

CASE REPORT

エルロチニブが著効し完全奏効が継続している EGFR 遺伝子変異陰性再発肺腺癌の 1 例

森本雅美¹・日野直樹¹・松岡 永¹・
三好孝典¹・露口 勝¹

A Case of EGFR-wild-type Adenocarcinoma of Recurrent Non-small Cell Lung Cancer Responding to Erlotinib

Masami Morimoto¹; Naoki Hino¹; Hisashi Matsuoka¹;
Takanori Miyoshi¹; Masaru Tsuyuguchi¹

¹Department of Surgery, Tokushima Municipal Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) depends on EGFR-mutation status in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). According to some reports, NSCLC patients with EGFR-wild-type tumor have a favorable clinical response to EGFR-TKI erlotinib. However, erlotinib has not been reported to control EGFR-wild-type tumors completely for the long periods, following discontinuation. **Case.** A 81-year-old man with an EGFR-wild-type adenocarcinoma of lung (pathological stage I) was treated by some undetermined kind of chemotherapy for recurrent foci of the lung. They responded to erlotinib well and disappeared completely on a computerized tomography imaging. The adverse reactions resulted in the discontinuation of erlotinib, but the survival time from discontinuation was 30 months. **Conclusion.** Erlotinib is a treatment option for EGFR-wild-type NSCLC.

(JLCC. 2012;52:315-319)

KEY WORDS — Lung cancer, EGFR-TKI, Erlotinib, EGFR-mutation

Reprints: Masami Morimoto, Department of Surgery, Tokushima Municipal Hospital, 2-34 Kitajohsanjima-cho, Tokushima City, Tokushima 770-0812, Japan (e-mail: twop8air@clin.med.tokushima-u.ac.jp).

Received December 26, 2011; accepted May 25, 2012.

要旨 — **背景.** 上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) は EGFR 遺伝子変異陽性症例で効果が高いとされているが、エルロチニブは EGFR 遺伝子変異陰性例においても有効性が示されている。EGFR 遺伝子変異陰性肺腺癌に対してエルロチニブが奏効しエルロチニブ中止後も長期 cCR を得たという報告は認めない。 **症例.** 81 歳、男性。EGFR 遺伝子変異陰性肺腺癌、病理病期 I 期の術後再発症例である。各種抗癌剤治療を行うも cPD となりエルロチニブを開始した。内服 1 年後

には画像上転移巣は消失し cCR となった。有害事象により減量、中止をしたが、腫瘍の再燃なく 2 年 6 か月間無再発生存中である。 **結論.** エルロチニブは EGFR 遺伝子変異陰性腺癌症例に有効である場合もあり、休薬後も長期 cCR を維持する可能性があることが示唆された。

索引用語 — 肺癌, 上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI), エルロチニブ, EGFR 遺伝子変異

¹徳島市民病院外科。

別刷請求先: 森本雅美, 徳島市民病院外科, 〒770-0812 徳島市北常三島町 2 丁目 34 (e-mail: twop8air@clin.med.tokushima-u.ac.jp).

jp).

受付日: 2011 年 12 月 26 日, 採択日: 2012 年 5 月 25 日。

はじめに

近年、非小細胞肺癌（NSCLC）に対する上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）の有用性を評価した試験が多数報告されており、EGFR-TKIは女性、腺癌、非喫煙者、東洋人で奏効率が高いことが知られている。¹ EGFR-TKIはEGFR遺伝子変異陽性例で効果が高いと報告されているが、エルロチニブはEGFR遺伝子変異陰性例においても有効性が示されている。²

今回、我々は再発した男性喫煙者のEGFR遺伝子変異陰性肺腺癌に対してエルロチニブが奏効し、休薬後も2年間cCRが持続している症例を経験したので、文献的考察を含め報告する。

症 例

症例：81歳、男性。

主訴：特になし。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴30本/日×50年（2004年5月から禁煙）。

