹哉<sup>②</sup>  
多田 弘人<sup>③</sup> 東山 聖彦<sup>④</sup>

Mesothelioma は壁側胸膜由来の悪性腫瘍で、胸膜（胸腔）に沿った進展、胸壁や隣接臓器に浸潤を来す。Mesothelioma の確定診断は通常のヘマトキシリン・エオジン染色のみならず、calretinine 等の免疫組織診断が必要な場合が多く、胸水細胞診や盲目的な胸膜生検では診断が困難である。胸腔鏡は mesothelioma の病巣を直接観察することが可能で、十分な組織採取による確定診断の向上が期待できる。また、病巣の進展の確認により、CT, MRI, FDG-PET に加え、治療方針の検討や予後を推定するための大切な検査方法である。

## I. 胸腔鏡

1920年代に mesothelioma という疾患概念は確立された。胸腔鏡が mesothelioma に用いられた最初の報告<sup>1)</sup>は1960年代であったが、1980年から広く臨床応用され、現在は mesothelioma の診断には必須の検査となっている。

Mesothelioma の多くの症例は胸腔内に所見が見られ、胸腔鏡を用いることで直接病巣から十分な組織採取が可能である。過去の報告では胸水試験穿刺、胸膜生検の診断率は40%とされ、胸腔鏡を用いた診断率は90%とされている<sup>2)</sup>。胸腔鏡の診断率が100%でない理由として胸膜癒着によりスコープが挿入できない症例があげられる。

臓側胸膜、横隔膜、縦隔を観察することにより、正確な病期診断、その予後の推定や、治療方針を決定することが可能で、また、進行期症例に対して直視下に胸膜癒着剤を散布するなどの、姑息的治療法を行うことも可能である。

## II. 胸腔鏡の手技

胸腔鏡を行う方法として、主に診断を目的とした、先端がフレキシブルな胸腔鏡（一部の施設では気管支内視鏡を応用）を局所麻酔下・人工気胸術下に行う方法<sup>3)</sup>と、全身麻酔・分離換気下に硬性鏡を用いて手術手技として行う方法<sup>4)</sup>が行われている。

局所麻酔下のフレキシブル胸腔鏡では生検鉗子を用いて腫瘍病巣から10ヶ程度の生検を行うことで、診断確定に必要な組織採取が可能で、手術侵襲や医療コストは安い。硬性鏡は一般的には手術室で、ビデオ装置を用いた硬性鏡と2箇所程度のポートを増設し、鉗子操作、完全鏡視下手術で行われる。全身麻酔下の胸腔鏡では壁側胸膜のみならず、臓側胸膜、肺病変の操作も可能である。

## III. Mesothelioma の胸腔鏡所見

### 1. 腫瘍所見

腫瘍部分と炎症部分、正常胸膜の区別は比較的容易である。Mesothelioma の腫瘍部分の胸腔鏡所見として、結節、腫瘤、胸膜肥厚、肥厚性胸膜炎とに分類できる。これらの複数の所見が多発性に存在する場合が多い。

結節：1～10mm程度の結節をいう。これらの広がりを孤立性（図1）、散在性、多発性、瀰漫性（図2）、広範囲型などと表現する。諸家の報告では mesothelioma の胸腔鏡所見として「grape-like appearance」（図3）があげられている。黄白色透明の内容液を持つ癒合性の結節が biopsy で粘稠内容液を出すことを指す。

腫瘤：10mm以上の結節のことを指し、多くの場合、癒合傾向を持っている。

胸膜肥厚：数mmの白色の肥厚性病変を指し、血管新生に乏しく、表面が不整で浸潤性であれば悪

①国立病院機構九州がんセンター呼吸器科部  
②愛知県がんセンター中央病院呼吸器外科  
③大阪市立総合医療センター呼吸器外科  
④大阪府立成人病センター胸部外科

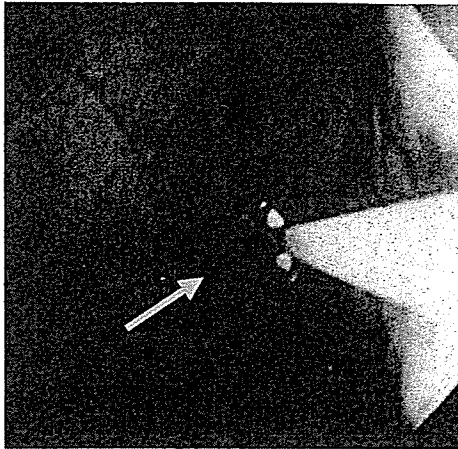


図 1 気管支内視鏡を用いた胸腔鏡検査。孤立性の結節を生検鉗子で生検。複数個の生検が必要になる。孤立性に見えるが注意深い観察で複数の病変が見つかる。



図 2 多発性の結節、腫瘤が認められ、病変の多様性が認められる。

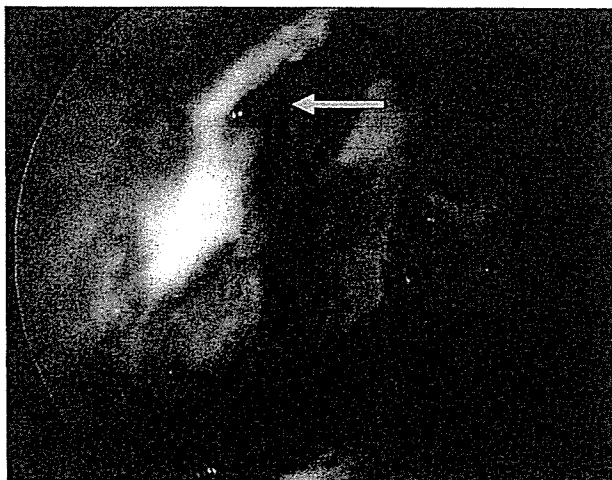


図 3 胸膜プラークに接した部分に“グレープ様”所見を有する結節が認められる。生検にて黄色調液体の流出が確認されることがある。

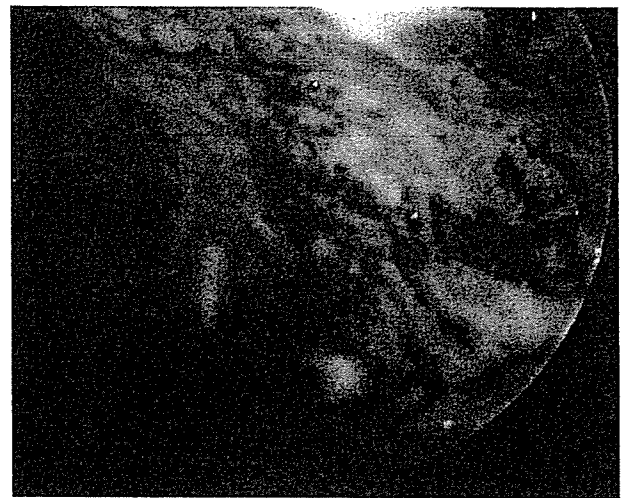


図 4 肥厚性胸膜炎の所見。全体的に赤色調で表面凸凹不正の腫瘤が下部壁側胸膜、横隔膜、縦隔胸膜に浸潤している。

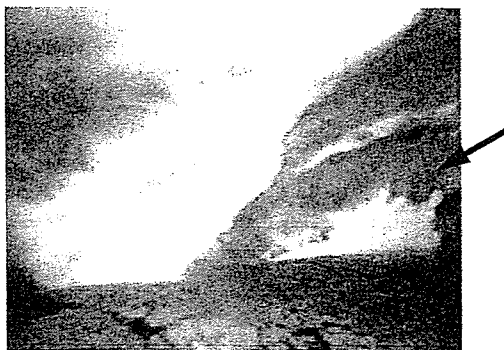


図 5 アスベスト関連胸膜プラーク。真珠様の白色隆起が認められる。これらのアスベスト関連病変に悪性所見を合併したら胸膜中皮腫を疑う。

性所見である。

肥厚性胸膜炎：瀰漫性に表面不整な白色の肥厚所見を呈するものを指す（図 4）。

結節や腫瘤，限局性の胸膜硬化所見は限局性の病変に見えても，多発性の病巣を呈する症例が多く，注意深い観察が必要である。また，一見，単純な炎症所見と判断された病巣から mesothelioma の病理診断が得られる確立は 1.2～6.5% と報告<sup>5)</sup>されており，複数の病変を生検することが大切である。

## 2. CT 所見分類と胸腔鏡所見

CT 所見上の分類は，肥厚性胸膜炎，多発結節，非特異的パターンに分けられる。それぞれのパターンの胸腔鏡所見は以下の所見を呈する。

### 肥厚性胸膜炎パターン

CT 上は広範囲な胸膜肥厚を来たしたもので，

**Table 1** Mesothelioma と肺腺癌の癌性胸膜炎との胸腔鏡所見の鑑別点 (Pass, Vogelzang, Carbone 編集 Malignant Mesothelioma から引用改変)

胸腔鏡所見	mesothelioma	metastases
アスベスト関連胸膜プラーク	あり	なし
横隔膜浸潤	常に	時に
肋骨胸膜浸潤	中・下部	全域
葉間肋膜限局浸潤	あり	なし
横隔膜固定	あり	なし
腫瘍所見の多様性	しばしば	まれに
壁側胸膜の硬化 "Hard"	あり	なし
"Grape" 様所見	しばしば	まれに

