

●症 例

肺腺癌の小細胞癌化を認めた1例

正木 晴奈 石井 聡 竹田雄一郎
渡辺 翔 放生 雅章 杉山 温人

要旨：症例は59歳，女性。主訴は腹部膨満。肺腺癌 T3N2M1b（脳転移，悪性胸水）Stage IV EGFR 遺伝子変異陽性（Exon19 E746-A750 欠失）に対して，抗癌剤治療（cisplatin+pemetrexed → erlotinib）などを行った。胸部病変は制御できたが腹部リンパ節転移の出現を認めた。リンパ節生検にて TTF-1 陽性・synaptophysin 陽性であり，肺腺癌小細胞癌化が疑われた。小細胞癌に対する抗癌剤治療を行うことにより，リンパ節の縮小を認めた。肺腺癌の小細胞癌化に関して文献的考察を含め報告する。

キーワード：EGFR チロシンキナーゼ阻害薬，小細胞癌化，耐性化機序

EGFR-TKI, Transformation to SCLC, Resistance-gaining mechanism

緒 言

Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異が発見され，EGFR 変異肺癌に対するゲフィチニブ (gefitinib)・エルロチニブ (erlotinib) といった EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) の効果が注目されている¹⁾²⁾。日本において EGFR 変異肺癌は肺腺癌の約 40% に認められ，肺癌治療成績の向上において重要である³⁾。しかしながら，EGFR-TKI による耐性の問題も指摘されている⁴⁾⁵⁾。EGFR-TKI の耐性機序として T790M 変異・MET 遺伝子増幅の頻度が高いが，腺癌からの小細胞癌化の報告もされている^{6)~8)}。今回，我々は肺腺癌の小細胞癌化を認めた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：59歳，女性。

主訴：腹部膨満。

既往歴：なし。

生活歴：喫煙歴 20本/日×35年。

現病歴：2011年10月労作時呼吸困難を主訴に国立国際医療研究センター病院を受診した。胸部X線写真にて右胸水，胸部CTにて右肺に腫瘤影を認めた。また頭部

MRIにて右大脳半球に浮腫を伴う転移がみられた (Fig. 1A~C)。血液検査にて CEA 2,694 ng/ml, NSE 58.4 ng/ml と上昇を認めた。局所麻酔下胸腔鏡検査を施行し，壁側胸膜に多数の腫瘤を認めた (Fig. 1D)。生検を行い病理結果から腺癌を認め CEA, Napsin A, TTF-1 が陽性であり，肺腺癌 T3N2M1b (脳転移) Stage IV EGFR 遺伝子変異陽性 (Exon19 E746-A750 欠失) と診断した。脳転移に対して全脳照射 30 Gy 施行，化学療法としてシスプラチン (cisplatin, 75 mg/m²) + ペメトレキセド (pemetrexed, 500 mg/m²) を4コース施行した。4コース終了後の評価にて胸部病変は48%の縮小を認めたが，骨盤・右大腿骨転移が出現し progressive disease (PD) と判断した。その後エルロチニブ (erlotinib) に変更，国立国際医療研究センター病院における臨床研究への参加了解を得て，100 mg/日で内服開始した。胸部病変などは縮小傾向であり，内服開始から3ヶ月の時点で標的的病変は-26%の stable disease (SD) であった。しかし erlotinib の内服を開始してから4ヶ月後に腹部膨満感が出現し，腹部CTにて腹部リンパ節腫大を認めた。精査目的に2012年11月入院となった。

入院時現症：performance status (PS) 2 (腹部膨満)，体温 37.1℃，脈拍数 86 回/min，血圧 121/72 mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度 98% (室内気)，呼吸数 15 回/min。呼吸音：異常なし，心音：異常なし，腹部：心窩部に腫瘤を触知。

入院時検査所見：腫瘍マーカーは CEA 2.4 ng/dl と正常であったが，NSE 178 ng/ml，Pro-GRP 92 pg/ml と高値であった。生化学所見では総ビリルビン 3.5 mg/dl，直接ビリルビン 2.3 mg/dl，AST 226 U/L，ALT 97 U/L

