

## 非小細胞肺癌における個別化治療

岩間, 映二

九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座 | 九州大学大学院医学研究院胸部疾患研究施設

高山, 浩一

九州大学大学院医学研究院胸部疾患研究施設

馬場, 英司

九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座

中西, 洋一

九州大学大学院医学研究院胸部疾患研究施設

<https://doi.org/10.15017/1446200>

---

出版情報：福岡醫學雑誌. 105 (3), pp.57-66, 2014-03-25. 福岡医学会

バージョン：

権利関係：

---

---

## 総 説

---

---

### 非小細胞肺癌における個別化治療

<sup>1)</sup>九州大学大学院 医学研究院 九州連携臨床腫瘍学講座

<sup>2)</sup>九州大学大学院 医学研究院 胸部疾患研究施設

岩間 映二<sup>1)2)</sup>, 高山 浩一<sup>2)</sup>, 馬場 英司<sup>1)</sup>, 中西 洋一<sup>2)</sup>

#### はじめに

肺癌は小細胞肺癌と非小細胞肺癌の大きく二つに分けられる。非小細胞肺癌は肺癌の約85%を占め、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌に分けられる。非小細胞肺癌に対する治療は手術、放射線、化学療法が大きく三つに分けられるが、近年における化学療法の進歩は目覚ましく、その大きな要因は個別化治療の進歩にあると考えられる。本稿では非小細胞肺癌における化学療法の進歩について個別化治療を中心に概説する。

#### 1. プラチナ製剤+第三世代抗がん剤併用化学療法

手術や放射線照射等の根治的局所治療が不能な進行期非小細胞肺癌に対しては、1970年代後半にシスプラチン(CDDP)による化学療法の有効性が報告されるようになり、1990年代にCDDPを含む併用化学療法がBest Supportive Care(BSC)と比較して有意に生存期間を延長することが示され、CDDPを含む化学療法が標準治療となった<sup>1)</sup>。その後、パクリタキセル(PTX)、ドセタキセル(DOC)、ゲムシタピン(GEM)、ビノレルビン(VNR)、塩酸イリノテカン(CPT-11)といった第三世代抗がん剤が開発され、これらの薬剤は単剤でも良好な抗腫瘍効果を有することが示された。また、CDDPと第三世代抗がん剤との併用療法がこれまでの治療と比較して生存期間の延長を示し、CDDPと第三世代抗がん剤併用化学療法が標準治療となった。さらに、CDDPと比較して非血液毒性(悪心、嘔吐、腎機能障害など)が軽く、大量の輸液を必要としないカルボプラチン(CBDCA)が開発され、外来での化学療法が広く行われるようになった。

その後、プラチナ製剤(CDDPまたはCBDCA)に組み合わせる最適な第三世代抗がん剤を検討する臨床試験が2000年代前半に世界中で施行されたが、どの組み合わせを用いても生存期間は約10ヶ月程度で同等であった<sup>2)3)</sup>。これにより肺癌に対する細胞障害性薬剤を用いた化学療法はプラトーに達したと考えられるようになり、予後改善を目指し、分子標的薬を主とした新薬の開発に期待が集まった。その結果、遺伝子異常や組織型の違いによる個別化治療が進歩し、非小細胞肺癌における化学療法は大きく進歩を遂げてきた。

#### 2. 遺伝子による個別化治療

癌は遺伝子の異常によって引き起こされる疾患である。遺伝子に損傷が起こると細胞のホメオスタシスに異常を来し、細胞死や細胞の癌化が引き起こされる可能性がある。喫煙は肺癌の主たる原因の一つであるが、たばこに含まれるベンツピレンをはじめとした多様な発癌性物質によって様々な遺伝子に損傷が起こり発癌を来すと考えられている(多段階発癌)。一方、一つの遺伝子に異常が起こるとそれだけで強く発

---

Eiji IWAMA<sup>1)2)</sup>, Koichi TAKAYAMA<sup>2)</sup>, Eishi BABA<sup>1)</sup> and Yoichi NAKANISHI<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Faculty of Medical Sciences, Department of Comprehensive Clinical Oncology, Kyushu University

<sup>2)</sup>Research Institute for Disease of the Chest, Kyushu University

Personalized Medicine in Non-Small-Cell Carcinoma

癌に傾く遺伝子異常が次々に同定されており、このような遺伝子異常をドライバー遺伝子変異と呼んでいる。肺癌領域では代表的なものに *EGFR* 遺伝子変異や *ALK* 融合遺伝子が挙げられる。癌細胞の生存、増殖等においてドライバー遺伝子変異があることは非常に有利であるとともに、癌細胞の生存がこの遺伝子変異に強く依存していると考えられる。そのためドライバー遺伝子変異をターゲットとした分子標的薬はドライバー遺伝子変異陽性症例に対して著効を示す。現在、*EGFR* (Epidermal Growth Factor Receptor; 上皮成長因子受容体) 遺伝子変異に対するゲフィチニブ、エルロチニブ、*ALK* (Anaplastic Lymphoma Kinase) 融合遺伝子に対するクリゾチニブが日常臨床で使用可能である。これらの薬剤は、遺伝子検査を行うことで個別化された患者に対して適正に使用することで患者に大きな恩恵をもたらすことが可能であり、肺癌の個別化治療における象徴的な存在である。

