

文部科学省「多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プラン」採択事業  
新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン

# 国際交流企画

平成30年度

九州大学

台北荣民总医院（台湾）

訪問研修 実施報告書

---

2019. **6 / 29 - 30**



## 国際交流企画

平成 30 年度 九州大学 台北荣民総医院（台湾）

### 訪問研修 実施報告書 目次

タイトル	ページ
1. ご挨拶／Address	2
2. 研修概要・日程／Outlines and Schedule	3
3. 報告書／Report	4
九州大学大学院 医学系学府 病態修復内科学 大村 洋文 Hirofumi Ohmura, MD. Department of Medicine and Biosystemic Science	4
九州大学大学院 医学系学府 病態修復内科学 吉弘 知恭 Tomoyasu Yoshihiro, MD. Department of Medicine and Biosystemic Science	5
4. 活動の写真／Photos	6
5. 発表スライド（馬場）／Presentation Slides（Eishi Baba）	10

## 1. ご挨拶 / Address

九州大学大学院医学研究院

九州連携臨床腫瘍学講座 教授 **馬場 英司**

**Eishi Baba**

Professor, Department of Comprehensive Clinical Oncology  
Faculty of Medical Sciences, Kyushu University

文部科学省の「多様な新ニーズに対応するがん専門医療人材（がんプロフェッショナル）養成プラン」の採択事業として、平成 29 年度より九州・沖縄の 10 大学が連携した「新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン」の事業が進められています。この事業では、がん医療における多様な新ニーズとして挙げられるがんゲノム医療、希少がん・小児や AYA 世代のがん、ライフステージに応じたがん医療に関する専門医療人育成のため、国内外の最新情報を学ぶための継続的な連携基盤の構築も求められています。

海外の先進的ながん専門医療機関との交流を積極的に進め、それを継続してゆくことを目的として、このたび台湾の台北栄民病院との相互交流による研修を計画いたしました。今回の台湾訪問に先立ち、同院で腫瘍内科等を担当する医師らは、平成 29 年 1 月に九州大学病院への訪問研修に来院されております。その際には九州大学のがんプロ履修生・教員との意見交換会を実施し、消化器がんを初めとする多様ながんに対する免疫チェックポイント阻害薬を中心とした薬物療法について、熱心な議論が行われました。台北栄民病院から参加されていた Yang Muh-Hwa 教授、Hung Yi-Ping 教授が今回、同院への訪問研修のご準備を行って頂きました。

様々ながん種に対して優れた有効性が示されている免疫チェックポイント阻害薬による適切な治療は、台湾のがん医療現場でも注目されている極めて重要な課題の一つです。今回の訪問研修においてもこれらを中心としたテーマについて深い議論をすることができました。また、台北のがん医療を担う大規模医療機関として、同院の診療、研究、教育活動について参加したがんプロ履修生・教員の理解が深まり、継続的な連携基盤の構築に資するものと考えられます。

このたびの訪問研修の準備、実施に尽力頂いた台北栄民病院と九州がんプロ養成プランの関係の皆様にご心より感謝申し上げます。

## 2. 研修概要・日程／Outlines and Schedule

### 1. 目的・背景

台湾におけるがん医療を実地にて見学し、実臨床および研究における台湾・日本の差異について議論する。  
また、がんプロ大学院生の教育を兼ねて行う。

### 2. 訪問先

台北栄民総医院 Taipei Veterans General Hospital (TVGH)  
No.201, Sec. 2, Shipai Rd., Beitou District, Taipei City, Taiwan 11217, R.O.C.  
Tel: 886-2-2875-7808 / Fax : 886-2-2875-7858  
<https://www.vghtpe.gov.tw>

### 3. 研修日程

平成 30 年 6 月 29 日 (金) 台北栄民総医院 訪問

平成 30 年 6 月 30 日 (土) 中華医学会 107 年度 (2018) 学術研究会 参加

6月29日(金)	
10:00	福岡空港集合、出国手続き・搭乗手続き、出発ミーティング
12:00	エバー航空 BR105 便
14:00	桃園国際空港 到着、入国審査
16:30	台北栄民総医院 到着
17:00	腫瘍内科院内講演会
17:30	院内見学：外来治療センター・放射線部
18:00	JP-TW Exchange Event- irAE management
19:00	夕食会
6月30日(土)	
08:00	中華医学会(台北国際会議センター)、馬場教授による講演
16:45	中華航空 CI 116 便
20:00	福岡空港 到着、トラブルなく旅程を終了

### 4. 訪問団 (3名・すべて九州大学) Visitors

吉弘 知恭 (大学院生・内科) / 大村 洋文 (大学院生・内科) / 馬場 英司 (教授・内科、訪問団代表)

### 5. 台湾側担当者の皆様 (6名) Hosts

Chao Yee 先生 / MD, Ph.D, Professor, Division of Medical Oncology

Yang Muh-Hwa 先生 / MD, Ph.D, Professor, Division of Medical Oncology

Yen Chueh-Chuan 先生 / MD, Ph.D, Professor, Division of Medical Oncology

Liu Yu-Ming 先生 / MD, Ph.D, Assistant professor, Division of Radiation Oncology

Hung Yi-Ping 先生 / MD, Ph.D, Oncology, Division of Medical Oncology

Chen San-Chi 先生 / MD, Ph.D, Oncology, Division of Medical Oncology

### 3. 報告書/Report

九州大学大学院 医学系学府 病態修復内科学 大村 洋文

Hirofumi Ohmura, MD.

