

特集 変化する肺癌治療

Editorial

変化する肺癌治療

—薬物療法個別化時代の問題点と展開—

弦間 昭彦

要旨：癌治療は、「放射線治療の進歩」「低侵襲手術」をはじめとする医療工学に基づいた治療など、大きな進歩がみられているが、近年の最も大きな進展は分子標的治療薬の開発であり、多くの領域で生存期間の延長がもたらされている。肺癌の領域でもこの領域は速度をあげて進歩している。その効果を最大限に生かすためには、個別化技術が基盤となる。治療の個別化への診断技術の進歩、治療に直結した病理分類の検討、免疫修飾など、関連した領域の研究が進んでいるが、この進歩に伴い多くの問題点が明らかになってきている。分子診断技術の限界、包括的高感度検査法の必要性、耐性機構の診断などが至近の問題と言える。また、代謝拮抗薬の新展開、血管新生薬剤の適性使用、新たな標的等、分子異常に基づく個別化とは別の領域の新展開も見逃せない。

キーワード：分子標的治療、個別化治療、低侵襲手術、放射線治療、分子診断

Molecular targeted therapy, Individualized therapy,
Low invasive surgery, Radiotherapy,
Molecular diagnosis

連絡先：弦間 昭彦

〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

(E-mail: agemma@nms.ac.jp)

はじめに

肺癌診療の進歩は、ここ数年、その速度を急速にあげている。日本肺癌学会発行の『肺癌診療ガイドライン』は、紙ベースの発行が現実的でなくなり、ネット環境で、毎年改訂されている状況である。ここ2~3年の大きな変化は、なんといっても、「個別化薬物治療の大いなる進展」であり、薬物開発に伴って、個別化時代に即した診断技術の進歩、治療に直結した病理分類の検討、免疫修飾など、個別化治療に関連した領域の研究が裾野を広げ、進められている。また、「放射線治療の進歩」「低侵襲手術」をはじめとする医療工学に基づいた進歩も目を見張るものがある。このような変化に伴い、多くの問題点が明らかになってきている。この稿では、特に進む「個別化薬物治療」について、研究の反芻と直面する問題点に重点を置いて述べてい

分子標的治療薬の登場により生存期間の延長がもたらされている。その効果を生かすために、個別化治療という従来の概念と異なる治療法が基本に考えられている。肺癌領域では、2004年、EGFR 遺伝子変異を有する腫瘍はEGFR-TKIに感受性を有することが報告された¹⁾。続いて第III相試験で初期治療における有用性が認められ^{2)~4)}、世界の進行非小細胞癌IV期の診療ガイドラインが大幅に変更された。EGFRなど、ドライバー遺伝子変異の有無により、治療方針が異なる指針となっている。すでに、新しい分子標的として臨床で用いられているのが、EML4-ALK融合遺伝子である⁵⁾。非小細胞肺癌の約2~3%前後の症例に、第2染色体短腕(2p)上に近接して存在するEML4とALKの2つの遺伝子の一部が、逆位、転座、融合して生じたEML4-ALK融合遺伝子が存在し、その機能はキナーゼ活性を有する癌遺伝子であることが報告された。この阻害薬であるクリゾチニブ (crizotinib) は、すでに、従来の標準治療よりも良好な成績が報告されている⁶⁾⁷⁾。分子標的治療のもう一つの重要な特徴は、副作用の多様性である。従来の抗癌薬は、細胞周期にかかわるといった共通点をもった作用で効果を発揮してきたため、副作用も骨髄抑制や消化器症状など、比較的共通して限られたものであった。しかし、分子標的治療薬は、その局面に至る過程(シグナル)を制御することで効果を示すため、その作用シグナルの差により副作用が異なる。この多様で異なる副作用は、医療従事者にとり厄介なものとなっているが、その薬剤

により異なる副作用を熟知し症例を選択するとともに上手に乗り越えることは、その薬剤の効果を最大限に引き出す重要な知識、技術となっている。この効果、副作用の特徴は、今までの治療に大きな変化と治療成績の向上をもたらし、また、これからももたらすと考えられるが、他方で、多くの考えるべき問題を我々に投げかけている。