現病歴：2004年9月、左S⁵腺癌（pT1aN0M0 pStage I Ad, P0 D0 E0 PM0）を認めた。肺機能が低下しており、左舌区区域切除、#5、6、10リンパ節郭清を施行した。2005年5月に左上葉に多発性の再発を認め（Figure 1a）、カルボプラチン（CBDCA）+パクリタキセル（PTX）による化学療法6コースを施行しcPRを得た（Figure 1b）。患者の希望により経口抗癌剤であるテガフル・ウラシル配合剤（UFT）へ変更したがcPDとなった。そのため2006年2月にテガフル・ギメラシル・オテラシル配合剤（S-1）へ変更しcPRを得た。しかし2007年1月に左上葉に新たな病変が出現しcPDとなったため（Figure 1c）、ドセタキセル（DTX）を投与するも有害事象のため中止した。腫瘍はさらに増大するため2008年5月よりエルロチニブを開始した。PET-CTで全身検索を行ったが遠隔転移は認めなかった。

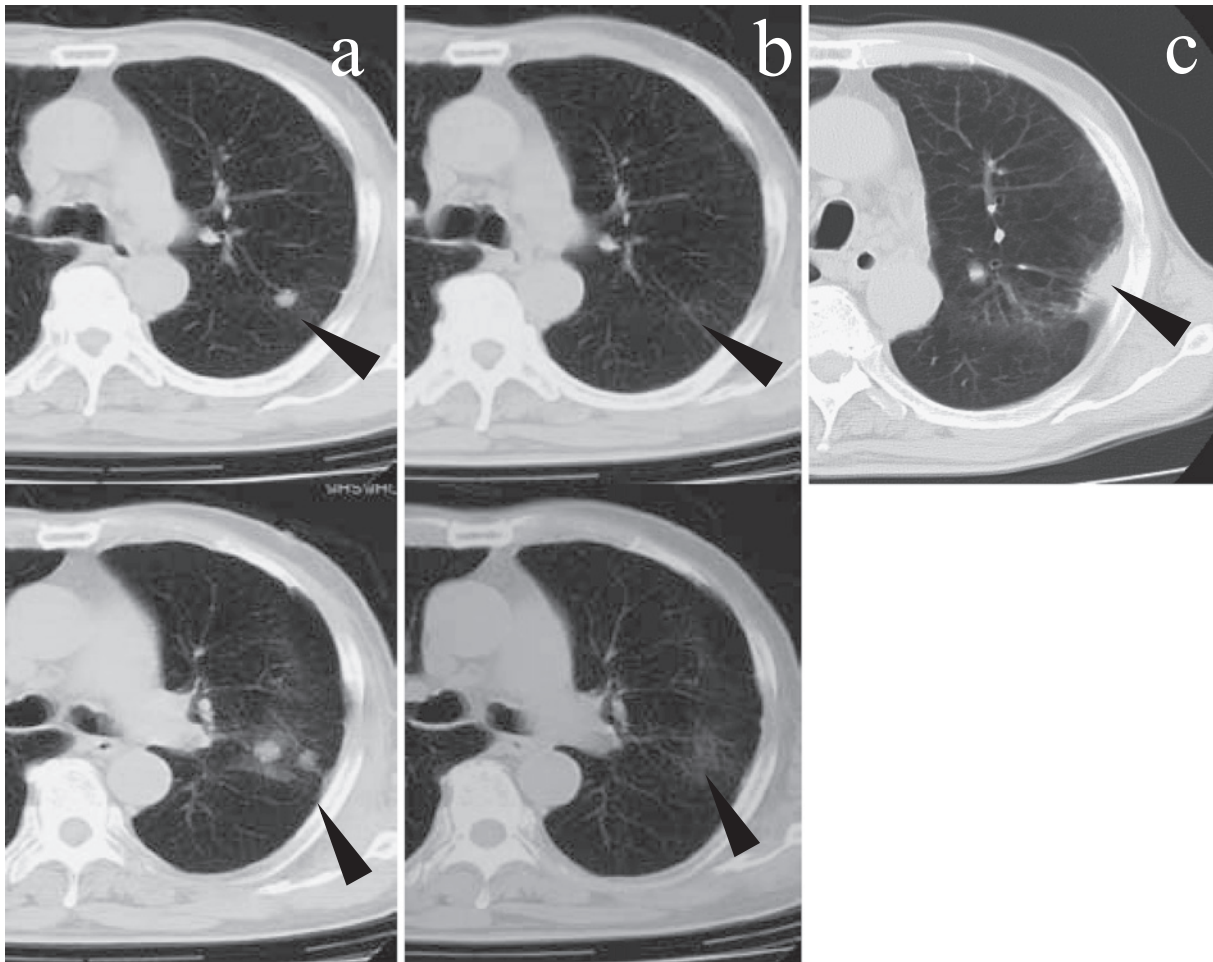


Figure 1. Chest CT showing multiple relapse in the left upper lobe (a). Chest CT shows tumor shrinkage following after CBDCA + PTX (b). Chest CT showing an appearance of the new lesion in the left upper lobe (c).

