Springer Medizin

© Springer-Verlag 2020

www.memoinoncology.com

01/20

memo – inOncology 特別号

Congress Report ASCO 2020

肺がんに関する国際会議・大会のダイジェスト

米国臨床腫瘍学会（ASCO）バーチャル年次総会からの報告　開催日：2020年5月29～31日

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, **ファックス：**+43(0)1/330 24 26,
インターネット：www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at.**著作権：**© 2020 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：Anna Fenzl, 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（ドイツ、フルダ市）
「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 *MET*遺伝子変異陽性NSCLC：分子レベルの理解と新規治療薬

7 免疫チェックポイント阻害：包括的な利点はあるが、リスクがないわけではない

10 *EGFR*遺伝子変異陽性がん：エクソン20挿入陽性の肺がんに対する早期併用療法と新たな治療法

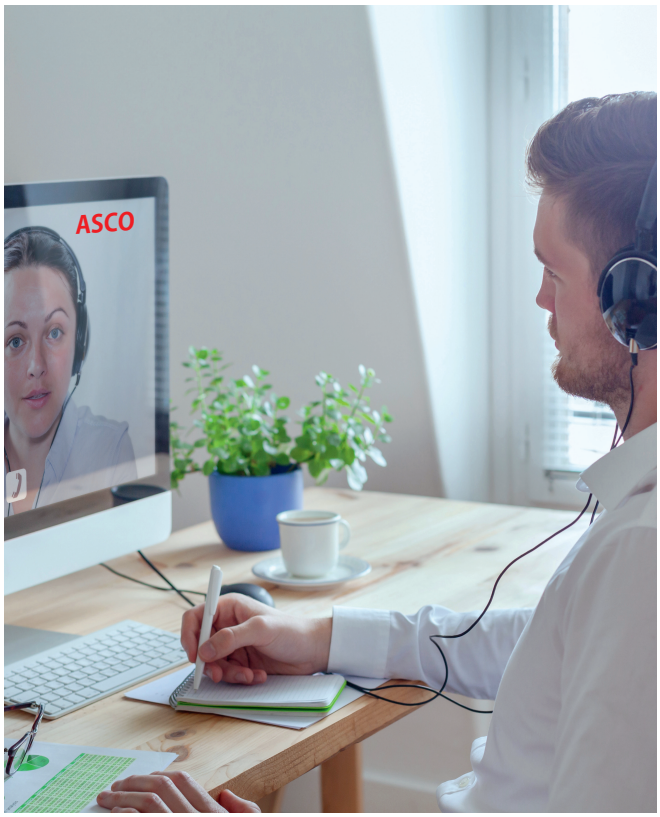
13 早期がんの転帰を改善するための（術前）術後補助療法による戦略

16 抗血管新生療法の現状と今後の展望

19 胸部がん患者にみられるCOVID-19：TERAVOLT

19 まれな遺伝子変異：HER2、RET、ALK、BRAF

22 小細胞肺がん：限界をさらに広げる



© Song_about_summer / stock.adobe.com

編集委員：

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） Department of Respiratory and Critical Care Medicine, KH Nord, Vienna（オーストリア）
Herbert H F Loong, (MD) The Chinese University of Hong Kong, Department of Clinical Oncology, Hong Kong（中国）
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：
D. Ross Camidge（MD, PhD）、Maximilian Hochmair（MD）

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

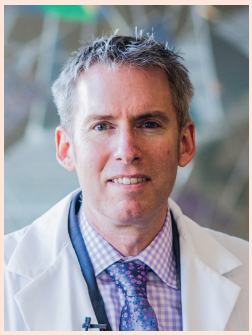
巻頭言

臨床医の皆様へ

本年は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の大流行によって、この世界最大のがん学会への現地参加は阻まれたものの、それぞれの専門領域の進展に対する専門家の強い関心に変化はありません。去る5月29日金曜日から5月31日日曜日まで3日間にわたってインターネット経由で開催された米国臨床腫瘍学会（ASCO）バーチャル科学会議には、約4万人のがん治療の専門家が参加しました。今回のプログラムでは、5,300近くのアブストラクト公開のほか、2,300を超える演題の口頭発表およびポスター発表があり、オープニングおよびプレナリーセッション、特定のがんに関するハイライトセッション、臨床がんシンポジウムなど、オンデマンド配信とライブ配信で100以上のセッションが開催されました。また、6月4日までにコンテンツの閲覧数は250万回を超えました。世界のオンコロジーコミュニティは難局に際して見事に立ち上がったと言えます。

肺がんの分野では重要な、診療を変える可能性のあるさまざまな結果が発表されました。現在、早期がんの術前または術後のいずれでも免疫療法や標的治療薬による治療戦略が検討されていますが、アプローチとして何が変革的であり、何が変革的ではないかを判断するにはいくつか難題があります。また、さまざまな臨床設定で放射線療法との併用が引き続き検討されています。さらに、肺がん研究の重要な目的のひとつが、まれな発がん性ドライバー遺伝子変異陽性の患者に対する治療です。*EGFR* 遺伝子エクソン20挿入変異のほか、*ALK*、*MET*、*HER2*、*RET*をはじめとするさまざまな遺伝子変異に関して大きな進歩がありました。いずれの変異も患者の数パーセントにしかみられないものですが、治療では優れた標的となります。本号の大部分は、*MET* 遺伝子変異とこの変異を正確に狙って対処するために開発された薬剤に関するものです。*MET* 遺伝子変異は多様であるため、ここでは分子レベルの理解が重要な役割を果たします。また、*EGFR* 遺伝子エクソン20挿入変異を標的とすることが可能な薬剤に関する試験結果から、*EGFR* 遺伝子変異陽性肺がんのなかでも治療が困難なこのサブタイプに対して、希望を見い出すことができます。

今大会で発表された臨床試験や試験の最新情報から、免疫チェックポイント阻害薬の重要性が引き続き確認されるものの、次の難題は、どの免疫療法薬の併用に明らかな効果があるのかと、その各薬剤による効果が最も高いであろう患者または腫瘍の特徴を判断することにあります。当然ながら、本年の胸部がん治療に関連した新型コロナウイルス感染症の流行についても発表がありました。TERAVOLTから得られた結果が、致死的な新型コロナウイルス感染症にかかる危険がある肺がん患者の特定に役立つ一方、データ収集は継続されていますので、今後解析を重ねることによってこの領域の知見が広がることでしょう。全体として、本号ではデータとともに各著者の結論をを掲載しています。各データとその結論をご自身でぜひ検討してみてください。



© 著者所有

D. Ross Camidge（MD, PhD）
米国コロラド州オーロラ市
コロラド大学
胸部腫瘍内科長
Academic Thoracic Oncology Medical Investigators Consortium（ATOMIC） 全国医事担当部長

*MET*遺伝子変異陽性NSCLC：分子レベルの理解と新規治療薬

肺がんのなかでも腺がんの3%～4%および扁平上皮がんの2%の患者には、間葉上皮転換（*MET*）遺伝子のエクソン14に発がん性の変異が発生する[1,2]。*MET* 遺伝子エクソン14（*MET*ex14）変異は*MET* 増幅と同時に存在することが多い。このような変異を有する肺がん患者の治療のために複数の薬剤が開発段階にある。選択性の高い経口METチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）のカプマチニブとテポチニブはすでに規制当局による承認済みである。

カプマチニブは、*MET*ex14 スキッピング変異または*MET* 増幅を有する非小細胞肺がん（NSCLC）IIIB期/IV期の患者を対象に、進行中の第II相国際共同非盲検試験のGEOMETRY mono-1試験で検証されているところである。本試験から、*MET*ex14 スキッピング変異を有する患者に対して空腹時にカプマチニブを投与すると、迅速かつ深く持続的な奏効が得られることが明らかになった。この結果に基づいて、2020年5月、カプマチニブは*MET*ex14 変異陽性の転移性NSCLC患者の治療薬として米国食品医薬品局から迅速承認された。

GEOMETRY mono-1試験：*MET*増幅のあるNSCLC

高度*MET* 増幅（遺伝子コピー数が10以上）は、MET遺伝子を標的とする治療薬の効果予測のためのバイオマーカー候補として現れた。ASCO 2020年次総会では、Wolfらが、GEOMETRY mono-1試験に参加した高度*MET* 増幅はあるが*MET*ex14変異はないNSCLC患者に対してカプマチニブ400mgを1日2回投与した結果を報告した [4]。患者は全身療法の一次治療または二次治療をすでに受けた（コホート 1a、n = 69）か、未治療（コホート 5a、n = 15）のいずれかであ

© Springer-Verlag

った。*MET*ex14変異陽性の患者が主に女性や非喫煙者であるのに対して、高度*MET* 増幅がある患者集団には男性や喫煙歴のある患者が多かった。主要評価項目は全奏効率（ORR）とした。独立判定委員会による盲検下の判定によれば、ORRはコホート1a で29.0%、コホート 5aで40.0% であった（**表1**）。コホート1a の患者1人では完全奏効を達成した。病勢コントロール率についてはコホート1aが71.0%、コホート 5aが66.7%であった。治療のどの段階にあるかがORRを左右したようであったが、それ以外の評価項目には影響がなく、いずれのコホートでもおおむね同じであった。患者に治療歴があるかないかに関係なく、中央値で約8カ月ほど奏効が持続した。無増悪生存期間（PFS）はコホート1aが4.07カ月とコホート 5aが4.17カ月、全生存期間はそれぞれ10.61カ月と9.56カ月であった。カプマチニブの安全性プロファイルは以前の報告と一致しており、良好であった。治療関連有害事象（AE）の大半はグレード1および2であった。

著者らは結論として、GEOMETRY mono-1試験の*MET*ex14変異陽性コホートに対する一次治療および二次治療または三次治療で達成された奏効率（前者 67.9% および後者 40.6%）と比較して並みではあったが、この解析は高度*MET* 増幅がある進行NSCLC患者に対してカプマチニブに有効性があることを実証するものであるとした[6]。高度*MET* 増幅がある集団のサブグループにMET標的治療が特に有用であると仮定できる。今後、このグループの特徴をさらに詳細まで明らかにする必要がある。

空腹時服用の制限がないカプマチニブの使用

GEOMETRY mono-1試験のコホート6に対する有効性と安全性の結果がGroenらによって発表された[5]。この拡大コホートは、二次治療でカプマチニブ400㎎を1日2回服用しており、空腹時服用の制限がない初めてのコホートであった。高度*MET* 増幅があり、*MET*ex14変異がない患者（グループ1、n = 3）および、*MET* 遺伝子のコピー数に条件を設けず、*MET*ex14変異がある患者（グループ2、n = 31）を対象とした。

独立判定委員会による盲検下の判定によれば、奏効が認められたのはグループ2の患者のみであり、部分奏効に基づくORRは48.4%であった。一方、グループ 1 の患者全員が病勢安定を達成した。グループ2の奏効期間は6.93カ月であった。PFS中央値は、グループ2では8.11カ月であったが、グループ1では患者数が少なかったため評価できなかった。全体として、安全性プロファイルは管理可能であることが証明され、空腹時服用の条件下で観察された安全性プロファイルと一致していた。空腹状態での服用と比較して、空腹時という制限なしにカプマチニブを服用した場合、グレードに関係なく、消化器系の有害事象に数字上では減少傾向があったことが注目された。

要約では、著者らはカプマチニブの二次治療薬としての有効性が実証されたと結んでいる。これまでに報告された結果と併せて、治療の段階に関係なく、カプマチニブには効果があり、治療の初期に使用するほど奏効率が高いことが確認された。

表1
高度*MET*増幅を有するNSCLC患者を対象としたGEOMETRY mono-1試験で観察された奏効（独立判定委員会による盲検下の判定）

最良総合効果、n（%）	コホート1a（二次／三次治療） n = 69	コホート5a（一次治療） n = 15
完全奏効（CR）	1（1.4）	0
部分奏効（PR）	19（27.5）	6（40.0）
安定（SD）	28（40.6）	4（26.7）
CRなし/PDなし	1（1.4）	0
進行（PD）	12（17.4）	4（26.7）
評価不能	8（11.6）	1（6.7）
奏効率（%）（95% CI）	29.0（18.7～41.2）	40.0（16.3～67.7）
病勢コントロール率（%）（95% CI）	71.0（58.8～81.3）	66.7（38.4～88.2）

METを標的とする抗体の混合物

Sym015は、遺伝子組み換えヒト化モノクローナル抗体2つを合成させた混合物であり、METにある複数の異なるエピトープに作用する。この抗体療法は、MET選択性を改善して標的以外のものによる毒性を抑えることと、キナーゼドメインの変異などMET-TKI に対して細胞内で耐性を獲得する機序を避けることを目的として開発された。第IIa相試験では、 患者計45人を対象にSym015 の検証が行われ、第1サイクルの第1日目の初期投与量を18mg/kg として、その後の維持投与量は 12mg/kg を2週ごととした[6]。対象となった患者のうち20人は*MET* 増幅または*MET*ex14欠失があるNSCLCであった。このコホートでは、MET遺伝子とEGFR遺伝子の両方またはいずれかの標的治療薬による事前の治療が認められており、MET-TKI 未治療患者が10人、MET-TKI 既治療患者が10人であった。この各グループには、*MET* 増幅がある患者および*MET*ex14欠失がある患者のいずれも含まれていた。

肺がん患者のなかでも奏効が認められたのは未治療患者のみ（n = 5、25%）であり、奏効期間の中央値は13.8カ月であった。既治療患者のなかで完全奏効または部分奏効が認められた者はいなかったが、一部に若干の奏効および病勢安定の延長がみられたことがデータから示唆される。病勢コントロール率（DCR）はMET-TKI 未治療患者で100%、MET-TKI 既治療患者では60%であった。NSCLCコホート全体のOS中央値はまだ達成されていないが、PFSは未治療患者が7.4カ月、既治療患者が5.4カ月であった。MET-TKI 未治療集団で得られた奏効率は、*MET*ex14変異および*MET* 増幅があるNSCLCに対するMET-TKI 治療で観察された奏効率と同等であった。

Sym015は良好な安全性プロファイルを示し、最も多かった治療関連有害事象は末梢浮腫、AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）値上昇、悪心、無力症および食欲不振であった。対象患者全45人のうち6人にグレード3以上の有害事象が認められたが、投与量の減量を必要としたのは肺がん患者1人にとどまった。有害事象の発現により治療を中止した者はいなかった。さらに、評価可能な患者9人を調べたところ、解析では*MET*ex14欠失に関する腫瘍組織と血中循環腫瘍DNA（ctDNA）との間に100%の一致があったため、*MET*ex14欠失がある患者の選択にリキッドバイオプシー（液生検）が実施可能な選択肢となることが示唆された。一方、*MET* 増幅の検出では一致が29%と低かった。これは腫瘍からの流出が少ないことや腫瘍があまり進化しないなど

© Springer-Verlag

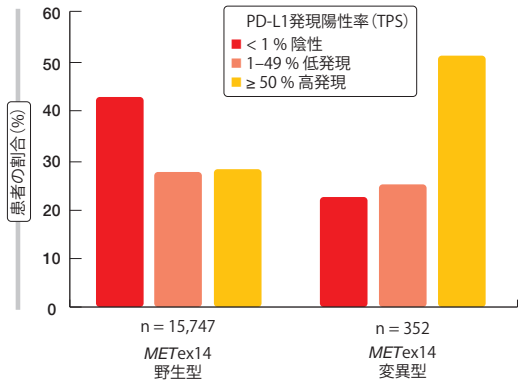


図1：肺がんにみられる*MET*ex14変異型と*MET*ex14野生型でのPD-L1発現率

の要因によるのかもしれない。耐性の発現を遅らせるか耐性に対処するために、Sym015とMET-TKI治療の併用療法の評価が予定されている。

*MET*ex14 変異のサブタイプ

エクソン14スキッピング変異はエクソン14と隣接するイントロンでのさまざまなゲノムの異常によって生じる。Awadらは、さまざまな*MET*ex14変異のサブタイプにみられるであろう異なる特徴を明らかにすることと、同時に発生している変異を評価するだけでなく、治療効果に影響を与えて併用療法の戦略に参考となるであろう免疫療法のバイオマーカーを評価することを目的として、NSCLC患者の検体を解析した [7]。NSCLC患者60,495人の腫瘍DNAをハイブリッドキャプチャー法によるNGS解析ゲノムプロファイル検査で調べたところ、 患者の2.3% (n = 1,387)に*MET*ex14変異が認められ、複数の機能部位にサブセットとしてエクソン14のスキッピング、欠失またはY1003部位の変異が発生していた。*MET*ex14変異型の肺の腫瘍では、*MET*ex14　野生型の腫瘍と比較して、腫瘍遺伝子変異量（TMB）が有意に少ないことが示された（p < 0.001）。さらに変異型は、野生型の検体に比べて、PD-L1が高発現（50%以上）していることが多かった（48%　対　29%、**図1**）。PD-L1陽性率は*MET*ex14変異の機能部位のサブセット全体で比較的同じであった。いずれの場合もTMBとPD-L1発現との間に相関性は認められなかった。免疫療法の効果を予測するためのバイオマーカーとしての役割を判定するにはさらにデータが必要である。

