

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T.	Updated Overall Survival Results from A Randomized Phase III Trial Comparing Gefitinib with Carboplatin-Paclitaxel for Chemo-Naïve Non-Small Cell Lung Cancer with Sensitive EGFR Gene Mutations (NEJ002).	Annals of Oncology	24(1)	54-9	2013
Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, Inoue A , Ichinose Y, Kobayashi K , Takeda K, Kiura K, Nishio K, Seki Y, Ebisawa R, Shahidi M, Yamamoto N.	LUX-Lung 4 : A Phase II Trial of Afatinib in Patients with Advanced, Non-Small Cell Lung Cancer who Progressed on Prior Treatment with Erlotinib, Gefitinib, or Both	J Clin Oncol		(in press)	2013
Lee CK, Brown C, Gralla R, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai C, Tan EH, Ho JC, Tong CD, Sutandyo N, Zaatar A, Sanchez JA, Van VV, Kei AS, Inoue A , Geb-ski V, Yang JC.	Impact of epidermal growth factor receptor inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival : a meta-analysis.	J Natl Cancer I		(in press)	2013
Kobayashi K, Hagiwara K.	Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation and personalized therapy in advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC).	Target Oncol.		[Epub ahead of print]	2013
小原さやか、 白井一裕	GGN(ground glass nodule)の診断と治療	診断と治療	101(2)	321-324	2013
Kobayashi M, Miki Y, Ebina M, Abe K, Mori K, Narumi S, Suzuki T, Sato I, Maemondo M , Endo C, Inoue A , Kumamoto H, Kondo T, Yamada-Okabe H, Nukiwa T , Sasano H.	Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules as surrogate markers for EGFR inhibitor sensitivity in human lung adenocarcinoma.	Brit J Cancer	107	1745-53	2012
Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Yoshizawa H, Isobe H, Harada M, Kinoshita I, Okinaga S, Kato T, Harada T, Gemma A, Saijo Y, Yokomizo Y, Morita S, Hagiwara K, Nukiwa T.	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	17(6)	863-70	2012

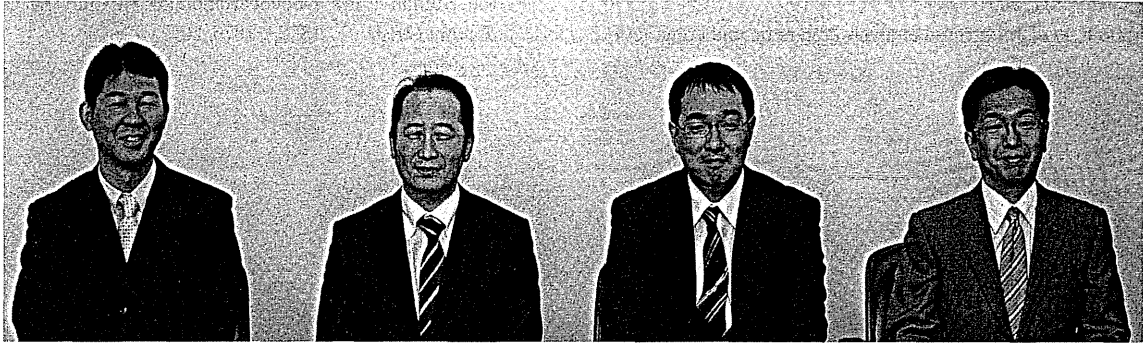
<u>Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, Kobayashi K, Harada M, Okinaga S, Morikawa N, Oizumi S, Tanaka T, Isobe H, Kudoh S, Hagiwara K, Nukiwa T, Gemma A.</u>	First-Line Gefitinib in Patients Aged 75 or Older With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations : NEJ 003 Study.	J Thorac Oncol	7(9)	1417-1422	2012
Soda M, Isobe K, <u>Inoue A, Maemondo M, Oizumi S, Fujita Y, Gemma A,</u> Yamashita Y, Ueno T, Takeuchi K, Choi YL, Miyazawa H, Tanaka T, <u>Hagiwara K,</u> Mano H.	A prospective PCR-based screening for the EML4-ALK oncogene in non-small cell lung cancer.	Clin Cancer Res	18(20)	5682-9	2012
Mochizuki S, Nishimura N, <u>Inoue A,</u> Murakami K, <u>Nukiwa T,</u> Chohnabayashi N.	Miliary brainmetastases in 2cases with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation during gefitinib treatment.	Respiratory Investigation	50	117-21	2012
Goto K, Satouchi M, Ishii G, Nishio K, <u>Hagiwara K,</u> Mitsudomi T, Whiteley J, Donald E, McCormack R, Todo T.	An evaluation study of EGFR mutation tests utilized for non-small-cell lung cancer in the diagnostic setting.	Ann Oncol	23	2914-9	2012
Huqun, Ishikawa R, Zhang J, Miyazawa H, Goto Y, Shimizu Y, <u>Hagiwara K,</u> Koyama N.	Enhancer of zeste homolog 2 is a novel prognostic biomarker in nonsmall cell lung cancer.	Cancer	118	1599-1606	2012
Kim ST, Jung HY, Sung JS, Jo UH, Tanaka T, <u>Hagiwara K,</u> Park KH, Shin SW, Kim JS, Kim YH.	Can Serum be Used for Analyzing the EGFR Mutation Status in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer?	Am J Clin Oncol		[Epub ahead of print]	2012
Yamada N, <u>Oizumi S,</u> Asahina H, Shinagawa N, Kikuchi E, Kikuchi J, Sakakibara-Konishi J, Tanaka T, <u>Kobayashi K,</u> <u>Hagiwara K,</u> Nishimura M.	The Peptide nucleic Acid-locked nucleic Acid polymerase chain reaction clamp-based test for epidermal growth factor receptor mutations in bronchoscopic cytological specimens of non-small cell lung cancer.	Oncology	82	341-6	2012
Hayashi H, Okamoto I, <u>Morita S,</u> Taguri M, Nakagawa K.	Postprogression survival and overall survival for chemotherapy of patients with advanced non-small cell lung cancer.	Annals of Oncology	23	1537-1541	2012

<u>Hagiwara K, Kobayashi K.</u>	Importance of the cytological samples for the epidermal growth factor receptor gene mutation test for non-small cell lung cancer.	Cancer Science.		[Epub ahead of print]	2012
<u>Gemma A.</u>	Drug-induced interstitial lung disease (DILD) in molecular targeted therapy.	Int J Clin Oncol.	17(6)	533	2012
Saito Y, <u>Gemma A.</u>	Current status of DILD in molecular targeted therapies.	Int J Clin Oncol.	17(6)	534-41	2012
石黒 敦、 <u>西條 康夫</u>	<小細胞肺癌治療の考え方と実践>二次治療のエビデンス	内科	110	751-756	2012
三浦 理、各務 博、 <u>西條 康夫</u>	肺癌治療と骨転移マネジメント	癌と化学療法	36	1183-1186	2012
<u>西條康夫</u>	日本におけるがん医療政策とがん薬物療法の進歩	新潟県医師会報	747	2-7	2012
<u>前門戸 任</u>	進展型小細胞肺癌と再発例への治療ストラテジー	Medical Practice M.P.	Vol.29 No.6	P1024	2012
<u>前門戸 任</u>	肺癌に対する抗血管新生療法	血管医学	Vol.13 No.1 別刷	P27	2012
<u>前門戸 任</u>	EGFR 遺伝子ステータスに応じた非小細胞肺癌に対する分子標的薬	最新医学 トピックス	67 巻 第 8 号 別刷	P129	2012
<u>前門戸 任</u>	非小細胞肺癌治療の効果判定と治療変更のタイミング	癌と化学療法	Vol.39 別刷	P1316	2012
小林哲, 井上尚, 葉山牧夫, 三好祐顕, <u>石井芳樹</u> , 千田雅之	胸椎転移切除後, ゲフィチニブにて長期奏効したが獲得耐性化したため手術を施行した IV 期肺癌の 1 例	肺癌	52	32-33	2012
<u>Satoh H, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Yoshizawa H, Hagiwara k, Nukiwa T.</u>	Low-Dose Gefitinib Treatment for Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring Sensitive Epidermal Growth Factor Receptor Mutations.	J Thorac Oncol	6(8) :	1413-7	2011
<u>Asahina H, Oizumi S, Inoue A, Kinoshita I, Ishida T, Fujita Y, Sukoh N, Harada M, Maemondo M, Saijo Y, Dosaka-Akita H, Isobe H, Nukiwa T, et al.</u>	Phase II Study of Gefitinib Readministration in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Previous Response to Gefitinib.	Oncology-BASEL	79 :	423-429	2011

