

## 非小細胞肺癌における薬物療法の進歩

京都第二赤十字病院 呼吸器内科

竹田 隆之

**要旨：**進行期非小細胞肺癌における細胞障害性抗がん剤の全生存（OS）延長効果が1995年に発表された際、生存期間中央値は約6ヶ月と短期間であった。その後、①細胞障害性抗がん剤、②血管新生阻害薬、③ドライバー遺伝子変異、④免疫チェックポイント阻害薬、⑤複合免疫療法などの進歩とともに、OSは劇的に延長した。

細胞障害性抗がん剤は、第3世代抗がん剤の出現でOSが延長し、更に非扁平上皮非小細胞肺癌ではpemetrexedが有用である。

血管新生阻害薬は、1次治療で非扁平上皮非小細胞肺癌へのbevacizumab併用が、2次治療ではdocetaxelへのramucirumab上乗せがOSを延長した。

ドライバー遺伝子変異はEGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座、ROS1遺伝子転座、BRAF遺伝子変異が臨床応用された。

免疫チェックポイント阻害薬は、nivolumab, pembrolizumab, atezolizumabが2次治療以降でdocetaxelに対する優越性を示し、PD-L1発現率が50%以上の症例では1次治療でのpembrolizumab単剤がプラチナ併用療法を凌駕した。その後、1次治療で複合免疫療法が更に良好な成績を収めた。

**Key words：**血管新生阻害薬、ドライバー遺伝子変異、非小細胞肺癌、複合免疫療法、免疫チェックポイント阻害薬

### はじめに

原発性肺癌は、本邦で悪性腫瘍による死因の第1位（男性で1位、女性で2位、男女計で1位）<sup>1)</sup>を占める難治癌である。日本人が生涯で肺癌に罹患する割合は男性で7.4%、女性で3.1%であるが<sup>2)</sup>、喫煙により各々リスクが4.4倍、2.8倍に増加する<sup>3)</sup>。

組織型は腺癌が55-65%と最も多く、扁平上皮癌が20-25%、小細胞肺癌が10-15%、大細胞癌が約5%で、その他、大細胞神経内分泌腫瘍、腺扁平上皮癌、腺様嚢胞癌、粘表皮癌など20種類以上に分類される。小細胞肺癌は進展が極めて速く、治療戦略が他の組織型と異なるため、小細胞肺癌とそれ以外の非小細胞肺癌（non-small-cell lung cancer: NSCLC）に大別される。NSCLCは更に、腺癌を中心とした非扁平上皮非小細胞肺癌（nonsquamous NSCLC: non-Sq.）と扁平上皮非小細胞肺癌（squamous NSCLC: Sq.）に分類され、ドライバー遺伝子変異の検索や薬物療法のregimenなども異なる。

現在、科学的な根拠を有する4大治療法は手術療法、放射線療法、化学療法、免疫療法で、これらを組み合わせることにより更なる治療効果が期待できる。

根治を目的とした局所制御には手術療法、放射線療法（化学放射線療法）が適応されるが、NSCLCの多くは進行期に発見され、「全生存（overall survival: OS）の延長」を目標とした姑息的化学療法・免疫療法が治療の主体となる。

但し、転移巣が概ね5ヶ所以内の少数転移症例（oligometastases）の一部では、遠隔転移に対して適切な定位放射線照射などの局所療法を併用し、手術療法や化学放射線療法により原発巣の局所制御を行うことにより、治癒ないし長期生存が得られる症例もある<sup>4,5)</sup>。また、骨転移、脳転移などに対する症状緩和として放射線療法が姑息的に行われる場合もある。

本稿では進行期 NSCLC における薬物療法の進歩について概説する。

### 進行期 NSCLC における薬物療法

進行期 NSCLC の薬物療法はこの 25 年で大きな進歩を遂げた。その進歩は、①化学療法（細胞障害性抗がん剤）、②血管新生阻害薬、③分子標的薬（ドライバー遺伝子変異を標的としたチロシンキナーゼ阻害薬）、④免疫療法（免疫チェックポイント阻害薬 [immune checkpoint inhibitor: ICI]）、⑤複合免疫療法（ICI+細胞障害性抗がん剤）の 5 分野に大きく分類される。

一般に、performance status (PS) が不良な患者に細胞障害性抗がん剤を投与すると毒性が効果を上回るため、NSCLC の化学療法は PS が良好な患者に限られるが、分子標的薬は高い奏効率と速やかな腫瘍量の減量が期待できるため、PS 不良例でも投与が慎重に検討される。

#### ①細胞障害性抗がん剤

進行期 NSCLC に対する細胞障害性抗がん剤は 1990 年代前半までは best supportive care (BSC) に比べて OS 延長効果を示せず、症状緩和を目的として行われてきた。1995 年に発表されたメタ解析で初めて cisplatin (CDDP) 併用療法が BSC に対して OS 延長効果を示したが<sup>9)</sup>、生存期間中央値 (median survival time: MST) は約 6 ヶ月と短期間に留まっていた (図 1)。

その後、1990 年代に開発された第 3 世代新規抗がん剤と呼ばれる irinotecan (CPT-11), paclitaxel (PTX), docetaxel (DOC), vinorelbine (VNR), gemcitabine (GEM) の出現により更なる OS の延長が図られた。これらとプラチナ製剤 (CDDP または carboplatin: CBDCA) を併用した、「プラチナ併用療法」が標準治療として確立され、CDDP+CPT-11 を対照群として CDDP+GEM, CDDP+VNR, CBDCA+PTX の 3 群の非劣性を検証した国内第Ⅲ相試験 (Four Arms Cooperative study: FACS)<sup>10)</sup>の結果、各

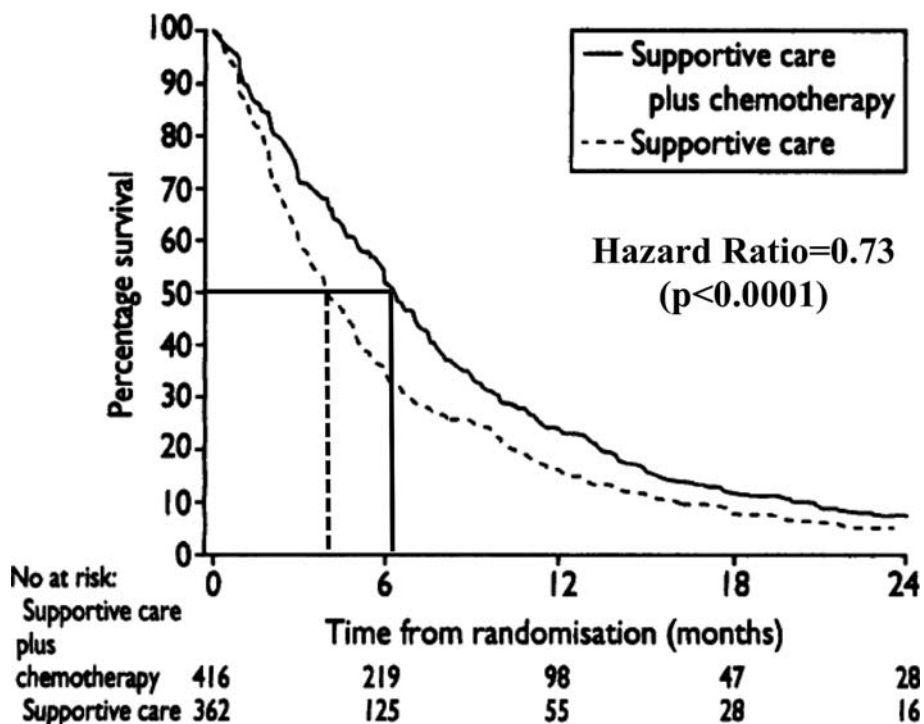


図 1

メタ解析で非小細胞肺癌に対する cisplatin 併用療法が best supportive care に対して全生存の延長効果 (hazard ratio: 0.73,  $p < 0.0001$ ) を示した。

