

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16855

研究課題名（和文）非小細胞肺癌を対象としたオシメルチニブの効果予測因子に関するバイオマーカー解析

研究課題名（英文）Biomarker analysis of predictors of osimertinib efficacy in non-small cell lung cancer

研究代表者

笠原 礼光（Kasahara, Norimitsu）

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10815707

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：EGFR-TKI治療増悪後にオシメルチニブを投与されたT790M陽性進行非小細胞肺癌患者40名を登録した。血漿サンプルはオシメルチニブ治療前、治療1カ月後、病勢進行時に採取した。血漿検体におけるex19欠失、L858R、T790Mのコピー数の検出率は、オシメルチニブ投与1カ月後が治療前より有意に低く、増悪時は1カ月後より有意に高かったが、C797Sは増悪時が1カ月時よりも有意に高かった。オシメルチニブ開始後の増悪時におけるT790Mの検出は、予後悪化を予測する有意な独立予後因子であり、治療前および増悪時におけるEGFR主要変異の存在は、オシメルチニブ開始後の生存期間短縮と関連していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、血中Circulating tumor DNA (ctDNA) の解析により、腫瘍内の不均一性についての分子情報を得られる可能性が指摘されている。しかし上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）治療後のctDNAの効果予測的意義に関するデータは限られている。本研究においてctDNAに基づくEGFR遺伝子変異検査は、EGFR-TKI治療歴のあるT790M陽性NSCLCにおけるオシメルチニブ治療の予後予測に有用であると考えられた。本研究のように採血等を利用した非侵襲的なEGFR-TKIの治療効果の予測を実用化していくことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Forty patients with T790M-positive advanced non-small cell lung cancer who received osimertinib after EGFR-TKI treatment progression were enrolled. Plasma samples were collected before osimertinib treatment, 1 month after treatment, and at disease progression. The detection rates of ex19 deletion, L858R, and T790M copy number in plasma samples were significantly lower at 1 month post osimertinib than at pretreatment, and significantly higher at progression than at 1 month, while C797S was significantly higher at progression than at 1 month. Detection of T790M at progression after osimertinib initiation was a significant independent prognostic factor predicting worse prognosis, and the presence of EGFR major mutations at pretreatment and progression was associated with shorter survival after osimertinib initiation.

研究分野：腫瘍学

キーワード：バイオマーカー 非小細胞肺癌 EGFR遺伝子変異 オシメルチニブ

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

(1) ドライバー変異を有するがん患者の予後を改善するために、分子標的薬が有用である。進行性非小細胞肺癌（NSCLC）患者のうち、上皮成長因子受容体（EGFR）変異は優勢な標的として同定されており、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）投与はEGFR変異を保有するNSCLC患者に対する標準治療である。第一世代または第二世代のEGFR-TKI投与後の増悪（PD）でT790Mが検出された場合、オシメルチニブはそのような患者に適用となる。ただ腫瘍検体内のT790Mの存在はオシメルチニブ投与の結果を予測できないため、反応者と非反応者を区別するために有用な予測因子の開発が必要である。

(2) 循環腫瘍DNA（ctDNA）の評価はがん診断のための非侵襲的な戦略であり、感作性EGFRおよびT790M変異を調べる血漿ctDNA検査が、2015年に承認された。リキッドバイオプシーは組織生検よりも侵襲性が低い、その検出感度には疑問がある。腫瘍組織のジェノタイピングは、分子解析において高い感度と特異性を示すが、腫瘍の入手性やアクセス性に制約がある。また遺伝子解析の結果が出るまでの期間は、リキッドバイオプシーよりも長い。

(3) デジタルPCRは最近開発された方法である。従来のPCR法よりも検出感度が高く、最近ではctDNAの検出に注目されている。いくつかの研究において、ctDNAにおけるT790MとEGFR活性化変異の比率、血漿の治療前T790Mレベル、血漿中のEGFR変異ctDNAの割合が、オシメルチニブ投与患者の予後のマーカーとなる可能性が報告されている。しかし、T790M陽性EGFR変異を有する患者におけるオシメルチニブ治療の転帰を予測する確立されたマーカーは存在しない。

