

CASE REPORT

ゲフィチニブ投与にて病勢の進行を緩和し得た非喫煙者の EGFR 遺伝子変異陽性混合型小細胞肺癌の 1 例

高原 豊¹・野尻正史¹・小島好司¹・
水野史朗¹・長内和弘¹・梅 博久¹

A Case of EGFR Mutation-positive Combined Small-cell Lung Carcinoma in a Nonsmoker in Whom Palliative Treatment with Gefitinib Was Successful

Yutaka Takahara¹; Masafumi Nojiri¹; Koji Kojima¹;
Shiro Mizuno¹; Kazuhiro Osanai¹; Hirohisa Toga¹

¹Department of Respiratory Medicine, Kanazawa Medical University, Japan.

ABSTRACT — **Case.** A 74-years-old woman was admitted to our hospital due to an abnormal shadow on a chest X-ray. She was diagnosed with small-cell lung carcinoma (SCLC) (cT2N3M0, Stage IIIB, limited disease) after a systematic clinical evaluation, and was subsequently treated with six courses of systemic chemotherapy (carboplatin and etoposide) in combination with thoracic radiation therapy (45 Gy/30 Fr). The tumor was well-controlled by the treatment and a stable disease (SD) status was achieved. However, the cancer recurred one year later with multiple brain metastases. The patient underwent whole-brain radiotherapy (30 Gy/10 Fr) and subsequent systemic chemotherapy (carboplatin + etoposide). However, her performance status (PS) worsened from 1 to 4, and her general condition deteriorated because of the side effects of the systemic chemotherapy and disease progression. Since the patient was a nonsmoker, and because the histopathological examination of the initial lung tumor showed glandular structures, a genetic analysis was performed to investigate the presence of a mutation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene. An activating EGFR mutation (Exon21: L858R) was detected and the patient was diagnosed with combined SCLC (CSCLC). The patient's PS improved from 4 to 2 after treatment with gefitinib and she was temporarily discharged. Despite the efficacy of the gefitinib treatment, the patient died of respiratory failure associated with the progression of the tumor approximately two months later. **Conclusion.** We reported a case of EGFR mutation-positive CSCLC in a nonsmoker in whom palliative treatment with gefitinib was successful. Our case report suggests the possibility that gefitinib may be another treatment option for EGFR mutation-positive CSCLC, even in patients with a poor PS.

(JLCC. 2016;56:124-129)

KEY WORDS — Combined small-cell lung carcinoma, EGFR mutation, Gefitinib, QOL

Reprints: Yutaka Takahara, Department of Respiratory Medicine, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada-machi, Kahoku-gun, Ishikawa 920-0293, Japan (e-mail: takahara@kanazawa-med.ac.jp).

Received December 17, 2015; accepted February 22, 2016.

要旨 — **症例.** 74 歳の女性. 胸部 X 線異常陰影の精査目的で当院紹介受診となった. 全身精査の結果, 小細胞肺癌 (cT2N3M0, Stage IIIB, 限局型) と診断され, 同時放射線化学療法 (カルボプラチン+エトポシドを 6 コースと胸部放射線治療 45 Gy/30 Fr) が施行され, 治療効果

は SD であった. その後は病勢コントロールされていたが, 1 年後に多発脳転移で再燃し当科入院となった. 全脳照射 (30 Gy/10 Fr) 施行後, 全身化学療法 (カルボプラチン+エトポシド) を施行したが, 抗癌剤の副作用と原病進行のため PS 1 から 4 まで悪化し, 全身状態悪

¹金沢医科大学呼吸器内科学.

別刷請求先: 高原 豊, 金沢医科大学呼吸器内科学, 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1 丁目 1 番地 (e-mail: takahara@

kanazawa-med.ac.jp).

受付日: 2015 年 12 月 17 日, 採択日: 2016 年 2 月 22 日.

