

CASE REPORT

オシメルチニブが効果を示した上皮成長因子受容体 T790M 遺伝子変異陽性小細胞肺癌の 1 例

松本千晶¹・田村朋季¹・川尻智香¹・
西 達也¹・工藤健一郎¹・久山彰一¹

A Case of Small Cell Lung Cancer with an Epidermal Growth Factor Receptor T790M Mutation That Responded to Osimertinib

Chiaki Matsumoto¹; Tomoki Tamura¹; Tomoka Kawajiri¹;
Tatsuya Nishi¹; Kenichiro Kudo¹; Shoichi Kuyama¹

¹Department of Respiratory Medicine, Iwakuni Clinical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Recently, there are few reports of small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation, but, the efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) to small cell lung cancer with EGFR gene mutation has been unknown. Here we report a case of a small cell lung cancer with EGFR mutation T790M after the administration of gefitinib, responded to osimertinib. **Case.** A 65-year-old woman was referred to our hospital and diagnosed as small cell lung cancer (cT2aN0M1b cStage IVB) and we performed as first line carboplatin and etoposide for 6 courses, and we screened EGFR mutations using a multiplex gene diagnostic agent which revealed the presence of an Exon21 L858R mutation from the specimens which was first diagnosed. So we administrated gefitinib when the cancer relapsed. It had been effective for about 3 months. Next, we performed EGFR mutation test and found T790M mutation from the plasma specimen, so we tried osimertinib, the cancer responded well. **Conclusion.** It was suggested that EGFR-TKI may be one of treatment options of small cell lung cancer with EGFR mutation.

(JLCC. 2019;59:151-157)

KEY WORDS — Small cell lung cancer with EGFR-mutation, T790M mutation, Osimertinib

Corresponding author: Tomoki Tamura.

Received August 7, 2018; accepted January 17, 2019.

要旨 — **背景.** 近年、小細胞肺癌においても上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor ; EGFR) 遺伝子変異陽性症例が散見されるが¹, EGFR 遺伝子変異陽性小細胞肺癌に対する EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor ; TKI) の効果は症例により異なる。今回我々は EGFR 遺伝子変異陽性小細胞肺癌に対してゲフィチニブ投与後に T790M 変異を認め、かつオシメルチニブが効果を示した症例を経験したため報告する。 **症例.** 65 歳女性、進展型小細胞肺癌 (cT2aN0M1b Stage IVB) に一次治療でシスプラチン+エトポシド療法を施行した。増悪時に施行したマルチプレックス遺伝

子診断薬による遺伝子解析で EGFR 遺伝子変異が陽性であったため、ゲフィチニブを投与したところ、腫瘍の縮小を認めた。しかし 3 か月で増大したため、血漿検体で EGFR 遺伝子変異検査を施行したところ T790M 変異を認めたためオシメルチニブを投与し、腫瘍の縮小を認めた。 **結論.** EGFR 遺伝子変異陽性小細胞肺癌における EGFR-TKI は、治療選択肢の一つとなる可能性が示唆された。

索引用語 — EGFR 遺伝子変異陽性小細胞肺癌, T790M 変異, オシメルチニブ

¹岩国医療センター呼吸器内科。
論文責任者：田村朋季。

受付日：2018 年 8 月 7 日，採択日：2019 年 1 月 17 日。

緒言

小細胞肺癌におけるEGFR遺伝子変異の報告は散見されるが、EGFR-TKIの効果は報告によってさまざまである。¹⁻⁴ また、EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌におけるEGFR-TKIの耐性機序の約半数がT790Mの点突然変異といわれている⁵ 一方で、EGFR遺伝子変異陽性小細胞肺癌におけるEGFR-TKIの耐性機序は解明されていない。今回、EGFR遺伝子変異陽性小細胞肺癌に対しゲフィチニブが効果を示したが、T790M遺伝子変異による耐性を獲得し、オシメルチニブの投与でさらに腫瘍縮小効果を認めた1例を経験したので報告する。

