

第15回浜松オンコロジーフォーラム

非小細胞肺がん(NSCLC)治療の最新の話題 - 外科手術と分子標的薬 -

坪井 正博



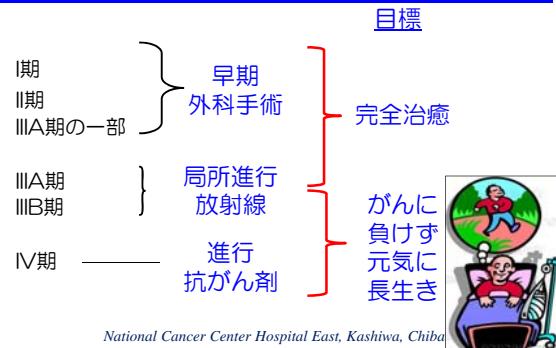
国立がん研究センター
東病院
呼吸器外科

mtsuboi@za2.so-net.ne.jp



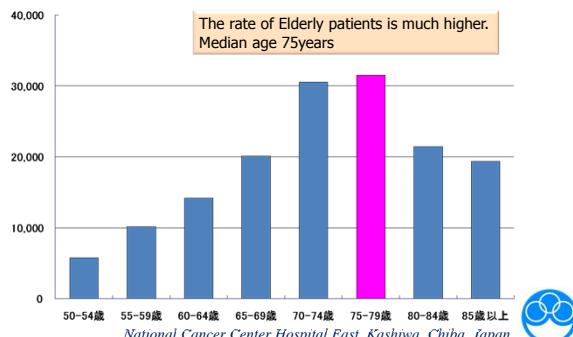
National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan

非小細胞肺がん治療の現状の目標



The distinctive feature of Japanese Lung Cancer

Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan



今日のtopics

外科手術

縮小手術の臨床試験

分子標的薬の現状

EGFR遺伝子変異陽性症例の一次治療

ALK融合遺伝子陽性症例の治療

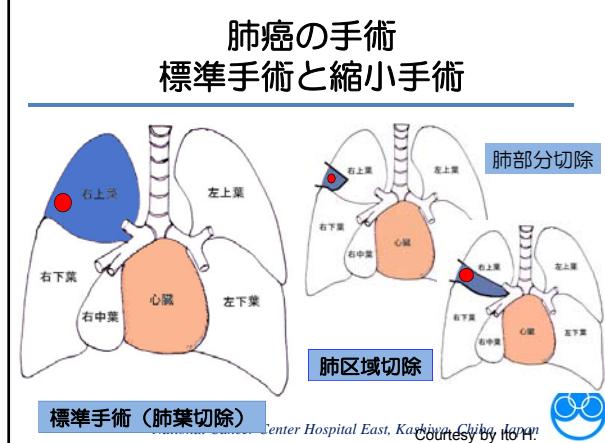


National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan

肺がんに対する 外科治療＝手術

- 非小細胞肺がんのI期～IIIA期：
 - 局所療法としてkeyになる治療
- 小細胞肺がん：
 - ほとんど手術の対象にならない。I期の極一部？あるいは手術してたまたま小細胞がんとわかったケースなど。

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



肺の分画

⊕ 構造

- ⊕ 右肺：右は3葉
 - ⊕ 上葉 S1,S2,S3の3区ある。
 - ⊕ 中葉 S4,S5の2区ある。
 - ⊕ 下葉 S6-S10の5区ある。
- ⊕ 左肺：左は2葉
 - ⊕ 上葉 5区: S1+2,S3,S4,S5
 - ⊕ 上区: S1+2,S3
 - ⊕ 舌区: S4,S5
 - ⊕ 下葉 5区: S6,S8-S10 通常、S7を欠く。

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



肺癌手術の歴史的変遷 肺全摘から肺葉切除、縮小切除



1933: Dr Evarts A. Graham first succeeded left pneumonectomy (CA Cancer J Clin. 1974, JAMA. 1984)
Evarts A. Graham and the First Pneumonectomy for Lung Cancer (JTO 2008)



Drs Graham and Gilmore, arm in arm.

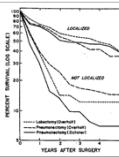
1960: Dr William G. Cahan. Radical lobectomy. (J Thorac Cardiovasc Surg 1960)

Shimkin MB et al: A comparison of end results of the Overholz and Ochsner clinics. (JTCVS 1962)

Jensik RJ et al: Segmental resection for lung cancer. A fifteen-year experience. (JTCVS 1973, ATS 1979)

1982: The North American Lung Cancer Study Group initiated RCT: lobectomy vs Limited resection for T1N0M0 NSCLC.

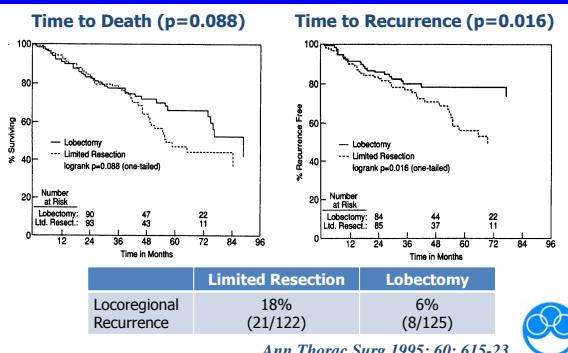
1995: Ginsberg RJ, Lung Cancer Study Group, (ATS 1995)



National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



肺葉切除 vs 緩和手術 for T1N0 NCLC; Lung Cancer Study Group



LCSG trialの問題点

- ⊕ 緩和手術に区域切除と楔状切除（32.8%）が混在している
- ⊕ OSでは有意差は認められなかった
- ⊕ 3cmまでの腫瘍が含まれている
- ⊕ Follow upが途中で終了している
- ⊕ 他病死が多い
- ⊕ 771例が登録されたがランダム化されたのは276例（36%）のみ

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



手術の標準的やり方二術式

- ⊕ 体力が許せば、肺葉切除（以上）+リンパ節郭清（そうじ）
 - ⊕ 体力：専門的には残る肺の機能の目安などあるが、客観的に表せない部分もある。階段の昇り降りが休まずできるかどうか？（2 flight test）日頃から身体を動かしてみて筋力があるかどうか？（見た目）が重要！
 - ⊕ がんのある「肺葉」をとるのが一般。大きさやその拡がり具合で、「二葉切除」「肺全摘」まで。
 - ⊕ リンパ節郭清：2cm以下のがんでも20%前後の転移あり。→病期の決定には有用。
 - ⊕ ただし、治療的な意味合いは不明。

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



手術の成績は、、

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



非小細胞肺癌の病期分類と術後生存率

		術後5年生存率 (%)			
病期	TNM分類	臨床病期 (1994)	臨床病期 (2004)	病理病期 (1994)	病理病期 (2004)
IA	T1N0M0	72.1	82.0	79.5	86.8
IB	T2N0M0	49.9	66.1	60.1	73.9
IIA	T1N1M0	48.7	54.5	59.9	61.6
IIB	T2N1M0		40.6	46.4	42.2
	T3N0M0				49.8
IIIA	T3N1M0		35.8	42.8	29.8
	TanyN2M0				40.9
IIIB	TanyN3M0		28.0	40.3	19.3
	T4NanyM0				27.8
IV	TanyNanyM1	20.8	31.4	20.0	27.9

治療成績は改善したのか？

- ⊕ CT検診発見肺がんニ小型肺がん（2cm以下）の増加
 - ⊕ すりガラス陰影を呈する肺がん
 - ⊕ 腺がん*, 女性（非喫煙者）
- ⊕ 治療前stagingの正診率の向上
 - ⊕ HRCT, MRI, (PET)
- ⊕ 内視鏡手術手技（器機）の導入、発達
- ⊕ 術（前）中後管理の徹底
- ⊕ 術後補助化学療法←☆★
- ⊕ など

