

論文名 : A phase II study of erlotinib monotherapy in pre-treated non-small cell lung cancer without *EGFR* gene mutation who have never/light smoking history:

Re-evaluation of *EGFR* 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)

(要約)

新潟大学大学院医歯学総合研究科 (論文博士は氏名のみでも可)

氏名 松本 吉史

(以下要約を記入する)

【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 IIIB/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、非または軽喫煙歴で、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。grade4 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、grade3 の有害事象が出現した際には、休薬し、grade1 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 Cycleave 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 3 レジメンの治療を受けていた。その他、登録症例の詳細は表 1 に示す。

治療効果と毒性：7 症例が PR、12 症例が SD で奏効率(ORR)は、15.2%、病勢制御率(DCR)は 41.3%であった。無増悪生存期間中央値 (mPFS) は 1.5 か月、生存期間中央値 (OS) は 8.0 カ月であった。有害事象は表 2 の通りで皮疹が 80%、下痢が 45.7%であった。Grade3 以上の有害事象は、食欲不振が 4 症例、皮疹が 2 症例、間質性肺炎が 2 症例、貧血が 2 症例、疲労が 1 症例、直腸潰瘍が 1 症例、脳梗塞が 1 症例、好中球減少が 1 症例、トランスアミナーゼ上昇が 1 症例であった。治療関連死は認められなかった。

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%(表 3)、PFS は 2.0 カ月、OS は 6.0 カ月であった(図 1)。2 症例は KRAS 遺伝子変異が認められたが、いずれも 4 週以内で PD の評価となった。

HGF、Met、TS の免疫染色：HGF、Met は 18 症例、TS は 19 症例のみ染色可能であった。それぞれは陰性か陽性かで評価を行った(図 2)。それぞれの治療成績は表 4 に示した。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】

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。

Patient characteristics at baseline (N=46)			
性別	男性, n (%)	9 (19.7)	Stage
	女性, n (%)	37 (80.4)	IIIb 1 (2.2)
年齢	Median (range)	64 (43-80)	IV 37 (80.4)
	ECOG PS		Recurrent 8 (17.4)
喫煙状況	非喫煙者	41 (89.1)	病理組織
	軽喫煙者	5 (10.9)	腺癌 42 (91.3)
			平上皮癌 3 (6.5)
			その他 1 (2.2)
			Treatment line
			2nd 31 (67.4)
			3rd 13 (28.3)
			4th 2 (4.3)
*Median brinkman index is 145 (95%CI; 54-150)			

表 1 登録症例

	G 1	G 2	G 3	G 4
感染症	1	1		
便秘	2			
下痢	14	7		
胃痛	9	2		
嘔吐	1	3		
食欲不振	4	2	4	
倦怠感	1	1	1	
発疹	24	11	2	
脱毛	3			
爪の異常	2	4		
末梢浮腫	1			
間質性肺炎		1	1	1
中枢虚血				1

	G 1	G 2	G 3	G 4
呼吸困難		1		
疼痛	1			
白血球減少	1	1	1	
貧血	4	1	2	
血小板減少	2	1		
T-Bil	3	1		
AST/ALT	5			1
Creatinine	2			
K	2			
Na	2			
末梢神経障害	1			
下血			1	
口角炎	1			

表 2 有害事象内訳

	n (%)	95% CI*
Partial response	1(4.2%)	
Stable disease	9(37.5%)	
Progressive disease	13(46.4%)	
Not evaluable	1(4.2%)	
Objective response rate	4.2%	0-21.1%
Disease control rate	41.7%	27-56.8%
*CI; confidence interval		

