

# WCLC 2020 NEWS

A Special Edition of IASLC Lung Cancer News

#WCLC20

## 東アジアにおける肺癌検診の研究で 早期ステージの疾患の識別に成功

プレジデンシャルシンポジウム

Kara Nyberg, PhD

台湾で12,011人の集団を対象に実施された肺癌検診の全国調査「TALENT」において、調査対象者の2.6%に肺癌が存在することが明らかになりました。プレジデンシャルシンポジウムで発表されたこれらの結果は、全米肺スクリーニング試験<sup>1</sup>およびNELSON試験<sup>2</sup>で報告された肺癌検出率の1.1%と0.9%をそれぞれ上回っているだけでなく、この調査が、重喫煙者ではなくハイリスクな非喫煙経験者に対して実施されている点からも驚くべき結果となりました。

「非喫煙経験者の肺癌の脅威は世界的に高まっています。非喫煙者の集団と喫煙者の集団では、病原性メカニズムや検診方法が異なる可能性があります」と、プレジデンシャルシンポジウム時にTALENTの所見を

表した国立台湾大学医学部のPan-Chyr Yang氏(MD, PhD)は述べています。

肺癌は台湾における癌関連の死亡原因の第1位であり、肺癌による死者の53%が非喫煙経験者となっています。台湾では女性の喫煙率は非常に低く、禁煙運動により男性の喫煙も劇的に減少していますが、肺腺癌の罹患率は引き続き増加しており、喫煙以外の別の因果関係が示唆されています。

東アジアの非喫煙経験者における肺癌は、全く異なる疾患を意味すると、Yang博士は説明しています。喫煙者の集団と比較すると、「ゲノムプロファイル、発癌、進行パターンが異なっています」。



Pan-Chyr Yang 博士

重喫煙者への低線量コンピュータ断層撮影(LDCT)による肺癌検診が肺癌の早期発見と死亡率の低減に成功していることから、Yang博士らは、疾患のリスクが高い非喫煙経験者に対しても同様の効果的なスクリーニング方法を開発する目的で、TALENTの調査を計画しました。

本調査は、胸部レントゲンが陰性で、ハイリスクの特徴(第1、第2、第3親等の親族を含む肺癌の家族歴、受動喫煙の暴露、慢性肺疾患の既往症(結核、慢性閉塞性肺疾患など)、換気なしの調理、調理指数が110以上(2/7\*1週間あたりの油調理の日数\*調理年数で定義)のいずれかを有する55~75歳の個人を対象とし

ました。若年者の集団は、肺癌の家族歴がある場合、調査に参加する場合があります。

特筆すべき点として、調査対象者の73.8%は女性であり、集団の平均年齢は61.2歳で、50.0%は肺癌の家族歴がありました。また、集団の93.3%は過去に喫煙したことがなく、残りの6.7%は、10 pack-year(煙草1箱(20本)/日\*年数)未満で、15年以上前に禁煙したことがありました。

LDCTを受けたすべての個体は、米国放射線医学会(ACR)が2015年2月~2019年7月に制定したガイドラインを修正したプロトコルに従いました。直径6mm超のSolid Nodule(充実型結節)またはPart-Solid Nodule(部分充実型結節)、もしくは直径5mm以上のPure Ground Glass Nodule(部分充実型結節)は陽性と判定しました。

スキャンを実施した12,011件の(4ページの「肺癌検診の研究」に続く)

## KRAS G12C 変異 NSCLC におけるソトラシブが示す持続的奏効

プレジデンシャルシンポジウム

Leah Lawrence

ファーストインクラスのKRAS G12C阻害剤であるソトラシブは、登録に伴う第II相のCodeBreaK 100試験の結果から、KRAS G12C変異がある進行性NSCLCに対する治療で、早期の、深く、持続的な奏効が実証されました。

プレジデンシャルシンポジウムのプレゼンテーションの際、Memorial Sloan Kettering Cancer CenterのBob T. Li氏(MD)は次のように述べました。「アメリカ食品医薬品局(FDA)から画期的治療薬として指定を受けました。FDAおよび欧州医薬品庁への薬事申請が完了したことをご報告できることを嬉しく思います」。現在、ソトラシブとセカンドラインのドセタキセルとを比較評価し確認するため、CodeBreaK 200試験の第III相の組み入れを実施しています。

KRASはヒトの癌で最も頻繁に変異する癌遺伝子であり、発見は約40年前ですが、承認されたKRASを標的とした治療法はありませんでした。

Li博士は次のように述べています。KRAS G12C変異は、肺腺癌の約13%の原因となる罹患率の高い発癌性ドライバーであり、患者の予後不良と関係しています。

CodeBreaK 100の第I相試験では、事前に治療を受けた重度のNSCLCを持つ59人の患者に対するコホートで、ソトラシブの持続的な臨床的有用性が示されました。客観的奏効率は32.2%で、奏効期間の中央値は10.9カ月でした。無増悪生存期間の中央値は6.3カ月でした。

第II相試験では、KRAS G12C変異を有する局所進行性または転移性NSCLC患者が126例が含まれていました。各患者が過去に受けた標準治療は3種類以下で、対象の患者の81%は過去にプラチナ製剤をベースとした化学療法、およびPD-L1阻害剤の治療を受けていました。主要な評価項目(エンドポイント)は全奏



Bob T. Li 博士

効率で、盲検下独立中央判定(BICR)によって評価されました。

ソトラシブを1日1回960mgを1日1回、病勢進行まで投与されました。

Li博士によると、対象の126人の患者のうち2人は、ベースライン時の中央放射線検査で測定可能な疾患を有しておらず、奏効性評価から除外されました。124例のうち、奏効が確認された3例と部分奏効43例を含む全奏効率(ORR)は37.1%でした。病勢コントロール率は80.6%でした。

患者の81%で、何らかの規模の腫瘍の縮小が観察されました。すべての奏効者における最良の腫瘍縮小率の中央値は60%でした。奏効は持続的であったと、Li博士は述べています。

「患者の72%は、6週間後の最初のCTスキャンで早期の迅速な奏効が見られました」と、同氏は述べています。(5ページの「ソトラシブが示す初期の活性」に続く)

INSIDE

LIVE Q&A

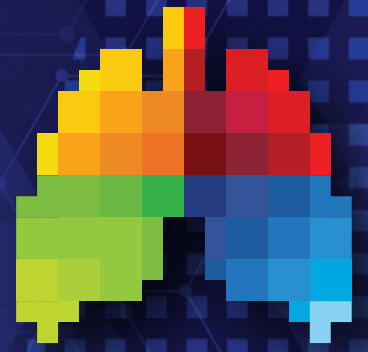
このアイコンは、参加者がセッションの参加者に質問できる、リアルタイムQ&Aが行われたセッションを示します。

このQ&Aはバーチャルプラットフォームから視聴できるオンデマンド録画に収録されます。登録は2021年4月30日までwclc2020.iaslc.orgで受け付けています。

公開資料にて、これらのグラフィックをクリックすると、専門家や患者アドボケートによる注目の動画を視聴できます。



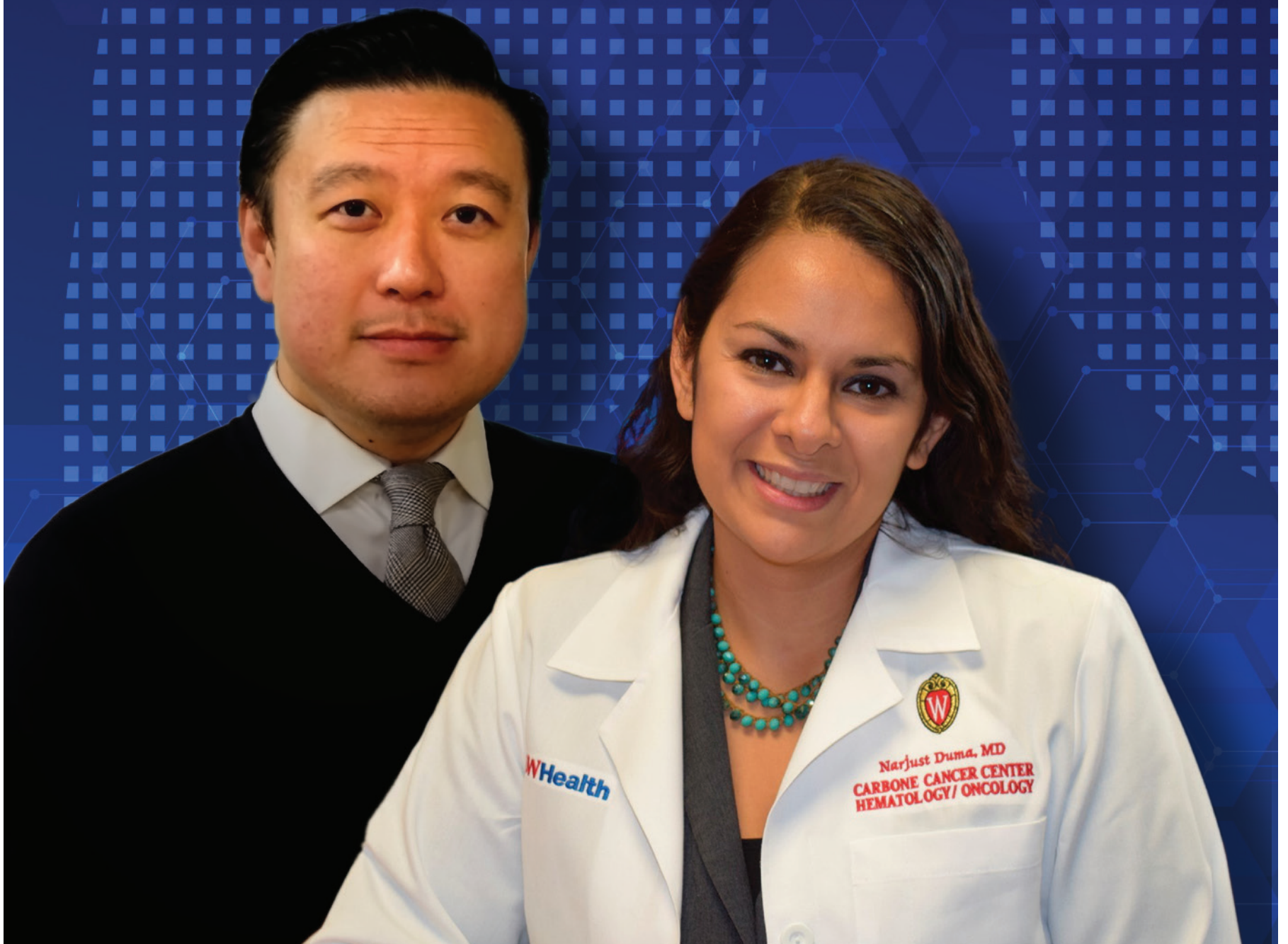
# LUNG CANCER CONSIDERED



Stephen Liu博士とNarjust Duma博士  
IASLCポッドキャスト

## IASLC公式ポッドキャスト

毎月、[IASLC.org/Lung-Cancer-Considered](https://iaslc.org/Lung-Cancer-Considered)で新しいポッドキャストのエピソードをご覧ください



## WCLC 会議理事より、新たな抗ウイルス計画、および来年度の展望に関する詳細を発表

2020年の世界肺癌学会議の理事はいずれもアジアを拠点としており、当初はシンガポールで実地プログラムを開催する予定でした。COVID-19の発生により、Yi-Long Wu氏、Ross Soo氏、Daniel Tan氏は、ライブイベントをバーチャルプログラムにリスケジュールしただけでなく、プログラムの再構築を余儀なくされました。WCLC Newsは、各理事と会って世界的なパンデミック時における会議およびボランティアサービスについて議論しました。



**Q.** コロナウイルスの世界的なパンデミックの結果、教育会議のスケジュールが変更されただけでなく、教育会議が完全に再考されました。WCLC会議の理事としての経験はどのようなものでしたか？これらの変更によって、参加者はどのような利点があったと思いますか？

**A.** Wu博士：WCLC会議の理事として、私と共同理事であるDaniel Tan博士とRoss Soo博士は、2018年からはじめからこの会議の計画を進めていました。私たちは協力して、会議の開催地を選び、予備的な科学プログラムを準備し、候補のトラック担当理事を指名し連絡を取っていました。2020年の初めにすべてが変わりましたが、パンデミックは短期間で通り過ぎると期待していたため、会議の従来の実地開催形式で延期しました。しかし、私たちの望みは実現しませんでした。実地開催の会議をすべてバーチャル会議に変更することは非常に困難です。私たちは2020 WCLC会議を2度延期し、最終的に2020年8月に、プログラムの一部を抜粋した小規模な独立した会議としてバーチャルに提供する「バーチャルプレジデンシャルシンポジウム」の開催を開始することに決定しました。この会議は大きな成功を収めました。私たちは科学的な関連性が非常に高く、プラクティスの変更につながる3件の臨床試験の結果を発表しました。この会議で発表されたCheckMate743試験は、結果的に、ニボルマブとイピリムマブを併用した臨床試験について、切除不



Yi-Long Wu 博士

可な悪性胸膜中皮腫の患者に対するファーストライン治療薬として10月にアメリカ食品医薬品局の承認を受けました。

バーチャル会議と実地開催の会議には大きな違いがあります。各セッションやライブQ&Aは開催国のタイムゾーンで実施されたため、他の国の出席者は勤務時間外に視聴している場合があります。私たちは、すべての場所に同時に「いる」ことはできませんでした。バーチャル会議に関連したもう1つの課題は、学術会議や科学会議で非常に重要な出席者同士の交流が減ることです。しかし、参加者はボタンをクリックするだけで各セッションに参加することができました。また、初回のプレゼンテーションから24時間後には録画の視聴も可能であったため、参加者は柔軟かつ効率的に時間を使うことができました。また、バーチャルプラットフォームでは、参加者同士のチャットやセッション中のライブQ&A、Twitter上での@IASLCとハッシュタグwclc2020を使ったディスカッションの機会も提供され、参加者同士の交流を深めることができました。

**Soo博士**：2020年のCOVID-19のためにキャンセルまたは変更された他の活動と同様に、予定を変更してイベントを作成しなさいなければならないことを知っていたので、当初は不信感とフラストレーションを感じていました。しかし、IASLCが多く、ロジスティックな変更を巧みにこなす、プログラムをスリム化してくれたので、このような気持ちはすぐに収まりました。また、8月中旬にバーチャル形式のプレジデンシャルシンポジウムを開催したことで、画期的で実践を変える研究をタイムリーに発表することができました。

プログラムを圧縮することで、参加者にとって重要なコア分野やテーマにしっかりと焦点を当てることができるといえる利点があります。さらに、移動の制限があるため、時差ボケはありません。



Daniel Tan 博士

バーチャルプラットフォームを利用することで、自分のノートパソコンや携帯電話からプレゼンテーションに簡単にアクセスすることができました。開場前にセッションの部屋を探したり、発表当日にセッションに参加したりする必要はありません。

**Tan博士**：今回のパンデミックは、新たなデータに適応することの重要性を浮き彫りにしました。状況に応じてさまざまなレベルでトレードオフのバランスを調整することに試行錯誤しました。それぞれの活動の相対的な重要性と目標/影響を明確に理解することは、会議の共同議長である私たちや、IASLCの指導者が一般的に行う各決定にとって非常に重要でした。このような慎重なアプローチにより、複数の時間的要素があるボランティアとして、優先順位を付け、努力を向けるべき部分を見極めるのに役立ちます。

**Q.** 会議の理事として、特定の進歩や研究領域にフォーカスするという点で、どのような目標を持って会議に臨まれたのでしょうか？

**A.** Wu博士：過去10年の間に、NSCLC研究において大きな進歩を示したのは、標的治療と免疫療法の2つの分野でした。WCLC 2020プログラムでは、病期を超えて、これら2つのトピックに焦点を当てました。プログラムでは、これらのトピックに関する多数の演題発表、特集ポスター、ポスターのほか、いくつかの関連する教育セッションが行われました。会議の理事として、「抗体薬物結合体、新規治療薬、細胞毒素療法」と題した教育セッションは、この分野の最近の進歩の概要、およびNSCLC治療の将来を取り上げ、特に注目することをお勧めします。

**Tan博士**：私たちは、演題が世界の聴衆に関連性のあるものであることを確認しつつ、医療へのアクセスの格差に関するアジアの課題を認識していました。シンガポールでは物理的に表彰台に立つことができなかったにもかかわらず、

まず、会議に積極的に参加してください。感謝いたします。

**Q.** 2021年に向けて、胸部腫瘍コミュニティに期待することは何でしょうか？

**A.** Wu博士：COVID-19は2021年を通して私たちの仕事や生活の一部になると思います。胸部腫瘍コミュニティは、柔軟かつ効率的な方法でこのウイルスに対応する方法を学ばなければなりません。私たちは、患者と医師のために、治療の適応と潜在的な結果についてのガイドラインを作成すべきです。また、バーチャルツールを介して、これらの新しい統合や変化について、学術的にも科学的にも相互交流する方法を学習する必要があります。

**Soo博士**：2020年の中断と混乱の問題を乗り越え、WCLC2020をサポートいただいたIASLCスタッフ、請負業者、すべてのトラック担当理事、委員会メンバー、共同

理事の皆様、そして最後に、講演者として参加することに同意いただいたすべての教員の皆様に心より感謝いたします。胸部腫瘍コミュニティの皆様と大切な人たちが通常の生活に戻れる（またはそれに少しでも近い状態）ことをお祈りいたします。私たちが関わっている胸部悪性腫瘍の分野を問わず、重要な点は常に患者のケアの向上であり、来年もさらにレベルアップしていくと確信しています。近い将来、親愛なる友人や同僚たちと美味しい食事やお酒を飲みながら再会できることを楽しみにしています。それまではオンラインでお会いしましょう。

**Tan博士**：どうか、安全に気を付けて前向きに頑張ってください。最終的にこのパンデミックから抜け出したときには、COVIDおよび関連する課題と同じような危機感を持って肺癌に取り組めたらと思います。

**IASLCの専門家の議論を視聴する...**



**格差関連研究**

Dr. Brendon Stiles on socioeconomic status and lung cancer surgery (社会経済的状況と肺癌手術 - Dr. Brendon Stiles)

約7,000名の会員の皆様、約6,500名のWCLC 2020の登録者の皆様、ありがとうございました。

登録は4月末まで [wclc2020.iaslc.org](http://wclc2020.iaslc.org) で受け付けています。

会員はWCLCの割引登録やその他の特典があります。

IASLC.orgにアクセスし、「Membership」タブをクリックして会員に加入またはメンバーシップを更新してください。

## CEO Dave Mesko 氏、2021年IASLC

今回のWCLCは学会にとって初の試みとなりました。WCLCは1978年に100名の医療専門家の小さな集まりとして発足して以来、2019年には世界中から7,000名を超える多分野の参加者が集まる対面式の会議へと成長しました。皆様お一人お一人に直接お会いできたよかったです。今年のパネル環境では、肺癌と胸部腫瘍の分野における学会のレガシーおよび関連性がさらに拡大したと確信しています。

WCLCの2週間後の2021年2月17日～20日、IASLCは世界的なパネルイベントとして2021 TTLC (Targeted Therapies of Lung Cancer: 肺癌の標的治療) 会議を開催しました。プレゼンテーションでは、新規薬剤や関連する標的に関する前臨床および初期データが提示されました。北米のプラットフォームでは定員が限られているため、欧州およびアジアの同僚のために、2021年3月3日～4日に追加のTTLC会議が実施されました。すべてのセッションには、講演者や世界的に著名なパネリストとの拡大形式のライブQ&Aが含まれていました。登録は、オンデマンド

録画と同様、イベント終了後90日間有効です。<https://ttlc2021.iaslc.org>にアクセスしてください。

世界的に著名な会議に加えて、IASLCは公式ポッドキャスト「Lung Cancer Considered (肺がんを考える)」を刷新し、新しいホストにStephen Liu博士とNarjust Duma博士を迎えました。Liu博士は、ワシントンDCのジョージタウン大学ロンバルディ総合がんセンターの医学准教授、胸部腫瘍学部長、開発治療学部長を務めています。彼は、IASLCコミュニケーション委員会のメンバーです。Duma博士は、コミュニケーション委員会およびIASLC肺癌ニュース編集グループのメンバーであるだけでなく、ウィスコンシン大学の医学部および公衆衛生学部の腫瘍内科医であり、肺癌を持つ女性の性機能障害の評価を調査するこの種の研究としては最大規模であるSHAWL研究の主任研究者でもあります。Liu博士とDuma博士は両者とも、率直でタイムリーな議論とソーシャルメディアでの共同研究を通じて、胸部腫瘍学の分野の発展に専念しています。毎月第1と第3月曜日には、胸部腫瘍学の治療に貢献している世界中のゲスト研

究者、医療従事者、患者、支援者との会話を聞くことができます。

リマインドとして、彼らが2021年に参加を予定している多くの機会の中でも、IASLC肺癌病期分類プロジェクトへの投稿は今回が最後の年になる予定です。過去20年にわたり、病期分類プロジェクトは、胸部腫瘍のTNM分類に関するエビデンスに基づいた推奨事項を着実に生み出してきました。肺癌、中皮腫、胸腺悪性腫瘍、食道癌を持つ患者のデータ提出をご検討ください。症例の提出期限は2021年12月31日です。皆さんのサポートが、将来の患者の肺癌治療の展望を変えることができます。

肺癌治療のさらなる発展のためには、十分な研究資金が必要です。国際肺癌財団(International Lung Cancer Foundation)への皆様からの寄付は、ILCFフェロシップとILCF若手研究者賞への資金提供を通じて、2021年の胸部腫瘍学の貴重な研究への貢献につながります。また肺癌で



Dave Mesko, CEO

命を落とされた大切な人の追悼として寄付することもできます。

最後に、世界中の胸部腫瘍を克服するために、今後も共同作業を継続していくことを楽しみにしています。私たちの使命には、皆様のご参加とご支援が不可欠です。会

員資格を更新することで、世界最大の肺癌協会とその会員とのつながりを維持しながら、当協会の主要出版物である「*Journal of Thoracic Oncology*」の定期購読や当協会が提供する多くの教育サービスの割引など、数多くの会員特典を利用することができます。IASLCの会員資格に関する質問がある場合、または会員資格の申請や会費の支払いについてサポートが必要な場合は、IASLC Member Experience Team (membership@iaslc.org)までご連絡ください。いますぐ更新しましょう。

### 肺癌検診の研究

1 ページから

うち、2,094件(17.4%)が陽性と判定されました。合計で392人の個体(3.3%)が肺生検または肺手術を受け、その結果、311人(2.6%)が肺癌の診断を受けました。これら311人の集団の中で251人に浸潤性疾患があり、全母集団における浸潤性肺癌の有病率は2.1%でした。

重要な点として、肺癌の診断を受けた患者の96.5%は、ステージ0または1の疾患であり、治療的切除の機会が得られています。また、同定された肺癌は、1つを除いてすべて腺癌でした。

非喫煙経験者の母集団の中で肺癌のリスクが最も高い要因が何かを特定する中、家族歴がトップに上がりました。家族歴のない患者の肺癌の罹患率の2.0%と比較して、家族歴を有する患者の罹患率は3.2%であり、両グループ間に大きな違いがありました( $P < 0.001$ )。湿潤性肺癌にも同じ傾向が現れており、家族歴のない患者の罹患率の1.6%と比較して、家族歴を有する集団の罹患率は2.6%でした。

スクリーニングを受けた集団の中で、肺癌の家族歴があると、肺癌発見の可能性がより高いという関連性がありましたが、すべての家族歴が同じであったわけではありません。血の繋がりの強さが重要な役割を果

たしていました。肺癌の罹患率は、罹患した家族のメンバーが離れているほど減少し、割合はそれぞれ第1親等では3.3%、第2親等では1.6%、第3親等では1.7%と示されています。さらに、肺癌を罹患している第1親等の親族が多いほど、スクリーニングを受けた人の肺癌が検出される可能性がより高くなりました(図)。

家族歴以外については、開始基準として使用された他のハイリスク要因である受動喫煙の暴露、慢性肺疾患の既往歴、換気なしの調理、調理指数が110以上はいずれも、肺癌検出のリスクの高さと有意な関連はありませんでした。

Yang博士はこのTALENTの調査結果を根拠に、「リスクの高い非喫煙経験者に対するLDCTによる肺癌検診は実施可能であるかもしれない」と結論付けました。ただし、これらの集団に対するスクリーニングの実施が、肺癌の死亡率の低下

につながるかどうかを判断するには、長期的なデータが必要であると述べました。

イタリアのミラノにあるIstituto Nazionale TumoriのUgo Pastorino氏(MD)は、この結論に大筋同意しており、次のように述べています。「この研究の重要な点として、TALENTは肺癌リスクについて新しい非常に

### TALENT と他の LDCT 肺癌検診研究との比較

	TALENT			NLST <sup>1</sup>	NELSON <sup>2</sup>	UKLS-pilot <sup>3</sup>	I-ELCAP <sup>4</sup>
	FHあり	FHなし	すべて	LDCT 集団	LDCT 集団	LDCT 集団	すべて
母集団	全くなしまたは軽い前喫煙者 <sup>5</sup>			喫煙者	喫煙者	喫煙者 <sup>6</sup>	混合 <sup>7</sup>
患者数	6009	6002	12011	26309	7557	1994	31567
LDCT 陽性率	17.7%	17.1%	17.4%	27.3%	20.8% <sup>8</sup>	13.3%	26.9%
TO LC 検出率	<b>3.2%</b>	<b>2.0%</b>	<b>2.6%</b>	<b>1.1%</b>	<b>0.9%</b>	<b>1.7%</b>	<b>1.1%</b>
感度	91.7%	92.5%	92.0%	93.8%	94.6%	97.6%	98.8%
特異性	84.7%	84.4%	84.6%	73.4%	98.3%	74.6%	87.9%
PPV	<b>16.6%</b>	<b>10.8%</b>	<b>13.8%</b>	3.8%	35.7%	7.6%	9.7%
NPV	99.7%	99.8%	99.7%	99.9%	99.9%	99.9%	100.0%
ステージ0-1(%)	<b>96.4%</b>	<b>96.7%</b>	<b>96.5%</b>	<b>54.8%</b>	<b>63.9%</b>	<b>66.7%</b>	<b>85%<sup>9</sup></b>

<sup>1</sup>NEJM 2013, <sup>2</sup>NEJM 2020, <sup>3</sup>Thorax 2016, <sup>4</sup>NEJM 2006, <sup>5</sup>軽い前喫煙者は6.7%、<sup>6</sup>喫煙者は99.9%は、<sup>7</sup>喫煙者82.8%、<sup>8</sup>最初のスキャンまで、<sup>9</sup>基準ラインと年間スキャン数を含む  
台湾 LDCT 肺癌 TALENT 研究グループ, 2020

独創的なエビデンスを提供していることです。したがって、肺癌検診の対象は、アジア、少なくとも東アジアで再定義される可能性があります」。

Pastorino博士は今後、非喫煙者の肺癌の生物学的な理解に向けた研究がさらに進んでいくことを期待しています。この点に関して、同氏は東アジアの非喫煙者における肺癌のプロテオゲノミクスに関するYang博士らによる最近の研究について言及しました。<sup>3</sup>

「この研究では、台湾の女性に見られる疫学について、原因となりうるさまざまな遺伝子感受性と外因性突然変異を明らかにしました。特に、

APOBEC突然変異プロファイルは、台湾の母集団で観察された家族リスクの原因の1つの可能性があります」と、同氏は示唆しています。

#### 参考文献

1. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med.*2013;368(21):1980-1991.
2. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med.*2020;382(6):503-513.
3. Chen YJ, Roumeliotis TI, Chang YH, et al. Proteogenomics of non-smoking lung cancer in East Asia delineates molecular signatures of pathogenesis and progression. *Cell.*2020;182(1):226-244.e17.

## ソトラシブが示す初期の活性

1 ページから

客観的奏効までの期間の中央値は1.4 カ月で、奏効期間の中央値は10 カ月でした。データカットオフ時の時点で、奏効者の43%が無増悪で治療を継続してました。

無増悪生存期間の中央値は6.8 カ月で、これは以前の第I相の結果と一致している、とLi博士は述べています。

また、ソトラシブは忍容性が良好で、治療に起因する死亡例はなく、治療に関連するグレード3または4の有害事象、治療中止、用量変更の事例は少なかったとも述べています。

治療に関連した有害事象は全般的に軽度で、管理可能なものであり、大部分はグレード1または2でした。呼吸困難と肺炎の報告があった患者で、グレード4の毒性が1件ありました。

治療に関連した有害事象により、患者の約5分の1(22.2%)で投与量の変更が行われ、患者の7.1%で投与中止が行われました。

また研究者らは、治療前の腫瘍生検を用いた探索的バイオマーカー解析も実施しました。ソトラシブの奏効はサブグループ間で見られました。PD-L1 TPSが1%未満の場合の全奏効率は48%、PD-L1 TPSが1%以上49%未満の場合の全奏効率は39%、TPSが50%の場合の全奏効率は22%でした。

研究者らまた、不良な転帰に関連した遺伝子変異パターンについても調べました。

STK11 変異、(KEAP1 変異体と同様に) KEAP1 変異体と野生型の両方でソトラシブの奏効が見られました。

また、P53 変異のような他のマーカー

についても調べたところ、変異型と野生型の両方で奏効が見られました。

## 新境地を開拓

Dana Farber Cancer Institute の Pasi A. Jänne 氏 (MD, PhD) は本研究についてコメントし、研究者らを讃えて、KRAS G12C 阻害薬がついに登場したと宣言しました。

Jänne 博士は、これらの知見を全体的に俯瞰し、KRAS 変異を有する患者の半数が、KRAS G12C 変異を有しており、このサブセットは、ALK、ROS1、RET、および TRK 1/2/3 変異を有する患者の合計数より多いことを指摘しました。

Jänne 博士は次のように述べています。「このように、KRAS G12C 変異を有する患者に対する治療法[が同定されたこと]は、肺癌患者にとって大きな前進となる可能性があります」。

現在、ソトラシブに加えて、KRAS

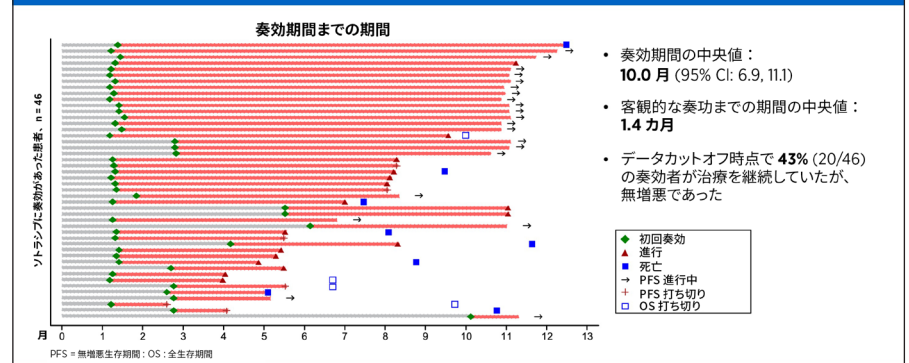


G12C を標的とした多くの薬剤が臨床および前臨床開発中であり、アダグランプを含む多くの薬剤が開発されています。第I/II 相試験では、アダグランプは51人の患者を対象に45%の奏効率を示しましたが、奏効期間と無増悪生存期間はまだ明らかになっていません。

「良い知らせとして、KRAS G12C 阻害剤は KRAS 変異体に対して高度

## 腫瘍奏効の期間

ソトラシブに対する奏効は持続的。72% が初回評価時に認められた



に選択的であり、忍容性がかなり高いことです」と、Jänne 博士は述べています。「臨床試験を横断的に見ると、治療関連の大半の有害事象はグレード1または2の毒性でした」。

重要なことは、治療関連の有害事象のうち、治療中止に至るものは、これまでのすべての臨床試験において10%未満であるということです。

「総じて、毒性プロファイルは他の効果的な標的治療薬と同様です。

しかし、これらの治療法についてはいくつかの疑問が残っています。1つ目は、KRAS G12C 阻害剤の臨床活性が高くない理由です。

考えられる可能性のうち、1つは前治療を受けた患者では活性が低いことです。別の可能性としては、KRAS G12C 変異の癌はゲノムの異質性が高いことです。

Jänne 博士は次のように述べています。「これらの癌は現在の喫煙者または元喫煙者に多く発生しており、EGFR 変異体や ALK 再配列癌と比較

して、ゲノム的により複雑な可能性ががあります」

また、KRAS G12C 阻害剤が有効な患者の特定のサブセットが存在するかどうかを識別するには、さらに研究が必要です。

「このことを最初に示唆したのはアダグランプの臨床試験であり、STK11 の変異を併発している患者では奏効率が高い可能性があることを示唆しています」と、Jänne 博士は述べています。「Li 博士が発表したソトラシブのデータにも同様の傾向が見られ、この母集団では奏効率が50%でした」。

Jänne 博士は最後に、KRAS G12C を標的とした様々な薬剤や組み合わせを研究している前臨床試験や臨床試験が多数進行中であることを指摘しました。

「私たちは、単剤治療を進行中の患者、または単剤治療の奏効がなかった患者に対するこれらの研究の結果を楽しみにしています」と述べています。

## IASLC 理事長光富徹哉博士が語る、成果、調整点、今後の展望

光富徹哉博士は、2011年にIASLC 理事会の理事に就任し、2019年より理事長を務めています。光富徹哉博士は、胸部悪性腫瘍の病理学とトランスレーショナルリサーチにおける生涯の業績が評価され、2013年にIASLCよりMary J. Matthews Pathology/Translational Research Award が授与されました。光富博士は、日本の近畿大学医学部外科学教室呼吸器外科部門の教授で、日々および歴史的な成功と挑戦を経て、本学会を担ってこれたことを語っていただきました。



**Q.** 任期の開始時、IASLC の意思決定の透明性を向上させ、言語・文化的な障壁にかかわらず IASLC の教育コンテンツの利用性を高め、真に学際的なアプローチを導入したいと述べられていましたが、これまでの目標はどのように達成されたのでしょうか？

**A.** 光富博士：2019年にGiorgio Scagliotti 博士より IASLC 理事長の任を引き継いだ際、私はご質問にあっ

た3つの目標を掲げました。その直後、COVID-19 が本格化し、世界は一変しました。今回のパンデミックによって引き起こされる変化や不安はありますが、私たちはすべての分野で前進してきたと感じています。

## 透明性の向上

前理事長のGiorgio Scagliotti 博士と現在の CEO である Dave Mesko 氏がすでに、意思決定の透明性の強化に向けた取り組みを開始しています。現在、毎月1回理事会会議を開催しており、現在暫定の最高科学責任者 (CSO) である Scagliotti 博士、次期理事長の Heather Wakelee 博士、財務委員会議長のスレッシュ・ラマリンガム博士、理事会幹事のエンリケータ・フェリプ博士のほか、Mesko 氏と私が参加しています。全理事会は3カ月に1度開催され、私は2週間に1度、Mesko 氏と個別に会合を持っています。こうした交流によって多くの重要な決定がなされ、それが IASLC Connect の CEO ま



光富徹哉博士

たは理事コーナーのアナウンスを通じて、月によっては IASLC の会員に伝えられます。また、IASLC 委員会の作業やプロジェクトから発生した論文を公開するための標準作業手順書 (SOP) も作成しました。手続きの一貫性と透明性を確保するために、引き続きさまざまなプロセスの SOP を作成する予定です。

## 障壁の低減

私たちのような国際的な医師会では英語が標準語であるため、英語を母国語としない会員は、私を含めて様々な面で不利な立場に立たされます。しかし、本会は、IASLC 会員の少ない各国の教育プログラムを積極的に支援することで、世界の学習格差を埋めようと努力しています。私は2019年10月にメキシコで開催されたラテンアメリカ肺癌会議 (LALCA) に参加し、2020年2月にエジプトで開催された IASLC 公認のカイロ Journal Club 会議に参加しました。

COVID-19 の状況で、旅行や対面での参加が制限されていたため、IASLC は、胸部癌における重要な教育および科学的発展を継続的に共有するために、バーチャル会議の拡張に焦点を当ててきました。IASLC のバーチャル会議やウェビナーに加え、他の教育チャンネルとして、共同主催の会議やセッション、世界各地の現地学会による会議の承認などがあります。(IASLC の活動リストについては、IASLC.org にアクセスして「Meetings & Webinars」タブをクリックしてください。「Virtual Library」をクリックすると、LALCA の録画データにアクセスできます)

肺癌の診断と治療、ひいては治療転帰には世界的にも大きな格差があることを認識しなければなりません。このような格差を少しでも縮めていくことは、国際的な学会である IASLC にとって非常に重要なことです。これらの取り組みの一環として、2020年8月にバーチャルで開催された IASLC バーチャルプレジデンシャルシンポジウム

(6 ページの「IASLC 理事長」に続く)

## IASLC 理事長

5 ページから

の会議中継を北京語に翻訳し、中国のIASLCの会員に配信しました。また、2020年10月にIASLCがバーチャルで主催した北米肺癌学会議（NACLC: North American Conference on Lung Cancer）のセッション録画のスペイン語キャプションを公開しています。この会議の終了後のニュースレターは、スペイン語、中国語、日本語など複数の言語に翻訳される予定です。

翻訳以外では、毎年2月に米国カリフォルニア州サンタモニカで開催される「IASLC Targeted Therapies in Lung Cancer」は、北米に拠点を置く多くの会員が参加しています。今年の会議は完全にバーチャル会議となりますので、さまざまな地域の方が参加しやすくなっています。時差の関係でリアルタイムで参加できない方のために、主要な科学やテーマのライブサマリセッションや、それぞれの時間帯にいるヨーロッパとアジアの会員のためのインタラクティブな質疑応答を別々に行う予定です。

これらの取り組みは、IASLCには英語を話さない会員が多くいることを理事会が認識していることを示しています。すべてのグローバル会員の皆様にご満足いただけるよう努力を続けています。

## 強化されたマルチスペシャリストのプレゼンス

近年の胸部腫瘍学の進歩の多くは、分子標的治療や免疫療法などの薬物療法に加えて、癌の分子機構の理解が進んできたことによるものです。そのため、学会プログラムの多くは薬物療法にも力を入れています。私の専門である外科の分野では、最近の進歩は低侵襲手術が中心で、研究を実施して、難治性の肺癌から根治性の疾病に変えることは困難だと思われまます。ただし、薬物療法に限らず、あらゆる分野の研究を活性化させることが重要だと私は考えています。現在、先進的な放射線治療に特化したIASLC委員会がありますが、手術の研究委員会はありません。そのため、IASLC理事長としての残りの在任期間中に、外科医のための委員会を設立したいと考えていますが、パンデミックの影響でさらに遅れる可能性があります。一方で、薬物治療の焦点が、術前治療や術後治療を含めて拡大していることは明るいニュースです。また、循環腫瘍DNAを用いて外科的治療における微小残存病変を検出して、術後の病変をモニターすることは、「Hot Topic: Liquid Biopsy in Lung Cancer (ホットトピック: 肺癌におけるリキッドバイオプシー)」の会議で、聴衆から大きな注目が集まりました（Virtual Libraryで視聴可

能)。多くの若い外科医が、腫瘍医と連携して、肺癌の新しい周術期治療の開発に積極的に取り組んでくれることを期待しています。

**Q.** 光富博士は、世界的なパンデミックを経験した初のIASLC理事長です。COVIDによって、任期、目標、社会的な決断の形はどのように変わりましたか？

**A.** 光富博士：私は2019年9月に理事長に就任した後、12月にデンバーで最初の理事会を開催しました。2020年2月に、カリフォルニア州での「Targeted Therapies in Lung Cancer (肺癌における標的型治療)」の会議に出席しました。しかし、その直後に世界はCOVID-19の嵐に飲み込まれ、現在まで続いています。世界肺癌学会議、欧州肺癌学会議、NACLC、2021年を通して開催されるその他の科学会議など、IASLCの重要なイベントはすべてバーチャルで開催される予定です。この決定は、IASLC事務局が市場の状況を詳細に分析した上で行ったものです。振り返ってみると、この決定をこれほど迅速に下すことができたことを嬉しく思います。会員にとってIASLCが有用な組織であることを示すため、会議の形式には可能な限り複数の形態の対話性を含めるように努力してきました。

**Q.** バーチャル会議への移行は、明らかな理由をもって、広く医学界で受け入れられています。この移行での最大の成功例を挙げただけですか？不十分な点はありましたか？ライブ会議に心残りはありませんか？

**A.** 光富博士：2020年4月から、2021年末まではすべてのIASLC会議がバーチャルになる予定です。スタッフと上層部は、2021年後半に会議について評価し、安全な実施が可能な場合、対面的な要素を追加する可能性があります。完全なバーチャル会議環境の課題については、多くの議論がなされていますが、メリットも認識しています。私が欧州や米国での会議に参加する際は、移動に2日余分に日数が必要でしたが、バーチャルイベントではその必要がなくなりました。また、各会議の参加者の旅費や宿泊費についても、大幅なコスト削減が可能になるので、より多くの人の参加が可能になります。特に深夜0時から6時までの時差が課題となっていますが、日中は通常の仕事をし、それから夜に参加することが可能です。また、各バーチャル会議に付随するオンデマンド機能を使用して、初回のプレゼンテーション後一定期間、同時に発表された複数の講義を視聴することができます。しかし、ライブ環境では、リアルタ

イムでの自然なインタラクティブな議論が容易にできるなど、ライブ環境ならではのメリットがあることは認めます。さらに、学術会議の重要な要素でもある交流会はほぼ不可能です。COVID-19の第2波と第3波の間に開催された日本肺癌学会の年次会議に実地で参加した際、仲間との直接的な交流の大切さを実感しました。それだけに、世界中のさまざまな会場で顔を合わせることができないのが寂しいという人も多いのではないのでしょうか。

**Q.** WCLCについて、会議での「功績」として点で最も誇りに思っていることは何ですか？

**A.** 光富博士：多くの国際会議と同様に、本会議も教育的な内容と、最新のデータとその臨床的背景に関する科学的な発表で構成されています。共同理事のWu博士、Soo博士、Tan博士のリーダーシップの下、地域組織委員会、テーマ別プログラム委員会、IASLCスタッフにより、複数の招待講演と演題（提出は1,600件以上）を紹介する優れたプログラムが作成されました。口頭発表は、技術的な不具合に備えて事前に録画されますが、可能な限り対話性を高めるために、一部のセッションには、最後にライブ形式のQ&Aセッションがあります。1月29日のプレジデンシャルシンポジウムでは、6つの優れた発表が予定されており、そのうち3つは、第III相試験に基づくものです。これらの研究は地域的な境界を超えて、スクリーニングから再発までの肺癌治療の全連続性を表しています。トピックは、台湾におけるスクリーニングプログラム、個別化化学療法の第III相アジュバント試験、ネオアジュバントアテゾリズマブ、KRAS G12C素材剤ソトラシブの第II相試験、NSCLCを対象としたペムプロリズマブとイピリムマブの第III相試験、再発中皮腫を対象としたニボルマブの第III相試験などです。

**Q.** 2021年に向けて、IASLCの会員および肺癌患者に最も期待したいことは何ですか？

**A.** 光富博士：2020年は、COVIDで幕開けした年とも言えますが、肺癌研究の分野では非常に生産的な年でした。RET融合またはMETエキソン14スキップ変異を有するNSCLCに対する新規TKIの優れた臨床効果、NSCLCに対する化学療法の併用または非併用のイピリムマブおよびニボルマブ、悪性胸膜中皮腫に対するニボルマブおよびイピリムマブの併用など、2020年は、肺癌研究の分野で多くの重要な発見がありました。また、いくつかの国の保健当局によって、多くの新しい適応症が承

認されました。また、HER2、HER3活性化患者に対する抗体-薬物複合体、EGFRやMET変異を有する患者に対する双特異的抗体、KRAS G12C固有の阻害剤など、新しいクラスの薬剤も報告されています。また、最近、米国食品医薬品局から承認を受けたEGFR変異NSCLC切除例に対するアジュバント療法としてのオシメルチニブによる優れたDFS延長効果にも感銘を受けました。欧州のCTスクリーニングの第III相試験であるNESOLN試験の結果は、今年の「New England Journal of Medicine」にも掲載されました。この困難な時期に肺癌克服のために貴重な貢献をされた方々全員に敬意を表し、2021年も同様に実りのある年になることを期待しています。

COVID-19のワクチンへの期待は大きいですが、ワクチンが世界中で広く使用されるようになるまでには、まだ時間がかかると考えられます。一方で、肺癌はパンデミック中であってもなくなることはなく、臨床試験や日々の臨床現場での取り組みが重要です。IASLCでは、近日中に会員を対象にCOVID-19の臨床試験への影響を調査し、緩和計画を策定する予定です。

現在、世界的に肺癌の新規発症数が減少している理由は、病院やケアセンターへの訪問を控え、検診を中止したり延期していることが原因です。このことは、将来的に、進行した肺癌や死亡率の増加につながる可能性があります。グローバルレベルでスクリーニングを推進し、早期診断の向上につなげるというIASLCの使命の重要性を改めて認識させられると思います。

## Lung Ambition Alliance : 提携による強化

ASLC は、世界の肺癌生存率のペースを加速するため、Global Lung Cancer Coalition (GLCC)、Guardant Health、およびアストラゼネカ社と協力関係を結んでいます。Lung Ambition Alliance として知られるこの提携の取り組みは、科学者、専門家、支援者、患者が、2025年までに肺癌の5年生存率を2倍にするという目標に向けて、進歩を拒む障壁を打破することを可能にするものです。同グループは、この分野におけるイノベーションと改善を推進し、最終的には世界中の肺癌患者の生活向上を実現するための3つの重点領域、つまり「研究の柱」を特定しました。(2025年までに治癒率を2倍にする件に関する詳細については、8ページの記事をご覧ください)

- 柱1: 肺癌検診と早期診断率の向上
- 柱2: 革新的な治療法の提供を加速
- 柱3: ケアの質を向上し患者への最良の治療転帰を提供

アライアンスは現在、世界中の腫瘍医、放射線科医、外科医、肺専門医、研究者、患者、支援者、製薬会社が連携する画期的な科学プロジェクトを複数実施しています。これらのプロジェクトは、現行のTNM病期分類システムの更新から、肺癌分野における革新と協力の推進に役立つネオアジュバント療法に対する腫瘍反応の調査まで、幅広いテーマにわたっています。

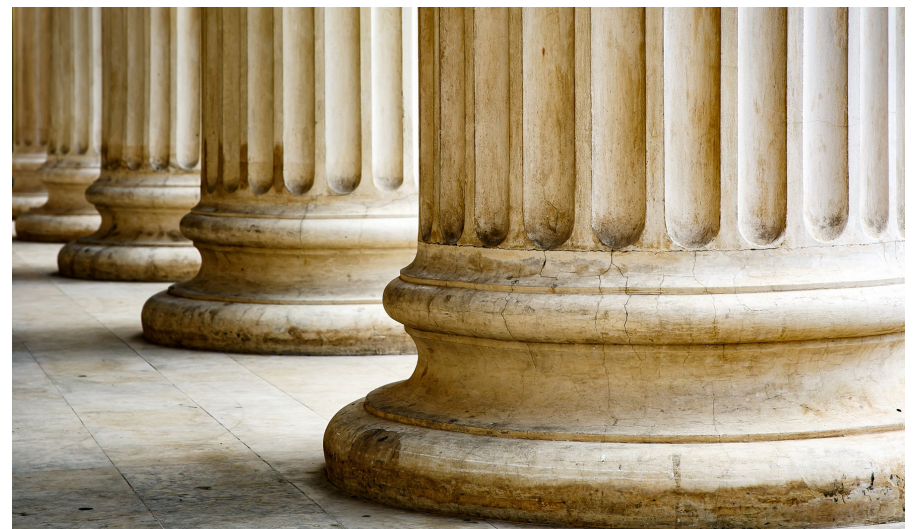
本 Lung Ambition Alliance は、新たに5社のプロジェクトパートナーをアライアンスに迎えることとなり、嬉しく思います。

- メルク
- プリズトルマイヤーズスクイブ
- ジェネンテック
- リリー
- ノバルティス

以下は、アライアンスの傘下にあるIASLC主導のプログラムです。

### MPR: 主な病理学的反応

IASLC と LAA がこの MPR プロジェクトを実施する前は、切除した肺癌の検体を処理し評価するためのガイドラインが確立されておらず、ネオアジュバント療法後の病理学的反応の程度の正確な定義はありませんでした。IASLC MPR の第1段階は、ネオアジュバント療法後の肺癌切除標本の処理と病理学的評価に関する推奨事項を確立することで、これらの障壁に対処しました。これらの推奨事項は、「*Journal of Thoracic Oncology*」に掲載されました。プロジェクトの各段階を通して、IASLC とアライアンスは、I期からIII期の肺癌切除患者における長期的な臨床的利益の予測因子および代替マーカーとして、ネオアジュバント療法後の外科的切除標本における病理学的反応 (PR)、



MPR、および/または完全病理学的反応 (CPR) を確立することが可能になります。IASLC は MPR プロジェクトの第2段階の作業を開始しました。このプロジェクトは、化学療法の有無にかかわらずネオアジュバント免疫チェックポイント阻害剤を用いるという公表されたIASLCの推奨事項に従って治療を受けた肺癌患者の外科的切除標本における組織学的MPRおよびCPR評価の病理医による再現性のための全体的な骨組みの決定を目的としています。

### Early Lung Imaging Confederation (ELIC): 画像リソースの共有ネットワーク

効果的な検診は、肺癌の早期発見と

診断に不可欠であり、それによって患者の生存率を高めることができます。Early Lung Imaging Confederation (ELIC) は、世界中に分散したプライバシー保護された肺癌画像データベース、および計算解析環境を開発するというビジョンを共有している個人や研究機関で構成される国際的な共同研究アライアンスです。ELICの主な目的は、肺癌やその他の疾患の早期発見、小さな肺結節やその周辺構造の特徴付け、治療介入への反応性の測定などを胸部CT画像を用いて行うために、ディープラーニング手法や人工知能アプローチの開発を支援することです。IASLCでは現在、約600件の症例をデータベースにアップロードする作業を進めています。

### 分子検査の調査

2020年1月、「IASLC Global Survey on Molecular Testing in Lung Cancer (肺癌の分子検査に関するIASLCのグローバル調査)」の結果が「*Journal of Thoracic Oncology*」に掲載されました。この調査の目的は、現在の分子検査の有病率とプラクティスを評価し、存在する障壁やギャップを特定することで、これらの障壁を克服し、世界的に分子検査を改善することでした。この調査には、患者の検査や治療を行う人、アッセイの実施や解釈を行う人、組織を入手して検査する人など、102カ国から合計2,537人の回答者が参加しました。その結果、肺癌に対する分子検査の認知度や採用率は、世界的に見てもまだ相対的に低いことがわかりました。結果は地域によって異なりますが、すべての地域で最も多く挙げられた5つの障壁は、費用、品質・基準、アクセス、認知度、検査所要時間でした。この調査結果は、広く適用できる解決策や特定の地域に合わせた解決策の開発に役立てることが出来ます。IASLCでは現在、ガイドラインの技術的な知識や意識の向上を目指して、教育的な取り組みを展開しています。ガイドラインは、最先端のエビデンスに基づいたプラクティスを含めて更新されています。啓発キャンペーン

(8ページの「Lung Ambition Alliance」に続く)

## 若手研究者に対する COVID-19 と肺癌研究への助成金の授与

Lung Ambition Alliance は、新たに4件のJunior Faculty Research Grants (若手教員研究助成金) を授与しました。

COVID-19 および肺癌研究に対して、4人の若手研究者が「Lung Ambition Alliance Junior Faculty Grants」に選出されました。肺癌患者はCOVID-19により予後が悪くなることが研究によって示されており、この助成金の目的は、これらの患者のための画期的な研究に資金を提供することです。最終的には、COVID-19に感染した肺癌患者のケアの質と治療転帰を改善することを目的としています。これらの研究助成金は、イーライリリー社、プリズトルマイヤーズスクイブ社、ノバルティス社からの資金提供を受けており、国際肺癌財団が運営しています。

本助成金の対象者は次のとおりです。

### Mattia Boeri 博士

Boeri 博士は、IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (IRCCS 国際腫瘍学研究所) (イタリア、ミラノ) の実験腫瘍学部門の腫瘍遺伝学研究室に務める上級研究員です。彼の受賞した研究プロジェクトは、COVID-19と

肺癌リスクとの間に考えられる相関関係の調査に焦点を当てており、肺癌発症リスクが高い被験者におけるCOVID-19パンデミックの進展をモニタリングすることを目的としています。

### Amit Kulkarni 博士

Kulkarni 博士は、ミネソタ大学 (米国ミネソタ州ミネアポリス) の血液、腫瘍、移植部門の助授です。彼の受賞研究プロジェクトの目的は、COVID-19の肺癌患者から慎重に厳選された粒度の高いデータを利用して、肺癌患者における重度のCOVID-19の真の発生率を分析し、重度の転帰や死亡に関連する臨床的、検査的、肺癌固有の治療因子の特定を試みることです。

### Jeremias Sulam 博士

Sulam 博士は、ジョンズホプキンス大学 (米国メリーランド州ボルチモア) の生物医学工学部の助授です。彼の受賞プロジェクトは、最先端の生動的ディープラーニングモデルを用いて、基準となる肺癌レントゲン写真とCTスキャンから合成したCOVID-19画像を生成する新しい方法を開発することを目的としたもので、これらの画像のリアルさを専門家の放射線技師が検証

## The Lung Ambition Alliance

することになるでしょう。成功すれば、これらの合成データセットは、肺癌患者のCOVID-19画像の希少性を一部緩和されるため、これらの症例におけるディープラーニングモデルのトレーニングと管理された検証が可能になるほか、放射線科医や他の医師に教育的リソースを提供することができます。

### Jun-chieh Tsay 博士

Tsay 博士は、ニューヨーク大学 (米国ニューヨーク州ニューヨーク) の呼吸器・クリティカルケア部門の助授です。彼の受賞した研究プロジェクトでは、新たに肺癌と診断された患者グループ中における、COVID-19の回復後の腫瘍微小環境への影響を調査することに焦点を当てています。同チームは本プロジェクトの一環として、免疫療法誘発性肺炎およびCOVID-19感染歴のある患者から下気道の免疫環境の特徴を明らかにする予定です。

# 検診の受診率向上により、2025年までに肺癌の生存率2倍を実現

Beth Fand Incollingo

**肺**癌患者の60%～65%は、ステージIIIまたはIVで診断を受けています。つまり、単独またはアジュバント療法と組み合わせた根治的手術によって治癒する可能性があるにもかかわらず、3分の1は自身の病気に気づいていないことを意味します。

しかし、この数字が逆だったらどうでしょうか？2020年まで肺癌の5年生存率の倍化を実現する複数の戦略のうちの一つは、低線量CT検診の普及を進め、早期診断をノルマとすることです。とトリノ大学の腫瘍学教授であり、IASLCの暫定最高科学責任者であるGiorgio V. Scagliotti氏(MD, PhD)は、会議の最後のプレナリーセッション(PL05)で述べました。

Scagliotti博士は元IASLC理事長として2017年のLung Ambition Allianceの立ち上げに参加しました。同氏の言葉によると、本アライアンスの使命は、今後4年以内に肺癌の5年生存率の20%を2倍にするだけでなく、「長期的には死因としての肺癌を根絶する」ことが含まれています。

このアライアンスの戦略計画に

は、革新的な医療の提供を加速し、ケアの質を世界的に標準化することが含まれています。第三の柱であり、Scagliotti博士の講演の焦点は、診断精度を向上させながら、検診による早期診断を増やすことです。



Giorgio V. Scagliotti 博士

## 検診の拡大の必要性

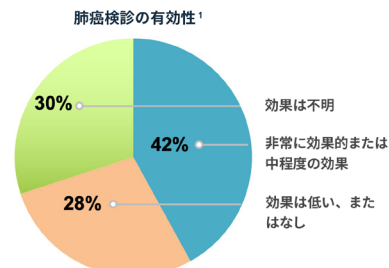
NELSON、NLST、MILDの大規模な研究から得られたエビデンスで、低線量CTによって肺癌の死亡率が減少することが実証されていますが、「本当の問題は、メリットと有効性を理解するという認識が欠如していることです」とScagliotti博士は述べています。同氏は、「ガイドラインは医師にはあまり認知されていません」と述べており、学術センターで調査した医師のうち、検診の有効性が非常に高い、あるいは中程度であると考えているのはわずか42%でした。

Scagliotti博士は、検診が肺癌の早期発見につながる例を挙げました。

一般的な病院では、年間で約2,000人のハイリスク者を検診し、その結果、30人が肺癌と診断される可能性があるといいます。さらに、このような施設では、他の理由で約10,000回のCTスキャンを実施すると、約2000回の偶発的な肺結節が発生する可能性があるとして、Scagliotti博士は述べています。これらのうち、約150例は追加のフォローアップを

## 肺癌検診の効果・効能に対する認識・理解不足が検診受診の大きな障壁となっている<sup>1,2</sup>

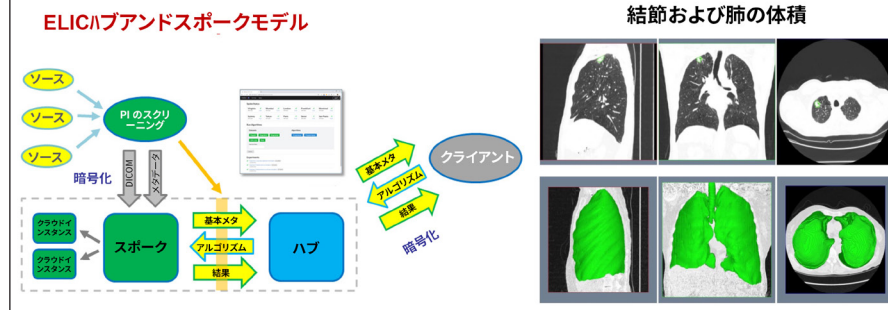
- 調査対象となった学術センターの医師の大多数(53%)は、LDCTスクリーニングの6つのガイドライン構成要素のうち3つ未満を認識しており、24.3%はガイドライン構成要素を知らない<sup>1</sup>
- LDCT(12.3%)より胸部X線(21.3%)の使用している報告者が多かった<sup>1</sup>
- ガイドラインの構成要素に関する知識は、LDCTと胸部X線の順序と有意に関連していた
- 大半の医師は、肺癌検診の有効性は低いか、ほとんどない、あるいはよくわからないと考える(58%)一方で、42%の医師は検診の有効性が非常に高いか中程度であると考えていた<sup>1</sup>



LDCT, 低線量コンピュータ断層撮影  
Lewis JA, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24(4):684-670. 2. Eberth JM, et al. Lung Cancer. 2014;85(3):379-384.

