

肺癌領域においてこの10年で進歩はあったのか？：胸部外科医の視点

浦本秀隆

金沢医科大学 呼吸器外科

### 抄録

2016年の肺癌による予測死亡者数は77300人にも上り、部位別がん死亡者数で最多である。その治療として分子標的治療薬やチェックポイント阻害薬の開発、また、放射線治療機器の改良はめざましい。しかし、根治という観点からいえば、未だに外科療法、すなわち手術は最高の局所治療であり、したがって治療のmainstayである。さて、本稿では胸部外科医の視点から肺癌領域のこの10年の進歩をreviewして熟考してみたい。

### はじめに

2017年の10年前と言え、どんな時代だったのだろうか？2007年のユーキャン新語・流行語大賞では石川遼選手が「ハニカミ王子」と言われたり、当時宮崎県知事の東国原英夫氏の「宮崎をどげんかせんといかん」が流行語となった時である。随分、前のような気もするし、最近の事のような感覚も残る。この当時から肺癌領域の進歩を俯瞰するにはガイドラインが便利である。便宜上、2005年と2016年の肺癌診療ガイドラインをまず比較する。

### 特筆すべき進捗はそれほどなかった？

2005年のガイドラインでは外科治療の術式の選択が「肺葉切除に耐術不能な症例には縮小手術もしくは放射線治療を行うよう勧められる(グレードB)」と記載されている。その後、stage Iの肺癌に対して標準術式である肺葉切除とlimited resectionの生存に関するmeta-analysisの結果、双方ともに生存において遜色ない結果が示され(図1)<sup>1</sup>、「臨床病期IA期、最大腫瘍径2cm以下の非小細胞肺癌に対して、画像所見、病変の位置などを勘案したうえで縮小切除(区域切除または楔状切除)を行うことを考慮してもよい(グレードC1)」と追記された。また、high-riskを有する症例において、肺葉切除群、区域切除群の間に、在院死、合併症、ドレナージ期間、再発、3年生存率、5年生存率に差を認めないということが報告された(図2)<sup>2</sup>。したがって、「臨床病期I期非小細胞肺癌で肺葉以上の切除が不可能な患者には、縮小切除(区域切除または楔状切除)を行うことを考慮してもよい(グレードC1)」と加筆された。さらにN1を有する患者群においてsleeve lobectomy群とpneumonectomy群に3年生存率に差を認めなかった(図3)<sup>3</sup>。そのため、「気管支、肺動脈形成が可能であれば全摘を避けるために行うよう勧める(グレードB)」と付記された。

次に進行肺癌について述べる。2005 年では「臨床病期 IIIA 期のうち、術前に組織学的 N2 と診断された症例では手術単独治療を行うよう勧めるだけの根拠が明確でない（グレード C）」という記載に留められていた。その後、N2 に対する導入療法後の手術もしくは放射線治療の meta-analysis の結果が示された(図 4)<sup>4</sup>。つまり、患側の縦隔リンパ節転移を有する症例に手術療法を集学的治療の一環として考慮され得るということである。したがって、2016 年では「臨床病期 IIIA 期非小細胞肺癌の治療方針は呼吸器外科医を含めた集学的治療グループで検討するよう勧められる（グレード A）。臨床病期 IIIA 期 N2 非小細胞肺癌に対して導入療法後に外科切除を行うことを考慮してもよい（グレード C1）」と変更されている。

また肺尖部胸壁浸潤癌(SST)に関しては「術前導入療法後の外科切除は、標準治療として行うよう勧めるだけの根拠が明確でない（グレード C）」とされていた。しかし、JCOG 9806 の 5 年生存率が 56%であり、過去の報告(23-36%)と比べて良好であることから(図 5)<sup>5</sup>、「切除可能な臨床病期 T3-4N0-1 症例に術前化学放射線療法後、外科治療を行うよう勧められる（グレード B）」と変更されている。

さらに短期の手術成績について、2005 年では「肺癌手術の術後 30 日以内の死亡率は 2% 台にとどめるべきである（グレード B）」と記載されていた。しかし、近年の 16 年間(1996-2011 年: 364,043 症例の集計)の平均の 30 日以内の死亡率は 0.5%であり、漸減傾向である(図 6)<sup>6</sup>。日本胸部外科学会集計の 2016 年度の在院死亡はわずか 0.3%にすぎない。したがって、肺癌手術の死亡率に関する記載は 2016 年ではない。

最後にアプローチに関しては、2005 年では「臨床病期 I 期の肺癌に対する VATS 肺癌手術が、標準手術に比較して予後・侵襲性・安全性などの点で同等ないし優れているかどうかに関しては、肯定的な研究は多いものの確定的な結論は出ておらず、行うよう勧めるだけの根拠が明確でない（グレード C）。」とされていた。しかし、VATS が実臨床である程度普及していること(図 7)<sup>6</sup>や CALGB 39802 の前向き多施設の feasibility study で許容できる data もあり(図 8)<sup>7</sup>、「臨床病期 I 期非小細胞肺癌に対する胸腔鏡補助下肺葉切除は、科学的根拠は十分ではないが行うことを考慮してもよい。(グレード C1)」と補記されている。