症例

症例：65歳、女性。

主訴：めまい、ふらつき。

既往歴：高血圧、被殻出血、症候性てんかん。

生活歴：喫煙歴 10本/日、53歳～半年間（Brinkman index：5）、飲酒歴 ビール 700 ml/日。

現病歴：201X年7月にふらつきとめまいを主訴に当院の救急外来を受診し、スクリーニングの胸部X線写真で両側肺野の結節影を指摘されて当科に紹介となった。

初診時現症：身長 151 cm、体重 51.5 kg、血圧 143/85 mmHg、心拍数 88/分、整。体温 36.7℃、経皮的動脈血酸素飽和度 98%（室内気）、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) 1、呼吸音は異常なし、体表のリンパ節は触知せず。神経脱落症状を認めなかった。

初診時検査所見（Table 1）：腫瘍マーカーはCEA 28.3 ng/mlと高値、Pro-GRP 24 pg/mlとNSE 10.9 ng/mlは正常範囲であった。

画像所見：胸部X線写真（Figure 1A）では、右上肺野に腫瘍影と左上肺野に結節影を認めた。胸部単純 com-

puted tomography (CT)（Figure 1B, 1C）では右上葉S¹に24×18 mmの辺縁不整の腫瘍影を、左上葉S¹⁺²に13×10 mmの胸膜陥入を伴う辺縁不整の結節影を、それぞれ認めた。縦隔リンパ節#4の腫大は嚢胞と判断した。頭部造影magnetic resonance imaging (MRI)（Figure 1D）では小脳虫部にリング状の造影効果を示す嚢胞性病変を認め、脳転移と診断した。

経過：右S¹の腫瘍影に対して経気管支肺生検を施行した。病理組織診断（Figure 2）では、小型でNC比の大きい腫瘍細胞が壊死を伴う胞巣を形成し増殖しており、免疫組織学的検査では、chromogranin A(+), synaptophysin (weak+), CD56(-), TTF-1(+), p63(-)であった。以上の検査より進展型小細胞肺癌（cT2aN0M1b (BRA) cStage IVB (TNM分類第8版)）と診断した。

201X年8月よりシスプラチン+エトポシド療法を6コース施行した。4コース終了後の評価ではpartial responseであったが、6コース終了後の201X+1年1月には新規脳転移病変を認めたため、緩和的全脳照射（30 Gy/10 Fr）を施行した。一方、診断時の肺生検検体を用いてマルチプレックス遺伝子変異診断薬（OncoPrint[®] Cancer Research Panel）を用いた遺伝子解析を行ったところ、EGFR遺伝子変異（Exon21 L858R）陽性であることが判明した。のちに追加でEGFR遺伝子変異の免疫染色⁶（Figure 2F）を施行したところ、小細胞癌細胞は比較的均一にEGFR遺伝子変異陽性であった。201X+1年4月よりゲフィチニブの投与を開始した（Figure 3）。2か月間は腫瘍の縮小を認めていたが、201X+1年8月頃より腫瘍マーカー（CEA・NSE）の上昇、右肺門リンパ節腫大が認められ201X+1年9月には骨転移（仙骨・右肋骨・右鎖骨）と肝転移の出現を認め、progressive diseaseと診断した。201X+1年10月より7コース目のシスプラチン+エトポシド療法を再開し、計4コースまで

Table 1. The Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	6000/μl	TP	7.5 g/dl	CRP	0.05 mg/dl
Neu	51%	Alb	4.5 g/dl	Tumor markers	
Lym	43%	T-Bil	0.9 mg/dl	CEA	28.3 ng/ml
Eos	3%	AST	15 U/l	NSE	10.9 ng/ml
Mon	2%	ALT	18 U/l	CYFRA	3.3 ng/ml
RBC	482×10 ⁴ /μl	LDH	174 U/l	Pro-GRP	24 pg/ml
Hb	14.6 g/dl	BUN	15 mg/dl		
Ht	43.9%	CRE	0.62 mg/dl		
Plt	14.6×10 ⁴ /μl	Na	144 mEq/l		
		K	3.4 mEq/l		
		Cl	106 mEq/l		
		Ca	9.4 mg/dl		

