

ゲフィチニブが奏効した免疫組織化学的に 腺扁平上皮癌の特徴を有する肺癌の 1 例

山梨県立中央病院 呼吸器内科

東 盛志 曾我美佑介 筒井俊晴 柿崎有美子 宮下義啓

要旨：症例は 77 歳男性。左鼠径部リンパ節腫脹のため当院外科紹介受診。左鼠径部リンパ節生検より TTF-1 陽性で肺癌の転移が疑われた。分化傾向の乏しい組織型であったが、免疫組織化学的に扁平上皮癌成分と腺癌成分の混在が疑われた。全身 CT で左肺下葉原発の cT4N3M1b (PLE, HEP, BRA, ADR, LYM, SKI, OTH)、stageIVと診断。EGFR 遺伝子変異陽性 (exon21, L858R) であり、ゲフィチニブを投与したところ、各病変は著明に縮小した。肺腺扁平上皮癌であっても EGFR 遺伝子変異陽性であれば EGFR-TKI が奏功することが知られており、扁平上皮癌成分を含む組織型であっても EGFR 遺伝子変異の検索を行うことは妥当である。

キーワード：腺扁平上皮癌、EGFR 遺伝子変異、ゲフィチニブ

はじめに

EGFR 遺伝子変異陽性肺癌は腺癌が多いが、腺扁平上皮癌、未分化腺癌で大細胞癌ともみなされるような症例、小細胞癌（とくに腺癌との combined type）などでも EGFR 変異はしばしば検出されている^{1),2)}。また、EGFR 遺伝子変異陽性の肺腺扁平上皮癌にゲフィチニブやエルロチニブが奏効した例は多数報告されている^{3),4)}。今回我々は、免疫組織化学的に腺扁平上皮癌の特徴を持つ肺癌に対してゲフィチニブが奏効した症例を経験し、文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：77 歳、男性。

主訴：腰痛。

既往歴：虫垂炎、日本住血吸虫症。

喫煙歴：10 本/日×55 年。

粉塵曝露歴なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：X 年 6 月、左鼠径部リンパ節腫脹のため当院外科紹介受診。左鼠径部リンパ節生検で肺癌の転移が疑われた。全身 CT で左肺下葉原発の cT4N3M1b、stageIVと診断。7 月、加療目的に当科入院した。

入院時現症：身長 168 cm、体重 62.6 kg、体温 36.2 度、血圧 118/74 mmHg、心拍数 95/分・整、呼吸数 18/分、SpO₂ (室内気) 95%、頸静脈怒張なし。

呼吸音：左呼吸音低下、正常肺胞呼吸音
心音：整、雑音なし。

腹部：平坦、軟、圧痛なし、心窩部に弾性軟・母指頭大の腫瘤触知。

下腿浮腫なし。

神経学的異常所見なし。

入院時検査所見 (表)：肝胆道系酵素、CRP、KL-6 の高値を認めた。腫瘍マーカーでは、CEA は正常でシフラ、SLX、SCC が高値であった。

表 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	11100/ μ l	TP	6.9 g/dl	CRP	13.2 mg/dl
Neut.	78.0%	Alb	2.5 g/dl	KL-6	1200 U/ml
Lym.	8.0%	BUN	22.2 mg/dl	SP-D	64.6 ng/ml
Eos.	8.0%	Cr	0.98 mg/dl		
Hb	11.8 g/dl	Na	136.2 mEq/L	Tumor marker	
Plt	45.7×10^4 / μ l	K	4.8 mEq/L	CEA	1.9 ng/ml
PT-INR	1.06	Cl	101.5 mEq/L	NSE	49.7 ng/ml
APTT	31.8 s(31.0 s)	Ca	8.6 mg/dl	ProGRP	52.9 pg/ml
Fbg	636 mg/dl	AST	42 IU/L	CYFRA	150 ng/ml
D-Dimer	3.4 μ g/ml	ALT	38 IU/L	SLX	67 U/ml
		LDH	415 IU/L	SCC	14.6 ng/ml
		T-Bill	0.43 mg/dl		
		γ GTP	66 IU/L		
		ALP	324 IU/L		

