

表1 CALGB140503 と JCOG0802/WJOG4607L の比較

	CALGB 140503	JCOG0802/WJOG4607L
対象	2 cm 以下の末梢性非小細胞肺癌 (pureGGO は除外)	2 cm 以下の末梢性非小細胞肺癌から画像的非浸潤癌を除いた集団
試験デザイン	ランダム化第Ⅲ相非劣性試験	ランダム化第Ⅲ相非劣性試験
登録数/登録/追跡期間	1,297 (ランダム後は 908→692 に縮小) / 5 年 / 3.25 年	1,100 / 3 年 / 5 年
試験開始	2007 年 6 月	2009 年 8 月
標準治療	肺葉切除	肺葉切除
試験治療	楔状切除もしくは区域切除	区域切除
Primary endpoint	無再発生存期間 (DFS)	生存期間 (OS)
Secondary endpoints	無再発生存期間 (DFS), 局所再発割合, 遠隔再発割合, 術後 6 か月呼吸機能 (FEV1.0)	術後肺機能 (3 か月後, 1 年後), 無再発生存期間 (DFS), 局所再発割合, 有害事象, 在院日数, ドレーン留置期間, 手術時間, 出血量, 自動縫合器使用数
適格基準 (一次登録)	2 cm 以下肺癌疑い, 腫瘍の場所は楔状切除, 区域切除, 葉切が可能. 肺葉切除が可能な心臓機能.	2 cm 以下肺癌疑いから画像的非浸潤癌を除く. 該当 1/3. 術後予測 1 秒量 > 800 cc, PaO ₂ > 60 torr.
適格基準 (二次登録)	術中迅速で肺癌でリンパ節転移なし: 右 (4, 7, 10), 左 (5, 6, 7, 10)	非治癒因子なく, 肺葉切除, 区域切除可能.
層別因子	①腫瘍径 (1.5 cm 未満, 1.5 cm 以上), ②喫煙歴 (ある, なし), ③組織型	①施設, ②組織型 (腺癌, 非腺癌), ③性別, ④年齢 (70 歳未満, 70 歳以上), ⑤薄切 CT (solid, non-solid)
術後経過観察	CT: 8, 12 か月後, 毎年	CT: 6 か月ごと
付随研究	①再発, 生存に関するバイオマーカー (VEGF 関連), ②画像研究 (CT, PET の診断率)	未定
その他	Web 登録. VATS lobectomy は CALGB が認めた認定医のみ.	

MLNS 時の平均リンパ節個数は右 19.9 個と左 19.1 個とほとんどが摘出されており, 図 4 下段のシェーマを比較した郭清と考えられ, MLNS 後に周囲脂肪を取り除くことが OS に寄与しないことを証明したにすぎないと筆者らは考える. 実際, discussant は, 本試験の MLNS は MLND に近い aggressive sampling であると表現し, この結果によって実臨床で行われているリンパ節サンプリングが許容されたわけではないと強調していた. したがって, いまだリンパ節郭清の生存改善の意義は解明されていないと考えられる.

わが国では 1990 年代後半に選択的リンパ節郭清の概念が提唱され, 腫瘍の部位別にリンパ節転移の好発部位が異なるというデータに基づいている^{10,11)}. ACOSOG Z0030 が「郭清程度の比較」だと考えると, 系統的リンパ節郭清と選択的リンパ節郭清の比較は「郭清範囲の比較」と考えられ, リンパ節郭清の生存改善の意義を検証する臨床試験として十分, 考慮に値すると考える.

術後補助化学療法

2003 年から 2006 年にかけて立て続けに報告された臨床試験 (IALT¹²⁾, BR10¹³⁾, ANITA¹⁴⁾, LACE¹⁵⁾) の positive study をまとめると, 非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法は pⅡ-ⅢA 期を対象に, シスプラチンベースの併用化学療法を用いることにより, その有効性は 5 年生存率で 5~10% の改善が得られるというエビデンスである. さらに, JLCRG¹⁶⁾, UFT-meta-analysis¹⁷⁾ の結果を加え, 2 cm を超える pⅠA/ⅠB 期に対する UFT 投与もわが国におけるエビデンスとなった. 確かに統計学的有意差をもって OS の改善を証明はしたが, 実際に恩恵を受けるのは抗癌剤を投与されたうちただか 5~10% で, 残りの 90~95% は投与しても再発したか, 手術のみで完治し不必要な投与を受けた無効例となる.

近年, 進行肺癌では, 遺伝子検索によって分子標的治療薬の恩恵を受ける症例選別や, 組織型によって治

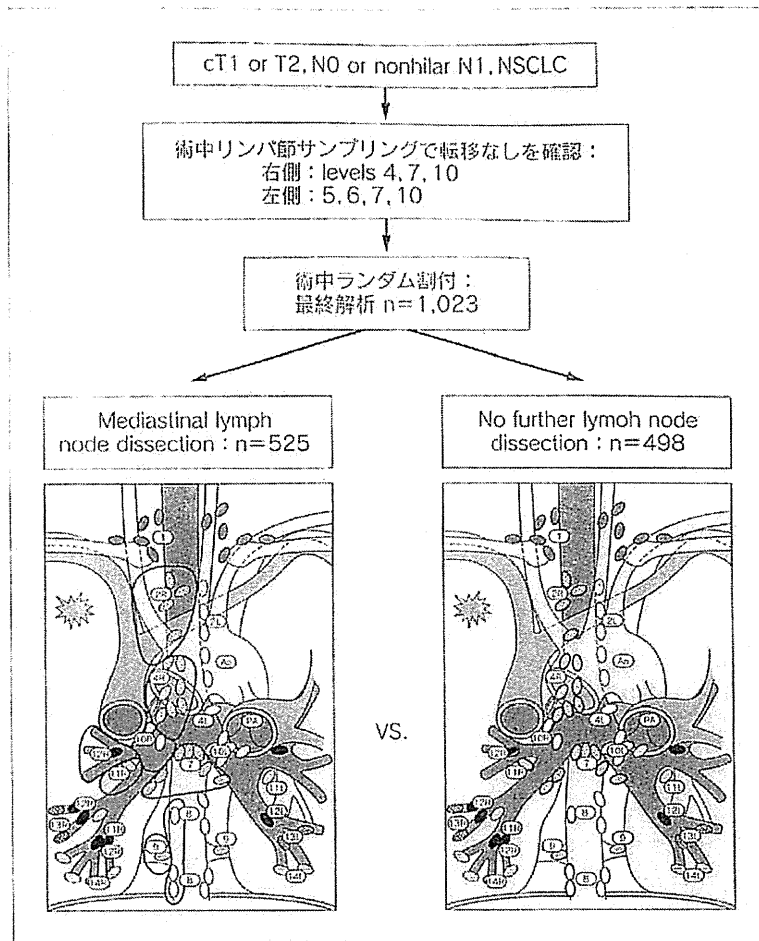


図4 ACOSOG Z0030

療効果の差を有する抗癌剤の出現によって個別化治療の新たなエビデンスが出てきた。術後補助化学療法も同様に、海外では数々の個別化治療を検証する術後補助試験が進行中である(表2)。わが国でも最近になって同様の試験が動きつつある。WJOGはIPASS¹⁸⁾、WJOG3405¹⁹⁾、NEJ002²⁰⁾の結果を踏まえて、EGFR mutation positive pII-III A期に対するゲフィチニブの術後補助としての効果を信じ、WJOG6410L (PIII: Gefitinib vs. CDDP + VNR)を計画している。

問題は、非小細胞肺癌の術後補助療法としてゲフィチニブと placebo を比較した BR19 の解釈である。この試験は ISEL study, SWOG0023 の negative result によって登録数 503 例の時点で試験自体が中止された。その時点でゲフィチニブの投薬は打ち切れ、以後4年間の経過観察の結果が ASCO2010 で報告された。結果はゲフィチニブ群は placebo 群に対して DFS, OS とも劣り、特に EGFR mt の 76 名を対象とした subset においても、有意はないが OS で明らかに劣るといっ

