

EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対しての

ゲフィチニブの使用経験

市立甲府病院 呼吸器科

山家 理司、菱山 千祐、大木 善之助、小澤 克良

要旨:最近になり非小細胞肺癌の一部において EGFR 遺伝子に突然変異が存在し、その遺伝子変異の陽性例ではゲフィチニブの奏効率が極めて高いことが報告されている。当院では、平成 19 年 5 月 24 日から 11 月 15 日までにかけて、40 例の EGFR 遺伝子変異検査を施行している。提出検体で非小細胞癌の所見が認められた 27 例を有効検体とし、その中で 8 例の EGFR 遺伝子変異陽性例を検出している。今回は EGFR 遺伝子変異陽性例でのゲフィチニブの使用経験につき報告する。

キーワード:ゲフィチニブ、EGFR、EGFR 遺伝子変異

はじめに

非小細胞肺癌に上皮成長因子受容体 (EGFR) が高発現していることがわかっており、この EGFR を標的とした分子標的治療薬としてゲフィチニブが現在使用されている。

EGFR は非小細胞肺癌の 40~80% に発現が認められるが¹⁾、その細胞外ドメインに、EGF, TGF- α , epiregulin, β -cellulin, HB-EGF, amphiregulin などのライガンドが結合することにより、細胞内ドメインのチロシンキナーゼが活性化されシグナルが伝えられ、癌細胞の増殖、アポトーシスの回避、血管新生、転移などに寄与する²⁾。ゲフィチニブはこのチロシンキナーゼ阻害を作用機序とした分子標的阻害剤である。

最近になり非小細胞肺癌の一部において EGFR 遺伝子に突然変異が存

在し、その遺伝子変異の陽性例ではゲフィチニブの奏効率が極めて高いことが報告されている。EGFR 遺伝子変異はこのチロシンキナーゼに局限しており、exon19 の遺伝子欠損、exon21 の点突然変異に集中しており、この 2 つで約 90% を占める³⁾⁴⁾。

EGFR 遺伝子変異は東洋人、女性、非喫煙者、腺癌に多く認められる。従来いわれてきたゲフィチニブの感受性が高いと言われてきた条件と一致している⁵⁾⁶⁾。

EGFR 遺伝子変異陽性の症例では奏効率約 80%、陰性では約 10% であり、変異ありと感受性に強い相関が認められる⁷⁾。

EGFR 遺伝子変異解析法:検体は、組織検体 (TBLB, リンパ節、手術検体)、気管支洗浄液、胸水、喀痰などをを用い、この検体から DNA を抽出し、

この DNA から遺伝子変異の検索を行う。

当院では平成 19 年 5 月 24 日から 11 月 15 日までにかけて、40 例の EGFR 遺伝子変異検査を施行し、提出検体で非小細胞癌の所見が認められた 27 例を有効検体とし、その中で 8 例の EGFR 遺伝子変異陽性例が検出されている。

8 例の内訳は、女性 3 例、男性 5 例、組織型は腺癌が 7 例、非腺癌が 1 例 (SCC)、喫煙歴では非喫煙者が 3 例、喫煙者が 5 例となっている。

このうち 3 例にゲフィチニブの投与を行っている。(残り 3 例は手術、1 例は標準化学療法、1 例は今後ゲフィチニブ投与予定となっている。)

症例

症例 1 肺腺癌 (T4N3M1, ステージ IV)

56 才 女性

主訴：咳嗽、呼吸困難

既往歴：特記事項なし

喫煙歴：20 本/日 (18~56 才)

現病歴：5 月頃から咳嗽出現し、7 月上旬より労作時の呼吸困難もでてきている。7 月中旬に自宅近くの病院を受診し胸部レントゲンで異常を指摘され、その翌日に当院を紹介受診している。