群の奏効率は31.0%・30.1%・33.1%・32.4%と差がなく、MSTも14.2ヶ月・14.8ヶ月・11.4ヶ月・12.3ヶ月と有意差を認めず、これら4つは同等の効果が認められた。FACSの4 regimenは同等の効果であるため、主に有害事象の違いを考慮して治療法は選択された。その後、CBDCA+S-1のCBDCA+PTXに対する非劣性<sup>11)</sup>、CDDP+S-1のCDDP+DOCへの非劣性<sup>12)</sup>がそれぞれ検証されており、CBDCA+S-1とCDDP+S-1も標準治療となった。

また、PTXをヒト血清アルブミンと結合させたナノ粒子製剤であるnanoparticle albumin-bound (nab-) PTXは、PTXに比してCBDCAとの併用療法で有意な奏効率の向上を呈しており(33.0% vs. 25.0%)<sup>13)</sup>、FACSの結果もあわせてCBDCA+nab-PTXも標準治療となった。

2000年代に葉酸代謝拮抗薬のpemetrexed (PEM)が開発され、当時の標準治療であるCDDP+GEMに対するCDDP+PEMの非劣性を検証する第Ⅲ相試験<sup>14)</sup>でMSTは両群ともに10.3ヶ月、ハザード比(hazard ratio: HR)が0.94で有意差を認めず標準治療となったが、Non-Sq.のサブセット解析ではMSTが10.4ヶ月 vs. 11.8ヶ月とCDDP+PEMで有意に延長され(HR 0.81, p=0.0011)<sup>14)</sup>、PEM併用療法はNon-Sq.における標準治療として確立された。また、PEMは蓄積毒性が少ないため、プラチナ併用導入療法を4-6サイクル施行後にPEM単剤による継続維持療法(continuation maintenance therapy: CMT)の意義が第Ⅲ相臨床試験(PARAMOUNT試験)<sup>15)</sup>で検証され(図2)、CDDP+PEMを4サイクル行った後にPEMによるCMTを行うと無増悪生存期間中央値(median progression-free survival: mPFS)が2.8ヶ月から4.1ヶ月に延長され、MSTも14.0ヶ月から16.9ヶ月に延長された(HR 0.78, p=0.0191)。なお、サブセット解析の結果、CMTの効果は導入療法での奏効例(complete response: CR+partial response: PR)と安定例(stable disease: SD)で差がなく、進行例(progressive disease: PD)でない症例(non-PD)に対してPEMによるCMTが行われている。

以上のように、細胞障害性抗がん剤の分野では、第3世代新規抗がん剤の開発でOS延長が図られた後に、NSCLCは組織型に基づきNon-Sq.とSq.に細分化して、Non-Sq.ではPEMをkey drugとしたプラチナ併用療法が標準となった。

一方、2次治療としてはDOC単剤がOS延長のエビデンスを有していたが、DOC単剤への非劣勢を示す薬剤としてS-1の有効性が示された<sup>16)</sup>。

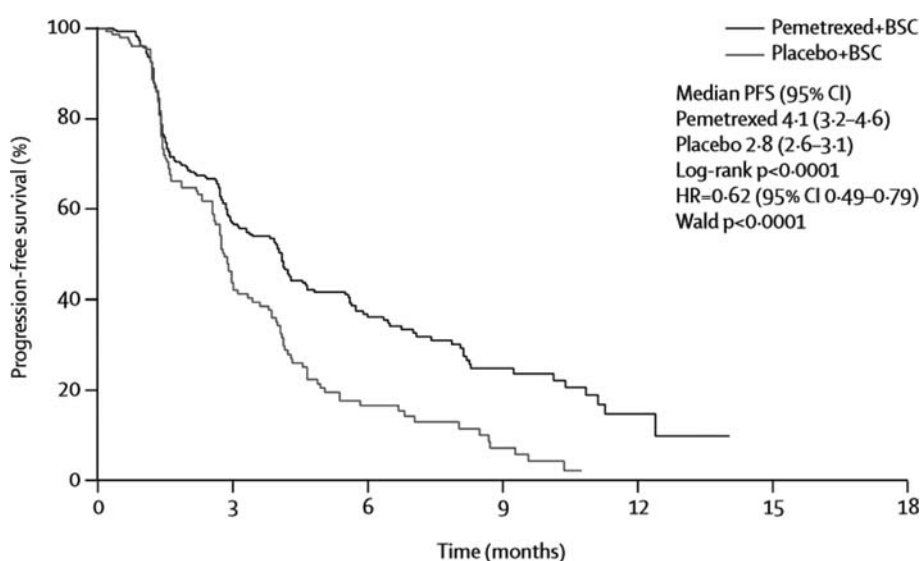


図 2

非扁平上皮非小細胞肺癌に対して cisplatin + pemetrexed (PEM) による導入療法後に PEM による維持療法を行うことで無増悪生存期間中央値は PEM: 4.1ヶ月 vs. placebo: 2.8ヶ月 (hazard ratio: 0.62, p<0.0001) と有意に延長された。

## ②血管新生阻害薬

血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) を標的とした抗 VEGF-A ヒト化マウスモノクローナル抗体である bevacizumab (BEV) の作用機序として、VEGF 阻害を介した血管新生阻害 (anti-angiogenesis) による抗腫瘍効果に加えて、幼弱で脆弱な腫瘍血管の血管透過性を制御して血管内皮細胞機能を正常化 (vascular normalization) することにより血管内から腫瘍間質へ流入する組織間液を制御して組織内圧を低下させ、抗がん剤の腫瘍組織への移行 (drug delivery) を改善する効果も重要とされる<sup>17)</sup>。

BEV をプラチナ併用療法へ上乘せすることで、奏効率と PFS が改善するとともに、奏効までの期間 (time to response) も短縮し、腫瘍量が多い症例の症状改善に有用であることが判明している。CBDCA + PTX に BEV (BEV 群は導入療法後に BEV による CMT) の上乘せ効果を検証した第Ⅲ相試験 (E 4599 試験)<sup>18)</sup>で奏効率は 15% から 35% へ、mPFS は 4.5 ヶ月から 6.2 ヶ月へと改善し (HR 0.66,  $p < 0.001$ ), MST も 10.3 ヶ月から 12.3 ヶ月へと有意な延長効果 (HR 0.79,  $p = 0.003$ ) が検証された。BEV は高血圧、蛋白尿、喀血、血栓塞栓症、消化管穿孔などの有害事象を認めるが、肺癌では喀血が致命的となるため適切な症例選択が重要である。当初の AVF 0757 g 試験<sup>19)</sup>では全組織型を対象としていたため、grade 3 の喀血発現率は 9.1% と高率であったが、E 4599 試験で Sq. と喀血の既往がある患者を除外した結果 1.9% に減少し、主要血管への浸潤を除外した AVAiL 試験<sup>20)</sup>では 1.5% 以下に、空洞化を有する症例を除外した JO 19907 試験<sup>21)</sup>では 0.83% まで減少しており、現在はこれに胸部放射線照射の既往がある症例も除外して更に安全性を高めている。

