

CASE REPORT

オシメルチニブによる治療後の手術検体で混合型小細胞肺癌と診断された EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の 1 例

岩見枝里¹・松崎 達¹・佐々木文²・
江口圭介³・寺嶋 毅¹

A Case of EGFR Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer Diagnosed as Combined Small Cell Lung Cancer in a Surgical Specimen After Osimertinib Treatment

Eri Iwami¹; Tatsu Matsuzaki¹; Aya Sasaki²;
Keisuke Eguchi³; Takeshi Terashima¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Clinical Examination, ³Department of Surgery, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The most common mechanism of resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) is the emergence of the T790M mutation. Osimertinib is initially effective after the appearance of this mutation, but the efficacy wanes over time. We report a case of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer that was pathologically diagnosed, based on the examination of a surgical specimen, as combined small cell lung cancer, which progressed during treatment with osimertinib. **Case.** A 46-year-old man presented with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer, with multiple brain metastases. Erlotinib treatment was initiated, and the primary lesion and brain metastases decreased in size. However, after 11 months, the primary lesion size increased and new brain metastases appeared. Re-biopsy revealed that the primary lesion was T790M-positive, and osimertinib therapy was initiated. Although the primary lesion increased, the other lesions were controlled, and the primary lesion was subsequently resected. The surgical specimen was subsequently diagnosed as combined small cell carcinoma, including adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. **Conclusion.** We report a rare case in which a surgical specimen was diagnosed as combined small cell lung cancer following treatment with osimertinib. If the disease progressed during EGFR-TKI treatment, it was considered that the majority of the tumor histology might have changed. Aggressive re-biopsy was considered necessary to obtain a larger specimen.

(JLCC. 2020;60:341-347)

KEY WORDS — Combined small cell lung cancer, EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer, EGFR-TKI, T790M mutation

Corresponding author: Eri Iwami.

Received November 1, 2019; accepted April 21, 2020.

要旨 — **背景.** EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) の耐性機序として、最も頻度が高いのは T790M 変異の出現である。変異出現後はオシメルチニブが有効であるが、いずれ耐性化する。オシメルチニブによる治療中に病勢進行を認め、手術検体により混合型小細胞肺癌と診断した EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の 1 例を経験したので報告する。**症例.** 46 歳、男性。多発脳

転移を伴う EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対してエルロチニブを開始し、原発巣と脳転移は縮小した。11 カ月後、原発巣の増大と新規脳転移の出現を認め、原発巣より再生検を行った。T790M 変異陽性であり、オシメルチニブを開始した。原発巣の増大を認めたが、脳転移を含め他の病変は制御されていたため原発巣切除を行った。手術検体で腺癌と扁平上皮癌の成分を含む混合

型小細胞癌と診断された。結論、オシメルチニブによる治療後に、原発巣の切除検体で混合型小細胞肺癌と診断されたまれな1例を経験した。EGFR-TKI使用中に病勢進行を認めた場合は、組織型の主体が変化している可能性がある。十分な大きさの検体を得られる再生検を積極

的に行うことが重要と考えられた。

索引用語——混合型小細胞肺癌, EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌, EGFR チロシンキナーゼ阻害薬, T790M 変異

背景

EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) は EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌において優れた治療効果を得られるが、多くは1年ほどで耐性化する。¹ 耐性化機序の約半数を占める T790M 変異に対し、² 第三世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブが有効であるが、オシメルチニブへの耐性化も課題となっている。今回オシメルチニブによる治療中に病勢進行を認め、手術検体により腺癌と扁平上皮癌の成分を含む混合型小細胞癌と診断された1例を経験したので報告する。

