

INVITED REVIEW ARTICLE

## 非小細胞肺癌に対する周術期治療としての 免疫チェックポイント阻害薬の有用性

鈴木弘行<sup>1</sup>・猪俣 頌<sup>1</sup>・山口 光<sup>1</sup>・峯 勇人<sup>1</sup>・高木玄教<sup>1</sup>・  
尾崎有紀<sup>1</sup>・渡部晶之<sup>1</sup>・井上卓哉<sup>1</sup>・福原光朗<sup>1</sup>・山浦 匠<sup>1</sup>・  
武藤哲史<sup>1</sup>・岡部直行<sup>1</sup>・松村勇輝<sup>1</sup>・長谷川剛生<sup>1</sup>・大杉 純<sup>1</sup>・  
星野実加<sup>1</sup>・樋口光徳<sup>1</sup>・塩 豊<sup>1</sup>

### Efficacy of Immune-checkpoint Inhibitors as the Peri-operative Treatment for Resectable Non-small-cell Lung Cancer

Hiroyuki Suzuki<sup>1</sup>; Sho Inomata<sup>1</sup>; Hikaru Yamaguchi<sup>1</sup>; Hayato Mine<sup>1</sup>; Hironori Takagi<sup>1</sup>;  
Yuki Ozaki<sup>1</sup>; Masayuki Watanabe<sup>1</sup>; Takuya Inoue<sup>1</sup>; Mitsuro Fukuhara<sup>1</sup>; Takumi Yamaura<sup>1</sup>;  
Satoshi Muto<sup>1</sup>; Naoyuki Okabe<sup>1</sup>; Yuki Matsumura<sup>1</sup>; Takeo Hasegawa<sup>1</sup>; Jun Osugi<sup>1</sup>;  
Mika Hoshino<sup>1</sup>; Mitsunori Higuchi<sup>1</sup>; Yutaka Shio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Chest Surgery, Fukushima Medical University, Japan.

**ABSTRACT** — The development of immune-checkpoint inhibitors (ICIs) has revolutionized the treatment of advanced and/or recurrent non-small-cell lung cancer (NSCLC), mainly in the driver gene-negative subset. In stage IV NSCLC, ICIs have been widely applied not only as monotherapy but also in combination with cytotoxic chemotherapeutic agents. Furthermore, in recent years, ICIs combination therapy has also become available. In cases of unresectable stage III locally advanced NSCLC, ICIs have been shown to be effective as maintenance therapy after chemo-radiotherapy and are now available in clinical practice. This trend has led to the expectation of the efficacy of ICIs for earlier-stage resectable NSCLC. A number of phase III trials are now underway for perioperative treatment, mainly for stage II-III NSCLC, and some drugs have already been submitted for approval. However, there are some issues that need to be addressed concerning their use, such as perioperative complications and the emergence of immune-related adverse events.

(JLCC. 2021;61:919-923)

**KEY WORDS** — Non-small-cell lung cancer, Immune-checkpoint inhibitor, Surgical treatment, Neo-adjuvant treatment, Adjuvant treatment

Corresponding author: Hiroyuki Suzuki.

**要旨** — 免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) の登場によって進行再発非小細胞肺癌 (NSCLC) の治療法は大きく変化した。IV期 NSCLC においてはドライバー遺伝子を有さない NSCLC が主な適応とされているが、1次治療から2次治療以降にわたるまで ICIs 単独療法と殺細胞性薬物療法との併用療法も含めて、幅広く使われるようになった。近年では ICIs の2剤併用療法も使用可能となっている。一方で切除不能 III 期局所進行肺癌では放射線化学療法後の維持療法としての有効性も示され、実

臨床で使用可能となった。このような進行肺癌における治療成績を踏まえ、早期である切除可能 NSCLC に対しても ICIs の有効性が期待されることとなった。周術期治療として主に II~III 期の NSCLC を対象に、多くの第 III 相試験が進行中であり、一部は承認申請に至っている薬剤もある。ただ、その使用においては周術期の合併症や免疫学的有害事象の問題など、注意すべき課題もある。**索引用語** — 非小細胞肺癌, 免疫チェックポイント阻害薬, 外科療法, 術前補助療法, 術後補助療法

