

●症 例

超高齢男性の *MET* 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌に対し テポチニブが著効した1例

野村 俊一^a 渡辺 和良^a 坂東 彬人^a
清家 悠樹^a 酒井 珠美^a 矢野 聖二^b

要旨：症例は90歳男性。右上葉肺腺癌 (cT4N3M0 Stage III C, *MET* ex14スキッピング：陽性) と診断され、テポチニブ (tepotinib) による全身化学療法を開始し、部分奏効が得られた。経過でGrade 2のクレアチニン上昇、Grade 1の浮腫を認めたが、身体活動性の改善が確認され、治療を継続中である。超高齢者に対してテポチニブが有効であった。

キーワード：非小細胞肺癌, *MET* 遺伝子エクソン14スキッピング変異 (*MET* ex14), *MET* 阻害剤, テポチニブ

Non-small cell lung cancer, *MET* exon 14 skipping mutation, *MET* inhibitor, Tepotinib

緒 言

進行非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) の治療においては、遺伝子変異に応じた分子標的治療薬が臨床現場に導入され、大きな予後の改善に寄与している。わが国において、*MET* 遺伝子エクソン14スキッピング変異 (*MET* ex14) 陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCに対しては、2020年よりテポチニブ (tepotinib) 等の治療が可能となり、2023年現在、テポチニブ等の*MET* 阻害薬が1次治療で推奨されている¹⁾。しかし、日本老年学会/日本老年医学会が定める超高齢者 (90歳以上)²⁾ における*MET* 阻害薬の有効性に関する臨床データは少ない。今回、我々は超高齢者における*MET* ex14陽性の切除不能な進行NSCLCに対してテポチニブを投与し著効した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：90歳、男性。

主訴：喀痰、咳嗽、息切れ。

既往歴：2型糖尿病 (網膜症：福田分類 A2, 腎症：第2期)。

職業歴：元鉄道会社勤務、粉塵曝露歴なし。

喫煙歴：なし。

飲酒歴：機会飲酒。

現病歴：約20年前から2型糖尿病で当院代謝内科に通院中であった。糖尿病性腎症の影響でクレアチニン (creatinine: Cre) は普段から1.3mg/dL前後であったが、経口血糖降下薬でHbA1c 7.4%と比較的コントロール良好であった。3ヶ月ほど前より喀痰と咳嗽、息切れが出現したため、胸部CTが施行され、右上葉に6cm大の腫瘤影を認めた。原発性肺癌が疑われ、当科に紹介となり、positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) において、同部位および同側胸膜、右鎖骨上窩に¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) の集積を認めた (Fig. 1A, B)。腫瘍マーカーはCEA 3.0ng/mL (正常値：< 5.0ng/mL), CYFRA 8.9ng/mL (正常値：< 3.5ng/mL) と軽度上昇を認めた。気管支鏡検査で採取した組織では、hematoxylin-eosin染色にて核が拡大した異型細胞の増殖を認め、thyroid transcription factor-1：陽性、p40：陰性、PD-L1蛋白22C3 TPS：100%、オンコマイン™ Dx Target TestマルチCDxシステム：*MET* exon 14 skipping陽性、Archer*MET* ex14スキッピング：陽性であった (Fig. 2)。これらの結果から、*MET* 遺伝子変異陽性右上葉肺腺癌 (cT4N3M0 Stage III C) と診断した。また、治療前の6分間歩行試験では、労作時の息切れのため総歩行距離が125mと身体活動性の低下が確認された。高齢ではあったが、認知機能の低下もなく、妻との2人暮らしで生活は自立しており、performance status (PS) は1と比較的良好であり、家族と相談のうえ、進行期

連絡先：野村 俊一

〒920-8610 石川県金沢市沖町ハ-15

^a 独立行政法人地域医療機能推進機構金沢病院呼吸器内科

^b 金沢大学附属病院呼吸器内科

(E-mail: solsyun@gmail.com)

(Received 17 Nov 2023 / Accepted 5 Jan 2024)

