Springer Medizin

© Springer-Verlag

SpringerMedizin.at/memo_inoncology

01/17

memo - inOncology 特別号

WCLC 2016会議報告

世界肺癌学会のダイジェスト

国際肺癌学会 (IASLC) の報告

第17回世界肺癌学会、2016年12月4日～7日、ウイーン

著作権利者情報／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, **Tel:** +43(0)1/330 24 15-0 **Fax:** +43(0)1/330 24 26-260
インターネット：www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at.**Copyright:** © 2017 Springer-Verlag/Vienna.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：**Judith Moser.共同出版：Elise Haidenthaller.**レイアウト：**Katharina Bruckner.
出版地：ウィーン製作地：フルダ印刷：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、または信頼に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。黙示的保証を明示せずに誠意を持って提供されます。

特定の商用製品またはサービスへの言及が、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 抗EGFR治療の分野での注目すべき進歩

7 *ALK*陽性NSCLCにおける新たな治療法：新しい選択肢と新たな課題

9 *EGFR*および他の変異における液体生検

11 免疫療法：新規抗PD-L1抗体およびさまざまな併用レジメン

15 インタビュー：「免疫療法の対象者は誰か？」

16 ニンテダニブによる抗血管新生：中皮腫における活性、バイオマーカの候補

17 診療を変える肺癌ステージ分類

18 *HER2*ドライバー変異の阻害により効果がもたらされる



©Fotolia/Sergey Borisov

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, Departement 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, FRCP, 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
David P. Carbone, MD, PhD; Maximilian Hochmair, MD; Martin Filipits, MD; Anders Mellemgaard, MD, PhD; Remón Rami-Porta, MD; Benjamin Solomon, MBBD, PhD; Johan Vansteenkiste, MD.

Boehringer Ingelheim

Boehringer Ingelheimが無制限の補助金で支援

© Springer-Verlag

序文

親愛なる皆さん、

2016年12月4日から7日にかけて、オーストリアのウイーンにてIASLC第17回世界肺癌学会議 (WCLC) が開催され、93カ国から6500名が参加しました。IASLC WCLC 2016で発表された科学者の洞察を、肺癌の診断および治療に関連するトピックをカバーするこのmemo inOncology学会報告に要約しています。

国際肺癌学会 (IASLC) のミッションは、世界中の胸部癌に打ち勝つことです。私たちは、研究と教育を促進し、他の財団、患者組織、および保健当局と協力して、この目標を達成しようとしています。世界中のコミュニティへの普及および教育、次世代の研究者および医療従事者のキャリア形成促進にも努力しています。研究および教育のミッションに資金を供給するため、IASLCは基金を創設し、かつてないほどに多くの助成金や奨学金を提供しています。IASLC Lung Cancer Staging Projectのようなプロジェクト、またMolecular Staging Projectにより、日々の治療法が変わる可能性があります。腫瘍内科学や胸部手術に焦点を当てる他の組織とは異なり、私たちは学際的にデザインし、胸部癌との闘いのすべての領域に取り組むことで、たばこ規制、予防、早期発見、および患者サポート、ケア、治療のあらゆる側面に取り組んでいます。

IASLCの国際的な性質および肺癌分野における進展のペースにより、私たちは年次世界会議および年次地域大会の開催へ駆り立てられました。我々は、IASLC WCLCが肺癌研究における最先端技術の国際的普及のための確立されたプラットフォームとなることを望んでいます。現時点では、私たちはラテンアメリカ、アフリカおよび中東地域での活動の強化、看護師および医療関係従事者の増加にフォーカスしています。多言語教育プログラムも開発しています。

しかし、実際に重要なのは、癌コミュニティーが患者の生活に与える影響です。この分野は、おびただしい進歩を遂げてきました。今日では、増加する患者数に対して、効果的で毒性が最小限の治療を提供することができます。我々は、時には文字通り患者を死地から救い、患者の生活の質を回復ことができます。これは誇るべきことだと思います。しかし、まだ長い道のりが残っており、私たちは臨床現場で観察された反応を治療に反映させる努力をする必要があります。この意味において、多数の肺癌分野の専門家が世界的に関与することが特に重要です。誰もがメンバーとなり、このミッションを促進するために私たちと共に働くことができます。



©Authors own

David P. Carbone, MD, PhD
国際肺癌学会会長
肺癌研究におけるBarbara J. Bonner Chair
医学部教授
ジェームス胸部センター長
ジェームスがんセンター
オハイオ州立大学メディカルセンター、
オハイオ州コロンバス、43210

抗EGFR治療の分野での注目すべき進歩

不可逆的ErbBファミリー阻害剤アファチニブならびに可逆的EGFR TKIのゲフィチニブおよびエルロチニブが、*EGFR*感作変異を有するNSCLC患者の治療のための第一選択治療として承認された。しかし、耐性が頻繁に発現した。これは新しい薬剤が必要なことを示している。EGFR T790M変異が最も一般的な耐性変異として特定された。

経口、不可逆的、第3世代のEGFR TKIオシメルチニブは、感作性およびEGFR T790M耐性変異の双方において活性である。このオシメルチニブ治療は、第一選択治療のEGFR TKI治療中のT790M陽性の進行性NSCLC患者を対象とし、T790M選択性EGFR TKIを白金系製剤併用化学療法と比較するために第一ランダム化第III相試験であるAURA3臨床試験で評価された[1]。オシメルチニブは、実験群（279名）に80 mgを1日1回（毎日）投与され、対照群には、ペメトレキセドの任意投与後に、ペメトレキセドとカルボプラチンまたはシスプラチンとが併用投与された（140名）。無症状で安定した中枢神経系 (CNS) 転移は許容とした。

AURA3臨床試験：オシメルチニブによる70%のリスク低減

オシメルチニブはプラチナ製剤－ペメトレキセド併用療法に比べ、統計的に優れ、臨床的に有意義を示した。主要評価項目である治験責任医師評価によるPFSは、オシメルチニブの方が有意に延長した（10.1対4.4カ月、HR 0.30、p < 0.001、**図1参照**）。無増悪生存期間 (PFS) の延長はすべてのサブグループで認められた。ベースラインでCNS転移があった患者においても、脳病変のない患

© Springer-Verlag

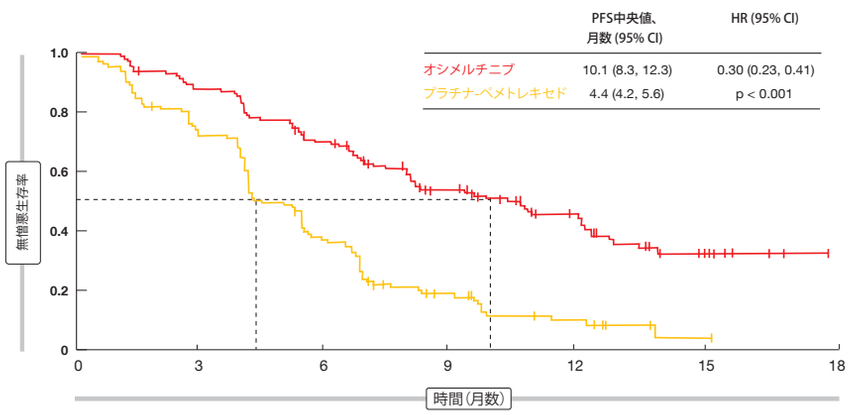


図1：AURA3の治験責任医師評価によるPFS：化学療法に対するオシメルチニブの明白な優位性

者（PFS 10.8対5.6カ月、HR 0.40）と同様な進行または死亡のリスク低減（PFS 8.5対4.2カ月、HR 0.32）が認められた。奏効率 (ORR) はオシメルチニブで有意に高く（71%対31%、p < 0.001）、奏功期間の中央値も長かった（9.7カ月対4.1カ月）。さらに、オシメルチニブの忍容性は化学療法よりも優れ、薬剤との因果関係の可能性があるグレード3以上の有害事象 (AE) の発現頻度は低かった（6%対34%）治験責任医師はそのため、オシメルチニブは一次治療のEGFR TKIで進行したEGFR T790M変異陽性NSCLC患者の新たな標準治療であると述べた。

AURA3試験の別の解析によると、この試験でオシメルチニブで得られた臨床的利点は、T790M陽性が組織検査によりまたは血中循環腫瘍DNA (ctDNA) により発現したかには依存しなかった[2]。cobas® EGFR変異試験v2を用いた血漿中のT790M検出の感度率および特異度は、それぞれ51%と77%であった。分析から、エクソン19欠失およびL858R変異の感度および特異性が高いことが示された。腫瘍組織検査およびctDNA検査によると、T790M陽性患者ではPFSとORRは同等であった。疾患進行時の再生検は必ずしも実現可能ではなく、リスクと治療遅延につながる可能性があるので、これは好ましい結果である。

LUX-Lung 7：ゲフィチニブに対するアファチニブの継続的効果

第IIB相LUX-Lung 7試験は、一次治療として2つのEGFRを標的とした治療薬（アファチニブとゲフィチニブ）を初めて直接比較した前向き国際共同ランダム化試験である。*EGFR*遺伝子変異陽性のステージIIIB/IVの肺腺癌患者319名を、アファチニブ40 mgを1日1回投与する群とゲフィチニブ250 mgを1日1回投与する群にランダムに割り付けた。一次解析において、アファチニブはPFSの主要評価項目および治療成功期間 (TTF) において、ゲフィチニブに比し有意な改善を示した[3]。主な副次評価項目であるORRでも有意な改善が示された。WCLCにおいて、Parkらは主要評価項目の全生存期間 (OS) 解析の結果を示し、他の評価項目もアップデートした[4]。

OSについてはこれら2つの群の間には有意な差はなかったが、アファチニブで死亡リスクは14%低かった（OS中央値は、アファチニブ対ゲフィチニブ、それぞれ27.9カ月対24.5カ月、HR 0.86、p = 0.2580）。アファチニブが優位な傾向は、エクソン19欠失変異（30.7カ月対26.4カ月、HR 0.83）およびL858R変異（(25.0カ月対21.2カ月、HR 0.91）を含む予め規定したサブグループにおいても矛盾はなかった。独立評価委員会評価によるPFSは、依然としてアファチニブ治療で優位性が示され（11.0対10.9、HR 0.74、p = 0.0178）、アップデートされたTTF（13.7カ月対11.5カ月、HR 0.75、p = 0.0136）およびORR（73%対56%、OR 2.12、p = 0.002）でも優位が示された。奏功期間中央値は、アファチニブ群10.1カ月、ゲフィチニブ群8.3カ月であった。

クオリティオブライフ (QOL) データもアップデートされたが、以前と同様に両群で差はなかった。有害事象 (AE) は予測可能で管理可能であり、治療中断率は両群とも低かった。アファチニブでは、有効性を犠牲にすることなく減量による毒性低減ができた。治療の最初の6カ月以内に用量低減した患者は、最初の6カ月間アファチニブ40 mgを1日1回投与された患者と同等のPFS中央値を示した（それぞれ、12.8カ月と11.0カ月）。

高齢患者での結果

肺癌患者の3分の1超が75歳以上なので、この集団における新薬の有効性と安全性が重要である。機能状態の不良および併存症の負担のため、治療は困難になることがある。LUX Lung 7試験における75歳以上患者と75歳未満患者の事後的に行ったサブグループ解析によると、高齢はアファチニブ群とゲフィチニブ群の転帰には悪影響を与えなかった[5]。PFSおよびOSの結果には年齢のサブグループ間の違いは見られなかった（**図2参照**）。

アファチニブは予測可能で管理可能な安全性プロファイルを示した。75歳以上の患者において、新規で予期しないAEは出現しなかった。これらの結果は、アファチニブにより*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLCの高齢患者に、効果的かつ忍

