

CASE REPORT

crizotinib 耐性後に 4 次治療の pemetrexed が多発肝転移に著効した EML4-ALK 陽性の肺腺癌の 1 例

森 雅秀¹・玄山宗到¹・各務慎一¹・
松浦邦臣¹・山口俊彦¹・横田総一郎¹

A Case of Adenocarcinoma of the Lung Successfully Treated with Pemetrexed as Fourth-line Chemotherapy for Multiple Liver Metastases After Acquired Resistance to Crizotinib

Masahide Mori¹; Muneyoshi Kuroyama¹; Shin-ichi Kagami¹;
Kuniomi Matsuura¹; Toshihiko Yamaguchi¹; Soichiro Yokota¹

¹Department of Thoracic Oncology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Crizotinib, an inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK), is effective against lung cancer positive for echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-ALK. However, cases with acquired resistance to crizotinib have also been reported. Pemetrexed (PEM), a multitargeted antifolate, has been widely used as not only first-line, but also as second-line and later chemotherapy of adenocarcinoma of the lung. **Case.** A 39-year-old woman received a diagnosis of adenocarcinoma of the lung with right hilar and mediastinal lymph node swelling, pericardial effusion, and multiple liver and bone metastases. Treatment with erlotinib and carboplatin + paclitaxel + bevacizumab was ineffective for her liver metastases. As the lung cancer was EML4-ALK-positive, the patient was treated with crizotinib as part of a clinical study, resulting in a partial response. However, 7 months later, treatment was terminated because the liver metastases had re-enlarged and brain metastases had appeared. Consequently, the patient received combined chemotherapy consisting of PEM and carboplatin as fourth-line treatment; she showed good response, with shrinkage of the liver metastases observed after 2 courses. After 4 courses of combined chemotherapy, treatment with PEM only was continued. Gamma-knife radiosurgery was performed for a single brain metastasis, which had been detected after the eighth course (26th week) of treatment. No re-enlargement of the liver metastases was seen, as confirmed by an abdominal CT scan after the 11th course (35th week); however, treatment was terminated after the 13th course (including 9 courses of PEM only) due to a diagnosis of carcinomatous meningitis during the 43rd week. **Conclusion.** In the present case, PEM showed long-term efficacy as fourth-line chemotherapy against EML4-ALK-positive adenocarcinoma of the lung after the development of acquired resistance to crizotinib. However, additional cases are needed to confirm the efficacy of PEM in patients with EML4-ALK-positive lung cancer.

(JLCC. 2012;52:242-247)

KEY WORDS — Lung cancer, EML4-ALK, Crizotinib, Pemetrexed

Reprints: Masahide Mori, Department of Thoracic Oncology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital, 5-1-1 Toneyama, Toyonaka-city, Osaka 560-8552, Japan (e-mail: mmori@toneyama.go.jp).

Received October 19, 2011; accepted February 28, 2012.

要旨 — **背景.** echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-anaplastic lymphoma kinase (ALK) 肺癌に対し、ALK 阻害剤である crizotinib が有用である。一方、葉酸代謝拮抗剤である pemetrexed (PEM)

は、肺腺癌に対し 1 次だけでなく 2 次以降の治療にも広く用いられている。**症例.** 39 歳女性、非喫煙者。右肺下葉原発の肺腺癌で、右肺門・縦隔リンパ節腫大、両側肺内転移、心嚢液貯留、多発肝・骨転移を認めた。erlotinib,

