シンポジウム

1. 悪性腫瘍の最近の治療と進歩—化学療法と分子標的薬・抗体療法—

3) 肺癌

小林 国彦

Key words : 非小細胞肺癌, 個別化医療, EGFR, EML4-ALK

1. 個別化医療のきっかけ

2002 年 7 月に, 上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) からのシグナル伝達を阻害する EGFR-チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) である Gefitinib が進行した非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer : NSCLC) の臨床に導入された。Gefitinib や Erlotinib の TKI は, EGFR の細胞内ドメインに存在する ATP (adenosine triphosphate) 結合部位に競合的に結合することにより自己リン酸化を阻害し下流へのシグナル伝達を抑制する。2004 年 4 月に Lynch, Paez, Pao らは¹⁻³⁾, 手術による組織を direct sequence 法で EGFR 遺伝子変異の解析を行い奏功との関係を後ろ向きに検討した結果, TKI が著効する患者の EGFR をコードする遺伝子に変異が存在することが発見された。この遺伝子変異は EGFR のチロシンキナーゼドメインの ATP 結合部位 (エクソン 19 のフレーム内の欠失 (exon 19 deletion) とエク

ソン 21 内の一塩基置換である L858R) に存在した場合, ATP 結合部位の構造変化により変異型 EGFR は持続的に活性化した状態となり, 下流の抗アポトーシス経路 (PI3K/Akt および JAK-STAT) を選択的に活性化する。一方, この ATP 結合部位の変化により TKI との親和性も増強するため, TKI により ATP が結合できずにより高い抗腫瘍効果を発揮すると考えられた。

2. 個別化医療への道① : TKI による第 II 相試験

これらの報告により¹⁻³⁾, 国内で 7 つの EGFR 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC に対する第 II 相試験が行われた⁴⁻¹⁰⁾。これらの患者に TKI の奏効率が高く, progression free survival (PFS) が長いことが前向きに示された¹¹⁾。7 つの中で 2006 年に Sutani A らは, Gefitinib 治療が行われた EGFR 遺伝子変異陽性患者の生存期間と陰性者のそれとの比較を報告した。1 施設を受診した連続する 107 例に EGFR 遺伝子変異検査を行い, 変異

埼玉医科大学国際医療センター

109th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Symposium : 1. Recent Treatments and Progress in Malignant Tumors-Chemotherapy and Molecular Targeting Agents · Antibody Therapy ; 3) Non-small cell lung cancer. Kunihiko Kobayashi : Saitama International Medical Center, Saitama Medical University, Japan.

本講演は, 平成 24 年 4 月 13 日 (金) 京都市・みやこめっせにて行われた。

陽性患者 38 名の生存中央値が 15.4 カ月と陰性患者では 11.1 カ月と差があり ($p=0.0135$)、Cox hazard解析で生存に寄与する因子にEGFR遺伝子変異の有無があることを示した (hazards ratio (HR) = 2.259, $P=0.036$)。すなわち、画一的に取り扱われていたNSCLCに予後の異なるサブグループがあることを初めて示したものと思われる。短期間に単施設で多くの遺伝子変異解析が行えたのは、手術で得られた組織のみでなく日常診療の検査で得られる細胞検体や生検検体でEGFR遺伝子変異検索が容易に行えるようになったためである。すなわち、2004 年 8 月に開発されたPNA LNA PCR (the peptide nucleic acid-locked nucleic acid polymerase chain reaction) clamp法という技術革新があった¹²⁾。

PNA LNA PCR clamp法は、喀痰、胸水、リンパ節穿刺などの細胞検体でも検索が可能である^{13, 14)}。そこで化学療法が適応とならないEGFR遺伝子変異陽性のNSCLCを有するperformance status (PS) 不良患者に対するゲフィチニブの初回治療がNorth East Japan Study Groupで検討された。NEJ 001 第II相試験(ニックネーム“Lazarus Study”, 「聖ラザロの復活」研究)¹⁵⁾の統計学的仮説は、少なくともPS不良患者の 2 人に 1 人が奏功することであったが、奏功率 66% (90% 信頼区間 51%~80%) となりその仮説は証明された。さらに、PSの改善率も 79% (90% 信頼区間 67%~92%) となり、治療前に床上安静を必要とするPS 3~4 であった 22 名の患者の 68% が日常生活の可能なPS 0~1 に回復した(図 1)。PFS 中央値 6.5 カ月、および、生存中央値 17.8 カ月であり、best supportive care (BSC) では望むべくもない結果である。Lazarus Studyは、2010 年の日本肺癌学会肺がん診療ガイドラインやNCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドラインなどでPS不良EGFR遺伝子変異陽性NSCLCに対する初回TKI治療のエビデンスとなっている。

