

ORIGINAL ARTICLE

# 初回治療としてのカルボプラチン、ペメトレキセド、ペムブロリズマブ併用療法における TTF-1 (thyroid transcription factor-1), TPS (tumor proportion score) と治療効果

岡部福子<sup>1</sup>・佐藤真吾<sup>1</sup>・柳瀬隆文<sup>1</sup>・樋口貴俊<sup>1</sup>・  
小牟田清英<sup>1</sup>・森下直子<sup>1</sup>・河原邦光<sup>2,3</sup>・鈴木秀和<sup>1</sup>

## Thyroid Transcription Factor-1, Tumor Proportion Score and Treatment Effect in Combination Therapy with Carboplatin, Pemetrexed, and Pembrolizumab as a First-line Therapy

Fukuko Okabe<sup>1</sup>; Shingo Sato<sup>1</sup>; Takafumi Yanase<sup>1</sup>; Takatoshi Higuchi<sup>1</sup>;  
Kiyohide Komuta<sup>1</sup>; Naoko Morishita<sup>1</sup>; Kunimitsu Kawahara<sup>2,3</sup>; Hidekazu Suzuki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Oncology, <sup>2</sup>Department of Pathology, Osaka Habikino Medical Center, Japan; <sup>3</sup>Division of Pathology for Regional Communication, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** We analyzed the efficacy of carboplatin + pemetrexed + pembrolizumab for advanced non-squamous non-small cell lung cancer by the thyroid transcription factor-1 (TTF-1) and tumor proportion score (TPS) expression. **Methods.** Twenty-seven patients who started this treatment at our institution from January 2019 to December 2021 were analyzed retrospectively. **Results.** In the TTF-1-positive group, the progression-free survival (PFS) was significantly prolonged in TPS-positive cases (TPS-negative/TPS-positive: 8.4 months/24.5 months, hazard ratio 0.17 [95% confidence interval {CI}: 0.03-0.92]; p=0.02). The analysis was divided into two groups: both TTF-1- and TPS-positive and others (TTF-1-positive and TPS-negative, TTF-1-negative and TPS-positive and both negative). The median PFS for others/both-positive was 6.4 months/24.5 months (hazard ratio 0.39 [95% CI: 0.12-1.25]; p=0.09), and the PFS tended to be longer in the both-positive group than in the others. **Conclusion.** This regimen achieves the best response in patients positive for both TTF-1 and TPS, so others should consider using alternative regimens.

(JLCC. 2023;63:15-21)

**KEY WORDS** — Non-small cell lung cancer, Immune checkpoint inhibitor, TTF-1, PD-L1, Pemetrexed

Corresponding author: Hidekazu Suzuki.

Received July 27, 2022; accepted September 1, 2022.

**要旨** — **目的.** 進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ペメトレキセド+ペムブロリズマブの有効性を TTF-1 (thyroid transcription factor-1) と TPS (tumor proportion score) 発現状況により解析した. **方法.** 2019年1月から2021年12月までに本治療を開始した27例を後方視的に解析した. **結果.** TTF-1陽性群ではTPS陰性例/陽性例: 8.4ヶ月/24.5ヶ月とTPS陽性例のPFSは有意に延長していた (ハザード比0.17 [95%信頼区間: 0.03~0.92]; p=0.02). TTF-1とTPS

の両方陽性群と、その他(TTF-1陽性/TPS陰性, TTF-1陰性/TPS陽性, 両方陰性)に分けて解析したところ、PFS中央値は、その他/両方陽性群: 6.4ヶ月/24.5ヶ月 (ハザード比0.39 [同: 0.12~1.25]; p=0.09)であり、両方陽性群でPFSは延長する傾向であった. **結論.** 本治療法はTTF-1, TPS両方陽性群での治療効果が最も良好であり、他は代替レジメンの使用を考慮してもいいかもしれない.

**索引用語** — 非小細胞肺癌, 免疫チェックポイント阻害

大阪はびきの医療センター<sup>1</sup>肺腫瘍内科, <sup>2</sup>病理診断科; <sup>3</sup>神戸大学大学院医学研究科地域連携病理学.

論文責任者: 鈴木秀和.

受付日: 2022年7月27日, 採択日: 2022年9月1日.

