

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting:

<https://reachmd.com/programs/cme/meeting-future-global-challenges-case-based-presentations-management-nsclc-japanese/12665/>

Released: 06/16/2021

Valid until: 06/16/2022

Time needed to complete: 15 分

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

将来のグローバルな課題に対応：NSCLCの治療管理におけるケースベースのプレゼンテーション

パイク博士：

肺がんは、欧米では最も多いがんで、日本では2番目に多いがんです。非小細胞肺がん（NSCLC）には数多くの発がん因子がありますが、METのエクソン14スキップ変異を持つ患者のうち3~4%の予後は厳しいものがあります。また、EGFR変異NSCLC患者にとって、MET経路の制御異常は、EGFR TKI治療に対する抵抗性の出現に役割を果たしている可能性があります。

これはReachMDの医学生涯教育（CME）プログラムで、私はポール・パイクです。今日は、ジョシュア・サバリ博士とケースシナリオについて話しています。私たちは、MET遺伝子の異常を特定することの重要性と、非小細胞肺がんにおけるMETとEGFRの活性化経路の相乗効果の意味を理解することに焦点を当てます。サバリ博士、ようこそお越しくささいました。

サバリ博士：

ありがとうございます、パイク博士。素晴らしい議論を期待しています。

パイク博士：

サバリ博士、まずは進行転移性NSCLCと診断された47歳の男性から始めましょう。その結果、EGFRの変異はなく、PDL-1の状態も1%未満でした。この患者さんは、地域の病院で第一選択の化学療法を受けました。部分奏功を得て6ヶ月間安定していましたが、その後再発しました。彼はあなたを紹介され、次の治療ステップを求めてあなたのオフィスに来ています。この二次選択の際に重要な情報はありますか？

サバリ博士：

そうですね。患者さんの腫瘍の分子ステータスを知りたいです。組織のNGSと血漿のNGS（次世代シーケンサー、液体生検とも呼ばれます）の両方は、ドライバーの変化を特定して、患者さんに合った標的治療を提供するために重要となります。組織ベースのNGS、特にDNAベースのNGSと、液体NGS、あるいは液体生検との間には、重要な違いがあります。組織ベースのNGSでは、TATに平均して数週間かかることが多いです。結果が出るのに3週間などです。液体生検では、TATは平均して3日から5日、または7日と、非常に安定しています。また、液体生検では、患者さんの腫瘍の不均一性を識別することができます。一方、組織バイオプシーでは、実際のサンプル自体の変異を特定するだけです。そのため、私は液体生検と組織生検の両方を使用して、ドライバーの変化を特定し、患者さんを標的療法にマッチさせることができます。

そして、私たちの患者に次世代シーケンシングを行うことが重要な理由は、EGFR、ALK、ROS1、RET、MET、NTRK融合など、FDAが承認したマッチした標的療法を持つ標的が複数あるからです。そして、患者さんがこのドライバーの変化を持っているかどうかを理解することは、治療に対する潜在的な反応を予測するだけでなく、生存率と相関します。これらは非常に重要です。

パイク博士：

そうですね。このように、さまざまなターゲットに言及するのは素晴らしいことです。追求する7つの異なる標的があって、それにマッチした治療法を比較的短期間に開発できたことは、非常に驚くべきことで、この特定の患者さんに対してこのテストを行ったことの重要性を強調していると思います。

サバリ博士、この症例では、完全な遺伝子解析の結果、この患者さんにはMET遺伝子の異常、具体的にはMETエクソン14スキップ変異が存在することが判明しました。ALK、ROS、RETなどの他の変異は陰性でした。それを踏まえた上で、二次治療ではどのようなアプローチをとるのでしょうか。さらに、化学療法の前に腫瘍の遺伝子プロファイルを入手していたら、この患者さんの第一選択

