

CASE REPORT

ゲフィチニブ投与中に小細胞癌化を認めた肺腺癌の1例

鳥越千尋¹・上野拓也¹・西尾末広¹・
澤部俊之¹・矢野篤次郎²

A Case of Lung Adenocarcinoma That Transformed to Small Cell Carcinoma During Gefitinib Therapy

Chihiro Torigoe¹; Takuya Ueno¹; Suehiro Nishio¹;
Toshiyuki Sawabe¹; Tokujiro Yano²

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Beppu Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lung adenocarcinoma can acquire resistance during therapy with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI). This resistance is attributed to a second mutation of the EGFR gene in the majority of cases. However, the transformation to small cell carcinoma is another mechanism known to induce therapy resistance, although it is much less frequent. **Case.** A 73-year-old man was diagnosed with lung adenocarcinoma (cT4N2M1a, stage IV) with an EGFR mutation and treated with gefitinib as first-line therapy. The cancer exhibited a good response to the therapy. While the primary lesion stayed well-controlled, an elevated serum level of neuron-specific enolase (NSE) and liver tumors were newly detected. A liver biopsy to identify the origin of the tumors revealed small cell lung cancer (SCLC) with an EGFR mutation. Our findings suggested that the lung adenocarcinoma had transmuted to SCLC. The liver metastases decreased in size after the administration of chemotherapeutic agents for SCLC. **Conclusion.** When adenocarcinoma acquires resistance to EGFR-TKI therapy, the prediction and diagnosis of transformation to SCLC markedly helps optimize the therapeutic strategy. Therefore, if the lesion size and serum tumor markers indicate this specific transformation, a repeated biopsy should be strongly considered following the evaluation of risks and other conditions.

(JLCC. 2017;57:35-40)

KEY WORDS — Lung adenocarcinoma, Transformation to small cell lung cancer, EGFR-TKI

Corresponding author: Tokujiro Yano.

Received September 29, 2016; accepted November 18, 2016.

要旨 — **背景.** 肺腺癌において、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) に対する耐性化機序の半数以上は同遺伝子の二次変異によるものである。一方、低頻度ながら小細胞癌化による耐性獲得例も知られている。**症例.** 73歳、男性。EGFR 遺伝子変異陽性の肺腺癌 (cT4N2M1a, stage IV) に対しゲフィチニブ投与を開始された。治療は奏効し、原発巣は良好にコントロールされた。しかし、経過中に肝腫瘍の出現および血清NSE高値を認め、肝生検でEGFR 遺伝子変異陽性の小細胞癌

が判明した。肺腺癌の小細胞癌化と考えられ、小細胞癌に対する化学療法を施行し、肝転移巣は縮小した。**結論.** EGFR-TKI 治療への耐性化を認めた際、小細胞癌化の可能性を予測し、正確に診断することは治療方針の最適化に大きく寄与する。血清マーカーや病変の経過などから同病態が疑われる場合には、侵襲やリスクも考慮しつつ再生検を特に積極的に検討すべきと思われる。

索引用語 — 肺腺癌、小細胞癌化、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬

独立行政法人国立病院機構別府医療センター¹呼吸器内科,²呼吸器外科。

論文責任者: 矢野篤次郎。

受付日: 2016年9月29日, 採択日: 2016年11月18日。

緒言

現在、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, EGFR-TKI) はゲフィチニブをはじめ4剤が保険承認されており、EGFR 遺伝子変異陽性の肺腺癌に奏効するが、いずれは耐性を獲得することが課題となっている。耐性化機序の半数以上は同遺伝子の二次変異によるものである。また、頻度は低いですが肺腺癌から小細胞癌へ形質転換する例も知られている。実臨床においてこれらの耐性化機序を特定することは困難な場合もあるが、治療の最適化には有益である。今回我々は、EGFR-TKI 治療中に progressive disease (PD) となったが小細胞癌化による耐性化が判明し、適切な治療選択が可能であった肺腺癌の1例を経験したので報告する。

