

日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン

病理病期I・II・IIIA期
術後補助化学療法

文献検索と採択

Pubmedを用いて以下を検索:

Key words: lung cancer, adjuvant therapy, non small cell lung cancer

Limitation:

期間: 2004/12/01-2011/08/31

言語: English

文献: Clinical Trial, Meta Analysis, Randomised Control Trial

↓
174編

- ・メタ・アナリシス、第Ⅲ相試験、無作為比較第Ⅱ相試験を抽出
- ・review article、もしくは検索時点で日本における未承認薬を用いた試験は除外
- ・治療リスクに関する重要な文献は上記条件でも採用
- ・上記期間以前のもので、今回の改訂でも必要と判断したものは引き続き採用
- ・学会発表でもASCO、ESMO等の主要学会で発表されたもので必要と判断したものは採用

↓
87編

最終的に22編を採用

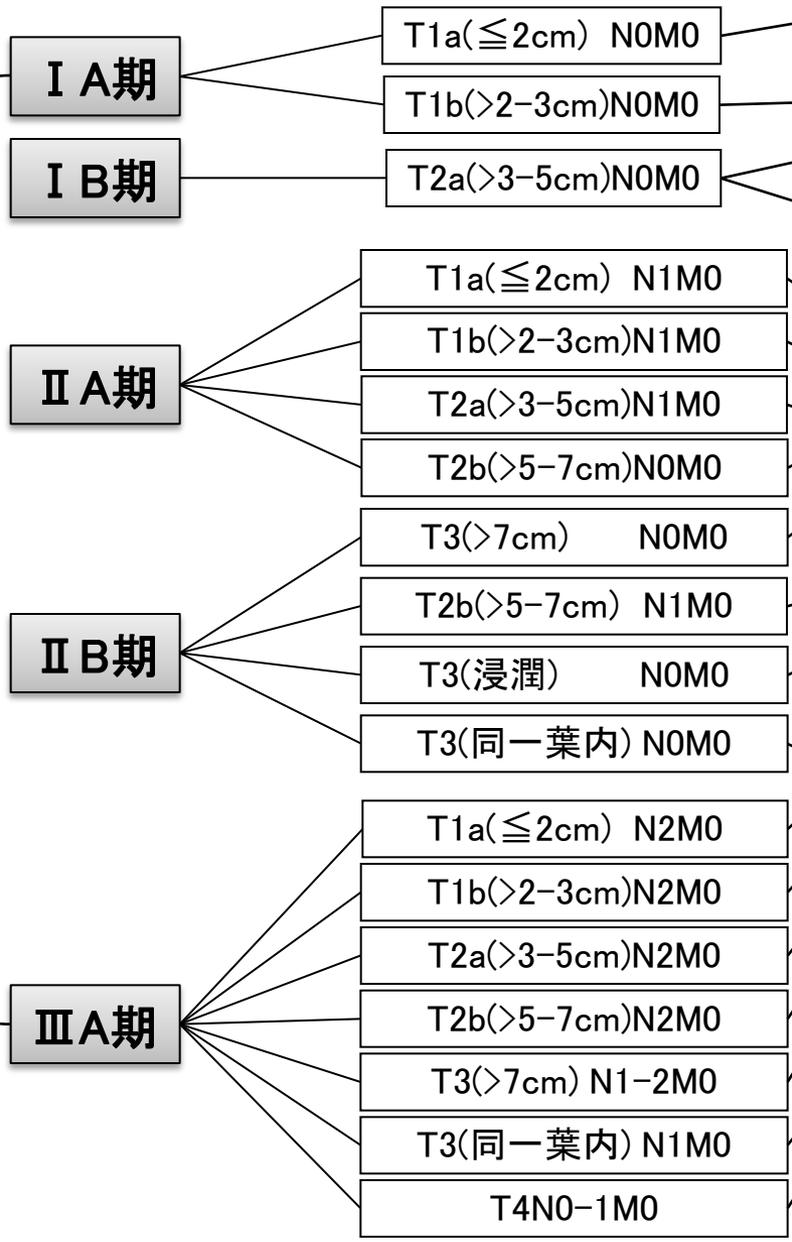
次へ

本文中に用いた略語及び用語の解説

CBDCA	カルボプラチン
CDDP	シスプラチン
DTX	ドセタキセル
EGFR-TKI	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤
PAC	パクリタキセル
VNR	ビンレルビン
UFT	経口テガフル・ウラシル配合剤
VDS	ビンデシン
プラチナ	CDDPとCBDCAの総称
第三世代抗癌剤	CPT-11, DTX, GEM, PAC, VNRの総称

非小細胞肺癌の術後化学療法

病理病期



経過観察

術後補助療法

術後テガフル・ウラシル配合剤療法へ

術後補助療法

術後プラチナ併用療法へ

術後補助療法

術後シスプラチン併用療法へ

分子標的薬・その他の術後療法へ

注) 同一肺葉内および同側肺葉内に転移を認める T3およびT4に対する術後補助化学療法に対してはガイドラインとして記載可能なエビデンスはなく、補助化学療法の意義およびレジメンについては不明である

Ⅲ期N2; 術後化学療法施行後の放射線療法*

非小細胞肺癌の術後放射線療法へ

次へ

非小細胞肺癌の術後補助療法

A. 術後シスプラチン併用療法

術後病期Ⅱ期、ⅢA期完全切除例に対して、シスプラチンの投与が可能であれば術後にシスプラチン併用化学療法を行うよう勧められる。(グレードB)

