

ORIGINAL ARTICLE

エビデンス変遷に基づく非小細胞肺癌術後補助化学療法の実態調査  
—大阪肺がん研究グループ (Osaka Lung Cancer Study Group,  
OLCSG) による多施設アンケート調査報告—

東山聖彦<sup>1</sup>・高濱 誠<sup>1</sup>・松村晃秀<sup>1</sup>・前田 元<sup>1</sup>・太田三徳<sup>1</sup>・  
奥村明之進<sup>1</sup>・良河光一<sup>1</sup>・黄 政龍<sup>1</sup>・多田弘人<sup>1</sup>・児玉 憲<sup>1</sup>

**Time Trend in Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Stage I-III A  
Non-small Cell Lung Cancer: a Questionnaire Survey  
of the Osaka Lung Cancer Study Group (OLCSG)**

Masahiko Higashiyama<sup>1</sup>; Makoto Takahama<sup>1</sup>; Akihide Matsumura<sup>1</sup>; Hajime Maeda<sup>1</sup>; Mitsunori Ohta<sup>1</sup>;  
Meinoshin Okumura<sup>1</sup>; Koichi Yoshikawa<sup>1</sup>; Cheng-long Huang<sup>1</sup>; Hirohito Tada<sup>1</sup>; Ken Kodama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Osaka Lung Cancer Study Group, Japan.

**ABSTRACT** — **Objectives.** The Japanese Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer have been developed and updated several times according to the current evidence of clinical trials and meta-analyses. The Osaka Lung Cancer Study Group (OLCSG) conducted a questionnaire survey on the postoperative adjuvant chemotherapy for stage I-III A non-small cell lung cancer (NSCLC) since 2003. **Methods.** A questionnaire was sent to doctors at OLCSG member hospitals, and clinical data, such as the number of surgical resections for NSCLC and regimens of postoperative adjuvant chemotherapy for stage I-III A NSCLC, in 2003 (Group A), 2006 (Group B) and 2009 (Group C), and 2012 (Group D) were obtained. **Results.** The data of 5807 cases (2798 stage IA, 1282 stage IB, 718 stage II and 638 stage IIIA) in 4 groups were collected from 30 institutions (Group A-C) and 17 institutions (Group D). Adjuvant chemotherapy was performed in 10.0% of stage IA patients, 36.4% of stage IB patients, 45.6% of stage II patients, and 60.7% of stage IIIA patients. The rate of adjuvant chemotherapy in each stage of Groups B-D increased as compared with Group A. The postoperative chemotherapy regimens used included uracil-tegafur (UFT) in approximately 80% of stage IA and IB patients. While both platinum-based regimens and UFT were used at a similar rate (approximately 40%) in stage II and IIIA patients of Group A, the former was commonly used in more than 60% of stage II patients and in more than 70% of stage IIIA patients in Groups B-D. In particular, carboplatin (CBDCA) + paclitaxel (PTX) was mainly used in stage II-III A patients in Group B, whereas cisplatin (CDDP) + vinorelbine (VNR) was increasingly used in patients in Groups C-D. In addition, new platinum-based regimens and molecular target agents were interestingly applied through clinical trials in patients in Group D. **Conclusions.** The situation and regimen of postoperative adjuvant chemotherapy for stage I-III A NSCLC has significantly changed according to the developed and updated edition of the Japanese Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer. Therefore, under the current developments of new anti-tumor agents or regimens, carefully selecting chemotherapy regimens according to a significant amount of evidence in clinical practice is necessary.

(JLCC. 2015;55:1055-1064)

**KEY WORDS** — Non-small cell lung cancer, Adjuvant chemotherapy, Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer, Questionnaire survey, Clinical practice

Reprints: Masahiko Higashiyama, Department of General Thoracic Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, 1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537-8511, Japan (e-mail: higashiyama-ma@mc.pref.osaka.jp).

Received June 21, 2015; accepted September 10, 2015.

<sup>1</sup>大阪肺がん研究グループ (Osaka Lung Cancer Study Group, OLCSG).

別刷請求先: 東山聖彦, 大阪府立成人病センター呼吸器外科,

〒537-8511 大阪市東成区中道 1-3-3 (e-mail: higashiyama-ma@mc.pref.osaka.jp).

受付日: 2015年6月21日, 採択日: 2015年9月10日.

**要旨 — 目的.** 大阪肺がん研究グループ (OLCSG) は、2003 年以降の非小細胞肺癌 (NSCLC) 病期 I~IIIA 期手術例の、術後補助化学療法の実施状況を調べた。**方法.** 2003 年 (A 群)、2006 年 (B 群)、2009 年 (C 群) および 2012 年 (D 群) 各 1 年間の術後補助化学療法を、OLCSG 参加施設にアンケート調査した。**結果.** A~C 群 30 施設、D 群 17 施設から回答を得た。実施頻度は、IA 期 10.0%、IB 期 36.4%、II 期 45.6%、IIIA 期 60.7% で、B 群以降で増加した。レジメンでは、I 期は UFT が、II~IIIA 期は A 群でプラチナベースと UFT が、B 群以降ではプラチナベースが主であった。特に B 群ではカルボプ

ラチン+パクリタキセルが多く、C 群以降ではシスプラチン+ビノレルビンも加わった。D 群では新たなプラチナベース化学療法や分子標的薬もみられた。**結論.** 2005 年の診療ガイドライン改訂後、NSCLC 術後補助化学療法の実施頻度やレジメンは大きく変貌した。現在、新たな薬剤や組み合わせレジメンによる臨床試験が行われ、今後の日常診療においてもエビデンスレベルの高い術後補助化学療法への移行が望まれる。