薬, TTF-1, PD-L1, ペメトレキセド

## はじめに

本邦における肺癌の死亡者数は2019年に7万人を超えており、がん死亡原因として第1位であり<sup>1</sup>対策は急務である。PS (Performance Status) 良好のドライバー遺伝子変異陰性/転座陰性の切除不能非小細胞肺癌では免疫療法+化学療法が推奨されている。<sup>2</sup>

KEYNOTE-189試験<sup>3</sup>において予後延長効果が証明されたシスプラチン/カルボプラチン+ペメトレキセド+ペムプロリズマブもその一つであるが、TPS (tumor proportion score) 陰性例では陽性例と比べ治療効果が低下することが知られている。一方同レジメンで併用されるペメトレキセドは、TTF-1 (thyroid transcription factor-1) 陰性例では効果が低下することが報告されている。<sup>4,7</sup>このようにプラチナ+ペメトレキセド+ペムプロリズマブは進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対して有効であるが、個々のTTF-1とTPS発現状況により治療効果が異なっている可能性がある。

今回は単一施設においてプラチナ+ペメトレキセド+ペムプロリズマブ症例を後ろ向き解析し、TTF-1陰性例

は治療効果が低いのか、またTTF-1とTPSのどのような組み合わせが治療効果に関係しているのかを検討することとした。

## 対象と方法

2019年1月から2021年12月までに当院で進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対して初回治療としてカルボプラチン+ペメトレキセド+ペムプロリズマブを開始した患者を対象とし、院内倫理委員会の承認 (研究課題: カルボプラチン+ペメトレキセド+ペムプロリズマブ併用療法における効果予測因子, 医学研究倫理委員会番号1128)を得て行った。原則として3剤による治療を4コース行い、その後ペメトレキセド+ペムプロリズマブによる維持療法を病勢進行あるいは有害事象で継続できなくなるまで投与した。治療開始時の年齢、性別、喫煙歴、PS、病期、肝転移の有無、脳転移の有無、癌性胸水の有無、免疫組織化学染色におけるTTF-1 (SP141, Ventana Roche)、TPS (22C3, pharmDx DACO)の判定結果を使用し、治療効果について後方視的に解析した。TTF-1については、病理専門医が癌細胞の核に明らかな陽性所見があれば陽性と判定した。TPSの判定はトレーニングを受講している病理専門医が判定し、1%以上を陽性に区分した。特にTTF-1、TPS別の治療効果について検討した。なお治療効果については、治療開始を起点とし病勢進行、死亡までの時間を無増悪生存期間 (PFS: progression-free survival) とし、治療開始から死亡までの時間を全生存期間 (OS: overall survival) とした。最終データカットオフは2021年5月末とした。抗腫瘍効果の判定は改訂版RECISTガイドライン ver.1.1<sup>8</sup>を用い、最良総合効果を評価した。生存解析はKaplan-Meier法で中央値を推定し、Cox比例ハザードモデルを用いて群間ハザード比を推定し、long rank検定による解析を行った。有意水準を $p < 0.05$ とした。連続値についてはMann-Whitney U検定、カテゴリ値についてはFisher正確性検定を用いた。統計ソフトはR (version 4.0.3)<sup>9</sup>を使用した。

