

非小細胞肺癌に対する術後補助療法： 肺癌の診療ガイドラインは 新たなエビデンスに基づいて早急に改訂すべきである

田中文啓¹・竹中一正¹・柳原一広^{1,2}・和田洋巳¹

要旨 **目的**．肺癌診療ガイドライン(以下“ガイドライン”)が2003年に公表され、非小細胞肺癌術後補助化学療法については“有効性は未知であり、標準治療として行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(推奨グレードC)”，と記載されている．しかしながら“ガイドライン”策定作業後に非小細胞肺癌術後補助療法に関する大掛かりな臨床試験の結果が発表されたため，“ガイドライン”の妥当性を新たに発表されたエビデンスに基づいて検証した．**方法**．Medline および米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology: ASCO)の抄録集によるデータベース検索により得られた“ガイドライン”に含められなかった無作為割付臨床試験(randomized controlled trial: RCT)の同定．**結果**．非小細胞肺癌術後補助化学療法に関するRCTが新たに5つ同定され、このうち4つ(プラチナを含む併用療法3研究とUFTが1研究)では術後補助化学療法の有効性が示された．**結論**．RCTで有効性が示されたUFTについては有効性を示すメタアナリシスの結果も2004年のASCOで公表された．これらの新たなエビデンスに基づいて，“ガイドライン”の記載は，“行うよう勧められる(推奨グレードB)”に早急に改訂を考慮すべきと考えられた．(肺癌．2004;44:209-212)

索引用語 診療ガイドライン，非小細胞肺癌，手術，補助療法，化学療法

Postoperative Adjuvant Therapy for Non-small Cell Lung Cancer: The Clinical Practice Guideline Should be Corrected Based on New Evidence

Fumihiko Tanaka¹; Kazumasa Takenaka¹; Kazuhiro Yanagihara^{1,2}; Hiromi Wada¹

ABSTRACT **Objective.** According to the “Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer in Japan” published in 2003, postoperative adjuvant chemotherapy may not be performed as a standard therapy (Grade of recommendation C) because the efficacy has not been established. However, recently reported large-scale clinical trials have demonstrated the efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy. Thus, the objective of the present study is to assess the validity of the “Clinical Practice Guidelines” based on recent evidence revealed in clinical trials. **Methods.** Randomized controlled trials (RCTs) on the efficacy of postoperative adjuvant therapy that had not been identified at the time of determining the “Clinical Practice Guidelines” were identified by searches Medline and the Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. **Results.** Five new RCTs were identified. Three of 4 RCTs in which platinum-based chemotherapy was employed and the other one RCT where UFT was employed showed that postopera-

¹ 京都大学医学部附属病院呼吸器外科；² 京都大学大学院臨床探索腫瘍学．

別刷請求先：田中文啓，京都大学医学部附属病院呼吸器外科，〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54番地 (e-mail: ftanaka@kuhp.kyoto-u.ac.jp)．

¹Department of Thoracic Surgery, Kyoto University Hospital, Japan; ²Department of Translational Clinical Oncology, Graduate

School of Medicine, Kyoto University, Japan.

Reprints: Fumihiko Tanaka, Department of Thoracic Surgery, Kyoto University Hospital, Shogoin-kawara-cho 54, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507 Japan (e-mail: ftanaka@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

Received June 16, 2004; accepted July 16, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

tive chemotherapy was effective. **Conclusions.** In addition to the RCTs, a multivariate analysis showed the efficacy of postoperative administration of UFT. Based on recently reported evidence, the "Guidelines" should be corrected as follows: postoperative adjuvant chemotherapy should be performed as a standard therapy (Grade of recommendation B) (JJLC. 2004;44:209-212)

KEY WORDS Clinical practice guideline, Non-small cell lung cancer, Surgery, Adjuvant therapy, Chemotherapy

はじめに

根拠に基づく医療 (evidence-based medicine, 以下 EBM) とは, 現在得られる最良の証拠に基づいて一貫性を持った明示的かつ妥当性を持った医療を行うこと, とされ, 多くの疾患で EBM に基づく診療ガイドラインが策定されつつある. 診療ガイドラインは医療関係者および患者が適切な医療を選択するために不可欠なものであり, またその内容は常に新たに得られた証拠に基づいて検討されなければならない.

肺癌においては, 2001 年度に厚生労働省医療技術評価総合研究事業 "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" 研究班が発足し, 2 年間にわたる検討の後に, 2003 年に EBM の手法による肺癌の診療ガイドライン (以下, "ガイドライン") が公表された. これによれば非小細胞肺癌術後補助療法に関しては, 1) 術後放射線治療は, I-II 期症例については推奨グレード D (行わないよう勧められる), IIIA 期症例については推奨グレード C (行うよう勧めるだけの根拠が明確でない), 2) 術後補助化学療法に関してはグレード C, と記載されている. しかしながら "ガイドライン" 作成後に非小細胞肺癌術後補助化学療法の有効性を示す複数の臨床試験結果が公表され, 2004 年 6 月に開催された米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO) においても術後補助化学療法が "a new standard care" として認識されるまでに至っている. このような現状に鑑み, 非小細胞肺癌術後補助療法に関する "ガイドライン" の妥当性につき "ガイドライン" 策定後に得られた新たなエビデンスに基づいて検証を行った.

