

The 30th Lung Cancer Mass Screening Seminar

肺癌治療における遺伝子検査

清水哲男¹

Genetic Testing in Lung Cancer Treatment

Tetsuo Shimizu¹

¹Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — Lung cancer, which has a poor prognosis, is the leading cause of cancer death in Japan. Because the symptoms are minimal in the early stages of this cancer, most patients are diagnosed after they have reached an advanced stage and mainly receive chemotherapy. EGFR gene mutation and the ALK fusion gene are representative driver mutations in lung cancer and are the target of molecular target drugs. Genetic testing is essential for anti-cancer drug selection in patients with lung cancer because molecular target drugs are very effective for patients with genetic abnormalities. Lung cancer treatment has entered a new era of personalized medicine in which drugs are tailored to individual genetic abnormalities.

(JLCC. 2016;56:242-245)

KEY WORDS — EGFR gene mutation, ALK fusion gene

Corresponding author: Tetsuo Shimizu.

要旨 — 肺癌は予後不良な疾患であり、日本では癌死の原因として最も多い。早期においては症状が乏しいため、肺癌患者の多くは進行癌で発見され、治療は抗癌剤が中心である。肺癌における driver mutation は EGFR 遺伝子変異と ALK 融合遺伝子が代表的であり、分子標的薬のターゲットになっている。遺伝子異常を認める場合は

分子標的薬が著効するため、遺伝子検査は肺癌の治療選択に必須の検査である。肺癌治療は、個々の遺伝子異常に合わせて治療薬を決めていく個別化医療の時代に入っている。

索引用語 — EGFR 遺伝子変異, ALK 融合遺伝子

1. 肺癌の特徴

1980年代以降、日本人の死亡原因第1位は悪性腫瘍であり、今では心疾患や肺炎、脳血管疾患を大きく引き離し、日本人の約30%が悪性腫瘍で亡くなる。肺癌は悪性腫瘍の中で最も死亡数が多く、人口の高齢化に伴ってさらに増加している。肺癌の症状は咳や血痰、呼吸困難、胸痛、嗄声などが挙げられるが、疾患特異的なものはなく初期の段階では症状は乏しいことが多い。発見動機としては健康診断などの無症状が約30%を占め、特に早期肺癌の多くは症状が乏しい。そのため、肺癌患者は診断時にリンパ節転移や遠隔転移を認めやすく、進行癌で発見されることが多い。また、早期発見して手術を行って

も再発リスクは高い。以上より、ほとんどの肺癌患者に対して抗癌剤治療が行われているが、死亡率は未だ高く、さらなる治療成績の向上が望まれている。

肺癌に対する抗癌剤治療は1970年代にシスプラチンが登場し、その後パクリタキセルやドセタキセル、ゲムシタビン、イリノテカン、ビノレルビンといった第3世代抗癌剤が開発され、これらを組み合わせたプラチナ併用化学療法が進行肺癌の標準治療になっている。2000年以降は分子標的薬が標準治療に加わり、肺癌に対して様々な種類の抗癌剤が使用されている。これらの抗癌剤を、組織型や遺伝子異常といった患者個々における肺癌の性質に応じて使い分けている。

