

局所進行非小細胞がん治療におけるチロシン・キナーゼ

EGFR 阻害薬：胸部放射線治療との併用療法

大江裕一郎¹

要旨—— 切除不能局所進行非小細胞がんに対する標準的治療は化学療法と同時放射線治療であることがほぼコンセンサスとなっているが、治療成績向上のために新たな strategy が必要と考えられる。Epidermal growth factor receptor (EGFR) を標的とする分子標的治療薬、ゲフィチニブは進行非小細胞肺癌、特に腺がん、非喫煙者、女性、東洋人などには高い効果を示すことが知られており、基礎研究では放射線治療との相乗効果も報告されている。Japan Clinical Oncology Group (JCOG) ではゲフィチニブ併用の意義を検証する放射線化学療法の第 III 相試験を念頭に置き、シスプラチン+ビノレルビンによる化学療法後にイレッサと放射線治療を同時併用する臨床試験 (JCOG0402MF) が進行中である。欧米で実施された INTACT, ISEL, S0023 などの第 III 相試験でゲフィチニブの延命効果が示されなかったが、ゲフィチニブをはじめとするチロシン・キナーゼ EGFR 阻害薬の導入は局所進行非小細胞がんの治療成績を向上させるための最も期待できる strategy であることに変わりはない。(肺癌. 2006;46:261-265)

索引用語—— 局所進行非小細胞肺癌, 化学放射線治療, EGFR 阻害薬, ゲフィチニブ

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor Combined with Chemoradiotherapy for the Treatment of Unresectable Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Yuichiro Ohe¹

ABSTRACT—— Chemoradiotherapy is considered to be a standard treatment for unresectable locally advanced non-small cell lung cancer, but new strategies are essential to improve the treatment outcome. Gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor is a promising target-based agent for non-small cell lung cancer, especially in, non-smoking oriental female case of adenocarcinoma. Strong preclinical evidence indicates that the effects of epidermal growth factor receptor inhibition are additive to or synergistic with radiotherapy. The Japan Clinical Oncology Group has started a safety and efficacy trial of induction chemotherapy with cisplatin and vinorelbine followed by gefitinib and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable locally advanced non-small cell lung cancer (JCOG 0402-MF). S0023 is a large, phase III, randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy and consolidation docetaxel with or without maintenance therapy with gefitinib. Unfortunately, S0023 was closed based on the interim analysis, which showed that the continuation of S0023 would not have shown a survival benefit for gefitinib. These results may indicate that the maintenance use of gefitinib after induction chemoradiotherapy does not improve the survival of patients with locally advanced non-small cell lung cancer. However, the incorporation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in chemoradiotherapy is still an attractive strategy for locally advanced non-small cell lung cancer. (*JJLC*. 2006;46:261-265)

KEY WORDS—— Locally advanced non-small cell lung cancer, Chemoradiotherapy, EGFR inhibitor, Gefitinib

¹国立がんセンター中央病院肺内科.

pital, Japan.

¹Department of Internal Medicine, National Cancer Center Hos-

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

わが国では年間約6万人が肺がんで死亡している。肺がんはがんによる死亡原因の第1位となっており、今後さらに肺がんの発生および死亡が増加すると予測されている。しかし、肺がん全体の治癒率は20%以下といわれ、予後は極めて不良である。

局所進行非小細胞肺がんの標準的治療は胸部放射線治療とされていたが、meta-analysesの結果によりシスプラチンを含む化学療法と胸部放射線治療の併用が標準的治療と考えられるようになった。¹⁻³ さらに、現在では切除不能局所進行非小細胞がん治療に対する標準的治療は化学療法と同時放射線治療であることがほぼコンセンサスとなっている。^{4,5}

Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 肺がん内科グループで実施した切除不能局所進行非小細胞がんに対する放射線化学療法6試験に登録された240例の解析では、全症例の生存期間中央値(MST)は16.1月、5年生存率は14.4%であった(Figure 1)。⁶ しかし、1日2回照射法、総線量増量、イリノテカンの併用などにより治療成績が向上する可能性は示唆されず治療成績向上のために新たなstrategyが必要と考えられる。⁶

