

非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法の有効性に関する検討

山梨県立中央病院 肺がん・呼吸器病センター 呼吸器内科
筒井俊晴、熊谷隆、猪股紀江、小林寛明、柿崎有美子、宮下義啓

要旨：非小細胞肺癌における術後補助化学療法はエビデンスのある治療戦略であるが、予後改善効果を認める患者は一部の集団であることから、毒性に見合った効果であるのか問題点も指摘されている。そこで当院における術後補助化学療法の有効性について検証した。2014年4月～2017年3月までの3年間で術後病理病期Ⅱ～ⅢA期の非小細胞肺癌症例について検討した。術後補助化学療法としてシスプラチン (CDDP) + ビノレルビン (VNR) 併用療法を行った群と何らかの理由で行わなかった群に分け、無再発生存期間と全生存期間を比較した。また治療完遂率、血液毒性、治療関連死亡率についても検討した。CDDP+VNR 群 29 例と化学療法なし群 11 例で比較したところ無再発生存期間、全生存期間ともに CDDP+VNR 群で有意な延長効果を認めた。治療完遂率は 62% であり臨床試験と比較して良好だった。グレード 3 以上の血液毒性は好中球減少 52%、貧血 3%、血小板減少 3% であった。治療関連死亡は 1 例 3% で認めた。本検討の結果、術後補助化学療法による無再発生存期間の延長効果が示唆された。また毒性に関しても既報と遜色のない結果だった。

キーワード：術後補助化学療法、非小細胞肺癌、シスプラチン+ビノレルビン併用療法

はじめに

術後補助化学療法は、術後再発の主な原因である微小遠隔転移を制御することを目的とした治療である。1995 年のメタ解析によってシスプラチン (CDDP) の有効性を示唆する報告が行われた¹⁾。以後複数の比較試験によって術後補助化学療法の有効性が確認され²⁾、肺癌診療ガイドラインにおいても非小細胞肺癌術後の治療戦略として全身化学療法が推奨されている。一方、術後補助化学療法によって予後改善効果を認める患者は 5～10% とされており、その効果は限定的である。CDDP 併用化学療法において治療関連死亡率が 0.8～1.7% と報告されており³⁾、毒性に見合った効果であるのか問題点も指摘されている。実臨床の現場では術後補助化学療法を推奨はするものの、術後の全身状態や併存疾患、患者希望などで行わないことも多く、導入率は担当医や施設によっ

ても異なる。

そこで当院における術後補助化学療法の有効性について retrospective に検討した。

対象と方法

対象は 2014 年 4 月から 2017 年 3 月までの 3 年間で術後病理病期Ⅱ～ⅢA期の非小細胞肺癌 58 症例。術後補助化学療法として CDDP+ビノレルビン (VNR) 併用療法を行った群と何らかの理由で行わなかった群に分け、無再発生存期間と全生存期間を比較した。観察終了期間は 2019 年 3 月までとした。①80 歳以上、②周術期合併症に伴う死亡、③テガフル・ウラシル合剤 (UFT) 療法で妥協、④治療対象となる悪性疾患の併存を除外基準とした (表 1)。治療完遂率、血液毒性、治療関連死亡率についても検討した。

表1 本研究のダイアグラム

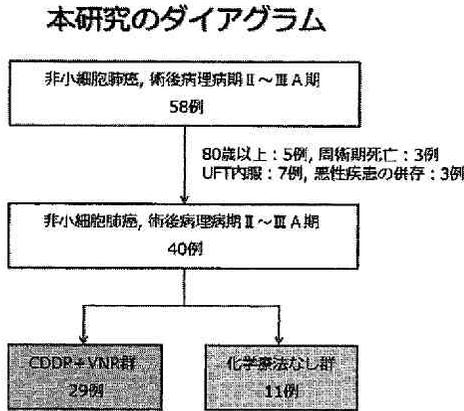


表2 患者背景

患者背景

年齢	例数	割合
中央値 (範囲)	69 (50-79)	
<70歳	22 (53%)	
≥70歳	18 (45%)	
性別	例数	割合
男性	34 (85%)	
女性	6 (15%)	
喫煙歴	例数	割合
current/ex	30 (75%)	
never	10 (25%)	
術後病理病期	例数	割合
ⅡA	9 (23%)	
ⅡB	10 (25%)	
ⅢA	21 (52%)	
組織型	例数	割合
adeno	19 (48%)	
squamous	19 (48%)	
other	2 (4%)	
術式	例数	割合
肺全摘	2 (4%)	
葉切除	37 (94%)	
区域切除	1 (2%)	
術後療法(化学療法)の有無	例数	割合
中央値 (範囲)	38 (26-71)	

