

EGF 受容体遺伝子変異と薬剤感受性

光富徹哉¹

要旨 — **目的.** 上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異と EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の感受性に関する現況をまとめる. **方法.** 本年夏までに発表された論文, 学会発表および自験例を中心に上記テーマにつき検討する. **結果.** EGFR 変異は東洋人, 女性, 非喫煙者, 腺癌に頻度が高いこと, およそ 90% の変異はエクソン 19 の欠失変異か, エクソン 21 のコドン 858 の点突然変異であること等が明らかにされた. このような変異がある症例に対して EGFR TKI は 80% 程度奏効し, 生存が有意に延長する. 最近では EGFR 遺伝子増幅の意義についても注目されている. さらに, ゲフィチニブの獲得性の耐性のメカニズムの一つとして第二の変異 T790M が報告された. **結論.** 今後これらの遺伝子情報を用い, いかにゲフィチニブの使用を個別化していくかが急務である. (肺癌. 2006;46:237-240)

索引用語 — 肺癌, 分子標的治療, 効果予測因子, 獲得性耐性, 臨床試験

Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Gene And Sensitivity to Tyrosine Kinase Inhibitors

Tetsuya Mitsudomi¹

ABSTRACT — **Objectives.** To review current knowledge concerning the relationship between epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations and response to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI). **Methods.** We reviewed literature concerning the topic and our own experience. **Results.** EGFR mutations are frequent in Orientals, females, non-smokers and patients with adenocarcinoma. Approximately 90% of the mutations are either in-frame deletion mutation in exon 19 or leucine to arginine mutations at codon 858 in exon 21. About 80% of the patients with EGFR mutations respond to EGFR TKI, while only 8% of those without EGFR mutations do so. Recently, it has been reported that EGFR gene amplifications plays a role in sensitivity to EGFR TKI. Furthermore, it is reported that about half of acquired resistance to EGFR TKI which almost always occurs during the course of disease is caused by secondary mutation at codon 790 (T790M). **Conclusion.** It is urgently required to design clinical trials in patients selected by these molecular fingerprints to make individualized medical treatment possible. (JLCC. 2006;46:237-240)

KEY WORDS — lung cancer, targeted therapy, predictive factor, acquired resistance, clinical trial

はじめに

2004年4月のおわりに肺癌の一部にEGFR (Epidermal Growth Factor Receptor; 上皮成長因子受容体) 遺伝子の突然変異が発見され, このような症例はEGFR特異的なチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) であるゲフィチ

ニブ (Iressa[®]) やエルロチニブ (Tarceva[®]) の super responder であるという報告がされた.^{1,2} それから, 一年余が過ぎ, 多くの知見が明らかにされる一方で, 新たな疑問がもたらされた. 本稿ではEGFR変異とEGFR TKIの感受性についての現況を整理したい.

¹愛知県がんセンター中央病院胸部外科.

別刷請求先: 光富徹哉, 愛知県がんセンター中央病院胸部外科, 〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1 (e-mail: mitsudom@aichi-cc.jp).

¹Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center, Japan.

Reprints: Tetsuya Mitsudomi, Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan (e-mail: mitsudom@aichi-cc.jp).

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

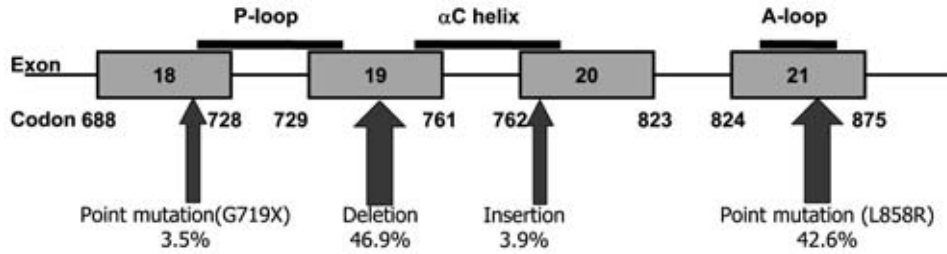


Figure 1. Distribution of the EGFR gene mutations

This figure shows distribution of 488 mutations described in the literature. Deletion mutations in exon 19 and L858R in exon 21 account for nearly 90% of all mutations reported.

