

●症 例

EGFR 遺伝子変異と EML4-ALK 融合遺伝子が同時陽性を示した肺腺癌の 1 例

稲田 祐也^a 柳原 一広^{b,c} 岩崎 剛平^a
吉田 真也^a 勝島 詩恵^{b,c} 伊東 友好^a

要旨：症例は 66 歳，男性，呼吸困難，乾性咳嗽を主訴に近医を受診したところ，胸部単純 CT で気管支肺炎像と右下葉に腫瘤陰影を認めたため精査目的で当院へ紹介となった。肺腺癌 (cT4N3M1a, Stage IV) と診断し，EGFR 遺伝子変異陽性 (exon 19 欠失変異) のため，1 次治療でアファチニブを開始したが約 9 週間後に病勢進行 (PD) となった。同一の組織検体で EML4-ALK 融合遺伝子も陽性であることが判明したため，2 次治療でアレクチニブを開始したところ約 9 ヶ月間の部分奏効 (PR) を維持した。

キーワード：非小細胞肺癌，EGFR，EML4-ALK，アファチニブ，アレクチニブ

Non-small cell lung cancer, Epidermal growth factor receptor,
Echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase, Afatinib,
Alectinib

緒 言

近年，肺癌領域では driver mutation の存在が明らかになり，分子標的薬の効果が証明され，バイオマーカーに基づいた個別化治療の時代に突入している。

Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異や echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子は相互排他的であるとされており¹⁾²⁾，同時陽性例は非常にまれである。

今回我々は，EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) であるアファチニブ (afatinib) が奏効せず ALK-TKI であるアレクチニブ (alectinib) が奏効した，EGFR 遺伝子変異と EML4-ALK 融合遺伝子が同時陽性を示した肺腺癌の 1 例を経験したため文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：66 歳，男性。

主訴：呼吸困難，乾性咳嗽。

既往歴：大動脈弁狭窄症，糖尿病，高血圧。

喫煙歴：なし。

飲酒歴：機会飲酒。

家族歴：なし。

現病歴：2015 年 4 月 20 日から 4 月 27 日までの海外旅行中に呼吸困難，乾性咳嗽が出現したため帰国後に近医を受診。胸部単純 CT で気管支肺炎像と右下葉に腫瘤陰影を認めたため，同年 5 月 1 日に精査加療目的で当院へ紹介となった。

現症：身長 181 cm，体重 82 kg，体温 36.4℃。血圧 136/65 mmHg，脈拍数 80 回/min，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気)，呼吸数 18 回/min，意識清明，心音整，収縮期雑音聴取 (心尖部 Levine II/VI)，呼吸音清，腹部平坦・軟，肝脾腫なし，表在リンパ節触知せず，四肢浮腫なし，ばち指なし，神経学的所見なし。

検査所見：血液・生化学検査では特に異常所見を認めず，腫瘍マーカーの CEA，CYFRA，Pro-GRP はともに正常値であった。

胸部 X 線写真：右下肺野に辺縁不明瞭な結節陰影を認めた。

臨床経過：抗菌薬にて気管支肺炎は改善したが，右下葉 (S¹⁰) に径約 25×48 mm 大の腫瘤陰影が残存したため気管支鏡で右下葉の腫瘤に対して経気管支生検を行ったところ腺癌と診断した (図 1)。胸腹部造影 CT，陽電子放射断層撮影 (positron emission tomography : PET) 検査では右下部気管傍リンパ節転移，気管分岐下リンパ節転移，対側縦隔，対側肺門リンパ節転移，両側微小肺内

連絡先：稲田 祐也

〒553-0003 大阪府大阪市福島区福島 2-1-7

^a 関西電力病院呼吸器内科

^b 同 腫瘍内科

^c 関西電力医学研究所臨床腫瘍研究部

(E-mail: yuya_inada33@yahoo.co.jp)

(Received 16 Mar 2017/Accepted 26 Jun 2017)