BEV は Sq. が禁忌となり、Non-Sq. での併用療法となったため CDDP+PEM への併用も検討され (AVAPERL 試験)<sup>22)</sup>、Non-Sq. に対して CDDP+PEM+BEV を 4 サイクル施行後に BEV 単剤の CMT と PEM+BEV の CMT に割りつけたところ、mPFS が BEV で 3.7 ヶ月に対して PEM+BEV で 7.4 ヶ月と有意な延長 (HR 0.48,  $p < 0.001$ ) を認めている。PEM が Non-Sq. の key drug であることから、grade 4 の有害事象を伴わない PFS (G4PFS) を主要評価項目とした CBDCA+PEM (後に PEM による CMT) の CBDCA+PTX+BEV (後に BEV による CMT) に対する優越性を検証した PRONOUNCE 試験<sup>23)</sup>では PEM 群と BEV 群で、median G 4 PFS が 3.9 ヶ月に対して 2.9 ヶ月 (HR 0.85,  $p = 0.176$ )、副次評価項目の mPFS は 4.4 ヶ月に対して 5.5 ヶ月 (HR 1.06,  $p = 0.610$ )、奏効率は 23.6% に対して 27.4% ( $p = 0.414$ ) と有意差を認めず、優越性は示さなかったが、末梢神経障害や脱毛などは PEM 群で有意に低く、忍容性は高かった。

そこで、CBDCA+PEM+BEV (後に PEM+BEV による CMT) と CBDCA+PTX+BEV (後に BEV による CMT) の 2 群を比較し、OS を主要評価項目、PFS を副次的評価項目とした PointBreak 試験<sup>24)</sup>が行われ、ランダム化からの MST は PEM 群で 12.6 ヶ月に対して PTX 群で 13.4 ヶ月 (HR 1.16,  $p = 0.949$ ) と有意差を認めず、mPFS は PEM 群で 6.0 ヶ月、PTX 群で 5.6 ヶ月 (HR 0.83,  $p = 0.012$ ) と有意差を認めた。主要評価項目を満たさなかったが、PRONOUNCE 試験と同様に PTX と比して PEM の忍容性は高く、OS 延長効果も変わらないため、Non-Sq. では CBDCA+PEM+BEV が汎用されている。

2 次治療では組織型を問わず、DOC に抗 VEGF 受容体-2 モノクローナル抗体である ramucirumab を併用することで mPFS は 3.0 ヶ月から 4.5 ヶ月へ (HR 0.76,  $p < 0.0001$ )、OS は 9.1 ヶ月から 10.5 ヶ月へ (HR 0.86,  $p = 0.023$ )、ともに延長効果を示した<sup>25)</sup>。

## ③分子標的薬 (ドライバー遺伝子変異)

がんの発生には遺伝子異常の積み重ねによる多段階発がん<sup>26, 27)</sup>が重要と考えられ、発がんに関与する非同義変異 (遺伝子変異) は NSCLC や悪性黒色腫で多いことが知られている<sup>28)</sup>。

しかし、遺伝子変異の多くはがん細胞のゲノム不安定性により惹起された変異で “passenger mutation” と呼ばれる一方で、細胞増殖や転移などの選択的な生存優位性をがん細胞に直接与える “onco-

genic driver mutation” (ドライバー遺伝子変異) が同定され<sup>29)</sup>, Non-Sq. では上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: *EGFR*) 遺伝子変異, 未分化リンパ腫キナーゼ (anaplastic lymphoma kinase: *ALK*) 遺伝子転座, ROS proto oncogene 1 (*ROS1*) 遺伝子転座, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (*BRAF*) 遺伝子変異の4つに対する分子標的治療が日常臨床に導入されている. 更に, *EGFR* 遺伝子変異, *ALK* 遺伝子転座では分子標的薬に対する2次耐性機序も解明され, 特異的な治療法が見出されている.

Non-Sq. でのドライバー遺伝子変異/転座に対する分子標的薬は, 後述の通り奏効率が70-90%, mPFSが13-25ヶ月以上, MSTも30ヶ月以上が期待され, ①②で述べたプラチナ併用療法(2-3剤併用)の奏効率が20-40%, mPFSが4-6ヶ月, MSTが12ヶ月前後であるのに対して極めて効果的である. ドライバー遺伝子変異/転座があっても適切な分子標的薬を使用しない場合は使用した場合に比べてMSTが3.5年から2.4年に短縮することが報告されており<sup>30)</sup>, 適切な分子標的薬を投与することがOS延長に重要である.

#### ◆EGFR 遺伝子変異

*EGFR* 遺伝子変異は腺癌の40-50%程度で認められるが, 腺癌以外の組織型では極めて少ない(Sq. では0-5%)<sup>31)</sup>. しかし, 低分化NSCLCにおいてはSq. かNon-Sq. かの鑑別が困難な場合もあり, 実際には明らかなSq. を除いたNSCLCで*EGFR* 遺伝子変異の検索が行われる.

*EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬(*EGFR*-tyrosine kinase inhibitor: *EGFR*-TKI)として, 第1世代のgefitinib (イレッサ<sup>®</sup>), erlotinib (タルセバ<sup>®</sup>), 第2世代のafatinib (ジオトリフ<sup>®</sup>), dacomitinib (ビジンプロ<sup>®</sup>), 第3世代のosimertinib (タグリッソ<sup>®</sup>)の5種類が使用可能である.

2002年に世界初の*EGFR*-TKIとしてgefitinibが本邦で発売されたが, 当初は適応を勘案せずに広く使用され, 薬剤性肺障害などの重篤な有害事象で死亡例も出現した.

その後の検討で, 腺癌, アジア人, 非喫煙者, 女性のサブセットにおいてgefitinibの奏効例が多いことが判明し, 2004年に*EGFR* 遺伝子変異が効果予測因子として報告された. 未治療の腺癌を対象としたgefitinib vs. CBDCA+PTXの第Ⅲ相試験IRESSA Pan-Asia Study (IPASS試験)<sup>32)</sup>が2009年に発表され, overallのmPFSは5.7ヶ月 vs. 5.8ヶ月でPFSのKaplan-Meier curveが6ヶ月前後まではCBDCA+PTXが上回り, 途中でgefitinibがcrossして上回る(図3A), というこれまでの臨床試験では経験しない事象が観察された. これは*EGFR* 遺伝子変異の有無でサブセット解析を行うと, *EGFR* 遺伝子変異陽性例ではgefitinibがHR 0.48と極めて良好な成績で(図3B), 陰性例ではHR 2.85とplacebo並みの成績であることが確認され(図3C), gefitinibの効果予測因子である*EGFR* 遺伝子変異陽性例と陰性例の2つの群が含まれたためにKaplan-Meier curveがcrossしていたものと判明した. その後, *EGFR* 遺伝子変異陽性例では細胞障害性抗がん剤(プラチナ併用療法)に比して*EGFR*-TKI単剤で優れた奏効率とPFSの延長をもたらすことが6つの第Ⅲ相試験(gefitinibを用いたWJTOG 3405試験<sup>33)</sup>, NEJ 002試験<sup>34)</sup>, erlotinibを用いたOPTIMAL試験<sup>35)</sup>, EURTAC試験<sup>36)</sup>, afatinibを用いたLUX-Lung 3試験<sup>37)</sup>, LUX-Lung 6試験<sup>38)</sup>)において再現性をもって証明された.

OSについては, 1次治療として*EGFR*-TKIとプラチナ併用療法のいずれを先行させても差がなく<sup>39)</sup>, その原因は1次治療でプラチナ併用療法を用いても2次治療で*EGFR*-TKIのcrossoverが行われると2次治療終了までの期間が変わらないためと理解されている. しかし, *EGFR*-TKIは6つの第Ⅲ相試験で主要評価項目であるPFSを満たしており, *EGFR*-TKIの奏効率が高く, 早期に腫瘍容積の減少を図ることが期待できてPSの改善に繋がることも併せて, *EGFR*-TKIを1次治療に用いることが推奨される.