症例

症例：73歳，男性。

主訴：胸部圧迫感。

既往歴：63歳～気管支喘息。

生活歴：喫煙歴 20～40歳×60本/日，飲酒歴 機会飲酒。

現病歴：2012年3月より胸部圧迫感を自覚し，近医を受診した。胸部X線写真で胸水貯留を認め精査加療目的で当科へ紹介入院となった。

入院時現症：performance status (PS) 0，身長 165 cm，体重 60 kg，体温 36.6℃，血圧 153/75 mmHg，脈拍 64/min，経皮的動脈血酸素飽和度 98% (室内気)，呼吸数 16/min，呼吸音：右肺呼吸音減弱，心音：異常なし，表在リンパ節触知せず，腹部：膨隆・軟で圧痛なし。

入院時検査所見：血清生化学検査で Cr 1.55 mg/dl と腎機能の低下を認め，腫瘍マーカーは CEA 3.2 ng/ml と正常であったが，CYFRA 7.1 ng/ml と高値であった。

画像所見：胸部X線写真：右胸水貯留を認めた (Figure 1)。

胸部CT：両肺に胸膜播種を認めた (Figure 2a)，右胸水貯留と右肺下葉に腫瘤影を認めた (Figure 2b)。

入院後経過：右側胸部より胸腔穿刺を施行し，細胞診で腺癌を認め (Figure 3a, 3b)，EGFR 遺伝子変異陽性 (exon 19 deletion) であった。他臓器への遠隔転移は認めず，原発性肺腺癌 cT4N2M1a stage IV と診断した。2012年4月よりゲフィチニブ (250 mg/day) を開始した。開始2か月後の胸部CTでは，原発巣と思われる右肺下葉腫瘤は残存したが，右胸水の減少と胸膜播種の縮小を認め (Figure 2c, 2d)，partial response (PR) と判定した。以後約2年間，右肺下葉原発巣・胸水のコントロールを得られていたが，CEA が徐々に上昇した。2014年3月に



Figure 1. Chest X-ray on admission shows pleural effusion in the right thorax.

CEA 10.5 ng/ml となり，全身精査目的に PET-CT を施行し，肺門・縦隔リンパ節への fluorodeoxyglucose (FDG) 集積に加えて，上行結腸にも FDG 集積を認めた。下部消化管内視鏡検査の結果，2型進行大腸癌 (stage II) と診断し，2014年6月に通過障害予防目的に右結腸切除術を施行した。術前の腹部CTで肝内多発低吸収域が指摘され，術後12日目の再検で同病変の明らかな増大を認めた (Figure 4)。原因診断目的で肝生検を施行した。病理組織診では chromogranin A 陽性・synaptophysin 陽性・tyroid transcription factor 1 (TTF-1) 陰性 (Figure 5a～5c)，EGFR 遺伝子変異陽性 (exon 19 deletion) であった。肺原発巣と同型の EGFR 遺伝子変異陽性で，また血清 NSE 高値 (40.8 ng/ml) も考慮し，肝腫瘍は肺腺癌の小細胞癌化した転移病変と診断した。肺原発巣および肝転移巣に対して術後15日目よりゲフィチニブに加えてカルボプラチン (AUC=5) + エトポシド (100 mg/m²) を併用して治療を行った。1コース施行後肺原発巣は不変で，肝転移巣は縮小し，stable disease (SD) と評価した。治療中発熱性好中球減少症が見られたため，2，3コース目は減量した。3コース施行後，肝転移巣の増大を認め PD となり，2014年12月よりゲフィチニブ + アムルピシン (40 mg/m²) に変更した。1コース施行後，肺原発巣は不変であったが肝転移巣の増大を認め PD と判定した。また発熱性好中球減少症となり，翌月よりゲフィチニブ単剤とした。その後 PS 4 となったため，2015年3月より best supportive care (BSC) とした。