## Early Lung Imaging Confederation (ELIC)

肺癌画像データベースおよび計算分析環境は、品質管理が整った国際的に収集された胸部CT画像および関連する生物学データの非常に大規模なコレクションの研究を可能にするように設計されています。



必要とし、40～50例は肺癌の診断につながると予想されます。

全体では、これらの癌の73%は、ステージIまたはIIである可能性が高いです。しかし、このような施設で検診を受けていない患者の場合、腫瘍医によって診断される肺癌の症例数は通常1年間で250～500件であり、早期発見はわずか30%です、と同氏は述べています。

したがって、肺癌の診断を早期に行うには、確かな検診プログラムとフォローアッププログラムを確立することが重要になると、Scagliotti博士は提言しています。

## アルゴリズムの作成

しかし、偶発的な結節の3分の2は患者にとって危険性がないことから「患者のカルテ情報を用いた診断経路を作成する必要があり、そうした方法では孤発性肺結節の「American College of Chest Physicians」ガイドラインに従って、「良性結節と悪性結節を区別」するリスク判定アルゴリズムの開発が可能になります」と同氏は注意を促しました。

Scagliotti博士によると、実際にこのタイプのアルゴリズムはIASLCのEarly Lung Imaging Confederationによって開発されており、同アライアンスは、「国際的に収集された品質管理された非常に大規模なCT胸部画像と関連する生物学データのコレ

クションの研究を実現するための画像データベースと計算分析環境」を構築しています。

接触が困難なハイリスクな集団を招待して検診を実施するなど、他の課題も解決する必要があり、これにはリスク推定に基づく費用対効果の検討、検診間隔の個別化、検診の取り組みへの禁煙プログラムの統合などに対する戦略の構築も含まれます。

## 希望的な展望

一方で、主に標的治療の進歩により、肺癌死亡率は過去20年間で減少してきたように、今後も減少していきだろうと希望を有する理由があると、Scagliotti博士は述べています。

同氏は引用として、男性のNSCLCによる死亡は2013年～2016年の間に6.3%減少し、母集団の2008年～2016年の間の罹患率の3.1%の減少を上回ったことを示した2020年の研究を挙げました。この研究では、2001年に肺癌の診断を受けた男性の2年間の特異的生存率は26%であったのに対し、2014年に診断を受けた男性では35%であったことが明らかになりました。<sup>2</sup>女性の場合も同様に、これらの期間の治療転帰が改善していることが示されました。

Scagliotti博士は、他の進展の兆しとして、「肺癌検診研究のポジティブなデータが得られたこと、癌の生物学的理解が深まったこと、手術や根治的導入治療後の残存病変を最小限に抑える分子ツールに期待が持てること、などが挙げられます」と述べ

(9ページの「検診率の向上」に続く)

## Lung Ambition Alliance

7ページから

や教育的取り組み(マルチモーダルな配信方法、対面でのミーティング、オンラインでのインタラクティブなコンテンツ、ポッドキャスト等)などのIASLCの各イニシアティブでは、すべての肺癌患者を対象とした分子検査を推進しています。(分子検査調査の詳細については、10ページの記事を参照してください)。

## 病期分類：国際的な共同研究に

### よる肺癌の病期分類の向上

IASLC肺癌病期分類プロジェクトでは20年以上にわたり、国際対がん連合(UICC)および米国がん合同委員会(AJCC)が共同で発表した肺癌のTNM分類に関する貴重な推奨事項を提供してきました。IASLCでは現在、第9版の「TNM病期分類システム」の情報を提供するためのデータ収集を行っています。このシステムには今回初めて遺伝子変異、融合、コピーナンバーの変化、タンパク質発現レベルなどの新しいデータ要素が含まれることになります。これらの腫瘍特性を追加する目的は、病期分類システムの精度を大幅に向上させ、より正確な治療レジメンと患者の生存率の向上につなげることです。2020年11月現在、20カ国以上から以下のような症例数が集まっています。

- 肺癌：54,789
- 中皮腫：436
- 胸腺腫：7,183

## IASLCでは、会員とWCLC

### 参加者に、第9版の病期分類

### プロジェクトへのデータ提出

### を奨励しています。

## IASLCの専門家の議論を視聴する...



Dr. Brendon Stiles on possible genetic implications involving ground-glass nodules (すりガラス状結節の考えられる遺伝的影響 - Dr. Brendon Stiles)



## バーチャル世界のメリットの発見： IASLC 次期理事長 Heather Wakelee 博士との対談

Heather Wakelee 氏 (MD) は、IASLC の次期理事長であり、9月の2021 WCLCで理事長に就任する予定です。彼女は、スタンフォード大学腫瘍学部長、スタンフォード癌研究所副所長を務めています。また、多数の臨床試験の治験責任医師であり、スタンフォード大学のECOG-ACRIN 臨床試験グループの主任研究員でもあります。Wakelee 博士は WCLC News に、バーチャル世界における医療提供者や研究者に対するニーズの高まりと、IASLC に積極的に参加することの価値について語りました。



Heather Wakelee 博士

**Q.** バーチャル世界ではスケジュールはますますタイトになり自由な時間が大幅に減っていますが、バーチャルへの移行は、IASLC のボランティアリーダーとして、また専門的、個人的な役割においてどのような影響がありましたか？

**A.** パンデミックの前は、協会のボランティア活動の大半は学会で行われていましたが、その期間中は所属する医療機関の患者のケアや事務作業の心配をすることはありませんでした。物理的に2つの場所に同時にいることはできないので、その期間は会議とボランティア活動だけに集中することができたのは完全に理解できます。一方で、新しいバーチャル世界では、「離れる」ことができないため、会議やボランティアの時間と、患者ケアや所属医療機関の事務作業はほぼ同時に行うことが多くありました。さらに、移動は、育児などの家庭のニーズに対するフリーパスのようなものが提供されます。すべてをバーチャルで行っている場合、フリーパスはありません。病院、宿題の手伝い、会議への出席、事務局の会議、ボランティアとしての貢献を同時にやりくりする方法を考えなければなりません。

一方で、より大規模にグローバルに人々と関わり続けることができます。つまり、1日を移動に費やすのではなく、30秒で世界中とつながるこ

とができるため、より多くの人がより多くの会議に参加できるようになります。また、オンデマンドの空間では、ログインして、日々のプラクティスに関係する情報に移動するのがいいですね。2つの会議に同時に参加することも可能ですが、かなり負担が大きいです。

アカデミックなキャリアを選択すると、研究や教育の最先端において、自分と同じ情熱を持った世界中の人々と知的に交流する機会があります。会議に行き、本当に興味深い質問や最新の意見を話し合うことはとても充実したものです。部屋の奥や廊下での何気ない会話こそが、興味深いポイントやアイデアを引き出してくれるのです。バーチャル世界では、科学的な話はまだまだですが、楽しみや補足、批判的な会話はすべて失われてしまいました。

したがってこのバーチャル世界には長所と短所があります。つまり、効率は高まりますが、持続的な方法ではないかもしれません。

とはいえ、IASLC は参加者に情報を提供し、関係を深めるためにできる限りにことをしています。IASLC は、過去のライブ会議と同様、参加者がこの完全バーチャル会議で提供

される、新しいエキサイティングなデータが期待できるよう懸命に取り組んできました。グローバルな視点で多くを選択できるよう、総力を挙げて取り組みました。また、2020 WCLC が2020年8月から2021年1月にスケジュール変更されたことで、情報

の出し方についても実験を行いました。また、2020年8月のバーチャル形式のプレジデンシャルシンポジウムで多くの実施内容の変更を試みた結果、冬(2021年1月)には、学際的な教育セッションや最新のデータにも焦点を当てることができたことは非常に刺激的でした。また、セッション中のチャット、対話形式のライブQ&A、展示ホールでの対話型のブース環境など、WCLC 期間中に教員や他の参加者と交流するための方法が多数用意されています。IASLC は、患者アドボケートの皆さんが患者アドボカシーラウンジを通して交流することを歓迎しています。また、IASLC ブースでは、当学会が提供するすべてのサービスについてインタラクティブな情報を提供しています。

(10 ページの「バーチャル世界のメリットの発見」に続く)



### 検診率の向上

8 ページから

ています。

博士によれば、最終的には、診断、治療、集団健康管理、投与、規制の改善に向けて準備されている人工知能と同様に、予防の改善や、放射線医学、液体生検、その他のバイオマーカーの使用は、より良い生存率の向上に貢献するだろう、ということでした。

「これらすべてのピースは、さまざまな科学者がそう呼ぶヒューマンデータサイエンスのエコシステムを構築することで1つになります」「肺癌の治療転帰に影響を与えることができるのは明らかです。肺癌に関連する虚無感やスティグマを解消し、この疾病の治療転帰を大幅に改善することができます」。

#### 参考文献

1. Lung Ambition Alliance, IASLC website. Accessed January 20, 2021. Lung Ambition Alliance | IASLC.
2. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *NEJM*. 2020年8月13日; 383:640-649.

## IASLC.org—バーチャルライフをもっと簡単に

パンデミックが始まって以来、日常的な患者の診察から、スタッフや同僚とのディスカッション、大規模な会議、社会活動までもがスクリーンを介して参加できるようになり、バーチャルワールドは非常に包括的なものになっています。多くの機会がありますが、それぞれを深く掘り下げようとすると、カレンダーはダブルブッキングになり、疲労が蓄積されています。

IASLC はこのような状況を理解しており、会員が教育の機会や情報をより迅速かつ容易に検索できるように、今年はウェブサイトを更新しました。新しいウェブサイトでは、臨床現場で日々直面する疑問に回答することを目的とした、タイムリーで関連性の高いコンテンツへの迅速なアクセスを提供しています。新しい IASLC.org では、「Journal of Thoracic Oncology (JTO)」や「JTO Clinical Research Reports (JTO CRR)」といった最新のジャーナルの記事にホームページから簡単にアクセスできますし、洗練された検索フィルタを利用すればイベントを日付別、地域別、さらには CME クレジットの提供などで検索することもでき、ユーザーが

独自の有意義な方法で個々のアクセスをカスタマイズできます。

バーチャル会議体験の最大限の生かし方に関するヒント、プログラムのプレビューやカバー範囲を毎日メールで配信しているほか、IASLC では、会議からのすべてのニュースをアクセスしやすい1つのエリア (<https://www.iaslc.org/WCLC20>) に集約しています。WCLC News のページには、バーチャル会議の各日のインタビュー、プレゼンテーションのカバー範囲を掲載しています。胸部腫瘍学の専門家や患者アドボケートによる動画や文書による解説は、さまざまな研究やトピックの臨床的意義に関する重要な知見を提供しています。

#### WCLC の先に

会議時以外にも探究的な体験を求めているユーザーにとって、「Research & Education」タブは、IASLC 委員会、および Lung Ambition Alliance や QOPI Initiative などの大規模プロジェクトの世界への入り口となります。各委員会のページには、委員会に関する情報のほか、委員会メンバーが作成した関連コンテンツや、該当す

るトピックについての情報が掲載されています。COVID の特集ページでは、世界中の会員のストーリーを交えながら、このような特別な時期に活躍する会員の皆さんの姿を垣間見ることができます。

同様に、「Patient Advocacy」タブには、医師と患者の研究支援者リサーチアドボケートの両者が参加する STARS プログラムに関する情報が掲載され、「Cancer Care Team Awards」では、患者および介護者は非常に優れたケアを確認することができます。このセクションの中で最もユニークなもの1つは「Patient Advocate Spotlight」です。このページでは四半期ごとにさまざまな患者アドボケートまたは患者研究支援者に焦点を当てています。患者の声が肺癌研究および日々のプラクティスにどのような影響を与えているのか、癌サバイバー本人から直接聞くことができます。

もちろん、新しい IASLC.org では、国際肺癌財団、理事会、企業サポートの機会についても、さまざまな情報を探索できます。IASLC.org は、滞在時間が2分でも2時間でも、得られるものあることをお約束します。

## バーチャル世界のメリット

9 ページから

もちろん、参加者は、Twitter アカウ  
ントの @IASLC およびハッシュタグ  
#wclc2020 を使用して会話をフォロー  
することもお勧めします。誰もが懐  
かしい廊下での会話には代えられな  
いことを知っていますが、それでも  
交流を通じてお互いを鼓舞し合うこ  
とはできます。

**Q.** IASLC に参加しようと思ったのは  
なぜですか？ 上層部レベルでボラン  
ティア活動をしようと思われた理由  
として、この学会のどのような点が  
挙げられますか？

**A.** 私は、私のキャリアの非常に早い  
時期に、IASLC の元会長である David  
Gandara 博士と Paul Bunn 博士にお会  
いしており、お二方は私にとって重  
要なメンターでした。ずいぶん前  
になりますが、両氏が私にこの学会へ  
の加入を勧めてくれました。私が腫  
瘍内科に入りたての頃は、肺癌の分  
野ではそれほど刺激的な発展はあり  
ませんでした。患者に提供できる  
ものが少ない分野で働くことへの情  
熱と、将来への希望がたくさんある  
という点で、肺癌研究者は「私の仲間  
であることを実感しました。この分野



## クリティカルアクターになる — 職場における公平性と多様性の受け入れの改善についての考察

最近開催された胸部腫瘍学

女性ネットワーキング  
イベントは、マイクロアグ  
レッションから男女間の賃  
金格差まで、職場における  
課題について率直に、忌憚  
なく話し合う貴重な機会と  
なりました。共同主宰者は  
Narjust Duma 博士、Clarissa  
Mathias 博士、Heather Wakelee  
博士です。胸部腫瘍学のあらゆる  
分野から、あらゆるキャリアレ  
ベルの女性が参加しました。3名の共同  
主宰者はいずれも、多様性の受け入  
れと公平性の分野で画期的な成果を  
上げてこられた方々です。Wakelee  
博士は、IASLC 会長エレクトとして、  
当会史上2人目の女性会長となりま  
す。また、IASLC 理事 Mathias 博士  
は、ブラジル臨床腫瘍学会の2人目  
の女性会長です。Duma 博士は IASLC  
Communications Committee およ  
び ILCN Editorial Group のメンバーです。  
また、「Evaluating unconscious bias:  
Speaker introductions of researchers at  
an international oncology conference  
(無意識の偏見の評価：国際癌学会  
におけるスピーカーによる研究者紹  
介)」を著した2名の女性著者のひと  
りです。この著作では、2017年およ  
び2018年 ASCO 年次総会 (「J Clin  
Oncol」2019;37(15\_suppl):10503) か



Narjust Duma 博士



Clarissa Mathias 博士



Heather Wakelee 博士

らの2,500件を超えるビデオアーカ  
イブスピーカー紹介が分析され、セッ  
ションモデレーターは無意識の偏見を  
データを通して実証されています。

イベント自体は記録されていません  
が、ハーバード大学医学部の Julie K.  
Silver 博士による基調講演は、WCLC  
2020 プラットフォームですべての登  
録者が閲覧できます (サイエンティ  
フィックプログラムホールのメイン画  
面の横にあるバナーをクリックしてく  
ださい)。Silver 博士は、多様性、公  
平性、多様性の受け入れの改善に向  
けた4つの主要戦略をレビューし、過  
去35年間のワークフォースデータの  
詳細な分析を行います。Silver 博士は、  
指導者の地位と受賞者を女性が占める  
割合が1%に満たない医療分野が複数  
あることを指摘しています。

特定の専門分野に十分な数の女性が  
いれば、天秤は均衡する、特に #MeToo  
の時代の今は、というのが一般的な仮  
定ですが。ただし、Silver 博士は、最  
小必要人数は個々のクリティカルア  
クターの存在感とは関係がない、と述  
べています。博士はその講義で、あら  
ゆるキャリアレベルの女性たちに、女  
性自身や女性の同僚のために、日々ク  
リティカルアクターになるためのヒント  
を提供しています。

Silver 博士の基調講演を拝聴した  
後、イベントチェアに座って、「Lung  
Cancer Considered (肺癌について考  
える)」エピソードを拝聴してみると、  
胸部腫瘍学の女性を中心にキャリアパ  
ス、今後のイベントへの希望などを  
語っています。

で働き、患者のために多くの選択肢  
を持てるようになったことは素晴ら  
しいことです。また、国際的な議論  
の中で私が大切にしている価値観と  
も意を同じくすることもあり、IASLC  
への関心が強くなりました。肺癌患  
者の治療に専念している医師であり、  
私と同じように多くの課題に直面し、  
この分野での驚くべき進歩を目の当  
たりにしなが、同じような興奮を

共有している人たちが世界中に  
いることを実感したのは、私にとっ  
ても素晴らしいことでした。また、  
地域の医療制度に関するさまざまな  
課題を知ることができ、非常に勉強  
になりました。肺癌分野の成功と課  
題については、本当に一つの世界な  
んだということがよくわかりました。  
この学会は真に国際的であるだけ  
でなく、非常に多分野にわたって

います。問題を見るとき、1つの視  
点からしか捉えていないと、次の大  
きな一歩を踏み出すことができませ  
ん。専門的なトレーニングや地理的  
な場所の違いから、異なる視点を持  
つ人々と一緒に仕事をすることで、  
より大きなインパクトを与えること  
ができます。IASLC の会員になるこ  
とで、その影響力に貢献することが  
できます。

肺癌分子検査の改善：  
IASLC グローバル調査についての考察

Matthew P. Smeltzer (PhD) ;  
Murry W. Wynes (PhD) ; Becky  
Bunn (MSc) ; Heather A. Wakelee  
(MD) ; Chandra P. Belani (MD)

過去10年の間に、肺癌患者に  
対する新しい治療法選択肢  
が劇的に増え、現在では各  
患者の疾患<sup>1,2</sup>の固有の腫瘍特性に合  
わせて多くの治療法が個人化されて  
います。これらの新規治療の大半は  
免疫療法または分子標的型薬剤のい  
ずれかです。治療を始める前に、そ  
れぞれの患者にとって最適な治療  
法の選択肢を特定することは、最良  
の転帰の達成に極めて重要です。分子

標的療法は、利用できる場合は、ド  
ライバー変異を伴う進行期 NSCLC  
患者に最良の結果をもたらしますが、  
その使用は、バイオマーカー検  
査による発癌性ドライバーのタイ  
ムリーな特定に依存します。新し  
い治療法の頻繁な承認とエビデ  
ンスの進化を伴って急速に変化する  
分野において、適切な患者に適切  
なタイミングで適切な治療を施す  
ことは容易なことではありません。

米国病理学会 (CAP)、IASLC、分  
子病理学協会 (AMP) によるエビ  
デンスに基づく国際ガイドラインで  
は、2013年以降、進行期非扁平上皮  
NSCLC のすべての患者に対してバイ

オマーカー検査を推奨してきました  
が、2018年に改訂されました。<sup>3</sup>た  
だし、逸話的エビデンスでは分子検  
査に関するガイドラインとの一致は  
普遍的ではないことが示唆されまし  
た。IASLC では、世界中の分子検査  
状況と障壁を深く把握するために、  
肺癌医療医師を対象とする調査を  
実施しました。<sup>4</sup>

IASLC による肺癌分子検査に関  
する調査では、回答に応じた医療  
医師の役割 (分子検査依頼、アッセ  
イ分析、組織の入手) に基づいて、  
33~54個の質問が3つのトラック  
に分けられました。IASLC には102  
カ国の医療医師から2,537件の回答

が寄せられ、そのうち56%が途上  
国からの回答でした (図1、13ペ  
ージ)。本調査の結果から、現行ガイ  
ドラインに対する認識や遵守が大幅  
に欠けていると示唆されました。多  
くの回答者 (33%) が2018年 CAP/  
IASLC/AMP ガイドラインを知らない  
と回答しました。回答者は、肺癌患  
者の50%未満が分子検査を受けてお  
り、検査を受ける患者の多くは EGFR  
と ALK の分子マーカーのみについて  
検査を受けているものと推定しまし  
た。多くの回答者から、診療実施国  
における肺癌の分子検査の現状に不

(11 ページの「IASLC Global Survey」に続く)

## IASLC Global Survey (IASLC グローバル調査)

10 ページから

満が表明され、分子検査を改善する方針、戦略が見られないと報告されました。

全地域で最も多く確認された検査の障壁は、費用、品質・基準、アクセス、認知度、検査所要時間でした(図2)。すべての地域で最も高い障壁となっていたのは「費用」であり、主な支払者は地域によって異なりますが、患者、政府機関、製薬会社、民間の健康保険などによる自己負担額の支払いが最も一般的でした。次世代シーケンシング(NGS)は、標的となり得るバイオマーカーが発見される可能性があるため、その有用性は高まり続けていますが、多くの国では特に費用面で問題となっています。患者、医療提供者、支払者の間のコミュニケーションと理解を改善することで、コストの障壁を軽減する大きな機会があります。品質と標準に関する懸念は、アジアと中南米で最も高くなりました。

より具体的な検査プロトコルとサンプルの体系的な処理を開発するために医療分野を超えて協力することは、検査のタイミングと組織の最適化の両方の改善に役立つ可能性があります。

医療機関は、分子レベルでの検査ガイドラインの遵守度を高めるために、プロセスレベルでの改善を実施することを検討してもよいでしょう。開始すべき具体的なプロトコルには、該当する全患者に対するガイドライン推奨の反射検査、小組織標本の管理、および一次組織生検で不確定な結果が出た場合のフォローアップリキッドバイオプシー検査などがあります。病理医は、最新のCAPガイドラインを遵守するよう奨励されるべきです。<sup>3, 5</sup>

### ガイドラインの普及と導入

IASLC 調査では、最適とは言えない認識とエビデンスに基づいたガイドラインの採用が肺癌における分子レベルの検査の障壁となっていることが示されました。肺癌医療医師の職務範囲を超えたガイドラインの普及率を向上させるには、まだやるべきことがあります。腫瘍内科医、肺専門医、介入放射線科医、病理医など、地域医療専門医の教育を継続的に強化する必要があります。こうすることで、適切な治療法を受ける肺癌患者に対して、さらに優れた結果がもたらされるという前向きなメッセージを強調できます。2021年にIASLCは、当社会員からの短編ビデオを取り入れた、専修教育プログラムと啓発活動を開始して、肺癌治療に関わるすべての専門分野で特定されている障壁を対象とするソーシャルメディアキャンペーンを開始することを計画しています。

患者支援者グループは、バイオマーカー検査の認知度を高める上で重要な役割を果たしており、その一

図1 肺癌分子検査に関する IASLC 調査への参加国。<sup>4</sup>

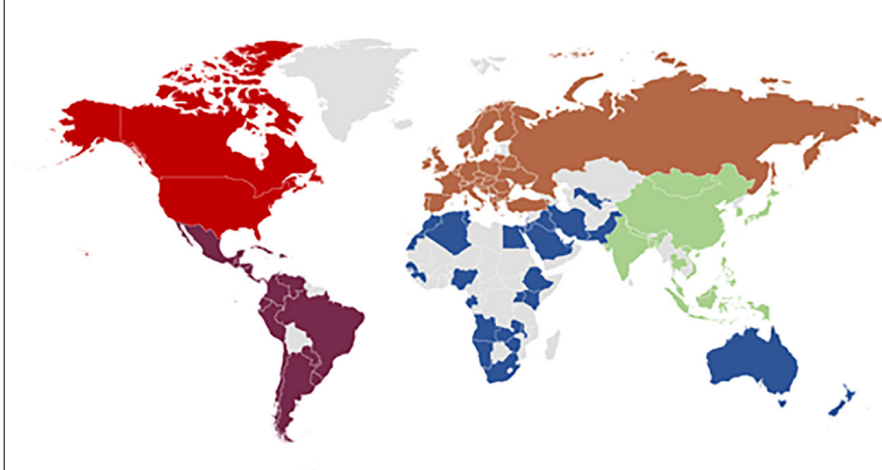
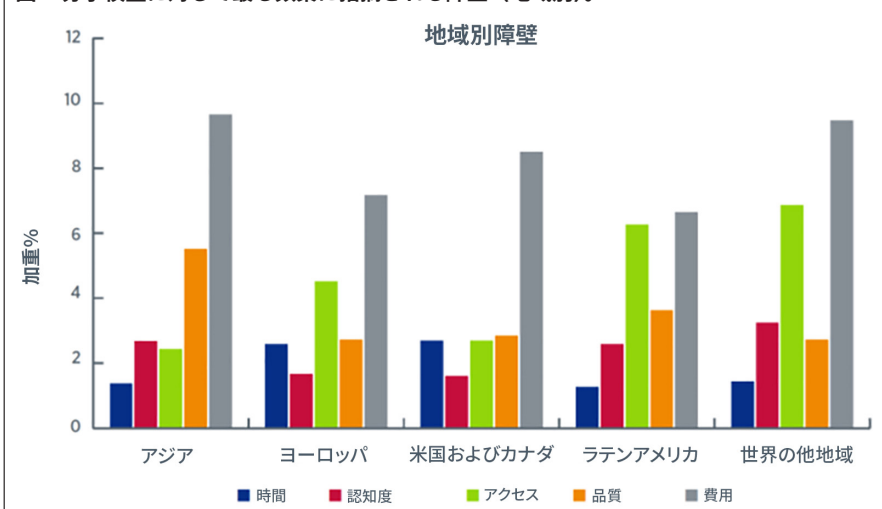


図2 分子検査に対して最も頻繁に指摘される障壁(地域別)。<sup>4</sup>



例として、用語の標準化に向けた最近の協調取組みが挙げられ、広く支持されています。<sup>6</sup>対象を絞ったウェビナー、ポッドキャスト、ソーシャルメディアへの投稿、電子メール送信、ニュースレター、バイオマーカー検査のあらゆる側面に関する国内会議、国際会議すべてにおけるセッションなど、教育への取り組みによって、現在検査を妨げている障壁を取り除く一助となることを願っています。

### NGSの推奨ターゲット

多くの現場では逐次的な個別バイオマーカー検査が標準となっていますが、より広範なNGSアプローチがより費用対効果の高いものになってきています。3つの新規標的薬の登場と標的型薬剤に関する2件の拡大認可(米国食品医薬品局(FDA)、2020年)に伴って、標的化可能な変異の数は急速に増加し続けています。米国では、EGFR、ALK、ROSI、BRAF V600E、NTRK、MET、RETに対してFDA認可の標的治療薬が利用可能となっているため、2018年ガイドラインはすでに時代遅れになっています。<sup>1</sup>2020年後半には、ADAURA試験の結果により、早期肺癌患者を対象とする標的治療薬(オシメルチニブ)が初めてFDAに承認されました。<sup>7</sup>そのため、急速に起きている動的变化を考慮して、即応性のある分子検査の標準化勧告が求められています。少なくとも、ガイドラインでは、FDA承認薬があるすべてのマーカー

のテストを推奨する必要があります。さらに流動的なアプローチとして、FDA承認の標的に対する一次推奨、薬剤を開発中標的に対する二次推奨と併せて、NGSパネルに組み込む推奨対象の定期更新リストを挙げる一般検査ガイドラインがあります。これらは世界各地の薬剤を入手できる可能性に応じて地域によって異なることがあります。標的型薬剤がまだ入手できない場合でも、特定の腫瘍の分子標的認識は、患者にとって価値があります。さらに、TRACERx (TRACKing Cancer Evolution through therapy [Rx]) (癌の進行を治療を通して追跡する) 肺研のような人工知能ツールを用いた技術の進歩は、NGSを補完するものであることが証明されており、精密医療の未来は明るいものとなるでしょう。<sup>8</sup>

介入は、世界中の腫瘍内科診療に広く適用される必要があります。患者のバイオマーカー検査に基づく治療法選択肢の進歩で、肺癌コミュニティに大きな希望がもたらされます。すべての患者が最先端医療の恩恵を必ず得られるように協力する必要があります。

著者について: Smeltzer博士は、メンフィス大学、公衆衛生学部疫学、生物統計学、環境保健学科の准教授です。また、IASLCコミュニケーション委員会の委員です。Wynes博士は、国際肺癌研究協会、上席科学顧問です。Bunn氏は、国際肺癌研究協会、上席科学顧問です。Wakelee博士は、国際肺癌

学会 (IASLC) 会長エレクト、医学教授、スタンフォード大学医学部医学腫瘍学部長、スタンフォード癌研究所副所長です。Belani博士は、Department of Medicine, Division of Hematology and Oncology, Penn State Cancer Institute; and with the Department of Medicine, Penn State College of Medicine および国際肺癌学会 (IASLC) 元チーフサイエンスオフィサーです。

### 参考文献

- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50.
- Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2027-2039.
- Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2018;13(3):323-358.
- Smeltzer MP, Wynes MW, Lantuejoul S, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Global Survey on Molecular Testing in Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(9):1434-1448.
- Collection and handling of thoracic small biopsy and cytology specimens for ancillary studies. College of American Pathologists. May 12, 2020. Accessed August 19, 2020. <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/upcoming-cap-guidelines/collection-and-handling-of-thoracic-specimens>
- A white paper on the need for consistent terms for testing in precision medicine. July 2020. Accessed August 25, 2020. <https://www.commoncancertestingterms.org/files/Consistent-Testing-Terminology-Whitepaper-070720.pdf>
- Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Laktionov K, Kim SW, Kato T, Vu HV, Lu S, Lee KY, Akewalop C, Yu CJ, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Zeng L, Hodge R, Atasoy A, Rukazenkov Y, Herbst RS; ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32955177.
- Jamal-Hanjani M, Hackshaw A, Ngai Y, et al. Tracking genomic cancer evolution for precision medicine: the lung TRACERx study. *PLoS Biology.* 2014;12(7):e1001906.

**IASLCの専門家の議論を視聴する...**

Dr. Narjust Duma on correlations of age at menarche & menopause with link to lung cancer (初潮と閉経の年齢と肺癌との相関 - Dr. Narjust Duma)

# ステージ II-III NSCLC における生存率の改善が得られなかった遺伝子に基づいた治療法

プレジデンシャルシンポジウム

Leah Lawrence

**補** 助化学療法の調整に選択した遺伝子の mRNA 発現を評価しても、切除を行ったステージ II-III NSCLC 患者の生存転帰は改善されなかったことが、プレジデンシャルシンポジウムで発表された ITACA 研究結果から明らかになりました。

「その生存率はわずかであるが、シスプラチン系化学療法は、早期ステージ完全切除非小細胞肺癌の医療基準考えられています」と、Silvia Novello 氏 (MD, PhD) (イタリア、トリノ大学、department of oncology) は述べました。「このアプローチの恩恵を受ける患者については、今も特定する必要があります。」

第 III 相試験では、イタリア、ドイツ、ポーランドの 31 施設から、完全切除を行ったステージ II-III NSCLC 患者が 773 例が登録されました。患者は手術後すぐにゲノム解析を受け、研究員が選択するプラチナベースダブレット化学療法または分子マーカーで定義する化学療法に無作為に割り当てられました。

個別化治療群では、ERCC1 (除去修復交差相補 1) および TS (チミジル酸シンターゼ) の発現レベルが高い腫瘍には

パクリタキセル単剤 (T1、患者 148 名) ERCC1 の発現レベルが高く TS の発現レベルが低い腫瘍にはペメトレキセド単剤 (T2、患者 43 名)、ERCC1 の発現レベルが低く TS の発現レベルが高い腫瘍にはシスプラチンとゲムシタビン (T3、患者 101 名) で治療しました。低 ERCC1 および低 TS の腫瘍はシスプラチンおよびペメトレキセド (T4、患者 92 名) で治療しました。ERCC1 のカットオフ値は無単位比 1.42 で、TS のカットオフ値は無単位比 0.50 でした。

一次評価項目は全生存期間 (OS) であり、二次評価項目には無再発生存期間と毒性がありました。最終解析では、すべての対照群をグループ化し、すべての個別化治療群をグループ化しました。患者と疾患の特性は、2つの群の間でバランスが取れていました。腺癌が最も代表的な組織型でした。両群とも、治療サイクル数の中央値は 4 でした。

「ERCC1 および TS の原発腫瘍組織 mRNA 発現に基づく補助化学療法

のカスタマイズは、全生存期間および無再発生存期間を有意に改善しませんでした」と、Novello 博士は述べました。

追跡期間中央値 28.2 カ月で、個別化治療群と対照群の間で OS に有意差はありませんでした (HR = 0.76; 95% CI: 0.55-1.04)。

中央値 OS は、個別化治療群で 96.4 カ月、対照群で 83.5 カ月でした。

「ゲノムプロファイルの違いによる不均一性は認められませんでした」と Novello 博士は述べました。

ただし、全生存期間 (OS) の非統計的に有意な傾向として個別化治療群に有利であった、と述べました。

「最終解析によると、本研究は検出力不足であった」と、Novello 博士は述べました。「予想されるイベントの 46% しか収集されていませんでした。得られた点推定値を維持し、これら 336 件の [予想される] イベントに到達すると、ハザード比の間隔信頼度は 0.61-0.94 となり、有意です」。

無再発生存期間の転帰についても結果は同様でした (図)。追跡期間中央値 28.2 カ月で、個別化治療群と対照群の間で有意差はありませんでした (HR = 0.94, 95% CI: 0.74-1.20)。中央値無再発生存期間は、個別化治療群で 64.4 カ月、対照群で 41.5 カ月でした。

全生存期間および無再発生存期間のサブグループ解析の結果は、主解析結果と一致した結果を示しました。

Novello 博士は、主に血液学的毒性に関して、個別化治療群に有利な毒性の減少がみられたと指摘した。この改善は活動性を損なうことなく認められました。少なくとも 1つの

グレード 3~4 毒性のオッズ比は 0.57 (95% CI: 0.42-0.78; p < 0.001) でした。

「免疫療法の有無にかかわらず、補助化学療法を調整するには、さらに総合的で、かつハイスループットな診断技術が必要です」と、Novello 医師は述べました。

## ERCC1 に関する詳細情報

豊岡慎一氏 (MD, PhD) (日本、岡山大学、一般胸部、乳房、内分泌外科) は、ITACA 試験に関する招待講演者として登壇しました。

「本試験の目的は、切除を行ったステージ II-III NSCLC 患者に対する分子ベースの補助化学療法の有用性を実証することでした」と、豊岡医師は述べました。

分子マーカー ERCC1 が進行性 NSCLC における補助化学療法のレジメン決定に有用であることを示す最初の報告は 2006 年に発表されました。ERCC-1 陰性腫瘍患者は補助化学療法の効果があったのに対し、ERCC1 陽性腫瘍患者は効果がなかったことが示されました。

さらに、TS の発現はペメトレキセドの反応と逆相関することが知られている、と豊岡博士は述べました。

そのため、本試験では、ERCC1 高群ではシスプラチンは使用せず、TS 発現が低い患者にはペメトレキセドを使用しました。残念ながら、主要評価項目である OS は、対照群と比較して個別化治療では有意な改善は見られなかった、と豊岡氏は述べました。

豊岡博士は、シスプラチン治療の層別化における分子マーカー ERCC1 の信頼性に関する報告について語りました。ERCC1 には 4つのアイソフォームがあり、プラチナ DNA 付加体を修復できる機能性アイソフォームは ERCC1-202 のみである、と同氏

は述べています。パラフィンホルマリン固定標本からの短尺 RNA について、ERCC1-202 特異的プライマーを設計できなかった、と豊岡博士は述べました。

「すなわち、こうした種類の設定では機能的な ERCC1 が正確に推定されない可能性がある」と、豊岡博士は述べました。

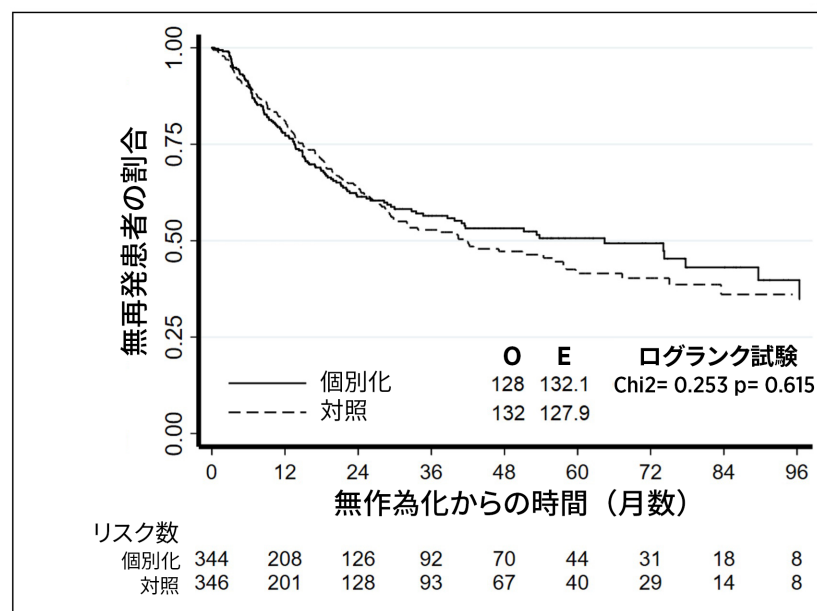
ただし、Novello 博士は、各治療群への治療割り当ては、ERCC1 と TS の mRNA 発現の結果によって導かれたものであり、免疫組織化学的な発現に基づいてはいない、と指摘しました。この研究に使用されたプライマーは ERCC1 遺伝子全体を検出するものであり、1つの特異的なアイソフォームを検出するために設計されたものではありません。

また、豊岡博士は、少なくとも 1つのグレード 3/4 の毒性のオッズ比が、対照群に比べて個別化治療群で有意に低かったことも指摘しました。

「ERCC1 と TS の mRNA 発現に基づいて補助化学療法を調整しても、本研究では有意な全生存期間の延長は示されませんでした」と豊岡博士は結論づけました。「分子プロファイル選択に基づく単剤補助化学療法は、有害事象の軽減に有効である可能性があります」。

今後は、信頼性の高い分子マーカーを用いて薬剤、患者を選択することが根治的手術後の補助化学療法の臨床成績を向上させる鍵となります。

## 無再発生存期間、ITT 集団



● 追跡期間中央値 28.2 カ月 (IQR: 9.9~55.8 カ月)

● イベント数: 260 (ITT 集団の 38%)

● HR(95%CI): 0.94(0.74~1.20)

● RFS 中央値、個別化: 64.4(34.7~96.4)

● RFS 中央値、対照: 41.5(29.2~58.1)



# LCMC3 の結果が示す、切除可能なステージ IB-IIIB NSCLC におけるネオアジュバントアテゾリズマブの安全性と有効性

Kara Nyberg, PhD

**第** II 相肺癌遺伝子変異コンソーシアム 3 (LCMC3) 臨床試験の主要結果は、切除可能なステージ IB-IIIB NSCLC の選択された患者に対して、アテゾリズマブによるネオアジュバント療法が価値ある選択肢となる可能性を示唆しています (PS01.05)。EGFR または ALK 遺伝子異常のない患者の 21% が切除時に病理学的奏効率 (MPR: major pathologic response) の合格ラインをクリアし、本研究の一次評価項目を満たすだけでなく、7% が病理学的完全奏効 (pCR) を達成しました。さらに、評価対象となった 155 例のうち 43% の患者は、アテゾリズマブによるネオアジュバント投与後にダウンステージしたのに対し、19% の患者はアップステージしました。

「アテゾリズマブ投与によるネオアジュバント療法を行った後、切除は安全に行われ、ネオアジュバント療法終了直後の周術期の罹患率と死亡率は低く、プロトコルウィンドウの範囲外になることはほとんどなく、完全切除率も高かったです」と、Jay M. Lee 氏 (MD) (Chief of the Division of Thoracic Surgery, ロナルド・レーガン UCLA 医療センター、ロサンゼルス、プレジデンシャルシンポジウムで LCMC3 一次解析結果を発表) は付け加えました。

NSCLC を対象とした他のネオアジュバント試験では、手術前に免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) が評価されていますが、通常、ICI 単剤療法として、またはプラチナ製剤をベースとした化学療法との併用療法として、かなり小規模な研究が行われています。LCMC3 は、ネオアジュバントを対象とした ICI 単剤療法の最大規模の試験であり、他の術前 ICI 単剤療法や ICI と化学療法の併用試験の結果を比較するためのベンチマークを確立している点でユニークです。

## 研究の詳細

LCMC3 試験は、非盲検、単群で行われました (NCT02927301)。非選択的に切除可能な IB-III A 期および III B 期の NSCLC 患者 181 名が参加し、全員、3 週間間隔で (すなわち、1 日目と 22 日目) ネオアジュバント療法でアテゾリズマブ 1200mg を 2 サイクルまで投与され、その後、ICI 終了後 8 ~ 28 日目 (30 ~ 50 日目) に計

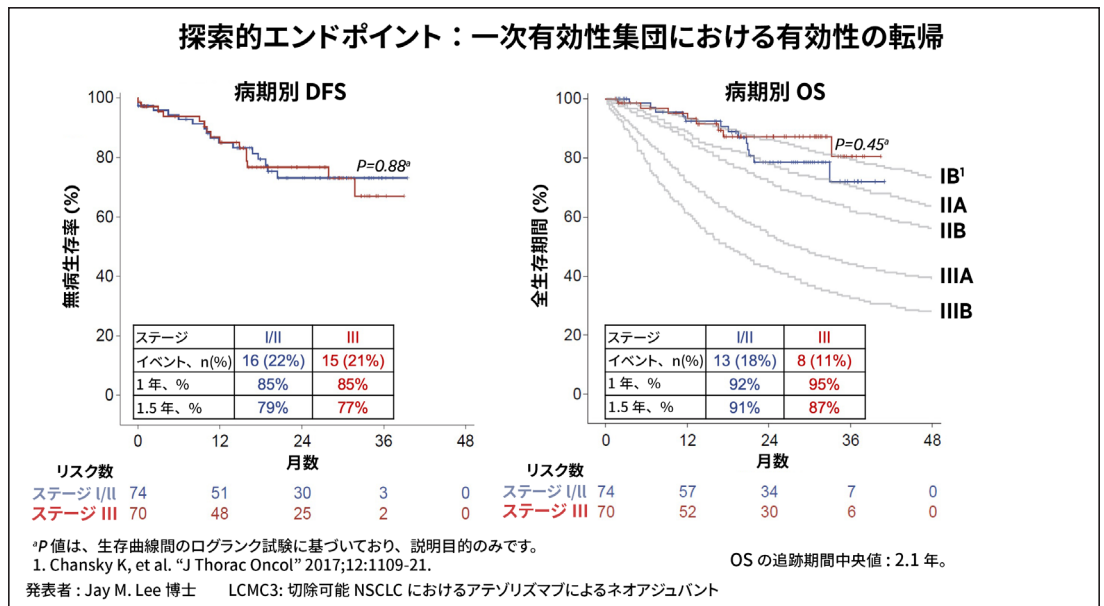
画的な切除が行われました。Lee 博士は、LCMC3 における切除に向けたプロトコルウィンドウが 20 日間と早く、タイトになっていることは、一般的に、手術のためのプロトコルウィンドウが遅く、より広がった従来のネオアジュバント化学療法の臨床試験とは大きく異なることを強調しました。これにより、患者は通常、術前化学療法終了後 21 日後から 56 日までの間に切除を受けることとなります。

本試験に参加した 181 名の患者のうち、159 名 (88%) が手術に進み、アテゾリズマブの最終サイクルから中央値で 22 日以内 (範囲: 11 ~ 74 日) に手術を受けました。特筆すべきは、病変の切除を受けた 159 例のうち 140 例 (88%) は、30 日目から 50 日目までの期間内に手術を受けたことでした。20 日以内に外科的切除を受けなかった 19 名の患者のうち、これは主に後方支援上の理由 (n=9) またはその他の医学的理由 (n=6) によるものであり、治療に関連した要因 (n=4) によるものではありませんでした。

外科手術そのものについては、低侵襲手術が開始されたのは 101 例で、胸腔鏡下手術に転換されたのは 15 例 (15%) にとどまりました。これで、ロボット手術あるいはビデオ支援胸腔鏡手術のいずれかを使用する低侵襲手術の 54% 率と胸腔鏡手術の 46% 率が実現されました。R0 切除は 92% の個体で達成されており、これは従来のネオアジュバント化学療法の臨床試験と比較しても遜色ありません。

「また、予定されている低侵襲手術の完了率も含めて、全体的には実現可能性が認められています。この事実は、ICI によるネオアジュバント療法が手術の難易度に影響を与えない可能性があることを示唆しています」と、岡山大学病院総合胸部外科部長豊岡真一氏は述べ、LCMC3 の結果にコメントしました。

アテゾリズマブによる周術期の罹患率と死亡率は概ね良好でした。驚くべきことに、術中に気管支や血管系の合併症を起こした患者は 3% のみであり、これらの合併症はすべて同じ手術中に修復されました。患者の



入院期間は中央値で 7.5 日 (範囲: 2 ~ 68 日) であり、過去のデータと一致していました。1 名の患者は、治療に起因するものではありませんが、術後 2 週間以内に突然死亡し、術後 30 日死亡率は 0.6% でした。術後 2.5 カ月以内に肺炎で死亡した患者が 1 人いましたが、これはアテゾリズマブに関連していると考えられ、術後 90 日死亡率は 1.3% となりましたが、過去の術後死亡率 2.2% を下回っています。

患者のアテゾリズマブのネオアジュバント療法に対する忍容性はかなり良好でした。手術前に、6% の患者がグレード 3 以上の治療関連の有害事象を経験し、2% の患者がグレード 3 以上の免疫関連の有害事象を経験しましたが、いずれも重症度はグレード 3 でした。手術後、グレード 3 以上の治療関連有害事象および免疫関連有害事象の発生率は、それぞれ 13% および 8% に増加しました。

追跡期間中央値 2.1 年に基づくと、LCMC3 集団の臨床転帰は有望です。たとえば、I/II 期の患者の 79%、III 期の患者の 77% が 1.5 年後も無病生存を維持しています。同様に、それぞれ 91% と 87% が 1.5 年後も生存しています。

「アテゾリズマブによるネオアジュバント療法は、従来の情報と比較して生存率が高いことが示唆されています」と Lee 博士は述べました。

新アジュバント療法における ICI 単剤療法と ICI と化学療法の併用療法のデータが出てきていることを考えると、切除可能な NSCLC 患者にどのようなアプローチをとるべきかは、まだ決定されていません。

豊岡博士は、LCMC3 の結果はステージ I/II の患者とステージ III の患者でほぼ同等の生存率を示しているが、データはまだ未熟であることを強調しました。「したがって、ネオアジュバント療法としての単独 ICI

は、早期病変やパフォーマンスステータスの悪い患者にも使用できると思います。一方、切除可能なステージ III A NSCLC 患者を対象とするネオアジュバントニボルマブ+プラチナ製剤による化学療法の NADIM 臨床試験の支援データをもとに、「ICI と化学療法の併用は、進行しているが切除可能な症例に適している」と述べています。<sup>1</sup>

LCMC3 では、腫瘍組織、正常肺組織、リンパ節、血液など、生物学的検体を厳密に収集し、トランスレーショナル研究をサポートしています。これらの検体を分析することで、NSCLC 患者ごとに、ネオアジュバント療法において ICI 単剤療法と併用療法のどちらがより適切であるかの判断に役立つ予測バイオマーカーの同定が容易になる可能性があります。

## 参考文献

1. Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1413-1422.

IASLC の専門家の議論を視聴する ...

