

日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン 2013年版

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:

言語;English

文献;Clinical trial, Meta analysis, Randomized controlled trial

期間：2004/12/1-11/8/31

期間：2011/9/1-12/6/30

174編

39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、論文化されていない重要な学会報告は上記以外でも採用

87編

0編+学会抄録 0編

最終的に17編を採用

2013年版の変更点

「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)期に対する術後プラチナ併用療法」の項を削除した。

[変更の理由]

2012年版で論拠として採り上げられている2つの試験結果について再度吟味した。

- ①CALGB9633試験は主要評価項目を満たさなかった試験であり、腫瘍径4cm以上を対象としたサブセット解析を論拠とすることは妥当でない可能性がある。
- ②JBR10試験の術後病理病期IB期で腫瘍径4cm以上を対象としたサブセット解析のハザード比は0.66であるが、95%信頼区間0.39-1.14と、有意ではなく、また上記①の理由と同じくサブセット解析を論拠とすることは妥当ではない可能性がある。

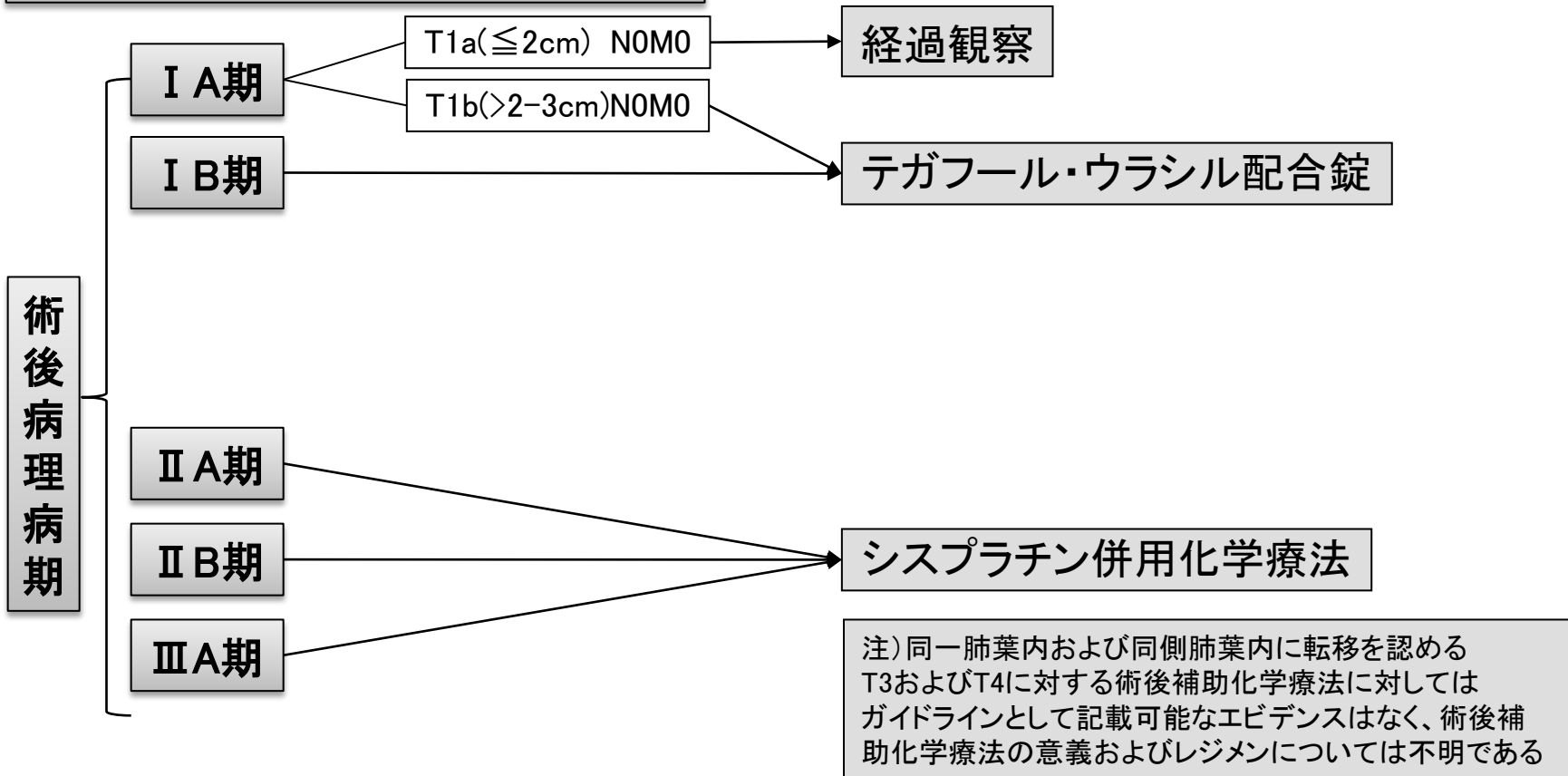
よって、本対象集団に対しては

IB期で腫瘍径4cm以上（T2aN0M0の一部）→テガフルル・ウラシル配合錠

IIA 期(T2bN0M0)、IIB 期(T3 (>7cm)N0M0)→シスプラチン併用療法

が妥当と思われる。

非小細胞肺癌の術後補助化学療法



Ⅲ期N2; 術後補助化学療法
施行後の放射線療法*

[非小細胞肺癌の
術後放射線療法へ](#)

術後病理病期 I A期のT1bN0M0および I B期、完全切除例に対して、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%と手術単独群の49%と比し、有意に良好であった¹⁾。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²⁾。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5%(77%→82%)の5年生存率の改善を認め、UFTの有効性が確認された³⁾。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(0.42-0.90)と良好な結果を示した⁴⁾。

よって、腫瘍径2cmを超える術後病理病期I期の完全切除例に対しては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。

1) Wada H, Hitomi S, Teramatsu T, 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)

2) Kato H, Ichinose Y, Ohta M, 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)

3) Hamada C, Tanaka F, Ohta M, 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)

4) Hamada C, Tsuboi M, Ohta M, et al. J Thorac Oncol. 2009; 12: 1511-6.

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)

次へ

術後樹形図に戻る

樹形図に戻る

非小細胞肺癌の術後補助化学療法

術後病理病期II・III A期

術後病理病期 II・III A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⁵⁾。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⁶⁻⁸⁾。長期フォローアップの結果においても術後補助化学療法の有用性が再確認されたが^{9,10)}、術後5年を超えるとその差が縮まることも示された⁹⁾。これらの比較試験に、Adjuvant Lung Cancer Project Italy (ALPI)¹¹⁾、Big Lung Trial (BLT)¹²⁾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、術後補助化学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¹³⁾。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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。

