

## CASE REPORT

術後 16 年目に気管分岐下リンパ節に孤立性転移を認めた  
EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌の 1 例加藤雅人<sup>1</sup>・山田恭平<sup>2</sup>・大島孝一<sup>2</sup>

## A Case of Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutation-positive Lung Adenocarcinoma That Recurred 16 Years Postoperatively with Subcarinal Lymph-node Metastasis Alone

Masato Kato<sup>1</sup>; Kyohei Yamada<sup>2</sup>; Koichi Oshima<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Surgery, Hiramatsu Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Pathology, Kurume University School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** We encountered a case of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation-positive lung adenocarcinoma that recurred 16 years postoperatively with subcarinal lymph-node metastasis alone. **Case.** A 65-year-old woman developed dyspnea. On an examination at a local hospital, right pleural effusion was found on chest radiography, and computed tomography of the chest revealed a 3-cm lung tumor in the right upper lobe of the lung with dissemination. She was diagnosed with right lung cancer (cT3N1M1a stage IVa) and treated with gefitinib starting September 2005. Three months later, salvage surgery was performed because of dissolution of the pleural effusion and shrinkage of the primary lesion. Gefitinib was continued postoperatively, and there was no recurrence for several years. Sixteen years after the surgery, an elevation of tumor marker levels was observed, and a close examination revealed left breast cancer and an enlarged subcarinal lymph node. The left breast cancer was treated with left mastectomy, and simultaneously, the subcarinal lymph node was excised. The lymph node was histopathologically diagnosed as metastasis of the lung cancer that had been excised 16 years earlier. Postoperatively, afatinib was administered, and the patient has survived without recurrence for 1 year and 11 months since the surgery. **Conclusion.** There have been few reports of long-term gefitinib administration and lung cancer recurring 16 years postoperatively. Further research is necessary to identify factors indicative of resistance to treatment after long-term gefitinib administration.

(JJLC. 2023;63:977-982)

**KEY WORDS** — EGFR gene mutation-positive lung adenocarcinoma, Gefitinib, Late recurrence

Corresponding author: Masato Kato.

Received July 5, 2023; accepted August 31, 2023.

**要旨** — **背景.** 肺癌の手術後に gefitinib を長期投与し、術後 16 年目に気管分岐下リンパ節に単独で再発した epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性肺腺癌の 1 例を経験した。 **症例.** 81 歳女性。16 年前に呼吸困難感を主訴に近医を受診。胸部 X 線で右胸水貯留を認め、胸部 CT で右肺上葉に 3 cm 大の腫瘍と胸膜播種を認めた。右肺上葉腺癌、cT3N1M1a, stage IVa と診断し、gefitinib を開始した。治療開始 1 ヶ月後には胸水の消失と原発巣の縮小を認めたためサルベージ手術を行った。術後も gefitinib を継続したが、再発なく長期経過した。初回手術から 16 年後に腫瘍マーカーの上昇を認めた

ため精査を行い、左乳癌と気管分岐下リンパ節腫大を認めた。左乳癌に対して左乳房切除と気管分岐下リンパ節切除を一期的に行い、リンパ節は組織学的に 16 年前に手術した肺腺癌の転移と診断された。術後は afatinib の投与を行い、手術から 1 年 11 ヶ月無再発生存中である。 **結論.** Gefitinib を 10 年以上の長期投与と肺癌術後 16 年目に再発した症例は稀であり、長期間服用後の耐性化要因の検索など、さらなる詳細な検討が必要である。

**索引用語** — EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌, Gefitinib, 晩期再発

<sup>1</sup>ひらまつ病院外科; <sup>2</sup>久留米大学病理学講座。  
論文責任者: 加藤雅人。

受付日: 2023 年 7 月 5 日, 採択日: 2023 年 8 月 31 日。

## はじめに

IV期の非小細胞肺癌を完治させるのは未だに困難ではあるが、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの非小細胞肺癌に対する近年の化学療法の進歩により生存期間の長期延長が可能となっている。今回、われわれは悪性胸水と胸膜播種を伴うIVa期肺腺癌に対し、gefitinib投与が著効したためサルベージ手術を行い、手術から16年後に気管分岐下リンパ節単独で再発したepidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性肺腺癌の1例を経験したので報告する。

