

## ●症 例

## 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

荒木勇一朗 栗山満美子 森下 真圭  
原田亜紀子 石原 明典 前田 浩義

要旨：症例は 67 歳，男性。肺腺癌 T4N2M1b（脳転移，肺転移）Stage IV EGFR 遺伝子変異陽性（exon 19 欠失），に対して各種薬物療法（EGFR-TKI や殺細胞性化学療法）が行われたが，治療経過途中より胸膜播種病変の出現・増大を認めたため，再生検を施行。病理組織は小細胞肺癌であったが，以前と同様の EGFR 遺伝子変異を有しており，EGFR 遺伝子陽性肺腺癌から小細胞肺癌への形質転換が考えられた。小細胞肺癌への形質転換は比較のまれな耐性機序であり，文献的考察を含め報告する。

キーワード：EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌，EGFR チロシンキナーゼ阻害薬，小細胞肺癌への形質転換，獲得耐性

EGFR-mutant adenocarcinoma, EGFR-TKI, Transformation to SCLC, Acquired resistance

## 緒 言

EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-tyrosine kinase inhibitor：EGFR-TKI）は，60～80%の奏効率，無増悪生存期間の中央値は 9～14ヶ月と良好な治療効果が得られるが<sup>1)2)</sup>，ほぼすべての症例でいずれは耐性の獲得により再燃をきたす。耐性機序として最も頻度が高いのは，EGFR の二次変異である T790M の点突然変異であるが，小細胞肺癌への形質転換の報告もされている<sup>3)</sup>。今回，EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌が小細胞肺癌への形質転換をきたした 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：67 歳，男性。

主訴：なし。

既往歴：糖尿病，慢性閉塞性肺疾患。

生活歴：喫煙歴 20 本/日×44 年。

現病歴：201X - 3 年 2 月に胸部異常影で当院に紹介受診。左肺 S6 にみられた腫瘍に対して経気管支肺生検を施行。病理組織診検体では，核小体が目立ち，核の大小不同を伴う異型細胞が乳頭状に増殖していたことから腺癌と診断した（Fig. 1A）。また，画像検査より肺腺癌

T4N2M1b（脳転移）（Fig. 2，\* 1）の診断で，同年 3 月より単発の脳転移に対して定位手術的照射（SRS）を施行した。また，EGFR 遺伝子変異陽性（exon 19 欠失）を認めたため同月よりゲフィチニブ [(gefitinib) 250 mg/day] を開始し，その後標的病変の縮小にて partial response (PR) が得られた。しかし，約 1 年 9 ヶ月後に新規脳転移病変により progressive disease (PD) と判断。カルボプラチン [carboplatin (CBDCA), AUC 5] + ペメトレキセド [pemetrexed (PEM), 500 mg/m<sup>2</sup>] を 2 コース施行したが，新たに同葉内肺転移を認め PD と判定した。3rd line としてドセタキセル [docetaxel (DOC), 60 mg/m<sup>2</sup>] を 1 コース施行したが，脳転移のさらなる増大を認めたことから全脳照射施行後，4th line としてエルロチニブ (erlotinib, 150 mg/day) に変更したところ，原発巣は stable disease (SD) の範囲を維持していたが，重度の皮疹が出現したため，ゲフィチニブの再投与に切り替えた。しかし，その約 3 ヶ月後には新規胸膜播種病変 (Fig. 2) を認め PD と判定した。それ以降も各種薬物療法を行い，原発巣は縮小を認めることはあったものの，いずれも胸膜播種病変のさらなる増大を認めたことから，それぞれ PD 判定となった (Fig. 2)。EGFR 遺伝子変異を有していることから T790M 変異の出現や，臨床経過が長期に及び化学療法の治療歴が長いことから二次癌の発生も考慮され，増大する胸膜播種病変に対する生検目的で，201X 年 12 月に当院に入院となった。

入院時身体所見：身長 161.5 cm，体温 36.7℃，血圧 120/67 mmHg，心拍数 75/min，体温 36.7℃，経皮的動脈血酸素飽和度 98%（室内気），performance status (PS)

連絡先：荒木 勇一朗

〒464-8547 愛知県名古屋市中種区若水 1-2-23

名古屋市立東部医療センター呼吸器内科

(E-mail: y\_272041@yahoo.co.jp)

(Received 8 Jul 2016/Accepted 28 Oct 2016)