また、*MDM2*、*CDK4* および*MET* の増幅など変異が共存している頻度はスプライシング部位全体でおおむね一貫していた。*KRAS* および*EGFR* などドライバー遺伝子変異と同時に発生することはまれであり、その頻度はそれぞれ3.2%と0.65%である。*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異および*ALK*/*ROS1*/*NTRK* 融合遺伝子と同時発生することはない。

36対の検体の解析によれば、*MET*ex14の一次変異のサブタイプは耐性を獲得する可能性のある機序とは基本的に無関係であると考えられる。耐性変異は、再発した*MET* の二次変異（対象とした対の25%）、*MET* 増幅（（対象とした対の8%）、および*EGFR*/*ErbB2* 活性化、*KRAS* 増幅、*PI3K* 変異の個別例であった。

DNAアッセイとRNAアッセイの比較

Jurkiewiczらは、*MET*ex14変異の検出にはDNAを用いた遺伝子パネル検査（アッセイ）のみでは不十分であると仮定して、次世代シークエンサー（NGS）によって決定された肺腺がんの遺伝子プロファイリングデータを用いて、*MET*ex14変異の検出についてDNAアッセイとRNAアッセイの成績を比較した [8]。MET遺伝子エクソン2、14、16、18および19を標的とする、特注のDNAパネルを用いて患者644人の腫瘍プロファイルを得た。DNAの検査ではドライバー遺伝子変異がなかった検体をNGSによるRNA融合遺伝子パネル検査によって再検査した。

DNA遺伝子プロファイリング検査によって21カ月間に患者の2.5%に*MET*ex14スキッピング変異が検出された。一方、ドライバー遺伝子変異陰性の検体をRNA解析にかけたところ、*MET*ex14変異がさらに9個確認され、合計3.9%となった。したがって、DNAパネルでは36%の*MET*ex14変異が検出されなかったことになる。RNAパネルでしか確認できなかった変異は、イントロン13スプライス受容部位をはじめ、スプライシングに関連する部位にあることが多かった。このような部位はDNAパネルに含まれていなかったが、イントロン14スプライス供与部位は含まれていた。著者らは、スプライス受容部位、分枝部位Aおよびポリピリミジン領域に変異が起こることがあると述べている。このような領域を網羅する特注のDNAパネルによって解析の感度を上げることはできるが、イントロンレベルのさらに詳細な解析が必要であるため、技術的な困難を伴う。

全般的に、DNAパネルを用いたNGSでは、パネルのプライマーがイントロン13の3'スプライス部位とイントロン14の5'スプライス部位の両方を標的としない場合、肺腺がんの*MET*ex14 スキッピング変異を検出できない可能性がある。DNAの検査でドライバー遺伝子変異が検出されない場合、手順を逆行してRNAパネルで融合遺伝子を検索することによって、そのような変異を検出することが可能である。今後の研究では、さらに検討を重ねて、RNAアッセイでのみ検出される変異の組織的、臨床的および分子的な特徴を明らかにすることが必要とされる。

VISION試験：テポチニブ

第II相VISION試験では、局所進行または転移があるNSCLC患者のうち、*MET*ex14スキッピング変異があり、治療歴があっても二次治療までの患者を対象に、MET-TKI 治療薬テポチニブを1日500mg投与して、その有効性と忍容性を評価した。この結果に基づいて、日本では2020年3月にテポチニブとコンパニオン診断が承認されている。同試験の患者選択基準を確認する前に、リキッドバイオプシーまたは組織生検によって*MET*　変異の検出が行われていた。無症候性の脳転移がある患者も登録が認められた。VISION試験の有効性に関する主要評価項目、安全性およびバイオマーカーの結果をLeらが報告した[9]。

ORRが主要評価項目に設定されており、独立判定委員会による判定によれば、リキッドバイオプシー陽性群のORRは48.5%、組織生検陽性群では50.0%、リキッドバイオプシーと組織生検の両方またはいずれかで陽性であった混合群では46.5%であった（**表2**）。全患者の89%に腫瘍縮小が認められた。混合群では、PFS中央値が8.5カ月、OS中央値が17.1カ月であった。ベースラインで脳転移があった患者（n = 11）の治療成績は、いずれの脳病変も標的ではなかったものの、全患者集団の成績に匹敵するものであり、ORRが54.5%、PFS中央値が10.9カ月であった。

© Springer-Verlag

表2
VISION試験：有効性の主要評価項目に関する解析対象集団での奏効率と奏効期間（独立判定委員会の判定）

	リキッドバイオプシー群（n＝66）	組織生検群（n＝60）	混合群（n=99）
奏効率（%）（95% CI）	48.5 (36.0～61.1)	50.0 (36.8～63.2)	46.5 (36.4～56.8)
奏効期間（中央値、月数）（95% CI）	9.9 (7.2-推定不可)	15.7 (9.7-推定不可)	11.1 (7.2-推定不可)
病勢コントロール率（%）（95% CI）	65.2 (52.4～76.5)	68.3 (55.0～79.7)	65.7 (55.4～74.9)

患者の67%では遺伝子レベルのctDNAに奏効がみられた。つまり、*MET*ex14変異のアレル頻度が減少した。このような患者では奏効率が高く、X線所見による奏効率が71%、病勢コントロール率は88%であった。テポチニブの忍容性プロファイルは管理可能なものであった。最も多かった有害事象は末梢浮腫、悪心および下痢であった。グレード3以上の治療関連有害事象が患者の27.6%にみられた。投与量の減量が必要となった患者は32.9%、治療中止は11.2%であった。

著者らは結論として、リキッドバイオプシーまたは組織生検で確認できる*MET*ex14スキッピング変異を有するNSCLC患者に対して、テポチニブは持続的な臨床効果を示す有望な標的治療薬であるとした。

VISION試験のQOLデータ

ASCO年次総会では、VISION試験の健康関連QOLに関する結果が別途に発表された[10]。健康関連QOLのアウトカムは視覚的アナログスケール（VAS）のほか、EORTC QLQ-LC13、EORTC QLQ-C30およびEQ-5D-5Lの各質問表を用いて評価された。試験登録時、患者のほぼ全員に転移があり、他の治療介入が可能な遺伝子変異を有する患者よりも年齢が高かった（年齢中央値74.0歳）。患者の大半は全身状態がECOG PS 1であった。ベースラインのスコアから、全身機能状態およびQOLは中等度から高度、肺がん症状による負担感は中等度であることが示された。

QLQ-LC13による症状の評価では、ベースラインからの平均変化量によれば、咳嗽には有意義な改善があり、呼吸困難および胸痛には数値的な改善があったことが示された。QLQ-C30による全般的な健康感と全身機能に関するスコアおよびEQ-5D-5LによるVASスコアの平均変化量から、時間の経過に伴ってQOLが安定したことが実証された。以上のような所見は、VISION試験の有効性と安全性に関する結果とともに、*MET*ex14スキッピング変異があるNSCLC患者に対してテポチニブが有望な治療選択肢となることを裏付けている。

サボリチニブの安定した効果

中国の多施設共同単群の第II相試験では、*MET*ex14スキッピング変異陽性の切除不能または転移性の肺肉腫様がん患者（PSC、n＝25）およびNSCLCのその他のタイプの患者（n＝45）を対象に、高度選択性の経口MET-TKI サボリチニブを評価した[11]。対象とした患者は化学療法が不適（unfit）であったか、化学療法を受けても無効であった。PSCはNSCLCのなかでも稀なタイプあり、化学療法に抵抗性であることが多いうえに、臨床的に特に進行が早く予後不良である。サボリチニブは体重により用量調製して処方され、1日用量を50kg以上の患者は600mg、50kg未満の患者は400mgとした。

有効性の評価が可能であった対象では、サボリチニブは安定で持続的な効果を示し、ORRが49.2%であった。奏効期間の中央値は9.6カ月になった。PFS中央値は6.9カ月であった。PSC患者はNSCLCのその他のタイプの患者よりもPFSが短かった（前者 5.5カ月、後者 9.7カ月）。また、PFSは既治療群（13.8カ月）のほうが未治療コホート（5.6カ月）よりも長かったものの、これは未治療コホートのほぼ半数がPSCであったことを反映している。OS中央値は14.0カ月であった。

治療関連の重篤な有害事象として肝機能障害、薬物過敏症、発熱などが患者の25.7%に認められた。腫瘍崩壊症候群によって患者1人が死亡した。有害事象により治療中止に至ったのは14.3%であった。全体として、サボリチニブには抗腫瘍効果と許容範囲内の忍容性が期待されることが実証された。

*MET*遺伝子エクソン14変異陽性の早期肺がんの特徴

転移したがんでは、*MET*ex14変異陽性NSCLCの臨床的特徴およびゲノムの特徴が明らかにされている一方、早期がんでのこのサブタイプについてはそれほど知られていない。このため、Recondoらは、切除後のI期～III期NSCLC患者613人を対象コホートとして、*MET*ex14変異陽性肺がんのさまざまな特徴を後ろ向きに評価するとともに、IV期肺がんの特徴と比較した[12]。この患者群の*MET*ex14変異の発生率は2.8%であった。そのなかでも、非扁平上皮型（2.9%、**図2**）のほうが扁平上皮型（1.4%）よりも頻度が高かった。

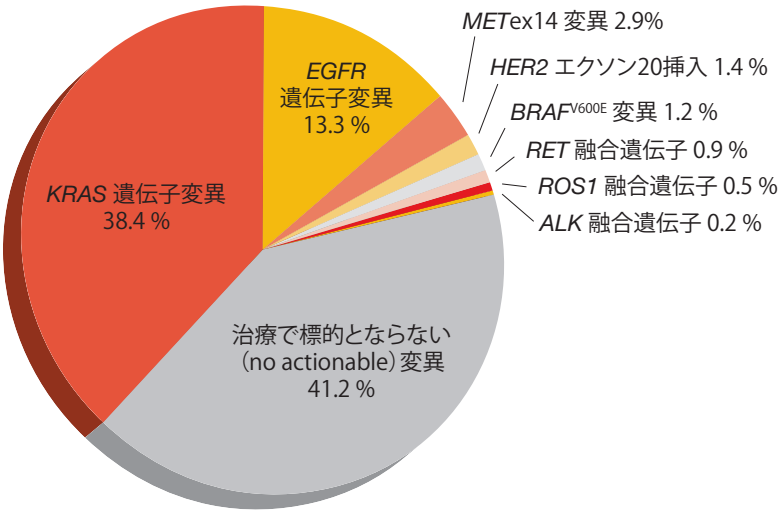


図2：切除後のI期～III期非扁平上皮NSCLCでの遺伝子変異サブタイプの内訳

© Springer-Verlag

ゲノム変異の同時発生に関しては、IV期よりもI期～III期のNSCLCほうが *MET* 増幅、*TP53* 変異および *CDKN2A/B* 欠失の同時発生率が有意に低かった。*MDM2* および *CDK4/6* の増幅に関する差は有意ではなかったものの、*KRAS* 変異/増幅および *EGFR* 変異/増幅はIV期の腫瘍にのみ発生していた。I期およびII期では、腫瘍細胞のPD-L1陽性率（TPS）が50%以上のPD-L1高発現がみられる頻度は低い（I期 13.5%、Ii期 14.3%）のに対し、III期では大幅に高かった（36.0%）。しかしそれも、IV期で観察されたPD-L1高発現（TPSが50%以上）の頻度よりもまだ低かった。

臨床アウトカムに関しては、解析によれば、II期またはIII期の患者の約46%が根治を目的とした切除術後に再発していたことがわかった。このII期またはIII期の患者群では、術後の無病生存期間（DFS）の中央値がそれぞれ2.6年および2.1年にとどまった。一方、I期の患者のDFSは8.3年（p = 0.017）であった。試験担当医師らは、この患者集団を対象に術前および術後の補助療法としてのMET標的治療薬の役割を検討する臨床試験が必要であろうと強調した。 ■

参考文献：

1 Drilon A et al., Targeting MET in lung cancer: will expectations finally be MET? J Thorac Oncol 2017; 12: 15-26
2 Tong JH et al., MET amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis. Clin Cancer Res 2016; 22: 3048-3056
3 Wolf J et al., Capmatinib (INC280) in *METΔex14*-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9004)
4 Wolf J et al., Capmatinib in patients with high-level *MET*-amplified advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results from the phase 2 GEOMETRY mono-1 study. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9509)
5 Groen HJM et al., Capmatinib in patients with METex14-mutated or high-level MET-amplified advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): results from cohort 6 of the phase 2 GEOMETRY mono-1 study. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9520)
6 Camidge DR et al., Safety and preliminary clinical activity of the MET antibody mixture Sym015 in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with MET amplification/exon 14 deletion ($MET^{Amp/Ex14\Delta}$). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9510)
7 Awad M et al., Characterization of 1,387 NSCLCs with *MET* exon 14 (*MET*ex14) skipping alterations (SA) and potential acquired resistance (AR) mechanisms. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9511)
8 Jurkiewicz M et al., Efficacy of DNA vs. RNA NGS based methods in MET Exon 14 skipping mutation detection. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9036)
9 Le X et al., Primary efficacy and biomarker analyses from the VISION study of tepotinib in patients with NSCLC with *MET* exon 14 skipping. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9556)
10 Paik PK et al., Tepotinib in NSCLC patients with MET exon 14 skipping: health-related quality of life. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9575)
11 Lu S et al., Phase II study of savolitinib in patients with pulmonary sarcomatoid carcinoma and other types of non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 skipping mutations. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9519)
12 Recondo G et al., Clinical characteristics, genomic features, and recurrence risk of early-stage MET exon 14 mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9042)

免疫チェックポイント阻害：包括的な利点はあるが、リスクがないわけではない

CheckMate 227試験の3年間の結果

第III相ランダム化比較試験のCheckMate227試験では、腫瘍のPD-L1発現の有無に関係なく進行NSCLC患者を対象に、一次治療としてニボルマブとイピリムマブの併用（NI）を化学療法と比較したところ、全生存期間（OS）が有意に延長することが示された[1]。ASCO年次総会では、Ramalingamらが同試験のパート1から得られた有効性と安全性に関する3年間の最新結果を発表した[2]。パート1は、NI（n = 396）を化学療法（n = 397）およびニボルマブ単剤（n = 396）と比較したパート1aと、NI（n = 187）を化学療法（n = 186）およびニボルマブと化学療法の併用（n = 177）と比較したパート1bから構成されていた。パート1aの患者にはPD-L1発現が1%以上認められたのに対し、パート1bの患者ではPD-L1発現が陰性（1%未満）であった。

3年経過した時点でも、PD-L1発現に関係なく、NIによる一次治療には化学療法よりも長期の治療効果が引き続き認められていた。パート1aでの3年OS率は、併用療法では33%であったのに対し、化学療法では22%であった（ハザード比 0.79）。パート1bでは、前者が34%、後者が15%であった（ハザード比 0.64）。NIによる治療開始から3年後も、治療に反応した患者の3分の1以上には依然として奏効が認められた（PD-L1発現率1%以上では38%、PD-L1発現率1%未満では34%）。一方、化学療法群でのそれぞれの奏効率は5%未満であった。また、この併用療法はニボルマブ単剤およびニボルマブと化学療法の併用のいずれに対しても、PD-L1発現の有無に関係なく、持続的な優越性を示した。

探索的ランドマーク解析によって、6カ月時点の奏効が長期OSに与える影響を評価した。この解析によれば、PD-L1発現率が1%以上の患者では、NIによって6カ月時点で完全奏効または部分奏効に達している患者の70%が3年経過時に生存していた。化学療法群では、それが39%にとどまった。PD-L1発現が1%未満の患者群でも同様の結果が観察された（前者 82%、後者 25%）。安全性について追跡期間を最低36.3カ月以上に延長しても、併用療法に関して新たな懸念はなかった。皮膚、消化管、内分泌系および他の領域に発現したNIによる治療関連有害事象を選択して観察したところ、時間の経過とともに減少した。著者らは結論として、ニボルマブとイピリムマブの併用療法は、進行NSCLC患者に対して化学療法の使用を減らすことのできる、一次治療の新たな治療選択

