



UFTを用いた術後補助化学療法におけるEGFR遺伝子変異の影響： CSPOR-LC03試験副次解析

三好 智裕¹⁾、青景 圭樹¹⁾、渡辺俊一²⁾、伊藤 宏之³⁾、坂倉 範昭⁴⁾、文 敏景⁵⁾、山下 素弘⁶⁾
大出 泰久⁷⁾、青木 正⁸⁾、西尾 渉⁹⁾、田栗 正隆¹⁰⁾、坪井 正博¹⁾

- | | |
|--------------------|--------------|
| 1) 国立がん研究センター東病院 | 呼吸器外科 |
| 2) 国立がん研究センター中央病院 | 呼吸器外科 |
| 3) 神奈川県立がんセンター | 呼吸器外科 |
| 4) 愛知県がんセンター病院 | 呼吸器外科 |
| 5) がん研究会有明病院 | 呼吸器外科 |
| 6) 国立病院機構 四国がんセンター | 呼吸器外科 |
| 7) 静岡県立静岡がんセンター | 呼吸器外科 |
| 8) 新潟県立がんセンター新潟病院 | 呼吸器外科 |
| 9) 兵庫県立がんセンター | 呼吸器外科 |
| 10) 東京医科大学 | 医療データサイエンス分野 |

第39回 日本呼吸器外科学会学術集会 COI開示

筆頭発表者名： 三好 智裕

演題発表に関連し、開示すべきCOI 関係にある企業などとして、

- | | |
|--------------|---------|
| ①顧問： | なし |
| ②株保有・利益： | なし |
| ③特許使用料： | なし |
| ④講演料： | なし |
| ⑤原稿料： | なし |
| ⑥受託研究・共同研究費： | アストラゼネカ |
| ⑦奨学寄付金： | なし |
| ⑧寄付講座所属： | なし |
| ⑨贈答品などの報酬： | なし |



