

# 非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法

豊岡 伸一

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器・乳腺内分泌外科学

キーワード：非小細胞肺癌，外科治療，術後補助化学療法

## Adjuvant chemotherapy for non small-cell lung cancer

Shinichi Toyooka

Department of General Thoracic Surgery and Breast and Endocrinological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

### 緒言

肺癌は、本邦さらには世界的に癌死の死因第一位である。肺癌に対する根治的な治療は現在のところ外科切除が望ましく、特に非小細胞肺癌の臨床病期 stage I-II期と一部の stage III期の症例では外科手術が基本となり、その後、病理病期によって補助療法を行うことがある。術後補助療法の主体は補助化学療法であるが、本邦では病理病期 IA期と IB期の肺腺癌に対して Tegarur/Uracil が推奨されている。また病理病期 II-III期の非小細胞肺癌については、主に欧米のデータをもとにシスプラチン併用療法が術後補助療法として推奨されている。今後であるが、現在、進行非小細胞肺癌に対し分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬などの新しい薬剤の効果が示されており、術後補助療法としても導入される可能性がある。本稿では非小細胞肺癌の術後補助化学療法についての現状と今後について述べる。

### 非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法の歴史とエビデンス

肺癌には大別して非小細胞肺癌と小細胞肺癌に分けられる。肺癌の根治を目指すためには、早期発見と外科治療による根治手術が重要であるが、根治手術後の再発の有無は予後を左右する大きな因子である。そのため、特に切除可能な症例が比較的多い非小細胞肺癌において外科治療後の補助化学療法が注目されてきた。図1に現在まで行われてきた、非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法の代表的な臨床試験を示す。海外で行われたシスプラチン (CDDP) 併用療法の有用性を検討する臨床試験が積極的に行われ有用性を示すことができない試験もあったが (表1)<sup>1-5)</sup>、メタアナリシスの結果も踏まえ最終的に CDDP 併用療法が手術単独と比較して有意に予後を改善することが示された<sup>6)</sup>。中でも VNR+CDDP 併用療法が中心的なレジメンとして使用されている。海外で行われた主なプラチナ併用の術後化学療法について表に示した (表1)。特に International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) 試験<sup>2)</sup>、JBR.10試験<sup>4)</sup>、Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) 試験<sup>5)</sup>において CDDP

平成30年1月21日受理

〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1

電話：086-235-7265 FAX：086-235-7268

E-mail：toyooka@md.okayama-u.ac.jp

### ◆プロフィール◆



平成6年4月 岡山大学医学部 第二外科  
 平成6年9月 三豊総合病院 外科 研修医  
 平成13年3月 岡山大学大学院医学研究科修了  
 平成11年9月 米国テキサス大学サウスウエスタンメディカルセンター ハマン癌センター  
 ポストドクトラルフェロー  
 平成14年7月 岡山大学医学部附属病院 第二外科 医員  
 平成14年9月 香川県立中央病院 外科 医員  
 平成15年9月 国立がんセンター東病院 胸部外科  
 平成16年5月 岡山大学医学部附属病院 呼吸器外科 医員  
 平成16年10月 岡山大学医学部・歯学部附属病院 呼吸器外科 助手  
 平成19年4月 岡山大学医学部・歯学部附属病院 呼吸器外科 助教  
 平成23年4月 岡山大学病院 呼吸器外科 講師  
 平成25年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床遺伝子医療学 教授  
 平成29年6月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器・乳腺内分泌外科学 教授

