

## CASE REPORT

## 遺伝子検査が有用であった多臓器転移を伴う EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌の1例

古川彩帆<sup>1</sup>・高瀬直人<sup>1</sup>・西村 駿<sup>1</sup>・徳田麻佑子<sup>1</sup>・発 忠信<sup>1</sup>・  
岡本忠司<sup>1</sup>・服部剛弘<sup>2</sup>・塚本吉胤<sup>3</sup>・里内美弥子<sup>2</sup>・片上信之<sup>1</sup>

### Multiple Metastatic Lung Adenocarcinoma Diagnosed by the Detection of an EGFR Mutation: a Case Report

Ayaho Furukawa<sup>1</sup>; Naoto Takase<sup>1</sup>; Takashi Nishimura<sup>1</sup>; Mayuko Tokuda<sup>1</sup>; Tadanobu Hatsu<sup>1</sup>;  
Tadashi Okamoto<sup>1</sup>; Yoshihiro Hattori<sup>2</sup>; Yoshitane Tsukamoto<sup>3</sup>; Miyako Satouchi<sup>2</sup>; Nobuyuki Katakami<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine and Medical Oncology, Takarazuka City Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Thoracic Oncology, Hyogo Cancer Center, Japan; <sup>3</sup>Department of Pathology, Takarazuka City Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** In the current practice of chemotherapy, standard therapeutic regimens are predetermined by organ. Accordingly, identifying the primary focus in cases of carcinoma involving multiple metastases is essential. **Case Report.** A 61-year-old woman presented at a nearby hospital with macroscopic hematuria and weight loss. Computed tomography revealed a tumor in both kidneys and multiple neoplasms in both lungs. A biopsy of the kidney tumor suggested that the primary focus was located outside the kidneys, and the patient was referred to our hospital. As pulmonary lesions, a tumor with an infiltrative shadow in right S<sup>3</sup> and multiple nodular shadows were observed. The lesions in S<sup>3</sup> and S<sup>5</sup> were biopsied. The S<sup>3</sup> lesion showed TTF-1-positive lung adenocarcinoma findings. The S<sup>5</sup> lesion was TTF-1-negative and showed no specific differentiation tendency. Immunostaining images were similar to those of kidney tumors. The EGFR gene mutations in the S<sup>3</sup> tumor showed a deletion in exon 19. Both the S<sup>5</sup> tumor and kidney tumor also showed a deletion in exon 19. The patient was diagnosed with EGFR gene mutation-positive pulmonary adenocarcinoma, multiple lung metastases, and metastasis to both kidneys. After treatment with afatinib was initiated, the tumors shrank. **Conclusion.** Although the clinical and pathological findings did not help identify the origin of the kidney tumors in this case, a genetic investigation was useful for diagnosing the patient with metastasis of EGFR-positive lung adenocarcinoma to both lungs. Our experience indicates the usefulness of genetic testing in identifying primary foci and determining therapeutic strategies.

(JJLC. 2021;61:429-433)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Renal metastasis, EGFR mutation, Afatinib

Corresponding author: Naoto Takase.

Received April 29, 2021; accepted June 10, 2021.

**要旨** — **背景.** 現在の化学療法は臓器別に標準治療が決まっており、多数の転移を伴う腫瘍で原発巣の同定は重要である。**症例.** 61歳女性、肉眼的血尿と体重減少で近医を受診。CTで両側腎腫瘍と両肺の多発腫瘍を認め、腎腫瘍生検を施行するも、腎臓以外が原発と考えられ当院を紹介受診。肺病変は右S<sup>3</sup>に浸潤影を伴う腫瘍と多発結節影を認め、S<sup>3</sup>とS<sup>5</sup>の病変を生検した。S<sup>3</sup>病変はTTF-1陽性の肺腺癌の像を呈し、S<sup>5</sup>病変はTTF-1陰性で特定の分化傾向はなく、免疫染色は腎腫瘍と類似して

