

●症 例

IV 期非小細胞肺癌に対する集学的治療で長期生存中の 1 例

関 由美加^a 飯島 秀弥^a 洞口 亮^a
 須田 祐司^a 進藤百合子^a 澤井 高志^b

要旨：症例は 65 歳，女性。右下葉に 42 mm 大の腫瘤を認め，肺腺癌 (cT2aN3M1a) と診断された。EGFR 遺伝子変異あり，ゲフィチニブ (gefitinib) 治療にて原発巣は縮小し，他の病的陰影は消失した。2 年 6 ヶ月後に局所再発し，右下葉切除術および術後化学療法を施行した。術後 2 年 2 ヶ月で局所再発し，その 9 ヶ月後に増大を認めた。手術標本で腫瘍血管の脆弱性を認め，ベバシズマブ (bevacizumab) を含む化学療法を施行したところ，腫瘍はほぼ消失した。治療開始時から 6 年 9 ヶ月間，PS 0 で経過している。

キーワード：非小細胞肺癌，サルベージ手術，ゲフィチニブ耐性

Non-small cell lung cancer, Salvage surgery, Gefitinib-resistant

緒 言

非小細胞肺癌に対する化学療法の進歩は目覚ましく，長期生存例も多くみられるようになってきたが，完治は難しいのが現状であり，QOL を保ちつつ生存期間を延長させるため種々の集学的治療が試みられている。今回，IV 期で診断されたが，治療開始時から 6 年 9 ヶ月間，performance status (PS) 0 で経過している非小細胞肺癌症例を経験したので報告する。

症 例

患者：65 歳，女性。

主訴：Modified British Medical Research Council (mMRC) grade 3 の呼吸困難。

既往歴：気管支喘息，糖尿病。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：mMRC grade 3 の呼吸困難を主訴に当院を受診した。胸部 X 線写真で右肺門部に腫瘤影を認めた。胸部単純 CT で，右下葉に 42 mm 大の充実性腫瘤，両側上葉と右下葉の淡い結節影，右上葉の境界明瞭なすりガラス影，両側縦隔リンパ節の病的腫大のほか，両側下葉

に小葉間隔壁と気管支血管束の不整肥厚および胸膜下小結節を認め，癌性リンパ管症が生じているものと考えられた (図 1)。気管支鏡検査にて，右中間幹に腫瘍播種と思われる微小結節，中間幹下部と中葉および下葉支内腔の狭小化を認め，右 B⁶ よりの生検および擦過で腺癌と診断した。ポジトロンエミッション断層撮影 (PET) および脳造影 MRI 検査と合わせ，cT2aN3M1a：Stage IV と診断し，化学療法目的に入院した。

入院時現症：身長 153 cm，体重 45 kg，血圧 122/61 mmHg，脈拍 77 回/min・整，動脈血酸素飽和度 95%。表在リンパ節腫大なし。結膜に貧血・黄疸なし。胸部聴診にてラ音・心雑音なし。腹部平坦・軟，圧痛なく，グル音正常。皮疹・関節症状・浮腫なし。

入院時血液検査所見：糖代謝異常 [血糖 507 mg/dl，HbA1c (JDS) 11.5%]，LDH (293 U/L) と ALP (494 U/L) 上昇，腫瘍マーカー高値 (CEA 88.2 ng/ml，NSE 12 ng/ml，SLX 51 U/ml) を認めた。

経過：インスリンで糖尿病コントロール後，PS 2 であることからカルボプラチン [carboplatin (CBDCA)，AUC = 4.5，day 1] + ゲムシタビン [gemcitabine (GEM)，900 mg/m²，day 1，8] による化学療法を開始した (図 2)。Grade 4 の血小板減少および両下肢点状出血が生じ，腫瘍縮小効果不良のため 1 コースで終了した。EGFR 遺伝子変異 (exon 19 欠失) あり，ゲフィチニブ (gefitinib) を開始した。著効が得られ，4 ヶ月後には右下葉の腫瘤は顕著に縮小し，それ以外の病的陰影はすべて消失していた (図 3A)。服薬開始 2 年 6 ヶ月後に右下葉に新たな腫瘤陰影を認め (図 3B)，右下葉以外に再発所見がなかったことから，右下葉切除術を施行した。病理診断は混合性腺

