

CASE REPORT

肺大細胞癌術後再発に対してペメトレキセド長期治療中に肺扁平上皮癌の出現を認めた 1 例

上遠野健¹・木村美智子¹・龍華慎一郎¹・
井川 聡¹・矢那瀬信雄²・益田典幸¹

A Case of Squamous Cell Carcinoma of the Lung Diagnosed During Long Term Pemetrexed Chemotherapy for Recurrent Large Cell Carcinoma of the Lung

Ken Katono¹; Michiko Kimura¹; Shinichiro Ryuge¹;
Satoshi Igawa¹; Nobuo Yanase²; Noriyuki Masuda¹

¹Department of Respiratory Medicine, School of Medicine, Kitasato University, Japan; ²Department of Basic Nursing Science, School of Nursing, Kitasato University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pemetrexed is an effective anticancer agent for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Few reports have described the appearance of a new lesion with a squamous histology during long term pemetrexed treatment in a patient with large cell carcinoma. **Case.** A 75-year-old man was diagnosed as having large cell carcinoma and underwent surgery. The pathological stage was T1aN1M0. Accordingly, he received adjuvant chemotherapy using cisplatin and vinorelbine. However, he was diagnosed as having recurrent disease with multiple pulmonary metastases, subcarinal lymph nodes metastases and multiple bone metastases. Accordingly, he received pemetrexed monotherapy and was able to complete 22 cycles of the regimen. Although reductions in the multiple pulmonary metastases were observed, a newly formed lesion was seen in the right upper lobe. This new lesion subsequently increased in size. A CT-guided needle biopsy of the new lesion was performed, and the lesion was diagnosed pathologically as a squamous cell carcinoma of the lung. He was treated with stereotactic radiosurgery for squamous cell carcinoma. **Conclusion.** It was possible to confirm that anticancer efficacy of pemetrexed was varied according to histological types by rebiopsy for new lesion.

(JLCC. 2013;53:29-34)

KEY WORDS — Pemetrexed, Large cell carcinoma, Squamous cell carcinoma, Rebiopsy

Reprints: Ken Katono, Department of Respiratory Medicine, School of Medicine, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0374, Japan (e-mail: katono@kitasato-u.ac.jp).

Received October 5, 2012; accepted January 22, 2013.

要旨 — **背景.** ペメトレキセドは、扁平上皮癌を除く進行非小細胞肺癌に対して有効な抗腫瘍薬である。術後再発の肺大細胞癌に対するペメトレキセド単剤治療中に、新規病変として肺扁平上皮癌を病理組織学的に確認した報告は稀少である。**症例.** 75歳、男性。肺大細胞癌(pT1aN1M0)術後経過観察中に多発肺内転移、気管分岐部リンパ節転移、多発骨転移の再発を認めた。ペメトレキセド単剤治療により多発肺内転移の縮小が得られたが、治療経過中に右S²に結節影の出現を認め、計22コー

ス施行した時点で明らかな増大を認めた。このためCTガイド下肺生検を行った結果、扁平上皮癌の診断が得られた。同病変に対して定位放射線治療を施行した。**結論.** ペメトレキセドの組織型により異なる抗腫瘍効果を、新規病変に対する再生検により確認することが可能であった。

索引用語 — ペメトレキセド、大細胞癌、扁平上皮癌、再生検

¹北里大学医学部呼吸器内科学；²北里大学看護学部基礎看護学。
別刷請求先：上遠野健，北里大学医学部呼吸器内科学，〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里1-15-1 (e-mail: katono@kitasato-

u.ac.jp).

