

CASE REPORT

EGFR exon 20 挿入変異陽性肺多形癌に
オシメルチニブを導入した 1 例

佐藤祐麻¹・河井康孝¹・一戸亜里香¹・
木内隆之²・池澤靖元¹

A Case of Pulmonary Pleomorphic Carcinoma with an Epidermal Growth Factor Receptor Gene Exon 20 Insertion Mutation Treated with Osimertinib

Yuma Sato¹; Yasutaka Kawai¹; Arika Ichinohe¹;
Takayuki Kiuchi²; Yasuyuki Ikezawa¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Pathology, Oji General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The positivity rate of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations in pulmonary pleomorphic carcinoma (PPC) is approximately 15-20%. Most EGFR gene mutations in PPC are common mutations. Cases of EGFR exon 20 insertion mutation positivity are very rare. **Case.** A 62-year-old man was referred to our hospital because of hemoptysis related to a lung tumor. Computed tomography revealed a lung tumor shadow with a cavity in the left lower lobe. Thoracoscopic left lower lobectomy was performed, and a diagnosis of PPC pT3N0M0 Stage IIB was confirmed. The patient presented with low back pain and right femoral pain, bone metastasis of the first lumbar vertebra and right femoral trochanter, lung metastasis, left renal metastasis, and left cerebral metastasis, and a diagnosis of recurrence was made. A gene mutation search was performed on the surgical specimen, and a positive test for the EGFR exon 20 insertion mutation was obtained. After mild irradiation of the first lumbar vertebral metastasis and intramedullary nail placement for the right femoral metastasis, osimertinib (80 mg/day) was administered. One month after treatment, the lung metastasis was reduced, and osteolytic changes improved in the first lumbar vertebra. However, three months after treatment, the left renal and left cerebral metastases had increased. We therefore concluded that the disease had progressed. **Conclusion.** Although no long-term response was obtained, we encountered a rare case in which treatment with osimertinib was administered in the early perioperative period for EGFR exon 20 insertion mutation-positive PPC, and a certain degree of disease control was achieved.

(JLCC. 2021;61:412-416)

KEY WORDS — Pulmonary pleomorphic carcinoma, EGFR exon 20 insertion mutation, Osimertinib

Corresponding author: Yasutaka Kawai.

Received December 17, 2020; accepted May 27, 2021.

要旨 — **背景.** 肺多形癌の Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性率は約 15~20% とされているが、common mutation が大多数であり exon 20 挿入変異陽性例は稀少である。**症例.** 62 歳男性。血痰が出現し当科を初診した。CT で左肺下葉に腫瘤影を認めた。胸腔鏡下左肺下葉切除術を施行し肺多形癌 pT3N0M0 Stage IIB の診断となった。その後腰痛、右大腿部痛を契機に第 1 腰椎・右大腿骨転子部、肺、左腎、左小脳への転移を認め再発と診断した。手術検体を用い

て遺伝子変異検索を行い exon 20 挿入変異が判明した。第 1 腰椎骨転移に緩和照射、右大腿骨に髓内釘留置を施行後にオシメルチニブ 80 mg/日を導入した。開始 1 ヶ月後には肺病変の縮小と第 1 腰椎転移部位の溶骨性変化の改善を認めたが、3 ヶ月後に腎転移の増大を認め病勢進行と判断した。**結論.** 長期奏効は得られなかったが、EGFR exon 20 挿入変異陽性肺多形癌という稀少癌種に対し右大腿骨の術後早期よりオシメルチニブによる治療導入を行い、一定の病勢制御が得られた 1 例を経験した。

索引用語 — 肺多形癌, EGFR exon 20 挿入変異, オシメルチニブ

はじめに

肺多形癌は稀な肺腫瘍であり、一般的に予後は不良であるとされる。肺多形癌の Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性率は約 15~20% とされているが、common mutation が大多数であり、uncommon mutation、特に exon 20 挿入変異の陽性例は非常に稀少である。さらには一般的に進行・再発肺多形癌の治療における薬剤選択に関して確立されたものはまだない。今回、我々は EGFR exon 20 挿入変異陽性肺多形癌という稀少癌種にオシメルチニブで加療を行った 1 例を経験したため文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例：62 歳，男性。

