

## CASE REPORT

## Osimertinib の治療反応性が病変部位ごとに大きく異なった肺腺癌の 1 例

森 雅秀<sup>1</sup>・澤 信彦<sup>1</sup>・細野裕貴<sup>1</sup>・  
金津正樹<sup>1</sup>・赤澤結貴<sup>1</sup>・矢野幸洋<sup>1</sup>

### A Case Report: Adenocarcinoma of the Lung Treated with Osimertinib Resulted in Significantly Different Responses from Multiple Lesions

Masahide Mori<sup>1</sup>; Nobuhiko Sawa<sup>1</sup>; Yuki Hosono<sup>1</sup>;  
Masaki Kanazu<sup>1</sup>; Yuki Akazawa<sup>1</sup>; Yukihiro Yano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Oncology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Osimertinib is generally effective for T790M-positive epidermal growth factor receptor (EGFR) gene-mutant non-small cell lung cancer. **Case.** A 77-year-old female was diagnosed with lung adenocarcinoma in the lower lobe of the left lung harboring a 15-base-pair deletion in exon 19 (ex19 15-bp del) of the EGFR gene. Another nodule was detected in the right lower lobe. She had received gefitinib as a first-line treatment for two years, which resulted in shrinkage of both lesions. After disease progression occurred during gefitinib administration for one year, afatinib was consequently administered for another year; however, afatinib was also ineffective. A transbronchial re-biopsy for the left primary lesion revealed the existence of ex19 15-bp del and T790M double mutations. Osimertinib induced the clear shrinkage of the primary lesion and no change in the right lung lesion. However, right pleural effusion appeared and progressed, and the findings of the effusion were ex19 15-bp del-positive and T790M-negative. Left hydronephrosis developed two months later, and right hydronephrosis occurred three months after that, thus requiring percutaneous renal pelvis drainage. The patient was lost due to the progression of lung cancer at four months after osimertinib initiation. **Conclusion.** Treatment with osimertinib can occasionally result in different responses from multiple lesions because of the spatial heterogeneous T790M status of tumor cells in non-small cell lung cancer harboring an EGFR gene mutation.

(JLCC. 2017;57:211-215)

**KEY WORDS** — EGFR-TKI, Liquid biopsy, Ureteral obstruction

Corresponding author: Masahide Mori.

Received February 11, 2017; accepted March 31, 2017.

**要旨** — **背景.** Osimertinib は EGFR T790M 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に有効とされている。**症例.** 診断時 77 歳女性。左下葉原発の肺腺癌で EGFR 遺伝子変異 exon19 15 塩基対欠失 (ex19 15-bp del) あり。右下葉にも結節が存在した。1 次治療として gefitinib を投与し当初は両側ともに縮小、2 年後に病勢進行したが、さらに 1 年継続投与した。引き続き afatinib に切り替え 1 年投与したが無効であった。左原発巣の再生検での気管支洗浄液は ex19 15-bp del、T790M ともに変異陽性であり、osimertinib の投与を開始した。左原発巣は部分寛解、右

肺病変は不変であった。しかし、投与開始後から右胸水が出現し、胸水検体は ex19 15-bp del 陽性、T790M 陰性であった。投与 2 ヶ月後に左水腎症、3 ヶ月後に右水腎症で無尿となり経皮的腎瘻作成で対応したが、4 ヶ月後に原病増悪で永眠された。**結論.** EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌において、T790M 変異の存在が不均一であれば、異なる病変における osimertinib の治療効果に差が出る場合もあり得る。

**索引用語** — 上皮成長因子受容体阻害剤, Liquid biopsy, 尿管閉塞

<sup>1</sup>国立病院機構刀根山病院呼吸器腫瘍内科。  
論文責任者: 森 雅秀。

受付日: 2017 年 2 月 11 日, 採択日: 2017 年 3 月 31 日。

## はじめに

上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対する治療として EGFR 阻害剤 (EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI)) が用いられるが,<sup>1</sup> 治療効果には限界があり、ほとんどの症例で再発する。耐性化の機序として最も頻度の高い2次性遺伝子変異である T790M 変異<sup>2</sup> に対しては、第3世代 EGFR-TKI の osimertinib が有効であるが、<sup>3</sup> T790M 変異の存在をどのように検出するかが問題となっている。<sup>4</sup>