¹日本大学医学部内科学系呼吸器内科学分野。

論文責任者：清水哲男。

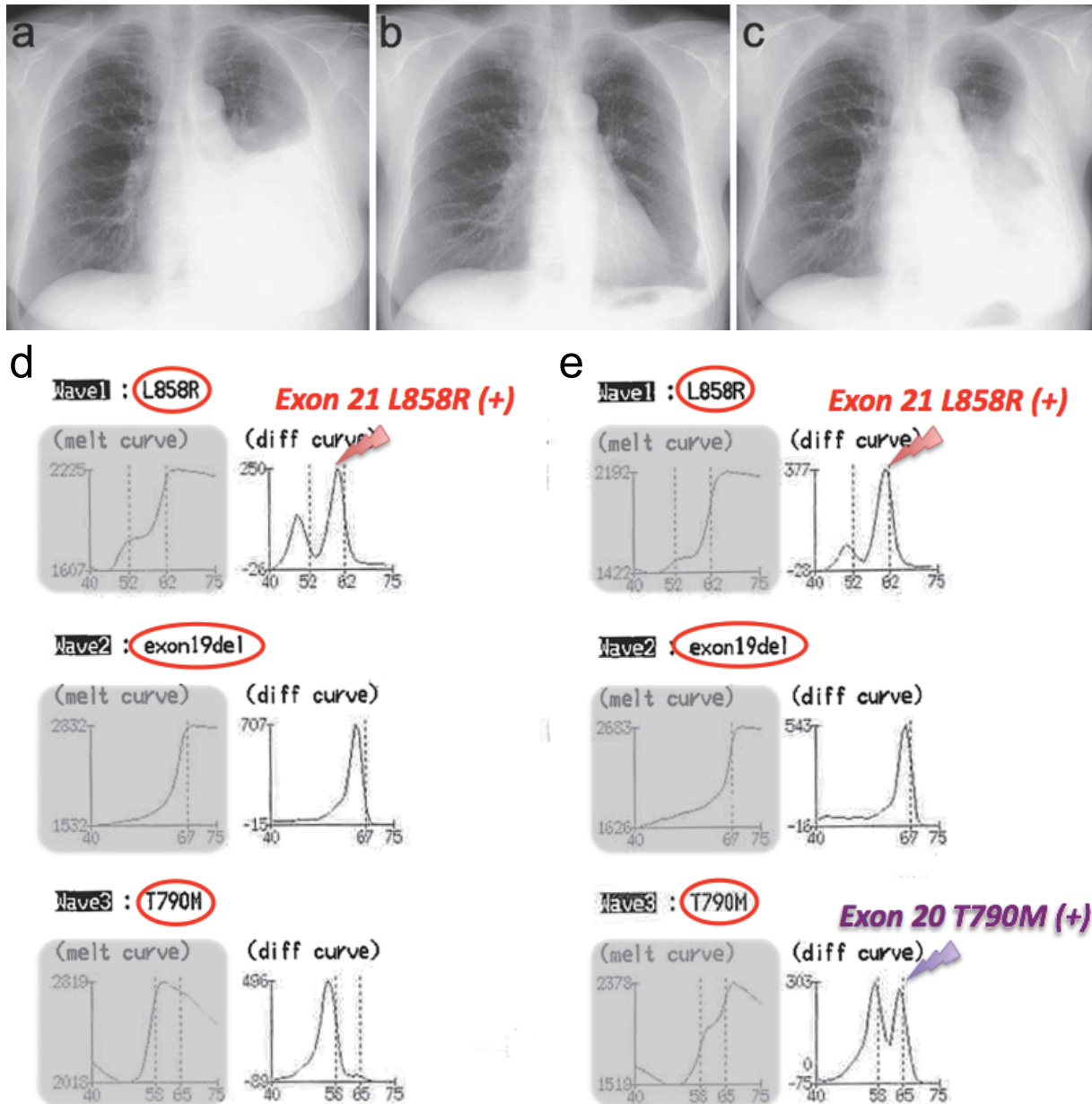


Figure 1. Case. A 76-year-old woman with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive adenocarcinoma. The upper panel shows the chest X-ray on admission (a); after the administration of gefitinib (b); after one year of gefitinib administration (c). The lower panel shows the results of a EGFR gene analysis on admission, which was performed using a fully automated genotyping system (i-densy™, Arkray Inc., Kyoto, Japan) (d); the results after one year of gefitinib administration (e).

2. 分子標的薬

癌は遺伝子異常の蓄積によって発生するが、発癌に関わる遺伝子異常の中でも癌細胞の増殖や生存に強く影響している原癌遺伝子 (proto-oncogene) に生じる変異を driver mutation という。この遺伝子変異のみで癌を誘導できるため、癌治療のターゲットになる。この driver mutation を選択的に阻害する薬剤が分子標的薬である。

肺癌においては、上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異をターゲットにした EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) と、EML4-ALK 融合遺伝子をターゲットにした ALK 阻害薬が臨床的効果を認めている。

EGFR 遺伝子変異陽性肺癌においては、EGFR-TKI が著効し生存期間を大きく延長させた。¹ ALK 陽性肺癌も同様に、ALK 阻害薬による高い治療効果を認めている。² 肺癌治療において EGFR 遺伝子変異もしくは

1. 2nd mutation: Exon20 T790M
2. Receptor amplification: MET amplification
3. Ligand stimulation: HGF

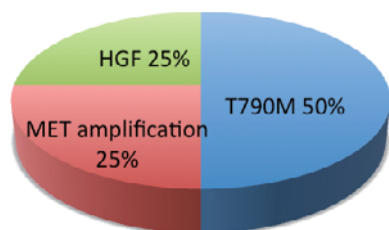


Figure 2. The causes of EGFR-TKI resistance.