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



縮小手術: Sublobar resection

⊕ 消極的縮小手術

- ⊕ 対象：高齢者や低肺機能の症例など
 - ⊕ 肺切除量の縮小
 - ⊕ リンパ節郭清の縮小

⊕ 積極的縮小手術

- ⊕ 対象：早期肺癌
 - ⊕ （リンパ節転移のない集団）

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



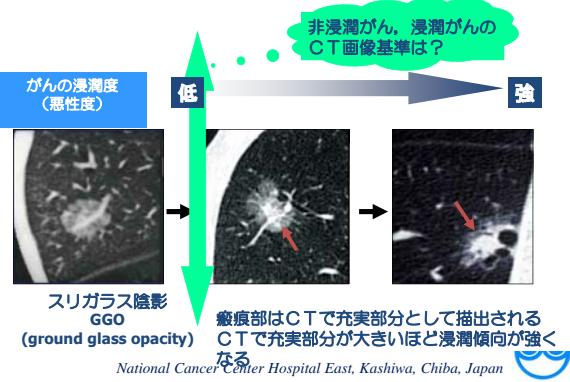
小型（2cm以下）肺がんに対して：
肺葉切除が本当に必要か？
小さくとることができないか？

- 過去の臨床試験の成績からは、小さくとると局所再発が増える→標準治療はあくまでも「肺葉切除」
- その臨床試験から10年以上経過→診断技術、医療器機の進歩→米国と日本で新たな検証作業（臨床試験）が行われている

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



肺腺がん：CT所見からみた自然経過

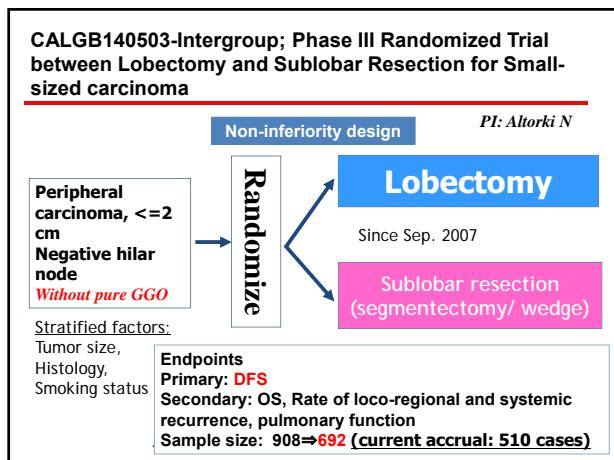
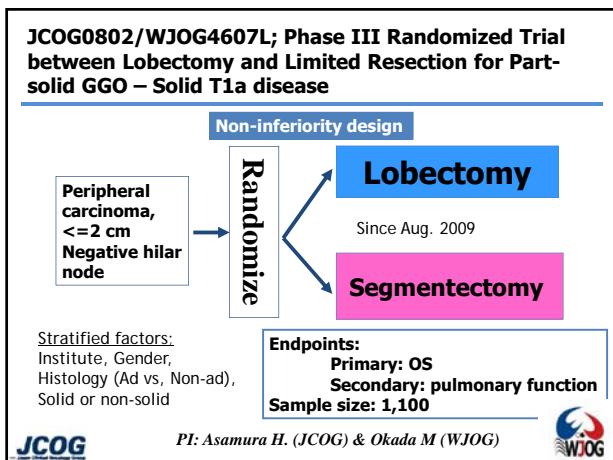
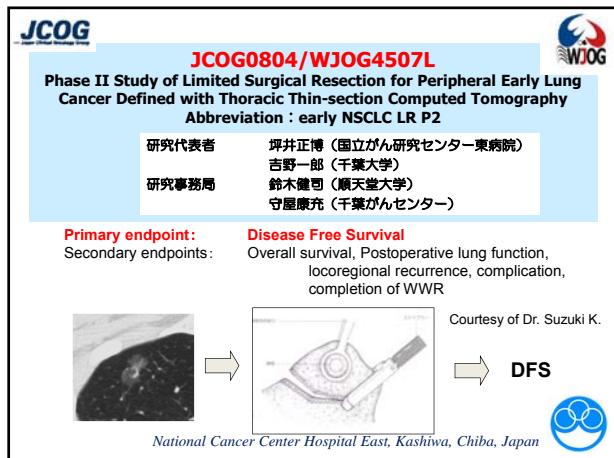
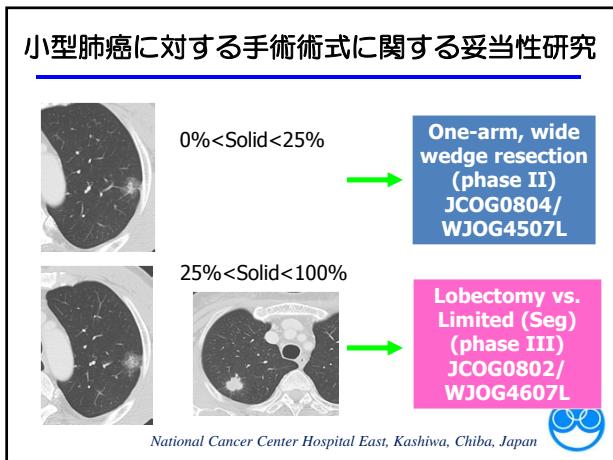
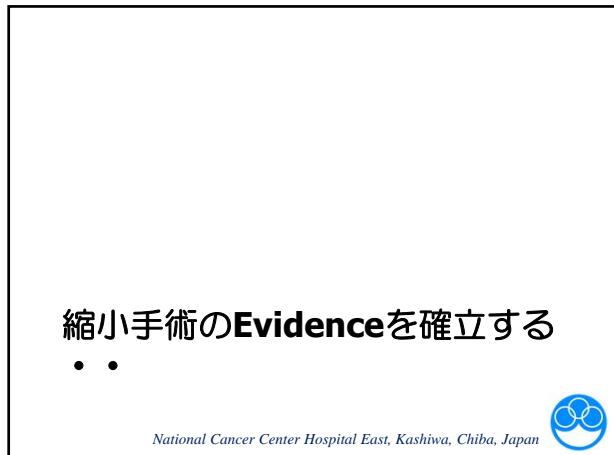
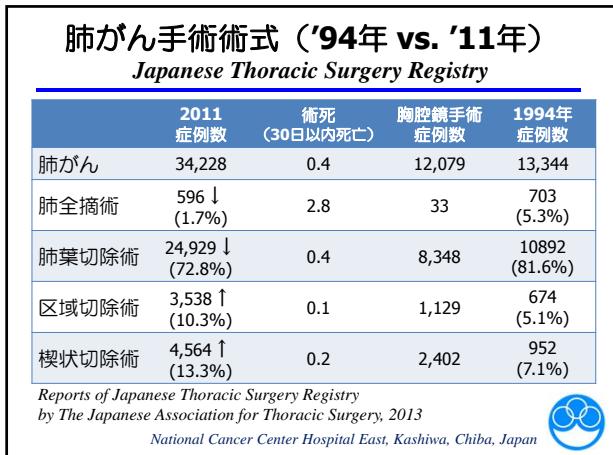