主訴：腰痛，右大腿部痛。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：父；肺癌，姉；肺腺癌 (EGFR exon 19 欠変異陽性)。

喫煙歴：20 本/日×25 年 (20~45 歳)。

現病歴：X 年 5 月血痰が出現し当科を紹介受診した。CT で左肺下葉に、周囲にすりガラス影と内部に空洞影を伴う 39 mm 大の腫瘤影を指摘された (Figure 1)。経気管支生検 (transbronchial biopsy：TBB) にて腺癌と診断され、リンパ節転移や遠隔転移は指摘されず外科的加療

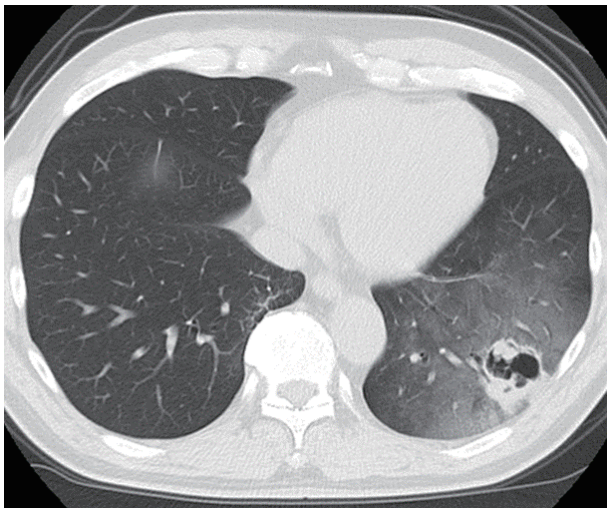


Figure 1. Chest CT shows a lung tumor shadow with a cavity around the ground-glass opacity in the left lower lobe.

を行う方針となった。X 年 7 月胸腔鏡下左肺下葉切除術 + リンパ節郭清を施行され、肺多形癌 pT3N0M0 Stage IIB の診断とされた。肺多形癌に対する術後補助化学療法は確立されたエビデンスはないため施行されずに経過観察となった。X+1 年 4 月腰痛，右大腿部痛を契機に CT で第 1 腰椎，右大腿骨転子部の骨転移を指摘され再発と診断された。骨転移に対する局所制御と全身化学療法導入のため当科入院となった。

入院時現症：身長 161 cm，体重 68 kg，体温 36.0℃，脈拍 73 回/分，血圧 129/82 mmHg，SpO₂ 97% (室内気)，ECOG Performance Status (PS) 1。意識は清明。心音および呼吸音は異常なし。腹部は特記所見なし。神経学的に特記所見を認めなかった。

左肺下葉切除検体病理組織学的所見：肺胞置換性や腺管状，乳頭状に増殖する腺癌成分に加え，病変の約 40% に紡錘形細胞や巨細胞を認めた (Figure 2a, 2b)。遺伝子変異検索では EGFR exon 20 挿入変異が陽性であった (PCR-Clamp 法)。ALK と ROS1 は陰性であり，PD-L1 (22C3 抗体) は tumor proportion score (TPS) 1~24% であった。

入院時血液検査所見：血算では特記所見は認めず，一般生化学検査では LDH 507 U/l と上昇を認めた。腫瘍マーカーはシフラ 4.4 ng/ml と，初診時とはほぼ同様に軽度上昇を認めるのみであった。

入院時画像所見：胸部 X 線写真では特記所見を認めなかった。頸部～骨盤部 CT では左肺 S⁴ に 7 mm 大の結節性陰影，左腎臓に 26 mm 大の転移性腫瘍，第 1 腰椎と両側大腿骨転子部に溶骨性変化を認めた。頭部 MRI では 4 mm 大の小脳転移を認めた (Figure 3a~3c)。