Dr. Jose Corona-Cruz on neoadjuvant atezolizumab in surgical outcomes (手術転帰におけるアテゾリズマブによるネオアジュバント - Dr. Jose Corona-Cruz)

# KEYNOTE-598 : Dual PD-1, CTLA-4 Checkpoint Blockade Confers No Therapeutic Benefit Beyond PD-1 Blockade Alone in Patients with High PD-L1 Expression and NSCLC (デュアル PD-1、CTLA-4 チェックポイント阻害薬では、PD-L1 発現の高い NSCLC 患者において PD-1 阻害薬のみの治療効果は認められない)

## プレジデンシャルシンポジウム

Kara Nyberg, PhD

第III相 KEYNOTE-598 試験の結果によると、PD-L1 免疫染色による腫瘍細胞における陽性率 (TPS: Tumor Proportion Score) が 50% 以上の転移性 NSCLC 患者は、イピリムマブとペムブロリズマブをファーストラインで併用した場合、有効性を高めるメリットはなく、毒性が強まるのが明らかになりました。実際、免疫療法併用療法の第一中間解析の結果は、外部データモニタリング委員会が無駄と判断してイピリムマブおよびプラセボの投与を中止するように勧告したほど、がっかりさせるものでした。

「その結果、ペムブロリズマブ単剤療法は、TPS が 50% 以上で、標的となり得る EGFR や ALK の異常が認められない NSCLC の標準的ファーストラインの治療となっています。この研究結果は、臨床腫瘍学『*Journal of Clinical Oncology*』で同時に公開されます」と Michael Boyer 氏 (MD) は述べました。博士は、Chris O'Brien Lifehouse および Central Clinical School of the University of Sydney の臨床医学教授です。プレジデンシャルシンポジウムにおいて KEYNOTE-598 の調査結果を発表しました。

KEYNOTE-024 は、以前、PD-L1 TPS50% 以上で、プラチナ製剤二重併用化学療法と比較して全生存期間 (OS) が有意に延長することを示したことから、標的となる EGFR 異常や ALK 異常がない転移性 NSCLC 患者を対象としたペムブロリズマブ単剤療法を新たな標準治療として確立しました。<sup>1</sup> 全生存期間中央値は化学療法で 13.4 カ月だったものが、ペムブロリズマブで 26.3 カ月に改善しましたが、ペムブロリズマブ投与群の 20% の患者が治療 6 カ月後に死亡していたことから、依然として改善の余地が残されています。<sup>1,2</sup>

Boyer 博士は、Boyer 博士は、PD-1 と CTLA-4 を標的とする薬剤はすべて免疫チェックポイント阻害剤と考えられているが、これらの薬剤はそれぞれの標的に応じて異なる免疫作用をもたらす、と説明しました。そのため、これらの薬剤を組み合わせて、それぞれ異なる相乗効果を発揮する可能性のある作用機序を活用して患者の転帰を改善する試みが行われてきましたが、それは成功しています。

ニボルマブとイピリムマブの二重免疫療法は、メラノーマや腎細胞癌などの他の進行性悪性腫瘍では標準治療になっており、最近の CheckMate 227 の結果では、PD-L1 発現量が 1% 以上の NSCLC 患者において、ニボルマブとイピリムマブの併用によるファーストラインの治療が化学療法と比較して有意に全生存期間を延長することが示されています。<sup>3</sup>

これらの結果にもかかわらず、「現在のところ、NSCLC のファーストラインの治療としての抗 PD-1 単剤療法と抗 PD-1 と抗 CTLA-4 の併用療法の適切なパワー比較や対照比較は行われていません」と Boyer 博士は述べています。

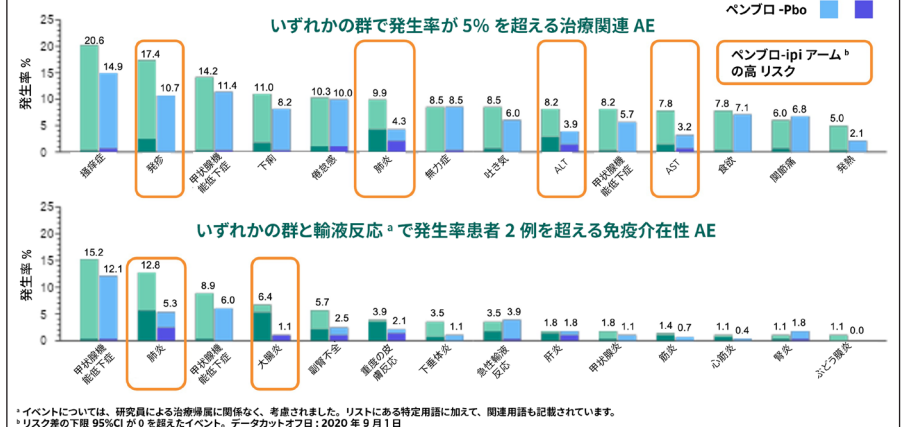
KEYNOTE-598 試験は、ステージ IV NSCLC、特に PD-L1 の TPS が 50% 以上の疾患におけるデータ欠如に対処するためにデザインされたものでした。国際共同試験では、感作性の EGFR 変異や既知の ALK 変異を有さず、全身療法を受けたことのない 568 例の患者が対象とされました。European Cooperative Oncology Group (欧州臨床腫瘍研究グループ) のパフォーマンスステータス (0 vs 1)、地域 (東アジア vs 非東アジア)、組織型 (扁平上皮性 vs 非扁平上皮性) で層別化後、ペムブロリズマブ+イピリムマブ、またはペムブロリズマブ+プラセボに無作為に二重盲検で割り付けられました。両群ともにペムブロリズマブ 200mg を 3 週間ごとに投与し、最大 35 サイクルまで、イピリムマブ 1mg/kg または生理食塩水プラセボを 6 週間ごとに投与し、最大 18 サイクルまで投与しました。

最初の中間解析では、無増悪生存期間 (PFS) とともに共同主要評価項目の一つである OS の無益性が検討されました。

20.6 カ月の追跡期間中央値に基づき、ペムブロリズマブ/イピリムマブ投与群では 21.4 カ月、ペムブロリズマブ/プラセボ投与群では 21.9 カ月となりました (HR, 1.08; 95% CI: 0.85-1.37; P=0.74)。制限付き平均生存期間の両群間の差は、最大観察期間で -0.56、24 カ月で -0.52 で、いずれも無益基準を満たしていません (すなわち、最大観察期間で ≤ 0.2、24 カ月で ≤ 0.1)。評価対象サブグループのいずれにも、ペムブロリズマブ/イピリムマブがペムブロリズマブ/プラセボを上回る生存率の有益性を示しませんでした。

その他の有効性の転帰には、両群間の差はほぼ見られませんでした。

## 最も多い AE



<sup>a</sup> イベントについては、研究員による治療期間に関係なく、考慮されました。リストにある特定用語に加えて、関連用語も記載されています。  
<sup>b</sup> リスク値の下限 95%CI が 1 を超えたイベント。データカットオフ日: 2020 年 9 月 1 日

盲検独立中央審査による PFS 中央値は、プラセボ/ペムブロリズマブ群が 8.4 カ月であったのに対し、イピリムマブ/ペムブロリズマブ群では 8.2 カ月でした (HR, 1.06; 95% CI: 0.86-1.30; P=0.72)。客観的奏効率は両群とも 45.4% でした。奏効した患者の奏効期間の中央値は、プラセボ/ペムブロリズマブ群が 17.3 カ月であったのに対し、イピリムマブ/ペムブロリズマブ群は 16.1 カ月でした。

治療関連の有害事象 (AE) は、全グレードの AE (76.2% 対 68.3%)、グレード 3~5 の AE (35.1% 対 19.6%)、死亡に至る AE (2.5% 対 0%)、治療中止の必要性 (25.2% 対 10.7%) のいずれであっても、イピリムマブ/ペムブロリズマブ単剤投与とペムブロリズマブ単剤投与では、一貫して高い頻度で発生していました。免疫介在性 AE および輸液反応についても同様で、全グレードの AE (44.7% 対 32.4%)、グレード 3~5 の AE (20.2% 対 7.8%)、死亡に至るもの (2.1% vs 0%)、および治療中止の必要とするもの (14.9% 対 5.3%) でも同様の結果が得られました。

## 討論

討論者である Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (浙江省がん病院)、胸部腫瘍学部長の Fan Yun 氏 (MD) は、KEYNOTE-598 試験のイピリムマブとペムブロリズマブの併用療法で観察された全生存期間と PFS は、PD-L1 発現率が 50% 以上の患者を対象とした CheckMate227 試験のイピリムマブとニボルマブの併用療法で報告されたものとほぼ同等であると指摘しています。<sup>2</sup> 同様に、ペムブロリズマブ単剤療法の有効性は、KEYNOTE-598 試験と KEYNOTE-024 試験でも同様でした。<sup>1</sup> 「KEYNOTE-598 試験で得られたすべての有効性データは、他の試験で得られた関連結果と一致しています」と Yun 博士は強調しています。

KEYNOTE-598 試験の否定的所見を説明するために、Yun 博士は、免

疫チェックポイント遮断の条件がすでに最適化されているため、腫瘍 PD-L1 発現が 50% 以上の患者には二重免疫療法は効果がない可能性がある」と説明しました。

「周知のように、CTLA-4 阻害薬は、さらなる T 細胞クローン活性化と増殖を可能にします。ただし、PD-L1 ≥ 50% の集団は、免疫微小環境において高レベルの予備活性化 CD8+ T 細胞を呈しています。したがって、CTLA-4 阻害薬の追加投与では、期待される臨床効果が得られない可能性もあります」と Yun 博士は説明しました。

他の患者集団については、同様ではないようです。Yun 博士は、PD-L1 TPS が 1% 未満の患者や腫瘍の突然変異負荷が高い患者では、免疫チェックポイント阻害剤が有益であることを示唆する他のデータを示しました。

イピリムマブとペムブロリズマブの併用療法は、PD-L1 TPS が 50% 以上の進行 NSCLC 患者では失敗したが、Yun 博士によると、他の免疫療法の併用療法は、このような患者において有望な可能性を示す可能性があるといえます。これらのコンビナトリアルアプローチには、アテゾリズマブ+チラゴルマブ、二機能性融合タンパク質 M7824、およびペムブロリズマブ+レンバチニブなどがあり、現在これらはすべて第 II 相、第 III 相臨床試験で評価されています。

## 参考文献

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. (New England Journal of Medicine) 2016;375(19):1823-1833.
2. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: first-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) ≥ 50%. *Ann Oncol*. 2020;31(suppl 4):S1142-S1215.
3. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020-2031.

# 再発中皮腫におけるニボルマブによる生存率上昇

プレジデンシャルシンポジウム

Leah Lawrence

プレジデンシャルシンポジウムで発表された CONFIRM 第 III 相試験の速報結果によると、ニボルマブはプラセボと比較して、再発悪性中皮腫患者の無増悪生存期間および全生存期間を有意に改善しました。

「ニボルマブは安全かつ効果的治療法であり、再発中皮腫患者の新たな治療選択肢として検討されるべきです」と、結果を発表した英国レスター大学の Dean Fennell, FRCP, PhD は述べています。

Fennell 博士によると、2021 年には、再発中皮腫に対する有効な治療法はアンメットニーズのままであり、再発した場合の全生存期間の改善を示した無作為化第 III 相試験は存在しないといわれています。

CONFIRM 試験は、Stand Up to Cancer-/Cancer Research UK が支援する、ニボルマブの有効性を評価するために設計された治験責任医師主導試験です。Fennell 博士によると、再発中皮腫を対象とした抗 PD-1 免疫チェックポイント阻害剤のプラセボ対照第 III 相試験は世界初の試みであったといわれています。

本試験では、患者はニボルマブ 240mg を 14 日周期で投与される群 (221 例) とプラセボ群 (111 例) に 2 対 1 で無作為に割り付けられました。共同主要転帰は、全生存期間および治験責任医師報告の無増悪生存期間でした。この試験には、少なくとも 1 つの前治療歴のある中皮腫患者が含まれていました。

COVID-19 のために試験は中止されたが、332 例の患者が無作為に割り付けられていたと Fennell 博士は指摘しました。しかし、十分なイベントがあったため、本試験を中止するこ



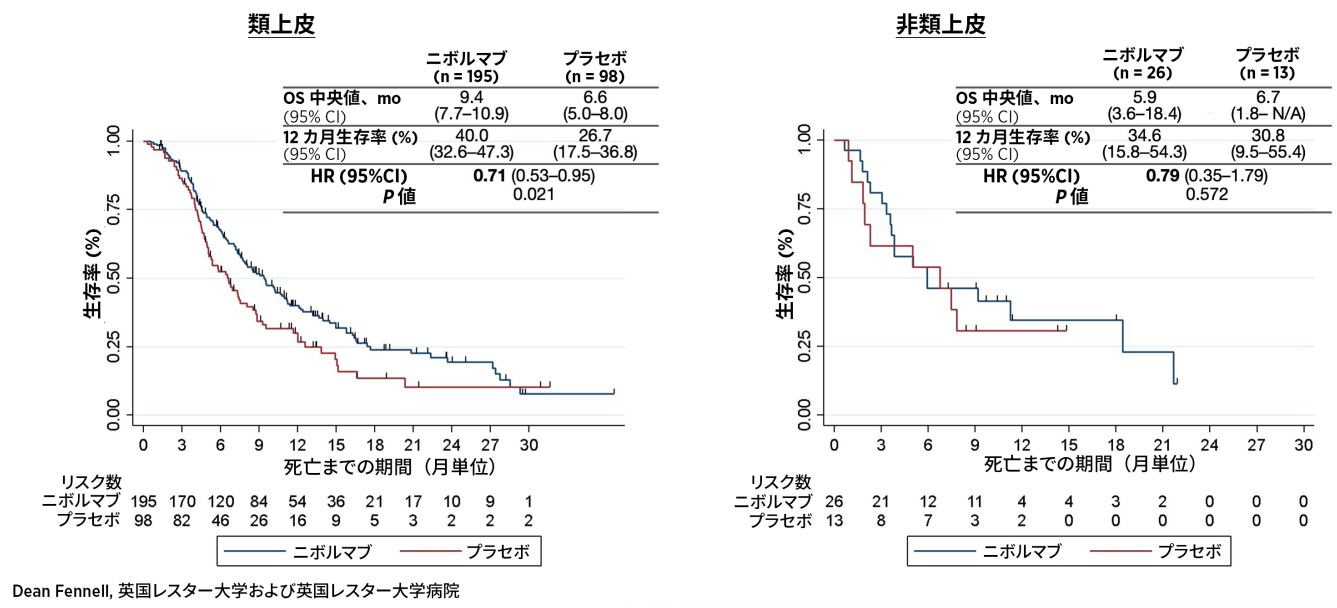
とが決定されました。

ベースライン特性は 2 つの治療群間でバランスがとれており、ニボルマブ群では PD-L1 免疫染色による腫瘍細胞における陽性率 (TPS: tumor proportion score) が 1% 以上の患者がわずかに多かった (37% 対 29%)。両群の疾患の大半 (95%) は胸膜由来でした。

ニボルマブに有利な全生存期間の有益性が認められました (HR 0.72; 95% CI: 0.55, 0.94)。12 カ月の全生存期間は、プラセボが 26.9% であったのに対し、ニボルマブは 39.5% でした。

無増悪生存期間でもニボルマブに有利でした (HR 0.61; 95% CI: 0.48, 0.77;  $p < 0.001$ )。無増悪生存期間中央値は、プラセボが 1.8 カ月であったのに対し、3.0 カ月でした。12 カ月無増悪生存期間はプラセボ群が 4.9% であ

## 組織型別全生存期間



たのに対し、ニボルマブ群は 14.5% でした。Fennell 博士は、生存期間の結果はまだ成熟しておらず、必要とされる目標イベントの 80% 程度であったと指摘しました。

「PD-L1 TPS が予測因子であることを支持するエビデンスはありませんでした」と、Fennell 博士は述べました。

ただし、サブタイプ別に有意な臨床的有用性が認められました (図)。類上皮疾患を有する患者は、全生存期間の HR が 0.71 (95% CI: 0.53, 0.95;) とニボルマブの恩恵を受ました (95% CI: 0.53, 0.95;  $p = 0.021$ )。しかし、非類上皮疾患では同様の結果は得られませんでした (HR 0.79; 95% CI: 0.35, 1.79;  $p = 0.572$ )。

治療期間の四分位範囲は、ニボルマブ群で 84 日であったのに対し、プラセボ群では 43 日でした。さらに免疫療法を受けた患者数は、ニボルマブ群で 1.4% であったのに対し、プラセボ群では 12.6% でした。

グレード 3 を超える毒性を示した患者の割合は、ニボルマブ群で 45% であったのに対し、プラセボ群では 42% であり、重篤な有害事象の発生率はそれぞれ 36% と 39% でした。重篤な有害事象になった死亡率は、ニボルマブ群で 3.6%、プラセボで群で 5.3% でした。

## 待望の進捗

オーストラリアのシドニー大学、ウェストミード病院、Crown Princess Mary Cancer Centre の Rina Hui 氏 (MBBS, PhD) は、この研究についてコメントし、再発性中皮腫におけるチェックポイント阻害剤の陽性第 III 相試験を「久しぶり」と称しました。

第 III 相 CONFIRM 試験では、12 カ月生存率が 12.6% 改善するなど、両方の生存評価項目を満たした陽性試験である、と同氏は述べました。ただし、患者選択対象の明確な予測バイオマーカーはありませんでした。

これに先立ち、再発中皮腫の救済治療に関するデータは限られている、と Hui 博士は述べました。

CONFIRM 以外では、再発中皮腫対象の免疫療法の唯一の第 III 相試験である PROMISE<sup>1</sup> では、チェックポイント阻害剤ペムブロリズマブの単剤化学療法と比較して、セカンドラインでの無増悪生存期間や全生存期間におけるメリットは認められなかった、と Hui 博士は述べました。

また、患者 332 人を募集した CONFIRM の強みは、その大半が重度の前治療を受けていたことである、と指摘しました。CONFIRM では PD-L1 が有益性の予測因子であるとは認められなかったが、中皮腫の予測バイオマーカーとしての PD-L1 については賛否両論があったため、Hui 博士は驚きませんでした。

「第 II 相試験では、PD-L1 陽性の患者で予後の改善が認められたものもあれば、そうでないものもありました」と、Hui 博士は述べ、CONFIRM 試験での PD-L1 陽性の割合は先行試験に比べてはるかに低く、PD-L1 状態を評価できたのは腫瘍の 70% のみであった、と指摘しました。

組織学的結果について、Hui 博士は、ニボルマブとイピリムマブの併用療法と化学療法を比較したファーストライン CheckMate 743 試験<sup>2</sup> では、化学療法群の生存曲線が急降下していることから、非類上皮サブタイプはより侵襲性が高く、化学療法抵抗性のサブタイプであることが知られている、と述べました。

「多くの患者は化学療法後に次のラインの臨床試験に進むことができず、このサブタイプが CONFIRM 試験の 12% に過ぎなかった理由を説明しています」と、Hui 博士は述べまし

た。「ファーストライン試験では、非類上皮サブタイプにおいてニボルマブとイピリムマブを併用することで、PD-L1 の高レベルとの関連性が示唆され、効果の改善が示されました。CONFIRM における非類上皮サブグループのサンプルサイズは転帰の差を検出するには小さすぎたかもしれません」。

それにもかかわらず、「非類上皮組織型の患者がサルベージ療法でニボルマブを検討することを否定するものではありません」と、Hui 博士は述べました。今後も、まだ多くのことを学ぶ必要がある、と Hui 博士は語りました。

この試験はプラセボ対照であったため、ニボルマブがセカンドラインの化学療法やゲムシタビンと VEGF 阻害剤ラムシルマブを併用したセカンドライン療法よりも良好な治療転帰を得ることができるかどうかについては疑問が残ります。また、ニボルマブ + イピリムマブをファーストライン選択薬として使用した場合、どのようなサルベージ療法を採用すべきかという疑問もあります。

「予測可能バイオマーカーを特定する必要があり、他のファーストライン免疫療法併用試験の結果を待ち望んでいます」と、Hui 博士は述べました。

## 参考文献

- Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, et al. A multicentre randomized phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1734-1745.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-2644.



Dean Fennell 博士

## Giorgio Scagliotti 博士、Interim Chief Scientific Officer IASLC に関する膨大な知識を活用

**玉** 際肺癌学会 (IASLC) での長年の指導的立場の経験を持つ Scagliotti 博士は、移行期にある国際肺癌学会の科学プロジェクトを指導する十分な実力を備えています。Scagliotti 博士は、University of Turin School of Medicine (イタリア) 医学腫瘍学教授で、運営委員会のメンバーでもあります。また、San Luigi Gonzaga Hospital (トリノ) の Division of Thoracic Oncology の chief of medical oncology でもあります。Scagliotti 博士は、最高科学責任者 (CSO) を務めていた時期の目標を語り、非常に困難な時期に学会を成功に導いたことについて、考えを述べました。

**Q.** IASLC 前会長であり、最近、暫定 CSO の役割を引き受けられました。前者の役割が後者の役割に向けてどのように準備されてきたのかをお聞かせください。

**A.** 私にとって、IASLC は、科学的にも臨床的にも、胸部悪性腫瘍を扱う私たち一人ひとりにとって、科学的な本拠地であることを象徴しています。2016 年には、もう一人の IASLC 前会長 David Carbone 博士と私は新たな戦略企画の構築を支援するために IASLC 理事会に戻りました。本戦略企画の遂行は 2017 年末に始まり、変革の道程を策定する中で、IASLC の CEO として Dave Mesko 氏 (MBA) を採用することになりました。Mesko 氏はビジネス志向の優秀な人物であり、理事会が保有する科学的な知識を見事に補完してくれています。Chief Scientific Officer は、2019 年に新たに設けられた役職で、以前は Chandra Belani 博士が務めていました。Belani 博士の IASLC 退所後、私は本組織に精通していることから、この役割を暫定的に引き受けたいと申し出ました。私は、プログラムおよびリソースの新規開発、既存プログラムの展開に向けた科学上の優先事項に関する理事会、委員会からのフィードバックを受け、そのフィードバックをスタッフの優先事項や取り組みの伝達に利用したいと考えています。

COVID-19 パンデミックは、IASLC ミッションの達成に向けた取り組み方を一変させました。暫定 CSO としての任期中は、会員皆様にとって価値ある教育を毎年、継続して提供していくとともに、様々な方

法でイノベーションを実現できるよう最善を尽くします。2021 年に向けて、新たなニーズに基づいた新しい取り組みを実施していきます。

**Q.** バーチャル教育への移行については、明らかな理由をもって、広く医学界で受け入れられています。この移行での最大の成功例を挙げただけですか？何かまだ望まれることがあれば、お話しください。

**A.** COVID-19 以前には、各地域、海外を訪れる機会が多く、バーチャルな領域はウェビナー、ポッドキャストなどの教育活動に限定されていました。パンデミックの影響で、全バーチャル会議への移行、数カ月前には全く予想もしていなかった科学的なコンテンツを配信するための、新しい、クリエイティブな方式へのシフトなど、劇的な変化に迫られました。ライブ会議のような人と人との交流はなくなってきていますが、目標の達成に向けて連携しながら、時間をより効率的に使えることを学びました。

2020 年には様々な障害に直面してきましたが、IASLC では複数の教育関連会議とリソースを共有することができました。例えばホットトピックです。リキッドバイオプシーおよび北米肺癌会議では、日々の臨床診療に関する貴重な情報を提供していましたが、リニューアルされた IASLC.org では、科学的専門家自身によって書かれた、よりタイムリーで関連性の高い情報を提供しています。これらの取り組みは、米国メンバーの IASLC 職員たちの迅速かつ効率的な対応があったからこそ実現されたものです。リモートワーク義務化の制約にもかかわらず、職員たちは一体感を維持しながら斬新な発想と対応を実現してくれました。

**Q.** 2021 年に向けて、IASLC 委員および肺癌患者にはどのようなことを期待していますか？

**A.** 危機的な状況に対しては迅速な判断が必要です。国際肺癌学会 (IASLC) では、2021 年肺癌世界会議 (米国メンバーで開催) など、2021 年に開催されるすべての会議について、完全なバーチャル化を決定しました。苦



Giorgio Scagliotti 博士

渋の決断でしたが、会員の皆様の向けてしっかりとした計画を立てていきたいと思いません。会員との交流の機会を増やすための新たな学習管理システムの採用がほぼ決定しています。

COVID-19 ワクチンの広範な普及時期については不明であり、現在のパンデミックの進展を予測することは誰にもできません。そのため、IASLC では、COVID-19 パンデミックによる癌臨床試験への影響に関する新たな旗振りを策定しています。患者の転帰を改善するために肺癌治療の科学を前進させ続けるには、肺癌に特化した研究への COVID-19 の影響を把握し、そうした影響を緩和するための対策を特定することが重要ですさらに、COVID-19 ワクチン対策も多数進行中です。こうしたワクチン対策が肺癌臨床試験に与える影響について把握することは、研究者にとって、ワクチン関連対策の補完に向けて、現在進行中の研究を適切に調整できるようにするために重要です。

**Q.** 近年、多くの時間を IASLC に捧げられました。このことは、この組織による肺癌コミュニティへの奉仕に対する強い信念を示しています。社会の一員としての参画があなたにとってなぜそれほどまでに重要なのか、をお話しください。

**A.** IASLC は、胸部腫瘍学の分野において第一級の学会であり、会員一人ひとりに合わせた教育を提供することで、会員一人ひとりの知識基盤の強化を目指す唯一の真の国際学会であることは間違いありません。IASLC では、COVID-19 に特化したものも含め、複数の種類の助成金を通じて、個人レベルとグループレベルの両方で素晴らしい研究を推進しています。さらに、IASLC では、研究サイクルにおける患者の懸念、意見を広げるために、肺癌学識者コミュニティと地域擁護団体および国際擁護団体との統合促進を目的としています。IASLC では、多様なジェンダー、人種、民族、様々なスキル、視点、経験によってバランスの良い効率的組織に育て、会員主導グローバル組織の重要な一員として心から信じています。



WCLC 2020 News は、IASLC 2020 年世界肺癌学会議の公式新聞であり、IASLC Lung Cancer News の製品です。

### ILCN EDITOR

Corey J. Langer, MD, FACP

### ILCN ASSOCIATE EDITORS

Fabrice Barlesi, MD, PhD

Caicun Zhou, MD, PhD

### WCLC NEWS PLANNING COMMITTEE

Ann-Marie Baird, PhD

Ross Camidge, MD, PhD

Edgardo S. Santos Castillero, MD, FACP

Yong Soo Choi, MD

Linda Coate, MD

José Francisco Corona Cruz, MD

Anne-Marie C. Dingemans, MD, PhD

Narjust Duma, MD

Martin Edelman, MD

Ivy Elkins

Mary Jo Fidler, MD

Shirish Gadgil, MD

Roy Herbst, MD, PhD

Mary Hesdorffer, NP

Kristin Higgins, MD

Deepali Jain, MD

Bonnie Labdi

Ticiania Leal, MD

Stephen Liu, MD

Silvia Novello, MD, PhD

Sandip Patel, MD

Sanjay Popat, MD

Robert Ramirez, MD

Karen Reckamp, MD, MS

Noemi Reguart, MD, PhD

Christian Rolfo, MD, PhD, MBA

Witold K. Rzyman, MD

Beth Sandy, MSN, CRNP

Ricardo Sales dos Santos, MD, PhD

Joan Schiller, MD

Suresh Senan, MD

Matthew Smeltzer, PhD

Ross Soo, MD

Brendon Stiles, MD

Aaron Tan, MD

Ricardo Terra, MD, PhD, MPH

Juergen Wolf, MD

### 編集長兼発行人

Joy Curzio, Curzio Communications

### COPY EDITORS

Alana Williams and Elaine Michl

### グラフィックデザイナー

Kelli Schmidt, KSchmidt Designs LLC

「WCLC 2020 News」は、国際肺癌研究協会 (IASLC) が発行しています。IASLC 本部は 999 17th Street, Suite 200, Denver, CO, 80202, US にあります。

免責事項: WCLC 2020 News に掲載されている考え、意見は、必ずしも国際肺癌研究協会の見解を反映したものではありません。本出版物に記載の製品、サービス、治療法は、推奨項目とは解釈しないでください。また、本出版物に記載の資料の使用、誤謬脱落に起因または関連して発生した人への傷害、損害について、当協会は一切の責任を負いません。



# 複数の研究が評価する肺癌患者における COVID-19 パンデミックの影響

COVID と肺癌

Kara Nyberg, PhD

COVID-19 パンデミックは、各国がウイルスの拡散を阻止するためにロックダウンを実施し、急増する症例数に対応するリソースをシフトしたため、患者診療に変化がもたされたことは明白です。また、ウイルス感染への恐怖、医療の中断などへの懸念から、弱者、特に癌患者に深刻な心的影響を与えています。

2020年肺癌世界会議では、複数の研究者が、パンデミックが過去1年間に肺癌の医療提供にどのような影響を与えてきたか、また患者の身体的・精神的健康にどのような影響を与えてきたかについて、その傾向を文書化した啓発的なデータを発表しました。

## COVID が肺癌の診断、予後に及ぼす影響

Hospital Clinic of Barcelona の Roxana Reyes 氏 (MD) は、スペインにおける記述研究の調査結果を発表し、COVID-19 パンデミックにより肺癌の診断例は減少したが、診断された患者の間では症状のある疾患が増加し、患者の転帰が悪化していることを示唆しました (MA03.08)。

Reyes 博士が説明したようにスペインでの COVID-19 感染の第一波は特に壊滅的で、2020年3月から6月まで続きました。この時期に感染症数と死亡者数が急増したため、医療の抜本的変更が行われました。

「非常事態となったことで、医療サービスの優先順位が高くなり、診断や癌治療が遅れる可能性があります」と、Reyes 博士は述べました。

こうした変化が肺癌の診断、重症度、臨床転帰にどのような影響を与えたかを理解するために、Reyes 博士らは、スペインの2つの第三次病院の1月から6月までの同じ期間のレトロスペクティブデータを、COVID 前の2019年と COVID 中の2020年に比較しました。

本研究で新たに肺癌と診断された162名の患者のうち、COVID 期間中の診断率は COVID 以前の期間と比較して38%低下しました。新規診断の減少は、2つの主要な組織学的亜型でかなり一貫していました。NSCLC 診断は COVID 前の67例から COVID 期間中の43例に減少し、36%減少しました。SCLC 診断は、COVID 前の33例から COVID 期間中の19例に減少し、42%減少しました。

COVID 期間中に肺癌と診断された患者は、COVID 以前の患者に比べて症状が出やすいことは注目に値します。

呼吸器症状は、COVID 期間中に NSCLC と診断された患者において、COVID 以前の期間と比較して診断時に多く見られました (30% 対 23%)。この観察と一致して、COVID 期間中

に診断された患者では、COVID 前と比較して、局部的に進行した病変の方が多かった (81% 対 69%)。新たに診断された症例のうち、COVID 期間中に入院を必要とした症例の割合は COVID 前と比較して同程度でしたが (21% 対 18%)、COVID 期間中に診断された患者では COVID 前と比較して院内死亡率が明らかに高かったです (44% 対 17%)。

こうした結果は、SCLC 患者にとってはそれほど悲惨な結果ではありませんでした。呼吸器症状は COVID 期間中に小細胞肺癌 (SCLC) と診断された患者の方が COVID 前と比較して多いが (32% 対 24%)、病期、入院、入院中の死亡に関しては、COVID コホートの方が悪いということはありませんでした。

Reyes 博士が発表した最も興味深いデータのいくつかは、患者の生存に関連するものでした。肺癌患者全群において、全生存期間中央値は、COVID コホート 6.7 カ月に対し、COVID 前コホートでは 7.9 カ月に達しました (図)。こうした所見を踏まえて、30日死亡率は NSCLC 患者ではそれぞれ、COVID 前群で 25%、COVID 群で 49%、SCLC 患者ではそれぞれ、18% と 32% でした。

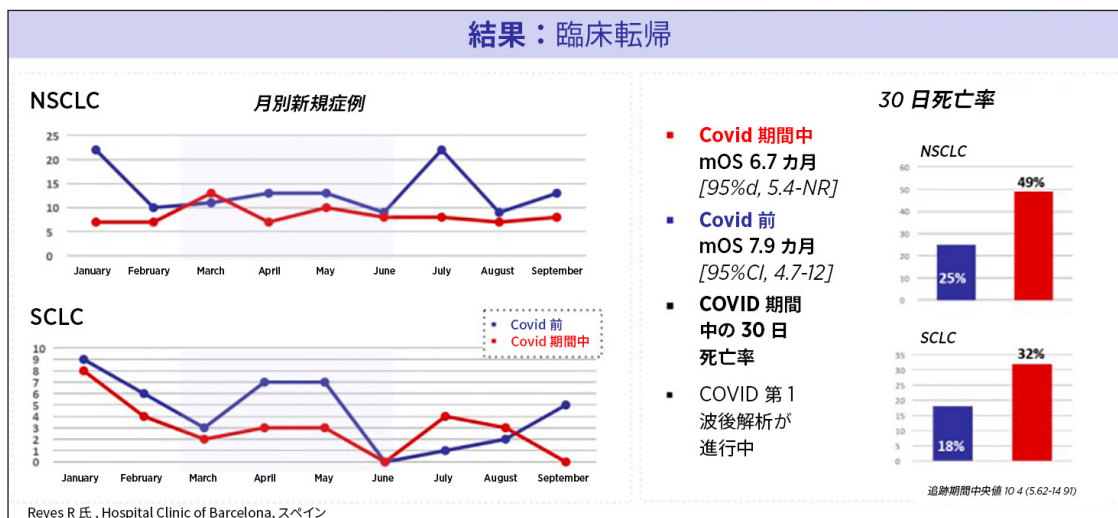
「両方の組織型で2019年と比較して COVID 中にほぼ2倍になった死亡率があります」と、Reyes 博士は述べました。

「本研究の限界として、サンプルサイズが小さいこと、研究のレトロスペクティブな性質、統計値または P 値が存在しないことなどです」と、Jay M. Lee 氏 (ロナルド・レーガン UCLA 医療センター、ロサンゼルス) は指摘しています。

スペイン調査知見の理解を深めるために、Lee 博士は、COVID-19 の影響を評価した同様の大規模なレトロスペクティブ研究から最近発表されたデータを提示しました。<sup>1</sup> この解析では、Reyes 博士のデータとは異なり、COVID 前と COVID 期間の肺癌罹患数は一貫してしました。ただし、韓国の研究では、Reyes 博士の知見と同様、後期病期の診断が大幅に増加し、早期病期の診断が減少していることが示されており、診断の遅れを示唆しています。

「COVID-19 パンデミックは長期に及ぶ可能性があります。そのため、患者の癌診断と臨床診療の確保に特に取り組む必要があります」と、Reyes 博士は強調しました。

このセッションでは、リアルタイム



の Q&A が行われ、参加者はセッション参加者に質問することができました。この Q&A はバーチャルプラットフォームから視聴できるオンデマンド録画に収録されます。登録は今後90日間、wclc2020.iaslc.org で受け付けています。

## その他の COVID-19 研究。診断から患者擁護へ

COVID-19 スクリーニングのための放射線治療シミュレーション CT COVID-19 のパンデミックが急速に発生したことにより、医療提供者は時にウイルスを食い止めるための独自の解決策を考案してきました。この目的のために、パンデミック発生当初の震源地であったニューヨークの Memorial Sloan Kettering Cancer Center の研究者たちは、放射線治療関連の CT 画像を用いて、無症候性の患者の COVID-19 感染のスクリーニングを行うことができるかどうかを検討しました (P02.14)。

残念ながら、この考えは成功しませんでした。放射線治療前に肺の CT シミュレーションスキャンを受けた患者 400 名のうち、放射線腫瘍医がコンセンサス基準に従ってレビューしたところ、17% の患者に COVID-19 の疑いがある所見が認められました。ただし、PCR 検査に基づき実際に COVID-19 に感染していたのは、これらの個体のうちのほんの一握り (COVID 検査結果を受けられる 23 名中 3 名) のみでした。X 線疑似シミュレーション CT スキャンと COVID-19 陽性との間に相関関係がないこと、およびスキャン疑惑を判別する際の放射線腫瘍医と診断放射線科医の不一致を考慮すると、研究者らは「無症候性 COVID-19 感染症の同定において診断的価値は限られている」と結論付けました。

胸部悪性腫瘍および COVID-19 感染患者における民族、性別の転帰解析 COVID-19 パンデミックにより、様々な集団間の医療格差が浮き彫りにされました。胸部癌および COVID-19

の診断確定患者の転帰の追跡調査に対する支援を目的とする多施設、国際観察研究 TERA-VOLT からの新たなデータによって、こうした不均衡の一部に関する文書化が行われています (P09.18)。

2020年8月現在、TERA-VOLT レジストリーには19カ国から患者1,053名が登録されており、そのうち白人が84%、黒人が9.3%、ヒスパニック系が25%含まれています。民族別に臨床転帰を分析したところ、COVID-19 感染症で入院した患者は白人、黒人、ヒスパニック系で同程度の割合であったが、死亡率はヒスパニック系 (36%) と白人 (34%) が黒人 (26%) と比べて最も高かったことがわかりました。

臨床転帰を男女別に分析すると、男女間で業績状況スコアが類似しているにもかかわらず、男性は、女性よりも入院率が高く (77% 対 66%)、病院における死亡が高い (37% 対 28%) ことが示されました。

## 肺癌手術予定患者への仮想プレハビリテーション

肺癌手術を予定している患者でプレハビリテーションを受けた患者は、術後の合併症、罹患率、手術後の入院期間が減少したことを示しています。残念ながら、COVID-19 パンデミックによりソーシャルディスタンスを保たなければならないため、患者の対面式プレハビリテーション運動プログラムへの参加機会が阻害されています。

多忙を極める National Health Service Trust (ロンドン) の医療提供者は、肺手術を受ける患者のために仮想プレハビリテーションサービスを開発しました。彼らは、仮想プログラムが患者の術前の身体活動レベルと運動能力の向上に実現可能かつ効果的であることを示す結果をキャプチャしました (OA08.04)。

# COVID-19 パンデミックによる苦悩、教育リソースを望む肺癌患者

Beth Fand Incollingo

COVID-19 のパンデミックを通して繰り返し実施されたカナダの調査では、肺癌患者の孤立感と脆弱性の高まりが反映されています。

調査結果から、患者は不安の緩和、福祉の向上を支援する教育リソースを望んでおり、その管理を行う研究者は、この調査結果が大流行中の政策やケアの指針となるべきであると信じています。

本研究は、癌治療における精神衛生面の重要性と相まって、COVID-19 感染症蔓延の抑制を目的としたカナダの規制とロックダウンに直面しているこれらの患者の不安の事例指標に起因して開始されました、とチームはポスターに記しました (P39.08)。厳密には記述統計から構成されるこの調査結果は、Lung Cancer Canada (トロント) の筆頭著者である Christina Sit 氏によって発表されました。

## 研究目的と知見

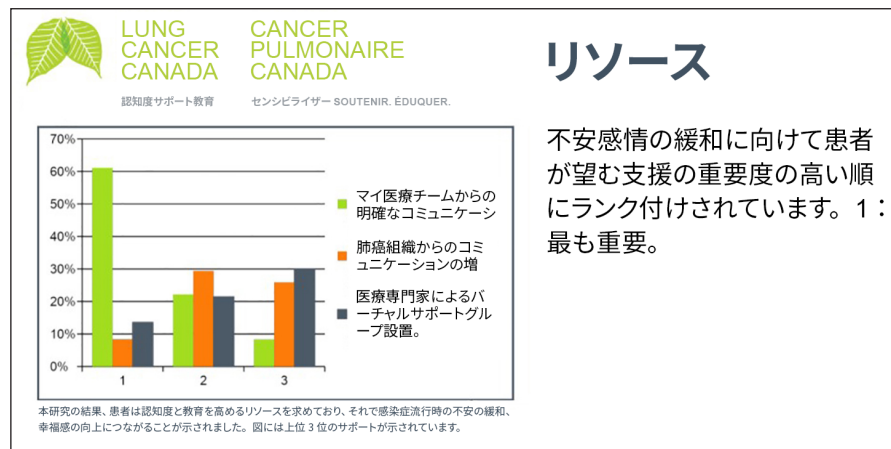
研究者たちはまず、肺癌患者を招いて、パンデミックに関連した不安をテーマにした座談会を開きました。続

いて、そこから得られたテーマを定量調査に変換し、Facebook、Twitter、Instagram で英語とフランス語で実施しました。最後に、フォーカスグループを集め、結果の分析と議論を行いました。

調査には 260 人の患者 (うち、8 割が女性) が回答し、2020 年 3 月、4 月、5 月、6 月、10 月に実施されました。回答者には、パンデミック前のレベルとの関連で 1 から 10 までの尺度で不安を記述してもらいました (1 は、不安なし、10 は、極度の不安)。研究者はまた、パンデミック中に発生し、この患者群の精神衛生面に影響を及ぼす可能性のある関連する懸念についても質問しました。

不安の平均レベルは 2020 年 3 月から 10 月までの間にはほとんど変化は見られませんでした。研究者たちは、この期間中に孤立感と脆弱性の感情が強まる傾向を見出しました。さらに、患者は人生の瞬間瞬間を大切な人と共に過ごせるかどうか不安の募りを報告した、と研究者は指摘しました。

患者からは、医療チームからの明確なコミュニケーションと肺癌組織からのコミュニケーションの増加に



## リソース

不安感情の緩和に向けて患者が望む支援の重要度の高い順にランク付けされています。1: 最も重要。

よって最も苦痛が緩和される、という声がありました。また、医療専門家から提供されるバーチャルサポートグループの設置も呼びかけました。

「こうした患者報告アウトカム (PRO) は検証済みの尺度とは異なるものの、「患者からの生の声を通して思考や感情が評価される」からこそ有意義なものであり、「患者のニーズや心配が正確に反映される」ことを示唆していると、研究者らは述べました。

「メンタルヘルスケアは肺癌治療と患者の健康全体の重要な側面であり、

転帰に影響を与える可能性がある」と、チームは結論付けました。

「肺癌の生存率が高まるにつれて、またパンデミックが示したように、これは無視できない領域です」と、研究者らは主張した。「将来のケアモデルがパンデミックからの教訓に基づいて再評価されるように、これらの患者の管理にはメンタルヘルスケアが含まれていなければなりません。患者のニーズに対応するための長期的医療戦略と政策が必要です」。

## COVID-19 パンデミックの影響

(17 ページから)。

### 患者支援 — ニーズの把握と課題

への挑戦 2020 年 6 月、LUNGeVity Foundation は、COVID-19 パンデミックの真っ只中で、患者ニーズの把握に向け、米国の肺癌患者とその介護者を対象に調査を実施しました (MA07.08)。調査を終了した回答者 302 名のうち、3 分の 1 は COVID-19 ホットスポットに居住していたことから、以下のようなことが示されました。

- 46% が肺癌治療の中断を報告した — これは高齢の患者よりも若年の患者の方が問題として挙げていました (65 歳未満対 65 歳以上で 53% 対 34%)。
- 96% の患者は、中でも COVID-19

ホットスポットに住む患者はパンデミックが自分たちの癌治療に影響を及ぼすことを懸念していました (これらの患者の 99% がこれを懸念として報告しました)。

- 45% は、シェルターインプレイスの制限が解除された後もケアへのアクセスを心配していました。

これらの懸念について医師と話したことがあるのは、回答者の約半数のみでした。

これらの知見に沿って、世界各地で行われた 3 つの研究では、肺癌患者の間で COVID-19 のパンデミックに関連した心理的苦痛のレベルが増加していることが報告されています。

肺癌、リンパ腫、乳癌の外来患者を対象にイタリアで行われた研究では、54% の患者が不安と抑うつレベルが通常よりも高く、23% の患者

が重度の心的外傷後ストレス障害の基準を満たしていたことが明らかになりました (FP06.04)。重要なことは、肺癌患者は、リンパ腫や乳がん患者と比較して、ストレスや不安のレベルが有意に高いことです。

日本で実施された調査では、治療を受けている肺癌患者の約半数がウイルスにさらされることに不安を感じていました (MA07.09)。特に、治療中でない患者では、その割合がさらに高くなっていました。

カナダの肺癌患者から、特に愛する人たちとの時間を過ごしたり、ライフイベントに参加したりする機会に関連して、不安のレベルが高まっていると報告されました (P38.08)。こうした不安を軽減するには、医療チームからの明確なコミュニケーションが必要であり、また肺癌団体からのコミュニケーションの強化も望まれていました。

これらの知見は、これらの試練の時期に肺癌患者のための心理社会的支援の必要性を強調しています。肺癌団体は、患者の精神的な幸福度を高めるための課題に取り組んでいますが、肺癌団体もまた、COVID-19 の大流行の影響を受けています。

29 カ国 40 の患者団体で構成される世界肺癌連合は、2020 年 4 月から 5 月にかけて、COVID-19 が団体の患者支援能力に及ぼす影響を測るために、会員を対象にアンケート調査を実施しました (MA07.07)。調査に回

答した 22 の組織のうち、64% がパンデミックが始まってから、電話によるヘルプラインへの電話、電子メールでの依頼、Facebook や自社のウェブサイトを通じた依頼など、さまざまなチャンネルで患者からの依頼をより多く受けていると報告しています。回答した組織の 67% が、患者サービス (主に対面での活動) の一部を閉鎖せざるを得なかったのに対し、86% は、患者のニーズに対応するために、デジタルまたは非接触のサービスを新たに導入しました (例: オンライン相談、ヘルプラインの時間延長、ウェブコンテンツやポッドキャストの提供の増加)。しかし、パンデミック期間中に患者への支援を強化したにもかかわらず、回答した組織の 67% が資金の減少を報告し、45% がスタッフの雇用継続を心配し、35% が同レベルの患者サービスを提供できるかどうかを心配し、25% が存続を心配しています。

「患者組織は、増加する患者のニーズに応え続けるために緊急の支援を必要としており、一部の患者にとっては生き延びるためにも必要です」と、世界肺癌連合研究チームは結論づけています。

### 参考文献

1. Park JY, Lee YJ, Kim T, et al. Collateral effects of the coronavirus disease 2019 pandemic on lung cancer diagnosis in Korea. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1040.

それぞれのアイコンをクリックして、患者アドボケートアイビー、エルキンス氏の討論 ... をご覧ください



- COVID-19 の肺癌死亡率への影響
- COVID-19 感染症による医療と恐怖の全貌
- COVID-19 感染症における患者サポート
- COVID-19 感染症における患者の心理的苦痛

# 肺癌におけるファーストライン COVID-19 感染症後に必要とされるその他のオプション

抗体 - 薬物複合体、  
新規治療薬と細胞傷害薬

Leah Lawrence

**肺** 癌など、固形腫瘍の最前線の治療に免疫療法の治療法が増えているため、臨床医は、化学免疫療法後に全身療法を選択する際の選択肢がない事実と直面することがよくあります。

教育セッション「NSCLCでの化学免疫療法後の全身療法の選択」では、3名の講演者が非扁平上皮、扁平上皮、および SCLC 患者に対する現在のセカンドラインオプションの選択肢に関する最新情報を伝えました。

## 非扁平上皮性

Chulalongkorn University および The King Chulalongkorn Memorial Hospital (タイ) の Virote Sriuranpong 氏 (MD, PhD) は、非扁平上皮性 NSCLC における化学免疫療法後の全身療法の選択肢について議論するセッションを開始しました。

非扁平上皮症患者には、現在、抗 PD-1/PD-L1 単剤療法、抗 PD-1/PD-L1 + 抗 CTLA4 の併用療法、化学療法 + 抗 PD-1/PD-L1、または化学療法 + 抗 PD-1/PD-L1 + 血管新生の併用療法など、複数のファーストライン治療があります。

「これは、特に耐性メカニズムを考えると、物事は複雑化します」と、Sriuranpong 博士は述べました。「免疫チェックポイント阻害剤、化学免疫療法、抗血管新生薬療法、あるいは、これらすべてに耐性があるかどうかを尋ねる必要がありますか？」

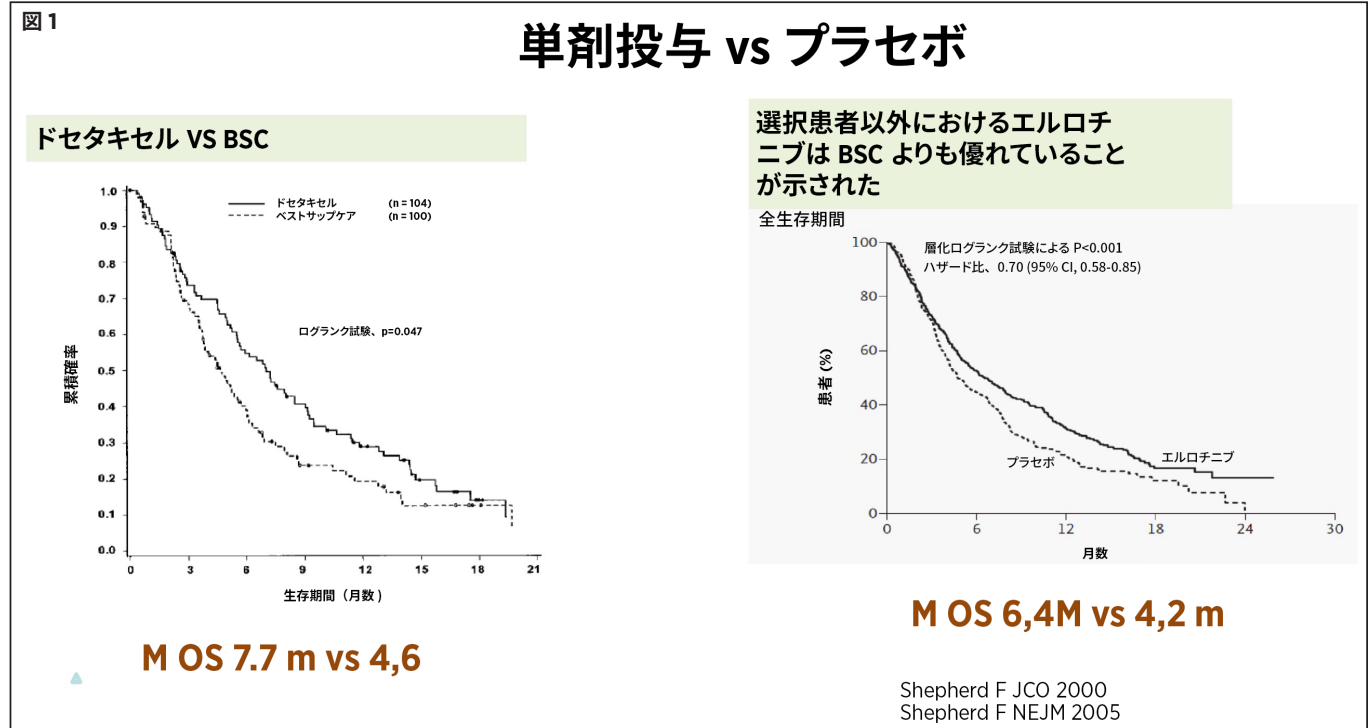
現在の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインには、ファーストライン全身療法に失敗した患者には、免疫療法歴にかかわらず、ドセタキセル、ペメトレキセド、ゲムシタビン、ラムシルマブとドセタキセルの4つの治療法がある、と記されています。

「これらの選択肢は、化学免疫療法に抵抗性のある患者が利用できる限られた選択肢です」と、Sriuranpong 博士は述べました。

ただし、進行した NSCLC において免疫療法後の化学療法に反応した患者の報告も複数あると、Sriuranpong 博士は述べました。たとえば、韓国の研究では、免疫療法後のサルベージとして免疫療法を行った場合、免疫療法前に最後に行った化学療法と比較して奏効率が良好であると思われることが示されました。<sup>1</sup>しかし、両アプローチ後の無増悪生存期間 (PFS) は同程度であったようです。

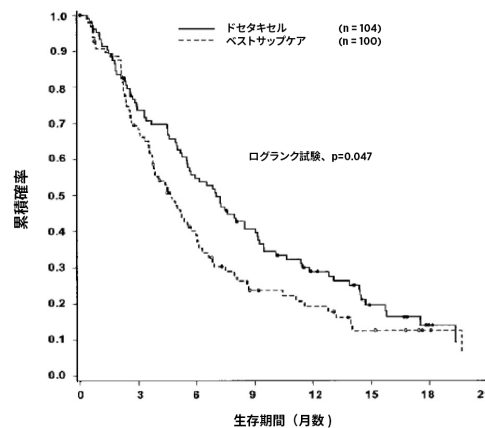
免疫チェックポイント阻害剤に対する耐性メカニズムには、抗原提示および認識の不足、T細胞活性化の不足、腫瘍微小環境からのT細胞の不在、免疫抑制マーカーのアップレギュレーション、IFN- $\gamma$ シグナルに対する感受性の低下、および免疫

図 1



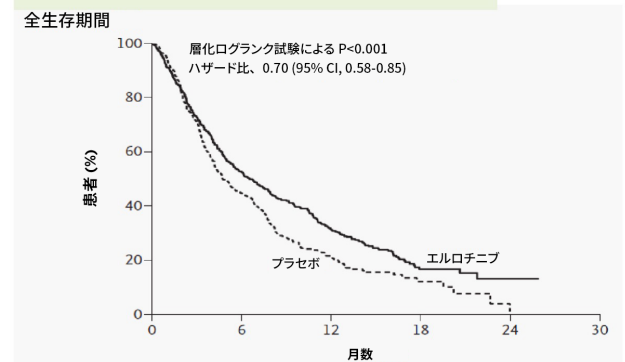
## 単剤投与 vs プラセボ

### ドセタキセル VS BSC



**M OS 7.7 m vs 4,6**

### 選択患者以外におけるエルロチニブは BSC よりも優れていることが示された



**M OS 6,4M vs 4,2 m**

Shepherd F JCO 2000  
Shepherd F NEJM 2005

チェックポイントマーカーなど、様々なメカニズムが同定されています。

研究者が抗 CTLA4 阻害剤と抗 PD-1 阻害剤など、免疫療法剤を組み合わせようとするときは、安全性と毒性の双方を考えなければなりません。

「抗 CTLA4 阻害剤を追加すると毒性が高くなることはわかっていますが、有効性を高める可能性もあります」と、Sriuranpong 博士は述べています。「ただし、他の薬剤はもう少し安全性が高く、Lag-3、Tim-3、TIGIT など、追加する余地があるようです。」

多ければ多いほど良い結果が得られるとは限らないという考え方の例として、前治療歴のないステージ IV NSCLC を対象とする KEYNOTE 598 試験では患者をペムブロリズマブ群に無作為に割り付け、イピリムマブを併用する群と併用しない群に分けました。<sup>2</sup>この試験は主要評価項目を満たしていませんでした。

併用療法を検討するもう1つのファーストライン試験が CITYSCAPE 試験で、患者をチラゴルマブとアテゾリズマブ、またはアテゾリズマブ単独療法に無作為に割り付けられています。<sup>3</sup>この試験では、患者は PD-L1 腫瘍割合スコア (TPS) が 1% 以上でなければなりません。併用療法により奏効率が向上し、PFS が延長しました。

再発症例では、別の研究で、抗 TIGIT ビポストリマブとペンブロリズマブの併用療法が検討されました。<sup>4</sup>大半の患者はニボルマブまたはペンブロリズマブによる治療歴がありました。この併用療法は、ビポストリマブ単剤療法と比較して、より活性が高くなりました。ただし、心強いと言えるレベルではなかった、と Sriuranpong 博士は述べました。

