

CASE REPORT

肺腺癌の多発脳転移で gefitinib が奏効し原発巣及び転移部位で EGFR 遺伝子変異を検討しえた 1 例

埴平孝夫¹・高尾 匡¹・善家義貴¹・
四電 純¹・箱田有亮¹・井上智治¹

A Case of Lung Adenocarcinoma with Multiple Brain Metastasis Responded to Gefitinib by Epidermal Growth Factor Receptor Mutation

Takao Hanehira¹; Tadashi Takao¹; Yoshitaka Zenke¹;
Jun Shikama¹; Yusuke Hakoda¹; Tomoharu Inoue¹

¹Department of Respiratory Medicine, Itabashi Chuo Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** It is rare for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation to be examined twice, before therapy and at dissection into lung adenocarcinoma, and one time at dissection into multiple brain metastasis. Here we reveal a case of EGFR mutation in primary lung adenocarcinoma with metastatic lesions treated with gefitinib. **Case.** A 44-year-old woman visited our hospital with chief complaints of cough and dyspnea. Chest X-ray showed pleural effusion and a tumor in the right lung, and we diagnosed lung adenocarcinoma by CT-guided lung needle biopsy. It was stage IIIB without distant metastasis. First, we gave 2 courses of chemotherapy (carboplatin + gemcitabine) which resulted in progressive disease (PD) with increased pleural effusion. Subsequently, another 4 courses docetaxel (TXT) were added, but the result was PD with multiple brain metastasis. As she refused radiation therapy to whole brain, the third treatment was gefitinib which resulted in partial response (PR). She became well enough as to walk by herself for 6 months until she got worse again and eventually died. **Conclusion.** We concluded that gefitinib was considerably effective against multiple brain metastasis as exon 19 deletion of EGFR mutation had been perceived on CT-guided lung needle biopsy, yet not worked out either on the lung or the brain without EGFR mutation according to dissection.

(JJLC. 2009;49:282-286)

KEY WORDS — Lung adenocarcinoma with multiple brain metastasis, Gefitinib, EGFR mutation

Reprints: Takao Hanehira, Department of Respiratory Medicine, Itabashi Chuo Medical Center, 2-12-7 Azusawa, Itabashi-ku, Tokyo 174-0051, Japan (e-mail: takaohanehira@hotmail.com).

Received August 5, 2008; accepted January 15, 2009.

要旨 — **背景.** 肺腺癌の多発脳転移の症例で治療の前後で EGFR 遺伝子変異が解析されていることはまれである。今回、我々は肺腺癌の多発脳転移の症例で gefitinib が奏効し、原発巣では治療前及び剖検時、転移部位においては剖検時に EGFR 遺伝子変異を検討しえた症例を経験したので報告する。**症例.** 44 歳女性。咳嗽、呼吸困難を主訴に来院。来院時、胸部 X 線写真にて右胸水と腫瘍影を認め CT 下肺生検にて肺腺癌組織を認めた。遠隔転移は認めず Stage IIIB と診断し carboplatin (CBDCA)、gemcitabine (GEM) 2 コースを施行したが胸水の増量を認め、その後 docetaxel (TXT) 4 コースを

施行したが多発脳転移を認め PD であった。全脳照射は希望されず gefitinib の内服を行い病状が悪化し入院するまで約 6 ヶ月間、外来通院が可能であったが、その後、病状悪化し永眠された。**結論.** 肺腺癌の多発脳転移で肺原発巣生検組織の EGFR の exon 19 領域における遺伝子欠失を認め gefitinib が有効な症例であった。剖検では肺原発巣及び脳転移部位においての EGFR 遺伝子変異はともに認められず gefitinib 抵抗性に変化したと考えられた。

索引用語 — 肺腺癌の多発脳転移, gefitinib, EGFR 遺伝子変異

¹板橋中央総合病院呼吸器科。

別刷請求先: 埴平孝夫, 板橋中央総合病院呼吸器科, 〒174-0051

東京都板橋区小豆沢 2-12-7 (e-mail: takaohanehira@hotmail.com)。

受付日: 2008 年 8 月 5 日, 採択日: 2009 年 1 月 15 日。

はじめに

EGFR (epidermal growth factor receptor: ヒト上皮成長因子受容体) のチロシンキナーゼ部位における遺伝子変異が gefitinib の感受性に関与していることを2004年に Lynch ら¹が報告した。また Greulich ら²はEGFR 遺伝子変異は exon 19 領域の欠失が最も多く、ついで exon 21 領域 L858R の点突然変異が多いと報告している。本症例ではEGFR の exon 19 領域の欠失を認め gefitinib が有効であった。肺腺癌の多発脳転移で gefitinib の治療前後で原発巣及び転移部位でEGFR の遺伝子変異の検討がなされた症例は少なく興味ある症例と考え報告する。

