

CASE REPORT

## EGFR 遺伝子変異を認めるもゲフィチニブに早期獲得耐性を示した 粘液産生肺腺癌の 1 例

岡田あすか<sup>1</sup>・鹿子木貴彦<sup>1,2</sup>・村上伸介<sup>1</sup>・  
竹中英昭<sup>1</sup>・長 澄人<sup>1</sup>・大林千穂<sup>3</sup>

### A Case of EGFR-mutant Mucinous Adenocarcinoma of the Lung Acquiring Earlier Resistance to Gefitinib

Asuka Okada<sup>1</sup>; Takahiko Kanokogi<sup>1,2</sup>; Shinsuke Murakami<sup>1</sup>;  
Hideaki Takenaka<sup>1</sup>; Sumito Choh<sup>1</sup>; Chiho Ohbayashi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Suita Hospital, Japan; <sup>2</sup>2nd Department of Internal Medicine, <sup>3</sup>Department of Histopathology, Nara Medical University, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** It has been reported that mucinous adenocarcinomas frequently exhibit KRAS mutations or anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangements. Rarely do mucinous adenocarcinomas exhibit EGFR mutations. We herein present such a case. **Case.** A 62-year-old woman was admitted to our hospital because of cough and dyspnea on exertion. Chest X-ray revealed dense consolidation on right middle lung field, and multiple nodules in both lungs, predominantly upper lobes. Imaging and histological examinations showed EGFR-mutant mucinous adenocarcinoma cT4N3M1b (bilateral lung metastases, right pleural effusion, and multiple bone metastases). Gefitinib was administered. Gefitinib showed partial response (RECIST v1.1), but pleuritis and pericarditis carcinomatosa appeared approximately 4 months after gefitinib administration. She died of respiratory failure 198 days after gefitinib administration. **Conclusion.** We experienced a rare case of EGFR-mutant mucinous adenocarcinoma poorly responding to gefitinib. No definite conclusions can be drawn about the relationship between gefitinib's limited efficacy and the immuno-histological features of this tumor. Perhaps some feature of mucinous adenocarcinoma prevented gefitinib from exerting its usual efficacy, and more studies evaluating the pharmacokinetics are required at this time.

(JLCC. 2015;55:166-170)

**KEY WORDS** — Mucinous adenocarcinoma, EGFR-mutant, Gefitinib, Earlier acquired resistance

Reprints: Asuka Okada, Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Suita Hospital, 1-2 Kawazono-cho, Suita, Osaka 564-0013, Japan.

Received February 25, 2015; accepted May 15, 2015.

**要旨** — **背景.** 粘液産生肺腺癌においては KRAS 遺伝子変異や anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子が多く報告されている。EGFR 遺伝子変異陽性の粘液産生肺腺癌は稀であり、ここに報告する。**症例.** 62 歳の女性。咳嗽と労作時呼吸困難を主訴に来院され、胸部 X 線写真で右中肺野の濃い浸潤影と、両側上肺野を中心に多発結節影を認めた。画像・病理組織学的検査より粘液産生肺腺癌 cT4N3M1b (両側肺内転移、右胸水、多発骨転移) と診断、EGFR 遺伝子変異陽性が判明したためゲ

フィチニブの投与を開始、肺内の陰影は縮小し PR (RECIST v1.1 基準) と判断したが、治療開始後約 4 ヶ月の経過で癌性胸膜炎・心膜炎が出現・増強した。化学療法は拒否されており、その後全身状態悪化によりゲフィチニブ開始 198 日目に永眠された。**結論.** EGFR 遺伝子変異陽性で粘液産生が認められた、稀な肺腺癌の 1 例を経験した。治療効果が見られたものの、早期に再増悪を認めたことと免疫組織学的形態の関係性については未だ不明であり、薬物動態の検討など今後さらなる症例の蓄

<sup>1</sup>大阪府済生会吹田病院呼吸器内科; 奈良県立医科大学 <sup>2</sup>内科学第二講座, <sup>3</sup>病理診断学講座。  
別刷請求先: 岡田あすか, 大阪府済生会吹田病院呼吸器内科,

〒564-0013 大阪府吹田市川園町 1-2.

受付日: 2015 年 2 月 25 日, 採択日: 2015 年 5 月 15 日.

