

CASE REPORT

小細胞癌への転化をきたした EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌の 1 例

樋浦 徹¹・才田 優¹・小山建一¹・
阿部徹哉¹・田中洋史¹・横山 晶¹

A Case of Lung Adenocarcinoma with an EGFR-activating Mutation That Transformed to Small-cell Lung Cancer

Toru Hiura¹; Yu Saida¹; Kenichi Koyama¹;
Tetsuya Abel¹; Hiroshi Tanaka¹; Akira Yokoyama¹

¹Department of Internal Medicine, Niigata Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The transformation of lung adenocarcinoma by an epidermal growth factor receptor (EGFR)-activating mutation to small-cell lung cancer (SCLC) is one of the resistance mechanisms for EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. Standard chemotherapy for SCLC may prove effective in such cases. **Case.** A 47-year-old woman, who had never smoked, was admitted to our hospital because of an abnormal shadow observed in a chest X-ray that was taken in 2010. A left upper lobectomy and lymph node dissection were performed in April 2010, and the postoperative definitive diagnosis was of lung adenocarcinoma (pT2aN2M0, stage IIIA). Since the tumor on the left pleura had increased in size by 2012, gefitinib therapy was initiated. Gefitinib was initially effective, however, the volume of the pleural effusion and the size of the left pleural mass rapidly increased, and the tumor marker level of neuron-specific enolase (NSE) was found to be elevated in 2013. The cytological diagnosis of SCLC was confirmed from the pleural effusion specimens. Chemotherapy with carboplatin + etoposide (CBDCA + ETP) was effective, however, after 6 cycles, the mass on the left pleura continued to increase in size, and the tumor marker level of carcinoembryonic antigen (CEA) became elevated. A re-challenge with gefitinib was effective, however, the mass on the pleura became enlarged after 6 months. The mass on the left pleura was diagnosed as SCLC with an EGFR-activating mutation by CT-guided needle biopsy. **Conclusion.** Physicians should consider the possible transformation of non-small-cell lung cancer to SCLC after patients acquire resistance to EGFR-TKI therapy.

(JLCC. 2015;55:155-160)

KEY WORDS — Gefitinib, Epidermal growth factor receptor gene mutation, Transformation to small-cell lung cancer

Reprints: Toru Hiura, Department of Internal Medicine, Niigata Cancer Center Hospital, 2-15-3 Kawagishi-cho, Chuo-ku, Niigata 951-8566, Japan (e-mail: hiura041@yahoo.co.jp).

Received February 28, 2015; accepted April 7, 2015.

要旨 — **背景.** EGFR-TKI の耐性機序のひとつとして、SCLC への転化があり、SCLC に準じた化学療法が奏効するとの報告がなされている。 **症例.** 症例は 47 歳、女性。2010 年に肺腺癌 (pT2aN2M0, stage IIIA) にて、左上葉切除術を施行。その後再発し、2012 年よりゲフィチニブでの治療を開始。腫瘍は縮小し PR を維持していたが、2013 年に急速な胸水増加と胸膜病変の増大、NSE

の上昇がみられ、胸水細胞診で小細胞癌と診断。カルボプラチン (CBDCA) + エトポシド (ETP) による化学療法が奏効するも、CEA の上昇と胸膜病変の再増大があり、ゲフィチニブの再開により改善。しかし、半年後に再度胸膜病変の増大がみられた。その後、胸膜病変からの CT ガイド下肺生検の組織診で小細胞癌と診断され、同検体から EGFR 遺伝子変異が検出された。 **結論.**

