Springer Medizin

© Springer-Verlag 2019

www.memoinoncology.com

01/19

memo – inOncology 特別号

Congress Report ELCC 2019

肺がんに関する世界会議のダイジェスト

欧州肺癌学会議（ELCC）からの報告
開催日：2019年4月10～13日　開催地：スイス・ジュネーブ

著作権者/免責事項

メディア所有者および出版元：Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, **電話番号：**+43(0)1/330 24 15-0, **Fax:** +43(0)1/330 24 26,
インターネット：www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at.**著作権：**© 2019 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, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber.**メディカルライター：**Dr. Judith Moser.**企業出版担当者：**Elise Haidenthaller.
編集支援：Stefanie Wurm, PhD.**レイアウト：**Katharina Bruckner.**製作地：**ウィーン**出版地：**フルダ**印刷：**Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany;
「memo, magazine of european medical oncology」の編集者は本号に対して一切の責任を負わないものとします。

出版元は、本号に記載された情報の正確性、完全性、および有用性や表現された意見に対して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、この文書から得た情報の所持、出版、もしくは使用、または情報への依拠から直接的または間接的に生じた損失または損害に対して責任を負いません。本号は善意により提供され、明示・暗示を問わず保証はありません。

特定の製品およびサービスに関する言及はこれらに対する支持あるいは推奨を意味するものではありません。記事はすべて査読済みで、商業的影響を排除しています。
本号は、米国、英国、オーストラリア以外の国の医療従事者を対象としています。

目次

3 巻頭言

3 EGFR阻害薬への現在の評価

6 免疫療法：デュルバルマブおよびペムブロリズマブの作用が分析により明らかに

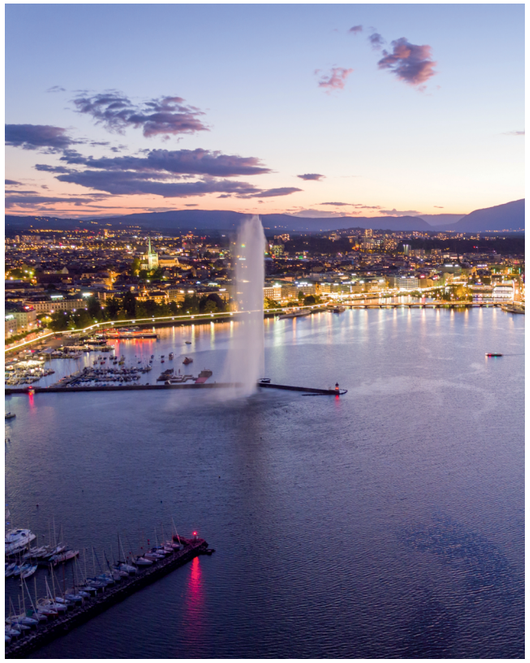
8 *NTRK*、*ROS1*、*ALK*の融合遺伝子陽性肺がんへの良好な成績が判明

11 インタビュー：肺がん検診の精度を高める

12 進展型小細胞肺がん：免疫療法の効果のシグナル

14 インタビュー：「迅速な効果を求める場合には化学療法が必要」

14 セカンドライン治療以降の血管新生阻害薬の併用療法に良好な結果



© xenotar / Getty Images / iStock

講師：

Alex A. Adjei（MD, PhD）Mayo Clinic, Department of Oncology, Rochester, Minnesota（米国）
Maria Rosario Garcia Campelo（MD）Lung Cancer and Thoracic Tumors, University Hospital Quirón A Coruña, La Coruña（スペイン）
Federico Cappuzzo（MD）Medical Oncology Department, Ospedale Civile di Livorno, Livorno（イタリア）
Wolfgang Hilbe（MD）Departement of Oncology, Hematology and Palliative Care, Wilhelminenspital, Vienna（オーストリア）
Frau Vera Hirsh（MD）McGill University, Health Centre, Montreal, Quebec（カナダ）
Maximilian Hochmair（MD）1.Interne Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital, Vienna（オーストリア）
Herbert H F Loong（MD）中国、香港中文大学、臨床腫瘍科
Massimo Di Maio（MD）National Institute of Tumor Research and Therapy, Foundation G. Pascale, Napoli（イタリア）
Filippo de Marinis（MD, PhD）Director of the Thoracic Oncology Division at the European Institute of Oncology (IEO), Milan（イタリア）
Barbara Melosky（MD）FRCPC, University of British Columbia and British Columbia Cancer Agency, Vancouver（カナダ）
Nir Peled（MD, PhD）Pulmonologist & Medical Oncologist, Thoracic Cancer Unit, Petach Tiqwa（イスラエル）
Robert Pirker（MD）Medical University of Vienna, Vienna（オーストリア）
Martin Reck（MD）Lungen Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf（ドイツ）
Matthias Scheffler（MD）Lung Cancer Group Cologne, Universitätsklinikum Köln, Cologne（ドイツ）
Riyaz Shah（PhD, FRCP）Kent Oncology Centre, Maidstone Hospital, Maidstone（英国）
Yu Shyr（PhD）Department of Biostatistics, Biomedical Informatics, Cancer Biology, and Health Policy, Nashville, TN（米国）
坪井正博（MD）神奈川県立がんセンター（日本）
Gustavo Werutsky（MD）Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG), Porto Alegre（ブラジル）
Yi-Long Wu（MD, FACS）Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou（中国）

本号の講師：
Anne-Marie Dingemans, MD, PhD; Pilar Garrido, MD, PhD; Maximilian Hochmair, MD; Nir Peled, MD, PhD.

Boehringer Ingelheim

本レポートは、Boehringer Ingelheim社からの使途を限定しない補助金により作成しています。

© Springer-Verlag

巻頭言

臨床医の皆様へ

欧州肺癌学会議は、肺がんに治療に携わる、世界各国の専門医の注目を集める世界会議となっています。4月10日から13日までジュネーブで行われた本年度の会議には、75か国から参加したおよそ1600名の専門家を前に120名を超える発表者がこれまでに得た知見を発表しました。今回の総合プログラムには多岐にわたるセッションのほか、肺がん検診や非常に早期の肺がんから、各タイプの肺がんに対する現行の治療アプローチや今後の治療アプローチに至るまで、広い視野で捉えたこれらの知見を伝えるべくまとめた210のアブストラクトの発表がありました。がん患者の管理に異なる治療法が必要になり、複数の専門領域の協働が求められる場面では、集学的アプローチが必要です。本会議に胸部腫瘍のさまざまな学会がご協力くださったことに、この点が反映されているように思います。欧州臨床腫瘍学会（ESMO）および国際肺癌学会（IASLC）が、欧州放射線腫瘍学会（ESTRO）、欧州胸部外科学会（ESTS）、欧州胸部腫瘍学プラットフォーム（ETOP）と共同して本会議の開催に至りました。

本会議で発表のあった非小細胞肺がんと小細胞肺がんの双方に対する分子標的治療および免疫療法関連のアブストラクトを抜粋して、本号でお届けします。分子標的治療薬の新薬は効果の高い治療法として使えることもあり、その重要性が増してきています。また、術前化学療法に用いる場合であっても、まれなドライバー変異が見られる腫瘍の転帰が、既存の分子標的治療薬により臨床的意義のあるレベルに改善させることも示されています。*ROS1*遺伝子の再構成を認める肺がんに関する最新結果はこれまでにない生存率を示しており、別の種類のがんでも同様なことが認められることから、がんの長期経過に変化をもたらすきっかけになるのかもしれません。免疫チェックポイント阻害薬は、とりわけがん遺伝子中毒のないがんに有用であったことを、本会議で発表のあった抗PD-1抗体薬や抗PD-L1抗体薬に関する研究の、複数の分析結果が確認しています。

そのほかにも、肺がん検出率を高める可能性のある腫瘍マーカー、そして新たな治療法の登場により患者の予後を大きく変わり、肺がん治療の新時代の幕開けとなったこの時代に化学療法が担える役割について、著明な専門医お二人にお話を伺っています。



© 著者所有

Pilar Garrido, MD, PhD
スペイン・マドリッド
Hospital Universitario Ramón y Cajal
腫瘍内科・胸部腫瘍医長

EGFR阻害薬への現在の評価

アファチニブを評価する国際共同第Ⅲb相試験

第二世代の不可逆的ErbBファミリー阻害薬であるアファチニブが、*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者へのファーストライン治療の標準薬になりうることが証明された。その根拠となったのは、LUX-Lung3および6の第Ⅲ相試験で見られた、プラチナダブレット療法に対する無増悪生存期間（PFS）と無増悪生存率（ORR）の顕著な改善である［1、2］。また、LUX-Lung7の第Ⅱb試験では、第一世代のEGFRチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）ゲフィチニブに比べて、アファチニブにPFS、ORR、アファチニブ、治療成功期間に有意な結果が見られた［3］。ヨーロッパ・イスラエル・オーストラリアで実施中の多施設共同非盲検試験の第Ⅲb相試験では、実臨床の環境で病勢が進行するまでアファチニブ40 mg/日を投与して評価をしている。個々の患者への忍容性を考慮して、30 mg/日または20 mg/日のどちらかに減量できるようになっている。また、症状のない脳転移患者も対象とした。

本会議で発表のあった中間解析結果の対象患者は合計で479人である［4］。脳転移のある患者が17%、まれな*EGFR*遺伝子変異（エクソン20挿入変異が最多）を検出した患者が18%、ECOGパフォーマンスステータスが1の患者が57%、同2の患者が8%という内訳になっている。78%の患者がアファチニブをファーストライン治療として投与され、18%がセカンドライン治療として投与された。つまり、この割合は実臨床の状況を反映していることになる。この中間解析では主要評価項目を安全性とし、有効性の評価項目をPFS、症状増悪までの期間（TTSP）、ORR、病勢コントロール率（DCR）とした。

全体的な成績は、LUX-Lung 3・6・7の各試験でのアファチニブの成績と一致している。アファチニブの安全性プロファイルは予想どおりでコントロール可能な内容だった。発現率が最高レベルだった有害事象（AE）は下痢と発疹で、

