

4 . IIIA 期 N2 非小細胞癌の標準的治療は Induction Chemotherapy + Surgery か

多 田 弘 人

大阪市立総合医療センター呼吸器外科

このセッションの debate は，cN2 非小細胞肺癌の治療戦略についてであった．

1995 年頃に cN2 非小細胞肺癌に対する induction chemotherapy + surgery の randomized phase III study が相次いで 2 つ発表された^{1,2} いずれも induction 群の方が手術単独と比較して非常に良好な成績を収めており，中間解析で臨床試験の中止勧告がなされた．結果的には，症例数が少なくデータ自体も従来からの外科切除単独や induction chemotherapy の phase II の成績と比較してややかけ離れたところがあった．それらの理由で，この結果についての信頼性には疑問は残っていた．ただ，これを覆す成績がない以上，切除可能 IIIA 期 N2 非小細胞癌では induction chemotherapy が標準治療であるとされた．ただし，治療薬の選択や治療回数，また後治療についての戦略についての定説はなかった．

その後，フランスからの大規模な phase III study³ で III 期に対する induction chemotherapy はそれほど有効ではないとの報告があり，一挙に III 期に対する induction chemotherapy は熱が冷めたかのようなのである．両演者ともにこの点の見解は一致しており，必ずしも induction chemotherapy が有効であるものではなかった．

現時点において切除可能な cN2 肺癌の治療戦略は一定のものが無く，むしろ従来からの切除単独か臨床試験としてとらえて治療するかのいずれかと考えられる．今後，RTOG により行われてきた chemoradiation with or without surgery についての比較試験の結果から，手術を含まない放射線化学療法が標準となるかもしれない．また，新規分子標的薬の併用については，今後検討課題の残る分野であると考えられる．

REFERENCES

- 1 . 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 [see comments] *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:673-680.
- 2 . Rosell R, Molina F, Moreno I, et al. Mutated K-ras gene analysis in a randomized trial of preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1995;12 (Suppl 1)S59-70.
- 3 . Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot 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.* 2002;20:247-253.

IIIA 期 N2 非小細胞癌の標準的治療は Induction Chemotherapy + Surgery か

Pro: 坪井正博¹・加藤治文¹

要旨 IIIA 期非小細胞肺癌(NSCLC)に対する外科治療成績は、臨床病期で 5 年生存率 34% , 病理病期のそれは 28 % であり、極めて不良である。特に縦隔リンパ節転移陽性例の多くは遠隔転移で再発し、この病期における集学的治療の確立は急務である。90 年代前半までの抗がん剤を用いた化学療法や放射線療法が、術後補助療法として生存期間の延長に寄与するという明らかなデータはない。一方、IIIA 期 NSCLC に対する術前化学療法の有用性が 60 例規模の 2 つの臨床第 III 相試験で示されている。また、フランスから報告された IB ~ III 期 NSCLC , 335 例を対象とする術前化学療法の比較試験では統計学的な有意差はなかったものの、化学療法群が長期生存率を改善する傾向が報告された。外科切除に勝る局所療法はないとする観点と現在の evidence に基づけば、N2 disease に対する治療戦略は導入化学療法 + 外科手術という集学的治療が最も promising であり、この病期の治療成績向上の breakthrough となりうる。今後は導入療法として有用な戦略は、化学療法なのか、放射線化学療法なのかを検証することなどが肝要である。(肺癌 . 2002;42:777-781)

索引用語 III 期非小細胞肺癌、導入化学療法、導入化学放射線療法、手術療法、手術成績

The Induction Chemotherapy Followed by Surgery is the Standard Strategy for Clinical III-N2 Non-small Cell lung Cancer

Pro: Masahiro Tsuboi¹; Harubumi Kato¹

ABSTRACT The clinical significance of preoperative induction therapy for IIIA (N2) non-small cell lung cancer (NSCLC) was reviewed. In locally advanced NSCLC patients, therapeutic results have remained poor. Five-year survival rate of clinical stage IIIA and pathological one was 34% and 28% , respectively. A number of studies demonstrate that adjuvant chemotherapy may be associated with some biological effect. Nonetheless, chemotherapy and radiotherapy in adjuvant setting remains experimental and cannot be definitively recommended outside the context of a randomized trial. With regard to potentially respectable stage IIIA-N2 NSCLC, the results of randomized trials support the conclusion that induction chemotherapy followed by surgery (with or without postoperative radiotherapy) may enhance survival compared to that achieved with surgical resection alone. And the results of phase II trials include induction chemotherapy or chemoradiotherapy have demonstrated the following: 1) patients who respond either completely or partially to this induction therapy and are down-staged have a better survival. 2) patients with N2 disease at the time of surgery have a disappointing 5-year survival. and 3) patients with incomplete resection are rarely cured of their disease. These induction therapies are tolerable without significant morbidity either during the induction or postoperative phases of treatment. In future, some clinical problems should be solved as follow; 1) which induction therapy before surgery is most appropriate chemotherapy alone or chemoradiotherapy?, 2) which induction chemoradiotherapy is most efficacious prior to surgery chemotherapy or chemotherapy followed by chemoradiotherapy?, 3) what is the role of

