

## CASE REPORT

### EGFR 遺伝子変異陽性であった小細胞肺癌の 1 例

鳴海創大<sup>1</sup>・井上 彰<sup>1</sup>・柴原泰三<sup>1</sup>・  
井草龍太郎<sup>2</sup>・榊原智博<sup>1</sup>・貫和敏博<sup>1</sup>

#### A Case of Small-cell Lung Carcinoma with EGFR Gene Mutation

Sodai Narumi<sup>1</sup>; Akira Inoue<sup>1</sup>; Taizo Shibahara<sup>1</sup>;  
Ryotaro Igusa<sup>2</sup>; Tomohiro Sakakibara<sup>1</sup>; Toshihiro Nukiwa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Osaki Citizen Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** There are few reports of small-cell lung carcinoma (SCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation and the optimal treatment with EGFR-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) for such patients has not yet been established. **Case.** A 74-year-old woman with dyspnea was referred to our hospital. A chest X-ray showed left pleural effusion and the mediastinum had shifted to the right. A chest CT image after drainage of her pleural effusion revealed a mass in the left lower lobe with destruction of the spine and ribs, and multiple other lesions (cT4N2M1b). The cytological diagnosis of SCLC was confirmed from pleural effusion specimens. Since SCLC is uncommon in non-smoking patients, we performed screening for EGFR mutations which revealed the presence of an exon 18 replacement mutation (G719C). Although first-line chemotherapy with carboplatin and etoposide was initially effective, her general condition worsened due to disease progression. Gefitinib was tried as a second-line therapy, but it was ineffective. Subsequent chemotherapy with amrubicin was also ineffective and the patient died. **Conclusion.** We encountered a case of SCLC with EGFR gene mutation in a non-smoker. The efficacy of EGFR-TKI for EGFR-mutated SCLC should be investigated further.

(JLCC. 2011;51:798-802)

**KEY WORDS** — Small-cell lung carcinoma, Epidermal growth factor receptor gene mutation, Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, Gefitinib

Reprints: Sodai Narumi, Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai City, Miyagi 980-8574, Japan (e-mail: narumi@rm.med.tohoku.ac.jp).

Received July 28, 2011; accepted October 5, 2011.

**要旨** — **背景.** EGFR 遺伝子変異を伴う小細胞肺癌の報告は非常に稀であり、EGFR-TKI 使用を含めその治療は確立していない。 **症例.** 74 歳女性。呼吸困難を主訴に近医を受診、胸部 X 線写真にて左大量胸水による縦隔右方偏位を指摘され当科へ紹介された。胸水排液後の胸部 CT にて左下葉に腫瘤を認めたほか、脊椎・肋骨の破壊像、左胸壁に多発結節を伴っていた (cT4N2M1b)。胸水細胞診にて小細胞癌と診断されたが、非喫煙者のため EGFR 遺伝子変異を検索したところ exon 18 の置換型変異 (G719C) が同定された。初回治療としてカルボプラチ

ン、エトポシド併用療法を施行し腫瘍の縮小を認めた。その後、腫瘍増悪に伴い全身状態不良となった際、二次治療としてゲフィチニブ投与を行ったが反応なく、その後のアムルビシン投与も無効となり永眠された。 **結論.** 非喫煙者において EGFR 遺伝子変異陽性であった小細胞肺癌症例を経験した。EGFR 遺伝子変異陽性の小細胞肺癌症例での EGFR-TKI の有効性についてはさらなる症例の蓄積が求められる。

**索引用語** — 小細胞肺癌, EGFR 遺伝子変異, EGFR チロシンキナーゼ阻害薬, ゲフィチニブ

<sup>1</sup>東北大学病院呼吸器内科; <sup>2</sup>大崎市民病院内科。

別刷請求先: 鳴海創大, 東北大学病院呼吸器内科, 〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1 (e-mail: narumi@rm.med.tohoku.ac.jp).

jp).

受付日: 2011 年 7 月 28 日, 採択日: 2011 年 10 月 5 日。

## はじめに

近年、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor, 以下 EGFR) 遺伝子変異陽性肺癌の検討で分子標的薬剤である EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-tyrosine kinase inhibitor, 以下 EGFR-TKI) の有効性が報告されている。これまで EGFR 遺伝子変異は肺癌のなかでも非小細胞癌、特に腺癌での報告が大多数を占め、小細胞癌での報告は非常に稀である。

今回我々は、EGFR 遺伝子変異を有する小細胞肺癌に対して二次治療としてゲフィチニブ投与を行った症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

## 症 例

症例：74 歳。女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：40 歳時虫垂炎，60 歳時骨粗鬆症。