たものであった (HR 1.58, 95% CI 0.83~3.00, $p=0.160$)。WJOG6401L ではこの結果を慎重に考慮して厳格な中止基準のもとで試験を行う予定である。

静岡県立静岡がんセンターを中心としたグループは非扁平上皮癌 (pII-III A 期) を対象とした RCT (CDDP + PEM vs CDDP + VNR) を計画している。こちらも前述と同様に、適応拡大を目指した医師主導臨床試験として行われる予定である。

集学的治療

対象は局所進行肺癌で、導入化学放射線治療後の手術が治療戦略として考えられることが多い。以前から JCOG や WJOG をはじめ幾度となく試みられたが、症例集積の悪さから中止を余儀なくされた。原因は、対象症例の少なさ、potentially resectable and oncological unresectable cN2 の曖昧さ、導入療法後の手術の有無を比較するという患者心理からくるインフォーム

表2 個別化治療を検証する海外術後補助に関する臨床試験

試験	臨床試験グループ	対象	Phase	症例数	治療法	Primary endpoint	Marker
RADIANT	Global	I B-III A	III	945	CT followed by Tarceva vs Placebo	DFS	EGFR status by IHC and FISH
MAGRIT	Global	I B-III A MAGE-A3 (+)	III	2,270	CT or non CT followed by MAGE-A3 or Placebo	DFS	MAGE-A3
SCAT	Spanish Lung Cancer Group	pN1-2	III	432	CDDP/DOC vs CDDP/GEM vs CDDP/DOC vs DOC	OS	BRCA1
ITACA	Italy	II-III A		700	CDDP doublet vs Taxane in high ERCC1 and high TS vs PEM in high ERCC1 and low TS vs CDDP/GEM in low ERCC1 and high TS vs CDDP/PEM in low ERCC1 and low TS		ERCC1 TS
TASTE	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique	II or III A non-N2 Non-squamous NSCLC	II / III	108	CDDP+PEM vs Erlotinib in EGFR mt vs Non in EGFR wt and ERCC1+vs CDDP+PEM in EGFR wt and ERCC1-	Feasibility	EGFR ERCC1
CALGB30506	The Cancer and Leukemia Group B	I	III	1,620	CT vs Observation	OS	Gene array
SWOG 0720	The South West Oncology Group	I	II	55	Observation in high RRM1 and high ERCC1 vs CDDP+GEM in low RRM1 and/or low ERCC1		ERCC1 RRM1

CT : chemotherapy. DFS : disease free survival. OS : overall survival.

ド・コンセント取得の困難さが考えられる。

導入療法後の手術を考える場合、術野への放射線照射の影響には苦慮する。2009年11月からわが国でも血管新生阻害薬であるベバシズマブの使用が可能となり、抗癌剤との併用で良好な局所効果 (response rate 31.3~60.7%) を有することが証明されている (AVF0757g, AVAIL, E4599, JO19907)。化学放射線治療同様の縮小効果が薬物療法のみで得られることは導入後の手術を行ううえでメリットが大きいと考えられる。現在、当施設をはじめとする The Tokyo Cooperative Oncology Group で TCOG1002 : PII, CBDCA+PAC+Bev followed by S と、Advanced Clinical Trial Chest Surgery Group (ACTG) で NAVAL study : PII, CDDP+PEM followed by S の2つの feasibility study が計画されている。今後、その2つの結果を踏まえた Randomized PII や標準治療である化学放射線治療や、導入化学放射線治療後手術との大規模 RCT を全国規模

で行うことは臨床的意義が大きいと思われる。

おわりに

わが国における肺癌の外科治療に関する臨床試験を、①低侵襲手術、②術後補助化学療法、③集学的治療の3つに分けて、最新の知見と課題について紹介した。

最後に、手術手技を比較する臨床試験ならではの問題点を述べる。薬剤を比較する臨床試験とは異なり、それぞれの手技のクオリティーコントロールは困難であり、試験開始前に参加施設間でのコンセンサスの構築が重要である。さらに外科医は、みずからの手術手技を第一と自負する傾向が強く、RCT のインフォームド・コンセント取得の妨げとなることがある。前項でも触れたが、わが国の呼吸器外科領域はまだまだ臨床試験の重要性が完全には浸透しておらず、胸腔鏡下手術をはじめ多くの外科治療が、エビデンスが構築される

以前に、半ばなし崩し的に実臨床で定着しているのが現状である。これからの外科医には臨床試験の手法を理解して計画し実行する能力が求められると筆者らは考える。

余談ではあるが、肺癌外科の歴史は1933年のGrahamの肺全摘術の成功に始まり、1960年のCahanの肺葉切除術+リンパ節郭清で現在の標準治療の礎が築かれ、前述した1995年のGinsbergのLCSGの報告へと続いている。興味深いことに、30年を周期に重要なエビデンスが世界に報告されており、つぎは10年先の2020年以降になると予想される。次代の新たな肺癌外科の歴史を創る臨床試験のエビデンスがわが国から出ることを筆者らは願ってやまない。

文献

- 1) Sakata R, Fujii Y, Kuwano H : Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2008 : annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 58 : 356-383, 2010
- 2) Yan TD, Black D, Bannon PG, et al : Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27 : 2553-2562, 2009
- 3) Swanson SJ, Herndon JE, 2nd, D'Amico TA, et al : Video-assisted thoracic surgery lobectomy : report of CALGB 39802--a prospective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol* 25 : 4993-4997, 2007
- 4) 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 : 893-897, 2000
- 5) Yamato Y, Tsuchida M, Watanabe T, et al : Early results of a prospective study of limited resection for bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 71 : 971-974, 2001
- 6) Okada M, Koike T, Higashiyama M, et al : Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer : a multi-center study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132 : 769-775, 2006
- 7) 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. *Ann Thorac Surg* 66 : 1787-1790, 1998
- 8) Ginsberg RJ, Rubinstein LV : Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 60 : 615-622 : discussion 622-623, 1995
- 9) Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al : ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 30 : 787-792, 2006
- 10) Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al : Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas : role of subcarinal nodes in selective dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116 : 949-953, 1998
- 11) Asamura H, Nakayama H, Kondo H, et al : 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 : 1102-1111, 1999
- 12) Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al : Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350 : 351-360, 2004
- 13) Winton T, Livingston R, Johnson D, et al : Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 352 : 2589-2597, 2005
- 14) Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al : Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage I B-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]) : a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7 : 719-727, 2006
- 15) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al : Lung adjuvant cisplatin evaluation : a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 26 : 3552-3559, 2008
- 16) 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
- 17) Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al : Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23 : 4999-5006, 2005
- 18) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al : Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361 : 947-957, 2009
- 19) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al : Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405) : an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11 : 121-128, 2010
- 20) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al : Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362 : 2380-2388, 2010

SAJI Hisashi, et al
東京医科大学外科学第一講座
〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

Respiratory Medicine 呼吸器内科®

Vol.19 No.4

Apr. 2011

特集 パラダイムシフトを迎えた肺がん治療

疫学からみた日本における肺がんの動向

国立がんセンター・がん統計研究部 雑賀公美子, ほか

組織型からみた非小細胞肺癌治療選択

近畿大学・腫瘍内科 林 秀敏, ほか

遺伝子プロファイルからみた非小細胞肺がん治療選択

国立病院機構九州がんセンター・呼吸器科 平井文彦, ほか

非小細胞肺がんに対する維持療法

国立がん研究センター中央病院・呼吸器内科 寺澤哲志, ほか

高齢者肺癌の治療戦略—特にnon-fit elderlyを中心に

埼玉医科大学国際医療センター・呼吸器内科 小林国彦

併存症を有する肺がんに標準的化学療法は適応できるか?

