

### 3. IB-III A 期非小細胞癌完全切除後の補助化学療法は 行うべきであるか

— 瀬 幸 人

国立病院九州がんセンター呼吸器外科

全身状態が良好で高齢ではない進行非小細胞肺癌患者に化学療法を行うことに異を唱える人は少ないと思われる。またこのエビデンスの元となった試験において使用された化学療法は所謂新薬を用いたものではない。旧来のものより一層生存に寄与することが証明された“新薬”を用いた化学療法の時代には、上記の患者における化学療法は標準的治療とされるべきものかもしれない。また手術不能局所進行肺癌症例における治療法も、もはや放射線単独療法は過去のものとなり、化学療法との組み合わせが標準的治療法となってきた。このように実地医療においても化学療法は益々重要なものとなっている。しからば術後化学療法はどう捉えるべきなのか。無論、新薬を用いた術後化学療法の第 III 相試験の結果はまだ出ていない。したがって現時点では術後化学療法は行うべきではないのか、あるいは選択した症例について行うことは許容されるのかについてお二人の先生に Pro と Con の立場で議論していただいた。

## IB-III A 期非小細胞癌完全切除後の補助化学療法は 行うべきであるか

Pro : 田中文啓<sup>1</sup>・和田洋巳<sup>1</sup>

**要旨** **目的**．完全切除された病理病期 IB-III A 期非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法の有効性を検証し，その臨床実地における妥当性を明らかにすること．**研究方法**．100 例以上の非小細胞肺癌患者に対して施行されたすべての術後補助化学療法に関する前向きは無作為化抽出試験の結果を検討した．**結果**．シスプラチンを含む併用静脈内化学療法を含めてほとんどの化学療法レジメンは完全切除された非小細胞肺癌患者の術後成績改善には寄与しなかった．しかしながら，進行癌に対しては明確な抗腫瘍効果を示さない UFT と Ubenimex という 2 つの経口剤が，術後補助療法として有効かもしれないとの結果がいくつかの臨床試験において示された．このような結果は，術後には，必ずしも抗腫瘍効果にすぐれた薬剤ではなくむしろ術後長期にわたって投与可能な薬剤を投与すべきであることを示している．**結論**．病理病期 IB-III A 期非小細胞肺癌に対して確立された術後補助療法は存在しないが，UFT と Ubenimex といった良好な服薬コンプライアンスが期待しうる薬剤を術後に使用することは，臨床実地上妥当である．(肺癌．2002;42:765-770)

**索引用語** 非小細胞肺癌，術後補助療法，化学療法，奏効率，生存率

## Validity of Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Non-small Cell Lung Cancer

Pro: *Fumihiko Tanaka*<sup>1</sup>; *Hiromi Wada*<sup>1</sup>

**ABSTRACT** **Objective.** To assess the efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy for completely resected pathologic ( p- ) stage IB-III A non-small cell lung cancer ( NSCLC ) and to examine the validity in clinical practice. **Methods.** All the reported prospective randomized studies on postoperative adjuvant chemotherapy in more than 100 patients with resected NSCLC were reviewed. **Results.** Most chemotherapy regimens such as cisplatin-based intravenous chemotherapy regimens failed to improve the postoperative survival of patients with completely resected NSCLC. However, some prospective studies suggested that two oral drugs, UFT and ubenimex, could be effective as postoperative adjuvant therapy for resected NSCLC, whereas these two drugs showed minimal anti-tumor effect against advanced NSCLC. These results show that drugs that can be administrated for a long time after surgery, not drugs with potent anti-tumor activity, may be used postoperatively. **Conclusion.** It is clinically valid to perform postoperative adjuvant therapy using drugs that can be given with good compliance, such as UFT and ubenimex, whereas the efficacy has not been established. ( *JJLC*. 2002;42:765-770 )

**KEY WORDS** Non-small cell lung cancer, Postoperative adjuvant therapy, Chemotherapy, Response rate, Survival

### はじめに

原発性肺癌の約 4 分の 3 を占める非小細胞肺癌に対す

る外科治療成績は満足すべきものではなく，原発巣が限局性で比較的小さくかつリンパ節転移・遠隔転移を認めない病理病期 IA 症例でもその術後 5 年生存率は 90% に

<sup>1</sup> 京都大学医学研究科呼吸器外科 .

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto

University, Japan.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

は及ばない<sup>1-3</sup> また縦隔リンパ節に転移を認める IIIA 期 pN2 症例の切除術後の 5 年生存率は 10~30% とされ、中でも術前に縦隔リンパ節転移有りと診断された cN 2 症例、あるいは原発巣も進行した pT3N2 症例の予後は極めて不良とされている<sup>1-4</sup>。

このような非小細胞肺癌の手術成績の向上を図る目的で術後補助療法が試みられてきた。しかしながら術後放射線治療は非小細胞肺癌完全切除術後の局所再発率の低下には貢献しなくても生存率の向上には改善するという結果は得られなかった。9 の第 III 相無作為比較試験の結果のメタアナリシスによれば、術後放射線治療は予後をむしろ悪化させる(ハザード比 1.21)、という結果であった<sup>5</sup>。このために術後補助療法として全身化学療法が期待され多くの臨床試験が行われてきたが、いまだに明確な結論は得られていない。本稿では、これまでに報告されてきた非小細胞肺癌術後補助化学療法に関する第 III 相無作為比較試験の結果を振り返りながら、現時点での臨床実地でどのようにすべきか、今後どのような方向を

目指すべきなのかについて、述べてみたい。

## 術後補助化学療法に関する臨床試験

術後補助化学療法の効果については 1995 年に発表された Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group によるメタアナリシスによりシスプラチン登場以前に頻用されたアルキル化剤を用いた化学療法レジメンは術後予後をむしろ悪化させることが示された (Table 1)<sup>6</sup>。そこでシスプラチン登場以降の術後補助療法に関する第 III 相無作為比較試験の中で、手術単独群をコントロール・アームとして採用しかつ 1 アーム当たり 50 例以上集積されている臨床試験を選びだしその結果を検討した (Table 2)。