VEGF 経路は、再発時には有効と思われるもう一つの経路です。

Vargado 試験では、免疫チェックポイント阻害剤による治療後の肺腺癌患者を対象に、ニンテダニブとドセタキセルの安全性と有効性が検討されました。<sup>5</sup>明るい結果としては 58% の部分奏効率と 83% の病勢コントロール率でした。

「非扁平上皮性 NSCLC における免疫チェックポイント阻害剤に対する耐性後のセカンドライン療法に利用できるデータはまだ限られています」と、Sriuranpong 博士は述べました。「このニーズはまさにアンメットニーズです。」

## 扁平上皮性細胞

2人目の講演者である Claudio Martin 博士 (Instituto Alexander Fleming, and Hospital de Rehabilitacion Respiratoria Maria Ferrer, アルゼンチン、ブエノスアイレス) は、扁平上皮癌 (SCC) における化学免疫療法失敗後に利用できる全身療法について最新情報を提供しました。

現在、SCC の標準的な治療法としては、化学療法に続いて免疫療法、PD-L1 高発現に対する免疫療法単独療法に続いて化学療法、あるいは化学免疫療法があります。

「それ以降、これらのシナリオでは無作為化試験は行われていません」と、Martin 博士は述べました。「次はどうしますか？残念ながら、『美術館行き』でしょう。」

ESMO や NCCN のガイドラインを見ると、NSCLC SCC の再発患者への使用が認められている免疫療法薬のほかに、ドセタキセル、ゲムシタビン、ラムシルマブ + ドセタキセルのような、「昔ながらの」薬も選択肢の一つである、と博士は述べています。

場合によっては、患者は治療を受けないこともあります。ファーストライ

ン SCC における化学療法とペムブロリズマブの併用を比較した KEYNOTE 407 のデータと、化学療法とナブパクリタキセルの併用とアテゾリズマブの有無を比較した IMPower131 のデータによると、再発後にその後の治療を受けた患者は約 30% にとどまり、ほとんどの患者は化学療法を受けたことが示されています。<sup>6,7</sup>

従来の試験では、ドセタキセルを支持療法と比較し、ドセタキセルを支持する全生存期間 (OS) 中央値は 7.7 カ月で、統計学的に有意な有益性が示されています。同様に、選択されていない患者を対象としたエルロチニブ試験では、エルロチニブは最良支持療法よりも優れており、OS がわずかに改善していることが示されました (図 1)。<sup>8,9</sup>エルロチニブとドセタキセルを比較した別の試験では、セカンドラインではドセタキセルの優位性が示されましたが、SCC の組織学的活性は 2 剤間で差はありませんでした。<sup>10</sup>

また、化学療法ではなく、チロシキナーゼ阻害剤 (TKI) の使用を示すバイオマーカーがあるかどうかにも関心があります。VeriStrat における予後スコアを調べたある研究では、予後不良群の患者は予後良好群と比較してエルロチニブとアファチニブの成績が悪いことが示されており、これらの患者には TKI 阻害剤を投与すべきではないことが示されています。<sup>12</sup>

また、VEGF は免疫療法薬に対する耐性にも関与している可能性があります。第 III 相 REVEL 試験では、セカンドラインのドセタキセルとラムシルマブの併用と非併用が比較されました。参加者の約 25% が SCC 組織型でした。ラムシルマブの PFS と OS には中程度の有益性がありました。<sup>13</sup>

(20 ページの「ファーストライン化学免疫療法」に続く)

## ファーストライン化学免疫療法

(19 ページから)。

サブグループ解析では、SCC 組織型と比較して、腺癌組織型の患者では有益性の改善が認められました。

ただし、IL1-β と FGFR1 を標的とする臨床試験が進行中であることから、新たな光が見えてきている、と Martin 博士は述べました。

しかし、今のところ、化学免疫療法後の治療は、SCC 患者にとってアンメットニーズです。

## 小細胞

最後の発表者は、Charu Aggarwal 氏 (MD, MPH) (米国ペンシルベニア州 University of Pennsylvania) で

第 II 相試験では、ルビネクテジン 3.2mg/m<sup>2</sup> を 3 週間ごとに SCLC 患者 105 名を対象に評価しました。<sup>14</sup> 全奏効率は 35.2% で、全生存期間中央値は 9.3 カ月でした。研究者らがプラチナ感受性疾患とプラチナ耐性疾患を調べたところ、プラチナ感受性疾患 (45%) とプラチナ耐性疾患 (22%) の両方に奏効が見られました (図 2)。

「トポテカンが有効成分であることはわかっていますが、関連する毒性と骨髄抑制があるため、私たちが進んで採用できるレジメンではありません」と、Aggarwal 博士は述べました。同様の設定で見た場合、奏効率と全生存期間中央値は、トポテカンと比較してルビネクテジンの方が高くなっています。

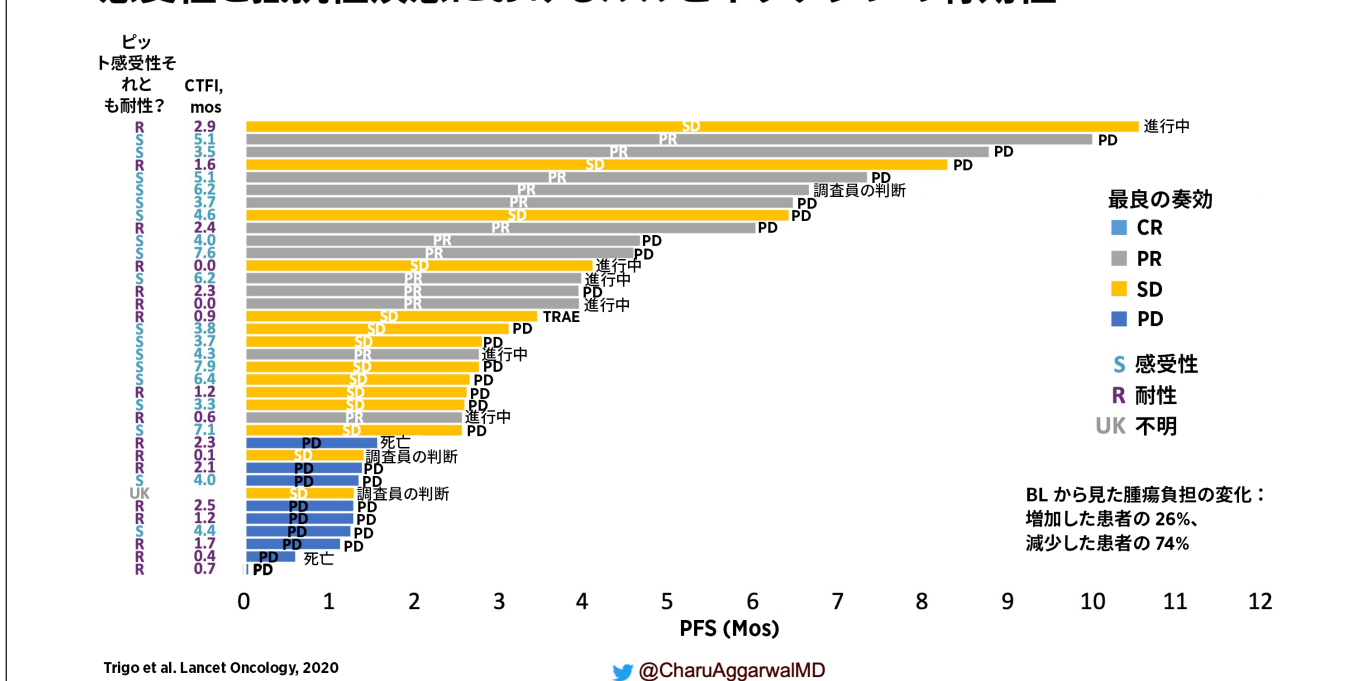
エトポシドの再チャレンジが行われました。<sup>16</sup> PFS はトポテカンと比較してカルボプラチン+エトポシドでほぼ 2 倍でした。これらの結果から、カルボプラチン+エトポシドはこれらの患者に使用するための合理的な選択肢である、と Aggarwal 博士は述べました。

最後に、SCLC のセカンドライン設定またはそれ以降におけるすべてのチェックポイント阻害薬の試験には、ニボルマブとイピリムマブの併用療法、ニボルマブ単剤療法、ペムブロリズマブ単剤療法のプール解析が含まれています。ニボルマブとペムブロリズマブの単剤療法はいずれも SCLC のサードライン以降で承認されていますが、これらの試験は免

keytruda-pembrolizumab-in-combination-with-ipilimumab-versus-keytruda-mono-therapy-in-certain-patients-with-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-to/ Accessed January 19, 2020.

- Rodriguez-Abreu D, et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). *J Clin Oncol*. 2020;DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.9503
- Ahn MJ. Vibostolimab, an anti-TIGIT antibody, as monotherapy and in combination with pembrolizumab in anti-PD-1/PD-L1-refractory NSCLC. *Annals of Oncology*. 2020;31(suppl\_4):S754-S840.
- Grohe C, Gleiber W, Haas S, et al. Nintedanib plus docetaxel after progression on immune checkpoint inhibitor therapy: insights from VARGADO, a prospective study in patients with lung adenocarcinoma. *Future Oncol*. 2019;15:2699-2706.
- Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020;15:1657-1669.
- Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Impower131: primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol*. 2018;DOI: 10.1200/JCO.2018.36.18\_suppl.LBA9000.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:2696-2705.
- Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:123-132.
- Garassino M, Martelli O, Broggin M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:981-988.
- Soria J-C, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:897-907.
- Gaadgeel S, Goss G, Soria J-C, et al. Evaluation of the VeriStrat® serum protein test in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung treated with second-line afatinib or erlotinib in the phase III LUX-Lung 8 study. *Lung Cancer*. 2017;109:101-108.
- Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, et al. Ramucicromab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384:665-673.
- Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectidin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:645-654.
- Jazz Pharmaceuticals. Jazz Pharmaceuticals and PharmaMar Announce Results of ATLANTIS Phase 3 Study Evaluating Zepzelca™ in Combination with Doxorubicin for Patients with Small Cell Lung Cancer Following One Prior Platinum-containing Line. December 3, 2020. <https://investor.jazzpharma.com/news-releases/news-release-details/jazz-pharmaceuticals-and-pharmamar-announce-results-atlantis> Accessed January 18, 2021.
- Baize N, Monnet I, Greillier L, et al. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1224-1233.

図 2 感受性と抵抗性疾患におけるルビネクテジンの有効性



した。同氏は、SCLC における化学免疫療法後の全身療法の最新情報を発表しました。

「過去 30 年の間に、我々は SCLC における新しい治療法の応用において多大な進歩を遂げてきました」と、Aggarwal 博士は述べました。「トリプレット化学療法に代わって、免疫療法と化学療法をフロントラインで統合することができるようになりました」。

今、重要な問題は、セカンドラインの治療法の選択肢に関係しています。化学療法の選択肢を検討する際には、臨床医は、有効性があるのはどの患者か、これらの治療法をいつ採用すべきか、どの薬剤を使用すべきかを検討する必要があります。

化学療法について考える際に、病気の化学療法感受性についても考えることが重要である、と博士は述べました。

ファーストライン治療を開始後 6 カ月以内に再発した患者に対しては、考慮すべき薬剤の全リストがあります。トポテカンは、合成海洋由来のテトラヒドロイソキノリンアルカロイドであるルビネクテジンが最近承認される前に FDA が承認した最後の薬剤でした。

トポテカンまたはシクロホスファミド/ドキシソルビシン/ビクリスチンを医師が選択した場合と比較した第 III 相 ATLANTIS 試験では、セカンドラインルビネクテジン+ドキシソルビシンは OS の主要評価項目を満たしていませんでした。<sup>15</sup> ただ、この試験での使用用量は、薬剤の FDA 承認につながった第 II 相試験での使用用量よりも低かったです、と Aggarwal 博士は述べました。

化学療法、標的型薬剤、または免疫療法との併用によるルビネクテジンの活発な検討も行われています。

ダブルレット療法後 6 カ月以上の再発と定義される化学療法感受性疾患の患者では、通常はプラチナ製剤をベースとしたファーストラインの治療で再チャレンジするのが一般的です。ただし、Aggarwal 博士は、このアプローチは 20 年以上前の研究に依存している、と指摘しています。

最近の研究では、感受性の高い再発 SCLC 患者 174 例を対象に、トポテカンと比較してカルボプラチン+

免疫チェックポイント阻害剤治療をまだ受けていない患者を対象に行われました。

「免疫チェックポイント阻害剤単剤療法は化学免疫療法後に進行した患者には推奨されません」と、Aggarwal 博士は述べました。

最後に、バイオマーカーの可能性を示唆するものはいくつかありますが、SCLC 患者において一貫した予測可能性を示したものではなく、現在のところ臨床で日常的に使用されているものではありません。

## 参考文献

- Park SE, Lee SH, Ahn JS, et al. Increased response rate to salvage chemotherapy administered after PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13:106-111.
- Merck announces KEYNOTE-598 trial evaluating Keytruda (pembrolizumab) in combination with ipilimumab versus Keytruda monotherapy in certain patients with metastatic non-small cell lung cancer to stop for futility and patients to discontinue. News Release. Merck. November 9, 2020. Accessed November 10, 2020. <https://www.merck.com/news/merck-announces-keynote-598-trial-evaluating->

**「免疫チェックポイント阻害剤単剤療法は化学免疫療法後に進行した患者には推奨されません」。**

- Charu Aggarwal 博士

## 良質な NSCLC 切除術の定義見直し

早期 / 局所性疾患

**根** 治目的の非小細胞肺癌 (NSCLC: non-small cell lung cancer) 切除術は失敗することが多いです。根治目的の切除術を受けた肺癌患者のうち約20%から40%は、肺癌が再発して4年以内に死亡しています。1つの主要な要因は手術の質ですが、メンフィスにある Baptist Cancer Center の Thoracic Oncology Research Group に所属する Raymond U. Osarogiagbon (MD) によると、良質な切除術に関する普遍的な評価基準はありません。Osarogiagbon 博士は、IASLC Membership 委員会と Staging and Prognostic Factors 委員会の両方のメンバーです。

ミニオラル「MA03: New and Revisited Prognostic Factors in Early-Stage Lung Cancer」時に行った自身のプレゼンテーションで、Osarogiagbon 博士は、肺癌の完全切除の新たな定義が IASLC によって提案されたと述べました。この定義には、外科的切除断端の状態に加えて、リンパ節評価の質が盛り込まれています。IASLC による現行定義で必要とされている条件は、断端陰性、体系的なまたは葉固有の結節切除、関節外の結節侵襲がないこと、最高縦隔リンパ節の関与がないことです。



同博士は、「手術の質が不十分な場合は、比較集団内で予期せぬ不均衡が生じる可能性があります。その結果として、アジュバント療法やバイオマーカー治療などで、非小細胞肺癌の発見が難しくなります」と述べています。

### 質マーカーの評価

2009年から2012年の間に12の病院を対象にして行われた研究で、同博士のチームは、IASLCによる完全切除 (CR) の新定義を比較基準として使用して、有害な手術質マーカーの階層を、これらの各マーカーまた

は全マーカーが生存率に与える影響に基づいて評価しました。評価基準に含まれていたのは、切除範囲 (楔状切除、区域切除、葉切除、またはそれ以上)、断端の状態 (R0、R1、R2)、および肺門リンパ節や縦隔リンパ節などの特定リンパ節ステーションの検査状態です。

3,438 件の切除術のうち、1,291 件 (33%) は新しい IASLC-CR 定義に適合しており、基準コホートの役割を果たしました。断端状態が R1/R2 であったコホートの転帰が最も悪かったです。下記の他の質マーカーは、生存率が予想よりも大幅に悪かったです (図参照)。

- R1/R2 HR = 2.60 (2.07 - 3.25)
- 楔状 HR = 1.80 (1.39 - 2.32)
- pNX HR = 1.65 (1.34 - 2.04)
- pNX<sup>med</sup> HR = 1.37 (1.12 - 1.67)
- 欠落している肺門ステーション HR = 1.37 (1.11 - 1.69)
- 欠落している気管分岐部ステーション HR = 1.24 (1.07 - 1.43)

これらの結果から、Osarogiagbon 博士と博士のチームは、この新しい IASLC-CR 定義は、これまでのやり方を一変させる成功であり、手術の質を評価するための改善された手段であると結論付けました。

上海市胸科医院の Department of Thoracic Surgery 部長である Wantao Fang (MD) は、討論参加者として、Osarogiagbon 博士が行った手術の質に関するプレゼンテーショ

併用効果	数 (%)	単変量 HR(CI)*
R2/R1 + 縦隔 NX	15 (1.3)	4.38 (2.51 - 7.63)
R2/R1 + 欠落ステーション 7	80 (6.6)	3.15 (2.40 - 4.14)
楔状切除 + 縦隔 NX	18 (1.6)	2.98 (1.71 - 5.19)
pNX + 区域切除	24 (2.1)	2.31 (1.43 - 3.71)
R2/R1 + 区域切除	5 (0.4)	2.16 (0.69 - 6.75)
R2/R1 + 欠落ステーション 10	57 (4.8)	1.97 (1.39 - 2.79)
R2/R1 + pNX	15 (1.3)	1.96 (1.01 - 3.80)
R2/R1 + 楔状切除	18 (1.6)	1.93 (1.03 - 3.62)
楔状切除 + 欠落ステーション 7	257 (18.5)	1.78 (1.47 - 2.17)
区域切除 + 欠落ステーション 10	69 (5.8)	1.76 (1.26 - 2.46)
楔状切除 + 欠落ステーション 10	225 (16.6)	1.70 (1.40 - 2.08)
pNX + 楔状切除	157 (12.2)	1.70 (1.34 - 2.15)
縦隔 NX + 欠落ステーション 10	162 (12.5)	1.65 (1.30 - 2.10)
欠落ステーション 7 + 欠落ステーション 10	845 (42.8)	1.59 (1.38 - 1.84)
区域切除 + 欠落ステーション 7	81 (6.7)	1.57 (1.14 - 2.17)
区域切除 + 縦隔 NX	11 (1.0)	1.48 (0.61 - 3.57)

\*IASLC によって定義された完全切除サブコホートと比較。

ンについて議論しました。Fang 博士も、IASLC 委員会と Staging and Prognostic Factors 委員会の両方のメンバーです。

小葉下の切除術を受けた患者は、生存率が予想より低く、不完全切除に加えて最適以下のリンパ節郭清を経験しました。その結果として、IASLC は良質な切除術の定義を見直すことになりました。

Osarogiagbon 博士の研究に含まれていなかったのは、病変が GGO 含有であったかどうかなどの因子です。このような病変は、無痛性であること、およびリンパ管浸潤をめったに起こさないことが知られているからです。将来の研究では、切除範囲やリンパ節の管理に関するさま

ざまな戦略を GGO 含有病変にも適用すべきかどうかには焦点を当てる必要があります。

研究者によって変更されようとしている他の予後因子としては、性別や性別関連因子 (喫煙状況や EGFR 変位状態など) が挙げられます。

また、患者の自己申告による手術前の生活の質 (痛みの度合など) も、術後転帰の予測因子となります。

Fang 博士は、「腫瘍の特性と患者の特性は、治療後の転帰を予測する上で重要です」と述べています。

Fang 博士によると、予後因子によって管理戦略を調整する必要があります。

## CME 証明書の受取方法について不明点がありますか?

詳しくは、Scientific Program Auditorium または Resource Center で「CME Information」をクリックしてください。

CME 単位の請求期限は **2021年3月31日**です。CME 証明書は **4月12日**に電子メールで送付される予定です。

**IASLC の専門家の議論を視聴する ...**

Dr. Brendon Stiles on importance of adequate resection/definition of complete resection for improved survival (生存率向上のための十分な切除の重要性および完全切除の定義の重要性 - Dr. Brendon Stiles)

IASLC  
INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER  
Conquering Thoracic Cancers Worldwide

# 追加の ADAURA 解析は、切除術を受けた EGFR 変異陽性 NSCLC の患者に対するアジュバントオシメルチニブの効果に役立つ

## 早期 / 局所性疾患

Kara Nyberg, PhD

昨年、無作為第III相 ADAURA 試験が大きな興奮を引き起こしました。計画外の中間解析の結果によって、ステージ IB から IIIA の NSCLC 患者にアジュバントオシメルチニブを投与した場合、プラシーボと比べて疾患再発や死亡のリスクが 80% 低下したことが明らかになったからです。これは、この世界規模の試験に対する期待値を大幅に上回るものでした。<sup>1</sup> ADAURA の初期データ公表は 2022 年 2 月まで計画されていませんでしたが、オシメルチニブの有効性シグナルが非常に強かったため、独立データモニタリング委員会は結果の早期公表を勧告しました。

オシメルチニブはその後の昨年 12 月に米国食品医薬局によって承認されて、EGFR 変異陽性 NSCLC の患者に対してアジュバント設定で投与できるようになりましたが、承認の根拠となった無病生存率 (DFS: disease-free survival) データは、解析時点ではわずか 29% の成熟度にしか達していませんでした。特に、全体生存率 (OS: overall survival) の解析を開始するために必要な事象の 5% しか発生していなかったため、DFS の結果が OS の向上につながる可能性が残されたままでした。

「OA06: Updates on EGFR Targeted Perioperative Therapy and Precision

Adjuvant Chemotherapy」で発表された新たな研究では、初期 ADAURA 結果が補強されて、アジュバント化学療法の使用に応じた DFS 向上の度合と患者の健康関連の生活の質 (HRQoL) に関する知見が提供されています。

## 公開済みの結果

新しいデータを掘り下げる前に、アジュバントオシメルチニブの承認につながった公開済みの ADAURA データを確認することが重要です。

ADAURA の対象には、完全切除されたステージ IB/II/IIIA の非扁平上皮 NSCLC の患者 682 人が含まれており、これらの患者の NSCLC は、EGFR 内に L858R 変異またはエクソン 19 欠失を宿していました。<sup>1</sup> 放射線療法は許可されませんでした。試験担当医師の判断に基づいて患者はアジュバント化学療法を受けることができました。標準治療の完了後に、患者は 3 年間にわたってオシメルチニブまたはプラシーボの投与を受けるように無作為に割り当てられました。

関心対象の主要評価項目は、0.70 というハザード比 (HR) が予測されていた、ステージ II/IIIA 疾患の患者の DFS でした。結果的には、HR は 0.17 (95% CI 0.11-0.26,  $P < 0.001$ ) でした。この値は、ステージ II から IIIA の疾患の患者にアジュバントオシメルチニブを投与した場合、プラシーボと比べて疾患再発や死亡のリスクが 83% 低下するという事実に対応するものでした。

これらの知見は、ステージ IB から IIIA の疾患の集団全体について一貫していました。この場合、オシメルチニブ対プラシーボの HR は 0.20 (99.12% CI 0.14-0.30,  $P < 0.001$ ) でした。

前述のとおり、OS データは非常に未成熟であったため、生存転帰を推定できませんでした。データカットオフ時点で、29 人の患者が死亡し、そのうち 9 人はオシメルチニブ群で 20 人はプラシーボ群でした。

毒性の点では、オシメルチニブはプラシーボより高い率を示しました。具体的には、オシメルチニブ対プラシーボの比率は、グレード 3 以上の有害事象は 20% 対 13%、有害事象に起因する投与中断は 24% 対 11%、有害事象に起因する投与量削減は 9% 対 1%、有害事象に起因する薬物中止は 11% 対 3% でした。プラシーボよりオシメルチニブの方が発生頻度が高かった主な全グレードの有害事象としては、下痢 (46% 対 20%)、爪囲炎 (25% 対 1%)、乾燥皮膚 (23% 対 6%)、そう痒 (19% 対 9%)、口内炎 (18% 対 4%) が挙げられます。

## HRQoL の新しい結果

すべての癌治療にとって重要なことは、治療の毒性や不便などの因子に起因して患者の生活の質を損なうことなく、臨床的有用性を実現することです。スペイン・バルセロナの Hospital de la Santa Creu i Sant Pau で勤務する Margarita Majem (MD, PhD) は、「アジュバント療法が

HRQoL に及ぼす影響は、再発リスクを低減するために長期治療を必要とする無病患者にとって重要な臨床上の考慮事項です」と述べています。

ADAURA の重要な副次評価項目は、SF-36 評価手法によって測定された HRQoL でした。HRQoL データ (OA06.03) を発表した Majem 博士は、癌に限定されない患者報告式の当質問票は、ADAURA に適していると見なされたことを説明しました。患者は手術後に無癌状態であり、この手法は他のアジュバント療法試験でも使用されてきたからです。

患者は、SF-36 の質問票にまずベースラインで回答して、その 12 週間後と 24 週間後に回答し、それ以降は治療の完了または中止まで 24 週ごとに回答しました。結果は SF-36 の 8 つの個別領域について評価された上に、身体的要素のサマリー (PCS: Physical Component Summary) と精神的要素のサマリー (MCS: Mental Component Summary) という 2 つの集約サマリースコアについて評価されました。SF-36 回答時の患者コンプライアンスは、当研究全体を通じて高いレベルで維持されて、どちらの群も 85% を下回ることはありませんでした。

Majem 博士は、ベースラインの PCS と MCS の T 得点が、ベースラインにおけるオシメルチニブ群とプラシーボ群で類似していたことを示すデータを紹介しました。T 得点はすべて 46-47 の範囲内であり、これらの値

## ADAURA: データはストーリーの一部に過ぎない

Patient Research Advocate (PRA) である 12 年生存者の Jill Feldman 氏が、NSCLC の無病進行に関する ADAURA 試験の最新データにまつわる科学的および人道主義的な懸念についての考えを述べました。患者として、オシメルチニブは Feldman 氏に、診断を受けて以降に感じたことのない希望を与えてくれました。PRA としては、無病生存率データが全生存率の向上につながるかどうかに関する情報の不足について懸念があるとともに、すべての患者にとってのオシメルチニブの利用機会について懸念があります。

私は ADAURA 試験と奮闘しています。多くの患者と同様に、私は治療に関する決断について葛藤し、担当医師の指導に大きく頼っています。知識、経験、および研究療法と最新療法の利用機会はすべて、最良のケアを提供するために重要ですが、医師は、患者の気持ち、家族、尊厳、目標も同じくらい重要であることを信じる必要があります。したがって、アジュバントオシメルチニブは、どの患者にとっても正しい選択肢であるわけではない可能性があります。十分な情報がない状況では、医療データを確保して、各患者の状況に応じてそれらのデー

タを適用することが重要です。私がアドボカシー活動を通じて学んだことは、自分自身の文化、嗜好、信念を標準化することはできないということです。医師は自身のコンフォートゾーンから足を踏み出して、各患者にとって意味があることを理解しようと努めて、患者とともに治療に関する決断を下す必要があります。

私は、エンドポイントとデータに関するいくつかの懸念を抱えているとともに、長期被曝がどれだけの金銭的負担や他の負担を伴って、再発を単に遅らせるだけなのか再発を早めるのかに関していくつかの懸念を抱えています。私は多くの腫瘍医も同じ懸念を持っていることを知っていますが、今重要なことは、科学的な枠組みから抜け出して、目の前にいる弱くて怯えている人や患者とその家族について考えることです。

**Patient Research Advocate** としての懸念  
アジュバント療法は、推定的な根治的治

療後に根治目的のために行われます。全生存率の結果と無病生存率の結果の間には大きな違いがあり、現時点で唯一分かっているのは、オシメルチニブには再発を遅らせる効果があることです。患者は、治療に関する決断を下す際に両方のことを理解しておく必要があります。オシメルチニブは、金銭的負担や他の負担なしでは得られません。

いくつかの重要な疑問点が解明されないままになります。どの患者がオシメルチニブの投与期間中に疾患の再発を経験するのでしょうか。どの患者が治療中止後に再発を経験するのでしょうか。再発のパターンはあるのでしょうか。抵抗メカニズムはどのようなのでしょうか。患者は化学療法を最初に受けるべきでしょうか (私ならそうしますが)。これらの疑問点が解明されれば、恩恵を受ける患者を階層別に分類するために必要な情報や、根治した患者を無駄に害することを避けるために必要な情報が得られる可能性があります。

生活の質は極めて重要であり、副作用を最少限に抑える必要があります。「許容できる」というのは、各患者を基準とした相対的なものです。また、多くの患者は担当の医療チームに副作用を全面的には知らせません。治療や試験の対象から外されたり、治療薬の投与量を減らされたりすることを懸念しているからです。または、私のように決心が固くて頑固なだけな場合もあります。もう 1 つの留意事項として、治療の長期効果や遅発効果を理解することさえ早すぎます。

最新のケアを受けることができる機会と経済的余裕に恵まれた患者にしか恩恵をもたらさないような新しい治療法を開発するだけでは不十分です。我々が必要としているのは、すべての患者が受けられる癌のケアと治療です。

## オシメルチニブを含めた私の肺癌ストーリー

私のストーリーは、自身が診断を受けた時点のはるか前に始まっていました。13 歳のとき、私は祖父母を肺癌のために失いました。両者とも診断から数週間以内に相次いで亡くなりました。祖父が亡くなってから 6 か月後に、父が肺癌と診断



Jill Feldman 氏

は一般集団の平均 (50) をやや下回っているだけです。HRQoL の 8 つの領域にまたがっても、両群についてよく似た得点が認められました。

重要なこととして、このデータは、ベースラインから 96 週目にいたるまで SF-36 の得点が長期間にわたって維持されていたことを示しており、PCS、MCS、および個別の健康領域の T 得点に関して、両群間で臨床的に意味のある差は認められませんでした (図 1 参照)。

Majem 博士は、各群の患者の 80% 以上は、PCS や MCS が臨床的に意味のあるレベルまで悪化しなかったことも報告しました。このレベルまで悪化した患者のうちで、PCS (HR 1.17, 95% CI 0.82-1.67) や MCS (HR 0.98, 95% CI 0.70-1.39) が悪化するまでの期間について、オシメルチニブ群とプラシーボ群の間で大きな差はありませんでした。これらの傾向は、すべての個別領域についても持続されました。

Majem 博士は、「これらのデータは、アジュバントオシメルチニブ治療中に HRQoL が維持されたことを示しており、プラシーボとの間で臨床的に意味のある差はなく、これらの完全切除患者では大幅な DFS の向上が認められました。これらのデータは、この設定での効果的な新たな治療戦略としてアジュバントオシメルチニブをさらに裏付けます」と述べています。

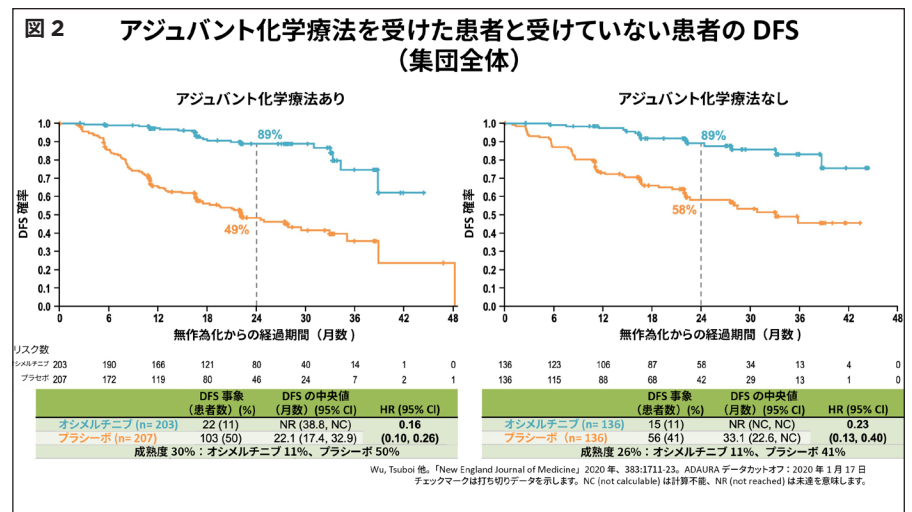
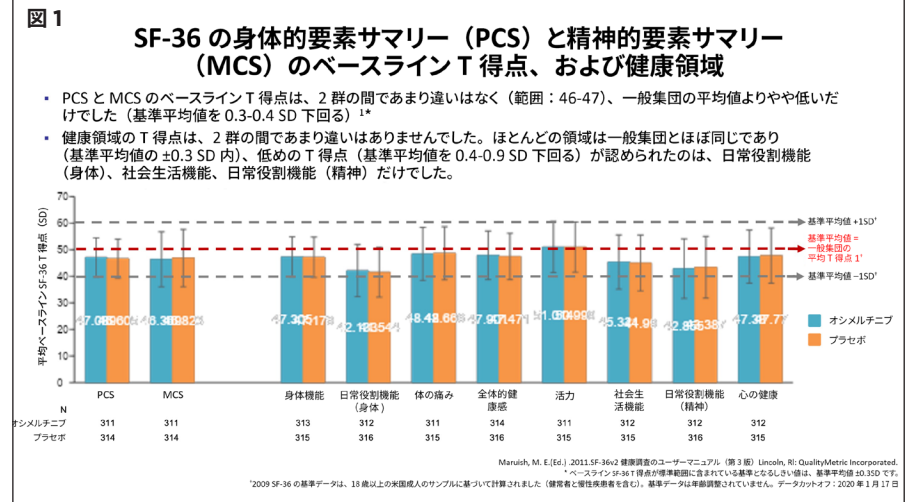
## アジュバント化学療法の使用と結果

アジュバントシスプラチンベースの化学療法は、疾患再発を最少限に抑えるために、ステージ IB/II/IIIA の高

リスク疾患の患者に対して推奨されており、観察研究では、これらの患者の 48%-57% はこのような治療を実際の診療で受けていることが示されています。<sup>2,3</sup> ADAURA 試験の主な特長は、医師と患者の意向に基づいた無作為化の前に、患者は標準の術後アジュバント化学療法を受けることができたことでした。

世界肺癌学会議の共同議長を務めている中国・広州の Guangdong Lung Cancer Institute の Yi-long Wu (MD) によると、ADAURA の対象となった患者の 60% はアジュバント化学療法を受けました。このアジュバント化学療法は、白金ベースダブレットの最大 4 サイクルで構成されていました (OA06.04)。アジュバント化学療法の使用率は、ステージ II/IIIA 疾患の患者の方がステージ IB 疾患の患者よりも高く (76% 対 26%)、70 歳未満の患者の方が 70 歳以上の患者よりも高く (66% 対 42%)、アジアで登録されている患者の方が他地域の患者よりも高かったです (65% 対 53%)。

重要なこととして、患者がアジュバント化学療法を受けたかどうかにかかわらず、DFS は、プラシーボよりも術後オシメルチニブの方が一貫して良好でした。切除術後に化学療法を受けた患者については、オシメルチニブ群では DFS の中央値に達しませんでしたでしたが、プラシーボ群では DFS の中央値は 22.1 か月でした (HR 0.16, 95% CI 0.10-0.26)。同様に、切除術後に化学療法を受けなかった患者については、オシメルチニブ群ではやはり DFS の中央値に達しませんでしたでしたが、プラシー



ボ群では DFS の中央値は 33.1 か月でした (HR 0.23, 95% CI 0.13-0.40)。

Wu 博士は、「集団全体では、アジュバント化学療法を受けなかった患者よりも、アジュバント化学療法を受けたプラシーボ群の患者の方が疾患再発率が高かった原因はおそらく、ス

テージ II/IIIA 疾患の患者が大部分を占めていたからです」と述べています。

患者がアジュバント化学療法も受けたかどうかにかかわらず、DFS の結果は、すべての疾患ステージにわたって、プラシーボ群の患者よりも (24 ページの「追加の ADAURA 解析」に続く)

されて、その 3 か月後に 41 歳で亡くなりました。その後 10 年が無事に過ぎた後、今度は叔母がステージ 1 の肺癌と診断されました。叔母は手術を受けて、根治したと思われました。しかし 2 年後、私の結婚式直前に、反対側の肺に癌が見つかりました。叔母は肺葉切除術を受けて、根治したと思われました。そのちょうど 2 年後に、母が肺癌と診断されて、その 3 か月後に 54 歳で亡くなりました。母が亡くなってから 1 年も経たないうちに、叔母が 3 度目の肺癌を患いました。残念ながら、叔母は肺容量が不十分だったために再手術を乗り越える余力がなく、1 年半後に肺癌で亡くなりました。

肺癌は癌の中で最も死亡数が多いにもかかわらず、父が肺癌と診断されてから母の診断までの 14 年間で、肺癌治療はまったく進歩しませんでした。実際のところ、20 年前に医師が見分けることができたのは、患者が小細胞肺癌なのか非小細胞肺癌なのかだけであり、患者が選択できる治療法は、手術、放射線療法、化学療法の 3 つしかありませんでした。

母が肺癌と診断されたときに、27 歳だった私は定期スキャンを受け始めました。

私のスキャン結果はしばらく問題ありませんでしたが、2009 年に、3 年半にわたって経過観察を続けていた小結節が悪性化して、39 歳で肺癌と診断されました。私は手術を受けて、ステージ Ia の腺癌と診断され、EGFR 変異陽性でした (EGFR と KRAS の検査しか受けませんでした)。

当時は、EGFR 変異陽性肺癌の患者に対するアジュバント療法として、エルロチニブの使用に関する研究が行われていました。臨床試験の場所は東海岸だったため、私は参加できませんでしたが、エルロチニブを 15 か月間にわたって適応外で服用しました。私は厳密に言えばアジュバント療法の候補ですらありませんでしたが、子供達 (6 歳 / 8 歳 / 10 歳 / 12 歳) の目を見て最善を尽くしたと言えるようになる必要がありました。過去 11 年間のうち私が癌にかかっていなかったのは、この時期だけでした。エルロチニブの服用を止めてから約 8 か月後に、癌が再発しました。

癌が転移していたため、2 年半後に私は再手術を受けて、医師は新しい原発癌である可能性があると考えました。この癌は、これまでとは別の EGFR 変異陽性のステージ 1A 肺癌でした。しかし、1 月に最初の

経過観察スキャンを受けたところ、新たな癌が見つかり、4 月に再スキャンを受けると、さらに 2 つの癌が見つかりました。その時に、医師らは切除された 2 つの癌を精密検査して、同じ EGFR 癌であると判断しましたが、当時の全身療法としてはまだエルロチニブしかありませんでした (アファチニブが承認されようとしていた時期でした)。私にとって、エルロチニブの副作用は生活の質を大きく損なうものでした。当時は、SBRT を肺内転移用に使用することに向けた研究はまったく行われていませんでしたが、我々は 3 つのやっかいな癌に SBRT を使用しました。SBRTのおかげで、5 年間近くにわたって全身療法から解放されました。

約 2 年前に癌が進行して、担当チームと慎重に話し合った結果、オシメルチニブによる全身療法を再開する時期に来ているということで見解が一致しました。実を言うと、癌と戦ってきた 10 年間で、恐怖に襲われなかったのはこの時が初めてでした。これは非常に耐久性のある治療法であり、他の有望な治療法が開発中であることを知っていたため、私は癌に対して優位に立っているような気持ちになりました。以前は、エルロチニブ

を常に携帯する必要がありました。他に頼る物がなかったからです。しかしこの時は希望が生まれて、オシメルチニブが EGFR 標的療法の「道具箱」に入りました。

患者報告アウトカム (PRO: patient-reported outcome) は重要ですが、肺癌コミュニティを真に代表するものではないため、治験で使用される時は PRO は制限されます。PRO に関する問題および私にとっての懸念は、臨床試験は実際の患者を代表していないことです。厳格な除外規準のために、実際の肺癌患者の大部分は治験に参加できないからです。実際の患者から得られる実臨床データによって、既存の臨床データと研究データが補完される必要があります。有害事象の報告間には大きな違いがあるからです。

ADAURA に関連する知見の情報については、WCLC News の明日版をご参照ください。ハイライト記事は毎日配信され、全記事は会議の 2 週間後に完全デジタル版として配信されます。

抜粋元: 「Finding Hope: A Patient's Perspective on Adjuvant Therapy in Lung Cancer」

更新日: 2020 年 6 月 13 日

## 追加の ADAURA 解析

23 ページから

オシメルチニブ群の患者の方が明らかに良好でした。これらすべてのサブグループにわたって、DFSのHRは0.10-0.38の範囲でした(23ページの図2参照)。

Wu博士は、「事前の化学療法使用や疾患ステージとは無関係に、オシメルチニブの投与によって、プラシーボ群よりもDFSが向上したことが認められました。このことによって、アジュバント化学療法を受けたかどうかにかかわらず、ステージIB/II/IIIAのEGFR変異陽性NSCLCの患者に対して、アジュバントオシメルチニブが非常に効果的な治療法となることが裏付けられました」と結論付けました。

## 解明された疑問点と残された疑問点

中国のFudan University Shanghai Cancer Centerに所属するHaiquan Chen (MD)は、発表された2件のADAURAアブストラクトについての考えを述べました。

Chen博士は、あらゆる治療の目標は、患者の寿命を延ばして生活の質を高めることであると強調しました。

Majem博士によって発表された結果では、完全切除されたステージIBからIIIAのEGFR変異陽性NSCLCの患者については、アジュバントオシメルチニブはHRQoLに影響を与えなかったことが示されました。Chen博士によると、Majem博士が発表した結果は「アジュバント設定でのオシメルチニブの安全性と有効性を裏付ける」ものであり、患者の「長生きする」能力を損なうものではありません。

Chen博士は、Wu博士が発表した結果は重要であると感じました。これらの結果は、アジュバント化学療法を受けた患者とアジュバント化学療法を受けなかった患者へのオシメルチニブの投与を支持しているからです。Chen博士は、「標的療法と免疫療法の時代にあっても、NSCLCの



治療において化学療法は引き続き重要な役割を果たすと信じています」と述べて、Wu博士による分析の重要性を強調しました。

ADAURAに関してこれらの新しい研究結果が得られたにもかかわらず、Chen博士にとっていくつかの疑問点

が残ったままです。1つ目の疑問点は、良好な生存転帰を実現するためには、アジュバント設定で最初の治療として、化学療法やEGFRチロシキナーゼ阻害剤を使用すべきなのかということです。2つ目の疑問点は、EGFR変異に注目するだけではなく、バイオマーカーのパネルを使用した方が、EGFRチロシキナーゼ阻害剤が効く可能性が高い患者をより正確に選定できるのかということです。最後に、OSは現在でもゴールドスタンダードの転帰指標であるため、DFSの向上がOSの向上につながるのかという疑問点があります。これらのことは、時が経たなければ分かりません。

## 参考文献

1. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al; ADAURA Investigators. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.*2020;383(18):1711-1723.
2. Chouaid C, Danson S, Andreas S, et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer.*2018;124:310-316.
3. Buck PO, Saverno KR, Miller PJ, Arondekar B, Walker MS. Treatment patterns and health resource utilization among patients diagnosed with early stage resected non-small cell lung cancer at US community oncology practices. *Clin Lung Cancer.* 2015;16(6):486-495.

## IASLCの専門家の議論を視聴する ...



Dr. Jose Corona-Cruz on quality of life in patients undergoing surgery (手術を受ける患者の生活の質 - Dr. Jose Corona-Cruz)

## 患者アドボケートの議論を視聴する ...



Mary Hesdorffer, NP, on IMRT in neoadjuvant setting for resectable MM (切除可能なMMのネオアジュバント設定でのIMRT - Mary Hesdorffer (NP))

## WCLC20参加

者の皆さま、ILCFへの寛大な寄付に感謝いたします。

皆さまから頂いた寄付は全額、若手研究者(early-career researcher)に貴重な研究費として提供されて、将来の先見的な肺癌研究者を育成して、患者ケアの画期的成果を達成するために役立てられます。

今からでもILCFにご寄付頂いて、研究を通じて希望をもたらす手助けをして頂けます。

INTERNATIONAL  
LUNG CANCER  
FOUNDATION



現在額  
8,500ドル!

WCLC20  
の目標額  
10,000ドル

目標額  
までわずか  
1,500ドル!

IASLC.org/Foundation

研究を通じて希望をもたらします



# アジア太平洋地域全体にわたる肺癌 改善可能地域を研究を通じて特定

Leah Lawrence

肺癌の予防と治療は、アジア太平洋地域全体にわたって課題であり続けており、各国には改善の余地があるいくつかの地域があることが、「MA04: Health Policy and the Real World」で発表された研究で明らかになりました。

シンガポールの Economist Intelligence Unit に所属する研究発表者の Rohini Omkar (PhD) によると、肺癌はアジア太平洋地域の癌死因として第一位であり、癌死亡数の5分の1を占めています。2018年には、アジア太平洋諸国で百万人近くが肺癌で亡くなりました。

Omkar 博士と同僚は、アジア太平洋地域全体にわたる肺癌施策の比較分析を行って、それぞれの国や地域が、肺癌に起因する負担の増大にどのように対処しているのかを明らかにしました。

Omkar 博士は、「目標は、各国をランク付けすることではなく、各国内でチャンスを見出して患者の転帰を改善することです」と述べています。

この目標を達成するために、研究者らは、肺癌に関する既刊文献と灰色文献および研究対象国（オーストラリア、中国、香港、インドネシア、日本、フィリピン、韓国、台湾、タイ）の施策を素早く確認しました。そして、肺癌のケア施策を評価するためのベンチマーキングスコアカードを作成しました。次に、このスコアカードを確認して検証する専門家パネルを招集して、5つの分野にまたがって各国を評価するための17個の指標を指定しました。

これら5つの分野は以下のように定義されました。

- 肺癌は戦略的優先事項です。この分野では、癌対策計画と臨床ガイドラインに重点を置きます。

- 肺癌は公衆衛生問題です。この分野では、タバコの規制と検診をカバーします。
- 肺癌は時間との戦いです。この分野では、症状の認識と迅速な治療紹介をカバーします。
- 肺癌は岐路に立っています。この分野では、効果的な治療法と良質なケアを評価します。
- 肺癌は研究の重点対象です。この分野では、登録制度と研究をカバーします。

療制度が課題に直面していることを反映しています。

5つ目の分野では、高品質データの確保状況は各国間で大きなばらつきがありました。

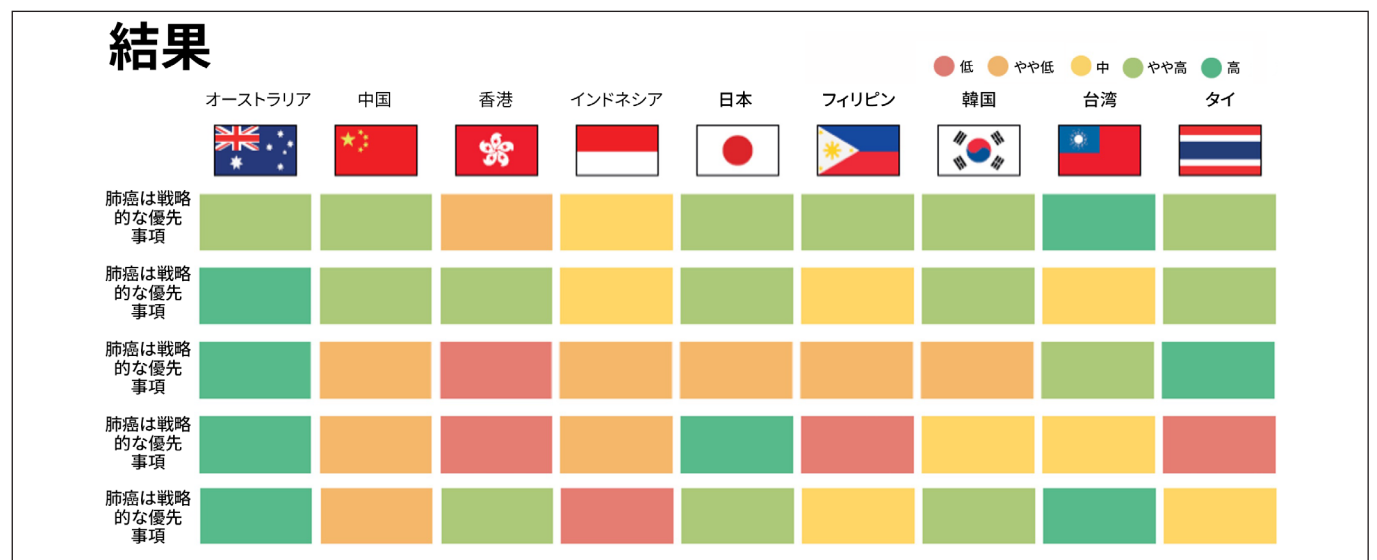
Omkar 博士によると、この研究からいくつかの重要な知見が得られたとのことでした。

Omkar 博士は、「癌施策立案における格差を埋めて、施策の実施を体系化することが重要であると分かりました」と述べています。

洋地域では依然として低いままです。**将来の方向性と疑問点**

米国ミズーリ州のセントルイスにあるワシントン大学の Pamela Samson (MD, MPH) は、このアブストラクトの解説において、執筆者らの野心的な努力とそれぞれの国/政府/集団に固有のニーズに対する考慮をたたえました。

この研究から得られた主な知見を通じて、ほとんどの国では公衆衛生対策が講じられていたことが明らか



Omkar 博士によると、全体的に、最初の2つの分野では各国は高いスコアを獲得しました。このことは、研究対象となった国の大半は、包括的な癌対策計画を実施していたとともに、一部の国で肺癌の負担を軽減するための強力な公衆衛生手法を取り入れた施策を実施していたことを実証しています（図参照）。

3つ目と4つ目の分野（「時間との戦い」と「岐路に立っている」）では、各国は中程度のスコアを獲得しました。Omkar 博士によると、このことは、最新の治療を提供する上で地域の医

研究対象となった9か国すべてで国レベルの癌対策計画は存在していますが、そのうちの8か国では具体的な肺癌計画が欠如しています。Omkar 博士によると、重要なこととして、これらの計画を成功させる上で鍵となる実施計画は普及していませんでした。

博士は、「これらの国のうち、特に男性の喫煙率が高い一部の国では、タバコ規制施策が不十分です」と述べています。

癌登録制度が存在していても、国全体をカバーするように範囲が拡大されることはめったにないため、肺癌状況の全体像が得られません。もう1つの重要事項は、肺癌集団検診の効果に関するアジア太平洋固有のエビデンスを示すことであると、Omkar 博士は述べています。

博士は、「検診計画の話題は多少議論を招きますが、欧州と米国で行われたいくつかの大規模研究では、検診の結果として肺癌死亡率が明らかに低下したことが示されました。診断を迅速化して、ケアを受ける機会の格差を是正することも必要です」と述べています。

最後に、各国は、患者を意思決定に参加させて、長期間にわたるケアプロセス全体を通じて患者を支援することで、患者の支援を拡大する必要があります。そのために特に必要となるのは、肺癌の精神的負担に対する認識と、十分な支援サービスの必要性に対する認識を高めることです。これらに対する認識は、アジア太平

になりました。たとえば、タバコ広告の禁止、マスメディアを通じた反喫煙キャンペーン、タバコパッケージへの健康被害警告記載の義務付けなどです。しかし、この地域で明らかに必要なのは、肺癌検診プログラム、紹介制度、放射線療法の普及、免疫療法、標的療法の選択肢、支持療法と緩和ケア、診断・治療ガイドラインの改善などです。

将来の方向性と疑問点としては、継続的な肺癌ケア全体にわたってこれらの重要分野を改善する上での次のステップを明らかにすることや、肺癌固有ネットワークに関する各国の主要ステークホルダーを明らかにすることが挙げられます。

Samson 博士は、「これは米国においても過去から将来にわたって存続する問題です。しかし、これらと同じ分野を扱っている複数の独立タスクグループからなる National Lung Cancer Roundtable の設立によって、これらの目標を推進するために尽力している複数の専門家集団が統合されました」と述べています。

Samson 博士によると、この協同的団体は設立から数年しか経っていませんが、参加したステークホルダーの数は約20から60以上に大きく増加しました。

Samson 博士は、「枠組みが一旦出来上がれば、肺癌の抑制と治療という同じ目標を共有している人々が、その枠組みと関わり合いながら一歩ずつ前進し始めるのです」と述べています。

## コメント

専門家の

### 世界規模の支援の提供

ARUN 合同会社、Representative Director、Soyoko Kono  
および広島大学、Toshiyuki Sawa

新興国を研究対象に含めたことで、当研究（「A comparative analysis of lung cancer policies across the Asia-Pacific region（アジア太平洋地域全体にわたる肺癌施策の比較分析）」（MA04.01））の重要性が大きく高まりました。この研究では、さまざまな分野の格差と課題が示されました。たとえば、各種ガイドライン、紹介制度、保健予算、患者団体などです。これらの資源が不足していたために、患者にとってエビデンスに基づいた治療と共同意思決定が十分に行われていませんでした。現在では、世界の大多数の人々が同様の状況やさらに悪い状況に直面していることを我々は知っているのでしょうか？当研究が、新興国や発展途上国における状況の理解を深めることに寄与できれば幸いです。その結果として、IASLC とその Patient Advocacy Committee が、問題を抱えている各地域に手を差し伸べて支援を提供できるようになることを願っています。



## 健康格差が LGBT 癌生存者の生存を脅かす

Beth Fand Incollingo

LGBT（レズビアン、ゲイ、バイセクシュアル、またはトランスジェンダー）の癌生存者は、生存を妨げる可能性のある健康格差に直面しています。この問題には医療制度によって対処する必要があります。

これらの知見は、LGBT 癌生存者と一般集団の生存者の健康課題を比較した横断的研究から得られたものです。

研究者らは、この研究が、ケアに対する障壁を取り除いて「生活の質を高めるための各種手法を探索する」ように医療

提供者を促すことを願っていると、アブストラクトとポスター (P09.19) で述

べています。この研究で得られた知見は、マウントサイナイ医科大学の Yannan Li (PhD) によって発表されました。

当チームが明らかにしたのは、特定の SOGI (sexual orientation and gender identity: 性的指向・性自認) 集団はさまざまな障害に直面していること、トランスジェンダー者の被

