

CASE REPORT

**胸椎転移切除後、ゲフィチニブにて長期奏効したが
獲得耐性化したため手術を施行した IV 期肺癌の 1 例**

小林 哲¹・井上 尚¹・葉山牧夫¹・
三好祐顕²・石井芳樹²・千田雅之¹

**Good Outcome of Salvage Operation for Stage IV Lung Cancer
Following Gefitinib Administration and Thoracic Spine Metastasectomy**

Satoru Kobayashi¹; Takashi Inoue¹; Makio Hayama¹;
Masaaki Miyoshi²; Yoshiki Ishii²; Masayuki Chida¹

¹Department of General Thoracic Surgery, ²Department of Pulmonary Medicine and Clinical Immunology, Dokkyo Medical University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** In the Japanese Lung Cancer guidelines, gefitinib is recommended as a first-line or later chemotherapy drug for patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced or recurrent non-small cell lung cancer. However, acquired drug resistance is common. **Case.** A 65-year-old woman complaining of back pain was admitted to our hospital. She had a metastatic bone tumor in her thoracic spine area and underwent metastasectomy. Chest computed tomography also revealed a lung tumor in the left lower lobe. A pathological examination of the excised spine tumor resulted in a diagnosis of metastatic cancer from lung adenocarcinoma (cT1N0M1, c-stage IV). Gefitinib was administered following 2 courses of carboplatin (CBDCA) + paclitaxel (PTX). The lung tumor shrank following gefitinib administration, but then grew slowly during the subsequent 6 years. Thereafter, bronchofiberscopic examination revealed adenocarcinoma with T790M-tolerant gene expression. As no distant metastasis was observed, we considered that the primary tumor, but not the metastasis, had become resistant to gefitinib, and therefore, we performed a left lower lobectomy and lymph node dissection. The patient was disease-free at 20 months after the second operation. **Conclusion.** We achieved a good outcome in salvage surgery for stage IV non-small cell lung cancer following long-term control by gefitinib and thoracic spine metastasectomy. Salvage surgery should be considered when acquired resistance is localized in the primary tumor site.

(JJLC. 2012;52:32-38)

KEY WORDS — Lung cancer, Gefitinib, Salvage surgery, Isolated bone metastasis

Received August 2, 2011; accepted November 16, 2011.

要旨 — **背景.** 進行・再発肺癌に対する薬物治療法として EGFR 遺伝子変異陽性例についてはゲフィチニブの使用が推奨されているが、いずれ獲得耐性化することが多い。**症例.** 65 歳、女性。背部痛を主訴に受診。胸椎腫瘍を認め可及的切除術を施行された。胸部 CT では左下葉に結節影を認めた。病理組織所見から肺腺癌の胸椎転移と診断された (cT1N0M1, c-stage IV)。CBDCA + PTX 2 コース施行後、ゲフィチニブを導入、肺腫瘍の縮小が得られたが 6 年のあいだに腫瘍は緩徐ながら再増大傾向を示した。気管支鏡下肺生検を施行し腺癌が検出され、EGFR 遺伝子検査にて T790M 耐性遺伝子を認めた。

遠隔転移巣は制御されている一方、原発巣がゲフィチニブ耐性化したものと判断し左下葉切除術を施行した。術後 1 年 8 か月現在無再発生存中である。**結論.** 胸椎転移巣の手術後、ゲフィチニブにより長期制御が得られたが耐性獲得化したため、サルベージ手術を施行し良好な結果を得た IV 期肺癌の 1 例を経験した。獲得耐性部位が原発巣のみに限局している場合には、IV 期進行肺癌であっても外科療法を考慮すべき余地があると考ええる。**索引用語** — 肺癌、ゲフィチニブ、サルベージ手術、単発骨転移

獨協医科大学¹呼吸器外科, ²呼吸器・アレルギー内科.

受付日: 2011 年 8 月 2 日, 採択日: 2011 年 11 月 16 日.