一方、PSの良好なEGFR遺伝子変異陽性の高齢

(文献 15 より)

図 1. PS不良なEGFR遺伝子変異陽性患者に対するゲフィチニブ治療

—NEJ 001 試験でのPS変化—

PSの改善率は 79% (90% 信頼区間: 67~92%) であった。治療前PS 3-4の臥床患者 22 名のうち、68%が日常生活が可能なPS 0-1 に回復した。

者NSCLCに対するゲフィチニブの使用を評価するためにNEJ 003 第II相試験が行われた。奏功率 74% (95% 信頼区間 58%~91%) となり、PFS 中央値は 12 カ月を超え 13.8 月となった¹⁶⁾。下述のNEJ 002 試験の非高齢者の報告¹⁷⁾より長期の傾向を示した。EGFR遺伝子変異陽性を有する“fit elderly”に対して、間質性肺炎の禁忌がなければ、初回ゲフィチニブ治療は選択肢の 1 つとなる。

3. 個別化医療への道②：TKIによる第III相試験

EGFR-TKIの有用性を検討する第III相試験は、

①非選択のNSCLC、②背景因子による選別、お

図2. PS良好なEGFR遺伝子変異陽性患者に対するゲフィチニブと標準化学療法
—NEJ 002 試験での (A) PFSと (B) 生存期間—

両群間に有意なPFSの差を認めたが (HR=0.30), 生存に差を認めなかった (HR=0.89: 95%信頼区間 0.63-1.24). カルボプラチン・パクリタキセルによる標準化学療法群患者の98%がゲフィチニブによる2次治療を受けた。

よび、③EGFR遺伝子変異陽性を対象として行われた。①では、抗がん薬の2次治療としてエルロチニブがBSCに比して有意に生存期間を延長した¹⁸⁾。現在でもエルロチニブはEGFR遺伝子変異陽性のみならず陰性例でも有用であると考えられている。②では、TKIがアジア人、非喫煙者、腺癌に奏功することが多いことから、Iressa Pan-Asia Study (IPASS) 試験でそれらの条件で患者選択して、ゲフィチニブと標準的化学療法であるカルボプラチン・パクリタキセル併用療法を比較した¹⁹⁾。この背景因子による選別により約60%のEGFR遺伝子変異陽性患者の集団を作ることができ、結果としてゲフィチニブのPFSが標準的化学療法のそれに勝るとされた。IPASS試験の最も重要なメッセージは、subset解析でEGFR遺伝子変異陰性患者でゲフィチニブはほとんど効かず、biomarkerとしてEGFR遺伝子変異解析が適切であることを示したことである。③では、EGFR遺伝子変異陽性でPS良好な非高齢者NSCLCに対する4つの第III相試験 (NEJ002, WJTOG3405, OPTIMAL, および, EUROTAC) が行われた^{17, 20~22)}。これらの試験デザインは、

EGFR遺伝子変異陽性患者を無作為化割付けし、初回治療に標準的化学療法を行うかTKI治療のいずれかを行いPFSを比較することであった。4つの試験で、PNA LNA PCR clamp法の革新性のためにNEJ002試験がASCO 2009で最初に報告され²³⁾、NSCLCの個別化医療への扉を開いた。NEJ 002 試験の報告では¹⁷⁾、ゲフィチニブ群のPFSが10.8カ月、カルボプラチン・パクリタキセル群のそれが5.4カ月となり、HR 0.30で有意であった (図2A)。WJTOG 3405でも、ゲフィチニブ群のPFSが9.2カ月、シスプラチン・ドセタキセル群のそれが6.3カ月となり、HR 0.49で有意となった²⁰⁾。エルロチニブを用いたOPTIMAL (エルロチニブのPFS13.1カ月vs. カルボプラチン・ゲムシタビンのPFS4.6カ月, HR=0.16)²¹⁾、および、EUROTAC (エルロチニブのPFS9.7カ月vs. プラチナ・ダブレットのPFS5.2カ月)²²⁾でも同様な結果であった (表)。これらより、国内のみならず海外のガイドラインでEGFR遺伝子変異陽性でPS良好な非高齢者のNSCLCに対するTKIによる1次治療は標準治療となった。