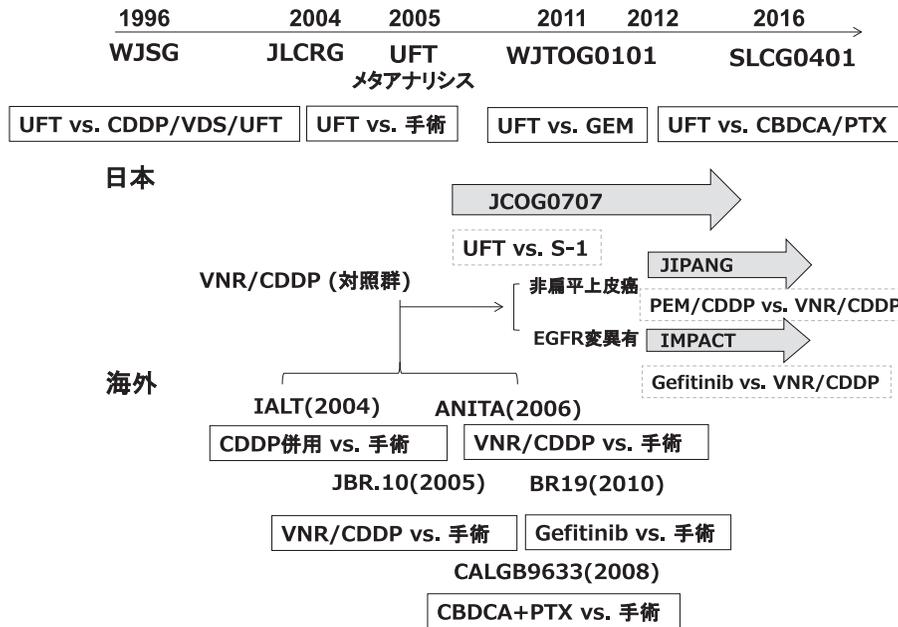


図1 非小細胞肺癌術後補助化学療法の臨床試験

UFT, Tegafur/Uracil; CDDP, シスプラチン; VDS, ビンデシン; MMC, マイトマイシンC; EPT, エトポシド; VNR, ビノレルビン; VBL, ビンブラスチン; CBDCA, カルボプラチン; PTX, パクリタキセル; GEM, ジェムシタビン; WJSG, West Japan Study Group; JLCRG, Japan Lung Cancer Research Group; WJTOG, West Japan Thoracic Oncology Group; SLCG, Setouchi Lung Cancer Study Group; JCOG, Japan Clinical Oncology Group; JIPANG, Japan Intergroup Trial of Pemetrexed Adjuvant Chemotherapy for completely resected Non-squamous Non-small cell lung cancer; IMPACT, Iressa for Mutation Positive against Adjuvant Chemotherapy Trial; IALT, International Adjuvant Lung Cancer Trial; Adjuvant Navelbine International Trialist Association, ANITA; Cancer and Leukemia Group B; GALGB.

表1 海外におけるプラチナ併用術後補助化学療法

試験名	ALPI	IALT	BLT	JBR.10	ANITA	CALGB9633
報告年	2003	2004	2004	2005	2006	2008
対象病期	I~IIIA	I~IIIA	I~III	IB, II	IB~IIIA	IB
症例数	1,209	1,867	381	482	840	344
治療内容	CDDP+VDS+MMC	+ETP(57%) +VNR(27%) +VBL(11%) +VDS(6%)	CDDP+MMC+IFM/VBL CDDP+VDS/VNR	CDDP+VNR	CDDP+VNR	CBDCA+PTX
観察期間 中央値(月)	64.5	56	34.6	5.1年	76	74
HR [95%CI]	0.96 [0.81-1.13]	0.86 [0.76-0.98]	1.02 [0.77-1.35]	0.69 [0.52-0.91]	0.80 [0.66-0.96]	0.83 90%CI [0.64-1.08]
p値	0.589	< 0.03	0.90	0.009	0.017	0.12
5生の差(%)	3	4.1	-2(2y)	15	12.9	2

CDDP, シスプラチン; VDS, ビンデシン; MMC, マイトマイシンC; EPT, エトポシド; VNR, ビノレルビン; VBL, ビンブラスチン; CBDCA, カルボプラチン; PTX, パクリタキセル; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

併用の術後補助療法の有用性が証明された。CDDPを使用した5つの補助化学療法でのメタアナリシスにおいてもCDDP併用による術後補助化学療法は5年生存率を5.4%改善することが示された<sup>7)</sup>。中でもサブセット解析としてビノレルビン(VNR)+CDDP併用療

