

《症例報告》

術後6年目に再発しゲフィチニブで6年間治療後、 オシメルチニブが著効した肺腺癌の1例

松岡 永, 横田啓一郎, 西岡康平, 甫喜本憲弘, 山井礼道,
桑原道郎, 大西一久, 谷田信行, 浜口伸正

要旨：(症例) 67歳, 女性. 左上葉肺癌にて12年前に左肺上葉切除し pStageIA であった. 術後6年目に肺転移再発. EGFR Ex21L858R 変異陽性でゲフィチニブを開始し6年間継続した. 腫瘍は徐々に増大したが, 慢性腎不全のため細胞傷害性抗癌剤は使用しなかった. 胸部の不快感や労作時呼吸困難が強くなったため, 胸膜播種病変を生検し T790M 変異陽性であった. オシメルチニブ開始後3週間で多発肺結節の著明な縮小を認めた. (考察) 本症例ではゲフィチニブに1年で耐性が出現したが, 慢性腎不全で細胞傷害性抗癌剤が使用しにくく, ゲフィチニブを6年間継続した. 自覚症状が強くなってきたためオシメルチニブに切り替えた. RESIST PD でもゆっくりと進行するタイプであれば Clinical PD まで薬剤変更を行わないことが長期生存につながる可能性が示唆された. (結語) ゲフィチニブで長期治療後にオシメルチニブが著効した1例を経験した.

キーワード：EGFR T790M 変異陽性肺癌, オシメルチニブ, リキッドバイオプシー

はじめに

オシメルチニブはゲフィチニブ等の既存の EGFR-TKI (上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬) 抵抗性となる二次変異 T790M 変異を有する非小細胞肺癌患者に有効な薬剤で2016年5月に薬価収載された. 今回, 我々はゲフィチニブで長期治療後にオシメルチニブが著効した1例を経験したので報告する.

現病歴：左上葉肺癌術後6年目に肺転移再発した. EGFR Ex21L858R 変異陽性でゲフィチニブを開始したが, 1年後には RESIST PD であった. 腫瘍は徐々に増大していたが, 慢性腎不全のため細胞傷害性抗癌剤は使用せず, その後もゲフィチニブを5年間継続した (図1). 2016年5月にオシメルチニブが保険適応となり, 胸部の不快感や労作時呼吸困難

症例

患者：67歳, 女性.
既往歴：慢性腎不全, 左上葉肺腺癌にて12年前に左上葉切除術施行. Bronchioloalveolar carcinoma, pT1N0M0 StageIA.
喫煙歴：なし

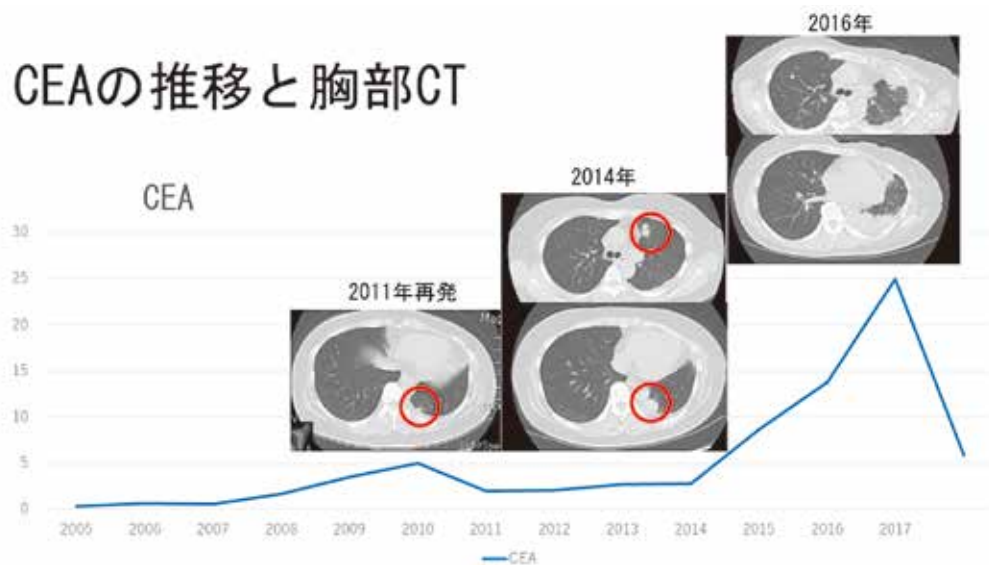


図1

表1

オシメルチニブ使用前血液検査

白血球数	8540/ μ l	GOT	19U/l	HBsAb (-)
赤血球数	358万/ μ l	GPT	9U/l	HCV定性 (-)
血色素量	11.3g/dl	LDH	198U/l	血液型 A型Rh(+)
血小板数	27.8万/ μ l	ALP	260U/l	CEA 25.0ng/ml
		T-Bil	0.6mg/dl	
		TP	7.8g/dl	
PT	12.6秒	BUN	32.5mg/dl	
	90.1%	Cre	2.88mg/dl	
PT-INR	1.1	Na	142mEq/l	
APTT	25.6秒	K	4.5mEq/l	
		Cl	105mEq/l	
		CRP	0.10mg/dl	

オシメルチニブ投与後胸部Xp、CT

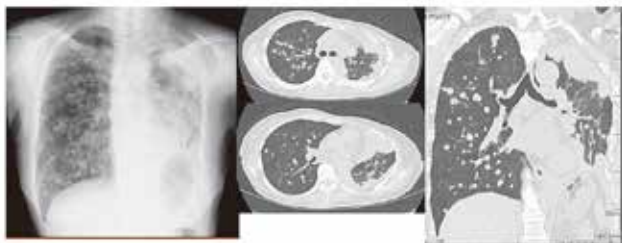
・オシメルチニブ開始後3週間で多数認められた肺結節の著明な縮小を認めた。
副作用なく治療継続中である。