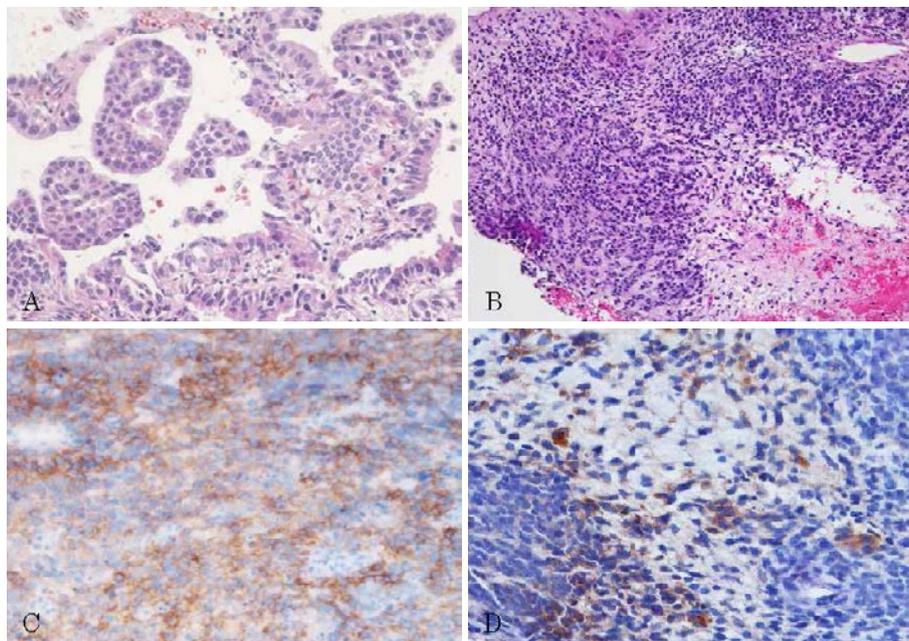


図1 (A) Before treatments, the lung biopsy shows papillary-acinar adenocarcinoma (hematoxylin-eosin staining). (B) A CT-guided needle biopsy specimen from pleural dissemination contains small-cell lung cancer (hematoxylin-eosin staining). (C) CD56 was strongly positive at immunostaining, showing small-cell lung cancer. (D) NSE was partly positive at immunostaining, showing small-cell lung carcinoma.

0, 呼吸音異常なし, 体表のリンパ節は触知せず。

入院時検査所見: 腫瘍マーカーはCEA 12.1 ng/dlと高値を示していたが, Pro-GRP 62.6 pg/ml, NSE 14.8 ng/mlと正常範囲内であった。そのほかLDH 307 mg/dl, CRP 1.1 mg/dlと軽度高値を示した以外, 異常はみられなかった。

画像所見: 胸部単純CTでは, 左下葉S6にみられる原発巣のほか, ほぼ左全肺野にわたって胸膜播種病変が腫瘤を形成しながら進展していることが確認される (Fig. 2, \* 2)。

入院後経過: 左S6の胸壁に浸潤する腫瘤影に対して, CTガイド下生検を施行。病理組織診検体では腺癌でみられたような管腔構造は乏しく, 小型の核細胞質比の大きい異型細胞がびまん性に増殖しており, また免疫染色では, surfactant apoprotein Aやsynaptophysin, chromogranin Aは陰性であったが, CD56やNSEが一部で陽性を示したことから小細胞肺癌と診断した (Fig. 1B~D)。さらにEGFR遺伝子変異の有無について確認したところ, exon 19 E747-A750欠失と判明し, EGFR遺伝子変異陽性肺腺癌から小細胞肺癌への形質転換と判断した。そのため, 小細胞肺癌に準じて201X年12月よりCBDCA (AUC 5, day 1) + エトポシド [etoposide (ETP), 80 mg/m<sup>2</sup>, day 1~3] を開始したが, 腫瘤病変のさらなる増大を認めた。その後, 201X+1年1月にアムルビシ

ン [amrubicin (AMR), 30 mg/m<sup>2</sup>], 同年3月にイリノテカン [irinotecan (CPT-11), 70 mg/m<sup>2</sup>] に変更したが, 治療効果は乏しく, 全身状態は徐々に低下をきたしたため, 緩和医療のみを行う方針となった (Fig. 2)。

## 考 察

EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者に対して, EGFR-TKIを使用することで60~80%の奏効率, 無増悪生存期間の中央値は9~14ヶ月と, 良好な治療効果が得られる<sup>1)2)</sup>。しかし, EGFR-TKIの耐性化はほぼすべての症例で認められる。耐性機序として最も頻度が高いのはEGFRの二次変異であるT790Mの点突然変異で, 獲得耐性の50~60%を占める<sup>3)</sup>。T790M以外の耐性機序としてはMETやHER2の増幅, 小細胞肺癌への形質転換などが報告されている<sup>4)</sup>。小細胞肺癌への形質転換については, 2006年にZakowski<sup>5)</sup>らによって初めて報告された。それ以降も報告例は散見され, Sequist<sup>3)</sup>やYu<sup>4)</sup>らはその頻度は3~14%と報告しており, 比較的頻度は少ないといえる。