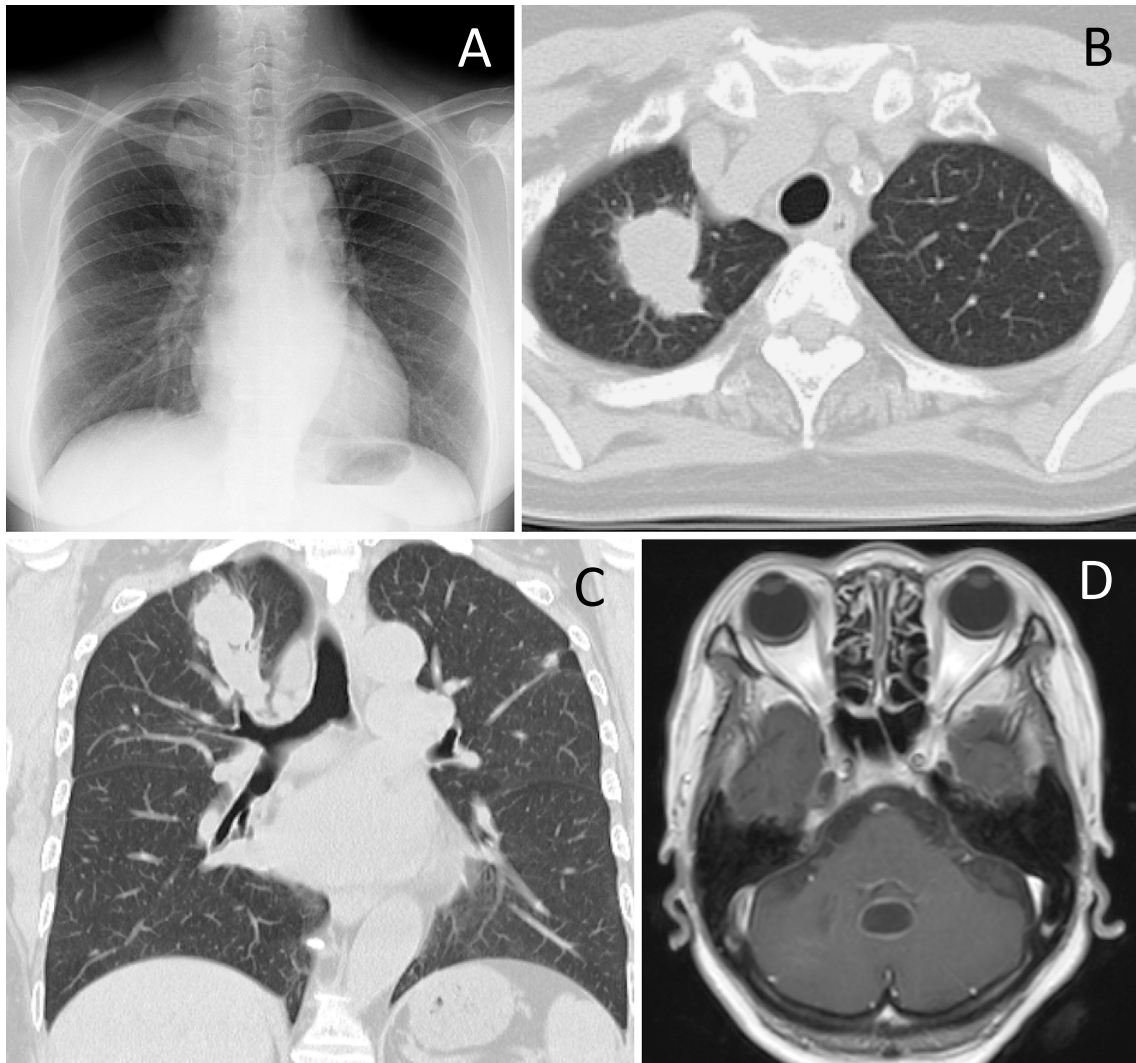


Figure 1. (A) Chest X-ray at the first medical examination. A mass and a nodule were observed in the right and left upper lung, respectively. (B, C) Chest CT image on admission. A mass was observed in the right upper lobe, and a nodule was noted in the left upper lobe. (D) Brain MRI showed a metastatic lesion in the cerebellar vermis.