症例

症例：46歳、男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：高血圧、糖尿病、うつ病。

生活歴：喫煙歴10本/日×20年、粉塵曝露歴なし。

現病歴と経過：

2016年1月に健診で胸部異常陰影を指摘され、当科を受診した。胸部CTで右肺下葉に空洞を伴う腫瘤影を認め (Figure 1)、同部位より経気管支肺生検を行った。病理組織診は非小細胞癌であり (Figure 2a)、免疫染色はCK7、TTF-1 (Figure 2b)、Napsin A がびまん性に陽性、PAS染色と Alcian blue 染色で粘液産生を認めることから腺癌がより強く示唆されたが、一部に細胞間橋や個細胞角化が疑わしい所見があり (Figure 2c)、同部はCK5/6 (Figure 2d) も陽性を示すことから、扁平上皮癌成分の混在が考えられた。EGFR 遺伝子変異解析 PNA-LNA PCR Clamp 法で exon19 欠失変異陽性であった。全身検索の結果、多発脳転移 (8カ所) を認め (Figure 3)、非小細胞肺癌 (NSCLC, not otherwise specified) cT3N2M1c Stage IVB (肺癌取扱い規約第8版) と診断した。腫瘍マーカーは carcino-embryonic antigen (CEA), sialyl Lewis-x antigen (SLX), squamous cell carcinoma-related antigen (SCC), cytokeratin 19 fragment (CYFRA), progastrin-releasing peptide (ProGRP), neuron-specific enolase (NSE) を測定し、診断時は SCC と SLX が高値であった。2016年2月よりエルロチニブ (150 mg/day) を開始し、原発巣と多発脳転移は縮小した。6月よりペバシ

ズマブ (15 mg/kg) を併用し RECIST v1.1 で partial response (PR) の効果が得られた。

2017年1月、原発巣の増大と新規脳転移の出現を認めた。腫瘍マーカーは、SCC 高値であったが SLX は正常化していた。腺癌と扁平上皮癌の混在状態と T790M 変異の確認のため、原発巣に対しCTガイド下肺生検を施行した。病理組織診では扁平上皮癌のみを認めたが (Figure 4)、EGFR 遺伝子変異解析コバス v2 は exon19 欠失変異、T790M 変異ともに陽性であった。2017年3月よりオシメルチニブ (80 mg/day) を開始した。また新規脳転移に対してガンマナイフ治療を行った。

しかし、2017年4月に原発巣のさらなる増大を認めた。Positron emission tomography (PET)-CT を施行し、原発巣以外への 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) 集積を認めず、また脳転移は制御されている状態と判断し、原発巣の切除を行う方針とした。2017年5月、右肺下葉切除術+リンパ節郭清 (ND2a-1) を施行した。郭清したリンパ節には癌細胞の転移を認めなかった (ypT2aN0M0 Stage IB)。手術検体は小細胞癌70%、腺癌15%、扁平上皮癌15%が混在した混合型小細胞癌であり (Figure 5a~5g)、小細胞癌部分のKi-67は80%以上で陽性であった。免疫染色は小細胞癌/腺癌/扁平上皮癌それぞれについて、TTF-1 : +/+/-、synaptophysin :

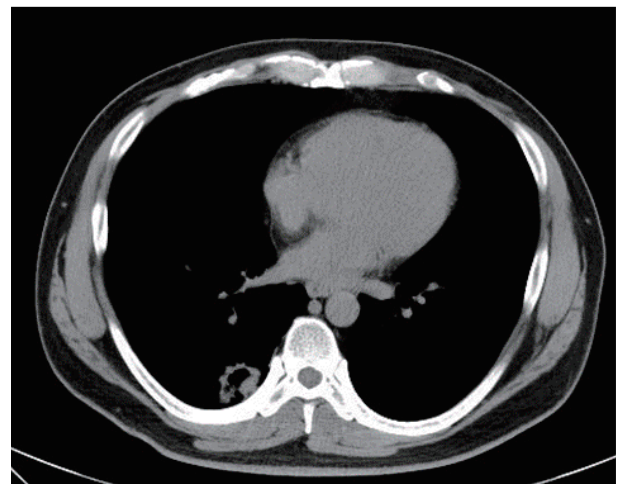


Figure 1. Chest CT shows a lung tumor.

