

CASE REPORT

Gefitinib により 10 年以上の長期生存が得られた IV 期肺腺癌の 2 症例

狩野美美¹・間邊早紀¹・村上修司¹・
齋藤春洋¹・横瀬智之²・山田耕三¹

Two Cases of Stage IV Lung Adenocarcinoma That Achieved a Long-term Survival on Gefitinib

Fumi Karino¹; Saki Manabe¹; Shuji Murakami¹;
Haruhiro Saito¹; Tomoyuki Yokose²; Kouzo Yamada¹

¹Department of Thoracic Oncology, ²Department of Pathology, Kanagawa Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** We herein report two cases of stage IV lung adenocarcinoma for which gefitinib administration resulted in a long-term survival of more than 10 years. **Cases.** Case 1 was a 76-year-old woman at the time of death. She was diagnosed with left S⁶ adenocarcinoma (cT2N1M1 stage IV) and treated with gefitinib starting in September 2002. The only adverse event was a mild grade 1 rash. After ten years and four months of gefitinib administration, her bone and liver metastases progressed. We discontinued gefitinib and then administered cytotoxic chemotherapy. However, the patient died eleven years and three months from the start of treatment. Case 2 was a 75-year-old man. He was diagnosed with right upper lobe lung adenocarcinoma (cT2N3M0 stage IIIB) and started chemoradiotherapy. Because a large number of skin metastases developed, the patient was treated with gefitinib starting in November 2002. The only adverse event was mild grade 1 diarrhea. The patient has continued to receive gefitinib for twelve years. A mutation in the epidermal growth factor receptor gene (exon 19) was identified in both cases after initiating gefitinib treatment. **Conclusion.** There have been few reports of long-term gefitinib administration. Further research is necessary to identify factors indicative of resistance to treatment after long-term gefitinib administration.

(JLCC. 2015;55:1029-1036)

KEY WORDS — Gefitinib, Long-term survival

Reprints: Fumi Karino, Department of Thoracic Oncology, Kanagawa Cancer Center, 2-3-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama 241-8515, Japan.

Received January 8, 2015; accepted August 24, 2015.

要旨 — **背景.** Gefitinib 投与により 10 年以上の長期生存が得られた IV 期肺腺癌の 2 症例を報告する。 **症例.** 症例 1：死亡時 76 歳女性。左 S⁶ 原発肺腺癌 (cT2N1M1 stage IV) に対して 2002 年 9 月から Gefitinib の内服を開始した。有害事象は軽度の皮疹のみであった。10 年 4 か月間 Gefitinib の内服を継続した後に肝および骨転移巣の増悪が確認されたため、Gefitinib は中止し細胞障害性の化学療法を継続したが、治療開始から 11 年 3 か月後に死亡した。症例 2：75 歳男性。2001 年 12 月に右

上葉原発肺腺癌 (cT2N3M0 stage IIIB) に対して化学放射線療法を開始したが、翌年 10 月に多数の皮膚転移が出現したため、Gefitinib の内服を開始した。有害事象は軽度の下痢のみであり、現在までに 12 年間 Gefitinib の内服を継続している。2 症例とも Gefitinib 開始後に exon 19 の欠失を確認した。 **結論.** Gefitinib の 10 年を超える長期投与例の報告は少なく、長期間服用後の耐性化要因の検索など、さらなる詳細な検討が必要である。

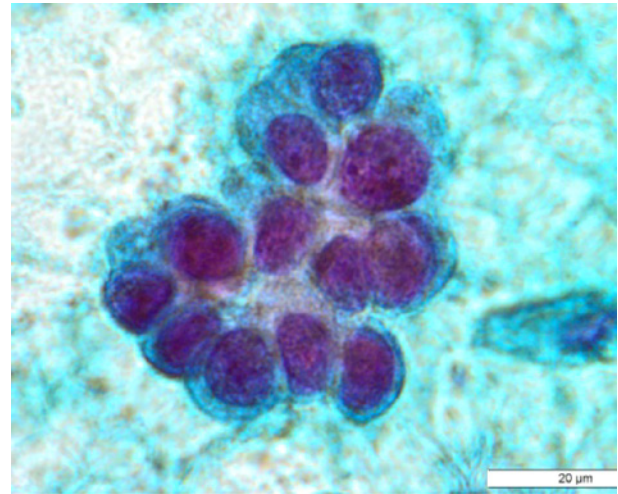
索引用語 — Gefitinib, 長期生存

神奈川県立がんセンター¹呼吸器内科, ²病理診断科。
別刷請求先: 狩野美美, 神奈川県立がんセンター呼吸器内科,

〒241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾二丁目 3 番 2 号。
受付日: 2015 年 1 月 8 日, 採択日: 2015 年 8 月 24 日。

