上皮成長因子・血管新生因子を 標的とした頭頸部癌治療

濱 孝 憲 加 藤 孝 邦

要 旨

様々な癌関連タンパク質を標的分子とした分子標的薬が多く設計されており、頭頸部扁平上皮癌において EGFR (上皮成長因子受容体) および VEGF (血管内皮増殖因子) はその発現が患者の予後と関連していると報告されており重要な分子標的治療のターゲット蛋白質となっている。また、頭頸部癌領域においても EGFR に特異的に結合するキメラ抗体であるセツキシマブの治療有効性が認められた。肺癌においては EGFR のチロシンキナーゼドメインの遺伝子の変異が分子標的薬の有効性と非常に高い相関関係があることが報告され、遺伝子変異の有無により患者選択を必要とする個別化医療の検討が行われている。頭頸部癌患者の EGFR 遺伝子変異の報告は少なく、出現頻度は 32/386 (8.3%) であり、明らかに肺癌と比較し出現頻度は少ない。

分子標的薬の主要標的因子である EGFR と VEGF を中心に頭頸部癌の遺伝子背景および臨床試験についてまとめた。

キーワード : EGFR (上皮成長因子受容体), VEGF (血管内皮増殖因子), 分子標的治療, 臨床試験

Molecular targeted therapy for EGFR and VEGF in head and neck squamous cell carcinomas:

Takanori Hama and Takakuni Kato

Department of Oto-Rhino-Laryngology, Jikei University School of Medicine

Summary

Recently, many cancer related proteins have been identified for molecular targeted therapy. The expression of EGFR and VEGF has been correlated with prognosis for patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Anti-EGFR monoclonal antibodies in combination with irradiation have been shown to lead to better patient prognosis. In non-small cell lung cancer, studies have shown that some patients have specific mutations in EGFR that correlate with clinical responsiveness to an EGFR antagonist and molecular analysis enables individualized medical treatment. However, the frequency of EGFR mutations in HNSCC is 32/386 (8.3%) which is clearly lower than in lung cancer.

We review the results of genetic and clinical studies focused on EGFR and VEGF in HNSCC.

Key words : EGFR, VEGF, Molecular targeted therapy, Clinical trial

[Received Aug. 2, 2010, Accepted Aug. 9, 2010]

はじめに

様々な分子標的薬の登場により、多くの癌種に於いて、薬物療法は革新的な発展を遂げている。これらの薬剤は増殖因子や血管新生因子を標的分子として設計されており、なかでも EGFR (上皮成長因子受容体) は最も重要な標的分子の 1 つである。頭頸部癌においても抗 EGFR 抗体であるセツキシマブが海外では適応承認されている。また、セツキシマブのみならず様々な分子標的薬剤が臨床試験に

導入されている。本稿では、これら頭頸部癌に対する分子標的薬、さらには標的分子の分子生物学的背景について述べる。

1. 頭頸部癌における EGFR 阻害剤治療

EGFR 阻害剤の分子生物学的背景

上皮成長因子受容体 (EGFR) は、分子量 170 キロダルトンの糖タンパクであり、HER ファミリーの HER1, 遺伝子名は ERBB ファミリーの ERBB1 として知られてい

東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科

[平成 22 年 8 月 2 日受付, 平成 22 年 8 月 9 日受理]

別刷請求先 : 〒 105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8

東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科

濱 孝 憲

図 1 EGFR のシグナル伝達

る¹⁾。また、多くの増殖因子の受容体であり、上皮成長因子 (EGF)、TGF- α 、HB-EGF が代表的なリガンドである。細胞膜上にある細胞外ドメインにこれらのリガンドが結合すると、二量体を形成し EGFR 受容体はリン酸化されることで活性化し、細胞を分化、増殖させる。正常組織においては細胞の分化、発達、増殖、維持の調節に重要な役割を演じているが、癌細胞においても EGFR は重要な役割を持ち、自身の遺伝子増幅や遺伝子変異、構造変化を来すことで発癌、および癌の増殖、浸潤、転移などに関与する²⁾。EGFR は大きく分け主に 3 つの経路でシグナルが下流に伝達される。PI3/AKT 経路 STAT3 経路 RAS/MAP 経路を経てシグナルが核内に伝達される。(図 1) また、EGFR に対する分子標的薬は抗体薬と低分子化合物によってチロシンキナーゼ阻害を行うものに大別できる。前者はセツキシマブを代表とする薬剤でリガンド結合部位にアンタゴニストとして作用し、EGFR やその下流のシグナル伝達を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する。後者はゲフィチニブ、エルロチニブを代表とする薬剤で EGFR のチロシンキナーゼに ATP と競合して結合することで抗腫瘍効果を発揮する。

