

CASE REPORT

上皮成長因子受容体遺伝子変異陽性肺癌と陰性肺癌に対して、
上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤と
細胞障害性抗癌剤を併用投与した 1 例

平生敦子¹・須崎規之¹・永田拓也¹・丸川將臣¹

Concurrent Administration of an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor and Cytotoxic Anticancer Drug to Treat Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutation-positive and Mutation-negative Lung Cancers

Atsuko Hirabae¹; Noriyuki Suzaki¹; Takuya Nagata¹; Masaomi Marukawa¹

¹Department of Internal Medicine, Kagawa Rosai Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** When a molecular-targeted drug shows completely different effects on two lesions, it is difficult to differentiate the metastatic lesion due to tumor heterogeneity from multiple lung cancers, and difficult to treat the lesions as well. **Case.** A 63-year-old female presented with a right lung tumor after a medical health checkup. She had been diagnosed with stage IV pulmonary adenocarcinoma harboring an epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation. Gefitinib was started, and the tumor responded well. However, as the nodule in the lower lobe of the left lung, which had been made an initial diagnosis of post-inflammatory change increased. This lesion was diagnosed as EGFR gene mutation-negative lung adenocarcinoma, and gefitinib was discontinued and carboplatin plus paclitaxel combination chemotherapy started instead. The nodule in the left lung shrank; however, the tumor in the right lung grew. As a result, gefitinib was resumed while chemotherapy was continued, and the right lung lesion receded again. After six cycles of carboplatin plus paclitaxel combination therapy, only the left lung lesion showed re-growth, so the therapy was changed to pemetrexed monotherapy, and a temporary effect was confirmed. No exacerbation of adverse events due to gefitinib administration was noted at any time. **Conclusion.** We were unable to determine which of the two lesions was the metastatic one due to tumor heterogeneity, but an EGFR tyrosine kinase inhibitor administered in combination with cytotoxic anticancer drugs reduced both tumors without exacerbating adverse events.

(JJLC. 2018;58:127-131)

KEY WORDS — Epidermal growth factor receptor gene mutation, Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, Cytotoxic anticancer drug, Concurrent administration, Heterogeneity

Corresponding author: Masaomi Marukawa.

Received July 24, 2017; accepted January 25, 2018.

要旨 — **背景.** 2つの病変に分子標的薬が全く異なった効果を示した場合、腫瘍の heterogeneity による転移巣か、あるいは多発肺癌か、その診断と治療に苦慮する。**症例.** 63歳女性。健康診断で右肺野腫瘍影を指摘され当院を受診した。上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性肺腺癌 IV 期と診断した。ゲフィチニブを開始し奏効した。一方、炎症後変化と考えていた左肺下葉の結節

影が増大し、EGFR 遺伝子変異陰性肺腺癌と診断された。ゲフィチニブを中止し、カルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法を開始した。左肺病変は縮小したが右肺病変が増大した。そのため化学療法を継続したままゲフィチニブを再開した。右肺病変は再度縮小した。6コースのカルボプラチン+パクリタキセル併用療法後、左肺病変のみが再増大したため、ペメトレキセド単剤療法に

¹香川労災病院内科。
論文責任者：丸川將臣。

受付日：2017年7月24日、採択日：2018年1月25日。

変更し、一時的に効果を認めた。ゲフィチニブ併用投与による有害事象の増強は認めなかった。結論。腫瘍の heterogeneity による転移巣か多発肺癌かは確定できなかったが、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤と細胞障害性抗癌剤を併用投与し、有害事象の増強なく両腫瘍に縮小

効果が認められた。

索引用語—— 上皮成長因子受容体遺伝子変異, 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤, 細胞障害性抗癌剤, 併用投与, Heterogeneity

緒言

化学療法の経過において、原発巣と転移巣に対する抗腫瘍効果が全く異なるとき、腫瘍の持つ heterogeneity による効果の差か、あるいは重複癌によるものか、診断とその治療に苦慮することがある。今回、我々は臨床病期 IV 期上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) 遺伝子変異陽性肺腺癌症例にゲフィチニブを投与し、原発巣および転移巣に効果を示しているにもかかわらず、全く効果を示さない病変に対して再生検を行い、EGFR 遺伝子変異陰性肺腺癌併存と診断した (厳密には EGFR 遺伝子変異陰性腫瘍の転移巣である可能性も否定できない)。ゲフィチニブと抗癌剤の同時併用投与を行い奏効が得られたため、報告する。

