

CASE REPORT

Gefitinib 長期投与後の獲得耐性が疑われた進行肺腺癌に対し GEM (塩酸ゲムシタビン)+VNR (ビノレルビン) が 奏効した 1 例

橋本博史¹・中岸義典¹・小原聖勇¹・大鹿芳郎¹

A Patient with Advanced Lung Adenocarcinoma Effectively Treated with Gemcitabine Plus Vinorelbine After Failure with Gefitinib

Hiroshi Hashimoto¹; Yoshinori Nakagishi¹; Kiyohaya Obara¹; Yoshiro Oshika¹

¹Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Japan Self-Defense Force Central Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Gefitinib shows response rates of 10-20% in non-small cell lung cancer (NSCLC). Response to gefitinib is closely correlated with the presence of somatic mutations in the epidermal growth factor receptor gene. However, even in patients who respond initially to gefitinib, acquired resistance can develop. If gefitinib treatment fails, there is no established strategy for NSCLC. We describe a patient with advanced lung adenocarcinoma who relapsed after gefitinib treatment, but subsequently achieved partial response to gemcitabine plus vinorelbine. **Case.** A 61-year-old woman with lung adenocarcinoma received induction chemotherapy. Thoracotomy was halted after an exploratory operation because of pleural dissemination. After intrapleural cisplatin administration and another course of chemotherapy, gefitinib treatment was started in October 2002. A partial response was achieved at that time, but gefitinib was discontinued after 66 months of treatment due to regrowth of the tumor. Since March 2008, the patient has been treated with gemcitabine plus vinorelbine, and a partial response has been achieved. **Conclusion.** We report a case of gemcitabine plus vinorelbine response in a long-surviving patient with advanced NSCLC who had acquired resistance to gefitinib.

(JLCC. 2010;50:297-302)

KEY WORDS — Lung adenocarcinoma, Gefitinib-resistant, Gemcitabine, Vinorelbine

Received January 26, 2010; accepted April 13, 2010.

要旨 — **背景.** Gefitinib は非小細胞肺癌の 10~20% の症例で腫瘍縮小効果を示す。上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR) の遺伝子変異と密接な関係があるが、長期投与後に Gefitinib に対する 2 次耐性が報告され、耐性化後の治療について明確な指針はない。我々は Gefitinib 長期投与後に耐性となった進行肺腺癌に対して GEM (塩酸ゲムシタビン)+VNR (ビノレルビン) の投与を行い奏効した 1 例を報告する。**症例.** 症例は 61 歳女性。肺腺癌に対して導入化学療法を行った後、手術を施行、術中胸膜播種を認めたため試験

開胸で終了、胸腔内 CDDP(シスプラチン)投与を行い、化学療法を 1 クール施行、その後 2002 年 10 月より Gefitinib 投与を開始し、腫瘍の縮小を認めた。投与開始 5 年半後 2008 年 3 月に明らかな PD (progressive disease) となったため GEM+VNR による外来化学療法を開始、PR (partial response) を得た。**結論.** Gefitinib 長期投与後に耐性化が疑われた進行肺腺癌に対して GEM+VNR の投与を行い奏効した 1 例を経験した。

索引用語 — 肺腺癌, Gefitinib 耐性, ゲムシタビン, ビノレルビン

¹自衛隊中央病院胸部外科。

受付日: 2010 年 1 月 26 日, 採択日: 2010 年 4 月 13 日。

背景

進行非小細胞肺癌に対しては、プラチナ製剤とタキサン系などのいわゆる第3世代抗癌剤を組み合わせる治療されることが多く、2次治療以降の治療として上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor ; EGFR) に対する分子標的治療薬である Gefitinib (Iressa®) が考慮される。Gefitinib は非小細胞肺癌の10~20%で腫瘍縮小効果を示し、EGFRの遺伝子変異陽性例や、遺伝子変異検査をしていなくても女性、腺癌、非喫煙者という群に限定した場合には、より高い奏効率を示す。^{1,4} しながら、長期投与後の耐性化獲得が問題となっている。¹ 一方、GEM (塩酸ゲムシタピン) + VNR (ビノレルビン) は非プラチナ併用療法の代表的組み合わせであり、高齢者やPS (performance status) 不良の患者にも使用できるとされる。^{5,6} 今回我々は、進行肺腺癌に対して Gefitinib が奏効し長期にわたり病勢コントロールが良好であったものの、投与開始5年半後に耐性となり再増大、その後の治療として GEM + VNR を投与し奏効した症例を経験したので報告する。