いた。S<sup>3</sup>腫瘍のEGFR遺伝子変異検査では、Exon19欠失を認めた。S<sup>5</sup>腫瘍と腎腫瘍ともにExon19欠失を認め、EGFR遺伝子変異陽性肺腺癌、多発肺転移、両側腎転移と診断し、Afatinibで治療開始後、腫瘍は縮小した。**結論.** 本症例は臨床所見や病理所見では腎腫瘍の由来を同定できなかったが、遺伝子検査でEGFR遺伝子変異陽性肺腺癌の両側肺転移、腎転移と診断され、原発巣の同定や治療方針の決定に遺伝子検査は有用と考えられた。

**索引用語** — 肺癌、腎転移、EGFR遺伝子変異、Afatinib

<sup>1</sup>宝塚市立病院呼吸器内科兼腫瘍内科；<sup>2</sup>兵庫県立がんセンター呼吸器内科；<sup>3</sup>宝塚市立病院病理診断科。

論文責任者：高瀬直人。

受付日：2021年4月29日、採択日：2021年6月10日。

## はじめに

現在の化学療法は臓器別に標準治療が決まっており、原発巣の所在により治療内容が大きく異なる。そのため、多数の転移を伴う腫瘍を認めた際には早急な原発巣の同定が重要である。原発巣の検索の際に全身CT、PETなどの画像検査や生検による病理検査などが行われるが、十分な全身検索にも関わらず原発巣の同定が困難な場合があり、治療方針の検討に難渋する場合がある。今回遺伝子変異検索が診断、治療方針の決定に有効であった症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：61歳。女性。

主訴：咳、体重減少。

既往歴：特記すべき事項なし。

生活歴：喫煙歴、飲酒歴なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：X年9月に咳と7kgの体重減少があり近医内科を受診したところ、最近部屋のドアを交換したことによるシックハウス症候群が疑われた。経過観察されていたが、尿の出が悪くなり、別の近医泌尿器科を受診した。膀胱炎と診断され抗菌薬投与を受けたが、改善しなかった。同年12月に上記泌尿器科を再診したところ、精査目的に総合病院を紹介された。CTで両側腎腫瘍と後腹膜リンパ節腫脹、多発肺腫瘍を指摘されたため、さらに同月地域のがんセンターを紹介された。泌尿器科で腎生検を受けたところ、組織学的には腎細胞癌ではなく他

臓器からの転移と診断された。

その後、気管支鏡検査を予定されていたが遠方への通院が困難なため、以後の精査および治療のため自宅に近い当院腫瘍内科に12月末に紹介された。

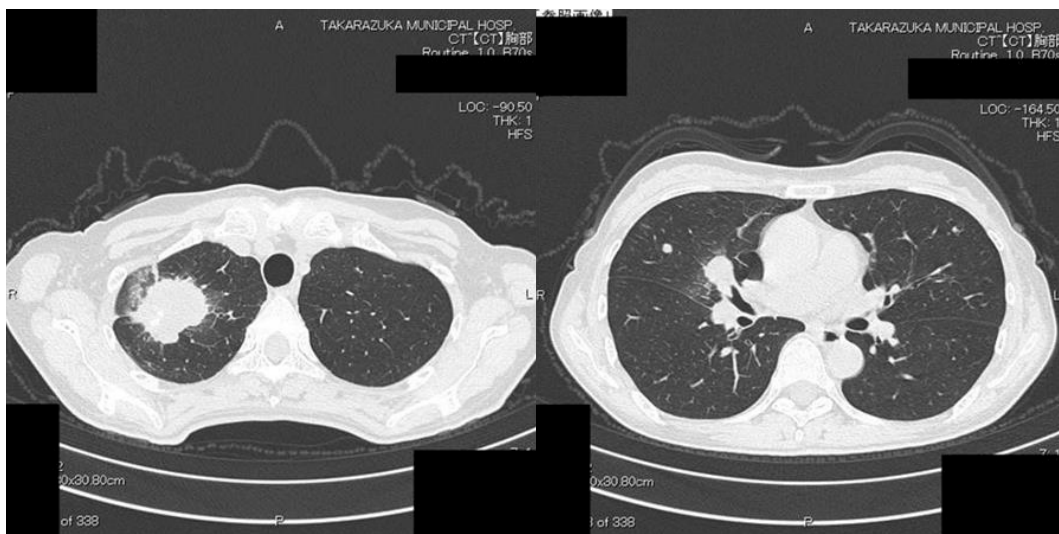
初診時現症：身長152.0 cm、体重37.4 kg、血圧115/70 mmHg、脈拍98回/分・整、SpO<sub>2</sub> 96% (room air)、体温36.9℃、その他理学所見に異常なし。

