

## 【総説】

## エビデンスに基づいた非小細胞肺癌の化学療法

上岡 博

独立行政法人 国立病院機構山陽病院\*

(平成 17 年 8 月 29 日受付・平成 17 年 9 月 29 日受理)

非小細胞肺癌に対する化学療法の役割に関して概説する。I 期 II 期の症例では、切除後に補助化学療法を行うのが標準的治療法と考えられている。IIIA 期の症例に対しては、術前化学療法が広く行われているが、現時点ではこの方法を推奨すべきエビデンスは乏しいので、切除が必要か否かを含めさらなる検討が必要である。IIIB 期の症例に対しては、化学療法と胸部照射の同時併用療法が標準的治療法である。IV 期症例に対しては、プラチナ化合物と 1990 年代に開発された新規抗癌薬の 2 薬剤併用が標準的治療法であり、既治療例に対しては、docetaxel の単剤療法が推奨されている。Gefitinib, erlotinib などの分子標的治療薬は非常に期待されているが、その有効性はまだ確認されていない。

**Key words:** non-small cell lung cancer, chemotherapy, EBM

非小細胞肺癌は小細胞肺癌に比べて増殖速度は緩徐であるが、抗癌薬に対する感受性が低く、進行期の症例であっても化学療法を行うべきか緩和療法を選択すべきか議論されていた時代もあった。しかしながら、非小細胞肺癌に対する化学療法も着実に進歩しており、1990 年代に paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan などの有効な薬剤が臨床に導入された結果、非小細胞肺癌の治療において化学療法は重要な役割を担うようになったと思われる。本稿では、2003 年に発刊された「EBM の手法による肺癌診療ガイドライン」<sup>1)</sup>を参考にして、病期別に非小細胞肺癌の標準的治療法と化学療法の役割を概説する。

### I. I 期および II 期の非小細胞肺癌

I 期および II 期の非小細胞肺癌では、外科切除が標準的治療法である。術後補助化学療法に関しては、肺癌診療ガイドラインでは「術後化学療法を行うことにより予後が改善するとの根拠は乏しく、標準治療として実施する根拠は明確でない。」と記載されているが、これには、1995 年に発表されたメタアナリシスの結果 (Table 1)<sup>2)</sup> が強く影響していると考えられる。すなわち術後に cisplatin を含む化学療法を行うことにより、手術単独に比べて 5 年生存率が 5% 改善するとの結果が示されたが、推計学的に有意差が得られなかったため、術後補助化学療法は臨床試験以外では行うべきではないと考えられていた。しかしながら、1990 年代に多くの有効な薬剤が臨床に導入されたためと思われるが、それ以後に実施された 6 つの大規模比較試験 (Table 2)<sup>3-8)</sup> では、そのうち 4 つの試験で生存期間の有意な改善効果が示されており、Hotta らが実施したメタアナリシスでも術後補助化学療法による生存率の有意な改善効果が確認された<sup>9)</sup>。また、

本邦からは、これまでに UFT による術後補助化学療法が有効であるとの比較試験の結果がいくつか報告されていたが<sup>10,11)</sup>、メタアナリシスによりその有効性が確認された<sup>12)</sup>。以上の結果を考慮して、2005 年の肺癌診療ガイドラインの改訂版では、「術後病期 IB, II 期非小細胞肺癌・完全切除症例に対しては術後化学療法を行うよう勧められる」と改められ、I 期および II 期の非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法は標準的治療法と認められた。

### II. IIIA 期非小細胞肺癌

術前導入療法が広く行われているが、肺癌診療ガイドラインには「少数の第 III 相試験の結果が得られているが、そのエビデンスレベルはまだ不十分であり、標準治療として実施する根拠は明確でない。」と記載されている。Table 3 に代表的な比較試験の結果を示す<sup>13-16)</sup>。これまでにスペイン、米国より術前化学療法により有意な予後の改善を示す結果が報告されているが、いずれも 60 例程度の少数例の報告であり、最も大規模なフランスの報告では有意差が得られていない。したがって、以上の結果をもって術前化学療法の有用性の結論を導き出すことはできない。

一方、IIIA 期非小細胞肺癌の治療に切除が必要か否かを検証する興味ある研究が米国にて実施された。すなわち cisplatin, etoposide と 45 Gy の胸部照射を行った後に、切除する群と 16 Gy の追加胸部照射を行う群に割りつけて比較試験が行われ、無増悪生存率には有意差 (15.7% vs 14.0% at 5 years,  $p=0.017$ ) を認めたと、生存率には差を認めなかった (27.2% vs 20.3% at 5 years,  $p=0.24$ )<sup>17)</sup>。同様の研究はヨーロッパでも実施されたが、こちらは無増悪生存率 (15.7% vs 14.0% at 5 years), 生存

