

●症 例

EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌と陰性肺腺癌が併存し 同時性多発肺癌と考えられた1例

中山 智裕^a 天野 雄介^a 杉山 未紗^a
矢澤 秀介^a 横村 光司^a 須田 隆文^b

要旨：症例は71歳，女性．胸水細胞診で腺癌およびEGFR 遺伝子変異（exon 19欠失）を認め，左上葉肺腺癌cT1aN0M1a（PLE）stage IVAとしてアファチニブ（afatinib）を投与し改善を得られたが，非転移病変として経過を追った右上葉結節の増大と肝転移が出現し，肝生検でEGFR 遺伝子野生型，PD-L1高発現の腺癌を確認した．殺細胞性抗癌剤投与後にペムブロリズマブ（pembrolizumab）を投与し，右上葉結節，肝転移は著明に縮小したが，左側胸水の再増悪を認めた．再度殺細胞性抗癌剤投与後にアファチニブを投与し良好な経過を得た．

キーワード：同時性多発肺癌，EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌，EGFRチロシンキナーゼ阻害薬，免疫チェックポイント阻害薬
Synchronous multiple lung cancer, EGFR mutation-positive lung cancer, EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), Immune checkpoint inhibitor (ICI)

緒 言

近年の診断技術の進歩により，同じ組織型であっても分子生物学的特徴の異なる同時性多発肺癌と診断される症例が増加している．

非小細胞肺癌ではドライバー遺伝子変異を有する腫瘍に対して各キナーゼ阻害剤が有効であるが¹，免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：ICI）の効果は野生型と比較し劣る¹⁾²⁾．このような腫瘍が併存する場合の治療戦略は容易でない．EGFRチロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-tyrosine kinase inhibitor：EGFR-TKI）とICIにおいては，オシメルチニブ（osimertinib）とデュルバルマブ（durvalumab）の併用で肺障害が高頻度で出現したことが報告され³⁾，他のEGFR-TKIでも肺障害のリスクが高まる可能性が示唆されており，少なくとも互いの投与を直後に行うことは回避すべきと考えられ，このような背景も治療方針の決定を難しくする．

本例では，EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌とドライバー遺

伝子野生型かつPD-L1高発現肺腺癌の併存と考えられた症例に対して，EGFR-TKIとICIを殺細胞性抗癌剤の投与を挟みながら交互に投与し，良好な結果を得た．貴重な症例と考えられたため報告する．

症 例

患者：71歳，女性．

主訴：左背部痛．

既往歴：高血圧，胸腺腫（57歳切除）．

喫煙歴：現喫煙者 10本/日×51年．

家族歴：父と姉に肺癌．

現病歴：3ヶ月前より左背部痛が出現．改善がないため当院整形外科を受診し，胸部単純X線検査にて左側胸水貯留を指摘され，当科紹介となった．

現症：身長149cm，体重38kg，血圧120/70mmHg，脈拍102/min，体温36.5℃，呼吸数17/min，経皮的動脈血酸素飽和度98%（室内気）．呼吸音清．

血液検査所見：血算，生化学，凝固系は異常なし．SLX 50U/mLと高値．CEA，CYFRA，SCC，ProGRP，NSEの上昇はなし．

画像所見：胸部単純X線写真では左の肋骨横隔膜角が鈍，左中肺野に結節影を認めた（Fig. 1A）．胸部CTでは左上葉舌区に葉間胸膜に接した10mm大の結節影，左側胸水貯留，右上葉に9mm大の辺縁不整な結節影を認めた（Fig. 1B, C）．PET-CTでは左舌区の結節にmaximum

連絡先：天野 雄介

〒433-8558 静岡県浜松市北区三方原町3453

^a 聖隷三方原病院呼吸器内科

^b 浜松医科大学医学部附属病院第二内科

(E-mail: soccerya0706@yahoo.co.jp)

(Received 20 Feb 2020/Accepted 12 Oct 2020)

