

博士學位論文

要約

EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌における
EGFR-TKI 耐性後の T790M 変異の有無による
ニボルマブ治療効果と腫瘍免疫微小環境の検討

近畿大学大学院
医学研究科医学系専攻
原谷 浩司

<要約>

【序文】

肺癌は全世界における死亡原因疾患の第一位である。近年の分子生物学の発展により、肺癌の原因遺伝子であるドライバー遺伝子変異の発見や分子標的薬の開発が現実となり、肺癌の治療成績は向上してきている。進行・再発非小細胞肺癌の3割を占めるEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対しては、分子標的薬であるEGFRチロシンキナーゼ阻害薬が従来の殺細胞薬よりも高い有効性を示しており標準治療となっている。同集団に対しては、第一世代あるいは第二世代EGFRチロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）が一次治療として使用されるが、多くの場合は約1年後にEGFR-TKIへの耐性を示すようになる。このEGFR-TKI耐性機序の約50%はT790M遺伝子変異であり、T790M遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対しては第3世代EGFR-TKIであるOsimertinibがEGFR-TKI耐性後の治療として第一選択となっている。しかしながら、T790M遺伝子変異陰性EGFR-TKI耐性後非小細胞肺癌に対しての適切な治療戦略については十分に検討されておらず、先述のT790M遺伝子変異陽性EGFR-TKI耐性後非小細胞肺癌と比較して予後不良とされている。このため、T790M遺伝子変異陰性EGFR-TKI耐性後非小細胞肺癌に対する治療戦略の最適化が急務である。

一方で、抗PD-1抗体であるニボルマブやペムブロリズマブは、非小細胞肺癌に対して従来の殺細胞薬と比較して高い有効性が認められており、複数の臨床試験において全生存期間を有意に延長したが、これらの臨床試験のサブグループ解析によると、EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対しては抗PD-1抗体の治療効果が劣ることが示唆されている。しかしながら、先述の如くEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌においては初回治療のEGFR-TKI耐性後の耐性機序により治療戦略が異なることやT790M遺伝子変異陰性EGFR-TKI耐性後非小細胞肺癌においては適切な治療戦略が十分に検討されていないことから、同集団に対する抗PD-1抗体の位置付けをより詳細に検討する必要がある。また、EGFR-TKI耐性後EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌において、抗PD-1抗体治療効果の予測因子とされている腫瘍微小免疫環境すなわち腫瘍細胞のPD-L1発現割合や腫瘍浸潤リンパ球については十分に検討されていない。以上より、我々は同集団において、EGFR-TKI耐性機序であるT790M遺伝子変異の有無と抗PD-1抗体治療効果ならびに腫瘍微小免疫環境の関連性を検討するための後向き観察研究を行った。

【方法】

近畿大学附属病院、倉敷中央病院、岸和田市民病院の診療録を調査し、2012年2月～2016年8月までにEGFR-TKI治療後に耐性化したEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌症例を検索した。EGFR遺伝子変異は一般診療で用いられている方法により検出されたものであり、耐性後の腫瘍組織が採取不可能であった症例においては血清 cell-free DNA による検出も許容した。本研究は各参加施設の倫理委員会により承認され、遂行された。

結果、EGFR-TKI治療後に耐性化したEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌症例85例を同定した。このうち、抗PD-1抗体ニボルマブ単剤による治療を受けた25例をcohort Aとし、ニボルマブ治療歴は無かったが

EGFR-TKI 耐性後の腫瘍組織が得られた 60 例を cohort B とした。Cohort A では T790M 遺伝子変異や腫瘍微小免疫環境すなわち腫瘍細胞の PD-L1 発現割合 (TPS) や腫瘍浸潤リンパ球、mutation burden と抗 PD-1 抗体治療効果との関連性を検討し、cohort B では T790M 遺伝子変異と腫瘍微小免疫環境の関連性を更に検討した。