¹国立病院機構刀根山病院呼吸器腫瘍内科。

別刷請求先：森 雅秀，国立病院機構刀根山病院呼吸器腫瘍内科，〒560-8552 大阪府豊中市刀根山 5-1-1 (e-mail: mmori@

toneyama.go.jp)。

受付日：2011 年 10 月 19 日，採択日：2012 年 2 月 28 日。

carboplatin (CBDCA) + paclitaxel + bevacizumab の治療はともに多発肝転移に対し無効であった。EML4-ALK陽性で、crizotinib の治療に参加し partial response (PR) となったが、7ヶ月目に多発肝転移の増大および新たに多発脳転移が確認され投与を終了した。4次治療としてCBDCA + PEM の投与を行い、2クール後に肝・脳転移の縮小を認め、5クール目からPEM単剤による維持療法へ移行した。8クール後(26週目)に単発脳転移の再発を認めガンマナイフ照射を施行した。11クール後(35

週目)の胸腹部CTでも再増大はなく、PEMの投与は13クール(単剤で9クール)まで行ったが、43週目に癌性髄膜炎と判明し投与終了した。結論、EML4-ALK肺腺癌に対し、crizotinibに耐性化した後、4次治療としてのPEMが著効し長期間病勢制御が可能であった症例を経験した。ALK肺癌へのPEMの有効性についてはさらに検討を要する。

索引用語——肺癌, EML4-ALK, クリゾチニブ, ペメトレキセド

はじめに

肺癌における後天的な遺伝子異常として、2番染色体上での転座による echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) 遺伝子と anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子の融合遺伝子が報告された。¹ このEML4-ALK 遺伝子転座を有する症例に対し、ALK阻害剤である crizotinib が有効であると期待されている。²

一方、従来の殺細胞性抗癌剤の1つである pemetrexed (PEM) は、治療効果は従来の薬剤と遜色なく、また副作用が比較的軽度であることから、1次治療だけでなく2次以降の治療にも広く用いられるようになってきている。³⁻⁵

今回我々は、EML4-ALK 遺伝子転座を有する肺腺癌で、crizotinib の耐性化後に、4次治療のPEMが著効し、長期間病勢のコントロールができた症例を経験したので報告する。

症例

症例：39歳 女性。

主訴：乾性咳嗽。

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

現病歴：2010年1月ごろから乾性咳嗽あり。近医での胸部単純写真で異常陰影を指摘され、精査目的に3月上旬に当院へ紹介入院となった。

入院時現症：身長147.1 cm, 体重43.6 kg, 体温36.6°C, 血圧104/70 mmHg, 脈拍100/分整。頸部リンパ節触知せず。

心音正常、呼吸音異常認めず。その他の身体所見に特に異常を認めず。

入院時検査所見 (Table 1)：肝酵素の上昇と、腫瘍マーカーの著明上昇を認めた (CEA 488.0 ng/ml, CA19-9 860.0 IU/ml)。

Table 1. Examination on First Admission

Hematology		Biochemistry		Tumor Markers	
RBC	347 × 10 ⁴ /mm ³	TP	6.1 g/dl	CEA	488.0 ng/ml ↑
Hb	10.0 g/dl	Alb	3.4 g/dl	CA19-9	860.0 IU/ml ↑
Hct	30.3%	T-Bil	0.74 mg/dl	CYFRA	7.3 ng/ml ↑
WBC	5070/mm ³	AST	51 IU/l ↑	proGRP	18.9 ng/ml
Neut	80.1%	ALT	53 IU/l ↑	KL-6	4295.6 IU/l ↑
Lymph	10.4%	γ-GTP	192 IU/l ↑		
Mo	6.9%	LDH	713 IU/l ↑		
Eosino	2.1%	ALP	755 IU/l ↑		
Baso	0.5%	AMY	85 IU/l		
Plt	31.0 × 10 ⁴ /mm ³	CK	33 IU/l		
		UA	3.3 mg/dl		
Serology		BUN	6.9 mg/dl		
CRP	1.88 mg/dl ↑	Cre	0.65 mg/dl		
		Na	139 mEq/dl		
		K	4.5 mEq/dl		
		Cl	101 mEq/dl		
		Ca	8.4 mg/dl		

