

## ●症 例

## オシメルチニブ投与後にCEA低下を示すも増悪したEGFR T790M変異陽性肺腺癌

尾下 豪人<sup>a</sup> 川崎 広平<sup>b</sup> 伊藤 徳明<sup>a</sup>  
妹尾 美里<sup>a</sup> 船石 邦彦<sup>a</sup> 奥崎 健<sup>a</sup>

要旨：症例は68歳の男性。肺腺癌をゲフィチニブ (gefitinib) によって治療されたが、腫瘍は再増大した。EGFRのT790M変異陽性のため、オシメルチニブ (osimertinib) を開始した。CEAは著明に低下したが、腫瘍は増大し、深部静脈血栓症を合併した。抗凝固療法とオシメルチニブ継続投与を行うも、肺癌は急速に進行し、死亡した。本症例の経過には、腫瘍のheterogeneityや組織学的転化の関与が疑われた。癌の病勢は腫瘍マーカーのみに基づいて評価されるべきではない。

キーワード：癌胎児性抗原, 組織学的転化, 深部静脈血栓症

Carcinoembryonic antigen (CEA), Histologic transformation, Deep vein thrombosis (DVT)

## 緒 言

肺癌の腫瘍マーカーにはCEA, SLX, CYFRA, SCC, Pro-GRPなどがあり、治療効果のモニタリングや再発診断の補助に利用されている<sup>1)</sup>。我々は当初病勢と一致していたCEAが、経過中に病勢との著しい乖離を示した肺腺癌の1例を経験した。病勢評価における腫瘍マーカーの役割や注意点を考えるうえで示唆に富む症例と考え、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：68歳，男性。

主訴：両下腿痛。

現病歴：20XX年1月に右下葉肺腺癌cT3N2M1b (T3；右下葉に55mmの腫瘍影, N2；縦隔リンパ節腫大, M1b；脳・肝・副腎・骨), epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性 (exon19欠失) と診断された。脳転移、骨転移に対する放射線療法を施行するとともに、ゲフィチニブ (gefitinib) で治療したところ、原発病変および転移病変は著明に縮小した。しかし、同年7月のFDG-PET/CTで腫瘍増大とCEA上昇を認めたため、右下葉原発病変の再生検を施行し、EGFRのT790M変異が

検出された。8月からオシメルチニブ (osimertinib) に変更したところ、CEAは低下した。10月の定期診察時に両下腿痛の訴えがあり、超音波検査で両下肢に深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) を認めたため、抗凝固療法目的で入院とした。FDG-PET所見とCEAの推移を図1に提示した。

入院時身体所見：身長177 cm, 体重85 kg. 意識清明, 体温37.3℃, 血圧130/82 mmHg, 脈拍数78回/分, 経皮的動脈血酸素飽和度94% (室内気), 呼吸数18回/分. 呼吸音は清で心雑音なし. 腹部は平坦・軟で圧痛なし. 両下腿に鈍痛と熱感あり。

入院時検査所見 (表1)：FDP, D-dimerの高値を認めた。CEAは低下傾向だった。NSEとCYFRAの軽度高値を認めた。

入院時画像所見：下肢静脈超音波検査では、両側のヒラメ筋静脈, 右腓骨静脈に血栓を認めた。胸部CT検査ではオシメルチニブ開始時 (図2a) と比べて右下葉腫瘍影が軽度増大していた (図2b)。胸部造影CTでは肺動脈に血流欠損域を認めなかった。

入院後経過：肺癌に合併したDVTに対してヘパリン (heparin) 持続点滴による抗凝固療法を行った。CTで右下葉腫瘍は長径31 mmから41 mmに増大を認めたが、CEAが持続的に低下していたこともあり、オシメルチニブ投与を継続した。第10病日に左腹痛を訴えたため、CTを施行したところ、左水腎症と左尿管周囲の腫瘍影を認めた。尿細胞診で腺癌細胞が検出されたため、肺癌からの腹腔内転移による尿管閉塞と診断し、第17病日に左尿管ステント留置術を施行した。第26病日の頭部MRIでは多発性脳梗塞を認め、病状悪化のためオシメルチニ

連絡先：尾下 豪人

〒723-0051 広島県三原市宮浦1-15-1

<sup>a</sup>三原市医師会病院内科

<sup>b</sup>公立みつぎ総合病院内科

(E-mail: oshita1978@gmail.com)

(Received 11 Jul 2019/Accepted 13 Sep 2019)