**Table 2** International Mesothelioma Interest Group TNM 分類

T1	T1a: 腫瘍が縦隔胸膜および横隔膜胸膜を含め、同側壁側胸膜に限局し、臓側胸膜に浸潤の及ばないもの。 T1b: 腫瘍が縦隔胸膜および横隔膜胸膜を含め、同側壁側胸膜へ進展し、臓側胸膜に浸潤する僅かな病変を認めるもの。
T2	腫瘍が壁側、縦隔、横隔膜および臓側胸膜のいずれかの同側胸膜面に進展し、少なくとも一つは以下のいずれかを満たすもの。 横隔膜筋層に浸潤するもの。 葉間も含め、臓側胸膜に腫瘍が充満するもの。 肺実質にまで腫瘍の浸潤がおよぶもの。
T3	腫瘍が局所に進行しているものの、外科的切除が可能と思われるもの。 腫瘍が壁側、縦隔、横隔膜および臓側胸膜の全ての同側胸膜面に進展し、少なくとも一つは以下のいずれかを満たすもの。 胸郭筋膜へ浸潤がおよぶもの。 縦隔脂肪織へ進展しているもの。 胸壁の軟部組織への浸潤を認めるものの、孤立性の病変であり、完全切除が可能であるもの。 心膜を越えて、心嚢内に進展がおよばないもの。
T4	腫瘍が局所に進行し、技術的に外科的切除不能と思われるもの。 腫瘍が壁側、縦隔、横隔膜および臓側胸膜の全ての同側胸膜面に進展し、少なくとも一つは以下のいずれかを満たすもの。 肋骨破壊の有無に関わらず、びまん性の胸壁浸潤あるいは多数の胸壁腫瘍を認めるもの。 横隔膜を越えて、腹膜への直接浸潤を認めるもの。 対側胸膜への直接浸潤を認めるもの。 一つあるいはそれ以上の縦隔臓器への直接浸潤を認めるもの。 椎体への直接浸潤を認めるもの。 心嚢水貯留の有無に関わらず、心嚢内に進展がおよぶもの、あるいは心筋への浸潤を認めるもの。
N-リンパ節	
NX	所属リンパ節が判定できない
N0	所属リンパ節転移なし
N1	同側気管支周囲および/または同側肺門リンパ節転移
N2	気管分岐部リンパ節転移および/または同側縦隔リンパ節 (同側内胸動脈リンパ節を含む) 転移
N3	対側縦隔リンパ節, 対側内胸動脈リンパ節, 同側または対側鎖骨上リンパ節転移
M-遠隔転移	
MX	遠隔転移が判定できない
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移がある

胸腔鏡では肥厚性胸膜炎のパターンをとり、横隔膜などの呼吸性移動の消失が確認される。肥厚性胸膜炎は肋骨胸膜のみならず、縦隔胸膜への浸潤が認められることが mesothelioma と良性胸膜肥厚との鑑別点である。

### 多発結節パターン

多発結節型は腫瘍と胸水とのコントラストから CT での観察が容易である。腫瘍は比較的下部の肋骨胸膜に分布する。多発結節型の胸腔鏡所見は赤色調が強い。これは多発する結節や腫瘤は新生

血管増生を伴うことに起因する。また、これらの腫瘍を生検すると粘稠な内容液の流出が認められる。

#### 非特異的パターン

非特異的パターンのCT所見は胸水の貯留のみの所見である。胸腔鏡上は炎症性変化を伴った限局性の胸膜肥厚や小さな顆粒上の表面変化を伴った肥厚が、低位の壁側胸膜に存在する。

### IV. Mesothelioma の鑑別疾患

Mesothelioma の胸腔鏡所見で鑑別にあがる疾患は肺腺癌の胸膜播種・癌性胸膜炎である。胸腔鏡所見での鑑別は困難な場合があるが、諸家の報告<sup>9)</sup>では Table 1 のごとくの特徴がある。大切な所見としてはアスベスト暴露から長期間の経過をへて形成される胸膜プラークが存在(暴露からの期間が短い症例ではプラークが認められない症例もある)、腫瘍所見の多様性で(転移は単調な腫瘍所見)、壁側胸膜が堅いのが特徴である。Mesothelioma では横隔膜が早期から侵され、縦隔胸膜へも浸潤する。また、臓側胸膜に病変が及ぶ前に葉間胸膜に病変を形成する傾向が見られる(転移は臓側胸膜に多い)。

Mesothelioma の診断では、良性のアスベスト関連胸膜病変の診断が重要になる。良性のアスベスト関連胸膜病変には良性石綿胸水、胸膜プラーク、びまん性胸膜肥厚がある<sup>7)</sup>。胸膜プラークは胸膜まで刺さったアスベストによる刺激が長期に渡ると析出したヒアリンが石灰化して出来ると考えられている。胸腔鏡では白色で表面がスムーズな平坦な隆起性病変を示し、pearl-like nodulation と呼ばれる形態を伴うことがある(図5)。胸膜プラークと悪性所見が混在した場合は mesothelioma を強く疑うが、胸膜プラークから mesothelioma が発症するわけではない。

### V. 胸腔鏡による病期診断

Mesothelioma の病期診断には International

Mesothelioma Interest Group (IMIG) が提唱した TNM 分類 (Table 2) が用いられる<sup>8)</sup>。

Mesothelioma では臓側胸膜に腫瘍浸潤が及ぶか否か、つまり T1a か T1b かで術式や予後がことなる。CT などの画像診断では微細な臓側胸膜浸潤の評価は困難で、胸腔鏡は術前に正確な T1 因子の分類が出来る唯一の検査方法である。

### VI. 胸腔鏡検査後

胸腔鏡を挿入した穿刺孔に沿って mesothelioma が胸腔外に浸潤する。穿刺孔に放射線照射を行うことにより、腫瘍浸潤を予防する方法<sup>9)</sup>などが試みられている。

以上、mesothelioma に対する胸腔鏡検査の役割を概説した。

### 文 献

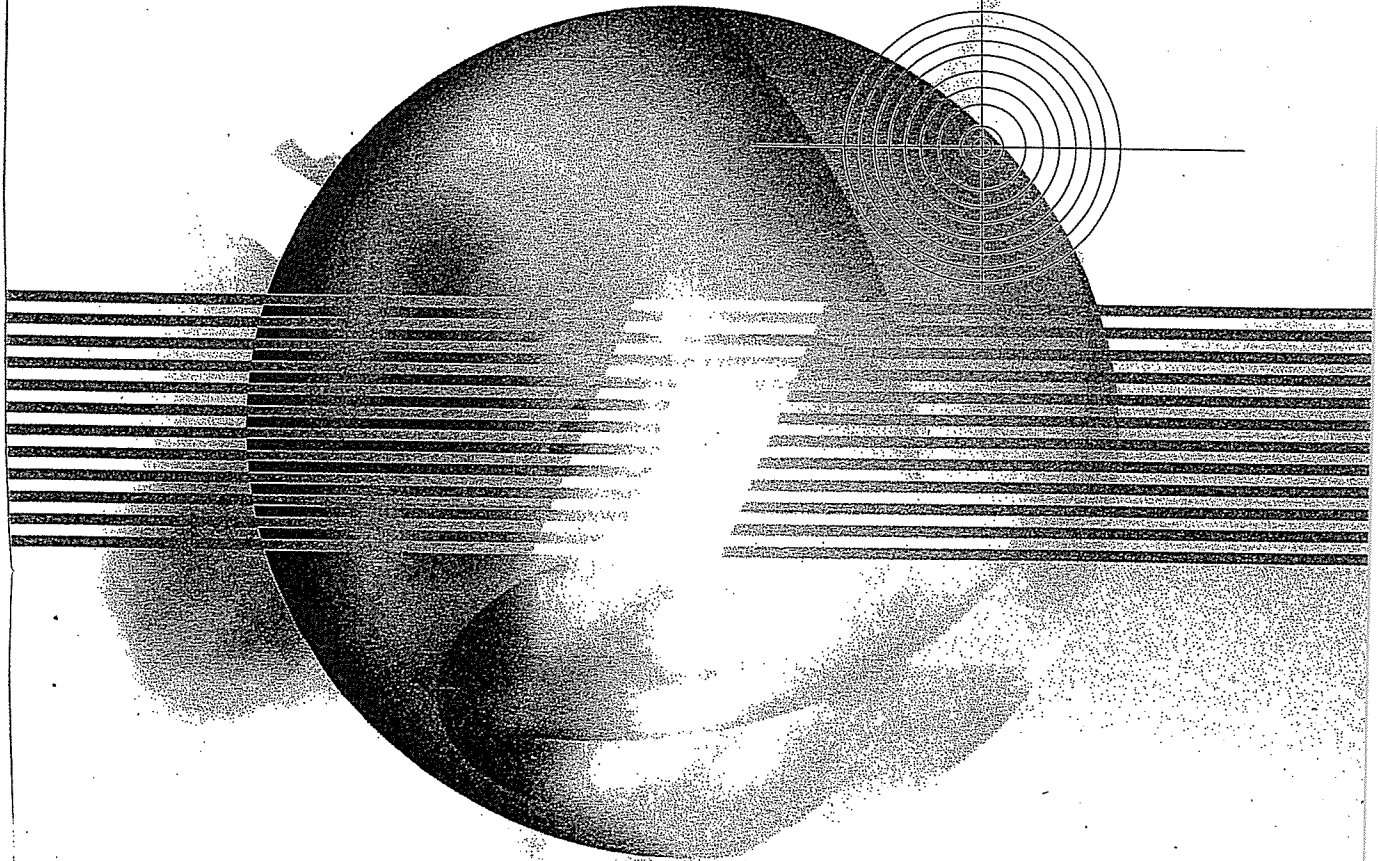
- 1) Sattler, A.: Zur Problematik des Pleuramesothelioma. Wien Klin Wochenschr, 77: 668-670, 1965.
- 2) Boutin, C., Schlessler, M., Frenay, C. et al.: Malignant Pleural mesothelioma. Eur Respir J, 12: 972-981, 1998.
- 3) Seto, T., Semba, H., Fukai, Y. et al.: Thoracoscopy with two bronchoscopes in 50 patients with pleural effusion of unknown origin. 日本胸部疾患学会雑誌, 34: 947-952, 1996.
- 4) Mathur, P. N., Astoul, P., Boutin, C.: Medical thoracoscopy. Technical details. Clin Chest Med, 16: 479-486, 1995.
- 5) Boutin, C., Rey, F.: Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: diagnosis. Cancer, 72: 389-393, 1993.
- 6) Boutin, C., Rey, F., Gouvernet, J. et al.: Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: prognosis and staging. Cancer, 72: 394-404, 1993.
- 7) Greenberg, S. D.: Benign asbestos-related pleural diseases. In: Roggli, V. L., Greenberg, S. D., Pratt, P. C., eds., Pathology of Asbest-associated diseases. Boston: Little, Brown, 165-187, 1992.
- 8) Rusch, V. W.: A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the international mesothelioma interest group. Chest, 108: 1122-1128, 1995.
- 9) Boutin, C., Rey, F., Viallat, J.R.: Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. Chest, 108: 754-758, 1995.