化を認めた。非喫煙者の小細胞癌で、初診断時の病理組織標本にて腺腔構造の形成が認められたことから、EGFR 遺伝子検索を行ったところ活性型 EGFR 遺伝子変異 (Exon21: L858R) が陽性であり、混合型小細胞肺癌の診断でゲフィチニブ内服治療が開始された。治療後 PS 4 から 2 に改善がみられ、退院が可能となった。最終的に原病の進行に伴う呼吸不全のため、ゲフィチニブ治療開始約 2 ヶ月後に死亡した。結論、ゲフィチニブ投与にて

病勢の進行を緩和し得た非喫煙者の EGFR 遺伝子変異陽性混合型小細胞肺癌の 1 例を経験した。全身化学療法施行困難な PS 不良の EGFR 変異陽性混合型肺小細胞癌において、ゲフィチニブは治療選択肢の一つとなり得る可能性が示唆された。

索引用語—— 混合型小細胞肺癌, EGFR 遺伝子変異, ゲフィチニブ, QOL

はじめに

EGFR 遺伝子変異は非喫煙者の腺癌で多くみられるが、少数ながら非喫煙者の小細胞肺癌や、混合型小細胞肺癌における EGFR 遺伝子変異が報告されている。

混合型小細胞肺癌は、腺癌など他の腫瘍成分を含む小細胞肺癌の亜型である。発生頻度は小細胞肺癌の 2~12% と比較的頻度の低い腫瘍であり、^{1,2} その治療については小細胞肺癌に準じて行われるため、EGFR-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) を含めた分子標的薬の投与は現時点では推奨されていない。³

過去の報告では、小細胞肺癌における EGFR 変異は 76 例中 2 例と稀であり、かつ変異陽性例においても EGFR-TKI の治療効果は低いとされている。⁴ しかしながら、混合型小細胞肺癌は腺癌成分を含むため、純粋型小細胞癌と異なり EGFR 遺伝子変異陽性の頻度、また EGFR-TKI による治療効果も異なる可能性がある。

今回我々は、performance status (PS) 不良の EGFR 遺伝子変異を有する非喫煙者の混合型小細胞肺癌に対しゲフィチニブ投与を行い、quality of life (QOL) を改善し得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：74 歳，女性。

主訴：食欲不振。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2013 年健康診断で胸部異常陰影を指摘され、精査目的で当院紹介受診となった。全身精査の結果、小細胞肺癌 (small-cell lung carcinoma: SCLC) (cT2N3M0, cStage IIIB, 限局型) と診断され、2013 年 9 月より同時放射線化学療法 [カルボプラチン (AUC 5, day 1) + エトポシド (100 mg/m², day 1~3), 4 週毎, 6 コースと、胸部放射線治療 (45 Gy/30 Fr)] が施行され

た。6 コース終了後の評価では stable disease (SD) と判断された。その後病勢安定が得られていたが、2015 年 4 月に多発脳転移を認め progressive disease (PD) と判断され、当科入院となった。

現症：身長 150.3 cm, 体重 52.9 kg, 体温 36.3°C, 血圧 128/70 mmHg, 脈拍 78/分・整, SpO₂ 98% (室内気)。胸部聴診で右呼吸音の減弱を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：腫瘍マーカーは CEA：580.0 ng/ml, pro-GRP：212 pg/ml, NSE：22.1 ng/ml と高値を示した。

胸部単純 X 線写真 (Figure 1)：右肺門の腫瘍影、右胸水貯留を認めた。

胸部 CT (Figure 2)：主肺動脈と右下肺静脈への浸潤を疑う径 5.0 cm の右肺門部の腫瘍影と、縦隔リンパ節 #7 の著明な腫大、右胸水貯留を認めた。

Table 1. The Laboratory Data on Admission

Hematology		Serology	
WBC	4700/μl	CRP	0.5 mg/dl
Neut.	66.2%	KL-6	438 U/ml
Lym.	21.5%	SP-D	106 ng/ml
Eos.	2.5%		
RBC	477 × 10 ⁴ /μl	Tumor markers	
Ht	36.7%	CEA	580.0 ng/ml
Hb	12.4 g/dl	NSE	22.1 ng/ml
PLT	25.1 × 10 ⁴ /μl	pro-GRP	212 pg/ml
Biochemistry			
TP	7.6 g/dl		
Alb	3.7 g/dl		
AST	15 U/l		
ALT	9 U/l		
LDH	241 U/l		
BUN	13 mg/dl		
CRE	0.5 mg/dl		
Na	142 mEq/l		
K	4.2 mEq/l		
Cl	106 mEq/l		



Figure 1. A chest X-ray film shows a mass shadow in the right hilum and right pleural effusion.

