

肺がん術後補助療法

小池輝明

新潟県立がんセンター新潟病院 呼吸器外科

Teruaki Koike

Niigata Cancer Center Hospital

Division of Chest Surgery

はじめに

非小細胞がんに対する術後補助化学療法の試みは 1960 年代より行われていたが、抗腫瘍効果の著しい抗がん剤が開発されていなかったことから芳しい結果は得られず、臨床試験のメタアナリシスでも術後補助化学療法の有効性は証明できなかった。¹⁾ 同様に、術後補助放射線治療もメタアナリシスで有効性が証明できなかったことから、²⁾ 2003 年度版の肺癌診療ガイドラインでは、非小細胞がんに対する術後補助化学療法は推奨グレード C、I・II 期に対する術後放射線治療は推奨グレード D、III 期に対しては推奨グレード C と規定³⁾ されており、術後補助療法は標準治療としては認知されていなかった。

JCOG 臨床試験

班員として症例を登録している Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 肺がん外科グループの臨床試験について考察した。JCOG の術後補助化学療法に関しては、非小細胞がんでは 2 臨床試験、小細胞がんでは 1 臨床試験の計 3 臨床試験で終了し、結果が報告されている(表 1)。JCOG8601 は完全切除、病理病期 III 期、非小細胞がんを対象として、シスプラチン+ビンデシンの補助化学療法群と手術単独群を比較した III 相比較試験で、1986 年に開始され 1991 年に終了したが、補助化学療法の有効性は証明されなかった。試験を開始した 1986 年当時の TNM 分類は第 III 版を使用し、病期 III 期には周囲臓器浸潤による T3 症例と N2 症例が含まれ、予後不良な N2 症例が化療群に多数含まれていたことから、完全切除の pN2 症例を対象としてシスプラチン+ビンデシンの補助化学療法群と手術単独群を比較する III 相比較試験(JCOG9304)が企画された。登録目標 200 例で 1994 年に開始したが、研究途中で新規抗がん剤が発売されたことからシスプラチン+ビンデシンの化学療法レジメンに興味が失われて登録が予定数に達せず 1998 年に試験は終了したが、補助化学療法の有用性は証明されなかった。

病理病期 I 期の腺癌に対して、日本肺癌術後補助化学療法研究会が行った UFT 投与群と手術単独群の比較試験で UFT 投与の有効性が証明され、⁴⁾ 更に UFT を使用した 6 つの臨床試験のメタアナリシスの結果、腫瘍径 2cm 以上の病期 IA と IB 期で UFT の有効性が示唆され、⁵⁾ 2005 年版の肺癌診療ガイドラインでは術後病期 IB 期肺癌・完全切除例の術後補助化学療法は推奨グレード B に変更された。⁶⁾ 現在、本邦では IB 期の術後補助化学療法として標準的に使用されている UFT を術後補助

化学療法に使用する症例を対照群とし、消化器疾患で有用性が高く評価され肺癌に対しても効果の期待できるTS-1を試験治療群としたⅢ相比較試験が企画されて、2008年11月10日登録が開始した。一方、小細胞肺癌に関しては病理病期Ⅰ・Ⅱ・ⅢA期完全切除例を対象としてシスプラチン+エトポシドの術後化学療法を4週サイクルで4コース施行するⅡ相試験を1991年より開始し、1996年に終了した。62例が登録され、3生率61%、5生率57%で、病期別の5生率はⅠA期73%、ⅠB期67%、Ⅱ期38%、Ⅲ期39%であった。現在、小細胞がん手術症例は肺癌手術の約3~5%と対象症例数が少数であることから今後、新たな臨床試験を企画することは症例数の関係から困難な状況である。

新潟がんセンターにおける術後補助療法の現状

術後補助化学療法については、非小細胞肺癌ではⅠA期では施行せず、ⅠB期はUFTを2年間服用、Ⅱ・Ⅲ期ではカルボプラチン+ジュムザールを4週サイクルで3コース施行している(表2)。小細胞肺癌ではシスプラチン+イリノテカンを4週サイクルで3コース施行している。また、pT3の周囲臓器浸潤症例は放射線治療を追加している。

非小細胞肺癌でカルボプラチン+ジュムザールを選択したのは外来での化学療法も考慮してプラチナ製剤としてはカルボプラチンを選択し、新規抗がん剤としては脱毛を避ける患者が多いことからジュムザールを選択した(表3)。⁷⁾ 2004年1月から2007年12月までの完全切除52例に投与し、完遂率88.5%で、28例(60.3%)では2ないし3コースのday1投与を外来で施行した。有害事象は血液毒性が主で、3年全生存率89.4%、無再発生存率45.8%であった。カルボプラチン+ジュムザールのレジメンは患者への負担が少なく、術後の病態でも使用可能なレジメンであるが、効果に関しては今後の検討を要する。