検査所見：白血球10370/μl、血小板31.6万/μlと軽度上昇し、Hb 11.6 g/dl、MCV 87.0 fl、MCH 28.5 pgで軽度の白血球増加と小球性低色素性貧血を認めた。Cre 0.94 mg/dl、CRP 0.37 mg/dlと軽度上昇していた。腫瘍マーカーはCEA 7.2 ng/ml、CYFRA 8.9 ng/ml、CA19-9 170.9 U/ml、sIL-2R 1680 U/mlと上昇を認めた。Pro-GRPは正常範囲内であった。

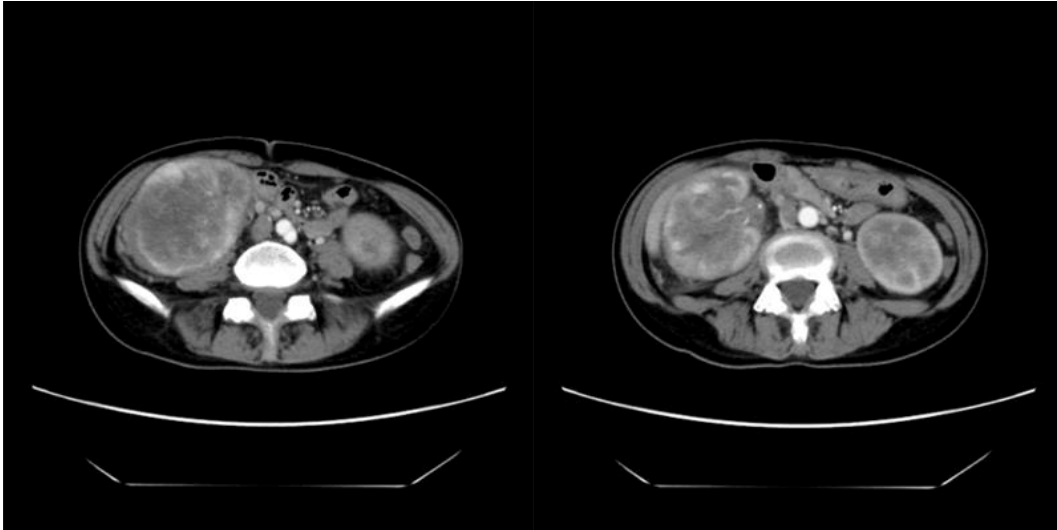
胸部CT：右上葉S<sup>3</sup>に36 mm大の浸潤影を伴った腫瘍と、両肺に多発する境界明瞭な結節影を認めた (Figure 1)。