Department of Medicine and Biosystemic Science  
Kyushu University Graduate School of Medical Sciences

I had a great opportunity to visit Taipei Veterans General Hospital (TVGH), one of the largest medical centers in Taipei, Taiwan. TVGH provides the best care to cancer patients with the latest medical equipment. I was impressed with not only the scale of TVGH, including size of the hospital and number of outpatient chemotherapy, but also fine considerations to patients, such as private room for chemotherapy, radiotherapy room for children and large shopping mall in the ground floor. In Taiwan, cancer patients receiving new cancer therapies, such as immune checkpoint inhibitor and Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), are increasing in number. In introduction of BNCT in Taiwan, Taiwan and Japan cooperated. I think that international cooperation for new treatments is important to conquer cancer. Finally, I sincerely appreciate Prof. Chao and all of the other TVGH staffs for cooperating our visit.

今回平成 30 年 6 月 29 日に馬場教授の引率のもと、台湾・台北市内の台北榮民病院を訪問させていただきました。台湾の緯度は石垣島や宮古島と同程度で、訪問した際は最高気温 36℃と、空港から出た瞬間、熱気で汗ばむほどの暑さでした。台北榮民病院は台湾三大河川の一つである淡水河流域東側にある北投区に位置し、台北桃園国際空港より車で 40 分程度の距離でした。台北榮民病院は退役軍人病院として 1958 年に創立され、現在は一般患者向けにも開放されています。約 30 ヘクタールの敷地面積に主に 8 つの棟から構成され、病床数は 2,947 床、医師 1204 名が勤務する大規模な医療施設です。私達は最初にカンファレンスルームで Yang Muh-Hwa 先生、Hung Yi-Ping 先生から台北榮民病院腫瘍科についてご紹介いただき、その後引き続き外来治療センターおよび放射線部を見学させていただきました。

台北榮民病院腫瘍科は腫瘍内科、放射線腫瘍科および腫瘍免疫治療センターの 3 部門から構成され、医師数は 21 名、病床数は 121 床です。2017 年度の外来化学療法治療件数は年間 16,919 件であり、九州大学病院外来化学療法室では年間 9,582 件 (2016 年度) であることを鑑みると、非常に治療件数が多いことがわかります。外来治療センターは地下 1 階にあり、放射線部と近接しております。治療センターでの治療は殆どがベッドですが一部個室となっており、ベッド、トイレ、ソファおよびテレビが備え付けられ、プライバシーが守られた空間で抗がん剤による治療を受けられるようになっておりました。また近年、我が国で抗 PD-1 抗体をはじめとした免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) が複数の癌腫で適応拡大されておりますが、台湾榮民病院でも ICI 治療症例数は 2016 年度が年間 104 名、2017 年度が 325 名と増加の傾向です。ICI の需要が高まるなか、有害事象の管理、患者さんへの教育、コンセンサスの構築等を目的として腫瘍内科をはじめ各科のスタッフおよび薬剤部のチームより構成される腫瘍免疫治療センターが腫瘍科の部門の一つとして組織され、症例検討や院内勉強会を行って

るとのことです。

放射線治療については強度変調放射線治療 (IMRT)、トモセラピー、ガンマナイフといった充実した治療ラインナップを有しておりました。小児用の IMRT 機器は装置へ通じる廊下の壁に風景画が、さらに治療用ベッド向かいの天井に動画鑑賞用のモニターが施されており、治療を受ける小児のストレスを軽減しようという配慮と思われます。特筆すべきは、今回見学はできておりませんが、病院敷地内にホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の治療施設を有することです。BNCT は中性子とホウ素との反応を利用し腫瘍細胞を選択的に障害する放射線治療で、現在我が国では臨床研究の段階の治療ですが、当院でも BNCT による治療を行っているとのことでした。また重粒子線治療についても日本企業を介して導入を進めている段階で、新しい治療にも積極的に取り組む姿勢が印象的でした。BNCT、重粒子線治療については日本からの技術提供もあり、国際的ながん治療連携について今回の台北榮民病院見学よりとらえることができました。また同日夕方より開催された JP-TW Exchange Event では馬場教授より免疫チェックポイント阻害薬に関する講演と Chen 先生の免疫関連有害事象 (irAE) に関する発表を、そして翌日 6 月 30 日には、台北国際会議センターで開催された中華医学会にて CAR-T 療法や免疫チェックポイント阻害薬の局注療法等がん免疫治療における最新の研究についても拝聴し、台湾における臨床だけでなく研究についても今回の交流を通じて学ぶことができました。短い期間ではございましたが、非常に充実した 2 日間を過ごすことができたと思います。

最後に、本研修の企画から引率までご尽力いただいたがんプロの馬場教授、そして我々を温かく迎えてくださった Chao Yee 教授をはじめとした台北榮民病院のスタッフの皆様にご心より御礼を申し上げ、筆を置かせていただきます。

Tomoyasu Yoshihiro, MD.  
Department of Medicine and Biosystemic Science  
Kyushu University Graduate School of Medical Sciences

It was a great pleasure to have an opportunity to visit Taipei Veterans General Hospital, one of the largest hospitals in Taiwan. At first, I was very surprised to see big Chung-Cheng Building and soon understood people from the whole of Taiwan gather to the hospital.

Through this experience I thought difference of patient characteristics such as number of hepatitis virus related liver cancer patients is related to difference of clinical questions. When we use immune checkpoint inhibitor in Japan, we rarely consider about reactivation of hepatitis virus. But in Taiwan, doctors pay attention to such situation and even when they use steroid to treat immune related adverse events. I think to understand difference of clinical question between Taiwan and Japan which is due to distinct patient background can improve medical treatment of both countries and I hope to be engaged in such situations.

Finally, I really appreciate Prof. Chao and his colleagues welcoming and spending time for us.