連絡先：飯島 秀弥

〒983-0824 宮城県仙台市宮城野区鶴ヶ谷 5-22-1

^a 仙台市医療センター仙台オープン病院呼吸器内科

^b 同 病理部

(E-mail: kokyuki@openhp.or.jp)

(Received 28 Oct 2015/Accepted 5 Feb 2016)

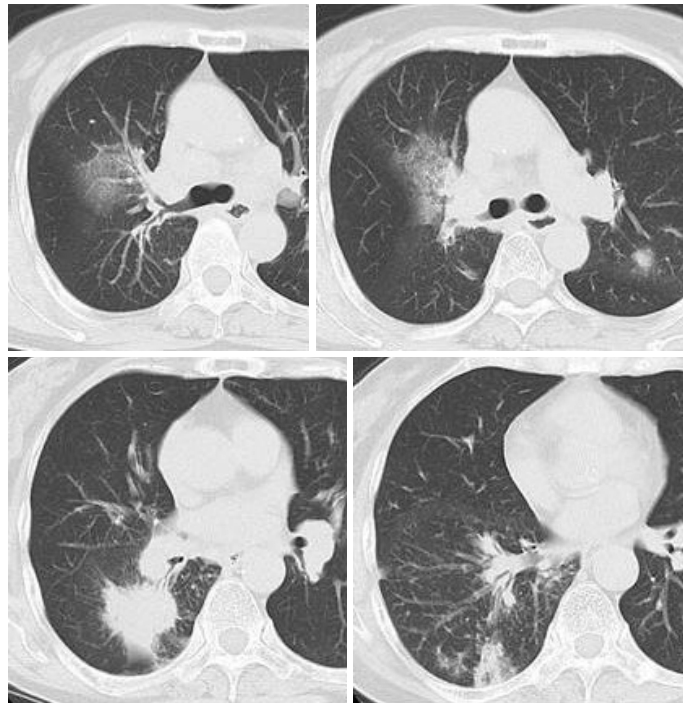


図1 胸部単純CT (初診時). 右下葉に42 mm大の充実性腫瘍, 両側上葉と右下葉の淡い結節影, 右上葉の境界明瞭なすりガラス影, 両側縦隔リンパ節の病的腫大のほか, 両側下葉に小葉間隔壁と気管支血管束の不整肥厚および胸膜下小結節を認め, 癌性リンパ管症が生じているものと考えられた.

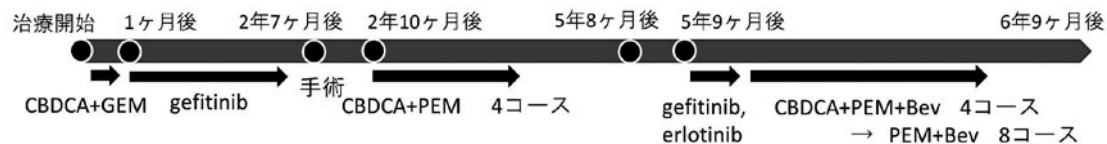


図2 治療経過.

癌, ypT2aN0M0, Ly1, V1, pl0: Stage IB. 3つの結節が融合した形の42×38×15 mmの充実性腫瘍で, 線維化して固い部分が主体をなしていたが, 表層を覆うような形で腫瘍組織が増殖していた(図4). 線維化した領域では, ヘモジデリンを貪食したCD68のマクロファージが多数浸潤, 集簇しており, 壊死に陥った腫瘍組織と考えられた. 腫瘍細胞はクロマチン豊富で, 異型性および大小不同性が目立ち, 増殖傾向が顕著であった. 構造的には乳頭状で, 樹枝状の間質成分を有し, 樹枝状の中心に毛細血管があり, その表面に腫瘍細胞が配列した像を呈していた. 免疫染色ではKi67が高度に発現していた.