### 2. 研究の目的

進行性非小細胞肺癌（NSCLC）患者における血中EGFR変異量と臨床転帰との関連を検討するため、2次治療以降としてオシメルチニブを投与された患者を対象として、ctDNAを分析すること。

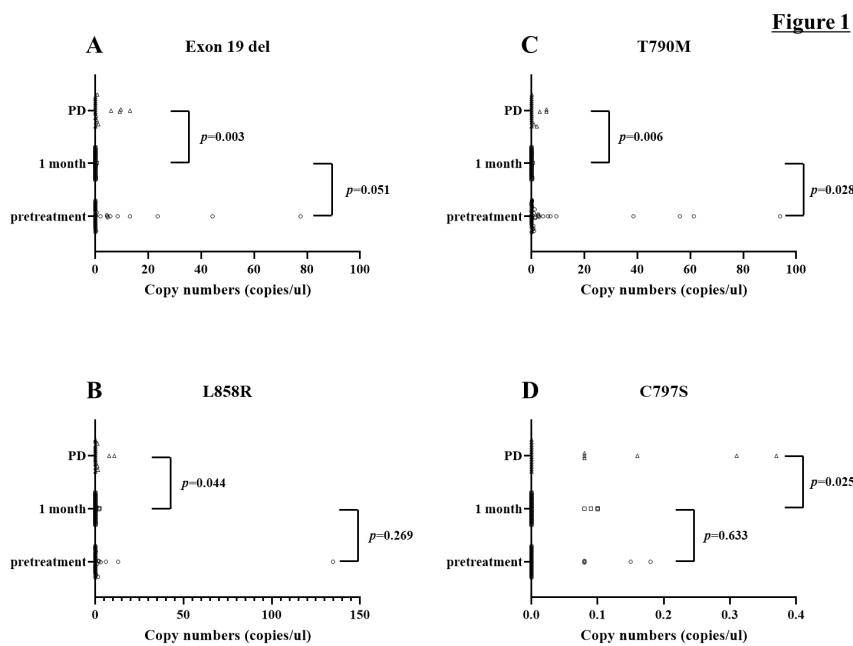
### 3. 研究の方法

既治療NSCLCに対してオシメルチニブが投与予定となった患者に対して、治療前、治療開始1か月後、再発時に採血を行った。血液よりctDNAを抽出し、デジタルPCRにて活性型EGFR遺伝子変異、T790M、C797Sの検出を行った。オシメルチニブの治療効果と各種バイオマーカーとの関連を評価した。

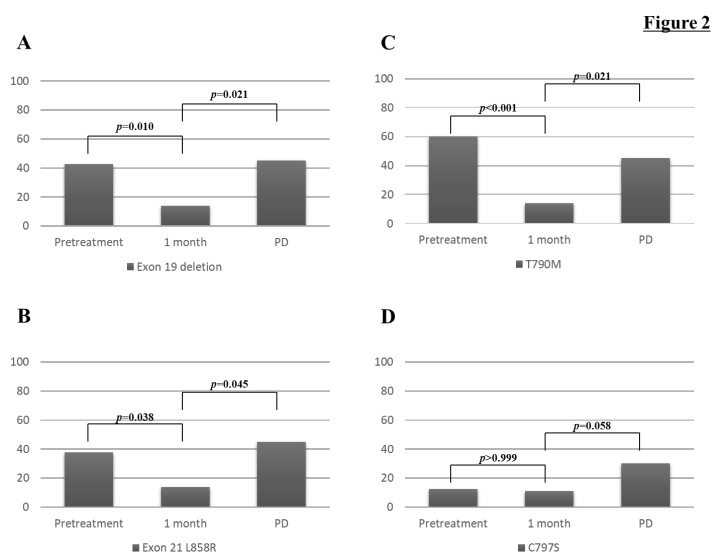
### 4. 研究成果

(1) 全部で40名が登録された。コバス法で検出されたエクソン19欠失は24人、L858Rは15人、L861Qは1人であった。年齢中央値は69歳（範囲：33～85歳）で、28人（70.0%）が女性であった。31名（77.6%）が非喫煙者、35名（87.5%）がPS 0-1で、全例が腺癌であった。