**索引用語 —** 非小細胞肺癌、術後補助化学療法、肺癌診療ガイドライン、多施設アンケート調査、日常診療

## はじめに

非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する術後補助化学療法の有効性は、1995 年に、シスプラチン (CDDP) を含む化学療法が手術単独治療と比較して 5 年生存率で 5% の予後改善効果を、Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group が初めて報告した。<sup>1</sup> その結果を踏まえ、CDDP を含む化学療法の大規模臨床試験が計画され、2004 年に発表された術後病期 I~IIIA 期を対象とした International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group (IALT) や、<sup>2</sup> 2005 年の術後病期 IB 期と II 期を対象とした米国・カナダの Intergroup JBR.10 の第 III 相試験により、<sup>3</sup> CDDP を含む術後補助化学療法の有用性が確認された。さらに同時期に本邦からも、病期 I 期肺癌に対する uracil-tegafur (UFT) を用いた術後補助化学療法の Japan Lung Cancer Research Group (JLCRG) による成績も報告されている。<sup>4</sup> 以降これらの成績を踏まえ、2005 年に本邦肺癌診療ガイドラインは術後補助療法を行うことを、2003 年のグレード C からグレード B に推奨度変更を行った。<sup>5,6</sup> 引き続いて 2006 年の Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)、<sup>7</sup> 2008 年の Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)<sup>8</sup> などプラチナベース (特に CDDP を含む化学療法) の大規模な研究成果が示され、術後補助化学療法の新しいエビデンスが発信されるに至った。加えて、2009~10 年には IB 期から IIIA 期に対する大規模なメタ解析により術後補助化学療法の有効性も追認されている。<sup>9,10</sup>

このように 2004 年以降の 10 年間は、大規模臨床試験によるエビデンスや、2005 年の本邦肺癌診療ガイドライン<sup>5</sup> の変更は、日常診療においても術後補助化学療法の施行頻度や薬剤選択に大きく影響をもたらしていることが示唆される。しかし、どのような薬剤レジメンで術後補助化学療法が行われ、その施行頻度も明確な報告は少

なく、<sup>11</sup> 実態は知られていない。今回、大阪肺がん研究グループ (Osaka Lung Cancer Study Group, OLCSG) では、これら 10 年間の術後補助化学療法施行状況の実態を明らかにするため、2003 年 (IALT、<sup>2</sup> JBR.10、<sup>3</sup> JLCRG<sup>4</sup> 報告前、A 群)、2006 年 (肺癌診療ガイドライン<sup>5</sup> 改訂発刊 1 年後、B 群)、および 2009 年 (ANITA、<sup>7</sup> LACE<sup>8</sup> 報告後、C 群) を選んで、これら 3 群の各 1 年間にどのような術後補助化学療法が行われたのか、アンケート形式による実態調査 (第 1 次調査) を実施した。さらに 2012 年 (2010 年メタ解析後、<sup>9,10</sup> D 群) の 1 年間に對し、同様の追加調査 (第 2 次調査) を施行した。本文では、これら 2 回のアンケート調査結果を示し、当時発表された大規模臨床試験のエビデンスや肺癌診療ガイドラインが日常診療にどのように影響をもたらしているのか、検討したので報告する。

## 対象と方法

第 1 次調査は、OLCSG に属する 42 施設中、アンケート調査に参加表明した 31 施設に対し、2010 年 9 月に調査票を送付し、2011 年 1 月までに 30 施設 (後述) より A~C 群の回答をいただいた。第 2 次調査は、参加表明 17 施設に対し、D 群のみの調査票を 2013 年 11 月に送付し、2014 年 2 月までに 17 全施設 (後述) より回答を得た。調査票にある調査項目は、以下の通りである。

1) 各施設における各群 (A 群: 2003 年、B 群: 2006 年、C 群: 2009 年、D 群: 2012 年、各 1 年間) の NSCLC 手術症例の背景

各群の 1 月から 12 月までの 1 年間の患者数、性別、年齢、術式、病理病期、組織型

2) 各群の施行術後補助化学療法

1) のうち、病期不明症例を除いた症例で、各施設における病期別の各群術後補助化学療法施行例のレジメンと件数

**Table 1.** Background of Patients Treated with Surgery

Group	A	B	C	D	Total	%
Year	2003	2006	2009	2012		
No. of institutions	30	30	30	17		
No. of patients	1249	1541	1858	1227	5875	
Age in years (median)	67.5	67.5	68	70		
Gender						
Male	811	954	1145	782	3692	62.8
Female	438	587	713	445	2183	37.2
p-stage						
IA	544 (45.3%)	732 (47.9%)	918 (49.6%)	604 (49.3%)	2798	48.2
IB	275 (22.9%)	325 (21.3%)	437 (23.6%)	245 (20.0%)	1282	22.1
IIA	41	59	68	109	277	4.8
IIB	98	126	132	85	441	7.6
IIIA	152 (12.7%)	185 (12.1%)	170 (9.2%)	131 (10.7%)	638	11.0
IIIB	71	85	98	18	272	4.7
IV	20	17	29	33	99	1.7
Total	1201	1529	1852	1225	5807	
					(Unknown 68)	
Histology						
Adenocarcinoma	830 (69.1%)	1056 (69.5%)	1342 (72.4%)	861 (72.3%)	4089	70.9
Squamous cell carcinoma	280 (23.3%)	342 (22.5%)	378 (20.4%)	241 (20.2%)	1241	21.5
Large cell carcinoma	25	32	35	19	111	1.9
Adenosquamous cell carcinoma	21	20	20	18	79	1.4
LCNEC	15	19	19	16	69	1.2
Others	31	51	60	36	178	3.1
Total	1202	1520	1854	1191	5767	
					(Unknown 108)	

調査項目の回答は、患者個人毎の情報ではなく、施設毎の総和件数として情報を集計した。また、第1次調査では、病期、組織型は、術後補助化学療法施行時の肺癌取扱い規約(2003年10月、第6版)に、第2次調査対象のD群(2012年)は、第7版(2010年11月)に準じた。

なお2)の解析では、各施設の病期別A~D群の化学療法レジメンの種類や件数に記載漏れや欠損(値)がある場合や、非完全切除に対して行われた術後化学療法症例は解析対象外とし、さらに各病期および各群において完全記載の施設のみの患者件数で算出した。また、実施レジメンについては完遂の有無は問わないこととした。術後補助化学療法施行率は、今回の検討では各病期のNSCLC手術件数に対する術後補助化学療法施行例の比率とした。