はじめに

ゲフィチニブ登場以来、特にIV期進行肺癌や再発肺癌に対する薬物治療法の選択肢が拡がり、2005年版の肺癌診療ガイドラインにおいてはsecond line以降での使用が、2010年版では上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor, 以下EGFR)遺伝子変異陽性例についてはfirst lineでの使用も推奨されるに至っている。¹⁾しかしながらいずれ獲得耐性が出現し治療抵抗性になることも多く、その後の治療法の選択に難渋することも経験する。胸椎転移巣の手術後、ゲフィチニブにより長期制御が得られたが原発巣での獲得耐性出現のためサルベージ手術を施行し、良好な結果を得たIV期肺癌の1例を経験した。

症例

症例：65歳、女性。

主訴：胸部異常陰影。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

現病歴：

(ゲフィチニブ導入までの経過)

2003年10月背部痛を主訴に整形外科を受診。

胸椎MRIで第3胸椎に脊髄を圧迫する腫瘍性病変を認めた(Figure 1a)、胸髄症をきたしたため11月に可及的胸椎腫瘍切除術を施行された。その際の胸部CTで左下葉に結節影を認め(Figure 1b)、血清CEA値が26.8

ng/mlと高値であり、胸椎腫瘍の病理組織診断が腺癌(Figure 2a, 2b)で、TTF-1免疫染色でも陽性であった(Figure 2c)ことから、胸椎転移をきたしたIV期肺腺癌と診断された(cT1N0M1)。原発巣に対する気管支鏡検査は施行されなかった。胸椎手術後にcarboplatin(CBDCA)+paclitaxel(PTX)による化学療法が2コース施行され原発巣はstable disease(SD)であった。2004年3月からゲフィチニブが250mg/日連日投与で導入された。ゲフィチニブは顔面の皮膚症状の悪化により開始1年6か月後から隔日投与に減量した。

(ゲフィチニブ導入後の経過)

ゲフィチニブ導入後より肺腫瘍の縮小が得られ(Figure 3a)、2005年10月FDG-PETにても集積は陰性となりpartial response(PR)と判定した。しかしながら2007年11月以降、緩徐ながら肺腫瘍は増大し(Figure 3b)、CEA値も上昇傾向を示した(Figure 4)。胸椎転移巣手術から6年後の2009年11月気管支鏡検査が施行され、原発巣より腺癌が検出された。EGFR遺伝子検査にてexon19の欠失に加えてT790M耐性遺伝子を認めた。全身精査で、胸椎転移の再増大や、遠隔転移も認めず患者本人も手術を希望したため12月当科へ紹介入院となった。胸椎腫瘍のEGFR検査は標本の固定状態から診断不適とされ、治療前の遺伝子異常は検索できなかった。

入院時現症：身長146cm、体重47kg、血圧・脈拍・体温に異常なし。眼球・眼瞼結膜、腹部に異常所見を認めず、表在リンパ節も触知しなかった。胸部聴診上異常なし。背部正中に手術痕を認めた。

