

当院における進行再発非小細胞肺癌の EGFR 遺伝子変異の傾向とその治療効果

石倉 久嗣¹⁾ 松本 大資²⁾ 木村 秀¹⁾
組橋 由記³⁾ 福島ゆかり³⁾

- 1) 徳島赤十字病院 外科
- 2) 徳島大学 呼吸器外科
- 3) 徳島赤十字病院 薬剤部

要 旨

【はじめに】当科の遺伝子変異の傾向とその治療効果について検討した。【方法】2014年10月までの検体112例のうち、EGFR 遺伝子変異陽性例は43例 (38.4%) であった。Exon19が38.3%, Exon21が31.9%で全体の約70%で、Exon18は19.1%, Exon20が10.6%, 重複例もみられた。治療しなかった例を除いた経過の判明している症例をその治療内容、継続期間、生存期間について検討した。【結果】結果として効果のあった薬剤の使用期間が長くなると考え、EGFR-TKIは1ヵ月を、化学療法は便宜的に1コースを1単位とし数値化した比は、Exon19で2:1, Exon21, Exon20は1:1で、Exon18はほぼ化学療法のみであった。生存期間はそれぞれ Exon19が中央値28ヵ月 (4-42: 6例生存中), Exon21が20ヵ月 (6-70: 3例生存中), Exon18が5ヵ月 (5-49, : 1例生存中), Exon20が14ヵ月 (13-15: 1例生存中) であった。【考察】 Exon19は安定して30ヵ月程度の生存期間が得られた。Exon21は5年を超える生存が得られる例がある一方、効果にバラツキがあり抗がん剤の割合が増えた。Exon18はEGFR-TKIの効果は乏しく、Exon20も1年程度の生存しか得られなかった。以上より、遺伝子変異のタイプ別の治療戦略が必要であると考えられる。

キーワード：肺癌，遺伝子変異，EGFR-TKI

はじめに

近年の肺癌の治療は、分子標的治療薬の普及が目覚ましく、最近ではその効果予測としてのEGFR (epidermal growth factor receptor: 上皮増殖因子レセプター) 遺伝子検査とALK (Anaplastic lymphoma kinase: 未分化リンパ腫キナーゼ) 遺伝子転座検査が注目され、日本肺癌学会から遺伝子検査に関する解説や手引きが公開されている。

EGFRは膜貫通型受容体チロシンキナーゼであり、このチロシンキナーゼ領域のリン酸化が癌の増殖や進展に関わるシグナル伝達に重要である。EGFR阻害薬は、EGFRのチロシンキナーゼ阻害作用を有する肺癌の分子標的治療薬であり、EGFRのチロシンリン酸化部位の遺伝子変異を有する肺癌は、この薬剤に極めて高い感受性があることが2004年に報告された¹⁾。

2014年版肺癌診療ガイドラインでは、非扁平上皮

癌、EGFR 遺伝子変異陽性例は、EGFR-TKI単剤と細胞障害性抗癌剤を行うことが勧められている。今回、我々は当科で検査をした症例の遺伝子変異の傾向とその治療に対する反応、生存期間についてレトロスペクティブに検討した。

方 法

2008年から2014年10月までの肺癌症例 (化学療法の適応となる) の、生検、手術、胸水からの検体112例のうち、EGFR 遺伝子変異陽性例は43例 (38.4%) であった。Exon19が38.3%, Exon21が31.9%で全体の約70%で、Exon18は19.1%, Exon20が10.6%, 重複例もみられた (Figure.1)。これらのうち、治療しなかった例を除き、経過の判明している症例をその治療内容、継続期間、生存期間について検討した。PR以上 (SDの場合もあり) の効果があれば継続していると考えられ、結果として効果のあった薬剤の使用期間が長くな