Exon 19欠失変異に加え, 耐性遺伝子のexon 20 T790Mを認めたため, CBDCA (AUC=4.5) + ペメトレキセド [pemetrexed (PEM), 500 mg/m²] による術後化学療法を4コース施行した. PS 0ではあったが, 初回

化学療法でgrade 4の血小板減少が生じたことからCBDCAのAUCは4.5とした. 術後2年2ヶ月後の胸部単純CTにて切除断端に新たな2つの結節影(5 mmと9 mm)を認めた. その9ヶ月後に両陰影とも12 mmに増大したため, 化学療法を再開した. 患者本人が内服薬での外来治療を強く希望し, 耐性獲得による投与中断後のgefitinib再投与で再び臨床効果を得たことから, gefitinibを再投与した. 難治性下痢が生じ, エルロチニブ(erlotinib)に変更しても持続したため, 両者合わせて1ヶ月で中止した. 先の手術標本で腫瘍細胞が樹枝状の毛細血管に依存していたことから, 腫瘍血管を標的とした治療が奏効する可能性を考え, CBDCA (AUC=4.5) + PEM (500 mg/m²) + ベバシズマブ [bevacizumab (Bev), 15 mg/m²] による術後化学療法を開始した. 4コース終了後に結節影は縮小し, その後

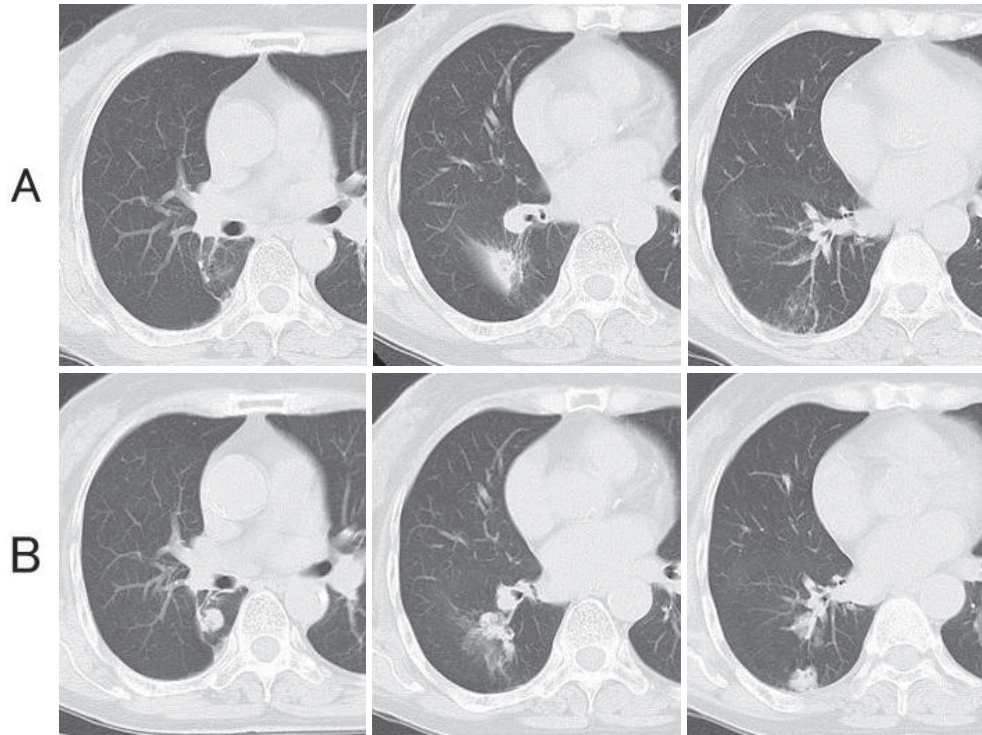


図3 胸部単純CT. (A) Gefitinib 治療開始4ヶ月後. 右下葉の腫瘤は顕著に縮小し, それ以外の病的陰影はすべて消失していた. (B) Gefitinib 治療開始2年6ヶ月後. 右下葉に新たな結節影を認めた.