図3

2017年胸部Xp

2017年胸部CT



両肺に多発する粒状影を認める。

図2

表2

EGFR変異解析結果：血漿検体と組織検体

	血漿	組織
exon18 G719X	(-)	(-)
exon19 Deletions	(-)	(-)
exon20 S768I	(-)	(-)
exon20 Insertions	(-)	(-)
exon20 T790M	(-)	(+)
exon21 L858R	(-)	(+)
exon21 L861Q	(-)	(-)

血漿検体と組織検体において解析結果に相違が見られた。

が強くなったため薬剤変更を検討した。

入院時血液検査所見：Cre, BUNの上昇とCEAの上昇を認める(表1)。

胸部X線検査(図2a)：右肺野に多発する粒状影を認める。左肺野の透過性低下を認める。

胸部CT画像(図2b)：両側に多発する粒状影を認める。左胸膜は肥厚し、胸部が狭小化している。

EGFR変異解析結果(表2)：血漿検体ではすべての変異が陰性であったが、組織検体ではexon21L858R, exon20T790Mで陽性であった。

経過：EGFR T790M血漿検体検査は陰性であったが、胸膜播種病変の組織検体検査で陽性と診断された(表2)ためオシメルチニブ投与の方針とした。オシメルチニブ開始後3週間で多数認められた肺結節の著明な縮小を認めた(図3)。副作用なく治療継続中である。

考察

EGFR遺伝子変異を持つ進行非小細胞肺癌患者は、EGFR-TKIに劇的な効果を示し、その使用が推奨されている。しかしながら、ほぼ全ての症例でEGFR-TKI投与後約1~2年で耐性を獲得することが知られている^{1,2)}。獲得耐性の腫瘍において、EGFR遺伝子Exon20のT790M変異が約半数の症例で出現していると報告され³⁾、T790M変異が認められると、EGFR-TKIの治療効果は期待できないと報告されている^{4,5)}。その耐性変異にも有効なEGFR阻害薬であるオシメルチニブが2016年5月に薬価収載され、肺がん診療ガイドラインでもその使用が推奨されている(グレードA)。EGFR exon20T790M変異の検査は血漿検査の有用性が報告されている。T790M検索目的の腫瘍生検を回避することができるが、血漿検査の感度は70%であり、血漿検査陰性患者では腫瘍生検が推奨されている⁶⁾。今症例でも血漿検査では陰性であったが、播種病変の生検から陽性が得られた。

本症例でもゲフィチニブに1年で耐性が出現したが、慢性腎不全で細胞傷害性抗癌剤が使用しにくく、またオシメルチニブが承認前であったためゲフィチニブによる治療を6年間継続した。

Beyond PDについてEGFR-TKIに耐性を生じた

場合にゲフィチニブを続けながら抗がん剤をするか、抗がん剤のみをするかの比較試験が IMPRESS 試験⁷⁾として行われた。初回治療のゲフィチニブ後進行した患者にプラチナ2剤併用しゲフィチニブを継続投与しても無増悪生存期間の改善をもたらさなかった。一方、アファチニブ単剤で効果が認められた患者に対し、PD後に化学療法（パクリタキセル単剤）と併用した beyond PD のアファチニブの治療効果が得られるかどうかを化学療法（単剤）と比較検討した第Ⅲ相試験 LUX-Lung5 試験⁸⁾では併用群は単剤群に比べて奏効率、PFSともに優れていたが、OSには差を認めなかった。プラチナダブレット+EGFR-TKIを行った IMPRESS 試験の beyond PD は否定的な結果であったが、単剤の化学療法併用の場合は期待できるという解釈ができる。いずれの試験も EGFR-TKI 単剤の Beyond PD 治療を根拠とはならないが、特に基礎疾患を有し使用可能な薬剤がない場合には RESIST-PD よりも Clinical PD まで治療変更を行わない方法も検討すべきと思われる。

T790M 変異陽性症例は、遠隔転移せずに緩徐に進行する臨床的特長を有すると指摘されている⁹⁾。今症例のようにゲフィチニブ耐性出現後でもゆっくりと進行するタイプであり、症状が出現するまで薬剤変更をあえて行わなかったことが耐性獲得後の長期生存につながった可能性が示唆された。

結語

ゲフィチニブで長期治療後にオシメルチニブが著効した1例を経験した。EGFR-TKI 耐性でも緩徐進行性肺癌の場合はオシメルチニブに変更するタイミングを十分検討する必要がある。

利益相反なし

引用文献

- 1) Sequist LV, et al.: Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 25:587-95,2007
- 2) Rosell R, et al.: Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med 361:958-67, 2009
- 3) Kosaka T, et al.: Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. Clin Cancer Res12:5764-9, 2006
- 4) Kobayashi S, et al. : EGFR mutation and resistance of non-small cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 352:786-92, 2005
- 5) Hammerman PS, et al.: Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res 15:7502-9,2009
- 6) Oxnard GR, et al.: Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 34(28):3375-82,2016
- 7) Soria JC et al.: Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2015 Jul 6.
- 8) Schuler M: Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. Ann Oncol. 27(3):417-23, 2016
- 9) Yano S, et al.: Hepatocyte growth factor expression in EGFR mutant lung cancer with intrinsic and acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors in a Japanese cohort. J Thorac Oncol 6:2011-7, 2011.