入院時検査所見：血液・生化学検査に異常はなく、腫

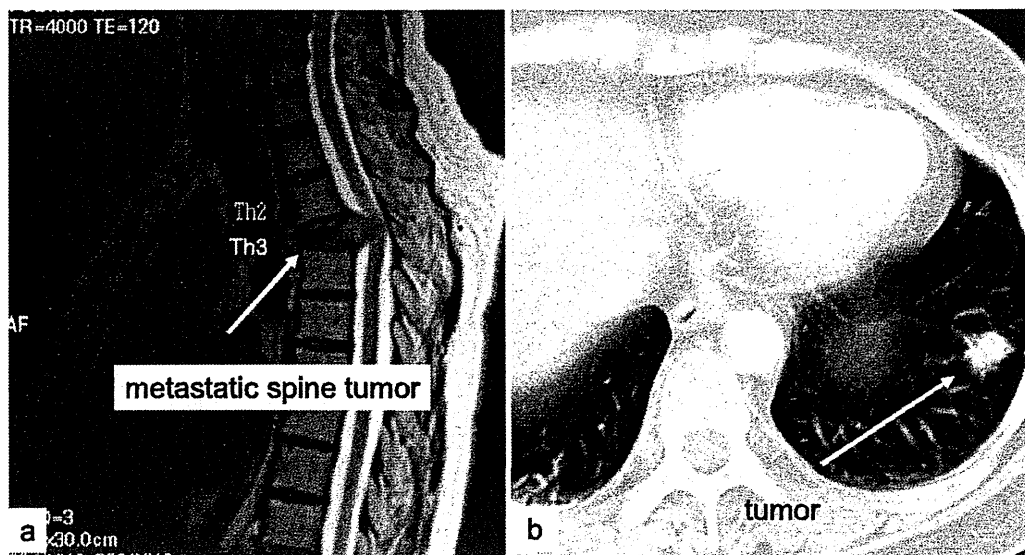


Figure 1. Thoracic spine MRI and chest CT findings. (a) Thoracic spine MR image showing a tumor in Th3 compressing the spinal cord. (b) Chest CT image showing a lung tumor in the left lower lobe.

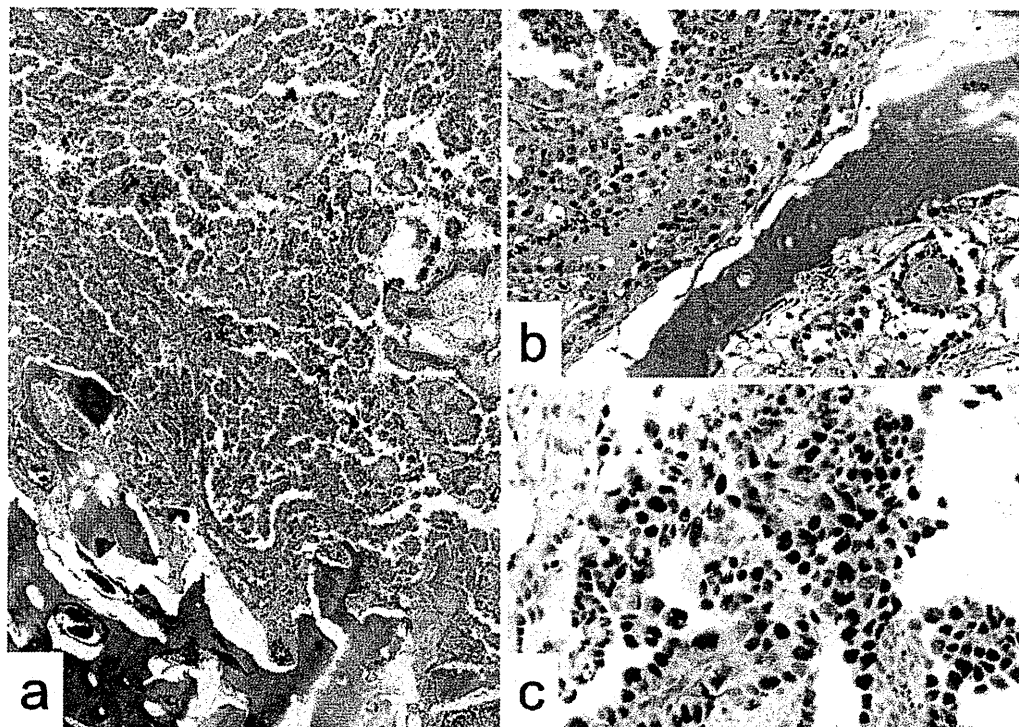


Figure 2. Pathological findings of the resected spine tumor. (a, b) Histology of the tumor revealed an adenocarcinoma (H&E stain). (c) Immunohistochemical findings showed positive staining for TTF-1 in the carcinoma.

