

04/17

メモ – イン・オンコロジー 特別号

WCLC 2017会議報告

肺癌に関する国際学会ダイジェスト

2017年10月15日～18日に日本・横浜で開催されたInternational Association for the Study of Lung Cancer (国際肺癌学会、IASLC)のWorld Conference on Lung Cancer(世界肺癌学会議、WCLC)からのレポート

連絡先/出版者

メディア所有者および出版者: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, 電話番号+43(0)1/330 24 15-0, ファックス番号+43(0)1/330 24 26-260, インターネットwww.springernature.com, www.SpringerMedizin.at. 著作権: © 2017 Springer-Verlag GmbH Austria. Springer MedizinはSpringer Natureグループです。
マネージング・ディレクター: Joachim Krieger, Dr. Alois Sillaber, Dr. Heinrich Weinheimer. 医療ライター: Dr. Judith Moser. 企業出版: Elise Haidenthaler. レイアウト: Katharina Bruckner.
出版地: ウィーン 製作地: Fulda. 印刷: Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany;
「memo, magazine of european medical oncology」の編集者は、この補足については一切責任を負いません。

出版社は、ここに提供された情報の正確性、完全性、有用性、表現された意見についての法的な責任および義務を負いません。
出版社、その代理人、および従業員は、このレポートから入手した情報の所持、出版、使用、または情報を信頼したことにより直接的または間接的に生じた損失または損害については一切の責任を負いません。黙示的保証は示しません。誠意を持って情報を提供します。

特定の商用製品またはサービスへの言及は、出版社による支持および推奨を意味するものではありません。すべての記事は、査読され、商業的影響から保護されています。
本号は、米国、英国、オーストラリア、カナダ以外の医療従事者のみを対象としています。

目次

- 3 序文
- 3 手術の最新情報 現在のオプションの再定義
- 6 特定の集団と条件でのEGFR TKI治療
- 8 インタビュー:「肺癌のより良い管理に向けて着実に進歩しています」
- 9 抗EGFR薬治療のさらなる使用:1次治療以降の治療
- 11 免疫療法:兆しが見えた新規バイオマーカーとボタル治験からのニュース
- 14 標的治療による扁平上皮細胞癌のアプローチ
- 15 悪性中皮腫:ニンテダニブとチェックポイント阻害薬に関する最新データ
- 17 化学療法:新しいアプローチ、新しいセッティング
- 19 インタビュー:「生存期間の延長は肺癌スクリーニングの結果です」



© Dr. Judith Moser

編集委員会:

Alex A. Adjei, MD, PhD, FACP, Roswell Park, Cancer Institute, New York, USA
 Maria Rosario Garcia Campelo, MD, Lung Cancer and Thoracic Tumors, University Hospital Quirón A Coruña, La Coruña, Spain
 Federico Cappuzzo, MD, Medical Oncology Department, Ospedale Civile di Livorno, Livorno, Italy
 Wolfgang Hilbe, MD, Department of Oncology, Hematology and Palliative Care, Wilhelminenspital, Vienna, Austria
 Maximilian Hochmair, MD, 1. Interne Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital, Vienna, Austria
 Massimo Di Maio, MD, National Institute of Tumor Research and Therapy, Foundation G. Pascale, Napoli, Italy
 Filippo de Marinis, MD, PhD, Director of the Thoracic Oncology Division at the European Institute of Oncology (IEO), Milan, Italy
 Barbara Melosky, MD, FRCPC, University of British Columbia and British Columbia Cancer Agency, Vancouver, Canada
 Nir Peled, MD, PhD, Pulmonologist & Medical Oncologist, Thoracic Cancer Unit, Petach Tiqwa, Israel
 Robert Pirker, MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
 Martin Reck, MD, Lungen Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf, Germany
 Matthias Scheffler, MD, Lung Cancer Group Cologne, Universitätsklinikum Köln, Cologne, Germany
 Riyaz Shah, PhD, FRCPC, Kent Oncology Centre, Maidstone Hospital, Maidstone, UK
 Yu Shyr, PhD, Department of Biostatistics, Biomedical Informatics, Cancer Biology, and Health Policy, Nashville, TN, USA
 Masahiro Tsuboi, MD, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan
 Gustavo Werutsky, MD, Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG), Porto Alegre, Brazil
 Yi-Long Wu, MD, FACS, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou, PR China

本号の閲読委員会:

John Edwards, MB,ChB,PhD; Maximilian Hochmair, MD.



Boehringer Ingelheimが無制限の補助金で支援

序文

親愛なる皆さん、

この10年間を通じて非小細胞肺癌の治療は、最新の開発についていくことが医師にとっての課題になるような、きわめて大きな進歩を遂げてきました。肺癌治療に関わる医療従事者に継続的な教育を施す目的で、International Association for the Study of Lung Cancer (国際肺癌学会、IASLC)のWorld Conference on Lung Cancer (世界肺癌学会議、WCLC)が現在、年1回開催されています。100ヶ国以上からの代表者が参加することで、本会議は肺癌および胸部悪性腫瘍の分野でトップの国際的なフォーラムになりました。

10月15日～18日に、第18回WCLCが日本の横浜で開催されました。プログラムには2,000件以上の口演、口演付きポスター発表、およびポスター抄録発表が組み込まれ、400名以上の著名な講演者、セッション議長、および抄録討論者がその知識を聴衆と共有しました。ある意味で、

患者の転帰を実際に改善することに成功してきた最近の肺癌研究の多くがアジア諸国で行われていることが会議開催地の選択に反映されているのかもしれませんが。アジアで行われた臨床試験は、EGFRまたはALKチロシンキナーゼ阻害剤などの標的療法やニボルマブなどによる免疫療法の開発のほか、S1、イリノテカンおよびオキサリプラチンを含む細胞毒性薬の導入にも大いに貢献してきました。特に肺癌では、東アジアがこの数年にわたって癌研究の拠点に進化してきました。

メモ・イン・オンコロジーのWCLC2017号では、胸部手術から標的療法、免疫療法、化学療法、中皮腫治療までに及ぶさまざまなテーマを取り上げます。全体として、この会議で発表されたデータは、確立された介入治療に適用される新しい標的、新しいバイオマーカー、新たな方法が科学的研究の焦点になるに従って、これらの分野すべてで着実な進歩が見られていることを浮き彫りにしています。もちろん、肺癌のスクリーニングは、肺癌を管理可能な疾患に変えることに大いに貢献する可能性があるもう1つの重要な分野です。全国的スクリーニングプログラムが



© 著者所有

さまざまな国で現在継続中であり、その規模が大きいことから未解決の問題に対する答が得られるかもしれません。早期発見、さらなる医薬品開発のほか、革新的な組み合わせと信頼できるバイオマーカーの特定によって、近い将来に治癒が多くの患者にとっての実現可能な目標になることを期待します。

Fred R. Hirsch, MD, PhD
IASLC の CEO
米国コロラド州デンバー
コロラド大学薬科大学院教授

手術の最新情報 現在のオプションの再定義

2005年、国際肺癌学会 (IASLC) 病期判定委員会は肺癌の完全切除の定義を提案し、これには不確実な切除の基準が含まれていた[1]。不確実な切除は、表に詳述した基準で定義された。IASLC病期判定および予後因子委員会を代表して、EdwardsらはNSCLC手術を受けた第8版データベースから得られた14,712例の患者のデータを用いて切除断端状況のレトロスペクティブ分析を行った[2]。これらの患者に関して完全切除状況と生存期間データが利用できた。ネオアジュバント療法症例は除外された。以下のうちのい

れかに当てはまる場合、症例はR(不確実)[R(un)]に再割り当てされた:

- + 検査されたN1またはN2リンパ節転移が3カ所未満
- + 選択的リンパ節郭清に満たない
- + N2リンパ節転移の被膜外浸潤
- + 最上部リンパ節ステーション陽性 (最上部リンパ節の状況は不明)
- + 気管支切除断端の上皮内癌 (現在, R1 [i. s.])
- + 胸腔内洗浄細胞診陽性 (現在, R1 [cy+])

質の高い外科的病期判定の重要性

従来の切除状況に準じた生存期間曲線はR0とR1の間に有意差を示したが、R1とR2の間には有意差を示さなかった。再割り当て時点で、症例(n=8,203)の55.8%がR(un)症例になった。R(un)カテゴリーへの再割り当ての理由のうち、妥当な数の「最上部ステーション陽性のみ」の症例があったが、系統的リンパ節郭清と比較して厳密ではない術中病期判定が症例の大半で見られた。最上部リンパ節部位が陽性のpN2症例では、生存期間中央値が最上

表 不確実な切除の定義	
(a)	切除断端が、顕微鏡的に病変がないことが証明されているが、以下のいずれかに当てはまる:
(b)	術中リンパ節評価が、系統的リンパ節郭清または選択的リンパ節郭清ほどには厳密でなかった。
(c)	除去された最上部の縦隔リンパ節が陽性である。
(d)	気管支断端が上皮内癌を示している。
(e)	胸腔内洗浄細胞診が陽性である(R1 cy+)。

部リンパ節部位陰性より14ヶ月短かった(41.0対55.0ヶ月; HR, 1.45; $p < 0.0001$)。NO症例での切除状況に準じた生存期間曲線間には距離があったが、有意ではなかった。リンパ節陽性症例では、生存期間中央値がR0と比較してR(un)の患者では20ヶ月短かった(50.0対70.0ヶ月; HR, 1.27; $p < 0.0001$)。しかし、その他の提案されたR(un)カテゴリーの数は少なかった。

完全切除に関してIASLCが提案した定義は妥当性があると著者は結論付けた。質の高い外科的病期判定によって病期群の最も正確な割り当てと、病期移行に伴って病期ごとの最も有益な生存期間データが得られることを認識することが重要である。しかし、臨床試験では、これらの基準を用いて系統的に評価できる手術の品質基準を考慮に入れることが不可欠である。最適な病期判定データは、日常的な補助療法に関する最適な意志決定と、補助療法臨床試験における生存期間の正確な解釈も可能にする。Rドメイン小委員会

は、提案されたRステータス記述語に改良を加えるために引き続き作業する。

スクリーニングで発見された肺癌の取扱方法

日本、東京の国立がん研究センター中央病院、呼吸器外科、渡辺俊一医師がCTスクリーニングを用いて発見された小腫瘍の最適な管理について論じた[3]。同氏は、最初の一連の区域切除成功例が1973年に報告された[4]と述べたが、肺葉切除を縮小手術と比較した唯一の無作為化対照臨床試験では肺葉切除の結果が有意に良好であったことから[5]、半世紀以上にわたって肺葉切除が標準外科的アプローチとみなされてきた

しかし現在、CTスクリーニングを用いて多くの小さなsubsolid腫瘍が発見されている。「理想的な医療処置、すなわち、観察、区域切除、または肺葉切除は、現在のところ一部の小結節については議論の余地がある」と渡辺医師は

強調した。日本では、手術の種類は腫瘍のサイズとC/T比、すなわち最大腫瘍径に対するコンソリデーションの比に基づいて選択される。「JCOG0201臨床試験に基づき、C/T比が0.25未満の場合、非侵襲性と考えられる」と渡辺医師は述べた[6]。

縮小切除を行う場合、区域切除と楔状切除の間で選択を行う必要がある。区域切除を行う場合、局所リンパ管を取り除く。このことは、解剖学的区域切除を侵襲性腫瘍に対しても適用できることを意味する。しかし、腫瘍細胞がリンパ管内に存続するかもしれないため、非解剖学的楔状切除は非侵襲性腫瘍に限定する必要がある。

公表予定の臨床試験結果

縮小切除の状況で、留意点は十分な切除断端を確保することと胸膜浸潤を伴う腫瘍の除外にあると渡辺医師は指摘した。「切除断端は腫瘍径を超える必要があるが、これは当然困難な場合もあり、特に肺尖部にで問題となる。」胸膜浸潤が見られる場合、スキップ転移の可能性がある。

2009年、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)は、小型(2 cm以下)肺腫瘍に対するさまざまな外科的アプローチを探る2件の臨床試験を開始した(図1)。単一群、第II相JCOG0804試験では広範囲楔状切除を調査し、第III相JCOG0802試験では肺葉切除を区域切除と比較した。「両方の試験で登録は既に完了しており、患者はフォローアップを受けている。」

