

●症 例

EGFR 遺伝子変異陽性を示した扁平上皮癌を含む混合型肺小細胞癌の1例

大西 康貴^a 河村 哲治^a 三村 六郎^b
 平岡 亮太^a 高橋 清香^a 中原 保治^a

要旨：症例は74歳女性，非喫煙者。右上葉に腫瘤影を認め，扁平上皮癌を含む混合型肺小細胞癌，cT3N1M1b，IV期と診断。Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性 (exon 21 L858R) と判明。二次治療においてゲフィチニブ (gefitinib) を開始し，治療効果が得られた。扁平上皮癌を含む混合型肺小細胞癌に対して，EGFR チロシンキナーゼ阻害薬が奏効した稀な症例であり，文献の考察を含め報告する。

キーワード：混合型肺小細胞癌，扁平上皮癌，EGFR 遺伝子変異，EGFR チロシンキナーゼ阻害薬
 Combined small-cell lung carcinoma (C-SCLC), Squamous cell carcinoma,
 Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation,
 EGFR tyrosine-kinase inhibitor (EGFR-TKI)

緒 言

混合型肺小細胞癌 (combined small-cell lung carcinoma: C-SCLC) は肺小細胞癌 (SCLC) の5~30%程度にみられるとされており，混合する組織型の違いにより pure SCLC とは治療反応性などの生物学的動態が異なる^{1)~3)}。腺癌を含むC-SCLC の場合は epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性 (EGFR+) を示す症例が約25%存在し，EGFRチロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR tyrosine-kinase inhibitor: EGFR-TKI) の有効性も報告されている⁴⁾。一方，扁平上皮癌を含むC-SCLCがEGFR+を示す症例は稀であり，EGFR-TKIの有効性に関する報告はない。今回我々は，EGFR+を示した扁平上皮癌を含むC-SCLCにおいて，EGFR-TKIによる治療効果が得られた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：72歳，女性。
 主訴：咳嗽，血痰。
 既往歴：卵巣嚢腫 (45歳)。
 喫煙歴：なし。

現病歴：20XX年3月，咳嗽と血痰を主訴に近医を受診した。胸部単純X線写真で右上肺野に腫瘤影を認めたため当院紹介，入院となった。

入院時現症：身長151cm，体重40kg，血圧143/83mmHg，心拍数96回/min，呼吸音・心音異常なし。

入院時検査所見：腫瘍マーカーはCEA 24ng/mL，CYFRA 6.9ng/mLと軽度上昇を認め，ProGRP，NSEに関しては正常範囲内であった。

画像所見：胸部単純X線写真では右上肺野に腫瘤影を認め (図1a)，胸部造影CTでは右上葉に内部低吸収域と空洞を伴う径65mmの腫瘤影と，右#11sリンパ節の軽度腫大を認めた (図1b, c, d)。

入院後経過：右上葉原発の肺癌を疑い，経気管支肺生検を施行した。病理組織では，小型で核/胞体 (N/C) 比が高い異型細胞の充実性索状増殖とロゼット構造を呈し，TTF-1陰性，p40陰性，CD56陽性を示したことからSCLCと診断した (図2a, b)。加えて，明瞭な角化を示す異型細胞の浸潤性増殖の併存がみられ，免疫染色でもp40陽性，TTF-1陰性であることから，扁平上皮癌の成分を含む混合型肺小細胞癌と診断した (図2c, d)。頭部造影MRIで左前頭葉に単発の脳転移を認め (図1e)，positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) では原発巣に加え，右#11sリンパ節に¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) 集積を認めたことから，cT3N1M1b，IV期 (肺癌取扱い規約第7版) (第8版：cT3N1M1b，IVA期) と診断した。また，非喫煙者の女性であったことからEGFR遺伝子変異を確認したところ，EGFR+ (exon 21 L858R) と判明した。さらに上行結腸にもFDG集積を認めたため

連絡先：大西 康貴
 〒670-8520 兵庫県姫路市本町68

^a 独立行政法人国立病院機構姫路医療センター呼吸器内科

^b 同 病理診断科

(E-mail: oonishi.yasutaka.ab@mail.hosp.go.jp)

(Received 22 May 2019/Accepted 2 Aug 2019)