\*山口県宇部市東岐波 685

Table 1. Results of metaanalysis of the effectiveness of cisplatin-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer

	No. of patients	Effect	P
Adjuvant chemotherapy after surgery	1,394	3% in 2-year survival 5% in 5-year survival	P = 0.08
Combination with radiotherapy	1,780	4% in 2-year survival 2% in 5-year survival	P = 0.005
Chemotherapy alone	778	10% in 1-year survival 1.5 months in MST	P < 0.0001

Table 2. Recently conducted large-scaled randomized trials of adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer

Trial (stage)	Regimen	No. of pts	MST (month)	p
ALPI (I/II/IIIA)	MVP	548 540	55 48	0.128
IALT (I/II/IIIA)	PI-based	932 935	50.8 44.4	< 0.03
BLT (I/II/IIIA)	PI-based	192 189	NR NR	0.90
NCIC (IBII)	CDDP + VNR	241 241	94 73	0.012
CALGB (IB)	CBDC + PCT	173 171	NR NR	0.018
ANITA (I/II/IIIA)	CDDP + VNR	407 433	65.8 43.8	0.013

Table 3. Randomized trials comparing induction chemotherapy plus surgery with surgery alone for locally advanced non-small-cell lung cancer

Author	Therapy	No. of patients	MST (month)	3-year survival (%)	p
Pass	Surgery	14	15.6	23	p = 0.095
	PE → surgery	13	28.7	50	
Rosell	Surgery	30	8.0	0	p < 0.001
	MIP → surgery	29	26.0	29	
Roth	Surgery	32	11.0	15	p < 0.008
	CEP → surgery	28	64.0	56	
Depierre	Surgery	186	26.0	41	p = 0.11
	MIP → surgery	187	36.0	49	

率 (26.5% vs 24.2% at 5 years) のいずれにもまったく差を認めなかった<sup>18)</sup>。すなわち、IIIA 期非小細胞肺癌の治療に切除を含めるべきか否かに関しては、今後さらに長期間の観察を行うことにより結論を出さなくてはならない。

### III. IIIB 期非小細胞肺癌

肺癌診療ガイドラインには「化学療法と放射線療法の同時併用を行うように強く勧められる。」と記載されている。これは、1995 年のメタアナリシス (Table 1)<sup>2)</sup>において、cisplatin を含む化学療法と胸部照射の併用が胸部照射単独に比べて生存率が良好であったこと、および本邦と米国ではほぼ同時期に行われた化学療法と胸部照射を同時に行う同時照射群と化学療法終了後に胸部照射を行う逐次併用群との比較試験において、生存率はいずれも同時照射群が良好であったこと<sup>19,20)</sup>に基づいている (Table 4)。今後は 1990 年代に導入された新規抗癌薬と胸部照射

の併用効果の検討が必要である。

### IV. IV 期非小細胞肺癌

肺癌診療ガイドラインには「抗癌剤治療は生存期間を延長し、QOL も改善する。Cisplatin を含む 2 剤併用療法を行い、併用薬としては irinotecan, vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel のいずれか一つを選択するよう強く勧められる。paclitaxel, gemcitabine の場合には carboplatin を併用しても良い」と記載されている。この根拠としては、1995 年のメタアナリシス (Table 1)<sup>2)</sup>において、cisplatin を含む化学療法により生存率の有意な改善が示されたこと、cisplatin あるいは新規抗癌薬の単剤療法と 2 剤併用療法を比較したメタアナリシスにおいて併用療法の優位性が確認されたこと<sup>21)</sup>、および cisplatin を含む併用療法において、従来の抗癌薬と新規抗癌薬を比較したメタアナリシスにより、cisplatin と新規抗癌薬の 2 剤併用療法の優位性が確認されたこ

Table 4. Randomized trials comparing concurrent chemoradiotherapy with sequential chemoradiotherapy for locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer

	West Japan		RTOG	
	Concurrent	Sequential	Concurrent	Sequential
Regimen	MMC + VDS + CDDP		VLB + CDDP	
No. of patients	156	158	201	191
Response	84%	66%	68%	59%
MST(month)	16.5	13.3	17.0	14.6
3-year survival	22.3%	14.7%	38%	33%
5-year survival	15.8%	8.9%		

Table 5. Randomized trials on the effectiveness of gefitinib and erlotinib for previously untreated non-small-cell lung cancer

