

●症 例

EGFR L858R/ex 19 del/T790M 複合変異を認めた肺腺癌の1例

尾下 豪人* 高橋 達紀 妹尾 美里
船石 邦彦 三玉 康幸 奥崎 健

要旨：症例は68歳の女性。約2年前から右肺上葉原発の*EGFR* エクソン21 L858R変異陽性腺癌に対して加療された。新たに左肺下葉に浸潤影が出現し、経気管支肺生検にて腺癌細胞を認め、既知のL858R変異に加え、エクソン19欠失変異 (ex 19 del) およびT790M変異を認めた。左肺下葉の新規病変はオシメルチニブ (osimertinib) 開始後に一時縮小したが、短期間のうちに病勢は進行した。*EGFR* のcommon mutation同士の複合変異に加え、T790M変異を認めた症例は稀であるため報告する。

キーワード：*EGFR* 遺伝子変異陽性肺腺癌、複合変異、*EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬
EGFR-mutant lung adenocarcinoma, Compound mutation,
EGFR tyrosine kinase inhibitor (*EGFR*-TKI)

緒 言

EGFR 変異は肺癌の主要なドライバー遺伝子変異であり、*EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬 (*EGFR* tyrosine kinase inhibitor: *EGFR*-TKI) は*EGFR* 変異を有する肺癌患者に広く使用されている¹⁾。*EGFR* に2つ以上の変異が併存することを複合変異 (compound/double/complex mutation) と呼び、近年*EGFR*-TKI耐性や予後への関与を示唆する報告がみられる^{2)~6)}。我々は治療経過中に、*EGFR* にcommon mutation同士の複合変異 (compound common mutation) に加え、T790M変異を認めた肺腺癌の1例を経験した。*EGFR* 複合変異についての知見はまだ十分に集積されておらず、貴重な症例と考えて報告する。

症 例

患者：68歳，女性。

主訴：なし。

現病歴：20XX-2年9月に右肺上葉原発腺癌 [cT4N3M1c (肺，骨，胸膜，リンパ節)，cStage IVB, PD-L1 TPS < 1%] と診断された。右肺上葉原発腫瘍に対する経気管支肺生検の検体を用いたコバス®*EGFR* 変異検出キット2.0

(ロシュ・ダイアグノスティックス社) によって、エクソン21 L858R変異陽性と判明したため、ゲフィチニブ (gefitinib) 経口投与を開始されたが、肝機能障害のためにエルロチニブ (erlotinib) へ変更となった。腫瘍の縮小が認められたが、20XX-1年4月には右胸水の増量と右肺下葉の新規病変を指摘された。胸水の細胞診はclass III, コバス®*EGFR* 変異検出キット2.0で*EGFR* 変異は検出されなかった。5月からカルボプラチン (carboplatin)/ペメトレキセド (pemetrexed)/ベバシズマブ (bevacizumab) を4サイクル施行したところ著効し、FDG-PETでは集積病変はほぼ消失した。維持療法としてペメトレキセド/ベバシズマブを9サイクル施行されたが、20XX年5月のFDG-PET/CTで右肺上葉の原発病変の増大と集積亢進を指摘された。血漿検体でのコバス®*EGFR* 変異検出キット2.0では既知のエクソン21 L858R変異のみが検出された。アファチニブ (afatinib) 経口投与が開始されたが、8月のCTで左肺下葉に新規病変を指摘され、気管支鏡検査目的で入院した。臨床経過をFig. 1に示す。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙；20本/day×20年間 (~50歳)。飲酒；機会飲酒。職業；販売員。

入院時身体所見：身長137cm, 体重37kg, performance status 0, 体温36.7°C, 血圧136/82mmHg, 呼吸数16回/分, 脈拍75回/分・整, SpO₂ 96% (室内気)。手指に皮疹, 爪囲炎あり。神経学的異常所見なし。