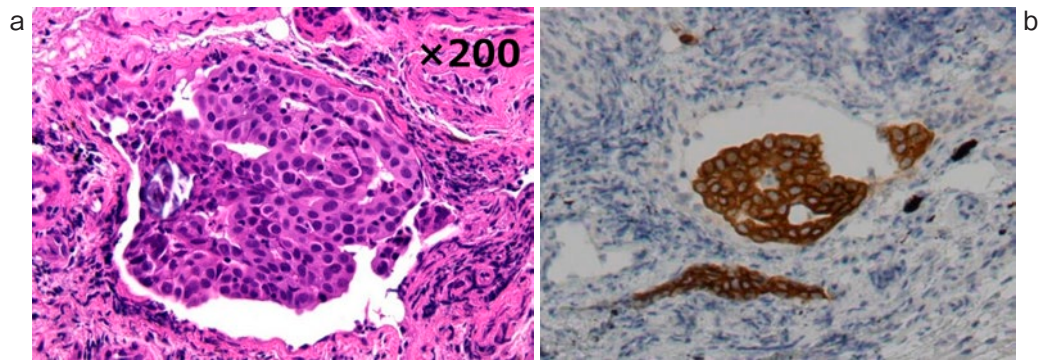


図1 経気管支生検の組織所見 (a) 右下葉の腫瘍に対する経気管支生検標本では脈管内に、立方状淡好酸性の異型細胞が充実性、索状性に増殖しており腺癌と診断した (hematoxylin-eosin 染色, $\times 200$). (b) 同部位で ALK 融合遺伝子が陽性であった (IHC 法).

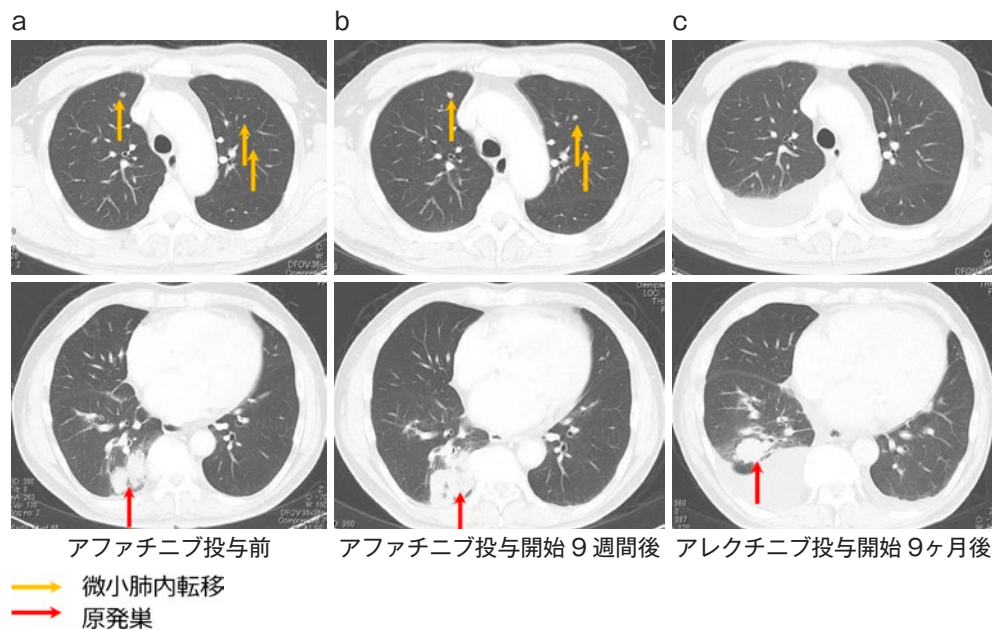


図2 胸部造影CT. (a) アファチニブ投与前. 両肺野に多発微小結節と右下葉に腫瘍陰影を認めた. (b) アファチニブ投与開始9週間後. 両肺野の多発微小結節と右下葉に腫瘍陰影の増大を認めた. (c) アレクチニブ投与開始9ヶ月後. 両肺野の多発微小結節の消失と右下葉の腫瘍陰影の縮小維持を認めた.

