

図4 JO19907試験の試験概略と無増悪生存期間(PFS)

A: 試験概略. CP: カルボプラチン AUC6 + パクリタキセル 200 mg/m²

B: 無増悪生存期間: PFS

(Nishio M, et al: ASCO 2009 より引用)

奏効率(response rate; RR)と安全性であった。180症例が割り付けられ、結果はPFSがペバシズマブ群6.9カ月、化学療法単独群5.9カ月(HR 0.61p=0.009)と有意にPFSを延長した(図4B)。RRはペバシズマブ群60.7%、化学療法単独群31.0%とほぼ2倍になっている。化学療法単独群のデータはほかの試験と同等の成績

であり、ペバシズマブによりPFSを延長、また奏効率の改善したものと思われる。海外での臨床試験データに国内でのⅡ相試験結果が加わり、わが国でも2009年6月に薬価収載された。

のちに報告されたOSデータでは、ペバシズマブ群が22.8カ月、化学療法単独群が23.4カ月で、この試



験においてもベバシズマブ投与により OS を延長することはできなかった。この試験における両群ともに平均生存期間が長く、二次治療以降の化学療法が進歩したため、一次治療で RR、PFS が大幅に改善しても、二次以降の治療により一次治療の OS への影響が打ち消されてしまう可能性が示唆されている。実際にわが国では肺癌患者の平均生存期間が欧米と比較し長く、一人の患者により多くのラインの化学療法が投与される傾向にある。

一方、海外で行われた AVAIL 試験では OS は全体として有意差がなかったが、アジア人のみに絞ると OS を有意に延長していた。上皮増殖因子チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) をはじめ分子標的薬の人種差が注目されているなか、ベバシズマブもアジア人により有効な薬剤であるかもしれない。

ベバシズマブ維持療法について

ベバシズマブの維持療法に関しては上記、臨床試験のすべてがベバシズマブの維持療法を行っていたことより、維持療法としてベバシズマブを単剤投与することが標準療法として行われている。

本来、プラチナ併用化学療法が終了した時点で、ベバシズマブ投与群とプラセボ投与群に分け無作為割付を行い、維持療法の有用性について検証を行うべきではあるが、現段階で進行中の臨床試験では維持療法がベバシズマブ単剤で行われることは少なく、毒性が少ない抗癌剤ベメトレキセドや EGFR-TKI のエルロチニブなどと組み合わせて維持療法を行うことが多いことを考えると、新しい組み合わせの維持療法の検証をするほうが有意義であろう。近い将来はベバシズマブ単剤での投与から維持療法時期でも何らかの抗癌剤との併用が主流となるのかもしれない。

非小細胞肺癌に対しベバシズマブ単剤が有効であるかについては、エビデンスレベルとしては高くないが、欧米で行われた術前化学療法の臨床試験が参考となる。術前に、シスプラチンとドセタキセル 4 サイクルにベバシズマブを 3 サイクル併用するか否かを組織型と血痰の有無により割付する試験で、さらに術後化学療法として術後にベバシズマブ単剤治療を再開する試験デザインで、現在も進行中である (図 5)。ベバシズマブ併用化学療法群で RR が高く (58% vs 40%), down staging できた割合もベバシズマブ併用群で高い (44% vs 27%)。ベバシズマブ併用群のみに病理学的

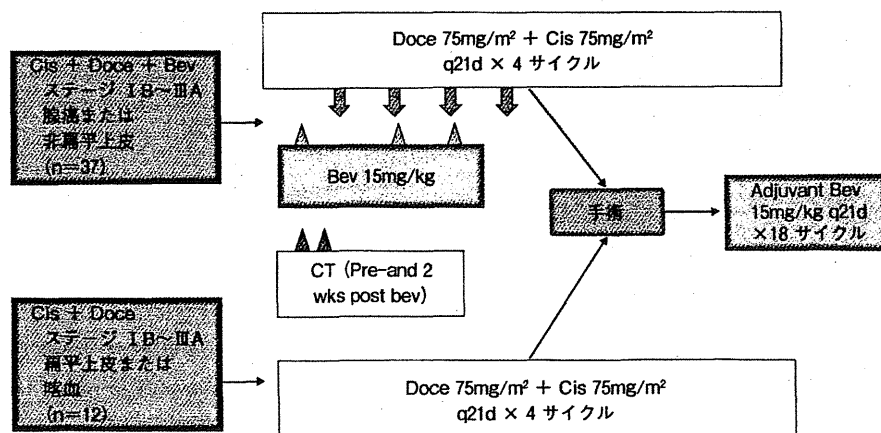


図 5 AVAIL 試験 試験概略

Target accrual : 70 患者

Cis : シスプラチン, Doce : ドセタキセル, Bev : ベバシズマブ (Price K, et al : ASCO2009, abstr 7531)

CRが認められている。この試験で興味深いのはベバシズマブ群の初回化学療法時、ほかの抗癌剤に2週間先行してベバシズマブを投与し、2週間後CTでベバシズマブ単剤治療の効果を確かしているところである。

上述したベバシズマブによる腫瘍血管の正常化のみが抗腫瘍効果の要因であれば、ベバシズマブ単独では効果がないことが予想されるが、結果は腫瘍縮小傾向を多くの症例で認め、一部には2週間で部分奏効 (partial response ; PR) に達する症例を認めた。

当施設でも、維持療法期のベバシズマブ単剤投与のみで長期に腫瘍コントロールできた症例を複数経験している。このベバシズマブ単剤治療で、抗腫瘍効果を発現する機序やベバシズマブ単剤治療の効果予測因子がないか、さらなる研究結果が待たれる。

ベバシズマブの毒性

分子標的薬の毒性は、これまでの抗癌剤の毒性とはまったく違ったプロファイルをもつことに留意しなければならない。ベバシズマブの頻度の高い毒性として出血、高血圧、タンパク尿があり、まれではあるが重篤な毒性として肺出血、心不全、動脈・静脈血栓症、消化管穿孔があげられる。

毒性においても人種差があり、タンパク尿、血栓症は欧米と比較してわが国では少なく、高血圧は若干わが国で多い傾向があり、そのほかの毒性は変わらない。最も問題となる毒性が肺出血であり、初期に米国で行われた第Ⅱ相試験(AVF0757g)では重大な肺出血が扁平上皮癌、治療前より空洞を有する症例に偏ってみられ、重大な喀血をきたした6例中4例が死亡した。これを受けて、この後の試験では非小細胞癌のなかでも非扁平上皮癌に限定し、血痰を有する例、空洞を有するもしくは大血管を浸潤する腫瘍を除くことによって、AVF0757g試験では9.1%あった重篤な肺出血がわが国で行われたJO19907試験では1%以下に減少している。

脳転移については当初、ベバシズマブ投与が脳転移

巣からの出血を助長すると考えられており、米国では当初から脳転移症例を適応外としていなかったが、欧州とわが国では脳転移巣の存在が適応外項目となっていた。しかし、その後の試験では脳転移巣からの出血は問題とならず、欧州は適応外項目からはずれ、わが国においても全脳照射、ガンマナイフなどによりコントロールされている脳転移病変を投与除外項目より外すことが検討されている。

現在進行中のベバシズマブの試験

ファーストラインでベバシズマブを含むプラチナ併用化学療法を施行後、維持療法期間でベバシズマブにさらにもう一剤の化学療法剤を加えた二つの試験を紹介する。

まず、ファーストライン治療がシスプラチン+ペメトレキセド+ベバシズマブで4サイクル行い、そのあとにランダム化しペメトレキセド+ベバシズマブの投与を行う群とベバシズマブ単独で維持療法を行う群とを比較した第Ⅲ相試験結果が2011年欧州癌治療学会で報告された(AVAPERL試験)。主要評価項目であるPFSをベバシズマブにペメトレキセドを加えることにより6.6カ月から10.2カ月まで延長した。このPFSの長さはEGFR遺伝子変異をもつ患者にEGFR-TKIを投与したときのPFSに匹敵するもので、今後、期待される戦略である。

もうひとつの試験は、ファーストラインでベバシズマブを含むプラチナ併用療法を4サイクル行った後、維持療法期間でEGFR-TKIのひとつであるエルロチニブ+ベバシズマブとエルロチニブ単剤を比較するⅢ相試験(ATRAS試験)である。主要エンドポイントが維持療法期間のPFSでベバシズマブにエルロチニブを加えることによって有意にPFSが延長された。

一方、維持療法ではなく、セカンドラインとしてエルロチニブ+ベバシズマブ群とエルロチニブ単剤群を比較したⅢ相試験(BeTaLung試験)において、主要エンドポイントであるOSでは差がなかったが、PFS

でエルロチニブにベバシズマブを加える効果が認められた(3.4 カ月 vs 1.7 カ月)⁹⁾。

上記2試験は、VEGFRとEGFRの両方をブロックすることにより抗腫瘍効果を増強させている。VEGFRシグナルとEGFRシグナルのクロストークが以前より知られており⁹⁾、関連した二つの標的をブロックする戦略として今後、期待される戦略のひとつである。

また、ベバシズマブ維持療法中に増悪したときにベバシズマブを中止せずにベバシズマブに新たな抗癌剤を上乗せしていく beyond PD とよばれる治療戦略についてもさまざまな検討が始まっている。腫瘍血管の正常化がベバシズマブのおもな作用機序と考えられる場合、理に適った投与方法であり結果が待たれる。

まとめ

ベバシズマブは数々の開発されてきた血管新生阻害薬のなかで、肺癌領域において唯一成功している薬剤といえる。毒性はこれまでの経験の蓄積があり対応可能と考えられる。しかし、その高い腫瘍縮小効果に比してOSの延長が得られないといった課題が残る。

