

ORIGINAL ARTICLE

EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の EGFR-TKI 中止時の急激な病勢増悪の検討

山本 愛¹・磯部和順¹・錦木教平¹・木下ありさ¹・和田知博¹・佐野 剛¹・坂本 晋¹・高井雄二郎¹・澁谷和俊²・本間 栄¹

Clinical Significance of Disease Flares in Patients with Non-small Cell Lung Cancer with Positive EGFR Mutations Following the Suspension of Treatment with Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors

Ai Yamamoto¹; Kazutoshi Isobe¹; Kyohei Kaburaki¹; Arisa Kinoshita¹; Tomohiro Wada¹; Go Sanol¹; Susumu Sakamoto¹; Yujiro Takai¹; Kazutoshi Shibuya²; Sakae Homma¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Surgical Pathology, Toho University Omori Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** To determine the incidence and outcomes of rapid deterioration (disease flares) following the suspension of treatment with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs). **Methods.** Among 61 non-small cell lung cancer patients with positive EGFR mutations treated with EGFR-TKIs during the previous 10 years, 45 in whom EGFR-TKI treatment was suspended were analyzed retrospectively. A disease flare was defined as unexpected disease progression that made it difficult to continue the next dose treatment or resulted in death less than one month after EGFR-TKI suspension. **Results.** Disease flares were noted in five (11.1%) of the 45 patients; one (20%) of these five patients died from meningitis carcinomatosa due to a disease flare. The median time from EGFR-TKI suspension to the onset of the disease flare was 12 days (range: 5-29 days). The median survival time was 679 days among the patients with disease flares and 952 days among those without. **Conclusions.** Physicians should therefore be cautious regarding the onset of meningitis carcinomatosa induced by disease flares. It is necessary to establish a therapeutic strategy for treating disease flares based on the results of further clinical studies.

(JLCC. 2014;54:1-5)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, Epidermal growth factor receptor gene mutation, Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, Disease flare

Reprints: Kazutoshi Isobe, Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan (e-mail: kazutoshiisobe@aol.com).

Received September 3, 2013; accepted January 10, 2014.

要旨 — **目的.** EGFR-TKI 中止後の急激な病勢増悪 (disease flare) の実態を明らかにする. **対象および方法.** 過去 10 年間に当科で EGFR-TKI で加療を行った EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌 61 例中, EGFR-TKI 中止後の経過を観察し得た 45 例を後ろ向きに検討した. Disease flare の定義は, EGFR-TKI 中止後 1 ヶ月以内に死亡または次の治療が困難となる病勢の増悪と定義した. **結果.** Disease flare は 45 例中 5 例 (11.1%) に認め, うち disease flare で癌性髄膜炎を発症した 1 例のみ (20%)

が死亡した. EGFR-TKI 中止後から disease flare までの期間中央値は 12 日 (5~29 日) であった. Disease flare 発症群と非発症群の全生存期間 (OS) 中央値はそれぞれ 679 日, 952 日であった. **結語.** Disease flare による癌性髄膜炎発症には注意すべきである. 今後の臨床試験の結果を待ち, disease flare を踏まえた治療戦略を確立する必要がある.

索引用語 — 非小細胞肺癌, 上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異, EGFR-TKI, 急激な病勢増悪

東邦大学医療センター大森病院 ¹呼吸器内科, ²病理診断科.
別刷請求先: 磯部和順, 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科, 〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1 (e-mail:

kazutoshiisobe@aol.com).

受付日: 2013 年 9 月 3 日, 採択日: 2014 年 1 月 10 日.