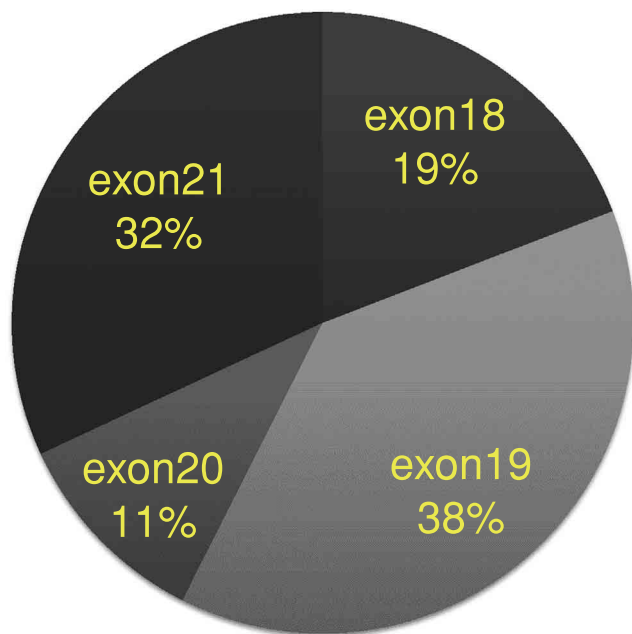


Figure. 1 EGFR 遺伝子変異検査結果

ると推定されるため、EGFR-TKIは継続した月を1単位、化学療法に関しては便宜的に1コースを1単位とし、治療期間を数値化した（治療継続値）。

結 果

治療継続値としての、EGFR-TKIと化学療法の比は、Exon19（13例）で2：1（Figure.2）、Exon21（10例）、Exon20（2例）は1：1で、Exon18（3例）はほぼ化学療法のみであった（Figure.3, 4）。Exon19では化学療法をはさみ2剤使用している例も38%み

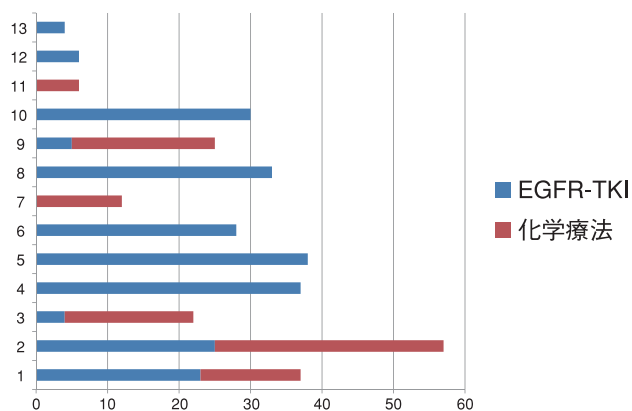


Figure. 2 Exon19治療継続値

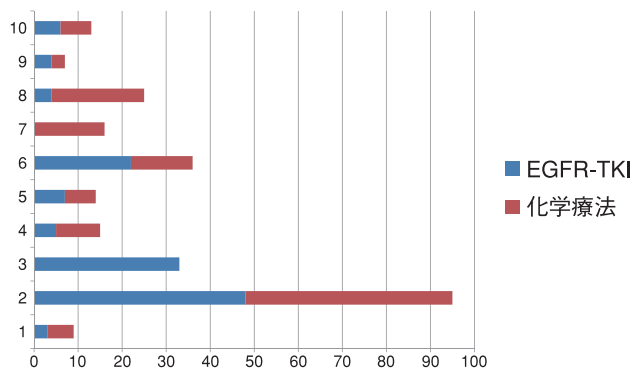
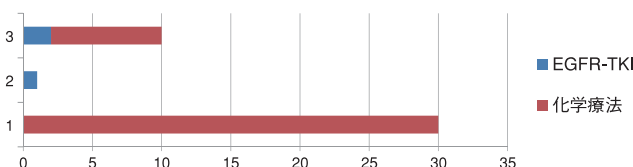


Figure. 3 Exon21治療継続値

• Exon18（3例）



• Exon20（2例）

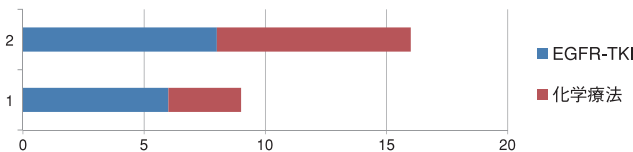


Figure. 4 Exon18, 20治療継続値

られた。生存期間は、それぞれ、Exon19が中央値28ヵ月（4－42、平均28.6：6例生存中）、Exon21が中央値20ヵ月（6－70、平均27.9：3例生存中）、Exon18が中央値5ヵ月（5－49、平均5：1例生存中）、Exon20が中央値14ヵ月（13、15、平均14：1例生存中）であった（Figure.5）。

以上の結果から、Exon19, 21は既報告通り、EGFR-TKIが化学療法と同等かそれ以上に効果的であったことが分かった。いずれにしても、ガイドライン通り、EGFR-TKIと化学療法の両方を使用することが重要であることが再認識された。

また、当科においては、Exon19は安定して30ヵ月程度の生存期間が得られた。Exon21は5年を超える生存が得られる例がある一方、効果にバラツキがあり抗がん剤の割合が増えた。Exon18はEGFR-TKIの効果は乏しく、Exon20も1年程度の生存しか得られなかった。