小細胞肺癌への形質転換のメカニズムについては明らかではないが, さまざまな報告例から少なくとも次の3つが考えられる。1つ目は腺癌から小細胞肺癌への組織学的な分化である。これは形質転換をきたした後も以前と同じEGFR遺伝子変異を有していることから, この考

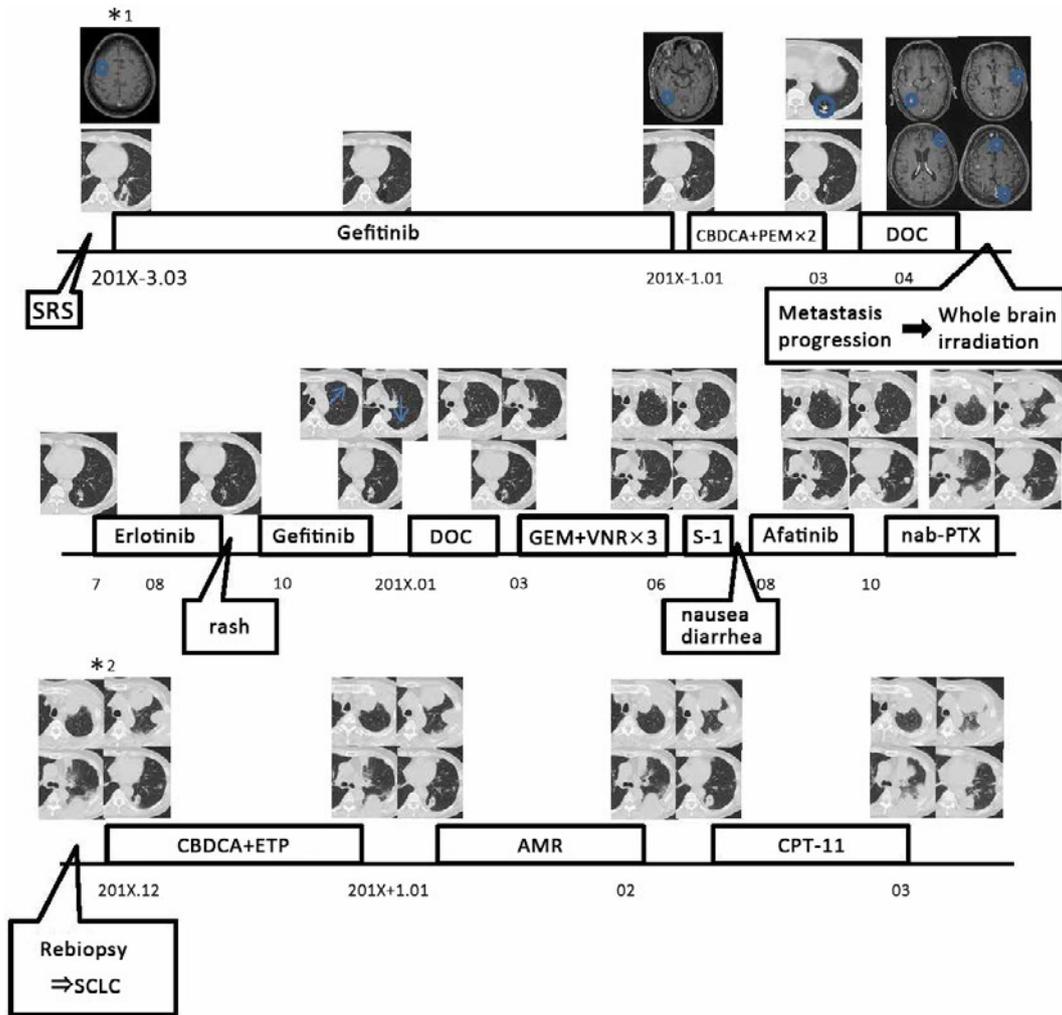


図2 Clinical course.