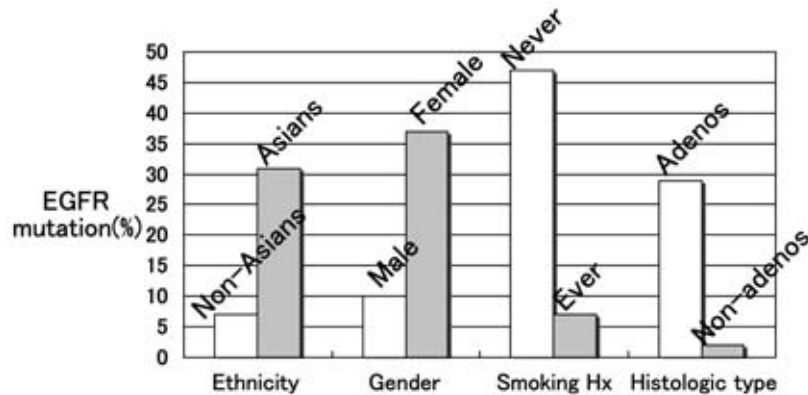


Figure 2. Incidence of EGFR mutation and its association with ethnicity, gender, smoking history and histologic types (N = 2530) .

(Paez et al., Science 2004; Lynch et al., NEJM 2004; Pao et al., PNAS 2004; Kosaka et al., Cancer Res 2004; Huang et al., Clin Cancer Res 2004; Marchetti et al., JCO 2005; Tokumo et al., Clin Cancer Res 2004; Shigematsu et al., JNCI 2005; Yang et al., Clin Cancer Res 2005; Soung et al., Virchows Arch 2005; Qin et al., Cell Res 2005) .

EGFR 変異と臨床的因子との関連

これまでの研究から、EGFR 遺伝子突然変異はチロシンキナーゼ活性を上昇させる活性化型の変異であり、例外的な報告をのぞいては肺癌に特異的な遺伝子変化である。変異はチロシンキナーゼドメインに集中しており、およそ 90% はエクソン 19 の欠失変異かエクソン 21 のコドン 858 の点突然変異である (Figure 1)。遺伝子変異は腺癌、非喫煙者、東洋人、女性に高頻度であり、EGFR TKI が奏効しやすい集団と一致する (Figure 2)。³

EGFR TKI の感受性と EGFR 変異

EGFR TKI は EGFR 自己リン酸化部位での ATP の結合を競合的に阻害する。臨床的には、日本人、女性、非喫煙者、腺癌といった患者群に奏効例が多いという事実が知られていた。EGFR 突然変異の発見が大きな注目

を集めたのは EGFR 変異がある肺癌では EGFR TKI の感受性が高いという報告であった。Figure 3 に現在までの EGFR 変異と奏効に関連する報告 (N=431) をまとめた。EGFR 変異のある腫瘍の奏効率が 80% であるのに対して、変異のない腫瘍のそれは 8% である。さらに、われわれ⁴を含めいくつかのグループはさらに、EGFR 変異を有する症例でゲフィチニブ服用後の生存期間が有意に延長していると報告している。しかしながら、変異のない患者でも 8% は responder であり、逆に変異があっても 20% は non-responder であるわけであり、ここに事態の複雑さがある。

EGFR 変異と EGFR-TKI 感受性

EGFR 変異があるとなぜ TKI の感受性が高まるかについては以下のように理解されている。EGFR 変異によって、下流の経路のうち増殖に関わる MAP kinase 系

Table 1. Contradictory results on predictive power of EGFR mutations or EGFR copy number (CN) for response and survival after treatment of EGFR TKIs (modified from Jänne, ASCO 2005) Underline indicates P < 0.05.