上述したようにベバシズマブを加えたさまざまな新たな戦略が試みられており、今後、さらに効果の高い

ベバシズマブ投与方法が開発されるものと期待している。

◎References

- 1) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350 : 2335-2342, 2004
- 2) Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al : Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasculature effects in human rectal cancer. *Nat Med* 10 : 145-147, 2004
- 3) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al : Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355 : 2542-2550, 2006
- 4) Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al : Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer : results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 21 : 1804-1809, 2010
- 5) Herbst RS, Ansari R, Bustin F, et al : Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa) : a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 377 : 1846-1854, 2011
- 6) Tabernero J : The role of VEGF and EGFR inhibition : implications for combining anti-VEGF and anti-EGFR agents. *Mol Cancer Res* 5 : 203-220, 2007

トピックス

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

前門戸 任*

要 旨

遺伝子変異陽性肺癌に対する EGFR-TKI (ゲフィチニブ, エルロチニブ) の治療効果が, 本邦を含めた複数の第Ⅲ相試験で明らかになった。奏効率, 無増悪生存期間とも EGFR-TKI が有意に良好であるが, クロスオーバーが起こるため生存期間には差がない。現段階では, EGFR-TKI を二次治療以降より一次治療に用いるほうが良いという明確なエビデンスはない。しかし, EGFR-TKI がキードラッグであることは疑いなく, EGFR-TKI の投与の時期を逸することがないように注意が必要である。

はじめに

2004 年, ヒト上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異が米国の 2 つのグループから報告された。肺癌に関連した遺伝子異常はそれまでも幾つも報告されていたが, それらと EGFR 遺伝子変異の発見との決定的な違いは, その遺伝子変異を持つ肺癌に適合する治療薬が存在することである。EGFR 遺伝子発見前から, ゲフィチニブがアジア人の非喫煙女性の腺がんにも効果が高いことが知られていたが, その効果がある群に EGFR 遺伝子変異を持つ患者群が多いことが原因と分かった。EGFR 遺伝子変

異を肺癌診断時に決定することが, 肺癌診断・治療の流れに完全に組み込まれることになった。ここ数年, さまざまな EGFR 遺伝子変異に関する臨床研究の成果が報告された。本稿ではそれらを概説するとともに, EGFR 検査結果に基づく治療戦略について触れる。

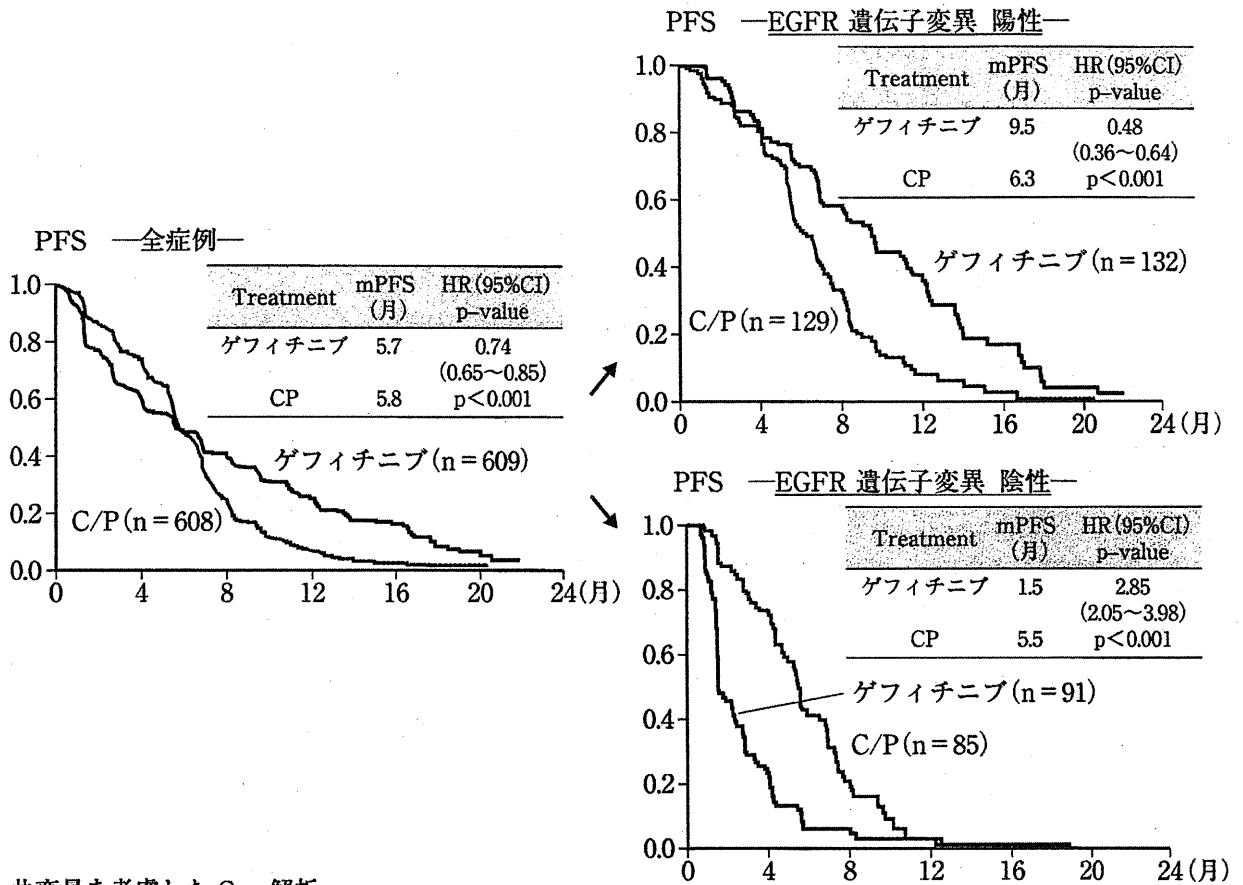
IPASS サブグループ解析

2008 年, 欧州癌治療学会で IPASS 試験が発表された¹⁾。試験は日本を含む東アジア中心に, 非喫煙者もしくは軽喫煙者腺がんにおいて従来の化学療法とゲフィチニブ投与を比較した第Ⅲ相試験である。主要評価項目にした無増悪生存期間 (PFS) では, ゲフィチニブが有意に PFS を延長したが, 初期は抗がん剤が優位で, その後分子標的薬が優位になるというクロスする PFS 曲線であった。そのサブグループ解析として, 高感度法の 1 つである scorpion ARMS 法を用いて, EGFR 遺伝子が野生型か変異型かを確定した症例のみで EGFR 変異型, 野生型それぞれに分けて PFS を検討すると, それぞれの治療群でクロスすることなく PFS 曲線が分かれた (図 1)。EGFR 遺伝子変異のあるサブグループでは, ゲフィチニブ投与群で有意に PFS が延長した。一方, 野生型 EGFR 遺伝子変異のサブグループにおいて, ゲフィチニブ群が化学療法群を大きく下回った。野生型 EGFR 遺伝子群に対するゲフィチニブ投与で効果があったのは 91 人中 1 人のみで, 野生型 EGFR 遺伝子の症例にゲフィチニブを投与することの問題が浮き彫りにされた。この IPASS の衝撃的な結果も, 1,217 例中 EGFR

* 宮城県立がんセンター 呼吸器科 診療科長

キーワード: EGFR 遺伝子変異, EGFR-TKI 治療, 第Ⅲ相試験, ファーストライン治療

図1 IPASS試験の無増悪生存期間 (PFS) (文献²⁾より改変引用)



共変量を考慮した Cox 解析.

ハザード比<1は、化学療法群に比べてゲフィチニブ群の病勢進行のリスクが低値であることを示す.

