

CASE REPORT

Afatinib が奏効した癌性髄膜炎を伴う EGFR 変異陽性肺腺癌の 3 例

西條天基¹・伊藤哲思²・池田徳彦³

Three Cases of EGFR Mutation-positive Lung Adenocarcinoma with Leptomeningeal Carcinomatosis Successfully Treated with Afatinib

Takamoto Saijo¹; Tetsushi Ito²; Norihiko Ikeda³¹Department of Internal Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, Toda Central General Hospital, Japan; ³Department of Thoracic Surgery, Tokyo Medical University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** We report three cases of leptomeningeal carcinomatosis with lung adenocarcinoma who experienced responded favorably for both neurological symptoms and performance status (PS) following treatment with afatinib. **Case 1.** A woman in her 20s with stage IV lung adenocarcinoma with an Exon19 deletion of EGFR gene. The patient developed symptomatic leptomeningeal carcinomatosis during a previous chemotherapy session and was hospitalized with PS 4. She subsequently received afatinib as third-line therapy. Two weeks later, the neurological symptoms were relieved, her headache and nausea had disappeared, and the vomiting had stopped. The PS was dramatically improved when the patient was discharged. **Case 2.** A woman in her 40s with stage IV lung adenocarcinoma with an Exon19 deletion of EGFR gene. The patient developed symptomatic leptomeningeal carcinomatosis during a previous chemotherapy session and was hospitalized with PS 4. She subsequently received afatinib as third-line therapy. Two weeks later, the neurological symptoms were relieved, her consciousness was back to normal, her headache and nausea had disappeared, and the vomiting had stopped. The PS was dramatically improved when the patient was discharged. **Case 3.** A woman in her 60s with stage IV lung adenocarcinoma with an L858R Exon21 mutation of EGFR gene. The patient developed symptomatic leptomeningeal carcinomatosis and was hospitalized with PS 4. Tumor cells were suspected in the spinal fluid based on the cytology findings. She received afatinib as first-line therapy. Four weeks later, the neurological symptoms were relieved, her consciousness was back to normal (Japan Coma Scale: III-100→I-1), her headache and nausea had disappeared, and the vomiting had stopped. She is currently still receiving afatinib therapy and is alive 11 months later without disease progression. **Conclusion.** This is the first report on the effect of afatinib in leptomeningeal carcinomatosis in EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma. The neurological symptoms were improved in all cases. The progression-free survival in Cases 1 and 2 after starting afatinib was 8 and 5 months, respectively, and the overall survival after starting afatinib was 19 and 8 months, respectively. Case 3 is still alive 11 months later without progression. These findings suggest that afatinib might improve the symptoms and quality of life of EGFR-mutant lung adenocarcinoma patients with leptomeningeal carcinomatosis.

(JJLC. 2016;56:290-296)

KEY WORDS — Afatinib, Lung adenocarcinoma, Leptomeningeal carcinomatosis, Epidermal growth factor receptor gene mutation

Corresponding author: Takamoto Saijo.

Received March 4, 2016; accepted April 27, 2016.

要旨 — **背景.** 癌性髄膜炎を併発した EGFR 変異陽性肺腺癌に対し、afatinib 内服により神経症状や PS に対し良好な効果を得た 3 例を経験した。 **症例 1.** 20 歳代女

性、IV 期肺腺癌 Exon19 欠失変異。癌性髄膜炎で病勢増悪後、3 次治療で afatinib 開始。2 週間で癌性髄膜炎症状は改善。 **症例 2.** 40 歳代女性、IV 期肺腺癌 Exon19 欠失