積が待たれる。

索引用語 — 粘液産生腺癌, EGFR 遺伝子変異陽性, ゲ

フィチニブ, 早期獲得耐性

## 背景

肺癌の組織型と遺伝子異常についての検討において、粘液産生肺腺癌では、これまで KRAS 遺伝子変異や ALK 融合遺伝子などの遺伝子異常が比較的多く報告されているが、上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor, 以下 EGFR) 遺伝子変異の報告は稀である。

今回我々は、EGFR 遺伝子変異を有する粘液産生肺腺癌に対しゲフィチニブ投与を行った症例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症例

症例：62 歳, 女性。

主訴：咳嗽。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：肺癌 (母)。

喫煙歴：なし。

現病歴：2~3 ヶ月前からの咳嗽が持続・増強し、労作時の呼吸困難を自覚するようになったため当院受診。受診時の胸部 X 線で異常陰影を指摘された。

身体所見：SpO<sub>2</sub> 96% (室内気), 呼吸音は清で呼吸副雑音を聴取せず。その他明らかな異常所見なし。

血液検査所見 (Table 1)：血液生化学検査では明らかな異常所見なし、腫瘍マーカーは CEA 5.3 ng/ml,

CYFRA 11 ng/ml と軽度上昇。

胸部 X 線 (Figure 1)：右中肺野の濃い浸潤影と、両側上肺野を中心に多発結節影を認めた。

胸部 CT (Figure 2)：中葉に空洞を伴う浸潤影を認め、右胸水貯留も見られた。また両側多発結節影を認め、これら結節影も一部内部が空洞化していた。

気管支内視鏡検査：中葉より鉗子生検と擦過ブラシを施行し、肺腺癌と診断した。

病理組織学的所見 (Figure 3)：HE 染色で腺癌細胞を認めた。免疫染色でアルシアンブルー/PAS 二重染色で粘液産生が認められ、TTF-1 陽性, CK7 陽性, CK20 陰性, CDX2 陰性より肺原発と診断した。

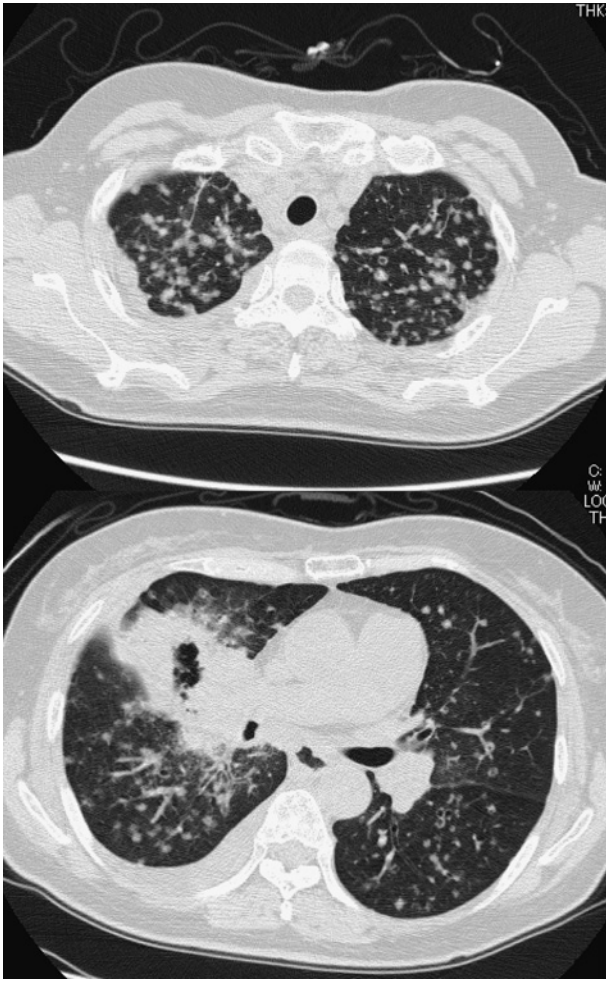
臨床経過：FDG-PET/CT と頭部 MRI による全身検索の結果、cT4N3M1b (両側肺内転移, 右胸水, 多発骨転移) stage IV と診断、気管支鏡による生検検体において EGFR 遺伝子変異陽性 (exon21 L858R) と判明したためゲフィチニブによる治療を開始した。ALK 融合遺伝子, KRAS 変異に関しても検査を行ったが陰性であった。なお、この時点では胸水はごく少量であり、細胞診は施行できていない。2 週間の経過で胸部 X 線上肺内の陰影は縮小を認め、治療効果は PR (RECIST v1.1 基準)

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	5.8 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	TP	6.9 g/dl
Neu.	77.4%	ALB	3.4 g/dl
Bas.	0.7%	AST	20 IU/ml
Mon.	5.9%	ALT	10 IU/ml
Lym.	13.7%	ALP	889 IU/ml
RBC	4.53 × 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	γGTP	16 IU/ml
Hb	13.6 g/dl	T-BIL	1.2 mg/dl
Ht	40.8%	LDH	277 IU/ml
PLT	28.7 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Na	146 mEq/l
		Cl	107 mEq/l
		K	3.9 mEq/l
Serology		BUN	8.8 mg/dl
CEA	5.3 ng/ml	CRE	0.56 mg/dl
KL-6	534 U/ml	CRP	0.1 mg/dl
CYFRA	11 ng/ml		
ProGRP	52.5 pg/ml		
QFT-3G	(-)		
β D glucan	3.00 >		



Figure 1. Chest X-ray on admission showing dense consolidation in right middle lung field and multiple nodules in entirety, especially in both upper lung fields.