© Springer-Verlag

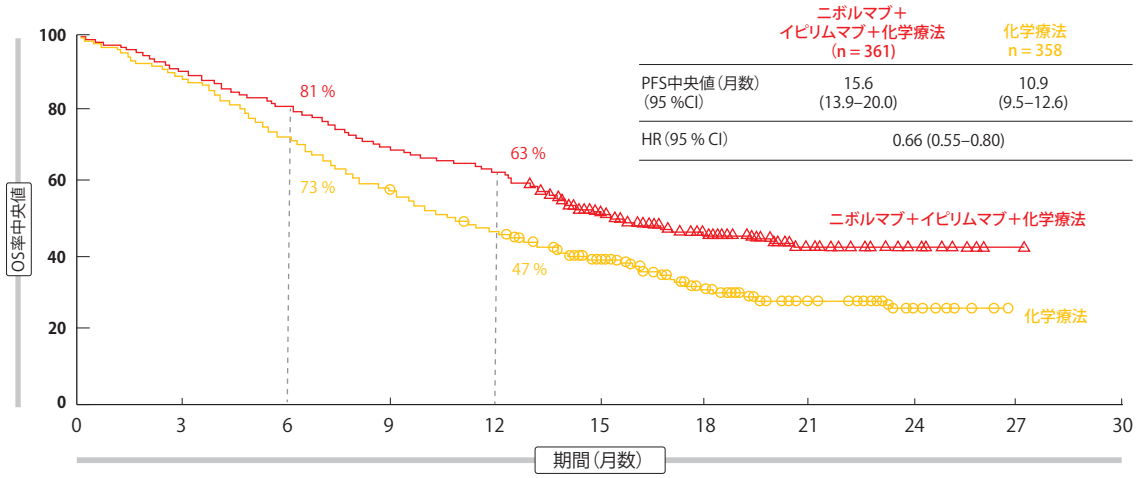


図1：CheckMate 9LA試験：ニボルマブとイピリムマブの併用に化学療法を組み合わせた併用療法を化学療法単独と比較したときの生存率にみられる持続効果

肢であると結んだ。2020年5月には、米国ではこの適応に対して同レジメンが承認されていたが、その4カ月前に欧州での申請は取り下げられていた。

化学療法2サイクルとチェックポイント阻害薬の併用：CheckMate 9LA試験

第III相ランダム化比較試験のCheckMate9LA試験は、ニボルマブとイピリムマブの併用（NI）による一次治療に化学療法を数サイクル追加することによって、CheckMate 227試験で観察されたNIによる長期のOS効果を積み上げている間に、速やかな病勢コントロールを提供できるのではないかという仮定に基づいて実施された。IV期または再発したNSCLC患者719人のうち、361人が化学療法2サイクルを併用するNIによる治療を受けた。対照群（n＝358）には化学療法4サイクルが投与され、そのあと、非扁平上皮がんの患者にはペメトレキセドによる維持療法を受ける選択肢が与えられた。主要評価項目はOSとした。

CheckMate 9LA試験は、最低追跡期間8.1カ月経過後、事前に計画されたOS中間解析の時点で主要評価項目を満たした。すなわち、免疫療法ベースのレジメンは、化学療法のみと比較して、統計的に有意な効果を示した（免疫療法14.1カ月、対照　10.7カ月、ハザード比0.69、p＝0.0006）[3]。OS延長効果は時間の経過とともに増大した。追跡期間12.7カ月後の最新結果では、OS中央値はそれぞれ15.6カ月と10.9カ月であった（ハザード比　0.66、**図1**）。組織型（扁平上皮または非扁平上皮）およびPD-L1発現率（1%未満、1%以上、1～49%、50%以上）によらず、生存に関しては免疫療法ベースの治療を受けた患者のほうが良好であった。12カ月時点で、PFS率は免疫療法群が33%、対照群が18%（ハザード比　0.68）であり、治療に反応した患者は前者が49%、後者が24%であった。

併用療法による新たな有害事象の発現はなかった。主な治療関連有害事象は、グレードに関係なく、悪心、貧血、無力症および下痢であった。免疫関連有害事象はほとんどがグレード1および2であった。全体として、CheckMate 9LA試験によって、進行NSCLC患者に対する一次治療の新たな選択肢として、ニボルマブとイピリムマブの併用に化学療法を数サイクルを追加することを検討する必要があることが実証された。実際、2020年5月に米国では食品医薬品局から承認が得られている。

デュルバルマブ・トレメリムマブの併用に化学療法を追加または追加なしの比較

IV期NSCLCに対する一次治療で免疫チェックポイント阻害薬2剤と化学療法の併用療法を評価するもう一つの試験が、第II相国際共同ランダム化比較試験のCCTG　BR.34試験である[4]。患者は、デュルバルマブとトレメリムマブの併用のあと、デュルバルマブによる維持療法を受ける群（n　=　150）または、同じ免疫療法レジメンにプラチナ併用化学療法を追加した治療のあと、組織型によって、デュルバルマブ単剤またはペメトレキセドとの併用による維持療法を受ける群（n　=　151）のいずれかに割り当てられた。化学療法の追加によってOSの延長は認められなかった（ハザード比 0.88）が、併用治療戦略は免疫療法のみの治療と比較して、PFS（前者7.7カ月、後者3.2カ月、ハザード比, 0.67、p＝0.0035）およびORR（p＝0.033）に有意な効果をもたらした。

化学療法の追加による効果は、血中腫瘍遺伝子変異量（bTMB）が20変異/メガベース（mut/Mb）未満の患者で他の患者よりも大きいようであったが、相互作用試験は否定的であった。試験担当医師らによれば、この結果から、ランダム化比較試験でさらに評価する必要があると考えられる。治療の種類によらず、bTMBが20　mut/Mb以上の患者では、bTMBが20 mut/Mb未満の患者よりもOSおよびPFSが長かったことから、（予測効果というより）予後効果が示唆される。PD-L1発現率には化学療法の追加による特異的な効果との関連はなかった。重篤な有害事象が発生した患者数は化学療法併用群のほうが多かったが、免疫関連有害事象の発現率は両群間で同等であった。QOL解析、血漿のゲノム解析および本試験の費用分析がそれぞれ進行中である。

KEYNOTE-189試験の最終解析

第III相二重盲検ランダム化比較試験のKEYNOTE-189試験では、PD-L1発現の有無に関係なく、未治療で転移性の非扁平上皮NSCLC患者を対象にしたところ、ペムブロリズマブとプラチナベースの化学療法の併用療法は、プラセボと化学療法の組み合わせと比較して、OSおよびPFSを初めて有意に延長した[5, 6]。ASCO　2020では、Rodriguez-Abreuらが KEYNOTE-189試験に関して、無作為割り付けからデータカットオフまでの期間中央値が31.0カ月を超えた後に実施されたプロトコル指定の最終解析結果を発表した[7]。

長期の追跡期間を経ても、ペムブロリズマブとペメトレキセドおよびプラチ

© Springer-Verlag

ナ製剤の併用療法には、化学療法単独と比較して有効性の評価項目に引き続き改善がみられた。OS中央値は併用療法群では対照群の約2倍となった（前者22.0カ月、後者　10.6カ月、ハザード比0.56）。これはPFS（併用療法　9.0カ月、対照 4.9カ月、ハザード比 0.49）および、次の治療段階でのPFSを意味するPFS2（併用療法　17.0カ月、対照　9.0カ月、ハザード比　0.50）にもあてはまる。客観的奏効率は併用療法群が48.3%、対照群が19.9%であった。PD-L1発現は有効性の評価項目のいずれにも影響を与えなかった。ORRは、試験治療群でもペムブロリズマブによる35サイクルの治療を完遂した患者群（n = 56）では85.7%と高く、これには完全奏効に達した4人が含まれている。このコホートでは、OS中央値はまだ未到達であった。

著者らは結論として、ペムブロリズマブとペメトレキセドおよびプラチナ製剤の併用療法は、新たに診断された転移性非扁平上皮NSCLC患者に対する標準療法のひとつであるとした。

抗TIGIT抗体チラゴルマブ

共阻害受容体であるTIGITはさまざまな免疫細胞に発現しており、腫瘍細胞および抗原提示細胞の表面にあるリガンドに結合して、T細胞およびNK細胞を阻害する[8-10]。抗TIGIT抗体がその結合反応を抑えることによって、抗腫瘍反応を復活させれば、抗PD-(L)1抗体の効果を補完できるのではないかという仮説が立てられた。実際、抗TIGITモノクローナル抗体のチラゴルマブは、第I相GO30103試験でアテゾリズマブと併用したところ、効果を示した（NCT02794571）。この観察結果に基づいて、第II相二重盲検ランダム化比較試験のCITYSCAPE試験では、PD-L1発現陽性のIV期NSCLC患者の一次治療として、チラゴルマブとアテゾリズマブの併用（n = 67）をプラセボとアテゾリズマブ（n = 68）の組み合わせと比較して評価した[11]。

ORRとPFSを共主要評価項目とした。追跡期間中央値10.9カ月を超えた時点で、チラゴルマブとアテゾリズマブの併用をプラセボとアテゾリズマブの組み合わせと比較した結果、ITT解析対象集団では、臨床的に意義のある改善がORR（前者　37%、後者　21%）およびPFS（前者 5.55カ月、後者 3.88カ月、ハザード比 0.58）に認められた。また、PD-L1陽性率（TPS）が50%以上の患者にはORRとPFSの両方に効果が観察されたものの、TPSが1～49%の患者には観察されなかったことが注目される（**表**）。奏効期間とOSは未到達である。

表
一次治療としてチラゴルマブとアテゾリズマブの併用をアテゾリズマブ単独と比較したときのORRとPFSの結果

	チラゴルマブ＋アテゾリズマブ	プラセボ＋アテゾリズマブ
奏効率（%）		
ITT解析対象集団	37	21
PD-L1 TPS 50%以上	66	24
PD-L1 TPS 1～49 %	16	18
無増悪生存期間（月数）		
ITT解析対象集団	5.55	3.88
PD-L1 TPS 50%以上	未到達	4.11
PD-L1 TPS 1～49 %	4.04	3.58

チラゴルマブとアテゾリズマブの併用は忍容性に優れており、その安全性プロファイルは対象としたレジメンと類似していた。試験治療群では免疫介在性毒性の発現率が高かったものの、そのような有害事象は主にグレード1または2であり、管理可能であった。進行中の第III相SKYSCRAPER-01試験は、PD-L1陽性（TPS　50%以上）で未治療の患者を対象に、チラゴルマブとアテゾリズマブの併用で観察された効果と安全性を確認することを目的としている。

過少報告されている有害事象としての間質性肺炎

進行NSCLC患者の治療に対する免疫療法の重要性が高まる一方、チェックポイント阻害薬による間質性肺炎（CIP）など生命を脅かす恐れがある有害事象に対処する必要があり、検討を重ねるに値する。Spielerらは、ニボルマブ単剤による治療を受けている進行NSCLC患者に関してCIPが過少に報告されているのではないか、また、臨床的に誤って分類されているCIPを、複数の放射線画像を統合して解析することによって明らかにした画像的情報（ラジオミクス）（radiomics）から特定できるのではないかという仮説を立てた[12]。ある施設内審査委員会が承認したデータベースによれば、ニボルマブによる治療を受けたNSCLC患者159人中9人（5%）がCIP（全グレード）と診断されていた。試験担当医師らは追加として、同患者集団からCIPと診断されていない患者40人を無作為に選択した。全49例について、免疫療法を受ける直前のCT検査で得られたがんのない肺の画像を分割、描写、解析して、CIPに関連するラジオミクスの特徴があるかどうかを確認した。ラジオミクスを組み入れたロジスティック回帰モデルから、CIPの確率スコアを各患者に割り当てた。

ラジオミクスの6つの特徴にはCIPとの相関性があることが示された。ラジオミクスに基づく確率モデルによれば、臨床的にCIPと診断されていない患者40人中7人（17.5%）でCIPである確率が50%を超えていた。患者カルテを再検討したところ、この7人の患者のうち6人にはCIPが強く示唆されるような症状また

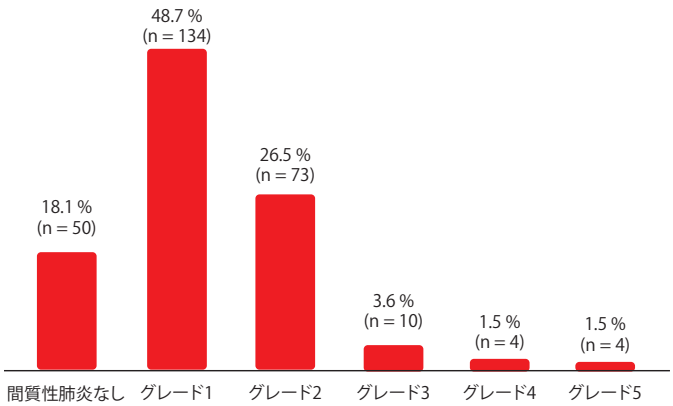


図2：化学放射線療法とデュルバルマブ地固め療法を受けたIII期NSCLC患者での間質性肺炎の発現率と重症度

© Springer-Verlag

は画像的特徴があったことが明らかになった。したがって、CIPの発現率は過少報告されており、ラジオミクスの特徴から、臨床的に誤って分類された症例を特定できる可能性があると考えられる。今後の研究の方向として、本研究を全データベースまで拡大させること、血中バイオマーカーとラジオミクスの特徴の相関性の検討、解析に腫瘍量と放射線療法を共変量として追加するなどがある。

間質性肺炎後のデュルバルマブの再投与

Saitoらは、実臨床でのデュルバルマブの使用が承認されたあとに化学放射線療法を受けた、局所進行NSCLC患者にみられた間質性肺炎または放射線性間質性肺炎について、発症のタイミング、臨床経過、重症度、管理および臨床アウトカムを調べた[13]。この後ろ向き研究は日本の17施設で実施され、2018年5月から2019年5月の間に同時化学放射線療法を開始した連続する患者を対象とした。解析の対象集団となったのは275人であった。デュルバルマブによる地固め療法が74.2%に実施された。

間質性肺炎が80%を超える患者に発現したが、その大半はグレード1（48.7%）とグレード2（26.5%）であり、間質性肺炎が致死的となったのは1.5%であった（**図2**）。患者の33%が間質性肺炎の何らかの症状を呈していた（グレード2以上）。ここでは、放射線量20 Gy以上（V_{20}）を受けた肺が独立したリスク因子として確認された。患者の6%にグレード3以上の間質性肺炎がみられた。間質性肺炎のあとに在宅酸素療法を必要とした患者は13人（5%）であった。間質性肺炎の発現時期の中央値は化学放射線療法開始後14週間であり、デュルバルマブによる治療開始から約4～7週間後であった。

デュルバルマブ地固め療法を受けている間に間質性肺炎が発現した患者のなかで、ステロイド治療を受けたのは25%であった。この患者群のうち、41%に対してデュルバルマブによる再治療が行われ、そのほとんどに間質性肺炎の再発はなかった。再発した患者の半数が治療の中断を必要とせず、致死的な再発も慢性呼吸不全もなかった。著者らは、間質性肺炎に対するステロイド治療のあと、慎重に検討したうえで、デュルバルマブの再投与が選択肢となる場合があると述べている。 ■

参考文献：

1 Hellmann MD et al., Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2019; 381: 2020-2031
2 Ramalingam SS et al., Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9500)
3 Reck M et al., Nivolumab + ipilimumab + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy vs. 4 cycles chemo as first-line treatment for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9501)
4 Leighl NB et al., CCTG BR.34: A randomized trial of durvalumab and tremelimumab +/- platinum-based chemotherapy in patients with metastatic (stage IV) squamous or nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9502)
5 Gandhi L et al., Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(22): 2078-2092
6 Gadgeel S et al., Updated analysis from KEYNOTE-189: Pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2020; 38(14): 1505-1517
7 Rodriguez-Abreu D et al., Protocol-specified final analysis of KEYNOTE-189: pemetrexed-platinum chemotherapy with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9582)
8 Manieri NA et al., TIGIT: A key inhibitor of the cancer immunity cycle. Trends Immunol 2017; 38(1): 20-28
9 Rotte A et al., Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cancer immunotherapy. Ann Oncol 2018; 29(1): 71-83
10 Yu X et al., The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells. Nat Immunol 2009; 10: 48-57
11 Rodriguez-Abreu D et al., CITYSCAPE: Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezo as first-line treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9503)
12 Spieler B et al., Is checkpoint inhibitor pneumonitis underreported in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) on PD-1 inhibitor monotherapy? J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9579)
13 Saito G et al., Real-world survey of pneumonitis/radiation pneumonitis among locally advanced NSCLC with chemoradiotherapy after the approval of durvalumab: A multicenter retrospective cohort study (HOPE-005/CRIMSON). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9039)

