

CASE REPORT

エルロチニブ耐性獲得後にサルベージ手術を行った  
IV 期肺腺癌の 1 例

磯部和順<sup>1</sup>・秦 美暢<sup>2</sup>・錦木教平<sup>1</sup>・  
杉野圭史<sup>1</sup>・密田亜希<sup>3</sup>・本間 栄<sup>1</sup>

Salvage Surgery in a Stage IV Lung Adenocarcinoma Patient  
with Acquired Erlotinib Resistance

Kazutoshi Isobe<sup>1</sup>; Yoshinobu Hata<sup>2</sup>; Kyohei Kaburaki<sup>1</sup>;  
Keishi Sugino<sup>1</sup>; Aki Mitsuda<sup>3</sup>; Sakae Homma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Chest Surgery, <sup>3</sup>Department of Surgical Pathology, Toho University Omori Medical Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** The majority of lung cancer patients with an epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation develop resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors within 1 year. **Case.** A 70-year-old female with an abnormal shadow in the right lower lobe was referred to our hospital in October 2006 and diagnosed with lung adenocarcinoma harboring an EGFR L858R mutation, stage IV (T1aN0M1b, BRA). She was treated with erlotinib as fourth-line chemotherapy starting in March 2009. Although she achieved a stable disease status for approximately 2-1/2 years, the patient exhibited cancer regrowth at the site of the primary tumor as the serum level of CEA became elevated. We then performed right lower lobectomy as salvage surgery. An EGFR T790M resistance mutation was found in the resected specimen. The patient is still alive 15 months after surgery, although a solitary brain metastasis has developed. **Conclusions.** Salvage resection of tumors with acquired resistance to EGFR-TKI is therefore considered to be an acceptable option for salvage treatment.

(JLJC. 2013;53:138-143)

**KEY WORDS** — Non-small cell lung cancer, Epidermal growth factor receptor gene mutation, Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, Resistant mutation T790M, Salvage surgery

Reprints: Kazutoshi Isobe, Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan (e-mail: kazutoshiisobe@aol.com).

Received December 4, 2012; accepted April 9, 2013.

**要旨** — **背景.** 上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性肺癌において, EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) 投与 1 年以内に耐性獲得することが知られている. **症例.** 症例は 70 歳女性. 2006 年 10 月, 胸部異常陰影を指摘され当科紹介受診. 全身精査にて右下葉原発肺腺癌 (T1aN0M1b BRA, Stage IV) および EGFR 遺伝子変異陽性 (L858R) と診断された. 2009 年 3 月から 4th line でエルロチニブを投与した. その後, 原発巣と脳転移巣は病勢制御されていたが, 血清 CEA の上昇と

原発巣の再増大を認め, 2011 年 8 月にサルベージ目的で右下葉切除を行った. 手術検体から T790M を検出した. 現在, 術後 15 ヶ月担癌生存中である. **結論.** EGFR-TKI 耐性獲得後にサルベージ手術が適応となる患者には, 治療方法の選択肢の 1 つに考慮されるべきである.

**索引用語** — 非小細胞肺癌, 上皮成長因子受容体遺伝子変異, EGFR-TKI, 耐性遺伝子 T790M 変異, サルベージ手術

東邦大学医療センター大森病院 <sup>1</sup>呼吸器内科, <sup>2</sup>呼吸器外科, <sup>3</sup>病理部.  
別刷請求先: 磯部和順, 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: kazutoshiisobe@aol.com).  
受付日: 2012 年 12 月 4 日, 採択日: 2013 年 4 月 9 日.

はじめに

上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性肺癌において、ゲフィチニブやエルロチニブなどの上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) が奏効することが報告されている。<sup>1,2</sup> しかし、EGFR-TKI 投与後約1年で耐性獲得することが多い。<sup>3,4</sup> 今回、EGFR-TKI 耐性獲得後にサルベージ手術を行い術後経過順調であるIV期肺腺癌の1例を経験したので、報告する。

症例

症例：70歳，女性。

主訴：なし。

現病歴：2006年10月，胸部異常陰影を指摘され当科を紹介受診。右肺S<sup>8</sup>に長径15mm大の胸膜嵌入像を伴う結節影，右大脳被殻に10mm大の脳転移を認め，右下葉原発の肺腺癌 (T1aN0M1b 脳転移：Stage IV, PS 0) と診断した。原発巣と脳転移巣に対する外科的切除を検討したが，脳転移が右被殻に存在し，術後に完全麻痺などの神経症状が出現する可能性が高いため，カルボプラチン (600 mg/body) + ドセタキセル (90 mg/body) の3