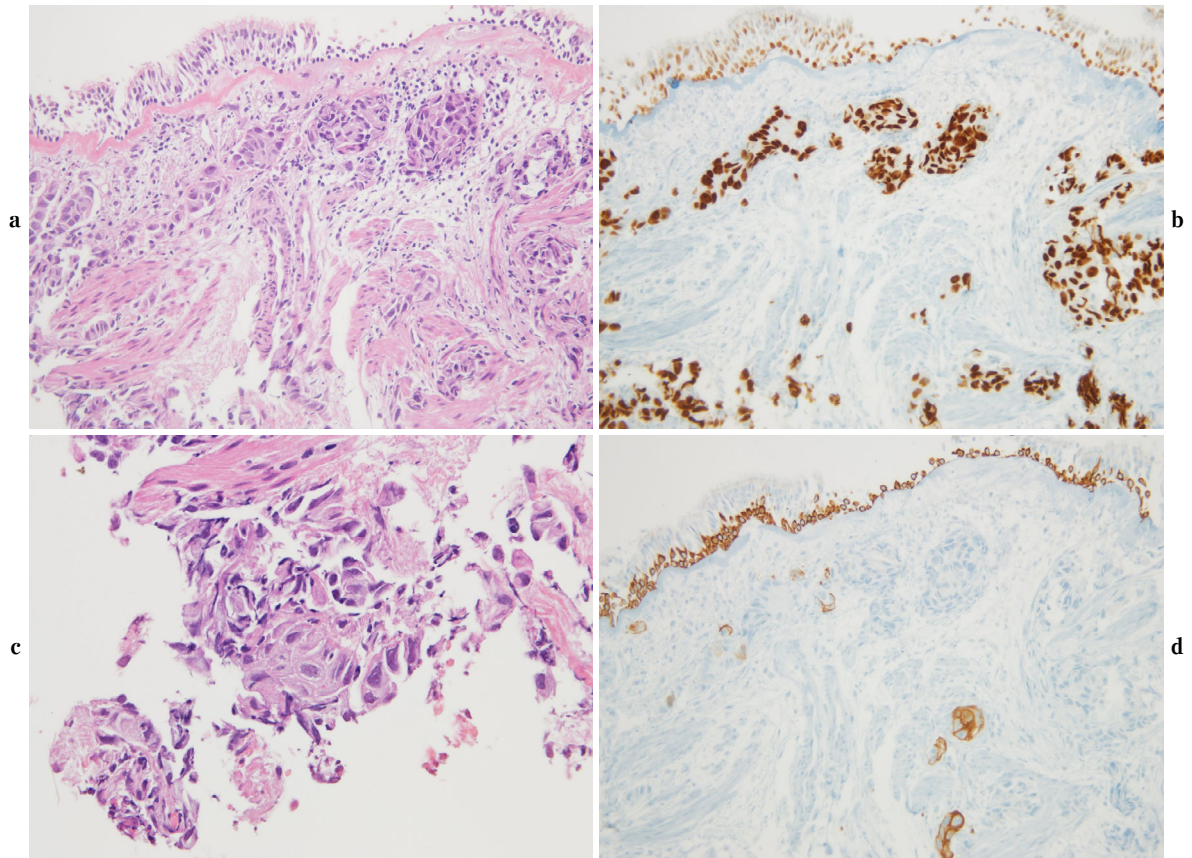


Figure 2. Histology of transbronchial lung biopsy shows non-small cell carcinoma. (a) Hematoxylin-eosin staining. (b) TTF-1 (thyroid transcription factor-1) staining. (c) Hematoxylin-eosin staining. (d) CK5/6 staining.

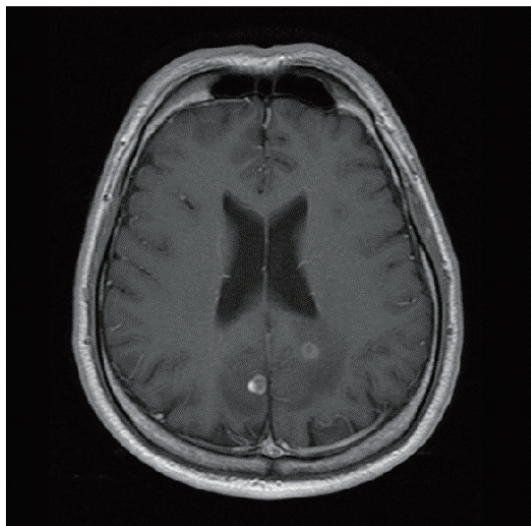


Figure 3. Brain MRI shows multiple brain metastases.

+/- +/-, CD56 : +/+, focal/-, CK5/6 : -/-/+
+を示した. 小細胞癌, 腺癌, 扁平上皮癌すべて viable

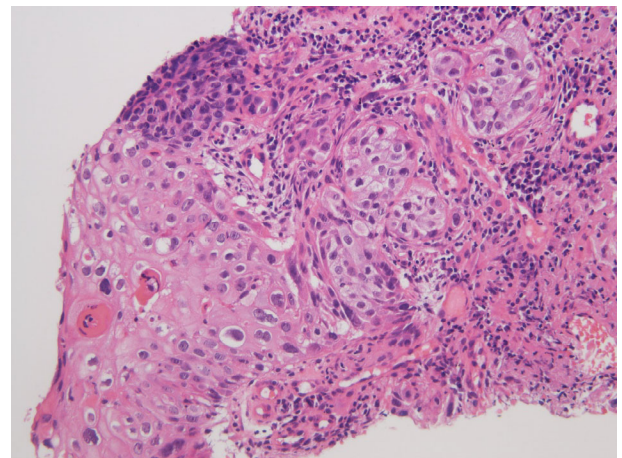


Figure 4. The histological examination of a CT-guided lung biopsy specimen shows squamous cell carcinoma (hematoxylin-eosin staining).

