

Introduction

EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対してEGFRチロシンキナーゼ阻害薬の有効性は証明されているが、いずれもおよそ1年で病勢進行を認め、62-63%が耐性変異Thr790Met point mutation (T790M)を認める。

Yu HA. Clin Cancer Res 2013;19:2240-2247.
Oxnard GR. Clin Cancer Res 2011;17:1616-1622.

T790M変異陽性肺癌に対して第三世代EGFRチロシンキナーゼ阻害薬であるOsimertinibは、Pemetrexedを含むプラチナダブルレットによる治療と比較し、無増悪生存期間を有意差をもって改善し、有害事象の頻度も低いと報告されている。

Mok TS, N Engl J Med. 2017; 376 (7): 629-40.

そのため、病勢進行時には再生検によるT790M変異の検索は重要であり、該当する症例に対してOsimertinibの投与を逃してはならない。

臨床試験の結果、今後Osimertinibの適応拡大が期待され、自施設における治療状況の現状を把握することは重要であると考え。

Soria JC. N Engl J Med 2018;378:113-25.

Purpose

当院におけるT790M変異陽性肺癌に対するOsimertinibの治療効果を明らかにし、現状を把握する。

Methods

2016年6月から2018年3月までに当院にてOsimertinibを投与したT790M変異陽性肺癌14例を対象に、電子カルテの記録をもとに以下の項目について後方視的に解析した。

被験者背景: 性別, 年齢, 組織型, EGFR遺伝子変異, 病期, 初回投与TKI, 最良治療効果, 無増悪生存期間, その他の治療
再生検: 部位, 遺伝子変異
Osimertinib治療: 投与line, PS, 最良治療効果, 有害事象, 増悪の有無, 部位, 無増悪生存期間
予後: 後治療, 観察期間, 転帰

本検討は信州大学医学部倫理審査委員会にて承認されている。(承認番号3503)

Results

Patient Characteristics

症例	年齢	性別	組織型	遺伝子異常	病期	初回TKI			その他治療	再生検		Osimertinib		PD		PFS (月)	後治療	OS (月)	最終確認		
						薬剤	効果	PFS (月)		部位	遺伝子異常	line	PS	効果	有害事象					有無	部位
1	86	F	adenocarcinoma	Exon19 del	ⅢB	Gefitinib	PR	21	PEM	胸水	Exon19 del T790M	3	2	SD	Grade3肺臓炎	あり	原発	2	なし	2	死亡
2	71	F	adenocarcinoma	Exon19 del	Ⅳ	Gefitinib	PR	7	CDDP+PEM+BEV Erlotinib Nivolumab	皮膚	Exon19 del T790M	5	1	PR	Grade1下痢 Grade1好中球減少	あり	原発	14	DTX+RAM	25	生存
3	70	M	adenocarcinoma	Exon19 del	Ⅳ	Gefitinib	PR	14	CDDP+PEM+BEV	血漿 (原発-)	Exon19 del T790M	3	1	SD	Grade1下痢	あり	胸水	11	DTX+RAM	16	生存
4	68	F	adenocarcinoma	L858R	Ⅳ	Gefitinib	PR	13	-	胸水	L858R T790M	2	3	SD	Grade1口内炎	あり	胸水	4	なし	6	死亡
5	47	F	adenocarcinoma	Exon19 del	Ⅳ	Erlotinib	PR	8	-	血漿 (骨-)	Exon19 del T790M	2	2	PR	Grade1下痢	あり	胸水	10	CBDC+PEM	16	生存
6	66	F	adenocarcinoma	L858R	Ⅳ	Gefitinib	SD	12	-	血漿	L858R T790M	2	1	SD	Grade1爪囲炎	なし	-	9	-	9	生存
7	72	F	adenocarcinoma	L858R	術後再発	Gefitinib	PR	38	CDDP+PEM+BEV Erlotinib	胸水	L858R T790M	4	1	PD	Grade1皮疹	あり	胸水	1	DTX+RAM	10	生存
8	75	F	adenocarcinoma	Exon19 del	ⅢB	Gefitinib	PR	14	CDDP+PEM+BEV	原発	Exon19 del T790M	3	0	PR	Grade2爪囲炎 Grade2嘔吐	あり	原発	13	CBDC+nabPTX	13	生存
9	70	F	adenocarcinoma	L858R	術後再発	Gefitinib	PR	12	-	腋窩リンパ節	L858R T790M	2	1	PR	Grade1皮疹	なし	-	3	-	3	生存
10	72	M	adenocarcinoma	Exon19 del	Ⅳ	Erlotinib	PR	23	CBDC+PEM+BEV Afatinib	原発	Exon19 del T790M	4	0	PR	Grade2下痢	なし	-	11	-	11	生存
11	56	F	adenocarcinoma	L858R	Ⅳ	Erlotinib	PR	18	-	血漿	Exon19 del T790M	2	1	PR	Grade1下痢	なし	-	6	-	6	生存
12	70	M	adenocarcinoma	L858R	Ⅳ	Gefitinib	PR	8	-	骨 血漿	L858R T790M	2	1	SD	-	あり	骨	9	CBDC+PEM	14	生存
13	69	M	adenocarcinoma	L858R	Ⅳ	Erlotinib	PR	7	-	血漿	L858R T790M	2	0	PR	Grade1皮疹	あり	肝	8	CBDC+PEM	12	死亡
14	65	M	adenocarcinoma	Exon19 del	ⅢB	Afatinib	PR	11	-	原発	Exon19 del T790M	2	0	PR	Grade1下痢 Grade4肺臓炎 Grade4血栓塞栓症	あり	原発	5	CBDC+PEM	5	生存