戸田中央総合病院¹一般内科、²呼吸器外科；³東京医科大学病院呼吸器・甲状腺外科学分野。

論文責任者：西條天基。

受付日：2016 年 3 月 4 日，採択日：2016 年 4 月 27 日。

変異。癌性髄膜炎で病勢増悪、3次治療で afatinib 開始。2週間で癌性髄膜炎症状は改善。症例3。60歳代女性、IV期肺腺癌 L858R 点突然変異(癌性髄膜炎初発)。初回治療で afatinib 開始、4週間で意識レベルは改善(JCS III-100→I-1)。現在、afatinib 開始11か月経過、無増悪で通院治療継続中。結論。いずれの症例も、癌性髄膜炎症状は afatinib により改善した。癌性髄膜炎に対し afatinib 開始

後の症例1,2のPFSは8および5か月、OSは19および8か月であり、症例3は投与11か月で無再発生存である。Afatinibは、EGFR変異陽性肺腺癌の癌性髄膜炎に対して症状およびQOLの改善を期待できる可能性が示唆された。

索引用語—— Afatinib, 肺腺癌, 癌性髄膜炎, EGFR 遺伝子変異

背景

癌性髄膜炎は非小細胞肺癌の約5%に発生する。癌性髄膜炎は全身状態増悪の原因となり積極的治療が適応外なことが多く、有効な治療手段に乏しく標準的治療は確立されていない。¹最近、EGFR(epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異陽性肺癌患者の癌性髄膜炎に対するEGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI)の効果に関する論文が散見される。^{2,3}我々は、癌性髄膜炎により全身状態不良となった患者に対しafatinib (AFA)を使用することにより、自覚症状と全身状態の著明な改善を認めた症例を3例経験した。癌性髄膜炎を併発したEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者の治療戦略を検討するうえで、重要な報告と考える。

症例1

20歳代女性。喫煙歴なし。

現病歴：頸部リンパ節触知を主訴に当院外来受診、精査により肺腺癌(Figure 1. Case 1-a)Exon19欠失変異、cT3N3M1b (PLE, LYM), cIV期の診断を得た。1次治療で gefitinib (GEF)を使用(2013年8月～同年11月)、原発巣、癌性リンパ管症に対して奏効したが骨転移で progressive disease (PD)となった。2次治療で cisplatin (CDDP) + pemetrexed (PEM) + bevacizumab (BEV)4コース実施(2013年11月～2014年1月)後、PEM + BEV 6コースを実施した(2014年2月～同年6月上旬)。病勢コントロールは良好であった。同年6月下旬、頭痛、嘔気と経口摂取困難を主訴に緊急入院となった。

入院時現症と検査所見：Japan Coma Scale (JCS)：I-1, performance status (PS)4。

神経学的所見：複視あり、眼振あり、右眼内転位、項部硬直あり、麻痺は認められなかった。

入院時検査所見(Table 1)ではCEA 65.2 ng/mlと高値を認めた。入院11日前のMRIに特記すべき異常所見を認めなかったが、その25日後、頭部MRIで側脳室拡大、びまん性に髄膜が造影されており、癌性髄膜炎の所見であった(Figure 2. Case 1-a)。

入院後経過：2014年7月上旬、髄液穿刺(Table 2)で髄液から腺癌細胞が検出された(Figure 1. Case 1-b)。3次治療でAFA 40 mg/日を投与した。AFA開始2週間で癌性髄膜炎に伴う頭痛・嘔気・嘔吐は改善した。またPSも4→1に改善したため治療開始17日目に退院、以後外来通院で加療継続となった。治療開始1か月に施行した頭部造影MRIで脳溝や脳表の造影効果は消失していた(Figure 2. Case 1-b)。2か月後、皮膚症状増悪(Grade 3)により用量を30 mg/日、20 mg/日と漸減、AFA開始7か月で胸水、癌性リンパ管症増悪を認めPDと判定。癌性髄膜炎症状は制御されていた。2015年2月、4次治療で carboplatin (CBDCA) + nab-paclitaxel (nabPTX)2コースを実施したが、癌性髄膜炎症状が増悪した。同年3月からAFA 40 mg/日を再投与、約2週間で癌性髄膜炎症状は改善、CEA値も100→60 ng/mlに減少し(Figure 3. Case 1)、胸郭内に新しい病変を認めなかった。しかし同年4月に新たな脳転移巣出現と癌性髄膜炎症状の再燃を認めた。髄液中癌細胞にExon19delに加えてT790M変異を検出した。γ-knife治療、全脳照射計30 Gy実施後、6次治療でerlotinib (ERL) (150 mg/日) + BEV (15 mg/kg)による治療を実施したが、薬剤性皮膚障害の出現のため1コースで中止となった。7次治療で同年7月～10月にCBDCA + PEM 4コース、維持治療でPEM 1コースを実施したが、癌性髄膜炎症状は増悪した。同年12月にAFA 40 mg/日内服を開始したが髄膜炎症状は増悪、2016年1月下旬永眠となった。初回治療開始後30か月、AFA投与開始後19か月であった。

