講演 7

原発性非小細胞肺癌に対する標準的肺葉切除術と縮小切除

佐治 久¹

1. はじめに

厚生労働省がん統計によると、肺がんの罹患数は2008年には97,000人に達し2020年にはおよそ12万人に達すると予測される。肺がん患者の約40%に手術適応があると考えられ、日本胸部外科学会の年次報告では2012年の本邦における原発性肺癌の手術件数は35,000件を超え、罹患率の上昇とともに今後も増え続ける。

近年、医療技術の進歩と人口動態の変化に伴い、我々が普段対象としている肺癌手術患者の特徴は大きく変化している。①胸部CT検診の普及に伴う早期肺癌の増加、②高齢化に伴う高齢者肺癌の増加、③癌治療の向上に伴う多発肺癌・多重癌の増加が挙げられる。これらは本邦にて顕著であり、さらに、この傾向は他の先進国で今後見られる現象であると予測する。これら最近の原発性肺癌を対象にする場合、根治性を担保した必要十分な標準的縮小手術の開発・検証・EBMの確立が、我が国の呼吸器外科医に求められている。

新しい治療法の有効性と安全性を科学的に検証する手法が臨床試験である。質の高い、複数の前向き第3相試験を経て有効性が証明されると、エビデンスレベルは高くなり新治療がガイドラインで推奨される。外科治療におけるエビデンス構築も同様であり、これからの外科医には臨床試験を理解し遂行する能力が求められている。

第56回日本肺癌学会学術集会の「標準的肺葉切除と縮小手術」の教育講演では、標準的肺葉切除のEBM構築のこれまでの流れに加えて、縮小切除のEBM構築に向けて、主に本邦における流れを、各種臨床試験を解説することにより考察をする。

2. 標準的肺葉切除

肺癌に対する外科治療の歴史 (Figure 1) は1933年のGrahamによる左肺全摘術の報告に端を発する。1950年にChurchillにより肺葉切除術が、1960年にCahanによりリンパ節郭清を伴う肺葉切除術が報告されて以来約半世紀の間、前向きの臨床試験による科学的検証はされてはいないものの、肺癌に対する標準手術は肺摘除または肺葉切除とされてきた。しかし、良性疾患に対して行われてきた区域切除が1973年にJensikらによって肺癌手術に応用され、I期肺癌に対する縮小手術の研究が報告された。これを踏まえ、北米を中心としたLung Cancer Study GroupによりI期肺癌に対する縮小手術の是非を問うランダム化比較試験が計画され、その結果が1995年にAnnals of Thoracic SurgeryにGinsbergらによって報告された。¹

この試験はPrimary endpointを全生存期間とした肺葉切除群と縮小切除群 (区域切除または楔状切除) のランダム化比較試験であり、1982年から1988年までに276人の臨床病期IA期非小細胞肺癌患者が登録された。結果は肺葉切除群の5年生存割合が63%であったのに対して縮小切除群は42%であり (片側 $p=0.088$)、縮小切除は臨床病期IA期の外科治療法としてかなり劣る可能性が示された (Figure 2)。また、肺葉切除群の局所再発割合が6%であったのに対して、縮小切除群では約3倍の17%に局所再発が認められた ($p=0.008$)。当時、Invited commentaryのPetersとBenfieldによる臨床試験の質に関する批判的な意見もあったが、臨床病期IA期非小細胞肺癌に対する標準術式は肺葉切除であり、縮小切除は肺葉切除に耐術可能な患者には積極的に行うべき

¹聖マリアンナ医科大学呼吸器外科。

別刷請求先：佐治 久，聖マリアンナ医科大学呼吸器外科，

〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1 (e-mail: saji-q@ya2.so-net.ne.jp)。

1933: Dr Evarts A. Graham first succeeded left pneumonectomy (*CA Cancer J Clin.* 1974, *JAMA.* 1984)
Evarts A. Graham and the First Pneumonectomy for Lung Cancer (*JTO* 2008)

Drs Graham and Gilmore, arm in arm.

