

CASE REPORT

ゲフィチニブ投与前に L858R と T790M の EGFR 遺伝子変異を認めた
原発性肺癌の 1 剖検例

徳橋芙美子¹・阪口真之¹・磯部和順¹・
杉野圭史¹・羽鳥 努²・本間 栄¹

An Autopsied Case of Lung Cancer Which Simultaneously Expressed
L858R and T790M Mutations Before Gefitinib Therapy

Fumiko Tokuhashi¹; Shinji Sakaguchi¹; Kazutoshi Isobe¹;
Keishi Sugino¹; Tsutomu Hatori²; Sakae Homma¹

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

ABSTRACT — **Background.** The mutation of T790M epidermal growth factor receptor (EGFR) before EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy is extremely rare. **Case.** A 64-year-old man visited our hospital complaining of bloody sputum and backache. Chest computed tomography (CT) showed a tumor shadow in the right S⁸, and non-small cell lung cancer was diagnosed by bronchial brushing cytology [cT2aN2M1b (OSS, BRA) stage IV]. Mutations in L858R in exon 21 and T790M in exon 20 were simultaneously detected in his bronchial lavage fluid. He was given gefitinib as 1st line therapy due to his poor performance status. However, he elected to discontinue gefitinib due to the adverse reaction of anorexia after 3 weeks, and he died 3 months after his initial visit. Autopsy showed multiple remote metastases to bone, liver, and adrenal glands. The histopathological classification of the primary lesion was adenosquamous carcinoma. **Conclusion.** The present case demonstrated that T790M EGFR mutation is not only caused by drug-resistance to EGFR-TKI, but also occurs before treatment.

(JLCC. 2011;51:84-88)

KEY WORDS — Lung cancer, Epidermal growth factor receptor, Drug resistance mutation, Tyrosine kinase inhibitor, Gefitinib

Reprints: Shinji Sakaguchi, Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan (e-mail: s-saka@df6.so-net.ne.jp).

Received July 27, 2010; accepted January 11, 2011.

要旨 — **背景.** ゲフィチニブ投与前に EGFR 耐性遺伝子変異を認めることは極めて稀である。 **症例.** 64 歳, 男性。血痰・背部痛を主訴に近医受診。胸部 CT で右下葉の腫瘤影を指摘され当院紹介受診となった。精査の結果, 右下葉原発非小細胞癌 cT2aN2M1b(OSS, BRA), stage IV と診断した。気管支洗浄液の EGFR 遺伝子変異の検索でエクソン 21 の L858R およびエクソン 20 の T790M を認めた。PS 低下のため初回治療でゲフィチニブを投与した。3 週間の内服期間中は腫瘍の明らかな増大を認め

なかったが, grade 3 の食欲不振のため中止した。その後, 初診から約 3 ヶ月後に癌死した。病理解剖では骨・肝・副腎に多発転移を認め, 原発巣の組織型は腺扁平上皮癌であった。 **結論.** T790M の遺伝子変異が必ずしも EGFR-TKI 投与によって獲得されるものではないことが示唆された。

索引用語 — 肺癌, 上皮成長因子受容体, 耐性遺伝子変異, チロシキナーゼ阻害薬, ゲフィチニブ

東邦大学医療センター大森病院¹呼吸器内科, ²病院病理部。
別刷請求先: 阪口真之, 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: s-saka@df6.

so-net.ne.jp).

受付日: 2010 年 7 月 27 日, 採択日: 2011 年 1 月 11 日。

はじめに

上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor, 以下 EGFR) の遺伝子変異を持つ肺癌患者では, 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-tyrosine kinase inhibitor, 以下 EGFR-TKI) 投与による効果が期待される.¹ しかし, EGFR-TKI への薬剤耐性獲得後には新たにエクソン 20 に T790M の発現を認めることが報告されている.² 今回, 肺癌治療前にエクソン 21 に L858R およびエクソン 20 に T790M の EGFR 遺伝子変異を同時に認め, その臨床経過を追うことができた 1 剖検例を経験したので報告する.



Figure 1. Chest X-ray film on admission shows a lesion in the right lower lung field.

症 例

症例: 64 歳, 男性.

主訴: 血痰・背部痛.

