

●症 例

EGFR G719A 変異陽性肺腺癌の癌性髄膜炎にアファチニブが奏効した1例

兼定 晴香 田口 禎浩 甲田 拓之
梶原浩太郎 牧野 英記 兼松 貴則

要旨：53歳，女性．脳転移を合併したEGFR G719A変異陽性肺腺癌．20XX年5月に嘔気と頭痛が出現し，頭部造影MRIで脳表に多発する造影効果を，髄液細胞診で腺癌を認め，肺腺癌による癌性髄膜炎と診断した．アファチニブ（afatinib）を開始後，3日目より症状の改善と髄膜播種病変の縮小，髄液の悪性細胞の消失を3ヶ月間得た．アファチニブの髄液移行率は0.17%であった．本症例はアファチニブでEGFR G719A変異陽性肺腺癌による癌性髄膜炎をコントロールでき，予後やPSの改善を得た．

キーワード：肺腺癌，EGFR G719A変異，癌性髄膜炎，アファチニブ，髄液移行率

Lung adenocarcinoma, EGFR G719A mutation, Leptomeningeal carcinomatosis, Afatinib, Cerebrospinal fluid (CSF) penetration rate

緒 言

肺癌患者に占める上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）遺伝子はcommon mutationとuncommon mutationがあり，G719A変異はuncommon mutationである．EGFR遺伝子変異陽性肺腺癌例に対して，2019年現在わが国で使用できるEGFRチロシンキナーゼ阻害薬（tyrosine kinase inhibitor：TKI）は第一世代であるゲフィチニブ（gefitinib），エルロチニブ（erlotinib）と第二世代であるアファチニブ（afatinib），ダコミチニブ（dacomitinib），第三世代であるオシメルチニブ（osimertinib）の5種類である．

今回，EGFR G719A変異陽性肺腺癌の癌性髄膜炎に対してアファチニブが奏効した1例を経験し，アファチニブの髄液移行率を検討したため報告する．

症 例

患者：53歳，女性．
主訴：嘔気と頭痛．
既往歴：特記事項なし．
家族歴：父が脳腫瘍．
喫煙歴：20～25歳頃に10本/日×5年の喫煙歴あり．

現病歴：20XX-1年4月に多発脳腫瘍と肺腫瘍を近医で指摘され，同月に精査加療目的で当院を受診した．経気管支肺生検の結果，EGFR G719A変異陽性肺腺癌（cT4N3M1c, cStage IVB）と診断し，脳転移に対するガンマナイフ療法施行後に1次治療としてカルボプラチン（carboplatin：CBDCA）とペメトレキセド（pemetrexed：PEM）を6コース，同年9月からはPEM単剤による維持療法を行っていた．20XX年5月下旬に嘔気と頭痛が出現したため外来を受診し，頭部造影MRIで癌性髄膜炎が疑われたため，同日入院した．

入院時現症：身長158.3cm，体重60.0kg，BMI 23.9kg/m²，意識清明，血圧128/92mmHg，脈拍83回/min，体温36.4℃，経皮的動脈血酸素飽和度97%（室内気），呼吸音清，心雑音なし，腹部異常なし，四肢麻痺なし，Kernig徴候なし，jolt accentuation陽性．

入院時検査所見：末梢血，生化学に異常は認めず．腫瘍マーカーはCEAが2.0ng/mL，シアリルLe^x-i抗原は27.2U/mLであった．

胸部単純X線写真：右中肺野に索状陰影あり．

胸部単純CT：右肺中葉S⁵の肺門部に浸潤影あり．

頭部造影MRI：FLAIR像．脳表に多発する造影効果あり（図1a, b）．

髄液検査：初圧は11.5cmH₂O，外観はわずかに黄色透明．細胞診で腺癌を疑う大型異型細胞の出現があり，免疫染色でTTF-1とNapsin Aがともに陽性であった．