症例2

40歳代女性。喫煙歴なし。

現病歴：2013年5月、腰痛を主訴に前医受診、精査で肺腺癌(Figure 1. Case 2-a) Exon19欠失変異、cT4N0M1b (OSS), cIV期の診断を得た。前医で1次治療としてGEF 250 mg/日治療(2013年6月上旬～2014年5月下旬)で病勢コントロールは良好であったが、多発肝転移・多発脳転移で増悪したため当院に転医、2次治療でCDDP + PEM 4コースを実施した(2014年5月

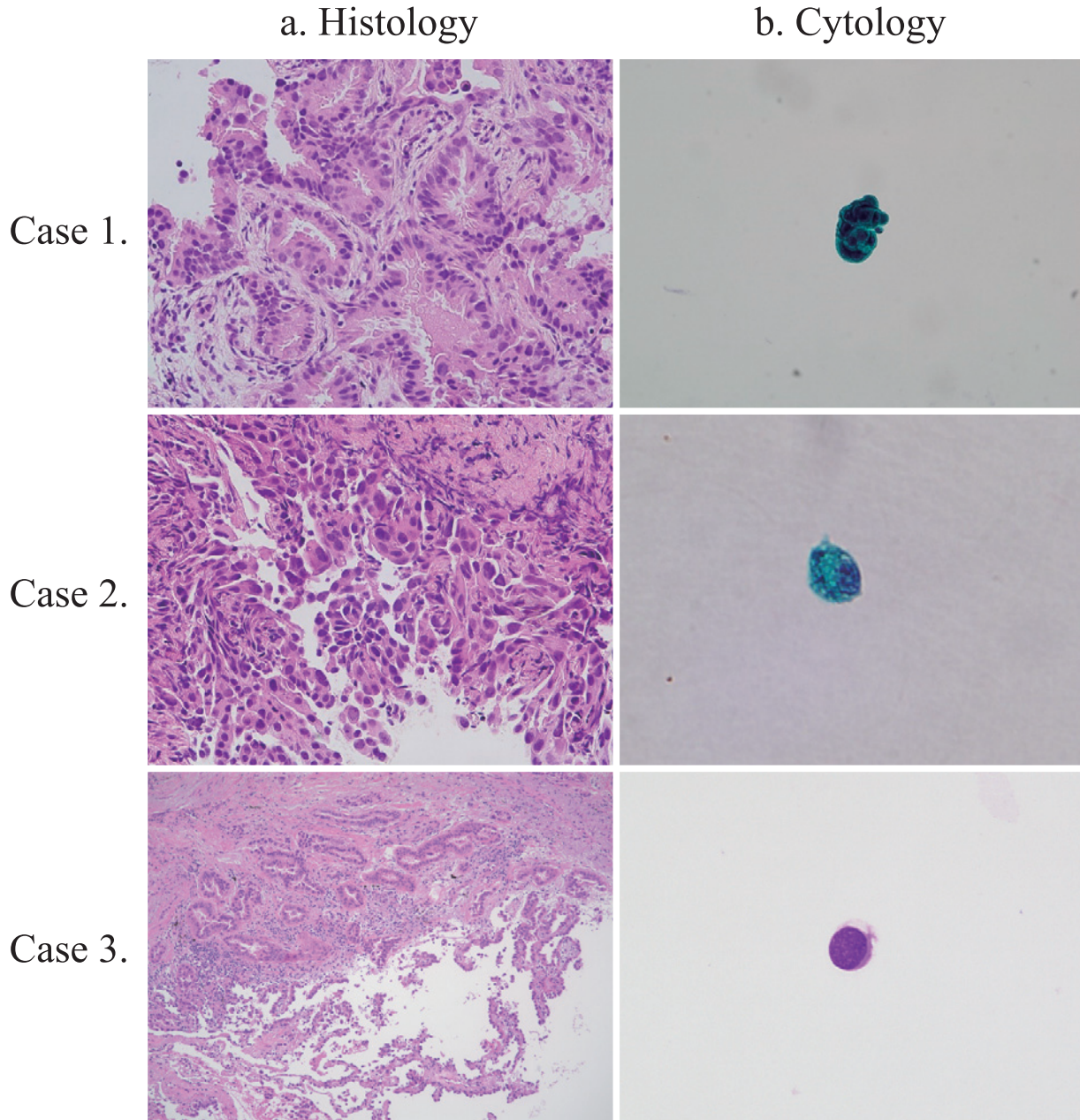


Figure 1. Tissue (lung adenocarcinoma) and cytology samples (adenocarcinoma cell) of Cases 1, 2, and 3 were obtained by TBLB and spinal fluid biopsy, respectively.

下旬から同年8月上旬). 同年8月下旬に頭痛, 嘔吐, めまいで当院救急外来に搬送, 精査を兼ねて同日緊急入院となった.

入院時現症と検査所見: JCS I-1, PS 4. 神経学的所見で複視あり, 右眼内転位, 項部硬直や麻痺は認められなかった.

入院時検査所見 (Table 1) で CEA 14.6 ng/ml と高値を認めた. 頭部 MRI では大脳実質内, 両側小脳半球に多発脳転移を認めた (Figure 2. Case 2-a).

入院後経過: 画像上, 癌性髄膜炎を示唆する明らかな所見を認めなかったが, 髄液 (Table 2) の細胞診で Class III の診断であった (Figure 1. Case 2-b). 髄液の CEA 値は 100.9 ng/ml であり癌性髄膜炎と診断して矛盾しないと考えた. 2014年8月下旬から3次治療で AFA 40 mg/日を開始, 2週間で癌性髄膜炎に伴う頭痛・嘔気・嘔吐・痙攣・意識障害は改善 (PS 4→1), 1か月後の頭部 MRI で多発脳転移は消失 (Figure 2. Case 2-b), 2か月後の頭部 MRI でも多発脳転移は消失したままで新たな病

Table 1. Laboratory Findings on the Date of Admission

