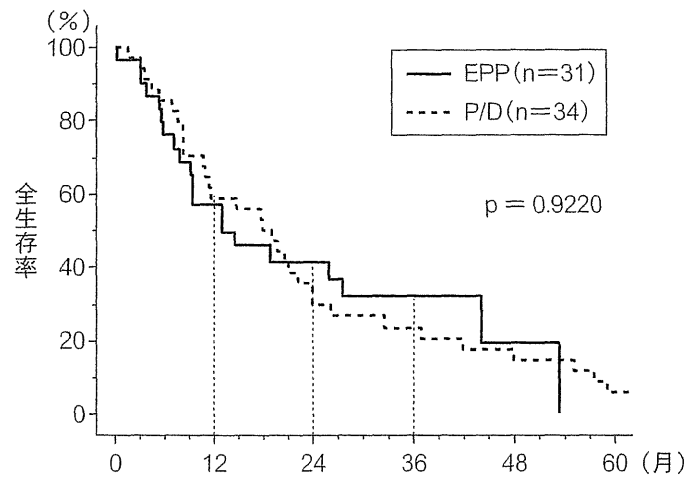


■ 図 2 悪性胸膜中皮腫手術症例の組織型別全生存曲線

上皮型は非上皮型に比べ、有意に予後良好である。

(文献 14 より)

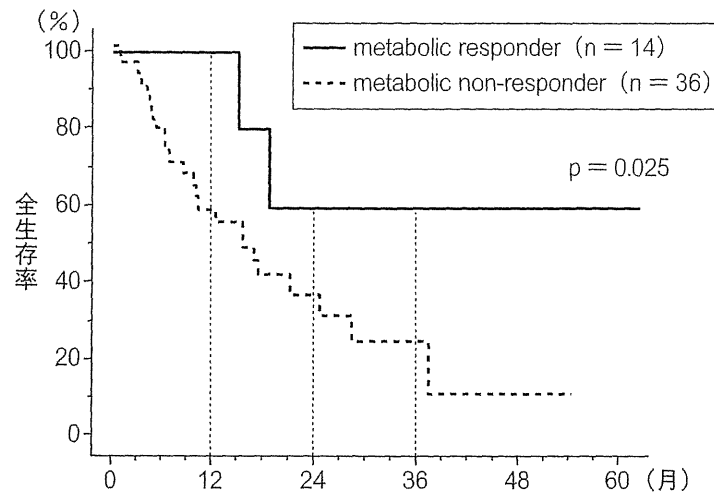


■ 図 3 悪性胸膜中皮腫手術症例の術式別全生存曲線

EPP と P/D に差はなかった。

(文献 14 より)

除ラインとの距離(サージカル・マージン)を十分にとることは困難であり、手術療法だけでは多くの症例で再発が起こる。局所コントロールを重視する考え方から、手術療法に photodynamic therapy, 胸腔内温熱化学療法, 胸腔内遺伝子治療を追加する試みがなされているが、未だ明らかな有効性は示されていない。術後放射線療法の適応については患側肺実質の残存が問題となり、P/D 後では放射線肺炎のリスクが高くなるため、高容量照射は基本的に不可能である。今後、IMRT (intensity modulated radiation therapy : 強度変調放射線療法) の発展により EPP 後だけでなく P/D 後にも導入ができることが期待される。



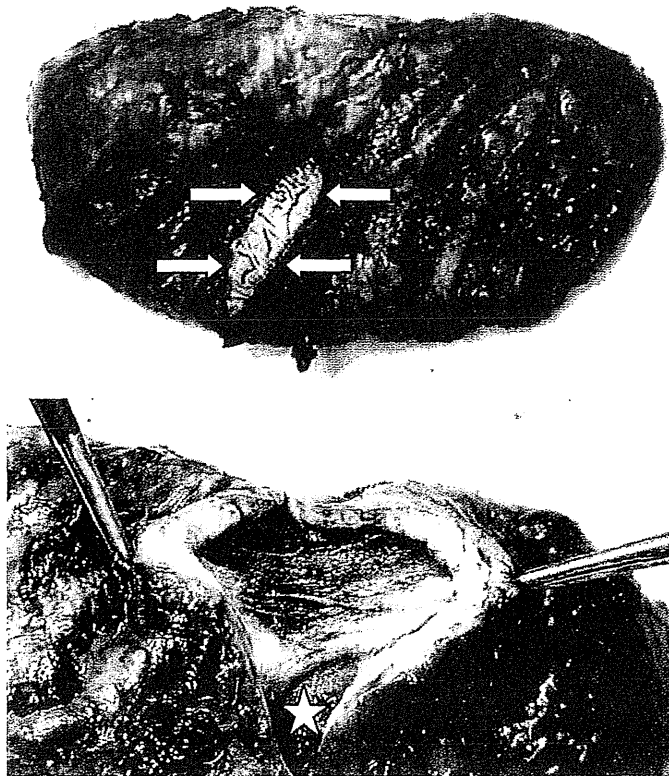
■ 図4 術前導入化学療法とEPPを行った悪性胸膜中皮腫症例におけるPET-CTによる化学療法の効果別全生存曲線

術前導入化学療法によってPET-CTにおけるmaxSUV(FDGの集積)の減少が大きいmetabolic responder(n = 14)は、その減少が有意でないmetabolic non-responder (n = 36)より予後がよい。

(文献22より)

## 2 手術手技

皮膚切開は後側方切開，すなわち聴診三角部から肩甲骨下極の一横指尾側を通り，前方へ行う。かつて行われていた肋骨の切断，場合によっては肋骨弓切断を伴う長大な皮膚切開アプローチは，術後に激しい疼痛を生じるため，最近では肋骨切断の減少・回避，皮膚切開の短縮が試みられている。胸水コントロールのためのドレーン挿入部や，術前のVATS (video assisted thoracic surgery：胸腔鏡手術)胸膜生検のための皮膚切開部は，皮膚と胸壁をくり抜くようにして切除側の壁側胸膜につけて一塊に切除する(図5)。これらの部位には局所再発が多く，別にくり抜くと腫瘍存在部を横断することになり，理論的に播種させる可能性が生じるためである。肋骨をはじめ，広背筋，<sup>ぜんきよきん</sup>前鋸筋などの筋肉の切断はできるだけ回避する。通常は，第5肋間でextrapleural planeまで進入しendothoracic fasciaを鋭的鈍的に剥離するが，壁側胸膜の損傷による胸腔内への進入を避けることが重要である。最近急増傾向にある早期症例の場合には，横隔膜，心膜を温存することも可能である。腫瘍浸潤が横隔膜筋層へ及んでいれば横隔膜の全層切除を行うことになるが，この際には腹膜を傷つけないこと，特に組織の菲薄な横隔膜のcentral tendon(腱中心)の剥離操作には注意が必要である。心嚢の合併切除が必要となる場合も多く，その場合，不整脈の発生や血行動態の変化に留意する。posterior costophrenic angleでの腫瘍病変の肥厚が高度な場合には，その部位の腫瘍を確実に切除するため