はじめに

上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) の遺伝子変異を有する肺癌患者では、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) の投与によりその治療効果が期待される。¹ Gefitinib は非小細胞肺癌を対象とした初の分子標的薬として2002年に本邦で承認され、EGFR 遺伝子変異を有する患者群において著明な抗腫瘍効果をもたらしてきた。²⁴ 最新のガイドラインでは1次治療の第一選択薬としてEGFR-TKIが推奨されている。Gefitinib 承認後すでに10年以上が経過しており、最近では5年以上内服が継続できた長期生存例の報告^{5,6}もある。今回我々は、Gefitinib を10年以上にわたって内服し、長期生存が得られたIV期肺腺癌の2症例を経験したので報告する。



Papanicolaou stain 1000×

Figure 1. Cytological findings in case 1 show papillary clumps of malignant cells, strong nuclear atypia with unevenly distributed nuclei, and increased chromatin in the nuclear bodies.

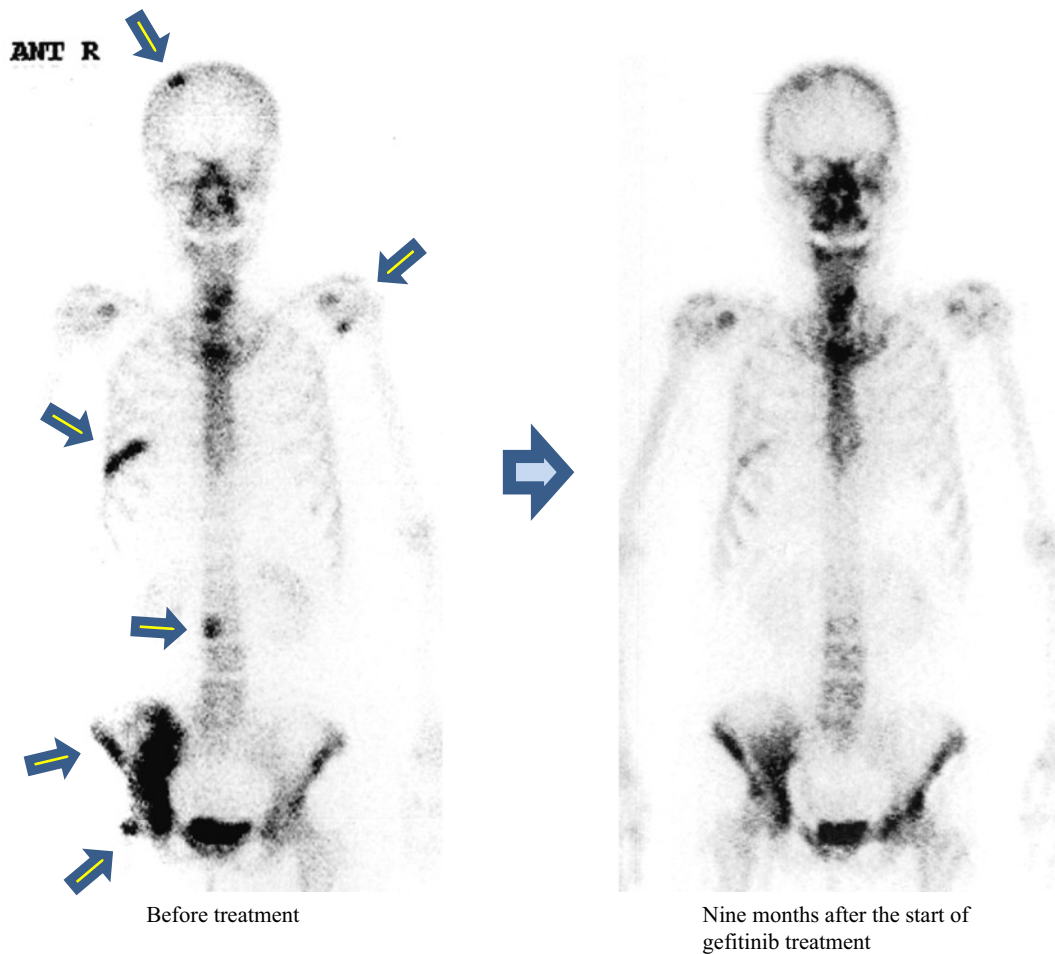


Figure 2. Bone scintigraphy in case 1 shows many bone metastases in the skull, scapula, ribs, spine, iliac, and femur before treatment (arrows). The accumulation was reduced nine months after the start of gefitinib treatment.