(2) Ex19 欠失アッセイでは、オシメルチニブ投与前、1 カ月後、PD 時の血漿サンプルで検出されたコピー数はそれぞれ 0~77.5 (陽性率、42.5% [17/40])、0~0.59 (陽性率、13.9% [5/36])、0~13.15 copy/uL (陽性率、45.0% [9/20]) で、1 カ月時と PD 時に有意差が見られた ( $p=0.003$ ) (Fig. 1A)。L858R アッセイでは、治療前、1 カ月後、治療後 PD 時の血漿中のコピー数は、それぞれ 0~134.7 (陽性率 37.5% [15/40])、0~2.41 (陽性率 13.9% [5/36])、0~10.83copies/uL (陽性率 40.0% [8/20]) で、1 カ月後と PD 時に有意な差を認めた ( $p=0.044$ ) (図 1B)。T790M を検出したコピー数は、治療前 0~93.9 (陽性率 60.0% [24/40])、0~0.45 (陽性率 13.9% [5/36])、0~5.67 copies/uL (陽性率 45.0% [9/20]) で、治療前と 1 ヶ月間 ( $p=0.028$ )、1 ヶ月間と PD 間 ( $p=0.006$ ) で有意差を認めた (図 1C)。C797S のコピー数は、治療前では 0~0.18 (陽性率 12.5% [5/40])、1 ヶ月では 0~0.09 (陽性率 11.1% [4/36])、PD では 0~0.31 (陽性率 30.0% [6/20]) であり、PD 時では 1 ヶ月後よりも有意に高かった ( $p=0.025$ ) (図 1D)。



(3) 血漿検体における Exon19 欠失、L858R、T790M のコピー数の陽性率は、オシメルチニブ投与後 1 カ月では投与前および PD より有意に低かったが、C797S は PD 時で 1 カ月より有意に高かった (Figure2)。



(4) PFS と OS の中央値はそれぞれ 13.1 ヶ月と 27.2 ヶ月であった。40 例中 25 例 (62.5%) が再発し、19 例 (47.5%) が病勢進行により死亡した。全患者を対象に単変量解析と多変量解析が行った。PFS の単変量解析では、治療前の EGFR 主要変異 (Exon19 欠失および L858R) の検出、および PD 時の T790M の検出が独立した予測因子であった。OS の単変量解析では PS、脳転移、PD 時の EGFR 主要変異の検出、および PD 時の T790M 検出が有意な予測因子とされた。多変量解析では、治療前の EGFR 遺伝子変異の検出と PD 時の T790M の検出が良好な PFS を予測する独立した予後因子であり、PD 時の T790M の検出が OS を良好に予測する独立した因子であることが確認された。

PFS の解析では、治療前の EGFR 主要変異 (Exon19 欠失および L858R) の検出、および PD 時の T790M の検出が独立した予測因子であった (Figure3A)。