## 結果

第1次調査(A~C群)は30施設、第2次調査(D群)は17施設より回答を得た。その結果を以下に示す。

### 1) NSCLC手術症例の背景

各群のNSCLC手術症例の背景をTable 1に示す。

各群別の手術件数はA群1249件、B群1541件、C群1858件、D群1227件(17施設のみ)となり、総件数は5875件に及び、A~C群では経時的に手術総件数の増加を認めた。患者年齢の中央値はA~B群67.5歳、C群68歳、D群70歳で、A~B群に比べD群に至るとやや高齢化が伺われた。性別では、男性3692件(62.8%)、女性2183件(37.2%)で、各群間の男女差はみられなかった。

病理病期は不明症例68例を除く5807件について病期分布を示すと、病期IA期2798件(48.2%)、IB期1282件(22.1%)、IIA期277件(4.8%)、IIB期441件(7.6%)、IIIA期638件(11.0%)、IIIB期272件(4.7%)、IV期99件(1.7%)であった。病期IA期は、A群(1201件)中544件(45.3%)、B群(1529件)中732件(47.9%)、C群(1852件)中918件(49.6%)、D群(1225件)中604件(49.3%)と増加する傾向がみられ、一方、病期IIIA期では、A群152件(12.7%)、B群185件(12.1%)、C

群 170 件 (9.2%), D 群 131 件 (10.7%) と漸減傾向が伺われた。

組織型では不明症例 108 例を除く 5767 例について結果を示すと、全体では腺癌 4089 件 (70.9%), 扁平上皮癌 1241 件 (21.5%), 大細胞癌 111 件 (1.9%), 腺扁平上皮癌 79 件 (1.4%), 大細胞神経内分泌癌 (LCNEC) 69 件 (1.2%), その他 178 件 (3.1%) の分布であった。腺癌は、A 群 (1202 件) 中 830 件 (69.1%), B 群 (1520 件) 中 1056 件 (69.5%), C 群 (1854 件) 中 1342 件 (72.4%), D 群 (1191 件) 中 861 件 (72.3%) と増加する傾向がみられ、一方、扁平上皮癌では、A 群 280 件 (23.3%), B 群 342 件 (22.5%), C 群 378 件 (20.4%), D 群 241 件 (20.2%) と漸減傾向が伺われた。

## 2) 病期別の各群術後補助化学療法

病期別術後補助化学療法施行件数とレジメンについて、各群別に一覧を Table 2 に示す。

病期 IA 期では、全体では総件数 2407 件に対し 241 件 (10.0%) に術後補助化学療法が施行され、各群別では、A 群手術総件数 414 件 (19 施設) に対し 29 件 7.0% に行われ、以降、B 群 619 件 (23 施設) 中 61 件 9.9%, C 群 770 件 (21 施設) 中 105 件 13.6%, D 群 604 件 (17 施設) 中 46 件 (7.6%) であった。病期 IB 期手術総件数 1212 件に対し 441 件 36.4% の術後補助化学療法施行で、A~D 群順に、211 件 (18 施設) 中 63 件 29.9%, 319 件 (23 施設) 中 109 件 34.2%, 437 件 (29 施設) 中 185 件 42.3%, 245 件 (17 施設) 中 84 件 34.3% であった。病期 II 期 (IIA + IIB) では、総件数 620 件 (14~23 施設) に対し 283 件 45.6% で、A~D 群順に、93 件 (14 施設) 中 33 件 35.5%, 145 件 (23 施設) 中 76 件 52.4%, 188 件 (23 施設) 中 97 件 51.6%, 194 件 (17 施設) 中 77 件 39.7% であった。病期 IIIA 期では総件数 601 件中 365 件 (60.7%) に術後補助化学療法が行われ、A~D 群の順に、121 件 (18 施設) 中 56 件 46.3%, 181 件 (24 施設) 中 121 件 66.9%, 168 件 (26 施設) 中 111 件 66.1%, 131 件 (17 施設) 中 77 件 58.8% であった。

病期別の各群術後補助化学療法施行率の変化を、Figure 1 に示した。術後補助化学療法施行率は、A~D 群全体では、IA 期 10.0%, IB 期 36.4%, II 期 45.6%, IIIA 期 60.7% となり、病期進行とともに漸次増加した。病期 I 期では、A 群に比べ B 群、B 群に比べ C 群と術後補助化学療法施行率の増加を認めたが、病期 II 期と IIIA 期では、A 群に比し B 群は増加しているものの、C 群は B 群に対しほぼ横ばいであった。なお各病期とも D 群の頻度は C 群より低かった。

病期別の各群術後補助化学療法のレジメンと件数を Table 2 に示し、さらにレジメンを、CDDP+ビノレルビン (VNR), CDDP+その他、カルボプラチン (CBDCA)

+パクリタキセル (PTX), CBDCA+その他, UFT, S-1, ゲムシタピン (GEM), 分子標的薬, それ以外に分けて、各々レジメン比率の分布を Figure 2 に示す。病期 IA 期では、UFT が A 群から D 群までほぼ一定の割合 (75~84%) で、大半を占めていた。さらに C, D 群では S-1 が増え、他方 A, B 群でみられた CBDCA+PTX はみられなくなり、特に D 群では UFT と S-1 のみであった。病期 IB 期も、同様に UFT が A 群から D 群まで大半を占め、その比率もほぼ一定していた (75~83%)。なお A~C 群では CBDCA+PTX が 10~15% 投与されていたが D 群では低下し、替わって S-1 などが増えていた。病期 II 期, IIIA 期では、A 群でプラチナベース化学療法は 40% ほどであったが、B 群以降で 80% を占めるようになり、特に B 群では CBDCA+PTX が大半を占めた。C 群以降では CDDP+VNR が替わって増加し、CBDCA+PTX とほぼ同じ頻度となっていた。また D 群では、新しい薬剤の組み合わせのプラチナベース化学療法の増加が目立ち、特に CBDCA+その他の併用レジメンが、病期 II 期, IIIA 期とも増加していた。病期 II 期, IIIA 期の GEM は A~B 群でみられたが、以降はみられなかった。分子標的薬は病期 IIIA 期では B 群以降でみられ、II 期では D 群にも投与されていた。