週間隔で4コースの全身化学療法と，脳定位放射線治療を行った。しかし，血清CEAは軽度上昇し，EGFR遺伝子変異 (L858R) を認めたことから，2007年5月から2nd line でゲフィチニブ (250 mg/body) を連日投与し，原発巣では部分奏効 (PR) を認めた。2008年10月に，脳転移悪化のため3rd line でゲムシタピン (1600 mg/body) を毎週 (3投1休) 投与した。2009年2月再増大した脳転移に対し，サイバーナイフ治療を施行した。2009年3月から4th line でエルロチニブ (150 mg/body) を連日投与し，原発巣および脳転移巣は病勢制御されていたが，徐々に血清CEAの再上昇，原発巣の増大を認め，サルベージ手術目的で当院に入院となった (Figure 1, 2)。

既往症：高脂血症。

喫煙歴：なし。

入院時身体所見：身長167 cm，体重52 kg，血圧118/78 mmHg，体温36.2℃，呼吸数16回/分，心拍数60回/分，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，呼吸音異常なし，心雑音なし，腹部異常所見なし，肝脾触知せず，表在リンパ節触知せず，下肢浮腫なし，神経学的異常なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血液，生化学検査所見では

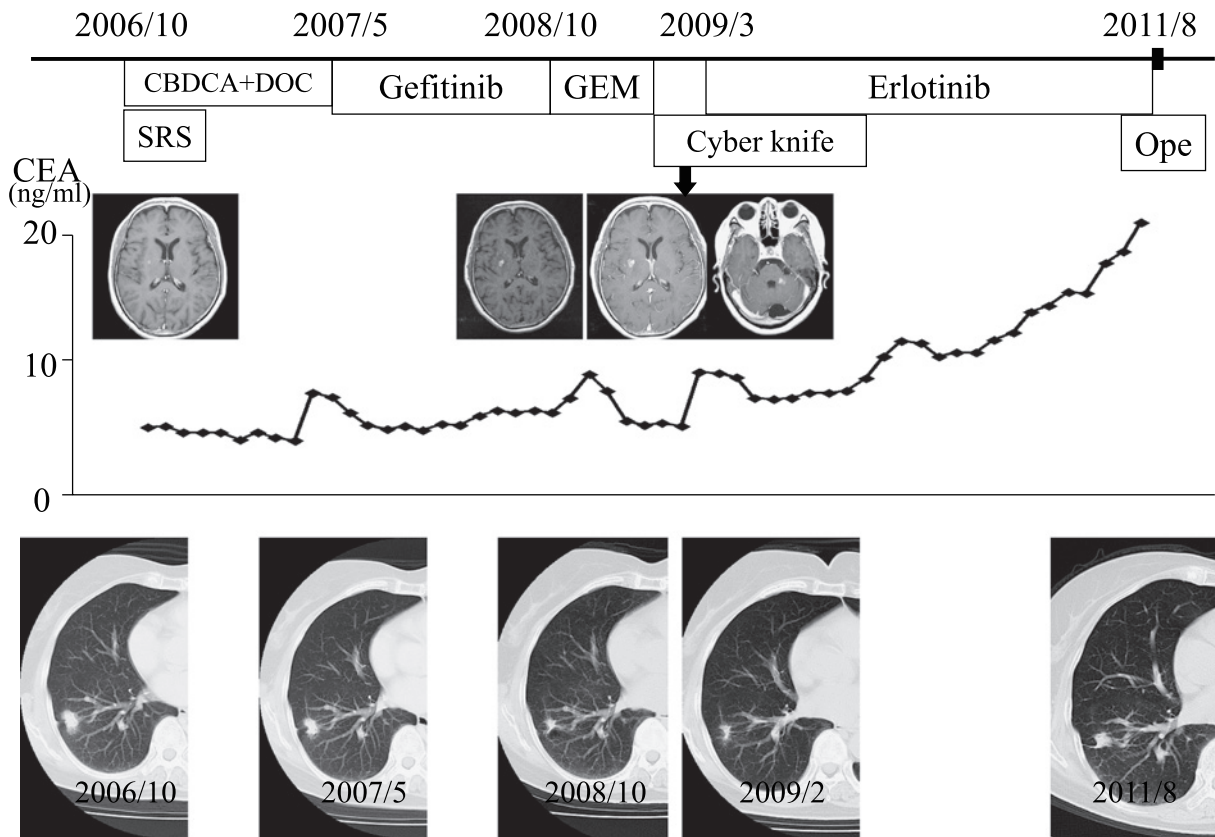


Figure 1. The patient's clinical course until salvage therapy.

