

CASE REPORT

Gefitinib 投与前より活性型 EGFR 遺伝子変異と EGFR-TKI 耐性遺伝子変異 (T790M) を認めた非小細胞肺癌の 3 例

樋浦 徹¹・林 芳樹¹・阿部徹哉¹・
田中洋史¹・吉谷克雄²・横山 晶¹

Three Cases of Non-Small Cell Lung Cancer, Which Simultaneously Expressed Activating Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Resistance Mutations (T790M) Before Gefitinib Therapy

Toru Hiura¹; Yoshiki Hayashi¹; Tetsuya Abel¹;
Hiroshi Tanaka¹; Katsuo Yoshiya²; Akira Yokoyama¹

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, Niigata Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** A small number of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) simultaneously have activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) resistance mutations (T790M) before gefitinib therapy. During a 3-year period between January 2008 and December 2011, 146 of the 503 NSCLC patients at our hospital had activating EGFR mutations. It is noteworthy that 3 harbored both activating EGFR mutations and T790M simultaneously. **Cases.** Case 1: A 70-year-old man. Adenocarcinoma was diagnosed with transbronchial biopsy [cT2aN2M1b (OSS, BRA), stage IV]. Both L858R and T790M mutations were detected simultaneously with the PCR-Invader assay. He was given gefitinib as 2nd-line chemotherapy, but treatment was discontinued due to regrowth of the primary tumor. Case 2: An 81-year-old man. Adenocarcinoma was diagnosed from bronchial brushing cytology, and right lower lobe lobectomy was performed [pT1N0M0, stage I]. Multiple pulmonary metastases were identified after surgery, while L858R, G719S, and T790M mutations were detected simultaneously in the resected lung tumor. He was given gefitinib therapy and a partial response was achieved. Case 3: An 80-year-old man. Adenocarcinoma was diagnosed with bronchial curettage [cT2bN3M0, stage IIIB]. Both exon 19 deletion and T790M mutation were detected simultaneously. We performed thoracic radiotherapy. After regrowth of the primary tumor and multiple pulmonary metastases were identified. He was given gefitinib, and a partial response was achieved. **Conclusion.** A small number of patients have both activating EGFR and T790M mutations. Response to EGFR-TKI therapy varies from case to case.

(JJLC. 2013;53:52-58)

KEY WORDS — Lung cancer, Epidermal growth factor receptor, Gefitinib, Epidermal growth factor receptor gene mutation, T790M

Reprints: Toru Hiura, Department of Internal Medicine, Niigata Cancer Center Hospital, 2-15-3 Kawagishi-cho, Chuo-ku, Niigata 951-8566, Japan (e-mail: hiura041@yahoo.co.jp).

Received October 25, 2012; accepted February 18, 2013.

要旨 — **背景.** Gefitinib 投与前に活性型 EGFR 遺伝子と EGFR-TKI 耐性遺伝子変異 (T790M) を同時に認める症例は稀である。当院では、2008 年からの 3 年間で非小細胞肺癌 503 例中 146 例に活性型 EGFR 遺伝子変異を

認め、そのうち 3 例に T790M を同時に認めた。 **症例.** 症例 1. 70 歳, 男性. 腺癌, cT2aN2M1b (OSS・BRA) stage IV, L858R と T790M を検出。二次治療として Gefitinib を投与されるも原発巣の増大を認め中止。症例 2. 81

新潟県立がんセンター新潟病院¹内科, ²呼吸器外科.

別刷請求先: 樋浦 徹, 新潟県立がんセンター新潟病院内科,
〒951-8566 新潟県新潟市中央区川岸町 2 丁目 15 番地 3 (e-mail:

hiura041@yahoo.co.jp).

受付日: 2012 年 10 月 25 日, 採択日: 2013 年 2 月 18 日.

歳, 男性. 腺癌で右下葉切除術 (pT1N0M0). その後, 多発肺転移で再発. L858R と G719S, T790M を検出. Gefitinib による治療で PR 判定. 症例 3. 80 歳, 男性. 腺癌, cT2bN3M0, stage IIIB, エクソン 19 欠失変異と T790M を検出. 根治的胸部放射線治療後, 原発巣の再増大と肺転移を認め, Gefitinib による治療で PR 判定. **結論.** 治療

前に T790M と活性型遺伝子変異が同時に発現している症例は少数ながら存在し, 発現機序は明らかではないが, 一部に EGFR-TKI の効果がみられる症例もある.