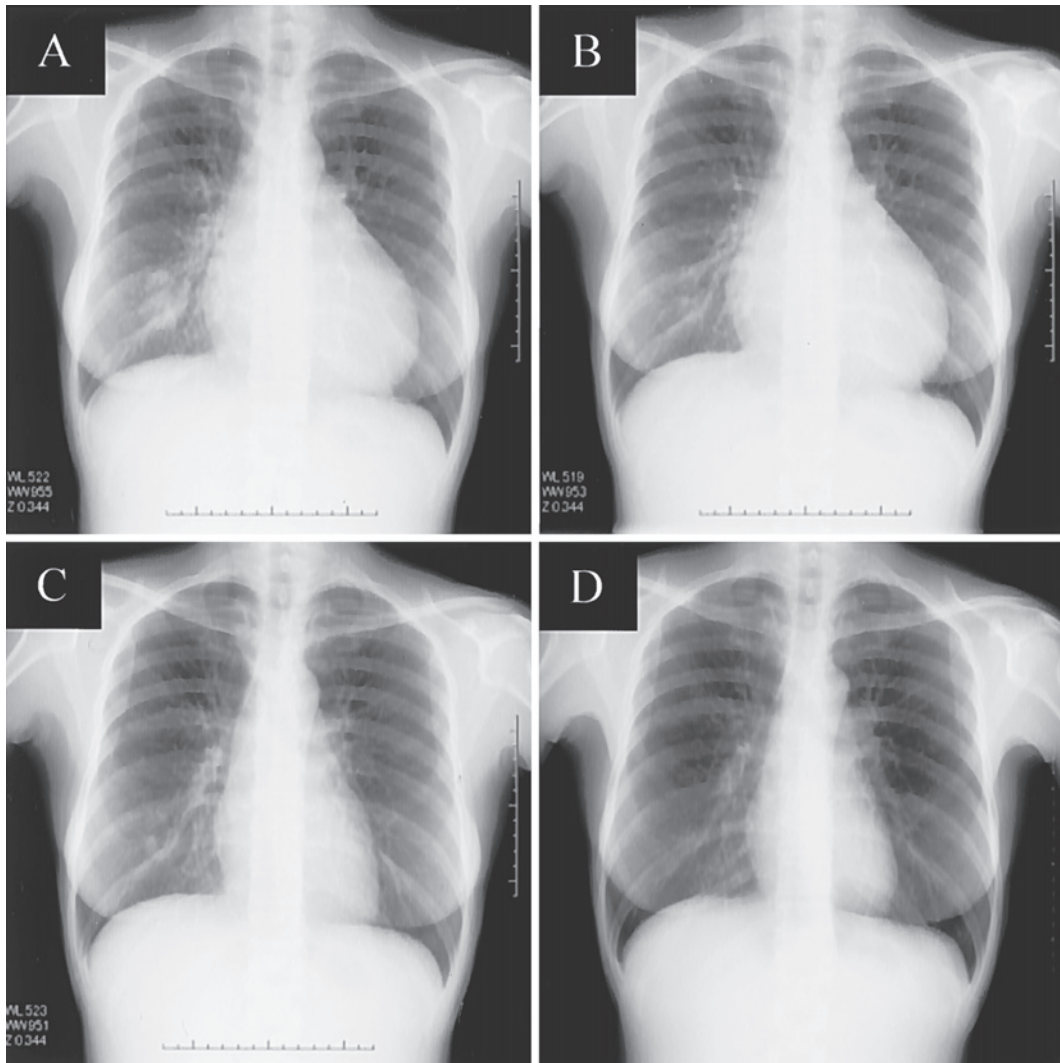


Figure 1. Chest roentgenogram course. A chest roentgenogram on admission showed a mass shadow in the right lower lung field and cardiac enlargement (A). The primary lesion shrank after the first course of chemotherapy consisting of carboplatin, paclitaxel and bevacizumab (B) and the cardiac enlargement also improved after the next course of carboplatin and paclitaxel without bevacizumab (C). Moreover, 7 months later, the primary lesion remained reduced in size despite the patient's acquired resistance to crizotinib (D).