¹新潟県立がんセンター新潟病院内科。

別刷請求先：樋浦 徹，新潟県立がんセンター新潟病院内科，〒951-8566 新潟県新潟市中央区川岸町 2 丁目 15 番地 3 (e-mail:

hiura041@yahoo.co.jp)。

受付日：2015 年 2 月 28 日，採択日：2015 年 4 月 7 日。

EGFR 変異陽性肺腺癌の耐性機序として、少ないながらも小細胞癌への転化があることを念頭において診断治療を行うことが重要と考えられた。

索引用語 — ゲフィチニブ, EGFR 遺伝子変異, 小細胞癌転化

はじめに

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, 以下 EGFR-TKI) は, EGFR 変異陽性肺腺癌に対するキードラッグであるが, ほぼ全例において耐性化をきたす。その耐性機序のひとつとして, 小細胞肺癌 (small-cell lung cancer, 以下 SCLC) への転化が一定頻度 (5~14%) でおくと報告されている。^{1,2} また, SCLC に転化した症例では, SCLC に準じた化学療法が奏効するとの報告がある。³ 今回, 我々は EGFR-TKI 治療中に SCLC に転化して, カルボプラチン (CBDCA) + エトポシド (ETP) 療法による化学療法が奏効し, その後 EGFR-TKI を再投与した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：47 歳, 女性。

主訴：倦怠感。

喫煙歴：非喫煙者。

既往歴：潰瘍性大腸炎 (1994 年大腸全摘, 回腸直腸粘膜瘻増設術施行)。

現病歴 (Figure 1)：2010 年 2 月急性腸炎で入院した際, 胸部異常影を指摘され, 同年 3 月に当科を紹介され初診。CT で左上葉に 33 mm 大の腫瘤があり, 2010 年 4 月に左肺上葉切除を施行された (pT2aN2M0, stage IIIA, 腺癌) (Figure 2a)。術後化療としてシスプラチン + ビノレルビン療法が施行されたが有害事象のため 2 コースで終了。その後, CEA が上昇傾向となり, 2011 年に CT で左胸膜播種を指摘され再発が確定した (Figure 3a)。手術検体で EGFR 遺伝子変異陽性 (exon19 欠失変異) が確認されたため, 2012 年 1 月からゲフィチニブによる治療を開始。有害事象のため一時中断や減量が必要であったが, CEA は低下傾向となり, 2012 年 4 月には正常化した。CT 上も胸膜病変の改善があり, partial response (PR) 判定で治療を継続された。2013 年 12 月の定期検査の CT で, 左肺底部の胸膜肥厚の急激な増大と胸膜播種