## 結果

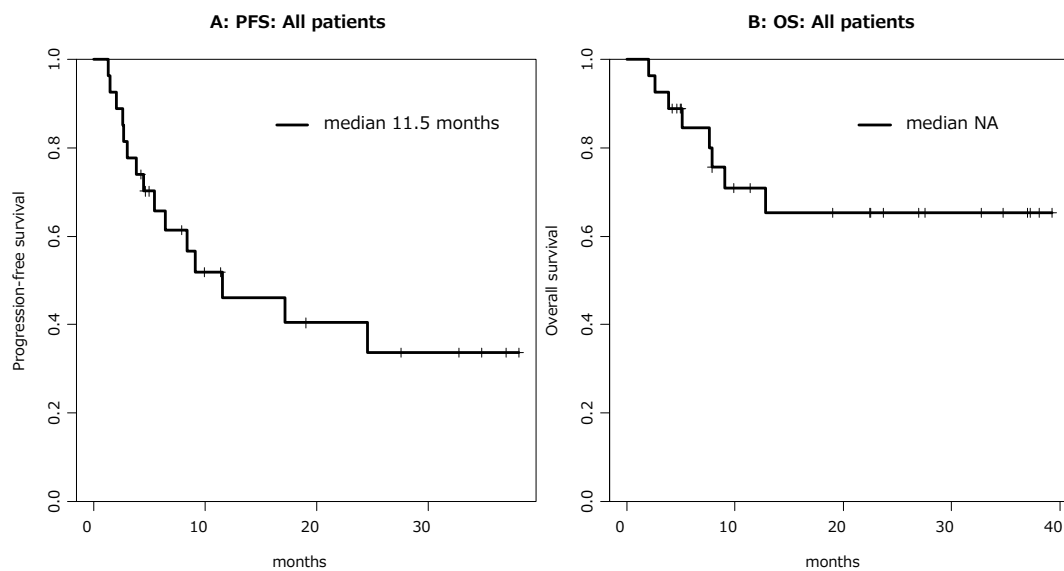
### 1. 患者背景

研究期間にカルボプラチン+ペメトレキセド+ペムプロリズマブを開始した患者は29名であった。そのうちTTF-1染色が行われていない2例を除外し27例を解析対象とした。患者背景をTable 1に示す。年齢中央値は

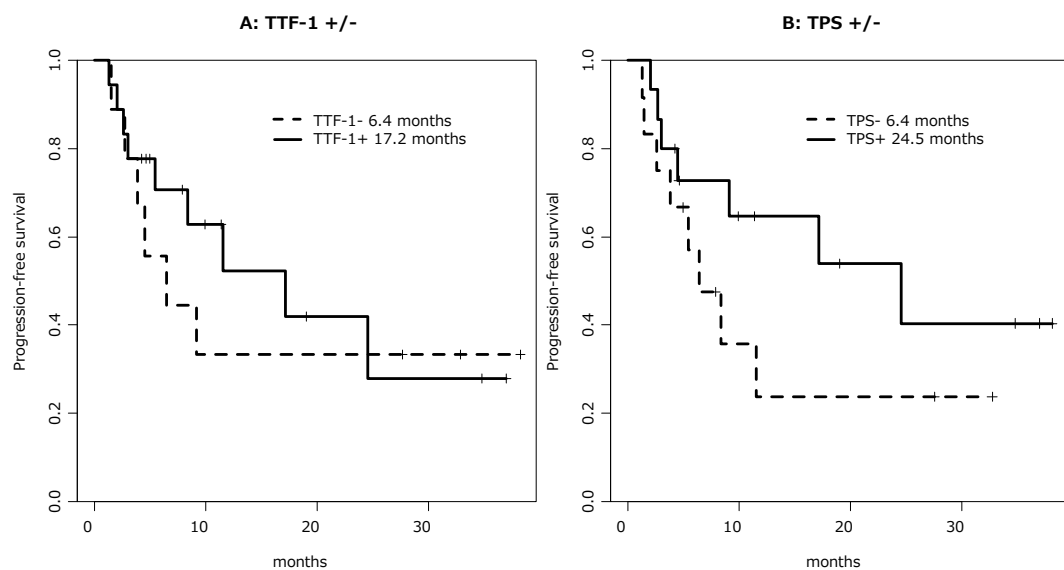
**Table 1.** Patients' Background Characteristics

	Total n=27
Age: median (range), years	63 (48-75)
Sex: male/female; N (%)	21/6 (77.8%/22.2%)
Smoking history; N (%)	
Current and former	24 (88.9%)
Never	3 (11.1%)
ECOG PS; N (%)	
0	3 (11.1%)
1	24 (88.9%)
Stage; N (%)	
III	2 (7.4%)
IV	23 (85.2%)
Postoperative recurrence	2 (7.4%)
Liver metastases; N (%)	7 (25.9%)
Brain metastases; N (%)	10 (37.0%)
Pleural effusion; N (%)	10 (37.0%)
PD-L1 TPS	
<1%	12 (44.4%)
1-49%	8 (29.6%)
≥50%	7 (25.9%)
TTF-1-positive/TTF-1-negative; N (%)	18/9 (66.7%/33.3%)

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PD-L1, programmed death ligand-1; TPS, tumor proportion score; TTF-1, thyroid transcription factor-1



**Figure 1.** **A:** The progression-free survival (PFS) of all patients treated with carboplatin + pemetrexed + pembrolizumab. **B:** The overall survival (OS) of all patients treated with carboplatin + pemetrexed + pembrolizumab.