## 考 察

近年、VNR や GEM などと組み合わせたプラチナベースの 2 剤併用化学療法や、UFT を用いた NSCLC 根治術後補助化学療法の大規模臨床試験は多くのエビデンスを生み、<sup>2,4,7-10</sup> そのエビデンスから作成される本邦肺癌診療ガイドラインは、日常診療における治療の標準化と成績向上に大きな期待がもたれている。しかしこれら臨床試験の結果はあくまで適応基準に適って選択された患者から導かれたもので、様々な患者背景をもつ日常診療では、術後補助化学療法が果たしてどの程度行われ、どのレジメンが選択されているのか、実態はあまり明らかでなかった。肺癌については、本邦では、2010 年に横井ら<sup>11</sup>が中部地区における多施設の術後補助化学療法の実態調査を行ったのが唯一で、施設数 44、患者 3000 余、期間が 2006 年から 2 年間を対象としたものであった。他の癌補助化学療法や化学療法に対し、臨床試験によるエビデンスや診療ガイドラインが日常診療にどの程度影響をもたらしているか実態調査した本邦からの報告は、山口ら<sup>12</sup>の胃癌術後補助化学療法の調査や、再発進行癌患者の化学療法では、胃癌、<sup>13</sup> 肺癌、<sup>14</sup> 大腸癌<sup>15</sup>などで散見される。いずれの報告も、その時代に示されたエビデンスは治療の標準化と普及に大いに影響をもたらしていることを示している。ただし、これらは調査対象期間が比較的短いため、エビデンスの変遷にともなう日常診療の変

**Table 2.** Adjuvant Chemotherapy According to Stage

	No. of institutions	No. of patients	No. of patients receiving adjuvant chemotherapy (%)	Adjuvant chemotherapy regimen															
				Num-ber	(%)	CDDP+ VNR	CDDP+ GEM	CDDP+ DTX	CDDP+ S-1	CDDP+ CPT-11	CDDP+ FEM	CBDCA+ PTX	CBDCA+ PEM	CBDCA+ S-1	GEM	UFT	S-1	Gefi-tinib	Erlo-tinib
<b>IA</b>																			
Group A	2003	19	414	29	7.0	1	0	0	0	1	0	4	0	0	0	0	22	0	1
Group B	2006	23	619	61	9.9	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	2	48	0	3
Group C	2009	21	770	105	13.6	3	0	0	0	1	3	0	0	0	1	1	84	12	1
Group D	2012	17	604	46	7.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	39	7	0
Total			2407	241	10.0														
<b>IB</b>																			
Group A	2003	18	211	63	29.9	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	3	52	0	1
Group B	2006	23	319	109	34.2	1	0	0	0	0	20	0	0	0	0	3	82	0	3
Group C	2009	29	437	185	42.3	6	1	0	0	0	22	0	0	0	0	0	139	12	4
Group D	2012	17	245	84	34.3	0	0	0	1	0	4	1	2	4	0	0	70	3	2
Total			1212	441	36.4														
<b>II</b>																			
Group A	2003	14	93	33	35.5	1	2	0	0	0	9	0	0	0	0	7	13	0	1
Group B	2006	23	145	76	52.4	2	1	0	0	1	37	0	0	0	0	8	24	1	2
Group C	2009	23	188	97	51.6	24	1	0	8	1	25	0	0	0	0	0	21	6	11
Group D	2012	17	194	77	39.7	22	0	1	1	0	22	2	3	2	0	0	11	2	5
Total			620	283	45.6														
<b>IIIA</b>																			
Group A	2003	18	121	56	46.3	1	5	0	0	1	16	0	0	0	0	6	21	0	6
Group B	2006	24	181	121	66.9	8	0	5	0	1	76	0	0	0	2	2	13	1	13
Group C	2009	26	168	111	66.1	39	3	1	5	2	35	0	0	0	1	1	9	4	8
Group D	2012	17	131	77	58.8	24	0	1	1	0	20	1	5	0	0	0	7	0	8
Total			601	365	60.7														

CDDP: cisplatin, CBDCA: carboplatin, VNR: vinorelbine, GEM: gemcitabine, DTX: docetaxel, PTX: paclitaxel, PEM: pemetrexed.