家族歴：肺癌その他の悪性疾患なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：2010 年 8 月呼吸困難を主訴に前医受診。胸部 X 線写真にて左大量胸水による縦隔右方偏位を指摘され、当科へ紹介された。

入院時血液検査 (Table 1)：血液検査所見ではヘモグロビンの軽度低下のほかガストリン放出ペプチド前駆体 (ProGRP) が 3140 pg/ml と異常高値を示していた。

画像所見：胸部 X 線写真 (Figure 1) では大量胸水による縦隔の右方偏位を認めた。胸水排液後の胸部 CT (Figure 2) では左 S<sup>10</sup> を中心に脊椎・肋骨破壊像を伴う腫瘤を認め、縦隔リンパ節腫大や左胸壁の多発結節像、肝の低吸収領域を認めた。

経過：入院後左胸腔へドレーン留置を行った。左胸水細胞診では裸核に近い小型の異型細胞が集簇し木目込み像が観察された。個々の細胞では核の大小不同が目立ち、クロマチンは細顆粒状で小型の核小体が一部で認められた。またセルブロック標本での免疫染色では CK7 陽性、TTF-1 陽性、シナプトフィジン陽性、CD56 陽性、クロモグラニン A 陰性 (Figure 3) であり、小細胞癌と診断した。検体の EGFR 遺伝子検査 (PNA-LNA PCR clamp 法) では exon 18 に置換型の遺伝子変異 (G719C) を認めた。臨床病期 IV 期 (T4N2M1b) と診断され、performance status (以下 PS) 2 相当の全身状態と高齢を考慮して通常の 80% 量でカルボプラチン (AUC 4) とエトポシド (64 mg/m<sup>2</sup>) による化学療法を行った。経過中、腫瘍の縮小を認め計 4 コース施行した。初回治療終了から約 6 週間後の 2011 年 1 月、腫瘍の再増大があり、全身状態が PS 3 相当まで急速に悪化した。EGFR 遺伝子変異陽性であったことから患者、家族同意のもと、二次治療としてゲフィチニブ 250 mg/日投与を 14 日間行った。投与後も腫瘍の増大があり無効と判断、内服中止とした。その後、患者、家族の強い希望のもとアムルピシン投与を行ったが治療抵抗性であり、2011 年 2 月永眠された。

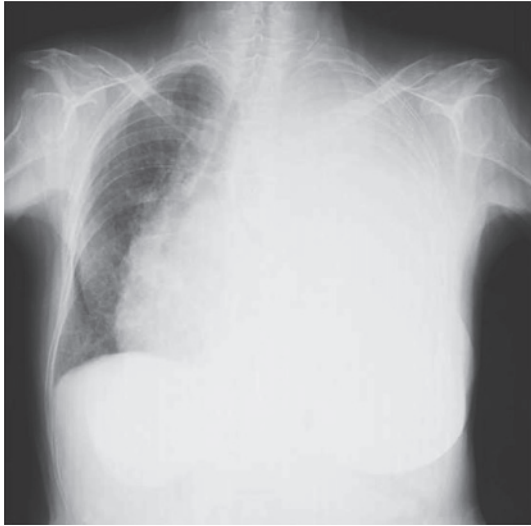
## 考 察

近年、IPASS (IRESSA Pan-Asia Study) 試験<sup>1</sup> や NEJ (North-East Japan) 002 試験<sup>2</sup> など、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌でのゲフィチニブの有効性が報告されている。これらの対象は非小細胞肺癌であるが、EGFR 遺伝子変異陽性例でのゲフィチニブ投与群の奏効率はそれぞれ 71.2%、73.7% と非常に高値であった。一方、小細胞肺癌における EGFR 遺伝子変異陽性症例は 2005 年に Araki

Table 1. Laboratory Data on Admission

|     |                            |       |            |                               |             |
|-----|----------------------------|-------|------------|-------------------------------|-------------|
| WBC | 6310/μl                    | Na    | 138 mEq/l  | pH                            | 7.480       |
| RBC | 378 × 10 <sup>4</sup> /μl  | K     | 3.0 mEq/l  | PaCO <sub>2</sub>             | 33.2 mmHg   |
| Hb  | 10.8 g/dl                  | Cl    | 102 mEq/l  | PaO <sub>2</sub>              | 71.5 mmHg   |
| Ht  | 31.6%                      | BUN   | 11.7 mg/dl | HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | 24.4 mmol/l |
| MCV | 83.6 fl                    | Cr    | 0.42 mg/dl | SaO <sub>2</sub>              | 98.0%       |
| Plt | 29.9 × 10 <sup>4</sup> /μl | T-bil | 0.49 mg/dl | (arterial blood, room air)    |             |
|     |                            | ALP   | 259 IU/l   | ProGRP                        | 3140 pg/ml  |
|     |                            | AST   | 34 IU/l    | CEA                           | 2.2 ng/ml   |
|     |                            | ALT   | 19 IU/l    | SCC                           | 0.3 ng/ml   |
|     |                            | LDH   | 352 IU/l   |                               |             |
|     |                            | TP    | 6.8 g/dl   |                               |             |
|     |                            | Alb   | 3.3 g/dl   |                               |             |
|     |                            | Ca    | 8.3 mg/dl  |                               |             |
|     |                            | Glu   | 124 mg/dl  |                               |             |
|     |                            | CRP   | 0.68 mg/dl |                               |             |

