

## CASE REPORT

EGFR 遺伝子変異, ALK 融合遺伝子変異同時陽性例が  
化学療法施行後に小細胞癌転化した 1 症例

村田泰規<sup>1</sup>・城下彰宏<sup>1</sup>・鈴木北斗<sup>1</sup>・中島 潔<sup>1</sup>・  
高橋光太<sup>1</sup>・池部 大<sup>2</sup>・寺島 剛<sup>2</sup>・竹下正文<sup>1</sup>

### A Case of EGFR Mutation and EML4-ALK Mutation-positive Lung Adenocarcinoma That Transformed to Small-cell Lung Cancer After Chemotherapy

Yasunori Murata<sup>1</sup>; Akihiro Shiroshita<sup>1</sup>; Hokuto Suzuki<sup>1</sup>; Kiyoshi Nakashima<sup>1</sup>;  
Kota Takahashi<sup>1</sup>; Dai Ikebe<sup>2</sup>; Tsuyoshi Terashima<sup>2</sup>; Masafumi Takeshita<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Pathology, Ichinomiya Nishi Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Transformation to small-cell lung cancer (SCLC) has been reported as one of the resistance mechanisms of EGFR-TKI-positive adenocarcinomas, and the transformed tumor has been reported to respond to chemotherapy for SCLC. EGFR gene mutations and ALK fusion gene mutations are considered to be exclusive, and co-positive cases are extremely rare. We herein report a case in which an adenocarcinoma that was co-positive for EGFR gene mutations and ALK fusion gene mutations transformed to SCLC after chemotherapy. **Case.** Follow-up computed tomography after treatment for Castleman's disease at a previous hospital in a 64-year-old man revealed a nodular shadow and right pleural effusion in the upper right lobe, which was staged as pT4N0M1a (pleural metastasis) stage IV adenocarcinoma. Surgery was performed, and the surgical specimen was positive for EGFR gene mutations and ALK fusion gene mutations. The administration of erlotinib was therefore started. Subsequently, since the tumor became resistant to treatment and was EGFR-T790M-positive, osimertinib was administered. The tumor responded to treatment but then recurred. Many chemotherapy agents were attempted, and he was eventually referred to our hospital for further treatment. A third bronchial lung biopsy was performed, which revealed EGFR gene mutations and ALK fusion gene mutation positivity, as well as SCLC transformation. Amrubicin was administered as the treatment for SCLC and was effective. **Conclusion.** Our experience suggests that EGFR gene mutation and ALK fusion gene mutation co-positive cases can transform to SCLC after chemotherapy. Co-positive cases themselves are rare, and no instances of co-positive cases that transformed to SCLC after treatment have been previously reported. We therefore reported a rare case of such a transformation.

(JLCC. 2021;61:342-346)

**KEY WORDS** — Small cell lung cancer, Adenocarcinoma, EML4-ALK gene, EGFR gene, EGFR tyrosine kinase inhibitor

Corresponding author: Yasunori Murata.

Received March 10, 2021; accepted April 12, 2021.

**要旨** — **背景.** EGFR-TKI の耐性機序として小細胞癌転化が報告されており, 小細胞肺癌の化学療法が奏功することが報告されている. また EGFR 遺伝子変異や ALK 融合遺伝子は排他的であるとされており, 同時陽性例は非常にまれである. **症例.** 64 歳, 男性. 前院にてキャッ

スルマン病治療後の経過観察 CT にて右上葉に結節影, 右胸水を認め, 右上葉切除, 胸膜病変摘出, 病理所見で腺癌が検出, 病期診断 pT4N0M1a (胸膜転移) stage IV と診断. 手術検体で EGFR-L858R 変異, ALK 融合遺伝子変異を認め, エルロチニブ内服開始. その後, 耐性化し,

T790M 陽性となり、オシメルチニブ投与。再発後複数の殺細胞性抗腫剤を使用し抵抗性となり、治療検討目的に当院紹介となった。3rd biopsy を行い、小細胞肺癌転化と同時に EGFR-L858R, ALK 融合遺伝子変異も検出され、小細胞肺癌の治療としてアムルピシン投与し、奏功した。