現病歴: 2009 年 6 月より時々血痰を認め, 8 月頃より背部痛出現. 徐々に頸部痛も出現し改善しないため, 9 月に近医受診. 胸部 CT を施行し, 右下葉の腫瘤影を指摘され, 精査加療目的で 9 月上旬当院紹介受診となった.

既往歴: 特記すべきものなし.

家族歴: 類縁疾患なし.

喫煙歴: 10 本/日×10 年 (25~35 歳).

入院時現症: 身長 152 cm, 体重 55 kg, 血圧 104/66 mmHg, 脈拍数 88 回/分, 体温 36.8°C, 呼吸数 18 回/分, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし, 表在リンパ節触知せず, 呼吸音 清, 心雑音聴取せず, 神経学的異常所見なし.

入院時検査所見 (Table 1): 血液検査所見では, 白血球: 9500/ μ l と軽度の上昇を認め, 生化学検査では CRP: 9.3 mg/dl と上昇を認めた. 腫瘍マーカーでは CEA: 11.2 ng/ml, CYFRA: 8.2 ng/ml, NSE: 22.3 ng/ml, KL-6: 850 U/ml と上昇を認めた.

入院時胸部単純 X 線および CT (Figure 1, 2): 胸部 X 線画像では右下肺野に腫瘤影を認め, 右肺門部の腫脹, 気管分岐部の開大を認めた. 胸部 CT では, 右肺 S⁸ に約 50 mm 大の腫瘤影を認め, #7 の縦隔リンパ節腫大も認めた. また, 肺野に明らかな間質性肺炎は認めなかった.

椎体造影 MRI: 第 4・5 頸椎, 第 7~11 胸椎, 第 1・2 腰椎に多発骨転移を認め, さらに第 7 胸椎の転移巣は脊柱管内に進展し脊髄を圧迫していた.

FDG-PET (Figure 3): 右下肺の原発巣に SUVmax 6.3, 右肺門および縦隔リンパ節に SUVmax 6.6, 脊椎, 両

Table 1. Laboratory Data on Admission

<Hematology>		<Biochemistry>		<Serology>	
RBC	479 × 10 ⁴ / μ l	AST	14 IU/l	CRP	9.3 mg/dl
Hb	13.7 g/dl	ALT	10 IU/l	<Tumor markers>	
Ht	42.2%	LDH	231 IU/l	KL-6	850 U/ml
Plt	38.2 × 10 ⁴ / μ l	ALP	298 IU/l	S-IL2R	616 U/ml
WBC	9500/ μ l	γ GTP	28 IU/l	CEA	11.2 ng/ml
Neutro	80.7%	CK	42 IU/l	SLX	37.3 U/ml
Eosino	1.7%	TP	8.5 g/dl	CYFRA	8.2 ng/ml
Baso	0.2%	Alb	3.2 g/dl	SCC	0.8 ng/ml
Mono	6.0%	BUN	14 mg/dl	NSE	22.3 ng/ml
Lymph	11.4%	Cr	0.67 mg/dl	proGRP	11.4 pg/ml
		Na	142 mmol/l		
		K	3.5 mmol/l		
		Cl	105 mmol/l		
		Ca	9.0 mg/dl		

