

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 谷村 恵子

主論文 1編

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

Frontiers in Oncology 11 ; 663612, 2021

## 審査結果の要旨

進行非小細胞肺癌において、免疫チェックポイント阻害薬 (Immune checkpoint inhibitors: ICIs) は従来の細胞障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、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が、血管新生阻害薬を含めた化学療法と免疫療法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。

申請者は、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、ICIs での治療を行った非小細胞肺癌 105 症例を後方視的に検討した。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、放射線治療歴を有している症例が少なかったが、その他の背景因子では差を認めなかった。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かった ( $p=0.014$ )。ICIs の無増悪生存期間については、血管新生阻害薬治療歴を有している症例で短縮する傾向がみられ、多変量解析では、“ICIs 治療開始時の ECOG-PS 2 以上”と、“血管新生阻害薬治療歴”の 2 項目が有意な予後不良因子として示された (PS $\geq$ 2:  $p = 0.012$ ; 血管新生阻害薬治療歴:  $p = 0.033$ )。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 ICI 治療後の生存期間に与える影響について検討を行った。ICIs による治療を終了した 98 例のうち、治療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、治療歴がない群に比較して ICIs 後の生存期間が有意に長かった ( $p = 0.027$ )。さらに、ICIs 前の血管新生阻害薬治療歴がある症例では、ICIs 後の血管新生治療薬の治療結果が良好であることが示された ( $p = 0.0449$ )。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、免疫療法後に再度抗 VEGF 療法を行うことで生存期間が延長することが示された。

以上が本論文の要旨であるが、抗 VEGF 療法が ICIs の治療効果に与える影響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 10 月 21 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 ㊞