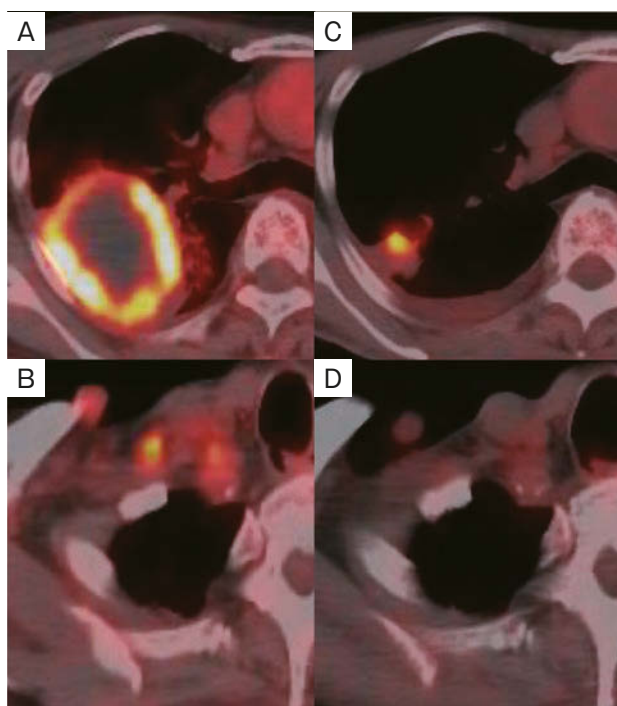


Fig. 1 ^{18}F -FDG PET-CT findings. Accumulation of ^{18}F -FDG was observed in the upper right lobe before treatment (A), right supraclavicular lymph nodes before treatment (B), and upper right lobe after treatment (C). The accumulation had disappeared in the right supraclavicular lymph nodes after treatment (D). ^{18}F -FDG PET-CT: ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography.

NSCLCに準じて治療を行う方針とした。

気管支鏡検査後に閉塞性肺炎を発症したが、入院による抗菌薬治療により改善し、テボチニブ (500mg/日) の内服を開始した。治療開始後、Day 7に胸部単純X線写真で原発巣に変化がみられ、以後徐々に縮小を認めた。有害事象としては、Day 7にCommon Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE)でGrade 1のCre増加を認めた。その他、有害事象の出現はなく、全身状態も良好であったため、Day 18に自宅退院とした。Day 31に有害事象としてCTCAEでGrade 2のCre増加を認め、本人希望もあり、テボチニブを1段階減量した。Day 58にはGrade 1の浮腫が出現したが、下肢挙上で悪化なく、内服治療を要しなかった。以後、外来で治療を継続している (Fig. 3)。なお、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1)における治療効果判定はpartial response (PR)を維持しており、Day 114のPET-CT (Fig. 1C, D)では原発巣の著明な縮小と右鎖骨上窩リンパ節のFDG集積の消失を認めた。また、6分間歩行試験の総歩行距離が治療前の125mから356mと改善しており、この点から腫瘍の縮小治療効果だ

けでなく、身体活動性の改善にも寄与したと考えられた。

考 察

日本人における肺癌の遺伝子変異については、*EGFR* 遺伝子変異陽性例が約50%と最も多く、他にも*K-RAS*、*EML4-ALK*融合遺伝子、*MET*増幅/過剰発現、*HER2*過剰発現、*BRAF*遺伝子変異、*RET*融合遺伝子、*ROSI*再構成といった変異が存在する。なかでも、*MET*増幅/過剰発現をきたす肺癌は約4%とされており比較的稀である³⁾。

また、*MET*増幅/過剰発現をきたす肺癌のなかでも*MET* ex14は高齢者に多いことが知られている⁴⁾。*EML4-ALK*融合遺伝子や*ROSI*再構成の発症平均年齢がそれぞれ55.0歳と53.9歳でいずれも50歳代、また、*EGFR*遺伝子変異や*K-RAS*の発症平均年齢がそれぞれ63.5歳と64.7歳でいずれも60歳代であるのに対し、*MET* ex14の発症平均年齢は73.7歳と70歳代で遺伝子変異別比較では、より高齢であった⁴⁾。そのため、他のドライバー遺伝子変異陽性例と比較し、治療の導入には全身状態の見極めがより一層重要である。

さらに*MET*増幅/過剰発現とPD-L1の発現率には正の相関があるとされ、*MET*増幅/過剰発現がみられた患者の38%でPD-L1の発現率が50%を超える強陽性であったとする報告もある⁵⁾。本例でもPD-L1の発現率は100%と強陽性であったが、*MET* ex14陽性NSCLCはtumor mutation burden (TMB)が他のNSCLCより低いため、免疫チェックポイント阻害薬の効果が乏しいと報告されている。既報では、*MET* ex14陽性NSCLCのTMBが3.8 mutations/megabase (mut/Mb)なのに対して、ドライバー遺伝子変異陰性NSCLCのTMBは5.7 mut/Mbであった。*MET* ex14陽性NSCLCに対して抗PD-1/PD-L1療法を行った際の奏効率は17%で、無増悪生存期間中央値は1.9ヶ月であった⁶⁾。さらに、NSCLCにおいて、免疫チェックポイント阻害薬に続きチロシンキナーゼ阻害薬を用いることで肺障害などの有害事象や過敏症の発症率が高くなることが報告されている⁷⁾⁸⁾。