## 症例

症例：81歳，女性。

主訴：左乳房腫瘍。

既往歴：16年前に右肺癌に対して右肺上葉切除術。

家族歴：特になし。

喫煙歴：なし。

現病歴：2005年9月に胸部CTで右肺上葉の縦隔胸膜に浸潤を疑う3cm大の腫瘍を認め、上葉気管支周囲リンパ節の腫大と右癌性胸水を伴う右肺上葉肺癌(cT3N1M1a stage IVa)と診断しgefitinibを開始した。投与開始1ヵ月後には胸水の消失と原発巣の縮小を認めため、2005年12月に右肺上葉切除とリンパ節郭清(ND2a-1)を施行した。病理組織診断はModerately differentiated adenocarcinoma, Therapeutic effect: 2, ypT1cN0M1a, stage IVaであった。しかし術中所見で胸膜播種が多数残存していたため、術後にgefitinibの投与を継続した。術後16年目の2021年2月頃から腫瘍マーカーの上昇を認めため精査を行い、左乳腺に1.0cm大の腫瘍と気管分岐下リンパ節の腫大を認めため、2021年6月当科入院となった。

入院時現症：身長145cm，体重44.0kg，体温36.5℃，血圧132/85mmHg，脈拍68回/分，SpO<sub>2</sub>98%。意識清明。眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄疸なし。表在リンパ節触知せず。左乳腺に1cm大の腫瘍を触知。Performance status 0。

検査所見：腫瘍マーカーはCEA 5.6 ng/ml，CYFRA 18.5 ng/ml，CA15-3 6.7 U/ml。その他特記すべきことなし。

初診時とgefitinib投与後の胸部CT：右胸腔に多量の胸水貯留と右肺上葉に3cm大の腫瘍と播種結節あり(Figure 1A, 1B)。Gefitinib投与1ヵ月後には胸水と播種結節の消失と肺腫瘍の縮小を認めた(Figure 1C, 1D)。

今回入院時の胸部CT：左乳腺に1cm大の腫瘍と気管分岐下リンパ節の腫大を認めた(Figure 2A, 2B, 2C)。

18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomogra-

phy combined with CT (FDG-PET/CT)：左乳腺A領域の結節に異常集積(SUV max=10.01，遅延像でSUV max=10.88)を認め、腫大した気管分岐下リンパ節にも異常集積(SUV max=19.14，遅延像でSUV max=27.47)を認めた(Figure 3A, 3B, 3C)。

乳腺腫瘍の穿刺細胞診：少数の異形細胞を認め、<class III>と診断された。

入院後経過：気管分岐下リンパ節は乳癌の転移としては非定型的であり、肺癌からの転移の可能性も考えて2021年6月に一期的に左乳房切除と気管分岐下リンパ節切除を行った。

