

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
分担研究報告書

肺癌切除症例の予後を規定するバイオマーカーに関する研究

研究分担者 国立病院機構九州がんセンター 呼吸器腫瘍科 医長

竹之山 光広

## 研究要旨

非小細胞肺癌再発例の患者背景は多様であり、標準治療は確立されておらず、外科切除を含めた集学的治療が検討されている場合も少なくない。一方、EGFR-TKIs、ALK 阻害剤の臨床応用により再発後の治療が大きく変貌をとげてきた。肺癌切除再発例の治療成績を driver mutation の観点から検討し、EGFR 遺伝子陽性例に対する EGFR-TKIs 使用例は有意に生存期間を認めたため、再発症例に対する EGFR 遺伝子変異の検索は必須と考えられた。この結果を 2013 年の ESMO で発表した。今後の WT1 がんワクチンの術後補助療法の対象症例では、driver mutation の検索が必要と考えられる。

### A 研究目的

当院で治療を行った非小細胞肺癌術後再発症例の治療成績、予後について EGFR 遺伝子変異、EML4-ALK 融合遺伝子の観点から検討を行い、再発後の治療戦略について考察を行う。

### B 研究方法

2000 年～2011 年に当院で外科切除を行った非小細胞肺癌 1237 例のうち、再発を認めた 280 例について、driver mutation および臨床病理学的因子と予後との関連を後方視的に検討した。

### C 研究結果

再発時の平均年齢は 66 歳、男性/女性:183/97 例、腺癌/扁平上皮癌/その他:189/51/40 例、手術時の病理病期 I 期/II 期/III 期/IV 期：96/59/107/18 例、EGFR 遺伝子変異陽性/野生型/検査未施行:83/100/97 例、EML4-ALK 融合遺伝子陽性/野生型/検査未施行:6/92/182 例であった。EML4-ALK 融合遺伝子変異陽性症例は、EGFR 遺伝子変異野生型腺癌症例の 9%(5 例/55 例)に認めた。再発形式は局所再発/遠隔再発/混合再発：90/114/76 例で、再発臓器は肺/リンパ節/脳/骨/副腎/肝臓：97/96/50/38/15/17 例であった。

術後再発までの平均期間は 15 ヶ月で、再発病変に対する初回治療は、外科切除を含めた集学的治療 15 例、放射線化学療法 62 例、化学療法単独 152 例、放射線療法単独 32 例、無治療 19 例であった。全症例の再発後の生存期間中央値は 25 ヶ月（1-102

ヶ月)であった。多変量解析で EGFR 遺伝子変異、ECOG PS、脳転移、再発巣の数が再発時の有意な予後予測因子であった。再発に対して治療を行った症例は、無治療例に比し有意に生存期間の延長を認めたが、初回治療法の違いによる差は認めなかった。

EGFR 遺伝子変異および EGFR-TKIs 使用別の生存期間中央値はそれぞれ、EGFR 変異陽性患者 EGFR-TKIs 治療あり/EGFR 遺伝子変異野生型あるいは未施患者 EGFR-TKIs 治療あり/EGFR-TKIs 治療なし:49 ヶ月/20 ヶ月/17 ヶ月であった。ALK 阻害剤の治療成績については、追跡中である。

#### D 考察

非小細胞癌再発例に対しては初回治療として多様な治療が行われているが、特定の治療での予後改善効果は認めなかった。一方、EGFR 遺伝子陽性例に対する EGFR-TKIs 使用例は、有意に生存期間を認めたため、再発症例に対する EGFR 遺伝子変異の検索は必須と考えられた。また ALK 阻害剤についても、EGFR-TKIs と同等の効果が報告されており、EGFR 遺伝子変異野生型の腺癌に関しては、検索を行うべきと考えられる。

