

授与番号	甲第 1852 号
------	-----------

## 論文内容の要旨

Analysis of bevacizumab treatments and metastatic sites of lung cancer

(全生存期間に基づくベバシズマブ治療と転移部位の検討)

(佐藤 英臣、長嶋 広相、秋山 真親、伊藤 貴司、橋元 達也、才川 博敬、内海 裕、前門戸 任)

([Cancer Treatment and Research Communications](#) 26 巻, 2021 年掲載)

### I. 研究目的

肺癌は予後不良な癌の 1 つであり、世界的に約 18,200,000 人が毎年肺癌を罹患し、そして、9,800,000 人が肺癌で死亡する。近年、分子標的薬と免疫チェックポイント阻害剤の開発で、進行性肺癌の寿命は長くなったが、依然として予後不良癌の 1 つである。肺癌が予後不良である要因の一つとして多臓器へ遠隔転移をきたしやすいということがあげられる。そのため各種の抗がん剤薬が使用されるようになってきたが、免疫チェックポイント阻害薬と細胞障害性化学療法と血管新生阻害薬であるベバシズマブを使用している臨床試験 (IMPOWER150 試験) では、ベバシズマブが肝転移サブグループに効果的であることを示したが、これまで転移部位別の予後や治療効果の分析は主に脳転移に関して行われており、肝転移に関する分析は十分に行われていない。そこで我々は肺腺癌の遠隔転移を分析して特に肝転移を中心にその予後と治療効果を分析した。

### II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学呼吸器・アレルギー・膠原病内科で 2011 年 4 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日までの期間に抗癌剤治療を受けた扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者を対象とし、電子カルテから年齢、性別、喫煙歴、Performance Status、組織型、Driver oncogene の有無、Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) 遺伝子変異、Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子、C-ros oncogene 1 (ROS-1)}, Programmed death-ligand 1 発現率 (Tumor Proportion Score)、遠隔転移の部位、治療期間を調査、解析した。生存期間 (overall survival, OS) は電子カルテからの情報及びがん情報センターから生存の確認を行った。OS は、ドライバー変異陽性の症例を除いて解析した。治療期間は、第一選択治療法 (EGFR 突然変異の症例を含む) で解析した。すべての統計解析には EZR を使用した。OS について喫煙の有無、性別、PS (0-1 vs 2-4)、年齢 (75 歳未満 vs 75 歳以上)、ICI 使用の有無、ステージ (III 期 vs IV 期)、外科的手術の有無を EGFR および ALK 陽性症例を除いた症例で検討した。生存期間曲線について多変量解析を行った。すべての検定で  $p < 0.05$  の場合に統計学的有意とした。本研究は「ヘルシンキ宣言 (2013 年改訂)」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の遵守、被験者の人権擁護、プライバシー保護に基づき、岩手医科大学倫理委員会において倫理審査を受け、承認を得た (岩手医科大学倫理委員会 試験番号 MH2019-134)。オプトアウト方式で対象患者に参加拒否の機会も保障した。

### III. 研究結果

当院当科で肺癌の診断のついた患者全 1954 例のうち、非小細胞非扁平上皮癌は 1069 例であった。このうち、当科で何らかの化学療法を施行した非小細胞非扁平上皮癌患者 (化学放射線療法後再発、手術後再発含む) は 366 例であった。

ドライバー変異陽性症例と陰性症例では、陽性症例の OS が大きく上回った。

そのため以下の解析はドライバー変異陰性症例で検討した。

OS をもとに喫煙の有無, 性別, PS (0-1 vs 2-4), 年齢 (75 歳未満 vs 75 歳以上), ICI 使用の有無, ステージ (Ⅲ期 vs Ⅳ期), 外科的手術の有無で比較した結果は以下の通りになった。性別では女性のほうがやや OS は長い傾向であった。75 歳以上の症例のほうが 75 歳未満の症例より OS が長い結果となった。喫煙歴はない群の方が全生存期間は良い傾向にあった。

Performance status が良好なほど OS も長い傾向にあった。早期ステージの方が OS が長い結果となった。ICI 使用例の方が OS は長い傾向にあった。

また転移別で OS を比較したところ、胸水・胸膜播種・対側肺内転移の症例が最も長く、肝転移を有する症例が生存期間が短い傾向にあった。

肝転移あり群の症例数は少なかったが、Bev を投与した群が OS は長くなる傾向にあった。

#### IV. 結 語

我々は、これまでの臨床研究のデータを基礎として、非小細胞非扁平上皮癌の患者で、転移部位とそれらの生存の間を分析した。転移が胸膜、肺内にとどまる患者で予後が最もよいことが示され、肝転移を有する患者で短い生存であることを確認した。一つの理由として肝転移が単独で存在する症例は乏しく、肝転移は骨や脳などの他の部位に続いて転移をきたしているケースが多かった。ベバシズマブは胸水、脳転移を有する症例により良い効果を呈することが知られているが、今回の解析でもそのような結果となった。さらに今回の結果からベバシズマブによる治療は肝転移患者にもより悪い生存を改善するかもしれない。

本研究は症例数に大きく偏りがあったため、今後も調査を継続していく必要があると考えた。

また一般的に高齢者 (75 歳以上) よりも非高齢者 (75 歳以下) の方が OS は長いとされている。本研究では高齢者の方が OS は長いという結果になった。これは非高齢者の腫瘍増大速度が速い印象があったことが原因と思われる。また現在の肺癌治療において、化学療法副作用のコントロールもより良好になってきており、これが高齢者にも長期生存を可能にしているのではないかと考えた。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 伊藤 薫樹 (内科学講座血液腫瘍内科分野)

副査 准教授 出口 博之 (呼吸器外科学講座)

副査 准教授 加藤 健一 (放射線医学講座)

肺癌の遠隔転移例は予後不良であるが、特に肝転移例では極めて不良であることが示されてきた。本研究論文は、遠隔転移に対するペバシズマブ投与の有効性が期待されることに着目して、非小細胞非扁平上皮肺癌の肝転移を含めた遠隔転移例に対するペバシズマブの予後に与える影響を臨床情報から後方視的に検証した論文である。肝転移例は、肺内転移と胸膜転移例に比べて全生存期間の短縮を認めた。ペバシズマブ投与群では非投与群に比べて、いずれの遠隔転移部位においても生存期間の延長を認めた。特に肝転移例では症例数は少ないものの、明らかに予後の改善を示した。極めて予後不良な遠隔転移例に対してペバシズマブ治療の有用性を示した論文である。

本論文は、ペバシズマブ治療が遠隔転移を有する非小細胞非扁平上皮肺癌の予後を改善させることができる有益な知見を示した研究といえる。学位に値する論文である。

## 試験・試問の結果の要旨

本論文の要点となる肝転移病変に対するペバシズマブの作用機序や予後因子解析、今後の実地臨床への知見の適用などについて試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

## 参考論文

- 1) Retrospective study to examine the relationship between secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) expression and prognosis in lung cancer using surgical resection specimens (外科的切除標本を用いた肺癌病変における secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) 発現強度と予後の関連性を検討する後ろ向き観察研究) (佐藤英臣, 他 10 名と共著)  
Current Analysis in Oncology, 2 巻, (2019) : p1-7.
- 2) Frequency of cis and trans EGFR T790M and active mutations in tumors treated with EGFR inhibitors (EGFR 阻害薬で治療された腫瘍における T790M 耐性変異および活性型変異のシスおよびトランス頻度) (佐藤英臣, 他 9 名と共著)  
Journal of Iwate Medical Association, 71 巻, 6 号 (2020) : (in press)