HR : hazard ratio, CI : confidence interval, PFS : progression-free survival

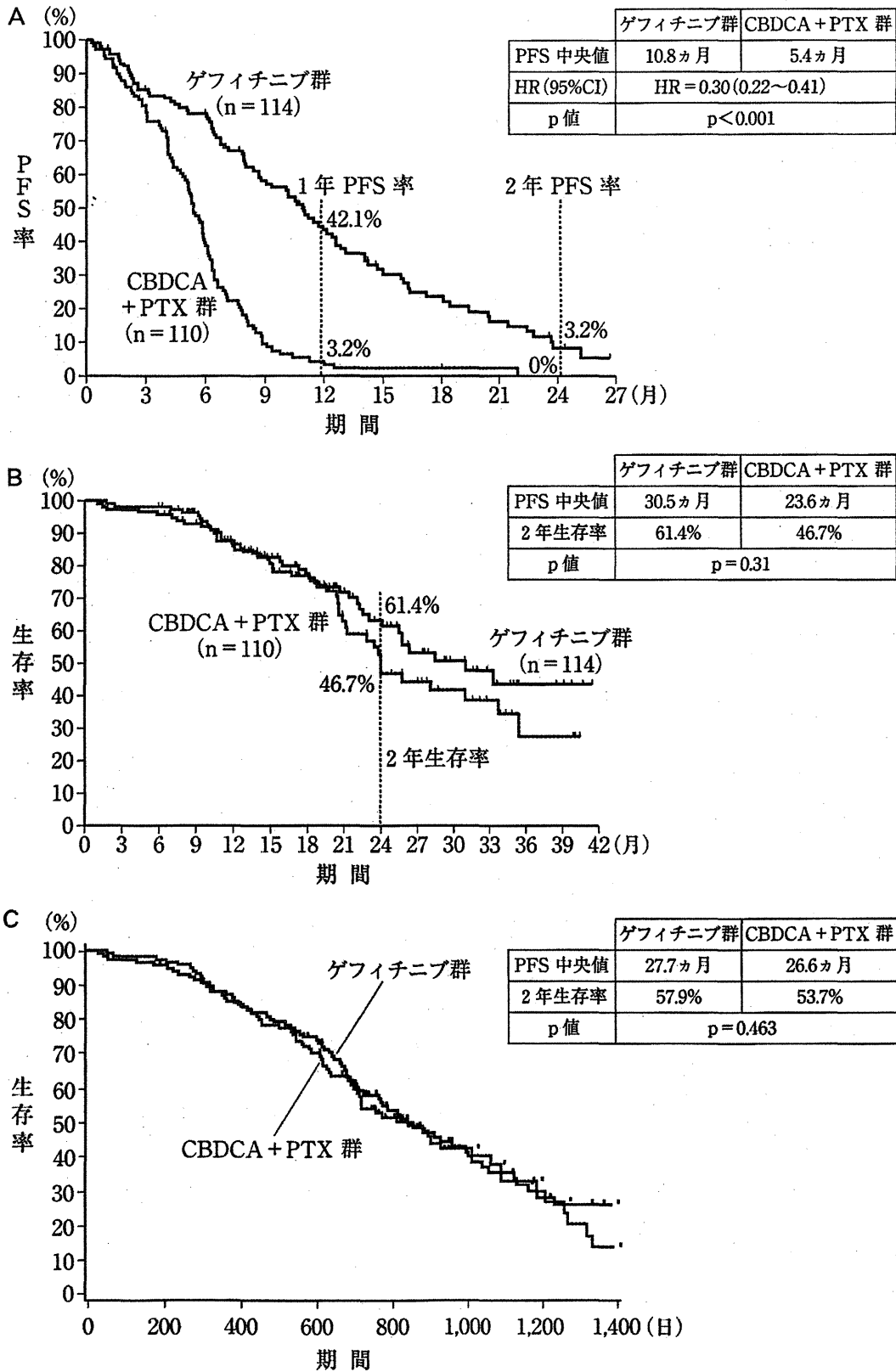
遺伝子解析結果が判明した 437 例 (36%) のサブグループ解析の結果であり、エビデンスレベルとしては高くない。この事象を検証するには、EGFR 遺伝子変異を有する症例のみを登録し、ゲフィチニブと化学療法を比較する第Ⅲ相試験が必要であった。

NEJ002 試験と WJTOG3405 試験

NEJ002 試験は、感受性 EGFR 変異症例に絞って、ゲフィチニブ (G群) と本邦で汎用されているカルボプラチン (CBDCA)+パクリタキセル (PTX) (CP群) とを 1:1 で割り付けて比較する第Ⅲ相試験である。主要評価項目は PFS とし、副次的評価項目に生存期間 (OS)、奏効率 (RR)、安全性を据えた。2006 年 4 月より登録開始となり、症例集積が 200 例を超

えた 2009 年 5 月にあらかじめ規定していた中間解析を行い、その結果 PFS, RR ともに G群が CP 群を大きく上回ったため登録を 230 例で終了し、その解析した結果を『N Engl J Med』に報告した²⁾。主要評価項目である PFS は G群が 10.8 月で、CP 群の 5.4 月を 2 倍に延長した (HR 0.3) (図 2 A)。RR においても G群, CP 群それぞれ 73.7%, 30.7% と有意差が認められた。OS については副次的評価項目としたため、OS において有意な差を検出するための十分な症例数を設定していなかったが、当初、生存期間中央値 (MST) は G群 30.5 月, CP 群 23.6 月、2 年生存率が G群 61.4%, CP 群 46.7% と報告された (図 2 B)。このデータはイベント数が 40% 前後であったため 2011 年にアップデートされ、MST が G群 27.7 月、

図2 NEJ002 試験の PFS, OS (文献²⁾より改変引用)



CP 群 26.6 月と全く差がない結果となった (図 2C)。これは、G 群の 98% に後治療としてゲフィチニブの投与が行われたためである。毒性は予想どおり G 群では皮疹、下痢が多く、CP 群では骨髄抑制、神経毒性が有意に多かった。2010 欧州癌治療学会 (ESMO) で NEJ002 の QOL 調査成績が発表されたが、疼痛/呼吸困難の項と日常生活の項において有意に G 群で良好であった³⁾。G 群で 2.1% に重篤な肺毒性が発生しており、EGFR 遺伝子変異がある肺がん症例であっても肺毒性に注意が必要である。

もう 1 つの本邦で行われた WJTOG3405 試験では、ファーストラインにおいてゲフィチニブ (G 群) とシスプラチン (CDDP)+ドセタキセル (DTX) (CD 群) を比較した⁴⁾。NEJ002 試験との違いはコントロール群の化学療法の種類だけでなく、WJTOG3405 試験では術後再発の患者の割合が多いことである (WJ 試験 41%, NEJ 試験 9%)。WJTOG3405 試験においても、PFS, RR とともに有意に G 群が良好であった。(PFS: HR 0.49, G 群 9.2 月, CD 群 6.3 月, RR: G 群 56.3%, CD 群 25.3%)。この 2 つの日本発の第 III 相臨床試験と IPASS 試験のサブグループ解析により、EGFR 遺伝子変異陽性症例に限定し、ファーストラインでの EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) 投与が選択可能となった (2010 年日本肺癌学会肺癌診療ガイドライン)。

EGFR-TKI をいつ投与すべきか

上述した NEJ002 試験および WJTOG3405 試験の結果は、いずれもゲフィチニブをファーストラインで投与した結果であるが、EGFR-TKI 投与をファーストラインとそれ以降のラインとの間で比較した試験ではない。現在のところ、この課題に対して答えを出すような臨床試験も組まれていない。EGFR-TKI を遺伝子変異陽性患者に対しファーストラインで投与するか、セカンドライン以降で投与するか、本邦ではいまだ争点となっている。これまで、キー

ドラッグは生存期間の短い肺がん患者に対しては優先して投与することが治療の基本であった。EGFR 遺伝子変異陽性の場合の平均生存期間は優に 2 年を超えるといっても、その基本は変わりないとする。効果が最も高いと分かっている薬剤を後にとっておいて、それが結局使えないで終わる寓はだれしも犯したくない。欧米でのセカンドライン移行率は 60% 程度、本邦では 70% 前後である。これは、化学療法から投与開始した場合、30% の患者が EGFR-TKI まで進めない可能性を示唆する。また、EGFR-TKI をファーストラインに持ってくる場合、セカンドライン以降に化学療法が入りづらくなるといった批判がある。NEJ002 のデータでは、確かに初回ゲフィチニブ投与群の 35% の患者にセカンドライン以降の化学療法が投与されていない。しかしこのデータには、ゲフィチニブが長期に奏効し、カットオフ時点でも病変進行 (PD) とならずゲフィチニブの投与を続けている症例が 8% 含まれている。また、RECIST 上 PD 判定であっても、ゲフィチニブ投薬の利益が残っていると考えてゲフィチニブ投与が続けられている患者が 4 人いる。これらの症例が今後、化学療法の投与を受ける可能性を含んでおり、セカンドライン移行率は 70% を超えるものと思われる。一方、NEJ002 初回化学療法投与群の実に 98% の患者に、セカンドライン以降 EGFR-TKI が入っている。これこそが驚異的なデータであり、臨床試験を行っている医師が EGFR 遺伝子変異陽性患者に対する EGFR-TKI 治療の重要性を強く認識していたことがうかがえる。いずれにせよ、EGFR 遺伝子変異陽性患者に対してキードラッグである EGFR-TKI を投与しそこなうことがなきよう、マネジメントしなければならない。

EGFR 遺伝子変異陽性患者に対するキードラッグである EGFR-TKI をいつ止めるかについては、ファーストラインで始めた場合は、明らかな増悪が認められた時期と考える。EGFR 遺伝子変異陽性患者に EGFR-TKI だけで治療

しても、2年を超える生存期間をもたらすことは難しい。化学療法をいかに組み入れていくかが重要で、そのためには明らかな PD となったら速やかに化学療法へ移行することが必要となる。EGFR-TKI 耐性機序の半数を占めるのが、T790M 遺伝子変異である。この耐性遺伝子変異出現後は、現在使用可能な第1世代のEGFR-TKI では無効と考えられていた。しかし最近、EGFR-TKI を止めて化学療法で治療している間に耐性遺伝子変異が検出できなくなり、TKI に対する感受性が回復した症例の報告があった⁵⁾。T790M 遺伝子変異を持つ腫瘍細胞自体の腫瘍増大スピードが遅いという報告もあり、T790M 遺伝子変異をめぐる話題は混沌としてきた。セカンド TKI の可能性や新たな TKI 耐性患者に対する治療戦略の開発が行われている中、ファーストラインで TKI を投与した場合、PD 後いったん TKI を見合わせて化学療法で腫瘍コントロールを行い、新たな戦略を待つ方針が現段階では妥当と言える。幸い EGFR 遺伝子変異が多い腺がんに対しては、血管新生阻害薬ベバシズマブを併用した化学療法やペメトレキセドを含む化学療法が使用可能である。幾つかの治療法をタンデムに組み合わせ、長期生存を目指すことが重要と思われる。一方 NEJ グループでは、化学療法と TKI の同時併用も検討している。TKI と相性が良いとされるペメトレキセドと CBDCA をゲフィチニブに加えることにより、ゲフィチニブ単独療法に生存期間で上回ることができるかどうかを EGFR 遺伝子変異陽性未治療患者で比較する (NEJ009)。化学療法と EGFR-TKI を併用したほうがより薬剤耐性ができにくいといった基礎データもあり⁵⁾、この試験の結果が注目される。