Author	TKI	N	Mut vs. WT Response rate	High vs. Low CN Response rate	Mut TTP	Mut Surv	CN TTP	CN Surv
Han JCO 2005	Gefitinib	90	65 % vs. 14 %	Not Done	<u>Yes</u>	<u>Yes</u>	ND	ND
Mitsudomi JCO 2005	Gefitinib	59	<u>83 % vs. 10 %</u>	Not Done	ND	<u>Yes</u>	ND	ND
Cappuzzo JNCI 2005	Gefitinib	89	<u>53 % vs. 5 %</u>	<u>36 % vs. 3 %</u>	<u>Yes</u>	No	<u>Yes</u>	<u>Yes</u>
Lynch ASCO 2005	Gefitinib	79	<u>46 % vs. 10 %</u>	<u>29 % vs. 15 %</u>	<u>Yes</u>	No	<u>Yes</u>	No
Tsao ASCO 2005	Erlotinib	177	16 % vs. 7 %	<u>20 % vs. 2.4 %</u>	ND	No	ND	<u>Yes</u>
Hirsch/Gumerlock ASCO 2005	Gefitinib	100	23 % vs. 13 %	26 % vs. 11 %	No	No	No	<u>Yes</u>
Takano ASCO 2005	Gefitinib	66	<u>82 % vs. 11 %</u>	<u>72 % vs. 38 %</u>	<u>Yes</u>	<u>Yes</u>	<u>Yes</u>	No

TTP : Time to progression, Surv : survival, ND : not done

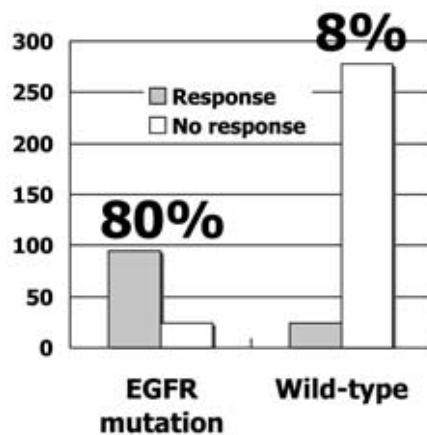


Figure 3. EGFR mutations and EGFR TKI response

Based on data from 431 patients reported in the literature below (Paez et al., Science 2004, Lynch et al., NEJM 2004, Pao et al., PNAS 2004, Huang et al., Clin Cancer Res 2004, Tokumo et al., Clin Cancer Res 2005, Mitsudomi et al., JCO 2005, Han et al., JCO 2005, Kim et al., Clin Cancer Res 2005, Cotes-Funes et al., Ann Oncol 2005, Cappuzzo et al., JNCI 2005).

より、生存シグナルを伝える経路である、AKT や STAT の経路が活性化され、細胞はこれに非常に依存した状態となっている。⁵ ここに選択的な阻害剤としてゲフィチニブが存在すると癌は生存できなくなり、これが治療効果として認識される。Weinstein はこのような癌細胞の状態を“oncogene addiction”と呼び、中毒となり依存性となった点を攻撃されると他に多くの遺伝子異常を有していても脆くも死滅する状態を的確に表現している。⁶

種々の EGFR 遺伝子変異と TKI 感受性の関連は同じではないことが明らかとされつつあり、Meyerson らは

NIH 3T3 細胞のトランスフォーメーションをゲフィチニブで抑制する系を用いて、感受性の順はおおよそ Ex 19 del = L858R > G719S > > > Ex29 insertion = WT と報告しているが、今後臨床的にも検証していくことが重要であろう。

K-ras 遺伝子変異も肺腺癌に特異性の高い遺伝子変化で、欧米では腺癌の 30% 程度に認められるが、EGFR 変異と K-ras 変異は排他的な関係にある。³ このような K-ras 変異のある肺癌は全例 EGFR-TKI に不応であったと報告されており、⁷ K-ras 変異は TKI の適応を除外する negative なマーカーとして使用できると思われる。少数ながら HER2 や BRAF 遺伝子の変異も報告されているが、これらの変化と TKI 感受性の関連は今のところ明らかではない。

EGFR 遺伝子増幅と TKI 感受性

最近 Cappuzzo らは EGFR 変異よりも Fluorescent in situ hybridization (FISH) によって検索された EGFR 遺伝子増幅の方がゲフィチニブの有効性の予測により有効であるということを報告した (全生存期間に対する P 値は変異で 0.09 に対して増幅は 0.03 であった)。⁸ 例えば、L858R のうち 5/7 には増幅がなくこれらの症例では PD であったが、増幅のあった 2 例は PR と CR であった。一方、Exon 19 の欠失変異 7 例中 4 例には増幅があったが、この症例はみな PR であった。しかし増幅のない 3 例はそれぞれ SD, PD, PR であったという。L858R と exon19 の欠失とで増幅をとまなう頻度が異なるようである。われわれは L858R と exon19 の奏効率の差がある可能性を指摘していたが、⁴ 増幅の頻度の差がその原因かどうかは今後の検討課題である。このような報告は 2005 年の米国臨床腫瘍学会でも多く認められ、いささか混沌としている感がある (Table 1)。一般に、EGFR 変異と増幅は同時に存在する傾向にあり、おそらくは両方がそろって EGFR 遺伝子がフルに活性化された状態にな