症 例

症例: 44歳女性。

主訴: 咳嗽, 呼吸困難。

既往歴: 特になし。家族歴: 特記事項なし。

喫煙歴: 15本/日×23年間。

現病歴: 2005年3月上旬頃より咳嗽を認め、その後、呼吸困難が出現し同年4月上旬当院初診。胸部X線写真にて右胸水と腫瘍影を認め精査、加療目的にて入院となった。

入院時現症: 身長164cm, 体重47kg, 意識清明, 体温37.3°C, 脈拍84/分, 血圧110/70mmHg, 眼瞼結膜に貧血あり, 眼球結膜は黄疸なし。胸部: 右中下肺野にて呼吸音減弱。心音は異常なし。腹部: 軟, 平坦, 圧痛なし。四肢: 浮腫なし。表在リンパ節の腫脹なし。神経学的所見: 異常所見なし。

入院時検査所見: 小球性低色素性貧血を認めCEA, SLXの腫瘍マーカーの上昇が認められた (Table 1)。

入院後の経過: 入院後2005年4月上旬, 胸水細胞診にて腺癌細胞を認め、同年4月中旬CTガイド下肺生検を

行い肺腺癌組織を認めた (Figure 1)。遠隔転移は認めず Stage IIIB と診断し、同年5月中旬から carboplatin (CBDCA) (AUC 5), gemcitabine (GEM) 1000 mg/m² で1コース目を施行した。1コース目で嘔気, 嘔吐 (grade 2) と好中球の減少 (grade 3) の副作用を認めたため、2コース目は1コース目の8割量で同年6月中旬から carboplatin (AUC 4), gemcitabine 800 mg/m² で2コース目を施行するも、胸部X線写真で胸水の増量を認めPD (progressive disease) であった。同年8月下旬から docetaxel (TXT) 60 mg/m² の4コースを施行した。その後12月中旬, 突然の意識レベルの低下と嘔吐を認め救急来院。頭部造影MRI検査にて多発脳転移の出現を認めた。全脳照射は希望されず同年12月下旬より gefitinib の内服を行い、翌年2006年6月に病状が悪化し入院するまで約6ヶ月間、外来通院できるまで改善を認めた。経過中の胸部X線写真では胸水の減少を認め、頭部造影MRI検査でも腫瘍の縮小を認めPR (partial response) であった。その後、同年6月中旬, 再度意識レベルの低下あり再入院。7月上旬頭部造影MRI検査にて脳転移の増大あり gefitinib の内服を続けるが2006年9月上旬永眠された。病理解剖では多発脳転移に加え右癌性胸膜炎, 広範な播種性転移による癌性腹膜炎, 血性腹水が認められ、癌にともなう悪液質が死因と考えられた。

CTガイド下肺生検での肺腺癌組織 (Figure 1): 一部に腺管形成をともなう異型細胞を認め肺腺癌と診断した。

胸部X線写真の経過 (Figure 2): docetaxel 投与前 (Figure 2a), docetaxel 投与4クール終了後の写真 (Figure 2b) では胸水の減少傾向を認め、2005年12月下旬から gefitinib の投与を開始し、投与開始後約1ヶ月後の写真 (Figure 2c) では胸水の著明な減少が認められた。

頭部造影MRIの経過 (Figure 3): 2005年12月下旬に gefitinib 投与後, 約2ヶ月後の頭部造影MRI (Figure 3b)

Table 1. Laboratory Data on Admission

WBC	6900/μl	GOT	30 IU/ml	CRP	0.46 mg/dl
neut	69.0%	GPT	39 IU/ml	HbA1c	4.8%
eos	1.4%	LDH	136 IU/l	CEA	14.0 ng/ml
bas	0.5%	γ-GTP	29 IU/ml	SLX	170 U/ml
mon	7.2%	T-bil	0.4 mg/dl		
ly	21.4%	TP	6.3 g/dl		
RBC	3.83×10 ⁴ /μl	Alb	3.9 g/dl		
Hb	7.3 g/dl	BUN	6.5 mg/dl		
Ht	24.6%	Crea	0.45 mg/dl		
MCV	64 fl	UA	3.4 mg/dl		
MCH	19.1 pg	Na	141 mEq/l		
MCHC	29.7%	K	4.2 mEq/l		
Plt	52.6×10 ⁴ /μl	Cl	108 mEq/l		

では多発脳転移の縮小を認め、その効果は約6ヶ月間認められた (Figure 3c).