¹ 東京医科大学外科第 1 講座 .

別刷請求先: 坪井正博, 東京医科大学外科第 1 講座, 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 (e-mail: msuboi@za2.so-net.ne.jp / Tsuboi0120@aol.com).

Reprints: Masahiro Tsuboi, Department of Surgery, Tokyo Medical University(e-mail: msuboi@za2.so-net.ne.jp / Tsuboi0120@aol.com)

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

surgery for persistent N2 disease after induction therapy?, and 4) what is the role of adjuvant treatments following induction therapy and surgery? (*JJLC*. 2002;42:777-781)

KEY WORDS Stage III non-small cell lung cancer, Induction chemotherapy, Induction chemoradiotherapy, Surgery, Surgical outcome

はじめに

なぜ、縦隔リンパ節転移陽性(N2)・III A 期非小細胞肺癌の治療に補助療法が必要か? 非小細胞肺癌の切除全例の5年生存率は概ね40%(38.1%)で、欧米では「early stages」と認識されている臨床病期IB/II期非小細胞肺癌でさえ切除後5年生存率は40~50%乃至それ以下であり、満足できる成績とは言い難い(Table 1)^{1,2} また、標準的術式が施行された症例での再発形式が圧倒的に遠隔転移であることは、1970年代よりよく知られた事実であった(Table 2)³⁻⁵ 治癒切除可能な肺癌であっても、外科切除という局所療法のための改善による成績向上は望みがたい。すなわち、外科治療成績の向上のためには、「全身療法である化学療法をいかに併用するか」ということが重要なテーマであることは論を待たない。局所療法に化学療法を加えることの有用性が示されたのは1990年Dillmanらの報告に始まる。⁶ この報告ではIII期非小細胞肺癌に対して放射線療法の前に化学療法を追加することで有意に予後改善が得られることが示された。その後同様の報告がなされて、少なくともIII期非小細胞肺癌に対して局所療法と全身(化学)療法を併用することの有用性が認められるようになった。局所療法を突き詰めるなら「放射線療法」という戦略も検討されるべきである。実際、術後放射線治療が欧米ではよく行われてきたが、これにより予後は却って悪化する(Hazard ratio 1.21)というメタアナリシスの結果も出されている。^{7,8} 欧米ではIII期非小細胞肺癌の治療戦略として外科切除の意義について問う臨床試験が検討中である。本邦では、切除可

能なIII期非小細胞肺癌に対する放射線治療は合併症、有効性の問題から標準的治療戦略に至っておらず、外科治療が局所療法の主軸である。すなわち、従来は非小細胞肺癌のnon-bulky N2-III期までを治癒切除可能と考え、「外科切除」単独を「根治」を意識した標準治療としてきた。ここでは、N2-III期非小細胞肺癌の治療成績をbreak-throughするのは「術前化学療法+外科切除」であり、これがこの病期に対する現在の標準的治療戦略であろうという立場から、臨床試験の結果を中心にまとめてみたい。

1. 術後補助療法か術前療法か?

外科切除成績改善のためには全身治療である化学療法によらねばならない。N2 disease に対して化学療法を併用するならば、術後が良いのか術前が良いのか。術後補助化学療法の有用性はどの病期においても証明されていない。⁹ メタアナリシスの結果から推定するに現在の術後化学療法による生存率の向上はあっても5%程度であろうと考えられており、実際問題としてこれを比較試験で証明することは極めて困難である。実際、リンパ節転移陽性の症例、すなわち病理病期II~III期を対象とした非小細胞肺癌に対する術後化学療法に関する臨床第III相試験では、いずれも術後化学療法は否定されているのが現状である(Table 3)。¹⁰ 1990年代にはバクリタキセル、ドキタキセル、ゲムシタピン、ピノレルピン、イリノテカンなど単剤で奏効率が20%を超える有望な抗がん剤が登場し、さらには新しいコンセプトから創薬された分子標的薬が臨床導入されてきており、これらを用いた術後化学療法の進歩が期待される。しかしながら、現在行