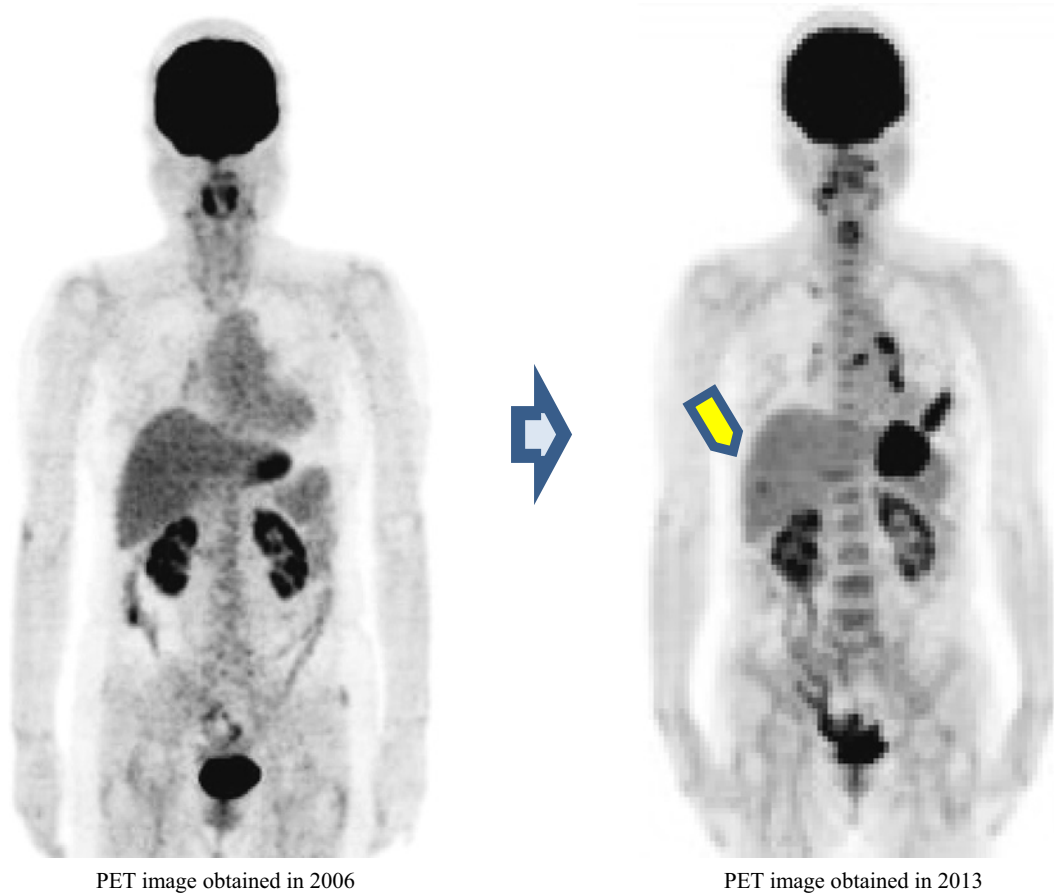


Figure 3. Positron emission tomography-computed tomography in case 1 shows the appearance of a new liver metastasis (arrow) and progression of bone metastases eleven years after the start of gefitinib treatment.

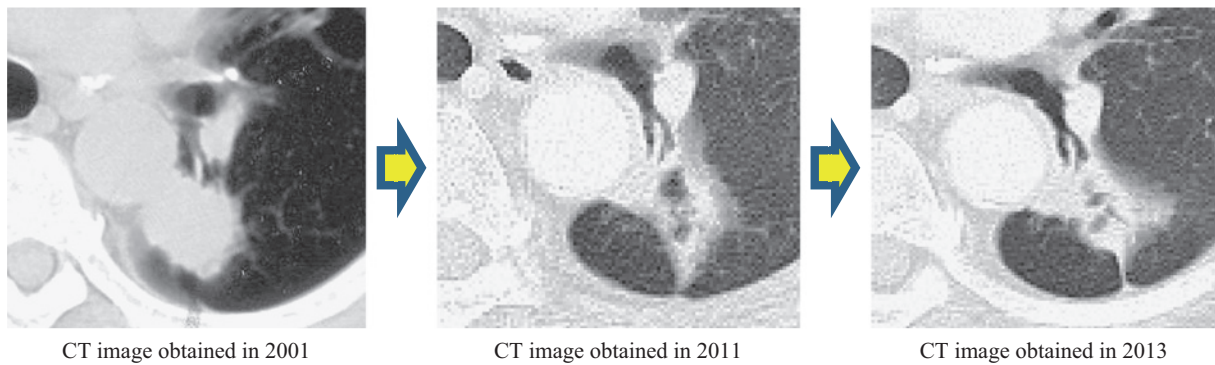


Figure 4. Chest computed tomography in case 1 shows regrowth of the primary tumor eleven years after the start of gefitinib treatment.