Chmielecki J, Foo J, Oxnard GR, Hutchinson K, Ohashi K, Somwar R, Wang L, Amato KR, Arcila M, Sos ML, Socci ND, Viale A, de Stanchina E, Ginsberg MS, Thomas RK, Kris MG, <u>Inoue A</u> , et al.	Optimization of Dosing for EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer with Evolutionary Cancer Modeling.	Sci Transl Med	3 :	90ra59	2011
Watanabe S., <u>Yoshizawa H.</u> et al.	Clinical responses to EGFR-tyrosine kinase inhibitor retreatment in non-small cell lung cancer patients who benefited from prior effective gefitinib therapy : a retrospective analysis.	BMC Cancer	11	1-7	2011
<u>Usui K.</u> , Ushijima T, Tanaka Y, Tanai C, Noda H, Abe N, Horiuchi H, Ishihara T	The frequency of epidermal growth factor receptor mutation of non-small cell lung cancer according to the underlying pulmonary diseases.	Pulmonary medicine			2011
Maemondo M, Inoue A , Kobayashi K , Sugawara S, Oizumi S , Isobe H, Gemma A , Harada M, Yoshizawa H , Kinoshita K, Fujita Y , Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y , Hagiwara K , Ogura T, Ando M, Morita S, Nukiwa T .	Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Mutated EGFR.	New Engl J Med	362	2380-8	2010
Tanaka T, Matsuoka M, Sutani A, Gemma A , Maemondo M, Inoue A , Okinaga S, Nagashima M, Oizumi S , Uematsu K, Nagai Y, Moriyama G, Miyazawa H, Ikebuchi K, Morita S , Kobayashi K , Hagiwara K .	Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes.	Int J Cancer	126(3)	651-655	2010

座談会

肺癌の分子標的薬



前門戸 任¹⁾(司会)

浦本 秀隆²⁾

大泉 聡史³⁾

加藤 晃史⁴⁾

討論内容

分子標的薬の主な試験について
EGFR-TKI の投与時期について
効果が乏しい症例に対する対策
新しい高感度法について
耐性の機序について
第2世代の薬剤について
最近の試験データについて

Round table talk : Molecular targeted therapy for lung cancer

- 1) 宮城県立がんセンター呼吸器科
Makoto Maemondo
Department of Respiratory Medicine, Miyagi Cancer Center,
Miyagi 981-1293, Japan
- 2) 産業医科大学医学部第2外科
Hidetaka Uramoto
The Second Department of Surgery Medicine University of
Occupational and Environmental Health, Fukuoka 807-8555,
Japan
- 3) 北海道大学病院内科 I
Satoshi Oizumi
First Department of Medicine, Hokkaido University School of
Medicine, Sapporo 060-8638, Japan
- 4) 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科
Terufumi Kato
Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular
and Respiratory Center, Kanagawa 236-0051, Japan

2012年10月24日開催

前門戸 お忙しいところお集まりいただき、ありがとうございます。本日は肺癌の分子標的薬のなかでも、やはり我々にとって一番の課題である EGFR 遺伝子変異と EGFR-TKI (チロシンキナーゼ阻害薬) に焦点を絞って討論を進めたいと思います。

まず私のほうから、EGFR 遺伝子変異、あるいは TKI においてエポックメイキングとなった、日本を含んだ東アジアで行われた IPASS 試験の概略について説明いたします。

分子標的薬の主な試験について

前門戸 IPASS 試験は、当初は 1,217 名の非喫煙肺腺癌患者さんを対象に、ゲフィチニブと頻用されているカルボプラチン+パクリタキセルによる化学療法を無作為化し

て、主要評価項目は無増悪生存期間(PFS)というデザインで行われました。

その結果、EGFR 遺伝子変異の有無が判明した方が437名(36%)おられ、そのなかで非常に興味深いデータが出ました。全体(1,217例)ではEGFR 遺伝子変異がある一定の割合で含まれる場合によくみられるPFSがクロスした形となりました(図1a)。

これを先程のEGFR 遺伝子型判明例で陽性群と陰性群に分けると、陽性例では想定通りゲフィチニブが非常によく効いたのですが、驚くべきことに陰性例では殆ど効果がありませんでした(図1b, c)。このような結果が出たことにより、EGFR 遺伝子変異をきちんと測定し治療を選択しなければならぬと多くの臨床医が認識するようになりました。

ただし、これらはあくまでサブグループ解析での結果ですので、やはりEGFR 遺伝子変異陽性の患者さんに限定した試験が必要でした。それが日本発のエビデンスにもつながっていきました。まずNEJ002試験について大泉先生から解説をお願いします。

大泉 ただいま前門戸先生からお話がありました通り、IPASS試験のEGFR 遺伝子変異陽性例はサブグループ解析でした。

NEJグループでは、EGFR 遺伝子変異陽性例について、初回治療としてゲフィチニブ単剤と化学療法(カルボプラチン+パクリタキセル)を比較検討して、PD(progressive disease)になったときにはクロスオーバーを推奨するというデザインの第Ⅲ相臨床試験(NEJ002試験)を行いました。その結果、ご存じだと思いますが、やはりPFSは、ゲフィチニブ群が10.8カ月、化学療法群は5.4カ月で、奏効率についてもゲフィチニブ73.7%、化学療法30.7%となり、EGFR 遺伝子変異陽性例での初回ゲフィチニブ治療の高い効果が証明されました。

しかしながら、初回化学療法群は、セカンドライン以降EGFR-TKIが実に98%と非常に高いクロスオーバー率で、OS(overall survival)は差がないという結果です。

前門戸 大泉先生、どうもありがとうございました。それでは、NEJ002試験と同時期に進められていたEGFR 遺伝子変異陽性患者さんに限定したWJTOG3405試験について、加藤先生、お願いします。

加藤 基本コンセプトはNEJ002と同じでしたが、当初は対象を術後再発患者に限定し、組織をきちんとみるという方針でした。最終的に未治療の進行癌も対象となりNEJ002と近い形になりました。対照群の治療はシスプラチン+ドセタキセルです。

2012年のASCOで発表された追加解析では、PFSが



前門戸 任先生

シスプラチン+ドセタキセル群で6.6カ月、ゲフィチニブ群で9.6カ月となり、この差はハザード比0.52と大きくゲフィチニブ群が勝っており、プラチナ併用化学療法に対するゲフィチニブの優位性を示すという同じ結論になりました。ただしこちらもOSは36カ月と39カ月で差はありませんでした。

このように両試験では対象患者の背景に若干差があり、レジメンも違いましたが、効果については同じ結果が出たと考えています。

前門戸 WJTOG3405は、対象が術後再発であるかⅢB・Ⅳ期症例であるかが一番OSに影響するところなので、今後の術後補助化学療法の展開も含めての治療を考えると非常に重要な試験だと思います。NEJ002とは違ったエッセンスが盛り込まれているという気がします。

日本で行われたこの2つの試験はいずれもゲフィチニブを中心としたものですが、続いてエルロチニブに関する試験につきまして浦本先生、お願いします。

浦本 まずOPTIMAL試験についてお話ししたいと思います。2011年のASCOで発表された中国のデータによると、化学療法未治療例でEGFR 遺伝子変異陽性のⅢB・Ⅳ期非小細胞肺癌165症例を、エルロチニブとカルボプラチンの4サイクルで比べています。

結果はエルロチニブ群でPFSが13.1カ月、対照群では4.6カ月でした。そして0.164と、驚異的なハザード比です。

もう1つはEURTAC試験です。スペインのグループを中心として、ⅢB・Ⅳ期でエクソン19欠失とエクソン21のL858R変異だけを174例集積しました。2010年の中間解析でも2011年の最新情報でもハザード比は0.37で、エルロチニブ群がカルボプラチン4サイクル群よりも

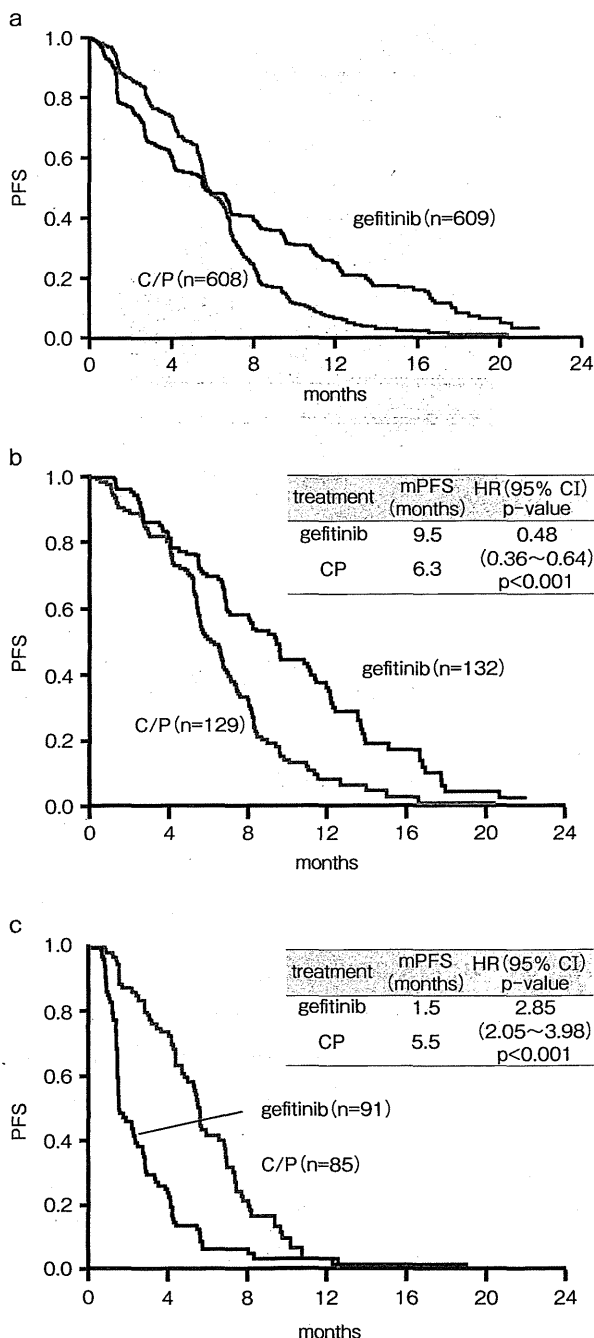


図1 無増悪生存期間(IPASS試験)

a: 全症例, b: EGFR 遺伝子変異陽性, c: EGFR 遺伝子変異陰性

よいという結果でした。以上より、日本人と同じように海外の症例でも EGFR 遺伝子変異陽性であれば EGFR-TKI のほうが化学療法よりも効果的であるというデータが再現されたと思います。

