

症例報告 (第8回若手奨励賞受賞論文)

Erlotinib で induction therapy を行ったⅢ A 期 非小細胞肺癌の1手術例

坂本晋一¹⁾, 梶浦耕一郎²⁾, 滝沢宏光²⁾, 中川靖士²⁾, 池田真由美²⁾,
古川尊子²⁾, 森本雅美²⁾, 西野豪志²⁾, 後藤正和²⁾, 中川美砂子²⁾,
山本洋太²⁾, 古北由仁²⁾, 武知浩和²⁾, 吉田光輝²⁾, 川上行奎²⁾,
田所由紀子²⁾, 先山正二²⁾, 近藤和也⁵⁾, 坂東良美³⁾, 岡崎弘泰⁴⁾,
後東久嗣⁴⁾, 西岡安彦⁴⁾, 丹黒章²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体防御腫瘍医学講座胸部・内分泌・腫瘍外科

³⁾同 環境病理学分野

⁴⁾同 呼吸器・膠原病内科

⁵⁾同 臨床腫瘍医療学分野

(平成24年11月2日受付) (平成24年11月26日受理)

背 景

1985年以降, わが国における死因の第一位は悪性新生物である。部位別にみると肺癌による死亡が近年では第一位となっており, 死亡数は年間約7万人で増加傾向にある¹⁾。また, 肺癌の多くは根治困難な進行期の状態で発見されることが多いため, 全身化学療法が重要な役割を果たしてきた。標準的治療として第三世代抗癌剤＋プラチナ製剤の2剤併用療法が用いられているが, 近年, 分子標的薬の開発が進み, その中の幾つかが優れた臨床効果をもたらしている。そのような薬剤の一つにEpidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKI) がある。EGFRはerbB受容体ファミリーに属する膜貫通型受容体蛋白で, EGFなどの増殖因子が結合すると細胞内チロシンキナーゼの自己リン酸化が起こり, 受容体が活性化され下流のシグナル伝達系が順次活性化される。その結果, 癌細胞の増殖, 血管新生, 浸潤, 転移, アポトーシスの抑制が起こる。EGFRは多くの固形癌で過剰発現し, 予後不良因子とされている。EGFR-TKIは細胞内のEGFRチロシンキナーゼの

ATP結合部位にATPと競合的に結合し, EGFRの自己リン酸化を阻害することにより, 癌増殖のシグナル伝達を阻害し, EGFR遺伝子変異がある進行再発肺癌において, 優れた抗腫瘍効果が期待できるうえに血液毒性をほとんど認めない薬物として期待されている²⁾。しかし, 術前治療としてEGFR-TKIを用いた報告は数少なく³⁾, 術後化学療法としての報告例も少ない。今回われわれはEGFR-TKIの一つであるErlotinibで術前療法後に手術を行った症例を経験したのでこれを報告する。

症 例

症例: 41歳, 男性

主訴: 胸部異常陰影

生活歴: 喫煙歴15本/日×15年 (BI: 225)

現病歴: 検診にて胸部異常陰影を指摘され受診となった。

現症: 身長: 175cm, 体重: 65kg, 血圧: 120/70mmHg, 脈拍: 60回/分, 整, SpO₂: 97% (room air), PS: 0, Hugh-Jones: I, 身体所見に特記すべきことなし。

血液検査所見 (Table 1) : CEA の高値を認めた。

胸部レントゲン : 左下肺野に37×31mm の腫瘍影を認める (Figure 1)。

胸部 CT : 左下葉 S⁸に35×33mm の腫瘍を認め、#11リンパ節が17×15mm、#7リンパ節が21×12mm と腫大していた (Figure 2A-C)。

PET-CT : 原発巣の SUVmax は7.4、#11リンパ節の SUVmax は3.4、#7リンパ節の SUVmax は9.6であった (Figure 3A, B)。その他部位に異常集積を認めなかった。

気管支鏡下生検で左 S⁸の腫瘍は Adenocarcinoma と診断され、EGFR 遺伝子変異 (exon 19 deletion) を認めた。以上より cT2aN2M0 stage III A と判断した。放射線