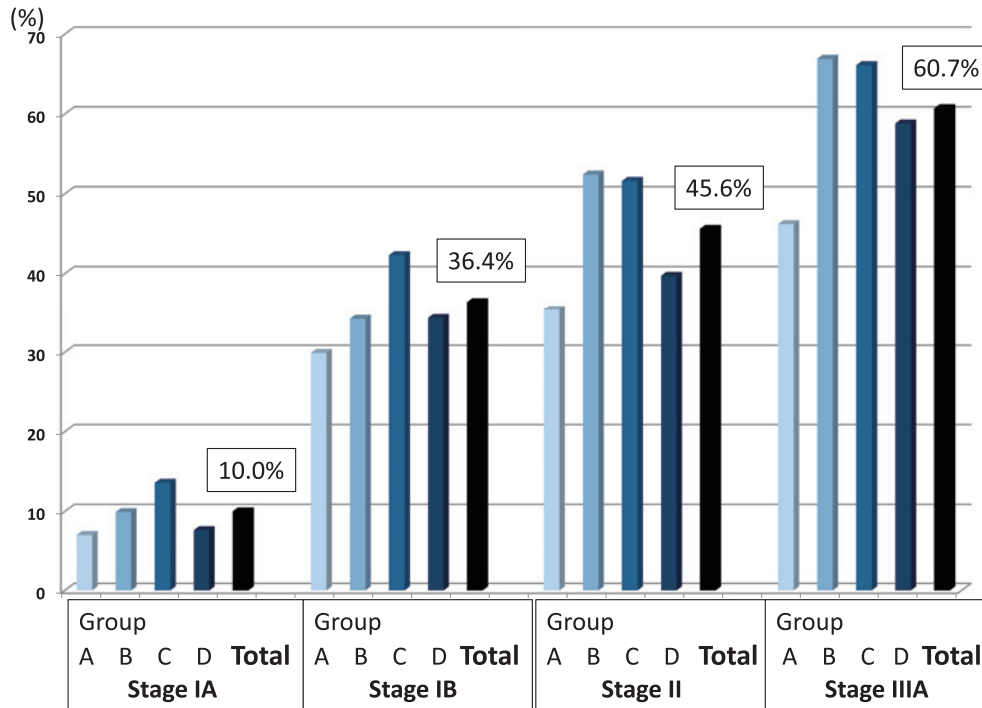


Figure 1. Incidence of performing adjuvant chemotherapy according to stage.

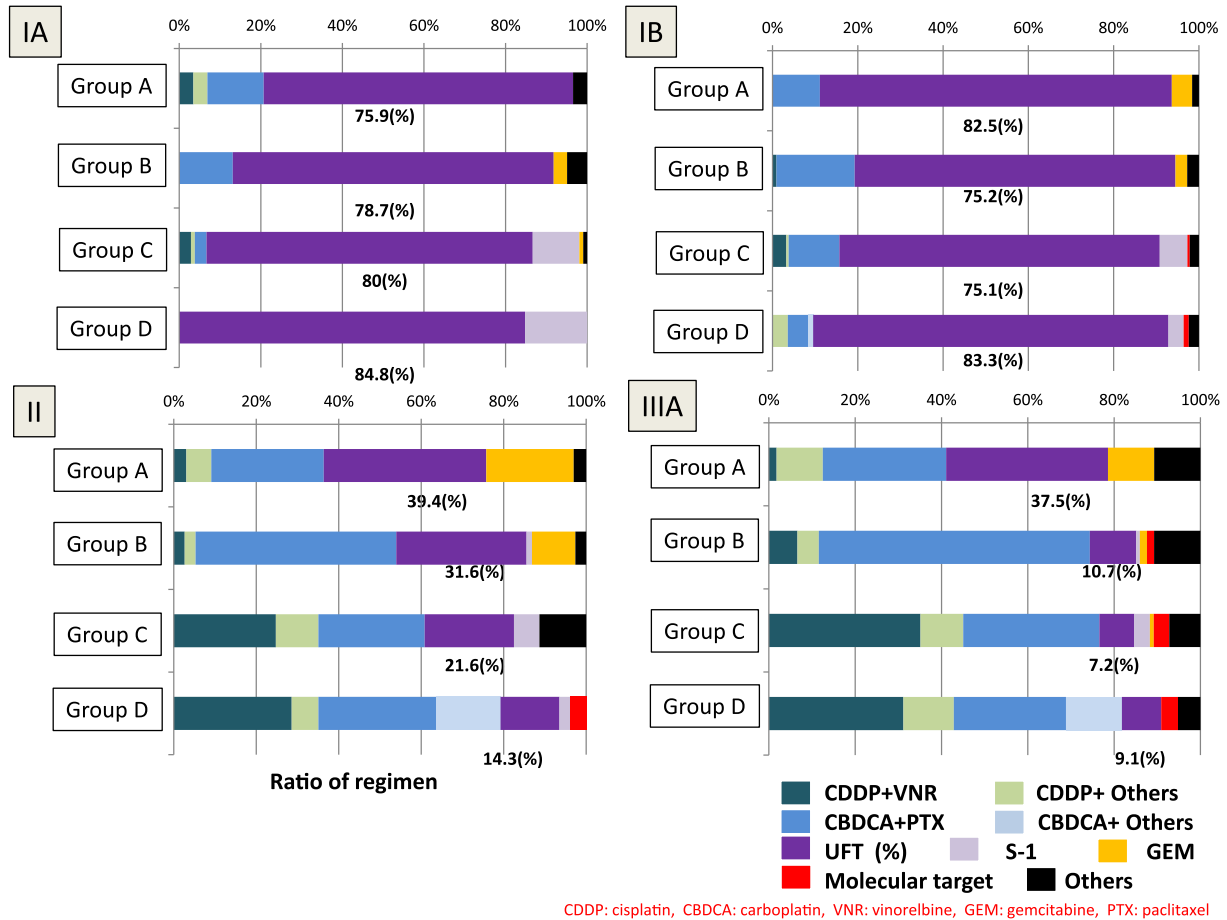
化を詳しく追跡したものではなく、経時変化については明確には示されていない。今回の報告は、2003年から2012年の10年にわたるNSCLC術後補助化学療法の実態を経時的に調べたもので、興味深い調査結果を示すことができたと考えている。

今回の調査では、まず、補助化学療法対象となる外科切除NSCLCの臨床病理学的背景について調査した。A～C群では年々手術件数は増加し、D群を含めた手術総件数は5800余件にも至った。このように集積された手術症例に対し、近年の画像診断の著しい進歩や検診の普及、禁煙の取り組み、患者の高齢化と併存症の増加、新しい導入療法の開発、手術以外の治療法の進出に加え、癌医療に対する社会的・経済的变化により、臨床病理学的背景が変化していれば、術後補助化学療法の対象患者も影響を受ける可能性がある。たとえば、近年のすりガラス陰影を呈する病期I期非浸潤型肺腺癌手術症例の増加や、IIIA期症例に対する導入療法や放射線化学療法の普及は、術後補助化学療法症例の全手術例に対する比率に影響をもつと考えられる。組織型に関しても、最近の本邦手術症例では、腺癌比率の増加に比べ、扁平上皮癌は20%以下と比率減少も指摘されている。<sup>16</sup> 今回の調査では、手術患者が、時代とともに高齢化傾向や、病期の早期化、腺癌の占める比率の増加など、軽微ながら経時変化を伺わせる結果を観察することができた。