まとめますと、エルロチニブを使った OPTIMAL や EURTAC と、ゲフィチニブを使った WJTOG3405 と

NEJ002 を比較しますと、ハザード比はエルロチニブのほうがかなりよいですね。EURTAC の 0.37 と NEJ002 の 0.30 だけをみると NEJ のほうがよいですが、エルロチニブのほうが有効性は少し高いのかもしれない。

前門戸 毒性に関してはいかがでしょうか。

浦本 毒性の面でいうと、エルロチニブに皮膚障害が高率に出ています。ゲフィチニブでは稀だと思います。

前門戸 現状では、ゲフィチニブとエルロチニブの効果は同等か、もしくはエルロチニブのほうが少しよい、また毒性の面ではエルロチニブのほうが少し高いかもしれないということですね。今後エルロチニブもファーストラインで使えるようになる可能性があると思いますが、使い分けが今後の課題ですね。

浦本 そうだと思います。

前門戸 どうもありがとうございました。この4つの試験の結果から、主要評価項目である PFS に関しては著しく改善し、奏効率もよい。ただし、いずれの試験も OS に関しては negative ということとなりますが、クロスオーバーの問題があります。加藤先生いかがでしょうか。

加藤 EGFR-TKI として第2世代の afatinib (BIBW2992) を用いた LUX-lung3 試験の PFS が 2012 年の ASCO で発表され、やはりプラチナ併用化学療法に大きく勝っていました。現在も追跡中で OS の結果が待たれますが、afatinib はクロスオーバーできないため、シスプラチン+ペメトレキセド群ではゲフィチニブやエルロチニブがセカンドラインで使われています。afatinib に大きなパワーがあれば OS に差が出る可能性があります。このデザインで有意差が出たとしても、afatinib だけが OS に影響する EGFR-TKI とはいえません。EGFR-TKI 単剤のファーストラインが OS を延長させることを証明することは難しいので、その理解のもとで戦略を考えていくしかありません。

前門戸 EGFR 遺伝子変異陽性の患者さんに EGFR-TKI が入らない試験を組むというのは倫理的に問題がありますが、サブグループ解析などはいかがでしょう。

浦本 OPTIMAL の 2012 年の ASCO のデータで、非常に生存率がよいのは EGFR-TKI を投与された症例ですね。試験後の解析ですが、生存曲線が下回っている症例はまったく EGFR-TKI が処方されていませんので、明らかに EGFR-TKI が OS を延ばしている印象はあります。

ただし、この結果だけで結論的なことはまだいえないと感じています。

もう1つ、高野利実先生が国立がん研究センターに在職された当時検討された、ゲフィチニブを承認前後で比べたレトロスペクティブな解析をみますと、明らかに OS が延

びていましたので、やはり EGFR-TKI が OS に寄与していることは間違いないと思います。

前門戸 EGFR-TKI が入ると OS を延ばすというのは確かなようですが、それでは EGFR-TKI をどの段階で投与したらより効果があるのか、つまり投与時期については学会でも議論になっています。先生方にもお考えをうかがいたいのですが、大泉先生からお願いできますか。

EGFR-TKI の投与時期について

大泉 やはり EGFR-TKI はファーストラインで投与したほうが良いと考えています。

IPASS のサブグループ解析でも、変異陽性例に EGFR-TKI が投与されると、比較的短期間のうちに QOL が改善しています。

NEJ002 でもファーストラインの期間中、つまり 20 週目まで調べたところ、痛みと息切れ、日常活動などの QOL 項目はゲフィチニブ群のほうが有意に保たれていました。またやはり NEJ グループで行った PS 不良例における第 II 相臨床試験でも、変異陽性例は PS も改善するという結果が報告されています。

呼吸器腫瘍ではやはり胸水や腫瘍量が増えると呼吸困難感などの症状が起りやすいので、早い段階から腫瘍量をより減少させることが期待できる薬剤を使うことが重要と考えています。

NEJ002 試験では QOL 調査をセカンドラインまで行っていないことについてご意見をいただくことがありますが、ファーストラインから腫瘍量を効果的に減らしながら PS や QOL を改善または維持してセカンドラインにつなげていくような治療をするべきだと考えています。

どうしても癌性髄膜炎などを起こす症例がありますし、セカンドラインからの EGFR-TKI 使用は絶対大丈夫という保証はありません。私はファーストラインを推奨している立場ですが、少なくとも両方のデータをきちんと患者さんに提示して決めていただくというスタンスが理想的ではないでしょうか。

前門戸 先生がおっしゃるように OS が変わらないのであれば、患者さんの利益として次に重要なのは QOL ということにもなりますし、セカンドラインへの移行率は試験であっても 7~8 割、つまり 2~3 割の方はセカンドラインに進めないという可能性を考慮して戦略を立てる必要があるかもしれないですね。

加藤先生はいかがでしょう。

加藤 ゲフィチニブは治療開始してすぐに効果が出はじめるので QOL スコアの改善もよいですし、患者さんの日



浦本 秀隆先生

常生活に支障を来すような皮疹や悪心など消化器系副作用もかなり少ないです。ゲフィチニブを服用しながらでも、殆どの患者さんは罹患前の社会生活を継続できるという点でも総体としての有用性はやはり非常に大きいと思います。そのようなことがあつてか、ファーストかセカンドか、という論争をよそに、実際にはファーストラインでゲフィチニブを使われる場面がどんどん増えています。

一方、これが EGFR-TKI いずれもそうかという点、ESMO で今回発表されたわが国の初回エルロチニブ試験、あるいは afatinib 試験の日本人での解析をみると、皮膚障害を中心に、下痢などもかなり丁寧なマネジメントが必要になることが多く、ゲフィチニブと同等のレベルのケアでは難しいかもしれません。ゲフィチニブとその他の EGFR-TKI は、副作用マネジメントの点で、別のカテゴリーとして考える必要があると思います。

前門戸 本日は呼吸器外科医の立場から浦本先生にもお越しいただいています。手術を行いながら、内科の患者さんに化学療法や抗癌剤治療も行っていかなければならないという非常にご多忙な立場におられると思いますが、現状を含めてお話いただけますか。

浦本 投与の順番について申し上げますと、まず私はファーストライン派です。先程皆さんがおっしゃっていたように OS は変わらないかもしれませんが、EGFR 遺伝子変異のある患者さんにとってのキードラッグは TKI であるというのは間違いないと思っています。

現時点でのデータをみると、QOL については明らかに TKI のほうがよいですし、一番忘れてはいけないこととして殆どの患者さんは外来に移行されますので、外来化学療法での利便性も考えると、TKI のほうがはるかに上だろうと考えます。

また奏効率が非常に高いことも重要な問題です。50%を超える反応率がセカンドラインでもあるということは驚異的です。

その結果が当然 QOL に結びついて、なおかつ PFS も延長するというと、逆に TKI を選ばない理由はないのではないかと思います。しかし、忘れてはいけないのは ILD (interstitial lung disease) です。以前と比べたらかなり改善されているという印象はありますが。

前門戸 ありがとうございます。

ところでファーストラインでプラチナダブルレットを選ぶ先生から、転移を起こしたため次の治療に行けない場合の対応についての質問をよく受けるのですが、加藤先生、いかがでしょうか。

加藤 EGFR-TKI 初回治療で一番の問題点は脳転移です。当科でも再発の約 20% を占めています。

治療前の病巣が肺ですと、当然肺病変のフォローをしていきますので脳転移の発見が遅れてしまうのです。実際に、私も脳転移の症状が出てから進行が速く、次の治療が間に合わなかったという経験があります。今後 EGFR-TKI をより活用するためには、腫瘍マーカーの上昇などの異変があれば必ず脳のスクリーニングも行うことが必要な方策と思います。

前門戸 我々の科でもやはり肺癌を扱ううえで最も大事なことの 1 つは脳転移をいかにマネージメントするかだと考えていますが、当科では 4 カ月に 1 回 MRI を撮ることを決めごとにしてしています。これを行うようになってから、ガンマナイフで処置できるような初期の脳転移がみつかるようになりました。つまり局所治療で脳転移をマネージメントしながら、全身治療として EGFR-TKI を継続するようにしています。

ここで、もう 1 つの問題として、ファーストラインからゲフィチニブを入れてもまったく効果の出ない患者さんへの対応ということがあると思います。NEJ002 のデータでも 10% くらいは化学療法よりも効果がないと出ていますが、そのような患者さんに対しどのような対策をとられていますでしょうか。

効果が乏しい症例に対する対策

大泉 ご指摘のようにやはり最初から効かない症例が課題の 1 つになっています。

その問題の克服の一助として、NEJ グループではファーストラインでの EGFR-TKI と化学療法の併用を検討しています。私が事務局を務めた無作為化第 II 相臨床試験 (NEJ005 試験) では変異陽性例を対象に、カルボプラチン