Table 1. Laboratory Data Before Erlotinib Therapy

《Hematology》		《Biochemistry》		《Tumor markers》	
RBC	583 × 10 ⁴ /μl	GOT	29 IU/l	CEA	18.3 ng/ml
Hb	18.4 g/dl	GPT	14 IU/l	SLX	69.9 U/ml
Hct	54.3%	ALP	223 IU/l		
Plt	18.1 × 10 ⁴ /μl	LDH	241 IU/l		
WBC	6000/μl	γ-GTP	36 IU/l		
Neu	61.5%	T-Bil	1.6 mg/dl		
Ly	27.2%				
Eo	4.3%				
Ba	0.2%				

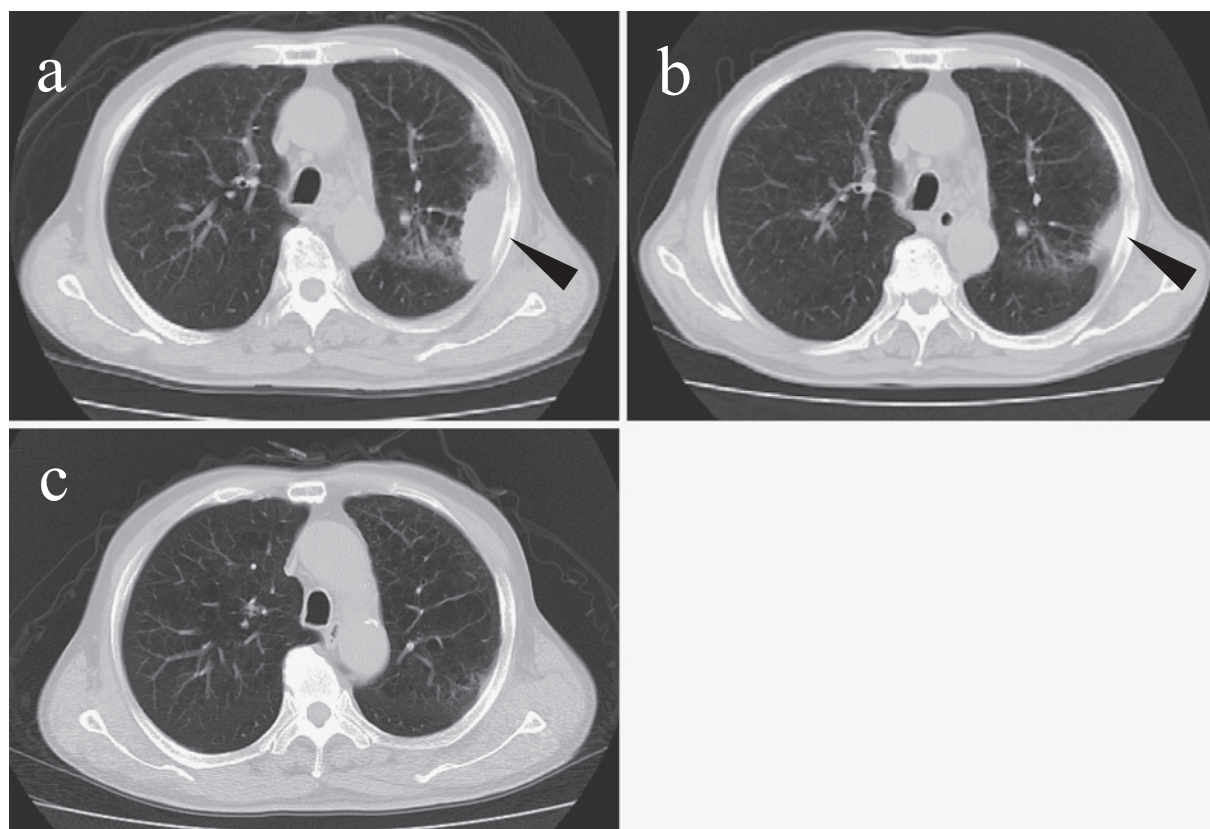


Figure 2. Chest CT on admission showing tumor with a funicular shadow in left upper lobe (a). Chest CT after erlotinib therapy for 1 month showing regression of tumor volume (b). In spite of erlotinib discontinuation for more than 2 years, chest CT shows no recurrence of tumor (c).