日本医科大学・呼吸器・感染・腫瘍部門 峯岸裕司, ほか

CT画像所見からみた肺がん外科治療選択—低侵襲手術を中心に

順天堂大学・呼吸器外科 都島由紀雄, ほか

扁平上皮癌治療の現状と今後

静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内科 宿谷威仁

小細胞癌治療の今後の展望

九州大学・胸部疾患研究施設 古山和人, ほか

アジュバント化学療法を巡る最近の話題

東京医科大学病院・呼吸器・甲状腺外科 西條天基, ほか

話題

新しいがん遺伝子EML4-ALKの発見と治療応用

自治医科大学・ゲノム機能研究部 間野博行

新しい分子標的治療薬の開発状況と今後

国立がん研究センター中央病院・呼吸器内科 本間義崇, ほか

がん化学療法における制吐剤使用のガイドライン

埼玉県立がんセンター・呼吸器内科 酒井 洋

解説

DPC/PDPSと肺がん治療

国立がん研究センター・がん医療費調査室 石川ベンジャミン光一

血管新生阻害薬の適正使用—ベバシズマブを中心に

川崎医科大学・呼吸器内科 阿部公亮, ほか

EGFR-TKI耐性メカニズムと克服の試み

金沢大学がん研究所・腫瘍内科 矢野聖二

科学評論社

呼吸器内科

特集 パラダイムシフトを迎えた肺がん治療

疫学からみた日本における肺がんの動向

国立がんセンター・がん統計研究部 雑賀公美子, ほか 287

組織型からみた非小細胞肺癌治療選択

近畿大学・腫瘍内科 林 秀敏, ほか 293

遺伝子プロファイルからみた非小細胞肺がん治療選択

国立病院機構九州がんセンター・呼吸器科 平井文彦, ほか 300

非小細胞肺がんに対する維持療法

国立がん研究センター中央病院・呼吸器内科 寺澤哲志, ほか 306

高齢者肺癌の治療戦略—特にnon-fit elderlyを中心に

埼玉医科大学国際医療センター・呼吸器内科 小林国彦 312

併存症を有する肺がんに標準的化学療法は適応できるか？

日本医科大学・呼吸器・感染・腫瘍部門 峯岸裕司, ほか 319

CT画像所見からみた肺がん外科治療選択

—低侵襲手術を中心に

順天堂大学・呼吸器外科 都島由紀雄, ほか 327

扁平上皮癌治療の現状と今後

静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内科 宿谷威仁 334

小細胞癌治療の今後の展望

九州大学・胸部疾患研究施設 古山和人, ほか 341

免疫担当細胞上の 細胞表面分子とその機能

臨床免疫第34巻特別増刊号 666頁 定価 18,900円(送料共)

〒101- 東京都千代田区
8531 神田司町 2-10-8

科学評論社

振替口座 00170-6-102026
FAX 03-3252-5952

アジュバント化学療法を巡る最近の話題

東京医科大学病院・呼吸器・甲状腺外科 西條天基, ほか 349

話 題

新しいがん遺伝子EML4-ALKの発見と治療応用

自治医科大学・ゲノム機能研究部 間野博行 357

新しい分子標的治療薬の開発状況と今後

国立がん研究センター中央病院・呼吸器内科 本間義崇, ほか 363

がん化学療法における制吐剤使用のガイドライン

埼玉県立がんセンター・呼吸器内科 酒井 洋 370

解 説

DPC/PDPSと肺がん治療

国立がん研究センター・がん医療費調査室 石川ベンジャミン光一 377

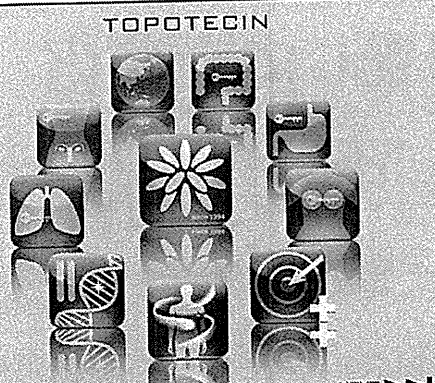
血管新生阻害薬の適正使用—ベバシズマブを中心に

川崎医科大学・呼吸器内科 阿部公亮, ほか 384

EGFR-TKI耐性メカニズムと克服の試み

金沢大学がん研究所・腫瘍内科 矢野聖二 389

次号予告(号末)/バックナンバー(号末)/投稿規定(号末)



TOPOTECIN

NEXT ▶▶▶

抗悪性腫瘍剤
劇薬、処方せん医薬品※

薬価基準収載

トポテシン®

点滴静注40mg・100mg

TOPOTECIN® INTRAVENOUS DRIP INFUSION
(一般名: イリノテカン塩酸塩水和物注)

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

効能・効果、用法・用量、警告、禁忌を含む使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

製造販売元(資料請求先)
第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町3-5-1

2009年9月作成 (1103)

特集

パラダイムシフトを迎えた肺がん治療

アジュバント化学療法を巡る
最近の話題*

西 條 天 基**

長 瀬 清 亮**

池 田 徳 彦**

Key Words : non small cell lung cancer (NSCLC), adjuvant chemotherapy, lung cancer, cisplatin, UFT

はじめに

I期またはII期の非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer; NSCLC)の標準治療は手術療法である。しかし、手術単独では再発することも多く、その大部分は遠隔転移によるものであり(表1)¹⁾、治療成績のさらなる改善が求められている。1995年のNon-Small Cell Lung Cancer Collaborative Groupのメタアナリシスで、術後にシスプラチンを含む化学療法を行うことにより死亡のリスクが13%減少することが示された[hazard ratio (HR) 0.87, 95%信頼区間 (CI) 0.74~1.02, $P=0.08$](図1)²⁾。これは5年生存率での5%の改善に相当し、有意ではなかったものの術後化学療法の有効性がはじめて示唆された。このメタアナリシス以降、術後化学療法の意義を検証する大規模な臨床試験が行われるようになった。

以下に、最近報告された術後補助療法の比較試験結果を中心に、それらの試験の問題点や探索的に検討されたこと、今後の展望について述べる。

表1 NSCLCの手術成績

病期		5年 生存率(%)	再発率(%)	
			局所	遠隔
IA	T1N0M0	67	10	15
IB	T2N0M0	57	10	30
IIA	T1N1M0	55		
IIB	T2N1M0	39	12	40
	T3N0M0	38		
IIIA	T3N1M0	25	15	60
	T1-3N2M0	23		

(文献¹⁾より引用改変)プラチナ併用化学療法(表2)^{3)~12)}

1. INT 01153

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) は、完全切除が行われたII-III期を対象に、放射線治療単独群と、放射線治療とシスプラチン+エトポシドを同時併用する群の比較試験を行ったが、両群間に生存に関する差は認められなかった。これは化学療法群が放射線治療との同時併用療法であったため、毒性が強かったことが原因と考えられる。

2. Adjuvant Lung Project Italy (ALPI)⁴⁾

完全切除されたI-III期1,209例に対し、マイトマイシンC+ビンデシン+シスプラチン(MVP)による術後化学療法群と手術単独群を比較した試験である。この結果、術後化学療法による生存期間の延長は示されなかった。理由としては、

* Adjuvant chemotherapy for NSCLC (non small cell lung cancer).

** Takamoto SAIJO, M.D., Ph.D., Seisuke NAGASE, M.D., Ph.D. & Norihiko IKEDA, M.D., Ph.D.: 東京医科大学病院呼吸器・甲状腺外科[〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1]; Department of Thoracic Surgery and Oncology, Tokyo Medical University, Tokyo 160-0023, JAPAN

