Cancer biology and new seeds

肺がんTKI治療における histological transformation

Histological transformation as acquired resistance against tyrosine kinase inhibitor for NSCLC

林 秀敏
Hidetoshi Hayashi
近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門講師

SUMMARY

上皮成長因子受容体(*EGFR*)遺伝子変異や*ALK*融合遺伝子などの遺伝子異常を有する非小細胞肺がん(NSCLC)に対する特異的な分子標的薬はその治療効果として高い有効性が示されているが，一度奏効した症例であっても耐性を示す(獲得耐性)。この耐性の原因としては2次変異や側副経路の活性化がよく知られているが，加えて小細胞肺がん(SCLC)などに組織型が変化する組織転化(histological transformation)がある。この原因として，もとからNSCLCとSCLCの混合型腫瘍であった可能性や，分子標的薬による遺伝子変化によりNSCLCの形態がSCLCに変化することが知られており，実際に*EGFR*遺伝子変異や*ALK*融合遺伝子陽性NSCLCにおけるSCLC transformation症例ではRb1蛋白質の欠失が認められている。本稿ではこれらの組織転化について概説する。

Specific tyrosine kinase inhibitors are highly effective treatments for non-small-cell lung cancers (NSCLCs) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and anaplastic lymphoma kinase (ALK) translocations. However, treated patients eventually develop resistance to these agents. The underlying mechanisms for the development of acquired resistance to EGFR and ALK inhibitors include gene amplification, secondary mutation, activation of bypass pathways, and histological transformation, such as small-cell and squamous-cell transformation. It is possible that these patients may have originally harbored a combination of NSCLC and SCLC. Alternatively, the transformation to SCLC may have resulted from molecular changes in tumor stem cells induced by specific molecular-targeted treatment. In actuality, an analysis of tumor samples derived from resistant EGFR/ALK mutant patients revealed that Retinoblastoma protein (RB) is lost in SCLC transformed patients. Here, we review the histological cases and mechanisms of histological transformation.

KEY WORDS
◆組織転化 histological transformation
◆小細胞肺がん転化 small-cell lung cancer transformation
◆EGFR-TKI EGFR-TKI
◆ALK-TKI ALK-TKI

はじめに

進行・再発非小細胞肺がん(non-small-cell lung cancer；NSCLC)の薬物療法のなかで，分子標的薬はがん治療における有効な治療手段として大きな発展をみせている。上皮成長因子受容体(*EGFR*)遺伝子変異に対してはEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)であるゲフィチニブやエルロチニブ，アファチニブが，*ALK*融合遺伝子に対してはクリゾチニブ，アレクチニブ，そして2016年になり保険承認されたセリチニブが実臨床で使用可能となっている。これらの分子標的薬は非常に高い有効性を示すが，奏効例においても一定期間を経て耐性を示す(獲得耐性)。この獲得耐性の機序として2次的な遺伝子変異(*EGFR*におけるT790M変異や*ALK*におけるL1196M変異など)および側副経路の活性化(*Met*遺伝子増幅など)が主に挙げられ，これらは耐性化後の再生検により得られた組織検体を使用して同定されてきた(**図1**)[1]。この再生検検体における組織所見が，EGFR-TKI治療前の組織所見と異なる現象が時に起こることが近年知られるようになり，これを組織転化(histological transformation)と称し耐性機序の1つとして認識されてきた。本稿ではTKIの獲得耐性因子としてのhistological transformationについて，これまでの報告および機序などについて解説する。

*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLCにおけるSCLC transformation

EGFR-TKI耐性化後の小細胞肺がん(small-cell lung cancer；SCLC)への転化(SCLC transformation)に関しては2006年にはじめて報告された[2]。45歳女性の肺腺がんに対し(治療開始時には*EGFR*遺伝子変異の存在は知られていなかった)，エルロチニブが18ヵ月奏効した後に増悪したため，再生検を行ったところ，組織型がSCLCへ変化していた。この組織検体に対して*EGFR*遺伝子変異の検索を行ったところ，exon 19欠失変異が認められた。この報告以降，SCLC trans-

SAMPLE

Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.