© Springer-Verlag

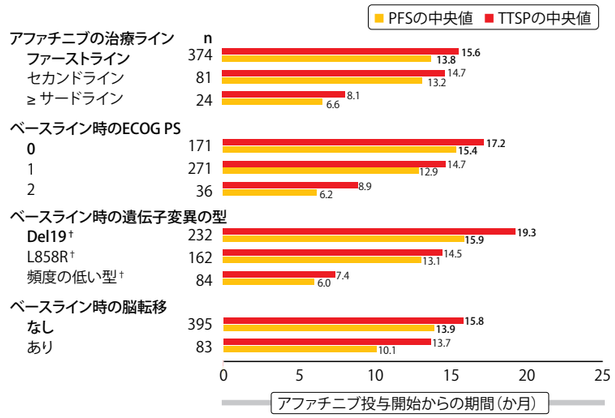
患者の54%に必要になった用量減量の主な原因となった。患者の8%がAEの発現により投与中止になったが、一番の原因は下痢だった。その他のAEが原因で投与中止になったのは1%未満だった。また、PFSの中央値が13.37か月、TTSPの中央値が14.91か月と、有効性の評価項目に期待できる結果が見られた。脳転移のある患者のPFSは10.1か月、TTSPは13.7か月と、この患者群へのアファチニブの作用も確認できた(**図1**)。

GIDEON試験:ドイツでの実臨床で得たエビデンス

前向き非介入試験のGIDEON試験では、ドイツの医療機関でアファチニブをファーストライン治療に日常的に使用して、有効性と忍容性を調べている。同試験では70歳以上の患者が高い割合を占めていたので、実臨床での高齢患者へのアファチニブ投与について調べる機会にもなった。主要評価項目を12か月時点のPFSとし、副次評価項目をPFS、全生存期間(OS)、ORR、DCRとした。全体で患者151人が治療を受け、そのうち67人(44%)が70歳以上だった。この67人のうちの22%に組み入れ時に脳転移があり、18%にまれな遺伝子変異があった。

同試験で初回の中間解析の対象となった高齢患者への成績に行った事後解析の結果を、Brücklらが報告している[5]。被験者全体の転帰に関する成績をも上回ったため、事後解析結果は高齢者へのアファチニブ投与を支持する内容になった。12か月時点のPFSは62%(被験者全体の同PFSは54.6%)になり、中央値は17.3か月(被験者全体の中央値は12.9か月)だった。ORRは78%、DCRは93%である(被験者全体のORRは73%、DCRは90%)。

70歳以上の患者へのアファチニブの安全性プロファイルについては、70歳未満の患者群のそれと同等である。70歳以上の患者に投与後に発現したグレード3以上の治療関連AEも70歳未満の患者に発現したものと似通っており、発現率が最も高かったのは下痢だった。 初回投与量が40 mgだったのが、70歳以上の患者では62%であったのに対して70歳未満の患者では83%と、高齢患者で初回投与量を減量する傾向が見られた。ただし、減量が必要な患者の割合は70歳以上でも未満でもあまり変わりはなかった(70歳以上は55%、70歳未満は58%)。



PFS:無増悪生存期間
TTSP:症状増悪までの期間

図1:実臨床でのアファチニブ投与群のPFSとTTSPを治療ライン、パフォーマンスステータス、遺伝子変異の型、脳転移の有無別に表示

ファーストライン治療にオシメルチニブを用いた場合の転帰

ファーストライン治療薬としての第三世代の不可逆的*EGFR* TKIのオシメルチニブを評価する、2つの用量拡大コホートを対象にしたAURA試験の第Ⅰ相試験では、局所進行性や転移性のEGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者のORRの上昇とPFSの延長が見られた[6]。継続して試験に参加する30人の患者コホートには、疾患が増悪するまで1日に80 mgまたは160 mgを投与した。この拡大コホートから得た有効性と安全性の最終データを、Yangらが本会議で報告した[7]。

80 mg投与群にはしっかりとした臨床活性とコントロール可能な忍容性が見られた。確認したORRは80 mg投与群が67%、160 mg投与群が87%だった。奏効期間の中央値は80 mg投与群が19.3か月、160 mg投与群が16.7か月、PFSの中央値は前者が22.1か月、後者が19.3か月となった。80 mg投与群に見られた安全性プロファイルは、これまでの報告とも一致している。用量減量が必要になるAEは全体の35%に発現し、80 mg投与群よりも160 mg投与群で多く発現した(160 mg投与群は53%、80 mg投与群 17%)。AEにより合計で12%の患者の投与を中止することになった。*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者へのファーストライン治療にオシメルチニブが使用できることを、最終データが証明したと治験担当医師らは結論づけた。80 mgが至適投与量であることを確認したため、これを推奨投与量とした。

EGFR TKI療法失敗後の4剤併用療法の効果

EGFR TKIを用いたファーストライン治療が失敗に終わると、その患者には残された選択肢が限られるため、ここに対応を急がなければならないアンメットニーズがある。可能性として考えられるのは、化学療法に血管新生阻害薬と免疫療法を併用する方法だろう。3群間ランダム化比較試験のIMpower150試験では、抗PD-L1抗体薬のアテゾリズマブ、カルボプラチン/パクリタキセル、抗VEGF抗体薬のベバシズマブの併用(B群)を、アテゾリズマブ+化学療法の併用(A群)と化学療法+ベバシズマブの併用(C群)と比較して評価している。同試験は非扁平上皮NSCLCがⅣ期もしくは再発・転移している患者集団全体(all-comer)(n=1,202)を対象にしているが、C群に対してB群のPFSとOSの両方に統計学的に有意な効果が見られた[8、9]。

承認を受けている分子標的治療薬1剤以上の使用後に疾患が進行したあるいは忍容性の問題が生じた、*EGFR*遺伝子変異陽性患者も、この試験の対象になっている(n=124)。そのうち45人がA群の、34人がB群の、45人がC群の治療を受けた。本会議ではReckらが、*EGFR*遺伝子変異陽性患者に見られた有効性の評価項目に行った探索解析結果を発表している[10]。アテゾリズマブ・カルボプラチン・パクリタキセル・ベバシズマブの4剤併用療法が、*EGFR*遺伝子変異陽性患者群の転帰を改善したことを、この探索解析が示している。C群に比べてB群でPFSが延長しており(B群は10.2か月、C群は6.9か月)、OSにも同様な傾向が認められた(OSの中央値はB群で判明せず、C群は18.7か月)。アテゾリズマブをベバシズマブと化学療法に追加した療法により、*EGFR*遺伝子変異陽性患者のすべてのサブグループでPFSとOSの両方が延長した。また、ORR(B群は71%、A群は36%、C群は42%、**図2**)そして奏効期間(B群は11.1か月、A群は5.6か月、C群は4.7か月)についても、B群の患者に最も大きな改善があった。それに対して、対照群のA群およびC群のPFSとOSには有意差がまったく見られなかった。

*EGFR*遺伝子変異陽性患者に見られた安全性プロファイルもITT解析集団のそれと同等で、免疫関連AEの発現に関しても同様だった。治療関連AEの発現に関しては、A群とC群よりもB群で若干多くなった。以上の結果に基づくと、*EGFR*遺伝子変異陽性の肺がん患者へのEGFR TKI療法が不成功に終わっても、アテゾリズマブ・ベバシズマブ・プラチナ製剤ベースの化学療法の併用療法が、新たな治療の選択肢になる可能性がある。

耐性獲得の機序

NSCLC治療に関しては、PD-L1はT細胞の機能を抑制するだけでなく、EGFR TKIへの耐性を獲得することにも関係している。PD-L1がEGFR TKI療法への初回耐性の獲得にどういった役割を果たしているかについて、Zhangらが調査した[11]。in-vitro試験およびマウスのゼノグラフトモデルを利用した研究を基に、研究者らはゲフィチニブへの初回耐性に PD-L1が関わっていることを突き止めた。in vivoではPD-L1の過剰発現により、ゲフィチニブへの感度が弱まった。*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者でのEGFR TKIへの初回耐性にはあらゆる面でPD-L1が関与している可能性があり、上皮間葉転換の発現が介在しているのかもしれない。PD-L1を標的にする免疫療法が、EGFR TKI療法への感度を元に戻して初回耐性を克服する戦略として期待できることを、このデータが示唆した。

アンロチニブは複数の複数の受容体標的型TKIの新薬であり、腫瘍の血管新生と成長の抑制効果を示している。EGFR TKIに耐性を示す進行NSCLC患者の一部は、アンロチニブ療法に反応する。Lianらは異なる種類の肺がん発症モデルとゼノグラフトモデルを用いて、この作用の発現機序を明らかにした[12]。FGFR1遺伝子は獲得耐性に関与しているが、アンロチニブはFGFRシグナル伝達経路を遮断することでがん細胞の増殖、アポトーシス、細胞周期を抑制することを発見している。以上のことから、薬剤耐性のある*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者にとって、FGFR1遺伝子は分子標的治療のターゲットになるかもしれない。

第三世代のTKIへの耐性

Fassunkeらは、第三世代のEGFR TKIに対する耐性獲得の機序について新しい知見を発表している[13]。第一世代や第二世代のEGFR TKIにT790M変異の耐性を獲得したため、第三世代のTKIの投与を受けた患者124人をサンプルとして、治療前後の状態を分析した。第三世代のTKIへの自然抵抗性や耐性獲得に関係している可能性のある別の遺伝子異常を、多くの患者から検出した。複数の遺伝子異常がサンプルの75%に見つかっている。最も多く発見したのは*TP53*遺伝子変異だが、第三世代のTKIへの影響はまったくなかった。