な細胞であった. また, EGFR 遺伝子変異解析コバス v2
で exon19 欠失変異は陽性, T790M 変異は陰性であつた.

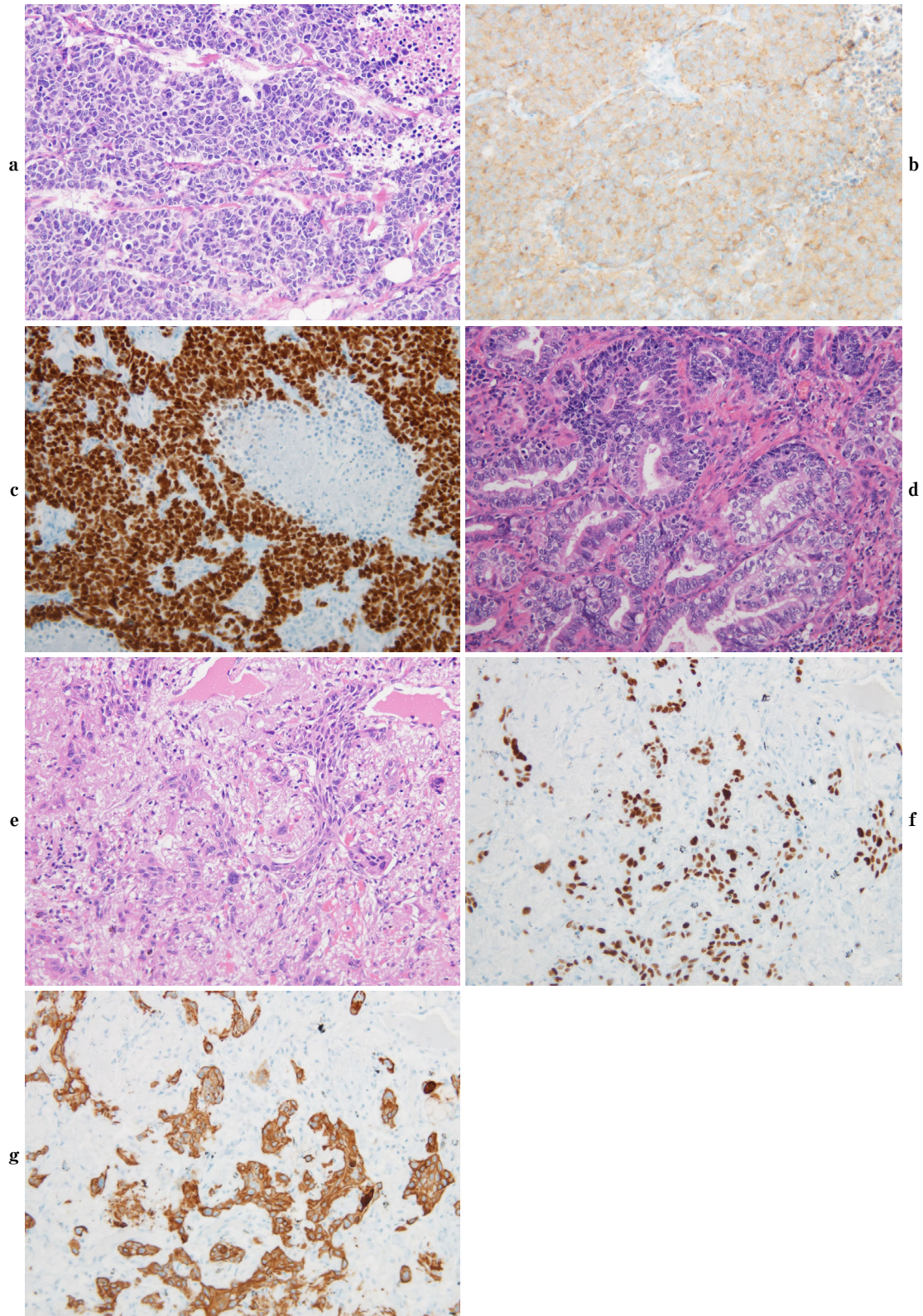


Figure 5. The histological examination of a surgical specimen. (a) Hematoxylin-eosin staining of a small cell carcinoma component. (b) Synaptophysin staining. (c) TTF-1 (thyroid transcription factor-1) staining. (d) Hematoxylin-eosin staining of the adenocarcinoma component. (e) Hematoxylin-eosin staining of the squamous cell carcinoma component. (f) p40 staining. (g) CK5/6 staining.