施行したが、201X+1年12月には仙骨転移が増悪したため緩和的放射線照射（20 Gy/10 Fr）を施行し、さらには脳転移の増大も認めたため201X+2年2月に2回目の緩和的全脳照射（20 Gy/10 Fr）を施行した。201X+2年3月よりアムルピシンの投与を開始したが、腫瘍は増大傾向であった（Figure 4）。血漿検体からコバス® EGFR 変異検出キット v2.0 を用いてEGFR 遺伝子検査を施行したところ、EGFR 遺伝子 T790M 変異を検出したため、201X+2年5月よりオシメルチニブの投与を開始した。骨転移・肝転移の著明な縮小と腫瘍マーカー（CEA・NSE）の低下を認めた（経過中、NSEの変動幅は小さいものの、CEAと同様の挙動を示していた）。しかし、PSが改善せず経口摂取量が低下しオシメルチニブの継続が

困難となり、201X+2年7月より best supportive care の方針となった（Figure 5）。

考 察

EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対するEGFR-TKIの効果は、奏効率が60～80%、無増悪生存期間の中央値は9～14か月と良好な治療効果が期待できる^{5,7,8}が、EGFR 遺伝子変異陽性小細胞肺癌に関するEGFR-TKIの効果については、症例数が少ないこともあり報告によってさまざまである。¹⁴ Tatematsuらの報告では、EGFR 遺伝子変異陽性小細胞肺癌におけるEGFR-TKIの効果は腺癌成分にのみ認めたと考察されている。³

