

## REVIEW ARTICLE

## IV 期非小細胞肺癌に対する治療戦略 維持療法

西尾誠人<sup>1</sup>

## Maintenance Chemotherapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Makoto Nishio<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Thoracic Medical Oncology, Cancer Institute Hospital of JFCR, Japan.

**ABSTRACT** — **Purpose.** Maintenance therapy has become a new paradigm of treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and several clinical trials of maintenance regimens have been reported. In this session, we reviewed recently updated data for these trials and clarified the standard maintenance therapy regimen for advanced NSCLC. **Results.** The updated overall survival (OS) results of the AVAPERL study, which evaluated cisplatin-pemetrexed (PEM)-bevacizumab (Bev) followed by maintenance PEM and Bev did not show any significant survival benefits for this regimen against cisplatin-PEM-Bev (HR 0.88, 95% CI: 0.64-1.22,  $p = 0.32$ ). The PointBreak study, which compared carboplatin-PEM-Bev followed by maintenance Bev and PEM to carboplatin + paclitaxel + Bev did not meet the primary endpoint of OS, although the progression free survival (PFS) was significantly prolonged. In addition, the PRONOUNCE study was unable to demonstrate the superiority of carboplatin-PEM followed by maintenance PEM over carboplatin + paclitaxel + Bev in terms of PFS without Grade 4 adverse events. **Conclusions.** The results of recent clinical trials are not adequate to change the standard regimen of maintenance therapy for advanced NSCLC. Cisplatin-PEM followed by maintenance PEM or carboplatin + paclitaxel + Bev remains the standard regimen.

(JJLC. 2014;54:887-891)

**KEY WORDS** — Maintenance chemotherapy, Continuation maintenance, Non-small cell lung cancer (NSCLC), Pemetrexed

Reprints: Makoto Nishio, Department of Thoracic Medical Oncology, Cancer Institute Hospital of JFCR, 3-8-31 Ariake, Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan (e-mail: mnishio@jfc.or.jp).

**要旨** — **目的.** IV 期非小細胞癌に対してプラチナ併用療法はいまま標準的治療であり、その後の維持療法がこの数年大規模な比較試験で有効性が示され、新たな治療戦略として注目されている。最近報告された臨床試験のうち、pemetrexed (PEM) の continuation maintenance 療法に関する試験の結果をレビューし、現在の標準的な維持療法レジメンを検討する。**方法.** 2012 年から 2013 年に報告された維持療法の比較試験である PARAMOUNT 試験, AVAPERL 試験, PointBreak 試験, PRONOUNCE 試験の結果をレビューした。**結果.** AVAPERL 試験では cisplatin-PEM + bevacizumab (Bev) 療法に PEM 維持療法の追加効果が検討され、update された導入療法開始時からの生存期間中央値 (MST) は、PEM 維持療法併用群において 19.8 カ月と良

好な結果であったが有意差は示されなかった (HR 0.88, 95% CI : 0.64~1.22,  $p = 0.32$ )。PointBreak 試験では carboplatin + PEM + Bev 後の PEM + Bev 維持療法と標準的治療である carboplatin + paclitaxel + Bev 療法が比較され、progression free survival (PFS) では、有意に carboplatin + PEM + Bev 群で良好であったが、primary endpoint である生存には差がなかった。PRONOUNCE 試験では carboplatin + PEM 後の PEM 維持療法と carboplatin + paclitaxel + Bev 療法が比較されたが、primary endpoint である Grade 4 の有害事象のない PFS でも有意差が示されず、全生存期間も差は認めなかった。**結論.** これらの試験結果は非扁平非小細胞癌に対する標準的レジメンはシスプラチンレジメンとしては cisplatin-PEM 後の PEM 維持療法、カルボプラチンレジメンとしては

<sup>1</sup>公益財団法人がん研究会有明病院呼吸器内科。

別刷請求先：西尾誠人，公益財団法人がん研究会有明病院呼吸器内科，〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31 (e-mail: mnishio@

