

CASE REPORT

オシメルチニブの効果が乏しかった, EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌の 2 例

河野謙人¹・中島和寿¹・堀田尚誠²・
津端由佳里¹・岩橋輝明³・磯部 威¹

Two Cases of Squamous Cell Lung Carcinoma with EGFR Mutations Presenting Poor Outcomes After Osimertinib Treatment

Kento Kono¹; Kazuhisa Nakashima¹; Takamasa Hotta²;
Yukari Tsubata¹; Teruaki Iwahashi³; Takeshi Isobe¹

¹Division of Medical Oncology & Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Shimane University Faculty of Medicine, Japan; ²Department of Respiratorology, Shimane Prefectural Central Hospital, Japan; ³Department of Pathology, Shimane University Faculty of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** EGFR mutations are rarer in squamous cell carcinoma than in adenocarcinoma. The efficacy of osimertinib in treating squamous cell carcinoma with EGFR mutations has therefore not yet been investigated. **Cases.** (1) A 72-year-old man was diagnosed with postoperative recurrence of lung adenocarcinoma (pT2N2M0, stage IIIA, exon19 del). A biopsy was performed after treatment with afatinib and erlotinib. Simultaneously, squamous cell lung carcinoma manifestation and a T790M mutation were observed. Even after osimertinib administration for two months, the condition of the patient worsened. (2) A 70-year-old woman was diagnosed with squamous cell lung carcinoma (cT3N3M1c, stage IVB, L858R). After osimertinib administration for one month, brain metastasis worsened. Since the primary tumor shrank, whole-brain irradiation was performed, and osimertinib was continued. After three months, the primary tumor also worsened. **Conclusion.** These findings suggest that the efficacy of osimertinib for squamous cell lung carcinoma might be poor in some cases.

(JLCC. 2023;63:52-57)

KEY WORDS — Squamous cell lung carcinoma, EGFR mutation, Osimertinib

Corresponding author: Kazuhisa Nakashima.
Received July 9, 2022; accepted September 9, 2022.

要旨 — **背景.** 肺扁平上皮癌では肺腺癌と比較して、EGFR 遺伝子変異を伴うことは稀である。そのためオシメルチニブの EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌に対する有効性は十分に検討されていない。**症例 1.** 72 歳男性。肺腺癌術後 (pT2N2M0, stage IIIA, エクソン 19 欠失) 再発に対し、アファチニブ、エルロチニブ投与後に生検を実施した。肺扁平上皮癌への転化と T790M 変異を認め、オシメルチニブを開始したが 2 ヶ月後に増悪した。**症例 2.** 70 歳女性。肺扁平上皮癌 (cT3N3M1c,

stage IVB, L858R 変異) と診断した。オシメルチニブを開始したが 1 ヶ月後に脳転移の増大を認めた。原発巣は縮小傾向であったため、全脳照射を行い、オシメルチニブを継続したが、治療開始 3 ヶ月後に原発巣も増大を認めた。**結論.** 肺扁平上皮癌に対してオシメルチニブの効果は症例によっては乏しい可能性がある。

索引用語 — 肺扁平上皮癌, EGFR 遺伝子変異, オシメルチニブ

¹島根大学医学部内科学講座呼吸器・臨床腫瘍学；²島根県立中央病院呼吸器科；³島根大学医学部附属病院病理部。

論文責任者：中島和寿。

受付日：2022 年 7 月 9 日，採択日：2022 年 9 月 9 日。

緒言

EGFR 遺伝子変異は肺腺癌では多く認められるが、肺扁平上皮癌では稀である。肺扁平上皮癌に対しては第一世代 EGFR チロシキナーゼ阻害薬の効果が低いという既報がある¹が、オシメルチニブの有効性については不明である。今回、我々はオシメルチニブの効果が乏しかった EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌 2 例を経験したため報告する。

症例 1

症例：72 歳，男性。

主訴：なし。

既往歴：慢性閉塞性肺疾患，高血圧症，慢性腎障害。

喫煙歴：18～64 歳，40 本/日。

現病歴：20XX-6 年 12 月，左上葉結節に対して左上葉切除術を行った。左上葉肺腺癌 (pT2N2M0, stage IIIA) と診断した。EGFR 遺伝子変異 (エクソン 19 欠失) 陽性であった。