*EGFR*-TKIに対する耐性機序として, ①2次耐性による場合(T790M, HGF高発現, MET増幅, 小細胞癌への形質転換, 上皮間葉移行など)<sup>40)</sup>, ②腫瘍内のheterogeneity (intratumor heterogeneity)による

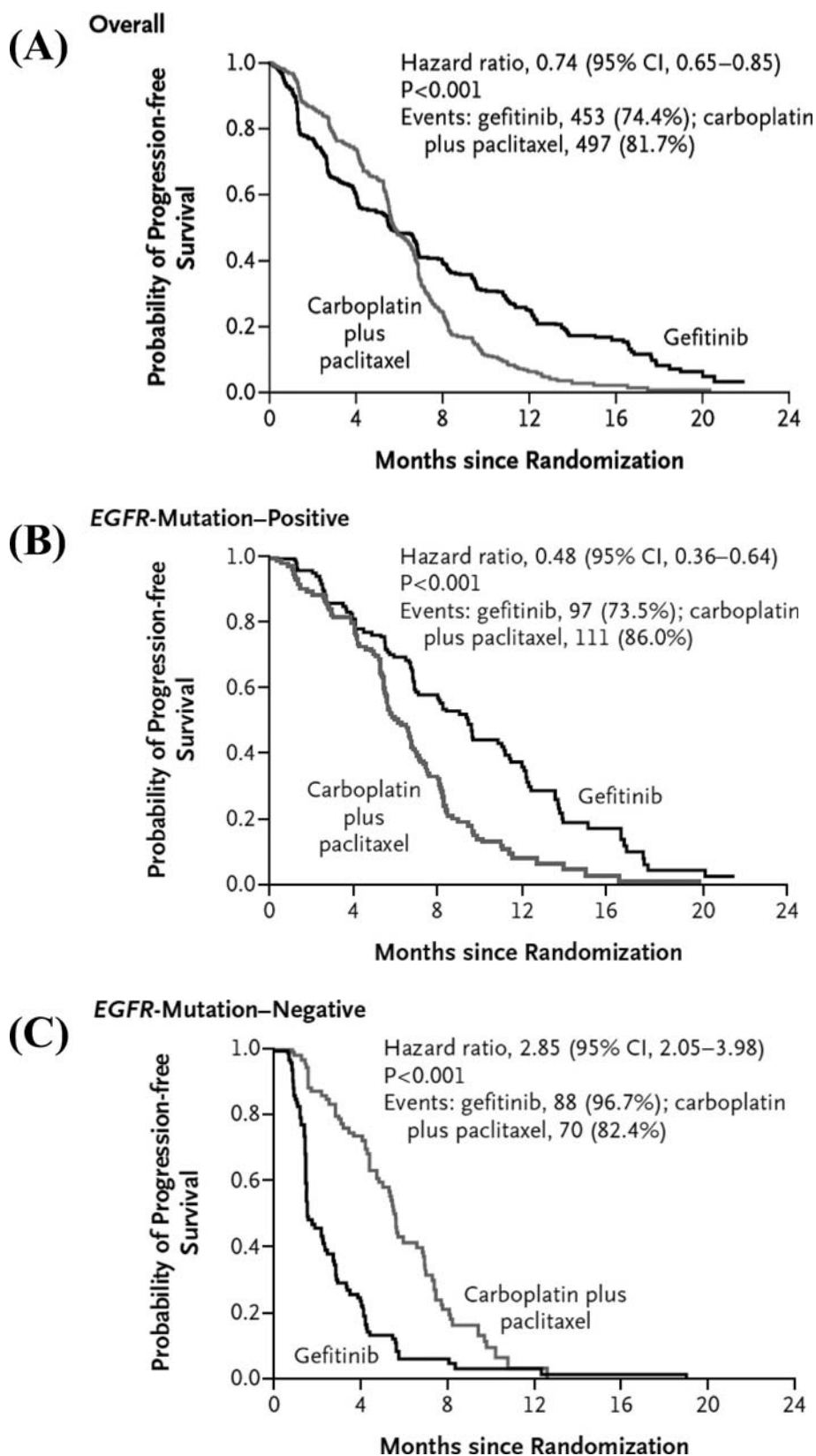


図 3

腺癌に対する gefitinib vs. carboplatin + paclitaxel において、overall の無増悪生存期間中央値 (mPFS) は 5.7 ヶ月 vs. 5.8 ヶ月で PFS の Kaplan-Meier curve が 6 ヶ月前後までは CBDCA + PTX が上回り、途中で gefitinib が cross して上回った (A)。EGFR 遺伝子変異陽性例 (B) では gefitinib により無増悪生存期間が有意に延長 (hazard ratio: 0.48,  $p < 0.001$ ) される一方で、陰性例 (C) では gefitinib の効果をほとんど認めず、有効性の異なる 2 群が含まれることにより PFS の Kaplan-Meier curve が cross したと判明した。

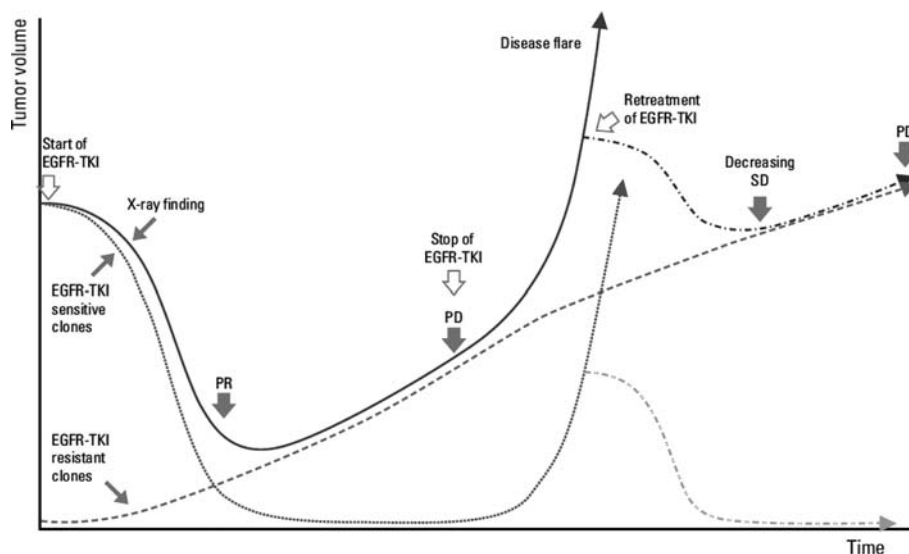


図 4

EGFR 遺伝子変異陽性肺癌では EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) に感受性のある sensitive clones と耐性を示す resistant clones が種々の割合で含まれており、EGFR-TKI により前者が抑制されていても後者が増大すると腫瘍の総量が増加する。その時点でも EGFR-TKI により sensitive clones が制御されている場合、EGFR-TKI の中止により sensitive clones が急速に増大する “disease flare” により急激な腫瘍の増大を認める場合がある。

場合 (EGFR 遺伝子変異陽性肺癌では EGFR-TKI sensitive clones と resistant clones が種々の割合で含まれているとされ、EGFR-TKI により前者が抑制されていても後者が増大して腫瘍の総量が増加するため PD となる：図 4)<sup>41)</sup>、③癌幹細胞が EGFR-TKI に対して自然耐性を示すこと、などが挙げられる。特に 2 次耐性機序の 50-60% を占める T 790 M が重要となるが、未治療の EGFR 遺伝子変異陽性肺癌における T 790 M (*de novo* T 790 M) の頻度は直接塩基配列法では 2-5% 程度である一方で、検出感度を向上させると質量分析法 (MALDI-TOF MS) で 25.2%<sup>42)</sup>、次世代シーケンサーでは 34.2% と従前の報告より多い。そのため、2 次耐性の原因とされる T 790 M は、当初は検出されていなかったごく少数の *de novo* T 790 M が EGFR-TKI によって選択されて増加している可能性が高く、また、EGFR-TKI による治療で原発巣や転移巣の EGFR 遺伝子変異が変化し、治療効果に影響する可能性も報告されている<sup>43)</sup>。