一方、ペメトレキセド (pemetrexed) のように組織型によって薬剤感受性が異なる可能性のある cytotoxic drug の臨床上の情報も得られてきた。この薬剤の効果発現の本質が組織型という形態に直接的にかかわるとは思えないが、現時点で交絡する何らかの因子が関連してこのような結果をもたらしていると考えられる⁸⁾⁹⁾。また、この薬剤の特徴は、「長期間投与が可能」というより、「薬理的に長期間投与が推奨されるべき」細胞周期特異的な代謝拮抗薬であり、この切り口でのエビデンスが得られつつある¹⁰⁾。同様の分類がなされる TS-1 についても、我が国でのエビデンスが蓄積されてきており、どのよう

に用いていくべきか、いっそうの研究が望まれている¹¹⁾¹²⁾。

分子標的薬の break through と望まれる技術革新

まず、EGFR (HER1) の遺伝子産物であるEGFR蛋白質に特異的に結合することで抗腫瘍効果を発揮する、EGFR-TKI についての個別化治療を実現した break through について反芻してみたい。その効果発現メカニズムとしてEGFRのATP結合部位に競合的に結合し、下流PI3K-AKT pathway および Ras/Raf/Erk pathway を抑制し癌細胞を死に導くことが知られている。特にEGFR 遺伝子変異を有する腫瘍に高い奏効率を示すことが知られ、奏効率が80%以上であり、遺伝子変異タイプ別には exon 19 deletion が80.3%、L858R が81.8%であると報告された¹³⁾。後に、この遺伝子変異と交絡する臨床的因子であることがわかった「アジア人」「腺癌」「喫煙歴のない、または軽喫煙者患者」により濃縮された対象で行われたゲフィチニブ (gefitinib) と標準的化学療法であるCBDCA (carboplatin: カルボプラチン) + TXL (paclitaxel: パクリタキセル) を比較する大規模試験 (IRESSA Pan Asia Study: IPASS) で、gefitinib がより有効であったと報告されている²⁾。しかし、この研究の果実は、この対象での効果比較結果ではなく、遺伝子変異による効果の差を明らかにしたことであり、今後、

分子標的により絞られた臨床開発が進められるであろう状況から、このような臨床研究は今後施行されないかもしれない。臨床上の大きな break through としてあげられるのは、EGFR 変異陽性例に対する gefitinib の有効性を検証するために、前向き試験として日本で行われた、gefitinib と標準的プラチナ併用化学療法とを比較する第 III 相試験 (NEJ002³⁾, WJTOG3405⁴⁾) であると考えられる。非切除症例で EGFR 変異陽性例が選別され (図 1), その個別化の有用性が証明されて初めて臨床に応用されることとなる。EGFR 遺伝子変異の有無により、治療法が異なる指針が現実となった。この症例群の今後の課題としては、もちろん、根治への道筋をたどることである。近い将来の一つの道筋としては、本剤耐性の克服があげられる。通常、投与後約 1~数年ほどで耐性化し、再発増大する。現在までに EGFR 遺伝子の T790M 変異、MET の遺伝子増幅、上皮間葉移行 (EMT), HSP90 などの関与が指摘されている。前者の作用機序としては T790M 遺伝子変異が EGFR-TKI の結合部位である ATP 結合部位に存在し、EGFR-TKI 結合性を低下させる機構が報告されている。EGFR の 790 番目のアミノ酸であるトレオニンのメチオニンへの置換 (T790M) のほか、761 番目のアスパラギン酸のチロシンへの置換 (D761Y) が gefitinib 耐性変異として報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。不可逆的 EGFR および HER2 キナーゼ阻害薬であるアファチニブ (afatinib: BW2992) は、*in vitro* で T790M と L858R を有する細胞において強い増殖抑制効果を認められた。MET 遺伝子増幅は、遺伝子増幅することにより自己リン酸化し ErbB3 と結合して EGFR-TKI 耐性を誘導する。これは exon 19 を有する gefitinib 高感受性株に長期間 gefitinib を曝露させてできた耐性株から発見された¹⁶⁾。臨床検体では未治療非小細胞肺癌に少数ながら存在し治療中にその subpopulation が徐々に増加してくることが報告されている。MET 遺伝子増幅は gefitinib 獲得耐性の約 30%弱程度にかかわるといわれている。抗 Met 受容体抗体である MetAb (OAM4558g) の第 II 相試験が報告され、Met 高発現群の進行性非小細胞肺癌症例では、MetAb のエルロチニブ (erlotinib) への追加により、erlotinib 単独群に比べ、PFS を延長した。

