

ORIGINAL ARTICLE

## 再発非小細胞肺癌に対する Gefitinib を 2 回以上投与した 24 例の解析

杉本幸弘<sup>1,3</sup>・千場 博<sup>1</sup>・藤井慎嗣<sup>1</sup>・  
田中智樹<sup>1</sup>・佐藤絵梨<sup>1</sup>・蔵野良一<sup>2</sup>

### Clinical Analysis of 24 Cases Treated Twice or More with Gefitinib for Recurrent Non-small Cell Lung Cancer

Yukihiro Sugimoto<sup>1,3</sup>; Hiroshi Sembal; Shinji Fujii;  
Tomoki Tanaka<sup>1</sup>; Eri Satou<sup>1</sup>; Ryouichi Kurano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Respiratory Disease, <sup>2</sup>Division of Surgical Pathology, Kumamoto Regional Medical Center, Japan; <sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Iizuka Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Gefitinib is an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) and has a response rate of 18.4% for recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) which has already been treated. There are few reports of effectiveness of retreatment after progressive disease (PD). **Materials and Methods.** We gave gefitinib to patients with recurrent NSCLC which had already been treated and in whom no response disappeared after initial good response. We attempted to treat with gefitinib twice or more in these cases of progressive disease from July 2002 to July 2006. We retrospectively examined 24 cases (3 men and 21 women) in terms of performance status (PS), the tumor markers, and the antitumor response. **Results.** The subjects were between 54 and 84 years of age (median: 62 years old). They were all non-smokers and were stage IIIB and IV adenocarcinoma. From the 1st line to the 5th line, partial response (PR) was obtained in 12/3/0/0/0, stable disease (SD) in 11/18/8/3/1, while PD was seen in 0/3/1/2/0 respectively. Improvement, unchanged and deterioration of PS were seen in 12.5-29.2%/40.0-87.5%/0% respectively. The tumor markers tended to improve during the 1st and the 2nd line treatment, but tended to deteriorate from the 3rd line and thereafter. We conducted EGFR mutation analysis, and exon 19/exon 20/non-mutation was 4/4/3 respectively. The response rate to the 1st line treatment was 50%/50%/33%. Disease control rate was 100% regardless of EGFR mutation. **Conclusion.** These results suggested that gefitinib is most effective in the 1st and the 2nd line treatment. We want to expect prospective study from now on. We need to consider carefully the appropriate subjects and the timing of readministration of gefitinib in the clinical setting.

(JJLC. 2009;49:831-835)

**KEY WORDS** — Gefitinib, Retreatment, Acquired resistance, Non-small cell lung cancer

Reprints: Yukihiro Sugimoto, Department of Respiratory Medicine, Iizuka Hospital, 3-83 Yoshiomachi, Iizuka-shi, Fukuoka 820-8505, Japan (e-mail: yukihromvp@hotmail.com).

Received November 17, 2008; accepted April 24, 2009.

**要旨** — **背景.** Gefitinib は再発非小細胞肺癌に対して 18.4% の奏効率を有するが、増悪 (PD) 後、一旦休薬したのちの再投与 (リチャレンジ) に関しての報告は少ない。 **対象・方法.** 2002~2008 年の 6 年間に当施設で再発非小細胞肺癌に Gefitinib を投与し、奏効後不応とな

り、全身抗癌化学療法後に PD で、再度 Gefitinib を 2 回以上投与した 24 例を対象とし、PS・腫瘍マーカー・抗腫瘍効果を retrospective に検討した。 **結果.** 女性/男性が 21 例/3 例、54~84 歳 (中央値 62 歳)、全例が非喫煙者、腺癌、IIIB~IV 期であった。初回~5 回目投与は