らによって初めて報告された.<sup>3</sup> 以後, 本症例を含め 13



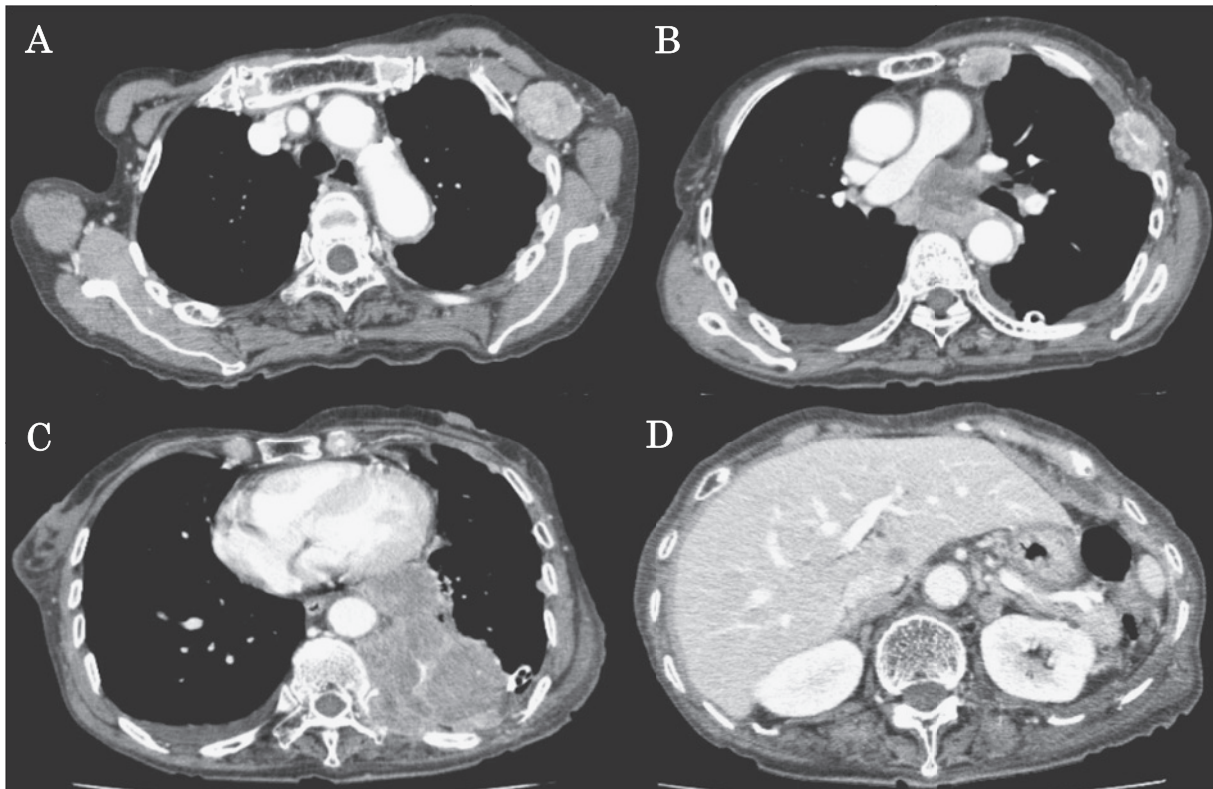
**Figure 1.** A chest X-ray film on admission shows left pleural effusion, and the mediastinum had shifted to the right.

例の報告があるのみであるが,<sup>3-9</sup> Shiao らは 76 例の小細胞肺癌の検討にて 2 症例 (2.6%) に変異を認めたと報告している.<sup>8</sup>

小細胞肺癌は喫煙との関連が指摘され, 90% に喫煙習慣を認め, 男女比は 1:1 とされるが,<sup>10</sup> 上記 13 例のうち喫煙歴のないものが 8 例 (61.5%), 女性が 9 例 (69.2%) と非喫煙女性に多く, 東洋人での報告が多いなど, 非小細胞肺癌での EGFR 遺伝子変異を有する臨床群<sup>11</sup> に似るものであった. よって薬剤への反応性についても典型的な小細胞肺癌と異なる可能性が示唆される.