### 1. シスプラチンを中心とした併用化学療法

シスプラチンを含む併用化学療法のうちで最も効果が期待されたレジメンが CAP 療法 (Cyclophosphamide + Adriamycin + Cisplatin) である (Table 3 (1))。Niiranen らのフィンランドのグループ (FLCSG) が 1992 年に術後 CAP 療法施行群の 5 年生存率が 67% と手術単独群の 5 年生存率 56% に比較して良好 (p 値は 0.050) であると報告して、その効果が期待された<sup>7</sup>。しかしながら翌年の Feld らの報告では CAP 療法施行群と手術単独群では生存率に全く差がないことが報告された<sup>8</sup>。その後、日本の Ohta らが III 期症例に対して PV 療法 (Cisplatin + Vinorelbine) が術後補助療法として無効であることを報告した (Table 3 (2))<sup>9</sup>。一方、これらの臨床試験結果を含んだメタアナリシスによれば、シスプラチンを含んだ併用化学療法は術後 2 および 5 年生存率をそれぞれ 3 および 5 % 低下させるとの結果が報告され、シスプラチンを含んだ併用化学療法の有効性が示唆されている (Table 1)<sup>6</sup>。しかしながらこのメタアナリシスのシスプラチンを含んだ併用化学療法群に含まれて解析された 706 例の

**Table 1.** A meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy for resected non-small cell lung cancer (NSCLC) by the NSCLC Collaborative Group (BMJ 1995; 311: 899-909. ref. 6)

	Alkylating agents (n=1250)	CDDP-based drugs (n=706)*
Hazard ratio (95% CI)	1.15 (1.04-1.27)	0.87 (0.74-1.02)
p-value	0.005	0.08
Survival benefit		
2-year	- 4%	3%
5-year	- 5%	5%

\*115 pts who received PV+UFT included.

**Table 2.** Summary of prospective randomized studies on postoperative adjuvant chemotherapy for resected non-small cell lung cancer (NSCLC) where a surgery-alone group was used as a control group

Trial/Author (year)	p-stage	n	Treatment	Result
<i>CDDP-based</i>				
FLCSG/Niiranen A (1992) [ref. 7]	I - III	110	CAP	Marginal
LCSG-801/Feld R (1993) [ref. 8]	I / II	269	CAP	Negative
JCOG-8601/Ohta M (1993) [ref. 9]	III	181	PV	Negative
JCOG-9304/Ichinose Y (2001) [ref. 11]	III A-N2	118	PV	Negative
<i>Others</i>				
Chubu-Japan (1995) [ref. 13]	I - III	309	P + ADM + UFT	Marginal
WJSG ( II )Wada H (1996) [ref. 10]	I - III	310	PV + UFT/UFT	Positive
WJSG ( III )Wada H (1999) [ref. 14]	I - II	229	PVM + UFT	Negative*
WJSG ( IV )Tanaka F (2001) [ref. 15]	I	331	UFT	Negative*
NK421-LCSG/Kato H (2001) [ref. 17]	I (Sq)	400	Ubenimex	Positive

\*Positive for T1N0-disease.

**Table 3(1)** Prospective randomized studies on efficacy of a cisplatin-based chemotherapy, CAP, for resected non-small cell lung cancer ( NSCLC )

Niiranen A ( FLCSG; JCO. 1992;10:1927-1732 )( ref. 7 )			
pT1-3N0M0 cases	5-year survival rate		
Surgery alone ( n=56 )	56%		p=0.050
Surgery+CAP* ( n=54 )	67%		
*CPA 400mg/m <sup>2</sup> +ADM 40mg/m <sup>2</sup> +CDDP 40mg/m <sup>2</sup>			
*6 cycles planned, and 70% received 3 cycles or more.			
Feld R ( LCSG-801; JNCL. 1993;85:299-306 )( ref. 8 )			
pT2N0 and T1N1 case	5-year survival rate		
Surgery alone ( n=133 )	NA		p=0.915
Surgery+PV* ( n=136 )	NA		
*CPA 400 mg/m <sup>2</sup> +ADM 40 mg/m <sup>2</sup> +CDDP 60 mg/m <sup>2</sup>			
*4 cycles planned, and 53% received 4 cycles.			

**Table 3(2)** Prospective randomized studies on efficacy of a cisplatin-based chemotherapy, PV, for resected non-small cell lung cancer ( NSCLC )

Ohta M ( JCOG 8601; JTCS. 1993;106:703-708 )( ref. 9 )			
p-Stage III cases	5-year survival rate MST		
Surgery alone( n=91 )	41%	37m	p=0.861
Surgery+PV* ( n=90 )	35%	31m	
( PV: 1 cycle, 16%; 2 cycles, 44%; 3 cycles, 41% )			
Ichinose Y( JCOG 9304; Proc ASCO. 2001; abst 1241 )( ref. 11 )			
p-Stage IIIA-N2 cases	5-year survival rate MST		
Surgery alone( n=60 )	49%	35.2m	p=0.852
Surgery+PV* ( n=58 )	49%	35.5m	
( PV: 1 cycle, 7%; 2 cycles, 17%; 3 cycles, 58% )			
*PV: CDDP 8 mg/m <sup>2</sup> ( d1 )+VDS 3 mg/m <sup>2</sup> ( d1 & 8 ) 3 cycles planned.			

うち 115 例は後述の WJSG 2 次研究の PV 療法 + UFT 投与群である。WJSG 2 次研究結果が示唆しているように、PV 療法 + UFT 投与群における生存期間の延長は PV 療法、すなわちプラチナを含む併用療法、によってもたらされたのではなく、UFT によってもたらされたものである。<sup>10</sup> メタアナリシスに供された臨床試験の中で、WJSG 2 次研究 ( PV 療法 + UFT 投与群 ) および FLCSG ( CAP 群 ) 以外の臨床試験では各臨床試験において術後補助療法の有効性は示されていないことから、シスプラチンを含んだ併用化学療法群が有効である”との本メタアナリシスの解析結果は、UFT の効果をシスプラチンの効果に間違えて解釈してしまった結果得られた誤った結論の可能性が有る。実際に、2001 年に Ichinose が報告した III 期 N2 完全切除例に対する術後補助療法の検討 ( JCOG-9304 ) においても術後 PV 療法の効果は否定され ( Table 3 ( 2 ) )、<sup>11</sup> シスプラチンを含んだ併用化学療法の術後補助療法としての効果は現時点では否定的である。