画像所見：入院1カ月前のCTでは左鼠径部リンパ節の腫脹を認め、同部位の生検が施行されている（図1）。

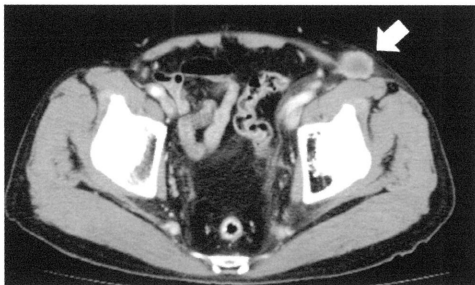


図1 入院1カ月前のCT

入院時胸部X線（図2）では、外科初診時より1カ月間で急速に貯留した左胸水を認めた。入院時胸腹部CT（図3, 4, 5）では、左肺下葉原発と考えられ、左胸水、胸膜播種、両側鎖骨下、縦隔、腹部大動脈～左腸骨動脈周囲、腸間膜内などの多発リンパ節転移、複数の肝転移、右副腎転移、左腎転移、腰椎L5左後方の筋転移、腹部正中の皮膚転移、右頭頂葉に単発脳転移を認めた。

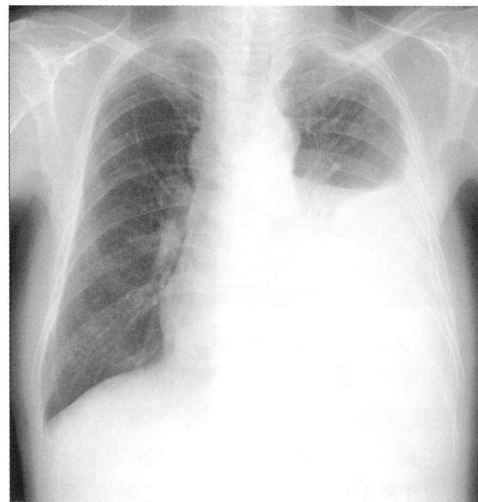


図2 入院時胸部X線

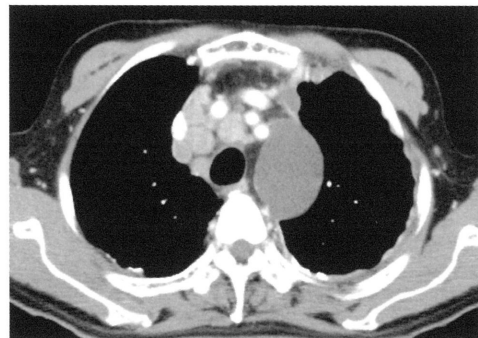


図3 入院時CT 縦隔リンパ節転移

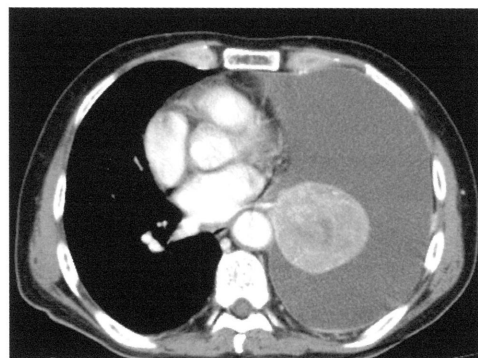


図4 入院時CT 左下葉原発

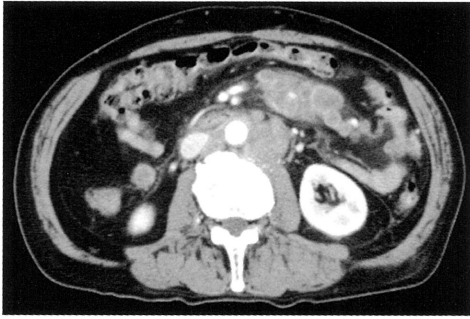


図5 入院時 CT 腹腔リンパ節転移

入院後経過：左鼠径部リンパ節病理（図6）では、分化傾向の乏しい癌であったが、TTF-1 はほぼびまん性に陽性で、肺癌の可能性が高いと考えた。扁平上皮マーカーである CK14 は約 20% に陽性、p-63 は約半分に弱陽性、p-40 は少数の細胞に陽性であり、扁平上皮癌成分の混在が疑われ、最終診断は腺扁平上皮癌や低分化腺癌と考えた。同部位の EGFR 遺伝子変異検査を施行したところ、Exon21 の L858R 変異が陽性であった。