# 新臨床腫瘍学

がん薬物療法専門医のために

日本臨床腫瘍学会

[編集]



南江堂

2) 第Ⅲ相試験	吉村健一	127
3) 有効性と安全性の評価	黒川幸典	133
4) 研究の科学性確保と組織論	佐藤暁洋	138
⑥がん診療・がん研究の社会的側面	齊尾千絵子	143
1) がん医療における倫理的諸問題	田上麻衣子	148
2) 臨床試験・臨床研究をめぐる知的財産権	辻 純一郎	152
3) 臨床試験・臨床研究をめぐる個人情報保護	山中康弘	155
4) 医薬品・医療機器審査承認の仕組み	藤原康弘	159
5) 治験(治験責任医師・分担医師の責務/医師主導治験の実際)	石川光一	163
6) 医療経済	村上康二	167
⑦画像診断(CT, MRI, PET, 超音波診断)		174
⑧内視鏡診断	草野 央・後藤田卓志・糸井隆夫	174
1) 消化器	佐治 久・坪井正博・加藤治文	181
2) 呼吸器	下山芳江・中村栄男	189
⑨病理診断	大倉久直	198
⑩腫瘍マーカー	佐野 武	205
⑪腫瘍外科学総論	早川和重	211
⑫放射線腫瘍学総論	荒井保明	219
⑬Interventional radiology	向井博文	223
⑭化学療法総論	高橋 聡	230
⑮造血幹細胞移植		236
⑯抗悪性腫瘍薬の薬理学	塩津行正・秋永士朗	236
1) 薬物の開発(発見, スクリーニング, 前臨床試験まで)	南 博信	240
2) 薬物動態学・薬力学	小澤正吾	240
3) 薬理ゲノミクス	松村保広	250
4) DDS	山内高弘・上田孝典	250
5) アルキル化剤, 抗生物質	安藤雄一	260
6) 白金製剤	相羽恵介	260
7) 代謝拮抗剤	加藤 健・島田安博	270
8) トポイソメラーゼ阻害剤	山本 昇	270
9) 微小管作用抗がん剤		270
10) シグナル伝達系阻害剤	田村研治	270
① EGFR 阻害剤	土井俊彦	270
② Bcr-Abl 阻害剤, c-Kit 阻害剤	田村研治	270
③ その他のシグナル伝達阻害剤	土井俊彦	270
11) 血管新生阻害剤		270
12) 抗体薬	飛内賢正	270
① 総論	飛内賢正	270
② rituximab, tositumomab, ibritumomab tiuxetan, etc	大津 敦	270
③ 上皮成長因子受容体に対する抗体薬	勝俣範之	270
④ trastuzumab		270

13) ホルモン療法	佐治重衡	316
14) インターフェロン, インターロイキン-2	中島 光	324
15) その他の分子標的薬	塩津行正・秋永士朗	328
16) 薬剤耐性とその克服	杉本芳一	333
⑩新しい治療戦略		337
1) 遺伝子治療, アンチセンス, RNAi	瀧本理修・新津洋司郎	337
2) がんワクチン, 免疫細胞治療	峯 孝志	342

### Ⅲ. Practice of Oncology

345

⑬抗がん剤投与技術		346
1) 静脈カテーテルの留置, 管理, 利用	一瀬一郎	346
2) 胸腔内ならびに Ommaya reservoir を介した化学療法	田村和夫	349
3) 腹腔内化学療法	円谷 彰	353
⑭頭頸部がん	藤井博文	356
⑮肺がん		363
1) 小細胞がん: 限局型小細胞がん, 進展型小細胞がん	大江裕一郎	363
2) 非小細胞がん	武田晃司・多田弘人	370
⑯中皮腫	岡本 勇	380
⑰縦隔腫瘍	奥村明之進	384
⑱乳がん	佐伯俊昭・大崎昭彦	388
⑲食道がん	室 圭	397
⑳胃がん	瀧内比呂也	405
㉑結腸・直腸がん, 肛門がん	吉野孝之	413
㉒消化管間質腫瘍	小松嘉人	427
㉓原発性肝がん	古瀬純司	434
①肝細胞がん		435
②肝内胆管がん		441
㉔痔がん	朴 成和	443
㉕胆道系がん	奥坂拓志	451
㉖腎細胞がん	富田善彦	457
㉗尿路上皮がん	羽瀨友則	465
①膀胱がん		465
②上部尿路上皮がん		471
㉘前立腺がん	原 勲・鹿股直樹	475
㉙精巣がん	賀本敏行	483
㉚陰茎がん	住吉義光	488
㉛子宮がん		493
1) 子宮頸がん・外陰がん・膣がん	櫻木範明	493
①子宮頸がん		493

## 2 非小細胞がん

### A. 疫学

#### a) 罹患死亡統計

男性は粗死亡率・罹患率で女性の約2.5倍～3倍、年齢調整死亡率・罹患率では3～4倍である(p.778:付録表2参照)。罹患数と死亡数に大きな差はなく、肺がん罹患者の生存率が低いことと関連している。年齢階級別死亡率・罹患率ともに40歳代後半から高齢になるにつれて増加する。年齢調整死亡率は、1960～1980年代に急激に増加したが、男女とも1990年前後から横ばい、あるいは若干の減少傾向である(p.107:図1)。男性の肺がん死亡率の年次推移を出生年代別にみると1930年代後半の出生者で低く、その前後の出生者で高い。この出生年代は生涯喫煙率の低い世代に相当する<sup>付録9)</sup>。累積罹患率の国際比較では、日本人は欧米人に比べると一般的に低い(p.109:図3)<sup>付録10,11)</sup>。組織型でみた場合、近年、扁平上皮がんに比べ、腺がんの割合が増加している<sup>付録12)</sup>。

#### b) 病因・危険因子

肺がんのリスク要因を考えるうえで、喫煙習慣を切り離して考えることはできない。非喫煙者に対する喫煙者の肺がんリスクは、欧米では20倍以上とされるが、日本では相対的に低い。日本人を対象とした疫学研究のメタアナリシスでは、男性で4.4倍、女性で2.8倍である<sup>付録15)</sup>。また、組織型別では、扁平上皮がんが、男性12倍、女性11倍、腺がんが、男性2.3倍、女性1.4倍と大きな違いが示されている。欧米では、たばこが肺がんの発生に寄与する割合は90%とされているが、日本では、男性で68%、女性では18%程度と推計されている<sup>付録16)</sup>。また、受動喫煙も、肺がんリスクを20～30%程度上げる。

その他、アスベスト、シリカ、砒素、クロム、コールタール、放射線、ディーゼル排ガスなどの職業や

一般環境での曝露、さらに、石炭ストーブの燃焼や不純物の混ざった植物油の高温調理により生じる煙(中国の一部地域)、ラドンなどによる室内環境汚染もリスク要因として確立したものである。

野菜・果物の摂取、特に果物は、リスクの軽減につながっていることが示唆されているが、喫煙などの交絡要因の影響を完全に排除できていない可能性もあり確立した関連ではない。野菜・果物の中のどの成分が重要な役割を果たしているかについては未知である。最も注目されたのが抗酸化作用を持つβカロテンであったが、欧米で行われた2つの無作為化比較試験の成績では、βカロテンを多く摂取(1日20～30mg)した喫煙者グループの肺がんリスクを20～30%程度高めるとの結果であった。

遺伝的素因としては、発がん物質の代謝経路にある酵素の活性などに関わる遺伝子多型などがくつか示唆されているものの確立したものはな

### B. 病理分類

1999年、WHOによる肺および胸膜腫瘍分類が大幅に改定され、第Ⅲ版として提示された<sup>1)</sup>。我が国においてもこれに準拠して組織分類がなされている。詳細は肺癌取扱い規約改訂第6版を参照してもらいたい<sup>2)</sup>。非小細胞肺がんは腺がん、扁平上皮がん、大細胞がんの順に頻度が高く、大細胞がんの中には小細胞がんとの鑑別も必要<sup>3)</sup>。大細胞神経内分泌がんが新たに分類されるようになった。