臨床経過：頭部造影MRIと髄液細胞診の結果より，肺腺癌による癌性髄膜炎と診断した．入院後から2次治療としてアファチニブ40mg/日とデキサメタゾン（dexa-

連絡先：兼定 晴香
〒790-8524 愛媛県松山市文京町1
松山赤十字病院呼吸器内科
(E-mail: ie.petit.prince.little.rose@gmail.com)
(Received 23 Oct 2019/Accepted 7 Feb 2020)

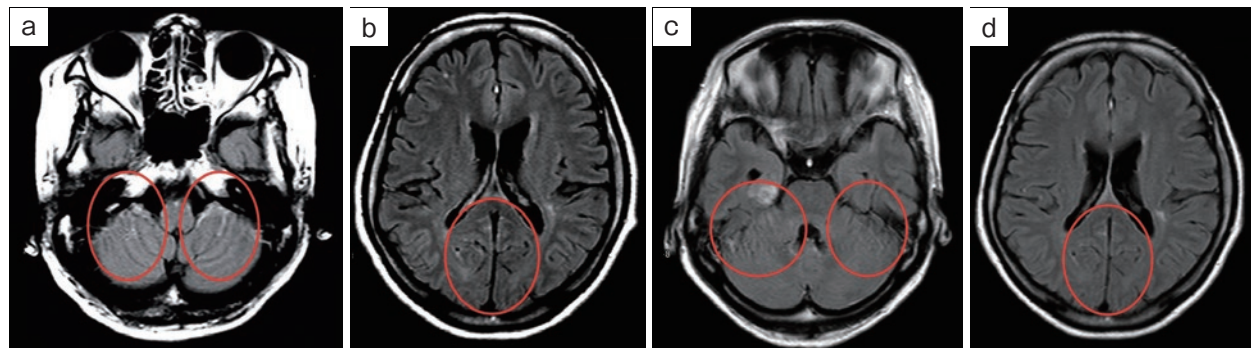


図1 頭部造影MRI FLAIR像。(a, b) 診断時, (c, d) アファチニブ投与後18病日。診断時には脳表に多発する造影効果を認めるが, アファチニブ投与後18病日では造影効果が改善している(丸印)。

methasone : DEX) 4mg/日の点滴を開始した。第3病日には頭痛はnumerical rating scale (NRS) 10から2へ, 嘔気は10から0へ, パフォーマンスステータス (performance status : PS) は3から1へ改善した。第7病日にDEXは1mg/日の内服へ漸減した。第18病日に再検した頭部造影MRIでは, 脳表および第4脳室, テント上, 脳梁の造影効果を示す播種病変はいずれも改善傾向を示し(図1c, d), 第20病日に再検した髄液細胞診では, 悪性細胞は消失していた。上記経過より, アファチニブが癌性髄膜炎に奏効したと考え, 全身状態が安定していたため第22病日に退院し, 外来通院で治療を継続していた。しかし, 第90病日に再び頭痛を訴えて外来を定期外受診したため, 頭部造影MRIを施行したところ, 第18病日と比較して脳表および第4脳室, テント上, 脳梁の播種病変はいずれも悪化しており, PSは3であった。癌性髄膜炎の増悪と考えると緊急入院したが, PS不良のためsecond biopsyは施行できなかった。3次治療としてerlotinib 150mg/日とベバシズマブ (bevacizumab : Bv) 900mg/日を開始したが, 症状改善は得られず, 頭部造影MRIでも癌性髄膜炎の悪化傾向を認めた。第110病日にerlotinibとBvを中止し, 症状緩和を中心とした治療に変更したところ, 第160病日に永眠された。

なお, 第65病日に測定したアファチニブのトラフ値は, 血漿中の濃度は29.4ng/mL, 髄液中の濃度は0.05ng/mL (0.1nM)であり, 移行率は0.17%であった。測定は既報¹⁾で用いられた方法と同様に行った。髄液中のEGFR遺伝子変異は本症例では測定していなかった。

考 察

癌性髄膜炎は癌細胞が髄膜に転移した病態であり, 原発巣は乳癌や肺癌, 悪性黒色腫が多く, 組織型は腺癌が多い。発生頻度は非常に少なく, 非小細胞肺癌に限れば1%ほどである²⁾。EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者を検討した報告³⁾では, 癌性髄膜炎の合併率は9%で