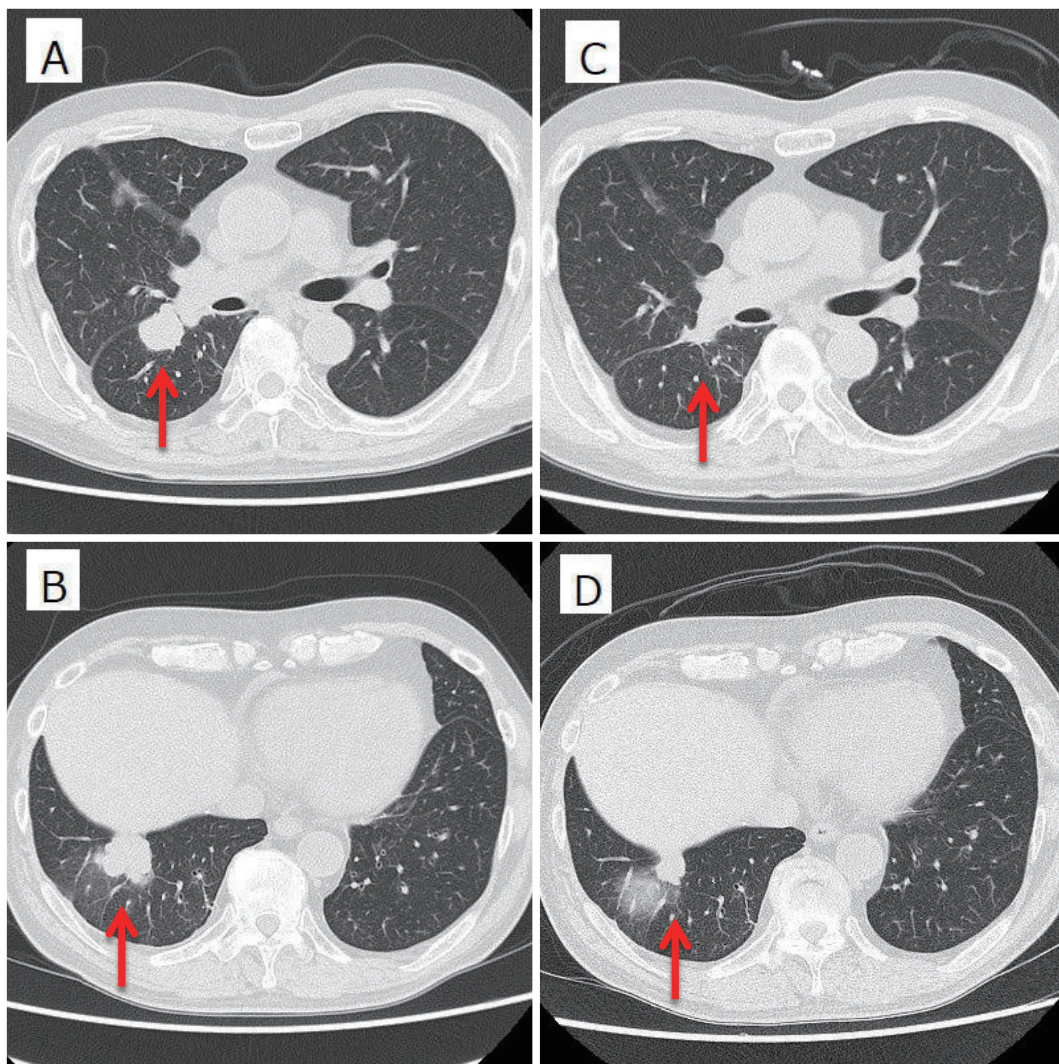
**結論.** EGFR 遺伝子変異, ALK 融合遺伝子変異同時陽性例が化学療法施行後に小細胞癌転化した希少な症例を経験したので報告する。