Table 1. The surgical outcome for resected non-small cell lung cancer

Stage	5 year survival rate (%)			
	Clinical staging		Pathological staging	
	Mountain	Japan	Mountain	Japan
IA	61	71.5	67	79.1
IB	38	50.1	57	60.1
IIA	34	47.8	55	58.6
IIB	24	40.4	39	42.2
IIIA	22	34.6	38	28.4
IIIB	9	27.6	3-7	20.0
IV	13	19.9	1	19.3

われている試験は I ~ IIIa 期を対象にスペクトルの広い集団を対象としており、中には Study design, すなわち endpoint の検出力の問題から N2 disease まで含めた集団を対象にしているに過ぎない試験もある。従って、これらの結果が出たとしても、術後化学療法が N2 disease に対する極めて有効な治療戦略に直結するとは考えにくい。また、これまでの術後化学療法の試験では、手術侵襲により Performance Status (PS) の低下をきたしていることなどを理由に治療完遂率すなわち抗がん剤のコンプライアンスの低さが指摘されてきた。米国の BLOT study で示されたように、PS が比較的良好な術前の方が化学療法の治療コンプライアンスは高い¹¹ ことから、全身治療の効果を期待できるのは術後よりも術前の setting であろう。従って、治療前に明らかに N2 がわかっているが完全切除可能と考えられる症例、あるいは N2 が疑われる症例に対しては、その予後を考えれば術後治療よりも「術前治療」に期待がかかる。また、一般に、理由は不明であるが、術後化学療法の比較試験のサブセット解析から化学療法の効果はより早期のもので大きい傾向にあることが示唆されている。

2. 術前治療の rationale

非小細胞肺癌に対する術前化学療法の利点は、①全身

状態の良い術前に dose intensity の高い化学療法が行いやすいこと、②局所への薬剤到達性が障害されていないこと、③結果的に患者個人々の薬剤感受性試験として利用できることなどがあげられる。そして、この術前化学療法の目的は、①微小転移巣の制御、② down stage を図り、治癒切除率を向上させ、可能なならば切除範囲の縮小を図ることである (Table 4)。

3. 臨床第 III 相試験の結果からみた術前化学療法

一部は IIB(T3N0M0)を含むが III 期非小細胞肺癌の術前化学療法に関する比較試験は、今までに 5 つの報告がなされている (Table 5)。¹²⁻¹⁵ このうち、「術前化学療法が有効」とされる拠りどころとなっているのは、Spanish Lung Cancer Group の Rosell らと M.D. Anderson Cancer Center の Roth らの報告である。これらはいずれも計 60 例の sample size で、T3N0 を含む IIIa 期非小細胞肺癌を対象に化学療法を術前、あるいは術前後に行う群と手術単独群の比較試験が行われた。Rosell らの長期フォローアップでは、生存期間中央値 (MST) は化学療法群で 22 ヶ月、手術単独群が 10 ヶ月で、両群間の生存期間になお有意差を認めたと報告した。この報告での外科切除群の MST は、切除不能 IIIa 期非小細胞肺癌に対する通常報告されている成績よりもはるかに悪く、この試験結果の信頼性に疑問が残る。Roth らの長期フォローアップの報告では、MST は化学療法群で 21 ヶ月、手術単独群 14 ヶ月で、生存期間において両群間に統計学的な有意差はなくなった (p = 0.056)。症例数の少なさ、外科切除単独の治療成績が極めて不良であることなどから、これらの臨床試験に問題点は多いものの、臨床第 III 相試験としてのインパクトは大きく、欧米では術前化学療法という「戦略」が III 期非小細胞肺癌に対する標準治療の一つと

Table 2. The recurrent/metastatic pattern after completely resected non-small cell lung cancer

Pathological stage	Local recurrence (%)	Distant metastasis (%)
IA, IB	30	70
IIA, IIB	21	79
IIIA	10	90

Table 3. Randomized clinical phase III trials of the postoperative adjuvant chemo(radio)therapy for II-III non-small cell lung cancer

Investigators	No. of patients	Design (regimen)	5 year survival (%)		p-value
			Chemo (radio) therapy	Control	
Pisters et al. 1994	100	CV vs S. alone	31	44	0.42
Dantzenberg et al. 1995	267	COPAC vs S. alone	41	33	0.63
Keller et al. 2000; ECOG3590	488	PE + TRT vs TRT	38.8*	37.9*	0.56
Ichinose et al. 2001; JCOG9304	119	CV vs S. alone	49.1**	48.7**	0.87

* Median Survival Time (MST)

** 3 year survival rate.

CV: Cisplatin/Vindesine, COPAC: Cyclophosphamide/Vincristine/Doxorubicin/Cisplatin, PE: Cisplatin/Etoposide, TRT: Thoracic radiotherapy, S.: Surgery.