JCOGは、大きさが2cmを超える(C/T比0.5未満)T1c腫瘍のある患者での区域切除に関する別の第III相試験、JCOG1211を行っている。この試験は、2 cm以下(C/T比0.25未満)と3cm以下(C/T比0.5未満)の径の腫瘍で非常に優れた予後を示したJCOG0201の生存期間転帰に基づいて開始された[7]。5年全生存期間(OS)比はそれぞれ97.1%と96.7%であった。JCOG1211は既に登録を完了している。全体として、縮小切除に関する3件の臨床試験は、1,836の症例から構成されている。3件の結果は教科書の修正につながる可能性が高いと渡辺医師は結論づけた。

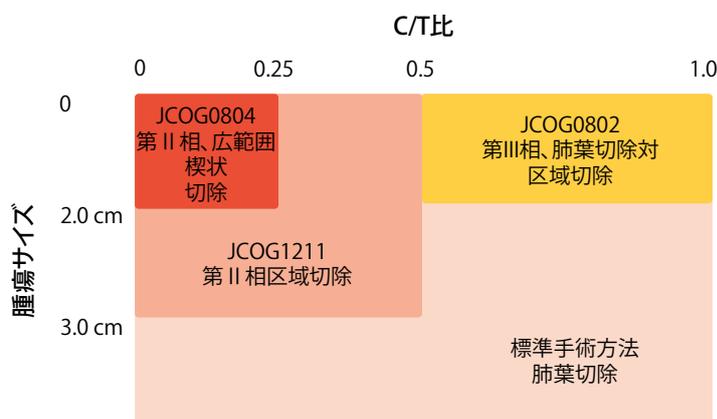


図1: 縮小切除を探る進行中の臨床試験

両側縦隔リンパ節切除術

リンパ排液が左下肺葉から対側縦隔リンパ節に生じることが実証研究から分かっている[8]。これまでに広範囲縦隔リンパ節切除の生存効果に関するレベルIのエビデンスはなく、肺癌における両側縦隔リンパ節郭清の役割は依然として不明である。そのため、無作為化対照試験の目的は、NSCLC患者の生存期間に対する両側縦隔リンパ節切除術(BML)の影響を分析することだった[9]。2010年～2013年に、NSCLCステージI～IIIaの患者89例が系統的リンパ節郭清(SLND:n=49)またはBML(n=40)のいずれかによる標準的肺切除術にランダムに割り当てられた。

平均66.5ヶ月のフォローアップ後、4年生存率はSLND群よりもBML群において有意に高かった(72.5%対51%; $p=0.039$)。腫瘍のさまざまな肺葉部位に関して別の比較を行い、右肺に位置した腫瘍と左上肺葉に位置した腫瘍の2つの群の間に4年生存率と平均生存期間に関して有意な差は示されなかった。しかし、左下肺葉の分析からBMLコホートで4年生存率が有意に改善されることが明らかになった(90.9%対25%; $p=0.003$;図2)。それにより、平均生存期間は有意に長かった(1,923日対1,244日; $p=0.027$)。

左下肺葉に位置するNSCLCに関して、対側縦隔リンパ節の除去が生存期間に関する有意な有益性と関連しているかもしれないことがこれらの所見から示された。患者数が少なかったため、大規模無作為化対照試験で臨床試験結果を確認する必要がある。これらの所見を検証することを目的に、同様の試験実施計画に基づいた大規模な国際的臨床試験が最近開始された。

転移性NSCLCでの原発腫瘍切除

少数個転移NSCLCは、手術や放射線治療などの局所アブレーティブ治療が有益となるかもしれない低悪性度表現型である可能性がある。Kangらは、転移性癌のOSと無増悪生存期間(PFS)と共に患者の3年OSとPFSに関する原発腫瘍切除と積極的な局所地固め療法の潜在的な効果を評価した[10]。さらに、転移性NSCLC患者の治療における

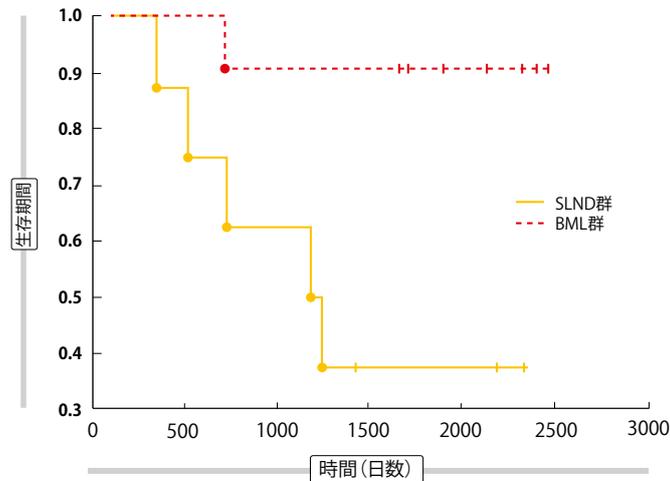


図2: 両側縦隔リンパ節切除術(BML)または系統的リンパ節郭清(SLND)のいずれかによる標準的肺切除術を受けた患者の長期生存率

手術転帰の評価と、手術する患者の選択を改善するためにOSとPFSを予測する臨床的因子の特定を目的に含めた。

ステージIVで、転移部位が3カ所以下の治療例を連続して登録し、レトロスペクティブに分析した。患者は標準一次全身療法(すなわち、4サイクル以上のプラチナベースの二重化学療法)または腫瘍がEGFR変異を保有すると確認された場合は3ヶ月間以上の承認済み一次EGFR TKI療法を受けた。肺切除の範囲に応じて、患者を2つのサブグループ、すなわち治療目的群(ITC:肺病巣全体または原発巣の除去)と生検目的群(ITB:主要病巣を切除せず、侵襲性が最低限のアプローチによる診断的生検のみ)に分けた。

2000年～2015年に、115例の患者を登録した。分析の結果、全身療法と組み合わせた原発腫瘍切除が実行可能で忍容性があり、維持療法や観察単独と比較してOSとPFSが有意に延長したことが示された。OS中央値はITCで未到達、ITBで23ヶ月であり(HR, 0.38; $p<0.0001$)、PFS中央値は36ヶ月対10ヶ月であった(HR, 0.35; $p<0.0001$)。ITCコホートではM1a、M1b、M1cサブグループ全体にわたってOSとPFSの両方が長かった。多変量Cox比例回帰分析でOSとPFSとの関連に関して評価された特性のうち、臨床的遠隔転移と治療の種類(ITC対ITB)のみが有意な因子に特定された。いずれの群の患者もグレード4の有害事象(AE)を示さず、AEによる死亡は生じなかった。これらの結果は予

備的であるが、さらなる評価に値すると著者は指摘した。恩恵を受ける可能性が最も高い患者のサブグループの特定が必要である。

低侵襲手術の長所

ステージIのNSCLC高齢患者では、縮小切除が標準的肺切除の代替法になることが示された[11]。Laohathaiらは、手術リスクを下げ、肺機能を維持するため、このアプローチが好ましいのではないかと考えた。2003年～2016年に、ステージIのNSCLCの根治的切除術を受けた80歳代患者77例を登録した。53例が肺葉切除を、24例が縮小切除を受けた。2つの群は、縮小切除治療群でCOPDの頻度が高かったほかは、性別、喫煙歴、一般状態、併存疾患について違いはなかった。レトロスペクティブに臨床データを収集した。OSと無再発生存期間(RFS)のほか、合併症率も転帰に含めた。

実際、OSに群間差は認められず、5年OSは肺葉切除と縮小切除でそれぞれ51%、68%($p=0.354$)であった。このことはRFS(再発率、それぞれ57.14%対42.86%、 $p=0.623$)にも当てはまった。同時に、合併症は肺葉切除群よりも縮小切除群で頻度が低かった(26%対13%)。肺炎と持続的空気漏れが肺葉切除群の主なAEであった。縮小切除を受けた患者では入院期間(LOS)が有意に短かった($p=0.011$)。

VATS対OT

同様に、レトロスペクティブ分析の結果、生存期間転帰に関してはビデオ補助胸腔鏡手術(VATS)と開胸手術(OT)の同等性が示されたが、低侵襲アプローチにはLOSの面で利点があることが明らかになった。VATSは早期肺癌治療の推奨アプローチとなった。しかし、イギリスでのVIOLET試験の登録が近々始まるものの、大規模ランダム化臨

床試験では今までのところOTと正式に比較されていない。

この単一施設カルテレビューには、2005年～2015年にVATSまたはOTのいずれかを受けたステージI～IIIの肺癌との診断を受けた235例の患者を含めた。この集団では、それぞれ101症例と134症例でVATSとOTを行った。診断時の年齢、性別、喫煙状況、腫瘍の位置、腫瘍の大きさは群間で同等であった。

VATSとOTの間に、切除断端陽性のリスクに関する有意差は生じなかった。OSとRFSは両方の手術手技で同等であった(それぞれ、 $p=0.68$ と $p=0.23$)。LOS中央値はVATSを受けた患者で有意に短かった(4日対6日; $p=0.002$)。診断時の腫瘍病期に関わらず、この良好な転帰を達成した。■

参考文献

1 Rami-Porta R et al., Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005; 49(1): 25-33

2 Edwards J et al., The IASLC Lung Cancer Staging Project: analysis of resection margin status and proposals for R status descriptors for non-small cell lung cancer. *WCLC 2017*, PL 02.06

3 Watanabe S et al., What is the optimal management of screen-detected lung cancers? *WCLC 2017*, PL 01.04

4 Jensik RJ et al., Segmental resection for lung cancer. A fifteen-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 66: 563-572

5 Ginsberg RJ, Rubinstein LV, Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-623

6 Suzuki K et al., A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201). *J Thorac Oncol* 2011; 6: 751-756

7 Asamura H et al., Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 24-30

8 Hata E et al., Rationale for extended lymphadenectomy for lung cancer. *Theor Surg* 1990; 5: 19-25

9 Kuzdzal J et al., Randomised trial of systematic lymph node dissection versus bilateral mediastinal lymphadenectomy in patients with NSCLC – the Cracow Study. *WCLC 2017*, OA 04.01

10 Kang X et al., Primary tumor resection versus maintenance therapy of observation for patients with metastatic non-small cell lung cancer in combination with first-line systemic therapy. *WCLC 2017*, OA 04.03

11 Laohathai S et al., Comparison between sublobar and lobar resection in octagenarians with pathologic stage I non-small cell lung cancer. *WCLC 2017*, P1.16-005

12 Shaheen S et al., Less is more – video assisted thoracic surgery (VATS) vs. open thoracotomy in the management of resectable lung cancer. *WCLC 2017*, P1.16-006

特定の集団と条件でのEGFR TKI治療

第1世代EGFR TKIのエルロチニブとゲフィチニブのほか、第2世代EGFR TKIのアファチニブも、進行EGFR変異陽性NSCLCに対する標準一次治療オプションになった。第III相臨床試験において、3つの薬剤すべてが化学療法と比較してPFSと客観的奏効率(ORR)を改善した[1-4]。アファチニブは、エクソン19欠失患者を対象とした第III相LUX-Lung 3/6試験において化学療法と比較してOSを延長させた[5]。第II相LUX-Lung 7臨床試験では、ゲフィチニブと比較してアファチニブはPFS、ORR、治療不成功までの時間を改善した。[6]

LUX-Lung臨床試験の事後解析

LUX-Lung 3/6臨床試験によると、アファチニブの忍容性を指標にした用量

調節は、治療効果に影響を及ぼさず治療関連AEを減らす効果的な手段である[7]。この方法は、アファチニブ曝露の患者間の変動を抑え、AEの発生率と重症度を低減させたが、有効性の転帰は減量の有無にかかわらず同等であった。有効血漿中濃度は維持され、患者報告アウトカム(PRO)の変化は臨床的に意義があるものではなかった。

Schulerらは、LUX-Lung 3、6および7試験でアファチニブ長期奏効例(LTR)の事後解析を行った[8]。これら3件の臨床試験では、アファチニブ治療を受けた患者のそれぞれ10%、10%および12%がLTRであった。患者は合計で66例であった。治療期間の中央値は、それぞれ50ヶ月、56ヶ月および42ヶ月であった。LTR例では女性とエクソン19欠失患者が大きな割合を閉めたこ

