

REVIEW ARTICLE

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における EGFR-TKI と
プラチナ療法の併用の治療戦略

大泉聡史¹

Combination of EGFR-TKI and Platinum-based Therapy for EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer

Satoshi Oizumi¹

¹First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — Now the first-line epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy is a standard first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring an EGFR mutation. However, to further improve the clinical outcomes in this cohort, new treatment options need to be developed. The first-line combination of EGFR-TKI plus platinum-based doublet chemotherapy is a promising strategy. As a result, we conducted a randomized phase II NEJ005/TCOG0902 study and a phase III NEJ009 study to explore the efficacy and safety of combinational EGFR-TKI and chemotherapy in the EGFR-mutated setting. The rationale of the combinatorial approaches and results of the NEJ005/TCOG0902 study are summarized in this report.

(JLCC. 2015;55:871-878)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, EGFR-TKI, Chemotherapy, Combination, EGFR mutation

Reprints: Satoshi Oizumi, First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, North 15, West 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan (e-mail: soizumi@med.hokudai.ac.jp).

要旨 — Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性の進行期非小細胞肺癌において、初回 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) 治療はいまや標準療法となった。ただしその予後はいまだ限られており、この集団における治療成績の向上のために新たな治療戦略を考えていくことがさらなる目標となる。初回治療からの EGFR-TKI とプラチナ療法の併用療法は有望な治療法と考えられ、北東日本研究機構 (NEJ グループ) では、NEJ005/TCOG0902 試験 (EGFR 遺伝子変異陽性非小

細胞肺癌に対するゲフィチニブとカルボプラチン/ペメトレキセドの同時併用療法と交代併用療法の第 II 相試験) および NEJ009 試験を遂行して、このコンセプトをこれまで検証してきている。本稿では著者らが発表してきた NEJ005/TCOG0902 試験のデータを中心に、この治療戦略について考察する。

索引用語 — 非小細胞肺癌, EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI), 化学療法, 併用, EGFR 遺伝子変異

1. 非小細胞肺癌における EGFR 遺伝子変異と EGFR-TKI の治療効果

非小細胞肺癌における重要なドライバー遺伝子異常は、やはり epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺

伝子変異である。本邦の NEJ002 試験あるいは WJTOG 3405 試験より、EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の初回治療において、ゲフィチニブがプラチナ療法を凌駕する高い効果をもたらすことが報告された。^{1,2} 同じようなコンセプトの第 III 相臨床試験がエルロチニブあるい

¹北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野。

別刷請求先：大泉聡史，北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野，〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目 (e-mail: soizumi@med.hokudai.ac.jp)。

soizumi@med.hokudai.ac.jp)。

※第55回日本肺癌学会学術集会シンポジウム1「EGFR-TKI 治療成績のさらなる改善をめざして」。

Table 1. Efficacy of First-line EGFR-TKI in EGFR-mutant NSCLC: Results from Phase III Trials

	RR % EGFR-TKI	PFS (median) mo EGFR-TKI	PFS (median) mo Chemotherapy	PFS HR (95% CI)
NEJ002 (Gefitinib) n = 228, 114 Gefitinib	73.7	10.8	5.4	0.30 (0.22-0.41)
WJTOG3405 (Gefitinib) n = 172, 86 Gefitinib	62.1	9.2	6.3	0.49 (0.34-0.71)
IPASS (Gefitinib) n = 261, 132 Gefitinib	71.2	9.5	6.3	0.48 (0.36-0.64)
OPTIMAL (Erlotinib) n = 154, 82 Erlotinib	82.9	13.1	4.6	0.16 (0.10-0.26)
EURTAC (Erlotinib) n = 174, 86 Erlotinib	58.0	9.7	5.2	0.37 (0.25-0.54)
LUX-Lung 3 (Afatinib) n = 345, 230 Afatinib	61.0	11.1 (13.6)	6.9 (6.9)	0.58 (0.43-0.78) 0.47 (0.34-0.65)

RR, response rate; PFS, progression-free survival; mo, months; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

はアファチニブを試験治療群として行われ、同様の結果が報告されている (Table 1).³⁵ よって現在、EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌においては、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) による初回治療が標準療法として確立している。いかに EGFR 遺伝子変異陽性の集団の治療成績をさらに向上していくかが、重要な課題である。