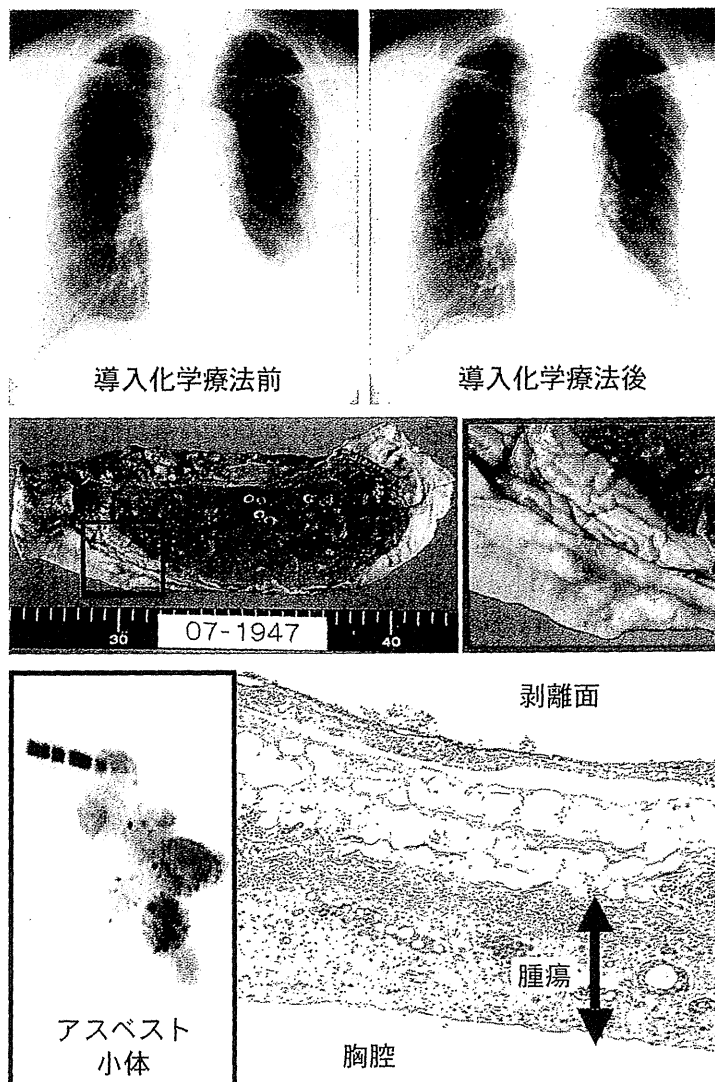
■ 図5 摘出したEPP 標本

61才，男性。右悪性胸膜中皮腫に対する導入化学療法後に，EPPを施行した。VATS（胸腔鏡手術）胸膜生検の経路である皮膚・胸壁（矢印）を，*en bloc*に摘出した切除標本（上段）。切開すると，大部分は壁側胸膜・臓側胸膜が一塊となっていたが，遊離胸腔（☆印）が一部残存していた（下段）。術中に遊離胸腔への進入を回避することがこの術式の最大の利点である。

（筆者提供）

に，新たな短い皮膚切開による第9または第10肋間での進入が有用なことがある。

系統的な縦隔リンパ節郭清と壁側胸膜の剥離が完了して完全切除が確実になった段階で，肺門処理を順次行い，*en bloc*に摘出する。肺動脈，肺静脈はstapleを使用するが，術後の気管支断端瘻を防ぐため，主気管支断端の閉鎖は手縫いで行うことが多い。壁側胸膜を切除しているため，肋間筋などによる気管支断端の被覆効果は期待しにくい。横隔膜，心嚢の再建にはGore-Tex®などのmeshを用い，その再建はヘルニア予防のためだけでなく，術後放射線治療のためにも，病変の左右にこだわらず確実に行う。乳び胸を防ぐため胸管の結紮を行い，止血を確認してドレーンを1本挿入し，閉胸する。術後には，通常の肺摘除にも増してさらに嚴重な水分バランスや循環呼吸動態の管理が要求される。全身化学療法の施行後にEPPで腫瘍の完全切除が完璧できた症例を図6に示す。



■ 図6 症例提示

71才，女性。左悪性胸膜中皮腫上皮型 T2N0M0 症例。導入化学療法前後の胸部単純写真(上段)。一切胸腔内には進入せず *en bloc* に摘出した extrapleural pneumonectomy 標本では，壁側胸膜に腫瘍病変が肉眼的に認められる(中段)。病理組織的所見ではアスベスト小体とともに，腫瘍病変が壁側胸膜全面に認められたが，剥離面 endothoracic fascia 側には腫瘍の露頭はなく，完全切除が確認された(下段)。

(筆者提供)

## おわりに

近年，北米・欧州にて，悪性胸膜中皮腫に対する標準治療の確立へ向けて大規模な多施設臨床試験が行われてきた。それらの結果，現在では最良の手術療法が EPP なのか P/D なのか，

混沌としている。本邦では中皮腫の認知度や発生頻度が低く、診断・治療レベルや臨床研究に関して世界の先進諸国から遅れをとっていたことは事実である。2006年、わが国でも内閣府の総合科学技術会議において、科学技術振興調整費「重要課題解決型研究；アスベスト関連疾患の集学的治療と発癌予防」が採択され、EPPを含む全国規模の臨床試験が行われた。今後更なる症例数の増加が予想されるため、その対策は重要かつ急務であり、世界に向けたエビデンスの発信が期待される。

## 文 献

- 1) Sarot IA : Extrapleural pneumonectomy and pleurectomy in pulmonary tuberculosis. *Thorax* 4 : 173-223, 1949.
- 2) Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, et al : Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura : experience with 29 patients. *Thorax* 31 : 15-24, 1976.
- 3) Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al : Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma : results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117 : 54-63, 1999.
- 4) Rusch VW, Venkatraman ES : Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg* 68 : 1799-1804, 1999.
- 5) Pagan V, Ceron L, Paccagnella A, et al : 5-year prospective results of trimodality treatment for malignant pleural mesothelioma. *J Cardiovasc Surg* 47 : 595-601, 2006.
- 6) Rea F, Marulli G, Bortolotti L, et al : Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP) and adjuvant hemi-thoracic radiation in malignant pleural mesothelioma (MPM) : feasibility and results. *Lung Cancer* 57 : 89-95, 2007.
- 7) Allen AM, Den R, Wong JS, et al : Influence of radiotherapy technique and dose on patterns of failure for mesothelioma patients after extrapleural pneumonectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 : 1366-1374, 2007.
- 8) Edwards JG, Martin-Ucar AE, Stewart DJ, et al : Right extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma via median sternotomy or thoracotomy ? Short- and long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 31 : 759-764, 2007.
- 9) Rice DC, Stevens CW, Correa AM, et al : Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 84 : 1685-1692 ; discussion 1692-1693, 2007.
- 10) de Perrot M, Uy K, Anraku M, et al : Impact of lymph node metastasis on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133 : 111-116, 2007.
- 11) Weder W, Stahel RA, Bernhard J, et al : Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 18 : 1196-1202, 2007.
- 12) Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM, et al : Malignant pleural mesothelioma : surgical management in 285 patients. *Ann Thorac Surg* 85 : 257-264 ; discussion 264, 2008.
- 13) Aigner C, Hoda MA, Lang G, et al : Outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Eu J Cardiothorac Surg* 34 : 204-207, 2008.