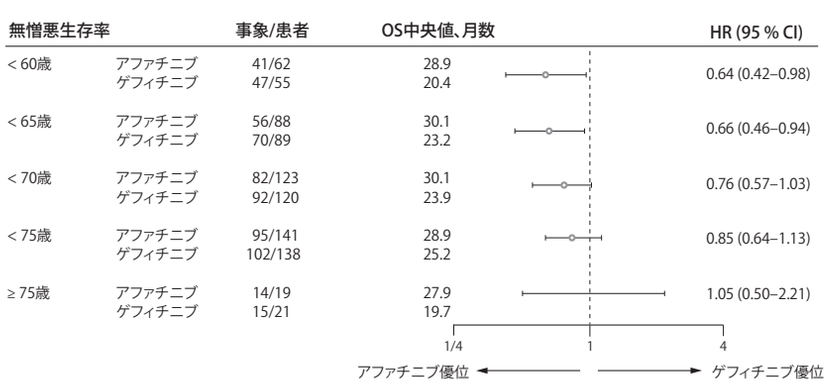


図2：LUX-Lung 7試験の様々な年齢グループにおけるアファチニブとゲフィチニブのOS中央値

© Springer-Verlag

容性が良好な治療を提供できることを示唆している。

LUX-Lung 8における長期奏功の予測

ランダム化非盲検の第III相LUX-Lung 8試験では、プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法を4コース以上行った後に進行した肺扁平上皮癌 (SCC) 患者を対象とし、アファチニブ40 mg 1日1回投与とエルロチニブ150 mg 1日1回投与を比較した。アファチニブでPFSおよびOSに有意な改善が認められ（双方ともHR 0.81）[6]、この結果により、SCCの承認が促された。LUX-Lung 8試験では、アファチニブ治療により奏功期間が延長した15名のグループが特定された。このコホートでは、治療期間の中央値は16.6ヵ月であった。Gossらはアファチニブに長期奏功を示す可能性のある分子および臨床バイオマーカを検討した[7]。

LTRのベースライン特性は、アファチニブ治療群全体のベースライン特性から有意な逸脱はなかった。また、第一選択化学療法に対する最良の奏功は、これら両群で同様であった。LTR群のOSとPFSの中央値は、それぞれ23.1カ月と16.2カ月であった。1名の患者は完全奏功 (CR)、4名の患者は部分奏功 (PR)、8名の患者は安定 (SD) であった。試験群全体の中で、398名のアファチニブ治療群のうち132名について、およびLTR群の9名について、次世代シーケンシングを実施した。この分析により、*ErbB*ファミリー遺伝子、*MLL*遺伝子、*KEAP1*遺伝子、および*PIK3CA*遺伝子の欠失などの短い変異がLTR群においてより多くみられることが示された。これら2群において、同じ発生率でコピー数変異が起こった。VeriStrat®プロテオーム解析によると、LTR群の割合が高いことは、アファチニブ治療群全体に比較して「良」と分類された（86%対62%）。これら患者は、「VeriStrat®-悪い」の患者に比較して、12カ月以上生存する可能性が約4倍であった。

LTR群における共通治療に関連するAEの頻度は、アファチニブ治療群全体と同等であった。LTR群15名のうち、7名でアファチニブ40 mg1日1回が維持され、4名で50 mgへのアファチニブが増量された。用量低減はOSに対して悪影響を与えなかった。肺SCC患者におけるアファチニブの長期奏功の効果を予測するためにはさらなる研究が必要である。

しかしFelipらは、LUX-Lung 8試験の治療群全体において、アウトカムに影響を与える腫瘍バイオマーカを同定しなかった[8]。これら肺SCC患者には複数の遺伝子異常があったが、アファチニブまたはエルロチニブの臨床アウトカムを予測するバイオマーカはなかった。「VeriStrat®-悪い」群では、PFSとOSにおいて、アファチニブとエルロチニブ間に有意差が認められなかった。したがって、治験責任医師らはアファチニブがエルロチニブより効果的であり、腫瘍の性質にかかわらず、肺SCC患者においてアファチニブを第2選択薬として考慮すべきと結論付けた。

アファチニブのCSF浸透性

いくつかの治療薬は血液脳関門透過能が低いため、CNSは一般的に腫瘍再発部位となる可能性がある。NSCLCからの脳転移した患者の予後は不良である。LUX-Lung 3試験およびLUX-Lung 6試験の結果から、アファチニブは脳転移を有する*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者の治療に有効であることが示唆された[9]。

それを受けて、Tamiyaらは*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者および軟膜癌患者を11名を対象に、アファチニブの脳骨髄液 (CSF) 浸透性を前向きに解析した[10]。その結果、以前報告されたCSF浸透率の中央値 (0.7%) より高い、1.7%が示された[11]。軟膜癌患者におけるアファチニブの有効性が、特にエクソン18変異などの一般的でない*EGFR*変異を有する患者で実証された。毒性に関しては、口内炎、下痢、皮膚合併症に特別な注意が必要である。

治療不適合患者へのアファチニブ

LUX-Lung 3試験およびLUX-Lung 6試験では、プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法に適した患者のみを対象としていたため、この治療に適さない患者におけるアファチニブの有効性および毒性は未知であった。TKIが東アジアの*EGFR*変異を有する治療不適合患者に有益であることが、ある研究で示唆された[12]。単群、第II相TIMELY試験は、西洋人を対象にして、この問題について実施された最初の試験であった[13]。根治的治療および化学療法に不適合とみなされた、または化学療法を拒絶したNSCLC患者39名が試験に参加した。試験では、*EGFR*変異の活性化が確認されたか、または遺伝子型同定に適する組織がない場合や遺伝子型同定に失敗した／できなかった場合には*EGFR*変異を示す臨床特性が示された。進行するまでは、アファチニブ40 mgが1日1回投与された。

6カ月の時点で、全患者の58%が生存しており、進行はなかった（主要評価項目）。PFS中央値およびOS中央値はそれぞれ7.9カ月と15.5カ月であった。*EGFR*変異が確認された患者において、PFS10.2カ月であり、OSは50%に達していなかった。これらPFSおよびOSの結果は、TOPICAL試験では化学療法に不適合と判断された類似患者と比較して改善したようにみえるが、*EGFR*変異が疑われる患者はやや悪化した（それぞれ4.4カ月と10.9カ月）[14]。TIMELY試験でみられた毒性率は、治療適合患者の毒性率よりも高かった。患者39名のうち23名で、グレード3以上の毒性が1つ以上認められた。

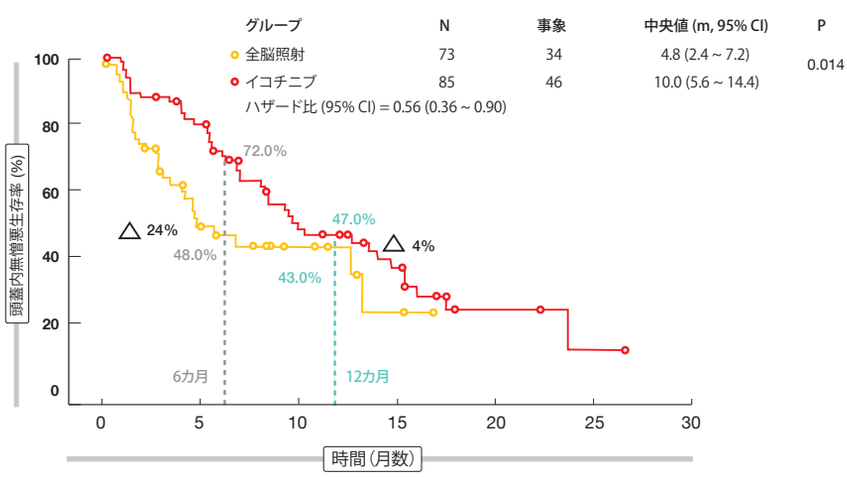


図3: イコチニブと全脳照射 ± 化学療法の頭蓋内PFS

© Springer-Verlag

イコチニブは脳照射より優れる

全脳照射 (WBI) は脳転移を有するNSCLC患者の治療の標準となっている。ランダム化第III相BRAIN試験では、EGFR変異を有し、進行したNSCLCおよび3部位以上での脳転移を有し、EGFR-TKI治療を受けていない患者を対象に、EGFR TKIイコチニブ125 mg 1日3回とWBI（化学療法あり、なし）とを比較評価した[15]。両群とも、80%超の患者が頭蓋損傷に関連する症状を示さなかった。85名にイコチニブが、73名にWBIが投与された。頭蓋内PFSを主要評価項目とした。BRAIN試験は、EGFR TKIとWBIを比較する最初の第III相試験である。

解析結果によると、イコチニブは頭蓋内PFSにおいてWBIに比較して有意な改善を示した（中央値10.0カ月対4.8カ月、HR 0.56、p = 0.014）。6カ月後には、イコチニブに24%の有意差があった（72.0%対48.0%、**図3参照**）。PFSについても有意な効果が認められた（6.8カ月対3.4カ月、HR 0.44、p < 0.001）。6カ月PFS率は、イコチニブでは55.0%、WBIでは22.0%であった。1年後にはそれぞれ19.0%と9.0%の患者が生存しており、進行は認められなかった。OS解析では、両群の差はみられなかった。

イコチニブ治療では、頭蓋内ORR（67.1%対40.9%、p < 0.001）および頭蓋内DCR（84.7%対67.1%、p = 0.014）に関して有意な効果を示した。この結果は、全体のORR（55.0%対11.1%、p < 0.001）および全体のDCR（78.8%対54.8%、p = 0.001）にも当てはまった。治療に関連する毒性については、イコチニブ群は対照群より良好であり、すべてのグレードのAEについてEGFR TKIの有意な差が示された。これらのデータに基づいて、著者らはイコチニブは脳転移を伴う進行した*EGFR*変異NSCLC患者の一次治療に使用されるべきだと結論付けた。

p53変異の臨床的意義

Griesingerらは、*EGFR*活性化変異を有しTKI治療を受けた患者群から得られた最初のデータを報告し、病原性と非病原性／野生型とに分類したときにp53変異がPFSおよびOSの陰性予測マーカーであることを示した[16]。一般に、p53変異は破壊型と非破壊型に分類される。ここでは、ミスセンス分析プログラムAlign-GVGDに従ってC65のスコアに到達した配列置換とともに、p53のループL1～L3内にあるミスセンス変異と同様に、R273C、R273G、R248QなどのDNA接触変異は病原性と分類された。ループL1～L3の外側にある他のp53変異のすべてを非病原性として評価した。

OSおよびPFSの分析によれば、p53変異の影響は有意であった。非病原性／野生型変異を有する患者はOS中央値が42カ月であったが、病原性変異を有する患者はOS中央値が23カ月であった。PFSに関しては、それぞれ18カ月と11カ月であった。知られているように、エクソン19変異を有する患者の予後は、エクソン21変異を有する患者より良好であるが、p53変異の予後および予測の影響はこれら両群についても言える。また、p53変異は患者の臨床的特徴（例えば、ECOGパフォーマンス状態、CNS転移、喫煙の状態）に関係なく、負の予測因子であることが示された。治験責任医師らは、EGFR TKI治療を受けておりp53変異腫瘍を有する患者には、異なる療法管理が必要であることを指摘した。EGFR TKIと他の薬剤を組み合わせるなど、この患者群にはさらなる治療アプローチが必要である。

他の解析により、主要な耐性変異T790Mとは別に、マイナーな変異L792FおよびC797Sがアファチニブ耐性細胞に起こる可能性があることが見いだされた[17]。L792FおよびC797Sはそれぞれダコミニチブとエルロチニブに感受性があるようである。これら薬剤による治療を可能にするため、著者らはアファチニブ耐性が生じたときには診療でこれらのマイナーな変異を検査することを推奨した。■

参考文献

1 Papadimitrakopoulou VA et al., Randomised phase III study of osimertinib vs platinum-pemetrexed for EGFR T790-positive advanced NSCLC (AURA3).WCLC 2016, PL03.03

2 Wu YL et al., Osimertinib vs platinum-pemetrexed for T790M-mutation positive advanced NSCLC (AURA3): plasma ctDNA analysis.WCLC 2016, MA08.03

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: 577-589

4 Park K et al., First-line afatinib versus gefitinib in EGFRm+ advanced NSCLC: updated overall survival analysis of LUX-Lung 7.WCLC 2016, OA23.05

5 Park K et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment for EGFR mutation-positive NSCLC patients aged ≥ 75 years: subgroup analysis of LUX-Lung 7.WCLC 2016, P3.02b-044

6 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

7 Goss G et al., Second-line afatinib for advanced squamous cell carcinoma of the lung: analysis of afatinib long-term responders in the phase III LUX-Lung 8 trial.WCLC 2016, OA23.03

8 Felip E et al., Second-line afatinib versus erlotinib for patients with squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): analysis of tumour and serum biomarkers.WCLC 2016, P3.02b-003