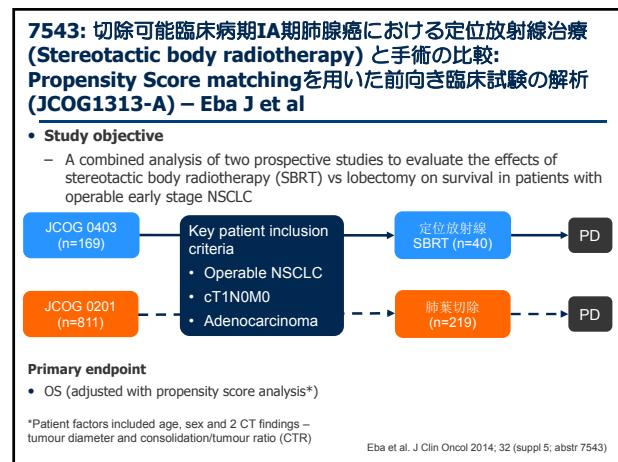
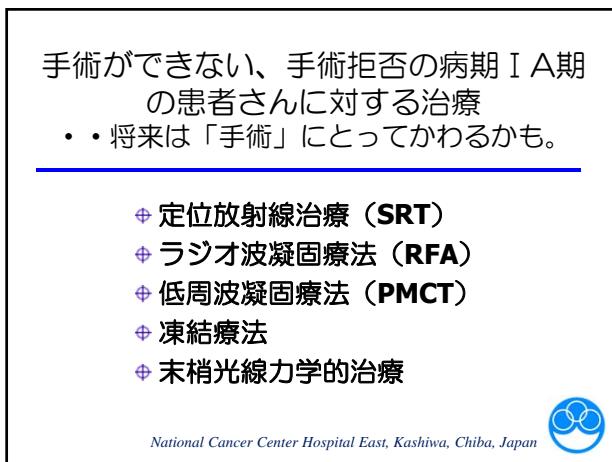
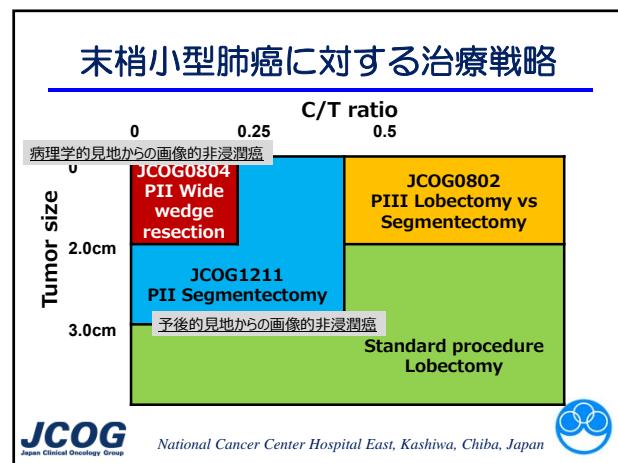
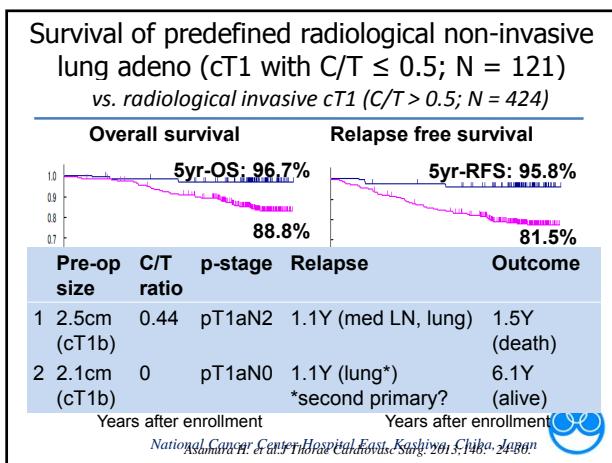
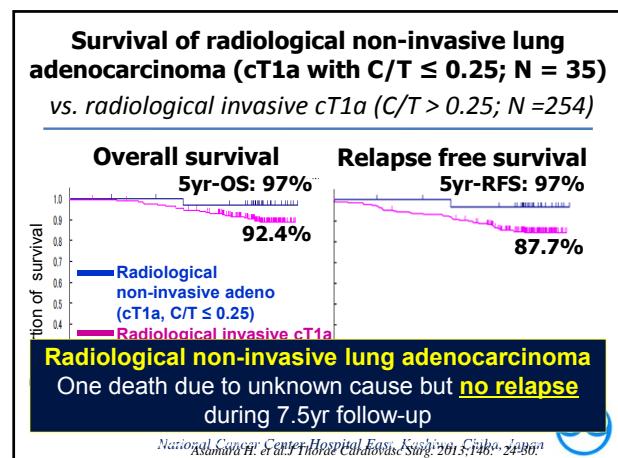
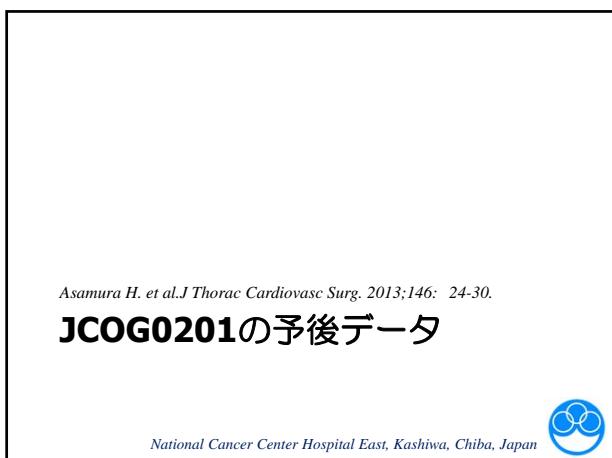
すでに、縮小手術が増えてきている。

実臨床は・・

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



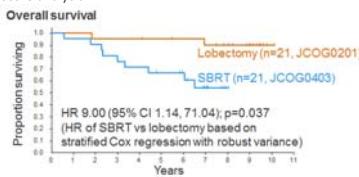




7543: Stereotactic body radiotherapy versus lobectomy for operable clinical stage IA pulmonary adenocarcinoma: Comparison of prospective clinical trials with propensity score analysis (JCOG1313-A) – Eba J et al

• Key results

- Patients in the lobectomy group were younger than in the SBRT group (median age 62 vs 79 years, respectively; $p<0.001$)
- OS was longer with lobectomy among 21 patients from each group matched for the propensity score analysis



• Conclusion

- Lobectomy may provide better outcomes than surgery, but no definite conclusions can be made owing to the small sample size of the SBRT group; further studies are required

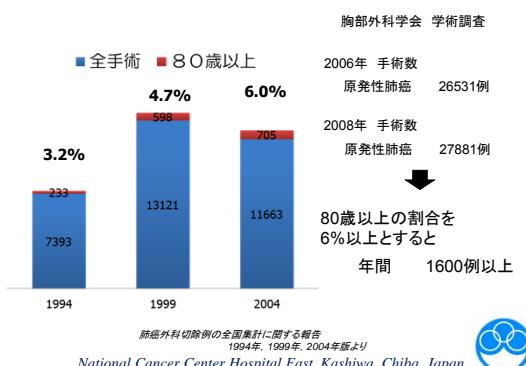
Eba et al. J Clin Oncol 2014; 32 (suppl 5; abstr 7543)

外科手術における問題

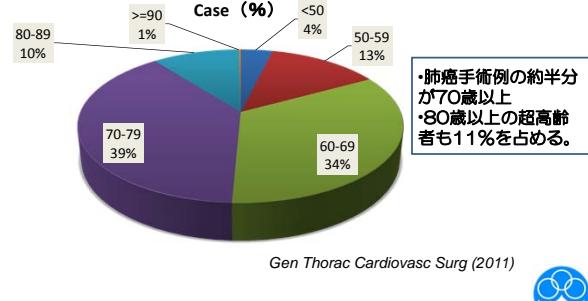
National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



