

BRAF 変異陽性肺癌の最近の話題

(文責 京都大学医学部附属病院 呼吸器内科 阪森優一)

はじめに

近年、非小細胞肺癌において、がんを支配している原因遺伝子 (Oncogenic driver mutations) の同定が、治療における重要な要素となっている。例えば、EGFR 遺伝子変異に対して、アファチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ALK 融合遺伝子に対してクリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブといった薬剤が登場し、生存期間が大きく延長している。さらに、最近では ROS1 融合遺伝子変異に対してクリゾチニブが本邦でも保険承認され、治療の選択肢がさらに広がっている。これらの薬剤の登場により、初回治療の選択肢として従来使用されてきたプラチナベースの化学療法より優先される治療となっている。

上記の変異以外に、RET 融合遺伝子や MET exon14 skipping、HER2 変異などにたいしても臨床試験が進行中で、今後さらに新規の分子標的薬が使用される状況になっている。BRAF 遺伝子変異もそのうちの一つであり、そのなかで最も一般的な変異である BRAF V600E は、肺腺癌の約 1-2% に認められる。BRAF V600E とはコドン 600 のバリニン (V) がグルタミン酸 (E) に代わる点突然変異で、この変異によって活性化された BRAF が MAPK 経路を活性化させて異常な細胞増殖を励起する。BRAF 変異には V600E 以外に、G469A/V、K601E、L597R などの変異も報告されており、同様に BRAF の活性を亢進する作用を持つ。また、典型的な BRAF 変異は、ほかの既知のドライバー変異と相互に排他的といわれている。BRAF V600E 変異をもつ悪性黒色腫や非小細胞肺癌において、BRAF 変異阻害剤の単独またはその下流を抑制する MEK 阻害剤との併用で顕著な効果を示している。

本邦で、近々上記の BRAF 変異非小細胞肺癌において BRAF 阻害剤であるダブラフェニブと MEK 阻害剤であるトラメチニブの併用療法が承認される見通しであり、非小細胞肺癌に対するあらたな治療戦略となるため、BRAF 変異陽性肺癌の臨床的意義について述べる。

BRAF 変異陽性非小細胞肺癌における臨床的背景

例えば、EGFR 変異は、非喫煙者、女性、腺癌に多く、ALK 融合遺伝子変異は、若年の非喫煙者に多いということが知られているが、BRAF 変異については、頻度が少数のためいまだよくわかっていないところが多い。組織型については、BRAF 変異陽性の肺癌の 85% 以上が腺癌で見られるとされているが、扁平上皮癌や大細胞癌においてもみとめられたと報告されている。性別については、相反する報告もありまだよくわかっていない。喫煙歴については、既喫煙者や現喫煙者に多いという報告がされており、BRAF 変異患者の 20-30% のみ为非喫煙者であったとされている。人種差については、限られた症例の報告ではあるも

の、白色人種よりもアジア人において頻度が少ないとされている。さらに BRAF V600E とそれ以外の変異型では臨床背景に相違があるともいわれている。BRAF 変異は腺癌において多く見られているという以外はよくわかっておらず、現時点では、ほかのドライバー変異のように性別や年齢や喫煙歴などでは判別できる状況ではない。

BRAF V600E 陽性肺癌に対する治療

基礎的研究で、BRAF V600E 変異陽性の非小細胞肺癌の細胞株において BRAF または MEK 単独での阻害が細胞周期停止とアポトーシスを誘導することが知られている。さらに、同時に阻害することで、単独での阻害よりもアポトーシスの効果に相乗作用をもたらすことが報告されている。

既治療進行期の BRAF V600E 変異陽性の非小細胞癌にたいして、BRAF 阻害剤であるソラフェニブ (N=1)、ベムラフェニブ (N=29)、ダブラフェニブ (N=9) を使用した後ろ向きの報告では、奏効割合は 53%、病態制御割合は 85%、無増悪生存期間は 5.0 か月、全生存期間は 10.8 か月であったとしている。