なお, "ガイドライン" 策定に際しては, 術後補助療法に関しては既に雑誌に掲載済みの臨床試験のみを Medline で検索されているが, 化学療法に関しては ASCO の抄録集なども検索対象に入っている. そこで本研究においては, 術後補助療法に関しても最新のエビデンスを検討に含めるために ASCO の抄録集も検索対象に含めた.

方法

"ガイドライン" 策定後に報告された非小細胞肺癌術後補助療法に関する第 III 相無作為割付臨床試験 (randomized controlled trial: RCT) を, 1) Medline を使用したデー

タベース検索 (1995 年以降), 2) 2003 年および 2004 年の ASCO 会議抄録集の用手的検索, により 2004 年 6 月 8 日に検索した. Medline の検索は "ガイドライン" 策定時の検索方法と同一の方法, すなわち検索用語として "lung cancer", "adjuvant therapy", "non-small cell lung cancer" を用いた. ただし RCT のうち 1 群が 100 例未満のもの, あるいは "ガイドライン" に含まれているものは除外した.

結果

Table 1 に示した通りの 5 つの RCT が同定された.²⁻⁶ このうち Big Lung Trial (BLT) を除く 4 つの RCT, すなわち International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group (IALT) の研究,² National Cancer Institute of Canada (NCI-C) の JBR. 10 研究,⁵ Cancer and Leukemia Group B (CALGB) の 9633 研究,⁶ および Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy (JLCRG) の研究³ において非小細胞肺癌術後補助化学療法の有効性が示された. JLCRG の研究では UFT の経口内服が術後補助療法として用いられ I 期腺癌での有効性が示されたが, それ以外の 4 つの RCT ではプラチナ製剤を含む 2 剤併用療法が用いられ, BLT を除く 3 つの RCT で術後補助化学療法の有効性が示された. なお有効性が示された症例の病期は, IALT の研究では IIIA 期に最も効果が認められたが, それ以外の試験ではいずれも I-II 期の比較的早期の症例であった.

考察

非小細胞肺癌術後補助療法に関する "ガイドライン" によると, 術後補助放射線治療は無効であるとの PORT メタアナリシス⁷ の結果等に基づいて, I-II 期症例では行うべきでない (推奨グレード D), IIIA 期では行うよう勧めるだけの明確な根拠がない (推奨グレード C), との勧告がなされている. 今回の検索において, "ガイドライン" 策定後に術後放射線治療の有効性を示す新たな知見は同定されず, 術後放射線治療に関する "ガイドライン" の記載は改訂する必要はないと考えられる.

一方, 術後補助化学療法に関しては, "ガイドライン" 策定時点では明確にその有効性を示した RCT は西日本肺癌手術の補助化学療法研究会 (West Japan Study

Table 1. Recent Phase Randomized Controlled Studies of Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Resected Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Study (Year) [Reference]	Stage(%)	Histology: Ad-percentage	Gender: Female-percentage	Chemotherapy (No. of Patients)	Results				
					Overall Survival		P-value	Hazard ratio (95% CI)	Comment
Rate at 5-years	Median								
BLT (2003) [4]	(27%) (38%) (34%)	37%	31%	N α (n=189) CDDP-based (n=192)	Not documented	Not documented	0.98	1.0 (0.75-1.35)	
IALT (2004) [2]	A(10%) B(27%) (24%) A(39%)	40%	20%	N α (n=935) CDDP-based (n=932)	40.4%	44.4 months	0.03	0.86 (0.75-0.98)	Most effective in stage (p=0.035) not effective in stage disease (p=0.93)
NCI-C JBR.10 (2004) [5]	B(45%) : T1-2N0 (55%)	54%	35%	N α (n=239) CDDP + VNR (n=243)	54%	73 months	0.011	0.69 (0.52-0.92)	
CALGB 9633 (2004) [6]	B (100%)	51%	31%	N α (n=172) CBDCA + PAC (n=172)	59% (at 4-years) 71% (at 4-years)	Not reached	0.028	0.62 (0.41-0.95)	
JLCRG (2004) [3]	A(73%) B(27%)	100%	51%	N α (n=488) UFT (n=491)	85%	Not reached	0.04	0.71 (0.52-0.98)	Effective in pT2N α (IB) (p=0.005) not effective in pT1N α IA (p=0.87)

CDDP: cisplatin; VNR: vinorelbine; PAC: paclitaxel; UFT: tegafur and uracil; Ad: adenocarcinoma; Sq: squamous cell carcinoma.