症 例

症例 1：死亡時 76 歳 女性。
主訴：右臀部痛。

既往歴：23 歳時 虫垂炎。

生活歴：飲酒歴なし，喫煙歴なし，職業 主婦。

治療経過：2001 年 7 月（64 歳時）に右臀部痛を主訴に
近医を受診。肺癌疑いで当院を紹介受診し，2001 年 9

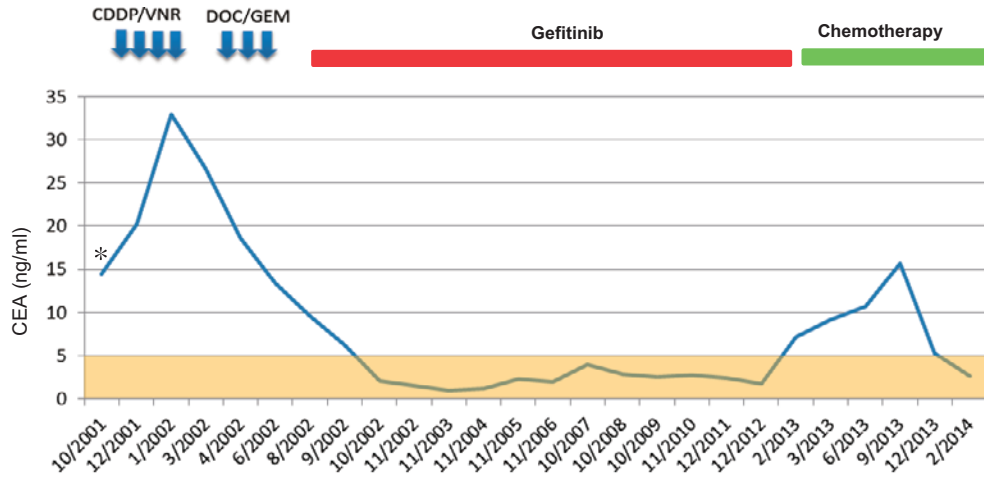


Figure 5. Transition of the CEA value for case 1. A mutation in the epidermal growth factor receptor gene (exon 19) was identified after initiating gefitinib by a specimen obtained of the first visit in September 2001 (*).

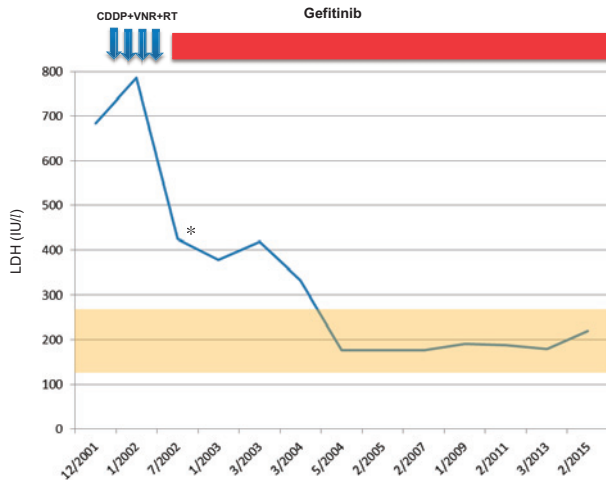


Figure 6. Transition of the LDH value for case 2. A mutation in the epidermal growth factor receptor gene (exon 19) was identified after initiating gefitinib by a specimen of the skin metastases in October 2002 (*). RT: Radiation.

月の原発巣の擦過細胞診において、核小体を有するクロマチンの増生した偏在核を有する異型の強い悪性細胞の乳頭状集塊を認め (Figure 1), 左S⁶原発肺腺癌 (cT2N1M1 stage IV, 多発骨転移) と診断された。Cisplatin (CDDP) + Vinorelbine (VNR) 3 コースおよび Docetaxel (DOC) + Gemcitabine (GEM) 3 コースの化学療法を行い、画像上 stable disease であることを確認し、2002年9月 (65歳時) から Gefitinib (250 mg/day) の内服を開始した。Gefitinib による有害事象は、軽度の皮疹のみであった。Gefitinib 開始後に臀部痛は軽快し、骨シンチグラフィ検査で治療前に認めていた頭蓋骨、肩甲