瘍マーカーでは CEA 44 ng/ml と上昇を認めた。

入院時胸部 CT：胸部 CT では左 S⁹ に 2.5×2.5 cm の結節影を認めた (Figure 5a)。

FDG-PET：FDG-PET では腫瘍に SUVmax 早期相 7.01/晩期相 8.78 の集積を認めた。胸椎転移手術部や生理的集積以外に他臓器への異常集積は認めなかった (Figure 5b)。

以上より、ゲフィチニブ耐性化した肺腺癌であるが遠隔転移巣は制御されていると判断し手術を施行した。手術は左下葉切除術、ND2a 郭清を施行した。

切除標本 (Figure 6a)：左 S⁹ の大きさ 2.0×1.3 cm の腫瘍で断面は白色で陥入像が確認できた。

病理組織像：2003 年の胸椎腫瘍と同様の中分化の乳頭型肺腺癌 (Figure 6b) と診断された。Efl (Figure 6c) で脈管浸潤 (Figure 6d)、胸膜浸潤 (Figure 6e) を認めた。

術後経過：術後経過は良好で第 17 病日退院となった。術後 1 年 8 か月現在無再発生存中である。原発巣には T790M が出現し腫瘍再増大をきたしたが、胸椎転移巣は初回の可及的切除にて完全切除されている可能性はあるものの、ゲフィチニブにて制御されている可能性も考え現在ゲフィチニブ隔日再投与中である。

考 察

本症例は骨転移を有する IV 期肺癌であり、神経症状の緩和を目的に脊椎転移巣に対する可及的切除がなされた後、化学療法を施行されていた。EGFR 遺伝子変異を認めることからゲフィチニブが投与され長期制御を得たが、原発巣の再増大をきたした。切除された胸椎転移の再増大や他の遠隔転移の出現も認めないことから、腫瘍は原発巣のみであり ycT1bN0M0、yc-stage IA と判断し、T790M 獲得耐性部位も原発巣に局限しているものと考えられた。外科切除の効果が期待され患者のインフォームドコンセントも得られたためサルベージ手術を施行し、術後 1 年 8 か月経過した現在無再発生存中である。

ゲフィチニブは EGFR に特異的なチロシン・キナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor, 以下 TKI) で、東アジア人の非喫煙者の女性腺癌患者に奏効率が高いことは知られていた。しかし、Lynch ら²や Paez ら³によりゲフィチニブ奏効例における腫瘍細胞中の EGFR 遺伝子変異の存在が明らかにされ、より治療効果が期待できる患者選択が可能となり、実際に劇的な効果が得られた患者遭遇の機会も増えている。しかしながら効果が持続せ

