

●症 例

肺腺癌の腫瘍再生検の方法として骨髄生検が有効であった1例

鄭 慶鎬^a 三神 直人^a 相子 寛子^b
山本 昌樹^a 工藤 誠^a 金子 猛^c

要旨：症例は70歳男性。肺腺癌cT4N2M1b（多発骨転移）Stage IV *EGFR* 遺伝子変異陽性（exon19欠失）に対して1次化学療法ゲフィチニブ（gefitinib）が開始されたが，治療経過途中より骨転移巣の増大がみられ再生検の方針となった。気管支鏡検査による左肺原発巣の再生検では悪性所見が得られず，後に施行した右腸骨転移巣への骨髄生検で*EGFR* T790M 遺伝子変異陽性が確認された。本症例を通し，骨髄生検が骨転移巣を有する肺癌に対する再生検の手段として有効であると考えられたため報告した。

キーワード：*EGFR* 遺伝子変異陽性肺腺癌，腫瘍再生検，骨転移，骨髄生検

EGFR-mutant adenocarcinoma, Rebiopsy, Bone metastasis, Marrow biopsy

緒 言

EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌では*EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬（*EGFR*-tyrosine kinase inhibitor：*EGFR*-TKI）による治療の過程で再増悪をきたす。この*EGFR*-TKI 耐性のうちT790M変異の割合が多いが，T790M変異を検出することでオシメルチニブ（osimertinib）による治療が可能となった。このように肺癌に対する適切な次期化学療法を導入するにあたって治療選択肢の増加に伴い，本症例のように腫瘍再生検の必要性は以前よりも高まっている。しかし，原発巣のアプローチが困難なことも多い。肺癌では骨転移が比較的多くの症例にみられるとされ，今回我々は骨髄生検による腫瘍再生検でT790M変異の検出が可能であった1例を経験したので報告する。

症 例

患者：70歳，男性。

主訴：腰痛。

既往歴：副睾丸炎（50歳），飛蚊症（60歳）。

生活歴：喫煙歴；15本/日×49年（20～69歳），飲酒歴；ビール350mL/日（20～60歳），職業歴；石油関係，粉塵

吸入歴あり（石綿），アレルギーなし。

現病歴：20XX-1年2月に左膝痛や腰痛を自覚したため，近医の整形外科を受診した。椎骨MRIで第3腰椎，仙骨で異常信号がみられ，転移性骨腫瘍疑いで全身検索を施行した。精査中の胸部CT（図1）で左舌区に最大径3.6cmの腫瘤影がみられ，原発性肺癌疑いで当院呼吸器内科を紹介された。左舌区の腫瘤に対し経気管支生検を施行し，組織診断で肺腺癌と診断された。頭部造影MRIでは脳転移を示唆する所見はなく，骨シンチグラフィでは第4肋骨，第3腰椎，右胸骨，第2仙骨に集積亢進がみられ，また*EGFR* 遺伝子変異陽性（exon19欠失）であったことから肺腺癌cT4N2M1b（多発骨転移）Stage IV（UICC第7版）*EGFR* 遺伝子変異陽性（exon19欠失）と診断された。4月より1次化学療法としてgefitinib（250mg/day）の内服を開始した。経過中，特記すべき有害事象はみられず20XX-1年8月，20XX年1月に標的病変の原発



図1 初診時の胸部CT。左舌区に原発巣である腫瘤影がみられる。

連絡先：工藤 誠

〒232-0042 神奈川県横浜市南区浦舟町4-57

^a横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器病センター

^b横浜労災病院呼吸器内科

^c横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学

(E-mail: m_kudo@yokohama-cu.ac.jp)

(Received 30 Oct 2018/Accepted 25 Feb 2019)