エルロチニブ開始時現症：PS 1， 血圧 117/65 mmHg， 脈拍 81/分， 整， 体温 36.0℃， SpO₂ 92% (room air)， 表在リンパ節触知せず， 胸部聴診上異常なし， 心音正常， 腹部異常所見なし。

検査所見 (Table 1)：血液一般生化学検査では CEA， SLX が高値であった。

胸部 CT (Figure 2a)：左上葉に 55 × 37 × 22 mm の腫瘍を認め， 軽度腫大したリンパ節が散見された。

臨床経過：エルロチニブ 150 mg/日で内服を開始したが顔面の皮疹が出現したため (CTCAE Grade 2)， 2008 年 6 月にエルロチニブ 100 mg/日へ減量した。この際の CT では左上葉の腫瘍は縮小し cPR であり (Figure 2b)， CEA， SLX は正常範囲内となった (Table 2)。2009 年 4 月に画像上腫瘍は消失し cCR となった。しかし皮膚症状はステロイド軟膏を塗布したが疼痛は改善せず， 患者の希望によりエルロチニブ内服を中止した。中止後 2 年 6

Table 2. Change in Tumor Markers After Erlotinib Therapy

Tumor markers	1 month after initiation of 150 mg/day	1 month after reduction to 100 mg/day
CEA (ng/ml)	2.6	1.3
SLX (U/ml)	24.6	28.0

Table 3. EGFR Gene Mutations

Exon	Mutation
Exon 18	G719C
	G719S
	G719A
Exon 19	E746-A750del (nt 2235-2249del)
	E746-A750del (nt 2236-2250del)
	L747-A750del T751S
	L747-A752del P753S
	L747-E749del A750P
	L747-S752del E746V
Exon 21	S752-I759del
	Other deletions
	L858R
	L861Q
Exon 20	T790M

No mutations were detectable from this case.

か月間無治療であるが腫瘍の再燃なく (Figure 2c), 2011年12月現在無再発生存中である。原発巣の組織に対して14種のEGFR遺伝子変異解析 (PNA-LNA PCR Clamp法: 三菱化学メディエンス) を施行したところ変異は検出されなかった (Table 3)。

考 察

3次治療以降の化学療法においても, EGFR-TKIあるいは殺細胞性抗癌剤を導入することで有意に生存期間の延長が得られることが示唆された。³ 現在本邦ではNSCLCに対してゲフィチニブおよびエルロチニブの2剤のEGFR-TKIによる治療が可能となっており, エルロチニブは進行再発NSCLCの既治療例に対する治療薬として使用されている。

エルロチニブを2次治療以降で検討したBR.21試験のサブ解析結果⁴や, 維持療法を検討したSATURN試験のサブ解析結果⁵では, EGFR遺伝子変異陰性症例においても全生存期間や無増悪生存期間で延長がみられており, エルロチニブはEGFR遺伝子変異の有無に関わらず有効であることが示唆された。一方, 無増悪生存期間に関してEGFR-TKIであるゲフィチニブ群とCBDCA+PTX群で比較したところ, EGFR遺伝子変異陽性症例に対してはゲフィチニブ群が有意に無増悪生存期間を延長したが, EGFR遺伝子変異陰性症例に対しては

CBDCA+PTX群で有意に無増悪生存期間が長く, この結果からEGFR遺伝子変異陰性症例に対してゲフィチニブを使用することは推奨されにくいことが示唆された。⁶

ゲフィチニブあるいはエルロチニブの2剤において, EGFR遺伝子変異陰性症例に対する効果発現の違いを裏付ける*in vitro*の実験が報告されている (Table 4)。報告によるとゲフィチニブ250 mg/日投与時のトラフ値は0.4 μMであり, EGFR遺伝子変異陰性肺癌の増殖抑制に必要な2.0 μMには到達しない^{7,8}一方で, エルロチニブ⁹では150 mg/日投与時のトラフ値が3.5 μMであり, 肺癌増殖抑制に必要な3.0 μMを達成しており増殖抑制が期待できる。本症例ではエルロチニブ150 mg/日で内服を開始し, 1か月後に皮膚症状出現のため100 mg/日へ減量しその後10か月後に休薬した。エルロチニブの内服期間は1年間であるが, 内服期間中はエルロチニブのトラフ値が増殖抑制濃度を超えていた可能性が示唆される。休薬後2年間cCRを維持している機序は不明である。しかし低用量のエルロチニブ25 mg/日内服患者の無増悪生存期間がエルロチニブ150 mg/日内服患者と同等であるとの報告があり,¹⁰ 副作用が強い場合はまずは減量を検討すべきである。本患者においては強い希望により休薬を続けているが, 本来であれば低用量からの再開が望ましいと考えている。

