



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1574号
学位記番号	第1129号
氏名	古田 裕美
授与年月日	平成 29年 3月 24日
学位論文の題名	<p>High cytokeratin 19 fragment/carcinoembryonic antigen ratio is a negative predictor of EGFR T790M mutation in EGFR-mutant NSCLC patients after EGFR-TKI failure (EGFR-TKI 獲得耐性後の EGFR 変異陽性非小細胞肺癌患者において EGFR T790M 変異の負の予測因子となりうる、高サイトケラチン 19 フラグメント/癌胎児性抗原 (CEA) 比)</p> <p>Nagoya Medical Journal (accepted)</p>
論文審査担当者	主査： 中西 良一 副査： 高橋 智, 新実 彰男

論文内容の要旨

背景 ; EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞癌患者では、ゲフィニチブやエルロチニブ、アファチニブといった EGFR チロシンキナーゼ阻害剤が著効することが知られている。しかし、殆どの患者では EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の長期使用によりこれらの薬剤に対して耐性を示すようになる。このような獲得耐性後の患者では、T790M 変異を有する者が全体の 50%を占める。昨年 3 月、T790M 陽性 EGFR 変異陽性非小細胞肺癌患者に対し、オシメルチニブが承認され、同薬剤の内服のために T790M 遺伝子変異の検索は必須となったが、現時点では T790M の検索方法の第一選択は再生検である。しかし、腫瘍の部位や大きさによっては再生検そのものが困難を伴うことがあり、簡便な方法で T790M 変異の有無を予測できるマーカーが望まれている。

目的 ; 本研究では、126 人の T790M 遺伝子検索による re-biopsy を受けた、EGFR 変異陽性 NSCLC 患者の治療開始時からの一般臨床で広く施行され、簡便な検査である腫瘍マーカー、CEA と CYFRA21-1 が、T790M の出現予測マーカーになりうるか検証した。

方法 ; EGFR 変異陽性非小細胞性肺癌で、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤を使用、耐性化を来し、T790M 検索のための再生検を行った 126 人の患者を対象に、再生検時の血漿中の CEA と CYFRA21-1 の後方視的解析を行った。

結果 ; 血漿の CYFRA21-1 値は T790M 変異の有無に明らかに相関しており (T790M 陽性率 ; [<3.5 ng/mL] : 59.7% 対 [3.5 ng/mL \leq] : 38.8%, $P = 0.0217$)、さらに CYFRA21-1/CEA 比が高値の場合、T790M 変異陰性である傾向にあり (T790M 陽性率 [CYFRA21-1/CEA 比 ≥ 0.7 ; 25.4% 対 <0.7 ; 74.6%, $P = 0.007$)、CYFRA21-1/CEA 比が高いことが、T790M 変異陰性の予測因子となりうる事が分かった。

結論 ; 高い CYFRA21-1/CEA 比は、EGFR T790M 変異の陰性予測因子になりうる。

論文審査の結果の要旨

【発表の概略】EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞癌患者においては EGFR チロシキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) が著効するが、殆どの患者で耐性が生じる。かかる耐性獲得患者の 50% が EGFR T790M 変異を有する。2016 年 3 月、T790M 陽性 EGFR 変異陽性非小細胞肺癌患者に対して承認されたオシメルチニブの使用には T790M 遺伝子変異の検索が必須であるが、そのための腫瘍再生検はしばしば困難を伴うため、より簡便なマーカーの開発が期待される。本研究では、血清 CEA と CYFRA21-1 に着目し、これらと T790M 変異の有無との関連を討した。対象は、愛知県がんセンター中央病院で 2002 年 8 月から 2016 年 7 月までに T790M 遺伝子検索のために再生検を受けた患者のうち、再生検時に血清 CEA、CYFRA21-1 値が測定された 126 例で、診療録から患者背景、初回 EGFR-TKI の効果、T790M 変異検出の有無を抽出し、再生検時の CEA 及び CYFRA21-1 値と T790M の出現率との相関を検討した。T790M 陽性/陰性:65 例/61 例、CEA 中央値 10.45 ng/ml (0.8-2419.2ng/ml)、CEA 5 未満/5 以上: 39/87、CYFRA 中央値 2.7 ng/ml (range:0.6 -79.6 ng/ml)、CYFRA21-1 3.5 未満 /3.5 以上: 77/49 であった。CEA 値単独では T790M 陽性率と関連しなかったが、CYFRA21-1 高値の患者では T790M 陽性率が有意に低かった (3.5 ng/mL 未満 59.7% vs 3.5 ng/mL 以上 38.8%, $p = 0.0217$)。さらに CYFRA21-1/CEA 比が高値の場合、T790M 変異陽性率が有意に低かった (0.7 以上 25.4% vs 0.7 未満 74.6%, $p = 0.007$)。CYFRA21-1/CEA 比が高値例では低値例と比べて PFS が短い傾向であったが、有意差を認めなかった。以上の結果より、CEA は T790M の有無との関連はないが、CYFRA21-1 は高値の場合に T790M 陰性を示す傾向にあり、高 CYFRA21-1/CEA 比は、より高い有意差をもって T790M 陰性の予測因子になりうることを示唆された。この研究の問題点として、後方視的研究故に再検の時期と腫瘍マーカー採取時期にばらつきが生じていること、T790M 再検索の際に十分な腫瘍サイズがあるとは限らないこと、骨や脳転移などからは腫瘍再生検が難しく、髄液や骨生検では EGFR sensitive mutation(19 del や L858R) が検出できても T790M は検出し難い可能性などが挙げられる。また、CYFRA21-1/CEA 比のカットオフ値の設定については正常上限の値の比に基づいて今回統計解析を行ったが、解析手法を変えることによってより妥当な評価方法が見いだされる可能性があるかもしれない。【結論】EGFR-TKI 内服後の T790M 出現陰性予測因子として、増悪時の高 CYFRA21-1/CEA 比が有効である可能性が示唆された。

【審査の内容】主査の中西教授より、①CEA と CYFRA21-1 の計測時期と計測理由について②PD9 例における EGFR mutation の種類とその際の使用 EGFR-TKI③T790M 遺伝子変異と腫瘍マーカーの関連性に着目した理由④CYFRA21-1 と CEA の比を算出する意義、など 9 項目の質問が行なわれた。次に第一副査の高橋教授から、①経時的変動が予想される CYFRA21-1/CEA 値のデータの取り扱い方②CYFRA21-1/CEA 高値でも 30% に T790M 陽性症例を認めており、本当の意味で予測因子となりうるのか?③CYFRA21-1 の上昇が扁平上皮癌成分の増加を示すと言えるのか?④T790M による耐性化メカニズムについてなど 6 項目の質問が行われた。最後に第二副査の新実教授より、①抗悪性腫瘍薬の分類と作用機序、②本邦における肺癌の疫学について、の 2 項目が問われた。いずれの質問に対しても十分な回答が得られ、本研究領域について深く理解するとともに、専攻分野に関する知識を習得しているものと判断された。よって本論文の著者には博士 (医学) の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者

主査 中西 良一

副査 高橋 智

新実 彰男