骨、肋骨、脊椎、腸骨、大腿骨の骨転移巣も、いずれも集積が低下した (Figure 2)。初診時の2001年9月に採取した気管支鏡検体を用いて2010年にEGFR遺伝子検査を施行し、exon 19の欠失を確認した。Gefitinib 開始10年目までは原発巣は縮小を維持し、新規病変の出現も認めなかったが、Gefitinib 内服11年目 (76歳時) のPET-CT画像で、原発巣、骨転移および肝転移の集積増加を認めた (Figure 3)。また同時期のCT画像でも原発巣の増大、骨転移の増悪、多発肝転移、および左副腎転移の出現を認めた (Figure 4)。さらに Gefitinib 内服開始後にいったんは陰性化していたCEAも、画像上の増悪の時期にあわせて再び施設正常値を超えて上昇した (Figure 5)。治療抵抗性と判断し、Gefitinib を中止し細胞障害性の化学療法へ変更したが、治療開始から11年3か月後 (76歳時) に死亡した。Gefitinib は最終的に10年4か月間服用した。

症例2：75歳 男性。

主訴：咳嗽。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：飲酒歴なし、1日20本×40年間の喫煙歴あり。職業 建設業。

治療経過：2001年12月 (63歳時) に咳嗽を主訴に近医を受診。右鎖骨上窩リンパ節腫大を指摘されて当院を紹介受診し、右上葉原発肺腺癌 (cT2N3M0 stage IIIB) と診断された。初診時の血液検査では、LDH 683 IU/l と上昇を認める以外に特記すべき異常所見を認めなかった (Figure 6)。2002年1月 (64歳時) から CDDP+VNR による化学療法および放射線併用療法を開始した。化学放射線療法後に咳嗽は軽快するも、同年10月に多数の皮膚結節が出現した。皮膚結節の病理組織診にて、明瞭な

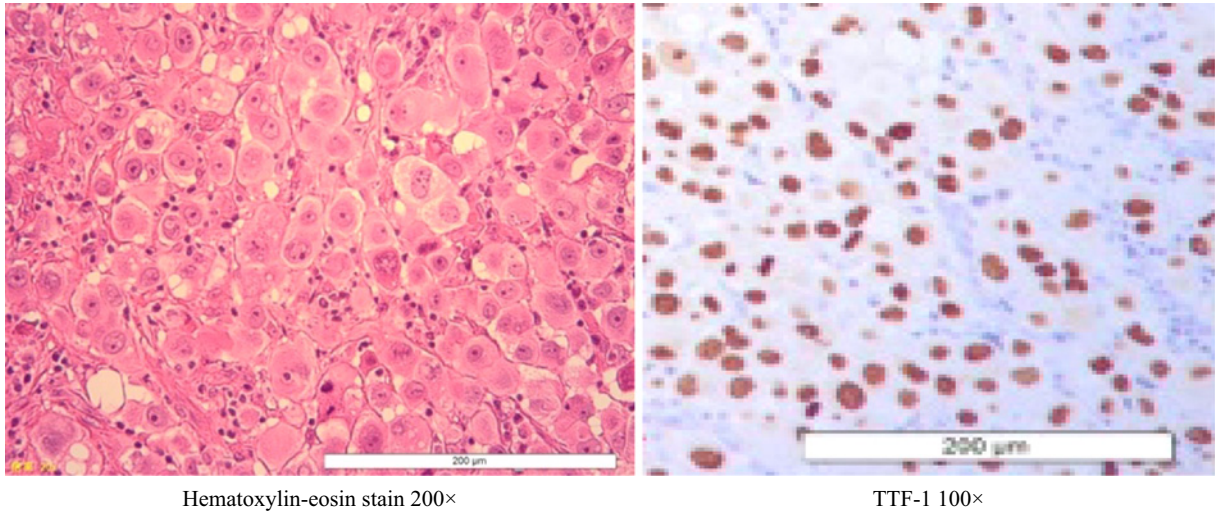


Figure 7. Histopathological findings in case 2 show isolated sporadic outgrowth of circular swollen nuclei with distinct nucleoli and large cells with abundant reticulum. Immunostaining was diffusely positive for TTF-1.