- 14) Okada M, Mimura T, Ohbayashi C, et al : Radical surgery for malignant pleural mesothelioma : results and prognosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 7 : 102-106, 2008.
- 15) Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al : Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma : results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135 : 620-626, 2008.
- 16) Yan TD, Boyer M, Tin MM, et al : Extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma : outcomes of treatment and prognostic factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138 : 619-624, 2009.
- 17) Zellos L, Richards WG, Capalbo L, et al : A phase I study of extrapleural pneumonectomy and intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with amifostine cytoprotection for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 137 : 453-458, 2009.
- 18) Trousse DS, Avaro JP, D'Journo XB, et al : Is malignant pleural mesothelioma a surgical disease? A review of 83 consecutive extra-pleural pneumonectomies. *Eur J Cardiothorac Surg* 36 : 759-763, 2009.
- 19) Buduhan G, Menon S, Aye R, et al : Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 88 : 870-875 ; discussion 876, 2009.
- 20) Tilleman TR, Richards WG, Zellos L, et al : Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma : a phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138 : 405-411, 2009.
- 21) Mimura T, Ito A, Sakuma T, et al : Novel marker D2-40, combined with calretinin, CEA, and TTF-1 : an optimal set of immunodiagnostic markers for pleural mesothelioma. *Cancer* 109 : 933-938, 2007.
- 22) Tsutani Y, Takuwa T, Miyata Y, et al : Prognostic significance of metabolic response by positron emission tomography after neoadjuvant chemotherapy for resectable malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 24 : 1005-1010, 2013.

## 2. 胸膜切除 / 肺剥皮術 (P/D)

【長谷川 誠紀】

### はじめに

悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma : MPM) の外科治療は、現在大きな転換期にさしかかっている。従来、胸膜肺全摘術 (extrapleural pneumonectomy : EPP) が根治目的の「標準手術」と見なされてきたが、2009～2011年に相次いで発表された大規模臨床試験の結果、risk/benefit が不良と判断されたためであり (詳細は次稿 [342 頁～] に譲る)、最近では EPP をむしろ有害と見なす意見さえある<sup>1)</sup>。これらの意見のもう一つの根幹には、多くの施設で、胸膜切除 / 肺剥皮術 (pleurectomy/decortication : P/D) 群が、EPP 群に比較して同程度あるいはやや優位な生存率を示している事実がある<sup>2~4)</sup>。今後の動向は不明だが、MPM の「標準手術」が EPP から P/D へ移行する可能性を秘めている。

### 1 P/D とは

壁側胸膜と臓側胸膜は連続しており、1つの閉じられた「袋」を形成している。その「袋」の内部を胸腔と呼ぶ。MPM は胸膜の中皮細胞を母胎とする悪性腫瘍であり、その発生初期から胸腔内をびまん性に発育する、固形がんとしてはやや例外的な発育形式をとる腫瘍である。したがって MPM 手術の本質は、内腔に悪性細胞が充満する壁側・臓側胸膜「袋」を切除することにある。

壁側・臓側胸膜「袋」を切除する術式は2種類あり、1つは周囲の組織 (肺、心膜、横隔膜) とともに一塊として切除する EPP であり、もう1つは「袋」のみ切除する P/D である。後者のみに臓側胸膜と肺実質の間の剥離操作があるが、これは壁側胸膜と胸壁あるいは縦隔の間の剥離よりずっと困難で、病理学的な断端遺残陽性の可能性は EPP よりさらに高くなる。このため、ERS/ESTS (欧州呼吸器学会 / 欧州胸部外科学会) ガイドライン<sup>5)</sup> では「P/D は根治目的で行うべきでない」と明記されている。

## 2 P/D の定義

EPP は呼吸器外科領域で最大級の複雑かつ大侵襲な手術であるが、術式には曖昧さが少なく、外科医の共通認識がすでに形成されている。一方、P/D は目的も術式も様々で、術式の呼称も統一されておらず、専門家の間でも混乱が生じていた。これを受けて 2011 年に、国際肺癌学会病期分類委員会および国際中皮腫学会から共同で consensus report が発表された<sup>6)</sup>。この報告による P/D の定義は以下の通りである。

- ・ extended P/D : 壁側・臓側胸膜とともに横隔膜および / または心膜を切除して MCR (肉眼的完全切除) を達成すること。P/D は R1 切除手術なので、「radical P/D」という用語は用いるべきでない。
- ・ P/D : 横隔膜・心膜の切除を伴わずに、壁側・臓側胸膜切除によって MCR を達成すること。
- ・ partial pleurectomy : 肉眼的な腫瘍残存を伴って壁側および / または臓側胸膜の一部を切除すること。姑息術あるいは診断目的に行われる。

しかし、このレポートでも曖昧な点が幾つか残っている。

### ① 肉眼的病変を認めない限り、胸膜の遺残はあってもよいのか？

EPP も P/D も目的は MCR, すなわち肉眼的病変を完全切除することである。では、肉眼的病変を認めない胸膜部分、特に臓側胸膜は切除しなくてもよいのかどうかは常に問題となる。実際問題として、壁側胸膜については剥離・切除に伴う出血その他のリスクは少なく、手術手技的には肉眼的病変の有無に関係なく完全切除する方がむしろ容易である。ところが、臓側胸膜はもともと肺実質との剥離が困難で、特に、腫瘍性病変の存在しない臓側胸膜を完全に切除することは技術的に難しい。臓側胸膜の完全切除にこだわるあまり、長時間手術・出血量増加・肺癰などリスク上昇因子を増やしてしまうと、P/D のせっきくの利点を失うことにもなりかねない。

この問題については 2 つの立場がある。一方は、たとえ肉眼的腫瘍を認めなくても多くの場合 microscopic な病変は存在するのであるから、肉眼的腫瘍を認めない臓側胸膜も可及的に切除すべきであるとの立場である。この手法により手術の根治性が改善するかどうかは不明である。もう一方の立場は、P/D はもともと目的が MCR であるのだから、臓側胸膜のみに根治性を求めても手術全体としての根治性は改善せず、むしろ P/D の低侵襲メリットを最大限に活かすべく、肉眼的腫瘍を認めない臓側胸膜は放置すべきであるとするものである。