**索引用語**——小細胞肺癌, 腺癌, EML4-ALK 遺伝子, EGFR 遺伝子, EGFR チロシンキナーゼ阻害薬

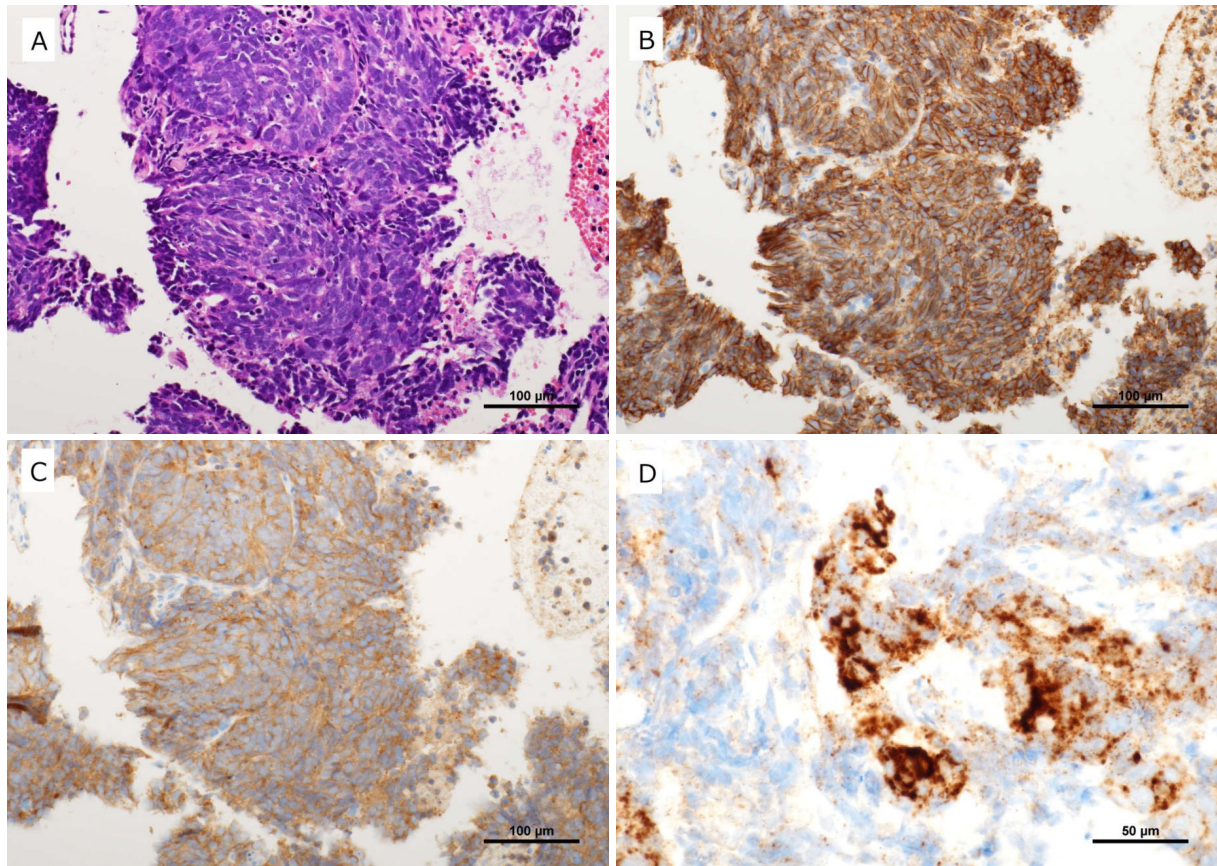
## はじめに

Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異と echinoderm microtubule-associated protein-like 4 and

anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) 融合遺伝子は排他的であるとされており、同時陽性例は非常にまれである。また、EGFR-TKI(EGFR-tyrosine kinase inhibitor) の耐性機序のひとつとして小細胞癌の形質転化が報告さ



**Figure 1.** CT showed a nodular shadow in the upper right lobe before chemotherapy with amrubicin (A). CT showed a tumor shadow in the lower right lobe before chemotherapy with amrubicin (B). CT showed a nodular shadow in the upper right lobe after two cycles of chemotherapy with amrubicin (C). CT showed a tumor shadow in the lower right lobe after two cycles of chemotherapy with amrubicin (D).



