

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域 呼吸器病態内科学教育研究分野 氏名 秋田 貴博
<p>(論文題目)</p> <p>Distinction of <i>ALK</i> fusion gene- and <i>EGFR</i> mutation-positive lung cancer with tumor markers</p> <p>(<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性肺癌と <i>EGFR</i> 遺伝子陽性肺癌における腫瘍マーカーの特異性)</p>	
<p><背景></p> <p>分子標的薬の承認とドライバー遺伝子変異の発見により、非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer; NSCLC) の治療成績は劇的に改善した。ドライバー遺伝子変異を標的とする治療が標準治療として採用され、NSCLC 患者の予後は過去 10 年間で著しく改善した。NSCLC で同定された一般的なドライバー遺伝子変異は、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor; <i>EGFR</i>) 遺伝子と未分化リンパ腫キナーゼ (anaplastic lymphoma kinase; <i>ALK</i>) 遺伝子である。NSCLC における <i>EGFR</i> 遺伝子変異の陽性例はアジア系住民に多く、NSCLC 症例の 40%~50% を占める。<i>ALK</i> 融合遺伝子を有する NSCLC は 2 番目に多いタイプで、全症例の 3~5% を占める。そして <i>EGFR</i> チロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor; <i>TKI</i>) および <i>ALK-TKI</i> による治療により、<i>EGFR</i> 陽性および <i>ALK</i> 陽性の NSCLC 患者の予後は著しく改善した。特に、<i>ALK</i> 陽性 NSCLC では <i>ALK-TKI</i> 治療による 5 年生存率は 60% である。したがって、NSCLC 患者において <i>ALK</i> 融合遺伝子を検出することは重要である。しかし課題としては、ドライバー遺伝子変異の検出には、包括的な遺伝子パネル検査が今日の臨床において主流であるが実臨床では、組織サンプルが十分でないことやコストの問題から、全例で遺伝子変異を解析することは不可能である。理想的にはどの患者にどの遺伝子検査を行えば良いか予想できれば少量の検体や低コストで遺伝子検査をすることができる。その点において患者の臨床的背景はドライバー遺伝子変異の予測に有用であり例えば、ドライバー遺伝子陽性の NSCLC 患者は、喫煙歴のない若年者であることが報告されている。しかし、このような臨床的背景はドライバー遺伝子変異の予測には有効だが <i>ALK</i> 陽性 NSCLC と <i>EGFR</i> 陽性 NSCLC に共通しているため、臨床的背景だけで遺伝子変異を予測することは困難である。したがって、<i>ALK</i> 陽性 NSCLC と <i>EGFR</i> 陽性 NSCLC を区別するには、さらなる臨床マーカーが必要である。腫瘍マーカーは、治療の有効性、再発、転移を予測するための補助診断として臨床で用いられている。腫瘍マーカーの陽性率は、組織型や分化の程度によって異なり、一般に <i>CEA</i> は腺癌のマーカーとして使用され、<i>CYFRA21-1</i> は扁平上皮癌で陽性となる傾向がある。そして <i>ALK</i> 陽性および <i>EGFR</i> 陽性の NSCLC は、それぞれ異なる組織学的プロファイルを持っており腫瘍マーカーのプロファイルも異なる可能性が示唆される。</p> <p><目的></p> <p>本研究では、ドライバー遺伝子である <i>ALK</i> 陽性の NSCLC 患者と <i>EGFR</i> 陽性の NSCLC 患者の腫瘍マーカーのレベルを比較することにより、<i>ALK</i> 陽性 NSCLC に特異的な腫瘍マーカーを同定することを目的とした。</p> <p><方法と結果></p>	

2009年1月から2022年8月までの間にがん研究会有明病院呼吸器内科でのデータベースからALK陽性進行・再発NSCLC134例、2018年7月から2022年8月までの間でのEGFR陽性進行・再発NSCLC172例を抽出した。腫瘍マーカーのカットオフ値は、施設基準に従い、CEAは5.0ng/mL以上、CYFRA21-1は3.5ng/mL以上を陽性とした。また腫瘍マーカーの値が腫瘍量に影響を受けることを考慮しCYFRA21-1とCEAの比をとり検証しCYFRA/CEAが0.7以上を陽性とした。CEA陽性率はALK陽性NSCLCで49%、EGFR陽性NSCLCで73%であり、有意差があった($p < 0.001$)。CYFRA21-1陽性率はALK陽性NSCLC(36%)でEGFR陽性NSCLC(23%)と比較して有意に高かった($p = 0.034$)。続いてCYFRA21-1/CEAの中央値はALK群で0.395であり、EGFR群の0.098と比較して有意に高かった($p < 0.001$)。また初回TKI療法の治療期間(Time to Treatment Failure ;TTF)中央値は、ALK陽性肺癌ではCYFRA21-1/CEA陽性群で308日、CYFRA21-1/CEA陰性群で617日であった($p = 0.100$)。

<結論>

ALK陽性NSCLC患者は、EGFR陽性NSCLC患者と比較して、高いCYFRA21-1陽性率を示し、CYFRA21-1/CEAも高い傾向があった。このことは腫瘍マーカーの傾向が個々のドライバー変異を予測する可能性を示している。腫瘍マーカーを用いることでALK陽性NSCLCを正確に予測できれば、適切な遺伝子検査を適時に行い、早期に介入することが可能になる。