Churchill ED et al: The surgical management of carcinoma of the lung; a study of the cases treated at the Massachusetts General Hospital from 1930 to 1950. (*J Thorac Surg* 1950)

1960: Dr Willam G. Cahan. Radical lobectomy. (*J Thorac Cardiovasc Surg* 1960)

Shimkin MB et al :A comparison of end results of the Overholt and Ochsner clinics. (*JTCVS* 1962)

Jensik RJ et al: Segmental resection for lung cancer. A fifteen-year experience. (*JTCVS* 1973, *ATS* 1979)

1982: The North American Lung Cancer Study Group initiated RCT: lobectomy vs Limited resection for T1N0M0 NSCLC.

1995: Ginsberg RJ, Lung Cancer Study Group, (*ATS* 1995)

Figure 1. History of conventional lobectomy for lung cancer.

Figure 2. Main result of randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer: Lung Cancer Study Group.

ではないとの見解が示された。Table 1 には早期肺癌を対象に肺葉切除と縮小切除の有効性を比較検討した報告をまとめたものを示す。全体として縮小切除で十分とする報告が多いにも関わらず、この唯一の大規模ランダム化比較試験の結果を以て、現在も早期肺癌における標準手術は肺葉切除とされている。

3. 縮小切除術

前章では「早期肺癌における標準手術は肺葉切除である」と述べるが、Table 2 に示すように、2 cm 以下を対象としたサブセット解析のある報告に限れば縮小切除を推奨する報告が多く認められる。さらに、現在でいう MIA (Minimally invasive adenocarcinoma) に相当する BAC

(Bronchioloalveolar Carcinoma)を対象とした場合には、全ての報告にて縮小切除で十分であるとの見解を示している。これらは全て本邦からの報告であり、胸部 CT 検診がいち早く普及した我が国ならではの実状を反映したものと言える。尚、ここで一つ確認すべき点は、縮小切除には楔状切除と区域切除があるが、その術式には切除可能な断端までの距離と、リンパ節郭清の有無という、解剖学的に大きな違いがあり、Table 4 に示すようにその根治性には違いがあり、それぞれの対象も区別して臨床試験の構築が必要であると考えられる。

Table 1. Summary of Studies Comparing Sublobar Resection with Lobectomy for Early NSCLC

Year	Author	Pro-lobar Resection			Author	Pro-sublobar Resection		
		N (L vs S)	T	Type of Surgery Wedge (W) or Segment (S) Intentional (I) or Compromised (C)		N (L vs S)	T	Type of Surgery Wedge (W) or Segment (S) Intentional (I) or Compromised (C)
1985					Errett (JTCVS1985)	97 vs 100	T1 + T2	W (C)
1990	Warren (JTCVS1994)	105 vs 68	T1 + T2	S	Read (ATS1990) Pastorino U (EJSO1991)	131 vs 113 411 vs 61	T1 T1 + T2	W + S W + S
1995	LCSG (ATS1995) RCT Martini (JTCVS1995)	125 vs 122 511 vs 62	T1 T1 + T2	W + S (I) W + S	Kodama (JTCVS1997) Landreneau (JTCVS1997)	77 vs 46 117 vs 102	T1 T1	S (I) W (C)
2000	Miller (ATS2002)	75 vs 25	T1	W + S	Miller (ATS2002)	139 vs 70 159 vs 74 121	T1 (<2 cm) T1 (<2 cm) T1	S (I) W + S (I) S (C)
2005	Chang (JTCVS2007) Sienel (EJCTS2007) Kraev (Chest 2007)	SEER (10761) 150 vs 49 215 vs 74	T1 + T2 T1 T1 + T2	W + S (C) S W	Martin-Ucar (EJCTS2005) Fernando (JTCVS2005) Meta Nakamura (BJC2005) El-Sherif (ATS2006) Okada (JTCVS2006) Pros Schuchert (ATS2007)	17 vs 55 167 vs 124 Meta 577 vs 207 262 vs 305 246 vs 182	T1 + T2 T1 T1 + T2 T1 + T2 T1 (<2 cm) T1 + T2	S (C) W + S + Brachy (C) W + S W + S (C) W + S (I) S
2010					Wisnivesky (Ann Surg2010)	SEER (1165)	T1 (<2 cm)	W + S