今回我々は、病変部位により osimertinib の効果に大きな差がみられた EGFR T790M 遺伝子変異陽性肺腺癌の症例を経験した。また、本症例では osimertinib 投与開始約3ヶ月後に、原因不明の両側水腎症をきたしたので、合わせて報告する。

## 症 例

症例：診断時 77 歳女性。

診断：肺癌(腺癌)左下葉原発 cT2aN2M1b stage IV.

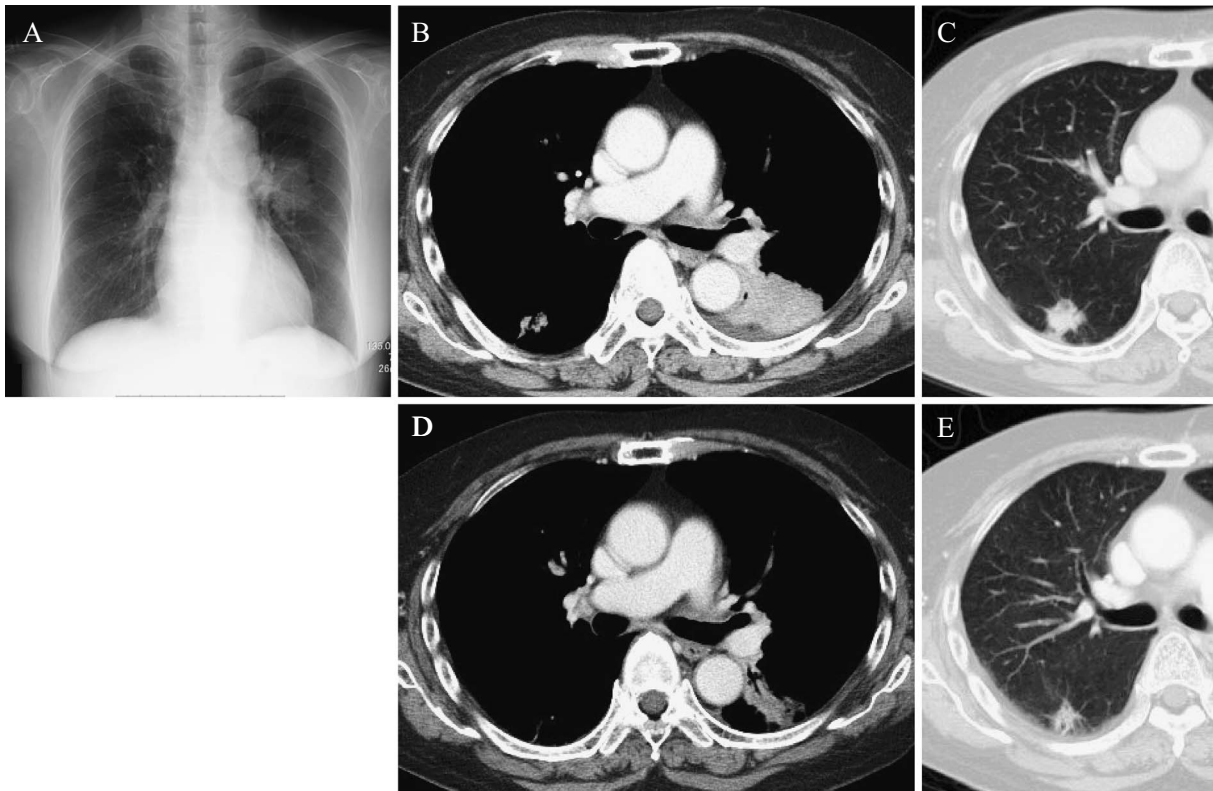
EGFR 遺伝子変異陽性 exon19 15 塩基対欠失 (ex19 15-bp del).