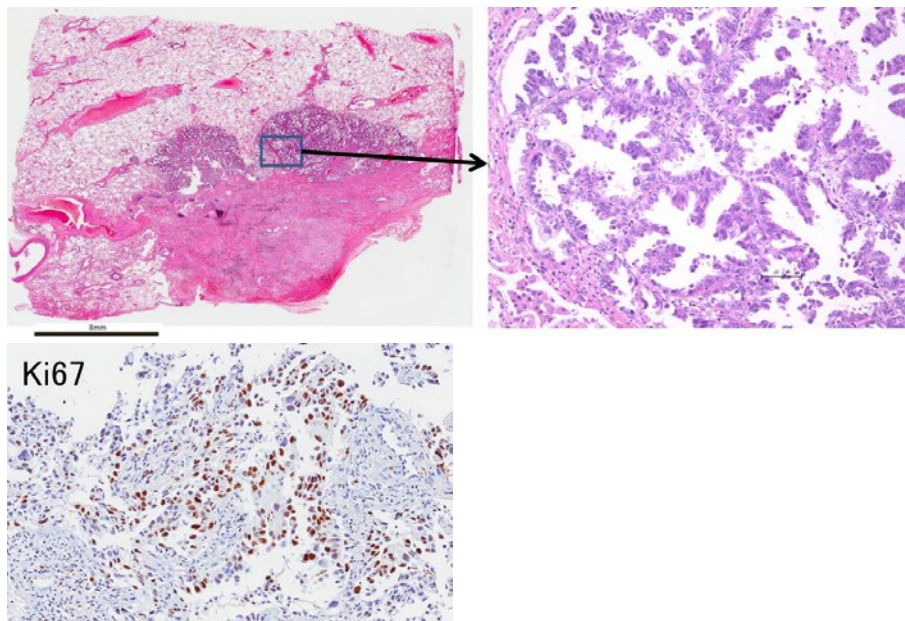


図4 手術標本の組織像. 3つの結節が融合した形の $42 \times 38 \times 15$ mmの充実性腫瘍で, 線維化して固い部分が主体をなしていたが, 表層を覆うような形で腫瘍組織が増殖していた. 線維化した領域では, ヘモジデリンを貪食したCD68のマクロファージが多数浸潤, 集簇しており, 壊死に陥った腫瘍組織と考えられた. 腫瘍細胞はクロマチン豊富で, 異型性および大小不同性が目立ち, 増殖傾向が顕著であった. 構造的には乳頭状, 樹枝状の間質成分を有し, 樹枝状の中心に毛細血管があり, その表面に腫瘍細胞が配列した像を呈していた. 免疫染色ではKi67が高度に発現していた. スケール: 8 mm.

の PEM+Bev による維持療法 4 コースでほぼ消失した。さらに 4 コース施行したが CT 画像上の変化はみられず、治療後の倦怠感高度となったため治療を終了した。治療開始時から 6 年 9 ヶ月間、PS 0 で経過している。

考 察

EGFR 遺伝子変異陽性の肺腺癌に対する EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) 投与で、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。T790M 変異が認められた病巣には EGFR-TKI の治療効果は期待できないとされている¹²⁾が、耐性獲得による投与中断後の再投与で再び臨床効果を得たとする報告^{3)~5)}や、T790M 変異が新出病巣より既存病巣に高頻度に出現するとの報告⁶⁾もある。

IV 期非小細胞肺癌の標準治療は単独化学療法であるが、前記のように分子標的薬が著効を示した場合、臨床病期の大きな低減が得られる。ガイドライン上は、同治療を継続し、progressive disease (PD) となったら標準的ファーストライン化学療法を行うことが推奨されているが、症例によっては手術という選択肢もあるのではないかと考える。山本らは⁵⁾、術後再発した IV 期の EGFR 遺伝子変異陽性腺癌に対し、CBDCA+パクリタキセル (paclitaxel) による化学療法後に gefitinib を導入し、腫瘍は局所再発巣のみに限局したが、その後耐性を獲得したためサルベージ手術を施行した症例を報告している。術後 4 ヶ月で再発したが、gefitinib 再投与で消失し、その後 1 年間新規病変は生じていない。小林らは⁷⁾、胸椎転移を伴う IV 期の EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌に対し、転移巣切除後、gefitinib により長期制御が得られたが耐性獲得化したため、サルベージ手術を施行し、術後 1 年 8 ヶ月間再発を認めていない症例を報告している。いずれの報告も、獲得耐性部位が限局している場合には外科療法を考慮すべき余地があると考察している。

サルベージ手術後の化学療法についてはエビデンスに乏しいが、本症例では 2 年 6 ヶ月間 gefitinib が投与されていたことからチミジル酸合成酵素 (TS) の発現が低下している⁸⁾ものと考え、TS 発現の低い非小細胞非扁平上皮癌に対する有効性が報告⁹⁾されている PEM を含むレジメンを選択した。Park らは¹⁰⁾、1 次治療で EGFR-TKI 治療を受けたが耐性獲得した EGFR 遺伝子変異陽性症例に対し、2 次治療の PEM 単剤と GEM カタキサン (taxane) を含むプラチナ併用療法の臨床効果を比較し、PEM 単剤での無増悪生存期間が有意に長かったことを報告している。本症例は残念ながら術後再発を生じたが、手術標本の病理学的検討から、その後の化学療法に有益な指針を得ることができた。死滅し線維化した病巣から発芽するように新生した腫瘍組織は、脆弱な栄養血管で養われ