GEM: Gemcitabine, VNR: Vinorelbine, nab-PTX: nanoparticle albumin-bound paclitaxel

えが支持されている<sup>3)</sup>。過去の文献においても、TKI治療歴のある小細胞肺癌への形質転換をきたした症例は本症例を合わせて17例報告されており、1例は新たにマイナー変異がみられたものの、それ以外はすべての症例で同一のEGFR遺伝子変異を保持していた(Table 1)<sup>3)~14)</sup>。2つ目はEGFR遺伝子変異陽性肺腺癌と小細胞肺癌の幹細胞が共通していることである。II型肺胞上皮細胞はEGFR遺伝子変異陽性肺腺癌の起源細胞であるが、*in vitro*において*Tp53*や*RBI*を不活化させることで小細胞肺癌への分化をきたした報告もある<sup>15)</sup>。つまり、II型肺胞上皮細胞はEGFR遺伝子変異陽性肺腺癌と小細胞肺癌のどちらの癌の起源にもなりうる細胞であり、EGFR-TKIが*Tp53*や*RBI*の不活化に関与することで、小細胞肺癌への分化をもたらすのではないかと考えられる<sup>16)</sup>。そして、3つ目は当初からEGFR遺伝子変異陽性肺腺癌と小細胞肺癌が混在したcombined typeの状態であり、EGFR-TKIによって腺癌の腫瘍量が減少し、小細

胞肺癌が徐々にdominantとなる場合である<sup>17)</sup>。本症例では最初の診断時の組織診検体を改めて検討し、免疫染色としてCD56, synaptophysin, chromogranin Aを追加したが、いずれも陰性であったことから、最初に得られた組織検体においてはcombined typeではないと考えられた。しかし、再生検を行うまで肺腺癌として治療を行い、胸膜播種病変出現後も肺野病変については縮小を認める場合もあったことから、腫瘍すべてが小細胞肺癌に変化したわけではなく、これまでの治療過程において組織学的分化やゲノム変化の獲得により、腺癌の一部が徐々に小細胞肺癌へ分化することで、腺癌と小細胞肺癌のcombined typeに変化していったと推察される。

今現在のところ、EGFR-TKIの耐性機序として組織学的に形質転換した小細胞肺癌に対して確立された治療法はない。耐性を示した症例はすべて元と同じEGFR遺伝子変異をそのまま保持している<sup>1)</sup>が、獲得耐性以前と比較してEGFR遺伝子蛋白の発現レベル自体は低下してい

表1 Review of the literature

	Age	Sex	Histology	EGFR-m (Initial Bp)	EGFR-m (Rebiopsy)	Treatment for SCLC	Response
1 <sup>1)</sup>	67	F	Adeno	L858R	L858R	NA	NA
2 <sup>1)</sup>	54	F	Adeno	19 del	19 del	NA	NA
3 <sup>1)</sup>	56	F	Adeno	L858R	L858R	CDDP + ETP	PR
4 <sup>1)</sup>	40	F	Adeno	19 del	19 del	CDDP + ETP	not PD
5 <sup>1)</sup>	61	F	Adeno	L858R	L858R	NA	NA
6 <sup>2)</sup>	45	F	Adeno	19 del	19 del	gefitinib + ETP	PD
7 <sup>4)</sup>	60	F	Adeno	19 del	E872K	CDDP + ETP → NGT	PD
8 <sup>4)</sup>	50	F	Adeno	19 del	19 del	CDDP + ETP	NA
9 <sup>5)</sup>	52	F	Adeno	19 del	19 del	CBDC A + ETP	PR
10 <sup>6)</sup>	65	F	Adeno	L858R	L858R	CDDP + ETP	near CR
11 <sup>7)</sup>	42	M	Adeno	19 del	19 del	NA	NA
12 <sup>8)</sup>	46	F	Adeno	19 del	19 del	CDDP + CPT-11	PR
13 <sup>9)</sup>	73	F	Adeno	L858R	L858R	NGT → CDDP + PTX	CR
14 <sup>10)</sup>	46	F	Adeno	19 del	19 del	CBDC A + ETP	PR
15 <sup>11)</sup>	61	M	Adeno	19 del	19 del	CDDP + ETP	CR
16 <sup>12)</sup>	73	M	Adeno	L858R	L858R	CBDC A + ETP	SD
Our case	67	M	Adeno	19 del	19 del	CBDC A + ETP → AMR → CPT-11	PD

Adeno: adenocarcinoma, AMR: amrubicin, Bp: biopsy, CBDC A: carboplatin, CDDP: cisplatin, CR: complete response, CPT-11: irinotecan, EGFR-m: EGFR-mutation, ETP: etoposide, NA: not available, NGT: nogitecan, PD: progressive disease, PR: partial response, PTX: paclitaxel, SD: stable disease.