入院時検査所見：CEAが1,066ng/mLと高値だった。

入院時画像所見：胸部単純X線では右上肺野縦隔側, 左下肺野に浸潤影を認めた。胸部CTでは右肺上葉縦隔

連絡先：尾下 豪人

〒723-0051 広島県三原市宮浦1-15-1

三原市医師会病院内科

*現所属：国家公務員共済組合連合会吉島病院呼吸器内科
(E-mail: oshita1978@gmail.com)

(Received 17 Dec 2020/Accepted 8 Feb 2021)

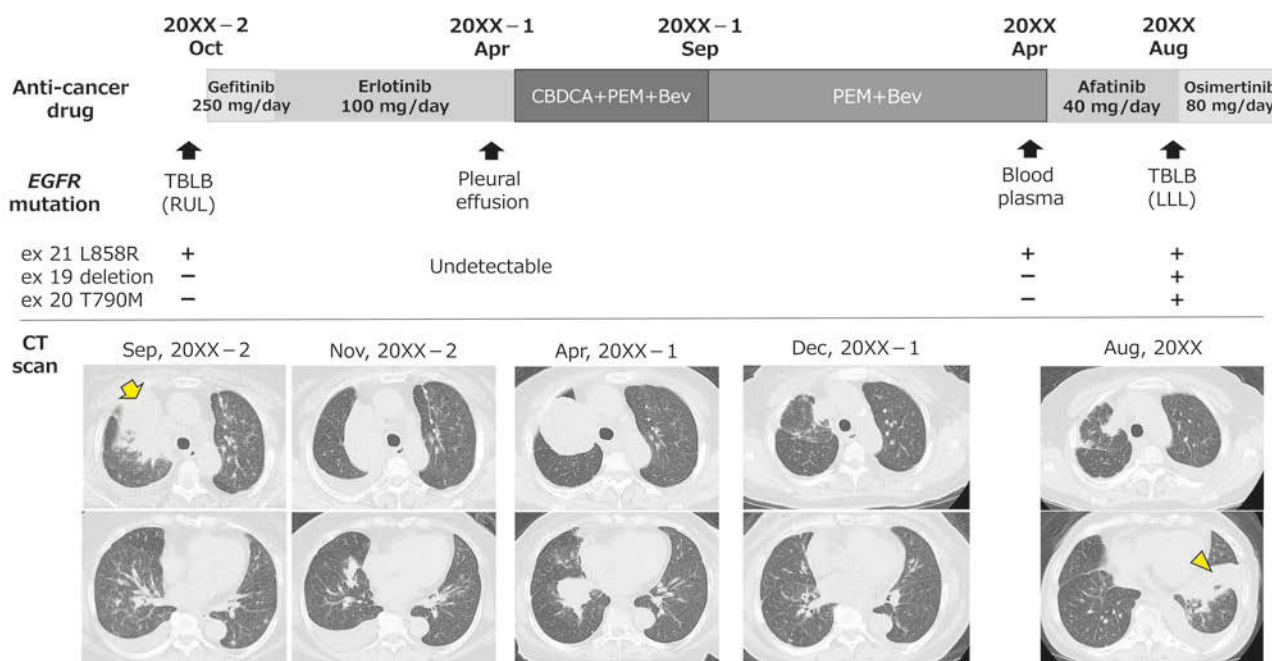


Fig. 1 History of treatment. Transbronchial lung biopsy (TBLB) was performed from the primary tumor (yellow arrow) at the right upper lobe (RUL), and the exon 21 L858R mutation of *EGFR* was detected. In August 20XX, TBLB was performed from consolidation (yellow arrowhead) at the left lower lobe (LLL), and exon 19 deletion and exon 20 T790M mutation of *EGFR* were also detected.

CBDCA: carboplatin, PEM: pemetrexed, Bev: bevacizumab.