【背景】

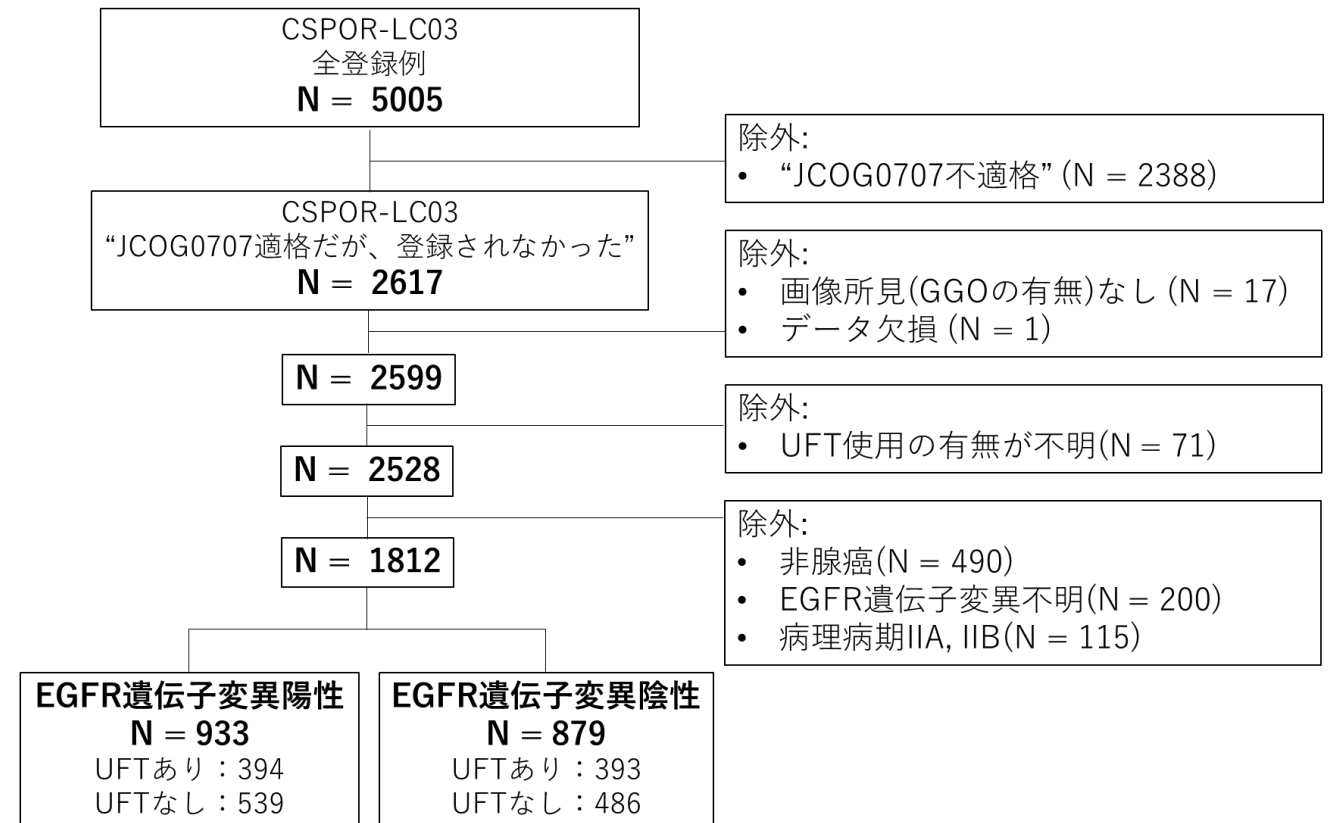
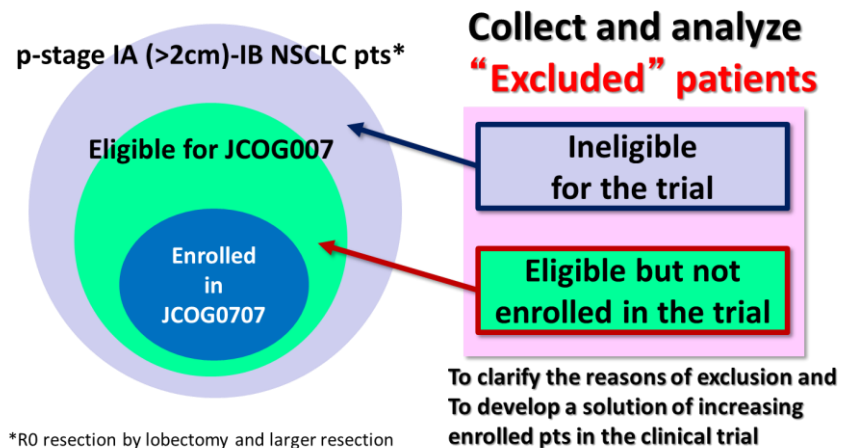
- ADAURA試験により、EGFR遺伝子変異陽性、病理病期IB-III A期(TNM第7版)NSCLCに対するオシメルチニブによる術後補助療法の有効性が確立した⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾。
- IB期(TNM第7版)においては、本邦における術後補助療法の標準的レジメンは経口テガフル・ウラシル配合剤(UFT)であるため、プラセボ対照であるADAURA試験は日本からの登録がない。
- 今後より早期のIA期に対しても適応が拡大され、現在の標準治療である経口UFTと競合する可能性があるが、EGFR遺伝子変異の有無がUFTの治療効果に与える影響については報告が少ない。

【目的】

- EGFR遺伝子変異の有無が、術後UFTによる補助化学療法の効果に与える影響を明らかにする。

【対象】

- 本研究は、本邦における術後補助化学療法の実態を調査した大規模後ろ向き多施設観察研究である CSPOR-LC03⁽¹⁾⁽²⁾ の副次解析として行われた。
- 2008年11月～2013年12月、病理病期 I 期 (T1>2cm、TNM分類6版)
- 完全切除の肺腺癌患者のうち、JCOG0707試験に適格だが実際には登録されなかった患者



【方法】

1. CSPOR-LC03試験の患者基本情報に加え、EGFR遺伝子変異の有無が不明な1493名については手術検体より追加で検査を行なった。
 2. リンパ管侵襲、血管浸潤、胸膜浸潤(病理学的なハイリスク因子)を追加で収集した。
- ✓ Primary endpointは5年無再発生存割合
 - ✓ Secondary endpointは5年全生存割合
 - UFTを用いた術後補助化学療法の有無、EGFR遺伝子変異の有無別の4群について Kaplan-Meier法で生存曲線を記述した。
 - 単変量解析として、log-rank検定により4群間の比較を行った。
 - UFTとEGFR遺伝子変異それぞれの因子における無再発生存期間のハザード比を、Cox比例ハザードモデルに基づく単変量・多変量解析によって推定した。
 - OSの観察期間中央値: 5.81年

