

肺がんとゲノム医療

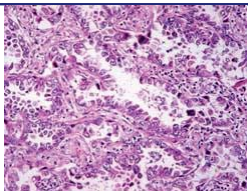
名古屋第二赤十字病院
呼吸器内科

若山 尚士

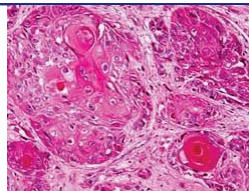
肺がんとゲノム医療

- 肺がんの組織型
- EGFR遺伝子変異陽性腺癌
～ゲフィチニブによる治療～
- 非小細胞肺がんにおけるドライバー遺伝子変異
- 肺がんにおける遺伝子パネル検査

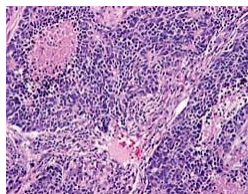
肺がんの組織所見による分類



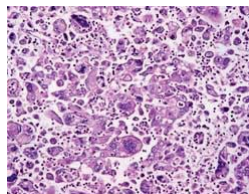
腺がん 約50%



扁平上皮がん 25～30%



小細胞がん 10～15%



大細胞がん 数%～10%

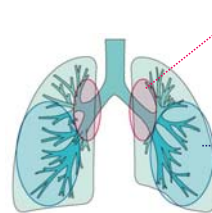
千葉大学医学部肺癌研究施設病理研究部門のHPより

肺がんの種類

組織所見による分類

- 小細胞がん
- 扁平上皮がん
- 腺がん
- 大細胞がん

がんができた場所による分類



- 肺門型(中心型)
肺の入り口(肺門)近くにできたもの
喫煙との関連が多い
- 肺野型(末梢型)
肺門から遠いところ(肺野)にできたもの
喫煙との関連が少ない

このタイプに多いのは
扁平上皮がん
小細胞がん

腺がん
大細胞がん

監修: 横井 崇 先生

坪井正博 編:よくわかる最新医学 肺がんの最新治療, 主婦の友社, 2016

肺がんの組織型

小細胞がん

肺門部に多く発生
喫煙者や男性に多い
増殖が速く転移しやすい
抗がん剤や放射線の効果が高い

非小細胞がん

扁平上皮がん

肺門部に多く発生
喫煙者や男性に多い

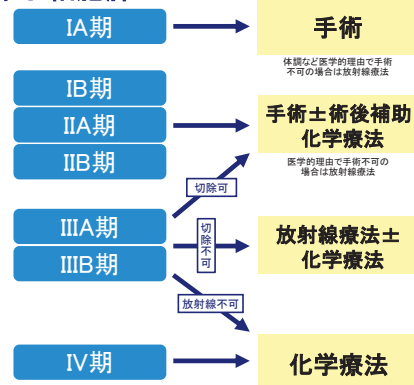
腺がん

肺野部に多く発生
非喫煙者や女性に多い

大細胞がん

肺がんの治療方針

非小細胞肺がん



小細胞肺がん



監修: 駄賀 晴子 先生

坪井正博 編:よくわかる最新医学 肺がんの最新治療, 主婦の友社, 2016

肺がんの薬物療法

一般に、進行している肺がんでは全身療法として薬物療法(化学療法)が選択されます。薬物療法には、細胞障害性抗がん剤、分子標的治療薬、免疫療法などがあります。

■ 細胞障害性抗がん剤

細胞のDNAやタンパクを変性させたり、細胞分裂を抑えてがん細胞を攻撃する。



■ 分子標的治療薬

がんの原因になる分子をターゲットにした治療薬。効果を予測できる検査が行われた上で使用される。



■ 免疫療法

がんが免疫系から逃れるシステムを阻害するなど、人体に備わっている免疫機能を利用してがんを治療する。



監修: 駄賀 晴子 先生

坪井正博 編, よくわかる最新医学 肺がんの最新治療, 主婦の友社, 2016

肺がんの組織型