索引用語—— 肺癌, 上皮成長因子受容体, Gefitinib, EGFR 遺伝子変異, T790M

はじめに

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, 以下 EGFR-TKI) 耐性化非小細胞肺癌症例の約半数に, T790M 遺伝子変異の発現が認められ,¹ 耐性化の機序の 1 つと考えられる. 一方, 少数例では T790M 変異が治療前より認められたとの報告がある.²⁴ 我々の施設では, これまでに治療前より活性型 EGFR 遺伝子変異と T790M 変異の両者を認めた症例を 3 例経験した. それぞれの臨床的背景と治療経過について, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

症例 1 : 70 歳, 男性.

主訴 : 咳嗽.

喫煙歴 : 20~24 歳まで 20 本/日, 喫煙指数 : 80.

現病歴 : 2010 年 5 月より咳嗽が出現し, 前医で胸部

CT 上右下葉に腫瘤影を指摘され (Figure 1a), 7 月に当科初診. 右 B7b からの生検で腺癌を認め (Figure 2a), 全身検索で cT2aN2M1b (OSS・BRA) stage IV の非小細胞肺癌と診断された. EGFR 遺伝子変異は L858R と T790M が検出された. 初回治療として Carboplatin (CBDCA) + Pemetrexed の化学療法を 4 コース施行され, 腫瘍縮小も SD 判定. 初回治療後約 1 カ月で原発巣の再増大をきたし (Figure 1b), 二次治療目的に入院した.

臨床経過 : 二次治療として Gefitinib による治療を 2010 年 12 月より開始. しかし, 1 カ月後には原発巣の増大 (Figure 1c), 多発骨転移と多発脳転移の増悪を認め, PD 判定 (無増悪生存期間は 28 日間). 緩和治療を施行し, 2011 年 5 月に永眠された.

症例 2 : 81 歳, 男性.

主訴 : 症状なし (胸部異常影).

喫煙歴 : 20~68 歳まで 40 本/日, 喫煙指数 : 1920.