## 2-1. *EGFR* 遺伝子変異

*EGFR* は細胞膜貫通型の受容体であり、細胞外領域に増殖因子 (リガンド) が結合すると構造が変化して二量体 (ホモダイマーやヘテロダイマー) を形成し、細胞内領域のチロシンキナーゼが ATP を利用して互いのチロシン残基をリン酸化し、生存、増殖、転移、血管新生などの癌細胞にとって重要なシグナルを伝えていく。*EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤 (*EGFR* tyrosine kinase inhibitors; *EGFR*-TKIs) であるゲフィチニブやエルロチニブは ATP と競合することで ATP の *EGFR* への結合を阻害し、それに引き続くリン酸化シグナルを阻害することで抗腫瘍効果をもたらす。

*EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブは進行非小細胞肺癌領域で初めて導入された分子標的薬である。ゲフィチニブは女性、腺癌、非喫煙者、アジア人に効果が高いこと、著明な抗腫瘍効果を示す症例が存在することは報告されていたが、2002年に本邦で承認された時点では効果を予測する分子生物学的マーカーは不明であった。しかし、2004年に *EGFR* 遺伝子変異を有する症例に対してゲフィチニブが著明な抗腫瘍効果を示すことが報告されて以後<sup>4)5)</sup>、*EGFR* 遺伝子変異の有無によって *EGFR*-TKIs (ゲフィチニブ、エルロチニブ) の使用を検討するという個別化治療が日常臨床で行われるようになった。重篤な副作用である間質性肺炎に注意する必要があるが、日本人においては非小細胞肺癌の 30-50% が *EGFR* 遺伝子変異陽性である (図1) ため、多くの患者さんにとって *EGFR*-TKIs による個別化治療は必要不可欠となっている<sup>6)</sup>。

*EGFR* 遺伝子変異は細胞内領域のチロシンキナーゼドメインに集中しており、exon19における数アミノ酸の欠失変異 (Ex19 del) が 48%、exon21における 858番目のアミノ酸であるロイシンがアルギニンに変化した L858R 点突然変異が 43% あり、この二つで 90% 以上を占める<sup>7)</sup>。*EGFR* がこれらの遺伝子変異を有すると、チロシンキナーゼドメインの構造変化と二量体形成が容易に起こり、活性化状態に保たれることで恒常的にリン酸化シグナルを下流に伝えると考えられている。*EGFR* のリン酸化は *EGFR* 遺伝子

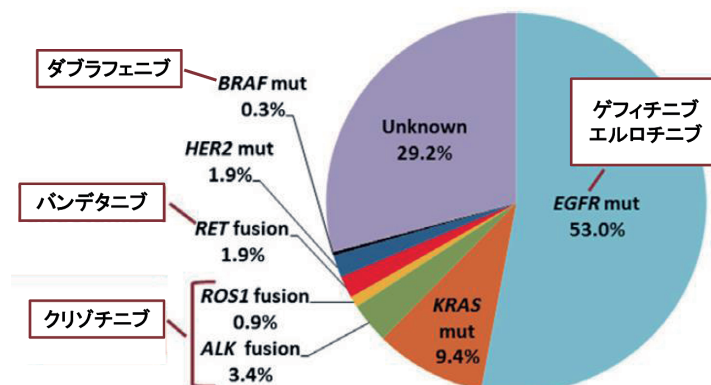


図1 非小細胞肺癌 (腺癌, 日本人) におけるドライバー遺伝子変異 (文献6)より引用, 改変)

変異を有する肺癌における最も重要なシグナルであるため、EGFR のリン酸化を阻害する分子標的薬であるゲフィチニブは *EGFR* 遺伝子変異を有する症例に対して著効を示すのである。

*EGFR* 遺伝子変異陽性症例に対する EGFR-TKIs の劇的な抗腫瘍効果はいくつかの臨床試験において証明されている。わが国では世界に先駆けて、対象を *EGFR* 遺伝子変異陽性症例に限定した第 III 相試験が 2 つ実施された。西日本がん臨床研究機構 (WJOG) で行われた WJTOG3405 試験では 177 名の症例がシスプラチン (CDDP) + ドセタキセル (DOC) の併用化学療法とゲフィチニブ単独治療とに割り付けられ、主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) 中央値が化学療法群では 6.3 ヶ月であるのに対し、ゲフィチニブ群では 9.2 ヶ月とゲフィチニブ群での優越性が証明された (HR : 0.489, 95%CI : 0.336-0.710,  $p < 0.0001$ )<sup>8)</sup>。北東日本研究グループ (NEJ) にて行われた NEJ002 試験では 230 名の症例がカルボプラチン (CBDCA) + パクリタキセル (PTX) の併用療法とゲフィチニブ単独治療に割り付けられ、化学療法群の PFS 中央値が 5.4 ヶ月であったのに対して、ゲフィチニブ群では 10.8 ヶ月であり、ゲフィチニブ群の優越性が証明され (HR : 0.30, 95%CI : 0.22-0.41,  $p < 0.001$ ) るとともに QOL の面でもゲフィチニブの優れた効果が示された<sup>9)</sup>。海外においてもエルロチニブを用いた同様な臨床試験が行われ、エルロチニブの化学療法群に対する PFS における優越性が示された<sup>10)11)</sup>。