第三世代のEGFR TKIへの耐性を獲得したサンプルの*EGFR*遺伝子(T790M変異の喪失、C797S遺伝子変異など)とその他の遺伝子(*MET*遺伝子の増幅、KRAS遺伝子変異など)に変化が見られた。*MET*遺伝子の増幅と初回治療の失敗との間に強い相関性が見られたため、これが自然抵抗性の最大の要因と思われた。T790M変異の喪失および*MET*遺伝子の増幅が、第三世代のTKI療法後に最も多く検出した遺伝子変異である。第三世代のTKI療法後のEGFR遺伝子耐性変異で新たに見つかったのが、G724Sである。G724Sにより耐性を獲得したとしても、第二世代のEGFR TKIを使用することで克服できる可能性があると、著者らは述べている。 ■

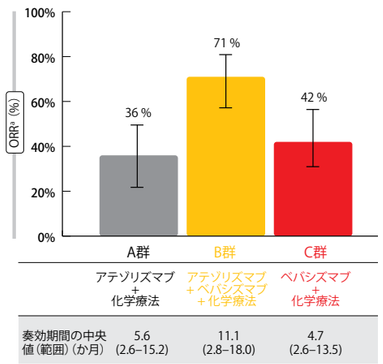


図2:A群とC群に比べてベバシズマブ・化学療法にアテゾリズマブを追加したB群で奏効率および奏効期間が2倍になった

参考文献:

1 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 2012; 31(27): 3327-3334
2 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(2): 213-222
3 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(5): 577-589
4 Passaro A et al., Afatinib in EGFR TKI-naïve patients with locally advanced/metastatic NSCLC harbouring EGFR mutations: an interim analysis of a phase IIIB trial. ELCC 2019, abstract 1150
5 Brückl WM et al., Elderly patients treated with afatinib in clinical practice – results from the prospective non-interventional study GIDEON. ELCC 2019, abstract 125P
6 Ramalingam SS et al., Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2018; 36(9): 841-849
7 Yang JCH et al., Osimertinib as first-line (1L) treatment for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): final efficacy and safety results from two phase I expansion cohorts. ELCC 2019, abstract 122P
8 Reck M et al., Primary PFS and safety analyses of a randomised phase III study of carboplatin + paclitaxel ± bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic NSCLC (IMpower150). ESMO 2017, LBA1_PR
9 https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2018-03-26.htm
10 Reck M et al., IMpower150: an exploratory analysis of efficacy outcomes in patients with EGFR mutations. ELCC 2019, abstract 1040
11 Zhang Y et al., PD-L1 confers primary resistance to EGFR TKI in EGFR mutant non-small cell lung cancer via inducing EMT phenotype. ELCC 2019, abstract 138P
12 Lian Z et al., Anlotinib can overcome acquired resistance to EGFR-TKIs via FGFR1 signaling in non-small cell lung cancer. ELCC 2019, abstract 129P
13 Fassunke J et al., New insights into acquired resistance mechanisms to third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in lung cancer. ELCC 2019, abstract 132P

免疫療法：デュルバルマブおよびペムブロリズマブの作用が分析により明らかに

PACIFIC試験：治療後に実施した免疫療法のOSへの影響

切除不能なⅢ期のNSCLC患者で、プラチナ製剤ベースの根治的放射線化学療法を受けた後に無増悪の状態が持続している患者にはデュルバルマブ療法を行うことが、国際共同第Ⅲ相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験であるPACIFIC試験で確立した。放射線化学療法の実施から6週間以内に、患者をデュルバルマブ10 mg/kgを隔週（Q2W）で最長12か月間投与する群（n=476）もしくは、プラセボを投与する群（n=237）にランダムに割り付けた。このときの主要評価項目はPFSとOSである。デュルバルマブが、PFSとOSにこれまでにない臨床的改善をもたらした。一次解析の時点では、デュルバルマブ群のOSの中央値はまだ判明していなかったが、プラセボ群のその中央値は28.7か月だった（HR：0.68、p=0.0025）［1、2］。両群の生存曲線は初期段階で分かれた状態がその後も続き、抗PD-L1抗体薬としての効果が長きにわたって持続したことがうかがえる。

同試験で治療後に行った免疫療法が、果たしてOSの改善に影響を及ぼしたのかという疑問をOuwensらが調査した［3］。治験薬の投与が中止になった後、デュルバルマブ群の8%、プラセボ群の22%の患者に免疫療法を行った。デュルバルマブ群の33%、プラセボ群の32%には、これ以外の抗がん剤を投与している。また、前者の59%、後者の46%には治験薬の投与中止後の治療は行わなかった。同試験で行った免疫療法のOSへの影響は、Rank-preserving structure failure timeモデル（RPSFT法）で補正した。

RPSFT法で補正したOSは、ITT解析のOSに関する結果と一致していた。両群の生存曲線の動きはほぼ同じで、HRの差異はわずか0.1しかなかった（RPSFT法とITT解析の両方でデュルバルマブ群は0.67、プラセボ群は0.68、**図1**）。同試験の成績に行ったこの探索的データ解析は、切除不能なⅢ期のNSCLC患者へのデュルバルマブの効果を示すデータを強固にする結果となった。

PROへのPD-L1発現率の影響

PACIFIC試験のITT解析対象集団の場合、プラセボ群に比べて、デュルバルマブ群で患者の症状、機能、全体的な健康状態/生活の質のいずれも悪化することはなかった［4］。本会議で発表のあった後ろ向き解析では、PD-L1が陽性・陰性の両グループへのデュルバルマブのベネフィットとリスクの理解を深めるため、PD-L1の発現が患者報告アウトカム（PRO）にどのように影響しているのかを調査している［5］。EORTC QLQ-C30とQLQ-LC13の両調査票を用いて、PRO（症状、機能、全体的な健康状態/生活の質）を評価した。スコアに10点の変化があれば、PROに臨床的に意義のある差異ありとした。無作為割り付けした患者713人のうち451人（63%）のPD-L1の発現率を確認した。このうちPD-L1の発現率が1%以上あったのは303人（67.2%）になり、PD-L1が陰性と判定されたのは148人（32.8%）となった。残る262人（37%）のPD-L1の発現率は不明である。

ITT解析対象集団と同様に、PD-L1の発現率が不明な患者も含めて陽性・陰性の両グループのPROはベースライン時から変化がなく、デュルバルマブ群とプラセボ群との間に臨床的に意義のある差異は認められなかった。PD-L1陽性・陰性の両グループに見られた結果がITT解析対象集団のそれと一致していたことから、PD-L1の発現は症状、機能、全体的な健康状態/生活の質に影響を与えないと思われる。このデータは、放射線化学療法後のデュルバルマブ投与を標準治療にすることのさらなる裏付けになったと、著者らは結論づけた。

MYSTIC試験：補正後の奏効期間

ランダム化非盲検国際多施設共同試験の第Ⅲ相MYSTIC試験では、PD-L1の発現率を問わずに転移性NSCLC患者を対象にして、デュルバルマブによるファーストライン治療（n=374）、デュルバルマブ+トレメリムマブの併用療法（n=372）、プラチナ製剤ベースの化学療法（n=372）を評価している。PD-L1の発現率が25%以上の患者のPFS（併用療法群と化学療法群と比較）およびOS（デュルバルマブ群と化学療法群の比較、併用療法群と化学療法群の比較）を主要評価項目とした。複数の解析を行ったためデュルバルマブ群のOSと化学療法群のOSとの差が統計学的有意性の生じるレベルに達しなかったが、HRが0.76（デュルバルマブ群は16.3か月、化学療法群は12.9か月、p=0.036）と臨床的に意義のある差異は認めた［6］。2年後に生存していた患者の割合は前者が38.3%、後者が22.7%である。また、化学療法群のOSに比べても併用療法群のOSに統計学的有意性のあるベネフィットはなかったものの（併用療法群は11.9か月、化学療法群は12.9か月、HR：0.85）、2年後の奏効率は併用療法群で高くなった（前者は35.4%、後者は22.7%）。

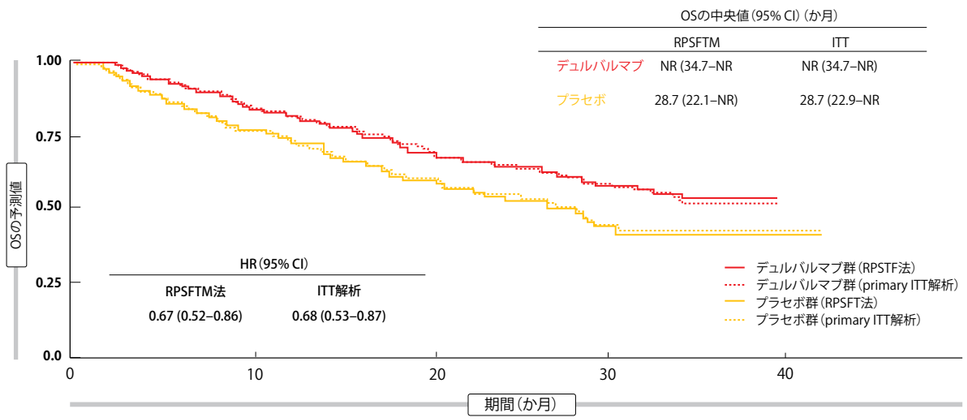


図1：PACIFIC試験で他の療法を行った後の免疫療法の影響を補正した生存曲線。デュルバルマブ群とプラセボ群の全生存期間をITT解析とRPSFT法別に描出した曲線に同様な傾向が見て取れる

同試験に参加したPD-L1の発現率が25%以上の患者を対象に、デュルバルマブの投与後に行った免疫療法によるOSへの影響と、化学療法後に行った免疫療法によるOSへの影響とを、Reinmuthらが調査した［7］。それぞれの療法後に免疫療法を行ったのは、デュルバルマブ群が14%、化学療法群が67%である。対象者数の偏りを補正するために2段階モデルを用いたところ、HRが0.66（OSの中央値はデュルバルマブ群が16.2か月、化学療法群が11.5か月、p=0.002）と、OSへのデュルバルマブのメリットが化学療法のそれを上回ったことが、一次解析結果以上に明らかになったことを見いだした。

