

●症 例

エルロチニブが奏効した EML4-ALK 陽性, EGFR 遺伝子変異陰性肺腺癌の 1 例

伊藤健太郎^a 畑地 治^a 駒田 文彦^b
 蛭原 愛子^c 小林 裕康^d 田口 修^d

要旨：症例は 43 歳，男性，呼吸困難を主訴に当院を受診した。経気管支肺生検の結果は肺腺癌であり，シスプラチン (CDDP) + ゲムシタビン (GEM)，ドセタキセル (DTX) 投与を受けるも改善せず，エルロチニブ (erlotinib) 投与にて，腫瘍が縮小した。さらに再度腫瘍が増大したため，ベバシズマブ (bevacizumab) を含む化学療法へ変更後，1 年間病勢制御可能となった。追加検査にて epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陰性，echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) -anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子陽性であることが判明したが，再度の腫瘍増大に対しエルロチニブ再投与を行ったところ腫瘍は再度縮小し，再投与開始 8 ヶ月後もなお腫瘍は縮小を続けていた。

キーワード：エルロチニブ，EML4-ALK，EGFR，エルロチニブ再投与

Erlotinib, Echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase, Epidermal growth factor receptor, Re-treatment with erlotinib

緒 言

近年，肺腺癌に対する治療成績の向上には分子標的薬によるところが大きく，epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性の肺腺癌症例にはゲフィチニブ (gefitinib)/エルロチニブ (erlotinib) が使用可能であり，さらに echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-anaplastic lymphoma kinase (ALK) 陽性肺腺癌症例にもクリゾチニブ (crizotinib) が国際第 III 相臨床試験中で，高い奏効率を示すことが知られている。一方，エルロチニブは EGFR 遺伝子変異陰性の肺腺癌症例や，扁平上皮癌に対しても一定の効果があることが知られており，セカンドライン以降の治療で用いられることもあるが，EML4-ALK 陽性肺腺癌には EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) は奏効しないと報告されている。今回，我々は化学療法が奏効しなくなった EML4-ALK 陽性肺腺癌に対し，エル

ロチニブ投与により，長期間病変制御が可能となった肺腺癌の 1 例を経験したので，これを報告する。

症 例

患者：43 歳，男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴・粉塵吸入歴なし，飲酒は機会飲酒程度。

現病歴：2008 年 12 月頃から呼吸困難感，痰の増加を認め，2009 年 2 月に近医を受診した。近医初診時に撮影した胸部 X 線写真にて異常陰影を指摘され，精査目的にて松阪市民病院呼吸器内科を受診し入院となった。

入院時現症：身長 173.5 cm，体重 79 kg，体温 36.6℃，血圧 153/80 mmHg，脈拍 102 回/min・整，呼吸音にラ音は聴取せず，両頸部リンパ節腫脹を認めた。その他の理学的異常所見はなかった。

入院時検査所見：血液検査所見では CEA が 69.4 ng/ml と上昇を認めた (Table 1)。入院時に経気管支肺生検を施行し，その際の検体にて EGFR 遺伝子変異陰性であることが確認されている。胸部 X 線写真では，右肺中葉に腫瘤病変，両肺野にすりガラス陰影と粟粒性，小結節性の陰影があり，右肺に胸水も認めた。単純 CT でも右肺中葉に腫瘤と気管支肺動脈に集簇した陰影，右肺に胸水，左肺には全域にわたり結節性の陰影を認めた。

連絡先：伊藤 健太郎

〒515-8514 三重県松阪市殿町 1550

^a松阪市民病院呼吸器科

^b同 内科

^c山本総合病院内科

^d三重大学医学部附属病院呼吸器内科

(E-mail: kentarou_i_0214@yahoo.co.jp)

(Received 7 Mar 2012/Accepted 9 May 2012)

Table 1 Laboratory findings on admission

| [Complete blood count] | | [Biochemistry] | | [Tumor marker] | |
|------------------------|------------------------------|----------------|------------|------------------|------------|
| WBC | 6,200/ μ l | TP | 7.5 g/dl | TB INF- γ | (-) |
| Seg | 66% | Alb | 4.2 g/dl | ESAT-6 | <0.05 |
| Eosin | 0% | T-Bil | 0.96 mg/dl | CEF-10 | <0.05 |
| Baso | 1% | AST | 48 IU/L | CEA | 69.4 ng/ml |
| Mono | 9% | ALT | 69 IU/L | SCC | <0.5 |
| Lymph | 11% | LD | 199 IU/L | EGFR mutation | (-) |
| RBC | 624×10^4 / μ l | ALP | 325 IU/L | | |
| Hb | 16.2 g/dl | γ GTP | 133 IU/L | | |
| Ht | 49.50% | CK | 45 IU/L | | |
| MCV | 79.3 fl | Amy | 68 IU/L | | |
| Plt | 38.2×10^4 / μ l | BUN | 16.5 mg/dl | | |
| | | UA | 9.0 mg/dl | | |
| | | Cr | 1.18 mg/dl | | |
| | | Na | 143 mEq/L | | |
| | | K | 4.3 mEq/L | | |
| | | Cl | 106 mEq/L | | |
| | | CRP | 0.36 mg/dl | | |