Case 1.					
Biochemistry			Hematology		
TP	7.0 g/dl	LDH	343 IU/ml	WBC	5560/ μ l
Alb	4.0 g/dl	Na	139 mEq/l	RBC	398 \times 10 ⁴ / μ l
BUN	12.5 mg/dl	K	3.9 mEq/l	Hb	10.8 g/dl
Cre	0.57 mg/dl	Cl	100 mEq/l	Ht	32.5%
AST	31 IU/l	CRP	0.2 mg/dl	Plt	30.4 \times 10 ⁴ / μ l
ALT	24 IU/l				
T-Bil	0.8 mg/dl	Tumor marker			
		CEA	65.2 ng/ml		
Case 2.					
Biochemistry			Hematology		
TP	6.6 g/dl	LDH	343 IU/ml	WBC	4960/ μ l
Alb	4.0 g/dl	Na	136 mEq/l	RBC	363 \times 10 ⁴ / μ l
BUN	13.9 mg/dl	K	5.0 mEq/l	Hb	10.2 g/dl
Cre	0.57 mg/dl	Cl	102 mEq/l	Ht	30.4%
AST	17 IU/l	CRP	0.1 mg/dl	Plt	21.5 \times 10 ⁴ / μ l
ALT	13 IU/l				
T-Bil	0.8 mg/dl	Tumor marker			
		CEA	14.6 ng/ml		
Case 3.					
Biochemistry			Hematology		
TP	6.8 g/dl	LDH	175 IU/ml	WBC	6550/ μ l
Alb	3.7 g/dl	Na	136 mEq/l	RBC	421 \times 10 ⁴ / μ l
BUN	17.4 mg/dl	K	2.7 mEq/l	Hb	13.3 g/dl
Cre	0.42 mg/dl	Cl	96 mEq/l	Ht	37.3%
AST	14 IU/l	CRP	0.9 mg/dl	Plt	22.9 \times 10 ⁴ / μ l
ALT	8 IU/l				
T-Bil	0.6 mg/dl	Tumor marker			
		CEA	58.3 ng/ml		