胸部 X 線像：右下肺野に腫瘍影，心陰影の拡大も認められた (Figure 1A)。

胸腹部 CT 像：右肺下葉に 26 mm 大の腫瘍および両側肺内に多発結節，さらに心嚢液貯留も認められた。右肺門・縦隔リンパ節が広範に腫大し，多発肝転移も確認した (Figure 2A, 2B)。

頭部 MRI：脳転移なし。

骨シンチ：胸椎，骨盤に骨転移あり。

臨床経過：右肺下葉 S⁸の腫瘍に対する気管支内視鏡下生検にて腺癌と診断した (Figure 3A)。非喫煙女性で上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor recep-

tor：EGFR) 阻害剤の効果が期待できる可能性が高く，中等量の心嚢液の貯留もあったため，診断確定後直ちに erlotinib (150 mg/day) の投与を開始した。しかし，EGFR 遺伝子変異が陰性であることが判明し，また 1 週間後の画像では腫瘍が若干増大したため，投与 11 日目で中止した。

2 次治療として，carboplatin (CBDCA；AUC 5 day 1) + paclitaxel (PTX；180 mg/m² day 1) + bevacizumab (BEV；15 mg/kg day 1) を投与した。心嚢液は不変であったが，原発巣は明らかな縮小を認めた (Figure 1B)。CBDCA + PTX で 2 クール目を行った。心嚢内への出血

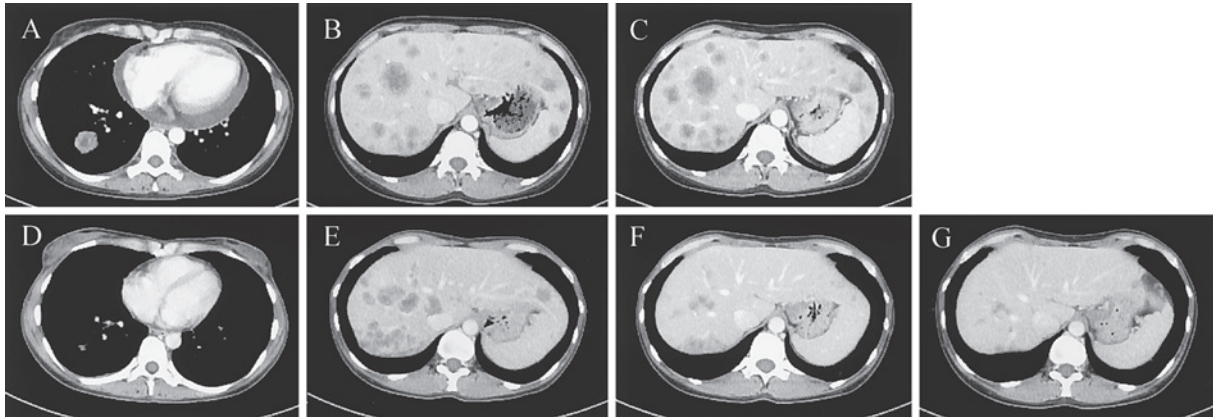


Figure 2. Chest computed tomography (CT) course. A chest CT scan on admission showed a 26×24-mm mass shadow in the right S⁸ and pericardial effusion (A). Multiple liver metastases were also detected (B), but these did not show little change after first- or second-line chemotherapy (C). Although 7 months after the administration of crizotinib, the primary lesion remained shrunk (D), regrowth of the liver metastases was noted (E). The metastases shrank after 2 courses of chemotherapy consisting of carboplatin and pemetrexed (F), and the effect lasted after 11th course (35th week) of pemetrexed (G).