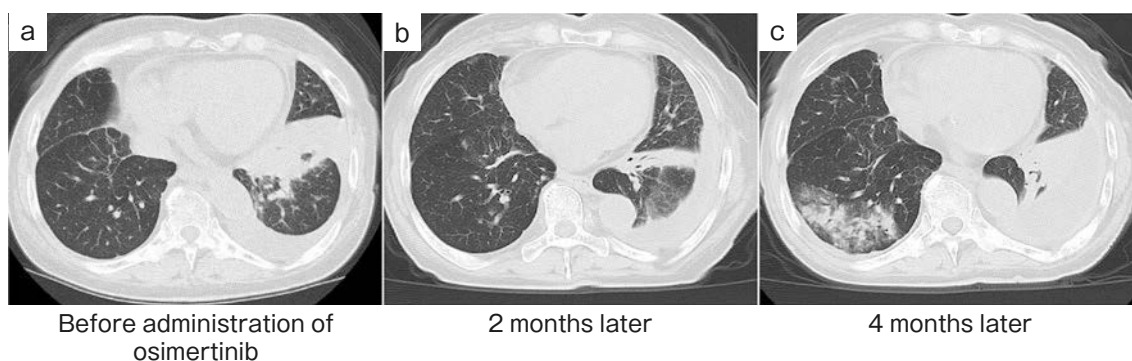


Fig. 2 A comparison of CT findings before and after osimertinib treatment. (a) Before administration of osimertinib. (b) Two months later. CT scan showed a temporary reduction of the consolidation in the left lower lobe after the start of osimertinib administration. (c) However, disease progression was observed four months later.

側の原発病変に変化は認めなかったが、左肺下葉S⁸に浸潤影を認めた (Fig. 2a).

臨床経過：気管支鏡検査を行い、左B⁸aから生検を施行した。検査後に合併症はみられなかった。生検組織の病理組織学的検査では、初回診断時と同様に低分化腺癌と診断され (Fig. 3)、左肺下葉への肺内転移と判断した。同生検検体のコバス[®]EGFR変異検出キット2.0では、既知のエクソン21 L858R変異に加えて、エクソン19欠失変異 (ex 19 del) およびエクソン20 T790M変異が検出

された。オシメルチニブ (osimertinib) 80mg/day経口投与を開始したところ、約2ヶ月後のCTで左肺下葉病変の縮小 (Fig. 2b) を認めたが、4ヶ月後のCTでは左肺下葉病変の再増大と右肺下葉に新たな陰影を認めた (Fig. 2c)。

考 察

本症例では、第1, 2世代のEGFR-TKIおよび殺細胞性抗癌剤による治療歴のあるエクソン21 L858R変異陽性肺癌患者に出現した新規病変の生検において、common