受付日：2012年10月5日，採択日：2013年1月22日。

はじめに

ペメトレキセドは、扁平上皮癌を除く進行非小細胞肺癌において高い有効性を示す。今回我々は、肺大細胞癌術後再発に対してペメトレキセドでの長期治療中に、新たに扁平上皮癌の出現、増大を認めた症例を経験した。新規病変に対する診断アプローチから後治療の選択まで、示唆に富む症例であり、文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例：75歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：早期胃癌（70歳）。

生活歴：喫煙 40本/日（20～69歳まで），飲酒 機会飲酒。

経過：2009年3月に胸部異常陰影のため当院を受診，胸部CTで左上葉に結節影を認め，5月に胸腔鏡補助下左上葉切除＋リンパ節郭清を施行した。術後の病理所見は，淡好酸性の細胞質に富んだ類円形で大型の腫瘍細胞が充実性胞巣を形成しながら増殖し，扁平上皮癌などの要素は認めず，大細胞癌と病理組織学的に診断（Figure 1A）した。術後病期はpT1aN1M0 stage IIAであり，シスプラチン＋ビノレルピンを用いての術後補助化学療法を施行したが，腎毒性のため1コースで終了となった。2010年11月の胸部CTで多発肺内転移所見を認め（Figure 2A），その後に行ったfluorodeoxyglucose-positron emission tomography（FDG-PET）検査で右上葉肺内転移，気管分岐部リンパ節，両側坐骨，左恥骨，仙骨，前立腺に異常集積を認めた。前立腺に対して経直腸の超音波ガイド下生検を行い，前立腺原発の腺癌，中分化相当

と病理組織学的に診断した。前立腺癌からの遠隔転移の可能性も考えられたが，PSA 10.33 ng/mlと軽度上昇のみであったことと分化度から否定的と判断し，肺大細胞癌の再発と診断した。2011年2月より3週サイクルでのペメトレキセド単剤治療（500 mg/m²）を開始した。また前立腺癌に対してはホルモン療法が開始された。ペメトレキセドによる重篤な毒性は認めず計22コース投与し，胸部CTでは多発肺内転移の縮小が得られた（Figure 2B）。一方，上記治療経過中に右S²に新たな結節影が出現し，経時的な増大を認めた（Figure 3）。同時性多発肺癌の可能性を考慮し，同病変へのCTガイド下肺生検目的で2012年6月に入院となった。入院時現症においては異常を認めず，検査所見では血液生化学でクレアチニンの軽度上昇を認めたのみで，腫瘍マーカーはCEA，シフラ，PSAともに正常範囲内であった。入院後に右S²の結節影に対してCTガイド下肺生検を施行，病理所見は大細胞癌の組織像とは明らかに異なり，間質から肺泡領域にかけて大小不同で腫大した核を有する細胞の胞巣状の増殖を認め，中分化の扁平上皮癌と診断された（Figure 1B）。免疫染色でも，大細胞癌の切除検体を用いたものではCK5/6陰性，p63陰性，p53陰性，TTF1陽性であり（Figure 4A），CTガイド下生検検体における扁平上皮癌ではCK5/6陽性，p63陽性，p53陽性，TTF1陰性，PSA陰性で，扁平上皮癌の染色パターンと合致した（Figure 4B）。以上からペメトレキセドでの化学療法施行中に発症した新規の肺扁平上皮癌と診断，同病変に対して定位放射線治療（48 Gy）を施行し現在経過観察中である。また両組織でチミジル酸シンターゼ（thymidylate synthase：TS）に対する免疫染色を施行し，双方ともTSは低発現であった（Figure 5）。