臨床経過：第 1 腰椎と右大腿骨転子部の溶骨性変化は病的骨折のリスクが高いと判断し，骨転移への局所制御，病的骨折の予防を先行する方針とした。第 6 病日より第 1 腰椎転移へ緩和照射 30 Gy/10 fr を施行した。また，第 24 病日に右大腿骨に髄内釘を留置した。これらの治療を行った後の全身化学療法の薬剤選択において，肺多形癌に確立された治療レジメンはないこと，EGFR exon 20 挿入変異陽性肺癌にオシメルチニブが奏効したという報告も認めること，肺多形癌の病勢進行が速いことが予測され右大腿骨の術後早期から治療導入を行う必要性が高いこと，オシメルチニブの副作用が殺細胞性抗癌剤に比べ軽微であることなどを考慮し，オシメルチニブを導入することとした。第 34 病日よりオシメルチニブ 80 mg/日を開始した。導入後有害事象はなく経過し，第 52 病日

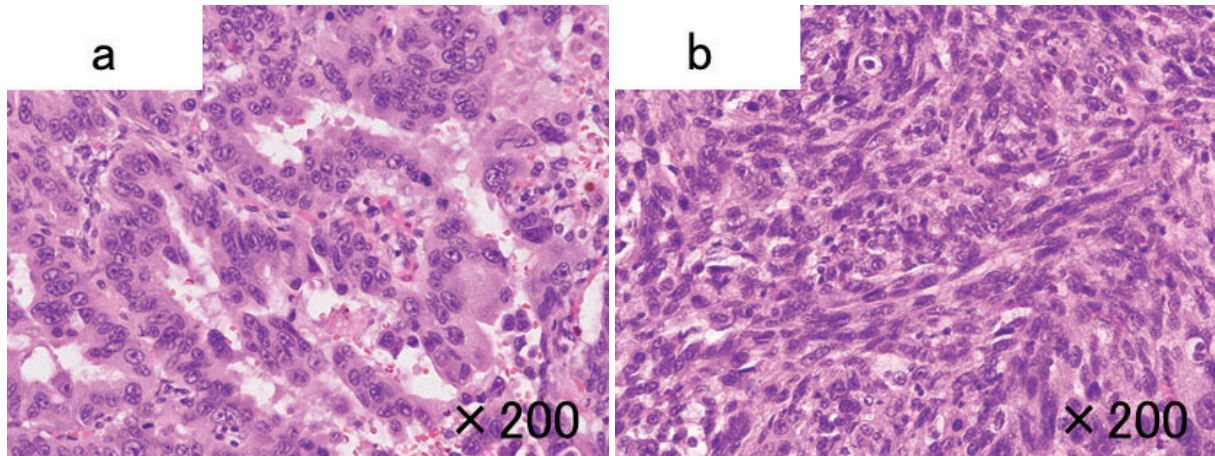


Figure 2. Histopathological images of the surgical specimen using hematoxylin-eosin staining. (a) Tubular, micro-papillary adenocarcinoma. (b) Spindle cells.

に退院とした。治療開始1ヶ月後の治療効果判定CTでは左肺S4転移病巣の充実成分の縮小を認め (Figure 3d), 第1腰椎の溶骨性変化の改善と合わせて stable disease (SD) と判断した。その他の病変は変化を認めなかった。治療開始2ヶ月後, 両側大腿骨転子部の疼痛の増強があり, 両側大腿骨の骨転移へ対し緩和照射 30 Gy/10 fr を施行した。治療開始3ヶ月後の治療効果判定CT, MRI では肺転移・骨転移は不変であったが, 左小脳転移と左腎転移の増大を認め progressive disease (PD) と判断し (Figure 3e, 3f), オシメルチニブを終了した。その後は左小脳転移への定位照射を行った後にカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ+アテゾリズマブをはじめとした細胞障害性抗癌剤と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法を導入する方針を提案していたが, うつ病の発症があり抑うつ状態による全身状態の低下から積極的加療は困難となり, ベストサポータティブケアの方針とした。