20XX-2 年 1 月に多発肺転移を認め，1 次治療としてアファチニブを開始した。最良効果は partial response (PR) であった。20XX-1 年 2 月に増大を認めた肺転移に対して外科的に再生検を行い，組織型は肺腺癌，EGFR 遺伝子変異 (エクソン 19 欠失) 陽性であったが，T790M 陰性であった。20XX-1 年 4 月からは，2 次治療としてシスプラチン+ベメトレキセドを開始し，最良効果は

PR であった。20XX-1 年 11 月からは 3 次治療としてエルロチニブを開始し，最良効果は PR であった。20XX 年 5 月，左主気管支内に突出する病変と肺転移の増大を認めた。

現症：Performance Status 1. 体温 36.2℃，血圧 148/79 mmHg，脈拍 88 回/分，SpO₂ 96% (室内気)。その他に特記すべき所見を認めない。

腫瘍マーカー：CEA 2.6 ng/ml，CYFRA 9.1 ng/ml。

画像所見：胸部 CT 検査で左主気管支上葉入口部に突出する病変を認める。左下葉胸膜直下などに多発結節を認める。

臨床経過：20XX 年 5 月，左主気管支内の病変に対して経気管支生検を実施した。HE 染色では核形不整を示す立方状細胞が小塊を呈していた。免疫染色を行ったところ，NapsinA・TTF-1 陰性，CK5/6・p40 陽性 (Figure 1) であり，肺扁平上皮癌への転化を認めた。また，同時にエクソン 19 欠失，T790M 変異を認めた。

20XX 年 6 月から 4 次治療としてオシメルチニブ 80 mg/日を開始した。最良効果は stable disease (SD) であった。オシメルチニブ開始 2 ヶ月後，CEA 3.8 ng/ml，CYFRA 32.2 ng/ml と腫瘍マーカーが上昇し，胸部 CT 検査で左主気管支内病変，肺転移の増大を認め (Figure 2)，腹部 CT 検査では副腎転移の増大を認めたため progressive disease (PD) となった。以降は 5 次治療 S-1，6 次治療ナブパクリタキセルを行ったが，20XX+1 年 8 月に死亡した。