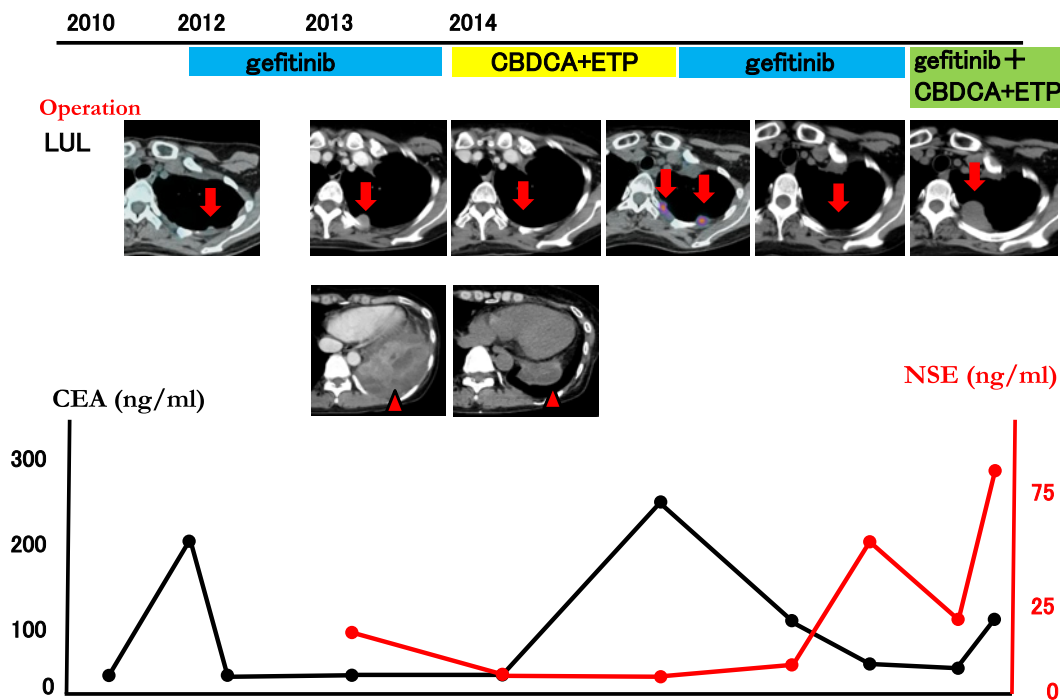


Figure 1. The clinical course: treatment, chest CT scans, and tumor markers; carcinoembryonic antigen (CEA) and neuron-specific enolase (NSE). LUL: left upper lobectomy; ETP: etoposide; CBDCA: carboplatin.

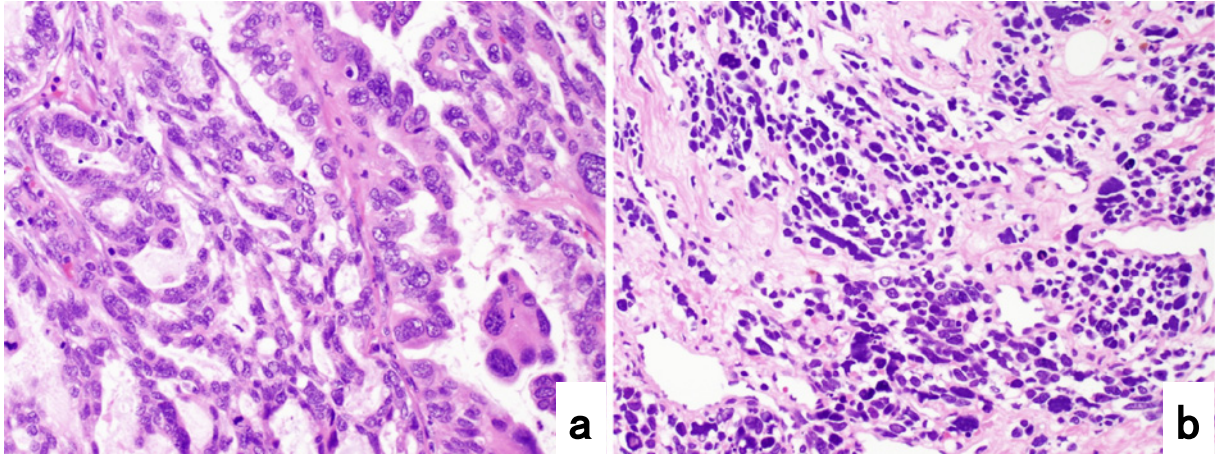


Figure 2. a) A resected lung tumor specimen showing papillary-acinar adenocarcinoma (hematoxylin-eosin staining). b) A CT-guided needle biopsy specimen showing small-cell lung carcinoma (hematoxylin-eosin staining).

