

CASE REPORT

高齢・PS不良のEML4-ALK融合遺伝子陽性肺癌に対する
初回抗がん剤治療として crizotinib 療法が奏効した1例

長又 誠¹・大熊裕介¹・細見幸生¹・
比島恒和²・岡村 樹¹

A Case Report of an EML4-ALK-positive Elderly Non-small Cell Lung Cancer Patient with a Poor PS Successfully Treated with Crizotinib

Makoto Nagamata¹; Yusuke Okuma¹; Yukio Hosomi¹;
Tsunekazu Hishima²; Tatsuru Okamura¹

¹Department of Thoracic Oncology and Respiratory Medicine, ²Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious diseases Center Komagome Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Although several guidelines recommend first-line treatment with crizotinib for echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK)-positive lung cancer, there have been few reports of the use of first-line treatment with crizotinib in elderly patients or patients with a poor performance status. **Case.** A 77-year-old female presented with left femoral pain. Magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvis and lower bone showed a left femoral mass. Bronchofiberscopy was performed, and the patient was subsequently diagnosed with adenocarcinoma in the lower lobe of the right lung. Immunohistochemical staining and fluorescence *in situ* hybridization revealed that the tumor was harboring the EML4-ALK fusion oncogene. The patient was elderly and had a poor performance status (PS 3); therefore, the administration of cytotoxic chemotherapy was inappropriate, and crizotinib was chosen as the first-line chemotherapy. The dose of crizotinib had to be reduced from 250 mg twice daily to 200 mg twice daily with five days on/two days off each week due to nausea and prolonged QT syndrome. The crizotinib treatment led to a tumor response and an improvement in the patient's performance status, which has been sustained. **Conclusions.** In the present case, crizotinib demonstrated effectiveness and tolerability in an elderly patient with EML4-ALK-positive lung cancer and a poor performance status.

(JLCC. 2013;53:782-786)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, EML4-ALK fusion oncogene, Crizotinib, Poor performance status, Elderly

Reprints: Yusuke Okuma, Department of Thoracic Oncology and Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious diseases Center Komagome Hospital, 3-18-22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8677, Japan (e-mail: y-okuma@cick.jp).

Received June 26, 2013; accepted September 30, 2013.

要旨 — **背景.** 国内外のガイドラインでは ALK 陽性肺癌患者に対し、初回 crizotinib 療法は推奨されているものの、高齢者および performance status (PS) 不良の ALK 陽性肺癌患者に対しての効果・安全性についての報告は少ない. **症例.** 77 歳, 女性. 2012 年 7 月より左臀部痛を自覚した. 全身検索の結果, 右下葉原発肺腺癌の診断とされ, 免疫組織化学染色および FISH

(fluorescence *in situ* hybridization) 法にて echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) 融合遺伝子陽性であった. 高齢かつ PS 3 であるため, 殺細胞性抗腫瘍剤の適応はないと考え, 初回抗がん剤治療として crizotinib を選択した. 悪心や補正 QT 時間延長を認め, 250 mg 1 日 2 回経口投与から 200 mg 1 日 2 回経口投与に減量したが, 腫瘍

がん・感染症センター都立駒込病院¹呼吸器内科, ²病理科.
別刷請求先: 大熊裕介, がん・感染症センター都立駒込病院呼吸器内科, 〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22 (e-mail: y-

okuma@cick.jp).
受付日: 2013 年 6 月 26 日, 採択日: 2013 年 9 月 30 日.

縮小とPSの改善が得られ、治療開始6か月となる現在も効果を維持している。結論、高齢者・PS不良のEML4-ALK融合遺伝子陽性肺癌に対する初回抗がん剤療法としてcrizotinibを選択し、partial responseが得ら

れた1例を経験した。

索引用語——非小細胞肺癌，EML4-ALK融合遺伝子陽性肺癌，Crizotinib，PS不良，高齢者

はじめに

一般に、高齢・performance status (PS) 不良患者では殺細胞性抗腫瘍剤の適応はなく、緩和療法が推奨されている。分子標的治療薬は、適切な標的を有する患者については奏効割合が高く、血液毒性が低いため、一般の殺細胞性抗腫瘍剤の適応とは異なっている。ALK融合遺伝子陽性肺癌に対するcrizotinib療法は、生物学的に裏付けのある分子標的治療であり、高い奏効割合が期待されており、日本肺癌学会治療ガイドライン2013年版¹やNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2013²では、IV期の非扁平上皮非小細胞肺癌ALK融合遺伝子陽性肺癌に対して、1次治療からcrizotinib投与を考慮するように推奨されている。しかし、高齢者およびPS不良患者に対する効果・安全性についての報告は、症例報告にとどまる。^{3,4}

