

## 当院におけるTKI治療を行った

### EGFR遺伝子変異陽性症例の治療状況

山梨県立中央病院 肺がん・呼吸器病センター 呼吸器内科  
内田賢典、飯島裕基、小林洋一、筒井俊晴、柿崎有美子、宮下義啓

要旨：現状でのEGFR遺伝子変異別の治療状況、効果予測因子について調査することを目的とし、2008年1月1日から2015年12月31日までの8年間で治療を行ったEGFR遺伝子変異陽性肺がん90例を対象とし診療録ベースの後ろ向き検討を行った。Exon19del群は41例、L858R群は40例であり、L858R群と比べ、Exon19del群はOSの延長を認めたが、オシメルチニブ導入例10例を除外した71例でExon19del群とL858R群を比較するとOS延長の有意差は消失した。単変量解析で有意差を認めたMutation、PS $\leq$ 1、stage、2種類目のTKIの使用、オシメルチニブの使用でCox比例ハザード回帰を行ったところ、PS $\leq$ 1、オシメルチニブの使用で有意であり、Exon19del群とL858R群のOSの差は認めなかった。本検討において、EGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌では診断時のstage IV a、IV b、再発よりもPS $\leq$ 1、オシメルチニブの使用の可否がより大きい予後因子となった。

キーワード：非小細胞肺がん、遺伝子変異、EGFR-TKI、T790M、オシメルチニブ

#### はじめに

EGFR遺伝子変異陽性 NSCLC 症例は遺伝子変異別に治療反応が異なり、T790M陽性の再発時には非常に有効なオシメルチニブ（以下OSI）が使用可能となった。本検討ではEGFR遺伝子変異別の治療状況、効果予測因子について調査することを目的とした。

#### 対象と方法

2008年1月1日から2015年12月31日までの8年間に於いて、当院でEGFR遺伝子変異陽性でEGFR-TKI治療を行った90例を対象とし、EGFR遺伝子変異別に診療録ベースの後ろ向き検討を行った。そのうち、Exon19del群とL858R群について、

再生検状況を含めた治療効果予測因子を検討した。TNM分類は肺癌取扱い規約第8版を使用した。統計解析ソフトはEZR version 1.32を使用し、 $\alpha = 0.05$ とした。

#### 結果

患者の特徴を表1に示す。

Exon19del群は41例、L858R群は40例、minor群9例だった。

Exon19delで有意に患者層が若くなったが、性別、喫煙歴、PSで有意差を認めなかった。脳転移の有無で有意差を認めず、病期でも有意差を認めなかった。治療法を表2に示す。どちらの群でも初回のTKIでゲフィチニブ（以下GEF）を選択すること

表 1. 患者背景

EGFR mutation positive cases	Exon19del N=41	L858R N=40	P value	Minor N=9	Total N=90
Age	65.1 (35-84)	71.6 (50-88)	0.028	66 (44-81)	67.9 (35-89)
Age <75/75≤	32/9	25/15	0.149	7/2	64/26
Gender M/F	15/26	17/23	0.653	1/8	33/57
Smoking current/ex/never	9/6/26	8/5/27	1	0/1/8	17/12/61
PS 0/1/2/3/4	10/21/10/0/0	9/16/13/2/0	0.441	1/4/2/2/0	20/41/25/4/0
PS ≤1/<1	31/10	25/15	0.235	5/4	61/29
Brain metastasis +/-	23/18	18/22	0.377	5/4	46/44
stage -IIIb/IVa/IVb/Recurrence	2/18/13/8	1/12/19/8	0.484	1/3/3/2	4/33/35/18
Recurrence +/-	8/33	8/32	1	2/7	18/72

表 2. 治療とその治療効果

EGFR mutation positive cases	Exon19del N=41	L858R N=40	P value	Minor N=9	Total N=90
1 <sup>st</sup> TKI line 1 <sup>st</sup> /2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> 以降	33/5/3	37/3/0	0.157	6/2/1	76/10/4
1 <sup>st</sup> TKI GEF/ERL/AFA	36/4/1	34/5/1	0.867	5/0/4	75/9/6
2 <sup>nd</sup> TKI GEF/ERL/AFA/OSI/None	0/12/4/4/21	1/11/4/3/21	1	0/3/0/0/0	1/26/8/7/42
1 <sup>st</sup> chemotherapy Platinum doublet/others/none	19/2/20	13/6/21	0.306	2/1/6	34/9/47
Re-biopsy	9	7	0.781	1	17
T790M positive	7	3	0.312	0	10
1 <sup>st</sup> TKI PFS	364 (24-1395)	366 (9-1549)	0.824	167 (7-739)	365 (7-1549)
OS	874 (43-2784)	705 (88-2199)	0.128	546 (32-1418)	766 (32-2784)

