

# 進行・再発小細胞肺癌における治療効果予測因子・予後因子の探索研究

三浦 陽介<sup>1</sup>

1 群馬県前橋市昭和町 3-39-15 群馬大学医学部附属病院呼吸器アレルギー内科

## 文献情報

### 投稿履歴：

受付 令和元年12月3日

採択 令和元年12月5日

### 論文別刷請求先：

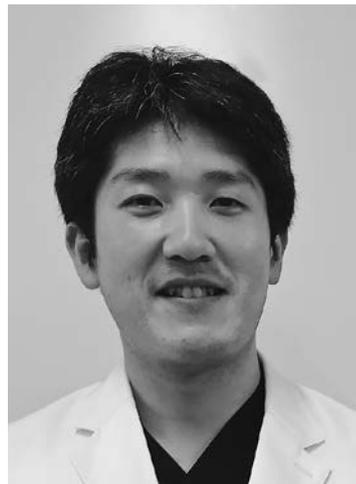
三浦陽介

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15

群馬大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科

電話：027-220-8000

E-mail: m15702011@gunma-u.ac.jp



## はじめに

小細胞肺癌（SCLC）は肺癌全体の約13%を占める。ほとんどの例で初回治療には奏効するものの再発をきたし2次治療を要するが、その治療戦略は確立されていない。米国ではSCLCの二次治療としてはトポテカン（TOP）のみ承認されガイドラインでも推奨されているが、その治療効果は不十分である。欧米における、TOP投与群を対照とした第3相臨床試験において、全患者においてはアムルピシン（AMR）の優越性が証明されなかったが、Refractory relapse（初回治療抵抗性再発）患者においては、AMR投与群のOSの方がTOP投与群よりも有意に良好であった。<sup>1</sup> これらの結果からAMR投与の恩恵を受ける患者群の同定が望まれるが、現在のところ有望なバイオマーカーは同定されていない。

Topoisomerase-II（Topo-II）はAMRの治療標的とされ、様々ながん腫においてバイオマーカーとしての研究が行われており、乳がんにおいてはAMRと同じアンストラサイクリン系抗がん薬の効果を予測するバイオマーカーの可能性を指摘されている。<sup>2</sup> しかしAMRを投与されたSCLC患者におけるその意義は不明である。そこで我々はAMRを投与された再発SCLC患者においてTopo-IIを免疫染色で評価し、治療効果や予後との関係について検討したので、

その研究内容を紹介する。<sup>3</sup>

## アムルピシンを投与された再発小細胞肺癌症例におけるTopoisomerase-II発現の意義

2004年から2015年までに渋川医療センターと群馬大学医学部附属病院においてAMRを投与された再発SCLC患者を116名同定した。そのうち十分な検体量が得られないなどの理由で33名が除外となり、最終的に83名の患者で解析を行った。Topo-II発現は免疫染色で評価し、染色スコアは、組織全体に占める陽性細胞割合に基づいてスコア1から5の5段階で評価した。今回の検討では、スコア1から4を低発現、スコア5を高発現と定義した。Topo-II発現と、患者背景、治療効果、生存期間との関係を解析した。

患者背景としては、年齢中央値が70歳、PS=2以上の患者が23%含まれていた。Sensitive relapse症例は29%、Refractory relapse症例は71%であった。Topo-II高発現群でRefractory relapse症例と後治療を受けなかった患者の割合が高い傾向があった。Topo-IIスコアの平均値は3.52±1.10でRefractory relapse症例の方がSensitive relapse症例より有意にTopo-IIスコアが高値であった（3.68±1.07 vs. 3.13±1.08, P=0.03）。全体でのAMRの奏効率は27.4%、病勢制御率は67.9%であった。Topo-II発現と奏

効率・病勢制御率との相関は認められなかった。全体での AMR 投与後の PFS と OS の中央値はそれぞれ 2.2 か月, 6.7 か月であった。患者全体において, Topo-II 高発現群は低発現群よりも有意に PFS が良好であり (3.3 か月 vs. 1.7 か月,  $P < 0.01$ ), OS も良好な傾向が認められた (7.3 か月 vs. 6.0 か月,  $P = 0.14$ )。Refractory relapse 症例におけるサブ解析でも同様の傾向がみられた (PFS ; 3.2 か月 vs. 1.3 か月,  $P < 0.01$ , OS ; 7.3 か月 vs. 5.1 か月,  $P = 0.09$ )。多変量解析において, Topo-II 高発現は PFS ( $P < 0.01$ ), OS ( $P = 0.04$ ) どちらにおいても独立した予後良好因子と同定された。