1995年にNon-small Cell Lung Cancer Collaborative Groupより手術単独群と術後補助化学療法群のランダム化比較試験のメタアナリシスが報告され、CDDP併用療法の術後補助化学療法で相対死亡危険率を13%減少し、有意差は認めないが5年生存率を5%改善するとの結果であった¹⁾。このメタアナリシスの結果を基にInternational Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group (IALT)、JBR.10及びAdjuvant Navelbine International Trial association (ANITA) trialなどの比較試験が行われ、いずれもCDDP併用療法を術後補助化学療法として行うことで無病生存率及び5年生存率の向上が得られた²⁻⁴⁾。長期フォローアップの結果においても術後補助療法の有用性が再確認されたが^{5, 6)}、術後5年を超えるとその差が縮まることも示された⁵⁾。これらの比較試験に、Adjuvant Lung Cancer Project Italy (ALPI)⁷⁾、Big Lung Trial (BLT)⁸⁾を加えた、5つの比較試験について、4584症例の個々のデータに基づくメタアナリシスが行われた (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)。その結果、術後生存に対するハザード比0.89 (95%信頼区間 0.82-0.96)と、術後補助療法による有意な延命効果が示された。病期別のハザード比では、IA期で1.40 (0.95-2.06)、IB期で0.93 (0.78-1.10)、II期で0.83 (0.73-0.95)、III期で0.83 (0.72-0.94)という結果であった⁹⁾。サブグループ解析として、CDDP + VNRに限ったメタアナリシスもなされ、ハザード比0.80 (0.70-0.91)、手術単独に対するCDDP+VNRの生存率向上は、II期で43%が54%、III期で25%が40%で、生存率向上効果が顕著であった¹⁰⁾。これまでの34の臨床試験、8447症例を集めたメタアナリシスでも、同様の結果が示され、エビデンスレベルとしてはIである¹¹⁾。術後補助化学療法による治療関連死は、LACEでは0.9%であった¹⁰⁾。

しかし、これらのエビデンスが全て国外のデータ(一部の試験には本邦の施設も参加)であることなど、本邦の肺癌治療への外挿性を総合的に判断した結果、推奨グレードをBとした。担当医は患者・患者家族に対してこのエビデンスを十分に説明したうえで、CDDP併用化学療法を行うかどうかを決定することが望ましい。

[術後樹形図に戻る](#)

[次へ](#)

[樹形図に戻る](#)