2. UFT

現時点で術後補助療法としての有効性が最も示唆され

**Table 4(1)** A prospective randomized study on efficacy of UFT for resected non-small cell lung cancer ( NSCLC ) ( Chubu , Japan )

Chubu Japan ( Eur J Surg Oncol. 1995;21:69-77 )( ref. 13 )			
p-Stage I -III cases	5-year survival rate		
Surgery alone ( n=154 )	58.1%		p=0.347
Surgery+PDUft* ( n=155 )	61.8%		( p=0.044** )
*CDDP 66 mg/m <sup>2</sup> +ADM 26 mg/m <sup>2</sup> 1 cycle followed by UFT 8 mg/kg ( 6 months )			
**After adjusted by pts' backgrounds			
	Surgery alone	Surgery+PDUft	p-value
p-stage I	64.2% ( n=115 )	71.6% ( n=103 )	0.181
p-stage II	50.0% ( n= 4 )	66.7% ( n= 9 )	0.805
p-stage III	38.8% ( n= 35 )	37.2% ( n= 43 )	0.606

**Table 4(2)** A prospective randomized study on efficacy of UFT for resected non-small cell lung cancer ( NSCLC ) ( WJSG-2nd study )

WJSG-2nd ( JCO. 1996;14:1048-1054 )( ref. 10 )			
p-Stage I-III cases	5-year survival rate		
Surgery alone ( n=98 )	49.0%		p=0.044***
Surgery+PV*+UFT** ( n=109 )	60.6%		p=0.074 <sup>†</sup>
Surgery+UFT** ( n=103 )	64.1%		p=0.019 <sup>†</sup>
*CDDP 50 mg/m <sup>2</sup> +VDS 2-3 mg/m <sup>2</sup> ( × 2 )			
**UFT 400 mg/day ( 1 year )			
***Among 3 groups			
<sup>†</sup> Treatment vs Surgery alone			
	Surgery alone	+PV/UFT	+UFT
p-stage I	60.9% ( n=64 )	70.7% ( n=74 )	74.7% ( n=75 )
p-stage II	23.1% ( n=13 )	50.0% ( n=14 )	55.6% ( n= 9 )
p-stage III	16.7% ( n=18 )	25.0% ( n=16 )	38.1% ( n=16 )
Adeno	43.1% ( n=44 )	64.9% ( n=57 )	67.9% ( n=53 )
Squamous	53.2% ( n=47 )	55.1% ( n=49 )	63.6% ( n=44 )

**Table 4(3)** A prospective randomized study on efficacy of UFT for resected non-small cell lung cancer ( NSCLC )( WJSG-3<sup>rd</sup> study )

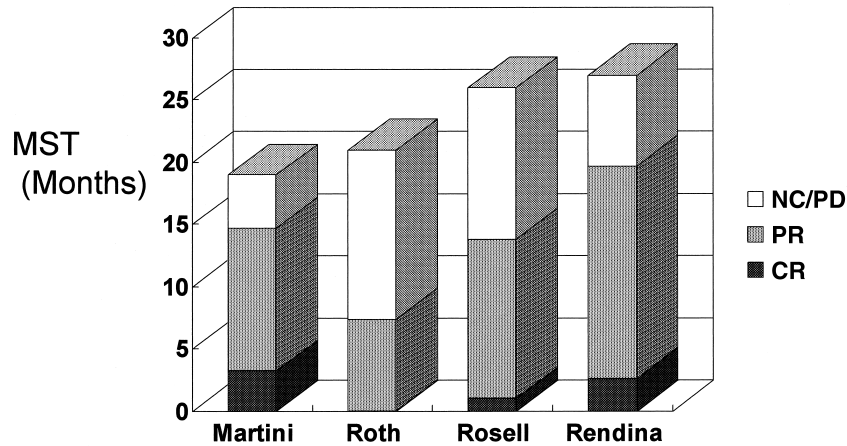
WJSG-3rd ( EJCTS. 1999;15:438-443 )( ref. 14 )			
p-Stage I -II cases	5-year survival rate		
Surgery alone ( n=116 )	76.8%		p=0.39
Surgery+PVM+UFT* ( n=109 )	71.1%		
*CDDP 80 mg/m <sup>2</sup> ( d1 )+VDS 2-3 mg/m <sup>2</sup> ( d1 and/or d8 ) +MMC 8 mg/m <sup>2</sup> ( d1 ) followed by UFT 400 mg/day ( 1 year )			
	Surgery alone	+PVM/UFT	
pT1N0	75.3% ( n=62 )	90.7% ( n=54 )	p=0.03
pT2N0	74.8% ( n=36 )	67.7% ( n=35 )	p=0.51
pT1N1	50.0% ( n=12 )	57.1% ( n= 7 )	p=0.97
pT2N1	50.0% ( n= 6 )	52.8% ( n=12 )	p=0.85

**Table 4 (4)** A prospective randomized study on the efficacy of UFT for resected non-small cell lung cancer ( NSCLC ) ( WJSG-4th study )

WJSG-4th ( Eur J Cancer. 2001 ) ( ref. 15 )		
p-Stage I cases	5-year survival rate	
Surgery alone ( n=121 )	64.0%	p=0.081**
Surgery+UFT* ( n=120 )	79.2%	
*UFT 400 mg/day ( 1 year )		
**p=0.027 for pT1N0		

**Table 5.** A prospective randomized study on efficacy of ubenimex for resected non-small cell lung cancer ( NSCLC ) ( NK-LCSG )

NK421-LCSG ( Proc ASCO. 2001 ) ( ref. 17 )		
p-Stage I, squamous cell carcinoma cases	5-year survival rate	
Surgery+Placebo ( n=198 )	74%	p=0.033
Surgery+Ubenimex* ( n=202 )	81%	
*Ubenimex 30 mg/day ( 2 years )		



**Figure 1.** An issue in chemotherapy for non-small cell lung cancer ( NSCLC ) patients who underwent operation ( 1 ). Is the following sentence true in combined therapy including operation: an agent which does not produce an appreciable objective clinical improvement...cannot be expected to prolong life.... ( by Karnofsky and Burchenal, 1949 ). Correlation between response rates and postoperative survivals obtained with preoperative induction chemotherapies in prospective studies.