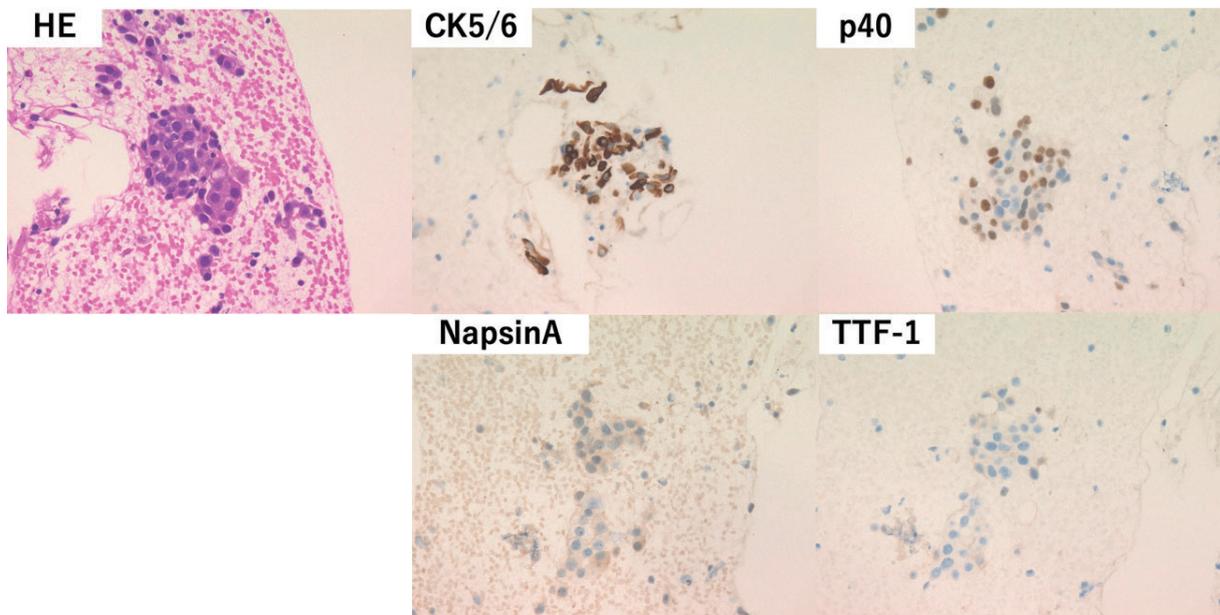


Figure 1. Histological findings of the third biopsy of Case 1. Under immunohistochemical staining, the cancer cells are positive for CK5/6 and p40 in high-power fields and negative for NapsinA and TTF-1. The tumor tissue shows transformation to squamous cell carcinoma.

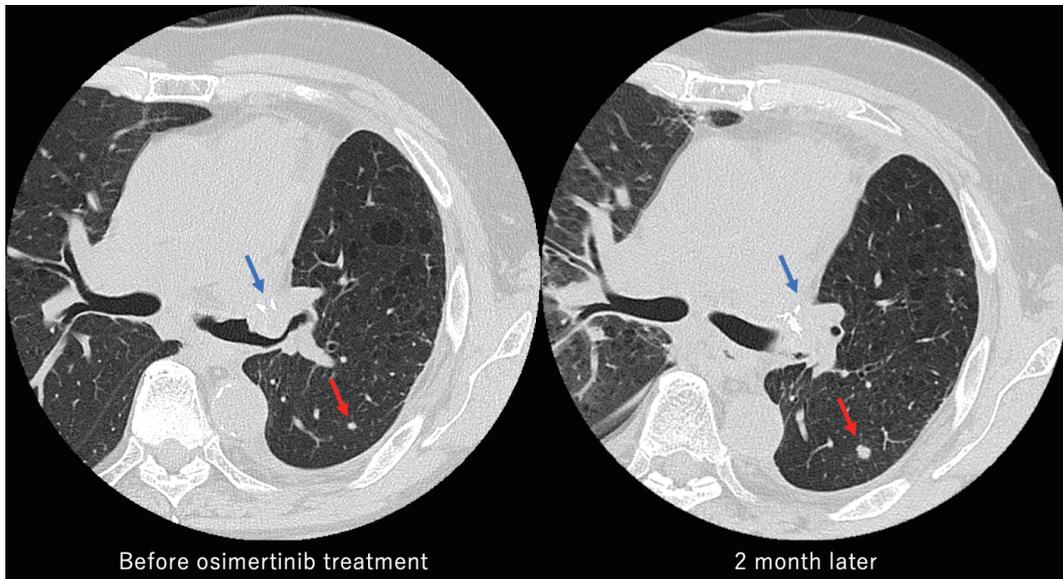


Figure 2. Chest computed tomography (CT) findings of Case 1. Chest CT shows a nodule within the intrabronchial extension (blue arrows) and multiple pulmonary nodules (red arrows) before osimertinib treatment. The nodules had grown by two months after osimertinib treatment.

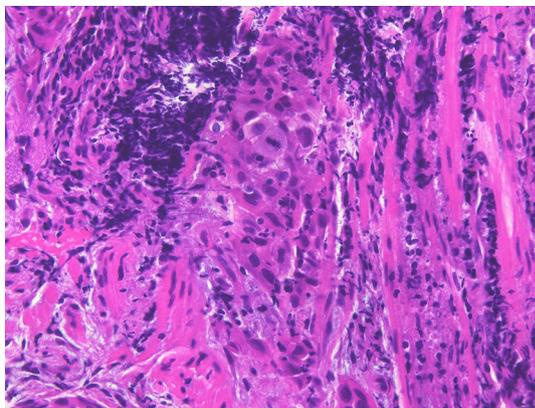


Figure 3. Histological findings of the transbronchial biopsy specimen (hematoxylin-eosin stain, high-power field) of Case 2. Tumor nests comprising malignant cells with keratinization are seen.