PS 不良、高齢者に対する治療

一方、PS が悪く、次の化学療法の適応にならない患者に対しては、EGFR-TKI の投与を継続することは十分許容される。複数臓器に転

移がある場合、肺内転移には効果があるが、骨転移が悪化するなどといったケースは少なからず経験する。次治療のない患者に対しては、毒性をうまくコントロールし、急激な増悪でない限り TKI 治療を持続することが勧められる。TKI を継続しながら局所放射線治療 (全脳照射、骨照射) を一時的に併用することもしばしばある。ここで、高齢者に対しても PS 不良患者と同様に TKI を継続投与するかというと、高齢者の場合は PS 不良患者と異なる。高齢者の EGFR 遺伝子変異陽性患者に限定してゲフィチニブを投与した試験では、生存期間が若年者よりさらに長い傾向がある (NEJ003) (JTO in print)。高齢者であっても、EGFR 遺伝子変異陽性であれば、2年の生存期間を期待できる。TKI 耐性になった場合でも、毒性を考慮した化学療法を治療ラインに組み入れたほうが生存期間が延長する可能性がある。

おわりに

EGFR 遺伝子変異および EGFR-TKI に関する研究は、EGFR 変異肺がんの自然耐性、獲得耐性の問題や野生型 EGFR に対する TKI 治療などまだまだ研究課題は多い。また、野生型 EGFR の中に K-ras, EML4-ALK, BRAF などさまざまな遺伝子異常が存在する可能性がある。単一な遺伝子変異型ではなく、各遺伝子ステータスの全体像を表すジェノタイプという用語が使用されるようになってきている。こういったさまざまな遺伝子変異状況の研究が進み、さらに有効な治療アルゴリズムが見いだされることを期待する。

文 献

- 1) Mok TS, et al: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361 (10): 947-957, 2009.
- 2) Maemondo M, et al: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362 (25): 2380-2388, 2010.

非小細胞肺癌治療の効果判定と治療変更のタイミング

前門戸 任*

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(9): 1316-1319, September, 2012]

Timing the Change of Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Makoto Maemondo (Dept. of Respiratory Disease, Miyagi Cancer Center)

Summary

Lung cancer patients thus far have been given a non-treated period called "treatment holiday", followed by 4-6 courses of platinum-doublet. Now, maintenance therapy has attracted much attention after the approval of pemetrexed and bevacizumab. Treatments with both drugs are effective, with mild toxicity. However, it was not established how to apply maintenance therapy to patients. Maintenance therapy with pemetrexed requires the selection of patients by the efficacy of induction therapy (PR or SD), performance status, and the tendency of disease progression. In contrast, bevacizumab monotherapy should be applied to all patients having PR or SD, because the therapy is less toxic and no predictive factor has been identified. On the other hand, the efficacy of EGFR-TKI therapy for patients with EGFR activating mutation has been established. EGFR-TKIs are key drugs for patients with EGFR-mutation, and are recommended as standard first-line therapy. I consider that chemotherapies are the second important drugs for prolonging patient survival. It has not been confirmed which is superior, the first-line therapy with EGFR-TKIs or the second line. But when EGFR-TKIs are administered in first-line, we should change TKIs to chemotherapy immediately after determination of PD on the basis of RECIST. When EGFR-TKIs are administered after chemotherapy in the second line or more line, continuation of EGFR-TKIs after PD can be accepted as long as there is no obvious exacerbation. **Key words:** Maintenance therapy, EGFR mutation, EGFR-TKI, **Corresponding author:** Makoto Maemondo, Department of Respiratory Disease, Miyagi Cancer Center, 47-1 Nodayama Medeshima-shiote Natori, Miyagi 981-1293, Japan

要旨 肺癌領域では、これまで4~6コースでプラチナ併用化学療法を終了して増悪まで無治療期間を置くことが通例であったが、アバスチン、ベメトレキセドといった抗がん剤の登場で無治療期間を置かず単剤で治療する維持療法が脚光を浴びている。維持療法をすべてのSD以上の効果を示した症例に行うか、そのなかで維持療法のメリットがある患者を選択し得るかどうか不確定である。ベメトレキセドであれば、患者のperformance status (PS)、プラチナ併用期間での効果 (PR or SD)、増大傾向の有無など治療医の選択が必要である。アバスチンについては、単剤であれば毒性は少なく効果予測因子のない現状では増悪していない症例すべてに投与していただく。また、EGFR遺伝子変異陽性患者におけるEGFR-TKIはキードラッグであり、どのラインで使用するかにより耐性時にすぐに化学療法に変更するか、EGFR-TKIを継続するか対応が異なる。EGFR遺伝子変異陽性症例においても化学療法が投与されたほうが予後改善につながると考えており、EGFR-TKIの使用がファーストラインであれば、PD判定後速やかに化学療法に移行することが望まれる。二次治療以降で用いるのであれば、明らかな増悪が認められるまでPD後の継続も許容されるであろう。

はじめに

ここ5年で非扁平上皮癌に対する新規抗がん剤と分子標的薬の遺伝子ステータスに基づく治療が進歩し、非扁平上皮癌の生存期間の延長がもたらされるようになった。

一方で様々な化学療法を行えるようになった反面、治療薬をどのタイミングでどのように使うか複雑になってきた。本稿では進歩する肺癌治療にどのように対応していくか、最新のエビデンスを説明するとともに当センターでのアプローチを紹介する。

* 宮城県立がんセンター・呼吸器科

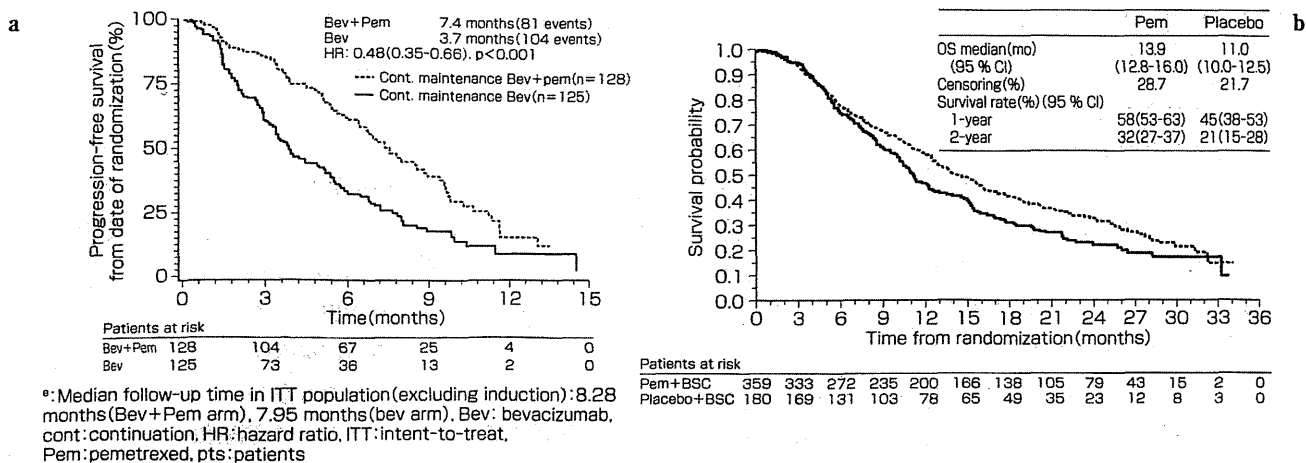


Fig. 1

a: PFS from randomization^a
 b: Paramount: final OS from randomization

I. 新規抗癌剤と維持療法

抗癌剤の領域では、代謝拮抗剤の一種であるペメトレキセドが2009年に胸膜中皮腫に続いて非小細胞肺癌(非扁平上皮癌)にも適応となり、毒性が軽く効果の高い非扁平上皮癌治療の第一選択薬の一つになっている。近年、注目されているのがこのペメトレキセドを用いた維持療法である。肺癌領域では一次治療としてプラチナ併用2剤療法が行われ、4~6コース投与後は再増大まで無治療期間を置くことが常であった。維持療法は、この無治療期間を置かずに引き続き薬剤を増悪(PD)になるまで投与する方法である。維持療法には、プラチナ併用2剤療法のうちプラチナ以外の薬剤を続ける continuation maintenance と、2剤療法で使う薬剤を別の薬剤に切り替え引き続き投与する switch maintenance (early second) がある。これまでも数々の維持療法についての臨床試験が行われてきたが、90年代から使われるようになった第三代化学療法では十分な結果をだすことはできなかった。しかし、ペメトレキセドとエルロチニブが使われるようになり、まず switch maintenance で無増悪生存期間(PFS)だけでなく生存期間(OS)についても有意な成績が認められ、引き続いて昨年米国癌治療学会(ASCO)でペメトレキセドを用いた continuation maintenance が有意にPFSを延長する報告がなされた(Fig. 1a)。この試験はシスプラチンとペメトレキセドの2剤併用後、維持療法としてペメトレキセドを継続してPDまで投与するデザインで、昨年に引き続きASCO2012でOSに関して有意な延長が認められることが報告された(Fig. 1b)。本邦でも実臨床としてペメトレキセド維持療法を取り入れる施設が増えてきている。