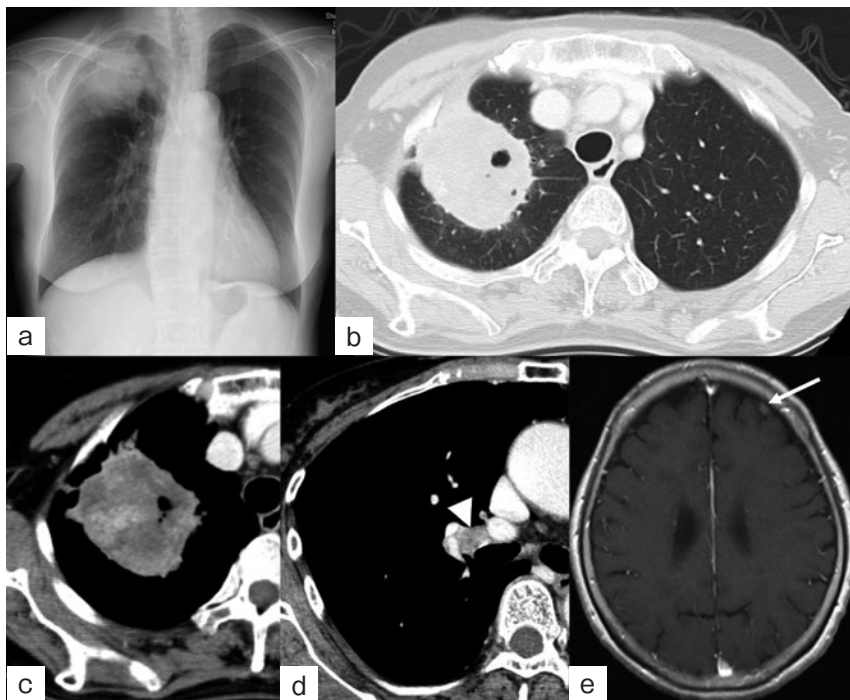


図1 入院時画像所見。(a)胸部単純X線写真. 右上肺野に腫瘤影を認める。(b~d)右上葉に65mmの内部低吸収域と空洞を伴う腫瘤性病変と, 右#11sリンパ節の軽度腫大を認める(矢頭)。(e)左前頭葉に脳転移と考えられる結節状の造影効果を認める(矢印)。

下部消化管内視鏡を施行したところ, 隆起腫瘤型の腫瘤を認めた。生検にて乳頭腺癌を示し, 上行結腸癌IIA期(T3N0M0)と診断した。

以上より肺癌と上行結腸癌の二重癌と診断したが, 協議のうえ, 肺癌の治療を優先することとなった。上行結腸癌の合併, 年齢, 体格などを考慮し, 20XX年4月よりカルボプラチン(carboplatin, AUC5, day 1)+イリノテカン(irinotecan, 60mg/m², day 1, 8, 15)を開始した。有害事象に関して, 有害事象共通用語基準(Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) v4.0 Grade 2の嘔気, 嘔吐と食思不振を認め, 全身状態の悪化傾向を認めたため, 2コース目よりカルボプラチン(AUC4), イリノテカン(50mg/m²)への減量を要し, 治療効果に関しては病勢安定の効果に留まった(図3)。6コース終了時点で原発巣の増大を認めたため中止し, 20XX年11月よりゲフィチニブ(gefitinib)を開始した。投与1ヶ月後には部分奏効(partial response: PR)の効果が得られ, 脳転移の縮小とCYFRAの低下を認めた。投与半年後には原発巣は増大傾向に転じたが, 本人の希望もありゲフィチニブを継続した。20XX+1年11月に上行結腸癌の進行による下血と貧血の進行を認めたためゲフィチニブを中止した。その後, 肺癌による右完全無気肺と上行結腸癌による閉塞性イレウスを発症し, 急速に全身状態が悪化, 20XX+2年1月に永眠された。なお,

CEAの推移に関しては, カルボプラチン/イリノテカンを開始後に低下を認めたがゲフィチニブ投与後より増大傾向を認めたため, 上行結腸癌の進行と一致していたと考えられた。