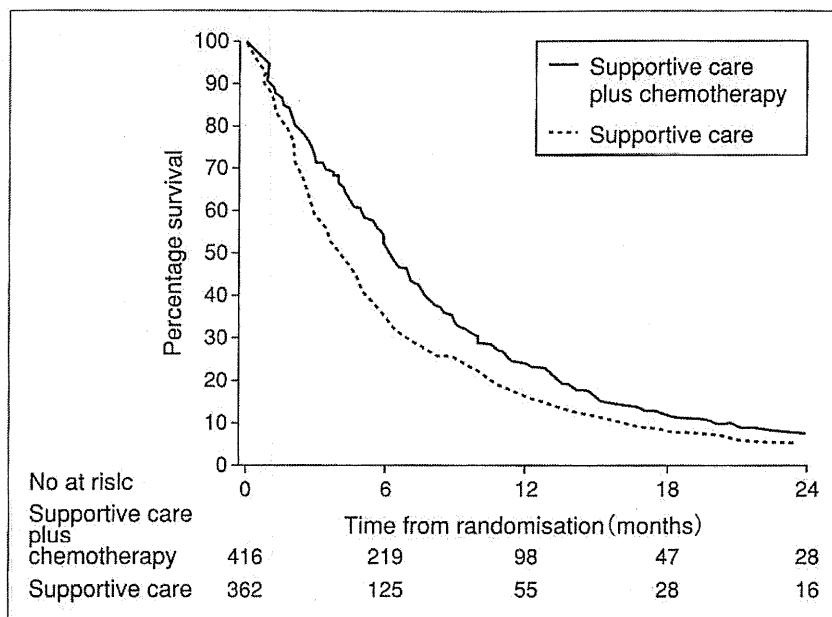


図1 Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Groupのメタアナリシス
(文献²⁾より引用改変)

表2 プラチナ併用化学療法を用いた術後化学療法に関する最近の大規模比較試験

	症例数	病期(%)				レジメン	RT(%)	HR	5年生存率 での改善(%)	P値
		IA	IB	II	III					
INT 0115 ³⁾	488	0	0	41	59	CDDP+ETP	100	0.93	-6	0.56
ALPI ⁴⁾	1,209	39		33	28	MVP	43	0.96	1	0.589
IALT ⁵⁾⁶⁾²³⁾	1,867	0	27	24	39	CDDP-based	27	0.91	3.9	0.1
BLT ⁷⁾	381		27	38	35	CDDP-based	14	1.02	0	0.90
JCOG 9304 ⁸⁾	119	0	0	0	100	CDDP+VDS	0	—	-7.9	0.89
JBR.10 ⁹⁾¹⁰⁾	482	0	45	55	0	CDDP+VNR	0	0.78	11	0.04
ANITA ¹¹⁾	840	0	35	30	35	CDDP+VNR	0	0.80	8.6	0.017
CALGB 9633 ¹²⁾¹³⁾	344	0	100	0	0	CBDCA+PTX	0	0.83	2	0.125

CBDCA : carboplatin, CDDP : cisplatin, ETP : etoposide, MVP : mitomycin + vindesine + cisplatin, VNR : vinorelbine, VDS : vindesine, PTX : paclitaxel

1年以内の早期死亡が術後化学療法群で多く、また、化学療法のコンプライアンスが不良であったことが指摘されている。

3. International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT)⁵⁾⁶⁾

完全切除されたI-IIIA期1,867症例を対象に、シスプラチンとエトポシドあるいはシスプラチンとビンカロイド系抗がん剤の併用化学療法を行う群と手術単独群を比較した試験である。その結果、化学療法により5年生存率で4.1%の上乗せ効果があり、統計学的に有意であることが2004年に報告された⁵⁾。

しかしその後、長期追跡調査(観察期間中央値：

7.5年)の結果が2010年に報告された⁶⁾。生存期間のHRは0.91(95% CI 0.81~1.02, $P=0.10$)と、両群の有意差は認められなくなっていたが、無病生存期間のHRは0.88(95% CI 0.78~0.98, $P=0.02$)で、依然として化学療法群が有意に良好であった。生存期間の差がなくなったのは、非癌死の割合が多いことや化学療法による晩期毒性の関与が示唆されている⁶⁾。

4. JBR.10⁹⁾¹⁰⁾

National Cancer Center Institute of Canada (NCIC)は、完全切除されたIB-II期(T3N0を除く)の482例を対象に、シスプラチン+ビンレルビン併用化学療法を4サイクル行う群と手術単独群

を比較する第III相試験を行った。この試験で術後化学療法群の5年生存率69%に対して手術単独群のそれは54%であり、有意に優れていた⁹⁾。

本試験でも長期の追跡調査(観察期間中央値: 9.3年)の結果が示されたが、術後化学療法により長期においても生存期間の有意な延長が認められた[HR 0.78 (95% CI 0.61~0.99), $P=0.04$]¹⁰⁾。なお、サブグループ解析でII期では生存期間中央値で術後化学療法群6.8年に対して手術単独群3.6年と有意な延命効果が認められた[HR 0.68 (95% CI 0.50~0.92), $P=0.01$]が、IB期での延命効果は認められなかった。この試験によって、はじめてシスプラチンと新規抗がん剤の併用による生存期間の改善効果が示された。

問題点としては、3サイクル以上の投与が可能であった症例は55%であり、コンプライアンスは良好とはいえないこと、術後化学療法群でgrade 3以上の好中球減少が73%に認められ、治療関連死が2例(0.8%)に認められたことであった。

5. Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)¹¹⁾

完全切除されたIB-III期840症例を対象に、シスプラチン+ビンOREルビン併用化学療法を4サイクル行う群と、手術単独群を比較する無作為化比較試験である。生存期間中央値、5年生存率はそれぞれ化学療法群65.7か月、51.2%、手術単独群43.7か月、42.6%で有意な改善が認められた[HR 0.80 (95% CI 0.66~0.96), $P=0.017$]が、サブグループ解析ではJBR. 10と同様、IB期における生存期間の延長効果は認められなかった。

6. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9633^{12) 13)}

2004年のASCOで完全切除されたIB期NSCLCに対して、術後化学療法としてカルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法を行うと4年生存率は71%で、手術単独群の59%を有意に上回ると報告された¹²⁾。ただし、この試験は中間解析により術後化学療法群が統計学的に明らかに有用であるとの判断から登録が中止され、34か月と短い観察期間中央値で発表されたものであった。このため、2006年のASCOで追加報告がなされたが、この時点でも最終解析に必要な死亡数に達しておらず、観察期間中央値は57か月であった¹²⁾。

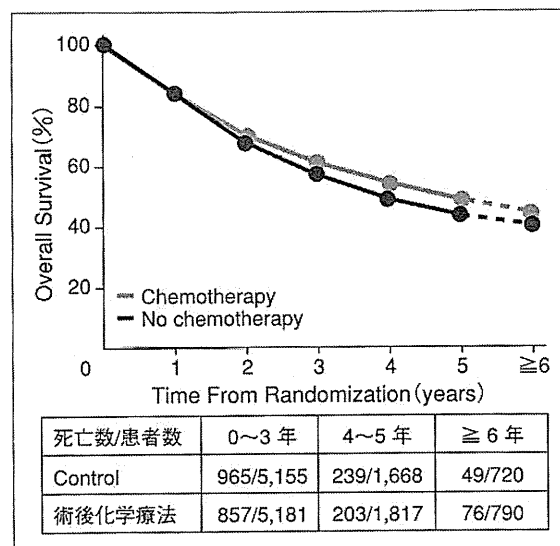


図2 術後補助化学療法のメタアナリシス(LACE)の生存曲線 (文献¹⁴⁾より引用改変)

この時点では生存期間中央値は術後化学療法群で95か月、手術単独群で78か月[HR 0.80 (90% CI 0.60~1.07), $P=0.10$]、5年生存率はそれぞれ59%、57% ($P=0.375$)でいずれも有意差はみられなくなった。

最終報告は観察期間中央値を74か月に延長した2008年に報告された¹³⁾。生存期間中央値、無病生存期間はそれぞれ、術後化学療法群で95か月と89か月、手術単独群78か月と56か月であった。生存期間[HR 0.83 (90% CI 0.64~1.08), $P=0.125$]、無病生存期間[HR 0.80 (90% CI 0.62~1.02), $P=0.065$]ともに、2004年時点で認められていた有意差は消失していた。このためIB期におけるプラチナ併用化学療法による術後化学療法は標準治療とみなすべきではないと結論づけられた。本試験の結果がnegativeであった原因として、早期に試験が中止となったため症例数が少なかったこと、対象とした病期や化学療法レジメンが不適切であった可能性などが指摘されている。サブグループ解析では、腫瘍径が4 cm以上の症例に限れば術後化学療法により有意に生存期間が延長していたことも示された[HR 0.69 (90% CI 0.48~0.99), $P=0.043$]。カルボプラチンベースの併用による術後化学療法の大規模比較試験は本試験のみであるが、4サイクルの治療完遂率は86%、治療関連死はなく、認容性は良好であった。