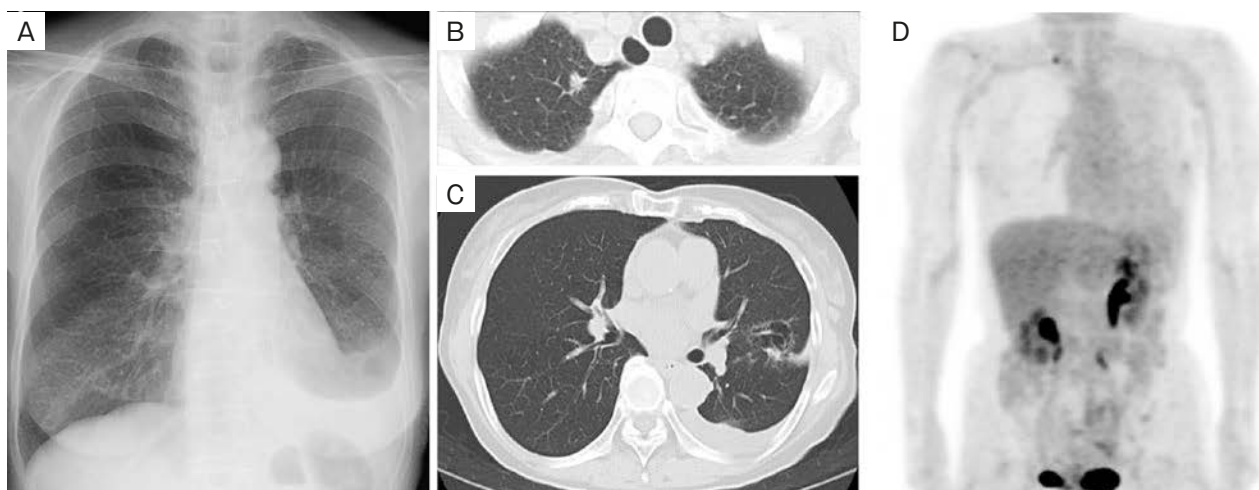


Fig. 1 Image findings. (A) Chest X-ray shows nodular shadows in the left middle lung field and left costophrenic angle blunting. (B, C) Chest CT shows nodular shadows in the left lingular segment, left pleural effusion, and nodular shadows in the upper lobe of the right lung. (D) PET-CT shows ^{18}F -fluorodeoxyglucose accumulation in the nodules in the left lingular segment and upper lobe of the right lung. No ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake suggestive of distant metastasis is observed.

standardized uptake value (SUVmax) 1.0の ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) 集積，右上葉の結節にSUVmax 3.6のFDG集積を認めた (Fig. 1D)。他部位へのFDG集積は認めなかった。頭部造影MRIでは脳転移を認めなかった。

臨床経過：左側胸腔穿刺にて採取した胸水の細胞診でClass Vを認め，セルブロックによる免疫染色でTTF-1, Napsin A陽性であったことから肺腺癌による癌性胸膜炎と診断した (Fig. 2A, B)。同検体からEGFR遺伝子にexon 19欠失が確認されたが，PD-L1はセルブロック検体のため評価不能であった。CT所見と併せて左上葉原発肺腺癌cT1aN0M1a (PLE) stage IVAと診断し，右上葉結節は単発，辺縁不整の所見からは同時性多発肺癌を疑ったが，同部の生検が部位的に困難なこと，左上葉原発肺癌がより予後に影響する可能性が高いと考え，左上葉原発肺癌の治療を優先し慎重に経過を追った。1次治療としてアファチニブ (afatinib, 40mg/day) を開始し左上葉結節の縮小，胸水の消失を認めpartial response (PR) が得られたが，6ヶ月後に右上葉結節の増大，肝転移の新規出現を認めた。肝生検を施行したところ，病理組織所見では低分化な悪性細胞がみられ，免疫染色でTTF-1, Napsin A陽性であり肺腺癌の転移と考えられたが，左側胸水のセルブロック検体と比較して多形性が強く (Fig. 2C, D)，EGFR遺伝子は野生型であり，PD-L1はtumor proportion score (22C3) 90%と高発現であった。右上葉結節の増大とともに出現した経過と併せて，右上葉原発肺腺癌による肝転移と判断した。2次治療としてはEGFR-TKI直後のICI投与を回避するため，カルボプラ