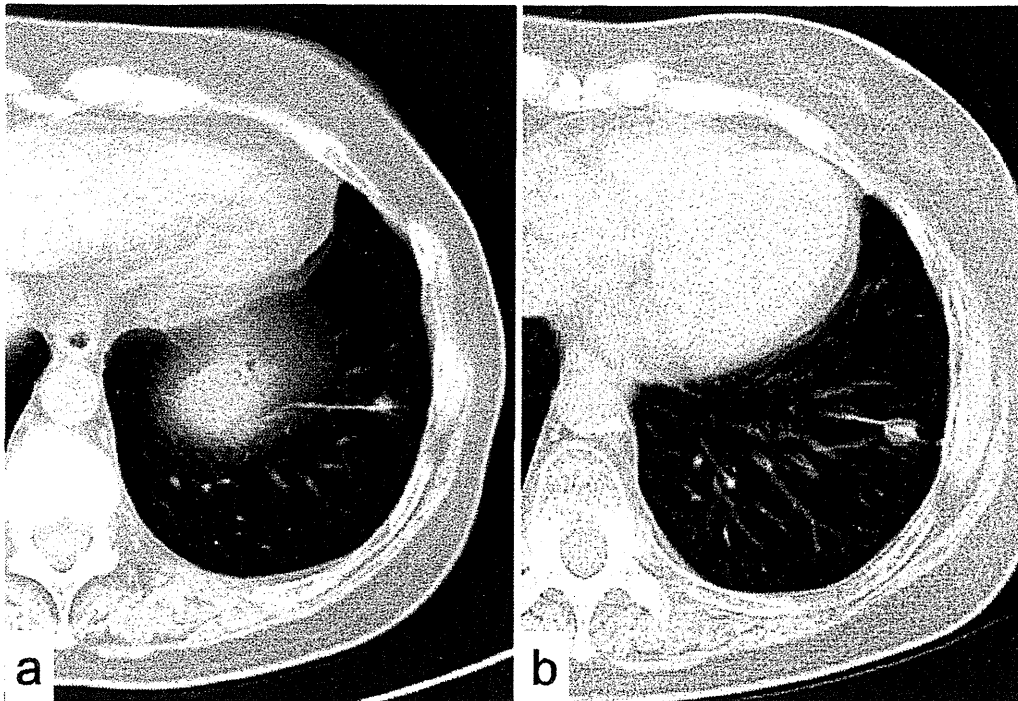


Figure 3. Chest CT scan findings. (a) Chest CT image showing the tumor reduced in size at 1 year after gefitinib administration. (b) Chest CT image showing that the tumor size had increased after 3 years 8 months.

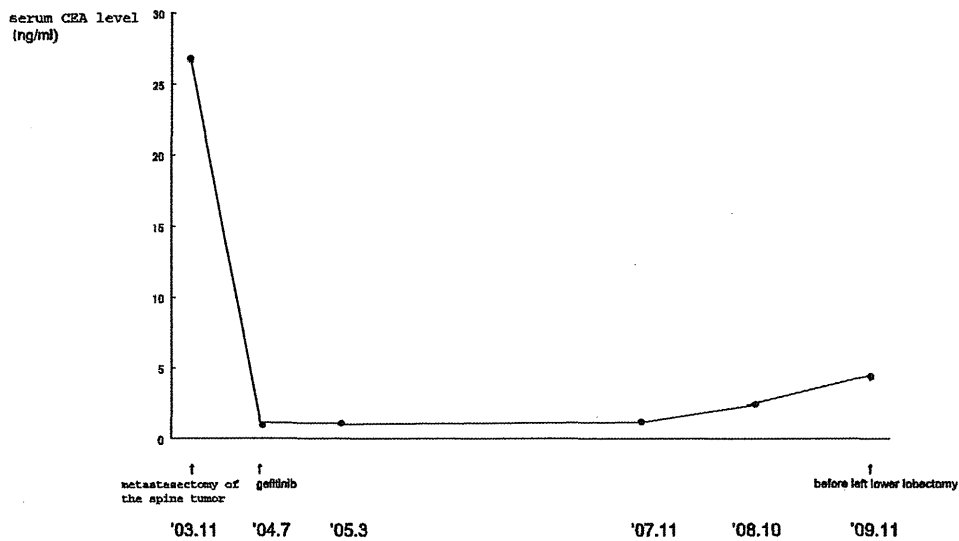


Figure 4. Chronologic increment of serum CEA following gefitinib treatment.

ず再増大をきたすこともしばしば経験する。ゲフィチニブ感受性遺伝子変異例の患者においてもゲフィチニブ投与6~12か月後には獲得耐性が出現することが多く、これら獲得耐性症例の腫瘍において2005年にEGFR遺伝子exon20のT790M変異が報告され、⁴獲得耐性症例の

約半数に出現しているとされている。⁵またT790Mはゲフィチニブ治療前から非小細胞肺癌の0.3~3.5%に存在することも報告されている。⁶そのほかにも頻度は低いがG796A, L747S, D761YなどのEGFR遺伝子変異や、2007年にはMET遺伝子の増幅による耐性が報告され