変を認めなかった。皮膚症状増悪(Grade 3)に伴い AFA 30 mg に減量。癌性髄膜炎症状は制御されていたが、CEA 値は徐々に増加した(Figure 3. Case 2)。7 か月後、癌性髄膜炎増悪のため、4 次治療で ERL (150 mg/日) + BEV (15 mg/kg) を使用したが 2 コースで病勢増悪、永眠となった。初回治療開始後 23 か月、AFA 投与開始後 8 か月であった。

症例 3

60 歳代女性。喫煙歴なし。

現病歴：2014 年 10 月から頭痛が毎日続き、食欲低下、体重減少が認められた。12 月から不明言動、記憶障害、見当識障害が出現、症状は徐々に増悪した。2015 年 1 月初旬、嘔吐・意識障害で当院救急外来に搬送、同日緊急入院となった。

入院時現症と検査所見：JCS III-300, PS 4。神経学的所見で有意な発語を認めず。瞳孔正円同大、対光反射両側迅速、顔面麻痺なし、両眼左側注視。頸部を屈曲させる

と嫌がる表情をした。

入院時検査所見(Table 1)は CEA 58.3 ng/ml と高値を認めた。頭部 MRI では両側側脳室の前角～下角は軽度拡大。FLAIR で両側前頭葉に左優位に浮腫状変化、周囲の脳溝や左半球の脳溝は全体的に狭小化していた。左頭頂葉に小さな斑状の高信号域あり。右頭頂葉の皮質も高信号が疑われ、髄膜炎と診断した(Figure 2. Case 3-a)。

入院後経過：髄膜炎様症状の原疾患精査で CEA 高値、溶骨性変化を伴う多発骨転移がみつき、Th9～12 で脊柱管浸潤が疑われたため、1 月中旬に放射線治療を計 30 Gy 先行した。胸部 CT で右肺中葉に結節影を認めた。同部位に対する気管支鏡検査で肺腺癌の診断を得た(Figure 1. Case 3-a)。また、髄液穿刺(Table 2)を行ったところ細胞診で Class III(Figure 1. Case 3-b)が検出、髄液の CEA 値は 92.9 ng/ml であった。肺腺癌 L858R 点突然変異、cT2aN0M1b(OSS, BRA), cIV 期の診断を得て、2 月下旬から初回治療で AFA 40 mg/日の内服を開始した。PS 4 からの改善は得られなかったが、意識レ