維持療法という戦略そのものが新たに開発されたわけ

ではなく、毒性の軽い薬剤の開発に伴って維持療法という戦略が有用なものとなってきた。無治療期間には意味があり、化学療法の毒性による疲弊した骨髄を回復させ、腫瘍再増大時に次の治療を投与しやすくする。化学療法をやみくもに長期に続けることが高齢者の多い肺癌患者に有効とは思われないが、毒性が少ないペメトレキセドやエルロチニブが出現したことによって初めて維持療法が有効となった。それでも、プラチナ併用2剤療法を終えたすべての患者に有効というわけではないだろう。患者の performance status (PS)、プラチナ併用期間での効果 [partial response (PR) or stable disease (SD)], 増大傾向の有無など治療医の選択が必要である。具体的な患者説明は、患者にプラチナ併用2剤投与前から維持療法の話をしてしまうと患者に化学療法から逃れられない印象を与え、化学療法に対し少なからず恐れを抱いている多くの患者に精神的な負担を与えてしまうことになる。当センターではプラチナ併用2剤療法の2~3コース投与終了後に、化学療法の効果があり十分維持療法に進めそうな患者に限って維持療法の説明をする。その効果についてもPRの患者とSDの患者いずれにも投与するかどうか、PSと毒性が考慮される。効果、毒性、PSのバランスを勘案し、さらに患者の意向を確認した上で維持療法に進むかどうかを検討する。たとえPRが得られた症例であってもプラチナ併用2剤投与終了時に増大傾向を来す症例では、維持療法の効果が望めないことは自明である。

肺癌治療維持療法でのもう一つの話は、アバスチン併用化学療法終了後維持療法として単剤のアバスチンの投与を続けるかどうかの問題がある。アバスチン維持療法のない試験がこれまで行われてこなかったために、アバスチン維持療法が標準療法として行われている。アバ

スチン単剤で肺癌に効果があるかどうかはエビデンスが不足しているといわざるを得ない。しかし、これからアバスチン単剤維持療法が有効であるかどうかを検証するのは時代遅れの感があり、それよりアバスチンにさらに殺細胞薬を加えるかどうか、またアバスチン単剤で再発した時にアバスチン投与を継続したまま次の薬剤を加えるかどうか (beyond PD) を検討するほうがより有意義であろう。アバスチン維持療法の適応について考えると、これは先に述べた殺細胞薬であるペメトレキセドとは異なる。アバスチンは骨髄にダメージを与えることなく投与を継続することができ、最も注意しなければならない咯血もプラチナ併用療法時に出現する可能性が高い。そのことからすると、アバスチン併用プラチナ2剤療法を行いPDに至っていない患者には投与しておいて患者に不利益は少ないと思われる。

II. EGFR-TKI 投与, 中止のタイミング

EGFR 遺伝子変異陽性患者に対する EGFR-TKI (ゲフィチニブ, エルロチニブ) の効果は複数のⅢ相試験で確立したが, プロトコール治療後のクロスオーバーは避けられずいずれの試験も生存期間に差がない¹⁻⁴⁾。EGFR-TKI の投与時期, 中止時期について述べる。

EGFR-TKI を遺伝子変異陽性患者に対しファーストラインで投与するか, セカンドライン以降で投与するかしばしば議論となる。EGFR 遺伝子変異陽性患者の場合に EGFR-TKI がキードラッグであることは間違いない。これまで, 生存期間の短い肺癌患者に対しては効果の高い薬剤から優先して投与することが肺癌患者の治療の基本であった。EGFR 遺伝子変異陽性の場合の平均生存期間は優に2年を超えるとはいっても, その基本は変わらない。効果が最も高いとわかっている薬剤を後にとっておいて, それが結局使えないで終わることは避けなければならない。EGFR-TKI をファーストラインにもってくる場合の批判に, EGFR-TKI をファーストラインにもってくるとセカンドライン以降が入りづらくなるといった問題があげられる。NEJ002 のデータでは, 確かに初回ゲフィチニブ投与群の35%の患者にセカンドライン以降の化学療法が投与されていない。しかし, このデータはゲフィチニブが長期に奏効しカットオフ時点でもPDとならずにゲフィチニブの投与を続けている症例が8%含まれている。また, RECIST 上PD判定であってもゲフィチニブ投薬の利益が残っていると考へゲフィチニブ投与が続けられている患者が4名いる。これらの症例が今後化学療法に移行する可能性を含んでおり, セカンドライン移行率は70%を超えるものと思われる。この移行率は, 日本で行われた他のトライアルなど

と比較しても遜色ない。一方, NEJ002 初回化学療法投与群の実に98%の患者にセカンドライン以降EGFR-TKIが入っていることこそが驚異的なデータであり, 臨床試験を行っている医師がEGFR 遺伝子変異患者に対するEGFR-TKI治療の重要性を強く認識していたことがうかがえる。いずれにせよ, EGFR 遺伝子変異陽性患者に対してキードラッグであるEGFR-TKIを投与し, 損なうことがないように注意深くマネジメントすることが重要で, それができるならば選択肢の一つとして化学療法ファーストも許容されるだろう。

EGFR 遺伝子変異陽性患者に対するキードラッグであるEGFR-TKIをいつやめるかについては, ファーストラインとセカンドライン以降で異なる。ファーストラインで始めた場合は, 明らかな増悪が確認されればEGFR-TKIをやめ化学療法を行う。EGFR 遺伝子変異陽性患者にEGFR-TKIだけで治療しても2年を超える生存期間をもたらすことは難しい。化学療法をいかに入れていくかが重要で, そのためには明らかなPDとなったら速やかに化学療法へ移行することが必要となる。EGFR-TKI耐性機序の半数を占めるのがT790M耐性遺伝子変異である。この耐性遺伝子変異出現後のEGFR-TKIは無効と考えられていたが, T790M出現後化学療法を行っている間に耐性遺伝子変異が消失し, TKIに対する感受性が回復した症例が報告されるなど耐性遺伝子変異の扱いも混沌としている⁵⁾。セカンドTKIの可能性やTKI耐性患者に対する新たな治療戦略の開発が行われているなか, ファーストラインでEGFR-TKIを用いた場合, 耐性後いったんTKIを見合わせ化学療法で腫瘍コントロールを行い, 新たな戦略を待つ方針が現段階では妥当といえる。幸いEGFR 遺伝子変異が多い腺癌に対しては, 前述したベバジズマブを含めいくつかの新しい有効な化学療法が使用可能である。いくつかの治療法を組み合わせて長期生存をめざすことが重要と思われる。一方, セカンドライン以降でEGFR-TKIを用いた場合, EGFR-TKIの何らかの効果が認められる間はEGFR-TKIを粘って使うことが多い。また, PSが悪く次の化学療法の適応にならない患者に対しても, EGFR-TKIの投与をPD後も継続することは十分許容される。複数臓器に転移がある場合, 肺内転移には効果があるが骨転移が悪化するなどといったケースは少なからず経験する。next lineのない患者に対しては毒性をうまくコントロールし, 急激な増悪でない限りTKI治療を持続している。

もう一つ, EGFR-TKIを中止する時のフレアが問題とされる。フレアはEGFR-TKI中止後一気に病変が悪化する現象のことで, 最近の欧米論文で23%の頻度と報

告されている⁶⁾。経験的にこれほど多いとは思わないが、確かに RECIST で PD 判定であっても一部に腫瘍制御力を残している場合はある。次の化学療法を間隔を置かずに行うことで対応可能と考え、EGFR-TKI 中止後1週間以内に次治療を行うようにしている。当センターではEGFR-TKIが耐性になってからもTKIを継続し、化学療法にTKIを重ねることはしない。いったん耐性となったTKIを化学療法と併用してまで投与する必要性を感じない。

維持療法とEGFR-TKIの投与方法を中心に述べた。肺癌領域には基礎分野でいくつかの新たな遺伝子変異が発見されている。分子標的薬をどう使っていくかには背景となる分子生物学的な知識がその一助となる。いかに基礎データ、臨床データを目前の患者に生かしていけるかがポイントになる。今後ますます進歩していく肺癌研究により、予後不良だった肺癌患者のより多くに福音がもたらされることを期待している。

文 献

- 1) Maemondo M, Inoue A and Kobayashi K: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362(25):2380-2388, 2010.
- 2) 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* 11(2):121-128, 2010.
- 3) Zhou C, Wu YL, Chen G, et al: Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 12(8):735-742, 2011.
- 4) Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13(3):239-246, 2012.
- 5) Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al: Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 3(75):75ra26, 2011.
- 6) Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, et al: Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res* 17(19):6298-6303, 2011.

CASE REPORT

**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**

小林 哲¹・井上 尚¹・葉山牧夫¹・
三好祐顕²・石井芳樹²・千田雅之¹

**Good Outcome of Salvage Operation for Stage IV Lung Cancer
Following Gefitinib Administration and Thoracic Spine Metastasectomy**

Satoru Kobayashi¹; Takashi Inoue¹; Makio Hayama¹;
Masaaki Miyoshi²; Yoshiki Ishii²; Masayuki Chida¹

¹Department of General Thoracic Surgery, ²Department of Pulmonary Medicine and Clinical Immunology, Dokkyo Medical University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** In the Japanese Lung Cancer guidelines, gefitinib is recommended as a first-line or later chemotherapy drug for patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced or recurrent non-small cell lung cancer. However, acquired drug resistance is common. **Case.** A 65-year-old woman complaining of back pain was admitted to our hospital. She had a metastatic bone tumor in her thoracic spine area and underwent metastasectomy. Chest computed tomography also revealed a lung tumor in the left lower lobe. A pathological examination of the excised spine tumor resulted in a diagnosis of metastatic cancer from lung adenocarcinoma (cT1N0M1, c-stage IV). Gefitinib was administered following 2 courses of carboplatin (CBDCA) + paclitaxel (PTX). The lung tumor shrank following gefitinib administration, but then grew slowly during the subsequent 6 years. Thereafter, bronchofiberscopic examination revealed adenocarcinoma with T790M-tolerant gene expression. As no distant metastasis was observed, we considered that the primary tumor, but not the metastasis, had become resistant to gefitinib, and therefore, we performed a left lower lobectomy and lymph node dissection. The patient was disease-free at 20 months after the second operation. **Conclusion.** We achieved a good outcome in salvage surgery for stage IV non-small cell lung cancer following long-term control by gefitinib and thoracic spine metastasectomy. Salvage surgery should be considered when acquired resistance is localized in the primary tumor site.