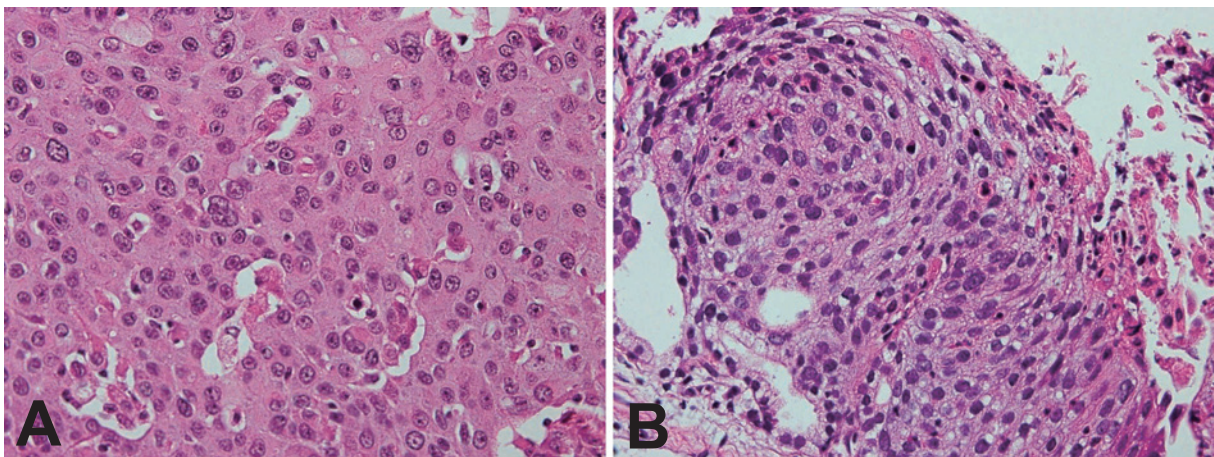


Figure 1. Pathological findings (Hematoxylin-eosin stain×400). (A) Resected specimen of the tumor was large cell carcinoma. (B) Needle biopsy specimen of the tumor was squamous cell carcinoma.

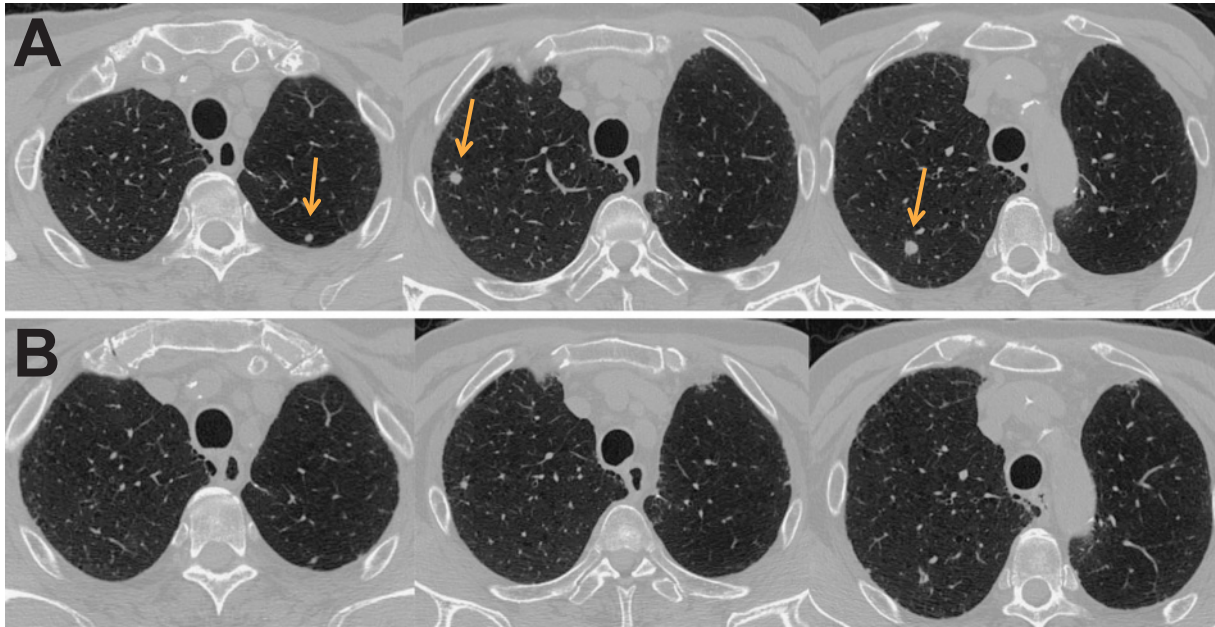


Figure 2. (A) Chest CT showed multiple nodular lesions before pemetrexed treatment. (B) Multiple nodular lesions were reduced after 22 cycles of pemetrexed treatment.