肺癌診療ガイドラインでも*MET* ex14陽性NSCLCに対して、テボチニブやカプマチニブ (capmatinib)を用いた治療が推奨されている¹⁾。前者はテボチニブ単剤療法の第II相試験 (VISION試験)で奏効率が46%、後者はカプマチニブ単剤療法の第II相試験 (GEOMETRY mono-1試験)で奏効率が41%と有用性が示されている。双方ともにサブグループ解析で高齢者への有用性も示されており、VISION試験では75歳以上の患者の奏効率が42.2%、GEOMETRY mono-1試験では65歳以上の患者の奏効率が既治療群で41.8%、未治療群で72.0%であった⁹⁾¹⁰⁾。また、VISION試験においては2022年3月にさら

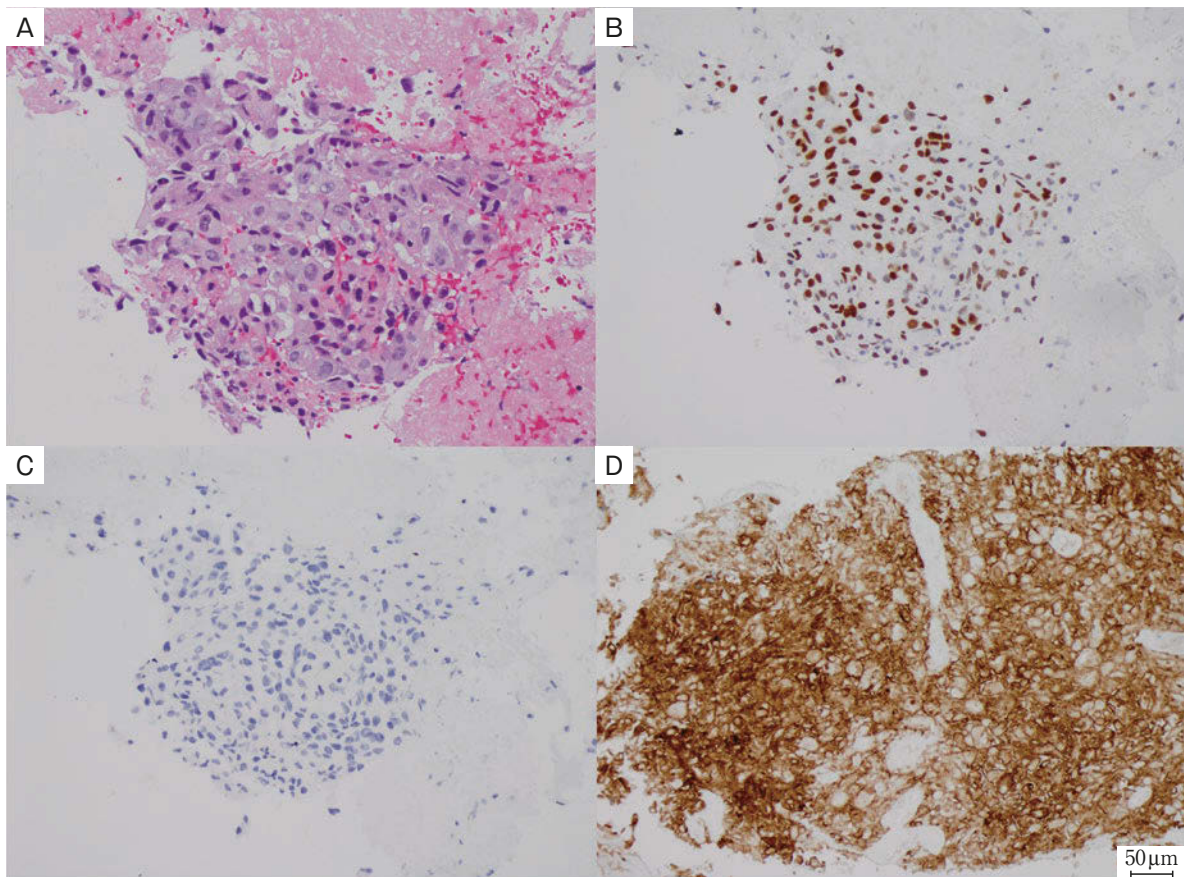


Fig. 2 Pathological findings from a mass in the right lung. Hematoxylin-eosin (HE) staining of transbronchial biopsy specimens showed proliferation of atypical cells with enlarged nuclei (A: 200×). Immunohistochemical analysis demonstrated positive staining for thyroid transcription factor-1 (B), but negative staining for p40 (C), and strong positivity for PD-L1 (D).

