

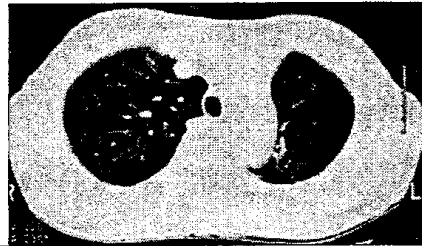
KK 69才女性, 腺癌

CEA 21.1 ng/ml

Iressa

4.3ng/ml

EGFR 変異なし



**EGFR遺伝子変異の有無と
ゲフィチニブ感受性との関係**

報告者	奏効率				TKI
	EGFR変異あり	%	変異なし	%	
Paetz	5/5	100	0/4	0	gefitinib
Lynch	8/8	100	1/8	13	gefitinib
Pao	7/7	100	3/11	27	gefitinib
Pao	5/5	100	2/12	17	erlotinib
Tokumo	8/9	89	2/12	17	gefitinib
Mitsudomi	24/29	83	2/21	10	gefitinib
Huang	9/10	90	0/6	0	gefitinib
合計	66/73	90	10/74	14	

奏効に対するEGFR変異の感度と特異度

	奏効	無効	合計
変異あり	66	7	73
変異なし	10	64	74
合計	76	71	147

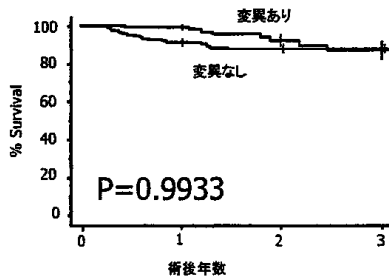
感度	$66/66+10=$	87%
特異度	$64/7+64=$	90%
陽性的中率	$66/66+7=$	90%
陰性的中率	$64/10+64=$	86%
正診率	$66+64/66+7+64+7=$	88%

23

腫瘍が小さくなるだけなのか？
延命効果はあるのか？

EGFR変異と肺癌患者の予後の関係

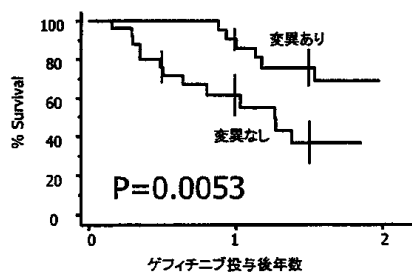
A: 外科手術を受けた277例
ゲフィチニブ服用者をのぞく



Number of patients at risk			
Mutation	91	87	47
Wild-type	145	129	71

Kosaka et al, 2004

B: 術後再発に対してゲフィチニブが投与された59例



Number of patients at risk			
Mutation	33	28	19
Wild-type	26	18	10

Mitsudomi et al, 2005

<症例1>

80歳、男性 喫煙歴 BI 20本×25年=500

2003.8 左肺癌→左上葉切除
P/D adenocarcinoma pT2N2M0

2004.7 食道狭窄→嚥下困難、摂食不良
胸水貯留、PS 3へ

血液検査所見: CEA, CYFRA 上昇

間質性肺炎(ILD)発症率(死亡率)*とEGFR突然変異頻度

		EGFR変異	
● 男性	5.9%(2.8%)	26%	
- やめた/現在	6.6(3.0)	18%	
- 非喫煙	1.8(1.8)	94%	
● Female	1.0 (0.2%)	59%	
- やめた/現在	3.3(0.8)	50%	
- 非喫煙	0.4(0.0)	61%	

*EGFR変異データはACC、ILDのデータはWJTOGによる。 27

Practiceとしての遺伝子診断

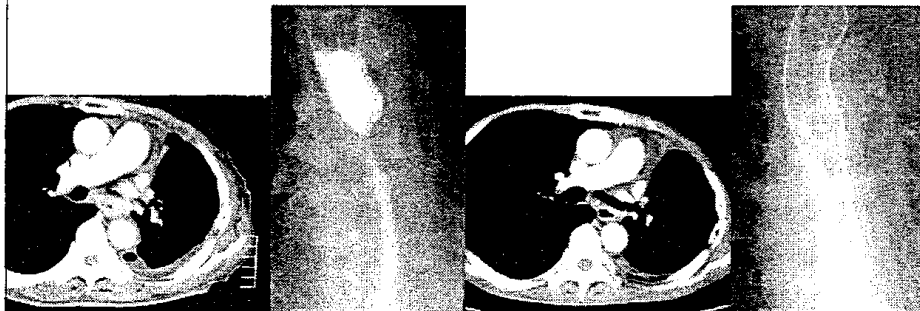
- 切除標本およびEUST下生検腫瘍はL858R
- Iressa投与を開始 (9/28/04)
- CEA 36.6→12.4、Cyfra 39.1→3.1

