

小細胞癌化した EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌の一例

山梨大学医学部附属病院第二内科¹⁾ 人体病理学²⁾

星野佑貴¹⁾ 曾我美佑介¹⁾ 渡辺一孝¹⁾ 石原裕¹⁾ 久木山清貴¹⁾ 大石直輝²⁾

要旨： 症例は60歳台、女性。肺腺癌 c-T3N3M0、Stage III B、EGFR 遺伝子変異陽性(Exon19 del)に対して、初回治療としてアファチニブを20ヶ月間使用した時点でProgressive disease (PD)となった。再生検を行ったところ小細胞癌形態が確認された。同検体でEGFR 遺伝子変異 Exon19 del が検出されたため、肺腺癌の小細胞癌化と診断した。2次治療を肺小細胞癌に準じてシスプラチンとエトポシドの併用療法により行い奏効した。

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

はじめに

EGFR 遺伝子変異をもつ肺腺癌には、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-tyrosine kinase inhibitor: EGFR-TKI)による治療が奏効するが、その効果は一時的でほぼ全ての症例で耐性化する。耐性化の機序の一つとして、小細胞癌への形質転換が14%¹⁾あるいは5%以下²⁾と報告されている。今回、肺腺癌のEGFR-TKI治療中に小細胞癌化によって耐性化し、肺小細胞癌に準じた治療により奏効が得られた一例を経験したので報告する。

症例

症例：60歳台、女性

主訴：なし

既往歴：高血圧症

生活歴：喫煙歴なし、飲酒歴なし

職業：粉塵やアスベストの暴露歴なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：X-2年12月 検診の胸部XPで左下肺野の腫瘍影を指摘され、近医での胸部CT検査で肺癌を疑われ当院へ紹介された。X-1年1月 気管支鏡下肺生検を

行い、病理組織診断では癌細胞が充実性増殖し一部に腺管様構造や細胞内粘液を認め、免疫染色ではCK7、TTF-1陽性、CK5/6、p40が陰性で低分化腺癌と診断された(Fig. 1)。EGFR 遺伝子変異はExon19 delが検出された。他臓器への転移は見られず、原発性肺腺癌 c-T3N3M0、Stage III Bと診断し、初回治療としてアファチニブ40 mg/dayを開始した。導入期に下痢や肝障害を認め、20 mg/dayまで減量し、以後は副作用の出現はなく縮小を維持していた。胸部CT検査(Fig. 2)では、左下葉の原発巣は、アファチニブ治療開始時に68 mmであったが、治療16ヶ月に23 mmへ著明な縮小が見られた。しかし治療20ヶ月に29 mmへ増大をきたしPDとなったため、耐性遺伝子変異T790Mの検索目的に経気管支アプローチにて再生検を行った。

再生検時の現症：PS 0、呼吸音清、ラ音は聴取せず、両側鎖骨上窩リンパ節は触知しなかった。

再生検時の血液検査所見(Table 1)：CEA 5.2 ng/mlと軽度上昇していたが、NSE、ProGRPは正常値であった。その他に特記

すべき異常所見は認めなかった。
経過:アファチニブ治療後PD時に施行された気管支鏡下再生検の病理所見 (Fig. 1)では、N/C比が高く streaming artifact を伴った小細胞癌形態の腫瘍細胞が見られ、免疫染色では TTF-1, CD56 が陽性、synaptophysin, Chromogranin A は陰性であった。これらにより肺小細胞癌と診断された。病理学的には肺腺癌が小細胞癌化したものか、新たな肺小細胞癌が発生したものかは不明であったが、この検体の EGFR 遺伝子変異解析コバスク v2 検査で Exon19 del. (+), T790M(-) が確認された。小細胞癌で EGFR 遺伝子変異を持つ事は稀であり³⁾、また小細胞癌への形質転換時には転換前の腺癌と同じ型の EGFR 遺伝子変異を示す¹⁾ため、腺癌からの小細胞癌化であると診断した。

小細胞癌に準じてシスプラチンとエトポシドによる2次治療を開始したところ、1コース終了時の評価CTで腫瘍の著明な縮小を認めた (Fig. 2)。

考察

EGFR 遺伝子変異陽性の肺腺癌の EGFR-TKI への耐性獲得の主な機序としては、T790M の点突然変異による EGFR-TKI の結合部位の変異が最も多く、他に MET 遺伝子増幅による側副経路の活性化による EGFR 下流シグナリングの増強などが知られている。また低頻度であるが、腺癌から小細胞癌に形質転換することで耐性化することが報告¹⁾²⁾されている。

PD時に再生検した際に小細胞癌が検出される機序については次の2つが考えられる。1つ目は初めから腺癌と小細胞癌が混在していた場合と2つ目は腺癌が小細胞癌に転化した場合である⁷⁾。