(JJLC. 2012;52:32-38)

KEY WORDS — Lung cancer, Gefitinib, Salvage surgery, Isolated bone metastasis

Received August 2, 2011; accepted November 16, 2011.

要旨 — **背景.** 進行・再発肺癌に対する薬物治療法として EGFR 遺伝子変異陽性例についてはゲフィチニブの使用が推奨されているが、いずれ獲得耐性化することが多い。**症例.** 65 歳、女性。背部痛を主訴に受診。胸椎腫瘍を認め可及的切除術を施行された。胸部 CT では左下葉に結節影を認めた。病理組織所見から肺腺癌の胸椎転移と診断された (cT1N0M1, c-stage IV)。CBDCA + PTX 2 コース施行後、ゲフィチニブを導入、肺腫瘍の縮小が得られたが 6 年のあいだに腫瘍は緩徐ながら再増大傾向を示した。気管支鏡下肺生検を施行し腺癌が検出され、EGFR 遺伝子検査にて T790M 耐性遺伝子を認めた。

遠隔転移巣は制御されている一方、原発巣がゲフィチニブ耐性化したものと判断し左下葉切除術を施行した。術後 1 年 8 か月現在無再発生存中である。**結論.** 胸椎転移巣の手術後、ゲフィチニブにより長期制御が得られたが耐性獲得化したため、サルベージ手術を施行し良好な結果を得た IV 期肺癌の 1 例を経験した。獲得耐性部位が原発巣のみに限局している場合には、IV 期進行肺癌であっても外科療法を考慮すべき余地があると考えられる。**索引用語** — 肺癌、ゲフィチニブ、サルベージ手術、単発骨転移

はじめに

ゲフィチニブ登場以来、特にIV期進行肺癌や再発肺癌に対する薬物治療法の選択肢が拡がり、2005年版の肺癌診療ガイドラインにおいてはsecond line以降での使用が、2010年版では上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor, 以下EGFR)遺伝子変異陽性例についてはfirst lineでの使用も推奨されるに至っている。¹しかしながらいずれ獲得耐性が出現し治療抵抗性になることも多く、その後の治療法の選択に難渋することも経験する。胸椎転移巣の手術後、ゲフィチニブにより長期制御が得られたが原発巣での獲得耐性出現のためサルベージ手術を施行し、良好な結果を得たIV期肺癌の1例を経験した。

症例

症例：65歳、女性。

主訴：胸部異常陰影。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

現病歴：

(ゲフィチニブ導入までの経過)

2003年10月背部痛を主訴に整形外科を受診。

胸椎MRIで第3胸椎に脊髄を圧迫する腫瘍性病変を認めた(Figure 1a)、胸髄症をきたしたため11月に可及的胸椎腫瘍切除術を施行された。その際の胸部CTで左下葉に結節影を認め(Figure 1b)、血清CEA値が26.8

ng/mlと高値であり、胸椎腫瘍の病理組織診断が腺癌(Figure 2a, 2b)で、TTF-1免疫染色でも陽性であった(Figure 2c)ことから、胸椎転移をきたしたIV期肺腺癌と診断された(cT1N0M1)。原発巣に対する気管支鏡検査は施行されなかった。胸椎手術後にcarboplatin(CBDCA)+paclitaxel(PTX)による化学療法が2コース施行され原発巣はstable disease(SD)であった。2004年3月からゲフィチニブが250mg/日連日投与で導入された。ゲフィチニブは顔面の皮膚症状の悪化により開始1年6か月後から隔日投与に減量した。

(ゲフィチニブ導入後の経過)

ゲフィチニブ導入後より肺腫瘍の縮小が得られ(Figure 3a)、2005年10月FDG-PETにても集積は陰性となりpartial response(PR)と判定した。しかしながら2007年11月以降、緩徐ながら肺腫瘍は増大し(Figure 3b)、CEA値も上昇傾向を示した(Figure 4)。胸椎転移巣手術から6年後の2009年11月気管支鏡検査が施行され、原発巣より腺癌が検出された。EGFR遺伝子検査にてexon19の欠失に加えてT790M耐性遺伝子を認めた。全身精査で、胸椎転移の再増大や、遠隔転移も認めず患者本人も手術を希望したため12月当科へ紹介入院となった。胸椎腫瘍のEGFR検査は標本の固定状態から診断不適とされ、治療前の遺伝子異常は検索できなかった。

入院時現症：身長146cm、体重47kg、血圧・脈拍・体温に異常なし。眼球・眼瞼結膜、腹部に異常所見を認めず、表在リンパ節も触知しなかった。胸部聴診上異常なし。背部正中に手術痕を認めた。

入院時検査所見：血液・生化学検査に異常はなく、腫

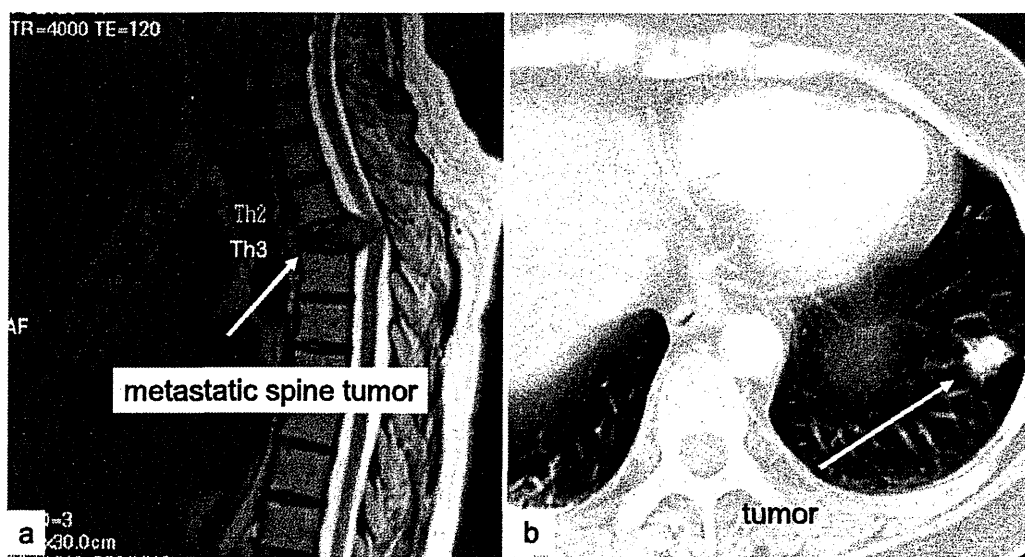


Figure 1. Thoracic spine MRI and chest CT findings. (a) Thoracic spine MR image showing a tumor in Th3 compressing the spinal cord. (b) Chest CT image showing a lung tumor in the left lower lobe.

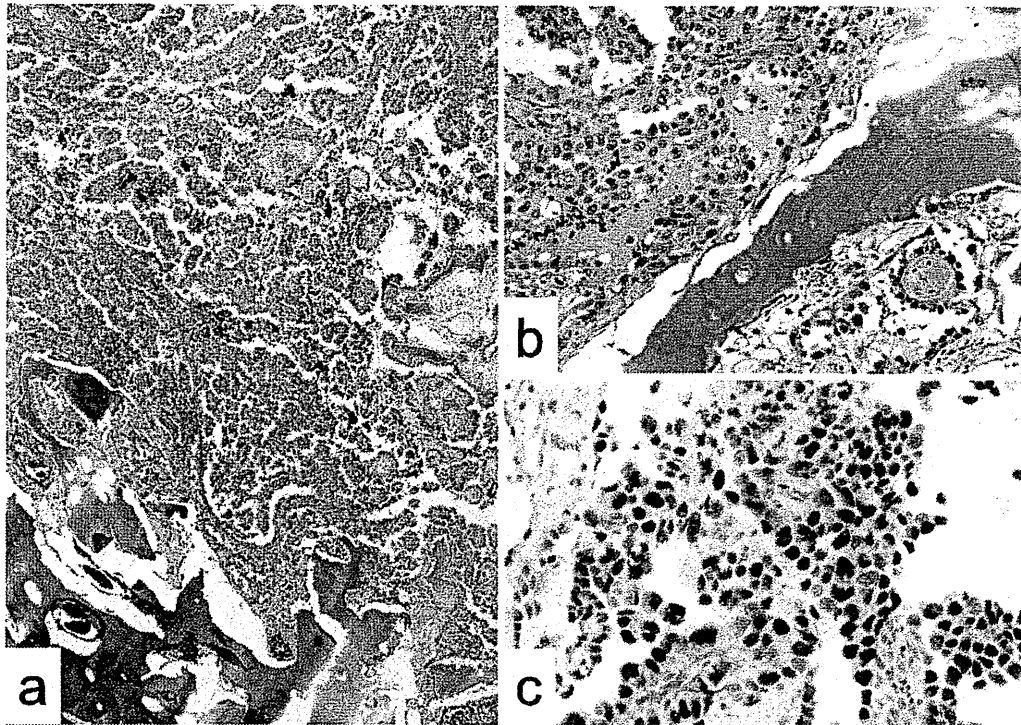


Figure 2. Pathological findings of the resected spine tumor. (a, b) Histology of the tumor revealed an adenocarcinoma (H&E stain). (c) Immunohistochemical findings showed positive staining for TTF-1 in the carcinoma.