*EGFR*遺伝子変異陽性がん：エクソン20挿入陽性の肺がんに対する早期併用療法と新たな治療法

少数転移に対する初期の放射線療法とTKIの併用

少数転移がんとは、一般に転移病変が1～5個とされている。進行は原発部位で起こることが最も多いため、積極的な局所治療によってさらに転移するのを防ぐことができると推測される。これを根拠に、中国で実施された第III相非盲検ランダム化比較試験のSINDAS試験では、少数転移がある*EGFR*　遺伝子変異陽性NSCLC患者を対象に体幹部定位放射線治療（SBRT）とEGFR-TKI治療の同時併用を検討した[1]。患者の状態はひとつの臓器に転移病変が2個以下であり、転移病変合計数は最大5個とした。試験治療群（n = 68）では、SBRTを線量25～40 Gy/5回として照射した。一方、対照群の患者（n = 65）はTKI治療（ゲフィチニブ、エルロチニブ、イコチニブ）のみを受けた。

主要評価項目はPFSとした。ここでは、併用療法によって進行または死亡のリスクが38%減少し、有意な治療効果が認められた（ハザード比　0.618、p < 0.001、**図1**）。また、放射線治療を追加することによってOSが有意に延長した（ハザード比 0.682、p < 0.001）。同時に、発疹、重度肝損傷、間質性肺炎、食道炎および病的肋骨骨折などグレード3の有害事象の発現率については、治療群間に有意な差はなかった。全体とし

© Springer-Verlag

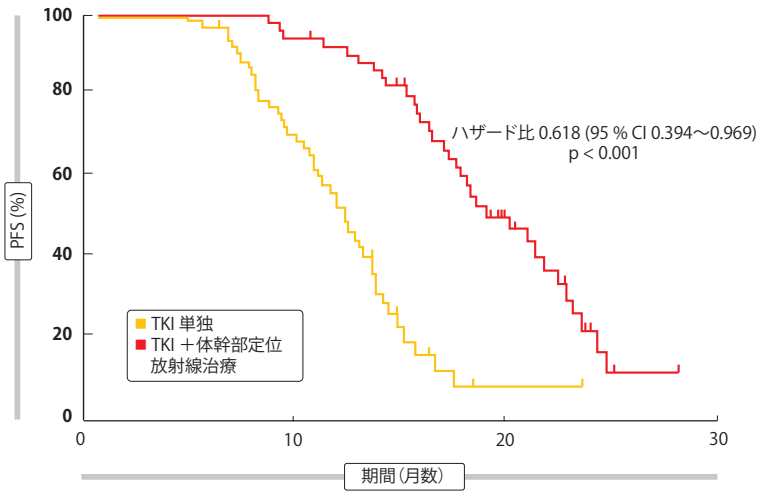


図1: 少数転移の*EGFR*遺伝子変異陽性肺がんに対する放射線療法とEGFR-TKI治療の併用とTKI治療単独との無増悪生存期間に関する比較

て、以上の結果から、少数転移があるNSCLCに対してはSBRTによる地固め療法が有効であると仮定した以前の仮説が確認された。著者らは、このような臨床状態に対する標準的な治療選択肢として、初期の積極的な局所療法を第III相大規模試験でさらに検討する必要があると結論づけた。

一次治療でのTKIの2剤併用療法：オシメルチニブとゲフィチニブ

第一世代EGFR-TKIのゲフィチニブと第三世代EGFR-TKIのオシメルチニブが、*EGFR* 耐性変異でも異なる部位に主な二次変異を生じること（ゲフィチニブはT790M、オシメルチニブはC797S）は周知のとおりである。それぞれの薬剤は、もう一方の薬剤で観察される主な耐性機序に対する効果がある。両薬剤を併用することによって治療による奏効が延長される可能性があるという仮定の下に、*EGFR* 遺伝子変異陽性（*EGFR* L858R変異またはエクソン19欠失）のIV期NSCLC患者を対象に、一次治療レジメンとしてゲフィチニブとオシメルチニブの併用を第I/II相試験で現在評価しているところである。

ASCO年次総会で発表された解析では、対象患者は27人であった[2]。そのほとんどが白人（81%）であり、患者の半数以上に喫煙歴がなかった。中枢神経系（CNS）病変について治療歴があるか、無症候性であれば認められた。患者の33%に脳病変の治療歴があり、26%が脳病変に対して未治療であったが、患者の41%にはCNS転移が認められなかった。主要評価項目は最大耐量および治療の実施可能性とし、治療計画は28日サイクルの併用療法を6サイクル以上実施することとした。用量漸増期間中、ゲフィチニブ250mgとオシメルチニブ80mgで用量制限毒性の発現はなく、有害事象はEGFR-TKI治療に関して既知の毒性プロファイルと一致していた。最もよくみられた有害事象は発疹（96%）、下痢（85%）、乾燥皮膚（70%）であった。間質性肺炎を起こした患者はいなかった。

治療実施可能性の評価項目については、用量漸増期間中に患者の81.5%が6サイクル以上の治療を受けたことによって達成された。結果として、奏効率は88.9%、病勢コントロール率は100%であった。PFS中央値は22.5カ月であったが、OSデータと同様に、このデータもまだ最終的なものではない。さらに併用療法は、EGFR変異アレルの血漿クリアランスを迅速かつほぼ全体にわたって誘導し、2週間後には88%の患者が検出不能な変異状態を示した。獲得耐性については、病勢進行時に実施した次世代シークエンシングによれば、7人の患者にはEGFR遺伝子の既知の部位に病原性の二次変異は認められなかった。また、組織学的な変化がみられた患者もいなかった。

試験担当者らは要約として、観察されたORRは88.9%であり、オシメルチニブによる一次治療で得られた奏効率と同等であることを指摘した。PFSとOSのデータをさらに解析することにより、一次治療でEGFR-TKIを2剤併用することによる臨床的有用性に理解が深まるであろう。

*EGFR*遺伝子エクソン20挿入変異を伴うNSCLCに対するモボセルチニブ

EGFR 遺伝子の活性化変異のうち、エクソン20挿入はNSCLCのなかでも治療が困難で予後不良と関連しているタイプのひとつである。このような変異を伴う腫瘍は一般にEGFR-TKI治療に感受性がなく、プラチナベースの化学療法を開始したあとに進行すると治療選択肢が限られている。

新規のEGFR-TKIであるモボセルチニブ（TAK-788）は、エクソン20挿入を伴う肺がんに対する治療薬として現在開発段階にあるものの、*EGFR* 遺伝子エクソン20挿入がある転移性NSCLC患者がプラチナベースの化学療法の治療中または治療終了後に進行した場合の治療として、米国食品医薬品局によりブレイクスルー・セラピー指定をすでに受けている。

直接比較によるエビデンスがないなかで、Hornらは第I/II相単群試験で得られたモボセルチニブの臨床試験データ

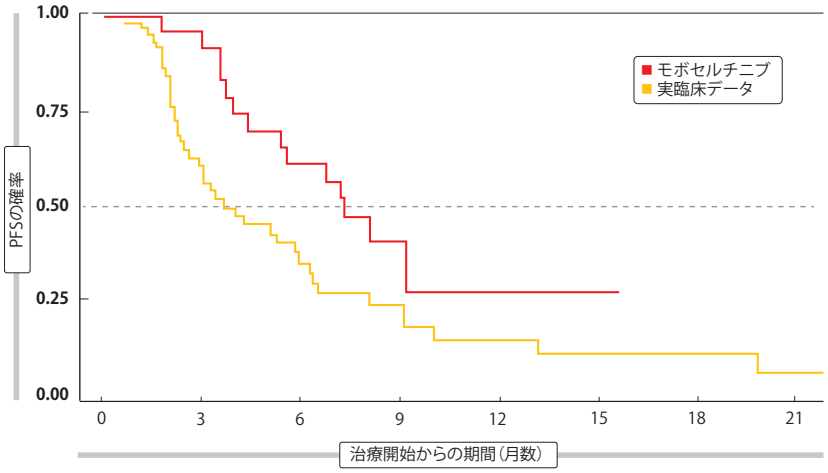


図2: *EGFR*遺伝子エクソン20挿入を有するNSCLC患者に対するモボセルチニブを実臨床での他の治療結果と比較したときの無増悪生存期間の改善

© Springer-Verlag

と実臨床での治療成果を間接的に比較した。[3].疾患の自然史とエクソン20挿入がある患者の治療パターンを理解するために生成された実臨床データは、米国Flatiron Health社のHER由来の非同定データベースから取得した。進行中の第I/II相試験では、モボセルチニブを1日160mg経口投与している。解析では、*EGFR*遺伝子エクソン20挿入を有する局所進行または転移性のNSCLC患者99人(モボセルチニブ群 n = 28、実臨床患者群 n = 71)を対象としており、二次治療に関するデータが報告された。実臨床の患者集団に対する治療には、化学療法、免疫療法、EGFR-TKI治療および各治療の併用療法が用いられた。また、化学療法とEGFR-TKI治療またはそのいずれかをモノクローナル抗体と組み合わせた併用療法も使用された。免疫療法が29.6%と最も多く、次いでEGFR-TKI治療(25.4%)、ドセタキセル(10.0%)が続いた。

ベースラインの傾向は同じであったが、モボセルチニブは対照レジメンよりも良好な成績を示した。モボセルチニブ群の患者は優れたORR(モボセルチニブ群 43%、対照群 14%、p = 0.003)とPFS(モボセルチニブ群 7.3カ月、対照群 3.7カ月、p=0.0235、**図2**)を達成した。*EGFR* 遺伝子エクソン20挿入を伴うNSCLC患者を対象に、一次治療でモボセルチニブとプラチナベースの化学療法を比較する試験が現在参加者を募集している(NCT04129502)。

ポジオチニブ:ZENITH20試験のコホート1

上記と同様に、*EGFR* 遺伝子および*HER2* 遺伝子のエクソン20挿入を標的とした経口の非可逆的EGFR-TKIであるポゾチニブが開発されている。ASCO年次総会では、Leらが第II相多施設共同ZENITH20試験のコホート1の結果を発表した。この試験では、治療歴のあるNSCLC患者と未治療のNSCLC患者を含む計7つのコホートでポゾチニブを評価した[4]。脳転移は病変が安定していれば認められた。

コホート1には、治療歴のある患者でポゾチニブによる治療を受けた*EGFR*遺伝子エクソン20挿入陽性患者88人が含まれていた。この患者群では、TKIによるORRは19.3%、病勢コントロール率(DCR)は80.7%であった。奏効期間の中央値は7.4カ月であった。治療歴による奏効率の評価では、三次治療以上の治療を受けていた場合、一次治療(18.9%)や二次治療(16.7%)と比較して、ORRが若干ではあるがさらに高かった(22.2%)が示された。試験担当医師らは、複数の前治療を受けていても、試験治療に対する反応を損なうことはないと結論づけた。*EGFR*遺伝子挿入の位置は治療効果に一定の影響を与えていた。エクソン20のループ近くの挿入が最も多く(50%以上)、この変異がある患者では、ポジオチニブによる効果が最も認められた。

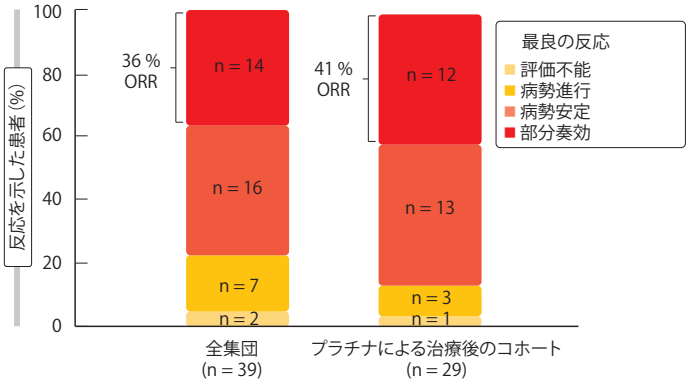


図3: CHRYSALIS試験:全集団およびプラチナ製剤による治療後のコホートでのアミバンタマブの奏効率

評価可能な患者の84 %に腫瘍縮小が認められた。無増悪期間は中央値で4.1カ月であった。ベースライン時点で12人の患者に安定したCNS病変があった。そのうち、83%の患者では治療中に進行が認められず、ベースラインで脳病変のない患者のうち、新たにCNS転移を発症したのは3%にとどまった。よくみられたグレード3の治療関連有害事象は、下痢(25%)、発疹(28%)、口内炎(9%)、耳下腺炎(6%)であった。

EGFR-MET–バイスペシフィック抗体アミバンタマブ

EGFR 遺伝子変異陽性NSCLCに広く使用可能な新しい治療が、EGFR-METバイスペシフィック抗体のアミバンタマブ(amivantamab)である。この抗体は、*EGFR*遺伝子の活性化変異と耐性変異の両方および*MET* 遺伝子の変異・増幅を標的とする。この薬剤は、キナーゼ活性部位を標的とするのではなく、受容体の細胞外ドメインに結合することにより、*EGFR* 遺伝子と*MET* 遺伝子の異常なシグナル伝達を阻害する。

アミバンタマブは、進行中の第I相CHRYSALIS試験で、*EGFR* 遺伝子の活性化変異または*MET*遺伝子の変異または増幅を伴う転移性または切除不能なNSCLCの患者を対象に評価されているところである。Park らは、第II相試験の推奨用量 1,050mg(体重80kg以上の患者では1,400mg)を第1サイクルでは週1回、その後は隔週で静脈内投与した、*EGFR* 遺伝子エクソン20挿入がある患者について中間結果を報告した[5]。安全性の評価対象集団は50人、奏効の評価可能集団は39人であった。奏効の評価可能群では、試験参加前に転移性であった29人(74%)がプラチナベースの化学療法を受けていたが、6人は治療歴がなく、4人はEGFR-TKIおよびVEGF阻害薬またはそのいずれかを含む治療歴があった。

未治療の患者とプラチナ製剤による治療後の患者の両方で奏効が観察された。ORRは全体で36%、プラチナ製剤による治療後のコホートで41%であった(**図3**)。全集団では患者の67%に臨床的効果が得られたが、プラチナ製剤による治療後の患者群では72%であった。治療の効果は、同定された13の異なる*EGFR* 遺伝子エクソン20挿入変異のすべてに観察された。奏効は持続的であり、奏効期間の中央値は評価可能な全対象患者で10カ月、プラチナ製剤による治療後の患者では7カ月であった。PFS中央値は前者が8.3カ月、後者が8.6カ月であった。

アミバンタマブの安全性プロファイルは管理可能であり、全グレードで最も多かった有害事象は発疹、輸液関連反応、爪囲炎であった。毒性はほとんどがグレード1と2であった。また、有害事象による用量の減量が10%、治療中止は6%とまれであった。このデータに基づき、アミバンタマブは、プラチナベースの化学療法を受けた後に進行した*EGFR*遺伝子エクソン20挿入変異陽性のNSCLC患者の治療薬としてFDAのブレイクスルー治療指定を取得した。

もうひとつの選択肢としての高用量オシメルチニブ

EGFR 遺伝子エクソン20挿入を伴うNSCLCに対するオシメルチニブなどの第三世代EGFR-TKIの効果は不明であ

© Springer-Verlag

る。前臨床研究では、このような薬剤の治療濃度域が良好であったことから、臨床的に達成可能な用量で阻害できる可能性が示唆されている[6]。このため、第II相単群試験のEA5162試験では、すでに一次治療以上を受けた*EGFR* 遺伝子エクソン20挿入がある進行NSCLC患者17人を対象に、オシメルチニブ160mgを投与して評価した[7]。注目したいのは、この試験で使用された用量は承認されたオシメルチニブの用量の2倍であったことである。

