

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Beyond BRCA status: clinical biomarkers may predict therapeutic effects of Olaparib in platinum-sensitive ovarian cancer recurrence

臨床バイオマーカーは白金製剤感受性再発卵巣癌に対する
オラパリブの治療効果を予測する

日本医科大学大学院医学研究科 女性生殖発達病態学分野
研究生 中西 一步

Frontiers in Oncology 2021 Jul 29; 11: 697952.

DOI 10.3389/fonc.2021.697952

上皮性卵巣癌（EOC）は、進行期に診断されることが多く、その5年生存率は他の婦人科悪性腫瘍と比較して低いことが報告されている。ポリ ADP リボースポリメラーゼ阻害剤（PARPi）であるオラパリブは、白金製剤感受性再発卵巣癌に対する維持療法として2018年に承認された。その効果を予測する因子として、BRCA 遺伝子変異を含む相同組換え修復異常や白金製剤感受性などが報告されているが、簡便に測定できる予測バイオマーカーについては報告されていない。

好中球数とリンパ球数の比として定義される好中球-リンパ球比（NLR）は、好中球依存性の腫瘍促進炎症とリンパ球関連の抗腫瘍免疫の全身的な潜在バランスを示す炎症バイオマーカーとして、癌の予後評価のために広く使用されてきた。EOC 患者における NLR の上昇は予後不良を示唆し、また、患者の免疫プロファイルとも関連していることが報告されている。さらに、白金製剤ベースの一次化学療法終了後6カ月以降での再発を意味する「白金製剤感受性再発」は、単独でEOC患者の生存予後予測因子としても報告されている。

これらを背景として、申請者らは、NLR、全身性炎症指数（SII）、血中炎症反応（CRP）、CA125 レベル、過去の化学療法のレジメン数などについて、白金製剤感受性の再発卵巣癌に対する簡便なオラパリブの効果予測因子の開発について検討した。

対象として、2018年1月から2020年12月の間に日本医科大学千葉北総病院で卵巣癌の再発と診断された患者28人をリクルートした。このうち22人が白金製剤感受性再発と診断され、うち20人に対して白金製剤による抗癌剤治療後の維持療法としてオラパリブを選択した。オラパリブの平均使用期間は12.9カ月で、副作用を認めた症例はなかったが、11人にオラパリブの減量を行った。最終的に、9人でオラパリブ投与開始後の再発を認め

た。これらの診療過程で、申請者らは NLPN スコア (neutrophil-lymphocyte ratio at recurrence × previous number of regimens スコア) [再発時好中球-リンパ球比 (rNLR) ×過去のレジメン数] を開発し、その有用性を解析した。

今回検討例の無増悪生存期間中央値が 11.4 カ月 (95%CI : 3.8-NA) であったのに対して、NLPN スコアが 7.51 未満の群では、いずれも無増悪生存期間は中央値以上であった (95%CI : 21.8-NA) ($p = 0.0185$)。一方、オラパリブの減量の程度と再発との間には明確な相関関係が認められた ($p = 0.00249$)。

以上から、今回開発した NLPN スコアは、白金製剤感受性の再発卵巣癌に対するオラパリブの効果を予測するために使用することができ、NLPN スコアが 7.51 未満であれば、白金製剤感受性再発卵巣癌に対するオラパリブ治療の良好な転帰と関連することが推定された。

第二次審査では、NLPN スコア開発に至った経緯、NLR および NLPN スコアと組織型との関連性や卵巣癌に対する特異性、スコア高値症例への対応、前方視的検討への課題、そして、交絡因子と考えられるオラパリブ減量の影響等について質疑があり、いずれも的確に回答した。

本研究は、卵巣癌再発後、白金製剤による治療を開始する前にオラパリブの有効性を簡便に判断できる可能性を示唆したものであり、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。