<sup>1</sup>福島県立医科大学呼吸器外科学講座。

論文責任者: 鈴木弘行。

## 1. はじめに

2015年に進行再発非小細胞肺癌(NSCLC)治療において初めて免疫チェックポイント阻害薬(ICIs)が臨床応用され、現在では標準治療の中核を成す治療となった。現在実臨床で使用可能なICIsは抗PD-1抗体のNivolumab, Pembrolizumab, 抗PD-L1抗体のAtezolizumab, Durvalumab, および抗CTLA-4抗体のIpilimumabである。

これらのICIsは、まず進行再発肺癌における2次治療としての有効性が示され、次いで1次治療、あるいは化学療法との併用療法の有効性が確認された。近年では作用機序の異なるICIsの2剤併用療法(PD-1抗体+CTLA-4抗体の併用)についても使用可能となった。加えて、切除不能のIII期局所進行肺癌における放射線化学療法後の維持療法としてPD-L1抗体の有効性が確認され、臨床応用がなされている。これらの結果は肺癌治療において、まさにパラダイム・シフトといえる大きな変化をもたらした。これらの切除不能NSCLCに対する有効性の結果を踏まえ、より早期である切除可能NSCLCにおける手術との併用療法の有効性が期待されるようになった。早期探索的試験で有効性が報告されたことを踏まえ、現在ではICIsを周術期治療に導入するための多くの第III相臨床研究が進行中である。周術期におけるICIs療法は期待される一方で、有害事象による手術の遅延や中止の問題、また創傷治癒に与える悪影響、その他術後の合併症の増加など、進行NSCLCの治療とは異なる観点での評価も必要である。

## 2. 早期臨床試験

前述したとおり、ICIsと手術の併用療法としてこれまでいくつかの早期探索的試験が行われている。Fordeらは、I~IIIA期NSCLC 21例に対して術前にPD-1抗体であるNivolumab単剤を2コース投与した後に切除を行った結果を報告している。21例中20例において根治的切除が可能であり、切除症例20例中9例(45%)の症例でmajor pathological response(MPR:病理学的な残存病変の割合が10%未満となる効果)が得られたとしている。研究では、画像的な効果と病理学的な効果の乖離という特異な現象が報告されている。特に画像上腫瘍の増大が確認された症例であっても、病理学的にはMPRが確認された症例があったことは興味深い。これは進行NSCLCに対するICIs療法でしばしば経験されるpseudo-progressionをみている可能性があり、今後さらなる検討が望まれる。その他にも病理学的な抗腫瘍効果は腫瘍のPD-L1発現や組織型には関連しなかったが、腫瘍の遺伝子異常数を示すtumor mutation burden

(TMB)と関連を認めるという興味深い結果も示されている。また、腫瘍の局所や末梢血中に腫瘍特異的なT細胞が確認されたことは重要な知見である。本治療において最も危惧されるのは安全性であるが、治療に関連すると考えられる有害事象の発生は23%にとどまり、Grade 3以上の有害事象は1例のみであったとされ、その安全性についても言及されている。研究については術式や周術期合併症に関する続報も報告されている。<sup>2</sup>手術術式は肺葉切除から全摘まで様々であるが、20例中13例については胸腔鏡手術あるいはロボット支援手術が行われた。また、術後合併症は50%に認められた。肺塞栓や心筋梗塞といった重篤なものも認められたが、手術関連死亡はなかったとしている。この他にも、同様の試験がいくつか行われている。代表的なものとしてPD-L1抗体であるAtezolizumabを術前に2回投与した後に手術を行うLCMC3試験がある。<sup>3</sup>本試験では77症例中15例(19%)でMPRが確認されたとしている。同様にPembrolizumabによる術前治療の検討や、<sup>4</sup>さらにはPD-1抗体に加え、CTLA-4抗体であるIpilimumabを併用した術前療法<sup>5</sup>などが実施されいずれも有効性が示唆される結果である。このような複数の探索的試験の結果を踏まえ、数多くの第III相試験が進行中である。これらの現状について次項で述べる。