R. Rami-Porta and M. Tsuboi. *Eur Respir J* 2009.Justin D. Blasberg et al. *JTO*2010.Matthew J. Schuchert et al. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2010.Chaitan K. Narsule et al. *The Cancer Journal* 2011.**Table 2.** Lobectomy vs Sublobar Resection for Stage I NSCLC ≤ 2 cm

Author	N	T	Type of Surgery	Overall 5-yr survival (%) P value		Local Recurrence Rate (%) P value	
				<2 cm L vs S	>=2 cm L vs S	<2 cm L vs S	>=2 cm L vs S
Okada (ATS2001)	139 vs 70	T1 (≤ 2 cm)	S (I)	77.7 vs 87.3 0.1644	NA	NA	NA
Koike (JTCVS2003) Pros	159 vs 74	T1 (≤ 2 cm)	W + S (I)	90.1 vs 89.1 0.91	NA	11.3 vs 2.7 0.42	NA
Okada (JTCVS2005)	1272 (I-III)	T1 + 2N0 (n = 772)	W + S	92.4 vs 96.7 (seg) 0.9138	2-3 cm 87.4 vs 87.4 (seg) 0.9094 >3 cm 81.3 vs 62.9 (seg) 0.0492	NA	NA
Okada (JTCVS2006)	205 vs 305	T1 (≤ 2 cm)	W + S (I)	83.4 vs 85.9 0.2778	NA	6.9 vs 4.9 0.3524	NA

W = wedge resection, S = segmentectomy, I = intentional, NA = not analysis.

4. 縮小切除のEBM構築に向けての各種臨床試験の現状

日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG = Japan Clinical On-

cology Group) の肺がん外科グループでは、2002年より「胸部薄切CT所見に基づく肺野型早期肺癌の診断とその妥当性に関する研究 (JCOG0201)」を計画し、病理学的非浸潤癌を術前に正しく予測するための画像的非浸潤

Table 3. Sublobar Resection for Bronchioloalveolar Carcinoma (BAC)

Author	No. of Patients	Number of GGO (%)	T size	N status	Type of Surgery (N)	Histology	5-yr OS	Median Follow up Time
Yamato (ATS2001)	42	42 (100)	= <2 cm	0	W (34), S (2), L (6)	42 BAC	100%	30M
Watanabe (ATS2002)	17	17 (100)	= <3 cm	0	W (14), S (3)	17 BAC	100%	32M
Nakata (ATS2003)	33	33 (100)	<1 cm	NA	W (33)	9 AAH 23 BAC 1 Ad	100%	18M
Asamura (ATS2003)	48	28 (58)	<1 cm	2 N1 1 N2 in Pt with solid lesion	W + S (15) L (33)	28 BAC 16 Ad 2 sq 1 SCLC	100% 2 recurrence in Pt with solid lesion	
Yamada (ATS2004)	39	62 lesion (100)	= <3 cm	0	W (31), S (4), L (4)	8 AAH 31 BAC	100%	29.3M
Sakurai (ATS2004)	108	ND	= <3 cm	30 in Ad	S (7), L (108)	25 BAC 83 Ad	100% (BAC) 63.5% (Ad)	61.2M
Yosida (JTCVS2005) (JTO2010)	45	45 (100)	= <2 cm	NA	W (45)	5 AAH 2 Noguchi A 23 Noguchi B 15 Noguchi C	100% <u>3 cut-end recurrence in Noguchi B</u>	50M <u>More than 5 yrs</u>

ND = no data, NA = not analysis.

Table 4. Wedge Resection vs Segmentectomy for Stage I NSCLC

Author	N	T	Number of Sublobar resection (W vs S)	Overall 5-yr survival (%)		Local Recurrence Rate (%)	
				Wedge vs Segment	P value	Wedge vs Segment	P value
Miller (ATS2002)	100 (I-III) 93 (I)	T1 + T2	13 vs 12	42 vs 75	ND	30 vs 8	ND
Okada (JTCVS2005)	1272 (I-III) 772 (I)	T1 + T2	55 vs 221	96.7 vs 92.4 (<2 cm) 39.4 vs 84.6 (2-3 cm) 0 vs 62.9 (>3 cm)	0.9163 <0.0001 0.0012	NA	NA
El-Sherif (ATS2006)	81	T1 + T2	55 vs 26	NA	NA	15 vs 4	ND
Okada (JTCVS2006)	567	T1 (<2 cm)	60 vs 214	95.0 vs 93.9	0.4272	NA	NA
Sienel (EJCTS2007)	87	T1	31 vs 56	48 vs 71	ND	55 vs 17	ND

ND = no data, NA = not analysis.