jfc.or.jp)。

※第 54 回日本肺癌学会総会シンポジウム 2 「IV 期非小細胞癌に対する治療戦略」。

carboplatin + paclitaxel + Bev 後の Bev 維持療法であることを変えるものではなかった。

**索引用語**——維持療法, Continuation maintenance, 非小細胞肺癌 (NSCLC), Pemetrexed

## 背景

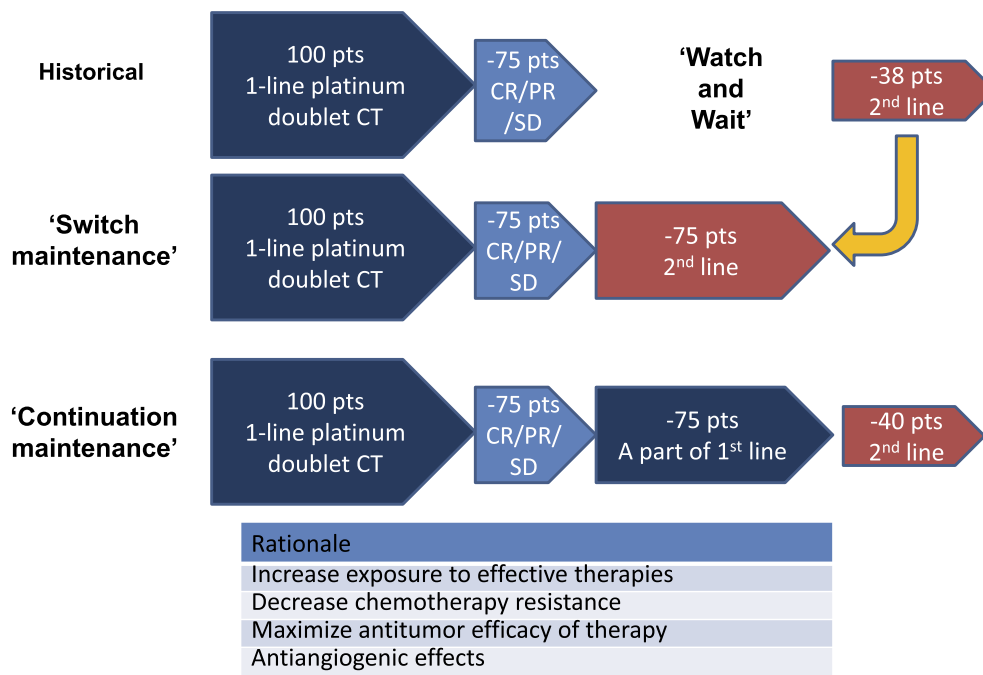
これまでの進行非小細胞癌に対する標準的な初回化学療法で SD, PR, CR となった場合, 4~6 サイクル後は経過観察し再増悪してから 2 次治療を開始する “watch and wait” アプローチが標準的な治療戦略であった。しかし, 最近の第 III 相試験である cisplatin-gemcitabine (GEM) と cisplatin-pemetrexed (PEM) を比較した JMDB 試験では後治療を受けた患者は両群とも 60% 以下であった。<sup>1</sup> これまでの “watch and wait” アプローチの課題として, 急激な病状の進行, PS の悪化により 2 次治療を受けられない患者がいること, 有効な薬剤を最大限曝露できていない可能性などが考えられる。そのため, 2 次治療でも有効な薬剤を初回化学療法直後から投与する switch maintenance (early second line) や, 1 次治療の一部を継続する continuation maintenance といった治療戦略により, 生存期間が延長することが示され注目されている (Figure 1)。

特に VEGF 抗体である bevacizumab (Bev) はその作用機序および単剤での毒性が比較的軽度で長期間の継続

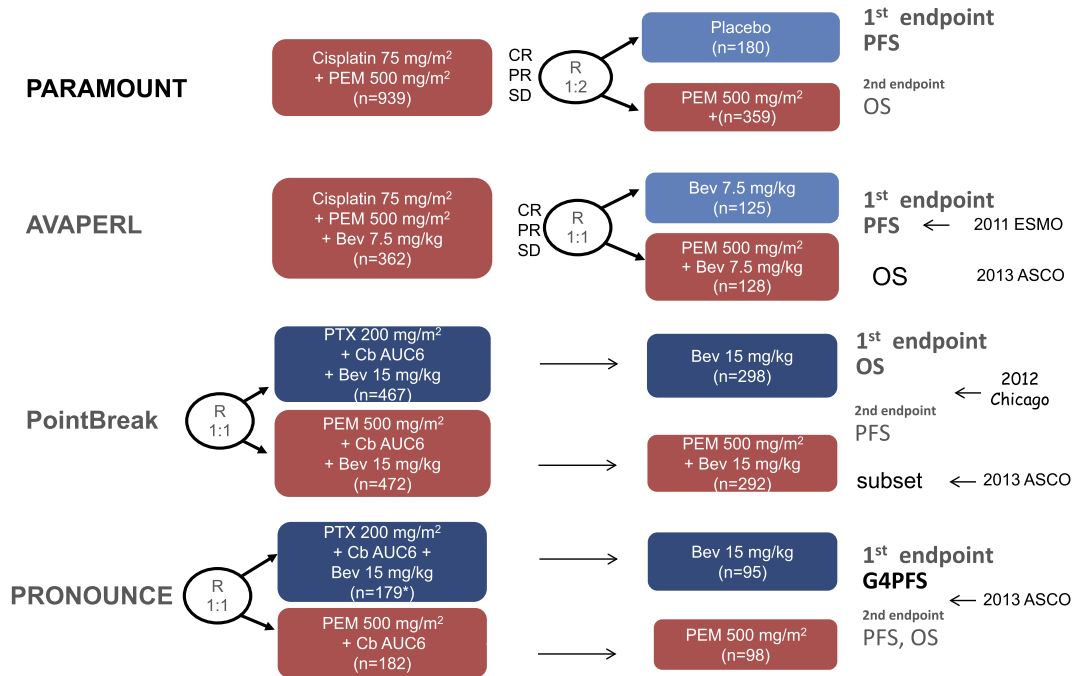
投与が可能なことより当初より, Bev を継続する治療戦略が選択され, ECOG4599 で生存期間の延長を示され,<sup>2</sup> 非扁平上皮-非小細胞肺癌 (Nonsq-NSCLC) に対する標準的なカルボプラチンレジメンは carboplatin-paclitaxel (PTX)-Bev followed Bev と考えられている。また, PARAMOUNT 試験で cisplatin-PEM 療法後に PEM のみを継続する維持療法が生存を延長することが示された。<sup>3</sup> Nonsq-NSCLC に対するもっとも有効なシスプラチンレジメンとしては cisplatin-PEM followed PEM 療法が考えられる。

