

# Afatinib 獲得耐性における Liquid biopsy による EGFR-T790M 変異検出の臨床的有用性試験

愛知県がんセンター中央病院 呼吸器内科

医長 吉田 達哉

現 New York University Medical Center,

Laura & Isaac Perlmutter Cancer Center, Postdoctoral fellow

愛知県がんセンター中央病院 呼吸器内科

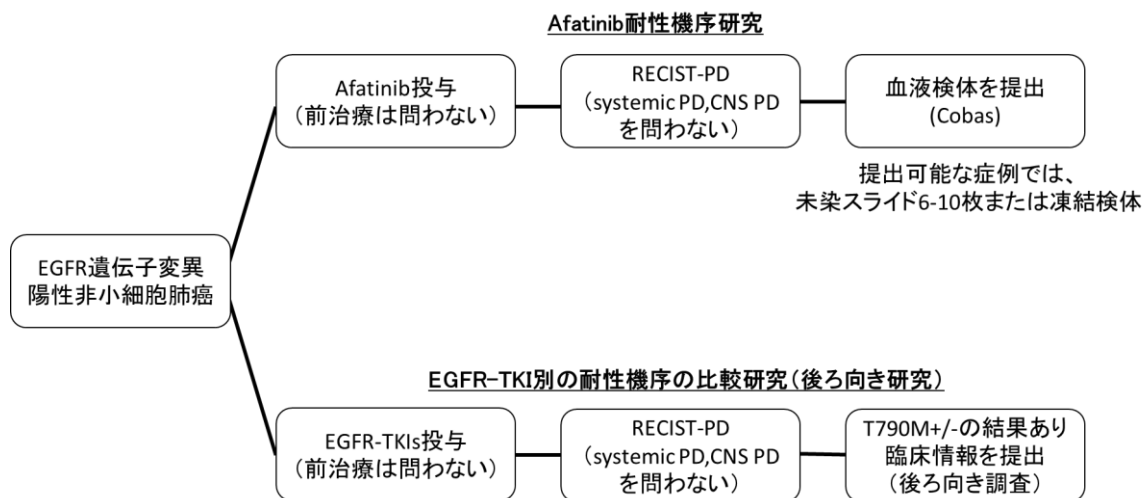
部長 樋田 豊明

## 1. 本研究の背景・目的

EGFR 遺伝子変異を有する肺癌においては、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬である gefitinib, erlotinib, afatinib が良好な治療成績を示すことが知られている。しかしほとんどすべての症例で、獲得耐性を示す。そのような症例の約半数において、EGFR T790M 遺伝子変異を獲得することが報告されている。また既に EGFR T790M 遺伝子変異を標的とした新規 EGFR-TKIsが承認され、臨床導入をされている。これまで T790M 遺伝子変異を証明する際には、再度腫瘍検体の採取が必要であるが、気管支鏡検査、CT ガイド下生検は侵襲的であるため、実際には施行できない場合もある。近年、非侵襲的な方法で耐性化遺伝子を検出する方法が模索されており、癌組織由来の循環血中循環癌遺伝子変異を捉えることを目的として、血漿中に存在する腫瘍由来の DNA(cell free DNA)を用いて遺伝子変異を検出する方法が開発された。今回の研究において、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌において、アファチニブ耐性後の血漿中 cell free DNA より T790M 遺伝子変異の検出頻度を検証すること。同時に、T790M 以外の耐性機序や EGFR チロシンキナーゼ阻害薬獲得耐性症例の臨床背景因子を後ろ向きに調査する研究を計画した。

## 2. 研究の対象ならびに方法

本研究は、アファチニブ耐性機序研究と、EGFR-TKI別の耐性機序の比較研究(後ろ向き研究)の2つのパートに分けて行っている(下図)。また本研究は、複数施設による他施設共同研究である。



### 1) アファチニブ耐性機序研究

#### ・対象

- ①EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌
- ②試験登録時にアファチニブ投与中に画像上または臨床上の増悪(RECIST ver1.1によるProgressive disease(PD))が確認された症例(前治療は問わない)
- ③血液検体の提出が可能な症例(過去の残余検体でも可, 組織検体の提出は任意)
- ③本試験への参加について同意が得られている症例

#### ・方法

治療中の上記の患者を対象として、血液検体を採取して、EGFR T790M遺伝子変異を測定する。解析は、下記施設で行う。

#### ・解析施設:

株式会社エスアールエル

連絡先: 〒163-0409 東京都新宿区西新宿二丁目1番1号

主な役割: 血漿検体を用いた EGFR 遺伝子変異の測定

(コバス EGFR 変異検出キット v2.0)

株式会社 G&G サイエンス株式会社

連絡先: 〒960-1242 福島市松川町美郷4丁目1番地の1

主な役割: 血漿検体を用いた EGFR 遺伝子変異の測定 (digital PCR)

## 2)EGFR-TKI別の耐性機序の比較研究(後ろ向き研究)

### ・対象

- ①EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌
- ②試験登録時にEGFR-TKI単剤またはベバシズマブ併用療法中に画像上または臨床上の増悪(RECIST ver1.1によるProgressive disease(PD))が確認された症例
- ③EGFR-TKI耐性時に再生検を行い、T790Mの有無が判明している患者

### ・方法

治療中の上記の患者を対象として、後ろ向きに臨床情報の取得して、解析行う。本研究は、後ろ向き研究であるため、患者の同意を必要としない。

## 3. 研究結果

### 1)アファチニブ耐性機序研究

研究の倫理審査後、2016年11月より本試験が開始となり、2017年4月24日現在、29例が登録されている。現在、22例の結果が判明しており、通常のEGFR遺伝子変異が22例中13例、EGFR T790M遺伝子変異が13例中2例で検出されている。

### 2)EGFR-TKI別の耐性機序の比較研究(後ろ向き研究)

現在、参加施設16施設のうち14施設がIRBの承認を受けた。そのため、当初より予定が遅れているが、2017年7月頃に後ろ向きに臨床情報を取得して、解析行う予定である。

## 4. 考察

本研究は、他施設共同研究であり、他の施設の倫理審査の都合など、予定より若干遅れている。しかし試験開始以後は、順調に症例集積が進んでいる。また後ろ向き研究の準備も整いつつあるので、今年中には、一部の研究の結果発表が可能となると考えられる。