超？高齢者肺癌手術の増加



肺癌手術の年齢別割り合い



日本（東アジア）が直面している問題

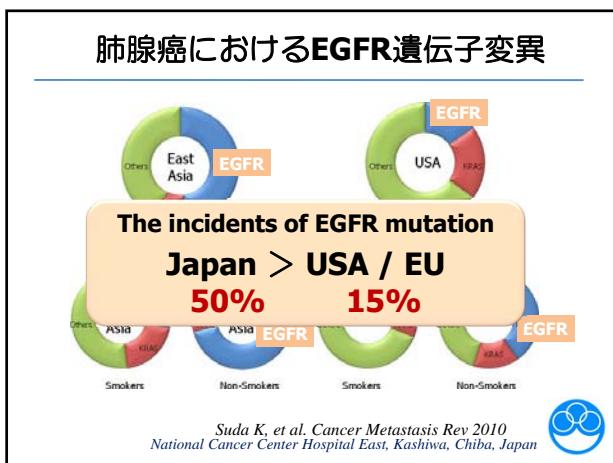
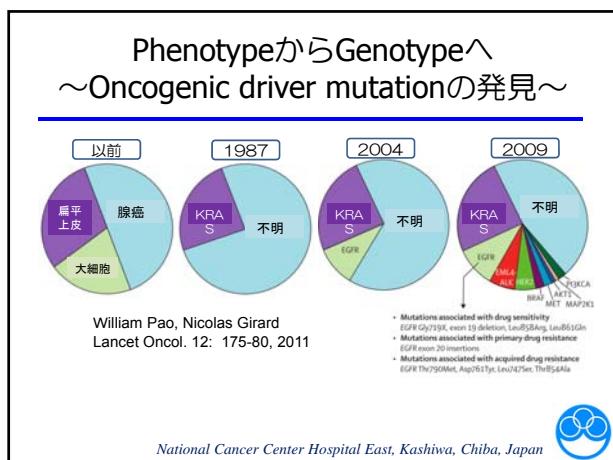
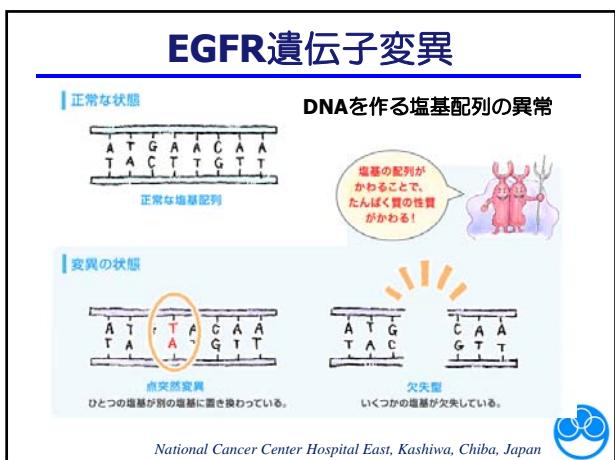
- ⊕ 高齢者に対する妥当な術式は何か。
 - ⊕ 若年者に比し、他病死が多い。・・高齢のため？手術の過大侵襲？？
- ⊕ 手術 vs. 放射線

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan

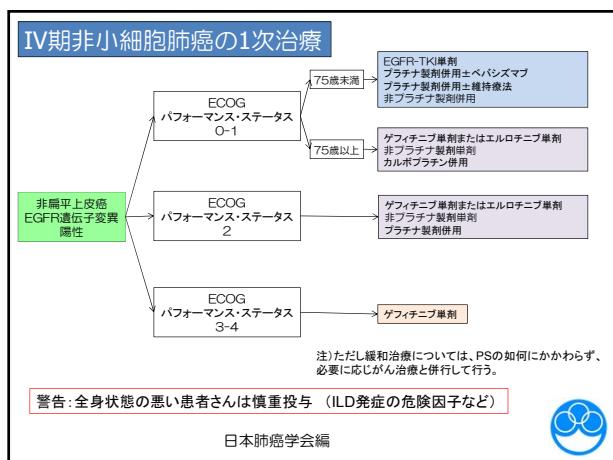
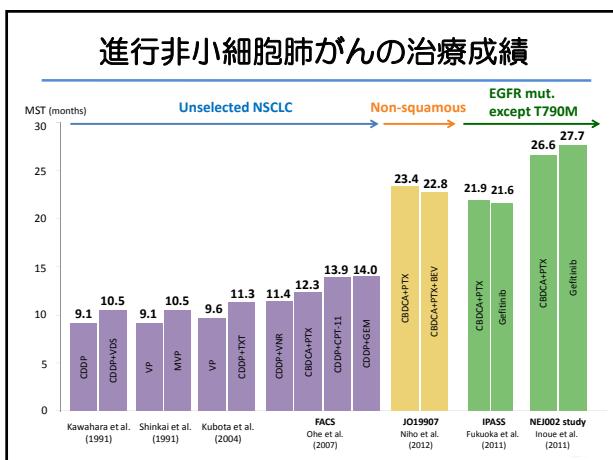
進行NSCLCに対する分子標的治療

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan





- ## 非小細胞肺癌で承認されている分子標的薬
- EGFR-TKI (上皮成長因子受容体リノ酸化阻害剤)
 - ゲフィチニブ (イレッサ)
 - エルロチニブ (タルセバ)
 - アファチニブ (ジオトリフ)
 - ALK阻害剤
 - クリソチニブ (ザーコリ)
 - アレクチニブ (アレセンサ)
 - セリチニブ (Zykadia)
 - 血管新生阻害剤
 - ペバシズマブ (アバスチン)
- National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



主な変更点

推奨グレードの変更

変更箇所	変更前	変更後
非扁平上皮癌、EGFR遺伝子変異陽性、PS 0-1、75歳未満、PS 0-1、75歳以上、PS 2に対する細胞障害性抗がん剤	A	B
非扁平上皮癌、EGFR遺伝子変異陽性、PS 0-1、75歳以上に対するゲフィチニブ単剤またはエルロチニブ単剤	C1	A

日本肺癌学会編



National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan

主な変更点：記述内容の変更等

- ⊕ 非扁平上皮癌 EGFR遺伝子変異陽性のPS 0-1、75歳未満のEGFR-TKIにアファチニブの記載を追加。EGFR-TKIの毒性の記載を追加。
- ⊕ 非扁平上皮癌 EGFR遺伝子変異陽性のPS 0-1、75歳以上のゲフィチニブ単剤をゲフィチニブ単剤またはエルロチニブ単剤に変更
- ⊕ 非扁平上皮癌 EGFR遺伝子変異陽性のPS 2 のEGFR-TKIをゲフィチニブ単剤またはエルロチニブ単剤に変更

日本肺癌学会編



National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan

Cytotoxic drugsのgrade "A"から"B"の変更について

- ⊕ これまでの比較試験のプライマリーエンドポイントは全てPFSであるため、OSについての正しい判断は困難であるというのが正確な“試験の解釈”である。
- ⊕ これまで4つの第III相試験でPFSが全てHRが0.5かそれ以下の数値でEGFR-TKIで勝っていた。
- ⊕ Afatinibの試験でも同様の結果。
- ⊕ OSのデータが不確かであること、PFSが全てダブルスコア以上の数値でEGFR-TKIが有意に勝っている。
- ⊕ 現時点の情報でEGFR-TKIと殺細胞性の抗がん剤の推奨度を同等（いずれもA）と記述するほうが、逆にエビデンスに基づいていないのではないかと判断

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



EGFR遺伝子変異陽性例を対象としたEGFR-TKIとプラチナ併用療法の比較PIII試験結果(有効性)