考 察

肺多形癌は紡錘形細胞あるいは巨細胞を少なくとも腫瘍の10%以上含む, 低分化な非小細胞肺癌と定義されている。¹ 頻度は全肺悪性腫瘍の約0.1~0.3%と稀少な分類型である。² 一般的に化学療法や放射線治療への治療反応性は不良であり, 外科的切除後の再発率も高く悪性度が非常に高いとされる。³

肺多形癌のEGFR遺伝子変異陽性率は約15~20%と報告されている。^{4,5} common mutationである exon 19の欠失変異と exon 21 L858R点変異が報告の大半を占めるが, 一方で exon 19の欠失変異と exon 20 T790M変異の同時陽性例や exon 18 G719X変異陽性例といった uncommon mutationの陽性例も散見される。^{6,7} EGFR遺

伝子変異陽性肺多形癌の治療効果としては, EGFR-TKIに対して一定の感受性を示すものの治療効果は限局的で短期間に留まることが多いと報告されているが,^{4,5} 一方でゲフィチニブやアファチニブで良好な治療効果が得られた症例も報告されている。^{5,7} これら uncommon mutation陽性の肺多形癌に関するまとまった報告はなく, 特に exon 20挿入変異陽性の肺多形癌は非常に稀少なためその効果に関する報告はほとんどない。

exon 20挿入変異はEGFR遺伝子変異の4~10%程の頻度とされ, こちらも稀である。⁸ exon 20挿入変異についてはその多様性が報告されており, exon 20挿入変異の約5%を占める A763_Y764insFQEA に関してはEGFR-TKIによる抗腫瘍効果が報告されているが,⁸ 一般的には exon 20挿入変異陽性肺癌に対する第1世代と第2世代のEGFR-TKIの効果は乏しいとされており, 肺癌診療ガイドライン2019年版でもEGFR-TKIの投与を行わないように推奨されている。^{9,10} exon 20挿入変異陽性肺癌に対するオシメルチニブの治療効果については一定の効果を認めた報告も散見されるが,^{11,12} 限定的であるという報告もある。¹³ Fangらは exon 20挿入変異陽性肺腺癌にオシメルチニブで加療を行った6人の患者群の後方的解析を行い, 無増悪生存期間の中央値は6.2ヶ月, 4人がpartial response (PR), 2人がSDと比較的良好な結果であったと報告している。¹¹ 一方で van Veggelらは exon 20挿入変異陽性肺癌に対するオシメルチニブの奏効率は5%, 無増悪生存期間の中央値は3.6ヶ月と治療効果は限定的であると報告している。¹³ 現在 exon 20挿入変異陽性非小細胞肺癌を対象としたオシメルチニブの有効性を評価する第2相試験も行われており (NCT 03414814), オシメルチニブの有効性に関しては今後のさらなる報告が期待される。また, EGFR陽性肺癌への細胞