### C. 臨床像

#### a) 症状

肺がん患者の臨床症状は腫瘍の存在部位や



浸潤，さらに遠隔転移に依存する。多くの患者は無症状のまま進行し，胸部X線検査にて偶然発見されることも少なくない。

肺がんはあらゆる臓器に転移をきたすが，胸膜，肺内，骨，脳，心膜，肝への転移が多い。転移部位に特有の症状を呈するが，たとえば骨転移の場合，転移部位の疼痛と運動制限などが生じる。

#### b) 浸潤および転移様式

原発巣が肺実質内および気管支壁を越えて進展すると，腫瘍は脈管とリンパ管へ浸潤し，その結果，所属リンパ節への転移，遠隔転移を引き起こす。多くの場合，リンパ行性転移は血行性転移に先立って起こっているようである。リンパ流は気管支動脈に沿って枝分かれし，リンパ節はもともとその流れに沿って存在する。下葉のリンパ流は縦隔につながっているため，下葉原発の場合，結果として気管分岐部リンパ節が腫大する。右上葉のリンパ流は上縦隔に向かい，左上葉からは大血管（大動脈と鎖骨下動脈）の前外側に沿って前縦隔まで流れている。また，主気管支に沿って上縦隔に流れる場合もある。

原発巣は局所で増大するとともに縦隔，胸壁あるいは横膈膜へ直接浸潤する。いったん，脈管に浸潤すると，血行性に遠隔転移が生じる。

## D 検査と診断法

### a) 問診と理学的所見

詳細な問診と精確な身体所見をとることは肺がん診断の最も重要なステップである。喫煙歴，アスベスト，クロムなどの曝露歴，家族歴も重要である。咳嗽，体重減少，呼吸困難，胸痛および血痰は肺がん患者の症状として頻度の高いものである。

また，腫瘍随伴症候群についても注意を要する。理学的所見では，気道狭窄および閉塞の有無，無気肺や感染の有無，胸水の貯留をみる。また，鎖骨上窩リンパ節の腫大の有無を確認する。

### b) 喀痰細胞診

細胞診は肺がん診療において基本的な検査で

ある。被験者への侵襲が少なく，肺の中枢部に発生した扁平上皮がんの早期発見に有効である。なお，喀痰細胞診の陽性率はその回数を重ねるとともに向上するため，最低3日間の検査が必要である。

### c) 画像診断

#### (1) 胸部X線写真

胸部X線写真は，今なお最も肺がんの発見と診断に有用な検査手段である。また，肺がん検診は，一部でCT健診が行われるようになったが，胸部X線写真を用いることが主流である。末梢の結節影，肺門および縦隔リンパ節の腫大，および胸水の有無をみる。無気肺の存在はその中枢気道の閉塞を意味する。

#### (2) CT (computed tomography)

1970年代後半に臨床導入されたCTは，肺がんの診断，特に病期診断において大きな役割を果たしている。胸部X線写真で指摘された異常陰影をCTにて確認するが，しばしば胸部X線写真では指摘できない1cm未満の微小陰影をCTでは描出することも可能である。CTの最も重要な役割は胸部X線写真ではみえない縦隔リンパ節の腫大を診断できることである。一般に短径1cm未満の腫大は「正常」とされている。さらにCTでは，原発巣の胸壁浸潤や縦隔浸潤の有無を判断することができ，胸部X線写真では指摘できない少量の胸水や胸膜播種をCTでは診断することができる。また，胸部と同時に腎臓レベルまで撮影することで，肝転移や副腎転移をみつけることができる。

#### (3) MRI (magnetic resonance imaging)

MRIは高い組織分解能を有するものの肺野を描出することが困難であるため，肺がん診断におけるMRIの有用性は限られたものである。しかし，胸郭入口部を含めた胸壁に接した腫瘍の胸壁浸潤や骨浸潤に関して有用であるといわれ，縦隔・肺門部血管浸潤および心・大血管浸潤診断ではMRIがCTと比べて有用である。日常臨床でMRIをルーチンに用いることはない。

#### (4) 核医学検査

PET (positron emission tomography) が登場するまで，核医学検査は肺がん診断において，その

特異性が低いことより限定された利用であった。ガリウムシンチは縦隔リンパ節転移の広がりを見る目的で行われ、原発巣と転移巣の検索のため種々の各種が検討されたが、診断およびステージングに有用なものはなかった。唯一、骨シンチが日常臨床に導入され、無症候性の骨転移を診断している。

#### (5) PET (positron emission tomography)

$^{18}\text{F}$  フルオロデオキシグルコース (FDG) を用いた PET は、腫瘍の悪性度を反映した糖の代謝亢進を検出することにより、がんの診断に高い精度を有する。欧米では PET センターが開設され、日常診療に取り入れられている。わが国でも最近、急速に PET 設備の普及が進んでいる。肺がんの診断においては縦隔リンパ節転移と骨転移の診断精度は CT と骨シンチに比較して高いことが示されている。さらに PET は単発の肺野結節影の良悪の鑑別にも有用である<sup>3)</sup>。

#### d) 気管支内視鏡検査

以前は硬性気管支鏡が用いられたが、軟性気管支鏡が導入されて以来、肺がんの確定診断のための中心的な手技になった。局所麻酔下に、一部鎮静剤を併用して、最小限の侵襲で、比較的安全に腫瘍組織や細胞を採取することができる。中枢部発生の腫瘍の場合は内視鏡下に直接、腫瘍を観察しながら生検を行い、末梢発生の場合は X 線透視下に生検、あるいはブラシ擦過にて腫瘍細胞を集める。また、生理食塩水で腫瘍の存在する区域を洗浄して腫瘍細胞を集めることもある。気管支内視鏡検査後の喀痰細胞診で診断される場合もある。

直接観察可能な中枢の腫瘍では気管・気管支への浸潤により T 因子のステージングが行われる。また、大きく腫大した縦隔リンパ節を経気管支的に吸引細胞診を行うこともある。

#### e) 経皮的針生検

経皮的針生検および吸引細胞診は肺野結節影の診断には非常に有用である。X 線透視あるいは CT ガイド下に行われる。画像で骨、肝、副腎などの転移が疑われる場合には、確定診断のため超音波あるいは CT ガイド下に経皮的針生検を行い組織

あるいは細胞を採取することがある。

#### f) 縦隔鏡検査

上縦隔リンパ節の精確な診断は肺がんの治療方針決定に際して最も重要な因子であり、画像診断が発達した現在においても、縦隔鏡検査は、なおさらその重要性が認識されている。N2-stage III 症例に対する術前化学療法の治療開発では、正確な N2 の診断が不可欠である。非侵襲的な PET が本検査法にとって代わることも考えられるが、現状では PET が同等の診断精度があることは証明されていない。また、PET では偽陽性が少なからず存在するので、縦隔鏡検査による確定診断が必要であるという意見もある。

#### g) 胸腔鏡検査

内視鏡のビデオシステムの進歩に伴い 1990 年代より胸腔鏡検査は肺がんの診断とステージングに用いられるようになった。末梢肺野結節に対しては胸腔鏡下にごくわずかな侵襲で切除し、縦隔リンパ節のサンプリングも可能である。また、胸壁播種病変、胸腔穿刺ができないような少量の胸水あるいは細胞診陰性の胸水の診断にも有用である。

#### h) 肺がん進展範囲の評価

肺がん患者の診断手順 (ステージング) を図 10-1 に示す。ルーチン検査は問診、理学的所見に続き胸部 X 線写真、血液検査、生化学検査 (血清 C 値、アルカリホスファターゼ、AST、ALT など) が行われる。CT は胸部から上腹部まで行われ、問診、理学的所見および血液検査、生化学検査より転移が疑われる場合には、当該部位の画像検査を行う。わが国では対費用効果の検証は行われていないが、頭部 CT あるいは MRI、骨シンチ (骨転移) 検査として行われていることが多い。原因についても今後は施設の増加に伴い、無症候性所見であっても施行されるようになるかも知れない。肺がんの術前のルーチンの縦隔鏡検査は今後の余地がある。欧米では積極的に行われ、約 10% の手術不能患者がみつげられている。

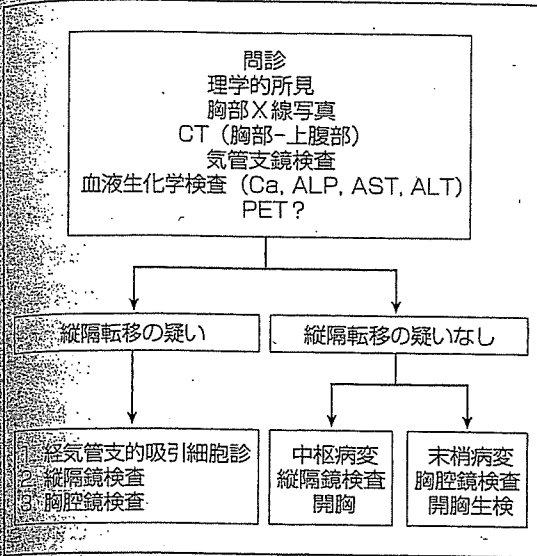


図1. 肺がんの診断手順

## 目. TNM分類・病期・予後因子

肺がんの治療方針の決定、予後の予測、治療効果の評価、また施設間や国際間の比較の際の記載の基準として、TNM分類は広く受け入れられている。非小細胞肺がんの診断と病期が確定したら、臨床経過と予後の推定は治療の選択において患者および医療者側にとっても重要な情報である。