今回、高齢・PS不良の進行ALK融合遺伝子陽性肺癌に対する初回化学療法としてcrizotinibにて治療を行い、毒性により治療の工夫が必要であったものの奏効し、治療を継続している1例を経験したため、報告する。

症例

症例：77歳，女性。

主訴：左大腿骨の疼痛。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

喫煙歴：なし。

飲酒歴：なし。

職業歴：主婦。アスベスト曝露歴なし。

現病歴：2012年7月から左臀部痛を自覚し、8月に前医を受診した。左臀部痛が持続するため骨盤・下肢MRIを撮影したところ、左大腿骨腫瘍を認め、11月に当院骨軟部腫瘍科を紹介受診となった。全身検索の結果、右下葉原発性肺癌が疑われ、当科を初診した。

入院時現症：身長144 cm，体重47.7 kg，体温37.1℃，血圧85/52 mmHg，脈拍6回/分，SpO₂ 93% (室内大気)，ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status) 3，眼球結膜貧血なし，眼瞼結膜黄染なし，頸部・鎖骨上リンパ節など体表リンパ節は触知せず，聴診では右下肺野の呼吸音減弱と心音III音聴取を

認めた。下腿浮腫なし，ばち指なし，咳嗽なし，喀痰なし，神経学的異常所見なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血液・生化学検査では、KL-6 4883 U/ml (基準値0~500 U/ml) 以外は異常所見を認めなかった。腫瘍マーカーでは、CEA 19.4 ng/ml (基準値0~5 ng/ml)，SLX 41 U/ml (基準値0~38 U/ml) の上昇がみられた。

胸部X線像：右下肺野の透過性低下と右肺門部腫瘍を認める (Figure 1A)。

胸腹部CT像：右S⁶に45×30 mm大の腫瘍を認める (Figure 2A)。

下肢MRI：左大腿骨に骨腫瘍を認める。

臨床診断：肺腺癌，EML4-ALK融合遺伝子陽性，臨床病期T2aN2M1b (OSS)，臨床病期IV期。

治療経過：気管支鏡検査で腺癌と診断し (Figure 3A, 3B)，遺伝子検索では上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) 遺伝子野生型であった。免疫組織化学染色およびFISH法にてEML4-anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子陽性であったため、ALK肺癌と診断した (Figure 3C)。12月中旬に化学療法目的に入院となった。入院時、ECOG-PS 3

Table 1. Laboratory Examination Performed on Admission

Hematology		ALP	135 IU/l
WBC	6700/μl	CK	43 IU/l
RBC	3.73×10 ⁶ /μl	KL-6	4883 U/ml
Hb	12.1 g/dl	CRP	0.19 mg/dl
Plt	18.9×10 ⁴ /μl		
Biochemistry		Tumor markers	
TP	7.2 g/dl	CEA	19.4 ng/ml
Alb	4.1 g/dl	SLX	41 U/ml
T.bil	0.4 mg/dl	SCC	0.9 ng/ml
BUN	18 mg/dl	CYFRA	5.3 ng/ml
Cr	0.7 mg/dl	NSE	17.5 ng/ml
Na	141 mEq/l	ProGRP	50.6 pg/ml
Cl	103 mEq/l		
K	4.0 mEq/l		
AST	13 IU/l		
ALT	9 IU/l		
LDH	194 IU/l		