2. EGFR-TKI 耐性時の治療戦略について

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌では、TKI 耐性細胞が優勢になってもまだ感受性のある細胞が残存しているという考え方が存在する。⁶ よって TKI 耐性時 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) PD; progressive disease) の治療戦略については、これまで、1) PD 後の TKI 継続、2) 細胞障害性薬剤を用いた化学療法へのスイッチ、3) TKI 継続に化学療法の追加、などの治療法が検証されてきた。さらに最近では耐性機序に基づき、T790M 特異的な第 3 世代 TKI が開発されて、早期の臨床応用が期待されている (Figure 1)。

このうち「TKI 継続に化学療法の追加」のコンセプトを検討した IMPRESS 試験の結果が、2014 年のヨーロッパ臨床腫瘍学会で発表された。進行期 EGFR 遺伝子変異陽性例を対象として、初回ゲフィチニブに SD (stable disease) 以上の効果があり RECIST PD になったときに、ゲフィチニブを継続しながらシスプラチン/ペメトレキセドを追加する群と、プラセボ+シスプラチン/ペメトレキセドの群を比較して、TKI 継続の意義が検証された。しかし主評価項目の無増悪生存期間は両群で差がな

く、⁷ 現時点では EGFR 遺伝子変異陽性例において少なくともゲフィチニブで PD になったときには、いまだ化学療法単独への切り替えが標準治療であると解釈することができる。

3. EGFR-TKI とプラチナ療法の併用—その rationale と過去の臨床試験での成績—

既述のように、TKI 耐性後の TKI とプラチナ療法の併用は現時点で日常臨床には応用できないが、まだ耐性になっていない時点、すなわち初回治療からの併用は有望である可能性があり (Figure 1)、北東日本研究機構 (NEJ グループ) では早くからこのコンセプトを検討してきた。実際 NEJ002 試験でも WJTOG3405 試験でも全治療期間を通じて、TKI とプラチナ療法の両方が施行された群が、TKI のみの群よりも生存成績がよくなっている。^{8,9} これらのデータにはもちろん limitation があるが、本集団において TKI はキードラッグであるものの、プラチナ療法の施行も重要であることを示唆している。さらに初回の TKI 治療にしる、プラチナ療法にしる、二次治療で必ず残された治療にクロスオーバーすることは不可能であり、初回から両治療が同時に施行されることは、単純にしてもっとも有効な治療戦略である可能性がある。

TKI とプラチナ療法を併用するときには、同時併用法、交代併用法などのいくつかの投与スケジュールが今までに検討されてきた (Figure 2)。このうち同時併用法については、早くから EGFR 遺伝子非選択の集団を対象として検討されてきた (Table 2)。¹⁰⁻¹⁵ しかし、どの試験

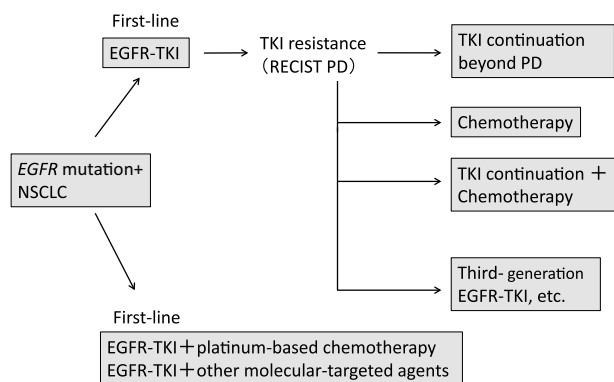


Figure 1. Treatment strategy in EGFR-mutated NSCLC.

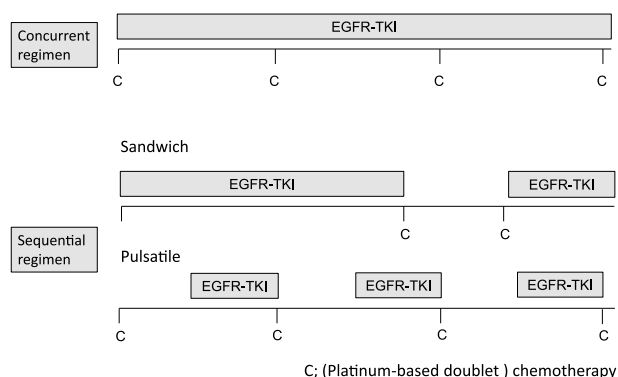


Figure 2. Treatment schedule for the combination of TKI and platinum-based therapy in concurrent and sequential strategies.