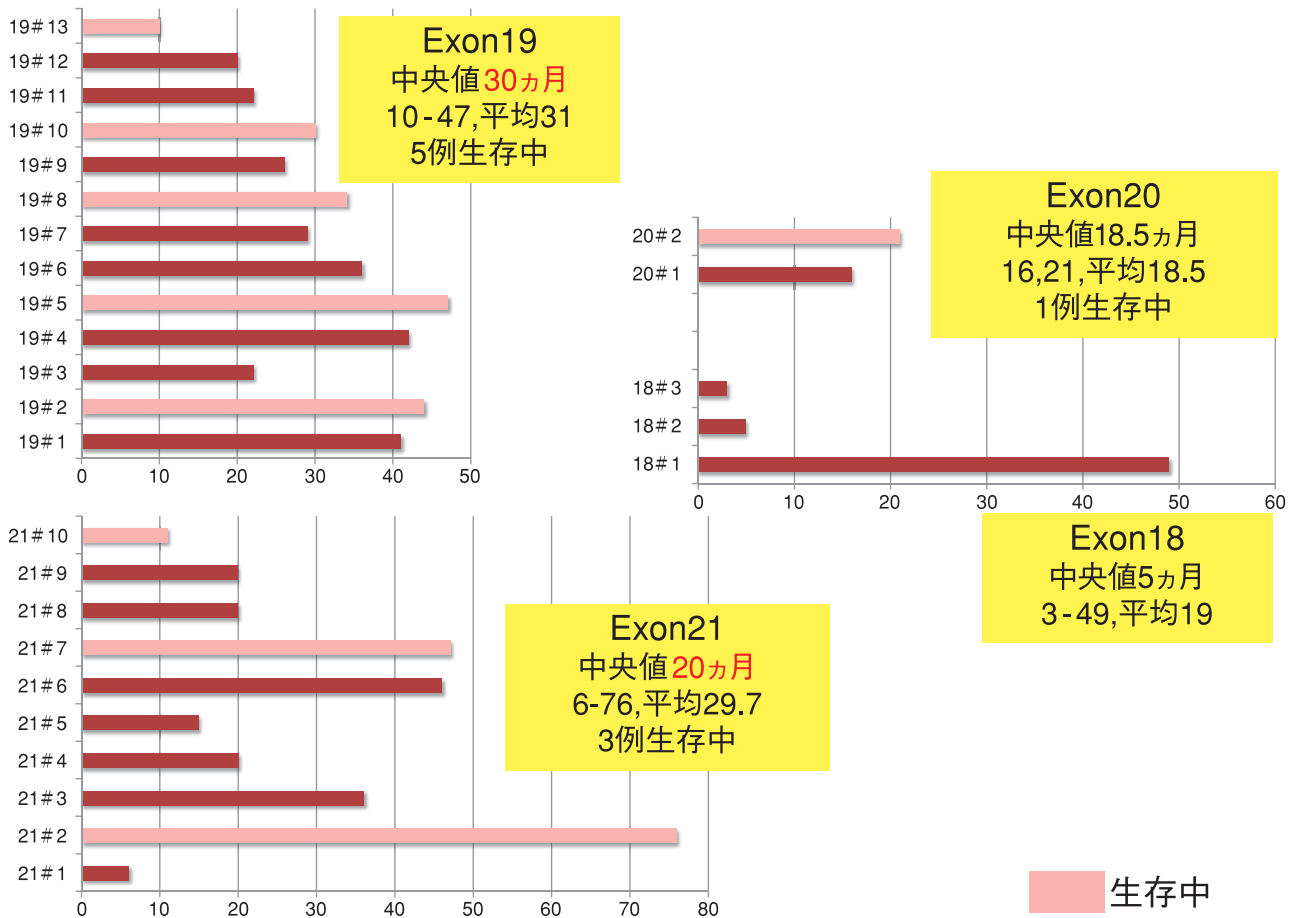


Figure. 5 生存期間

考 察

近年、ドライバー遺伝子変異が次々と発見され、その遺伝子に対する分子標的薬の開発が進んでいる。非小細胞肺癌においては、ドライバー遺伝子変異の有無による治療戦略が確立されており、EGFR-TKIやALK阻害剤が標準治療として用いられている。

EGFRは多くの固形がんにも過剰発現されることが知られているが、ゲフェチニブやエルロチニブなどの可逆型EGFR-TKIが著効するのは、EGFR活性型変異を有した肺癌である。EGFR遺伝子変異は細胞内のチロシンキナーゼドメインのなかでも、Exon18-21の領域に集中している(Figure. 6-1)。活性型EGFR遺伝子変異としてはexon19の欠失やexon21のL858R点突然変異があり、EGFR変異の90%以上を占める²⁾。