連絡先：正木 晴奈

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

国立国際医療研究センター病院呼吸器内科

(E-mail: masakiharuna3@gmail.com)

(Received 18 Sep 2013/Accepted 18 Feb 2014)

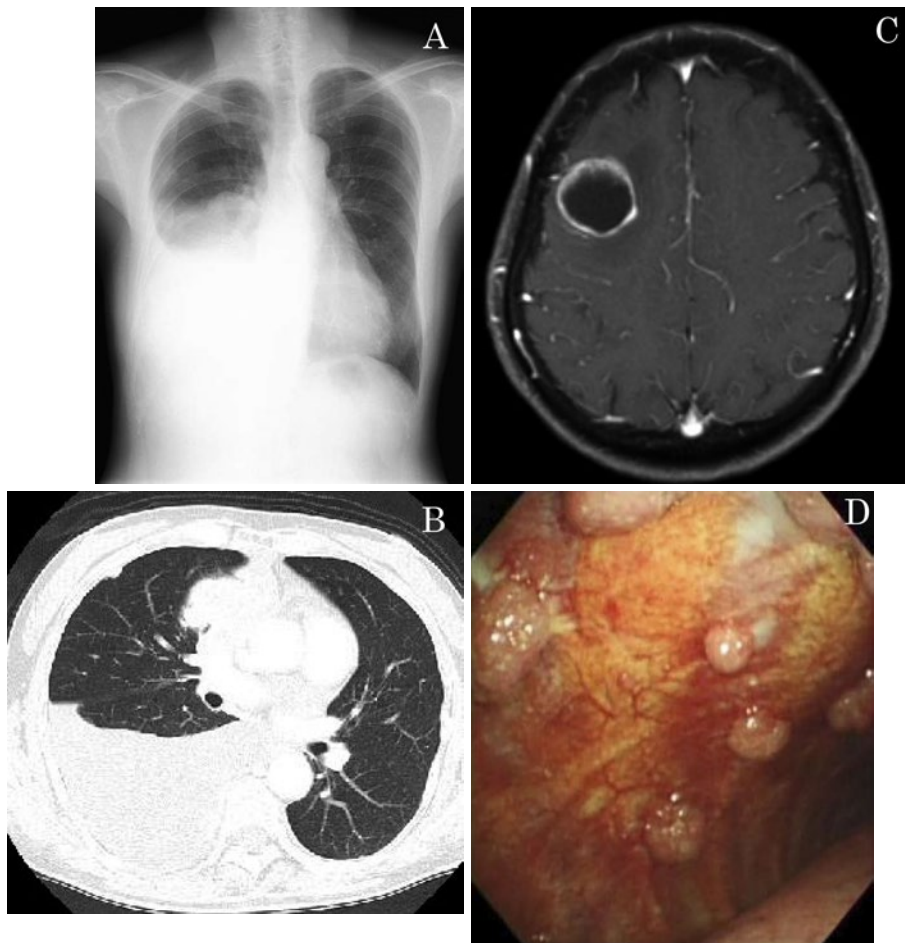


Fig. 1 (A) Chest X-ray at the first medical examination. The right pleural effusion was observed. (B) Chest CT image at the first medical examination. The right pleural effusion and the lung tumor were observed. (C) Brain MRI. It showed a metastatic lesion in the right cerebral hemisphere. (D) Finding of thoracoscopy under local anesthesia. The pleural dissemination was observed.