症例 2

症例：70 歳，女性。

主訴：咳嗽。

既往歴：慢性 B 型肝炎。

喫煙歴：なし。

現病歴：20YY 年 9 月に慢性咳嗽の精査のため胸部 CT 検査を行ったところ，右下葉に腫瘤を認め，原発性肺癌を疑われ当科を紹介受診した。

現症：Performance Status 1. 体温 35.8℃，血圧 118/78 mmHg，脈拍 96 回/分，SpO₂ 96%（室内気）。右下肺

野で呼吸音減弱を認めた。

腫瘍マーカー：CEA 2.8 ng/ml，CYFRA 7.1 ng/ml。

画像所見：胸部 CT 検査では，右下葉に 5 cm 大の腫瘤と縦隔リンパ節腫大を認めた。PET-CT 検査では右下葉腫瘤，縦隔リンパ節，脊椎に FDG 集積を認めた。子宮への FDG 集積は認めなかった。頭部造影 MRI 検査では，両側大脳半球にリング状に造影される多発腫瘤を認めた。

臨床経過：右下葉腫瘤に対して，経気管支生検を実施した。病理所見では角化を示す腫瘍細胞が胞巣を形成して増殖する所見を認めた (Figure 3)。右下葉肺扁平上皮癌 (cT3N3M1c, stage IVB) と診断。EGFR 遺伝子変異 (L858R 変異) 陽性であった。

オシメルチニブ 80 mg/日を開始し，1 ヶ月後に初回の効果判定を行った。胸部 CT 検査では右下葉原発巣の縮小を認めたが，頭部造影 MRI 検査では既知の転移性脳腫瘍の増大に加えて，新規病変を認め PD と判断した。オシメルチニブは継続しつつ，多発転移性脳腫瘍に対して全脳照射を行った。治療開始 3 ヶ月後，CEA 5.0 ng/ml，CYFRA 10.2 ng/ml と腫瘍マーカーが上昇し，胸部 CT 検査で右下葉原発巣も増大を認め (Figure 4)，オシメルチニブを終了した。その後はカルボプラチン+ナブパクリタキセルを開始し，最良効果は SD であった。4 コース終了後，脳転移の増大により全身状態が悪化したため，化学療法を中止した。20YY+1 年 8 月に死亡した。

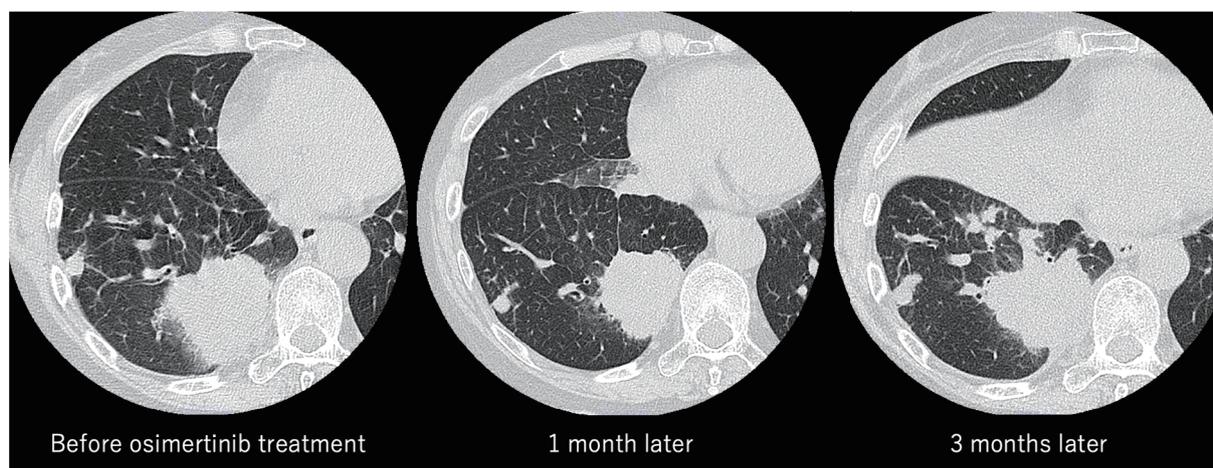


Figure 4. Chest computed tomography (CT) findings of Case 2. Chest CT shows a primary lesion in the right lower lobe before osimertinib treatment. The primary lesion had decreased in size at one month after osimertinib treatment; however, the tumor had grown at three months after osimertinib treatment.