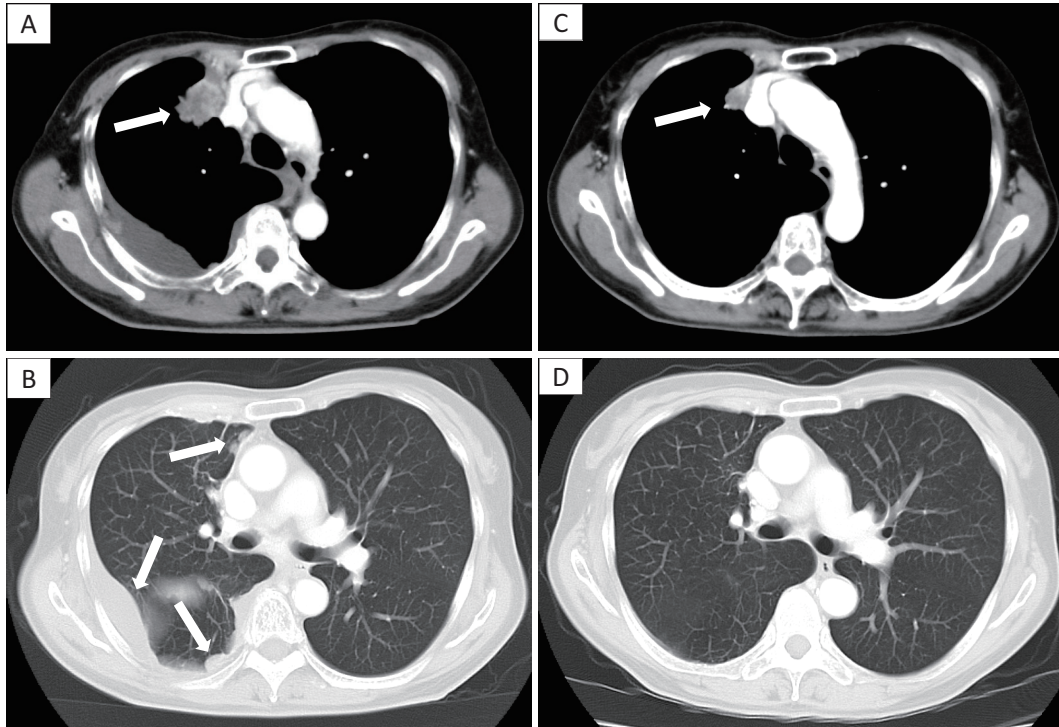
手術所見：仰臥位で手術を開始し、乳腺腫瘍の術中迅速病理検査で乳癌と診断されたため、左乳房切除とlevel 1リンパ節郭清術を行った。その後、体位を左側臥位とし、第4肋骨後方開胸を行った。開胸所見は前回の手術の影響で癒着が著明であったが、胸膜播種の所見はなく、気管分岐下の腫大したリンパ節を切除した。手術時間は3時間34分、出血量は189gであった。

病理検査：1)乳腺：Invasive ductal carcinoma, schirrus type, pT1a, f(+), Ly0, V0, nuclear grade I, ER(+), PgR(-), HER2(3+), LNs: metastases(-). T1aN0M0, pStage I. 2)気管分岐下リンパ節：Metastatic adenocarcinoma. CK7(+), CK20(-), TTF-1(+), p40(-)(Figure 4a, 4b, 4c, 4d, 4e), EGFR exon 19 deletion(+), EGFR exon20 T790M(-). 3)初回手術の肺癌：Moderately differentiated adenocarcinoma, acinar type. CK7(+), CK20(-), TTF-1(+), p40(-)(Figure 5a, 5b, 5c, 5d, 5e), EGFR exon 19 deletion(+).