局所進行非小細胞肺がんに対する標準的治療

局所進行非小細胞肺がんの標準的治療は化学療法と同時放射線治療であることがほぼコンセンサスとなっているが、標準的な化学療法レジメンは確立していない。現在、化学療法単独での治療が適応となるIV期非小細胞肺がんに対してはmeta-analysesなどの結果により、プラチナ製剤と1990年代に開発されたいわゆる新規抗がん剤の2剤併用が標準的と考えられている。ただし、新規抗がん剤を含む4つの併用化学療法レジメンを比較検討する第III相試験をはじめとして、新規抗がん剤を含む様々な併用化学療法を含む試験が実施されているものの、どのレジメンが生存期間延長に最も有効なのかの結論は得られていない。局所進行非小細胞肺がんに対する化学療法と放射線治療を併用する場合の化学療法に関しても同様で、新規抗がん剤を含むレジメンと放射線治療の併用が標準的に使用されているが、具体的な化学療法レジメンが標準的治療として確立しているわけではない。放射線治療と同時併用した場合の化学療法の効果を比較した第III相試験は実施されておらず、僅かにCancer and Leukemia Group B (CALGB)が実施した無作為化第II相試験の結果が報告されているのみである。⁷ また、一括投与の化学療法と週1回程度に分割した低用量の化学療法を比較した第III相試験の結果も報告されていない。⁵

国立がんセンター中央病院を中心に実施されたシスプ

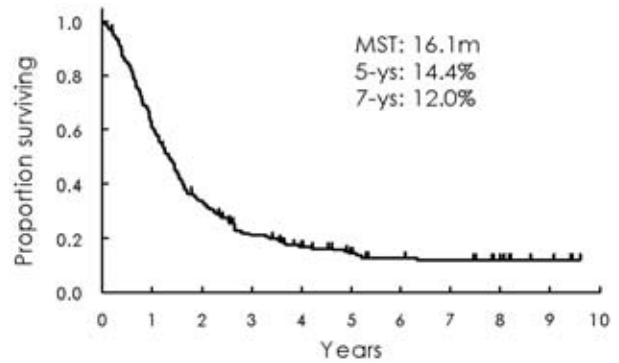


Figure 1. Survival of patients with locally advanced NSCLC treated with chemoradiotherapy in JCOG studies (n=240).

ラチン+ピノレルビンと同時胸部放射線治療の第I相試験では3年生存率50%の成績が報告されている。⁸ Southwest Oncology Group (SWOG)で実施されたシスプラチン+エトポシドと同時胸部放射線治療後に地固め療法としてドセタキセルを実施した試験(S9504)で、MST 26月、5年生存率29%の良好な成績が報告されたことを受け、シスプラチン+ピノレルビンと同時胸部放射線治療にドセタキセルによる地固め療法を実施するpilot studyが実施された。⁹⁻¹¹ この試験では評価可能症例93例が登録され、奏効率82%、MST 32.8月と良好な成績が得られたものの3コースのドセタキセルが完遂できたのは34例(37%)のみで、34例には全くドセタキセルの投与が行われていなかった。¹¹ また、4例の治療関連死を認めており、シスプラチン+ピノレルビンと同時胸部放射線治療後のドセタキセルによる地固め療法をわが国で実施するのは難しいと判断された。しかし、シスプラチン+ピノレルビンと同時胸部放射線治療はわが国で比較的多く行われているレジメンの1つと思われる。

チロシンキナーゼEGFR阻害薬と放射線治療の併用

Epidermal growth factor receptor (EGFR)のチロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブ(イレッサ, ZD1839)は、既治療非小細胞肺がんを対象とした第II相試験で日本人に対しては27.5%の奏効率が報告されている。また、有効例に対しては劇的な腫瘍縮小効果と既存の抗がん剤と比較すると極めて長い効果持続期間を示すことが知られている。

がん細胞株を用いた実験ではEGFRの発現量と放射線感受性が逆相関することが報告されている。また、*in vivo*の実験ではEGFRチロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブ、エルロチニブと放射線の相乗効果が報告されている。¹² また、頭頸部がんに対しては、EGFR対

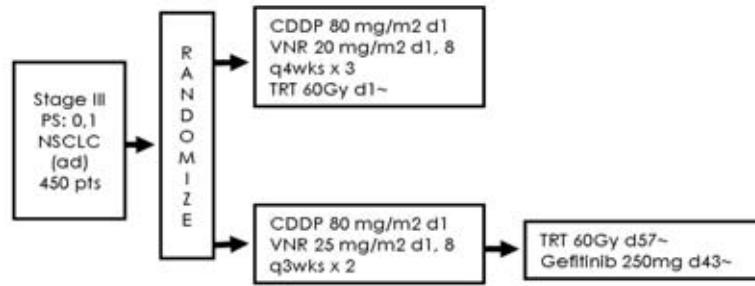


Figure 2. Planned phase III trial for locally advanced NSCLC (revised JCOG-MF trial).