当院での結果では、既報告と比較し、exon18、exon19の割合が多く、exon21が少ないことが分かった。(Exon18:当科3.6%:全国19.1%, Exon19:29.7%:38.3%, Exon21:55.8%:31.9%, Exon20:10.8%:10.6%) (Figure. 6-2:EGFR遺伝子変異検査の手引き. 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 図2より)

2004年にEGFR遺伝子チロシンキナーゼドメインの変異がゲフェチニブの奏効率が高かった肺癌に多くみられることが報告された^{1)~3)}。一般にEGFR遺伝子変異がおこると、EGFRはリガンドの結合なしにリン酸化されて活性化され、がん細胞はその増殖や生存がこの経路に依存した状態となる(oncogene addiction)。それに加え、EGFR-TKIのEGFRへの親和性がATPのEGFRへの親和性を大きく上回り、EGFR-TKIが競合阻害作用を発揮する原因となっている⁴⁾。

変異の種類によってもEGFR-TKIの有効性が異なる

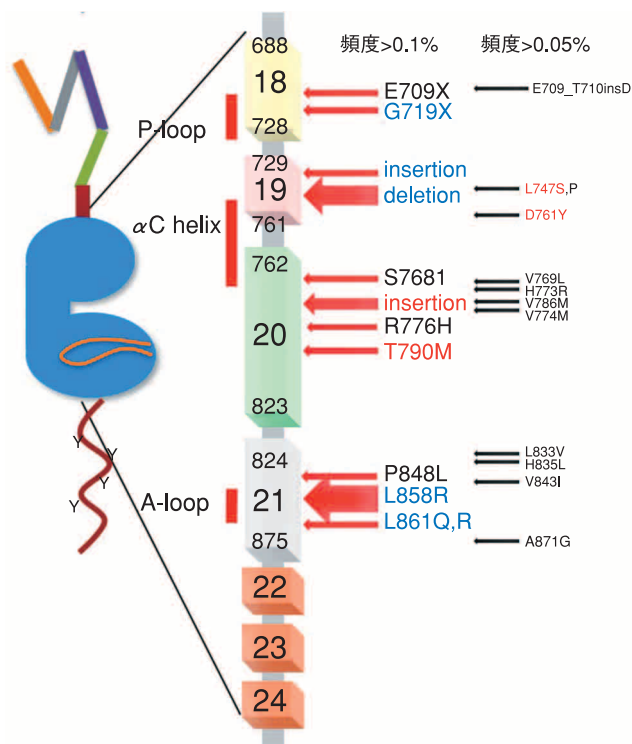


Figure. 6 - 1 EGFR 遺伝子変異部位

ることが分かっている。初期の検討では、Exon19の欠失変異の奏効率は81%であるのに対して、L858Rは71%であり、G719Xは56%であった⁵⁾。Exon20の挿入変異は奏効率0%であった⁵⁾。Exon20の変異については、変異全体の4%をしめ、多くは種々の位置の挿入変異であるが、第一世代、第二世代のEGFR-TKIの奏効は期待しがたく、したがって通常の化学療法を施行すべきであるとされている⁶⁾。

このように、変異の部位により、薬剤の効果にバラツキがあることなどの情報が、日々アップデートされており、我々も、治療のストラテジーを更新しながら、ホームページなどでも情報発信している。

EGFR 遺伝子変異は肺腺癌特異的に認められるEGFR-TKIの効果予測因子であるので、遺伝子変異検査は薬剤治療を考慮している腺癌患者が最もよい適応である。非喫煙者、女性、といった臨床背景をもつ患者に相対的に高頻度であるが、絶対的なものでなく、男性や喫煙者という理由で検査を施行しないのは誤りであると思われる。組織型については、腺扁平上皮がん、大細胞癌と診断される可能性がある未分化な腺癌、それに小細胞癌でも報告例があるが、標本の一部