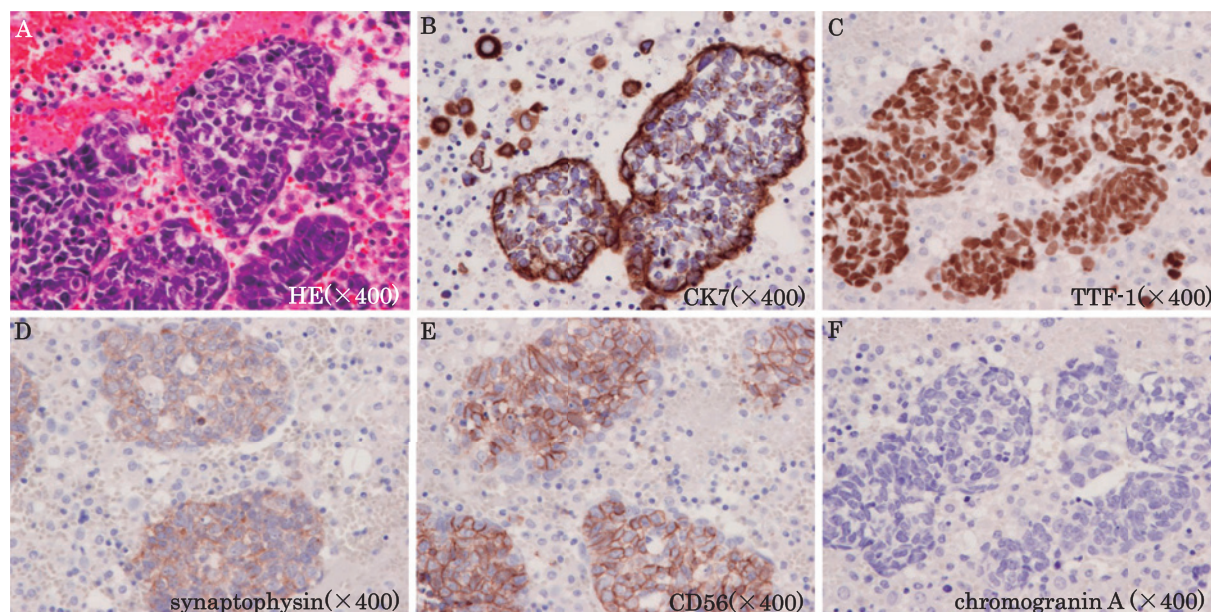
事実, 報告の 13 症例中 EGFR-TKI は 6 症例に投与されたが部分奏効を 4 例 (67%) に認めている (Table 2). 小細胞肺癌に有効な薬剤は未だ限られていることから, EGFR 遺伝子変異陽性小細胞肺癌に対する EGFR-TKI の有効性は今後検討すべき課題である. 小細胞肺癌のなかで, 特に本症例のように喫煙歴のない女性といった非典型例では変異検索の意義は高いと考えられる.

本症例は初回治療後の腫瘍再増大が短期間で認められた refractory relapse に該当し, 通常であればアムルピシンが二次治療として考慮されるべきであるが,<sup>12</sup> PS 不



**Figure 2.** A chest CT image after insertion of a trocar catheter shows swelling of the left axillary lymph node (A), mediastinal lymph nodes, mass lesions in the ribs (B) and the right lower lobe (C), and a low density lesion in the liver (D).





**Figure 3.** A histopathological image of the pleural effusion by the cell block method shows cells with groups of hyperchromatic nuclei, scant cytoplasm and indistinct cell borders (A: hematoxylin and eosin stain, HE). Immunostaining images of tumor cells were positive for cytokeratin 7 (CK7) (B), thyroid transcription factor-1 (TTF-1) (C), synaptophysin (D), CD56 (E), and negative for chromogranin A (F).