症例

症例：63 歳女性。

主訴：右背部痛。

既往歴：高血圧。

家族歴：父親 胆嚢癌, 母親 胃癌。

喫煙歴：なし。

現病歴：2014 年 6 月の健康診断で胸部異常陰影を指摘され、近医を受診した。胸部 CT で右肺癌が疑われたため、当院に紹介となった。

初診時現症：身長 154 cm, 体重 56.6 kg, 体温 35.8°C, 血圧 136/65 mmHg, 脈拍 77 回/分・整, 経皮的動脈酸素飽和度 98%(室内気), 意識清明, 眼球結膜に黄疸なし, 眼瞼結膜に貧血なし, 表在リンパ節は触知せず, 心雑音なし, 右背下部で軽度の肺雑音を聴取, 腹部に異常所見なし, 下腿浮腫なし, 神経学的に異常所見なし。

検査所見：血液検査では腫瘍マーカーを含め異常値は認めなかった。胸部 X 線写真にて、右中下肺野にすりガラス影を伴う腫瘤影を認めた。胸部 CT では、右肺下葉にすりガラス影を伴った腫瘤影, 左肺下葉 S⁶に胸部下行大

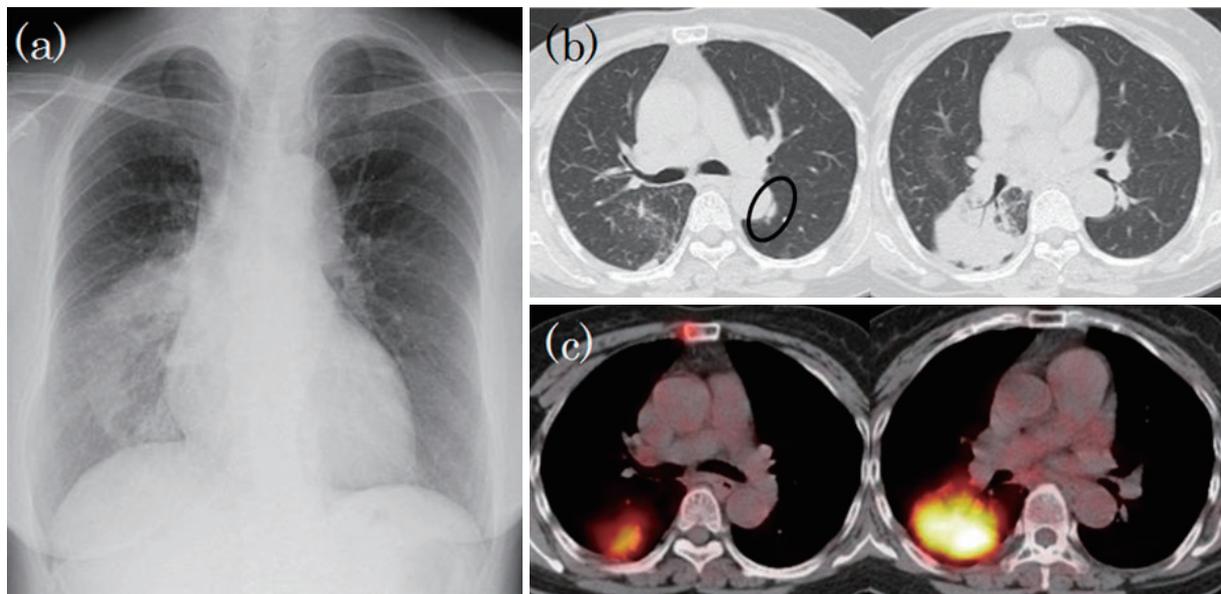


Figure 1. Imaging findings at the initial diagnosis. Chest X-ray shows a large mass with ground-glass opacity in the right middle and lower lung fields (a). Chest CT shows an extensive mass with ground-glass opacity in the right lower lobe, a flattened shadow in the left lower lobe S⁶, and osteolytic changes in the sternum (b). FDG-PET/CT shows accumulation in the right lung shadow and sternum, and no accumulation was observed in the opposite lung shadow (c).