2017年9月、脳転移と縦隔リンパ節の腫大を認め、NSEとProGRPの上昇も認めため、術後も継続していたオシメルチニブは終了とした。小細胞癌への効果も期待して、2017年10月よりシスプラチン(Cisplatin: CDDP)(60 mg/m²: day 1)+イリノテカン(Irinotecan: CPT-11)(60 mg/m²: day 1, 8, 15)療法を3サイクル施行してPRの効果を得られ、NSEとProGRPも正常化した。嘔気の副作用のために、CDDPをカルボプラチン(Carboplatin: CBDCA)(AUC=5: day 1)に変更し3サイクル追加したが、CEAとSLXの上昇を認め、右鎖骨上リンパ節腫大と多発脳転移の増悪を認めた。

2018年5月よりオシメルチニブを再開し、2018年6月に多発脳転移に対して全脳照射(30 Gy/10回)を行った。また、新たに出現した胸髄の髄内転移に対しても放射線治療(30 Gy/10回)を行った。しかし、CEA、SLX、SCC、CYFRA、ProGRP、NSEの上昇を認めため、オシメルチニブを終了した。アテゾリズマブ(1200 mg/day)を開始したが、2018年7月多発肝転移が出現し1サイクルで終了とした。CBDCA(AUC=4.6: day 1)+ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル(Nab-Paclitaxel: nab-PTX)(80 mg/m²: day 1, 8, 15)療法を2サイクル施行後、多発肝転移は縮小しCEA、SLX、SCC、NSEの低下を認めたが、ProGRPはさらに上昇した。多発脊椎骨転移の出現と多発脳転移の増悪を認め、2018年9月にアムルビシン(Amrubicin: AMR)(30 mg/m²: day 1, 2, 3)を1サイクル施行したが、奏効せず永眠された。

経過と腫瘍マーカーの推移はFigure 6に示した。

考察

本症例は経気管支肺生検で非小細胞肺癌と診断されてEGFR-TKI治療を開始し、T790M変異出現によりオシメルチニブに変更したが病勢進行を認め、原発巣切除により混合型小細胞肺癌と診断された1例である。腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌の3つの組織型が混在し、治療に難渋した。オシメルチニブの耐性機序としてC797S変異の出現やT790M変異の減少または消失、小細胞癌や大細胞神経内分泌癌(large-cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC)への形質転換が報告されている。³ 形質転換の機序については明らかになっておらず、腺癌から小細胞癌への組織学的な分化をきたしたという説、もしくは元々腺癌と小細胞癌が混在している中、EGFR-TKIにより腺癌が減少し小細胞癌が顕在化したという説が報告されており、⁴ 組織学的な分化にはTP53変異、RB1の喪失、EGFR発現の消失、MYC増幅などが関与していると考えられている。² EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の方が、EGFR遺伝子変異陰性非小細胞肺癌より小細胞肺癌への形質転換をきたしやすいという報告もあ

る。⁵ 分子標的薬の進歩により非小細胞肺癌の予後が改善されたことで、従来は顕在化してこなかった小細胞肺癌への組織型の変化が認められるようになってきた可能性があり、今後は同様の症例が増えていくと考えられる。

本症例では診断時の経気管支肺生検で腺癌と扁平上皮癌、再生検時のCTガイド下肺生検で扁平上皮癌、原発巣切除時の手術検体で腺癌と扁平上皮癌の成分を含む混合型小細胞癌を認めた。小細胞癌は小さな生検検体で容易に診断できるが、² 混合型小細胞癌の診断率は生検検体の大きさや標本の状態によるという報告もある。⁵ また、生検検体でEGFR遺伝子変異陽性の扁平上皮癌と診断されても、手術検体では23%に腺癌が混在していたという報告もある。⁶ 本症例の外科的切除の治療効果は議論のあるところではあるが、手術検体を得られたことにより混合型小細胞癌と診断でき、その後の治療選択に有用であったと思われる。気管支鏡と針生検の検体では小細胞癌を疑う所見は認めなかったが、治療前から小細胞癌が混在していた可能性は否定できない。約1年にわたりEGFR-TKIによる治療が奏効していたことから、混在していた治療抵抗性の小細胞癌が増殖して腫瘍の大部分を占めるようになった可能性や、非小細胞癌成分が治療により小細胞癌へ組織学的な形質転換をした可能性がある。