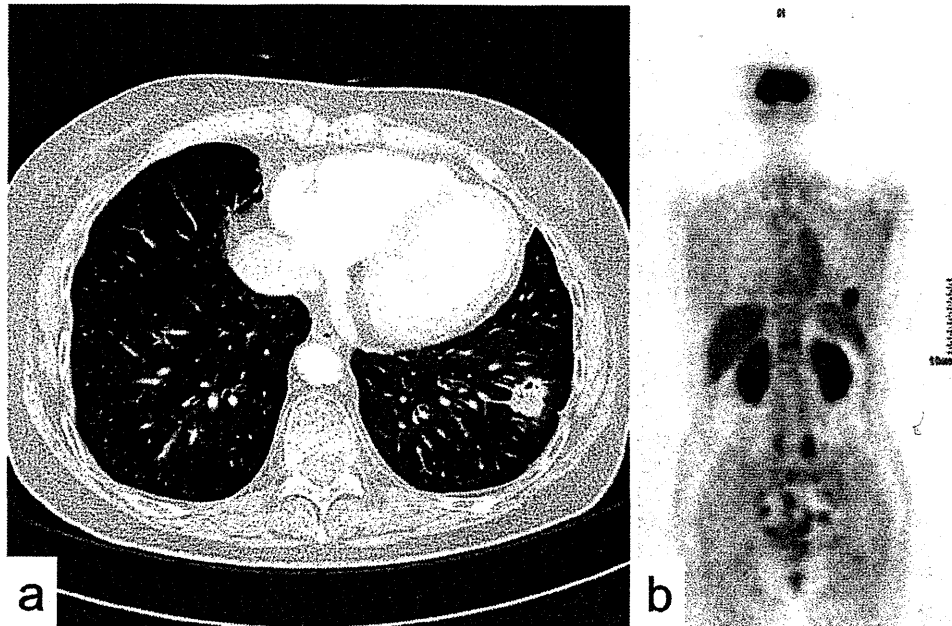


Figure 5. Chest CT and PET scan findings. (a) Chest CT image showing a tumor, 2.5 cm in diameter, in left S⁹. (b) PET scan image showing positive accumulation of FDG in the lung tumor, but not in the thoracic spine or other organs.

ている。⁷

これまでの報告において、術後再発肺癌例に対しゲフィチニブ投与後に残存腫瘍を切除して良好な結果を得た症例⁸や、切除不能進行肺癌に対しゲフィチニブ投与後に手術を施行した症例など⁹が散見されるようになった。これらはゲフィチニブ投与後数か月という短期間において獲得耐性となったため、あるいは数か月後に down-stage が得られたために手術が施行された症例である。本症例のように5年以上と長期間制御されたIV期進行肺癌切除例において良好な結果が得られたという報告はない。

単発骨転移を伴う肺癌切除例に関しては Hirano らが2例の長期生存例を報告¹⁰しているが、これらは原発巣、転移巣ともに同時期に切除されていること、2例とも術後に全身化学療法が、1例ではさらに放射線療法が行われていたことなど、本症例との相違がある。本症例の場合、骨転移巣が姑息手術であったにも関わらず5年以上と長期間転移部位が制御されたことの原因は不明であるが、骨転移巣が oligo-metastasis の概念^{11,12}に当てはまるような単発の転移であり、それが可及的切除により完全切除されていた可能性と、ゲフィチニブの耐性が原発巣にのみ出現し転移巣にはいまだゲフィチニブの効果がみられる可能性が挙げられる。原発巣と転移巣の biomarker の発現に関しては違いがあるという報告¹³もある一方、EGFR 遺伝子変異については高率に一致する