化学療法もしくは EGFR-TKI による術前導入療法を考慮した。本症例では exon 19 deletion を認めたことより、EGFR-TKI の効果を期待し、Erlotinib (150mg/day) の内服を開始した。CEA は継時的に漸減していき、投与42日目には正常範囲内となった (Figure 4)。投与45日目の胸腹部 CT では左下葉の腫瘍は17×11mm、#11リンパ節は14×6mm、#7リンパ節は8×3mm に縮小 (縮小率=86.4%) し、RESIST:PR と判断した (Figure 2D-F)。同様に PET-CT では原発巣の SUVmax は1.3に低下し、#11リンパ節、#7リンパ節では FDG の集積を認めなかった (Figure 3C, D)。ycT1aN0M0 stage I A と診断し手術を施行した。Erlotinib の投与期間は89日でありその間認められた有害事象は Grade 1 の斑状丘状皮疹、口腔粘膜炎、GOT/GPT 上昇、Grade 2 の口唇炎であり Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

手術所見 : 手術は胸腔鏡補助下に行った。左下葉の腫瘍は癒着しており、#11リンパ節と舌区肺動脈の起始部が固く固着しており肺動脈血管鞘内でも剥離不可能であったため、予定していた左肺下葉切除に舌区切除を追加した。#7リンパ節は周囲組織と固く癒着していたものの剥離可能であった。手術時間は5時間59分、出血量は180mlであった。

組織学的所見 : 原発巣においては、核の腫大した異型

Table 1. Erlotinib 投与前の血液検査所見

《Hematology》		《Biochemistry》		《Immunology》	
WBC	6800/μl	T-Bil	1.0mg/dl	CRP	0.05mg/dl
RBC	466万/μl	GOT	18IU/L		
Hb	15.4g/dl	GPT	17IU/L		
Hct	45.6%	LDH	189IU/L		
MCV	97.9fl	ALP	268IU/L	《Tumor markers》	
MCH	33.1pg	γ-GTP	29IU/L	CEA	23.4ng/ml
MCHC	33.8g/dl	TP	8.1g/dl	CYFRA	2.6ng/ml
PLT	37.7万/μl	BUN	10mg/dl	Pro GRP	36.5pg/ml
《Coagulation study》		Cre	0.77mg/dl	QFT	(-)
PT	11.9秒	Na	142mEq/L		
PT-INR	1.02	K	4.5mEq/L		
PT 活性	96.0%	Cl	103mEq/L		
APTT	31.3秒	BS	95mg/dl		
FIB	363mg/dl	HbA1c	5.1%		

CEA : 23.4ng/ml と高値を認め他異常を認めない。



Figure 1. 初診時胸部レントゲン写真
左下肺野に37×31mm の腫瘍陰影を認める。

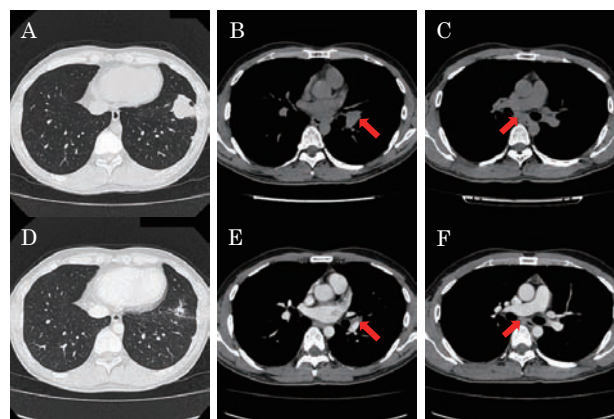


Figure 2. 胸部 CT (A-C: Erlotinib 投与前, D-F: Erlotinib 投与後) 左下葉 S⁸に38×33mm の腫瘍 (A)、#11リンパ節の17×15mm の腫大 (B)、#7リンパ節の21×12mm の腫大 (C) を認め、Erlotinib 投与後には左下葉 S⁸の腫瘍は17×11mm (D)、#11リンパ節は14×6mm (E)、#7リンパ節は8×3mm (F) と縮小を認めた。