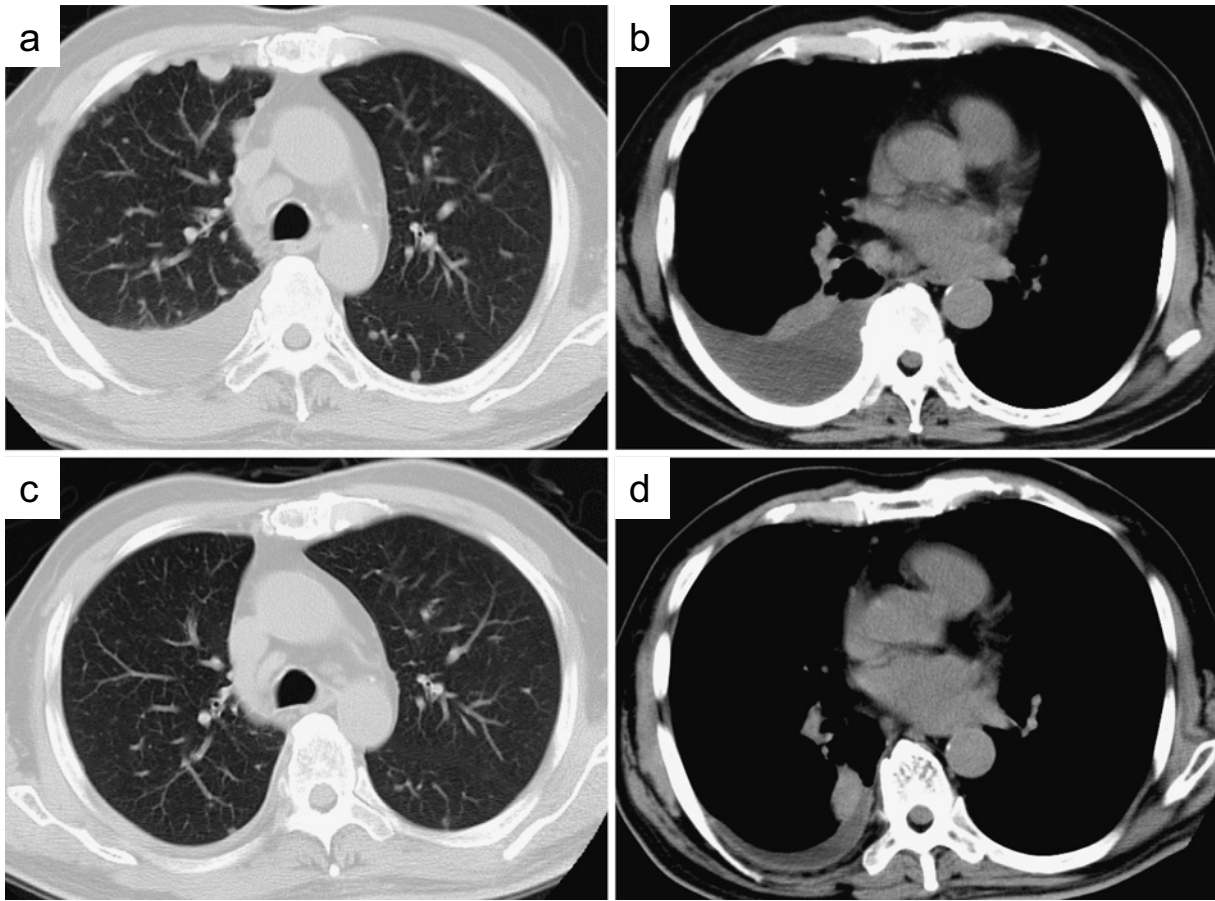


Figure 2. CT images show the changes in the lung tumor and pleural effusion in the course of gefitinib treatment. Plain chest CT on admission depicting right pleural effusion and pleural dissemination (a), and a tumor was observed in the right lower lobe (b). Plain chest CT two months after the gefitinib therapy shows that the pleural dissemination has nearly vanished (c) with significantly decreased right pleural effusion (d).