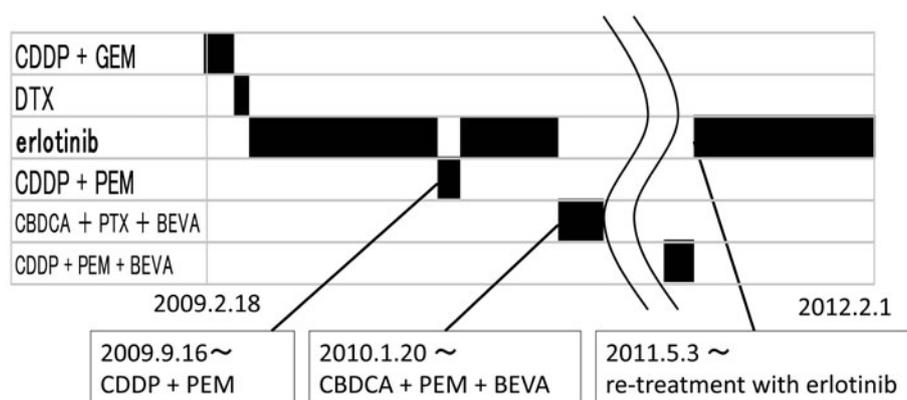


Fig. 1 Clinical course. The patient was initially treated with CDDP + GEM. After failure of the DTX treatment, erlotinib was administered as the third-line chemotherapy. The tumor was enlarged again, so that the chemotherapy using bvacizumab was started. The tumor re-growth was observed a year later, then erlotinib was re-administered, resulted in the recovered ability to reduce the tumor size. The effect has been lasting for eight months on the inhibition of tumor growth.

2011年10月に、入院時の気管支鏡下生検での検体にてALKを検索した結果、陽性であった。

入院後経過 (Fig. 1)：入院時に施行した気管支鏡検査での病理診断にて、低分化な肺腺癌と診断され、肺腺癌T4N3M1a Stage 4として化学療法を開始した。2009年2月16日よりシスプラチン (cisplatin：CDDP) + ゲムシタピン (gemcitabine：GEM) にて治療開始するも progressive disease (PD) となったため、同年3月30日よりドセタキセル (docetaxel：DTX) 単剤へ変更した。しかし、同年4月3日に癌性心膜炎を発症し PD となったため、EGFR 遺伝子変異は陰性であったが、同年4月

13日よりエルロチニブによる治療を150 mg/日にて開始した。治療開始から34日以降より画像上にて腫瘍病変の縮小、異常陰影の改善を認め、胸水も減少し、エルロチニブ開始から83日目には入院当初に導入した在宅酸素療法 (HOT) から離脱可能となった。エルロチニブ開始時に測定したCEAは77.2 ng/mlであったが、治療開始から111日目には、25.3 ng/mlまで低下していた。しかし、同年8月下旬には画像所見上の増大傾向を認め PD となったため、ベバシズマブ (bevacizumab：BV) を用いた化学療法へ変更し、stable disease (SD) にて経過していた。

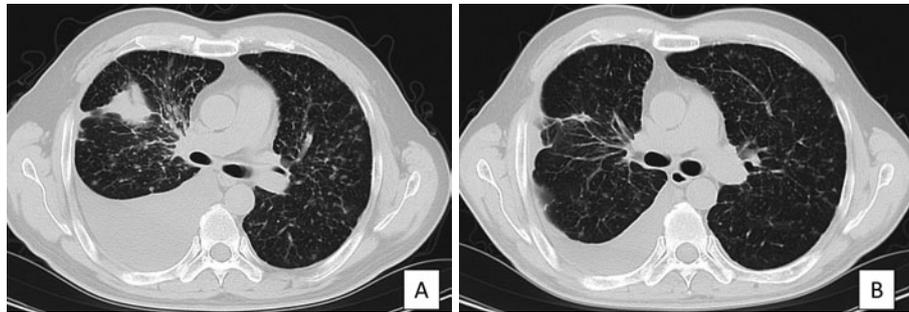


Fig. 2 Chest CT scan before (A) and after (B) the re-treatment with erlotinib. Chest CT shows the enlarged tumor size in the right lung and the increased number of small nodules in both lungs before re-treatment with erlotinib. In contrast, the tumor and small nodules were markedly reduced, and the right pleural effusion was also decreased after re-treatment with erlotinib.