術後補助化学療法施行率に関しA～D群全期間の平

均値は、病期IA期10.0%、病期IB期36.4%、病期II期45.6%、病期IIIA期60.7%であった。病期I期ではA～C群で漸次頻度の増加がみられたのに対し、病期II期やIIIA期ではすでにB群の増加以降はほぼ横ばいであった。いずれの病期もA群からB群では著明な増加率を示したのは、当時、大規模な研究の成果が次々と発表され、<sup>2,4,7</sup> 肺癌診療ガイドライン<sup>5</sup>にもグレードBと初めて明記されたためと考えられる。しかしC群に至ると、特にII、IIIA期に対する術後補助化学療法は2010年にメタ解析によるエビデンスレベルの高い報告があるものの、<sup>9,10</sup> 他方、長期間経過観察では一部の病期IB期の術後補助化学療法に対する否定的報告や、<sup>17</sup> プラチナベース化学治療後の生存者は他病死が多くなる報告もみられる。<sup>18</sup> 最近の総説によれば、<sup>19,20</sup> 補助化学療法の術後成績改善効果が強調される一方、有害事象などのデメリットも漸次報告されるに従い、日常診療では補助化学療法実施頻度に上限があることが示唆される。今回、D群(2012年)の追加調査ではその実施頻度が総じて低値を示したが、補助化学療法のデメリットが少しずつ明らかにされたことや、あるいはA群に比べD群では軽微ながら患者高齢化も関わっているのかもしれない。ただしD群では調査対象施設がA～C群の一部に限られており、正確な比較ができなかった。

今回の施行率の調査結果を、横井ら<sup>11</sup>の報告(2006～07年、病期IA期12.2%、病期IB期48.2%、病期II期52.4%、



CDDP: cisplatin, CBDCA: carboplatin, VNR: vinorelbine, GEM: gemcitabine, PTX: paclitaxel

Figure 2. Adjuvant chemotherapy regimen according to stage.

病期 IIIA 期 66.2%) と比較すると、いずれの病期も頻度はやや低めであった。これらの原因の一つに、横井ら<sup>11</sup>の完全切除例に対する補助化学療法例の比率に対し、今回は各病期全切除例に対する比率のため低値となる可能性が考えられる。しかし中部地区の調査期間に合わせた B 群 (2006 年) で比較してみると、病期 IA 期で 9.9%、病期 IB 期 34.2%、病期 II 期 52.4%、病期 IIIA 期 66.9% となり、病期 II 期、病期 IIIA 期はほぼ同じ頻度であったが、病期 IA 期、病期 IB 期では明らか低い数値であった。すでに肺癌診療ガイドライン<sup>5</sup>は病期 IB 期にもグレード B を示しているが、局所進行期症例 (病期 II, IIIA 期) に比べて非進行期肺癌 (病期 I 期) では、地域間、施設間の治療方針の違い、補助化学療法に対する温度差や認識程度が大きいのもかもしれない。

なお今回は、術後補助化学療法を施行しなかった患者の理由については調査を行っていない。日常診療では、高齢、重要臓器の併存症、術後合併症、術後 performance status (PS)、社会的・家庭的事情、拒否など患者側の理由以外に、呼吸器内科・臨床腫瘍科医の不在や、医師の術後補助化学療法に対する温度差など、医療者側の理由

があげられる。また最近のガイドラインによれば、<sup>21</sup> 病期 IA 期では T1bN0 に限りグレード B としているが、T1aN0 でも、組織学的に高悪性度癌や脈管侵襲陽性癌に対する術後の治療方針や補助化学療法の考え方は医師間で異なる可能性がある。一方、T1bN0 以上でも癌全体に占める非浸潤成分が大半を占める癌であれば、果たして補助化学療法を必ず行うかは異論のあるところである。一方、術前より局所進行が判明している症例 (多くが IIIA 期) に対する導入療法も臨床試験として普及しており、術前から局所進行肺癌と診断されている症例の一部には、術後補助化学療法が行われないこともある。日常診療では、術後補助化学療法を施行するか否かは、その時代のエビデンスやガイドラインに加え、これら様々な医学的、社会的背景、医師側の治療方針の違いからも大きく影響を受けて、選択決定されているものと考えられる。

今回の術後補助化学療法の薬剤レジメンの調査は、臨床試験や治験も含めた結果である。病期 IA 期では、A 群から D 群まで、UFT がおよそ 80% を占めていた。T1bN0 症例 (腫瘍径 2~3 cm) に UFT 内服投与がグレー

ド B となったのは、2009 年の Hamada ら<sup>9</sup> のメタ解析のエビデンスにより肺癌診療ガイドライン (2012 年版) が初めてである。UFT に関しては、本邦がリード的役割をもち、数多くのエビデンスを示してきたが、A~C 群の結果より、すでに UFT が日常診療でもかなり投与されていた可能性がある。A~C 群では UFT 以外のレジメンも散見されるが、これらの一部は臨床試験例や、LCNEC や悪性度の高い組織型などに対し投与されていた可能性がある。ところが、D 群ではプラチナベースレジメンはほぼなくなっていることは興味深い。S-1 内服例が増えているのは日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) の臨床試験によるものと考えている。

病期 IB 期に対して UFT が標準的補助化学療法となったのは、2005 年の肺癌診療ガイドラインからである。<sup>5</sup> 今回の調査でも、およそ 80% が UFT であった。B 群から C 群で、一時的に CBDCA + PTX が増えたのは当時の国内外の臨床試験に影響を受けたものだが、CALGB 9633 の臨床試験で最終的には否定的となったためか、<sup>22</sup> D 群では本レジメンはほとんど用いられていない。臨床試験から得られるエビデンスが中間報告と言えども日常診療に大きな影響をもたらしたレジメンであったが、現在、病期 IB 期に対するプラチナベース化学療法は否定的である。<sup>2,17,18,22</sup> ただし腫瘍径が 4 cm を超えた場合には有効性も示唆されたが、<sup>17,22</sup> 肺癌取扱い規約 (第 7 版) では 5 cm を超えると病期 II 期として扱われるようになっている。病期 IA 期と同様に、S-1 や GEM が用いられているのは主に JCOG や西日本がん研究機構 (WJOG) の臨床試験によるものであった。