**Figure 2.** Histology of the transbronchial lung biopsy tumor specimen shows small-cell carcinoma (hematoxylin and eosin staining) (A), CD56 staining (B), Synaptophysin staining (C), ALK-IHC (immunohistochemistry) staining (D).

れている。<sup>1,2</sup> 小細胞癌転化した症例は小細胞肺癌に対する標準治療が奏功すると報告がある。<sup>3,4</sup> *EGFR* 遺伝子変異と *ALK* 融合遺伝子が同時陽性を示した症例が複数の化学療法施行後に小細胞癌転化し、アムルピシン単剤療法が奏功したので報告する。

## 症例

症例：64歳，男性。

主訴：なし。

既往歴：キャッスルマン病(X-7年にPSL，リツキシマブ療法で寛解)，腸閉塞。

生活歴：喫煙歴なし。アスベスト曝露歴なし。

家族歴：なし。

現病歴と経過：キャッスルマン病治療後の経過観察目的のX-3年2月のCTにて右上葉に結節影，右胸水を認めたため，X-3年2月右上葉拡大楔状切除，胸膜病変摘出，胸膜癒着施行。病理所見で乳頭状腺癌の診断（この時点では小細胞癌の成分は検出されていない），病期診断pT4N0M1a（胸膜転移）stage IVで胸水細胞診陽性であった。手術検体より*EGFR* exon 21 L858R変異陽性，

PD-L1 TPS 1~24%，*ALK* 融合遺伝子変異（fluorescence *in situ* hybridization：FISH法）陽性を認めた。

X-3年4月からエルロチニブ内服開始。

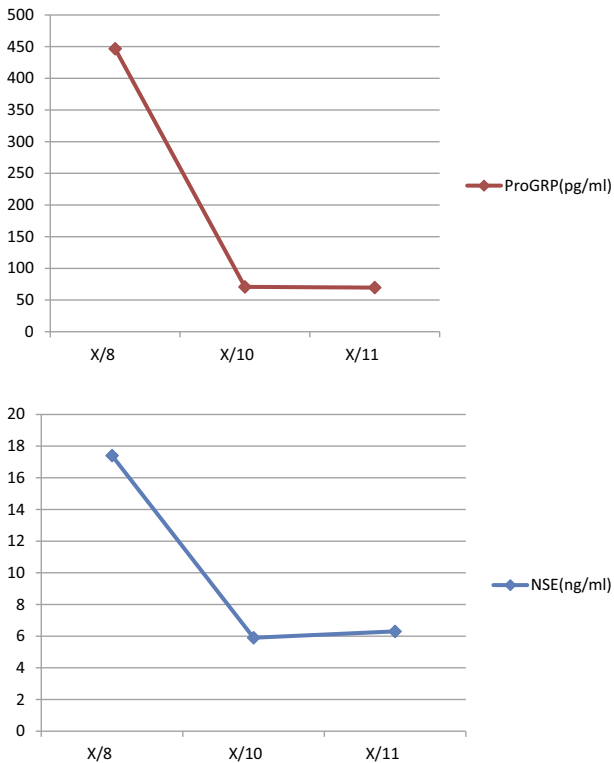
X-3年10月CTにて再発，右胸膜壁より2nd biopsyをCTガイド下肺生検で行い，腺癌が検出され，*EGFR* 遺伝子変異を測定したところ，T790M変異陽性を確認した。

X-3年11月，2次治療オシメルチニブ開始し，評価はPRであったが，X-2年8月に再発し，3次治療カルボプラチン+ペメトレキセド+ベバシズマブを開始。4コース施行し，評価はPRであったため，X-2年11月からペメトレキセド+ベバシズマブ維持療法開始。10コース目でG4の貧血を認めたため，ベバシズマブ単剤に変更し4コース施行後にPD。

X-1年10月，4次治療としてドセタキセル単剤9コース行い，PD。

X年5月，5次治療としてゲムシタビン単剤2コース行い，PD。

X年7月，6次治療としてビノレルビン単剤行い，1コース投与後に8月に本人希望，治療検討目的に当院紹



**Figure 3.** Tumor markers. Time course of serum pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron-specific enolase (NSE).