また、小細胞肺癌における driver mutation の頻度に

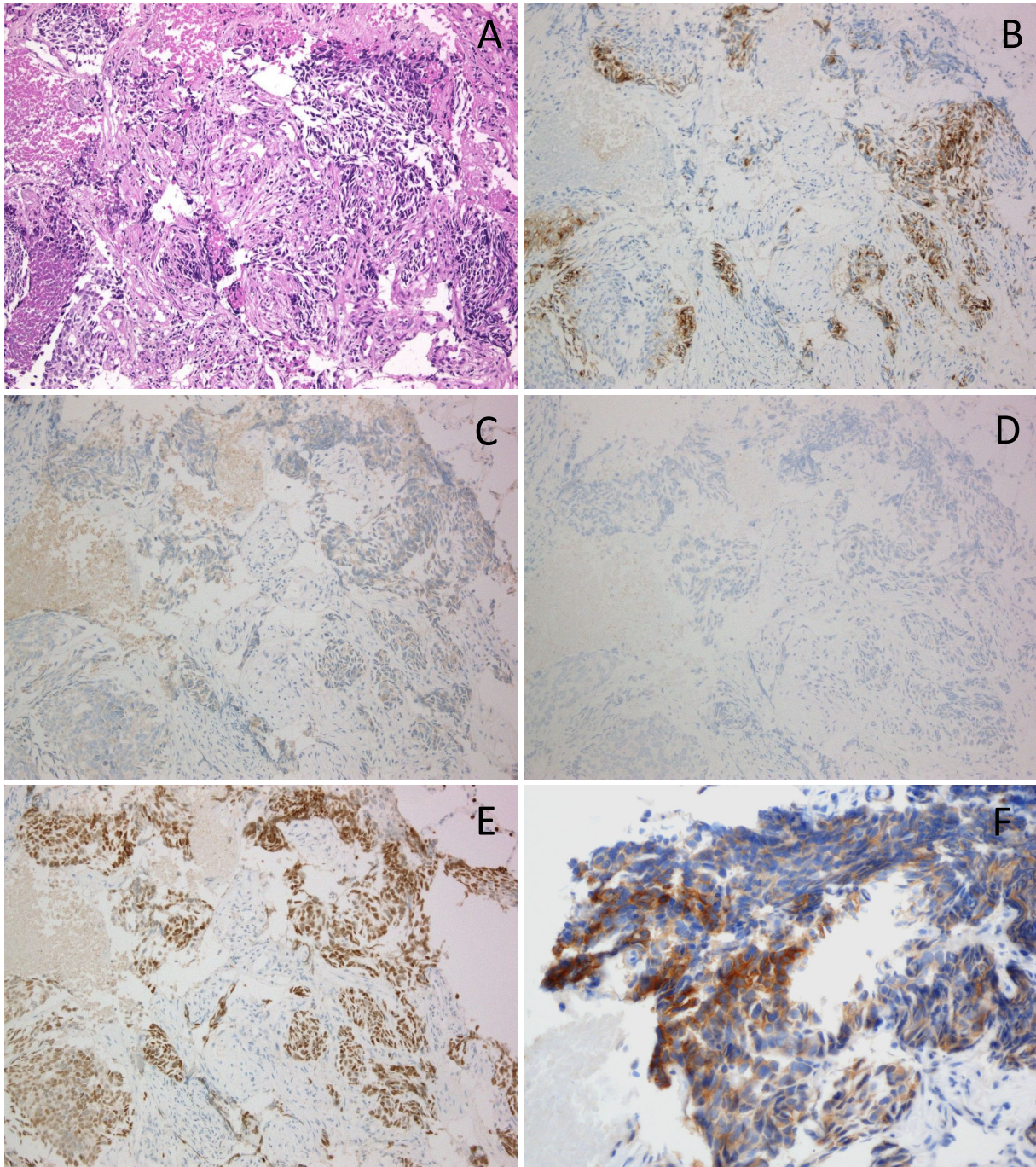


Figure 2. Microscopic findings of a biopsy specimen from the mass in the right upper lobe. (A) Hematoxylin-eosin staining. (B) Immunohistochemical staining of chromogranin A. The cancer cells were positive for chromogranin A. (C) Synaptophysin was weakly positive. (D) p63 was negative. (E) TTF-1 was positive. (F) EGFR mutation was positive (score 2).

ついて Varghese らの報告では、非喫煙者の小細胞肺癌の頻度は小細胞肺癌全体の2%であり、うち25%にEGFR 遺伝子変異を認めたとしている。⁴ 本症例においても半年間1日10本程度の軽喫煙歴であり、一般的な小細胞肺癌でみられる喫煙歴と比較すると喫煙指数は低値

であった。

IPASS 試験において、臨床背景(組織型、人種、喫煙の有無)ではなく、EGFR 遺伝子変異の有無が、非小細胞肺癌におけるEGFR-TKIの効果の予測因子であることが示されている。⁹ 本症例でEGFR 遺伝子変異検査を

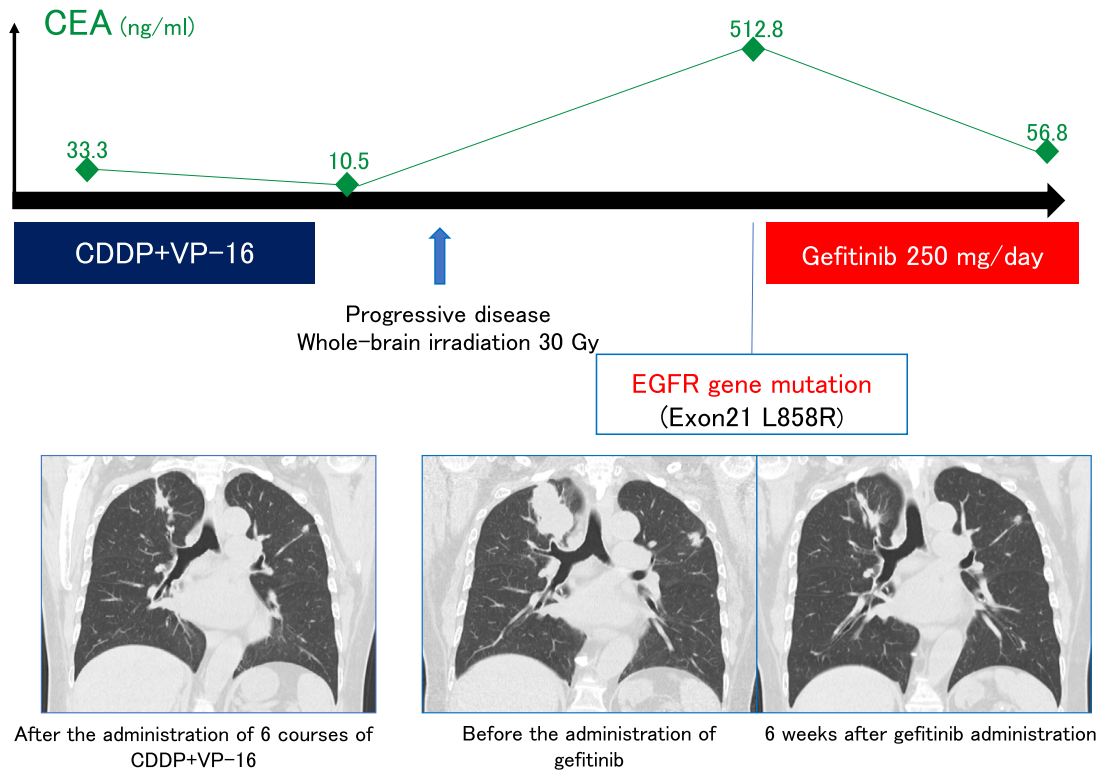


Figure 3. The clinical course of this patient until gefitinib was administered. CDDP, cisplatin; VP-16, etoposide.

