

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東 邦 大 学

毛利州秀より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 777 号

学位申請者： 毛 利 州 秀

学位論文： Second-line treatment strategy in unresectable hepatocellular carcinoma after first-line atezolizumab plus bevacizumab

(切除不能肝細胞癌に対する第一選択薬である Atezolizumab+Bevacizumab 併用療法後の二次治療戦略)

著 者： Kunihide Mohri, Hidenari Nagai, Takahisa Matsuda, Yoshinori Igarashi, Koji Higai

公表誌： Anticancer Research 44(9): 3919-3929, 2024
DOI: 10.21873/anticanres.17220

論文内容の要旨：

背景・目的：切除不能肝細胞癌 (unresectable hepatocellular carcinoma: uHCC) に対するアテゾリズマブ (Atezolizumab: Ate) ベバシズマブ (Bevacizumab: Bev) 併用療法は第一選択治療の一つとして推奨されている。しかし一次治療の AteBev 併用療法後の二次治療に関する明確な基準は定まっていない。そこで uHCC 合併肝疾患症例に対する一次治療として AteBev 併用療法が施行された症例において、最適な二次治療を明らかにすることを目的とし後ろ向きに検討した。

対象・方法：2021 年 4 月から 2023 年 3 月までに東邦大学医療センター大森病院にて AteBev 併用療法を導入した uHCC 症例 69 例を対象とした。症例は 3 週毎に AteBev を投与され、投与 6-12 週間後に造影 CT 検査にて modified RECIST を用いて治療効果判定を行った。また AteBev 投与後の二次治療導入症例において、AteBev 投与前と 3 週間後の保存血清から末梢血中の fibroblast growth factor (FGF)-19、可溶型 FGF-R4 (soluble FGF-R4: sFGF-R4)、hepatocyte growth factor (HGF)、そして可溶型 c-Met (sc-Met) を ELISA 法で測定した。

結果：69 例中 9 例は治療継続を断念し脱落。60 例に対する AteBev 投与 6 週間後の治療効果は 19 例が complete response (CR) または partial response (PR)、12 例が stable disease (SD)、29 例が progressive disease (PD) であり、奏効率は 31.7%、病

勢制御率は51.7%であった。PD群は他の群と比較してAteBev併用療法の前治療で分子標的治療薬による加療を受けていた症例が多くみられた。血液生化学検査ではCR+PR群で治療前後で α -フエトプロテイン(AFP)の有意な減少と、PD群でビタミンK依存性凝固因子前駆体II (des- γ -carboxy prothrombin: DCP)の有意な上昇を認めた。血清サイトカイン値においてCR+PR群およびSD群で血清FGF-19値の治療前後での有意な上昇と、PD群でsc-Met値の有意な上昇を認めた。続いて免疫関連副作用(immune-related Adverse Events: irAE)またはPDにより二次治療が導入された症例は60例のうち30例であった。21例はレンバチニブメシル酸塩(Lenvatinib: LEN)が投与され、残りの9例は別の治療法が導入された。AteBev併用療法後の二次治療として選択可能な分子標的治療薬であるLENは主にPD症例に投与され、ラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation: RFA)または肝動脈化学塞栓療法(Transcatheter arterial chemo embolization: TACE)で局所制御可能であったCRまたはPR症例にはLEN以外の治療法が導入されていた。LEN以外の治療法を受けた9例のうち5例ではAteBev併用療法後に1例がCR、4例がPRを示した。5例のうち2例は二次治療としてRFAまたはTACEを行った後にCR、3例がPRを示した。残りの4例はAteBev併用療法後に1例がSD、3例がPDを示し、TACEまたはラムシルマブによる二次治療後に4例のうち2例がPR、1例がSD、1例がPDを示した。LENが導入された21例の治療効果は1例が脱落し、1例がCR、8例がPR、6例がSD、5例がPDで、奏効率は45.0%、病勢制御率75.0%であった。LEN導入後の無増悪生存期間(progression free survival: PFS)は3.5か月で、生存期間中央値(Median Survival Time: MST)未到達で平均全生存期間(overall survival: OS)が24.2か月であった。治療効果別の平均OSではCR+PR群が17.2か月、SD+PD群が13.0か月で有意差はなかったがCR+PR群で延長する傾向を認めた。血清FGF-19値はCR+PR症例ではAteBev投与前後で有意な上昇と、SD+PD症例で有意な低下を認めた。血清sFGF-R4値は有意な変動を認めなかった。また血清HGF値はCR+PR症例で有意な上昇と、血清sc-Met値はSD+PD症例で有意な低下を認めた。

