

氏 名	田 村 洋 輔
(ふりがな)	(たむら ようすけ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 号
学位審査年月日	平成 29 年 1 月 11 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題名	Retrospective analysis of the efficacy of chemotherapy and molecular targeted therapy for advanced pulmonary pleomorphic carcinoma (進行肺多形癌に対する化学療法や分子標的治療の有用性に関する後方視的検討)
論文審査委員	(主) 教授 朝 日 通 雄 教授 樋 口 和 秀 教授 廣 瀬 善 信

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景》

肺多形癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）全体の 0.1-0.4%と極めて稀な腫瘍である。2004 年の WHO 分類では、肺多形癌は「低分化な上皮性腫瘍に 10%以上の肉腫様成分が混在した腫瘍」と定義されるが、その臨床病理学的・分子生物学的背景は依然として明らかではない。他の組織型に比し、肺多形癌は化学療法抵抗性・急速進行性で予後不良とされる。近年、NSCLC の治療に分子標的治療薬が導入され、主に腺癌において EGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異や ALK (anaplastic Large kinase) 遺伝子転座などのドライバー遺伝子異常が同定され、それらを標的とするチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) が著効することが知られている。肺多形癌においても、15-20%の患者で EGFR 遺伝子変

異があり、他の組織型に比し EGFR-TKI の効果が不良であるという報告が散見されるが、希少癌のため報告例が少なく、殺細胞性抗がん剤や分子標的治療剤に対する有効性は依然として明らかでない。

《目的》

進行肺多形癌症例における臨床病理学的背景や分子生物学的背景を検討すると同時に、殺細胞性抗がん剤及び分子標的治療薬の有効性の評価及び、EGFR 遺伝子変異や KRAS 遺伝子変異、ALK 遺伝子転座（以下、EGFR 変異・KRAS 変異・ALK 転座）のドライバー遺伝子異常の頻度を検討した。

《方法》

1998 年 1 月から 2010 年 4 月の間に殺細胞性抗がん剤もしくは EGFR-TKI 投与を受けた進行肺多形癌患者 16 例の治療効果について後方視的に検討した。また腫瘍組織にて EGFR 変異・KRAS 変異・ALK 転座の検索を行った。EGFR 変異を有する症例に関しては、EGFR 変異特異抗体を用いた免疫染色を行い、上皮性、肉腫様成分の両成分で EGFR 変異発現の局在を検討した。

《結果》

16 例の患者背景は、年齢中央値は 61 歳（43-77）、10 例（62%）が男性、12 例（75%）が喫煙者であった。臨床病期はⅢ期 / Ⅳ期 / 術後再発はそれぞれ 2 / 4 / 10 例であった。16 例の上皮性成分に関しては腺癌（7 例）・大細胞癌（4 例）・扁平上皮癌（2 例）・腺扁平上皮癌（1 例）・分類不能（2 例）で、肉腫様成分は紡錘細胞・巨細胞癌様成分が混在しているもの（14 例）と巨細胞癌様成分のみのももの（2 例）が認められた。

局所進行例（Ⅲ期症例 2 例と縦隔リンパ節転移の局所再発例 1 例）に対して化学放射線療法が行われ、Ⅳ期・術後再発 13 例に関しては、11 例に殺細胞性抗がん剤、2 例に EGFR-TKI による治療が行われた。

局所進行例 3 例では、施行された化学放射線療法においては全例シスプラチンとビノレルビンの併用療法が使用され、効果は部分奏効（PR）であった。3 例中 2 例は早期の再発を来したが、1 例のみ 5 年以上無再発生存を得た。

IV期・術後再発で殺細胞性抗がん剤療法単独の治療を受けた 11 例では、奏効したのはドセタキセルを 2 次治療として投与された 1 例（PR）のみであった。初回化学療法の無増悪生存期間中央値は 1.5 ヶ月（95%信頼区間：0.6–2.5）、全生存期間中央値は 7.2 ヶ月（95%信頼区間：1.4–10.3）であった。シスプラチンとゲムシタビンの併用療法が施行された 1 例において、効果は SD ながら 9 年間無増悪生存を得た。