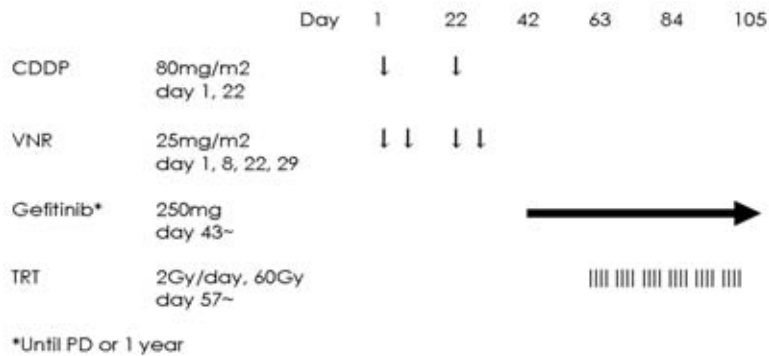


Figure 3. Safety and efficacy trial of CDDP/VNR followed by gefitinib and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable locally advanced NSCLC (JCOG0402).

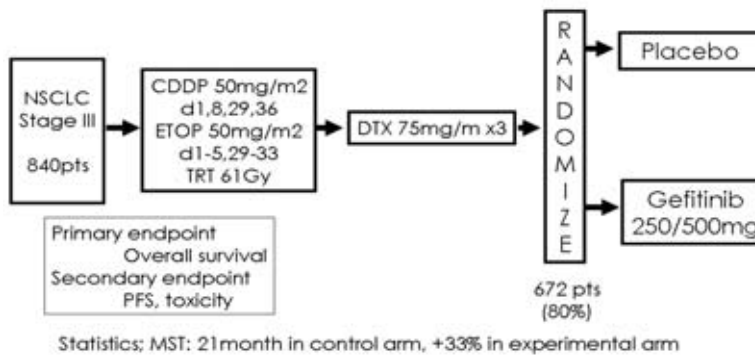


Figure 4. S0023.

する抗体である cetuximab を放射線治療と併用することにより、MST を 29.3 月から 49.0 月へ、3 年生存率を 45% から 55% へ改善することが報告されている。¹³ したがって、放射線治療と EGFR チロシンキナーゼ阻害剤は局所進行非小細胞肺がんの治療成績を改善するものと期待される。

ゲフィチニブと胸部放射線治療の併用療法については、オーストラリアでカルボプラチン、パクリタキセル

と同時胸部放射線治療にゲフィチニブを併用する第 I 相試験が実施されている。この試験では 15 例の非小細胞肺がんを対象にゲフィチニブ 250 mg と胸部放射線治療 60 Gy にカルボプラチン AUC 2 とパクリタキセルを週 1 回併用するスケジュールで、パクリタキセルを 45 mg/m² まで増量しているが問題となる毒性は認めていない。奏効率は 91% で無増悪生存期間中央値は 19.7 月と報告されている。¹⁴ また、シカゴ大学で実施されたゲフィチニ

ブと同じ経口のEGFR阻害薬であるエルロチニブとシスプラチン+エトポシドもしくはカルボプラチン+パクリタキセルによる化学放射線治療のランダム化第I相試験では、毒性の増強を認めず150mgのエルロチニブが併用可能と報告されている。¹⁵ 海外の報告では、EGFR阻害薬と胸部放射線治療の併用による毒性増強は報告されていない。

局所進行非小細胞肺癌に対するシスプラチン、ビンORELビンによる化学療法後のゲフィチニブと同時胸部放射線治療の安全性有効性確認試験 (JCOG 0402)

JCOG 肺がん内科グループでは、ゲフィチニブ併用の意義を検証する放射線化学療法の第III相試験を念頭に置き、シスプラチン+ビンORELビンによる化学療法後にイレッサと放射線治療を同時併用する臨床試験 (JCOG 0402MF) が進行中である (Figure 2, 3)。当初はシスプラチン+ビンORELビンと同時胸部放射線治療にゲフィチニブを同時に併用する治療法が検討されたが、ゲフィチニブによる肺障害が社会問題化したこと、ビンORELビンとゲフィチニブの併用による重篤な血液毒性が発現することが報告されたことより、シスプラチン+ビンORELビンによる導入化学療法後にゲフィチニブと胸部放射線治療を同時併用する治療法に変更された。この試験の目的は、安全性および有効性を確認することであり、primary endpointは安全性 (Grade 2以上の肺臓炎を認めずにプロトコル治療を完遂できた割合)、secondary endpointsは、1年生存率、奏効率、全生存期間、無増悪生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合とした。「Grade 2以上の肺臓炎を認めずにプロトコル治療を完遂できた症例の割合」の期待値を75%とし、閾値を55%、 $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.1$ として症例数を設定すると37例が必要となる。治療を開始した37例中25例以上がGrade 2以上の肺臓炎を認めずに治療を完遂した場合に、本治療は実施可能と判断される。本試験では安全性を可能な限り担保する目的で、対象症例と参加施設に関して、段階的に拡大していく試験デザインを採用した。当初の症例は比較的照射野の狭い症例に限定し、実施施設も国立がんセンター中央病院および東病院に限定することとし (第一段階)、ある程度の安全性が確認された時点で、対象症例および参加施設を拡大する (第二段階)。2006年1月より第二段階の症例登録が開始されている。