チン (carboplatin, AUC6) + ペメトレキセド (pemetrexed, 500mg/m²) を選択し，2コース後に肝転移の増大でprogressive disease (PD) となった後，3次治療としてペムプロリズマブ (pembrolizumab, 200mg/body) を開始した (アファチニブ最終投与から72日後)。右上葉結節，肝転移は著明に縮小しPRを得たが，8コース終了後に左側胸水の再出現を認め，胸水細胞診を再度行ったところ，Class Vを確認しPDと判定した。EGFR遺伝子変異を再度評価したところ，初回診断時と同様のEGFR exon 19欠失が確認された。4次治療はICI直後のEGFR-TKI投与を回避するため，カルボプラチン (AUC6) + パクリタキセル (paclitaxel, 200mg/m²) + ベバシズマブ (bevacizumab, 15mg/kg) を選択したところ，左側胸水は消失したが，右上葉結節，肝転移には明らかな縮小・増大は得られなかった。ベバシズマブ単剤での維持療法を3コース終了した時点で左側胸水の再増加が認められPDと判定し，5次治療としてアファチニブを投与した (ペムプロリズマブ最終投与から262日後)。以後左側胸水は消失し，右上葉結節，肝転移は安定し，アファチニブ再投与から6ヶ月，初診から35ヶ月経過した現在まで明らかな増悪を認めていない (Fig. 3)。

考 察

同時性多発癌の診断基準としてMartiniらの定義⁴⁾ が用いられ，(A) 腫瘍が離れて存在すること，(B) ①組織型が異なる。②組織型が同じ場合は，異なる区域，葉，肺に存在し，上皮内癌からの発生であり，共通のリンパ管に転移がなく，肺外転移を認めないこと，とされてい