が多く、2剤目のTKIはエルロチニブ（以下ERL）の割合が大きく、アファチニブ（以下AFA）とOSIの割合は同様の結果となった。初回の殺細胞性抗癌剤の選択に有意差を認めなかった。再生検の割合は同程度で、有意差はなかったものの、T790Mの検出はExon19del群で多くなった。L858R群と比べ、Exon19del群はOSの延長を認めた（ $p=0.029$ 、図1）。両群とも化学療法の追加でOSに有意差を認めなかったが、L858R群で化学療法の恩恵が大きい傾向が認めら

れた（ $p=0.063$ 、図2）。Exon19del群では2種類目のTKIの使用で有意にOSが改善した（ $p=0.002$ 、図3）。OSIの治療効果を以下に示す。OSIを導入した10症例のうち、6症例でPR、2症例でSDとなり、DCRは80%、ORRは60%と、非常に有効であった（表3）。OSIの導入は予後に大きい影響を与えると予測されるため、導入例10例を除外した71例でExon19del群とL858R群を比較するとExon19del群のOS延長の有意差は消失した（図4）。予後に影響を与えることが予測され

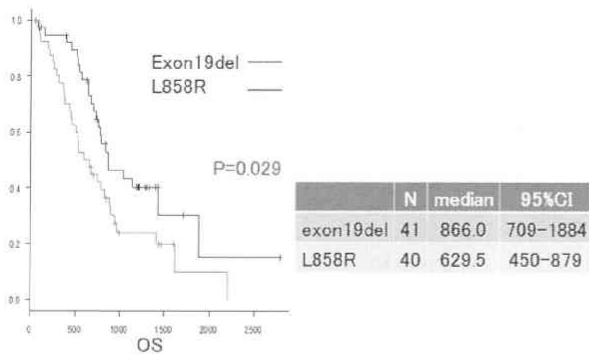


図1. Exon19del 群でのOSの延長

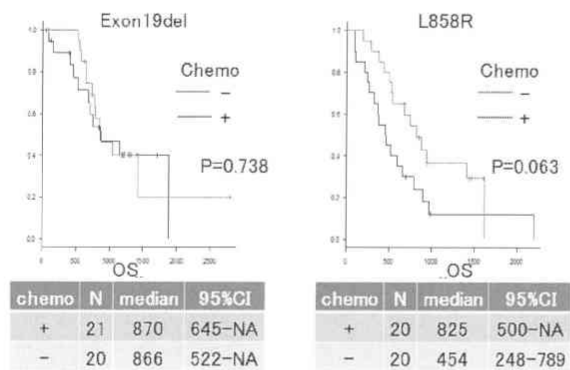


図2. 化学療法によるOSのベネフィット

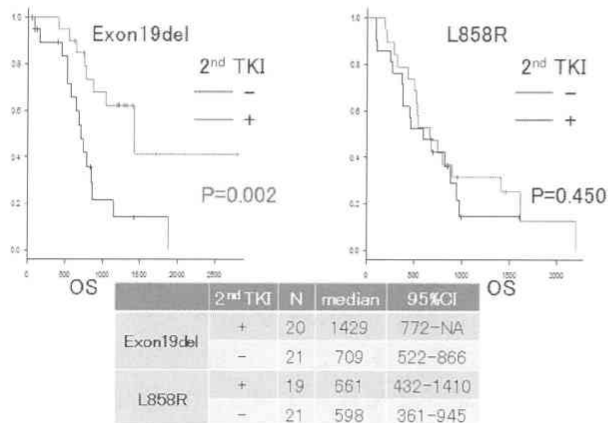


図3. 2種類目のTKIの使用のベネフィット

各因子について単変量解析を行うと、年齢、性別、喫煙歴、脳転移の有無、化学療法の有無では有意差を認めず（表4）、遺伝子変異、PS $\leq$ 1、stage、2種類目のTKIの使用、OSIの使用で有意差を認めた（表5）。単変量解析で有意差を認めた5項目についてCox比例ハザード回帰を行ったところ、PS $\leq$ 1、OSIの使用で有意でありExon19del群とL858R群のOSの差は認めなかった（表6）。

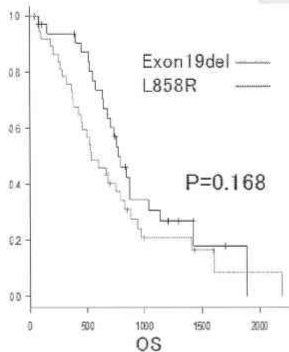
考察

診断時のPSは重要な予後予測因子となる<sup>1)</sup>ことが再確認された。本検討からは診断時の進行度よりもその後により有効な治療、OSIが使用可能かどうかがある有意な予後因子となった。

Exon19del群の予後の延長はT790Mのより高い陽性率による<sup>2)</sup>との報告があり、Exon19del陽性症例でT790Mが陽性となりやすいかは本検討からは判断できないが、その報告に矛盾しない結果となった。現時点でOSIの使用は患者の予後改善につながるが、FLAURA試験ではExon19del、L858R陽性症例ともに良好な治療効果<sup>3)</sup>を認めており、T790Mの陽性率に関わらず、OSIがEGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者の初回治療で使用される場合、両遺伝子間の差は临床上少なくなるのかもしれない。