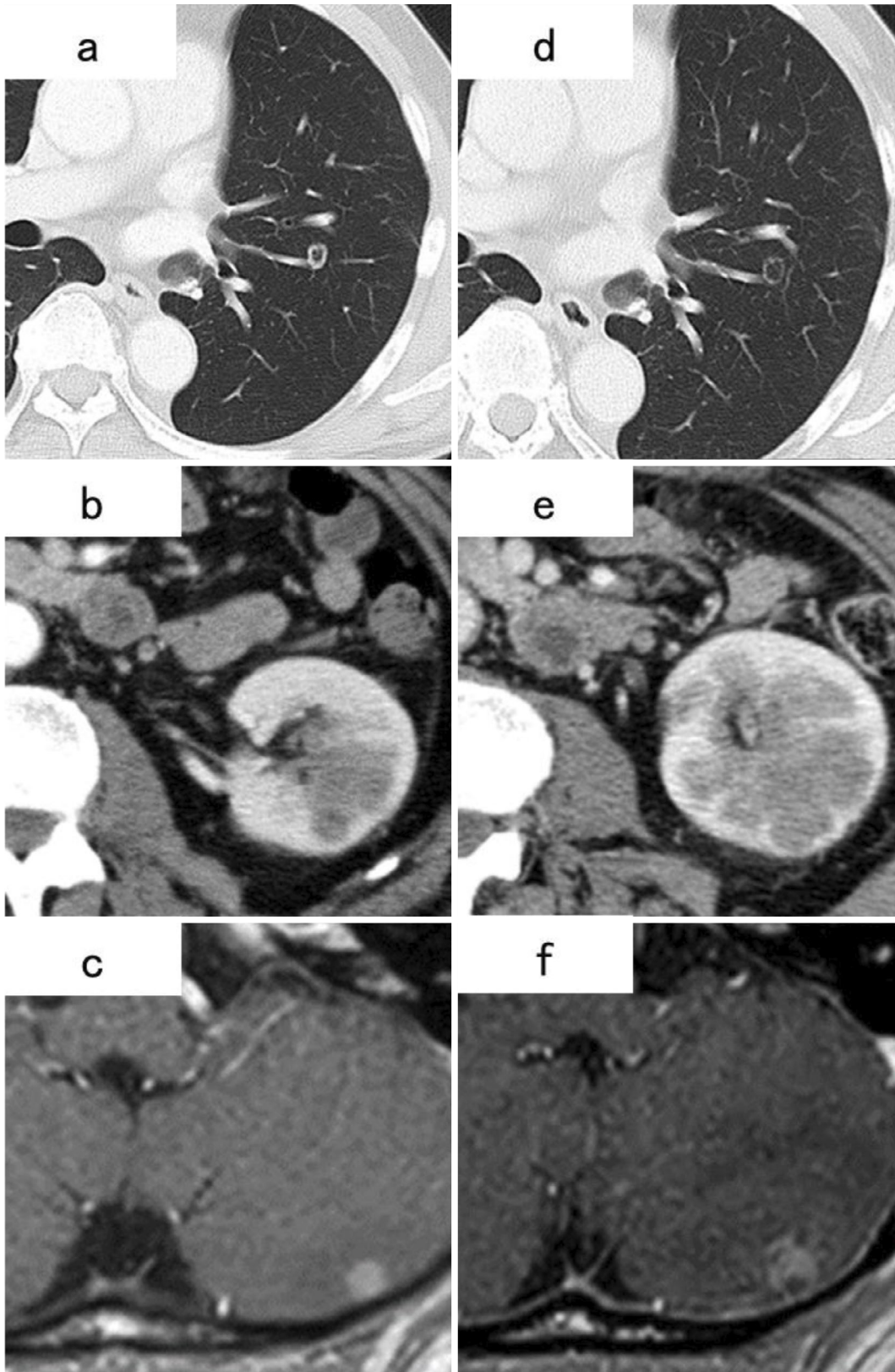


Figure 3. CT shows (a) lung metastasis in the left upper lobe and (b) left renal metastasis. (c) MRI shows left cerebral metastasis. After treatment with osimertinib, CT and MRI show that (d) the lung metastasis is reduced, and (e, f) the left renal and left cerebral metastases are increased.

障害性抗癌剤と免疫チェックポイント阻害薬の併用レジメンについては、IMpower150 試験の EGFR 陽性症例のサブグループ解析においてカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ+アテゾリズマブはカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブと比較し、全生存期間と無増悪生存期間を延長させることが認められている。exon 20 挿入変異陽性例も少数ではあるが登録されており、カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ+アテゾリズマブの併用レジメンは治療選択肢の一つに挙げられる。¹⁴