と肝機能障害を認め、腹部リンパ節腫大の影響と考えられた。また BUN 14 mg/dl, Cre 1.6 mg/dl と腎機能低下を認めた。

画像所見：胸部 X 線写真：2011 年 10 月の胸部 X 線では右胸水貯留を認めていたが、2012 年 11 月入院時は結節影のみ認めた (Fig. 2A)。胸腹部 CT：胸部 CT では右中葉に結節影を認めた (Fig. 2B)。腹部 CT では腹腔内に長径 12.7 cm の腫瘤を認め、腹水も伴っていた (Fig. 3A)。

入院後経過：経皮的に腹部リンパ節生検を施行した。病理組織診において腫瘍細胞は小さく、胞巣形成を伴い、核は円形で細胞質は少なく、核小体は目立たなかった。TTF-1 陽性・synaptophysin 陽性・chromogranin 陽性であった。またリンパ節生検で得た検体の EGFR 遺伝子変異を調べたところ、陽性 (Exon19 E746-A750 欠失) であった。T790M は陰性であった。以上の結果から、

肺腺癌の小細胞癌化の診断に至った。腹部リンパ節腫大に伴う腹部膨満が増強したため化学療法を追加する方針となり、erlotinib (100 mg/日) + カルボプラチン [carboplatin, area under the curve (AUC) = 5] + エトポシド (etoposide, 80 mg/m²) による治療を開始した。2 コース施行後、腹部リンパ節は 12.7 cm から 10.4 cm と縮小傾向を示し、また腹水も減少した (Fig. 3B)。リンパ節の縮小により肝機能は改善傾向となったが、骨髄抑制が遷延し次の治療を開始するまでに 6 週間を要し、その間に腹部リンパ節は再増大した。3 コース目の抗癌剤治療を検討したが、PS が 4 となったため抗癌剤治療は終了し、best supportive care となった。

考 察

EGFR 遺伝子変異をもつ非小細胞肺癌患者の 70~80% は EGFR-TKI に効果を示す。しかし、それも約 1 年で耐

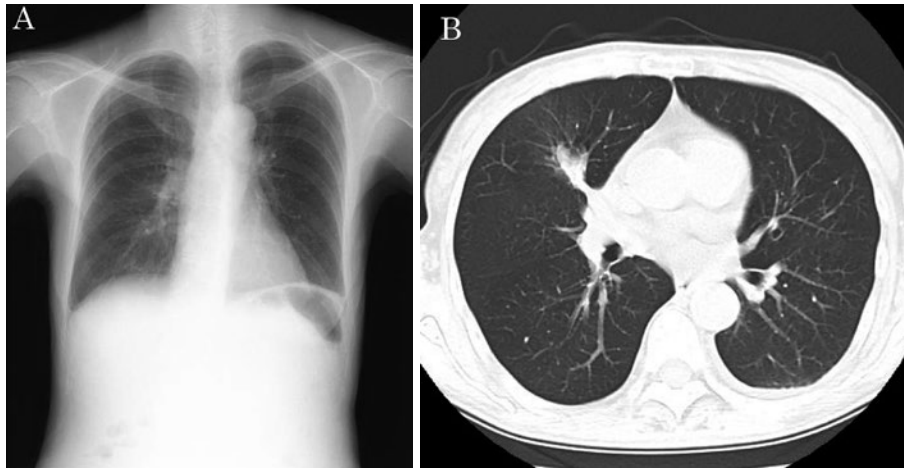


Fig. 2 (A) Chest X-ray on admission. A nodule was observed in the right middle lung field. The right pleural effusion detected in Fig. 1A had disappeared. (B) Chest CT image on admission. A nodule was observed in the right middle lobe, and the size was smaller than in Fig. 1B.

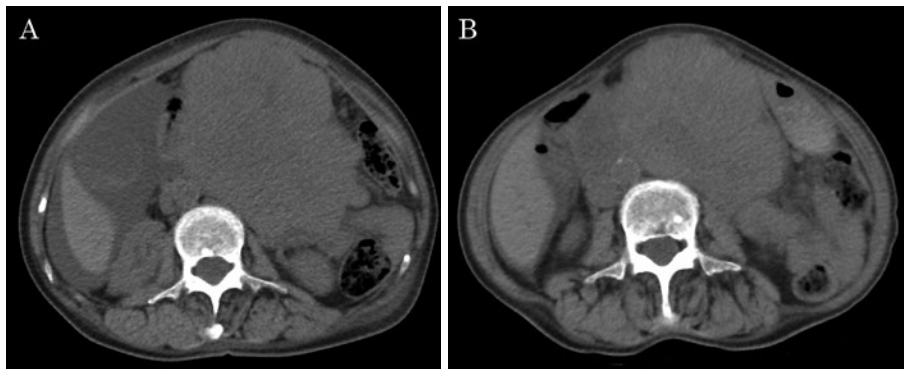


Fig. 3 (A) Plain abdominal CT before treatment with chemotherapeutic agents (carboplatin + etoposide). Maximum tumor diameter was 12.7 cm. (B) Plain abdominal CT after two cycles of carboplatin + etoposide. The maximum diameter of the abdominal tumor had decreased to 10.4 cm.