表 3. オシメルチニブの治療効果

RECIST 1.1	OSI投与10cases	OSI治療成績	ratio
CR	0/0 0	Exon19del	0.85
PR	5/1 6	L858R	0.66
SD	1/1 2	Exon19del	0.71
PD	1/1 2	L858R	0.33
Exon19del/L858R total		ORR	



	N	median	95%CI
exon19del	34	772	645-1039
L858R	37	536	432-789

図 4. オシメルチニブ使用者を除外した71例での Exon19del 群、L858R 群の OSの比較

本検討でTKI単剤の患者が多かったのは、初回のTKI治療の効果が長く続き、化学療法に移行せずに済んでいる患者がいること、いわゆる一昔前の抗癌剤の悪いイメージを持っているために、TKI治療であればよいが、殺細胞性抗癌剤の治療は拒否した患者がいること、PS不良であり、殺細胞性抗癌剤の治療を導入できなかった患者がいることなどが要因として挙げられる。

免疫チェックポイント阻害薬（以下ICI）を使用した患者は5例で、Exon19del、L858R、minorの順で1例、2例、2例だった。1コース

表 4. 単変量解析（有意差なし）

有意差なし	N	Median (OS)	95%CI	P
Age <75	57	842	679-1039	0.099
Age ≥75	24	534	450-896	
Female	49	866	673-1429	0.137
Male	32	645	500-969	
Smoking current	17	753.5	530-1039	0.793
Smoking ex	11	709.0	265-NA	
Smoking never	53	825.0	598-1410	
Brain meta -	40	789	522-NA	0.268
Brain meta +	41	756	570-969	
Chemo -	40	661	450-896	0.103
Chemo +	41	870	735-1410	

表 5. 単変量解析（有意差あり）

有意差あり	N	Median (OS)	95%CI	P
exon19del	41	866.0	709-1884	0.029
L858R	40	629.5	450-879	
PS ≤1	56	969	791-1429	<0.001
PS ≥2	25	490	319-679	
Stage -III B	3	969	842-NA	0.002
Stage IVA	30	791	546-1429	
Stage IV B	32	570	380-749	
recurrence	16	1609	636-NA	
2 <sup>nd</sup> TKI -	42	679	458-842	0.008
2 <sup>nd</sup> TKI +	39	896	661-1609	
OSI -	71	709	546-825	<0.001
OSI +	10	NA	896-NA	

でPDが1例、2コースでPDが2例、4コースでPDが2例であり、どの症例でもPDの時点でICIの投与は終了となっており、本検討での予後に影響を与えないと考えられ、今回の検討対象からは除外した。

TKIに誘発された薬剤性肺障害が出現したのは4例で、Exon19del、L858R、minorの順で2例、1例、1例であった。L858Rの1例は他疾患のためにステロイド内服中であり薬剤性肺障害が重篤なものとならなかったが、他3例ではTKI治療を中止せざるを得なかった。

生涯に1回のみ保険収載されたリキッドバイオプシーの位置づけとし

表6. Cox比例ハザード回帰

Cox比例 ハザード回帰	Total 81 cases		
	HR	95%CI	P
Mutation L858R	1.627	0.927-2.855	0.089
PS ≤1	0.340	0.179-0.647	0.001
IVA	1.083	0.296-3.952	0.904
IVB	1.615	0.445-5.851	0.465
recurrence	0.618	0.153-2.488	0.498
2種類目のTKI	0.627	0.351-1.121	0.115
OSI use	0.108	0.014-0.823	0.031

て、やはり検出感度が組織生検と比べ劣るため、リキッドバイオプシーのみ行い陰性であれば OSI 以外を使用するという治療方針では OSI の効果が期待できる患者を取りこぼしてしまう危険性が高い。予後をはっきりと延長させる OSI の利益を投与対象となる患者に確実に届けるためにも、どのように再生検を行うか、また、リキッドバイオプシーの活用時期が課題となる。

本検討は単一施設の後向き検討であり、N の不足と、治療方針の偏りからか、EGFR-TKI と殺細胞性抗癌剤、両剤の使用による予後改善効果<sup>4)</sup>は再現されなかった。詳細を語るには、より大規模なランダム化された前向き試験の実施が望ましい。

#### 結語

EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌では診断時の stage IV a、IV b、再発よりも PS ≤ 1、OSI の使用の可否がより大きい予後因子となる。

#### 引用文献

- 1) Lilenbaum RC, Cashy J, Hensing TA, et al. Prevalence of Poor Performance Status in Lung Cancer Patients: Implications for research. J Thorac Oncol 2008; 3: 125-129.
- 2) E-E Ke, Qing Zhou, Qiu-Yi Zhang, et al. A Higher Proportion of the EGFR T790M Mutation May Contribute to the Better Survival of Patients with Exon 19 Deletions Compared with Those with L858R. J Thorac Oncol. 2017; 12: 1368-1375.
- 3) Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Nov 18. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
- 4) Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutation. Ann Oncol. 2013; 24: 54-59.