Tumor maker の推移: CEA, SLX はともに docetaxel 治療により低下を認め、 gefitinib 治療によりさらに低下を認め、治療抵抗性となってから上昇を認めた (Figure 4).

剖検結果: 原発巣の肺癌の縮小は認めたが、多発脳転移に加え右癌性胸膜炎、広範な播種性転移による癌性腹膜炎、血性腹水が認められ、癌にともなう悪液質が死因と考えられた。治療中 (2006年7月上旬) にCTガイド下肺生検 (2005年4月中旬施行) の肺腺癌組織の EGFR 遺伝子変異をダイレクトシーケンス解析で調べたところ EGFR の exon 19 領域の遺伝子欠失が認められ (Figure 5) gefitinib が有効な症例であった。

剖検では肺原発巣及び脳転移部位それぞれ1ヶ所ずつ

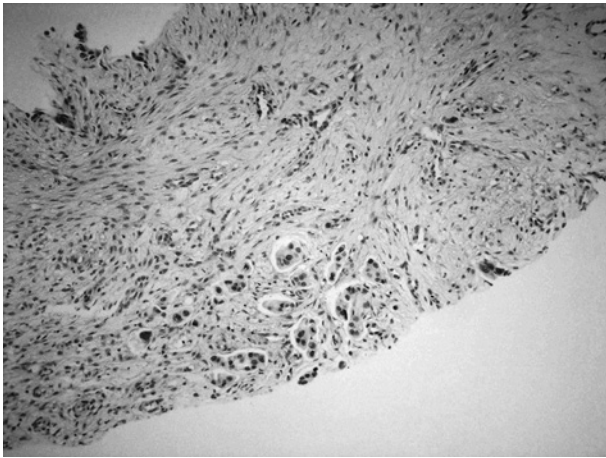


Figure 1. Lung adenocarcinoma by CT-guided lung needle biopsy.

EGFR 遺伝子変異を PCR-Invader assay で調べたが、ともに変異は認められず治療経過中に gefitinib 抵抗性に变化したと考えられた。

考 察

2004年に Lynch ら¹は EGFR のチロシンキナーゼ部位における遺伝子変異が gefitinib の感受性に関与していることを報告した。Greulich ら²は EGFR 遺伝子変異は exon 19 領域の欠失が最も多く、ついで exon 21 領域 L858R の点突然変異が多いと報告している。本症例では EGFR の exon 19 領域の欠失を認め gefitinib が有効であった。Kaneda ら³によると gefitinib により高い奏効率が期待できる集団として女性、PS 良好、非喫煙者をあげている。本症例は喫煙者であったが gefitinib が有効であった。また、わが国における過去4年間の文献検索では原発性肺癌の脳転移に対して gefitinib 単独療法が奏効したとする報告は4症例^{4,5}しかなく、さらに EGFR 遺伝子変異の検討がなされた症例はなく本症例は珍しいと考えられた。剖検では肺原発巣及び脳転移部位での EGFR 遺伝子変異をそれぞれ1ヶ所ずつ調べたが、ともに変異は認められず gefitinib 抵抗性に变化したと考えられた。 gefitinib 耐性にコドン 790 のスレオニンからメチオニンへの変異 (T790M) が2次的に発生すると報告されている。^{6,7} 本症例ではそのような耐性を示唆する遺伝子変異は認められなかった。今回の症例で当初奏効していた gefitinib 治療が奏効しなくなった機序としては、剖検の肺癌及び脳転移部位の EGFR の変異が消失していたことから、EGFR 遺伝子変異のあった癌細胞は gefitinib によって消失したが EGFR の変異のなかった癌細胞が増殖し、播種性に胸膜から腹膜に広がって癌性腹膜炎、癌性腹水をきたし癌にともなう悪液質が死因と考え