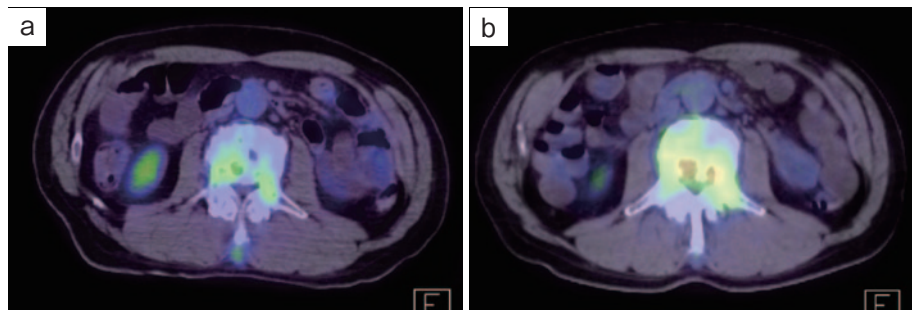


図2 PET-CT (腰椎転移巣). (a) 20XX-1年8月PR判定時. (b) 20XX年5月PD判定時. 腰椎転移巣のFDG集積が増強していることがわかる.

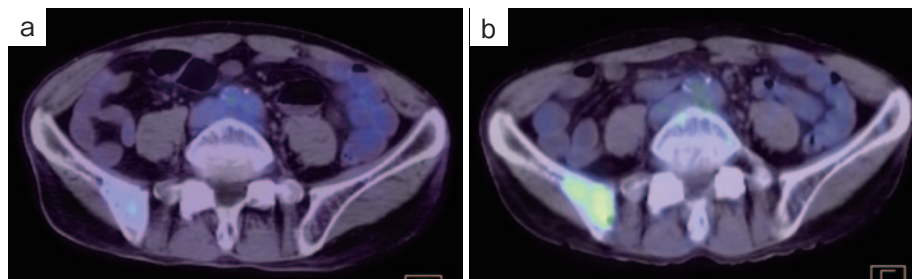


図3 PET-CT (腸骨転移巣). (a) 20XX-1年8月PR判定時. (b) 20XX年5月PD判定時. 腸骨転移巣のFDG集積が増強している. 同部位から骨髓生検を施行した.

巣縮小で partial response (PR) が得られていた. 20XX年3月頃から下肢の痺れ, 左鼠径部痛や腰痛などが出現し, 5月に施行したPET-CTで原発巣の縮小は維持されていたが多発骨転移巣の増大 (図2b, 3b) がみられ, progressive disease (PD) と判断された. *EGFR* T790M 遺伝子変異確認目的に経気管支生検で左舌区原発巣の再生検を行ったが, 組織診断で悪性所見が得られなかった. 20XX年6月29日に疼痛緩和, 再生検目的に入院した.

入院時身体所見: 身長165cm, 体重60kg, 血圧118/61mmHg, 心拍数57/min・整, 体温36.3°C, 経皮的動脈血酸素飽和度98% (室内気), 呼吸回数16回/min, performance status (PS) 1, 眼球結膜・黄染なし, 眼瞼結膜・貧血なし, 頸部・鎖骨上窩リンパ節腫大なし, 心音純, 呼吸音清 (左右差なし). 腹部平坦・軟, 腸蠕動音減弱亢進なし, 圧痛・反跳痛なし. 両側下腿浮腫なし.

画像所見: 胸部単純CTで左舌区の原発巣縮小傾向, PET-CTでも同部位はFDG集積軽快, しかし20XX-1年8月のPR判定時 (図2a, 3a) のものと比較すると腰椎 (図2b)・腸骨 (図3b) でFDG集積が増強している.

入院後経過: 右腸骨転移巣 (図3b) への再生検の目的で血液内科へコンサルトし骨髓生検を6月29日に施行した. この結果, *EGFR* T790M 遺伝子変異陽性が判明した. 腰痛の原因となっている腰椎への転移巣 (図2b) に

対する緩和的放射線治療を先行し, 照射終了後に再入院して2次化学療法として osimertinib (80mg/day) 内服を開始する方針となった.

考 察

肺腺癌の骨転移に対する骨髓生検を施行し, *EGFR* T790M 遺伝子変異を検出した1例を経験した. 原発性肺癌は固形癌のなかでも骨転移を多くに認めるとされ, 乳癌, 前立腺癌に次ぐ頻度と言われている¹⁾. 原発性肺癌でStage IV期の症例は48%に骨転移を有し²⁾, 組織型では本症例のように腺癌が最多とされる³⁾.