Summary

Characteristics	N=14
年齢	
中央値(範囲)	70歳(47-86歳)
性別	
男性/女性	5例/9例
組織型	
adenocarcinoma	14
EGFR遺伝子変異	
Exon19 del/L858R	7例/7例
病期	
ⅢB/Ⅳ/術後	2例/10例/2例
初回投与EGFR-TKI	
gefitinib/erlotinib/afatinib	9例/2例/1例
無増悪生存期間中央値	13ヶ月
再生検部位(重複あり)	
原発巣/胸水/骨/腋窩リンパ節/皮膚 血漿	3例/3例/2例/1例/1例 5例
Osimertinib投与line	
2 nd /3 rd /4 th /5 th	8例/3例/2例/1例
ECOG performance status	
0/1/2/3/4	3例/8例/2例/1例/0例
有害事象	
grade3以上	2例(肺臓炎, 血栓塞栓症)
最良治療効果	
CR/PR/SD/PD	0例/8例/5例/1例
奏効率	57.1%
無増悪生存期間中央値	10ヶ月(7.0-13.0ヶ月)
全生存期間中央値	未到達

Discussion

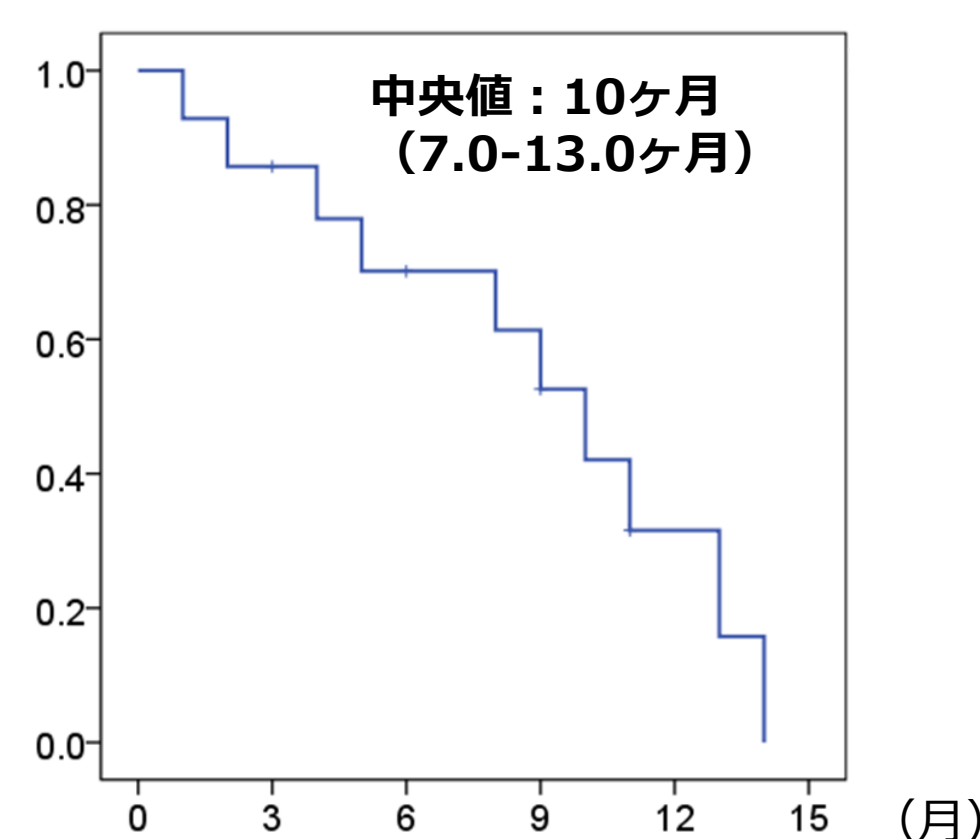
当施設のT790M変異陽性症例に対するosimertinibの奏効率は臨床試験の結果と比較し、やや低かったが、無増悪生存期間は同等であった。全生存期間についてはフォロー期間が短く、中央値に達していないため今後も確認が必要である。