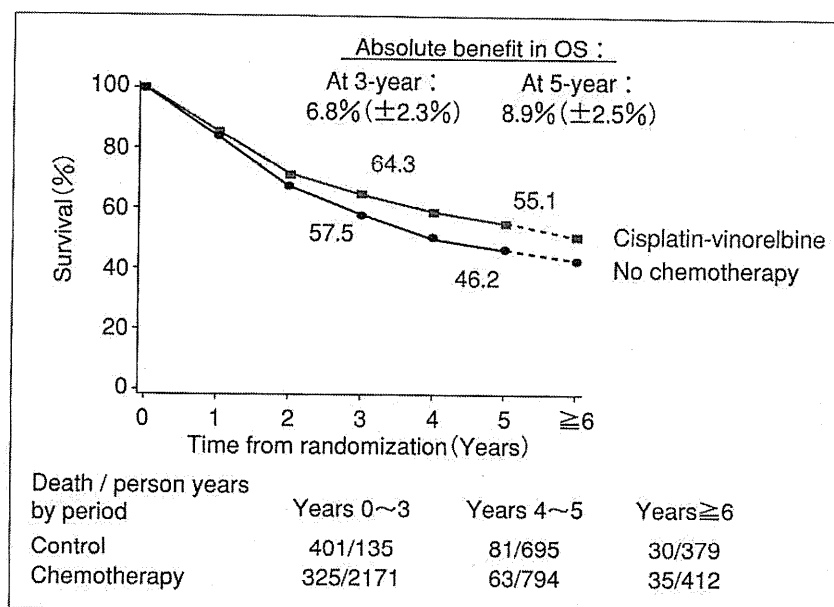


図3 CDDP+VNR併用療法による術後補助化学療法のメタアナリシス(LACE)の生存曲線 (文献²³⁾より引用改変)

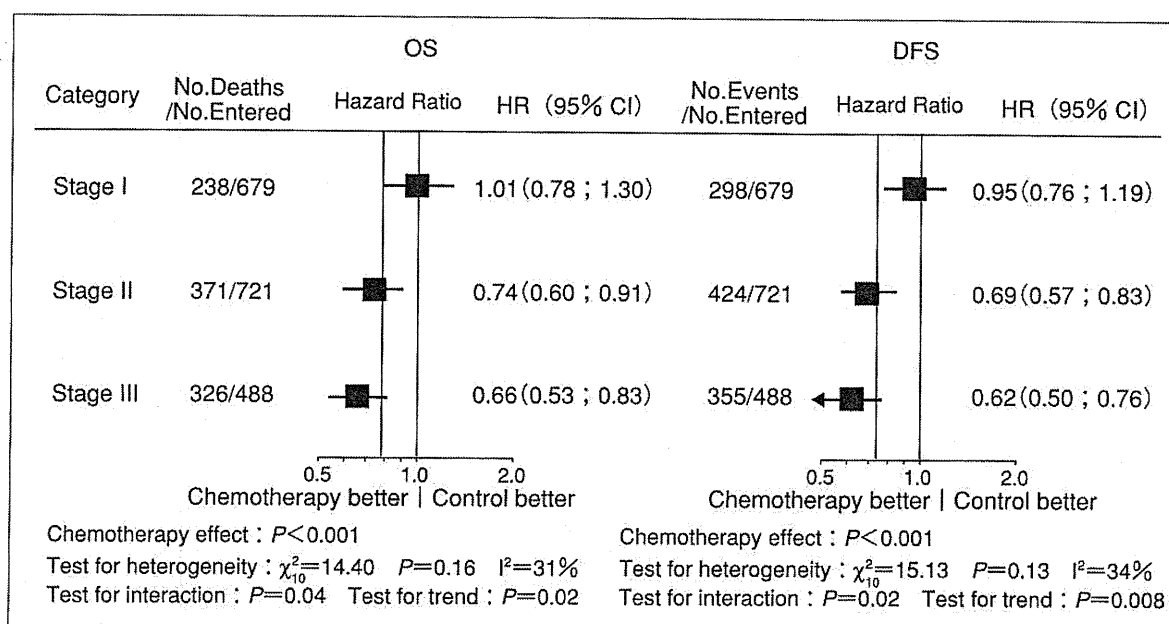


図4 術後補助化学療法の病期別有用性(文献²³⁾より引用改変)

7. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)¹⁴⁾²³⁾

術後化学療法が有効な患者群を明らかにすることを目的としたメタアナリシスであり、最近の大規模なシスプラチンベースの術後化学療法の5つの比較試験の4,584症例すべての患者データを集めて解析された。全体での死亡に対するHRは0.89(95%CI 0.82~0.96)であり、シスプラチン

併用化学療法により生存期間が有意に延長することが示された($P=0.004$) (図2)。病期別にみるとII期, III期は術後化学療法が統計学的に有効であるも, IA期では無効, IB期はボーダーラインであった。また, シスプラチン+ビノレルビン併用の術後化学療法群のサブグループ解析が行われたが, 手術単独群に比べて5年生存率で8.9%改善しており, 有意に生存期間を延長していたこ

表 3 病期別にみた術後化学療法の位置づけ

試験	Overall(HR)	IA	IB	II	IIIA
IALT (CDDP-based)	$P<0.03$ (0.86)				
NCIC JBR.10 (CDDP+VNR)	$P=0.04$ (0.78)				
CALGB 9633 (CBDCA+PTX)	$P=0.10$ (0.8)				
ANITA (CDDP+VNR)	$P=0.013$ (0.79)				
UFT	$P=0.001$ (0.74)	Ad ≥ 2 cm	Ad		
LACE (CDDP+VNR)	$P<0.001$ (0.80)				

■：有効 ■：無効 □：不明

ANITA：Adjuvant Navelbine International Trialist Association, CALGB：Cancer and Leukemia Group B, CBDCA：carboplatin, CDDP：cisplatin, IALT：International Adjuvant Lung Cancer Trial, NCIC：National Cancer Institute of Canada, PTX：paclitaxel, VNR：vinorelbine

とが示され(HR 0.80(95%CI 0.70~0.91), $P<0.001$)²³⁾(図3), 特にII期, III期に対しては最も予後改善が期待でき推奨されると結論づけられた。

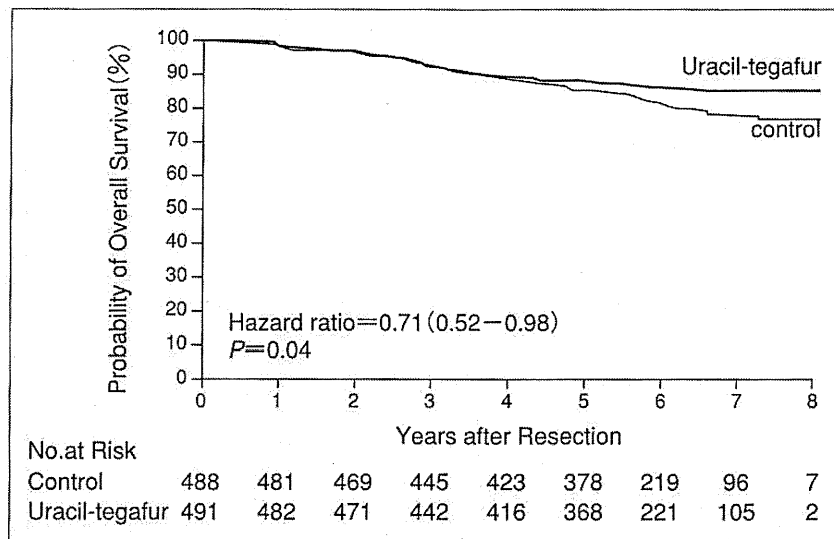
ウラシル・テガフル(UFT)