瘍マーカーでは CEA 4.4 ng/ml と上昇を認めた。

入院時胸部 CT：胸部 CT では左 S⁹ に 2.5×2.5 cm の結節影を認めた (Figure 5a)。

FDG-PET：FDG-PET では腫瘍に SUVmax 早期相 7.01/晩期相 8.78 の集積を認めた。胸椎転移手術部や生理的集積以外に他臓器への異常集積は認めなかった (Figure 5b)。

以上より、ゲフィチニブ耐性化した肺腺癌であるが遠隔転移巣は制御されていると判断し手術を施行した。手術は左下葉切除術，ND2a 郭清を施行した。

切除標本 (Figure 6a)：左 S⁸ の大きさ 2.0×1.3 cm の腫瘍で断面は白色で陥入像が確認できた。

病理組織像：2003 年の胸椎腫瘍と同様の中分化の乳頭型肺腺癌 (Figure 6b) と診断された。Efl (Figure 6c) で脈管浸潤 (Figure 6d)，胸膜浸潤 (Figure 6e) を認めた。

術後経過：術後経過は良好で第 17 病日退院となった。術後 1 年 8 か月現在無再発生存中である。原発巣には T790M が出現し腫瘍再増大をきたしたが、胸椎転移巣は初回の可及的切除にて完全切除されている可能性はあるものの、ゲフィチニブにて制御されている可能性も考え現在ゲフィチニブ隔日再投与中である。

考 察

本症例は骨転移を有する IV 期肺癌であり、神経症状の緩和を目的に脊椎転移巣に対する可及的切除がなされた後、化学療法を施行されていた。EGFR 遺伝子変異を認めることからゲフィチニブが投与され長期制御を得たが、原発巣の再増大をきたした。切除された胸椎転移の再増大や他の遠隔転移の出現も認めないことから、腫瘍は原発巣のみであり ycT1bN0M0，yc-stage IA と判断し、T790M 獲得耐性部位も原発巣に局限しているものと考えられた。外科切除の効果が期待され患者のインフォームドコンセントも得られたためサルベージ手術を施行し、術後 1 年 8 か月経過した現在無再発生存中である。

ゲフィチニブは EGFR に特異的なチロシン・キナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor, 以下 TKI) で、東アジア人の非喫煙者の女性腺癌患者に奏効率が高いことは知られていた。しかし、Lynch ら²や Paez ら³によりゲフィチニブ奏効例における腫瘍細胞中の EGFR 遺伝子変異の存在が明らかにされ、より治療効果が期待できる患者選択が可能となり、実際に劇的な効果が得られた患者遭遇の機会も増えている。しかしながら効果が持続せ

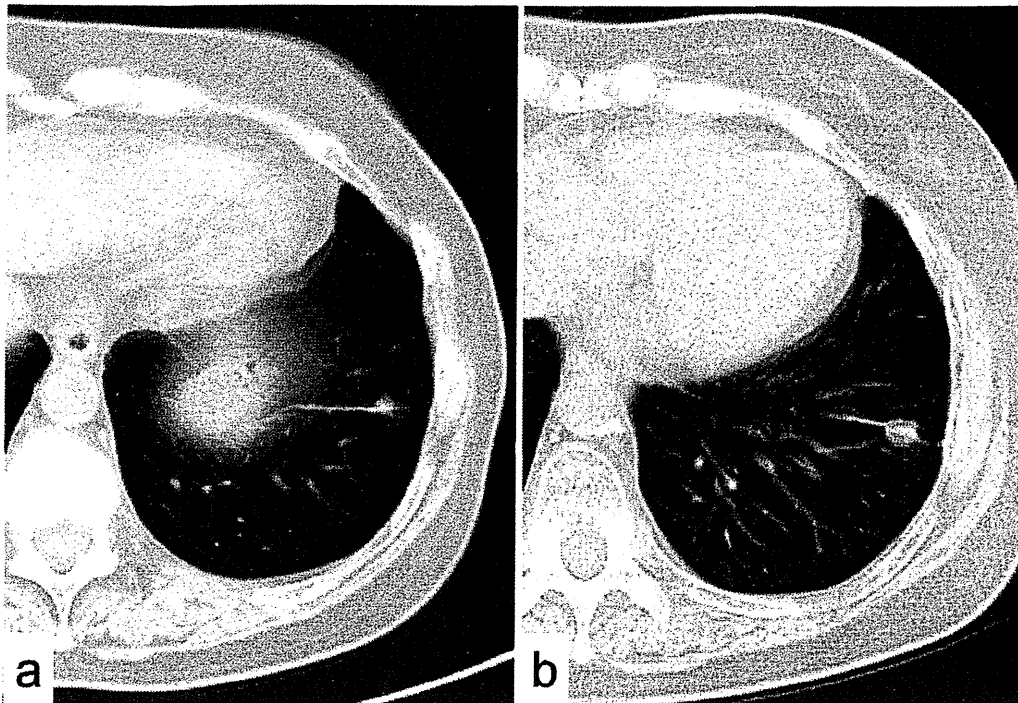


Figure 3. Chest CT scan findings. (a) Chest CT image showing the tumor reduced in size at 1 year after gefitinib administration. (b) Chest CT image showing that the tumor size had increased after 3 years 8 months.

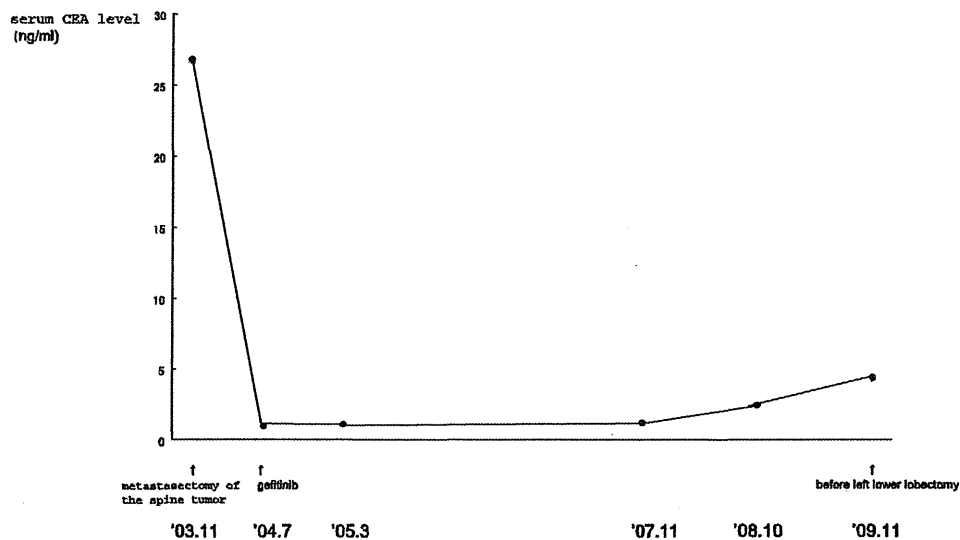


Figure 4. Chronologic increment of serum CEA following gefitinib treatment.

ず再増大をきたすこともしばしば経験する。ゲフィチニブ感受性遺伝子変異例の患者においてもゲフィチニブ投与6~12か月後には獲得耐性が出現することが多く、これら獲得耐性症例の腫瘍において2005年にEGFR遺伝子exon20のT790M変異が報告され、⁴獲得耐性症例の

約半数に出現しているとされている。⁵またT790Mはゲフィチニブ治療前から非小細胞肺癌の0.3~3.5%に存在することも報告されている。⁶そのほかにも頻度は低いがG796A, L747S, D761YなどのEGFR遺伝子変異や、2007年にはMET遺伝子の増幅による耐性が報告され

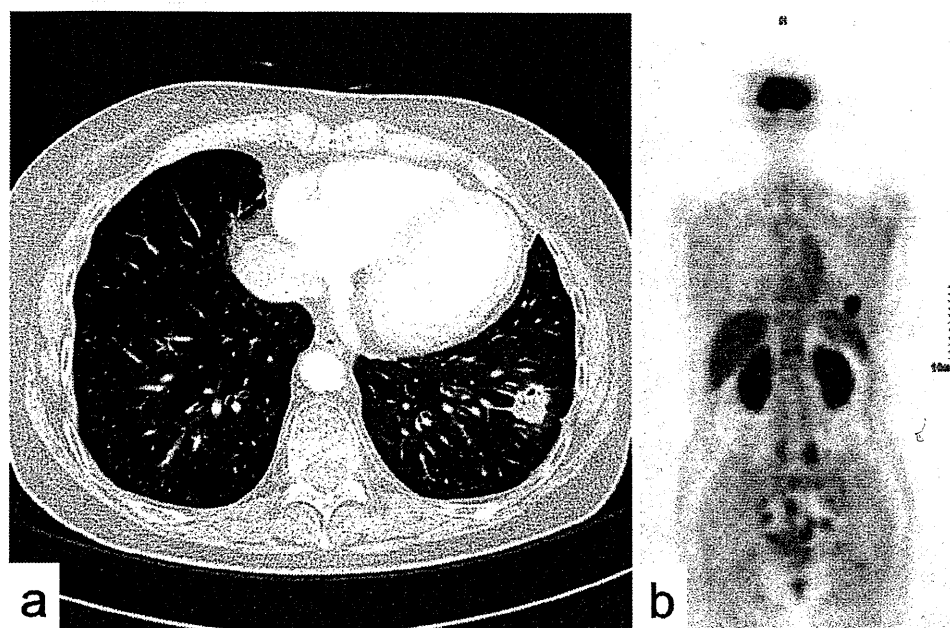


Figure 5. Chest CT and PET scan findings. (a) Chest CT image showing a tumor, 2.5 cm in diameter, in left S⁹. (b) PET scan image showing positive accumulation of FDG in the lung tumor, but not in the thoracic spine or other organs.