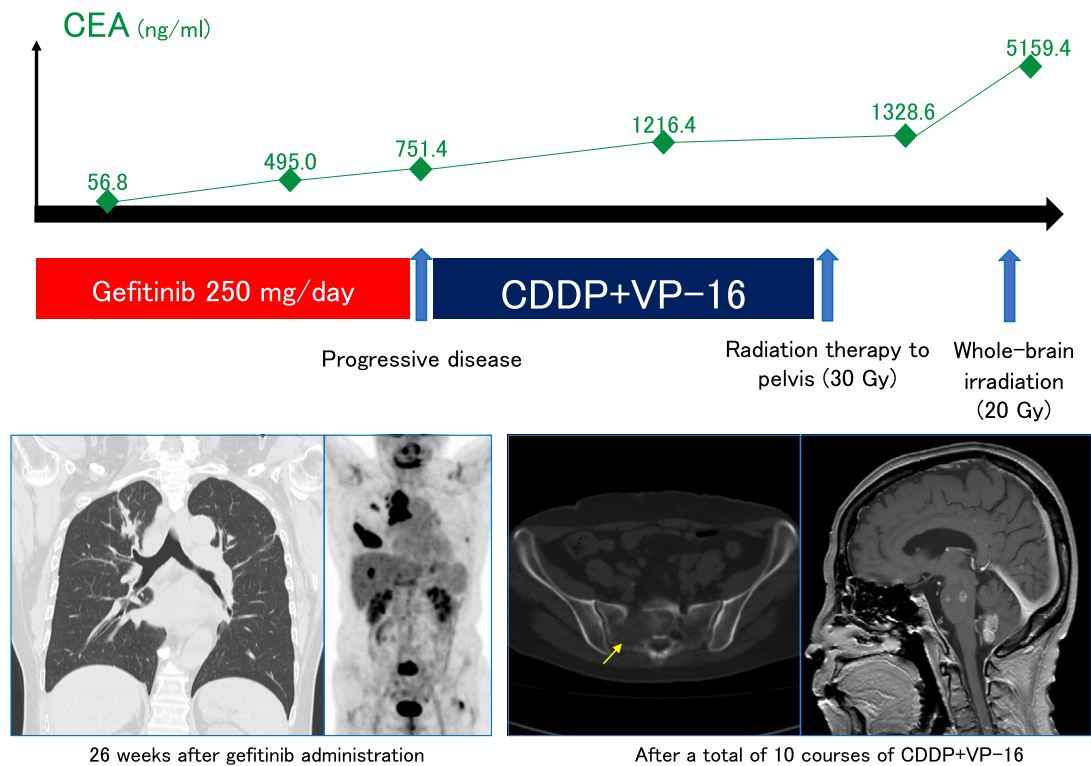


Figure 4. The clinical course of this patient until the second CDDP + VP-16 administration. CDDP, cisplatin; VP-16, etoposide.