Table 2. EGFR-TKIs + Platinum-based Therapy in Unselected NSCLC Cohort

	Response % CT + EGFR-TKI	OS (median) CT + EGFR-TKI	OS (median) CT
INTACT1 (CDDP/GEM ± Gefitinib)	50.3 (250 mg)	9.9 m (250 mg)	10.9 m
INTACT2 (CBDCA/PTX ± Gefitinib)	30.4 (250 mg)	9.8 m (250 mg)	9.9 m
TRIBUTE (CBDCA/PTX ± Erlotinib)	21.5	10.6 m	10.5 m
TALENT (CDDP/GEM ± Erlotinib)	31.5	43.0 w	44.1 w
	Response % CT + EGFR-TKI	TTP (median) CT + EGFR-TKI	TTP (median) CT
TRIBUTE subgroup analysis EGFR mutation +	53.0	12.5 m	6.6 m

OS, overall survival; CT, chemotherapy; CDDP, cisplatin; GEM, gemcitabine; CBDCA, carboplatin; PTX, paclitaxel; TTP, time to progression.

も TKI とプラチナ療法の併用についてプラチナ療法単独と比較して、全生存期間のベネフィットを証明できていない。この理由として、TKI が G1 cell cycle arrest を誘導するので、細胞周期依存性の細胞障害性薬剤の効果をさまたげるといふ報告が以前よりある。¹⁶ 交代投与方法を採用した臨床試験では、FASTACT-2 試験が代表的である。全体集団のみならず、EGFR 変異陽性サブグループ解析でも全生存期間の優越性が証明された。¹⁷ また TKI を休止して再開すると、再び腫瘍サイズの縮小や PET 集積の低下などの治療効果が得られたとの報告もある。¹⁸

さらに TKI とプラチナ療法の併用をするときに、どの薬剤をプラチナ療法に採用するかを考える必要がある。ゲフィチニブやラパチニブなどの TKI が、肺癌をはじめ

として胃癌や乳癌細胞のチミジル酸合成酵素 (TS) のレベルを低下させると報告されている。¹⁹⁻²¹ これらの結果は、TS をターゲットとするペメトレキセドが TKI との併用レジメンの候補になりうることを示唆している。さらにペメトレキセド維持療法の有用性が示されて、²² すでに非扁平上皮癌において標準治療となっており、さらなる予後の改善のために維持療法を採用することを考慮する必要がある。