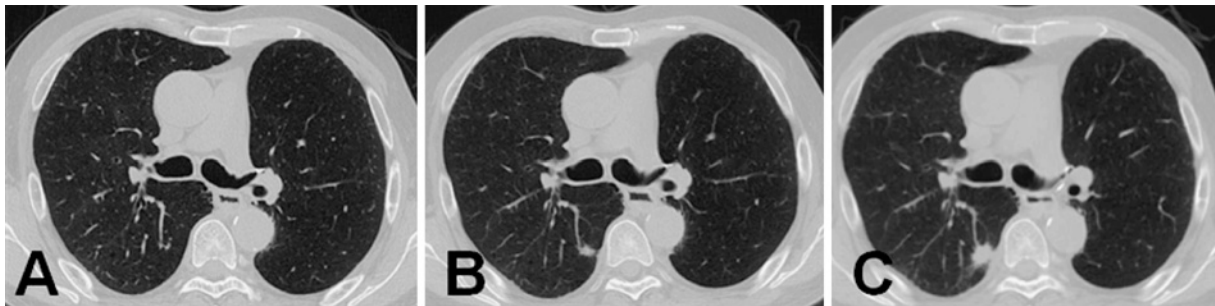


Figure 3. (A) Chest CT did not reveal any abnormal shadow at the right S² before pemetrexed treatment. (B) Chest CT showed a nodular lesion at the right S² after 10 cycles of pemetrexed treatment. (C) A nodular lesion was increased after 22 cycles of pemetrexed treatment.

考 察

進行非小細胞肺癌に対してペメトレキセドは、一次治療でのシスプラチンとの併用療法、二次治療では単剤療法が標準治療として位置づけられている。^{1,2} また複数の大規模臨床試験のサブセット解析では、いずれも再現性をもってペメトレキセドの非扁平上皮癌に対する有効性が示されている。^{3,4} 本症例では大細胞癌術後再発に対してペメトレキセド単剤治療を22コース施行し術後再発の肺内転移の縮小を認める中、治療抵抗性を示す新規病変が出現し、病理組織学的に扁平上皮癌と診断された稀少な症例である。

ペメトレキセドが、扁平上皮癌と比較して非扁平上皮

癌でより高い抗腫瘍効果が期待できる背景に、ペメトレキセドの標的薬酸代謝酵素の1つであるTSの発現量が、扁平上皮癌と比較して非扁平上皮癌で低いことが機序の1つとして報告されている。^{5,7} 本症例でも大細胞癌、扁平上皮癌でのTSの発現の違いにより異なるペメトレキセドへの治療反応性を示した可能性が考えられた。当院では過去に免疫染色を用いてTSの発現を評価し、既治療非扁平上皮癌でTS高発現群と比較して低発現群で、ペメトレキセド単剤療法の無増悪生存期間の有意な延長を示したことを報告している。⁸ しかしながら今回同様の手法を用いた免疫染色では、治療抵抗性を示した扁平上皮癌においてもTSが低発現であった。腫瘍組織におけるTS発現の評価には、免疫染色以外にreal-

