

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 呼吸病態内科学教育研究分野 氏名 坂本 博昭
<p>(論文題目)</p> <p>Characteristics of central nervous system progression in non-small cell lung cancer treated with crizotinib or alectinib</p> <p>(クリゾチニブまたはアレクチニブにより治療された非小細胞肺癌における中枢神経系再発形式の特徴)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p><背景></p> <p>非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer; NSCLC) は、肺癌全体の約 85~90% を占めており、多くの症例は診断時に進行しており予後不良である。しかし、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor; EGFR) や未分化リンパ腫キナーゼ (anaplastic lymphoma kinase; ALK) などのドライバー遺伝子変異の発見により、分子標的治療薬が開発され、生存率が飛躍的に向上した。クリゾチニブは、ALK 陽性 NSCLC に対して高い有効性を示した第一世代 ALK-チロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor; TKI) である。第 3 相試験において、クリゾチニブは細胞障害性抗癌剤と比較して、無増悪生存期間 (progression-free survival; PFS) を有意に延長した。クリゾチニブの後、さらに長期的な生存率を示した第二世代 ALK-TKI であるアレクチニブが承認されており、現在 ALK-TKI は ALK 陽性 NSCLC に対する主要な薬剤となっている。このように ALK-TKI の開発によって ALK 陽性 NSCLC の予後は劇的に改善したが、それでも ALK-TKI で治療された患者のほとんどが耐性を獲得し、転移・再増悪が引き起こされることが知られている。特に ALK 陽性 NSCLC では中枢神経系 (central nervous system; CNS) 転移が多く、予後や QOL を悪化させるため、最も懸念されている。第一世代 ALK-TKI であるクリゾチニブは血液脳関門 (blood-brain barrier; BBB) への浸透性が低いため、CNS 転移が起こりやすい。一方で、第二世代 ALK-TKI であるアレクチニブは第一世代 ALK-TKI であるクリゾチニブよりも CNS への浸透性が高く、CNS 転移が起こりにくい。よって、CNS 転移の進行パターンは、クリゾチニブ投与時とアレクチニブ投与時で異なる可能性がある。CNS 転移に対しては放射線による局所療法や抗癌剤変更などの選択肢が存在し、転移様式によって選択が変わる可能性がある。よって CNS 転移の進行の特徴を理解することは、治療戦略を立てる上で重要である。</p> <p><目的></p> <p>ALK 陽性進行 NSCLC に対してクリゾチニブ治療とアレクチニブ治療を受けた患者の CNS 転移の臨床的、放射線学的特徴を比較する。</p> <p><方法と結果></p> <p>2011 年 7 月から 2020 年 5 月の間にがん研究会有明病院呼吸器内科でクリゾチニブまたはアレクチニブを投与された ALK 陽性 NSCLC 患者の CNS 転移の臨床的、放射線学的特徴を後方視的に分析した。CNS および全身の腫瘍の進行は、CT または MRI を用い</p>	

て評価した。クリゾチニブとアレクチニブの治療を受けた患者はそれぞれ 53 人と 65 人であった。CNS 転移は、クリゾチニブ投与群で 18 例、アレクチニブ投与群で 27 例認められた。病勢進行を認めたクリゾチニブ群とアレクチニブ群の患者のうち、CNS の進行はそれぞれ 15/49 例 (30.6%) と 9/44 例 (20.5%) だった ($P = 0.344$)。CNS 転移の PFS は、アレクチニブ群がクリゾチニブ群よりも有意に長かった (中央値: 14.0 カ月 vs. 5.6 カ月、 $P = 0.042$)。3cm 以上の大きさの CNS 転移の数、腫瘍周囲の脳浮腫の割合、治療継続後の 2 回目の進行パターンには、両群間で有意な差はなかった。

< 結論 >

クリゾチニブとアレクチニブの治療を受けた患者の間で、CNS 進行に関する臨床的、放射線学的特徴に有意な差は認められなかった。アレクチニブは CNS への浸透性が良く、アレクチニブ投与時の CNS 転移増悪は全身性の腫瘍進行と予想されるため、局所療法よりも抗癌剤変更がより妥当だろうと予想されたが、本研究の結果を受けて、アレクチニブ治療後の CNS 進行に対する定位放射線手術を含む局所療法は、クリゾチニブ治療後の CNS 進行と同様に適切かつ重要であると考えられる。