今回「新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン」国際交流企画として平成30年6月29日から6月30日にかけて、馬場英司教授引率のもと台北榮民病院を訪問させていただきました。本研修は平成30年1月に台北榮民病院の先生方が九州大学病院を訪問された際、病態修復内科教員および我々ががんプロ学生と討議する機会があり、その際のご縁をもとに実現したものであります。当日の福岡は時折雷雨もみられる荒天でしたが桃園国際空港に到着すると一転、南国の暑い日差しに歓迎され顔に汗を浮かべながら台北榮民病院に向かいました。

台北榮民病院は台北市中心部から北側に位置する石牌地区に立地しており、中央には21階建ての診療棟がそびえ立つ台湾屈指の大病院です。今回の訪問先である薬物治療科は12名のスタッフおよび3名の修練医が121床もの病床を担当し、頭頸部癌や肝癌、胃癌や肉腫にわたるまで幅広い癌腫の診療にあたっていました。日本における腫瘍内科の役割と同様、薬物治療科においては抗癌剤治療だけでなく集学的治療のコンダクターとしての役割を担ったり緩和医療を担当したりすることもあるそうです。

私たちはまず薬物治療科のChao先生と面会させていただき病院概要や薬物治療科の紹介だけでなく放射線治療科に関してのレクチャーを受けました。いわゆるhigh volume centerである台北榮民病院では通常の強度変調放射線治療(IMRT)だけでなく、中性子捕捉療法(BNCT)を京都大学と技術交流を行いながら積極的に行っているとのことであり、国際交流の盛んな様子が伺えました。その後、院内を見学させていただきましたが、外来化学療法室および放射線治療室、当該科の外来が同じフロアに近接していました。このことは患者の移動距離も短くなり負担が減るということと、各科の医師が近い場所で仕事をしていることでコミュニケーションが生まれ協力しながら診療にあたることに寄与しているようでした。また、病院の稼ぎ頭(先生方談)である食堂をぜひ見てもらいたいとのことで見学させていただきました。病院の玄関から入ってすぐの場所に日本のショッピングモールのフードコートのような施設が広がっており、夕方という時間も

あつてか多くの患者さんやご家族が食事を楽しまれていました。台湾全土から患者さんが集まるような病院であり、お見舞いの家族と賑やかに談笑できる場を提供するというホスピタリティの現れのようなものでした。

その後、会場を移し馬場教授の本邦における免疫チェックポイント阻害薬に関する講演およびChen先生のimmune related adverse event(irAE)としての肝機能障害に関する発表を拝聴しました。馬場教授のご講演を受けて台湾の医師からは免疫チェックポイント阻害薬のやめどきに関する質問がなされました。というのも、台湾においては免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブは承認されていますが保険償還はされていないという複雑な状況であり、効いている限り継続するという方針では高額な医療費がかかり続けるそうです。そのため腫瘍縮小などを指標にもしくはその他のバイオマーカーでやめどきを判断できないかを模索されているようです。また、irAEとしての肝機能障害にも関連するのですが、台湾では肝炎ウイルスを背景とした肝がんが多く、そのような症例に免疫チェックポイント阻害薬を使用した際やirAEに対するステロイド投与時のウイルス再活性化に関して活発な議論がなされました。

今回の台湾訪問を通じて、他国との患者背景や医療制度の違いによるクリニカルクエストの違いを実感することができました。そのような違いを踏まえた上で、基礎および臨床研究の方向性を考えていく必要が、今後の国際化社会では重要になってくるのではないかと考えています。日本人としては確かに日本の実臨床に直結するような研究成果を出すことも大事ですが、昨年発表された大腸癌のアジアガイドライン(Pan-Asian Adapted ESMO Consensus Guidelines)をみても今後は国際的な視野をもった医療人としてがん診療にあたっていきたいと思えます。

最後になりましたが、忙しい中我々の台湾研修にあたりご対応いただきましたChao先生をはじめとする台北榮民病院のスタッフの皆様にご心より感謝申し上げます。

## 4. 活動の写真／Photos



Yang Muh-Hwa 先生と台北榮民病院ロビーにて



外来治療個室の様子（トイレ、テレビ、ソファが個室に備え付けとなっている）



小児用 IMRT 機器、天井にモニターを備え付け小児向けの映画を流している。



ガンマナイフについての説明を受ける



院内ショッピングモール





お世話になった先生方との集合写真（左から Liu Yu-Ming 先生, Hung Yi-Ping 先生, Yang Muh-Hwa 先生, Chao Yee 先生, 馬場教授, 吉弘, 大村）



JP-TW Exchange Event- irAE management の様子



中華医学会（6月30日）参加の様子

## 5. 発表スライド/Presentation Slides

6月29日に実施した「JP-TW Exchange Event- irAE management」、翌30日に参加した「中華医学会107年度(2018)学術研究会」で九州連携臨床腫瘍学講座・馬場教授が発表に使用したスライドを掲載します。

### 1. 各催事のスケジュール (参考)

#### JP-TW Exchange Event- irAE management

Time: Jun. 29 (Fri.) 2018 Venue: : 國賓飯店天母川菜廳

Time	Topics	Speaker	Moderator
18:00-18:05 (05')	Welcome & Opening	VGH-TP	Director Yee, Chao
18:05-18:25 (20')	irAE management in Taiwan clinical practice	Dr. San-Chi, Chen VGH-TP	Director Yee, Chao VGH-TP
18:25-18:45 (20')	irAE management in Japan clinical practice	Prof. Eishi Baba Kyushu University	Director Yee, Chao VGH-TP
18:45-18:55 (10')	Panel Discussion	ALL	Director Yee, Chao VGH-TP
18:55-19:00 (05')	Closing Remarks	VGH-TP	Director Yee, Chao
19:00-	Dinner		ALL