Country	Study	Treatment arm	mPFS (mo)	ORR (%)	MST (mo)	Crossover (%)
NEJ002 ^{1,2)}	Gefitinib	10.8	73.7	27.7	65 %	
	CBDDCA/PTX	5.4	30.7	26.6	98 %	
WJTOG3405 ^{3,4)}	Gefitinib	9.6	62.1	35.5	60 %	
	CDDP/DOC	6.6	32.2	38.8	91 %	
EURTAC ^{5,6)}	Erlotinib	9.7	58	19.3	31 %	
	Pt/DOC or GEM	5.2	15	19.5	76 %	
OPTIMAL ^{7,8)}	Erlotinib	13.7	83	22.7	52 %	
	CBDDCA/GEM	4.6	36	28.9	64 %	
Lux-Lung3 ⁹⁾	Afatinib	11.1	56		Afatinib	
	CDDP/PEM	6.9	23		27.3 70%	
Lux-Lung6 ^{10,11)}	Afatinib	11.0	66.9		CDDP/PEM or GEM	
	CDDP/GEM	5.6	23		24.3 68%	

1)Mamouni M et al; *The New England Journal of Medicine*;362(25),2380-2389; 2)Shiozaki H et al; *Annals Oncol*; 2012 Mar; 23(3):724-729
2)Houmard A et al; *Annals Oncol*; 2012 Sep; 23(9):2496-2501; 3)Sequist LV et al; *J Clin Oncol*; 2011 Aug; 29(15):4997-5004
4)Mitsudomi T et al; *Lancet Oncol*; 2011 Jul; 12(7):618-626; 5)Sequist LV et al; *J Clin Oncol*; 2011 Aug; 29(15):373-380
6)Zhou C et al; *Lancet Oncol*; 2011 Aug; 12(8):738-742; 7)Yang J et al; *ASCO2014* #9005
8)Zhou C et al; *J Clin Oncol* May 2012 vol. 30 no. 15, suppl 7521 9)Sequist LV et al; *J Clin Oncol*; 2012;30:3327-3344
10)Yao J et al; *ASCO2014* #9005 11)Yang J et al; *ASCO2014* #9005

高齢者に対するEGFR-TKIのupgradeについて

- ⊕ 75歳以上の高齢者EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌がん患者に関しては、第III相比較試験でのエビデンスは存在しないため、単アームでのII相試験やサブ解析での検討を行った。
- ⊕ Gefitinib, Erlotinibについては、これまでの第II相試験やサブセット解析の結果で、高齢者で有害事象が特段高頻度に起こるわけではない
- ⊕ EGFR遺伝子変異を有する肺癌に対するEGFR-TKIの効果は年齢で変わらない
 - ⊕ 高齢者は、非高齢者と同じ治療効果を期待して良い

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



WJTOG3405

- EGFR遺伝子変異を有する200例
- 層別化因子
 - III B/IV期の場合：施設、病期、性別
 - 術後再発の場合：術後化学療法、無再発期間

患者

- 局所進行/転移（III B/IV期）または術後再発NSCLC
- 化学療法歴なし（術後化学療法は可）
- 評価可能病変
- PS 0-1
- 20歳以上

EGFR遺伝子変異
タブレット
エクソノン19
欠失
または
L858R

ゲフィチニブ群
ゲフィチニブ
250 mg/日

CDDP+DOC群
シスプラチン
80 mg/m²
ドセタキセル
60 mg/m²
3週毎
3-6 サイクル

試験を脱落

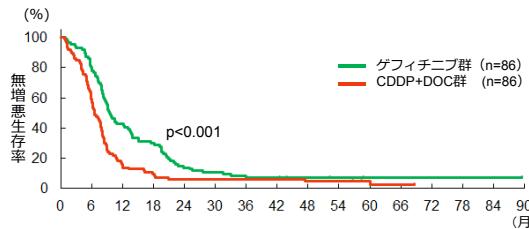
評価項目
主要評価項目
・無増殖生存期間（PFS）
副次評価項目
・全生存期間（OS）
・奏効率（RR）
3次評価項目
・DCR
・安全性
・遺伝子変異のタイプによるPFS、OS、RR
・FISH測定

DCR: 病勢コントロール率
FISH: 蛍光in situハイブリダイゼーション

WJTOG3405 subanalyses：目的

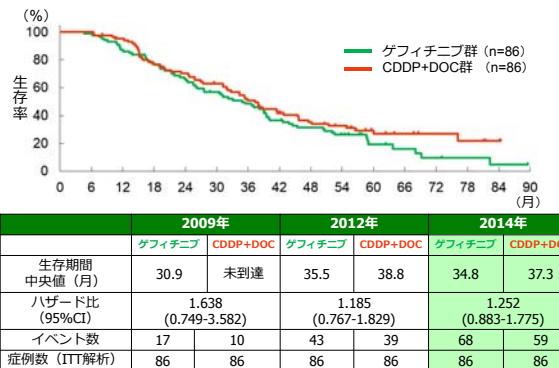
- WJTOG3405試験において、5年間に及ぶ追跡結果から、ゲフィチニブ群とCDDP+DOC群でOSに差が認められるかを再評価する。
(追跡期間中央値：81日→34カ月→59カ月)
- 探索的な解析として、遺伝子変異タイプ別や喫煙歴、プロトコール後の治療など、臨床背景因子によるOSへの影響を調べる。

無増悪生存期間（PFS）：2014年



	2009年		2012年		2014年	
	ゲフィチニブ	CDDP+DOC	ゲフィチニブ	CDDP+DOC	ゲフィチニブ	CDDP+DOC
無増悪生存期間 中央値 (月)	9.2	6.3	9.6	6.6	9.6	6.6
ハザード比 (95%CI)	0.489 (0.336-0.710)		0.520 (0.378-0.715)		0.564 (0.413-0.771)	
イベント数	49	67	77	82	80	83
症例数 (ITT分析)	86	86	86	86	86	86