4. EGFR 遺伝子変異陽性症例における EGFR-TKI とプラチナ療法の併用の試み—NEJ005/TCOG 0902 試験—

これらの rationale を検証するために施行されたのが、NEJ005/TCOG0902 試験 (EGFR 遺伝子変異陽性の非小

Gefitinib 250 mg/day, Carboplatin AUC = 6, Pemetrexed 500 mg/m²

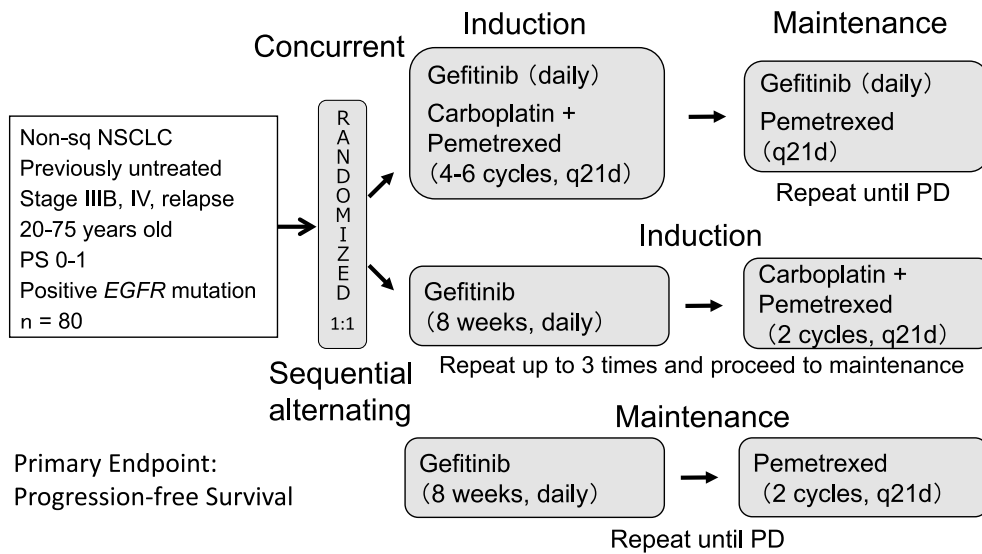


Figure 3. NEJ005/TCOG0902 study design. sq, squamous; PS, performance status.

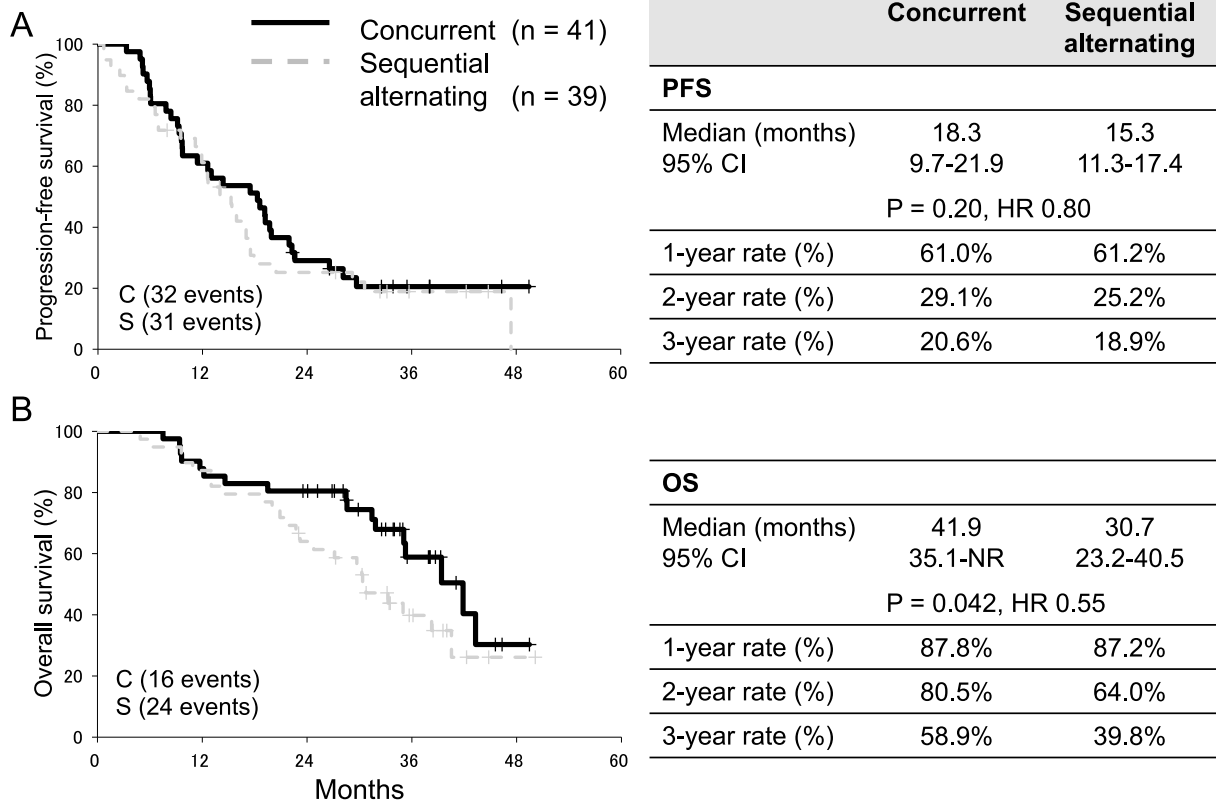


Figure 4. Progression-free survival (A) and overall survival (B) for all randomly assigned patients in NEJ005/TCOG0902 study.