EGFR-TKI への耐性機序で重要な T 790 M に対しても奏効率が高い第 3 世代 EGFR-TKI として AZD 9291 (osimertinib) の第 I / II 相試験 (AURA/AURA2)<sup>44)</sup>が行われ、AURA3 試験<sup>45)</sup>では osimertinib のプラチナ併用療法への優越性が検証された。そのため、EGFR-TKI で PD となった症例は、耐性機序の解明のための rebiopsy (再生検) により T 790 M を検索することが一般的となり、体腔液 (胸水、腹水、髄液など) を含めた遠隔転移巣や原発巣から rebiopsy が行われる。

また、EGFR-TKI による治療で PD となり 2 次治療へ移行する際に、EGFR-TKI を中止した直後から腫瘍が急速に増大する “disease flare” 現象が 20-25% で観察され<sup>46)</sup>、注意を要する (図 4)。これは EGFR-TKI resistant clones の増加とともに PD となった時点で EGFR-TKI により EGFR-TKI sensitive clones が制御されている場合、EGFR-TKI を中止すると EGFR-TKI sensitive clones が急速に増大すると考えられている。

その後、1 次治療で osimertinib と第 1 世代 EGFR-TKI を比較する第 III 相試験 (FLAURA 試験)<sup>47)</sup>により、osimertinib の優越性が検証され、有害事象も少ないことが判明した。そのため、厳密には第 2 世代 EGFR-TKI に対する優越性は検証されていないが osimertinib が 1 次治療の標準治療として主流となった。

なお、EGFR 遺伝子変異の約 90% を exon 19 の欠失変異と exon 21 の L 858 R 点突然変異が占め、

その他の遺伝子は uncommon mutation と呼ばれ、EGFR-TKI の有効性が確定していない。LUX-Lung 2/3/6 の統合解析で少数サブセットではあるが、uncommon mutation の G 719 X, L 861 Q, S 768 I に対する afatinib の有効性が報告されている<sup>48)</sup>。

#### ◆ALK 遺伝子転座

ALK 遺伝子転座は NSCLC の 3-5% で認められ、平均年齢が 50 歳代前半と若年者で非喫煙者に多い。ALK 遺伝子の活性化は二量化ドメインを有する echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) との 2 番染色体短腕内の転座として発見されたが、EML4 以外にも複数のパートナー遺伝子が発見された。ROSI 阻害薬として開発中の crizotinib が ALK 遺伝子転座にも奏効することが判明し、ALK 陽性肺癌の 1 次治療として crizotinib の有効性を検討する PROFILE 1014 試験<sup>49)</sup>が行われ、CDDP/CBDCA+PEM と crizotinib 単剤を比較したところ、mPFS はプラチナ併用療法が 7.0 ヶ月に対して crizotinib が 10.9 ヶ月と有意な PFS 延長効果を認め (HR 0.45,  $p < 0.001$ )、1 次治療として推奨された。

また、ALK 遺伝子転座を特異的に阻害する第 2 世代 ALK-TKI として alectinib が本邦で開発され、国内第 I / II 相試験 (AF-001 JP 試験)<sup>50)</sup>の第 II 相部分 (46 例) において極めて高い奏効率 (93.5%) と良好な mPFS (27.7 ヶ月) を認め、PD が 0 例と良好で、有害事象が crizotinib に比して少なく、2 次治療以降での使用が認可された。その後、1 次治療として crizotinib と alectinib の有効性と安全性を比較する第 III 相試験 (J-ALEX 試験<sup>51)</sup>, ALEX 試験<sup>52)</sup>) が行われ、alectinib の mPFS が 2 年を超え、極めて有効性の高い結果から 1 次治療で alectinib が用いられるようになった。

ALK 阻害薬でも 2 次耐性が問題となっており、その機序として 2 次変異 (EGFR 遺伝子変異における T 790 M とは異なり複雑で、ATP 結合ドメインの変異に関与する L 1196 M, G 1202 R, S1206 Y, G 1269 A, ドメインの変異に関与しない L 1152 R, C 1156 Y など複数ある)、コピー数増加、他の癌遺伝子発現 (EGFR, KRAS, KIT など) などが挙げられ、heterogeneity の影響は少ないとされる。Alectinib は crizotinib への 2 次耐性例の中で、2 次変異とコピー数増加を伴う症例にも奏効することが判明しており、crizotinib 既治療例及び不応例に対する奏効率は各々 58.3%, 50.0% と良好な成績であった (JP 28927 試験)<sup>53)</sup>。

その後、第 2 世代 ALK-TKI の ceritinib と第 3 世代の lorlatinib が開発され、2 次治療以降で主に使用されている。

#### ◆ROSI 遺伝子転座

ROSI 遺伝子転座は Non-Sq. の約 1% で認められ、若年、女性、非喫煙の Non-Sq. に多い。第 I 相試験 (PROFILE 1001 試験)<sup>54)</sup>の拡大コホートで、crizotinib は奏効率が 72%, mPFS が 19.2 ヶ月と有効性が示されている。

#### ◆BRAF 遺伝子変異

BRAF 遺伝子変異は NSCLC の 1% 未満に認められ、肺癌の他に、悪性黒色腫や大腸癌などでも起こる。BRAF 遺伝子のコドン 600 に点突然変異 (V 600 E 変異) を認める症例を対象とした第 II 相試験<sup>55)</sup>で BRAF 阻害薬の dabrafenib と MEK 阻害薬の trametinib 併用療法は奏効率が 64%, mPFS と MST は各々 10.9 ヶ月、24.6 ヶ月と有効性が認められた。

#### ④免疫療法 (ICI)

ヒトの体内では、細胞分裂に伴う非同義変異が、がん遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の欠失につながり、1 日に 1000-5000 前後のがん細胞が誕生している、とされる。体内には新たな腫瘍を排除する免疫システムがあり、腫瘍細胞からの腫瘍抗原の遊離、抗原提示細胞への提示、リンパ節での細胞傷害性



T細胞 (cytotoxic T-lymphocyte: CTL) の教育と活性化, CTL の遊走, 腫瘍への浸潤, 腫瘍細胞の認識, そして腫瘍細胞へ攻撃する7ステップでがん免疫サイクルが成立<sup>56)</sup>しており, 7ステップのいずれかに問題があると, 腫瘍細胞の増殖につながると考えられている. 前半の免疫担当細胞が腫瘍の情報を取得する過程を“priming phase”, 後半の活性化 CTL が腫瘍を攻撃する過程を“effector phase”と呼ぶ<sup>57-61)</sup>.

7ステップに複数の免疫チェックポイントが同定されており, 現在, programmed cell death-1 (PD-1)/programmed cell death ligand-1 (PD-L1) と cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) が NSCLC に対する ICI として臨床応用されている.

IV期 NSCLC に対しては, 抗 PD-1 抗体として nivolumab と pembrolizumab が, 抗 PD-L1 抗体として atezolizumab が用いられており, effector phase を中心に作用する.

NSCLC の2次治療において, nivolumab と当時の標準治療であった DOC を比較した2つの第Ⅲ相試験で nivolumab が主要評価項目である OS で優越性を示し, 脚光を浴びた. Nivolumab は DOC と比して, Sq. (CheckMate 017 試験)<sup>62)</sup>では MST が9.2ヶ月 vs. 6.0ヶ月 (HR 0.59,  $p < 0.001$ ), Non-Sq. (CheckMate 057 試験)<sup>63)</sup>では12.2ヶ月 vs. 9.4ヶ月 (HR 0.73,  $p = 0.002$ ) と有意な OS 延長効果を示した. Pembrolizumab は NSCLC を対象として腫瘍の PD-L1 発現を1%以上認める集団で DOC と比較する第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-010 試験)<sup>64)</sup>で OS 延長効果を示し (2 mg/kg と 10 mg/kg のいずれの用量でも), atezolizumab は2次または3次治療における DOC と比較する第Ⅲ相試験 (OAK 試験)<sup>65)</sup>で OS 延長効果 (13.8ヶ月 vs. 9.6ヶ月: HR 0.73,  $p = 0.0003$ ) を示し, 標準治療となった. ICI の治療効果は治療早期の PD が一定の割合で認められる一方, non-PD の症例 (特に PR 以上) ではその効果が長期に渡って持続することが特徴で“tail plateau”と呼ばれ, ICI による OS 延長に寄与する. また, 腫瘍の進行により腫瘍免疫は低下していくために ICI は早期の使用が良好な成績につながると考えられているが, いずれの臨床試験でも OS の HR が PFS の HR より良好であり, 2次治療で ICI を先に使用の方がより長い OS 延長効果につながる.