West Japan Study Group for Lung Cancer Surgeryにより, 完全切除されたI-III期のNSCLC 323症例を対象として, 手術単独群, UFT群, シスプラチン+ビンデシン+UFT群(CVUFT群)の3群を比較する試験が行われた。5年生存率は, 手術単独群 49.0%, UFT群 64.1%, CVUFT群 60.6%であり, 手術単独群と比べ, UFT群が有意に良好であった¹⁵⁾。サブグループ解析では, UFTの延命効果は腺癌では認められた(5年生存率; 67.9% vs. 43.2%, $P=0.009$)⁶⁾が, 扁平上皮癌(5年生存率; 63.6% vs. 53.2%, $P=0.236$)では認められなかった¹⁶⁾。また, 腺癌症例の大部分がI期であったことから, Japan Lung Cancer Research Groupは病理病期I期の腺癌999症例を対象に, 手術単独群とUFT群を比較する第III相試験を行った。UFT群では, 術後2年間UFT 250mg/m²を連日内服した。5年生存率は手術単独群 85%, UFT群 88%とその差はわずかであるがUFT群が有意に良好であった($P=0.047$)(図4)。特にT2(II期)ではUFTによる有意な延命効果が認められたが, T1(IA期)では手術単独群との間に有意差を認めなかった¹⁷⁾。

これらの試験を含むUFTを術後化学療法として用いた6つの比較試験のメタアナリシスが報告されている¹⁸⁾。UFT投与による死亡に対するHRは0.74(95%CI 0.61~0.88, $P=0.001$)であった。また, 5年生存率は手術単独群77.2%, UFT群81.5%($P=0.011$), 7年生存率は手術単独群69.5%, UFT群76.5%($P=0.001$)で, UFTが生存期間の延長に寄与することが示された。サブグループ解析では, 腺癌のHR 0.69(95%CI 0.56~0.85)に対して, 扁平上皮癌はHR 0.85(95%CI 0.57~1.19)であり, 扁平上皮癌では有意差は認めなかった。また, IA期の中でも腫瘍径が2cm超の集団においてはUFT群の予後が良好な傾向があった。このため, 2cm超のI期症例に対してはUFTによる術後補助化学療法の有用性があると考えられる¹⁸⁾。

現時点での標準治療(表3)

これまでの比較試験およびメタアナリシスの結果から, II-III期に対してはシスプラチンベースの術後化学療法が標準治療として推奨される。使用するレジメンに関しては, LACEの結果も合わせて考えると, 現在のところシスプラチン+ビンレルビンのエビデンスレベルが最も高いと考えられる。II期に対しては, CALGB9633試験あるいは他の比較試験でのサブグループ解析の結果からもプラチナ併用化学療法の有用性は明

図5 術後UFTと経過下観察の第III相試験(文献¹⁷⁾より引用改変)

らかにされておらず、UFTの有効性が示されているのみである。IA期に関しては、手術単独でもかなり良好な生存が得られるpopulationであり、術後化学療法の意味自体が不明である。しかし、UFTについてのみ2 cm超の完全切除例に対して有効であると考えられる。

バイオマーカーの検討

IALT試験に登録された症例の手術標本で、excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1)発現の免疫組織化学的検討が行われた。ERCC1はシスプラチンによるDNA損傷後のヌクレオチド除去修復に重要な因子であるが、ERCC1高発現群で明らかに死亡リスクが軽減されたが、ERCC1低発現の患者では手術単独群よりもシスプラチン併用化学療法群の生存期間延長効果が高い結果であった²⁰⁾。この結果から、ERCC1低発現群はシスプラチンベースの術後補助化学療法を行うベネフィットが得られる集団の可能性が示唆され、個別化治療につながるものと期待されている。

また、JBR.10試験に登録された症例の手術標本で遺伝子解析を行い、15個の遺伝子発現パターン(gene expression signature)が完全切除された早期肺癌の独立予後予測因子であり、IB期やII期で術後補助療法の恩恵を得る患者の選択に寄与する可能性を示唆する報告もされている²⁴⁾。

そのほかにも手術標本におけるribonucleotide reductase M1(RRM1)とERCC1の蛋白定量を行い、高発現の群で有意に生存期間が長かったことも報告されている²¹⁾。さらにII期またはIIIA期NSCLCの術後補助化学療法で、breast ovarian cancer susceptibility gene 1(BRCA1)のレベルにより、治療レジメンを決定する無作為化比較第III相試験も進行中である²²⁾。今後は、このようなバイオマーカーの開発と、その結果を用いた治療選択の妥当性を検討していく必要がある。

分子標的治療薬を用いた臨床試験

2010年のASCOにて、IB-IIIA期のNSCLC 503例を対象とし、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブあるいはプラセボを2年間投与する比較試験の結果が報告された²⁵⁾。両群で統計学的に生存に差はなく、むしろゲフィチニブ群で劣る傾向であった。この理由として、EGFR遺伝子変異や組織型による患者選択をしない進行癌のゲフィチニブに関する比較試験において有効性が示せなかったことから、当初1,160例の登録を予定していたが約半数の503例で登録中止となったことがあげられる。さらに、約4割が非腺癌でありEGFR遺伝子変異のステータスも規定されていなかった。

また、EGFRのFISH陽性もしくは免疫染色(IHC)陽性のIB-IIIA期のNSCLCを対象として、4サイ

クルのプラチナ併用術後化学療法後に、引き続きエルロチニブあるいはプラセボを投与する無作為化第III相比較試験(RADIANT試験)が現在進行中である。

血管内皮増殖因子阻害剤(抗VEGF抗体)であるベバシズマブについても検討されている。IB(腫瘍径が4 cm以上)-IIIA期を対象とした術後化学療法として、シスプラチン併用化学療法にベバシズマブの追加効果を検討する無作為化比較試験(ECOG1505試験)が進行中である。

国内での動向

国内においても、プラチナ併用の術後化学療法の有効性に関してThoracic Oncology Research Groupで行われた無作為化第II相試験の結果が2010年のESMOで報告された(TORG0503試験)。IB-IIIA期の111例を対象としてカルボプラチン+パクリタキセルとシスプラチン+ドセタキセルの2群間の2年無再発生存割合を主要評価項目として検討されたが、それぞれ72.5%, 72.1%と同等であり、また認容性も十分であった。これを受けて同グループでは3コースのシスプラチン+ドセタキセルの後にTS-1の内服を最大1年間継続することのFeasibilityを検討するTORG0809試験を実施し、症例登録が終了したところである。

Japan Clinical Oncology Group (JCOG)では、現在I期(腫瘍径が2 cm以上)を対象とした術後化学療法として、UFTとTS-1の無作為化第III相比較試験が現在進行中である。

また、West Japan Oncology Group (WJOG)ではII-IIIA期を対象に、TS-1とシスプラチン+TS-1の無作為化第II相比較試験を実施し、症例登録が終了した。

おわりに

完全切除後の非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer; NSCLC)に対する術後補助療法は標準治療と位置づけられるようになった。しかし、それらが有効な集団の同定や最適なレジメンの検討など課題も多い。日常臨床においてはこれまでのエビデンスをもとに、個々の患者を適切に評価し、そのリスクとベネフィットを十分に説明した上で術後化学療法を実施していくことが重要と考える。

文 献

- 1) Pisters KMW, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 3270.
- 2) Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trial. Non-small Cell Lung Cancer Cooperative Group. *BMJ* 1995; 311 : 899.
- 3) Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000; 343 : 1217.
- 4) Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 : 1453.
- 5) Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 : 351.
- 6) Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 : 35.
- 7) Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer : the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26 : 173.
- 8) Tada H, Tsuchiya R, Ichinose Y, et al. A randomized trial comparing adjuvant chemotherapy versus surgery alone for completely resected pN2 non-small cell lung cancer (JCOG9304). *Lung Cancer* 2004; 43 : 167.
- 9) Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352 : 2589.
- 10) Butts C, Ding K, Seymour L, et al. Updated survival analysis of JBR. 10 : Randomized phase III trial of Vinorelbine/cisplatin compared with observation in

- completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer : updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 29.
- 11) Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006 ; 7 : 719.
 - 12) Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 ; 22 : Abstr 7019.
 - 13) Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer : CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5043.
 - 14) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation : a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3552.
 - 15) Wada H, Hitomi S, Teramatsu T. Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1048.
 - 16) 沖福寺 孝. 非作用細胞肺癌に対する術後補助化学療法の検討—第2次研究 : CDDP+VDS+UFT投与群とUFT単独投与群と手術単独群の比較試験—(病期別・組織型別5年成績). *肺癌* 1996 ; 36 : 863.
 - 17) 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* 2004 ; 350 : 1713.
 - 18) Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4999.
 - 19) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2542.
 - 20) Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 983.
 - 21) Zheng Z, Chen T, Li X, et al. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 800.
 - 22) Cobo M, Massuti B, Moran T, et al. Spanish customized adjuvant trial (SCAT) based on BRCA1 mRNA levels. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (suppl) : Abstr 7533.
 - 23) Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, et al. Adjuvant Cisplatin and Vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. *J Thorac Oncol* 2010 ; 5 : 220.
 - 24) Zhu CQ, Ding K, Strumpf D, et al. Prognostic and predictive gene signature for adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4417.
 - 25) Goss GD, Lorimer I, Tsao MS, et al. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in completely resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC): NCIC CTG BR.19. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 18s (suppl ; abstr LBA7005).