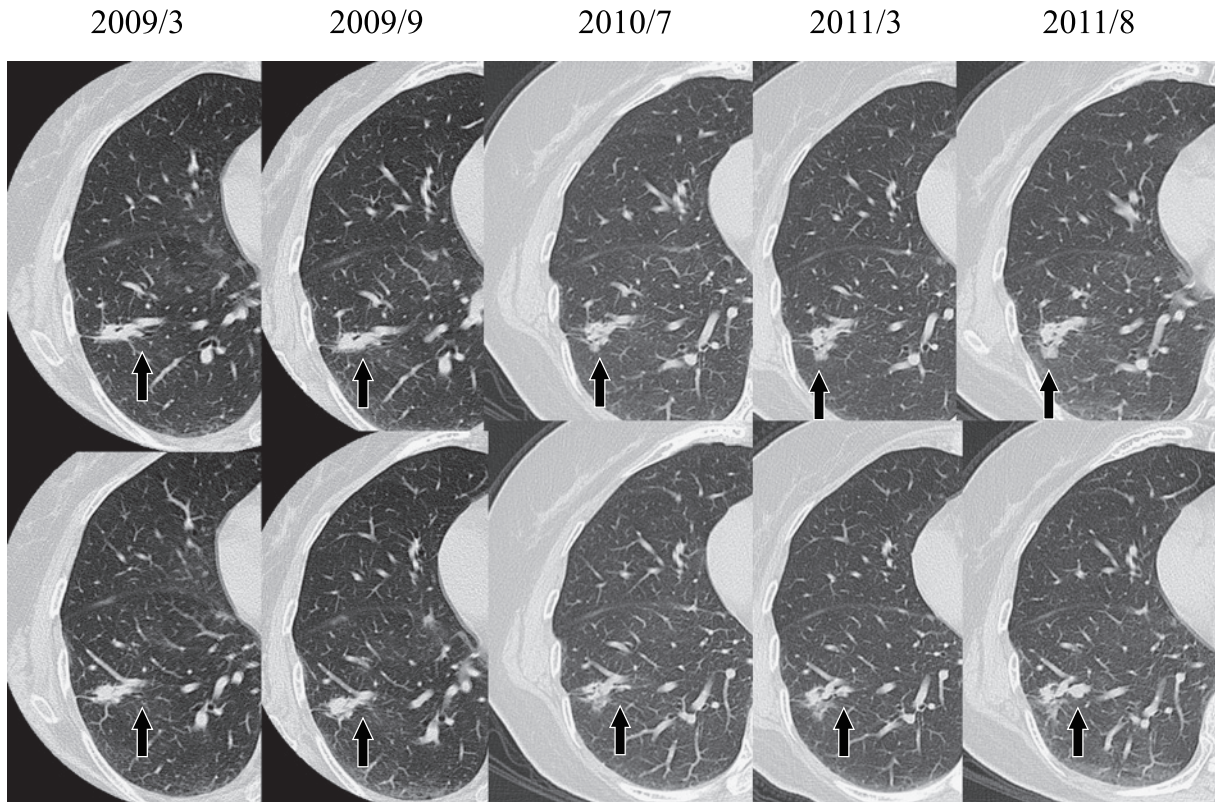


Figure 2. High-resolution CT showed regrowth of the primary tumor following treatment with erlotinib.

