

2017年6月度キャンサーサーボード教育講演トピックス

特別講演 呼吸器内科学 友松 克允 先生
「肺癌診療ガイドラインの改定について」

日本の肺癌診療ガイドラインは 2003 年に作成され、それ以降定期的に更新されている。2016 年の最新のガイドラインでは近い将来承認される見込みの薬剤・検査についても盛り込まれている。(小細胞癌についての大きな変更点はない)

ガイドライン改定の主な内容：

非小細胞肺がんの治療の変更点

✓ ドライバー変異に対する分子標的治療薬の進歩

ドライバー遺伝子は強い発がん作用を持つ遺伝子異常で、ドライバー変異陽性肺癌はその遺伝子に癌細胞の生存を依存している。分子標的治療薬は優れた治療効果を示し、肺癌の治療成績を大きく改善した。すでに臨床導入されている EGFR、ALK に加えて ROS-1 も実臨床で今回治療対象になった。

① EGFR 変異陽性肺癌：既存の治療薬の耐性克服

すでに EGFR-TKI の治療は従来の化学療法に比べ、PFS の延長を認め標準治療となっている。現時点での問題点は PFS1 年程度で耐性を認める点であるが、耐性克服のため、第 3 世代 EGFR-TKI である osimertinib が登場した。効果予測因子である T790M 変異の有無を調べるため再生検が必要となる。診断時のみならず治療経過中にも組織生検が求められる時代に変わってきたが、組織生検が困難なケースは度々経験する。血液検査で癌細胞の遺伝子異常を診断する liquid biopsy の技術も進歩し、今年より臨床導入された。いずれにしても EGFR-TKI だけで癌のコントロールを行うことは困難であり、従来の化学療法を行うことも依然として重要である。

② ALK 陽性肺癌：次世代 ALK 阻害薬の導入

EGFR 変異陽性肺癌に続いて ALK 陽性肺癌で分子標的薬が臨床導入され、crizotinib は EGFR 変異陽性肺癌における EGFR-TKI と同様にすぐれた効果を認めた。EGFR 変異陽性肺癌と異なり、ALK 阻害薬間で臨床効果に差を認めており、alectinib が crizotinib と比較して PFS で有意に勝っており標準治療になってゆくと思われる。

EGFR 変異陽性肺癌と比べ、耐性機構の解明と克服はこれからの課題である。

③ ROS-1 陽性肺癌：新たなドライバー変異に対する分

子標的薬の登場

ROS-1 は 2003 年に神経膠芽腫の細胞株で FIG 遺伝子と融合していることが発見された。その後肺癌細胞株でも ROS-1 融合遺伝子も相次いで発見され、ドライバー変異であることが判明している。EGFR、ALK に続く新たな治療標的として注目され、ROS-1 陽性肺がんに対する crizotinib の効果が臨床試験で確認され、今回承認された。

✓ 免疫療法の開発(nivolumab, pembrolizumab)

従来の免疫療法では明らかな効果を認めなかったが、近年免疫チェックポイント阻害薬の登場により注目されている。肺癌では nivolumab が 2 次治療で、pembrolizumab が 1 次治療から効果を認め承認された。これら PD-1 阻害薬では PD-L1 は効果予測因子の一つであり、発現が高いほど効果も高くなるが、陰性例でも効果を認める症例も存在する。必ずしも絶対的な予測因子ではない点は、ドライバー変異における分子標的治療薬と異なる。また、ドライバー変異陽性例では効果が落ちるため基本的には late line で使用される。今後の課題は、免疫療法薬と化学療法の併用、免疫療法薬の併用、免疫療法の使い分け、効果予測因子の開発などが検討課題である。

論文紹介 呼吸器内科学 滝口 寛人 先生

既治療の PD-L1 陽性非小細胞肺がんに対する Pembrolizumab の有用性を評価する非盲検無作為化第 II/III 相試験 Lancet 2016; 387: 1540-50

Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial.