#### 腫瘤及細胞治療の最新進展

時間：6月30日(星期六)08:00~12:10  
地點：台北國際會議中心101A會議室

08:00-08:10	Opening Remarks 座長: 賴毅教授 Yee Chao	賴毅教授 Yee Chao
08:10-08:30	局部免疫治療 Local Immunotherapy	陳三奇醫師 San-Chi Chen
08:30-08:50	腫瘤免疫治療療效的預測因子	洪逸平醫師 Yi-Ping Hung
08:50-09:10	針對免疫調控點- 抗體以外的策略? Targeting Immune Checkpoints - Strategy Other Than Antibody? 座長: 楊基華教授 Muh-Hwa Yang	藍耿立醫師 Keng-Li Lan
09:10-10:00	Clinical application of immunotherapy for advanced gastric cancer in Japan	馬場英司教授 Eishi Baba (九州大學)
10:00-10:15	Coffee Break 座長: 顏厥全教授 Chueh-Chuan Yen	
10:15-10:55	腫瘤疫苗及免疫細胞治療的最新進展	蔡建國 副院長 Jan-Gowth Chang
10:55-11:35	CAR-T在癌症治療的最新進展 CAR-T Cell Therapy: Progress and Prospects	蔡裕亨 醫師 Yu-Hsiang Chang
11:35-12:15	以周邊血免疫分析當作一預測因子，運用於癌症免疫治療的療效評估 Application of Immunoprofiling as a predictive biomarker for immunotherapy to advanced cancer	李建謀 博士 Jan-Mou Lee
12:15-12:20	Closing Remarks	楊基華 教授 Muh-Hwa Yang

### 2. JP-TW Exchange Event- irAE management

Taiwan-Japan Exchange Event – irAE management  
June 29, 2018 Taipei

Immune-related adverse events (irAE) management  
in Japan clinical practice

Eishi Baba  
Department of Comprehensive Clinical Oncology,  
Faculty of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka  
Japan

Kyushu University  
Hospital

Established in 1867  
1275 Beds  
2943/day Outpatients  
900 Doctors  
3000 Staffs





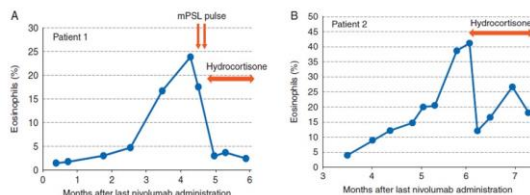
## Conditionally recommended lab tests for screening and follow-up of ICI therapy

Suspicious irAE	Items	Disease
Diabetes mellitus with high amylase	lipase Anti-GAD antibody	Pancreatitis Type I diabetes
Interstitial pneumonia with high KL-6	SP-D	Interstitial pneumonia
Myasthenia gravis	Anti-acetylcholine receptor antibody	
Endocrine failure	Anti-thyroglobulin antibody Anti-TPO antibody Anti-TSH receptor antibody	Chronic thyroiditis
Endocrine failure	ACTH, Cortisol	Cushing disease

Ann Oncol. 2017 Aug 31; doi: 10.1093/annonc/mdx497 [Epub ahead of print]

### Two cases of late-onset secondary adrenal insufficiency after discontinuation of nivolumab.

Ohtsubo K<sup>1</sup>, Nakatani K<sup>1</sup>, Furukawa R<sup>1</sup>, Ashida K<sup>2</sup>, Yonishima Y<sup>1</sup>, Nakanishi Y<sup>1</sup>, Okamoto J<sup>1</sup>.



- Eosinophilia appeared several months after termination of nivolumab therapy.
- Eosinophilia is suggested to be associated with adrenal insufficiency.
- Secondary adrenal insufficiency was diagnosed by lab tests.

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ASCO SPECIAL ARTICLES

### Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO clinical practice GL 2018 Management of Lung irAEs in Patients Treated With ICPIs : Pneumonitis

G3: Severe symptoms, hospitalization required, involves all lung lobes or > 50% of lung parenchyma, limiting self-care ADL, oxygen indicated	<b>JSMO guideline 2018</b> Consider: Infliximab Mycophenolate mofetil Cyclophosphamide Intravenous immunoglobulin
G4: Life-threatening respiratory compromise, urgent intervention indicated (intubation)	
Permanently discontinue ICPI Empirical antibiotics; (methyl)prednisolone IV 1-2 mg/kg/d; <u>no improvement after 48 hours, may add infliximab 5 mg/kg or mycophenolate mofetil IV 1 g twice a day or IVIG for 5 days or cyclophosphamide</u> ; taper corticosteroids over 4-6 weeks Pulmonary and infectious disease consults if necessary Bronchoscopy with BAL ± transbronchial biopsy Patients should be hospitalized for further management	

Brahmer JR et al. J Clin Oncol 36;1, 2018

## Indication of ICI for a cancer patient harboring autoantibodies

- NSCLC patient in the Dept. Respiriology  
Dry mouth+, ANA+, anti-SS-A antibody+  
Sjogren syndrome, suggestive  
↓ consultation
- Dept. Collagen Diseases  
Interview/Medical examination: Dry mouth+, no other findings
- Dept. Ophthalmology  
Schirmer test-, Rose Bengal test-
- Dept. Dentistry  
Salivary duct X-ray-, Histological examination of salivary gland-
- **Nivolumab was administered** because diagnostic criteria was not met.