しかし, カルボプラチンレジメンにおける PEM の維持療法の生存のインパクト, およびシスプラチンレジメンでの PEM の維持療法と Bev の維持療法を組み合わせた場合の生存へのインパクトは, 十分には評価されていない。

この 1 年間で維持療法, 特に continuation maintenance に関するいくつかの試験結果が報告された。これらの update された continuation maintenance 療法についての知見をレビューして, 現時点での標準的治療について検討した。



**Figure 1.** The rationale of maintenance chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer.



**Figure 2.** Study design of the recently reported randomized trials of continued maintenance therapy with pemetrexed.

**Table 1.** Results of Recently Reported Randomized Trials of Continued Maintenance Therapy with Pemetrexed

Trial	Induction	Maintenance	PFS (m)	HR	OS (m)	HR
ECOG 4599	CBDCA + PTX + Bev	Bev	4.5 6.2	0.66 (0.57-0.77)	10.3 12.3	HR = 0.79 (0.67-0.92)
PARAMOUNT	CDDP + PEM	placebo vs PEM	2.8 4.1	0.60 (0.50-0.73)	11.0 13.9	0.78 (0.64-0.96)
AVAPERL	CDDP + PEM + Bev	Bev vs PEM + Bev	3.7 7.4	0.57 (0.44-0.75)	13.2 17.1	0.88 (0.64-1.22)
PointBreak	CBDCA + PEM + Bev vs CBDCA + PTX + Bev	PEM + Bev vs Bev	6.0 5.6	0.83 (0.71-0.96)	12.6 13.4	1.0 (0.86-1.16)
PRONOUNCE	CBDCA + PEM vs CBDCA + PTX + Bev	PEM vs Bev	4.4 5.5	1.06 0.84-1.35	10.5 11.7	1.07 (0.83-1.36)

Sandler et al N Engl J Med, 2006, Paz-Ares et al JCO2013, Rittmeyer et al ASCO2013, Abst #8014, Patel et al J Thorac Oncol, 2012, 7 (15, Suppl 4):S336, Zinner et al ASCO2013, Abst #8003.