以上のことを受けて、化学療法群で免疫療法を受けた患者が多かったため、一次解析で得たOSのデータに交絡が生じた可能性を、探索的データ解析が示唆した。

患者の特性ごとの転帰

本会議ではMYSTIC試験に関するもう1つの解析で、臨床的に関連のある患者のサブグループ（性別、年齢、腫瘍細胞に発現するPD-L1が25%以上か25%未満か、病理組織学的所見、喫煙歴、人種、ECOGパフォーマンスステータス）ごとの治療効果に関するものがあった［8］。PD-L1の発現率が25%以上の患者もOSの解析対象としたが、どのサブグループでも化学療法群に対してデュルバルマブ群のHRに一貫して良好な傾向が見られた。なお、一次解析でも同様なことが見られている。デュルバルマブ+トレメリムマブの併用療法群のHRに関しては、いずれのサブグループでも化学療法群のHRより若干劣った。発現率が25%以上の患者には制約があり、該当者も少なかったため、PD-L1の発現率別のデータの解釈には限界があった。よってさらなる調査が必要である。

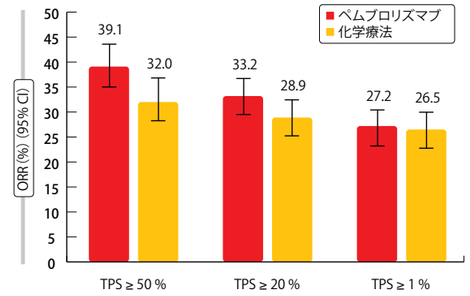


図2：KEYNOTE-042試験で見られたPD-L1発現率別の奏効率

高グレードの治療関連AEを中心に評価した安全性解析からは、デュルバルマブ群やデュルバルマブ+トレメリムマブの併用療法群よりも化学療法群でこのAEの発現率が高くなっていることがわかった。AEによる投与中止については、デュルバルマブ群と化学療法群よりもデュルバルマブ+トレメリムマブの併用療法群でわずかに多くなった。すべてのグレードの免疫関連AEは、デュルバルマブ群に比べてデュルバルマブ+トレメリムマブの併用療法群の発現率が高くなっていた（併用群は28.3%、単独群は13.6%）。デュルバルマブ単独療法およびデュルバルマブ+トレメリムマブの併用療法群の安全性プロファイルはコントロール可能な内容で、これまでの結果とも一致していると著者らは述べている。

KEYNOTE-042試験の最終解析

PD-L1の発現を認める局所進行NSCLC患者を対象に、ペムブロリズマブとプラチナ製剤ベースの化学療法とを比較したKEYNOTE-042試験の最終解析結果をMokらが報告した。患者637人をどちらかの群に割り付けた。一次解析によると、ペムブロリズマブ200 mgの3週間間隔投与を最大で35コース行った場合のOSに、カルボプラチン+パクリタキセルもしくはカルボプラチン+ペメトレキセドを最大で6コース行ったとき以上の改善が、すべてのPD-L1の発現率のカットポイント（tumor proportion score［TPS］が50%以上、20%以上、1%以上）で認められた［10］。

追加の6か月の追跡調査期間を終えた後でも、PD-L1の発現率にかかわらず、化学療法群に比べてペムブロリズマブ群のOSに統計学的有意性のある改善が続いていた。OSの中央値を50%以上（ペムブロリズマブ群は20.0か月、化学療法群は12.2か月、HR：0.70）、20%以上（前者は18.0か月、後者は13.0か月、HR：0.77）、1%以上（前者は16.4か月、後者は12.1か月、HR：0.82）のTPS別に見ても、ペムブロリズマブ群で長くなっていた。ただ、TPSが1～49%の患者に行った解析に統計学的有意性のあるOSの改善は認められず（前者は13.4か月、後者は12.1か月、HR：0.91）、PD-L1の発現率が最も高いサブグループのデータがペムブロリズマブのOSへの効果を高く見せたのかもしれない。

いずれのTPSのサブグループにも、ペムブロリズマブ群に化学療法群以上のPFSの改善は見られなかった。奏効率に関しては、TPSの高いサブグループにペムブロリズマブによると思われる効果のあったことが、最終解析データからうかがえた（**図2**）。奏効期間については、すべてのTPSのサブグループで化学療法群以上にペムブロリズマブ群に延長を認めた。つまり、患者に治療効果が現れると、PD-L1の発現率を問わず、その効果がおよそ20か月間持続することが期待できる。なお、安全性に警鐘を鳴らすような新たな所見はなかった。この最終解析データが、ペムブロリズマブによるファーストライン治療がPD-L1を検出しているNSCLC患者に有効であるということを裏付けた。

KEYNOTE試験での高齢患者に関する統合データ

臨床試験では一般的に75歳以上の患者の参加が限られていることから、Nosaki

らはKEYNOTE-010、KEYNOTE-024、KEYNOTE-042の3試験に参加した高齢患者へのペムブロリズマブの有効性および安全性のプール解析を行った[11]。KEYNOTE-010試験では、治療経験のある進行NSCLC患者にペムブロリズマブを2 mg/kgまたは10 mg/kgを3週間間隔で投与して、ドセタキセルと比較評価している[12]。一方、KEYNOTE-024[13]とKEYNOTE-042[10]の両試験では、ペムブロリズマブ200 mgをファーストライン治療として3週間間隔投与し、プラチナ製剤ベースの化学療法と比較評価している。KEYNOTE-024試験ではTPSが50%以上、KEYNOTE-042試験では同じく1%以上を条件にしている。この3試験全体で75歳以上の患者149人がペムブロリズマブ群に、115人が化学療法群に割り付けられた。両群の年齢の中央値は77歳である。75歳未満の患者については、1,332人がペムブロリズマブ群に、1,016人が化学療法群に割り付けられている。

75歳以上の患者のOSを治療の経験がない患者と経験のある両患者で見てみると、化学療法群に比べてペムブロリズマブ群のOSに臨床的に意義のある改善を認めた。TPSが1%以上と50%以上の各患者群に見られたOSへのベネフィットは、他の3試験に参加した75歳未満の患者も含めた患者群に見られたベネフィットと一致していた。TPSが1%以上の患者群の場合、75歳以上とそれ未満の患者の死亡リスクがペムブロリズマブ療法によって24%低下した(HR:0.76)。TPSが50%以上の患者群の場合は、75歳以上の患者のHRは0.40、75歳未満の患者のHRは0.67となった。治療経験がなく、PD-L1の発現率が最高レベル(TPSが50%以上)の患者に関するデータを解析したところ、75歳以上の患者のHRが0.41、75歳未満の患者のHRが0.71と、75歳以上の患者により高い改善が見られた。

ペムブロリズマブの安全性プロファイルは患者の年齢にかかわらず、他の療法のそれと同等かつ良好だった。75歳以上のペムブロリズマブ群の患者を見てもAEの発現率は上昇せず、免疫関連AEと急性輸液反応の大半はグレード1または2だった。この患者群にグレード5の免疫関連AEは発生していない。ペムブロリズマブ群の治療期間の中央値は、75歳未満の患者群よりも75歳以上の患者群で長くなっていた(75歳以上は5.6か月、75歳未満は4.3か月)。■

参考文献:

1 Antonia SJ et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377(20): 1919-1929
2 Antonia SJ et al., Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med 2018; 379(24): 2342-2350
3 Ouwens M et al., Impact of subsequent post-discontinuation immunotherapy on overall survival in patients with unresectable, stage III NSCLC from PACIFIC. ELCC 2019, abstract 830
4 Hui R et al., Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiation in locally advanced, unresectable NSCLC: data from PACIFIC. WCLC 2018, abstract PL02.02
5 Garassino MC et al., Patient-reported outcomes with durvalumab by PD-L1 expression in unresectable, stage III NSCLC (PACIFIC). ELCC 2019, abstract LBA2
6 Rizvi N et al., Durvalumab with or without tremelimumab vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small cell lung cancer: MYSTIC. ESMO I-O 2018, abstract LBA6
7 Reinmuth N et al., Effect of post-study immunotherapy on overall survival outcome in patients with metastatic NSCLC treated with first-line durvalumab vs chemotherapy in the phase 3 MYSTIC study. ELCC 2019, abstract LBA4
8 Cho CB et al., Efficacy and safety of first-line durvalumab ± tremelimumab vs platinum-based chemotherapy based on clinical characteristics in patients with metastatic NSCLC: results from MYSTIC. ELCC 2019, abstract LBA3
9 Mok TS et al., Final analysis of the phase 3 KEYNOTE-042 study: pembrolizumab vs. platinum-based chemotherapy as first-line therapy for patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic NSCLC. ELCC 2019, abstract 1020
10 Mok TSK et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019 Apr 4 pii: S0140-6736(18)32409-7.
11 Nosaki K et al., Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1 positive advanced NSCLC: pooled analysis from KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042. ELCC 2019, abstract 1030_PR
12 Herbst RS et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10027): 1540-1550
13 Reck M et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. New Engl J Med 2016; 375: 1823-1833

NTRK、*ROS1*、*ALK*の融合遺伝子陽性肺がんへの良好な成績が判明

TRK阻害薬のラトロレクチニブ

神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体(*NTRK*)融合遺伝子は、乳児型線維肉腫のようなまれながんだけではなく、悪性黒色腫や大腸がん、肺がんといった一般的ながんも含め、多種多様ながんに発現している[1]。肺がんでの発現率は0.2～3.3%と推測されている[1、2]。非常に選択性の高い、中枢神経系活性型の経口TRK阻害薬のラロトレクチニブは、成人および小児の*NTRK*融合遺伝子陽性の固形がんに対する治療薬として米食品医薬品局がすでに承認している。進行性の固形がん患者を対象にした第Ⅰ相試験および第Ⅱ相バスケット試験で、ラロトレクチニブの投与を受けた*TRK*融合遺伝子陽性肺がん患者11人の統合データを、Drilonらが発表した[3]。このうちの5人がこれまでに1種類または2種類の全身療法を受けており、別の5人は3種類以上の療法を受けていた。治療内容はラロトレクチニブ100 mgを1日2回に連日投与することである。