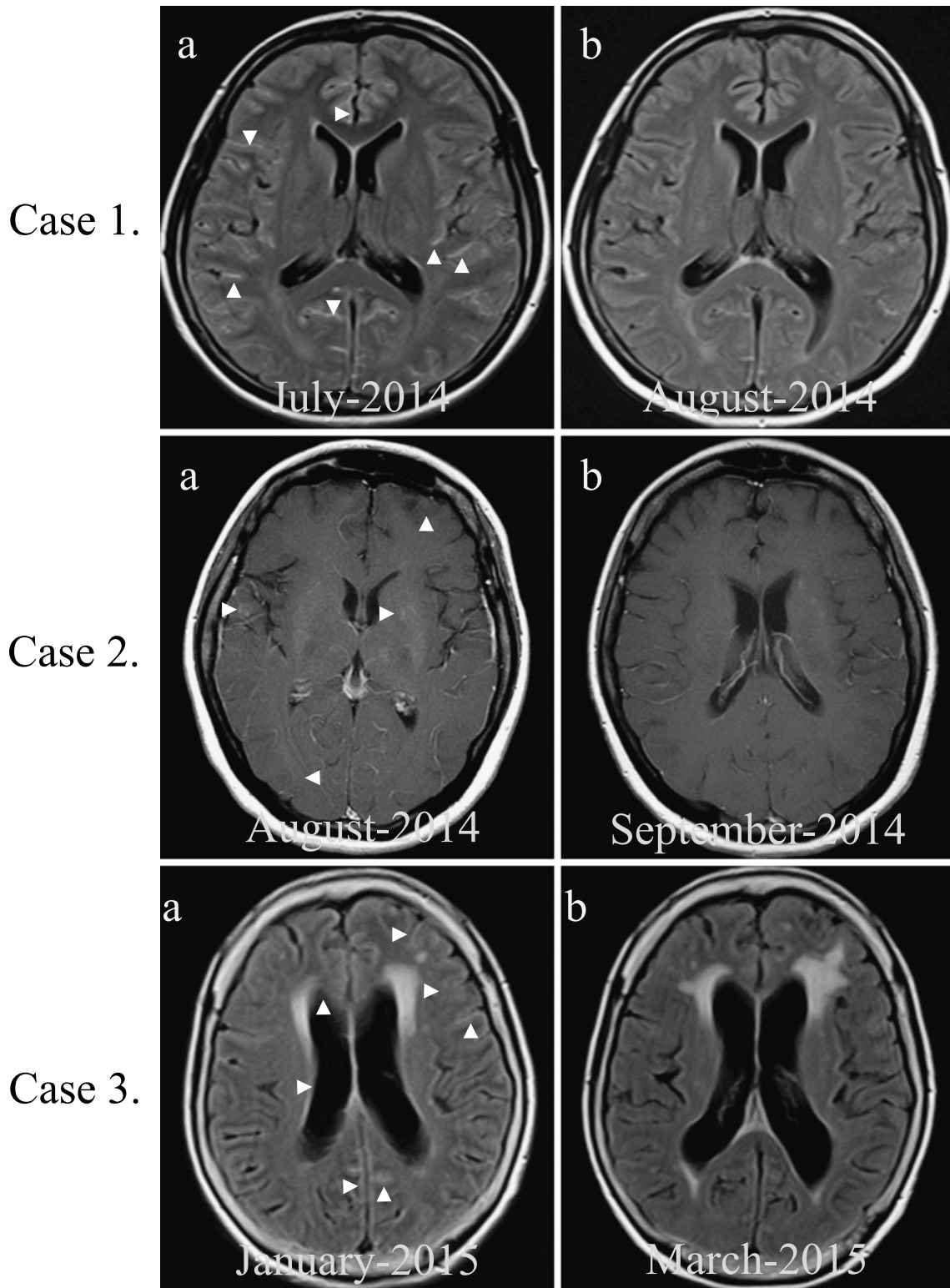


Figure 2. A serial evaluation of brain MRI in Cases 1, 2, and 3. Leptomeningeal enhancement (arrowheads) in Cases 1 and 3 before treatment (a) disappeared after treatment (b) with afatinib. The multiple brain metastases in Case 2 (a) disappeared after treatment (b).