遺族の同意の下, 病理解剖を施行した。上行結腸癌は腹腔内に播種性に拡がっていたが, 肺癌は右上葉に限局していた。癌組織は生検検体と同様, 扁平上皮癌と小細胞癌で構成されており, 腺癌の成分は認めなかった(図2e)。また, 治療による腫瘍組織の変化を示唆する壊死などの所見は認めなかった(治療効果の組織学的判定基準: Ef. 0)。生検検体および剖検検体に対して免疫組織染色(immunohistochemistry: IHC)法によるEGFR蛋白染色(EGFR pharmDx「Dako」)を行ったところ, 両検体とも扁平上皮癌成分にのみ染色が認められた(図2f)。

考 察

C-SCLCは非小細胞癌の成分を含むSCLCと定義されており⁵⁾, 合併する組織型としては大細胞神経内分泌癌(47~72%)が最も多く, ついで扁平上皮癌(11~32%)と腺癌(5~32%)がほぼ同頻度で報告されている^{1)~3)}。Pure SCLCとC-SCLCとの違いに関しては, C-SCLCは手術による根治性が比較的高いことその他, 混合する組織型によりEGFR-TKIが奏効しうることが挙げられる⁴⁾。

またTatematsuらは肺小細胞癌122例のうちEGFR+は

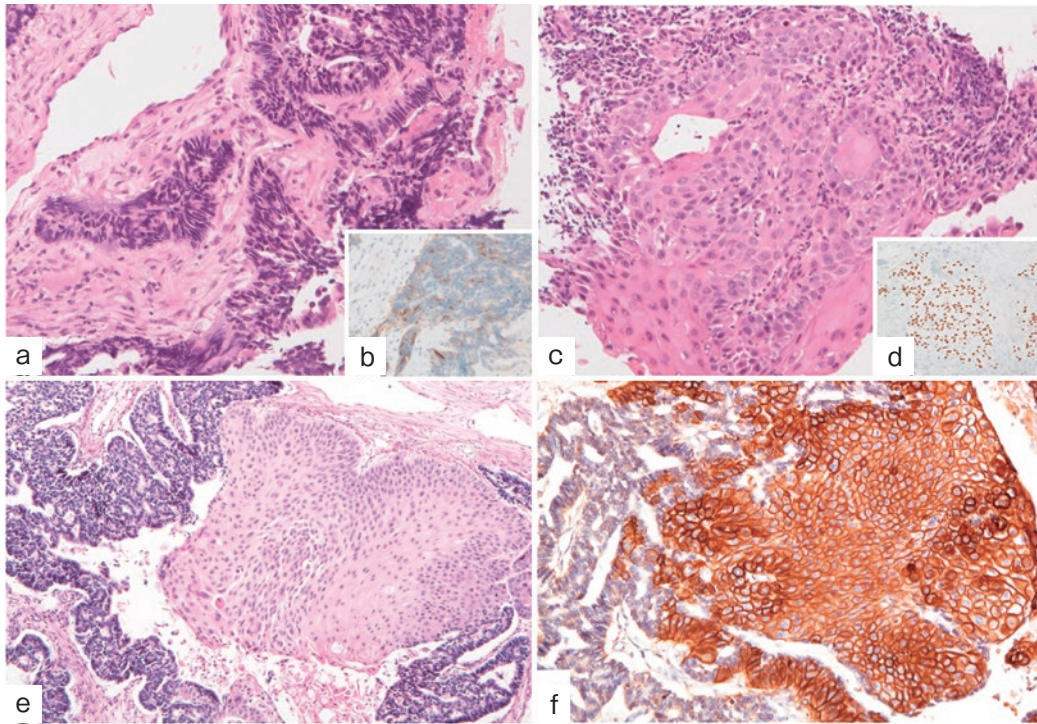


図2 経気管支肺生検 (a~d) および剖検 (e, f) で得られた病理組織所見. (a, b) 核/胞体比が高く管状構造を示す異型細胞の集簇で, CD56陽性を示す. (a) Hematoxylin-eosin (HE) staining, $\times 10$. (b) CD56. (c, d) 明瞭な角化を示す異型細胞の集簇で, p40陽性を示す. (c) HE staining, $\times 10$. (d) p40. (e) 扁平上皮癌と小細胞癌の混在した部位. HE staining, $\times 4$. (f) IHC法によるEGFR蛋白染色. 扁平上皮癌の細胞膜に染色を認め, SCLCの部位には染色を認めない.