はじめに

EGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌においてEGFRチロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI)) で劇的な治療効果が得られることが知られている。^{1,2} しかし、progressive disease (PD) や副作用などでEGFR-TKI投与を中止した際に急激な病勢増悪 (disease flare) が報告されている。³ 今回、disease flareの実態を明らかにする目的で臨床的検討を行った。

対象および方法

2004年9月から2013年2月まで当科で加療したEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者61例中、EGFR-TKI中止後の経過を観察し得た45例を対象とし、disease flareの患者背景、発症頻度、危険因子、予後について後ろ向きに検討した。対象の45例は必ずしも効果があった症例のみではなく、増悪や副作用で中止した症例も含めた。残りの16例は転院や通院の自己中断などで経過を追跡できなかったため除外した。

本検討でのdisease flareの定義は、Chaftら³の定義を参考にEGFR-TKI中止後1ヶ月以内に、死亡または次の治療が困難となる病勢の増悪と定義した。また、肺癌以外の基礎疾患の増悪や感染症などの合併症は除外した。

Disease flareの発症群および非発症群の患者背景についてはt検定、 χ^2 二乗検定を用い比較検討した。生存曲線はKaplan-Meier法を用いた。また、disease flareの危険因子の同定にはlogistic回帰分析を用いて統計的な解析を行った。

結果

患者背景をTable 1に示す。年齢の中央値は65歳 (23~82歳)、性別は男性が16例、女性が29例、喫煙歴はcurrentが5例、formerが10例、neverが30例、喫煙者のsmoking indexの中央値は400であった。組織型は腺癌が40例、扁平上皮癌が2例、腺扁平上皮癌が1例、分類不能の非小細胞肺癌が2例であった。初回、EGFR遺伝子変異 (EGFR mutation) はexon 19 deletion (19del) が20例、exon 21 L858R (L858R) が21例、exon 18 G719C (G719C) が2例、G719C+19delが1例、G719C+L858Rが1例であった。投与した初回EGFR-TKIはゲフィチニブが41例、エルロチニブが4例であった。初回EGFR-TKI開始時のperformance status (PS) は0が20例、1が17例、2が1例、3が5例、4が2例であった。初回EGFR-TKI投与の開始時期は1st lineが21例、2nd lineが20例、3rd lineが4例であった。

Disease flareの発症は45例中5例 (11.1%) であった。死亡率は20% (1/5例) で、癌性髄膜炎発症の1例であった。EGFR-TKI中止後からdisease flare発症までの期間中央値は12日 (5~29日) であった。Disease flare発症から死亡までの期間中央値は315日であった。EGFR-TKI耐性後の増悪部位は原発巣、癌性髄膜炎 (新規病変)、原発巣+脳転移 (新規病変) 出現、原発巣+肺・骨転移出現、原発巣+胸水 (新規病変) + 肺内転移出現がそれぞれ1例ずつであった (Table 2)。

次にdisease flare発症群と非発症群での患者背景の違いを比較検討した。両群間の年齢、性別、喫煙歴、smoking index、組織型、EGFR mutationの種類、脳転移の有無、胸膜病変の有無、骨転移の有無、投与したEGFR-TKIの種類、PS、初回EGFR-TKI投与の開始時期、初回

Table 1. Patient Characteristics (n = 45)

Age		65 yrs (23-82 yrs)
Gender	male/female	16/29
Smoking history	current/former/never	5/10/30
Smoking index (median)		400
Histological classification	Ad/Sq/Ad + Sq/NSCLC	40/2/1/2
EGFR mutation in primary site		
19del/L858R/G719C/G719C + 19del/G719C + L858R		20/21/2/1/1
EGFR-TKI		
Gefitinib/Erlotinib/Gefitinib followed by erlotinib		20/4/21
Best overall response	CR/PR/SD/PD	0/22/18/5
PS	0/1/2/3/4	20/17/1/5/2
Initiation of EGFR-TKI	1 st line/2 nd line/3 rd line	21/20/4

Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, NSCLC: non-small cell lung cancer, EGFR: epidermal growth factor receptor, 19del: exon 19 deletion, L858R: exon 21 L858R, G719C: exon 18 G719C, EGFR-TKI: EGFR-tyrosine kinase inhibitor, CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, PS: performance status.