ベルの改善を認めた(JCS III-100→I-1). CEA 値は内服開始時 126.8 ng/ml から 1 か月後 173.2 ng/ml まで増加したが, 5 か月後 43.7 ng/ml まで低下した(Figure 3. Case 3). しかし, 頭皮, 顔面に Grade 3 の皮疹を認めたため AFA 30 mg/日に減量して内服を継続した. 現在, AFA 開始 11 か月経過, 癌性髄膜炎は制御されており(Figure

2. Case 3-b), 外来通院治療継続中である.

考 察

癌性髄膜炎の生存期間中央値は 4~6 か月で, 脳・脳神経・脊髄症状などの出現により, PS が悪化して積極的治療が困難となることが度々ある.⁴

癌性髄膜炎に対して確立した治療法はない. 原発性肺癌の癌性髄膜炎に対して, AFA 単独療法が奏効したとする報告はこれまでにない. 当報告の症例 1, 2, 3 の癌性髄膜炎に対する AFA の無増悪生存期間 (PFS) はそれぞれ 8 か月, 5 か月, 11 か月+, 全生存期間 (OS) は 19 か月, 8 か月, 11 か月+である. 脳転移症例に対する AFA の PFS は 11.1 か月と報告されていることから,⁵ 中枢神経系転移に対して AFA は有用と考えられる.

ERL や GEF などの EGFR-TKI は, EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の癌性髄膜炎症例に対し生存期間の延長をもたらすと報告されている.⁶ 一方 AFA 投与症例では髄液中薬剤濃度が約 1 nmol と抗腫瘍効果発現に十分な濃度に達している.⁷ EGFR-TKI 同士の比較では, ERL は GEF と比べて非小細胞肺癌の癌性髄膜炎症例に対してより高い髄液中癌細胞陰性化率を示すと報告されている.⁸ AFA と ERL, GEF の効果を比較した成績はなく, 今後の課題である.

症例 1 では, 肺原発巣, 癌性リンパ管症, 癌性髄膜炎は AFA で良好にコントロールされていたが, 開始 2 か月で皮膚症状増悪に伴い用量を減量した. EGFR-TKI 投与中に出現した癌性髄膜炎に対し, EGFR-TKI 増量により良好な効果が得られたという報告⁹があることから, 用量の減量によりその効果が減衰したと示唆された. さらに本症例では T790M の出現とともに癌性髄膜炎のさらなる増悪, 微小脳転移の出現を認めた. EGFR-TKI 奏効

Table 2. Cerebrospinal Fluid Examination

Case 1.	
Color	clear
Initial/Terminal Pressure	260/210 cm H ₂ O
Cells	11/3 (Lym 7, Neu 4)
Protein	25 mg/dl
Glucose	57 mg/dl
Cytology	Class V
CEA	-
Case 2.	
Color	clear
Initial/Terminal Pressure	-/-
Cells	1/1 (Lym 1, Neu 0)
Protein	31 mg/dl
Glucose	65 mg/dl
Cytology	Class III
CEA	100.9 ng/ml
Case 3.	
Color	clear
Initial/Terminal Pressure	230/110 cm H ₂ O
Cells	5/3 (Lym 4, Neu 1)
Protein	58 mg/dl
Glucose	86 mg/dl
Cytology	Class III
CEA	92.9 ng/ml