### a) early-stage (stage I, II, および切除可能なstage III)

切除可能非小細胞肺がん患者にとっての最も重要な予後因子は原発巣の大きさと所属リンパ節転移の有無である。したがって、これらの患者の予後はTNM分類に依存する。60歳以上の高齢、男性、加齢切除術あるいは肺全摘術に替わって楔状切除術になった患者は予後不良である。一方、組織型の違いは、予後因子にはならない<sup>4)</sup>。バイオマーカーなど新たな予後因子が提唱はされるが、臨床病期が最も重要な予後因子であることは変ら

### b) advanced-stage (切除不能なstage IIIとstage IV)

進行非小細胞肺がんは5年生存がまれであり、非常に予後不良な疾患である。TNM分類のみでは評価が難しい。進行非小細胞肺がんの予後因子としては、臨床病期、PS (performance status)、および体重減少の有無が重要である<sup>5)</sup>。また、女性で予後がよい傾向にあるといわれている。血清のLDH高値やアルブミン低値は予後不良因子といわれている。遠隔転移部位が多いほど、あるいは腫瘍体積が大きいほど予後不良であるともいわれている。

## F. 治療法

### a) 概論

非小細胞肺がんの治療法としては、原発巣と所属リンパ節の局所制御を目的に手術療法と放射線療法がそれぞれ個別に用いられてきた。1980年代までの化学療法は、進行非小細胞肺がんの症状緩和を意図したものであった。しかし、それ以降の化学療法は、生存期間の延長に寄与することが確認され、また、集学的治療としてあらゆるステージの患者に応用されるようになった。以下、3つの治療法である手術療法、放射線療法、化学療法、およびそれらを組み合わせる集学的治療について順に解説する。

### b) 手術療法

非小細胞肺がん患者にとって完全切除されることは、治癒が期待できる唯一の状況である。臨床病期I, II期であれば、完全切除がほぼ可能であるので手術療法をまず選択することに異論はない。しかしながら、縦隔リンパ節転移を有する切除可能な臨床病期III A期 (N2症例) に関しては一定の見解はなく、手術療法の意義がある対象であるのかという根本的な問題も含め、多くの研究が行われている。これらについては集学的治療の項で述べる。

c) 放射線療法

放射線療法は非小細胞肺癌患者の治療経過中、いろいろな局面で用いられている。切除不能局所進行非小細胞肺癌患者では、治癒を目指して用いられる。術後の局所制御強化のため使用されることもある。また、しばしば放射線療法は転移部位の疼痛制御目的などで緩和治療として用いられる。

大多数の患者では、コバルト 60 ヤリニアアクセラレーターを線源とした体外照射法が用いられている。また、小線源を用いた腔内照射法が一部の患者に用いられている。新しい照射技術としては、三次元照射法や強度変調放射線照射法などが臨床導入され、治療効果を上げて副作用を減らす試みがなされている。過分割照射法は、腫瘍と正常組織の細胞生物学的な特徴を利用して治療効果の向上を目指している。

胸部放射線療法は照射範囲に含まれる肺、脊髄、食道、および縦隔の毒性を最小限に抑えながら治療を行う。肺野に過量の放射線を照射しないように前後対向照射を行うが、脊髄が照射野に入ってしまう。そこで斜入方向の照射を行うが、放射線肺臓炎のリスクを高める肺野の照射線量が大きくなる。治療計画に際して、照射野は腫瘍に十分なマージンをとり、さらに腫瘍の呼吸性移動、患者の体位変動や照射装置への患者固定の誤差を考慮して設定する。X線シミュレーターを用いるが、二次元の単純フィルム上では照射野が過少に設定される危険性があり、最近では三次元の照射野が設定できるCTシミュレーターが普及してきている。

急性放射線障害は臓器特異的であり、照射野、総線量、および化学療法や放射線増感剤の併用の有無に大きく依存している。典型例では、治療2～3週で生じる。放射線療法後1～3ヵ月で生じてくる遅発性放射線障害については、6ヵ月以降になっても生じることはよく知られている。胸部放射線療法で障害が起こる臓器としては、肺、食道、皮膚、縦隔および心臓があげられる。従来の照射法においては、放射線肺臓炎は照射野、治療期間、総線量、および照射された正常肺の容量が関与するといわれている。新しい照射方法や化学療法の併用では、各臓器の遅発性障害の閾値が低下して

いるため、さらに注意を要する。致死的なものとして放射線肺臓炎があり、用量規制因子となる食道炎も重要である。

d) 化学療法

(1) 原理・原則

抗がん剤が効き難いとされる非小細胞肺癌にはあるが、非小細胞肺癌患者に対する化学療法は、症状緩和を目的とするものから局所進行非小細胞肺癌に対する集学的治療までその応用範囲は幅広い。現在、化学療法単独の治療は、臨床末期IV期、およびがん性胸膜炎あるいは鎖骨上節リンパ節転移陽性によるⅢB期の患者に行われている。これらの治療目標は生存期間の延長と臨床症状の改善である。

1980年代には cisplatin を含む併用療法が開発され、奏効率は20～30%であったが、生存期間中央値は短く、6～8ヵ月であった。そのため化学療法の治療効果が疑問視されていた。化学療法を無治療である“BSC (best supportive care)”と比較するいくつかのランダム化試験が行われたが、化学療法群が有意に生存期間の延長を示した試験もあつたが、有意差を示すことができない試験もあつた。しかし、いずれも化学療法群に生存期間が長い傾向があつたため、複数の試験結果を集めて解析を行うメタアナリシスの手法を用いたところ、化学療法は数ヵ月の生存期間の延長をもたらし、生活の質 (quality of life: QOL) を向上させることが判明した<sup>6)</sup>。

(2) 有効な抗がん剤

非小細胞肺癌に対して有効とされる抗がん剤は、およそ15%の奏効率を目安とされる。しかし、古い薬剤に関しては、厳格な臨床試験は行われていなかったため、非小細胞肺癌の“key drug”と考えられる cisplatin や carboplatin の奏効率は単剤では、せいぜい10%である。1970年から1980年代にかけて、6つの抗がん剤が非小細胞肺癌に有効性を示すとされたが、CR (complete response) はほとんどみられず、その奏効期間は2～3ヵ月と短い。また、生存期間中央値は6～8ヵ月で、長期生存はみられない。

1990年代に入り、複数の非小細胞肺癌

な抗がん剤が開発された。これらの薬剤は「第3世代の抗がん剤」と呼ばれ、タキサン系の paclitaxel と docetaxel, 代謝拮抗剤である gemcitabine, トポイソメラーゼ I 阻害剤である irinotecan と topotecan, そして、ビンカルカロイドである vinorelbine を指すことが多い(表1)⁷。

### (3) 併用化学療法

併用化学療法は奏効率の向上を目指して研究されてきた。しかし、奏効率は向上しても、それが生存期間の延長にどれだけ寄与するかどうかは結論が出ていない。

Ⅳ期非小細胞肺がんを対象に、標準治療に対して生存期間の向上を目的に、数多くの比較第Ⅲ相試験が行われてきた。1980年代には併用化学療法が無治療と比較して、生存の延長がみられることが明らかとなった。この時の併用レジメンは、米

国では cisplatin と etoposide, あるいは vinblastine であり、ヨーロッパでは cisplatin と vindesine が用いられた。1990年代にはプラチナ製剤と第3世代の抗がん剤の2剤併用療法がこれらにとってかわった。

3剤併用療法は奏効率は向上するが、生存期間の延長への寄与はあってもわずかである。しかし、毒性は当然のことながら、3剤併用療法は2剤併用に比べ、その頻度と重症度があがる。リスク・ベネフィットのバランスより、進行非小細胞肺がんの化学療法として、3剤併用療法は推奨できない。

### (4) 最良の2剤併用療法

1990年代後半には、進行非小細胞肺がんの最良の2剤併用レジメンを検討するために、いくつかのランダム化比較試験が行われた(表2)。結論は、いずれのレジメンも明らかに優れたものはないと

表1 非小細胞肺がんに対する新規抗がん剤単剤の治療成績

薬剤	症例数	奏効率 (%)	MST (週)	1年生存率 (%)
paclitaxel	317	26	37.3	41
docetaxel	300	26	41	52
vinorelbine	621	20	32.5	24
gemcitabine	572	21	40.6	39
irinotecan	138	27	35	NR
topotecan	119	13	38	35

MST: median survival time, NR: not reported  
(文献7より引用)

表2 プラチナ製剤と新規抗がん剤の2剤併用療法の無作為比較試験

著者	治療レジメン	症例数	奏効率 (%)	MST (月)	1年生存率 (%)
Kelly <sup>8)</sup>	VNR+CDDP	206	28	8.1	36
	PTX+CBDCA	202	25	8.6	38
Schiller <sup>9)</sup>	PTX+CDDP	303	21	7.8	31
	GEM+CDDP	301	22	8.1	36
	DTX+CDDP	304	17	7.4	31
	PTX+CBDCA	290	17	8.1	34
Scagliotti <sup>10)</sup>	VNR+CDDP	203	30	9.5	37
	GEM+CDDP	205	30	9.8	37
	PTX+CBDCA	204	32	9.9	43
Fossella <sup>11)</sup>	VNR+CDDP	404	24.5	10.1	40
	DTX+CDDP	408	31.6*	11.3*	46
	DTX+CBDCA	406	23.9	9.4	38
Kubota <sup>12)</sup>	CPT-11+CDDP	151	31	14.2	59
	PTX+CBDCA	150	33	12.3	51
	GEM+CDDP	151	30	14.8	60
	VNR+CDDP	150	33	11.4	48

MST: median survival time, VNR: vinorelbine, CDDP: cisplatin, PTX: paclitaxel, CBDCA: carboplatin, GEM: gemcitabine, DTX: docetaxel, CPT-11: irinotecan, \*:  $p < 0.05$  (VNR+CDDPと比較して)