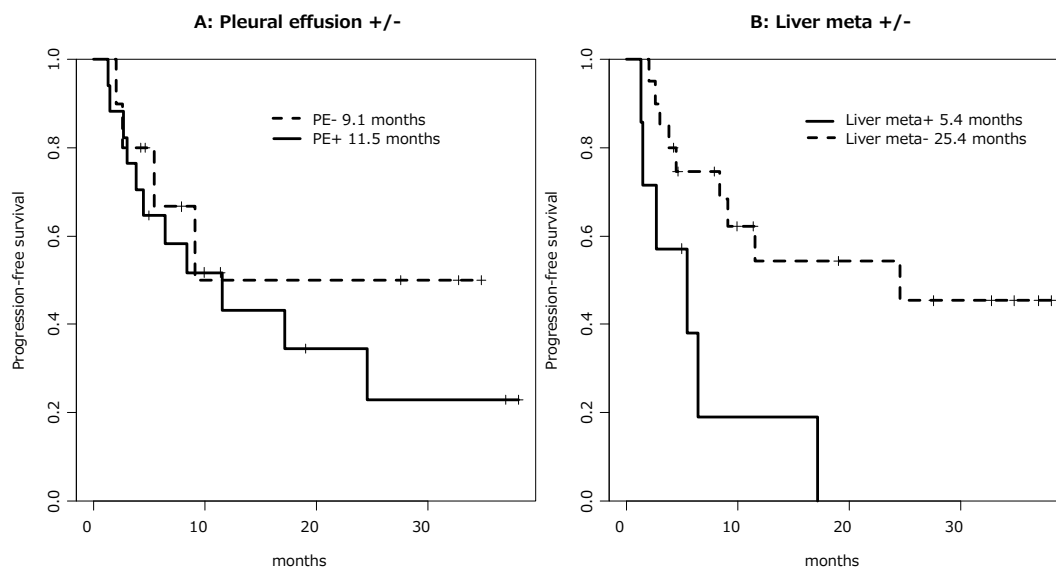


**Figure 2.** **A:** The PFS of patients divided by the thyroid transcription factor-1 (TTF-1) status. **B:** The PFS of patients divided by the tumor proportion score (TPS) status.

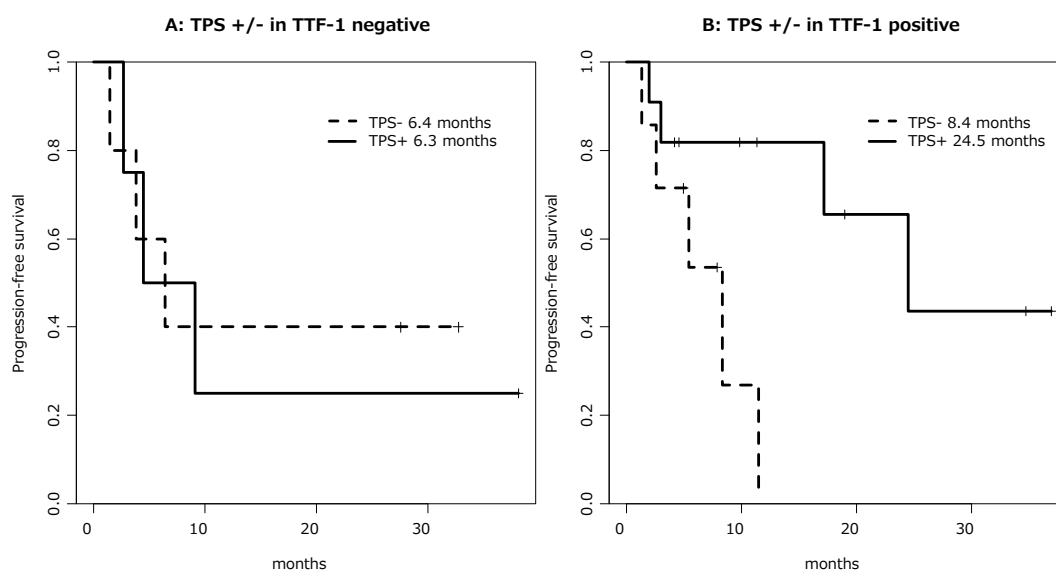
63歳（範囲：48～75歳）であった。TPS陰性例は12例（44.4%）、陽性例は15例（55.6%）であった。またTTF-1陽性例は18例（66.7%）、陰性例は9例（33.3%）であった。原発巣からの遺伝子変異検索でEGFR遺伝子変異（L858R）陽性1例、病勢進行後のリンパ節再発からの生検で後にALK融合遺伝子陽性と判明した1例が含まれている。解析時点での3剤の治療コース数は中央値4〔範囲：1～4〕であり維持療法移行率は66.7%であった。