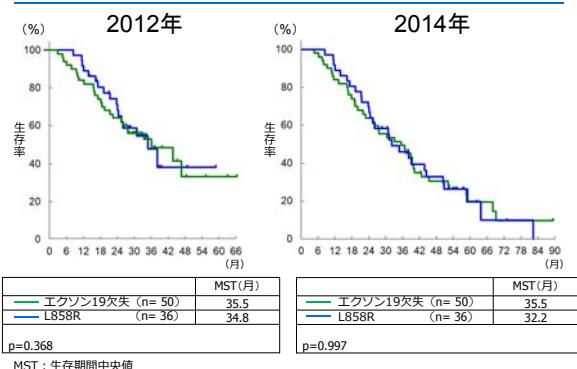
全生存期間（OS）：2014年



全生存期間の多変量解析：2014年

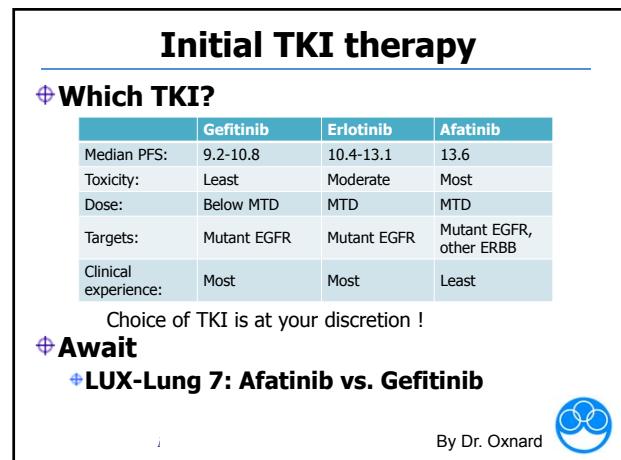
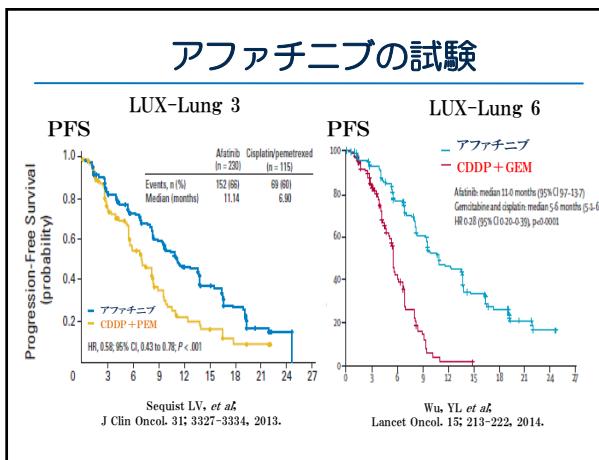
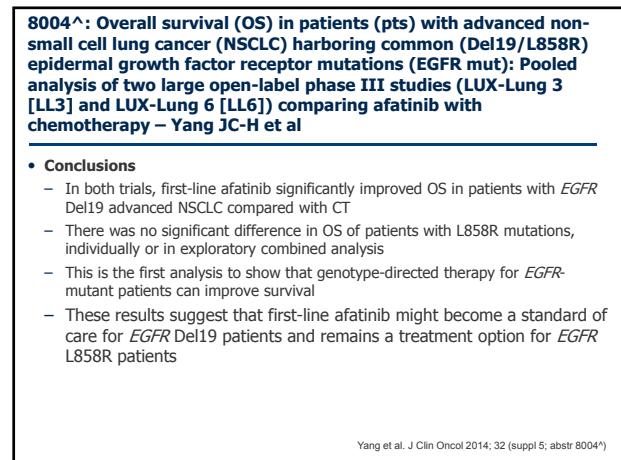
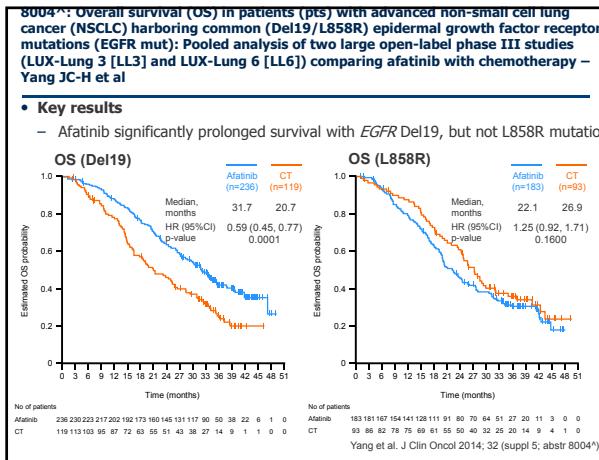
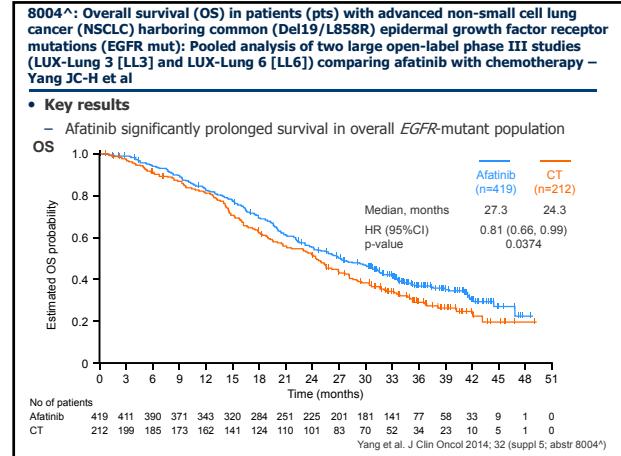
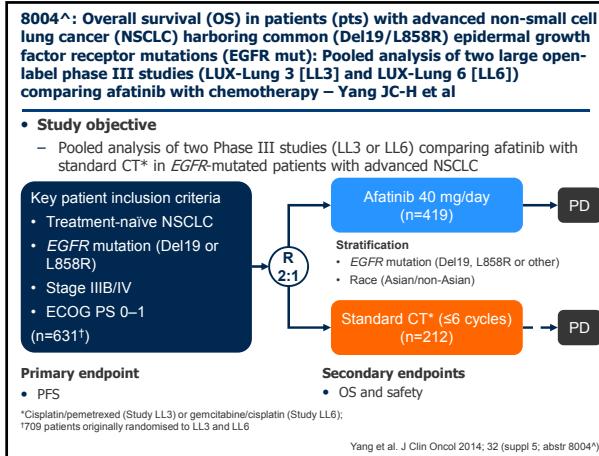
変量	ハザード比 (95%CI)	p値
治療群	ゲフィチニブ群 / CDDP+DOC群	1.292 (0.909-1.837)
性別	男 / 女	0.959 (0.581-1.584)
年齢	65歳未満 / 65歳以上	1.268 (0.888-1.809)
喫煙歴	あり / なし	0.722 (0.438-1.191)
病期	術後再発 / ⅢB-Ⅳ期	0.459 (0.312-0.673) <0.001
遺伝子変異タイプ	エクソン19欠失 / L858R	0.826 (0.579-1.178)

遺伝子変異タイプ別OSの比較 (Gefitinib群)



WJTOG3405-subanalyses：結語

- 追跡期間中央値5年におけるOS解析の結果、EGFR遺伝子変異陽性NSCLCに対し、ゲフィチニブの投与は約3年間の生存期間をもたらすことが示された。
- ゲフィチニブ群とシスプラチン+ドセタキセルの化学療法との比較において、前回報告と同様にOSに有意差は認められなかった。
- 術後再発症例とⅢB/Ⅳ期症例との比較において、術後再発症例で有意な生存期間の延長が認められた。
- ゲフィチニブ群において、EGFR遺伝子変異タイプ別でPFSとOSに差は認められなかった。
- EGFR-TKIは化学療法と比較し、有意差をもってPFSの延長が認められるものの、今回の解析結果からは、一次治療としてEGFR-TKIもしくは化学療法のどちらの治療を先に行うことが適切かは依然として不明である。



8041: Randomized phase III study comparing gefitinib (G) with erlotinib (E) in patients (pts) with previously treated advanced lung adenocarcinoma (LA): WJOG 5108L – Katakami N et al

Study objective

- Phase III study to demonstrate non-inferiority of gefitinib to erlotinib as second-line therapy in patients with advanced lung adenocarcinoma

Key patient inclusion criteria

- Lung adenocarcinoma
- Stage III/IV or recurrence
- ECOG PS 0–2
- ≥1 previous CT regimen
- Evaluable disease
- Age ≥20 years (n=561)

Stratification

- Gender, PS, stage, smoking history, EGFR status, institution, prior regimen

Randomization (R)

- Erlotinib 150 mg/day (n=280) → PD
- Gefitinib 250 mg/day (n=279) → PD

Primary endpoint

- PFS

Secondary endpoints

- OS, RR, DCR, safety and time to treatment failure (TTF)

Katakami et al. J Clin Oncol 2014; 32 (suppl 5; abstr 8041)

8041: Randomized phase III study comparing gefitinib (G) with erlotinib (E) in patients (pts) with previously treated advanced lung adenocarcinoma (LA): WJOG 5108L – Katakami N et al

Sample size

Target sample size was calculated to be 560 based on the assumption that G was not inferior to E in PFS (2 – 4 months, $\alpha = 0.025$ [one sided], $\beta = 0.80$). Noninferiority was to be concluded if the upper CI limit was ≤ 1.30 .