Mangum らは 429 例の小細胞癌患者の

うち 6 例に扁平上皮癌、3 例に腺癌の合併が認められたと報告⁸⁾しており、初発時より腺癌と小細胞癌が混在していたとする仮説には矛盾しない。気管支鏡下生検でえられる検体は、腫瘍内の一部組織であり、腫瘍内の不均一性を考慮すると非小細胞癌と診断された場合にも小細胞癌が混在している可能性がある。しかし本症例では EGFR-TKI 治療が 16 ヶ月間も奏効しており、初発時に小細胞癌が混在していたとすると EGFR-TKI 治療中のより早期に小細胞癌成分が増大してきたはずである。

一方、腺癌が小細胞癌に形質転換したとする根拠として Sequist らは、再生検で小細胞癌が認められたすべての症例で、形質転換前の腺癌と同じ型の EGFR 遺伝子変異が認められた¹⁾ことを挙げている。また Tatematsu らは、肺小細胞癌 122 人中に EGFR 遺伝子変異は 5 人に認められたが、そのうちの 3 人は肺腺癌と小細胞癌との合併例であった³⁾としている。したがって純粋な肺小細胞癌では EGFR 遺伝子変異を認める事は稀であり、本症例では再生検で得られた検体が小細胞癌形態で、EGFR 遺伝子変異型が初回生検と同じ型が認められたことから、腺癌であったものが小細胞癌化したと考えられる。

これまでの小細胞癌化の報告例^{4) 5)6)}では小細胞癌の腫瘍マーカー (NSE、proGRP) の上昇が報告されているが、本症例では NSE は正常値であり proGRP も PD 時には正常値で後に軽度上昇 (93.7 pg/mL) するにとどまった。一方、腺癌マーカーの CEA についてはアファチニブ治療開始前には 109 ng/ml と高値であったが、治療後速やかに低下し 1 ng/ml 台で推移した。そして PD 時に軽度の上昇 (5.2 ng/ml) を認めたのみであった。これらより腫瘍増大時に腺癌マーカーの上昇が軽

度である事は、たとえ小細胞癌マーカーが正常であっても小細胞癌化を否定できない所見であったと考える。

腺癌が小細胞癌化した際の治療法としては、プラチナ製剤とエトポシドもしくはイリノテカン併用の有効性が報告⁷⁾されており、基本的には肺小細胞癌に準じた治療が検討される。なお、小細胞癌化時にEGFR遺伝子変異が残存しているも、もはや癌はEGFR経路には依存しなくなっておりEGFR-TKIに耐性を示す⁹⁾。

最近、EGFR変異陽性肺腺癌のEGFR-TKI治療中に増悪した際には耐性遺伝子変異T790Mの検索をリキッドバイオプシーにて行う事も多くなってきている。しかしリキッドバイオプシーでは小細胞癌化を診断できないためT790Mが検出されない場合には、可能な限り再生検し病理所見を確認した上で治療を選択する必要があると考える。

結語

肺腺癌の小細胞癌化と考えられ、小細胞癌に準じた治療が奏効した1例を経験した。

引用文献

- 1) Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3: 75ra26.
- 2) Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, 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: 2240-2247.
- 3) Tatematsu A, Shimizu J, Murakami Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6092-96.
- 4) 樋浦 徹, 才田 優, 小山 健一ら. 小細胞癌への転化をきたしたEGFR遺伝子変異陽性肺腺癌の1例. *肺癌* 2015; 55: 155-160.
- 5) 正木春奈, 石井 聡, 竹田雄一郎ら. 肺腺癌の小細胞癌化を認めた1例. *日呼吸会誌* 2014; 3: 541-547.
- 6) 鳥越千尋, 上野拓也, 西尾末広ら. ゲフィチニブ投与中に小細胞癌化を認めた肺腺癌の1例. *肺癌* 2017; 57:35-40.
- 7) Oser MG, Niederst MJ, Sequist LV, 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.
- 8) Mangum MD, Greco FA, Hainsworth JD, et al. Combined small-cell and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 607-12.
- 9) Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT, et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun* 2015; 6: 6377.