	No. of pts	Response (%)	MST (mo)	1-year survival (%)
INTACT-1				
placebo	363	47.2	10.9	44
gefitinib 250	365	51.2	9.9	41
gefitinib 500	365	50.3	9.9	43
INTACT-2				
placebo	345	28.7	9.9	42
gefitinib 250	345	30.4	9.8	41
gefitinib 500	347	30.0	8.7	37
TALENT				
placebo	586	29.9	10.1	42
erlotinib	586	31.5	9.9	41
TRIBUTE				
placebo	540	19.3	10.5	44
erlotinib	539	21.5	10.6	47

と<sup>22)</sup>、および種々の臨床試験において、carboplatinとpaclitaxelあるいはgemcitabine併用療法の有用性が確認されたこと<sup>23,24)</sup>などがあげられる。

#### V. 再発非小細胞肺癌

肺癌診療ガイドラインには「docetaxelの投与を行うよう勧められる。」と記載されている。これは、docetaxelとbest supportive careあるいはifosfamide, vinorelbineを比較した2つの比較試験においてdocetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>を投与した場合の生存率が最も良好であったとの結果<sup>25,26)</sup>に基づいている。しかしながら、最近pemetrexedとdocetaxelの比較試験において、効果は同等であるが、毒性はpemetrexedの方が著明に軽微であるとの結果が報告され<sup>27)</sup>、pemetrexedの有用性が注目を浴びており、本邦でも現在臨床試験が進行中である。

#### VI. 分子標的治療薬の役割

既治療例に対するgefitinibなどの有効性が注目されているが、肺癌診療ガイドラインには「非小細胞肺癌の生存を改善する可能性があるが、現時点では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。」と記載されている。Gefitinibに関しては、既治療例を対象とした2つの第II相試験において、10~20%程度の奏効率が認められ<sup>28,29)</sup>、特に女性、腺癌、非喫煙者で効果が良好なことが示され、非常に期待されたが、同様の作用機序を有する

erlotinibを含め未治療例を対象とした4つの大規模比較試験では、化学療法単独に比べてgefitinibあるいはerlotinibの併用効果はまったく認められず (Table 5)<sup>30~33)</sup>、標準的治療法としては未だ認められていない。しかしながら、gefitinibおよびerlotinibが標的としているepidermal growth factor receptorに遺伝子変異がある場合には奏効率がきわめて高いことが報告され<sup>34,35)</sup>、将来のオーダーメイド医療につながるものとして期待されている。また、2005年の米国臨床腫瘍学会では、vascular endothelial growth factorに対する抗体であるbevacizumabをpaclitaxelとcarboplatinに併用することにより、生存率の有意な改善 (生存期間中央値: 12.5カ月 vs 10.2カ月, 2年生存率 22% vs 17%, p=0.007) が報告されており<sup>36)</sup>、米国ではこのbevacizumab, paclitaxelとcarboplatinの併用療法が今後の臨床試験におけるreference armになると考えられている。

#### VII. おわりに

以上の結果より、現時点では以下のような治療法が推奨される。

① I期およびII期症例に対しては、切除後に補助化学療法を行うのが標準的治療法と考えられるが、プラチナベースの化学療法を行うべきかUFTを投与すべきか、あるいは両者を併用したのが良いかなどに関して、

今後の検討が必要である。また、gefitinib など分子標的治療薬の検討も必要である。

- ② IIIA 期症例に対しては、術前導入療法が好んで行われているが、その有効性はまだ確認されていない。今後切除が必要か否かを含めて、大規模な比較試験により標準的治療法を確立する必要がある。
- ③ IIIB 期症例に対しては、cisplatin を含む化学療法と胸部照射の同時併用療法が標準的治療法であり、今後新規抗癌薬の有効性を確認する必要がある。
- ④ IV 期症例に対しては、cisplatin あるいは carboplatin と新規抗癌薬の 2 薬剤併用療法が標準的治療法である。
- ⑤ 既治療例に対しては docetaxel の単剤療法が推奨されているが、今後 pemetrexed あるいは分子標的治療薬の検討が必要である。
- ⑥ 分子標的治療薬に関しては、現時点では有効性の確認ができておらず、標準的治療法ではないが、ターゲットの状態などにより有効性が予測できると考えられるので、オーダーメイド医療の実現を目指して、的確な臨床試験を行うことが望まれる。