翌年、再びPDとなり、2011年5月3日からエルロチニブの再投与を開始した。エルロチニブ再投与後のCT画像所見ではエルロチニブ投与前と比べ右肺中葉の腫瘍は縮小し、胸水の著明な減少も認め、明らかな奏効を示した (Fig. 2)。同時期に、ALK 遺伝子について初診時の気管支鏡検査にて採取した検体を用いて検査を施行したところ、intercalating antibody-enhanced polymer (iAEP) 法にて陽性との結果が得られたが、その後 fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法でも陽性であることを確認している (Fig. 3)。2012年2月現在、エルロチニブにて治療継続中である。

考 察

肺腺癌の原因遺伝子として、EML4-ALK 融合遺伝子が間野らにより発見され¹⁾、その融合遺伝子陽性例において、ALK および MET のチロシンキナーゼ阻害薬であるクリゾチニブが有効であることが示されている²⁾。ALK 転座陽性例に対するエルロチニブの効果を検証した文献では、ALK 転座陽性例では EGFR 遺伝子変異陰性症例が多く³⁾、エルロチニブは ALK 転座陽性例には奏効しないことが報告されている⁴⁾。本症例では ALK 転座陽性でありながらエルロチニブが奏効しているが、ALK 転座陽性とエルロチニブの効果との因果関係を示唆するデータはなく、ALK 転座陽性例に対するエルロチニブの使用は推奨されていない。

本症例では PCR-invader 法と clamp 法の双方で陰性との結果が得られており、EGFR 遺伝子変異陰性であるがエルロチニブが奏効している症例といえる。EGFR 遺伝子変異陰性で EGFR-TKI が奏効した症例報告や⁵⁾、EGFR wild-type 群に対するエルロチニブの治療効果を一部示唆する報告もあり⁶⁾、EGFR wild-type でのエルロチニブの奏効例の存在が確認されている。

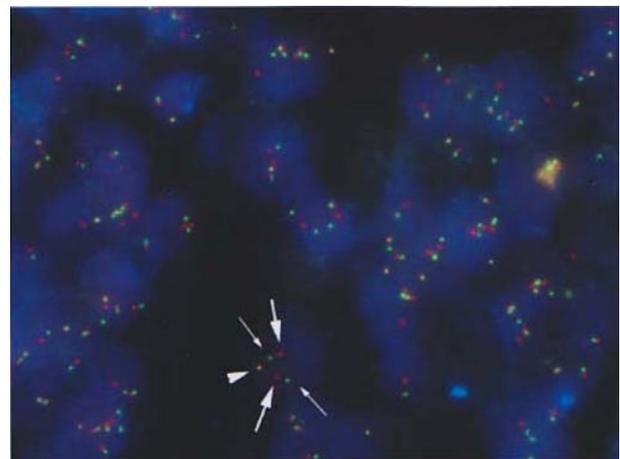


Fig. 3 Fluorescence *in situ* hybridization (FISH). Fluorescence microscopy image demonstrates an ALK gene rearrangement in the specimen obtained by fiberoptic bronchoscopy. ALK break-apart probes were used to detect the rearrangement of this gene. Red (big arrows), green (small arrows), and yellow (arrowhead) signals represent 3' ALK, 5' ALK, and 3'/5' ALK, respectively. The split of red and green signals shows the rearrangement of the ALK gene.

本症例も、EGFR wild-type としてエルロチニブが奏効した症例の一つと考えられるが、ALK 転座陽性の症例においては、EGFR 遺伝子変異陰性でのエルロチニブが奏効した症例の報告は現在のところ確認されていない。本症例では clamp 法、invader 法の双方で確認しており、exon 18 (G719S/C/A)、exon 19 (E746-A750del, L747-P753delinsS)、exon 20 (S768I, T790M)、exon 21 (L858R, L861Q) のおのおので遺伝子変異陰性と判明しているが、未知の EGFR 遺伝子変異の可能性や、組織検体の質などの要因から偽陰性となった可能性も否定はできないと

も考えられる。

一方、本症例では、初回のエルロチニブ投与にて奏効し、一度 PD となり他の化学療法を施行し、再び PD となった際にエルロチニブの再投与にて再び奏効を示している。エルロチニブの投与中に薬剤耐性を獲得した後、他の化学療法を経て、再びエルロチニブの再投与にて奏効を示したとの報告はほかにも認められる⁷⁾⁸⁾。再投与にて奏効するメカニズムについて、①エルロチニブ感受性の clone と他の clone との共存、②化学療法による EGFR 発現の誘導、③ EGFR の下流シグナル伝達の変化、④遺伝子変異、などの仮説が示唆されているが⁹⁾、その根拠を明確に示している文献、データはいまだ見あたらない。