ていた (図 4)。Ki67 発現が高度であったにもかかわらず、術後再発が緩徐であった理由と考えられた。サルベージ手術後に CBDCA+PEM による化学療法を 4 コース施行したが奏効せず再発したわけであるが、病理学的検討から Bev の有効性が予想されたことから、再発後の化学療法レジメンとして CBDCA+PEM+Bev による寛緩導入と PEM+Bev による維持療法¹¹⁾を選択し、ほぼ消失を得た。生存期間を延長しえたことで、T790M 耐性変異を選択的かつ不可逆的に阻害する第 3 世代の EGFR-TKI が処方可能な状況に行き着くことができた。今後もし再発した場合は、同薬剤を投与する予定である。

IIIB/IV 期非小細胞肺癌の化学療法では、全治療経過の中で EGFR-TKI と細胞傷害性抗癌剤の両方を使い切ることが、最も生存期間の延長に寄与する¹²⁾とされているが、本症例ではさらに外科的切除を加えたことで、無増悪生存期間および PS 良好期間を延ばし、複数の有効な抗癌剤治療の受容が可能となり、長期生存が得られた。IIIB/IV 期肺癌に対するサルベージ手術の意義は確立していないが、化学療法の進歩した今日において、手術侵襲と根治性のバランスから個々に注意深く適応を選べば、集学的治療の一つの選択肢になりうるのではないかと考える。

謝辞：手術をさせていただいた東北薬科大学病院呼吸器外科の田畑俊治先生、病理学的検討でご指導いただいた同院病理部の村上一宏先生に深謝いたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Kobayashi S, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786-92.
- 2) Hammerman PS, et al. Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7502-9.
- 3) Riely GJ, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5150-5.
- 4) 杉本幸弘, 他. 再発非小細胞肺癌に対する Gefitinib を 2 回以上投与した 24 例の解析. *肺癌* 2009; 49: 831-5.
- 5) 山本 実, 他. ゲフィチニブが奏効したが獲得耐性化したためサルベージ手術を施行した再発肺癌の 1 例. *日呼外会誌* 2013; 27: 812-6.

- 6) Oxnard GR, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1616-22.
- 7) 小林 哲, 他. 胸椎転移切除後, ゲフィチニブにて長期奏効したが獲得耐性化したため手術を施行したIV期肺癌の1例. *肺癌* 2012; 52: 32-8.
- 8) Okabe T, et al. Synergistic antitumor effect of S-1 and the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in non-small cell lung cancer cell lines: role of gefitinib-induced down-regulation of thymidylate synthase. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 599-606.
- 9) Takezawa K, et al. Thymidylate synthase as a determinant of pemetrexed sensitivity in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2011; 104: 1594-601.
- 10) Park S, et al. Pemetrexed singlet versus nonpemetrexed-based platinum doublet as second-line chemotherapy after first-line epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor failure in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 630-7.
- 11) Patel JD, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4349-57.
- 12) Inoue A, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013; 24: 54-9.

Abstract

A case of stage IV non-small cell lung cancer having long-term survival by means of multimodality treatment

Yumika Seki^a, Hideya Iijima^a, Ryou Horaguchi^a, Yuji Suda^a, Yuriko Shindoh^a and Takashi Sawai^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Sendai Open Hospital

^bDepartment of Pathology, Sendai Open Hospital

A 65-year-old woman was found to have a 42-mm-diameter mass in the right inferior lobe on chest computed tomography. She was diagnosed as having pulmonary adenocarcinoma (cT2aN3M1a, Stage IV) with epidermal growth factor receptor mutation (exon 19 deletion). Gefitinib was administered, which significantly reduced tumor size and eliminated metastatic lesions. A new mass shadow was recognized in the right inferior lobe 2 years and 6 months after initiation of treatment. She underwent salvage surgery, followed by platinum-based adjuvant chemotherapy. Local recurrence was noted 2 years 2 months after surgery, and the tumor obviously increased in size 9 months after recurrence was first noted. Pathological examination of the resected tissue showed weak tumor-feeding vessels, and chemotherapy, including bevacizumab, was administered, which resulted in complete remission. Six years 9 months since the start of therapy, she is alive with a performance status of 0.