以上のように、肉眼的病変のない臓側胸膜まで完全切除を目指すことが risk/benefit として妥当かどうかは、未だに議論のあるところである。



② 横隔膜や心膜を合併切除する術式は extended P/D と規定されているが、肺実質の切除については規定されていない。

臓側胸膜に存在する MPM は、進行とともに肺実質に浸潤をきたしていく。肺実質浸潤がある場合、MCR 達成のためには肺実質の合併切除が必要となる。実際、Lang-Lazdunski らは、P/D において 12% (5/41) に肺区域切除・肺葉切除を併施している<sup>7)</sup>。筆者は、肺実質切除を伴う場合も P/D または extended P/D に含めてよいと考えている。

### 3 P/D の目的

EPP が根治目的にのみ行われるのに対し、P/D の目的は単一ではない。

#### 1) 根治目的

ERS/ESTS ガイドライン<sup>5)</sup>には「P/D は curative intent で行ってはならない」と明記されており、BTS (英国胸部疾患学会) statement<sup>8)</sup>では palliative P/D しか記述がない。一方、NCCN (米国国立総合癌ネットワーク) ガイドライン<sup>9)</sup>では、「手術には EPP と P/D がある」と、両者とも根治目的であることを示唆している。近年では、根治を目的とした P/D に関する論文が多数発表されている<sup>2, 7, 10~15)</sup>。

#### 2) 診断目的

胸水細胞診陽性で強く MPM を疑うが、放射線画像でも胸腔鏡所見でも明らかな腫瘍形成を認めない (radiological/thoracoscopic ; T0) 症例が少数ながら存在する。このような症例における胸腔鏡下胸膜生検で MPM との診断がつかない場合、診断を目的とした P/D も選択枝の一つとなり得る<sup>16, 17)</sup>。

#### 3) 緩和目的

呼吸機能の改善や疼痛の軽減などを目的に行われる<sup>18)</sup>。

### 4 P/D と EPP の使い分け

呼称と同様に、P/D と EPP の使い分けに関しても全く異なる見解が存在している。

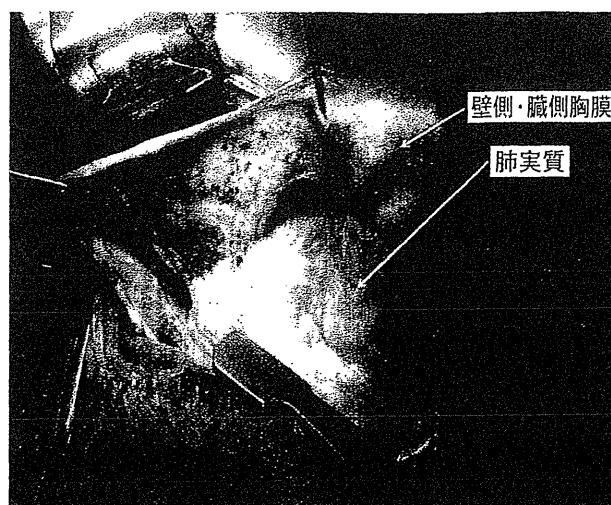
① P/D も EPP もともに cytoreductive surgery であるから、MCR 達成可能な条件内のできるだけ低侵襲の術式を選択すべきであるとの立場。この立場に立つ施設では P/D と EPP の選択を術中所見に基づいて行っている<sup>19, 20)</sup>。Sugarbaker らも、minimal volume MPM のみ

P/Dを行うとしている<sup>21)</sup>。

- ② EPPの方がP/Dよりは根治度が高く侵襲も大(つまりハイリスク・ハイリターン)であるから、早期症例にはEPPを、進行例にはP/Dを適用すべきとの立場<sup>7)</sup>。NCCNガイドラインには、「手術にはEPPとP/Dがあり、前者は早期例、後者は進行例に適しているかもしれない」との記述がある<sup>9)</sup>。
- ③ EPPは大侵襲なので行うべき手術ではなく<sup>1)</sup>、全例P/Dを行うという立場。Nakasらは、すでにEPPから撤退し<sup>10)</sup>、bulky disease (T3,T4)を含めて全例でP/Dを行っている<sup>14)</sup>。Friedbergらも、EPP遂行可能症例ならradical P/Dも遂行可能であり、したがってradical P/Dを行う決定は全例で術前と述べている<sup>13)</sup>。
- ④ 病期による判断とは別に、切除可能であるが心肺機能的にEPPが困難な症例はP/Dの良い適応となろう。

## 5 P/Dの手術手順

- Step 1 : 左右分離換気チューブ挿管下による全身麻酔、患側を上にした側臥位、第7肋間(または肋骨床)後側法開胸。1個または2個の開胸器を使用して大きく視野を展開する必要がある。
- Step 2 : 開胸部から壁側胸膜の胸膜外剥離を開始<sup>22)</sup>。肺尖部、背側、縦隔側、横隔面の剥離を完成する。できるだけ早い段階で心嚢液を採取する(細胞診陽性であれば、貫通性心膜病変あり [= T4]であるので手術から撤退する)。必要であれば心膜や横隔膜の合併切除も行う。この段階までの手術操作はEPPと同一である。
- Step 3 : 壁側胸膜を切開して胸腔内に入る。壁側胸膜を肺門に向かって切開し、肺門周囲にて壁側胸膜を切離・摘出する。
- Step 3' : 壁側・臓側胸膜間の癒着が強い場合は、壁側・臓側胸膜を一塊として肺実質から剥離してもよい(図1)。
- Step 4 : 肺門の壁側胸膜断端を把持しながら、臓側胸膜と肺実質の間の剥離を開始する。臓側胸膜・肺実質間の剥離は腫瘍の浸潤度や炎症の波及程度にもよるが、通常、壁側胸膜・胸壁間の剥離よりはるかに困難である。ある程度の肺損傷は覚悟する必要がある。肺動脈を覆う葉間胸膜も肉眼病変がある限りは切除が必須である。血管損傷の危険がある場合はテーピングなど安全措置を行う。
- Step 5 : 胸膜切除終了後、止血と肺瘻閉鎖を入念に行う。大きな肺瘻はプレジレット付き4-0Prolene糸などによる縫合閉鎖が必要だが、びまん性の小さなエアリークはネオベールと生体糊による処置が妥当であろう。肺瘻の程度により、ドレーンの位置お



■ 図 1 P/D 手術

壁側・臓側胸膜を一塊に、肺実質から剥離している。炭粉沈着像が切除側に存在することに注意。

(著者提供)