患者背景



EGFR遺伝子変異

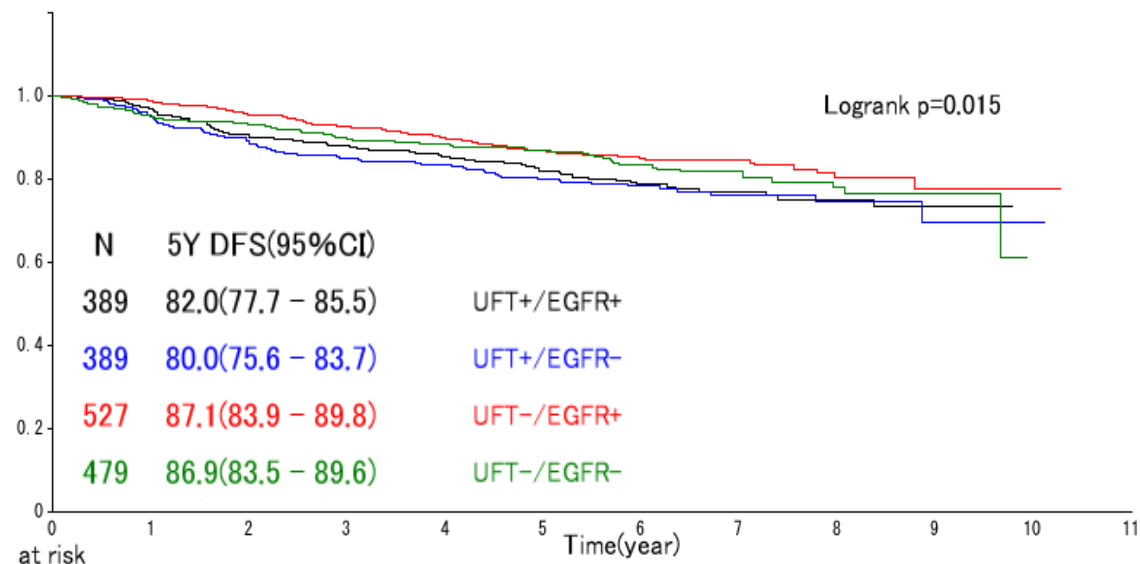
Characteristics	陽性 (N = 933)			陰性 (N = 879)		
	UFTあり N = 394 (100%)	UFTなし N = 539 (100%)	p-value*	UFTあり N = 393 (%)	UFTなし N = 486 (%)	p-value*
年齢: 70歳以上	121 (31)	217 (40)	0.003	118 (30)	214 (44)	< 0.0001
性別: 男性	147 (37)	176 (33)	0.14	235 (60)	273 (56)	0.28
術式: 肺葉切除	394 (100)	536 (99)	0.14	393 (100)	483 (99)	0.12
リンパ節廓清: ND2a-1	203 (52)	350 (65)	< 0.0001	186 (47)	283 (58)	0.001
ND2a-2	191 (49)	189 (35)		207 (53)	203 (42)	
腫瘍径: 3 cm 未満	190 (48)	383 (71)	< 0.0001	163 (42)	313 (64)	< 0.0001
3 cm 以上	204 (52)	156 (29)		230 (59)	173 (36)	
GGO: あり	228 (58)	378 (70)	0.0001	238 (61)	225 (46)	0.0001
病理病期: IA	167 (42)	388 (72)	< 0.0001	127 (32)	299 (62)	< 0.0001
IB	227 (58)	151 (28)		266 (68)	187 (39)	
胸膜浸潤: あり	96 (25)	67 (13)	< 0.0001	114 (31)	72 (16)	< 0.0001
血管浸潤: あり	84 (22)	78 (15)	0.008	65 (17)	84 (18)	0.79
リンパ管侵襲: あり	114 (30)	91 (18)	< 0.0001	142 (38)	127 (27)	0.001