小細胞肺癌に関しては、術前に小細胞がんの診断が確定する症例は少ない。通常、小細胞がんと診断された場合には術前化学療法を先行する症例が多いが、臨床病期ⅠA期症例では切除を先行する場合もある。1991年から2005年の15年間に経験した小細胞肺癌手術58例を対象として検討すると、術前確定診断は8例のみであった(表4)。⁸⁾ 化学療法のレジメンに関しては、2003年まではシスプラチン+エトポシドを使用していたが、進行小細胞がんに対するシスプラチン+イリノテカンの有用性が報告(JCOG9511)⁹⁾ されて以来、レジメンを変更した。術後3年以上無再発で生存した21例に関しては、その後の経過観察中に再発した症例を経験していないことから、小細胞肺癌症例に関しては、術後3年以内の厳重な経過観察が必要と考えられた。

まとめ

肺癌術後補助療法に関しては、2003年肺癌診療ガイドラインでは推奨グレードC、またはDとされていたが、大規模な臨床試験で有用性が示されたことから2005年の肺癌診療ガイドラインで非小細胞肺癌の病理病期ⅠBからⅡ、ⅢA期症例に関しては推奨グレードBと変更された。JCOG肺癌外科グループの術後補助療法の臨床試験を振り返るとともに、新潟がんセンターでの術後補助療法の現状を示した。

引用文献

- 1) Non-small Cell Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899-909.
- 2) PORT meta-analysis trialists group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352:257-63.
- 3) EBM の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班 編集. 肺癌診療ガイドライン (2003 年班). 東京:金原出版 2003 年
- 4) Kato H, Ichinow Y, Ohta M, et al. A randomized trial for adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004; 350:1713-21.
- 5) Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4999-5006.
- 6) 日本肺癌学会 編集. 肺癌診療ガイドライン(2005 年班). 東京:金原出版 2005 年
- 7) 本野 望、吉谷克雄、大和 靖、他. 非小細胞肺癌に対する補助化学療法(GEM+CBDCA 療法) 肺癌 2008;48:457.
- 8) 本野 望、吉谷克雄、大和 靖、他. 小細胞肺癌における治療成績 *Gen Thoracic Cardiovasc Surg* 2008; 56(supple):208
- 9) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346:85-91.

表1. JCOG 術後補助療法 臨床試験

NSCLC 関係

- * JCOG 8601 Ohta M, et al.
Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Stage III Non-small-cell Lung Cancer.
J Thoracic Cardiovascular Surg. 1993; 106: 703-708.
- * JCOG 9304 Tada H, et al.
A randomized trial comparing adjuvant chemotherapy versus surgery alone for completely resected pN2 non-small cell lung cancer
Lung Cancer 2004; 43: 167-173.
- * JCOG 0707
病理病期(T1>2cm)非小細胞肺癌完全切除例に対する術後補助化学療法の臨床第Ⅲ相試験
完全切除後に UFT 投与(2年間)と TS-1 投与(1年間)の比較試験
予定登録数 960名、登録期間 3年、追跡期間 5年、2008年11月10日 登録開始

SCLC 関係

- * JCOG 9101 Tsuchiya R, et al.
Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: The Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101)
J Thoracic Cardiovascular Surg. 2005; 129: 977-83.

表2. 術後補助療法(新潟がんセンター)

	非小細胞がん	小細胞がん
病理病期 I A	—	CDDP+CPT11
I B	UFT	— " —
II	CBDCA+GEM	— " —
III	— " —	— " —

pT3 症例には補助放射線治療を追加

表3. 非小細胞肺癌 術後補助化学療法

カルボプラチン(AUC 5、day8)+ジユムザール(1000mg/m²、day1,8)
4週間毎×3コース

対象症例: 52例(非小細胞肺癌、完全切除)
病理病期Ⅱ期 20例、Ⅲ期 32例、

期間: 2004/01-2007/12の切除症例

完遂率: 88.5%

有害事象(gradeⅢ・Ⅳ): 好中球減少 56%
血小板減少 23%

予後: 3年OS 89.4%

3年DFS 45.8%

表4. 小細胞肺癌 治療成績

期間: 1991/01-2005/12の小細胞肺癌 手術症例

対象症例: 58例

術前化学療法	8例	術前診断(+)で術後も追加
術後化学療法	41例	原則として術後化学療法施行
手術単独	15例	諸事情にて手術のみ

根治度: 完全切除 49例(84.5%)

化学療法レジメン:

2003年以前 シスプラチン(80mg/m², day1)+エトポシド(100mg/m², day1,2,3)
4週間毎×4コース

2004年以降 シスプラチン(60mg/m², day1)+イリノテカン(60mg/m², day1,8,15)
4週間毎×4コース

予後:	臨床病期	5生率	病理病期	5生率
	I期(N=42)	61.7%	I期(N=34)	63.9%
	II期(N=4)	75.0%	II期(N=8)	50.0%
	III期(N=9)	33.3%	III期(N=5)	40.0%