

CASE REPORT

## ゲフィチニブにより奏効をみた EGFR 遺伝子変異を伴う 肺粘表皮癌の 1 例

玉置岳史<sup>1</sup>・谷尻 力<sup>1</sup>・片芝雄一<sup>1</sup>・  
今村麻衣子<sup>1</sup>・米津精文<sup>1</sup>・福原資郎<sup>1</sup>

### A Case of Lung Mucoepidermoid Carcinoma with EGFR Mutation Successfully Treated by Gefitinib

Takeshi Tamaki<sup>1</sup>; Tsutomu Tanijiri<sup>1</sup>; Yuichi Katashiba<sup>1</sup>;  
Maiko Imamura<sup>1</sup>; Seibun Yonezu<sup>1</sup>; Shirou Fukuhara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Kansai Medical University Hirakata Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Pulmonary or bronchial mucoepidermoid carcinoma is a rare subtype of lung cancer, and effective treatment has not yet been established for advanced stage cases. **Case.** A 41-year-old man with headache and back pain was referred to our hospital because biopsy of a right lower jaw tumor had revealed metastatic carcinoma, and computed tomography revealed a right hilar tumor. In our hospital, fiberoptic bronchoscopy showed stricture of the right middle lobe bronchus and sessile polypoid tumor, and a biopsy specimen revealed high-grade mucoepidermoid carcinoma. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography (FDG-PET) showed abnormal accumulations in the mediastinal lymph node, and liver, bone, skin and muscular lesions. Multiple metastasis was suspected, and it was classified stage IV (cT1N2M1). After receiving chemotherapy with carboplatin and paclitaxel, the metastatic liver and bone lesions worsened. Gefitinib was administered as a second-line therapy, resulting in a partial response. Molecular screening of the tumor identified an EGFR exon 19 deletion mutation. **Conclusion.** There is sometimes an EGFR mutation among cases of mucoepidermoid carcinoma. This case suggests that EGFR tyrosine kinase inhibitors could be effective for the treatment of mucoepidermoid carcinoma with EGFR mutation.

(JLCC. 2010;50:27-32)

**KEY WORDS** — Mucoepidermoid carcinoma, EGFR mutation, Gefitinib, High-grade, FDG-PET

Reprints: Takeshi Tamaki, Department of Respiratory Medicine, Kansai Medical University Hirakata Hospital, 2-3-1 Shinmachi, Hirakata-shi, Osaka 573-1191, Japan.

Received June 15, 2009; accepted September 14, 2009.

**要旨** — **背景.** 肺および気管支に発生する粘表皮癌は肺癌のなかの稀な組織型であり、進行期での有効な治療は確立していない。**症例.** 41歳男性。頭痛、背部痛を主訴に近医を受診し、右下顎部腫瘍生検より腫瘍性病変を、胸部CTで右肺門部腫瘍を認め、当科へ紹介された。気管支鏡検査にて右中葉気管支内腔を狭窄する広基性腫瘍を認め、生検にて高悪性度の粘表皮癌と診断した。FDG-PETでは縦隔リンパ節、肝、骨、皮膚、筋肉に多発する集積像がありcT1N2M1, stage IVと診断した。カルボ

プラチン、パクリタキセル併用療法を開始するも、治療抵抗性であり肝転移、骨転移の増大をみた。2次治療として、ゲフィチニブを投与したところ奏効が得られ、腫瘍サンプルより exon19 欠失を検出した。**結論.** 粘表皮癌にはEGFR遺伝子変異を伴う症例が存在し、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬により抗腫瘍効果が得られる可能性がある。