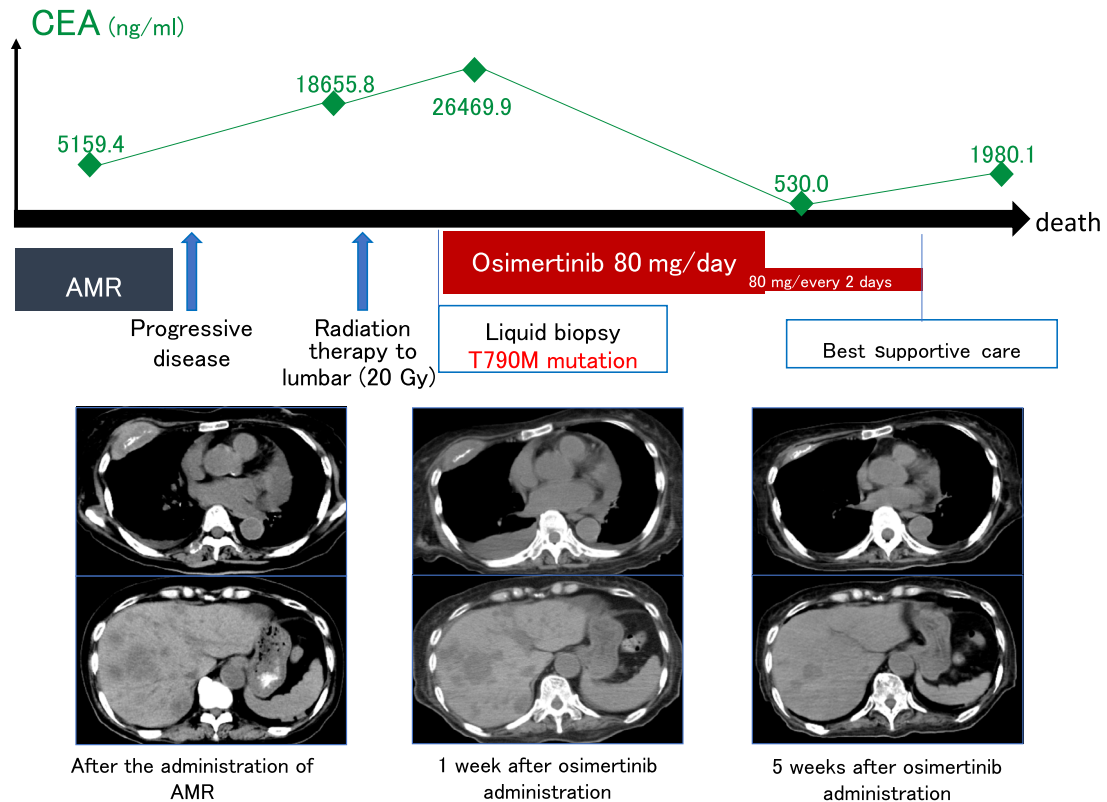


Figure 5. The clinical course of this patient until the patient died. AMR, amrubicin.

行った理由は LC-SCRUM 研究に参加したためであるが、本症例同様に喫煙指数が低い場合の小細胞肺癌については、EGFR 遺伝子変異検査を検討してもよいと考える。

また、本症例における腺癌と小細胞癌の混合型の可能性についてであるが、VENTANA® auto-EGFR L858R (SP125) Rabbit Monoclonal Primary Antibody を用いて EGFR 遺伝子変異の免疫染色⁶ (Figure 2F) を施行したところ、小細胞癌の細胞に比較的均一に EGFR 遺伝子変異が認められた。つまり本症例は、EGFR 遺伝子変異陽性腺癌と小細胞癌の混合型と考えるより、EGFR 遺伝子変異陽性の小細胞肺癌と考えるのが自然であり、EGFR-TKI や殺細胞性抗癌剤が一樣に効果を示していたこともそれを支持する。

また、本症例のような PS が非常に不良な状態において、オシメルチニブのような有害事象の比較的少ない¹⁰ 治療薬を選択でき、かつ効果を認めたという点も注目に値する。

現時点で進展型小細胞肺癌に対する治療は、一次治療におけるアテゾリズマブのカルボプラチン+エトポシド療法への上乗せ効果が報告されているが、¹¹ 中心は殺細胞性抗癌剤であり、他の組織型と比較して治療選択肢が少ないことも小細胞肺癌の予後の悪さにつながって

る。今後は小細胞肺癌に対しても遺伝子学的・分子生物学的プロファイルの研究が進み、治療につながる腫瘍化の機序が解明され、治療選択肢が拡大することが期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の遺伝子変異診断に際し、LC-SCRUM JAPAN 研究でご協力・ご指導いただきました国立がん研究センター東病院呼吸器内科後藤功一先生と、EGFR 遺伝子変異免疫染色に関しご尽力いただきました岩国医療センター病理診断科守都敏晃先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Tatematsu A, Shimizu J, Murakami Y, Horio Y, Nakamura S, Hida T, et al. Epidermal growth factor re-

- ceptor mutations in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14:6092-6096.
4. 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.
 5. Ohashi K, Maruvka YE, Michor F, Pao W. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-resistant disease. *J Clin Oncol.* 2013;31:1070-1080.
 6. Wang X, Wang G, Hao Y, Xu Y, Zhang L. A comparison of ARMS and mutation specific IHC for common activating EGFR mutations analysis in small biopsy and cytology specimens of advanced non small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:4310-4316.
 7. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362:2380-2388.
 8. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:121-128.
 9. 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.
 10. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376:629-640.
 11. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2220-2229.