## 3. 現在進行中の第III相臨床試験

現在複数の周術期ICIs治療に関する検証的な臨床研究が進行している。<sup>6,7</sup>現在行われている第III相試験をTable 1, Table 2にまとめた。Table 1は術前治療に関する試験である。これらの研究の中で先んじて行われてきたのが、CheckMate816試験である。Table 1に記載のとおり当初はNivolumabとIpilimumabの併用に関する試験群が設定されていたが、試験途中で変更となり、実質的には化学療法群と化学療法+ICIs併用群の2群の比較試験として進められた。その結果の一部は既に第一報として2021年の米国癌学会(AACR)にて報告された。<sup>8</sup>本試験の主要評価項目はpathological complete response(pCR)と無再発生存期間(event-free survival:EFS)の2つが設定されている。報告ではpCRを含めた病理学的効果の結果と治療関連有害事象に関しての結果が報告された。まずpCRの割合はNivolumab+化学療法群で24.0%に対して、化学療法群は2.2%であり有意にNivolumab併用群が良好であった( $p<0.0001$ )。また、MPRについても36.9% vs. 8.9%と有意にNivolumab併用群が良好であった。一方で有害事象については治療関連有害事象が33.5% vs. 36.9%、有害事象によって手術ができなかった症例は各群とも2例ずつであった。また手術関連有害事象は11.4% vs. 14.8%といずれも同等の結

**Table 1.** Ongoing Phase III Neo-adjuvant Trial

Trial name/ Registry ID	N	Target stage	Treatment	Treatment after surgery	Endpoint
KEYNOTE-671/ NCT03425643	786	IIB-III A	Cx ± Pembrolizumab	Pembrolizumab/Placebo	EFS, OS
CheckMate816/ NCT02998528	642	IB-III A	Cx ± Nivolumab/ Nivolumab + Ipilimumab	Chemotherapy ± Radiotherapy	pCR, EFS
Impower030/ NCT03456063	302	II-III B	Cx ± Atezolizumab	Atezolizumab/Placebo	EFS/MPR
AEGEAN/ NCT03800134	300	II-III B	Cx ± Durvalumab	Durvalumab	MPR
CheckMate77T/ NCT04025879	452	II-III B	Cx ± Nivolumab	Nivolumab/Placebo	EFS

N: number of patients, Cx: platinum doublet chemotherapy, EFS: event-free survival, OS: overall survival, pCR: pathological complete response, MPR: major pathological response.

**Table 2.** Ongoing Phase III Adjuvant Trial

Trial name/ Registry ID	N	Target stage	Treatment	Endpoint
ALCHEMIST, ANVIL/ NCT02595944	900	IB-III A	Nivolumab	EFS, OS
Impower010/ NCT02486718	1280	IB-III A	Cx × 4 → Atezolizumab/Placebo	EFS
BR.31/ NCT02273375	1360	IB-III A	Durvalumab	EFS
KEYNOTE-091/ NCT02504372	1080	IB-III A	Pembrolizumab	EFS
ALCHEMIST Chemo-IO/ NCT04267848	1263	IB-III A	Cx × 4/Cx × 4 + Pembrolizumab/Cx × 4 → Pembrolizumab	DFS, OS

N: number of patients, Cx: platinum doublet chemotherapy, EFS: event-free survival, OS: overall survival, DFS: disease-free survival.

果であったと報告されており、優れた抗腫瘍効果と一定の安全性が確認されたと考えて良い。今後 EFS の延長などの、遠隔期の結果が待たれる。

その他の試験のデザインはいずれも化学療法と化学療法 + ICIs 併用群との比較試験である。Endpoint は様々であるが、主に EFS もしくは MPR が設定されている。術前治療の試験であるため、本質的には全生存期間 (overall survival : OS) もしくは EFS が設定されるべきであるが、後述するように MPR が OS の surrogate marker となる可能性があるとの認識に基づき MPR の設定がなされている試験がある。なお、これらの術前治療の 5 試験のうち先述した CheckMate816 試験を除いた 4 試験は維持療法として術後にも ICIs を投与することとされており、術前、術後補助療法を一連の治療として行うことで検討が進められている。

Table 2 は術後補助療法としての ICIs 療法についてまとめたものである。術後補助療法においても同様に、現在実臨床においては使われている ICIs の 4 剤を用いた試験が行われている。術後補助療法の試験においては