9 Schuler M et al., First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases.J Thorac Oncol 2016; 11: 380-390

10 Tamiya A et al., Efficacy and cerebrospinal fluid concentration of afatinib in NSCLC patients with EGFR mutation developing leptomeningeal carcinomatosis.WCLC 2016, OA08.05

11 Hoffknecht P et al., Efficacy of the irreversible ErbB family blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease.J Thorac Oncol 2015; 10(1):156-63

12 Inoue A et al., First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy.J Clin Oncol 2009; 27(9): 1394-1400

13 Popat S et al., Afatinib benefits patients with confirmed/suspected EGFR mutant NSCLC, unsuitable for chemotherapy (TIMELY phase II trial).WCLC, P3.02b-046

14 Lee SM et al., First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.Lancet Oncol 2012; 13(11): 1161-1170

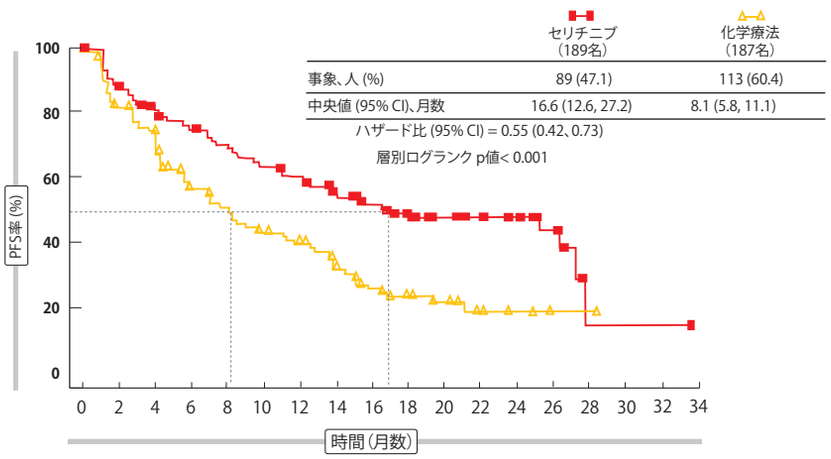
15 Wu YL et al., BRAIN: a phase III trial comparing WBI and chemotherapy with icotinib in NSCLC with brain metastases harbouring EGFR mutations (CTONG 1201).WCLC 2016, PL03.05

16 Griesinger F et al., TP53 mutations in EGFR mt+ NSCLC: a new predictive marker.WCLC 2016, MA04.05

17 Kobayashi Y et al., EGFR T790M, L792F, and C797S mutations as mechanisms of acquired resistance to afatinib.WCLC 2016, P3.02b-120

© Springer-Verlag

*ALK*陽性NSCLCにおける新たな治療法：新しい選択肢と新たな課題



図：ASCEND-4の主要評価科目：化学療法に対するセリチニブのPFS優位性

ALK融合遺伝子陽性NSCLC患者における標準的な第1選択肢として、*ALK*チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) クリゾチニブによる治療が確立されている。クリゾチニブの出現前は、プラチナ製剤＋ペメトレキセドの2剤併用、それに続くペメトレキセド維持療法が非扁平上皮NSCLCの標準療法であった。しかし、クリゾチニブに対する最初の応答後、*ALK*チロシンキナーゼドメインでの二次変異を含む可能性のある複数の機序のため常に耐性を獲得する。

さまざまな新世代ALK阻害剤が現在入手可能、または開発中である。セリチニブ、アレクチニブ、ブリガチニブ、エンゼルティニブ、エントレクチニブ、およびローラチニブがある。これらすべてにより、クリゾチニブに対する耐性を付与する変異に対してALK阻害効果と活性が増加する。また、これらの多くはクリゾチニブよりも良好なCNS浸透性を示す。

第1治療薬のセリチニブ：ASCEND-4

セリチニブは、単一群の第I相および第II相ASCEND試験 (ASCEND-1–3) ならびにランダム化第III相試験 (ASCEND-5) において、クリゾチニブ未使用およびクリゾチニブ不応のALK陽性進行NSCLC患者に対して強力な抗腫瘍活性を示した。WCLCの会長シンポジウムで発表された、ランダム化、国際共同、非盲検、ASCEND-4第III相試験において、治療歴のない患者を対象に、第一選択薬のセリチニブ750 mg／日がプラチナ製剤とペメトレキセドの2剤併用の化学療法とそれに続くペメトレキセド維持療法とが比較された[1]。盲検化された独立評価委員会による放射線学的レビューによるPFSが主要評価項目であった。総計376名の患者がこの試験に登録され、189名がセリチニブに、187名が化学療法にランダムに割り付けられた。各群の約3分の1は脳転移を有していた。これら患者の40%に事前の脳放射線治療が実施された。

この研究は、主要評価項目に関してポジティブであった。セリチニブ投与群のPFSは化学療法群に比し有意に延長された（16.6カ月対8.1カ月、HR 0.55、p ＜ 0.001、図）あらかじめ定義されたサブグループの多くで、化学療法に比較してセリチニブでPFS延長が認められた。OSには大きな差はみられなかったが、セリチニブの方が良好な傾向がみられた。24カ月で、OS率は70.6%と58.2%であった。セリチニブのORRは化学療法よりも45%超高かった（72.5%と26.7%）。また、初期奏功中央値はそれぞれ、6.1カ月と13.4カ月であり、患者はセリチニブでより速く奏功した。奏功期間中央値はそれぞれ、23.9カ月と11.1カ月であった。患者の脳転移の有無にかかわらず、セリチニブによりPFSは両群ともに改善した（HRは0.70と0.48）。ALK阻害剤治療は、化学療法と比較して優れた頭蓋内奏効率（72.7%対27.3%）をもたらし、頭蓋内でのセリチニブの効果は持続性があり、奏功期間中央値は16.6カ月であった。

患者報告のアウトカムによると、肺癌症状尺度は化学療法に比し有意に改善され、肺癌特有症状の明確な悪化までの時間が延長された。セリチニブの安全性プロファイルは以前の試験と一致しており、最も多かったAEは、下痢、悪心、肝酵素上昇であった。管理は、用量調整または投与中断／遅延、および併用療法であった。

J-ALEX：クリゾチニブに対するアレクチニブの優位性

セリチニブに加えアレクチニブは、クリゾチニブ治療において標準的な選択肢である。日本のJ-ALEX試験では、化学療法歴のないまたは化学療法歴1回のみの患者207名が登録された。患者は、第一選択薬のアレクチニブ300 mg 1日2回投与（すなわち、日本でのアレクチニブの標準用量）の群とクリゾチニブ250 mg 1日2回投与の群にランダムに割り付けられた[2]。脳転移の治療歴のある患者および無症候の患者が含まれていた。

試験は非常にポジティブな結果であった。主要評価項目である独立評価委員会評価によるPFSに関して、アレクチニブはクリゾチニブに比較して優れていることが証明された（アレクチニブは50%に未達、クリゾチニブは10.2カ月、HR 0.34、p ＜ 0.0001）。複数層別化Cox回帰分析により、アレクチニブがクリゾチニブに比し優れた治療効果を有するという整合性のある結果が示され、脳転移のある患者についても同様であった。CNSは*ALK*陽性NSCLC患者の疾患進行の一般的な部位であるので、新規のALK阻害剤の作用は、この点で特に重要である。CNS疾患はJ-ALEX試験における層別化因子ではなかったの

© Springer-Verlag

表
アレクチニブ600 mg 1日2回投与された、測定可能なCNS疾患を伴う／伴わない患者の放射線治療の奏功

奏功	放射線治療あり（95名）	放射線治療なし（41名）
CNS客観的奏効率、%	37.9	58.5
完全奏功、n (%)	19 (20.0)	20 (48.8)
部分奏功、n (%)	17 (17.9)	4 (9.8)
安定、n (%)	47 (49.5)	10 (24.4)
進行、n (%)	9 (9.5)	3 (7.3)
CNS疾患コントロール率、%	87.4	82.9

で、2つの治療群の間で、CNS疾患のない患者の数とCNS疾患のある患者の数に不均衡があった。アレクチニブ治療群に、脳転移治療歴のある患者が多く登録された。

ベースライン時にCNS疾患のある患者およびCNS系疾患のない患者についての別のPFS解析によると、両グループともクリゾチニブに比較してアレクチニブで有意な延長が示された。リスク低減は、脳病変のない患者で63%（PFS中央値20.3カ月対10.0カ月、HR 0.37、p = 0.0001）、すでにCNS転移があった患者で91%（50%に未達対10.2カ月、HR 0.09、p = 0.0062）であった。脳病変ありグループのアレクチニブ治療群もまた、CNS疾患の進行までの時間に関して有意に良好であった（HR 0.16、p = 0.0492）。同様に、ベースライン時に脳転移のなかった患者でも、CNS疾患出現までの時間は、アレクチニブに比較して、有意に延長された（HR 0.17、p = 0.0019）。概して、アレクチニブは既存のCNS疾患に対して大きな活性を示し、新しいCNS病変の発現を予防する可能性が高い。

アレクチニブのCNS結果についての最新分析

2つの第II相試験のプール解析により、データがアップデートされた。主要な臨床試験であるNP28761試験およびNP28673試験により、クリゾチニブ治療の進行後のアレクチニブ600 mg 1日2回投与が検討された。NP28761試験は北米で実施され、NP28673は国際的に実施された。試験により、高い奏効率および奏功期間の延長が示された[3, 4]。2015年4月27日にデータを打ち切り、2つの試験のプール解析を行った結果、ベースライン時に測定可能なCNS疾患を伴っていた患者では、CNS ORRは64.0%でありCNS奏功期間は10.8カ月であった[5]。

WCLCにおいて、Ouらは、これら2つの試験でのアレクチニブのCNS有効性を評価する他、2016年に打ち切ったデータを用いてプール解析データをアップデートし、発表した[6]。この解析によると、CNS ORRは、測定可能なCNS疾患を伴っていた患者では64.0%、測定可能なCNS疾患を伴っていなかった患者と測定不可能なCNS疾患を伴っていた患者を合わせると44.1%であった。CNS弛緩抑制率が90.0%および86.0%のとき、完全奏功率はそれぞれ、22.0%と28.7%であった。CNS奏功期間はそれぞれ11.1カ月と13.8カ月であり、奏功期間も延長された。

さらに、プール解析により、アレクチニブは放射線治療歴に関係なくCNSに効果があることが示されている。測定可能なCNS疾患を伴っていた患者および測定可能なCNS疾患を伴っていなかった患者の70%に放射線治療歴があった。CNS ORRおよびCNS DCRはそれぞれ、37.9%と87.4%であった。放射線治療歴のない患者では、それぞれ58.5%と82.9%であり、完全奏功率は48.8%であった（**表を参照**）。

ブリガチニブおよびローラチニブ

同様に、試験段階の次世代ALK阻害剤であるブリガチニブおよびローラチニブも顕著な活性を示し、特にCNSにおいて効果が高い。クリゾチニブ不適応患者を対象にして、2つの用量（1日1回、90 mgおよび180 mg）でブリガチニブを評価した主要なランダム化ALTA第II相試験のアップデートより、両群において大きな有効性と許容可能な安全性プロフィルが示された[7]。ブリガチニブ180 mgでは、独立評価委員会評価によるとORRが54%、1年生存率は82%であった。ブリガチニブ180 mg群のPFS中央値は、ブリガチニブ90 mg群のPFS中央値より大きく延長された（15.6カ月対9.2カ月、HR 0.58）。ブリガチニブ180 mgを投与したとき、測定可能な脳転移を伴っていた患者の頭蓋内ORRは67%であった。

これとは別に、現在進行中の第I相／第II相試験およびALTA試験の解析により、頭蓋内CNS転移を伴っていた患者におけるブリガチニブの効果を評価した。その結果、双方の試験において測定可能な転移を伴っていた患者では、それぞれ53%と67%という高い頭蓋内奏功率が示された（ブリガチニブ180 mgのとき）[8]。また、頭蓋内PFS中央値は延長し、14.6カ月および18.4カ月であった。