#### E 結論

肺癌術後再発症例の予後解析から、今後の WT1 がんワクチンの術後補助療法の対象症例では、driver mutation の検索が必要と考えられる。

#### F 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) Ichinose Y, Takenoyama M ; Invited commentary on Comparison of three measurements on computed tomography for the prediction of less invasiveness in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. ( Ann Thorac Surg 95: 1884, 2013)
- 2) Yamaguchi M, Toyokawa G, Ohba T, Sasaki T, Kometani T, Hamatake M, Hirai F, Taguchi K, Yamanaka T, Seto T, Takenoyama M, Sugio K, Ichinose Y; Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy of S-1/Cisplatin for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. (Ann Thorac Surg 96: 1783-1789, 2013)
- 3) Toyokawa G, Takenoyama M, Taguchi K, Arakaki K, Inamasu E, Toyozawa R, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Leone A, Graziano P, Ichinose Y; The first case of lung carcinosarcoma harboring in-frame deletions at exon19 in the EGFR gene. (Lung Cancer 81: 491-494, 2013)
- 4) Toyokawa G, Takenoyama M, Taguchi K, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Shimokawa M, Ichinose Y; An extremely rare case of small-cell lung cancer harboring variant 2 of the EML4-ALK fusion gene. (Lung Cancer 81: 487-490, 2013)
- 5) Toyokawa G, Takenoyama M, Hirai F, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Yamaguchi M, Shimokawa M, Seto T, Ichinose Y; Gemcitabine and vinorelbine as second-line or beyond treatment in patients with malignant pleural mesothelioma pretreated with platinum plus pemetrexed

chemotherapy. (Int J Clin Oncol : 10.1007/s10147-10013-10619-10145, 2013)

- 6) Toyokawa G, Takeoyama M, Watanabe S, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Taguchi K, Seto T, Ichinose Y; Dramatic response to crizotinib in an ALK-positive adenocarcinoma patient with disseminated intravascular coagulation. (J Thorac Oncol 8: e96-98, 2013)
- 7) Toyokawa G, Takeoyama M, Ichinose Y ; Do mutations of the enhancer of zeste homolog 2 gene exist in small-cell lung cancer? (J Thorac Oncol 8: e103, 2013)
- 8) 竹之山光広、一瀬幸人 ; Current Organ Topics Thorax/Lung and Mediastinum, Pleura Cancer 肺癌-肺癌治療における癌免疫療法の進歩-肺癌免疫療法の臨床試験(癌と化学療法 40: 1018-1020, 2013)

## 2.学会発表

- 1) 第 113 回日本外科学会定期学術集会(2013 年 04 月 11 日- 13 日, 福岡)シンポジウム  
III 期局所進行非小細胞肺癌に対するシスプラチン + S-1 を用いた術前化学放射線同時併用療法の治療成績.  
竹之山光広、豊澤亮、稲益英子、古城都、豊川剛二、白石祥理、諸富洋介、竹中朋祐、山口正史、瀬戸貴司、一瀬幸人
- 2) 第 30 回日本呼吸器外科学会総会(2013 年 05 月 09 日- 10 日, 名古屋)シンポジウム  
Pure GGO を呈する肺野小結節の切除に対する検討.  
山口正史、豊川剛二、諸富洋介、豊澤亮、稲益英子、古城都、白石祥理、平井文彦、竹中朋祐、瀬戸貴司、竹之山光広、一瀬幸人
- 3) The European Cancer Congress 2013 (2013 年 9 月 27 日-10 月 1 日, Amsterdam)示説  
Impact of epidermal growth factor receptor mutation status for post recurrence survival of patients with non-small cell lung cancer .  
Takenaka T, Takeoyama T, Inamasu E, Toyokawa G, Shiraishi Y, Morodomi Y, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Ichinose Y
- 4) 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会(2013 年 10 月 16 日-19 日, 仙台)シンポジウム  
非小細胞肺癌術後再発症例における EGFR 遺伝子変異、EML4-ALK 融合遺伝子検索の意義  
竹中朋祐、豊澤亮、稲益英子、豊川剛二、白石祥理、諸富洋介、平井文彦、山口正史、瀬戸貴司、竹之山光広、一瀬幸人