結果

患者背景を表2に示す。喫煙歴を有する男性が多く、70歳を越えた症例が半数を占めていた。無再発生存期間、全生存期間ともにCDDP+VNR療法において有意な延長効果を示した(表3、4)。

表3 無再発生存期間

DFS Ⅱ～ⅢA期

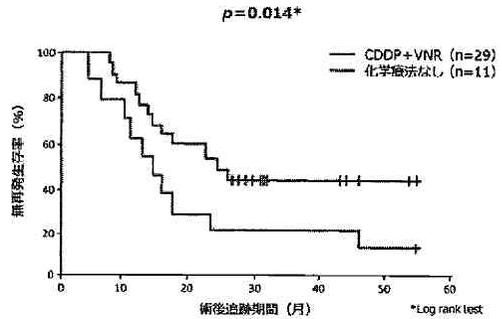
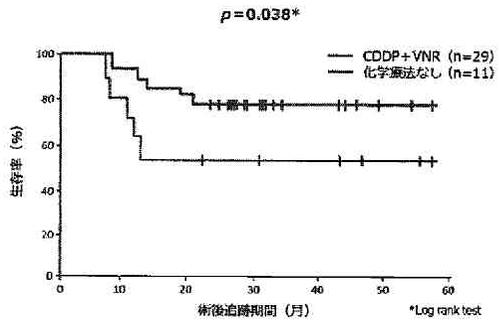


表4 全生存期間

OS Ⅱ～ⅢA期



治療完遂率の比較において、当院では4サイクル完遂率は62%、ANITA試験は50%であり良好な成績だった(表5)。

表5 CDDP+VNR 完遂率

CDDP+VNR 完遂率	
当院	ANITA試験
N = 29	N = 407
1cycle 26 (90%)	1cycle 368 (90%)
2cycle 24 (83%)	2cycle 296 (73%)
3cycle 20 (69%)	3cycle 248 (61%)
4cycle 18 (62%)	4cycle 202 (50%)

62%

50%

有害事象に関してはグレード3以上の血液毒性は好中球減少、貧血、血小板減少ともに ANITA 試験を下回ったが、発熱性好中球減少症は高い傾向を認めた。治療関連死は当院においても1例(3%)で認めた(表6)。

表6 血液毒性、治療関連死亡率

	当院 N = 29		ANITA試験 N = 407	
	All grade	grade >3	All grade	grade >3
好中球減少	20 (69%)	15 (52%)	335 (92%)	308 (85%)
貧血	25 (86%)	1 (3%)	283 (78%)	50 (14%)
血小板減少	9 (31%)	1 (3%)	52 (14%)	11 (3%)
発熱性好中球減少症	8 (28%)	8 (28%)	34 (9%)	34 (9%)
治療関連死		1 (3%)		7 (2%)

考察

単施設の後ろ向き研究であり、各担当医の selection bias が影響している可能性があるが、術後補助化学療法による無再発生存期間の延長効果が示唆された。術後の状態によって化学療法が施行可能か判断する必要があるため、2群の患者背景に差があることは否めない。この理由がOSに影響した可能性がある。また CDDP+VNR の完遂率が良好であった理由の一つとして、制吐剤の進歩による消化器毒性の改善が考えられる。

結語

術後病理病期II~III A期の術後補助化学療法の有効性について検証した。当院においても過去の臨床試験と同様に術後補助化学療法による無再発生存期間の延長効果を認めた。新規抗癌剤が数多く登場している現在、より恩恵の大きな治療レジメ

ンを選択するため、進行中の臨床試験の報告に期待したい。

引用文献

- 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, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 35-42.
- 3) Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-smallcell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-727.