とを除いて、ベースライン時患者特性は試験集団全体で一般的に一貫した。

死亡者数が少なかったため、OS中央値を推定できなかった。「TR例におけるORRは71～89%の範囲で、LUX-Lung 3、6、7の全集団で見られた値よりも高かった(図1)」。患者5例(8%)がCRであった。PRが患者47例(71%)で、SDが患者9例(14%)で生じた。LTR例はアファチニブ治療に対して良好な忍容性を示した。長期治療は、忍容性を指標にした用量調節またはベースライン時脳転移と無関係であった。また、その後の療法にも有害な影響はなく、試験集団全体における影響と類似していた。同様に、PROは第24週～第160週の間、安定しているように見えた:治療開始と比較して、アファチニブ治療の約3年後にわずかに改善も見られた。



図1: LUX-Lung 3, 6および7臨床試験のアファチニブ治療を受けた全集団の奏効率とこれらの試験での長期奏効例(LTR)

大規模アジア人集団でのアファチニブの実環境データ

大規模第IIIb相非盲検試験では、EGFR-TKI療法の経験がない局所進行または転移性EGFR変異NSCLC患者で構成される広範囲のアジア人集団を対象として、アファチニブ治療を現在評価中である。アジア各国で登録された479例の患者のデータの間中解析がWCLCで報告された[9]。集団の2/3が化学療法を受けていなかった。30%が1種類の治療歴があり、10%が2種類以上の治療を受けていた。一般的な変異(エクソン19欠失とL858R変異)が患者の86.0%で見られた。ほぼ20%に無症候性脳転移があった。

コホート全体における症状の進行までの時間(TTSP)および無増悪生存期間(PFS)の中央値はそれぞれ15.3ヶ月、12.1ヶ月であった。TTSPがPFSよりも3ヶ月長いという事実は、実環境の臨床診療および治療ガイドラインを反映して、進行を超えてアファチニブ療法を続けることができることを示唆している。TTSPとPFSは、一般のおよび稀なEGFR変異患者において、まだ事前の化学療法を受けている患者と受けていない患者においても希望の持てる結果であった。

安全性データはLUX-Lung 3, 6および7試験からのものと一致していた。しかし、用量減量の頻度は比較的lowく、実環境の診療では大部分のアファチニブ関連AEが対処可能で、治療中止になることは少ないことが確認された。

脳転移と稀な変異での有効性

同様に、患者165例を対象とし韓国の医療実環境を背景としたレトロスペクティブな解析では、一次治療としてのアファチニブが臨床試験と同等またはさらに良好なPFSとOSの転帰を示した[10]。PFSの中央値は19.1か月、OSの

中央値は未到達であった。12ヶ月時には患者の91.0%、24ヶ月時にはと70.7%が生存していた。データは、治療開始前に脳転移のあった患者でのアファチニブの有効性も示した。このコホートは集団のほぼ半分(43.0%)に相当した。CNS照射を受けていない患者では、PFSは15.7ヶ月であった。これは、ガンマナイフ手術を受けた患者(15.6ヶ月)のPFSと類似していた。全脳放射線治療を受けた患者のPFS中央値は11.5ヶ月であった。全体として、CNS奏効率は75.9%であった。さらに、T790M以外の稀なEGFR変異を保有する腫瘍に対してもアファチニブ治療が奏効したことがデータで示された(図2)。これらの患者では、分析時にPFS中央値に到達していなかった。臨床試験と比較して、より多くの患者がAEのために用量減量を要したが、これは有効性転帰に影響を及ぼさなかった。

ある症例報告は、稀な変異でのアファチニブの活性を明確に示している[11]。Lorandiらは、骨やリンパ節に既に広範囲に広がっている肺腺癌の39歳女性患者の症例について述べた。検査の結果、エクソン20の挿入が明らかになった。

エクソン19欠失とL858R点変異のある患者には一般的にTKI療法は有益であるが、エクソン20挿入などの他の変異のある患者には有益ではない。しかし、この患者はプラチナベース化学療法を受けた後にアファチニブ治療を提案され、化学療法の維持を受け入れる気持ちがなかったことから代わりの治療を求めた。アファチニブ治療の開始後、患者は長期部分奏効を達成した。

可能性のある併用

アファチニブと抗VEGF抗体ベバシズマブの相乗効果を示唆する前臨床データに基づき[12]、Kuyamaらは化学療法を受けていない進行EGFR変異NSCLC患者19例において一次治療としてのアファチニブとベバシズマブの併用を評価する第I相臨床試験を行った[13]。アファチニブを2種類の用量レベル(40mg/日または30mg/日)で試験した。

分析によって、推奨レジメンとしてアファチニブ30mg/日とベバシズマブ15mg/kgを特定した。この併用療法は

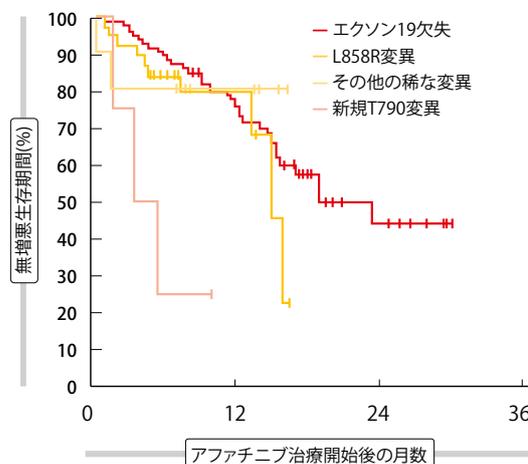


図2: 一般のおよび稀なEGFR変異のある患者でのアファチニブの活性

良好な忍容性を示し、臨床活性のエビデンスを示した。ORRは16例の評価可能な患者の81.3%で見られ、その全員が疾患制御を達成した。

別の第I相臨床試験では、進行したEGFR変異転移NSCLC患者を対象として、ゲフィチニブまたはエルロチニブによるEGFR TKI一次治療後にアファチニブのカルボプラチンとペメトレキセドとの併用を評価した[14]。アファチニブ20mg/日(第8日~18日)およびペメトレキセド500mg/m²とカルボプラチンAUC 5(第1日から21日ごとに)の併用投与が臨床活性を示した。PFSの中央値は16.2か月、疾患制御率(DCR)は100%であった。

ダコミチニブ:EGFR変異サブタイプによる活性

ランダム化非盲検第III相ARCHER 1050臨床試験では、一次療法条件で治験中の第2世代EGFR TKI、ダコミチニブを試験した。進行EGFR変異NSCLC患者はダコミチニブまたはゲフィチニブのいずれかの治療を受けた。この臨床治験には、脳転移例は含まれなかった。ゲフィチニブと比較して、ダコミチニブはPFSの有意な改善を示した(14.7ヶ月対9.2ヶ月;p<0.0001)[15]。

EGFR変異サブタイプによる治療の活性を評価するARCHER 1050試験のプロスペクティブサブグループ分析に

よって、ダコミチニブがエクソン19欠失とL858R変異の両方がある患者に有効であることが示された[16]。ゲフィチニブと比較して、両方の患者集団でPFSが延長した(エクソン19欠失、16.5ヶ月対9.2ヶ月;HR、0.55;p<0.0001;L858R変異、12.3ヶ月対9.8ヶ月;HR、0.63;p=0.0034)。EGFR TKI治療全体にわたってORRは同等だった一方(すなわち、すべてのコホートで約70%)、ダコミチニブの治療を受けている患者は両方の遺伝学的サブグループで有意に長い期間の奏効を達成した(エクソン19欠失、15.6ヶ月対8.3ヶ月;HR、0.454;p<0.0001;L858R変異、13.7ヶ月対7.5ヶ月;HR、0.403;p<0.0001)。

参考文献

- 1 Rosell R et al., Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239-246
- 2 Mok TS et al., Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957
- 3 Wu YL et al., Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213-222
- 4 Sequist LV et al., Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327-3334
- 5 Yang JH et al., Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 141-151

- 6 Park K et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 577-589
- 7 Hirsh V et al., Afatinib dose adjustment: effect on safety, efficacy and patient-reported outcomes in the LUX-Lung 3/6 trials in EGFR+ NSCLC. *WCLC 2017* P3.01-075
- 8 Schuler M et al., Analysis of long-term response to first-line afatinib in the LUX-Lung 3, 6 and 7 trials in advanced EGFR+ NSCLC. *WCLC 2017*, P3.01-026
- 9 Wu Y-L et al., A phase IIIb open-label, single-arm study of afatinib in EGFR-TKI-naïve patients with EGFR+ NSCLC: An interim analysis. *WCLC 2017*, P3.01-036
- 10 Kim Y et al., First-line afatinib for non-small cell lung cancer in real-world practice. *WCLC 2017*, P3.01-023
- 11 Lorandi V et al., A case of a patient harboring an EGFR insertion of exon 20 and long lasting clinical response to afatinib. *WCLC 2017*, P2.03-029

- 12 Ninomiya T et al., Afatinib prolongs survival compared with gefitinib in an epidermal growth factor receptor-driven lung cancer model. *Mol Cancer Ther* 2013; 12(5): 589-597
- 13 Kuyama S et al., A phase I trial of afatinib and bevacizumab in untreated patients with advanced NSCLC harboring EGFR mutations: OLCSG1404. *WCLC 2017*, P1.03-038
- 14 Yamaguchi Ou et al., A phase I study evaluating the combination of afatinib, carboplatin and pemetrexed after failure of 1st generation EGFR TKIs. *WCLC 2017*, P2.03-021
- 15 Mok TS et al., Dacomitinib versus gefitinib for the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized, open-label phase III trial. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl); abstr LBA9007
- 16 Wu YL et al., First-line dacomitinib versus gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation subgroups. *WCLC 2017*, OA 05.01

インタビュー: Keunchil Park, MD, PhD; 韓国ソウル、成均館大学校、サムスン医療センター、革新的癌医学研究所、血液/腫瘍内科

「肺癌のより良い管理に向けて着実に進歩しています」

今年のWCLCのモットーは「肺癌を制圧する相乗効果」です。肺癌患者に最適な治療を行うために、どのような種類の相乗効果が必要とされるのでしょうか?

ある意味では、相乗効果は集学的チームアプローチの別の言い方ですが、この用語「集学的」は必ずしも医師に限

定するものではありません。看護スタッフおよび、リハビリテーションチームや患者擁護者を含む支援医療チームも含まれます。同時に、そのコンセプトの要点は医療計画全体の中心に患者を置くことです。チームメンバーは、最善な最先端医療を患者に提供するように協力します。

臨床的観点から、肺癌研究のどの領域で最も重要な進歩が現在見られますか?

特に肺癌の領域で、過去15年にわたって治療パラダイムが劇的に変化しています。2000年のミレニアムの始まりまで、進行肺癌患者の標準治療はプラチナベース化学療法でした。この療法の



© 著者所有

Keunchil Park, MD, PhD

韓国ソウル、成均館大学校、サムスン医療センター、革新的癌医学研究所、血液/腫瘍内科

遊泳規制はきわめて限られており、生存期間の中央値は10ヵ月ほどでした。この治療では、1年の節目にも達しませんでした。しかし、分子標的剤、特にEGFR TKIの導入によって、進行NSCLCの管理は、少なくとも癌遺伝子が引き

起こす腫瘍患者ですっかり変わりました。2017年現在、正しい標的薬による治療を受けたEGFR変異患者の3年以上の時点での生存期間中央値が複数の報告で推定されています。これは、過去10~15年に成し遂げられた目覚ましい進歩です。同時に、他の癌遺伝子が引き起こす癌、すなわちALK陽性腫瘍の患者についても生存期間が劇的に改善されました。既存の薬剤の不成功後に2次または3次療法での救済治療を可能にする次世代の標的キナーゼ阻害剤の使用が導入されつつあります。全般的に、疾患制御の改善に向けて確実に前進しています。もちろん、肺癌はまだ治癒可能ではありませんが、少なくとも一部の患者においては、慢性疾患に変えることができます。

標的薬に加えて、チェックポイント阻害剤の導入により、のために肺癌治療におけるもうひとつの重要な進歩が最近起こりました。この場合もですが、新たな薬剤は絶えず評価を受けていま

す。私たちは新たなツールを進化させる時代に生きています。私たちの患者がさらに多くの恩恵を受けられることを期待しています。

韓国と日本での肺癌のスクリーニングと予防に関する状況をどのように評価しますか？

これは、研究のかなり重要な領域です。もちろん、一部のアジアの国には限られた資源しかありませんが、幸いなことに、日本、韓国、その他の一部アジア諸国では現在、全国的なスクリーニングプログラムが進行中です。韓国集団の少なくとも一部は、全国的な低線量スパイラルCTスクリーニングプログラムを受けることができます。私たちはそのことに非常に興奮していて、全国規模で行われるため、このスクリーニングプログラムからのいくつかの答を期待しています。有益性をもたらすことが示された場合、肺癌の管理において新たな大きな前進になります。 ■