## 2. 治療効果

全対象のPFS中央値は11.5ヶ月〔95%信頼区間：5.4～NA〕であり（Figure 1A）、OS中央値は未到達〔95%信頼区間：12.9～NA〕であった（Figure 1B）。TTF-1陽性群と陰性群の比較では、PFS中央値は、陰性例/陽性例：6.4ヶ月/17.2ヶ月（ハザード比0.78〔95%信頼区間：0.28～2.20〕； $p=0.60$ ）と両群で差はなかった（Figure 2A）。またTPS陽性例と陰性例のPFS中央値は、陰性



**Figure 3.** **A:** The PFS of patients with pleural effusion. **B:** The PFS of patients with liver metastasis.



**Figure 4.** **A:** The PFS of patients divided by TPS status in TTF-1-negative patients. **B:** The PFS of patients divided by TPS status in TTF-1-positive patients.

例/陽性例：6.4ヶ月/24.5ヶ月（ハザード比0.52 [95%信頼区間：0.19～1.45]； $p=0.20$ ）であった（Figure 2B）。癌性胸水の有無での比較では、あり/なし：11.5ヶ月/9.1ヶ月でPFSに差はなかったが（ハザード比1.62 [95%信頼区間：0.51～5.10]； $p=0.4$ ）（Figure 3A），肝転移の有無での比較では、あり/なし：5.4ヶ月/25.4ヶ月となり肝転移なしの群でPFSは有意に延長していた（ハザード比0.27 [95%信頼区間：0.10～0.79]； $p=0.01$ ）（Figure 3B）。脳転移の有無での比較では、あり/なし：未到達/9.1ヶ月となり有意差は見られなかった（ハザード比0.48 [95%

信頼区間：0.13～1.72]； $p=0.3$ ）。

全体の奏効率は51.9%，TTF-1陽性例と陰性例でそれぞれ55.6%，44.4%，TPS陽性例と陰性例でそれぞれ60.0%，41.7%であった。

### 3-1. TTF-1陽性、陰性群別での解析

TTF-1陰性群においてTPS陰性例/陽性例：6.4ヶ月/6.3ヶ月でPFSの有意差はなかった（ハザード比1.17 [95%信頼区間：0.23～5.80]； $p=0.9$ ）（Figure 4A）。一方、TTF-1陽性群での検討ではTPS陰性例/陽性例：8.4ヶ月/24.5ヶ月と比較してPFSは有意に延長していた（ハ

ザード比 0.17 [95% 信頼区間 : 0.03~0.92] ;  $p=0.02$ ) (Figure 4B). それぞれの奏効率については Table 2 に示すように, TTF-1 陽性かつ TPS 陽性例が最も高く 63.6% であった.

### 3-2. TPS 陽性, 陰性群別での解析

TPS 陰性例のうち TTF-1 陰性例/陽性例 : 6.4 ヶ月 / 8.4 ヶ月で有意差はなかった (ハザード比 1.53 [95% 信頼区間 : 0.36~6.51] ;  $p=0.6$ ) (Figure 5A). また TPS 陽性例でも TTF-1 陰性例/陽性例 : 6.8 ヶ月 / 24.5 ヶ月で PFS は有意とならなかった (ハザード比 0.42 [95% 信頼区間 : 0.09~1.90] ;  $p=0.2$ ) (Figure 5B).

### 4. TTF-1, TPS 両方の影響

TTF-1 と TPS の影響を検討するために, TTF-1 と TPS の両方陽性群と少なくとも一方が陰性群 (その他 : TTF-1 陽性/TPS 陰性, TTF-1 陰性/TPS 陽性, 両方陰性) に分け治療効果の解析を行った. PFS 中央値は, その他/両方陽性群 : 6.4 ヶ月 / 24.5 ヶ月 (ハザード比 0.39 [95% 信頼区間 : 0.12~1.25] ;  $p=0.09$ ) であり, 両方陽性群で PFS は延長する傾向であった (Figure 6A). 同様に OS についても, 12.9 ヶ月 / NA (ハザード比 0.19 [95% 信頼区間 : 0.023~1.55] ;  $p=0.08$ ) で有意ではないもの

の, 両方陽性群で OS が延長する傾向にあった (Figure 6B). TTF-1, TPS 両方陽性群での治療効果が最も良好であり, TTF-1 と TPS が一方のみ陽性では治療効果が低い可能性が示唆された.