ドライバー遺伝子異常に関しては 14 例で検索可能であった。EGFR 変異は 2 例（14.3%）、KRAS 変異は 3 例（21.4%）に認められたが、ALK 転座陽性例はなかった。そのうち、EGFR Exon19 欠失変異を有し、ゲフィチニブで治療した患者で完全奏効（CR）を得、35 ヶ月間効果は持続した。この症例で EGFR 変異特異抗体の免疫染色を行ったところ、上皮性成分・肉腫様成分の両成分ともに強陽性を示した。

《考察》

肺多形癌の局所進行例に関しては、施行された化学放射線療法に対してすべて部分奏効であったため、通常の小細胞肺癌と同様に化学放射線療法を考慮すべき結果と考えられる。

IV期・術後再発症例では、全生存期間中央値は 7.2 ヶ月（95%信頼区間：1.4–10.3）と通常の間質型に比し短く、既報通り化学療法に対する反応性は不良であったが、シスプラチンとゲムシタビン併用療法を施行した症例で 9 年無増悪生存を得た。既報においても同様の長期生存例の報告があり、シスプラチンとゲムシタビンの併用療法は進行肺多形癌において有用である可能性が示唆される。

またドライバー遺伝子異常に関しては、EGFR 変異 2 例、KRAS 変異 3 例が確認された。これらの結果は、肺多形癌におけるドライバー遺伝子の存在が稀ではないことを示す。そのうち、EGFR 変異の発現を確認することができた 1 例で、ゲフィチニブが長期に奏効し

たため、肺多形癌においてもドライバー遺伝子異常を検索のうえ、有効性が期待できるものに対して分子標的薬治療を考慮すべき結果と考えられる。

《結論》

進行肺多形癌に対する化学療法は既報通り効果は不良であったが、シスプラチンとゲムシタビン併用療法で長期生存例も存在し、選択肢の一つとして有用である可能性が示唆された。また進行肺多形癌においてドライバー遺伝子異常が稀ではなく、分子標的薬が有効な症例もあることより、その治療戦略において EGFR 発現を含むドライバー遺伝子異常の検索が推奨される。

論文審査結果の要旨

肺多形癌は極めて稀な腫瘍であり、非小細胞肺癌全体のわずか 0.1-0.4%を占めるに過ぎない。このため、その臨床病理学的背景や分子生物学的背景は未だ明らかでなく、既報も少数の症例報告にとどまっている。しかも、肺多形癌は放射線治療や化学療法に抵抗性で急速に進行するため予後も非常に悪く、その治療戦略の確立が強く望まれる。

そこで申請者らは、進行肺多形癌の殺細胞性抗がん剤療法および分子標的治療薬の効果を検討すると共に、臨床病理学的検討およびドライバー遺伝子異常（EGFR 変異・KRAS 変異・ALK 転座）の検索を行った。

1998 年から 2010 年の間に化学療法もしくは分子標的治療薬の投与を受けた進行肺多形癌患者 16 例を検討した。その結果、多形癌に対する化学療法単独治療の効果は乏しいものの、シスプラチンとゲムシタビンの併用療法は進行肺多形癌において有用である可能性が示唆された。また、ドライバー遺伝子異常に関しては解析可能であった 14 例中、EGFR 変異が 2 例（14.3%）、KRAS 変異を 3 例（21.4%）に検出した。これは、多形癌におけるドライバー遺伝子異常が稀ではないことを示す。そのうちの一例のみではあるが、EGFR 変異を有する症例に対する EGFR-TKI 投与により、長期生存が得られることが明らかにされた。

以上の結果から、申請者は多形癌の多彩な分子生物学的背景を明らかにすると同時に、治療戦略が未だ確立されていない多形癌の Precision Medicine に向けての貴重な臨床病理データを提供している。それに基づき、肺多形癌に対するゲムシタビンを含む殺細胞性抗がん剤療法あるいはドライバー遺伝子異常を持つ症例に対する分子標的薬治療の可能性について言及しており、この知見は今後の肺癌臨床において少なからず貢献が期待できると思われる。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

BMC research notes

8: 800, 2015 doi: 10.1186/S13104-015-1762-z.<オンライン掲載>