いうことであった。毒性に関しても薬剤に特徴的なものが生じるが、優劣をつけることはできない。例としてわが国で行われた FACS (Four Arm Cooperative Study) の毒性を示す (表 3)。したがって、実地臨床においては、標準治療としていづれのレジメンを用いてもいいが、投与の簡便性や経済性を理由に施設の事情で様々のレジメンが用いられている。

(5) cisplatin 併用か, carboplatin 併用か

現在、プラチナ製剤 (cisplatin または carboplatin) と前述の新規抗がん剤の 2 剤併用が未治療進行非小細胞肺癌の標準的治療と考えられている。しかし、プラチナ製剤は cisplatin がいいのか、carboplatin がいいのか、見解は一定ではない。

paclitaxel を併用薬として、cisplatin と carboplatin を直接比較した臨床試験が報告されている<sup>13)</sup>。全体で 618 例が登録され、奏効率と生存期間中央値は cisplatin 群と carboplatin 群で、それぞれ、26% と 23%、9.8 ヶ月と 8.2 ヶ月であった。生存期間に有意な差を認めている ( $p = 0.019$ )。

しかしながら、cisplatin は消化器毒性 (悪心・嘔吐) が強く、腎障害を予防するために大量の補液を有することより、carboplatin に比べて、投与の簡便性に関しては明らかに劣る。Ⅳ期症例に対する症状緩和を狙った化学療法においては、臨床医は carboplatin を選択する傾向にある。

(6) 非プラチナ併用レジメン

治療成績の向上を目的に、あるいは cisplatin の毒性を避けるために carboplatin を用いる代わりに、第 3 世代の抗がん剤同士をを組み合わせることが盛んに行われた。いづれの非プラチナ併用レジメンの成績もプラチナ併用レジメンと有意な差はないが、勝るものではない。しかし、非プラチナ併用レジメンの毒性は一般に軽度であることよ

り、プラチナを使えないような患者には治療選択枝の一つとなる。

(7) 高齢者に対する化学療法

高齢であることは非小細胞肺癌の予後因子ではないが、高齢者は臓器機能の低下と合併症を有することが多く、化学療法を行う際に毒性が強くなる懸念される。高齢者の特徴を考慮した治療法の開発が必須であるが、そのためには高齢者を対象とした臨床試験を行わなければならない。高齢者 (70 歳以上) を対象にしたランダム化比較試験の結果より、高齢者非小細胞肺癌患者には新規抗がん剤の単剤療法が標準治療として推奨される<sup>14, 15)</sup>。

(8) セカンドライン化学療法

1990 年代に臨床開発された新規抗がん剤の中で、docetaxel は再発非小細胞肺癌に対して再現性をもって有用であることが示され、これらの結果に基づき計画された 2 つのランダム化比較試験の結果より、docetaxel が再発非小細胞肺癌の標準治療となりうることを示された<sup>16, 17)</sup>。docetaxel 単剤の用法・用量は  $75 \text{ mg/m}^2$  の 3 週ごとの投与であり、 $75 \text{ mg/m}^2$  のほうが  $100 \text{ mg/m}^2$  より有害事象が少なく、生存率の改善につながった。

マルチターゲットの葉酸拮抗剤である pemetrexed は殺細胞効果を持つ新規抗がん剤である。docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  の 3 週ごと投与をコントロールとして、pemetrexed  $500 \text{ mg/m}^2$  の 3 週ごと投与を比較する非劣勢試験が行われた<sup>18)</sup>。pemetrexed の非劣勢は証明できなかったが、毒性は軽微であり、欧米では実地臨床に取り入れられている。

(9) 新たな抗がん剤 (分子標的治療)

上皮成長因子のリン酸化部位を特異的に阻害する分子標的治療薬として gefitinib, erlotinib などの 2 つの薬剤が開発されたが、非小細胞肺癌

表 3 FACS における主な有害事象

	CDDP+CPT-11	CBDCa+PTX	CDDP+GEM	CDDP+VNR
頻度の高い有害事象	下痢, 食欲不振	神経障害 (感覚性), 脱毛	血小板減少, 食欲不振	白血球 (好中球) 減少
頻度の低い有害事象		貧血, 悪心・嘔吐	白血球 (好中球) 減少, 発熱性好中球減少症	血小板減少, 悪心・嘔吐, 全身倦怠感

CDDP: cisplatin, CPT-11: irinotecan, CBDCa: carboplatin, GEM: gemcitabine, VNR: vinorelbine (文献 12 より引用)

特に腺がん感受性が高い。わが国では、gefitinib は世界に先駆けて2002年7月に進行非小細胞肺がんに対して承認された。erlotinib はセカンドラインで、プラセボとの比較においてerlotinib 単剤治療が有意に生存期間を延長すると報告されている<sup>19)</sup>。しかし、いずれの薬剤も標準化学療法への追加効果は認められていない。さらに、わが国ではgefitinib の市販後、重篤な急性肺障害・間質性肺炎の報告が相次いだ。実地臨床におけるgefitinib およびerlotinib の位置付けはまだ確立されていない。

### e) 集学的治療

肺がんの治療法には手術、放射線治療および化学療法があるが、局所進行非小細胞肺がんに対しては単独治療では長期生存は期待できず、集学的治療をもって治療成績の向上を目指している。集学的治療における化学療法は、局所療法強化と潜在的な転移巣“micrometastasis”の制御を期待している。

#### ① 臨床病期ⅠB～ⅢA 完全切除後の術後補助化学療法

近年のプラチナを含む併用化学療法の大規模な比較試験の結果より、2005年の『肺癌診療ガイドライン』<sup>20)</sup>では、「術後病期ⅠB, Ⅱ, ⅢA 期非小細胞肺がん・完全切除例に対しては術後化学療法を行うよう勧められる(グレードB)」と記載されるようになった。しかし、術後化学療法はⅠ～Ⅲ期の完全切除例を対象にすることが多く、Ⅲ期についてはサブセット解析の結果であり、検討の余地がある。わが国では、経口フッ化ピリミジン製剤であるUFTが術後補助化学療法に頻用されているが、臨床病期Ⅰ期の腺がん症例に関しては、比較試験で有意な生存期間の延長を認めた<sup>21)</sup>。

#### ② 切除可能局所進行非小細胞肺がん

##### ① 術前化学療法

1994年にRothら<sup>22)</sup>とRosellら<sup>23)</sup>がそれぞれ術前化学療法と手術単独の比較試験の結果を報告した。いずれも術前化学療法群で有意に予後良好であり、症例数が少ないこと、手術単独群の治療成績が悪いこと、などの問題はあるものの、Ⅲ期の非小細胞肺がんに対する標準治療の一つに術前化学療法があげられるようになった。しかし、

Depierreら<sup>24)</sup>が行った試験では比較的早期例を対象としているためⅢA期は335例中167例のみであるが、全体として術前化学療法群の有意な生存期間の延長は認められなかった。術前化学療法は、依然、実験的治療の範疇に入るもので、今後の重要な検討課題である。

##### ② 術前化学放射線療法

後述する切除不能局所進行非小細胞肺がんに対する化学放射線療法の治療成績が向上し、そもそもⅢA(N2)症例に手術が必要かどうかという疑問が出てきた。The North American Intergroup 0139は化学放射線治療後に手術を行うか否かを検討する第Ⅲ相比較試験である<sup>25)</sup>。手術群においては、96%に手術が施行され、88%に完全切除がなされた。無再発生存期間は非手術群の11.7ヵ月に対し手術群では14.0ヵ月と有意に延長していたが、全生存期間には差はなかった。しかし、手術群に長期生存例が多く存在した。治療関連死亡については、非手術群の1.6%に対して手術群は7%と有意に高かった。この治療方針は応分のリスクを伴うものと認識され、適切に選択された患者においてのみ施行可能であるが、ⅢA(N2)症例に対する手術の意義が否定されたわけではない。

#### ③ 切除不能局所進行非小細胞肺がん

従来、放射線治療単独がこの対象集団には標準治療として行われてきた。治癒を目指した治療にも関わらず、5年生存率はわずかに5～10%程度であった。再発パターンはおよそ70%が照射野外の遠隔転移であった。そこで様々な方法で化学療法との併用が試みられるようになった。

Dillmanら<sup>26)</sup>は、cisplatin + vinblastineのfull doseの化学療法2コース投与後に胸部放射線を逐次的に照射する群と胸部放射線単独群を比較し、併用療法が有意に生存を延長することを報告した。化学療法を併用することにより遠隔転移が抑制され生存率が改善すると考えられている。また、Schaake-Koningら<sup>27)</sup>は、放射線増感剤として低用量のcisplatinを毎日併用することにより局所制御率が向上し、生存率が有意に改善することを示した。Furuseら<sup>28)</sup>は、mitomycin C + vindesine + cisplatin(MVP療法)と胸部放射線の併用時期に関して、concurrent群とsequential群を

比較し, concurrent 群が有意に優れていることを示した。以上より, 切除不能の局所進行非小細胞肺癌に対して, cisplatin を含む化学放射線療法を行うよう強く勧められ, その併用時期については同時併用を行うよう強く勧められる。

## G. 経過・合併症

非小細胞肺癌は腫瘍の存在部位が呼吸器という生命活動に常に直結する臓器ということより, 咳嗽, 呼吸困難, 胸痛などの初期症状から, 腫瘍の進展に伴い呼吸不全から死に至る。また, 全身あらゆる部位に転移をきたすので, 転移部位の障害により多種多様の症状が生じる。特に脳転移に伴う中枢神経症状や骨転移に伴う疼痛は頻度が高い。代謝や電解質の異常で高カルシウム血症や低ナトリウム血症が生じることもまれではない。