害が特に大きいこと、少数派人種/民族の割合は一般集団の生存者よりも LGBT 生存者の方が高いために、LGBT 生存者にとっての健康障壁が増大している可能性があることです。

研究者らは、LGBT 者に関する過去の知見に光を当てるための研究を開始しました。これらの知見で示されているのは、米国民の 3.5% を占める LGBT 者の喫煙率は非 LGBT 者よりも高いために、LGBT 者は肺癌その他の癌にかかりやすくなり、疾患の転帰が悪くなるということです。メンタルヘルス不良、25 を上回る BMI、医療を受ける機会の格差が原因で、この集団の癌サバイバーシップが損なわれていることも過去のエビデンスが示していると、Li 博士と同僚は指摘しています。

### 研究の詳細

研究者らは、2018 年に実施された Behavioral Risk Factor Surveillance System で得られた電話調査データに基づいて、加重推定法を利用して、7 州の生存者のデモグラフィックス、健康リスク、医療アクセス状況、癌転帰を分析しました。さらに、カイ

**バイセクシュアル者が申告した喫煙率は 28.9% と最も高く、シスジェンダー異性愛者の 2 倍。**

## 格差関連の研究

二乗検定とロジスティック回帰を使用して、これらのデータを SOGI 変数によって階層化して、健康格差の存在を示唆している関連性（存在する場合）を検証しました。

この研究の対象となった 44,348 人のうち、1,439 人は LGBT を自認していました。

研究の結果、トランスジェンダー者はシスジェンダー異性愛者 (CH: cisgender heterosexual) 生存者よりも若くて、55 歳以上の割合がそれぞれ 55.9% と 91.3% であることが分かりました ( $p < 0.0001$ )。トランスジェンダー参加者の半数は有色人種であったのに対して、CH 群では 13.8% でした。

トランスジェンダー者は CH 者よりも過剰飲酒の比率が高く (20% 対 8.9%)、14 日を超えるメンタルヘルス不良を訴えた比率はトランスジェンダー者では 31.6%、CH 群では 12.1% でした ( $p < 0.0001$ )。女性として生まれた参加者の間では、人口統計的変数と医療アクセス変数についての調整後は、トランスジェン

## 健康サービス研究

ダー者は CH 者よりメンタルヘルスが悪化しやすかったです (OR = 2.47, 95% CI: 2.41-2.53)。男性として生まれた参加者の間では、トランスジェンダー者は CH 生存者よりも、癌や癌治療に起因する痛みの管理措置を受ける比率が低かったです (OR = 7.89, 95% CI: 5.98-10.42)。

ゲイやレズビアンの参加者と比べて、トランスジェンダー者は健康保険に加入していない比率が高く (33.5% 対 3.4%,  $p < 0.0001$ )、バイセクシュアル者は複数の種類の癌にかかっている比率が高かったです (35% 対 4.3%,  $p < 0.0001$ )。

バイセクシュアル者が申告した喫煙率は 28.9% と最も高く、CH 生存者の 2 倍でした ( $p < 0.001$ )。

研究者らは、「将来の施策立案者が重点を置くべき事項は、健康保険の適用範囲拡大、癌状態に関する心身の健康の促進、癌の疼痛管理手法の見直し、タバコ/アルコール規制のプログラム改善であり、その結果として LGBT 集団のニーズに適応する必要があります」と結論付けました。

## CAR T 細胞療法を充実性腫瘍に 適応させるための初期研究の転換

Leah Lawrence

養子 T 細胞療法に関する初期研究は腫瘍浸潤リンパ球に関するものでしたが、これらの疾患の治療に養子 T 細胞療法を使用することへの関心が高まっています。

「PL03: Bench to Bedside (Immunology)」の一部として、スローンケタリング記念がんセンターの胸部外科の主治医・副部長である Prasad S. Adusumilli (MD, FACS) は、特に胸部癌の充実性腫瘍に対する細胞療法の使用に関する最新情報を提供しました。



Adusumilli 博士は、IASLC Mesothelioma Committee のメンバーであり、IASLC フェロー 2008-2010 でもあります。博士によると、現在ある研究がさかんに行われています。その研究の内容とは、血液銀行にある患者の末梢血リンパ球を回収して、合成受容体 (キメラ抗原受容体 (CAR: chimeric antigen receptor) または T 細胞受容体 (TCR: T-cell

receptor)) を使用してそれらの末梢血リンパ球を形質導入して、細胞生産施設でそれらを拡張してから、リンパ球枯渇後に患者に戻すというものです。

充実性腫瘍に対する TCR T 細胞療法を検証している約 84 件の臨床試験が進行中であり、これらのほとんどはメラノーマを対象にしています。同様に、多くの CAR T 細胞治療は、充実性腫瘍を対象にした第 II 相治療に移行しつつあります。

Adusumilli 博士によると、自身の研究室でチームは胸部癌に対する CAR T 細胞療法に重点を置いているとのこと。

博士は、「我々は皆、血液悪性腫瘍における CAR T 細胞の成功について知っています。次の段階での課題は、充実性腫瘍でも成功させることです」と述べています。

Adusumilli 博士は自身の発表で、胸部癌に対する CAR T 細胞療法の研究に関するいくつかの側面を重点的に取り上げました。

博士によると、最初の必要なステップは標的抗原を選択することです。

Adusumilli 博士は、「この抗原の条件は、腫瘍細胞内では発現または過剰発現する一方で、正常細胞内では

発現が制限されることです」と述べています。

博士は自身の研究室で同僚とともに、癌関連の細胞表面抗原であるメソテリンを標的にすることを選択しました。メソテリンの発現は、癌の悪性度と関連していることが分かっています。Adusumilli 博士は、「癌におけるある抗原の発現が悪性度と関連している場合は、癌細胞がその抗原を排出して、免疫逃避を起こす可能性は低いです」と述べています。

次に、博士らは、中皮腫腫瘍細胞を正常に認識してこの細胞に結合するための単鎖可変フラグメント (scFV) の設計に取り組みました。

博士は、「scFV を選択する際に目標としたのは、メソテリンの発現度が高い癌細胞を標的とする一方で、メソテリンの発現度が低い組織を見逃す scFV です」と述べています。

### 既存の課題に対する新しい手法

Adusumilli 博士と同僚は、自身の研究で腫瘍免疫微小環境にも重点を置きました。博士らは、肺腺癌、中皮腫、肺扁平上皮癌などの胸部腫瘍の大規模コホートを体系的に調査しました。この研究で、博士らは効果器と調節的免疫

## 免疫生物学

応答の間のバランスの影響について知りました。

Adusumilli 博士は、「腫瘍の微小環境を理解することは、養子 T 細胞療法を転換するために極めて重要です」と述べています。

この研究のもう 1 つの重点対象となったのは、局所送達手法の使用でした。胸膜中皮腫は、肺、心臓、心膜を包み込みます。この局所悪性度を理由として、Adusumilli 博士と同僚は、体系的な手法とは対照的に、メソテリンを標的とした CAR T 細胞を胸膜腔内に単回投与することを試しました。博士らは、この局所手法によって腫瘍が根絶されたことを確認しました。局所的に投与された CAR T 細胞は直ちに抗原によって活性化されて、増殖して数が増えました。対照的に、全身的に投与された CAR T 細胞は肺内で隔離されて、腫瘍に達するのに時間がかかったと博士は述べています。この間に、腫瘍は抵抗力を獲得できます。

Adusumilli 博士の研究室では、T 細胞の疲弊を克服するための方法も研究しました。移入された CAR T 細胞が圧倒的な腫瘍量の存在下で

(27 ページの「CAR T 細胞療法の適応」に続く)

## CAR T細胞療法の適応

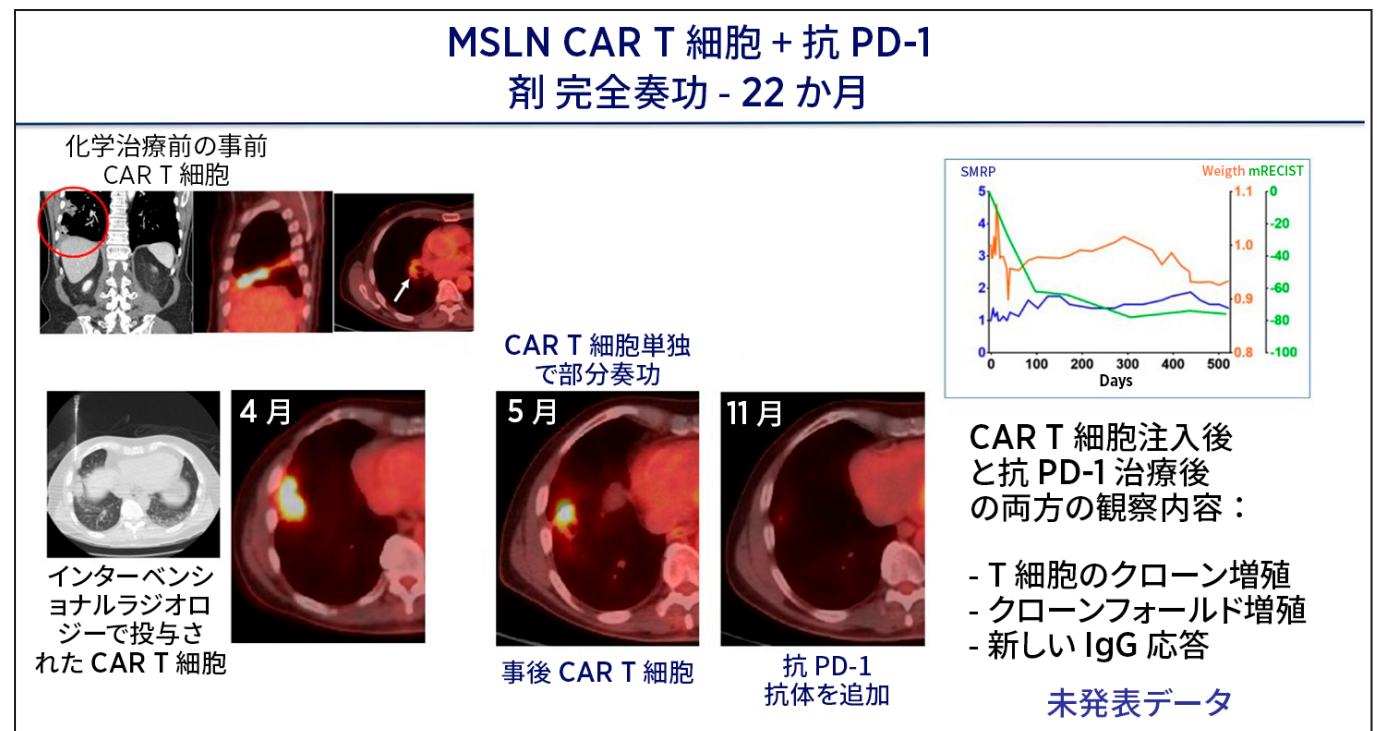
26 ページから

疲弊するかどうかを調べるために、Adusumilli 博士と同僚は、腫瘍量の多いマウスモデルを使用して、少量の CAR T 細胞を投与しました。

Adusumilli 博士は、「最初は腫瘍は退縮しましたが、CAR T 細胞が疲弊するにつれて、腫瘍は再発しました。後で抗 PD-1 抗体を投与したところ、機能的に疲弊していた CAR T 細胞が救援されました」と述べています。

博士によると、中皮腫患者を対象として、全米総合がん情報ネットワークのガイドラインに、チェックポイント阻害抗体が二次療法として含まれています。したがって、メソテリンを標的とした CAR T 細胞の臨床試験に参加している患者は、PD-1 チェックポイント阻害剤の投与を受けることができました。

メソテリンを標的とした CAR T 細胞療法に関するある臨床試験には、胸膜内投与を受けていた中皮腫または転移性肺癌 / 乳癌の患者が約 41 人参加していました。2 回目の治験には、全身投与を受けていた三種陰性乳癌の患者が 11 人参加していました。Adusumilli 博士によると、これらの治験で細胞生産の問題はこれまで発生していません。グレード 3 以上の有害事象は発生して



おらず、標的上の毒性や腫瘍外の毒性もありません。

博士は、単回投与分の CAR T 細胞療法を受けた 1 人の患者の例について説明しました。注入から約 1 か月後に、腫瘍量が減少しました（部分奏功）。その後すぐに、抗 PD-1 抗体を追加したところ、この患者は引き続き奏功を経験して、22 か月以上に

わたって病状悪化を抑えることができました（図参照）。

最も重要なこととして、上記の臨床試験と進行中の前臨床研究から得られた知識に基づいて、Adusumilli 博士と同僚は、T 細胞固有のチェックポイント阻害戦略をコード化するように遺伝子操作された次世代のメソテリン標的型 CAR を開発しました。

さらに、米国食品医薬局の治験薬承認を取得して、この次世代 CAR を使用した新規臨床試験を開始しました。以前の治験と同様に、この進行中治験でも、CAR T 細胞は胸膜腔内に局所的に投与される予定です。

## 化学療法を伴わない TKI とチェックポイント阻害剤の併用が、進行 NSCLC における初期療法として有望な結果を示す

免疫生物学

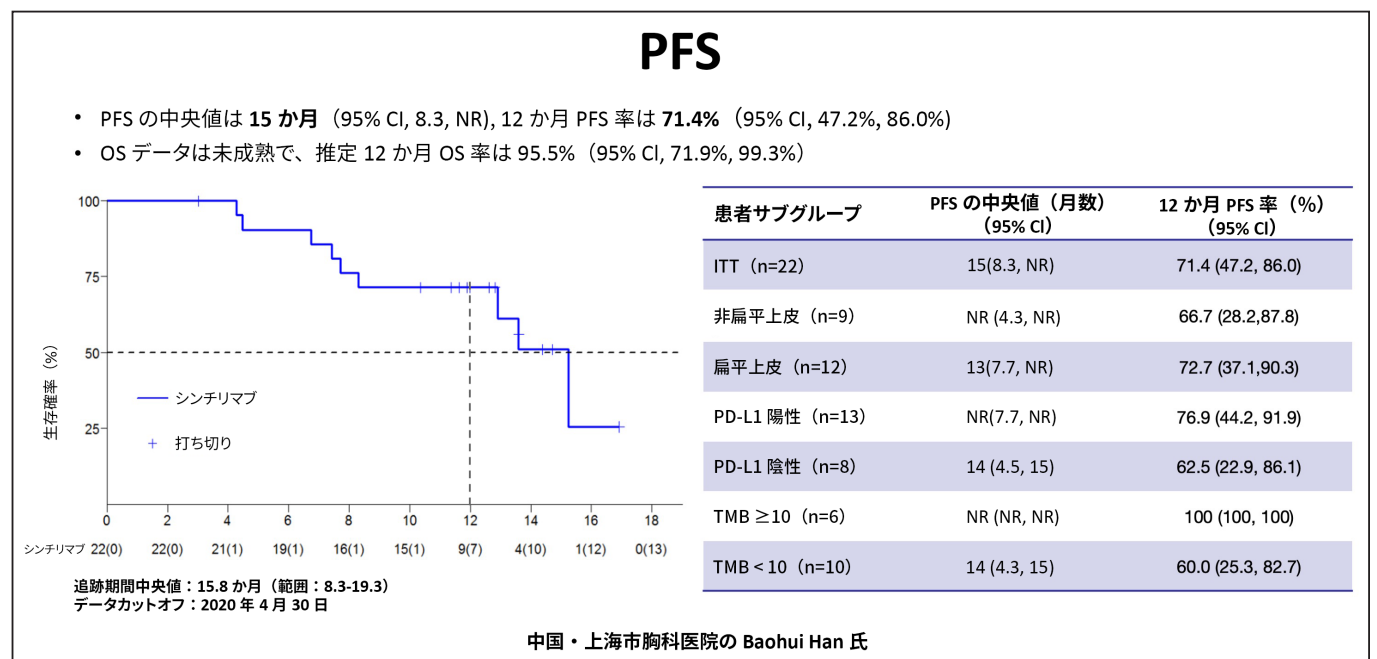
Beth Fand Incollingo

**抗**血管新生チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI: tyrosine kinase inhibitor) と抗 PD-1 免疫療法の併用は、PD-L1 の発現レベルにかかわらず、既知のドライバー遺伝子変異を抱えていなかった治療未経験の進行 NSCLC 患者に対する一次療法として有望であることが実証されました。

TKI アンロチニブと免疫療法シンチリマブを併用した小規模な第 I 相治験では、全奏効率 (ORR: overall response rate) は 73% 近くに達し、追跡期間中央値は 15.8 か月でした。12 か月無増悪生存率 (PFS: progression-free survival) の中央値は 71.4% (95% CI, 47.2%-86.0%) でした。全生存率 (OS) データは未成熟でしたが、その推定率は 95.5% (95% CI, 71.9%-99.3%) でした。データは「OA07: Immuno-biology and Novel Immunotherapeutics from Bench to Bed」で発表されました。

22 人の参加患者の過半数が、治療に関連するグレード 3 以上の有害事象を経験しました。

主執筆者である上海市胸科医院の Baohui Han (MD, PhD) は、この併用療法は「耐久性のある有効性と良好な耐容性」を示したと述べています。



Han 博士は、「いくつかの研究では、免疫療法と抗血管新生 TKI の相乗の有効性が実証されていますが、治療未経験の NSCLC 患者を対象としたこの化学療法なしの併用療法を裏付けるエビデンスは不十分です。我々の知る限りでは、これは、進行 NSCLC の一次設定で PD-1 阻害剤と抗血管新生 TKI の併用を検証した最初の研究です」と述べています。

### 研究の詳細

博士のプレゼンテーションでは、2019 年の世界肺癌学会で報告された治験の中間分析から得られた有効性と安全性の知見に関する最新情報が提供されました。<sup>1</sup> 最終分析の結果には、さらに多くの患者サブグループの評価結果が含まれています。

シンチリマブとアンロチニブ (その標的は VEGFR、FGFR、PDGFR、

c-kit) が投与されたコホートは、いくつかの治験群の 1 つでした。このコホートには、EGFR/ALK/ROS1 遺伝子の変異を抱えていなかった治療未経験のステージ IIIB/IV の NSCLC 患者が 22 人含まれていました。患者は、2018 年 9 月から 2019 年 2 月の期間に

(28 ページの「TKI とチェックポイント阻害剤の併用」に続く)

## TKIとチェックポイント阻害剤の併用

27 ページから

登録されて治療されました。3週間ごとに、これらの患者（ベースライン時の活動指標は ECOG 1 または 2）は、1 日目に 200 mg のシンチリマブを静脈内投与されて、1 日目から 14 日目に 12 mg のアムロチニブを経口投与されて、病状が悪化するか容認できない毒性が生じるまでこのプロセスが継続されました。

主要評価項目は ORR と安全性であり、副次評価項目には病勢コントロール率 (DCR: disease control rate)、PFS、OS が含まれていました。

2020 年 4 月 30 日時点で、追跡期間中央値は 15.8 か月であり (範囲: 8.3-19.3)、治療期間中央値は 14.6 か月でした (範囲: 3.7-19.3)。

16 人の患者は確定部分奏効を達成して、72.7% という ORR (49.8%-89.3%) につながりました。6 人の患者 (27.3%) は安定 (SD: stable disease) を達成して、DCR は 100% (84.6%-100%) でした。奏効までの期間の中央値は 1.6 か月であり (95% CI, 1.4-2.9)、奏効期間の中央値には達していませんでした

(95% CI: 3.2 か月 -NC)。PFS の中央値は 15 か月であり (95% CI, 8.3 か月 -NR)、12 か月 PFS 率は 71.4% でした (95% CI, 47.2%-86.0%、図参照)。

患者サブグループについて検討した結果、研究者らは、9 人の腺癌患者の奏効率は扁平細胞疾患の患者 12 人よりも高かった一方で (88.9% 対 58.3%)、これら 2 つのグループの 12 か月 PFS 率はあまり変わらなかった (66.7% 対 72.7%) ことを認めました。

また研究者らは、PD-1 状態に基づいて転帰を分析した結果、PD-1 陰性癌の患者 8 人の PFS 中央値 (95% CI) が 14 か月 (4.5-15) であったことを確認しましたが、これとは対照的に、PD-1 陽性疾患の患者 13 人についてはこの率にまだ達していませんでした (7.7-未達)。これらの 2 グループ (95% CI) の 12 か月 PFS 率は、それぞれ 62.5% (22.9%-86.1%) と 76.9% (44.2%-91.9%) でした。

腫瘍遺伝子変異量 (TMB: tumor mutational burden) が 10 未満であった 10 人の患者の PFS 中央値 (95% CI) は 14 か月 (4.3-15) であったのに対して、TMB が 10 を超える患者 6 人についてはどのような率にもま

だ達していませんでした (NR-NR)。これらのグループの 12 か月 PFS 率は (95% CI)、それぞれ 60% (25.3%-82.7%) と 100% (100%-100%) でした。



Han 博士によると、治験に参加したすべての患者が治療関連の有害事象 (TRAE: treatment-related adverse event) を経験しました。12 人 (54.4%) はグレード 3 以上の TRAE を経験し、1 人 (4.5%) はグレード 3 以上の免疫関連の有害事象を経験しました。いずれかのグレードの TRAE を経験した患者の間で、主な症状は甲状腺機能低下症 (50%)、尿酸値上昇 (40.9%)、手足皮膚反応 (36.4%)、低アルブミン血症 (36.4%)、高血圧、ALT 値上昇、直接ビリルビン値上昇 (それぞれ 31.8%) でした。

5 人の患者はアムロチニブの減量を必要とし、1 人の患者は毒性のために治療を中止しました。

Han 博士は、「この新しい併用療法は、組織学的亜型や PD-L1 状態にか

かわらず、従来より幅広い NSCLC 患者に対する有効性を秘めている可能性があります」と結論付けました。

博士によると、この併用療法は第 II 相無作為治験 (NCT04124731) で研究中です。

セッション討論参加者である Hospital Clinic of Barcelona の Laura Mezquita (MD, PhD) は、化学療法を使用しない戦略を用いたことについてこの研究者チームを称賛しましたが、全生存率に関する知見は未成熟であることについて注意を促しました。Mezquita 博士は、治験の患者標本サイズが小規模であると付け加えて、有効性と PD-L1 状態の関連性および安全性を検証するために、将来の研究ではこれより大規模なコホートを対象にすべきであると提言しました。

## 参考文献

1. Han B, Chu T, Zhong R, et al. Efficacy and safety of sintilimab with anlotinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer. IASLC 2020 World Conference on Lung Cancer Spain; September 7-10, 2019; Abstract JCSE01.11.

## DNA 損傷応答経路内の共変異によって、NSCLC でのチェックポイント阻害剤の有効性を予測できる可能性がある

Beth Fand Incollingo

複数の DNA 損傷応答 (DDR: DNA damage-response) 遺伝子変異を宿している NSCLC は、このような変異の数が 1 または 0 の疾患よりも、免疫療法にตอบสนองしやすいです。

PD-L1 阻害剤のアテゾリズマブまたは化学療法のドセタキセルが投与された進行 NSCLC 患者の循環腫瘍 DNA の次世代シーケンシング (NGS: next-generation sequencing) を分析した研究者らは、上記のように結論付けました。

上海市胸科医院の Wei Nie (MD, PhD) と同僚は、探索的解析を行って、DDR 経路の共変異によってチェックポイント阻害剤の応答を予測できるという既報告の可能性を確認しようとしていました。このデータは、「OA07: Immuno-biology and Novel Immunotherapeutics from Bench to Bed」セッションで発表されました。

これらの薬剤は進行 NSCLC 患者の

長期全生存率を高める可能性があります。この集団におけるこれらの薬剤の奏効率は約 20% から 30% です。Nie 博士は、「したがって、臨床的有用性が得られる患者を特定することは、まだ満たされていない重要なニーズです」と述べています。

## 研究の詳細

このチームは、DDR 共変異の機能を明らかにして、POPLAR 臨床試験と OAK 臨床試験の集団に含まれる患者がアテゾリズマブにตอบสนองする確率が、DDR 共変異によって高められるのかどうかを確認しようとしていました。研究者らは、これらの治験のコホートから得られた評価可能な NGS 結果を有する 853 人の NSCLC 患者を選択しました。これらの両治験では、治療済みの進行 NSCLC 患者においてアテゾリズマブとドセタキセルが対比的に試験されました。

選択された患者のうち、429 人はアテゾリズマブを服用して、424 人はド

セタキセルを服用しました。49 人は DDR 共変異を宿していた癌にかかっており、804 人は共変異陰性でした。共変異ありの患者と共変異なしの患者のベースライン特性は、さまざまな点でほぼ同じでした。具体的には、年齢、人種、性別、組織構造、喫煙状況、治療ライン、ECOG 活動指標、PD-L1 の発現です。

研究者らは、血液ベースの FoundationOne NGS アッセイの結果を使用して、患者の遺伝子変異と血液腫瘍遺伝子変異量 (bTMB: blood tumor mutational burden) を調べました。研究者らは、DDR 遺伝子のナンセンス変異とスプライス部位変異および一部のミスセンス変異は有害であると考えました。研究者らは、複数の DDR 経路内の共変異は有害な変異であると定義しました。さらに、有意性が不明なミスセンス変異が他の DDR 経路内に存在している場合は、1 つの DDR 経路内の共変異は有害な変異であると定義しました。研究者らは、7 つの DDR 経路内の 29 の DDR 遺伝子のいずれも考慮に入れました。

この分析では、客観的奏効率 (ORR: objective response rate)、全生存率 (OS)、無増悪生存率 (PFS) を、アテゾリズマブまたはドセタキセルを投与されていた共変異ありの患者と共変異なしの患者の間で比較しました。

その結果、共変異ありの患者は共変異なしの患者よりも、腫瘍径の

## 免疫生物学



合計が大幅に長いこと (92 [57-144] 対 72 [45-105],  $p = 0.006$ )、および bTMB の中央値が高いこと (20 [13.5-29.5] 対 7 [3-15] 変異 /Mb,  $p < 0.001$ ) が認められました。Nie 博士によると、共変異ありの患者は転移部の比率が大幅に高いこと (3 [2.5-4] 対 3 [2-4],  $p = 0.026$ ) もわかりました。

アテゾリズマブを服用した患者の中では、共変異ありの患者は共変異陰性の患者よりも、ORR が大幅に高いこと (26.7% [n=30] 対 14.8% [n=365]) が確認されました。Nie 博士の報告によると、アテゾリズマブによる治療を受けた患者については、共変異陽性の患者は共変異なしの患者よりも、耐久性のある臨床的有用性 (6 か月を超える PFS) が高かったです (56.7% [n=30] 対 30.6% [n=399])。

また、共変異陽性の患者のうち、アテゾリズマブを服用した患者をドセタキセルを服用した患者と比べると、免疫療法によって OS の中央値が大幅に高まり (14.9 か月対 6.2 か月、ハザード比 [HR] 0.30, 95% CI: 0.15-0.58)、PFS の中央値も大幅に高まりました (6.9 か月対 3.3 か月、HR 0.40, 95% CI: 0.21-0.75) (図参照)。同じ集団について、アテゾリズマブ服用患者とドセタキセル服用患者を比較

(29 ページの「DNA 内の共変異」に続く)

表 DNA 損傷応答 (DDR) 経路とそれらに対応する遺伝子

DDR 経路	DDR 遺伝子
NER	CUL3
NHEJ	MRE11A, PRKDC
HRR	BRCA1, RAD50, RAD51
BER	POLE, POLD1, MUTYH
CPF	ATM, ATR, CHEK1, CHECK2
MMR	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2
FA	BRIPI, FANCA, FANCL, FANCD2, FANCE, FANCG, FANCC, FANCF, BARD1, BRCA2, PALB2, BLM

## DNA 内の共変異

28 ページから

すると、12 か月 OS の中央値は 63.3% 対 21.1% で、12 か月 PFS の中央値は 28.9% 対 5.3% でした。

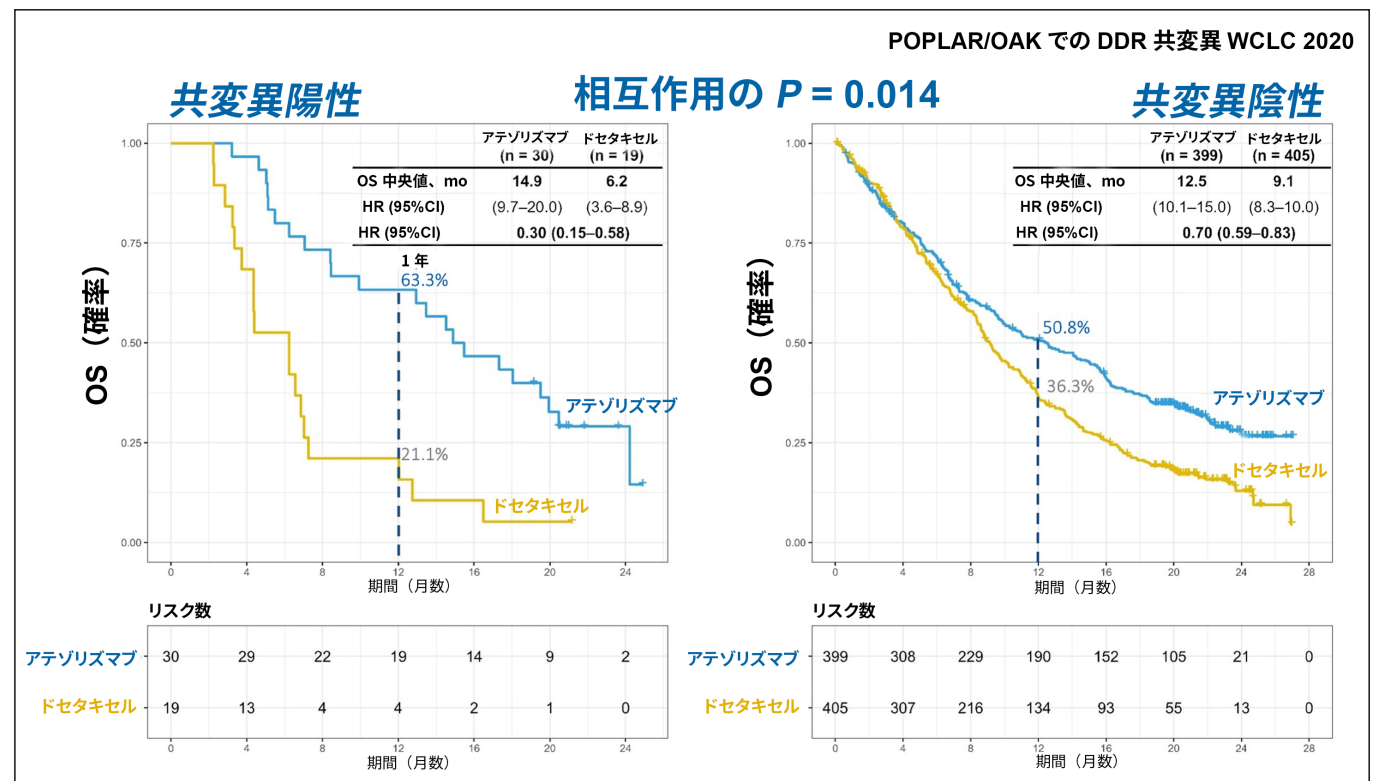
最後に、Nie 博士によると、共変異陽性と治療の間の相互作用は、OS (相互作用  $p = 0.014$ ) と PFS (相互作用  $p = 0.010$ ) について顕著でした。

博士は、「我々の研究では、DDR 経路内の共変異状態によって、アテゾリズマブを投与された患者の転帰を予測できることが示唆されました」と結論付けています。

## 残された疑問点

博士は、この研究にはいくつかの制限があったことについて注意を促しています。すなわち、この研究は探索的であり、対象集団の 5.7% のみが共変異陽性であったため、この結論を裏付けるために前向き研究が必要になると指摘しています。

ソウルにあるサムスン医療院の Myung-Ju Ahn (MD) は討論参加者として、この研究で大規模コホートが扱われたことを称賛したとともに、前向き臨床試験時に収集された血液サンプルが利用されたことを称賛して、「DDR 経路内の共変異がアテゾリズマブ単独療法に関する予測バイ



オマーカーの役割を果たすというエビデンス」が、この研究で得られたことに同意しました。

同博士が懸念しているのは、当研究が探索的であったことや、DDR 経路内の共変異の定義がまだ完全に検証されていないことなどです。Ahn

博士は、この集団における血液ベースの NGS 知見は、組織検査によって確認される必要があると提言しています。将来の研究では、複数の免疫療法の組み合わせに対する応答や免疫療法と化学療法の組み合わせに対する応答を、共変異によって予測

できるのかどうかを検討する必要があるとともに、PD-L1 の発現および bTMB と組み合わせた共変異の予測値を分析する必要があると、博士は述べています。

## 局所進行 NSCLC に対する適応放射線療法の効果に関するさらなるデータが必要

局所領域疾患と少数転移性疾患

PET/CT ガイド下の適応放射線療法を扱った第 II 相研究の結果と、局所進行 NSCLC を対象にした PET ブースト治療の結果が、「OA02: Updates in Locally Advanced NSCLC」で発表されました。

以前に発表された ROTG 0617 試験の長期結果では、同時化学療法と併用した高線量 (2 Gy という日々分割線量で 74 Gy 照射して総治療期間が長期化) の放射線療法は、標準線量 (60 Gy) と比べて安全性と有効性の点で患者にとって有害であること

が示されました。<sup>1</sup> これら 2 つの研究 (RTOG1106/ACRIN-6697 と PET-Boost) では、放射線治療前または治療期間中に、FDG 集積度が高い代謝活性腫瘍容積をガイダンスとして使用して照射線量を高めるための従来より選択的な手法の使用が試みられました。

## RTOG1106

Feng-Ming (Spring) Kong (MD, PhD) によると、RTOG1106/ACRIN-6697 研究の結果では、ステージ III の NSCLC 患者にとって、生物学的に適応放射線治療の段階的増大は安全であり実現可能であることが示されました。これらの結果を発表した同博士は、香港大学深圳医院、クイーンメアリー病院、およびケースウエスタンリザーブ大学の教授です。

Kong 博士によると、従来の肺癌放射線治療は画一的な (one-size-fits-all) 手法でしたが、腫瘍、患者、リスク臓器は放射線治療中も週ごとに変化します。

この研究で、Kong 博士と同僚が調べたのは、治療期間中の PET-CT で発見された耐性悪性腫瘍に高線量を照射する (各患者の正常組織の耐性によって制限される) 生体撮像ガイド下の適応放射線療法 (BigART: biologic

imaging-guided adaptive radiation therapy) が、同時化学療法を受けているステージ III の NSCLC 患者における局所領域腫瘍制御率を向上できるのかということでした。



この研究の対象には、同時化学療法に医学的に適合していたステージ III 疾患の患者 138 人が含まれていました。患者は、60 Gy の標準群と適応群に 1:2 の比率で無作為に分けられました。適応群については、放射線治療前の計画標的体積 (PTV: planning target volume) が 50 Gy に漸減され、放射線治療前の臨床標的体積 (CTV: clinical target volume) は 60 Gy 以上であり、放射線治療時の CT-PTV は 70 Gy 以上であり、放射線治療時の PET-PTV は最大 80 Gy でした。すべての患者について、治療期間中に約 40 Gy の FDG-PET が実施されて、最後の 9 回の治療時に適応放射線治療が漸増されて、すべての治療は 30 回に分けた日々分割線量で行われました。

主要評価項目は、2 年間の局所領域腫瘍制御率でした。

処方線量の中央値は、標準群では 60 Gy であったのに対して、適応群では 71 Gy でした ( $p < 0.01$ )。平均肺線量の中央値は、プロトコル計画上は 20.0 Gy であったのに対して、適応群では 17.9 Gy でした。

これら 2 群の間で、腫瘍とリスク臓器の変化について大きな違いはありませんでした。これら 2 群の間で、線量体積分析のプロトコル変化についても大きな違いはありませんでした。ただし、Kong 博士によると、プロトコル順守率は両群とも低かったです。全体的な線量体積分析において、標準治療はプロトコルに従って行われ、患者の 50% は標準治療群で、患者の 32.4% は適応治療群でした。

放射線治療に起因するグレード 3 以上の肺毒性 (標準群 5.3% に対して適応群 6.9%)、食道炎 (7.9% 対 3.8%)、心臓毒性 (2.6% 対 1.3%) について大きな違いはありませんでした。グレード 2 の食道炎は、適応群の方が数値的に高かった (42.5% 対 31.0%) と博士は述べています。

全体的な 2 年間の局所領域腫瘍無増悪期間は、標準治療群では 27.5 か月であったのに対して、適応群では 28.4 か月でした。試験施設によって報告された照射野内局所領域無増悪

(31 ページの「適応放射線治療」に続く)

IASLC の専門家の議論を視聴する ...

Dr. Brendon Stiles on cardiotoxicity from postop radiation in NSCLC (NSCLC に対する術後照射による心臓毒性 - Dr. Brendon Stiles)

# JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY

IASLC 公式誌「Journal of Thoracic Oncology (JTO)」は当分野の権威ある出版物であり、胸部悪性腫瘍のあらゆる側面に関する教育と情報提供を目的としています。JTO は、オリジナルの研究内容、各種レビュー、意見記事を掲載しており、幅広い読者に読まれています。

JTO の当分野への影響度は、近年大幅に上昇しているインパクトファクターに表れています。2016 年に 6.595 というインパクトファクターを達成した後、JTO のインパクトファクターは 2018 年には 12.460 に高まり、2019 年にはさらに 13.357 まで高まりました。また、JTO は腫瘍学の全学術誌の 1 位にランクしており、呼吸器系の全出版物の 3 位にランクしています。

**JTO**  
のインパクト  
ファクターが  
**13.357** に上昇!

**11 年間で  
280.7%  
の上昇率!**

[jto.org](http://jto.org) [jtocrr.org](http://jtocrr.org)



## 適応放射線治療

29 ページから

率は、適応群の方が数値的に良好で、2年経過時に11%の差異があり、これは11 Gyという腫瘍線量差異の中央値に対応しています。2年経過時に原発腫瘍制御率について17%の差異があり、BigART群の方が良好でした。全生存率は図1に示しています。

Kong 博士は、「将来的には、患者の放射線感受性に合わせて放射線量を最適化することで、ASTRO 2020で発表された RTOG617 のゲノムデータに基づいて全生存率を改善できると考えています。各患者の線量を最適化した上で、BigARTを使用することで、正常組織の温存率を高めて生存率を改善できます」と述べています。

## PET-Boost

アムステルダムにある Netherlands Cancer Institute の Saskia Cooke 氏は、第II相無作為 PET-Boost 治療 (NCT01024829) の結果を発表しました。この治験では、局所進行 NSCLC 患者における良好な局所制御率が示されました。

Cooke 博士は、「過去の研究から、高放射線量によって局所再発を防げることが分かっています。しかし現時点では、原発腫瘍全体に高放射線量を照射すべきなのか、サブボリュームにブーストを照射した方が効果的なのかは不明です」と述べています。

PET-Boost 治験では、ステージ II から III の NSCLC 患者 107 人が登録されて、原発腫瘍全体 (A 群) または原発腫瘍内の FDG 集積度が高い領域 (50% 超の  $SUV_{max}$ , B 群) を標的とした少分割線量漸増試験に無作為に割り当てられました。同時化学療法、連続化学療法、無化学療法が許可されました。局所再発の定義は、原発腫瘍の 20% 以上の増殖というものでした。領域再発は、CT スキャン上で照射野内または照射野外のリンパ節再発でした。

1年経過時の局所非再発率に関する結果と全生存率の結果が ESTRO 2020 で報告されました。中央 CT レビューでは、1年経過時の局所非再発率は、A 群では 97%、B 群では 91% でした。<sup>2</sup>

この治験の実施期間は 2010 年 4 月から 2017 年 9 月でした。登録患者が中々集まらなかったため、この治験は 150 人の患者を登録した後に早期に中止され、107 人が無作為に割り当てられました。第 II 相治験設計では、群同士は比較されなかったため、p 値は報告されませんでした。

この研究の対象となったほとんどの患者は 60 代後半の男性 (69%) であり、活動指標は良好でした。主に、患者は診断時にステージ III の疾患にかかっており、白金を用いた同時化学療法を受けました。

原発腫瘍の肉眼的腫瘍体積は両群ともかなり大きいものでした (A 群は  $100 \text{ cm}^3$ 、B 群は  $115 \text{ cm}^3$ )。分割線

図 1

## 結果-11:全生存期間

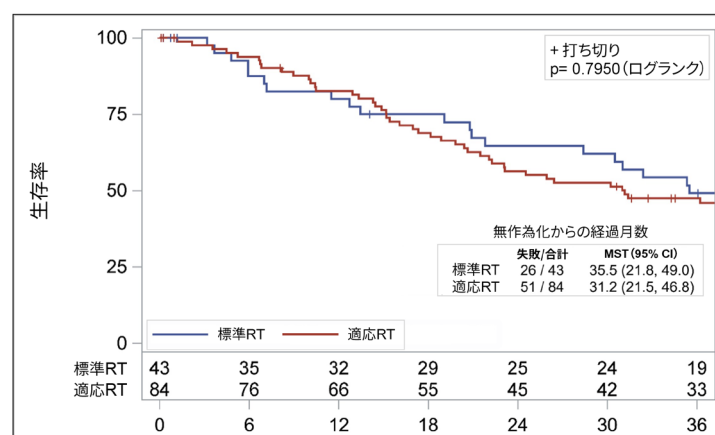
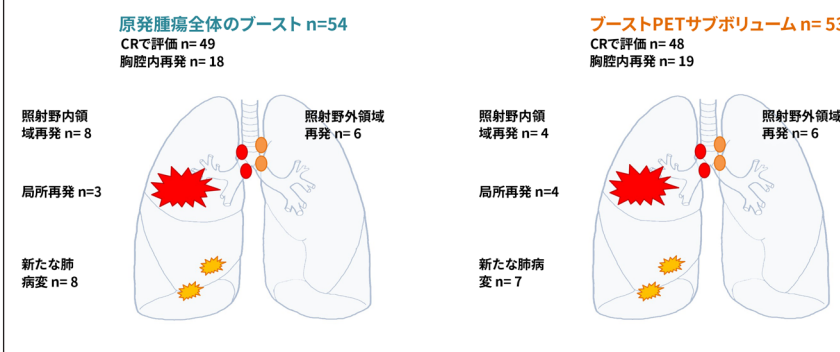


図 2

## 初回胸腔内再発の部位



量は、A 群は 3.3 Gy で B 群は 3.5 Gy でした。合計物理線量は、A 群は 78 Gy で B 群は 84 Gy でした。

追跡期間中央値は 12.6 か月でした。両方の治療群で、1年経過時の局所再発数は少なく、良好に制御されていたと Cooke 博士は述べています。A 群では、12 人の患者が経過観察時に局所領域再発を起こしました。2年経過時には、11% が局所再発を起こし、28% が領域再発を起こしました。B 群では、15 人の患者が局所領域再発を起こしました。2年経過時には、18% が局所再発を起こし、25% が領域再発を起こしました。

研究者らは、初回再発の胸腔内部位も調べました (30 ページの図 2)。A 群では、18 件の胸腔内再発が起きました。3 人の患者が局所再発を起こしました。8 件の照射野内領域再発が起きました。6 件の照射野外領域再発が起きました。8 件の新たな肺病変が生じました。B 群では、19 件の胸腔内再発が起きました。4 件の照射野内領域再発が起きました。6 件の照射野外領域再発が起きました。4 件の局所再発が起きました。7 件の新たな肺病変が生じました。

Cooke 博士によると、当研究結果の分析はまだ続いています。要点として博士が述べたのは、選択された局所進行 NSCLC 患者において、原発腫瘍を標的とした少分割線量漸増試験を使用することは、将来の研究の重要なテーマであると研究者らは考えているということです。

West China Hospital Sichuan University の You Lu (MD) は、予測マーカーとしての FDG 高集積度領域

を調べる PET/CT ガイド下のブースト放射線治療に関するこれら 2 つのアブストラクトの討論参加者でした。

Lu 博士は、「これら 2 つの研究の背景と仮説は似ていました。研究者らは、放射線治療の前後両方の PET/CT の原発腫瘍  $SUV_{max}$  によって、NSCLC 患者における放射線治療の転帰を予測できるという考えを検証しました」と述べています。

RTOG 1106 では、制御群 ( $p=0.6585$ ) と比べて、適応放射線治療が局所領域制御に大きな効果を発揮したことは認められなかったと Lu 博士は述べています。さらに、無増悪生存率と全生存率に対して、適応放射線治療は大きな効果を発揮しませんでした。ただし博士によると、適応放射線治療群では容認可能な有害事象が発生しました。

PET-Boost については、p 値は報告されなかったため、確定的な結論は得られないと Lu 博士は述べています。また、患者登録が進まずに治験が中止されたため、研究対象の患者を十分に確保できませんでした。

博士は、「照射野内放射線量を増やすことは重要ですが、唯一の関与因子ではありません」と述べています。理論的には、放射線療法で用いる生物学的効果線量が高いほど、局所制御が良好になります。しかし実地臨床では、正常リスク臓器の放射線耐性が原因で、局所進行 NSCLC 患者において線量を増やすだけでは、理想的な腫瘍局所制御を実現することは困難です。

RTOG 0617 は FDG 集積度が高い領域を対象にしていなかったが、60 Gy という標準線量とともに 74 Gy という高線量を検証したときに、この治験では好ましくない結論が得られました。結果では、局所進行 NSCLC 患者に対する同時放射線化学療法では、このような高線量は有害であることが示されました。

研究者は、局所進行疾患の治癒率を高めるといった目標を追求する際に、PD-L1 などの他の生物学的予測指標を考慮する必要があります。PACIFIC 研究では、免疫チェックポイント阻害剤の強化によって局所制御率と全生存率が改善されました。<sup>3,4</sup> 3年経過時の更新時に、プラシーボとデュルバルマブの間の生存率の差異は、1年経過時は 8%、2年経過時は 11%、3年経過時は 13.5% であり、PD-L1 の発現度が高い患者ほど、大きな効果が見られました。

Lu 博士によると、PET による高い FDG 集積度と PD-L1 の発現以外に、循環腫瘍 DNA ダイナミクスによって、局所進行疾患に対する強化免疫療法の効果を予測できる場合があります。

## 参考文献

- Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. Long-term results of NRG Oncology RTOG 0617: standard-versus high-dose chemoradiotherapy with or without cetuximab for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*.2020;38:706-714.
- Lalezari F, Lambrecht M, Lewensohn R, et al. The PET-boos trial: isotoxic homogeneous or FDG-directed dose escalation in stage II-III NSCLC. Abstract OC-0609. Presented at ESTRO; November 30, 2020.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*.2017;377:1919-1929.
- Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC—update from PACIFIC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;doi:10.1016/j.jtho.2019.10.002.

IASLC の専門家の議論を視聴する ...

Dr. Brendon Stiles on circulating DNA for identification of early-stage lung cancer (早期肺癌を発見するための循環 DNA - Dr. Brendon Stiles)

# 実際のデータが示す悪性胸膜中皮腫におけるカルボプラチン療法とシスプラチン療法の生存率の同等性

## 中皮腫

Kara Nyberg, PhD

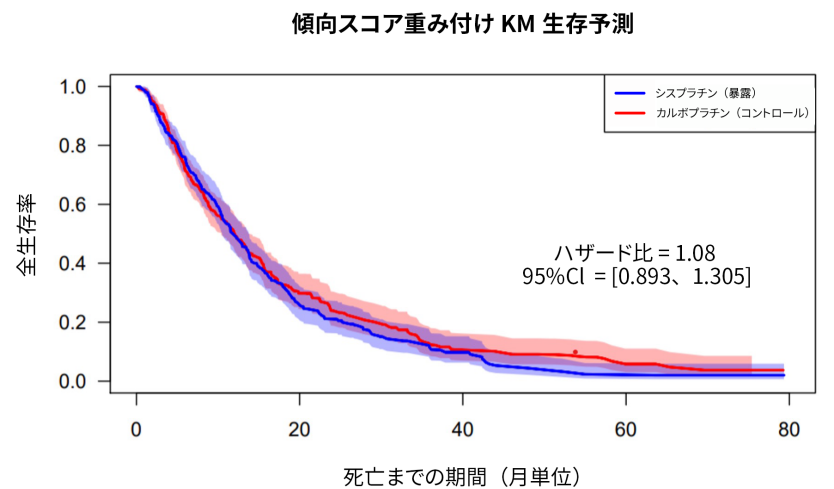
**悪**性胸膜中皮腫 (MPM) 患者を対象とした最大規模の実地コホート研究では、シスプラチン併用化学療法とカルボプラチン併用化学療法のどちらのファーストラインの治療を受けたかにかかわらず、生存期間の中央値は8カ月であることが明らかになりました。このことは、高齢で虚弱であることが多い、シスプラチンに耐えられない MPM 患者にとっては朗報です。

「現実の環境でファーストラインのプラチナ製剤併用化学療法を受けている MPM 患者に対して、カルボプラチンはシスプラチンと比較して全生存期間 (OS) において同等の成績を示しました。このように、カルボプラチンは有効な代替療法であり、毒性が低い可能性があり、MPM 患者の一次治療に活用できると考えます」と、「OA09: Mesothelioma from Pathogenesis to Therapy (中皮腫の発症から治療まで)」で研究結果を発表したユタ大学、Huntsman Cancer Institute の Kathleen Kerrigan 博士 (DO) は結論づけています。

MPM 患者の生存期間は非常に短く、一般的には12～18カ月であり、こうした患者に与えられた貴重なわずかな時間を最大限に活用することが重要であることを強調しています。シスプラチンは、国内ガイドラインで推奨されているプラチナ化学療法のバックボーンであり、患者の生存期間を延長する能力を考慮して、ペメトレキセドとの併用で MPM での使用が承認されている唯一の薬剤です。ただし残念なことに、大部分の MPM 患者は併存疾患や、ECOG (米国東海岸癌臨床試験グループ) の成績不振により、シスプラチンの投与を受ける資格がないため、多くの癌専門医は認容性の良さから代わりにカルボプラチンを処方することになります。

## 結果

- プロペンシティ重み付けの結果、全生存期間中央値はカルボプラチン投与群で 8.02 カ月 (95% CI: 6.87、8.90)
- シスプラチン投与群で 8.05 カ月 (95% CI: 6.93、9.36)



しかし、カルボプラチンは MPM にシスプラチンと同等の効果があるのでしょうか？

この疑問を解決するために Kerrigan 博士らは、US Flatiron Health のデータベースの電子カルテから、2011年1月～2019年7月にプラチナ製剤併用化学療法を開始した、787名の MPM 患者のデータを集めました。



この患者集団の特徴は、MPM 患者に典型的に見られるものを反映していました。たとえば、68%の患者にはアスベスト曝露の経歴があり、67%には喫煙の経歴、59%には類上皮細胞がありました。

このコホート内では、シスプラチン (41%) に対してカルボプラチン (59%) でファーストラインの治療を受けた患者が上回っていました。予想通り、カルボプラチン療法を受けた患者はシスプラチン療法を受けた患者と比較して高齢 (年齢中央値: 77歳対70歳) であり、ECOG パフォーマンスステータスのスコア (たとえば2以上: 11.4% 対 6.2%) が悪かったです。

Kerrigan 博士が説明したように、まず、年齢、アスベスト曝露、喫煙歴、地域、医療機関のタイプ (研究機関/地域医療機関)、組織像、PD-L1 のステータス、併存疾患 (神経障害、心疾患、腎臓病、耳科疾患を含む)、身長、体重、ECOG パフォーマンスステータス、血清クレアチンを含むすべての潜在的な交絡因子のバランスをとるために、傾向重み付けが行われました。その後、どのプラチナ製剤併用化学療法を選択に応じて OS を解析しました。

「プロペンシティスコアによる加重分析を適用した結果、ベースラインの特徴の交絡リスクが本質的に除去されたと考えられるため、交絡因子がシスプラチンの OS 効果に必ずしも影響を与えるわけではないという結論に自信を持っている」と Kerrigan

博士は述べています。

プロペンシティ重み付けの結果、ファーストライン設定でカルボプラチン併用療法を受けた患者では OS 中央値が 8.02 カ月、シスプラチン併用療法を受けた患者では 8.05 カ月に達しました (図)。カルボプラチンと比較してシスプラチンで観察された OS のハザード比 (HR) は、1.08 (95% 信頼区間 (95% Confidence Interval: 95% CI): 0.893-1.305)) で、統計的有意性はありませんでした。信頼区間のデータに基づくと、シスプラチン併用療法は、カルボプラチン併用療法と比較して、死亡リスクを最大で 11% 減少させ、死亡リスクを最大で 34% 増加させます。

「今回の結果によって、この2つの薬剤を選択する際に、新たな条件が提供されたと感じています。カルボプラチンは安全で有効であり、忍容性があり、PFS と OS も同様です。したがって、実際の臨床場面では、カルボプラチンよりもシスプラチンを選択する明確な理由はないと考えます。」

**「カルボプラチンは安全で有効であり、忍容性があり、PFS と OS も同様です。したがって、実際の臨床場面では、カルボプラチンよりもシスプラチンを選択する明確な理由はないと考えます。」**

- Kathleen Kerrigan 博士

とが示されたためです (18.1 カ月対 14.1 カ月、HR 0.74、95% CI 0.61-0.89、 $P = 0.002$ )。<sup>2</sup>

「このデータは素晴らしいもので、実際の患者がどのように反応するかを見るのが楽しみです」と Kerrigan 博士は話しました。

### 参考文献

- Santoro A, O' Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol.* 2008;3(7):756-763.
- Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab + ipilimumab vs chemotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma: CheckMate 743. Presented at the IASLC WCLC 2020 Virtual Presidential Symposium, August 8, 2020. Available at: <https://wclc2020.iaslc.org/wp-content/uploads/2020/08/Abstracts-Virtual-Presidential-Symposium.pdf>.