これらの臨床試験データをもとに肺癌学会が作成した肺癌診療ガイドラインにおいては、*EGFR* 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌における初回治療の選択肢のひとつとしてゲフィチニブやエルロチニブといった EGFR-TKIs の単独治療が推奨されている。*EGFR* 遺伝子変異陽性例にゲフィチニブで治療が行われた場合の生存期間中央値は 24 ヶ月を超え、この病期における従来の化学療法の生存期間を大きく上回っていることから、この患者群においては EGFR-TKIs による治療機会を逃さないことが肝要である。

ゲフィチニブ、エルロチニブともに *EGFR* 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌に対して著明な効果を有するが、両者の違いとして 3 つ挙げられる。一つ目は MTD (Maximum Tolerated Dose ; 最大耐用量) の点である。ゲフィチニブの MTD は 750mg にも関わらず承認用量が 250mg と低いのに対して、エルロチニブの MTD は 150mg であり、承認用量も同じく 150mg である。このため承認用量内で得られる血中濃度はゲフィチニブよりもエルロチニブの方が高いことが報告されている。二つ目は効果の点である。*EGFR* 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌における両者の効果を比較した Pooled analysis では、ゲフィチニブの PFS が 9.4 ヶ月であるのに対してエルロチニブの PFS が 12.4 ヶ月であり、エルロチニブ群の方が長期の PFS が得られる可能性が 2012 年の欧州臨床腫瘍学会で報告されている。しかしながら両者を直接比較した臨床試験の結果は報告されておらず、この解析結果のみをもって使用選択とすることは早計であると考えられる。三つ目は副作用の点である。重大な副作用である間質性肺炎は両者に共通した副作用であるが、ゲフィチニブはエルロチニブよりも肝障害の頻度が高く、逆にエルロチニブはゲフィチニブよりも皮疹や下痢の頻度が高い。副作用の程度によっては、ゲフィチニブからエルロチニブへの変更、逆にエルロチニブからゲフィチニブへの変更は日常臨床においてしばしば行われている。現段階では、副作用に応じて両薬剤を使い分けるとするのが一般的な考え方である。

しかしながら *EGFR* 遺伝子変異を有していても EGFR-TKIs 使用開始後約 1 年で耐性となる。その主たる原因として EGFR チロシンキナーゼ領域の 790 番目のアミノ酸がトレオニン (T) からメチオニン (M) に置換 (T790M) されることによる耐性遺伝子変異の出現が知られており<sup>12)</sup>、T790M 耐性遺伝子変異は EGFR-TKIs 使用後の耐性症例の約 60% に認められることが報告されている<sup>13)</sup>。T790M 陽性細胞に対しても有効な EGFR-TKIs の開発も進んでおり、T790M 耐性遺伝子変異の検出方法の確立と発生メカニズムを解明することは今後の重要な課題である。T790M 変異を有する癌細胞は少数ながら EGFR-TKIs による治療前から存在すると考えられている<sup>14)15)</sup>。EGFR-TKIs の治療により同剤に感受性のある癌細胞が死滅し、相対的に T790M 変異細胞の割合があるところまで増加すると临床上耐性化する (図 2)。我々の研究室では、高感度 PCR (digital PCR)<sup>16)~18)</sup> を用いて T790M による耐性化の正確な評価や T790M の分子生物学的な発生メカニズムに関する研究を行っている。

