

肺癌化学療法における最近の話題

～ALK 阻害剤と肺癌の個別化治療について～

(文責:呼吸器内科 金 永学)

EML4-ALK は、受容体型チロシンキナーゼをコードする ALK (anaplastic lymphoma kinase) と細胞内骨格蛋白をコードする EML4 (echinoderm microtubule associated protein-like 4) が染色体転座により融合した遺伝子であり、自治医科大学の曾田らによって初めて見出された。彼らは、EML4-ALK を肺胞上皮特異的に発現するトランスジェニックマウスを用いた実験を行い、EML4-ALK が恒常的に活性化されたチロシンキナーゼを産生することにより強力な発癌作用を示すこと、そしてその作用は ALK 阻害剤を投与することにより阻害できることを示した¹。この結果を受け、複数の製薬会社が ALK 阻害剤の開発をすすめている。なかでも最も先行しているのが、ファイザー社が開発した PF-02341066 (crizotinib) であり、昨年の ASCO で第 II 相試験の結果が報告された。約 1500 例の非小細胞肺癌患者をスクリーニングした結果、EML4-ALK 融合遺伝子が検出された 82 例に対し crizotinib による治療が行われた。奏効率 57%、SD を含めた病勢コントロール率 90%は、登録症例の 90%以上が過去に何らかの化学療法を受けた既治療例であることを考慮すると極めて良好な結果であった。毒性として、消化器症状、肝機能障害、視覚障害などが認められたが、いずれも軽度のものであり、重篤な毒性は認められなかった²。

これまでの検討から、非小細胞肺癌患者の 3~5%が EML4-ALK 融合遺伝子を有していると推定されている。さらに EML4-ALK 融合遺伝子と EGFR 遺伝子変異とは互いに排他的であるとも報告されており、これまで EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI; イレッサやタルセバなど) の恩恵に与れなかった患者にとって(たとえその一部の患者ではあるにしても)福音となる可能性がある。現在、EML4-ALK 陽性患者を対象とした crizotinib と標準化学療法の第 III 相試験など、様々な臨床試験が進行中であり、ALK 阻害剤の早期の臨床導入が期待されている。

分子標的薬が成功する鍵は、腫瘍の増殖が標的となる遺伝子異常に大きく依存していること、いわゆる oncogene addiction の状態にあることである。EGFR 遺伝子変異、EML4-ALK 融合遺伝子を有する腫瘍は、その増殖がそれぞれの遺伝子異常に大きく依存しているからこそ、そこを特異的におさえることで目覚ましい効果を発揮できると考えられるが、このような遺伝子異常はこれまでのところ肺癌では他に見つかっていない。このような key となる遺伝子異常を新たに見出していくことは今後の重要な課題の一つである。

一方、薬剤に耐性化はつきものであり、それは分子標的薬も例外ではない。EGFR-TKI の場合、1 年前後で耐性化する症例が多く、耐性化した場合、治療可能と判断されれば未使用の cytotoxic agents に変更して化学療法が継続されているのが現状である。EGFR の T790M 変異や MET 増幅が獲得耐性のそれぞれ 50% および 20% に関与することが知られており、現在、これらの耐性を克服するための薬剤開発 (irreversible EGFR-TKI や MET 阻害剤) がすすめられている。ALK 阻害剤においても早くも耐性化のメカニズムに関する報告があり³、克服に向けた研究が鋭意すすめられている。

肺癌化学療法における個別化は、遺伝子異常ばかりでなく組織型によっても行われるようになってきている。これまで、肺癌の治療を行う場合には小細胞肺癌なのか非小細胞肺癌なのかさえわかればよかった。非小細胞肺癌であれば、それが腺癌であろうが扁平上皮癌であろうが何ら治療に変わりがなかったからである。ところが、最近肺癌で使用されるようになった薬剤のなかにはある組織型にのみ推奨されるものが出てきた。Pemetrexed は有効性の点から、bevacizumab は毒性の点から扁平上皮癌への使用は推奨されず、もっぱら非扁平上皮癌にのみ使用される薬剤である。

このような状況を反映して、昨年 10 月に約 5 年ぶりに改訂された日本肺癌学会の肺癌診療ガイドラインでは、EGFR 遺伝子変異 (mutant or wild-type) と組織型 (扁平上皮癌 or 非扁平上皮癌) をもとにした治療アルゴリズムが採用されている⁴。個別化治療の流れは今後ますます加速していくと考えられ、ガイドラインもそれに伴って改訂されていく。10 年後の肺癌化学療法は今とどう変わっているのだろうか。われわれもこれからの肺癌治療の進歩に少しでも貢献していきたいと考えている。

1. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
2. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*;363:1693-703.
3. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med*;363:1734-9.
4. 日本肺癌学会肺癌診療ガイドライン-Stage IV 未治療非小細胞肺癌-
<http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/251.pdf>