胸部レントゲン (図 1)、CT (図 2) で両肺にび慢性の粒状影と浸潤影、スリガラス影の混在を認め、右上肺には 3 cm 程度の腫瘤も認めた。

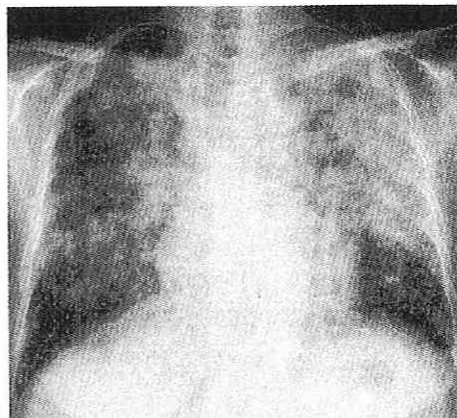


図 1 初診時胸部レントゲン

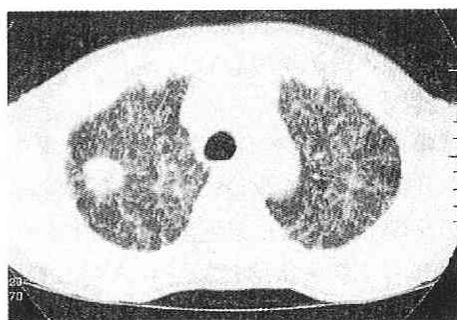


図 2 初診時胸部 CT

投与 1 ヶ月後のレントゲン (図 3)、CT (図 4) で改善を認める。

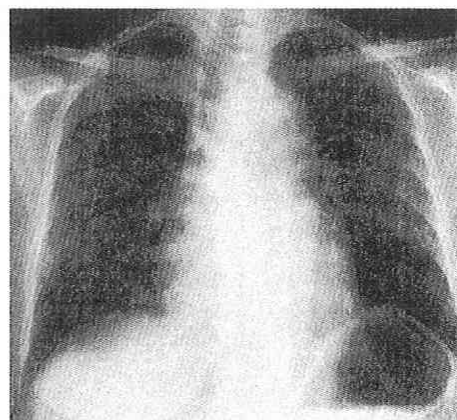


図 3 ゲフィチニブ投与約 1 ヶ月後



図4 ゲフィチニブ投与約1ヶ月後

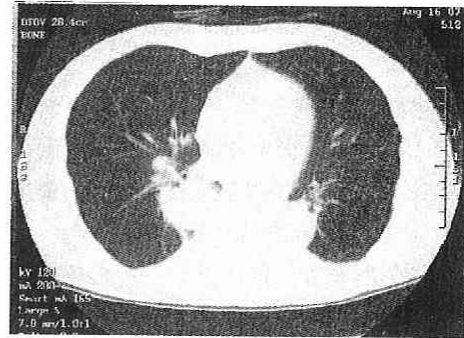


図6 ゲフィチニブ投与前

症例2肺腺癌 (T2N3M1,ステージIV)

72才 女性

主訴: 右上腕部骨折

既往歴: 特記事項なし

喫煙歴: なし

現病歴: 半年で約8kgの体重減少あり。

6月中旬に右手をついた時に右上腕部痛出現し、翌日に自宅近くの病院を受診し右上腕骨折を指摘され入院した。胸部CTにて肺癌疑いとのことで、当院を紹介される。

投与前の胸部レントゲン(図5)、CT(図6)では右下肺に腫瘤を認める。

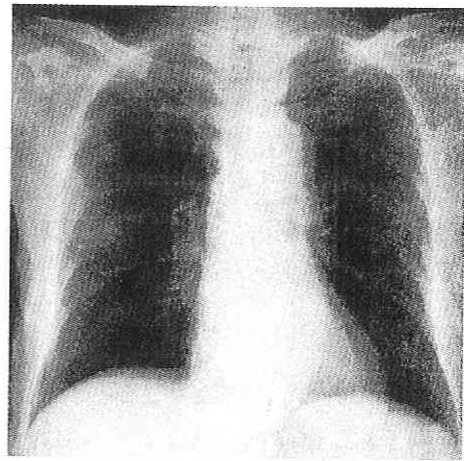


図7 ゲフィチニブ投与約1ヶ月後

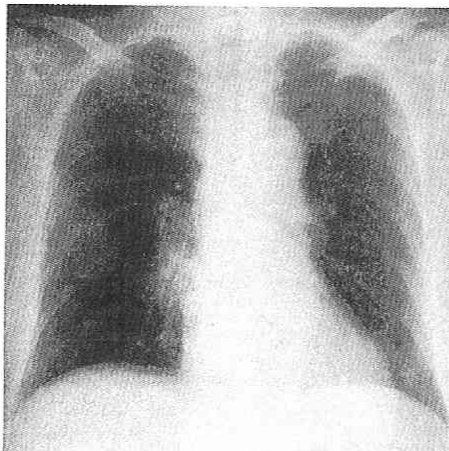


図5 ゲフィチニブ投与前

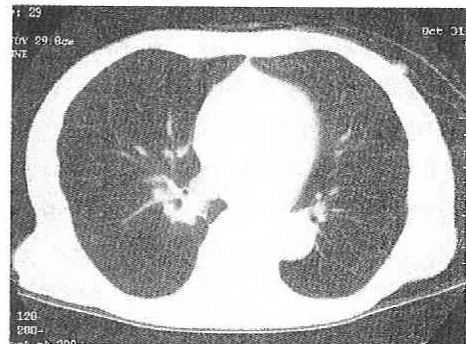


図8 ゲフィチニブ投与約10週間後

投与1か月後の胸部レントゲン(図7)では腫瘤は縮小している。約10週

間後のCT (図8)でも、原発巣の著明な縮小を認めている。

考察

当院では平成19年5月からEGFR遺伝子変異解析の検査を開始し、これまでに非小細胞癌27例の検査で8例の陽性例を検出している。3例にゲフィチニブの投与を行い、いずれも治療効果は得られている。

8例のうち、女性3例、男性5例、組織型は腺癌が7例、非腺癌が1例(SCC)、喫煙歴では非喫煙者が3例、喫煙者が5例となっている。男性、喫煙者の比率がこれまでの報告と比べ高いが、症例数が少ないための偏りと思われた。

結語

これまでの報告でもEGFR遺伝子変異陽性例非小細胞肺癌ではゲフィチニブの奏効率が約80%と高く、この検査はゲフィチニブの使用の際の指標として有用であると思われた。

引用文献

- 1) Rusch V, Klimstra D, Venkatraman E, et al. Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor alpha is frequent in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression. Clin Cancer Res 1997 ; 3 : 515-522.
- 2) Arteaga CL. Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia. Semin Oncol 2002 ; 29 : 3-9.
- 3) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, 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) Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004 ; 304 : 1497-1500.
- 5) Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. J Natl Cancer Inst 2005 ; 97 : 339-346.
- 6) Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer : biological and clinical implications. Cancer Res 2004 ; 64 : 8919-8923.
- 7) 吉田公秀、高坂貴行、樋田豊明、他. 非小細胞癌治療とEGFR遺伝子変異. 日本胸部臨症 2006 ; 65 : S237-S244.