エクソン	頻度	変異	頻度	変異	頻度	
18	3.6%	E709X	1.28%	E709K	0.23%	
				E709A	0.20%	
		G719X	1.88%	G719A	0.85%	
				G719S	0.63%	
				G719C	0.40%	
				その他		1.32%
19	29.7%	挿入変異	0.18%	I744_K745insKIPVAI	0.14%	
				その他	0.05%	
		欠失変異	29.52%	K745_E749del	0.11%	
				E746_E750del	20.75%	
				E746_E751del	0.13%	
				E746_E751del insA	0.28%	
				E746_E752del insV	0.72%	
				E747_E749del	0.11%	
				E747_E750del	0.10%	
				E747_E750del insP	1.10%	
				E747_E751del	1.07%	
				E747_E751del insP	0.29%	
				E747_E752del	0.57%	
				E747_E753del	0.14%	
E747_E753del insS	1.76%					
E747_E753del insQ	0.09%					
		その他		2.32%		
		その他		0.02%		
20	10.8%	S768I	0.79%	V769_D770insASV	0.36%	
				D770_N771insSVD	0.30%	
		挿入変異	2.09%	H773_V774insNPH	0.17%	
				V774_C775insHV	0.10%	
				その他		1.15%
				R776H		0.11%
		T790M		5.83%		
		その他		2.14%		
21	55.8%	P848L		L858R	52.14%	
				L861Q	1.62%	
				L861R	0.11%	
				その他	2.03%	

Figure. 6 - 2 EGFR 遺伝子変異頻度

に腺癌成分があることがほとんどなので、腺癌成分のある肺癌は検査の適応がる。すなわち、確実に扁平上皮癌と診断できた場合以外は、すべて検査の適応があると考えられる。また、小さな生検や細胞診検体では、腫瘍全体の評価はできておらず、これらが扁平上皮がんや小細胞癌であってもEGFR 遺伝子変異検査を施行することは妥当である。

なお、EGFR 遺伝子変異検査は、2007年に保険適用となり、2012年に2,100点へ増点されている。

結 語

EGFR 遺伝子変異の検査は、現在、肺癌の治療において必須であり、その効果予測を考慮し、遺伝子変異のタイプ別の治療戦略が必要である。

文 献

- 1) Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al:EGFR mutations in lung cancer:correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004 ; 304 : 1497-500
- 2) Pao W, Chmielecki J:Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. Nat Rev Cancer 2010 ; 10 : 760-74
- 3) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al:Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2129-39
- 4) Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, et al: The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. Proc Natl Acad Sci USA 2008 ; 105 : 2070-5
- 5) Mitsudomi T, 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 Sci 2007 ; 98 : 1817-24
- 6) Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB:EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer:preclinical data and clinical implications. lancet oncol 2012 ; 2045 : e23-31

Trends in EGFR Gene Mutations and Responses to Treatment of Advanced Recurrent Non-Small Cell Lung Carcinoma at Tokushima Red Cross Hospital

Hisashi ISHIKURA¹⁾, Daisuke MATSUMOTO²⁾, Suguru KIMURA¹⁾,
Yuki KUMIHASHI³⁾, Yukari FUKUSHIMA³⁾

- 1) Division of Surgery, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Respiratory Surgery, Tokushima University
- 3) Division of Pharmacy, Tokushima Red Cross Hospital

[Introduction] Trends in gene mutations and responses of each mutation type to treatment were analyzed at our department. [Methods] Of the samples collected from 112 cases until October 2014, 43 were EGFR gene mutation positive. Mutations were noted in Exon 19 (38.3%), Exon 21 (31.9%), Exon 18 (19.1%), Exon 20 (10.6%), and multiple exons in some cases, with about 70% of all mutations being found in Exon 19 or 21. The nature and duration of treatment and the survival period were analyzed in cases with known treatment courses, excluding those left untreated. [Results] On the basis of the expectation that the duration of use would be longer for the drugs manifesting efficacy, the ratio of the duration of EGFR-TKI treatment (1 month = 1 unit) to the duration of chemotherapy (1 course = 1 unit) was calculated. This ratio was 2 : 1 for the Exon 19 mutation group and 1 : 1 for the Exon 21 and Exon 20 mutation groups. Patients with Exon 18 mutations were mostly treated with chemotherapy alone. The median survival period was 28 months for patients with Exon 19 mutations (range : 4–42 months, 6 cases alive), 20 months (6–70, 3 cases alive) for patients with Exon 21 mutations, 5 months (5–49, 1 case alive) for patients with Exon 18 mutations, and 14 months (13–15, 1 case alive) for patients with Exon 20 mutations. [Discussion] Patients with Exon 19 mutations survived for approximately 30 months with high reliability. Survival longer than 5 years was possible in some cases with Exon 21 mutations, although treatment efficacy varied among individual cases and the percentage of anti-cancer drug treated cases was higher. Cases with Exon 18 mutations responded poorly to EGFR-TKI and cases with Exon 20 mutations survived for only one year. These results indicate the necessity of devising therapeutic strategies tailored to the type of gene mutation.

Key words : lung cancer, gene mutation, EGFR-TKI

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 21 : 28–33, 2016