9/6/04

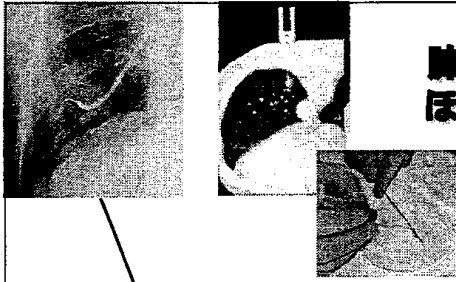
8/25/04

11/19/04

11/22/04

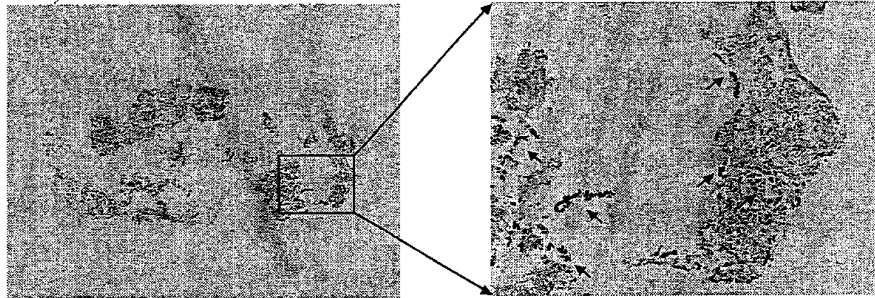


肺生検標本には しばしば
ほんの少ししか腫瘍がない



CTガイド肺生検

経気管支的肺生検標本

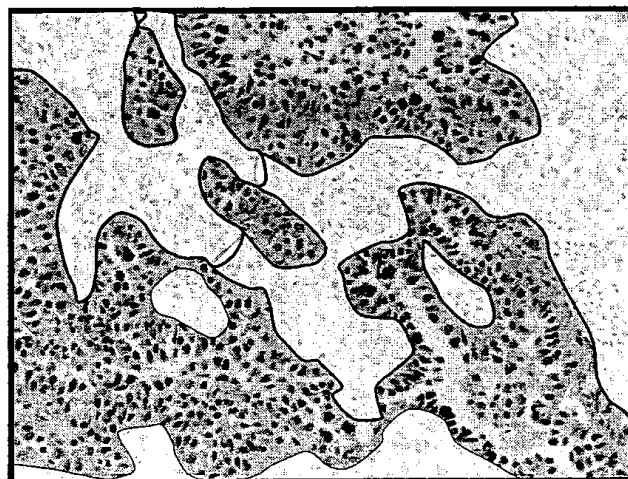


がんは生検標本の<5%

31

肺癌は間質が多い...

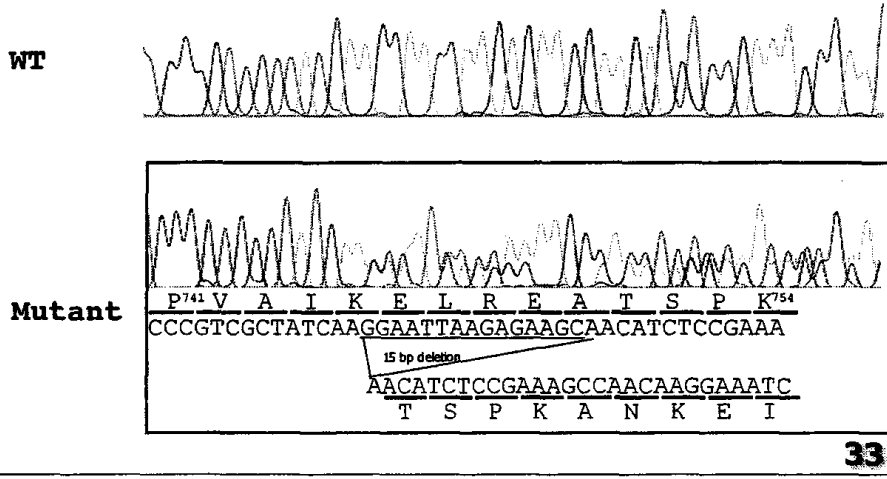
肉眼的ながん組織からそのままDNAを抽出しても半分以上は正常組織由来かもしれない



32

DNA塩基配列データの例(1)