## 患者アドボケートの議論を視聴する ...



Mary Hesdorffer, NP, on how carboplatin can spare the kidneys of patients with mesothelioma (中皮腫患者の腎臓障害を軽減できるカルボプラチンの作用 - Mary Hesdorffer (NP))



## 実際のデータが示す、臨床試験との比較における中皮腫に対するチェックポイント阻害剤の低い有効性

Leah Lawrence

エラスムス医療センター（オランダ）の Robert A. Belderbos 医学博士が「OA09: Mesothelioma from Pathogenesis to Therapy（中皮腫の発症から治療まで）」で発表した試験結果によると、悪性胸膜中皮腫（MPM）の「現実の」患者の約 10% がニボルマブによるチェックポイント阻害剤治療の恩恵を受けたとのこと。

MPM は、化学療法を用いたファーストラインの治療で生存率が 9～12 カ月間と低い、珍しい癌です。肺癌では、免疫療法により生存率が大幅に向上しています。一方、MPM では、チェックポイント阻害剤は第 II 相試験で臨床的活性を示していますが、無作為化試験（Promise-MESO）では陰性でした。

Belderbos 博士らは、MPM のセカンドラインおよびサードラインの治療としてニボルマブを早期に投与した実際の患者を選びました。治療は PD-L1 発現とは無関係に行われました。

コホート全体の無増悪生存期間（PFS）中央値は 2.3 カ月、6 カ月 PFS 率は 23% でした。全生存期間（OS）中央値は 6.7 カ月、1 年生存率は 31% でした。

これに関連して、プレジデント・プレナリーで発表された第 III 相 CONFIRM 試験の抄録では、再発悪性中皮腫患者において、ニボルマブがプラセボと比較して PFS と OS の両方を有意に改善したことが示されています。CONFIRM でのニボルマブによる PFS の中央値は 3.0 カ月、OS の中央値は 9.2 カ月でした。

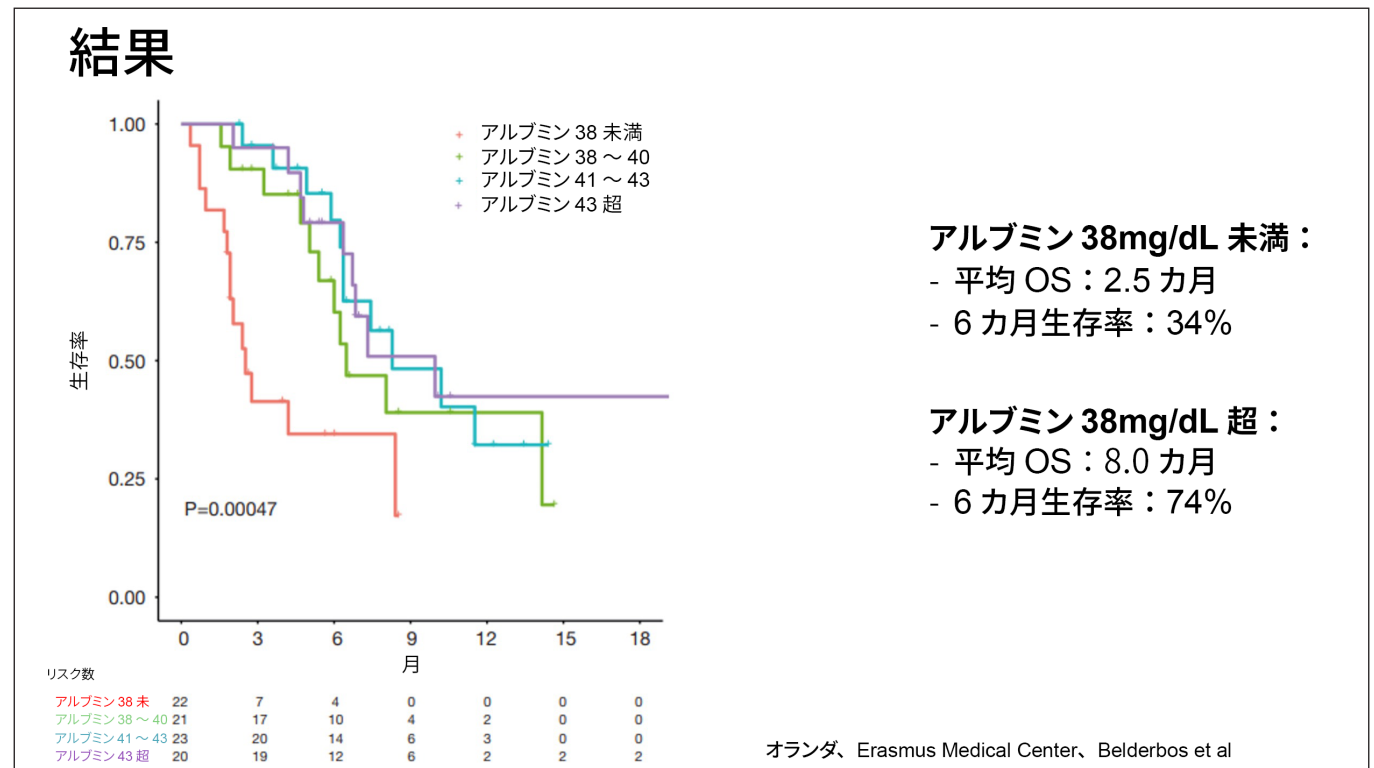
また、Belderbos 博士らは、組織学的亜型の類上皮性対非上皮性による生存率も調べました。PFS は両群間で差はありませんでした。非上皮性疾患の患者では OS が悪化する傾向がありましたが、統計的有意性は見られませんでした。全生存期間中央値は、類上皮腫では 7.4 カ月だったのに対して、非上皮性腫瘍では 4.8 カ月でした（ $p=0.082$ ）。

過去のデータに基づいて、非上皮性腫瘍組織型の患者は、治療せずに放置したり、ファーストラインの治療で化学療法を行った場合、OS が悪化することが知られているとして、Belderbos 医師は

「我々のデータでは、このような違いは見られませんでした」と述べています。

Checkmate 743 試験の最近のデータによると、複合免疫療法は類上皮腫よりも非上皮性腫瘍により有効であるように思われました。

「本データでは類上皮腫と非上皮性腫瘍の間に有意差が認められなかったことは、過去のデータから予測されるものの、非上皮性腫瘍での抗 PD-L1 治療の有効性を示唆している



### アルブミン 38mg/dL 未満：

- 平均 OS：2.5 カ月
- 6 カ月生存率：34%

### アルブミン 38mg/dL 超：

- 平均 OS：8.0 カ月
- 6 カ月生存率：74%

可能性があります」と、Belderbos 氏は述べています。

107 人中 33 人から PD-L1 の発現が認められた。PD-L1 の陽性発現は、1% 以上の発現と定義しました。PD-L1 発現別転帰に注目すると、PD-L1 発現陽性患者では OS が改善し、増加する傾向が見られました。PFS 中央値は、PD-L1 陽性腫瘍では 4.2 カ月であったのに対し、PD-L1 陰性腫瘍では 1.7 カ月でした。

最良総合効果に従って PD-L1 発現を調べたところ、部分奏効群では PD-L1 陽性腫瘍患者が相対的に過剰に出現していることがわかりました。全奏効率は、PD-L1 陽性腫瘍患者で 36%、PD-L1 陰性腫瘍患者で 9% でした。

次に、ニボルマブに対する放射線反応の重要性をよりよく解明するために、研究者らは、放射線治療の奏功によって患者を 3 つのグループに分け、これらのグループ間の PFS と OS を比較しました。PFS については、部分奏効と病勢安定の患者のみを対象とし、OS については、不死亡時間バイアスを回避するために、治療開始から 12 週間後に生存している患者のみを選択しました。

追跡期間中央値 14.1 カ月の部分奏効群（10 例）では、死亡例は報告されおらず、進行は 2 例のみでした。部分奏効の患者では OS 中央値に達しませんでした。病状が安定している場合の OS 中央値は 10.2 カ月、進行性の場合には 6.2 カ月でした。

ベースラインで収集した臨床的指標と末梢血液指標を用いた多変量解析の結果、アルブミンは OS の唯一の有意な予後因子でした。そのため研究ではアルブミン値に応じて患者を四分位に分けました（図）。最も低い

四分位（38mg/dL 未満）の患者では、他群の患者に比べて OS 中央値が短くなりました。OS 中央値は、アルブミン値が 38mg/dL 未満の患者で 2.5 カ月であったのに対し、アルブミン値が 38mg/dL を超える患者では 8.0 カ月でした。6 カ月間の OS は、低アルブミン群で 34% であったのに対し、高アルブミン群では 74% でした。

結論として、Belderbos 博士は、放射線療法が奏功した患者は、PFS と OS の改善という点でニボルマブの臨床的有用性があるように思われる、と述べました。



また、「ベースラインでの PD-L1 発現と低アルブミン値は生存に負の関係があり、ニボルマブ治療の臨床的有益性が低い患者を特定するのに役立つかもしれません。今後の研究では、免疫機序を詳細に理解するために、末梢血と腫瘍組織の免疫モニタリングを含めるべきでしょう。これによって奏功を予測でき、将来の新たな組み合わせ治療につながる可能性があります。また、免疫療法が奏功する患者の特定にも役立つと考えられます」。

この研究の議論者であるオーストラリア、メルボルン、Peter MacCallum Cancer Centre の Thomas John, MBBS, PhD は、この研究で得られたものの中には、組織学的に見た結果があると述べています。

「非上皮性組織型の場合、免疫療法によって生存期間は類上皮組織型に近づけるように思われるが、これはそれ自体が 1 つの功績といえます」

と John 博士は述べています。

John 博士によると、一般的に、PD-L1 阻害剤の単剤投与でも、いくつかの研究で同様の結果が得られているということです。しかし、すべての研究において、奏効率と生存率は特別高くはありません。このことは、中皮腫に免疫療法を使用すべきかという疑問を投げかけています。

「Checkmate 743 の結果は、免疫療法の必要性を示しているが、おそらく二剤併用療法の方が良いことを示しています」と、John 博士は話しています。

患者アドボケートの議論を視聴する ...



Mary Hesdorffer, NP, on nivolumab for MPM in the Netherlands. (オランダでの MPM に対するニボルマブの使用 - Mary Hesdorffer (NP))

## 実臨床を変えるイニシアチブが 医療チームと患者にもたらす有益性

看護およびコメディカルス  
タッフ

**患**者の社会的・情緒的ニーズは、身体的なニーズと同様に重要であると認識されるようになってきており、集学的治療チームの活用は、臨床と心理社会的ケアのギャップを埋めるのに役立っています。教育セッション「Practice Changing Initiatives (実臨床を変えるイニシアチブ)」(ES11)では、患者がより良い自己弁護者になれるように支援しながら、現場を前進させるためのエキサイティングな取り組みが行われました。

### 心理的ニーズ

プレゼンターで Phoenix VA Health Care System の心理学者である Lisa Burgess 博士 (PhD) は、人々が肺癌のリスクを理解し、定期的にスクリーニング検査を受けるよう奨励するための方法について議論しました。Burgess 博士は、スクリーニング検査と診断の際に精神的負担を感じる患者をサポートするうえで、集学的治療チームの重要性を強調しました。

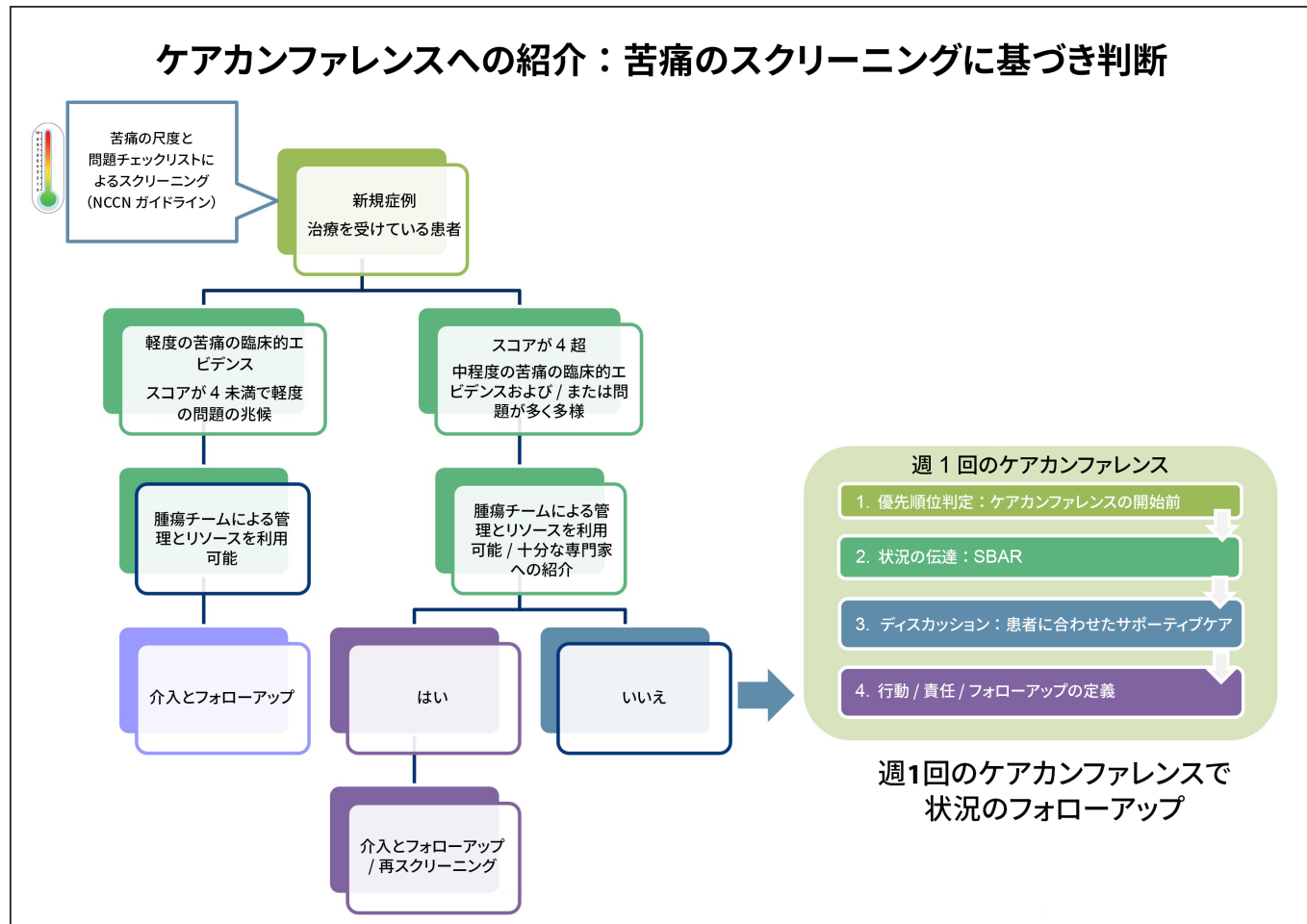
「私たちは患者に、自分のリスク層別の位置を知ってもらい、... それをスクリーニングに参加するための入り口として利用してもらい、... そのプロセスを継続して、患者に推奨される間隔で再スクリーニングを受けるように勧めたいと思います」と、Burgess 博士は述べました。

「精神疾患のある患者はそうでない患者よりも高い割合でタバコ製品を使用し、罹患率が高いなど、患者の多様な特性を理解することが重要です。」



タバコ製品の使用に関連するスティグマは、これまでもそうでしたが、今でも患者が自主的にスクリーニング検査を受けようとする際の障壁となっています。United States Preventive Services Task Force のガイドラインでは、現在、50～80歳で過去15年以内に禁煙した人、または現在喫煙している人で、少なくとも20年分の喫煙歴がある人は、肺癌検診を受けるべきであると推奨されています。にもかかわらず、<sup>1</sup>スティグマと自己スティグマのために、これらの人が検診を受けることができないことがよくあります。考慮すべきもう一つの要因は、短期的にも長期的にも、スクリーニングの結果を待っている間に個人が経験するストレスレベルの高さです。「精神科やプライマリーケアの医師と連携して、これらの集団を見逃さないようにすること」が重要である、と彼女は述べています。

Burgess 博士によると、認知行動療法とマインドフルネスの介入は、患



者のストレス管理に非常に役立つ可能性があり、肺癌と診断されて治療に臨む人の生活の質 (QOL: quality of life) に影響を与える可能性があるということです。

Burgess 博士は、医師やケアスタッフが患者の苦痛に耳を傾け、適切な場合にはたばこ / 禁煙に関するフォローアップを行い、追加のニーズがあれば紹介するようアドバイスしました。最も重要なことは、患者が自分たちの話を聞いてもらっているとわかるように、スティグマを意識し、プロセス全体を通して親身になってサポートすることです。

### 身体機能

メリーランド大学の Simon Ho 氏 (PT, DPT, CCS) は、アスベスト暴露と関連した稀な不治の肺癌である悪性胸膜中皮腫 (MPM) に関する発表を行いました。

MPM 患者の診断からの全生存期間は12～18カ月になる傾向にありますが、日常生活のタスクを実行する能力として定義される身体機能の改善は、入院期間の短縮、手術合併症の発生率の低下、および生存率の改善と関連しています。この患者集団の身体機能は、診断前であっても、心血管系や肺系の病変や疼痛などにより、非常に限定的なものになる傾向があります。

これまでのところ、この患者集団の身体機能に関する大規模な研究はありません。Ho 博士は、肺温存手術直後はベースラインよりも身体機能

が低下していたが、術後1年までにベースラインに近い状態まで改善したことを示す日本のデータを紹介しました。

Ho 博士らは、54名の患者を対象に、肺温存手術の術後転帰を調べたレトロスペクティブ研究を行いました。身体機能の限界を測定するために、ECOG スケールを使用しました。ECOG スコアは人工呼吸器の装着日数 ( $p = 0.01$ ) と、入院日数 ( $p = 0.02$ ) を予測しました。退院時にはすべての患者が身体機能に障害があり、年齢が高いことが障害の予測因子となっていました。

「身体機能は人工呼吸器の装着日数や入院日数といった重要な術後の予後予測になることがわかりました」と、Ho 博士は述べています。

Ho 博士は、今後は患者の申告による奏功と身体テスト (歩行テストやバランスのテストなど) の両方を組み合わせることで、客観的なデータが得られるであろうこと、そして術後の早期介入がきわめて重要であることを指摘しました。

「これらの知見は、早期にリハビリを開始し、連続したケアを行う必要があることを示しています」と博士は述べています。

### 気功と症状コントロール

身体面や情動面の症状を緩和するために、従来の癌治療とともに補完治療が活用されています。

香港理工大学の Shirley Siu Yin Ching 氏 (PhD, RN) は、集中した呼

吸とゆっくりとした動きを取り入れたエクササイズである気功と瞑想を併用した研究結果を発表しました。

気功を行った22の試験のシステムレビューで Ching 博士は、この治療によりさまざまな癌患者の身体的精神的な健康と QOL が改善したと結論付けました。また、Ching 博士は、肺癌の最も苦痛を伴う3つの症状である呼吸困難、倦怠感、不安感を同時に改善できるかどうかについて、Molassiotis 教授および Vu 博士とともに共同研究を行いました。

研究は、4週間以上の化学療法と放射線治療を終えたベトナムの浸潤性肺癌患者156名 (平均年齢57歳) を対象に実施されました。

患者は次の2つのグループに分けられました。

- 介入群は最初の2週間は週2回、90分の指導付き気功セッションに参加し、その後は自宅でDVDに従って1日30分の練習を週5回行うよう指導を受けました。介入群にはさらに、6週間のフォローアップ練習 (指導無し) が指示されました。
- 待機対照群には、肺癌ケアに関するブリーフィングと正看護師との10分間の面談が行われ、通常のケアが行われました。

この研究では、気功群の患者はベースラインから6週間後までに症候群の改善傾向が報告され ( $p = 0.002$ )、

## 実臨床を変えるイニシアチブ

34 ページから

改善傾向は12週間まで継続したこと (p = 0.015)、対照群では顕著な改善は見られなかったことが明らかになりました。倦怠感と不安感については気功群で改善傾向が見られ、呼吸困難については対照群に比べて有意な改善が見られました。また、気功群では、自己申告によるQOL (生活の質) だけでなく、咳についても有意な改善傾向が見られました。

今回の研究では、症候群としての呼吸困難、疲労、不安を緩和するという仮説を裏付けることはできなかったが、呼吸困難と咳嗽は有意に改善しました。

「今後の研究では呼吸エクササイズを含む気功介入の転帰として、呼吸困難と咳を含む症候群考慮すべきです」と、Ching 博士は述べ、マインドフルネス中心の呼吸エクササイズを通じて学んだスキルを、さらに詳細に調査する必要があるとしました。

### Developing a Care Board

#### (ケアカンファレンスの確立)

スイス、ローザンヌ大学およびローザンヌ大学病院の Manuela Eicher 教授 (PhD) は、ケアボードのパイロットプログラムを通じて、専門職間の連携がどのように患者に利益をもたらすかについて、新たな知見を発表しました。パイロットの第I相では、腫瘍内科の看護師、腫瘍医、緩和ケア医、ソーシャルワーカー、精神腫瘍医、肺癌専門の臨床看護師、補完医療の看護師または医師のチームが参加しました。

月に2回、肺癌センターで最も複雑な症例について議論することを目的としていました。各患者の最も切迫したニーズが明らかになったら、その時点でのケアの提供を主導する責任者を決定します。このグループは腫瘍カンファレンスと連携することで、治療に関する実質的な判断との調整を行えるようにしました。

「腫瘍医は腫瘍カンファレンスと直接連絡をとる役割を担い、2つのカンファレンスが直接連携できるようにしました」と、Manuela 教授は説明しています。

初期ケアカンファレンスのパイロットセッションでは、平均2名の患者の症例について話し合うのにおよそ50分を要しました。サポーティブケアに関するトップの問題としては、心理的なニーズ、経済的な懸念、治療の初期段階で緩和ケアを導入する計画などが挙げられました。

ケアカンファレンスは患者の当面のニーズや懸念事項を伝え、それらのニーズを満たすことに成功していることが証明されました。

今後は、ケアカンファレンスを強化するために、いくつかの変更を加えることも考えられます。現在では、より迅速に行動できるようにし、別

の癌患者の集団にも開放するために、毎週カンファレンスを開いています。より構造的な議論と優先順位付けができるように、受け入れ基準は苦痛のスクリーニングに基づいて、より適切な定義を行いました (34 ページの図)。

現在のケアカンファレンスには、栄養学の専門家やスピリチュアルな指導者が加わり、患者の身体的/精神的なニーズを把握できるようになりました。

**ケアカンファレンスは患者の当面のニーズや懸念事項を伝え、それらのニーズを満たすことに成功していることが証明されました。**

Manuela 教授は次のように述べています。「医療従事者からは、これは医師と対等なパートナーとして話し合い連携できるよい機会であるという声が聞かれます。また、参加者全員が、この経験を通じて自分の専門分野の範囲を越えて考えることができたと話しています。初期段階の結果では、ケアカンファレンスは肺癌患者をケアする医療従事者に受け入れられ、実現可能であることが示されています。他の患者グループに関する早期の実現可

能性の結果も期待できますが、さらに調査が必要です」。

#### 参考文献

1. U.S. Preventive Services Task Force. U.S. Preventive Services Task Force Issues Draft Recommendation Statement on Screening for Lung Cancer. [https://uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/sites/default/files/file/supporting\\_documents/lung-cancer-screening-draft-rec-bulletin.pdf](https://uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/sites/default/files/file/supporting_documents/lung-cancer-screening-draft-rec-bulletin.pdf). Accessed January 21, 2020.



## 2021年世界肺癌学会議

2021年9月8～14日 | 世界的バーチャルイベント

# 2021年3月 登録 開始

日程の確保をお忘れなく！

# #WCLC21

CME  
ACCREDITED

バーチャル



カンファレンス

## NAHP 委員会が世界中で患者のケアを改善

Melissa Culligan, RN, MS および  
Maria Ftanou, DPsych

ASLC Nursing & Allied Health Professional (NAHP) 委員会(委員長は Melissa Culligan)の第一の目標は、世界中で胸部腫瘍のケアと研究に携わる看護師とコメディカルスタッフの教育的、専門的なニーズに応えようという、IASLCの取り



組みをサポートすることです。NAHP委員会のメンバーは、さまざまな地域から集まっており、作業療法士、理学療法士、呼吸療法士、精神腫瘍専門家、薬剤師、胸部腫瘍高度実践看護師で構成されています。この委員会は、胸部腫瘍の患者のケアと、進行中の関連研究でこのグループが行っている数多くの重要な貢献に対する認識と尊重の念を高めるとともに、国際的なIASLCへの関心を醸成し、その共同教育の提供を強化することを目的としています。

**Q.** NAHP 委員会が現在取り組んでいるプロジェクト、または最近完了したプログラムを1つか2つ、教えてください。これらのプロジェクトに価値があるのはなぜですか？

**A.** 過去数年にわたり、NAHP 委員会は、NAHP のすべての分野と世界のあらゆる地域からの参加と代表者の育成に焦点を当ててきました。現在、NAHP 委員会には11名の常勤の専任メンバーがおり、委員会関連のすべての活動を計画し、NAHP IASLC メンバーに働きかけや助言を行っています。2018～19年には、肺癌やその他の胸部悪性腫瘍のNAHP主導の研究の優先順位を明らかにするための国際調査を実施し、最終的には資金提供者、政策立案者、NAHP の研究者に戦略的な方向性を提供することができました。世界調査には152名のNAHPが参加し、2020年に調査結果が公開されました。<sup>1</sup>

調査では、生活の質と症状管理の改善、特に疼痛、呼吸困難、倦怠感などの改善には研究介入の必要性が明らかになりました。また、医療制度の問題やスクリーニング研究に焦点を当てた研究トピックも特定されました。この調査は、NAHP 委員会が、関心のあるNAHP研究者の国際的なグループが研究したり回答したりできる研究課題を策定する出発点になります。

COVID-19の世界的パンデミックの中、私たちは誰もが個人的、臨床的、専門的、学術的な難題と変化を経験してきました。NAHP 委員会は、この1年間、仲間を支援し、このような困難な時期に相互支援を目的とした教育プログラムを開発するために、積極的に交流を続けてきました。2020年12月初旬、私たちの初のウェビナー「Supportive Care of Lung Cancer Patients during

COVID-19 (COVID-19 の時期における肺癌患者のサポートケア)」を開催しました。このウェビナーには多くの参加があり、NAHP が肺癌患者に提供している集学的ケアと、現在のようないくつかの困難な時期に患者をサポートするためにどのようにケアを適応させてきたかを印象的に表していました。NAHP 委員会の数名のメンバーが企画プロセスと実際のウェビナーに参加しました。

現在、肺癌治療中の患者のための最適化とプレハビリテーションをテーマに、2021年にNAHP委員会が主催する一連のウェビナーを計画しています。プレハビリテーションは、術前の体力を向上させるために、運動、栄養、心理社会的介入を含む複合的な戦略ですが、治療(化学療法、放射線治療、免疫療法)に向けて患者を最適な状態にすることを目的としたものでもあります。プレハビリテーションの基本的な目的は、術前の予備能を増やすことにより、術後の機能回復を促進し、合併症の発生率を低下させることです。実際のプレハビリテーションプログラムには、心臓血管と筋力のトレーニング、除脂肪体重を増やすための栄養学的アドバイス、手術に対する不安への対処方法の紹介、禁煙のサポート、術前貧血の治療などが含まれます。ウェビナーシリーズではプレハビリテーションの背景にあるエビデンスと、肺癌患者のためのプレハビリテーションプログラムの計画および設計方法についての知見を紹介しています。

**Q.** 2020年には、薬物療法に多くの進歩がありました。こうした進歩によって、看護とコメディカルの研究が補完されたり、あるいは価値が減じたりしましたか？

**A.** スクリーニング、早期発見、全身療法(標的療法、免疫療法、併用療法)の分野での数々の進歩により、胸部腫瘍学の分野では非常にエキサイティングで希望にあふれた時代となっています。これらの新しい治療法に伴い、治療を受ける患者や治療やケアを提供する側の人たちのケアや教育にも新たな課題が出てきます。これらの新しく革新的な治療を受ける前、受けている間、そして受けた後に、患者とその介護者をサポートするために必要な知識を持つことは、NAHPにとって非常に重要です。IASLCとIASLC NAHP 委員会は、これらの教育と研究の機会を世界規模

で提供し、支援するために独自の立場にあります。

**Q.** 胸部腫瘍の短期的、長期的な将来について、看護およびコメディカルに対してどのような希望をお持ちですか？

**A.** NAHP 委員会の全体的な目標には次のようなものがあります。(1) 看護およびコメディカルに関する世界的な共同研究の開発と実施、(2) 胸部腫瘍のサバイバーシップと最適化のためのケア基準の作成、(3) 胸部悪性腫瘍に関する看護およびコメディカル臨床医/研究者の教育とメンターシップの推進、(4) 優れた科学的貢献の促進と支援。

**Q.** WCLCについて、最も楽しみにしていたプレゼンテーションとその理由を教えてください。

**A.** NAHP の委員会メンバーの何人かは、WCLC 2020のNAHPトラックの計画と開発において重要な役割を果たしました。世界的なパンデミックが発生している時期にバーチャル国際会議を計画することには多くの課題がありましたが、私たちのトラックのセッションで紹介されるトピックや講演者について、非常に誇らしく、素晴らしかったと思います。他のトラックでもNAHPの発表があり、大成功で、私たちがグループとして行っている取り組みの集学的な性質の有益性と、胸部腫瘍患者のケアに私たちが行っている重要な貢献について、伝えることができました。ライブを見逃した方にお勧めのトピックは次のとおりです。

- ES11: Managing the Psychological Needs of Patients in a Screening Service (スクリーニングサービスにおける患者の心理的ニーズの管理)
- ES11: Assessment of Physical Function in Patients Undergoing Lung-sparing Surgery for MPM (MPMの肺温存手術を受ける患者の身体機能の評価)
- ES11: Effect of Qigong on Symptom Management of Lung Cancer Patients (肺癌患者の症状管理における気功の効果)
- ES11: Developing a Care Board (ケアカンファレンスの確立)
- ES11: Preoperative Exercise Training for Patients with NSCLC (NSCLC患者向け術前運動トレーニング)

NAHPの抄録セッション、「OA08: Putting the Patient at the Center: Holistic Patient Care (患者中心: 患者

の総合的なケア)」では、世界レベルで行われている素晴らしい取り組みを紹介しました。ケアへのアクセス改善に焦点を当てていて非常に興味深いのは、「PL02: Innovation to Bridge Lung Cancer Care Tomorrow (明日の肺癌ケアの空白を埋めるイノベーション)」と、「PL05: Affordable and Accessible Lung Cancer Care (低価格で利用しやすい肺癌ケア)」の2つのトピックです。緩和ケアとサポートケアの教育セッションでは、終末期に向けてケアの質を重視しているため、NAHPグループの中でも特に注目されています。

**Q.** IASLCのメンバーシップの価値についてですが、メンバーになって委員会の役割を進んで引き受けたいきっかけは何ですか？

**A.** NAHPとしてIASLCに参加し、NAHP委員会のメンバーとしての活動参加へのお誘いを受けるきっかけとなったことは、本当にたくさんあります。たとえば次のような理由があります。

- 肺癌とその治療に関する最新の科学的情報にアクセスでき、「Journal of Thoracic Oncology」を無料で利用できること。
- 肺癌とその他の胸部悪性腫瘍に関心を持つ、世界で7,000名近くの臨床医、科学者、研究者、サバイバーの仲間になれる機会があること。
- 肺癌患者とその家族が経験する心理的、身体的影響に関して支援と教育を行うことで、NAHP委員会に貢献する機会があること。
- 志を同じくするNAHPや世界中の他の胸部腫瘍専門医と協力し、友好関係を築く機会があること。

### 参考文献

1. Molassiotis A, Fraser A, Culligan M, Labuc P, Csaba DL, Charalambous A (October 2020) Nursing and Allied Health Research Priorities in the Care of Patients with Thoracic Malignancies: An International Cross-Sectional Survey. *Frontiers in Oncology*.10:591799.

## 肺癌患者の緊急入院率が パンデミック中に上昇、COVID-19 とは無関係

緩和ケアとサポーターケア

Leah Lawrence

スコットランドの単施設研究のデータから、COVID-19 パンデミック下で、COVID-19 関連疾患ではない肺癌で緊急入院した患者の数が多かったことが示唆されました。

「初期のロックダウンと後期のロックダウンでは、定期受診以外に自ら受診する患者の減少と、入院の長期化が多く見られました。これは、病状がより複雑になり、その結果、入院が長引いていることを示唆しています」と、英国 NHS Lothian, Western General Hospital, Edinburgh Cancer Centre の Felix Torrance, MBBS は述べています。Torrance 博士は「MA10: Assessing and Managing Supportive Care Needs (サポーターケアのニーズの評価と管理)」で、この研究の発表を行いました。

肺癌患者は、社会経済的地位の低さや診断に対する罪悪感など、医療を受ける上で多くの障壁を経験している、と Torrance 博士は述べています。しかし、こうした患者の多くは併存疾患があり、治療期間中は医療機関にかかる必要があります。

「話を聞いたところでは、パンデミックの間に入院した患者は、病状が優れず、通常より多くの介入を必要とすることが観測されています」と、博士は述べています。

この研究では Torrance 博士らは、

2020年3月29日から6月29日までの間にエジンバラがんセンターに入院した肺癌が疑われる患者または以前に診断された患者を特定しました。調査は初期のロックダウン(3月29日～4月)、後期のロックダウン(5月)、ロックダウン解除期(6月)の3つの期間を対象に行いました。2019年4月からの入院を同様の検査グループと比較しました。患者の人口統計は電子カルテから収集しました。

3カ月間の間に77例の患者が入院しました(男性46例)。患者の平均年齢は65.8歳でした。初期のロックダウンでは29名、後期のロックダウンでは21名、解除期では27名の患者が入院しました。2019年4月には10名の患者が入院しました。

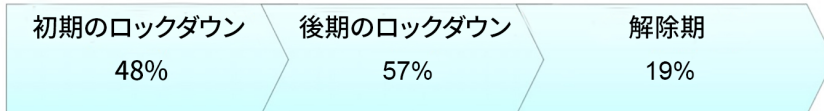
初期のロックダウンと後期のロックダウンでは、解除期と比較して、入院期間は長くなっていました(7.4日対7.0対2.7日)。入院患者の死亡は、初期のロックダウンで3名、後期のロックダウンで2名、解除期ではゼロでした。Torrance 博士によると、これは、こうした患者がロックダウン中により進行した急性の症状を発症していた可能性があることを示唆しているということです。2019年4月の対照期間では、入院期間の

**「また、入院に至る経緯が、定期的な受診時に促されたというケースから、パンデミックが進むにつれ、患者が自発的に受診しての入院へと変化していたことも明らかになりました。」**

- Felix Torrance 博士

### 結果

- 入院のきっかけがロックダウン中に変化
- 当初は予定された定期受診で促されてから入院
- これがロックダウン解除期には、自発的な受診からの入院へと変化



中央値は2日で、入院患者の死亡はゼロであった。

「また、入院に至る経緯が、定期的な受診時に促されたというケースから、パンデミックが進むにつれ、患者が自発的に受診しての入院へと変化していたことも明らかになりました」と、Torrance 博士は説明しています。

初期と後期のロックダウンでは、約半数の患者が予定された定期受診の後に入院していました(初期のロックダウンでは48%、後期のロックダウンでは57%)。これに対して、解除期では定期受診の後に入院した患者はわずか19%で、患者向けの電話相談サービスに自ら相談して入院

に至った患者が41%、一般開業医への自発的な受診または事故や救急で入院した患者が37%でした。2019年4月との比較では、30%が定期受診経由で、70%が自発的な受診でした。

Torrance 博士は次のように述べています。「データからは全体として、COVID-19のパンデミック中は、急な癌診療をもっと受けやすくする必要がありますことがわかりました。肺癌患者は特に脆弱なためです。」

最後に、Torrance 博士は、この研究での対象者数は規模が小さく、1つの癌センターから得られたものに過ぎないことを指摘しました。COVID-19パンデミック時に癌による罹患率や治療が全体的な問題であったかどうかを確認するために、英国全体の早期死亡率を見ることは有意義だと考えられます。

## コメント

### 患者支援者の終末期のコミュニケーションに関する文化的認識

Christina Sit

緩和ケアと終末期ケアについての話し合いは、非常に重要であり欠かせないことですが、デリケートで難しい問題でもあります。痛みと終末期に対する文化的認識が原因で微妙な違いが伝わらず、治療チームへの信頼、受容、患者のケアに影響することがあります。

WCLCの抄録の中で、Bonnie Leung, NPとその同僚は、カナダ、バンクーバーを拠点とするNSCLCの患者グループを対象に、このトピックについて調査しました。バンクーバーには多くの民族的背景を持つ人々が暮らしています。人口の半分以上の人は、英語以外を第一言語としています。そのため、ケアを提供し患者の生活の質を最大限に高めるうえで、Leung et al.の研究は大きな意味があります。

「MA10: Assessing and Managing Supportive Care Needs (サポーターケアのニーズの評価と管理)」での発表で、Leung氏は、英語が堪能な患者(EP)と英語力に制限がある患者(LEP)の間での終末期リソースの利用を調べるために、186名の患者を対象にレトロスペクティブなカルテ監査を実施しました。EP群とLEP群で統計的な差は認められなかったものの、注目に値するいくつかの傾向が見つかりました。死を迎える場所について見ると、LEPの患者の場合、自宅(LEP14%対EP26%)よりも、高次緩和ケア病棟(TPCU)(LEP24%対EP19%)と、救急治療施設(LEP14%対EP26%)で死亡する割合が高くなっていました。また、LEPの患者は全員が通訳を利用していたことも重要です。

こうした傾向はさらに詳細な調査が必要であると考えられます。痛みと死に対する認識の文化的違いはよく知られています。<sup>2</sup>これらの認識は意思決

定に影響を与えている可能性が高く、死を迎える場所の決定に一定の役割を果たしている可能性があります。また、通訳の役割を理解することも重要です。伝える言語は患者の意思決定とケアの質にどの程度影響したのでしょうか？

Leung et al.はNSCLCの患者とその家族にとっての、困難な時期における優れたケアという重要な側面についての研究を開始しました。文化は健康の重要な社会的決定要因で、健康に関する認知、意思決定、転帰に大きな役割を果たします。この重要なテーマに目を向けてくれた研究者、患者、そしてこの研究に参加してくれた家族に感謝するとともに、皆様の研究からの継続的な知見を期待しています。

著者について：Christina Sitは患者支援者であり、Lung Cancer Canadaのプログラムディレクターです。

#### 参考文献

1. World Population Review: Vancouver Population 2021. <https://worldpopulationreview.com/world-cities/vancouver-population>. Accessed January 26, 2021.
2. Givler A, Bhatt H, Maani-Fogelman PA. The Importance Of Cultural Competence in Pain and Palliative Care. [2020 Dec 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.

**痛みと死に対する認識の文化的違いはよく知られています。これらの認識は意思決定に影響を与えている可能性が高く、死を迎える場所の決定に一定の役割を果たしている可能性があります。**

## 心的外傷後ストレス障害が パンデミック中に癌患者の約 25% に発症

緩和ケアとサポーターケア

Leah Lawrence

**癌**患者を守ることは、COVID-19の流行に対する公衆衛生対策の重要な要素であり、特に新しい研究では、癌患者の四分の一が心的外傷後ストレス症状を有することが明らかになりました。

イタリア、バリにあるIRCCS Istituto Tumoriの「ヨハネ・パウロ2世」と呼ばれるDomenico Galetta博士は、一般的な苦痛、抑うつ、不安、心的外傷後ストレス障害の苦痛症状のレベル測定を目的とした研究の結果について発表を行いました（ポスターFP604に掲載）。

COVID-19のパンデミックは、主に病院の活動が制限されたことで、癌患者に多大な影響を及ぼしたとGaletta博士は述べています。たとえば、外来活動の減少、空き病床数と臨床活動の減少、癌のスクリーニング検査の延期などがあります。さらに、癌患者ではCOVID-19による重篤な転帰のリスクが増加しています。

研究では、IRCCS Giovanni Paolo IIで癌治療を受けている176名の通院患者について調査を行いました。患者にはHADS（病院不安およびうつ尺度）とIES-r（改訂版出来事インパクト尺度）への回答を求めました。また、短い構造化アンケートで、社会人口統計学のおよび臨床上の詳細を調べ、COVID-19が患者の

生活に与える影響に関する懸念事項についても調査しました。

患者の中で最も多かったのはリンパ腫（77名）で、続いて肺癌（59名）、そして乳癌（40名）でした。患者の平均年齢は57.9歳でした。

半数以上の患者（55%）が高レベルの一般的な苦痛（HADS-G）を感じ

ており、44.5%が高レベルの抑うつ（HAD-D）を訴え、58.4%が高レベルの不安（HADS-A）を報告していることがわかりました。

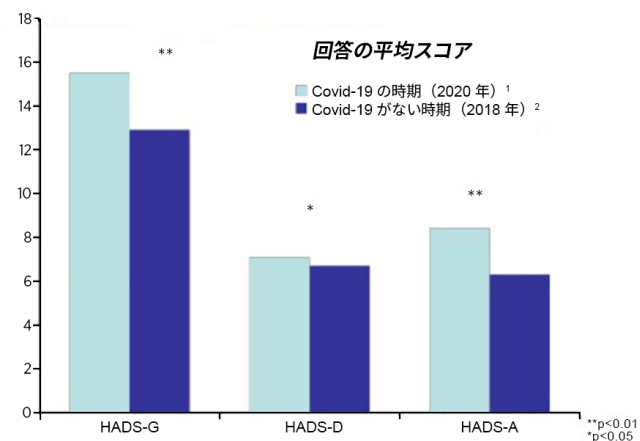
約四分の一の患者（23.7%）が深刻な心的外傷後ストレス障害を訴えました。特に女性はIES-rの総合スコアが男性と比べて高く出ました（27.3%対18.4%）。

「女性は不安とPTSDに対してより脆弱であることがわかっており、今回のデータは過去の文献を裏付けています」と、Galetta博士は述べています。

患者の70%が、パンデミック中に心配事が増えたと回答しています。最大の懸念事項は、入院中の感染リスク（60%）、帰宅後の親族への

### パンデミックの前と最中における肺癌患者の心理学的な健康

肺癌患者は一般的な苦痛、抑うつ、パンデミックと密接に関連した不安感が、他の患者より高レベル。



感染リスク（52%）、治療が遅れるリスク（62%）、大切な人との社会的距離感（53%）でした。また、必要に応じて腫瘍医と連絡を取ることが困難になる可能性があること（66%）、経済的な困難（43%）も懸念されました。経済的な問題を除いて、懸念は男性よりも女性の方が全体的に大きかったです。

調査の平均スコアは、肺癌患者では抑うつ（肺癌患者8.3に対して対象者全員は7.1）、不安（肺癌患者11.3に対して対象者全員は8.4）、苦痛（肺癌患者19.6に対して対象者全員は15.5）のレベルが高いことが示されました。おそらくこれは肺癌を持つことで患者がより脆弱に感じ、肺にダメージを与えるCOVID-19感

染への恐怖心が大きくなるためではないかとGaletta博士述べています。

2018年の患者と2020年の患者で精神的苦痛のレベルを比較すると、ここでもパンデミックに関する場合と同じように、肺癌患者はそれ以外の対象者より強い一般的な苦痛、抑うつ、不安感を見せました。

「コロナウイルスが流行するこの時期は、患者の精神的な安定を促進するために、できるだけ早く特別な介入を行う必要があります。特に女性の患者と肺がん患者への介入が必要です」と、Galetta博士は述べています。

## トレーニングプログラムで患者研究支援者が活躍

患者支援者

Lauren Evoy Davis

**ど**んな場面であれ、活躍するために必要なことは何でしょうか？情熱、知識、意欲です。肺癌の科学を理解する場合、場合によっては患者自身が専門家となります。IASLCは、肺癌の科学について学び、調べ、肺癌に関連するさまざまな人々とコミュニケーションをとるスキルを伸ばしたいと考える患者と介護者を募集しています。

### 肺癌患者支援者への注目が増大

Janet Freeman-Daily氏は患者研究支援者で、彼女は自らの肺癌になった経験がきっかけ、他の患者が治療の背景にある複雑な科学を理解し、癌研究者と良好な関係を築けるよう支援するようになりました。彼女は標的療法や免疫療法など肺癌の最新の治療方法が、患者の寿命を延ばすだけでなく、肺癌コミュニティを支援したいと思えるほど患者の体調を改善させるのに役立っていると考えています。

「患者支援者になると、いろいろな経験をします」とFreeman-Daily氏は述べ、自身や他の患者がその過程で通る道筋について説明しました。

- 個人的な癌経験を共有したい
- 自分がかかった病気について認識を高める
- 新しい治療法の研究の資金集めをする
- 個人的な癌経験を越えて、より大きいコミュニティを支援したいと考える

次のステップは、研究のアドボカシーであり、これには更なるスキルが必要です。「科学の知識が必要で、研究がどのように行われるかを理解することが必要です。それがわかってから、その知識を研究者の役に立つような形で伝えられるようになります」と、Freeman-Daily氏は話しています。腫瘍学と研究の用語を学ぶことは、患者支援者から患者研究支援者になるために役立ちました。

### STARS への挑戦

Kristin Ito氏はIASLCのPatient Advocacyのアソシエイトディレクターで、患者擁護の組織と個人の支援者の連携を主導しています。Patient Advocacyでは、画期的なプログラムであるSTARS (Supportive Training for Advocates on Research & Science)を作成しています。

「肺癌患者の生存期間が延びてきたことで、以前より多くの患者支援者が当会の学術集會に参加し、研究者とのネットワークづくりを行っています。こうした患者支援者は、科学をより良く理解するために、私たちの組織ともっと関わりたいと考えています。私たちはこうした患者支援者が患者研究支援者になるのをサポートするために、IASLC STARSプログラムを立ち上げました」と、Ito氏は述べています。

患者研究支援者(PRA)は、個人的に癌を経験した患者と介護者です。PRAは癌研究に関連する活動に携わり、研究の関連性、質、参加、教育、

資金調達、普及を向上させるために患者の視点を提供しています。IASLC STARSを通じてPRAは研究の読み方、解釈の仕方、別の言葉で説明する方法を学びます。また、研究者コミュニティと患者コミュニティの両方と効果的にコミュニケーションをとる方法も学びます。

「STARSは、地域社会全体を擁護するための患者研究支援者の幹部の育成を支援しています」とIto氏は述べています。IASLC STARSプログラムは、この情報を提供するスキルを身につけたPRAの数を増やすことをめざしています。2020年にこのプログラムの参加者は20名で、その内6名はメンターでした。

2021年のPRAとメンターへの申し込みは、4月1日に受付を開始します。申し込み締切日は、PRAとメンターのどちらも2021年5月10日です。

PRAまたはメンターになる方法についての詳細は、オンラインで[www.iaslc.org/patient-advocacy/stars](http://www.iaslc.org/patient-advocacy/stars)の情報をご覧ください。

# NSCLC に必要な免疫療法関連の毒性の長期的管理

患者支援者

Beth Fand Incollingo

**免**疫チェックポイント阻害剤により進行 NSCLC の患者の見通しは改善されてきましたが、薬剤による長期毒性とその管理方法については、より多くの情報が必要とされています。

「MA07: Improving Care for People with Lung Cancer: Decision Making, Survivorship, and New Challenges During COVID-19 (肺癌患者の治療の改善：意思決定、生存、COVID-19 禍における新たな課題)」で発表されたレトロスペクティブ研究は、肺癌患者の全生存期間 (OS) を改善する PD-1/PD-L 阻害剤の効果だけでなく、その使用に付随することが多い免疫関連有害事象 (irAEs) の持続期間と治療法についても明らかにされました。

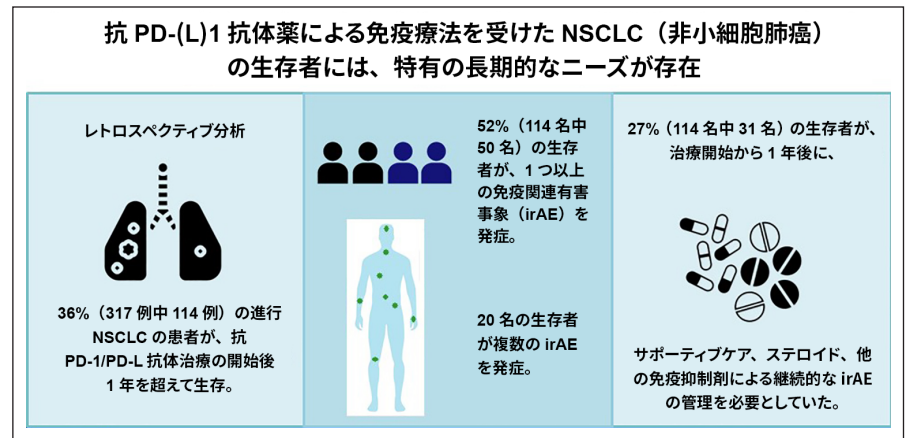
実際のコホートを対象とした小規模な研究では、Melinda Hsu 氏 (MD) らは、36% の患者が治療開始後 1 年以上生存しており、

その内 31% 近くが、12 カ月以上続く irAE を経験して継続的な治療を必要としていたことを発表しました。

「こうしたデータは、NSCLC の免疫療法を受けた生存者を対象に現在行っている聞き取り調査と合わせると、長期的な毒性管理に焦点を当てた免疫療法を受けた患者のサバイバーシッププログラムを開発するために利用できると考えています」と、Johns Hopkins Medicine の腫瘍学フェローである Hsu 博士は述べています。

## 研究結果

この研究では Johns Hopkins のデータベースから患者を選択し、2009 年 11 月～2020 年 2 月の間に免疫療法を受けた、ステージ III または IV の患者 317 名の診療録を分析しました。その結果、36% (114 名) が免疫療法を受けて 1 年以上生存していたことが判明しました。長期生存者のほとんどは男性 (54%) で、年齢中央値は 66 歳 (範囲：42～



87 歳) でした。Hsu 博士によると、合計 82% (94 名) が以前または現在喫煙している人、67% (76 名) が腺癌、34% (32 名) に KRAS 変異を有する腫瘍があり、61% (69 名) は PD-L1 の状況が未確認でした。

長期生存者 114 名のうち、52% (59 名) は臨床試験以外で標準的な免疫療法を受けており、82% (94 名) はファーストラインの治療またはセカンドラインの治療で免疫チェックポイント阻害剤を投与されていました。最も頻繁に投与されていたのはニボルマブとペムブロリズマブでした (コホートのそれぞれ 39% と 18%)。一部の患者は併用レジメンを受けており、13% が抗 PD-1/PD-L1 免疫療法と別の薬剤、11% がニボルマブとイピリムマブ、さらに 11% が化学療法に加えてチェックポイント阻害剤を併用したと、抄録に記載されています。免疫療法を受けた回数の中央値は 13 回 (範囲：1～121 回) でした。

Hsu 博士のチームは、免疫療法を開始してから何らかの原因で死亡するまでの期間として定義される全生存期間 (OS) 中央値が「前例のない」26.5 カ月 (範囲：12.2～106.9 カ月) で、無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 13 カ月 (範囲：0.7～106.9 回) であったことを明らかにしました。参加者の 85% において、最良の奏効は部分的なものか、病勢の安定したものでした。

生存者のうち 59 人 (52%) がいずれかのグレードの IrAE を発症しており、20 名は複数の IrAE を発症、3 名は最大 5 種類を発症していました。特に多かったのは肺臓炎 (18%)、皮膚炎 (11%)、炎症性関節炎 (11%) でした。irAE の大部分は CTCAE のグレード 1 または 2 (80%) であったが、グレード 3 を経験した患者は 4 分の 1 以下、グレード 4 を経験した患者は 1 名だった、と Hsu 博士は述べました。

irAE を発症した 59 名全体で、最初の発症までの平均期間は 15 週間でした。複数の irAE を発症した患者では、初回発症は 9 週目であったのに対し、単一の irAE を発症した患者では 22 週目であった (P=0.03)、と Hsu 博士は述べています。irAE を発症した患者の 51% (59 例中 30 例) はステロイドのみで治療されたが、12% (7 例)

は追加の免疫抑制が必要であった、と研究者らは述べています。有害事象により 29 例 (25%) の生存者が免疫療法を中止しました。

Hsu 博士によると、「最も重要なことは」、irAE を発症した 59 名の生存者のうち、31 名 (2%) は死亡時または最後の追跡調査時に症状が継続していたことです。14 名はその時点でステロイド治療を受けており、5 名は追加の免疫抑制剤の投与を受けていました。

irAE の発症は PFS の改善と関連していると研究結果には書かれていません。副作用を報告した患者では、中央値 21.2 カ月で病勢が悪化したのに対し、副作用のない患者では中央値 9.8 カ月でした (P=0.002)。このパターンは OS に関しても当てはまらず、irAE を発症した患者の生存期間中央値は 28.5 カ月であったのに対し、副作用がまったくなかった患者は 24.5 カ月でした (P=0.28)。

## 次のステップ

イリノイ州在住の Ivy Elkins 氏は、ステージ IV の転移性 EGFR 陽性肺癌のサバイバーで、患者支援者グループ「EGFR Resisters」の共同創立者です。Elkins 氏はこの研究について、広く理解されていない問題に対する重要な調査だとして、次のように話しています。

「これらの副作用は重大で管理が可能ですが、この問題を認識することは、医師と患者にとって期待を設定するうえで重要です」。

討論参加者であるシドニー大学の Haryana Dhillon, PhD は、この研究は「モニタリングをもっと適切に行って、免疫療法に関連した有害事象の予測因子を特定できるようにする必要があります」ことを示唆していると述べています。Dhillon 博士はこの研究が実際の患者集団を対象に行われたことを高く評価していますが、研究者は前向き介入を行うことも検討すべきだとして、次のように話しました。

「肺癌のサバイバーシップがきわめて重要であることは明らかであり、患者の状況を改善するためには、協調した国際的取り組みが必要です」。

## コメント

患者アドボケートの

## 意思決定の共有化と QOL の重要性

Ivy Elkins

今年度の世界肺癌学会では、肺癌の縮小の有効性と持続性だけでなく、患者への重篤な副作用について示した抄録が数多くありました。HER2 や TROP2 を抑える薬剤のように特に有望な抗体医薬の候補のいくつかも、このカテゴリーに該当します。治療の副作用への対処は、QOL の低下につながる事が多く、肺癌患者にとって非常に難しい場合があるため、患者が臨床試験や治療の中断を決断することもあります。有効性と持続性だけが、すべての患者にとって重要なわけではありません。

治療の決定は常に非常に慎重に行われるべきであり、患者と医療提供者との間で共有された意思決定を含めて行われるべきです。人がそれぞれ違うように、患者の目標や対応したい副作用のレベルもそれぞれ異なります。癌を小さく長く生きるために QOL を犠牲にしてもよいと考える患者もいれば、通常の生活が難しくなる可能性がある副作用の強い治療よりも、普通の日常の活動を楽しめることを希望する患者もいます。

医療従事者は時間をかけて患者について知り、患者にとって何が重要かを理解してから、臨床試験や治療について患者と一緒に決定する必要があります。

近年の治療法の爆発的な普及により、肺癌患者の生存期間は延びる傾向にあります。長期的な副作用についての既知の情報を考慮に入れることも重要です。免疫療法や放射線療法など、治療法によってはその過程で重篤な副作用が出るものがあります。こうした長期的な副作用の多くはコントロールが可能ですが、このような晩期の副作用の可能性について認識を高めることは、医師と患者両方にとって適切な期待を設定するために重要です。患者はこのような晩期の副作用がどのようなものか理解する必要があります。医師はこれらの副作用が発生した場合にはいつでも対処できるようにしておく必要があります。本カンファレンスでも取り上げられた、治療の長期的な影響に関する研究は、現在の患者の将来にとってきわめて重要です。



## WHO による肺腫瘍の新たな分類

ロントにある Princess Margaret Cancer Centre の Ming S. Tsao 氏 (MD, FRCPC) は、WCLC のオープニングとなる全体会議で発表を行い、「World Health Organization (WHO) Book on Classification of Thoracic Tumours」第5版の主な更新点について概説しました。この改訂版では多くの新しいフォーマットが導入され、新たな著者と編集者が参加しています。病理医の臨床現場で特に役立つであろう新セクションには、「診断分子病理学」と「必須で望ましい診断基準」があります。

Tsao 博士によると、2015年に発行された前版と比較して、2020年の分類には新しい腫瘍の種類がほとんど追加されておらず、これらはすべて低発生率の腫瘍です。博士はこれらの新しい腫瘍の目立った特徴を手短かに説明しました。

気管支線種（線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍）は良性の腫瘍で、通常は、気管支上皮に沿った2つの層の良性に見える細胞の増殖が見られます。興味深いことに、この腫瘍には肺癌で見られるドライバー遺伝子変異がある場合があります。「二層の上皮細胞増殖の形態に基づいて、気管支線種を置換型腺癌や腺癌、または上皮内腺癌 (adenocarcinoma in situ; AIS) と見分けることが重要です」と、博士は述べています。

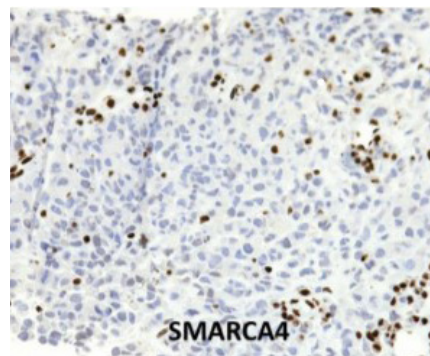
胸部の SMARCA4 欠損未分化腫瘍は非常に悪性で未分化の肺腫瘍で、肋膜胸壁浸潤を伴う場合と伴わない

場合があります。この種の肺癌は SMARCA-4 の発現欠失が特徴で、免疫組織化学 (IHC) によって検出可能です。SMARCA-4 遺伝子はクロマチンリモデリングに関与しており、発現欠失はほとんどが突然変異によるものです。

上皮内中皮腫 (Mesothelioma in Situ) は、前浸潤腫瘍性の新生中皮細胞の単層表面増殖です。この疾患単位は非溶解性胸水があり、重度のアスベスト被曝歴、放射線の既往歴、または中皮腫の家族歴を有する患者に認められます。病変は、IHC による BAP1 および/または MTAP の発現低下、および/または FISH (Fluorescence in situ hybridization) 法による CDKN2A のホモ接合性欠失を示すことによるのみ診断可能です。注意すべきは、この疾患は悪性バージョンである浸潤性上皮型中皮腫に進行する可能性が高いことです。

また、Tsao 博士は胸部癌のいくつかについての、新しい分類の重要な更新点をクローズアップしました。

優位な組織パターンに基づく亜型の浸潤性非粘膜性腺癌は、現在、肺癌の分類と診断において標準になっています。これらの亜型は、予後に関して重要性があります。置換性増殖優位型腫瘍は予後が比較的良好で、乳頭状または腺房性増殖優位型腫瘍は予後が中程度、微小乳頭腫瘍と固形腫瘍は予後が不良です。後者は補助化学療法の延命効果を予測できる場合があります。しかし、従来から



予後と関連している腫瘍の特徴としては、核と細胞診グレード、有糸分裂、壊死、そして最近では経気腔進展 (STAS: spread through air spaces) などがあります。IASLC Pathology Committee の研究では、本来のパターンの上に二次的な高グレードのパターン (微小乳頭状、固形、複合腺) が20%以上ある場合、トレーニングコホートで再発または死亡のリスクが高まることが明らかになり、2つの追加患者コホートで独立して検証されました。こうした結果から、浸潤性粘液非産生性肺腺癌の IASLC 区分評価システム (IASLC Differentiation Grading System) が提案され、最新版の WHO の分類に盛り込まれました。この評価システムは、優勢パターンに基づく予測のみの場合と比較して、早期の粘液非産生性腺癌患者の予後の層別化を改善すると考えられます。また、IASLC の評価システムはおそらく、補助化学療法の効果が望める患者 (グレード3腫瘍) の割合を増やす可能性があります。ただしこれ

には他にも裏付けデータが必要です。

2021年版の WHO 分類書の中皮腫の章には、様々な組織学的または細胞学的特徴や腫瘍の新しい評価システムを含む疾患のより詳細な説明がなされています。一部、予後についても取り上げられています。また、この章では、中皮腫の生体組織検査と切除標本の病理レポートに含めるべき内容についても提言しています。

「WHO Thoracic Classification of Thoracic Tumours」第5版は2021年春に発行予定です。第5版はオンラインサブスクリプションで購入可能で、全スライド画像にアクセスできます。

### 参考文献

1. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1599-1610.