介転院となった。

当院来院時 CT では右上葉に結節影，右下葉に腫瘤影を認めていた (Figure 1A, 1B)。

X 年 9 月気管支鏡にて肺転移 (右上葉の結節：Figure 1A) から 3rd biopsy を行った。病理所見は N/C 比が高い小型～中型の細胞が充実性に増殖しており，免疫染色で synaptophysin 陽性，CD56 陽性であり，小細胞肺癌の診断であった。また EGFR-L858R 変異，ALK 融合遺伝子変異ともに陽性であった (immunohistochemistry：IHC 法で部分的に強い染色性を示していた：Figure 2A～2D)。

小細胞肺癌の治療として X 年 9 月 7 次治療としてアムルピシン開始した。

画像上腫瘍縮小を認めており (Figure 1C, 1D)，腫瘍マーカー (ProGRP, NSE) も減少し，奏功している (Figure 3)。

## 考 察

本症例は EGFR 遺伝子変異，ALK 融合遺伝子変異同時陽性例がエルロチニブ投与後に耐性化し T790M 遺伝子変異が陽性となりオシメルチニブ，複数の殺細胞性抗癌剤使用後に小細胞癌転化した。

EGFR 遺伝子変異と ALK 融合遺伝子変異は相互排他的とされ，腺癌症例中 0.9～1.3% と同時陽性例は非常にまれとされている。<sup>1,2</sup>

本症例のすべての検体で EGFR-L858R 陽性であったこと前院の手術検体で ALK 融合遺伝子陽性細胞 (FISH 法) が 80% 認められていた部分と 10% 程度である部分があり均一でなかったこと，当院での再生検でも IHC 染色が一部強い染色を認めていることを考慮すると EGFR 遺伝子変異陽性細胞と ALK 融合遺伝子変異陽性細胞が組織中にヘテロに共存していたと考えられる。

EGFR 遺伝子変異と ALK 融合遺伝子変異が同時陽性となった肺癌に対する，EGFR-TKI, ALK-TKI の投与順序に関しては議論があるところであるが，どちらが先に使われるべきということについての情報は無い。

前院では 3 手術検体中に (FISH 法)，ALK 融合遺伝子変異陽性となったのが 1 検体だけであったため，偽陽性の可能性も危惧されたため，ALK-TKI ではなくまず EGFR-TKI を使用し，奏功した。

その後再発し，2nd biopsy を行い，耐性遺伝子である T790M 陽性確認し，オシメルチニブに変更し奏功していたが，耐性化した。T790M 変異後のオシメルチニブの耐性機序として C797S 変異の他に小細胞癌形質転化も報告されている。<sup>3</sup>

小細胞癌転化した病理検体では T790M 遺伝子変異は陰性であった。ということは T790M 陽性と小細胞癌転化は同時出現しないと考えることもできる。T790M 陽性細胞を保持し小細胞癌転化したという報告もある<sup>5</sup>が，小細胞癌転化した EGFR 遺伝子変異は T790M が陰性となるケースがほとんどであるようだ。<sup>6,7</sup>

また本症例の場合，ALK 融合遺伝子変異陽性細胞が小細胞癌転化したとも考えることもできるが，ALK-TKI 治療後に耐性化しとして小細胞癌転化したとの報告がほとんどであるのに対し，<sup>8,9</sup> 未治療での報告は 1 本のみである。<sup>10</sup> このことを考慮すれば本症例は ALK-TKI は投与されていないので，ALK 融合遺伝子変異陽性細胞が化学療法後に小細胞癌転化したのではなく，EGFR-TKI の耐性化として小細胞癌転化したと考えるのが自然と思われる。