**索引用語** — 粘表皮癌, EGFR 遺伝子変異, ゲフィチニブ, 高悪性度, FDG-PET

<sup>1</sup>関西医科大学附属枚方病院呼吸器内科。  
別刷請求先：玉置岳史，関西医科大学附属枚方病院呼吸器内科，

〒573-1191 大阪府枚方市新町2丁目3番1号。  
受付日：2009年6月15日，採択日：2009年9月14日。

## はじめに

肺および気管支原発の粘表皮癌 (mucoepidermoid carcinoma, 以下 MEC) は、気管支腺より発生する肺癌のなかの稀な組織型である。気管、主気管支などの中枢気管支に好発し、一般に緩慢に発育するために多くは外科的根治切除が得られるが、放射線、抗癌剤への感受性が低く、切除不能な進行期での治療法は確立されていない。近年、肺 MEC にて、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor, 以下 EGFR) 過剰発現、EGFR 遺伝子変異の報告が散見され、分子標的療法の対象となる可能性がある。今回我々は、抗癌剤治療抵抗性の進行期肺 MEC で EGFR 遺伝子変異を認め、ゲフィチニブにて奏効を得た症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：41 歳，男性。

主訴：頭痛。

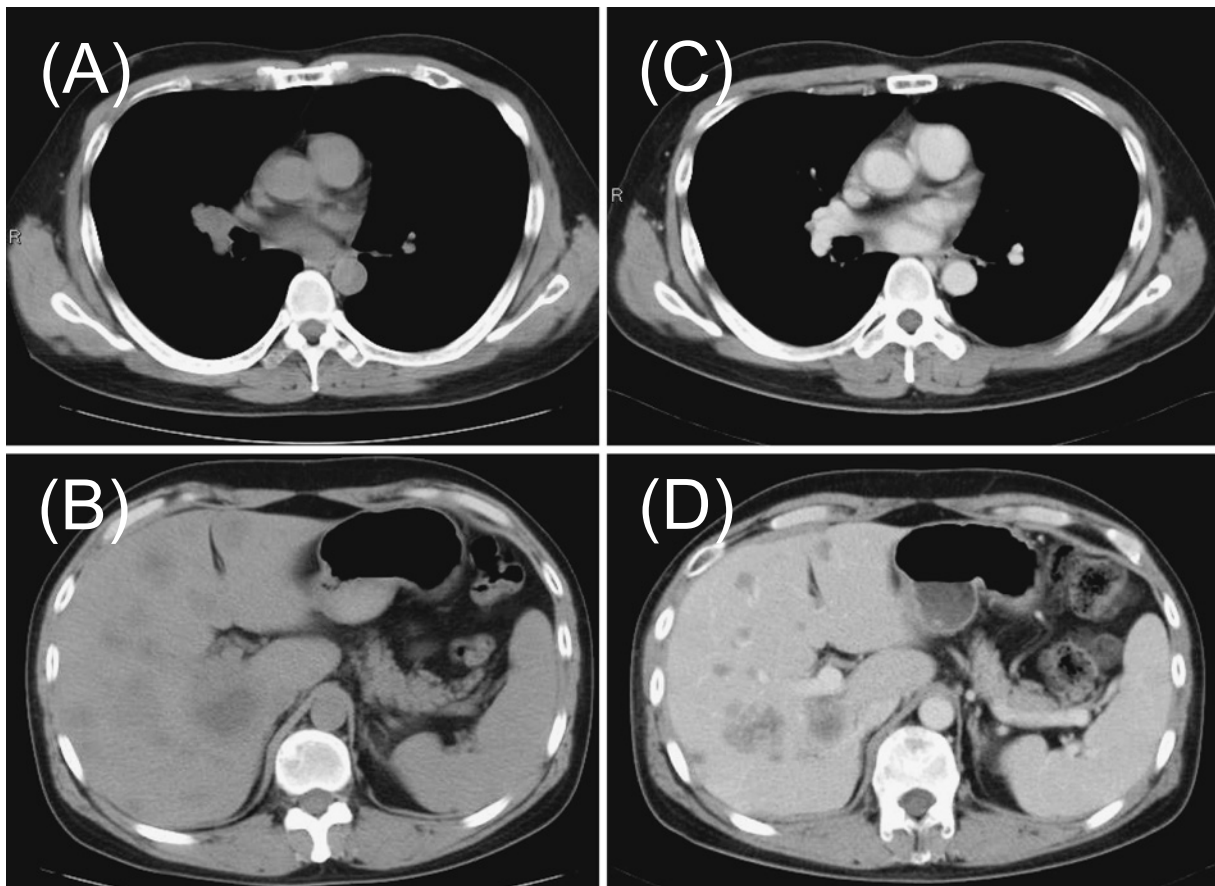
既往歴：特記事項なし。

家族歴：父 肺癌（組織型は不詳）。

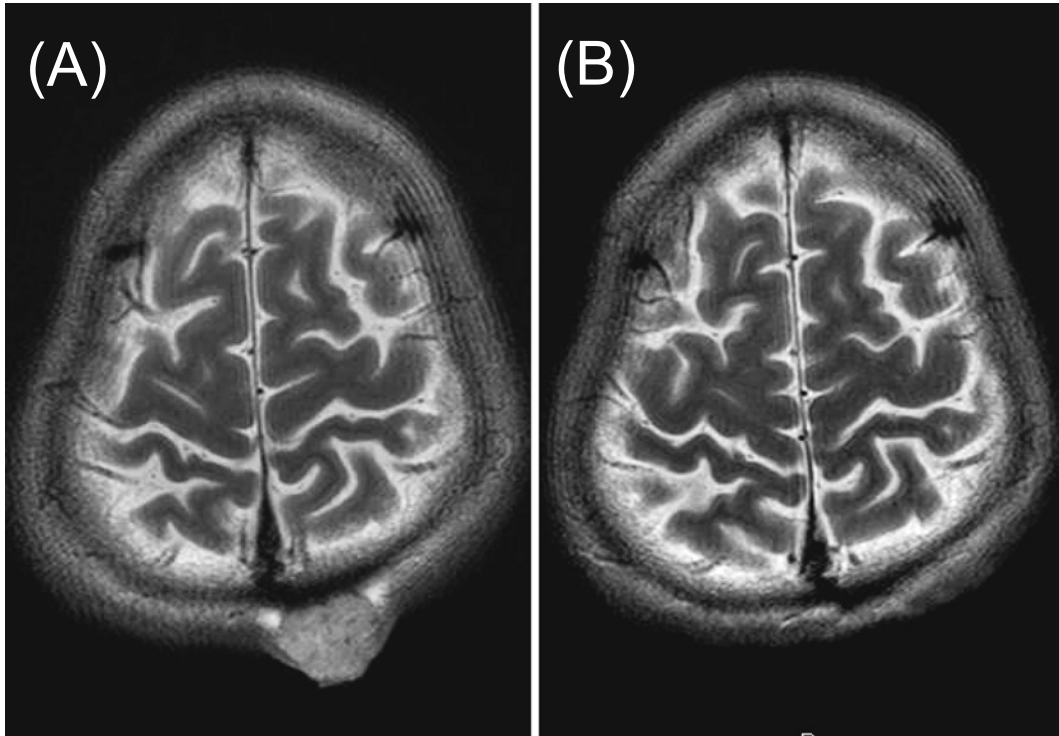
喫煙歴：40 本/日×23 年間。

現病歴：2007 年 11 月より頭部・顔面に多発する腫瘤、背部痛を自覚した。2008 年 1 月から頭部腫瘤の疼痛をきたし近医を受診し、右下顎部下腫瘍部の生検組織にて転移性癌を疑われ紹介され、本院消化器内科を受診した。FDG-PET では、肝臓を中心として、縦隔リンパ節、骨、皮膚、筋肉に多発する集積像があり、経皮的肝生検では、わずかに腺系および扁平上皮系への分化を認める異型細胞が混在するも判定は困難であり、poorly-differentiated carcinoma の所見であった。胸部 CT にて右肺門部腫瘤影を認めたため、当科へ紹介となった。気管支鏡検査より肺 MEC の診断に至り、加療を目的に入院となった。