術後経過：病理検査の結果、気管分岐下リンパ節は16年前の肺癌からの転移と診断されたため、術後にafatinibを開始し術後1年11ヵ月無再発生存中である。

## 考察

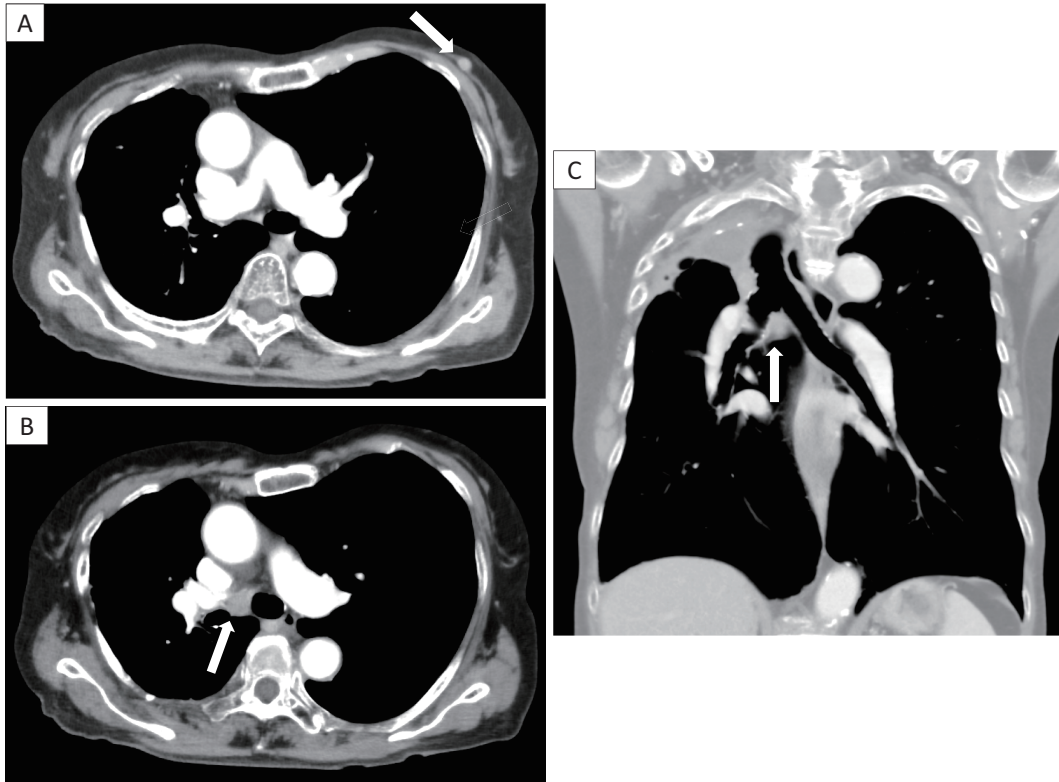
一般的に、非小細胞肺癌の手術後の予後は根治度が低下するにつれ長期生存例の割合が低下するが、非治癒切除例の中には長期生存する症例を稀に経験することがある。<sup>1</sup>しかし非小細胞肺癌の非治癒切除症例の中でも胸膜播種や悪性胸水を伴った肺癌の予後は不良とされている。中尾ら<sup>2</sup>は胸膜播種、悪性胸水を伴う原発性肺癌98例を検討し、29例の切除群と69例の非切除群で生存率(3年生存率は33.8%)に有意差はなく、原発性肺癌に対する病変の切除は予後の改善には寄与しないと報告した。一方、Ohtaら<sup>3</sup>は胸膜播種症例に対する原発巣切除と胸膜切除の有効性を報告し、特にN0症例に限った検討では5年生存率は32.1~35.5%と報告した。また、Ichinoseら<sup>4</sup>はD1, E1切除症例のみに対象を絞って検討し、