ローラチニブに関しては、第I相の用量設定試験で、*ALK*陽性および*ROS*陽性のNSCLC患者双方で有意な臨床効果が示された。患者の多くは脳転移を伴っており、1回以上のALK TKI治療歴があった[9]。*ALK*陽性群では、ORRは46%で、PFS中央値が9.6カ月であった。脳転移および標的病変を有する患者で、頭蓋内奏効率42%が達成された。2回以上のALK TKI治療歴のある患者では、奏功期間の延長が認められた。ローラチニブは一般に忍容性が高かった。最も頻度の高い治療に関連する毒性は高コレステロール血症であったが、これはスタチン療法で管理可能であった。この試験の第II相試験は、世界中の57のセンターで実施中である。

治療の選択－現在の見通し

ALKを標的とした薬剤分野の発展に伴い、患者選択およびALK TKI選択に関していくつかの疑問が提起されている。「多くのクリゾチニブ耐性腫瘍が長期にわたりALK依存のままであるという見解は、逐次療法の根拠となる」と、オーストラリア、メルボルンのPeter MacCallum Cancer CentreのBenjamin Solomon医師 (MBBD、PhD) は述べた[10]。レトロスペクティブな解析により、ALK陽性NSCLS患者における逐次*ALK*阻害剤療法に生存率向上が示唆された[11, 12]。

近年の臨床試験を踏まえると、クリゾチニブに代わって次世代の阻害剤が最初から使用されるように思われるが、進行した*ALK*陽性NSCLCの最適な第一選

© Springer-Verlag

択治療はまだ確立されていない。「現在進行中の第III相試験により、この問題に確実に対処するための多くのデータが提供されるでしょう」と、Solomon医師は指摘した。現在のところは、第一選択のクリゾチニブ療法の後に、セリチニブ、アレクチニブ、ブリガチニブなどの第2世代のALK阻害剤が使用できる。これらの薬剤の使用時に進行したとき、第3選択薬の選択はCNS活性および進行時の優性変異に依存する。「ある種のALK阻害剤は、他の種類よりCNSにおいて効果的なことがある」とSolomon医師は説明した。効果はまた変異によっても異なる。例えば、I1171T変異は、アレクチニブに対する耐性を付与するが、セリチニブに対しては耐性を付与しない。新しいALK阻害剤に対する変異のスペクトルは、クリゾチニブ耐性検体で見られる変異スペクトルとは異なる[13]。現在利用可能なALK阻害剤の中で、ローラチニブは最も広く変異をカバーし、クリゾチニブ、セリチニブ、およびアレクチニブに対する耐性を付与するG1202R変異もカバーしている。したがって、ローラチニブのような第3選択薬は、第2世代のALK TKI耐性変異および／またはCNS疾患の場合の選択肢になり得る。

Solomon医師が述べたように、液体生検などの戦略を用いた*ALK*変異の評価が、最終的にALK TKI療法の選択に役立つ可能性がある。標的外の耐性メカニズムを克服するには、組み合わせ戦略が必要になるかもしれない。「この可能性には免疫療法との組み合わせも含まれます。」

参考文献

1 De Castro G et al., First-line ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged (ALK+) NSCLC: a randomized, phase 3 study (ASCEND-4).WCLC 2016, PL03.07
2 Kim YH et al., Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): primary results from phase III study (J-ALEX) – focus on CNS efficacy.WCLC 2016, MA07.03
3 Shaw AT et al., Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial.Lancet Oncol 2016; 17(2): 234-242
4 Ou SH et al., Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study.J Clin Oncol 2016; 34(7): 661-668
5 Gadgeel S et al., Pooled analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer.J Clin Oncol 2016; 34(34): 4079-4085
6 Ou SH et al., Updated pooled analysis of CNS endpoints in two phase II studies of alectinib in ALK+ NSCLC.WCLC 2016, MA07.01
7 Camidge DR et al., Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: Central assessment and updates from ALTA, a pivotal randomized phase 2 trial.WCLC 2016, P3.02a-013
8 Gettinger SN et al., Brigatinib activity in patients with ALK+ NSCLC and intracranial CNS metastases in two clinical trials.WCLC 2016, OA08.06
9 Felip E et al., Safety and efficacy of lorlatinib (PF-06463922) in patients with advanced ALK+ or ROS1+ non-small-cell lung cancer (NSCLC).WCLC 2016, MA07.11
10 Solomon B, Optimal application and sequence of ALK inhibition therapy.WCLC 2016, SC11
11 Gainor JF et al., Progression-free and overall survival in ALK-positive NSCLC patients treated with sequential crizotinib and ceritinib.Clin Cancer Res 2015; 21(12): 2745-2752
12 Watanabe S et al., Progression-free and overall survival of patients with ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer treated sequentially with crizotinib and alectinib.Clin Lung Cancer 2016; 17(6): 528-534
13 Gainor JF et al., Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer.Cancer Discov 2016; 6(10): 1118-1133

*EGFR*および他の変異における液体生検

組織生検および再生検と比較して、液体生検では最少の侵襲性、腫瘍奏功をモニタリングするための経時的に連続測定が可能、X線検査に先立って血漿中の耐性変異の検出が可能という利点がある[1]。治療不全の重要な因子である腫瘍異質性の問題も考慮される。ドライバー遺伝子変異を高い感度と特異度で同定でき、それによりテーラーメイド医療の提供が改善される。標準化、新規技術の検証、組織分子プロファイルとの調和など議論の余地がある問題が残っているが、液体生検は進行したNSCLC患者の管理のための代替手段として位置づけられた。

血漿と組織の間の高い合致率

液体生検を新しい標準として検討するいくつかの解析の中の1つがWCLCで発表された。Mackらは、集団規模のゲノミクス、臨床的正確度、および臨床的有用性について、Guardant360パネルを評価した[2]。Gurdant360試験により、血中循環腫瘍DNA (ctDNA) にもとづく73の遺伝子中の重要なエクソンのデジタル配列決定が可能となる。コホートは、9202名をサンプリングし、ステージIII／IVの腺癌患者（4142名）およびNSCLC-NOS患者（4246名）の総計8388名からなる。最初の診断時からctDNA採取時は、中央値で177日間経過していた。組織の情報は、患者の一部で入手可能であった。解析は対象の薬剤を投与されている患者に重点が置かれたため、患者はランダム化および層別化されなかったことに留意すべきである。一般に、患者は第2選択療法またはそれ以降の療法で治療されていた。

変異の総検出率は87%であり、1サンプル当たり中央値で3つの変異があった（レンジ0～93）。血漿中で検出された変異は、腫瘍の全系統に存在するトランケル変異にあてはまる組織で検出された変異と頻度および分布が類似していた。Guardant360によると、ctDNAの融合パターンは腫瘍組織を反映していた。腺癌の患者では、症例の26.4%に*EGFR*変異が認められた(**表を参照**)。エクソン19欠失は、EGFRドライバー変異(52%) の多くを占めており、次にL858R変異 (34%) とエクソン20挿入 (4%) であった。

既に知られているように、ドライバー変異は、統計的に有意な程度に相互排他的である。例えば、*EGFR*変異が存在するときは*KRAS*変異は存在しない。逆の場合も同じである。変異が重複する場合、二次的耐性変異の出現による可能性がある。

© Springer-Verlag

バイオマーカ収率65%の増加

組織情報が入手可能であった543のマーカー陽性例において、臨床的正確性が測定された。このとき、陽性の予測値は、変異の種類に応じて92%～100%であった。*KRAS*、*BRAF*^{V600E}、および*MET* E14のスキップ変異陽性の血漿サンプルを有する患者のすべてで、腫瘍組織中にこれらの変異が認められた。*ALK*、*RET*、および*ROS1*の融合遺伝子については、92%は組織の検査結果は陽性を示さなかった。これらは、偽陰性の可能性が高い。*ALK*融合遺伝子の40%、*EGFR*陽性例の50%は、進行時に1つの有効な耐性標的を有していた可能性がある。全体として、ctDNA次世代シーケンシングによりバイオマーカの収率は65%高まるので、血漿分析によりさらなる恩恵が得られる。これは、有効なバイオマーカが252例追加されることに相当する。発癌ドライバーは、遺伝子型特定中の組織または評価不能の組織の29%で検出された。

Santosらもまた、ステージIVまたは再発腺癌の連続患者100名を対象にした液体生検の評価にGuardant360試験を用いた[3]。組織の分子プロファイルの結果は、液体生検の対応物との比較のため、各被験者から採取または回収された。治験責任医師らは、異常の種類に関する2つの方法は、*EGFR*変異については一致度が高いことを示した (68%)。この結果は、血中循環腫瘍DNA試験が腫瘍組織試験の数カ月後または数年後に実施された場合でも同じであった。診断および腫瘍生検の時点では液体生検は実施されなかった。

異常の同定率は、液体生検の方が組織生検よりも高かった。液体生検により*EGFR*異常を示した患者の46%で実際の変異を有していた。*EGFR*変異を有する35名の患者のうち16名が、液体生検のみで同定された変異または多様体が示された。16名中5名において、有効な*EGFR*変異が液体生検のみを用いて同定された。

T790M変異の検出

TIGER-X第I相／第II相試験において、尿と血漿の*EGFR*変異試験の組み合わせが実施され、解析された[4]。TIGER-X試験では、EGFR-TKI既治療の*EGFR*変異陽性の患者548名が登録された。患者には臨床開発済みのEGFR-TKIロシレチニブが投与された。この試験では、540個の組織サンプル、482個の血漿サンプル、213個の尿サンプルが、治療前*EGFR*試験のために提供された。この分析には、174例の対応する組織サンプル、血漿サンプル、尿サンプルが含まれていた。

非侵襲性の尿および血漿のT790M検出は高感度であることが示された。血漿および尿の双方の試験で、感度は80%超であった。複合試験ではさらに感度は高く、96.6%であった。174例の対応サンプルでは、血漿検体および尿検体のいずれでもT790M陽性の同定率は97.7%であった。尿検査および血漿検査の組み合わせでは、組織検査単独の場合よりもT790M陽性の同定率が高かった。(**図を参照**)。T790M変異が液体生検で検出されたか、組織生検で検出されたかに関わらず、ロシレチニブ治療による奏効率は同等であった。

さらに分析の結果、T790M変異は、胸腔内のみに疾患 (M1a/M0) のある患者に比較して、胸腔外病変を有する (M1b) 患者の血漿からより容易に検出された。しかし、尿と血漿を組み合わせた試験では、病状にかかわらず高感度の検出が可能であった。M1a/M0およびM1b疾患の患者では、感度はそれぞれ90.7%と95.8%であった。著者らは、胸腔外転移を伴う患者を含めて、EGFR-TKI耐性NSCLC患者では、組織検査の前に尿と血漿の組み合わせ分析を検討すべきであると結論付けた。■

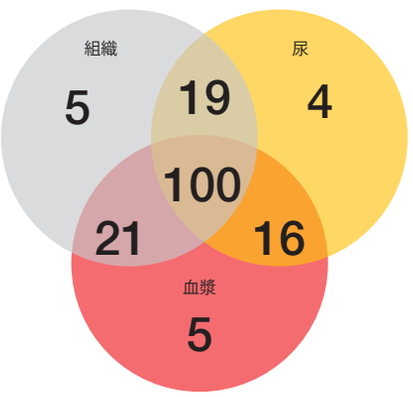


図: 尿および血漿検査の併用によるT790M検出における増加（170 T790M陽性の場合）

表
標的薬剤で治療中の腺癌患者の血中循環DNAによるゲノムの全体像

変異	例	%
EGFR変異	1,361	26.4
ALK融合	64	1.3
RET融合	45	0.9
ROS1融合	9	0.2
MET E14スキップ変異	19	0.4
BRAF変異	139	2.7
ErbB2変異	119	2.3
KRAS変異	888	17.2
MET増幅	295	5.7
ErbB2増幅	229	4.4

参考文献

1 Burrell RA & Swanton C, Tumour heterogeneity and the evolution of polyclonal drug resistance.Mol Oncol 2014; 8(6): 1095-1111
2 Mack PC et al., Clinical utility of circulating tumor DNA (ctDNA) analysis by digital next generation sequencing of over 5,000 advanced NSCLC patients. WCLC 2016, OA06.01
3 Santos ES et al., Report on liquid biopsies from advanced lung adenocarcinoma patients and correlation with their tumor biopsy profiles.WCLC 2016, OA10.07
4 Wakelee HA et al., A highly sensitive next-generation sequencing platform for detection of NSCLC EGFR T790M mutation in urine and plasma. WCLC 2016, MA08.01