## Immunosuppressants off-label used for irAE

Immunosuppressant	irAE
Infliximab	Interstitial pneumonia Diarrhea, Enterocolitis
Mycophenolate mofetil	Interstitial pneumonia Liver failure
Azathioprine	Liver failure
Cyclophosphamide	Interstitial pneumonia
Cyclosporine	Interstitial pneumonia Neurotoxicity
Tacrolimus	Neurotoxicity
Intravenous immunoglobulin	Interstitial pneumonia Neurotoxicity

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ASCO SPECIAL ARTICLES

### Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO clinical practice GL 2018 Management of GI irAEs in Patients Treated With ICPIs : Colitis

G4: Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	<b>JSMO guideline 2018</b> Consider: Infliximab Vedolizumab, in case of infliximab resistant or contraindication
Permanently discontinue treatment Should admit patient when clinically indicated; patients managed as outpatients should be very closely monitored Administer 1-2 mg/kg/d methylprednisolone or equivalent until symptoms improve to G1, and then start taper over 4-6 weeks Consider early infliximab 5-10 mg/kg if symptoms refractory to corticosteroid within 2-3 days Consider lower GI endoscopy if symptoms are refractory despite treatment or there is concern of new infections	
<b>Additional considerations</b> The use of <b>vedolizumab</b> may be considered in patients refractory to infliximab and/or contraindicated to TNF- $\alpha$ blocker. The decision should be made on an individual basis from gastroenterology and oncology evaluation. This is based on case series showing promising results.	

Brahmer JR et al. J Clin Oncol 36;1, 2018

## Summary

- The proper use committee for immune checkpoint inhibitors (ICI) of Kyushu University Hospital has established at the time of approval of nivolumab for non-small cell lung cancer in Japan in 2016. It has successfully worked for proper use of ICI in the hospital.
- Appropriate prevention and treatment of irAE could achieved by sharing information and experiences among experts of various medical fields.
- Approaches for irAE have been performed based on the various papers and guidelines including the package inserts and the therapeutic guidelines issued by the pharmaceutical companies, PMDA and JSMO in Japan. Although detailed descriptions are different in each document, basic policies are common.
- Several immunosuppressants for severe irAE such as infliximab lack enough evidences to be approved in Japan. Development of research of irAE, publication of appropriate treatment severe irAE and the maintenance of insurance approval system is desired.

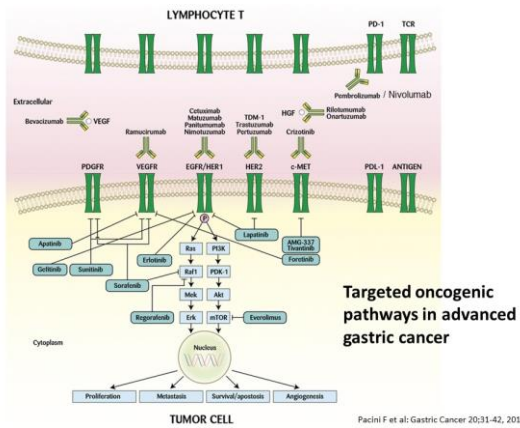
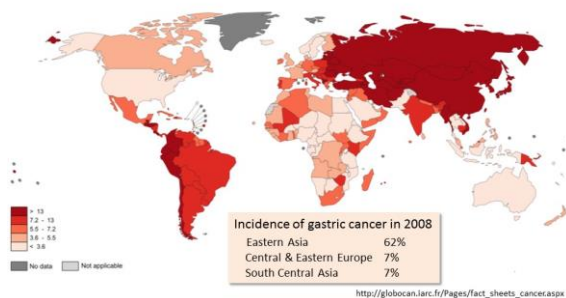
### 3. 中華医学会 107 年度 (2018) 學術研究会

2018 Annual Meeting of Chinese Medical Association-Taipei  
June 30, 2018 Taipei

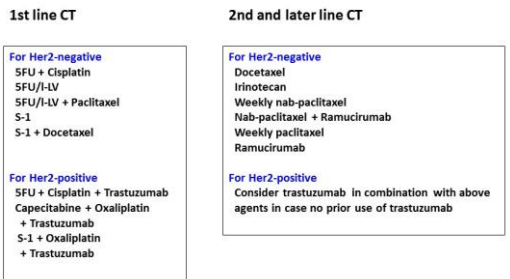
腫瘤及細胞治療的最新進展  
Clinical application of immunotherapy for advanced gastric cancer in Japan

Eishi Baba  
Department of Comprehensive Clinical Oncology,  
Faculty of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka  
Japan

Estimated gastric cancer mortality Worldwide in 2012:  
Men



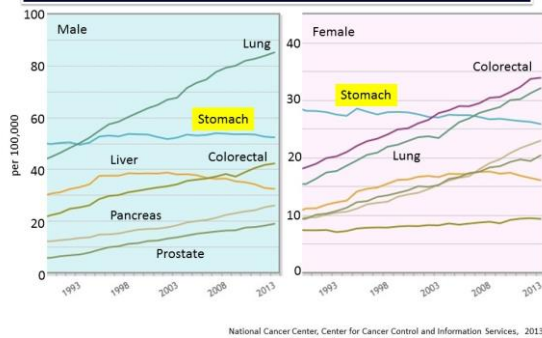
Algorithm of chemotherapy in Japanese GC treatment guideline 2018  
The regimens conditionally recommended



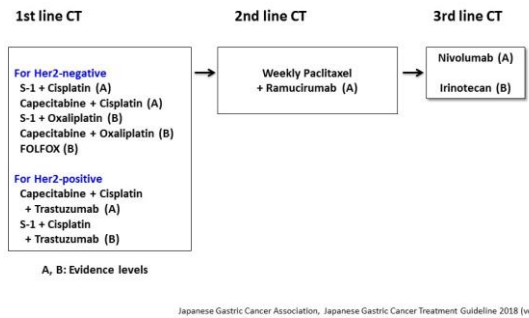
Contents

- Overview of chemotherapy for metastatic gastric cancer (MGC)
- New therapeutic approach by Immune checkpoint inhibitors (ICI) for MGC
- PD-L1 as a possible biomarker of ICI therapy
- Impact of ICI on systemic immune reaction in cancer patients