腹部CT：右腎盂～右腎周囲に軟部影があり、左腎下極にも軟部影を認めた (Figure 2)。

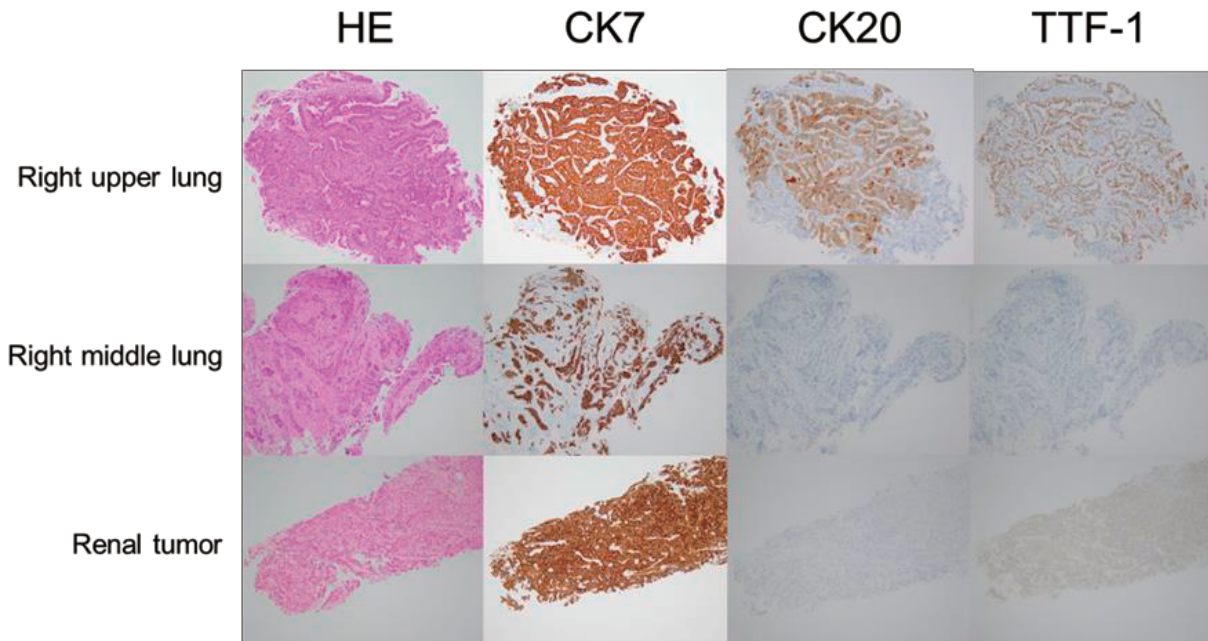
初診後経過：X+1年1月に鎮静下に気管支鏡検査を施行した。右B<sup>10</sup>が痰によって閉塞し末梢側を観察できないため吸引を試みたが、痰の除去はできなかった。その他、可視範囲には明らかな異常は認めなかった。右B<sup>5a</sup>の末梢気管支より4個の組織生検を行った。その後右B<sup>3a</sup>より擦過を3回、組織採取を5回施行した。病理結果は、右上葉の組織はadenocarcinomaの診断でcytokeratin (CK) 7陽性、CK20陽性、thyroid transcription factor-1 (TTF-1)陽性であった。右中葉、腎腫瘍の組織は形態



**Figure 1.** (left) Lung CT scan showing a tumor with infiltrative shadow in the right upper lobe (S<sup>3</sup>). (right) CT scan showing a nodular shadow in the right middle lobe S<sup>5</sup> and multiple well-demarcated tumors in both lungs.



**Figure 2.** CT scans showing bilateral renal tumors.



**Figure 3.** The right upper lung tumor was positive for CK7, CK20 and TTF-1 and was diagnosed as adenocarcinoma of the lung. However, the right middle lung tumor was negative for CK20 and TTF-1, without specific differentiation. The immunostaining pattern resembled that of renal tumors.

的には低分化で組織型の断定は難しく、carcinomaの診断でCK7陽性、CK20陰性、TTF-1陰性であった（Figure 3）。

Never smokerであったため右上葉のadenocarcinoma部分のepidermal growth factor receptor (*EGFR*) 遺伝子変異を検索したところ、*EGFR* Exon19欠失が検出された。次に、右中葉の腫瘍と腎腫瘍が右上葉の腫瘍と同様のものか重複癌かを検討するために

*EGFR* 遺伝子検索を行ったところ、両者とも*EGFR* Exon19欠失を検出した。

以上から右上葉を原発とする*EGFR* 遺伝子変異陽性肺腺癌の多発肺転移、両側腎転移（+無症候性脳転移、骨転移）と診断し、Afatinib 40 mg/dayにて治療を開始した。治療開始後、原発巣は著明に縮小し、右中葉の肺転移、両側腎転移も同様の反応を示した（Figure 4）。Afatinibによる最良効果判定はpartial response（PR）、