あり, その平均生存期間は3.1ヶ月であった。癌性髄膜炎の診断は頭部MRIと髄液検査でなされる。MRIの特異度が77%であるのに対し, 髄液細胞診の特異度は100%であるため, 髄液細胞診で腫瘍細胞を認めた場合は確定診断となる⁴⁾。しかし, 髄液細胞診の陽性率は1回の穿刺では50~60%と言われ⁵⁾, 初回検査では陰性と診断される場合もある。2回目では80%程度まで上昇するため, 2回以上の検査を推奨する報告もある⁵⁾⁶⁾。本症例では, 診断時に陽性であった髄液細胞診が, 経過中に陰性となった。外来通院中も症状コントロールが得られていたことやPSが保たれていたこと, 画像検査でも改善傾向を認めたことより, アファチニブが奏効したと判断した。

アファチニブが奏効した機序について, 1つは本症例がアファチニブ感受性の遺伝子変異を持つ肺癌であったことである。LUX-Lung 2, 3, 6試験の統合解析の結果, EGFR G719X変異群では, 第一世代EGFR-TKIに対するobjective response rateは32%であるのに対し, アファチニブに対するobjective response rateは78%と良好であった⁷⁾⁸⁾。また, 本症例と同じEGFR G719X変異群の癌性髄膜炎に対してアファチニブが奏効した症例の報告がある⁹⁾。しかしながら, 癌性髄膜炎の治療奏効率について各TKI別に比較検討した試験は現時点ではないため, 今後も検討が必要である。もう1つは, アファチニブは髄液移行率が低いにもかかわらず, 脳転移や癌性髄膜炎に奏効する可能性があるということである。第一世代EGFR-TKIの髄液移行率 (gefitinib : 0.68~2.79%, erlotinib : 2.0~6.9%)²⁾と比較して, アファチニブの髄液移行率は低いとされており (0.28~1.65%)²⁾⁹⁾¹⁰⁾, 本症例では0.17%と既報よりも低い数値であった。また, アファチニブが奏効した症例について, 髄液中の濃度を測定した報告はいくつかあるものの, 約0.05~2.8nMと数値に幅があり²⁾⁹⁾¹⁰⁾, 本症例では約0.1nMと既報のなかでも低い数値であった。しかしながら, Kawaguchiらの報告²⁾では, 本症例よりも低い髄液の濃度を示しながらもア

ファチニブが奏効しており、その機序としてアファチニブが不可逆性のTKIであることを挙げている。またHoffknechtらの報告¹⁰⁾では、中枢神経には標的組織でのアファチニブの濃度が高くなる分布プロセスがあると考察しており、その機序を、①アファチニブはEGFRに対して高い親和性があり、腫瘍組織で過剰発現されるため、そこで濃縮される可能性がある、②中枢神経の蛋白質含有量は血液のそれよりもはるかに低いため、有効濃度の比率が恐らく高いと考えられる、と述べている。

本症例の診断時にはosimertinibの1次治療での使用が承認されておらず、アファチニブでprogressive diseaseとなった際には、PS不良によりsecond biopsyが施行できなかった。そのため、髄液移行率²⁾および髄液細胞診の陰転化率¹¹⁾が高いとされるerlotinibと血液脳関門によるdrug deliveryの障害の改善を目的としたBvの併用を選択したが、FLAURA試験の結果、common mutation症例では、osimertinibが第一世代EGFR-TKIと比較して、無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）を延長しただけでなく、脳転移合併症例の病勢進行や死亡リスク軽減にも良好な結果を示した¹²⁾。さらに、動物実験の段階ではあるものの、osimertinibはgefitinibと比較して髄液移行率が高いとされている¹³⁾。アファチニブとosimertinibについて、uncommon mutation症例や癌性髄膜炎を合併した症例への効果を比較した臨床試験や報告はまだなく、その使い分けは明確になっていないが、uncommon mutationにおけるosimertinibとアファチニブの感受性を*in vitro*で検証した報告¹⁴⁾では、アファチニブの方が感受性を示す型が多かった。また、第一、二世代のEGFR-TKIで治療歴がある癌性髄膜炎に対して、160mg/日のosimertinibを用いて治療したBLOOM試験¹⁵⁾では、EGFR T790M遺伝子変異の有無にかかわらず、良好な成績を示した。以上から、uncommon mutation症例の癌性髄膜炎に対する治療戦略として、1次治療でアファチニブを使用し、2次治療としてosimertinibを使用することは選択肢の一つとなるだろう。