症例

症例：61歳女性。

主訴：胸部異常影。

喫煙歴：なし。

家族歴：父親：悪性腫瘍、母親：悪性腫瘍 (いずれも詳細は不明)、兄：糖尿病。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2002年4月、健康診断時の胸部X線で異常影を指摘された。右肺癌を疑われ精査を施行。経気管支肺生検検査で低分化腺癌と診断した。右肺腺癌 cT2N2M0 stage IIIA に対して導入化学療法として CDDP (シスプラチン) 120 mg/body (day 1) + VNR 30 mg/body (day 1, 8) を4週間隔で計2 cycle 行った後、2002年8月手術を施行したが、胸膜播種を認めたため試験開胸のみで終了となった (sT4N2M0 stage IIIB)。CDDP 50 mg の胸腔内投与を行った後、CDDP 120 mg/body (day 1) + VNR 30 mg/body (day 1, 8) を1クール追加し、2次治療として2002年10月より Gefitinib 250 mg/日を投与開始した。Gefitinib は奏効し、5年以上にわたり病勢コントロール可能であったが、2008年3月胸部X線で腫瘍の増大が認められた。胸部CTを施行したところ、明らかなPD (progressive disease) と判断し、Gefitinib を中止とし、GEM 800 mg/body + VNR 20 mg/body 隔週投与による外来化学療法を開始した。

検査所見：血液生化学検査、腫瘍マーカー、呼吸機能検査および血液ガス分析に異常を認めなかった。



Figure 1. Chest X-ray film shows a tumor shadow in the right upper lung field (arrow).

初診時胸部X線写真：初診時2002年5月のX線では右肺門頭側に腫瘤影を認めた (Figure 1)。

胸部CT所見の推移：初診時右肺上葉S³に31×29 mmの腫瘤影を認めた (Figure 2a)。縦隔条件では肺門部、気管前リンパ節の腫大を認め、cT2N2M0 stage IIIAと診断した。試験開胸後のCDDP + VNRによる化学療法終了後の2002年9月のCTでは腫瘍の縮小を認めた (Figure 2b)。しかしながら、2002年10月のCTで腫瘍の再増大を認めたため、Gefitinibを開始、2003年4月のCTでは腫瘍の縮小を認めた (Figure 2c, 2d)。以後腫瘍の再増大はなく、Gefitinibを継続した。有害事象は血液毒性を認めず、食欲不振G1を認めるのみであった。

2008年3月画像所見：2008年3月の胸部X線で右肺門頭側の腫瘤影の明らかな増大を認めたため、CTを撮影した。CTでも同様に右S³の腫瘍の明らかな増大を認めPDと診断した (Figure 3a, 3b)。

Gefitinib耐性化後の治療経過：これまでの経過から Gefitinib の耐性化が起こったものと判断し、Gefitinib を中止、2008年3月末より GEM 800 mg/body + VNR 20 mg/body 隔週投与による外来化学療法に変更した。2008年5月の胸部X線で腫瘤影は縮小、2009年1月のCTにおいても右S³の腫瘍は明らかな縮小を認め、PR (partial response) と判定した (Figure 4a, 4b)。有害事象は血液毒性、非血液毒性ともに認めず、2009年3月まで投与を継続していたが、食欲不振とふらつきがみられるようになり、脳CTを施行、小脳に多発する脳転移を認めた。全脳照射を施行した後、2009年5月から GEM 1000