### 考察

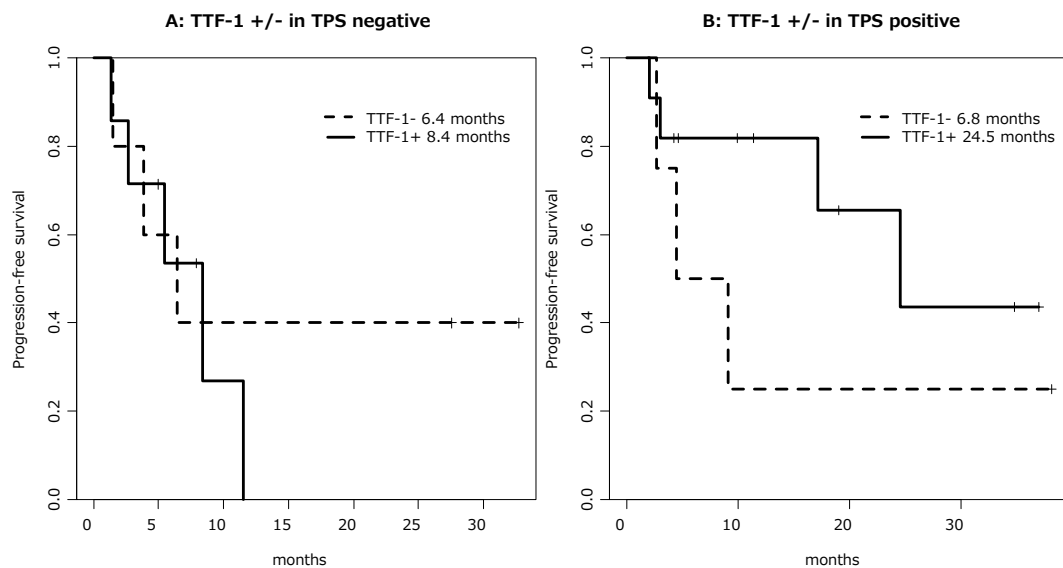
当院において進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対して初回治療としてカルボプラチン+ペメトレキセド+ペムプロリズマブを行った患者を解析した. 既報通り肝転移例や TPS 陰性例では PFS は短縮傾向にあった. TTF-1 陰性群では TPS の陽性か陰性かで PFS に差はなかったが, TTF-1 陽性群では TPS 陽性で PFS は延長傾向であった. TTF-1 と TPS の影響を検討するために, TTF-1 と TPS の両方陽性群とその他で治療効果を検討したところ, 両方陽性群で PFS が延長傾向にあった.

進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした KEYNOTE-189 試験で PFS 中央値はペムプロリズマブ + 化学療法群で 9.0 ヶ月であり, 今回の結果の 11.5 ヶ月と類似していた. またこの試験内の TPS 別のサブグループ解析<sup>10</sup>では TPS 1% 以上で PFS 10.4 ヶ月であり今回の検討においては 24.5 ヶ月と良くなっている. 一方 TPS 1% 未満での PFS は 6.2 ヶ月であり, 今回の 6.4 ヶ月と極めて類似している.