考察：本研究の結果からAteBev併用療法後にCRまたはPRを達成した症例の多くが局所制御可能な症例として局所療法が施行され、これによりOSが延長する可能性が考えられた。しかしAteBev併用療法後にSDまたはPDとなった症例は腫瘍進行で局所制御不能となり、局所療法はされていないことが明確となった。日本肝臓学会の肝細胞癌治療ガイドラインではLENとソラフェニブがAteBev併用療法後の二次治療として推奨され、当科ではSDやPD症例に対してLENが選択された症例が多かった。本研究ではAteBev併用療法後の二次治療としてLENが投与された症例のOS中央値は24.2か月、PFS中央値は4.4か月、ORRは54.0%であった。PFS中央値は既報と同様の結果が得られたが、OS中央値は既報より長かった。この点に関しては二次治療から三次治療への迅速な移行が寄与した可能性が考えられた。AteBev併用療法後の二次治療としてLENの有用性を考える上で、抗血管内皮細胞増殖因子(anti-vascular endothelial growth factor: VEGF)阻害薬の作用機序は重要である。BevはVEGFに対するMonoclonal抗体であり、VEGFAと結合してVEGF Receptor (VEGFR) 1または2への結合を阻害する。このVEGF経路の抑制がVEGF以外の腫瘍増殖経路であるFGF経路またはHGF経路を活性化することが予測される。またLENはVEGFR1と2以外にVEGFR3さらにはFGFRの阻害効果を有し、本研究の結果からAteBev併用療法後にVEGFR1または2以外のVEGFR3が活性化した症例、またはFGF経路が活性化した症例に対してLENは効果を発揮する可能性が考えられた。またHGF経路が活性化された症例に対しても有効である可能性、そしてc-Metが切り離された症例には効果を示さない可能性が考えられた。

結論：AteBev療法後のuHCCの二次治療として、AteBev療法奏効例では局所制御可能な症例に対してはRFAまたはTACEによる局所治療が有用であり、AteBev療法不応例では血清FGF-19値が上昇する症例に対してLENが効果を発揮することが明らかとなった。AteBev併用療法3週間後の血清FGF-19値の変化は二次治療としてLEN選択の有用なバイオマーカーとなり得ることが明らかとなった。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 777 号		氏 名	毛 利 州 秀		
学位審査担当者	主 査	松 岡 克 善			
	副 査	狩 野 修			
	副 査	岸 一 馬			
	副 査	渡 邊 学			
	副 査	杉 山 篤			
<p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>本研究では、切除不能肝細胞癌（unresectable hepatocellular carcinoma: uHCC）に対するアテゾリズマブ（atezolizumab: Ate）/ベバシズマブ（bevacizumab: Bev）併用療法およびそれに続く治療の有効性を評価した。uHCC に対しては Ate/Bev 併用療法が一次治療として推奨されている一方、これに対する耐性が生じた患者に対する二次治療は複数の薬剤が並列に位置づけられている。本研究では、Ate/Bev 併用治療を受けた uHCC 患者 60 名を対象とした。治療開始 6～12 週間後の CT 検査によって、19 名が partial response、12 名が stable disease、29 名が progressive disease と評価され、全体の奏効率は 31.7%であった。その次の治療としてレンバチニブメシル酸塩（Lenvatinib: LEN）を受け評価可能であった患者 19 名では、奏効率 45.0%を示した。特に、奏効を示した患者では、Ate/Bev 併用療法治療開始 3 週間後に fibroblast growth factor (FGF)-19 濃度が上昇していた。これらの結果に基づき、申請者らは Ate/Bev 併用療法に反応しなかった患者に対して LEN が有効であり、FGF-19 の変動が LEN の適応を判断する biomarker として有用である可能性がある と結論づけた。</p> <p>学位審査会は 2024 年 10 月 23 日、審査委員 4 名（書面審査 1 名）の出席のもとで開催された。申請者による研究内容についてのプレゼンテーションに続いて質疑応答が行われた。有害事象の頻度、FGF-19 の上昇が腫瘍の進行に影響を与える可能性、FGF-19 以外に二次治療を選択する際に参考になる所見、血清を収集した際の倫理手続き、本研究の新規性などについての質問がなされ、申請者はいずれに対しても適切に回答した。また、本研究の意義について、複数の薬剤が二次治療として並列されている中、FGF-19 が薬剤選択の biomarker になる可能性を示唆した点にあると述べた。uHCC に対する Ate/Bev 併用療法後の治療としての LEN の有効性を評価し、血清 FGF-19 濃度の変動が奏効の予測 biomarker となり得ることを示唆した研究である。uHCC の治療の進歩に寄与する結果であることを評価し、審査委員全員一致で学位に相当すると判断し、学位審査会を終了した。</p>					