という報告¹⁴もある。本症例では、胸椎腫瘍の EGFR 遺伝子変異については標本の固定状態から診断不適とされそれ以上の検索は残念ながらできなかった。

本症例では、原発巣切除後にゲフィチニブの服用を再開している。これは、上述のように単発骨転移巣が切除されているとはいえ不完全切除であり、潜在的な骨転移巣の残存が予想されたこと、獲得耐性が証明された原発巣以外には再発はなく、ゲフィチニブが潜在的骨転移巣に対していまだ効果を発揮していることが考えられたためである。一般に、完全切除後の補助療法としてのゲフィチニブの効果は否定的にとらえられており、¹⁵ サルベージ手術後のゲフィチニブ再開は症例ごとに検討されるべきものと思われる。

2010年版ガイドラインでは EGFR 遺伝子変異陽性の進行肺癌例に対し first line でのゲフィチニブ使用が推奨されたこともあり今後さらに同様のケースは増えると思われ、手術の選択時期・適応が議論になる。本症例の場合 IV 期肺癌であったこと、転移巣が不完全切除であったこと、ゲフィチニブの効果が良好であったことから、獲得耐性後に腫瘍が増大してからの手術となった。しかしながら今後は全身精査で単発骨転移が制御され、原発巣に EGFR 遺伝子変異を有し、ゲフィチニブによる(術前)化学療法終了後に一定期間増悪が認められない場合であれば、手術療法を検討する余地はあると考える。