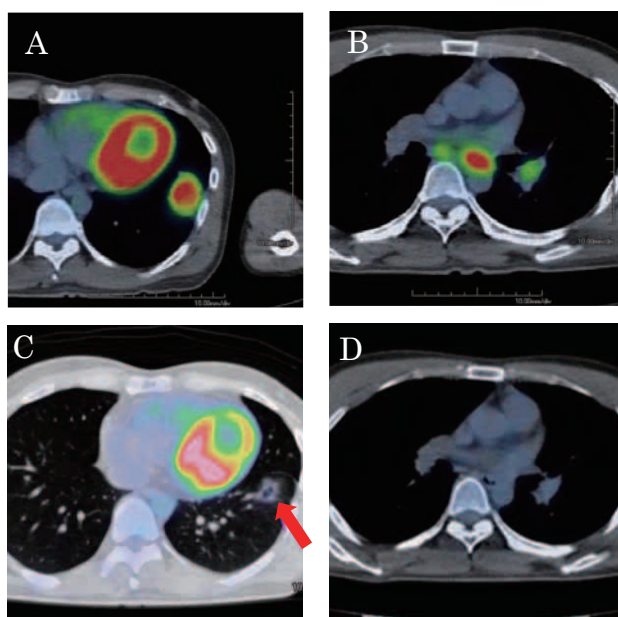


Figure 3. PET-CT (A-B: Erlotinib 投与前, C-D: Erlotinib 投与後) 原発巣の SUVmax は7.4(A), #11リンパ節の SUVmax は3.4, #7リンパ節の SUVmax は9.6 (B) で, Erlotinib 投与後は原発巣の SUVmax は1.3 (C) に低下し, #11, #7リンパ節では FDG 集積を認めなかった (D)。

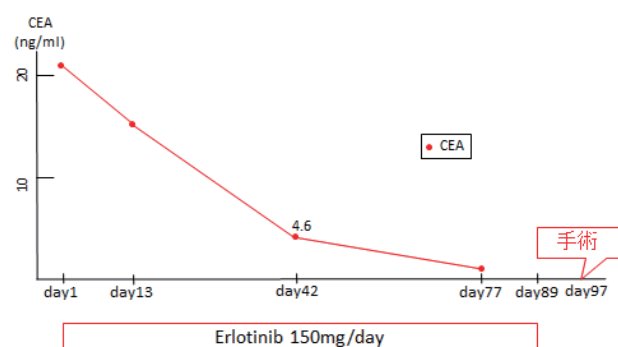


Figure 4. Erlotinib 投与中の CEA の推移
投与開始42日で CEA : 4.2 と正常範囲内へ改善した。

細胞が乳頭状構造や管状構造をとりながら増殖し、癌組織周囲には強い線維化を認めた (Figure 5A, B)。#11リンパ節, #7リンパ節に少数の変性の加わった異型細胞を認め、こちらも強い線維化を認めた (Figure 5C, D)。最終診断は ypT1bN2M0 stage III A (PL0, v(+), ly(+), br(-), pa(-), pv(-), Eflb) であったが、抗腫瘍効果は得られ EGFR-TKI は効果的であった。また、提出した切除標本の原発巣より EGFR 変異を再度解析した結果、依然 exon 19 deletion を認め、exon 20