よび本数を工夫する必要がある。術後の胸膜癒着術も念頭に置き、場合によってはダブルルーメンチューブも用いる。

## 6 P/D から EPP への移行

壁側・臓側胸膜面に沿ってびまん性に広く進展する MPM においては、術前画像診断が必ずしも正確ではなく、P/D による切除が可能と術前に診断されていても、広範囲の肺実質浸潤などの理由により P/D による MCR 達成が不可能と判断することが起こりうる。EPP など別の術式なら、MCR 可能と判断されれば、倫理上当然 EPP への移行を術中に決断せざるを得ない場合が存在するのである。心肺機能的に EPP への移行が可能かどうか、EPP への移行を患者が希望するかどうかは術前に必ずチェックしておく必要がある。

## 7 P/D の術後管理

EPP と異なり肺実質が温存されるため、心肺機能の維持は EPP よりは容易である。しかし、時として術後の肺瘻が遷延し、肺膨張不全解消のために陽圧呼吸をかけると逆に肺瘻が増悪するというジレンマに悩まされる。長期化すれば膿胸や呼吸不全へ移行することがあるので、慎重な管理が必要である。

## 8 P/D の手術合併症および死亡率と、P/D 術後生存率

Flores らによれば、278 例の P/D 術後の有害事象として、呼吸障害（肺炎、無気肺、ARDS [acute respiratory distress syndrome : 急性呼吸促迫症候群]、肺水腫など）(6.4%)、心房性不整脈(4.7%)、肺癰遷延(3.6%)などが高頻度とされているが、死亡につながる有害事象としては、圧倒的に呼吸障害が多いことが注目される<sup>2)</sup>。彼らのシリーズでの P/D 死亡率は 4% (同時期の EPP 385 例の死亡率は 7%) であった。一方、いわゆる“radical” P/D を行っている Nakas らの報告では、肺癰遷延(7 日以上)が 71.6% に達し、“radical” 群の 30 および 90 日死亡率はそれぞれ 5.9%、9.8% と EPP に匹敵するレベルであった<sup>1)</sup>。

一方、Flores らのシリーズでは、P/D 後の生存期間中央値は 16 カ月 (EPP は 12 カ月) であった。生存率に関する詳細な解析は次稿に譲る。

## 9 P/D 術後生存率がなぜ EPP と同程度なのか

理論上、P/D は EPP より根治度が劣ることは間違いない。実際、Flores らは、P/D 術後の局所再発率は EPP の約 2 倍 (65% vs. 33%) と報告している。にもかかわらず生存率が同程度なのは何故か？ 患者選択バイアスは当然存在するが、それ以外の理由があるとすれば以下が推察される。

- ① EPP に比べて P/D では周術期死亡率が低い。
- ② P/D では、心肺機能の温存により再発時の治療が行われやすい。Bolukubas らは、EPP 後再発患者の 25% しか追加治療が受けられないのに対して、P/D 術後再発では 64% が治療可能と報告している<sup>12)</sup>。このため、MPM が再発してから以後の生存期間も EPP に比較すると長期である<sup>15)</sup>。
- ③ P/D では心肺機能の温存により、原疾患再発以外の疾病（肺炎、心不全など）に対する認容性が高い。

## おわりに

P/D に対する期待の高まりを受けて、2012 年 9 月より、わが国で P/D に関する多施設共同臨床試験が開始された。

## 文 献

- 1) Rena O, Casadio C : Extrapleural pneumonectomy for early stage malignant pleural mesothe-

- lioma : An harmful procedure. *Lung cancer* 77 : 151-155, 2012.
- 2) Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al : Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma : results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135 : 620-626, 6 e1-3, 2008.
  - 3) Luckraz H, Rahman M, Patel N, et al : Three decades of experience in the surgical multi-modality management of pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 37 : 552-556, 2010.
  - 4) Okada M, Mimura T, Ohbayashi C, et al : Radical surgery for malignant pleural mesothelioma : results and prognosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 7 : 102-106, 2008.
  - 5) Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al : Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 35 : 479-495, 2010.
  - 6) Rice D, Rusch VW, Pass H, et al : Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma. a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol* 6 : 1304-1312, 2011.
  - 7) Lang-Lazdunski L, Bille A, Belcher E, et al : Pleurectomy/decortication, hyperthermic pleural lavage with povidone-iodine followed by adjuvant chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 6 : 1746-1752, 2011.
  - 8) Committee BTS SOC : BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 62 Suppl 2 : ii1-ii19, 2007.
  - 9) Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, et al : Malignant pleural mesothelioma. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 10 : 26-41, 2012.
  - 10) Martin-Ucar AE, Nakas A, Edwards JG, et al : Case-control study between extrapleural pneumonectomy and radical pleurectomy/decortication for pathological N2 malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 31 : 765-770 ; discussion 770-771, 2007.
  - 11) Nakas A, Trousse DS, Martin-Ucar AE, et al : Open lung-sparing surgery for malignant pleural mesothelioma : the benefits of a radical approach within multimodality therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 34 : 886-891, 2008.
  - 12) Bolukbas S, Eberlein M, Schirren J : Prospective study on functional results after lung-sparing radical pleurectomy in the management of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 7 : 900-905, 2012.
  - 13) Friedberg JS, Culligan MJ, Mick R, et al : Radical pleurectomy and intraoperative photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 93 : 1658-1667, 2012.
  - 14) Nakas A, Meyenfeldt E, Lau K, et al : Long-term survival after lung-sparing total pleurectomy for locally advanced (International Mesothelioma Interest Group Stage T3-T4) non-sarcomatoid malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 41 : 1031-1036, 2012.
  - 15) Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, et al : Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 7 : 737-743, 2012.
  - 16) Hasegawa S : Early mesothelioma revisited. *Int J Clin Oncol* 17 : 30-32, 2012.
  - 17) Hasegawa S, Kondo N, Matsumoto S, et al : Practical approaches to diagnose and treat for T0 malignant pleural mesothelioma : a proposal for diagnostic total parietal pleurectomy. *Int J Clin*

- Oncol 17 : 33-39, 2012.
- 18) Neragi-Miandoab S, Richards WG, Sugarbaker DJ : Morbidity, mortality, mean survival, and the impact of histology on survival after pleurectomy in 64 patients with malignant pleural mesothelioma. *Int J Surg* 6 : 293-297, 2008.
  - 19) Pass HI, Temeck BK, Kranda K, et al : Preoperative tumor volume is associated with outcome in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115 : 310-317 ; discussion 317-318, 1998.
  - 20) Flores RM, Zakowski M, Venkatraman E, et al : Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. *J Thorac Oncol* 2 : 957-965, 2007.
  - 21) Sugarbaker DJ, Wolf AS, Chirieac LR; et al : Clinical and pathological features of three-year survivors of malignant pleural mesothelioma following extrapleural pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 40 : 298-303, 2011.
  - 22) 長谷川誠紀 : 胸部外科手術の基本手技とコツ. 呼吸器領域. 胸膜外肺全摘術における胸膜外剥離. *胸部外科* 63 : 692-696, 2010.