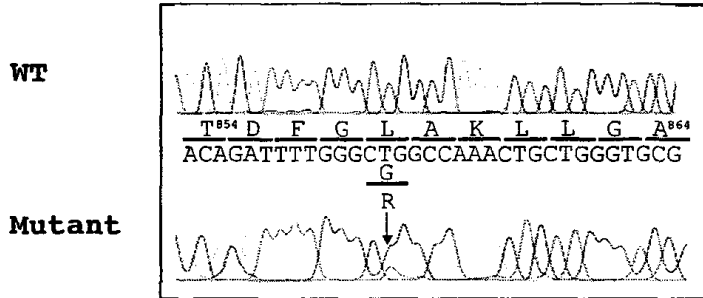
A) Exon 19, E746-A750欠失



Examples of DNA sequence traces with EGFR mutations

B) Exon 21, L858R

Sequence pattern score

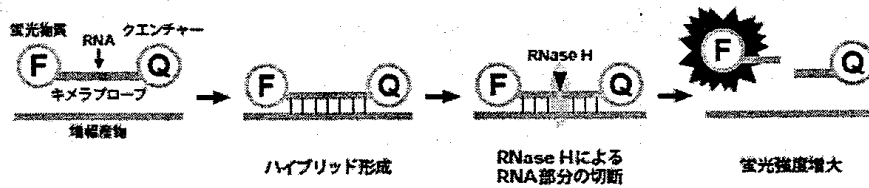


肺癌の遺伝子検査の問題点

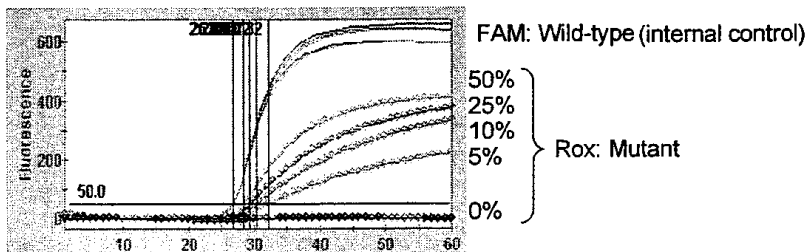
- 臓器特異性
 - 生検の検体は一般に微量、腫瘍量もわずか
 - 肺腺癌の組織構築の特異性
 - 腫瘍細胞が多い腫瘍
 - EGFR変異は活性化変異であり通常は正常のバンドがのこっている
- ◆いかに腫瘍細胞を純化して核酸を抽出するか
 ◆野生型バンド背景中の変異バンドを検出する感度をあげること

コドン858用のアッセイ

Cleave PCRをもちいたリアルタイムPCR



変異DNAが5%あれば検出可能



症例 64才女性 ホルマリン固定標本の解析

● Case 1.

- 64 y.o. 女性
- A solitary GGO (15mm in size)
- ホルマリン固定発切標本1枚

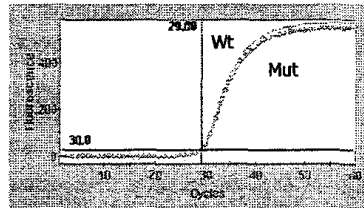


病理医による腫瘍部分
の顕微鏡下切り出し

1. DNA 抽出
(1 hr)

2. Real Time PCR
(2 hrs)

Run Name : 3004102P
User Name : Unknown
Run Date : Oct 29, 2004 11:38 AM



Site Legend

Site	Product
LAS	EGFR-EGFR-336
	L1692T

37

まとめ

- ゲフィチニブは肺癌の臨床現場でしばしば劇的な改善をもたらす
- EGFR変異は臨床効果と非常によく相関する(が完璧ではない)。
- 遺伝子変異検索はゲフィチニブ投与候補患者に積極的に行うことが望ましいが、施行できる施設は限られる
- 変異が検出されない場合、遺伝子検査のクオリティによって偽陰性が相当にあり得る。また、変異がなくても奏効する症例も少数ながら存在する。
- 現時点では検査陰性でも投与禁止はできない
- 変異検索の標準化と普及が重要

38

日本肺癌学会

ゲフィチニブ使用に関するガイドライン(2005.3)

- ①標準的な測定・評価方法が確立されていない
- ②測定に数週間要する場合がある
- ③解析可能な施設が限定されておりルーチン化は現時点では困難
- ④EGFR-TKドメイン以外に、遺伝子変異が存在する可能性もあること、
- ⑤またゲフィチニブの感受性を高めるEGFR遺伝子変異の他に抵抗性をもたらす遺伝子変異も発見されたこと
- ⑥EGFR遺伝子以外にも感受性に関与している遺伝子の存在の可能性
- ⑦EGFRの遺伝子変異と本剤の臨床的効果との相関性は高く、EGFRの遺伝子変異が重要なゲフィチニブの感受性予測因子であることは間違いない。しかし、完全には一致しないことが本邦の研究で示されている。

このことから、本剤投与例全例に予めEGFR遺伝子変異の有無を測定し、本剤投与の適応を決定するほどの確実性・現実性は現時点ではない

39

共同研究者

- **EGFR gene analysis**
 - Kosaka, T., Endoh, H. (Thoracic Surgery, ACC)
 - Yatabe, Y. (Molecular and Surgical Pathology, ACC)
 - Takahashi, T. (Nagoya U. Molecular oncology)
- **Preprints**
 - Gazdar, A.F. and Shigematsu, H. (UTSWMC)
 - Toyooka, S. (Okayama U)
- **ACC Thoracic Surgery**
 - Yukiue, H., Kawaguchi, K., Okasaka, T.,
 - Mori, S., Hatooka, S., Shinoda, M.
- **ACC Thoracic Oncology**
 - Horio, Y., Yoshida, K., Hida, T., Sugiura, T.

40