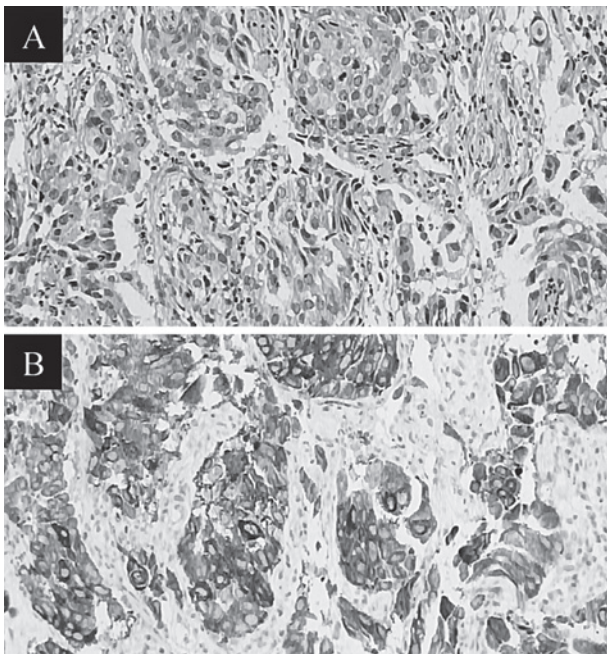


Figure 3. Microscopic examination and immunohistochemical staining. The mass lesion in the right S⁸ area was histologically diagnosed as adenocarcinoma of the lung (A: Hematoxylin-eosin staining). Immunohistochemical (IHC) staining revealed expression of anaplastic lymphoma kinase (B: IHC).

の可能性も否定できず、BEVは投与しなかった。2クール後には胸腔内病変は著明縮小し、心嚢液も大きく減少したが(Figure 1C)、肝転移はほぼ不変でさらに微小な新病変が出現した(Figure 2C)。腫瘍マーカーも CEA 708.4

ng/ml, CA19-9 2244 IU/ml と上昇した。

この間、癌研有明病院病理部に生検組織での検討を依頼し、腺癌細胞の iAEP 法免疫染色⁶で ALK 陽性 (Figure 3B)、FISH 法でも染色体転座が確認されたため、EML4-ALK 遺伝子転座陽性と判明した。ALK 阻害剤の治験を希望して他院へ転院し、5月中旬から crizotinib を投与された。腫瘍の縮小を認め partial response (PR) となったが、12月中旬に多発肝転移の明らかな再増大が確認され、progression disease (PD) として crizotinib の投与は中止された。

後治療を希望され、12月中旬に当院を再受診された。胸部病変(原発巣、心嚢液)は縮小を維持していたが(Figure 1D, 2D)、多発肝転移は再び著明に増大していた(Figure 2E)。また多発脳転移が新出現した。AST 64 IU/l, ALT 46 IU/l, γ -GTP 166 IU/l, LDH 1402 IU/l と上昇、腫瘍マーカーも CEA 484 ng/ml, CA19-9 314.5 IU/ml と高値であった。12月下旬より4次治療として CBDCA (AUC 5 day 1) + PEM (500 mg/m² day 1) 3週毎の投与を開始した。2クール後の胸腹部CTで縮小を認めた(Figure 2F)。4クール終了後(13週目)には AST 32 IU/l, ALT 37 IU/l, γ -GTP 95 IU/l, LDH 196 IU/l, CEA 107.6 ng/ml, CA19-9 47.1 IU/ml といずれも低下し、多発脳転移もいったん消失した。5クール目から PEM 単剤による維持療法へ移行した(Figure 4)。8クール後(26週目)の頭部MRIで単発の脳転移の再発を認めたがガンマナイフ照射を行い、コントロール可能であった。11クール後(35週目)の胸腹部CTでも肝転移の再増大は認めず(Figure 2G)、腫瘍マーカーは低下傾向であり、PEMは13クール(単剤で9クール)まで投与した。しかし、43

