

CASE REPORT

EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌の脳転移に対して
オシメルチニブが奏効した 1 例

藤田 俊¹・濱井宏介¹・多田慎平¹・松村未来¹・
上野沙弥香¹・谷本琢也¹・石川暢久¹

Osimertinib for Brain Metastasis of Epidermal Growth Factor
Receptor-mutated Squamous Cell Lung Cancer

Suguru Fujita¹; Kosuke Hamai¹; Shinpei Tada¹; Mirai Matsumura¹;
Sayaka Ueno¹; Takuya Tanimoto¹; Nobuhisa Ishikawa¹

¹Department of Respiratory Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive squamous cell lung cancer is rare, and the effect of EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) on these lesions is inferior to that for lung adenocarcinoma. Osimertinib is more effective against central nervous system metastases than gefitinib and afatinib and is expected to be effective against brain metastases of EGFR mutation-positive squamous cell lung cancer. However, no studies have investigated the efficacy of osimertinib against brain metastases of EGFR mutation-positive squamous cell lung cancer. **Case.** A 72-year-old woman was diagnosed with squamous cell lung cancer (T1bN2M0, stage IIIA) harboring an EGFR mutation (exon19 deletion). Two years after receiving chemoradiotherapy, she visited a nearby medical neurosurgery clinic because of a difficulty speaking. Head contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) revealed a mass lesion in the left frontal lobe. She underwent craniotomy at the same hospital and was diagnosed with brain metastasis from squamous cell lung cancer; therefore, she was referred to our hospital. Head MRI on admission showed the recurrence of brain metastasis near the excision cavity, and she was administered osimertinib. After the initiation of osimertinib treatment, the brain metastasis markedly shrank, and she continued to receive osimertinib for 20 months. **Conclusion.** For EGFR mutation-positive lung cancer with brain metastases, osimertinib may be useful, even in cases of squamous cell carcinoma.

(JLCC. 2022;62:33-37)

KEY WORDS — EGFR mutation, Squamous cell lung cancer, Brain metastasis, Osimertinib

Corresponding author: Kosuke Hamai.

Received March 10, 2021; accepted September 7, 2021.

要旨 — **背景.** Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌は稀であり, EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) の効果は肺腺癌より劣る. オシメルチニブはゲフィチニブ, アファチニブと比較して中枢神経病変に対する効果が優れていると報告されており, EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌の脳転移に対して効果が期待されるが, その有効性は報告されていない. **症例.** 72歳, 女性, 肺扁平上皮癌 (T1bN2M0, stage IIIA), EGFR 遺伝子変異 (exon19 欠失) 陽性. 化学放射線療法後に完全奏効となり, 経過

観察されていた. 治療終了2年後に呂律困難が出現し近医脳外科を受診, 頭部 MRI で左前頭葉に腫瘍性病変を指摘された. 同院で腫瘍摘出術を施行され, 肺扁平上皮癌の脳転移と診断, 当院に紹介された. その後, 頭部 MRI で摘出腔近傍に脳転移の再発を認めた. オシメルチニブ開始後, 頭部 MRI で脳転移の著明な縮小を認め, 開始から20ヶ月経過した現在も継続中である. **結論.** 脳転移を有する EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌に対して, オシメルチニブは有用な選択肢と思われる.

索引用語 — EGFR 遺伝子変異, 肺扁平上皮癌, 脳転移,

¹県立広島病院呼吸器内科.
論文責任者: 濱井宏介.

受付日: 2021年3月10日, 採択日: 2021年9月7日.

緒言

オシメルチニブはFLAURA試験において第1世代epidermal growth factor receptor (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)と比較し、無増悪生存期間および全生存期間を有意に延長した。¹特に中枢神経病変に対しては過去の臨床試験でも良好な治療効果が示されている。²しかしEGFR遺伝子変異が陽性であっても、扁平上皮癌に対するEGFR-TKIの効果は腺癌に対する効果と比較して劣る。^{3,4}そのため、EGFR遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌の脳転移に対するオシメルチニブの有効性は不明である。今回我々は、EGFR遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌の脳転移に対してオシメルチニブが長期に奏効した1例を経験したため報告する。