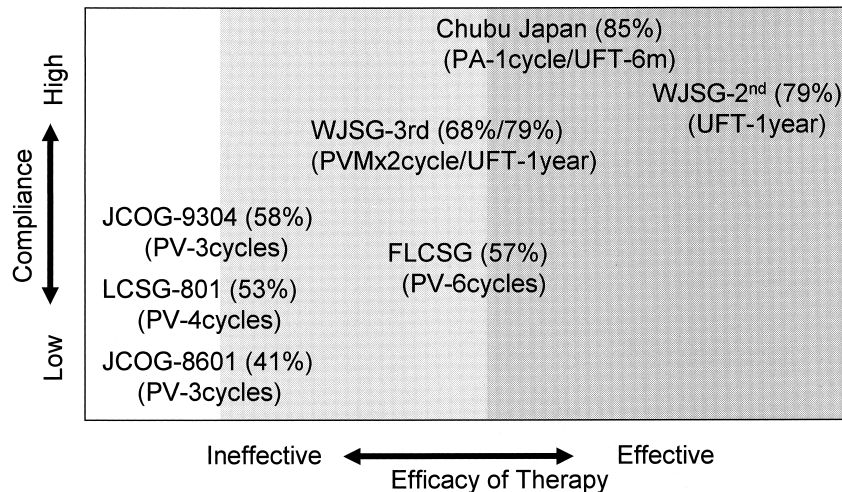
ている薬剤が UFT である . UFT は周知のとおり 5-FU のプロドラッグである Tegafur ( FT ) に 5-FU の分解阻害剤である Uracil を配合した経口抗癌剤であり ,<sup>12</sup> 1995 年および 1996 年に非小細胞肺癌術後補助療法としての有効性がはじめて示された ( Table 4 ( 1 ) および ( 2 ) ) .<sup>10,13</sup> たとえば西日本肺癌手術の補助化学療法研究会 ( WJSG ) の 2 次研究によれば , I 期から III 期までの非小細胞肺癌完全切除例に対して術後 1 年間 UFT 内服を行った群の 5 年生存率は 64.1% であり , 手術単独群の 5 年生存率 49.0% に比較して有意に予後良好であった . また , UFT 内服に加えて術後に PV 療法 ( Cisplatin + Vinorelbine ) を行った群の 5 年生存率は 60.6% と , UFT 内服のみを行った場合に比べて更なる予後の改善は認められなかった .<sup>10</sup> この結果はプラチナを含んだ併用化学療法が予後改善に寄与するのではなく , UFT 内服が予後改善に寄与していることを示している . その後 WJSG では UFT の効果を更に検討するために 3 次研究 ( Table 4 ( 3 ) )<sup>4</sup> および第 4 次研究 ( Table 4 ( 4 ) )<sup>5</sup> を行い , UFT は検討症例全体では有意に予後を改善するという結果は

得られなかったものの , 後層別解析において UFT は IA 期 ( pT1N0 ) 症例には有効であるとの結果が再現性をもって示された . UFT の術後補助療法としての効果を確認するために I 期肺癌 999 例を対象とした大掛かりな第 III 相無作為比較試験<sup>16</sup> の結果がまもなく判明する予定であり , その結果が注目される .

### 3 . Ubenimex

2001 年の米国臨床腫瘍学会 ( American Society of Clinical Oncology ) で Ubenimex 経口が I 期扁平上皮癌の術後補助療法として有効であるとの結果が報告された ( Table 5 ) .<sup>17</sup> UFT 以外では術後補助療法としての有効性が示唆されている唯一の薬剤である .

以上の臨床試験の結果を総合すると , 切除不能進行癌に対して有効とされるプラチナを含む併用化学療法は術後補助療法としては無効であり , 逆に進行癌に対して効果の低い UFT や Ubenimex が術後補助療法としては有効かもしれない , との結論が得られる . このような結論に対しては “ 進行癌に対する直接の抗腫瘍効果が低いこのような薬剤が術後補助療法として有効であるはずがな



**Figure 2.** An issue in chemotherapy for non-small cell lung cancer ( NSCLC ) patients who underwent operation ( 2 ) Correlation between compliances of drug delivery and postoperative survivals in prospective studies on postoperative adjuvant chemotherapy. Figures in each ( ) show the compliance of drug delivery in each chemotherapy regimen.

い”、との反論が臨床腫瘍医を中心として投げかけられている。では本当に切除不能進行癌症例に対する治療と、すでに病巣が完全切除されてCRが得られている症例に対する治療は同じでよいのであろうか？次項において術後補助療法にかかわる問題点を検討してみたい。

### 術後補助化学療法にかかわる問題点

術後補助化学療法にかかわる第1の問題点は“直接の腫瘍縮小効果に優れた化学療法が、術後補助療法においても生存期間の延長に寄与するのか？”という問題である。確かに、切除不能症例においては“縮小なくして延命なし”を示す多くのエビデンスが報告されている。しかしながら腫瘍が完全に切除された場合にはどうであろうか？この点に関しては腫瘍が完全に切除された症例において化学療法の効果を証明することは不可能であるので、代わりに腫瘍への化学療法の効果が判明した後に手術を行う術前導入療法の場合にその抗腫瘍効果と生存期間の相関を検討してみた( Figure 1 )。代表的なIII期症例に対する術前導入療法に関する臨床試験<sup>18-21</sup>における奏効率とその生存期間中央値(MST)をまとめると、各臨床試験間の症例背景の差や用いられたレジメンの差などのためにももちろん直接の比較は不可能では有るが、奏効率と生存期間との間には明らかな相関は見られないようである。これらの結果からは、手術による腫瘍切除、という行為が介在した場合には、“縮小なくして延命なし”、は必ずしも正しくないことを示唆している。

第2の問題点は治療のコンプライアンスの問題である。すなわち、いくら抗腫瘍効果に優れた治療であっても、その認容性が低い治療は、特に手術という肉体的・

精神的侵襲を受けた患者にとっては受け入れがたい可能性が高い。Figure 2 に、Table 2 で挙げた術後補助療法に関する第3相臨床試験の治療のコンプライアンスとその予後改善効果の関係を図示した。Figure 2 から明らかなように、コンプライアンスが低い化学療法レジメンはいずれも術後補助療法としては無効であり、術後補助療法では良好なコンプライアンスの期待できるレジメンを選択すべきである。