*Chi-square test

DFSとOS

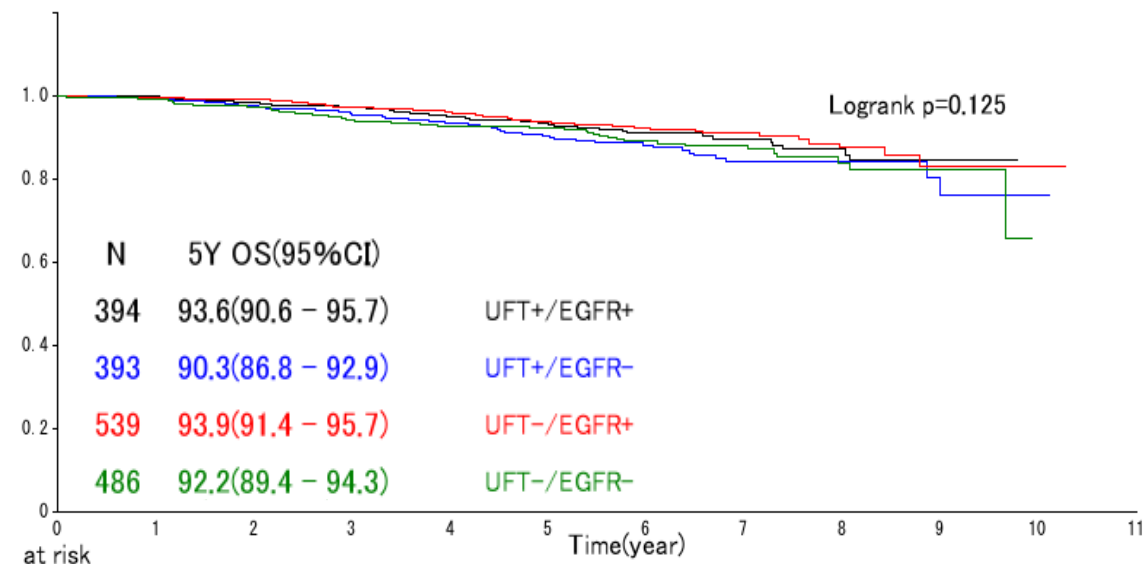


DFS



at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
389	375	347	330	314	271	164	103	61	19	0	0	
389	368	342	321	307	264	150	83	37	10	1	0	
527	513	490	466	448	390	222	142	77	25	2	0	
479	449	434	417	399	352	194	118	55	14	0	0	

OS



at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
394	391	380	368	350	314	197	124	74	28	0	0	
393	384	375	359	342	295	171	98	46	18	1	0	
539	527	520	499	484	423	248	155	84	28	2	0	
486	468	454	438	416	370	202	122	56	15	0	0	