+ペメトレキセドとゲフィチニブを併用しています。その際 2 通りの投与スケジュールを設定して検討しています。

本年 (2012 年) 4 月に集積は終了して、今後順次解析していく予定です。また井上彰先生 (東北大学) が事務局をされている新たな第 III 相臨床試験 (009 試験) も既に開始しており、EGFR 遺伝子変異陽性例における現在の標準治療のゲフィチニブ単剤療法とゲフィチニブおよび化学療法 (カルボプラチン+ペメトレキセド) の併用療法を比較検討しています。

前門戸 試験全体の結果はまだ出ていないということですが、毒性の点から 3 剤になることを不安に思う方もおられると思います。そのあたりについてはどのようにお考えですか。

大泉 当然ながら主要評価項目の解析などはこれからになりますが、2011 年度時点で登録のあった症例について 005 試験のプロトコールに従って安全性を調査しました。やはり化学療法の追加によって好中球減少や血小板減少などの骨髄抑制がみられました。しかし ILD のような急送報告は想定外に頻度が増加しているということはありませんでした。

前門戸 比較的毒性のマネージメントは可能ということですね。他に海外の試験も含めて、ファーストラインでの試みというのがありますでしょうか。

浦本 Tony Mok 氏が IMPRESS 試験でゲフィチニブをシスプラチン+ペメトレキセドに上乗せする検討をされていますね。

前門戸 Tony Mok 氏といえば、FASTACT-2 試験も行われていると思いますが、そちらについての新たな情報はありますか。

大泉 FASTACT-2 試験では、EGFR-TKI (エルロチニブ) および化学療法 (シスプラチンまたはカルボプラチン+ゲムシタピン) の併用について、化学療法単独と比較検討されています。エルロチニブは day15~28 の 2 週間だけ投与して TKI 投与期間をあけるという手法ですね。主評価項目の PFS の優越性が EGFR-TKI 併用群で証明されたのは当然としても、OS でも証明されたのはやや驚きでした。化学療法単独群でも後治療に約 8 割で TKI が使用されています。EGFR 遺伝子変異陽性例のサブグループ解析でもやはり EGFR-TKI 併用群で OS の延長が証明されており、変異陽性例では早い段階から TKI と化学療法を併用して抗腫瘍効果を高めることが有用な可能性があります。

加藤 EGFR 遺伝子変異陽性に限らない対象に、セカンドラインとしてエルロチニブを用いる際にペバシズマブを上乗せしたことで効果が出た、という過去の試験結果をも

とに、EGFR 陽性の患者さんを対象に、初回治療としてエルロチニブ単剤にペバシズマブを加える群と、エルロチニブ単剤群とのランダム化第Ⅱ相臨床試験の集積が日本で最近終わったところです。そういった組み合わせがEGFR-TKI 単剤以上に効果が出てくるのではと期待しています。

前門戸 EGFR-TKI への併用として化学療法よりもペバシズマブのほうが毒性面は少し軽いかもしれないということが期待されますね。

浦本 WJOG からは、EGFR 遺伝子変異陽性患者さんに対する術後補助療法をゲフィチニブと対照群(シスプラチン+ピノレルビン併用療法)に分けたIMPACT 試験が行われていますね。

前門戸 結果が非常に待ち遠しいです。

ところでつい最近ですが、EGFR の測定法である Scopion-ARMS 法が使えるようになりました。つまり高感度法が1つ増えたことになりましたが、加藤先生はどのようにお考えですか。

新しい高感度法について

加藤 Scopion-ARMS 法は従来のクランプ法やインベダー法、サイクリブ法などの高感度法より、さらにワンオーダー少ない検体量でEGFR 遺伝子変異を検出する方法として開発されました。微小検体や胸水、末梢血中といった腫瘍細胞の少ない場合に有用であったという研究結果が出ています。

実際には、従来の高感度法でごく少量の喀痰細胞診などでも対応できている現状から考えると、日常臨床ではScopion-ARMS 法が必要になるケースは少ないと思います。

ただ、臨床背景からEGFR 陽性が強く疑われるのに、高感度法で陰性になった場合の再検査や、腫瘍量が非常に少ないときにはScopion-ARMS 法が有効ですので、保険承認されたことは喜ばしいと思います。

前門戸 大泉先生はどのようにお考えでしょうか。NEJ グループとして、PNA-LNA クランプ法を中心に測定されてきたと思いますが。

大泉 各種の高感度法でEGFR 遺伝子変異検出能に差がないことは、既に報告されていると思います。

当施設では、組織検査よりも病理結果が早く出る場合も多いので、細胞診の検体を用いて高感度法でEGFR 遺伝子変異測定をしていますね。

前門戸 検体の提出ではホルマリンの問題などがかなり影響すると思いますが、浦本先生、そのあたりに関していかがでしょうか。



大泉 聡史先生

浦本 ホルマリンについては、従来長時間固定していたと思いますが、やはり長くても24時間以内で引き上げるとよいと思います。

Scopion-ARMS 法については、治療前のサンプルでも38%ぐらいT790M 変異がみつかる報告があります。それでもEGFR-TKI で効果のある方はおられる。つまり本当に高感度化し過ぎてしまって、腫瘍の性状を反映しているのかという疑問もあります。

また、外科の立場から申し上げますと、基本的に組織をen bloc に採取できるので腫瘍の最大断面を切るようにしていますが、それが本当に腫瘍の全貌を表しているのかという問題があります。

もう1つ、遺伝子プロファイルが術前、転移出現時に本当に一致したのかという問題があります。

前門戸 逆に我々内科医としては、生検部分は腫瘍のほんの一部のため、それが腫瘍全体を反映しているかどうかということが問題でもあるのですが。

浦本 それは逆によい面もあって、腫瘍の一番端が一番活性化しているところなので、そこが腫瘍の全貌ではないかという方もおられるのですね。

胃癌の組織を中央部と端または全体に分けて分析したところ、端でも8割ぐらいは全体を把握できることが判明したという報告もありますので、肺癌と胃癌では少し違いますが、内科の先生が検体を採ることは非常に有意義なことで、だからこそ日本からよいエビデンスが出ているのだと思います。

また、長崎大学のグループは小さい腫瘍に対して、気管支鏡とエコーを使ってプローベにガイドシース(GS)を装着して鉗子を挿入して腫瘍を的確に採取されているそうですね。

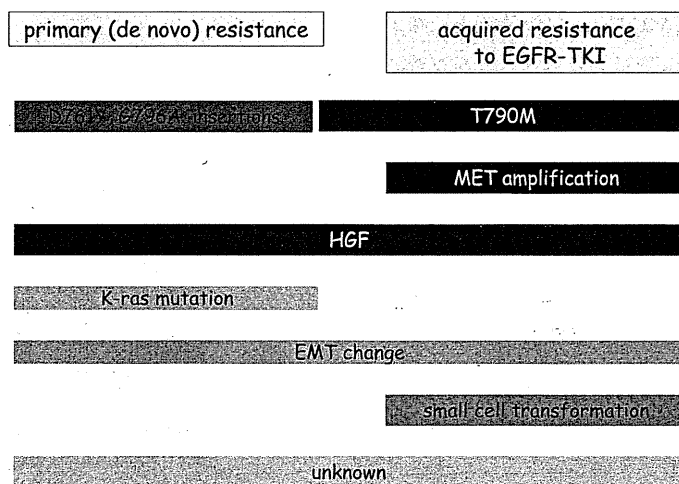


図2 耐性の分子機構

この手法は体壁を通過して採取したものを検討する BATTLE 試験とは逆であり、日本の内科の先生方は非常にきめ細かく採取されるので、サンプリングのレベルが高いのではと感じています。

前門戸 つまり EGFR の新しい測定法として上市された Scorpion-ARMS 法は、感度は優れている可能性があるものの、通常の検体であれば従来の高感度法で十分であろうということだと思います。

そして組織中の変異の不均一性を含め、偽陰性に対しては、今後重要な問題になってくると思います。

さて、EGFR-TKI をファーストライン、あるいはセカンドラインで使ったとして、単剤治療だと 1 年前後で耐性になるわけですが、耐性についての戦略が実は一番の課題だと思います。耐性の機序については、浦本先生、いかがでしょうか。

耐性の機序について

浦本 耐性の機序には初期耐性と獲得耐性があり、初期耐性は感受性変異が感受性を示しますので、その反対で野生型は一応耐性となります。

もう 1 つは KRAS 遺伝子の変異です。KRAS 遺伝子変異も EGFR 遺伝子変異と同様肺腺癌で起こりますが、clinical characteristics がまったく違って、EGFR 遺伝子変異は非喫煙者、かつ女性に多いのですが KRAS 遺伝子変異は元喫煙者で、男性に多い。あるいは、EGFR 遺伝子変異は東アジアに多いけれども KRAS 遺伝子変異は欧米に多い、しかも EGFR-TKI 反応率も全然違いますね。

さらに大腸癌領域で、セツキシマブは KRAS 遺伝子変異を有する症例には効果がないというデータがありますが、

その尤度比は 6.82 です。KRAS 遺伝子変異だけをもって肺癌領域にあてはめると 3.52 ということで、あまり高くありません。

したがって、2008 年の ESMO において Murray 先生が、有名なものとして Exon20 インサージョン、あるいは我々が発見した G796A 遺伝子変異など、他にも初期耐性があるのではないかとおっしゃっていました。