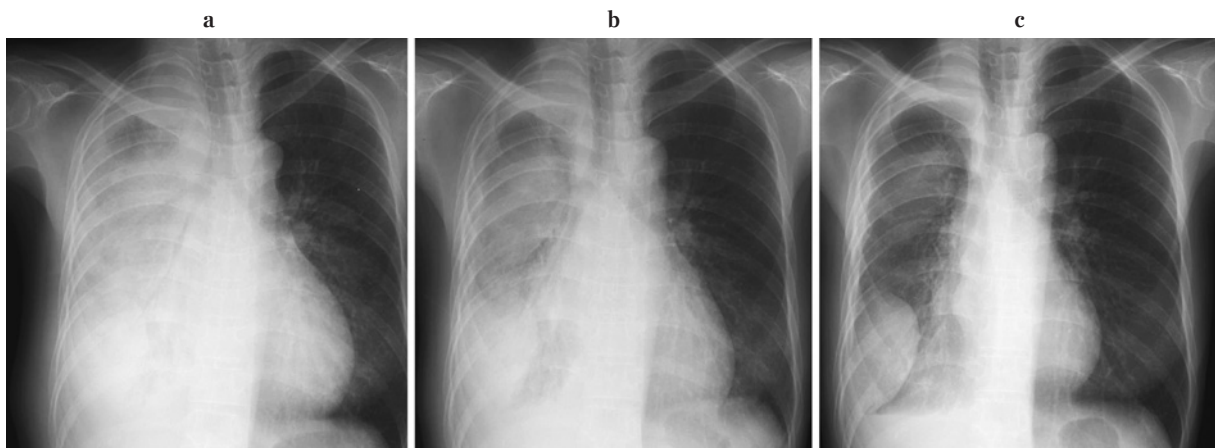


Figure 2. a. Chest X-ray film before docetaxel therapy on August, 2005. b. Chest X-ray film after docetaxel therapy on December, 2005. c. Chest X-ray film 1 month after gefitinib therapy on January, 2006.