*

*

*

臨床現場で役立つ最新の治療

Current Therapy

カレントセラピー

特集 肺癌

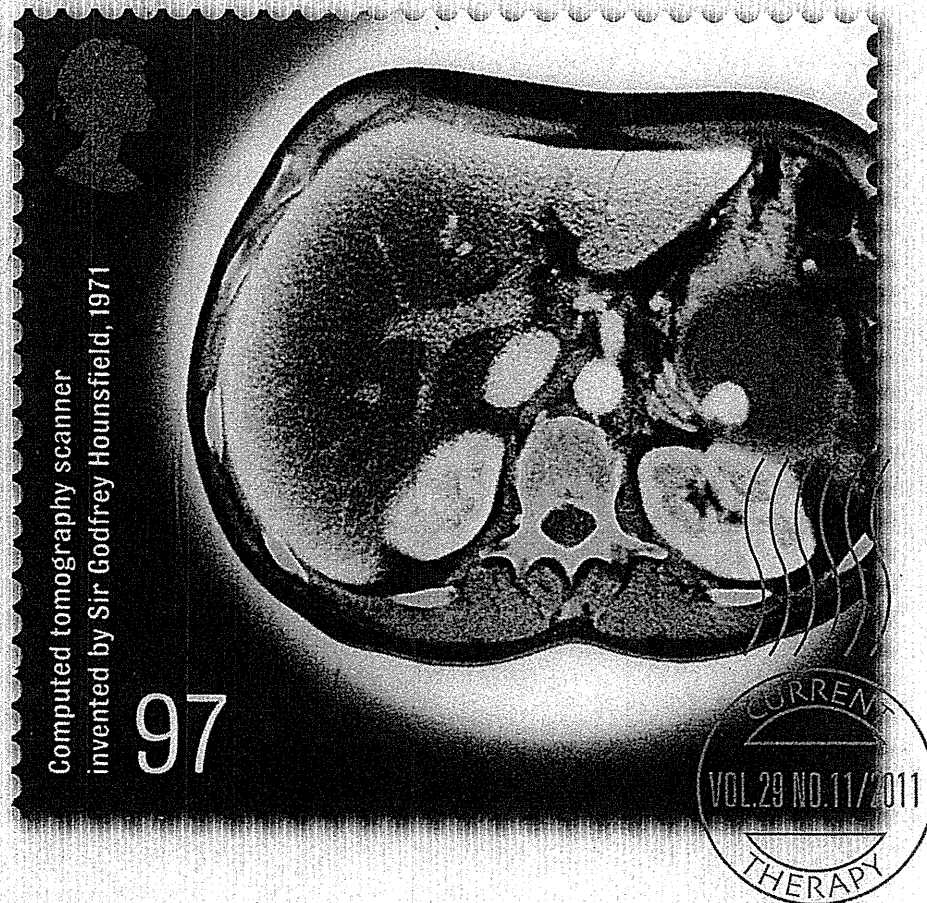
—パラダイムシフトを迎えた肺癌治療—

監 修：高久史磨
猿田享男
編集協力：北村 聖

2011
Vol 29 No.11

- エディトリアル
- 肺癌の診断と治療の最前線
- 肺癌研究の最前線
- 肺癌において期待される新しい治療

- 治療薬解説
- Key words
- 座談会





編集委員

自治医科大学学長
慶應義塾大学名誉教授
東京大学医学教育国際協力
研究センター教授

高久史磨
猿田享男
北村 聖

企画

順天堂大学医学部
呼吸器内科学講座教授

高橋和久

特集

肺癌

——パラダイムシフトを迎えた肺癌治療——

エディトリアル

順天堂大学医学部呼吸器内科学講座教授 高橋和久●7

肺癌の診断と治療の最前線

EBUSがもたらす肺癌診断の進歩

聖マリアンナ医科大学呼吸器・感染症内科講師 井上健男●8

新TNM分類（第7版）の臨床的意義

東京医科大学外科学第一講座助教 前田純一●12

N2肺癌に対する治療戦略

順天堂大学医学部附属順天堂医院呼吸器外科教授 鈴木健司●17

術前化学療法の実状と術後化学療法のエビデンス

兵庫県立がんセンター呼吸器内科医長 服部剛弘●25

遺伝子プロファイルからみた進行非小細胞肺癌治療選択

金沢大学附属病院呼吸器内科 黒川浩司●30

進行非小細胞肺癌の治療選択と組織型

旭川医科大学病院呼吸器センター助教 佐々木高明●35

高齢者・併存症合併肺癌の治療戦略

島根大学医学部内科学講座（がん化学療法学）呼吸器・化学療法内科 多田光宏●41

小細胞肺癌治療の実状と展望

独立行政法人国立がん研究センター東病院呼吸器内科 太良哲彦●47

肺癌化学療法における制吐剤の進歩

兵庫医科大学がんセンター内科学呼吸器RCU科准教授 福岡和也●52

肺癌研究の最前線

新しい癌遺伝子EML4-ALKの発見と臨床応用

東京大学大学院医学系研究科ゲノム医学講座/
自治医科大学ゲノム機能研究部教授 岡野博行●57

EGFR-TKI耐性機序とその克服

近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門/Division of Hematology/
Oncology, Vanderbilt-Ingram Cancer Center 竹澤 健●62

肺癌において期待される新しい治療

肺がんに対する免疫療法
(免疫細胞療法とがんペプチドワクチン療法)

東京大学大学院医学系研究科呼吸器外科教授 中島 淳●67

治療薬解説

EGFR-TKI—肺癌における使い方と今後の展望—

岡山大学病院血液・腫瘍・呼吸器・アレルギー内科 市原英基●73

Key words

血管新生阻害剤の適正使用—ベバシズマブを中心に—

虎の門病院呼吸器センター内科 花田豪郎●78

非小細胞肺癌における維持治療（メンテナンス治療）

九州大学大学院医学研究院呼吸器内科分野准教授 高山浩一●79

新しい肺癌診療ガイドラインの考え方

弘前大学医学部循環器・呼吸器・腎臓内科助教 富麻景章●80

座談会

肺癌：進行非小細胞肺癌の個別化治療の考え方 —●82

司 会 高橋和久 順天堂大学医学部呼吸器内科学講座教授

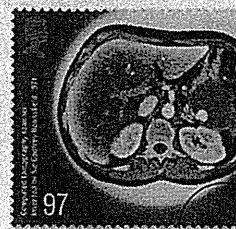
出席者 長谷川好規 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座
呼吸器内科学分野教授

佐々木治一郎 北里大学医学部呼吸器内科学准教授

バックナンバー —●92

次号内容目次 —●93

今月の表紙



CTスキャン

イギリスの医学切手のひとつでCTスキャン像が描かれている。カラーCTで、左腎臓近傍の大きな腫瘍像が判読できる。

英国EMI社の研究者であるゴッドフレイ・ハンスフィールド（Godfrey Hounsfield）によってCTスキャンが発明されたのは1971年のことである。10月1日、ロンドンの病院で脳のう瘍の患者で撮影された。