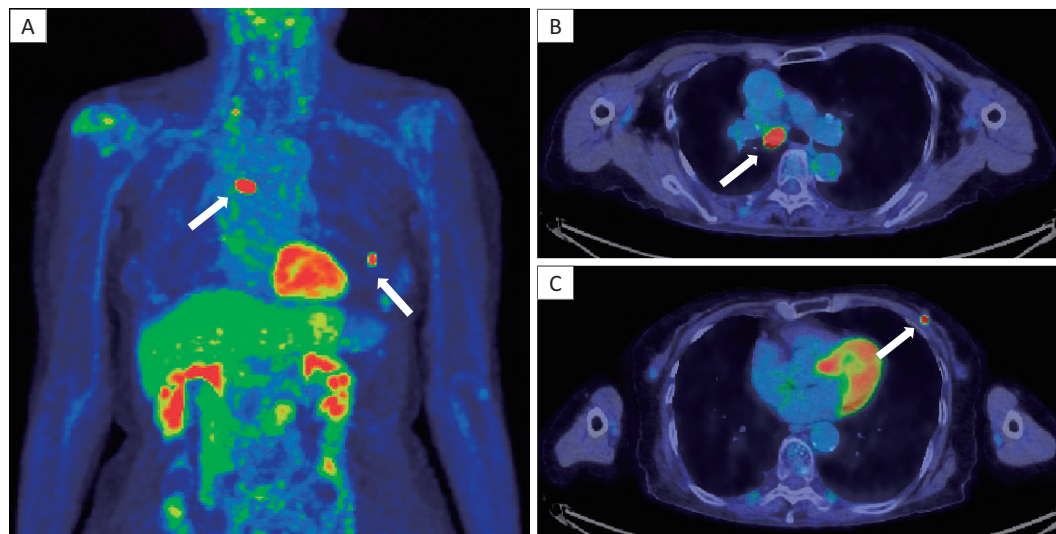
**Figure 1.** Chest CT showed a tumor in the right upper lobe (3.5×2.8 cm) (A), and pleural effusion and multiple nodules on the parietal pleura were found (arrows) (B). One month after starting the administration of gefitinib, the primary tumor had shrunk (1.4×1.2 cm) (C), and the disseminated nodules and pleural effusion had disappeared (D).

N0 症例において5年生存率が37.8%と良好であったと報告し、胸膜播種症例でもN0 症例においては手術によりある程度の子後が期待できる可能性が示された。しかし、悪性胸水を伴う胸膜播種症例においては、有効な全身化学療法を行っても10年以上の長期生存例は極めて少ない。本症例は、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; EGFR-TKI) である gefitinib が2002年7月に日本で承認<sup>5</sup>されてから3年後の症例であり、2007年に遺伝子変異の検査が実地臨床に登場する前の症例である。当時は gefitinib の有効性に関する予測因子として、女性、非喫煙者、腺癌、東洋人で治療効果が期待されていたため、<sup>6</sup> われわれは初回診断時に悪性胸水と胸膜播種を伴う右肺上葉肺癌に対して gefitinib の投与を開始した。投与開始1ヵ月後には胸水と胸膜播種結節の消失と原発巣の縮小を認めたため、投与開始3ヵ月後にサルベージ手術を行った。しかし、術中所見で胸膜播種結節を多数認めたため、術後も gefitinib の投与を再開した。内服中は一時的に軽度の皮疹が出現したが、対症療法で軽快したため治療を中断することなく10年間は毎日服薬し、その後は隔日投与としたが、胸水の再貯留や新規病変の出現もなく長期経過した。術後16年目に

腫瘍マーカーの上昇を認めたため精査を行い、左乳腺腫瘍と気管分岐下リンパ節の腫大を認めた。PET 検査でも乳腺腫瘍とリンパ節に異常集積を認め、左乳腺腫瘍は肺癌の可能性が高く、気管分岐下リンパ節は肺癌の転移としては非定型的であり、肺癌の転移の可能性が高いと考え、確定診断と術後の治療方針を決定するために一次的に乳腺と気管分岐下リンパ節を切除した。術後の病理検査で乳腺は浸潤性乳管癌で、リンパ節は16年前の肺癌と免疫組織学的に同一であり、遺伝子変異検査も16年前の肺癌と同様に EGFR exon 19 deletion が陽性であったため、肺癌のリンパ節転移と診断された。EGFR-TKI は EGFR 遺伝子変異陽性の肺腺癌に対しては劇的といえる著効例を多く経験するが、ほとんどの症例で後に薬剤耐性を獲得することが知られている。<sup>7</sup> 獲得耐性因子としては EGFR 遺伝子 exon 20 の T790M 変異、<sup>8</sup> MET amplification、<sup>9</sup> 肝細胞増殖因子の過剰発現<sup>10</sup> などが報告されている。本症例では EGFR exon 20 の T790M 変異は認めなかったが、他の耐性因子の解明はできていない。一般に、非小細胞肺癌は術後5年目までに再発を認めない場合は、それ以降の子後は良好とされているが、anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子陽性肺癌では術後10年以上経過しての遠隔期再発の報告があ