しかし、このような耐性機序解除の試みは、「いたちごっこ」の様相を呈する可能性がある。Suda らは、EGFR 遺伝子変異のある細胞株に PHA-665,752 (MET-TKI) もしくは irreversible EGFR-TKI CL-387,785 を投与すると、前者では T790M の population が、後者では

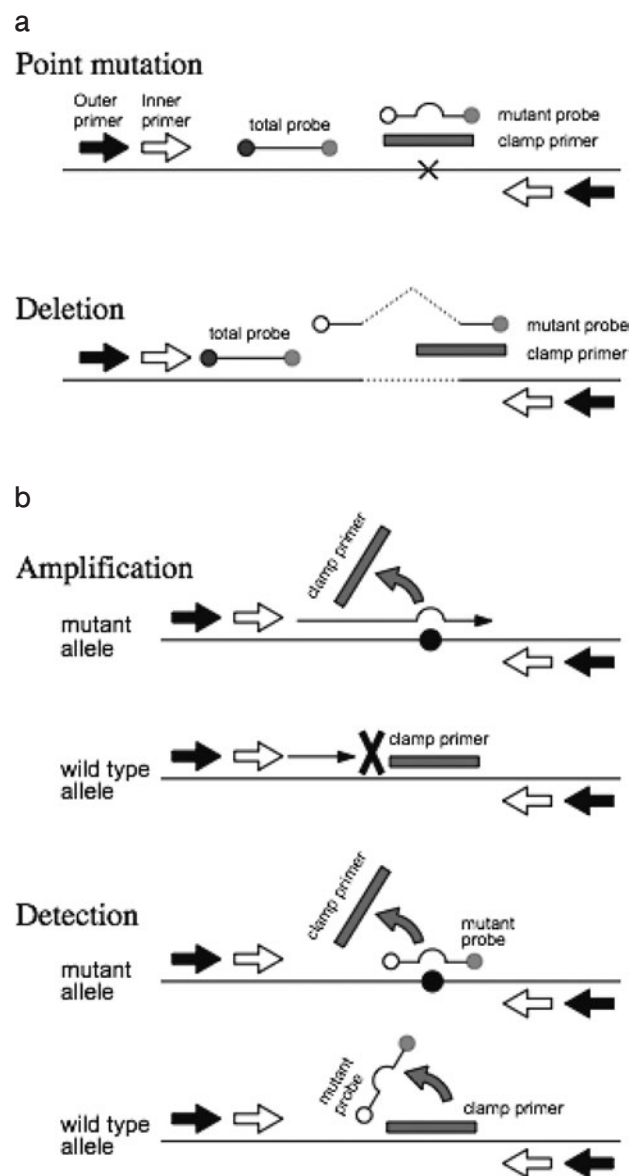


図 1 PNA-LNA PCR clamp 法。
(文献 3 より引用)

MET 遺伝子増幅の population が増えてくることを報告している¹⁷⁾。このような関連シグナル阻害薬の同時投与、あるいは、cancer stem cell 様機序や他の腫瘍増殖の制御などとの併用の戦略が想定される¹⁸⁾。

EML4-ALK 融合遺伝子ばかりでなく、RET, ROS などの融合遺伝子の存在が報告された^{19)~21)}。ALK 阻害薬の個別化の実現に際し、いくつかの問題点が浮かび上がってきた。EGFR 遺伝子変異のように、変異部位が

限られておらず、融合遺伝子ならではの検査法の難しさがその一つである。血液腫瘍のように FISH 用のサンプルリングが容易ではなく、今までと異なる戦略が必要となる。その後期待される分子標的に対する治療も念頭に置くと、包括的な break through となるような技術革新が望まれる。