Table 1. Laboratory Data on Admission

<Hematology>		<Biochemistry>		<Tumor markers>	
WBC	5.5 × 10 <sup>3</sup> /μl	CRP	0.0 mg/dl	CA19-9	33.2 U/ml
Neut	80.1%	Na	142 mEq/l	<u>CEA</u>	<u>20.3 ng/ml</u>
Lym	16.9%	K	3.9 mEq/l	NSE	11.1 ng/ml
Eos	0.1%	Cl	107 mEq/l	CYFRA	1.2 ng/ml
Baso	0.1%	T-P	6.5 g/dl	ProGRP	34.5 pg/ml
Mono	2.8%	Alb	4.3 g/dl		
RBC	3.99 × 10 <sup>6</sup> /μl	T-Bil	0.6 mg/dl		
Hb	12.6 g/dl	BUN	8 mg/dl		
Ht	35.9%	Cr	0.68 mg/dl		
PLT	16.5 × 10 <sup>4</sup> /μl	LDH	213 IU/l		
		γ-GTP	39 IU/l		
		NH <sub>3</sub>	33 μg/dl		
		CK	129 IU/l		
		BS	149 mg/dl		

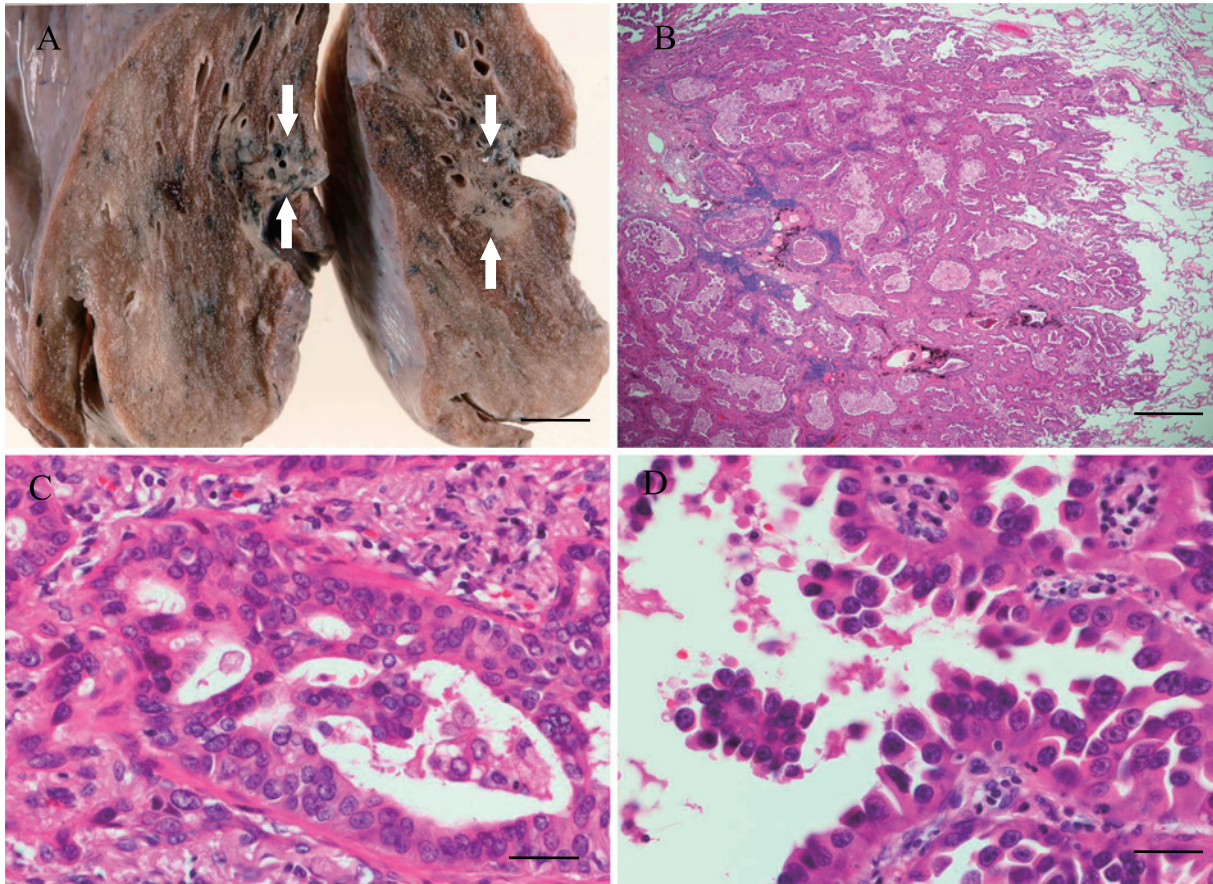
明らかな異常所見は認められなかった。

PET-CT：右下葉の原発巣に SUV 1.2 の集積を認めた。その他の部位に明らかな集積は認められなかった。

脳転移巣は約 2 年半病勢制御されていたことから、2011 年 8 月、右下葉切除を施行した。切除検体の腫瘍は灰白色から淡褐色の病変で、大部分は viable な腫瘍細胞で占められ、管状～乳頭状構築を示していた。一部は融