熊本地域医療センター<sup>1</sup>呼吸器科、<sup>2</sup>病理部；<sup>3</sup>飯塚病院呼吸器内科。

別刷請求先：杉本幸弘、飯塚病院呼吸器内科、〒820-8505 福岡

県飯塚市芳雄町 3-83 (e-mail: yukihromvp@hotmail.com)。

受付日：2008 年 11 月 17 日、採択日：2009 年 4 月 24 日。

PR が 12 例/3 例/0 例/0 例/0 例, SD が 11 例/18 例/8 例/3 例/1 例, PD が 0 例/3 例/1 例/2 例/0 例であった。PS の改善/不変/悪化は, 12.5~29.2%/40.0~87.5%/0% であった。腫瘍マーカーは, 初回と 2 回目は改善傾向で, 3 回目以降は悪化傾向であった。結論, Gefitinib 1~5 回目の再投与について検討した結果, 2 回目までの投与

が最も有用であることが示唆され, 今後の prospective な研究に期待したい。また実地臨床においてリチャレンジの適応, タイミングが今後の検討課題となると考えられた。

**索引用語** — ゲフィチニブ, 再投与, 耐性, 非小細胞肺癌

## はじめに

Gefitinib が 2002 年 7 月に本邦で販売開始となり, 国内第 I 相試験,<sup>1</sup> IDEAL1 試験,<sup>2</sup> IDEAL2 試験<sup>3</sup> や ISEL 試験<sup>4</sup> から長期投与における有効性または安全性が報告され, Gefitinib 使用に関するガイドライン<sup>5</sup> が推奨している腺癌, 女性, 非喫煙者, 日本人 (東洋人), EGFR の遺伝子変異ありの患者で長期奏効例が認められているのは周知の事実である。また Iressa® Pan-Asia Study で, アジアにおける肺癌の 1st line 治療を変える可能性がある結果も示唆された。Gefitinib は上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) で, 再発非小細胞肺癌に対して 18.4% の奏効率を有し,<sup>6</sup> その後の耐性化により投与が中止された後再び Gefitinib の投与を試みる可能性があるが, リチャレンジに関しての報告は少ない。Gefitinib 再投与例に関して, 渋谷ら,<sup>7</sup> Kurata ら<sup>8</sup> や草間ら<sup>9</sup> が有効であったと報告している。今回, 我々は 2 回以上の Gefitinib 投与が行われた症例について retrospective に解析し, 臨床的検討を加えた。

## 対象と方法

2002 年 7 月~2008 年 7 月の 6 年間に当施設で非小細胞肺癌に Gefitinib を投与し, 奏効後不応となった後の全身抗癌化学療法後の PD により, 再度 Gefitinib を 2 回以上投与した 24 例を対象とした。この期間の PS・腫瘍マーカー・抗腫瘍効果を retrospective に検討した。

## 結果

Table 1 に患者背景を示した。24 例中 21 例が女性, 3 例が男性で, 年齢は 54~84 歳 (年齢中央値 62 歳), 全例が非喫煙者であった。組織型はすべて腺癌, 病期は IIIB 期が 7 例, IV 期が 17 例であった。初回 Gefitinib は 1st line 治療で 2 例, 1~4 レジメンの全身抗癌化学療法後に 2nd line 治療として 13 例, 3rd line 治療として 5 例, 4th line 治療として 1 例, 5th line 治療として 3 例に投与された。初回 Gefitinib 投与前の全身抗癌化学療法は Cisplatin (CDDP)/Gemcitabine (GEM), CDDP/Irinotecan hydrochloride (CPT-11), CDDP/Docetaxel hydrate (DTX),

Carboplatin (CBDCA)/Paclitaxel (PTX), CBDCA/GEM, UFT/GEM, DTX, Vinorelbine ditartrate (VNR), Amrubicin hydrochloride (AMR) などのレジメンが施行されていた。初回 Gefitinib の抗腫瘍効果は PR 12 例, SD 11 例であった。投与期間は早期に間質性肺炎が出現した