© Springer-Verlag

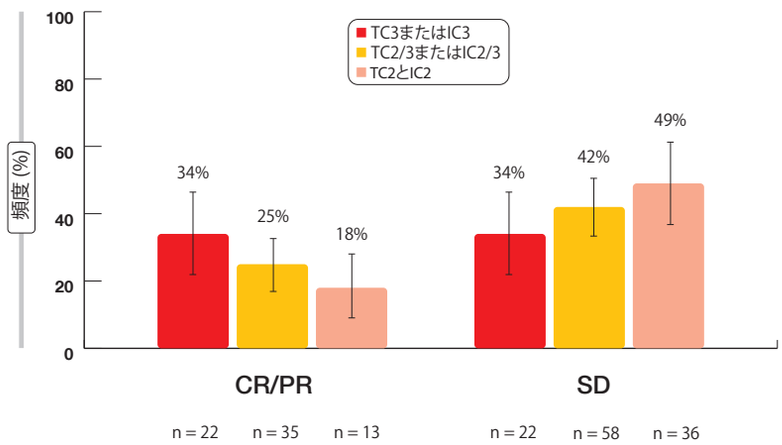
免疫療法：新規抗PD-L1抗体およびさまざまな併用レジメン

OAKサブグループ解析

抗PD-1抗体と比較した抗PD-L1抗体の利点は、PD-1/PD-L2経路をそのまま残しながら、PD-1/PD-L1相互作用を阻害でき、その結果として末梢免疫恒常性を維持できることである。OAK試験は、進行したNSCLCにおける抗PDL1剤を評価する、最初のランダム化第III相試験であった。局所進行性または転移性のNSCLC患者に、アテゾリズマブ1200 mgを3週間ごとに、またはドセタキセルを投与した。試験に先立ち、患者は少なくとも1つのプラチナ系レジメンを含む1または2レジメンの治療を受けていた。患者は、PD-L1の状態に関係なく登録され、PD-L1発現の有無によって層別化された。OAK試験の主要評価項目は2つである。ITT集団でのOS、および腫瘍細胞または腫瘍浸潤免疫細胞で1%以上のPD-L1を発現した患者のOSであった。OSデータの解釈に関連するクロスオーバーは許されなかった。

1次解析の結果は2016年欧州癌治療学会議 (ESMO) で発表された。この時点で、OAK試験での主要評価項目は達成された[1]。ITT集団では、アテゾリズマブ治療によりドセタキセルと比較して、死亡率が相対的に27%低下した（OS中央値13.8カ月対9.6カ月、HR 0.73、p = 0.0003）。また、アテゾリズマブはPD-L1発現のすべてのレベルで生存率を改善し、PD-L1発現率が最も高い患者に最大の効果をもたらした。しかし、アテゾリズマブはPD-L1を発現していない腫瘍を有する患者の生存率も改善した。

アテゾリズマブ治療で幅広い有効性を示した臨床的に意義のあるいくつかのサブグループを対象に、アテゾリズマブの有効性を評価するため、サブグループ解析がOAK試験で実施された[2]。免疫組織化学 (IHC) または遺伝子発現によって評価したときにPD-L1発現レベルに関係なく、すべてのPD-L1発現レベルの組織型（扁平上皮癌と非扁平上皮癌）、すべての年齢グループにおいて、OS改善が認められた。OSの改善は、非喫煙者およびベースライン時に脳転移を伴っていた患者でも認められた。他方、ドセタキセルは*EGFR*変異を有する患者のサブグループにおいて、アテゾリズマブより有効であり、野生型の患者はアテゾリズマブの方が良好であった。*EGFR*変異集団において、ドセタキセルに比しアテゾリズマブの有効性が改善されなかったが、これに関してはすでに他の経路内薬剤が着目されている[3]。



CR、完全寛解；PR、部分寛解；SD、安定疾患
TC3またはIC3：TC ≥ 50%またはIC ≤ 10% PD-L1–発現細胞
TC2とIC2≥ 5%しかしIC < 10%およびTC < 50% PD-L1–発現細胞
TC2/3またはIC2/3：TCまたはIC ≥ 5% PD-L1-発現細胞

図1：尿および血漿検査の併用によるT790M検出における増加（170 T790M陽性の場合）

BIRCH：アテゾリズマブの有望な1次治療の有効性

単一群第II相BIRCH試験において、PD-L1陽性の局所進行または転移を有するNSCLC患者を対象に、アテゾリズマブ単独療法が評価された。試験は3群から成り、1次治療コホート、2次治療コホート、および3次治療／それ以降コホートとしてアテゾリズマブ3週間ごとに1200 mgを検討した。腫瘍細胞（TC2またはTC3）上および腫瘍浸潤免疫細胞（IC2またはIC3）上のPD-L1発現をICHIIより検討した。主要有効性評価項目である既存対照に対する相対ORRは既に達成されている。Garassinoらは、試験の1次治療部分の評価である探索的解析のデータを発表した[4]。コホートは患者138名からなっていた。この群の47%が最も高いPD-L1腫瘍の発現を示した（TC3またはIC3）。患者の53%がTC2およびIC2を有していた。

第1次治療でのアテゾリズマブは有望な単独療法の有効性を示した。集団全体では、客観的奏効率25%、安定奏功 (SD) 42%であった（**図1参照**）。TC3またはIC3コホートでは、ORR率およびSD率とも34%であった。TC2およびIC2コホートでは、ORR率およびSD率はそれぞれ18%および49%であった。奏功期間は集団全体で16.5カ月であり、TC2およびIC2コホートの奏功期間の中央値は12.3カ月であった。TC3またはIC3コホートではまだ確定していない。ORRへのアテゾリズマブの効果は、患者数が少ないが、*EGFR*および*KRAS*の変異型および野生型の双方の患者にも認められた。これらの結果は、アテゾリズマブ単独療法が第1選択において、長期にわたる有効性を有することを示している。

集団全体のPFS中央値は7.3カ月であり、PD-L1発現のレベルが異なっても同様な結果であった。中央値22.5カ月の経過観察後、OS中央値は23.5カ月であった。OS中央値の評価はまだ不十分

© Springer-Verlag

表
ATLANTIC：コホート2およびコホート3におけるデュルバルマブの抗腫瘍活性

評価項目	コホート2		コホート3
奏功	PD-L1低／陰性（< 25 %）（93名）	PD-L1高（≧ 25%）（146名）	PD-L1 ≧ 90 %（68名）
ORR、%	7.5	16.4	30.9
完全奏功、%	0	0.7	0
部分奏功、%	7.5	15.8	30.9
安定 ≧ 8週、%	29.0	34.9	17.6
進行、%	63.4	47.9	51.5
評価不可、%	0	0.7	0
奏功期間の中央値、月	未達	12.3	未達
6カ月以降の疾患管理率、%	20.4	28.8	38.2

であったが、OSの傾向はPD-L1発現サブグループ間で同等であった。集団全体で1年時点で生存している患者の割合は66.4%であった。*EGFR*および*KRAS*変異状態はこれらの結果には影響しなかった。安全性プロフィルは他のアテゾリズマブNSCLC試験と同様であり、アテゾリズマブは忍容性が良好であった。IMpower110などの進行中の第III相試験では、アテゾリズマブはPD-L1陽性患者を対象とした第1選択薬として、化学療法と比較評価されている。

ATLANTIC試験におけるデュルバルマブの活性

アテゾリズマブと同様に、デュルバルマブは抗PD-L1抗体に分類される。デュルバルマブは、非盲検、単一群、第II相ATLANTIC試験で、2週間に1回10 mg/kgの用量で、最大12カ月間試験された[5]。試験に参加した患者には、1つのプラチナ系化学療法を含む2つ以上の全身治療レジメン歴があった。当初、このプロトコルはすべての患者用に設計されたが、修正後は患者選択を高度にPD-L1を発現している腫瘍を有する患者に限定された。集団は3つのコホートから構成されている。コホート1（111名）は、*EGFR*変異／*ALK*異常および高いPD-L1発現（腫瘍細胞の25%以上）を有する患者であった。コホート2およびコホート3は、*EGFR*／*ALK*野生型を有する患者であった。コホート2（265名）では、PD-L1発現レベルが腫瘍細胞の25%以上であり、低／陰性PD-L1発現（25%未満）が支配的である。コホート3（68名）は、PD-L1発現レベルが90%以上の患者である。コホートは独立しており、コホート2およびコホート3は順次登録された。

この強力な全治療歴を有する転移性NSCLC集団では、デュルバルマブ治療は活性を示し、奏功期間を延長した。PD-L1の発現レベルが高いほど、奏効率が高いようであった。コホート2では、低／陰性および高PD-L1発現の患者のORRは、それぞれ7.5%と16.4%であった（**表を参照**）。コホート3では、ORRは30.9%に向上した。6カ月後以降の疾患管理率は、それぞれ20.4%、28.8%、38.2%であった。奏功期間の中央値は、低／陰性PD-L1発現のコホート2患者およびコホート3患者についてはまだ50%に到達しておらず、高いPD-L1発現のコホート2患者では12.3カ月であった。ORRにおける優位はサブグループ全体で見られ、注目すべきことに、治療ラインおよびCNS転移の存在とは無関係であった。

コホート2において、低い／陰性PD-L1発現および高いPD-L1発現のグループのOS中央値は、それぞれ9.3カ月と10.9カ月であった。これらの結果は、それぞれ1年後のOS率34.5%と47.7%に対応する。コホート3については、OSはまだ50%に達しておらず、1年後に50.8%の患者が生存していた。多くのAEは低グレードに分類され、免疫介在性のAEは管理可能であることが証明された。著者らは、これらの結果が転移性NSCLCにおける他の抗PD-1/PD-L1療法で得られた結果と一致すると結論付けた。進行中の第III相試験では、デュルバルマブ単独またはCTLA-4抗体トレメリムマブとの併用の役割が明らかにされる。

4つのアプローチ：化学療法プラス免疫療法併合

デュルバルマブのCTLA-4抗体トレメリムマブとの併用が、4剤併用療法にフォーカスしたIND.226用量漸増試験で検討された。つまり、2つの免疫腫瘍学的薬剤との併用化学療法が評価された。この試験では、PD-L1阻害剤だけでなくCTLA-4阻害剤を追加することによって、化学療法＋免疫療法の効果を増大させようとしている。IND.226試験には、固形腫瘍を有する患者が含まれ、複数の化学療法勢力が使用される。全コホートの27名の患者が非扁平上皮NSCLCと診断されている。それらの患者はPD-L1陰性である。ペメトレキセドおよびシスプラチンと供に、デュルバルマブ15 mg/kg 3週間、およびトレメリムマブ1 mg/kg（複数回投与、6週間）または3 mg/kg（3回投与、6週間）が投与された。

この試験の主要評価項目である安全性については、化学療法ならびにCTLA-4およびPD-L1抗体を用いたチェックポイント阻害剤から予想される以上の顕著な追加の毒性は認められなかった[6]。これは第I相の安全性試験であるので、すべての患者が測定可能な疾患を有する必要はなかった。現在までに、26例中16例 (61.5%) が部分奏功を示している。安定した疾患が7例で認められた。これらの患者の多くは治療中である。

全体的に見て、デュルバルマブとトレメリムマブは、ペメトレキセド／シスプラチン化学療法の全用量と安全に組み合わせることができる。今後、PD-L1サブセット解析が実施される予定である。第II相ランダム化経過観察試験では、プラチナ系ベースをベースとした2剤併用化学療法＋デュルバルマブ／トレメリムマブがデュルバルマブ／トレメリムマブ単独療法を第1選択として比較評価される。

JAVELIN：広範囲の固形腫瘍におけるアベルマブ

アベルマブはもう1つの抗PD-L1抗体であり、国際共同、第I相、マルチコホート、用量漸増および用量拡張JAVELIN固形腫瘍試験で試験される。試験では、胸部癌、ならびに皮膚、頭部、頸部、泌尿生殖

