

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 吉村 彰 紘

主論文 1編

Clinical characteristics of osimertinib responder in Non-Small cell lung cancer patients with EGFR-T790M mutation.

Cancers 11;365,2019

審査結果の要旨

EGFR 阻害薬(tyrosine kinase inhibitor: TKI)はEGFR 遺伝子変異陽性肺癌患者において有効な治療法として確立しているが、一定の治療期間を経て、ほぼすべての患者に対して耐性を来す。EGFR-TKI の獲得耐性機構として、EGFR 自身による耐性変化 (EGFR-exon20 T790M 変異)、バイパスシグナルを介した耐性 (Met 遺伝子増幅, HGF 発現, AXL 発現, IGF1R 発現, HER2 遺伝子増幅など)、その他 (上皮間葉転換, 小細胞がん転化など) が報告され、EGFR-TKI 耐性腫瘍を用いた研究でその頻度も明らかにされてきている。中でも、EGFR-exon20 の部位に出現する T790M 耐性変異は獲得耐性症例の約半数で見られ、第3世代EGFR-TKI であるオシメルチニブがその克服薬として登場した。第Ⅲ相試験でEGFR-T790M 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対してオシメルチニブは、それまでの標準治療であるプラチナ併用化学療法と比較して有意に予後を改善させた。この結果をもって、EGFR-TKI 耐性後のEGFR-T790M 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対してオシメルチニブは本邦をはじめ各国で承認されている。これまでEGFR-TKI 治療後のEGFR-T790M 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対してオシメルチニブの効果に関するバイオマーカーの報告はないが、申請者は他施設共同後方視的検討により初回EGFR-TKI の無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS)がオシメルチニブの効果予測因子であることを発見した。

国内5施設でEGFR-TKI 耐性後のEGFR-T790M 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌症例を後方視的に検討した。初回EGFR-TKI のPFSが8ヵ月以上の症例は8ヵ月未満の症例と比較して有意にオシメルチニブのPFSの延長を認めた ($p = 0.021$)。また、多変量解析にて初回EGFR-TKI のPFSは独立したオシメルチニブの効果予測因子であった ($p = 0.026$)。さらにオシメルチニブ奏効群は非奏効群と比較してオシメルチニブのPFSを有意に延長した ($p = 0.009$)。これらによりEGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌でも症例ごとにEGFR-TKI の治療効果が異なるが、これは症例ごとに腫瘍内不均一性 (Heterogeneity) によりEGFRシグナルへの依存度に違いがあり、その結果として抗腫瘍効果や獲得耐性に違いが生まれることが示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、EGFR-TKI 耐性後のEGFR-T790M 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌において初回EGFR-TKI のPFSがオシメルチニブの効果予測因子になりうることを明らかにした点で医学上価値のある研究と認める。

令和3年5月20日

審査委員 教授 伊藤 義人 ㊞

審査委員 教授 井上 匡美 ㊞

審査委員 教授 武藤 倫弘 ㊞