ている。⁷

これまでの報告において、術後再発肺癌例に対しゲフィチニブ投与後に残存腫瘍を切除して良好な結果を得た症例⁸や、切除不能進行肺癌に対しゲフィチニブ投与後に手術を施行した症例など⁹が散見されるようになった。これらはゲフィチニブ投与後数か月という短期間において獲得耐性となったため、あるいは数か月後に down-stage が得られたために手術が施行された症例である。本症例のように5年以上と長期間制御されたIV期進行肺癌切除例において良好な結果が得られたという報告はない。

単発骨転移を伴う肺癌切除例に関しては Hirano らが2例の長期生存例を報告¹⁰しているが、これらは原発巣、転移巣ともに同時期に切除されていること、2例とも術後に全身化学療法が、1例ではさらに放射線療法が行われていたことなど、本症例との相違がある。本症例の場合、骨転移巣が姑息手術であったにも関わらず5年以上と長期間転移部位が制御されたことの原因は不明であるが、骨転移巣が oligo-metastasis の概念^{11,12}に当てはまるような単発の転移であり、それが可及的切除により完全切除されていた可能性と、ゲフィチニブの耐性が原発巣にのみ出現し転移巣にはいまだゲフィチニブの効果がみられる可能性が挙げられる。原発巣と転移巣の biomarker の発現に関しては違いがあるという報告¹³もある一方、EGFR 遺伝子変異については高率に一致する

という報告¹⁴もある。本症例では、胸椎腫瘍の EGFR 遺伝子変異については標本の固定状態から診断不適とされそれ以上の検索は残念ながらできなかった。

本症例では、原発巣切除後にゲフィチニブの服用を再開している。これは、上述のように単発骨転移巣が切除されているとはいえ不完全切除であり、潜在的な骨転移巣の残存が予想されたこと、獲得耐性が証明された原発巣以外には再発はなく、ゲフィチニブが潜在的骨転移巣に対していまだ効果を発揮していることが考えられたためである。一般に、完全切除後の補助療法としてのゲフィチニブの効果は否定的にとらえられており、¹⁵ サルベージ手術後のゲフィチニブ再開は症例ごとに検討されるべきものと思われる。

2010年版ガイドラインでは EGFR 遺伝子変異陽性の進行肺癌例に対し first line でのゲフィチニブ使用が推奨されたこともあり今後さらに同様のケースは増えると思われる。手術の選択時期・適応が議論になる。本症例の場合 IV 期肺癌であったこと、転移巣が不完全切除であったこと、ゲフィチニブの効果が良好であったことから、獲得耐性後に腫瘍が増大してからの手術となった。しかしながら今後は全身精査で単発骨転移が制御され、原発巣に EGFR 遺伝子変異を有し、ゲフィチニブによる(術前)化学療法終了後に一定期間増悪が認められない場合であれば、手術療法を検討する余地はあると考える。

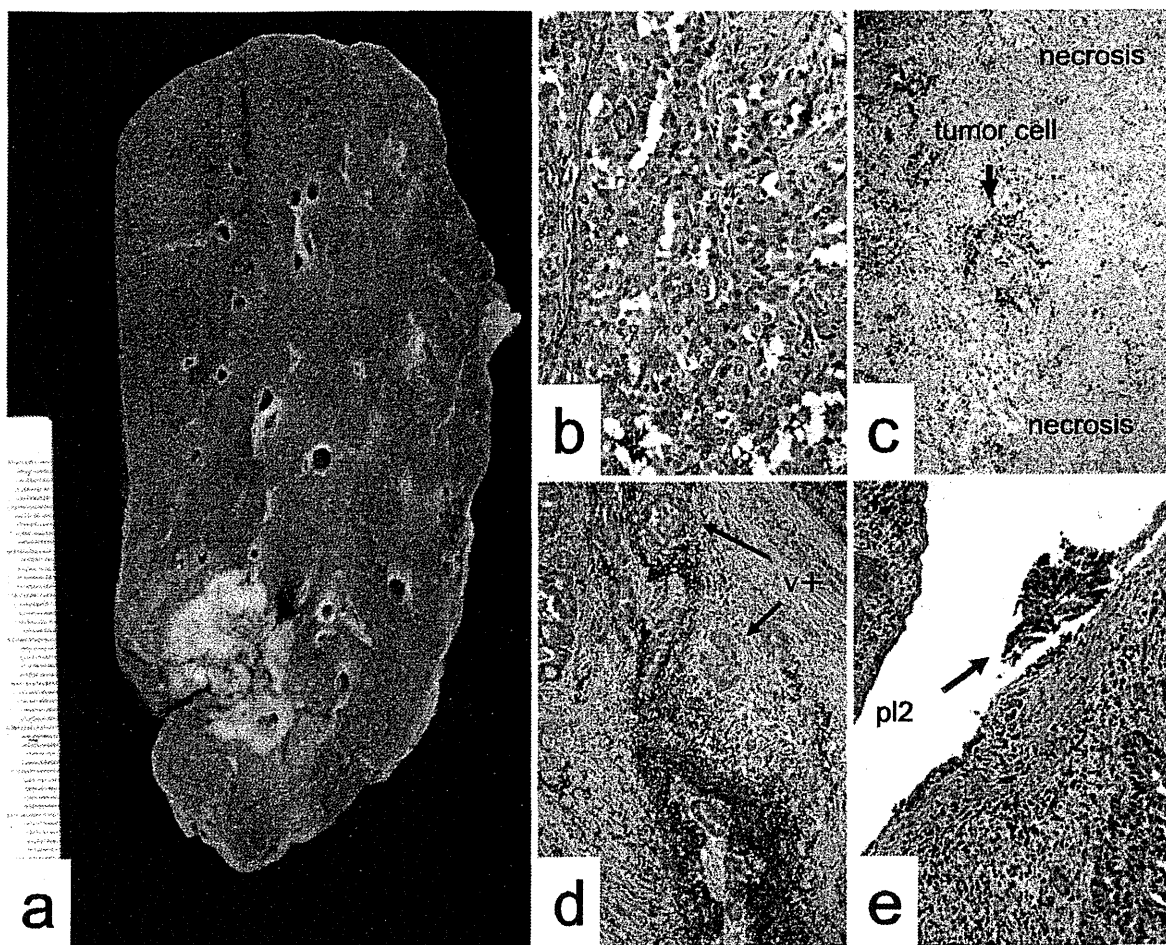


Figure 6. Resected specimen and pathological findings. (a) Tumor with pleural indentation. (b) Histology findings revealed a papillary adenocarcinoma with moderate differentiation. (c) Efl. (d) Vascular invasion (v+). (e) Pleural invasion (pl2).

結論

胸椎転移巣の手術後、ゲフィチニブにより骨転移巣は長期制御が得られたが、耐性獲得 T790M が原発巣に出現したためにサルベージ手術を施行し良好な結果を得た IV 期肺癌の 1 例を経験した。遠隔転移巣が制御され T790M など耐性獲得部位が原発巣のみに限局している場合には、進行肺癌であっても手術療法も考慮すべき余地があると思われた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン—2010 年版. 日本肺癌学会, 編集. 日本肺癌学会ホームページ (<http://www.haigan.gr.jp/>).
2. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, 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.
3. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304:1497-1500.
4. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Koehler O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005;352:786-792.
5. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Yoshida K, Hida T, Tsuboi M, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res.* 2006;12:5764-5769.
6. Inukai M, Toyooka S, Ito S, Asano H, Ichihara S, Soh J, et al. Presence of epidermal growth factor receptor gene

- T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2006;66:7854-7858.
7. 光富徹哉, 谷田部恭, 萩原弘一, 弦間昭彦, 西尾和人, 秋田弘俊, 他. 肺癌患者における EGFR 遺伝子変異検査の解説. 肺癌. 2009;49:i-xix.
 8. 河北直也, 滝沢宏光, 鳥羽博明, 監崎孝一郎, 先山正二, 近藤和也. Gefitinib 耐性後に切除した肺腺癌術後肺転移の 1 例. 日呼外会誌. 2010;24:166-169.
 9. Takamochi K, Suzuki K, Sugimura H, Funai K, Mori H, Bashar AH, et al. Surgical resection after gefitinib treatment in patients with lung adenocarcinoma harboring epidermal growth factor receptor gene mutation. *Lung Cancer.* 2007;58:149-155.
 10. Hirano Y, Oda M, Tsunozuka Y, Ishikawa N, Watanabe G. Long-term survival cases of lung cancer presented as solitary bone metastasis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;11:401-404.
 11. Billing PS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:548-553.
 12. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, Strong VE, Kapoor R, Coit DG, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2008;26:1142-1147.
 13. Gomez-Roca C, Raynaud CM, Penault-Llorca F, Mercier O, Commo F, Morat L, et al. Differential expression of biomarkers in primary non-small cell lung cancer and metastatic sites. *J Thorac Oncol.* 2009;4:1212-1220.
 14. Yatabe Y, Matsuo K, Mitsudomi T. Heterogeneous distribution of EGFR mutations is extremely rare in lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:2972-2977.
 15. Goss GD, Lorimer I, Tsao MS, O'Callaghan CJ, Ding K, Masters GA, et al. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC): NCIC CTG BR.19. *J Clin Oncol.* 2010;28(Suppl):abstr LBA7005.