© Springer-Verlag

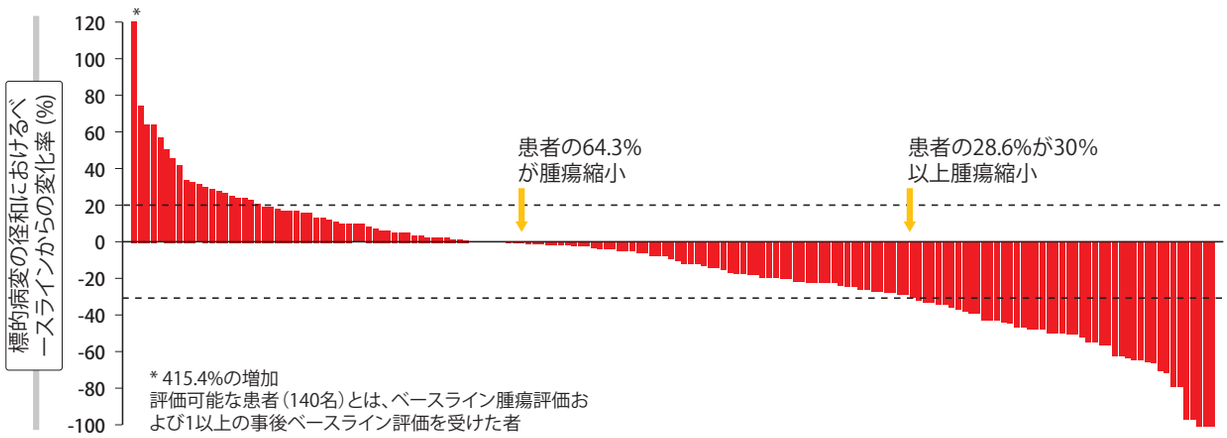


図2：アベルマブによる腫瘍縮小を描くJAVELIN試験のウォーターフォールプロット

路、および胃腸管の腫瘍を含むさまざまな悪性腫瘍を有する患者が登録された。1700名超の全コホートに対し、用量拡張期中にアベルマブ10 mg/kgを2週間ごと投与された。ステージIVコホートと再発性NSCLCコホートの2つが含まれており、患者はアベルマブを第1選択として（156名）または第2選択として（184名）投与された。

WCLCでは第1選択コホートにおけるアベルマブの安全性および臨床効果の結果が報告された[7]。第1選択コホートの患者は、PD-L1発現の有無によっては選択されず、活性化*EGFR*変異または*ALK*転座は有さなかった。PD-L1発現は、56.4%が陽性で、14.7%が陰性であった。アベルマブは良好な忍容性を示した。患者の10%が免疫関連の可能性のあるAEを呈したが、1名の患者のみがグレード3のAEを発現した。グレード3または4の肺炎は認められず、グレード1または2の肺炎が4名にのみみられた（2.6%）。

この初期の分析により、アベルマブ単独療法の長期にわたる抗腫瘍活性が明らかになった。完全奏功および部分奏功は22.5%であった。患者の43%が安定疾患を呈し、疾患管理率は65.4%まで増加した。大部分の患者に腫瘍縮小が認められた（**図2参照**）。データ打ち切り時には、奏功の68.6%が継続中であった。PFS中央値は17.6週で、24週のPFS率は37.2%であった。

追加の経過観察により、アベルマブ療法の臨床的効果がさらに特徴づけられるであろう。アベルマブの予測バイオマーカとしてPD-L1発現の解析が進行中である。現在、第III相試験において、未治療のPD-L1陽性NSCLC患者を対象に、アベルマブ単独療法とプラチナ剤ベースの併用化学療法の比較が行われている。

CheckMate 012試験での長期アウトカム

CheckMate 012試験では、抗PD-1抗体ニボルマブ単独とニボルマブおよびCTLA-4免疫チェックポイント阻害剤イピリムマブ併用の2スケジュールとが比較された。これらの治療は、任意の組織型のステージIIIB/IVのNSCLC患者を対象に、第1選択治療として検討された。ニボルマブ単独群（52名）は、ニボルマブ3 mg/kgを2週ごとに投与された。2つの併用群では、ニボルマブとイピリムマブがそれぞれ3 mg/kgを2週間ごと、および1 mg/kgが投与された。一方の併用群にはイピリムマブを12週ごと（38名）、他方の併用群にはイピリムマブを6週ごと（39名）投与した。PD-L1の発現状態を評価した。各群の患者の約70%は、PD-L1発現が1%以上であった。CheckMate 012試験の主要評価項目は安全性と忍容性であった。Gettingerらは、WCLCにおいてCheckMate 012での長期アウトカムの結果を報告した[8]。

併用コホートでの6ヶ月の経過観察後、治療に関連するAEの率および安全プロファイルは以前に報告されている結果と同様であった。治療に関連する死亡はなかった。ニボルバブ単独療法および併用療法の双方が効果を示し、高いORR、PFS乃延長、極めて高い1年後OS率が示された。2年後のORRは、ニボルバブ単独では23%、ニボルバブとイピリムマブの併用では43%であった。PD-L1発現が高い場合、単独療法および併用療法の双方で高い有効性が示された。PD-L1発現が50%医用の患者では、ORRはニボルマブ単独で50%、併用レジメンで92%であった。また、PD-L1発現がない（< 1%）患者でも治療の効果が得られたが、PFSおよびOSはPD-L1発現が50%以上のグループで最良であった。PD-L1発現が1%以上の患者のPFS中央値は、ニボルマブ単独療法で3.5カ月、ニボルバブとイピリムマブとの併用では、12週コホートで10.4カ月、6週コホートで13.2カ月であった。患者の1年後生存率は、それぞれ69%、91%、83%であった。

ニボルマブ3 mg/kg 2週ごと＋イピリムマブ1 mg/kg 6週ごと併用投与は、さらなる試験で評価されている。それらの試験には第III相CheckMate 227試験が含まれている。CheckMate 227試験ではニボルマブ単独療法、化学療法、およびニボルマブと化学療法の併用レジメンを比較している。PD-L1発現レベルにより2つのグループ（1%以上と1%未満）が定義されたので、比較の種類はPD-L1発現レベルに依存する。

ペンブロリズマブと化学療法の併用：KEYNOTE-021 G

ステージIIIB／IV非扁平上皮NSCLCの第1選択治療として、抗PD1抗体ペンブ

© Springer-Verlag

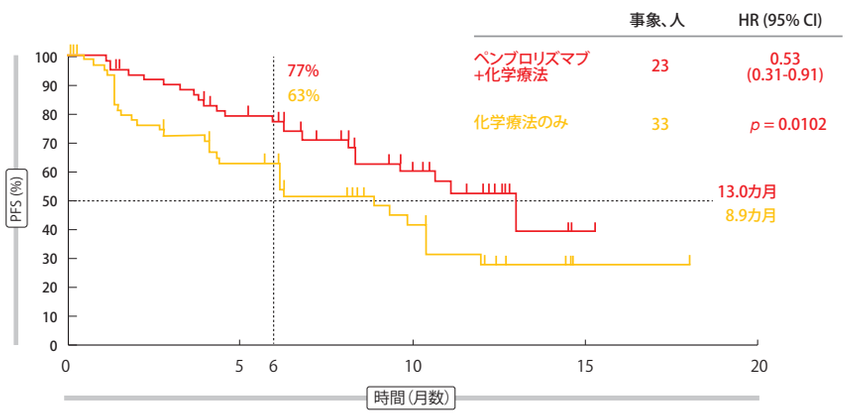


図3: 化学療法へのペンブロリズマブの追加によるPFS効果

ロリズマブと化学療法の併用が、非盲検、ランダム化、第II相KEYNOTE-021 G試験で評価された。実験群には、カルボプラチンおよびペメトレキセドと供に、ペンブロリズマブ200 mgが3週ごとに2年間投与された。対照群の患者には、カルボプラチンおよびペメトレキセドが単独で4サイクルにわたり投与された。ペメトレキセドは維持療法として許可された。主要評価項目はORRであった。約60名が各群に割り当てられたが、進行が始まったときは対照群の20名はペンブロリズマブ群に交叉され、12名は交叉外で抗PD-1/PD-L1治療を受けた。

ORRはペンブロリズマブを追加することでほぼ2倍になることが確認された（55%対29%、p = 0.0016）[9]。PFS解析によると、併用療法により進行または死亡のリスクはほぼ半減し、PFS中央値は1年を超えた（13.0カ月対8.9カ月、HR 0.53、p = 0.0102、**図3参照**）。OSは両群で同等であった（両治療法とも6カ月で92%、1年では75%と72%）。ペンブロリズマブと化学療法の併用は、高い忍容性と管理可能な安全性プロファイルを示した。治験責任医師らが指摘したように、ペンブロリズマブとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用は、化学療法を受けていない進行性非扁平上皮NSCLC患者にとって有効な治療選択肢になりうる。

フランスでのPD-L1 IHC試験に関するハーモニゼーション試験

IHCにより評価されるPD-L1発現は、現在利用可能な抗PD-1/PD-L1抗体効果の予測バイオマーカである。Dako (22C3, 28-8) およびVentana (SP142、SP263) プラットフォームで用いられるアッセイは臨床試験で診断検査として使用されている。フランスでは、アッセイのハーモナイゼーションおよび検査室で開発された検査の発展が、いくつかの理由により緊急に必要とされている。これまでのところフランスでは、DakoとVentanaのプラットフォームはすべての病理検査室で利用可能なわけではなく、評価は依然として高価であり、PD-L1検査の医療費償還は不十分である。同時に、PD-L1検査は、第1選択治療の患者に迅速に利用されなければならず、異なる評価法を用いた複数の試験は、小さなNSCLC検体では実現不可能である。

したがって、フランスでの多施設共同試験では、検査室で開発された試験が、一連のNSCLC症例において、PD-L1アッセイの分析性能に近い性能を達成できるかを検討する目的で、Dako 28-8および22C3、ならびにVentana SP263のPD-L1アッセイをさまざまな施設で評価した[10]。28-8、22C3、およびSP263アッセイはいくつかの施設でよく一致することが確認された。Dako、Ventana、およびLeicaプラットフォーム上で7つの施設で開発された27の検査室開発の検査のうち、14 (51.8%) の検査は腫瘍細胞染色の参照アッセイと一致した。1%、5%、および10%の閾値を用いて4つのカテゴリースケールを用いたとき、免疫細胞染色の一致度が低かった。クローンSP263は、すべてのプラットフォームで最高の一致度を示した。

この試験では、検査室開発の試験の検証およびさらなる使用には注意が必要であることを強調している。選択された検査室開発の試験は、フランスでより大きなコホートで検証され、外部の品質評価プログラムで評価される。これらの結果は、NSCLCにおけるPD-L1検査について、国レベルの推奨の基礎となる。 ■

参考文献

1 Barlesi F et al., Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC.ESMO 2016, abstract LBA44_PR

2 Gadgeel SM et al., OAK, a randomized ph III study of atezolizumab vs docetaxel in patients with advanced NSCLC: results from subgroup analyses. WCLC 2016, PL04a.02

3 Borghaei H & Brahmer J, Nivolumab in nonsquamous non-small-cell lung cancer.N Engl J Med 2016; 374(5): 493-494

4 Garassino MC et al., Atezolizumab as 1L therapy for advanced NSCLC in PD-L1–selected patients: updated ORR, PFS and OS data from the BIRCH study.WCLC 2016, OA03.02

5 Garassino MC et al., Durvalumab in ≥3rd-line locally advanced or metastatic, EGFR/ALK wild-type NSCLC: results from the phase 2 ATLANTIC study.WCLC 2016, PL04a.03

6 Juergens RA et al., Pemetrexed/cisplatin + durvalumab ± tremelimumab in patients with advanced non-squamous NSCLC: A CCTG phase Ib study – IND.226 Cohort 1.WCLC 2016, MA09.03

7 Verschraegen C et al., JAVELIN Solid Tumor: safety and clinical activity of avelumab (anti-PD-L1) as first-line treatment in patients with advanced NSCLC. WCLC 2016, OA03.03

8 Gettinger SN et al., First-line nivolumab monotherapy and nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced NSCLC: long-term outcomes from CheckMate 012.WCLC 2016, OA03.01

9 Langer CJ et al., Pembrolizumab + carboplatin and pemetrexed as 1st-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: KEYNOTE-021 Cohort G. WCLC 2016, MA09.02

10 Adam J et al., Multicentric French harmonization study of PD-L1 IHC testing in non-small cell lung cancer.WCLC 2016, PL04a.04

© Springer-Verlag

インタビューJohan Vansteenkiste, MD, PhD, Respiratory Oncology Unit/Pulmonology, University Hospital KU Leuven, Belgium