【結果】 単・多変量解析

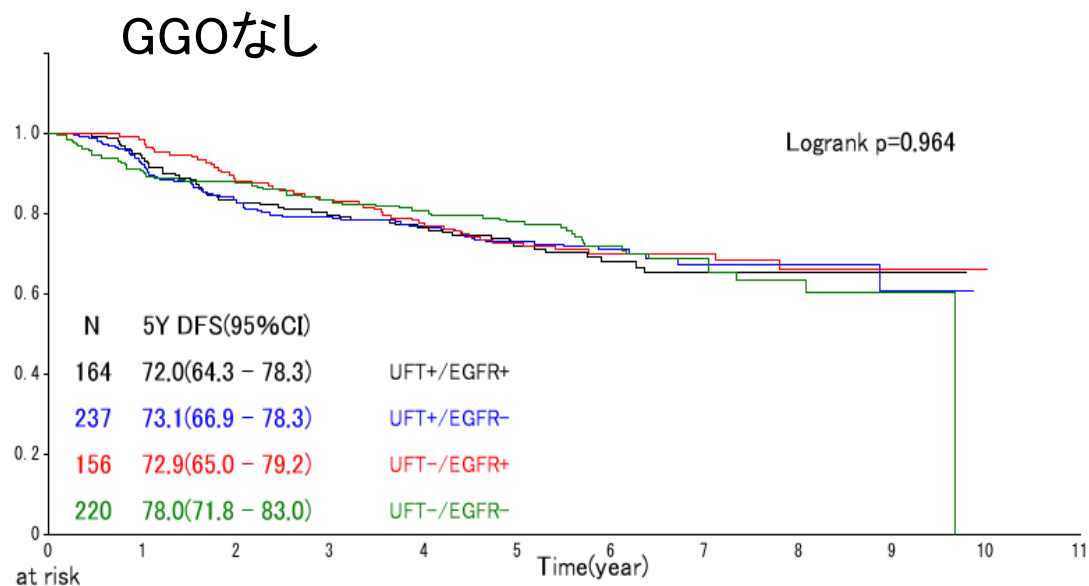
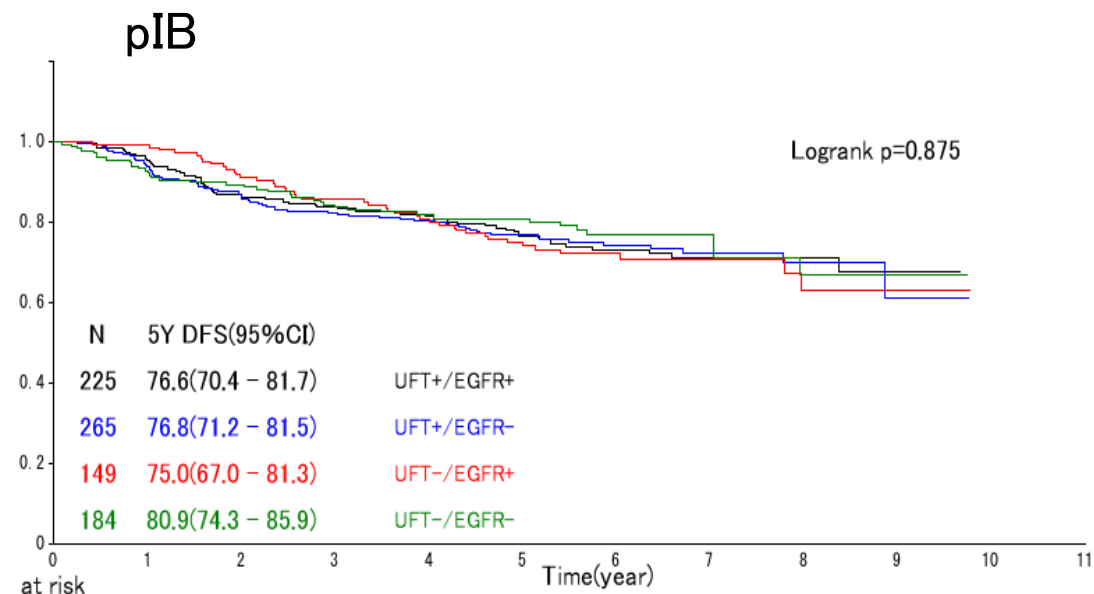
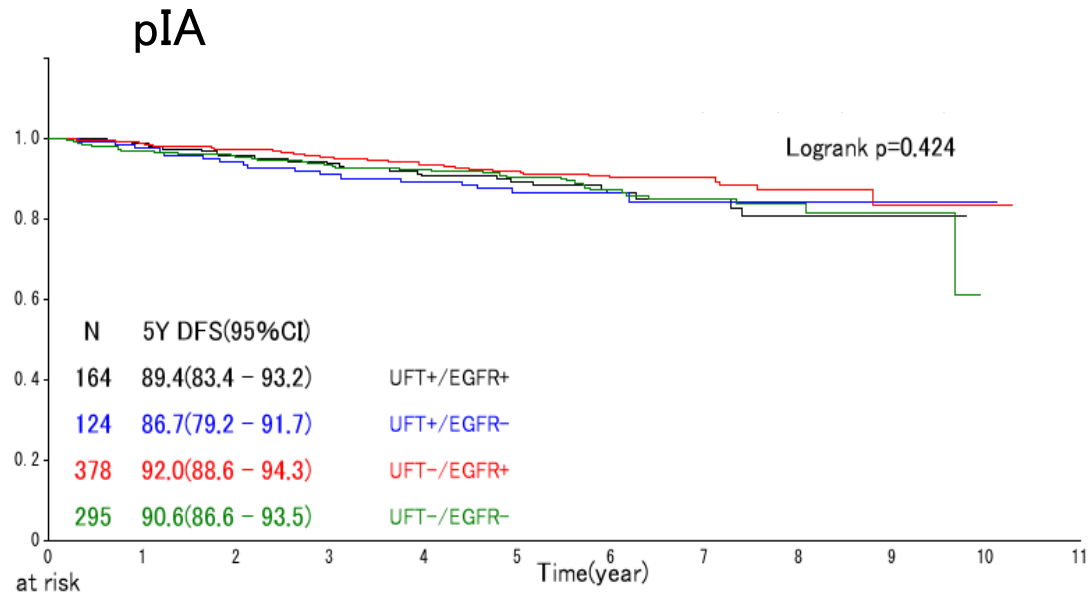
DFS

