原発性非小細胞肺癌完全切除例の 遠隔転移巣に対する外科治療成績の検討

羽 隅 透^{*1}, 佐藤 伸之^{*2}, 太田伸一郎^{*3}, 佐藤 雅美^{*4}, 遠藤 千顕^{*5}
 近藤 丘^{*5}, 鈴木 弘行^{*6}, 大泉 弘幸^{*7}, 千田 雅之^{*8}
 対馬 敬夫^{*9}, 佐久間 勉^{*10}, 斎藤 泰紀^{*1}

要 旨

原発性非小細胞肺癌完全切除例の遠隔転移巣に対する外科治療後の予後を retrospective に検討した。対象は1998～2003年の期間に原発巣切除と同時にあるいは異時性に一臓器のみに認められた数個以内の初遠隔転移巣とした。症例は35例。転移部位は脳, 肺, 副腎, 胸壁がそれぞれ17, 10, 6, 2例, 原発巣病理病期(同時転移は考慮せず)はI, II, III期がそれぞれ16, 14, 5例であった。転移巣術後の2年生存率は全体で68.0%(中間生存期間43.1ヵ月), 原発巣病理病期別ではI, II, III期がそれぞれ86.5, 53.0, 60.0%であった。pN因子別比較ではpN0, pN1-2がそれぞれ82.9, 50.3%と有意にpN0症例が予後良好であった。単発あるいは少数個の遠隔転移巣に対する外科治療の有効性はリンパ節転移を認めない原発肺癌早期症例において存在し, その予後の向上に寄与する可能性が示唆された。

索引用語: 非小細胞肺癌, IV期肺癌, 遠隔転移, 転移巣切除, オリゴメタスタシス

non-small cell lung cancer, stage-IV lung cancer, distant metastasis, metastasectomy, oligometastasis

はじめに

StageIV 非小細胞肺癌あるいは術後遠隔転移症例に対する治療は全身化学療法が主体となり, これに局所制御を目的とした外科療法, 放射線療法が加わる。この際, 局所療法が予後改善効果をもたらすか否かに関するエビデンスは未だ明確ではなく, 現時点では限られた脳転移症例においてのみ, その有効性が示されているにすぎない¹⁾。しかし臨床治療においては時とし

て脳以外の転移巣においても予後の向上を期待した外科治療が試行されており, これらの中には少数ではあるが長期生存例が存在するのも事実である^{2,3)}。

ここでは非小細胞肺癌完全切除例の中で同時・異時に発症した遠隔転移巣に対しても外科治療が行われた症例を retrospective に集積して予後を調査し, 遠隔転移巣切除の有効性に関して検討を行ったので報告する。

対象および方法

対 象: 適格基準を設け, 関連多施設から症例を集積した。適格条件は以下とした。①1998年1月から2003年12月までの期間に原発性非小細胞肺癌に対する完全切除およびその遠隔転移巣に対しても外科切除が行われた症例である。ただし脳転移に対しては同等の有効性⁴⁾ から定位放射線治療(stereotactic radiosurgery, 以下SRS)も可とする。②転移巣は原発巣切除と同時にあるいはその後の経過観察中に一臓器にのみ

*¹仙台医療センター 呼吸器外科

*²青森県立中央病院 呼吸器外科

*³静岡県立総合病院 呼吸器外科

*⁴宮城県立がんセンター 呼吸器外科

*⁵東北大学加齢医学研究所 呼吸器再建研究分野

*⁶福島県立医科大学 第一外科

*⁷山形大学医学部 第二外科

*⁸太田西ノ内病院 呼吸器外科

*⁹弘前大学医学部 第一外科

*¹⁰金沢医科大学 呼吸器外科

原稿受付 2006年7月11日

原稿採択 2006年8月29日

Table 1 Profiles of 35 patients undergoing metastasectomy.