転移を認め、右下葉原発の肺腺癌 (cT4N3M1a, Stage IV), EGFR 遺伝子変異陽性 (exon 19 欠失変異: 19del) と診断した. PSは0であり, 1次治療としてアファチニブ 40 mg/日を 2015年8月17日から開始し, 約4週間後は安定 (stable disease: SD) と診断したが, 約9週間後に原発巣と両側微小肺内転移の増大を認め病勢進行 (progressive disease: PD) と診断した (図2). 同時に同一の組織検体において高感度免疫組織化学法 (immunohistochemistry: IHC) (図1) と蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (fluorescence *in situ* hybridization: FISH法) で EML4-ALK 融合遺伝子が陽性であることが判明したため, 2次治療としてアレクチニブ 600 mg/日

を 2015年11月2日から開始したところ原発巣の縮小と両側微小肺内転移の消失, 縦隔と肺門リンパ節転移の縮小を認め, 約9ヶ月間の部分奏効 (partial response: PR) を維持した (図2). また, 右優位の両側胸水の出現を認めたが, 漏出性胸水で胸水細胞診陰性であり, 重度の大動脈弁狭窄症による慢性心不全が原因と考えた.

考 察

肺腺癌における EGFR 遺伝子変異の陽性頻度は約 50%程度とされ, exon 18 点突然変異, 19del, exon 20 の挿入変異, exon 21 点突然変異 (L858R) の4つに大別できるが 19del (48.2%) と L858R (42.7%) が最も頻度の

表1 EGFR 遺伝子変異と ALK 融合遺伝子同時陽性の非小細胞肺癌における臨床的, 病理学的特徴と治療転帰

Case	Age	Sex	Histology	Smoker	EGFR	ALK	Response to EGFR TKI	Response to ALK TKI
1	73	M	adeno	Yes	exon 19	FISH+	PD	PR, 9 months
2	55	F	adeno	No	exon 19	FISH+	PD	SD, 4 months
3	56	M	adeno	Yes	exon 19	FISH+, RT-PCR+	SD, 8 months	CR, >22 months
4	67	F	adeno	No	exon 21	FISH+	PR, 24 months	PR, 25 months
5	72	F	adeno	No	exon 19	RT-PCR+	PR, 7 months	NA
6	48	M	adenosq	No	exon 19	FISH+	PD	NA
7	39	M	adeno	Yes	exon 21	RT-PCR+	PD	NA
8	unknown	unknown	unknown	unknown	exon 21	FISH+	PR, 9 months	NA
9	unknown	unknown	unknown	unknown	exon 19	FISH+	PR, 5 months	NA
10	47	F	adeno	No	exon 19	FISH+	PD	NA
Our case	66	M	adeno	No	exon 19	FISH+	PD	PR, 9 months

adeno: adenocarcinoma, adenosq: adeno-squamous carcinoma, EGFR: epidermal growth factor receptor, ALK: anaplastic lymphoma kinase, TKI: tyrosine kinase inhibitor, CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, NA: not available, FISH: fluorescence *in situ* hybridization, RT-PCR: reverse transcription-polymerase chain reaction.

高い変異である¹⁾。これら2つの変異を有する症例では、EGFR-TKIが約70~80%で奏効するため、EGFR-TKIが1次治療として推奨される³⁾。

一方で、EML4-ALK融合遺伝子は、第2染色体短腕(2p)上に近接して存在するEML4とALKの2つの遺伝子の一部が、逆位、転座、融合して生じたもので、肺腺癌における陽性頻度は約2~3%前後とされ、若年者、非喫煙者または軽喫煙者に多い²⁾。この融合遺伝子を有する症例は、ALK-TKIが約60~90%で奏効するため、ALK-TKIが1次治療の選択肢として推奨される³⁾。