### 3. 悪性胸膜中皮腫に対する外科治療を含む集学的治療

【田中 文啓】

#### はじめに

悪性胸膜中皮腫は極めて予後不良であり、緩和療法のみを行った場合の生存期間中央値(median survival time: MST)は1年以内(6.84 カ月<sup>1)</sup>, 7.1 カ月<sup>2)</sup>, 8.9 カ月<sup>3)</sup>, 10 カ月<sup>4)</sup>)である。これに対して、手術(胸膜肺全摘術[extrapleural pneumonectomy: EPP]や胸膜切除/肺剥皮術[pleurectomy/decortication: P/D])を単独で行っても、術後のMSTは1年前後(EPPまたはP/D後10.3 カ月<sup>5)</sup>, EPP後13 カ月<sup>3)</sup>)にしか過ぎない。一方、手術を行わず全身化学療法を行った場合、手術と同等の成績(シスプラチン[Cisplatin: CDDP]+ペメトレキセド[Pemetrexed: PEM]でのMST: 12.1 カ月<sup>6)</sup>)が達成されることから、特に欧州では外科治療の意義に対して否定的な意見も少なくない<sup>7, 8)</sup>。したがって、現在では外科治療を行うにしても、手術単独ではなく化学療法や放射線治療と組み合わせた集学的治療の一環として行うことが一般的<sup>9)</sup>である。

本稿では、悪性胸膜中皮腫に対する手術を含む集学的治療の治療成績をまとめた。

#### 1 悪性胸膜中皮腫に対する手術成績と集学的治療の必要性

悪性胸膜中皮腫に対する手術術式には、EPPとP/Dがある。EPPは患側の胸膜(多くは横隔膜や心膜も含めて)と肺を一塊として摘出するために根治性が高いと考えられ、治癒を目的とする場合には主としてEPPが、そして症状緩和や腫瘍量減少(volume reduction)を目的とする場合には主としてP/Dが選択されてきた。しかしながら実際には、EPPは大きな手術侵襲(手術関連死亡率5~10%)を伴うものの、EPPがP/Dよりも根治性に優れるとの報告はみられない(表1)。例えば、Floresらによる、メモリアル・スローンケタリング癌センター(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center: MSKCC)等の北米の3施設の大規模なレトロスペクティブな検討(663例)によると、EPP(385例)はP/D(278例)と比較して、手術関連死亡率が高い(7% vs. 4%)一方で、術後成績は有意に不良であった(MST: 12 カ月 vs. 16 カ月,  $p < 0.001$ )<sup>10)</sup>。

3. 悪性胸膜中皮腫に対する外科治療を含む集学的治療

■ 表 1 悪性胸膜中皮腫に対する手術成績の主な報告

研究デザイン	N	手術関連死亡率	全生存		有意な予後因子 (多変量解析)		
			中央値	2 / 5年生存率			
EPP							
Butchart (1976)	R	EPP	29	31%	4.0 カ月	6.9%/6.9%	
Edwards (2007)	R	EPP	105	6.7%	14.5 カ月	31% (2年)	・術前Hb値低下, 手術補助化学療法なし, 縦隔リンパ節転移は予後不良
Zellous (2009)	P1	適格 EPP	42 29	7%	17 カ月 20 カ月	ND 48%/ND	・術中にシスプラチン(CDDP)灌流施行
Tilleman (2009)	P2	適格 EPP	121 96	4.3%	12.8 カ月 13.1 カ月	ND ND	・術中にシスプラチン(CDDP)灌流施行
EPP と P/D							
Rusch (1991)	P2	EPP	20	15%	ND	33%/ND	・EPP, P/D, 非切除間で予後に有意差なし
		P/D	26	0%	ND	20%/ND	
		手術なし	37		ND	18.5%/ND	
Aziz (2002)	R	EPP	64	9.1%	EPPのみ	13 カ月 0% (3年)	
		P/D	47	0%	+術後化学療法	35 カ月 48% (3年)	
		BSCのみ	191	ND	8.9 カ月	55% (1年)	
Martin-Ucar (2007)	R	EPP	45	8.9%	15 カ月	53% (1年)	・縦隔リンパ節転移例のみ (Case-control 検討)
		P/D	12	8.3%	16 カ月	55% (1年)	・EPP と P/D 間で予後に有意差なし
Okada (2008)	R	EPP	31	3.2%	13 カ月	33% (3年)	・非上皮型, 高齢者, III-IV 期が予後不良
		P/D	34	0%	17 カ月	24% (3年)	・EPP と P/D 間で予後に有意差なし
Schipper (2008)	R	EPP	73	8.2%	16.0 カ月	61%/14%	・男性, 高齢者は予後不良
		tP/D	10	0%	17.2 カ月	35%/ND	
		sP/D	34	2.9%	8.1 カ月	15%/ND	
		EX	22	9.1%	6.8 カ月	10%/ND	
		生検のみ	146	6.2%	9.2 カ月	13%/ND	
Flores (2008)	R	EPP + P/D	663	6%	14 カ月	12% (5年)	・非上皮型, 高齢, 男性, III-IV 期は予後不良; 集学的治療で予後改善
		EPP	385	7%	12 カ月	ND	・P/D は EPP より有意に予後良好
		P/D	278	4%	16 カ月	ND	
Yan (2011)	R	EPP	69	ND	20 カ月	ND	・EPP は P/D より有意に予後良好
		P/D	269	ND	9 カ月	ND	

悪性胸膜中皮腫に対する, 手術成績 (EPP および P/D) に関する主な報告をまとめた。概ね, 手術関連死亡率は 5 ~ 10% と高く, 術後の生存期間中央値は 2 年以内と予後不良である。

R : retrospective study (後ろ向き研究), P1 : phase I study (第 I 相試験), P2 : phase II study (第 II 相試験), EPP : extrapleural pneumonectomy (胸膜肺全摘術), P/D : pleurectomy/decortication (胸膜切除 / 肺剥皮術), tP/D : total P/D, sP/D : subtotal P/D, EX : exploratory thoracotomy (試験開胸術), BSC : best supportive care, CDDP : Cisplatin (シスプラチン), ND : not determined

(筆者作成)



いずれにしても手術単独での治療成績は不良であり、これは、EPPにしてもP/Dにしても腫瘍の存在する胸膜のすぐ外側の層での剥離となるために、原理的に“R0切除（腫瘍の肉眼的かつ病理学的完全切除）”は困難であることが大きな理由とされる<sup>9)</sup>。したがって、手術の目的は“R1切除（腫瘍の肉眼的完全切除）”であって、病理学的に遺残した（可能性のある）微小病変の制御のために手術補助療法が必須となり<sup>10)</sup>、実際に幾つかのレトロスペクティブ検討でその有効性が示されている。例えばMSKCCの大規模検討では、手術単独(EPPまたはP/Dのみ、177例)群のMSTが10.3カ月であり、これに化学療法や放射線治療を加えた集学的治療施行群のMSTは20.1カ月と、有意に優れていた( $p < 0.001$ )<sup>5)</sup>。さらに、国際肺癌会議(IASLC)による2,680例のレトロスペクティブ解析でも、手術単独群のMSTが10カ月に対して、補助療法施行群では19カ月<sup>4)</sup>であった。

