

EGFR-TKI 耐性遺伝子変異を認めた肺癌術後再発の1症例

市立甲府病院 呼吸器外科 宮澤正久

外科 白岩 聡 赤池英憲 三井文彦 國友和善 千須和寿直
巾 芳昭

要旨: 症例は77歳女性。右肺上葉原発肺腺癌に対し手術を施行、病理病期はpT1bN1M0, stage IIAであった。術後4年目に右肺門部再発・両肺転移・骨転移をきたした。gefitinibを投与したところ病巣は速やかに縮小、効果は持続していたが、投与24カ月目よりCEAの上昇と画像所見の再増悪を認めた。投与30カ月目より病状は急速に進行、両側胸水の増量もみられた。投与41カ月目に提出した胸水細胞診はclass V、EGFR遺伝子変異検査の結果、エクソン21のL858R変異およびエクソン20のT790M変異を認めた。再発後41カ月目に癌死となった。gefitinib投与前はL858R変異のみを認めgefitinibが奏効したが、治療過程で耐性遺伝子変異(T790M)が出現し臨床的にも耐性となったものと推察された。

キーワード: 肺癌、EGFR-TKI、耐性

はじめに

上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor, 以下EGFR)遺伝子変異を持つ肺癌症例では、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-tyrosine kinase inhibitor, 以下EGFR-TKI)が奏効する。しかし、EGFR-TKIの獲得耐性は高頻度であり、そのメカニズムも次々と明らかにされている。今回、肺癌術後再発例に対しgefitinibを投与、長期間奏効していたがその後病勢の進行を認め、耐性遺伝子とされるエクソン20のT790M変異を認めた1症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 77歳(手術時)女性。

主訴: めまい。

既往歴: 50歳 右乳癌手術。

喫煙歴: なし。

現病歴: 2004年1月めまいがあり他院受診。その際施行した胸部X線異常陰影を指摘され精査加療目的で当院紹介となった。

精査の結果、右肺癌(S³, adenocarcinoma, cT1bN0M0, stage IA)の診断となり手術適応となった。

手術および術後病理検査: 右肺上葉切除+ND2a-2施行。術後病理所見はacinar adenocarcinoma, 28x20mm, p10, pm0, n1(#11s, #12u 転移陽性), pT1bN1M0, stage IIAの診断であった。EGFR遺伝子変異検査は当時臨床応用されていなかった。

術後臨床経過(図1): UFTを2年間内服、再発所見はなかった。術後4年目に肺門部再発、両肺多発肺転移、骨(Th5、Th10、左腸骨)転移を認めた。gefitinib250mg/日の投与を開始、投与後2カ月目の評価でPRの判定であった。有害事象としてgrade1の皮膚障害を認め、投与開始後7~30ヶ月目まではgefitinib250mg/隔日投与とした。24ヶ月目ごろよりCEAの上昇傾向を認め、画像所見上も病変の再増大を認めた。30ヶ月目より再びgefitinib250mg/日投与としたが、その後は急速にPDとなった。両側胸水が出現し呼吸苦症状が増強、症状軽減

のため左胸腔ドレナージを施行した。その際採取した胸水の細胞診は class V (adenocarcinoma) であり、EGFR 遺伝子変異検索を行ったところ、エクソン 21 の L858R 変異およびエクソン 20 の T790M 変異を認めた。再発後 41 カ月目に癌死となった。

考 察

EGFR 遺伝子変異を持つ肺癌患者において、EGFR-TKI の奏効率は約 70%とされるが、ほぼ全例が約 2 年以内に耐性となり、その耐性機序としてエクソン 20 の T790M 変異の出現が約半数を占めるとされている^{1,2)}。T790M 変異のもとでは、EGFR-TKI の効果が期待できないとされ^{3,4)}、その機序として T790M 変異により EGFR の gefitinib 結合部位の変異が起こり gefitinib の親和性が低下することが挙げられている⁴⁾。