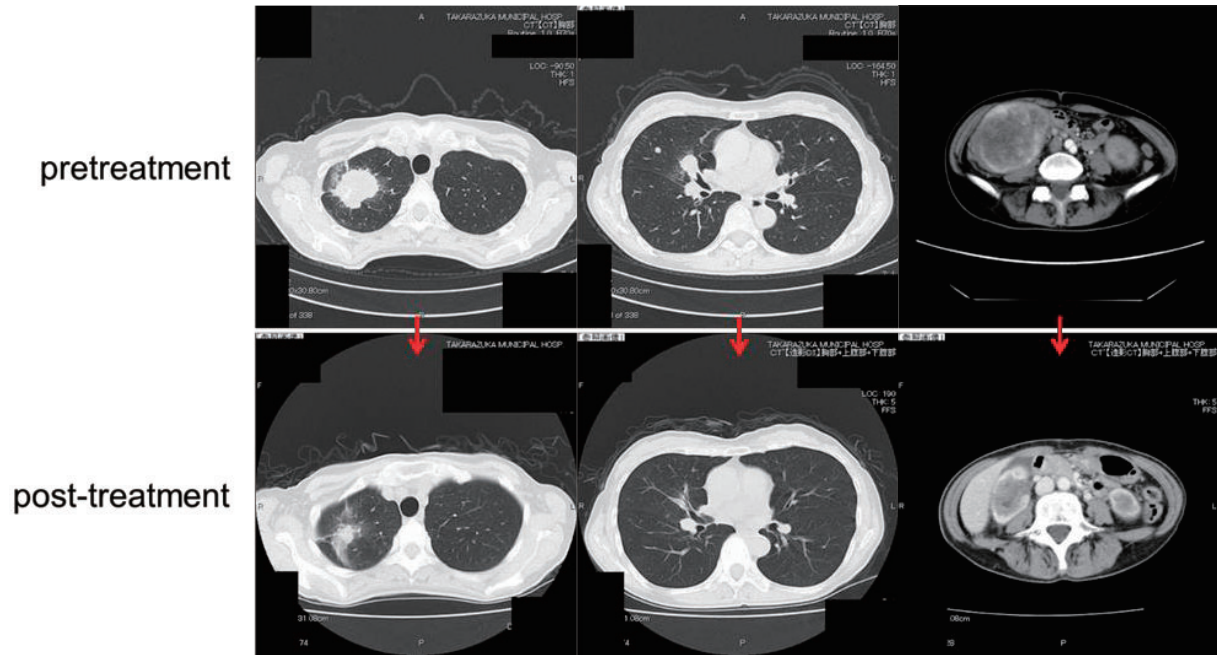


Figure 4. Both the primary lesion and metastases were reduced in size after treatment.

progression free survival (PFS) は 6 ヶ月で、1 度は縮小を認めていた右上葉の原発巣および左下葉の肺転移が増大したため progressive disease (PD) と判断した。なお、両側腎転移については縮小を維持していた。その後、カルボプラチン+ペメトレキセド (PR)、カルボプラチン+パクリタキセル+アバスタチン (PD) を施行した。その間の re-biopsy は、いずれも T790M は陰性であった。PD-L1 の TPS が 90% であったので、次治療として Pembrolizumab を選択、それが長期に奏効したが、腎腫瘍の増大で PD となり、同時に PS 低下にて best supportive care となり、最終的に 27 ヶ月後に原疾患の増悪により死亡された。

## 考 察

今回我々は、生検病理組織診では原発巣の断定ができなかった腎腫瘍について EGFR 遺伝子変異検索を行うことで、右上葉肺腺癌の両側多発肺転移、両側腎転移であると診断できた 1 例を経験した。今回の症例は肺の原発を疑う病変では TTF-1 陽性であったが、腎病変は TTF-1 陰性であり、病理学的には肺の原発巣と思われた病変と腎病変は別物であると判断された。原発巣と鎖骨上窩リンパ節の免疫染色の感度と特異度を調べた報告によると TTF-1 は 62.9%、100% といずれも非常に高く、<sup>1</sup>腎病変のいずれもが TTF-1 陰性であることを考えると、hematoxylin-eosin 所見や CK20 の結果と合わせて別病変と考えることは妥当であると考えられた。本来このようなケースでは重複癌と考え、より予後が不良なものを