また、2012 年の ASCO でのトピックスは、MEK 阻害薬の selumetinib です。KRAS 遺伝子変異のある腫瘍を対象として、ドセタキセルに追加投与した群とドセタキセル単剤投与群の OS をみる臨床試験が行われ、OS は違わなかったのですが、PFS と奏効率は明らかに selumetinib を入れたほうがよいという結果が出ています。

問題になっている獲得耐性については、以上のように先程来出ている T790M や MET の増幅、small cell transformation、もしくは EMT (epithelial mesenchymal transition、上皮間葉移行)があります(図 2)。

日本人については、金沢大学の矢野聖二先生のグループが肝細胞増殖因子(HGF)の高発現が重要であるというデータを出されていました。

ただ、問題なのは、先程前門戸先生が heterogeneity のことをおっしゃいましたが、私たちの経験でも、両肺に沢山の肺転移がある症例に IC (informed consent) の後に手術を施行したところ、どこを採っても EGFR 遺伝子変異が見つかったのですが、そのうちの 1 個の検体のみに T790M 遺伝子変異がありました。つまり同じようにみえる組織でも heterogeneity を有するものがあるということですね。

また、EMT に関して解析してみると、確かに上皮系マーカーの α プロテインが治療後に消失したり、間葉系マ

カーであるフィブロネクチンやビメンチンがTKI治療後に増強している症例がありました。

加えて、ゲフィチニブを長期投与した培養細胞中の耐性株をみると、転写因子(EGFR-1)の核内移行阻害、さらにがん抑制遺伝子(PTEN)の発現低下が幾つかの検体で認められます。

一番の問題はこのような様々な耐性のメカニズムが1症例に重なって複雑な耐性機構となり得るということと、いまだ分っていない機序があるということだと思います。

前門戸 T790Mとの重なりについてはどうなのでしょう。

浦本 当科のデータではT790MはHGFと重なることが多いですね。

大泉 先生、いまのお話は気管支鏡で採取された検体についてでしょうか。

浦本 殆どが手術検体で、一部気管支鏡などで採取します。

そして耐性への治療として、やはり再生検をできるだけ行います。その結果、T790Mをもつ症例のほうが生存期間が長いというデータが出ています(図3)。

Oxnard氏からも、今年のASCOでも、Rossell氏も同じようなデータを出しています。

恐らくT790M例は腫瘍の増殖スピードが遅い、そして効果のあるEGFR-TKIを中止すると、disease flare(EGFR-TKI中止後から次治療投与開始前までの間に、入院を要する、かつ/または死亡するような急激な病勢進行)が起こるのではないかと考えています。

実際にTKIを使っただけの約23%がdisease flareになり、そのうち43%はT790Mがあることが報告されました。EGFR-T790M axisに依存している腫瘍は安易にTKIを中止しないほうがよいのではないかと考えています。

前門戸 ただいまdisease flareの話にも触れていただきましたが、TKIを中止した後の対応が問題ですね。

浦本 現在私たちは、第II相臨床試験として、採血と病理検体を採りながらゲフィチニブにS1を併用する検討を続けています。

このように沢山の分子標的薬が出てくると、外科医は手術はもとより、EBUSや胸腔鏡などで多くの腫瘍組織を採れるため色々な検討ができますし、salvage therapyの可能性も広がるのではないかと感じています。

前門戸 外科的にも侵襲の少ない手法が色々開発されてきていますので、我々内科医とぜひうまくコミュニケーションを図っていただければと思います。

大泉 そうですね。転移部位も含めて複数の箇所に腫瘍



加藤 晃史先生

ができたときはheterogeneityの問題が確かにあるかもしれない。浦本先生がおっしゃった通り、今後外科の先生と協力して癌組織を何らかの形で採取するということが重要になってくると思います。

前門戸 もう1つの耐性への克服として、世界的にafatinibが注目されていますが、加藤先生、どのようにお考えでしょうか。

第2世代の薬剤について

加藤 afatinibは第2世代のEGFR-TKIとして開発された薬剤です。第1世代の耐性の主たる原因であるT790M変異を克服するとされ、ゲフィチニブかエルロチニブへの耐性後の奏効率は7%でした。耐性にはT790M変異以外の機構があることから、T790M出現患者に限ればもう少し高い効果となる可能性もありますので、afatinibが上市された際には、大泉先生がおっしゃったように、とにかく私たちは生検を使ってT790Mを証明したうえで第2世代のTKIを使うということ、臨床試験でも実地臨床でも行っていくべきだろうと考えています。

前門戸 afatinibにセツキシマブを併用するという試みもされていますが、それについてはいかがでしょうか。

加藤 EGFR-TKI耐性化の機序としてT790Mの出現だけでなく、METを介するなど複数の経路があるために、単剤で耐性化を克服するのは難しいという考え方があります。耐性化後に複数経路を抑えるコンセプトで、afatinibにセツキシマブを併用する試験結果が発表されています。セツキシマブ自体はEGFR抗体ですので双方の経路を完全に抑制すれば効果が非常に上がると期待していますが、日本ではセツキシマブの開発が遅れていますので、もう少し

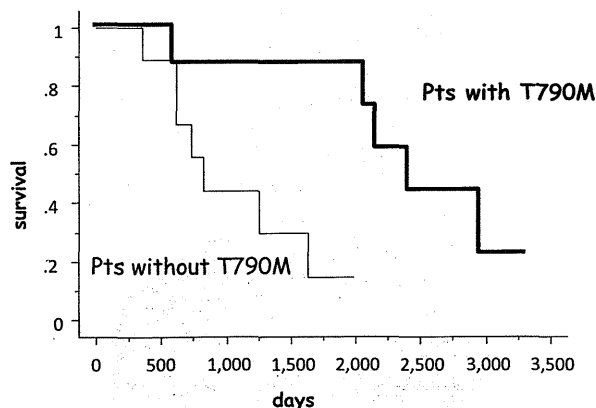


図3 Survival curves stratified by T790M of EGFR

し海外からの有用なデータが出ることを期待します。

前門戸 データで比較するとLUX-lung1, 4などでも10%弱の奏効率ですが、セツキシマブを上乗せすることでT790Mの有無にかかわらず50%くらいの奏効率を得られているようですので、非常に有望な方法だとは思いますが、とはいえ、先程加藤先生がいわれたように様々な問題点も含んでいるということですね。

それではもう1つの薬剤として、EGFR-TKIのリチャレンジであるセカンドTKIについて、大泉先生、お願いできますか。

大泉 TKIを中止することでいわゆるdisease flareの発現もありますので、TKIを続けながら他剤を上乗せしたり、あるいは他剤を挟んで休止期間を置いてからもう1回投薬するなど色々な考え方があると思います。

再投与についての前向きな臨床試験も色々検討されていますが、我々の検討によるとPFSが約2カ月、OSは約14カ月という結果でした。他の再投与試験の報告では、奏効率は大体15~20%ぐらいです。治療戦略のオプションとして考えられます。

前門戸 今年(2012年)のASCOでも、再投与群とそうでない群のOSを比較したところ、再投与群のほうが長いというデータが先端医療センターから発表されていましたね。いまのところ再投与が有望とまではいい切れなくとも、一部の患者さんには確かに効果がある可能性がありますので、検討すべき課題だと思います。

次にEGFR遺伝子変異を有する群についてですが、まずEGFR野生型に対するエルロチニブのエビデンスについて、大泉先生、お願いします。

大泉 まずBR21試験について説明します。この試験では、PS0~3症例においてセカンドライン、サードラインでエルロチニブの有効性が検討されている点が特徴だと思います。ご存知の通り全体集団ではエルロチニブ群にお

いてプラセボ群と比較してOSの優越性が証明されています。EGFR変異陰性群におけるサブグループ解析では、エルロチニブ群7.9カ月とプラセボ群3.3カ月と解析症例数の関係から統計学的有意差はないものの有効性はあるように考えられます。

またSATURN試験ではEGFR遺伝子変異陰性例においてエルロチニブ群でPFSとOSで優越性が証明されまして、スイッチメンテナンス療法を支持するエビデンスになっています。

EGFR遺伝子野生型に本当に効果があるのかは、偽陰性の問題もあり、個人的にはさらなる検討課題と考えています。

前門戸 NEJのグループでも、野生型の患者さんに対するエルロチニブの試験が検討されましたね。十分な奏効率を示すことはできなかったのですが、一部長いPFSを示す患者さんがおられます。今後はそういった患者さんを見分けることが重要な課題となると思います。

ところで、最近、イタリアのグループからTailor試験のデータが発表されましたね。加藤先生、解説をお願いします。

最近の試験データについて

加藤 Tailor試験を考えるうえで参考となると思いますので、まずTITAN試験からお話いたします。TITAN試験というのはEGFRの状態に関係なく、セカンドラインにおけるエルロチニブとドセタキセル、あるいはペメトレキセドとの効果の違いについて調べたものですが、OSは差がありませんでした。

PFSは、初期効果としてやはり化学療法のほうが若干高いのですが、興味深いのは長期生存者がエルロチニブ群だったことです。この状況はEGFR野生型に限っても変わらないようです。

ここでの問題点は、EGFR陰性に偽陰性が混在し、奏効者が交じっている可能性があるため、長期生存に関しては陰性のデータとはいいい切れませんが、全体として有意差はなく、エルロチニブはドセタキセル、ペメトレキセドと同等の効果があるとされています。