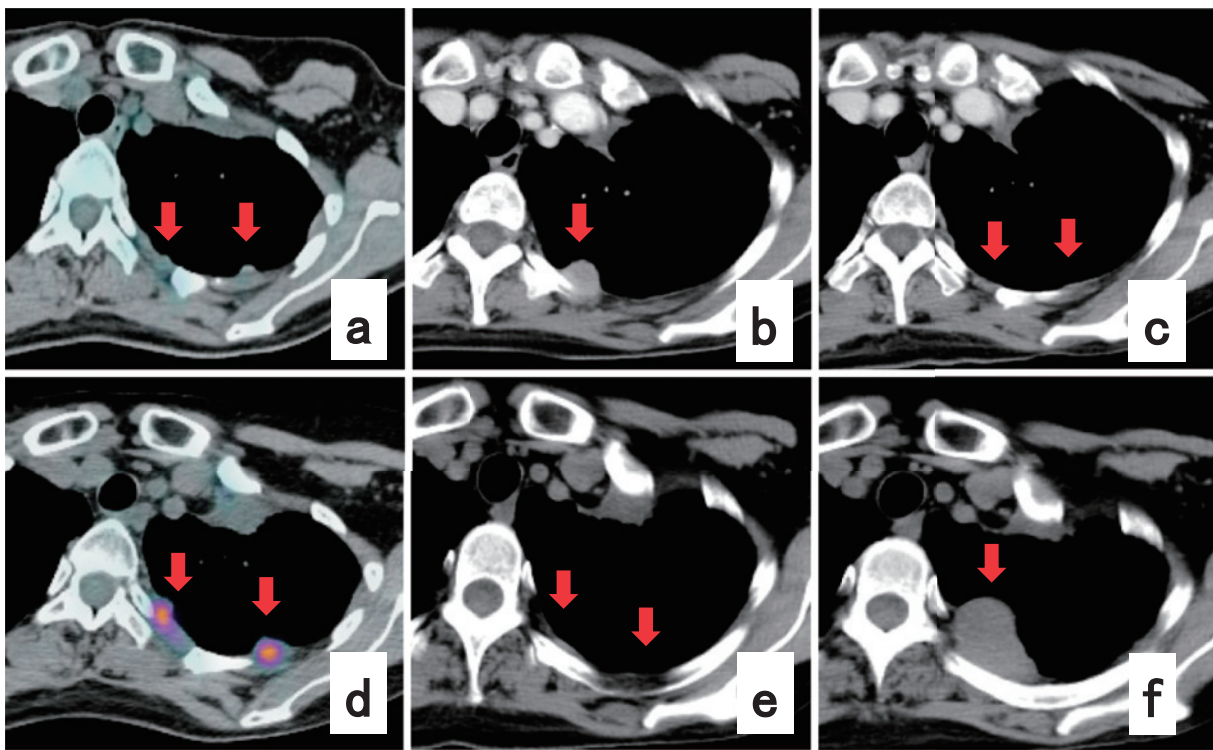


Figure 3. Chest CT showing a tumor on the left pleura before the initial gefitinib therapy (a), before chemotherapy with CBDCA+ETP (b), after 2 cycles chemotherapy with CBDCA+ETP (c), after 6 cycles chemotherapy with CBDCA+ETP (PET-CT) (d), after the second gefitinib challenge (e), half a year after the second gefitinib therapy (f).

巢 (Figure 3b) がみられた。12月下旬に倦怠感が強くなり、左胸水の増加がみられ (Figure 4a)、当科に入院した。

経過：左胸腔穿刺を行い、胸水細胞診ではシナプトフィジン・CD56陽性の小細胞癌が認められた (Figure 5)。胸水細胞のEGFR遺伝子変異は検出されなかった。NSEの上昇も認められ、SCLCへの転化と考え、2014

年1月からゲフィチニブを中止しCBDCA+ETP療法を開始。1コース目開始後より胸水は著明に減少し (Figure 4b)、2コース後のCTでPR判定 (Figure 3c)となった。その後6コースまで継続したところ、左上肺の胸膜病変の再増大 (Figure 3d)とCEAの急上昇が認められた。肺腺癌成分の悪化を疑い、2014年5月からゲフィチ

