

論文要旨

C-CAT データベースを活用した非小細胞肺癌患者の 治療実態調査および予後予測モデルの検討

生物統計情報学コース

49-236603

澤 昇平

【背景】我が国の肺癌による死亡数は癌死の中で最多であり、非小細胞肺癌において希少な遺伝子変異を有する症例や標準治療終了後における治療選択のためのエビデンスの創出が課題となっている。我が国では、がんゲノム情報管理センター(C-CAT)が 2018 年に開設され、包括的ゲノムプロファイリング検査結果と臨床情報とを結び付けたデータベースの利活用が開始された。臨床試験では 1 次治療または 2 次治療の各々の有効性および安全性を検証する試験は多く実施されているが、日常診療下における 1 次治療と 2 次治療の組み合わせ、さらには 3 次治療を含めた治療パターンと予後との関連を示した研究はほとんどなされていない。

【目的】C-CAT データベースに登録されている非小細胞肺癌患者を対象とし、実診療下における治療実態について調査する。3 次治療までの主な治療パターンを同定し、各治療パターンの生存予後を検討するための予測モデルを既存手法と機械学習手法を用いて検討する。

【方法】2014 年 1 月から 2023 年 12 月までに C-CAT データベースに登録された非小細胞肺癌患者のうち、1 次治療開始が 2016 年 12 月 19 日以降、1 次治療の目的が緩和的治療、コンパニオン診断で *EGFR*、*ALK*、*ROS1* がいずれも陰性の集団を解析対象とした。アウトカムは 1 次治療開始から死亡日または打ち切り日までの全生存期間とした。免疫チェックポイント阻害薬(ICIs)単独療法(ICI)、ICIs と細胞障害性抗癌薬併用療法(ICI+Chemo)、細胞障害性抗癌薬療法のみ(Chemo)および治療なし(NAN)の治療カテゴリに対し、1 次治療から 3 次治療までの治療カテゴリの組み合わせにより治療パターンを定義した。予後予測には既存手法として Cox 比例ハザードモデル、機械学習手法としてランダムサバイバルフォレストモデルを使用した。

【結果】解析対象集団である *EGFR/ALK/ROS1* 遺伝子変異陰性の集団は 1576 例であり、1 次治療に ICI+Chemo(781 例)が最も多く、次いで Chemo(495 例)、ICI(147 例)であった。多変量解析結果より、3 次治療まで治療を行った治療パターンのうち、ICIs 単独療法を含む

治療パターンである Chemo, ICI, Chemo、Chemo, Chemo, ICI のハザード比[95%信頼区間], p 値はそれぞれ 0.59[0.36-0.97], $p=0.04$ 、0.48[0.25-0.91], $p=0.03$ であり、基準となる Chemo, Chemo, Chemo よりも予後が良い傾向を示した。1 次治療、2 次治療で終了となった治療パターンである Chemo, NAN, NAN、ICI+Chemo, Chemo, NAN のハザード比[95%信頼区間], p 値はそれぞれ 2.31[1.41-3.78], $p<.01$ 、1.64[1.09-2.47], $p=0.02$ であり、予後が悪い傾向が示された。

【結論】本研究では、非小細胞肺癌の実診療下における 1 次治療からエキスパートパネル後の最終治療までの治療パターンを明らかにした。*EGFR/ALK/ROS1* 陰性の集団において 3 次治療までの主な治療パターンを同定し、各治療パターンの生存予後を検討するための予測モデルを検討した結果、ICIs 単独療法を含む治療パターンの予後が最も良い傾向が示され、少なくとも 3 次治療までは治療をより多く継続できていることが生存予後にとって重要である可能性が示唆された。