

●症 例

EGFR-TKI治療後扁平上皮癌に転化したEGFR遺伝子変異陽性肺腺癌の1例

金子 彩美 中村有希子 宮崎 和人
 三角 祐生 下川 恒生 岡本 浩明

要旨：症例は70歳，女性．肺腺癌cT1aN0M1b (BRA) Stage IV, EGFR遺伝子変異陽性 (exon 21 L858R) に対し, gefitinibで約24ヶ月間治療した後, 病勢進行をきたした．その後, pemetrexed 7コース施行後, 3次治療選択のため, 右下葉原発巣からCTガイド下生検を施行したところ, 組織型が扁平上皮癌に転化していた．EGFR遺伝子変異L858Rは陽性のままでT790Mの出現は認めなかった．EGFR遺伝子変異陽性肺腺癌の扁平上皮癌への組織型転化について報告する．

キーワード：EGFR遺伝子変異陽性, 肺腺癌, 扁平上皮癌転化, EGFRチロシンキナーゼ阻害薬, 耐性化機序

EGFR mutation, Lung adenocarcinoma, Transformation to squamous cell carcinoma, EGFR-TKI, Resistance-gaining mechanism

緒 言

Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性肺癌に対して, EGFRチロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) は初回治療の選択肢である^{1)~3)}．一方で, EGFR-TKIによる耐性のメカニズムもいくつか報告されており⁴⁾, その一つが組織型の転化である．最も多く報告されているものは小細胞癌への転化で数パーセント~14%⁴⁾⁵⁾程度あるといわれているが, 扁平上皮癌への転化の報告は少ない．今回, 我々は肺腺癌の扁平上皮癌転化をきたした1例を経験したので報告する．

症 例

患者：70歳，女性．

主訴：右側胸部痛．

既往歴：脳梗塞 (右半身麻痺残存), 虫垂炎, 高血圧症, 逆流性食道炎．

喫煙歴：なし．

現病歴：X年9月右側胸部痛を認め, 前医を受診．胸部X線写真で右下肺野に結節影を指摘され, 精査目的に当科紹介受診となった．

初診時現症：体温35.7℃, 脈拍数60回/分, 血圧154/73mmHg, 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 97% (室内気), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 1. 意識清明, 呼吸音・心音異常なし．右半身不全麻痺を認めた．

初診時検査所見：腫瘍マーカーはSLX, ProGRP, NSE, CYFRA, SCC, CEAいずれも正常, その他生化学所見等にも特記すべき異常所見を認めなかった．

初診時画像所見：胸部X線写真で右下肺野に結節影を認め (Fig. 1A), 胸部単純CTで右S⁹, S¹⁰に胸膜陥入像を伴う18mmの結節を認めた (Fig. 1B)．頭部MRIにて右頭頂葉, 左頭頂葉に10~20mmの脳転移を認めた (Fig. 1C)．Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) では右下葉結節に一致したmaximum standardized uptake value (SUVmax) 2.3の集積を認めた．

初診時検査：気管支鏡検査を行うも診断に至らず, 右下葉結節からのCTガイド下生検を行った．病理組織診では細胞質が広く好酸性の異型細胞を認め, 免疫染色でTTF-1陽性・CK5/6陰性・p40陰性であり (Fig. 2), 肺腺癌と診断した．またEGFR遺伝子陽性 (exon 21 L858R) であった．以上からUnion for International Cancer Control (UICC) 第7版にて肺腺癌cT1aN0M1b (BRA) Stage IV, EGFR遺伝子変異陽性 (exon 21 L858R) の診断となった．

治療経過：X年11月からゲフィチニブ (gefitinib, 250mg/日) を開始した．内服開始後14ヶ月, 原発巣は

連絡先：中村 有希子
 〒240-8555 神奈川県横浜市保土ヶ谷区岡沢町56
 横浜市立市民病院呼吸器内科
 (E-mail: yu43-nakamura@city.yokohama.jp)
 (Received 21 Jul 2017/Accepted 1 Nov 2017)

