

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	網岡 慶
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論文題目 Analysis of Lenvatinib's Efficacy against Intermediate-Stage Unresectable Hepatocellular Carcinoma (Intermediate stage 切除不能肝細胞癌に対するレンバチニブの有効性の検討)			
論文審査担当者			
主査	教授	檜井 孝夫	印
審査委員	教授	大段 秀樹	
審査委員	准教授	小林 剛	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>Intermediate stage の切除不能肝細胞癌 (u-HCC) に対して、これまで肝動脈化学塞栓療法 (TACE) が標準治療として推奨されてきた。一方、近年の分子標的薬や免疫療法などの全身療法の進歩や、TACE に対する不応や不適といった概念の出現により、全身療法の有効性が示されつつある。実際、Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system の 2022 年の up date では、intermediate stage の HCC 患者において一部の条件 (びまん性、浸潤性、広範な両葉病変) では、標準治療であった TACE ではなく systemic therapy が推奨されている。しかし、intermediate stage の u-HCC 患者を対象とした全身療法の有効性を検討した報告は限られており、治療戦略はまだ十分に確立されていない。レンバチニブはこれまで唯一の全身療法として使用されてきたソラフェニブに対する全生存期間 (OS) の非劣性が証明されたことで、2018 年 3 月に u-HCC に対する新しい一次治療薬として日本で適応承認された。複数の受容体チロシンキナーゼに対する選択的な阻害作用を有し、特に血管内皮増殖因子 (VEGF) や線維芽細胞増殖因子 (FGF) に対する選択性が高く、血管新生や細胞増殖の阻害により高い抗腫瘍効果が得られることが示されている。</p> <p>本研究では、intermediate stage の u-HCC を有する患者を対象とし、レンバチニブの有効性、およびレンバチニブ導入後の TACE 併用について解析した。2018 年 4 月から 2022 年 1 月までに当院および関連施設で、Child-Pugh score 5-7 点および ECOG PS 0-1 を背景とした intermediate stage の u-HCC に対してレンバチニブを投与された 140 症例を対象とした。年齢中央値は 75 (46-90) 歳、男性 123 例/女性 17 例であり、背景肝疾患は HBV 14 例、HCV 50 例、非 B 非 C 76 例であった。レンバチニブ投与開始時の肝予備能は、Child-Pugh score 5/6/7 でそれぞれ 89/42/9 例であり、modified ALBI (mALBI) grade 1/2a/2b でそれぞれ 58/34/48 例であった。腫瘍形態では単純結節型が 58 例、非単純結節型が 84 例であり、腫瘍量を反映する up to seven criteria では in が 48 例、out が 92 例であった。レンバチニブは 118 例が一次治療として、22 例が二次治療以降に導入された。TACE 不応や不適については、TACE 不応が 10 例、TACE 不適が 49 例、TACE 不応+不適が 74</p>			

例、いずれも満たさない症例が 7 例であり、対象症例の 95%が TACE 不応もしくは不適と判断された症例であった。また、51 例でレンバチニブ導入後に TACE を併用した。

治療効果では、OS の中央値は 24.4 ヶ月、無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 9.0 ヶ月、RECIST 判定による最良効果判定での奏効率 (ORR) は 40.0%、病勢制御率 (DCR) は 79.3%、modified RECIST (mRECIST) 判定による最良効果判定での ORR は 60.0%、DCR は 77.1%であり、良好な結果が確認された。放射線学的奏功の獲得による予後への影響を確認するため、レスポナー解析として mRECIST 判定による初回・2 回目・最良効果判定それぞれにおいて、レスポナー群と非レスポナー群の 2 群で OS と PFS を比較検討した。結果として、いずれの効果判定においても 2 群間で有意な差が確認され、奏功を得ることが予後改善に繋がることを確認された。また、OS と PFS に寄与する因子の解析では、多変量解析において OS に寄与する独立因子として mALBI grade (ハザード比 [HR]: 1.998、95% 信頼区間 [CI]: 1.149-3.476、 $p = 0.014$ ) と腫瘍形態 (HR: 2.105、95% CI: 1.093-4.052、 $p = 0.026$ ) が、PFS に寄与する独立因子として mALBI grade (HR: 1.696、95% CI: 1.141-2.521、 $p = 0.009$ )、up to seven criteria (HR: 1.706、95% CI: 1.080-2.695、 $p = 0.022$ ) が抽出された。これらの 3 因子はいずれも TACE 不適の概念に該当する因子であった。

次に、レンバチニブと TACE の併用に焦点を当て、予後独立因子として抽出された因子 (up to seven criteria・mALBI grade・腫瘍形態) に初回放射線学的評価時の奏功の有無を加えた 4 因子それぞれで OS と PFS を評価した。初回評価時の奏功例、up to seven in、mALBI grade 1-2a、単純結節型では TACE 併用を行うことで非併用群と比べて有意に予後延長効果が得られることが確認された。一方、初回評価時の非奏功例、up to seven out、mALBI grade 2b、非単純結節型においても、TACE 併用は非併用と比べて有意に予後延長効果が得られることが確認された。本研究の結果として、レンバチニブは高い奏効率と良好な予後が確認され、TACE が標準治療である intermediate stage の u-HCC に対するレンバチニブの有効性を実証した。また対象患者の多くが TACE 不応や不適と判断されたにもかかわらず、レンバチニブ導入後に TACE を併用することで有意に予後改善が得られることが示された。本研究の結果から、intermediate stage の u-HCC では、たとえ TACE 不応や不適の症例であっても、まずはレンバチニブを導入し、その後に TACE 併用を考慮していくことが重要であると考えられた。

以上の結果から、本論文は Intermediate stage 切除不能肝細胞癌に対するレンバチニブの有効性を明らかにした新規性が高く評価される。よって、審査委員会委員全員は、本論文が網岡 慶に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。