オシメルチニブ160mg/日は、エクソン20挿入変異陽性NSCLCを対象に臨床効果を示し、ORRは24%であったことが確認された。患者の82%が病勢コントロールを達成した。この時点で奏効期間の中央値は未到達であり、PFS中央値は9.6カ月であった。有害事象は以前の報告と一致していた。最も多かった毒性として、下痢、疲労、血球減少および食欲不振が発現し、グレード3以上の有害事象発現率は低かった。皮膚毒性はグレード1の有害事象に限定されていた。1人の患者にグレード4の呼吸不全が認められ、別の患者はグレード3の貧血のために試験治療を中止した。*EGFR* 遺伝子エクソン20挿入がある患者を対象としたオシメルチニブの試験がさらに計画されている。 ■

参考文献：

1 Wang XS et al., First-line tyrosine kinase inhibitor with or without aggressive upfront local radiation therapy in patients with EGFRm oligometastatic non-small-cell lung cancer: interim results of a randomized phase III, open-label clinical trial (SINDAS). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9508)
2 Rotow JK et al., Concurrent osimertinib plus gefitinib for first-line treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9507)
3 Horn L et al., Indirect comparison of mobocertinib (TAK-788) vs real-world data outcomes in refractory NSCLC with *EGFR* exon 20 insertions. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9580)
4 Le X et al., Poziotinib shows activity and durability of responses in subgroups of previously treated EGFR exon 20 NSCLC patients. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9514)
5 Park K et al., Amivantamab (JNJ-61186372), an anti-EGFR-MET bispecific antibody, in patients with EGFR exon 20 insertion (Exon20ins)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9512)
6 Hirano T et al., In vitro modeling to determine mutation specificity of EGFR tyrosine kinase inhibitors against clinically relevant EGFR mutants in non-small-cell lung cancer. Oncotarget 2015; 6(36): 38789-803
7 Piotrowska Z et al., ECOG-ACRIN EA5162: A phase II study of high-dose osimertinib in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9513)

早期がんの転帰を改善するための（術前）術後補助療法による戦略

NSCLC患者の約30%には、診断時に切除可能な病変が認められる [1-3]。早期NSCLCの主な治療法は手術である。切除後、II期/IIIA期の肺がん患者および選定されたIB期の患者には、シスプラチンをベースとした補助化学療法が推奨される [4]。しかし、手術および補助化学療法後の再発・死亡率は依然として高く、IB期では45%、III期では76%となっている [5]。ということは、臨床アウトカムを改善させるための新しい有効な治療薬に依然としてニーズがあることは明らかである。

ADAURA試験：オシメルチニブを用いた術後補助療法

第三世代のEGFR-TKIであるオシメルチニブは、*EGFR* 遺伝子変異陽性の進行NSCLC患者に対する一次治療および二次治療の標準治療のひとつとして確立している。この薬剤の有効性および安全性プロファイルから、早期がんに対する効果が示唆されるという観察に基づいて[6]、第III相二重盲検ランダム化比較試験のADAURA試験では、*EGFR* 遺伝子変異陽性（エクソン19欠失またはL858R変異）の非扁平上皮肺がんの完全切除を受けた患者を対象に、オシメルチニブ80mg/日（n＝339）とプラセボ（n ＝ 343）を比較検討した。組織学的には切除縁陰性が示されており、脳CTやMRIスキャンを含む画像診断では病変がないことが示されていた。無作為割り付けの前に、術後の標準補助化学療法は許可されていたが、放射線療法は許可されていなかった。手術から無作為割り付け時までの間の最長期間は、補助化学療法を行わない場合は10週、補助化学療法を行う場合は26週であった。予定された治療期間は3年であった。両群ともに約3分の1の患者がIB期、II期、IIIA期であり、55%が補助化学療法を受けていた。主要評価項目はII期/IIIA期の患者の無病生存期間（DFS）とした。

独立データモニタリング委員会の勧告を受け、オシメルチニブによる治療に圧倒的な効果が認められたため、2年前倒しで非盲検化試験とした。ASCO年次総会では、HerbstらがADAURA試験の予定外の中間解析結果を発表した[7]。非盲検化した時点で本試験の登録は終了しており、全患者が1年以上の追跡調査を受けていた。

リスクの大幅な低減

主要評価項目については、オシメルチニブによる治療によってII期/IIIA期の患者の再発・死亡リスクが83%減少した。試験治療群ではDFS中央値に達しておらず、対照群では20.4ヵ月であった（ハ

© Springer-Verlag

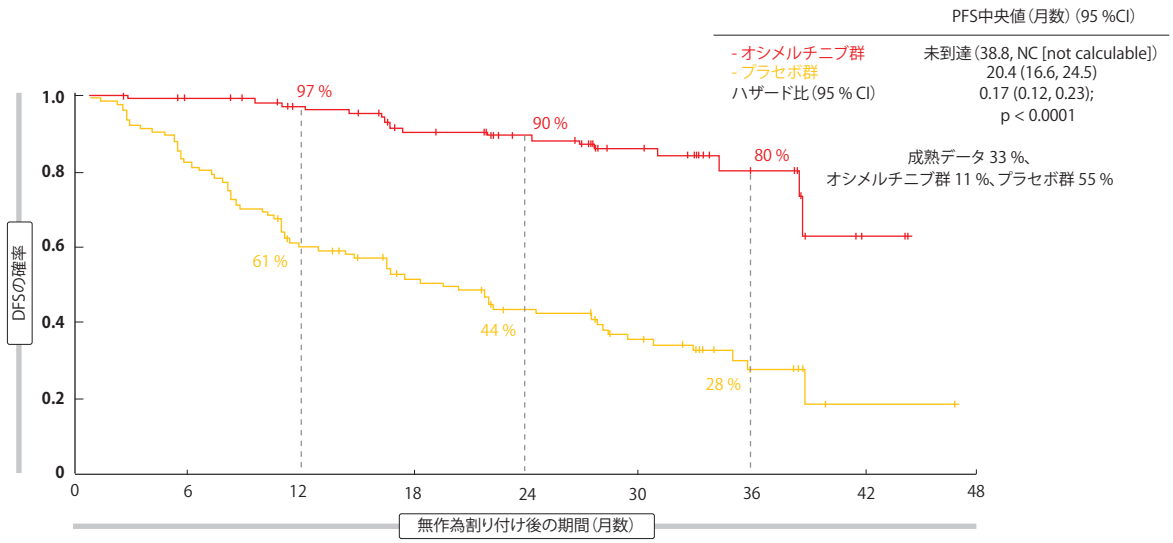


図1：ADAURA試験の主要評価項目：II期/IIIA期の患者の無病生存期間

ザード比 0.17、p < 0.0001、**図1**）。主な副次評価項目である全集団のDFSも満たされた。低リスクのIB期の患者を加えても、リスク減少は79%に達した（オシメルチニブ 未到達、対照 28.1カ月、ハザード比 0.2、p < 0.0001）。2年の時点で、DFSはオシメルチニブ群で89%、対照群で53%であった。

あらかじめ設定されたサブグループ全部に、オシメルチニブによる治療の有用性が認められた。特に、患者が術後化学療法を事前に受けていたかどうかに関係なく、DFSが改善された。病期別に解析したところ、オシメルチニブ群では、IB期（87%）、II期（91%）およびIIIA期（88%）のいずれも2年DFS率が高く維持されていたのに対し、プラセボ群では病期が進むにつれて急速に低下していた。したがって、ハザード比では、II期（0.17）とIIIA期（0.12）に最大のリスク低減が示された。OSの結果はまだ成熟していないが、中間解析ではすでに60%の有効性が示唆されている（ハザード比 0.40）。術後補助療法としてのオシメルチニブの安全性プロファイルは、確立されている安全性プロファイルと一致していた。最も多かった有害事象は、患者の46%に下痢がみられ、次いで爪囲炎（25%）、皮膚乾燥（23%）であった。有害事象は全般的に軽度であった。グレード1～2の間質性肺疾患は、オシメルチニブによる治療を受けた患者10人（3%）について報告され、QTc延長は22人（7%）に認められたのに対し、対照群では4人（1%）であった。

著者らは要約として、術後補助療法としてのオシメルチニブは、*EGFR* 遺伝子変異陽性のIB期/II期/IIIA期のNSCLC患者に対して、国際共同臨床試験で統計学的に有意であり臨床的に意味のあるDFSの改善を示した初めての標的治療薬であると指摘している。したがって、オシメルチニブは、腫瘍の完全切除後の実践を変えるような効果の高い治療法である。

CTONG1104試験：全生存期間に関するゲフィチニブと化学療法の比較

第III相ランダム化比較試験のCTONG 1104試験では、完全切除した*EGFR* 遺伝子変異陽性のII期/IIIA期NSCLCに対して、第一世代EGFR-TKIのゲフィチニブ250mg/日を用いた補助療法が、ビノレルビンとシスプラチンによる標準的な2剤併用化学療法と比較して、DFSに有意な効果を確立した[8]。ASCO年次総会では、Wuらが追跡期間中央値80.0カ月後のOSの最終結果を発表した[9]。Intent-to-treat（ITT）解析対象集団では、各治療群の患者数が111人であったが、プロトコルごとの（per-protocol）（PP）解析対象集団では、ゲフィチニブ群が106人、化学療法群が87人であった。

解析によれば、ゲフィチニブは化学療法と比較して、両解析対象集団ともに全生存期間の中央値がゲフェチニブ群75.5カ月、化学療法群62.8カ月であり、この差は有意ではなかったが（ハザード比 0.92）、延命効果が認められた。5年OS率はITT集団でゲフィチニブ群が53.2%、化学療法群が51.2%であり、PP集団でも同様の結果が得られた。著者らは、今回ゲフィチニブ群にみられたOSは、過去のデータと比較して、完全切除後のIIB期/IIIA期NSCLCに対して最良の結果のひとつであると述べている[10]。DFSの最新所見では、ゲフィチニブの有意な有効性が示された（ゲフィチニブ 30.8カ月、化学療法 19.8カ月）。再発・死亡リスクはITT集団で44%（p = 0.001）、PP集団で49%（p < 0.001）減少した。しかし、この利点はOSの有意な差にはつながらなかった。

事後解析によれば、その後にTKI治療を受けたゲフィチニブ群の患者は、その後に他の治療を受けたか治療を全く受けなかった患者と比較して、両群間で最長のOSを達成した（p < 0.001）。ゲフィチニブ群の患者のうち、その後にオシメルチニブによる治療を受けた患者で奏効率が最も高く、55.6%であった。さらに、ゲフィチニブによる治療を18カ月以上受けた患者では、治療期間が18カ月未満の患者よりも有意に良好なOSが得られた（ハザード比 0.38、p < 0.001、**図2**）。著者らは結論として、完全切除後の*EGFR* 遺伝子変異陽性のII期/IIIA期NSCLC患者に対しては、DFSを改善してOSを延長させる可能性のある最適な治療法として術後補助療法にEGFR-TKI治療を検討するべきであると述べている。

化学放射線療法前のアテゾリズマブ

早期NSCLCに対するPD-1/PD-L1阻害薬による術前補助療法は、実行可能であり、高い病理学的奏効率と関連していることが示されている [11-14]。このため、第II相単群AFT-16試験では、切除不能なIIIA/B期NSCLC患者を対象に、根治的化学放射線療法（CRT）の前に補助療法としてアテゾリズマブを投与するこ

© Springer-Verlag

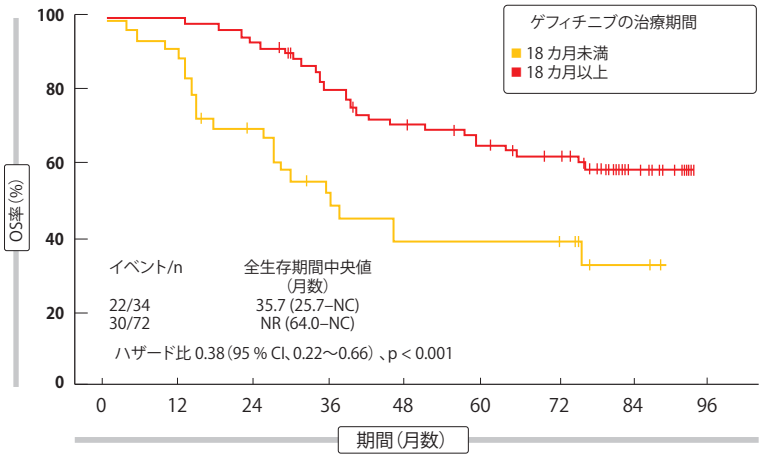


図2：CTONG1104試験でのゲフィチニブによる術後治療期間と全生存期間の関係

とのリスクと有用性を検討した[15]。解析に含まれたのは患者62人であった。参加者はCRTの前にアテゾリズマブ1,200mgを3週間に1回、合計4回の投与を受けた。CRTの後、補助療法としてアテゾリズマブを投与して1年間の治療を終了した。

主要評価項目である12週時点でのの病勢コントロール率は77.4%であった。ベースラインのPD-L1発現状態は、患者49人に関して得られた。PD-L1発現が1%未満のグループでは病勢コントロール率が82.4%、1%以上のグループでは90.9%であった。CRT前後のアテゾリズマブは忍容性に優れており、有害事象のほとんどがグレード1として報告された。特に注意を引いた有害事象には、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、発疹、アナフィラキシー反応、大腸炎、ギラン・バレー症候群などがあり、計10人に認められた。著者らが指摘するように、III期の切除不能なNSCLCでは、免疫チェックポイント阻害薬による導入療法についてさらに研究が必要である。

SABRとアテゾリズマブの併用

定位的アブレーション放射線療法（SABR）は、手術不能な早期のNSCLCに使用されるが、局所病変および遠隔病変に対して無効となることが依然として問題である[16]。放射線療法と免疫チェックポイント阻害薬の相乗効果が実証されたデータがあり、治療の前の補助療法としてチェックポイント阻害薬を使用することが治療後の補助療法としてのみ使用するよりも優れている可能性が示唆されている[17, 18]。この観察結果に基づいて、Kellyらは高リスクの早期NSCLCを対象に、SABR前、SABR中、SABR後に投与したアテゾリズマブの安全性と最大耐量を評価するための第I相試験を実施した[19]。手術不能なNSCLC（T1～3 N0 M0）では、特定の腫瘍径や分化不良な組織型など、再発リスクが高いと予測される特徴が1つ以上認められる患者に対して、3つの用量設定でアテゾリズマブを6サイクル投与し、第3サイクルの期間中に同時にSABRを1回あたり10Gy～12.5Gyの線量で5回照射した。20人中15人の患者が全6サイクルを完了した。

アテゾリズマブ1,200mg/kgが第II相推奨用量として確認された。アテゾリズマブの最初の2サイクル後に病期を再判定したところ、すでに抗腫瘍効果の徴候がみられ、22%に未確認の部分奏効が認められた。患者計20人のコホートのPFS中央値は25.5カ月であった。PD-L1陽性腫瘍群では、PFSはPD-L1陰性群のほぼ2倍（前者 30.0カ月、後者 16.3カ月）であった。全体的にみて、SABR前、SABR中およびSABR後のアテゾリズマブの投与は実施可能であり、忍容性に優れていることが証明された。治療関連有害事象（血球減少、疲労、発疹、下痢など）は、主にグレード1と2に限定されていた。患者2人に間質性肺炎が発現したが、グレード1と2であった。炎症を起こした腫瘍の微小環境が治療の奏効と関連している可能性があるため、血液と組織を使った追加のバイオマーカー解析が進行中である。さらに、アテゾリズマブとSABRの併用は現在、第III相ランダム化比較試験のSWOG/NRG S1914試験で検証されている。

周術期のデュルバルマブ

術前にシスプラチンおよびドセタキセルを3サイクル投与した後、術前にデュルバルマブ750mg/m²を2週間ごとに2サイクル投与する術前補助化学療法が、第II相多施設共同単群試験のSAKK 16/14試験で検討された[20]。術後にデュルバルマブによる治療が1年間継続された。本試験では、切除可能なIIIA期NSCLC（T1-3 N2 M0）の患者67人を対象とした。12カ月時点の無イベント生存期間（EFS）を主要評価項目とした。

患者58人が術前補助療法としての免疫療法を終了し、55人が手術を受けた。そのうち91%にR0切除が達成された。患者の18.2%が病理学的完全奏効を達成し、67.3%にリンパ節転移のダウンステージングが得られた（**表**）。また、解析の結果、主要な病理学的奏効の割合が高いことが明らかになった。12カ月時点のEFSは73.3%となり、解析時にはEFS中央値に達していなかった。同様に、OS中央値は未到達である。術後30日の死亡率は1.8%であった。