法に限った解析では全体で5年生存率を8.9%改善していた<sup>7)</sup>。さらに、病期毎の解析では病理病期I期では予後は改善されなかったが、病理病期II-III期では10%以上の改善を認めた<sup>7)</sup>。なお、カルボプラチン(CBDCA)はCDDPと同様、プラチナ製剤であり、

CBDCA とパクリタキセル (PTX) による術後補助療法の有用性が病理病期 IB 期の非小細胞肺癌において検討されたが、外科手術単独と比較し生存延長効果は認められなかった<sup>8)</sup>。以上のことから海外のデータが主であるが、病理病期 II-III 期の非小細胞肺癌に対して VNR+CDDP 併用による術後補助療法が標準治療として考えられている。

一方、本邦では経口薬である Tegafur/Uracil (UFT) について有効性を検証する臨床試験が行われてきた。和田らの West Japan Study Group (西日本肺癌手術補助化学療法研究会, WJSG) により、病理病期 I-III 期を対象に、CDDP+VDS+UFT 群, UFT 群, 手術単独の 3 群についての比較試験が行われ、5 年生存率で UFT 群は 64% と手術単独群の 49% と比し、有意に良好であった<sup>9)</sup>。また、Japan Lung Cancer Research Group (日本肺癌術後補助化学療法研究会, JLCRG) において病理病期 I 期の肺腺癌に対する UFT の効果を検討する第 III 相試験が行われ、全体では 3% (85%→88%), stage IB 期 (T > 3 cm) においては 11% (74%→85%) の予後延長効果が認められた<sup>10)</sup>。さらに 2,003 例によるメタ解析の結果では全体で 5% (77%→82%) の 5 年生存率の改善を認め、UFT の有効性が確認された<sup>11)</sup>。ただ、これらの結果の元になった症例の組織型は、肺腺癌 1,679 例、扁平上皮癌 299 例、その他 25 例であり非腺癌の症例は少数であることから非腺癌においては有用性が確立されていないと考えられている<sup>11)</sup>。2010 年から運用を開始した第 7 版の TNM 分類では T1 が細分化され、2 cm 以下の T1a と 2 cm から 3 cm の T1b に分類された。この第 7 版に基づいて腫瘍径が 3 cm 以下の病理病期 IA 期に限ったメタアナリシスでは T1a では UFT の有効性はなかったが、T1b でオペ単独群と比較し UFT 群が有意に生存を延長した<sup>12)</sup>。この結果により、病理病期 IA 期の非小細胞肺癌症例、特に腫瘍径が 2 cm より大きく、3 cm 以下の症例に対し UFT が有効であることが示された。その他、UFT を含んだ非小細胞肺癌術後補助療法の第三相試験として病理病期 IB-III A 期を対象とした UFT とジェムシタピンの比較試験 [西日本胸部腫瘍臨床研究機構 (WJTOG) 0101 試験]、同じ対象群に対する UFT と PTX+CBDCA 併用療法の比較試験 [瀬戸内肺癌研究会 (SLCG) 0401 試験] が終了しているがまだ論文発表はされていない。なお、Japan Clinical Oncology Study Group (日本臨床腫瘍研究グループ, JCOG) による病

理病期 IA 期 (T1b のみ) および IB 期に対する UFT と Tegafur/Gimeracil/Oteracil (TS-1) の第三相試験 (JCOG0707 試験) が症例の集積を終えている。

また、2017 年から、TNM 分類は第 8 版となっており、T 因子はさらに細分化され腫瘍の全体径ではなく腫瘍の浸潤性増殖を示す部分の径が考慮されることになっている。TNM 分類は複雑化しているが、あくまで今までのエビデンスの確立は臨床試験が設定された時の病期のものであり、この事実を考慮して術後補助療法を考える必要がある。