Katakami et al. J Clin Oncol 2014; 32 (suppl 5; abstr 8041)

8041: Randomized phase III study comparing gefitinib (G) with erlotinib (E) in patients (pts) with previously treated advanced lung adenocarcinoma (LA): WJOG 5108L – Katakami N et al

Key results

Group	PFS (months)	95% CI (months)	HR (95% CI)	p
Erlotinib	7.52	6.28, 8.54	1.125 (0.940, 1.347)	0.297
Gefitinib	6.54	5.88, 7.59		

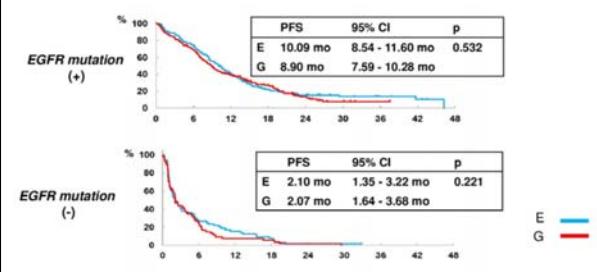
- TTF: 5.3 vs 5.6 months (HR 1.032, 95% CI 0.866, 1.231) for erlotinib vs gefitinib
- OS: 24.5 vs 22.8 months (HR 1.038, 95% CI 0.833, 1.394) for erlotinib vs gefitinib
- Median PFS and OS in patients with activating mutation for erlotinib vs gefitinib were 10.1 vs 8.9 months ($p=0.532$) and 32.0 vs 26.6 months ($p=0.111$), respectively

Conclusion

- Non-inferiority in PFS was not demonstrated between erlotinib and gefitinib, and there were no significant differences in ORR, PFS or OS

Katakami et al. J Clin Oncol 2014; 32 (suppl 5; abstr 8041)

8041: Randomized phase III study comparing gefitinib (G) with erlotinib (E) in patients (pts) with previously treated advanced lung adenocarcinoma (LA): WJOG 5108L – Katakami N et al



EGFR-TKI治療における Clinical Question

?

- Combination with CT → 初回治療におけるEGFR-TKIと化学療法の併用
- Beyond PD → EGFR-TKI耐性後の継続投与
- Re-challenge → EGFR-TKI耐性後の再投与

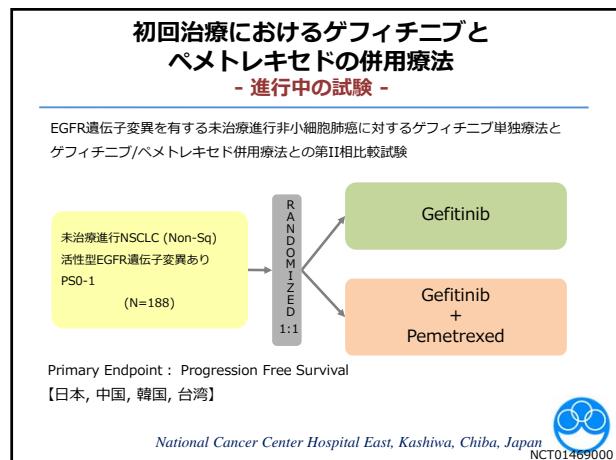
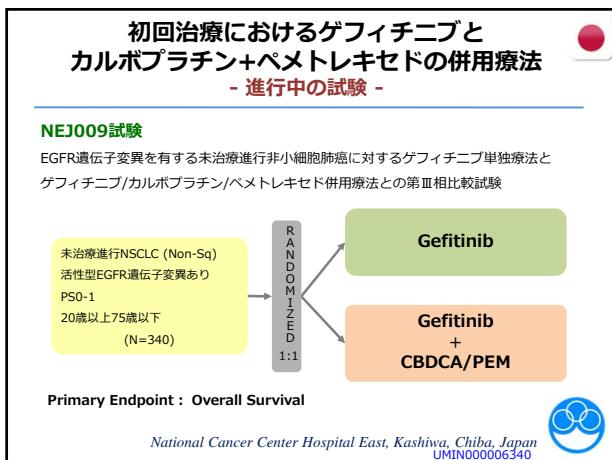
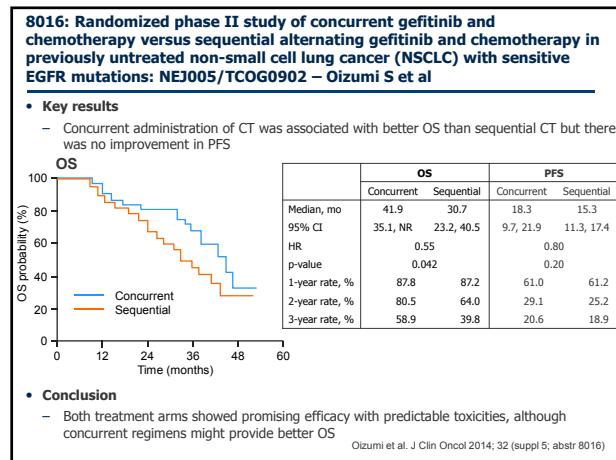
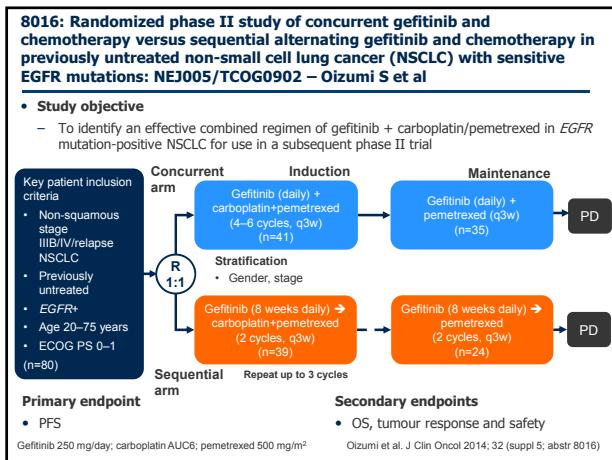
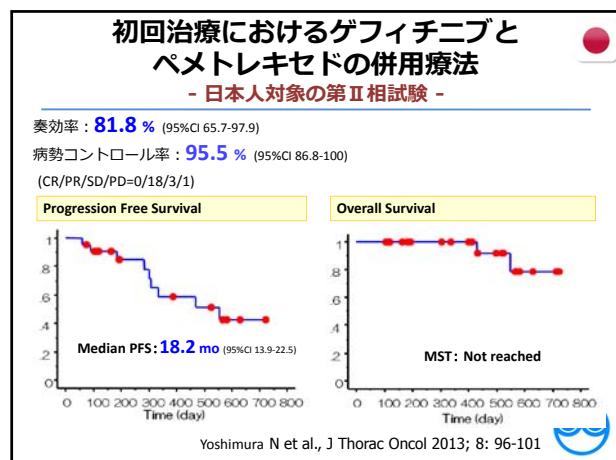
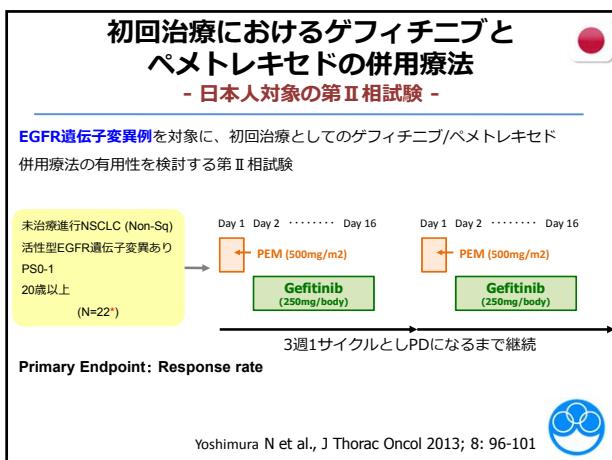
National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan

EGFR-TKI治療における Clinical Question

?

