

肺癌の周術期治療

日本赤十字社和歌山医療センター 呼吸器外科部

石川 将史 *Masashi Ishikawa*, 福井 哲矢 *Tetsuya Fukui*
宮田 亮 *Ryo Miyata*, 島津 夢太 *Yumeta Shimazu*

はじめに

肺癌は本邦の癌死の原因の最上位を占めており、癌全体の治療成績が年々向上している現在においても未だに難治性の域を出ない。早期肺癌と進行肺癌の中間にあたる肺癌手術症例（主にIB-IIIA期）の治療戦略は我々外科医にとって重要な課題である。治療の選択にあたり、術式とともに車の両輪を成すのが周術期治療である。本稿では肺癌の周術期治療に関する現在のエビデンスとその実際、今後の見通しについて当院での現状も含めて概説する。

非小細胞肺癌

(NSCLC : non-small cell lung cancer)

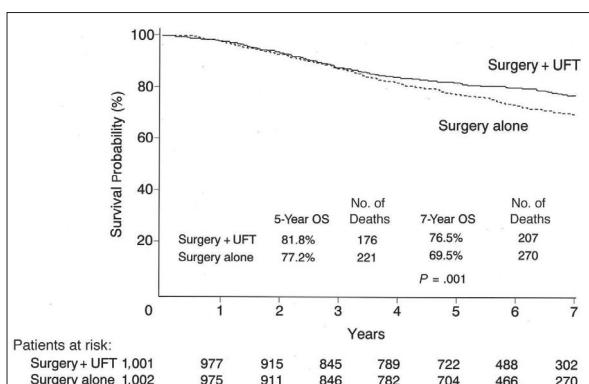
肺癌の大部分を占めるのがNSCLCであり、我々の手術症例の9割以上を占め、現在得られている肺癌周術期治療のエビデンスのほとんどがNSCLCに関するものである。NSCLC全体を同一疾患として扱うのが前提であるが、腫瘍の性質上、腺癌と非腺癌に分類し使用薬物や推奨レベルに差を設ける場合もある。

【術後療法】

術後補助化学療法

① テガフル・ウラシル配合剤(UFT)療法

周術期治療で最もエビデンスが確立しているのが術後補助化学療法である。完全切除されたNSCLC症例において、腫瘍径が2cmを超えるN0病変（病理病期I-IIA期）に対する術後UFT療法は我が国で確立された治療法であり、国際的にも評価が高い。2005年のHamadaらによるUFT療法に関するメタアナリシス（2,003症例；腺癌84%、非腺癌16%）によって、術後UFT療法群は手術単独群と比較して全体で5%（77%→82%）の5年生存率の改善を認めた（図1）¹⁾。腺癌においてはハザード比（HR）0.69（95%信頼



【図1】手術単独群と術後UFT療法群の生存曲線

区間(CI)：0.56-0.85)であったのに対し、扁平上皮癌においてHR 0.82(95%CI: 0.57-1.19)であったことを受け、現在の肺癌診療ガイドラインでは同療法は腺癌症例に比べて非腺癌症例で推奨度合いがやや落ちているが²⁾、これはUFTの有効性を検討する際に主に腺癌をターゲットとして行われたため³⁾、