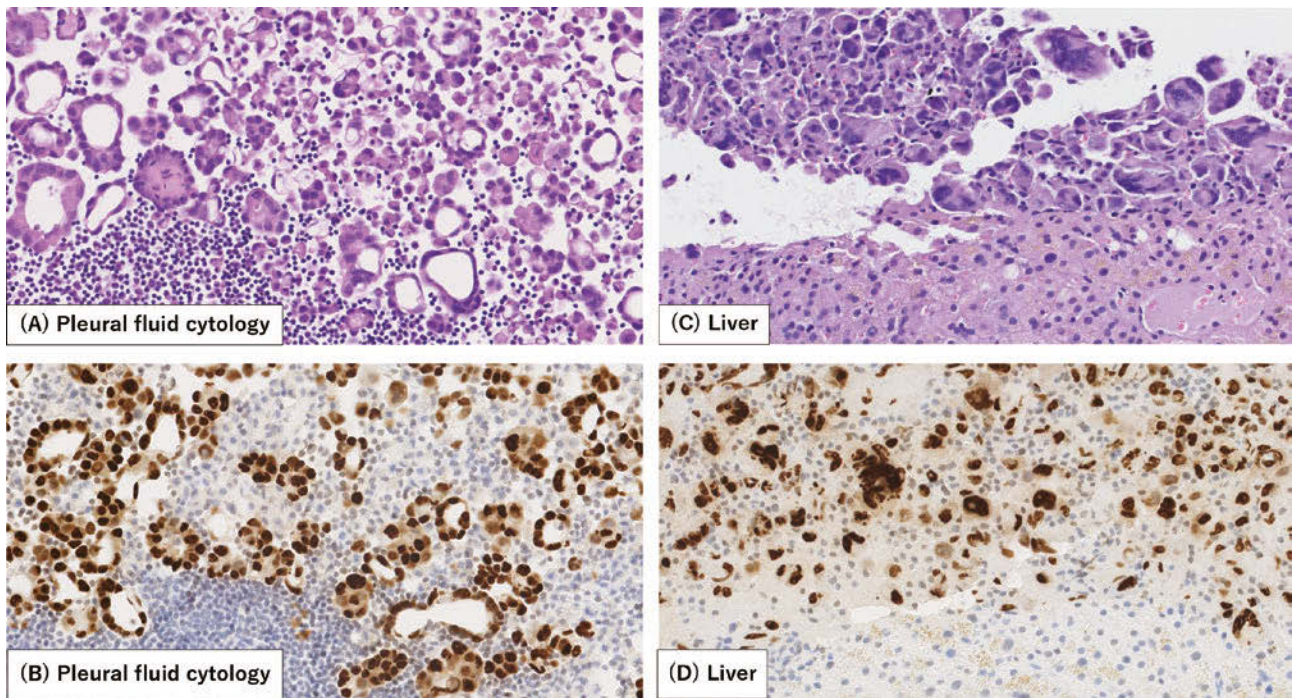


Fig. 2 Histopathological findings. Pleural fluid cytology (cell-block specimen) and pathological findings of liver biopsy tissues (A, C: hematoxylin-eosin staining, $\times 20$; B, D: TTF-1 immunohistochemical staining, $\times 20$). Pleural fluid cytology reveals malignant cells. The cells are positive for TTF-1 (A, B). The liver tissue has poorly differentiated malignant cells comprising highly pleomorphic atypical cells. TTF-1-positive staining suggested lung cancer metastasis (C, D).

る。本例では右上葉結節の生検が未施行なことや肝転移があり、この基準には該当しない。しかし、右上葉結節は単発、辺縁不整で典型的な肺内転移所見とは異なり、また、右上葉結節、肝転移と左側胸水の治療反応性は明らかに異なっていた。胸水検査と肝生検で得られた肺癌の組織型は同じ腺癌でTTF-1, Napsin Aの発現も相違なかったが、悪性細胞の形態、EGFR遺伝子変異の有無が異なり、両上葉に併存した同時性多発肺癌の可能性が高いと考えた。Hanら⁵⁾は、原発巣はEGFR遺伝子変異陽性だが、転移巣ではEGFR遺伝子野生型であった肺癌症例を報告しており、EGFR遺伝子変異の違いのみをもって同時性多発癌か転移かの断定は困難であるが、今回は上記経過と併せて同時性多発肺癌の可能性が高いと判断した。

EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対しては、KEYNOTE-010試験¹⁾やCheckMate 057試験²⁾のサブグループ解析で示されたようにICI単剤治療の有効性は一般に乏しく、両肺癌病変を同時に制御するためにはICIとEGFR-TKIの双方が必要となるが、TATTON試験³⁾でオシメルチニブとデュルバルマブの併用療法において38% (13/34)の薬剤性肺障害の発症が報告された。ICI後のEGFR-TKI逐次投与に関しても、わが国のオシメルチニブの使用成績調査⁶⁾において、ニボルマブ (nivolumab) 投与歴がある場合に15%で肺障害が出現し、2.9倍リスクが上昇

したと報告され、厚生労働省より、ICI後のEGFR-TKI使用に関して注意喚起がなされている。これに対して、EGFR-TKI後のICI投与については、Schoenfeldら⁷⁾は、オシメルチニブ投与後にICIを投与した29例で、両剤の投与間隔中央値は5日であったが、重症な有害事象は1例もみられなかったことを報告しており、オシメルチニブの半減期は55時間⁸⁾とされ、他のEGFR-TKIも同様に半減期が短いことから、比較的短い間隔での投与でも肺障害のリスク増加につながらない可能性が示唆される。両剤の投与間隔と肺障害リスクとの関係は明らかではない点も多いが、ICIの半減期は12~20日と長く、また2ヶ月以上リンパ球のPD-1を占有することが示されている⁹⁾。オシメルチニブの使用成績調査⁶⁾ではニボルマブ投与から5ヶ月未満の使用では肺障害が17% (41/237) 発症したのに対して、5ヶ月以上での使用では2.6% (1/39)であったことが報告されており、ICI投与後であってもある程度長い間隔を空けることで肺障害のリスクを軽減できる可能性が考えられる。本例では、アファチニブ、ペムプロリズマブ投与後にそれぞれ殺細胞性抗癌剤を投与し、アファチニブからペムプロリズマブは2ヶ月、ペムプロリズマブからアファチニブは8ヶ月と治療間隔を設けることで、肺障害発症リスクの低減を図り、結果として肺障害の出現なく治療を継続することができた症例と