ることから、EGFR-TKIへの反応は低いことが考えられる<sup>15)</sup>。そのため、腫瘍の耐性化が生じた場合には、それぞれに合わせた治療戦略を立てる必要がある。Changら<sup>17)</sup>は、*in vitro*において形質転換した小細胞肺癌の細胞株に対して、シスプラチン (cisplatin: CDDP) + ETPが効果的であったことを報告している。過去の文献例においても、本症例を含めて11例で小細胞肺癌に準じた治療が経験的に行われており、7例の奏効が確認されている (Table 1)<sup>3)5)~14)</sup>。以上より、形質転換をきたした小細胞肺癌に対して、従来の小細胞肺癌に対する標準的な治療が効果的な可能性がある。

本症例については、形質転換をきたしたと診断するまでにさまざまな薬物療法が行われており、EGFR-TKIに対して耐性が出現した時点で即座に再生検を行っておらず、どの時点で小細胞肺癌へ形質転換をきたしたかは断言できない。これまでの報告例からはEGFR-TKIの耐性機序として小細胞肺癌への形質転換の可能性が高いが、そのほかの化学療法の影響で二次的に小細胞肺癌が発生した可能性も捨てきれない。また、再生検が遅れてしまった理由としては、第一世代のEGFR-TKIを使用していた当時は、T790Mの二次変異に対する治療もなく、今ほど再生検のタイミングについては重要視していなかったことが挙げられる。しかし、我が国でも2016年5月よりEGFR-T790M変異陽性進行非小細胞肺癌に対して、オシメルチニブ (osimertinib) の使用が承認されており、今後は再生検の頻度はこれまで以上に増え、臨床の現場

において小細胞肺癌への形質転換をきたした症例を経験する可能性は高くなることが予想される。そのため、さらなる症例の蓄積により、小細胞肺癌への形質転換のメカニズムや適切な治療が明確になることを期待したい。

謝辞：病理診断についてご指導いただいた鈴木周五先生に深謝いたします。

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) Mitsudomi T, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121.
- 2) Maemondo M, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380.
- 3) Sequist LV, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3: 75ra26.
- 4) Yu HA, 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: 2240-7.

- 5) 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.
- 6) Norkowski, et al. Small-cell carcinoma in the setting of pulmonary adenocarcinoma: new insights in the era of molecular pathology. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 1265-71.
- 7) Watanabe S, 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: 370-2.
- 8) Ma AT, et al. Small cell lung cancer with an epidermal growth factor receptor mutation in primary gefitinib-resistant adenocarcinoma of the lung. *Acta Oncol* 2012; 51: 557-9.
- 9) van Reil S, et al. A patient with simultaneously appearing adenocarcinoma and small-cell lung carcinoma harbouring an identical EGFR exon 19 mutation. *Ann Oncol* 2012; 23: 3188-9.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Popat S, et al. Transformation to "high grade" neuroendocrine carcinoma as an acquired drug resistance mechanism in EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2013; 80: 1-4.
- 13) Hwang KE, et al. Transformation to small cell lung cancer as an acquired resistance mechanism in EGFR-mutant lung adenocarcinoma: a case report of complete response to etoposide and cisplatin. *Tumori* 2015; 101: e96-8.
- 14) Kim WJ, et al. Histological transformation from non-small cell lung carcinoma after treatment with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor. *Thorac Cancer* 2015; 6: 800-4.
- 15) Niederst MJ, et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun* 2015; 6: 6377.
- 16) Oser MG, et al. Transformation from non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer: molecular drivers and cells of origin. *Lancet Oncol* 2015; 16: e165-72.
- 17) Chang Y, et al. Neuroendocrine differentiation in acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Tuberc Respir Dis* 2013; 75: 95-103.

### Abstract

#### **A case of transformation to small-cell lung cancer as an acquired resistance in EGFR-mutant lung adenocarcinoma after treatment with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor**

Yuichiro Araki, Mamiko Kuriyama, Masayoshi Morishita,  
Akiko Harata, Akinori Ishihara and Hiroyoshi Maeda  
Department of Respiratory Medicine, Nagoya City East Medical Center

A 67-year-old man had been diagnosed with lung adenocarcinoma T4N2M1b Stage IV with EGFR mutation (exon 19 deletion) and received some EGFR-tyrosine kinase inhibitors and chemotherapies. However, enhancement of the left pleural dissemination had been getting progressively worse. Examination of a CT-guided needle biopsy specimen showed positive staining for CD56, suggesting that the mass was a small-cell lung cancer (SCLC). Furthermore, we performed an EGFR mutation test using the same specimens, revealing that the SCLC tumor had an original EGFR exon 19-deletion mutation. Therefore we confirmed that the tumor had a transformation from EGFR-mutant adenocarcinoma to SCLC as an acquired resistance after EGFR-TKI treatment. We report transformation to SCLC, which is a relatively rare acquired resistance, with a review of relevant literature.