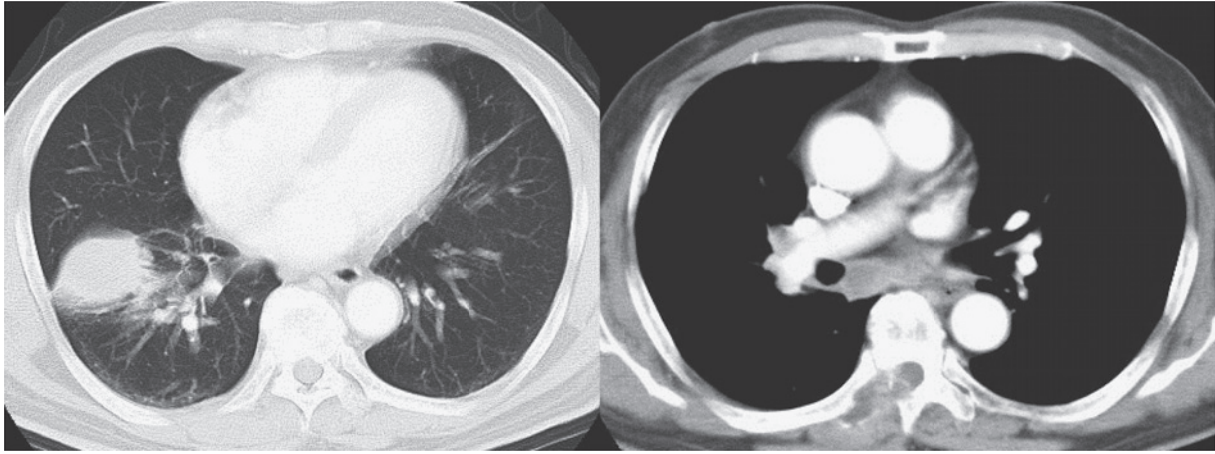


Figure 2. Chest CT scan on admission shows a lesion in the right S⁸, and mediastinal lymphadenopathy.



Figure 3. FDG-positron-emission tomography (PET) shows abnormal accumulation in the primary lesion in the right lung field, mediastinal lymph nodes, and hilar lymph nodes, and multiple metastatic bone lesions.

側骨盤骨に多発する結節状の FDG 集積が認められた。また、頭部 MRI では小脳半球や大脳皮質下に多発脳転移を認めた。

気管支鏡検査で原発巣からの擦過細胞診では class V を認めたが、検体が微小であり分類不能の非小細胞

肺癌と診断した。気管支洗浄液の EGFR 遺伝子検査 (PNA-LNA PCR-Clamp 法) では L858R と T790M の EGFR 遺伝子変異が検出された。以上の結果より病期は cT2aN2M1b (OSS, BRA), stage IV と診断した。

入院後経過 (Figure 4) : 入院後第 2 病日で両下肢の麻痺が出現。また、頸部痛・背部痛の増悪を認め、PS も 3 まで低下した。頸椎・腰椎転移に対し緩和的放射線療法 (TD 36 Gy : 3 Gy/12 回) と多発脳転移に対して全脳照射 (TD 30 Gy : 3 Gy/10 回) を行った。全身化学療法は PS 低下のために困難と判断し、入院第 5 病日よりゲフィチニブ 250 mg/日を投与した。ゲフィチニブ投与後、明らかな原発巣の増大は認められなかった。投与開始 21 日頃より grade 3 の食欲低下が出現し、ゲフィチニブ内服を中止した。ゲフィチニブ中止後、徐々に原発巣も増大し、入院第 48 病日目に肺炎・敗血症を併発、抗生剤を投与するも奏効せず、入院第 59 病日目で死亡した。御家族の了承を得て病理解剖を行った。

剖検所見 (Figure 5) : 肉眼像では原発巣の他、骨・肝・副腎に多発転移が認められた。原発巣の組織像は胞巣状～索状に増生する扁平上皮の成分 (矢印) と腺房構造を呈して増生する腺癌の成分 (矢頭) がともに 10% 以上混在した腺扁平上皮癌と診断した。その他、脳を含めた転移巣にも同様の細胞を認めた。

考 察

EGFR 遺伝子変異を持つ肺癌患者において、EGFR-TKI を投与した際には約 7 割に partial response (以下 PR) 以上の効果が得られるとされるが、その効果は一時的ではほぼ全例が約 2 年以内に再発し、その耐性機序としてエクソン 20 の T790M の出現が約半数を占めるとされている。³⁴ そして T790M の second mutation が認められると、EGFR-TKI の治療効果は期待できないと報告