続いて、それに反証するような形で、Tailor試験というのが組まれました。

Tailor試験はセカンドラインの薬剤として、ドセタキセルとエルロチニブを比較するという単純なデザインになっています。そこでEGFR野生型を抽出したところ、PFSはドセタキセル群のほうが非常に有用性が高かったため、今年のASCOで、セカンドラインではドセタキセルを使

うべきであると発表され、大きな議論が巻き起こりました。

先程の TITAN 試験のように PFS はドセタキセル群のほうがよいことはある程度想定されていたのですが、本来 Tailor 試験の主要評価項目であった OS については最終的な解析が発表されていませんので、この段階でドセタキセルが有意であると結論づけたことは若干問題もあったと思います。

ただ、あくまで局所効果については PFS に差があるように、やはり初期効果に関してはドセタキセルのほうが高いことは殆ど私たちが理解している通りですので、エルロチニブは EGFR 野生型の腫瘍縮小効果はそれほど高くない。ただし、OS に関してはドセタキセルと同等であるというのが現時点での解釈だろうと思います。

ですから野生型にはドセタキセルやペメトレキセドを上回る効果はないですけれども、同等であるというように考えるべきだろうと思います。

ところで自験例なのですが、手術検体で EGFR 陰性だった患者さんにサードラインでエルロチニブを使って非常に効果があったという経験をしました。偽陰性の可能性もありましたが、それ以上調べることのできない現状であって、

EGFR 陰性の患者さんに EGFR-TKI を 1 回も使用しないというのは、一部の患者さんの利益を損ねる可能性があるという意味で、エルロチニブは EGFR 陰性に対して有効であると考えたいと思っています。

前門戸 確かに非喫煙患者さんは EGFR 変異が多く含まれる集団ですので、検査法の問題がありますね。偽陰性の問題もありますし、セカンドラインでは使用可能な薬剤がかなり充実してきましたので、いずれかの段階で試したいと思います。

大泉 まったくその通りだと思います。いまの時点でのエビデンスは Tailor 試験のところで加藤先生がおっしゃった通りです。肺癌診療ガイドラインでも記載されていますし、エルロチニブは陰性例に対しても考慮すべき薬剤であることは間違いのないと思います。

前門戸 EGFR 変異、TKI に関してはかなり研究が進んできたこともあり議論し尽くされた印象をもたれている方もおられると思いますが、本日お話いただいたように様々な課題がまだ沢山ありますので、これからも日本発のエビデンスをどんどん出していければと思います。本日は活発なご討議をどうもありがとうございました。

Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin–paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002)

A. Inoue^{1*}, K. Kobayashi², M. Maemondo³, S. Sugawara⁴, S. Oizumi⁵, H. Isobe⁶, A. Gemma⁷, M. Harada⁸, H. Yoshizawa⁹, I. Kinoshita¹⁰, Y. Fujita¹¹, S. Okinaga¹², H. Hirano¹³, K. Yoshimori¹⁴, T. Harada¹⁵, Y. Saijo¹⁶, K. Hagiwara¹⁷, S. Morita¹⁸ & T. Nukiwa¹ for the North-East Japan Study Group

¹Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Hospital, Sendai; ²Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University International Medical Center, Saitama; ³Department of Respiratory Medicine, Miyagi Cancer Center, Miyagi; ⁴Department of Pulmonary Medicine, Sendai Kousei Hospital, Sendai; ⁵First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo; ⁶Department of Medical Oncology, KKR Sapporo Medical Center, Sapporo; ⁷Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary Medicine, Infections Disease and Oncology, Nippon Medical School, Tokyo; ⁸Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Hokkaido Cancer Center, Sapporo; ⁹Bioscience Medical Research Center, Niigata University Medical & Dental Hospital, Niigata; ¹⁰Department of Medical Oncology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo; ¹¹Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Asahikawa Medical Center, Asahikawa; ¹²Department of Respiratory Medicine, Kesennuma City Hospital, Miyagi; ¹³Department of Respiratory Medicine, Iwate Prefectural Central Hospital, Morioka; ¹⁴Division of Pulmonary Medicine, Anti-Tuberculosis Association Fukujuji Hospital, Tokyo; ¹⁵Center for Respiratory Diseases, Hokkaido Social Insurance Hospital, Sapporo; ¹⁶Department of Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Hirosaki University, Hirosaki; ¹⁷Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University, Saitama; ¹⁸Department of Biostatistics and Epidemiology, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan

Received 7 March 2012; revised 26 May 2012; accepted 30 May 2012

Background: NEJ002 study, comparing gefitinib with carboplatin (CBDCA) and paclitaxel (PTX; Taxol) as the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring an epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation, previously reported superiority of gefitinib over CBDCA/PTX on progression-free survival (PFS). Subsequent analysis was carried out mainly regarding overall survival (OS).

Materials and methods: For all 228 patients in NEJ002, survival data were updated in December, 2010. Detailed information regarding subsequent chemotherapy after the protocol treatment was also assessed retrospectively and the impact of some key drugs on OS was evaluated.

Results: The median survival time (MST) was 27.7 months for the gefitinib group, and was 26.6 months for the CBDCA/PTX group (HR, 0.887; $P = 0.483$). The OS of patients who received platinum throughout their treatment ($n = 186$) was not statistically different from that of patients who never received platinum ($n = 40$). The MST of patients treated with gefitinib, platinum, and pemetrexed (PEM) or docetaxel (DOC, Taxotere; $n = 76$) was around 3 years.

Conclusions: No significant difference in OS was observed between gefitinib and CBDCA/PTX in the NEJ002 study, probably due to a high crossover use of gefitinib in the CBDCA/PTX group. Considering the many benefits and the risk of missing an opportunity to use the most effective agent for EGFR-mutated NSCLC, the first-line gefitinib is strongly recommended.

Key words: EGFR mutation, gefitinib, individualized treatment, lung cancer

introduction

Two pivotal studies have revealed that somatic mutations in the kinase domain of the epidermal growth factor receptor

(EGFR) strongly correlate with responsiveness to gefitinib, the first EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) used to treat non-small cell lung cancer (NSCLC) [1, 2]; subsequently, several phase II studies have demonstrated the promising efficacy of individualized treatment for advanced NSCLC patients with EGFR-TKI on the basis of EGFR gene mutation status [3–10]. Subsequently, we have conducted a phase III

*Correspondence to: Dr A. Inoue, Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Hospital, 1-1, Seiryomachi, Aobaku, Sendai, 980-8574, Japan. Tel: +81-22-717-8539; Fax: +81-22-717-8549; E-mail: akinoue@idac.tohoku.ac.jp

study comparing gefitinib with the standard platinum doublet regimen, carboplatin (CBDCA, Nippon Kayaku, Tokyo) and paclitaxel (PTX, Bristol-Myers Squibb, Tokyo), as the first-line treatment for advanced NSCLC harboring EGFR gene mutations (NEJ002) [11]. The study revealed that gefitinib provided significantly longer progression-free survival (PFS), the primary endpoint of the study, than CBDCA/PTX. Other phase III studies also have demonstrated the superiority of EGFR-TKI over the platinum doublet regimen [12, 13]; thus EGFR-TKIs are now globally recognized as the standard first-line treatment for advanced NSCLC with sensitive EGFR mutations [14].

Regarding overall survival (OS), one of the secondary endpoints of NEJ002, the rate of events was <40% in the previous report, for which the data cutoff point was December 2009. Although our study was not powered for OS, we proceeded with this OS analysis to evaluate the long-term survival result for each treatment group. We updated the data for PFS, OS, and safety examined in a longer follow-up period and also assessed the impact of subsequent chemotherapy on OS in patients with EGFR-mutated NSCLC.

materials and methods

study design and treatment

Full details of the NEJ002 study have been published previously. Eligible patients had chemo-naïve advanced NSCLC with a sensitive EGFR mutation detected by the highly sensitive peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp method [15]. Patients were randomly assigned (1:1) to gefitinib (250 mg/day) or CBDCA (AUC 6.0)/paclitaxel (Taxol, 200 mg/m²) on day 1 every 3 weeks (up to six cycles). The primary endpoint of NEJ002 was to evaluate the superiority of gefitinib over CBDCA/PTX in PFS. The secondary endpoints included response rate, OS, quality of life (QOL), and safety profiles (see Supplementary data, available at *Annals of Oncology* online). Patients provided a written informed consent. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association. The protocol was approved by the institutional review board of each participating institution.

updated evaluation

PFS, OS, and safety data evaluated by the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 were re-evaluated at the data cutoff point in

December 2010 for the entire intent-to-treat population ($n = 228$), which was initially unplanned. Detailed information on subsequent chemotherapy carried out after the protocol treatment was also assessed for all patients retrospectively.

