

授与番号	甲第 1873 号
------	-----------

## 論文内容の要旨

Treatment with immune checkpoint inhibitors after EGFR-TKIs  
in *EGFR*-mutated lung cancer

(*EGFR*変異陽性肺癌におけるEGFR-TKI後の免疫チェックポイント阻害薬による治療)  
(伊藤貴司, 長島広相, 秋山真親, 内海裕, 佐藤英臣, 千葉真士, 菅井万優, 宇部健治,  
守義明, 渡邊香奈, 福原達朗, 前門戸任)  
(Thoracic cancer 13巻, 1号, 2022年2月掲載)

### I. 研究目的

分子標的治療薬の一種である epidermal growth factor receptor-tyrosine kinases inhibitor (EGFR-TKI)は, 肺癌で最も高頻度に認められるドライバー遺伝子変異であるEGFR 変異陽性肺癌の第一選択薬である. 一方で, 近年免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor: ICI)が肺癌診療においても臨床応用されており, 多くの良好な治療成績が報告されている. しかしながら, 既報の研究では, EGFR 変異陽性肺癌はEGFR 変異陰性肺癌と比較してICIの有効性が低く, EGFR-TKI 既治療例の2次治療以降のICIについては効果が限定的であると考えられており, 有効性が十分に検証されていない. ICIの有効性に関連する患者特性の解明は, 肺癌診療におけるICIの有益性を高め, 肺癌の予後改善に大きく寄与すると考えられる.

本研究では, EGFR-TKI 既治療のEGFR 変異陽性肺癌におけるICIの有効性及び患者背景や遺伝子ステータスとの関連性について検討した.

### II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学附属病院を含む3施設において, 2015年12月から2020年3月までの間に免疫チェックポイント阻害薬の単独投与が開始され, かつ過去にEGFR-TKI投与歴があるEGFR 変異陽性肺癌の症例について, 患者背景を検証し, 既治療のEGFR-TKIの治療期間とICIの抗腫瘍効果との関連性のほか, EGFR 遺伝子変異サブタイプなどの情報を後方視的に解析した. 患者背景の相関解析において, 分類変数についてはFisher's exact testあるいはカイ2乗検定を用い, 連続変数についてはMann-Whitney testを用いた. 生存曲線はKaplan-Meier法を用いて作成し, log-rank testにより有意差検定を行った. 多変量解析はCox回帰分析を用いて行った.

### Ⅲ. 研究結果

患者背景については、15例(60%)が男性、年齢中央値は67歳(38-80歳)、11例(44%)が喫煙歴を有しており、10例(40%)が術後再発例、組織型は全例が腺癌であった。EGFR-TKIの耐性遺伝子変異T790Mは8例(32%)で認められ、うち1例は治療開始前から検出されたde novo症例であった。ICIの種類ではニボルマブが最も多く21例(84%)で使用され、腫瘍組織中のPD-L1発現占有率が1%以上だったものは4例(16%)であり、13例が測定されていなかった。ICI投与期間中央値は1.4か月であり、ICI投与期間が90日未満であった患者をnon-responder、90日以上であった患者をresponderとして2群にわけて比較検討した結果、EGFR遺伝子変異サブタイプに有意差が認められ、exon 19 deletion (ex19 del)とL858R変異の頻度は、non-responderでは62.5%と25.0%、responderでは11.1%と66.7%であった(p=0.043)。EGFR-TKI投与期間中央値は、non-responderが19.9か月(2.7-45.2か月)、responderが13.3か月(2.8-34.1か月)で有意差は認められなかったが、responderの方がEGFR-TKI投与期間が短い傾向があった(P=0.251)。全体の奏効割合は20%、病勢制御率は36%であり、いずれの割合もL858Rの方がex19 delよりも良好であった。ex19 delとL858RにおけるICI投与期間のKaplan-Meier曲線は、それぞれ中央値1.0か月(95%信頼区間:0.60-1.41)と3.3か月(95%信頼区間:0.98-5.62)であり、ICIはL858Rの方がより高い抗腫瘍効果を示すことが示唆された(p=0.026、ハザード比0.35、95%信頼区間:0.13-0.93)。ICI投与期間中の有害事象は8例(32%)に認められたが、いずれも軽症であり、薬剤性間質性肺炎の発症は認められなかった。

### Ⅳ. 結 語

EGFR-TKI既治療のEGFR変異陽性肺癌においては、L858R変異の方がICIの効果がより高いことが示唆され、また、EGFR-TKI投与後であっても、比較的安全にICIの投与が可能であることが確認された。本研究は、肺癌診療におけるICIの新たな有益性を示唆するものであり、EGFR変異陽性肺癌の治療戦略に関して、重要な知見を与えるものであると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 前沢 千早 (医歯薬総合研究所腫瘍生物学研究部門)

副査 准教授 出口 博之 (呼吸器外科学講座)

副査 教授 伊藤 薫樹 (内科学講座：血液腫瘍内科分野)

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI)は、複数のがん種において大規模臨床試験による有効性が示され、がん治療にパラダイムシフトをもたらした。一方で、ICI は従来の抗がん薬とは異なった反応性を持ち、臨床効果の出現までに時間を要する症例もあるため、効果予測の適切なバイオマーカーが必要とされている。本研究論文は、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) 変異陽性の非小細胞肺癌において、二次治療としての ICI の有効性、ならびに遺伝子異常の背景について後方視的に調査した研究である。

申請者は、EGFR 変異陽性肺癌 25 例の解析で、EGFR キナーゼ阻害薬投与後であっても、比較的安全に ICI 治療が実施可能である事を示した。加えて多変量解析で、非小細胞肺癌のドライバー変異である EGFR /L858R が、ICI 治療の反応性と相関する事も明らかにした。

本論文は、アジア人多いとされる EGFR 変異陽性非小細胞肺癌の二次治療において、ICI の安全性を示すとともに、その効果予測に EGFR /L858R 変異の解析が有用である可能性を示した臨床研究である。肺癌の ICI 治療の発展に資する論文であり、学位に値する。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。

## 試験・試問の結果の要旨

肺癌治療における ICI の位置づけや、ICI 選択の際に使用されるバイオマーカーに関する試問を行い、適切な解答を得た。また、肺癌以外の悪性腫瘍での ICI の治療実績や分子背景に関する知識にも深い理解がある。学位に値する学識を有していると考えられる。

## 参考論文

- 1) 腹膜透析患者に発症し EBUS-TBNA で診断し得た縦隔リンパ節結核の 1 例 (伊藤貴司, 他 4 名と共著)  
気管支学, 42 巻, 5 号, (2020) : p430-435.
- 2) Retrospective study to examine the relationship between secreted protein acid and rich in cysteine 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向き観察研究) (堀井洋祐, 他 10 名と共著)  
Current Analysis in Oncology, 2 巻, 1 号, (2019) : p1-7.
- 3) 超音波気管支鏡ガイド下針生検 (EBUS-TBNA) で診断された悪性胸膜中皮腫の 1 例 (中島義雄, 他 6 名と共著)  
気管支学, 40 巻, 2 号, (2018) : p125-129.