合傾向の目立つ胞巣も混在していた (Figure 3)。以上より、adenocarcinoma, mixed subtype, Ly1, V0, p10, pm0, n0/20 と診断した。さらに、サイクリーブ法にて EGFR 遺伝子変異検査を行ったところ L858R および T790M が検出された。

術後経過：血清 CEA は術前の 20.3 ng/ml から術後約 1 ヶ月には 7.3 ng/ml まで低下を認めたが、その後は 7～



**Figure 3.** A) Macroscopic findings of the resected lung specimen showed a light gray tumor measuring 1.5 cm in size in the right S<sup>8</sup> (arrows). B) C) D) Microscopic findings of the resected tumor showed viable neoplastic cells with an acinar and papillary architecture (HE staining, scale bar = A: 1 cm, B: 1 mm, C: 50  $\mu$ m, D: 30  $\mu$ m).

**Table 2.** Reported Cases of Salvage Surgery for *EGFR*-mutant Lung Cancer with Acquired Resistance to *EGFR*-TKI

No.	year	author	age/sex	meta	EGFR-M	EGFR-TKI	*period	T790M	recurrence	prognosis
1	2010	Hishida <sup>6)</sup>	51/F	brain	19del	gefitinib	36 M	-	brain meta (2 M after SS)	alive (42 M after SS)
2			54/M	lung	19del	gefitinib	22 M	+	lung meta (6 M after SS)	alive (10 M after SS)
3	2011	Kobayashi <sup>7)</sup>	65/F	bone	19del	gefitinib	72 M	+	-	alive (20 M after SS)
4	2012	Hashimoto <sup>8)</sup>	66/F	lung	19del	gefitinib	10 M	ND	-	alive (12 M after SS)
5	2012	Present case	70/F	brain	L858R	erlotinib	30 M	+	brain meta (6 M after SS)	alive (12 M after SS)

meta: metastases, EGFR-M: epidermal growth factor receptor gene mutation, EGFR-TKI: epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, M: male, F: female, L858R: exon 21 L858R, 19del: exon 19 deletion, T790M: exon 20 T790M, M: months, ND: not described, \*period: the period from the start of treatment with EGFR-TKI to acquired resistance to EGFR-TKI, SS: salvage surgery.

8 ng/ml 台と横ばいで経過した。エルロチニブは手術当日のみ休薬したが、術翌日には内服を再開した。術後約6ヶ月後に新たな脳転移をきたしたが、約1年3ヶ月を経過した現在も担癌生存中である。

## 考 察

*EGFR* 遺伝子陽性肺癌における *EGFR*-TKI の耐性獲得機序は T790M 変異が約 50% を占め、他の耐性獲得機序として、*MET* 遺伝子の増幅、肝細胞増殖因子の過剰発現などが報告されている。<sup>5</sup> T790M 出現による耐性獲得

後は、ゲフィチニブやエルロチニブなどの可逆性 EGFR-TKI ではなく不可逆性 EGFR-TKI が有用であるという報告もあるが、臨床的効果は未確認であり現時点では認可されていない。本症例ではゲフィチニブで一旦 PR を得たのち、脳転移再発を認めた。その後エルロチニブにも一旦効果を認めたことから、エルロチニブ投与により T790M 変異出現による耐性を獲得したことが考えられた。