statistical analysis

The Kaplan–Meier survival curves were drawn for PFS and OS and compared using a two-sided non-stratified log-rank test with a significance level of 0.05. The hazard ratio (HR, gefitinib:CBDCA/PTX) and its two-sided 95% confidence interval (CI) were calculated by Cox regression analysis including only the treatment arm as a covariate. Subgroup analyses for OS, which were shown in a forest plot, were carried out to examine the interaction effect of treatment arm with age, gender, performance status, smoking status, type of histology, and type of EGFR mutation using a Cox regression model including treatment arm, each of the clinical factors, and their interaction effects as covariates. We did not account for adjustment for multiplicity due to the repetition of subgroup analyses, because we carried out them as exploratory analyses. Other comparative analyses were evaluated on the basis of a two-sided 5% significance level and 95% CI. All analyses were carried out using SAS for Windows release 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

updated PFS

Among the 224 patients assessable, the updated median PFS of the gefitinib group and that of the CBDCA/PTX group were 10.8 months and 5.4 months, respectively (HR, 0.322; 95% CI 0.236–0.438; $P < 0.001$), which was quite similar to the previous results (Table 1). The number of events for PFS at the last data cutoff (December 2010) was 98 in the gefitinib group and 101 in the CBDCA/PTX group. The rate of events for PFS slightly increased from the previous report (from 83% to 88%).

updated OS

At the last data cutoff point, the median follow-up time was 704 days (range 30–1659) and 69 death events were observed in each arm. The rate of events for OS increased from 36% in the previous report to 61% in the current study (Table 1). The MST and the 2-year survival rate were 27.7 months and 58%,

Table 1. Previous and updated results of survival

	Previous results		Updated results	
PFS				
Median PFS, months	10.8	5.4	10.8	5.4
Hazard ratio (95% CI)	0.296 (0.215–0.408)		0.322 (0.236–0.438)	
One-year PFS rate	42.1%	3.2%	43.8%	4.2%
Number of events (%)	87 (76%)	100 (91%)	98 (86%)	101 (92%)
Overall survival				
Median survival time, months	30.5	23.6	27.7	26.5
Hazard ratio (95% CI)	0.798 (0.517–1.232)		0.887 (0.634–1.241)	
1-year survival rate	84.7%	86.4%	85.0%	86.8%
2-year survival rate	61.4%	46.7%	57.9%	53.9%
Number of events (%)	39 (34%)	43 (38%)	69 (61%)	69 (61%)

CBDCA/PTX, carboplatin plus paclitaxel; CI, confidence interval; PFS, progression-free survival.

respectively, for the gefitinib group, and 26.6 months and 54% for the CBDCA/PTX group (HR, 0.887; 95% CI 0.634–1.241; $P = 0.483$) (Figure 1). No factor, including the type of EGFR mutation, had a substantial impact on OS between the groups (Figure 2).

safety

No additional serious adverse event (NCI-CTC grade ≥ 3) was reported in either group after the previous report. Briefly, the most common adverse events reported were rash and diarrhea with gefitinib, and appetite loss, sensory neuropathy, and myelotoxicities with CBDCA/PTX. The combined incidence of serious adverse events combined was significantly higher in the CBDCA/PTX group than in the gefitinib group (71.7% versus 41.2%; $P < 0.001$).

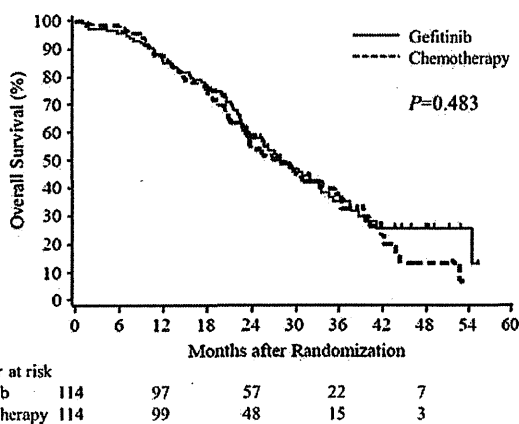


Figure 1. Kaplan–Meier curves for updated overall survival (OS) in the intent-to-treat population of NEJ002.

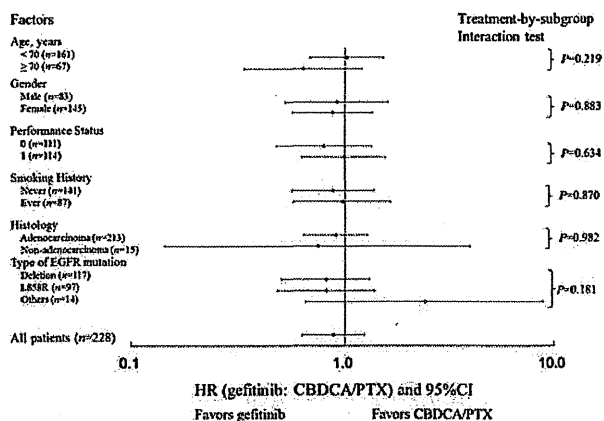


Figure 2. Forest plot of updated overall survival (OS) by clinical factors and the type of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation. Hazard ratio (HR) <1 implies a lower risk of death for patients treated with first-line gefitinib.

post-protocol chemotherapy

The chemotherapy regimens employed in NEJ002 are summarized in Table 2. Regarding the number of subsequent regimens, >50% of patients had received third-line chemotherapy or more, which was quite compatible with general practice in Japan (Figure 3A).

In the gefitinib group, 82 patients (72%) received at least one subsequent regimen. Among these, 74 patients (65%) were treated with the platinum doublet regimen including a crossover use of CBDCA/TXL in 59 patients (52%). Some patients received pemetrexed (PEM) combined with a platinum agent because it became available for the treatment of NSCLC in Japan in May 2009. Twelve patients went back on gefitinib and 32 received erlotinib in one of their later-line treatments. Among the 32 patients who received no subsequent regimen, 12 (11%) had been still treated with their first-line gefitinib at the data cutoff point (8 patients had still maintained their response to gefitinib, while 4 had continued gefitinib after the documentation of disease progression, in accordance with the patient’s wishes). There were various reasons why the other 20 patients (18%) did not receive any subsequent regimens: deterioration of PS due to the progression of NSCLC ($n = 11$), interstitial lung disease due to gefitinib treatment ($n = 3$), exacerbation of co-morbidities ($n = 2$), or in accordance with the patient’s wishes ($n = 4$). On the other hand, 113 patients (99%) in the CBDCA/PTX group had received at least one subsequent regimen, of whom 112 (98%) had moved to gefitinib.

The standard second-line chemotherapeutic agents PEM or docetaxel (DOC, Sanofi-Aventis K.K., Tokyo), which are used for advanced NSCLC, were used in 29% and 25% of patients in the gefitinib group, respectively, and in 16% and 19% of those in the CBDCA/PTX group, respectively. More than >20% of patients in both the arms received other agents such as irinotecan, S-1, gemcitabine, vinorelbine, or amrubicin as third- or later-line chemotherapy.

evaluation of the impact of key drugs on OS

To examine the impact of the platinum agent on OS of patients with EGFR-mutated NSCLC, we compared the OS of patients who received both gefitinib and a platinum agent in their treatment ($n = 186$) with that of patients who had never received a platinum agent ($n = 40$) in NEJ002. We found no significant difference between the OS of each group (Figure 3B). The number of patients who received a platinum agent but had not received gefitinib was only two in NEJ002.

We then assessed the impact of standard second-line agents (PEM and DOC) on OS. We divided patients who had received third-line or more in NEJ002 ($n = 131$) into two groups: the first group received EGFR-TKI, platinum agent, and PEM or DOC (P/D group, $n = 76$), and the second group received EGFR-TKI, platinum agent, but neither PEM nor DOC (no P/D group, $n = 55$). The MST of the P/D group was significantly longer than that of the no P/D group (34.8 months versus 22.6 months, $P = 0.003$) (Figure 3C).

Downloaded from http://annonc.oxfordjournals.org/ at Niiigata Univ Asahimachi on February 19, 2013

Table 2. Summary of regimens for entire treatment in NEJ002

First-line gefitinib group (n = 114)			
EGFR-TKI	8 (7.0)	34 (29.8)	114 (100)
Gefitinib	2 (1.8)	10 (8.8)	114 (100)
Erlotinib	6 (5.3)	26 (22.8)	32 (28.1)
Chemotherapy	74 (64.9)	52 (45.6)	76 (66.7)
Platinum based	71 (62.3)	11 (9.6)	74 (64.9)
CBDCA/PTX ^a	56 (49.2)	3 (2.6)	59 (51.8)
Platinum/PEM ^b	11 (9.6)	4 (3.5)	15 (13.2)
PEM (monotherapy)	2 (1.8)	16 (14.0)	18 (15.8)
DOC	0	28 (24.6)	28 (24.6)
Others ^c	1 (0.9)	26 (22.8)	27 (23.7)
First-line CBDCA/PTX group (n = 114)			
EGFR-TKI	109 (95.6)	42 (36.8)	112 (98.2)
Gefitinib	109 (95.6)	8 (7.0)	112 (98.2)
Erlotinib	0	33 (28.9)	33 (28.9)
BIBW2992	0	2 (1.8)	2 (1.8)
Chemotherapy	3 (2.7)	52 (45.6)	114 (100)
Platinum based	2 (1.8)	9 (7.9)	114 (100)
CBDCA/PTX	1 (0.9)	1 (0.9)	114 (100)
Platinum/PEM	0	4 (3.5)	4 (3.5)
PEM (monotherapy)	0	14 (12.3)	14 (12.3)
DOC	1 (0.9)	21 (18.4)	22 (19.3)
Others ^c	0	26 (22.8)	26 (22.8)

CBDCA/PTX, carboplatin plus paclitaxel; PEM, pemetrexed; EGFR-TKI, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; DOC, docetaxel.

^aIncludes two CBDCA/PTX plus bevacizumab.

^bIncludes one CBDCA/PEM plus bevacizumab.