**Table 1.** Patient's Characteristics

Age	54-84 (median: 62)
Gender	
Male/Female	3/21
Histology	
Adenocarcinoma	24
Stage	
IIIB/IV	7/17
Gefitinib (1 <sup>st</sup> )	
No. of patients	24
No. of prior chemotherapy treatment	1-4
PR/SD/PD	12/11/0/1
Duration *	3-43
Gefitinib (2 <sup>nd</sup> )	
No. of patients	24
No. of prior chemotherapy treatment	1-3
PR/SD/PD	3/18/3/0
Duration *	1-58
Gefitinib (3 <sup>rd</sup> )	
No. of patients	9
No. of prior chemotherapy treatment	1-2
PR/SD/PD	0/8/1/0
Duration *	1-12
Gefitinib (4 <sup>th</sup> )	
No. of patients	5
No. of prior chemotherapy treatment	1-2
PR/SD/PD	0/3/2/0
Duration *	1-3
Gefitinib (5 <sup>th</sup> )	
No. of patients	1
No. of prior chemotherapy treatment	3
PR/SD/PD	0/1/0/0
Duration *	2
Duration †	21-113

\*; Duration of treatment with gefitinib (months).

†; Duration of treatment with other chemotherapy and gefitinib (months).

**Table 2.** Performance Status

	1st (n=24)	2nd (n=24)	3rd (n=9)	4th (n=5)	5th (n=1)
improvement (1/2 → 0/1)	7 (29.2%)	3 (12.5%)	2 (22.2%)	1 (20.0%)	0
unchanged	17 (70.8%)	21 (87.5%)	6 (66.7%)	2 (40.0%)	1 (100%)
deterioration	0	0	0	0	0
unknown			1 (11.1%)	2 (40.0%)	

**Table 3.** Tumor Markers

	1st (n=24)	2nd (n=24)	3rd (n=9)	4th (n=5)	5th (n=1)
improvement	20 (83.3%)	16 (66.7%)	2 (22.2%)	2 (40.0%)	0
CEA and/or SLX	15	11	1	2	
CEA	5	5	1		
deterioration	4 (16.7%)	8 (33.3%)	6 (66.7%)	1 (20.0%)	1 (100%)
CEA and SLX	3	5	6	1	1
CEA	1	3			
unknown			1 (11.1%)	2 (40.0%)	

1例を除くと3~43ヶ月(中央値12.5ヶ月)であった。2回目のGefitinib投与前には1~3レジメン全身抗腫瘍化学療法が行われ、CDDP/GEM, CBDCA/PTX, UFT/GEM, DTX, VNR, AMRなどが使用された。PR3例, SD18例, PD3例であった。PD3例のうち、初回GefitinibのPRが2例, SDが1例であった。投与期間は1~58ヶ月(中央値5ヶ月)であった。奏効率は12.5%, 病勢制御率は87.5%であった。3回目のGefitinib (n=9)投与前には1~2レジメンの全身抗腫瘍化学療法が行われ、CBDCA/PTX, UFT/GEM, DTX, AMR, TS-1などが使用された。SD8例, PD1例で、投与期間は1~12ヶ月(中央値5ヶ月)であった。病勢制御率は88.9%であった。4回目のGefitinib (n=5)投与前には1~2レジメンの全身抗腫瘍化学療法が行われ、SD3例, PD2例で、投与期間は1~3ヶ月(中央値2ヶ月)であった。病勢制御率は60%であった。5回目のGefitinib (n=1)投与前には3レジメンの全身抗腫瘍化学療法が行われ、SDで投与期間は2ヶ月であった。全生存期間は21~113ヶ月(中央値40ヶ月)であった。Gefitinibの初回~5回目投与までのPS (Table 2), tumor marker (Table 3)を示した。PSの改善/不変/悪化は、12.5~29.2%/40.0~87.5%/0%で、悪化は認めなかった。tumor markerはGefitinibの初回および2回目投与時は改善傾向(66.7~83.3%)を示したが、3回目投与以降は悪化傾向であった。EGFR遺伝子変異解析は11例で行われていた。Exon 19が4例, Exon 21が4例, 変異なしが3例であった。生存期間はExon 19で21~67ヶ月(中央値48.5ヶ月), Exon 21で23~78ヶ月(中央値57ヶ月), 変異なしで40~113ヶ月(中央