ALK 融合遺伝子を認める場合は分子標的薬が治療の中心であり、治療前に EGFR 遺伝子変異と ALK 融合遺伝子の有無を調べる遺伝子検査が必須になっている。

3. 遺伝子検査

1) EGFR 遺伝子変異

EGFR は、細胞の増殖刺激を細胞内シグナル伝達系に伝える膜貫通型受容体タンパク質である。EGFR チロシンキナーゼ領域が変異すると常に EGFR が活性化され、細胞が癌化する。³ 肺腺癌の約 30% が EGFR 遺伝子変異陽性であり、女性、東洋人、非喫煙者に多い。変異部位としてはエクソン 19 の欠失変異とエクソン 21 の点突然変異が代表的であり、PNA-LNA PCR Clamp 法や Cycleave 法、Scorpion ARMS 法といった高感度の PCR 法で測定する。

2) ALK 融合遺伝子

第 2 染色体短腕内に存在する EML4 と ALK 遺伝子が転座し、融合した遺伝子である。ALK は受容体型チロシンキナーゼで細胞増殖に関与しており、EML4 と ALK が融合することで ALK が常時活性化され癌化する。⁴ 非小細胞肺癌の約 5% に認められ、腺癌、非喫煙者に多く、特に 50 歳以下の若年者に多い。ALK 検査は免疫組織化学 (IHC) 法でまずスクリーニングを行い、陽性例に対して fluorescence in situ hybridization (FISH) 法で確定診断する。液状検体に対しては RT-PCR 法が用いられる。

3) 遺伝子検査

肺癌の治療選択に必須の検査であり、主な検査対象は非小細胞非扁平上皮癌（多くは腺癌）であるが、他の組織型でも腺癌成分が含まれる場合は遺伝子検査を行う。検査のタイミングとしては肺癌診断時だが、今後は薬剤耐性時にも遺伝子検査を考慮する必要がある。検体は癌細胞が検出された組織（未染標本）や胸水、気管支洗浄液、喀痰を用いる。

4. 遺伝子検査の展望と課題

1) 今後の遺伝子検査

ROS1⁵ や HER2,⁶ RET, MET, BRAF などの EGFR や ALK 以外の肺癌の driver mutation について研究が進んでおり、分子標的薬の開発が進めば今後これらの遺伝子異常に対する検査も必要になる。また、分子標的薬が耐性化した場合には原因となる耐性化遺伝子異常も遺伝子検査の対象になると考える。このように遺伝子検査のニーズは肺癌治療において今後さらに高まると思われる。特に、EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者は、EGFR-TKI 治療が約 1 年経過すると多くの場合耐性化し増悪する (Figure 1)。耐性化の原因としてはエクソン 20 の T790M 変異が最も多く (Figure 2)、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の治療戦略において T790M 変異の克服は重要な課題である。第 3 世代 EGFR-TKI は臨床試験において T790M 変異に対し高い効果を認めており、今後は従来の EGFR-TKI 治療で増悪した場合は再度生検 (re-biopsy) して T790M 変異の有無を調べる遺伝子検査が必要になる。re-biopsy の必要性は今まで以上に高まると考えるが、患者の全身状態や腫瘍の部位により re-biopsy が困難な場合は多い。血中循環腫瘍細胞 (circulating tumor cell : CTC) や血液循環腫瘍 DNA (cell free DNA : cfDNA) といった血液検査で癌を診断する liquid biopsy は、侵襲が少なく繰り返しの検査が可能であり、今後の臨床応用が期待されている。

2) 遺伝子検査の問題点

多くの施設で遺伝子検査は外注検査であり、結果が判明するのに 1 週間前後かかるため、遺伝子検査がなかった時代と比べると初診から肺癌治療開始までの時間は延びている。癌が急速に進行すると全身状態の悪化により治療が行えない場合があり、遺伝子検査の迅速化が求められている。

5. まとめ

肺癌治療において分子標的薬は重要な薬剤であり、病理組織診断のみならず、driver mutation の有無を調べる遺伝子検査は肺癌治療に必須の検査である。今後は、診断時だけでなく増悪時も含め、癌の状態に応じて遺伝子検査を複数回行うことを考慮する必要がある。肺癌治療は個々の遺伝子異常に合わせて治療薬を決めていく個別化医療の時代に入っていると考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

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. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:2385-2394.
3. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, 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.
4. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448:561-566.
5. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med.* 2012;18:378-381.
6. Tomizawa K, Suda K, Onozato R, Kosaka T, Endoh H, Sekido Y, et al. Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. *Lung Cancer.* 2011;74:139-144.