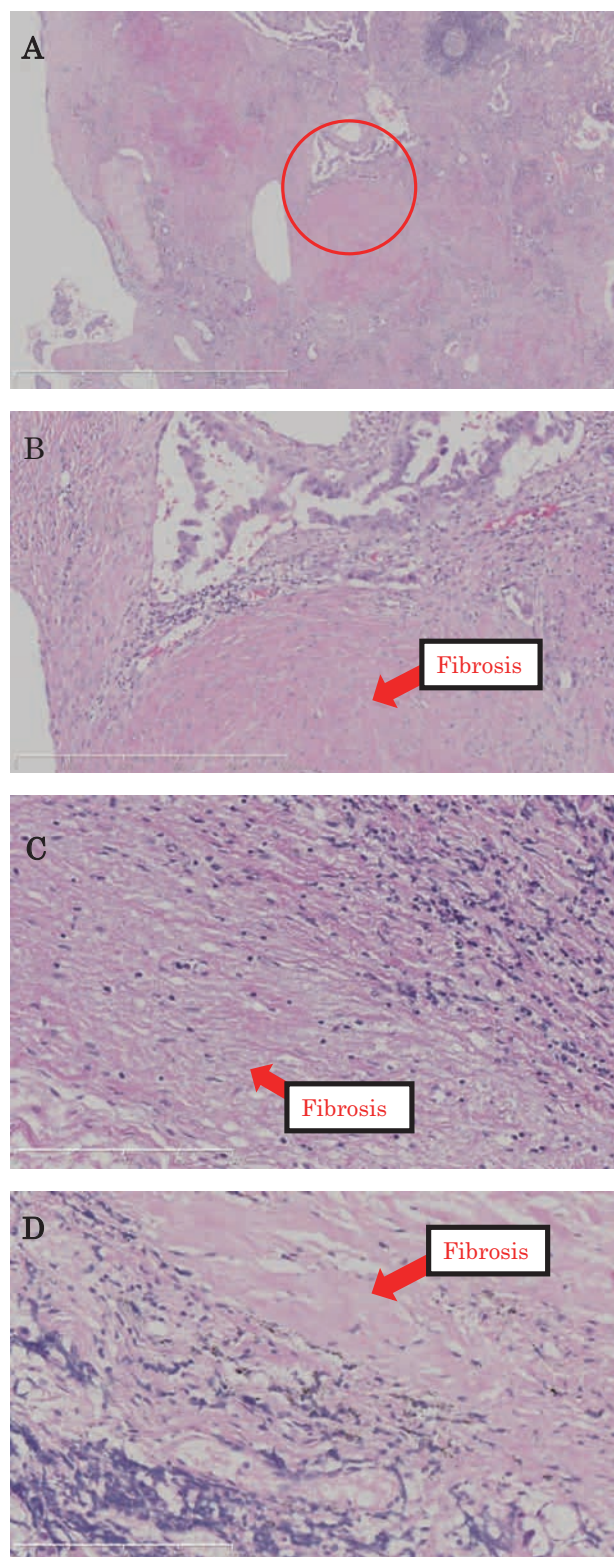


Figure 5. 摘出病変の組織学的所見 (A, B: 左下葉, C: #7リンパ節, D: #11リンパ節)
核の腫大した異型細胞が乳頭状構造や管状構造をとりながら増殖し、癌組織周囲には強い線維化を認めた (A, B)。リンパ節に少数の変性の加わった異型細胞を認め、周囲に強い線維化を認めた (C, D)。

T790Mの変異も認めなかった。

術後経過：術後経過は良好で、合併症なく12日目に退院となった。EGFR 遺伝子変異 (exon 19 deletion) を術後も認めたため、術後30日目より術後療法として Erlotinib 150mg/day の内服を開始し、現在も投与継続中である。術後5ヵ月で再発兆候は現在認めていない。

考 察

肺癌は病期により手術療法、放射線療法、抗癌剤による化学療法を組み合わせ治療が行われる。臨床病期 I・II期の切除成績は、他の治療による成績よりも明らかに良好とされており、外科治療による病巣の完全切除が肺癌根治のため最も重要な治療手段である。一方、III期以上の症例での切除成績はいまだ不良であり、肺癌診療ガイドラインでも放射線化学療法や化学療法を含めた集学的な治療が推奨されている⁴⁾。

本症例では診断時にN2 (#7リンパ節)であり、術前導入療法を考慮した。本症例は生検材料でEGFR 遺伝子変異 (exon 19 deletion) を認めていた。遺伝子変異を有する症例では、EGFR-TKIの奏効率が約70~80%と高く⁵⁾、術前化学療法として高い治療効果を期待できると考え、EGFR-TKI (Erlotinib) による治療を選択した。これにより原発巣及びリンパ節の著明な縮小が認められた。

EGFR-TKIの特徴として従来の抗癌剤に高頻度で認めていた骨髄抑制、脱毛、消化器症状の副作用の出現が少ないことが挙げられる⁶⁾。特に骨髄抑制を認めにくいことより、術前治療としてのEGFR-TKI群は全身状態を良好に保ったまま手術に挑むことが可能となる。よって、術前導入療法に有用であると考えられる。

しかし、EGFR-TKIの1つの問題はほとんどの症例で約1年後に薬剤の耐性化が問題となることである⁷⁾。耐性化の機序としてはexon 20のcodon 790において、スレオニンからより大きいメチオニンへの変異 (T790M) が二次的に加わりEGFR-TKIとの結合阻害が起こるものと、MET 遺伝子の増幅によりリン酸化が起こりEGFR-TKI下流のシグナル伝達系が順次活性化されることが挙げられる⁸⁾。よって、Erlotinibの用途期間を3ヵ月と

し手術を行った。また、術後に提出した組織からも耐性化を認めなかったため術後療法としてErlotinibの投与を再開した。

手術中の問題点としてはEGFR-TKIの強い抗腫効果に伴い強い線維化が生じ、周囲組織との強い癒着が生じることが考えられる。そのため本症例では予定術式に加え舌区切除を余儀なくされた。

また、術前治療としてのevidenceは今のところ確立されておらず、EGFR-TKIを術前導入療法に用いた場合の生存期間についてはevidenceがないのが現状である。術前治療の期間に関しても一定の見解はなく、われわれも3ヵ月間Erlotinibを投与し画像所見より十分な抗腫瘍効果が得られていると判断し手術を施行したが、最終診断ではypT1bN2M0 stage IIIAであり結局downstageまでには至っていなかった。