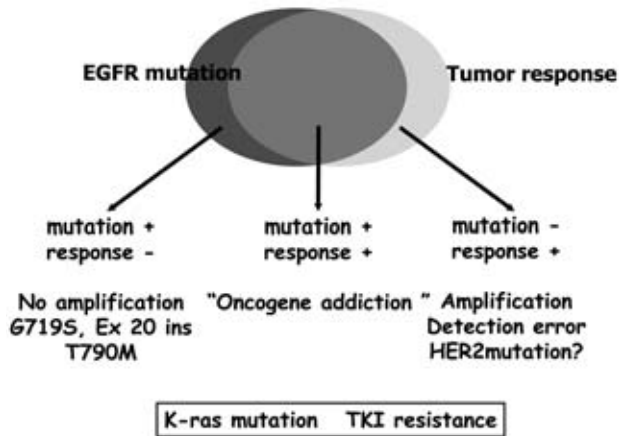


Figure 4. Possible explanations for discrepancies between EGFR mutations and EGFR TKI response (Modified from Sellers, ASCO 2005).

ると考えられる。変異と増幅のどちらか一方だけを有する症例がどのような臨床的な振る舞いを示すかが問題であるが、両方とも重要であることは間違いなく、今後の研究においては両方を検出していくことが望ましいと思われる。

EGFR 二次変異と獲得抵抗性

一方、臨床上の大きな問題として、ゲフィチニブに初期には奏効したほとんど全ての症例が、後には抵抗性となることである。このような獲得耐性を示す症例の半数にはもともとの欠失や L858R などの感受性をあげている遺伝子変異に加えて、コドン 790 のスレオニンからメチオニンへの変異 (T790M) が二次的に加わっているという報告がされた。^{9,10} ちなみに、われわれと岡山大学の症例をあわせたゲフィチニブ治療をうけていない 397 例中 2 例は L858 と T790M をあわせもっていた。しかし、この症例は術後早期に再発しゲフィチニブ投与をうけることなく死亡され、もう一例は L858R があるにもかかわらずゲフィチニブに最初から抵抗性であった。¹¹ したがってまれながら T790M 変異はなんらかの growth advantage をもたらしめていることが推定され、このような症例には TKI の効果は期待できない。ゲフィチニブのような可逆性の TKI に対して不可逆的な TKI (CL387,785 など) は、T790M による抵抗性を越えることができると報告されており、¹⁰ このような薬物の臨床開発が待たれる。

おわりに

Figure 4 に現在までの EGFR 遺伝子変異と TKI 感受性の関連についてまとめた。もちろん完璧ではないが、EGFR は分子標的そのものの質的な変化であり、臨床的な治療効果予測因子として有用であると考えられる。化学療法不応例に対するプラセボコントロールのゲフィチニブの臨床試験 (ISEL) は negative であったが、今後は EGFR をはじめとする遺伝子情報を盛り込んだ臨床試験によって、EGFR-TKI の benefit を受ける患者群を同定していくことが急務である。

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.
- 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.
- 光富徹哉, 高坂貴行, 遠藤秀紀, 他. EGFR 遺伝子変異の発見の衝撃. 加藤治文, 西篠長宏, 福岡正博, 他, 監修. Mook 肺癌の臨床 2004-2005. 東京: 篠原出版新社; 2005: 247-257.
- Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol.* 2005;23:2513-2520.
- Sordella R, Bell DW, Haber DA, et al. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science.* 2004;305:1163-1167.
- Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes--the Achilles heel of cancer. *Science.* 2002;297:63-64.
- Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med.* 2005;2:e17.
- Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97: 643-655.
- Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med.* 2005;2:e73.
- Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005;352:786-792.
- Toyooka S, Kiura K, Mitsudomi T. EGFR mutation and response of lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005; 352:2136.