現病歴 : 2002 年 9 月 (72 歳時) の検診で胸部異常影を指摘され, 当院を初診. 右下葉に結節影を認め, 気管支

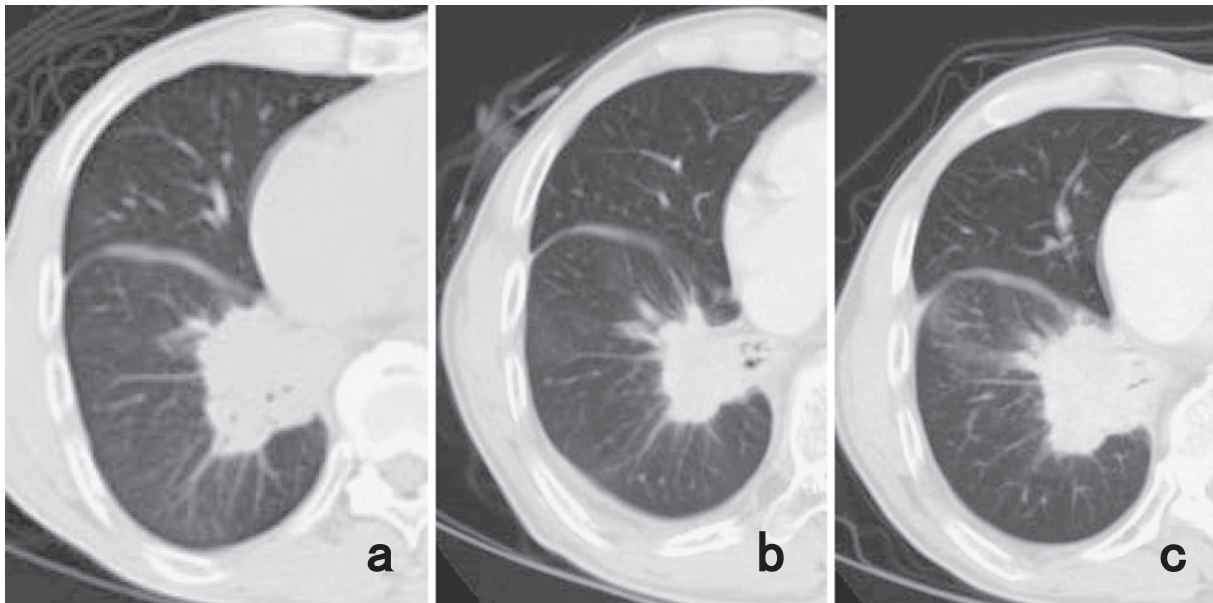


Figure 1. Chest CT shows a primary tumor in the right lower lobe before first-line chemotherapy (a). Chest CT shows regrowth of the primary tumor before gefitinib therapy (b). The tumor has progressed after gefitinib therapy (c).

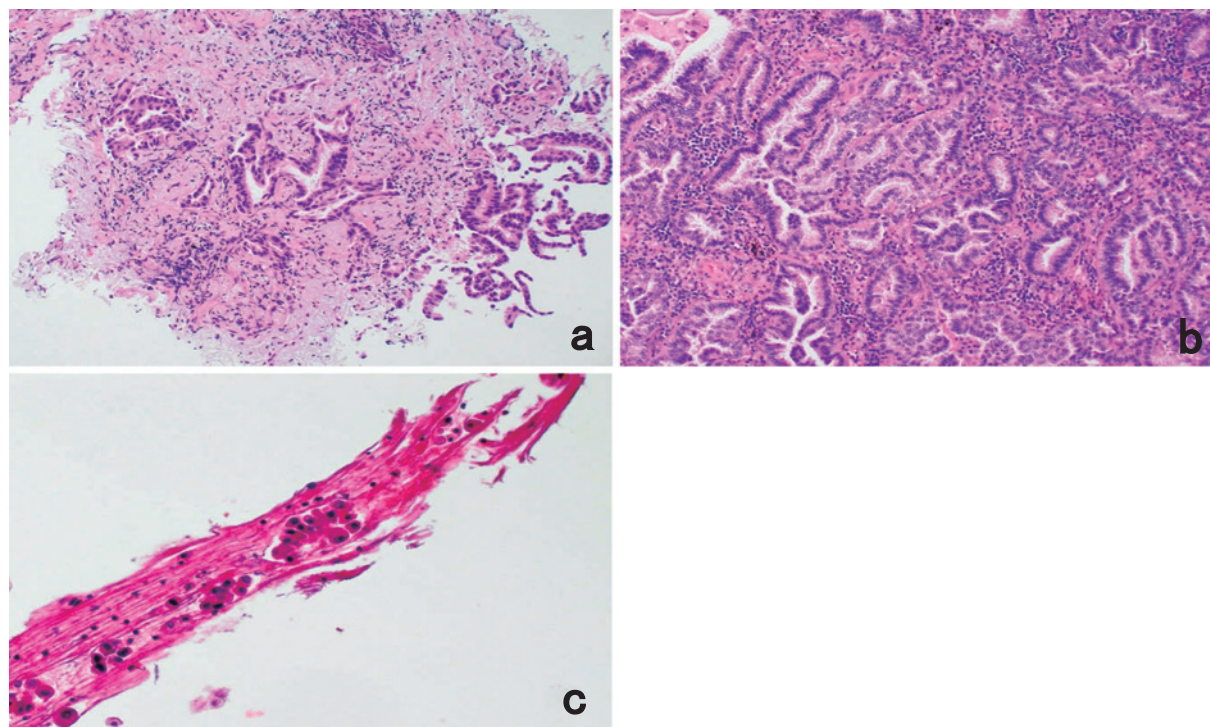


Figure 2. a) Transbronchial biopsy specimen showing well-differentiated tubular adenocarcinoma (hematoxylin-eosin stain $\times 200$). b) Resected lung tumor specimen showing BAC-acinar adenocarcinoma (hematoxylin-eosin stain). c) Bronchial curettage specimen showing well-differentiated papillary-tubular adenocarcinoma (hematoxylin-eosin stain).