頭頸部癌における抗 EGFR 抗体治療の臨床試験

EGFR に特異的に結合する IgG1 キメラ抗体であるセツキシマブの局所進行頭頸部扁平上皮癌 (中下咽頭・喉頭の Stage III/IV) を対象とした放射線療法 vs 放射線療法 + セツキシマブ の無作為化比較試験の最終解析結果が 2010 年報告された³⁾。全生存期間中央値はセツキシマブ + 放射線治療群で 49 ヶ月、放射線単独群で 29.3 ヶ月とセツキシマブ上乗せ群が有意味に延長され (ハザード比 0.74, $p = 0.03$)、セツキシマブの放射線治療 に対する生存への上乗せ効果が示された。しかし、亜部位別に検討すると本研究では中咽頭癌でのみ有意に上乗せ効果が確認できたこと、さらには局所進行頭頸部癌の標準治療は放射線単独ではなく、化学放射線療法であることを留意しなくてはならな

い。現在、局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象に標準治療である化学放射線療法に対するセツキシマブの上乗せ効果を検証する第 III 相比較試験 CRT vs CRT + セツキシマブ (RTOG 0522) および CRT + セツキシマブ vs RT + セツキシマブ (GORTEC2007-01) が進行中であり、その結果が待たれる。

また、遠隔転移再発頭頸部扁平上皮癌に対する 5-FU + CDDP 併用療法 ± セツキシマブの比較試験にてセツキシマブ上乗せ群の全生存期間中央値は 10.1 か月であり、5-FU + CDDP 療法単独群の 7.4 か月に比べて有意に優れており (ハザード比 0.797, $p = 0.0362$)、セツキシマブの生存への上乗せ効果が示された⁴⁾。また、白金製剤抵抗性症例に対する多施設共同の phase II 臨床試験においては ($N = 103$)、奏効率 (CR + PR) は 13%、全生存期間中央値は約 6 ヶ月であった⁵⁾。セツキシマブ以外の薬剤では、EGFR に対する完全ヒト型抗体であるパニツムマブをもちいた、転移再発頭頸部扁平上皮癌に対する シスプラチン / 5-FU vs シスプラチン / 5-FU + パニツムマブの第 III 相試験 (SPECTRUM STUDY) が行われており、その結果が待たれる。

頭頸部癌における EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の臨床試験

遠隔再発頭頸部扁平上皮癌を対象にゲフィチニブ 250mg/day vs ゲフィチニブ 500mg/day vs. メソトレキセート (MTX) の第 III 相試験 (IMEXtrial) の結果が報告され、メソトレキセートと比較しゲフィチニブの優位性は証明されなかった。しかし、症状のコントロールおよび QOL に関しては高用量ゲフィチニブの成績が良好であった⁶⁾。遠隔再発頭頸部扁平上皮癌を対象にドセタキセル vs ドセタキセル + ゲフィチニブの第 III 相試験 (ECOG E-1302) の結果が報告され ゲフィチニブの上乗せ効果は認めなかった⁷⁾。また EGFR/Her2 に対する不可逆的チロシンキナーゼ阻害薬である BIBW2992 の再発頭頸部扁平上皮癌

表 1

EGFR の遺伝子変異	人種	発生率	検出部位	報告年
G836T, Ins771G	アメリカ	2/ 24(8%)	Exon18 ~ 21	2006
K745R	オーストリア	1/100(1%)	Exon18 19 21	2006
L858R	スペイン	3/ 31(9.7%)	Exon18 19 21	2007
E746_A750del	韓国	3/ 41(7.3%)	Exon18 19 21	2005
E746_A750del, L747_E749del C775Y, S784Y, T790M, F795S, Y801H, G810D, G810S, Y814C, G863D, L864P	韓国	17/108(16%)	Exon18 ~ 21	2007
E709K, V765G, Ins770G L858R, G1022S	日本	6/ 82(7.3%)	EGFR 全長	2009

図 2 頭頸部癌で報告されている遺伝子変異

を対象にした第Ⅱ相試験の中間解析において、部分奏功率が23%とセツキシマブが13%に対し良好な結果が2010年のASCOで報告され、今後の進展が期待される⁸⁾。

2. 遺伝子変異に基づく頭頸部癌治療の可能性 (EGFR 遺伝子変異と K-Ras 遺伝子変異の役割)