#### 文 献

- 1) 藤村重文, 福岡正博, 有吉 寛, 他: 肺癌の化学療法。EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2003 年版 (Evidence-based Medicine (EBM) の手法による肺癌の診療ガイドラインに関する研究班) 編, 第 1 版, 金原出版, 東京, 2003
- 2) 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 randomized clinical trials. *Brit Med J* 311: 899~909, 1995
- 3) Scagliotti G V: The ALPI Trial: the Italian/European experience with adjuvant chemotherapy in resectable non-small lung cancer. *Clin Cancer Res* 11 (13 Pt 2): 5011s~5016s, 2005
- 4) Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350: 351~360, 2004
- 5) Waller D, Peake M D, Stephens R J, et al: Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 26: 173~182, 2004
- 6) Winton T, Livingston R, Johnson D, et al: Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 352: 2589~2597, 2005
- 7) Strauss G M, Herndon J, Maddaus M A, et al: Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc ASCO* 22 (14S): 621s, 2004
- 8) Douillard J-Y, Rosell R, Delena M, et al: ANITA: phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialists Association. *Proc ASCO* 23 (16S): 624s, 2005
- 9) Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al: Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 22: 3860~3867, 2004
- 10) Wada H, Hitomi S, Teramatsu T: Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. *J Clin Oncol* 14: 1048~1054, 1996
- 11) 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* 350: 1713~1721, 2004
- 12) 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* 23: 4999~5006, 2005
- 13) Pass H I, Pogrebniak H W, Steinberg S M, et al: Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* 53: 992~998, 1992
- 14) Roth J A, Fossella F, Komaki R, et al: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in respectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86: 673~680, 1994
- 15) Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 330: 153~158, 1994
- 16) Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al: Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in respectable stage I (except T1N0), II, and IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20: 247~253, 2002
- 17) Albain K S, Swann R S, Rusch V R, et al: Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *Proc ASCO* 23 (16S): 624s, 2005
- 18) van Meerbeeck J P, Kramer G, van Schik P E, et al: A randomized trial of radical surgery (S) versus thoracic radiotherapy (TRT) in patients (pts) with stage III-A non-small cell lung cancer (NSCLC) after response to induction chemotherapy (ICT) (EORTC 08941). *Proc ASCO* 23 (16S): 624s, 2005
- 19) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17: 2692~2699, 1999
- 20) Curran W J, Scott C, Langer C, et al: Phase III com-

- parison of sequential vs concurrent chemoradiation for PTS with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC): initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)9410. *Proc ASCO* 19: 484a, 2000
- 21) Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al: Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomized trials. *Ann Oncol* 15: 1782~1789, 2004
  - 22) Yana T, Takada M, Origasa H, et al: New chemotherapy agent plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Proc ASCO* 21: 328a, 2002
  - 23) Schiller J H, Harrington D, Belani C P, et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 92~98, 2002
  - 24) Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al: Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 47: 69~80, 2005
  - 25) Shepherd F A, Dancey J, Ramlau R, et al: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18: 2095~2103, 2000
  - 26) Fossella F V, DeVore R, Kerr R N, et al: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 18: 2354~2362, 2000
  - 27) Hanna N, Shepherd F A, Fossella F V, et al: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22: 1589~1597, 2004
  - 28) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al: Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 21: 2237~2246, 2003
  - 29) Kris M G, Natale R B, Herbst R S, et al: Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 290: 2149~2158, 2003
  - 30) Giaccone G, Herbst R S, Manegold C, et al: Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 1. *J Clin Oncol* 22: 777~784, 2004
  - 31) Herbst R S, Giaccone G, Schiller J H, et al: Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. *J Clin Oncol* 22: 785~794, 2004
  - 32) Herbst R S, Prager D, Herrmann R, et al: TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* [Epub ahead of print], 2005
  - 33) Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczensa A, et al: Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc ASCO* 23: 7, 2004
  - 34) Lynch T J, Bell D W, Sordella R, et al: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350: 2129~2139, 2004
  - 35) Paez J G, Janne P A, Lee J C, et al: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304: 1497~1500, 2004
  - 36) Sandler A B, Gray R, Brahmer J, et al: Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bavacizumab (NSC #704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial-E4599. *Proc ASCO* 23 (16 S): 2s, 2005

## Evidence-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer

Hiroshi Ueoka

National Sanyo Hospital, 685 Higashikiwa, Ube, Yamaguchi, Japan

I reviewed the role of chemotherapy in treating non-small-cell lung cancer (NSCLC). For stage I/II NSCLC patients, adjuvant chemotherapy is currently considered to be the standard treatment. Induction chemotherapy followed by surgery is often conducted in patients with stage IIIA NSCLC. However, since sufficient evidence to recommend this modality has not been obtained, further investigation including the need for surgery is warranted. Concurrent chemoradiotherapy is the standard treatment for stage IIIB NSCLC patients. For stage IV NSCLC patients, a two-drug combination consisting of platinum and one of new agents developed in the 1990s is the standard treatment, and docetaxel monotherapy is recommended for previously treated patients. Although molecular targeting agents such as gefitinib and erlotinib are considered to be hopeful, their effectiveness has not been confirmed.