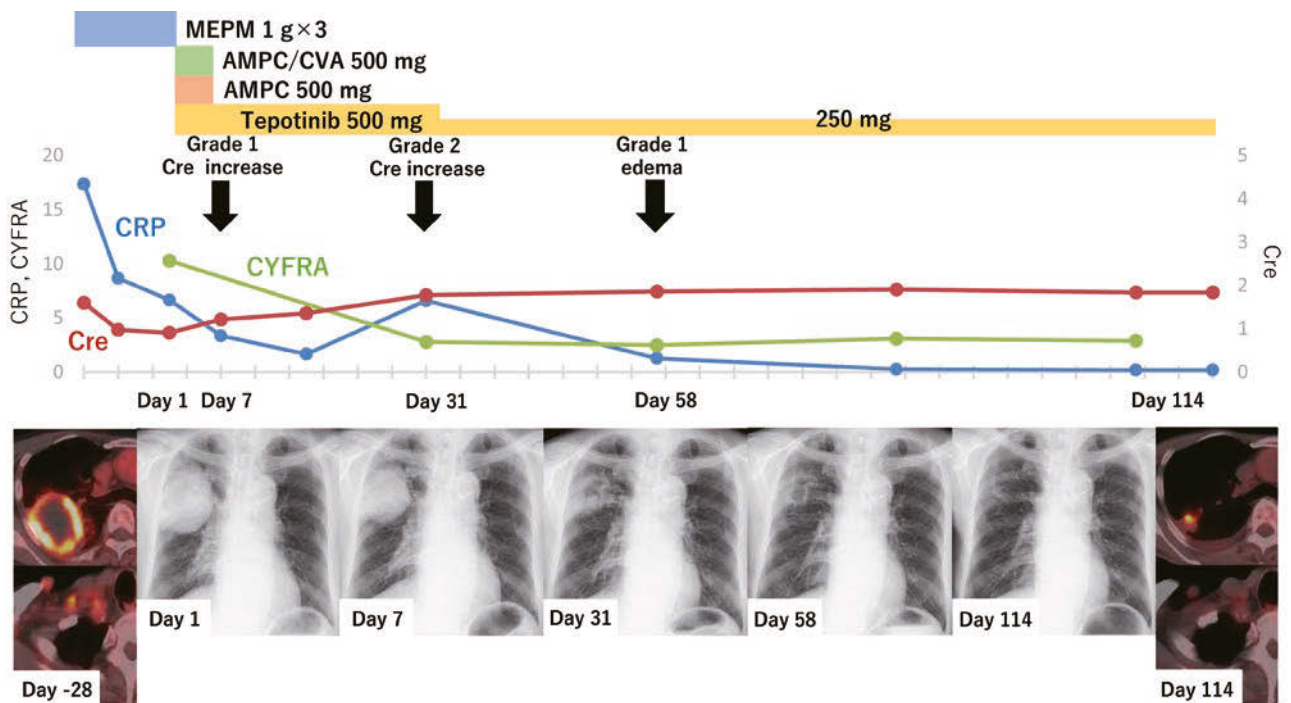


Fig. 3 Clinical course. MEPM: meropenem, AMPC/CVA: amoxicillin/clavulanic acid, CYFRA: cytokeratin 19 fragment.

なるサブグループ解析が行われており、80歳以上の患者の奏効率が35.1%と比較的良好な結果であった¹¹⁾。VISION試験には日本人患者も15人登録されており、年齢は64~82歳で、奏効率は60%であった¹²⁾。なお、VISION試験では94歳、GEOMETRY mono-1試験では90歳までの症例が登録されているが、それらの超高齢者の個別の転帰については報告されておらず、本例のような超高齢者に対する治療の症例報告はない。

84歳の高齢者でPS 3のMET ex14陽性NSCLCに対してテボチニブを用い、PSの改善と予後の延長が可能であった報告がある¹³⁾。こちらも本例と同様にテボチニブ開始後1週間で効果がみられており、RECIST 1.1における治療効果判定はPRで、PSが3から0~1まで改善していた。なお、有害事象については軽度の浮腫のみで、治療継続が1年以上可能であったとされている。本例でもRECIST 1.1における治療効果判定はPRであり、治療前と比較し、6分間歩行試験における歩行距離の延長、身体活動性の改善を認めた。これらを踏まえると、超高齢者においても全身状態が許せば、治療導入を試みるべきであるとされる。