Sex	Male/Female: 26/9
Age(y)a	39-79 (median: 63)
ECOG-PS 0/1/2/3/4a	16/8/1/0/1
Site of metastasis (methods of surgery)	<Synchronous> Brain: 6 (craniotomy/SRS: 4/2) ----- <Metachronous> Brain: 11 (craniotomy/SRS: 5/6) Lung: 10 (partial/completion: 9/1) Adrenal gland: 6 (resection) Chest wall: 2 (resection)
Histology	Ad/Sq/La: 26/7/2
No. of metastatic nodules	1/2/3: 30/4/1
Size of metastatic nodules (mm)	5.0-100(median: 25)
Interval for metastasis (months)	5.3-41.1(median: 17.5)
Post-metastasectomy therapy	Yes/No: 15/20
Post-metastasectomy follow up (months)	2.8-61.9(median: 23.8)

^a At the time of metastasectomy, Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, La: large cell carcinoma, SRS: stereotactic radiosurgery.

認められた数個以内の初遠隔転移巣とする。③切除された遠隔転移巣は病理学的に原発巣からの転移との診断を得ている(ただし脳転移は画像診断のみで可)。除外条件として以下を設定した。1) 原発巣切除が以下④⑤の項目により、完全切除とは断定しえない、あるいは明らかに予後不良と判断される症例。④肺外臓器に高度に浸潤, ⑤ multi-stationN2, bulky N2。2) 5年以内の肺癌以外の重複癌を有する症例。3) 組織型が同じ場合でも以下④⑤の基準に合致した多発肺癌と考え得る症例。a) 上皮内癌成分を有するもの, ⑥ CT画像上 GGO 成分が優勢なもの。

予後解析: 生存率は他病死を含む全死亡を死亡とする Kaplan-Meier 法で算出し, 有意差検定には log-rank 検定を用いた。群間のばらつき検討には χ^2 乗検定を用いた。 $p < 0.05$ をもって有意とした。

結 果

関連10施設から35症例の登録があった (Table 1)。男性26例, 女性9例で, 転移巣手術時の年齢は39~79 (中央値63) 歳であった。転移部位および組織型は同時性が脳のみで6例 (腺癌: 4, 扁平上皮癌: 1, 大細胞癌: 1), 異時性が肺10例 (同側/対側: 3/7, 腺

癌: 5, 扁平上皮癌: 5), 脳11例 (全例腺癌), 副腎6例 (腺癌: 5, 大細胞癌: 1), 胸壁2例 (腺癌: 1, 扁平上皮癌: 1) であった。転移個数は脳転移にのみ多発例を認めたが, それ以外は全て単発例であった。原発巣手術から異時性転移を来すまでの期間は5.3~41.1ヵ月 (中央値17.5), 転移巣手術からの観察期間は2.8~61.9ヵ月 (中央値23.8) であった。転移巣手術は脳 SRS 症例8例を除き, 全例において根治度 R0~1 の手術が行われた。転移巣手術に際し重篤な合併症および術死・在院死を認めなかった。術後補助療法は15症例に対して行われており, 全身化学療法13例, 開頭術後全脳照射2例であった。

原発肺癌の pTN 因子内訳を Table 2 に示す。pT4 は pm1, pN2 は single-stationN2 によるものである。pN0, N1, N2 はそれぞれ19, 13, 3例であった。肺転移10例中8例が, また脳転移17例中9例が pN0 であり, 副腎転移6例中5例は pN1-2 であった。

転移巣術後に19例 (54.3%) が再発を来とし, 内13例が原病死した。再発詳細は肺転移例に4例 (切除断端再発: 1, 同肺葉内転移: 1, 他肺葉内転移: 1, 骨転移: 1), 脳転移例に10例 (新たな脳転移: 7, 肝転移: 1, 骨転移: 1, 筋転移: 1), 副腎転移例に

Table 2 Number of cases according to the pathologic TN factor.

pT	1		2		3		4		
pN	0	1	0	1	2	0	1	0	2
Lung	4		2		1	1	1	1	
Brain synchronous metachronous	4	1	1						
	2	4	2	2	1				
Adrenal gland				4		1			1
Chest wall			1	1					

4例(切除部局所再発: 3, 脳転移: 1), 胸壁転移例に1例(肺・骨転移)であった. pN因子別の再発はpN0が47.4% (9/19), pN1-2が62.6% (10/16) と再発率上の有意差は認めなかったが, 無再発2年生存率(および中間無再発生存期間)の比較ではpN0が56.8% (25.5ヵ月), pN1-2が38.3% (16.4ヵ月) とリンパ節転移を認めた症例はより早期に再発を来す傾向にあった (Fig. 1).

転移巣術後の2年生存率は全体で68.0%, 中間生存期間 (Median Survival Time, 以下 MST) は43.1ヵ月であった. 原発巣病理病期別 (同時性遠隔転移は考慮しないで評価) の2年生存率 (Fig. 2) はI期, II期, III期がそれぞれ86.5, 53.0, 60.0%となり, さらにpN因子で比較した場合 (Fig. 3), 2年生存率およびMSTはpN0, pN1-2でそれぞれ82.9% (50.9ヵ月), 50.3% (35.4ヵ月) とリンパ節転移を認めない原発巣早期症例が有意に予後良好であった ($p = 0.04$). 転移巣術後1000日以上 of 長期生存を認めたものは13例存在しており, pN0が9例 (肺: 5, 脳: 4), pN1が3例 (脳), pN2が1例 (肺) であった.

転移部位別の2年生存率は肺, 脳, 副腎がそれぞれ78.7, 67.2, 55.6%であった.

原発巣手術から異時性転移巣手術までの期間別2年生存率では1年未満 ($n = 9$), 1~2年未満 ($n = 11$), 2年以上 ($n = 9$) がそれぞれ87.5, 47.7, 76.2%と有意な傾向は認められなかった. 脳転移例における術式, 発症別での比較では, 2年生存率で開頭術/SRSが48.6/85.7%, 同時/異時が62.5/70.1%と群間で有意な差は存在しなかった.

Fig. 1 Relapse-free survival rates from metastasectomy according to the pathologic N factor (pN). **Fig. 2** Survival rates according to provisional pathologic stage, excluding the M factor. **Fig. 3** Survival rates according to the pathologic N factor (pN).

考 察

非小細胞肺癌は病理病期 I 期においても30~40%が術後再発を来とし、その内約70%は脳、肺、肝、副腎などへの遠隔転移である⁵⁾。したがって、それらがすでに潜在的に全身多発転移を伴うものであるとする考えは極めて妥当であり、主たる治療法としては全身化学療法が選択されなければならない。しかし治療成績は極めて不良と言わざるを得ず、MSTは1年を越えない⁶⁾。一方、遠隔転移の中にも“全身播種には至らず、限られた臓器に少数個のみの転移を来す”という oligometastasis の概念が存在し、この場合、遠隔転移巣に対する積極的な局所治療が根治までには至らずとも、予後の延長を獲得し得るのではないかという仮説が成り立つ⁷⁾。Yoshino らは非小細胞肺癌完全切除後の遠隔転移118症例を多変量解析した結果、“転移巣切除”が有意な予後因子の一つであったとし、完全切除が可能であるならばそれは予後延長を期待できる有効な治療手段になり得ると結論付けている⁸⁾。しかしどのような症例がその適応になるかは未だ明確には示し得ていない。

遠隔転移の中でも、脳転移においては局所治療の対象となる症例が存在する。これまでに多くの症例研究、比較研究がなされ、単発あるいは多くとも4個以内の転移巣に対しては、局所効果や QOL、生存期間において、外科切除や SRS の有意性がすでに証明されている^{4,9-13)}。単発性脳転移に対する外科切除の治療成績は2年生存率24-41%、5年生存率11-21%、MSTが11-24ヵ月であり、それらの予後因子解析によって、原発巣の完全切除、リンパ節転移なし、他臓器転移なし、テント上への転移、腺癌などの因子を有する集団が予後良好であることも明らかとなっている。また単発性副腎転移に対する外科切除の報告も比較的多く存在し¹⁴⁻¹⁷⁾、5年生存率20-30%と全身化学療法以上の良好な治療成績が得られている。そして転移までの無病期間が6ヵ月以上であるものやリンパ節転移を認めない症例に長期予後が期待できるとしている。このような背景から、総じて、脳以外の部位に対する転移巣切除においても、少なくとも以下の条件を満たす集団が手術適応として許容されるのではないかと推察される。④原発巣が完全切除されている、⑤転移巣は単一臓器に少数個以内である、⑥原発巣病期は early stage

である。

今回我々は上述の適応基準の想定に基づいた retrospective な症例集積を行い、遠隔転移巣に対する外科治療の成績を検討した。全体として転移巣術後2年生存率68.0%、MST43.1ヵ月と十分満足のいく結果となり、少なくとも我々が設定した適格基準を満たす症例においては、その有効性が示されたものと判断する。また原発巣 pN0 症例が有意に良好な予後が望めることも判明した。脳転移においては再発10例中7例が新たな脳転移を来したものの、内4例は開頭切除、SRS をさらに追加施行することにより1000日以上もの長期生存を達し得ている。副腎転移では2年生存率55.6%とこれまでの報告と遜色のないものであったが、再発4例中3例に腹腔内局所再発を認めた。いずれも pN1-2 症例であることから術前には腹腔内リンパ系播種も想定した慎重な全身検索が必要と考えられた。肺転移では部分切除が9例、残存肺全摘術が1例行われ、2年生存率78.7%と極めて良好な結果を示した。ただし、これらが再発経過、CT 所見、病理所見などの総合的臨床判断により転移と見なし切除された症例ではあるものの、10例中8例が pN0 症例であることから多発肺癌をも含んだ予後結果であるとの解釈も当然必要であろう。術式に関しては術前に多発癌と再発癌との鑑別が極めて困難であるために双方を考慮した術式選択が必要と言える。根治性を優先し機能的に耐術であるならば肺葉切除を第一選択とすべきであるが、3次癌や再発癌切除後の補助療法を考慮した場合、リンパ節転移の評価や腫瘍局在、大きさなどにおいて適応と判断されるのであれば、呼吸機能を温存した縮小手術を行うことがより妥当であると我々は考える。

今回の検討で対象とした症例は、適格基準が示すように極めて bias のかかった集団であり、得られた結果は“転移巣手術をすればよりよい予後が得られるのではないかと期待できる症例”での予後を見たものとも言える。これは逆の見方をすれば、外科治療の意義が見い出せる症例はそうにして選択された集団の中に存在するという証明でもある。現在我々はその検証を行うべく prospective な trial を進行中である。

結 語

原発性非小細胞肺癌完全切除例の単発あるいは少数個の遠隔転移巣に対する外科治療成績を検討した。外

科治療の有効性はリンパ節転移を認めない原発肺癌早期症例において存在し、その予後の向上に寄与する可能性が示唆された。

文 献

- 1) 日本肺癌学会編：EBM の手法による肺癌診療ガイドライン。2005年版。東京：金原出版，2005: p160-162.
- 2) Luketich JD, Martini N, Ginsberg RJ, et al. Successful treatment of solitary extracranial metastases from non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; **60**: 1609-1611.
- 3) Ambrogi V, Tonini G, Mineo TC. Prolonged survival after extracranial metastasectomy from synchronous respectable lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; **8**: 663-666.
- 4) Aucher RM, Lamond JP, Alexander E, et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for respectable solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; **35**: 27-35.
- 5) Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **109**: 120-129.
- 6) Walsh GL, O'Connor M, Willis KM, et al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective?. *Ann Thorac Surg* 1995; **60**: 1563-1572.
- 7) Hellman S, Wechselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 8-10.
- 8) Yoshino I, Nakanishi R, Osaki T, et al. Postoperative prognosis in patients with non-small cell lung cancer with synchronous ipsilateral intrapulmonary metastasis. *Ann Thorac Surg* 1997; **64**: 809-813.
- 9) Wronski M, Arbit E, Burt M, Galicich JH. Survival after surgical treatment of brain metastases from lung cancer. a follow-up study of 231 patients treated between 1976 and 1991. *J Neurosurg* 1995 **83**: 605-616.
- 10) Mussi A, Pistolesi M, Lucchi M, Janni A, Chella A, Parenti G, et al. Resection of single brain metastasis in non-small-cell lung cancer: prognostic factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; **112**: 146-53.
- 11) Billing PS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; **122**: 548-553.
- 12) Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, Giudicelli R, Regnard JF, Riquet M, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; **119**: 1469-1475.
- 13) Granone P, Margaritora S, D'Andrilli A, Cesario A, Kawamukai K, Meacci E. Non-small cell lung cancer with single brain metastasis: the role of surgical treatment. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2001; **20**: 361-366.
- 14) Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival?. *Ann Thorac Surg* 1996; **62**: 1614-1616.
- 15) Kim SH, Brennan MF, Russo P, et al. The role of surgery in the treatment of clinically isolated adrenal metastasis. *Cancer* 1998; **82**: 389-394.
- 16) Mercier O, Fadel E, de Perrot M, et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **130**: 136-140.
- 17) Ito S, Imai T, Usami N, et al. Surgical treatment for adrenal metastasis from lung cancer. *Kyobu Geka* 2006; **59**: 47-52.

Assessment of surgical treatment for distant metastasis from completely resected non-small cell lung cancer

Tohru Hasumi^{*1}, Nobuyuki Sato^{*2}, Shinichirou Ohta^{*3}, Masami Sato^{*4}, Chiaki Endo^{*5}
Takashi Kondo^{*5}, Hiroyuki Suzuki^{*6}, Hiroyuki Oizumi^{*7}, Masayuki Chida^{*8}
Takao Tsushima^{*9}, Tsutomu Sakuma^{*10}, Yasuki Saito^{*1}

^{*1}Department of Thoracic Surgery, Sendai Medical Center

^{*2}Department of Thoracic Surgery, Aomori Prefectural Hospital

^{*3}Department of Thoracic Surgery, Shizuoka General Hospital

^{*4}Division of Thoracic Surgery, Miyagi Cancer Center

^{*5}Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

^{*6}Department of Surgery I, Fukushima Medical University

^{*7}Department of Cardiovascular, Thoracic and Pediatric surgery, Yamagata University School of Medicine

^{*8}Department of Thoracic Surgery, Ohta-Nishinouchi Hospital

^{*9}Department of General Thoracic Surgery and Cardiovascular Surgery, Hirosaki University Hospital

^{*10}Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University

Background: In recent case reports and limited series, long-term survival has been reported after surgical treatment of a solitary distant metastasis from non-small cell lung cancer (NSCLC). However, the role and indications of surgical resection are still unclear. Our aim is to investigate the prognosis of patients after resection of distant metastases in various sites and to identify characteristics of patients who achieve prolonged survival. Patients and Methods: We retrospectively reviewed patients who had undergone surgical treatments for distant NSCLC metastasis between January 1998 and December 2003, according to the following criteria: primary NSCLC that was completely resected, and distant metastasis that was a solitary (or few) lesion, synchronously or metachronously diagnosed. Results: Thirty-five patients entered the study. Metastasectomy was performed for the following sites: brain (n=17), lung (n=10), adrenal gland (n=6), and chest wall (n=2). Other profiles of metastases were the following: synchronous (n=6, all in the brain), metachronous (n=29), solitary (n=30), and 2-3 lesions (n=5, all in the brain). The overall median survival time (MST) after metastasectomy was 43.1months, and the 2-year survival rate was 68.0%. According to the provisional pathologic stage, excluding the M factor, of the primary tumor, 2-year survival rates of stage I (n=16), II (n=14), and III (n=5) were 86.5%, 53.0%, and 60.0%, respectively. Concerning thoracic lymph node metastasis, patients with pN0 status had a 82.9% 2-year survival (MST: 50.9months) and significantly prolonged survival compared to patients with pN1-2 status (2-year survival: 50.3%, MST: 35.4months). Conclusions: This study suggested that surgical treatment for oligometastatic disease could be considered as an arm of multi-modal therapy in selected patients with early stage primary NSCLC and no lymph node metastases, and might prolong the survival in such cases.