・ 小細胞がん

肺門部に多く発生
喫煙者や男性に多い
増殖が速く転移しやすい
抗がん剤や放射線の効果が高い

非小細胞がん

・ 扁平上皮がん

肺門部に多く発生
喫煙者や男性に多い

・ 非扁平上皮がん

・ 腺がん

肺野部に多く発生
非喫煙者や女性に多い

・ 大細胞がん

遺伝子変異検査の結果によって分子標的薬で治療できる

ゲフィチニブ(イレッサ®)という薬

- 発売は2002年
- 内服の分子標的薬として登場、副作用が少ない事を強調
- 副作用で間質性肺炎を生じることがわかった
- 当初から、腺癌、女性、非喫煙者で有効と言われていた
- EGFRの阻害剤であり、EGFRに遺伝子変異がある
↳EGFRが持続的に活性化している状態の肺がんにも有効であるとわかった
- 非小細胞肺がんと診断された場合、肺がんの組織でEGFRの遺伝子を検査し、遺伝子変異が陽性の場合に投与する事になった

がん化の原因になっている遺伝子変異の有無を調べ、その遺伝子変異に適した薬剤投与を行う
=ゲノム医療のさきがけ

EGFR遺伝子変異とそれに対する治療薬

■EGFR遺伝子変異とは

がん細胞は自分自身が増殖することで大きくなり、病気を悪化させます。

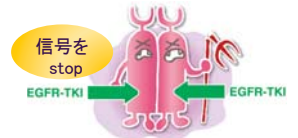


EGFR遺伝子変異あり

非小細胞肺がんの細胞の表面にはEGFRと呼ばれるタンパク質が存在しており、がん細胞が増殖するのに必要な信号を細胞内に伝えています。EGFRに変異があると、EGFRのスイッチがONの状態が続いていることになり、がん細胞が増殖し続けます。

■EGFR遺伝子変異陽性の場合の治療薬

EGFRチロシンキナーゼ阻害剤は、この信号の伝達を止めることで、がん細胞の増殖を抑え、がんを小さくします。



EGFRチロシンキナーゼ阻害剤の主な副作用

● 間質性肺疾患

- ゲフィチニブの場合、報告によって異なるが3.2%~5.8%で急性肺障害の発生が報告されており、その内の約半数が死亡に至っている。命に関わる可能性のある有害事象である。

対策

- 間質性肺炎、肺線維症などの基礎疾患を有する場合には投与しないことも検討する。

● ざ瘡様湿疹

● 肝障害

● 下痢

● 皮膚掻痒症 / 皮膚乾燥症

● 爪囲炎

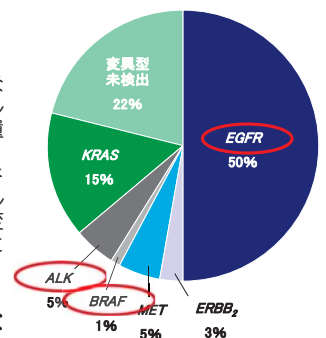
非小細胞肺がんに対する分子標的薬

がんの発生や増殖の原因となる遺伝子異常をドライバー遺伝子変異といいます。

非小細胞肺がん(肺腺がん)における腫瘍増殖のドライバー遺伝子変異¹⁾

喫煙による遺伝子の障害はいろいろなところに少しずつ遺伝子変異を蓄積してがん化に至っており、ドライバー遺伝子変異が見つけれない事が多い。一方、非喫煙者に発症する肺がんはドライバー遺伝子1個の変異でがん化している事も多く、単純にこの遺伝子変異に対する分子標的薬で治療が可能となります。