- Combination with CT → 初回治療におけるEGFR-TKIと化学療法の併用
- Beyond PD → • TKIのベスト・スケジュールは？（連日？隔日？？など）
• 肝機能障害のリスク因子は？そのベスト・ケアは？
• 長期生存例に対するケアは？
• EGFR mut.でありながら、TKIが効かない人がいるのは何が原因？
その他、まだまだ臨床的な疑問あり。
- Re-challenge →

National Ca



ASCO2014から

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



8005: Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An open-label randomized trial

– Kato T et al

- Study objective

- To compare first-line erlotinib+bevacizumab with erlotinib alone in patients with EGFR-mutated NSCLC

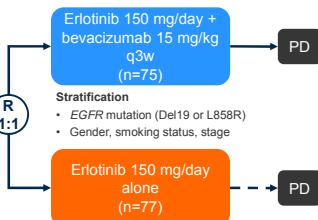
Key patient inclusion criteria

- Non-squamous NSCLC
- Stage IIIB/IV or recurrent
- EGFR mutation-positive
- No previous CT
- ECOG PS 0/1

(n=150)

Primary endpoint

- PFS



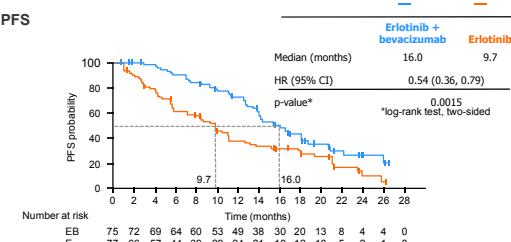
Kato et al. J Clin Oncol 2014; 32 (suppl 5; abstr 8005)

8005: Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An open-label randomized trial

– Kato T et al

- Key results

- Median PFS was improved with combination treatment

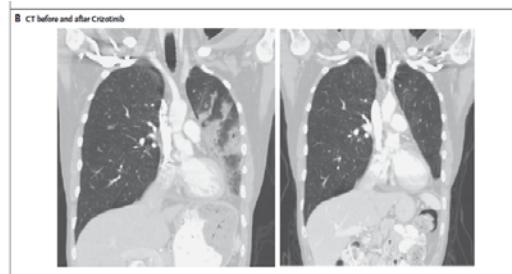


- Conclusion

- Erlotinib+bevacizumab significantly prolonged PFS compared with erlotinib alone in patients with EGFR mutation-positive NSCLC

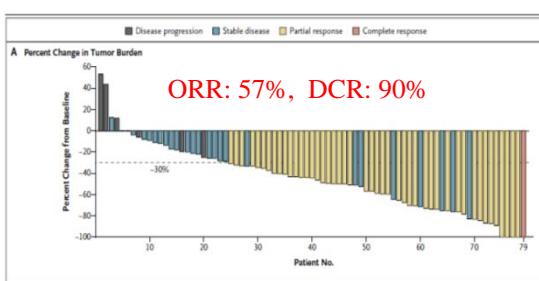
Kato et al. J Clin Oncol 2014; 32 (suppl 5; abstr 8005)

ALK阻害剤（クリゾチニブ）の腫瘍縮小効果



Eunice L. Kwak et al.: N Engl J Med 2010; 363: 1693-703.

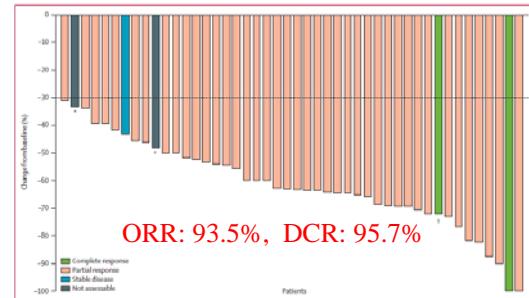
ALK阻害剤（クリゾチニブ）の腫瘍縮小効果



Eunice L. Kwak et al.: N Engl J Med 2010; 363: 1693-703.

ALK阻害剤（アレクチニブ）の腫瘍縮小効果

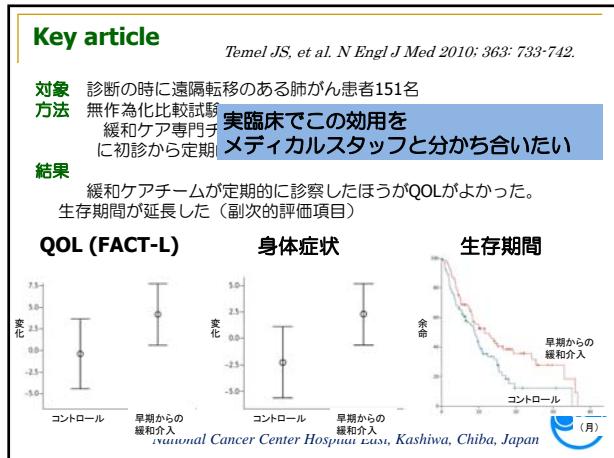
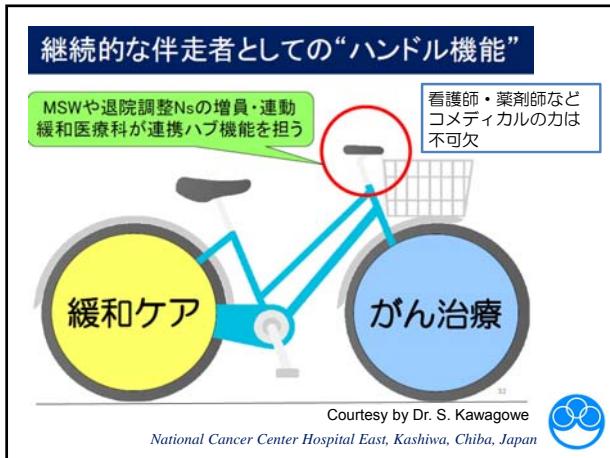
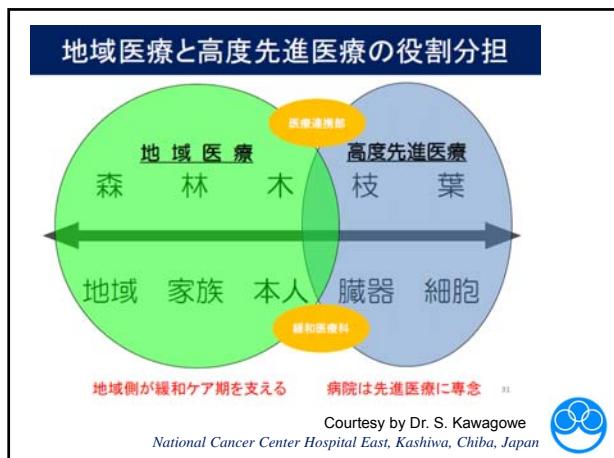
第Ⅱ相試験の抗腫瘍効果



Seto T et al: Lancet Oncol. Published online April 30, 2013 http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70142-6

切れ目のない肺がん診療
チーム医療は院内のみとどまらず・
・・在宅医療

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



まとめ

- 今後の方向性
 - 個別化治療
 - TNM staging+αで治療戦略を考える。
 - 悪性度に合わせた術式選択
 - 予後不良な集団に対する治療開発
 - 分子標的薬、抗体薬等とのbimodality
 - Advanced NSCLC with EGFR mut. の治療
 - 1st lineにEGFR-TKIを使用する
 - 可能な限り、Cisplatin doubletを使う
 - 将来的には、EGFR-TKI (gefitinib)を含むtriplet?
 - どのTKIを使うか・・当面のcritical issue
 - エビデンス（使用経験）の多いものが最も使いやすい

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan