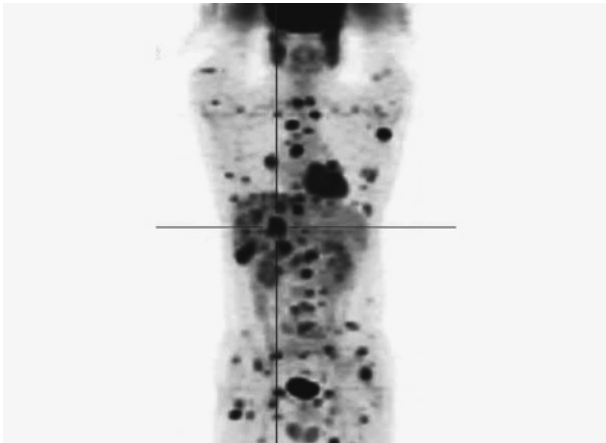
入院時身体所見：170 cm, 69 kg, 体温 35.6℃, 血圧 125/75 mmHg, 脈拍 72/分, SpO<sub>2</sub> 98%, 心音・呼吸音は異常なし、表在リンパ節腫大なし、頭頂部 4 cm を主とした頭部 6ヶ所に、表面びらん・出血を伴う皮下腫瘤があり、右下顎部、左鎖骨下、左第 2 指尖部、右腰背部、右



**Figure 1.** Chest computed tomography scan on admission shows a right hilar nodular lesion (A) and multiple liver metastatic lesions (B). After gefitinib treatment, the right hilar nodular lesion vanished (C) and multiple liver metastatic lesions diminished (D).



**Figure 2.** MRI on admission showed a parietal tumor (A). After gefitinib treatment, the parietal tumor vanished (B).



**Figure 3.** 18F-FDG-PET showed multiple abnormal accumulations in the mediastinal lymph node, liver, bone, skin and muscular lesions.

腋窩、両側膝窩にも同様な2 cm大の皮下腫瘍を認めた。

画像所見：胸部X線所見では右肺門部の結節影を認め、胸部CTでは右肺門部に25×18 mm大の結節があり、縦隔・左腋窩リンパ節腫大を伴っていた。また、腹部CTでは肝内に多発する低濃度域を認めた (Figure 1A, 1B)。頭部MRIでは右後頭部、左側頭部の皮膚腫瘍を認めた (Figure 2A)。FDG-PETでは肝臓を中心として、縦隔リンパ節、骨、皮膚、筋肉に多発する集積像を認め

**Table 1.** Laboratory Findings on Admission

<Hematology>		<Biochemistry>	
RBC	411 × 10 <sup>4</sup> /μl	TP	7.0 g/dl
Hb	12.1 g/dl	Alb	3.5 g/dl
Ht	36.4%	AST	65 U/l
Plt	20.8 × 10 <sup>4</sup> /μl	ALT	98 U/l
WBC	9200/μl	T-Bil	0.4 mg/dl
Neutro	45.2%	BUN	14 mg/dl
Baso	2.3%	Cr	0.74 mg/dl
Eosino	29.7%	ALP	1214 U/l
Lympho	18.3%	γGTP	539 U/l
Mono	4.5%	LDH	473 U/l
		CRP	2.482 mg/dl
		<Tumor markers>	
		CEA	222.5 ng/ml
		CYFRA	56.4 ng/ml

た (Figure 3)。

血液生化学検査所見：炎症反応、肝胆道系酵素は軽度の上昇を認め、腫瘍マーカーはCEA、CYFRAが高値を示した (Table 1)。

気管支鏡所見：右中葉B<sup>4</sup>を塞ぐように内腔に突出する表面平滑な広基性腫瘍を認め、直視下腫瘍生検を行った (Figure 4)。

病理組織所見：線毛を有する気管支粘膜下に分化度の

低い異型細胞が層状構造を示し、異型細胞は扁平上皮系細胞、腺系細胞、腺系扁平系双方への分化を示す中間型細胞が混在していた (Figure 5)。腺系細胞の一部は、PAS-アルシアンブルー染色で重染する胞体内粘液産生像があり、管腔内粘液産生像もみられた。免疫染色では、CK7 陽性、CK20 陰性、CEA 一部陽性、TTF-1 陰性であった。これらは mucoepidermoid carcinoma, high-grade type の所見であった。

入院後経過：以上より肺 MEC 臨床病期 T1N2M1 stage IV と診断した。広範に遠隔転移を認め、初回治療としてカルボプラチン (AUC 6.0) とパクリタキセル (210 mg/m<sup>2</sup>) による抗癌剤治療を選択した。1 コース後には腰椎椎体転移の増大による腰髄圧迫のために右下肢の電撃痛・脱力が出現し、ステロイドパルスおよび腰椎への放射線照射 30 Gy を行い神経症状の改善を認めた。さらに

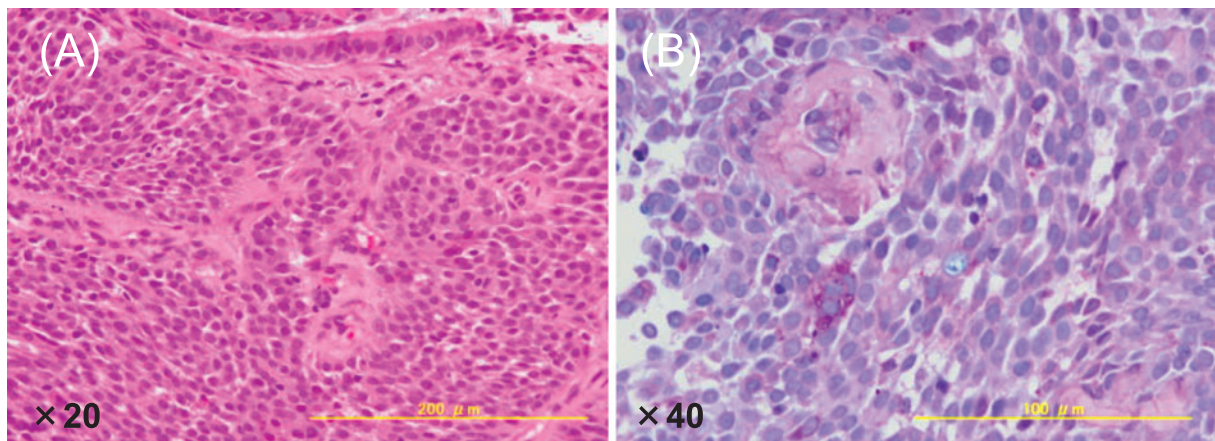


**Figure 4.** Bronchoscopy reveals a sessile polypoid tumor showing smooth surfaced stricture of the right middle lobe bronchus.

肝転移の増大も認め、抗癌剤治療の効果は乏しく、2 次治療として、ゲフィチニブ 250 mg の投与を開始した。それにて頭部・顔面の皮下腫瘍は著明に縮小し、肝機能障害の改善も認めた。頭部皮下腫瘍の生検組織を用いた EGFR 遺伝子解析 (PNA-LNA PCR clamp 法) で、exon 19 欠失 E746\_A750 を検出した。ゲフィチニブ投与 2 ヶ月後の CT では右肺門部腫瘍の消失、多発する肝転移・皮下転移の縮小を認め (Figure 1C, 1D)、頭部 MRI では頭部・顔面の皮下腫瘍の消失を認め (Figure 2B)、PR と判断した。しかし 4 ヶ月後には、肝転移・皮下転移は再増大し治療抵抗性となり投与を中止した。その後は緩和療法を行ったが急速な病態の悪化があり、2008 年 8 月に永眠された。

## 考 察

肺もしくは気管支原発の MEC は、1952 年に Smetana ら<sup>1</sup> により報告され、発生は稀で、Leonardi ら<sup>2</sup> によると全肺癌の 0.16% を占めるとされている。鈴木ら<sup>3</sup> による本邦報告 104 例の集計では発症年齢は 5 歳から 76 歳までみられ、平均年齢は 40.1 歳と一般の肺癌と比べて若い傾向にあり、性差はみられないとされる。区域気管支までの中枢側発生が 81% と圧倒的に多く、気管支腔内にポリープ状に増殖するのが特徴である。症状は、気管・気管支閉塞による咳嗽、喀痰、呼吸困難、喘鳴や、閉塞性肺炎に伴う胸痛、胸部圧迫感、発熱や、腫瘍からの出血による血痰、咯血を認めることが多いとされる。<sup>3</sup> MEC は気管支腺由来の腫瘍であるため、内視鏡所見にて多くは粘膜下腫瘍の形態をとり、表面が平滑で光沢を有する隆起性病変を呈する。気管支擦過ブラシは粘膜面から擦過するため確定診断が得られにくく、鉗子生検で十分な組織標本を採取する必要がある。<sup>4</sup>



**Figure 5.** Microscopic findings show a poorly-differentiated carcinoma composed of mucus cells, epidermoid cells, and intermediate cells with cellular atypia and mitosis (H. E. stain ×20) (A). Alcian blue staining (×40) revealed mucus cells with cytoplasm distended by mucous droplets (B).

WHO 肺癌組織型分類において「Carcinomas of salivary gland type」に含まれ、組織所見として腺系細胞、扁平上皮系細胞、腺系、扁平上皮系の両者の性格を有する中間型細胞といった3種類の細胞が種々の割合で混在し、それらが嚢胞状、乳頭状、充実性などの多彩な構造をとって増殖することが特徴である。鑑別疾患として腺扁平上皮癌が挙げられ、細胞異型性の高い MEC では時に判別不可能となる。この場合、組織像以外にも腫瘍の存在部位や肉眼形態などを考慮することが必要となり、気管支腺由来が強く示唆された場合のみを MEC と判断することになる。<sup>5</sup> 本症例は、病理所見および中枢気管支に発生した有基性腫瘤形態より総合的に MEC と診断した。Conlan<sup>6</sup>は組織学的分化度より Grade I から Grade III の3段階に分類しており、Grade I は高分化型で細胞質に富み、核の異型に乏しく核分裂像もみられない。Grade II の細胞学的悪性度は中等度で、Grade I と III の中間にあり、核分裂像はないかあってもわずかである。Grade III は低分化型で悪性度が高く、核の異型に富み核分裂像も多くみられるとしている。大部分は臨床的に局所浸潤性に乏しく、リンパ節転移や遠隔転移も稀な低悪性度の腫瘍であり、切除予後は良好である。しかし一部には早期に全身転移をきたすような極めて悪性度が高い腫瘍も存在し、組織学的悪性度と臨床的悪性度は必ずしも一致しない場合もあるとされる。<sup>7</sup>

Han<sup>8</sup>は、EGFR 遺伝子変異を伴わない術後再発肺 MEC でのゲフィチニブ奏効例とともに、病理標本を用いて肺 MEC 6 例の EGFR 遺伝子変異を解析し、3 例にて L858R を認めたと報告している。同時に唾液腺 MEC 11 例において同様の解析を行うも EGFR 遺伝子変異は認めず、肺および唾液腺 MEC は、同様の組織像を呈するも異なる遺伝子機構が存在している可能性があるとしている。しかしながら、Macarenco<sup>9</sup>は 12 例の肺 MEC において解析するも EGFR 遺伝子変異、EGFR 遺伝子増幅はみられなかったと述べている。また、唾液腺 MEC においても exon19 欠失を検出した例も報告される<sup>10</sup>など、MEC における EGFR 遺伝子変異については一定の見解が得られていない。時に鑑別が困難とされる腺扁平上皮癌においても EGFR 遺伝子変異を 27~44% に検出すると報告されており、<sup>11,12</sup> 病理組織学像を含めた慎重な評価が必要である。

一般に治療は、肺癌に準じた根治切除術、すなわち肺葉切除や肺全摘術が行われ、化学療法や放射線照射は無効とされる。<sup>13</sup> したがって、現在までに進行期の肺 MEC に対して有効性を期待できる治療法は確立されていない。今回我々は、遠隔転移を伴う進行期肺 MEC において EGFR 遺伝子変異を検出し、ゲフィチニブにて奏効を経験した。検索した範囲では、EGFR 遺伝子変異を検出した