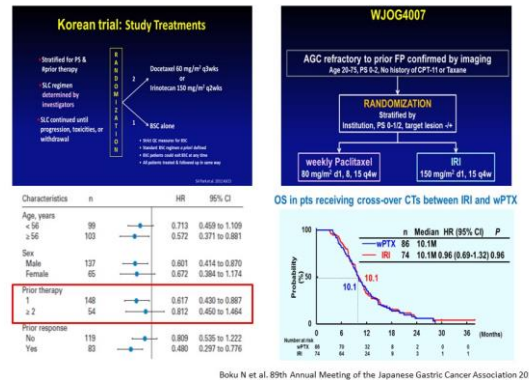
Change of the cancer death rate according to the part in Japan



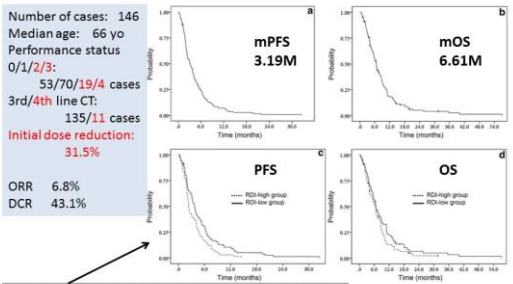
Algorithm of chemotherapy in Japanese GC treatment guideline 2018  
The regimens recommended



Subgroup analyses of 3rd line therapy for MGC



## Irinotecan monotherapy in third and fourth line treatment for MGC in clinical practice



Dotted lines: Relative dose intensity (RDI) 80% and higher  
 Solid lines: RDI less than 80%

Makiyama et al. Gastric Cancer 21:464, 2017

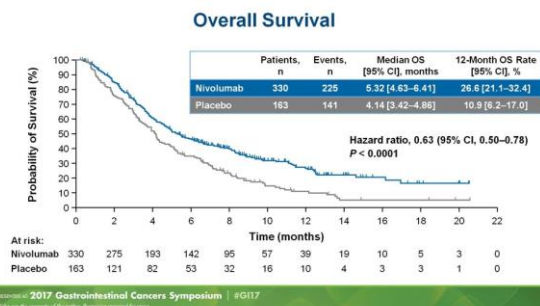
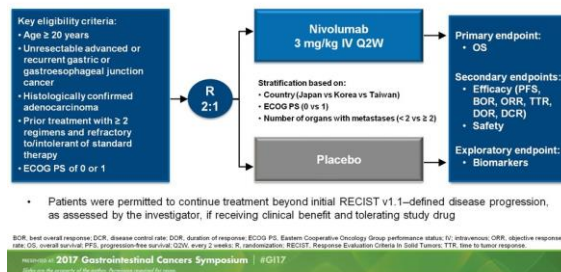
## Phase 3 clinical studies of third line CT for MGC

Study name	Phase	Study arm	Reference arm	Primary endpoint: Result
ATTRACTION-2	3	Nivolumab	Placebo	OS: positive
Apatinib (China)	3	Apatinib	Placebo	OS: positive
TAGS	3	TFTD	Placebo	OS: positive

## Contents

- Overview of chemotherapy for metastatic gastric cancer (MGC)
- New therapeutic approach by Immune checkpoint inhibitors (ICI) for MGC
- PD-L1 as a possible biomarker of ICI therapy
- Impact of ICI on systemic immune reaction in cancer patients

## ATTRACTION-2 Study Design and Endpoints

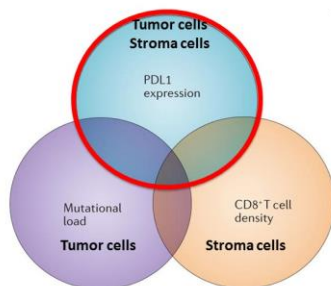


## Phase 3 clinical studies of immune checkpoint inhibitors for MGC

	Nivolumab anti-PD-1	Pembrolizumab anti-PD-1	Avelumab anti-PD-L1
neoadjuvant/ adjuvant	ATTRACTION-05 (adjuvant) Nivolumab + S-1/CapeOx vs. placebo + S-1/CapeOx CheckMate 577 (adjuvant) Nivolumab vs. placebo	KEYNOTE-585 (neoadjuvant or adjuvant) Pembrolizumab + (cisplatin + 5-FU/cape) vs. placebo + (cisplatin + 5-FU/cape)	
1st line	Checkmate 648 (PD-L1-Positive) Nivolumab + ipilimumab vs. Nivolumab + CDOP5-FU vs. CDOP5-FU Checkmate 649 Nivolumab + ipilimumab/CapeOx/FOLFOX vs. CapeOx/FOLFOX ATTRACTION-04 Nivolumab + SOX/CapeOx vs. placebo + SOX/CapeOx	KEYNOTE-062 (PD-L1-Positive) Pembrolizumab + (cisplatin + 5-FU/cape) vs. placebo + (cisplatin + 5-FU/cape)	JAVELIN Gastric 100 FOLFOX or CAPOX Avelumab vs. oxaliplatin + FP (1st ment.)
2nd line		KEYNOTE-063 Pembrolizumab vs. Paclitaxel KEYNOTE-061 (PD-L1-Positive) Pembrolizumab vs. paclitaxel	JAVELIN Gastric 300 Avelumab + BSC vs. BSC ± CPT-11 or PTX
3rd line and later	ATTRACTION-02 Nivolumab vs placebo		

Courtesy of Yamaguchi K. U.S National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov

## Biomarkers for the treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors



Topalian SL, et al. Nat Rev Cancer 2016; 16: 275-287, modified

## Contents

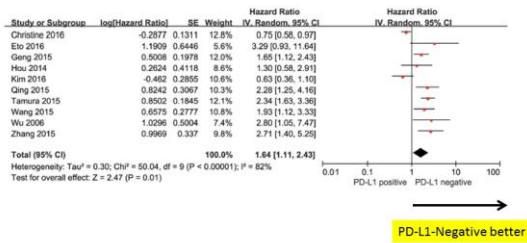
- Overview of chemotherapy for metastatic gastric cancer (MGC)
- New therapeutic approach by Immune checkpoint inhibitors (ICI) for MGC
- PD-L1 as a possible biomarker of ICI therapy
- Impact of ICI on systemic immune reaction in cancer patients