表 3 野生型確定症例の治療成績

HGF	DCR(%)	PFS(M)
-	8/14(57)	2.53
+	0/4(0)	1.00※

※ Log Rank(Mantel-Cox) P=0.003

MET	DCR(%)	PFS(M)
-	3/8(57)	1.97
+	5/10(50)	2.03

TS	DCR(%)	PFS(M)
-	5/9(56)	2.53
+	2/7(29)	1.97

表 4 HGF、MET、TS 発現の有無による治療成績

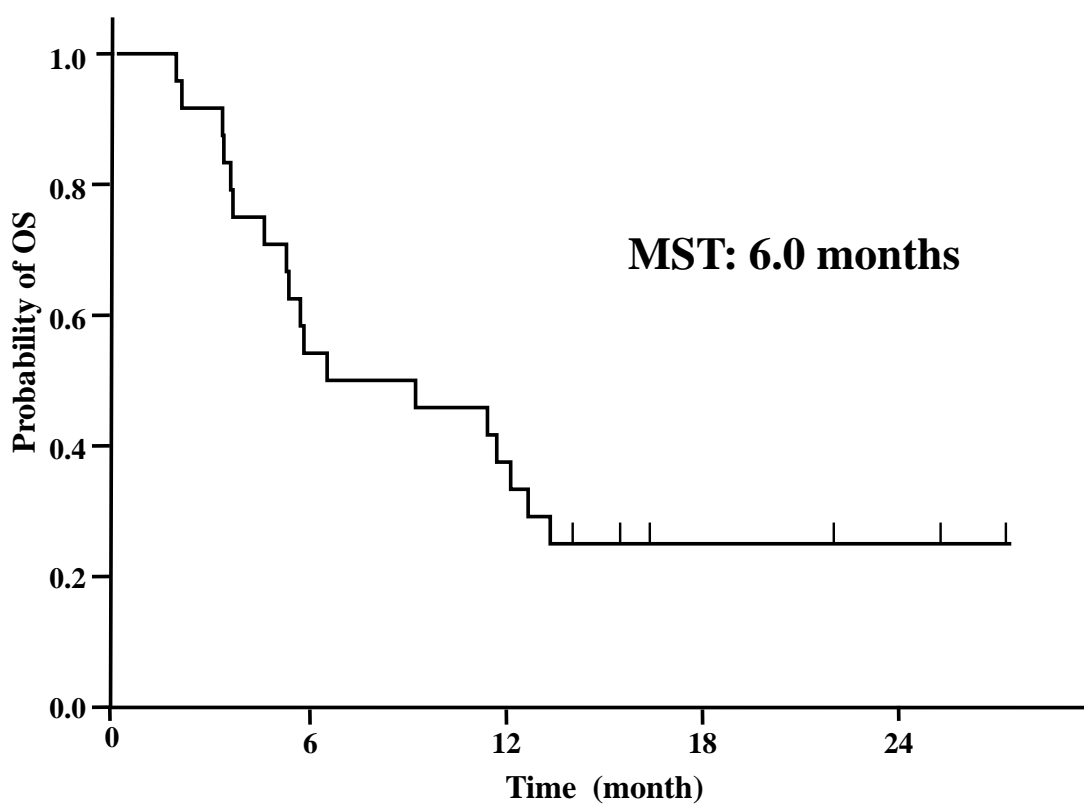
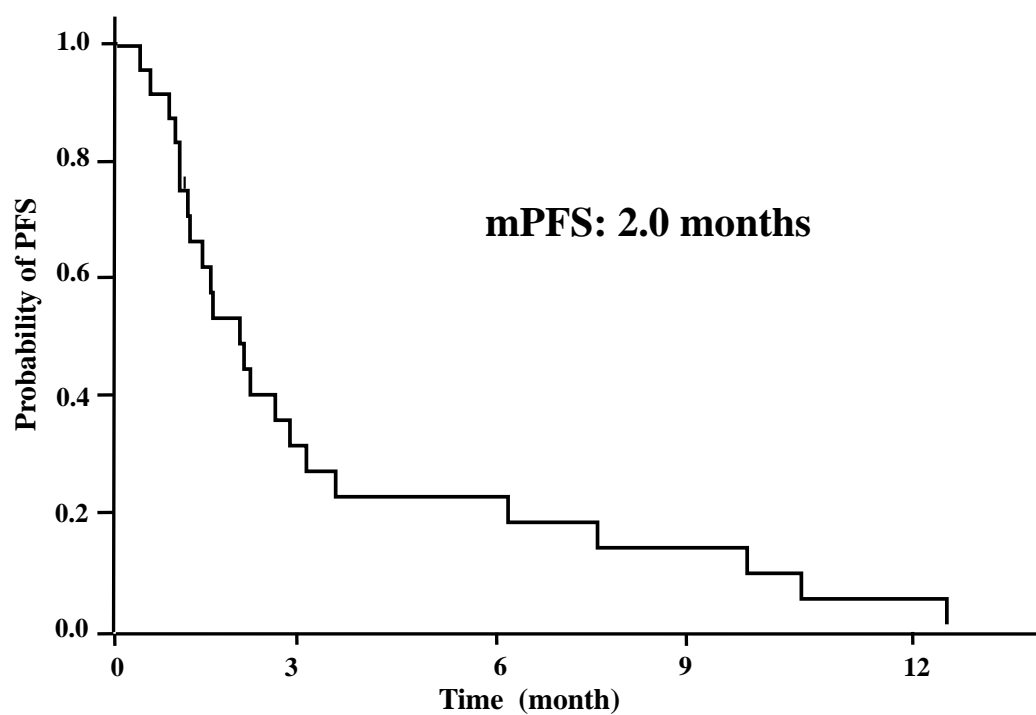
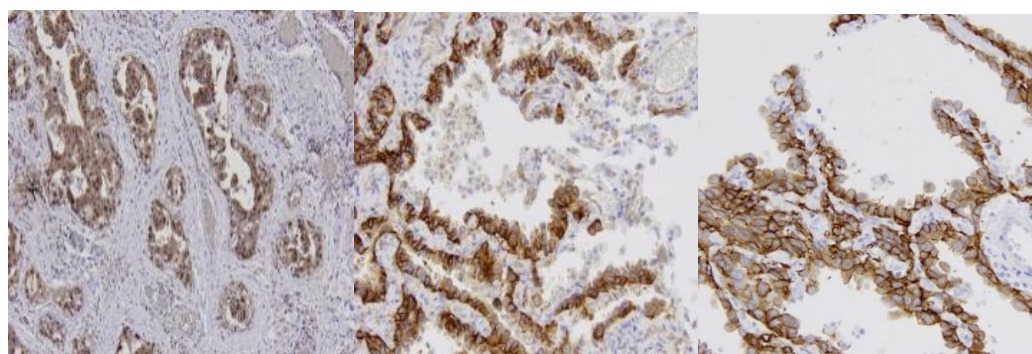


図 1 野生型確定症例の mPFS、MST



HGF

MET

TS

図 2 HGF、MET、TS の免疫染色