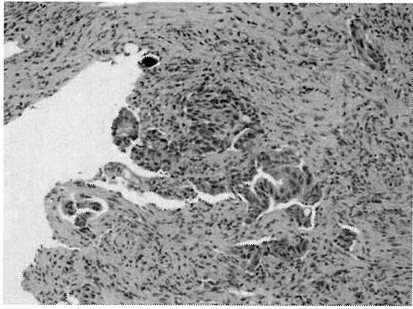
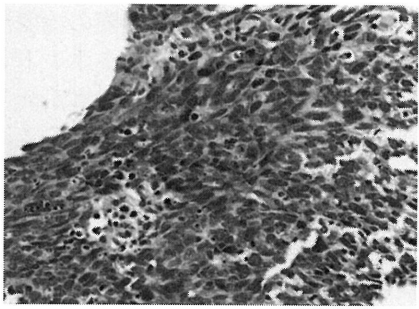
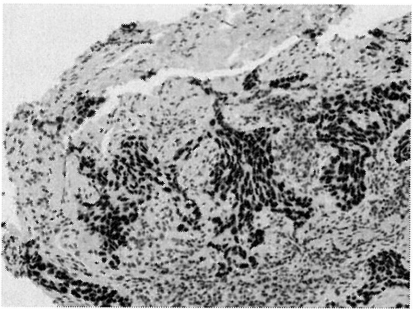
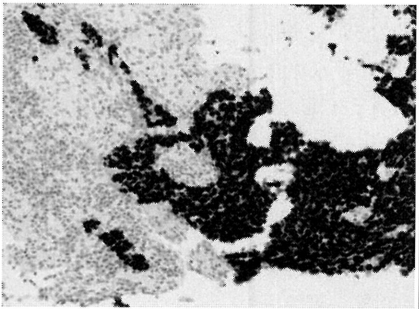
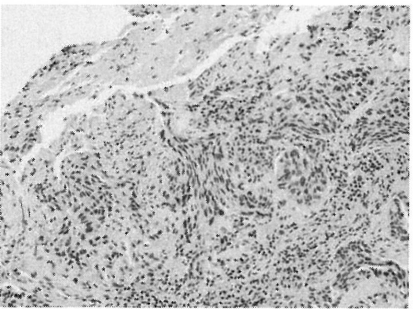
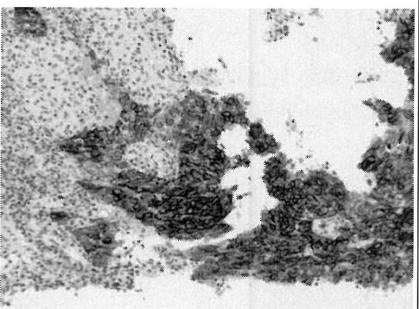
	初回診断時	PD 時
HE		
TTF1		
P40(左)/ CD56 (右)		

Figure 1 初回診断時と PD 時の経気管支生検

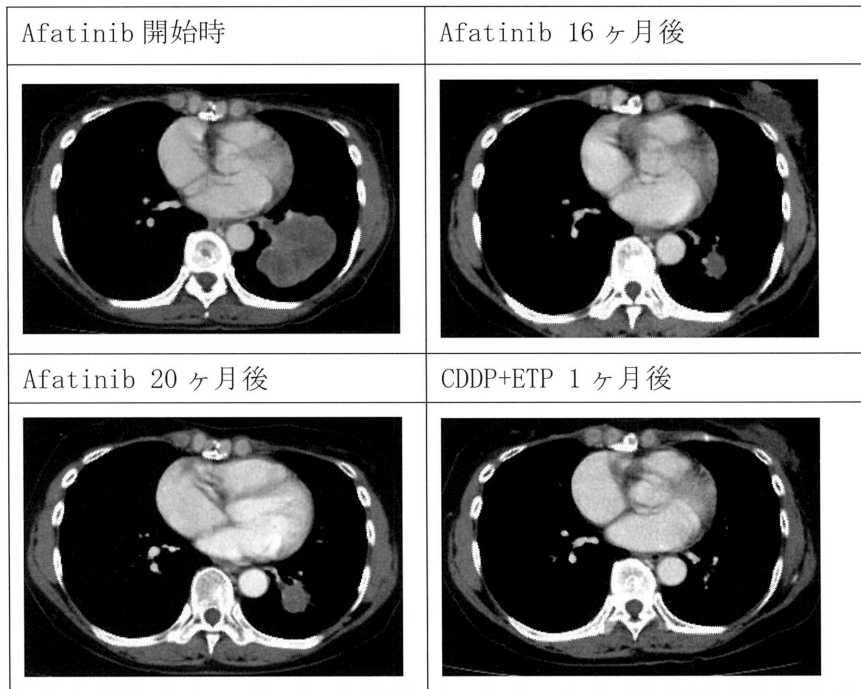


Figure 2 CT 検査

Table 1 再生検時血液検査所見

血算			生化学		
WBC	5160	/ μ l	TP	7.7	g/dl
RBC	452 万	/ μ l	Alb	4.4	g/dl
Hb	12.7	g/dl	γ -GTP	17	U/l
Hct	39.4	%	BUN	13.2	mg/dl
MCV	87.2	fl	Cre	0.70	mg/dl
MCH	28.1	pg	T.Bil	0.5	mg/dl
MCHC	32.2	%	ALP	360	IU/l
Plt	29.6 万	/ μ l	AST	34	IU/l
			ALT	28	IU/l
			LDH	173	IU/l
腫瘍マーカー			Na	143	mEq/l
CEA	5.2	ng/ml	K	4.3	mEq/l
SLX	34	U/ml	Cl	106	mEq/l
NSE	11.55	ng/ml	Ca	9.4	mg/dl
proGRP	57.8	pg/ml	CRP	0	mg/dl