鏡検査で腺癌と診断された。2003年1月下旬に右下葉切除術を施行され腺癌, pT1N0M0, stage IA (第6版 TNM 分類) (Figure 2b)。2005年に脳転移で再発し, 定位放射線治療を施行。2008年には肺転移に対し定位放射線治療を施行。その後, 再度多発脳転移が出現し全脳照射を施行したが, 2011年多発肺転移が増加増大した (Figure 3a, 3b)。手術標本で L858R と G719S, T790M の EGFR 遺伝子変異が検出され, 化学療法目的に入院した。

臨床経過: Gefitinib による治療を 2011 年 9 月に開始され, 多発肺転移の縮小を認め PR 判定 (Figure 3c, 3d)。しかし, 加齢に伴う嚥下障害が出現し, 2012 年 4 月より治療休止している (無増悪生存期間は 261 日間)。

症例 3: 80 歳, 男性。

主訴: 症状なし (胸部異常影)。

喫煙歴: 17~42 歳まで 20 本/日, 喫煙指数: 500。

現病歴: 2011 年 5 月の検診で胸部異常影を指摘され, 当科を初診。左下葉に腫瘤影を認め (Figure 4a), 左 B⁶b からの擦過細胞診で腺癌と確診 (Figure 2c), 全身検索で cT2bN3M0, stage IIIB と診断された。EGFR 遺伝子変異は細胞診検体でエクソン 19 の欠失変異と T790M が検出された。2011 年 7 月から, 根治的胸部放射線治療 (66 Gy/33 Fr) を施行され, SD 判定 (Figure 4b)。2012 年 7 月に原発巣の再増大と胸水の増加, 肺転移の出現を認

め (Figure 4c), 化学療法目的に当科に入院した。

臨床経過: Gefitinib による治療を 2012 年 7 月に開始。原発巣・多発肺転移の縮小を認め PR 判定 (Figure 4d)。その後も PR を維持していたが, 2012 年 12 月に他病死にて永眠された (無増悪生存期間は 139 日間)。

考 察

活性型 EGFR 遺伝子変異をもつ肺癌患者において, EGFR-TKI による治療が約 7 割に奏効する一方, 変異がない肺癌患者では奏効するのは 1 割程度にすぎない。⁵ しかし, 奏効したとしてもその効果は一時的で, 多くは 2 年以内に再発し, その耐性機序としてエクソン 20 の T790M 変異の出現が約半数を占めるとされている。⁵ T790M 変異が生じると EGFR の立体構造が変化し, EGFR-TKI が結合しにくくなるのが耐性化の原因と考えられている。⁶

T790M 変異の発現機序としては, EGFR-TKI が直接この変異を引き起こす (獲得モデル) という機序¹ と, 当初より一部に存在していた T790M 変異を有する癌細胞が EGFR-TKI 使用によって選択される (選択モデル) という機序⁷ が提唱されている。本症例のように, 治療前より T790M が検出される症例があることは, 後者の機序の存在を示唆するものと考えられる。