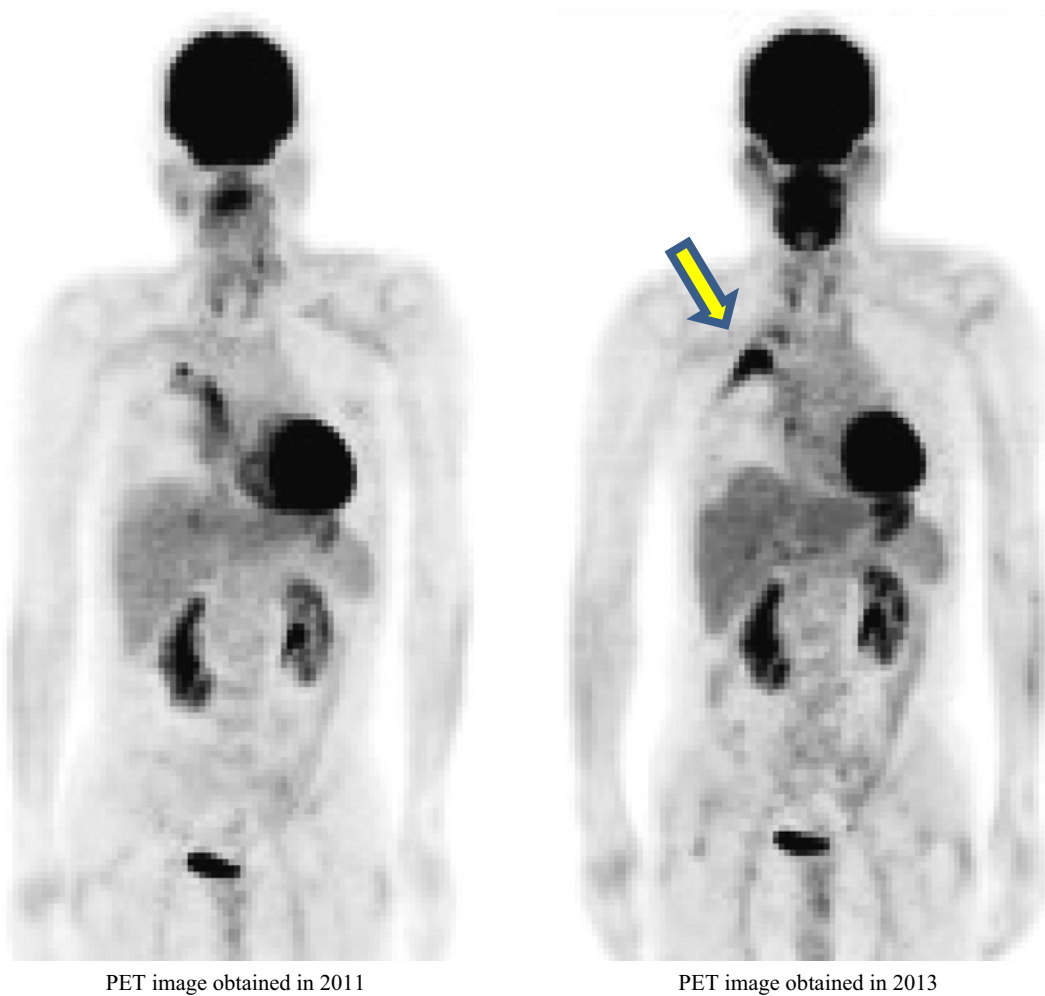


Figure 8. Positron emission tomography-computed tomography in case 2 shows an increased accumulation in the primary lesion of the right upper lobe (arrow).