今回のEGFR遺伝子解析は原発巣の組織に対して行ったものである。エルロチニブが奏効した再発巣のEGFR遺伝子解析は行っておらず, またエルロチニブを使用する前にCBDCA+PTX, UFT, S-1, DTXと5種類の抗癌剤を使用しており, 化学療法中に出現した再発巣の組織が原発巣と同じかどうかという問題がある。検索したところではEGFR-TKI使用後にT790M second mutation, MET増幅, 肝細胞増殖因子によるMETのリン酸化が生じてEGFR-TKIに対する耐性を獲得することは報告されているが,¹¹ 化学療法がEGFR遺伝子に新たなmutationを来すという報告はみつけられなかった。さらに化学療法中に新たな原発腫瘍が出現することは考えにくく, 本症例においてエルロチニブはEGFR遺伝子変異陰性肺腺癌に奏効したことが示唆される。

エルロチニブを選択した理由としては, 当初EGFR遺伝子変異解析を行っていなかったためゲフィチニブで

Table 4. The Comparison Between EGFR-TKI Efficacy on EGFR Gene Mutation-positive and -negative

Inhibitory concentration to proliferate completely	Gefitinib (250 mg/day daily)	Erlotinib (150 mg/day daily)
Mutation-positive	0.2 μ M (L747-P753insS) 0.2 μ M (L858R missense)	0.01 μ M (Del (747-752)) 1 μ M (L858R missense)
Mutation-negative	2.0 μ M	3.0 μ M
Through	0.4 μ M	3.5 μ M

はなくエルロチニブを選択した。

エルロチニブによる NSCLC の治療の際、最も頻度の高い有害事象は皮膚障害であり、外見的变化による心理的苦痛や疼痛に関する訴えが多数である。患者の QOL への影響は大きく、訴えが強い場合は長期間継続することは困難となる。本症例のように休薬後も長期に cCR を維持することはまれであり、その機序は明らかにはなっていない。まずは減量して継続することが望ましく、副作用により休薬を避けられない場合でも改善を待ち、低用量での再開が推奨されることが示唆される。¹⁰

本症例によりエルロチニブは喫煙歴のある EGFR 遺伝子変異陰性腺癌症例にも有効な場合があることが示唆され、今後の治療の選択肢となりうると思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:13306-13311.
2. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:123-132.
3. Girard N, Jacoulet P, Gainet M, Elleuch R, Pernet D, Depierre A, et al. Third-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: identifying the candidates for routine practice. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1544-1549.
4. Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, Sakurada A, Cutz JC, Liu N, et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol*. 2008;26:4268-4275.
5. Brugger W, Kim JH, Hansen O, Sullivan R, White S, Lee JS, et al. Molecular markers and clinical outcome with erlotinib: results from the phase III placebo-controlled SATURN study of maintenance therapy for advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2009;4:S5-968 [abstr B9.1].
6. Thongprasert S, Duffield E, Saijo N, Wu YL, Yang JC, Chu DT, et al. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). *J Thorac Oncol*. 2011;6:1872-1880.
7. 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.
8. Albanell J, Rojo F, Averbuch S, Feyereislova A, Mascaro JM, Herbst R, et al. Pharmacodynamic studies of the epidermal growth factor receptor inhibitor ZD1839 in skin from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of receptor inhibition. *J Clin Oncol*. 2002;20:110-124.
9. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol*. 2001;19:3267-3279.
10. Yeo WL, Riely GJ, Yeap BY, Lau MW, Warner JL, Bodio K, et al. Erlotinib at a dose of 25 mg daily for non-small cell lung cancers with EGFR mutations. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1048-1053.
11. 矢野聖二. EGFR-TKI の耐性機序. 肺癌. 2009;49:939-943.