ベムラフェニブ

バスケット試験の一つとして行われた BRAF 変異陽性非小細胞肺癌に対して BRAF 阻害剤であるベムラフェニブが投与された前向き臨床試験では、20 例の BRAF 変異陽性非小細胞肺癌が登録された (BRAF V600E はそのうち 90%)。この試験では、19 例に 1 回以上の画像評価が行われ、奏効割合は 42%、病態制御割合は 84%、無増悪生存期間は 7.3 ヶ月 (95%CI、3.5 ヶ月-10.8 ヶ月)、12 ヶ月生存割合 66% (95%CI、36-85%) であった。またこの試験では、皮疹が 65%、視覚過敏症が 25%認められたとされている。

ダブラフェニブ+トラメチニブ

2017 年に、BRAF V600E 遺伝子変異を有する転移非小細胞肺癌患者への BRAF 阻害剤であるダブラフェニブと MEK 阻害剤であるトラメチニブ (商品名: TAFINLAR および MEKINIST、ノバルティス ファーマ社) の併用療法が米国食品医薬品局 (FDA) によって承認された。

これは、BRAF V600E 遺伝子変異陽性が確認された転移性を有する非小細胞肺癌患者を対象とした非ランダム化非比較非盲検国際多施設共同 3 コホート試験である BRF113928 試験 (NCT01336634) に基づいている。この試験は、既治療 BRAF V600E 変異のある非小細胞肺癌に対して、経口ダブラフェニブの抗腫瘍効果と安全性を見たコホート A、1 レジメン以上の白金製剤ベースの化学療法を受けた BRAF V600E 変異のある非小細胞肺癌に対してダブラフェニブ+トラメチニブの効果と安全性を評価することを目的としたコホート B、未治療の BRAF V600E 変異のある非小細胞肺癌に対してダブラフェニブ+トラメチニブの効果と安全性を評価することを目的としたコホート C からなる。

コホート A では、78 例が登録され、結果は、奏効割合：33%、病勢制御割合：58%、無増悪生存期間：中央値 5.5 ヶ月 (95% CI 3.4 ヶ月-7.3 ヶ月)、奏効期間：中央値 9.6 ヶ月 (95% CI 5.4 ヶ月-15.2 ヶ月)、全生存期間：中央値 12.7 ヶ月 (95% CI 7.3 ヶ月-16.9) であった。有害事象については、先行する悪性黒色腫での報告と同様であり、ほぼすべての症例 (99%) で有害事象を認めた。30%以上の頻度有害事象は、発熱 (36%)、無力症 (30%)、過角化症 (30%) であった。重篤な有害事象は、発熱 (6%)、勃起不全 (2%)、肺炎 (2%) であり、また、12%の患者に皮膚の扁平上皮癌が認められた。

上記のように、ダブラフェニブ単剤では、PD 例が約 30%認められており、MEK 経路の阻害剤の併用が必要であることを示唆している。

1 レジメン以上の白金製剤ベースの化学療法を受けた BRAF V600E 変異のある非小細胞肺癌に対してダブラフェニブ+トラメチニブの効果と安全性を評価することを目的としたコホート B では、57 例が登録され、奏効割合：63%、病勢制御割合：79%、無増悪生存期間：中央値 9.7 ヶ月 (95% CI 6.9 ヶ月-16.9 ヶ月)、奏効期間：中央値 9.0 ヶ月 (95% CI 6.9 ヶ月-18.3 ヶ月) であった。有害事象の発現率および重症度は、すでに承認を受けているメラノーマ患者での報告と同様であった。よくみられた有害事象は、発熱、悪心、嘔吐、下痢、無力症、食欲減退であった。有害事象による減量または投与中止は、それぞれ 35%、14%の患者でみられた。前述のダブラフェニブ単剤の試験と比較して、発熱の発現頻度が高かったが (46%)、皮膚の扁平上皮癌の発現頻度は低い結果であった (4%)。

未治療の BRAF V600E 陽性非小細胞肺癌 36 例を対象にダブラフェニブ+トラメチニブの併用療法であるコホート C では、奏効割合：64% (95% CI 46%-79%)、病勢制御割合：75% (95% CI 58%-88%)、無増悪生存期間：中央値 10.9 ヶ月 (95% CI 7.0 ヶ月-16.6 ヶ月)、奏効期間：中央値 10.4 ヶ月 (95% CI 8.3 ヶ月-17.9 ヶ月)、全生存期間：中央値 24.6 ヶ月 (95% CI 12.3 ヶ月-未到達) であった。全 36 例で何らかの有害事象を認め、Grade1-2 で多く見られたのは、発熱 (53%)、嘔気 (56%)、疲労 (36%)、末梢浮腫 (36%)、皮膚乾燥 (33%)、食欲不振 (33%) であった。Grade3-4 の有害事象として見られたのは発熱 (11%)、ALT 上昇 (11%)、高血圧 (11%)、EF 低下 (6%)、肺動脈塞栓 (6%) であり、試験と無関係とみなされたが、1 例で心肺停止の有害事象が報告された。