Group for Lung Cancer Surgery: WJSG) の第2次研究 (UFT) と NK421 Lung Cancer Surgery の研究 (Ubenimex) のみであり、これらのエビデンスに基づいて術後補助化学療法の有効性は明確でなく推奨グレードC、との勧告がなされた。すなわち進行非小細胞肺癌において標準とされるシスプラチンを含む化学療法が非小細胞肺癌術後成績を向上させる可能性を示唆した1995年のNon-small Cell Lung Cancer Collaborative Groupによるメタアナリシス¹⁰に基づいて行われた、シスプラチンを含む併用化学療法に関するEastern Cooperative Oncology Group (ECOG)¹¹ や Adjuvant Lung Project Italy (ALPI)¹² などのRCTにおいてはいずれも術後補助化学療法の有効性を示すことができなかったのである。¹³

しかしながらIALTにおいて初めてシスプラチンを含む併用化学療法の効果が示され、⁴ 本年のASCOでは進行症例に対する標準レジメンである“90年代新薬”とプラチナ製剤との2剤併用療法^{5,6} が4または5年生存率を10%以上も改善することが示された (Table 1)。またUFTに関してJLCRGによる大掛かりなRCTによってその有効性が示された³のに続いて、やはり本年のASCOでUFTが術後成績を改善するとのメタアナリシスの結果が公表された。¹⁴ すなわち手術単独群を対照群としてUFTのみの投与を検討群として採用した6つのRCTのメタアナリシス(手術単独群1002例,UFT投与群

1001例)の結果、術後UFT投与により5年生存率が77.2%から81.5%に(P=0.011)、7年生存率が69.5%から76.5%に(P=0.001)改善することが示された(ハザード比0.74, 95%信頼区間0.61~0.88)。

EBMの手法¹に従えば、UFTは複数のRCTとメタアナリシスでI期症例にはその有効性が示されており、そのエビデンスのレベルは最高位、すなわちレベルIにランクされる。またプラチナ製剤を含む併用化学療法に関しても、特に“90年代新薬”との2剤併用療法は複数のRCTでIB-II期という比較的早期の症例にはその有効性が示されており、エビデンスのレベルはIIに位置付けられる。従ってこのような高いレベルのエビデンスに基づく推奨グレードが、グレードCのままでは、“ガイドライン”としての意味をなさないと考えられる。もちろん、UFTとプラチナ製剤を含む併用療法のいずれも術後補助療法の効果が示されたのはI-II期といった“比較的早期症例”に限られること、またどのような化学療法レジメン(UFTまたはプラチナ製剤との併用療法?)をどのような患者に用いるか、などは今後の検討課題ではある。しかしながら、新たに得られたエビデンスからみると、“ガイドライン”に記載された“術後補助療法の有効性は明確でない”、との記載はもはや現在の補助化学療法の現状を反映していない、と言わざるを得ず、少なくともI-II期のような比較的早期の症例については早急にグレー

ド B(行うべきである)とする改訂を行うべきであると考えられる。

結 語

“ガイドライン”策定後に公表された非小細胞肺癌術後補助療法に関する新たなエビデンスの結果から“術後補助化学療法の効果は明確ではなく、標準治療としては行うよう勧めるだけの根拠が明確ではない”，とする“ガイドライン”の記載は早急に改訂すべきである。すなわち、複数の RCT とメタアナリシスで有効性が示された UFT や、複数の RCT で有効性が示された“90年代新薬”とプラチナ製剤との2剤併用療法，を行うことが、少なくとも I-II 期といった比較的早期症例にとっては術後補助療法に関する“new standard”と考えるべきであり、グレード B とすべきと考えられる。

REFERENCES

1. Evidence-based Medicine(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 EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 東京:金原出版;2003:87-89.
2. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:351-360.
3. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 2004;350:1713-1721.
4. Waller D, Fairlamb DJ, Gower N, et al. The Big Lung Trial (BLT) Determining the value of cisplatin-based chemotherapy for all patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) Preliminary results in the surgical setting. *Proc ASCO*. 2003;22:632 (abst. # 2543)
5. Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage IB and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR. 10. *Late-breaking Abstract Booklet of ASCO*. 2004:17 (abst. # 7018)
6. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC) Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *Late-breaking Abstract Booklet of ASCO*. 2004:17 (abst. # 7019)
7. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*. 1998;352:257-263.
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. Ichinose Y, Genka K, Koike T, et al. NK421 Lung Cancer Surgery Group. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bestatin in patients with resected stage I squamous-cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:605-610.
10. 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.
11. 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. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1217-1222.
12. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1453-1461.
13. 田中文啓, 和田洋巳. 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. 肺癌*. 2002;42:765-770.
14. Hamada C, Ohta M, Wada H, et al. Survival benefit of oral UFT for adjuvant chemotherapy after completely resected nonsmall-cell lung cancer. *Proc ASCO*. 2004;23:615 (abst. # 7002)