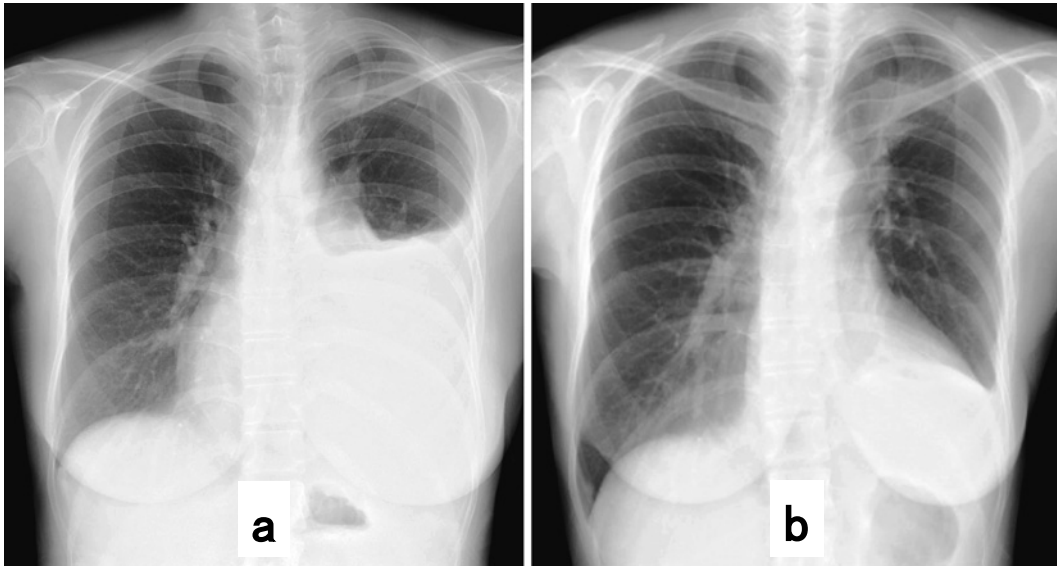


Figure 4. A chest X-ray showing the changes of pleural effusion in the left thorax before (a) and after the chemotherapy with CBDCA + ETP (b).

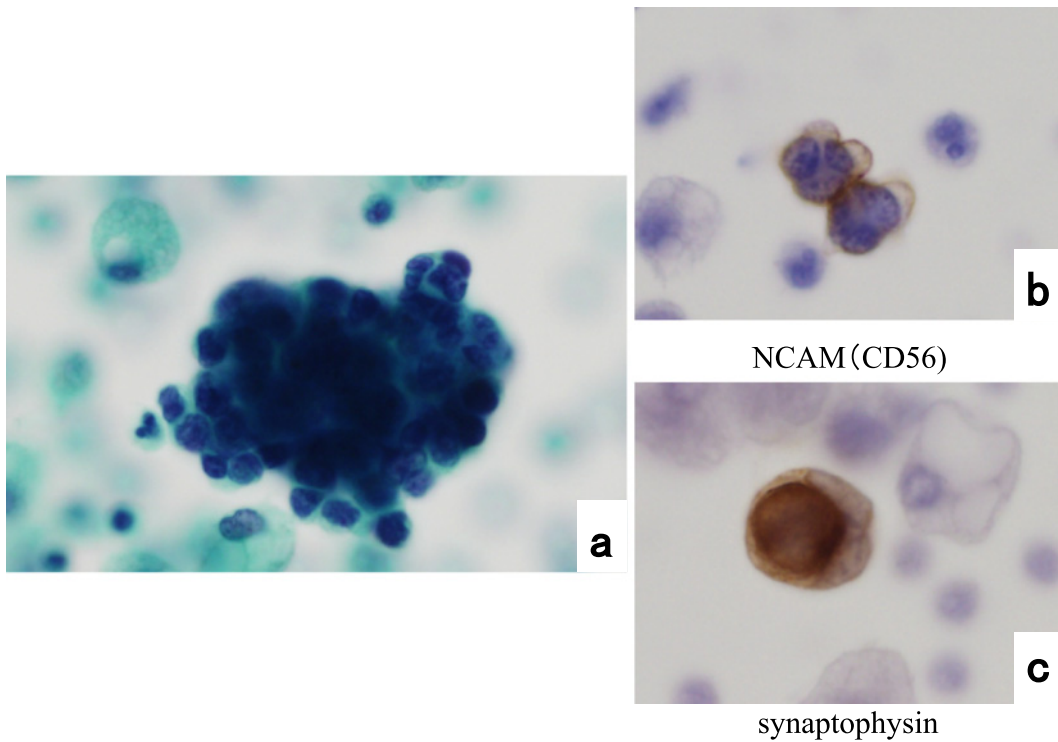


Figure 5. The cytological findings of a pleural effusion showing small-cell carcinoma (hematoxylin-eosin staining $\times 200$) (a), which was positive for NCAM (CD56) (b) and positive for synaptophysin (c).

