

## 原発性肺癌の術後補助化学療法～エビデンスの蓄積～

(文責 呼吸器外科 園部 誠)

### ■はじめに

完全切除された非小細胞肺癌(NSCLC)においても再発は稀ではなく、手術例の約 3 分の 1 で再発を生じている。手術時に各種画像検査にて検出されない微小な転移が存在し、それが術後に増大し「再発」として捉えられていると考えられる。このような微小な転移の制御により再発率を低下させ、予後の改善を目指すべく術後補助化学療法の研究が行われてきた。

### ■I 期肺癌に対する術後補助療法

本邦において、完全切除された肺癌に対する術後 UFT (テガフル・ウラシル配合剤) の内服の効果が検証されてきた。西日本肺癌手術の補助化学療法研究会(WJSG)の第二次研究では、完全切除された病理病期 I 期～III 期の非小細胞肺癌を対象に、手術単独群を control arm として、UFT 群、CDDP+VDS+UFT 群の効果が検討され、5 年全生存率において手術単独群 49.0%、UFT 群 64.1%と有意に良好な成績を示した。その後の UFT を用いた術後補助化学療法の研究にて、I 期肺癌への効果が強く示唆された。日本肺癌術後補助化学療法研究会(JLCRG)により、完全切除された病理病期 I 期肺癌を対象に、手術単独群と UFT 2 年間の UFT 250 mg/m<sup>2</sup> を内服する群との比較試験が行われた。手術単独群の 5 年生存率 85.4%に対して UFT 内服群の 5 年生存率は 87.9%と有意に良好であった。その効果は pT2 の stage IB 期で著明であり、手術単独群と比較して UFT 内服群は 11.4%の 5 年生存率の向上を示した。その後 UFT を用いた 6 つの試験のメタアナリシスで、pT1b (腫瘍最大径が 2 cm を越える) の stage IA の肺癌においても、手術単独群と比較して UFT 内服群で癌死亡リスクが Hazard ratio にして 0.62 (95%信頼区間 0.42 - 0.90) に減少することが明らかにされた。

米国にて行われた、病理病期 IB 期 NSCLC を対象に、手術単独群とカルボプラチン(CBDCA)+パクリタキセル(PAC)投与群とを比較した CALGB9633 試験は化学療法による予後改善効果を示すことができなかった。

これらの結果から、日本においては、腫瘍最大径 2 cm を越える IA 期、および IB 期の非小細胞肺癌完全切除例に対しては、UFT 内服による術後補助化学療法が標準的治療として推奨されている。

### ■II 期、III 期肺癌に対する術後補助療法

1995 年の Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group によるメタアナリシスでは、有意差はないものの術後補助化学療法により 5 年生存率で 5%の予後改善効果が示され、以後複数の大規模な第 III 相試験が行われた。しかし病理病期 I 期～III 期 NSCLC を対象に、手術単独群とシスプラチン(CDDP)ベースの化学療法(+放射線照射はオプション)施行群とを比較した 5 つの試験 (ALPI, BLT, IALT, JBR.10, ANITA)によるメタアナリシス (LACE、計 4,584 人の患者) では、5 年生存率で 5.4%の有意な改善が示され、病期ごとの解析では、II 期、III 期にて効果がみられることが示

された。そのうち手術単独群と CDDP+ビノレルビン(VNR)投与群との比較が評価された 1,888 人の患者の解析では 5 年生存率で 8.9%の改善が示され、その効果はやはり II 期、III 期で認められた。

この結果を受け、現時点では II 期、III 期に対する CDDP ベース、特に CDDP+VNR による術後補助化学療法が有効であり、施行が推奨されている。しかし、本邦患者では II 期、III 期に対する CDDP ベースの術後補助化学療法の信頼に足る研究に乏しく、また CDDP ベースの治療には、1%前後の治療関連死があるため、至適レジメンや安全性の担保については更なる研究が必要である。

#### ■本邦において、今後の結果が待たれる第 III 相試験

I 期 NSCLC の術後補助化学療法においては、JCOG 0707「病理病期 I 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」が現在実施中である。この試験では、最大腫瘍径 2 cm を越える IA 期および IB 期完全切除例を対象として、標準的治療の UFT 250 mg/m<sup>2</sup> の 2 年間の内服を control arm、S-1(テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤) 80 mg/m<sup>2</sup> の 1 年間の内服を experimental arm とし、その有用性を検証する試験である。S-1 の内服が、UFT 内服に比較して更なる生存率上乗せ効果を有するかどうか、また UFT 内服の効果が得られにくいと考えられる扁平上皮癌に対しても S-1 が生存率の上乗せ効果を示すかどうか、が明らかにされるものと期待される。

完全切除 IB 期～IIIA 期 NSCLC を対象とした、「非小細胞肺癌補助化学療法としてのカルボプラチン+パクリタキセル vs. UFT による多施設共同第 III 相試験」(SLCG 0401)の結果が 2016 年に公表される予定である。外来での投与が容易な CBDCA+PAC の術後補助化学療法における意義を示すことができるかどうか、注目される。

現在実施中の II 期、III 期 NSCLC に対する術後補助化学療法の第 III 相試験として、上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性の完全切除 II 期、III 期 NSCLC を対象とした「非小細胞肺癌完全切除後 II-III 期の EGFR 変異陽性例に対するシスプラチン+ビノレルビン併用療法を対象としたゲフィチニブの術後補助化学療法のランダム化第 III 相試験」(WJOG6410L)がある。過去にゲフィチニブを術後補助療法に使用する試験が日本および海外にて開始されたもののいずれも中止となり、建設的な結論は得られていない。WJOG6410L 試験は、分子標的薬の術後補助化学療法における意義を明らかにし得る試験として注目される。

また、「完全切除非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペトレキセド+シスプラチン併用療法とビノレルビン+シスプラチン併用療法のランダム化比較第 III 相試験」(JIPANG 試験)が 2011 年より開始された。この試験では、非扁平上皮癌に対して有効性の高いペトレキセド(PEM)の術後補助化学療法における効果を検証する。忍容性の高い PEM の有効性が示されれば、「病巣は切除されており『治療』している可能性もある状態で、約 1%の治療関連死という危険と、およそ 10 人に 1 人しか実際には治療が有効ではない、しかしその 10 人中の 1 人にどの患者が該当するかは分からない」という「術後補助化学療法」のシチュエーションにはふさわしい薬剤を使用できることになる。