考えられるようになった。

フランスのDepierreらは、IB～IIIa期非小細胞肺癌355例を対象に、化学療法を術前・後に行う群と行わない群との大規模な比較試験を行った¹⁵。この試験でのMSTは化学療法群で37ヶ月、手術単独群では26ヶ月で、両群間の生存期間に統計学的な有意差は認められなかったが、化学療法群で生存期間の延長傾向を認めた。この報告は、前2者の報告と比べて、サンプルサイズが大きく、手術単独群のMSTがほぼ妥当な結果であることから、信頼性が高い。この結果をもとに、現在フランスのグループではもはや「手術単独」は対照群にはなりえないと考えて、シスプラチン+ゲムシタピン、カルボプラチン+パクリタキセルを用いてレジメンと投与コースに関する比較試験を開始している。

一方、本邦で行われた術前化学療法に関する第III相試験は、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 肺がん外科グループで行われたもの(JCOG9209)のみである。この試験は、胸部CTで縦隔リンパ節に短径1cm以上の腫大が認められ、縦隔鏡などで病理組織学的に転移が証明

された症例を対象に、CDDP + VDSを2コース行う術前化学療法群と切除単独群を比較するランダム化比較試験であった。この試験は症例集積が不良なために中止となり統計学的な検討を行うことに疑問は残るが、集積された症例(62例)の報告では術前治療群と手術単独群の生存曲線は重なっており、少なくとも術前化学療法による予後の改善は認められておらず、欧米の成績を確認することはできなかった。しかしながら、臨床病期IIIa期の切除成績はたとえ“切除可能症例”であっても極めて悪いことから、手術単独は標準と認められないということがコンセンサスとして認識されつつある。また、前述のように、従来の術後化学療法の効果が“せいぜい5%”であるのに比べ、術前化学療法では小規模とはいえ複数の試験で“20%以上”の上積み報告されており、遥かに大きいインパクトを持つ可能性が高い。

4. III期局所進行非小細胞肺癌に対する「標準的治療」は？

これまでの報告から、III期局所進行非小細胞肺癌に対する術前化学療法の有効性が証明されたと結論することはできない。しかし、上記のデータ(Table 5)に基づき、国際肺癌会議(IASLC)からは、N2-III期症例に対する治療戦略として外科切除単独は推奨されないとの見解が出されている¹⁶。この病期N2-III期非小細胞肺癌に対して、NCIでは切除不能例とまとめて放射線化学療法を標準治療とし、放射線化学療法後の切除を試験治療群とするランダム化比較臨床試験を行っている(INT-0139。本試験は2003年のASCO meetingで発表予定)。また、EORTCでは2つ以上の縦隔リンパ節転移が陽性であるものを切除不能例と定義して化学療法後に放射線治療する群と外科切除する群のランダム化比較試験が行なわれ

Table 4. Rationale of the induction chemotherapy

Drug delivery through intact vasculature
Increase resectability
Tumor (Cyto-) reduction/Down staging
Prevention of tumor spread
Treatment of micrometastases
Improved CTX tolerance and compliance
Increased patients acceptance
Postoperative RTx. CRTx and CTx have not made a significant impact
Preoperative RTx trials failed to demonstrate a positive impact

Table 5. Randomized clinical phase III trials of the induction chemotherapy for IIIa (N2) non-small cell lung cancer

Investigators	Stage	No. of patients	Chemotherapy	RR (%)	Resectability (%)	MST	p-value
Pass et al. 1992	IIIa, N2	13	EP	62	85	16	0.095
		14			86	19	
Rosell et al. 1994, 1999 (Spain)	IIIa	30	MIP	60	85	22	0.005
		30			90	10	
Roth et al. 1994, 1999 (MD Anderson)	IIIa	28	CEP	35	61	21	0.056
		32			66	14	
Depierre et al. 2002 (French TCG)	IB-IIIa	179	MIP	64	94	37	0.15
		178			97	26	
Ichinose et al. 2000 (JCOG9209)	IIIa, N2	31	CV	28	65*	18	0.608
		31			77*	25	

* R0 (complete resection rate %)

EP: Cisplatin/Etoposide, MIP: Mitomycin/Ifosfamide/Cisplatin, CEP: Cyclophosphamide/Etoposide/Cisplatin, CV: Cisplatin/Vindesine.