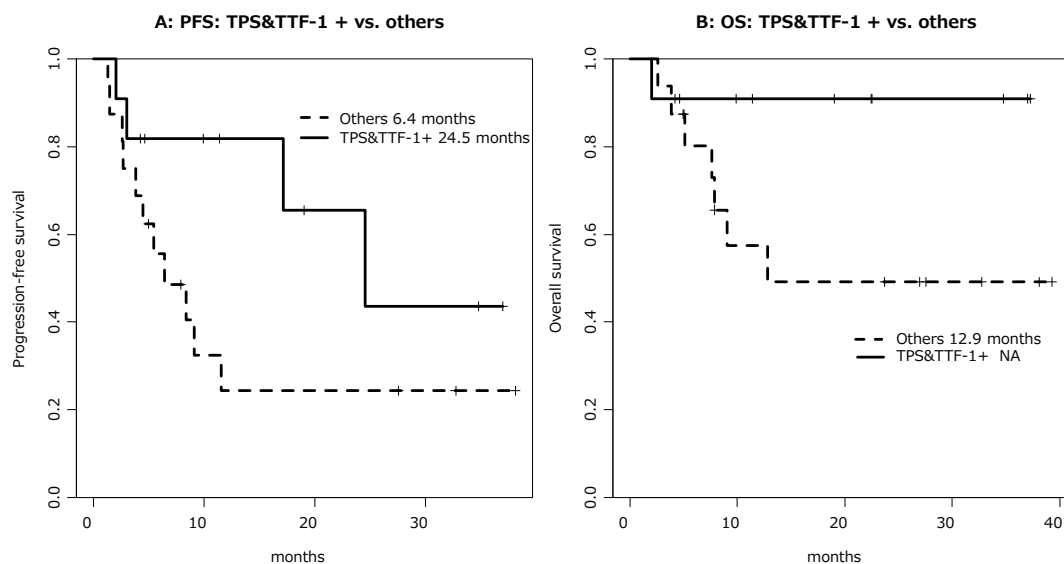
非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを使用した化学療法において TTF-1 陰性で治療効果が劣ることが報告されている.<sup>47</sup> Frost らの後ろ向き研究では, 傾向スコアでマッチさせた集団を用いて TTF-1 とペメトレキセド使用の生存解析を行っている.<sup>5</sup> TTF-1 陽

**Table 2.** Response Rate (Progression-free Survival) by Subgroup

	TTF-1+	TTF-1-
TPS+	63.6% (24.5 months)	50.0% (6.3 months)
TPS-	42.9% (8.4 months)	40.0% (6.4 months)



**Figure 5.** **A:** The PFS of patients divided by TTF-1 status in TPS-negative patients. **B:** The PFS of patients divided by TTF-1 status in TPS-positive patients.



**Figure 6.** **A:** The PFS of patients positive for both TTF-1 and TPS and others (TTF-1-positive and TPS-negative, TTF-1-negative and TPS-positive, both negative). **B:** The OS of patients positive for both TTF-1 and TPS and others.

性例ではペメトレキセドベースとその他でOSに差はないが、TTF-1陰性例ではペメトレキセドベースのレジメンでPFSおよびOSが最も悪かった。またSunらは非扁平上皮非小細胞肺癌の285人の連続患者についてチミジル酸合成酵素(TS)およびTTF-1発現について免疫組織化学的に解析した。<sup>7</sup>そこでペメトレキセドの効果予測因子として低TS発現または高TTF-1発現が独立してPFS良好因子となっていることを報告した。またNakahamaらは免疫チェックポイント阻害薬単剤治療における検討で、TTF-1陽性が予後良好因子となっていることを報告している。<sup>11</sup>ペメトレキセドのみならず免疫チェックポイント阻害薬においてもTTF-1陽性が予後良好因子として関与している可能性がある。

TTF-1の発現に関連して腺癌の発生機序が異なる可能性も指摘されている。Parkらは腺癌の発生母地から2種類に大別し検討した。<sup>12</sup>終末呼吸領域から発生する腺癌はクララ細胞、II型肺胞上皮あるいは細気管支上皮の形態を示しTTF-1はほとんどの症例において陽性を示し、核にびまん性に強発現していた。一方非終末呼吸領域から発生する腺癌は杯細胞、粘液円柱上皮細胞、または表層気管支上皮細胞の形態を示しTTF-1陽性の症例は50%を超えることなく、常に弱陽性を呈した。後者は、正常線毛円柱上皮細胞が、粘液円柱上皮化生をきたし、異形成を介して発生することを示唆している。すなわち、この粘液円柱上皮化生の段階で、TTF-1陽性の基底細胞が化生細胞に置換され、TTF-1の発現が消失することが推定されている。気道刺激物に対する反応で扁平上皮化

生からの発癌と類似する機序でTTF-1陰性腺癌にペメトレキセドが奏効しにくいことが想定される。

TTF-1そのものが肺癌の予後良好因子であることがメタアナリシスで証明されている。<sup>13</sup>しかし強力な予後因子であるEGFR活性型遺伝子変異もまたTTF-1陽性が多い<sup>14,15</sup>ことから解釈を難しくしている。TPSにTTF-1を加えスコア化することで免疫チェックポイント阻害薬使用の生命予後の予測精度が上昇するとした報告<sup>16</sup>もされている。また最近KoyamaらはTTF-1発現と免疫関連甲状腺機能障害との関連を検討した。<sup>17</sup>非扁平上皮非小細胞肺癌においてTTF-1陰性例で甲状腺機能障害の発症率が高いものの、発症例でのPFSが延長していることを報告した。TTF-1発現と免疫チェックポイント阻害薬の関係は使用薬剤と正負両面があり、使用後の免疫関連有害事象も治療の最適化のために重要な手掛かりとなる可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に単施設、少数での後方視的な研究であり、患者選択についてバイアスが生じていた可能性がある。第二にTTF-1不明例に関しては除外、ドライバー変異については全例で検討されていない。第三に観察期間が短いため長期的な予後に関しては判断できていない点が挙げられる。今後大規模なリアルワールド研究でのエビデンスの構築が期待される。

