

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 玄 崇 永

論 文 題 目

Clinical efficacy of osimertinib in *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer with distant metastasis

(遠隔転移を有する *EGFR* 変異陽性非小細胞肺癌に対するオシメルチニブの臨床における有効性)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

安藤 雄一

名古屋大学教授

委員

豊國 伸哉

名古屋大学教授

委員

芳川 豊史

名古屋大学教授

指導教授

石井 誠

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、複数施設のリアルワールドデータにおいて、遠隔転移を有する epidermal growth factor receptor (EGFR) 変異 non-small cell lung cancer (NSCLC) 患者への 1st ライン治療としてのオシメルチニブの有効性を後ろ向きに解析し、その他の EGFR-TKI との比較検討を行った。多くの EGFR 変異 NSCLC 患者において、第 1・第 2 世代 EGFR-TKI と比較して、オシメルチニブの臨床的有効性を示した。オシメルチニブは特に脳・骨転移を有する患者で良好なアウトカムを認めたが、肝転移を有する患者では PFS 不良であり第 1 世代・第 2 世代 EGFR-TKI よりも優位性を示さなかった。肝転移を持つ EGFR 変異 NSCLC 患者においては、さらなる治療戦略が必要であることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. EGFR 変異陽性肺癌患者では、陰性患者と比較し骨転移の頻度が高いことが報告されている。EGFR は RANKL を介した osteoclast の形成・分化を活性化させることが報告されており、それが要因となっている可能性がある。そのため、RANKL 阻害剤である骨修飾薬の Denosumab の効果を期待したが、Denosumab を含む骨修飾薬を使用した患者における治療効果に優位性を認めなかった。

2. オシメルチニブが 1st ライン治療として認可されるまでは、第 1 世代または第 2 世代 EGFR-TKI を 1st ライン治療として使用し、T790M 変異陽性例のみに 2nd ラインでオシメルチニブ治療を行っていた。その治療戦略は、1st ライン治療でオシメルチニブを使用した場合に比べ、どちらの戦略が優れているのか結論は得られていない。今回の報告でも、第 1 世代 EGFR-TKI の 33.3%、第 2 世代 EGFR-TKI の 27.3% で 2nd line 治療にオシメルチニブを使用していた。それらの症例は必然的に OS が良くなる傾向があったが、それが OS に影響を与えている可能性がある。

3. 肝臓転移における腫瘍微小環境内では、他転移部位と比べ vascular endothelial growth factor (VEGF) の発現が上昇している。VEGF は腫瘍の血管新生は促進するだけでなく、EGFR 変異がん細胞の増殖を促進して、がん免疫に対し抑制的に働くことが報告されている。さらに、insulin-like growth factor1 (IGF-1) も肝臓転移の微小環境で多く発現しており、IGF-1 のシグナリングは EGFR 変異腫瘍において、オシメルチニブへの耐性を増加させるという報告がある。

4. 骨転移・肝転移を単発と多発に分け、また骨転移を部位ごとにデータを収集した。単発・多発群に分け、予後・レスポンスの比較検討を行ったが、有意差はみられなかった。遠隔転移の個数は予後因子とはならないことが示唆された。

本研究は、オシメルチニブの臓器別の有効性に関して、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するのに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	玄 崇永
試験担当者	主査 安藤 雄一		副査 ₁ 豊國 伸哉	
	副査 ₂ 芳川 豊史		指導教授 石井 誠	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. EGFR変異の転移に関する影響について2. 第一世代EGFR-TKI使用後のオシメルチニブ使用例について3. 肝転移症例で効果が劣るメカニズムについて4. 転移の個数での有効性の違いに関して <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				