EGFR遺伝子変異とEML4-ALK融合遺伝子は相互排他的とされ⁴⁾⁵⁾、同時陽性例は非常にまれとされているが、Leeらは444例の肺腺癌症例において4例(0.9%)⁶⁾が、Yangらは997例中13例(1.3%)⁷⁾が、EGFR遺伝子変異とEML4-ALK融合遺伝子の同時陽性例であったと報告している⁷⁾。過去の報告では、EGFR遺伝子変異とEML4-ALK融合遺伝子同時陽性の非小細胞肺癌は本症例も含めて11例であった(表1)。その臨床的特徴に関しては、比較的若年者で非喫煙者が多く、EGFR-TKIの治療効果については、11例中4例はPR^{8)~10)}、1例はSD¹¹⁾であった。しかし、本症例も含め6例はPDでEGFR-TKIに対して耐性を示しており、その原因としてEML4-ALK融合遺伝子によるEGFR-TKIへの耐性の関与が指摘されており^{6)11)~13)}、EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対して、EGFR-TKIの効果が得られない場合は、EML4-ALK融合遺伝子の検索も考慮する必要があるかもしれないと報告されている¹¹⁾¹³⁾。ALK-TKIの治療効果については、使用された5例中1例は完全奏効¹¹⁾、本症例も含め3例はPR⁶⁾⁸⁾、1例はSD¹²⁾と良好な結果であった。そのうち本症例と類似した臨床経過をたどった報告として、1次治療のゲフィチニブ(gefitinib)が2週間でPDとなり、

2次治療としてクリゾチニブ(crizotinib)を使用し、9ヶ月間のPRを維持した報告がある⁶⁾。

EGFR遺伝子変異を有する症例は、EGFR-TKIが奏効しても、ほとんどの症例で治療開始1年以降に耐性を獲得する。耐性克服のため、EGFRおよびHER2に対する親和性のより高い第2世代の強力な不可逆的TKIであるアファチニブの有効性が報告され、19delを有する症例ではEGFR-TKIのなかでアファチニブのみが化学療法群と比較し全生存期間(OS)の有意な延長を示していたが、L858Rを有する症例では、OSに有意差は認めないと報告されている¹⁴⁾。本症例では19delを認めたため、1次治療としてアファチニブを選択したが、効果乏しく約9週間後にPDとなった。EGFR遺伝子変異とALK融合遺伝子検査を同時に依頼していたところ同一の組織検体でEML4-ALK融合遺伝子も陽性であることが判明したため、2次治療としてALK-TKIであるアレクチニブを選択したところ約9ヶ月間のPRを維持した。

EGFR-TKI耐性を獲得したうち約50%でexon 20点突然変異(T790M)がみられ、約20%ではmesenchymal-epithelial transition (MET)遺伝子の増幅がみられるとされている¹⁾。本症例ではアファチニブ開始後約9週間後にPDとなったため再生検を行っておらず、早期にT790Mなどの耐性が誘導されたか否かについては不明である。

一方、EGFR遺伝子変異とEML4-ALK融合遺伝子同時陽性例ではEML4-ALK融合遺伝子がEGFR-TKIへの耐性に関与し^{6)11)~13)}、逆にEGFR signalingがALK-TKIへの耐性を引き起こすという報告がある⁶⁾¹¹⁾¹²⁾。したがって、本症例の1次治療でアファチニブが効果を示さなかったのは、当初から同時に存在していたEML4-ALK融合遺伝子がEGFR-TKIへの耐性に関与していた可能

性がある。本症例ではEGFR 遺伝子変異のみならず、EML4-ALK 融合遺伝子が同時陽性であることが判明したため、ALK-TKIを使用することができ治療効果が得られた。

EGFR 遺伝子変異と EML4-ALK 融合遺伝子が同時陽性となった肺癌に対する、EGFR-TKI, ALK-TKI, 細胞障害性抗癌剤の投与順序に関しては、肺癌診療ガイドラインにおけるエビデンスに準じるとEGFR-TKIやALK-TKIを優先的に使用していくことが検討される³⁾。本症例では1次治療でEGFR-TKIを使用し、2次治療としてプラチナ製剤を含めた細胞障害性抗癌剤も検討したが、重度の大動脈弁狭窄症による慢性心不全を認めていたため、2次治療としてALK-TKIを使用した。

本症例において、腫瘍内の同一の組織にEGFR 遺伝子変異とEML4-ALK 融合遺伝子が同時に存在するのか、腫瘍内にそれぞれの遺伝子異常の組織が別々に存在するのかは不明であった。しかし、EGFR 遺伝子変異の存在部位は特定できなかったものの、ALK 融合遺伝子検査のIHC法では、腫瘍組織への染色が均一に存在していることが確認できたため(図1)、両変異が同部位に存在している可能性はあると考えられる。また、時間的、空間的にも同一の組織検体においてEGFR 遺伝子変異とEML4-ALK 融合遺伝子がヘテロに存在することを考えると、EGFR 遺伝子変異陽性でEGFR-TKI耐性の肺癌の治療方針を決定するためにT790Mの有無を調べるための再生検を行うことや、同時に他の遺伝子変異の存在について過去の組織検体を見直してみることも必要と考える。