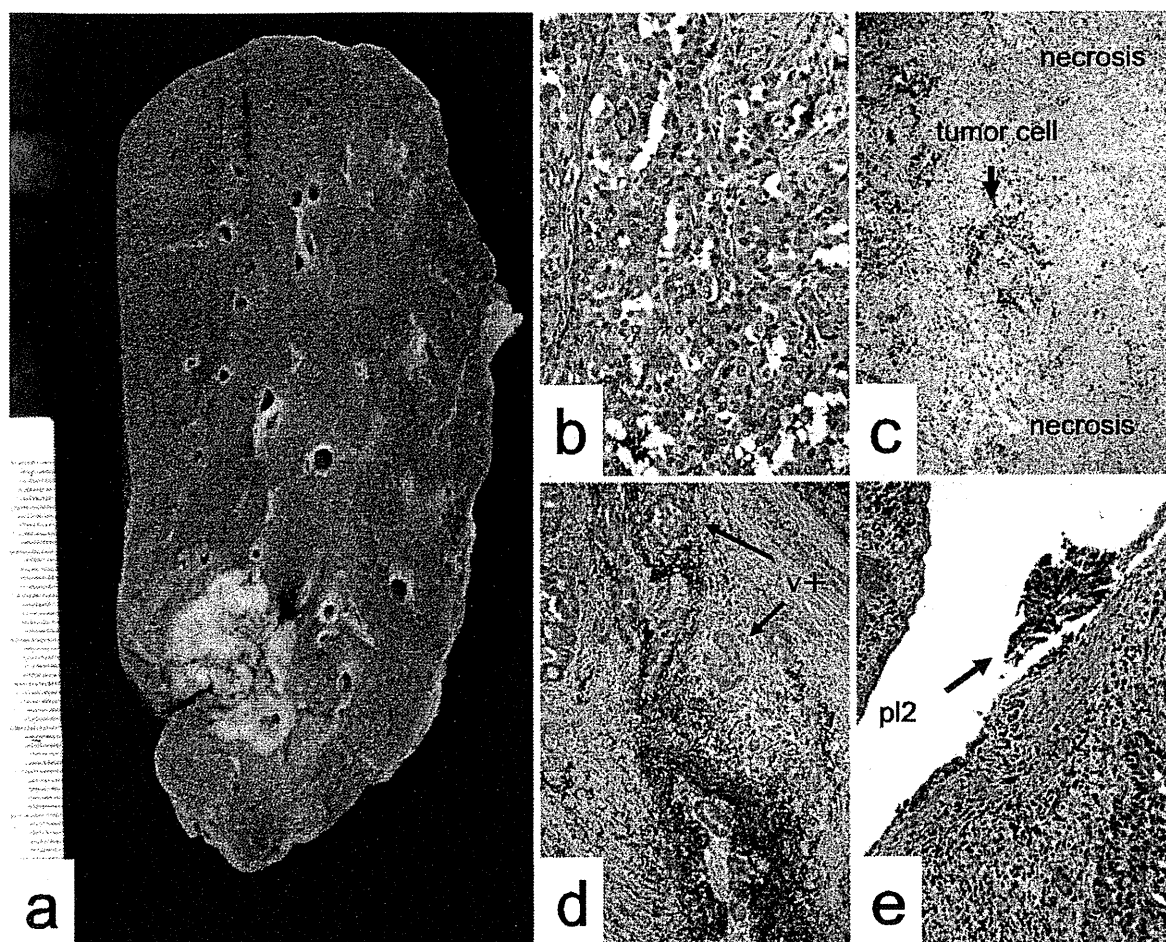


Figure 6. Resected specimen and pathological findings. (a) Tumor with pleural indentation. (b) Histology findings revealed a papillary adenocarcinoma with moderate differentiation. (c) Efl. (d) Vascular invasion (v+). (e) Pleural invasion (pl2).

結論

胸椎転移巣の手術後、ゲフィチニブにより骨転移巣は長期制御が得られたが、耐性獲得 T790M が原発巣に出現したためにサルベージ手術を施行し良好な結果を得た IV 期肺癌の 1 例を経験した。遠隔転移巣が制御され T790M など耐性獲得部位が原発巣のみに局限している場合には、進行肺癌であっても手術療法も考慮すべき余地があると思われた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン—2010 年版. 日本肺癌学会, 編集. 日本肺癌学会ホームページ (<http://www.haigan.gr.jp/>).
2. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350:2129-2139.
3. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304:1497-1500.
4. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Koehler O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005;352:786-792.
5. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Yoshida K, Hida T, Tsuboi M, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res.* 2006;12:5764-5769.
6. Inukai M, Toyooka S, Ito S, Asano H, Ichihara S, Soh J, et al. Presence of epidermal growth factor receptor gene

- T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2006;66:7854-7858.
7. 光富徹哉, 谷田部恭, 萩原弘一, 弦間昭彦, 西尾和人, 秋田弘俊, 他. 肺癌患者における EGFR 遺伝子変異検査の解説. *肺癌.* 2009;49:i-xix.
 8. 河北直也, 滝沢宏光, 鳥羽博明, 監崎孝一郎, 先山正二, 近藤和也. Gefitinib 耐性後に切除した肺腺癌術後肺転移の 1 例. *日呼外会誌.* 2010;24:166-169.
 9. Takamochi K, Suzuki K, Sugimura H, Funai K, Mori H, Bashar AH, et al. Surgical resection after gefitinib treatment in patients with lung adenocarcinoma harboring epidermal growth factor receptor gene mutation. *Lung Cancer.* 2007;58:149-155.
 10. Hirano Y, Oda M, Tsunozuka Y, Ishikawa N, Watanabe G. Long-term survival cases of lung cancer presented as solitary bone metastasis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;11:401-404.
 11. Billing PS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairorero PC. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:548-553.
 12. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, Strong VE, Kapoor R, Coit DG, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2008;26:1142-1147.
 13. Gomez-Roca C, Raynaud CM, Penault-Llorca F, Mercier O, Commo F, Morat L, et al. Differential expression of biomarkers in primary non-small cell lung cancer and metastatic sites. *J Thorac Oncol.* 2009;4:1212-1220.
 14. Yatabe Y, Matsuo K, Mitsudomi T. Heterogeneous distribution of EGFR mutations is extremely rare in lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:2972-2977.
 15. Goss GD, Lorimer I, Tsao MS, O'Callaghan CJ, Ding K, Masters GA, et al. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC): NCIC CTG BR.19. *J Clin Oncol.* 2010;28(Suppl):abstr LBA7005.