## The expression of PD-L1 in different kinds of tumors

Time	Author	Country	Journal	Type of cancer	Sample size	Positive rate	Prognostic factor
2014	Shen JK et al. [19]	USA	Cancer Immunol Res	osteosarcoma	37	84.2%	No
2006	Thompson RH et al. [18]	USA	Cancer Res	Renal Cell Carcinoma	306	23.9%	Poor survival
2012	Taubke JM et al. [23]	USA	Sci Transl Med	Melanoma	150	38%	No
2014	Velcheti V et al. [21]	USA	Lab Invest	non-small cell lung cancer	204	25%	Better survival
		Greek			340	36%	
2013	Droeser RA et al. [22]	Switzerland	Eur J Cancer	MMR-proficient CRC	1197	37%	Better survival
2015	Kel Mao	Multicenters	ASCO GI symposium	MMR-deficient CRC	223	29%	-
2015	Our results	China		Gastric cancer	132	49.2%	Poor survival

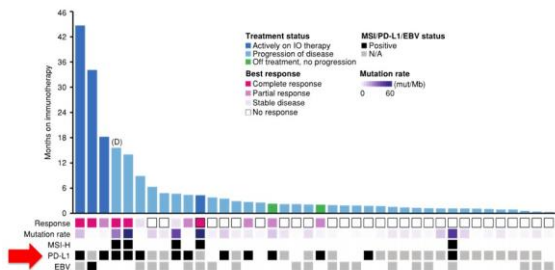
Zhang L et al. Int J Clin Exp Pathol 2015; 8(9): 11084-11091.

## Prognostic value of PD-L1 expression in gastric cancer



Zhang M et al. Sci Rep 2016; 6: 1-9.

## Genomic determinants of response to immune checkpoint inhibitors in esophagogastric cancers

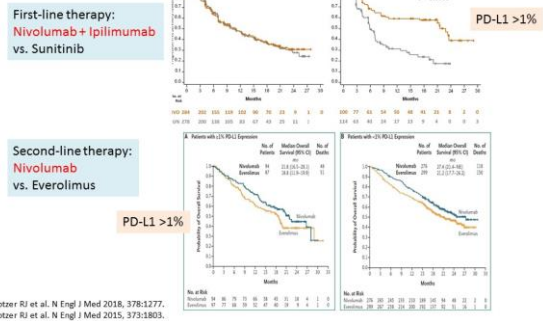


Janjigian YY et al. Cancer Discov 8:49, 2017

## Contents

- Overview of chemotherapy for metastatic gastric cancer (MGC)
- New therapeutic approach by Immune checkpoint inhibitors (ICI) for MGC
- PD-L1 as a possible biomarker of ICI therapy
- Impact of ICI on systemic immune reaction in cancer patients

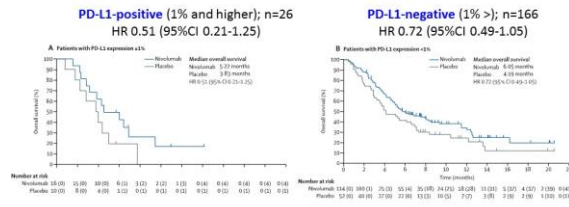
## Survival efficacy of anti-PD-1 therapy for clear cell RCC



Motzer RJ et al. N Engl J Med 2018; 378:1277.

Motzer RJ et al. N Engl J Med 2015; 373:1803.

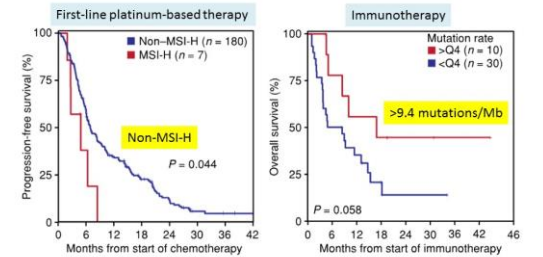
## Exploratory analyses of survivals according to PD-L1 positivity in ATTRACTION-2 study



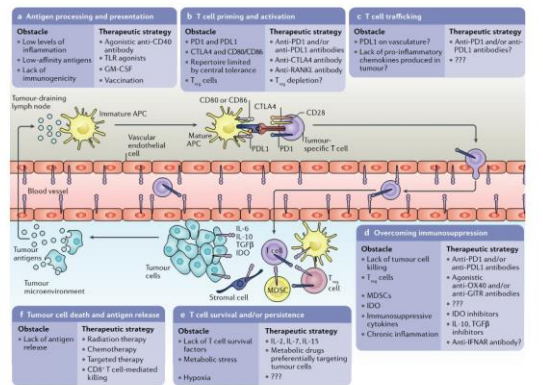
PD-L1 positivity was defined as staining in 1% or more of tumor cells.

Kang YK et al. Lancet 2017; 390, 2461-71.

## MGC patients with MSI-H tumors were intrinsically resistant to chemotherapy but more likely to achieve durable responses to immunotherapy



Janjigian YY et al. Cancer Discov 8:49, 2017



Sharpe et al. Nat Rev Immunol 2018; 18:153.