アファチニブの髄液移行率は低いとされているが、癌性髄膜炎の治療効果に十分なアファチニブの髄液濃度は明確にされておらず、今後さらなる報告の蓄積が望まれる。

謝辞：本研究を進めるにあたり、アファチニブの濃度および髄液への移行率を測定していただいた岐阜薬科大学 林秀樹先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Hayashi H, et al. Simultaneous and rapid determination of gefitinib, erlotinib and afatinib plasma levels using liquid chromatography/tandem mass spectrometry in patients with non-small-cell lung cancer. *Biomed Chromatogr* 2016; 30: 1150-4.
- 2) Kawaguchi Y, et al. Clinical efficacy of afatinib treatment for a patient with leptomeningeal carcinomatosis. *Chemotherapy* 2017; 62: 147-50.
- 3) Kuiper JL, et al. Treatment and survival of patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer and leptomeningeal metastasis: a retrospective cohort analysis. *Lung Cancer* 2015; 89: 255-61.
- 4) Kesari S, et al. Leptomeningeal metastases. *Neurol Clin* 2003; 21: 25-66.
- 5) Glantz MJ, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer* 1998; 82: 733-9.
- 6) Little JR, et al. Meningeal carcinomatosis: clinical manifestations. *Arch Neurol* 1974; 30: 138-43.
- 7) Kobayashi Y, et al. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci* 2016; 107: 1179-86.
- 8) Yang JC, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 2015; 16: 830-8.
- 9) Tamiya A, et al. Afatinib efficacy and cerebrospinal fluid concentration in NSCLC patients with EGFR mutation developing leptomeningeal carcinomatosis. *Ann Oncol* 2016; 27: 416-54.
- 10) Hoffknecht P, 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: 156-63.
- 11) Lee E, et al. Erlotinib versus gefitinib for control of leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 1069-74.
- 12) Soria JC, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 113-25.
- 13) Ballard P, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer*

- Res 2016; 22: 5130-40.
- 14) Kohsaka S, et al. A method of high-throughput functional evaluation of *EGFR* gene variants of unknown significance in cancer. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaan6566.
- 15) Yang JCH, et al. Osimertinib in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer and leptomeningeal metastases: the BLOOM study. *J Clin Oncol* 2020; 38: 538-47.

Abstract

A case of *EGFR* G719A mutation-positive lung adenocarcinoma with leptomeningeal carcinomatosis successfully treated with afatinib

Haruka Kanesada, Yoshihiro Taguchi, Takuyuki Koda,
Kotaro Kaziwara, Hideki Makino and Takanori Kanematsu
Respiratory-Center, Matsuyama Red Cross Hospital

We herein report a case of a 53-year-old woman who was diagnosed with adenocarcinoma of the lung with brain metastases and G719A epidermal growth factor receptor mutation. She experienced headaches and nausea in May 20XX. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the head revealed abnormal leptomeningeal enhancement on the brain surface. Cytology of cerebrospinal fluid (CSF) revealed adenocarcinoma, and she was diagnosed with leptomeningeal carcinomatosis. She was treated with afatinib, and the neurological symptoms improved from day three. On contrast-enhanced MRI scan, the area of abnormal leptomeningeal enhancement had reduced, and cytological examination of CSF was negative for three months. The CSF penetration rate of afatinib was 0.17%. Her leptomeningeal carcinomatosis was controlled, which improved prognosis and performance status.