近年では血中の循環腫瘍細胞 (CTC ; Circulating Tumor Cell) や腫瘍からの遊離 DNA (cfDNA ; cir-



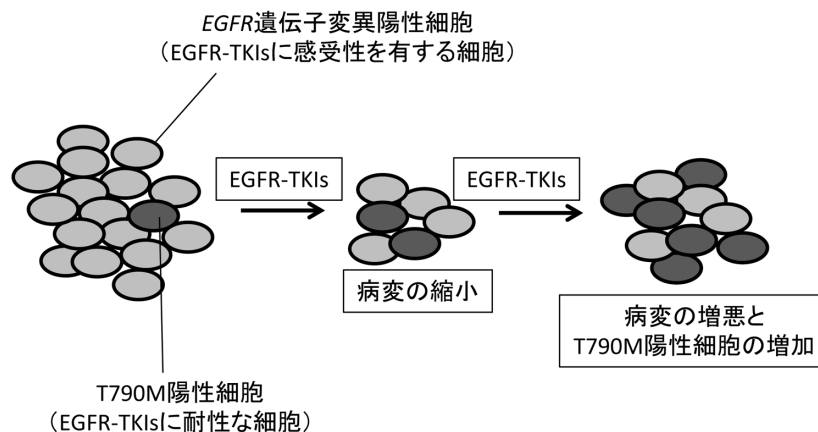


図2 EGFR 遺伝子変異陽性細胞と T790M 陽性細胞

culating free DNA) を利用した研究が報告されており、遺伝子変異の特定や病勢との相関を示した報告もなされている<sup>19)20)</sup>。肺癌においても CTC や cfDNA を利用した *EGFR* 遺伝子変異の同定や T790M 耐性遺伝子変異の同定などが報告されている<sup>21)~25)</sup>。進行非小細胞肺癌症例においては肺原発巣から十分な腫瘍検体の採取が困難なことも多く、*EGFR* 遺伝子変異を含む分子検査が血液検体を用いて可能になれば個別化治療はさらに推進されると考えられる。これらの血中の腫瘍細胞や DNA は通常の生検とは異なり、非侵襲的に採取することが可能であること、術者の生検手技に左右されないこと、転移部位も含めた総合的な病勢と遺伝子変異を評価できる可能性があることなど様々な長所を有しているが、未だ臨床応用されるには至っていない。我々の研究室では腫瘍から抽出された DNA と cfDNA の比較検討を行うことで、cfDNA の臨床的有用性を明らかにする研究を計画している。

## 2-2. *EML4-ALK* 融合遺伝子

*EML4-ALK* 融合遺伝子は 2007 年に我が国から報告され、この融合遺伝子が非常に強力な癌遺伝子であり、これを標的とした ALK 阻害剤が、この融合遺伝子を有する症例に対して有効である可能性が報告された<sup>26)</sup>。*ALK* 遺伝子と *EML4* (Echinoderm Microtubule associated protein Like 4) 遺伝子は、同じ 2 番染色体短腕上に反対向きに存在する。この両遺伝子を含む領域が微小な逆位を起こし、*EML4-ALK* 融合遺伝子が形成される。*EML4* の二量体形成ドメインと *ALK* の細胞内チロシンキナーゼドメインが融合したタンパク質 *EML4-ALK* をコードするこの融合遺伝子は、非常に強力な癌遺伝子であり、正常細胞では決して認めることはない。*EML4-ALK* タンパク質は *EML4* の coiled-coil ドメインを介してホモ二量体を形成し、恒常的に活性化することで、下流にある多数のシグナル伝達因子を活性化し、細胞周期、増殖、生存を促進する。*EML4-ALK* には複数のバリエーションが同定されており、その全てで *ALK* 側の切断点、融合点がほぼ同じであるのに対し、*EML4* 側の切断点、融合点はさまざまである。また稀ではあるが、*EML4* ではなく *KIF5B* (Kinesin family member 5B) や *TFG* (TRK-fused gene) と *ALK* との融合遺伝子も報告されている<sup>27)</sup>。

患者背景としては 50 歳以下、腺癌、非喫煙から軽喫煙者に多い傾向があるという点は *EGFR* 遺伝子変異の場合と類似している。報告によると、*EML4-ALK* 融合遺伝子の発現頻度は非小細胞肺癌の 3~5% であり決して高頻度ではない。しかし、我が国における新規肺癌患者は年間 8 万人強であり、新規 *EML4-ALK* 陽性肺癌患者は年間 2400 人から 4000 人程度存在するものと思われる。また、*EGFR* 遺伝子変異と排他的な関係にあることは興味深く、これは *EGFR* 遺伝子変異と *EML4-ALK* 融合遺伝子のそれぞれが、先に述べたドライバー遺伝子変異であるためどちらかの遺伝子変異があれば発癌すると考えられる。

クリゾチニブは *ALK* のチロシンキナーゼ活性を阻害する ATP 競合型のチロシンキナーゼ阻害剤であ

る。本来は、HGF (Hepatocyte Growth Factor ; 肝細胞増殖因子) の受容体である c-MET に対する阻害薬として開発されていたが、ALK に対して強力な阻害活性を持つことが見出だされ、以後、非小細胞肺癌に対する経口 ALK 阻害剤として開発されてきた。EML4-ALK は二量体化することで ALK のチロシンキナーゼが恒常的に活性化し、下流のシグナルを活性化し発癌や癌の生存、増殖に関わっている。EML4-ALK 融合遺伝子という新たなドライバー遺伝子変異の発見と、それをターゲットとした薬剤の同定が世界中に大きな反響と期待を呼び、臨床研究が加速され、EML4-ALK 融合遺伝子の発見からわずか3年という短期間でクリゾチニブを用いた臨床試験が実施された。PROFILE1007 試験は既治療 (1 レジメン) の ALK 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌患者を対象として、化学療法 (ドセタキセル (DOC) またはペメトレキセド (PEM)) 単剤とクリゾチニブの効果を比較した無作為化第Ⅲ相試験である。プライマリーエンドポイントである無増悪生存期間においてクリゾチニブ群が有意に優れていることが報告された (クリゾチニブ群 : 7.7ヶ月, 化学療法群 : 3.0ヶ月 (PEM 群 4.2ヶ月, DOC 群 2.6ヶ月), HR : 0.49, 95%CI : 0.37-0.64,  $p < 0.001$ )<sup>28)</sup>。また、EGFR-TKIs における T790M の場合と同様に、クリゾチニブにおいても耐性遺伝子変異 (C1156Y や L1196M) が明らかになっており<sup>29)</sup>、これらの耐性変異を獲得した症例に対しても有効な薬剤の開発が行われている。