以上の観点から考えると、UFTやUbenimexはコンプライアンスの点からは優れた術後補助療法レジメンであるといえる。もちろんコンプライアンスさえ良好であれば効かない薬剤であっても何でも術後補助療法として使用すべし、というのは明らかに非科学的である。しかしながら臨床試験でその有効性が示唆された薬剤を、その有効性の薬理学的根拠がない、という理由から否定するのもやはり科学的ではない。実際に、UFTに関しては、5-FUとはまったく別の血管新生作用を有するという基礎研究の結果も報告されてきており<sup>22,23</sup>大規模な臨床試験によるその効果の確認と同時に有効性の理論的根拠も明らかにされるべきであろう。

### IB-III A 期完全切除例に対して術後化学療法を行うべきか？

それでは最後の結論である。術後補助療法に関する臨床試験成績の結果をまとめると、1) CDDPを含む併用化学療法の有効性は示されていない、2) UFTやUbenimexのI期症例に対する有用性が示された、3) IB-III期症例に対する補助化学療法の有効性は確立していない( WJSG第2次研究の後層別解析でのIII期奨励に対する

UFT 有効性のみ),ということになる。今回の題目である IB-IIIa 期完全切除例に対しては,したがって確立された術後補助療法レジメンは存在しない。このような状況下で IB-IIIa 期症例に対して術後療法を行うべきであろうか? 現臨床現場での治療選択の決定権は医師ではなく患者に有ることは明白であり,これまで述べてきた術後補助療法臨床試験に関する情報をすべて患者に話した上で術後補助療法を施行するか否かを患者自身が決定すべきであろう。ただ,臨床の現場で少なからず遭遇するのは,“先生や先生の家族ならどうされますか?”、“先生が一番良いと思われる方法は?”,という患者やその家族の反応であろう。実際に III 期 N2 症例の 5 年生存率は 30%に満たないわけであるから,このような予後不良が予想される患者に対しては明確な術後補助療法が臨床試験で確立されるまで待っているわけにはいかないのである。従って患者さんや家族からこのような質問を受けたら,我々は,“では術後補助療法をやりましょう”,と答えることにしている。この際に術後補助療法のレジメンとしては,先の項で述べた良好なコンプライアンスという条件を満たすレジメンを選択することは言うまでもない。

最後に:稿を終えるにあたって,術後補助療法についての研究を支援いただいた共同研究者の柳原一広・宮原亮・河野洋三(京都大学医学部呼吸器外科),大竹洋介(現神戸医療センター呼吸器外科)の各先生,原稿作成に協力いただいた京都大学呼吸器外科秘書の坂井せい子さんに深謝いたします。

## REFERENCES

1. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*. 1997;116:1710-1717.
2. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al. Implication of staging in lung cancer. *Chest*. 1997;112:242S-248S.
3. Tanaka F, Yanagihara K, Otake Y, et al. Surgery for non-small cell lung cancer: postoperative survival based on the revised tumor-node-metastasis classification and its time trend. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;18:147-155.
4. Tanaka F, Yanagihara K, Ohtake Y, et al. Time trends and survival after surgery for p-stage IIIa, pN2 non-small cell lung cancer ( NSCLC ). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;12:372-379.
5. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*. 1998;352:257-263.
6. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995;311:899-909.
7. Niiranen A, Niitamo-Korhonen S, Kouri M, et al. Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol*. 1992;10:1927-1932.
8. Feld R, Rubinstein L, Thomas PA. Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:299-306.
9. Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, et al. Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer. Results of a randomized prospective study. The Japan Clinical Oncology Group. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106:703-708.
10. Wada H, Hitomi S, Teramatsu T, et al. Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14:1048-1054.
11. Ichinose Y, Tada H, Koike T, et al. A randomized phase III trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with completely resected stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group ( JCOG 9304 ) trial. *Proc ASCO*. 2001( abst 1241 ).
12. 和田洋巳, 田中文啓. 抗癌剤経口投与のススメ. 大阪: メディカルレビュー社; 2001.
13. The Study Group of Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer ( Chubu, Japan ) A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer ( the second cooperative study ). *Eur J Surg Oncol*. 1995; 21:69-77.
14. Wada H, Miyahara R, Tanaka F, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy with PVM( Cisplatin + Vindesine + Mitomycin C ) and UFT( Uracil + Tegafur ) a randomized clinical trial. *Eur J Cardio Thorac Surg*. 1999;15:438-443.
15. Tanaka F, Wada H, West Japan study group for lung cancer surgery ( WJSG ) Postoperative oral administration of UFT for completely resected pathologic stage I non-small cell lung cancer: the West Japan study group for lung cancer surgery ( WJSG ), the 4th study. *Eur J Cancer*. 2001;37( suppl 6 )S29( abst 96 ).
16. Hamajima N, for the Japan Lung Cancer Research Group. Registration for a large-scale randomized controlled trial of postsurgical adjuvant chemotherapy for lung cancer in Japan. *Int J Clin Oncol*. 1999;4:133-137.
17. Kato H, Konaoka C, Tsuboi M, et al. A randomized phase III study comparing Ubenimex ( Bestatin ) versus placebo as postoperative adjuvant treatment in patients with stage I squamous cell lung cancer. *Proc ASCO*. 2001 ( abst 1225 ).
18. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa ( N2 ) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg*. 1993;55:1365-1373.
19. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIa non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:673-680.
20. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:153-158.
21. Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, et al. Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:225-233.
22. Yonekura K, Basaki Y, Chikahisa L, et al. UFT and its metabolites inhibit the angiogenesis induced by murine renal cell carcinoma, as determined by a dorsal air sac assay in mice. *Clin Cancer Res*. 1999;5:2185-2191.
23. Tanaka F, Wada H, Fukushima M. Antiangiogenic effect of UFT and its clinical significance in postoperative adjuvant therapy for NSCLC. *Proc ASCO*. 2002( abst 2669 )

## IB-III A 期非小細胞癌完全切除後の補助化学療法は 行うべきであるか

Con : 國頭英夫<sup>1</sup>

(肺癌 . 2002;42:771-774)

**KEY WORDS** Non-small cell lung cancer, Adjuvant chemotherapy, Platinum-based, UFT, Ubenimex

(JLJC. 2002;42:771-774)