彼は英国の電気技師であり、レーダー技術やコンピューター技術を専門としており、医学の専門家ではないが、1979年にこのCTスキャンの発明によりノーベル医学生理学賞を受賞した。

彼の名前はまた、放射線の透過性の単位に残っており、Hounsfield Scaleといわれ、単位はHU（Hounsfield Unit）であらわされる。

彼は生涯独身で、2004年、84歳で亡くなった。

（東京大学医学教育国際協力研究センター教授 北村 聖）

新TNM分類（第7版）の臨床的意義

前田純一^{*1}・池田徳彦^{*2}

abstract

2010年1月より肺癌の第7版TNM病期分類（UICC/IASLC第7版）の運用が開始され、この改訂を基に2010年11月に日本肺癌学会より『臨床・病理 肺癌取り扱い規約』第7版が刊行された。今回の改訂は世界肺癌学会（international association for the study of lung cancer : IASLC）が世界中から集積した10万例を超えるデータベースの解析を基に作成したものであり、主な変更点として①腫瘍サイズや胸膜浸潤などによるT分類の細分化、②リンパ節マップの改訂、③肺内転移や悪性胸水・心嚢水の取り扱い、などが挙げられ、それに伴ってstage groupingも変更となった。本稿では、第7版肺癌TNM分類の主な変更点とその臨床的意義および問題点について概説したい。

I はじめに

世界肺癌学会（international association for the study of lung cancer : IASLC）が10万例を超える肺癌症例の解析を基に作成した第7版TNM分類のための改訂案が、UICC〔ラテン語名：Unio Internationalis Contre Cancrum, 英語名：International Union Against Cancer（国際対がん連合）〕によって全面的に承認され、2010年1月より第7版TNM分類の運用が開始された。第6版TNM分類が米国のMD Anderson Cancer Centerを中心とした約5,000例の予後解析による対がん米国合同委員会（american joint committee on cancer : AJCC）案を基にしたものであるのに対し、今回の第7版TNM分類はIASLCが北米、欧州、豪州、日本など世界中から集積した10万例を超える症例の解析を基に作成されている¹⁾。今回の改訂ではリンパ節マップの変更にまで及んでおり、これまで世界で流通していたMD-ATS mapと、そのオリジナルとされるNaruke mapが統一されて

新しいリンパ節マップが作成された²⁾。日本肺癌学会でもこの第7版TNM分類を採用することとなり、2010年11月より日本肺癌学会編『臨床・病理 肺癌取り扱い規約』第7版が刊行され臨床運用されている。

II T因子

1 原発巣の大きさによる変更

第6版TNM分類では3cm以下は「T1」、3cmを超えると「T2」とシンプルな分類であったが、第7版ではT1はT1a（ ≤ 2 cm）とT1b（ $2\text{cm} < , \leq 3\text{cm}$ ）に、T2はT2a（ $3\text{cm} < , \leq 5\text{cm}$ ）とT2b（ $5\text{cm} < , \leq 7\text{cm}$ ）に、7cmを超えるものは（第6版TNM分類での）「T2」からT3に変更された。この細分化は2cmを超える腫瘍において、腫瘍径により有意差をもって予後に差があることが示されたことによる（表1）³⁾。

腫瘍径の計測は、摘出検体のホルマリン固定前に行うか固定後に行うかという問題がよく論じられる。ホルマリン固定により腫瘍径は小さくなり、特に肺胞置換型に増殖する腫瘍ではその傾向が強く認めら

*1 東京医科大学外科学第一講座助教

*2 東京医科大学外科学第一講座主任教授

		N0	N1	N2	N3
第6版 (旧) TNM分類	第7版 (新) TNM分類	stage	stage	stage	stage
T1 (≤3cm)	T1a (≤2cm)	IA	IA	IIA	IIIB
	T1b (>2~3cm)	IA	IA	IIA	IIIB
T2 (>3cm)	T2a (>3~5cm)	IB	IIA (IIIB)	IIA	IIIB
	T2b (>5~7cm)	IIA (IB)	IIIB	IIA	IIIB
	T3 (>7cm)	IIIB (IB)	IIIA (IIIB)	IIA	IIIB
T3 (浸潤)	T3	IB	IIIA	IIA	IIIB
T4 (同一肺葉転移)	T3	IIIB (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIA (IIIB)	IIIB
T4 (伸展)	T4	IIIA (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIB	IIIB
M1 (同側肺転移)	T4	IIIA (IV)	IIIA (IV)	IIIB (IV)	IIIB (IV)
T4 (悪性胸水)	M1a	IV (IIIB)	IV (IIIB)	IV (IIIB)	IV (IIIB)
M1 (対側肺転移)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (遠隔転移)	M1b	IV	IV	IV	IV

表1
新旧TNM分類の対比表
第7版TNM分類で変更となった
病期。()内は第6版での病期。
(参考文献3)より引用(改変)

れる。Hsuらは腫瘍径が手術記載で3cm超、病理レポートで3cm以下となった症例は、いずれも3cm以下の症例と比べて予後不良であると報告している⁴⁾。ただし肉眼的には腫瘍に見えても、実際には閉塞性肺炎などの二次性変化であるという症例も少なくはない。T因子の細分化に対応するためには、ホルマリン固定前後に腫瘍径を計測し、組織所見を確認したうえで腫瘍径を決定するなど症例によっては慎重に判定する必要があると思われる。

2 胸膜浸潤

胸膜浸潤については従来の日本の規約分類で使用されていたp0-3が取り入れられ、内容の変更はないものの略語はp0-3と変更された。重要な変更点は、p11 (癌組織が臓側胸膜弾力板を超えているが臓側胸膜表面に達していない) は腫瘍径が3cm以下であってもpT2aとなる点である。これにより2cm以下の胸膜浸潤 (p11) 症例は、第6版TNM分類ではpT1N0M0 stage IAであったものが第7版TNM分類ではpT2aN0M0 stage IBとなる。第6版TNM分類におけるIB期では術後UFT経口投与の有用性が示されており^{5), 6)}、今後p11のstage IB症例に対しても術後補助療法を検討する必要があると思われる。胸膜浸潤の程度は通常のHE染色では判定困難なことも多く「腫瘍が臓側胸膜弾力板を超えているか否か、組織学的検査で明らかでない場合には弾性線維染色を行うことを推奨する」との記載が『臨床・病理 肺癌取り扱い規約』第7版には明記されている。葉間胸膜浸潤についても変更点があり、分葉の有無

にかかわらず癌組織が組織学的に葉間を超えて隣接肺葉に及んでいる場合はp13となり、ほかにT因子が高くなる要素がなければpT2aとなる。第6版TNM分類では葉間胸膜が存在しない場合はp0であったため、ここでも病理病期が変更となる可能性がある (図1)。

3 副腫瘍結節 (additional tumor nodule)

一肺内転移と同時多発肺癌

肺に複数の腫瘍が確認された場合、それぞれが独立した多発癌であるのか、それとも肺内転移なのかを判別する必要があるが、判断に苦慮することも少なくない。第7版TNM分類では組織型が異なる場合だけでなく、同一組織型であっても形態学的、免疫組織化学的、分子生物学的に異なる腫瘍などは同時多発肺癌とすると記載されており、病理組織学的検索の重要性が示されている。同時多発肺癌と診断された場合のTNM分類は、より進行した肺癌の病期を記載する。肺内転移と判断される場合、その腫瘍が原発巣と同一の肺葉内に存在する (pm1) 場合はpT3 (第6版TNM分類ではpT4)、同側で他肺葉内に存在する場合 (pm2) はpT4 (第6版TNM分類ではM1)、対側肺に存在する場合 (pm3) はM1a (第6版TNM分類ではM1) と分類されるよう変更となった (表1)。

同一肺葉内転移がT4 (stage IIIB以上) からT3 (stage IIB) 以上と変更されたことにより、肺内転移と考えられる症例にまで手術適応が広がったといえる。