抗EGFR薬治療のさらなる使用：1次治療以降の治療

事前のEGFR TKI治療後のオシメルチニブ

一般に獲得抵抗性は一次EGFR TKI療法の続に生じ、その最も一般的な機序はゲートキーパーT790M変異である。第3世代の不可逆性EGFR TKIであるオシメルチニブが、この変異を保有する腫瘍がある患者の治療に認可されている。シンガポールでの早期アクセスプログラムに参加した患者52例における一次治療以降の治療で用いる治療薬オシメルチニブの活性が、Tanらによるレトロスペクティブデータで示された[1]。2次治療から9次治療までの(中央値、3次治療)事前のEGFR TKI治療中の進行後、オシメルチニブが投与された。患者の53%には、治療開始時に脳転移があった。

独立して評価したORRは46%であ、奏効期間中央値は8.7ヶ月であった。完

全奏効(CR)率と部分奏効(PR)率はそれぞれ7.7%、38.5%であった。疾患安定は40.4%で生じた。PFS中央値は10.3ヶ月であった。OSデータは分析時に十分ではなかった。オシメルチニブは2次治療を超える有効性を示すほか、CNS転移の存在にかかわらず有効であった。

CNS制御に関するデータ

オシメルチニブはCNSに作用することが知られており、このことはWCLCで提示された分析によって確認された。Zhuらは、症候性の脳病巣のある患者10例を対象として第1世代TKI治療後のオシメルチニブ80mgの有効性を評価した[2]。患者2例はCNSでPRとなり、7例は疾患安定(SD)となった。同様に、2次オシメルチニブ治療では、非盲検多国間実環境ASTRIS治療試験に参加し

た測定可能なベースライン時脳転移のある韓国人患者で、有意なCNS制御をもたらした[3]。奏効に関して評価可能な患者16例の集団において、患者全員がPRを達成すると共に頭蓋内ORRが81.3%であった。頭蓋内奏効期間の中央値にはまだ到達していなかった。オシメルチニブは、放射線治療歴に関係なく臨床的なCNS有効性を示した。

単一群第II相TREM臨床試験では、1回以上のEGFR TKI治療後に進行したT790M陽性とT790M陰性の患者でのオシメルチニブの活性を評価した[4]。脳転移のある患者34例が含まれた。オシメルチニブにはCNS病変がある患者においてCNS病変がない患者と同様の有効性が見られたが、T790M陰性患者での有益性はかなり低いことを示唆する結果が示された。全体的に、患者の75%で疾患制御が生じた

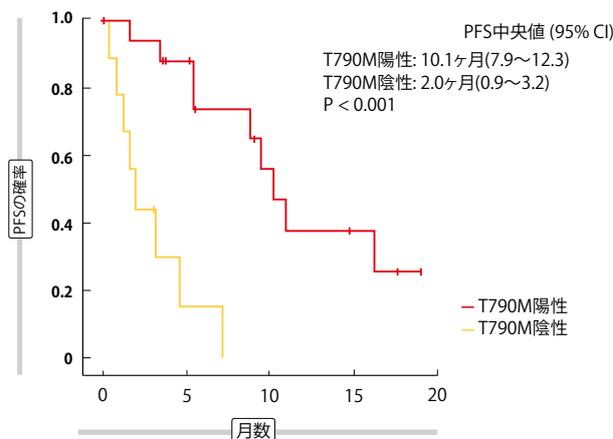


図1:脳転移患者におけるオシメルチニブ:T790M変異状況別の無増悪生存期間

が、この割合はT790M陰性群よりもT790M陽性群でかなり高かった(88%対38%)。PFSはこれら2群で10.1ヶ月対2.0ヶ月であった($p < 0.001$; 図1)。一方で、脳転移のある患者と脳転移のない患者の間にPFSの有意な差はなかった(7.2ヶ月対9.7ヶ月; $p = 0.300$)。

アフチニブ後のT790M変異の発現率

エルロチニブとゲフィチニブによる1次治療に対する抵抗性が生じた患者では、T790M変異の発現率は49%~69%であった[5~7]。しかし、アフチニブに対する抵抗性機序に関するデータは特に白人患者で不足している。T790M変異の発現もアフチニブ抵抗性の主な機序であることが既存のエビデンスから示唆されており、発現率は48~68%である[7, 8]。

Hochmairらは、その単一施設レトロスペクティブ分析で、アフチニブ治療中に進行した患者におけるEGFR T790M変異の発現率のほか、この群でのオシメルチニブに対する反応を評価した[9]。オシメルチニブは、AURA3試験において第1世代または第2世代EGFR TKI治療の不成功後の2次治療として良い結果を示したが、この試験に含まれた患者の7%のみが1次アフチニブ治療を受けた[10]。同時に、アフチニブの後にオシメルチニブという順序で処方される患者で臨床転帰が良好であることを新たに得られたデータが示唆している。LUX-Lung 3, 6および7臨床試験のレトロスペクティブ分析によると、アフチニブ不成功後のオ

シメルチニブ治療期間の中央値は20.2ヶ月であり、OS中央値にはまだ到達していなかった[11]。

一貫した変異率および優れた奏効

アフチニブによって3ヶ月以上の制御を最初に達成した後に進行した患者48例がこの分析に含まれた。患者の75%において、1次条件でアフチニブが使用されており、患者の19%と6%がそれぞれ2次治療薬または3次治療薬としてTKIの治療を受けた。56%($n = 27$)でEGFR T790M変異が発現したことが検査で示された。これは、以前の分析[7, 8]から入手可能な発現率、およびエルロチニブまたはゲフィチニブ治療中に進行した患者でのT790M変異率[5~7]と一致している。

液体生検所見を確認するために患者34例で追加の組織再生検を実施し、2件の試験間で91%の一致率を示した。T790M変異の出現は、ベースライン特性またはアフチニブに対する奏効期間などの他のパラメーターとは相関しないと思われた。2次または3次治療でアフチニブの投与を受けている患者の場合、アフチニブ治療の不成功後に初めて検査を行うためT790M変異がいつ出現したかは分からない。

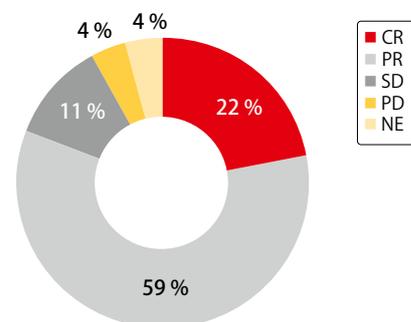
T790M変異が生じた患者27例において、オシメルチニブによる治療は81%という高いORRを生じさせ、患者の22%はCRに達した(図2)。オシメルチニブに対する奏効期間に関するデータは分析時に十分ではなかった。オシメルチニブ治療は患者11例(41%)で継

続中であった。アフチニブとオシメルチニブによる逐次治療期間の中央値は25.0ヶ月であった。

オシメルチニブに対する抵抗性の機序

第III相FLAURA試験に基づき、オシメルチニブは転移EGFR変異陽性NSCLCの一次治療の標準治療薬と目されるようになっている[12]。しかし、オシメルチニブに対する獲得抵抗性が課題であり、これまで体系的に特徴付けられていなかったことがその大きな要因である。第3世代EGFR TKIに対する抵抗性の機序を理解することが、次世代EGFR TKIと他剤の組み合わせに関する今後の開発にとって極めて重要である。

そのためPuriらは、オシメルチニブへの抵抗性の機序と考えられるものを特定するために、T790M変異がある転移NSCLC患者51例のゲノムプロファイルレトロスペクティブに検討した[13]。患者51例のうち、35例はオシメルチニブによる治療を受けていた。予想通り、オシメルチニブによる治療を受けなかった患者16例の群に比べ治療を受けていた患者は有意に長いOSを示した(25.8ヶ月対4.34ヶ月; $p = 0.019$)。オシメルチニブ治療中に進行性疾患を来した患者10例のゲノムプロファイリングによると、C797SまたはC797G変異、EGFR T790Mの喪失、EGFR増幅などのEGFR依存性の機



CR, 完全奏効; PR, 部分奏効; SD, 疾患安定; PD, 進行性疾患; NE, 評価不可

図2:アフチニブによって3ヶ月以上の疾患制御を最初に達成した後にT790M変異を生じた患者におけるオシメルチニブへの反応

序が最も一般的であった(80%)。さらに、EGFR非依存性機序が60%で生じた。これにはHER2およびMETの増幅、副伝導路(例えば、MAPK/ERK経路)の活性化、およびその他(例えば、RET NCOA4融合、MYC増幅)が含まれた。各患者は、ゲノム検査時点で複数の抵抗性機序を示した。

T790M喪失は感受性の回復を示すものではない

Oxnardらも、オシメルチニブに対する抵抗性の機序の記述に重点を置いた[14]。Oxnardらはバリテーション目的のためのAURA試験からの血漿を用いて、事前のEGFR TKI治療に対する抵抗性が生じた後にオシメルチニブ単剤治療を受けたT790M陽性NSCLC患者から採取した腫瘍および血漿のジェノタ

イピングを行った。オシメルチニブ治療中に進行した患者33例のうち、11例がT790Mを維持し、22例が喪失した。オシメルチニブ抵抗性腫瘍の特徴と見なされるEGFR C797S変異は、T790M変異を維持した患者のみで検出された。T790Mを喪失した患者では、SCLCへの組織学的転換、MET増幅、またはPIK3CA変異を含む競合する抵抗性機序が生じた。T790M変異を喪失した患者はオシメルチニブに対する早期抵抗性を示し、治療不成功までの時間の中央値は6.9ヶ月であった。対照的に、C797S変異による抵抗性は治療過程の後半によく見られる。同時に、T790M変異の喪失はベースライン時血漿ジェノタイプピングから予測することが困難である。T790M対立遺伝子の相対的割合は、T790M変異を維持した患者よりもT790M変異を喪失し

た患者でわずかに低いにとどまった。

T790M変異の喪失は第1世代EGFR TKI治療に対する感受性の回復を示すものではなく、競合する抵抗性変異の過剰な増加を示すことが多いと著者は結論付けた。注意を要する稀な遺伝的抵抗性機序の範囲には、KRAS変異、RET融合、およびEGFR融合が含まれる。進行時にT790Mを再試験すれば、抵抗性の生物学的な仕組みを解明するのに役立つかもしれない。早期抵抗性例を対象として、代替経路阻害薬(例えば、MET阻害薬)とオシメルチニブと組み合わせることを著者は提案した。後期抵抗性を示した患者については、維持されたEGFR依存による抵抗性が疑われるため、オシメルチニブと追加のEGFR阻害剤を併用する試験が適切かもしれない。■

参考文献

- 1 Tan WL et al., Clinical outcomes of patients with EGFR T790M+ NSCLC on osimertinib. WCLC 2017, P3.01-017
- 2 Zhu L et al., The feasibility of osimertinib treatment on brain metastases in NSCLC patients after 1st generation EGFR-TKI resistance: a preliminary study. WCLC 2017, P1.01-046
- 3 Kim JH et al., Efficacy of osimertinib for CNS metastases in advanced NSCLC: data from a Korea single center in ASTRIS, a real world treatment study. WCLC 2017, P3.01-028
- 4 Zwicky Eide U et al., Osimertinib in relapsed EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with brain metastases: results from the TREM-Study. WCLC 2017, P2.03-035
- 5 Yu HA et al., Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res 2013; 19: 2240-2247

- 6 Sequist LV et al., Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. Sci Transl Med 2011; 3: 75ra26
- 7 Yang JC-H et al., Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component. J Clin Oncol 2017; 35: 1288-1296
- 8 Wu SG et al., The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients. Oncotarget 2016; 7: 12404-12413
- 9 Hochmair MJ et al., Prevalence of EGFR T790M mutation in NSCLC patients after afatinib failure, and subsequent response to osimertinib. WCLC 2017, P2.03-025
- 10 Mok TS et al., Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med 2017; 376: 629-640

- 11 Sequist LV et al., Subsequent therapies post-afatinib among patients with EGFR mutation-positive NSCLC in LUX-Lung (LL) 3, 6 and 7. ESMO 2017 Congress, abstract 1349P
- 12 Ramalingam SS et al., Osimertinib vs. standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. ESMO 2017 Congress, abstract LBA2_PR
- 13 Puri S et al., Genomic profiling of EGFR T790M mutated non-small cell lung cancer to evaluate the mechanisms of resistance to osimertinib. WCLC 2017, MA 12.05
- 14 Oxnard GR et al., Osimertinib resistance mediated by loss of EGFR T790M is associated with early resistance and competing resistance mechanisms. WCLC 2017, OA 09.02

免疫療法:兆しが見えた新規バイオマーカーとピボタル床試験からのニュース

腫瘍変異負荷はSCLCに関係するか?