混合型小細胞癌の診断時はProGRPとNSEは正常範囲内であったが、その後の病勢進行に伴い上昇を認めた。ProGRPとNSEの推移が非小細胞癌から小細胞癌への形質転換を予測するのに有効であったという報告もあり、⁷ 非小細胞癌においても診断時だけでなく、病勢の進行時はProGRPとNSEを繰り返し測定することが病態の把握に役立つと考える。しかし発症初期は病理組織診以外で小細胞癌の推測は難しく、生検を行うことが重要と考える。

本症例では小細胞肺癌に準じた化学療法を行い、半年ほど奏効していたが、その後に病勢コントロール不良となった。EGFR-TKI、免疫チェックポイント阻害薬、プラチナ製剤と第三代抗癌剤の併用療法を行ったが、転移の部位により効果の差を認め治療に難渋した。転移部位によって組織型混在の割合が異なり、同一の化学療法でも奏効する部分と進行する部分があったと考える。

腺扁平上皮癌から小細胞癌とLCNECへ形質転換した剖検報告でも、小細胞癌とLCNECが腫瘍の大半を占めるが、転移部位によって異なる割合で腺癌と扁平上皮癌が混在していた。さらに、それは生前に施行した生検とも異なる結果であった。⁸ 検体の大きさや生検を行う部位によって異なる組織型の結果が得られる可能性がある。臨床には制約も多いが、EGFR-TKIへの治療抵抗を認めた場合、再生検はなるべく大きな検体を得ることや、