Variables	REF	Univariable analysis			Multivariable analysis*	
			HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
EGFR遺伝子変異	なし	あり	0.889 (0.716-1.105)	0.29	1.171 (0.926-1.481)	0.19
UFT	なし	あり	1.404 (1.130-1.744)	0.002	0.987 (0.778-1.252)	0.91
年齢	70歳未満	70歳以上	1.183 (0.952-1.469)	0.13	1.021 (0.810-1.288)	0.86
性別	女性	男性	1.400 (1.125-1.743)	0.003	1.333 (1.060-1.677)	0.014
リンパ節廓清	ND2a-1	ND2a-2	1.216 (0.978-1.511)	0.078	1.100 (0.877-1.380)	0.41
腫瘍最大径	連続値		1.460 (1.262-1.689)	< 0.0001	1.145 (0.960-1.365)	0.13
胸膜浸潤	なし	あり	3.295 (2.625-4.135)	< 0.0001	1.538 (1.151-2.053)	0.004
リンパ管侵襲	なし	あり	2.592 (2.039-3.295)	< 0.0001	1.371 (1.057-1.779)	0.017
静脈浸潤	なし	あり	4.002 (3.199-5.007)	< 0.0001	2.173 (1.665-2.836)	< 0.0001
GGO	なし	あり	0.284 (0.224-0.360)	< 0.0001	0.436 (0.334-0.568)	< 0.0001
病理病期	IA	IB	2.379 (1.899-2.981)	< 0.0001	1.287 (0.917-1.805)	0.14