## 結 論

進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するカルボプラチン

+ペメトレキセド+ペムプロリズマブは、TTF-1 と TPS 両方陽性例に効果は高いが、一方のみ陽性あるいは両方陰性の場合、代替レジメンの使用を考慮しても良いかもしれない。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. がん研究振興財団, 編集. がんの統計 2021. [https://ganjoho.jp/public/qa\\_links/report/statistics/pdf/cancer\\_statistics\\_2021.pdf](https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2021.pdf)
2. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2021 年版. <https://www.haigan.gr.jp/guideline/2021/>
3. Gandhi L, Garassino MC. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Lung Cancer. *New Engl J Med*. 2018;379:e18.
4. Fiala O, Pesek M, Skrickova J, Kolek V, Salajka F, Tomiskova M, et al. Thyroid transcription factor 1 expression is associated with outcome of patients with non-squamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. *Tumour Biol*. 2017;39:1010428317691186.
5. Frost N, Zhamurashvili T, von Laffert M, Klauschen F, Ruwwe-Glösenkamp C, Raspe M, et al. Pemetrexed-Based Chemotherapy Is Inferior to Pemetrexed-Free Regimens in Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1)-Negative, EGFR/ALK-Negative Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score Matched Pairs Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2020;21:e607-e621.
6. Grønberg BH, Lund-Iversen M, Strøm EH, Brustugun OT, Scott H. Associations between TS, TTF-1, FR- $\alpha$ , FPGS, and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving pemetrexed plus carboplatin or gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy. *J Thorac Oncol*. 2013;8:1255-1264.
7. Sun JM, Han J, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Significance of thymidylate synthase and thyroid transcription factor 1 expression in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1392-1399.
8. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-247.
9. Team RC. The R Project for Statistical Computing [Internet]. version 3. Vol. 2020. 2020. <https://www.r-project.org/>
10. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38:1505-1517.
11. Nakahama K, Kaneda H, Osawa M, Izumi M, Yoshimoto N, Sugimoto A, et al. Association of thyroid transcription factor-1 with the efficacy of immune-checkpoint inhibitors in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer*. 2022;13:2309-2317.
12. Park WY, Kim MH, Shin DH, Lee JH, Choi KU, Kim JY, et al. Ciliated adenocarcinomas of the lung: a tumor of non-terminal respiratory unit origin. *Mod Pathol*. 2012;25:1265-1274.
13. Kim JH, Kim HS, Kim BJ, Han B, Choi DR, Kwon JH. Prognostic Impact of TTF-1 Expression in Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Cancer*. 2018;9:4279-4286.
14. Shanzhi W, Yiping H, Ling H, Jianming Z, Qiang L. The relationship between TTF-1 expression and EGFR mutations in lung adenocarcinomas. *PLoS One*. 2014;9:e95479.
15. Sun PL, Seol H, Lee HJ, Yoo SB, Kim H, Xu X, et al. High incidence of EGFR mutations in Korean men smokers with no intratumoral heterogeneity of lung adenocarcinomas: correlation with histologic subtypes, EGFR/TTF-1 expressions, and clinical features. *J Thorac Oncol*. 2012;7:323-330.
16. Galland L, Le Page AL, Lecuelle J, Bibeau F, Oulkhovir Y, Derangère V, et al. Prognostic value of Thyroid Transcription Factor-1 expression in lung adenocarcinoma in patients treated with anti PD-1/PD-L1. *Oncimmunology*. 2021;10:1957603.
17. Koyama J, Horiike A, Yoshizawa T, Dotsu Y, Ariyasu R, Saiki M, et al. Correlation between thyroid transcription factor-1 expression, immune-related thyroid dysfunction, and efficacy of anti-programmed cell death protein-1 treatment in non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2019;11:1919-1928.