

---

演題名 包括的がんゲノムプロファイリングにより同定された SMARCA4 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する二次治療の有効性に関する検討

演者氏名 村田 大樹

所属先 近畿大学医学部内科学教室 腫瘍内科部門

---

【背景】 SMARCA4 遺伝子はクロマチンリモデリング複合体上に存在し、DNA の複製や修復に関与するがん抑制遺伝子である。複数のがん種において SMARCA4 遺伝子変異が報告されており、非小細胞肺癌（NSCLC）では約 10%と頻度が高い。SMARCA4 変異は予後不良因子であり、特に Class I 変異や共変異として STK11、KEAP1、KRAS 変異を有する症例は予後不良ある。近年、SMARCA4 遺伝子変異陽性の固形癌を対象とした新規薬剤の開発が行われているが、二次治療における有効性のデータが乏しく、第 II 相試験を行いつらい状況にある。今回、我々は C-CAT データを用いて包括的がんゲノムプロファイリングで同定された SMARCA4 変異陽性 NSCLC に対する二次治療の有効性を検討した。

【方法】 2019 年 1 月から 2025 年 6 月に C-CAT に登録された約 97000 例から SMARCA4 遺伝子変異陽性固形癌に関する情報を抽出した。C-CAT の基準を元に oncogenic な遺伝子変異を解析対象とし、SMARCA4 変異は Class I（truncating, fusion, homozygous）と Class II（missense, others）に分類し、共変異として STK11、KEAP1 と KRAS を対象とした。一次治療としてプラチナ製剤＋免疫チェックポイント阻害薬併用療法を受けた SMARCA4 変異陽性の NSCLC を対象に、二次治療としてのドセタキセル＋ラムシルマブ（DTX＋RAM）併用療法と DTX 単剤療法の有効性を検討した。主要評価項目は客観的奏効率（ORR）であった。副次評価項目として次治療までの期間（TTNT）、探索的に SMARCA4 変異と共変異について評価した。

【結果】 SMARCA4 遺伝子変異陽性固形癌は 4704 例であり、がん種は肺癌が 709 例（15.1%）と最多であった。Oncogenic な SMARCA4 変異を有する NSCLC は 324 例であり、Class I 変異が 84%、Class II 変異が 16%であった。共変異は STK11 が 22.8%、KEAP1 が 8.0%であり、KRAS 変異は認めなかった。一次治療としてプラチナ製剤＋免疫チェックポイント阻害薬併用療法施行後に、二次治療として DTX＋RAM を施行した症例は 52 例、DTX 単剤は 13 例であった。ORR は DTX＋RAM 群で 21.2%、DTX 群で 23.1%であった。TTNT は DTX＋RAM 群で中央値 4.9 ヶ月（95%CI: 3.0-7.7）、DTX 群で中央値 4.0 ヶ月（95%CI: 1.9-5.4）であった。探索的検討においては STK11 を共変異にもつ症例は予後不良である傾向が示された。

【結論】 SMARCA4 変異陽性 NSCLC に対する二次治療としての DTX＋RAM 併用療法および DTX 単剤療法の有効性に関するデータを創出した。SMARCA4 変異陽性 NSCLC を標的とした治療開発を進めるために、既存の薬物治療に関するデータを確立していく必要がある。