病期 II 期・IIIA 期では、術後補助化学療法の実施頻度の上昇に加え、そのレジメンも多彩であった。B 群以降でプラチナベース化学療法の頻度が増加したのは、海外からの臨床試験の結果を反映したものである。<sup>2,3,7,8,10,17,18</sup> D 群では、本邦からの臨床試験<sup>23-28</sup> も影響をもたらしているものと考えられ、ペアとなる薬剤も VNR や PTX 以外に、GEM, DTX, S-1 など様々で、おそらく日常診療にもこれらの組み合わせからなるプラチナベースレジメンが投与されていた可能性がある。一方 UFT は、37% を占めた A 群に比べ B 群以降でも 10% 程度投与されており、日常診療では局所進行期とは言え UFT が使い勝手が良い内服薬として用いられていると推測される。<sup>28</sup> さらに最近では、治療効果が期待できて、しかも有害事象が少なくコンプライアンスも良く外来レベルで行うことが可能なレジメンも期待されており、たとえば S-1 単独や CBDCA + S-1 などの臨床試験も試みられていたようである。<sup>29,30</sup> また、分子標的薬 (EGFR-TKI) を用いた補助化学療法も B 群以降でみられるが、これらは初期の臨床試験で投与されていた。ちなみに D 群の投与症例は、

現在行われている本剤を用いた WJOG による臨床試験によるもので、今後はこの治療成績に対する期待はきわめて高いと思われる。一方、特に局所進行期に対するレジメンが多様化しているなか、エビデンスのない「自己流レジメン」による化学療法がどの程度含まれているかについては、今回の検討では明確でないが、横井ら<sup>11</sup> も指摘しているように、日常診療においてこのような化学療法は、常に慎重に検討されなくてはならないと考えている。

今回の調査には、幾つか残念な問題点が指摘される。対象期間が 10 年間に及ぶため調査が 2 回に分かれてしまい、D 群の回答施設が A~C 群の一部に過ぎず、前述のように A~C 群と D 群との比較検討が不十分となってしまった。また今回の検討では、治療されたレジメンを臨床試験と区別せずにまとめて解析してしまったため、本来の日常診療の術後補助化学療法を正確に反映しているとは言いがたく、この点は最も反省すべき点と考えている。多施設の長期間にわたる臨床データのうち、確実な情報のみを集計せざるを得ない後ろ向き研究の限界かもしれない。さらに横井ら<sup>11</sup> は補助化学療法のレジメンの種類に加え、その投薬期間や完遂程度も調査を行っているが、今回は、内服薬では少なくとも次外来まで、注射薬では 1 コース以上治療された症例を対象としたが、その完遂率に関しては不明である。術後補助化学療法が開始されても、薬剤の減量や中止、さらにレジメン変更などの調整は、おそらく日常診療では頻繁に行われているものと考えられ、これらの実態は調査できていない。術後補助化学療法を担当する診療科についても、横井ら<sup>11</sup> は呼吸器外科、呼吸器内科、臨床腫瘍内科など施設間でかなり様々であったと報告している。D 群でも示されるように、最近は分子標的薬も含めてレジメンが多様化・専門化しており、臨床腫瘍科や呼吸器内科の関わりも多くなっているものと推測されるが、エビデンスやガイドライン変遷に応じて各施設がどのように補助化学療法を安全に行っているのかは大変興味深い問題であり、今後の再実態調査に期待したい。

今回の調査結果より、近年の NSCLC 術後補助化学療法に対する大規模臨床試験やメタ解析より導かれたエビデンスは、直ちに本邦の肺癌診療ガイドラインに反映され、日常診療にも実践されている実態を明らかにすることができた。これらの経時的なエビデンスの変遷は、日常診療の補助化学療法を行う頻度やレジメン選択に対し敏感に影響をもたらしていることが検証された。もっとも今回は術後補助化学療法に臨床試験などの症例も含めたため、むしろこれら臨床試験が日常診療のレジメン選択に直接的に影響をもたらしているとも言える。現在、新たな薬剤や組み合わせレジメンの臨床試験が積極的に



行われ、エビデンスレベルの高い術後補助化学療法の開発が期待されているが、我々は、日常診療においてこれら新しい補助化学療法に移行していく責務があるものと考えている。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本研究の参加施設および研究代表者（順不同）

2011年第1回調査（A～C群，30施設）

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター（松村晃秀），田附興風会医学研究所北野病院（瀧 俊彦），大阪府立成人病センター（東山聖彦），大阪市立総合医療センター（多田弘人），住友病院（良河光一），関西電力病院（水野 浩），関西医科大学附属枚方病院（齊藤幸人），大阪警察病院（坂巻 靖），大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター（太田三徳），国立病院機構刀根山病院（前田 元），大阪大学大学院（奥村明之進），奈良県立奈良病院（櫛部圭司），宝塚市立病院（明石章則），近畿大学医学部奈良病院（塩野裕之），大阪府済生会中津病院（岩永幸一郎），北摂総合病院（立花秀一），大手前病院（末岐博文），淀川キリスト教病院（加地政秀），大阪府済生会野江病院（寺町政美），大阪府立急性期・総合医療センター（武田伸一），大阪市立大学（西山典利），大阪赤十字病院（中出雅治），東大阪市立総合病院（早川正宣），市立豊中病院（岩澤 卓），りんくう総合医療センター（桂 浩），高槻赤十字病院（千葉 渉），大阪厚生年金病院（岩崎輝夫），近畿中央病院（西岡清訓），西宮市立中央病院（桧垣直純），市立堺病院（尾田一之）