^cIncludes irinotecan, S-1, gemcitabine, vinorelbine, and amrubicine.

discussion

Although the NEJ002 study met its primary endpoint, in that gefitinib was superior to CBDCA/PTX in PFS, OS data were also important in evaluating the efficacy of the entire treatment including the regimens investigated. The current updated analysis demonstrated that the treatment course initiated with gefitinib achieved OS at least equivalent to a traditional treatment course initiated with a platinum doublet regimen for patients with advanced NSCLC harboring a sensitive EGFR mutation. Since the median follow-up time increased from 17 months in the previous report to 23 months in the current analysis, the OS results should become more accurate. We have already reported that the QOL was significantly better in the gefitinib group than in the CBDCA/PTX group in NEJ002 [16]. Moreover, gefitinib attained a high response rate, rapid improvement of symptoms, and exhibited low toxicity. Taking these factors together, we recommend the use of gefitinib as the first-line treatment.

There is a conservative opinion which states that the platinum doublet regimen should still be used as the first-line treatment for advanced NSCLC. This is because there has been no prospective study showing superiority of first-line EGFR-TKI over platinum doublet regimens for OS. Furthermore, some retrospective analyses have suggested that EGFR-TKI might be similarly effective in EGFR-mutated NSCLC regardless of the line at which it is used [17]. However, it is

very important to recognize from our study that, though almost 100% of patients in the CBDCA/PTX group crossed over to gefitinib, the OS curve of the first-line gefitinib group was not inferior to that of the CBDCA/PTX group. While the risk associated with missing the administration of platinum agents after first-line gefitinib may be of concern, our *post-hoc* analysis suggested that the impact of the platinum agent on OS would not be larger than that of EGFR-TKI for patients with EGFR-mutated NSCLC. Figure 3B shows the MST of patients treated without platinum to be >2 years, which is a quite favorable result compared with previous historical data obtained when EGFR-TKI was not available. Thus, we feel that it is a concern if the chance to use gefitinib is missed when chemotherapy is carried out as the first-line treatment. The extremely high crossover rate in NEJ002 is hard to attain in general practice. In fact, only 51.5% of patients in the first-line CBDCA/PTX group received subsequent EGFR-TKI in the IPASS study [12]. Thus, we strongly recommend that the best drug should be used in the first instance.

Patients in the first-line gefitinib group tend to be treated with PEM or DOC monotherapy more intensively; this was because we supposed that some of these did not receive platinum doublet treatment for various reasons. However, we consider that the ideal treatment strategy for appropriate patients is to make use of available standard drugs. The most important finding in the *post-hoc* analysis shown in Figure 3C was that patients treated with EGFR-TKIs, platinum, and

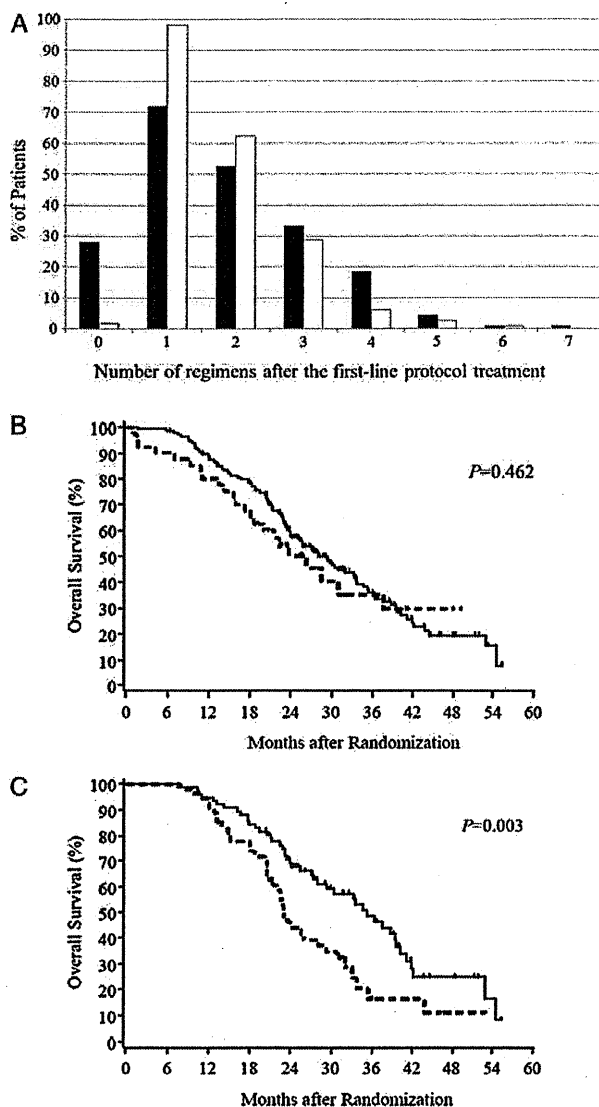


Figure 3. Evaluation of the impact of subsequent treatment on overall survival (OS) in NEJ002. The number of regimens that patients received after the first-line treatment with gefitinib (black bar) and that with chemotherapy (white bar) (A). The OS of patients treated with whichever line of gefitinib but not platinum (a dotted line) and those treated with both gefitinib and platinum (a solid line) (B). The OS of patients treated with gefitinib, platinum, with pemetrexed (PEM) and/or docetaxel (DOC; a solid line), and those treated with gefitinib, platinum but neither pemetrexed nor docetaxel (a dotted line) (C).

PEM/DOC achieved MST of around 3 years even though they had systemically advanced disease; however, the analysis may not conclusively show the difference between the two groups because they were not randomly assigned. This suggests that patients with EGFR-mutated NSCLC and with good PS enough to complete many lines of treatment may further benefit from a proper use of the above mentioned 'key drugs'. Although PEM and DOC were equally recognized as standard second-line agents at the time of the NEJ002 study [18], we

now consider PEM to be more appropriate for EGFR-mutated NSCLC where adenocarcinoma is much common [14]. Since at least 14 patients (12%) failed to move to subsequent chemotherapy and ~20% of patients had never received platinum agents or PEM after their disease progressed in the gefitinib group, we think there may be a room for improvement of OS in these populations. Thus, we are now investigating a new treatment strategy, in which the first-line gefitinib is combined with CBDCA and PEM, for patients with EGFR-mutated NSCLC (UMIN000002789).

There are some limitations in the current analysis. First, the sample size of NEJ002 had inadequate power for evaluation of the difference in OS between the two groups. Since death events in one-third of patients have not yet occurred, the true OS curve may change slightly from that shown in this report. A meta-analysis combining several phase III studies and comparing EGFR-TKI with platinum doublet in an EGFR-mutated NSCLC population would be warranted. Second, the *post-hoc* analysis on subsequent chemotherapies may have been biased, because post-protocol treatments were not restricted under the NEJ002 protocol; however, they were very similar to those used in general practice in Japan. In addition, the unplanned comparative analysis between the subgroups shown in Figure 3B and C cannot draw definitive conclusions. It may be difficult to find whether the additive effect of platinum agents or PEM/DOC or good PS itself, that enabled patients to receive those agents irrespective of chemotherapy effects, influenced survival prolongation in the superior group more directly. However, we believe that they give us some interesting suggestions for future investigations such as that underway in our new study.

The reason there was no significant difference in OS between the first-line gefitinib group and the first-line CBDCA/PTX group in NEJ002 was very likely a high rate of crossover use of gefitinib in the CBDCA/PTX group. Considering the many benefits from EGFR-TKI use and the risk of missing an opportunity to use the most effective agent for treatment of EGFR-mutated NSCLC, the first-line gefitinib is strongly recommended in general practice for this population.

funding

This work is supported by grant-in-aids from Japan Society for Promotion of Science and Japanese Foundation for the Multidisciplinary Treatment of Cancer. This study is also supported by the Tokyo Cooperative Oncology Group.

disclosure

KK, AG, YS, and TN had received research grants from AstraZeneca. AI, KK, MM, HI, KH, and TN had received lecture fees from AstraZeneca. All remaining authors have declared no conflicts of interest.

references

- 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: 2129–2139.

2. Paez JG, Janne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497–1500.
3. Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T 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* 2006; 24: 3340–3346.
4. Asahina H, Yamazaki K, Kinoshita I 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* 2006; 95: 998–1004.
5. Sutani A, Nagai Y, Udagawa K 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* 2006; 95: 1483–1489.
6. Tamura K, Okamoto I, Kashii T 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 (WJTOG0403). *Br J Cancer* 2008; 98: 907–914.
7. Sunaga N, Tomizawa Y, Yanagitani 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*. 2007; 56: 383–389.
8. Yoshida K, Yatabe Y, Park JY 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*. 2007; 2: 22–28.
9. Sugio K, Uramoto H, Onitsuka T et al. Prospective phase II study of gefitinib in non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *Lung Cancer* 2009; 64: 314–318.
10. Morita S, Okamoto I, Kobayashi K et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res*. 2009; 15: 4493–4498.
11. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2380–2388.
12. Mok T, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957.
13. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y 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: 121–128.
14. Azzoli CG, Baker S, Temin S et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6251–6266.
15. Nagai Y, Miyazawa H, Huqun M 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 Res* 2005; 65: 7276–7282.
16. Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A 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* 2012; 17: 863–870.
17. Rosell R, Moran T, Queralt C et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958–967.
18. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV. 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: 1589–1597.