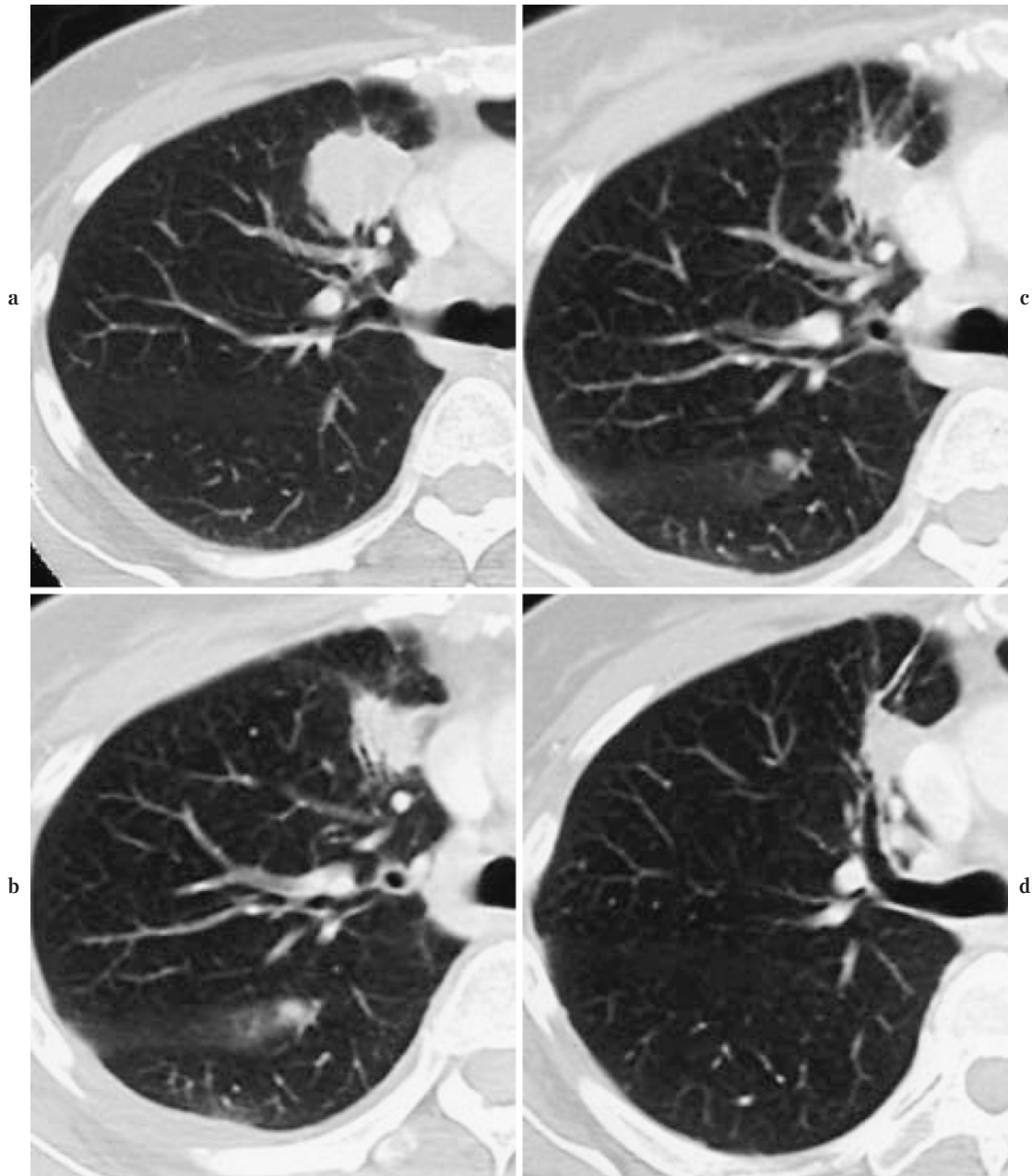


Figure 2. a. Chest CT in May 2002 shows a tumor shadow 31 mm in diameter in the upper lobe of the right lung. b. Chest CT in September 2002 reveals a partial response after chemotherapy. c. Chest CT in October 2002. The tumor shadow progressed again before treatment with gefitinib. d. Chest CT in April 2003. A significant response was achieved after initiating gefitinib treatment.

mg 単剤隔週投与による外来化学療法を開始していたが、7月より体調不良を訴えるようになり、8月自宅で自死しているのを家族に発見された。

考 察

進行非小細胞肺癌に対する初回標準化学療法は、CBDCA（カルボプラチン）+PTX（パクリタキセル）な

どのプラチナ製剤と第3世代抗癌剤の組み合わせによる2剤併用療法とされており、Gefitinibについては2次治療以降の選択肢としてその有用性が認められている。特にアジア人、女性、非喫煙者、腺癌の症例に対して有効性が高いことが知られており、こうした臨床背景因子がGefitinibなどの上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）を選択する根拠となる可能性が



Figure 3. **a.** Chest X-ray film in March 2008. Progressive disease was observed 66 months after initiation of gefitinib treatment. **b.** Chest CT in March 2008. The tumor shadow remarkably progressed 66 months after initiation of gefitinib treatment.



Figure 4. **a.** Chest X-ray film in May 2008. Significant tumor regression was obtained after chemotherapy with gemcitabine plus vinorelbine. **b.** Chest CT in January 2009 shows a significant decrease in the size of the tumor after chemotherapy with gemcitabine plus vinorelbine.