EGFR-TKI耐性後の2次化学療法として osimertinib と殺細胞性抗癌剤 [(カルボプラチン (carboplatin) + ペメトレキセド (pemetrexed)] を導入した症例でそれぞれ無増悪生存期間が10.1ヶ月と4.4ヶ月という有意な差がみられるという報告⁴⁾ がされていることから, *EGFR* 遺伝子変異陽性症例では再生検がその後の治療方針の決定に重要である. 本症例では*EGFR*-TKI耐性と判断されたので, 再生検施行の方針とした. また, これまでの報告では*EGFR* T790M 遺伝子変異陽性の検出率に1次化学療法として使用した*EGFR*-TKIの種類による違いはないが, *EGFR*-TKIを10ヶ月以上使用した症例においては*EGFR*-TKIを10ヶ月未満使用の症例と比較して検出率が

高く、またL858Rと比較してexon19欠失の症例で検出率が高いとされている⁵⁾ためEGFR T790M遺伝子変異の検出が期待でき、遺伝子変異の検出に向けて腫瘍内遺伝子変異の不均一性を考慮して複数箇所での再生検を検討した。

そのなかでアプローチ可能な骨転移巣からの生検の重要性が考えられた。骨転移診療ガイドライン上、骨生検による転移性骨腫瘍の精査で70~94%に確定診断が得られ、特に骨盤部での正診率が高いとの記載がある⁶⁾。生検方法としてはCTガイド下骨生検や切開生検が推奨され、多くは原発巣不明な場合や重複癌などの初回生検で施行されるが、本症例では骨髄生検を肺癌化学療法後増悪症例の腫瘍再生検として選択した。骨髄生検の施行部位は骨盤部である腸骨が適応であり、通常固形癌では骨髄腫腫症などが適応と考えられるが、転移性骨腫瘍の骨盤部転移は肋骨転移、椎骨転移に次ぐ30.6%を占める⁷⁾。Guanらの骨髄生検と骨髄穿刺による転移性骨腫瘍診断の研究では、骨髄生検において肺癌の他に卵巣癌、胃癌、大腸癌において診断率100%、食道癌で83.3%、骨髄穿刺では肺癌・食道癌は50%、大腸癌は60%、胃癌は72.2%の診断率を得たという報告がされている⁸⁾。また、骨生検ではなく骨髄生検を選択したのは、日本病理学会による実証データで歯肉扁平上皮癌の顎骨切除された同一検体において、CTガイド下骨生検などで用いる通常病理組織用のPlank-Rychlo法で急速脱灰された検体と骨髄生検で用いる10%エチレンジアミン四酢酸(ethylenediaminetetraacetic acid: EDTA)で緩徐脱灰された検体のDNA抽出量を比較した際、5日間のホルマリン固定後に前者では0.1ng/μL×50μLの抽出であったのに対し後者では35.0ng/μL×50μLの抽出という結果を得、さらに後者では4ヶ月のホルマリン固定後でも2.5ng/μL×50μLの抽出が得られていた報告⁹⁾からである。EDTAを用いた緩徐脱灰であれば断片化の少なく良質なゲノムDNAの抽出が可能であることから、遺伝子変異検索が目的である再生検においては骨髄生検による腫瘍再生検でより正確な遺伝子解析結果が期待できると考えられた。

今後も、先行EGFR-TKI耐性症例ではosimertinib適応の判断に腫瘍再生検によるEGFR T790M遺伝子変異陽性の検出が必要である。その他に肺腺癌の小細胞癌への形質転換症例¹⁰⁾、術後再発症例、二次癌、治療関連二次性悪性腫瘍、長期のホルマリン固定による過去検体の遺伝子偽陰性化症例¹¹⁾などでは腫瘍再生検の必要性は今後も変わらないものと思われる。近年血液中のfree DNAを標的とした液体細胞診(liquid biopsy)が行われるようになったが、組織でのT790M遺伝子変異陽性との一致率は73%¹²⁾と乖離があり、局所からの再生検の価値は今もって変わらない。また他のドライバー遺伝子変異でも