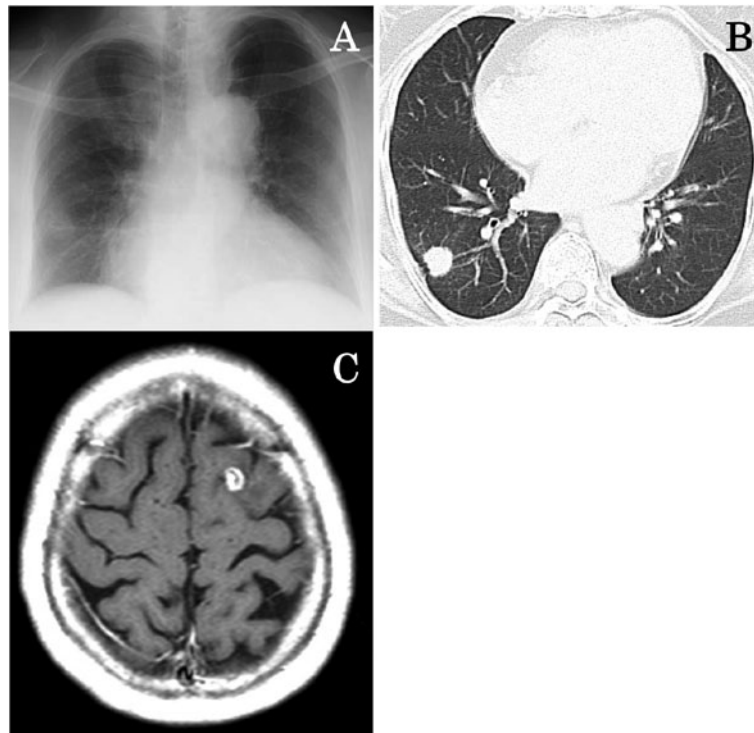


Fig. 1 Imaging findings. (A) Chest X-ray at the first medical examination. The nodular shadow was observed at right lower lung field. (B) Chest non-contrast CT image at the first medical examination. The 18 mm nodular was observed at S⁹, S¹⁰. (C) Brain MRI. It showed metastatic lesions in the right and left parietal lobe.

縮小を維持していたが、脳転移の増大を認め、右頭頂葉病変・左頭頂葉病変に対してγナイフ治療を行った。内服開始後24ヶ月、原発巣も増大傾向となり、gefitinibを中止した。gefitinibの最良効果はpartial responseであった。2次治療としてペメトレキセド (pemetrexed : PEM) を行ったが、最良効果はstable disease, 7コースで右下葉原発巣の増大を認め、progressive diseaseとなり終了、オシメルチニブ (osimertinib) の適応を考慮するため、右下葉原発巣から再度CTガイド下生検を施行した。再生検時の病理組織診ではシート状の増殖と軽度の角化傾向を認め、免疫染色ではTTF-1陰性・CK5/6陽性・p40陽性で、腺癌から扁平上皮癌への転化をきたしていた (Fig. 3)。EGFR遺伝子変異はexon 21 L858Rは陽性のままで、exon 20 T790Mは陰性であった。その後はPS低下, best supportive careの方針となり、初診から約3年2ヶ月で永眠された。

考 察

EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対し、EGFR-TKIは70~80%で抗腫瘍効果を認めるが、1年弱で耐性を獲得する。第1世代EGFR-TKIの耐性化の機序として、T790Mなどの2次変異獲得が50~60%、MET遺伝子増幅が約20%

あることが知られている⁴⁾⁶⁾。また、組織型転化も耐性メカニズムの一つで、小細胞癌への組織型転化が最も多く、数パーセント~14%程度といわれている⁴⁾⁵⁾。扁平上皮癌への組織型転化は本症例を含め11例が報告されている^{7)~13)} (Table 1)。この11例の患者背景をみると、全例女性であり、平均年齢は61.5歳 (範囲: 43~79歳)、非喫煙者9例、EGFR-TKIの平均治療期間は11.3ヶ月 (範囲: 4~24ヶ月)であった。EGFR-TKI治療前に認めたEGFR遺伝子変異は、全例でEGFR-TKI治療後も認めていた。また、EGFR-TKI治療後に新たにphosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha (PIK3CA) mutationとexon 20 S768Iを獲得した症例を1例ずつ、exon 20 T790M mutationを獲得した症例を2例認めた (Table 1)。

EGFR-TKI治療後に組織型転化するメカニズムに関して、小細胞肺癌では、①診断当初からごく少数の転化後の組織を含有している、②retinoblastoma 1 (RB1)などの遺伝子が関与している可能性などを示唆する報告がある¹⁴⁾。一方、扁平上皮癌へ転化するメカニズムについてはKuiperら⁸⁾がPIK3CA mutationの2次変異獲得の関与を示唆しているものの明らかでない点も多い。本症例での組織型転化のメカニズムを考察するため、診断時に採

