

## 論文の内容の要旨

氏名：宮 脇 英里子

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Optimal Sequence of Local and EGFR-TKI Therapy for EGFR-Mutant Non-Small

Cell Lung Cancer With Brain Metastases Stratified by Number of Brain Metastases

(脳転移を有する EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する、局所療法と EGFR-TKI の最適な治療シーケンスについての、脳転移の個数による層別化による検討)

非小細胞肺癌では脳転移をしばしば認め、その予後は不良である。このため脳転移に対する治療（全脳照射(WBRT)、定位照射(SRS)、手術)が標準治療となっている。EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌では脳転移の発症頻度が高いとされているが、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)が奏効するため脳転移を有していても数年の予後が見込める。しかしEGFR-TKIの先行が、脳転移に対する治療先行よりも生存期間が劣ることが報告された。一方で、WBRTはQOLに関連した重大な合併症を引き起こす可能性があり、適応には慎重な判断が必要である。本研究は、脳転移のある未治療のEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者を対象に脳転移に対する治療の選択バイアスとなる脳転移個数で層別化(一般的にSRSの適応となる1-4個と、 $\geq 5$ 個で層別化)したサブグループを中心に、EGFR-TKI先行群と脳転移に対する治療先行群の2群を比較した。

静岡がんセンターで2007年10月から2018年4月に初回化学療法としてEGFR-TKIで治療された脳転移のあるEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者を後方視的に検討した。

176人が登録され107人(61%)がEGFR-TKI先行(TKI群)、69人(39%)が脳転移に対する治療を先行(LT群)していた。LT群では症候性脳転移(39% vs 9%,  $p < 0.01$ )、脳転移の腫瘍径1cm以上(78% vs 40%,  $P < 0.01$ )がTKI群よりも多く頭蓋外病変の頻度は低かった(64% vs 94%,  $P < 0.01$ )。

全生存期間(OS)は両群間で有意差を認めなかった(LT群28ヵ月、TKI群23ヵ月、HR 0.75、95% CI, 0.52-1.17,  $p = 0.12$ )。脳転移の個数が1-4個の患者においては、LT群は有意にTKI群よりも良好なPFS(14 vs 9.1ヵ月、HR 0.57、95% CI, 0.34-0.91,  $p = 0.02$ )とOS(35 vs 23ヵ月、HR 0.54、95% CI, 0.32-0.90,  $p = 0.02$ )を示した。脳転移個数が5個以上の場合はPFS・OSともに両群間で有意差はなかった。

脳転移の個数が1-4個のサブグループにおいては、多変量解析でも脳転移に対する治療の先行がTKI先行と比較し有意に良好なOSを示した(調整HR 0.36, 95% CI, 0.19-0.66,  $p < 0.01$ , Table 3)。

本研究は脳転移の個数が1-4個のサブグループにおいては脳転移に対する治療先行が有効であることを示した。これまでの先行研究においても、脳転移に対する治療の先行はEGFR-TKI単独での治療と比較して生存を延長することが報告されている。しかしSRSは脳転移の個数が限られた(一般的には1-4個)症例に適応があるため、過去の研究は選択バイアスの結果であった可能性があった。本研究は脳転移の個数別のサブグループ解析を行うことで、選択バイアスを除き、個数が限られる場合には脳転移に対する治療先行が有効であることを示した。また、本研究は、脳転移が5個以上の場合には脳転移に対する治療先行の有効性がないことも示した。