再発小細胞肺癌(SCLC)の患者については、使用できる治療選択肢が限られている。CheckMate 032試験では、1回以上のプラチナベースの化学療法レジメンによる治療を事前に受けたSCLC

患者のPD-L1非選別コホートで抗CTLA-4抗体イピリムマブとの併用または併用なしで抗PD-1抗体ニボルマブを評価した。ニボルマブ単剤と併用の両方がこの条件で次のような優れた活性を示した:2年OS率はそれぞれ26%と14%であった[1]。PD-L1状況に関わらず、奏効を示した。

SCLCではPD-L1発現が稀であるため、この腫瘍タイプでの免疫療法には改良されたバイオマーカーが必要である。一次治療としてのニボルマブを化学療法と比較した無作為化第III相CheckMate 026試験において、ニボルマブの使用に関する予測バイオマーカーとして腫瘍変異負荷(TMB)を特定し

た[2]。そのため、この所見がSCLCに当てはまるかを評価する目的でAntoniaらはCheckMate 032試験データの予備TMB分析を行った[3]。

TMB評価可能群には、ニボルマブ単剤による治療を受けた患者とニボルマブとイピリムマブの併用治療を受けた患者、それぞれ133例と78例の合計211例を含めた。TMBは全エキソームシーケンシングによって判定され、腫瘍中のミスセンス変異の総数として計算された。分析のために、TMB三分位数に基づいて患者を3つのサブグループに分けた。TMB評価可能な患者は、両方の治療群でPFSとOSについて同等の転帰を示す全集団の代表であった。

高いTMBによって改善した活性

TMBサブグループ別のORR分析によれば、ニボルマブ治療に対して、TMBが低、中、高の群全体にわたって4.8%~21.3%の漸進的なORR上昇が観察された(図1)。一方で、ニボルマブとイピリムマブの併用では、低TMB群と中TMB群で同様の奏効率を生じ、高TMB群では46.2%の優れたORRを示した。

同じように、両治療において無増悪生存期間がかなり長かった高TMB群ではPFSに関しても異なる有益性が見られた。1年時に、高TMB群のPFSはニボルマブ単剤療法と併用療法でそれぞれに21.2%、30.0%であった。これとは対照的に、低および中TMB群のPFSは1桁の範囲であった。OS分析によって、ニボルマブ単剤療法はTMB上昇という漸進的な生存率効果が明らかになった。1年OSは低、中、高TMBの患者についてそれぞれ、22.1%、26.0%、35.2%であった。対照的に、ニボルマブとイピリムマブの併用投与を受けた患者では、1年OSが低または中TMB群(それぞれ23.4%、19.6%)と比較してTMBが高い場合にかなり良好であった(62.4%)。

一般的に、NSCLCの場合、腫瘍変異負荷に応じてSCLC患者は免疫治療薬治療に対して異なる反応を示すことが明らかになった。高TMBの患者では、ニボルマブ単剤療法と、ニボルマブとイピリムマブの併用の両方に対して転帰が改善したが、所見は併用群のほうが明らかに安定していた。TMBカット

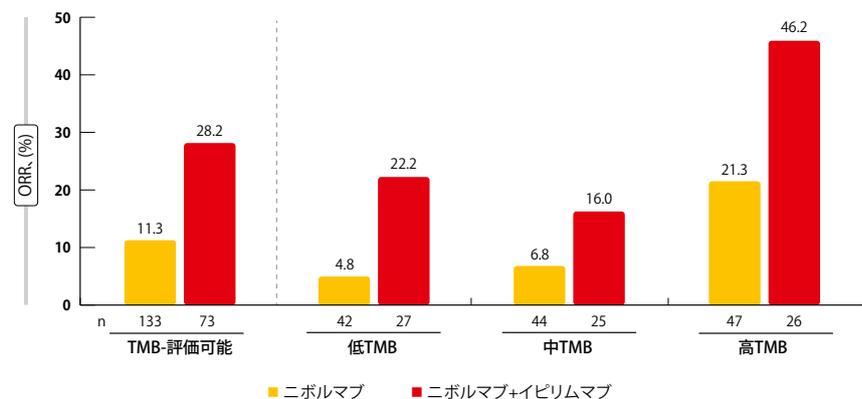


図1: CheckMate 032: 腫瘍変異負荷と奏効率との関係

オフの最適化とTMBのプロスペクティブ試験が必要である。著者が結論付けたように、TMBはすべての肺癌にわたって関連性のある予測バイオマーカーであるかもしれない。

OAK: Teff遺伝子発現に従った分析

既存免疫のマーカーであるエフェクターT細胞(Teff)遺伝子署名一の高発現は、抗PD-1抗体アテゾリズマブによる治療を受けた患者の生存期間改善と相関することが第II相POPLAR試験で示されている[4]。そのため、第III相OAK試験のレトロスペクティブ予備分析は、Teff遺伝子発現とこの試験で見られたアテゾリズマブの臨床的有益性の間の関連性を評価するために行われた[5]。OAK試験に含まれた患者は2次治療以降にアテゾリズマブまたはドセタキセルの治療を受けた。ドセタキセルと比較してアテゾリズマブはOS中央値を有意に改善したが(13.8ヶ月対9.6ヶ月;HR, 0.73;p=0.0003)、アテゾリズマブのPFSに対する有益性はPD-L1発現が高度の患者のみで観察されたこと

が主要解析によって示された[6]。

OAK試験の主な集団では、Teff遺伝子発現の評価に十分な腫瘍組織が患者753例で見られた。この解析では、Teff遺伝子署名は3つの遺伝子(*PDL1*, *CXCL9*, *IFNG*)のmRNA発現によって定義された。免疫組織化学(IHC)検査に基づくとTeff遺伝子署名とPD-L1発現の間には部分的な重複があったが、同時に、Teff遺伝子署名によってPD-L1陰性集団内の特有の患者サブセットを特定した。

PFS予測の精度向上

Teff遺伝子署名はPD-L1発現よりもPFSのバイオマーカーとして感度が高いことを試験の結果は意味している。3段階のTeff遺伝子発現レベルについて評価を行った。高い発現レベルとアテゾリズマブが媒介するPFSに対する有益性との間に有意な関連性があることが分析によって示された。Teff遺伝子発現の多い(50%以上)患者ではPFS HRは0.73であったが、発現の少ない(50%未満)患者では1.30であった。

表

OAK試験においてPD-L1 IHCとTeff遺伝子署名によって定義されるサブグループにおいてアテゾリズマブにより達成された無増悪生存期間HR

	PD-L1 IHC TC 1/2/3または IC1/2/3	中央値以上の Teff遺伝子署名
マーカーの集団発現率	55 %	51 %
ハザード比(95% CI)	0.93 (0.76, 1.15)	0.73 (0.58, 0.91)
ハザード比(95% CI) バイオマーカー評価可能集団(n=753)		0.94 (0.81, 1.10)

TC、腫瘍細胞; IC、免疫細胞

IHC検査に従うPDL-1集団発現率とTeff遺伝子集団発現率が同等である状況で、PDL-1発現状況に比べTeff遺伝子署名によりアテゾリズマブ療法によってPFSが大幅に延長した患者がより多く特定された。(表)。OSについては、アテゾリズマブが媒介する有益性はバイオマーカー評価可能集団全体で認められたものと同様であったが、Teff遺伝子署名はすべての発現カットオフ値において結果の改善をより明確に示した。

これらの所見は、既存の免疫が肺癌患者における免疫治療薬の有効性を決定する重要な生物学的側面である可能性があることを示唆している。進行中の試験は、一次NSCLC治療における免疫療法有効性の潜在的な予測バイオマーカーとしてのTeff遺伝子署名の役割をさらにバリデートするようにデザインされている。

PACIFIC試験: 機能とQOL

二重盲検、プラセボ対照国際第III相PACIFIC臨床試験では、根治的なプラチナベースの化学放射線同時併用療法後に進行が見られなかったステージIII、局所進行、切除不能NSCLCの患者を対象として、抗PD-L1抗体デュルバルマブを2週間毎に10mg/kg、最長12ヶ月投与する群(n=476)をプラセボ群(n=237)と比較した。PD-L1発現状況に基づく患者の選択は行わなかった。中間PFS解析では、プラセボと比較してデュルバルマブで有意に優れた所見が得られた(PFS中央値、16.8ヶ月対5.6ヶ月;HR、0.52;p<0.0001) [7]。

WCLCにおいてHuiらは患者報告転帰(PRO)を発表したが、これはPACIFIC試験で事前に規定された副次的評価項目であった[8]。EORTC QLQ-C30 v3質問票とその肺癌モジュールQLQ-LC13を用いて、症状、身体機能、および全体的な健康状態/QOLを評価した。この評価によれば、重要な症状のスコアのほか、機能と全体的な健康状態は、デュルバルマブとプラセボの両方で試験期間を通して安定していた。ベースラインからの変化に関しては、治療群間に有意な差はなかった。嚥下障害と脱毛症について48週目に臨床的に意義のあるベースラインからの改善が各群で認められたことから、すべ

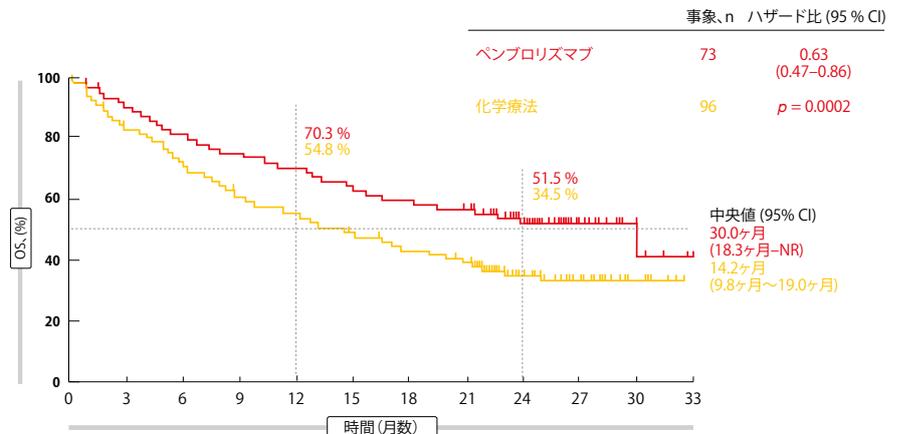


図2:更新されたKEYNOTE-024臨床試験における全生存期間転帰

ての患者が受けた化学放射線同時併用療法に関連して生じていた毒性が解消したことが示唆される。「食欲喪失」項目の改善のオッズはデュルバルマブで大きかったが、機能または他の症状の改善率については群間差は認められなかった。機能や症状の悪化までの時間について、大部分の項目に関してデュルバルマブとプラセボの間に差がないことが分析で示された。「その他の痛み」の悪化までの時間のみがデュルバルマブで長かった(HR、0.72)。しかし、この差は他の「痛み」項目には反映されなかった。

全体的に、化学放射線療法後に12ヶ月間デュルバルマブを追加することで、局所進行して切除不能なNSCLC患者のQOLは低下しなかったことがこの分析で示された。PACIFIC試験からの肯定的な有効性と安全性に関するデータと共に、これらの所見は早期条件でのデュルバルマブの臨床的価値をさらに支持するものである。

1次治療ペンブロリズマブ: KEYNOTE-024の最新情報

Brahmerらは、PD-L1を発現している(腫瘍比率スコア[TPS]が50%以上)未治療のステージIVのNSCLC患者305例でペンブロリズマブとプラチナベース化学療法を比較する国際的無作為化非盲検第III相KEYNOTE-024臨床試験の新たな分析結果を発表した[9]。主要解析によって、PFS(HR、0.50)とOS(HR、0.60)に関して化学療法を上回るペンブロリズマブの有意な優位性が明らかになったが、ペンブロリズマブ