の治療法を変えることができたでしょうか？

サバリ博士：

METのエクソン14スキップ変化は比較的よくあることですね。どの文献を読んでも、3%から7%の頻度で報告されています。興味深いことに、肉腫様がん腫や肉腫様がんの患者さんでは、METのエクソン14の存在が確認される頻度がかなり高く、20~30%の患者さんで確認されます。そうですね、このデータを前もって知っていれば、METを特異的に標的とする薬剤治療の指針になったと思います。

現在、METのエクソン14に対するFDAの治療薬は、カプマチニブとテボチニブの2種類が承認されています。そして、これらはいずれもMET特異的阻害剤です。患者さんのドライバーの変化を理解することは、患者さんの転帰を変えるだけでなく、非常に重要なことです。また、これも非常に重要なことですが、患者さんの二次治療の段階でこの方法を使うのはどうでしょうか？最高の薬を最初に使いたいですね。私たちは、活性の可能性が最も高い治療法を最初に使用したいと考えています。非小細胞肺癌では、残念ながらほとんどの患者さんが二次治療を受けることができません。そうですね、この情報を前もって知っていれば、私はこの患者さんをフロントラインでカプマチニブかテボチニブのどちらかにマッチさせていたでしょう。

バイク博士：

そうですね。興味深いことに、2015年にMETのエクソン14スキップをアクションナブルと特定した最初の報告があってから、この分野は急速に発展しました。奏効率は平均して約50%、PFSの中央値は約9~10ヵ月と、両試験ともかなり有望なデータが得られています。

この症例で注目すべき点は、この患者さんが47歳という若さで、METのエクソン14スキップの診断の中央値が72~73歳ですから少し珍しいということです。もちろん、高齢の患者さんの場合は、化学療法などの標準的な第一選択の治療法が耐えられるかどうかという問題があるので、この点は重要です。

サバリ博士：

全く同感です。ここで一つの論争は、免疫療法がフロントラインで標的療法と同等の効果を発揮するかどうかということと、これを裏付ける前向きなデータはありません。しかし、現在のFDAの推奨は、あなたが述べたように、フロントラインでMET TKIを使用することです。

バイク博士：

たった今参加された方たちに言っておくと、あなたが視聴しているのはReachMDのCMEプログラムです。私はポール・バイク博士、そして今日ここにいるのはジョシュア・サバリ博士です。非小細胞肺癌患者のサブセットにおいて、MET遺伝子異常を特定し、METとEGFRの活性化経路の関係について患者治療管理上の意味を理解することの重要性について話しています。

では、少し、話を交えましょう。54歳の女性が、進行転移性NSCLCと診断されました。彼女は完全な遺伝子評価を受け、EGFRの突然変異があることが判明します。第3世代EGFR TKIによる治療を開始し、良好な反応を示します。これらの患者さんの多くはEGFR TKI治療に抵抗性を示すことがわかっていますが、この患者さんも同様です。NSCLCにおけるEGFR TKI抵抗性の根拠と、この抵抗性におけるMET経路の役割を示す証拠についてお聞かせください。

サバリ博士：

肺癌に限らず、ほとんどの固形がんでは、標的治療法に対する後天的な抵抗性が存在します。そして後天的な抵抗性がどのように発生するかについての理解は複雑で、第3世代EGFR阻害剤を前もって投与したほとんどの患者さんでは、第1世代や第2世代EGFR阻害剤で見られるような古典的な抵抗性変異、例えば抵抗性のT790M溶媒、あるいは抵抗性変異というべきものを発症することはありません。第3世代EGFR TKIでは、C797SとMET増幅が最もよく見られる抵抗性変異です。しかし、第1世代、第2世代のEGFR TKIでは、患者さんの60%にT790Mが見られたのに比べて、第3世代EGFR TKIの群では、T790Mが見られる頻度はかなり低くなっています。つまり、METの増幅が起こる可能性は患者さんの約15%、C797Sでも同様に患者さんの約15%だけです。そのため、オシメルチニブ投与後の患者さんのがんの進行をシーケンスしなおして、治療法の新しいパスウェイを理解することが重要です。METが標的にできることはわかっているんですね。METエクソン14にMETを標的としたTKIを導入することについてお話ししました。第3世代EGFR-TKI抵抗性においても、METをターゲットにできる可能性があります。