EGFR-TKI 耐性獲得後にサルベージ手術を行った IV 期 EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌の本邦報告例は、本症例を含め 5 例であった (Table 2)。<sup>6,8</sup> 年齢は 51 歳から 70 歳で男性 1 例、女性が 4 例、遠隔転移部位は脳が 2 例、肺が 2 例、腰椎が 1 例、EGFR 遺伝子変異は exon 19 deletion が 4 例、L858R が 1 例、耐性化した EGFR-TKI はゲフィチニブが 4 例、エルロチニブが 1 例、耐性獲得時期は EGFR-TKI 投与後 10~72 ヶ月で、T790M は 3 例に認めた。EGFR-TKI の術後の継続投与は 5 例中 2 例に施行されていた。経過は無再発生存が 2 例、再発生存が 3 例、予後は 10~42 ヶ月生存を認めた。本症例を含め、リンパ節転移を伴わず遠隔転移が単発であった症例は 5 例中 2 例であった。うち 1 例は遠隔転移に対する胸椎転移切除術が施行され、EGFR-TKI 耐性を獲得した原発巣に対しサルベージ手術が施行されていた。残る 3 例は原発巣がリンパ節転移を伴いかつ遠隔転移 (脳、肺) または胸腔内播種が認められた症例であり、EGFR-TKI による down stage が得られた後に、EGFR-TKI 耐性を獲得した肺病変を切除している。このように、サルベージ手術が考慮され得る臨床経過は多様であるが、いずれの場合も遠隔転移が制御され、かつ EGFR-TKI 耐性獲得部位が肺に限局している場合にサルベージ手術の適応が検討されている。術後の EGFR-TKI 再投与は 5 例中 3 例で行われており (1 例は不明)、サルベージ手術を術前導入療法としてではなく、EGFR-TKI 治療中の耐性獲得部位に対する局所治療として検討されることが多いものと考えられる。

Yu<sup>9</sup> は EGFR-TKI 耐性獲得後の 184 例中 18 例 (9.8%) に対して、原発巣や中枢神経系以外の転移臓器に対する切除や放射線照射などの局所治療を加えることにより、局所治療から 10 ヶ月の PFS 中央値を得て、22 ヶ月後に全身化学療法に切り替え、41 ヶ月の生存期間中央値を得たと報告した。さらに、15/18 例 (83%) の症例で局所治療後 1 ヶ月以内に EGFR-TKI を再投与しており、耐性獲得後も局所治療と EGFR-TKI 投与継続により予後を延長できる症例群があると述べている。T790M 出現後に EGFR-TKI を継続するかどうかは、統一した治療戦略はない。しかし、EGFR-TKI の投与中止に伴う急激な再燃 (flare) の問題がある。Chaft<sup>10</sup> は、プロトコ-

ル変更時の wash out period に伴う flare は、61 例中 14 例 (23%)、3~21 日 (中央値 8 日) で生じたと報告している。また、EGFR-TKI の耐性獲得時期や機序は原発巣と転移巣で異なっている可能性もあり、本症例では脳転移巣がエルロチニブの感受性を残している可能性も否定できず、術後エルロチニブを継続した。このように EGFR-TKI 耐性獲得後に EGFR-TKI を継続するかどうかの問題については、細胞障害性抗癌剤の併用も含め、今後の検討が必要と思われる。

以上のことから、EGFR-TKI 耐性獲得部位が肺に限局し、遠隔転移巣が制御されている場合には、IV 期であっても手術を治療方法の選択肢の 1 つに考慮すべき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

## REFERENCES

- 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.
- Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304:1497-1500.
- Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:587-595.
- Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:958-967.
- Yano S, Yamada T, Takeuchi S, Tachibana K, Minami Y, Yatabe Y, et al. Hepatocyte growth factor expression in EGFR mutant lung cancer with intrinsic and acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors in a Japanese cohort. *J Thorac Oncol*. 2011;6:2011-2017.
- Hishida T, Nagai K, Mitsudomi T, Yokoi K, Kondo H, Horinouchi H, et al. Salvage surgery for advanced non-small cell lung cancer after response to gefitinib. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140:e69-e71.
- 小林 哲, 井上 尚, 葉山牧夫, 三好祐顕, 石井芳樹, 千田雅之. 胸椎転移切除後、ゲフィチニブにて長期奏効した耐性獲得したため手術を施行した IV 期肺癌の 1 例. *肺癌*. 2012;52:32-38.
- Hashimoto K, Horinouchi H, Ohtsuka T, Kohno M, Izumi Y, Hayashi Y, et al. Salvage surgery for a super-responder by gefitinib therapy for advanced lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;60:851-854.
- Yu HA, Sima CS, Huang J, Solomon SB, Rimner A, Paik P, et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have devel-

- oped acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2013;8:346-351.
10. Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, Kris MG, Miller VA, Riely GJ. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res.* 2011;17:6298-6303.