ている(EORTC-08941)。「切除可能」N2例に限定した試験としては、一つのみの縦隔リンパ節転移陽性例を対象に切除後照射と術前化学放射線治療とのランダム化比較試験をドイツで行っている。すなわち、欧米では「術前化学療法+外科切除」が少なくとも標準的治療のオプションと考えられており、現在の臨床試験のデザインはこの点を考慮している。一方、本邦では、術前化学療法に関する臨床第II相試験が散見され、安全性はある程度示されている状況にある。

このような背景から、①N2 diseaseについては手術単独の治療成績に限界(5年生存率で、高々30%程度)があること、②現時点では、術後化学療法よりもむしろ術前治療に期待がもたれていること、③少なくとも現時点で明らかになっている臨床第III相試験の結果は、術前化学療法群が手術単独より優勢な傾向にあることなどを考えると、N2-III期非小細胞肺癌に対する標準的治療として「術前化学療法+手術」の戦略は容認される治療法であろう。もちろん、分子標的薬を含め、抗がん剤の開発あるいは放射線治療方法の改善により「発想の転換」を求められる可能性はあるが、少なくともこのアプローチは現在最も promising である。ただし、術前導入化学療法に用いられるべき抗がん剤については、確定されていない。これについては、切除不能III期およびIV期非小細胞肺癌で標準的とされる「Platinum-based regimen」が推奨されるであろう。

まとめ

例え「切除可能」と判断されてもN2-III期非小細胞肺癌に対する切除成績は高々40%程度であろうから、局所療法である「外科切除」単独の限界を冷静に受け止める「時代」に来ていると考えられる。この観点から、N2-III期非小細胞肺癌に対する「術前化学療法+手術」のアプローチは、「標準的治療戦略である」という立場で報告した。しかし、この「戦略」は、現時点で得られている臨床第III相試験、ランダム化比較試験の結果から完全に肯定されるものではない。むしろ、現状は期待のもてる治療戦略のオプションの一つである。したがって、術前化学療法のエビデンスのレベルはまだ不十分で、依然実験的治療の範疇に入るものである。「肺がん治療のガイドライン」的には、基本的に日常臨床で行われるべき治療ではない。「一般診療」としては、患者個々の安全性と倫理性を確保しつつ、可能な限り臨床試験の枠組みに入って「術前化学療法+手術」のアプローチの真の有用性を明らかにするというスタンスが望まれるであろう。科学的エビデンスに基づいた「より有効な治療法を提供できる」医療レベルを確立していきたいものである。

REFERENCES

1. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*. 1997;116:1710-1717.
2. 小林紘一, 白日高歩. 1994年肺癌切除成績. 日本呼吸器外科学会雑誌. 2002;16:757-764.
3. Edelman MJ, Gandara DR, Roach M, et al. Multi-modality therapy in stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:1564-1572.
4. Edelman MJ, Gandara DR. Commentary on multimodality therapy for non-small cell lung cancer. *Oncology*. 1994;8:32-35.
5. 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.
6. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB 8433 trial). *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1210-1215.
7. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. The role of postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a multicenter randomized trial in patients with pathologically staged T1-2N1-2M0 disease. *Br J Cancer*. 1966;74:632-639.
8. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet*. 1998;352:257-263.
9. 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 clinical trials. *BMJ*. 1995;311:899-909.
10. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2000;343:1217-1222.
11. Pisters KM, Ginsberg RJ, Giroux DJ, et al. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: a novel approach. Bimodality Lung Oncology Team. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119, 429-439.
12. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg*. 1992;53:992-998.
13. 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.
14. 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.
15. 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*. 2002;20:247-253.
16. Rosell R, Felip E. Role of multimodality treatment for lung cancer. *Semin Surg Oncol*. 2000;18:143-151.