既往歴：60 歳頃 S 状結腸癌切除 (詳細不明)。

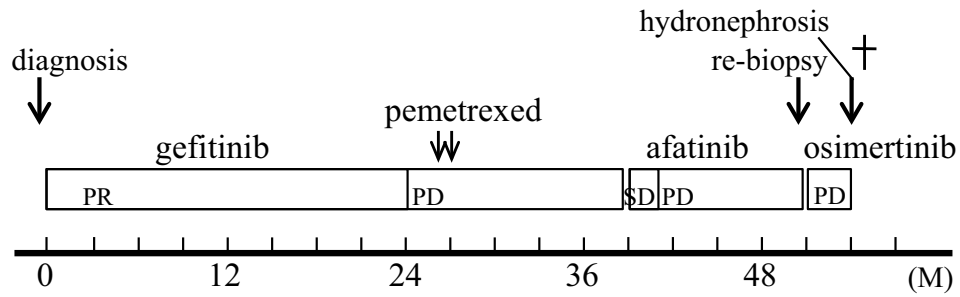
喫煙歴：なし。

現病歴：77 歳時の検診で胸部異常陰影を指摘され、当院を紹介された。自覚症状なし。Performance status(PS) 0。胸部 CT では左肺下葉 S<sup>6</sup> に 47 mm 大の腫瘤陰影、右肺下葉 S<sup>6</sup> にも 19 mm の結節陰影を認めた (Figure 1A~1C)。縦隔リンパ節#4 も軽度腫大していた。左 S<sup>6</sup> の経気管支擦過細胞診で腺癌細胞を検出し、EGFR 遺伝子変異が陽性と判明した (ex19 15-bp del)。右 S<sup>6</sup> の結節も経気管支生検を試みたが病理診断には至らず、臨床的には対側肺転移と判断して、cT2aN2M1a stage IVA と診断した。

1 次治療として gefitinib 250 mg/日を投与し、当初は原発巣・転移巣ともに奏効した (Figure 1D, 1E)。2 年後に病勢進行 (progressive disease: PD) となり、臨床試験として gefitinib + pemetrexed を投与したが、倦怠感が著明で縮小も得られず、2 クールで pemetrexed を中止した。Gefitinib の投与は継続したが、その後も徐々に



**Figure 1.** Chest roentgenogram (A) and CT scans (B-E) during the treatment with gefitinib. A mass shadow of the primary lesion was identified in the lower lobe of the left lung before the treatment with gefitinib (A, B). Another lesion was observed in the lower lobe of the right lung (C). Both lesions shrank in size at two months after the initiation of gefitinib (D, E).



PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease; M: months

Figure 2. Clinical course.