著者らによれば、標準治療のシスプラチンとドセタキセルに加えて周術期にデュルバルマブを投与することは安全であり、1年のEFS率は化学療法単独の過去のデータを上回る有望な結果を示した。標準的な術前補助化学療法に加えて周術期にPD-L1阻害薬を投与することが、術前補助療法としての免疫調節放射線療法の有用性を評価するSAKK 16/18試験の土台となっている。

導入化学療法と放射線またはベバシズマブの併用

第II相ランダム化比較試験のPIT-1試験では、IIIA期（N2）非扁平上皮NSCLC患者88人を対象に、術前のプラチナ製剤による2剤併用化学療法との併用療法として、胸部放射線療法（TRT）およびベバシズマブを評価した [21]。TRT群とベバ

表 **デュルバルマブの周術期投与による病理学的奏効**

奏効	n（%）
病理学的完全奏効	10（18.2）
主要な病理学的奏効	33（60.0）
リンパ節転移のダウンステージング	37（67.3）
- ypN0	26（47.3）
- ypN1	11（20.0）

© Springer-Verlag

シズマブ群では、それぞれ37人と38人の患者が手術を受けた。R0切除が可能であったのは、TRT群が97%、ベバシズマブ群が89%であった。

主要評価項目である2年PFS率については、解析によれば、ベバシズマブ群の36.8%に対してTRT群は50%という優れた有効性が示された。また、TRT群では、著しい病理学的奏効が認められる頻度が高かった(TRT 49%、ベバシズマブ 14%)。2年OS率は両群とも80%であった。治療関連有害事象のほとんどはバランスが取れていたが、グレード1～3の高血圧はベバシズマブ群のほうが多く、グレード1～2の食道炎と皮膚炎はTRTをベースとしたレジメンに限定されていた。気管支胸腔瘻による致命的な手術合併症はベバシズマブ群にのみ認められた(2人)。以上の知見に基づき、著者らは、今後の第III相試験で検証する導入レジメンとして、ペメトレキセドとシスプラチンによる2剤化学療法とTRTの同時併用を選択した。 ■

参考文献:

1 Datta D, Lahiri B, Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. Chest 2003; 123(6): 2096-2103
2 Le Chevalier T, Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? Ann Oncol 2010; 21 Suppl 7: vii196-vii198
3 Cagle PT et al., Lung cancer biomarkers: Present status and future developments. Arch Pathol Lab Med 2013; 137(9): 1191-1198
4 Kris MG et al., Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline update. J Clin Oncol 2017; 35(25): 2960-2974
5 Pignon JP et al., Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008; 26(21): 3552-3559
6 Soria JC et al., Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(2): 113-125
7 Herbst RS et al., Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB-IIIA EGFR mutation positive NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr LBA5)
8 Zhong WZ et al., Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): A randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2018; 19(1): 139-148
9 Wu YL et al., CTONG1104: Adjuvant gefitinib versus chemotherapy for resected N1-N2 NSCLC with EGFR mutation – final overall survival analysis of the randomized phase 3 trial. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9005)
10 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
11 Forde PM et al., Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(21): 1976-1986
12 Kwiatkowski DJ et al., Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8503)
13 Cascone T et al., Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8504)
14 Provencio M et al., NEO-adjuvant chemo-immunotherapy for the treatment of stage IIIA resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): A phase II multicenter exploratory study - final data of patients who underwent surgical assessment. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8509)
15 Ross HJ et al., AFT-16: Phase II trial of atezolizumab before and after definitive chemoradiation (CRT) for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9045)
16 Timmerman R et al., Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. JAMA 2010; 303(11): 1070-1076
17 Young KH et al., Optimizing timing of immunotherapy improves control of tumors by hypofractionated radiation therapy. PLoS One 2016; 11(6): e0157164
18 Dovedi SJ et al., Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. Cancer Res 2014; (74)19: 5458-5468
19 Kelly K et al., Atezolizumab plus stereotactic ablative therapy for medically inoperable patients with early-stage non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9011)
20 Rothschild SI et al., SAKK 16/14: Anti-PD-L1 antibody durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA(N2) non-small cell lung cancer (NSCLC) – a multicenter single-arm phase II trial. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9016)
21 Takamochi K et al., PIT-1: Randomized phase II trial of pemetrexed-cisplatin plus bevacizumab or concurrent thoracic radiation therapy followed by surgery in stage IIIA (N2) nonsquamous non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9014)

抗血管新生療法の現状と今後の展望

経口トリプルアンジオキナーゼ阻害薬のニンテダニブは、化学療法による一次治療後の進行肺腺がんに対するドセタキセルとの併用療法として、欧州連合(EU)をはじめとする国々で承認されている。ニンテダニブは、血管内皮増殖因子(VEGF)受容体1～3、血小板由来増殖因子(PDGF)受容体α/β、線維芽細胞増殖因子(FGF)受容体1～3、およびRET融合遺伝子を標的とすることによって作用する[1, 2]。

進行NSCLCの治療が変化していることを考えると、ニンテダニブとドセタキセルの併用による効果は、免疫チェックポイント阻害薬(ICI)による治療歴がある患者に対して特に関心の高いものとなる。この治療法を受けて進行したあとの最適な治療順序はまだ明らかではないが、基礎にある腫瘍の生物学的特徴が治療選択の手引きとなりうる。

血管新生は、VEGFの過剰な放出が免疫抑制性の腫瘍微小環境を作り出すことから、ICI耐性に一役を果たしている[3, 4]。したがって、VEGF、PDGFおよびFGFの阻害をはじめとする抗血管新生戦略が、血管の正常化を助け、免疫細胞が腫瘍に到達する環境を改善できる可能性がある。それによって、いわゆる「血管-免疫原性のスイッチ」で免疫を支持する腫瘍微小環境へとバランスが傾くことになるかもしれない。

ICI治療後のニンテダニブとドセタキセルの併用

ASCO年次総会では、Grohéらが、現在進行中の非介入前向き研究であるVARGADO試験のコホートBに含まれる患者57人の最新の結果を報告した[5]。このコホートでは、局所進行、転移性または局所再発の肺腺がん患者が、一次治療として化学療法、二次治療としてICI治療を受けたあと、ニンテダニブとドセタキセルの併用による治療を受けた。

© Springer-Verlag

表
VARGADO試験：免疫療法が無効になった後の三次治療としてのニンテダニブとドセタキセルの併用による最良効果

アウトカム（治療結果）	n（%）
奏効率	20（50）
完全奏効	1（3）
部分奏効	19（48）
安定	14（35）
病勢コントロール率	34（85）
進行	6（15）

最新の解析では、ニンテダニブとドセタキセルによる併用の臨床的有用性と管理可能な安全性プロファイルが引き続き示された。三次治療の開始以降、患者に無増悪生存期間中央値6.5カ月、生存期間中央値12.4カ月が観察された。一次治療開始からのOSは34.5カ月であった。20人の患者に治療が奏効し、ORRは50%であった（表）。患者の1人には完全奏効が認められた。患者の65%に治療関連有害事象が発現し、最も多かった有害事象は下痢（全グレード、37%）、口内炎（12%）、白血球減少（11%）であった。ニンテダニブでは26%、ドセタキセルでは19%の患者に少なくとも1回の減量が行われた。治療中に発現した有害事象により、30%の患者が試験治療を中止した。

著者らが指摘するように、上記のデータは、ニンテダニブとドセタキセルの併用を評価したLUME-BioNIs試験のICI治療歴のあるサブグループ解析[6]と、ニンテダニブの患者指名プログラム[7]の以前のデータと一致している。ICIによる治療後に抗血管新生薬を用いる理にかなった治療シークエンスは有望なアプローチであり、さらに検討が必要であると考えられる。

RELAY+試験：ラムシルマブとゲフィチニブの併用療法

前臨床試験および臨床試験では、*EGFR*遺伝子変異陽性のNSCLCに対するVEGF経路とEGFR経路の二重阻害による効果が実証されている[8-11]。第III相RELAY試験では、抗VEGFR2抗体のラムシルマブとEGFR-TKIのエルロチニブの併用により、エルロチニブ単剤と比較してPFSが延長した（前者 19.4カ月、後者12.4カ月、ハザード比 0.59）[12]。日本ではエルロチニブよりもゲフィチニブのほうが広く使用されているため、探索的非盲検RELAY+コホート試験では、治療歴のない*EGFR*遺伝子変異陽性のIV期NSCLC患者80人を対象に、ラムシルマブ10mg/kgを2週間ごとに投与し、同時にゲフィチニブ250mgを1日1回投与して評価した[13]。

主要探索目的である1年PFS率は、RELAY試験ではラムシルマブとゲフィチニブ併用レジメン（65%）とラムシルマブとエルロチニブ併用レジメン（71.9%）の間でほぼ同等であった[12]。これはORR（前者71%、後者76%）と病勢コントロール率（前者 99%、後者95%）でも同じであった。さらに、RELAY+群の*EGFR*遺伝子変異サブタイプ別にみると、1年PFS率はほぼ同じであった（L858R変異では63%、エクソン19欠失では67%）。ラムシルマブとゲフィチニブの併用は忍容されることが確認され、安全性プロファイル全体は*EGFR*遺伝子変異陽性の転移性NSCLCを対象とする各薬剤の確立された安全性プロファイルと一致していた。

NEJ026試験：ベバシズマブとエルロチニブの併用にOS効果なし

第III相非盲検無ランダム化比較試験のNEJ026試験では、*EGFR*遺伝子活性化変異がある、IIIB期/IV期または術後再発の非扁平上皮NSCLC患者を対象に、ベバシズマブとエルロチニブの併用をエルロチニブ単剤と比較検討した。PFSは、ベバシズマブとエルロチニブの併用群で有意に延長していた（併用 16.9カ月、単剤 13.3カ月、ハザード比 0.605、p = 0.016）[10]。しかし、併用戦略の優越性は時間の経過とともに弱くなっていった。この併用療法は、最初の進行後の二次治療の治療期間としたPFS2に関して、わずかな改善を示したに過ぎない（併用 28.6カ月、単剤 24.3カ月、ハザード比 0.773、p = 0.205）[14]。最後に、OSに関しては、エルロチニブにベバシズマブを追加してもそれ以上の効果は得られなかった（併用 50.7カ月、単剤46.2カ月、ハザード比 1.007）。このレジメンから有意な生存効果が得られたサブグループはなかったようである。以上の観察結果は、ベバシズマブとエルロチニブの併用がエルロチニブ単剤よりも有意なPFSの改善を示した第II相JO25567試験の結果と一致しているが、OSに関しては両群で同等の結果が示された[15]。

著者らは、併用レジメンの有効性が失われたのは、進行後の生存期間が長期であったほか、試験治療終了時に二次治療としてオシメルチニブを開始したことが関係しているのではないかと推測している。本試験の両群で、オシメルチニブはオシメルチニブを使用しない治療よりも優れていた。リキッドバイオプシーを用いた複数の試験によれば、ベバシズマブとエルロチニブの併用は第一世代のEGFR-TKIと同様に、T790M耐性変異を高頻度で誘発した。

メタ解析：抗血管新生薬とエルロチニブの併用とエルロチニブ単剤の比較

Landreらは、*EGFR* 遺伝子変異陽性の進行NSCLCに対する一次治療で、VEGF阻害薬とエルロチニブの併用をエルロチニブ単剤と比較したランダム化比較試験5件のメタ解析を行った[16]。この解析では、NEJ026試験、ARTEMIS試験、RELAY試験、JO25567試験およびStinchcombeらによる米国での試験を対象とした。RELAY試験はエルロチニブに加えてラムシルマブを使って実施されたが、他の試験はいずれもEGFR-TKIと併用する抗血管新生薬としてベバシズマブを用いた。いずれの試験でもPFSが主要評価項目であった。

解析結果によれば、VEGFとEGFRの阻害薬の併用は、エルロチニブ単剤と比較したときのPFSと奏効期間の有意な改善と関連していた。しかし、この戦略の有用性を確認するには、OSの成熟したデータが必要である。さらに結果から、EGFR-TKIに対する耐性の発現を遅らせる可能性が示唆された。ARTEMIS試験では、病勢進行時にT790Mなどの獲得耐性変異を発現していた患者数が、併用群では単剤群よりも少なかったことが示された。RELAY試験でも同じ傾向が観察された。

アンロチニブによるVEGF阻害

TKIのアンロチニブは、VEGFR2やVEGFR3をはじめ複数の受容体チロシンキナーゼを標的とする抗血管新生薬である。アンロチニブは経口投与であるため、静脈内投与のベバシズマブやラムシルマブに比べて利点がある。Huangらは、*EGFR* 遺伝子変異陽性のIIIB期、IIIC期またはIV期の非扁平上皮NSCLCで未治療の患者を対象に、アンロチニブと経口EGFR-TKIであるイコチニブの併用効果を検討する単群試験を実施した[17]。毒性について患者35人を評価して、そのうち30人を有効性についても評価した。

アンロチニブとイコチニブの併用は、一次治療で有望な有効性を示した。全体では21人（70.0%）に奏効が認められ、その全員が部分奏効に達した。部分

© Springer-Verlag

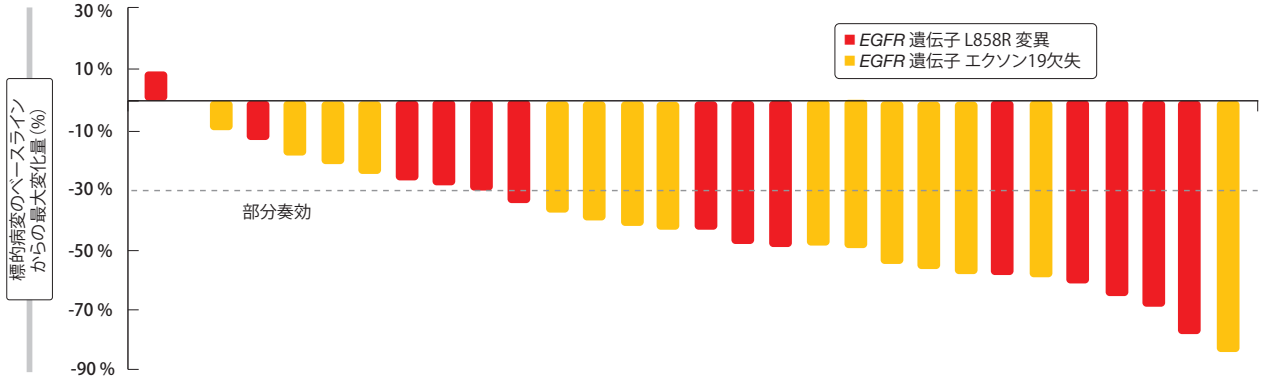


図: *EGFR* 遺伝子変異の種類別によるアンロチニブとイコチニブの併用に対する標的病変の反応

奏効(PR)が得られたのは、エクソン19欠失がある患者11人(73.3%)およびL858R変異がある患者10人(66.7%、**図**)であった。患者の96.7%には病勢コントロールが認められ、さらに8人の患者が病勢安定となった。18人の患者では、さらに発がん性ドライバー遺伝子(*PIK3CA* または*AKT1*)および腫瘍抑制因子(*TP53*、*RB1*、*PTEN*)またはそのいずれかの変異も陽性であった。この患者群のORRは83.3%であった。アンロチニブとイコチニブの併用が忍容性に優れており、有害事象は管理可能であることが証明された。最も多かった有害事象は、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血圧、下痢、発疹などであった。グレード3の有害事象では、高血圧(17%)と高トリグリセリド血症(6%)が最も多かった。グレード4の有害事象は高トリグリセリド血症のみであった(6%)。今後の評価を進めるにあたってさらに長期の追跡が必要であり、PFSとOSの結果が待たれている。

VEGF/Ang2阻害薬とチェックポイント阻害薬

抗血管新生療法に基づくもうひとつの可能性のある併用戦略が、免疫療法とVEGF/アンジオポエチン-2(Ang2)阻害薬の併用である。第Ib相試験では、VEGF/Ang2阻害ナノボディ® BI 836880と抗PD-1抗体BI 754091の併用による予備的な抗腫瘍効果が、それぞれ720mgと240mgを3週間に1回の投与量で確立された[18]。局所進行または転移性の非扁平上皮NSCLC患者12人中10人に部分奏効または病勢安定が達成された。そのうち3分の2の患者が試験登録前にすでにICIによる治療を受けていた。ICI治療歴のある患者とICI治療歴のない患者の両方に標的病変の変化が観察された。