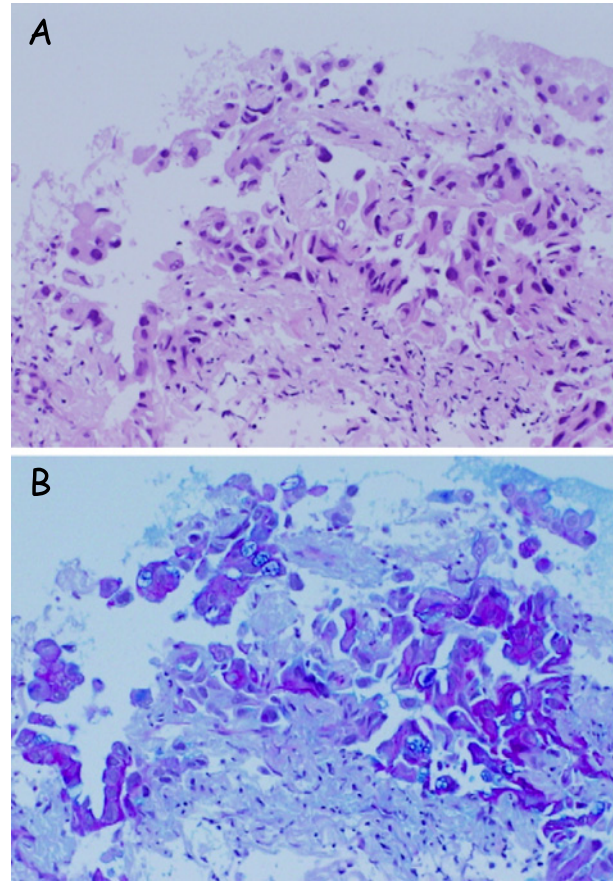


**Figure 2.** Chest CT scan showing consolidation with cavity in right middle lobe, and right pleural effusion. Multiple nodules in both lungs, some presenting cavities.

であった。しかしながら治療開始から約4ヶ月の経過で胸水・心嚢液の出現・増悪を認め、PDと判断した(Figure 4)。胸水・心嚢液からはいずれも腺癌細胞が検出され、小細胞癌様への形態変化は認めなかった。プラチナ併用化学療法への変更を考慮したが、診断時よりご本人・ご家族ともに化学療法を拒否されており、PD後も他のEGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs)を含め薬剤変更を希望されずゲフィチニブ投与を継続した。その後全身状態不良となり、治療開始198日目に永眠された。

### 考 察

肺腺癌の分類に関しては1999年のWHO分類第3版が広く使用されており、その後2004年に第4版で小改訂が行われた。<sup>1</sup>しかしながら組織分類上様々な問題点が指摘されており、2011年にInternational Association for



**Figure 3.** (A) HE staining of biopsy specimen from lung tumor revealed adenocarcinoma. (B) Alcian blue/PAS stain showed intracytoplasmic mucin.

the Study of Lung Cancer (IASLC), the American Thoracic Society (ATS) および the European Respiratory Society (ERS) 合同による肺腺癌新国際分類が発表された。<sup>2</sup>

粘液産生肺腺癌に関しては、2004年に刊行された第4版のWHO分類、また肺癌取扱い規約第7版では、粘液産生性細気管支肺胞上皮癌 (mucinous bronchioloalveolar carcinoma, 以下 mucinous BAC)・粘液産生充実型腺癌・膠様(コロイド)腺癌・粘液嚢胞腺癌・印環細胞癌に大きく分類されていた。現在の新国際分類では、上皮内腺癌・微小浸潤性腺癌の中でいずれも粘液産生性のタイプ、浸潤性腺癌の中で粘液産生充実性増殖優位型、また特殊形の浸潤性腺癌として浸潤性粘液腺癌と膠様(コロイド)腺癌、という形で分類されている。

本症例においては生検のみであったため厳密な分類は困難であるが、病理学的には第4版のWHO分類で言うところの印環細胞癌タイプの粘液産生腺癌と考えられたものの、新国際分類では上記のいずれかの分類に当てはめることは困難であり、粘液産生腺癌と言うに留めた。