細胞肺癌における初回の TKI とプラチナ療法 (併用療法) である。²³ 本試験では、同時併用療法と交代併用療法

の 2 群を設定して比較検討した。

本試験における両群のゲフィチニブとカルボプラチ

Table 3. Most Commonly Reported Adverse Events Reported in NEJ005/TCOG0902 Study

Toxicity	Concurrent regimen (n = 41)					Sequential alternating regimen (n = 39)				
	1	2	3	4	≥Grade 3	1	2	3	4	≥Grade 3
Vomiting	8	4	1	0	2.4%	4	2	0	0	0.0%
Appetite loss	16	11	3	0	7.3%	10	10	0	0	0.0%
Fatigue	12	10	1	0	2.4%	12	3	0	0	0.0%
Rash	20	12	1	0	2.4%	20	10	0	0	0.0%
Diarrhea	14	6	4	0	9.8%	14	2	0	0	0.0%
Stomatitis	13	6	2	0	4.9%	7	1	0	0	0.0%
Pneumonitis	1	1	0	0	0.0%	0	1	0	1	2.6%
AST/ALT elevation	16	9	4	0	9.8%	14	9	8	0	20.5%
Neutropenia	1	11	15	5	48.8%	1	5	13	5	46.2%
Febrile neutropenia	0	0	1	0	2.4%	1	0	1	1	5.1%
Anemia	11	5	9	5	34.1%	14	8	5	0	12.8%
Thrombocytopenia	8	6	6	11	41.5%	9	8	8	3	28.2%

*Grade of National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 3.0.

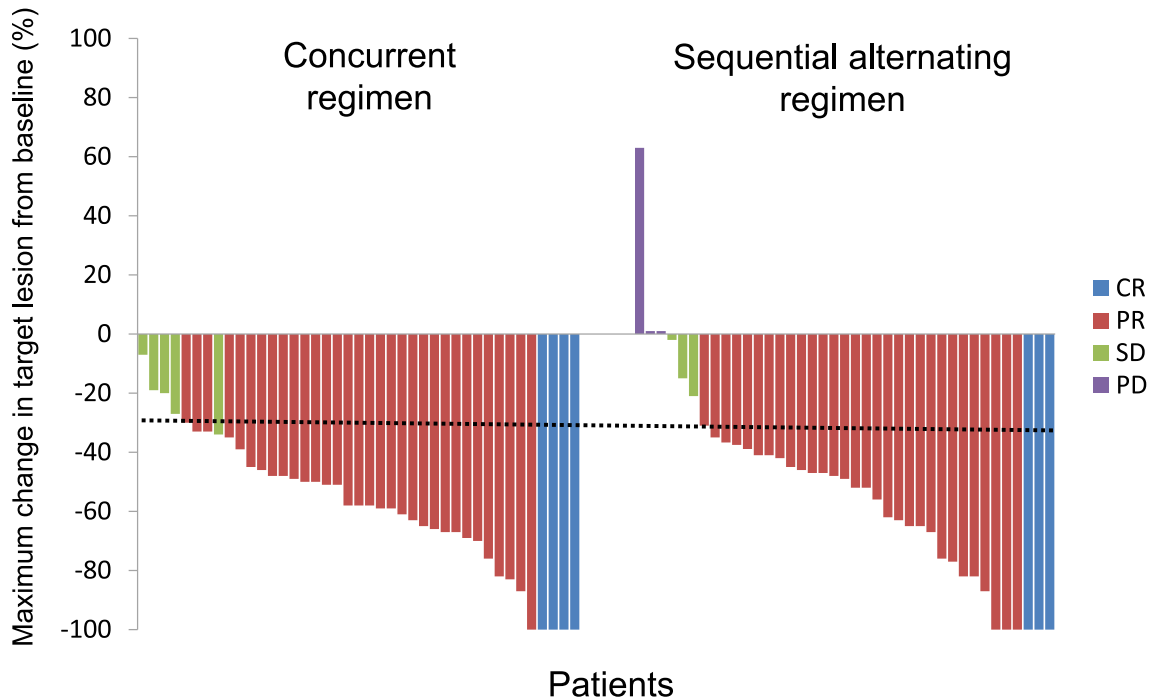


Figure 5. Response to the concurrent and the sequential alternating regimens in NEJ005/TCOG0902 study. CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