この併用療法は管理可能な安全性プロファイルを示した。全グレードの有害事象は高血圧、嘔吐、悪心、無力症であった。グレード4の有害事象はなかった。現在、コホートを拡大しているところであり、今後の結果が期待される。 ■

参考文献:

1 Hilberg F et al., BIBF 1120: Triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. Cancer Res 2008; 68(12): 4774-4782

2 Hilberg F et al., Triple angiokinase inhibitor nintedanib directly inhibits tumor cell growth and induces tumor shrinkage via blocking oncogenic receptor tyrosine kinases. J Pharmacol Exp Ther 2018; 364(3): 494-503

3 Fukumura D et al., Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: Opportunities and challenges. Nat Rev Clin Oncol 2018; 15(5): 325-340

4 van der Woude LL et al., Migrating into the tumor: A roadmap for T cells. Trends Cancer 2017; 3(11): 797-808

5 Grohé C et al., Nintedanib plus docetaxel in lung adenocarcinoma patients following treatment with immune checkpoint inhibitors: updated efficacy and safety results of the ongoing non-interventional study VARGADO (NCT02392455). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9604)

6 Reck M et al., Nintedanib + docetaxel after immunotherapy in adenocarcinoma non-small cell lung cancer: first results from the non-interventional LUME-BioNIS study. Ann Oncol 2019; 30(Suppl. 11): abstract 180

7 Corral J et al., Efficacy of nintedanib and docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with first-line chemotherapy and second-line immunotherapy in the nintedanib NPU Program. Clin Transl Oncol 2019; 21(9): 1270-1279

8 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

9 Ichihara E et al., Phase II trial of gefitinib in combination with bevacizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with activating EGFR gene mutations: The Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1001. J Thorac Oncol 2015; 10(3): 486-491

10 Saito H et al., Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): Interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 Trial. Lancet Oncol 2019; 20(5): 625-635

11 Byers LA, Heymach JV, Dual targeting of the vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor pathways: Rationale and clinical applications for non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2007; 8(suppl 2): S79-S85

12 Nakagawa K et al., Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20(12): 1655-1669

13 Nishio M et al., RELAY+: Exploratory study of ramucirumab plus gefitinib in untreated patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9564)

14 Maemondo M et al., NEJ026: final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating EGFR mutations. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9506)

15 Yamamoto N et al. Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation–positive non-squamous non–small-cell lung cancer (NSCLC): Survival follow-up results of JO25567. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9007)

16 Landre T et al., Angiogenesis inhibitor plus erlotinib versus erlotinib alone as first-line for advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9569)

17 Huang D et al., Study of anlotinib combined with icotinib as the first-line treatment in NSCLC patients harboring activating EGFR mutations (ALTER-L004). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9573)

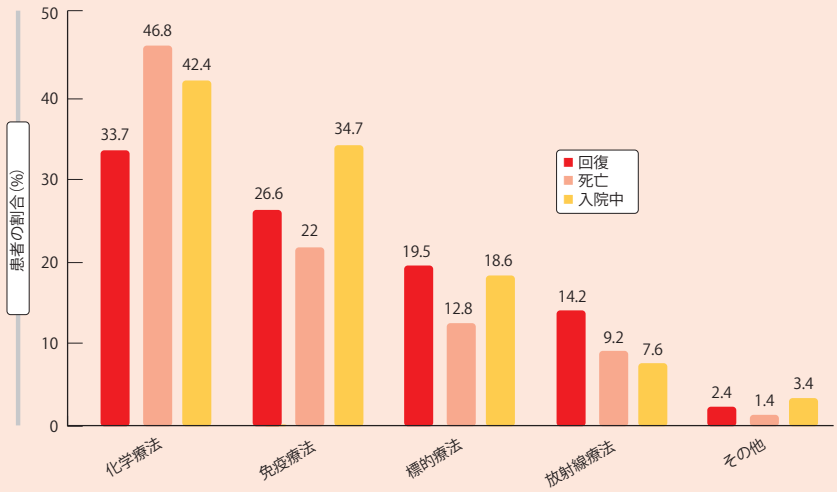
18 Girard N et al., Phase Ib study of BI 836880, a VEGF/Ang2-blocking nanobody®, in combination with BI 754091, an anti-PD-1 antibody: initial results in patients with advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9566)

© Springer-Verlag

胸部がん患者にみられるCOVID-19：TERAVOLT

国際共同研究であるTERAVOLTは、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を発症した胸部悪性腫瘍患者が入院や死亡のリスクにさらされる要因を確認して、このような患者の臨床経過を明らかにし、生存に影響を与える可能性がある治療戦略を特定するために設立された。COVID-19と診断された胸部がん患者、すなわちRT-PCR法により感染が確認された症例とCOVID-19が疑われる症例をデータベースに登録しているところである。COVID-19感染の疑いは、臨床基準（COVID-19が確認された人への曝露が知られており、37.5℃を超える発熱、咳嗽、下痢などの症状がある）、またはコロナウイルス肺炎とその症状に一致する肺画像の特徴のいずれかによって判定される。

ASCO 2020で発表された解析では、COVID-19と診断されてからの追跡期間が中央値で33日の患者400人の国際集団を対象とした[1]。データカットオフ時には、169人の患者が回復し、141人が死亡（35.5%）、118人に感染が持続していた。このような患者群全体の年齢の中央値は67歳から70歳であった。ほとんどの患者が男性であり、現在喫煙者または過去に喫煙歴があった。



図：COVID-19から回復または死亡した患者、あるいは入院中の患者に対して過去3カ月間に投与されたがんの治療の種類

化学療法が死亡率を上昇させる

来院時のCOVID-19の症状は、発熱、咳嗽、呼吸困難が主であった。入院を必要としたのは78.3%、ICUへの入室が必要となったのは8.3%であった。入院期間の中央値は10日であった。死亡した患者のうち、COVID-19が死因であったのは79.4%であったに対し、がんが死因であったのは10.6%にとどまった。最もよくみられた合併症は、間質性肺炎・肺炎（71.0%）、急性呼吸窮迫症候群（49.6%）、多臓器不全（14.9%）、敗血症（12.1%）であった。

COVID-19による死亡のベースラインのリスク因子には、年齢65歳以上、PS（全身状態）1、および併存疾患（高血圧、COPD、血管疾患など）などがあったが、性別、BMI（ボディマス指数）、喫煙状況、およびがんの病期または種類など他の因子は死亡のリスクに影響を与えなかった。COVID-19と診断される前にステロイド（プレドニゾン10mg超または同等）または抗凝固療法を受けていた場合、化学療法単独または免疫療法との併用と同じくリスクが増加したが、免疫療法およびTKI治療は生存率に悪影響を及ぼさなかった（**図**）。COVID-19に対する治療のうち、感染から回復する可能性の向上と関連している特定の治療はなかった。データ収集は現在進行中であり、追加解析も予定されている。

参考文献：

1 Horn L et al., TERAVOLT: Thoracic cancERs international coVid 19 COLlaboraTion: impact of cancer therapy and COVID therapy on survival. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr LBA111)

まれな遺伝子変異：HER2、RET、ALK、BRAF

DESTINY-Lung01試験：トラスツズマブ デルクステカン

トラスツズマブ デルクステカン（T-DXd）は、ヒト化抗HER2モノクローナル抗体をトポイソメラーゼI阻害薬のエクサテカン誘導体に連結させた新規の抗体薬物複合体である。第II相多施設共同非盲検試験のDESTINY-Lung01試験では、*HER2* 遺伝子発現（コホート1、n = 42）または*HER2* 活性化変異が認められる再発または難治性の進行NSCLC患者（コホート2、n = 42）を対象に、T-DXd 6.4 mg/kgを3週間に1回投与して検証した。ASCO年次総会では、Smitらがコホート2の中間結果を報告した[1]。独立中央判定委員会によって確認された主要評価項目であるORRに関して、T-DXdは著明な臨床効果を示した。患者のほぼ62%が治療に反応し、2.4%が完全奏効を達成した（**表**）。解析の時点では、奏

© Springer-Verlag

効期間の中央値は未到達であり、これはOSも同様であった。PFS中央値は14.0カ月であった。

このHER2遺伝子変異コホートに観察された安全性プロファイルは、以前の報告とおおむね一致していた。最も多かった治療による有害事象は、悪心、脱毛症、貧血、好中球減少および食欲不振であった。主に疲労および悪心のために投与量が減量されていたが、投与中断は主に好中球減少（19.0%）および肺感染症（7.1%）によるものであった。5人の患者にグレード2の間質性肺疾患（ILD）が発現した。著者らは、ILDは依然として懸念のひとつであり、慎重なモニタリングと管理が必要であると指摘している。全体として、上記のデータはHER2遺伝子変異陽性のNSCLCに対する新たな治療選択肢としてT-DXdの可能性を示すものである。その一方で、T-DXdのリスク便益比をさらに明確にするために、HER2遺伝子変異陽性コホートへの登録が拡大されている。

表
DESTINY-Lung01試験でトラスツズマブ デルクステカンによる治療を受けたHER2活性化変異陽性の患者にみられた有効性の結果

アウトカム（治療結果）	n=42
独立中央判定委員会	61.9
完全奏効（%）	2.4
部分奏効（%）	59.5
安定（%）	28.6
進行（%）	4.8
評価不能（%）	4.8
病勢コントロール率（%）	90.5
奏効期間（月数）	未到達
無増悪生存期間（月数）	14.0

RET融合遺伝子陽性肺がんに対するセルペルカチニブの中枢神経系への影響

RET融合遺伝子は、NSCLC患者の約2%で確認されている[2, 3]。現在進行中の第I/II相国際共同登録試験のLIBRETTO-001試験では、選択的で中枢神経系（CNS）にも効果を示すRET阻害薬であるセルペルカチニブ（LOXO-292）の有効性を評価している。LIBRETTO-001試験はRET融合遺伝子陽性の進行固形がん患者を対象に実施されており、そのうち253人がNSCLCである。一次解析を実施したデータセットでは、ORRは68%、奏効は中央値で20.3カ月間持続した[4]。

Subbiahらが発表した測定可能なCNS病変を有するNSCLCのCNS集団（n = 22）からのデータは、セルペルカチニブの頭蓋内効果にさらに大きな光を投じている[5]。全体として、CNSでのORRは81.8%、完全奏効（CR）は22.7%であった。全脳照射歴がない患者は、放射線治療を以前に受けた患者よりもやや良好であった（ORRは前者 85.7%、後者 75.0%、CRは前者 28.6%、後者12.5%）。抗PD-(L)1による治療歴のある患者もない患者も頭蓋内奏効が認められた。また、これは多標的キナーゼ阻害薬による治療歴の影響を受けなかった。CNS奏効期間の中央値は全群で9.4カ月であった。著者らは、RET融合遺伝子陽性のNSCLCで中枢神経系転移を有する患者に対して、セルペルカチニブは著明で持続性のある頭蓋内抗腫瘍効果を示すと結論づけた。現在、無症候性の脳転移を有する患者を含む未治療のRET融合遺伝子陽性NSCLC患者を対象に、プラチナベースの化学療法とペムブロリズマブとの併用またはプラチナベースの化学療法単独と、セルペルカチニブを比較する第III相国際共同ランダム化比較試験が進行中である。

RETキナーゼ阻害薬プラルセチニブ

現在開発段階にあり臨床試験が行われている、もうひとつの選択的RETキナーゼ阻害薬がプラルセチニブ（BLU-667）である。現在進行中の第I/II相国際共同ピボタル試験のARROW試験は、RET融合遺伝子陽性のNSCLCを含むRET融合遺伝子変異を有する進行固形がん患者を対象に、プラルセチニブを検討している。Gainorらは、NSCLC患者132人からなる有効性のintent-to-treat（ITT）解析対象集団のデータを報告しており、そのうち116人では有効性評価が可能であった[6]。このITT解析対象集団では、プラチナ化学療法を既に受けた患者が92人、未治療の患者が29人であった。

プラルセチニブは迅速かつ持続性のある奏効をもたらした。独立中央判定委員会による盲検下の判定によれば、有効性評価が可能な患者群のORRは65%であり、6%がCRを達成した。病勢コントロール率は93%であった。奏効期間の中央値はまだ未到達である。評価可能なコホートの未治療患者全員に腫瘍縮小が認められ、12%がCRを達成した。さらに、プラルセチニブは中枢神経系でも強い効果を示し、頭蓋内ORRは56%、CRは33%であった。

本RET阻害薬による治療は忍容性に優れていた。治療関連有害事象は主にトランスアミナーゼ値の上昇、血球減少、便秘、高血圧などであり、ほとんどがグレード1および2であった。著者らは要約として、プラルセチニブはRET融合遺伝子陽性のNSCLC患者に対する標準治療を変える可能性があることを強調した。

ALEX試験の生存データに関する最新情報

第III相国際共同ランダム化比較試験のALEX試験に関するこれまでの解析によれば、ALK融合遺伝子陽性の未治療の進行NSCLC患者では、クリゾチニブに対するアレクチニブの優越性が確認されている。成熟したPFSデータから、この評価項目に有意な改善が確認された（アレクチニブ 34.8カ月、クリゾチニブ10.9カ月）[7]が、OSの結果は成熟していない。さらに12カ月の追跡調査の後、PetersらはOSとその他の評価項目の最新結果を発表した[8]。

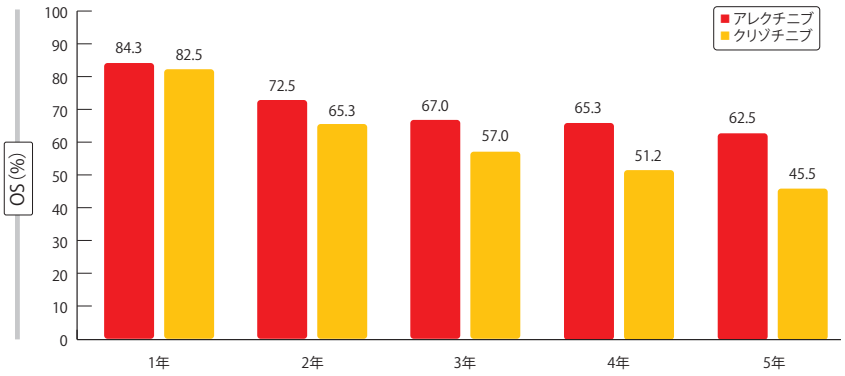
この時点ではOSデータはまだ成熟しておらず、5年OS率はアレクチニブが62.5%、クリゾチニブが45.5%であった（ハザード比 0.67、p = 0.0376、図）。病勢が進行した患者のうち、両群ともに60%を超える患者に後続治療が行われた。他のALK-TKIによるフォローアップ治療は、アレクチニブ群で病勢進行が認められた患者の38.1%、クリゾチニブ群では53.5%に処方された。アレクチニブの治療期間中央値（28.1カ月）はクリゾチニブ（10.8カ月）の3倍近くまで長くなっていたが、安全性に新たな徴候はなかった。試験担当医師らは結論として、ALEX試験は、ALK融合遺伝子陽性の未治療の進行NSCLCを対象に、クリゾチニブと比較して、次世代ALK-TKI治療が臨床的に意味のあるOSの改善を示すことを実証した初の国際共同ランダム化比較試験であるとした。

© Springer-Verlag

ALTA-1L試験にみられるバイオマーカーの影響

第III相多施設共同非盲検ランダム化比較試験のALTA-1L試験では、ALK-TKIによる治療歴がない、*ALK* 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC患者を対象にブリガチニブを評価した。2回目の中間解析では、クリゾチニブと比較して優れた有効性が示され、忍容性は許容範囲内であった[9]。Camidgeらは、ALTA-1L試験でクリゾチニブと比較したブリガチニブの活性に対する、*EML4-ALK* 融合遺伝子バリアントおよびその他のベースライン変数の影響を評価した[10]。

ブリガチニブは、*EML4-ALK* 融合遺伝子バリアントや*TP53* 変異の有無にかかわらず、ORRおよびPFSに関してクリゾチニブよりも優れていた。*EML4-ALK* 融合遺伝子バリアント3（V3）を有する患者は、治療法に関係なく、V1またはV2を有する患者よりもPFSが不良であったため、このバリアントによって予後を予測できると考えられた。ブリガチニブは、特にこのV3陽性患者の予後不良群に対して優れたPFSを示した（ハザード比 0.30）。また、*TP53* 変異が予後不良の独立したバイオマーカーであることを示す傾向が多変量解析でも継続して示されており、さらに大きな対象集団での検討が必要である。*ALK* 融合遺伝子陽性の進行NSCLCでもリスクの高いものを明らかにすることが、今後の臨床試験デザインや治療選択肢に影響を与える可能性がある。