2012 年 1 月現在までの文献では、ALK 転座陽性例に対しエルロチニブの効果はないとのデータが主であるが⁴⁾、近年になり ALK 遺伝子と EGFR 遺伝子の双方に変異がある症例が数例報告され、そのなかでエルロチニブが奏効した報告が 1 例のみ報告された⁹⁾。そのほかでは、ゲフィチニブが奏効した例や¹⁰⁾、EGFR-TKIs が無効であった例¹¹⁾などが報告されている。

しかし、本症例では、ALK 転座陽性かつ EGFR 変異陰性でありながらエルロチニブが奏効しており、さらに再投与でも奏効を認めたまれな症例といえる。エルロチニブ同様、クリゾチニブにおいても投与中にその耐性の獲得が報告されており¹²⁾、また EGFR 変異に対する偽陰性の可能性も考慮すれば、ALK 転座陽性例にてクリゾチニブやその他の化学療法への非奏効例に対し、エルロチニブを使用することも考えることを本症例は示している。

今回、ALK 変異陽性、EGFR 変異陰性の肺腺癌にてエルロチニブが奏効し、またエルロチニブにて PD となった後、他の化学療法施行後のエルロチニブ再投与にて再び奏効した症例を経験したので、これを報告した。

引用文献

- 1) Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-6.
- 2) Eunice L, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic

lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-703.

- 3) Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 889-897.
- 4) Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4247-53.
- 5) 相澤智弘, 原健一郎, 神戸将彦, 他. Elrotinib が著効を示した EGFR 遺伝子変異陰性肺腺癌の一例. *肺癌* 2009; 49 (5) : 706.
- 6) Yoshioka H, Hotta K, Kiura K, et al. A phase II trial of erlotinib monotherapy in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer who do not possess active EGFR mutation: Okayama Lung Cancer Study Group trial 0705. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 99-104.
- 7) Wang Y, Zhang J, Liu H, et al. Erlotinib resistance is altered after Gemcitabine chemotherapy for recurrent non-small-cell lung cancer. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 279-83.
- 8) 宮本信吾, 大熊裕介, 澁谷昌彦, 他. 肺腺癌に対する EGFR-TKI 再投与の検討. *Jpn J Cancer Chemother* 2010; 37: 1907-11.
- 9) Popat S, Vieira de Araújo A, Min T, et al. Lung adenocarcinoma with concurrent exon 19 EGFR mutation and ALK rearrangement responding to erlotinib. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1962-3.
- 10) Kuo YW, Wu SG, Ho CC, et al. Good response to gefitinib in lung adenocarcinoma harboring coexisting EML4-ALK fusion gene and EGFR mutation. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 2039-40.
- 11) Tiseo M, Gelsomino F, Boggiani D, et al. EGFR and EML4-ALK gene mutation in NSCLC: a case report of erlotinib-resistant patient with both concomitant mutations. *Lung Cancer* 2011; 71: 241-3.
- 12) Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med* 2010; 363: 1734-9.

Abstract

A case of lung cancer with rearranged ALK and wild-type EGFR responding to erlotinib

Kentarou Itou^a, Osamu Hataji^a, Fumihiko Komada^b, Ebihara Aiko^c, Hiroyasu Kobayashi^d and Osamu Taguchi^d

^aDivision of Respiratory Medicine, Matsusaka Municipal Hospital

^bDivision of Internal Medicine, Matsusaka Municipal Hospital

^cDivision of Internal Medicine, Yamamoto General Hospital

^dDivision of Respiratory Medicine, Mie University Hospital

Anaplastic lymphoma kinase (ALK) -rearranged lung adenocarcinoma is generally known to be resistant to erlotinib. We report a case of lung adenocarcinoma with a rearranged ALK and wild-type epidermal growth factor receptor (EGFR) that had good response to the treatment of erlotinib. A 46-year-old man was admitted to our hospital due to severe hypoxemia. Chest CT showed a tumor shadow in the right lung with multiple small nodules. We performed fiberoptic bronchoscopy and diagnosed lung adenocarcinoma (cT4N3M1a, Stage IV). EGFR mutations were analyzed by using polymerase chain reaction (PCR) method, resulted in wild-type EGFR. Another assessment revealed the positive ALK rearrangement, using the methods of immunohistochemistry (IHC) and fluorescence *in situ* hybridization (FISH). The patient was treated with cisplatin (CDDP) and gemcitabine (GEM); however, the lung tumor was enlarged. After failure of the treatment with docetaxel (DTX), erlotinib was administered as the third-line chemotherapy, leading to the decreased carcinoembryonic antigen (CEA) levels and the drastic reduction of tumor size. Despite the favorable response to this drug, the tumor was again enlarged; thus chemotherapy using bevacizumab was started and continued until tumor regrowth was observed a year later. Erlotinib was then readministered to this patient, resulting in the recovered ability of this drug to reduce the tumor size. The effect has been surprisingly lasting for eight months on the inhibition of tumor growth.