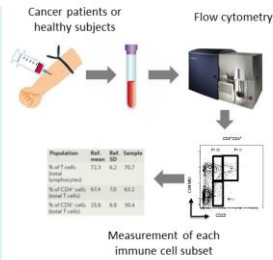
### Comprehensive subset analysis for peripheral blood immune cells according to the Human Immunology Project

**Aim:**

- To identify the immune cell subsets in PB possessing specific feature and function by immune checkpoint inhibitor

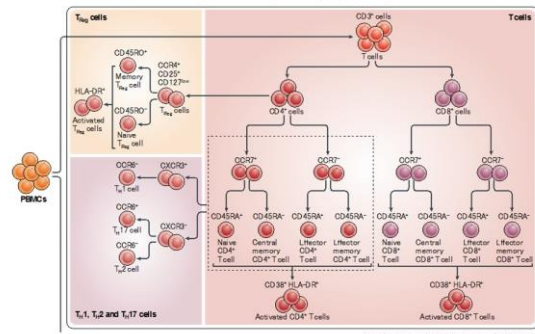
**Methods:**

- Peripheral blood mononuclear cells obtained from cancer patients or healthy subjects
- Analyses by flow cytometry according to The Human Immunology Project (2012)
- Patients recruited from medical oncology departments in five related institutions in Fukuoka, Japan



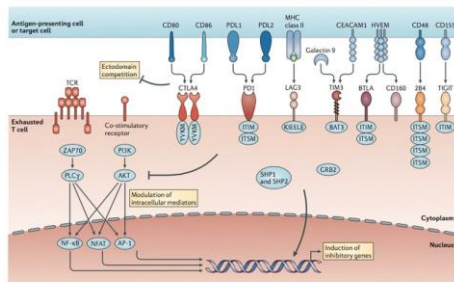
Maecker HT et al. Nat Rev Immunol 12:191, 2012

### Identification of immune cell subsets by eight-color antibody staining: T lymphocytes



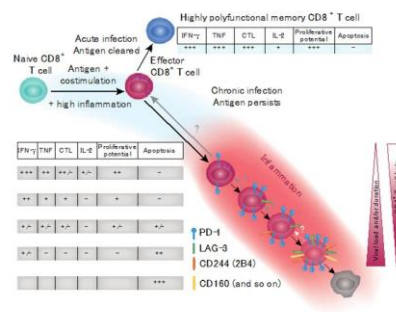
Maecker HT et al. Nat Rev Immunol 12:191, 2012

### Molecular pathways of inhibitory receptors associated with T cell exhaustion



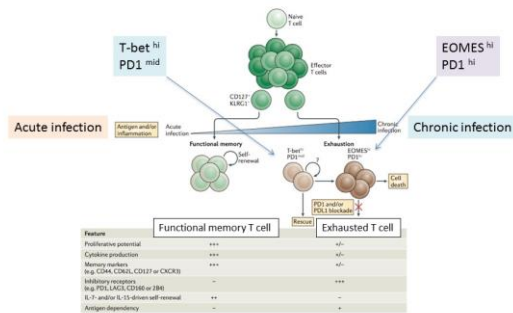
Wherry et al. Nat Rev Immunol 15:486, 2015

### Suggested hierarchical T cell exhaustion model during chronic infection



Wherry EJ. Nat Rev Immunol 12:492, 2011

### Progressive development of T cell exhaustion in chronic infection



Wherry EJ and Kurachi M. Nat Rev Immunol 15:486, 2015

### Conclusions

- Anti-PD-1 antibody nivolumab suppresses MGC growth by revitalizing tumor-specific immune reaction of the host. Because of the significant survival benefit, nivolumab has been recognized to be standard of later line therapy for MGC regardless of PD-L1 expression in tumor tissue in Japan.
- PD-L1 expression on the tumor cells and stromal cells of MGC could be a predictive biomarker in the anti-PD-1 antibody therapy.
- Administration of anti-PD-1 antibody could possibly impact on systemic immune reaction including not only T cell-tumor cell interaction but also T cell-antigen presenting cell interaction in the secondary lymphoid organs. Monitoring PB immune cells might provide insight of systemic trend of anti-tumor immunity of the host.
- T cell exhaustion might be associated with disease progression. Intervention by immune checkpoint inhibitor is thought to be appropriate strategy for advanced digestive cancers.

### Acknowledgements

- Department of Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences
  - Hirofumi Ohmura, Tomohiro Yoshihiro, Kyoko Yamaguchi, Michitaka Nakano, Nobuhiro Tsuruta, Fumiyasu Hanamura, Mamoru Ito, Yuta Okumura, Kenji Tsuchibashi, Hiroshi Ariyama, Hitoshi Kusaba, Koji Mishima, Shun-ichiro Ota, Hiroaki Niino, Koichi Akashi
- Department of Dermatology, Kyushu University Hospital
  - Naoko Wada, Hiroshi Uchi
- Department of Medical Oncology, National Kyushu Medical Center
  - Keita Uchino
- Department of Gastrointestinal and Medical Oncology, National Kyushu Cancer Center
  - Taito Esaki
- Department of Medical Oncology, Hamanomachi Hospital
  - Risa Tanaka, Kenji Mitsugi
- Department of Medical Oncology, Fukuoka Wajiro Hospital
  - Yoshihiro Shibata
- Department of Hematology and Oncology, JCHO Kyushu Hospital
  - Gen Hirano, Chinatsu Makiyama, Akitaka Makiyama

### 国際交流企画

九州大学 台北榮民總醫院 (台灣) 訪問研修  
実施報告書 (平成 30 年度)

発行 平成 31 (2019) 年 2 月

<http://www.k-ganpro.com>

文部科学省『多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プラン』  
採択事業 新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン

国際交流企画

平成30年度 九州大学 台北栄民総医院（台湾）訪問研修 実施報告書

---

平成31（2019）年2月

編集 九州大学大学院医学研究院 九州連携臨床腫瘍学講座

発行 がんプロ事務局（九州大学医系学部等事務部）

ijsganpro@jimu.kyushu-u.ac.jp

<http://www.k-ganpro.com/>