IIIA 期 N2 非小細胞癌の標準的治療は Induction Chemotherapy + Surgery か

Con : 山本信之¹・浅井 暁¹・海老沢雅子¹・
遠藤正浩¹・高橋利明¹

要旨 米国の PDQ や NCCN のガイドラインを見ると IIIA 期 N2 非小細胞癌の標準的治療が induction chemotherapy + surgery 記載されているが、私は、わが国ではまだ標準的治療として確立されていないと考えている。その理由としては、本邦で十分な症例数を有した臨床試験が行われていないことや、唯一行われた無作為化比較試験ではその結果が negative であったことが挙げられる。また、最近報告された Depierre らの大規模な比較試験においても N2 非小細胞癌に術前化学療法を追加する意義は認められず、術前化学療法はより早期のものに有効である可能性が示唆されている。現在、米国などで、IIIA 期 N2 非小細胞癌に対して手術療法の意義を検討する比較試験が行われており、その結果次第では、手術可能 IIIA 期 N2 非小細胞癌の標準的治療として化学放射線療法が追加される可能性もある。わが国で手術可能 IIIA 期 N2 非小細胞癌の標準的治療が induction chemotherapy + surgery となるためには、その有効性を示し評価に耐えうる臨床試験の結果が、少なくとも 1 報は必要であると考えられる。(肺癌 . 2002;42:782-785)

Is a Standard Therapy Against IIIA N2 NSCLC Induction Chemotherapy Plus Surgery ?

Con: *Nobuyuki Yamamoto*¹; *Gyo Asai*¹; *Masako Ebisawa*¹;
*Masahiro Endo*¹; *Toshiaki Takahashi*¹

ABSTRACT It was described in PDQ or NCCN guideline in US that one of the standard treatment for patients with respectable IIIA N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) is induction chemotherapy plus surgery. However, we do not think that induction chemotherapy plus surgery is established as standard therapy in Japan because clinical trials registered sufficient patients have been conducted in Japan and the only randomized controlled trial compared induction chemotherapy plus surgery with surgery alone in Japan was negative result. The recent large scale randomized trial reported Depierre showed that induction chemotherapy was effective against early stage NSCLC patient but not effective for patients with N2 NSCLC. At present, the randomized controlled trials evaluated a meaning of an additional surgery have been conducted in US or Europe and as a result, it is possible that chemoradiotherapy becomes a standard therapy of respectable IIIA N2 NSCLC. Because induction chemotherapy plus surgery becomes a standard therapy for patients with respectable IIIA N2 NSCLC in Japan, I think that there is need for at least one clinical trial that is registered sufficient patients and showed usefulness of induction chemotherapy and is conducted in Japan. (*JJLC*. 2002;42:782-785)

はじめに

以下は、第 17 回日本肺癌学会肺癌ワークショップの、
「IIIAN2 非小細胞肺がんの標準的治療は induction che-

motherapy (術前化学療法) + surgery (手術) か？」という Pros & Cons において、「標準治療は術前化学療法 + 手術ではない」という立場で発表させていただいたものの要約である。今回の発表ではあらかじめそれぞれの立場

¹ 静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科。

¹ Shizuoka Cancer Center Thoracic Oncology, Japan.

Table 1. Randomized control trials of induction chemotherapy+surgery versus surgery alone

Investigators	Therapy	No. pts (N2)	MST (m)	3-year (%)	5-year (%)	P value
Roth	Induction Cx	32 (20)	21	43	36	0.056
	Surgery alone	28 (22)	14	19	15	
Rosell	Induction Cx	30 (25)	22	20	17	0.005
	Surgery alone	30 (19)	10	5	0	
Depierre	Induction Cx	179 (72)	37	59	52	0.15
	Surgery alone	176 (50)	26	41	35	
JCOG	Induction Cx	31 (31)	18	24	8	0.608
	Surgery alone	31 (31)	16	25	25	

No. pts: number of patients, MST: median survival time, Cx: chemotherapy.

が指定されていたが、その指定がなくても、私は、「わが国において、IIIA N2 非小細胞肺がんの標準的治療を induction chemotherapy + surgery するだけの evidence に乏しい」と考えており、本稿を読んでいただいて、何故そのような考え方をとるのかを、理解いただければ幸いです。

日・米のガイドラインより

まず、現在の標準的治療が何であるかを客観的に把握するために、米国・日本のガイドラインを参照した。米国のものとしては、米国 National Cancer Institute (NCI) の Physician Data Query (PDQ) と National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の practice guideline in oncology を選択した。日本には、肺癌治療のガイドラインと呼べるものはまだ存在しない(厚生労働省が日本臨床腫瘍研究会・日本癌治療学会に委託した抗がん剤適正使用ガイドライン(案)が近頃発表されたが、その作成者は筆者であるため除外した)ため、国立がんセンターの医療従事者向けがん情報を日本のガイドラインとして選択した。NCI の PDQ においては、IIIA N2 非小細胞肺がんの標準的治療オプションは

