

主論文の要旨

***EGFR* Mutation Impact on Definitive Concurrent
Chemoradiation Therapy for Inoperable Stage III
Adenocarcinoma**

手術不能Ⅲ期肺腺癌に対する根治的同時放射線化学療法に与える
EGFR 遺伝子変異の影響

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
細胞工学講座 細胞工学分野

(指導：関戸 好孝 教授)

田中 広祐

【緒言】

手術不能 III 期（局所進行）非小細胞肺癌の標準治療は同時放射線化学療法で、無増悪生存期間が 18-35 ヶ月、5 年生存率は 10-20%とされている。IV 期非小細胞肺癌において EGFR 遺伝子変異陽性患者の予後は EGFR-TKI の出現により大きく改善した。東アジア地域において EGFR 遺伝子変異は肺腺癌の 35-50%で陽性である。しかしながら局所進行肺腺癌において EGFR 遺伝子変異が及ぼす影響についてはほとんど分かっていない。そこで局所進行肺腺癌における EGFR 遺伝子変異の頻度および根治的同時放射線化学療法の治療成績に EGFR 遺伝子変異が与える影響について検討した。

【方法】

2006-2013 年に愛知県がんセンター中央病院または先端医療センターで根治的同時放射線化学療法を施行した未治療の手術不能 III 期肺腺癌 113 例をスクリーニングした。113 例のうち 104 例においては PNA-PCR clamp 法もしくは cycleave PCR 法で EGFR 遺伝子変異の検査を実施されており、9 例は検体不足などを理由に施行されなかった。EGFR 遺伝子変異の有無が判明している 104 例を対象に後方視的解析を行った。

【結果】

患者背景—104 例のうち 64 例 (62%) が女性、26 例 (25%) が非喫煙者で年齢は 40-77 歳（中央値：62 歳）であった。47 例 (45%) が IIIA 期、57 例 (55%) が IIIB 期で、46 例 (44%) が ECOG-PS : 0、58 例 (56%) が PS : 1 であった。

治療内容—放射線治療における照射線量は 56-74Gy であり 91 例 (87.5%) で 60Gy/30 回分割の標準線量であった。併用化学療法については全例プラチナ併用の 2 剤による化学療法であり、54 例 (52%) がカルボプラチン+パクリタキセル、35 例 (34%) がシスプラチン+ナベルビン、15 例 (14%) がその他のレジメンであった。

EGFR 遺伝子変異の頻度—29 例 (28%) で EGFR 遺伝子変異陽性、75 例 (72%) で陰性であった。EGFR 遺伝子変異陽性例のうち、20 例 (69%) が女性、18 例 (62%) が非喫煙者、13 例 (45%) が IIIA 期で 16 例 (55%) は PS:0 であった。16 例 (55%) が Exon19 欠失変異、10 例 (35%) が L858R 点突然変異、3 例 (10%) がその他の変異であった。TNM 分類で比較すると EGFR 遺伝子変異例で T 因子がより小さい傾向が見られた。

奏効率、無増悪生存期間 (PFS) —全体における同時放射線化学療法の奏効率は 72.1% であった。EGFR 遺伝子変異の有無による奏効率の違いは認めなかった (72.4% vs. 72.0%, $P=0.607$, 表 1)。77 例 (74%) において治療後に再発が認められた。興味深いことに EGFR 遺伝子変異陽性患者の PFS は陰性患者と比べて有意に短かった (9.8 ヶ月 vs. 16.5 ヶ月, $P=0.041$, 図 1)。2 年無増悪生存率も EGFR 遺伝子変異陽性患者

で有意に低かった (7.7% vs. 28.1%, $P=0.028$)。

再発形式—EGFR 遺伝子変異陽性患者 29 例のうち 24 例 (83%)、陰性患者 75 例のうち 53 例 (71%) で同時放射線化学療法後の再発を認めた。再発形式としては EGFR 遺伝子変異陽性例において有意に遠隔転移による再発が多く認められた (76% vs. 40%, $P=0.001$, 表 2)。また EGFR 遺伝子変異陽性例では脳転移が最も多く認められた (35%, 図 3)。一方、局所再発に関しては EGFR 遺伝子変異陽性患者で有意に少なかった (14% vs. 35%, $P=0.027$)。

全生存期間 (OS) —中央値 35 カ月のフォローアップ期間中に 46 例 (45%) の患者が死亡した。OS に関しては EGFR 遺伝子変異の有無による違いは認めなかった (51.1 カ月 vs. 42.9 カ月, $P=0.637$, 図 2)。EGFR 遺伝子変異陰性例のうちで KRAS 遺伝子変異がどのような影響を及ぼすかについても検討した。PFS に関しては KRAS 遺伝子変異の有無による違いは認めなかったものの (17.9 カ月 vs. 13.1 カ月, $P=0.773$, 図 4)、KRAS 遺伝子変異陽性群で有意に OS の短縮が認められた (21.6 カ月 vs. 49.8 カ月, $P=0.024$, 図 5)。

再発後の EGFR-TKI の治療効果—EGFR 遺伝子変異陽性例で再発を認めた 24 例のうち、21 例 (87.5%) で EGFR-TKI が投与された。2 例が Erlotinib、19 例が Gefitinib であった。PFS 中央値は 8.3 カ月であった (図 6)。

【考察】

本研究では EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行肺腺癌において同時放射線化学療法による PFS は有意に短く、遠隔転移による再発が多いことが示された。このような EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌の特質を示したのは、文献で調べる限り本研究が初めての報告である。既報でも EGFR 遺伝子変異が同時放射線化学療法に与える影響について検討した後ろ向きの報告が 2 報あり、EGFR 遺伝子変異陽性例で奏効率、局所制御率が高いとされているが PFS に関しては違いを認めなかった (Akamatsu et al. *Am J Clin Oncol* 2014, Yagishita et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015)。EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の細胞株では放射線感受性が高いとの *in vitro* の報告もあり、実際 EGFR 遺伝子変異陽性例で局所制御率が高いという結果と合致する。一方で EGFR 遺伝子変異陽性患者では再発形式として遠隔転移が多く、特に脳転移による初発再発の頻度が高かった。術後再発の形式として EGFR 遺伝子変異陽性群で脳転移が多いとの既報もあり (Mamon et al. *J Clin Oncol* 2005)、EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌の生物学的特徴の一つの側面を捉えているように思われる。現在、手術不能 III 期非小細胞肺癌の標準治療は根治的同時放射線化学療法 (プラチナ製剤併用) であるが、本研究結果からは EGFR 遺伝子変異陽性症例の治療成績が明らかに悪いことが示唆される。このため EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行肺腺癌においては放射線化学療法後

の EGFR-TKI など遠隔転移を抑制するための新たな治療戦略が求められる。

【結語】

EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行肺腺癌において同時放射線化学療法による PFS は有意に短く、遠隔転移による再発が多い。