性を獲得することが知られている⁹⁾¹⁰⁾。EGFR-TKIへの耐性の機構は2つに大別され、EGFR遺伝子の2次変異による耐性化と、MET遺伝子増幅などによる側副経路の活性化に分かれる¹¹⁾。EGFR遺伝子の2次変異獲得による耐性化はT790M変異が知られており、EGFR-TKIに耐性が生じたEGFR変異症例の約50%に認められる⁴⁾。側副経路の活性化としては、約20%にMET遺伝子増幅が認められる¹²⁾。また頻度は少ないが、近年Sequistらにより腺癌からの小細胞癌化の報告がされており、小細胞肺癌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⁶⁾。

当症例の小細胞癌化までの経過をFig. 4に示した。局所麻酔下胸腔鏡による壁側胸膜生検の結果、病理組織診では癌細胞が充実性胞巣を形成して増殖し、腺腔形成を

認めた。表面では低乳頭状のパターンを呈する部分もみられた。免疫染色にてCEA, Napsin A, TTF-1が陽性であることから、腺癌と診断した (Fig. 5)。Erlotinibを開始し標的病変は縮小傾向であったが、経過中に出現した腹部リンパ節転移を生検し、小細胞癌の診断に至った。2次癌の可能性も考慮したが、腹部リンパ節転移の組織から小細胞癌が認められ、TTF-1陽性・synaptophysin陽性・chromogranin陽性であり (Fig. 6)、なおかつEGFR遺伝子変異を認めたため、肺腺癌の小細胞癌化の診断に至った。

本例を進展型小細胞肺癌としての初回治療と考えた場合、現在の肺癌診療ガイドラインにおいて年齢やPSからはイリノテカン (irinotecan) が第一選択薬として推奨されている。一方で、小細胞癌化に対してはこれまで