治療群のOS中央値にはその時点では到達していなかった[10]。

中央値25.2か月のフォローアップの後、OSに関する新たな分析を行った結果、ペンブロリズマブに有意な有益性があることが示され、生存率の中央値は30.0か月という注目に値する結果であった(化学療法群では14.2か月、HR、0.63; p = 0.002; 図2) 24ヶ月時OS率は、ペンブロリズマブと化学療法による治療を受けた患者でそれぞれ51.5%、34.5%であった。化学療法群では抗PD-1療法への有効乗換え率が63%と大きかったにもかかわらず、この改善は維持された。

ORRは、ペンブロリズマブ群と化学療法群においてそれぞれ45.5%、29.8%であった(p=0.0031)。ペンブロリズマブに乗り換えた患者のORRは20.7%であった。ペンブロリズマブ治療群の全患者で、奏効期間中央値にまだ到達していなかった(対して、化学療法治療群では7.1ヶ月)。化学療法治療群の2倍以上である7.9ヶ月の曝露中央値の後、ペンブロリズマブは好ましい安全性プロファイルを示し続けた。ペンブロリズマブは、PD-L1発現が高い(TPSが50%以上)NSCLC患者の1次治療の標準治療として今後も使用される著者は結論付けた。

脳転移患者におけるニボルマブ

イタリアの拡大アクセスプログラムは、比較臨床試験外のステージIIIB/IVの非扁平上皮NSCLCおよびCNS転移患者を対象として、最長24ヶ月間、2週間ごとにニボルマブ3mg/kg投与を評価

する機会となった[11]。登録前の少なくとも2週間は神経症状がなく、かつ全身的コルチコステロイド治療を必要としない、あるいは10mg/日以下のプレドニゾンまたはプレドニゾン同等品の投与で安定しているか用量を減量している脳病変のある患者を適格とした。153施設で参加した1,588例の患者の全集団のうち、409例(26%)は無症候性で制御された脳転移を有した。29%はベースライン時にステロイ

ド治療を受けており、18%は放射併用線療法を受けていた。

この群でのニボルマブ治療の有効性と安全性はコホート全体とCheckMate 057臨床試験集団で観察されたものと同等であるように見えた。ORRとDCRはそれぞれ17%、40%であった。CRが患者4例(1%)で生じ、PRが患者64例(16%)で、SDが患者96例(23%)で生じた。OS中央値は、全患者における11.3ヶ月と比較して、CNS転移患者

については8.6ヶ月であった。1年時に、CNS転移患者と全コホートのそれぞれ43%と48%が生存していた。CNSコホートと全集団の療法の3.0ヶ月のPFS中央値を示した。PFSが1年の比率は20%と22%であった。CNS転移患者はニボルマブによる免疫療法から恩恵を受けられることをこれらの結果が示唆した。■

参考文献

- 1 Hellmann MD et al., Nivolumab (nivo) ± ipilimumab (ipi) in advanced small-cell lung cancer (SCLC): First report of a randomized expansion cohort from CheckMate 032. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 8503)
- 2 Carbone DP et al., First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 2415-2426
- 3 Antonia SJ et al., Impact of tumor mutation burden on the efficacy of nivolumab or nivolumab + ipilimumab in small cell lung cancer: an exploratory analysis of Checkmate 032. *WCLC* 2017, OA 07.03a
- 4 Fehrenbacher L et al., Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a

multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1837-1846

- 5 Kowanetz M et al., Pre-existing immunity measured by Teff gene expression in tumor tissue is associated with atezolizumab efficacy in NSCLC. *WCLC* 2017, MA 05.09
- 6 Rittmeyer A et al., Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10066): 255-265
- 7 Antonia SJ et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017 Sep 8. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. [Epub ahead of print]

8 Hui R et al., Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiation in locally advanced, unresectable NSCLC: data from PACIFIC. *WCLC* 2017, PL 02.02

- 9 Brahmer JR et al., Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS ≥ 50%. *WCLC* 2017, OA 17.06
- 10 Reck M et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-1833
- 11 Crinò L et al., Italian nivolumab expanded access programme (EAP): data from patients with advanced non-squamous NSCLC and brain metastasis. *WCLC* 2017, P1.01-053
- 12 Borghaei H et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-1639

標的治療による扁平上皮細胞癌のアプローチ

アフアチニブで予想される有益性

EGFR変異状況は、扁平上皮癌(SCC)組織構造を持つNSCLC患者においては日常的な検査の対象ではない。これは、このような腫瘍ではEGFR変異の発現率が低く、第1世代EGFR TKI治療に対する臨床的反応が芳しくないためである。Taniguchiらは、感受性EGFR変異のあるSCCの臨床的特徴を探るため、またアフアチニブ治療の最適な適応を選択するために、連続症例441例をレトロスペクティブに見直し、そのうち23例についてEGFR変異状況を評価した[1]。

患者5例が、感受性を増加させるEGFR変異(エクソン19欠失とL858R変異)に関する検査で陽性を示した。その全員が女性で、喫煙歴はなかった。4例は通常の肺機能を有し、1例にのみが基礎疾

患としての肺気腫/線維症が見られた。患者4例はTKI治療を受け、ゲフィチニブとアフアチニブが各2例の患者に投与された。ゲフィチニブはいかなる臨床的反応ももたらさなかったが、アフアチニブ治療患者は良好な反応を示し、部分寛解に達した。解析時にゲフィチニブ治療患者は死亡していたが、アフアチニブで治療した患者はまだ生存していた。結論として、SCC患者はアフアチニブ治療から恩恵を受ける可能性があることを著者は指摘した。ベースライン特性を用いた患者選択は、アフアチニブに高い感受性を持つ集団の特定に寄与すると思われた。

ErbB変異状況カウント

ErbBファミリー変異の頻度と変異状況と患者転帰との関係を立証する目的

で、LUX-Lung 8臨床試験に参加した患者の遺伝子解析が行われた[2]。LUX-Lung 8臨床試験では、SCC患者で2次治療として用いたアフアチニブとエルロチニブを比較し、アフアチニブ治療群で有意な有益性が明らかになった[3]。EGFR TKIに対する反応性の範囲を示すために、PFSが2ヶ月以上の患者に関して、組織サンプルをレトロスペクティブに選択し濃縮した。腫瘍遺伝子解析サブセットは245例の患者で構成され、そのうち132例はアフアチニブ治療を受けた。このコホートはLUX-Lung 8臨床試験の全集団の代表であった。PFSとOSの両方がエルロチニブよりもアフアチニブで良好な結果を示した。

解析が示した通り、患者53例(21.6%)には少なくとも1つのErbBファ

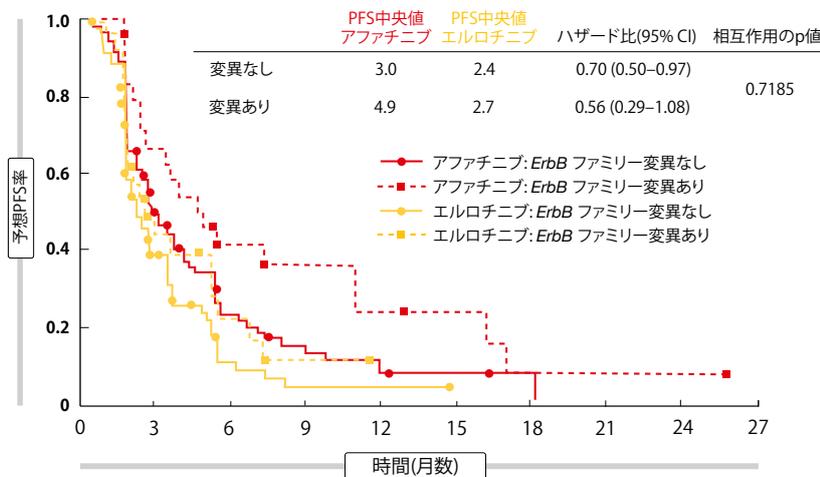


図: *ErbB*ファミリー変異状態と、LUX-Lung 8臨床試験においてアフチニブとエルロチニブによって得られた無増悪生存期間との関係

ミリー変異があった。野生型と*ErbB*変異陽性コホートの両方で、エルロチニブと比較してアフチニブが優れたPFS(図)とOSを示したが、この効果は変異群でより顕著であった。一方で、エルロチニブの場合、PFSとOSが*ErbB*変異状況に応じて異なることはなかった。アフチニブによって達成されたOSは*ErbB*変異陽性群で10.6ヶ月、野生型集団で8.1ヶ月であった。

最大の有益性が*HER3*、*HER4*、そして特に*HER2* 変異で観察されたため、*ErbB*変異患者においてエルロチニブを上回るアフチニブの顕著な有益性は*EGFR*によって引き起こされたものではないと思われた。*ErbB*増幅または*EGFR*発現と臨床転帰の間に明らかな相関関係は見られなかった。次世代シーケンシングが、アフチニブまたはエルロチニブの投与により有益性が増大

しうる肺SCC患者を特定するために役立つかもしれないと著者は結論付けた。アフチニブの予測マーカーとしての*ErbB* 変異、特に*HER2*変異の役割については、さらなる評価を必要とする。

アフチニブとペムブロリズマブの併用による継続中の臨床試験

*EGFR*変異NSCLCにおいて、*EGFR*シグナル伝達により免疫微小環境と腫瘍のPD-L1発現の両方が調節される可能性があることを示唆する前臨床的エビデンスがある[4, 5]。*EGFR*経路とPD-1経路の同時阻害が肺SCC治療の合理的で有望なアプローチであり、反応を改善し抵抗性の発現を遅らせるという仮定に基づいて、アフチニブは抗PD-1抗体ペムブロリズマブとの組み合わせで現在試験されている[6]。LUX-Lung IO/ KEYNOTE 497という名称の非盲検単一群第II相臨床試験への被験者募集は2017年10月に米国、スペイン、フランス、韓国、トルコで始まった(NCT03157089)。客観的奏効が主要評価項目とされている。目標集団は50~60例の患者で構成される。 ■

参考文献

1 Taniguchi Y et al., The clinical features of squamous cell lung carcinoma with sensitive *EGFR* mutations. WCLC 2017, P2.03-017
 2 Goss GD et al., Impact of *ERBB* mutations on clinical outcomes in afatinib- or erlotinib-treated patients with SqCC of the Lung. WCLC 2017, P3.01-043
 3 Soria J-C et al., Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 897-907
 4 Chen N et al., Upregulation of PD-L1 by *EGFR* activation mediates the immune escape in *EGFR*-driven NSCLC: implication for optional immune targeted therapy for NSCLC patients with *EGFR* mutation. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 910-923
 5 Akbay EA et al., Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in *EGFR*-driven lung tumors. *Cancer Discov* 2013; 3: 1355-1363
 6 Riess AJ et al., Afatinib in combination with pembrolizumab in patients with stage IIIB/IV squamous cell carcinoma of the lung. WCLC 2017, P2.04-010

悪性中皮腫: ニンテダニブとチェックポイント阻害薬に関する最新データ

悪性胸膜中皮腫(MPM)は、未治療のままだと生存期間中央値が7~9ヵ月となる浸潤性腫瘍である[1]。切除不能MPM患者の最先端の標準治療はシスプラチンとペメトレキセドの組み合わせ併用療法で構成され、OS中央値が約1年となる。

LUME-Meso臨床試験のバイオマーカー分析

アンジオキナーゼ阻害剤ニンテダニブは、無作為化二重盲検プラセボ対照第II/III相LUME-Meso臨床試験においてMPM患者良好な成績を示した。試験の第II相部分では、化学療法を受けて

いない切除不能類上皮または二相性MPM患者87例がニンテダニブとペメトレキセド/シスプラチンの併用またはプラセボと化学療法の併用による治療を受けた。ここで、化学療法にニンテダニブを加えることによってPFSが臨床的に意義がある改善を示し(9.4ヶ月対5.7ヶ月;HR, 0.54;p=0.010)、OSについ

表 悪性中皮腫(ITT)でのトレメリムマブとデュルバルマブの併用の抗腫瘍活性

腫瘍反応	患者 (n=40)
ir-ORR, % (95% CI)	27.5 (14.6-43.9)
- ir-CR, %	0
- ir-PR, %	27.5
- ir-SD, %	37.5
- ir-PD, %	35.0
ir-DCR, % (95% CI)	65.0 (48.3-79.4)
ir-OR期間中央値、月	未達
疾病制御期間中央値、月(95% CI)	14.1 (12.1-16.1)

ては改善の傾向が見られた(18.3ヶ月対14.2ヶ月;HR, 0.77;p=0.319) [2]。治療の有効性は、類上皮組織構造のある患者において最も顕著であった。