- 1) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ. 1995 ; 311(7010):899-909.
Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. (I)
- 2) The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. N Engl J Med 2004 ; 350:351-60.
Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. (II)
- 3) Winton T et al. N Engl J Med.2005 ; 352:2589-97.
Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. (II)
- 4) Douillard JY et al. Lancet Oncol. 2006 ; 7:719-27.
Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialists Association [ANITA]) a randomized control trial. (II)
- 5)Arriagada R et al. J Clin Oncol. 2010 ; 28:35-42.
Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. (II)
- 6)Butts CA et al. J Clin Oncol. 2010 ; 28:29-34.
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. (II)
- 7) Scagliotti GV et al. J Natl Cancer Inst. 2003 ; 95(19):1453-61.
Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIa non-small-cell Lung cancer. (II)
- 8) Waller D et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2004 ; 26(1):173-82.
Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. (II)
- 9) Pignon JP et al. J Clin Oncol. 2008 ; 26:3552-59.
Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group. (I)
- 10) Douillard JY et al. J Thorac Oncol. 2010 ; 5:220-8.
Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. (I)
- 11) NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Lancet. 2010 ; 375:1267-77.
Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patients data. (I)
- 12) Kubota K et al. J Clin Oncol. 2009 ; 27:15s, (suppl; abstr 7561).
A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with docetaxel (DOC) plus cisplatin (CIS) versus paclitaxel (PAC) plus carboplatin (CAR) in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC): Safety and feasibility data from trial TORG 0503. (II)
- 13) Kometani T et al. Ann Oncol. 2010 ; 21:8s, (suppl; abstr 404P).
A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with docetaxel (DOC) plus cisplatin (CIS) versus paclitaxel (PAC) plus carboplatin (CAR) in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) (TORG 0503). (II)
- 14) Uramoto H et al. Anticancer Res. 2010 ; 30:4695-4700.
A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with bi-weekly carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus gemcitabine in patients with completely resected non-small cell lung cancer. (II)

[術後樹形図に戻る](#)

[樹形図に戻る](#)

B. 術後テガフル・ウラシル配合剤(UFT)療法

腫瘍径2cmを超える術後病期 I A期および術後病期 I B期非小細胞肺癌例に対して、テガフル・ウラシル配合剤療法を行うよう勧められる。(グレードB)

西日本肺癌グループでは、I-III期を対象に、CDDP+VDS+テガフル・ウラシル配合剤(UFT)とUFT、手術単独の3群についての比較試験が行われ、5年生存率でUFT群は64.1%と手術単独群の49.0%と比し、有意に良好であった¹⁵⁾。その後、Japan Lung Cancer Research Group (JLCRG)でI期肺腺癌に対するUFTの効果を検討する第III相試験が行われ、全体では3%(85%→88%)、IB期(T>3cm)においては11%(74%→85%)の上乗せ効果が認められた¹⁶⁾。あと4つの臨床試験を加えて行われたmeta-analysis(2003症例)の結果、全体で4.3%(77.2%→81.5%)の5年生存率の改善を認め、UFTの有効性が確認された¹⁷⁾。また、サブグループ解析においては、2cmを超える症例でハザード比0.63(0.43-0.92)と良好な結果が得られた。TNM分類の改訂(第7版)により、T1はT1a(腫瘍径2cm以下)、T1b(腫瘍径>2cmで、かつ3cm以下)の2つのグループに分類されることになり、新しい分類に基づくサブグループ解析がなされたが、T1bにおいて6%(82%→88%)の5年生存率の改善、ハザード比0.62(0.45-0.90)と良好な結果を示した¹⁸⁾。

よって、腫瘍径2cmを超えるものに対してはUFT療法が考慮されるが、サブグループ解析による報告のみのため、術後補助化学療法としてのUFTの使用は、推奨グレードをBとした。

15) Wada H et al. J Clin Oncol. 1996 ; 14(4):1048-54.

Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. (II)

16) Kato H et al. N Engl J Med 2004 ; 350:1713-21.