EFS を endpoint とせざるを得ないため、試験期間が長期化し、1000 例規模といった多くの症例数が必要となることは避けられない。このうち Impower010 試験については 2021 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) にて結果が報告された。<sup>9</sup> 本試験は IB~IIIA 期の NSCLC で、手術後に最大 4 サイクルの Cisplatin を含む補助化学療法を受けた患者を対象に、支持療法 (BSC) と比較して PD-L1 抗体の Atezolizumab の有効性と安全性を評価したものである。最終的に 1005 例の症例が登録され、Atezolizumab 群、BSC のみの群に 1 : 1 の割合で症例登録が行われた。主要評価項目の中の 1 つの対象である II~IIIA 期、PD-L1 >1% の症例において Atezolizumab の 1 年間の投与は再発リスクを 34% 低下させることが確認された (hazard 比 : 0.66, p=0.004)。また、同時に PD-L1 陰性を含めたすべての II~IIIA 期の症例において再発リスクを 21% 低下させることが示されたが、陰性例に限定した場合の効果については今後の確認が必要かもしれない。なお、本試験では IB 期症例についても登録が行われているが、特に IB 期症例における有効性については



十分な議論が必要であり、今後の解析結果が待たれるところである。

術後補助療法における重要な視点としては、バイオマーカーによる治療対象の選別が挙げられる。術後補助療法においては、十分な手術検体を用いたバイオマーカーの解析が可能となるため、今後の新たな展開が期待される。PD-L1の発現のみならず、今後ICIsがより有効である症例群を抽出することは臨床的にも医療経済的にも重要と考えられる。当該領域の研究はまだ途上にあるが、バイオマーカー候補の1例として腫瘍のTMBが考えられる。TMBについてこれまでICIsのバイオマーカーとしての有用性に関していくつかの解析が行われているが、再現性をもってTMBがICIsの効果予測因子であるとの報告はない。我々の解析によれば、TMBが高値である症例では術後再発を来しやすく、また術後の補助化学療法の効果乏しいことを報告している。<sup>10</sup> ICIsの治療効果そのものを示した結果ではなく、またあくまでも後ろ向きの解析ではあるが、少なくともTMBが高値の症例では従来の術後化学療法のみでは再発抑制には十分でないことが示唆される結果であり、これらの患者群に対してICIsを併用する理論的根拠になるかもしれない。一方で効果を予測するのみでなく、そもそもICIsの効果が限定されるような、耐性メカニズムを有する症例を選別する試みもある。その1例として、我々が検討しているβ-catenin高発現腫瘍が挙げられる。β-catenin発現腫瘍は各種免疫細胞の局所への浸潤が低下しており、ICIsの効果が低いことが知られており臨床的にも重要である。<sup>11</sup> その他にも切除検体を用いたバイオマーカーの解析に関する検討は数多く進められており、今後これらの結果が期待される。<sup>12,13</sup>

#### 4. ICIs 治療に特徴的な病理学的評価

先述したように周術期治療、特に術前治療としてICIs療法を行った場合の利点として、病理学的な解析が詳細に行える点が挙げられる。既にいくつかの評価に関する検討が行われている。1つは、既に述べているMPRがある。腫瘍の残存が10%未満である場合をMPRとしているが、MPRが得られた症例と残存病変の割合が71~100%の症例を比較すると4~5倍リスクが高くなると報告されており、OSのsurrogate markerとして重要であることが示されている。<sup>14</sup> 先述したとおり、いくつかの第III相試験ではMPRをendpointとしているものもみられる。

また、病理学的な評価として単に残存病変の有無のみならず、副次的な所見も重要であることも示されている。3次リンパ節構造(tertiary lymphoid structure: TLS)の構築やcholesterol cleftsといった所見がICIs治療後の

効果に特徴的であり、その効果を判定する際に重要な所見であることが指摘されている。<sup>15</sup> またこれらの所見をimmune-related pathological response criteria (iPRC)として総合的に評価する方法も提唱されており、今後のさらなる解析が注目される。<sup>16</sup>