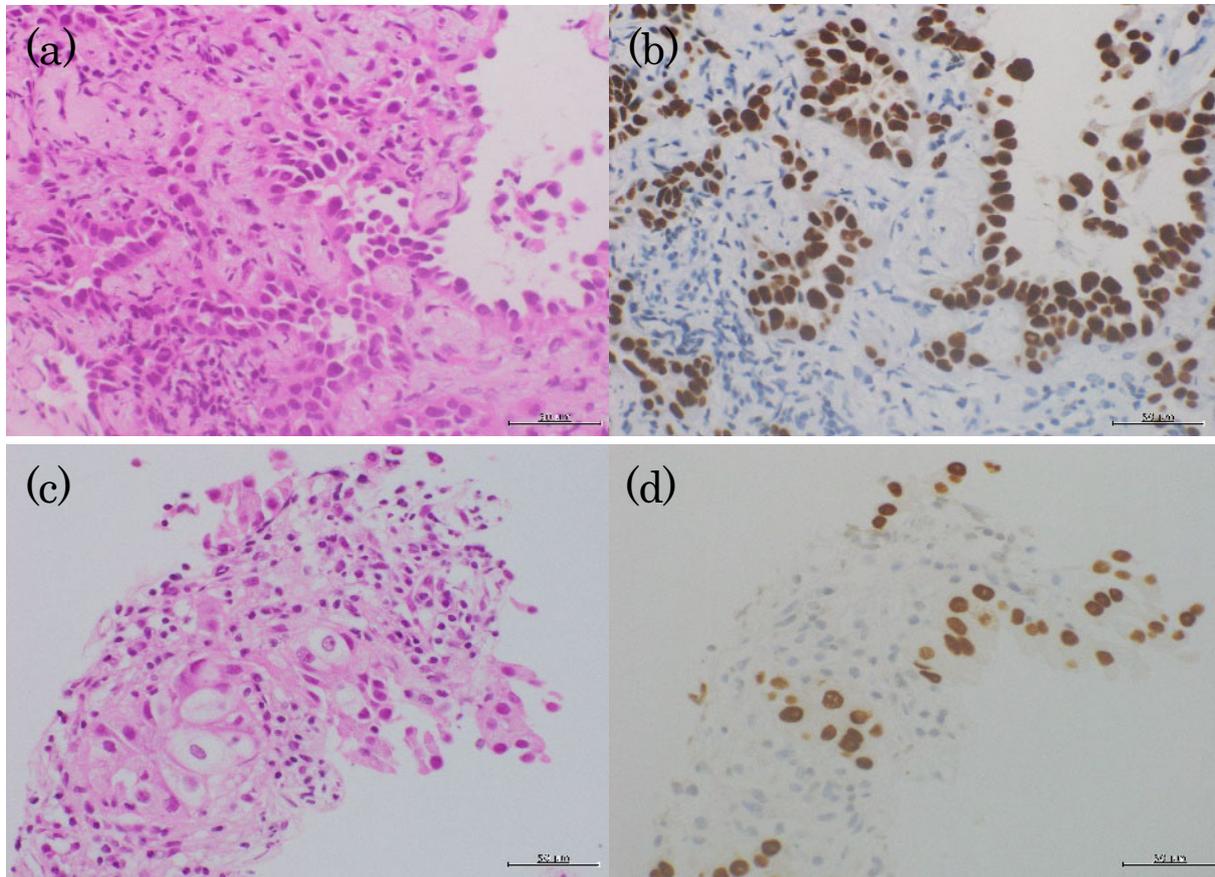


Figure 2. Pathological findings of the bilateral pulmonary lesions (a, c: hematoxylin and eosin stain, $\times 40$; b, d: TTF-1 stain, $\times 40$). The lesion in the right lung tissue was moderately differentiated papillary adenocarcinoma (a), and that in the left was diagnosed as poorly differentiated adenocarcinoma (c). The tumor cells in both specimens were positive for TTF-1 (b, d).