<背景>

近年、driver mutation を有する非小細胞肺がんに対する分子標的治療は著しく進歩しているが、driver mutation を有する患者は一部であり、また、大多数が治療経過中に耐性を獲得することが知られている。Pembrolizumab は、PD-1 に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体であり、KEYNOTE-001 試験（第 I 相試験）において PD-L1 が 50%以上発現を認めた非小細胞肺がんにおいて有用性が示されている。

KETNOTE-010 試験は、プラチナ併用化学療法後に再発を認めた非小細胞肺がんにおいて、従来治療（Docetaxel）に対する Pembrolizumab の有用性を検証するランダム化比較試験である。

<方法>

24 の国、202 施設のオープンラベル、第 2/3 相試験。PD-L1 の発現 > 50%を認める症例において、pembrolizumab が死亡率を 45%減少させると仮定した場合（検出力 0.81）、有意水準は 0.00825 と計算された。また、無増悪生存期間（PFS）の解析において、有意水準は 0.001 未満とした。主要評価項目は全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、副次評価項目は奏効率、奏功期間であった。

<結果>

PD-L1 発現が解析できた 2,222 例のうち、PD-L1 の発現陰性が 747 例（34%）、50% 以上が 633 例（28%）、1-49% が 842 例（38%）であった。最終的に適格な症例 1,033 例を Pembrolizumab 2mg/kg 群 344 例、10mg/kg 群 346 例、Docetaxel 75mg/m² 群 343 例の 3 群に振り分けた。

全患者群での全生存期間の中央値は Pembrolizumab 2mg/kg 群で 10.4 か月、Pembrolizumab 10mg/kg 群で 12.7 か月、Docetaxel 群で 8.5 か月であった。

全生存期間は Docetaxel 群に比べて Pembrolizumab 2mg/kg 群が有意に延長し（ハザード比 0.71、95%CI : 0.58-0.88、p=0.0008）、Pembrolizumab 10mg/kg 群も Docetaxel 群より有意に延長した（ハザード比 0.61、95%CI : 0.49-0.75、p<0.0001）。

無増悪生存期間の中央値は Pembrolizumab 2mg/kg 群で 3.9 か月、

Pembrolizumab 10mg/kg 群で 4.0 か月、Docetaxel 群で 4.0 か月で有意な差は認めなかつた。

腫瘍細胞の 50%以上に PD-L1 の発現のあった群では全生存期間が Pembrolizumab 2mg/kg 群が 14.9 か月、Docetaxel 群が 8.2 か月と有意に延長（ハザード比 0.54、95%CI : 0.38-0.77、p=0.0002）。Pembrolizumab 10mg/kg 群が 17.3 か月、Docetaxel 群が 8.2 か月と有意に延長した（ハザード比 0.50、95%CI : 0.36-0.70、p<0.0001）。

同様に無増悪生存期間は Pembrolizumab 2mg/kg 群が 5.0 か月、Docetaxel 群が 4.1 か月と有意に延長し（ハザード比 0.59、95%CI : 0.44-0.78、p=0.0001）、Pembrolizumab 10mg/kg 群が 5.2 か月、Docetaxel 群が 4.1 か月と有意に延長した（ハザード比 0.59、95%CI : 0.45-0.78、p<0.0001）。

グレード 3-5 の有害事象は Pembrolizumab 群は Docetaxel 群より少なかった（2mg/kg 群 13%、10mg/kg 群 16%、Docetaxel 群 35%）。

<討論>

治療抵抗性の再発非小細胞肺がんにおいて、Pembrolizumab は従来治療の Docetaxel と比較して PD-L1 の発現レベルに関わらず、有意に生存期間を延長することが示された。Pembrolizumab 群は、Docetaxel 群と比較して治療継続期間が長期にも関わらず、重篤な有害事象が少ない傾向にあった。全症例において、Pembrolizumab は PFS の延長を示すことができなかつたが、PFS は Pembrolizumab の真のベネフィットを反映していない可能性がある。（Docetaxel 群は PD 後の Pembrolizumab へのクロスオーバーは認められていないが、実際には 13%が何らかの免疫療法を受けている）。同様の現象は、Nivolumab の 2 次治療としての効果を検討した Checkmate-057 試験でも認められている。

本試験によって、Pembrolizumab 2mg/kg（3 週毎）は PD-L1 陽性既治療の進行非小細胞肺がんの有力な治療選択となることが示された。

<最後に>

肺癌診療はドライバー変異の発見から治療薬の開発、免疫療法の導入により大きく変化している。特に非小細胞肺がんでは組織の生検が求められ、診断前・治療中の組織を評価し、個別化医療をすすめることが重要になってきている。個別化医療のため、バイオマーカー（PD-L1、EGFR、ALK、ROS1・・・）全てを調べるためにより多くの、適切な、確実な、質の良い病理検体が必要となる。

呼吸器内科は今年度より気管支ナビゲーションシステム、超音波ガイド下生検（EBUS-TBNA、EBUS-GS）を新たに導入し、診断精度の向上に努めている。転移巣に関しては他科とも連携していくことが重要と考えている。