Table 2. Characteristics of the Patients with Disease Flares (n = 5)

Incidence of disease flare	11.1% (5/45)
Mortality of disease flare	20% (1/5)
Duration between discontinuation of EGFR-TKI and disease flare median (range)	12 days (5-29 days)
Duration between disease flare and death median (range)	315 days (25-1212 days)
Disease flare legion	
primary lesion	1
meningitis carcinomatosa	1
primary lesion + brain metastasis	1
primary lesion + lung, bone metastasis	1
primary lesion + lung metastasis + pleural effusion	1

EGFR: epidermal growth factor receptor, EGFR-TKI: EGFR-tyrosine kinase inhibitor.

Table 3. Patient Characteristics (n = 45)

Disease flare		+	–	p-value	
		(n = 5)	(n = 40)		
Age		57 (51-73)	66 (23-82)	0.49	
Gender	male/female	2/3	14/26	0.62	
Smoking history	current/former/never	0/1/4	5/9/26	0.67	
Smoking index (median)		600	400	0.82	
Histological classification	Ad/Sq/Ad + Sq/NSCLC	4/0/0/1	36/2/1/1	0.32	
EGFR mutation in primary site					
	G719C/19del/G719C + L858R/L858R	3/2/0/0/0	17/19/2/1/1	0.93	
CNS involvement	positive/negative	1/4	19/21	0.58	
Pleural involvement	positive/negative	1/4	2/38	0.58	
Bone involvement	positive/negative	2/3	18/22	0.36	
EGFR-TKI					
	Gefitinib/Erlotinib/Gefitinib followed by erlotinib	1/0/4	19/4/17	0.27	
	Best overall response	CR · PR · SD/PD	5/0	35/5	0.40
PS	0/1/2/3/4	1/3/0/1/0	19/14/1/4/2	0.68	
Initiation of EGFR-TKI	1 st line/2 nd line/3 rd line	2/2/1	19/18/3	0.65	
Administration period from initiation of EGFR-TKI		240	330	0.30	

Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, NSCLC: non-small cell lung cancer, EGFR: epidermal growth factor receptor, G719C: exon 18 G719C, 19del: exon 19 deletion, L858R: exon 21 L858R, CNS: central nervous system, EGFR-TKI: EGFR-tyrosine kinase inhibitor, CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, PS: performance status.

EGFR-TKIの投与期間、初回EGFR-TKIの最良効果(stable disease (SD)以上)の全ての項目において有意差は認めなかった (Table 3)。

EGFR-TKI中止理由の内訳はdisease flare発症群ではPS低下が1例、Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)基準でのPDが4例であった(最良評価PD:0例)。Disease flare非発症群ではPS低下が3例、RECIST基準でのPDが25例(最良評価PD:5例)、有害事象が8例(効果判定前での中止:0例)、beyond PDで投与継続した症例が3例、その他が1例であった。いずれも両群に有意差は認められなかった。

EGFR-TKI再投与はdisease flare発症群で5例中4例、非発症群での再投与は40例中26例で施行されてい

た。Disease flare発症群でのEGFR-TKI再投与の奏効率は非発症群と比較して有意に高かった(75% vs 3.8%, $p < 0.01$)。

また、disease flare発症群と非発症群の全生存期間(overall survival: OS)中央値はそれぞれ679日と952日であった (Figure 1)。

さらに、disease flareの危険因子について、年齢、性別、喫煙歴、組織型、EGFR mutationの種類、脳転移の有無、胸膜病変の有無、骨転移の有無、投与したEGFR-TKIの最良効果、PS、初回EGFR-TKI投与の開始時期について解析したが、有意な関連性を示すものは認められなかった (Table 4)。

考 察

進行期非小細胞肺癌において、EGFR 遺伝子変異の有無は治療薬を選択する上で重要である。^{1,2} 近年、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌を対象とした EGFR-TKI と通常のプラチナ製剤併用化学療法を比較した臨床試験では、EGFR-TKI が有意に無増悪生存期間を延長することが報告されている。⁴ しかし、EGFR-TKI は一旦効果が得られるものの、約 8 ヶ月～1 年で耐性が出現することが知られている。⁵