動脈に接した長径 12 mm 大の扁平陰影、胸骨に溶骨性変化を認めた。PET/CT を行うと右肺下葉の陰影と胸骨に fluorodeoxyglucose (FDG) の集積を認め、左肺下葉の陰影には集積は認めなかった (Figure 1)。頭部造影 MRI では脳転移は認めなかった。

経過：右肺下葉病変に対する経気管支生検にて乳頭型腺癌と診断され、免疫染色の結果、thyroid transcription factor (TTF)-1 陽性であり、PCR-Clamp 法で EGFR 欠失変異 (exon 19 Del E746_A750) を認めた (Figure 2a, 2b)。胸骨転移を認めたことより、EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌、臨床病期 IV 期 cT3N0M1b (肺癌取扱い規約第 7 版) と診断した。左肺下葉の陰影は、画像所見より当初は炎症後の陳旧性病変と考えた。

2014 年 8 月よりゲフィチニブ 250 mg/日の投与を開始したが、肝障害により隔日投与に変更した。デノスマブやビスフォスフォネート製剤の投与なく、ゲフィチニブ開始後 123 日目に胸骨溶骨性病変は骨化化した。原発巣である右肺病変も縮小し総合効果は部分奏効 (partial

response : PR) に該当し、1 年以上にわたり効果を維持していた。これに反して左肺下葉 S⁶ の陰影は次第に増大し、肺内転移あるいは第二の原発性肺癌が疑われた (Figure 3a, 3b)。そのため左肺下葉病変に対して、CT ガイド下生検を行い免疫染色で TTF-1 陽性、Napsin A 陽性低分化腺癌と診断された (Figure 2c, 2d)。EGFR 遺伝子変異、anaplastic lymphoma kinase (ALK) 転座ともに認めなかった。ゲフィチニブ投与中に左肺下葉の病変は増大しており進行 (progressive disease : PD) と判断し、ゲフィチニブを中止後、2015 年 11 月からカルボプラチン (400 mg/m²) + パクリタキセル (200 mg/m²) の併用療法を開始した。2 コース終了した時点で左肺下葉の腫瘍は縮小したが、一方で右肺病変は増大し PD であった (Figure 3c)。そのため十分なインフォームドコンセントの上で、カルボプラチン + パクリタキセルを継続したまま 2016 年 1 月よりゲフィチニブ 250 mg/日の隔日投与を再開した。右肺病変は速やかに縮小した。有害事象に関しては、ゲフィチニブ併用前の 1 コース目から Grade