A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. (II)

17) Hamada C et al. J Clin Oncol 2005 ; 23: 4999-5006.

Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. (I)

18) Hamada C et al. J Thorac Oncol 2009 ; 12: 1511-1516.

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. (I)

C. 術後プラチナ併用療法

非小細胞肺癌の術後病期 I B期で腫瘍径4cm以上 (T2aN0M0の一部) やIIA (T2bN0M0)、IIB (T3 (>7cm)N0M0)期のものは、プラチナ併用療法を行うことを考慮しても良い。(グレードC1)

IB期を対象に行われたCBDCAとPAC併用療法の有効性を検証したthe Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9633において344症例が解析され、術後生存に対するハザード比0.83 (0.64-1.08)と、LACEのIB期と同等の結果であり、全体としてIB期では推奨しないが、サブセット解析において、腫瘍径4cm以上に限っては、ハザード比 0.69 (0.48-0.99)という結果が示されている¹⁹⁾。CDDP+VNR併用療法が施行されたJBR.10でも同様なサブ解析結果(ハザード比:0.66)が示されており⁶⁾、IB期でも腫瘍径によってはプラチナ併用療法が有効な可能性があると結論づけられた。長期フォローアップの結果においてもその有用性が再確認されている²⁰⁾。

しかし、わが国において腫瘍径4cm以上に対するプラチナ併用療法の安全性・有用性を示した比較臨床試験の報告はなく推奨グレードC1とした。

19) Strauss GM et al. J Clin Oncol. 2008 ; 26(31):5043-51.

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. (II)

6)Butts CA et al. J Clin Oncol. 2010 ; 28:29-34.

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. (II)

20) Strauss GM et al. J Clin Oncol. 2011 ; 29: (suppl; abstr 7015).

Adjuvant chemotherapy (AC) in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): long-term follow-up Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9633. (II)

術後樹形図に戻る

樹形図に戻る

術後に対するEGFR-TKIによる治療は行うよう勧めるだけの根拠が明確でない (グレードC2)

わが国において、IB-ⅢA期を対象として、完全切除された非小細胞肺癌に対して術後治療としてgefitinibを投与する第Ⅲ相臨床試験が行われたが、有害事象のため試験が中止された²¹⁾。同様のポピュレーションに対して行われ、2010年のASCOで報告されたBR.19の結果であるが、術後生存に対するハザード比1.24(0.94-1.64)とむしろ有害であった²²⁾。EGFR遺伝子に変異を有する非小細胞肺癌に対してはEGFR-TKIはプラチナ併用療法に比べ、高い奏効率と無増悪生存期間延長効果が報告されているが、全生存期間延長効果を示したものはない。EGFR-TKIの効果が期待されるEGFR遺伝子変異を有する患者に対する、EGFR-TKIによる術後補助化学療法は、臨床試験(治験)においてのみ許容される。血管新生阻害剤であるBevacizumab(Avastin)の肺癌に対する術後補助療法については、現在米国(ECOG)で大規模臨床第Ⅲ相試験が進行中であり、Bevacizumabの使用を勧めるだけの根拠になるエビデンスは皆無である。現時点では臨床試験(治験)以外での使用は許容されない。

21) Tsuboi M et al. Anticancer Drugs. 2005 ;16(10):1123-8.

Gefitinib in the adjuvant setting: safety results from a phase III study in patients with completely resected non-small cell lung cancer. (Ⅱ)

22) Goss GD et al. J Clin Oncol. 2010 ; 28:18s, (suppl; abstr LBA7005).

A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in completely resected stage IB-ⅢA non-small cell lung cancer. (NSCLC): NCIC CTG BR.19. (Ⅱ)

エビデンスに

術後テガフル・ウラシル配合剤療法

UFT 250mg/m² per day 1-2年間内服

術後シスプラチン併用療法レジメン（本邦での投与量）

CDDP 80mg/m² on day1; VNR 25mg/m² on day1, 8 3週毎、4サイクル

[樹形図に戻る](#)