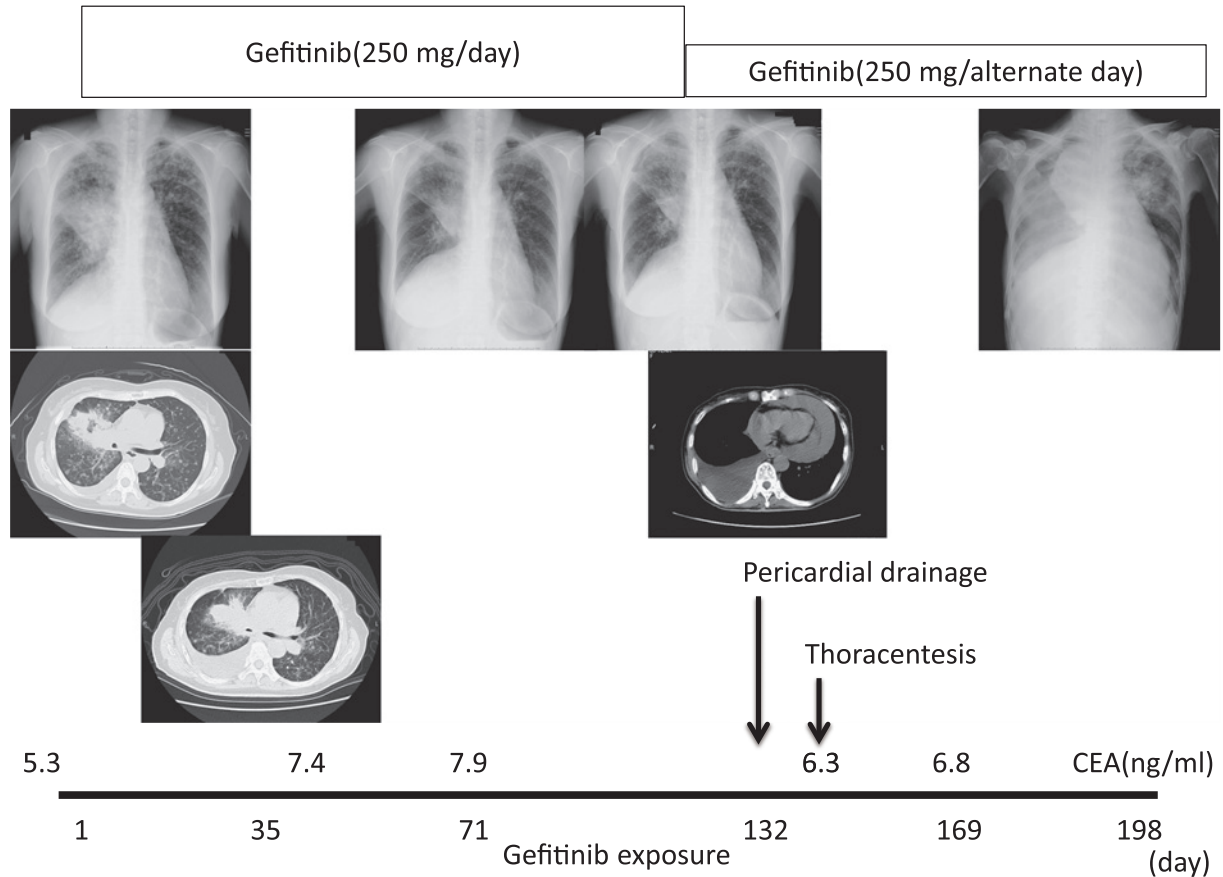


Figure 4. Clinical course.

粘液産生腺癌と遺伝子解析に関してのこれまでの検討では、WHO分類で mucinous BAC として検討されているものが対象とされていることが多く、新分類では浸潤性粘液腺癌に当たるものが多いと考えられるものの、様々なタイプが混在していると考えられる。

その中で検討ではあるが、EGFR 遺伝子変異が検出された症例における mucinous BAC の頻度が 0% (0/13) に対し、KRAS 遺伝子変異症例では 86% (6/7) であったとの報告<sup>3</sup>がある他、mucinous BAC 症例において KRAS 遺伝子変異が 76% (13/17) に見られたのに対し EGFR 遺伝子変異は 0% (0/17) であった報告<sup>4</sup>など、WHO 分類で言うところの mucinous BAC タイプでは KRAS 遺伝子変異例が多く、EGFR 遺伝子変異はほとんど認められていない。また本邦においても mucinous BAC において遺伝子変異の割合が KRAS 67% (6/9) に対して EGFR 22% (2/9)、<sup>5</sup> また浸潤性粘液腺癌における遺伝子変異の割合が KRAS 62% (56/90) に対して EGFR 1% (1/90) である<sup>6</sup>など、同様の結果が報告されている。