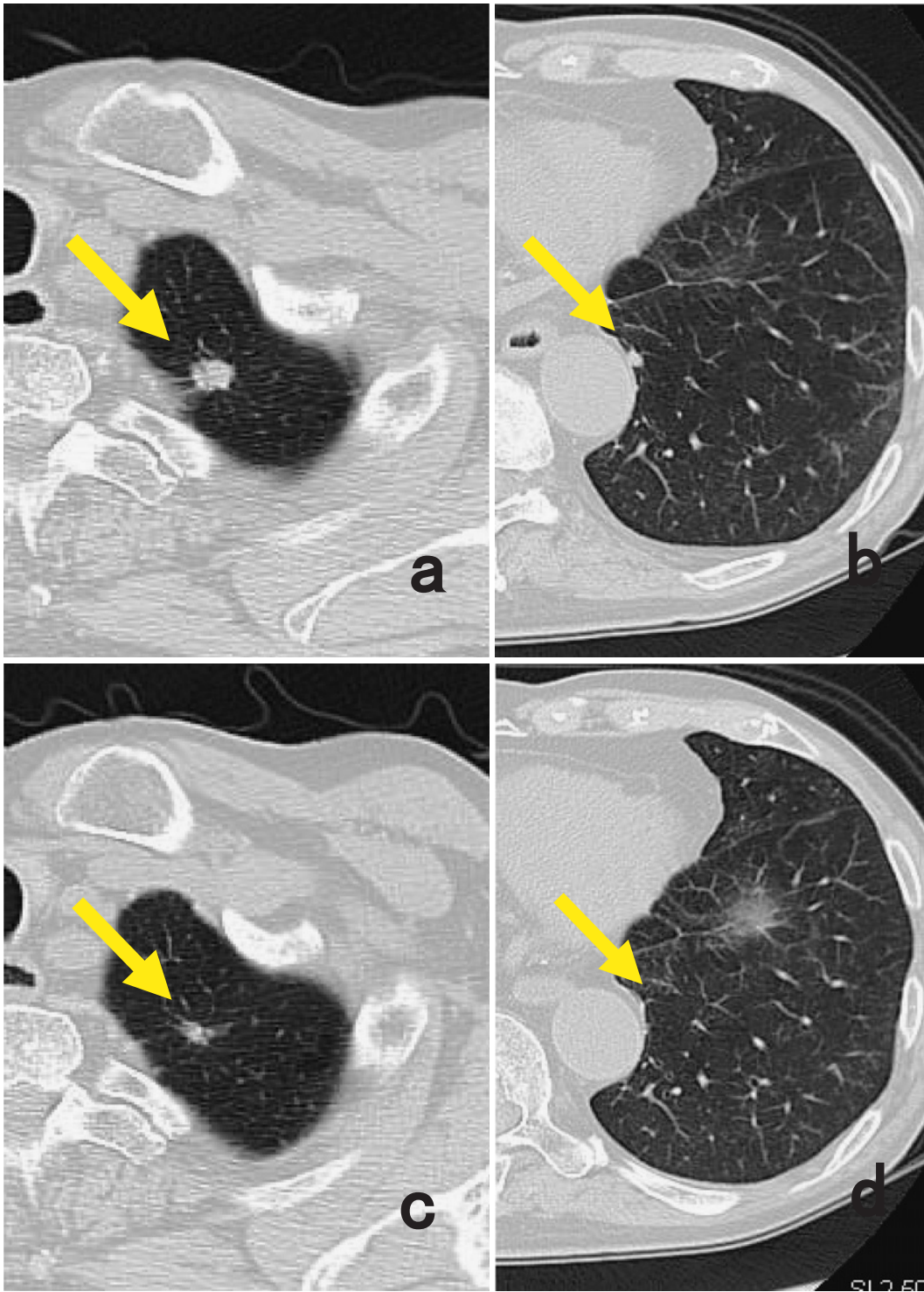


Figure 3. Chest CT shows pulmonary metastasis (arrows) in the left upper lobe (a) and the left lower lobe (b). Chest CT after gefitinib therapy reveals a partial response (c, d).

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おり、² Inukai ら⁴ は未治療非小細胞肺癌におい

て 0.3~3.5% の症例に T790M が検出されたと報告している。さらに、Bell ら³ 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。当施設でも、2008 年 1 月から 2011 年 12 月までに非小細胞肺癌 503