ン/ペメトレキセドの投与方法については、Figure 3を参照していただきたい。同時併用群では、ゲフィチニブ(250 mg/日、連日)とカルボプラチン/ペメトレキセド(area under the curve(AUC) = 6 および 500 mg/m²、3週ごと6サイクルまで)併用を施行、その後ゲフィチニブ/ペメトレキセド単剤の併用維持療法を継続した。交代併用群ではゲフィチニブを8週間連日投与してからカルボプラチン/ペメトレキセドを2サイクル施行する交代療法を

3回繰り返した後、ゲフィチニブとペメトレキセド単剤の交代維持療法を継続した。主評価項目は無増悪生存期間、副次評価項目は全生存期間、奏効率、安全性とした。目標症例数はSimonの手法により設定し、各群40例とした。

主評価項目の無増悪生存期間は同時併用群で中央値18.3ヵ月、交代併用群で15.3ヵ月(Figure 4)、さらに奏効率はそれぞれ87.8%と84.6%であった。全生存期間は

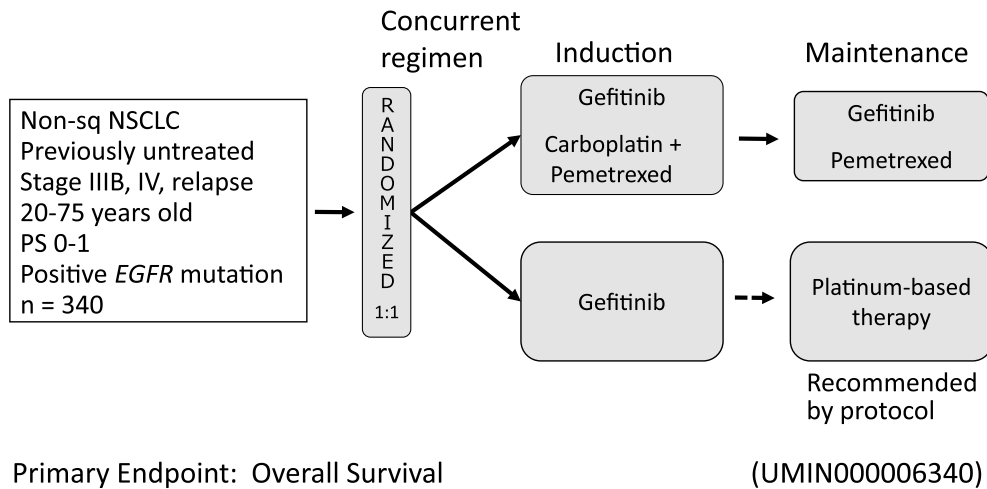
Gefitinib 250 mg/day, Carboplatin AUC = 5, Pemetrexed 500 mg/m²

Figure 6. Phase III NEJ009 study design.

immature であるが、同時併用群で中央値 41.9 ヶ月、交代併用群で 30.7 ヶ月であった (Figure 4)。直接比較ではないものの、ゲフィチニブ単剤での従来の成績と比較して (Table 1)、さらに良好な無増悪生存期間や奏効率が得られている。また毒性は予測可能であり、薬剤性肺障害を含めて相乗効果で増強することはないと考えられた (Table 3)。よって EGFR 遺伝子変異陽性例において、初回からの TKI とプラチナ療法の併用は有望な治療戦略と考えられる。

5. NEJ005/TCOG0902 試験からみえてくるもの

本試験における全生存期間のデータは immature であるが、今のところ同時併用群の方が良好である。この機序の解明でヒントとなり得るのが、waterfall plot である (Figure 5)。交代併用群 (交代でゲフィチニブ単剤またはプラチナ療法のどちらかで治療) では、ゲフィチニブ単剤療法中に短期間で増悪している症例がある。現時点ではあくまで推察であるが、T790M 変異や BIM 多型などの EGFR-TKI 初期耐性をプラチナ療法が補うことによってさらなる効果をもたらした可能性がある。このように、ドライバー遺伝子異常を持つ集団において分子標的薬と殺細胞性抗癌剤がそれぞれの弱点を補い合えば、併用によってさらなる高い治療効果を達成できるかもしれない。