1. Surgery alone in operable patients without bulky lymphadenopathy

2. Radiation therapy alone, for patients who are not suitable for neoadjuvant chemotherapy plus surgery.

3. Chemotherapy combined with other modalities
となっており、その本文中には、手術もしくは胸部放射線と術前化学療法の併用療法は、performance status が良好な IIIA 期 N2 の患者に対しては考慮されるべき治療であると記載されている。

また、NCCN のガイドラインでは、PET もしくは組織診・細胞診で N2 の診断がついた場合、術前化学療法 ± 胸部放射線 + 手術 ± 化学療法か化学療法/胸部放射線とされている。すなわち、いずれのガイドラインでも術前化学療法 + 手術が標準的治療の一つのオプションとして

推奨されている。

日本の国立がんセンターの医療従事者向けがん情報ではどうかというと、「最近では、2つの比較試験の結果で、術前化学療法施行群が手術単独群に比べ有意に予後良好であるとの報告がなされ、欧米ではこれが現在の標準治療と考えられているが、わが国ではそこまでの見解の一致は得られておらず、現在追試が行われている。」とされており、今回のワークショップでも Pros & Cons が組み立てられたように、わが国における IIIA 期の術前化学療法の評価は、混沌とした状況にある。

欧米で実施された有名な臨床試験の検証

国立がんセンターの医療従事者向けがん情報で取り上げられている欧米の2つの比較試験とは、米国のガイドラインにおいても最も重要視されるものであり、一つは Roth の論文でもう一つは Rosell の論文である。いずれも初めに、1994年に発表されており^{2,3}その後長期 follow up のデータが1998年(Roth)⁴1999年(Rosell)⁵に示されている。

Roth らは、手術単独 vs 術前化学療法 手術 術後化学療法の比較試験を行ったが、手術単独に比べて術前化学療法群の生存期間が予想以上に良好であったため、試験は予定症例数を集積する前に終了している(Table 1)。このスタディでは、症例数の少なさが欠点として挙げられることが多いが、それは余りに大きな差がついたため結果であり、症例数についてなら非難されるものではない。Roth らは最終的に1998年の論文で「patients with resectable stage III NSCLC should no longer be treated with surgery alone」と結論づけている。

Rosell らは、手術 胸部放射線 vs 術前化学療法 手術 胸部放射線の比較試験を行い、Roth スタディと同じく両群間の生存期間に大きな差(術前化学療法群が優れている)を認めため、少数例の集積で終了している(Table 1)。Rosell らのスタディは、①手術群の成績が不良である、②背景因子の差がある(k-ras mutation が手術群で

Table 2. Randomized control trials of induction chemotherapy+surgery versus Thoracic radiation therapy ± surgery

Investigators	Therapy	No. pts (N2)	MST (m)	P value
Elias (CALBG)	Induction Cx	23 (23)	19	0.64
	RT+surgery	24 (24)	23	
Shepherd	Induction Cx	16 (16)	18.7	NS
	RT	15 (15)	16.2	

RT: radiation therapy.

多い),③少数例である,などの点が問題点として指摘されることが多い。①については反論の余地はないが,②については,Rosellらは1999年の論文で,N2症例はむしろ術前化学療法群に多いこと,治療後の検体はk-ras mutationを検討するのに不適切であることを示し反論している。③が見当違いの批判であることはRothの場合と同様である。ただ,Rosellは1999年の論文の中で「the magnitude of the benefit of neoadjuvant chemotherapy is rather small, and to make matters even more complex, two randomized negative studies have recently been reported」と記載しており,術前化学療法の効果は「controversial」としてしている。

この中でRosellらが引用した2つのnegativeスタディはいずれもIIIA期N2症例のみを対象としたものである。一つはCancer and Leukemia Group Bの胸部放射線手術 胸部放射線 vs 術前化学療法手術 術後化学療法 胸部放射線の比較試験⁶で,もう一つは,Shepherdらの胸部放射線 vs 術前化学療法手術 術後化学療法の比較試験⁷である。いずれも症例数が非常に少ないスタディではあるが,術前化学療法のアドバンテージは示されていない(Table 2)。術前化学療法のスタディとしては最も大規模なものが,最近発表されたDepierreらのスタディ⁸で,手術 vs 術前化学療法手術 術後化学療法の比較試験である。このスタディでは両群で355例の症例が登録され,N2が122例,N0-1が233例であった。生存期間中央値などで術前化学療法群が勝っているものの有意な差は得られず(p=0.15),特にN2例では,生存曲線上,両群間に大きな差は見られなかった。