バイク博士：

フィールドの移り変わりの早さには驚かされます。ジョシュさん、あなたも私も、患者さんがまだ第1世代のTKIで治療を受けていた頃のことを覚えていると思いますが、検査についての判断はとても簡単で、その後約半数にT790M変異が見られました。そして、あなたが指摘したように、オシメルチニブの後の抵抗性検査のシナリオは、より複雑になってきていると思います。しかし、その後の治療法の選択のためには、そのような広範な検査を行うことが重要です。

MET遺伝子の過剰発現や増幅は、今回の臨床例のように、EGFR TKI抵抗性の出現に関与する可能性があります。サバリ博士、NSCLCにおけるEGFR TKI治療への抵抗性を遅らせる、あるいは逆転させるためのアプローチとしてMET阻害剤を使用することの根拠は何ですか？

サバリ博士：

そこで、METに由来する抵抗性のある患者さんを対象に、第3世代EGFR TKIにMET阻害剤を追加することを検討している前向き研究がいくつかあり、そのほとんどがフェーズ1/2試験です。驚異的な奏功ではありませんが、METが介する抵抗性の患者さんには、明らかにMET阻害への活性があります。最近では、EGFRとc-METの両方に特異的な阻害剤であるJNJ-372（アミバンタマブ）という化合物があり、抵抗性変異の可能性のあるMETを持つ患者さんに約30%の奏効率を示すなど、活性を示しています。ですから、これは研究して理解するにはとても斬新なニッチな分野だと思います。問題は、この領域で標的治療を行って、個々の患者さんをシーケンスするのか、それとも、潜在的な抵抗性メカニズム全体を標的とした、より広範なアプローチを行うのかということです。まだわかりません。しかし、とにかく患者さんがMETを介した抵抗性を持っているかどうかを理解することは、患者さんに次の治療法を提供する上で非常に重要です。

パイク博士：

これらの試験がどのように進行し、どのように読み取られるのか、興味深いところです。おっしゃるとおり、抗体薬物複合体から選択的MET阻害剤まで、さまざまなアプローチがあり、テボチニブやサボリチニブのデータも報告されています。しかし、興味深いことに、理由ははっきりしませんが、一般的な奏効率は期待していたほど高くはありません。おそらくこれはサブクローンの不均一性と関係していると思いますが、ターゲットに対する後天的な抵抗性設定において、最も注目されている分野の一つだと思います。ですから、短期的にどのような展開になるのか、改めて注目したいと思います。

大変興味深い議論でした。サバリ博士、締めくくりに皆さんに是非覚えておいて欲しいことを教えていただけますか？

サバリ博士：

わかりました。結局のところ、患者さんに最適な治療法をマッチさせるためには、ドライバー変化を特定するために、前もって患者さんのシーケンスを行うことが重要だと思います。ここでのもう一つのメッセージは、METはアクションナブルであるということだと思います。METエクソン14、MET増幅、およびMETを介した抵抗性は、明らかに潜在的な活性を有しており、さらに研究すべきです。

パイク博士：

そうですね。ここで重要なのはテストであり、ジョシュアさんがおっしゃっていたように、さまざまなことをテストすることです。また、EGFR TKI治療への抵抗性やフロントライン診断の観点からも、さまざまなシナリオが挙げられています。結局のところ、以前にも言ったことがあります、「上げ潮はすべての船を持ち上げる」ということです。ですから、基本的には、これらの異なるターゲットのすべてに対してテストを行うことが、少なくともあなたのオフィスに座っている患者さんのための1つを見つけることへの期待から非常に重要になります。

残念ながら、今日もう時間がありません。また、ジョシュア・サバリ博士には、貴重なご意見をお寄せいただきありがとうございました。素晴らしいお話でした。

サバリ博士：

ありがとうございます、パイク博士。私もお話しできてよかったです。