我々は, AMR を投与された再発 SCLC 患者において, Refractory relapse 症例の方が Sensitive relapse 症例よりも Topo-II の発現が高く, Topo-II 高発現は独立した PFS・OS 良好因子であることを示した。1 次治療でプラチナベース化学療法が行われた小細胞肺癌において, Topo-II 高発現は予後不良因子であることが複数の報告で示されている。<sup>4,5</sup> これらの結果と, 今回の我々の検討で Refractory relapse において Topo-II 発現が高かったことは一致している。他癌腫では Topo-II と細胞増殖や aggressive な性質との関連が報告されており,<sup>6</sup> Refractory relapse 症例で Topo-II 発現が高いことと関係しているかもしれない。

一方で, 前臨床の報告では, Topo-II 高発現はアンストラサイクリン系薬剤に対する良好な感受性と関係していることが示されている。<sup>7,8</sup> また, TOP と AMR を比較した第 3 相臨床試験では Refractory relapse のほうが AMR の効果が良好で,<sup>1</sup> 今回の我々の検討で Refractory relapse において Topo-II 発現が高かった。これらの結果は Topo-II 高発現と AMR 投与後の良好な予後との関連を強く支持するものである。また, 非小細胞肺癌における抗 PD-1 阻害剤のバイオマーカーがその直接の治療ターゲットである PD-L1 であるように, 再発小細胞肺癌に対する Topo-II 阻害剤である AMR の治療ターゲットである Topo-II がバイオマーカーの候補となりうることを今回示せたことは示唆に富む所見である。

## おわりに

我々は, AMR を投与された再発 SCLC 患者において, Topo-II 過剰発現が予後良好を予測するバイオマーカーであることを同定した。今後前向き試験で Topo-II 発現の意義を検証することが望まれる。また, 他のバイオマーカーについても検討し, いまだ予後不良の小細胞肺癌に対する治療の進歩に貢献していきたいと考えている。

## 謝辞

平成 31 年度北関東医学会奨励賞をいただくにあたり, 北関東医学会役員の先生方, ご推薦頂いた群馬大学大学院保健学研究科リハビリテーション学教授の久田剛志先生, 研究のご指導をいただいた埼玉医科大学国際医療センター呼吸器内科教授の解良恭一先生, 群馬大学大学院呼吸器・アレルギー内科の砂長則明先生をはじめとする教室員の方々に深謝致します。

## 引用文献

1. J von Pawel, R Jotte, DR Spigel, ME, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4012-4019.
2. Bartlett JM, McConkey CC, Munro AF, et al. Predicting Anthracycline Benefit: TOP2A and CEP17-Not Only but Also. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1680-1687.
3. Miura Y, Kaira K, Sunaga N, Saito R, Hisada T, Yamada M, et al. High expression of topoisomerase-II predicts favorable clinical outcomes in patients with relapsed small cell lung cancers receiving amrubicin. *Lung Cancer* 2018; 115: 42-48.
4. Dingemans AM, Witlox MA, Stallaert RA, et al. Expression of DNA topoisomerase II alpha and topoisomerase II beta genes predicts survival and response to chemotherapy in patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2048-2058.
5. Karachaliou N, Papadaki C, Lagoudaki E, et al. Predictive value of BRCA1, ERCC1, ATP7B, PKM2, TOPOI, TOPOmicron-IIA, TOPOIIB and C-MYC genes in patients with small cell lung cancer (SCLC) who received first line therapy with cisplatin and etoposide. *PLoS One* 2013; 8: e74611.
6. Murphy AJ, Hughes CA, Barrett C, et al. Low-level TOP2A amplification in prostate cancer is associated with HER2 duplication, androgen resistance, and decreased survival. *Cancer Res* 2007; 67: 2893-2898.
7. Coon JS, Marcus E, Gupta-Burt S, et al. Preisler, Amplification and overexpression of topoisomerase IIalpha predict response to anthracycline-based therapy in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1061-1067.
8. Mukherjee A, Shehata M, Moseley P, et al. Topo2alpha protein expression predicts response to anthracycline combination neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced primary breast cancer. *Br J Cancer* 2010; 103: 1794-1800.