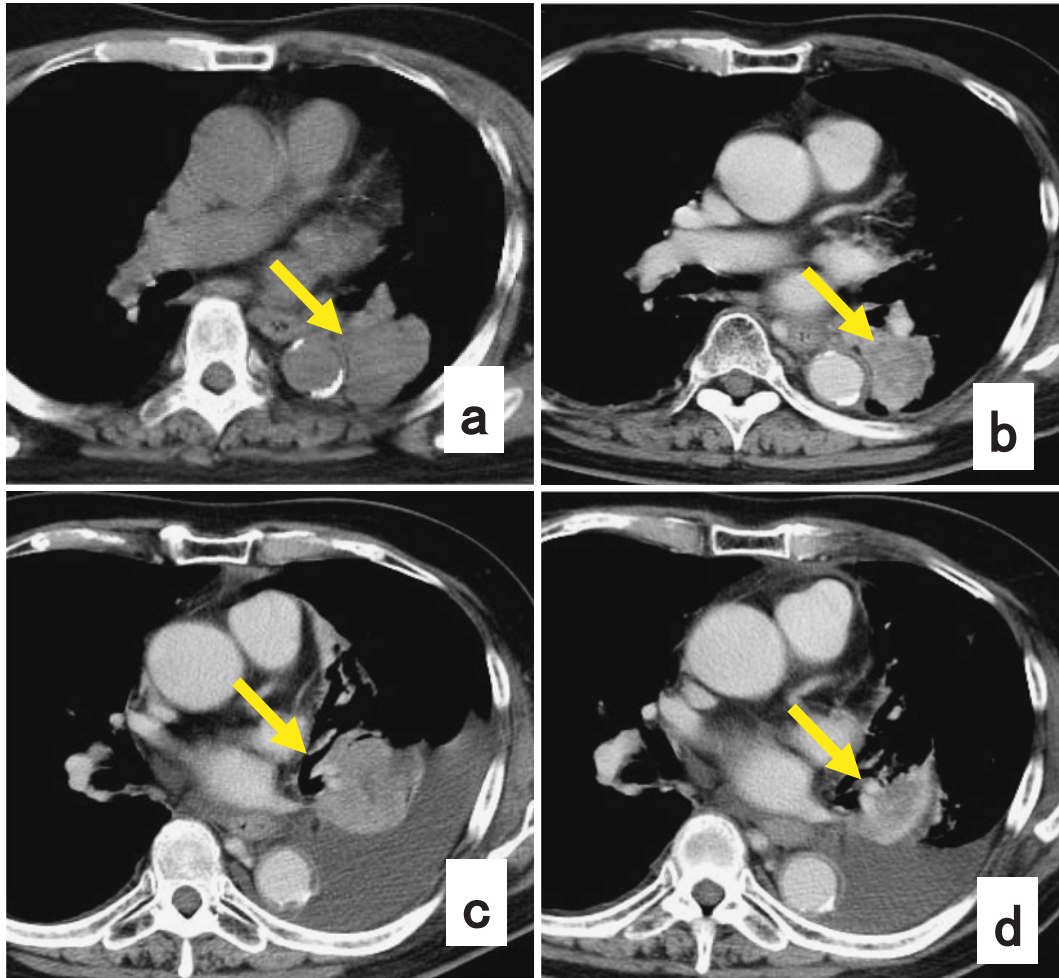


Figure 4. Chest CT shows a primary tumor (arrow) in the left lower lobe before radiotherapy (a). After radiotherapy, the tumor has decreased slightly (b). Chest CT shows regrowth of the tumor and an increase of pleural effusion before gefitinib therapy (c). After gefitinib therapy, the tumor has shrunk and the pleural effusion has decreased (d).

例に EGFR 遺伝子変異検査がなされ、そのうち 4 例 (0.8%) に T790M が検出されている。

また、EGFR-TKI 投与前に T790M と同時に活性型遺伝子変異を有した報告はさらに希少で、Inukai ら⁴ は L858R と T790M を同時に有した 3 症例と、エクソン 19 の欠失変異と T790M を有した 1 症例を報告している。当施設では EGFR 遺伝子変異が認められた 146 例のうち 3 例 (2.1%) に T790M と活性型遺伝子変異を認めた。

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 CBDCA + Paclitaxel 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、Gefitinib 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。⁸ EGFR-TKI 未投与時に

T790M と同時に活性型遺伝子変異を認めた症例の Gefitinib 治療について Toyooka ら⁹ は、T790M と L858R の両者が検出された 2 例のうち 1 例は Gefitinib が投与されたが、病勢は進行性であったと報告している。また、Shih ら¹⁰ は、T790M と L858R の両者が検出された 1 例では Gefitinib による治療でも病勢が進行したとの報告をしている。徳橋ら¹¹ は、T790M と L858R の両者が検出された 1 例では Gefitinib による治療中は明らかな病勢の進行が認められなかったと報告をしている。このように T790M が認められた際の EGFR-TKI の効果には差異が認められ、本症例でも、3 例中 2 例に Gefitinib が奏効した一方で、症例 1 には奏効しなかった (Table 1)。治療効果の差異を生じる原因として、高野¹² は、① T790M 変異は不均等に生じており、腫瘍全体の耐性化を意味するものではない、② T790M 変異クローンの割合が小さ

