

EGFR 阻害薬 (ゲフィチニブ) の他臓器への展開, 原発臓器でバイオマーカーは異なるのか? — 食道がんに対する COG 試験からの考察

Expand to other organ of EGFR inhibitory drug (gefitinib), other organ, other biomarker?
— discussion from the COG trial for esophageal cancer

加藤 健

Ken Kato

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院消化管内科医長

食道がんにおける EGFR の位置づけと 薬剤の開発

上皮成長因子受容体 (EGFR) は、食道がんにおいても予後や進行度と関わっていると報告されている。食道扁平上皮がんにおける EGFR の発現は 60~70%、遺伝子増幅は 28% に認められ、過剰発現は腫瘍浸潤、不良な予後と関係している。EGFR 変異は食道扁平上皮がんでは 0~2%、食道腺がんでは 11.7% に認められるとの報告がある¹⁾³⁾。また、Genetic Alterations in Cancer (GAC) データベースをもとにした解析では、食道がんにおける KRAS 変異は 2%、BRAF 変異は 11% と報告されている⁴⁾。

食道がんに対する EGFR 阻害薬の臨床試験では、術前治療としてゲフィチニブが投与された食道腺がん 27 例においては、3 例 (11%) が部分寛解 (PR)、7 例 (26%) が病勢安定 (SD) であった⁵⁾。2 次治療としてゲフィチニブを投与された食道がん 36 例 (腺がん 26 例、扁平上皮がん 9 例、腺扁平上皮がん 1 例) においては、1 例 (2.8%) が PR、10 例 (27.8%) が SD、無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 59 日、全生存期間 (OS) 中央値は 164 日であった⁶⁾。食道胃接合部腺がん初回化学療法例 43 例に対するエルロチニブ単剤の第 II 相臨床試験 (SWOG 0127) では、1 例 (2%) が完全寛解 (CR)、4 例 (9%) が PR、5 例 (12%) が SD であった⁷⁾。食道腺がんの 2 次治療としてセツキシマブ単剤を 55 例に投与した第 II 相臨床試験 (SWOG 0415) では、PFS 中央値 1.8 ヶ月、OS 中央値 4.0 ヶ月であり、有効性を示せなかった⁸⁾。こういった背景から、一部ネガティブな結果はあるものの、どちらかといえば扁平上皮がんに対して EGFR 阻害薬の効果が期待された。

COG 試験の概要と結果

Cancer Oesophagus Gefitinib (COG) 試験は上記背景より計画された。対象は食道がん、食道胃接合部がん (Siewert

type I / II)、扁平上皮がん、腺がんあるいは低分化がん、前治療として 1 つの化学放射線療法あるいは 2 レジメンの化学療法に不応、全身状態 (PS) 0~2、18 歳以上、評価可能病変あり、経口摂取可能な患者である。主要評価項目は OS、予定登録症例数は 450 例と設定された。1 年 OS 割合を 10% としたときにゲフィチニブ群において 1 年 OS 割合 18% を期待値とし、有意差 5% を検出力 82.5% でみる設定である⁹⁾。

2009 年 3 月~2011 年 11 月にかけて 449 例が症例登録された。腺がんが 341 例 (75.9%)、扁平上皮がんが 106 例 (23.6%)、不明 2 名 (0.5%) であった。測定可能病変をもつ患者における奏効割合 (RR) はゲフィチニブ群において 2.7% (6 例)、プラセボ群で 0.4% (1 例) であり、8 週目の安定症例を含めた病勢コントロール割合 (DCR) はゲフィチニブ群において 24.1% (54 例)、プラセボ群で 15.6% (35 例) であり、ゲフィチニブ群において有意に高かった。PFS 中央値はゲフィチニブ群で 1.57 ヶ月、プラセボ群で 1.17 ヶ月 (ハザード比 (HR) 0.80, $p=0.020$) とゲフィチニブ群で良好な傾向であったが、OS 中央値ではゲフィチニブ群で 3.73 ヶ月、プラセボ群で 3.67 ヶ月 (HR 0.90, $p=0.293$) と有意差を認めなかった (図 1)。PFS 割合についてのサブグループ解析では、PS 0 (HR 0.67)、扁平上皮がん (HR 0.72) でよりゲフィチニブ群が良好な傾向を示した。腺がん (HR 0.81) では有意差はなかった。Waterfall plot をみると、ゲフィチニブ群のなかに 30% 以上の腫瘍縮小を認めた症例が少数例あり、このようなレスポナーの背景について注目が集まった。

また、COG 試験に付随した試料解析研究 (TRANS-COG) が行われ、各症例において、EGFR 関連の遺伝子について検討が行われた¹⁰⁾。全体の 66% にあたる 295 例 (プラセボ群 149 例、ゲフィチニブ群 146 例) のサンプルについて EGFR のコピー数解析などが行われた。がん組織における EGFR 遺伝子のコピー数変化を FISH 法を用いて解析し、遺伝子コピー数増加 (CNG) あり集団と CNG なし集団に区別された。CNG ありの定義は、40% 以上の細胞にて 4 コピー数