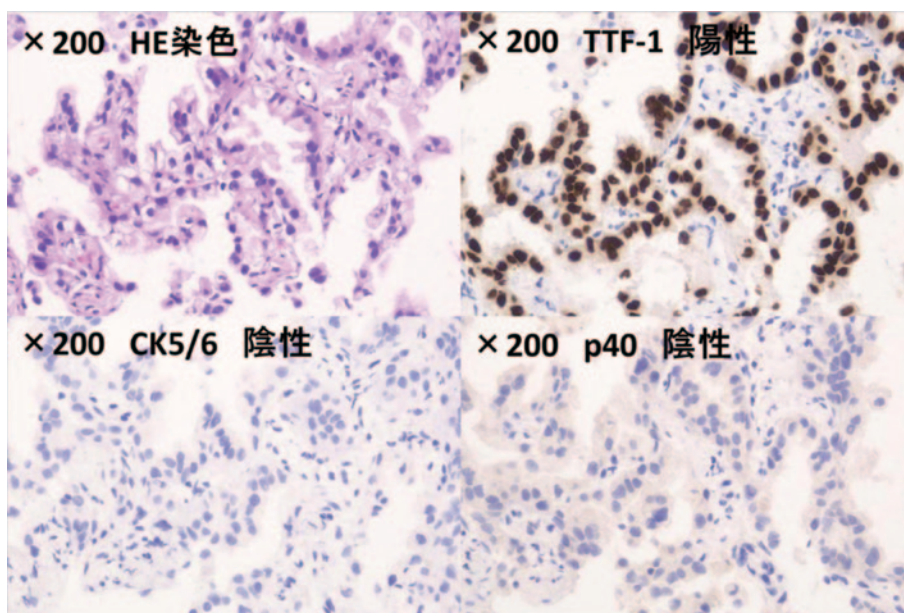


Fig. 2 Microscopic findings of biopsy. In immunohistochemical staining, the cancer cells were positive for TTF-1 and negative for CK5/6 and p40.

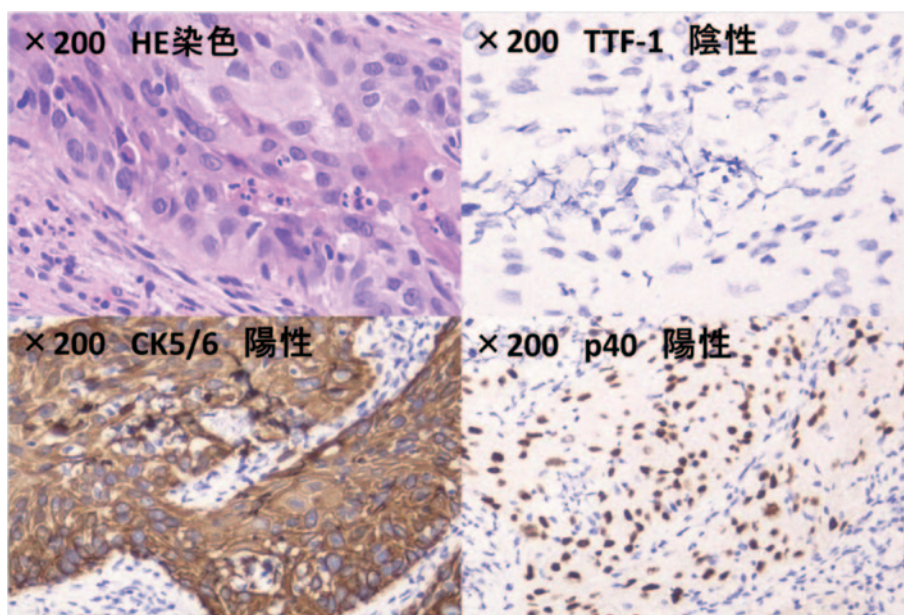


Fig. 3 Microscopic findings of re-biopsy. In immunohistochemical staining, the cancer cells were negative for TTF-1 and positive for CK5/6 and p40.

取された検体を再評価したところ、大部分の細胞は乳頭状増殖を示し、TTF-1陽性、CK5/6陰性、p40陰性であったが、一部に細胞質の広い大型細胞を少量認め、この細胞はTTF-1陰性、CK5/6陽性、p40一部弱陽性であった。これらの細胞はごく少量であり、組織学診断のうえでは優位なものではなかったが、当初から扁平上皮癌成分を一部含んでいた可能性を示唆するものと思われる。

今回我々は、EGFR-TKI治療前後での免疫染色を含め病理学的所見とEGFR遺伝子変異の比較は行ったが、その他の遺伝子検査を施行できておらず、EGFR遺伝子以外の新たな2次変異獲得の有無などは判明していない。また、どの時期から組織型転化をきたしていたかも明らかではなく、2次治療としてPEMを選択したものの、その時点ですでに扁平上皮癌に転化していた可能性も否定

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

Ref	Age/Sex	Smoking history	Mutation status pre EGFR-TKI treatment	EGFR-TKI (period, month)	Mutation status post EGFR-TKI treatment
7	48/F	never	Exon 19 del	Gefitinib (24)	Exon 19 del
7	64/F	never	L858R/T790M	Gefitinib (4)	L858R/T790M
8	63/F	never	L858R	Erlotinib (5)	L858R/PIK3CA
9	66/F	never	Exon 19 del	Erlotinib (8)	Exon 19 del
10	58/F	never	Exon 19 del	Erlotinib (9)	Exon 19 del
11	79/F	never	Exon 19 del	Gefitinib (15)	Exon 19 del/T790M
11	74/F	never	L858R	Gefitinib (10)	L858R/T790M
12	51/F	unknown	Exon 19 del	Gefitinib (4)	Exon 19 del
12	61/F	never	L858R	Gefitinib (12)	L858R
13	43/F	former	L858R	Gefitinib (9)	L858R/S768I
This case	70/F	never	L858R	Gefitinib (24)	L858R

EGFR : epidermal growth factor receptor, TKI : tyrosine kinase inhibitor.