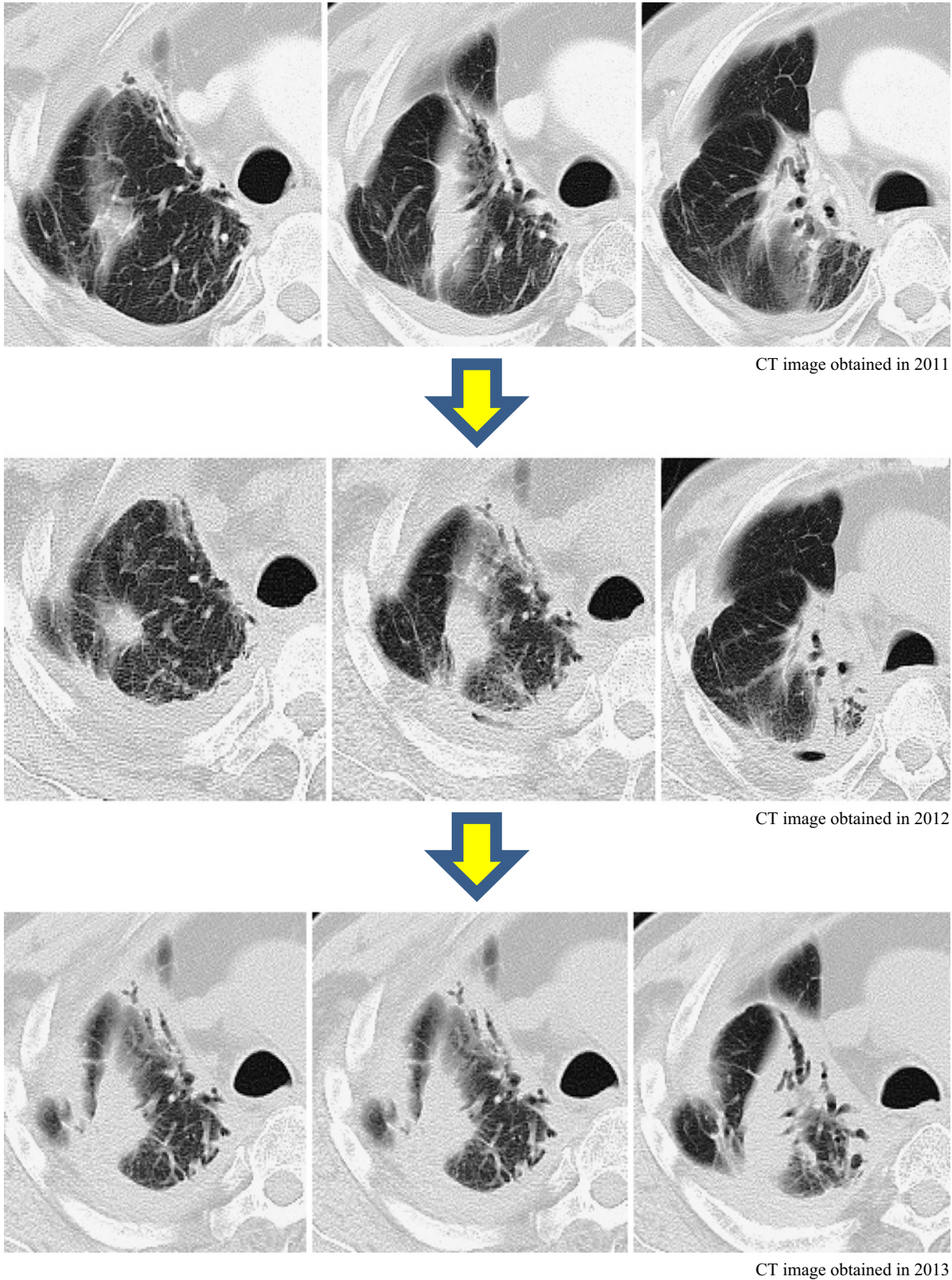


Figure 9. Chest computed tomography in case 2 shows increased pleural dissemination of the primary tumor of the right upper lobe and surrounding area.

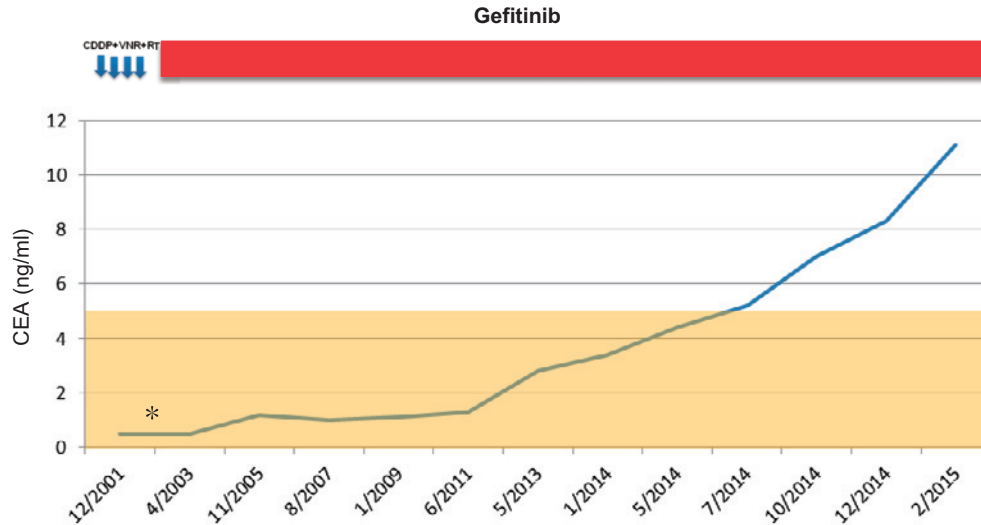


Figure 10. Transition of the CEA value for case 2. A mutation in the epidermal growth factor receptor gene (exon 19) was identified after initiating gefitinib by a specimen of the skin metastases in October 2002 (*).