分子標的薬と、その耐性機構が明らかになっても生検の重要性がなくなることはない。

そして肺癌だけでなく骨盤部転移症例の多い前立腺癌や子宮頸癌、また骨髄穿刺も可能である胸骨への転移症例の多い乳癌¹³⁾などにおいて骨髄生検と骨髄穿刺を組み合わせた検査が転移性骨腫瘍の精査、再生検に有効だと考えられる。

近年、遺伝子解析技術とその解析結果に基づいた化学療法法の進歩が著しい。腫瘍生検後の遺伝子解析はほぼ必須であり、また新たな情報の確保に腫瘍再生検が必要となることも数多くみられるだろう。骨転移症例において、このような場合に骨髄生検、骨髄穿刺の可否を判断する必要があることを示唆した症例と考えられた。

謝辞：最後に横浜市立大学附属市民総合医療センター血液内科の本橋賢治先生(現神奈川県立がんセンター腫瘍内科)に深謝申し上げます。

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

引用文献

- 1) Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80: 1588-94.
- 2) Katakami N, et al. Prospective study on the incidence of bone metastasis (BM) and skeletal-related events (SREs) in patients (pts) with stage IIIB and IV lung cancer-CSP-HOR 13. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 231-8.
- 3) 吉峰研二, 他. 肺癌骨転移の診断と治療—骨シンチの成績を中心に—. *日胸臨* 1988; 47: 843-7.
- 4) Mok TS, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629-40.
- 5) Oxnard GR, et al. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3375-82.
- 6) 日本臨床腫瘍学会編. 骨転移診療ガイドライン. 2015; 16.
- 7) Zhou Y, et al. The risk factors of bone metastases in patients with lung cancer. *Sci Rep* 2017; 7: 8970.
- 8) Guan JH, et al. One-step method of bone marrow aspiration and biopsy applied in diagnosis of the bone marrow metastatic cancer. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2013; 21: 1054-7 (in Chinese).
- 9) 日本病理学会. ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程. 2016. <http://pathology.or.jp/genome/> (accessed on March 26, 2019)

- 10) 荒木勇一朗, 他. EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌から小細胞肺癌への形質転換をきたした1例. 日呼吸会誌 2017 ; 6 : 99-103.
- 11) 山口直則, 他. 捺印細胞診標本を用いた原発性肺癌 EGFR 遺伝子変異検査の検討—ホルマリン固定パラフィン包埋標本との比較—. 医学検査 2016 ; 65 : 667-73.
- 12) Thress KS, et al. EGFR mutatoon detection in ctDNA from NSCLC patient plasma: a cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291. Lung Cancer 2015; 90: 509-15.
- 13) 尾浦正二, 他. 胸骨傍リンパ節転移による胸痛に Pamidronate が有用であった末期乳癌の1例. 日臨外医学会誌 1997 ; 58 : 346-9.

Abstract

A case in which bone marrow biopsy from the site of metastasis led to identification of the *EGFR* T790M mutation

Yoshitaka Tei^a, Naoto Mikami^a, Hiroko Aiko^b,
Masaki Yamamoto^a, Makoto Kudo^a and Takeshi Kaneko^c

^aRespiratory Disease Center Internal Medicine, Yokohama City University Medical Center

^bRespiratory Medicine, Yokohama Rosai Hospital

^cDepartment of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

A 70-year-old man had been diagnosed with lung adenocarcinoma cT4N2M1b (multiple bone metastases) with *EGFR* mutation (exon19 deletion) and received first-line chemotherapy with gefitinib. However, although the primary cancer has been controlled, bone metastasis progressively worsened after one year's chemotherapy. To detect the *EGFR* T790M mutation which would suggest EGFR-TKI resistance, we performed a bone marrow biopsy from the iliac metastasis site and confirmed the mutation. He was then able to take osimertinib as second-line chemotherapy.

In the present report, we show that a biopsy from the metastasis site in the bone marrow should be considered so as to detect histological findings that may include driver gene mutation.