さて、ここまで肺癌の外科治療の変更部分を中心に記載してきたが、この 10 年間でそもそもガイドラインの C が C1、C2 に分けられたこともあり、前述の推奨グレードの変更箇所のは大半は just 1 up である。したがって実はこの 10 年の外科治療の進捗はそれほどなかったのではないかという危惧も残る。このことは多くの新薬が出現した薬物治療と比較すれば極めてわかりやすい。2007 年の抗がん剤の最高のレジメンがプラチナ併用の 2 剤療法にすぎなかったこと<sup>8</sup>を振り返れば、この 10 年間に 2016 年の肺癌診療ガイドラインの序文のように、まさに（怒濤のごとく）である。現実には、EGFR 遺伝子変異や ALK 転座を有する症例群では 5 年生存した症例が報告されつつある<sup>9-11</sup>。このように感じるのは外科治療はその術式自体がある意味、成熟の域に既に達しているのかもしれない。したがって大きな進捗はなかったという判断も下され得る。しかし、そうではないという意見を下記に述べる。

## 大きく変貌しつつある

まずは低侵襲という以下の3つの流れである。一つ目は Approach であり、手術の創ほどの施設でも小さくなっている。いわゆる reduced port surgery という概念である。二つ目はリンパ節郭清の考え方も緩やかに推移している。すなわち、従来は系統的リンパ節郭清を標準として施行してきたわけであるが、浸潤性が低い肺癌には選択的リンパ節郭清でも十分ではないかという考え方である。現在、選択的リンパ節郭清の非劣性を証明するための第 III 相試験が on going である。三つ目が肺機能の温存という意味で wedge resection もしくは segmentectomy といういわゆる sublobar resection という術式の妥当性に関する模索である。

また画像診断の精度が向上し、立体的な解剖学的把握に留まらず、術前の診断精度、技術も進歩した。具体的には BUS-TBNA や EUS-FNA が一般的に普及し、その縦隔リンパ節転移に関する感度、特異度は向上した<sup>12</sup>。また術中の触知不能の腫瘍に対しても従来のガイドマーキングから新たな試みが模索されている<sup>13-15</sup>。また sealing device や stapler の進化も顕著である。さらに鏡視下手術のカメラも高性能になり、RATS の装置も改定されている。また呼吸器外科の術後最大の問題であった間質性肺炎の急性増悪に関する知見も集積し、その危険因子の同定や簡易予測の計算式も提唱されている<sup>16, 17</sup>。また術後補助療法にも新薬を使った臨床試験の結果が期待される。

## 結語

日本肺癌学会の前向き登録の結果をみても手術(5年生存率: 66%)、非手術群(5年生存率: 8.5%)でその治療成績は全く異なる<sup>18</sup>。この結果に関しては様々な limitation はあるにせよ(図9)、手術は肺癌に対する最高の局所治療であり、かつ、唯一根治が十分望める治療である。本稿ではピカソの絵のように、Pros (この10年で進歩はそれほどなかった?) v. s Cons (大きく変貌しつつある)の一見相反する両面の風景を、胸部外科医の視点から解説した(図10)。

## 参考文献

### 参考文献

1. Nakamura H, et al. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2005;92(6):1033-7.
2. Martin-Ucar AE, et al. A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(4):675-9.
3. Berry MF, et al. Sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer with N1 nodal disease does not compromise survival. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(1):230-5.
4. McElnay PJ, et al. Outcome of surgery versus radiotherapy after induction treatment in patients with

- N2 disease: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Thorax*. 2015;70(8):764-8.
5. Kunitoh H, et al. Japan Clinical Oncology Group. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):644-9.
  6. Uramoto H, et al. The 30-day mortality and hospital mortality after chest surgery described in the annual reports published by the Japanese Association for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63:279-83.
  7. Swanson SJ, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a prospective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol*. 2007;25(31):4993-7.
  8. Ohe Y, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18(2):317-23.
  9. Kanda S, et al. Cytotoxic chemotherapy may overcome the development of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) therapy. *Lung Cancer*. 2015;89(3):287-93.
  10. Watanabe S, et al. Progression-free and overall survival of patients with ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer treated sequentially with crizotinib and alectinib. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(6):528-534.
  11. Asao T, et al. Sequential Use of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in Japanese patients with ALK-Rearranged non-small-cell lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(4):e251-e258.
  12. Zhang R, et al. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(8):1860-7.
  13. Ikeda K, et al. Impalpable pulmonary nodules with ground-glass opacity: Success for making pathologic sections with preoperative marking by lipiodol. *Chest*. 2007;131(2):502-6.
  14. Nishida, et al. Preoperative marking for peripheral pulmonary nodules in thoracoscopic surgery: a new method without piercing the pulmonary parenchyma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(6):1131-3.
  15. Sato M, et al. Use of virtual assisted lung mapping (VAL-MAP), a bronchoscopic multispot dye-marking technique using virtual images, for precise navigation of thoracoscopic sublobar lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(6):1813-9.
  16. Sato T, et al. Japanese Association for Chest Surgery. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(5):1604-1611.
  17. Sato T, et al. A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63(3):164-72.

18. Sawabata N, et al. Japanese Joint Committee for Lung Cancer Registry. Japanese Lung Cancer Registry Study: first prospective enrollment of a large number of surgical and nonsurgical cases in 2002. *J Thorac Oncol.* 2010;5(9):1369-75.