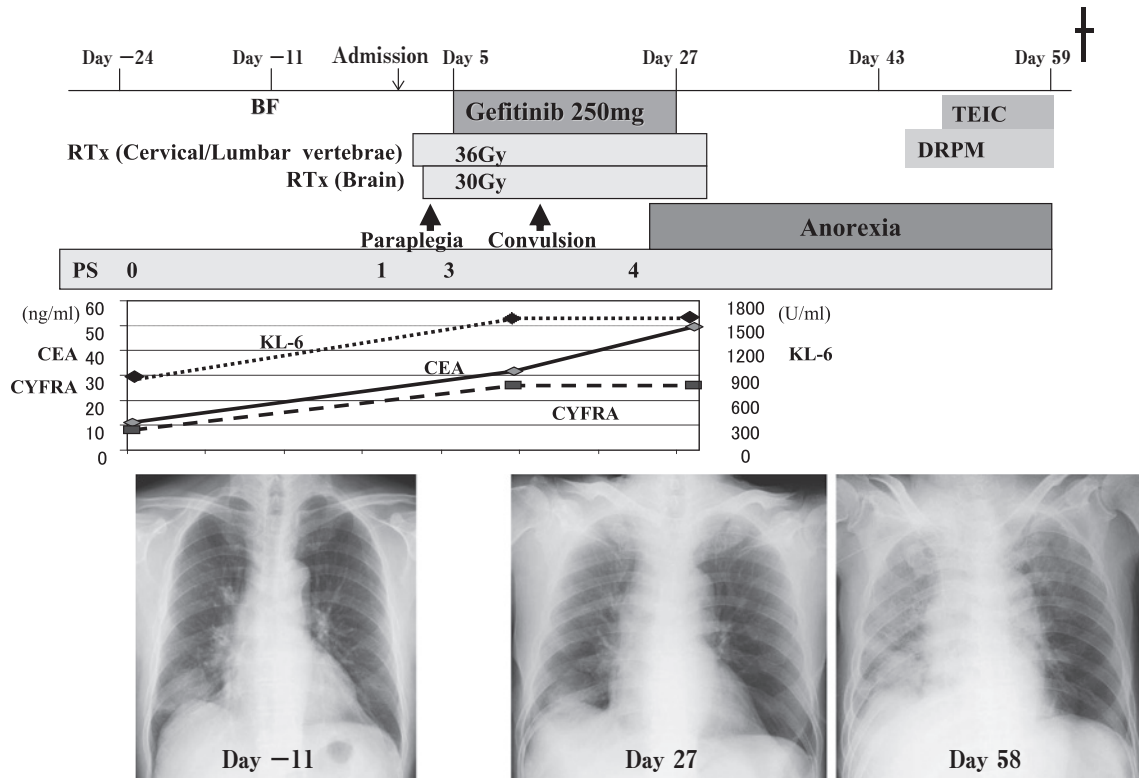


Figure 4. Clinical course. RTx: radiation therapy, TEIC: teicoplanin, DRPM: doripenem, PS: performance status.

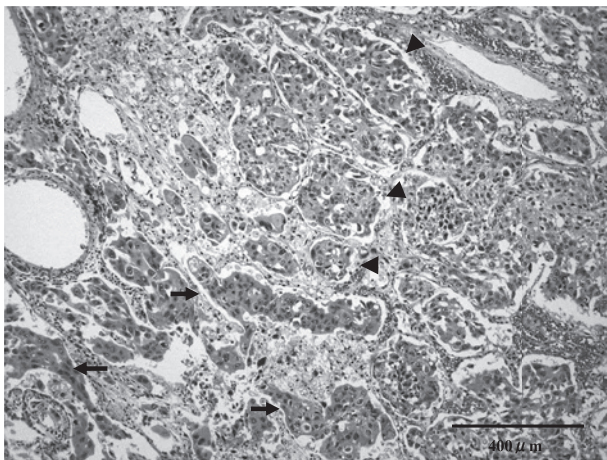


Figure 5. Microscopic findings of an autopsied lung show squamous cell carcinoma (arrows) and acinar adenocarcinoma (arrowheads), which were diagnosed as adeno-squamous carcinoma (hematoxylin-eosin (HE) stain, internal scale bar = 400 μm).

されている.^{2,5}

T790Mの変異による耐性機序としては、1つはEGFRのゲフィチニブ結合部位の変異により、ゲフィチニブへ

の親和性が変化することで獲得耐性が起こると考えられている。⁵ 一方では、病期が進行することによって検出される頻度が高くなることから、ゲフィチニブ投与により2次的に起こるものではなく、肺癌の進行に伴って選択耐性の癌細胞が持つようになる変異であり、ゲフィチニブ投与により、この変異を持った細胞が選択されるものではないかとの説もある。⁶

EGFR-TKI未投与例でT790Mが認められることは稀であり、IPASS (IRESSA Pan-Asia Study)において、T790Mは437例中11例(2.5%)に認められたことが報告されている。³ さらに、Bellら⁷は家系的にT790Mの発現を認める非小細胞肺癌の1家系を報告している。また、基礎実験においてT790Mの遺伝子変異が単独でもマウスに肺癌を発生させることも報告されている。⁸ 以上より、T790Mは耐性遺伝子変異のみでなく癌遺伝子としての機能も担っていることが考えられる。本症例でも、T790Mが肺癌未治療時に認められたこと、肺癌の家族歴を有していないことより、癌遺伝子として発現した可能性が高いと考えられる。