入院後経過：入院後，全脳照射（30 Gy/10 Fr）が施行された．治療終了後PSは1と良好であり，感受性再発（sensitive relapse）として，初回と同じレジメンの全身化学療法（カルボプラチン＋エトポシド）を開始した．

化学療法開始約1ヶ月後より食欲不振，倦怠感の増悪を認め，嘔気，嘔吐のため経口摂取が不可能となった．補液やステロイド投与など行うも全身状態に改善はみられず，最終的にはPS4までactivities of daily living（ADL）の低下を認めた．

本症例は経気管支生検（transbronchial biopsy；TBB）組織の免疫染色にて，腺分化を有する肺小細胞癌と診断されていた（Figure 3）．非喫煙者の女性でもあり，EGFR遺伝子変異陽性である可能性を考慮して遺伝子検索（reverse transcription-PCR（RT-PCR）法）が行われたところ，活性型EGFR遺伝子変異（Exon21：L858R）が陽性と判明した．通常の化学療法は困難な状態であったが，患者・家族より強い治療希望があり，十分なインフォームドコンセントを得たうえで2015年7月よりゲフィチニブ内服治療を開始した．

ゲフィチニブ内服1ヶ月後，治療効果はSDの範囲内であったが腫瘍は縮小傾向を認めた．腫瘍マーカーについてもCEAは，入院時580.0 ng/ml，2ヶ月後CEA：1470.0 ng/mlと急激な上昇が認められていたが，ゲフィチニブ投与を開始し2週間でCEA：1328.0 ng/mlに低下が認められた（Figure 4）．またpro-GRPは入院時212 pg/ml，2ヶ月後pro-GRP：244 pg/mlと上昇が認められていたが，ゲフィチニブ投与を開始し2週間でpro-GRP：219 pg/mlに低下が認められた．

臨床症状についてはゲフィチニブ投与開始後1ヶ月頃



Figure 2. An enhanced chest computed tomography scan performed on admission shows a mass measuring 5.0 cm in diameter in the right hilum and mediastinal lymphadenopathy at the levels of the #7 lymph nodes with right pleural effusion in the right lung fields. The mass seemed to have invaded the main pulmonary artery and the right inferior pulmonary vein.

より全身倦怠感，嘔気・嘔吐の改善が認められ，食事もほぼ全量摂取が可能となった．PS2に改善を認め，自宅退院可能となり，以降外来通院にて経過観察となった．

ゲフィチニブ内服2ヶ月後に腫瘍の増大に伴う気管分岐部の圧排性狭窄と肺炎を生じ，呼吸不全を来して再入院となった．その後も状態は悪化し診断より約2年の経過で死亡した．

考 察

本症例はTBB組織にて小細胞癌に加え，腺分化が認められ，混合型小細胞肺癌と診断した．

CSCLCはWHO分類上，SCLCの亜型として記載されており，小細胞癌以外の組織型と小細胞癌が混在する腫瘍とされている.⁵

合併する組織型は腺癌，扁平上皮癌，大細胞癌が多いとされており，⁶ 福井らの報告では，切除されたSCLCの14%（8/57）がCSCLCであったとされ，腺癌との混合型が4例，扁平上皮癌が2例，3成分の混在が2例であったとされる.⁷