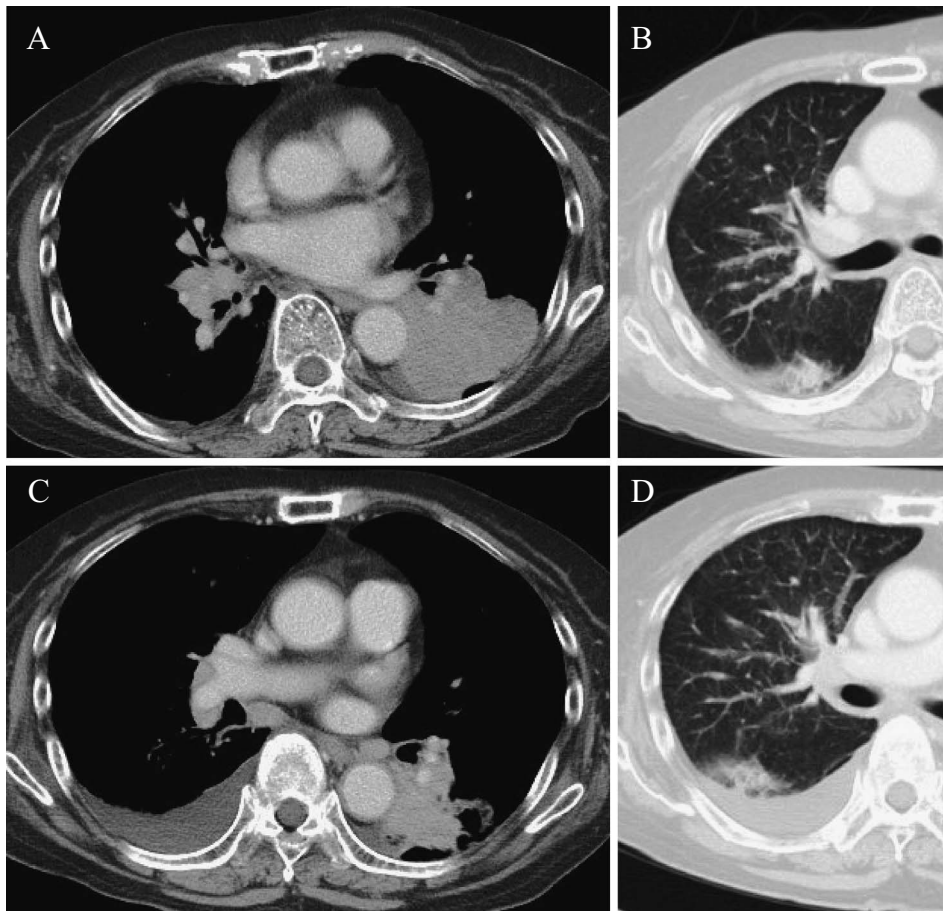
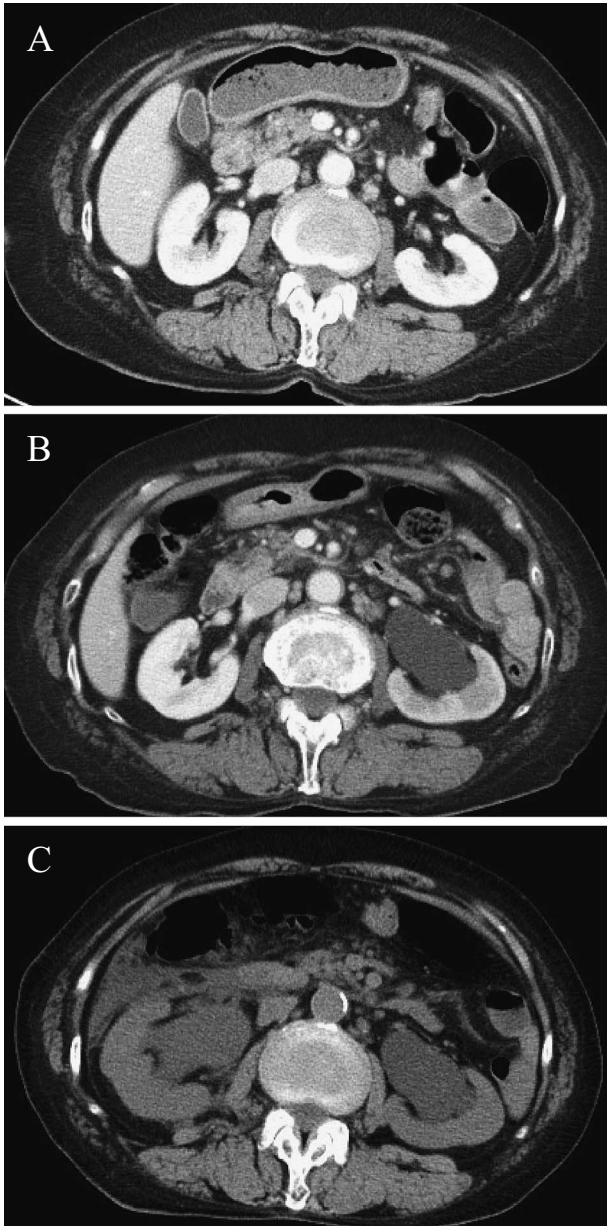


Figure 3. Chest CT scans during treatment with osimertinib. Approximately four years after the initiation of EGFR-TKI, the primary and right lung lesions exhibited regrowth (A, B). The primary lesion in the left lung again shrank, and the right lung lesion showed no change in size at two months after the initiation of osimertinib; however, right pleural effusion appeared and progressed (C, D).