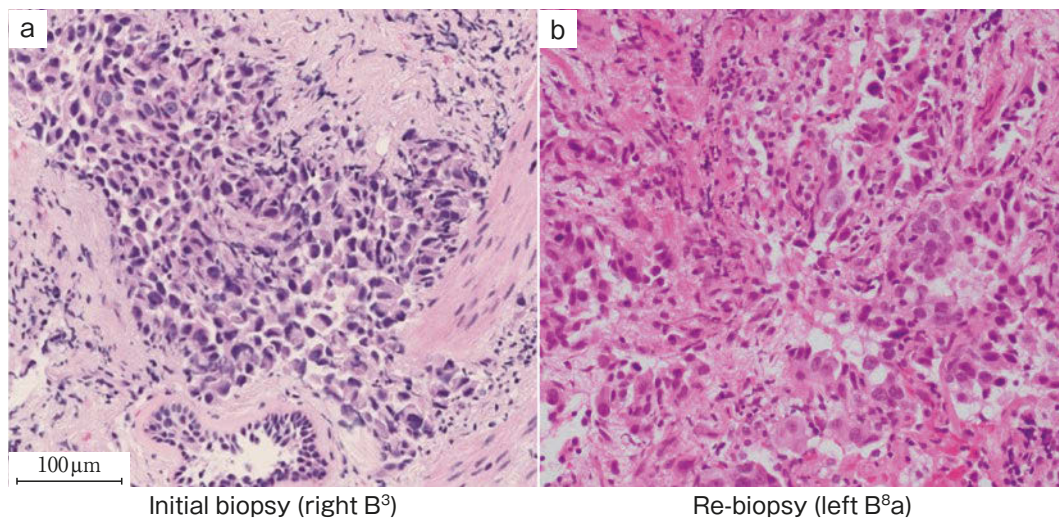


Fig. 3 Histological findings at initial biopsy (a) and re-biopsy (b). In both specimens, infiltrative proliferation of the atypical epithelial cells with nuclear atypia was observed, which was consistent with poorly differentiated adenocarcinoma.

mutationであるエクソン19欠失変異と耐性変異であるエクソン20 T790M変異を検出した。ドライバー変異としてのEGFR変異は発癌過程のきわめて早期に獲得され、EGFR-TKIによる治療前であれば、腫瘍細胞に均一に分布していると考えられている。原発巣と転移巣や再発病巣とでEGFR変異状態が異なることもきわめて稀とされている⁷⁾⁸⁾。エクソン19欠失変異が二次的に生じるとは考えにくく、また、近年common mutation同士の複合変異も報告⁶⁾されていることから、本症例のエクソン19欠失変異は、初診時生検検体および血漿検体で偽陰性であった可能性がある。コバス[®]EGFR変異検出キット2.0はリアルタイムPCRを用いて組織検体または血漿から抽出したゲノムDNA中のEGFR変異を検出する検査であり、感度、特異度ともに高い。しかし、DNAの5%以上に遺伝子変異が含まれる場合に陽性となるように設計されており、感度には限界もある⁹⁾。また、組織検体中の腫瘍割合が低い場合や、検体中にPCR反応を阻害する物質が含まれている場合も、偽陰性を生じ得る。

一方、T790M変異は第1,2世代のEGFR-TKIに耐性化した症例の50~60%で認められるゲートキーパー変異である¹⁰⁾。本症例の経過を振り返ると、左肺下葉の転移病変にT790M変異を生じた結果、アフアチニブ耐性および急速な病勢進行を示したと考えられる。いったんはオシメルチニブによって制御されたが、わずか4ヶ月間で病勢の再進行を示し、新たな耐性機序を生じたと推測される。

エクソン19欠失変異とエクソン21のL858R変異は、EGFR変異の約85%を占めるcommon mutationであり、いずれもEGFR-TKIに感受性を示す¹¹⁾。その他にもEGFR変異には多数のuncommon mutationが報告され

ており、2つ以上の変異が併存する複合変異も稀ではないことがわかっている^{2)~6)}。SinghらはEGFR-TKI未投与のEGFR変異陽性肺癌391例の検討で、common mutation単独が311例(79.5%)、uncommon mutation単独が26例(6.6%)、複合変異が54例(13.8%)と報告している⁶⁾。複合変異の組み合わせとしては、common/uncommon mutationが31例、compound common mutationが17例、compound uncommon mutationが6例であった。症例を集積して正確な頻度を明らかにする必要があるが、compound common mutationは一定数存在すると考えられる。

予後や治療反応性について、KimらはEGFR複合変異の患者15例(compound common mutation症例は1例)は単一変異の患者よりも全生存期間が短いことを報告⁴⁾している。また、Linらは複合変異を有するT790M陽性肺癌の患者11例(compound common mutation症例は含まれない)において、オシメルチニブの奏効率が27%にとどまり、単一変異のT790M陽性肺癌の患者と比べて無増悪生存期間、全生存期間が短いことを報告⁵⁾している。いずれも少数例の検討だが、uncommon mutationを伴う複合変異症例の予後や治療反応性は不良と考えられる。一方、compound common mutationについては、前述のSinghらの報告⁶⁾によると17例全例がEGFR-TKIに反応しており、EGFR-TKIへの効果は良好と考えられる。本症例ではcompound common mutationに加えてT790M変異を生じたが、単一のcommon mutation症例と同じく、T790M変異によってアフアチニブには耐性を示し、オシメルチニブには一時的ではあるものの反応を示した。検索しえた限りでcompound common mutationに加えて