## H. 予後

非小細胞肺癌の予後は, 他がん種と比較した場合, 決して良好なものではない。臨床病期 I であっても再発をきたす症例は多く, したがって, 術後補助化学療法が盛んに研究されている。また, 局所進行非小細胞肺癌は集学治療をもってしても予後は不良であり, 新たな治療戦略が必要である。IV 期症例については, もっと強力な新規抗がん剤の開発が必須である。

### ■文献

- 1) Travis WD, Colby TV, Corrin B et al : Histological typing of lung and pleural tumours. WHO International Histological Classification of Tumours, 3rd Ed, Springer, Berlin, 1999
- 2) 日本肺癌学会(編) : 臨床・病理 肺癌取扱い規約, 第 6 版, 金原出版, 東京, 2003
- 3) Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T et al : Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography : a prospective study. *J Nucl Med* 31 : 1927-1932, 1990
- 4) Gail MH, Eagan RT, Feld R et al : Prognostic factors in patients with resected stage I non-

small cell lung cancer : a report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer* 54 : 1802-1813, 1984

- 5) Paesmans M, Sculier JP, Libert P et al : Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer : univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,057 patients : The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 13 : 1221-1230, 1995
- 6) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group : Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 311 : 899-909, 1995
- 7) Bunn PA, Kelly K : New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer : a review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res* 5 : 1087-1100, 1998
- 8) Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr et al : Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer : A Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 19 : 3210-3218, 2001
- 9) Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al : Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346 : 92-98, 2002
- 10) Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M et al : Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20 : 4285-4291, 2002
- 11) Fossella F, Pereira JR, von Pawel J et al : Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer : The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 21 : 3016-3024, 2003
- 12) Kubota K, Nishiwaki Y, Ohashi Y et al : The Four-Arm Cooperative Study (FACS) for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 abstr 7006
- 13) Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC et al : Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer : a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 13 : 1539-1549, 2002
- 14) Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study



- (BLVIS) Group : Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 91 : 66-72, 1999
- 15) Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al : Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer : results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 24 : 3657-3663, 2006
- 16) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al : Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18 : 2095-2103, 2000
- 17) Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al : Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 18 : 2354-2362, 2000
- 18) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al : Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22 : 1589-1597, 2004
- 19) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al : Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353 : 123-132, 2005
- 20) Evidence-based Medicine (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班 (編) : EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2005年度版, 金原出版, 東京, 2005
- 21) Kato H, Ichinose Y, Ohta M et al : A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 350 : 1713-1721, 2004
- 22) Roth JA, Fossella F, Komaki R et al : A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86 : 673-680, 1994
- 23) Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C 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 : 153-158, 1994
- 24) Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D 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 : 247-253, 2002
- 25) Albain KS, Scott CB, Rusch VR et al : Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/radiotherapy) and CT/radiotherapy followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from Intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 : 621, 2003 abstr 2497
- 26) Dillman RO, Herndon J, Seagren SL et al : Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer : seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 88 : 1210-1215, 1996
- 27) Schaake-Koning C, Van den Bogaert W, Daleisio O et al : Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 326 : 524-630, 1992
- 28) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al : Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17 : 2692-2699, 1999

# Randomised study of adjuvant chemotherapy for completely resected p-stage I–IIIA non-small cell lung cancer

K Nakagawa<sup>\*,1</sup>, H Tada<sup>2</sup>, A Akashi<sup>3</sup>, T Yasumitsu<sup>1</sup>, K Iuchi<sup>4</sup>, T Taki<sup>5</sup> and K Kodama<sup>6</sup>, The Osaka Lung Cancer Study Group, Japan

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases, 3-7-1 Habikino, Habikino 583-8588, Japan; <sup>2</sup>Department of Pulmonary Surgery, Osaka City General Hospital, Osaka 534-0021, Japan; <sup>3</sup>Department of Thoracic Surgery, Takarazuka Municipal Hospital, Takarazuka 665-0827, Japan; <sup>4</sup>Department of Surgery, National Kinki Central Hospital for Chest Diseases, Sakai 591-8555, Japan; <sup>5</sup>Department of Thoracic Surgery, Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Osaka 530-8480, Japan; <sup>6</sup>Department of Thoracic Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka 537-8511, Japan

We evaluated the therapeutic usefulness of adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC). We also examined the relation between DNA ploidy pattern and the response to chemotherapy. A total of 267 patients with NSCLC (pathologically documented stage I, II, or IIIA) underwent complete resection, and DNA ploidy pattern was analysed. Patients with stage I disease ( $n = 172$ ) were randomly assigned to receive surgery alone (group A) or surgery followed by adjuvant chemotherapy (UFT (oral anti-cancer drug, a combination of Uracil and Tegafur) 400 mg day<sup>-1</sup> for 1 year after surgery; group B). Stage II or IIIA disease patients ( $n = 95$ ) were randomly assigned to surgery alone (group C) or surgery followed by chemotherapy (two 28-day courses of cisplatin 80 mg m<sup>-2</sup> on day 1 plus vindesine 3 mg m<sup>-2</sup> on days 1 and 8, followed by UFT 400 mg day<sup>-1</sup> for at least 1 year; group D). Eight-year overall survival rate in patients with stage I disease was 74.2% (95% confidence interval (CI): 64.4–84.0%) in group B and 57.6% (95% CI: 46.4–68.8%) in group A ( $P = 0.045$  by log-rank test). In patients with stage II and IIIA disease, no difference was found between groups C and D. Analysis according to DNA ploidy pattern revealed no difference between the groups. Postoperative chemotherapy with UFT was suggested to be useful in patients with completely resected stage I NSCLC. No difference was seen in relation to DNA pattern in any treatment group.

*British Journal of Cancer* (2006) **95**, 817–821. doi:10.1038/sj.bjc.6603336 www.bjcancer.com

Published online 12 September 2006

© 2006 Cancer Research UK

**Keywords:** adjuvant chemotherapy; complete resection; non-small cell lung cancer; DNA ploidy pattern; randomised controlled trial; UFT

A meta-analysis of postoperative chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) reported by the British Medical Council in 1995 found that adjuvant chemotherapy did not adequately improve outcome in this condition (Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group, 1995). Despite a number of trials since, the value of postoperative chemotherapy for NSCLC remains controversial (Wada *et al*, 1996; Endo *et al*, 2003; Scagliotti *et al*, 2003). Beginning around 1990, considerable attention has been focused on DNA ploidy pattern as a possible new prognostic factor, with tumours showing aneuploidy, associated with a poor prognosis, reported to show a better response to chemotherapy than those showing diploidy (Granone *et al*, 1993; Salvati *et al*, 1994; Kim *et al*, 1996). However, these previous studies were based on retrospective data.

Here, we investigated the usefulness of postoperative adjuvant chemotherapy for the management of NSCLC patients prospectively assigned to treatment on the basis of DNA ploidy.

## PATIENTS AND METHODS

### Eligibility criteria

Eligibility criteria included an untreated primary lung cancer; histologically confirmed diagnosis of squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, or large cell carcinoma; pathologically documented stage I, II, or IIIA disease; diploidy or aneuploidy on analysis of nuclear DNA of the primary tumour; age 75 years or younger in patients with stage I disease or 70 years or younger in those with stage II or IIIA disease; Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0, 1, or 2; and adequate organ function as defined by a leucocyte count of at least 4000 mm<sup>-3</sup>, platelet count of at least 100 000 mm<sup>-3</sup>, serum haemoglobin level of at least 10 g dl<sup>-1</sup>, serum aspartate aminotransferase (AST) level of not more than 100 U, alanine aminotransferase (ALT) level of at most 100 U, albumin/globulin ratio of at least 1.0, serum creatinine level of less than 1.5 mg dl<sup>-1</sup>, and serum urea nitrogen level of not

\*Correspondence: Dr K Nakagawa;

E-mail: katuhiro@hbk.pref.osaka.jp

We dedicate this paper to the late Dr Takashi Mori, who died before completion of the study.

See Appendix.

Received 5 May 2006; revised 27 July 2006; accepted 27 July 2006; published online 12 September 2006

more than 25 mg dl<sup>-1</sup>. Further, patients with a serious concurrent condition were also excluded. All tumours were resected by pulmonary resection consisting of at least lobectomy and systematic hilar/mediastinal lymph node dissection. Cases of complete resection were defined as those without macroscopic residual tumour or microscopic positive margins. The study was reviewed and approved by the institutional review boards of each participating centre, and written informed consent was obtained from all patients.

Because stage I disease differs considerably from stage II and IIIA disease, assignment of similar treatments would have negatively affected outcome. Patients with stage II or IIIA disease were therefore assigned to receive different treatment from those with stage I disease.

### Measurement of DNA ploidy

Samples were harvested and frozen immediately after tumour excision. Nuclear DNA content was measured by flow cytometry and evaluated by an independent flow cytometry evaluation committee who were blinded to patient data.

### Treatment schedule

Patients were grouped according to stage as follows. For stage I patients, Group A (control) received no adjuvant chemotherapy but was followed after surgery, whereas Group B received single daily oral administration of UFT (oral anti-cancer drug, a combination of Uracil and Tegafur) at 400 mg day<sup>-1</sup> for at least 1 year starting 3–6 weeks after surgery.

For stages II and IIIA, Group C (control) received no adjuvant chemotherapy but was followed after surgery, whereas Group D was given two 28-day courses of chemotherapy with cisplatin (80 mg m<sup>-2</sup>) on day 1 and vindesine (3 mg m<sup>-2</sup>) on days 1 and 8, starting 3–6 weeks after surgery, followed by single daily oral administration of UFT at 400 mg day<sup>-1</sup> for at least 1 year.