臨床上の問題は EGFR-TKI を中止することに伴い、原発巣や転移巣に急激な病勢増悪、すなわち disease flare が認められることがある。⁶ 本邦でも disease flare に関する学会報告が散見されるが、少数の後ろ向きな検討に

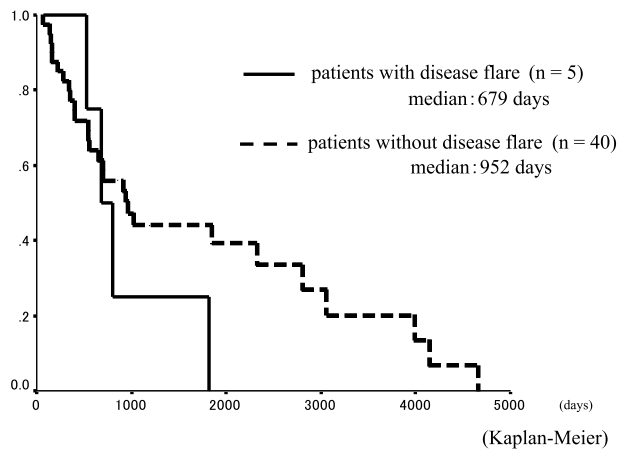


Figure 1. The median survival time was 679 days in the patients with disease flares and 952 days in those without.

Table 4. Predictors of Disease Flares (n = 45)

Predictor		Odds ratio	95%CI	p-value
Age		0.96	0.90-1.03	0.28
Gender	male/female	1.24	0.001-8.31	0.83
Smoking index (median)		0.99	0.99-1.00	0.68
Histological classification	Ad/non-Ad	0.32	0.03-3.90	0.36
EGFR mutation in primary site	19del/others	1.66	0.25-11.02	0.60
CNS involvement	positive/negative	0.28	0.03-2.70	0.27
Pleural involvement	positive/negative	2.25	0.20-25.37	0.51
Bone involvement	positive/negative	0.73	0.11-4.90	0.75
EGFR-TKI best overall response	CR/PR/SD/PD	0.49	0.50-47.71	0.17
PS	0/1/2/3/4	1.18	0.11-6.51	0.76
Initiation of EGFR-TKI	1 st line/2 nd line/3 rd line	1.36	0.20-9.02	0.75
Administration period from initiation of EGFR-TKI		0.99	0.99-1.00	0.46

95%CI: confidence interval, Ad: adenocarcinoma, EGFR: epidermal growth factor receptor, 19del: exon 19 deletion, CNS: central nervous system, EGFR-TKI: EGFR-tyrosine kinase inhibitor, CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, PS: performance status.

留まっている。^{7,8} Disease flare の頻度について Chaft ら³ は 23% と報告しているが、本邦では 8～15.8% である。^{7,8} 本検討での頻度は 11.1% であり、本邦での報告の頻度とほぼ一致していた。しかし、欧米と本邦では頻度に差が認められ、これが民族差によるものか、定義の違いに起因するものなのかは今後の検討課題である。現在、EGFR mutation 陽性非小細胞肺癌患者で EGFR-TKI 初回治療および RECIST で PD となった後の治療の実態、および EGFR-TKI 治療中止後の経過を観察する 500 例規模の前向きコホート試験 (CSPOR LC-02) が進行中であり、本邦における disease flare の頻度について一定の見解は得られるものとする。