これらはいずれも集学的治療の有効性を示唆するものの、その有効性確立のためには高いレベルのエビデンスが必要である。しかしながら、悪性胸膜中皮腫は疾患自体が希少である上に、外科治療の対象となる症例はさらに限られるため、外科治療を含む集学的治療の有効性を検討するランダム化比較試験は施行困難であり<sup>12)</sup>、実際に悪性胸膜中皮腫の集学的治療に関する高いレベルのエビデンスは皆無である。

次項以降では、EPPまたはP/Dを含む集学的治療に関するレトロスペクティブ研究や非ランダム化試験の結果を概説する。

## 2 胸膜肺全摘術(EPP)を含む集学的治療

前述の通り、EPPが悪性胸膜中皮腫の予後改善をもたらすという明確なエビデンスはなく<sup>12-14)</sup>、システマティックレビューによると、EPPが施行された全患者の術後のMSTは14.5カ月、術後1/2/3/5年生存率は58/31/25/14.5%、手術合併症発生率は50.35%、術後30日以内死亡率は5.45%と報告されている<sup>13)</sup>。したがってEPPは集学的治療の一環として、化学療法(術前または術後)および術後放射線療法を組み合わせることで選択された患者にのみ行うことが勧められる<sup>9, 12, 14)</sup>。

手術補助療法の有効性は、幾つかの小規模なレトロスペクティブ研究(EPP単独群のMSTが13カ月に対して術後化学療法施行群では35カ月<sup>3)</sup>; EPP術後に化学療法( $p = 0.022$ )や放射線療法( $p = 0.008$ )を加えることにより有意に予後改善<sup>15)</sup>など)で示唆されていたが、EPPを含む集学的治療の有効性が受け入れられるきっかけとなった最初の研究は、1999年にSugarbakerらにより報告された183例のレトロスペクティブな検討である。これによると、EPP後に放射線治療(片側全胸郭照射[hemithoracic radiotherapy: H-RT])と全身化学療法を行うことにより、術後MSTは19カ月(2および5年生存率はそれぞれ38%および15%)という比

較的良好な予後が得られた。この報告以降、EPP + 術後放射線療法・化学療法が集学的治療の中心になったが、高い治療関連死亡率(5~10%)を考慮すると、MSTは2年以内と満足すべきものではなかった(表2)。

一方で、この間に全身化学療法の進歩、特に葉酸代謝拮抗剤であるPEMの導入により、化学療法の有効性が確立した。すなわち、ランダム化比較試験<sup>6)</sup>で得られた高いエビデンスに

■ 表2 悪性胸膜中皮腫に対するEPPを含む集学的治療の主な報告①

研究デザイン	N	手術関連死亡率	全生存		有意な予後因子(多変量解析)		
			中央値	2 / 5年生存率			
EPP → 術後放射線療法							
	適格	88	7 (7.9%)	ND	ND	H-RT 施行 57	
Rusch (2001)	P2	EPP	62	7 (11.2%)	17 カ月	27% (3年)	H-RT 施行 54
		P/D	5	0 (0%)	ND	ND	H-RT 施行 3
			※ 54Gy in 1.8Gy/fr				・多変量解析で有意な予後因子なし
Rice (2007)	R	EPP 施行	100	8%	10.2 カ月	26%/ND	・リンパ節転移陽性、男性、肉腫型は予後不良
		術後 IMRT 施行	63		14.2 カ月	32%/ND	
van Sandick (2008)	R	EPP 施行	15	0%	29 カ月	ND	
		※うち 12 例に術後 H-RT (54Gy in 1.8 ~ 2Gy/fr) 施行					
EPP → 術後放射線療法 (H-RT) + 全身化学療法							
Sugarbaker (1999)	R	EPP	183	3.8%	19 カ月	38%/15%	・TMT 完遂例のみの解析
		※ DXR + CPA (~1985), DXR + CPA + CDDP (1985 ~ 1994), CBDCA + PAC (1995 ~ 1997)					・非上皮型、切除断端陽性、胸膜外リンパ節転移陽性は予後不良
		※ 30 ~ 40Gy in 1.5Gy/fr + boost 14Gy in 2Gy/fr					
Batirel (2008)	P2	適格	20		17 カ月	24% (2年)	
		EPP	16	5%	19.6 カ月		・TMT 完遂 12 例 (60%)
		TMT 完遂	12		23.9 カ月		
		※ CDDP + GEM or CDDP + PEM ; 54Gy in 1.8Gy/fr					
Hasani (2009)	R	適格	36		ND	ND	
		EPP	18	11%	20.4 カ月	ND	・TMT 完遂 14 例 (39%)
		EPP (-)	18		20.7 カ月	ND	
		※ CDDP + GEM or CDDP + PEM ; 54Gy in 1.8Gy/fr					
Ambrogi (2012)	R	EPP	29	3.4%	19.5 カ月	ND	・非上皮型は予後不良
		※ CDDP + GEM ; 30 ~ 40Gy in 1.5Gy/fr					・TMT 完遂 21 例 (72%)

悪性胸膜中皮腫に対する、EPP と術後補助療法を組み合わせた集学的治療の成績をまとめた。ランダム化比較試験の報告はないが、術後の化学療法や放射線治療により、EPP 術後成績が向上する可能性が示唆される。

R : retrospective study(後ろ向き研究), P2 : phase II study(第 II 相試験), EPP : extrapleural pneumonectomy(胸膜肺全摘術), P/D : pleurectomy/decortication(胸膜切除 / 肺剥皮術), tP/D : total P/D, sP/D : subtotal P/D, TMT : trimodality therapy, H-RT : hemithoracic radiotherapy(片側全胸郭照射), IMRT : intensity-modulated radiation therapy(強度変調放射線治療), CDDP : Cisplatin(シスプラチン), CBDCA : Carboplatin(カルボプラチン), CPA : Cyclophosphamide(シクロホスファミド), DXR : Doxorubicine(ドキソルビシン), PAC : Paclitaxel(パクリタキセル), GEM : Gemcitabine(ゲムシタビン), PEM : Pemetrexed(ペメトレキセド), ND : not determined, NS : not significant

(筆者作成)