増大し1年後に中止した (Figure 2). 引き続き afatinib を診断3年4ヶ月目から1年間投与したが、2ヶ月間のみ不変でその後は増悪した (Figure 3A, 3B). この時点で、増大が著明であった左原発巣からの再生検を試みた

が、導入気管支である左B<sup>6</sup>入口部は周囲からの圧迫で狭窄していたため内部の気管支選択ができず、結局気管支洗浄液検体でEGFR遺伝子変異 ex19 15-bp del と T790M 変異の両方を検出した。再生検時は右下葉の病変





**Figure 4.** Abdominal CT scans during the treatment with osimertinib. The bilateral kidneys showed no abnormal findings before treatment with osimertinib (A). Left hydronephrosis developed two months later (B), and right hydronephrosis also occurred three months later (C).

へのアプローチは行っていない。

診断4年4ヶ月目(81歳時)から osimertinib の投与を開始し、PS 2 から PS 1 に改善、1ヶ月後の胸部CTでは左下葉の原発巣は長径で47%縮小し、右下葉の病変と右肺門リンパ節はほぼ不変であった(Figure 3C, 3D)。しかし、投与開始後から右胸水が出現し徐々に増加(Figure 3C)、後述の緊急入院時に採取した胸水には多数の腺癌細胞を認め、胸水 CEA 269 ng/ml、EGFR 遺伝子変異

に関しては ex19 15-bp del 陽性、T790M 陰性と判明した。

Osimertinib 投与78日後の胸部CTで左水腎症を確認、92日後には突然の無尿となり右水腎症も発症して緊急入院、翌日他院泌尿器科へ転院した(Figure 4A~4C)。左3×2 mm、右6×5、2×2 mmの尿管結石を認めたが、経尿道的に尿管ステントを挿入するも尿管閉塞は解消せず、結石が原因である可能性は否定的とされた。膀胱内面に異常は特に認めず、画像上でも両側の尿管閉塞の原因は不明であった。姑息的に経皮的右腎瘻作成で対応し、creatinine (mg/dl)は8.0から0.96まで改善した。その後、osimertinibの投与は中止、全身状態の悪化により osimertinib 開始4ヶ月後に永眠された。病理解剖の同意は得られなかった。

### 考 察

本症例のような高齢者のEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対しては、第1世代EGFR-TKIである gefitinib もしくは erlotinib が初回治療の標準とされている。<sup>1</sup>しかし、いずれのEGFR-TKIを用いても薬剤耐性化は避けられず、無増悪生存期間(progression free survival: PFS)は約8~11ヶ月と報告されている。<sup>5,6</sup>耐性機序としては、半数以上の症例で2次性の遺伝子変異であるT790M変異が生じているが、<sup>2</sup>このT790M変異を有する非小細胞肺癌に有効とされる第3世代EGFR-TKI osimertinib が2016年に発売された。

Osimertinibの投与にあたっては、再発部位での再生検を行い、T790M変異の存在を証明する必要がある。臨床的に大きな課題が発生している。一つは生検する部位と方法の選択であり、もう一つは再発部位が全体を反映するのかどうかである。Nosakiらは、再発時の生検部位は初回診断時と比較して原発巣からの生検の頻度が減少し、生検可能な転移巣からの生検が増加していたと報告している。<sup>4</sup>本症例でも、再発時に組織採取は困難で、気管支洗浄液検体でT790Mを検出した。なお、右肺病変については臨床的に対側転移として治療したが、重複癌であった可能性も否定できない。いずれにせよ初回治療の gefitinib で縮小していたことと右胸水が ex19 15-bp del を有していたことから、EGFR 遺伝子変異陽性(ex19 15-bp del)の病変であると考えられる。