Nowakらは、類上皮集団を対象として、58の血管新生因子の血漿中濃度、メソテリン、VEGFR1およびVEGFR3遺伝子のSNP、微小血管密度などについて予備バイオマーカー分析を行った[3]。OSとPFSに関して、予測因子解析と予後因子解析が行われた。しかし、これらのバイオマーカーのいずれも誤発見率調整後に治療上の有益性との明確な関連性を示さなかったが、被験者数が少ないため解析の解釈には限界があった。OSとPFSの両方に関して予測可能な唯一のマーカーは血漿エンドグリンであった。この濃度が高いとニンテダニブの追加による有益性が低いことが示唆された。VEGF-DはOSに関して一定の予測値を示すと見られたが、PFSには当てはまらなかった。SNPについては、2種類のVEGFR3多型性

がニンテダニブの有益性の低さを予測するかもしれないという兆候が見られた。試験の第III相部分でこれらの所見がさらに評価される。

確認を目的としたLUME-Meso臨床試験の第III相部分では、世界の約140施設で切除不能類上皮MPM患者を登録中である[4]。ニンテダニブとペメトレキセド/シスプラチンの併用に続いてニンテダニブ維持療法を行う方法と、プラセボと化学療法の併用に続いてプラセボ維持療法を行う方法との比較が行われているPFSが主要評価項目となる。

免疫療法アプローチ

Gotoらは、2次治療または3次治療条件でのチェックポイント阻害剤ニボルマブの使用を評価した[5]。ペメトレキセドとのプラチナベースの併用療法に抵抗性または不耐性を示す進行または転移MPM患者34例がMERIT臨床試

験に参加した。全集団でORRが29.4%であった。すべての組織構造の患者が次のように治療に対して反応を示した: 類上皮、肉腫様、および二相性組織構造のORRはそれぞれ、25.9%、66.7%、25.0%であった。DCRは67.6%であった。PFS中央値は6.1ヶ月であった。6ヶ月時に患者の半分は無増悪状態であった。分析時にOS中央値に到達していなかった。6ヶ月時には85.3%のOS率であった。毒性プロファイルは管理可能であることが証明された。グレード3/4のAEが患者の11.8%で発生し、5.9%でAEによって治療中止が必要となった。

NIBIT-MESO-1臨床試験では、一次治療の化学療法に対して抵抗性である、あるいは治療後に再発した、またはその治療を拒否した中皮腫患者40例を対象として、抗CTLA-4抗体トレメリムマブと抗PD-L1抗体デュルバルマブの組み合わせを調査した[6]。試験はその主目的、すなわち免疫関連(ir)ORRを達成した。ITT集団では、ir-ORRは27.5%であり、さらに患者の37.5%がir-SDを達成した(表)。これは65.0%のDCRに換算された。分析時にir-OR期間は中央値に到達せず、疾病制御期間中央値は14.1ヶ月であった。

全グレードの免疫関連AEが患者の75%で生じ、グレード3/4のAEは17.5%で観察された。治療関連AEは一般的に管理可能で、可逆性であった。トレメリムマブとデュルバルマブの組み合わせが有効であり、悪性中皮腫で優れた安全性プロファイルを示すと著者は結論付けた。さらなる調査が必要である。 ■

参考文献

1 Hiddinga BI et al., Mesothelioma treatment: Are we on target? A review. *J Adv Res* 2015; 6: 319-330
2 Nowak AK et al., Mature overall survival (OS) results from the LUME-Meso study of nintedanib (N) + pemetrexed/cisplatin (PEM/CIS) vs placebo (P) + PEM/CIS in chemo-naïve patients (pts) with malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 8506)

3 Nowak AK et al., Nintedanib + pemetrexed/cisplatin in malignant pleural mesothelioma: phase II biomarker data from the LUME-Meso study. *WCLC* 2017, MA 19.03
4 Tsao AS et al., LUME-Meso phase II/III study: nintedanib + pemetrexed/cisplatin in chemotherapy-naïve patients with malignant pleural mesothelioma. *WCLC* 2017, P1.09-011

5 Goto Y et al., A phase II study of nivolumab: a multicenter, open-label, single arm study in malignant pleural mesothelioma (MPM); MERIT. *WCLC* 2017, MA 19.01
6 Calabrò L et al., Tremelimumab plus durvalumab in first- or second-line mesothelioma patients: final analysis of the NIBIT-MESO-1 study. *WCLC* 2017, MA 19.02

化学療法:新しいアプローチ、新しいセッティング

SCAT: BRCA1を用いた補助化学療法のカスタマイズ

最新ガイドラインでは、完全切除したリンパ節転移(ステージII~III)NSCLC患者に対し術後プラチナベース化学療法が推奨されている[1]。しかし、生存期間の転帰は依然として限定されており、治療遵守は他の腫瘍での補助療法よりも低い。さまざまな化学療法レジメンの間での直接的な比較は行われていない。

最適な化学療法薬とスケジュールの選択を個別化するために、DNA修復に関与した遺伝子発現の分析を使用することができた[2]。ここで、BRCA1遺伝子は相同的組み換え経路で役割を果たすため重要であり、シスプラチンや抗微小管薬に対する反応の差次的調整因子として機能する。この因子は予後と予測に関連し、低濃度は低リスクとシスプラチン感受性を意味し、高濃度は高リスクとシスプラチン抵抗性を示すことから、このような患者にタキサンベースの化学療法に対して感受性であることが示唆される。

無作為化SCAT臨床試験でBRCA1を指標にした治療アプローチを試験した。この試験には切除を受けたNSCLC RO pN1/ pN2患者を含めた[3]。対照

治療群はドセタキセルとシスプラチンの併用治療を受け、試験治療群に無作為に割り当てられた患者はBRCA1発現レベルに応じた治療を受けた。BRCA1発現の少ない患者はゲムシタビン/シスプラチンの治療を受け、発現が中程度の患者はシスプラチン/ドセタキセルを、発現の多い患者はドセタキセル単剤の治療を受けた。21日ごとに4サイクルの投与を受けた。化学療法は術後8週間以内に開始された。治験実施計画書に基づいた治療集団には対照治療群の患者102例と試験治療群の患者354例を含めた。OSが主要評価項目であった。

高発現患者については単剤ドセタキセルで十分であるように思われる

低レベルのBRCA1発現は女性であること、喫煙経験なし、腺癌組織構造、および縦隔リンパ節転移と有意に関連していた。一方で高レベルは男性であること、扁平上皮組織構造、および現在または過去の喫煙と相関した。

主要解析によると、BRCA1レベルに応じた補助化学療法のカスタマイズによって、試験治療群と対照治療群の間に有意なOSの差は生じなかった(82.4ヶ月対69.3ヶ月;HR,0.946)。5年生存率は両

治療群で50%を超えた(それぞれ、56%、54%)。試験群において、OS中央値の著しい変動はなく、74~80.5ヶ月の範囲であった。一方、対照コホートで治療を受けた患者は高いBRCA1レベルを発現した時に最も成績が悪く(OS、40.1ヶ月)、中程度と高いレベルの患者の場合は転帰が著しく改善された(それぞれ、未到達、82.4ヶ月)。多変量Cox分析では、対照群においてBRCA1レベルが予後因子であることが分かった。

BRCA1サブグループに応じて2つの治療群について分析した結果、低い発現レベルの患者はシスプラチン/ドセタキセルと比較してシスプラチン/ゲムシタビンが有益であることが示された(74ヶ月対40.1ヶ月;HR,0.622;図)。しかし、BRCA1高発現群の場合、試験療法と対照療法の間には差はなかった。すなわち、ドセタキセル単剤によって達成された生存期間は、ドセタキセル/シスプラチンコホートでのOS転帰と類似していた。計画された治療に関連する遵守状況は、試験治療群でシスプラチンを用いない患者で有意に改善された。シスプラチンを用いずに治療を受けた患者は非癌関連死亡率が低い傾向を示した。全般的に、高BRCA1発現レベルの患者を対象として、プラチナ成分を用いないタキサン補助療法

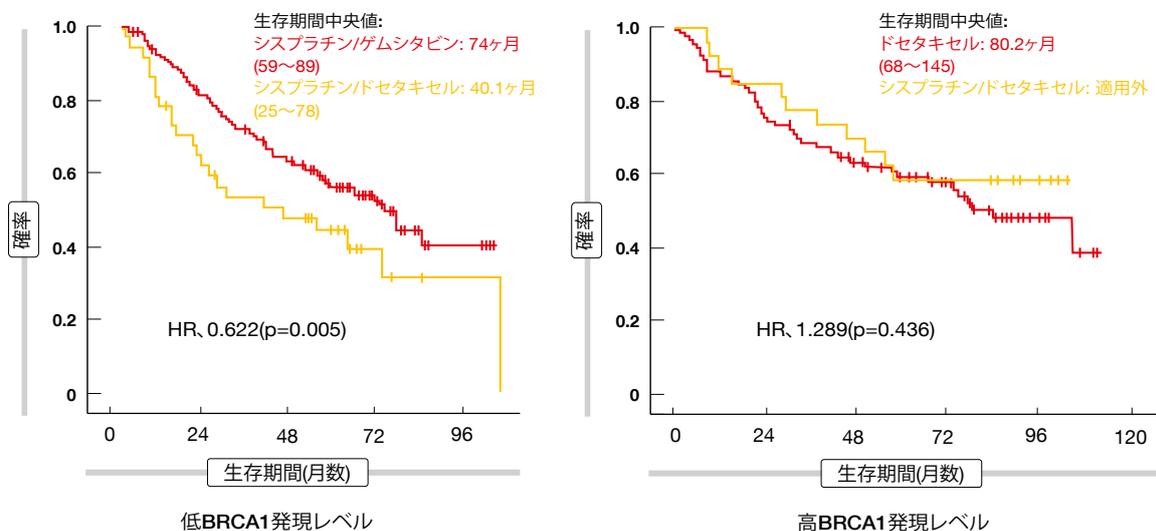


図: SCAT試験: 複数の治療群におけるBRCA1サブグループ別の無再発生存率

表
ナブパクリタキセルとデュルバルマブの併用に関するABOUND.2L+試験における奏効転帰

奏効転帰、 n (%)	ナブパクリタキセル+ デュルバルマブ (n = 79)	ナブパクリタキセル+デュルバルマブ (非扁平上皮) (n = 55)	ナブパクリタキセル+デュルバルマブ (扁平上皮) (n = 23)
全奏効率	21 (26.6)	13 (23.6)	8 (34.8)
- 完全奏効	1 (1.3)	1 (1.8)	0
- 部分奏効	20 (25.3)	12 (21.8)	8 (34.8)
疾患安定	35 (44.3)	26 (47.3)	9 (39.1)
疾患制御率 (安定疾病以上)	56 (70.9)	39 (70.9)	17 (73.9)
進行性疾患	11 (13.9)	10 (18.2)	1 (4.3)
奏効データ保留中	12 (15.2)	6 (10.9)	5 (21.7)

について評価が行われるかもしれないと著者は結論付けた。ここで、短期と長期のプラチナ毒性の回避が可能である必要がある。

ナブパクリタキセルの意外なほど良好な2次治療活性

進行NSCLCの2次治療条件において、効果的で許容し得る化学療法の選択肢が求められる。無作為化非盲検多施設第II相ABOUND.2L+臨床試験では、1回のプラチナベース化学療法を既に受けたが、事前のタキサン治療を受けていない進行非扁平上皮NSCLC患者161例を対象として、単剤ナブパクリタキセル治療をナブパクリタキセルとアザシチジン(CC-486)の併用治療と比較した[4]。患者80例は100 mg/m²のナブパクリタキセル単剤療法を21日サイクルの1日目と8日目に受け、他の80例はナブパクリタキセル(21日サイクルの8日目と15日目)およびCC-486(21日サイクルの1~14日目に200 mgを経口投与)による治療を受けた。

ナブパクリタキセルとCC-486の併用がPFSについて優位性を示さなかったため、試験は主要評価項目を達成しなかった。対照群の患者の成績が意外にも良好で、試験治療群の患者よりもさらに優れたPFSを示した(4.2ヶ月対3.2ヶ月;HR, 1.3)。これはOS(13.6ヶ月対8.1ヶ月;HR, 1.5)とORR(15.0%対13.6%)にも当てはまった。CR, PRおよびSDの組み合わせとして定義される疾病制御はが生じた割合は67.5%と65.4%であった。QOL分析によると、ナブパクリタキセルは呼吸器系の転帰、症状負荷インデックス、およびQOLス