核小体を持つ類円形の腫大した核と豊富な胞体を有する大型の細胞が孤立散在性に増生しており、免疫染色で TTF-1 がびまん性に陽性であり、一部の細胞に粘液を認め、肺腺癌の転移性皮下結節と診断した (Figure 7)。Gefitinib の内服を開始後、皮膚転移は消失した。有害事象は軽度の下痢のみであった。初診時に 683 IU/l と上昇を認めていた LDH は、Gefitinib 内服 2 年目の 2004 年 7 月以降は施設正常値内で推移した (Figure 6)。Gefitinib 内服 11 年目の PET-CT 画像では、右上葉の原発巣を含めた胸膜近傍の病巣の集積が上昇し (Figure 8)、胸部 CT 画像でも同部位の病変が徐々に増大していた (Figure 9)。腫瘍マーカーに関しては、2014 年 7 月より CEA が施設正常値を超え、以後上昇を続けている (Figure 10)。しかし進行が緩徐であり、かつ局所にとどまっているため、現在までに 12 年間 Gefitinib の内服を継続している。2002 年に採取した皮膚転移巣の検体を用いて 2014 年に EGFR 遺伝子検査を施行し、exon 19 の欠失を確認した。

考 察

進行非小細胞肺癌に対する治療は、従来の年齢や PS に加えて、EGFR 遺伝子変異、EML4-ALK 融合遺伝子変異および組織型を考慮して治療法を決めることが、最新のガイドラインで推奨されている。今回報告した 2 症例は、遺伝子変異が判明する以前から Gefitinib の投与を開始し、遠隔転移を有する IV 期進行肺癌でありながら 10 年以上という長期生存が得られた。結果的に 2 症例とも、後の EGFR 遺伝子検査で exon 19 の欠失が確認された。Lynch ら¹ や Paez ら³ が報告した「Gefitinib が奏効する

か否かは腫瘍細胞中の EGFR 遺伝子変異の存在が大きく関わっている」という事項を、Gefitinib 服用後に裏付けた症例であった。

Gefitinib 承認後 10 年以上が経過し、最近では 5 年以上 EGFR-TKI の内服が継続できた長期生存例の報告^{5,6}もある。しかし我々の検索し得た限りでは、本症例のように Gefitinib の内服により 10 年以上の長期生存が得られた IV 期進行肺癌の報告はなかった。本症例では軽度の皮疹と下痢以外に特記すべき副作用を認めず、それゆえ Gefitinib の長期の内服継続が可能であった。また臨床的な腫瘍縮小効果が長期間継続したことも、10 年間にわたり内服が継続できた要因であった。しかしながら 2 症例とも、治療開始 10 年以上経過した後に、最終的に遠隔再発もしくは局所の増悪を確認しており、Gefitinib 単独による IV 期肺癌の 10 年を超える寛解の維持は難しいと思われる。

Gefitinib 投与 6~12 か月後に獲得耐性が出現し、多くの症例で病状が再燃することは周知の事実である。EGFR-TKI の獲得耐性因子として、EGFR 遺伝子 exon 20 の T790M 変異,⁷ MET 遺伝子の増幅,⁸ 肝細胞増殖因子の過剰発現⁹などが報告されている。本報告の 2 症例は、再発病巣が体腔の深部や骨転移巣や肝転移巣であり、組織の再生検が容易ではなく、T790M 変異などを含めた耐性機序の解明はできなかった。少数例の報告であるが、血液から T790M 変異を超高感度に検出する方法も示されており、^{10,11} EGFR-TKI の耐性獲得時に再発病巣からの検体採取が困難な場合に有用な可能性があり、今後の検討課題である。

結 語

Gefitinib 投与により 10 年以上の長期生存が得られた IV 期肺腺癌の 2 症例を経験した。10 年以上の長期生存例は稀であり、Gefitinib 長期投与例に関する耐性遺伝子の検索や Gefitinib 後の治療選択など、今後さらなる詳細な検討が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 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.
2. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. A multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol.* 2003;21:2237-2246.
3. 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.
4. 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.
5. 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が獲得耐性化したため手術を施行した IV 期肺癌の 1 例. 肺癌. 2012;52:32-38.
6. 橋本博史, 中岸義典, 小原聖勇, 大鹿芳郎. Gefitinib 長期投与後の獲得耐性が疑われた進行肺腺癌に対し GEM (塩酸ゲムシタピン)+VNR (ビノレルビン) が奏効した 1 例. 肺癌. 2010;50:297-302.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Nakamura T, Sueoka-Aragane N, Iwanaga K, Sato A, Komiya K, Abe T, et al. A noninvasive system for monitoring resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors with plasma DNA. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1639-1648.
11. Taniguchi K, Uchida J, Nishino K, Kumagai T, Okuyama T, Okami J, et al. Quantitative detection of EGFR mutations in circulating tumor DNA derived from lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res.* 2011;17:7808-7815.