#### 5. おわりに

進行再発NSCLCに対するICIs療法の有効性を踏まえ、周術期のICIs併用療法の有効性を検証する国際共同第III相試験が進行中である。術前、術後補助療法のいずれにおいても既に有効性が報告されつつあり、臨床応用が期待されている。一方で、周術期に使用する場合に最も注意すべき課題である手術に与える影響を十分考慮する必要がある。特に手術の遅延や術後合併症など、手術の安全性に対する影響についてはしっかりとした評価が必要である。また、周術期へのICIs療法の導入によって手術成績の向上はもちろん、前後に手術検体を解析できる利点を活かした新たなバイオマーカーの解析や耐性メカニズムの解明にも期待したい。

本論文内容に関連する著者の利益相反：鈴木弘行 [日当・講演料] 中外製薬(株)、小野薬品工業(株)、アストラゼネカ(株)、日本イーライリリー(株)、MSD(株) [研究費・助成金などの総額] 日本ベーリンガーインゲルハイム(株)、MSD(株)、プリストル・マイヤーズスクイブ(株)、小野薬品工業(株)、大鵬薬品工業(株) [奨学(奨励)寄附金などの総額] 小野薬品工業(株)、日本イーライリリー(株)

#### REFERENCES

1. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1976-1986.
2. Bott MJ, Yang SC, Park BJ, Adusumilli PS, Rusch VW, Isbell JM, et al. Initial results of pulmonary resection after neoadjuvant nivolumab in patients with resectable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158:269-276.
3. Kwiatkowski DJ, Rusch VW, Chaft JE, Johnson BE, Nicholas A, Wistuba II, 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*. 2019;37(Suppl):8503.
4. Eichhorn F, Klotz LV, Bischoff H, Thomas M, Lasitschka F, Winter H, et al. Neoadjuvant anti-programmed Death-1 immunotherapy by Pembrolizumab in resectable nodal positive stage II/IIIa non-small-cell lung cancer (NSCLC): the NEOMUN trial. *BMC Cancer*. 2019;19:413.
5. Cascone T, William WN, Weissferdt A, Lin HY, Leung CH, Carter BW, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small

- cell lung cancer (NSCLC): Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl): 8504.
6. Kang J, Zhang C, Zhong WZ. Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: State of the art. *Cancer Commun*. 2021;41:287-302.
  7. Ni J, Huang M, Zhang L, Wu N, Bai CX, Chen LA, et al. Clinical recommendations for perioperative immunotherapy-induced adverse events in patients with non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2021;12:1469-1488.
  8. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as neoadjuvant treatment (tx) for resectable (IB-IIIa) non-small cell lung cancer (NSCLC) in the phase 3 CheckMate 816 trial. *Cancer Res*. 2021;81(Suppl):Abstract CT003.
  9. Wakelee HA, Altorki NK, Zhou C, Csösz T, Vynnychenko IO, Goloborodko O, et al. IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl):Abst. 8500.
  10. Owada-Ozaki Y, Muto S, Takagi H, Inoue T, Watanabe Y, Fukuhara M, et al. Prognostic Impact of Tumor Mutation Burden in Patients With Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer: Brief Report. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1217-1221.
  11. Muto S, Ozaki Y, Yamaguchi H, Mine H, Takagi H, Watanabe M, et al. Tumor  $\beta$ -catenin expression is associated with immune evasion in non-small cell lung cancer with high tumor mutation burden. *Oncol Lett*. 2021;21:203.
  12. Hofman P, Heeke S, Alix-Panabières C, Pantel K. Liquid biopsy in the era of immuno-oncology: is it ready for prime-time use for cancer patients? *Ann Oncol*. 2019;30: 1448-1459.
  13. Indini A, Rijavec E, Grossi F. Circulating Biomarkers of Response and Toxicity of Immunotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Comprehensive Review. *Cancers*. 2021;13:1794.
  14. Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr, Rusch V, Pisters KMW, Kalhor N, et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol*. 2014; 15:e42-e50.
  15. Stein JE, Lipson EJ, Cottrell TR, Forde PM, Anders RA, Cimino-Mathews A, et al. Pan-Tumor Pathologic Scoring of Response to PD-(L)1 Blockade. *Clin Cancer Res*. 2020;26: 545-551.
  16. Cottrell TR, Thompson ED, Forde PM, Stein JE, Duffield AS, Anagnostou V, et al. Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small-cell lung carcinoma: a proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC). *Ann Oncol*. 2018;29: 1853-1860.