（令和2年10月1日受付）（令和2年12月11日受理）
連絡先：（〒640-8558）

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
呼吸器外科部

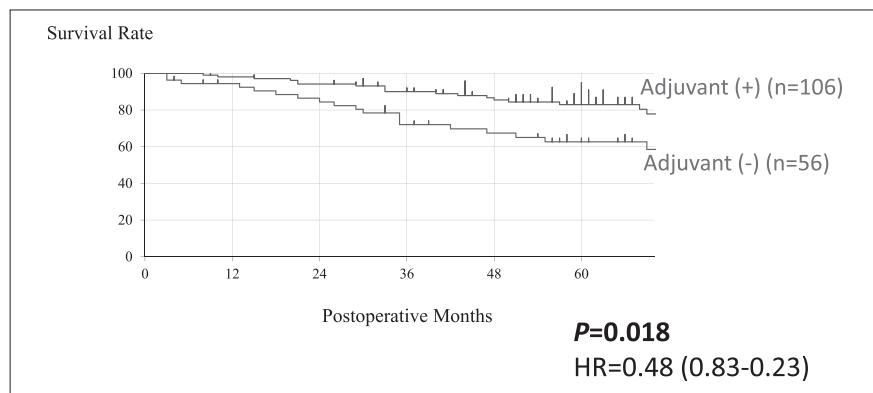
石川 将史

結果的に扁平上皮癌症例の統計的パワーが不足していた可能性が考えられる。切除不能肺癌に対するカルボプラチニン(CBDCA)+S-1療法の扁平上皮癌への高い効果から類推しても⁴⁾、S-1と作用機序の重複するUFT療法の扁平上皮癌に対する効果は決して低くはないと考えている。UFT療法は副作用が少なく、認容性に優れていることから、昨年刊行された高齢者のがん薬物療法のガイドラインでも高齢対象患者への投与が肯定的に記載されており⁵⁾、高齢者の手術症例が多いNSCLCにおいて非常に有用性の高い治療法である(暦年齢による高齢者の定義はない)。図2に当院における2004年から2012年までに完全

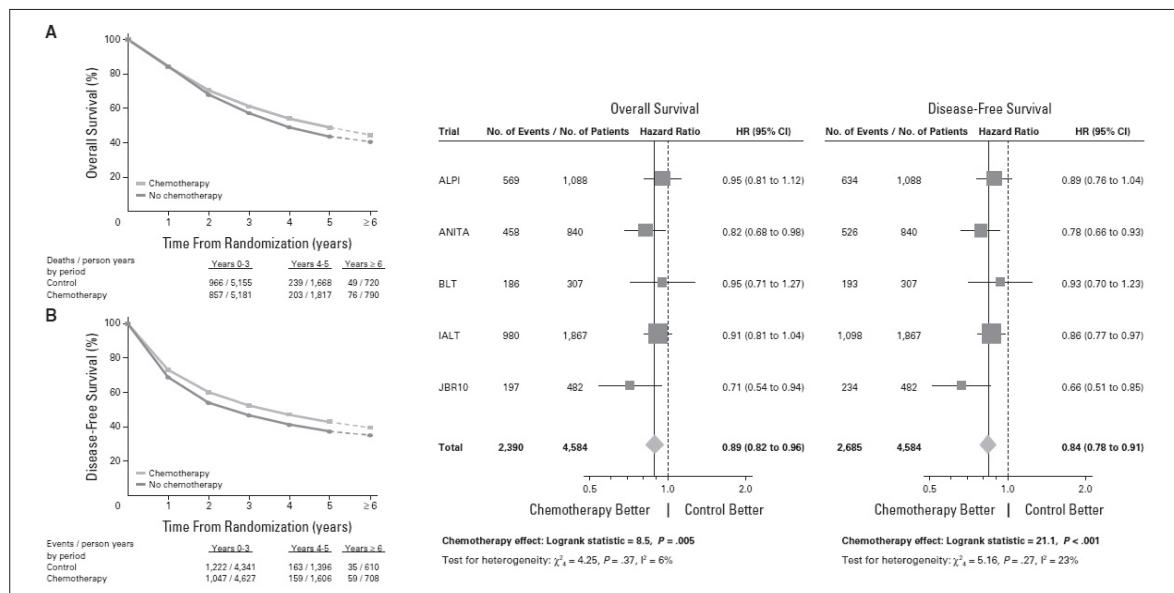
切除を受けたIB期のNSCLC完全切除症例(n=162)の術後補助療法による術後生存曲線を示す(腺癌n=117、非腺癌n=45)(図2)。補助療法群の治療内容の9割がUFT療法であり、適応のある患者には投与を強く推奨するべきことが示唆される。

② シスプラチニン(CDDP)併用化学療法

肺癌術後患者におけるCDDP併用化学療法の補助化学療法としてのエビデンスは手術単独群と比較した5つの比較試験(ALPI, ANITA, BLT, IALT, JBR.10)を統合したLACE(Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation)試験における4,584症例のメタアナリシスが基礎となっており⁶⁾、術後生存に対