*TRK*融合遺伝子陽性進行肺がんへのラロトレクチニブの有効性が、確かに解析結果から示された。7人の患者(71%)に奏効し、1人が完全奏効(CR)、4人が部分奏効(PR)と判定され、2人は安定(SD)と判定された。なお、進行と判定された患者はいなかった。解析を行った時点では、また奏効期間の中央値は判明していなかった。また、ラロトレクチニブは頭蓋内病変にも効果を示した。部分奏効の判定を受けた女性患者の1人は、脳に複数あった病変が完全奏効に近い状態になった。

肺がん以外の患者も含めた患者全体で、ラロトレクチニブの忍容性の高さが見られた。疲労、めまい、悪心が、発現率が最高レベルだったAEで、大半のAEのグレードは低かった。対象患者全員のうち用量の減量が必要になったのは9%以下で、投与中止になった患者は1%未満にとどまった。NSCLS患者には*TRK*融合遺伝子を調べる遺伝子検査を日常的に行うことの妥当性を、統合データが証明した。

表1
ベースライン時に脳転移のあった*NTRK*融合遺伝子陽性患者に投与した、エントレクチニブの頭蓋内奏効率(n=6)

BICRによる頭蓋内奏効率、n(%)	4(66.7)
完全奏効、n(%)	2(33.3)
部分奏効、n(%)	2(33.3)
安定、n(%)	1(16.7)
評価不能	1(16.7)

BICR:独立評価委員会の盲検下での判定

エヌトレクチニブによる臨床的に意義のある改善

極めて選択性の高い、中枢神経系活性型のもう1つの経口TRK阻害薬、エヌトレクチニブは、ROS1融合遺伝子そしてALK融合遺伝子もターゲットにしている。ALKA-372-001、STARTRK-1、STARTRK-2の3試験で対象になった、*NTRK*融合遺伝子陽性固形がんで、TRK阻害薬を使ったことのない成人患者の統合解析結果をPaz-Aresらが報告した[4]。ALKA-372-001とSTARTRK-1の両試験は第Ⅰ相用量漸増試験であるため、国際共同試験のSTARTRK-2の第Ⅱ相試験でエヌトレクチニブの600 mg/日投与を評価している。この3試験に参加した*NTRK*融合遺伝子陽性のさまざまな固形がん患者54人のうち、肺がん患者は10人である。試験組み入れの段階で、この10人のうち6人に脳転移を認めた。6人のうち3人が1治療ラインの全身療法を受け、残る3人は2治療ライン以上を受けていた。

エヌトレクチニブにより全身および頭蓋内に、臨床的に意義のある、しっかりとした改善が認められた。独立評価委員会の盲検下(BIRC)での判定によると、*NTRK*融合遺伝子陽性固形がんの患者全体のORRは57.4%だった。NSCLC患者に限定するとORRは70.0%になり、奏効期間の中央値はまだ判明していなかった。患者1人がCR、6人がPR、1人がSDと判定され、PFSの中央値は14.9か月だった。ベースライン時に脳転移のあった患者の解析データによると頭蓋内奏効率は66.7%で、患者2人がCRの判定を受けた(**表1**)

AEのグレードは主に1または2で、忍容性も高かった。最も発現率の高かったAEは味覚異常で47.1%に達し、次いで便秘、披露、下痢となった。ほとんどのAEは休薬も用量減量もせずにコントロールすることができ、投与中止に至ったのは4.4%のみだった。

*ROS1*融合遺伝子陽性がんへのエヌトレクチニブの作用

*ROS1*融合遺伝子陽性肺がんには、ALK/ROS1/MET阻害薬であるクリゾチニブが標準治療として確立している。クリゾチニブを投与した*ROS1*融合遺伝子陽性NSCLC患者に初めて進行が見られる部位として最も多いのがCNSであることから、ここにアンメットニーズが生じている[5]。そのため、CNSに有効性を示すROS1阻害薬をファーストライン治療に用いることが望ましい。エヌトレクチニブはクリゾチニブに比べて、ROS1阻害作用の高いことが前臨床試験で示されている[6]。原発性脳腫瘍やCNSへの二次性転移を含めた複数の腫瘍の組織型に、エヌトレクチニブは臨床活性を表している[7]。

エヌトレクチニブについて評価するALKA-372-001、STARTRK-1、STARTRK-2の3試験には、ROS1阻害薬による治療を受けたことのない*ROS1*融合遺伝子陽性NSCLC患者が53人参加した。このうち23人にはベースライン時にCNS病変が認められている。53人に関する統合解析からは、全身と頭蓋内へのエヌトレクチニブの臨床的に意義のある確かな有効性が示されている[8]。全身への効果とベースライン時に脳転移の有無とは関係していない。CNS病変のある患者の奏効率は73.9%、ない患者の奏効率は80%だった。奏効期間の中央値は前者が12.6か月、後者が24.6か月、PFSの中央値は前者が13.6か月、後者が26.3か月だった。CNS病変のない患者のうち3人がCRと判定された。独立評価委員会による頭蓋内病変への有効性の評価については、ベースライン時に脳転移を認めた20人のうちの55%に奏効しており、CRの判定を受けたのは20%、PRの判定を受けたのは35%だった。頭蓋内奏効期間の中央値は12.9か月になった。なお、OSの中央値はまだ判明していない。

安全性解析対象集団になったエヌトレクチニブの投与を受けた患者134人全員が、チロシンキナーゼ阻害薬による治療が未経験というわけではない。*ROS1*融合遺伝子陽性患者へのエヌトレクチニブの忍容性は良好で、休薬や用量減量することですんなりと回復する低グレードのAEが大半を占めた。治療関連AEで非常に多く見られたのは味覚異常、めまい、便秘だった。AEにより投与中止となったのはわずか4.5%である。

PROFILE 1001試験:OSの新たなベンチマーク

PROFILE 1001試験で対象になった、*ROS1*遺伝子再構成陽性NSCLCの拡大コホートへのクリゾチニブの効果に関する最新結果を、Shawらが本会議で発表した[9]。追跡期間の中央値である16か月目を過ぎてから公表されたPROFILE 1001試験の一次解析からは、顕著な抗腫瘍作用が示された[10]。クリゾチニブ250 mgの1日2回投与によりORRは72%、奏効期間の中央値は17.6か月、PFSの中央値は19.2か月に達した。この時点ではOSの中央値はまだ判明していなかった。このデータを基に、多くの国で*ROS1*遺伝子再構成陽性の進行NSCLCを適応症に承認を受けた。

OSの追跡期間の中央値62.2か月を過ぎた時点の、合計で53人になる拡大コホートのOSの中央値は51.4か月となった。この53人の大部分は進行NSCLCの治療薬をこれまでに1種類以上は投与されている。1年後のOSは79%、4年後のOSは51%になった。**ROS1**遺伝子が融合する別の遺伝子ごとに生存率や生存期間が変化することはなかったものの、融合した遺伝子ごとの患者数が少なかったため、さらなる調査が求められる。最新のORRは一次解析結果と一致しており、最新のPFSも同様だった

表2
ROS1遺伝子再構成陽性NSCLC患者へのクリゾチニブの抗腫瘍作用の最新データ

	最新データ（n=53）	一次解析データ（n=50）
最良総合効果、n（%）		
完全奏効	6（11.3）	3（6）
部分奏効	32（60.4）	33（66）
安定	10（18.9）	9（18）
進行	3（5.7）	3（6）
評価不能	2（3.8）	2（4）
奏効率、%	71.7	72
95 % CI	57.7～83.2	58～84
無増悪生存期間の中央値（か月）	19.3	19.2
95 % CI	15.2～39.1	14.4～未達
奏効までの期間（週間）	7.9	7.9
範囲	4.3～103.6	4.3～32.0
奏効期間の中央値（か月）	24.7	17.6
95 % CI	15.2～45.3	14.5～未達

（**表2**）。しかし、最新の奏効期間の中央値は24.7か月となっており、一次解析の中央値を上回っている。一次解析時よりもCRの判定を受けた患者の割合が大幅に増えたが、おそらく長期間の投与がその理由なのだろう。クリゾチニブを長期間投与しても安全性の問題は生じず、投与中止が必要になるような治療関連AEが起きた患者はいなかった。

*ROS1*遺伝子再構成陽性の進行NSCLC患者のOSの新たなベンチマークが、今回の解析結果から明らかになったと著者らは語った。生存率が大幅に改善したことを考えると、この種類のがんは慢性疾患と見なせる数少ないがんの1つなのかもしれない。この遺伝子変異がある肺がん患者にはクリゾチニブを用いる治療を続けられることも、今回のデータで裏付けられた。

ALTA-1L試験の初回中間解析結果

第Ⅲ相ランダム化比較ALTA-1L試験では、*ALK*融合遺伝子陽性の進行NSCLCで、ALK阻害薬の使用経験がない患者を対象に、次世代のALK/ROS1阻害薬ブリガチニブを第一世代のTKIクリゾチニブと比較している。同試験には進行NSCLCに1治療ラインの全身療法を受けたことのある患者も組み入れている。7日間の導入期間はブリガチニブを90 mg/日投与し、その後は180 mg/日を投与した（n=137）。対照群の患者138人にはクリゾチニブ250 mgを1日2回投与している。Califanoらが、本会議で1回目の中間解析結果を発表した[11]。

主要評価項目であるPFSを独立評価委員会が盲検下（BIRC）で評価したところ、ブリガチニブ群に大幅な延長が見られた（ブリガチニブ群は判明せず、クリゾチニブ群は9.8か月、HR：0.49、p=0.0007）。1年後に増悪が認められなかったのはブリガチニブ群で67%、クリゾチニブ群で43%だった。サブグループ解析でも、すべてのサブグループでブリガチニブ群のPFSに同様の改善があることが示された。ORRについては、ブリガチニブ群がクリゾチニブ群の数値を上回り（前者は71%、後者は60%）、奏効期間の中央値は前者でまだ判明していないが、後者は11.1か月だった。