Table 1. Clinical Case of EGFR-mutated Squamous Cell Lung Carcinoma Treated with First-line Osimertinib

Author	Age (years)	Sex	EGFR mutation	Treatment line	Outcome
Yamaguchi et al. ³	73	M	exon 19 del, exon 20 T790M	Second line	PR after 12 months
Izumi et al. ⁴	68	M	exon 21 L858R, exon 20 T790M	Third line	PR after 3 months, but discontinued for pneumonia
Kong et al. ⁵	64	F	exon 21 L858R, exon 20 T790M	Third line	PR after 2 months
Okabe et al. ⁶	69	M	exon 19 del, exon 20 T790M	Second line	PR after 3 months
Kono et al.	72	M	exon 19 del, exon 20 T790M	Fourth line	PD after 2 months

PR: Partial Response according to RECIST 1.1 criteria, PD: Progressive Disease according to RECIST 1.1 criteria.

考 察

オシメルチニブは第三世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に分類され、T790M 変異を獲得し第一、第二世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に耐性化した症例にも有効な薬剤である。オシメルチニブの安全性、有効性を検証する第 1/2 相試験 (AURA 試験) では、症例 1 のような他の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に加えて、複数の細胞傷害性抗癌剤の投与歴のある患者が含まれている。この臨床試験において、無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 9.6 ヶ月であった。² しかし、既報はほとんどが腺癌に対するものであり扁平上皮癌に対しての有効性については不明である。症例 1 は初回生検時の組織型は肺腺癌であったが、治療中に肺扁平上皮癌への転化と T790M 変異を獲得した。本症例と同様に肺扁平上皮癌への転化と T790M 変異を獲得した症例に対してオシメルチニブを投与した 4 例の報告^{3,6} (Table 1) では、いずれの症例も腫瘍の縮小を認めており比較的良好な結果が報告されているが、我々が経験した症例 1 ではオシメルチニブ開始

2 ヶ月で増悪を認めており、期待された結果ではなかった。

また、現在では EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の初回治療においてもオシメルチニブの有効性が確立されている。未治療 EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対するオシメルチニブの PFS の中央値は 18.9 ヶ月、奏効割合は 80% と報告されている⁷ が、肺扁平上皮癌においても同様の効果が期待できるかは不明である。症例 2 は EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌に対して 1 次治療にオシメルチニブを用いた。これまでに初回の生検で EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌と診断され、1 次治療にオシメルチニブを使用した報告は 5 例⁸⁻¹¹ (Table 2) あり、4 例で腫瘍の縮小を認めたと報告されている。しかし、症例 2 は 1 ヶ月後に新規脳転移を認めた。

我々の経験した 2 例の肺扁平上皮癌にはオシメルチニブの効果が乏しく、その有効性に対して更なる検討が必要であると考えられる。

症例 1 では既報と比較して初回治療の時点でアファチニブの PFS が短かった。喫煙歴があることから、オシ

Table 2. Clinical Case of Adenocarcinoma with Squamous Cell Transformation Harboring a T790M Mutation Treated with Osimertinib

Author	Age (years)	Sex	EGFR mutation	Treatment line	Outcome
Shoji et al. ⁸	67	F	exon 19 del	First line	PR after 2 months, but discontinued for pneumonia
	63	M	exon 21 L858R	First line	PR after 3 weeks
Fujita et al. ⁹	72	F	exon 19 del	First line	CR after 20 months
Peng et al. ¹⁰	50	M	exon 19 del, exon 20 T790M	First line	PR after 8 months
Rekowska et al. ¹¹	63	F	exon 21 L858R	First line	PD after 3 months
Kono et al.	70	F	exon 21 L858R	First line	PD after 1 month

PR: Partial Response according to RECIST 1.1 criteria, PD: Progressive Disease according to RECIST 1.1 criteria.