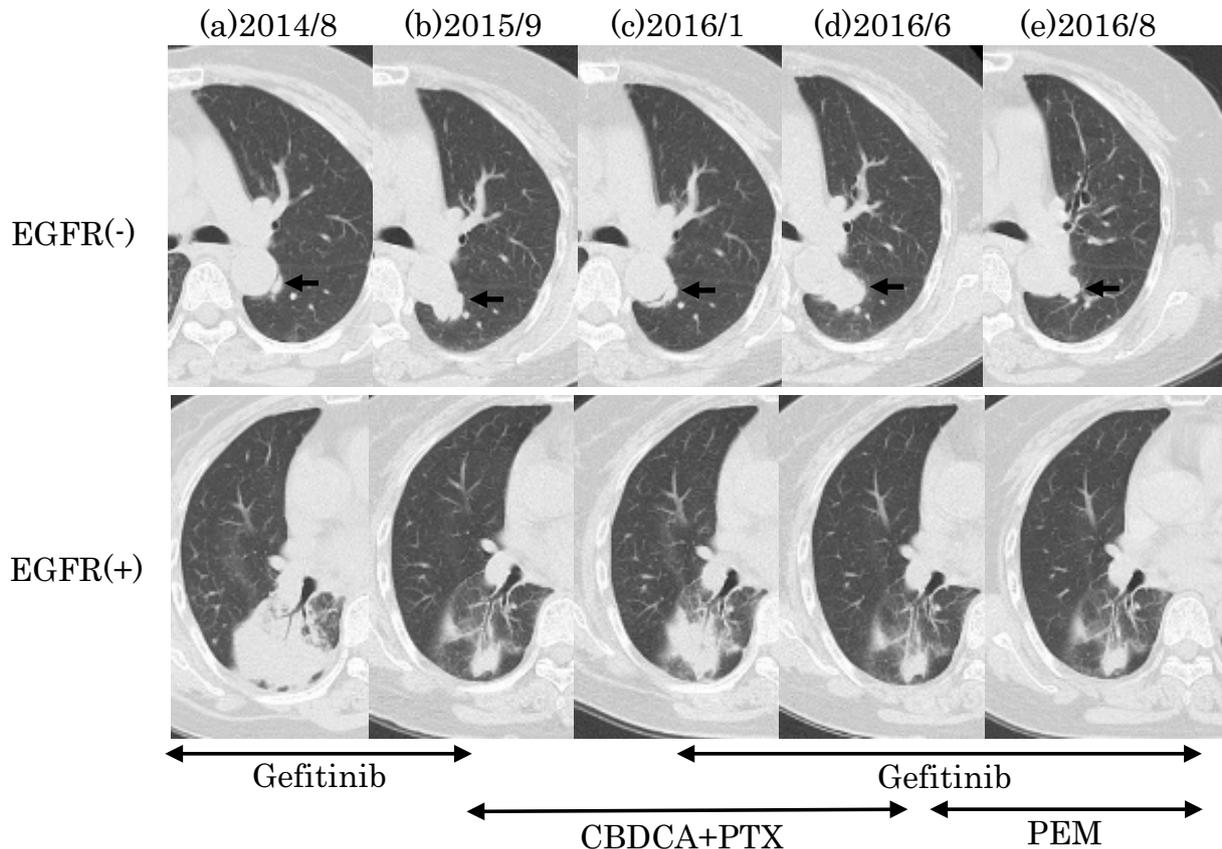


Figure 3. Sequential chest CT images. Gefitinib was started, and her right tumor responded well (a). However, the left lower lobular shadow increased in size (b). Gefitinib was therefore discontinued, and carboplatin plus paclitaxel combination chemotherapy was started. The nodule in the left lung shrank; however, the tumor in the right lung grew (c). Gefitinib was thus resumed while chemotherapy was continued, and the right lung lesion shrank again. After six cycles of carboplatin plus paclitaxel combination therapy, only the left lung lesion showed re-growth (d). The therapy was changed to pemetrexed monotherapy, and a temporary effect was confirmed (e). *CBDCA + PTX: carboplatin and paclitaxel, PEM: pemetrexed.

4の好中球減少を認めたため、顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte-colony stimulating factor：G-CSF）製剤の投与や薬剤の減量を行った。その他 Grade 2 以下の食欲不振、末梢神経障害などを認めたものの、いずれもプラチナ製剤併用療法による有害事象と考えられ、ゲフィチニブ再開による新たな症状の出現はみられなかった。

カルボプラチン+パクリタキセルを6コース終了後も右肺病変は安定していたが、間もなく左肺病変のみが増大しPDとなった。そのためゲフィチニブを継続したまま2016年6月からペメトレキセド（500 mg/m²）を併用投与したところ、左肺病変は再度縮小しPRとなった（Figure 3d, 3e）。この際にも Grade 4 の好中球減少を認めたためペメトレキセドの減量を要したが、その他の有害事象は認めず治療を継続することができた。その後左肺病変は再び増大し、6コース終了後に行った胸部CTでPDと判断し、ペメトレキセドを中止するに至った。さ

らなるレジメン変更を提案するも本人が希望せず、ゲフィチニブの隔日投与のみ継続している。左肺病変は徐々に増大しているが、右肺病変は安定している。

考察

今回の症例では、治療前に原発巣には heterogeneity による EGFR 遺伝子変異陰性腫瘍組織が存在し、それらが左肺下葉のみに転移巣を形成していた、あるいは単純に遺伝子背景の異なる肺癌、多発肺癌が存在した。

Martini ら¹による同時性多発肺癌の診断基準では、A. 腫瘍が離れた部位に存在し、B. 1. 組織型が異なること、2. 組織型が同一の場合は、異なる区域・葉・肺に存在し、上皮内癌からの発生であり、共通のリンパ路に転移がなく、肺外転移を認めないこととされており、本症例は胸骨転移がある時点で多発肺癌には該当せず、左肺病変は肺内転移であると言える。一方CT上、左肺病変は初診時