ベースライン時に測定可能な脳転移巣のあった患者で頭蓋内奏効を認めたのは、前者は78%、後者は29%である（OR：10.42、p=0.0028）。ベースライン時に測定可能かどうかは問わず脳転移巣のあった患者で頭蓋内奏効を認めたのは、前者は67%、後者は17%だった（OR：13.00、p<0.0001）。ブリガチニブ群の患者は全員に測定可能なCNS病変の縮小を認めたが、クリゾチニブ群の患者にはこれが認められなかった（**図**）。ITT解析対象集団（HR：0.42、p=0.0006）にも、測定可能かどうかは問わずベースライン時に脳転移のあった患者にも、頭蓋内病変のPFSに同様の改善が認められた（ブリガチニブ群は判明せず、クリゾチニブ群は5.6か月、HR：0.27、p<0.0001）。ベースライン時に脳転移のなかった患者の、頭蓋内病変のPFSは、まだ明らかになっていない。

CNS病変の増悪が有意に遅延

全身性病変の増悪がない状態でCNS病変が初めて増悪するまでの期間と（CNS病変の増悪の原因別HR：0.30、p<0.001）、CNS病変の増悪がない状態で全身性病変が初めて増悪するまでの期間（全身性病変の増悪の原因別HR：0.51、p<0.017）の競合リスクに関する解析結果によると、ブリガチニブ群に統計学的に有意な改善が見られた。つまり、クリゾチニブよりもブリガチニブが、CNSと全身の両病変の増悪を著しく遅らせたということになる。

クリゾチニブ群で発現頻度の高かったAEは主に消化器症状、高トランスアミナーゼ血症、徐脈、浮腫、視覚障害だったが、ブリガチニブ群では症状を伴わないCPK、リパーゼ、アミラーゼの上昇が主だった。試験実施計画書が定めた用量減量の原因は大半が検査値の異常だった。なお、膵炎はどちらの群にも認められていない。投与開始から2週間以内という早い段階で間質性肺炎/肺炎を発症するのは、ALK TKIの中でもブリガチニブの特徴のようだが、これ以降の臨床試験での発症率に比べると発症はまれで、3%の低さだった[12]。ブリガチニブは*ALK*融合遺伝子陽性NSCLCへのファーストライン治療として期待が持てることを、以上のデータが示した。

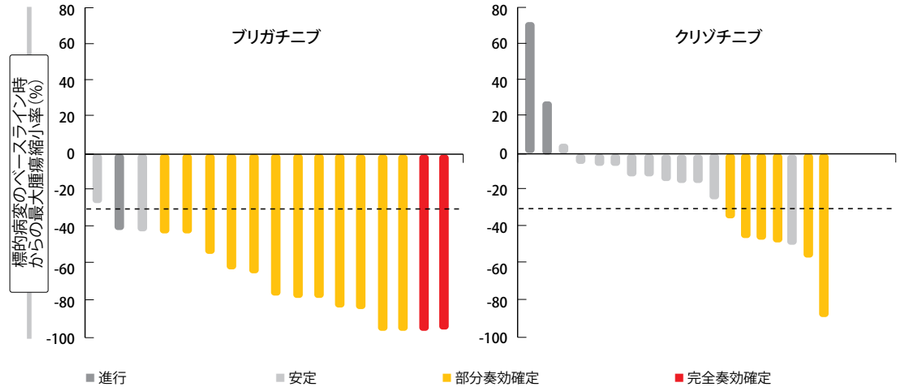
ブリガチニブの投与期間

2016年6月から世界的に始まったブリガチニブのアクセス強化プログラム（Expanded Access Program、EAP）には、試せる治療法がなくなったあるいは治験に参加できない、*ALK*融合遺伝子陽性の局所進行NSCLC患者または転移性NSCLC患者が参加した。2016年6月から2018年11月までの間に、西ヨーロッパ、アジア太平洋地域、南アフリカの21か国の患者604人がEAPに組み入れられ、すべての治療ラインでブリガチニブの投与を受けた。

本会議で報告のあった患者転帰の解析結果は、*ALK*遺伝子再構成のあるNSCLC患者へのブリガチニブの実際の有効性の評価が目的だった[13]。EAPでは臨床転帰の評価項目を設定していないので、TKIに関してはPFSと非常に相関性の高い治療開始から中止までの期間を、忍容性と治療の有効性の代替評価項目にした。

解析対象になった患者には、1剤以上のALK TKIに耐性あるいは忍容性の問題がある。大部分の患者（67.2%）にブリガチニブをサードライン以降の治療で投与した。ブリガチニブの前に投与することの多かったALK TKIは、セリチニブ、クリゾチニブ、アレクチニブだった。異なる製剤を使用しているにもかかわらず、投与中止までの期間の中央値はすべての治療ラインでほぼ1年（10.95か月）となった。6か月間継続して使用している確率は67.1%、12か月間では48.6%だった。ALK TKIの製剤ごとに解析すると、アレクチニブの後（n=111、ブリガチニブの投与中止までの期間の中央値は8.72か月）とセリチニブの後（n=249、ブリガチニブの投与中止までの期間の中央値は10.33か月）にブリガチニブの継続使用が見られた。ロルラチニブの後にもブリガチニブを継続的に使用していて、ブリガチニブの投与中止までの期間の中央値は7.5か月だった。先に試したALK TKIが多いほど、ブリガチニブを続けて使用する確率も、ブリガチニブの投与中止までの期間の中央値も減少した。

投与中止になった患者は合計で260人だが、AEが原因で投与中止になったとの報告があったのはわずか4人（0.7%）である。ブリガチニブの投与を中止した主な理由は治療効果の低さだった（9.6%）。すでに試しているALK阻害薬の種類にかかわらず、実臨床で見られたブリガチニブを用いた治療期間をもとにするとこの製剤には期待が持て、安全性プロファイルもコントロール可能なことが示された。 ■



図：ALTA-1L試験：測定可能な脳病変のある患者の頭蓋内奏効率

参考文献：

1 Vaishnavi A et al., TRKing down an oncogene in a new era of targeted therapy. Cancer Discov 2015; 5(1): 25-34
2 Stransky N et al., The landscape of kinase fusions in cancer. Nat Commun 2014; 5: 4846
3 Drilon A et al., Activity of larotrectinib in TRK fusion lung cancer. ELCC 2019, abstract 1110
4 Paz-Ares L et al., Entrectinib in *NTRK* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): integrated analysis of patients enrolled in STARTRK-2, STARTRK-1 and ALK-372-001. ELCC 2019, abstract 1130
5 Patil T et al., The incidence of brain metastases in stage IV ROS1-rearranged non-small cell lung cancer and rate of central nervous system progression on crizotinib. J Thorac Oncol 2018; 13(11): 1717-1726
6 Ardini E et al., Entrectinib, a Pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor with activity in multiple molecularly defined cancer indications. Mol Cancer Ther 2016; 15(4): 628-639
7 Drilon A et al., Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov 2017; 7(4): 400-409
8 Barlesi F et al., Entrectinib in locally advanced or metastatic *ROS1* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. ELCC 2019, abstract 1090
9 Shaw AT et al., Crizotinib in advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): overall survival (OS) and updated safety from PROFILE 1001. ELCC 2019, abstract 1070
10 Shaw AT et al., Crizotinib in *ROS1*-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014; 371(21): 1963-1971
11 Califano R et al., Brigatinib vs crizotinib in the phase 3 ALTA-1L trial, ELCC 2019, abstract 1060
12 Kim DW et al., Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2017; 35(22): 2490-2498
13 Lin HM et al., Treatment duration of brigatinib in patients enrolled in the international Expanded Access Program (EAP). ELCC 2019, abstract 1080

インタビュー：Nir Peled, MD PhD, The Legacy Heritage Oncology Center & Dr. Larry Norton Institute, Soroka Medical Center & Ben-Gurion University（イスラエル・ベエルシェバ）

肺がん検診の精度を高める

将来的にはどのバイオマーカーが、肺がんの早期発見に寄与するとお思いになりますか？
一次予防ということではまず禁煙が目標ですが、患者さんが喫煙者や元喫煙者ということであれば、できる限り早期発見に努める必要があります。肺がんの早期発見に役立つということが現在分かっているのは低線量CTですが、この検査の特異度はもとより感度も改善させるために、分子バイオマーカーを加えることを目標にしています。体の部位ごとに幅広いタイプの有望なバイオマーカーがあります。マイクロRNAや血中循環腫瘍DNA、血中タンパク質のプロファ

イリングや呼気バイオマーカーといった、すべてのタイプのバイオマーカーを網羅したレビューを最近発表しました[1]。患者さんがデバイスに向かって息を吐き出したり、あるいは電話の受話器に向かってそうしたりするだけで、化学反応により呼気中の揮発性有機化合物を検出できる、というものです。これは、がんの可能性があるのですぐに検査を受ける方がいいと、患者さんに気づいてもらうためのアラームになります。

しかし、現時点ではタンパク質や循環DNAのような腫瘍バイオマーカーの組み合わせなど、ほぼ血液中のバイオマーカーだけで検出する方法があります。腫瘍DNAと血中タンパク質を組み合わせたバイオマーカーに、非常に高い感度のあることが示されたばかりで、肺がん検診の精度を高めるための一助になっています[2]。

貧困国では肺がんの早期発見をどのように行うのですか?