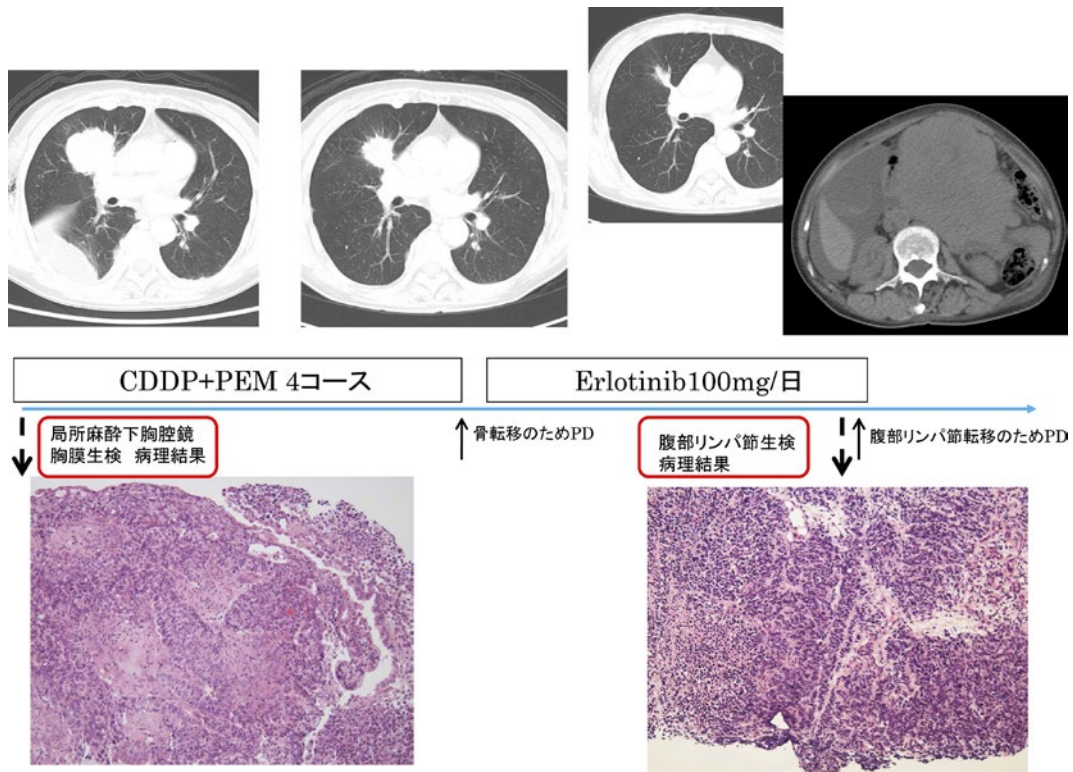


Fig. 4 Clinical course of this patient until transformation to small cell carcinoma.

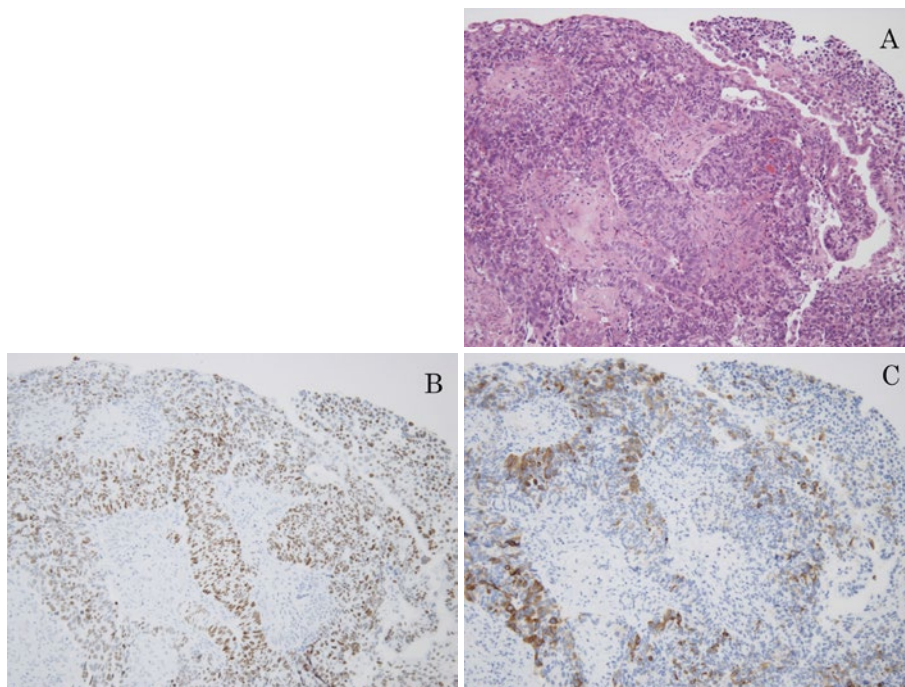


Fig. 5 Microscopic findings of biopsy specimen from the metastatic pleural nodules. (A) Hematoxylin-eosin staining. (B) Immunohistochemical staining of TTF-1. The cancer cells were positive for TTF-1. (C) Synaptophysin was partially positive.