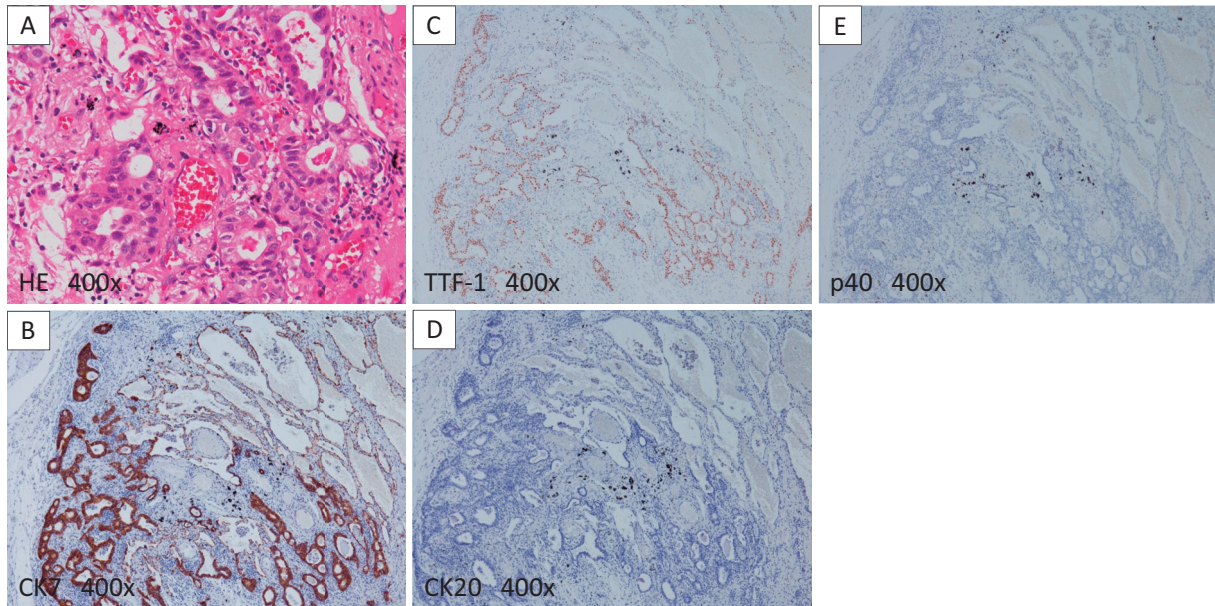
**Figure 2.** Chest CT revealed a left breast tumor (arrow) (A) and enlarged subcarinal lymph nodes (arrows) (B: axial section, C: coronal section).