低線量CTによる肺がんの早期発見には効率の良さだけではなく、医療費を抑制するメリットがあります。肺がんをかなり早い段階で発見すれば、進行がんの治療にかかる費用が必要になりません。免疫療法とそれに伴う費用の高さは低線量CT肺がん検診の費用の比ではないので、基本的には貧困国では富裕国以上に検診に力を入れるべきだと思っています。



© 著者所有

Nir Peled, MD PhD, The Legacy Heritage Oncology Center & Dr. Larry Norton Institute, Soroka Medical Center & Ben-Gurion University (イスラエル・ベエルシェバ)

肺がん患者を1人見つけるために必要になる検診の数を減らすという点で、まだ改善の余地が残っています。検査前確率を高めるなら、まず年齢に着目します。年間30箱を吸う患者さんの場合、今のところ55歳から肺がん検診を受けるよう勧めています。この対象年齢の下限を、とりわけ貧困国で60歳に上げると、医療費を削減できるかもしれません。肺がんとの診断を受ける平均年齢が67歳なので、検診の対象年齢の下限は60歳が限界だと個人的に思っています。したがって、本当に必要な人への検診の機会を増やすのであれば、貧困国では対象年齢の下限を60歳にするのがいいでしょう。 ■

参考文献:

1 Seijo LM et al., Biomarkers in lung cancer screening: achievements, promises, and challenges. J Thorac Oncol 2019; 14(3): 343-357
2 Cohen JD et al., Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science 2018; 359(6378): 926-930

進展型小細胞肺がん:免疫療法の効果のシグナル

CheckMate 451試験:維持療法としての免疫療法

小細胞肺がん(SCLC)患者の大部分は進展型の段階で(ED-SCLC)診断を受けている。通常はファーストライン治療のプラチナ製剤ベースの化学療法に良く反応するが、その効果はしっかりとしておらず、予後も良好とはいえない[1、2]。NCCNガイドラインはセカンドライン以降の治療に、治験への参加、パフォーマンスステータスと無再発生存期間にもよるが全身療法、緩和療法を推奨している[1]。

今のところファーストライン治療の化学療法の効果を持続させるような維持療法はない。CheckMate 451試験は、そういった状況下での免疫療法を評価するようデザインした臨床試験である[3]。ファーストライン治療の化学療法を4コース受けた後、CR、PR、SDのいずれかの判定を受けてその状態が続いている ED-SCLC患者834人が、ニボルマブ+イピリムマブ併用群(n=279)、ニボルマブ240 mg隔週1回投与群(n=280)、プラセボ群(n=275)のいずれかにランダムに割り付けられた。併用群の患者には、ニボルマブの体重換算用量(1 mg/kg)をイピリムマブ3 mg/kgと共に、3週間間隔で最大で4回投与し、その後はニボルマブ240 mgを隔週1回投与した。病勢が進行するまで、または許容できない有害事象が最長で2年続いた時点で投与を中止した。

同試験ではプラセボ群に比べて、併用群に主要評価項目のOSに統計学的に有意な改善が見られなかった(OSの中央値は併用群で9.2か月、プラセボ群で9.6か月、HR:0.92)。12か月後に行ったランドマーク解析にも同じことが見られた(前者は41%、後者は40%)。

短期の無治療期間後に行う免疫療法の効果

同試験では解析を行う順序が決まっていたため、他の評価項目には統計学的有意性を調べるための解析はせず、説明目的でのみ解析した。ニボルマブ単独群とプラセボ群の組み合わせで比較すると、患者全員の間にOSの有意差は認められなかった(単独群は10.4か月、プラセボ群は9.6か月、HR:0.84)。しかし、ファーストライン治療の化学療法の最終から5週間以内に免疫療法を始めた患者には、プラセボに比べて統計学的に有意なベネフィットがあったことをサブグループ解析が暗示した(OSの中央値は前者が12.1か月、後者が8.9か月、HR:0.66、図)。ニボルマブとイピリムマブの併用は、この群の患者のOSをまったく改善させなかった(HR:0.88)。

© Springer-Verlag

一方、化学療法終了後、5週間を過ぎてから免疫療法を受けた患者には、ニボルマブ単独もイピリムマブとの併用もOSを改善させていない(両群のHR:0.96)。

PFSを解析したところ、プラセボ群に比べて、ニボルマブとイピリムマブ併用群(HR:0.72、6か月後のPFS率は併用群が20%、プラセボ群が10%)とニボルマブ単独群(HR:0.67、同単独群が21%、プラセボ群が10%)の両方で改善したことがうかがえた。治療効果判定についても免疫療法の両群に良好な結果が見られている。病勢コントロール率(CR+PR+SD)は併用群で45%、単独群で47%、プラセボ群で35%になっていた。奏効期間の中央値は併用群が10か月、単独群が11か月、プラセボ群が8か月である。両免疫療法群の安全性プロファイルは、同じ用量と投与スケジュールについての報告と同様だった。ニボルマブの単独療法の方が併用療法よりも忍容性が良好だった。

ED-SCLC患者への維持療法としての免疫療法の効果を、PFSおよび奏効率のデータが示唆したと著者らは結んだ。ファーストライン治療の化学療法終了からニボルマブ投与開始までの期間がより短い患者には、OSの改善が見込めるだろう。

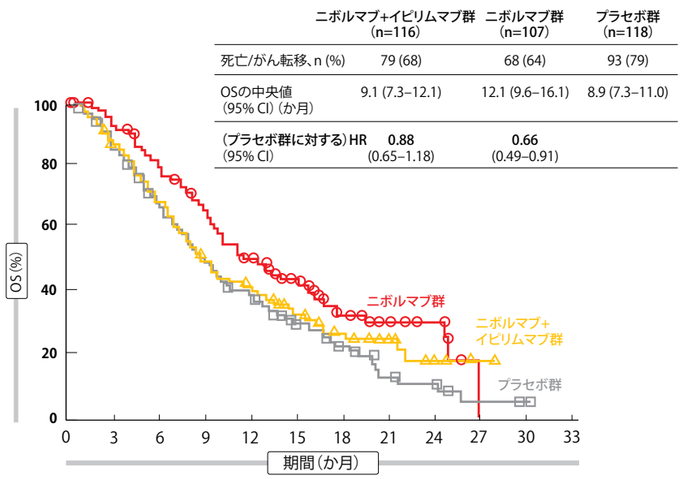


図:ファーストライン治療の化学療法終了5週間以内に免疫療法を始めた患者の生存率をニボルマブとプラセボで比較

Rova-T試験:

ED-SCLCへのサードライン治療として承認を受けた薬剤はいまだにない。抗体薬物複合体ロバルピツズマブ・テシリン(Rova-T)は、SCLCや神経内分泌がん(NEC)に多く発現するデルタ様タンパク質3(DLL3)を標的にする分子標的薬である[4]。SCLC患者にRova-Tを単独投与した第Ⅰ相試験およびⅡ相試験では、期待の持てる抗腫瘍作用とコントロール可能な安全性プロファイルが認められた[5、6]。

DLL3の病理学的検査所見そして、実臨床で全身療法が少なくとも2コース失敗に終わった患者へのRova-Tの臨床成績の後ろ向き解析結果が、本会議で報告された[7]。 DLL3の免疫組織化学染色を、SCLC患者61人と大細胞NEC患者7人の高悪性度神経内分泌がん患者68人に行い、大半の患者の検体からDLL3を検出した。49検体(72.1 %)にhighly positive、10検体(14.7 %)にpositive、9検体(13.2 %)にnegativeとの判定が出た。治療法の選択肢がなくなった患者16人には、予定しているRova-T 0.3 mg/kgの治療2コースのうち1コースは行った。このうち2人のDLL3はnegative、4人はpositive、10人はhighly positiveの判定を受けている。

7人が2コースとも受けたが、病勢進行またはAEの発現で9人が1コースだけを受けた。部分奏効と判定されたのが4人(25%)なのに対して安定は4人(25%)、進行は8人(50%)だった。比較的よく見られた薬剤関連AEは、疲労、光線過敏症、胸水貯留、末梢性浮腫、血小板減少症で、ほぼ治療可能なものだった。

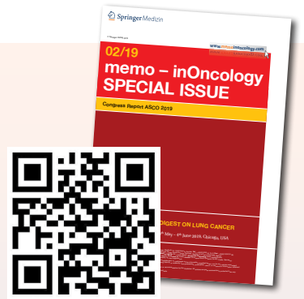
Rova-Tは特定の患者に臨床的有用性があったため、ED-SCLCへのサードライン治療以降の選択肢になりうると、著者らは結論づけた。大部分のSCLC患者でDLL3が陽性となったが、同試験のような環境でDLL3がバイオマーカーになるのかは、今後の研究で評価する必要がある。 ■

参考文献:

1 National Comprehensive Cancer Network. Small Cell Lung Cancer. V 1.2019
2 Hurwitz JL et al., New advances in the second-line treatment of small cell lung cancer. Oncologist 2009; 14(10): 986-994
3 Owonikoko TK et al., Nivolumab plus ipilimumab, nivolumab, or placebo as maintenance therapy in patients with extensive disease small cell lung cancer after first-line platinum-based chemotherapy: results from the double-blind, randomized phase 3 CheckMate 451 study. ELCC 2019, abstract LBA1_PR
4 Deng SM et al., The Notch ligand delta-like 3 promotes tumor growth and inhibits Notch signaling in lung cancer cells in mice. Biochem Biophys Res Commun 2017; 483(1): 488-494
5 Carbone DP et al., Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in patients with DLL3-expressing, ≥ 3rd line small cell lung cancer: results from the phase 2 TRINITY study. J Clin Oncol 2018; 36 (suppl; abstr 8507)
6 Lashari BH et al., Rovalpituzumab tesirine: a novel DLL3-targeting antibody-drug conjugate. Drugs R D. 2018; 18(4): 255-258
7 Hochmair M et al., Real-life experience with the implementation of DLL3 staining and the subsequent treatment with rovalpituzumab tesirine in heavily pretreated SLC patients. ELCC 2019, abstract 63P

Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ASCO 2019 that will be held in Chicago, in June 2019.The report promises to make for stimulating reading, as the ASCO Congress itself draws on the input from a number of partner organizations, representing a multidisciplinary approach to cancer treatment and care.Again, lung cancer will be at the heart of this special issue.



