

## 肺癌術後補助療法について

京都大学医学研究科呼吸器外科 毛受 暁史

2020年5月20日

肺癌術後療法については、2004年以降、その有用性が報告されるようになった。加藤らによる2004年の本邦からの報告では、2 cm以上のIA期およびIB期(現在の第8版では、IIA期相当も含む)の肺腺癌完全切除例に対して経口ウラシルテガフル剤投与により、HR0.48と有意な再発率低下および生存期間の延長が認められた。

またもう少し進行期な症例に対しては、International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) 試験やJBR.10 試験、Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)試験などで、病理病期II期以上の症例に対する術後補助療法の生存期間延長効果が認められた。これらの試験を含む大規模なシスプラチンベースの比較試験に登録された4,584例の2008年発表のメタアナリシス(Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE))では、全体の死亡に対するHazard Ratioは0.89(0.82-0.96)であり、シスプラチン併用化学療法による生存期間の有意な延長が報告された。またそれらのサブグループ解析では、シスプラチンと併用する薬剤としてビノレルビンのみが有意な延命効果を示し、II期およびIII期における有意な予後改善を認めた(II期:43%→54%、III期:25%→40%)が、IB期では改善傾向のみ、IA期に至っては、予後悪化の傾向がみられた。

これらの結果を元に、肺癌治療ガイドライン(2018年版)では、術後病理病期IA-IIA期では経口ウラシルテガフル剤投与が推奨され、II-III A期の完全切除例に対してシスプラチン併用補助化学療法の使用が強く推奨されている。これに従い当院の実臨床においても、患者の術後全身状態を考慮しつつ、投与可能な症例に対しては、UFT/TS-1術後内服や、シスプラチン+ビノレルビン併用化学療法4コースを標準治療として施行している。

LACE解析の発表から12年の年月が経過したが、ようやく新たな知見が追加されそうである。当院も参加して本邦で行われたJIPANG試験(症例登録、2012-2016年)である。病理病期II-III A期非小細胞肺癌の完全切除例に対する術後補助化学療法におけるシスプラチンとペメトレキセド併用療法(CP群)とシスプラチンとビノレルビン併用療法(CV群)との間で優越性を検証したランダム化比較試験である。最近になり、ようやくその結果がESMOやASCOで発表されてきている。詳細は、論文発表を待たねばならないが、学会抄録から抜粋すると、登録合計784例(CP群389例、CV群395例)。各群の患者背景として、平均年齢65/65歳、III A期52/52%、腺癌96/96%、EGFR変異24/25%であった。観察期間中央値45.2か月。3年全生存率は、CP群83.5%、CV群87.2%、CP群のCV群に対するHazard Ratio(HR)は0.98(p=0.948)と優越性は示せなかった。サブグル

ープ解析で EGFR 変異群 (HR0.87) では、野生群 (HR1.38) よりも有効である傾向がみられた。副作用については、grade3/4 の好中球減少性発熱、貧血、食思不振について CP 群で有意に少なかった。完遂率は、CP 群 87.9%、CV 群 72.7%と有意差がみられた。これらの結果が出れば恐らく、シスプラチンとペメトレキセド併用化学療法も術後補助療法の標準治療として、保険承認、ガイドライン掲載されるものと考えられる。

またシスプラチンとビンレルビン、ペメトレキセドは、それぞれ第二、三世代の抗癌剤と言われており、それぞれ 80 年代、90 年代、2000 年代に非小細胞肺癌への適応承認された殺細胞性抗癌剤である。その他、特に EGFR 阻害剤を含む分子標的治療薬が、非小細胞肺癌に対して承認されている。これらの薬剤の術後補助療法の試験結果は、現在まで残念なことに良い結果が得られていない。

イレッサを使用した CTONG1104 試験やタルセバを使用した RADIANT 試験など、EGFR 変異陽性肺癌に対する分子標的治療薬は、生存期間の延長という有効性を示せなかったため、2018 年版の診療ガイドラインで、行わないことが推奨されている。しかし、EGFR 変異非扁平上皮肺癌に対して、タグリッソを使用した術後補助療法の ADAURA 試験が、現在解析中であり、一部では良好な結果が得られているとの情報もある。また複数の ALK 阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤についても現在、試験が進行中である。イレッサ、タルセバの肺癌非手術例への治療有効性と比較すると、補助療法の有効性が示されない理由は、耐性化の問題なのか、手術時の微小転移巣がそもそも EGFR 依存性ではないのか、はたまた、その腫瘍微小環境の問題なのか、その腫瘍学的背景は非常に興味深い。

今後、新規の分子標的治療薬や、手術と親和性があるとされる免疫チェックポイント阻害剤、或いは殺細胞性抗癌剤や放射線照射も含めたコンビネーションを使用した術後補助療法による再発率低下、予後改善に期待がかかる。