本症例ではEGFR遺伝子変異が陽性と判明した．EGFR遺伝子変異は非扁平上皮癌におけるEGFR-TKI治療の適応に重要であることが知られているが，CSCLCやSCLCにおいても少数例であるが同遺伝子変異の報告がみられる．EGFR遺伝子変異陽性SCLC5例中3例が腺癌成分を含むCSCLCであったとの報告や，6例の腺癌成分を含むCSCLCのうち1例がEGFR遺伝子変異陽性であったとの報告など，CSCLCでEGFR遺伝子変異を検出した報告が散見されており，^{1,4,8} CSCLCでは

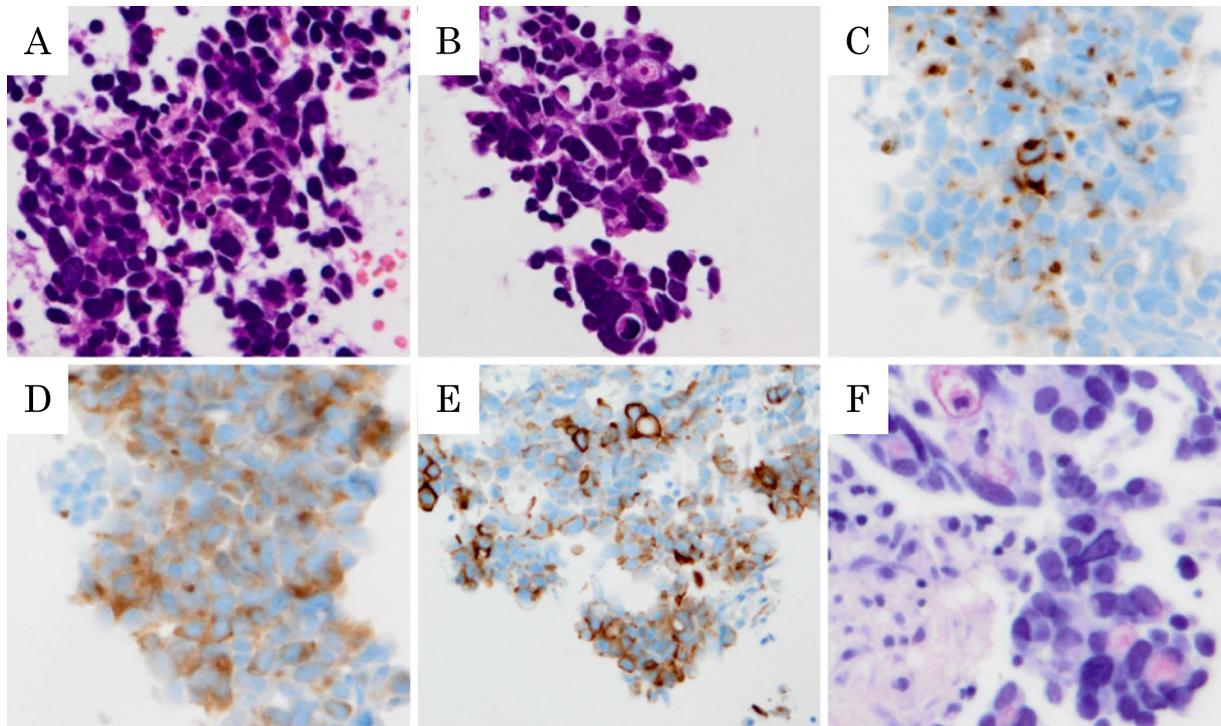


Figure 3. A histological examination was performed using hematoxylin and eosin (HE) staining and immunological staining with chromogranin A, synaptophysin, and CD56. The examination revealed small-cell lung carcinoma with some glandular structures. Immunohistochemical staining of the glandular structures revealed CK7 and mucicarmine positivity. **A:** HE staining. **B:** Glandular structures. **C:** Chromogranin A. **D:** Synaptophysin. **E:** CK7. **F:** Mucicarmine.