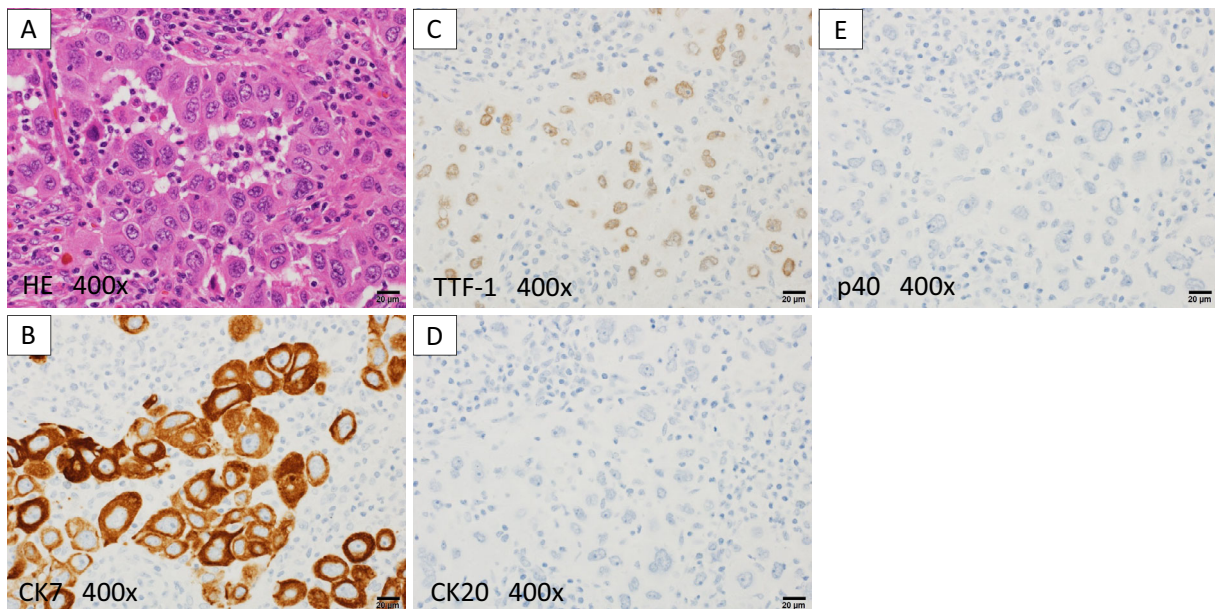
**Figure 3.** PET revealed a high uptake of FDG in the left breast tumor (SUV max 10.01) (arrows) and subcarinal lymph node (SUV max 19.14) (arrows) (A: coronal section, B, C: axial section).

り,<sup>11,12</sup> ALK 陽性肺癌では術後の遠隔期再発に留意した経過観察が必要と考えられている。一方, EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌においては, 術後 12 年目に髄膜癌腫症単独で再発した症例の報告があるが,<sup>13</sup> 遠隔期再発の

報告は極めて少ない。また, EGFR-TKI の長期内服に関する報告も少なく, EGFR-TKI が 10 年以上投与された報告としては, 狩野らが stage IV の症例で gefitinib の 10 年以上の投与により長期生存がえられた 2 例を報告



**Figure 4.** Histological findings of the resected specimen of primary lung cancer from 16 years earlier. Macroscopic findings showed moderately differentiated adenocarcinoma, and the carcinoma cells proliferated in a glandular fashion with solid nests in the tumor (H.E. staining×400) (A). Immunohistochemical staining was positive for CK7 and TTF-1 (B, C) and negative for CK20 and p40 (D, E).



**Figure 5.** Histological findings of the resected specimen of the subcarinal lymph node. The carcinoma cells proliferated in solid nests and a glandular fashion (H.E. staining×400) (A). Immunohistochemical staining was positive for CK7 and TTF-1 (B, C) and negative for CK20 and p40 (D, E).

しているが、<sup>14</sup> この2例はいずれも担癌状態での内服継続である。本症例は初診時、悪性胸水と胸膜播種を伴うstage IVaの進行癌で、gefitinibが著効したためサルベージ手術を行い、以後無再発で術後16年間 gefitinib を内

服した症例である。進行肺癌に対する分子標的薬治療後のサルベージ手術の有効性については、石橋ら<sup>15</sup>はTKI治療後にサルベージ手術を行った進行肺癌8例を検討し、現時点ではTKI治療後のサルベージ手術には十分な

エビデンスは存在しないが、手術不能例への TKI 治療でダウンステージが得られた場合に、サルベージ手術と適切な術後の薬物療法を行い、末梢血循環腫瘍細胞を最大限に減らすことが予後の改善につながる可能性を報告している。本症例において 16 年前のサルベージ手術が長期生存に寄与したかは不明であるが、手術後の gefitinib の継続投与が長期生存に有効であったと思われる。本症例は gefitinib の投与中に再発したため、gefitinib に耐性となったと判断し、術後は afatinib に変更して投与を継続しているが、気管分岐下リンパ節切除後 1 年 11 ヶ月、初発から 17 年 10 ヶ月無再発生存中である。

