

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	松本 吉史
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 625 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	A phase II study of erlotinib monotherapy in pre-treated non-small cell lung cancer without <i>EGFR</i> gene mutation who have never/light smoking history: Re-evaluation of <i>EGFR</i> gene status (ヒト上皮増殖因子受容体遺伝子変異陰性、非喫煙者、軽度喫煙者で前治療歴のある非小細胞肺癌に対するエルロチニブ単剤投与の第 II 相臨床試験：ヒト上皮増殖因子受容体遺伝子の再検索)
論文審査委員	主査 教授 土田 正則 副査 教授 西條 康夫 副査 准教授 各務 博

博士論文の要旨

【背景と目的】エルロチニブは、上皮増殖因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor、EGFR) を標的とした選択的チロシンキナーゼ阻害剤 (Tyrosine kinase inhibitor, TKI) である。肺癌における EGFR-TKI の感受性と EGFR 遺伝子変異の強い相関が報告され、臨床の現場では EGFR 遺伝子変異陽性の患者に EGFR-TKI が使用されている。一方、EGFR 野生型の非小細胞肺癌において、エルロチニブが有用性を示すことが報告された。また、EGFR-TKI の重大な副作用として、間質性肺疾患が報告されている。エルロチニブによる間質性肺疾患の発現率は 3-5% であるといわれている。このことからエルロチニブは EGFR 野生型に対しても、標準的化学療法と同等の効果が期待できること、間質性肺疾患のリスクが高い症例を除外することで、安全にエルロチニブによる治療が行えることを期待し、EGFR 野生型で非喫煙者/軽喫煙の化学療法既治療非小細胞肺癌を対象にエルロチニブの有用性と安全性を検討し、EGFR 遺伝子の再検討および EGFR 野生型の効果予測因子となるバイオマーカーを検索するための第 II 相試験を実施した。

【方法】研究デザイン：主要評価項目は奏効率 (ORR)、二次評価項目は病勢制御率 (DCR)、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、安全性、バイオマーカー解析とし、ヘルシンキ宣言に則り実施した。
症例：PNA-LNA PCR clamp 法で EGFR 野生型と診断された stage III B/IV または術後再発の非小細胞肺癌の症例、performance status (PS) が 0-2、20 歳以上、測定可能病変を有し、非または軽喫煙歴、間質性肺炎の既往、胸膜炎、心膜炎、有症状の脳転移、妊娠、T790M の遺伝子変異の無い患者。
投与方法：エルロチニブを 150mg/day 病勢進行と判定されるまで内服。Grade 4 の有害事象または間質性肺炎が出現した際には内服中止、grade 3 の有害事象が出現した際には、休薬し、grade 1 まで回復後、減量し、内服再開することとした。

統計解析：期待奏効率は 20%、閾値奏効率は 4%、検出力 90%、有意水準 5% とすると必要症例数は 39 例

となり、脱落例を考慮し、目標症例数を43例とした。

バイオマーカー解析：KRAS のコドン12、13の遺伝子変異の検出は Scorpion-ARMS 法、EGFR の点突然変異の検出は Cleave PCR 法、欠失はフラグメント法で行った。

免疫組織染色：パラフィン包埋組織を用いて HGF, Met, TS の免疫組織染色を行った。

【結果】登録症例：2010年3月から2011年11月までに14施設で47症例が登録された。1症例はEGFR変異が認められた症例のため除外され、46症例が解析された。80.4%が女性、89.1%は非喫煙者、年齢中央値は64歳(43-80歳)、PS0が16症例、PS1が21症例、PS2が9症例。42症例が腺癌、3症例が扁平上皮癌、1症例が腺扁平上皮癌の病理組織であった。31症例は1レジメン、13症例は2レジメン、2症例は2レジメンの治療を受けていた。

EGFR、KRAS 解析と治療成績：46例中32症例の標本を得た。19標本は初回にEGFR解析と同様の標本、9症例は初回解析時に同時採取した別の標本、4症例はエルロチニブ治療後に採取したものであった。8症例にEGFR変異が認められた(内訳は5症例、exon19の欠損、2症例はG719Xの変異、1症例はL858R変異であった)。再検索でEGFR変異を有した症例はPRが6症例、SDが2症例とDCRは100%であった。PFSは10.5か月、OSは解析時に中間値に至らずであった。EGFR野生型が確定した24症例のORRは4.2%、DCRは41.7%、PFSは2.0か月、OSは6.0か月であった。2症例はKRAS遺伝子変異が認められたが、いずれも4週以内にPDの評価となった。

HGF、Met、TSの免疫染色：18-19症例のみ染色可能であった。HGF陽性は予後不良因子の可能性が考えられたが、Met、TSはDCRやPFSとの関連は認められなかった。

【考察】32症例のEGFR変異を再検索した結果、8例に変異が認められた。この高い偽陰性率はPNA-LAN PCR法で感度の低い変異(特にexon19欠失とG719X)が検出されたこと、PR症例が再検索された偏りによるものと考えた。このことより申請者らは異なった方法あるいは標本からの再検索が重要であると考えた。これまでの報告ではEGFR野生型のエルロチニブ有益性を示すバイオマーカーは同定されていない。本試験ではKRAS変異を有した症例はエルロチニブに反応せず、これまでの報告と同様の傾向であった。本試験でEGFR-TKI耐性獲得に関連があるといわれているHGF陰性症例は、PFSが延長される傾向であったが、同様に耐性獲得に関連のあるMetに相関は認められなかった。このことはMet発現の解析方法によるものと考えられた。

【結論】申請者らはEGFR野生型非小細胞癌の症例の殺細胞薬による治療無効の際にEGFR変異の再検索を検討すべきと考え、また、EGFR野生型が確定した症例はHGF染色がエルロチニブ治療に対するバイオマーカーになりえると考えた。

審査結果の要旨

申請者はPNA-LNA PCR clamp法でEGFR野生型と診断された非小細胞肺癌に対するエルロチニブの効果と効果を予測するバイオマーカーの検出を目的とした第II相臨床試験を実施し、その結果を解析して報告した。

主要評価項目は奏効率(ORR)、二次評価項目は病勢制御率(DCR)、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)、安全性、バイオマーカー解析である。

14施設で47症例が登録されたが、1症例はEGFR野生型ではないことがわかり脱落した。46例中32例で標本再解析を施行したが、8症例でEGFR変異が見つかった。24症例は変移なしと確認された。

EGFR変異型はこれまでの報告通りの治療効果であった。

変異なしと確認された 24 例中 1 例で効果が認められた。

免疫染色では、HGF 陽性は予後不良因子の可能性が考えられた。

本研究では、EGFR 野生型非小細胞癌症例の殺細胞薬治療無効の際に EGFR 変異を再度検索する意義がある事を示した点、EGFR 野生型と確定した症例は HGF 染色がエルロチニブ治療のバイオマーカーになる可能性を示した点で、学位論文としての価値を認める。