

立石 一成¹⁾, 和田 洋典¹⁾, 五味 大輔²⁾, 宮原 隆成³⁾, 鈴木 敏郎⁴⁾, 小山 茂⁵⁾, 花岡 正幸¹⁾, 小泉 知展²⁾
 1) 信州大学医学部 内科学第一教室 2) 信州大学医学部 包括的がん治療学教室
 3) 長野松代総合病院 呼吸器内科 4) 中信松本病院 呼吸器内科 5) 長野赤十字病院 呼吸器内科

Introduction

本邦において Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬: EGFR-TKI) である gefitinib が 2002 年 7 月に、erlotinib が 2007 年 12 月に非小細胞肺癌治療へ適応となり、EGFR 遺伝子変異陽性例に対する治療効果が報告された¹⁻³⁾。

1) Maemondo, et al. *N Engl J Med* 2010; 362:2380-8.
 2) Mitsudomi, et al. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-28.
 3) Rosell R., et al. *Lancet Oncol*. 2012; 13 (3) : 239-46.

2014 年 5 月 afatinib が認可され、EGFR-TKI は 3 種類の選択が可能になった。我々は長野県内医療機関における afatinib の使用例の検討を報告してきた⁴⁾。

4) Wada, et al. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会

これまで EGFR-TKI が PD となった後の再投与または薬剤の変更の有効性は大規模試験において証明されていない。しかし、実臨床の場では有効な症例が存在することから EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対して、経過中に EGFR-TKIs を複数使用することが行われている。

Purpose

afatinib 発売前に gefitinib, erlotinib の 2 剤で治療された患者と、afatinib 発売後に gefitinib, erlotinib 2 剤に加えて afatinib による治療が可能となった症例について比較検討し、afatinib 発売が予後に及ぼしたか長野県内施設の協力を得て探索する。

Methods

【期間】2002 年 7 月から 2016 年 3 月まで

【対象機関・方法】長野県内協力施設にて、後方視的に患者をカルテ上から抽出する。

【患者群】以下の如く定義する。

before afatinib 群：afatinib 発売前に gefitinib, erlotinib 2 剤で治療経験がある患者群。

after afatinib 群：afatinib 発売後に gefitinib, erlotinib 2 剤による治療経験があり、その後 afatinib による治療を行った患者群。

【観察項目】初回化学療法時年齢、性別、病期分類、組織型、EGFR 遺伝子変異タイプ、総レジメン数、プラチナ製剤の使用の有無、初回 EGFR-TKI の無増悪生存期間、全生存期間。after afatinib 群のみ afatinib の奏効率、病勢コントロール率。

Discussion

本検討は後方視的検討であるが、after afatinib 群では before afatinib 群より有意に長い全生存期間を示した。第 1 世代の EGFR-TKIs が開発された当初は副作用マネージメントが十分でなく、治療効果を十分に発揮できなかったことが予想される。Afatinib の発売後は医療従事者の経験の蓄積とより適切な有害事象対策が可能となり、EGFR-TKI の種類の変更などで最大限の治療効果を得られるようになったと推測される。

before afatinib 群で、プラチナダブレットによる化学療法の施行率が有意に少なかったことから、殺細胞性抗癌剤による化学療法の有効性も最大限に得られていない可能性もある。その時代に即して、有効な治療を最大限に適切に行うことにより、予後改善に寄与すると思われる。

Conclusion

gefitinib, erlotinib, afatinib のすべての EGFR-TKI を使い切ることが生存期間延長に寄与する可能性が示唆された。

Results

Participation institution

- 慈泉会相澤病院
- 諏訪中央病院
- 佐久医療センター
- 国立松本医療センター
- 信州大学医学部附属病院
- 中信松本病院
- 県立須坂病院
- 長野赤十字病院
- 諏訪赤十字病院
- 松代病院

Patient Characteristics

		before afatinib	after afatinib	p value
症例		55例	31例	
年齢	中央値 (範囲)	66歳 (43-85歳)	70歳 (45-85歳)	0.288
性別	男性	17例	10例	0.898
	女性	38例	21例	
病期	IIIB	1例	3例	0.272
	IV	26例	15例	
	術後再発	28例	13例	
組織型	adenocarcinoma	53例	31例	0.286
	adenosquamous carcinoma	2例	0例	
EGFR 遺伝子変異	Exon19 del	29例	17例	0.557
(重複あり)	Exon21 L858R	23例	12例	
	その他	7例	2例	
レジメン数	中央値 (範囲)	4 (2-15)	6 (4-17)	0.000
プラチナ製剤の使用	あり	31例	28例	0.001
	なし	24例	3例	
初回 EGFR-TKI の 無増悪生存期間	中央値 (範囲)	10ヶ月 (0-80ヶ月)	12ヶ月 (1-30ヶ月)	0.407
afatinib 治療効果	奏効率	-	19.3%	
	病勢コントロール率	-	64.5%	

Overall survival