標的分子と予後予測因子

分子標的療法はがん細胞がある分子に生存を依存している状態においてその分子の活性を阻害し、細胞死を誘導する。非小細胞肺癌に対してEGFR阻害剤が臨床応用されるようになり、すでに6年が経過している。ゲフィチニブは致死的な薬剤性肺障害という予期せぬ有害事象の出現や、有効性の点においても当初の期待とは異なることが判明してきた。その一方で東洋人 女性 非喫煙 組織型が腺癌といった、効果予測因子も徐々に明らかとなってきた。EGFR遺伝子のチロシンキナーゼドメイン内の遺伝子変異の有無がEGFR阻害剤の有効性と非常に高い相関関係があることが報告され、遺伝子変異の有無により患者選択を必要とする個別化医療の検討が行われている⁹⁾。このように、肺癌の発生にEGFRの遺伝子変異が果している役割が大きいことが判明しているが頭頸部癌においては不

明な点が多い。また、遺伝子変異以外では、タンパクの発現レベルと予後や治療の感受性との関連について数多くの報告がある。80～90%の頭頸部扁平上皮癌においてEGFRの過剰発現が認められており、EGFRタンパク質が高発現している症例では生存期間の減少、転移・再発リスク・放射線治療への抵抗性それぞれが増加すると報告されている¹⁰⁾ 一方では、頭頸部癌においてEGFRのタンパクレベルの高発現を予後予測値としての使用に異議を唱えるものも存在¹¹⁾ する。また最近ではEGFRのリン酸化¹²⁾ やコピーナンバーの異常¹³⁾ が予後不良因子として報告されている。

頭頸部癌におけるEGFR遺伝子変異

肺癌ではEGFR内の遺伝子変異は豊富なデータが各国より報告されている⁹⁾。肺癌においてはエクソン18から21の領域に90%以上の遺伝子変異が集中しており、エクソン19の欠損変異(E746_A750delなど)とエクソン18の点突然変異(L858Rなど)が代表的である。

一方、頭頸部扁平上皮癌においてもEGFRの遺伝子変異は少数であるが、報告されている。アミノ酸の変化を伴う遺伝子変異の報告をまとめてみた(表1, 図2)^{12, 14-18)}。遺伝子変異の出現頻度は32/386(8.3%) [95% CI 5.7～11.5] であり、明らかに肺癌と比較し出現頻度は少ない。

図3 VEGFRのシグナル伝達

頭頸部癌における K-ras 遺伝子変異

K-ras の遺伝子変異が EGFR の遺伝子変異と同様に注目されている。K-RAS 遺伝子に変異が起こると、GTPase 活性が低下し、このため RAS の変異蛋白は GTP が結合した活性型にとどまり下流へのシグナルが恒常的に持続する。K-RAS の遺伝子変異がある場合、EGFR を分子標的としても下流のシグナル伝達がブロックされず、理論的に治療効果が得られない。大腸癌では約 40%，肺癌では約 10%，KRAS 遺伝子変異が存在する。大腸癌において全ての標準治療に不応性となった化学療法既治療例を対象に、BSC（Best Supportive Care）と BSC＋セツキシマブを比較する臨床第Ⅲ相試験が行われ、K-RAS 遺伝子の野生型群と変異型群の間に野生型群においてセツキシマブ追加療法が全生存期間及び無増悪生存期間を有意に延長することが報告されている¹⁹⁾。K-RAS 遺伝子は大腸癌に対してセツキシマブの効果予測因子であることが判明している。頭頸部扁平上皮癌の K-ras の遺伝子変異の報告は稀であり、中咽頭がん 22 例中 1 例の遺伝子変異（コドン 18）が報告されている²⁰⁾。現在、我々の施設で K-ras の遺伝子変異の解析を行っているが、102 例中 2 例に変異（コドン 12）を認めたのみである。今後、症例数および解析部位を拡大していく予定である。

現在の報告から、肺癌における EGFR 阻害剤の効果予測因子である EGFR 遺伝子変異ならびに大腸癌におけるセツキシマブの効果予測因子である K-RAS 遺伝子変異は頭頸部癌ではどちらも稀であり、頭頸部癌ではこれらの遺伝子変異が肺癌や大腸癌ほど、治療選択に影響を与えないことが示唆される。しかし本邦における頭頸部癌に対するこれらの効果予測因子の研究はまだ不十分であり、多施設で検体を提供し共通の検出方法で解析できるシステムを構築することが必要と思われる。