## 結 語

サルベージ手術後、残存する胸膜播種に対して gefitinib を長期投与し、術後 16 年目に気管分岐下リンパ節に孤立性転移を認めた EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌の稀な症例を経験した。EGFR-TKI における長期の効果発現機序や耐性遺伝子の検索など、今後さらなる詳細な検討が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：大島孝一 [日当・講演料] 中外製薬、武田製薬 [研究費・助成金などの総額] 第一三共 [奨学 (奨励) 寄附金などの総額] 中外製薬、協和発酵キリン

## REFERENCES

1. 薄田勝男, 高橋里美, 半田政志, 羽隅 透, 佐藤伸之, 千田雅之, 他. 原発性肺癌非治癒切除後の 5 年以上長期生存例の臨床病理学的検討. 日呼外会誌. 1999;13:2-9.
2. 中尾将之, 菱田智之, 吉田純司, 西村光世, 永井完治. 胸膜播種, 悪性胸水を伴う肺癌手術症例の検討 D, E 因子の亜分類の意義について. 日呼外会誌. 2010;24:664-669.
3. Ohta Y, Shimizu Y, Matsumoto I, Tamura M, Oda M, Watanabe G. Retrospective review of lung cancer patients with pleural dissemination after limited operations combined with parietal pleurectomy. *J Surg Oncol*. 2005; 91:237-242.
4. Ichinose Y, Tsuchiya R, Koike T, Kuwahara O, Nakagawa K, Yamato Y, et al. Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with carcinomatous pleuritis of minimal disease. *Lung Cancer*. 2001;32:55-60.
5. 須田健一, 光富徹哉. EGFR-TKI の歴史と新たな展開. 肺癌. 2017;57:69-74.
6. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:13306-13311.
7. 矢野聖二. EGFR-TKI の耐性機序. 肺癌. 2009;49:939-943.
8. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2005; 352:786-792.
9. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*. 2007;316:1039-1043.
10. Yano S, Yamada T, Takeuchi S, Tachibana K, Minami Y, Yatabe Y, et al. Hepatocyte growth factor expression in EGFR mutant lung cancer with intrinsic and acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors in a Japanese cohort. *J Thorac Oncol*. 2011;6:2011-2017.
11. Tsukamoto Y, Kanamori K, Watanabe T, Mikami K, Ieki R, Nakano T, et al. Recurrence of lung adenocarcinoma after an interval of 15 years revealed by demonstration of the same type of EML4-ALK fusion gene. *Pathol Res Pract*. 2014;210:1112-1116.
12. 松本大資, 滝沢宏光, 高嶋美佳, 川上行奎, 近藤和也, 丹黒 章. 肺葉切除 22 年後に胸壁転移を認めた ALK 融合遺伝子陽性肺癌の 1 例. 肺癌. 2016;56:1046-1050.
13. 中村慧一, 藤田結花, 森 千恵, 鈴木北斗, 黒田 光, 高橋政明, 他. 髄膜癌腫症単独で術後 12 年目に再発した EGFR 遺伝子変異陽性早期肺腺癌の 1 例. 肺癌. 2020;60: 192-196.
14. 狩野美美, 間邊早紀, 村上修司, 齋藤春洋, 横瀬智之, 山田耕三. Gefitinib により 10 年以上の長期生存が得られた IV 期肺腺癌の 2 症例. 肺癌. 2015;55:1029-1036.
15. 石橋直也, 田畑俊治, 野々村遼, 大島 穰, 佐々木高信, 三友英紀, 他. 進行性肺癌に対する分子標的薬治療後のサルベージ手術の有効性と安全性について. 肺癌. 2019;59: 463-466.