また、テボチニブについては、使用に際しさまざまな有害事象に注意が必要である。代表的な有害事象としては、間質性肺疾患、体液貯留、肝機能障害、腎機能障害、QT間隔延長がある。そのなかで間質性肺疾患はGrade 1以上の出現で投与中止、それ以外はGrade 3で1段階減量、Grade 4で休薬が推奨されている¹⁴⁾。また、腎障害の予防として、高齢者や循環血漿量低下などのリスク因子のある症例に対しては、薬剤投与を慎重に行い、脱水状態を作らないようにすることが重要である¹⁵⁾。本例はGrade 2のCre増加のため本来であれば1段階減量は不要であったが、超高齢に加え、本人希望があったため、Grade 2であったが1段階減量を行った。

今回は、超高齢のMET ex14陽性NSCLCに対してテボチニブを用いて治療を行った症例を経験した。超高齢患者におけるMET阻害薬の使用経験は少なく、効果や有害事象に関するエビデンスの蓄積が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン2022年版. 2022.
- 2) 日本老年学会・日本老年医学会. 「高齢者に関する定義検討ワーキンググループ」報告書. 2017.
- 3) 光富徹哉. 肺がんのドライバー遺伝子変異と分子標的治療. 癌と化療 2013 ; 40 : 285-90.

- 4) Tong JH, et al. MET amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis. Clin Cancer Res 2016; 22: 3048-56.
- 5) Domènech M, et al. Correlation between PD-L1 expression and MET gene amplification in patients with advanced non-small cell lung cancer and no other actionable oncogenic driver. Oncotarget 2021; 12: 1802-10.
- 6) Sabari JK, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. Ann Oncol 2018; 29: 2085-91.
- 7) Oshima Y, et al. EGFR-TKI-associated interstitial pneumonitis in nivolumab-treated patients with non-small cell lung cancer. JAMA Oncol 2018; 4: 1112-5.
- 8) McCoach CE, et al. Hypersensitivity reactions to seliperatinib treatment with or without prior immune checkpoint inhibitor therapy in patients with NSCLC in LIBRETTO-001. J Thorac Oncol 2022; 17: 768-78.
- 9) Paik PK, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. N Engl J Med 2020; 383: 931-43.
- 10) Wolf J, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2020; 383: 944-57.
- 11) Le X, et al. Tepotinib efficacy and safety in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: outcomes in patient subgroups from the VISION study with relevance for clinical practice. Clin Cancer Res 2022; 28: 1117-26.
- 12) Sakai H, et al. Tepotinib in patients with NSCLC harbouring MET exon 14 skipping: Japanese subset analysis from the phase II VISION study. Jpn J Clin Oncol 2021; 51: 1261-8.
- 13) Tanaka A, et al. Tepotinib improves prognosis in an elderly patient with poor performance status and MET exon 14 skipping mutation-positive non-small cell lung cancer. Tokai J Exp Clin Med 2022; 47: 41-3.
- 14) メルクバイオファーマ株式会社. 適正使用ガイド 抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害薬 テボミトコ錠 250mg テボチニブ塩酸塩水和物錠. 2022. <https://www.info.pmda.go.jp/go/rmp/material/650dc524-fddb-4783-8f54-f9022bae2c9c> (accessed on January 9, 2024)
- 15) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎障害 (急性尿管細管壊死). 2018年改定. 2018.

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1e25.pdf> (accessed on January 11, 2024)

Abstract

A case of a very elderly man with *MET* mutation-positive advanced non-small cell lung cancer successfully treated with tepotinib

Shunichi Nomura^a, Kazuyoshi Watanabe^a, Akihito Bando^a,
Yuki Seike^a, Tamami Sakai^a and Seiji Yano^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Japan Community
Health Care Organization Kanazawa Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital

The patient, a 90-year-old man, was diagnosed with right upper lobe lung adenocarcinoma (cT4N3M0, clinical stage IIIC, OncomineTM Dx Target Test Multi-CDx system: *MET* exon14 skipping positive, ArcherMET ex14 skipping positive) and started systemic chemotherapy with tepotinib as first-line treatment. The tumor had begun to shrink within a week which was judged to be a partial response. The patient showed Grade 2 creatinine increase and Grade 1 edema during the treatment. This was a case in which the efficacy of tepotinib in a very elderly patient was confirmed.