**Table 2.** Characteristics of 6 Patients with SCLC and EGFR Mutations Treated with EGFR-TKI

| Patients | Author                       | Age | Sex    | Smoking Status | Histology               | EGFR Mutation                  | EGFR-TKI  | Response |
|----------|------------------------------|-----|--------|----------------|-------------------------|--------------------------------|-----------|----------|
| 1        | Araki et al <sup>3</sup>     | 72  | Female | Nonsmoker      | SCLC                    | Exon 19 del (delE746-A750)     | Gefitinib | PR       |
| 2        | Zakowski et al <sup>4</sup>  | 45  | Female | Nonsmoker      | SCLC                    | Exon 19 del (delL747-P753insQ) | Erlotinib | PR       |
| 3        | Tatematsu et al <sup>7</sup> | 81  | Male   | Smoker         | SCLC                    | Exon 18 (G719A)                | Gefitinib | PR       |
| 4        | Shiao et al <sup>8</sup>     | 54  | Female | Nonsmoker      | SCLC                    | Exon 19 del (delE746-A750)     | Gefitinib | PD       |
| 5        | Alam et al <sup>9</sup>      | 73  | Female | Nonsmoker      | Adenocarcinoma/<br>SCLC | Exon 18 (L858R)                | Gefitinib | PR       |
| 6        | This report                  | 74  | Female | Nonsmoker      | SCLC                    | Exon 18 (G719C)                | Gefitinib | PD       |

Abbreviations: PR, partial response; PD, progressive disease.

良のため殺細胞性抗癌剤投与は困難と判断された。一方、ゲフィチニブは非小細胞肺癌症例ではあるもののEGFR遺伝子変異陽性のPS不良例で有効性が報告されており、<sup>13</sup> 患者・家族同意のうえで二次治療として選択した。残念ながら本症例での効果は認められなかったが、その理由としてPS不良がEGFR-TKIの効果不良因子であることが報告されている。<sup>14</sup> また、EGFR遺伝子変異はexon 19, exon 21に大部分(90.9%)が集中し、本症例のexon 18置換型では他の活性型遺伝子変異と比べEGFR-TKIの効果がやや劣る可能性が挙げられる。<sup>15</sup> ただし、小細胞肺癌におけるexon 18置換型変異でもゲフィチニブ奏効例の報告があり、<sup>7</sup> 今後も症例の蓄積が

求められる。

また、これまでのEGFR遺伝子変異陽性小細胞肺癌の報告では、腫瘍に小細胞肺癌以外の組織型を有する混合型肺小細胞癌も認められている。本症例では腫瘍部全体の検討は困難であったため混合型非小細胞肺癌であった可能性も否定はできない。EGFR遺伝子変異陽性小細胞肺癌における混合型の割合や治療効果についても今後の検討課題と思われる。

## 結 論

EGFR遺伝子変異を有する非喫煙女性の小細胞肺癌症例を経験した。有効な薬剤が少ない小細胞肺癌において

EGFR 遺伝子変異陽性症例での EGFR-TKI の有効性を検討するため、さらなる症例の蓄積が求められる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：井上 彰 [講演料など] アストラゼネカ (株), [原稿料など] メディカルカウンセル

謝辞：本症例の病理組織診断に際し御指導頂きました。大崎市民病院病理部坂本和宏先生に感謝いたします。

## REFERENCES

1. 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.
2. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-2388.
3. Araki J, Okamoto I, Suto R, Ichikawa Y, Sasaki J. Efficacy of the tyrosine kinase inhibitor gefitinib in a patient with metastatic small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;48:141-144.
4. Zakowski MF, Ladanyi M, Kris MG. EGFR mutations in small-cell lung cancers in patients who have never smoked. *N Engl J Med*. 2006;355:213-215.
5. Morinaga R, Okamoto I, Furuta K, Kawano Y, Sekijima M, Dote K, et al. Sequential occurrence of non-small cell and small cell lung cancer with the same EGFR mutation. *Lung Cancer*. 2007;58:411-413.
6. Fukui T, Tsuta K, Furuta K, Watanabe S, Asamura H, Ohe Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung. *Cancer Sci*. 2007;98:1714-1719.
7. 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.
8. Shiao TH, Chang YL, Yu CJ, Chang YC, Hsu YC, Chang SH, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer: a brief report. *J Thorac Oncol*. 2011;6:195-198.
9. Alam N, Gustafson KS, Ladanyi M, Zakowski MF, Kapoor A, Truskinovsky AM, et al. Small-cell carcinoma with an epidermal growth factor receptor mutation in a never-smoker with gefitinib-responsive adenocarcinoma of the lung. *Clin Lung Cancer*. 2010;11:E1-E4.
10. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006;24:4539-4544.
11. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:339-346.
12. Ettinger DS, Jotte R, Lorigan P, Gupta V, Garbo L, Alemany C, et al. Phase II study of amrubicin as second-line therapy in patients with platinum-refractory small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:2598-2603.
13. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27:1394-1400.
14. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol*. 2006;24:2549-2556.
15. 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.