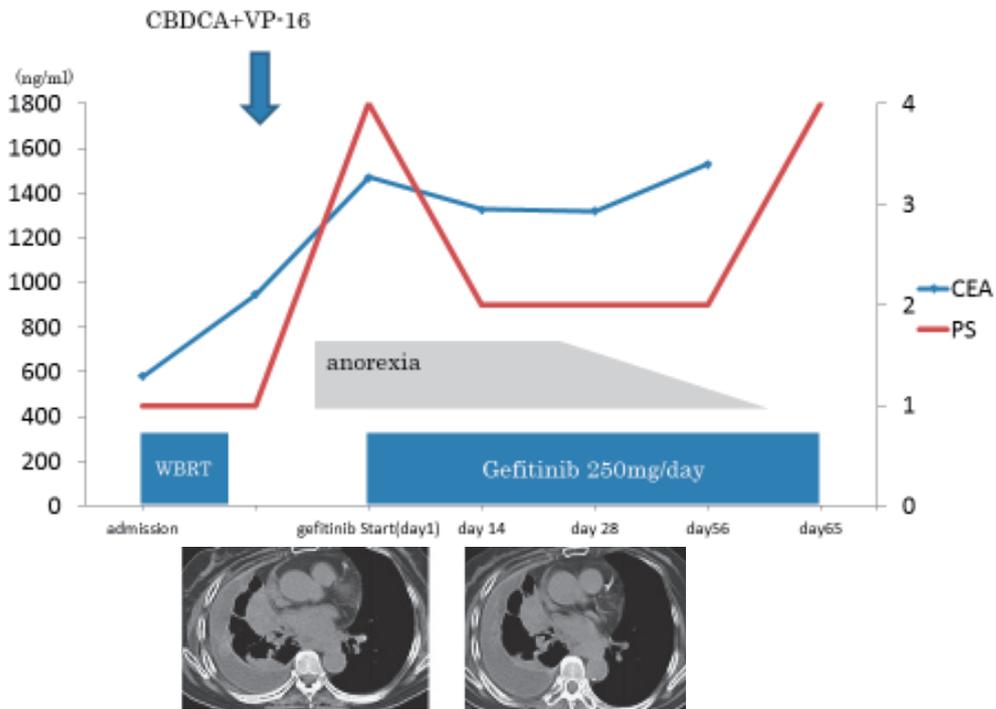


Figure 4. The clinical course. CBDCA, carboplatin; VP-16, etoposide; WBRT, whole-brain radiation.

EGFR 遺伝子変異が認められる可能性がある。

EGFR 遺伝子変異陽性 SCLC に対する EGFR-TKI の効果については、症例数の少ないこともあり無効^{4,9}から部分奏功^{8,10,11}と一定の見解をみない。

Tatematsu らの報告では、EGFR 遺伝子変異陽性 CSCLC で、腺癌成分にのみ EGFR 遺伝子増幅を認めたとされ、⁸ 本症例の部分的な治療効果も腺癌成分に対する反応を反映したものと推察される。

また本症例は非喫煙者であったが、SCLC は喫煙との関連が極めて大きいとされ、非喫煙者の発症は稀である。Varghese らは、非喫煙者の SCLC の頻度は 2% (23/1040) であり、非喫煙者の新規発生 SCLC において、25% (2/8) に EGFR 遺伝子変異を認めたとしている。⁹ また同様に Tatematsu らの報告でも、EGFR 変異陽性例は陰性例と比較し喫煙指数が有意に低かったと報告されており、⁸ 非喫煙者における SCLC は EGFR 遺伝子変異が認められることが推察される。

Kurahara らは、非喫煙者の SCLC の原因として、環境喫煙 (environmental tobacco smoke; ETS) の関与を指摘している。¹² ETS は、タバコの点火部分より出る副流煙と喫煙者が吐き出す主流煙からなる。Kurahara らは、271 例の SCLC のうち 4 例が非喫煙者であり、その 4 例すべてに ETS 曝露があったとしている。本症例も夫が喫煙者であり ETS 曝露があったと思われるが、非喫煙者の SCLC については、ETS の他に遺伝的因子など複数の因子がその発生に関わっていると推察されている。¹² 今後も発癌過程のさらなる研究が必要であり、症例の集積が望まれる。