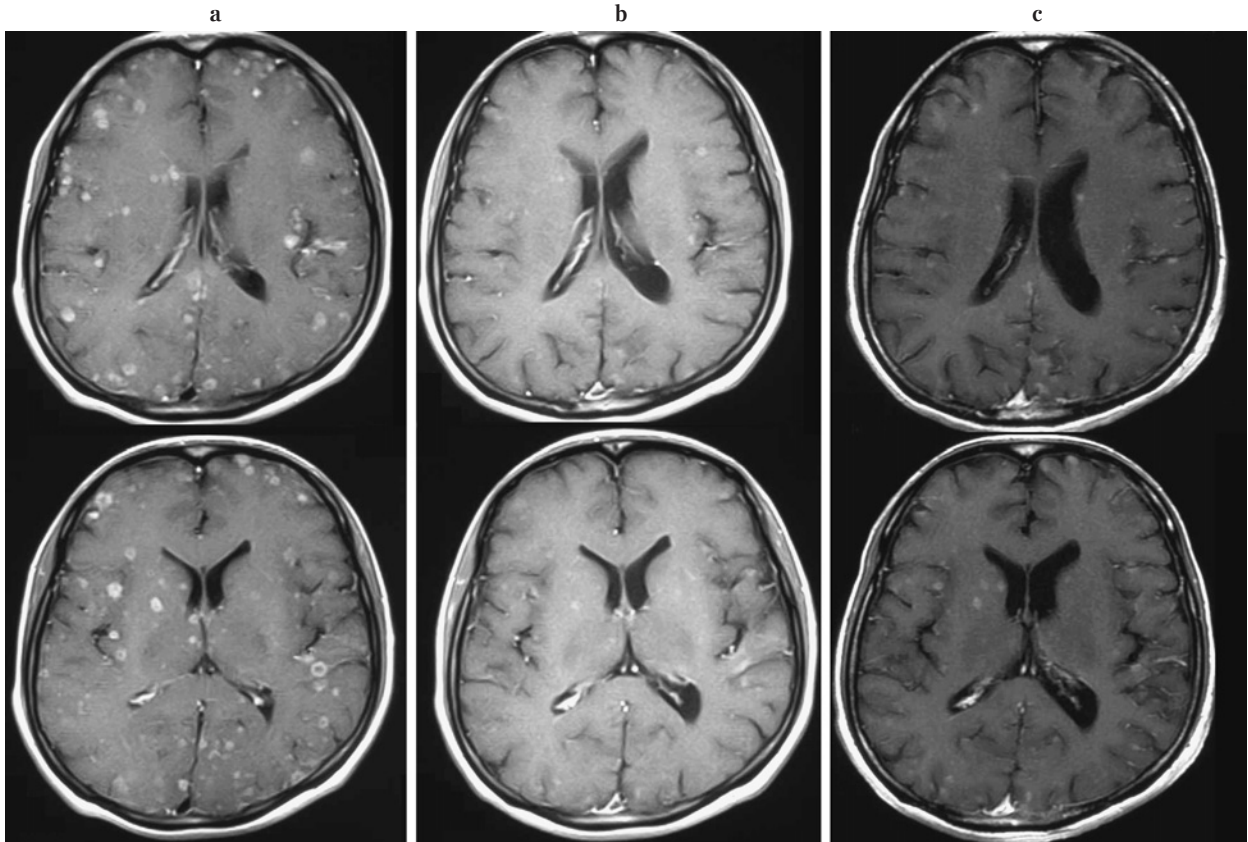


Figure 3. a. Brain enhanced MRI before gefitinib therapy on December, 2005. b. Brain enhanced MRI after gefitinib therapy on February, 2006. c. Brain enhanced MRI after gefitinib therapy on June, 2006.

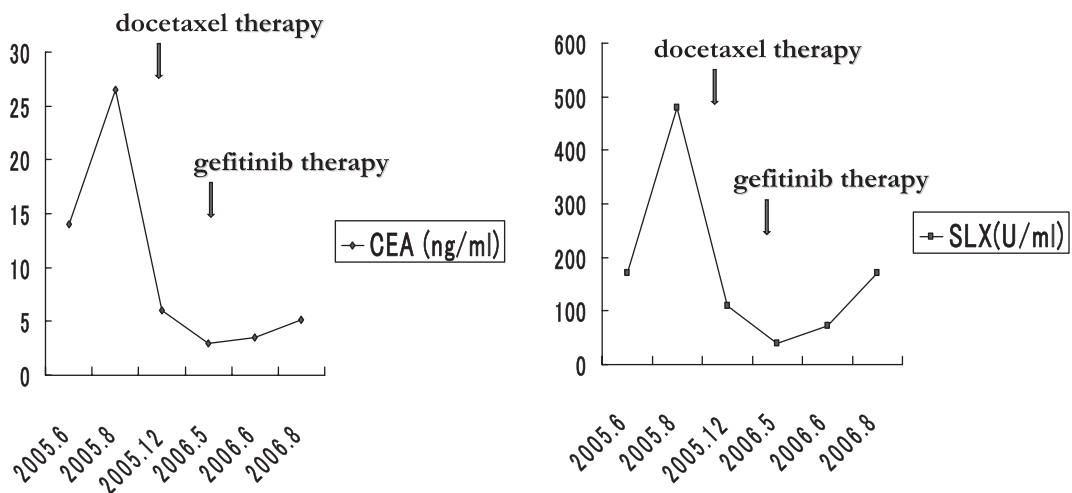


Figure 4. Change of tumor marker during chemotherapy.

られた。今回の症例から EGFR 遺伝子変異は gefitinib 治療の有効性の指標となることが示唆されたが、EGFR 以外の癌の増殖系の機序の解明並びに新たな肺癌に対する分子標的薬の開発が急務であると考えられた。

結語

carboplatin, gemcitabine, docetaxel の治療が無効で脳転移を生じた肺腺癌に gefitinib による治療が有効で

• Exon19 deletion (15bp)

```

codon      740
sequence  AAA ATT CCC GTC GCT ATC AAG GAA TTA AGA
                                *  ***  ***  ***

codon      750
sequence  GAA GCA ACA TCT
          ***  **

* part of deletion

```

Figure 5. Exon 19 deletion as EGFR mutation was recognized on lung adenocarcinoma by CT-guided lung needle biopsy.

あった1例を経験したので報告した。本症例ではEGFRのexon 19領域の遺伝子欠失を認め gefitinib が有効な症例であった。剖検では肺及び脳転移部位でのEGFR遺伝子変異を調べたがともに変異は認められず gefitinib 抵抗性に変化したと考えられた。

本論文の要旨は第48回日本肺癌学会総会（2007年11月、名古屋）において発表した。

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. Greulich H, Chen TH, Feng W, Jänne PA, Alvarez JV, Zappaterra M, et al. Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and -resistant EGFR mutants. *PLoS Med.* 2005;2:e313.
3. Kaneda H, Tamura K, Kurata T, Uejima H, Nakagawa K, Fukuoka M. Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2004;46:247-254.
4. Hotta K, Kiura K, Ueoka H, Tabata M, Fujiwara K, Kozuki T, et al. Effect of gefitinib ('Iressa', ZD1839) on brain metastases in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2004;46:255-261.
5. Namba Y, Kijima T, Yokota S, Niinaka M, Kawamura S, Iwasaki T, et al. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: review of 15 clinical cases. *Clin Lung Cancer.* 2004;6:123-128.
6. 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.
7. 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.