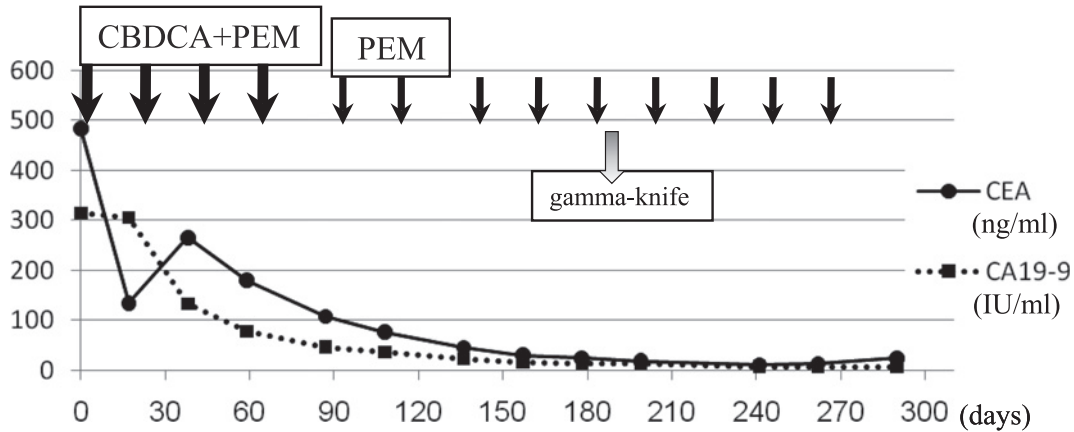


Figure 4. Clinical courses of pemetrexed therapy.

週目に癌性髄膜炎が判明し PEM の投与を中止した (Figure 4)。なお、PEM 単剤での Grade 2 以上の副作用は認めなかった。

考察

Soda らが 2007 年に報告した、肺癌における EML4-ALK 遺伝子転座は、2 番染色体上での比較的近接した部分で逆向きの転座が起こり、ALK が持続的に活性化された状態となって発癌に至るとされている。¹ ほとんどが腺癌で肺腺癌全体の約 5% に認められ、特に若年者では高頻度であることが明らかにされた。^{6,7} また、EGFR 遺伝子変異との共存は極めてまれとされている。また、最近行われた EML4-ALK 遺伝子転座を有する肺癌を対象とした ALK 阻害剤 crizotinib の治験では、奏効率 57%、病勢制御率 (8 週) 87% と高い有効性が示された。²

本症例も若年非喫煙者の肺腺癌で、EGFR 遺伝子変異は認めず、従来報告された患者背景に合致していた。国内での crizotinib の治験に参加し、肝転移の縮小を認め PR と判断されたが、progression free survival (PFS) は約 7 ヶ月であった。crizotinib に対する耐性のメカニズムとして、続発性の遺伝子変異が既に報告されているが、⁸ 本症例での検討は行っておらず機序は不明である。

本症例では crizotinib 耐性後の 4 次治療として PEM に移行したが、計 13 クール 9 ヶ月以上にわたり肝転移を十分抑え込むことができた。8 クール後 (26 週目) に脳転移が再発したが、単発病変にとどまったためガンマナイフ照射にて制御可能であった。生命予後に影響する可能性があった肝転移は再増大を認めなかったため PEM は継続し、10 ヶ月目経過後も再増悪は認めなかった。2 次治療で CBDCA が肝病変の縮小をもたらさなかったことを考慮すると、主として PEM が肝病変の縮小に有効であったと考えた。

近年、PEM は他の殺細胞性抗腫瘍剤に比べて有効性は遜色なく、副作用が軽度にとどまるため、肺腺癌に対し第 1 選択薬の 1 つになっている。初回治療における cisplatin との 2 剤併用投与では、cisplatin + gemcitabine に比べ、overall survival (OS)、PFS はほぼ同じで、認容性は高かった。³ さらに、非扁平上皮癌においては PEM の方が OS が延長したと報告している。³ また、Ohe らは 2 次治療以降での PEM の有効性を明らかにし、⁴ さらにその後 docetaxel との比較試験でも、同等であることが示された。⁵

