

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

病態制御内科学 三浦 陽介 印

High expression of topoisomerase-II predicts favorable clinical outcomes in patients with relapsed small cell lung cancers receiving amrubicin.

(topoisomerase-II高発現はアムルビシンを投与された再発小細胞肺癌患者における良好な予後を予測する)

(学位論文の要旨)

**【背景】** 小細胞肺癌(SCLC)は肺癌全体の約13%を占める。ほとんどの例で初回治療には奏効するものの再発をきたし2次治療を要するが、その治療戦略は確立されていない。米国ではSCLCの2次治療としてはトポテカン(TOP)のみ承認されガイドラインでも推奨されているが、その治療効果は不十分である。欧米における、TOP投与群を対照とした第3相臨床試験において、全患者においてはAMRの優越性が証明されなかったが、Refractory relapse(初回治療抵抗性再発)患者においては、AMR投与群のOSの方がTOP投与群よりも有意に良好であった。これらの結果からAMR投与の恩恵を受ける患者群の同定が望まれるが、現在のところ有望なバイオマーカーは同定されていない。topoisomerase-II(Topo-II)はAMRの治療ターゲットであり、様々ながん腫においてバイオマーカーとしての研究が行われており、乳がんにおいてはAMRと同じアンストラサイクリン系抗がん薬の効果を予測するバイオマーカーの可能性を指摘されている。しかしAMRを投与されたSCLC患者におけるその意義は不明である。そこで我々はAMRを投与された再発SCLC患者においてTopo-IIを免疫染色で評価し、治療効果や予後との関係について検討した。

**【方法】** 2004年から2015年までに渋川医療センターと群馬大学医学部附属病院においてAMRを投与された再発SCLC患者を116名同定した。そのうち十分な検体量が得られないなどの理由で33名が除外となり、最終的に83名の患者で解析を行った。Topo-II発現は免疫染色で評価し、染色スコアは、組織全体に占める陽性細胞割合に基づいてスコア1から5の5段階で評価した。今回の検討では、スコア1から4を低発現、スコア5を高発現と定義した。Topo-II発現と、患者背景、治療効果、生存期間との関係を解析した。

**【結果】** 患者背景としては、年齢中央値が70歳、PS=2以上の患者が23%含まれていた。Sensitive relapse症例は29%、Refractory relapse症例は71%であった。Topo-II高発現群でRefractory relapse症例と後治療を受けなかった患者の割合が高い傾向があった。Topo-IIスコアの平均値は $3.52 \pm 1.10$ でRefractory relapse症例の方がSensitive relapse症例より有意にTopo-IIスコアが高値であった( $3.68 \pm 1.07$  vs.  $3.13 \pm 1.08$ ,  $P=0.03$ )。全体でのAMRの奏効率は27.4%、病勢制御率は67.9%であった。Topo-II発現と奏効率・病勢制御率との相関は認められなかった。全体でのAMR投与後のPFSとOSの中央値はそれぞれ2.2か月、6.7か月であった。患者全体において、Topo-II高発現群は低発現群よりも有意にPFSが良好であり( $3.3$ か月 vs.  $1.7$ か月、 $P<0.01$ )、OSも良好な傾向が認められた( $7.3$ か月 vs.  $6.0$ か月、 $P=0.14$ )。Refractory relapse症例におけるサブ解析でも同様の傾向がみられた(PFS;  $3.2$ か月 vs.  $1.3$ か月、 $P<0.01$ 、OS;  $7.3$ か月 vs.  $5.1$ か月、 $P=$

0.09)。多変量解析において、有害事象によるAMR投与中止がないこと ( $P=0.048$ )、Topo-II高発現 ( $P<0.01$ )が独立したPFS良好因子と同定された。また、PS良好 ( $P<0.01$ )、有害事象によるAMR投与中止がないこと ( $P=0.01$ )、後治療の遂行 ( $P=0.02$ )、Topo-II高発現 ( $P=0.04$ )が独立したOS良好因子と同定された。

【考察】我々は、AMRを投与された再発SCLC患者において、Refractory relapse症例の方がSensitive relapse症例よりもTopo-IIの発現が高く、Topo-II高発現は独立したPFS・OS良好因子であることを示した。1次治療でプラチナベース化学療法が行われた小細胞肺癌において、Topo-II高発現は予後不良因子であることが複数の報告で示されている。これらの結果と、今回の我々の検討でRefractory relapseにおいてTopo-II発現が高かったことは一致している。他癌腫ではTopo-IIと細胞増殖やaggressiveな性質との関連が報告されており、Refractory relapse症例でTopo-II発現が高いことと関係しているかもしれない。

一方で、前臨床の報告では、Topo-II高発現はアンスラサイクリン系薬剤に対する良好な感受性と関係していることが示されている。また、TOPとAMRを比較した第3相臨床試験ではRefractory relapseのほうがAMRの効果が良好で、今回の我々の検討でRefractory relapseにおいてTopo-II発現が高かった。これらの結果はTopo-II高発現とAMR投与後の良好な予後との関連を強く支持するものである。また、非小細胞肺癌における抗PD-1阻害剤のバイオマーカーがその直接の治療ターゲットであるPD-L1であるように、再発小細胞肺癌に対するTopo-II阻害剤であるAMRの治療ターゲットであるTopo-IIがバイオマーカーの候補となりうることを今回示せたことは示唆に富む所見である。以上から、Topo-IIが効果予測バイオマーカーの候補であり、これらを対象とした前向き試験による検証が望まれる。

本研究の限界は以下のとおりである。第1に、Topo-II発現とAMRの奏効率との相関がなかった点である。しかし他癌腫での報告でも同様のことが示されている。前臨床のデータからは、Topo-II発現とその酵素活性の不一致や、Topo-IIの酵素活性への他の因子の関与が示唆されており、今後さらなる研究が必要である。第2に、本研究が小規模後ろ向き試験である点である。第3に、検体が初回診断時の生検から採取され、Topo-II発現の腫瘍内不一致や化学療法による影響が除外できない点である。しかし、初回診断時の検体で再発時の治療の予後予測が可能である点は意義があると考えられる。

【結論】我々は、AMRを投与された再発SCLC患者において、Topo-II過剰発現が予後良好を予測するバイオマーカーであることを同定した。今後前向き試験でTopo-II発現の意義を検証することが望まれる。