症例

症例：72歳，女性。

主訴：呂律困難。

既往歴：2型糖尿病。

喫煙歴：なし。

現病歴：2017年初旬頃から体重減少を認め近医を受診した。胸部CTを撮影され、右肺S⁸に16mm大の結節影と気管分岐リンパ節腫大を指摘されたため、当院に紹介された(Figure 1a, 1b)。PET-CTでは右下葉の結節と気管分岐リンパ節に各々SUVmax：2.4および6.9のFDG異常集積を認め、T1bN2M0, stage IIIAの肺癌が疑われた。気管分岐リンパ節よりEBUS-TBNAを施行した

ところ、高度な核異型と角化傾向を示す多角形状の異型細胞がシート状に増殖し、角化型扁平上皮癌の像であった(Figure 2a~2c)。さらにEGFR遺伝子変異(exon19欠失)が陽性であった。カルボプラチン+パクリタキセル併用化学放射線療法を施行され完全奏効となり、以後外来で経過観察された。しかし化学放射線療法から2年後に呂律困難が出現し近医脳外科を受診した際に、頭部造影MRIで左前頭葉に28mm大の腫瘍性病変を指摘された(Figure 3a)。同院で開頭腫瘍摘出術を施行され、扁平上皮癌の転移と診断されたため(Figure 2d~2f)、肺癌の術後再発と考えられ、加療目的にて当科に紹介された。

当科紹介時血液検査所見：CEA 6.0 ng/ml, SCC 1.7 ng/mlと軽度高値を認めるのみであり、肝機能、腎機能、電解質、血算に異常は認めなかった(Table 1)。

経過

摘出腔に対して予防的な放射線治療を行い、その後全身検索を行った後に化学療法の適応を決定する方針であったが、頸部から骨盤部の造影CTで明らかな再発病変は認めなかった一方で、頭部造影MRIでは摘出腔の近傍に脳転移の再発を指摘された(Figure 3b)。放射線治療医と協議した結果、再発病変の出現の速さから局所制御のみ行っても髄膜播種や他部位に新規病変が生じる可能性が高く、放射線治療の意義は乏しいと考えた。扁平上皮癌であったが、原発巣からの検索でEGFR遺伝子変異が陽性であったため、まずは全身化学療法を行い、症状が出現した場合や病変の制御ができない場合に、局所照

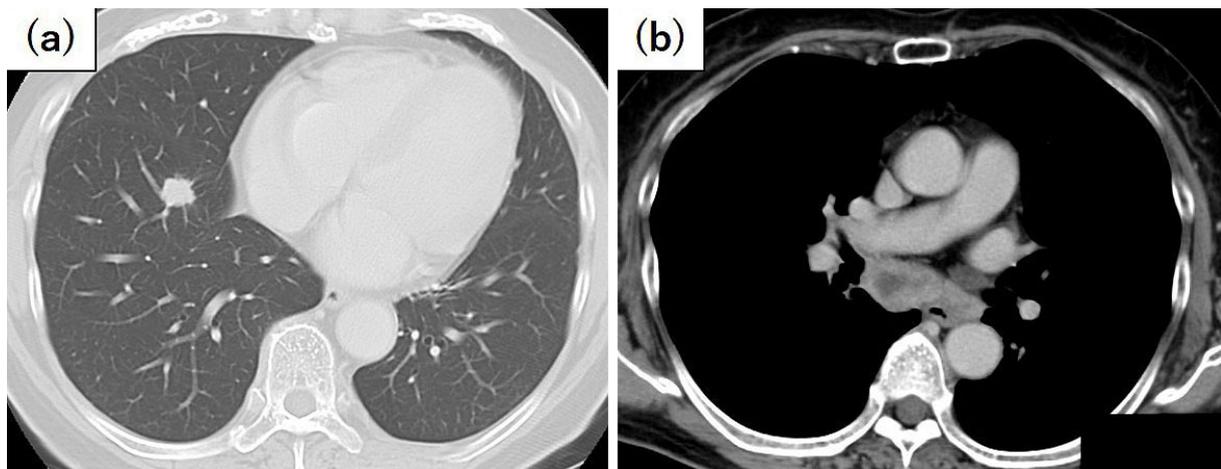


Figure 1. Chest computed tomography (CT) at the initial admission showed a tumor in the right S⁸ segment (a) and subcarinal lymph node (b).