よって、CDDP + PEM 併用化学療法が悪性胸膜中皮腫の“標準治療”となった<sup>7~9)</sup>。このため、集学的治療に関しても、“まず全身化学療法（主に、2000年代前半までは従来の“consensus standard”であったCDDP + ゲムシタビン [Gemcitabine : GEM], 2000年代後半以降はCDDP + PEM) を導入療法として行い、次いでEPPと術後放射線療法”が主流となり、幾つかのプロスペクティブな臨床試験が行われた。しかしながら、いずれもが単アームの第Ⅱ相試験であり、またMSTが2年前後（5年生存率は10～20%程度）と満足すべき成績とは言えず、エビデンスに基づく医療 (evidence-based medicine : EBM) の観点からは、EPPを含む集学的治療は切除可能胸膜中皮腫の“標準治療”として確立しているとは言い難い(表3)。なお、わが国でも、術前化学療法(CDDP/PEM)の後にEPPと術後H-RTを行う集学的治療の実施可能性や安全性を問う前向き試験(The Japan Mesothelioma Research Center [JMRC] 001 trial)が行われたが、すべての治療を完遂できた症例は41% (42例中17例)にすぎず、集学的治療の侵襲の大きさを示している<sup>16)</sup>。

一方、英国では、EPPを含む集学的治療の有効性を検証する目的でMARS (mesothelioma and radical surgery) 試験が計画された。当初MARS試験は、化学療法後にEPPを施行する群とEPPを施行しない群にランダム化割り付けしてEPPの意義を問う試験として計画されたが、切除対象となる胸膜中皮腫症例が少ない上に、手術の有無を問うランダム化試験に参加する患者数を確保できるかどうか(ランダム化比較試験に必要な症例数は670例と推定)が問題となった。そこで、EPPと非EPPというランダム化試験を行うための症例数確保が可能かどうか、つまりそのようなランダム化試験が成立するかどうかの妥当性(feasibility)を問う試験にデザインが変更され、その結果が2011年にLancet Oncologyに掲載された(図1)<sup>17)</sup>。その結果、1年間に50例が必要であったにもかかわらず、約3年間で50例がランダム化されたにすぎず、このようなEPPの意義を問うランダム化比較試験は症例数確保の意味から妥当ではない、と考えられた。

一方で、この試験の本来の目的を逸脱し、極めて少数のEPP群と非EPP群の生存期間とその統計解析が報告され、EPP群の生存期間中央値14.4カ月が非EPP群の19.5カ月に劣ることから、筆者らは、EPPを含む集学的治療に対して否定的な結論を掲載した<sup>16)</sup>。このような結論に対しては、①ランダム化試験が成立するか否かを問うという目的を逸脱した解析結果であること、②症例数が極めて限られていること、③EPP施行群の周術期死亡が極めて多い(EPP施行19例中3例、15.8%の死亡率)など、多くの問題点が指摘されている<sup>18)</sup>。

いずれにしても、現時点ではEPPを含む集学的治療は、非常に大きな侵襲を伴う上にその効果も確立していないので、慎重にその適応を検討すべきである。

■ 表3 悪性胸膜中皮腫に対する EPP を含む集学的治療の主な報告 ②

試験デザイン		症例数	CT	EPP	H-RT	全生存期間中央値
適格規準			レジメンと奏効率	完遂例と死亡率	施行例	
術前化学療法 (CT) → 手術 (EPP) → 術後放射線治療 (H-RT)						
Weder (2004)	Pilot T1-3/N0-2/M0	19 例	CDDP/GEM 32%	16 例 (84%) 0%	6 例 (32%)	23 カ月 (2 生率 37%) (EPP 後の mPFS 16.5 カ月)
Flores (2006)	P2 III - IV 期	19 例	CDDP/GEM 26%	8 例 (42%) 0%	8 例 (42%)	19 カ月 (EPP 施行例 33.5 カ月 vs. 非施行例 9.7 カ月; p < 0.01)
Weder (2007)	Feasibility T1-3/N0-2/M0	61 例	CDDP/GEM ND	45 例 (74%) R0/1 : 37 例 (61%) 2.2%	36 例 (59%)	19.8 カ月 (EPP 施行例 23 カ月; EPP 後の mRFS, 13.5 カ月)
Rea (2007)	Feasibility I - III 期	21 例	CBDCA/GEM 33.3%	17 例 (80.9%) 0%	15 例 (71%)	25.5 カ月 (2/5 生率 52/19%) (EPP 施行例 27.5 カ月 [2/5 生率 59/24%]; mRFS 16.3 カ月)
Buduhan (2009)	R	55 例	CDDP/PEM (44%) 等 ND	46 例 (84%) R0/1 : 37 例 (67%) 4.3%	38 例 (69%) (IMRT 施行 14 例含む)	24 カ月 (EPP 施行例のみ) (mRFS : H-RT 施行群 7 カ月, IMRT 施行群 12 カ月)
de Perrot (2009)	R	60 例	CDDP/VNB (43%), CDDP/PEM (40%) 等 ND	45 例 (75%) R0/1 : 41 例 (68%) 6.7%	30 例 (50%)	14 カ月 (5 生率 10%) (TMT 完遂例では N2 例は予後不良)
Krug (2009)	P2 T1-3/N0-2/M0	77 例	CDDP/PEM 32.5%	54 例 (70.1%) 2.6%	44 例 (57%)	16.8 カ月 (2 生率 37.2%; mPFS 10.1 カ月) (EPP 施行例 21.9 カ月; TMT 完遂例 29.1 カ月) (EPP 施行例 mRFS 18.3 カ月; 2 年 RFS 38.9%)
van Schill (2010)	P2 T1-2/N0-1/M0	57 例	CDDP/PEM 43.9%	42 例 (74%) R0/1 : 40 例 (70%) 6.5%	37 例 (65%)	18.4 カ月 (1 生率 70.2%; mPFS 13.9 カ月 / 1 年 PFS 54.4%) (TMT 完遂例 33 カ月)
Miyata (2011)	Feasibility T1-3/N0-2/M0	42 例	CDDP/PEM 33.3%	30 例 (71.4%) 13.3% (30 日以内 は 3.3%)	17 例 (41%)	ND

悪性胸膜中皮腫に対する、術前化学療法と EPP と術後放射線療法を組み合わせた治療の成績をまとめた。多くが単アームの前向き試験で、集学的治療により治療成績向上の可能性が示唆されるものの、治療の毒性は大きい。

R : retrospective study (後ろ向き研究), P2 : phase II study (第 II 相試験), CT : chemotherapy (化学療法), EPP : extrapleural pneumonectomy (胸膜肺全摘術), R0/1 : R0 (病理学的完全切除) or R1 resection (肉眼的完全切除), H-RT : hemithoracic radiotherapy (片側全胸郭照射), IMRT : intensity-modulated radiation therapy (強度変調放射線治療), TMT : trimodality therapy, CDDP : Cisplatin (シスプラチン), CBDCA : Carboplatin (カルボプラチン), GEM : Gemcitabine (ゲムシタビン), PEM : Pemetrexed (ペメトレキセド), VNR : Vinorelbine (ビノレルビン), OS : overall survival (全生存期間), MST : median survival time (全生存期間中央値), RFS : recurrence-free survival (無再発生存期間), mRFS (無再発生存期間中央値), PFS : progression-free survival (無増悪生存期間), mPFS (無増悪生存期間中央値), ND : not determined

(筆者作成)