これらの4試験のうち、生存データが評価で

表. PS良好なEGFR遺伝子変異陽性患者に対するゲフィチニブと標準化学療法—4つの第III相試験—

Trial	Arm	N	RR	PFS	OS	Ref
NEJ 002	Gefitinib CbPXL	114 110	74% 31%	10.8 m 5.4 m HR=0.30*	27.7 m 26.6 m	NEJM 2010
WJTOG 3405	Gefitinib CisDTX	86 86	62% 32%	9.2 m 6.3 m HR=0.49*	NR NR	Lancet Oncol 2010
OPTIMAL	Erlotinib CbGEM	83 82	83% 36%	13.1 m 4.6 m HR=0.16*	NR NR	Lancet Oncol 2011
EUROTAC	Erlotinib Pt doublet	86 87	58% 15%	9.7 m 5.2 m HR=0.37*	NR NR	Lancet Oncol 2012

*P<0.001

図 3. 非小細胞肺癌の治療アルゴリズム案

薬剤性間質肺炎のリスクを回避する場合、太枠を選択する。

〔省略語〕 Non-Sq：非扁平上皮癌，Sq：扁平上皮癌，Cis：cisplatin，VNR：vinorelbine，Pem：pemetrexede，Cb：carboplatin，Pac：paclitaxel，Bev：bevacizumab，Pt：platinum (cisplatin or carboplatin)，DCT：docetaxel，UFT：テガフル・ウラシル配合薬，RT：放射線治療

きるようになったものは2012年4月時点でNEJ 002試験であるが、生存期間に群間差を示せなかった(図2B)。NEJ 002試験の1次化学療法群の患者はほぼ全例でクロス・オーバーされ2次治療でゲフィチニブが投薬されたためと思われる。この結果からは、ゲフィチニブの1次のみならず2次治療も許容されると考えられる。一方、NEJ 002試験ではケアノート調査票²⁴⁾を用いてQOL (quality of life) の検討も行った。QOLの悪化までの時間が明らかにゲフィチニブ群で長

くQOLが良好に保たれることが示されている²⁵⁾。しかし、TKIによる間質性肺炎の有害事象が海外と比して高頻度に発生するという国内の事象がある²⁶⁾。したがって、国内では患者QOLと薬剤性間質肺炎のリスクを勘案しつつ初回ゲフィチニブ治療が選択されている状況である(図3)。

4. 個別化医療への道③：組織型

組織型の判別は、ペメトレキセドとベマシツ

マブの使用で有用となる。前者は、複数の大規模第III相試験のsubset解析で、非扁平上皮癌で扁平上皮癌よりPFSやOS (overall survival) が上回ったことによる²⁷⁾。すなわち、有用性の点から非扁平上皮癌に使用することが推奨されている。後者は、ECOG-E4599 試験でカルボプラチン・パクリタキセルにペバシツマブを併用した第II相部分で咯血死が経験されたことによる。カルボプラチン・パクリタキセルにペバシツマブをon/offする非扁平上皮癌を対象とする第III相部分で、PFS(それぞれ 4.5 カ月/6.2 カ月, HR=0.66, $p<0.001$), および, OS(10.3 カ月/12.3 カ月, HR=0.67, $p=0.003$)の改善が認められた²⁸⁾。したがって、組織判別も重要な個別化医療のツールとなるが、注意しておきたいのがその判別の不確からしさである。非扁平上皮癌vs. 扁平上皮癌の判別は、病理者間で中等度にしか一致しないこと (Cohenの κ 相関係数で約 0.55) が報告されている²⁹⁾。とくに未分化なNSCLCの組織判別では注意が必要であろう。

5. ガイドライン改訂と将来

従来、日本肺癌学会の「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン—2005 年版—」³⁰⁾により、手術および根治的放射線治療が適応とならない進行NSCLCの治療は画一的に行われていた。すなわち、1 次治療としてプラチナ化合物に第3世代抗がん薬を併用するプラチナ・ダブルットを行い、2 次治療としてドセタキセル、ペメトレキセド、または、分子標的薬のエロチニブが投与されていた。上記の業績により進行NSCLCに対する個別化医療の扉が開けられ、2010 年に世界の治療ガイドラインが全面改定されることになった。「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン—2010 年版—」³¹⁾では、1)EGFR遺伝子変異の有無→2)組織型で治療選択を行っている。一方、2012 年の米国NCCNガイドラインでは³²⁾、決定要因を1) 組織→2) 遺伝子変異としている。ここには