ニブによる治療を再開したところ、速やかに CEA の低下と胸膜病変の縮小 (Figure 3e) が認められた。しかし、2014 年 11 月に NSE の上昇と胸膜病変の再増大 (Figure 3f) があり、ゲフィチニブに CBDCA + ETP 療法を併用

した化学療法を施行したが、胸膜病変の再増大が認められた。CEA・NSE 両者の再上昇もみられ、治療方針決定のため、左上肺の胸膜病変から CT ガイド下肺生検を施行し、EGFR 遺伝子変異陽性 (exon19 欠失変異) の小細

Table 1. Review of the Literature

Case	Age	Sex	Smoking status	Pre-biopsy	Genotype (PreBp)	Treatment for NSCLC	Genotype (PostBp)	Treatment for SCLC	Response
1 ¹	67	F	ND	Adeno.	L858R	EGFR-TKI	L858R	4 cases	3 cases
2 ¹	54	F	ND	Adeno.	19del.	EGFR-TKI	19del.	Platinum + ETP	PR
3 ¹	56	F	ND	Adeno.	L858R	EGFR-TKI	L858R/ PIK3CA		
4 ¹	40	F	ND	Adeno.	19del.	EGFR-TKI	19del.		
5 ¹	61	F	ND	Adeno.	L858R	EGFR-TKI	L858R		
6 ³	52	F	Never	Adeno.	19del.	Erlotinib	19del.	CBDCA + ETP	PR
7 ⁶	45	F	Never	Adeno.	ND	Erlotinib	19del.	Gefitinib + ETP	PD
8 ⁷	46	F	Never	Adeno.	19del.	Gefitinib	19del.	CDDP + CPT-11	PR
9 ⁸	65	F	Never	Adeno.	L858R	Gefitinib	L858R	CDDP + ETP	near CR
10-13 ⁹	ND	ND	ND	Adeno.	ND	EGFR-TKI	ND	Platinum doublet	PR
								Platinum doublet	PR
								CDDP + ETP	NE
								ETP	PD
14 ¹⁰	73	F	Never	Adeno.	L858R	Gefitinib	L858R	NGT → CDDP + PTX	CR
15 ¹¹	59	F	+	Adeno.	19del.	Erlotinib	19del.	Erlotinib + CBDCA + ETP	SD
Our case	47	F	Never	Adeno.	19del.	Gefitinib	19del.	CBDCA + ETP	PR

Bp: biopsy; ND: not determined; Adeno.: adenocarcinoma; SCLC: small-cell lung cancer; EGFR-TKI: epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; ETP: etoposide; CBDCA: carboplatin; CDDP: cisplatin; CPT-11: irinotecan; NGT: nogitecan; PR: partial response; PD: progressive disease; CR: complete response; NE: not evaluable; SD: stable disease.

胞癌が認められた (Figure 2b)。また T790M は検出されなかった。

考 察

EGFR 遺伝子変異をもつ肺癌患者において、EGFR-TKI による治療が約 7 割に奏効する一方、その効果は一時的で、多くは 2 年以内に再発する。その耐性機序として、T790M 変異に代表される二次変異による耐性化が多くを占め、その他 MET 遺伝子増幅などによる側副経路の活性化が報告されている。⁴ 頻度は少ないが、近年 Sequist ら¹ により肺腺癌からの小細胞癌への転化の報告がされており、そういった症例では SCLC の化学療法に対して感受性があることが報告されている。³

本症例では、EGFR-TKI での治療中に NSE の上昇と急激な腫瘍の増大がみられ、胸水細胞診で SCLC が認められた。その後の CBDCA + ETP 療法が著効したことから、小細胞癌への転化がおこったと考えられる。

また、一旦は小細胞癌に対する化学療法が著効したにもかかわらず、CEA の急上昇と胸膜病変の再増大があり、ゲフィチニブによる治療が再度奏効したことから、すべての腫瘍成分が SCLC に転化したわけではなく、残存する腺癌成分があった可能性も考えられる。さらに、その後再度 NSE の上昇と胸膜病変の再々増大がみられた点は、腫瘍の薬剤に対する耐性化を考えるうえで興味深い経過と思われ、腫瘍の heterogeneity が関与してい