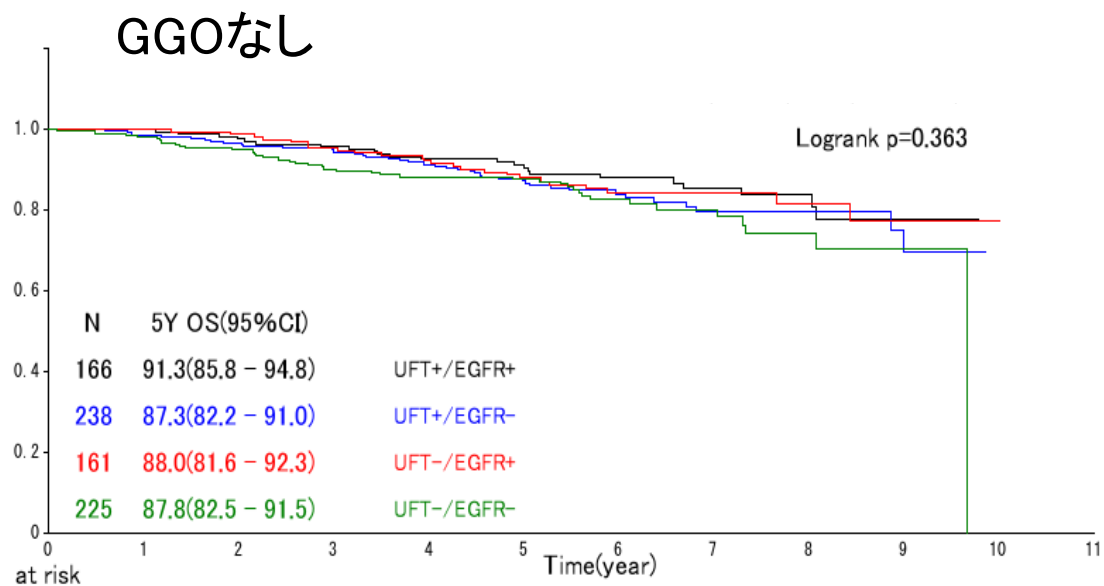
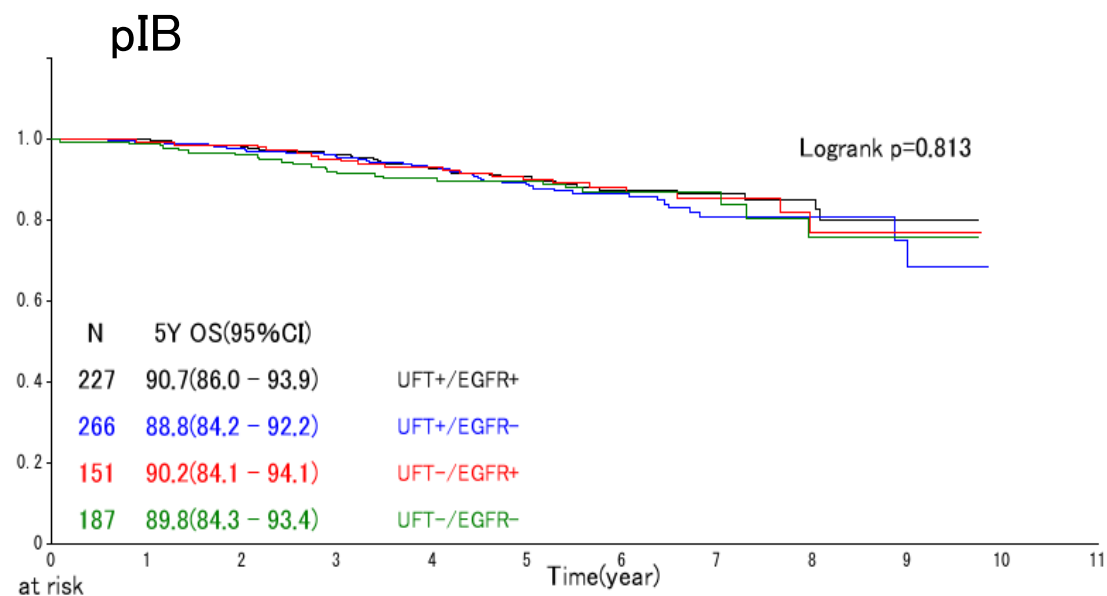
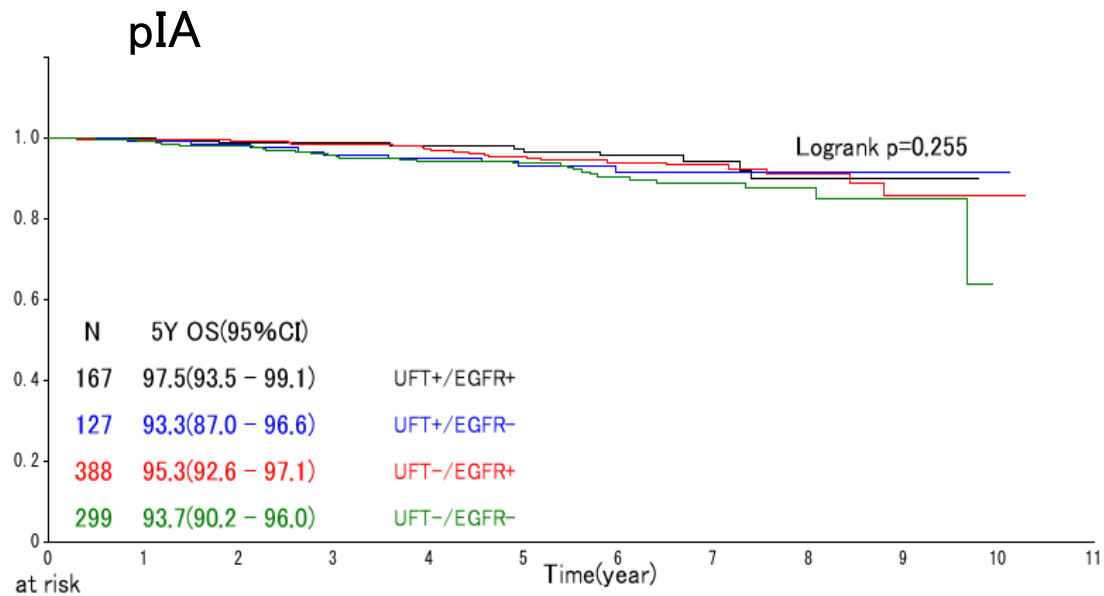
OS