免疫療法の対象者は誰か



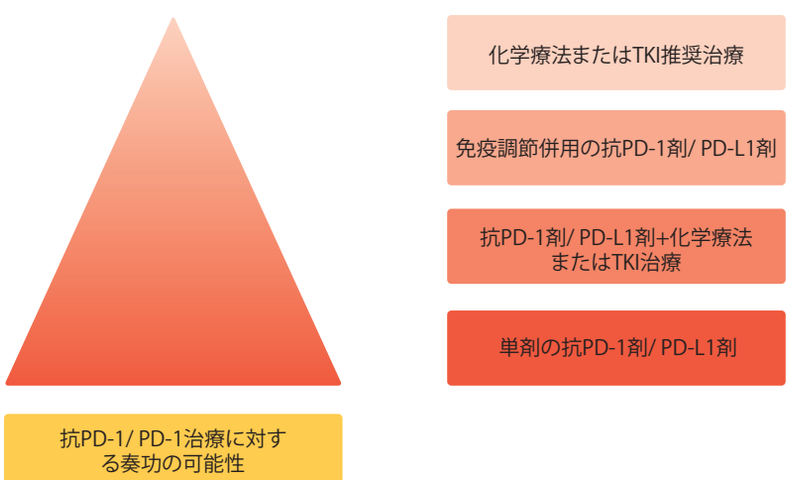
©Pivate

Johan Vansteenkiste, MD, PhD
Respiratory Oncology Unit/Pulmonology,
University Hospital KU Leuven, Belgium

免疫療法に適した患者を特定するために使用できるマーカーはどれですか
NSCLCの免疫療法を検討するとき、我々は治療を受けた患者の20%が奏功することを認識する必要があります。奏功する可能性が高い患者の治療を方向付けするため、バイオマーカは有益でしょう。臨床現場で確立されているバイオマーカの1つは、免疫組織化学に基づいた腫瘍上でのPD-L1発現です。当面の間は、さまざまなPD-L1発現の評価方法がありますが、徐々に統合されていきそうです。そして、いずれは免疫組織科学に基づいた信頼性の高い評価が可能になるでしょう。PD-L1は、標的薬剤の処方に用いている分子的異常のような絶対的なマーカーではないですが、PD-L1は濃縮マーカーと呼ばれているものです。つまり、PD-L1発現レベルが高いほど、患者が免疫療法に応答するする可能性が高いことを意味します。PD-L1陰性の患者で応答を示す患者がいますが、このような症例はわずかです。したがって、PD-L1発現は、高価な治療に適応の患者を選択するのに役立ち、そして他の治療法が選択されているときには、免疫療法に適応する患者を選択するのに役立ちます（**図を参照**）。

免疫療法のアプローチを避けるべき治療ラインはありますか。
免疫療法は、確かにNSCLCの治療において大きな進歩を示しましたが、あまり適応でない患者、さらにこの種の治療が禁忌の患者がいます。一般的な除外基準としては、このような患者では免疫系の抑制が極めて重要なので、同種骨髄移植歴のある患者や固形臓器移植歴のある患者となります。もう1つの禁忌は、自己免疫疾患または自己免疫疾患歴です。なぜなら、これらの患者はしばしば免疫抑制治療を受けているからです。これらの場合は、免疫系を刺激することはもちろん選択肢ではありません。そして、もちろん自己免疫疾患の病因であるリンパ球の刺激も選択肢ではありません。さらに、間質性肺疾患、活動性肝炎、10 mg超のプレドニゾン類の毎日投与で副腎皮質ステロイドによる全身治療を必要とする自己免疫疾患など、絶対的ではない他の弱点があります。脳転移の治療に高用量の副腎皮質ホルモンを必要とする癌患者が典型的な例です。

医療償還や利用可能性など、現実的な制限に関する世界的な状況をどのように評価されていますか。
我々は、NSCLCにおける免疫療法の進歩を見てきましたが、これらの薬剤のほとんどは高価です。ですので、この治療法の利用状況は、世界の地域によって大きく異なります。先進国では、免疫療法に対して医療償還が徐々に実施され始めていますが、その先進国でさえ、コストパフォーマンスに関して非常に批判的に見ることが出来ます。例えば、英国の国立機関であるNICEは、コストが患者へ実質的な付加価値と関連していないという理由で、NSCLCへの免疫療法の適応を拒絶しました。あきらかに、道のりはまだ遠いです。免疫療法の薬剤の承認が増え、競争となり、コストが下がることを願っています。それによって、多くの患者に、そして多くの国で、この重要な療法が利用しやすくなるでしょう。 ■



図：PD-L1発現による免疫療法に対する奏功の可能性、および推奨治療手段

© Springer-Verlag

ニンテダニブによる抗血管新生：中皮腫における活性、バイオマーカの候補

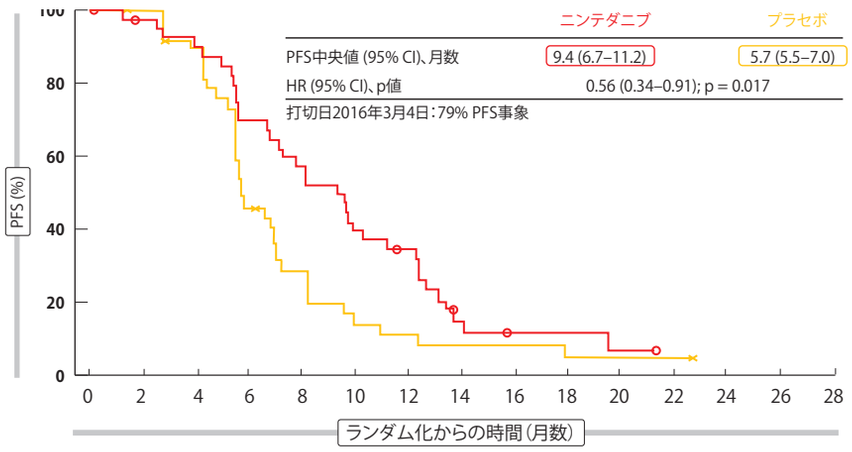
LUME-Meso

悪性胸膜中皮腫は、一般に進行期に診断されることが多いため、患者の予後が不良である。唯一承認されているレジメンは、ペメトレキセドとシスプラチンの併用であり、約1年のOS中央値が得られる[1]。ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第II相LUME-Meso試験では、中皮腫治療のための経口マルチキナーゼ阻害剤ニンテダニブが評価された。ニンテダニブはVEGF1-3、FGFR1-3、およびPDGFR α / β、ならびにキナーゼSrcおよびAblによって媒介される血管新生促進経路を標的とする。これらはすべて中皮腫の病因に関与していためである[2, 3]。同クラスの他の薬剤とは対照的に、ニンテダニブは一般的に使用される化学療法と安全に組み合わせることができる。ニンテダニブは、中皮腫のインビトロモデルおよびインビボモデルにおいて有効性が実証されている[4]。

LUME-Meso試験では、化学療法歴がある切除不能な悪性胸膜中皮腫患者を対象に、標準化学療法ペメトレキセド+シスプラチンにニンテダニブ200 mg 1日2回投与を追加した群（44名）を、プラセボ＋ペメトレキセド／シスプラチン単独の群（43名）と比較評価した。疾患進行を呈しなかった患者に関しては、進行するまでニンテダニブの維持投与（実験群）またはプラセボの維持投与（対照群）が行われた。主要評価項目はPFSであった。これは探索的試験であり、統計は記述的なものであった。

上皮型サブタイプでの特別な効果

化学療法へのニンテダニブの追加により3.7カ月の臨床的に有意なPFS改善が得られた（9.4カ月対5.7カ月、HR 0.56、p = 0.017、**図を参照**）[5]。併用療法により、ほとんどのサブグループで大きな効果が認められた。評価はまだ完了していないが、ニンテダニブの治療を受けた患者では、奏効率の改善（59%対44%）、OS延長の傾向（18.3カ月対14.5カ月、HR 0.78）が示された。上皮組織型の患者が試験集団の約90%を占めていた。上皮型グループでは、PFSの結果は全集団のPFSと同等であった。一方で、統計的有意には達していなかったが、OSで改善が認められた（18.3カ月対15.2カ月、HR 0.68）。



図：LUME-Meso：悪性胸膜中皮腫患者に対する標準化学療法にニンテダニブまたはプラセボ追加投与した場合のPFS

安全性プロファイルは、以前の併用試験の結果と一致し、下痢と血球減少が特徴的であった。グレード3以上のAEはまれにしか発生しなかった。高血圧、出血、または血栓塞栓症など、VEGF/VEGFR阻害剤で一般に報告されているAEはまれであり、2群間で大きな差はなかった。ニンテダニブを追加しても、化学療法サイクル完了までの投与回数および用量は減少しなかった。これらのデータをもとに、第III相LUME-Meso確認試験の参加者を現在募集している。第III相の試験デザインは第II相と同一であるが、上皮組織型の患者のみが登録される。

血管新生因子と放射線トレーサー画像

ニンテダニブとドセタキセルの併用は、化学療法の失敗後の肺腺癌の治療に対して承認されているが、肺腺癌のすべてが抗血管新生のアプローチの恩恵を受けるわけではない。したがって、奏功のための予測マーカーの同定が不可欠である。第II相試験では、ニンテダニブとドセタキセルの併用治療を行ったNSCLC患者のVEGF、EGF、およびPDGFの血漿レベルと、ニンテダニブとドセタキセルの併用治療を受けたNSCLC患者のOSとの相関が評価された[6]。プラチナベースの第1選択化学療法後に進行し、ステージIIIB/IVの肺腺癌と診断された患者38名が含まれていた。これは、NSCLC患者におけるニンテダニブ治療に対する反応のバイオマーカとして血管新生因子を利用する最初の試みである。血管新生因子のレベル、特にFGFはOS延長と相関があるので、この解析により有望な結果が得られた。また、グレード1の高血圧の発症はPFS改善と関連していた。

同じ患者集団において、Arrietaらは、腫瘍組織における血管新生中のαvβ3インテグリンの発現を測定するため、ペプチド放射線トレーサー[^{68}Ga]-DOTA-E-[c(RGDfK)]2を用いたPET/コンピュータ断層撮影（CT）の使用を検討した[7]。αvβ3インテグリンは急速に増加する悪性細胞の非侵襲的モニタリングならびに治療応答評価のための分子標的である。結果から、ベースライン時の大きな腫瘍体積は、PFSの延長と関連していることが示された。肺／脾臓の標準化取

© Springer-Verlag

り込み値指数の変化率減少（11.8%超）はOS改善と関連していた。治験責任医師らによると、ニンテダニブ治療を受けたNSCLC患者の応答性の評価には、[68Ga]-DOTA-E-[c(RGDfK)]2を用いたPET/CTは、[18F]-FDGを用いたPET/CTよりも有用なツールであるようである。 ■

参考文献

1 Vogelzang NJ et al., Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma.J Clin Oncol 2003; 21(14): 2636-2644
2 Robinson BW & Lake RA, Advances in malignant mesothelioma.New Engl J Med 2005; 353(15): 1591-1603
3 Khusial PR et al., Src activates Abl to augment Robo1 expression in order to promote tumor cell migration.Oncotarget 2010; 1(3): 198-209
4 Laszlo V et al., Preclinical investigation of the therapeutic potential of nintedanib in malignant pleural mesothelioma.WCLC 2015, ORAL14.07
5 Grosso F et al., Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with MPM: phase II findings from the placebo-controlled LUME-Meso trial, WCLC 2016, OA22.02
6 Lee-Cervantes D et al., Soluble angiogenic factors as predictive biomarkers of response to docetaxel plus nintedanib as second-line therapy in NSCLC.WCLC 2016, P2.03b-083
7 Arrieta O et al., PET-CT with 68Ga-RGD as biomarker of response to nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in NSCLC.WCLC 2016, P2.03b-088

診療を変える肺癌ステージ分類の変更

TNM分類が最近第8版に改定された。2009年に発刊された第7版[1]と比較して、予後と研究の改善を目的として、肺癌のステージ分類にいくつかの重要な調整がなされている[2]。スペイン、バルセロナのHospital Universitari Mútua Terrassa、胸部手術部のRamón Rami-Porta医師 (MD、PhD) は、次のように述べている[3]。「研究は、さまざまな治療選択肢で治療可能な小腫瘍において特に重要です」。新版は非常に多くの患者に基づいており、これによりロバスト性がサポートされている[4]。