6. 第 III 相試験 NEJ009 について

NEJ グループでは、この TKI とプラチナ療法の併用が日常臨床で応用できるかを、標準治療の初回ゲフィチニブ単剤療法と比較する第 III 相試験 NEJ009 (UMIN

000006340) を行って検証中である (Figure 6)。安全性はもちろんのこと、日常臨床での利便性を考慮して、試験治療となるレジメンには同時併用法を採用した。主評価項目を全生存期間として目標症例数は 340 例に設定されたが、2014 年 9 月末で登録が完了して現在追跡期間に入っている。

また今後、JCOG と WJOG のインターグループ研究としても TKI とプラチナ療法の併用の治療効果を検証する第 III 相試験が開始予定であり、将来的に日常臨床でこの治療戦略を応用できるかどうか、明らかになることが期待される。

7. おわりに

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における EGFR-TKI とプラチナ療法の併用の治療戦略について、主に NEJ グループの活動を中心にして述べた。併用療法が高い効果をもたらす機序の解明や、日常臨床での応用など今後のさらなる進展が期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：大泉聡史 [講演料など] アストラゼネカ (株)、日本イーライリリー (株) [寄付金] 中外製薬 (株)

REFERENCES

1. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-2388.
2. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus do-

- cetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:121-128.
3. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12:735-742.
 4. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-246.
 5. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31:3327-3334.
 6. Oxnard GR, Arcila ME, Chmielecki J, Ladanyi M, Miller VA, Pao W. New strategies in overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17:5530-5537.
 7. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, Kim SW, Yang JJ, Ahn MJ, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:990-998.
 8. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol.* 2013;24:54-59.
 9. Yoshioka H, Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, et al. Final overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase 3 trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Clin Oncol.* 2014;32(Suppl):abstr 8117.
 10. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 1. *J Clin Oncol.* 2004;22:777-784.
 11. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. *J Clin Oncol.* 2004;22:785-794.
 12. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:5892-5899.
 13. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:1545-1552.
 14. Jänne PA, Wang X, Socinski MA, Crawford J, Stinchcombe TE, Gu L, et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:2063-2069.
 15. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, Goddard AD, Heldens SL, Herbst RS, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol.* 2005;23:5900-5909.
 16. Mahaffey CM, Davies AM, Lara PN Jr, Pryde B, Holland W, Mack PC, et al. Schedule-dependent apoptosis in K-ras mutant non-small-cell lung cancer cell lines treated with docetaxel and erlotinib: rationale for pharmacodynamic separation. *Clin Lung Cancer.* 2007;8:548-553.
 17. Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, Yu CJ, Zhang L, Ladrera G, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:777-786.
 18. Riely GJ, Kris MG, Zhao B, Akhurst T, Milton DT, Moore E, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res.* 2007;13:5150-5155.
 19. Magné N, Fischel JL, Dubreuil A, Formento P, Ciccolini J, Formento JL, et al. ZD1839 (Iressa) modifies the activity of key enzymes linked to fluoropyrimidine activity: rational basis for a new combination therapy with capecitabine. *Clin Cancer Res.* 2003;9:4735-4742.
 20. Kim HP, Yoon YK, Kim JW, Han SW, Hur HS, Park J, et al. Lapatinib, a dual EGFR and HER2 tyrosine kinase inhibitor, downregulates thymidylate synthase by inhibiting the nuclear translocation of EGFR and HER2. *PLoS One.* 2009;4:e5933.
 21. Okabe T, Okamoto I, Tsukioka S, Uchida J, Iwasa T, Yoshida T, et al. Synergistic antitumor effect of S-1 and the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in non-small cell lung cancer cell lines: role of gefitinib-induced down-regulation of thymidylate synthase. *Mol Cancer Ther.* 2008;7:599-606.
 22. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:247-255.
 23. Sugawara S, Oizumi S, Minato K, Harada T, Inoue A, Fujita Y, et al. Randomized phase II study of concurrent

versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer

with sensitive *EGFR* mutations: NEJ005/TCOG0902. *Ann Oncol.* 2015;26:888-894.