### 非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法の今後

以上のように非小細胞肺癌術後の術後補助化学療法の有用性が臨床試験により確立されてきた。いうまでもないが、術後補助化学療法が効果を示す可能性がある病変は Bulky な腫瘍ではなく微小転移巣ということになる。また、手術により根治している症例も早期であればあるほど割合が高いため、強力すぎる化学療法が施行された場合、治療関連死などの有害事象により治療自体が生存に負の影響を与える可能性がある。CDDP 併用の術後補助療法が病理病期 II-III 期では有用であったが、病理病期 I 期では有用性を示していないのはこのような理由が一因であろう。そのためには術後補助化学療法を行う症例選択と治療薬選択が重要となってくる。前者は、微小転移の存在を術後に見つけることが鍵になるが、例えば、完全切除を行っても微小病変が残っている場合、癌由来の cell free DNA (cfDNA) を検出することにより症例選択ができる可能性がある。現在、cfDNA を検出するリキッドバイオプシーの技術が向上しており、術後のスクリーニングとしての臨床応用が望まれる。後者の治療薬選択については、がんのゲノム変異に基づく薬剤の選択などが一つの方向性であり、本邦ではその一例としてヒト上皮成長因子受容体遺伝子 (EGFR) の変異症例に対して EGFR チロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブと VNR+CDDP 併用療法の第三相試験が行われている (Iressa for Mutation Positive against Adjuvant Chemotherapy Trial, IMPACT 試験)。なお、Goss らにより行われた EGFR 遺伝子変異による症例選択を行わないゲフィチニブと手術単独の比較試験 (BR19 試験) ではゲフィチニブの有用性は認められなかった<sup>13)</sup>。また、組織型による症例選択の例として、非扁平上皮癌に対するペメトレキセド+CDDP 併用療法と VNR

+CDDP 併用療法の臨床試験が実施されている (Japan Intergroup Trial of Pemetrexed Adjuvant Chemotherapy for completely resected Non-squamous Non-small cell lung cancer, JIPANG 試験)。さらに、最近では進行肺癌に PD-1 阻害剤など免疫チェックポイント阻害薬の有用性が、二次治療、一次治療の両方において示されている<sup>14,15)</sup>。今後、肺癌術後補助療法における免疫チェックポイント阻害薬のエビデンスの確立が待たれる。

## 終わりに

上述のごとく肺癌の術後補助化学療法における課題は、新しい技術や薬剤の登場によりむしろ増加している。ただ、これらの課題の解決は予後の改善に直結するものであるため早急に取り組む必要がある。また、高齢者に対する肺癌手術の機会も増えており、高齢者に対する安全かつ効果的な術後補助化学療法を開発していくことも重要であろう。多角的な視点から課題を解決し、肺癌の治療成績の向上を目指すことが肝要である。

## 文 献

- 1) Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crino L, Giaccone G, et al. : Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* (2003) 95, 1453-1461.
- 2) Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, et al. : Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* (2004) 350, 351-360.
- 3) Waller D, Peake MD, Stephens RJ, Gower NH, Milroy R, et al. : Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer : the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* (2004) 26, 173-182.
- 4) Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, et al. : Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* (2005) 352, 2589-2597.
- 5) Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, et al. : Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]) : a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* (2006) 7, 719-727.
- 6) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, et al. : Lung adjuvant cisplatin evaluation : a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* (2008) 26, 3552-3559.
- 7) Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, Shepherd FA, Rosell R, et al. : Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer : subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol* (2010) 5, 220-228.
- 8) Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, et al. : Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer : CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* (2008) 26, 5043-5051.
- 9) Wada H, Hitomi S, Teramatsu T : Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. *West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. J Clin Oncol* (1996) 14, 1048-1054.
- 10) Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, et al. : A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* (2004) 350, 1713-1721.
- 11) Hamada C, Tanaka F, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, et al. : Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (2005) 23, 4999-5006.
- 12) Hamada C, Tsuboi M, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, et al. : Effect of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil on survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer : an exploratory analysis from a meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Thorac Oncol* (2009) 4, 1511-1516.
- 13) Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I, Tsao MS, Masters GA, et al. : Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer : results of the NCIC CTG BR19 study. *J Clin Oncol* (2013) 31, 3320-3326.
- 14) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, et al. : Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* (2015) 373, 123-135.
- 15) Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, et al. : Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* (2016) 375, 1823-1833.