IB-II 期非小細胞癌に対する標準的治療は外科的切除である。III 期で“切除可能”なものに対しての外科手術の役割については異論があるが、ここでは本題から外れるので取り上げない。さて、臨床病期 IB-II 期非小細胞癌については、術前病期診断は多く understaging になるため、病理病期ではより進行している例も多く、その予後は必ずしも良好ではない。病理病期 IB-III 期非小細胞癌については、相当する臨床病期よりも予後は（恐らくは正確な surgical staging によって）良好であるが、それでも 5 年生存率は 20~50% 程度と満足できるものではない<sup>1</sup>。再発形式は圧倒的に遠隔転移によるものであり、したがって局所療法の追加（拡大廓清、術後放射線照射など）によって予後を改善させるのは難しい<sup>2</sup>。実際、術後照射の比較試験のまとめでは予後の改善は全く得られていない<sup>3</sup>。

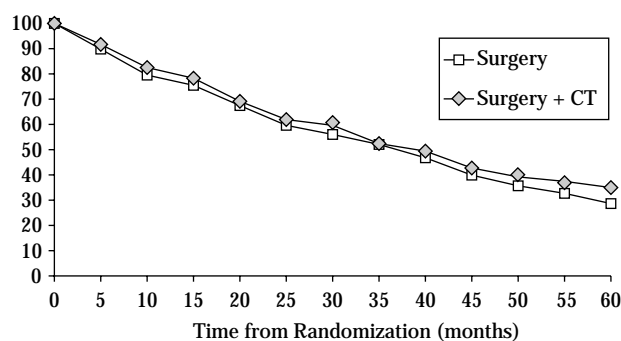
再発形式が遠隔である以上、これをどうにかするためには全身的治療によらねばならない。化学療法、特に platinum-based combination chemotherapy (PCC) は、進行例で一定の奏効率を示し、無治療に比べ予後を延長することが知られている<sup>4</sup>。したがってこれを用いれば、術後の遠隔転移を防ぎ、予後の改善に寄与するのではないか。

実際には、完全切除された非小細胞肺癌に対する術後化学療法の比較試験は数多く行われ、ほとんどが negative trial になっていることは衆知のことである。その Negative trials のうち、大半は PCC を化学療法として使っている。結果は、BMJ<sup>4</sup> などの metaanalysis でもごくわずかな延命効果があるようにも見える（hazard ratio 0.87, 2 年生存率 3%, 5 年生存率 5% の上乘せ）が有意差はなし (p = 0.08), である (図 1)。2002 年の ASCO では、イタリアからこれまでで最大規模（一群約 600 例）

の比較試験 (Adjuvant Lung Project Italy: ALPI, 図 2) が発表された<sup>5</sup> が、全く効果は証明されなかった。

これまでに使われた PCC は、CAP (Cisplatin + Doxorubicin + Cyclophosphamide), VP (Vindesine or Vinblastine + Cisplatin), MVP (VP + Mitomycin C), EP (Etoposide + Cisplatin), MIC (Mitomycin C + Ifosfamide + Cisplatin) といった、現在では“classic”と総称される併用化学療法である。1990 年代に入って、いわゆる新薬 (taxanes, gemcitabine, irinotecan, vinorelbine) が出現し、これらとプラチナの併用により、より高い奏効率が報告されるようになった。これを応用することにより術後化学療法も展望が開けてきたのだろうか？

残念ながらそう結論することはできない。奏効率は高



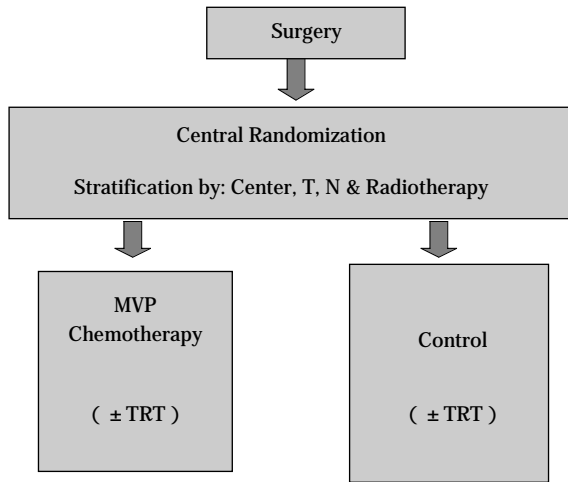
8 cisplatin regimens; 3 with vindesine and 3 with CAP (cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide) Hazard Ratio = 0.87; p = 0.08.

Adapted from Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995; 311: 899-909.

図 1. 術後化学療法 (platinum-based) の比較試験のメタアナリシス (N = 1394).

<sup>1</sup> 国立がんセンター中央病院内科.





Reference: Tonato. *Proc ASCO*. 2002; Abstract 1157.

図2. ALPI 試験デザイン (1088 Patients).

くなったとはいえ，進行例でのこれら新しい世代の化学療法と“ classic regimen ”との比較試験では，生存期間が有意に延長したという報告は極めて少数である．そもそも何故術後化学療法は有効性を示せないのか？ 一つの理由は，術後の症例は体力の低下により十分なコース数の化学療法が受けられないから，と推定されている．上記イタリアの大規模比較試験 ALPI でも，術後化学療法群で予定通りの化学療法を受けることができた症例は7割に満たなかった．プラチナをベースとする以上，classic regimen であろうが new regimen であろうがこの面での改善は難しい．プラチナ投与の支持療法は改善したものの，これも上記の ALPI は 1994 年から開始されているので，現在の支持療法とほぼ同様のものが使われていると考えるべきである．従って現在追試しても結果は同じであろう．プラチナの中で多少とも忍容性に優れているといわれる Carboplatin-based chemotherapy は，進行例の効果を review すると他の new regimen より一段劣り，classic regimen と同様であるという報告もある<sup>6</sup>．多くを望むのは難しい．

とはいいながら実際には，これら new PCC を用いた術後化学療法の比較試験は行われている．数年以内に結果は明らかになるであろう．しかしながら，これらの試験は，その rationale として上記の“ 5 年生存率 5% の上乗せ ”を目指したものであり，従って症例数は非常に大きくなっている．大規模試験であることはメリットもあるが，裏を返せば最初からあまり大きな効果は期待されていないということである．現在の clinical practice において，IB-III 期非小細胞癌完全切除後の補助化学療法としての PCC の役割はない．