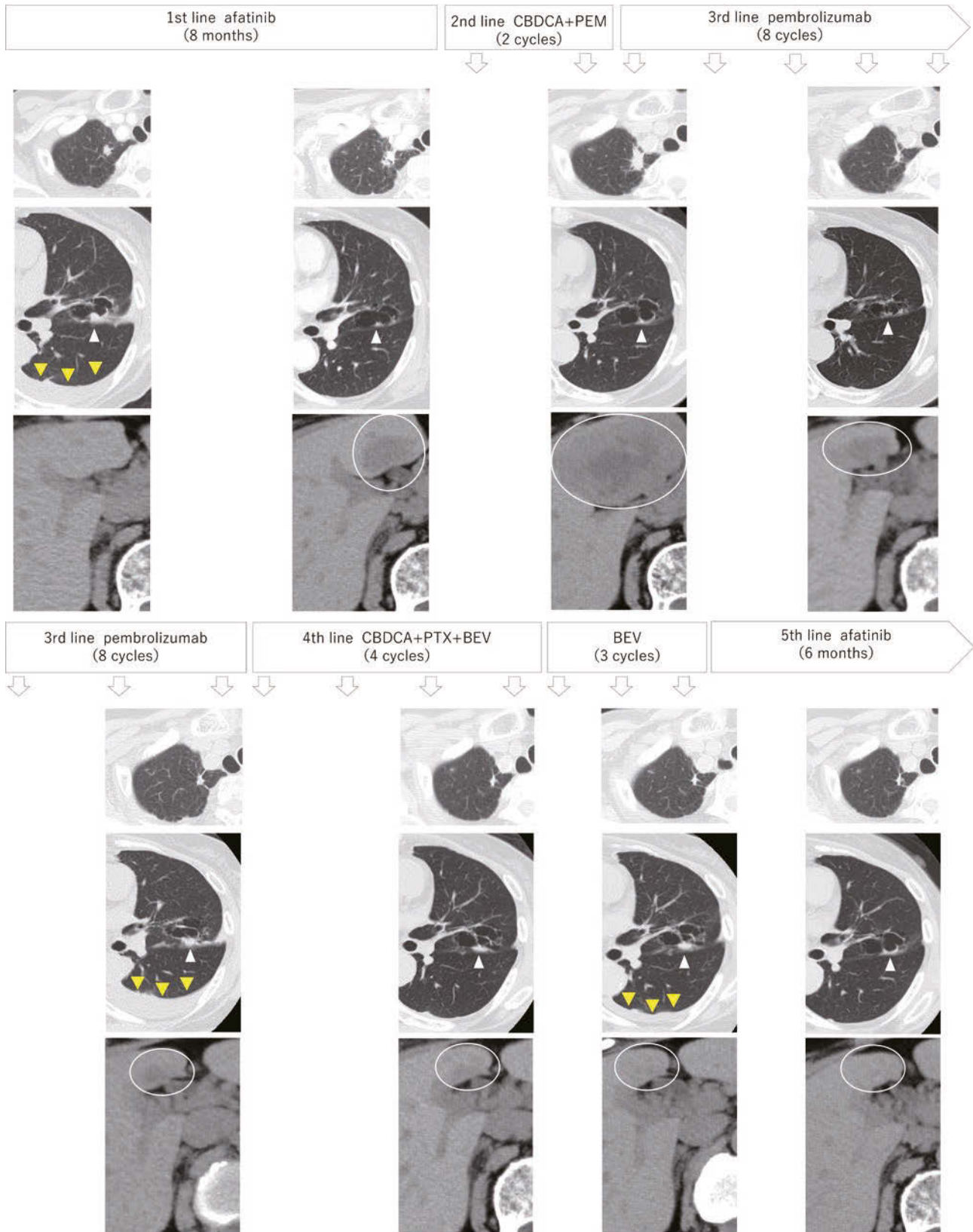


Fig. 3 Clinical course. White arrowheads indicate the left upper lobe nodules. Yellow arrowheads indicate the left pleural effusions. Circles indicate the liver metastases. CBDCA: carboplatin, PEM: pemetrexed, PTX: paclitaxel, BEV: bevacizumab.

考えている。

本例のようなドライバー遺伝子変異陽性と野生型が併存する症例や、併存する腫瘍によっては進展速度が大きく異なる同時性多発肺癌の治療が必要となる可能性も考えられる。診断技術の進歩に加え、選択可能な薬剤も次々に増加しており、各治療薬の副作用を理解し、特性を活かしながら、投与の順番や併用療法の可能性など、症例ごとに適切な治療シークエンスを選択することを常に意識して治療を行うことが重要である。

本論文の要旨は、第114回日本呼吸器学会東海地方学会(2018年11月、浜松)で発表した。

謝辞：病理学のご指導をいただきました病理診断科 高橋青志郎先生に深謝申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：須田 隆文；講演料(日本ベーリンガーインゲルハイム、アストラゼネカ)、研究費・助成金(小野薬品工業、アストラゼネカ、中外製薬)、奨学(奨励)寄付(小野薬品工業、日本ベーリンガーインゲルハイム、MSD)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Herbst RS, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540-50.
- 2) Borghaei H, et al. Nivolumab versus docetaxel in

advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-39.

- 3) Ahn M-J, et al. Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: results from the TATTON phase Ib trial. *J Thorac Oncol* 2016; 11 (Suppl): S115.
- 4) Martini N, et al. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 606-12.
- 5) Han H-S, et al. *EGFR* mutation status in primary lung adenocarcinomas and corresponding metastatic lesions: discordance in pleural metastases. *Clin Lung Cancer* 2011; 12: 380-6.
- 6) アストラゼネカ株式会社. タグリッソ®錠40mg/80mg 使用成績調査 最終報告 結果報告 (2019年2月18日). <http://med2.astrazeneca.co.jp/safety/download/TAG18.pdf> (accessed on October 24, 2020)