MEC においてゲフィチニブを投与した初めての報告である。本症例にてみられたゲフィチニブでの奏効は、従来は予後不良とされた外科的根治切除が得られない進行期や術後再発などの MEC に対して、EGFR チロシキナーゼ阻害薬が疾患予後を改善する可能性、および、EGFR 遺伝子変異の評価の重要性を示唆している。しかしながら、疾患頻度自体が低く、MEC での EGFR 遺伝子変異および EGFR チロシキナーゼ阻害薬への感受性を正確に評価するためには、今後の症例の蓄積を待つ必要があるであろう。

## 結 語

化学療法抵抗性の肺粘表皮癌における EGFR 遺伝子変異の同定、および、ゲフィチニブ投与での奏効を経験した。従来、予後不良とされていた外科的根治切除術が困難な肺 MEC において、EGFR チロシキナーゼ阻害薬は疾患予後を改善する可能性がある。

謝辞：本症例の病理組織診断に際しご指導頂きました。加古川市民病院臨床検査科岡村明治先生、ならびに関西医科大学附属枚方病院病理部坂井田紀子先生に深謝致します。

## REFERENCES

1. Smetana HF, Iverson L, Swan LL. Bronchogenic carcinoma; an analysis of 100 autopsy cases. *Mil Surg.* 1952;111:335-351.
2. Leonardi HK, Jung-Legg Y, Legg MA, Neptune WB. Tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma. Clinicopathological features and results of treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76:431-438.
3. 鈴木一彦, 森 裕二, 中田尚志, 大西哲郎, 阿部庄作. 気管支管状切除・端々吻合術を施行した中間気管支幹原発粘表皮癌の1例—本邦報告104例の臨床像に関する文献的考察—。肺癌。2000;40:121-127.
4. 大田守雄, 源河圭一郎, 石川清司, 国吉真行, 川畑 勉, 野村 謙. 気管支形成術を施行した若年者粘表皮癌の1例—本邦報告例の臨床的検討—。日本呼吸器外科学会雑誌。1999;13:832-837.
5. 下里幸雄, 末舛恵一, 鈴木 明. 気管支腺由来と考えられる腫瘍の形態—特に腺癌について—。癌の臨床。1973;19:170-177.
6. Conlan AA, Payne WS, Woolner LB, Sanderson DR. Adenoid cystic carcinoma (cylindroma) and mucoepidermoid carcinoma of the bronchus. Factors affecting survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76:369-377.
7. 杉本幸司, 足立秀治, 楠本昌彦, 糸氏英一郎, 河野通雄, 大林千穂. 臨床的悪性経過を示した肺粘表皮癌の1例—その臨床経過と本邦13例の臨床的悪性例に関する文献的考察—。肺癌。1993;33:247-253.
8. Han SW, Kim HP, Jeon YK, Oh DY, Lee SH, Kim DW, et al. Mucoepidermoid carcinoma of lung: potential target of EGFR-directed treatment. *Lung Cancer.* 2008;61:30-34.
9. Macarenco RS, Uphoff TS, Gilmer HF, Jenkins RB,

- Thibodeau SN, Lewis JE, et al. Salivary gland-type lung carcinomas: an EGFR immunohistochemical, molecular genetic, and mutational analysis study. *Mod Pathol*. 2008; 21:1168-1175.
10. Dahse R, Kosmehl H. Detection of drug-sensitizing EGFR exon 19 deletion mutations in salivary gland carcinoma. *Br J Cancer*. 2008;99:90-92.
  11. Toyooka S, Yatabe Y, Tokumo M, Ichimura K, Asano H, Tomii K, et al. Mutations of epidermal growth factor receptor and K-ras genes in adenosquamous carcinoma of the lung. *Int J Cancer*. 2006;118:1588-1590.
  12. Kang SM, Kang HJ, Shin JH, Kim H, Shin DH, Kim SK, et al. Identical epidermal growth factor receptor mutations in adenocarcinomatous and squamous cell carcinoma-tous components of adenosquamous carcinoma of the lung. *Cancer*. 2007;109:581-587.
  13. 草島義徳, 広野禎介, 中村裕行, 水上陽真, 杉原政美, 高柳尹立, 他. 気管支 Mucoepidermoid Carcinoma の 1 例—本邦報告 90 例の文献的考察—。肺癌。1987;27:313-320.