また、粘液産生腺癌で KRAS 23.3% (17/73)、ALK

34.2% (25/73)、EGFR 6.8% (5/73) との報告があり、<sup>7</sup> KRAS、EGFR の変異例では病理形態学的に明らかな傾向がなかったのに対し、ALK 融合遺伝子では印環細胞様の形態をとるものが多いなど、本症例で見られるような intracytoplasmic mucin が見られるものにおいては、ALK 融合遺伝子との関係が報告されている。<sup>8,9</sup>

このように遺伝子異常と腫瘍の形態にはある一定の傾向は認められるものの、形態では十分に遺伝子異常を判断できないのが現状である。形態や臨床背景も重要ではあるが、それらが典型的でない症例であっても積極的に遺伝子検索を施行していくことが、やはり重要であると考える。また、現在様々な driver mutation が判明してきていることから、検索に関する検体量や時間・費用などを考えると、マルチ診断薬の早期開発・臨床応用が望まれる。

なお、本症例では EGFR 遺伝子変異陽性であったため一次治療としてゲフィチニブの投与を選択したが、一旦 PR となったものの治療開始後約 4 ヶ月という短い経過で癌性胸膜炎・心膜炎が出現した。EGFR 遺伝子変異を有する肺腺癌のうち、25~30% はゲフィチニブに自然耐

性を示す。また奏効症例においても約1年の経過で耐性を獲得することが知られている。<sup>10,11</sup> 耐性の機序としてはT790M変異<sup>12</sup>やMETの増幅,<sup>13</sup> HGF高発現<sup>14</sup>の他、小細胞癌への形態変化などが報告されている。<sup>15</sup> 本症例においては、増悪時の胸水・心嚢液からも腺癌細胞が検出されており、小細胞癌への形態変化は認めなかった。しかしながら他の機序に関してはさらなる治療を希望されなかったこともあり、増悪時の遺伝子検査再検は行えておらず、今回の増悪がいずれの機序であったかに関しては不明である。本症例において、粘液産生腺癌であったことが、ゲフィチニブの短い奏効期間の原因である可能性は否定できないが、検索した範囲においてこれらに言及した報告は認めなかった。

粘液産生腺癌では、未知の遺伝子変異があり、それらがdriver mutationとして働いていることより薬剤耐性となっている可能性や、粘液が存在することにより局所でEGFR-TKIsの薬物動態が変化し、効果発現を妨げている可能性などが考えられるが、今後症例の集積が待たれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thy-mus and Heart*. Lyon: IARC Press; 2004.
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6:244-285.
3. Finberg KE, Sequist LV, Joshi VA, Muzikansky A, Miller JM, Han M, et al. Mucinous differentiation correlates with absence of EGFR mutation and presence of KRAS mutation in lung adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *J Mol Diagn*. 2007;9:320-326.
4. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, Barassi F, Salvatore S, Chella A, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol*. 2005;23:857-865.
5. Sakuma Y, Matsukuma S, Yoshihara M, Nakamura Y, Noda K, Nakayama H, et al. Distinctive evaluation of nonmucinous and mucinous subtypes of bronchioloalveolar carcinomas in EGFR and K-ras gene-mutation analyses for Japanese lung adenocarcinomas: confirmation of the correlations with histologic subtypes and gene mutations. *Am J Clin Pathol*. 2007;128:100-108.
6. Nakaoku T, Tsuta K, Ichikawa H, Shiraiishi K, Sakamoto H, Enari M, et al. Druggable oncogene fusions in invasive mucinous lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20:3087-3093.
7. Qu Y, Che N, Zhao D, Zhang C, Su D, Zhou L, et al. The clinicopathological significance of ALK rearrangements and KRAS and EGFR mutations in primary pulmonary mucinous adenocarcinoma. *Tumour Biol*. 2015 [Epub ahead of print]
8. Joki R, Yamasaki T, Minami S, Komuta K, Sakamaki Y, Takeuchi K, et al. Combination of morphological feature analysis and immunohistochemistry is useful for screening of EML4-ALK-positive lung adenocarcinoma. *J Clin Pathol*. 2010;63:1066-1070.
9. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res*. 2009;15:5216-5223.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*. 2007;316:1039-1043.
14. 矢野聖二. EGFR-TKIの耐性機序. 肺癌. 2009;49:939-943.
15. 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.