Chaft ら³ は disease flare の定義を、EGFR-TKI 中止後の wash out 期間 (21～28 日) の間に入院を要するかつ/または死亡するような急激な病勢進行を認めた場合としている。この定義では、disease flare に値する病勢進行の度合いや除外診断が明記されていない。このため、本検討では完全に Chaft らの定義を応用できず、EGFR-TKI 中止後 1 ヶ月以内に、死亡または次の治療が困難となる病勢の増悪と定義した。また、肺癌以外の基礎疾患の増悪や感染症などの合併症は除外するとした。さらに、本検討は Jackman criteria⁹ を満たす症例のみの検討ではなく、最良効果判定が PD や有害事象で EGFR-TKI を中止した症例も含めている。本検討では、EGFR-TKI による最良評価で PD であった 5 例において disease flare は出現しておらず、EGFR-TKI に一旦効果を認めた症例のみに起こる可能性が示唆された。また、有害事象で中止した症例にも disease flare が出現することが報告されており、⁸ 本検討では認められなかったが、EGFR-TKI で SD 以上の効果を認めるも有害事象で中止した症例には

disease flare に注意すべきであると考えられた。

Chaft ら³は disease flare は患者背景因子のうち、中枢病変の有無、胸膜病変の有無で有意な相関が認められたことを報告しているが、その理由は明らかにされていない。本検討では患者背景において disease flare 発症群と非発症群で有意な差は認められず、患者背景のみで disease flare 発症を予測することは困難であると考えられた。さらに、本検討では disease flare 発症例の中で癌性髄膜炎が増悪した症例のみ死亡した。これにより disease flare は増悪部位によっては致命的な病態までには至らないことが多いが、中枢病変が disease flare により増悪した場合には致命的になる可能性が示唆された。また、disease flare を発症した5例中4例はEGFR-TKI中止後の化学療法は通常に施行可能であり、disease flare を過度に警戒すべきではないと考えられた。

Disease flare を回避する目的で、EGFR-TKI 耐性獲得後EGFR-TKIを継続しながら、他の抗癌剤の同時併用を行う、いわゆる beyond PD 治療が現在検討されている。Shukuya ら¹⁰はパクリタキセルを併用し、無増悪生存期間が4.3ヶ月、OSが8.1ヶ月であったことを報告している。また、Yoshimura ら¹¹はEGFR-TKI 耐性獲得後にEGFR-TKIを継続してペメトレキセド (pemetrexed : PEM) を併用し、良好な無増悪生存期間 (7.0ヶ月) が得られたことを報告している。さらに、EGFR mutation 陽性非小細胞肺癌にゲフィチニブによる1st line 後に病勢増悪した患者を対象として、シスプラチン (cisplatin : CDDP) + PEM 群とゲフィチニブを継続しながらCDDP + PEM を同時併用する2群を比較する第III相試験 (IMPRESS 試験) が現在進行している。

以上、disease flare は髄膜炎発症例においては注意すべきである。今後、臨床試験の結果を待ち、詳細な検討をした上で disease flare を踏まえた治療戦略を確立する必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：澁谷和俊 [寄付金] ファイザー (株)、大日本住友製薬 (株)

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, Kris MG, Miller VA, Riely GJ. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res*. 2011;17:6298-6303.
4. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:121-128.
5. Ohashi K, Maruvka YE, Michor F, Pao W. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-resistant disease. *J Clin Oncol*. 2013;31:1070-1080.
6. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-2388.
7. Akamatsu H, Ono A, Shukuya T, Tsuya A, Nakamura Y, Kenmotsu H, et al. Disease flare after gefitinib discontinuation. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会プログラム・抄録集. 2012:109.
8. 横田広佑, 鈴木未佳, 前村啓太, 竹島英之, 平澤康孝, 一色琢磨, 他. EGFR-TKI 中止後の急激な悪化の検討. 肺癌. 2012;52:693.
9. Jackman D, Pao W, Riely GJ, Engelman JA, Kris MG, Jänne PA, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:357-360.
10. Shukuya T, Takahashi T, Tamiya A, Ono A, Igawa S, Nakamura Y, et al. Gefitinib plus paclitaxel after failure of gefitinib in non-small cell lung cancer initially responding to gefitinib. *Anticancer Res*. 2009;29:2747-2751.
11. Yoshimura N, Okishio K, Mitsuoka S, Kimura T, Kawaguchi T, Kobayashi M, et al. Prospective assessment of continuation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of pemetrexed. *J Thorac Oncol*. 2013;8:96-101.