本症例はゲフィチニブ開始時の PS は 4 であり、通常の化学療法は適応外であった。肺癌診療ガイドラインでは、進展型 SCLC では PS 0~3 については化学療法が推奨されているが、PS 4 に関しては明確なエビデンスがない。¹³

本症例では十分なインフォームドコンセントを得たうえでゲフィチニブの投与を行い、重篤な副作用を来すことなく、腫瘍の縮小による病勢制御、PS の改善が認められ、自宅退院可能になったことは有意義であった。

CSCLC のドライバー遺伝子の検索結果をまとめた論文は検索した限りでは認められず、CSCLC の EGFR 遺伝子変異の頻度については今後も検討が必要であるが、SCLC であっても CSCLC や、非喫煙者の SCLC の場合は CSCLC である可能性を考慮して、病理学的検索や EGFR 遺伝子変異測定を考慮する必要があると考えられる。

非小細胞肺癌ではゲフィチニブの QOL 改善効果が知られているが、¹⁴ 本症例より PS の低下した CSCLC における EGFR 変異陽性例では、ゲフィチニブは治療選択

肢の一つとなり得る可能性が示唆された。

結 論

ゲフィチニブ投与にて QOL を改善し得た非喫煙者の EGFR 遺伝子変異陽性混合型小細胞肺癌の 1 例を経験した。混合型小細胞肺癌において EGFR 変異陽性例では、ゲフィチニブは癌の積極的治療の他、症状の緩和治療の一つとして選択肢となり得る可能性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：病理組織学的検討を担当いただいた臨床病理学講座黒瀬望先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. Fukui T, Tsuta K, Furuta K, Watanabe S, Asamura H, Ohe Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung. *Cancer Sci*. 2007;98:1714-1719.
2. Mangum MD, Greco FA, Hainsworth JD, Hande KR, Johnson DH. Combined small-cell and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1989;7:607-612.
3. Lu HY, Wang XJ, Mao WM. Targeted therapies in small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2013;5:3-11.
4. Shiao TH, Chang YL, Yu CJ, Chang YC, Hsu YC, Chang SH, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer: a brief report. *J Thorac Oncol*. 2011; 6:195-198.
5. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thy-mus and Heart*. Lyon: IARC Press; 2015:63-68.
6. 肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 第 7 版. 東京: 金原出版; 2010:75.
7. 福井朋也, 蔦 幸治, 前島亜希子, 浅村尚生, 松野吉宏. 混合型小細胞肺癌(腺癌, 扁平上皮癌)の臨床病理学的解析. *肺癌*. 2005;45:643.
8. Tatematsu A, Shimizu J, Murakami Y, Horio Y, Nakamura S, Hida T, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:6092-6096.
9. Varghese AM, Zakowski MF, Yu HA, Won HH, Riely GJ, Krug LM, et al. Small-cell lung cancers in patients who never smoked cigarettes. *J Thorac Oncol*. 2014;9:892-896.
10. Alam N, Gustafson KS, Ladanyi M, Zakowski MF, Kapoor A, Truskinovsky AM, et al. Small-cell carcinoma with an epidermal growth factor receptor mutation in a never-smoker with gefitinib-responsive adenocarcinoma of the lung. *Clin Lung Cancer*. 2010;11:E1-E4.
11. Okamoto I, Araki J, Suto R, Shimada M, Nakagawa K, Fukuoka M. EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2006;17:1028-1029.
12. Kurahara Y, Kawaguchi T, Tachibana K, Atagi S, Hayashi S, Kitaichi M, et al. Small-cell lung cancer in never-smokers: a case series with information on family

- history of cancer and environmental tobacco smoke. *Clin Lung Cancer*. 2012;13:75-79.
13. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 日本肺癌学会. 編集. 2014年版. 東京:金原出版;2014:167-171.
 14. Natale RB, Zaretsky SL. ZD1839 (Iressa): what's in it for the patient? *Oncologist*. 2002;7(Suppl 4):25-30.