- 7) Schoenfeld AJ, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol* 2019; 30: 839-44.
- 8) Jänne PA, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1689-99.
- 9) Brahmer JR, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3167-75.

Abstract

Synchronous multiple lung cancer with *EGFR* mutation-positive and *EGFR* mutation-negative lung adenocarcinoma

Tomohiro Nakayama^a, Yusuke Amano^a, Misa Sugiyama^a,
Shusuke Yazawa^a, Koshi Yokomura^a and Takahumi Suda^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Seirei Mikatahara General Hospital

^bSecond Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

A 71-year-old woman presented with nodules in the right and left upper lung lobes with left pleural effusion. Pleural effusion cytology revealed adenocarcinoma. The left upper lung lobe adenocarcinoma was cT1aN0M1a (PLE) stage IVA and *EGFR* mutation-positive (exon 19 deletion). Afatinib treatment reduced the left upper lobe nodule and left pleural effusion. However, the right upper lobe nodule increased, and liver metastasis occurred. Histopathologically, the liver biopsy revealed metastasis from lung adenocarcinoma with more poorly differentiated malignant cells than those observed on pleural effusion cytology. The tumor showed high levels of PD-L1. *EGFR* mutation was not detected. After cytotoxic anticancer drug treatment, pembrolizumab treatment reduced the right upper lobe nodule and liver metastasis. However, the pleural effusion increased again. After cytotoxic anticancer drug treatment, afatinib treatment reduced the left pleural effusion.