以上のように未だ、EGFR-TKIを術前導入療法として使用するには課題が残されているが、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌におけるfirst lineとしてのEGFR-TKIの有用性は確立されており⁹⁾、術後化学療法においても有効とする報告¹⁰⁾も認められている。よって、今後新たに術前治療としての有用性の検証が待たれるところである。本例のような症例の集積が必要と思われる。

文 献

- 1) 厚生労働省 http://www.mhlw.go.jp/toukei_hakusho/toukei/index.html
- 2) 棚井千春, 大江裕一郎: 治療とマネジメント肺癌の分子標的治療. 臨床と研究, 86(7): 865-870, 2009
- 3) Eva, E., Henk, E., Renato, A., Hendrik, J., *et al.*: Tumor Response and Toxicity of Neoadjuvant Erlotinib in Patients With Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.*, 30: 2731-2738, 2012
- 4) 日本肺癌学会 編: EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2005年版. 2005, pp. 77-97
- 5) Toshimi, T., Yuichiro, O., Hiromi, S., Koji, T., *et al.*: Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Increased Copy Numbers Predict Gefitinib Sensitivity in Patients With Recurrent Non-Small-Cell

Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.*, 23 : 6829-6837, 2005

- 6) 江口研二 編集：肺癌診療マニュアル
- 7) 磯部和順, 秦美暢, 佐藤敬太, 佐野剛 他：上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者における耐性獲得時の T790M 変異検索の有用性. *JJLC*, 52 : 279-283, 2012
- 8) 光富徹哉：肺癌における EGFR-TKI の感受性と獲得耐性. *実験医学*, 25(17) : 2635-2640, 2007
- 9) Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., *et al.* : Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC) : a multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 13 : 239-46, 2012
- 10) Yelena, Y., Bernard, J., Maureen, F., Marc, Ladanyi, *et al.* : Impact on Disease-Free Survival of Adjuvant Erlotinib or Gefitinib in Patients with Resected Lung Adenocarcinomas that Harbor EGFR Mutations. *Thorac. Oncol.*, 6 : 569-575, 2011

A surgical case of stage III A non-small cell lung cancer with EGFR-TKI as induction therapy

Shinichi Sakamoto¹⁾, Koichiro Kajiura²⁾, Hiromitsu Takizawa²⁾, Yasushi Nakagawa²⁾, Mayumi Ikeda²⁾, Takako Furukawa²⁾, Masami Morimoto²⁾, Takeshi Nishino²⁾, Masakazu Goto²⁾, Misako Nakagawa²⁾, Yota Yamamoto²⁾, Yoshihito Furukita²⁾, Hirokazu Takechi²⁾, Mitsuteru Yoshida²⁾, Yukikiyo Kawakami²⁾, Yukiko Tadokoro²⁾, Shoji Sakiyama²⁾, Kazuya Kondo⁵⁾, Yoshimi Bando³⁾, Hiroyasu Okazaki⁴⁾, Hisatsugu Goto⁴⁾, Yasuhiko Nishioka⁴⁾, and Akira Tangoku²⁾

¹⁾Center for Post-graduate Medical Education Hospital, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Thoracic Endocrine surgery and Oncology, Institute of Health Bioscience, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

³⁾Department of Molecular Environmental pathology, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

⁴⁾Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

⁵⁾Department of Oncological Medical Services, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

[*Background*] Erlotinib, epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), is effective for advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutation. However, the report of Erlotinib as induction therapy is rare. We report a surgical case of NSCLC with Erlotinib as induction therapy. [*Case*] A 41-years-old man, diagnosed left lung adenocarcinoma with EGFR mutation (exon19 deletion), was referred to our hospital. CT showed that the tumor was 35mm in S⁸ of the left lung and #7 lymphnode was swelling markedly (cT2aN2M0 stage III A). He took Erlotinib (150mg/day) for 12weeks at first because of EGFR mutation positive. The evaluation of Erlotinib was partial response in RESIST. He could take radical operation as lower lobe and lingual segment resection, because CT showed bulky #7 got smaller significantly. There was no postoperative complication. The pathological finding was adenocarcinoma (papillary& acinartype), PL0, v(+), ly(+), br(-), pa(-), pv(-), Ef: 1b, (ypT1aN2M0 stage III A). He has taken adjuvant therapy (Erlotinib 150mg/day) for 28weeks. There is no recurrence six months after operation. [*Conclusion*] It is possible that Erlotinib as induction-therapy is very effective in patients with EGFR mutation like this case; however there is no evidence of EGFR-TKI as induction therapy. It is necessary to validate the effectiveness of Erlotinib as induction therapy.

Key words : NSCLC, EGFR-TKI, EGFR-mutation, induction-therapy, adjuvant-therapy