値72ヶ月)であった。Gefitinibによる副作用に関して、症例6は初回投与時に軽度の間質性肺炎を認めたが、ステロイド治療に反応し改善を認め、Gefitinib再投与時には顔面に皮疹が出現したために隔日投与に変更し改善を認めた。その他の症例では初回投与から再々投与まで明らかな副作用を認めなかった。

## 考 察

再発非小細胞肺癌のGefitinibの初回投与により奏効したほとんどすべての症例は、長期生存するもその後耐性を獲得することが実地臨床で問題となる。最近、Gefitinib再投与例の有効性に関する報告が認められている。<sup>7-9</sup> Gefitinib再投与の有効となる機序は現在のところ不明であるが、いくつかの可能性が考えられる。Kurataら<sup>8</sup>は、①Gefitinibに対する耐性機構が時間の経過とともに自然回復する、②Gefitinibに感受性のある細胞が初回治療でほとんど消滅し、残存した耐性細胞に殺細胞性抗腫瘍剤が効くも、その間に残存していたGefitinib感受性細胞が増大する、③殺細胞性抗腫瘍剤によりEGFRや未知のGefitinib耐性にかかわる遺伝子に変異が生じると報告している。

実地臨床においてGefitinibの休薬期間後の再投与が有効となる可能性が報告される一方、無効であったとの報告もある。<sup>10</sup> これらは休薬期間中に保存療法のみとされ、休薬期間の長短がGefitinibの再投与の有効性に関係するとされている。Gefitinib耐性株を用いた*in vitro*の実験では、6ヶ月以上休薬させると耐性度が低下すると報告されている。<sup>11</sup> 我々の症例ではGefitinib再投与まで

の休薬期間中に1~4レジメンの全身抗腫瘍化学療法が施行され、②あるいは③の可能性があるとされた。他施設でも Gefitinib 耐性後の全身抗腫瘍化学療法の有効例が報告されている。<sup>12,13</sup> また Gefitinib 耐性株を用いた *in vitro* の実験で、非耐性株と比較して、VNR, PTX, 5-fluorouracil などの殺細胞性抗腫瘍剤に対して感受性が亢進しているとの報告もある。<sup>11</sup> 3回目以降の Gefitinib 投与前に1レジメン以上の全身抗腫瘍化学療法が施行され、奏効はしなかったが60~88.9%の病勢制御率であった。このことより2回以上の Gefitinib 投与が有効となる機序は②あるいは③の可能性があると考えられた。1~5回目の Gefitinib 投与による PS の改善は12.5~29.2%、不変は40.0~87.5%、悪化は認めなかった。tumor marker は、初回および2回目は改善傾向(66.7~83.3%)であったが、3回目以降は悪化傾向であった。2回以上の Gefitinib 投与の有用性は、殺細胞性抗腫瘍剤と相互に影響していると考えられた。初回および2回目の Gefitinib 投与で、PS の悪化がなく、tumor marker の改善、2ヶ月以上の SD が得られた場合、3回目の Gefitinib 投与を考慮し、3回目の Gefitinib 投与で、PS の悪化がなく、2ヶ月以上の SD が得られた場合、さらに Gefitinib 投与を考慮しても良いと思われた。このことから、PS, tumor marker, 抗腫瘍効果のいずれかに効果が得られた場合、生存期間が延長する可能性があると思われた。Gefitinib 耐性遺伝子の出現や EGFR 遺伝子変異の有無により、Gefitinib の2回以上投与に影響がでると考えられる。