図：ALEX試験で観察されたアレクチニブ群とクリゾチニブ群の全生存率の経時的な変化

BRAF V600E遺伝子変異陽性がん：ダブラフェニブとトラメチニブ

ダブラフェニブは、第II相多施設共同非盲検非ランダム化試験で、*BRAF*-V600E遺伝子変異陽性の転移性NSCLC患者を対象に、単剤療法およびトラメチニブとの併用療法として評価された。一次解析から、ダブラフェニブとトラメチニブの併用による強い臨床効果と管理可能な安全性プロファイルが明らかにされた[11]。ASCO年次総会では、Planchardらが、コホートB（治療歴のある患者）およびコホートC（未治療患者）の併用療法集団に関して、最新のOSおよびゲノム解析データを発表した[12]。

ダブラフェニブとトラメチニブを併用した場合、CR率とPR率を合わせると、コホートBでは68.4%、コホートCでは63.9%となった。奏効期間はコホートBが9.8カ月、コホートCが10.2カ月であった。OSはコホートBで18.2カ月、コホートCで17.3カ月であった。ゲノム解析の結果、PI3K経路に遺伝子変異を有する患者ではOSに減少傾向がみられたことから、複数の遺伝子変異の同時発現が臨床アウトカムに影響を与えることが示唆された。併用療法の毒性は管理可能であり、その安全性プロファイルは、ダブラフェニブとトラメチニブを併用している悪性黒色腫の患者に関して報告されているものと一致していた。全体として、この併用療法はリスク便益比が良好であり、治療歴に関係なく持続的な臨床効果をもたらした。■

参考文献：

1 Smit E et al., Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer: interim results of DESTINY-Lung01. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9504)
2 Takeuchi K, Discovery stories of RET fusions in lung cancer: a mini-review. Frontiers Physiol 2019; 10: 216
3 Tsuta K et al., *RET*-rearranged non-small-cell lung carcinoma: a clinicopathological and molecular analysis. Brit J Cancer 2014; 110(6): 1571-1578
4 Drilon A et al., Registrational results of LIBRETTO-001: a phase 1/2 trial of selpercatinib (LOXO-292) in patients with *RET*-fusion–positive lung cancer. WCLC 2019, abstract #PL02.08
5 Subbiah V et al., Intracranial activity of selpercatinib (LOXO-292) in *RET* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients on the LIBRETTO-001 trial. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9516)
6 Gainor JF et al., Registrational dataset from the phase 1/2 ARROW trial of pralisetinib (BLU-667) in patients with advanced *RET* fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9515)
7 Mok T et al., Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced *ALK*-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. Ann Oncol 2020; S0923-7534(20)39796-9
8 Peters S et al., Updated overall survival and safety data from the randomized, phase III ALEX study of alectinib vs crizotinib in untreated advanced ALK+ NSCLC. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9518)
9 Camidge DR et al., Brigatinib vs. crizotinib in patents with ALK inhibitor-naïve advanced ALK+ NSCLC: updated results from the phase III ALTA-1L trial. Ann Oncol 2019; 30 (suppl_9): ix183-ix202
10 Camidge DR et al., Correlation of baseline molecular and clinical variables with ALK inhibitor efficacy in ALTA-1L. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9517)
11 Planchard D et al., Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated $BRAF^{V600E}$-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18(10): 1307-1316
12 Planchard D et al., The updated overall survival and genomic analysis from a single-arm phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with *BRAF*V600E mutant metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9593)

© Springer-Verlag

小細胞肺がん：限界をさらに広げる

高線量照射が可能であることが証明された

化学療法と胸部放射線療法（TRT）の同時併用は、1990年代初期から限局型小細胞肺がん（SCLC）の標準治療となっており、1日2回照射、総線量45GyのTRTが最も広く推奨されている治療スケジュールである。しかし、化学放射線治療後に治癒する患者は3分の1未満である。最大50%の患者では、生存率の低下と関連する局所進行がみられるようになる[1，2]。Hallqvistらは、1日2回照射、高線量60GyのTRTが実施可能で安全であることを示した[3]。この戦略は忍容性があり、局所制御と生存率を改善するという仮説に基づき、Grønbergらによる第II相ランダム化比較試験では、1日2回（10回/週）の分割照射による60Gy/40回を45Gy/30回と比較した[4]。シスプラチンまたはカルボプラチンとエトポシドによる化学療法4コースを0週目、3週目、6週目および9週目に施行した。全患者が化学療法の2コース目とともにTRTを開始した。化学放射線療法に反応した人には、4コース目の化学療法を終了した後に予防的全脳照射（PCI）が行われることもあった。全身治療およびTRTの治療歴がないII期/III期または手術不能なI期の患者が登録され、高線量群では84人、標準線量群では76人について解析が行われた。この研究の主要評価項目は2年生存率であった。

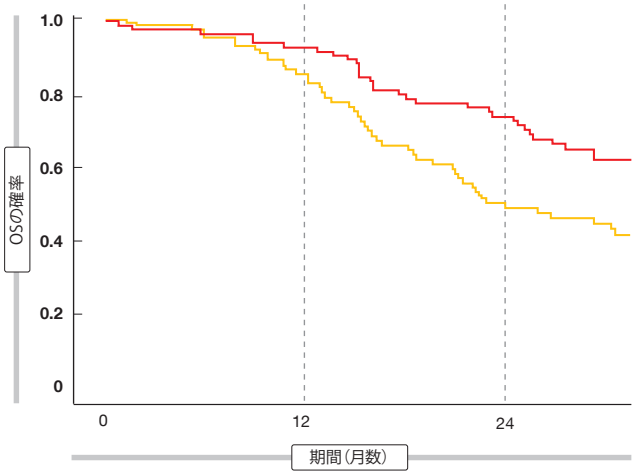
総線量60Gyの照射がほぼ全例で実施可能であることが証明された。両群とも、96%の患者がTRTを完遂し、80%以上の患者がPCIを受けた。奏効率は高線量TRTと標準線量TRTで同等であった（前者 88.5%、後者 84.9%）。これは完全奏効率でも同様であった（前者　20.5%、後者 23.2%）。主要評価項目については、高線量照射に有意かつ大幅な改善が示され、2年OS率は高線量で70.2%、標準線量で46.1%であった（p = 0.002、**図1**）。OS中央値には有意差があった（前者 41.6カ月、後者 22.9カ月、ハザード比 0.63、p = 0.027）が、PFSには有意差はなかった（前者 19.9カ月、後者 14.4カ月、ハザード比 0.80、p = 0.257）。

重要な点は、高線量によって標準線量よりも多くの放射線毒性が生じなかったことである。グレード3/4の有害事象発現率は、血球減少、好中球減少、食道炎および間質性肺炎に関しては治療群間で差がなかった。

ES-SCLC：CASPIAN試験の新たな結果

進展型小細胞肺がん（ES-SCLC）に対しては30年以上にわたりあまり進歩がなかったが、一次治療でプラチナベースの化学療法に免疫療法を追加することによってOSが改善された[5，6]。第III相国際多施設共同非盲検ランダム化比較試験のCASPIAN試験では、PD-L1阻害薬であるデュルバルマブとエトポシドの併用による一次治療によって、エトポシド単剤と比較して、有意なOSの改善が得られることが示された（ハザード比 0.73、p = 0.0047）[5]。対照群では、予防的全脳照射（PCI）も選択可能であった。デュルバルマブとエトポシドの併用療法は、2020年3月に米国当局からES-SCLCに対して承認されており、世界各国の保健当局でも審査中である。

CASPIAN試験ではもうひとつの試験治療群を設定して、デュルバルマブとエトポシドの併用に追加したCTLA-4阻害剤トレメリムマブを評価した。追加のトレメリムマブを3週ごと4サイクル投与した後、デュルバルマブを維持療法として投与した。ASCO年次総会では、Paz-Aresらが、この患者群とエトポシド単剤を投与した対照群とを比較した一次解析を発表した[7]。この解析によれば、デュルバルマブとエトポシドの併用にトレメリムマブを追加することによって、エトポシド単剤と比較して、OSに有意な改善はみられなかった（トレメリムマブ追加　10.4カ月、対照 10.5カ月、ハザード比 0.82）。さらに、試験担当医師らはデュルバルマブとエトポシドの併用とエトポシド単剤の比較に関して予定されていた最新解析の結果を報告した。追跡期間をさらに11カ月の追加した後、化学療法と併用したデュルバルマブは、エトポシド単剤を最大6サイクルとPCIの使用を許可した強力な対照群と比較して、引き続きOSの改善を示した（デュルバルマブ 12.9カ月、対照 10.5カ月、ハザード比0.75、名目上の p = 0.0032）。OS曲線では両群の差が持続しており、24カ月時点での生存率はデュルバルマブ群が22.2%、対照群が.14.4%であった。デュルバルマブ関連の効果は、あらかじめ設定された全サブグループに観察され、PFS（24カ月時点でデュルバルマブ群 11.0%、対照群　2.9%）、奏効率（前者 67.9%、後者 58.0%、オッズ比 1.53）、奏



	1年生存率		
	%	95 % CI	p値
- 60 Gy	92.9	85.1–97.3	
- 45 Gy	85.5	75.6–92.5	0.20

	2年生存率		
	%	95 % CI	p値
- 60 Gy	70.2	59.3–79.7	
- 45 Gy	46.1	34.5–57.9	0.002

図1：限局型SCLCに対する胸部照射の線量について60Gyと45Gyを比較したときの1年後および2年後の生存率

© Springer-Verlag

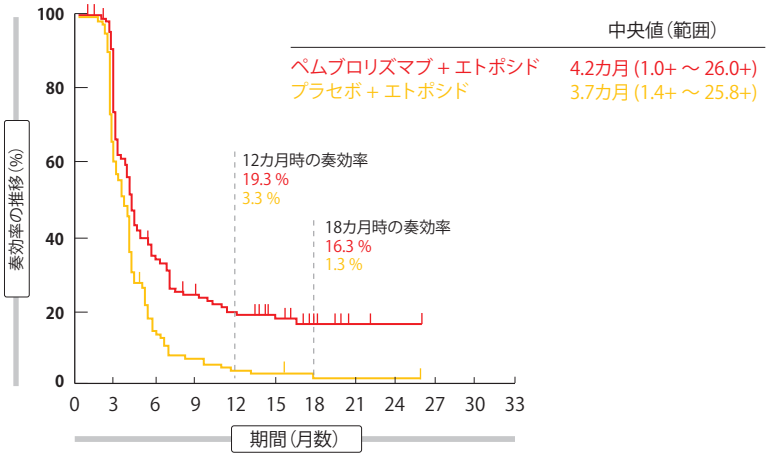


図2：KEYNOTE-604試験でペムブロリズマブと化学療法の併用をプラセボおよび化学療法の組み合わせと比較したときの奏効期間の比較

効期間（24カ月時点で前者 13.5%、後者3.9%）などの主な有効性の副次的評価し項目にも観察された。全群での安全性の所見は、使用された全薬剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。以上の結果は、ES-SCLCに対する一次治療の新たな標準治療として、デュルバルマブとエトポシドの併用投与をさらに裏付けるものであり、プラチナ製剤の選択（シスプラチン対カルボプラチン）にも柔軟性を与えるものである。

KEYNOTE-604試験：ペムブロリズマブと化学療法の併用

ペムブロリズマブは、KEYNOTE-028試験とKEYNOTE-158試験に基づき、転移性SCLC患者に対する三次治療以降の治療法として数か国で承認されている[8]。プラセボ対照ランダム化比較試験のKEYNOTE-604試験では、未治療のIV期SCLC患者228人を対象に、ペムブロリズマブとエトポシドの併用を3週間ごとに4サイクル投与した[9]。この治療レジメンでは、続いてペムブロリズマブによる維持療法を最大31サイクル実施した。対照群（n = 225）では、エトポシドとプラセボによる治療の後、プラセボによる維持療法を行った。不安定な脳転移は除外された。

プロトコールごとの最終的なPFS解析を行った第2回中間解析の時点では、一次治療としてエトポシドにペムブロリズマブを追加することによって、エトポシド単剤と比較して、PFSが有意に改善した（前者 4.5カ月、後者 4.3カ月、ハザード比0.75、p = 0.0023）。本試験の最終解析によれば、18カ月PFS率はペムブロリズマブ併用群が10.8%、対照群が2.1%（ハザード比 0.73）であった。ITT解析対象集団のOSの結果から、死亡リスクに20%の減少が示された（ペムブロリズマブ併用10.8カ月、対照 9.7カ月、ハザード比0.080、p = 0.0164）が、統計的に有意ではなかった（p = 0.0128）。24カ月時点では、ペムブロリズマブ群で22.5%、対照群で11.2%の患者jが生存していた。PFSとOSの両サブグループ解析から、ベースラインで脳転移があった患者を除き、試験治療群のサブグループ全体で結果が改善されていたことが示唆された。ORRは、ペムブロリズマブとエトポシドの併用で70.6%、エトポシド単剤では61.8%であった。完全奏効は、前者が1.86%、後者が0.9%であった。ペムブロリズマブによる治療を受けた患者のサブセットでは、奏効が持続するようであり、18カ月時点での奏効率はペムブロリズマブ併用で16.3、エトポシド単剤で1.3%であった（図2）。

併用による有害事象は予想されたとおりであり、管理可能であった。免疫介在性有害事象の全グレードの発現率は、ペムブロリズマブ併用24.7%対、エトポシド単剤で10.3%であり、治療中止に至ったのは前者が5.8%、後者が0.9%であった。著者らによれば、これらのデータは、ペムブロリズマブの有用性と、SCLC治療での免疫療法の価値を裏付けるものであるという。

ECOG-ACRIN EA5161試験でのニボルマブの評価

進展型小細胞肺がん（ES-SCLC）に対するニボルマブの役割を評価するために、ECOG-ACRIN EA5161試験が実施された[10]。本試験では、化学療法未治療の患者を、エトポシドとニボルマブの併用療法に続いてニボルマブ維持療法（n = 75）、または化学療法のみに続いて観察療法（n = 70）に無作為に割り付けた。脳転移に対して治療を受けた患者も参加が認められた。

主要評価項目であるPFSについては、ニボルマブをベースとしたレジメンでは、PFS中央値が5.5カ月であり、対照群の4.7カ月と比較して優れていた（ハザード比 0.68、p = 0.047）。副次評価項目としてのOSも、試験治療群のほうが良好ではあったが有意ではなかったが（ニボルマブ 11.3カ月、対照 9.3カ月、ハザード比0.73、p = 0.14）。ニボルマブ群の52%、対照群の47%に奏効が認められ、奏効期間中央値は前者が5.6カ月、後者は3.3カ月であった。ニボルマブと化学療法の併用は忍容性に優れており、毒性は管理可能であった。グレード3～4の有害事象は両治療群に同等の頻度で発生した。試験担当医師らは結論として、ECOG-ACRIN EA5161試験により、ES-SCLCに対するニボルマブの有効性が確認されたとしている。 ■

参考文献：

1 Turrisi AT et al., Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med 1999; 340(4): 265-271
2 Kubota K et al., Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study. Lancet 2014; 15(1): 106-113
3 Hallqvist A et al., Accelerated hyperfractionated radiotherapy and concomitant chemotherapy in small cell lung cancer limited-disease. Dose response, feasibility and outcome for patients treated in western Sweden, 1998-2004. Acta Oncol 2007; 46(7): 969-974
4 Grønberg BH et al., Randomized phase II study comparing the efficacy of standard-dose with high-dose twice-daily thoracic radiotherapy in limited stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9007)
5 Paz-Ares L et al., Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2019; 394: 1929-1939
6 Horn L et al., First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2220-2229
7 Paz-Ares L et al., Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC: updated results from the phase 3 CASPIAN study. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9002)
8 Chung JC et al., Pembrolizumab after two or more lines of previous therapy in patients with recurrent or metastatic SCLC: results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies. J Thorac Oncol 2020; 15: 618-627
9 Rudin CM et al., KEYNOTE-604: pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9001)
10 Leal TA et al., Randomized phase II clinical trial of cisplatin/carboplatin and etoposide alone or in combination with nivolumab as frontline therapy for extensive stage small cell lung cancer: ECOG-ACRIN EA5161. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9000)

© Springer-Verlag





Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ESMO 2020 that will be held in September 2020. The report promises to make for stimulating reading, as the ESMO 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.

ESMO 2020
年次総会
2020年9月19～21日