【図2】当院における病理病期IB期NSCLC手術症例(2004-2012)の生存曲線



【図3】手術単独群と術後CDDP併用化学療法群の生存曲線及びハザード比のフォレストプロット

して HR 0.89 (95%CI : 0.82-0.96) と補助療法群で有意な延命効果が認められた (II 期 HR 0.83 (0.73-0.95), III 期 HR 0.83 (0.72-0.94)) (図 3)。これを受けた現在 II-IIIA 期の NSCLC 完全切除症例に対して CDDP 併用化学療法が補助療法として推奨されている²⁾。中でもビノレルビン (VNR) との併用が標準療法となっているが、これは VNR が第 3 世代抗癌剤の中で最も早くから使われ、結果として上記の 5 つの比較試験内で唯一用いられていたことに由来する。CDDP+VNR と同等に位置付けられている、CDDP と他の抗癌剤 (ドセタキセル (DTX), ジュムシタビン (GEM), イリノテカン (CPT-11), S-1, ペメトレキセド (PEM) (腺癌)) との組み合わせも候補に挙がってしかるべきであるが、実際はレジメンの優位性を示すまでには到っていない。また、CBDCA 併用化学療法については補助療法としての明確なエビデンスはないが、進行肺癌に関してはパクリタキセル (PTX), アルブミン懸濁型パクリタキセル (nab-PTX), GEM, S-1, PEM (腺癌) との組み合わせでいずれも CDDP 併用化学療法と同等の効果が確認されているため、特に高齢者や主要臓器機能障害を有する患者に対しては CDDP 療法の代替として有用である。実臨床においては、減量・中断を余儀なくされることが多い CDDP と比較して、CBDCA 併用化学療法は完遂率が高く、外来治療にも適しているため、補助療法のレジメンとして積極的に検討すべきと考えている。

術後放射線療法

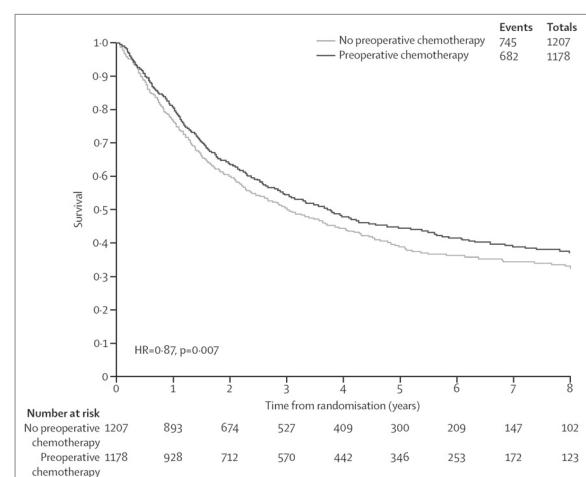
現在完全切除 NSCLC 症例に対する術後放射線療法の有効性は否定的である。PORT メタアナリシスでは I-II 期において術後放射線療法の予後増悪効果が示されており、放射線療法は行うべきではない⁷⁾。III 期 (N2) に対しても術後放射線療法の根拠が明確でなく、推奨度決定不能とされている²⁾。III 期術後患者の再発

の多くが遠隔転移であることを考慮すると、病変切除後の放射線治療追加による局所のみのコントロールのメリットがその弊害を上回る可能性は少ないと考えられ、結果として完全切除症例に対して術後放射線療法の適応はない。術後化学放射線療法についても同様の判断である。

【術前治療】

術前プラチナ併用化学療法

術前治療についてのエビデンスは変遷があるが、2014 年に臨床病期 I-III 期を対象としたメタアナリシスにおいて手術単独群と比較して生存期間の延長が示されたことでやや肯定的な流れとなった (図 4)⁸⁾。但し I-II 期に対しては術後補助化学療法の有効性が既に確立していることから現在本邦では術前化学療法は推奨されておらず、IIIA 期に対しては切除可能性を考慮して提案レベルにとどめられている²⁾。実臨床においては患者背景や腫瘍の状態は様々であるため画一的な判断はできず、集学的検討が重要であるのは言うまでもない。当院においては、基本的に臨床病期 IIIA 期の症例の一部において、術前 2 コース程度のプラチナ併用化学療法を行った後、病理病期と組織学的効果判定 (Ef) をを行い、一定の効果がみられた症例 (例 : Ef. 2-3) については更に術後 2-4 コースのプラチナ併用化学療法 (及び/または UFT 療法) を追加するようにしている。