コアを改善した。両方の治療法が良好な忍容性を示した。グレード3以上の有害事象(AE)は両方の治療群で1桁の範囲にとどまった。

患者全員の募集が終わった後に、試験責任医師はCC-486治療を中止するよう勧められた。CC-486との併用投与による付加的な有益性はもたらさなれなかったが、単剤ナブパクリタキセルは進行非扁平上皮NSCLCの治療における2次治療薬として有望であった。継続中の臨床試験からの結果が報告されれば、この条件でのナブパクリタキセルの役割を知る上でさらなる洞察が得られることになる。

免疫療法と化学療法の併用

ナブパクリタキセルへの抗PD-L1抗体デュルバルマブの追加を調査する目的で、2016年3月に第3試験群がABOUND.2L+臨床試験に導入された[5]。進行非扁平上皮または扁平上皮NSCLC患者79例が21日サイクルの1日目と8日目にナブパクリタキセル100mg/m²を投与し21日サイクルの15日目にデュルバルマブ1,125mgを投与する併用治療を受けた。約1/3が扁平上皮組織構造を示した。ABOUND.2L+の他の2つの治療群と同様に、1回の事前のプラチナベースの化学療法が許されたが、事前のタキサン治療は認められなかった。ただし、患者は試験組み入れ前に免疫チェックポイント阻害剤治療を受けることができた。これは集団の11.4%に相当する。主要評価項目はPFSであった。

パクリタキセルとデュルバルマブによる併用療法では、PFS中央値は4.5カ

月であった。OS中央値にはまだ到達していなかった。やや予測外であるが、登録前に免疫チェックポイント阻害剤治療を受けた患者は、チェックポイント阻害剤治療を受けていない群と比較して優れたPFSを示したが(6.9ヶ月対4.4ヶ月)、事前治療を受けた患者の数が少ないためにこれらの結果の解釈には注意が必要である。また、扁平上皮組織構造を持つ患者は非扁平上皮組織構造を持つ患者よりも長いPFSを達成した(5.9ヶ月対4.2ヶ月)。集団全体でORRは26.6%であった(表)。この値は2次治療条件で他の治療によって達成される転帰よりも良好である。さらに、サブグループ分析によって、非扁平上皮組織構造を持つ患者よりも扁平上皮組織構造を持つNSCLC患者において比較的優れた所見が得られた(34.8%対23.6%)。全体として、臨床試験では70.9%という優れたDCRが認められた。

毒性は予測可能であり、最も多く見られたAEは末梢感覚神経障害、呼吸困難、および貧血であった。発熱性好中球減少症は生じなかった。ナブパクリタキセルとデュルバルマブの組み合わせは、進行NSCLC患者の2次治療または3次治療において抗腫瘍活性を示し、毒性は管理可能であると著者は結論付けた。これらのデータは、NSCLC治療における免疫チェックポイント阻害剤に対する化学療法パートナーとしてのナブパクリタキセルの使用をさらに支持するものである。

扁平上皮細胞癌でのナブパクリタキセル

扁平上皮細胞肺癌の治療選択肢は依然として限られているため、Paikらが発

表した第II相臨床試験では、未治療ステージIV扁平上皮NSCLC患者を対象としてナブパクリタキセルとゲムシタビンの併用の評価が現在行われている。WCLCで発表された所見から、ナブパクリタキセルとゲムシタビンの併用は有望な有効性を有し、プラチナベースの治療法と比較して良好な忍容性を示すことが分かった。21%の患者が2種類の投与レジメンのうちの1つに割り当てられ、治療を受けた。

ORRが試験の主要評価項目と定義されている。分析時に、ORRは58%、奏効期間は7.5ヶ月であった。PFSは6.1か月、OSは13.9ヶ月であった。これと比較すると、ほぼ20年にわたり標準一次治療薬であったプラチナベース化学療法は、ORR 30%~40%、PFS中央値4~5.7ヶ月、OS中央値9~11.5ヶ月で

あることが知られている[7-9]。主なAEは倦怠感、浮腫、末梢神経障害、および吐き気であり、その大部分がグレード1であった。重篤なAEには白血球減少症、下痢、および肺感染症が含まれた。PD-L1陰性患者に重点を置いて臨床試験への新規登録は継続中である。

ネダプラチンを含む補助二重化学療法

ネダプラチンは日本で開発されたシスプラチン誘導体である。プロスペクティブ多施設共同第II相試験では、肺葉切除およびリンパ節郭清を含む根治治療を受けたNSCLCステージIB~IIIA患者34例の補助治療として、ドセタキセル・ネダプラチン併用化学療法の実行可能性を評価した[10]。4サイクルの1

日目に、それぞれ60 mg/m²と80 mg/m²でドセタキセルとネダプラチンが投与された。実行可能性(すなわち、4サイクルを完了した患者の割合)が主要評価項目とされ、毒性と無再発生存期間(RFS)が副次的評価項目とされた。

ドセタキセルとネダプラチンの併用による補助化学療法は完全切除したNSCLC患者において実行可能で、忍容性を示すことが結果から示された。全体として、76.5%の患者が4サイクルのすべてを完了した。分析時にRFS中央値に到達していなかった。5年RFSは65.8%であった。血液学のおよび非血液学的AEの発生率は、ANITA試験で評価されたシスプラチンとビノレルビンの併用化学療法よりも低かった[11]。 ■

参考文献

1 Postmus PE et al., Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 4): iv1-iv21

2 Karachaliou N et al., Using genetics to predict patient response to platinum-based chemotherapy. *Exp Rev Prec Med Drug Develop* 2017; 2(1): 21-32

3 Massuti B et al., SCAT phase 3 trial: adjuvant CT based on BRCA1 levels in NSCLC N+ resected patients. Final survival results. *A Spanish Lung Cancer Group trial. WCLC 2017, PL 02.04*

4 Morgensztern D et al., nab-Paclitaxel ± CC-486 as second-line treatment of advanced NSCLC: results from the ABOUND.2L+ study. *WCLC 2017, MA 03.01*

5 Govindan R et al., nab-paclitaxel + durvalumab as second- or third-line treatment ad advanced NSCLC: results from ABOUND.2L+. *WCLC 2017, MA 03.01*

6 Paik PK et al., A phase II trial of albumin-bound paclitaxel and gemcitabine in patients with untreated stage IV squamous cell lung cancers. *WCLC 2017, P1.03-028*

7 Scagliotti GV et al., Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3543-3551

8 Socinski MA et al., Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2055-2062

9 Thatcher N et al., Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(7): 763-774

10 Teramoto K et al., A phase II study of adjuvant chemotherapy with docetaxel plus nedaplatin for completely resected non-small-cell lung cancer. *WCLC 2017, P1.03-37*

11 Douillard JY et al., Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(9): 719-727

インタビュー: Fred Hirsch, MD, PhD; Division of Medical Oncology, University of Colorado School of Medicine, Denver, Colorado, USA; CEO of the IASLC

「生存期間は肺癌スクリーニングの結果です」

11月の肺癌啓発月間(LCAM)中、メモイン・オンコロジーは、国際肺癌学会(IASLC)のCEOで、米国コロラド州、コロラド大学薬科大学院教授のFred Hirsch医師のお話を伺いました。肺癌啓発月間連合(LCAMC)は、IASLCが率いる、胸部癌患者の転帰改善に焦点を合わせた20以上の世界的非営利団体から成るグループです。

肺癌スクリーニングが、適格と思われる高リスク患者の一部だけに実施されている理由は何でしょう?

米国予防サービスタスクフォースは、低線量CTスキャンを用いて、30箱・年の喫煙歴があり、現在喫煙しているか、過去15年以内に禁煙した55~80歳の患者をスクリーニングすることを勧めています。これらのガイドラインはメディ

ケア・メディケイド・サービス・センター(CMS)の支援も受けています。その推奨の根拠は、無作為化全国肺スクリーニング試験(NLST)研究でした。この研究では、低線量CTスクリーニングを従来型胸部X線スクリーニングの比較が行われし、CTスキャンではX線スキャンと比較して肺癌死亡率が20%低下しました。

しかし、米国でのこれらのスクリーニングガイドラインの実践は極めて遅々としたものでした。その理由は多種多様と言えます。主な理由の1つは、一般公共サービスや医療従事者に対するガイドラインについての教育の欠如です。もうひとつの理由は、CTスキャンによって生じうる偽陽性率が高いことかもしれません(CTが検出した小結節の大部分は悪性ではなく、一部の人は小結節が良性であることを知るためにさらに診断的精密検査を受ける必要があります)。医師は偽陽性率を考えると低線量CTスキャンを使用することに慎重なかもしれません。

他の多くの国では、他の試験に基づいた科学的エビデンスの蓄積を待っているため、スクリーニングガイドラインがまだ存在しません。国を問わず、治療が最も効果的な初期段階で肺癌を発見できるように総合的なガイドラインの作成と実践を促す必要があります。ガイドライン実践の非常に大きな影響について医師を教育するほか、スクリーニングに適格となるリスク因子について一般市民を教育することが極めて重要です。成功すれば、世界中の肺癌による死亡率を大幅に低下させることができます。

この数年の間に立て続けに出現した最新の治療選択肢の幅について地域医



Fred Hirsch, MD, PhD
IASLCのCEO
米国コロラド州デンバー、コロラド大学薬科大学
院教授

師を教育するにはどうすればいいでしょうか?

近年、精密医薬や免疫療法の様な新しい治療法による大成功を見てきました。腫瘍細胞の研究を通して、腫瘍の成長に拍車を掛ける特定の異常を科学者が明らかにしています。その知識を用いて、医師は異常を標的にする特有の精密治療を開発しています。患者の免疫系を活性化し、癌細胞を特定し、攻撃する有望な薬物療法の開発も目の当たりにしています。これらの治療がまだ新興のものですが、臨床試験からの非常に有望な結果が得られています。

残念ながら、これらの成功は研究コミュニティが活動的な特定の国や学術施設に限られることが多くあります。最新の進展を世界中の医師と共有し、患者に利用できる最新の科学的知識を提供することが非常に重要です。

肺癌の臨床試験を計画するときの障害はどこにありますか?

より多くの臨床試験を計画する上で私たちが直面する最大の課題の1つは、患者集団の不足です。実際、米国の肺癌患者の3~5%だけが臨床試験に参加します。多くの場合、患者とその担当医は参加の可能性がある臨床試験に気付いていません - 単にその存在を知らないためか、あるいは最新の適用できる研究の事情をよく知らないためです。一部の患者は、他の治療を受けた後に初めて臨床試験の選択肢に気付きます。この場合、多くの国では将来の臨床試験に対して不適格と見なされます。

もうひとつの大きな障害は、世界的に見て資金調達と肺癌研究が不足していることです。肺癌は癌による死亡の32%を引き起こしていますが、癌研究資金の10%しか受け取っていません。資金提供におけるこのギャップが臨床試験の件数が少ないことにつながります。 ■

近日公開予定の特別号

この特別号では、来年の6月にシカゴで開催予定のASCO 2018の概要をご紹介します。ASCO総会自体が多くの提携組織からの情報を利用して癌の治療および介護に対する集学的治療を説明するため、刺激的な内容のレポートを目指すことをお約束致します。この特別号でも、肺癌が中心になります。



ASCO 2018 年次総会

シカゴ、2018年6月1～5日

memo inOncology

A Congress Resource for Lung Cancer Specialists

Congress reports ▾ Medical education ▾ About ▾

memo - inOncology
SPECIAL ISSUE

www.memo
inoncology.com

Find out the latest news from international oncology congresses and innovation and advances in lung cancer research. Each SPECIAL ISSUE provides informative summaries of key topics from lung cancer to come out of the congress.

The memo inOncology Medical education series: keeping oncologists up to date on the latest research. memo - inOncology Special Issue Preceptorship reports summarize cancer research and treatments to come out of our sponsored Preceptorship meeting series. The Fundamentals of Designing Clinical Trials series arms oncologists with the information they need to plan and conduct an oncology trial.

腫瘍学の主題に関するその他の専門家情報については、Boehringer Ingelheimが後援する教育的なウェブページであるmemo inoncology (メモ-イン・オンコロジー) (www.memoinoncology.com) をご覧ください。memo-inoncology (メモ-イン・オンコロジー) の最新号だけでなく、今後は、会議や年度ごとの過去の号についても検索できるようになります。さらに、このウェブページは、公開されている各号を補足するために厳選された教材を数多く提供することを目的としています。



Springer Medizine