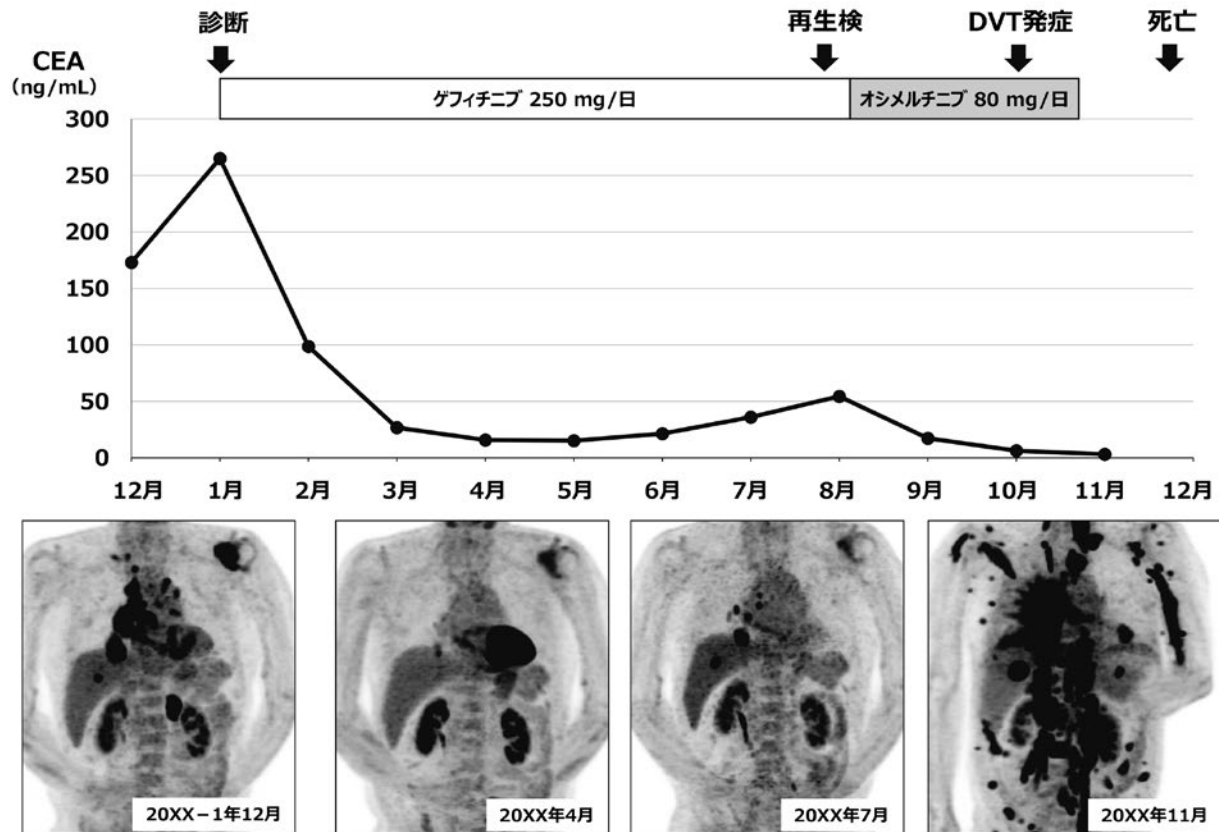


図1 FDG-PET所見とCEAの推移. CEAは当初病勢と一致して変動したが, オシメルチニブに変更後は病勢進行にもかかわらず低下した. DVT: deep vein thrombosis.

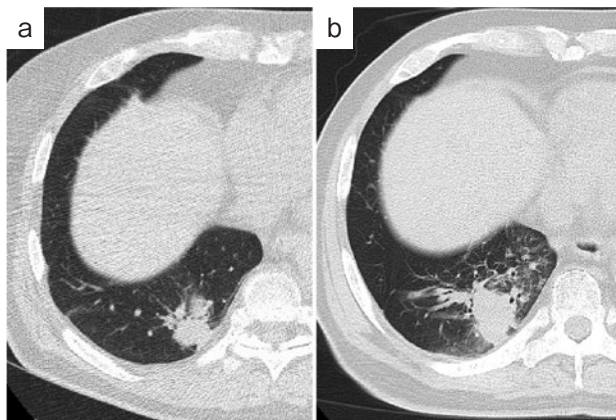


図2 胸部CT検査所見. (a) オシメルチニブ開始時 (20XX年8月), (b) 入院時 (20XX年10月). 右下葉腫瘍影の増大を認めた.