Adverse effects of chemotherapy were evaluated using the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 2.0, Jan 30, 1998) and handled by appropriate treatment, discontinuation of UFT, or both. In Group D, chemotherapy after the administration of vindesine on day 8 of the first course was continued only after confirmation that white blood cell count was greater than 3000. Other anticancer drugs, immunomodulators, and radiotherapy were not used unless recurrence was confirmed.

### Treatment assignment

Patients were stratified on the basis of pathological stage, histologic type, and ploidy pattern, and then randomly assigned to groups. Randomisation was performed centrally, with assignment for pathological T and N stage balanced using the minimisation method with probability and the method of Zelen (Yonekura *et al*, 1999; Tanaka *et al*, 2002).

### Statistical analysis

The primary end point was overall survival, defined as the time from surgery until death from any cause. The secondary end point was disease-free survival, defined as the time from surgery until relapse or death from any cause, whichever occurred first.

Survival curves were calculated by the Kaplan–Meier method (Kaplan and Meier, 1958), and statistical significance of differences between groups was compared with the log-rank test (Peto *et al*, 1977). *P*-values of less than 0.05 were considered to indicate significance. Multivariable analysis to estimate the simultaneous effects of prognostic factors on survival was carried out with the Cox proportional-hazards model. Categorical variables were compared using the  $\chi^2$  test.

Target numbers of patients were calculated as follows. Based on previous studies (Kuwahara *et al*, 1989; The Study Group of Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer, 1995; Wada *et al*, 1996), the assumed 5-year survival in the control group was 75% in stage I patients and 40% in stage II or III patients. The expected survival improvement was 15% in stage I patients and 25% in stage II or III patients.

On the basis of Freedman's sample size table (Freedman, 1982), the sample size required to detect a significant difference between surgery alone and surgery plus chemotherapy at a power of 0.8 and a 5% level of significance was 169 patients with stage I disease and 102 with stage II, or III disease.

One goal of this study was to compare survival in patients with aneuploid tumours who received chemotherapy after surgery with that in patients who received surgery alone. Given an aneuploid to diploid tumour ratio of 8:2 (Yamaoka *et al*, 1991), 80% of stage I, II, and III cases were estimated to be aneuploid. The required number of cases was therefore estimated to be 212 cases of stage I disease and 128 cases of stage II or III disease. Allowing for 8% ineligibility and loss to follow-up, the target number was set at 230 patients with stage I and 140 with stage II or III disease.

All statistical analyses were carried out using the SAS software package ver. 7 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

## RESULTS

A total of 287 patients were enrolled at 15 centres from April 1992 to March 1994. At this time, a number of new induction chemotherapy protocols for early stage lung cancer were introduced in Japan, hampering the further accrual of patients, and enrollment was therefore stopped in March 1994. This report evaluates cases followed until the end of November 2001.

Of the 287 patients enrolled, 20 were excluded because they did not meet the entry criteria, namely conditions other than cancer (inflammatory or benign tumours) or non-curative resection. Median follow-up time of the 267 patients studied was 7.4 years.

### Clinical characteristics

Of 172 patients with stage I disease, 87 were assigned to group A and 85 to group B, with no significant difference between them in sex, mean age, performance status, T stage, histologic type, or tumour DNA pattern.

Of 95 patients with stage II ( $n=33$ ) or IIIA ( $n=62$ ) disease, 48 were assigned to group C and 47 to group D, with no significant difference between them in sex, mean age, performance status, T stage, N stage, pathologically determined disease stage, histologic type, or DNA pattern (Table 1).

### Treatment rate

A 100% treatment rate was defined as at least 1 year of continuous treatment with 400 mg of UFT daily. From this, individual rates were calculated as (number of UFT administration days)/365 × (daily UFT dosage)/400 × 100. Mean treatment rates in groups B and D were estimated to be 76.7 and 48.6%, respectively. In group D, 39 patients were given one or more courses of cisplatin and vindesine (one course in three patients, two in 36). Treatment compliance was 83.0%. Treatment was not given to eight patients owing to patient refusal in two, postoperative complications in two, and poor general condition in four.

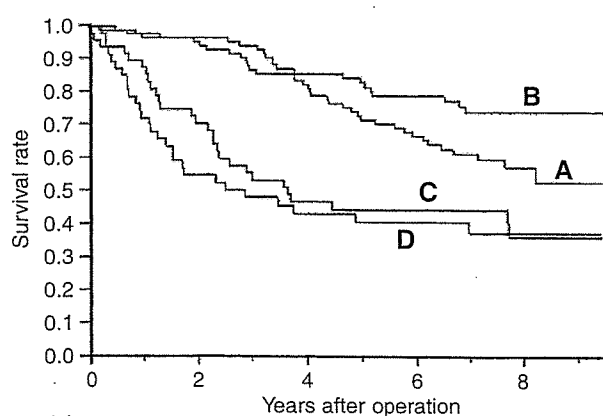
### Survival rate

Eight-year overall survival rate in stage I patients was 57.6% (95% confidence interval (CI): 46.4–68.8%) in group A (control) and 74.2% (95% CI: 64.4–84.0%) in group B, with a significant

**Table 1** Patient characteristics

	A	B	Total	C	D	Total
No. of eligible patients	87	85	172	48	47	95
Sex						
Male	49	49	98	35	35	70
Female	38	36	74	13	12	25
Age (Ave.)	60.9	60.2	60.6	59.3	60.5	59.9
PS						
0	66	66	132	36	35	71
1	19	19	38	12	10	22
2	2	0	2	0	2	2
pT						
1	41	45	86	12	13	25
2	46	40	86	24	24	48
3				12	10	22
pN						
0				6	1	7
1				18	19	37
2				24	27	51
Stage						
I	87	85	172			
II				16	17	33
IIIA				32	30	62
Histology						
Adenocarcinoma	67	68	135	29	27	56
Squamous cell carcinoma	17	15	32	17	17	34
Large cell carcinoma	3	2	5	2	3	5
DNA pattern						
Diploidy	18	17	35	10	8	18
Aneuploidy	69	68	137	38	39	77

Abbreviations: PS, performance status; pT, pathological tumour stage; pN, pathological lymph node stage.



No. at risk	0	2	4	6	8
Group A	87	84	70	53	19
Group B	85	81	68	57	19
Group C	48	33	22	16	8
Group D	47	25	18	14	8

**Figure 1** Overall survival of stage I control and UFT group patients. Eight-year survival rate was 57.6% for the control group **A** ( $n=87$ ) and 74.2% for the UFT group **B** ( $n=85$ ). A significant difference in survival curves for these groups is seen ( $P=0.045$  by log-rank test).

**Table 2** Overall survival in the control and UFT groups

	No. of cases		8-year survival rate (%)		P-value
	A	B	A	B	
Sex					
Female	38	36	74.7	78.0	0.850
Male	49	49	43.6	71.6	0.013
Age (years)					
<60	38	37	74.5	84.8	0.171
≥60	49	48	45.9	65.4	0.153
PS					
0	66	66	62.0	78.3	0.055
1, 2	21	19	43.4	62.2	0.460
pT					
T1	41	44	56.4	87.7	0.014
T2	46	40	59.4	58.5	0.763
Histology					
Adeno carcinoma	67	68	60.2	75.6	0.065
Non-adeno carcinoma	20	17	51.7	69.3	0.503
DNA pattern					
Diploidy	18	17	53.5	86.7	0.078
Aneuploidy	69	68	59.0	71.3	0.158

Abbreviations: PS, performance status; pT, pathological tumour stage.

difference seen between the two survival curves ( $P=0.045$ ; Figure 1). Respective rates in Groups C and D were 36.8% (95% CI: 21.3–52.3%) and 38.0% (95% CI: 23.5–52.5%), with no significant difference between these two overall survival curves ( $P=0.52$ ). Moreover, no significant difference was seen in 8-year disease-free survival rate between groups A and B or C and D.

**Subgroup analyses**

When subgrouped by histology, the adenocarcinoma subgroup showed no significant difference in overall survival curves between groups A and B ( $P=0.065$ ); or between patients in groups A and B with diploid tumours ( $P=0.078$ ) or aneuploid tumours ( $P=0.16$ ) (Table 2). Moreover, overall survival curves in this adenocarcinoma subgroup did not differ significantly between groups C and D (group C,  $n=29$ , 8-year survival rate 41.3%, 95% CI: 21.9–60.7%; group D,  $n=27$ , 8-year survival rate 40.0%, 95% CI: 19.9–60.0%;  $P=0.98$ ).

When subgrouped by DNA pattern, no significant difference in overall survival curve was seen in diploid tumour patients in groups C and D (group C,  $n=10$ , 8-year survival rate 30.0%, 95% CI: 1.6–58.4%; group D,  $n=8$ , 8-year survival rate 37.5%, 95% CI: 4.0–71.0%;  $P=0.92$ ); or between aneuploid patients in groups C and D (group C,  $n=38$ , 8-year survival rate 36.8%, 95% CI: 17.8–55.8%; group D,  $n=39$ , 8-year survival rate 38.1%, 95% CI: 21.8–54.4%;  $P=0.44$ ).

**Multivariate analysis**

Multivariate analysis indicated that UFT treatment was a significant predictor of outcome in stage I patients, following age and sex (Table 3).

**Adverse effects**

Grade 3 anorexia occurred in one patient in group B. The incidence of grade 3 and 4 toxicity was only 1.2% in group B. In