ALK 融合遺伝子陽性症例に対するクリゾチニブの使用という個別化治療が可能になったが、EGFR 遺伝子変異の場合とは異なり、融合遺伝子を検出する方法は複雑である。現在、FISH 法、免疫組織染色法、RT-PCR 法の3法が実施可能であるが、ゴールドスタンダードは FISH 法であり、保険適応となっているのも FISH 法のみである。FISH 法は組織標本を用い、蛍光色素でラベルした特異的 DNA プローブを標本上で標的遺伝子とハイブリダイズさせ、そのシグナルを蛍光顕微鏡で観察する。現在使用されている方法は、break-apart assay という方法であり、ALK 遺伝子にハイブリダイズするような特異的プローブを2箇所作成する。ALK 融合遺伝子が形成されるためには転座が必要であるが、転座の際にこの2つの場所が離れることを利用したものであり、融合遺伝子が存在すると、本来重なるはずのプローブが離れて見える。しかしながら EML4 と ALK の両遺伝子が同じ2番染色体短腕上に 12 Mbp しか離れていない位置に存在するため、標本作成時の切断面によってプローブの見え方が変わってくるので問題となることがあり、そのために偽陽性や偽陰性の要因となり得る。また技術的にも熟練を要し、検査費用も高額である。従って、FISH 法は検体のスクリーニングには適していないと考えられるため、その他の免疫組織染色法や RT-PCR 法を組み合わせ使用することが推奨されている。ALK 融合遺伝子の存在は、EGFR 遺伝子変異とは排他的な関係にあるため、通常は EGFR 遺伝子変異が陰性であることを確認してから ALK 融合遺伝子の検査を行っている。手術標本と違って気管支鏡検査で得られる小さな検体では、EGFR、ALK 両方の検査を行うには腫瘍細胞の量が足りない場合がある。気管支鏡施行時には安全性に配慮しながら出来るだけ多く、大きな検体を採取することを心がける必要がある。また状況によっては患者の同意を得て ALK 検査のための再生検も必要となる。

### 2-3. その他のドライバー遺伝子変異

非小細胞肺癌においては EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子といったドライバー遺伝子変異が発見され、陽性症例に対する治療薬が使用可能となっているが、その他にも RET 融合遺伝子<sup>30)31)</sup>、ROSI 融合遺伝子<sup>32)33)</sup>、BRAF 遺伝子変異 (V600E) といったドライバー遺伝子変異が明らかにされてきている。RET や ROSI は ALK と同様に通常では存在しないような融合遺伝子が形成されると強力な発癌遺伝子となる。これらの遺伝子異常は ALK 融合遺伝子と比較してさらに稀であり、検出方法も確立されていないため日常臨床においてこれらの融合遺伝子を検査することは困難である。このような希少な遺伝子異常に対して日本全国の施設が協力し網羅的かつ合理的に検査を進めていく研究が国立がんセンター東病院呼吸器内科を主体として我が国で進められている。LC-SCRUM (Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan) と呼ばれるこの研究は、EGFR 遺伝子変異陰性が確認された症例において RET 融合遺伝子のスクリーニングを行うことを目的とした研究であるが、同時に ALK 融合遺伝