ブ投与を終了した. 第30病日のFDG-PETでは肺, 腹腔内, 骨など, 全身の腫瘍性病変が著明に増大していた (図1). 全身状態が悪化し, 第54病日に死亡退院した.

## 考 察

本症例では, 診断時にCEAが高値であり, 途中まで病勢と一致して推移した. T790M変異陽性が判明したためオシメルチニブを開始したところ, CEAは持続的に低下したにもかかわらず, 病勢は急速に進行した. まず, T790M変異陽性にもかかわらず, オシメルチニブが奏効しなかった原因として, 腫瘍のheterogeneityが考えられる. 悪性腫瘍では遺伝子変異のパターンに空間的多様性があり<sup>2)3)</sup>, それによって蛋白発現や抗腫瘍薬への感受性などの形質が不均一化すると考えられている. Sudaらは肺癌患者11人の剖検標本の検討において, 6人でEGFRチロシンキナーゼ阻害薬の耐性機序が病変ごとに不均一であったことを報告している<sup>4)</sup>. 本症例でもheterogeneityによって, 複数の耐性機序が併存した可能性がある.

経過途中から病勢とCEAの推移が矛盾した原因としては, 組織学的転化が考えられる. 腺癌は小細胞癌や扁平上皮癌へ組織学的転化を起こすことがあり<sup>5)6)</sup>, EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の耐性機序としても注目されている<sup>7)</sup>. 病勢進行にもかかわらずCEAが上昇しなかったこと, オシメルチニブが奏効しなかったことから, 組織学

表1 入院時検査所見

血液一般		血清生化学	
白血球	6,700/ $\mu$ L	総蛋白	6.8 g/dL
好中球	72.8 %	アルブミン	4.0 g/dL
リンパ球	14.0 %	AST	23 U/L
単球	8.5 %	ALT	13 U/L
好酸球	4.3 %	LDH	306 U/L
赤血球	$422 \times 10^4$ / $\mu$ L	CPK	145 U/L
ヘモグロビン	13.5 g/dL	BUN	17.2 mg/dL
ヘマトクリット	38.4 %	クレアチニン	0.92 mg/dL
血小板	$13.2 \times 10^4$ / $\mu$ L	Na	141 mmol/L
凝固線溶系		K	4.1 mmol/L
PT	13.3 秒	Cl	106 mmol/L
PT-INR	1.14	CRP	3.7 mg/dL
APTT	27 秒	CEA	6.3 ng/mL
フィブリノゲン	283 mg/dL	KL-6	290 U/mL
FDP	221 $\mu$ g/mL	CYFRA	15 ng/mL
D-dimer	41.5 $\mu$ g/mL	SCC	2.4 ng/mL
		Pro-GRP	72.9 pg/mL
		NSE	24.5 ng/mL

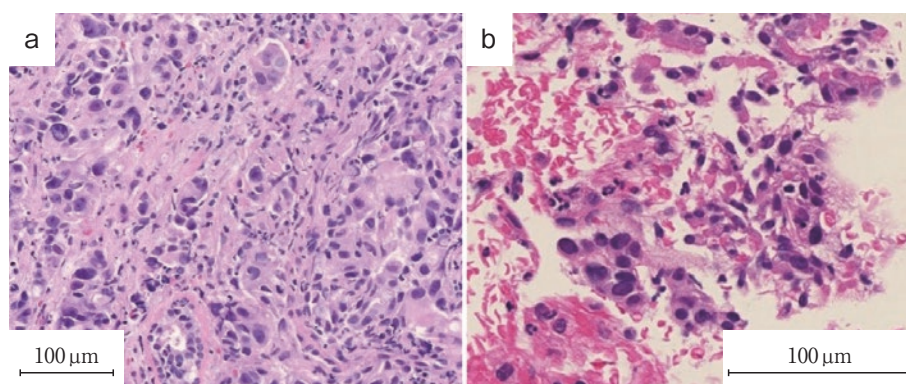


図3 経気管支肺生検の病理所見。(a) 肺腺癌診断時(20XX年1月), (b) 再生検時(20XX年7月)。Hematoxylin-eosin染色,  $\times 40$ 。ともに腺管様あるいは索状の配列を示す異型上皮細胞を認め、腺癌と診断された。