その後, NSCLC のうち PS 0-1 と良好で PD-L1 発現が50%以上の高発現群 (*EGFR* 遺伝子変異, *ALK* 遺伝子転座を除く) を対象に, pembrolizumab 単剤とプラチナ併用療法を比較する第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024 試験)<sup>66)</sup>が行われ, 主要評価項目の mPFS は10.3ヶ月 vs. 6.0ヶ月 (HR 0.50,  $p < 0.001$ )<sup>66)</sup>, 副次評価項目の MST (図5) は30.0ヶ月 vs. 14.2ヶ月 (HR 0.63)<sup>67)</sup>, 奏効率は44.8% vs. 27.8%<sup>66)</sup>と pembrolizumab 単剤が極めて良好な優越性を示した. プラチナ併用療法群も pembrolizumab への

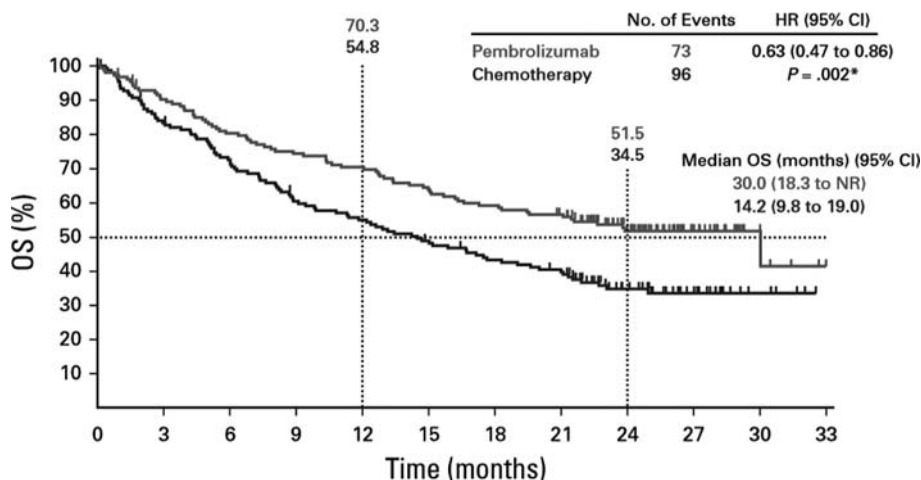


図5

PD-L1 発現が50%以上の高発現群に対する1次治療で pembrolizumab 単剤とプラチナ併用療法を比較した KEYNOTE-024 試験では生存期間中央値が30.0ヶ月 vs. 14.2ヶ月 (hazard ratio: 0.63,  $p = 0.002$ ) と, pembrolizumab 単剤が優越性を示した. そのため, PD-L1 高発現群へ細胞障害性抗がん剤のみでの1次治療は推奨されない.

crossover が許容されている中での OS 延長効果は、PD-L1 高発現群の 1 次治療は pembrolizumab 単剤が望ましく、プラチナ併用療法を先行させて PD 後に ICI を投与すると効果が減弱することを示唆した。

このように、ICI の臨床応用により、ドライバー遺伝子変異を伴わない症例においても OS の改善を認めるようになった。

なお、ICI は腫瘍免疫を活性化させるために、細胞障害性抗がん剤では一般的ではなかった「免疫関連有害事象」を認める。全体として頻度は高くないが、甲状腺機能異常、副腎機能障害、下垂体機能異常などの内分泌障害、1 型糖尿病、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・肝炎、皮膚障害、間質性肺疾患、腎機能障害、膵炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、脳炎・髄膜炎、血球貪食症候群、infusion reaction、ぶどう膜炎、サルコイドーシスなど多岐に渡るため<sup>68)</sup>、診療科を越えた横断的なチーム医療が必須である。

### ⑤複合免疫療法

細胞障害性抗がん剤の新規開発により NSCLC における OS 延長効果が示され、ドライバー遺伝子変異に対する分子標的薬により特定の population において劇的な OS 延長が実現し、その後、分子標的薬の恩恵を受けない population でも ICI により OS の改善が図られた。

しかし、PD-L1 発現が 50% 以上の population (NSCLC の約 1/3) に対する pembrolizumab 単剤は良好な奏効率、mPFS, MST を示す一方で、PD 率が 30.5% と高く<sup>69)</sup>、PD-L1 強発現に絞っても最初の 3 ヶ月以内に PD となる症例が多いことが課題とされた。

1 次治療で ICI と細胞障害性抗がん剤を併用する複合免疫療法は、併用により奏効率を向上させ早期の PD を防ぐとともに、ICI による“tail plateau”で PFS と MST の延長が期待される。メカニズムとして、細胞障害性抗がん剤により免疫原性細胞死 (immunogenic cell death: ICD) を起こした腫瘍細胞から腫瘍抗原が遊離して、がん免疫サイクルの priming phase が活性化されて ICI の効果が最大限に引き出されると考えられている。

Non-Sq. を対象として KEYNOTE-189 (KN-189) 試験<sup>70)</sup>、IMpower 150 (IM 150) 試験<sup>71)</sup>、IMpower 130 試験<sup>72)</sup>、IMpower 132 試験<sup>73)</sup>が、Sq. を対象として KEYNOTE-407 試験 (KN-407)<sup>74)</sup>、IMpower 131 試験<sup>75)</sup>が行われ、現時点では Non-Sq. には KN-189 regimen (CBDCA/CDDP + pemetrexed + pembrolizumab) または IM 150 regimen (atezolizumab + CBDCA + PTX + BEV) が、Sq. に対しては KN-407 regimen (CBDCA + PTX/nab-PTX + pembrolizumab) が用いられる。

KN-189 試験では Non-Sq. に対する CBDCA/CDDP + pemetrexed + pembrolizumab vs. CBDCA/CDDP + pemetrexed で主要評価項目の mPFS は 8.8 ヶ月 vs. 4.9 ヶ月 (HR 0.52,  $p < 0.001$ )、MST (図 6) は未達 vs. 11.3 ヶ月 (HR 0.49,  $p < 0.001$ ) と複合免疫療法が良好な成績を取めた。

IM 150 試験では Non-Sq. に対する atezolizumab + CBDCA + PTX + BEV (Arm B) vs. CBDCA + PTX + BEV (Arm C) で、主要評価項目の mPFS は 8.3 ヶ月 vs. 6.8 ヶ月 (HR 0.62,  $p < 0.001$ )、MST (図 7) は 19.2 ヶ月 vs. 14.7 ヶ月 (HR 0.78,  $p = 0.02$ ) と control arm (Arm C) が BEV 併用のため成績がいい中でも良好な成績を取めるとともに EGFR 遺伝子変異、ALK 遺伝子転座の登録が許容されており、少数サブセットではあるが PFS も HR 0.59 と良好で、分子標的薬で PD 後の 2 次治療として有望である。

KN-407 試験は Sq. に対する CBDCA + PTX/nab-PTX + pembrolizumab vs. CBDCA + PTX/nab-PTX で主要評価項目の mPFS は 6.4 ヶ月 vs. 4.8 ヶ月 (HR 0.56,  $p < 0.001$ )、MST は 15.9 ヶ月 vs. 11.3 ヶ月 (HR 0.64,  $p < 0.001$ ) と pembrolizumab 併用により良好な成績であった。