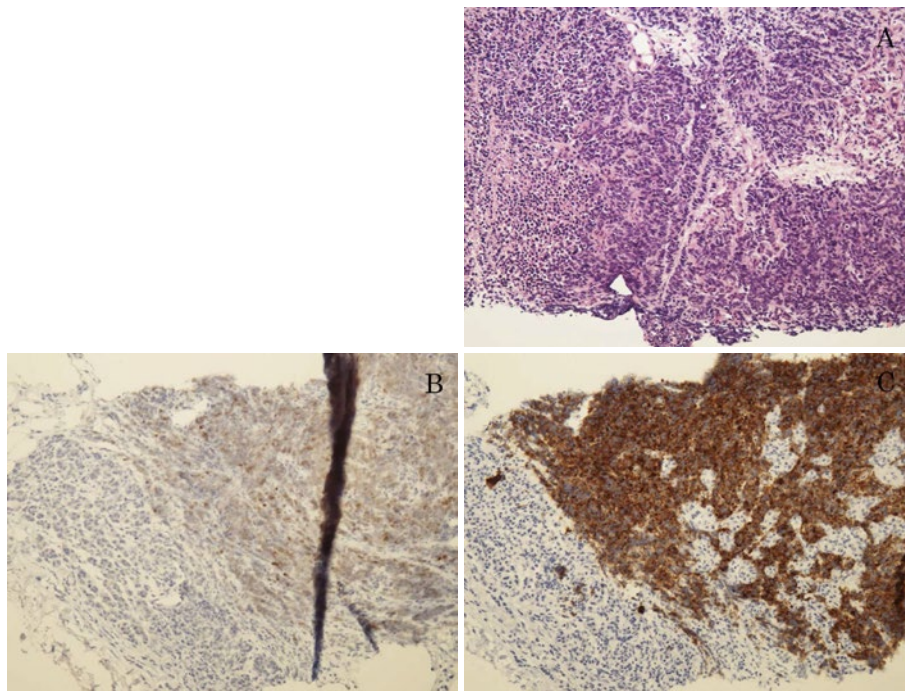


Fig. 6 Microscopic findings of biopsy specimen from abdominal lymph node. (A) Hematoxylin-eosin staining. The component of small cell carcinoma was observed. (B) Immunohistochemical staining of TTF-1. The cancer cells were still positive for TTF-1. (C) Synaptophysin was strongly positive at immunostaining.

Table 1 List of case reports of transformation from lung adenocarcinoma to small cell carcinoma

No	Age	Sex	Baseline histology	Period of EGFR-TKI	Smoking	EGFR mutation	Reference
1	67	F	Adenocarcinoma	22 months	Unknown	L858R	6)
2	54	F	Adenocarcinoma	36 months	Unknown	Exon19 del	6)
3	56	F	Adenocarcinoma	14 months	Unknown	L858R	6)
4	40	F	Adenocarcinoma	24 months	Unknown	Exon19 del	6)
5	61	F	Adenocarcinoma	18 months	Unknown	L858R	6)
6	46	F	Adenocarcinoma	20 months	Never	Exon19 del	7)
7	73	F	Adenocarcinoma	38 months	Never	L858R	8)
8	59	F	Adenocarcinoma	4 months	+	Exon19 del	This case

EGFR-TKI : EGFR-tyrosine kinase inhibitor

に症例報告ではあるが irinotecan でも etoposide でも効果が報告されている⁶⁾⁷⁾。本例では etoposide を選択し carboplatin + etoposide による治療を行い、効果を認めた。

過去の文献⁷⁾⁸⁾においては、EGFR-TKI から別の抗癌剤に切り替えてから小細胞癌化したとの報告が多く、EGFR-TKI を使用していて小細胞癌化したとの報告はない。また、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌で EGFR-TKI 既投与例に対し、PD 後に EGFR-TKI を継続する治療法 (beyond PD) を有効とする報告が、後方視的な研究ではあるが散見される¹³⁾¹⁴⁾。当症例では carboplatin + etoposide を 20% 減量したうえで erlotinib を継続したが、この

治療が正しかったかは証明できない。

免疫染色の結果から腺癌から小細胞癌に移行している症例は、当症例も含めて 8 例報告されている (Table 1)^{6)~8)}。過去の症例を検討すると、平均 24.6ヶ月間は EGFR-TKI を使用できているが、当症例は EGFR-TKI 開始から約 4ヶ月で耐性が生じた。当症例が早期に耐性を生じた理由は、重喫煙者であったことや erlotinib の投与量が関与している可能性が考えられる。また、治療開始前の検体を再度見直したところ、局所麻酔下胸腔鏡によって得た胸膜生検の検体は TTF-1 陽性であるが部分的に synaptophysin・chromogranin も陽性であり、同部位に小型の細胞が集簇していた (Fig. 5)。胸膜生検の CD56 は陽性であっ