以上の結果を見ると,Roth,Rosell以後のスタディでは,III期の術前化学療法に否定的な結果も報告されており,特にN2症例においては,欧米においても,術前化学療法+手術の効果は懐疑的ではないかと思われる。

わが国での臨床試験

国立がんセンターの医療従事者向けがん情報で「現在追試が行われている」と記載されている試験が最近発表されている。これはJapan Clinical Oncology Group

(JCOG)で行われたスタディで,IIIA期N2症例に対する手術 vs 術前化学療法手術の第III相試験である。両群の生存曲線はほぼ一致しており(Table 1),術前化学療法の効果は認められないという結果であった。このスタディの症例数はRoth,Rosellらと同様であったが,これは,症例集積能力に問題があり途中で打ち切られたためで,本試験をRoth,Rosellのものと同列に扱うことはできない。ただ,本邦における比較試験はこれ一報のみであり,この試験の結果はわが国におけるエビデンスとして尊重すべきものであると考える。

わが国では,術前化学療法のスタディは国内学会では多数報告があるものの,英文論文化されているものは少ない。私が検索し得た範囲内では,2000年以降にわが国から発表された術前化学療法(±放射線)の英文論文は3報で,その内前向き試験と思われるものは2報であった(Takamoriら,Dateら)。いずれも,単アームの試験で治療成績は良好であるが(Takamori⁹ら:生存期間中央値30ヶ月,4年生存率28%,Date¹⁰ら:生存期間中央値20ヶ月,5年生存率40%),症例数が少ない(Takamoriら:22例,Dateら:15例)の大きな欠点である。ただ,いずれのスタディも症例集積には3,4年費やされており,なんらかの方法(大規模な臨床試験グループで実施する,症例選択基準を考慮する)でこの点を改善しない限り,わが国では,第II相試験すら難しいと思われる。

今後の展望

IIIA期N2症例の術前化学療法については,最も大規模なスタディと思われるDepierreらの報告で有意差を認めていないことや,わが国で唯一行われた比較試験(JCOG)で有効性が認められていないことから,特にわが国においては,標準的治療法といえるレベルには到達していないと考える。ただ,今後わが国で術前化学療法あるなしの第III相試験が可能かどうかは,JCOGスタディの症例集積実績をみると非常に難しいものがあると思われる。わが国で,このような臨床試験が実施可能(担当医がきちんと患者に説明できることが最も重要)になるまでは,通常規模の(30例程度ではなく)第II相で良好な結果が得られるかどうかを検討していかざるをえないかもしれない。また,IIIA期N2症例については,手術が必要かどうかを確認する臨床試験が欧米で行われており,その結果次第では,術前化学療法+手術ではなく化学療法+胸部放射線治療が,大きな選択肢の一つとして浮上する可能性がある。

術前化学療法については,最近のターゲットはより早い病期となっており,今後はIB~II期を対象とした臨床試験が行われていくものと思われる。

REFERENCES

- 1 . 山本信之, 福岡正博. 抗がん剤適正使用のガイドライン (案) 進行肺がん化学療法ガイドライン. *Jpn J Cancer Chemother.* 2002;29:985-1007.
- 2 . Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in respectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:673-680.
- 3 . 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.
- 4 . Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperable chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1998;21:1-6.
- 5 . Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer.* 1999;47:7-14.
- 6 . Elias AD, Hemdon J, Kumar P, et al. A phase III comparison of "best local-regional therapy" with or without chemotherapy (CT) for stage IIIA T1-3N2 non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1997;16:448a.
- 7 . Shepherd FA, Johnston MR, Payne D, et al. Randomized study of chemotherapy and surgery versus radiotherapy for stage IIIA non-small-cell lung cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Br J Cancer.* 1998;78:683-685.
- 8 . Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot 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.* 2002; 20:247-253.
- 9 . Takamori S, Rikimaru T, Hayashi A, et al. A preoperative alternating chemotherapy and radiotherapy program for patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2000;29:49-56.
- 10 . Date H, Kiura K, Ueoka H, et al. Preoperative induction chemotherapy with cisplatin and irinotecan for pathological N (2) non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2002; 86:530-533.