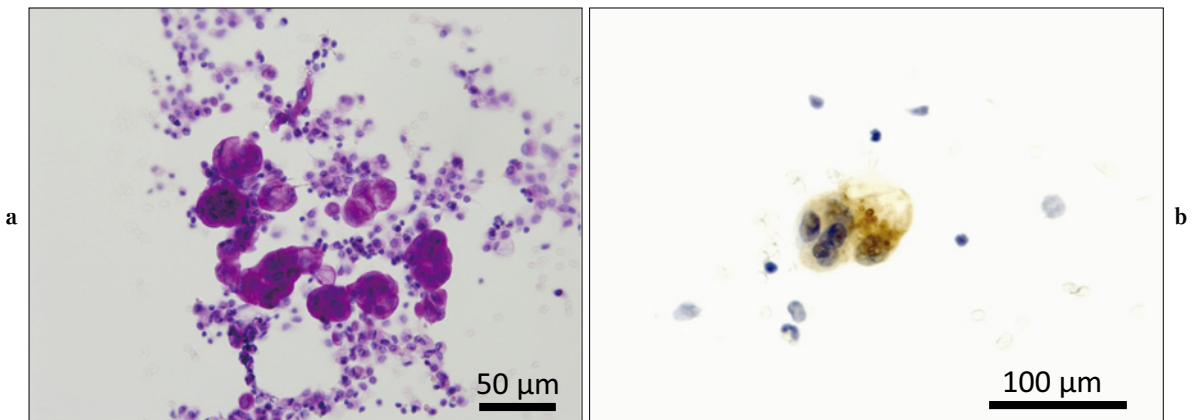


Figure 3. The cytologic specimens were positive for both periodic acid-Schiff (PAS) (a) and carcinoembryonic antigen (CEA) staining (b).

考 察

本症例ではゲフィチニブ投与により肺腺癌原発巣およ

び胸水のコントロールは良好であったが、経過中に CEA 上昇を認め、肺腺癌の遠隔転移や重複癌が疑われた。全身検索の後、多発肝腫瘍および大腸癌が指摘され、肝腫

瘍の原因診断目的で肝生検を施行した。病理所見およびEGFR 遺伝子検査により、肝腫瘍は肺腺癌が小細胞癌化した転移病変と診断した。

肺腺癌のうち約40~50%にEGFR 遺伝子変異を認め、現在EGFR-TKIとしてゲフィチニブ・エルロチニブ・アファチニブ・オシメルチニブが適応となっている。EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌のうち70~80%の症例でこれらの薬剤が奏効するものの、1~数年で耐性化する。



Figure 4. Abdominal CT shows the liver tumor (arrow-head), from which the specimen was obtained by a needle biopsy.

る。¹ 耐性獲得の主な機序としてEGFR-TKI 結合部位の変異や、側副経路の活性化によるEGFR 下流シグナリングの増強などが知られている。これらを引き起こす二次的遺伝子変異はT790M 点突然変異が60%と最も多く、次いでMET 遺伝子増幅(5~10%)、PIK3CA 遺伝子変異(<5%)などが認められている。² また、腺癌から小細胞癌への形質転換による機序も低頻度(3~15%)ながら存在するとの報告がある。^{3,4} 獲得耐性をきたす二次的遺伝子変異のうち、T790M 変異に対しては選択的非可逆的EGFR-TKIであるオシメルチニブが本邦で使用可能である。⁵ また、小細胞癌化による耐性獲得例においても、適切な化学療法を選択により予後が改善される可能性があり、診断的意義は大きいと考える。

EGFR-TKI 療法中に小細胞癌化を認めた肺腺癌の報告は稀であり、我々が検索した限りでは国内外で本症例を含め16例のみである。YuらはEGFR-TKI 治療後に耐性化した肺腺癌155例の検討を行い、4例(3%)に小細胞癌を認めたとしている。³ またSequistらは同じく37例の肺腺癌について検討し、生検により5例(14%)で小細胞癌への組織型転換を認め、小細胞癌の化学療法に効果を示したと報告している。⁶ YuらとOserらは、診断当初より腺癌と小細胞癌の混在ではなく、腺癌から形質転換したものと判断した根拠として、EGFR-TKIによる初期治療が一旦奏効した後に小細胞癌に特徴的な急峻な増悪経過を呈したことや、再生検で得られた小細胞癌か