原発巣の再生検によりT790Mを検出した症例は少数(3例, 21.4%)であった。画像上の増悪もしくはFDG-PETの集積がみられる病変部への生検もしくは血漿検査における検索が、治療につながった症例も多く、これらの診断手段を積極的に考慮する必要がある。

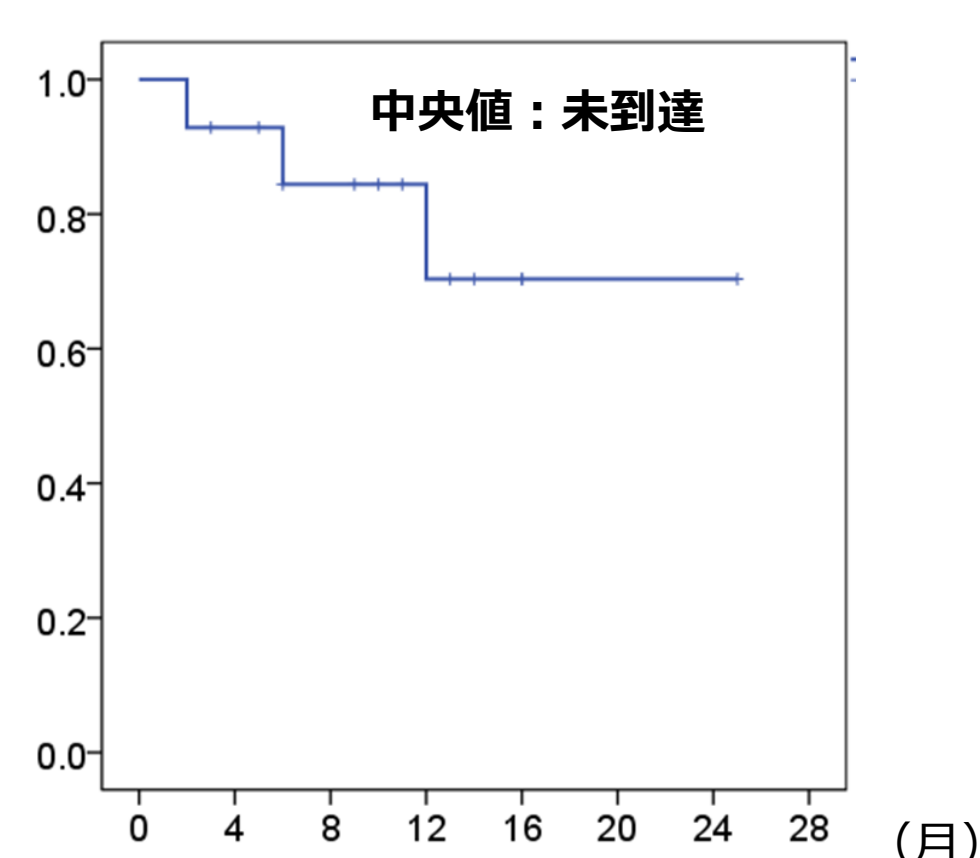
Grade3以上の薬剤性肺障害を14.3%で認めており、臨床試験での報告(4.0%)より多い頻度で認めている。直接死因へ繋がらなかったものの、早期発見・対応が重要であると考え。

Kaplan-Meier method

無増悪生存期間 (PFS)



全生存期間 (OS)



Conclusion

EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌において一次治療のEGFRチロシンキナーゼ阻害薬の使用後、適切な再生検をおこない、T790M変異の有無を検索し、T790M変異陽性症例に対してosimertinibの投与を行うことが重要である。

本発表における問い合わせ:

信州大学医学部 内科学第一教室 立石 一成
TEL:0263-37-2731 E-mail:tateishi@Shinshu-u.ac.jp