たが、リンパ節生検に関して検体量不足で実施できなかった。最初から、腺癌だけではなく小細胞癌の組織も混在していたことも影響していると考えられる。Tatematsu ら¹⁵⁾の報告では、122 人の小細胞癌の患者の検体の EGFR 遺伝子変異を調べたところ 5 人 (4%) において陽性であった。同様の症例報告も散見される¹⁶⁾¹⁷⁾。腺扁平上皮癌のように腺癌と小細胞癌の組織が混在している症例が存在する可能性が示唆される。

Fukui らは、小細胞癌に対し手術が行われた 64 例のうち 6 例に小細胞癌だけではなく腺癌成分が混在していたことを報告した¹⁸⁾。6 例のうち 1 例において EGFR 遺伝子変異が陽性であったが、腺癌と小細胞癌のそれぞれの組織をポリメラーゼ連鎖反応にて調べたところ同一の塩基配列を認めた。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が、証明はされておらず、今後も検討していくことが必要である。

今回の症例報告の制限として、T790M 変異が陰性であることは判明しているが、他の耐性機序 (MET 遺伝子増幅・PIK3CA など) に関しては調べられていないことがあげられる。

以上、肺腺癌の小細胞癌化を認めた症例を経験し、文献的考察を加えて報告した。耐性機序において小細胞癌化の頻度は少ないが、見落とさず適切な治療を行うことが必要である。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Paez JG, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-500.
- 2) Lynch TJ, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
- 3) Tokumo M, et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1167-73.
- 4) Kobayashi S, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786-92.
- 5) Pao W, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005; 2: e73.
- 6) Sequist LV, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3: 75ra26.
- 7) Morinaga R, et al. Sequential occurrence of non-small cell and small cell lung cancer with the same EGFR mutation. *Lung Cancer* 2007; 58: 411-3.
- 8) Alam N, 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: E1-4.
- 9) Sequist LV, et al. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 587-95.
- 10) Rosell R, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958-67.
- 11) Nguyen KS, et al. 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: 281-9.
- 12) Engelman JA, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316: 1039-43.
- 13) Nishie K, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors beyond progressive disease: a retrospective analysis for Japanese patients with activating EGFR mutations. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1722-27.
- 14) Faehling M, et al. EGFR-tyrosine kinase inhibitor treatment beyond progression in long-term Caucasian responders to erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A case-control study of overall survival. *Lung Cancer* 2013; 80: 306-12.
- 15) Tatematsu A, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6092-6.
- 16) Zakowski MF, et al. EGFR mutations in small-cell lung cancers in patients who have never smoked. *N Engl J Med* 2006; 355: 213-5.
- 17) Okamoto I, et al. EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 1028-9.
- 18) Fukui T, 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: 1714-9.

Abstract**A case of lung adenocarcinoma that transformed to small cell carcinoma**

Haruna Masaki, Satoru Ishii, Yuichiro Takeda, Sho Watanabe,
Masayuki Hojo and Haruhito Sugiyama

Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine

A 59-year-old woman, who had been diagnosed with lung adenocarcinoma T3N2M1b Stage IV with EGFR mutation (Exon 19 E746-A750del) and undergone chemotherapies (cisplatin + pemetrexed → erlotinib), was admitted to our hospital with a complaint of abdominal distention. The primary lesion was well controlled; however, the metastases to abdominal lymph nodes were developed. Lymph-node biopsies showed positive staining for both TTF-1 and synaptophysin, suggesting a transformation from adenocarcinoma to small cell lung carcinoma. Chemotherapeutic agents for small cell lung carcinoma tended to decrease the size of lymph nodes. Here we report a transformation case of lung adenocarcinoma to small cell carcinoma, with a review of relevant literatures.