複合免疫療法はいずれの regimen も、4 サイクルの導入療法を行い、KN-189 では PEM + pembrolizumab、IM 150 では BEV + atezolizumab、KN-407 では pembrolizumab による CMT へ移行する。併用効果のメカニズムとして重要な細胞障害性抗がん剤による ICD と priming phase の活性化が起こっていれば、4 サイクルの導入療法は必須でないと考えられており、腫瘍縮小効果が得られている場合は 2-3 サ

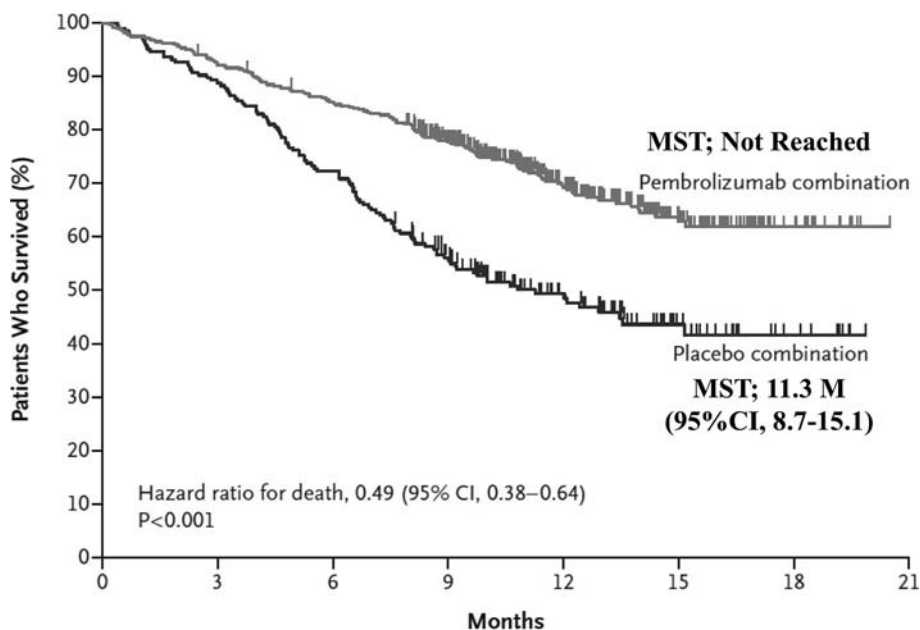


図 6

非扁平上皮非小細胞肺癌に対する cisplatin/carboplatin + pemetrexed + pembrolizumab はプラチナ併用療法に対して生存期間中央値が未達 vs. 11.3 ヶ月 (hazard ratio : 0.49,  $p < 0.001$ ) と良好な成績を収めた。

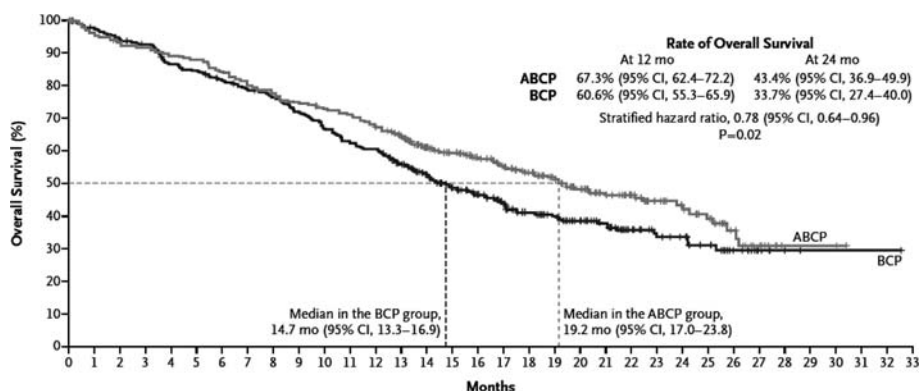


図 7

非扁平上皮非小細胞肺癌に対する atezolizumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel (ABCP) は BCP と比較して生存期間中央値が 19.2 ヶ月 vs. 14.7 ヶ月 (hazard ratio : 0.78,  $p = 0.02$ ) と良好な成績を収めた。

イクル程度で CMT へ移行することも許容される。

## おわりに

進行期 NSCLC の OS はこの 25 年で劇的に向上した。細胞障害性抗がん剤の進歩に加えて、ドライバー遺伝子変異／転座に対する分子標的薬で特定の population で飛躍的に進歩し、更に ICI の登場と複合免疫療法によりドライバー遺伝子変異／転座を伴わない症例でも OS 延長が認められるようになった。分子標的薬や ICI は細胞障害性抗がん剤では経験したことのない有害事象／免疫関連有害事象を伴うため、有効な治療を継続するためには診療科を越えた横断的なチーム医療が重要である。

利益相反 開示すべき利益相反はありません。

## 引 用 文 献

- 1) 2017年・国立がん研究センター がん情報サービス : [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html) [accessed 2019-9-30]
- 2) 厚生省の指標 2005 ; **52** : 21-26.
- 3) Wakai K, Inoue M, Mizoue T, et al. Tobacco smoking and lung cancer risk : an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2006 ; **36** : 309-324.
- 4) Hasselle MD, Haraf DJ, Rusthoven KE, et al. Hypofractionated image-guided radiation therapy for patients with limited volume metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012 ; **7** : 376-381.
- 5) Xiong W, Xu Q, Xu Y, et al. Stereotactic body radiation therapy for post-pulmonary lobectomy isolated lung metastasis of thoracic tumor : survival and side effects. *BMC Cancer* 2014 ; **14** : 719.
- 6) 吉永康照, 白日高歩, 川原克信, 他. 非小細胞肺癌脳転移手術例の臨床的検討. *肺癌* 1995 ; **35** : 767-774.
- 7) Corbin KS, Hellman S, Weichselbaum RR. Extracranial oligometastases : a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2013 ; **31** : 1384-1390.
- 8) Alongi F, Arcangeli S, Filippi AR, et al. Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Oncologist* 2012 ; **17** : 1100-1107.
- 9) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ* 1995 ; **311** : 899-909.
- 10) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer : Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol.* 2007 ; **18** : 317-323.
- 11) Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, et al. Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer : results of a west Japan oncology group study. *J Clin Oncol.* 2010 ; **28** : 5240-5246.
- 12) K. Kubota, H. Sakai, N. Katakami, et al. A randomized phase III trial of oral S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer : TCOG 0701 CATS trial. *Ann Oncol.* 2015 ; **26** : 1401-1408.
- 13) Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer : final results of a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012 ; **30** : 2055-2062.
- 14) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008 ; **26** : 3543-3551.
- 15) Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT) : a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 ; **13** : 247-255.
- 16) Nishio M, Mok T, Nakagawa K, et al. EAST-LC : randomized controlled phase III trial of S-1 versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer who had received a platinum-based treatment. *Ann. Oncol.* 2016 ; **27**(suppl 6) : 1218 PD.
- 17) Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2011 ; **10** : 417-27.
- 18) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006 ; **355** : 2542-2550.
- 19) Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004 ; **22** : 2184-2191.