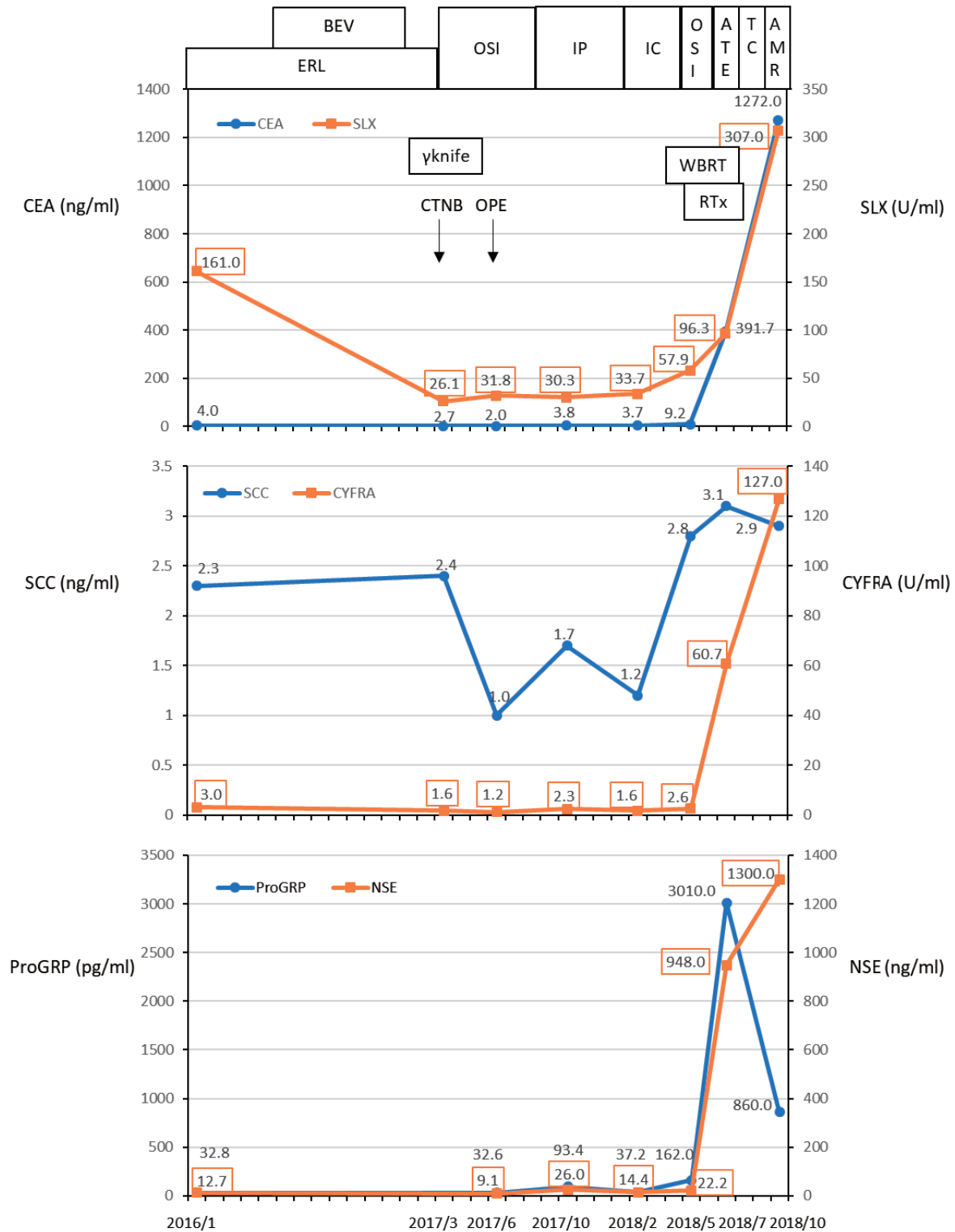


Figure 6. The clinical course and time course of serum CEA (carcino-embryonic antigen), SLX (sialyl Lewis-x antigen), SCC (squamous cell carcinoma-related antigen), CYFRA (cytokeratin 19 fragment), ProGRP (pro-gastrin-releasing peptide) and NSE (neuron-specific enolase). ERL, erlotinib; BEV, bevacizumab; OSI, osimertinib; IP, CDDP (cisplatin)+CPT-11 (irinotecan); IC, CBDCA (carboplatin)+CPT-11; ATE, atezolizumab; TC, CBDCA + nab-PTX (nab-paclitaxel); AMR, amrubicin; WBRT, whole brain radiotherapy; RTx, radiotherapy for intramedullary metastasis.

複数の臓器で行うことを検討すべきと思われる。

結 語

オシメルチニブによる治療後の手術検体により混合型小細胞肺癌と診断された、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌のまれな 1 例を経験した。治療の経過中に組織型の主体が治療抵抗性のもに变化している可能性がある。組織型により治療方針は大きく異なるため、治療抵抗を認める場合は十分な大きさの検体を得られる生検を積極的に行い、検討していく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

REFERENCES

1. Chong CR, Jänne PA. The quest to overcome resistance to EGFR-targeted therapies in cancer. *Nat Med*. 2013;19:1389-1400.
2. 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.
3. Kim TM, Song A, Kim DW, Kim S, Ahn YO, Keam B, et al. Mechanisms of Acquired Resistance to AZD9291: A Mutation-Selective, Irreversible EGFR Inhibitor. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1736-1744.
4. 荒木勇一郎, 栗山満美子, 森下真圭, 原田亜紀子, 石原明典, 前田浩義. EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌から小細胞肺癌への形質転換をきたした 1 例. *日呼吸誌*. 2017;6:99-103.
5. 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.
6. Ohtsuka K, Ohnishi H, Fujiwara M, Kishino T, Matsushima S, Furuyashiki G, et al. Abnormalities of Epidermal Growth Factor Receptor in Lung Squamous-Cell Carcinomas, Adenosquamous Carcinomas, and Large-Cell Carcinomas. *Cancer*. 2007;109:741-750.
7. Oya Y, Yoshida T, Uemura T, Murakami Y, Inaba Y, Hida T. Serum ProGRP and NSE levels predicting small cell lung cancer transformation in a patient with *ALK* rearrangement-positive non-small cell lung cancer: a case report. *Oncol Lett*. 2018;16:4219-4222.
8. Moriguchi S, Uruga H, Fujii T, Yasunaga Y, Takahashi Y, Kishi K. Transformation of epidermal growth factor receptor T790M mutation-positive adenosquamous carcinoma of the lung to small cell carcinoma and large-cell neuroendocrine carcinoma following osimertinib therapy: an autopsy case report. *Respirol Case Rep*. 2019;7:e00402.