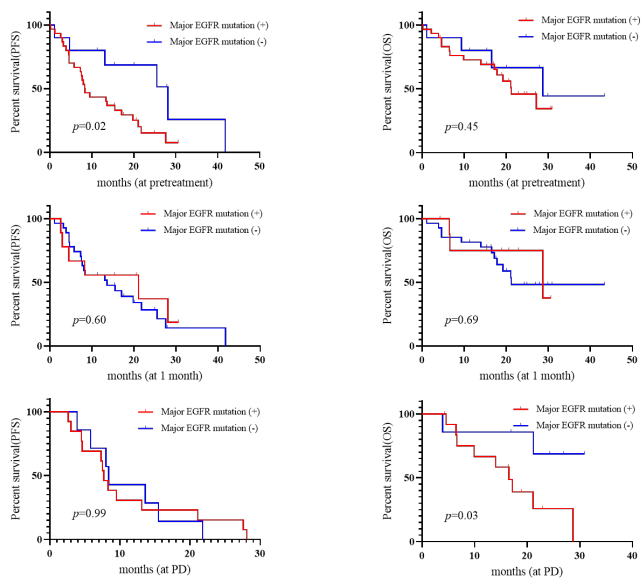


Figure 3A

OS の解析では PD 時の EGFR 主要変異の検出、および PD 時の T790M 検出が有意な予測因子であった (Figure3B)。

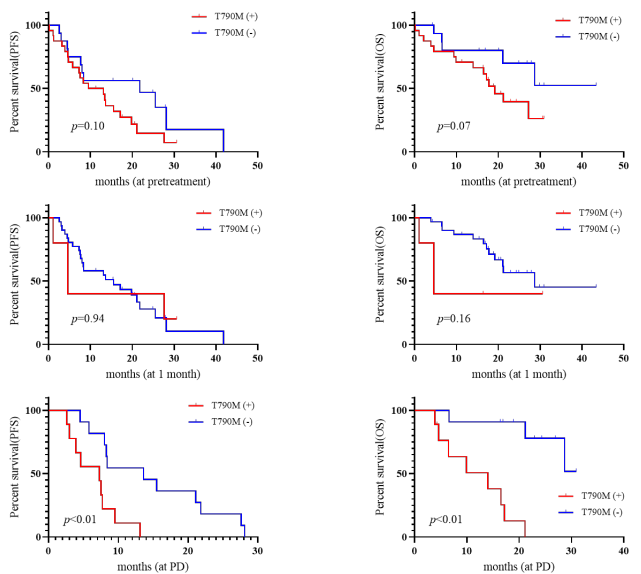


Figure 3B

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kasahara Norimitsu, Imai Hisao, Naruse Ichiro, Tsukagoshi Yusuke, Kotake Mie, Sunaga Noriaki, Kaira Kyoichi, Maeno Toshitaka, Asao Takayuki, Hisada Takeshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Glasgow prognostic score predicts efficacy and prognosis in patients with advanced non small cell lung cancer receiving EGFR TKI treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 2188 ~ 2195
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1759-7714.13526	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 笠原礼光、山口央、早田宏、増淵裕朗、今井久雄、成清一郎、山口博之、解良恭一
2. 発表標題 EGFR-T790M変異陽性NSCLCに対するオシメルチニブの血中バイオマーカー探索研究
3. 学会等名 第62回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Norimitsu Kasahara, Ou Yamaguchi, Hiroshi Soda, Hiroaki Masubuchi, Hisao Imai, Ichiro Naruse, Hiroyuki Yamaguchi, Kyoichi Kaira
2. 発表標題 An exploratory study of biomarkers in blood of osimertinib for EGFR-T790M mutation-positive NSCLC
3. 学会等名 第25回アジア太平洋呼吸器学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 優志、笠原 礼光、三浦 陽介、鶴巻 寛朗、矢富 正清、原 健一郎、櫻井 麗子、砂長 則明、前野 敏孝、久田 剛志
2. 発表標題 Pembrolizumab 投与後に薬剤性筋炎を発症した肺腺癌の1例
3. 学会等名 第60回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠原礼光, 砂長則明, 塚越優介, 山口公一, 三浦陽介, 増淵裕朗, 北原信介, 鶴巻寛朗, 矢富正清, 原健一郎, 古賀康彦, 久田剛志, 浅尾高行, 前野敏孝
2. 発表標題 進行非小細胞肺癌治療における 免疫チェックポイント阻害剤と免疫関連有害事象の関連
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norimitsu Kasahara, Noriaki Sunaga, Yusuke Tsukagoshi, Yosuke Miura, Reiko Sakurai, Shinsuke Kitahara, Takehiko Yokobori, Kyoichi Kaira, Akira Mogi, Toshitaka Maeno, Takayuki Asao, Takeshi Hisada
2. 発表標題 Post-treatment Glasgow prognostic score predicts efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving anti-PD-1 treatment
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------