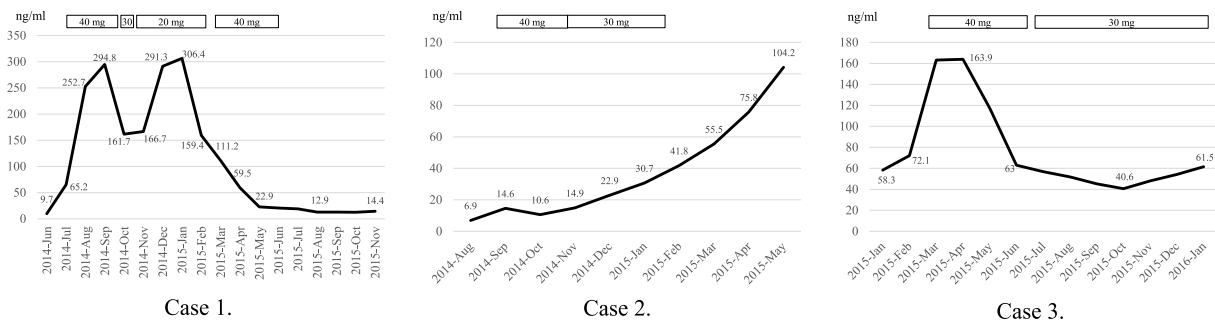


Figure 3. Correlation between afatinib treatment and the change in the CEA value. The CEA value in Case 1 decreased with 40 mg of afatinib and increased following dose reduction but decreased again with 40 mg of afatinib. The CEA value of Case 2 increased during afatinib treatment, especially after dose reduction; however, the symptoms of leptomeningeal carcinomatosis were controlled until December 2014. The CEA value of Case 3 decreased after starting afatinib. While it is now increasing slowly after dose reduction, the symptoms of leptomeningeal carcinomatosis remain under control.

例では髄膜播種をはじめとする再発巣が出現する機序として、T790MなどのEGFR遺伝子の2次変異^{10,11}やMET遺伝子増幅による獲得耐性が推察されている。AFAのIC50値はERLやGEFと比べ約10分の1と小さく、高い抗腫瘍効果が示されるものの症例1のようにT790Mを有する患者にはあまり効果を期待できないと示唆される。今後は、EGFR変異陽性非小細胞肺癌特異的に有効な第三世代のEGFR-TKIの効果¹²に期待したい。

EGFR-TKIはPS不良例でも比較的投与しやすい抗腫瘍薬である。当報告から、EGFR変異陽性の癌性髄膜炎ではPS不良でも、癌性髄膜炎の初期症状から積極的に早期治療を開始することによりquality of life (QOL)を維持し、一定期間の効果が期待できる症例が存在することが示された。

結 語

癌性髄膜炎を併発しているEGFR変異陽性肺腺癌に対して、afatinib内服により神経症状やPSに対し良好な効果を得た3例を経験した。EGFR変異陽性肺腺癌の癌性髄膜炎では、症状およびQOL改善に対してafatinibが有用である可能性が示唆される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第56回日本肺癌学会学術集会（2015年11月、横浜）で発表した。

REFERENCES

1. Chamberlain MC, Kormanik P. Carcinoma meningitis secondary to non-small cell lung cancer: combined modality therapy. *Arch Neurol*. 1998;55:506-512.
2. Choong NW, Dietrich S, Seiwert TY, Tretiakova MS, Nallasura V, Davies GC, et al. Gefitinib response of erlotinib-refractory lung cancer involving meninges--role of EGFR mutation. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006;3:50-57.
3. Dhruva N, Socinski MA. Carcinomatous meningitis in non-small-cell lung cancer: response to high-dose erlotinib. *J Clin Oncol*. 2009;27:e31-e32.
4. Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, Clarke JL, Panageas KS, Perez HR, et al. Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2012;7:382-385.
5. Schuler M, Wu YL, Hirsh V, O'Byrne K, Yamamoto N, Mok T, et al. First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases. *J Thorac Oncol*. 2016;11:380-390.
6. Liao BC, Lee JH, Lin CC, Chen YF, Chang CH, Ho CC, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors for Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Leptomeningeal Carcinomatosis. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1754-1761.
7. Hoffknecht P, Tufman A, Wehler T, Pelzer T, Wiewrodt R, Schütz M, et al. Efficacy of the irreversible ErbB family blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease. *J Thorac Oncol*. 2015;10:156-163.
8. Lee E, Keam B, Kim DW, Kim TM, Lee SH, Chung DH, et al. Erlotinib versus gefitinib for control of leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8:1069-1074.
9. Yi HG, Kim HJ, Kim YJ, Han SW, Oh DY, Lee SH, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective for leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutation or other predictive factors of good response for EGFR TKI. *Lung Cancer*. 2009;65:80-84.
10. 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.
11. 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.
12. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:1689-1699.