Table 1. Previous Case Reports of Lung Cancer with Both Activating EGFR Mutations and T790M

	Sample	Type of activating EGFR mutation	Efficacy of gefitinib	PFS (days)
Inukai ⁴	Resected tumor	Exon 19 deletion	SD	48
		L858R	SD	32
		L858R	SD	353
		L858R	NE	10
IPASS ⁸	Biopsy	Exon 19 deletion	PR	Unknown
		Exon 19 deletion	PR	Unknown
		Exon 19 deletion	PR	Unknown
		L858R	SD	Unknown
Toyooka ⁹	Resected tumor	L858R	PD	Unknown
Shih ¹⁰	Biopsy	L858R	PD	63
Tokuhashi ¹¹	BALF	L858R	SD	48
Case 1	Biopsy	L858R	PD	28
Case 2	Resected tumor	L858R+G719S	PR	261
Case 3	Cytology	Exon 19 deletion	PR	139

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。

当施設ではすべて PCR-Invader 法にて検査を行っているが、EGFR の測定方法により T790M が従来より高頻度で検出されるとする報告は散見され、Su ら¹³ は、ダイレクトシーケンス法よりも検出感度が高い MALDI-TOF MS 法により、EGFR-TKI 治療前の 73 例中 23 例 (31.5%) に T790M 変異と活性型遺伝子変異の両者が検出されたと報告している。その 23 症例は、活性型遺伝子変異のみが陽性であった場合に比べると、EGFR-TKI による治療への奏効率は差がみられなかったが、無増悪生存期間は短かった。一方、EGFR 遺伝子変異が陰性の場合に比べて無増悪生存期間は長かった。これらは、高野の仮説を支持する結果とも考えられる。

また、症例 2 では、EGFR 遺伝子変異が 3 種類重複発現しており、三重変異の報告は、我々が検索し得た範囲では中国の Mu ら¹⁴ の 2 例 (エクソン 19 欠失変異 + A750P + T751I) のみであったが、Gefitinib の効果は報告されていない。そのため、三重複症例における Gefitinib の効果との関連については不明である。

結 語

EGFR-TKI の治療前に活性型遺伝子変異と耐性遺伝子変異の両者を検出する症例は稀であるが存在し、発現機序は明確ではないが、EGFR-TKI が奏効する症例もみられるため、EGFR-TKI は治療選択肢の 1 つであると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本症例の要旨は、第 162 回日本肺癌学会関東支部会において報告を行った。

REFERENCES

1. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher 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.
2. 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.
3. 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.
4. Inukai M, Toyooka S, Ito S, Asano H, Ichihara S, Soh J, et al. Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2006;66:7854-7858.
5. 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.
6. 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.
7. Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. *Clin Lung Cancer.* 2009;10:281-289.
8. Mok TS, To KF, Srimunimimit V, Chao TY, Ichinose Y, Wu YL, et al. Clinical outcomes of patients with epider-

- mal growth factor receptor mutation in IPASS. *J Thorac Oncol.* 2009;4(Suppl 9):S351.
9. Toyooka S, Kiura K, Mitsudomi T. EGFR mutation and response of lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005; 352:2136.
 10. Shih JY, Gow CH, Yang PC. EGFR mutation conferring primary resistance to gefitinib in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:207-208.
 11. 徳橋美美子, 阪口真之, 磯部和順, 杉野圭史, 羽鳥 努, 本間 栄. 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. *肺癌.* 2011;51:84-88.
 12. 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.
 13. Su KY, Chen HY, Li KC, Kuo ML, Yang JC, Chen WK, et al. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:433-440.
 14. Mu XL, Li LY, Zhang XT, Wang MZ, Feng RE, Cui QC, et al. Gefitinib-sensitive mutations of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain in chinese patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11:4289-4294.