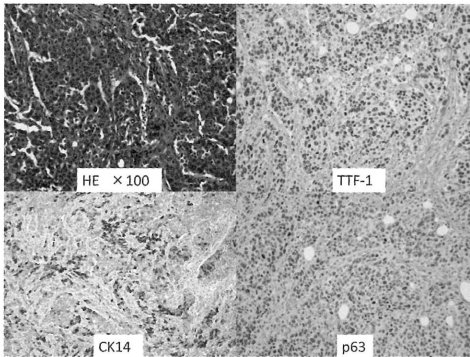


図6 左鼠径部リンパ節の病理組織

気管支鏡所見では、左主気管支の圧排性狭窄を認め、左 B10 よりブラシ細胞診（図7）を施行した。核のくびれや大小不同など異型の強い腫瘍細胞が多数出現し、結合性は弱く多核や巨細胞を多数認める分化傾向の不明瞭な腫瘍細胞で、低

分化癌と考えた。

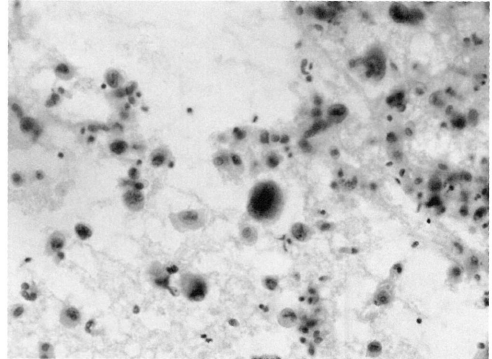


図7 左下葉原発のブラシ細胞診

また、左胸水の細胞診（図8）では class V で、孤立性および小集塊で多数の腫瘍細胞が出現し、核偏在性や乳頭状集塊など腺癌を疑う所見を多く認めたが、核中心性で細胞質に層状構造を認める扁平上皮癌を疑う細胞も混在していた。

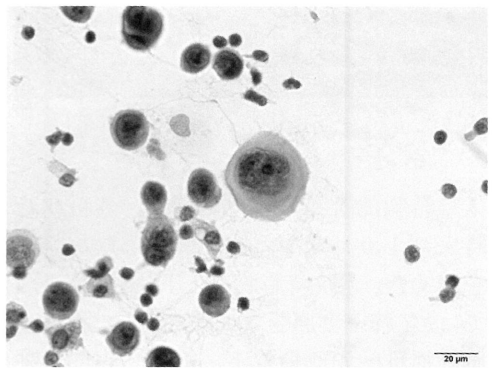


図8 左胸水細胞診

以上より、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌、cT4N3M1b、stageIVと診断し、左癌性胸水を適宜排液しながら、ゲフィチニブを開始した。開始後 52 日目に CT（図9, 10, 11）で評価したところ、各病変は著明に縮小していた。