EGFR-TKI 耐性機序として形質転化をきたした小細胞癌は化学療法に対して感受性があることが報告されている。<sup>3,4</sup> 実際，本症例はアムルピシン投与後，腫瘍縮小傾向を得られている。

最後の検体では EGFR-L858R 陽性，synaptophysin, CD56 陽性で小細胞癌成分を，IHC 染色では ALK 融合遺伝子変異陽性細胞も認めており，1 検体内に実に EGFR 遺伝子変異陽性細胞，ALK 融合遺伝子陽性細胞，小細胞癌成分の 3 種類の細胞成分が混在していた。

本症例のような特異的な遺伝子変異を有する場合は、腫瘍の耐性化が生じた場合にはその都度生検を行いそれぞれに合わせた治療戦略を立てる必要がある。

今後、再発した場合は4th biopsyを行い、腫瘍内に小細胞癌成分が減少し、腺癌成分が残存しているのか確認し、腺癌成分が残存している場合は再度ALK-IHC染色を行い、陽性であれば、アレクチニブの投与を検討している。

## 結 語

当初は免疫チェックポイント阻害薬、EGFR-TKIの再投与を考慮していたが、前院での組織検体でALK融合遺伝子変異(FISH法)が陽性であったことを再評価するために3rd biopsyを行った。施行後に小細胞癌転化が判明し、残存していた部分はEGFR-L858R変異、ALK融合遺伝子変異(IHC法)陽性であった。EGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子変異同時陽性例がTKI投与後にT790M遺伝子変異が陽性となり化学療法施行後に小細胞癌転化した症例は今まで報告がなく今回経験したので報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Lee JK, Kim TM, Koh Y, Lee SH, Kim DW, Jeon YK, et al. Differential sensitivities to tyrosine kinase inhibitors in NSCLC harboring EGFR mutation and ALK translocation. *Lung Cancer*. 2012;77:460-463.
2. Yang JJ, Zhang XC, Su J, Xu CR, Zhou Q, Tian HX, et al. Lung cancers with concomitant EGFR mutations and ALK rearrangements: diverse responses to EGFR-TKI and crizotinib in relation to diverse receptors phosphorylation. *Clin Cancer Res*. 2014;20:1383-1392.
3. Denis MG, Bennouna J. Osimertinib for Front-Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic EGFR-Mutant NSCLC Patients: Efficacy, Acquired Resistance and Perspectives for Subsequent Treatments. *Cancer Manag Res*. 2020;12:12593-12602.
4. 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.
5. Tang K, Jiang N, Kuang Y, He Q, Li S, Luo J, et al. Overcoming T790M mutant small cell lung cancer with the third-generation EGFR-TKI osimertinib. *Thorac Cancer*. 2019;10:359-364.
6. Ma S, He Z, Fu H, Wang L, Wu X, Zhang Z, et al. Dynamic changes of acquired T790M mutation and small cell lung cancer transformation in a patient with EGFR-mutant adenocarcinoma after first- and third-generation EGFR-TKIs: a case report. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9:139-143.
7. Sonoda T, Nishikawa S, Sakakibara R, Saiki M, Ariyasu R, Koyama J, et al. EGFR T790M mutation after chemotherapy for small cell lung cancer transformation of EGFR-positive non-small cell lung cancer. *Respir Med Case Rep*. 2018;24:19-21.
8. Cha YJ, Cho BC, Kim HR, Lee HJ, Shim HS. A Case of ALK-Rearranged Adenocarcinoma with Small Cell Carcinoma-Like Transformation and Resistance to Crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2016;11:e55-e58.
9. Zhu YC, Liao XH, Wang WX, Xu CW, Zhuang W, Zhong LH, et al. Patients harboring ALK rearrangement adenocarcinoma after acquired resistance to crizotinib and transformation to small-cell lung cancer: a case report. *Onco Targets Ther*. 2017;10:3187-3192.
10. Balla A, Khan F, Hampel KJ, Aisner DL, Sidiropoulos N. Small-cell transformation of ALK-rearranged non-small-cell adenocarcinoma of the lung. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2018;4:a002394.