ある。¹⁴最近、アジア人の非喫煙および軽喫煙者の腺癌症例に対する初回治療として、Gefitinib と CBDCA + PTX 併用化学療法（化学療法群）を比較した IPASS (IRESSA® Pan-Asia Study) 試験の結果が欧州臨床腫瘍学会で報告され、無増悪生存期間における Gefitinib の化

学療法に対する優越性が示された。⁷ 今後は、こうした臨床背景因子を有する症例に対して、あるいは EGFR 遺伝子変異を有する症例に対して、Gefitinib の初回治療としての意義が議論されることになろう。⁸ 現在は 2 次治療以降の治療として、また今後は初回治療としても期待が

もたれる Gefitinib であるが、いずれにせよその耐性化獲得による腫瘍の再増大、進行が問題となってくる。Gefitinib 耐性化後の治療については現在のところ報告は少ない。ある程度の期間をおいての再投与が有効であるケースもあるが、⁹⁻¹¹ 再投与できる症例は少ないと考えられる。また、すでにプラチナ製剤を含む初回治療が行われている症例が多く、プラチナ併用療法を再度選択することは難しいことがある。一方、GEM+VNR は非プラチナ併用療法の代表的組み合わせであり、進行非小細胞肺癌に対して奏効率 17~25%、1 年生存率 31~43% と標準的なプラチナ併用療法と遜色のない効果が期待され、かつ毒性が少ないために、高齢者や PS 不良の患者に投与することができる。^{5,6} 本症例は CDDP+VNR による初回治療の後、Gefitinib を 2 次治療として用い、長期にわたる病勢コントロールが可能であったが、約 5 年半後に腫瘍の再増大を来した症例である。本症例に対して我々は 3 次治療として GEM+VNR を用いた結果、腫瘍の縮小 PR を得ることができ、なおかつ治療の副作用も軽微であり、生命予後の延長につながった。非小細胞肺癌の 2 次治療としては GEM+VNR 併用療法は標準療法ではない一方で、DOC (ドセタキセル) 単剤や PEM (ペメトレキセド) 単剤の有用性が報告されており、それらと今回の併用療法との優劣は不明である。¹² Fujiwara らは、Gefitinib が奏効し、その後に耐性化により PD となった、非小細胞肺癌症例 8 例のうち 5 例に対して殺細胞性抗癌剤による化学療法を行った結果、評価不能の 1 例を除き 4 例で腫瘍の縮小が得られ、Gefitinib 投与により化学療法に対する感受性が取り戻される可能性があるとしている。¹³ また、4 例中 3 例は本報告と同じ GEM+VNR などの VNR を含む化学療法を行っている。加えて本症例のような長期治療症例においても、GEM+VNR は安全に使用できる化学療法レジメンであり、本症例においては同療法が Gefitinib 耐性化後の治療として有効であった。本症例は残念ながら EGFR 遺伝子変異検索を行っておらず、また再増悪後の耐性遺伝子変異の検討も行っていない。最近 Gefitinib 奏効後の耐性化獲得の機序について説明が進んでおり、EGFR の T790M second mutation や MET 増幅が獲得耐性に関与していることが知られている。^{14,15} 今後は耐性遺伝子変異の検討も行った上での症例の蓄積を行い、Gefitinib 耐性化後の治療戦略を確立する必要があると考えられた。

まとめ

我々は Gefitinib 長期投与後に耐性となった進行肺腺癌に対して GEM+VNR の投与を行い奏効した 1 例を報告した。

REFERENCES

1. 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.
2. Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, Tateishi U, Yamamoto S, Nokihara H, et al. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer*. 2004;45:93-104.
3. 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.
4. 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.
5. Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA, Illiano A, Piantadosi F, Robbiati SF, et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2003;21:3025-3034.
6. Herbst RS, Khuri FR, Lu C, Liu DD, Fossella FV, Glisson BS, et al. The novel and effective nonplatinum, nontaxane combination of gemcitabine and vinorelbine in advanced nonsmall cell lung carcinoma: potential for decreased toxicity and combination with biological therapy. *Cancer*. 2002;95:340-353.
7. Mok T. Phase III, randomised, open-label, first-line study of gefitinib vs carboplatin/paclitaxel (C/P) in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). In: *European Society of Medical Oncology meeting, Stockholm. Abs LBA2*. 2008.
8. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Jänne PA, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2008;26:2442-2449.
9. 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.
10. Yano S, Nakataki E, Ohtsuka S, Inayama M, Tomimoto H, Edakuni N, et al. Retreatment of lung adenocarcinoma patients with gefitinib who had experienced favorable results from their initial treatment with this selective epidermal growth factor receptor inhibitor: a report of three cases. *Oncol Res*. 2005;15:107-111.
11. 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.
12. Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F, Hanna N, Heymach JV, Perrone F, et al. Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3:430-440.
13. 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.
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. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science.* 2007;316:1039-1043.