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シスプラチン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。

- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. N Engl J Med. 2005; 352:2589-97.
Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. (II)
- 8) Douillard JY, Rosell R, De Lena, 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)
- 9) Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, 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)
- 10) Butts CA, Ding K, Seymour L, 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)
- 11) Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, 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)
- 12) Waller D, Stephens RJ, Milroy GR, 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)
- 13) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. J Clin Oncol. 2008; 26: 3552-9.
Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group. (I)
- 14) Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, 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)
- 15) 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)

術後樹形図に戻る

樹形図に戻る

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](#)

非小細胞肺癌の術後補助化学療法

分子標的治療薬

術後補助化学療法にEGFR-TKI・ベバシズマブは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補助化学療法としてゲフィチニブを投与する第Ⅲ相試験が行われたが、有害事象のため試験が中止された¹⁶⁾。同様のポピュレーションに対して行われ、2010年の米国臨床腫瘍学会で報告されたBR.19では術後生存に対するハザード比1.24(0.94-1.64)と生存期間の延長は示されなかった¹⁷⁾。EGFR遺伝子変異陽性、進行期非小細胞肺癌に対して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遺伝子変異陽性例に対する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ベバシズマブの肺癌に対する術後補助化学療法についても、現在米国で第Ⅲ相試験が進行中であり、現時点では臨床試験(治験)以外での使用は許容されない。

16) Tsuboi M, Kato H, Nagai K, 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)

17) Goss GD, Lorimer I, Tsao MS, 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)

術後樹形図に戻る

樹形図に戻る