腺がんが分子標的薬の主な治療対象となります。



1) Mitsudomi T, et al.: Jpn. J. Clin. Oncol. 40(2): 201, 2010

非小細胞肺がんに使われる主な抗がん剤

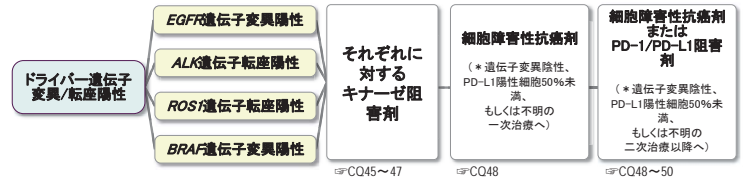
細胞障害性抗がん剤	プラチナ製剤	シスプラテン(GDDP) カルボプラテン(CBDCA)	分子標的治療薬	EGFR阻害剤	ゲフィチニブ エルロチニブ アファチニブ オシメルチニブ ダコミチニブ
	プラチナ製剤以外	ペメトレキセド(PEM) パクリタキセル(PTX) ナフパクリタキセル(NabPTX) ドセタキセル(DTX) ビノレルビン(VNR) ゲムシタピン(GEM) イリノテカン(OPT-11) アムルピシン(AMR) テガフル・ウラシル配合剤(UFT) TS-1		ALK阻害剤	クリゾチニブ アレクチニブ セリチニブ ロラチニブ
				ROS1阻害剤	クリゾチニブ
				BRAF阻害剤+MEK阻害剤	ダブラフェニブ ヒトラメチニブ
				血管新生阻害剤	ベシズマブ ラムシルマブ
				免疫チェックポイント阻害剤	ニボルマブ ペムブロリズマブ アテゾリズマブ デュルバルマブ

【一般名(略号)】

□ ドライバー遺伝子変異/転座陽性の場合の治療薬

7-1 ドライバー遺伝子変異/転座陽性

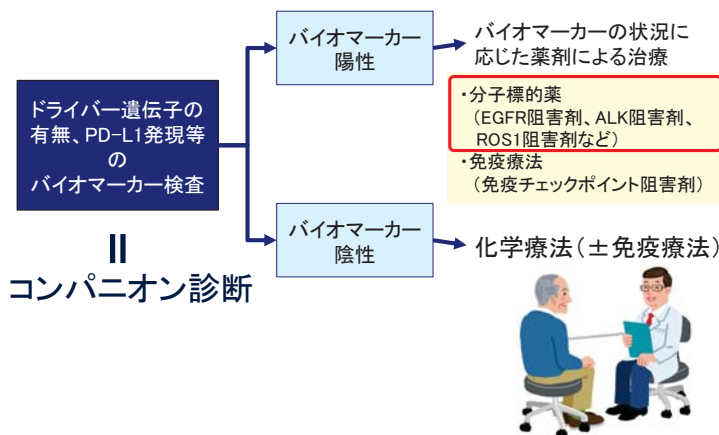
IV期非小細胞肺癌:ドライバー遺伝子変異/転座陽性の治療方針



●ドライバー遺伝子変異/転座陽性例

- CQ45. 全身状態良好(PS 0-1)なドライバー遺伝子変異/転座陽性例に対する最適な一次治療は何か?
- CQ46. PS 2-4のドライバー遺伝子変異/転座陽性例に対する最適な一次治療は何か?
- CQ47. 75歳以上のドライバー遺伝子変異/転座陽性例に対する最適な一次治療は何か?
- CQ48. ドライバー遺伝子変異/転座陽性例に細胞障害性抗がん剤は勧められるか?
- CQ49. ドライバー遺伝子変異/転座陽性例に細胞障害性抗がん剤と免疫チェックポイント阻害剤の併用は勧められるか?
- CQ50. ドライバー遺伝子変異/転座陽性例に免疫チェックポイント阻害剤単独療法は勧められるか?

進行非小細胞肺がんの治療の流れ



肺がんにおける遺伝子パネル検査

遺伝子パネル検査

- OncoGuide™ NCCオンコパネル
- FoundationOne CDx
- オンコマイン™ Dx Target Test

今までのコンパニオン診断検査と比べて

- 検体の量が多く必要なので、組織採取の難しい肺がんでは検体量の不足により検査自体が実施困難な場合がある
- これまでの検査では報告されていた、頻度の少ない遺伝子変異が報告されない
- 結果が届くのに時間がかかる
- 費用が高い

遺伝子パネル検査をコンパニオン診断として用いる事も可能ですが、肺がんにおいては今の所得られるメリットが多くはありません。

まとめ

- 肺がん(特に腺がん)では、早くから分子標的薬が導入され、既にいくつかゲノム医療が実現されています。
- 遺伝子変異を単独で一つずつ調べていき、遺伝子変異が検出されたら、それにあつた分子標的薬を投与しています。
- こうした分子標的薬は、肺がん用に限らず、効果や副作用が十分検証されており、標準治療として使用することができます。
- 昨今登場した遺伝子パネル検査で遺伝子変異を調べることも可能ですが、今のところ対象となる患者さんは限られていると思います。