ることが推察される。Fukui ら⁵ は、小細胞癌に対し手術が行われた 64 例のうち 6 例に腺癌成分が混在していたことを報告しており、そのうち 1 例に EGFR 遺伝子変異が認められた。以前より小細胞癌と腺癌が共通の幹細胞から分化しているとの仮説が提唱されている⁵ が、腺癌から小細胞癌への転化がおこることも、その仮説を示唆するものと思われる。

過去の文献では、本症例も含めて 15 例の小細胞癌への転化が報告されている (Table 1)。^{1,3,6-11} そのうち 9 例で、SCLC に準じた治療が奏効したと報告されており、本症例も CBDCA + ETP の治療が奏効している。また、本症例のように、小細胞癌への化学療法や EGFR-TKI での治療に対して奏効と耐性化を繰り返していく経過をとる症例の報告は、Sequist らの報告¹ で 1 例なされているのみであり、興味深い臨床経過と考えられる。

過去の報告では、小細胞癌に転化したのちも多くの症例が EGFR 遺伝子変異を保持していたが、本症例では胸水細胞の検体からは EGFR 遺伝子変異の証明はできなかった。しかし、その後の CT ガイド下肺生検で、小細胞癌の組織診断がなされ、同時に EGFR 遺伝子変異 (exon19 欠失変異) が認められ、小細胞癌への転化後も EGFR 遺伝子変異を保持していることが証明された。一方、EGFR-TKI に対する耐性機序として頻度の高い T790M の二次変異は検出されなかった。また、2010 年の手術での肺癌切除検体を病理学的に再検討したが、小細

胞癌は認められず、本症例は EGFR-TKI による治療中に肺腺癌の一部が SCLC に転化し、その後両者の混在が持続している病態と考えている。胸水検体で EGFR 遺伝子変異が検出されなかった原因としては、胸水検体という検体成分の不安定性による偽陰性の可能性が疑われる。

結 語

肺腺癌の小細胞癌への転化を認めた症例を経験し、文献的考察を加えて報告した。EGFR 陽性肺腺癌の耐性機序として、少ないながらも小細胞癌への転化があることを念頭において診断治療を行うことが重要と考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本症例の要旨は、第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会において報告を行った。

REFERENCES

1. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotype and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011;3:75ra26.
2. Ohashi K, Maruvka YE, Michor F, Pao W. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-resistant disease. *J Clin Oncol*. 2013;31:1070-1080.
3. Watanabe S, Sone T, Matsui T, Yamamura K, Tani M, Okazaki A, et al. Transformation to small-cell lung cancer following treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors in a patient with lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2013;82:370-372.
4. Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. *Clin Lung Cancer*. 2009;10:281-289.
5. Fukui T, Tsuta K, Furuta K, Watanabe S, Asamura H, Ohe Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung. *Cancer Sci*. 2007;98:1714-1719.
6. Zakowski MF, Ladanyi M, Kris MG, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Lung Cancer OncoGenome Group. EGFR mutations in small-cell lung cancers in patients who have never smoked. *N Engl J Med*. 2006;355:213-215.
7. Morinaga R, Okamoto I, Furuta K, Kawano Y, Sekijima M, Dote K, et al. Sequential occurrence of non-small cell and small cell lung cancer with the same EGFR mutation. *Lung Cancer*. 2007;58:411-413.
8. Ma AT, Chan WK, Ma ES, Cheng T, Cheng PN. Small cell lung cancer with an epidermal growth factor receptor mutation in primary gefitinib-resistant adenocarcinoma of the lung. *Acta Oncol*. 2012;51:557-559.
9. Yu HA, Arcila ME, Rekhman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res*. 2013;19:2240-2247.
10. Alam N, Gustafson KS, Ladanyi M, Zakowski MF, Kapoor A, Truskinovsky AM, et al. Small-cell carcinoma with an epidermal growth factor receptor mutation in a never-smoker with gefitinib-responsive adenocarcinoma of the lung. *Clin Lung Cancer*. 2010;11:E1-E4.
11. 正木晴奈, 石井 聡, 竹田雄一郎, 渡辺 翔, 放生雅章, 杉山温人. 肺腺癌の小細胞癌化を認めた 1 例. *日呼吸誌*. 2014;3:541-547.