S0023 試験

SWOGではシスプラチン+エトポシドと同時胸部放射線治療後に地固め療法としてドセタキセルを実施した試験 (S9504) で良好な成績が得られたことを受け、その

後にゲフィチニブによる維持療法を追加することの意義を検討する第III相試験 (S0023) が実施された (Figure 4)。ISEL (IRESSA Survival Evaluation in Lung Cancer) 試験でゲフィチニブの延命効果が証明できなかったことを受け、急遽S0023の中間解析が実施された。S0023は放射線治療とゲフィチニブの同時併用ではないものの中間解析の結果では、無増悪生存期間 (中央値:ゲフィチニブ11月 vs プラセボ10月, $p=0.54$)、生存期間 (中央値:ゲフィチニブ19月 vs プラセボ29月, $p=0.09$)とも有意差はないもののゲフィチニブ群が劣っており、この試験を継続しても期待したゲフィチニブの延命効果が証明される可能性はないと結論され試験が中止されている。¹⁶ ゲフィチニブの感受性を規定する因子として、人種、組織型、喫煙歴、EGFR遺伝子変異などが報告されている。S0023では40%以上の症例が扁平上皮がんであり、北米で実施された試験であることを考えると、この試験結果から直ちにわが国で実施されている局所進行非小細胞がんに対するゲフィチニブを使用した臨床試験が否定されるものではない。

おわりに

切除不能局所進行非小細胞がんに対する標準的治療は化学療法と同時放射線治療であることがほぼコンセンサスとなっているが、更に治療成績を向上させる為には新たなstrategyが必要である。

欧米で実施されたINTACT (IRESSA NSCLC Trial Assessing Combination Treatment)、ISEL、S0023などの第III相試験でゲフィチニブの延命効果が示されなかったが、ゲフィチニブをはじめとするチロシン・キナーゼEGFR阻害薬の導入は局所進行非小細胞がんの治療成績を向上させるための最も期待できるstrategyであることに変わりはない。

REFERENCES

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995;311:899-909.
2. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1996;125:723-729.
3. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stage IIIa and IIIb non small cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer*. 1995;76:593-601.
4. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radio-

- therapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:2692-2699.
5. Ohe Y. Chemoradiotherapy for lung cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol*. 2004;9:435-443.
 6. Ohe Y, Ishizuka N, Tamura T, et al. Long-term follow-up of patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy: a retrospective analysis of the data from the Japan Clinical Oncology Group trials (JCOG0003A). *Cancer Sci*. 2003;94:729-734.
 7. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol*. 2002;20:4191-4198.
 8. Sekine I, Noda K, Oshita F, et al. Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2004;95:691-695.
 9. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol*. 2003;21:2004-2010.
 10. Gandara DR, Chansky K, Gaspar LE, et al. Long term survival in stage IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with consolidation docetaxel following concurrent chemoradiotherapy (SWOG S9504). *Proc Am Soci Clin Oncol*. 2005;23:635s.
 11. Sekine I, Nokihara H, Sumi M, et al. Docetaxel (D) consolidation therapy following cisplatin (P), vinorelbine (V) and concurrent thoracic radiotherapy (TRT) in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soci Clin Oncol*. 2005;23:651s.
 12. Ready N. Inhibition of the epidermal growth factor receptor in combined modality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2005;32:S35-41.
 13. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354:567-578.
 14. Rischin D, Burmeister B, Mitchell P, et al. Phase I trial of gefitinib (ZD1839) in combination with concurrent carboplatin, paclitaxel and radiation therapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;23:632s.
 15. Ready N, Herndon J, Vokes E, et al. Initial cohort toxicity evaluation for chemoradiotherapy (CRT) and ZD1839 in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): A CALGB stratified phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;23:632s.
 16. Kelly K, Gaspar LE, Chansky K, et al. Low incidence of pneumonitis on SWOG 0023: A preliminary analysis of an ongoing phase III trial of concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel and Iressa/placebo maintenance in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Proc Am Soci Clin Oncol*. 2005;23:634s.