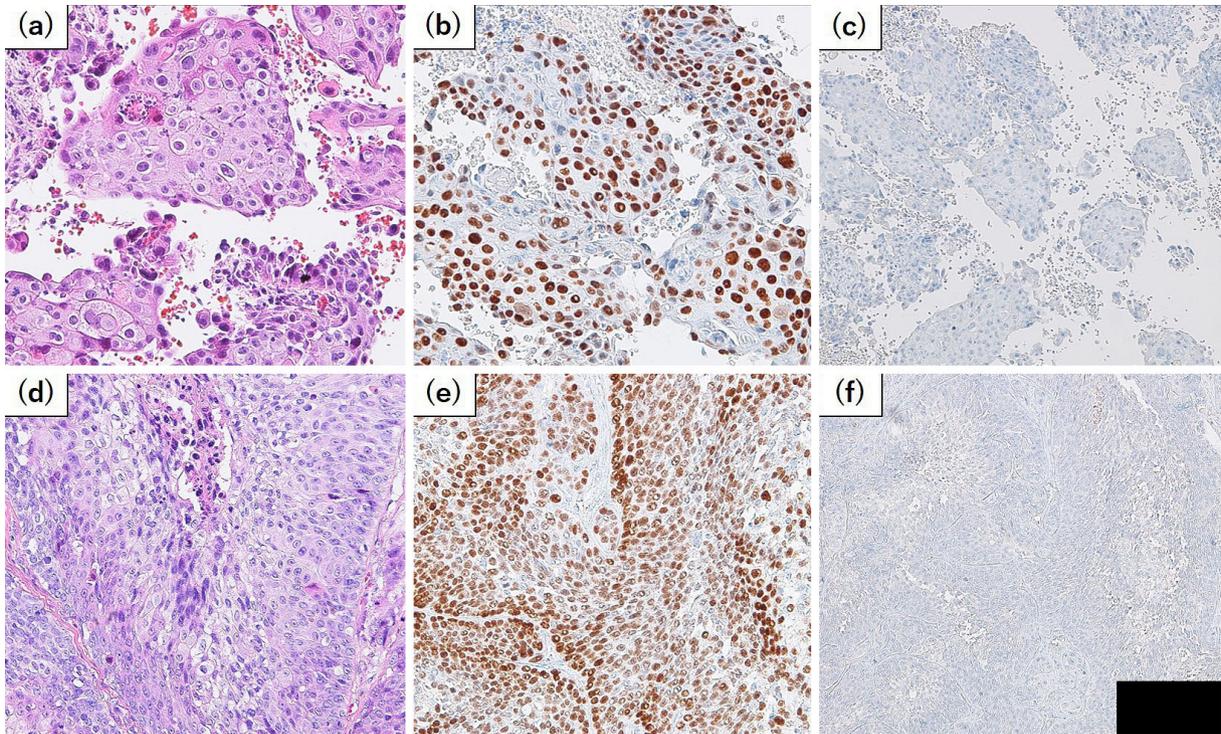


Figure 2. The histopathological findings in subcarinal lymph node tissue obtained using bronchoscopy revealed well-differentiated squamous cell carcinoma. Polygonal atypical cells showing high nuclear atypia and keratinization tendency with proliferation in a sheet form (a). Immunohistochemical staining showed p40 positivity in these atypical cells (b), but they were negative for thyroid transcription factor-1 (TTF-1) (c). The surgical brain metastasis specimen consisted of atypical squamous cells, as well as a tumor tissue obtained via bronchoscopy (d). Atypical cells of the brain metastasis were immunohistochemically positive for p40 (e) and negative for TTF-1 (f).