cytotoxic drug の新展開

今まで、標準的プラチナ併用化学療法の治療期間は、3~6 cycle であり、それ以上の治療は骨髄障害などの影響からリスクベネフィットバランスから成り立たない治療と考えられてきた。しかし、大幅な生存の延長を考えたとき、治療期間に依存することは自明のことである。pemetrexed の登場は、cytotoxic drugs においても長期治療期間が実現する新しい局面を迎えたことを意味する可能性がある。pemetrexed 維持療法の全生存期間延長効果はこの点を明らかにしたといえる¹⁰⁾。同様な薬剤として、TS-1 について我が国でのエビデンスが蓄積されつつある。CBDCA+TS-1 の標準的治療 CBDCA+PTX に対する非劣勢¹¹⁾、そして、CDDP+TS-1 の CDDP (cisplatin: シスプラチン)+DTX (docetaxel: ドセタキセル) に対する非劣勢の証明である¹²⁾。我が国の肺癌治療成績は他国と比しかなり良好であり、この環境下でのエビデンスは評価するべきである。またこれらの治療法は、やはり維持療法が可能な治療法であり、その可能性の研究が望まれる。

VEGF 関連分子阻害薬の肺癌における展開

VEGF のシグナルに関連する研究も進んでいる²²⁾。血管が豊富な腫瘍に対し、血管新生を阻害するというコンセプトで薬剤が開発され、その有用性も示されてきた。その一方で、VEGF シグナルの阻害により正常でない腫瘍血管を正常化する研究が進められている。この状況から、薬剤の腫瘍内へのデリバリーが向上し、胸水などの浸出液のコントロールなども改善する。ベバシズマブ (bevacizumab) の投与について、症例選択や治療スケジュールの再検討により、より適切な治療が可能となると考える。

おわりに

ドライバー遺伝子変異を標的とした個別化治療は、長期の生存期間の延長をもたらす症例を生み、続々と続く新たな治療標的薬に期待が膨らむ。しかし、一方で、個別化の方法、耐性への対応、治療への道筋、副作用への対応など、多くの課題も明らかになりつつある。また、有益であるが高価な薬剤の開発は、経済に起因する医療環境を最も大きな生存規定因子にしつつある。このことは、我が国と他国の治療成績を比較すれば明白であり、価値あるものの選別基準をしっかりと再設定しなければならない。

引用文献

- 1) Lynch TJ, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
- 2) Mok TS, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
- 3) Maemondo M, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 24; 362: 2380-8.
- 4) 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* 2010; 11: 121-8.
- 5) Soda M, et al. Identification of the transformong EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-6.
- 6) Horn L, et al. EML4-ALK: Honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4232-5
- 7) Hallberg B, et al. Crizotinib—latest champion in the cancer wars? *N Engl J Med* 2010; 363: 1760-2.
- 8) 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* 2008; 26: 3543-51.

- 9) Hanna N, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-97.
- 10) Paz-Ares L, et al. PARAMOUNT: Final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl): abstract LBA7507
- 11) Okamoto I, et al. 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. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5240-6.
- 12) Katakami N, et al. Randomized phase iii trial of S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer (TCOG0701). *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl.): abstract 7515
- 13) Daniel B, et al. Pooled analysis of the prospective trials of gefitinib monotherapy for EGFR-mutant non-small cell lung cancers. *Lung Cancer* 2007; 58: 95-103.
- 14) Pao W, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005; 2: e73.
- 15) Kobayashi S, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786-92.
- 16) Engelman JA, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316: 1039-43.
- 17) Suda K, et al. Reciprocal and complementary role of MET amplification and EGFR T790M mutation in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5489-98.
- 18) Sharma SV, et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell* 2010; 141: 69-80.
- 19) Kohno T, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2012; 18: 375-7.
- 20) Takeuchi K, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012; 18: 378-81.
- 21) Lipson D, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med* 2012; 18: 382-4.
- 22) Carmeliet P, et al. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 417.

Abstract

Advances in lung cancer therapy-New insights and perspectives of individualization in chemotherapy

Akihiko Gemma

Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Cancer therapy has recently undergone great advances based on the development of molecular target agents and medical engineering that are involved in radiotherapy and endoscopy. Especially important has been individualized therapy based on molecular target influences in various fields, molecular diagnoses, histologic diagnoses, and modification therapies of immunosystems. In the field of lung cancer, individualized therapy based on molecular targets might be a standard. The problems in individualization seem to be the weakness of diagnostic techniques and the needs of comprehensive molecular analyses that include resistant mechanisms. We should take care of novel therapies by antimetabolic agents, unusual therapies by anti-VEGF agents, and others.