したがってEGFR 遺伝子変異陽性肺癌では、今後どのような症例においてEML4-ALK 融合遺伝子も検索する必要があるのか、遺伝子変異が同時陽性症例に対する治療戦略も含めて重要な課題であると考えられる。

本論文の要旨は第39回日本呼吸器内視鏡学会学術集会(2016年6月, 名古屋)にて発表した。

謝辞: 本症例についてご指導いただきました関西電力病院呼吸器外科 舘 秀和先生, 田中 亨先生, 病理組織学的所見についてご指導いただきました病理診断科 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特に申告なし。

引用文献

- 1) 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3.05版. 2016. <https://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/1329.pdf>
- 2) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者におけるALK 遺伝子検査の手引き 第2.1版. 2015.

- <https://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/1039.pdf>
- 3) EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2016 年. http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3
- 4) Shinmura K, et al. EML4-ALK fusion transcripts, but no NPM-, TPM3-, CLTC-, ATIC-, or TFG-ALK fusion transcripts, in non-small cell lung carcinomas. *Lung Cancer* 2008; 61: 163-9.
- 5) Inamura K, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol* 2009; 22: 508-15.
- 6) Lee JK, et al. Differential sensitivities to tyrosine kinase inhibitors in NSCLC harboring EGFR mutation and ALK translocation. *Lung Cancer* 2012; 77: 460-46.
- 7) Yang J, et al. Lung cancers with concomitant EGFR mutations and ALK rearrangements: diverse responses to EGFR-TKI and crizotinib in relation to diverse receptors phosphorylation. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1383-92.
- 8) Chiari R, et al. Long-term response to gefitinib and crizotinib in lung adenocarcinoma harboring both epidermal growth factor receptor mutation and EML4-ALK fusion gene. *J Clin Oncol* 2014; 32: e30-32.
- 9) Kuo YW, et al. Good response to gefitinib in lung adenocarcinoma harboring coexisting EML4-ALK fusion gene and EGFR mutation. *J Thorac Oncol* 2010; 12: 2039-40.
- 10) Sasaki T, et al. A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors. *Cancer Res* 2011; 71: 6051-60.
- 11) Chen X, et al. A case of lung Adenocarcinoma harboring exon 19 EGFR deletion and EML4-ALK fusion gene. *Lung Cancer* 2013; 81: 308-10.
- 12) Miyanaga A, et al. Activity of EGFR-tyrosine kinase and ALK inhibitors for EML4-ALK-rearranged non-small-cell lung cancer harbored coexisting EGFR mutation *BMC Cancer* 2013; 13: 262.
- 13) Tiseo M, et al. EGFR and EML4-ALK gene mutations in NSCLC: A case report of erlotinib-resistant patient with both concomitant mutations. *Lung Cancer* 2011; 71: 241-3.
- 14) Yang JC, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 141-51.

Abstract**A case of pulmonary adenocarcinoma with concomitant EGFR gene mutation and EML4-ALK fusion gene**

Yuya Inada^a, Kazuhiro Yanagihara^{b,c}, Kohei Iwasaki^a,
Shinya Yoshida^a, Utae Katsushima^{b,c} and Tomoyoshi Itoh^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kansai Electric Power Hospital

^bDepartment of Medical Oncology, Kansai Electric Power Hospital

^cDivision of Clinical Oncology, Kansai Electric Power Medical Research Institute

A 66-year-old man with dry cough and dyspnea, whose computed tomography indicated bronchopneumonia and tumor in the right lower lobe, was referred to our hospital. He was diagnosed with advanced lung cancer (cT4N3M1a) with EGFR mutation (exon 19 deletion) and treated with afatinib. But 9 weeks later he was diagnosed with progressive disease. In the same specimen at the diagnosis EML4-ALK fusion gene was also found. He was treated with alectinib as secondary regimen and got stable disease for 9 months.