インタビュー：Anne-Marie C. Dingemans, MD, PhD, Department of Pulmonology, Maastricht University Medical Center（オランダ・マーストリヒト）

「迅速な効果を求める場合には化学療法が必要」



© Apple Derks

Anne-Marie C. Dingemans, MD, PhD,
Department of Pulmonology,
Maastricht University Medical Center
（オランダ・マーストリヒト）

NSCLC治療に対する化学療法の相対的な重要性が変わりつつあるなか、新たな治療法という点で抗がん剤の効果をどのように高められるとお考えですか？

肺がん患者さんへの治療法は分子標的治療薬や免疫療法といった新薬の登場で、ここ数年の間に大きく改善しています。しかし、いずれのデータを見てもすべての患者さんに効果を現しているわけではないので、化学療法がまだ必要になるのです。仮に複数の治療ラインの薬剤に耐性を示すようになったときにドライバー変異が見つかり、全身への効果が求められると、化学療法が必要となることもあります。免疫療法を行う際、こういった患者さんの一部にはまったく効果がなかったり、すぐに効果が現れなかったりすることも目にしています。PD-L1の発現率が低い患者さんや、肺がんでつらい思いをしている、とりわけ重い症状のある患者さんには即効性が必要なので、化学療法に非常に助けられることがあります。

化学療法はいずれ、他の治療法に取って代わられるとお思いになりますか？

そうは思いませんね。化学療法は放射線治療との併用でも必要になりますし、即効性が求められる患者さんにも必要になります。免疫療法にはあまり副作用がないように言われていて、グレード3や4の副作用の発現率を数字で見る限りは確かにそうです。ですが、化学療法の場合、グレード3や4の副作用というと好中球減少症がほとんどなので、患者さんにそれほど重い負担はかかりません。それに、こういった副作用は長く続きません。一方、免疫療法でまれに生じる副作用は長引くことがあり、患者さんが長い間苦しむおそれもあります。そのため、併用療法のパートナー、特に放射線治療の併用療法としてや、分子標的治療薬が使えない患者さんには、常に化学療法が必要になると思っています。

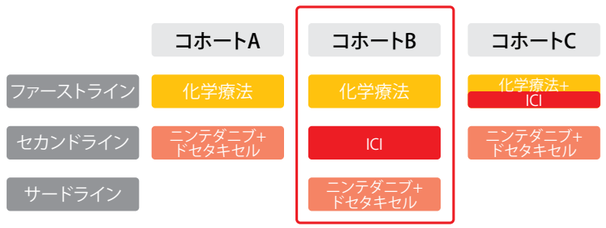
現段階では、他の治療法とどの抗がん剤の組み合わせが期待できそうですか？

化学療法と免疫療法の併用に期待しています。ただ、どの抗がん剤との組み合わせでも同程度の効果を発揮するのかが分かっていないので、どの抗がん剤が併用に最適なのかを判断しなければなりません。プラチナ製剤が入っていない化学療法を行えるかもしれないので、そうなると副作用の負担が軽くなることも考えられます。この点が研究の焦点になるかもしれません。 ■

セカンドライン治療以降の血管新生阻害薬の併用療法に良好な結果

VARGADO試験：免疫療法実施後のニンテダニブ投与

実施中の非介入前向き研究であるVARGADO試験では、実臨床で進行肺がんにファーストライン治療の化学療法を受けた患者を対象に、血管新生阻害薬のニンテダニブとドセタキセルの併用療法を評価している。同試験はドイツ国内の約100施設で、3つの患者コホートを対象に行われている。コホートAにはファーストライン治療に化学療法を、セカンドライン治療にはニンテダニブ+ドセタキセルの併用療法を行った。コホートBにはファーストライン治療に化学療法を、セカンドライン治療に免疫チェックポイント阻害薬（ICI）投与を、サードライン治療にはニンテダニブ+ドセタキセルの併用療法を実施。コホートCにはファーストライン治療に化学療法とICI投与を、セカンドライン治療にニンテダニブ+ドセタキセルの併用療法をしている（図1）。



ICI：免疫チェックポイント阻害薬

図1：非介入前向き研究のVARGADO試験のデザイン

本会議ではGrohéらが、コホートBの患者22人の初期解析結果を発表した[1]。ICI投与後に進行肺がんが進行した患者にニンテダニブ+ドセタキセルの併用療法の臨床的有用性があること、そして安全性プロファイルがコントロール可能であったことを、解析結果が示した。患者12人のうち病勢コントロール率が良好だった10人（83%）については、7人（58%）がPR、3人（25%）がSDの判定を受けた。同併用療法に見られた臨床的有用性はいずれの治療効果判定でも共通しており、PFSの中央値は5.5か月だった。安全性プロファイルも既知のものと同様な内容だった。治療関連AEは口内炎、白血球減少症、悪心がほとんどだった。

がん微小環境への効果

血管新生スイッチが、根底にある治療の作用機序を表しているという仮説があるが、それが同試験で見られた。免疫チェックポイント阻害薬への耐性と密接につながっている、がん微小環境での免疫抑制機構と、VEGFが誘導する血管新生との関連性が示されている[2]。そのため、異常に発生した血管がICIへの耐性の一因になっていることも考えられる。この状態では血管新生阻害薬が血管を正常化させ、腫瘍への免疫細胞のアクセスを改善させられるので、がん微小環境での免疫抑制の方にバランスが傾く[3]。このようにしてがん微小環境をターゲットにすれば、ICIの作用が復活するどころか作用が向上する可能性すらある。

初期解析で得たデータが、今のところ臨床的エビデンスがわずかしかない進行肺がん患者に関する重要な知見になったと、著者らが述べている。同試験は継続中で、参加者数も増加している。

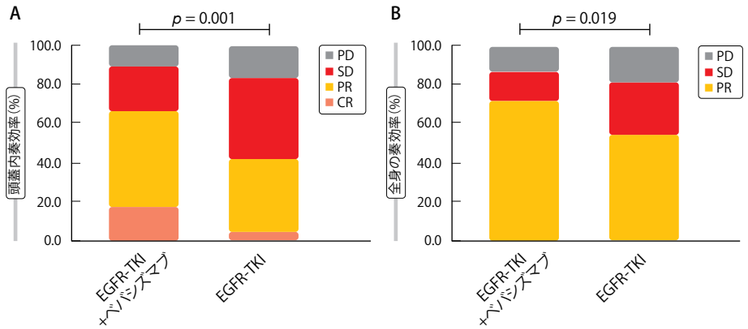


図2：頭蓋内病変の奏効率（左）と全身性病変の奏効率（右）をEGFR TKI+ベバシズマブの併用群とEGFR TKI単独群とで比較

ベバシズマブ+EGFR TKIの併用療法

VEGF阻害薬であるモノクローナル抗体のベバシズマブと第一世代のEGFR TKIのエルロチニブの併用療法を、ファーストライン治療として用いた第Ⅱ相JO25567試験[4]そして第III相NEJ026試験[5]で、期待できる効果が認められた。しかし、*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者で脳転移巣のある患者への同併用療法の効果は、まだ判明していない。そこで、Jiangらは多施設共同後ろ向き研究を行い、複数の脳転移巣（4個以上）を認める患者を対象に、第一世代のEGFR TKIのエルロチニブ、ゲフィチニブ、イコチニブとベバシズマブの併用投与が、EGFR TKIの単独投与よりも生存率を改善させるのか調べた[6]。脳転移巣のある*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者の合計208人が、解析対象になった。そのうち59人にEGFR TKI1種類とベバシズマブを併用投与し、149人にEGFR TKIを単独投与した。最も多く使用したEGFR TKIはエルロチニブである。

頭蓋内病変のPFS、全身性病変のPFS、OSを主要評価項目とした。すべての評価項目で、単独群よりも併用群に統計学的有意性のある改善が認められた。併用群の頭蓋内病変のPFSの中央値は14.0か月だったのに対して単独群では8.2か月（HR：0.56、p<0.001）、全身性病変のPFSについては前者が14.4か月、後者が9.0か月だった（HR：0.55、p<0.001）。それ以上に重要なのは、ベバシズマブを併用したことでOSの中央値が前者で29.6か月になったのに対して後者は21.7か月（HR：0.51、p<0.001）と、死亡率をおよそ50%低下させたことである。また、頭蓋内病変と全身性病変の奏効率とも併用群により良好な結果が見られた（n=0.019、図2）。

脳転移巣が複数ある*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者には、EGFR TKIにベバシズマブを加えた併用療法が治療の選択肢になりうることを、以上の知見が示唆している。前向き研究のデータが必要になるが、ファーストライン治療にも同じことが当てはまるかもしれない。 ■

参考文献：

1 Grohé C et al., Efficacy and safety of nintedanib plus docetaxel in lung adenocarcinoma patients following treatment with immune checkpoint inhibitors: first results of the ongoing non-interventional study VARGADO (NCT02392455). ELCC 2019, abstract 1190
2 Fukumura D et al., Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. Nat Rev Clin Oncol 2018; 15(5): 325-340
3 van der Woude LL et al., Migrating into the tumor: a roadmap for T cells. Trends Cancer 2017; 3(11): 797-808
4 Seto T et al., Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2014; 15(11): 1236-1244
5 Naoki F et al., Phase III study comparing bevacizumab plus erlotinib to erlotinib in patients with untreated NSCLC harboring activating EGFR mutations: NEJ026. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9006)
6 Jiang T et al., EGFR TKIs plus bevacizumab demonstrated survival benefit than EGFR TKIs alone in EGFR-mutant NSCLC patients with multiple brain metastases. ELCC 2019, abstract 1890

2019年度欧州肺癌学会議での専門家へのインタビュー – www.memoinoncology.com



Garrido教授が、III期のNSCLC患者の治療、III期のNSCLCへの新規治療薬、NSCLC患者への免疫調節ワクチンに関する最近の知見について、その概要を説明します。



Newsom-Davis医師が、*ALK*融合遺伝子陽性NSCLCへの治療アルゴリズム、そして*ALK/ROS1*融合遺伝子陽性がん患者への新薬の開発について語ります。

© Springer-Verlag