(NSCLC Meta-analysis Collaborative Group, Lancet 2014 ; 383(9928): 1561-71)

【図 4】手術単独群と術前化学療法群の生存曲線

術前化学放射線療法

術前化学療法非奏効例の腫瘍進行リスク（手術の遅れ）のデメリットを低減する目的で、化学療法に放射線療法が併用されることも多い。しかし、術前化学療法がI-II期で否定的なため、その対象は臨床病期IIIA期のみとなる。その有効性に関するエビデンスも十分とは言えないが、いくつかの臨床試験において認容性は認められていることから、現在のガイドライン上はN2のIIIA期症例に対して提案レベルで認められている²⁾。実臨床においては、腫瘍の局所コントロール率と切除可能性（全摘回避など）を高める目的で術前化学療法に放射線療法の併用が望まれるケースも多く、必ずしもN2のIIIA期に拘る必要はないと考えている。術前化学療法（単独）と比較して、化学放射線療法は治療の認容性の低下やそれに伴う抗癌剤の減量・中断、術中組織の脆弱性などが想定される。放射線照射量に関しては手術を前提として減量する考え方もあるが、その効果も重視し症例毎に放射線治療医と検討することが重要である。

小細胞肺癌

(SCLC : small cell lung cancer)

現在SCLCの手術適応は臨床病期I-IIA期、即ち限局型小細胞肺癌(LD-SCLC)のうちリンパ節転移を伴わないものとされている。実際は外科切除の対象となるSCLC症例は少ないため、LD-SCLCの標準療法である化学放射線療法と外科療法を含めた治療とのエビデンスレベルの高い比較試験は存在せず、また今後も行うことには難しいと考えられる。実臨床においては外科切除+術後薬物療法が標準であり、腫瘍の性質上、SCLCの術前治療については推奨され得るものはない。

術後薬物療法

SCLCの性質や化学療法に対する感受性を考慮すると、LD-SCLC完全切除症例に対する化

学療法の追加は当然検討されるべきであるが、その時期については十分なエビデンスは存在しない。I期SCLCの完全切除例に関するコホート研究において、外科治療単独群と比較して術後薬物療法または術後薬物療法+予防的全脳照射(PCI: prophylactic cranial irradiation)を追加した群では、全生存期間は後者で有意に良好であった⁹⁾。LD-SCLCの標準治療である放射線療法(加速過分割照射法)に併用されるCDDPとエトボシド(ETP)との併用療法を術後薬物療法として行うのが一般的である。進展型小細胞肺癌(ED-SCLC)の第一選択であるCDDP+CPT-11も術後療法として検討されるべきであるが、下痢や間質性肺炎など投与に関する注意が多く実臨床では使用しにくいのが難点である。またCDDP一括投与が難しい症例についてはCBDCA+ETP療法やCDDP+ETP分割(split PE)療法も考慮すべきである。いずれにしても、術後の患者の状態や腫瘍の進行度に応じて、SCLCに対する一次療法のレジメンから最適と思われるものを選択すべきであると考える。

術後放射線療法

術後の放射線治療に関しては、完全切除LD-SCLC 3,017例の後ろ向き研究で、放射線治療施行群が非施行群に比べて有意に劣っていたことが報告されている¹⁰⁾。切除により局所コントロールが得られている症例に放射線治療を追加する合理性はなく、この点から現在I-IIA期SCLC切除症例に対して一般に術後放射線治療は行わない。一方、同研究のサブグループ解析でpN2症例では放射線治療施行群で5年生存率が有意に良好であった。実臨床で遭遇する機会はほとんどないが、SCLC(pN2)切除例については化学放射線療法(縦隔への照射)を検討しても良いかも知れない。