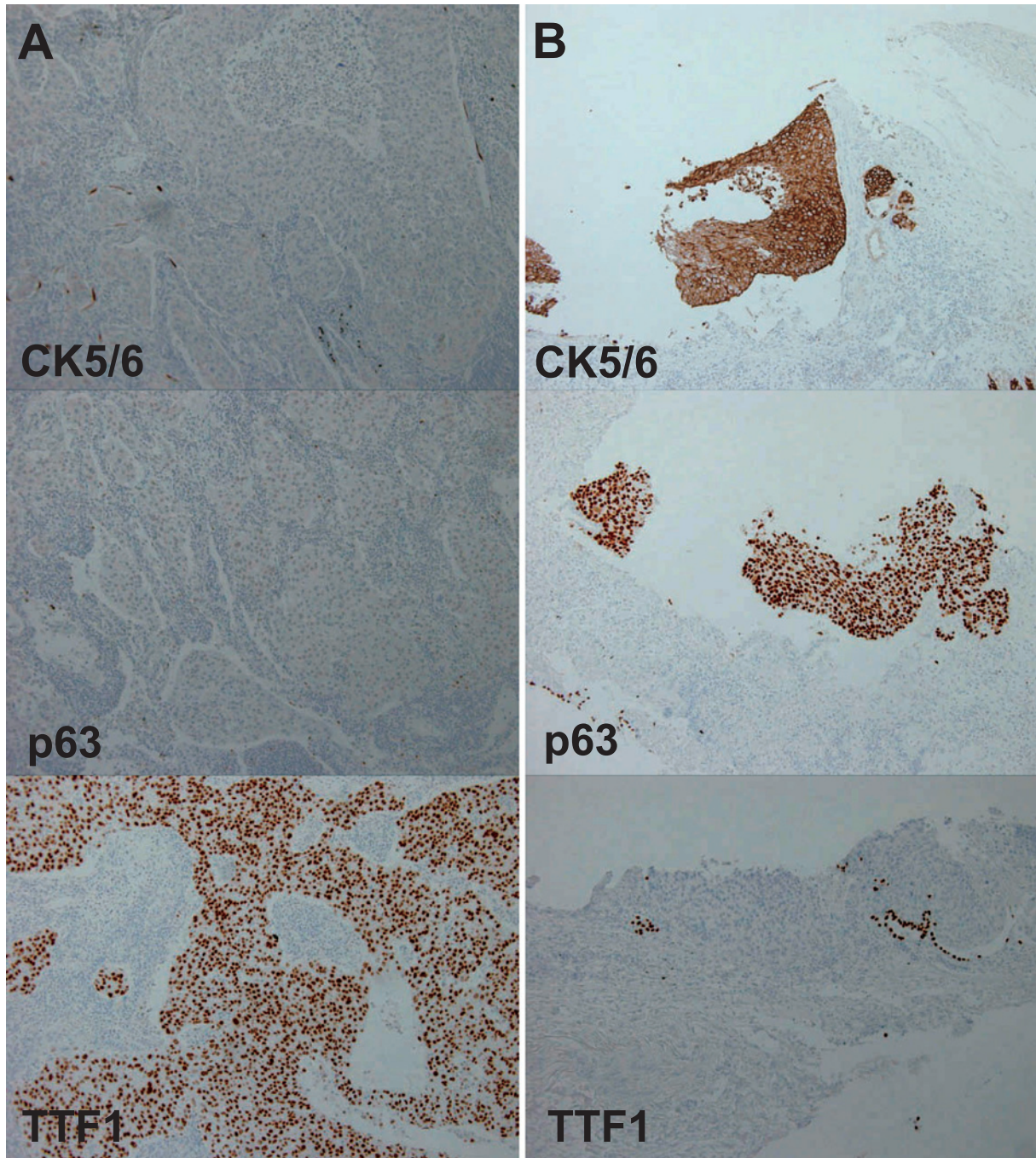


Figure 4. Immunohistochemical staining. (A) Large cell carcinoma was positive for TTF1, negative for CK5/6 and p63. (B) Squamous cell carcinoma was positive for CK5/6 and p63, negative for TTF1.

time polymerase chain reaction (PCR)などで遺伝子発現を評価する手法もある。免疫染色でのTS発現と遺伝子発現は相関することも報告されているが、⁷本症例では遺伝子発現は評価をしておらず今後の検討課題である。またTS以外にはメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(methylenetetrahydrofolate reductase : MTHFR) 遺伝子C677T多型におけるhomozygous mutation⁹や、還元

型葉酸をコードするSLC197遺伝子多型¹⁰などの効果予測因子が報告されている。本症例での扁平上皮癌においても、このようなTS以外の効果予測因子が関与している可能性も考えられる。治療抵抗性を示した原因に対しては今後さらなる検討を進めていきたい。