## IASLC、肺癌予防への貢献により Pan-Chyr Yang 博士を表彰

Leah Lawrence

台湾の国立台湾大学チェアプロフェッサーであり、Academia Sinica のアカデミー

会員である Pan-Chyr Yang 氏 (MD, PhD)

は、IASLC 2020 WCLC (世界肺癌学会) において、IASLC (国際肺癌学会) より「Joseph W. Cullen Prevention/Early Detection Award」を授与されます。この賞は、胸部悪性腫瘍

の予防における生涯の功績に対して、IASLC の科学者を表彰するものです。

「この賞は台湾で肺癌に取り組んでいるチームのメンバー全員のおかげです」と Yang 博士は述べています。「非常に光栄に思いますと同時に、研究を急ぎ、肺癌予防の未解決の課題を解決しなければならないと

いう責任をいっそう感じています」。

Yang 博士は国立台湾大学の元学長であり、27年間、同大学医学部の内科教授を務めてきました。また、中華民国教育部 (台湾) の諮問室長、国立台湾大学医学部の学部長を歴任しました。

現在の研究テーマは、肺癌のゲノミクス、癌転移の分子機序、肺癌の高精度治療に関するトランスレーショナルリサーチです。Yang 博士の肺癌予防への情熱と関心は、彼のキャリアの早い段階から始まりました。

「1980年代初頭に国立台湾大学病院の内科で研修医として研修を受けたとき、内科の病棟で多くの肺癌患者を見てきましたが、そのほとんどが喫煙歴のない患者で、特に女性の方が多かったのです」と、Yang 博士は当時を振り返って語っています。「教科書や文献とは全く異なる現状が、私には非常に不思議でした」。



この観察をきっかけに Yang 博士は、非喫煙者の肺癌には潜在的な固有の病因や発症機序があるのではないかと考えるようになり、その謎の解明に取り組むことになったのです。

予防と早期発見に対する Yang 博士の取り組みは、博士が引用した、「至高の治療者は、まだ明らかになっていない病気を治す。善良な治療者は、今まさに発病しかかっている病気を治す。完全に顕在化した病気を、最も能力の低い者が治そうとする」という古代中国の格言に集約されています。彼は、「進行癌患者に焦点を当てた現在の精密医療では、患者に多大な費用と苦痛を与えているにもかかわらず、この病気を治すことはほとんどできない」と説明しました。疾患が治療できるようになる前の早期発見と予防が、

治療効果を改善し、疾患をなくすための最善の戦略なのです」。

Yang 博士は精密癌医学のトランスレーショナルリサーチをリードし、非喫煙者の肺癌検診プログラムを実施して、台湾の肺癌患者の生存率を大幅に向上させました。博士の研究グループは、プロテオゲノミクス手法を用いて、東アジアにおける環境発癌性物質や内在性遺伝子シグネチャーを同定し、非喫煙者の肺癌の病理機序を明らかにしました。

「これらの発見は、この恐ろしい病気の効果的な予防戦略を開発するのに役立つかもしれません」と Yang 博士は述べています。

### 過去に感謝し 未来に目を向ける

Yang 博士は自分の成功の一部は、2人の指導者のおかげだとしています。Kwen-Tay Luh 教授は台湾大学病院内科医学部の教授でした。



# 日本での肺癌バイオマーカー検査パターンに見られる大きなばらつき

本での調査で得られたリアルワールドデータによると、適切なバイオマーカー検査をすべて受けていない肺癌患者は相当数に上ります。また、逐次検査に比べると、同時検査は治療期間に大きく影響する可能性があります。

国立がん研究センター中央病院（東京、日本）病理診断科の Yasushi Yatabe, MD, PhD は、この結果を「MA08: Advances in Biomarkers for Immune Checkpoint Blockade and Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Carcinoma（非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬と標的療法のバイオマーカーの進歩）」で発表しました。

CAP/IASLC/AMP、ASCO、ならびに SMO のガイドラインでは、肺癌患者に対する EGFR、ALK、ROS1、BRAF、および PD-L1 バイオマーカーの検査と共に、診断検査から治療までの時間短縮のために同時検査が推奨されています。しかし、実施率やバイオマーカーのパターンも含め、日本の臨床現場でどのように検査が実施されているかについては、リアルワールドデータがほとんどありません。

Yatabe 博士らは、肺癌と診断された患者に対する単一のバイオマーカー検査とその後の治療について、日本でのリアルワールドデータのパターンを検証するためにこの調査を行いました。この調査は、次世代シーケンシングの導入前に行われました。

研究者は Japan Medical Data Vision Co, Ltd. のデータベースを利用して、1,300 万人超の患者について 2014 年 1 月から 2018 年 11 月までのデータを調査しました。このデータベースは、日本国内の大～中規模病院の 22% をカバーしています。調査では肺癌と診断された 560,451 人の患者が選定されました。そのうちの 23,747 人が検査指示、12,877 人が治療指示を受けていました。最終調査では、8,323 人の患者を対象に分子検査とパターンを分析しました。

その結果、合計 221 種類の検査パターンと、その中から 11 種類の代表的なパターンが特定されました（図）。最も多用された検査パターンは EGFR、ALK、PD-L1（17.6%）で、EGFR、ALK、ROS1、PD-L1 の 4 つのバイオマーカーすべての検査（17.2%）がこれに続きます。同時検査の比率（17%）は、大規模な専門センターで実施された BRAVE 試験の結果（32%）よりも低くなりました。Yatabe 博士によると、これは分析対象に含まれていた小規模病院における同時検査の実施数が少ないことを示唆しています。

EGFR 単独（13.1%）、PD-L1 単独（12.5%）、EGFR および PD-L1（8.9%）の検査も日常的に実施されていました。残り 6 種類の検査パターンは、これらのバイオマーカーを組み合わせて構成されていました。Yatabe 博士は、これらのグループが相互に排他的ではないと指摘しています。検査したバイオマーカーの数によっては、患者が複数のグループに属する場合があります。

「同時検査ではなく、単一のバイオマーカーによる逐次検査を使用すると、重大な制限が生じる可能性があります。入手できる組織サンプルに限りがあるため、検査するバイオマーカーの優先順位を付ける必要があるからです」（Yatabe 博士）。

年齢、性別、BMI、または喫煙状態に関する基本的な人口統計データに一定の傾向は見られませんでした。全体的に見ると、78% の患者がすべてのバイオマーカー検査を受けていませんでした。

研究者は、バイオマーカーの依頼パターンが治療に与える影響についても調査しました。治療開始までの

## 合計 221 種類の検査パターン

- ベースラインの人口統計データ（年齢中央値（範囲）、性別、BMI、喫煙状態）はほぼ均等に分布しており、一定の傾向は認められませんでした（詳細については補足資料を参照してください）。
- 各グループは相互に排他的ではなく、検査したバイオマーカーの数によっては、患者が複数のグループに属する場合があります。
- 検査グループには、各グループ所定の検査を 1 種類以上受けた患者が含まれていました。
- 組織学的サブタイプ（小細胞、非小細胞、扁平上皮など）は MDV データベースで指定されていませんでした。
- 内部検査または民間試験所の検査かどうかは、このデータベースで特定できませんでした。

## 検査パターン

ランク	パターン	n (%)	ランク	パターン	n (%)
1	EGFR ALK PD-L1	1466 (17.6)	7	EGFR ROS1 PD-L1	222 (2.7)
2	EGFR ALK ROS1 PD-L1	1427 (17.2)	8	EGFR → PD-L1	171 (2.1)
3	EGFR	1087 (13.1)	9	EGFR ALK ROS1	130 (1.6)
4	PD-L1	1037 (12.5)	10	EGFR ROS1	105 (1.3)
5	EGFR PD-L1	737 (8.9)	11	EGFR → ALK PD-L1	93 (1.1)
6	EGFR ALK	293 (3.5)			

- 78% (n=6451) がすべてのバイオマーカー検査を受けていませんでした。
- 17.2% (n=1427) は同時検査（4 件の CDx）でした。

ALK: 未分化リンパ腫キナーゼ, BMI: 体格指数, CDx: コンパニオン診断検査, EGFR: 上皮成長因子受容体, MDV: メディカル・データ・ビジョン株式会社, PD-L1: プログラム細胞死リガンド 1 タンパク質

時間 (TTT) は、最初の検査依頼から、抗癌剤が最初に処方された日までの期間と定義されました。検査数別の TTT 中央値は、処方された治療に関係なく、検査数が多いほど TTT が長くなる傾向を示していました。

全体的な TTT は 22 日でした。単一の検査を受けた患者の TTT は 21 日でした（範囲：2～509 日）。TTT は、2 種類の逐次検査を受けた患者では 28 日（範囲：3～525 日）、3 種類の場合は 30 日（範囲：9～502 日）に増加しました。

研究者は、バイオマーカー検査には処方薬とは関係のない、週ごとの特徴的なパターンがあることを発見しました。これらのデータから、医師は 1 週間単位の作業方式に従っており、病院の規模や場所との関連性はないと考えられます。

「肺癌におけるバイオマーカーの同時検査と、可能な限り早期の検査によって、適切かつ遅滞ない治療を選択でき、最終的には患者のアウトカムも向上する可能性があります」と Yatabe 博士は述べています。

Yatabe 博士は、組織学的サブタイプや、内部の民間試験所の検査が使用されたかどうかをデータベースで特定できないという点で、この調査には限界があったと指摘しています。

## 経時変化

登壇者であるバーゼル大学病院（ス

イス）の Lukas Bubendorf, MD は、日本での患者調査で確認されたさまざまなパターンのバイオマーカー検査は、逐次検査に対する同時検査の優位性を示していると述べました。

Bubendorf 博士は次のように述べています。「複数のバイオマーカー検査を同時に受けた場合、検査を 2、3 回行う逐次検査よりも治療開始までの時間が短縮されました。標的療法や化学療法を使用したかどうかは関係ありませんでした」。

ただし、調査で確認されたばらつきの原因は不明なままであると、博士は語っています。同様に、検査方法の重要性もわかっていません。プレゼンテーションでは、免疫組織化学法、マルチプレックスポリマーゼ連鎖反応 (PCR)、または次世代シーケンシングの使用の有無については情報が示されませんでした。

「日本の変異検査では、今でもマルチプレックス PCR が主流でしょう」と Bubendorf 博士は述べています。

さらに博士は、Yatabe 博士らによるこの調査の結果には、何らかの好機も示されていると指摘しました。

「次世代シーケンシングへの移行後、いずれはどこかの時点で現れるであろうパターンの変化に注目しています」「IHC 検査の役割を明確にすることも重要です」と博士は語っていました。

この調査は Pfizer の協賛により実施されました。

## Pan-Chyr Yang 博士

40 ページから

「彼は私のメンターで、呼吸器医学だけでなく、良い医者としてどう振る舞うべきかを教わりました」と Yang 博士は話しています。

Academia Sinica, Institute of Biomedical Science の元所長であり、National Health Research Institute の元理事長の Cheng-Wen Wu 教授は、

遺伝子転写の 4 段階のメカニズムに関する先駆的な取り組みで知られ、Yang 博士の博士論文の指導者でした。

Wu 教授の指導のもとで私は開眼し、基本の癌治療と癌のトランスレーショナル医療に研究がどう役立つかに夢中になりました。

Yang 博士は、この分野の将来を見据えて、近い将来、遺伝的要因や環境的要因を含むリスクスコアの予測因子を用いてスクリーニングプ

ログラムを確立し、非喫煙者の肺癌の低線量 CT スクリーニングのメリットが得られるハイリスク患者を特定できるようになることを期待していると述べました。

「最終的には、真の病因を特定し、この病気の発生を防ぐための効果的な戦略を開発できるでしょう」と博士は述べています。

肺癌研究を始めたばかりの若手研究者に向けては、「視野を広く持つ

ことです。自分を信じてベストをつくし、やり遂げてください！」と、エールを送りました。

Yang 博士はまた、台湾の全国的な肺癌検診プログラムを説明した TALENT 研究の結果を発表した（1 ページ参照）。

## 非喫煙世代の将来像

Lauren Evoy Davis

マルボロ・マンやジョー・キャメルなど、100万ドルをかけた広告キャンペーンのキャラクターは、雑誌広告やテレビコマーシャルを通して多くの人が喫煙を始めるきっかけとなりました。ライターやTシャツといった景品と郵送で交換できる「キャメルキャッシュ」などの広告戦略によって、喫煙者は歩く広告塔となり、タバコはカッコいいという風潮が定着していきました。やがて広告基準が変化し、過度に子供を喜ばせたり若者を誘惑したりすることは禁止されるようになりました。

タバコ製品を宣伝する広告はここ20～30年の間に縮小されたとはいえ、世界保健機関（WHO）によると、喫煙を原因とする癌によって、今でも毎年800万人が死亡しています。<sup>1</sup> 受動喫煙の危険性もよく知られており、世界中で120万人の死因の一つになっています。

現在の課題は、将来世代が喫煙者になるのを何としても防ぐことです。

プレゼンターの Heng Nung Koong, MD は、Tobacco Free Generation International の創設者および責任者であり、教育セッション「The 'How To' of Modern Tobacco Control (現代のタバコ規制はどうあるべきか)」(ES21) でこの問題を取り上げました。Koong 博士は2010年、論文「Phasing-Out Tobacco for Those Born from 2000」を喫煙経験のない新しい世代と、彼らが喫煙者になるのを阻止する最良の方法について考える手段として、執筆しました。<sup>2</sup> タバコの供給量と小売事業を制限し、タバコの入手および公共の場での使用について新しいポリシーを策定することで、タバコ製品に対する初めての欲求や需要を廃除することも一つの方法です。

表

WHO によるタバコ防止教育の分類	教科書に記載されている割合
喫煙の影響	73%
社会規範からの逸脱	46%
喫煙しない理由	10%
社会的影響	10%
抵抗力と生活技能	1.2%

「タバコとの終盤戦」  
タバコ規制の研究者であり政策アナリストでもある Ruth Malone RN, PhD, FAAN は、禁煙の優先性を世界中に広めるため、2011年に「たばこの終盤戦 (tobacco

endgame)」という言葉を発表しました。

たばこの終盤戦というこのコンセプトは、「世界的に認められている(タバコを購入できる)最低年齢を塗り替えるものです」(Koong 博士)。子供たちが受け取るメッセージは複雑です。彼らは喫煙の危険性について聞かされると同時に、喫煙している大人も目にします。子供は喫煙がカッコいい、あるいはおしゃれといった考え方を助長する広告に惑わされます。10代の若者の多くは大人っぽく見せたい欲求が強く、知っている大人や仲間の真似をして危険な行動に関わることもあります。タバコ業界は10代の反抗心につけ込みます。そのために、成人の喫煙者のみを対象にしていると言い続け、業界とその主張の正当性を広く認めさせています。

## リスクの軽減とタバコ規制

さらに、多くの若者は差し迫った健康問題を抱えていません。喫煙の危険性は徐々に増していくため、多くの場合、最初の喫煙(紙巻き、加熱式、噛みタバコ)から数十年後でなければ健康への影響は現れません。

### 教育の向上

Saito 氏ら<sup>3</sup>は2013年に「*British Medical Journal*」の中で、喫煙の危険性を扱った40種類の教科書を分析し、タバコの魅力に抵抗する方法を提示している教科書がほとんどないことを明らかにしました(表)。

禁煙運動は、「『喫煙は害悪であり、さまざまな病気の原因になる』と指摘するだけでは不十分です。そうではなく、クラスメートがグループの先頭に立って、数千人の子供たちに呼びかけなければなりません」と Koong 博士は語り、さらに

「それは学校での全体教育に恒久的に内在化するエコシステムでなければなりません」と付け加えました。

博士は、仲間からの建設的なプレッシャーによってこれを成し遂げる方法を提唱しています。理想的には、学校が教育システムの中で青少年向

(43ページの「非喫煙世代」に続く)

## コメント

### 女性の肺癌スクリーニング：リスクとベネフィットを理解する

Dusty Donaldson

低線量 CT による肺癌スクリーニングは、男女共に有意な効果があることは科学的に証明されていますが、NELSON study によって、その効果は男性よりも女性の方がかなり大きいことが判明しました。<sup>1</sup> ただし、肺癌スクリーニングは誰にでも推奨できるわけではなく、その理由の一つは、低線量 CT による被曝で生じる患者への弊害です。CT スキャンでは肺癌を早期に発見できる可能性があります。低線量であっても被曝を繰り返すことが肺癌の原因になる場合もあります。

「Effect of lowering the starting age for lung cancer screening by low-dose computed tomography among women: a harm-benefit analysis」と題した抄録では、女性のスクリーニング年齢を55歳から45歳に引き下げるリスクとベネフィットを分析していました。

この利害分析では、肺癌スクリーニングの有益性が証明されていますが、毎年のスクリーニングを若年齢で開始した女性のリスクが高まる可能性も指摘されています。著者らは、リスクの増大を相殺するために、CTの線量をさらに下げることを提案しています。

この調査は放射線誘発肺癌のリスクを軽減する試みとして評価できますが、私は肺癌スクリーニングについてより大きな懸念を持っています。残念ながら、スクリーニングの対象である高リスク集団には、スクリーニングの有益性を知らされていない人や、スクリーニングを受けられない人が多数含まれています。肺癌のリスクが高く、スクリーニングの受診資格を満たす患者(特に女性)が、自分にスクリーニングという選択肢があることを知らないまま死亡しています。

患者支援を長く続けている者として、私は National Lung Screening Trial の結果を心待ちにしていました。<sup>2</sup> 米国予防医学専門委員会が、高リスク患者向けのスクリーニングガイドラインを提言するまでの時間は、まるで永遠のように感じられました。より多くの人々がスクリーニングを受診できるように、ガイドラインの改訂が提案されたと知ったときは、たいへんうれしく思いました。

皮肉なことに、前回の利害分析で、肺癌スクリーニングによって数千人の命が救われると予測されていたにもかかわらず、我々は社会として、スク

リーニングの恩恵を受けられる人たちを守ることができませんでした。

患者への悪影響があってはならないことは理解しています。しかし、科学的な理論と、肺癌によって乳癌、大腸癌、前立腺癌を合わせた数よりも多くの命が失われているという現実との間には大きな乖離があります。多数の高リスク患者をスクリーニングすることで弊害が生じるような情勢になるのは、まだまだ先のことです。

スクリーニングを通じた救命という、いまだ手つかずの可能性を切り開くことができれば、体制を整えて、救われる命を最大化する取り組みを推進できます。

私の周辺には、スクリーニングに関する知識不足やスクリーニングが受けられないことが原因で亡くなってしまっている人がいます。高リスクではないものの進行性肺癌を患い、なぜ自分たちに適したスクリーニングプロトコルがないのか疑問に思っている人も大勢います。

多くの支援者と同様、私は肺癌により適したスクリーニング方法、おそらくは血液または唾液検査などを用いる方法を科学者が発見してくれることを期待し、待ち望んでいます。しかしそれまでは、現在の肺癌スクリーニングで効果が得られる多くの人を、今すぐに行える方法で支援したいと思えます。それをしないことによる弊害はより大きくなります。

著者紹介：Dusty Donaldson, 501(c)(3) 非営利団体である Dusty Joy Foundation (LiveLung) の創設者。初めて肺癌と診断された患者にギフトバッグを贈り、患者と介護者向けに学習支援グループのネットワークを毎月主催しています。Donaldson 氏は Lung Cancer Action Network (LungCAN) の共同代表も務めています。これは、肺癌に重点を置く米国の非営利組織が参加する団体です。共著に「*The ABCs of Lung Cancer for Patients and Advocates*」があります。

#### 参考文献

- de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*.2020; 382:503-513
- National Cancer Institute website. National Lung Cancer Screening Trial. <https://www.cancer.gov/types/lung/research/nlst>. Accessed January 18, 2021.



## 非喫煙世代

42 ページから

けのリーダーシッププログラムを作成し、なかでも傷つきやすく、仲間との調和を切望する 10 代を中心に据えます。

## 禁煙法

フィリピンでは、2015 年時点で国民全体の 23.8% (成人 1,660 万人、男性の 41.9%、女性の 5.8%) が現行の喫煙者でした。<sup>4</sup>

Koong 博士は、フィリピンの立法関係者の支援の下、2016 年に世界初の禁煙法を策定しました。パターン州バラナガ市では、市長が「フィリピンにおけるタバコの乱用および悪影響に対する画期的な予防策である」として、この法令を承認しました。この法令は、2000 年 1 月 1 日以降に生まれたすべての市民に対するタバコの販売を規制することを目的としています。パターン州の他の自治体もこの法令について検討中です。

近年では 2020 年 11 月、マサチューセッツ州ブルックラインのタウンミーティングにおいて、Tobacco-Free Generation (非喫煙世代) イニシアチブが賛成 139、反対 73 で可決されました。これは米国で初めて可決されたイニシアチブです。この議案は 2000 年 1 月 1 日以後に生まれたすべての人へのタバコの販売を禁止するもので、マサチューセッツ州の Maura Healey 司法長官の承認を待っています。

これらの法令は、決して現行の喫煙者を侮辱または非難するものではありません。その意図は、次世代の

**複雑なメッセージ、対立、業界による正当性の主張はிரない**

**喫煙者の意見：「廃除されないことに感謝している。TFG を応援する」「自分の子供を助けたい」**

**すべて**

**新しい世代へ：あなたたち全員が特別な世代です。喫煙者へ「一緒に参加してください」「あなたの気持ちは理解しています」**

[www.tobaccofreegen.com](http://www.tobaccofreegen.com)

**TFGi**

**世界中で言葉の使い方を改善**

若者がそもそも喫煙を始めないようにすることにあります。

「これは将来世代に新しい喫煙者を生まないための、段階的で非敵対的な社会運動です」(Koong 博士)。

この強力なイニシアチブが他の州ならびに世界中で受け入れられることが望まれます。現在、世界に 13 億人いる喫煙者のうち 80% は、低～中所得国の国民です。<sup>1</sup> 国としての持続可能性を確保するために、Tobacco Free Generation のメリットを地元自治体や市長に説明してください。市長らに Tobacco Free Generation チームとの連携を促し、皆さんの教育システムの中でこの優れたニコチン防

止エコシステムを始動させてください。研修ワークショップは 3～4 日で終了できます。

## 詳細情報：

関連資料「Achieving the Tobacco Free Generation Endgame: #1 Reimagining the Implementation of Better Mass Tobacco Prevention Education」は Lynn Ong 氏によって紹介されました。

## 参考文献

1. Tobacco. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. Published May 27, 2020. Accessed January 16, 2021.

2. Khoo D, Chiam Y, Ng P, Berrick AJ, Koong HN. Phasing-out tobacco: proposal to deny access to tobacco for those born from 2000. *Tob Control*. 2010;19(5):355-360.
3. Saito J, Nonaka D, Mizoue T, et al. Limited potential of school textbooks to prevent tobacco use among students grade 1–9 across multiple developing countries: a content analysis study. *BMJ Open*. 2013;3: e002340.
4. Global Adult Tobacco Survey 2015. <https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/fact-sheet-2015.pdf>. Published February 14, 2017. Accessed January 16, 2021.

## コメント

専門家の

## Matthew Smeltzer 博士：キットによって生じる違い

Matthew Smeltzer, PhD は、University of Memphis School of Public Health の Division of Epidemiology, Biostatistics, and Environmental Health で 准教授を務めています。Smeltzer 博士は IASLC Communications Committee のメンバーです。博士は WCLC News との会合で、自身のプレゼンテーション「MA09.8: Improving Overall Survival in Non-Small Cell Lung Cancer by Reducing R-Uncertain Resections With a Lymph Node Specimen Collection Kit (リンパ節検体採取キットを用いた R 不明切除の削減による非小細胞肺癌の全生存期間の改善)」について語りました。

この調査では、IASLC の新しい R 因子の定義を使用して、残存病変 (R 因子) の完全切除術で使用されたリンパ節検体採取キットの影響を観察しました。我々は以前、リンパ節採取キットによってコホートの生存率が上昇することを示す調査結果を発表しました。このコホートは、テネシー州メンフィスおよびその周辺で切除手術を受けた約 3,600 人の患者から成る地域コホートです。この調査には、11 年間にこの地域で行われた肺癌外科切除の 95% が含まれていました。

我々はこのコホートに含まれる R 不明の症例も 2,100 件調べました。キットを使用した切除の結果が R 不明だった場合でも、キットを使用しなかった手術と比べると、役に立つ重要なリンパ節のメトリクスをいくつかサンプリングできました。これにはすべてのリンパ節のサンプリング、縦隔リンパ節、7 番のリンパ節、または 10 番のリンパ節のサンプリングが含まれます。

さらに、キットを使用した症例では全生存期間が長く、R0 の割合が高くなりました。R 不明の症例でも、キットは生存期間の長さに関係していました (ハザード比 0.79)。R0 の症例では、キットの使用によって生存率に大きな違いは見られませんでした。また、主として R 不明の集団で、キットの使用によって全体生存期間が延びました (R 不明の症例にキットを使用した場合のハザード比 0.79)。R0 の症例では、キットの使用によって生存率に違いはありませんでした。

全体的に見ると、生存率改善のためにリンパ節採取キットで使用されている主要なメカニズムは、新しい IASLC 基準に基づく完全切除を実現することで機能すると考えられます。また、切除にキットを使用することで、リンパ節をほとんどサンプリングできないといった極端な R 不明の症例は減少します。キットを使用することで、リンパ節の適切なサンプリングが促進されると考えられます。なぜなら、キットに付属する検体容器や IASLC リンパ節マップによって、執刀医はサンプリングすべきリンパ節を視覚的に把握できるからです。さらに、過去の症例では、手術で採取したすべてのリンパ節が病理学的に検査されていなかったことも判明しています。おそらくは、リンパ節と共にキットが手術から病理検査へと移動するため、病理医は特別な方法で検体分析を準備して完了することになります。地域の大規模な癌センターや、必ずしも肺切除術が専門とは限らない外科医の場合、こうした傾向が強く現れる可能性があります。

## ステージング



# SCLCにおけるルルビネクテジンとイリノテカンの併用の有効性

Kara Nyberg, PhD

ルビネクテジンとイリノテカンの併用治療は、「OA11: A Symphony of Progress (進歩の交響曲)」で紹介された第Ib/II相試験の結果によると、再発小細胞肺癌(SCLC: small cell lung cancer)患者で非常に大きな効果が見られました。最大2ラインの前治療を受けた21人の患者の全奏効率(ORR)は全体の62%に達し、無増悪生存期間(PFS)の中央値は6.2か月でした。

「1次治療で成果が得られず、その後ルビネクテジンとイリノテカンを併用した結果、SCLCへの効果が確認できました。この効果はプラチナ製剤感受性および不応性の患者のほか、3次治療および転移性脳腫瘍の患者でも確認されました」。12 de Octubre University Hospital (マドリッド)のLung Cancer Unit of the Medical Oncology Service 部長で、調査結果を発表したSantiago Ponce-Aix MDはこのよう語りました。

Ponce-Aix博士が解説したように、SCLCは転移しやすい腫瘍です。ルビネクテジンはSCLCの治療に高い効果を発揮します。ルビネクテジンはDNAと結合し、転移因子などのタンパク質と結びついているDNAの活動を抑えることで、腫瘍の転移を選択的に遮断するからです。これにより、腫瘍微小環境内で複数の分子(IL-6、IL-8、CCL2、VEGFなど)の活性が抑制され、その結果、腫瘍細胞の増殖や免疫チェックポイントの活動が抑えられ、血管形成が阻害されます。

2020年6月、米国食品医薬品局は単群第II相バスケット試験の結果に基づき、プラチナ製剤による化学療法を実施中か実施後に病勢が進行した、転移性SCLCの成人患者の治療薬として、ルビネクテジンに迅速承認を与えました。この試験では、

	全患者 (n=21)	CTFI		設定	
		90日以上 (n=13)	90日未満 (n=8)	2次治療 (N=13)	3次治療 (N=8)
サイクル数の中央値 (範囲)	8+ (1-20)	10+ (6-20)	6+ (1-8)	8+ (3-21)	8+ (1-18)
奏効率 (PR)	62%	69%	50%	77%	38%
臨床的有用率 (PR+SD>4m)	81%	92.3%	62.5%	92.3%	62.5%
病勢コントロール率 (PR+SD)	90%	100%	75%	100%	75%
DOR中央値 (m) (95% CI)	6.7+ (3.0-N.R.)	7.5+ (3.0-N.R.)	3.7+ (2.8-3.7)	6.7+ (3.0-N.R.)	3.0+ (3.0-N.R.)
PFS中央値 (m) (95% CI)	6.2+ (4.3-8.5)	8.1+ (4.3-N.R.)	4.8+ (0.7-5.0)	8.5+ (4.8-N.R.)	4.2+ (0.7-7.2)
N.R.:未達					

ルビネクテジンの単剤投与によるORRは35%に達しました。<sup>1</sup>

現在のIb/II相試験(NCT02611024)は、ルビネクテジンにイリノテカンを追加すると相乗的抗腫瘍活性が得られることを示唆する臨床前研究と並行して、ルビネクテジンによる単剤治療の安全性と有効性を確認するために計画されました。この目的のために、所定の進行性固形腫瘍患者を1~3コホートに登録し、異なる分量とスケジュールでルビネクテジンとイリノテカンを投与して調査を行いました。

現在の分析は、進行性SCLC患者のうち化学療法を2次治療までしか受けていない人、および推奨された投与量(1日目にルビネクテジン2 mg/m<sup>2</sup>、3週間単位で1日目と8日目にイリノテカン75 mg/m<sup>2</sup>を追加投与)で併用治療を受けた人を対象としました。予防薬としてG-CSFも投与されました。

分析した21人の患者のうち、3人を除く全員(86%)に、ルビネクテジンとイリノテカンの併用による一定の腫瘍縮小が認められました。ベースライン時に81%の患者に進展型、48%に肝転移、29%に巨大病変、24%に脳転移があったことを考慮すると、この結果には期待が持てます。

ORRとPFS中央値も有望な数値を示し、患者がプラチナ製剤感受性

(69%、8.1か月)かプラチナ製剤抵抗性(50%、4.8か月)か、あるいはルビネクテジンとイリノテカンが2次治療(77%、8.5か月)または3次治療(38%、4.2か月)のいずれかで併用投与されたかは関係ありませんでした。

Ponce-Aix博士は、ルビネクテジンとイリノテカンの併用による毒性を「一時的かつ管理可能である」と説明しました。グレード3または4の有害事象で最も多かったのは好中球減少で、患者の61.9%で発現しました。その次に多かったグレード3または4の有害事象は下痢(28.6%)と倦怠感(23.8%)で、これらの重大度はいずれもグレード3でした。

患者の76.2%でグレード3以上の有害事象が発生し、28.5%に重篤な有害事象が発生したにもかかわらず、Ponce-Aix博士は「有害事象による中断も、中毒死もなかった」と語りました。ただし、患者の52.4%は投与量の減量、28.6%は投与の延期、33.3%は赤血球輸血が必要でした。

こうした良好な結果を受けてPonce-Aix博士は、最大2ラインの前治療を受けた患者コホートを拡大して47人を追加し、SCLCにおけるルビネクテジン-イリノテカン併用の効果を調査すると述べました。

## 患者集団の重要性

ジョージタウン大学Lombardi Comprehensive Cancer CenterのThoracic OncologyおよびDevelopmental Therapeutics部長で、登壇者のStephen V. Liu, MDは、再発SCLC患者においてルビネクテジンとイリノテカンの目覚ましい効果が認められたと述べました。ただし、「高い奏効率は以前にもSCLCで確認されています」と注意を促しました。博士は単剤アムルピシンを使用した経験を語り、奏効率は第II相試験で67%だったものの、大規模な第III相試験では31%に低下したと報告しました。<sup>2,3</sup>

「これは、ルビネクテジンがアムルピシンと同様の働きをするということではありません」とLiu博士は明言しました。「重要な点は、SCLCの場合、第I相または第II相試験には厳選された患者集団が登録されるということですこれらの患者はさまざまな原因によって、主因は生存者バイアスですが、大規模でおそらくは対象患者をより広げた第III相の集団よりも、はるかに良好なアウトカムを示します。試験の規模が大きくなると、それらの数値は低下します」。

ルビネクテジンとイリノテカンの併用による高い有効性が安定的に保たれ、毒性を相殺するかどうかを解明するために、Liu博士はSCLCでの両剤の併用をより大規模な試験で確認し、「採用する価値があるかどうかをみきわめたい」と考えています。2剤併用によって患者の生存率が改善されるかどうか判断することも重要です。「奏効率がよいとはいえ、私たちの目標は長期生存であり、それはまだ達成できていません」(Liu博士)。

(45ページの「SCLCにおけるルビネクテジン投与」に続く)

## コメント

患者アドボケートの

### SCLC患者にとって有望な薬剤併用

Montessa Lee

プレゼンテーション OA11.04、「Lurbinectedin With Irinotecan in Relapsed Small Cell Lung Cancer. Results From the Expansion Stage of a Phase I-II Trial(再生小細胞肺癌におけるルビネクテジンとイリノテカンの併用: 第I-II相試験の拡大ステージの結果)」では、再発SCLCと診断された患者にとって期待の持てる内容が示されています。多くの場合、SCLCは再発率が高く、生存率を改善するにはより適切な治療の選択肢が求められます。2020年にSCLCへのルビネクテジンの使用が承認されたことで、患者にとっては限られていた治療の選択肢が広がりました。ルビネクテジンは、他剤(ドキシソルピシンなど)との併用についても試験が進められています。ルビネクテジンとドキシソルピシンの試験から全生存期間のデータは入手できていませんが、初期のデータに基づくと、ルビネクテジンとの併用は有効であると考えられます。

初期のデータは、ルビネクテジンとイリノテカンの併用治療を受けた患者にとって有望な結果を示しています(特に3次治療オプション、および

90日未満の化学療法完全休薬期間での効果)。イリノテカンは、SCLCの治療ですでに使用されている医薬品です。報告された副作用は管理可能であり、他の治療法と比べても多く確認されているものです。この試験が延長され、その結果が再発SCLC患者の全生存期間の改善につながることが期待されます。

著者紹介: 2006年にSCLCと診断された後、Lee氏は他の誰かの治療の参考になればと、自身の経験を記録していました。その過程で、自叙伝「He Whispered Life」が完成しました。Lee氏は肺癌を患った経験を通して、癌による主な死因が肺癌であることを考えると、肺癌研究への財政的支援が不十分であることに気付きました。癌の診断を受けて以来、Lee氏はさまざまな支援団体を通じて、肺癌に関する意識向上と研究を中心とした活動を続けてきました。現在は「Lung Cancer Foundation of America」と協力関係にあります。



# これまでの認識を超えて SCLC の発生に作用する遺伝的素因は個別化治療の情報源となり得る

## SCLC

Kara Nyberg, PhD

**全** エクソームシーケンシングを実施すると、SCLC 患者のほぼ半数で有害な生殖細胞変異が検出されます。この変異は SCLC の発生に関与している可能性があります。さらに、約 10% の患者に対し、いまだ解明されていない SCLC の治療法として、これらの変異を利用した標的療法とスクリーニングを実施できました。

「これらの発見は、SCLC が遺伝的素因を有していることを示唆しており、SCLC 患者とその家族に対する標的療法や特定癌検診に多大な影響を与える可能性があります」。こう述べるのは、アメリカ国立がん研究所 (NCI) がん研究センター (CCR) (メリーランド州ベセスダ) の Nobuyuki Takahashi, MD で、こうした結論の裏付けとなる研究を「OA11: A Symphony of Progress (進歩の交響曲)」で発表しました。この調査は、Developmental Therapeutics Branch の Anish Thomas, MBBS, MD の指揮の下、Camille Tlemsani 氏、Lorinc Pongor 氏らの研究者によって実施されました。

スクリーニング、治療、および予後における進歩という点で、SCLC は非小細胞肺癌 (NSCLC: non-small cell lung cancer) よりも常に遅れていました。タバコ暴露と SCLC の発生との密接な関係を考えれば、SCLC に対する遺伝的易罹患性は癌の重要な発生要因として長らく見過ごされてきました。さらに、研究者たちは治療を個別化するための、SCLC の分子サブタイプを同定することができませんでした。Takahashi 博士によると、「複数の臨床試験において、標的療法による有意な効果は確認されておらず」、すべての SCLC 患者に対する現時点での標準治療として残っているのはプラチナダブルット療法です。

Takahashi 博士らは、疾患の遺伝性を詳しく調べることで、こうした欠点のいくつかを解決しようとして

た。博士らは、遺伝的な影響を受けやすい、SCLC における遺伝子変異を明らかにすることによって、個別化された標的療法の効果が見込まれる患者の部分集団を同定できるという仮説を立てました。

この目的のため、研究者らは 77 人の SCLC 患者と 10 人の肺外原発小細胞癌患者から採取した末梢血単核細胞に含まれる、生殖細胞系 DNA の全エクソームシーケンシングを行いました。この探索コホートは、NCI が主催する臨床試験に米国全土から応募した個人で構成され、全員がプラチナ製剤による化学療法を以前に受けていました。

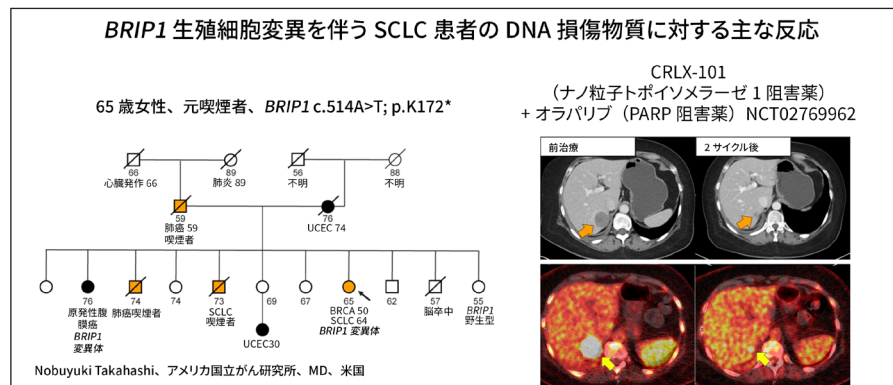
発癌に関与している 607 個の遺伝子を詳細に調査した結果、NCI コホートの患者の 43.7% が、35 個の遺伝子に病原性または病原性の可能性がある変異を有していることが確認されました。9 人の患者 (コホート全体の 10.3%) で確認された遺伝子バリエーションはアクションナブル (治療効果が期待できる薬剤が存在する標的遺伝子) であると考えられ、患者とその家族に対する遺伝子カウンセリングおよびスクリーニングの有効性を示唆していました。



注目すべきは、同定された生殖細胞変異が DNA 損傷修復経路に関与する遺伝子で発生している点です。体細胞変異を同定するための腫瘍組織の全エクソームシーケンシングでは、*MLH1*、*BRCA2*、*SMARCA4* のヘテロ接合性の消失が確認されました。これは、これらの遺伝子が腫瘍の形成において、また、治療標的として重要であることを示しています。

Takahashi 博士のグループは、79 人の SCLC 患者で構成される独立したコホートに対し、同じ生殖細胞系列の全エクソームシーケンシングプロセスを適用し、最初の結果を検証したところ、同程度の割合 (40.2%) の患者が有害な生殖細胞変異を有していることがわかりました。さらには変異のタイプも似ており、DNA 損傷修復に関与する遺伝子が多数を占めていました。

別の検証手順では、NCI コホートのシーケンシング結果と、Exome



Aggregation Consortium (ExAC) から入手した 53,000 人以上の非癌患者コホートのシーケンシング結果を比較しました。非癌患者の ExAC コホートと比較すると、SCLC に罹患している NCI コホートでは、*MUTYH*、*CHEK1*、*RAD51D*、*BRCA2* の生殖細胞変異がおおよそ 6 ~ 4,000 倍の確率で検出されました。

病原性変異が臨床的特徴に関与するかどうかを検証したところ、生殖細胞系列遺伝子型と、癌の罹患歴がある (オッズ比 (OR) 1.82)、または肺癌に罹患している (OR 2.60) 一等親血縁者を持つ確率の高さに相関関係が見られました。

病原性生殖細胞変異は、プラチナ製剤による化学療法後の無再発生存期間の長さとも独立して相関していました。性別、診断時の年齢、病期 (ステージ) など既知の予後因子に合わせて調整を行った後でも、生殖細胞系列遺伝子型を持つ人は、このような変異体を持たない人に比べて再発リスクが 56% 低下しました (HR: 0.44, 95% CI: 0.25 ~ 0.76)。ただし、これらの結果が全体的な延命効果 (HR: 0.92, 95% CI: 0.55 ~ 1.54) に結び付いたわけではありません。

「治療学におけるこれらの観察結果の関連性については、BRIP1 生殖細胞変異を持つ 1 人の SCLC 患者で試験を行いました。BRIP1 は BRCA1 複合体に作用し、その単一アレルの病原性生殖細胞変異は卵巣癌のリスクの高さに関連しています」(Takahashi 博士)。実は Takahashi 博士が紹介したこの患者は、複数の家族が子宮内膜癌または肺癌に罹患し、姉妹は原発性腹膜癌で、同じ BRIP1 バリエーションを有していました (図)。

Takahashi 博士によると、臨床試験 (NCT02769962) におけるトポイソメラーゼ 1 阻害薬と PARP 阻害薬

の併用治療の結果、この患者の肝臓変が 64% 縮小し、癌の痛みが解消されました。

Takahashi 博士の研究を取り上げたジョージタウン大学の Stephen V. Liu, MD は、これらの調査結果の重要性を強く訴えました。「SCLC の分野では、進歩に関する議論が長い間進んでいませんでした。何十年もの間、30 年を優に超える期間ずっと、プラチナ製剤とエトポシドは標準治療であり続け、ごく最近まで進展が見られなかったと、Liu 博士は述べています。

Takahashi 博士の研究はさらに検証の余地があるものの、「将来を見据えた場合、これはリスク評価の結果を左右し、個別化されたスクリーニングに道を開く可能性があります」(Liu 博士)。BRIP1 の生殖細胞変異を持つ患者のアウトカムが示すように、「治療に影響を与えることは間違いないでしょう」。

Liu 博士は、臨床医が SCLC の病因に対して先入観を持たないようにすることも提唱しました。「私たちは常に SCLC と喫煙を結び付けてきました。肺癌の家系は多くの場合、家族の喫煙歴が原因とされます。これは行動的屬性であって、必ずしも遺伝的リスクであるとは限りません。我々はこの点について考え直す必要があります」。Liu 博士はこのように語りました。

**患者支援者の議論を視聴する ...**

Dr. Upal Basu Roy on germline mutations and whole-exome sequencing in SCLC (SCLC における生殖細胞変異と全エクソームシーケンシング - Dr. Upal Basu Roy)

## SCLC におけるルルビネクテジン投与

44 ページから

このセッションでは、リアルタイムの Q&A が行われ、参加者はセッション参加者に質問することができました。この Q&A はバーチャルプラットフォームから視聴できるオン

デマンド録画に収録されます。登録は今後 60 日間、wclc2020.iaslc.org で受け付けています。

### 参考文献

- Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol.*2020;21(5):645-654.
- Inoue A, Sugawara S, Maemondo M, et al.

Randomized phase II trial comparing amrubicin with re-challenge of platinum doublet in patients with sensitive-relapsed small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group trial 0702. *Lung Cancer.* 2015;89(1):61-65.

3. von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.*2014;32(35):4012-4019.