本研究からダブラフェニブとトラメチニブは BRAF V600E 変異の非小細胞肺癌に意味のある抗腫瘍効果があり、安全性は管理可能な新規治療であることが示され、本邦でも承認が待たれている状況である。

BRAF/MEK 経路治療の獲得耐性

上記のように、BRAF 変異陽性肺癌に対して、BRAF 阻害剤または BRAF/MEK 阻害剤の併用は、高い抗腫瘍効果を認める一方、獲得耐性の問題も示されている。最近では、獲得耐性の機序として BRAF の下流である MAPK 経路の再活性が報告されている。BRAF V600E 変異陽性の非小細胞肺癌株にベムラフェニブを暴露し続けて耐性化を形成した細胞株を用

いた基礎的研究では、BRAF V600E の異常型の発現による RAF 経路の活性化の維持、C-JUN を介した EGFR のリガンド発現による EGFR 経路の活性化が耐性化の原因であったと報告している。今後、BRAF/MEK 阻害剤の登場により、耐性化が問題になることが想定され、克服することが新たな課題になるであろう。

BRAF 変異の検索

先行する悪性黒色腫における BRAF 遺伝子変異の同定方法として、real-time PCR 法であるコンパニオン診断薬「コバス® BRAF.V600 変異検出キット」が承認されて使用されている。

非小細胞肺癌に対するドライバー変異の検索は、個別改良を行うにあたって必須となっているが、多種にわたる遺伝子変異とその治療法がつぎつぎと生まれてくる中で、限られた検体サンプルで一度に検査する適切な方法をどうするかが課題となっている。現在本邦で承認されている遺伝子検査として EGFR、ALK、ROS1 が行われているが、これらの遺伝子変異をどのような順番で行うかコンセンサスは得られていない。一般的には、コストの関係から頻度の最も高い EGFR 変異が陰性であった場合に、のこりの遺伝子を検索することがおこなわれているが、残検体の問題、診断までに要する時間が問題となっており、BRAF 変異の検索方法をどのようにするか議論になっている。

解決策として、次世代シーケンサーを用いたマルチプレックス解析が期待されている。この方法だと、MET、RET、HER2 といったほかの臨床的に有用な遺伝子変異も探索できるうえ、サンプルの使用が 1 回で済む利点もある。また、頻度の低いまれな変異も同定できる可能性がある。しかしながら、利用可能な解析方法の質の不均一性や、バリデーション、コストの問題をはらんでいるおり、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の本邦での承認の際にどのような検査方法が選択されるかが注目される。

BRAF V600E 以外の BRAF 変異に対する治療の取り組み

BRAF 変異陽性肺癌のうち約半数が V600E 以外の変異といわれているが、これらの症例を対象にした治療は、上述の臨床試験では対象外となっており、同様の効果を示すかどうか不明である。後ろ向きではあるが V600E 以外の変異を持つ非小細胞肺癌 6 例に対してベムラフェニブの効果を見た報告では、1 例しか奏効しなかったとしている。しかしながら、先行する悪性黒色腫において、V600K や V600R の変異を持つ症例に、BRAF 阻害剤が有効であったとする報告もあり、今後の研究の結果が待たれる状況である。現在、これらの変異患者を対象にした臨床試験が複数進行中である。

おわりに

EGFR 変異や ALK 融合遺伝子変異陽性肺癌を標的にした分子標的薬の登場で、肺癌の治療は大きな進歩を遂げた。これらと同様に、BRAF 変異陽性肺癌に対する治療も大きな進歩

を遂げるものと期待される。その一方で、遺伝子変異の探索の在り方、獲得耐性の問題、肺がんの中でも頻度の低い変異に対する臨床試験の在り方など課題はいまだ多く、さらなる研究によって明らかにしていく必要がある。