大きな思想の違いがある。2012 年に国内で発見されたEML4-ALK融合遺伝子³³⁾に特効的に有効なクリゾチニブの臨床使用が可能となる³⁴⁾。組織判別の不確からしさもあり²⁹⁾、将来の進行NSCLCに対する治療ガイドラインでは、著者はdriver gene (現在はEGFRとEML4-ALK) の検索が第一段階の判別となると考えている (図3)。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Lynch TJ, et al: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350 (21): 2129-2139, 2004.
- 2) Paez JG, et al: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304 (5676): 1497-1500, 2004.
- 3) Pao W, et al: EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (36): 13306-13311, 2004.
- 4) Inoue A, et al: Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 24 (21): 3340-3346, 2006.
- 5) Asahina H, et al: A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. *Br J Cancer* 95 (8): 998-1004, 2006.
- 6) Sutani A, et al: Gefitinib for non-small-cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutations screened by peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp. *Br J Cancer* 95 (11): 1483-1489, 2006.
- 7) Yoshida K, et al: Prospective validation for prediction of gefitinib sensitivity by epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2: 22-28, 2007.
- 8) Sunaga N, et al: Phase II prospective study of the efficacy of gefitinib for the treatment of stage III/IV non-small cell lung cancer with EGFR mutations, irrespective of previous chemotherapy. *Lung Cancer* 56: 383-389, 2007.
- 9) Tamura K, et al: Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial(WJTOG

- 0403). Br J Cancer 98 : 907–914, 2008.
- 10) Sugio K, et al : Prospective phase II study of gefitinib in non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. Lung Cancer, 2008.
- 11) Morita S, et al : Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. Clin Cancer Res 15(13) : 4493–4498, 2009.
- 12) Nagai Y, et al : Genetic heterogeneity of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer cell lines revealed by a rapid and sensitive detection system, the peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp. Cancer Research 65 : 7276–7282, 2005.
- 13) Miyazawa H, et al : Peptide nucleic acid-locked nucleic acid polymerase chain reaction clamp-based detection test for gefitinib-refractory T790M epidermal growth factor receptor mutation. Cancer Sci 99 (3) : 595–600, 2008.
- 14) Tanaka T, et al : Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes. Int J Cancer 126 (3) : 651–655, 2010.
- 15) Inoue A, et al : First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. J Clin Oncol 27 (9) : 1394–1400, 2009.
- 16) Minegishi Y, et al : First-line gefitinib therapy for elder advanced non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutations : Multicenter phase II trial (NEJ 003 study). J Clin Oncol 28 : 15s, 2010 (suppl ; abstr 7561).
- 17) Maemondo M, et al : Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 362 (25) : 2380–2388, 2010.
- 18) Shepherd FA, et al : Erlotinib in previously treated nonsmall-cell lung cancer. N Engl J Med 353 : 123–132, 2005.
- 19) Mok TS, et al : Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 361(10) : 947–957, 2009.
- 20) Mitsudomi T, et al : Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405) : an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 11 (2) : 121–128, 2010.
- 21) Zhou C, et al : Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802) : a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 12 : 735–742, 2011.
- 22) Rosell R, et al : Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC) : a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 13 : 239–246, 2012.
- 23) Kobayashi K, et al : First-line gefitinib versus first-line chemotherapy by carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR mutations : a phase III study (002) by North East Japan Gefitinib Study Group. J Clin Oncol 27 : 15s, 2009 (suppl ; abstr 8016).
- 24) Kobayashi K, et al : Validation of the care notebook for measuring physical, mental and life well-being of patients with cancer. Qual Life Res 14(4) : 1035–1043, 2005.
- 25) Oizumi S, et al : Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer : quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. Oncologist (in press).
- 26) Kudoh S, et al : Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer : a cohort and nested case-control study. Am J Respir Crit Care Med 177 (12) : 1348–1357, 2008.
- 27) Scagliotti GV, et al : Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 26 (21) : 3543–3551, 2008.
- 28) Sandler A, et al : Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 355 (24) : 2542–2550, 2006.
- 29) Grilley-Olson J, et al : Diagnostic reproducibility of squamous cell carcinoma in the era of histology-directed non-small cell lung cancer (NSCLC) chemotherapy : a large prospective study. J Clin Oncol 27 : 15s, 2009(suppl ; abstr 8008).
- 30) 日本肺癌学会編 : EBMの手法による肺癌診療ガイドライン, 2005年版(第2版), 金原出版, 東京, 2005.
- 31) 日本肺癌学会編 : Stage IV未治療非小細胞肺癌がん, 日本肺癌学会肺がん診療ガイドライン, 2010年10月, <http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/323.pdf>
- 32) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer Version 2, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
- 33) Soda M, et al : Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 448 (7153) : 561–566, 2007.
- 34) Kwak EL, et al : Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 363 (18) : 1693–1703, 2010.