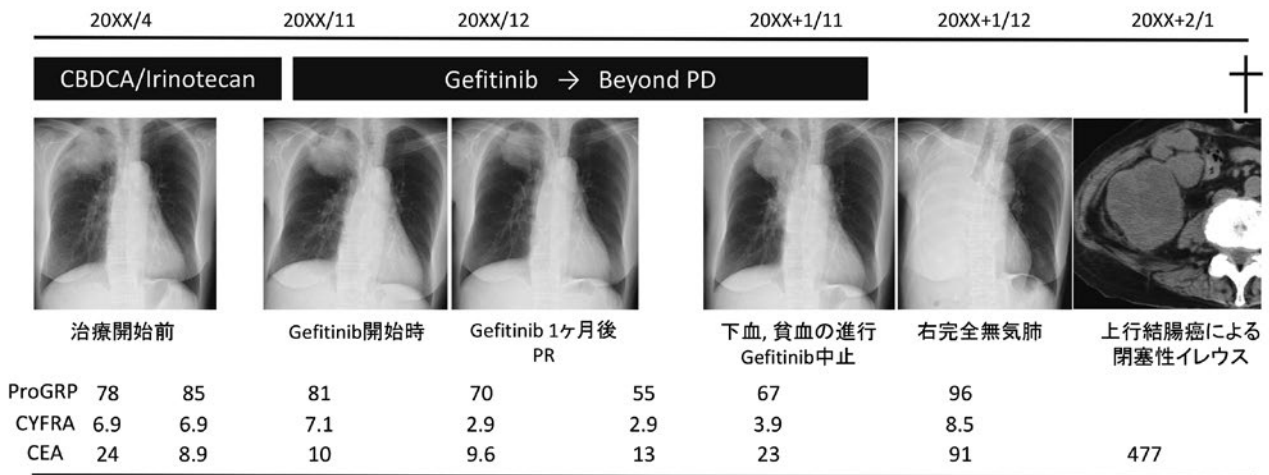


図3 臨床経過. CBDCA : carboplatin, PD : progressive disease, PR : partial response.

5例 (4%) であり, またC-SCLCに限れば15例中3例 (20%) でEGFR+を認め, pure SCLCと比較し高率にEGFR遺伝子変異が陽性になることを報告している⁶⁾.

EGFR-TKIが使用されたC-SCLC症例の報告は本例を含め計4例であるが (表1)^{6)~8)}, 本例のみが扁平上皮癌との混合型で, 他の3例は腺癌との混合型であり, いず

れもPRの効果が得られている. 混合型肺小細胞癌に対してEGFR-TKIが奏効した場合, EGFR遺伝子変異がどの成分に発現していたのかが問題となるが, 現在一般的に行われている解析方法⁹⁾ではEGFR遺伝子変異の局在はわからない. 本症例はIHC法において扁平上皮癌成分のみEGFR蛋白が確認された. EGFR蛋白の発現とEGFR-

表1 EGFR-TKIが使用されたC-SCLC症例の報告

Author	Age/Sex	Histology	Mutation	TKI	Response
Tatematsu A, et al ⁶⁾	36/F	C-SCLC/adeno	Exon 21 L858R	Gefitinib	PR
Alam N, et al ⁷⁾	73/F	C-SCLC/adeno	Exon 18 L858R	Gefitinib	PR
高原 豊, 他 ⁸⁾	74/F	C-SCLC/adeno	Exon 21 L858R	Gefitinib	PR
Our case	74/F	C-SCLC/squamous	Exon 21 L858R	Gefitinib	PR

C-SCLC/adeno : combined small-cell lung carcinoma with adenocarcinoma,

C-SCLC/squamous : combined small-cell lung carcinoma with squamous cell carcinoma,

TKI : tyrosine-kinase inhibitor.