3. 頭頸部癌におけるその他の分子標的療法の可能性

抗 VEGF 抗体（ベバシズマブ）による頭頸部癌治療

血管内皮増殖因子（VEGF）は血管新生、リンパ管新生

に関与する増殖因子であり、VEGF ファミリーとしては（A～E PIGF12）の計 7 種類で構成される。それぞれに特異的な受容体（VEGFR）に結合する。チロシンキナーゼ活性は、VEGFR-2 が最も強く、主要なシグナル伝達を担う。腫瘍血管新生により酸素と栄養が補給されて癌の増殖が引き起こされるもので、これには主に VEGFR-2 が関与する。VEGF が VEGFR に結合すると（図 2）のように一連のシグナル伝達経路が活性化しアポトーシスの阻害、血管内皮細胞の透過性の亢進、細胞遊走の亢進、細胞分化増殖をきたし血管新生を促す。VEGF の発現と悪性度、予後との相関に関しては大腸癌²¹⁾、肺癌²²⁾、乳癌²³⁾ 同様に頭頸部癌でも報告されている²⁴⁾。

ベバシズマブは VEGF-A に対する中和抗体であり VEGFR2 の主要なリガンドである VEGFA の作用を低下させることにより抗腫瘍効果を発揮する。現在血管新生阻害薬に関する大規模第Ⅲ相試験の報告はない。再発転移頭頸部扁平上皮癌に対する EGFR チロシンキナーゼ阻害剤のエルロチニブ＋ベバシズマブの第Ⅰ and Ⅱ相試験では全生存期間中央値が 7.1 ヶ月、無増悪生存期間中央値が 4.1 ヶ月と比較的良好な成績が報告されている²⁵⁾。現在、転移再発頭頸部扁平上皮癌に対してシスプラチン療法にベバシズマブの上乗せ効果を検証する第Ⅲ相比較試験（E1305）が進行中である。

マルチターゲット阻害剤による頭頸部癌治療

VEGF 受容体を標的の中心にし、複数の受容体に対するチロシンキナーゼの阻害剤であるマルチターゲット阻害剤は腎癌、肝臓癌、消化管間質腫瘍で臨床導入されている。代表的な薬剤としてスニチニブがあげられるが、VEGFR-123 および PDGFR を標的分子としている。スニチニブの再発転移頭頸部扁平上皮癌に対する単独投与の第Ⅱ相試験が報告され、全生存期間中央値 2.3 ヶ月、無増悪生存期間中央値 4.0 ヶ月であり、単独投与の効果は認めなかった²⁶⁾。また、本稿で引用した臨床試験について表 2 にまとめる。

表 2

報告者 (報告年)	Phase	対象	治療	症例数	奏効率	無増悪生存期間 中央値	全生存期間 中央値
Bonner (2010)	Ⅲ	局所進行扁平上皮癌	RT + セツキシマブ RT	211 213	74% 64%		49.0 ヶ月 29.3 ヶ月 p = 0.018
Vermorken (2007)	Ⅲ	遠隔再発扁平上皮癌	FP + セツキシマブ FP	222 220	35.6% 19.5% p = 0.0001		10.1 ヶ月 7.4 ヶ月 p = 0.0362
Vermorken (2007)	Ⅱ	遠隔再発扁平上皮癌 (白金製剤抵抗性症例)	セツキシマブ	106	13%	2.3 ヶ月	5.9 ヶ月
Simon (2009)	Ⅲ	遠隔再発扁平上皮癌	ゲフィチニブ 250mg ゲフィチニブ 500mg メソトレキセート	147 157 152	2.7% 7.6% 3.9%		5.6 ヶ月 6.0 ヶ月 6.7 ヶ月
Argiris (2009)	Ⅲ	遠隔再発扁平上皮癌	ドセタキセル + ゲフィチニブ ドセタキセル	136 134		3.2 ヶ月 2.2 ヶ月	6.8 ヶ月 6.0 ヶ月
Cohen (2009)	I / Ⅱ	遠隔再発扁平上皮癌	エルロチニブ + ペバシズマブ	48	15%	4.1 ヶ月	7.1 ヶ月
Fountzilas (2010)	Ⅱ	遠隔再発扁平上皮癌	スニチニブ	17	0%	2.3 か月	4.0 ヶ月

おわりに

分子標的療法の主要な標的分子である 上皮成長因子受容体 (EGFR) および 血管内皮増殖因子 (VEGF) について分子生物学的背景もふまえ概説した。今後、セツキシマブを代表とした分子標的治療薬が頭頸部癌治療でも大きな役割を担ってくると思われる。他癌腫でも示されているような治療効果予測因子の可能性を検討するため、腫瘍組織を収集してトランスレーショナルリサーチを実施する準備を整えることが必要と思われる。