ついでながら，同じ classic regimen (MIC) を用いながら，フランスのグループは臨床病期 IB-III 期非小細胞癌

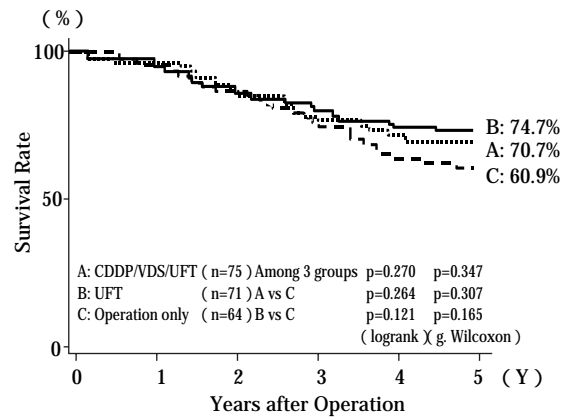


図3. UFT の術後化学療法の比較試験，病期ごとの成績 (1)。

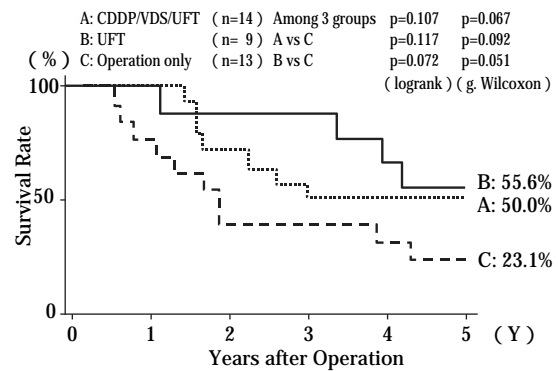


図4. UFT の術後化学療法の比較試験，病期ごとの成績 (2)。

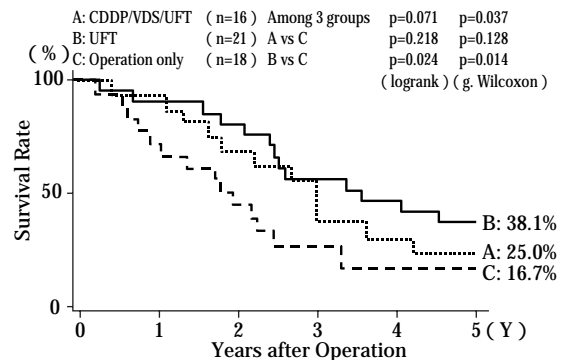
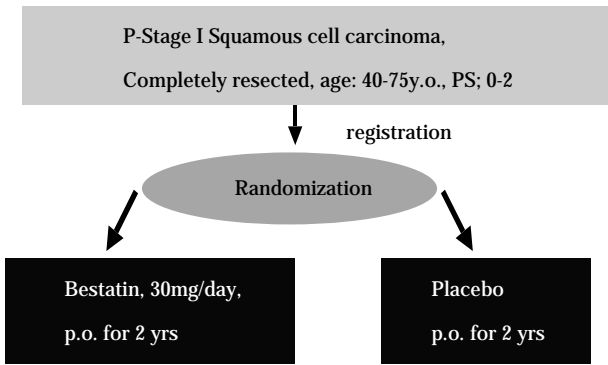


図5. UFT の術後化学療法の比較試験，病期ごとの成績 (3)。

に対する術前化学療法で，見掛け上はるかに大きな予後改善効果を報告している<sup>7</sup>．最近開始されたまたは計画中の臨床研究は，むしろ術後化学療法よりも術前化学療法の方が遥かに多い．これは誰もが術後化学療法に“ 限界 ”を感じているためと考えるのは，強ち邪推ではなからう．



Follow-up: every 3 months for 2 years and every 6 months thereafter

図6. Ubenimex の術後化学療法の比較試験デザイン .

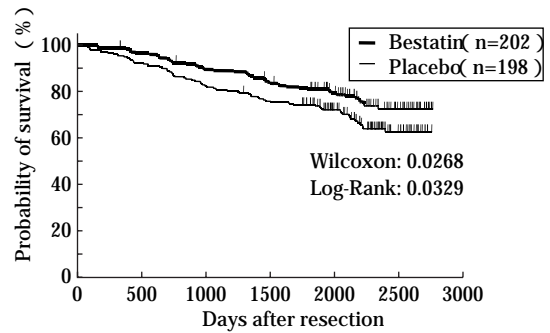


図7. Ubenimex の術後化学療法の比較試験結果 .

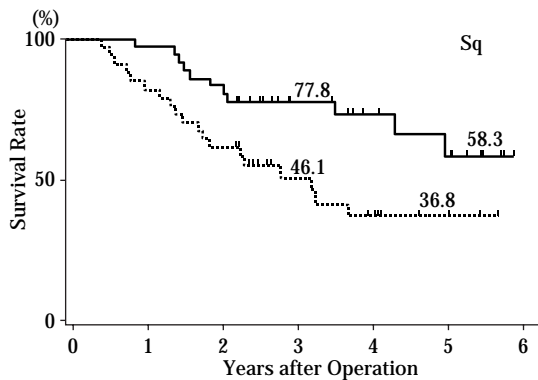


図8. Ubenimex の術後化学療法 randomized phase II trial, 組織型別の成績 (1) .

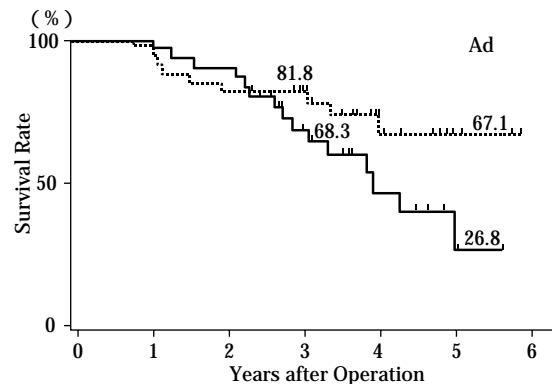


図9. Ubenimex の術後化学療法 randomized phase II trial, 組織型別の成績 (2) .