2013年第2回調査（D群，17施設）

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター（松村晃秀），田附興風会医学研究所北野病院（黄 政龍），大阪府立成人病センター（東山聖彦），大阪市立総合医療センター（多田弘人・高濱 誠），住友病院（良河光一），大阪警察病院（坂巻 靖），国立病院機構刀根山病院（前田 元），大阪大学大学院（奥村明之進），宝塚市立病院（福原謙二郎），淀川キリスト教病院（加地政秀），大阪府済生会野江病院（寺町政美），市立豊中病院（岩澤 卓），りんくう総合医療センター（桂 浩），高槻赤十字病院（千葉 渉），大阪厚生年金病院（岩崎輝夫），近畿中央病院（西岡清訓），西宮市立中央病院（桧垣直純）

本論文の要旨の一部は、第53回日本肺癌学会総会（2012年，岡山）で発表した。

## REFERENCES

1. 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 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995;311:899-909.
2. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant

- chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. *N Engl J Med*. 2004;350:351-360.
3. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2589-2597.
4. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H, 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.
5. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 日本肺癌学会, 編集. 2005年版. 金原出版; 2005:88-89.
6. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 日本肺癌学会, 編集. 2003年版. 金原出版; 2003:100-101.
7. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:719-727.
8. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:3552-3559.
9. Hamada C, Tsuboi M, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, Imaizumi M, et al. Effect of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil on survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer: an exploratory analysis from a meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1511-1516.
10. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, Shepherd FA, Rosell R, Ding K, et al. LACE Collaborative Group. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol*. 2010;5:220-228.
11. 横井香平, 光富徹哉, 近藤晴彦, 丹羽 宏, 吉田和夫, 太田伸一郎, 他. 肺癌完全切除例に対する術後化学療法—診療ガイドライン改訂後の実態調査—. 肺癌. 2010;50:280-286.
12. 山口覚博, 平林直樹, 二宮基樹, 篠崎勝則, 畑中信良, 松田裕之, 他. Hiroshima Oncology Group of Gastric Cancer (HOG-GC) 研究会 広島県内における ACTS-GC 以降の胃癌術後補助化学療法に関するアンケート調査と今後の課題. 癌と化学療法. 2013;40:2555-2559.
13. 山内理海, 篠崎勝則, 畑中信良, 山本 学, 田邊和照, 榎原啓之, 他. 広島県内における胃癌化学療法の実態調査. 癌と化学療法. 2011;38:941-944.
14. 竹田雄一郎, 猶木克彦, 副島研造, 兼村俊範, 長瀬清亮, 大平達夫, 他. 最近の非小細胞肺癌ガイドラインに基づいたアンケート調査の結果. 癌と化学療法. 2011;38:225-231.
15. 固武健二郎, 杉原健一. 大腸癌治療ガイドラインの検証—アンケート調査から—. 癌と化学療法. 2010;37:587-591.
16. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association

- tion for Thoracic Surgery, Masuda M, Kuwano H, Okumura M, Amano J, Arai H, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2012: annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62:734-764.
17. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol*. 2010;28:29-34.
  18. Rotolo F, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Arriagada R, IALT Collaborative Group. Adjuvant cisplatin-based chemotherapy in nonsmall-cell lung cancer: new insights into the effect on failure type via a multistate approach. *Ann Oncol*. 2014;25:2162-2166.
  19. Tsuboi M, Ohira T, Saji H, Miyajima K, Kajiwaru N, Uchida O, et al. The present status of postoperative adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;13:73-77.
  20. Leong D, Rai R, Nguyen B, Lee A, Yip D. Advances in adjuvant systemic therapy for non-small-cell lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5:633-645.
  21. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 日本肺癌学会, 編集. 2014年版. 金原出版; 2014:75-76.
  22. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26:5043-5051.
  23. Yamashita Y, Kataoka K, Ishida T, Matsuura M, Seno N, Mukaida H, et al. A feasibility study of postoperative adjuvant therapy of carboplatin and weekly paclitaxel for completely resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3:612-616.
  24. Yamaguchi M, Takeo S, Suemitsu R, Matsuzawa H. Feasibility study for biweekly administration of cisplatin plus gemcitabine as adjuvant-chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66:107-112.
  25. Usami N, Yokoi K, Hasegawa Y, Taniguchi H, Shindo J, Yamamoto M, et al. Phase II study of carboplatin and gemcitabine as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a report from the Central Japan Lung Study Group, CJLSG 0503 trial. *Int J Clin Oncol*. 2010;15:583-587.
  26. Niho S, Ikeda N, Michimae H, Suzuki K, Sakai H, Kaburagi T, et al. Feasibility trial for adjuvant chemotherapy with docetaxel plus cisplatin followed by single agent long-term administration of S-1 chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0809. *Br J Cancer*. 2013;109:545-551.
  27. Sonobe M, Okubo K, Teramukai S, Yanagihara K, Sato M, Sato T, et al. Phase II study of adjuvant vinorelbine and cisplatin in Japanese patients with completely resected stage II and III non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74:1199-1206.
  28. Tanaka F, Miyahara R, Ohtake Y, Yanagihara K, Fukuse T, Hitomi S, et al. Advantage of post-operative oral administration of UFT (tegafur and uracil) for completely resected p-stage I-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;14:256-264.
  29. Tsuchiya T, Nagayasu T, Yamasaki N, Matsumoto K, Miyazaki T, Tagawa T, et al. A multicenter phase II study of adjuvant chemotherapy with oral fluoropyrimidine S-1 for non-small-cell lung cancer: high completion and survival rates. *Clin Lung Cancer*. 2012;13:464-469.
  30. Komazaki Y, Sakashita H, Furuiye M, Fujie T, Tamaoka M, Sumi Y, et al. Feasibility study of adjuvant chemotherapy of S-1 and carboplatin for completely resected non-small cell lung cancer. *Chemotherapy*. 2013;59:35-41.