対象に治療を考えることになるが、今回の腎腫瘍については腎臓原発ではないとされているため、治療を行うとすれば原発不明癌（予後不良群）に準じてということになり、その予後は芳しくない。<sup>2</sup>

今回確定診断に至ったポイントは、肺の転移巣と思われる部分も同時に生検していたことだと考える。転移巣と思われた肺病変の TTF-1 が陰性であったこと、今回原発巣と思われた右肺上葉の病変の EGFR Exon19 欠失が判明したことから、念のため右中葉の EGFR 遺伝子変異を調べると同様の遺伝子変異が判明した。そして、腎腫瘍についても同様の遺伝子変異を認めた。つまり本症例では、原発巣が転移する過程で TTF-1 陽性であったものが陰性化したと考えられた。同様のケースを探したが、同様の報告は見つけられなかった。ただし、今回用いた肺腫瘍の検体はいずれも気管支鏡検体であり、原発巣が TTF-1 陽性の部分と TTF-1 陰性の部分を含む heterogeneous な腫瘍であった可能性は考えられるが、今回の遺伝子検査については、原発巣は TTF-1 陽性の組織で、他は TTF-1 陰性の部分で行っており、免疫染色の結果が異なっても、遺伝子変異については引き継がれる可能性があることが示唆された。

原発不明癌診療ガイドライン（改訂第 2 版）においても、Clinical Question 6 において、EGFR 遺伝子変異や echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) 融合遺伝子陽性の場合には非小細胞肺癌に準じた分子標的薬による治療が推奨されており、それを裏付ける文献も報告されて

いる。<sup>3</sup> そのことは EGFR 遺伝子変異陽性、TTF-1 陰性の腫瘍に対しても同様に epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) で治療した経過を支持するものであったと考える。

本症例は下痢の副作用で減量しつつも Afatinib を計 27 週間投与し、最良効果判定は PR であった。24 週目の効果判定で PD となり Afatinib の中止を余儀なくされたが、最終的に 2 年半を超える全生存期間を達成しており、診断および治療方針の決定に遺伝子変異検索は非常に有用であったと考える。

## 結 語

我々は当初、画像診断と病理結果では重複癌か転移か断定し得なかったが、原発巣と転移巣の生検標本で同一の EGFR 遺伝子変異が検出されたことから最終的に右上葉肺腺癌の多発肺内転移、両側腎転移と診断でき、EGFR-TKI が奏効した 1 症例を経験した。転移巣と原発巣において病理学的な形態や免疫染色が一致しないケースにおいても、有効な治療法を有する遺伝子変異を認めるケースでは転移の判断や治療方針の検討に他の病変の遺伝子変異検索が有効であると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：服部剛弘 [日当・講演料] 大鵬薬品工業株式会社 [研究費・助成金などの総額] 中外製薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社、小野薬品工業株式会社、MSD 株式会社、里内美弥子

[日当・講演料] 中外製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、ファイザー株式会社、 Bristol-Myers Squibb 株式会社、大鵬薬品工業株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、MSD 株式会社、小野薬品工業株式会社、日本イーライリリー株式会社 [研究費・助成金などの総額] 中外製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、ファイザー株式会社、 Bristol-Myers Squibb 株式会社、日本イーライリリー株式会社、MSD 株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社、アツヴィ合同会社、片上信之 [研究費・助成金などの総額] Delta-Fly Pharma 株式会社、中外製薬株式会社

## REFERENCES

1. Kumar R, Jambhekar NA, Marchevsky AM, Pramesh CS, Karimundackal G, Agarwal JP, et al. Toward an evidence-based proposal for the best minimal immunohistochemical panel to infer lung carcinoma in metastatic supraclavicular lymph node. *Ann Diagn Pathol*. 2014; 18:53-57.
2. Shaw PH, Adams R, Jordan C, Crosby TD. A clinical review of the investigation and management of carcinoma of unknown primary in a single cancer network. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007;19:87-95.
3. Yamada T, Ohtsubo K, Ishikawa D, Nanjo S, Takeuchi S, Mouri H, et al. Cancer of unknown primary site with epidermal growth factor receptor mutation for which gefitinib proved effective. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012;39:1291-1294.