メルチニブの効果が乏しかった要因として compound mutation などの自然耐性を有していた可能性がある。症例 2 では一時的な縮小を認めている点からは、腫瘍内の heterogeneity が関連している可能性がある。またオシメルチニブへの耐性には、EGFR の C797S 変異, MET 遺伝子の増幅, RAS-RAF-MAPK 経路の変化, ROS1 融合遺伝子, PIK3CA 変異, 小細胞癌への転換などが関連している¹²可能性が示唆されている。肺扁平上皮癌では、PIK3CA 変異を高頻度に認めることが報告されており、¹³ 扁平上皮癌と腺癌でのオシメルチニブ感受性の違いが分子生物学的な機序によって起こる可能性がある。

肺癌診療ガイドライン 2021 年版では、遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌においても、いずれかのタイミングでチロシンキナーゼ阻害薬の投与を検討すべきとされている。¹⁴ 1 次治療ではプラチナ製剤併用療法や免疫チェックポイント阻害薬を優先的に使用するような治療戦略も検討が必要である。

結語

EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌において、オシメルチニブの効果を認めた報告はあるが、症例によっては効果が乏しい可能性がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：磯部 威 [日当・講演料]アストラゼネカ株式会社, 第一三共株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 [研究費・助成金などの総額] 第一三共株式会社, インスメッド合同会社, IQVIA サービシズジャパン株式会社, コニカミノルタ株式会社, 津端由佳里 [日当・講演料]アストラゼネカ株式会社, 第一三共株式会社, 中外製薬株式会社, 協和キリン株式会社 [研究費・助成金などの総額] 小野薬品工業株式会社 [奨学 (奨励) 寄付金などの総額] ファイザーヘルスリサーチ振興財団

REFERENCES

- Shukuya T, Takahashi T, Kaira R, Ono A, Nakamura Y, Tsuya A, et al. Efficacy of gefitinib for non-adenocarcinoma non-small-cell lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutations: a pooled analysis of published reports. *Cancer Sci.* 2011;102:1032-1037.
- Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372:1689-1699.
- Yamaguchi F, Kato E, Wakabayashi A, Shikama Y. Effect of osimertinib treatment on lung adenocarcinoma with squamous cell transformation harboring the T790M mutation: A case report and literature review. *Mol Clin Oncol.* 2019;11:127-131.
- Izumi H, Yamasaki A, Ueda Y, Sumikawa T, Maeta H, Nakamoto S, et al. Squamous cell carcinoma transformation from EGFR-mutated lung adenocarcinoma: a case report and literature review. *Clin Lung Cancer.* 2018;19: e63-e66.
- Kong M, Sung JY, Lee SH. Osimertinib for secondary T790M-mutation-positive squamous cell carcinoma transformation after afatinib failure. *J Thorac Oncol.* 2018; 13:e252-e254.
- Okabe N, Takagi H, Mine H, Fukai S, Minemura H, Suzuki H. Osimertinib for Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma That Transformed to T790M-Positive Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2017;12:e167-e169.
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:113-125.
- Shoji S, Watanabe S, Takamura K, Umezumi H, Kikuchi T. First-line osimertinib treatment in patients with lung squamous cell carcinoma harboring active epidermal growth factor receptor mutations. *Lung Cancer.* 2020;140: 113-115.
- 藤田 俊, 濱井宏介, 多田慎平, 松村未来, 上野弥沙香, 谷本琢也, 他. EGFR 遺伝子変異陽性肺扁平上皮癌の脳転移に対してオシメルチニブが奏効した 1 例. *肺癌.* 2022; 62:33-37.
- Peng M, Wen Q, Wu X, Yu F, Liu W. Osimertinib for compound EGFR exon 19 deletion/T790M mutated lung squamous cell carcinoma. *Thorac Cancer.* 2020;11:2704-

- 2708.
11. Rekowska A, Rola P, Wójcik-Superczyńska M, Chmielewska I, Krawczyk P, Milanowski J. Efficacy of osimertinib in lung squamous cell carcinoma patients with EGFR gene mutation—case report and a literature review. *Curr Oncol*. 2022;29:3531-3539.
 12. Tsubata Y, Tanino R, Isobe T. Current therapeutic strategies and prospects for EGFR mutation-positive lung cancer based on the mechanisms underlying drug resistance. *Cells*. 2021;10:3192.
 13. Yamamoto H, Shigematsu H, Nomura M, Lockwood WW, Sato M, Okumura N, et al. PIK3CA mutations and copy number gains in human lung cancers. *Cancer Res*. 2008;68:6913-6921.
 14. II. 非小細胞肺癌 7-総論. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. 2021年版.