一般的に EGFR-TKI 治療開始後はいずれ薬剤耐性を獲得するといわれている。第3世代であるオシメルチニブの耐性機序としては、MET 増幅 (7~24%) や EGFR C797X 変異 (0~29%)、小細胞癌への形質転換 (2~15%) などの耐性機序が報告されている。¹⁵ オシメルチニブ耐性後の最適な治療レジメンはまだ確立されていないが、従来の化学療法での治療が現時点では推奨されている。¹⁰ ただ、MET-TKI などの新規薬剤の開発と各種耐性機序に応じた臨床試験が進んでいることや小細胞癌への形質転換時の治療報告などを考慮すると、¹⁵ 将来的にはオシメルチニブに対する耐性が起こった場合にも再生検を行いその機序を明確にすることが次治療の薬剤選択において重要になることも考えられた。今後もオシメルチニブ後の耐性機序の解明や各種耐性機序に合わせた最適な治療レジメンの検討が期待される。

本症例は EGFR exon 20 挿入変異陽性肺多形癌という稀少癌種であった。肺多形癌は悪性度が高いことが多いという報告もあり、今回再発後早期に全身化学療法を開始することが望ましいと判断した。ただ進行・再発の肺多形癌の化学療法における薬剤選択に確立したものはなく、オシメルチニブの EGFR exon 20 挿入変異陽性肺癌への奏効の報告もあり、右大腿骨の手術直後であるため副作用の観点からも、オシメルチニブで加療を行った。長期の奏効は得られなかったが、右大腿骨の術後早期より治療導入を行うことができ、一定の病勢制御が得られたと考えられる。

結 語

EGFR exon 20 挿入変異陽性肺多形癌にオシメルチニブを導入した1例を経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 日本肺癌学会, 編集. 臨床・病理 肺癌取扱い規約. 改訂

- 第8版. 東京: 金原出版; 2017.
- Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer*. 1995;75(Suppl):191-202.
 - Ito K, Oizumi S, Fukumoto S, Harada M, Ishida T, Fujita Y, et al. Clinical characteristics of pleomorphic carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2010;68:204-210.
 - Kaira K, Horie Y, Ayabe E, Murakami H, Takahashi T, Tsuya A, et al. Pulmonary pleomorphic carcinoma: a clinicopathological study including EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol*. 2010;5:460-465.
 - Tamura Y, Fujiwara Y, Yamamoto N, Nokihara H, Horinouchi H, Kanda S, et al. Retrospective analysis of the efficacy of chemotherapy and molecular targeted therapy for advanced pulmonary pleomorphic carcinoma. *BMS Res Notes*. 2015;8:800.
 - Ushiki A, Koizumi T, Kobayashi N, Kanda S, Yasuo M, Yamamoto H, et al. Genetic heterogeneity of EGFR mutation in pleomorphic carcinoma of the lung: response to gefitinib and clinical outcome. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39:267-270.
 - Nakamura D, Miura K, Kumeda H, Agatsuma H, Hyogotani A, Hamanaka K, et al. Successful resection of G719X-positive pleomorphic carcinoma after afatinib treatment. *Case Rep Oncol*. 2017;10:1035-1040.
 - Vyse S, Huang PH. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2019;4:5.
 - Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*. 2015;16:830-838.
 - 肺癌診療ガイドライン 2019 年版作成委員会. 肺癌診療ガイドライン 2019 年版. 2019.
 - Fang W, Huang Y, Hong S, Zhang Z, Wang M, Gan J, et al. EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2019;19:595.
 - Murano C, Igarashi A, Yamauchi K, Inoue S, Watanabe M. Osimertinib as treatment for EGFR exon 20 insertion-positive lung adenocarcinoma. *EXCLI J*. 2019;18:893-898.
 - van Veggel B, Madeira R Santos J, Hashemi S, Paats M, Monkhorst K, Heideman D, et al. Osimertinib treatment for patients with EGFR exon 20 mutation positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020;141:9-13.
 - Reck M, Mok T, Nishio M, Jotte R, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:387-401.
 - Piper-Vallillo A, Sequist L, Piotrowska Z. Emerging Treatment Paradigms for EGFR-Mutant Lung Cancers Progressing on Osimertinib: A Review. *J Clin Oncol*. 2020; JCO1903123.