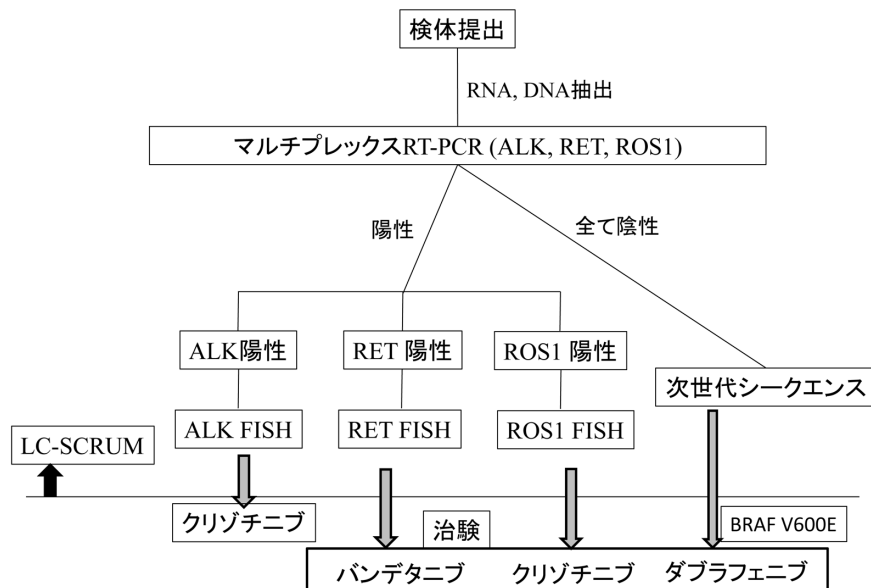


図3 LC-SCRUMの流れ

子や *ROS1* 融合遺伝子, *BRAF* 遺伝子変異 (V600E) の検出も行うことで日常臨床を強くサポートしている。その方法としては、①参加施設から *EGFR* 遺伝子変異陰性が確認された匿名化された検体を集め、②融合遺伝子 (*ALK*, *RET*, *ROS1*) に対するマルチプレックス RT-PCR を行い、③ RT-PCR 陽性例に対して FISH 法での確認を行う。④全て陰性であったものに対しては次世代シーケンスによって *BRAF* 遺伝子変異を検出するというものである (図3)。*RET* 融合遺伝子, *ROS1* 融合遺伝子, *BRAF* 遺伝子変異 (V600E) に対して各々バンデタニブ, クリゾチニブ, ダブラフェニブといった分子標的薬の有効性が示唆されており, 現在我が国で治験が行われている。LC-SCRUM でこれらの遺伝子異常が認められた際にはこれらの治験へのエントリーが可能となり, 患者にも大きなメリットになると考えられる。当科においても積極的に患者に説明, 同意取得の上, LC-SCRUM に検体の提出を行っている。

### 3. 組織型による個別化治療

*EGFR* 遺伝子変異や *ALK* 融合遺伝子検査を行うことで個別化し, 適正な分子標的薬を使用することとともに, 冒頭に述べたプラチナ併用療法も標準治療の一つである。プラチナ製剤に組み合わせる薬剤としてペメトレキセドとベバシズマブが開発され, 組織型によっては従来の標準治療 (プラチナ製剤 + 第三世代抗がん) を上回る治療成績が報告されている。

#### 3-1. 扁平上皮癌以外の非小細胞肺癌 (非扁平非小細胞肺癌)

扁平上皮癌以外の非小細胞肺癌 (以下, 非扁平非小細胞肺癌と記す) に対してはペメトレキセド (PEM) やベバシズマブ (BEV) を用いることが標準治療となっている。

ペメトレキセド (PEM) は葉酸代謝拮抗剤であり, 本邦では非小細胞肺癌に対して 2009 年に保険適応となった。扁平上皮癌に対しては効果が低いが, 非扁平非小細胞肺癌に対しては他の細胞障害性薬剤を凌ぐ効果が示されている。非扁平非小細胞肺癌において従来の標準治療である CDDP + GEM に対して CDDP + PEM は有意に全生存期間 (OS) の延長効果を示した (12.6ヶ月 vs 10.9ヶ月)<sup>34)</sup>。さらに毒性に関しても比較的軽度であることが示されており, CDDP + PEM は非扁平非小細胞肺癌における標準治療の一つとなっている。

ベバシズマブ (BEV) は血管新生阻害作用を有するヒト化モノクローナル抗体であり, 本邦では非扁平非小細胞肺癌に対して 2009 年に保険適応となった。非扁平非小細胞肺癌を対象として従来の標準治療の

一つである CBDCA + PTX への BEV の上乗せ効果を検証した第Ⅲ相臨床試験 (ECOG4599) において、BEV 併用群 vs BEV 非併用群の OS 中央値はそれぞれ 12.3ヶ月 vs 10.3ヶ月であり、HR : 0.79, 95%CI : 0.67 to 0.92,  $p = 0.003$  と有意に BEV 併用群で良好であった<sup>35)</sup>。これによって非扁平非小細胞肺癌に対して CBDCA + PTX + BEV が新たな標準治療の一つとなった。

### 3-2. 扁平上皮癌

これまで述べてきた遺伝子や組織型による個別化治療はほとんどが非扁平非小細胞肺癌 (特に腺癌) に対してのものであり、扁平上皮癌に対する標準治療は未だにプラチナ製剤 + 第三世代抗がん剤のままであるが、近年徐々に治療薬や治療方法の開発が行われてきている。

非小細胞肺癌において CBDCA + PTX に対する CBDCA + S-1 の非劣性を証明した第Ⅲ相試験 (LETS study)<sup>36)</sup> のサブセット解析において、扁平上皮癌で CBDCA + PTX に対する CBDCA + S-1 の OS 延長効果が示唆されている (10.6ヶ月 vs 14.0ヶ月)<sup>37)</sup>。さらに扁平上皮癌が大多数を占める頭頸部癌においては EGFR 抗体との放射線併用療法が証明されており<sup>38)</sup>、肺癌においても扁平上皮癌に対する EGFR 抗体を用いた放射線併用療法の有用性が示唆されており、現在治験が行われている。