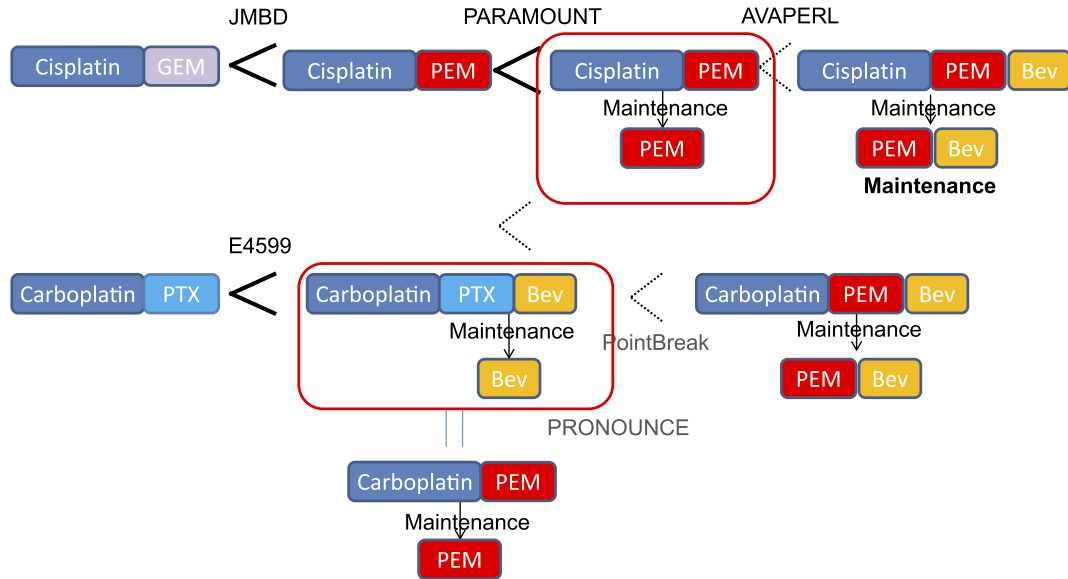
## 方法

2012年シカゴ肺癌学会および2013年ASCOのAnnual Meetingで報告された維持療法に関する試験 (PARAMOUNT 試験, AVAPERL 試験, PointBreak 試験, PRONOUNCE 試験)の結果をこれまでの試験結果と比較検討して、現在の非小細胞肺癌のそれぞれの治療の位置づけを明らかにする。

## 結果

Figure 2に近年報告されたPEMの continuation maintenance 療法に関する試験の、試験デザインを示す。

Nonsq-NSCLC に対する標準的初回化学療法は、シスプラチンレジメンとしては cisplatin-PEM followed PEM 療法, カルボプラチンレジメンとしては carboplatin-PTX-Bev followed Bev 療法と考えられるが、この1年間



**Figure 3.** Current status of maintenance chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer.

ではカルボプラチンレジメンにおける PEM の維持療法と Bev 維持療法, cisplatin の PEM 維持療法と Bev 維持療法についての試験結果が報告された。

AVAPERL 試験 (cisplatin-PEM + Bev 療法に PEM 維持療法の追加効果を検討した第 II 相試験) はすでに報告されていたが,<sup>4</sup> primary endpoint である PFS は有意に延長していたが, 全生存期間の結果は immature なデータであり, 生存期間の結果が update されることが期待されていた。2013 年の ASCO でその update された結果が報告され, 結果は cisplatin-PEM + Bev 導入療法開始時からの生存期間中央値 (MST) は, PEM 維持療法併用群において 19.8 カ月と良好な結果であったが有意差は示されなかった (HR 0.88, 95%CI : 0.64~1.22,  $p = 0.32$ )。<sup>5</sup>

PointBreak 試験では carboplatin + PEM + Bev 後の PEM + Bev 維持療法と carboplatin + PTX + Bev followed Bev 療法が比較され, PFS では有意に carboplatin + PEM + Bev 群で良好であったが primary endpoint である生存には差がなかった (MST 12.6 m vs 13.4 m, HR 1.0, 95%CI : 0.86~1.16,  $p = 0.949$ )。<sup>6</sup>

また, PRONOUNCE 試験では carboplatin + PEM followed PEM 療法と carboplatin + PTX + Bev followed Bev 療法が比較された。結果は primary endpoint である Grade 4 の有害事象のない PFS でも有意差が示されず, 全生存期間も差は認めなかった。<sup>7</sup>

Table 1 にこれらの結果をまとめたものを示す。

## 結 論

非扁平非小細胞癌に対する標準的レジメンは, シスプ

ラチンレジメンとしては cisplatin-PEM 後の PEM 維持療法, カルボプラチンレジメンとしては carboplatin + PTX + Bev 後の Bev 維持療法であることを変えるものではなかった (Figure 3)。

本論文内容に関連する著者の利益相反: 西尾誠人 [講演料など] 日本イーライリリー株式会社, 中外製薬株式会社 [委託研究 (治験等)] 日本イーライリリー株式会社, 中外製薬株式会社

## REFERENCES

- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-3551.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-2550.
- Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:2895-2902.
- Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, 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 (MO22089). *J Clin Oncol*. 2013;31:3004-3011.
5. Rittmeyer A, Scherpereel A, Gorbunova VA, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, et al. Effect of maintenance bevacizumab (Bev) plus pemetrexed (Pem) after first-line cisplatin/Pem/Bev in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) on overall survival (OS) of patients (pts) on the AVAPERL (MO22089) phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl):abstr 8014.
  6. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, 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.
  7. Zinner R, Ross HJ, Weaver R, Govindan R, Holden VR, Chowhan NM, et al. Randomized, open-label, phase III study of pemetrexed plus carboplatin (PemC) followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab (PCB) followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl):abstr LBA8003.