

# 総括報告書

## JCOG0201:「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」

平成 30 年 3 月 27 日

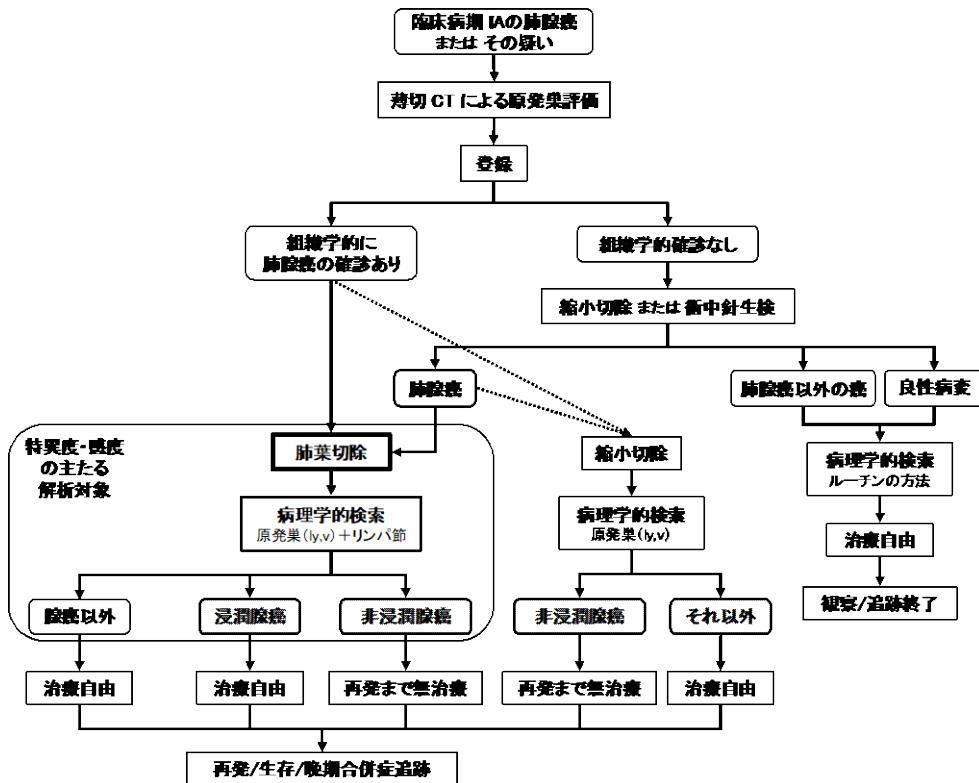
研究事務局: 鈴木 健司(順天堂大学医学部附属順天堂医院 呼吸器外科)

研究代表者: 小池 輝明(新潟県立がんセンター新潟病院 呼吸器外科(当時))

グループ代表者: 渡辺 俊一(国立がん研究センター中央病院 呼吸器外科)

### 0. 試験概要

- 試験の目的: 術前の胸部薄切 (thin section) CT 画像に基づく肺腺癌の質的診断を行い、縮小切除の適応となる病理学的非浸潤性肺腺癌を術前に同定できるかどうかを検討する。
- 対象: 臨床病期 IA 期の肺腺癌、またはその疑いの患者。具体的には、胸部単純写真と造影胸部 CT (conventional) のいずれかもしくは両方で肺腺癌が疑われる(組織診、細胞診の有無は問わない)、造影胸部 CT にて臨床病期 IA (T1N0M0)、病巣の中心部が肺野末梢(外套 2 分の 1)に存在、年齢が 20 歳から 75 歳。
- 評価と治療: 術前に胸部薄切 CT を用いて主病巣の評価を行い、原則、肺葉切除を行う(縮小切除を行った患者は、リンパ節転移の確実な情報がないため、特異度・感度の解析には含めない)。術後の病理検査所見と術前の胸部薄切 CT 所見と比較検討する。
- Primary endpoint: 特異度(病理学的浸潤癌のうち術前胸部薄切 CT により正しく浸潤癌と診断された患者の割合)
- Secondary endpoint: 感度(病理学的な非浸潤癌のうち術前胸部薄切 CT により正しく非浸潤癌と診断された患者の割合)、陽性的中度、陰性的中度、術後早期合併症割合、全生存期間、無再発生存期間、再発形式
- 予定登録数: 約 450 例(病理学的非浸潤癌 50 例、病理学的浸潤癌 400 例が確実と判断されるまで)。登録期間: 1 年、追跡期間: 10 年。



## 1. 背景

臨床病期 I 期の肺癌に対する標準治療は外科切除とされる。推奨されている術式は肺葉切除であり、これはどれだけ小さい肺癌であっても適用される。一方、胸部 CT による検診が普及したこともあり、これまでは術前の胸部 CT における腫瘍径のみで肺切除の方法を決めていたのに対して、画像診断による質的診断を用いて肺切除の方法を決めようとする動きが出てきている。術前の胸部 CT 画像に基づく肺腺癌の質的診断が有用との報告が多くなされるようになり、日常診療でも肺切除量を縮小しようとする方針が多とられてきた。しかしながら、この方法が一般化できるかどうかの検証が全くなされていない現状であったために、胸部薄切 CT の所見(画像的浸潤癌:本試験対象のうち、充実濃度の径/腫瘍最大径 $>0.5$ )から、どの程度病理学的な浸潤性(病理学的浸潤癌:①~④のいずれかひとつ以上を満たさないもの;①腺癌、②リンパ節転移がない、③原発巣におけるリンパ管侵襲がない、④原発巣における血管侵襲がない)が推定できるかを検証するために多施設共同研究として本研究は開始された。

## 2. 試験経過

2002 年 12 月に登録を開始し、順調に登録が進んだ。登録数が 800 を越えた時点で、primary endpoint の解析対象数がおおよそ 600 程度で、予定登録数 450 を大幅に上回っていたが、浸潤癌の登録数が予想を遙かに下回り全体の約 40%となっていることが判明した。これに基づき浸潤癌を予定登録数まで集積するとすれば、全体としておおよそ 1300 例の登録が必要となり、中央判定など現実的な面を考慮すると登録延長は断念するのが妥当であると判断した。よって登録開始から約 1 年半後の 2004/5/21 に登録終了とした(当時は、6 か月以内の登録期間の延長はプロトコル改訂手続き不要であった)。

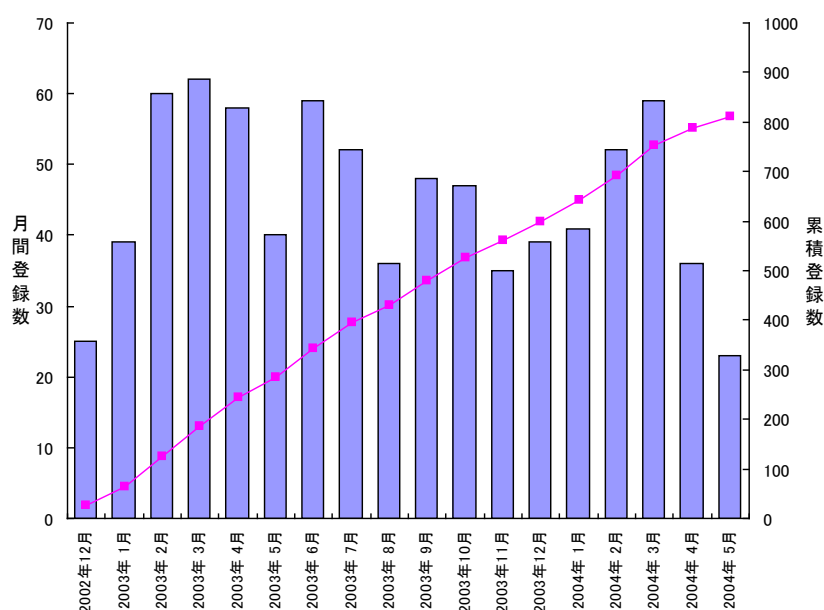
プロトコル改訂は以下の通り

第 1 回:胸部薄切 CT の撮影条件の変更、適格条件(1)肺癌→肺腺癌に修正、病理中央判定委員の追加。

第 2 回:追跡期間延長

## 3. 登録状況

登録ペースは順調であったが、予想よりも浸潤癌の集積が少ない傾向があった。811 例の登録をもって終了した。31 施設から 811 例の登録を得た。



#### 4. 背景因子

全登録例 811 例のうち、716 例 (88.3%) が病理学的に腺癌と診断された。Primary endpoint の解析は肺葉切除腺癌確診例 (545 例) に対し行われた。男性 233 例、女性 312 例で、年齢は 35-75 歳 (中央値 62 歳) であった。

#### 5. 治療経過

肺葉切除が原則であったが、肺葉切除 (二葉切除を含む) は 629 例であり、そのほか肺全摘術 1 例、縮小手術 174 例などであった。

#### 6. プロトコール遵守

プロトコール逸脱は後治療規定不遵守が 7 例に認められた (規定では病理学的非浸潤癌 (以下の①~④をすべてみたすもの; ①腺癌、②リンパ節転移がない、③原発巣におけるリンパ管侵襲がない、④原発巣における血管侵襲がない) 以外であれば後治療は許容された)。7 例はいずれも病理学的非浸潤癌であり、内訳は術後 UFT を投与されていた例が 5 例、術後免疫療法施行が 1 例、術後ゲムシタビン単剤を 4 コース行った例が 1 例であった。

また、肺葉切除前に肺腺癌の確診をすべきところを肺腺癌の診断がないという逸脱が 44 例に認められた。

#### 7. 安全性

術後 30 日以内の死亡は 4 例に認められた。いずれも肺葉切除後の死亡であり 811 例中では 0.5%、肺葉切除 629 例中では 0.6% であった。1 例は死亡後の解剖で肺動脈塞栓が確認され、それによる死亡と考えられた。心筋梗塞が死亡後の解剖で明らかになった 1 例のほか、術後肺動脈塞栓症による肺動脈高血圧症に伴う術後出血がもとで死亡した 1 例、そして術後 7 日目に突然のショック状態となり死亡に至った 1 例があった。

また、術後 5 年 4 か月で肺癌の再発に対して行われた定位照射がもとで晩期の放射性肺臓炎を併発して死亡した 1 例もあった。術後 3 年に肝転移に対して行われた化学療法中に心筋梗塞で死亡した 1 例もあり、後治療による治療関連死とされた。これまでの報告に比べて死亡率は高くなく、本研究は想定範囲内のリスクで実施されたと言える。

術後 30 日以内の早期合併症 (定型項目) としては、Grade 4 の上室性不整脈が 1 人 (0.2%)、Grade 4 の肺塞栓症 (塞栓症) が 4 人 (0.6%)、Grade 4 の手術に関する出血が 2 人 (0.3%) であった。

術後 30 日以内の早期合併症 (非定型項目) は 15 例に認められた。気管支断端瘻が術後 20 日に発症し、その後開窓術を行った 1 例、出血性脳梗塞が術後 1 日と 24 日にそれぞれ発症した例があった。術後 7 時間で発症した心筋梗塞は術後 30 日以内の死亡で記載した 1 例であった。術後 7 日目に突然のショック状態となった患者 (上記の通り) はその後敗血症を発症し、死亡した。術後 3 日目に肝機能障害を発症した患者は自然軽快、術後 3 日目に帯状疱疹を発症した患者は投薬によって改善した。術後 1 日目に非閉塞性虚血性腸炎を発症した患者は自然軽快。術後 17 日目に発症した皮下腫瘍はドレナージで改善、14 日目に発症した創感染もドレナージで改善した。また別に術後 17 日目に乳糜胸を発症した患者は保存的治療で改善。さらに、術後 13 日目に間質性肺炎を発症した患者がいたが、ステロイドパルス療法により軽快している。これら、いずれもこれまでに報告されてきた術後合併症に頻度、種類とも大きな相違はなく、さらに有効性に特別な影響を与えるものではなかった。

#### 8. 有効性

本研究の primary endpoint は特異度である。すなわち、病理学的浸潤癌のうち術前胸部薄切 CT により正しく浸潤癌 (画像的浸潤癌) と診断されていた患者の割合である。画像診断は 3 種類の方法で評価された。腫瘍最大径に対する充実濃度の割合 (C/T 比) は肺野条件、縦隔条件、そして視覚による直感的な評価 (視覚) として決定された。Primary endpoint の解析として、肺葉切除腺癌確診例 545 例の特異度は肺野条件、縦隔条件、視覚で、それぞれ 96.4% (95% CI: 92.3-98.7)、89.8% (95% CI:

84.2–94.0)、93.4%(95% CI: 88.5–96.7)であり、肺野条件が最高値であった。つまり、肺野条件を用いることが、胸部薄切 CT 画像による画像的浸潤癌の診断が病理学的浸潤癌に対して最も特異度が高い評価方法であることが示された。しかし、あらかじめプロトコルで設定していた判断規準である、二項分布に基づく正確な 95%信頼区間の下限が 97%を上回るという規準を満たさず、胸部薄切 CT 画像による画像的診断規準(本試験対象のうち、充実濃度の径/腫瘍最大径 $\leq 0.5$ を画像的非浸潤癌、充実濃度の径/腫瘍最大径 $> 0.5$ を画像的浸潤癌)が妥当であることを示すことはできなかった。

探索的な検討として行った、最大径 2 cm 以下の腫瘍に対する充実濃度の割合について 0.25 をカットオフ値とした同様の検討では、それぞれの特異度は、98.7%(95% CI: 93.2–100.0)、96.2%(95% CI: 89.3–99.2)、100.0% (95% CI: 95.4–100.0)であった。このことから、画像的非浸潤癌の定義を「2 cm 以下の腫瘍かつ腫瘍最大径に対する充実濃度の割合が 0.25 以下」とすることで JCOG 肺がん外科グループのコンセンサスを得た(実際、縮小切除の対象として肺癌を捉えたとき、JCOG0201 の論文報告の時点では腫瘍最大径のカットオフは 2.0 cm にすべきとの意見が多かった)。

一方、2011 年 6 月調査時点(追跡期間中央値 7.1 年)での腫瘍最大径 3 cm 以下かつ腫瘍最大径に対する充実濃度の割合のカットオフ値を 0.5 とした場合の 5 年生存割合は画像的非浸潤癌、画像的浸潤癌でそれぞれ 96.7%と 88.9%であり、画像的非浸潤癌が予後良好であった( $P < 0.001$ , log-rank test)。これをもって予後の観点から、「腫瘍最大径 3 cm 以下かつ腫瘍最大径に対する充実濃度の割合 0.5 以下」を画像的非浸潤癌として良いとの意見もあった。しかし、「画像的非浸潤癌」は、プロトコルに記載されている通り、予後ではなく病理学的な観点から定義されるべきものであること、また術後 10 年間フォローの結果、この定義を満たす集団に肺葉切除しても再発した患者が認められたことから、やはり画像的非浸潤癌の定義を「2 cm 以下の腫瘍かつ腫瘍最大径に対する充実濃度の割合が 0.25 以下」とすることが妥当であるとの判断した(JCOG 肺がん外科グループのコンセンサスも得た)。

なお、primary endpoint の解析対象集団 545 例に対して、secondary endpoint の 1 つである感度、つまり病理学的非浸潤癌のうち画像的非浸潤癌と診断された患者の割合は、肺野条件、縦隔条件、視覚で、それぞれ 30.4%(95% CI: 25.8–35.3)、44.4%(95% CI: 39.4–49.6)、37.0%(95% CI: 32.2–42.1)であり、縦隔条件が最高値となった。

## 9. 考察

術後の病理学的非浸潤癌を術前の胸部 CT で定義して術式を縮小するということを念頭に様々な検討が報告されていたが、本研究がなされるまでは単一施設の後向き研究によるものがほとんどであった。本研究は世界で初めての多施設共同前向き研究として胸部 CT 所見と術後の病理学的所見との関連をみたものであった。本試験の仮説は、「本研究で設定した診断規準に基づく胸部薄切 CT 画像による画像的浸潤癌の診断が、病理学的浸潤癌に対して十分な特異度を有している」であり、「特異度の 95%信頼区間の下限が 97%を上回っている場合、胸部薄切 CT 画像による画像的診断規準は妥当であると判断する」という判断規準であった。結果は前述の通り、本規準を満たすことはできず、画像的非浸潤癌の定義は確立できなかった。しかし、探索的検討から、「腫瘍最大径 2.0 cm 以下の腫瘍でかつ胸部薄切 CT 上の充実濃度の割合が 0.25 以下」を画像的非浸潤癌とすることが妥当であると結論した。

画像診断の方法は主に 3 種類であり、肺野条件での腫瘍最大径に対する充実濃度の割合をとる方法(肺野条件)、縦隔条件での腫瘍最大径に対する充実濃度の割合をとる方法(縦隔条件または腫瘍消失率)、そして肺野条件での視覚による割合の評価(視覚)であるが、本研究ではそれぞれの方法の特徴が明らかになった。肺野条件を用いることで特異度が最大となり、縦隔条件を用いることで感度が最大となる。つまり肺野条件を用いることで病理学的に浸潤癌とされる患者のうち、画像的非浸潤癌と診断される割合が最低になり、過小治療を避けることができるため臨床的には肺野条件を用いる事が妥当と考えられた。つまり、術前に非浸潤癌と診断された腫瘍に縮小切除が適応されたが、実際には浸潤癌であった場合は非完全切除につながり、予後が損なわれる可能性が高いので、

この患者数が最低となる肺野条件での診断は臨床的に受け入れやすいといえる。一方、非浸潤癌を可能な限りの確に非浸潤癌と診断するには縦隔条件での診断が良いということになる。

## 10. 結論と今後の方針

本試験の結果に基づく最終的な胸部薄切 CT による画像的な非浸潤癌の定義は「腫瘍最大径 2.0 cm 以下かつ肺野条件の評価において腫瘍最大径に対する充実濃度の割合が 0.25 以下」とした。本試験で設定された定義に基づき、その後 2 つの臨床試験が行われた。JCOG と WJOG との共同研究として行われた JCOG0804/WJOG4507L (UMIN-CTR [www.umin.ac.jp/ctr/] No.UMIN000002008) と JCOG0802/WJOG4607L (UMIN-CTR No.UMIN000002317) である。前者は画像的な非浸潤癌に対して部分切除を施行し、無再発生存期間を検証するものであり、後者は画像的な非浸潤を除いた肺癌に対して標準治療とされた肺葉切除に対して試験治療である区域切除が予後の観点から非劣性であり、かつ呼吸機能が有意に良好であるかどうかをランダム化比較試験として検証したものである。欧米でも同様の臨床試験が行われているが、JCOG0201 本研究が日本のオリジナルであり、本研究に基づく JCOG0804/WJOG4507L 研究は日本独自のものとして報告されている。

JCOG0201 の結果は以下の論文として報告されている。

1. Suzuki K, Koike T, Asakawa T, Kusumoto M, Asamura H, Nagai K, Tada H, Mitsudomi T, Tsuboi M, Shibata T, Fukuda H, Kato H. A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological non-invasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (JCOG0201). J Thorac Oncol 2011; 6: 751-6.
2. Asamura H, Hishida T, Suzuki K, Koike T, Nakamura K, Kusumoto M, Nagai K, Tada H, Mitsudomi T, Tsuboi M, Shibata T, Fukuda H. Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201. J Thorac Cardiovasc Surg 2013; 146(1): 24-30.

## 11. その他の考察

肺癌に対する治療は、早期の小型の肺癌であっても肺葉切除が基本となってきた。その理由は 1995 年に報告された米国 Lung cancer study group によるランダム化比較試験によって肺葉切除が縮小切除を有意に上回るとされたためであった。それに対して世界中で多くの施設が縮小切除の妥当性について検証を試みていた。その流れは大きく分けて二つに分かれる。癌の悪性度に関するある一定の規準を設けて、それを満たす腫瘍に対して縮小切除を用いるという流れと、癌の悪性度によらず縮小切除を適応するという流れである。それぞれにメリットがあり、デメリットもある状況であるが胃癌や大腸癌などの他がん種でも癌の悪性度に応じて治療の侵襲性を規定している流れがあり、肺癌にも同様のニーズがあった。しかしながら肺癌においては消化管癌における内視鏡に相当する診断機器がなく、癌の悪性度すなわち病理学的浸潤度は術後の病理検査によってのみ判明する状況であった。この状況において 1990 年台の後半に胸部薄切 CT が使用可能となり、その所見によって病理学的な浸潤性が予測できるという報告が相次いだ。一方で、その画像診断の信頼性に関する報告は皆無であり、本研究が行われることになったのである。本研究では画像診断を各施設の判断規準に依ったものと中央判定したものと 2 種類の情報を収集し検討したが、中央判定で判明したことは、各施設の判定が予想以上にばらつきの大きいものであるということであった。およそ C/T 比のカットオフ値を 0.5 としているとは思えない施設も見られた。そのために本研究の主たる解析は中央判定によって得られた所見に基づくものによって行った。