近年、非小細胞肺癌では上皮成長因子受容体遺伝子変異陽性患者におけるゲフィチニブやエルロチニブ、¹¹

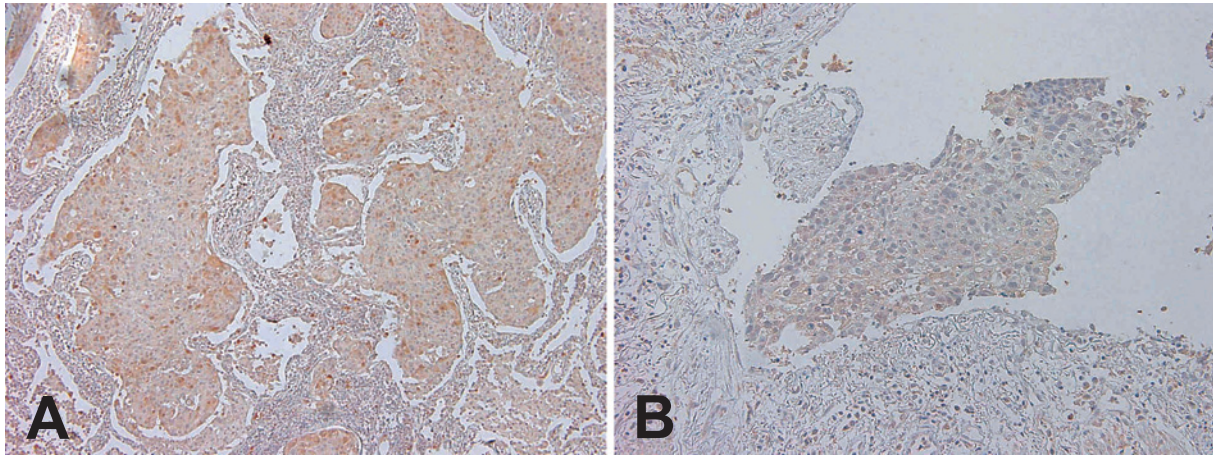


Figure 5. Immunohistochemical staining. (A) Large cell carcinoma showed weak expression of TS. (B) Squamous cell carcinoma showed weak expression of TS.

echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子転座陽性患者におけるクリゾチニブ¹²といった、特定の driver mutation に対する分子標的薬剤が臨床導入されている。しかし、両薬剤もいずれかの時期には病勢増悪を来し、耐性を誘導する二次的な遺伝子変異¹³や、腫瘍細胞の形質転化¹⁴などの様々な獲得耐性機序が報告されている。以上を背景に必然的に再増悪した病変からの再生検の必要性が高くなってきている。殺細胞性抗腫瘍薬においても、臨床経過や画像所見の経時的な変化を適切に評価したうえでの新規病変に対する再生検は、治療抵抗性の原因の検索や、適切な後治療の決定に繋がる場合があり有用と考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3543-3551.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22:1589-1597.
- Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist.* 2009;14:253-263.
- Kubota K, Niho S, Enatsu S, Nambu Y, Nishiwaki Y, Saijo N, et al. Efficacy differences of pemetrexed by histology in pretreated patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer: review of results from an open-label randomized phase II study. *J Thorac Oncol.* 2009;4:1530-1536.
- Takezawa K, Okamoto I, Okamoto W, Takeda M, Sakai K, Tsukioka S, et al. Thymidylate synthase as a determinant of pemetrexed sensitivity in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2011;104:1594-1601.
- Tanaka F, Wada H, Fukui Y, Fukushima M. Thymidylate synthase (TS) gene expression in primary lung cancer patients: a large-scale study in Japanese population. *Ann Oncol.* 2011;22:1791-1797.
- Ceppi P, Volante M, Saviozzi S, Rapa I, Novello S, Cambieri A, et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer.* 2006;107:1589-1596.
- Igawa S, Ryuge S, Wada M, Otani S, Maki S, Takakura A, et al. Pemetrexed for previously treated patients with non-small cell lung cancer and differences in efficacy according to thymidylate synthase expression. *Chemotherapy.* 2012;58:313-320.
- Smit EF, Burgers SA, Biesma B, Smit HJ, Eppinga P, Dingemans AM, et al. Randomized phase II and pharmacogenetic study of pemetrexed compared with pemetrexed plus carboplatin in pretreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:2038-2045.
- Adjei AA, Salavaggione OE, Mandrekar SJ, Dy GK, Ziegler KL, Endo C, et al. Correlation between polymorphisms of the reduced folate carrier gene (SLC19A1) and survival after pemetrexed-based therapy in non-small cell lung cancer: a North Central Cancer Treatment Group-based exploratory study. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1346-1353.
- 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.
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in

- non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1693-1703.
13. 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.
 14. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011;3:75ra26.