Gefitinib 耐性化の機序は EGFR-TK domain に second mutation が存在するという報告、<sup>14-16</sup> Pao ら<sup>17</sup> の K-ras 変異の報告、EGFR-TK domain 外の機構の関与<sup>18</sup> も示唆されており、複数の因子が関与している可能性がある。また EGFR 遺伝子変異の有無は Gefitinib 効果予測因子と報告されている。<sup>19,20</sup> 一般的な進行性非小細胞肺癌患者の生存期間中央値は10~12ヶ月であるが、当施設では EGFR 遺伝子変異の有無、種類にかかわらず、長期生存が得られていた。当然のことだが、症例数が少ないため、この生存期間の評価は慎重に考慮する必要がある、さらなる症例の蓄積が必要と考えられる。

Gefitinib 1~5回目の再投与について検討した結果、2回目までの投与が最も有用であることが示唆され、今後、実地臨床においてリチャレンジの適応やタイミングが検討課題となると考えられた。

## REFERENCES

1. Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, Kudoh S, Yamamoto N, Yamamoto N, et al. Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1839) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Ann Oncol*.

- 2003;14:922-930.
2. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol*. 2003;21:2237-2246.
3. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290:2149-2158.
4. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*. 2005;366:1527-1537.
5. 日本肺癌学会. ゲフィチニブ使用に関するガイドライン. 2005年7月25日改訂. <http://www.haigan.gr.jp/gefitinib.pdf>
6. 肺癌の化学療法. 日本肺癌学会, 編集. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン. 2005年版. 東京: 金原出版; 2005:23-41.
7. 渋谷英樹, 工富知子, 佐藤陽子, 田代尚樹, 原 啓, 久田哲哉. ゲフィチニブ再投与が有効であった肺腺癌の1例. *肺癌*. 2006;46:357-362.
8. Kurata T, Tamura K, Kaneda H, Nogami T, Uejima H, Asai Go G, et al. Effect of re-treatment with gefitinib ('Iressa', ZD1839) after acquisition of resistance. *Ann Oncol*. 2004;15:173-174.
9. 草間由紀子, 小泉知展, 伊東理子, 神田慎太郎, 山本 洋, 久保恵嗣, 他. 非小細胞肺癌患者に対する gefitinib 再投与例の臨床的検討. *肺癌*. 2007;47:689-694.
10. 星 作男, 山口哲生, 河野千代子, 天野裕子, 山田嘉仁. Gefitinib (Iressa) が奏効後再発した非小細胞肺癌の3例. *癌と化学療法*. 2004;31:1209-1213.
11. 井上史子, 山岡利光, 大森 亨. チロシンリン酸化酵素阻害剤の臨床効果と耐性機構. *Medical Science Digest*. 2003;29:64-67.
12. Fujiwara K, Kiura K, Gemba K, Ogata Y, Hotta K, Kishino D, et al. Gefitinib ('Iressa', ZD1839) may restore chemosensitivity in NSCLC patients? *Anticancer Res*. 2005;25:547-549.
13. Dziadziuszko R, Siemiatkowska A, Limon J, Rzyman W, Jassem J, Bunn PA Jr, et al. Unusual chemosensitivity of advanced bronchioalveolar carcinoma after gefitinib response and progression: a case report. *J Thorac Oncol*. 2007;2:91-92.
14. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2005;352:786-792.
15. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PloS Med*. 2005;2:e73.
16. Uramoto H, Sugio K, Oyama T, Sugaya M, Hanagiri T,

- Yasumoto K. Resistance of gefitinib. *Int J Clin Oncol*. 2006; 11:487-491.
17. Pao W, Wang TY, Riely GJ, Miller VA, Pan Q, Ladanyi M, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med*. 2005; 2:e17.
  18. Okamoto I, Kenyon LC, Emlet DR, Mori T, Sasaki J, Hirosako S, et al. Expression of constitutively activated EGFRvIII in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2003; 94:50-56.
  19. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, 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.
  20. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304: 1497-1500.