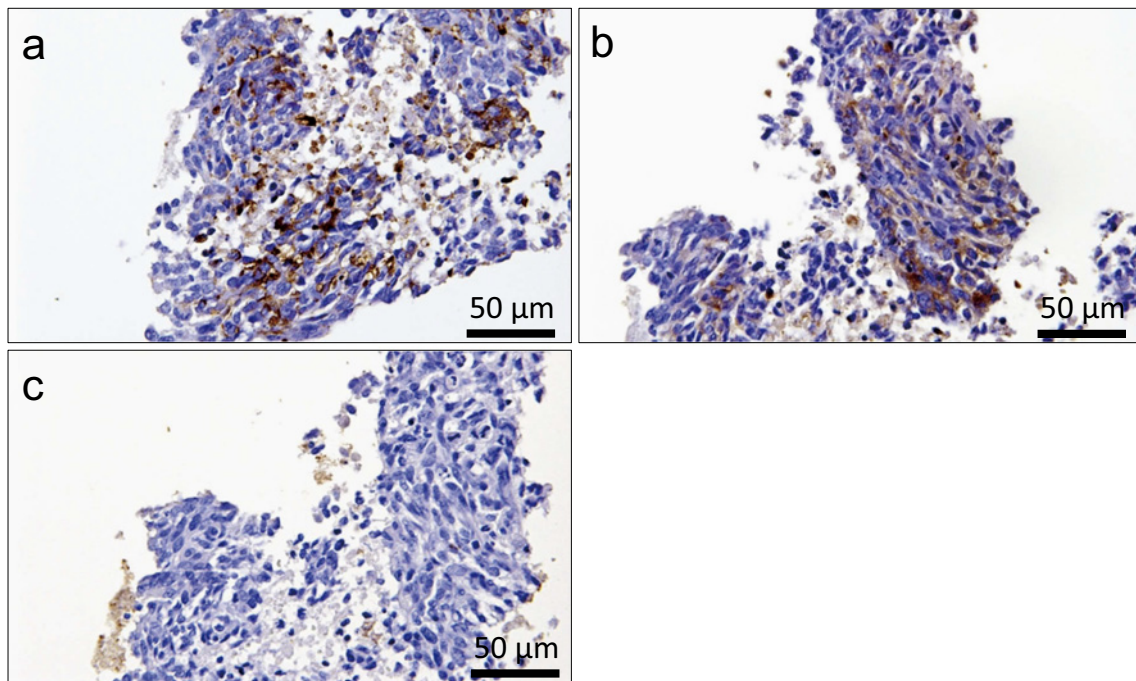


Figure 5. A biopsy specimen from the liver tumor was examined by immunohistochemical staining and proved positive for chromogranin A (a) and synaptophysin (b) and negative for TTF-1 (c).

ら原発巣の腺癌と同型の EGFR 遺伝子変異が検出された点を挙げている。^{3,7} 本症例も、同様の臨床経過および検査所見を有しており、肺腺癌から小細胞癌への形質転換が生じたと考えられる 1 例である。

本症例は肝生検により、肺小細胞癌への形質転換が判明した。PD 後は原発巣や転移巣の再生検により組織型を確認すべきであるが、PSなどを考慮すると、困難な場合もある。本症例および先行報告例では、小細胞癌化に伴い NSE や proGRP の上昇を示した。^{8,9} また、形質転換により生じた小細胞癌も、通常と同組織型と同等の高い侵襲性や悪性度を有するため、急峻な腫瘍増大を呈する。^{4,10} EGFR-TKI 耐性化時のこれら特異的腫瘍マーカーや腫瘍径の推移は、小細胞癌化の推測に役立つと思われる。