# 患者の区分で効果が期待される新しいリンパ節の分類

ステージング

曜日のミニオーラルセッション  
「MA09: Prognosis and Staging (予後と病期診断)」で紹介された調査結果によると、国際肺癌学会 (IASLC) が推奨する新しい N 分類によって、肺癌患者のステージをより適切に区分できると考えられます。

National Research Institute of Chest Diseases (ワルシャワ、ポーランド) の Dariusz Dziedzic 氏が行ったプレゼンテーションによると、N 分類はリンパ節の部位とスキップ転移を基準とするよう IASLC が提案しました。この新しい分類は、サブグループの N0、N1a (1 箇所以上の N1 部位)、N1b (2 箇所以上の N1 部位)、N2a1 (1 箇所の N2、スキップ転移あり)、N2a2 (1 カ所の N2、スキップ転移なし)、N2b (2 箇所以上の N2 部位) に分かれています。



Dziedzic 博士らは後ろ向き試験を行い、新たに提案された分類方法に基づいて、切除されたリンパ節の数による影響を評価しました。

Dziedzic 博士は次のように述べています。「手術で切除すべきリンパ節の数に関する共通認識は確立されていません。10～16 個のリンパ節の切除を推奨する声もあります。この調査では 6 個という数を選択しました。私たちの見解では、これが最適な数でした」。

Dziedzic 博士らの後ろ向き試験には、Polish Lung Cancer Study Group の NSCLC 患者 8,016 人が参加しました。試験に参加するにあたり、患者は NSCLC、R0、リンパ節切除、またはリンパ節サンプリングを確認し、

新しい分類	5 年生存率		p 値	比較	>6LN		>6LN	
	<6LN	<6LN			ハザード比	p 値	ハザード比	p 値
N0	55.1%	62.3%	<0.001	N1a 対 N0	1.5292131	<0.001	1.3419443	0.00436
N1a	35.9%	44.5%	0.056	N1b 対 N0	2.1213865	<0.001	3.1818903	<0.001
N1b	31.7%	34.1%	0.163	N2a1 対 N0	1.8677925	<0.001	1.8258059	<0.001
N2a1	26.3%	37.3%	0.022	N2a2 対 N0	2.1192461	<0.001	1.5875627	0.07097
N2a2	26.7%	32.4%	0.811	N2b1 対 N0	2.307473	<0.001	1.6874882	0.03522
N2b1	29.2%	29.4%	0.895	N2b2 対 N0	2.8772477	<0.001	2.0115541	0.07035
N2b2	22.0%	23.0%	0.89	N1b 対 N1a	1.3872405	<0.001	2.3711046	0.00209
				N2a1 対 N1a	1.2214076	0.01832	1.3605676	0.04194
				N2a2 対 N1a	1.3858409	<0.001	1.1830317	0.53451
				N2b1 対 N1a	1.5089283	0.00181	1.257495	0.38381
				N2b2 対 N1a	1.8815217	<0.001	1.4989847	0.30272
				N2a1 対 N1b	0.8804584	0.23204	0.5738117	0.05416
				N2a2 対 N1b	0.9989911	0.99165	0.498937	0.05672
				N2b1 対 N1b	1.0877193	0.5665	0.5303414	0.07871
				N2b2 対 N1b	1.3563053	0.00656	0.6321884	0.32615
				N2a2 対 N2a1	1.1346261	0.01812	0.8695134	0.61641
				N2b1 対 N2a1	1.2354011	0.14566	0.9242429	0.77262
				N2b2 対 N2a1	1.5404536	<0.001	1.1017349	0.80988
				N2b1 対 N2a2	1.0888178	0.53821	1.0629427	0.86291
				N2b2 対 N2a2	1.3576751	0.00238	1.2670706	0.60786
				N2b2 対 N2b1	1.2469258	0.13994	1.1920403	0.69858

必要な臨床データを提出しました。試験では、切除されたリンパ節が 6 個以下のグループ (1,909 人) と 7 個以上のグループ (6,107 人) の 2 群に患者を分類しました。

最終結果は、現在の分類では 2 つのグループの間で生存曲線の違いを視認できないか、違いが非常に小さいことを示していました。しかし、提案された新しい分類では、各サブステージで統計的に有意な差異を確認できます。

例えば、新分類による N0 の 5 年生存率は、切除リンパ節が 6 個以下の場合には 55.1%、7 個以上の場合には 62.3% でした ( $p < 0.001$ )。N2a1 でも有意な差異 (26.3% 対 37.3%,  $p = 0.022$ ) が見られました。N1 分類では、ほぼ有意な差異 (33.9% 対 41.7%,  $p = 0.058$ ) が認められました。

提案された N0、N1a、N1b、N2a1、N2a2、N2b1、N2b2 の分類を切除リンパ節が 6 個以下の患者に使用したところ、生存率はそれぞれ 55.1%、35.9%、31.7%、26.3%、26.7%、

29.2%、22.0% で、切除リンパ節が 7 個以上のグループでは 62.3%、44.5%、34.1%、37.3%、32.4%、29.4%、23.0% でした。

Dziedzic 博士は、この新分類によって患者をより適切なステージに区分できる可能性はあるが、分類の正確度は切除されたリンパ節の数に左右されると結論付けました。したがって、外科的処置が施された肺癌のステージ分類には、リンパ節切除の範囲が大きく影響します。

登壇者である順天堂大学 (日本) の Kenji Suzuki, MD は「肺癌で最も重要な予後因子の一つは、リンパ節のステージングです」と述べています。「リンパ節が関係している肺癌は、胸部外科医によって完全に切除されなければなりません」。

Suzuki 博士はその一方で、リンパ節の関与は、リンパ節の切除やサンプリングによって明らかにすることはできない、とも言っています。博士が提示した North American National Cancer Database の調査データは、ス

テージ IIIa の NSCLC であっても、患者の 56% しかリンパ節の検査を受けていないことを示していました。

「この現状を胸部専門医の間で改善していかなければなりません」(Suzuki 博士)。

Dziedzic 博士の調査から、肺癌の場合、切除するリンパ節は 6 個以下よりも 7 個以上の方がよいことが判明したと、Suzuki 博士は述べています。この調査では、提案された分類が現行のステージングよりも優れていることも確認されました。

「近い将来、正しく計画された前向き試験を実施し、関係しているリンパ節の数と部位を比較する必要があります」と Suzuki 博士は語りました。

## コメント

専門家の

### Matthew Smeltzer 博士：肺癌のステージング (WCLC ポスター)

Matthew Smeltzer, PhD は、University of Memphis School of Public Health の Division of Epidemiology, Biostatistics, and Environmental Health で准教授を務めています。Smeltzer 博士は IASLC Communications Committee のメンバーです。

Saltiel 氏らのポスター (P52.03) では、ステージ 3 の疾患を持つ患者の縦隔病期診断において、PET スキャンと超音波気管支鏡ガイド下針生検 (EBUS-TBNA) の一致点が検証されていました。この調査で、PET スキャンと EBUS-TBNA の間で、リンパ節の転移の範囲に不一致が認められました。これは、定期的な EBUS-TBNA を実施し、すべての病変部を取り込み、正常なリンパ節を除外することで、放射線治療計画が改善される可能性を示唆しています。これは興味深い調査ですので、会議に出席されなかった方はこのポスターを確認してみることをお勧めします。

これと同じ視点から、Tsukazan 氏らのポスター (P52.02) は「すべての疑わしいリンパ節は病理診断によるものか？」と問いかけています。研究者たちはブラジルから入手した大量のデータを調査し、臨床ステージから病理ステージに移行するリンパ節のアップステージとダウンステージを検証しました。その結果、このコホートでリンパ節のアップステージが 12% 確認されました。興味深いことに、臨床ステージで N2 の患者が、病理ステージング

後に 80% ダウンステージされました。これは、その土地に固有の肉芽腫がある地域では、侵襲的ステージングが非常に重要であることを示唆しています。

最後に、Wang 氏らのポスター (P52.09) は、Cheng 博士ら (済南、中国) による、次回の TNM 第 9 版ステージングシステムにおける N 分類の改訂案を検証していました。Wang 氏は、SEER のデータと Shandong Cancer Center から入手した地域のデータセットを結合し、リンパ節ステージングシステムに転移性リンパ節の数を取り込んで検証を行いました。その結果、病理学的リンパ節ステージングにリンパ節の数も取り込むことで、予後能力が高まることが判明しました。

このコンセプトは 2015 年から、Asamura 博士の JTO 論文の中で、IASLC staging committee による 2 次分析で検討されました (『J Thorac Oncol』2015;10:1675-1684)。2015; 10:1675-1684 更新された IASLC ステージングデータセットの分析によって、これが病理学的リンパ節ステージングシステムにとって有益な改訂かどうか、さらなる知見を得られることが期待されます。

全体的に見ると、これら 3 つの要約は、侵襲的なリンパ節ステージングの重要性と、すべての陽性リンパ節を同定する必要性に注目しています。



# EGFR エクソン 20 挿入変異を伴う NSCLC の有効かつ安全な治療薬として期待されるモボセルチニブ

標的療法

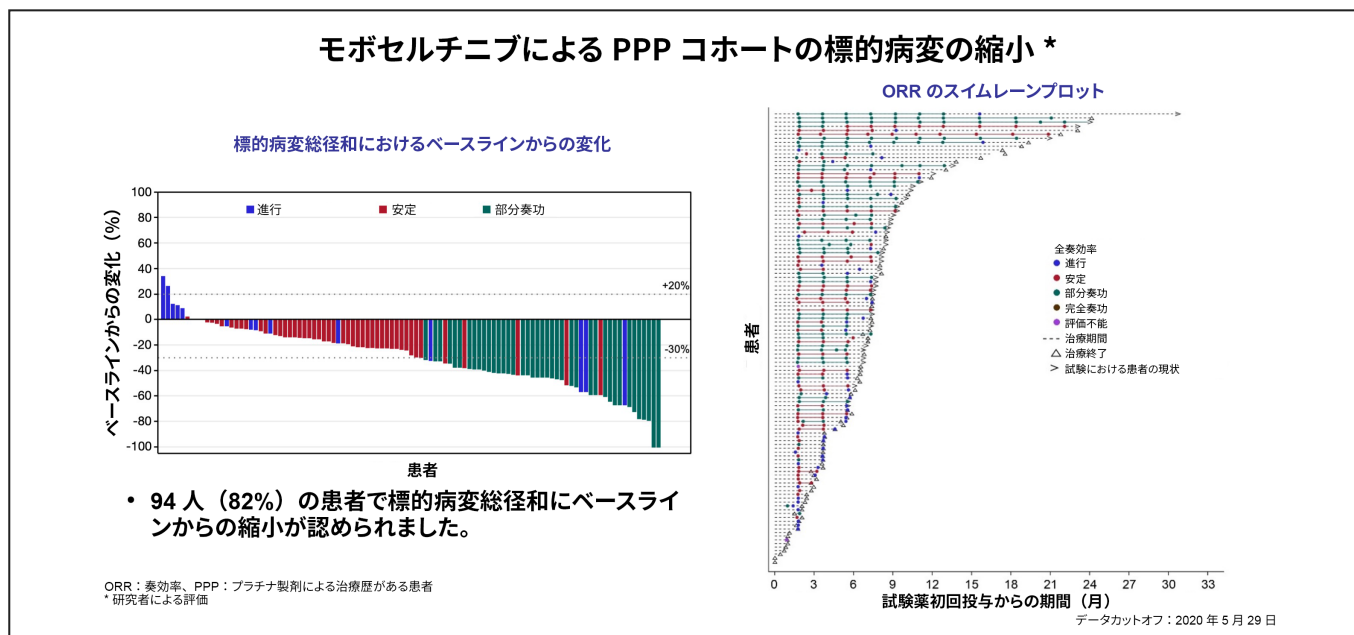
Beth Fand Incollingo

EGFR エクソン 20 挿入変異を伴う進行性 NSCLC には承認された治療法がないため、治療は主として化学療法に限定されています。なぜならこの癌は、従来のチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) に反応しないからです。

しかし、「OA04: New Data from Rare EGFR Alterations (希少 EGFR 変異に関する新データ)」で紹介された第 I/II 相試験では、治療歴があり、この珍しいサブタイプを有する患者にモボセルチニブが奏功し、管理可能な安全性プロファイルが確認されました。

IASLC Lung Cancer News の編集者であり IASLC 理事会の現メンバーでもある、Shanghai Pulmonary Hospital の Caicun Zhou, MD, PhD によると、進行性疾患を持つこの患者集団に対する化学療法後の治療薬として、このファーストインクラス (画期的新薬) の経口 TKI の試験が進められています。モボセルチニブはアミバンタマブおよびポジオチニブと並んで、この集団の治療薬として開発の最終段階にある 3 つの医薬品の一つです。<sup>1</sup>

非盲検多施設共同試験では、エクソン 20 挿入変異、局所進行性、または転移性 NSCLC を有し、用量漸増コホート (n=6)、7 つの拡大コホート (中枢神経系の関与、治療歴、変異部位によって層別化、n=22)、および EXCLAIM として知られる延長コホー



ト (n=96) に属する患者でモボセルチニブの試験を行いました。

すべてのコホートは、0~1 の ECOG パフォーマンスステータスを示し、プラチナ製剤による化学療法を含む、最低 1 ラインの治療を受けていました (ただし 10 人の EXCLAIM 患者を除く)。

参加者には 160mg のモボセルチニブが 1 日 1 回投与されました。

主要評価項目は、独立判定委員会 (IRC) の評価に基づく確定奏効率 (ORR) でした。副次評価項目には安全性、忍容性、有効性が含まれました。

## 試験結果

96 人の EXCLAIM 患者は、年齢中央値が 59 歳 (範囲: 27~80 歳)、65% が女性、69% がアジア系、49% に 2 ライン以上 (範囲: 1~4) の前治療歴がありました。治療期間の中央値は 6.5 か月間 (範囲: 0~14) でした。

Zhou 博士によると、IRC が確定した ORR (すべて部分奏功) は 23% (22 人、95% CI: 15%~33%)、研究者が評価した ORR は 32% (31 人、95% CI: 23%~43%) でした。IRC の評価によるこのグループの病勢コントロール率 (DCR) は 76% (73 人、95% CI: 66%~84%) でした。判定結果は 53% (51 人) が安定、13% (12 人) が進行、12% (11 人) が評価不能でした。

IRC が確定した EXCLAIM 患者の無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 7.3 か月 (95% CI: 5.5%~10.2%)、奏功に至るまでの期間の中央値は 1.9 か月 (95% CI: 1.8%~1.9%) で、奏功期間 (DOR) 中央値は未確定です (Zhou 博士)。

用量拡大コホート、用量漸増コホート、および EXCLAIM コホート (n=114) に属し、プラチナ製剤の治療歴がある患者 (PPP) からよく似たアウトカムが得られました。これらの患者の年齢中央値は 60 歳 (範囲: 27~84)、66% が女性、60% がアジア系でした。59% に 2 ライン以上 (範囲: 1~7) の全身性抗癌治療歴がありました。治療期間の中央値は 7 か月 (範囲: 0~31) で、2020 年 5 月 29 日時点で、38 人 (33%) が薬剤の投与を続けています。

Zhou 博士によると、このグループの確定 ORR は 26% (30 人、95% CI: 19%~35%)、研究者の評価では 35% (40 人、26%~45%) でした。IRC の評価による DCR は 78% (89 人、95% CI: 69%~85%) でした。判定結果は、114 人のうち 26% (30 人) が部分奏功、52% (59 人) が安定、11% (12 人) が進行、11% (13 人) が評価不能でした。

このグループの確定 PFS 中央値は 7.3 か月 (95% CI: 5.5%~10.2%)、12 か月時点の PFS 率は 33% (95% CI: 21%~47%) でした。IRC の評価では、奏功に至るまでの期間の中央値は 1.9 か月 (95% CI: 1.8%~1.9%)、DOR は 17.5 か月 (8.3~未評価) でした。

PPP 患者の 82% (図)、EXCLAIM 患者の 80%、および、試験で事前指定されたすべてのサブグループで腫瘍の縮小が確認されました (Zhou 博士)。

Zhou 博士は、PPP コホートと EXCLAIM コホートではそれぞれ 78% と 84% の患者が 6 か月超の確定 DOR を示し、データカットオフ時点で 50% 超の奏功率が両コホートで続いていたと述べています。

博士はさらに、2020 年 11 月 1 日のデータカットオフ後の追加フォローアップで、両コホートの ORR、DOR、PFS が安定していたことが確認されたと付け加えました。

## 有害事象

ほぼすべての患者に治療関連有害事象 (TRAE) が発現し、主な有害事象は下痢 (90%)、皮疹 (45%)、爪囲炎 (34%)、悪心 (32%)、食欲低下 (32%) でした。患者の 40% 以上にグレード 3 以上の TRAE が発現しましたが、影響が 5% 以上に及んだものは下痢だけでした (Zhou 博士)。119 人 (17%) の PPP 患者と 10 人 (10%) の EXCLAIM 患者が、有害事象のためにモボセルチニブの投与を中止しました。EXCLAIM コホートに属するプラチナ製剤の治療歴がある患者で 1 件の治療関連死が発生しました。

アンケートから、モボセルチニブによって EXCLAIM 患者の呼吸困難、咳、胸痛が緩和されたことが判明したと、Zhou 博士は述べています。

登壇者である National Cancer Centre (シンガポール) の Gillianne

## エクソン 20 が関与する肺癌の治療薬モボセルチニブが患者にもたらす大きな利益

私の兄弟である Kevin は、ICAN で私と共に Exon 20 Group を設立し、2017 年晩春にモボセルチニブ (TAK-788) の使用を開始しました。Kevin 氏にとってこれが初めての臨床試験で、彼は試験主任者であるダナ・ファーバー癌研究所の Pasi A. Jänne 博士の治療に非常に満足していました。

2 年後に Kevin は亡くなりましたが、TAK-788 に関する Jänne 博士のさまざまなプレゼンテーションを見て、EXCLAIM 試験および EXCLAIM の延長コホート (NCT02716116) に参加したプラチナ製剤治療後の患者にとって非常に有望で安定的な結果を知り、大変喜んでいました。

Exon 20 Group の患者は、初めて参加するプラチナ製剤治療後の臨床試験で、または初期治療試験という意味合いで、あるいは多数の前治療歴



Robert T. Hanlon 博士

を有する状況でモボセルチニブを知りました。モボセルチニブ試験は、Takeda Oncology の癌専門医が承認を得た、同部門の拡大アクセスプログラムで推奨されていました。ペメトレキセド、カルボプラチン、モボセルチニブに対応した新しいコホートの設定

(NCT02716116) は、私たちの患者と介護者に大きな利益をもたらします。なぜなら、二重特異性抗体のアミバンタマブ、または 3 種類の TKI (モボセルチニブ、ポジオチニブ、CLN-081) のいずれかを、標準的な化学療法ダブレットに追加すると患者のアウトカムが向上するというのが、マルチステークホルダーである Exon 20 Group の総意だからです。

Robert T. Hanlon, PhD  
Co-Founder, Chairman,  
Exon 20 Group

# 肺癌における KRAS の標的化：過去、現在、未来

## 標的療法

Kara Nyberg, PhD

RAS 変異は腺癌患者に多く見られる遺伝子変異ですが、RAS 癌タンパク質を標的とした治療は、NSCLC だけでなくすべての癌で有効性が証明されていません。そればかりか、研究者たちは有効な RAS 阻害薬を 30 年以上探し求めた結果、その多くが RAS を「創薬困難 (undruggable)」と考えるに至っています。

「RAS 遺伝子は肺癌の発生要因として古くから知られていますが、RAS 標的療法には課題が山積していました」と IASLC 理事長の Tetsuya Mitsudomi, MD (近畿大学医学部、日本) も認めています。

「KRAS の標的化」を取り上げた教育セッション (ES28) で解説されたように、現在は RAS 疾患の生態学への理解が進み、画期的な技術が登場したおかげで、この分野でもようやく進歩が見られるようになりました。このセッションの冒頭で、Mitsudomi 博士は KRAS の生態学と、変異した KRAS の発癌活性を阻害するためのさまざまな方法を解説しました。

## RAS 活性化の基礎

RAS 遺伝子は、グアノシン二リン酸 (GDP) と結合する非活性コンフォメーションと、グアノシン三リン酸 (GTP) と結合する活性コンフォメーションの間を循環するタンパク質をコードします。活性化した RAS は、少なくとも 20 種類のエフェクタータンパク質と相互作用し、下流への信号伝達カスケードを促進します。<sup>1</sup> 下流のエフェクターには RAF、RalGDS、PI3K などが含まれ、RAF は MAPK/ERK 経路を活性化することで細胞増殖を引き起こします。RalGDS は、細

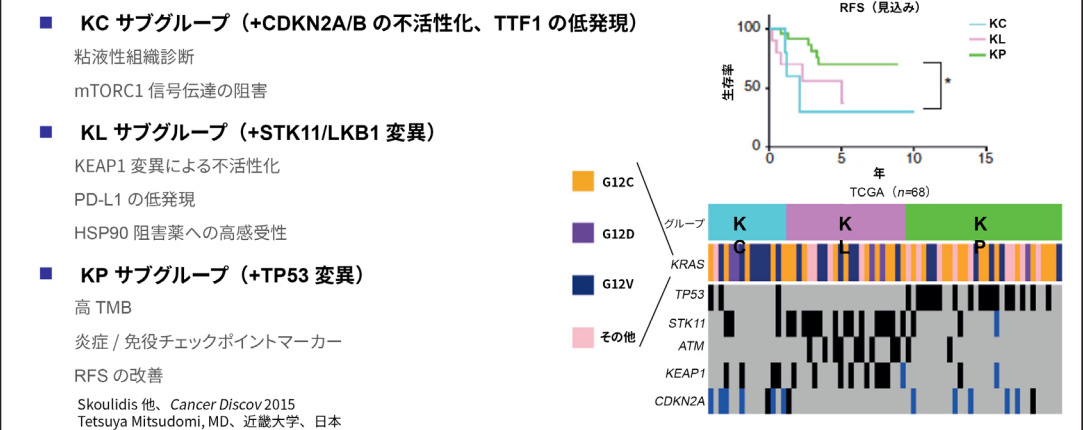
胞形質転換や細胞骨格の再構成を仲介する GTP アーゼを活性化します。PI3K は細胞の生存、成長、遊走を促進する Akt 経路を活性化します。

RAS 遺伝子ファミリーは 3 つのバリエーション、すなわち HRAS、KRAS、NRAS で構成されます。これらの遺伝子における活性型点変異はコドン 12、13、または 61 で発生します。ただし、活性型変異は KRAS と NRAS のコドン 59、117、146 でも発生することがあります。<sup>2</sup> 多くの場合、これらすべての変異は RAS GTP 加水分解を妨害し、最終的に RAS は常時活性化した状態になります (Mitsudomi 博士)。

癌の種類によって、さまざまな RAS 遺伝子のバリエーションが出現します。<sup>3</sup> KRAS は肺腺癌、結腸直腸腺癌、膵管腺癌で変異した主要バリエーションで、それぞれ 32%、41%、86% の症例で検出されています。一方、NRAS はメラノーマ (29% の症例で検出)、HRAS は頭頸部扁平上皮癌 (同 5%) および尿路上皮癌 (同 4%) で多く見られます。

アミノ酸置換も腫瘍の種類によって異なります。<sup>3</sup> 肺癌における KRAS 変異の多くはコドン 12 で発生し、通常はグリシンがシステインに置換されます (G12C)。この置換は、タバコの煙に含まれる芳香族炭化水素によって G から T への塩基転換が誘発されることで発生します。これとは対照的に、G から A への転換によって生じる KRAS G12D 置換は、結腸直腸癌と膵管腺癌に多く見られます。

図 1  
変異の同時発生に基づく 3 つの主要な KRAS 変異型 NSCLC サブグループ



インビトロ試験では、G12C 変異によって、GAP が仲介する GTP の加水分解が機能なくなりました。ただし、他の RAS 変異とは異なり、RAS 自体が持つ GTP アーゼの活性はほとんど損なわれません。<sup>4</sup>

臨床的には、KRAS 変異の種類によって、予後に大きな違いは認められません。<sup>5</sup> ただし、他の遺伝子で別の変異が同時に発生すると、臨床像が変わる可能性もあります。実際に、変異の同時発生に基づいて、KRAS 変異型 NSCLC のサブグループが提案されています。<sup>6</sup> Mitsudomi 博士は「これらのサブタイプが異なる生態学を反映し、それによって別の治療脆弱性がわかる可能性があります」と述べています。

KC サブグループは、KRAS 変異、CDKN2A/B の不活性化、TTF1 の低発現という特徴を有し、浸潤性粘液性組織診断、mTORC1 信号伝達の阻害、高い再発率によって識別されます。<sup>6</sup> KL サブグループには KRAS 変異および STK11/LKB1 変異が見られ、KEAP1 変異による不活性化、PD-L1 の低発現、HSP90 阻害薬に対する高

感受性、中程度の再発リスクによって識別されます。KP サブグループは KRAS 変異のほかに TP53 変異を有し、遺伝子変異量の多さ、高レベルな炎症または免疫チェックポイントマーカー、低い再発率によって識別されます (図 1)。

## RAS 標的薬の開発

「KRAS の標的化を困難にしている原因の一つは、すべての KRAS 変異型腫瘍が変異体 RAS の表現型に依存して生存しているわけではないという点にあります」と Mitsudomi 博士は述べています。

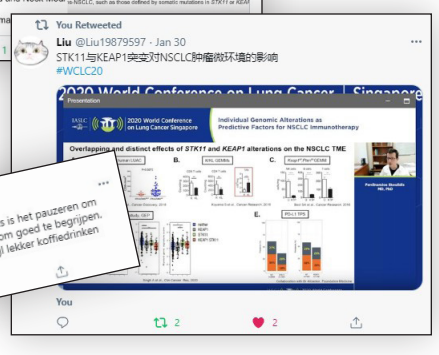
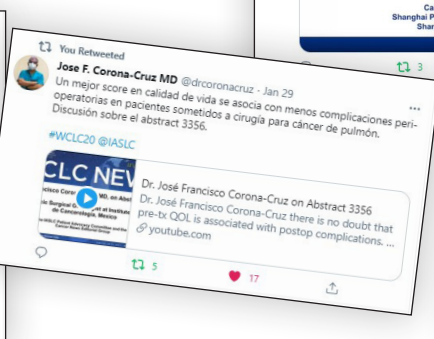
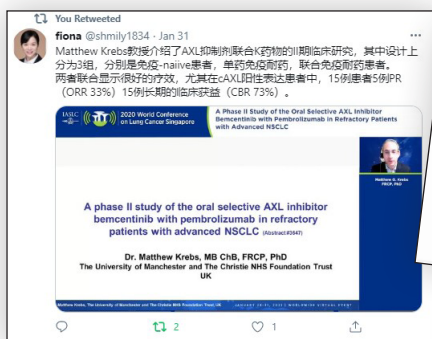
変異型 KRAS と無関係に増殖する腫瘍細胞は、間葉系表現型を特徴とします。<sup>7</sup> 「つまり、有効性の高い KRAS 阻害剤を使ったとしても、間葉系表現型を有する癌を治療することはできません」 (Mitsudomi 博士)。

KRAS と細胞膜とのつながりを遮断する、下流のエフェクターを阻害する、特定のタンパク質を阻害して合成致死を誘導する、直接 KRAS を阻害するなど、KRAS 変異型肺癌を抑制

(49 ページの「KRAS の標的化」に続く)

## 多言語への対応

ASLC は国際的な組織として、地域や言葉の壁を越え、すべてのメンバーが重要な教育的コンテンツにアクセスできるよう努めています。今年の WCLC ソーシャルメディアチャンネルには、多数のポストがさまざまな言語で掲載されました。これらはそのほんの一部です。





## KRAS の標的化

48 ページから

する複数の戦略が考えられてきました。<sup>3</sup> 残念ながら、そのほとんどが成果をあげられませんでした。

例えば初期の研究では、下流の信号伝達の活性化に不可欠な内部原形質膜と RAS の結合を阻害することに重点を置きました。さまざまな化合物（ロナファルニブ、ティピファルニブ、サリラシブなど）を使用して、細胞膜の局在化に必要なプレニル化プロセスをいずれかの時点で中断させる方法を試しましたが、どれも有効性が証明されませんでした。<sup>8</sup>

RAF や MEK など下流の RAS エフェクターをソラフェニブ、セルメチニブ、トラメチニブなどの薬剤で阻害する方法も、大部分は失敗しました。主な原因は、この経路を調整する多数のフィードバック機構にありました。<sup>9</sup> Mitsudomi 博士は「分子のいずれか一つが阻害されると、ERK、RAF、または RAS そのものへの負の

フィードバックも阻害されるため、経路が再活性化される」と説明しています。

欠損すると KRAS 変異体を合成致死へと誘導するいくつかの遺伝子が shRNA スクリーニングによって同定されており、その代表格が CDK4 です（図 2）。最近の第 III 相 JUNIPER 試験では、検出可能な KRAS 変異を有し、プラチナ製剤治療の効果がなかった患者を対象として、CDK4/6 阻害薬のアベマシクリブと、エルロチニブとの比較が行われました。<sup>10</sup> アベマシクリブは、エルロチニブに比べて無増悪生存期間の中央値を大幅に向上させました（3.62 対 19.1 か月、HR: 0.583、95% CI: [0.470, 0.723]、 $P < 0.0001$ ）が、CDK4 阻害薬の使用によって、主要評価項目である全生存期間の中央値には改善が見られませんでした（7.43 対 7.82 か月、HR: 0.968、95% CI: [0.768, 1.219]、 $P = 0.7714$ ）。

別の研究でも、「受容体型チロシンキナーゼ阻害薬のように、GTP を直

接阻害するのは容易ではありません。RAS と GTP の親和性が非常に高いからです」（Mitsudomi 博士）。

こうした多くの課題を克服するため、他にも新しい方法が検討されています。例えば SOS1 と RAS の相互作用の遮断、SHP2 の阻害、RAS を変化させて MARK 経路を活性化させる酵素、上流の RAS 信号伝達を仲介するグアニンヌクレオチド交換因子（GEF）の遮断、変異 KRAS タンパク質を標的にした免疫療法などです。しかし、研究されている中で最も有望な新戦略の一つは、KRAS G12C の阻害です。KRAS G12C 阻害剤は、タンパク質中の変異システイン残基と不可逆的に結合し、GDP と結合した KRAS のスイッチ II 領域に近いポケットを専有し、変異タンパク質を不活性化状態で事実上固定します。

教育セッション「KRAS の標的化」では、続いて KRAS G12C 阻害剤の開発と、その他の画期的な治療法について話し合われました。この内容は、仮想プラットフォームから入手できる On-Demand レコーディングでご覧いただけます。登録は本日から 60 日間、[wcl2020.iaslc.org](http://wcl2020.iaslc.org) で受け付けています。

## 参考文献

1. Erijman A, Shifman JM. RAS/effector interactions from structural and biophysical perspective. *Mini Rev Med Chem*2016;16(5):370-375.
2. Smith G, Bounds R, Wolf H, Steele RJ, Carey FA, Wolf CR. Activating K-Ras mutations outwith 'hotspot' codons in sporadic colorectal tumours -

implications for personalised cancer medicine. *Br J Cancer*2010;102(4):693-703.

3. Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, Malek S. RAS-targeted therapies: is the undruggable druggable? *Nat Rev Drug Discov*2020;19(8):533-552.
4. Hunter JC, Manandhar A, Carrasco MA, Gurbani D, Gondi S, Westover KD. Biochemical and structural analysis of common cancer-associated KRAS mutations. *Mol Cancer Res*2015;13(9):1325-1335.
5. Mascaux C, Iannino N, Martin B, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*2005;92(1):131-139.
6. Skoulidis F, Byers LA, Diao L, et al. Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS-mutant lung adenocarcinoma with distinct biology, immune profiles, and therapeutic vulnerabilities. *Cancer Discov*2015;5(8):860-877.
7. Singh A, Greninger P, Rhodes D, et al. A gene expression signature associated with "K-Ras addiction" reveals regulators of EMT and tumor cell survival. *Cancer Cell*2009;15(6):489-500.
8. Vasani N, Boyer JL, Herbst RS. A RAS renaissance: emerging targeted therapies for KRAS-mutated non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*2014;20(15):3921-3930.
9. Kitai H, Ebi H. Key roles of EMT for adaptive resistance to MEK inhibitor in KRAS mutant lung cancer. *Small GTPases*2017;8(3):172-176.
10. Goldman JW, Mazieres J, Barlesi F, et al. A randomized phase III study of abemaciclib versus erlotinib in patients with stage IV non-small cell lung cancer with a detectable KRAS mutation who failed prior platinum-based therapy: JUNIPER. *Front Oncol*2020;10:578756.

図 2

## shRNA スクリーニングに基づく RAS 合成致死遺伝子の例

KRAS			RAS 選択的薬剤標的				
遺伝子 A	遺伝子 B	生存性	著者、年	月	同定タンパク質	生理的影響	
wt	wt	生存	Luo 他 Cell	2009	shRNA スクリーニング	PLK1	有糸分裂
変異体	wt	生存	Barbie 他 Nature	2009	shRNA スクリーニング	TBK1	NFkB 信号伝達
wt	null	生存	Scholl 他 Cell	2009	shRNA スクリーニング	STK33	BAX 阻害
変異体	null	死亡	Sarthy ほか、MCT	2007	shRNA スクリーニング	サバイビン	生存
			Vicent 他 JCI	2010	shRNA スクリーニング	WT1	転移
			Puyol 他 Cancer Cell	2010	候補遺伝子試験	Cdk4	細胞サイクル
			Kumar ほか、	2012	shRNA スクリーニング	GATA	転移

Tetsuya Mitsudomi, MD、近畿大学、日本

Modified from Ebi and Mitsudomi, Lung Cancer Therapy Annual 7, 2012

## コメント

## エクソン 20 が関与する NSCLC の治療薬、アミバンタマブ：患者コミュニティの歓喜

Marcia K. Horn, JD, Executive Director  
Exon 20 Group (ICAN)

「OA04: new Data from Rare EGFR Alterations (希少 EGFR 変異に関する新データ)」での Joshua Sabari 博士のプレゼンテーションを拝見し、新しい EGFR-MET 二重特異性抗体のアミバンタマブ (JNJ-61186372) に関する CHRYSALIS 試験で、無増悪生存期間の中央値が 8.3 か月、全生存期間の中央値が 22.8 か月という喜ばしい結果が出たことをうれしく思いました。EGFR エクソン 20 挿入変異を持つ患者の中には、プラチナ療法後のアミバンタマブコホートにおいて、生活の質を良好に維持しながら目覚ましい延命効果が得られた人もいました。<sup>1</sup> Exon 20 Group はこれらのデータと共に、Sabari 博士を始めとするアミバンタマブ研究チームの活動、そして、該当患者が第 III 相 PAPILLON 試験 (NCT04538664) のスクリーニングを受ける機会を非常に喜んでいました。この試験では、アミバンタマブとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用療法と、カルボプラチンおよびペメトレキセドダブルットが比較されます。

Exon 20 Group の Angel Buddy Program および当グループの非公開ソーシャルメディアサイト (アミバンタ

マブの投与を受ける患者とその介護者のみを承認) では、患者がアミバンタマブによる治療を開始する前に、その患者が輸液関連反応やその他の副作用に対処する方法を事前に把握できるよう準備を進めています。ポジオチニブ、モボセルチニブ、または CLN-081 で治療中の疾患が進行している患者を担当する胸部腫瘍専門医に是非知っていただきたいのは、EGFR 変異を有し標的治療歴のある患者用に、Janssen Oncology の拡大アクセスプログラムを通してアミバンタマブを要請できるということです。

## 参考文献

1. ClinicalTrials.gov Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMET Antibody, in Participants with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CHRYSALIS). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02609776?term=amivantamab&cond=NSCLC&draw=2&rank=2> Accessed January 25, 2021.
2. ClinicalTrials.gov Pre-Approval Access with Amivantamab (JNJ-61186372) in Participants with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04599712?term=amivantamab&cond=NSCLC&draw=2&rank=1> Accessed January 25, 2021.



## NSCLC におけるモボセルチニブ投与

47 ページから

GY Lai, MBBS は、対処が遅れている希少 EGFR 変異を持つ患者の要望が、新薬によってかなうかもしれないと語っています。Zhou 博士らがモボセルチニブの安全性プロフィールは管理可能であると評価する一方、Lai 博士は、グレード 3 の下痢などの有害事象によってこの薬剤の効用は限定されると述べました。

Lai 博士は、現在進行中の第 III 相 EXCLAIM 試験において、エクソン 20 変異を有する未治療の NSCLC 患者でモボセルチニブとプラチナ製剤による化学療法を比較しており、これによってこの薬剤の有効性が解明される可能性があると言っています。

## 参考文献

1. Hansen, T. Non-small cell lung cancer disease forecast and market analysis to 2035. *Informa Pharma Intelligence* Published November 24, 2020. Accessed January 8, 2020. Non-small cell lung cancer (NSCLC) disease forecast and market analysis to 2035 | Report Store | Pharma intelligence (informa.com)

# トラスツズマブデルクステカンの可能性 HER2+ NSCLC の新しい治療法

標的療法

ニオーラルセッション「MA11: Expanding Targetable Genetic Alterations in NSCLC (NSCLCにおける標的化可能な遺伝子変異の拡大)」で紹介された DESTINY-Lung01 試験の中間結果によると、画期的な抗体薬物複合体であるトラスツズマブデルクステカン (T-DXd) は、HER2 変異型 NSCLC 患者で臨床的に有意かつ有望な効果を示しました。

この結果を発表したオランダ癌研究所 (アムステルダム) の Egbert F. Smit, MD, PhD は次のように述べています。「これらのデータによって、HER2 変異型 NSCLC 患者、すなわち多くの課題が解決されていない患者集団の新しい治療法としての T-DXd の可能性が示されました」。

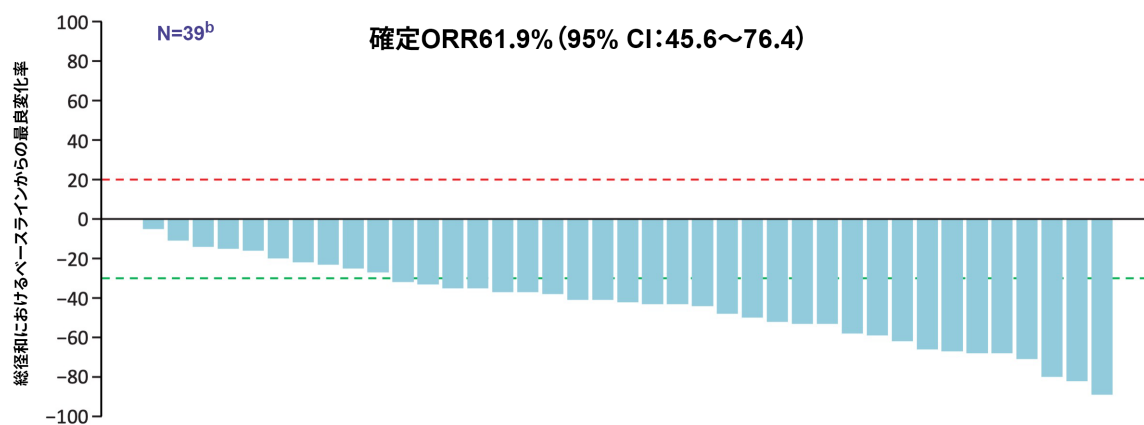
T-DXd は、抗 HER2 抗体、切断可能なテトラペプチドベースのリンカー、トポイソメラーゼ I 阻害薬ペイロードで構成されます。HER2 変異型 NSCLC 患者を対象とした T-DXd の第 I 相試験は、奏効率 72.7% を示しました。



現在進行中の第 II 相 DESTINY-Lung01 試験には、標準治療後に再発した、または標準治療で効果のなかった、非扁平上皮 HER2 過剰発現、または HER2 変異を認める転移性 NSCLC の患者が登録されました。コホート 1 は HER2 過剰発現患者で、3

## DESTINY-Lung01 HER2変異型NSCLC

### T-DXdによる腫瘍サイズの最良変化率<sup>a</sup>



<sup>a</sup>ICRに基づいた、全標的病変の総経和におけるベースラインからの最良(最小)変化率。ベースラインは、登録前に測定された直近の値です。20%の位置にある赤いラインはPR、-30%の位置にある緑のラインはPRを示します(標的病変のみを考慮した場合)。

<sup>b</sup>1人の患者がベースライン評価に不参加でした。さらに2人の患者がベースライン後の評価に不参加だったため、このプロットには含まれていません。

週間ごとに T-DXd を 5.4 mg/kg 投与されました。コホート 2 は HER2 変異の患者で、3 週間ごとに T-DXd を 6.4 mg/kg 投与されました。主要評価項目は確定奏効率でした。

中間解析のためのデータカットオフ日は 2019 年 11 月 25 日でした。Smit 博士はコホート 2 の結果のみを発表しました。中間解析時、コホート 2 には年齢中央値 63.0 歳の患者 42 人 (うち 64.3% が女性) が含まれていました。患者の半数弱 (45.2%) に中枢神経系の転移がありました。患者の大半 (90.5%) が以前にプラチナ製剤による化学療法を受けており、

約半数 (54.8%) が抗 PD-1/PD-L1 療法を受けていました。前治療のライン数の中央値は 2 でした。

フォローアップの中央値は 8 か月でした。Smit 博士によると、6.4 mg/kg の T-DXd 投与で高い奏効率と持続的奏功が得られました。確定奏効率は 61.9% (95% CI: 45.6 ~ 76.4) でした。1 件の完全奏功と 25 件の部分奏功が確認されました。

病勢コントロール率は 90.5%、奏功期間の中央値は推定されませんでした。レスポンドー 26 人のうち 16 人は治療を継続中です。無増悪生存期間の中央値は 14 か月と推定されまし

た。全生存期間の中央値は推定不能でした。

HER2 変異コホートの安全性プロフィールは、以前に報告された内容とほぼ一致したと、Smit 博士は述べています。

治療期間の中央値は 7.8 か月でした。すべての患者に治療下で発現した有害事象が認められ、64.3% は好中球減少 (26.2%) および貧血 (16.7%) を含むグレード 3 以上でした。治療下で発現した有害事象の半数以上 (52.4%) は、薬剤が関連していると

(51 ページの「トラスツズマブデルクステカン」に続く)

## コメント

### 患者アクトボケートの CROWN 試験における患者報告アウトカム比較

ALK Positive Medical Committee

Mazieres 氏らによる抄録「Patient-reported outcomes from the randomized Phase 3 CROWN study of first-line lorlatinib versus crizotinib in ALK+ NSCLC」には、ALK 阻害薬クリゾチニブとロルラチニブを比較投与した患者の症状、および健康に関連した生活の質 (QOL) について好ましい分析結果が記されています。我々 ALK Positive は患者向けのサポートおよび支援グループで、この研究を発表した著者に大変感謝しています。

クリゾチニブに対する 2011 年の米国食品医薬品局による承認は、ALK 遺伝子変異を有する肺癌患者にとって画期的な進歩でした。診断時に強い症候を示すこともある進行性および転移性肺癌患者は、経口薬による治療を開始し、化学療法に伴う副作用や生活の変化を回避することができるようになりました。おそらく当時は、治療と直結している QOL に関する不安よりも、この延命薬への感謝の気持ちが勝っていたのでしょう。複数の ALK TKI が登場し、ステージ 4 の ALK 陽性 NSCLC の全生存期間の中央値が 7 年に近づきつつあるという調査結果が示される中、我々のグループはさまざまな ALK 阻害薬による治療を受けながら、生活の質と症状管理に対して当然の関心を抱くようになっていきました。

抄録は、ロルラチニブおよびクリゾチニブを服用しながら健康関連の生活の質を維持する複数の対策に、大きな違いはないことを示しています。ロルラチニブを服用している人が、無増悪生存期間を延ばすために生活の質を犠

牲にする必要がないのは喜ばしいことです。総合的 QOL が低下するまでの期間の中央値はクリゾチニブよりもロルラチニブの方が長く、これは我々の推測どおり、ロルラチニブによって延長された PFS が関係していることを示す、心強い調査結果です。我々は ALK Positive Support Group で治療事例を共有しているため、自分たちの経験がここで発表された結果と一致していることを認識しています。グループメンバーの報告によると、ALK 阻害薬は忍容性がおおむね良好で、ロルラチニブも例外ではありません。

患者報告アウトカムツールの記録および分析機能は、ALK 陽性 NSCLC の研究において重要な役割を果たします。我々は、ある一点を除いて同様の効果を持つ 2 つの治療薬のいずれかを選択する際に、患者報告アウトカムが決定的要因にすらなり得ると考えています。著者らによってこのデータの分析がさらに進むことを期待しています。

ALK Positive は、LUNGeVity および GO2 との資金調達パートナーシップを通じて、前臨床および臨床研究に対して過去 3 年間で 280 万ドルの補助金を拠出しました。ALK Positive は次なる事業として、IRB の承認を受けた、長期的でリアルワールドの患者報告アウトカム調査を開始する予定です。この調査では、検証済み QOL ツールを使用して、さまざまな ALK 陽性 NSCLC の治療および投薬と相互関係があるデータを生成します。



ALK  
POSITIVE

## トラスツマブデルクステカン

50 ページから

判断されました。Smit 博士によると、5 人の患者に治療下で発現した有害事象がありましたが、治療に関連していると判断された事象はありませんでした。さらに、第三者委員会によって 5 人の患者が薬剤性間質性肺疾患と判定されましたが、グレードはすべて 2 でした。

「この患者集団で確認された薬剤性間質性肺疾患は低グレードであり、死亡事例はありませんでした」「ただし、間質性肺疾患は T-DXd 治療を受ける患者に対して同定された重大なリスクであり、慎重な観察と治療が求められます」(Smit 博士)。

患者の半数以上 (59.5%) は、治療下で発現した有害事象によって投与中止に至り、38.1% は投与量を減量しました。患者の 23.8% は、有害事象

によって治療を完全に中止しました。

Smit 博士によると、HER2 変異型 NSCLC 患者における T-DXd の効果を見きわめ、進行中の臨床試験プログラムを補助するために、コホート 2 への登録は 50 人の患者を追加して拡大されました。

**「この患者集団で確認された薬剤性間質性肺疾患は低グレードであり、死亡事例はありませんでした。ただし、間質性肺疾患は T-DXd 治療を受ける患者に対して同定された重大なリスクであり、慎重な観察と治療が求められます」**

- Egbert F. Smit 博士

登壇者であるダナ・ファーバー癌研究所およびハーバード大学医学大学院の Mark M. Awad, MD, PhD は、EGFR エクソン 20 と同様に、エクソン 20 では HER2 活性化変異も発生し、大量の挿入変異を伴う可能性があるとして述べました。

Awad 博士は、HER2 抗体薬物複合体の T-DXd を使用したこの試験の結果を素晴らしいと評しました。DESTINY-Lung 01 試験の患者の奏効率は約 62%、無増悪生存期間の中央値は 14 か月でした。T-DXd に関する有害事象としては、胃腸への多数の副作用、数件の血球減少、および脱毛症が確認されました。ただし Awad 博士によると、注視すべき重大な副作用は間質性肺疾患であり、コホートの 12% がこの疾患を発症しました。これは、HER2 陽性乳癌および胃癌の DESTINY 試験での結果に匹敵します。

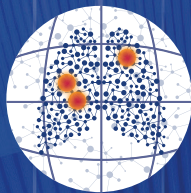
この分野での現在の優先事項としては、抗体薬物複合体への抵抗性のメカニズムについて理解を深めること、どのような患者に毒性発症のリスクがあるかを理解することなどが挙げられます。さらに、抵抗を安全かつ効果的に遅らせるための併用療法について、さらに研究を進める必要があります。

この試験は第一三共の協賛により実施されました。

### 参考文献

1. Tsurutani J, Iwata H, Krop I, et al. Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors. *Cancer Discovery*2020; doi:10.1158/2159-8290.CD-19-1014.

IASLC



## 2021肺癌標的療法会議

2021年2月17～20日 | ワールドワイドバーチャルイベント  
2021年3月3～4日 | ヨーロッパ&アジアのハイライト

今すぐ登録  
してください。

定員制限が  
あります。

#TTLC21

詳細については [ttlc2021.iaslc.org](https://ttlc2021.iaslc.org) をご覧ください。

世界の胸部癌を克服



IASLC の専門家の議論を視聴する ...



Dr. Narjust Duma on data from a large global study regarding gender differences in incidence/outcome (罹患率/アウトカム)における性差に関する大規模な国際的調査データ - Dr. Narjust Duma

# EGFR 変異サブグループへの理解を深めることが NSCLC の個別化治療を進展させる

Beth Fand Incollingo

NSCLC で発生し得る EGFR 変異のタイプに関する新たな知見は、それぞれの患者に最も適した標的薬を判断する指針となります。

MD アンダーソンがんセンターの Jacquelyne Robichaux, PhD らの調査では、患者データ、細胞株、コンピュータ化モデルを使用して EGFR 変異を分析し、変異が4つの機能サブグループに分類され、各グループが特定の承認薬または試験薬に対する抵抗性または感受性を有することが判明しました。「MA13: 腫瘍生態学 Tumor Biology: Focus on EGFR Mutation, DNA Repair, and Tumor Microenvironment (腫瘍生態学: EGFR 変異, DNA 修復, 腫瘍微小環境に関する考察)」で発表されたこの調査結果は、NSCLC 患者の診断時および薬剤耐性発生後における腫瘍の遺伝子シーケンシングの重要性だけでなく、癌専門医がそれぞれの変異タイプに関連する治療感受性を理解する必要性も示しています。

調査の筆頭著者である Robichaux 博士は「これらの調査結果は、EGFR 変異をエクソンで単純に分類するのではなく、その構造と機能に基づいて分類することで、非定型 EGFR 変異を有する患者に最も適した EGFR 阻害薬をよりの確に特定できることを示しています」と語っています。

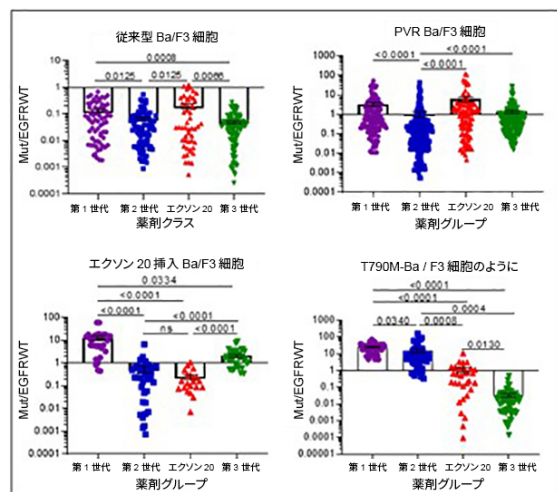
Robichaux 博士らが調査に着手した理由は、画期的なチロシキナーゼ阻害薬 (TKI) であるオシメルチニブ (従来型および T790M EGFR 変異を有する転移性 NSCLC 患者のアウトカムを大幅に改善) などの進歩があったにもかかわらず、非定型 EGFR 変異の患者は EGFR 阻害薬による奏功にばらつきがあり、さらなる調査の必要性を示していたからです。

## 研究目的と知見

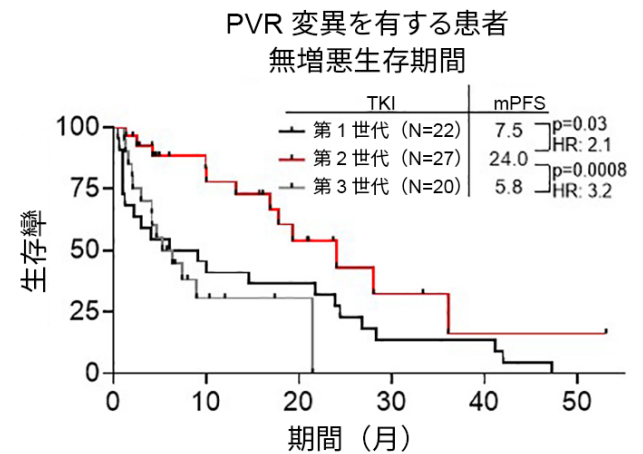
研究者らは MD アンダーソンの GEMINI データベースと Moffitt Cancer Center のデータを使用して後ろ向き分析を実施し、非定型 EGFR 変異を有し、別の EGFR TKI 治療歴がある患者の臨床アウトカムを検証しました。その結果、従来型 EGFR 変異を有する患者 246 人の無増悪生存期間 (PFS) の中央値が 15 か月であったのに対し、非定型 EGFR 変異を有する 113 人の患者では 8 か月 (HR: 2.0,  $p < 0.0001$ ) でした。

サブグループを同定するため、研究者は多数のデータベースから情報を入手し、EGFR 変異を有する 11,619 人の NSCLC 患者を調査しました。チームはインシリコ変異マッピングを使用してタンパク質中の非定型変異体の位置を特定し、薬剤結合ポケットの構造に対する影響を予測しました。さらに、1% 超の患者で発生した非定型変異を表現した Ba/F3 細胞株のパネルを 70 以上作成し、EGFR

## 構造 / 活性に基づいた非定型 EGFR 変異の分類は、エクソンに基づく分類よりも的確に薬剤反応を予測できます。



非定型 EGFR 変異の構造的分類により、異なるパターンの薬剤感受性を持つ 4 つの主要サブグループが識別される - Robichaux 他, UT MD アンダーソンがんセンター



TKI のパネルでスクリーニングを行いました。

Robichaux 博士の報告によると、分析した患者の 60% に従来型変異、31% に非定型変異、2% に変異の混合が見られました。博士のチームは、非定型 EGFR 変異は従来型変異よりも多様であり、主としてエクソン 18 および 20 で発生すること、また、EGFR 変異体は各世代の EGFR 阻害薬に対して異なる反応を示す 4 種類のグループに分類できることを突き止めました。

- 4 つのグループは次のとおりです。
- 従来型と同種：最も一般的なこのサブグループの EGFR 変異体は、ATP 薬剤結合ポケットから離れた位置にあり、第 1~3 世代の阻害薬に対する感受性を有します。
  - T790M と同種：疎水性コアの中にあるこの変異体は、第 3 世代の EGFR 阻害薬には感受性を示し、第 1, 2 世代の阻害薬には抵抗性を示します。変異の同時発生との関連性はありません。このサブセットグループには、EGFR 阻害薬への抵抗性を有し、PKC および ALK 阻害薬には感受性を有する 3 次変異体が含まれます。
  - エクソン 20 挿入：この変異体は  $\alpha$  C ヘリックスの裏側で発生し、薬剤結合ポケットの容量を大幅に縮小させ、大半の従来型 EGFR 阻害薬に対して高い抵抗性を示しますが、エクソン 20 に特化した新しい阻害薬には感受性を示します。
  - ATP 結合ポケット減容 (PVR) 変異体：この変異体は ATP 薬剤結合ポケットの内部または  $\alpha$  C ヘリックスの C 末端で発生し、ポケット全体の容量を縮小させます。第 3 世代の阻害薬に対する抵抗性を有し、アファチニブやポジオチニなどキナゾリンベースの第 2 世代阻害薬への感受性を有します。

チームはこれらのサブグループの臨床的意義を説明しました。後ろ向き分析の結果、PVR 変異を有する患者の PFS 中央値は、第 2 世代阻害薬の治療を受けた場合が最も長く (24 か月)、第 1 世代阻害薬 (9.1 か月、HR: 2.12,  $p = 0.016$ ) と第 3 世代阻害薬 (6.0 か月、HR: 3.50,  $p < 0.0001$ ) を大きく引き離しました。これらの患者のうち 3 人は、オシメルチニブによる 1 次治療後に PVR 変異が発現し、3 人全員が第 2 世代 EGFR 阻害薬の服用後に臨床的有用性が確認されました。

「すべてを総合すると、これらのサブグループの分類は、EGFR 変異性 NSCLC 患者に対する今後の治療法や臨床試験の設計に役立つ指針となり得ます」(Robichaux 氏)。「さらにこれらの調査結果は、構造に基づいた手法を使用して、さまざまなドライバー変異を伴う腫瘍遺伝子における標的療法の感受性を予測できる可能

性を示唆しています」。

登壇者である国立台湾大学医学院付設醫院の Jin-Yuan Shih, MD は、この分類方法を「画期的アプローチ」と評しました。Shih 博士によると、「各サブグループには実にさまざまな薬剤感受性があり」、薬剤と非定型 EGFR 変異を厳密に対応付ける方法は解明されていません。Shih 博士は、これらの患者における臨床治療の成果や獲得された抵抗性についてより多くのデータを収集すること、そして、非定型 EGFR 変異のグローバルデータベースを構築することを提案しています。

CONQUERING THORACIC CANCERS WORLDWIDE

## 2021年~2023年の委員候補を受け付けています

IASLC は、組織委員会でボランティアとして活動し、IASLC プログラムの効果的な運用と発展に貢献できる優秀なメンバーを求めています。

ご自身の勤務または同僚の推薦に関心のある方は、2021年3月1日 (MDT) までに以下からご応募ください。

### 応募フォーム

2021年~2023年任期には定員制限があります。応募された方には 2021年7月中旬までに電子メールで結果をお知らせします。2年任期の開始は 2021年9月です。

お問い合わせ先: [membership@iaslc.org](mailto:membership@iaslc.org)