はできない。

扁平上皮癌に転化したこれまでの報告例は、女性や非喫煙者が多く、従来の扁平上皮癌の患者背景と異なっており、診断当初から扁平上皮癌を含んでいた仮説以外の転化メカニズムの可能性を含んでいるとも考えられる。それゆえ組織型転化のメカニズムを解明していくうえで、治療前後の検体の網羅的な遺伝子解析の比較やEGFR-TKI使用期間や使用後の治療による影響も検討していく必要があり、今後のさらなる症例集積により解明されていくことが待たれる。

EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌でEGFR-TKI治療後に扁平上皮癌へ組織型転化をきたした症例を経験した。EGFR-TKI耐性メカニズムにおいて過去の報告で知られている頻度の高い機序に加え、扁平上皮癌転化の可能性も考慮するべきと思われる。

謝辞：本症例の病理所見をご検討いただきました当院病理部の小野響子先生、林 宏行先生に深謝申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：岡本 浩明；研究費・助成金 (小野薬品工業株式会社, MSD株式会社, 中外製薬株式会社, ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社, 日本イーライリリー株式会社, 大鵬薬品工業株式会社, アストラゼネカ株式会社, メルクセローノ株式会社, アステラス製薬株式会社)。他は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) Maemondo M, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated *EGFR*. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-8.
- 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) Sequist LV, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to *EGFR* inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3: 75ra26.
- 6) 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.
- 7) Haratani K, et al. Two cases of *EGFR* mutation-positive lung adenocarcinoma that transformed into squamous cell carcinoma: Successful treatment of one case with rociletinib. *Ann Oncol* 2016; 27: 200-2.
- 8) Kuiper JL, et al. Transformation to a squamous cell carcinoma phenotype of an *EGFR*-mutated NSCLC patient after treatment with an *EGFR*-tyrosine kinase inhibitor. *J Clin Pathol* 2015; 68: 320-1.
- 9) Levin PA, et al. Histologic transformation from adenocarcinoma to squamous cell carcinoma as a mechanism of resistance to *EGFR* inhibition. *J Thorac Oncol* 2015; 10: e86-8.
- 10) Scher KS, et al. *EGFR*-mutated lung cancer with *T790M*-acquired resistance in the brain and histologic transformation in the lung. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 1040-4.
- 11) Jukna A, et al. Squamous cell carcinoma "transformation" concurrent with secondary *T790M* mutation in resistant *EGFR*-mutated adenocarcinomas. *J*

- Thorac Oncol 2016; 11: e49–51.
- 12) Hsieh MS, et al. Histologic evolution from adenocarcinoma to squamous cell carcinoma after gefitinib treatment. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 316–9.
 - 13) Longo L, et al. Synchronous occurrence of squamous-cell carcinoma “transformation” and *EGFR* exon 20 S768I mutation as a novel mechanism of resistance in *EGFR*-mutated lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2017; 103: 24–26.
 - 14) Niederst MJ, et al. RB loss in resistant *EGFR* mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun* 2015; 6: 6377.

Abstract

A case of transformation of lung adenocarcinoma to squamous cell carcinoma after EGFR-TKI treatment

Ayami Kaneko, Yukiko Nakamura, Kazuhito Miyazaki,
Yuki Misumi, Tsuneo Shimokawa and Hiroaki Okamoto

Department of Respiratory Medicine, Yokohama Municipal Citizens' Hospital

A 70-year-old woman was diagnosed with stage IV (cT1aN0M1b) lung adenocarcinoma exhibiting epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation (exon 21 L858R) and brain metastases. Gefitinib was initiated, with a partial response. Twenty-five months later, she received chemotherapeutic treatment (pemetrexed) for disease progression. After seven cycles of pemetrexed, the disease had advanced further.

In order to determine the next stage of treatment, we performed a repeat biopsy at the initial biopsy site, which revealed that the cancer had undergone histologic transformation from an adenocarcinoma to squamous cell carcinoma. Here, we report a case of histologic transformation of lung adenocarcinoma to squamous cell carcinoma along with a review of the relevant literature.