近年、小細胞癌化の原因や分子機序について、徐々に明らかになりつつある。Sequist らは EGFR 遺伝子変異のない wild type の非小細胞肺癌と比較し、EGFR-TKI 療法下の同遺伝子変異陽性非小細胞肺癌は高率に小細胞癌へ形質転換することを報告した。⁶ 近年、細胞分子生物学的な観点からも、このように EGFR-TKI 療法自体が腺癌の形質転換を誘導する可能性が示唆されている。肺癌における EGFR シグナルは、細胞増殖のみならず II 型肺胞上皮細胞としての分化度や形質維持に寄与すると考えられる。¹¹ そのため、同シグナルの亢進を伴う高分化腺癌に対して EGFR-TKI を使用することは、癌細胞を低分化な方向へ誘導し、小細胞癌化のリスクを高める可能性がある。またその他、Rb1 や Tp53 など複数の関連遺伝子が報告されており、これらの遺伝子異常の集積が小細胞癌化を誘導すると推察されている。^{4,7} 今後、危険因子や分子機序が明らかになれば小細胞癌化リスクの高い症例を事前に選別できるようになる可能性もあり、さらなる研究の進展が望まれる。

形質転換後は基本的に小細胞癌を標的とする化学療法へ切り替えが検討され、プラチナ製剤とエトポシドもしくはイリノテカン併用の有効性が報告されている。^{7,12,13} なお、形質転換後に EGFR 遺伝子変異が残存していても、EGFR-TKI の腫瘍抑制効果は期待できない場合が多い。理由として小細胞癌の EGFR 発現がタンパクレベルでは実は低下しており、癌細胞の活動が EGFR の下流シグナルには、もはや依存しなくなっていることが考えられる。¹⁴

本症例の場合も、ゲフィチニブは EGFR 遺伝子変異を伴う小細胞癌に対しては無効であった。一方、肺内原発巣は増悪なく経過したことから、併存する腺癌病変へのゲフィチニブの有効性は持続していると考え、BSC となるまで投与を継続した。4 次治療施行時点まで肺内に再生検可能と思われる部位はなかった。よって肺原発巣の

小細胞癌への形質転換を確認できず、かつ肺原発巣のコントロールは良好であったため肺原発巣は形質転換していない可能性を考慮し、ゲフィチニブを継続した。

結 語

EGFR-TKI 治療への耐性化を認めた際、T790M 遺伝子変異例に対してはオシメルチニブが適応となりえ、また小細胞癌化例でも化学療法の変更が有用である。したがって、肺小細胞癌化の頻度は約 3~15% と比較的稀ではあるが、これを事前に予測し、的確に診断することは治療方針の最適化に大きく寄与する。血清マーカーや病変の経過などから同病態が疑われる場合には、侵襲やリスクも考慮しつつ再生検を特に積極的に検討すべきと思われる。

今回、肺腺癌の小細胞癌化を認めた 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 矢野聖二. EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の耐性. 薬事. 2012;54:1289-1293.
2. 高橋威洋, 市川 度. EGFR 阻害剤とその耐性化機序. 腫瘍内科. 2013;11:683-690.
3. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman 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.
4. Dorantes-Heredia R, Ruiz-Morales JM, Cano-García F. Histopathological transformation to small-cell lung carcinoma in non-small cell lung carcinoma tumors. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5:401-412.
5. 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.
6. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med.* 2011;3:75ra26.
7. Oser MG, Niederst MJ, Sequist LV, Engelman JA. Transformation from non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer: molecular drivers and cells of origin. *Lancet Oncol.* 2015;16:e165-e172.
8. 樋浦 徹, 才田 優, 小山建一, 阿部徹哉, 田中洋史, 横山 晶. 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. 肺癌. 2015;55:155-160.
9. 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. 日呼吸会誌. 2014;3:541-547.
10. Niu FY, Wu YL. Novel agents and strategies for overcoming EGFR TKIs resistance. *Exp Hematol Oncol.* 2014;3: 2.

11. Liu Y, Xu ML, Zhong HH, Heng WJ, Wu BQ. EGFR mutations are more frequent in well-differentiated than in poor-differentiated lung adenocarcinomas. *Pathol Oncol Res.* 2008;14:373-379.
12. 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.
13. van Meerbeeck JP, Ball D. Small-cell lung cancer: local therapy for a systemic disease? *Lancet.* 2015;385:9-10.
14. Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT, Mermel CH, Lockerman EL, Garcia AR, et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun.* 2015;6:6377.