治療経過に関する診療情報は 2016 年 12 月 31 日までの情報を収集した。治療効果については RECIST1.1 基準に基づいて判断した。無増悪生存期間は治療開始日から臨床的あるいは画像的な疾患増悪日または死亡日までの期間とした。全生存期間は治療開始日から死亡日までの期間とした。臨床的あるいは画像的な疾患増悪や死亡の記録が無い場合は最終生存確認日を打ち切り日とした。

腫瘍組織の免疫組織染色は PD-L1、CD8、CD4、FOXP3 に対するモノクローナル抗体を用いて行った。染色した各標本は Aperio Scan Scope を用いて臨床経過を盲検化した病理専門医により評価を行った。腫瘍組織から抽出された DNA は、Agilent Sure-Select Human All Exon v5.0、Illumina HiSeq Sequencer によりライブラリ作成と塩基配列決定を行い、mutation burden を算出した。

【結果】

Cohort A の 25 例中、T790M 陰性例が 17 例、T790M 陽性例が 8 例であった。T790M 陽性例 8 例中 4 例はニボルマブ治療後に第 3 世代 EGFR-TKI による治療をうけていた。Cohort A の奏効割合は T790M 遺伝子変異陰性例で 24%、同陽性例で 13%であった。Cohort A の無増悪生存期間中央値は、T790M 遺伝子変異陰性例で 2.1 ヶ月、同陽性例で 1.3 ヶ月であった ($P = 0.099$; ハザード比 0.48, 95%信頼区間 0.2-1.24)。また、奏効割合は PD-L1 陽性例 (TPS1%以上) で 38%であり、無増悪生存期間は同陽性例 2.1 ヶ月、同陰性例 1.3 ヶ月であり ($P = 0.084$; ハザード比 0.37, 95%信頼区間 0.1-1.21)、PD-L1 TPS が高いほど無増悪生存期間は延長した。ニボルマブ治療をうけた cohort A の全 25 例における全生存期間は T790M 陰性例が T790M 陽性例よりも長かった (ハザード比 0.38, 95%信頼区間 0.09-1.65)。また、CD8 陽性腫瘍浸潤リンパ球や mutation burden が多い症例では、ニボルマブの治療効果が高かった。一方で、CD4 陽性腫瘍浸潤リンパ球ならびに FOXP3 陽性腫瘍浸潤リンパ球とニボルマブ治療効果については明らかな関連性は無かったが、PD-L1 強陽性 (TPS10%以上) かつ CD8 陽性腫瘍浸潤リンパ球密度高値であるにも関わらずニボルマブが奏効しなかった例では FOXP3 陽性腫瘍浸潤リンパ球密度が高値であった。Cohort A では、T790M 陰性例において PD-L1 TPS 高値が多かった。

Cohort B の 60 例中、T790M 陽性例が 30 例、T790M 陰性例が 30 例であった。T790M 陰性例は同陽性例と比較して PD-L1 TPS 高値 (10%以上ならびに 50%以上) が多く、PD-L1 TPS 10%以上かつ CD8 陽性腫瘍浸潤リンパ球密度高値 (中央値以上) の症例も多かった。また、FOXP3 陽性腫瘍浸潤リンパ球密度は T790M 陰性例よりも T790M 陽性例において高値であった。cohort B では、T790M 陰性例において PD-L1 TPS 高値かつ CD8 陽性腫瘍浸潤リンパ球高値の症例が多かった。

【考察】

EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌において、EGFR-TKI 耐性後の T790M 遺伝子変異が陰性であれば腫瘍微小免疫環境が比較的良好でありニボルマブの治療効果が認められる可能性が高いことが示唆された。本研究は EGFR-TKI 耐性機序により抗 PD-1 抗体治療効果と腫瘍微小免疫環境を検討した初の研究である。本研究は後向き研究かつ少数例の報告であり、確定的な結論が得られたとは言い難い。本研究で得られた結果を検証するために前向き臨床試験の結果が待たれる。