考 察

肺癌の周術期治療に関する質の高いエビデンスはわずかで、しかも旧態依然としている。その理由は、肺癌切除症例は術後再発・死亡などのイベントが短期間で起こりにくいため、臨床試験そのものが結果を出しにくいことが挙げられる。また、主に既存の薬剤を用いるため、開発側にもコストに見合ったメリットは得られにくい。術後補助化学療法が標準となっている現在、以前のように手術単独群と比較することはほぼ不可能で、既に確立した補助化学療法のレジメンの牙城を崩すのは更に困難になっている。術後化学療法の考え方の基本は、切除不能病変に対して効果の高い薬剤を術後早期に投与して再発を抑えるというものである。NSCLCについては、分子標的薬の出現時に術後療法としての分子標的薬が副作用や効果の面から立て続けに失敗したことから、これを術後療法として確立するためには厳格な症例選択が求められる。補助療法として重大かつ不可逆的な有害事象は本来許容されるものではなく、数%の間質性肺障害発生が回避し得ない分子標的薬の術後療法としての使用は極めて慎重に検討されるべきである。最近肺癌の一次治療に組み込まれつつあるICI (immune checkpoint inhibitor) についても、免疫関連副作用や薬剤コストなどクリアすべき課題は多いが、例えばプラチナ製剤投与が難しい進行肺癌の術後療法として今後選択肢となるかも知れない。他方、既に古典的ともいえるUFTは切除不能肺癌に適応がないという点で特異な薬剤であるが、その認容性は非常に高く、一部の臨床試験でUFT療法はCBDCA+PTX療法と遜色ない結果が得られていることから¹¹⁾、IIB期以上の場合でも、実臨床においてしばしば遭遇するプラチナ製剤投与困難・拒否症例に対する代替治療として提案されても良いと考えている。

SCLCにおいてはそもそも手術症例が少ないため、今後も周術期治療に関する信頼性の高い

エビデンスが出現することはないであろう。基本的な治療方針に関しては内科へ委ねているが、外科医の立場として①術後薬物療法の最適レジメン(最近適応となったICI併用レジメンも含め)、②術後PCIの是非、③LD-SCLCの化学放射線療法後refractory relapse症例(特にcN1)に対する手術療法の是非、に関心がもたれる。繰り返すが新たなエビデンスの出現は今後あまり期待できないため、標準療法に軸足を置きながらも、症例毎に最適と思われる治療を臨床現場で判断すべきと考える。

引用文献

- Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(22): 4999-5006.
- 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン 2018年版. 東京：金原出版；2018
- Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med.* 2004; 350(17): 1713-21.
- Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, et al. Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan oncology group study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(36): 5240-6.
- 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会編. 高齢者のがん薬物療法ガイドライン. 東京：南江堂；2019
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21): 3552-9.

- 7) PORT Meta-analysis Trialists Group.
Postoperative radiotherapy for
non-small cell lung cancer. Cochrane
Database Syst Rev. 2005 ; (2) : CD002142.
- 8) NSCLC Meta-analysis Collaborative
Group. Preoperative chemotherapy for
non-small-cell lung cancer : a systematic
review and meta-analysis of individual
participant data. Lancet 2014 ; 383(9928)
: 1561-71.
- 9) Verma V, Simone CB 2nd, Allen PK,
et al. Multi-Institutional Experience of
Stereotactic Ablative Radiation Therapy
for Stage I Small Cell Lung Cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 ;
97(2) : 362-71.
- 10) Stahl JM, Corso CD, Verma V, et al.
Trends in stereotactic body radiation
therapy for stage I small cell lung
cancer. Lung Cancer. 2017 ; 103 : 11-6.
- 11) Impact of pathological stage and
histological subtype on clinical outcome
of adjuvant chemotherapy of paclitaxel
plus carboplatin versus oral
uracil-tegafur for non-small cell lung
cancer : subanalysis of SLCG0401 trial.
Soh J, Toyooka S, Okumura N, et
al. Int J Clin Oncol.
2019 ; 24(11) : 1367-76.