小腫瘍の分化

T分類に関する変更は、肺の小腫瘍の多様性を原因としており、小腫瘍は最新のコンピュータ断層撮影技術を使用して、診療所で日常的に同定できる。「2011年までに定義されていなかった腫瘍に名前が付けられました」とRami-Porta医師は強調した。例えば、これは転移していない腺癌 (Tis [AIS]) および低浸潤性腺癌 (T1mi) に適用される。過去には、「Tis」という用語は扁平上皮癌のみを示していた。「患者が双方を有することがあるので、区別することが重要です」とRami-Porta医師は説明した。新しいT1aカテゴリーに対応する最小の固形腫瘍は、最大直径1 cmである（**表1参照**）。

新しい分類により、より小さな腫瘍への認識が高まるであろう。また、これらの腫瘍は、定位放射線療法、高周波アブレーション、マイクロ波、またはこれらの組み合わせなどの新しい治療選択肢を研究する際に用いられることがある。一般に、腫瘍生物学の研究と同様に、最小限の切除も重要である。「転移のない腺癌のような一部の腫瘍はすぐに切除されますが、その代わりに観察したり、増殖や密度などの因子の評価したりすることが可能となります。」

表1
腫瘍サイズに基づいたT分類

記述子	分類
≤ 1 cm	T1a
> 1-2 cm	T1b
> 2-3 cm	T1c
> 3-4 cm	T2a
> 4-5 cm	T2b
> 5-7 cm	T3
> 7 cm	T4
気管支 < 2 cm	T2
完全無気肺	T2
横隔膜	T4

NとMの変更

リンパ節関与の定量化のため、第7版で定義された結節域だけでなく、リンパ節ステーションも使用することができる。「結節ステーションに基づいてリンパ節病変を定量化するには、5つの可能性がある」とRami-Porta医師は述べた（**表2参照**）。これらは、N1bおよびN2a1の患者が同じ予後を示すので、4つの予後グループに対応する。関与するリンパ節、リンパ節領域、リンパ節ステーションの数が重要である。これはリンパ節率にも当てはまり、リンパ節率は、関与する節と除去された節の比率として計算される。「これらはすべて、病理的ステージング中にのみ評価することができます」とRami-Porta医師は指摘した。

新しい分類のM分類に関しては、M1病変の数は病変部位よりも重要であると述べている。胸腔内転移に関しては、1つの器官または複数の器官での複数の胸腔外転移から単一のものを分離し、改善されている。「胸腔外転移のサブ分類は、オリゴメタスタティック疾患およびオリゴプログレッションの均質性の定義に寄与するであろうが、これは今のところかなり緩い定義がされている」とRami-Porta医師は指摘した。

測定および染色に関する推奨事項

他には、部分的な固形腫瘍の腫瘍サイズの評価に関することが刷新された。コンピュータ断層撮影評価では、固形部分は侵襲性成分と同じようにみえるので、固形部のみが対象となる。病理医は、鱗状成長を示す部分を含め、腫瘍全体の大きさに関係なく、浸潤性成分のサイズのみに基づいてT分類を決定する。「この刷新は我々の診療・治療を変えるでしょう」とRami-Porta博士は強調した。

© Springer-Verlag

表2
リンパ節ステーション数によるリンパ節病変の定量

N1単一	N1a
N1複数	N1B
N2単一N2付随したN1疾患なし（「スキップ転移」）	N2a1
N2単一N2付随したN1疾患なし	N2a2
N2複数N2	N2b

「腫瘍全体のサイズを測定するのに慣れていた」

さらに、内臓胸膜の浸潤は重要な予後因子であることが示されており、これを同定するために弾性染色を使用することが推奨される。Rami-Porta医師は、ステージは胸膜浸潤の程度に応じて変えることが出来ると指摘した。「ヘマトキシリン染色やエオシン染色で充分かどうか明確でない場合は、弾性染色を使用することが重要です」複数の原発性病変を有する肺癌がある場合、TNM病期分類はそれぞれの腫瘍に適用される。スリガラス様陰影／鱗状様相を有する複数の腺癌において、最も大きなT分類が使用され、括弧内に腫瘍数が示される。

「肺癌のためのTNM病期分類の第8版における革新により、予後を改善するための我々の能力が高められ、将来の試験での腫瘍の層別化が改善され、均質腫瘍の分類が促進され、またプロスペクティブデータの収集が促進されるでしょう」とRami-Porta医師は結論付けた。

参考文献

1 Sobin LH et al., TNM classification of malignant tumours, 7th Edition.November 2009, Wiley-Blackwell, ISBN: 978-1-4443-3241-4

2 Goldstraw P et al., The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer.J Thorac Oncol 2016; 11(1): 39-51

3 Rami-Porta R, Lung cancer staging – changing the clinical practice, WCLC 2016, PL03.02

4 Rami-Porta R et al., The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer.J Thorac Oncol 2014; 9: 1618-1624

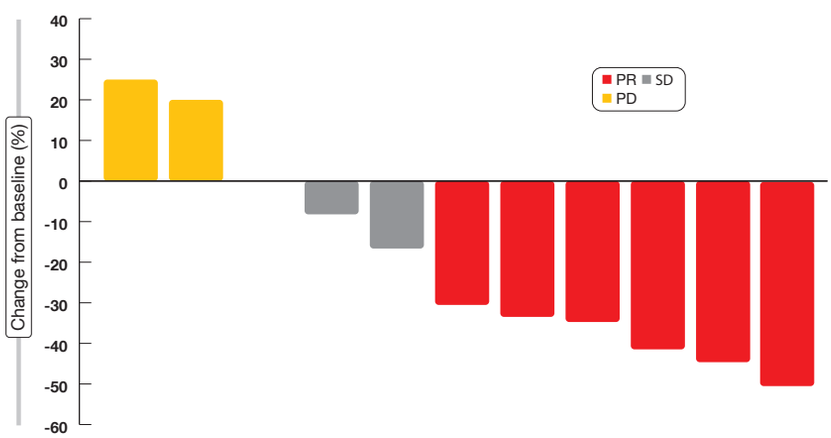
*HER2*ドライバー変異の阻害により効果がもたらされる

HER2 (ErbB2) の増幅または過剰発現はNSCLCにおいて同定されており、体細胞*HER2*変異は約2%～4%の患者で起こる[1, 2]。*HER2*変異型進行NSCLCの設定では、化学療法に対する反応は貧弱である[3]。同様に、Pan-HER阻害剤単剤では、限られた効果しか得られず、奏功期間の短縮を示すようである[4, 5]。

ネラチニブ＋テムシロリムス

ここで、二重経路阻害の治療アプローチの可能性を示す。前臨床データ[4]および第I相試験[5]によると、HER2 / EGFR阻害TKIのネラチニブおよびmTOR阻害剤のテムシロリムスは、相乗効果を有する。したがって、多国籍共同無作為化第II相試験では、進行性または転移性の*HER2*変異NSCLCを有する60名の患者を対象にして、ネラチニブ240 mg 1日1回投与およびテネシロリムス8 mg/週投与の併用とネラチニブ240 mg 1日1回投与とを比較した[6]。以前の試験ではネラチニブ単独で評価されなかったので、両群は独立して評価された。

HER2経路およびPI3K経路の双方の阻害により、HER2経路阻害単独よりも優れた効果がいくつか得られた。ネラチニブとテムシロリムスの併用療法では、PFS中央値が4.0ヶ月（ネラチニブ単独で2.9ヶ月）、OS中央値が15.1ヶ月（ネラチニブ単独で10.0ヶ月）に延長した。患者の14%がこの併用療法で奏功に達した（ネラチニブ単独では奏功0%）。また、1名の患者が完全寛解 (2%)、5名が部分寛解 (12%) であった。最も一般的な毒性は下痢であったが、これはロペラミドの事前投与で管理可能であった。



図：*HER2*-陽性NSCLC、進行性患者11名のパイロチニブに対する奏功

体細胞*HER2*変異の分布および治療に対する最良応答の分析によれば、変異特異的な応答は起こらず、応答は複数の*HER2*変異体で時折観察された。一部

© Springer-Verlag

の患者で1年以上の長期間の奏功があったため、予測的なバイオマーカの探索が進行中である。

ピロチニブによる有望な結果

新規経口TKIのピロチニブは、不可逆的な方法で、ATPのHER2およびEGFRへの結合を標的とする。WCLCにおいて、非盲検、単一群、第II相試験の有望な予備的結果が発表された[7]。この試験では、進行した*HER2*陽性NSCLC患者11名を対象にして、1回以上の化学療法レジメンの後のピロチニブ400 mg 1日1回投与が評価された。

6名の患者 (54.5%) で部分奏功が達成され、3名の患者 (27.3%) は疾患の安定を示した(**図参照**)。PFS中央値は6.2ヶ月であったが、解析の時点でOSは50%に達しておらず、5名の患者が治療中であった。下痢、疲労および発疹が最も一般的なAEであったが、これらはすべてグレード1または2であった。これらの結果を検証するため、多施設共同で大規模な第II相臨床試験を実施する予定である。

さらに、単一群、非盲検、多施設共同、第II相試験において、進行性*HER2*変異陽性NSCLC患者を対象に、ErbBファミリー阻害剤であるアファチニブを、プラチナ製剤ベース化学療法の失敗後の、アファチニブ単独投与およびアファチニブとパクリタキセルとを併用投与する評価が進行中である[8]。アファチニブは、*HER2*変異型肺癌モデルにおいて前臨床活性を示し、*HER2*変異型NSCLC患者においても臨床活性を示している[2, 9]。 ■

参考文献

1 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

2 Mazières J et al., Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives.J Clin Oncol 2013; 31(16): 1997-2003

3 Garrido-Castro AC & Felip E. HER2 driven non-small cell lung cancer (NSCLC): potential therapeutic approaches.Transl Lung Cancer Res 2013; 2(2): 122-127

4 Perera SA et al., HER2YVMA drives rapid development of adenosquamous lung tumors in mice that are sensitive to BIBW2992 and rapamycin combination therapy. PNAS 2009; 106(2): 474-479

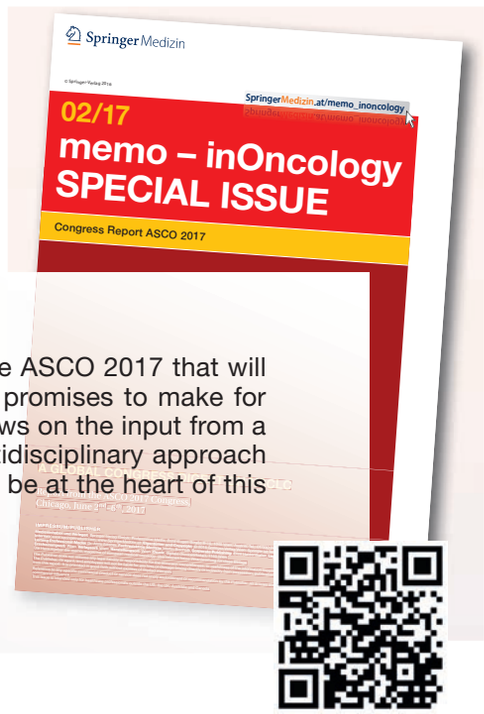
5 Gandhi L et al., Phase I study of neratinib in combination with temsirolimus in patients with human epidermal growth factor receptor 2-dependent and other solid tumors.J Clin Oncol 2014; 32(2): 68-75

6 Gandi L et al., Neratinib ± temsirolimus in HER2-mutant lung cancers: an international, randomized phase II study.WCLC 2016, MA04.02

7 Ren S et al., Preliminary results of a phase II study about the efficacy and safety of pyrotinib in patients with HER2-mutant advanced NSCLC.WCLC 2016, MA04.03

8 Zhou C et al., Afatinib in patients with advanced HER2 mutation-positive NSCLC previously treated with chemotherapy.WCLC 2016, P2.06-013

9 De Grève J et al., Clinical activity of afatinib (BIBW 2992) in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the kinase domain of HER2/neu.Lung Cancer 2012; 76: 123-127



Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ASCO 2017 that will be held in Chicago, in June of this year. 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.

ASCO 2017
Annual Meeting
CHICAGO, 2–6 JUNE 2017