癌の診断基準の妥当性を検討し、その結果が2011年にSuzukiらにより報告された。² 計画当初の帰無仮説は否定できなかったものの、腫瘍径が2 cm以下かつC/T比が0.25以下という規準を設けて探索的に検討を行ったところ、特異度が99.4% (95%CI: 96.7~99.9)と極めて高くなることが判明した。JCOG肺がん外科グループは西日本がん研究機構 (WJOG = West Japan Oncology Group)と共同で、これを画像的非浸潤癌の画像診断規準として「胸部薄切CT所見に基づく肺野型早期肺癌に対する縮小切除の第II相試験 (JCOG0804/WJOG4507L)」の適格規準に含め、2009年より登録開始し、2011年4月には333例を集積し、現在最終解析結果待ちである。

さらに2 cm以下のそれ以外の画像的浸潤肺癌を対象とした、肺葉切除と区域切除のランダム化比較試験であ

る「肺野末梢小型非小細胞肺癌に対する肺葉切除と縮小切除 (区域切除) の第III試験 (JCOG0802/WJOG4607L)」を計画・遂行した。前述した1995年のLCSGの試験デザインに似ているが、腫瘍最大径2 cm以下の小型肺癌のみを対象としていること、術式を区域切除に統一していることが特徴であり、先の第III相試験の問題点が回避されていることから区域切除の非劣性が示される可能性は十分にあると考えている。米国においては2007年にすでに「Phase III Randomized Study of Lobectomy Versus Sublobar Resection in Patients With Small Peripheral Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer」(CALGB 140503)が開始されていたが、腫瘍最大径3 cmまで含めていること、楔状切除も許容していること、肺結節影の画像所見を考慮していないことが、JCOG0802/WJOG

Figure 3. Future treatment strategies for small lung cancer.

4607L 異なっている。2014 年 10 月に、登録期間 5 年、累積登録数 1106 例を持ってこの大規模第 III 相試験の登録を完了し、現在追跡調査中である。

2013 年には Asamura らにより JCOG0201 試験の長期追跡結果が報告された。³ 先行研究で C/T 比のカットオフ値が 0.5 では病理学的浸潤癌を予測するための特異度が低く、帰無仮説を否定できなかったものの、長期成績ではすりガラス影優位な腫瘍は腫瘍最大径が 2 cm を超えたとしても、予後は極めて良好であった。これをもとに腫瘍最大径 2 cm 超 3 cm 以下かつ C/T 比が 0.5 以下の腫瘍に対して、区域切除の有用性を検証する非ランダム化検証的試験「胸部薄切 CT 所見に基づくすりガラス影優位の cT1N0 肺癌に対する区域切除の非ランダム化検証的試験 (JCOG1211)」が計画され、現在症例集積中である。胸部薄切 CT における肺結節の評価において C/T 比を参考にするということについては、様々な議論のあると

ころではあるが、本邦発のエビデンスとして世界に発信できる歴史的な研究であり、結果によっては肺癌外科の歴史において約半世紀以上も変わらなかった標準治療のパラダイムシフトをもたらす可能性がある (Figure 3)。近年の多発癌や第 2 癌の増加に伴い、今後さらに機能温存手術の重要性が高まることが予想される。

5. おわりに

標準的肺葉切除の EBM 構築の流れに加えて、縮小切除の EBM 構築に向けて、主に本邦における流れを、各種臨床試験を述べた。本邦からの JCOG0802/WJOG4607L, JCOG0804/WJOG4608L, JCOG1211 の 3 つの臨床試験が縮小手術の EBM を構築し、早期肺癌における標準手術のパラダイムシフトを世界に発信する日を心待ちにしている。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 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.* 1995;60:615-622;discussion 622-623.
2. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, Kondo H, Tsuchiya R. "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1635-1639.
3. Asamura H, Hishida T, Suzuki K, Koike T, Nakamura K, Kusumoto M, et al. Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:24-30.