- 20) Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer : AVAIL. *J Clin Oncol.* 2009 ; **27** : 1227-1234.
- 21) Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012 ; **76** : 362-367.
- 22) Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer : AVAPERL (MO 22089). *J Clin Oncol.* 2013 ; **31** : 3004-3011.
- 23) Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, et al. PRONOUNCE : randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015 ; **10** : 134-142.
- 24) Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. PointBreak : a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013 ; **31** : 4349-4357.
- 25) Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL) : a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014 ; **384** : 665-673.
- 26) Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990 ; **61** : 759-767.
- 27) Tomasetti C, Vogelstein B, Parmigiani G. Half or more of the somatic mutations in cancers of self-renewing tissues originate prior to tumor initiation. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2013 ; **110** : 1999-2004.
- 28) Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013 ; **339** : 1546-1558.
- 29) Pao W, Hutchinson KE. Chipping away at the lung cancer genome. *Nat Med.* 2012 ; **18** : 349-351.
- 30) Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014 ; **311** : 1998-2006.
- 31) Marchetti A, Martella C, Felicioni L, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer : analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol.* 2005 ; **23** : 857-865.
- 32) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009 ; **361** : 947-957.
- 33) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG 3405) : an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 ; **11** : 121-128.
- 34) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010 ; **362** : 2380-2388.
- 35) Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802) : a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011 ; **12** : 735-742.
- 36) Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC) : a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 ; **13** : 239-246.
- 37) Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 ; **31** : 3327-3334.
- 38) Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6) : an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 ; **15** : 213-222.
- 39) Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial com-

- paring gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ 002). *Ann Oncol.* 2013 ; **24** : 54-59.
- 40) Oxnard GR, Arcila ME, Chmielecki J, et al. New strategies in overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2011 ; **17** : 5530-5537.
  - 41) Lee JC, Jang SH, Lee KY, et al. Treatment of Non-small Cell Lung Carcinoma after Failure of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor. *Cancer Res Treat.* 2013 ; **45** : 79-85.
  - 42) Su KY, Chen HY, Li KC, et al. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T 790 M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012 ; **30** : 433-440.
  - 43) Chen ZY, Zhong WZ, Zhang XC, et al. EGFR mutation heterogeneity and the mixed response to EGFR tyrosine kinase inhibitors of lung adenocarcinomas. *Oncologist* 2012 ; **17** : 978-985.
  - 44) Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, et al. Osimertinib in Pretreated T 790 M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer : AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol.* 2017 ; **35** : 1288-1296.
  - 45) Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T 790 M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 ; **376** : 629-40.
  - 46) Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib : implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res.* 2011 ; **17** : 6298-6303.
  - 47) Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; **378** : 113-125.
  - 48) Yang JC, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations : a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* 2015 ; **16** : 830-838.
  - 49) Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014 ; **371** : 2167-2177.
  - 50) Seto T, Kiura K, Nishio M, et al. CH5424802 (RO 5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001 JP study) : a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol.* 2013 ; **14** : 590-598.
  - 51) Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive nonsmall-cell lung cancer (J-ALEX) : an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017 ; **390** : 29-39.
  - 52) Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 ; **377** : 829-838.
  - 53) Hida T, Nakagawa K, Seto T, et al. Pharmacologic study (JP 28927) of alectinib in Japanese patients with ALK + non-small-cell lung cancer with or without prior crizotinib therapy. *Cancer Sci.* 2016 ; **107** : 1642-1646.
  - 54) Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS 1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014 ; **371** : 1963-1971.
  - 55) Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF (V 600 E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer : an open-label. phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 ; **18** : 1307-1316.
  - 56) Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology : the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013 ; **39** : 1-10.
  - 57) Andersen MH, Schrama D, Thor Straten P, et al. Cytotoxic T cells. *J Invest Dermatol.* 2006 ; **126** : 32-41.
  - 58) Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012 ; **12** : 252-264.
  - 59) Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011 ; **480** : 480-489.
  - 60) Heemskerk B, Kvistborg P, Schumacher TN. The cancer antigenome. *EMBO J.* 2013 ; **32** : 194-203.
  - 61) Boudreau JE, Bonehill A, Thielemans K, et al. Engineering dendritic cells to enhance cancer immunotherapy. *Mol Ther.* 2011 ; **19** : 841-853.
  - 62) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 ; **373** : 123-135.
  - 63) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 ; **373** : 1627-1639.

- 64) Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2016 ; **387** : 1540-1550.
- 65) Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK) : a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017 ; **389** : 255-265.
- 66) Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 ; **375** : 1823-1833.
- 67) Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024 : Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 2019 ; **37** : 537-546.
- 68) Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2016 ; **44** : 51-60.
- 69) キイトルーダ®国内申請資料 2.7.3.3.2.5.1
- 70) Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; **378** : 2078-2092.
- 71) Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 ; **378** : 2288-2301.
- 72) Cappuzzo F, McCleod M, Hussein M, et al. IMpower 130 : Progression-free survival (PFS) and safety analysis from a randomized phase 3 study of carboplatin + nab-paclitaxel (CnP) with or without atezolizumab (atezo) as first-line (1 L) therapy in advanced non-squamous NSCLC. *Ann Oncol.* 2018 ; **29**(suppl) : Abstr LBA 53.
- 73) Papadimitrakopoulou VA, Cobo M, Bordon R, et al. IMpower 132 Study Shows Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Pemetrexed Reduced the Risk of Disease Worsening or Death (PFS) in Stage IV Non-Squamous NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2018 ; **13** (supple) : Abstr OA 05.07.
- 74) Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; **379** : 2040-2051.
- 75) Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. IMpower 131 : Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1 L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol.* 2018 ; **36**(supple) : Abstr LBA 9000.

## Recent advances in the systemic treatment of non-small-cell lung cancer

Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital  
Takayuki Takeda

### Abstract

Historically, the prognosis of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) has been bleak. The superiority of cytotoxic chemotherapy over best supportive care was reported in 1995. However, the median survival time obtained by chemotherapy was not satisfactory.

Systemic treatment strategies have revolutionized the treatment of NSCLC over the past 25 years. Advances were primarily brought about through developments in five fields: the introduction of new cytotoxic agents based on histology, anti-angiogenic therapy, oncogenic driver mutations and their targeted therapies, immune checkpoint inhibitors (ICIs), and chemo-immunotherapy.

Pemetrexed is more efficient for the treatment of nonsquamous NSCLC than gemcitabine in combination with cisplatin.

Bevacizumab is an anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibody that exerts its effect through vascular normalization as well as through the inhibition of angiogenesis. Vascular normalization is important in drug delivery systems. In chemotherapy-naïve non-squamous NSCLC, the combination of bevacizumab with platinum doublet chemotherapeutic agents, such as carboplatin plus paclitaxel, was associated with improved response rates, median progression free survival (mPFS), and overall survival (OS). In the second-line setting, the superiority of ramucirumab, which is an anti-VEGF receptor 2 monoclonal antibody, in combination with docetaxel was confirmed over docetaxel alone.

Epidermal growth factor receptor (*EGFR*), anaplastic lymphoma kinase (*ALK*), ROS proto oncogene 1 (*ROS1*), and v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (*BRAF*) have been introduced as treatable oncogenic driver mutations. The identification of these mutations and treatment with appropriate molecular targeting agents has brought relevant patients longer mPFS and OS as well as less toxicity and better quality of life.

The discovery of immune checkpoints, especially programmed cell death-1 (PD-1) and programmed cell death ligand-1 (PD-L1), has opened new insight in the mechanisms of the cancer-immunity cycle and led to the introduction of ICIs. The superiority of nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab over docetaxel was demonstrated through phase III trials in the second-line setting. These ICIs targeting the PD-1/PD-L1 axis have prolonged the OS of NSCLC patients without oncogenic driver mutations. The KEYNOTE-024 trial demonstrated the superiority of pembrolizumab monotherapy over platinum-based chemotherapy as first-line treatment for NSCLC with the expression of PD-L1 on at least 50% of tumor cells.

Since the progressive disease (PD) rate in patients receiving first-line pembrolizumab was 30.5%—even in NSCLC with the high expression of PD-L1—phase III trials were planned to improve the efficacy and PD rate through the combination of chemotherapy and ICI therapy. KEYNOTE-189 and IMpower 150 for nonsquamous NSCLC and KEYNOTE-407 for squamous NSCLC have confirmed the superiority of chemo-immunotherapy over platinum-based chemotherapy, with a PD rate of less than 10%.

**Key words** : anti-angiogenic therapy, chemo-immunotherapy, immune checkpoint inhibitor, non-small-cell lung cancer, oncogenic driver mutation