文 献

- 1) Riese DJ 2nd, Stern D.F.: Specificity within the EGF family/ ErbB receptor family signaling network. *Bioessays* 20 : 41-48, 1998
- 2) Nancy E. Hynes. Lane. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 5 : 341-354, 2005
- 3) Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., et al: Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11 : 21-28, 2010
- 4) Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F., et al: Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 359 : 1116-1127, 2008
- 5) Vermorken J.B., Trigo J., Hitt R., et al: Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 16 : 2171-2177, 2007
- 6) Simon J., Stewart W., Ezra E.W., et al: Phase III Study of Gefitinib Compared With Intravenous Methotrexate for Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Clin Oncol* 27 : 1864-1871, 2009
- 7) Argiris A., Ghebremichael M., Gilbert J., et al: A phase III randomized, placebo-controlled trial of docetaxel (D) with or without gefitinib (G) in recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *ASCO 2009 Abstract No: 6011*
- 8) Seiwert T.Y., Clement P.M., Cupissol D., et al: Campo BIBW 2992 versus cetuximab in patients with metastatic or recurrent head and neck cancer (SCCHN) after failure of platinum-containing therapy with a cross-over period for progressing patients: Preliminary results of a randomized, open-label phase II study. *ASCO 2010 Abstract No: 5501*
- 9) Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J., et al: Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *NATURE REVIEWS CANCER* 7 : 167-181, 2007
- 10) Ang K.K., Berkey B.A., Tu X., et al: Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 62(24) : 7350-7356, 2002
- 11) Seethala R.R., Gooding W.E., Handler P.N., et al: Immunohistochemical analysis of phosphotyrosine signal transducer and activator of transcription 3 and epidermal growth factor receptor autocrine signaling pathways in head and neck cancers and metastatic lymph nodes. *Clin Cancer Res* 14 : 1303-1309, 2008
- 12) Hama T., Yuza Y., Saito Y., et al: Prognostic significance of epidermal growth factor receptor phosphorylation and mutation in head and neck squamous cell carcinoma. *The Oncologist* 14 : 900-908, 2009
- 13) Chung C.H., Ely K., McGavran L., et al: Increased epidermal growth factor receptor gene copy number is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol* 24 : 4170-4176, 2006
- 14) Willmore-Payne C., Holden J.A., Layfield L.J.: Detection of EGFR- and HER2-activating mutations in squamous cell carcinoma involving the head and neck. *Mod Pathol* 19 : 634-640, 2006
- 15) Loeffler-Ragg J., Witsch-Baumgartner M., Tzankov A., et al: Low incidence of mutations in EGFR kinase domain in Cau-

- casian patients with head and neck squamouscell carcinoma. *Eur J Cancer* 42 : 109-111, 2006
- 16) Lemos-González Y., Páez de la Cadena M., Rodríguez-Berrocal F.J., et al: Absence of activating mutations in the EGFR kinase domain in Spanish head and neck cancer patients. *Tumour Biol* 28 : 273-279, 2007
- 17) Lee J.W., Soung Y.H., Kim S.Y., et al: Somatic mutations of EGFR gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 11 : 2879-2882, 2005
- 18) Na I.I., Kang H.J., Cho S.Y., et al: EGFR mutations and human papillomavirus in squamous cell carcinoma of tongue and tonsil. *Eur J Cancer* 43 : 520-526, 2007
- 19) Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J., et al: K-ras Mutation and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 359 : 1757-1765, 2008
- 20) Damme N.V., Deron P., Roy N.V., et al: Epidermal Growth Factor Receptor and K-RAS status in two cohorts of squamous cell Carcinomas. *BMC Cancer* 10 : 189, 2010
- 21) Ishigami S.I., Arie S., Furutani M., et al: Predictive value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in metastasis and prognosis of human colorectal cancer. *Br J Cancer* 78 : 1379-1384, 1998
- 22) O'Byrne K.J., Koukourakis M.I., Giatromanolaki A., et al: Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell growth factor and angiogenesis in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 82 : 1427-1432, 2000
- 23) Gasparini G., Toi M., Gion M., et al: Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein in node-negative breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 89 : 139-147, 1997
- 24) Kyzas P.A., Stefanou D., Batistatouet A., et al: Prognostic significance of VEGF immunohistochemical expression and tumor angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 131 : 624-630, 2005
- 25) Cohen E.E.W., Davis D.W., Karrison T.G., et al: Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II study. *Lancet Oncol* 10 : 247-257, 2009
- 26) Fountzilas G., Fragkoulidi A., Kalogera-Fountzila A., et al: A phase II study of sunitinib in patients with recurrent and/or metastatic non-nasopharyngeal head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 65 : 649-660, 2010