徳橋ら⁵⁾は L858R と T790M の遺伝子変異を認めた EGFR-TKI 未治療例を報告し T790M が耐性遺伝子変異のみではなく癌遺伝子として発現している可能性に言及しているが、一般的に EGFR-TKI 未投与例で T790M 変異が認められることは稀とされ、報告ではその頻度は 2.5%である¹⁾。当科では 2009 年 4 月以降、非小細胞肺癌手術症例においては、切除標本において術後ルーチンに EGFR 遺伝子変異検索を行っている⁶⁾。検索例 71 例における変異陽性率は 47.9% (腺癌陽性率 66.7%、非腺癌陽性率 0%)、変異部位は Exon21 が 18 例と最も多く、Exon19 が 14 例、Exon18 が 2 例であり Exon20 の変異例は今までのところ皆無である。本症例は、再発を認めた段階で EGFR 遺伝子変異検索を施行しえず、gefitinib 投与前の遺伝子変異は証明されていない。しかし、当初の治療効果は良好であり投与後 2 年経過したところより病巣の再増悪傾向

を認めたことから、gefitinib 投与前には L858R 変異のみを認め、治療過程で T790M 変異が出現し耐性が獲得されたものと推察された。

当科において 2007 年以降に肺癌術後再発に対し gefitinib を投与した 10 症例 (本症例含む) につき表 1 にまとめた。組織型は全て腺癌、EGFR 遺伝子変異は陽性 6 例、未知 4 例であった。全症例で PR 以上の効果を認め、gefitinib の投与期間は 8~46 カ月、gefitinib 投与後の無増悪期間は 3~46 カ月で無増悪生存期間中央値は 29 カ月であった。10 例中 4 例は臨床的に耐性を認めず長期間 (最長 46 カ月) 効果が持続している。術後再発例に限定された少数例の検討ではあるが良好な治療成績と考えられる。

近年 T790M 以外の EGFR-TKI 耐性機序についても明らかになってきている。その一つが MET 増幅⁷⁾であり、臨床的に EGFR-TKI 耐性が生じた症例の約 20%に生じているとされ、T790M 変異と同時に起こりうることも報告されている⁸⁾。また、矢野⁹⁾は肝細胞増殖因子 (HGF) による第三の耐性機序を明らかにした。EGFR-TKI の耐性獲得は高頻度でありその耐性機序も明らかにされつつあるが、今後はその耐性克服が課題となってくる。T790M に対しては irreversible EGFR-TKI、pan-EGFR-TKI 等が着目され¹⁰⁾、MET 増幅に対しては EGFR-TKI と MET-TKI の併用が有効である可能性が示唆されている⁷⁾。しかしそれらはいまだ前臨床レベルであり、今後の臨床応用が待たれるところである。耐性遺伝子の証明は EGFR-TKI から他剤 (殺細胞性抗癌剤等) への治療変更の根拠になると考えられ、臨床的に耐性獲得が疑われた場合には可能なかぎり耐性遺伝子変異検索を行うことが望ましいと考える。

結語

EGFR-TKI 耐性遺伝子変異を認めた肺癌術後再発の1症例につき考察した。

引用文献

- 1) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.
- 2) Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci.* 2007; 98:1817-1824.
- 3) Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *New Engl J Med* 2005; 352:786-792.
- 4) Hammerman PS, Jänne PA, Johnson BE. Resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7502-7509.
- 5) 徳橋美美子, 阪口真之, 磯部和順、他. ゲフィチニブ投与前に L858R と T790M の EGFR 遺伝子変異を認めた原発性肺癌の1剖検例. *肺癌* 2011;51:84-88.
- 6) 宮澤正久、國光多望、赤池英憲、他. 肺癌切除標本における EGFR 遺伝子変異検索に関する検討. *山梨肺癌研究会会誌* 2011;24:34-37.
- 7) Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science.* 2007;316:1039-1043.
- 8) Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without

T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:20932-20937.

9) 矢野聖二. EGFR-TKI の耐性機序. *肺癌* 2009;49:939-943.

10) Kobayashi S, Ji H, Yuza Y, et al. An alternative inhibitor overcomes resistance caused by a mutation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res* 2005; 65:7096-7101.