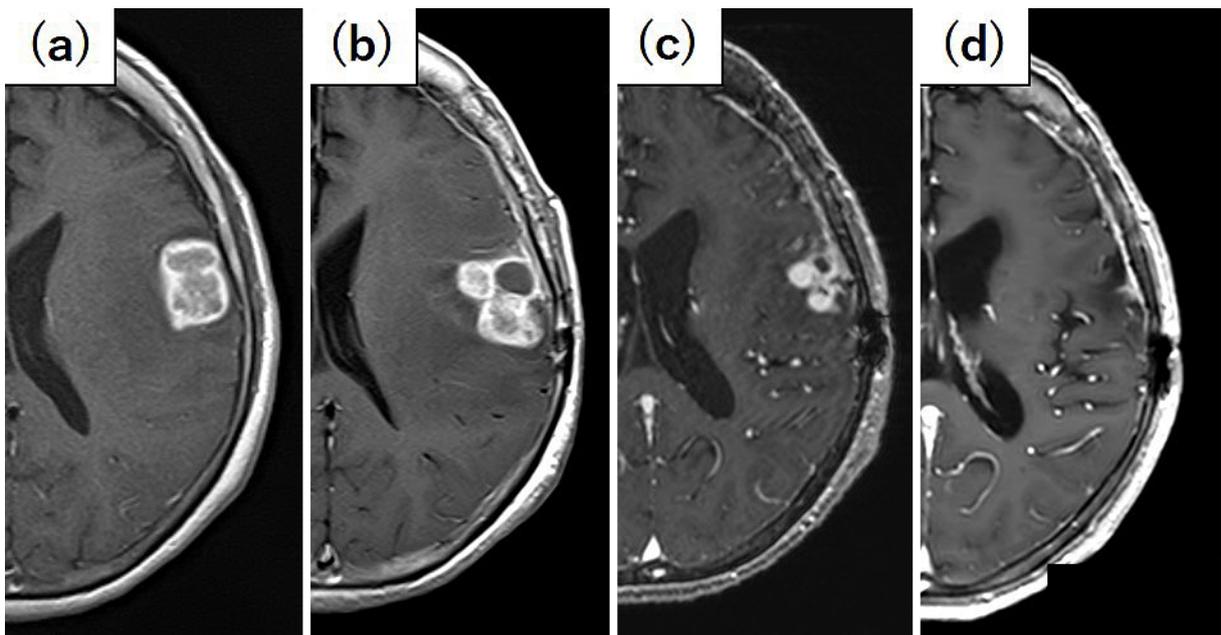


Figure 3. Brain contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) showed a tumor in the left frontal lobe (a). MRI before osimertinib therapy showed a new mass that appeared adjacent to the excision site (b). The recurrent tumor had decreased in size three months (c) and eight months (d) after the initiation of osimertinib therapy.

Table 1. Laboratory Data on Admission

<Hematology>		<Biochemistry>		<Coagulation>			
WBC	7300/ μ l	T-Bil	0.7 mg/dl	Na	141 mEq/l	PT	89.3%
Neu	62.7%	AST	20 IU/l	K	4.2 mEq/l	PT-INR	1.05
Lym	26.1%	ALT	12 IU/l	Cl	106 mEq/l	APTT	29.9 sec.
Mono	4.1%	LDH	162 IU/l	Ca	9.7 mg/dl	D-dimer	2.1 μ g/ml
Eos	6.7%	ALP	226 IU/l	BS	122 mg/dl		
Baso	0%	TP	7.2 g/dl	HbA1c	5.9%	<Tumor markers>	
RBC	373×10^4 / μ l	Alb	4.0 g/dl			CEA	6.0 ng/ml
Hb	12.0 g/dl	BUN	12.1 mg/dl	<Serology>		SCC	1.7 ng/ml
Ht	35.7%	Cre	0.61 mg/dl	CRP	0.4 mg/dl	CYFRA	1.26 ng/ml
Plt	22.4×10^4 / μ l	UA	4.8 mg/dl				

射ないし全脳照射を検討する方針とした。

オシメルチニブ 80 mg/日を開始したところ、3ヶ月後の頭部造影 MRI で脳転移の縮小を認め (Figure 3c)、開始から8ヶ月後には病変は指摘困難となった (Figure 3d)。現在オシメルチニブ開始から20ヶ月が経過するが、脳転移の再増大および他臓器への転移は認められず、オシメルチニブを継続中である。