T790M変異を生じた複合変異症例の報告はなく、稀少と考えられた。

前述のようにEGFRの複合変異は稀ではないが、これまで一般診療で検索できる変異が限定されていたため、十分に認識されていなかった。2019年には次世代シーケンス技術を用いた網羅的な遺伝子変異解析が保険診療で実施可能となった¹²⁾ため、今後は複合変異についての知見が急速に集積されると予測される。複合変異の有無やパターンと肺癌の臨床的特徴との関係が明らかになれば、それらが治療方針の決定において重要な意味を持つようになるかもしれない。

謝辞：本症例の診療と論文執筆に多大なご協力をいただいた当院臨床検査科の森 智紀臨床検査技師に深謝いたします。

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) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き. 第4.2版. 2019年3月6日.
- 2) Kobayashi S, et al. Compound EGFR mutations and response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. J Thorac Oncol 2013; 8: 45-51.
- 3) Kohsaka S, et al. A method of high-throughput functional evaluation of EGFR gene variants of unknown significance in cancer. Sci Transl Med 2017; 9: eaan6566.
- 4) Kim EY, et al. Compound EGFR mutation is frequently detected with co-mutations of actionable genes and associated with poor clinical outcome in lung adenocarcinoma. Cancer Biol Ther 2016; 17: 237-45.
- 5) Lin YT, et al. Complex EGFR mutations with secondary T790M mutation confer shorter osimertinib progression-free survival and overall survival in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2020; 145: 1-9.
- 6) Singh V, et al. Spectrum of uncommon and compound epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung carcinomas with treatment response and outcome analysis: a study from India. Lung Cancer 2020; 149: 53-60.
- 7) Yatabe Y, et al. Heterogeneous distribution of EGFR mutations is extremely rare in lung adenocarcinoma. J Clin Oncol 2011; 29: 2972-7.
- 8) Nahar R, et al. Elucidating the genomic architecture of Asian EGFR-mutant lung adenocarcinoma through multi-region exome sequencing. Nat Commun 2018; 9: 216.
- 9) コバス®EGFR変異検出キットv2.0添付文書. 第9版. 2019年9月.
- 10) Kobayashi S, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2005; 352: 786-92.
- 11) Kobayashi Y, et al. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: perspectives for individualized treatment strategy. Cancer Sci 2016; 107: 1179-86.
- 12) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者における次世代シーケンスを用いた遺伝子パネル検査の手引き. 第1.2版. 2019年12月5日.

Abstract

A case of lung adenocarcinoma harboring EGFR L858R/ex 19 del/T790M mutations

Hideto Oshita*, Tatsuki Takahashi, Misato Senoo,
Kunihiko Funaiishi, Yasuyuki Mitama and Ken Okusaki

Department of Internal Medicine, Mihara Medical Association Hospital

* Present address: Department of Respiratory Internal Medicine, Yoshijima Hospital

A 68-year-old woman had been treated for EGFR exon 21 L858R mutation-positive lung adenocarcinoma of the right upper lobe for two years. A new consolidation appeared in the left lower lobe, and adenocarcinoma was detected by transbronchial lung biopsy. In addition to the known L858R mutation, exon 19 deletion and T790M mutation were detected by EGFR mutation analysis. Although CT scan showed a temporary reduction of the consolidation in the left lower lobe after the start of osimertinib administration, disease progression was observed within a short period of time. We report a rare case of lung cancer in which the EGFR T790M mutation was added to compound common mutations of EGFR.