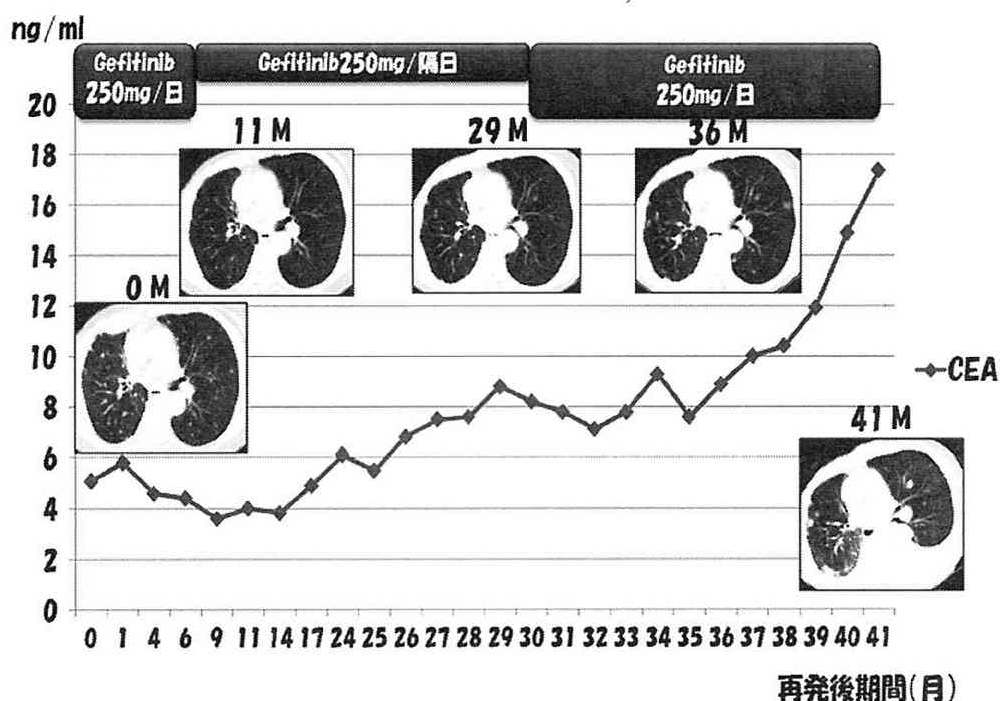


図1 再発後経過

表1 肺癌術後再発例に対する gefitinib 投与症例

| 症例 | 年・性 | 喫煙歴 | 病理 | 病期 | EGFR 遺伝子変異 | Gefitinib 投与期間 | 無増悪期間 |
|----|-----|-----|----------------|---------|--------------|----------------|-------|
| 1 | 77F | 無 | adenocarcinoma | T1bN1M0 | 陽性 (Ex20&21) | 41M | 36M |
| 2 | 58F | 無 | adenocarcinoma | T2aN1M0 | 未測定 | 46M | 46M |
| 3 | 59F | 無 | adenocarcinoma | T1aN2M0 | 未測定 | 25M | 15M |
| 4 | 62M | 無 | adenocarcinoma | T3N2M1a | 未測定 | 33M | 29M |
| 5 | 70M | 有 | adenocarcinoma | T1aN0M0 | 陽性 (Ex19) | 18M | 18M |
| 6 | 77F | 有 | adenocarcinoma | T2aN2M0 | 未測定 | 31M | 31M |
| 7 | 69M | 有 | adenocarcinoma | T2aN1M0 | 陽性 (Ex19) | 40M | 40M |
| 8 | 73F | 有 | adenocarcinoma | T2aN2M0 | 陽性 (Ex19) | 20M | 13M |
| 9 | 78F | 無 | adenocarcinoma | T2aN0M0 | 陽性 (Ex19) | 16M | 7M |
| 10 | 59F | 無 | adenocarcinoma | T2aN2M0 | 陽性 (Ex19) | 8M | 3M |