Osimertinibの投与によりT790M陽性である左下葉の原発巣は著明に縮小したが、右肺病変と右肺門リンパ節腫大は不変、右胸水は増加し、RECISTガイドラインではPD判定であった。胸水は osimertinib には反応せず、胸水中の腫瘍細胞数が多かったにも関わらずEGFR遺伝子変異として ex19 15-bp del のみが検出されたことから、T790M変異以外の耐性機序を有するクローンの存

在が示唆された。この T790M 陰性の癌性胸水は右肺病変から波及したと考えられ、osimertinib で縮小が得られなかった右肺病変・右肺門リンパ節もともに T790M 陰性の可能性が高い。Hata らは同一部位での複数回の生検、あるいは同一患者の異なる病変に対する生検で、T790M の検出パターンがしばしば異なることを報告している。<sup>7</sup> また癌性胸水に関しては、T790M 陽性が 67% (18 例中 12 例) と比較的頻度が高いことが示されている<sup>7</sup>が、転移部位別の頻度については今後の報告が待たれる。

初回 EGFR-TKI 治療に耐性を生じ、T790M 変異陽性の非小細胞肺癌を対象とした AURA2 試験でも、PD は少数ながら (14%) 存在している。<sup>3</sup> 非標的病変の増大あるいは新病変の出現による PD がどの程度かは明らかではないが、本症例のように病変により耐性機序が異なる症例は存在すると予想される。最近、いわゆる liquid biopsy が臨床導入されたが、<sup>8</sup> T790M 遺伝子変異が検出されてもどの病変が T790M 陽性であるかは特定できないため、複数病変を有する症例では病変ごとに治療反応性が異なる可能性を考慮すべきである。

また本症例では osimertinib の投与開始後に両側尿管閉塞をきたした。原因として、肺癌の腹膜播種の可能性は否定できず、約 20 年前の腹部手術の影響も疑われたが、短期間のうちに両側に出現したこと、画像上は後腹膜に腫瘤は確認できないことから積極的に疑われるものではなかった。泌尿器科医からは特発性の後腹膜線維症の可能性も示唆されたが、病理解剖が施行できなかったため組織学的に確認ができなかった。EGFR-TKI の有害事象としてもこれまでに報告はないようであるが、<sup>9</sup> 薬剤により惹起されたのかどうかも含めて原因は不明である。

以上、病変により osimertinib への反応性が大きく異なった肺腺癌の 1 例を報告した。尿管閉塞の有害事象と合わせて、今後の症例蓄積が待たれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：泌尿器科診療を担当いただきました箕面市立病院泌尿器科高田剛先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 105 回日本肺癌学会関西支部学術集会で発表した。

## REFERENCES

1. 日本肺癌学会. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2016 年版. 2016.
2. Ohashi K, Maruvka YE, Michor F, Pao W. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-resistant disease. *J Clin Oncol*. 2013;31:1070-1080.
3. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372:1689-1699.
4. Nosaki K, Satouchi M, Kurata T, Yoshida T, Okamoto I, Katakami N, et al. Re-biopsy status among non-small cell lung cancer patients in Japan: A retrospective study. *Lung Cancer*. 2016;101:1-8.
5. Urata Y, Katakami N, Morita S, Kaji R, Yoshioka H, Seto T, et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol*. 2016;34:3248-3257.
6. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:577-589.
7. Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Kaji R, Masago K, Fujita S, et al. Spatiotemporal T790M Heterogeneity in Individual Patients with EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer after Acquired Resistance to EGFR-TKI. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1553-1559.
8. Takahama T, Sakai K, Takeda M, Azuma K, Hida T, Hirabayashi M, et al. Detection of the T790M mutation of EGFR in plasma of advanced non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors (West Japan oncology group 8014LTR study). *Oncotarget*. 2016;7:58492-58499.
9. アストラゼネカ社. タグリッソ®錠 市販直後調査. 2016.