Variables	REF	Univariable analysis			Multivariable analysis*	
			HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
EGFR遺伝子変異	なし	あり	0.716 (0.5360-0.956)	0.024	0.923 (0.675-1.262)	0.62
UFT	なし	あり	1.129 (0.846-1.506)	0.41	0.808 (0.588-1.110)	0.19
年齢	70歳未満	70歳以上	1.616 (1.207-2.163)	0.001	1.433 (1.051-1.956)	0.023
性別	女性	男性	1.692 (1.268-2.257)	0.0004	1.613 (1.195-2.177)	0.0002
リンパ節廓清	ND2a-1	ND2a-2	0.958 (0.716-1.282)	0.77	0.896 (0.662-1.213)	0.48
腫瘍最大径	連続値		1.495 (1.242-1.797)	< 0.0001	1.308 (1.031-1.659)	0.027
胸膜浸潤	なし	あり	2.394 (1.761-3.255)	< 0.0001	1.216 (0.827-1.787)	0.32
リンパ管侵襲	なし	あり	2.590 (1.897-3.537)	< 0.0001	1.399 (0.993-1.972)	0.055
静脈浸潤	なし	あり	3.922 (2.914-5.279)	< 0.0001	2.517 (1.763-3.593)	< 0.0001
GGO	なし	あり	0.339 (0.249-0.463)	< 0.0001	0.570 (0.403-0.807)	0.002
病理病期	IA	IB	1.969 (1.466-2.644)	< 0.0001	1.079 (0.687-1.696)	0.74

DFS: サブグループ解析



OS: サブグループ解析





【小括】

1. 本試験対象においては、EGFR遺伝子変異の有無は、DFS、OSともに予後因子とはならなかった。
2. 本試験対象においては、EGFR遺伝子変異によらず、DFS、OSともに術後UFTの効果は示されなかった。

【考察】

1. DFSの単変量解析でUFT+群の予後が悪かったのは、再発高リスク患者にUFTが多く使用された選択バイアスの影響が大きいと考えられる。
2. OSの単変量解析でEGFR+群の予後が良かったのは、患者背景の差によると考える。
3. サブグループ解析で症例数が限定され検出力不足の可能性はあるが、一貫してUFTの効果は示されておらず、UFTによる術後補助化学療法の効果は乏しい可能性がある。

【Limitations】

- ✓ 後ろ向き観察研究であること。
 1. 臨床試験の登録基準は満たしているが、UFT使用の有無に関しては患者状態や医師判断によるバイアスが存在する。
 2. DFSをエンドポイントとしたが、術後経過観察のスケジュールが規定・統一されたものではない。
- ✓ 特にサブグループ解析では症例数が少なく、検出力不足の可能性がある。

【結語】

- ✓ 病理病期 I 期 (>2cm) (TNM分類6版) の肺腺癌においては、EGFR遺伝子変異によらず、UFT術後補助化学療法による生存延長効果は乏しい可能性がある。
- ✓ 今後、前向き観察研究によるさらなる検討が必要である。

【謝辞】

- 本研究は、アストラゼネカ株式会社と公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンターおよび研究代表者との臨床研究プロジェクト契約に基づく研究支援のもと、共同研究機関と公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター間で締結される委受託契約により実施する、医師主導臨床研究である。

- 本研究にご協力いただいた全国の施設に感謝申し上げます。

国立病院機構仙台医療センター、東北大学病院、茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター、栃木県立がんセンター、群馬県立がんセンター、国立がん研究センター東病院、千葉大学医学部附属病院、国立がん研究センター中央病院、東京医科大学病院、公益財団法人がん研究会有明病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、神奈川県立がんセンター、新潟県立がんセンター新潟病院、金沢大学附属病院、静岡県立静岡がんセンター、愛知県がんセンター病院、京都大学医学部附属病院、大阪国際がんセンター、大阪市立総合医療センター、兵庫県立がんセンター、倉敷中央病院、岡山大学病院、国立病院機構 呉医療センター、広島大学病院、四国がんセンター、九州がんセンター、長崎大学病院、熊本大学医学部附属病院、熊本中央病院

