

## 論文内容の要旨

論文提出者氏名 谷村 恵子

### 論文題目

The Impact of VEGF Inhibition on Clinical Outcomes in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immunotherapy: A Retrospective Cohort Study

### 論文内容の要旨

進行非小細胞肺癌は予後不良の難治性腫瘍として知られているが、免疫チェックポイント阻害薬（Immune checkpoint inhibitors: ICIs）は従来の細胞傷害性抗癌剤を上回る治療成績を示している。しかしながら、一部の症例では初期段階から治療効果が得られにくい症例や、早期に耐性化する症例もみられる。

抗腫瘍免疫に影響を及ぼす因子として、血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor : VEGF）が挙げられる。VEGFは腫瘍微小環境において、樹状細胞の成熟を抑制し、炎症性サイトカインの産生を介したエフェクターT細胞の活性低下、制御性T細胞や骨髄由来抑制細胞（MDSC）の誘導など、複数のメカニズムを通じて抗腫瘍免疫応答の回避を促進することが知られている。そのため、抗VEGF抗体であるベバシズマブとICIsの併用治療が有効であると考えられている一方で、非小細胞肺癌における抗VEGF抗体や抗VEGFR-2抗体といった血管新生阻害薬を含めた化学療法とICIsのシークエンス治療における相互作用については、十分に検証されていない。この研究では、抗VEGF療法がICIsの治療効果に与える影響について、後方視的に検討を行った。

国内5施設において、2016年2月から2017年12月にICIsでの治療を開始した症例を、カルテベースで後方視的に検討した。適格基準としては、病理学的に非小細胞肺癌の診断が得られている20歳以上で、過去に抗癌剤治療歴を有している症例を対象とした。

105例の症例が登録され、追跡期間中央値は36.8ヶ月であった（range:4.1-51.6か月）。血管新生阻害薬による治療歴を有している35例（33%）では治療歴を有さない70例（67%）と比較し、非扁平上皮癌の割合が多く、放射線治療歴が少なかったが、その他の背景因子では差を認めなかった。

抗VEGF療法として、血管新生阻害薬を含めた化学療法歴がICIsの治療効果に与える影響について、単変量解析、多変量解析を行った。ICIsの全奏効割合については、血管新生阻害薬治療歴を有している症例で有意に低い結果であった（17% vs 33%,  $p=0.014$ ）。無増悪生存期間については、多変量解析にてECOG-PSが2以上と、血管新生阻害薬治療歴が有意な予後不良因子となる結果であった。[PS $\geq$ 2: HR 2.26 (95% CI: 1.20-4.29),  $p = 0.012$ ; 血管新生阻害薬治療歴: HR 1.83 (95% CI: 1.05-3.20),  $p = 0.033$ ] 一方で、全生存期間については、血管新生阻害薬治療歴による有意な影響は認めなかった。

次に、血管新生阻害薬治療歴がICIs治療後の予後に与える影響について、検討を行った。ICIs治療を終了した98例のうち、ICIs前に血管新生阻害薬による治療歴を有している34例では、治療歴がない群と比較してICIs後の生存期間が有意に長かった。[13.4か月 vs 5.7か月, HR: 0.68 (95% CI: 0.42-1.09),  $p = 0.027$ ] 一方で、ICIsでの治療期間を合わせた全生存期間は、両群間で差を認めなかった。さらに、ICIs後に血管新生阻害薬による治療を行った16例は、行わなかった群よりもICIs後の生存期間が長くなる傾向がみられ、[HR: 0.66 (95% CI 0.34-1.29) ,  $p = 0.195$ ] ICIs前の血管新生阻害薬治療歴は、ICIs後の血管新生治療薬による予後を改善させる結果が得られた。[HR : 0.57 (95%CI : 0.14-2.24),  $p = 0.0449$ ]

これらの結果から、抗VEGF療法歴を有する例ではICIsによる抗腫瘍免疫が得られにくい傾向があるが、ICIs後の生存予後は改善される傾向が示された。ICIsや血管新生阻害薬のシークエンス治療においては、適切な治療選択によって治療効果が変化する可能性がある。