

MSI-High進行大腸がんに対するペムブロリズマブの投与 (KEYNOTE-177試験)

Pembrolizumab for MSI-High advanced colorectal cancer (KEYNOTE-177)

山口 研成⁵ / 中山 巖馬¹ / 上今別府 大作¹ / 下嵯 啓太郎¹ / 大隅 寛木¹ / 若槻 尊² /
Kensei Yamaguchi / Izuma Nakayama / Daisaku Kamimabepu / Keitaro Shimozaki / Hiroki Osumi / Takeru Wakatsuki

小倉 真理子¹ / 大木 暁² / 高張 大亮⁴ / 陳 勁松³ / 篠崎 英司⁴
Mariko Ogura / Akira Ooki / Daisuke Takahari / Keisho Chin / Eiji Shinozaki

がん研究会有明病院消化器化学療法科¹ / 医長² / 院長補佐³ / 副部長⁴ / 部長⁵

MSI-High大腸がんとは

細胞自体は、分裂する際のDNAの恒常性を維持するために、複製時に生じる核酸塩基対のエラー(ミスマッチ)を修復する(mismatch repair; MMR)機能をもっている。MMR機能が低下している状態をMMR deficient (dMMR)、機能が保たれている状態をMMR proficient (pMMR)と表現する。この機能が欠損すると遺伝子内の繰り返し配列(マイクロサテライト配列)に複製時のエラーが残る。したがって、その領域をPCRなどで増幅して繰り返し配列の反復回数の差を検出することをマイクロサテライト不安定性(MSI)検査といい反復回数異常が多いものをMSI-highと規定している。

この機能が欠損した大腸がんは15%ほどで、12%が散発性で多くの場合MLHI遺伝子のプロモーター領域のメチル化が原因であり、一方3%が遺伝性である。これらの腫瘍は、従来の抗がん剤の効果が乏しいとされているが、現時点ではMSI-High大腸がんであっても従来の抗がん剤が推奨されている。

MSI-High大腸がんは、腫瘍細胞内に遺伝子変異が蓄積されることに伴うネオアンチゲンが多いことから、免疫チェックポイント阻害薬の有効性が示されており、二次治療以降で日本でも標準治療のオプションとしてペムブロリズマブ、ニボルマブ、ニボルマブ+イピリムマブが推奨されている¹⁾。

KEYNOTE-177試験

KEYNOTE-177試験は一次治療におけるペムブロリズマブの有効性を評価した試験である。

MMR欠損またはMSI-Highを有する化学療法未治療の切除不能進行再発大腸がんを、ペムブロリズマブ群、標準療法群に1:1に割り付けられ評価された。主要評価項目は無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)で、副次評価項目は奏効率(ORR)、安全性であった。本試験においては

有効性の主要評価項目であるPFSおよびOSのいずれかでペムブロリズマブ群が標準療法群に対して優越性を示した場合に主要目的を達成したとみなした。また、クロスオーバーに関する基準を満たした場合は、ペムブロリズマブを最大35サイクルまで受けることが可能であった。

852例の患者がスクリーニングされ、307例の患者がランダム化された。ペムブロリズマブ群のPFSは標準療法群と比較して有意に良好であった[PFS中央値16.5ヵ月 vs 8.2ヵ月, ハザード比(HR)0.60, 95%信頼区間(CI): 0.45~0.80, $p=0.002$] (図1)²⁾。一方、OSは優越性が検証されなかったがOS中央値 未到達 vs 36.7ヵ月, HR 0.74, 95%CI: 0.53~1.03, $p=0.0359$), よい傾向が示された(図2)。本論文では記載されていないが、後の米国臨床腫瘍学会(ASCO)でのAndréらからの報告³⁾では、標準療法群においてプロトコール内での後治療の本試験内でのペムブロリズマブへのクロスオーバーが36.4%、本試験外での抗programmed death (PD)-1/PD-ligand (PD-L)1治療が24%で行われており(表1)、この後方ラインでの免疫チェックポイント阻害薬の使用が生存期間に有意な改善が示されなかった要因とされている。これは、胃がんにおける一次治療におけるニボルマブでも議論されており、有効薬剤の後方ラインでのクロスオーバーが開発への大きなハードルとなることが示唆されている。

有害事象では、grade 3以上の有害事象の発生頻度はペムブロリズマブ群56%、標準療法群78%であり²⁾、おしなべてペムブロリズマブ群の有害事象が軽い傾向が示された。本試験の18週でのQOL解析では標準療法群に比し、European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30(EORTC QLQ-C30) Global Health Status(GHS)/QOL scores、機能的指標、症状指標が改善している(不眠を除く)(図3)⁴⁾。同様に、ペムブロリズマブ群より標準療法群でこれらの指標の悪化の比率が高くなっている(図4)⁴⁾。ASCOでの報告において、discussantからは生存の有意差が認められていないことから標準治療の変更は時期尚早とのコメントが