には扁平状を呈しており、単発であることや1年以上かけた緩徐な増大は、肺内転移の典型的画像所見とは異なる。また両側肺病変は病理組織学的に分化度の異なる腺癌であり、一方のみでEGFR遺伝子変異が陽性であったことより、両者は明らかに性質の異なるものと考えられた。Liuら²は同時性多発肺癌と診断された122人のうち、肺内転移と多発肺癌の区別が困難であった腺癌患者50人について、EGFRとKirsten rat-sarcoma (KRAS) 遺伝子を調べた結果、23人を肺内転移と結論づけている。しかしながら、本症例のような進行癌においてはEGFR遺伝子変異の有無のみで多発肺癌と診断することは適切ではなく、Hondaら³の報告にあるように、EGFR遺伝子変異陰性成分のみが転移・増殖した可能性も否定できない。元来肺腺癌はheterogeneityに富んでおり、複数の組織亜型を種々の割合で含む腺癌がほとんどである。⁴したがって生検による小材料からは、両者が組織学的に異なるものとは断定できない。

肺内転移、多発肺癌のいずれであったにしても本症例においては、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor: TKI) あるいは細胞障害性抗癌剤の単独投与では病勢がコントロールできず、両者の併用投与が功を奏した。EGFR-TKI投与中に原発・転移巣の増大や新病変を認めた場合には、T790M変異出現の可能性も考えられるが、本症例ではゲフィチニブを再投与した際、右肺病変が速やかに縮小したことより、ゲフィチニブの耐性化は否定された。安全性に関しては、単一進行肺癌に対するEGFR-TKIと細胞障害性抗癌剤の併用化学療法は臨床試験段階であるが、いずれも忍容性が確認されており、^{5,6} 本症例においても支持療法を行いながら治療を継続することができた。

腫瘍内のheterogeneityをtargetとしたゲフィチニブ増悪時に化学療法を追加するIMPRESS試験は失敗に終わっているが、⁷ ゲフィチニブに化学療法を初回から併用するNEJ009の結果には期待が持たれている。後者の試験は原理的には同じコンセプトである。

近年肺癌の化学療法は著しく進歩しており、特にEGFR遺伝子変異陽性患者の予後は延長している。また市中病院でも内科的材料を用いてprogrammed cell-death ligand 1 (PD-L1) 検査やc-ros oncogene 1 (ROS1) 融合遺伝子検査を行うことが可能であり、以前に比べ治

療の選択肢が増えている。よって進行肺癌であっても、経過中に原発・転移巣の増大や新病変を認めた場合には、全身状態が良好であれば積極的に再生検を試みる事が勧められる。

結 論

EGFR遺伝子変異陽性肺癌と陰性肺癌に対して、EGFR-TKIと細胞障害性抗癌剤を併用投与した1例を経験した。一時的にも腫瘍縮小効果が得られ、有害事象の増強なく治療を行うことができた。近年肺癌の化学療法は著しく進歩しており、進行肺癌患者でも長期生存が期待できる時代となった。経過中に原発・転移巣の増大や新病変を認めた場合には、積極的に病理学的検索を試みる事が望ましい。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70:606-612.
2. Liu M, He W, Yang J, Jiang G. Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers: a retrospective analysis of 122 patients. *J Thorac Dis.* 2016;8:1197-1204.
3. Honda Y, Takigawa N, Fushimi S, Ochi N, Kubo T, Ozaki S, et al. Disappearance of an activated EGFR mutation after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer.* 2012;78:121-124.
4. 野口雅之. 肺癌の病理—特に肺腺癌の分類の現状について—. *肺癌.* 2012;52:339-345.
5. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol.* 2004;22:785-794.
6. Yoshimura N, Kudoh S, Mitsuoka S, Yoshimoto N, Oka T, Nakai T, et al. Phase II study of a combination regimen of gefitinib and pemetrexed as first-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring a sensitive EGFR mutation. *Lung Cancer.* 2015;90:65-70.
7. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, Kim SW, Yang JJ, Ahn MJ, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:990-998.