さて、PCC が今まで術後化学療法の研究に多く使われたのはこれが進行癌で一定の効果を示すからで、この考え自体は自然な発想といえる。その一方、本邦において、進行癌で抗腫瘍効果の乏しい薬剤を長期投与することで術後患者の予後を改善したという positive trials が報告されている。今さらいうまでもなく、UFT と Ubenimex である。これらをどう評価するのか。結論を先に述べれば、これらの結果は興味をもたれているが、興味があるという段階でしかない。比較試験で positive であったことの裏には、 $\alpha$  エラー、publication bias その他の問題があり、実際にそれが真実であるかどうか即断することはできない。

では、何を根拠にこれらの結果が“本物か”どうかを判定すればよいのか？ 一つには対照群の治療成績が state of the art をクリアしているかどうか。また、より重要なことは、tumor biology の知見と合致している (biologically plausible) かどうか。これらの条件を満たさなければ、結果は懐疑的に眺めなければならない。

UFT については、田中先生がデータの詳細を御紹介下

さるであろうから、ここでは省く。一つだけ付け加えるとすれば、術後化学療法のメタアナリシスを中心となつて行った Pignon は、あの UFT のデータには何の問題もなかったと太鼓判を押していたとのことである。

さて、UFT の研究はいくつかなされているようであるが、ここでは最も有名な JCO に出された研究<sup>8</sup> を取り上げる。当該病期は術後病理病期 I-III 期すべて含まれている；まずこれらをまとめて解析することが妥当であるかどうか。予後が異なるのは当然として、治療効果（治療による予後の上乘せ）が病期によらず同じようなものであるのなら、これは問題ない。ただし、現在の臨床腫瘍学の常識の一つに、理由は不明であるが病期が若い（進んでいない）ほど全身化学療法の効果は大きいというのがある。これは術後化学療法のメタアナリシスでも示唆されている<sup>4</sup>。

病期ごとの成績をみると（図3～5）、まず対照群において I 期 (IA 期も含まれている) の 5 年生存率が 60% と、従来の報告に比べ低いのが目につく。たとえ偶然の結果であろうとも、対照群が state of the art をクリアしてい

なければ結果はやはり懐疑的に眺めなければならない。また、この研究ではむしろ I 期よりも II-III 期において UFT の治療効果が勝っているようである。これは上記の臨床腫瘍学の知見と異なっている。もちろん、UFT の進行例に対する効果（主に腫瘍縮小効果）は極めて低い。従って、UFT は PCC のような“普通の”化学療法と、まるで違う機序によって有効である（有効であるのなら）ということになる。ではどのような機序によるのか？ 残念ながら、その理論的裏づけはまだ不十分であると判断せざるを得ない。

一方、Ubenimex については、病理病期 I 期の扁平上皮癌という極めて限局された対象に試験（図 6）が行われた。<sup>9</sup> デザインはプラセボ対照の二重盲験であるから、こちらは文句のつけようがない。結果は明らかに positive である（図 7）。

では何故本剤は効くのか。全く説明されていないに等しい。そもそも、何故この試験が扁平上皮癌を対象に行われたのか。これ以前に、randomized phase II trial（図 8, 9）が行われ、扁平上皮癌のサブセットで投与群が予後良好であったという理由による。<sup>10</sup> しかしながらこの試験ではまた、腺癌のサブセットでは投与群が明らかに悪かった。これはどうしたことか。そもそも、非小細胞肺癌において、腺癌と扁平上皮癌は、そんなに biological behavior が違うものなのだろうか。われわれは、よく病理の先生に、これ adeno か squamous かで首をひねられ、まあ non-small に違いないのだからどっちでもいいやと言ったのではなかったか。この説明がなされない以上、いかに研究デザインに非の打ち所がなくても、結果をそのまま受け入れるわけには行かない。

もちろん、UFT や Ubenimex が現在の腫瘍生物学の、また化学療法の“常識”と違うからといって、それを退けるのは間違っている。現在の腫瘍生物学の、また化学療法の“常識”が真実であるという保証はないからである。しかしそれをも覆すということは、即ち本邦で“うまく行った”術後療法は今までさんざんやられてきた術後補助療法とは根本的に違うものだということになる。そうであれば、基礎的なことから証明していくか、もしくは（理論はどうあれ）圧倒的な事実を積み上げていくか、のいずれかしか方法は無いであろう。

それまでの間どうするか。Positive data があるものを practice に使うべきかどうか。現時点では、術後化学療法の比較試験を行うにおいて、対照群は surgery alone であ

る、ということはほぼ consensus が得られているようである。そうであるならば、practice には、PCC であれ UFT であれ Ubenimex であれ、使うべきではない、ということとイコールである。術後化学療法の対照群に surgery alone をおいていながら、試験に入るのを断った患者さんに（surgery alone よりも良いものとして）何らかの治療を勧める、というのは矛盾しているし、倫理的にもおかしい。

結論は、現状では、術後化学療法を研究以外に使うべきではない。

## REFERENCES

1. Mountain CF. Revisions in the international systems for staging lung cancer. *Chest*. 1997;111:1710-1717.
2. Feld R, Rubinstein LV, Weisenberger TH. Sites of recurrence in resected stage I non-small cell lung cancer: a guide for future studies. *J Clin Oncol*. 1984; 2:1352-1358.
3. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet*. 1998;352:257-263.
4. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. *BMJ*. 1995;311:899-909.
5. Tonato M, on behalf of the ALPI/EORTC-LCG investigators. Final report of the adjuvant lung project Italy (ALPI) an Italian/EORTC-LCG randomised trial of adjuvant chemotherapy in completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc ASCO*. 2002;21:290a.
6. Raftopoulos H, Gralla RJ, Bria E, et al. Assessing the role of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) a comprehensive review of large, randomized trials 1991-2001. *Proc ASCO*. 2002;21:322a.
7. Depierre A, Milleron B, Moro D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2001;20:247-253.
8. 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.
9. Kato H, Konaka C, Tsuboi M, et al. A randomized phase III study comparing ubenimex (Bestatin R) versus placebo as postoperative adjuvant treatment in patients with stage I squamous cell lung cancer. *Proc ASCO*. 2001;20:307a.
10. Yasumitsu T, Ohshima S, Nakano N, et al. Bestatin in resected lung cancer. *Acta Oncologica*. 1990;29:827-831.