### おわりに

分子生物学と臨床研究の進歩により非小細胞肺癌における個別化治療は大きく進歩してきた。我が国においては年間約 8 万人が肺癌を発症しており、個別化治療を行うことで多くの患者さんに恩恵をもたらすことができる。特にドライバー遺伝子変異を有する症例に対する分子標的薬は劇的な効果をもたらすため、遺伝子検査をベースとした個別化治療は今後も進んでいくと思われる。しかしながら図 1 に示すような多数同定されている遺伝子変異をどのようにしてスクリーニングし、どのように個別化治療につなげるのかということは今後の大きな課題である。治療薬の開発だけでなく、簡便な検査方法の確立が必要であり、検査方法が確立されるまでは現在行われている LC-SCRUM のような個別化治療につなげる体制を永続的に構築していくことが重要であると考えられる。

### 参 考 文 献

- 1) Anonymous : Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ (Clinical research ed.)* 311 : 899-909, 1995.
- 2) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH., Eastern Cooperative Oncology Group : Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 346 : 92-98, 2002.
- 3) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y and Fukuoka M : Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer : Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 18 : 317-323, 2007.
- 4) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J and Haber DA : Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *The New England journal of medicine* 350 : 2129-2139, 2004.
- 5) Sordella R, Bell DW, Haber DA and Settleman J : Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science (New York, N.Y.)* 305 : 1163-1167, 2004.
- 6) Kohno T, Tsuta K, Tsuchihara K, Nakaoku T, Yoh K and Goto K : RET fusion gene : Translation to personalized lung cancer therapy. *Cancer science*, 2013.
- 7) Mitsudomi T and Yatabe Y : Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer*



- science 98 : 1817-1824, 2007.
- 8] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M, West Japan Oncology Group : 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. *The lancet oncology* 11 : 121-128, 2010.
  - 9] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T, North-East Japan Study Group : Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England journal of medicine* 362 : 2380-2388, 2010.
  - 10) Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L and You C : 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. *The lancet oncology* 12 : 735-742, 2011.
  - 11) Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M., Moreno MA, Terrasa J, Munoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron., Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L, Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica : 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. *The lancet oncology* 13 : 239-246, 2012.
  - 12) Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, Johnson BE, Eck MJ, Tenen DG and Halmos B : EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *The New England journal of medicine* 352 : 786-792, 2005.
  - 13) Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, Kris MG, Miller VA, Ladanyi M and Riely GJ. : Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 19 : 2240-2247, 2013.
  - 14) Fujita Y, Suda K, Kimura H, Matsumoto K, Arai T, Nagai T, Saijo N, Yatabe Y, Mitsudomi T and Nishio K : Highly sensitive detection of EGFR T790M mutation using colony hybridization predicts favorable prognosis of patients with lung cancer harboring activating EGFR mutation. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 7 : 1640-1644, 2012.
  - 15) Su KY, Chen HY, Li KC, Kuo ML, Yang JC, Chan WK, Ho BC, Chang GC, Shih JY, Yu SL and Yang PC : Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 : 433-440, 2012.
  - 16) Azuara D, Ginesta MM, Gausachs M, Rodriguez-Moranta F, Fabregat J, Busquets J, Pelaez N, Boadas J, Galter S, Moreno V, Costa J, de Oca J and Capella G : Nanofluidic digital PCR for KRAS mutation detection and quantification in gastrointestinal cancer. *Clinical chemistry* 58 : 1332-1341, 2012.
  - 17) Wang J, Ramakrishnan R, Tang Z, Fan W, Kluge A, Dowlati A, Jones RC and Ma PC : Quantifying EGFR alterations in the lung cancer genome with nanofluidic digital PCR arrays. *Clinical chemistry* 56 : 623-632, 2010.
  - 18) Yung TK, Chan KC, Mok TS, Tong J, To KF and Lo YM. : Single-molecule detection of epidermal growth factor receptor mutations in plasma by microfluidics digital PCR in non-small cell lung cancer patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 15 : 2076-2084, 2009.
  - 19) Dawson SJ, Tsui DW, Murtaza M, Biggs H, Rueda OM, Chin SF, Dunning MJ, Gale D, Forshew T, Mahler-Araujo B, Rajan S, Humphray S, Becq J, Halsall D, Wallis M, Bentley D, Caldas C and Rosenfeld N :

- Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine* 368 : 1199-1209, 2013.
- 20) Murtaza M, Dawson SJ, Tsui DW, Gale D, Forsheo T, Piskorz AM, Parkinson C, Chin SF, Kingsbury Z, Wong AS, Marass F, Humphray S, Hadfield J, Bentley D, Chin TM, Brenton JD, Caldas C and Rosenfeld N : Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature* 497 : 108-112, 2013.
  - 21) Bai H, Mao L, Wang HS, Zhao J, Yang L, An TT, Wang X, Duan CJ, Wu NM, Guo ZQ, Liu YX, Liu HN, Wang YY and Wang J : Epidermal growth factor receptor mutations in plasma DNA samples predict tumor response in Chinese patients with stages IIIB to IV non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 : 2653-2659, 2009.
  - 22) Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, Yamamoto N, Negoro S, Nishio K, Itoh Y, Jiang H, Duffield E, McCormack R, Saijo N, Mok T and Fukuoka M : Epidermal growth factor receptor mutation status in circulating free DNA in serum : from IPASS, a phase III study of gefitinib or carboplatin/paclitaxel in non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 7 : 115-121, 2012.
  - 23) Kimura H, Kasahara K, Kawaiishi M, Kunitoh H, Tamura T, Holloway B and Nishio K : Detection of epidermal growth factor receptor mutations in serum as a predictor of the response to gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 12 : 3915-3921, 2006.
  - 24) Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, Ulkus L, Brannigan B, Collura CV, Inserra E, Diederichs S, Iafrate AJ, Bell DW, Digumarthy S, Muzikansky A, Irimia D, Settleman J, Tompkins RG, Lynch TJ, Toner M and Haber DA : Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *The New England journal of medicine* 359 : 366-377, 2008.
  - 25) Sakai K, Horiike A, Irwin DL, Kudo K, Fujita Y, Tanimoto A, Sakatani T, Saito R, Kaburaki K, Yanagitani N, Ohyanagi F, Nishio M and Nishio K : Detection of epidermal growth factor receptor T790M mutation in plasma DNA from patients refractory to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer science* 104 : 1198-1204, 2013.
  - 26]** Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y and Mano H : Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448 : 561-566, 2007.
  - 27) Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR and Janne PA : The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 46 : 1773-1780, 2010.
  - 28]** Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD and Janne PA : Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine* 368 : 2385-2394, 2013.
  - 29) Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, Yatabe Y, Takeuchi K, Hamada T, Haruta H, Ishikawa Y, Kimura H, Mitsudomi T, Tanio Y, Mano H, ALK Lung Cancer Study Group : EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *The New England journal of medicine* 363 : 1734-1739, 2010.
  - 30]** Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, Sakamoto H, Tsuta K, Furuta K, Shimada Y, Iwakawa R, Ogiwara H, Oike T, Enari M, Schetter AJ, Okayama H, Haugen A, Skaug V, Chiku S, Yamanaka I, Arai Y, Watanabe S, Sekine I, Ogawa S, Harris CC, Tsuda H, Yoshida T, Yokota J and Shibata T : KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nature medicine* 18 : 375-377, 2012.
  - 31]** Takeuchi K, Soda M, Togashi, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, Asaka R, Hamanaka W, Ninomiya H, Uehara H, Lim Choi Y, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Mano H and Ishikawa Y. : RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nature medicine* 18 : 378-381, 2012.
  - 32) Bergthson K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, Massion PP, Siwak-Tapp C, Gonzalez A, Fang R, Mark EJ, Batten JM, Chen H, Wilner KD, Kwak EL, Clark JW, Carbone DP, Ji H, Engelman JA, Mino-Kenudson M, Pao W and Iafrate AJ : ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 : 863-870, 2012.

- 33) Davies KD, Le AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL, Berge EM, Terracciano LM, Cappuzzo F, Incarbone M, Roncalli M, Alloisio M, Santoro A, Camidge DR, Varella-Garcia M and Doebele RC : Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 18 : 4570-4579, 2012.
- 34] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemegaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis., Simms L, Sugarman KP and Gandara D : Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 : 3543-3551, 2008.
- 35] Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilienbaum R and Johnson DH : Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 355 : 2542-2550, 2006.
- 36) Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, Ando M, Takeda K, Seto T, Yamamoto N, Saka H, Asami K, Hirashima T, Kudoh S, Satouchi M, Ikeda N, Iwamoto Y, Sawa T, Miyazaki M, Tamura K, Kurata T, Fukuoka M and Nakagawa K : Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer : results of a west Japan oncology group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 : 5240-5246, 2010.
- 37) Yoshioka H, Okamoto I, Morita S, Ando M, Takeda K, Seto T, Yamamoto N, Saka H, Atagi S, Hirashima T, Kudoh S, Satouchi M, Ikeda N, Iwamoto Y, Sawa T, Nakanishi Y and Nakagawa K : Efficacy and safety analysis according to histology for S-1 in combination with carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer : updated results of the West Japan Oncology Group LETS study. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 24 : 1326-1331, 2013.
- 38) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK and Ang KK : Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine* 354 : 567-578, 2006.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)

## プロフィール

岩間 映二 (いわま えいじ)

九州大学大学院 医学研究院 九州連携臨床腫瘍学講座 助教

◆**略歴** : 1976年広島県に生る。2002年九州大学医学部卒業。2009年九州大学大学院医学系学府臓器機能医学専攻博士課程修了。同年、九州大学病院外来化学療法室医員。2010年福岡東医療センター呼吸器医師。2012年九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター助教。2012年10月より現職。

◆**研究テーマと抱負** : 呼吸器科医で専門は肺癌です。「EGFRチロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性メカニズムの解明」をテーマとし、基礎と臨床両分野において研究を行っております。有効な薬剤を適切により長く使用できるようにしたいと考えております。現在は九州連携臨床腫瘍学講座に所属し、複数の診療科の先生方とともにがんのプロフェッショナルを育てるために尽力をしております。

◆**趣味** : スポーツ観戦