一方、Camidge らは、単剤もしくはプラチナ製剤との 2 剤併用で PEM を投与した患者を EGFR 遺伝子変異、K-RAS 遺伝子変異、ALK 遺伝子転座、およびいずれの変異も認めない群に分けて検討したところ、ALK 転座を有していた患者では、他の群に比べて有意に PFS が延長したと報告した。⁹ また、Lee らからも同様の報告が行われた。¹⁰ いずれも retrospective の検討であるが、ALK 転座が PEM の有用な biomarker になる可能性を示唆している。

ALK 遺伝子転座の肺癌における PEM の作用機序については、まだ明らかにはなっていないが、Camidge らは次のように考察している。⁹ 核酸合成経路の酵素である ATIC (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/inosine monophosphate cyclohydrolase) は核酸合成反応の際に tetrahydrofolate を co-factor として必要とする。一方、PEM は、dihydrofolate から tetrahydrofolate を誘導する酵素である DHFR (dihydrofolate reductase) を阻害するため、¹¹ ALK により活性化される ATIC の作用¹²を抑制し、結果として核酸合成が低下するという。また Lee ら¹⁰によれば、EML4-ALK 陽性肺癌細胞において細胞増殖に p-AKT が関与している可能性があり、¹³ また PEM は p-AKT を有意

に抑制するため,¹⁴ 効果があるのではないかと考察している。

以上, EML4-ALK 遺伝子転座を有する肺腺癌において, 3次治療としての crizotinib に耐性化した後に, 4次治療としての PEM が多発肝転移に対して著効し, 長期間病勢制御が可能であった症例を報告した。ALK 肺腺癌に対する PEM の有効性については, 今後さらに症例を蓄積して検証していく必要があると考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

謝辞: 本症例の EML4-ALK 遺伝子転座の御検討をいただいた癌研有明病院病理部の竹内賢吾先生, ならびに病理組織の御検討をいただいた当院病理部上田佳世先生に深謝いたします。

本症例の要旨は第 95 回日本肺癌学会関西支部会で報告した。

REFERENCES

- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448:561-566.
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1693-1703.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-3551.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589-1597.
- Ohe Y, Ichinose Y, Nakagawa K, Tamura T, Kubota K, Yamamoto N, et al. Efficacy and safety of two doses of pemetrexed supplemented with folic acid and vitamin B12 in previously treated patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:4206-4212.
- Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27:4247-4253.
- Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, 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;22:508-515.
- Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med*. 2010;363:1734-1739.
- Camidge DR, Kono SA, Lu X, Okuyama S, Barón AE, Oton AB, et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. *J Thorac Oncol*. 2011;6:774-780.
- Lee JO, Kim TM, Lee SH, Kim DW, Kim S, Jeon YK, et al. Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1474-1480.
- Shih C, Chen VJ, Gossett LS, Gates SB, MacKellar WC, Habeck LL, et al. LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res*. 1997;57:1116-1123.
- Boccalatte FE, Voena C, Riganti C, Bosia A, D'Amico L, Riera L, et al. The enzymatic activity of 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/IMP cyclohydrolase is enhanced by NPM-ALK: new insights in ALK-mediated pathogenesis and the treatment of ALCL. *Blood*. 2009;113:2776-2790.
- Chen Z, Sasaki T, Tan X, Carretero J, Shimamura T, Li D, et al. Inhibition of ALK, PI3K/MEK, and HSP90 in murine lung adenocarcinoma induced by EML4-ALK fusion oncogene. *Cancer Res*. 2010;70:9827-9836.
- Tekle C, Giovannetti E, Sigmond J, Graff JR, Smid K, Peters GJ. Molecular pathways involved in the synergistic interaction of the PKC beta inhibitor enzastaurin with the antifolate pemetrexed in non-small cell lung cancer cells. *Br J Cancer*. 2008;99:750-759.