考 察

本邦の肺腺癌における EGFR 遺伝子変異の陽性率は 47.9% と報告されているが、肺扁平上皮癌においては 4.6% と低い。³ 未治療 EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌を対象とした第 III 相試験である FLAURA 試験において、オシメルチニブは第 1 世代 EGFR-TKI よりも高い有効性と低い毒性を示した。¹ しかしこの試験に登録された症例の 99% が腺癌であり、FLAURA 試験以外の EGFR 遺伝子変異陽性肺癌を対象とした前向き試験にも扁平上皮癌が含まれたものはない。

一般的に EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌に対する EGFR-TKI の効果は、腺癌に対する効果より劣るといわれている。Zhuang らは過去の EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対する試験の統合解析を行い、扁平上皮癌に対する EGFR-TKI の一次治療と二次治療を合わせた効果は、客観的奏効率 31.6%、無増悪生存期間中央値 3.08 ヶ月だったと報告した。⁴ しかしこの報告で使用された EGFR-TKI はゲフィチニブ、エルロチニブ、イコチニブ (本邦未承認) といった第 1 世代の TKI であった。また Shukuya らは EGFR 遺伝子変異陽性非腺癌・非小細胞肺癌患者に対するゲフィチニブの有効性について、公表された報告の統合解析を行い、奏効率 27%、無増悪生存期間中央値 3.0 ヶ月と報告した。⁵ EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌に対してオシメルチニブを使用した報告は少数あるが、⁶ そのほとんどが T790M 変異陽性の再発例である。そのなかで Shoji らは、EGFR 遺伝子変異陽

性肺扁平上皮癌に対して一次治療でオシメルチニブを使用し有効であった症例を報告している。⁷ このように EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌のなかにも EGFR-TKI が奏効する症例は存在し、本邦の肺癌診療ガイドライン 2020 においても EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌に対しては初回治療として EGFR-TKI の使用が推奨されている。

EGFR 遺伝子変異陽性肺癌患者では脳転移の頻度が高く、なかでも EGFR 遺伝子変異陰性例と比較して多発性転移が多いことが報告されている。⁸ 本症例は EGFR 遺伝子変異陽性であり、根治的化学放射線療法後に単発の脳転移で再発した。中枢神経系への転移は時に四肢麻痺やけいれん、意識障害の原因となり、全身化学療法を妨げる要因となるため、早期の治療介入が重要である。オシメルチニブは第 1, 2 世代 EGFR-TKI と比較して血液脳関門を通過しやすく、^{9,10} 中枢神経転移に対して良好な治療効果が報告されている。² Wang らは中枢神経転移のある EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌においてオシメルチニブの客観的奏効率は 71% であったと報告し、¹¹ これまでに EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌の脳転移に対する EGFR-TKI の有効性を示した報告はないが、本症例のようにオシメルチニブは有用な選択肢となる可能性がある。

本症例では標的病変が脳転移のみであったが、同部位に対して長期の奏効が得られた。Hata らはゲフィチニブやエルロチニブが有効な EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌の患者には非喫煙者で血清 CEA 値が高く、組織の免疫染色で thyroid transcription factor-1 (TTF-1) が陽性の患者が多いと報告した。¹² また Yoshimatsu らはアファチニブが奏効した EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌患者において、腫瘍の増大後に再生検を行ったところ、初診時に陰性だった TTF-1、Napsin A、CEA が陽性化し、腫瘍組織の一部が腺癌の特徴を獲得していたと報告した。¹³ 本症例では摘出された最初の脳転移は角化

型扁平上皮癌であり、免疫組織学的にも腺癌の特徴は有していなかったが、非喫煙者であり、かつ血清 CEA 値もわずかではあるが正常値を超えていた。このように EGFR-TKI が有効な EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌は、組織学的もしくは臨床的に腺癌に近い要素を潜在的に有している可能性があると考えられる。Liu らは EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌に対する EGFR-TKI の効果は肺腺癌に劣ると報告しているが、その理由として癌抑制遺伝子の違いや ERBB2, PIK3CA といったシグナル伝達経路の違いを指摘している。¹⁴ 肺扁平上皮癌における EGFR 経路の役割については、今後もさらなる研究が望まれる。

EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌は稀であり、EGFR-TKI の使用が推奨されているものの、その効果は十分とはいえない。今後は免疫チェックポイント阻害剤と細胞傷害性抗癌剤の併用療法や放射線療法を加えた集学的治療の検討が重要と考える。免疫チェックポイント阻害剤投与後の EGFR-TKI は副作用が懸念されるが、肺扁平上皮癌に対するペムブロリズマブ投与後のアフアチニブ投与の副作用は許容されうるという報告がある。¹⁵ 他治療との組み合わせや治療シーケンスなども含めて、EGFR-TKI で治療された症例のさらなる蓄積が必要である。

結 語

EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌の脳転移に対してオシメルチニブが奏効した 1 例を経験した。脳転移を有する EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対しては、扁平上皮癌であってもオシメルチニブが有用な選択肢と思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：石川暢久 [日当・講演料] アストラゼネカ

REFERENCES

- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382:41-50.
- Yang JCH, Kim SW, Kim DW, Lee JS, Cho BC, Ahn JS, et al. Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Leptomeningeal Metastases: The BLOOM Study. *J Clin Oncol*. 2020;38:538-547.
- 日本肺癌学会, 編集. 肺癌患者における EGFR 遺伝子変異検査の手引き. 第 4.3 版. 2020.8.
- Zhuang J, Yu Y, Li Z, Lu S. Efficacy of epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in targeted therapy of lung squamous cell carcinoma patients with EGFR mutation: a pooled analysis. *Oncotarget*. 2017;8:53675-53683.
- Shukuya T, Takahashi T, Kaira R, Ono A, Nakamura Y, Tsuya A, et al. Efficacy of gefitinib for non-adenocarcinoma non-small-cell lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutations: a pooled analysis of published reports. *Cancer Sci*. 2011;102:1032-1037.
- Cortiula F, De Maglio G, Cangi MG, Gerratana L, Lisanti C, Bonura S, et al. Third-generation tyrosine kinase inhibitor in the treatment of epidermal growth factor receptor mutated squamous cell lung cancer: a tailored therapy approach. *Ann Transl Med*. 2019;7:14.
- Shoji S, Watanabe S, Takamura K, Umezumi H, Kikuchi T. First-line osimertinib treatment in patients with lung squamous cell carcinoma harboring active epidermal growth factor receptor mutations. *Lung Cancer*. 2020;140:113-115.
- Iuchi T, Shingyoji M, Itakura M, Yokoi S, Moriya Y, Tamura H, et al. Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations. *Int J Clin Oncol*. 2015;20:674-679.
- 井内俊彦, 新行内雅斗, 原 竜介. 分子標的薬時代における転移性脳腫瘍に対する治療戦略. 脳神経外科ジャーナル. 2019;28:715-723.
- Ballard P, Yates JWT, Yang Z, Kim DW, Yang JCH, Cantarini M, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res*. 2016;22:5130-5140.
- Wang N, Zhang Y, Mi Y, Deng H, Chen G, Tang Z, et al. Osimertinib for EGFR-mutant lung cancer with central nervous system metastases: a meta-analysis and systematic review. *Ann Palliat Med*. 2020;9:3038-3047.
- Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Kunimasa K, Fujita S, Kaji R, et al. How sensitive are epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors for squamous cell carcinoma of the lung harboring EGFR gene-sensitive mutations? *J Thorac Oncol*. 2013;8:89-95.
- Yoshimatsu Y, Ebi N, Ooi R, Sueyasu T, Nishizawa S, Munechika M, et al. Osimertinib for Lung Squamous Cell Carcinoma: A Case Report and Literature Review. *Intern Med*. 2021;60:1067-1071.
- Liu Y, Zhang Y, Zhang L, Liu B, Wang Y, Zhou X, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors for lung squamous carcinomas harboring EGFR mutation: A multicenter study and pooled analysis of published reports. *Oncotarget*. 2017;8:49680-49688.
- Kim ES, Kish JK, Cseh A, Moehring B, Tang W, Terlizzi E, et al. Second-line Afatinib or Chemotherapy Following Immunochemotherapy for the Treatment of Metastatic, Squamous Cell Carcinoma of the Lung: Real-world Effectiveness and Safety From a Multisite Retrospective Chart Review in the USA. *Clin Lung Cancer*. 2021;22:292-300.e1.