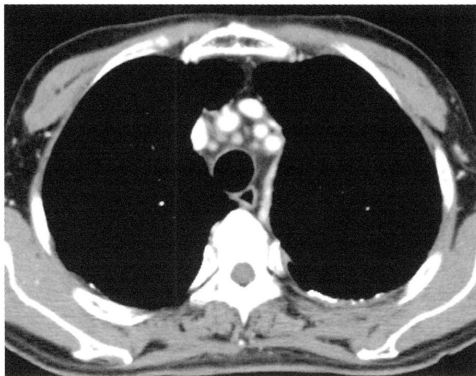


図9 CT (治療 52 日目) 縦隔リンパ節

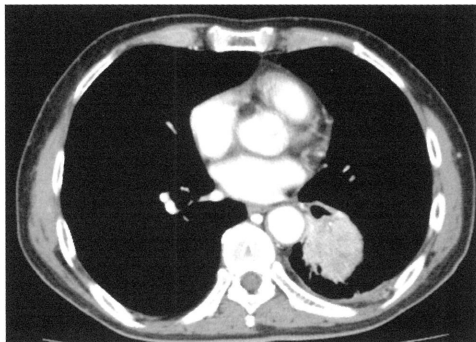


図10 CT (治療 52 日目) 左下葉原発



図11 CT (治療 52 日目) 腹腔リンパ節

考察

肺腺扁平上皮癌は腺癌成分と扁平上皮癌成分を10%以上含むものをいい、非小細胞肺癌のうち、0.4-4%をしめる。肺腺扁平上皮癌の術後5年生存率は約20%と報告されており、腺癌や扁平上皮癌の40%と比較して予後不良である^{5),6)}。

EGFR 変異陽性肺癌は組織学的には腺癌が多く、腺癌の亜系別にみると、細

気管支肺胞上皮癌 (BAC) の成分をもつ腺癌、TTF-1 やサーファクタントを発現しているような肺癌に頻度が高い⁷⁾。本例はその典型像とは異なる組織像をもち、免疫組織化学的に腺扁平上皮癌が疑われた。

腺癌だけではなく、腺扁平上皮癌、未分化腺癌で大細胞癌ともみなされるような症例、小細胞癌 (とくに腺癌との combined type) などでも EGFR 変異はしばしば検出される。腺扁平上皮癌に限っていえば EGFR 遺伝子変異検出頻度はおよそ10%程度とする報告が多く、exon19 欠失変異が多いが、本例同様 exon21 変異例の報告もある⁸⁾。

EGFR 遺伝子変異陽性の肺腺扁平上皮癌にゲフィチニブやエルロチニブが奏功した例は多数報告されており、予後不良とされる腺扁平上皮癌に奏功が期待できる EGFR-TKI を確実に使用するために、EGFR 遺伝子検査は必ず行う必要があると考える。

以上をふまえて、日本肺癌学会作成の EGFR 遺伝子変異検査の手引きでは、とくに小さな生検や細胞診全体では、腫瘍全体の評価はできておらず、これらが扁平上皮癌や小細胞肺癌であっても EGFR 検査を施行することは妥当であるとされる⁹⁾。ただし、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌は標本の一部に腺癌成分がある場合がほとんどであり、外科切除標本でどこにも腺癌成分がない扁平上皮癌などでは EGFR 変異があることはまずなく適応から外すことは妥当である。

結語

ゲフィチニブが奏効した免疫組織化学的に腺扁平上皮癌の特徴を有する肺癌の1例を経験した。小さな生検や細胞診などで扁平上皮癌の混在が疑われた場合も

EGFR 遺伝子検査を施行することは妥当である。

引用文献

- 1) Toyooka S, et al. Mutations of epidermal growth factor receptor and K-ras genes in adenosquamous carcinoma of the lung. *International Journal of Cancer* 2006; 118:1588-90.
- 2) Tatematsu A, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6092-6.
- 3) Kentaro Iwanaga, et al. The long-term survival of a patient with adenosquamous lung carcinoma harboring EGFR-activating mutations who was treated with gefitinib. *Intern Med* 2012; 51: 2771-2774.
- 4) Paul K.Paik, et al. Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component. *Mol Cancer Ther* 2012; 11(11): 2535-2540.
- 5) Shimizu J, et al. A clinicopathologic study of resected cases of adenosquamous carcinoma of the lung. *Chest* 1996; 109: 989-994.
- 6) Gawrychowski J, et al. Prognosis and survival after radical resection of primary adenosquamous lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 686-692.
- 7) Yatabe Y, et al. EGFR mutation is specific for terminal respiratory unit type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 633-9.
- 8) Naobumi Tochigi, et al. Adenosquamous carcinoma of the

lung : a microdissection study of KRAS and EGFR mutational and amplification status in a western patient population. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 783-789.

- 9) 日本肺癌学会. 肺癌患者におけるEGFR 遺伝子変異検査の手引き第2.1版. 2014 : 14-15.