的転化を起こした可能性があり、急速な遠隔転移を生じた経過からは小細胞癌への転化が疑われた。診断時(図3a)と再生検時(図3b)に採取された検体の組織形態および免疫染色では、腺癌以外の組織型を認めなかったが、生検で評価できるのは病変のごく一部である。剖検によって病変ごとの組織形態、免疫染色、遺伝子変異パターンを比較することで、病態を解明しえたと考えられるが、承諾を得られなかった。

また、本症例の増悪時には、それまで未測定だったNSEとCYFRAの軽度高値を認めており、組織学的転化を示唆していた可能性がある。組織学的転化が確認された過去の症例報告<sup>8)9)</sup>において、新たに生じた組織型のマーカーが必ずしも上昇しているわけではないが、それまでモニタリングに利用していたマーカーの推移が病勢と矛

盾した場合、組織学的転化の可能性も考えて別の組織型のマーカーも評価すべきであろう。

本症例は肺癌がきわめて急速に進行し、全身状態も悪化したため、他に有効な治療を行えたとは考えにくい。しかし、CTで原発病変の増大を認めたにもかかわらずオシメルチニブを継続した判断には、T790M変異陽性からオシメルチニブに対する期待が大きかったことに加え、CEA低下を認めたことが強く影響した。肺癌診療ガイドラインにおいて、腫瘍マーカーは肺癌の検出には不向きだが、肺癌の質的診断の補助、治療効果のモニタリング、再発診断の補助に有用とされている<sup>1)</sup>。しかし、Holdenriederらによる非小細胞肺癌患者を対象としたメタアナリシスでは、完全奏効および部分奏効の検出におけるCEA低下の感度は74.7%、特異度は69.8%と報告されており<sup>10)</sup>、病



勢評価における腫瘍マーカーの精度は十分とは言えない。癌の病勢評価はあくまで画像検査が基本であり、それに腫瘍マーカーを含む検査所見や臨床症状などを加味して、慎重に行う必要がある。

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) 肺癌診療ガイドライン2018年版作成委員会. 肺癌診療ガイドライン2018年版. 2018.  
[https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content\\_id=3](https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3) (accessed on August 28, 2019)
- 2) de Bruin EC, et al. Spatial and temporal diversity in genomic instability processes defines lung cancer evolution. *Science* 2014; 346: 251-6.
- 3) Saber A, et al. Mutation patterns in small cell and non-small cell lung cancer patients suggest a different level of heterogeneity between primary and metastatic tumors. *Carcinogenesis* 2017; 38: 144-51.
- 4) Suda K, et al. Heterogeneity in resistance mechanisms causes shorter duration of epidermal growth factor receptor kinase inhibitor treatment in lung cancer. *Lung Cancer* 2016; 91: 36-40.
- 5) Niederst MJ, et al. RB loss in resistant *EGFR* mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun* 2015; 6: 6377.
- 6) Kuiper JL, et al. Transformation to a squamous cell carcinoma phenotype of an *EGFR*-mutated NSCLC patient after treatment with an EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *J Clin Pathol* 2015; 68: 320-1.
- 7) Sequist LV, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3: 75ra26.
- 8) 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.
- 9) 金子彩美, 他. EGFR-TKI 治療後扁平上皮癌に転化したEGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌の1例. *日呼吸会誌* 2018 ; 7 : 25-9.
- 10) Holdenrieder S, et al. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2017; 116: 1037-45.

### Abstract

#### ***EGFR* T790M mutation-positive lung adenocarcinoma showing progression despite serum CEA reduction after osimertinib administration: a case report**

Hideto Oshita<sup>a</sup>, Kohei Kawasaki<sup>b</sup>, Noriaki Ito<sup>a</sup>, Misato Senoo<sup>a</sup>,  
 Kunihiko Funaishi<sup>a</sup> and Ken Okusaki<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Internal Medicine, Mihara Medical Association Hospital

<sup>b</sup>Department of Internal Medicine, Mitsugi General Hospital

A 68-year-old man with adenocarcinoma was successfully treated with gefitinib. Subsequently, the tumor recurred and was epidermal growth factor receptor (*EGFR*) T790M mutation positive. The patient was treated with osimertinib, and his serum carcinoembryonic antigen (CEA) level significantly decreased. However, complicated deep vein thrombosis (DVT) developed, and the tumor increased in size. Despite the continuous administration of osimertinib and anticoagulation therapy, lung cancer rapidly progressed, and the patient died. The unexpected clinical course of this case could be attributed to tumor heterogeneity and histologic transformation. The disease status of cancer should not be evaluated solely on the basis of tumor markers.