EGFR-TKI未投与時にT790Mを認めた症例の治療においては、IPASSの追加報告によるとカルボプラチン+パクリタキセル群では6例中3例でPRが得られ、その

うち2例にはエクソン19の欠失変異, L858Rがそれぞれ同時に認められていた。また, ゲフィチニブ投与群では5例中3例でPRが得られ, いずれもエクソン19の欠失変異を伴っていたことが報告されている。⁹ さらに, Toyookaら¹⁰はT790MとL858Rの両方が検出された2例を報告し, うち1例はゲフィチニブが投与されていたが, ともに病勢は進行性であった。このようにT790Mが認められた際のEGFR-TKIの効果に差異が認められる原因として, 高野¹¹は①T790M変異は不均一に生じており, 腫瘍全体の耐性化を意味するものではない, ②T790M変異クローンの割合が小さい場合にはEGFR-TKI感受性が残っている場合がある, などを挙げている。本症例では, ゲフィチニブ投与中に原発巣の明らかな増悪は認められなかったが, IPASSの報告例のようなPR以上の治療効果は認められなかった。今後, 肺癌未治療時にT790Mを認めた症例における治療戦略に関しては, さらなる症例の集積が必要であると考えられた。

EGFR遺伝子変異を有する肺癌の組織型は腺癌が大部分を占めるが, それ以外にも大細胞癌や腺扁平上皮癌, 腺癌とのcombined typeの小細胞癌などが報告されている。^{12,13} 本症例は剖検にて腺扁平上皮癌と診断され, 今まで報告されている組織型の中では稀であった。またEGFR-TKI投与前にT790Mを認めた肺癌患者の臨床経過を含む詳細な症例報告は我々の検索し得た範囲では見当たらず, 組織学的特徴とT790M発現機序の関連性についても, 今後さらなる検討が必要であると考えられた。またEGFR-TKI投与前にT790Mを認めたことは, EGFR-TKIへの薬剤耐性が必ずしもEGFR-TKI投与のみによって獲得されるものではないことが示唆される。これらの耐性機序の解明が, 今後のEGFR-TKI耐性化の予防や耐性獲得後の治療法の開発に寄与していくものと考えられる。

謝辞: 本報告の病理学的所見の考察に際し, 貴重な御意見をいただいた関東労災病院病理診断科植草利公部長に深謝する。

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. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Koehler 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.
3. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947-957.
4. Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci.* 2007;98:1817-1824.
5. Hammerman PS, Jänne PA, Johnson BE. Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7502-7509.
6. 小林 進. 分子標的薬の耐性克服への新展開, Interface on Cancer Therapy EGFR-TKIの耐性機序とその克服. がん分子標的治療. 2009;7:18-25.
7. Bell DW, Gore I, Okimoto RA, Godin-Heymann N, Sordella R, Mulloy R, et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet.* 2005;37:1315-1316.
8. Regales L, Balak MN, Gong Y, Politi K, Sawai A, Le C, et al. Development of new mouse lung tumor models expressing EGFR T790M mutants associated with clinical resistance to kinase inhibitors. *PLoS One.* 2007;2:e810.
9. Mok TS, To KF, Srimunimimit V, Chao TY, Ichinose Y, Wu YL, et al. Clinical outcomes of patients with epidermal growth factor receptor mutation in IPASS. *J Thorac Oncol.* 2009;4(Suppl 9):S351.
10. Toyooka S, Kiura K, Mitsudomi T. EGFR mutation and response of lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005; 352:2136.
11. 高野利実. ゲフィチニブ長期奏効後耐性化し, EGFR遺伝子のT790M変異が検出されたものの, エルロチニブで全身状態改善がみとめられた進行肺腺癌の1例. 治療学. 2009;43:327-331.
12. 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 adenocarcinoma of the lung. *Int J Cancer.* 2006;118:1588-1590.
13. Tatematsu A, Shimizu J, Murakami Y, Horio Y, Nakamura S, Hida T, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14:6092-6096.