TKIの奏効との関連性は不明であるが、EGFR-TKI投与開始後に腫瘍の縮小とCYFRAの低下も認めたことから、扁平上皮癌成分に対してEGFR-TKIが奏効した可能性が考えられた。

一般に肺小細胞癌、扁平上皮癌とも喫煙との関連が強く、とくに肺小細胞癌では喫煙率98.5%とも言われている¹⁰⁾。一方、EGFR遺伝子変異は非喫煙者に発現しやすいとされ¹¹⁾、本症例も非喫煙者であった。しかし、喫煙状況の問診において喫煙者の約20%で喫煙の事実を申告しない可能性があるという報告もあり¹²⁾、喫煙との関連の可能性を完全には否定できない。

SCLCであっても非喫煙者に限れば、EGFR遺伝子変異が検出される割合は約25%と低くはなく¹⁰⁾¹³⁾、EGFR+SCLCに対するTKI有効例も少ないながら報告されている¹⁴⁾。SCLCの診療方針に関して、現時点ではEGFR遺伝子変異の測定や分子標的薬の投与は推奨されていない¹⁵⁾、喫煙歴のないC-SCLCの場合はドライバー遺伝子を探索することで、治療選択肢が広がる可能性もあり、今後の検討を要すると思われる。

以上、EGFR遺伝子変異陽性を示した扁平上皮癌を含むC-SCLCにおいて、EGFR-TKIによる治療効果が得られた1例を経験した。

謝辞：病理診断をいただいた国立病院機構姫路医療センター病理診断科の河合 潤先生に深謝申し上げます。

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

引用文献

- 1) Zhang C, et al. Clinical outcomes of surgically resected combined small cell lung cancer: a two-institutional experience. J Thorac Dis 2017; 9: 151-8.
- 2) Nicholson SA, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. Am J Surg Pathol 2002; 26: 1184-97.
- 3) Babakoohi S, et al. Combined SCLC clinical and

pathologic characteristics. Clin Lung Cancer 2013; 14: 113-9.

- 4) Qin J, et al. Combined small-cell lung carcinoma. Onco Targets Ther 2018; 11: 3505-11.
- 5) 日本肺癌学会編. 肺癌取扱い規約 (第8版). 2017; 99.
- 6) Tatematsu A, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2008; 14: 6092-6.
- 7) 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.
- 8) 高原 豊, 他. ゲフィチニブ投与にて病勢の進行を緩和し得た非喫煙者のEGFR遺伝子変異陽性混合型小細胞肺癌の1例. 肺癌 2016; 56: 124-9.
- 9) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き (第4.2版). 2019. <https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/EGFR%E6%89%8B%E5%BC%95%E3%81%8D%E3%80%804.2%E7%89%88%284%29.pdf> (accessed on September 24, 2019)
- 10) Kurahara Y, et al. Small-cell lung cancer in never-smokers: a case series with information on family history of cancer and environmental tobacco smoke. Clin Lung Cancer 2012; 13: 75-9.
- 11) Shigematsu H, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 339-46.
- 12) 中澤敦子, 他. 喫煙状況に関する問診の精度. 健康医 2003; 18: 29-32.
- 13) Varghese AM, et al. Small-cell lung cancers in patients who never smoked cigarettes. J Thorac Oncol 2014; 9: 892-6.
- 14) 鳴海創大, 他. EGFR遺伝子変異陽性であった小細胞肺癌の1例. 肺癌 2011; 51: 798-802.
- 15) 日本肺癌学会編. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2016年. 2016: 186.

Abstract**An autopsy case of *EGFR* mutation-positive combined small-cell lung carcinoma with squamous cell carcinoma**

Yasutaka Onishi^a, Tetsuji Kawamura^a, Rokuro Mimura^b,
Ryota Hiraoka^a, Sayaka Takahashi^a and Yasuharu Nakahara^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Himeji Medical Center

^bDepartment of Diagnostic Pathology, National Hospital Organization Himeji Medical Center

A 74-year-old female non-smoker complaining of cough and hemoptysis was admitted to our hospital with an abnormal shadow on chest X-ray. The diagnosis was combined small-cell lung carcinoma (C-SCLC) with squamous cell carcinoma (cT3N1M1b, stage IV, single brain metastasis). Screening for epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene mutations revealed an exon 21 L858R mutation. The patient showed a partial response after the initiation of gefitinib. Herein we report a rare case of *EGFR* mutation-positive C-SCLC with squamous cell carcinoma along with *EGFR* gene mutation that responded to treatment with an EGFR tyrosine-kinase inhibitor (EGR-TKI).