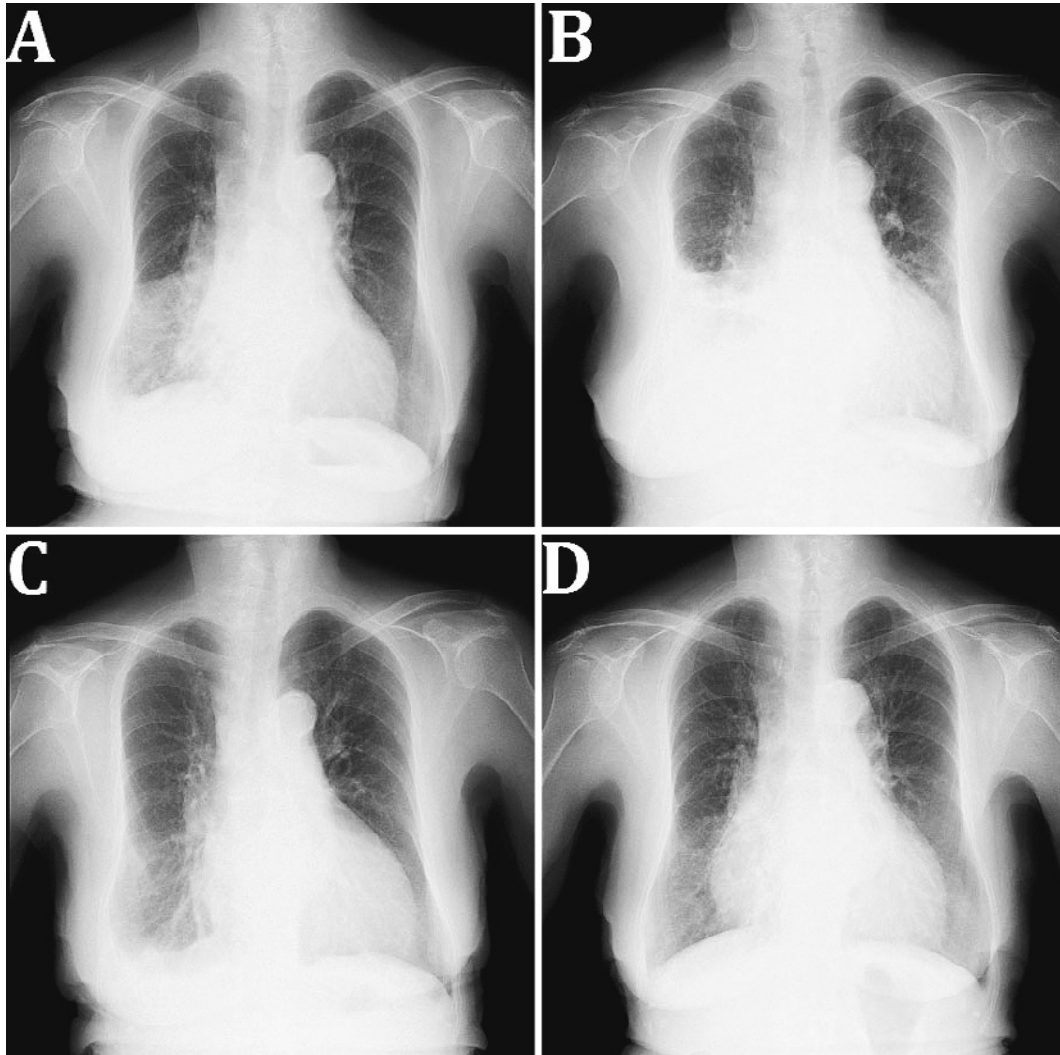


Figure 1. A) Chest radiography performed on admission showed an infiltrate in the lower lung field; B) Moderate pleural effusion appeared on admission day 8; C) Chemotherapy was restarted with a decreased dose of crizotinib on admission day 23; D) The infiltrate disappeared from the right lower field in the third month of treatment.

かつ高齢者であり、docetaxel などの殺細胞性抗腫瘍剤の適応はないと考えた。患者と治療法を相談した結果、crizotinib 250 mg 1 日 2 回経口投与を開始することとした。第 4 病日に視野障害 Grade 1 相当が出現、翌第 5 病日に室内大気で SpO₂ 88% と低下を認めた。胸部単純写真でも右胸水増加を認め、酸素 3 l/分の酸素投与を開始した。第 8 病日 (Figure 1B) に悪心 Grade 2 相当を認め、患者希望により crizotinib を中止した。また、心電図検査においても補正 QT 時間 0.55 と、補正 QT 時間延長 Grade 3 相当を認めた。しかし、第 11 病日に施行した CT では、胸水が出現していたものの原発巣およびリンパ節が縮小しており、partial response を得られた (Figure 2B)。胸水に関しては BNP 120.3 pg/ml と高値であった

ため、原疾患の悪化ではなく、心不全による胸水と考えた。有害事象から回復し、第 23 病日より 200 mg 1 日 2 回に減量し、治療を再開した (Figure 1C)。また、同日酸素から離脱することができた。第 29 病日に補正 QT 時間 0.45 と延長し、第 32 病日に補正 QT 時間 0.53 と、補正 QT 時間延長 Grade 3 を認めたため、crizotinib を中止したものの、特に症状は認めなかった。第 35 病日に補正 QT 時間 0.42 と回復しており、内服を再開した。この結果、5 日間投薬して 2 日間休薬する方針とし、治療を継続することとした。この頃には ECOG-PS 1 にまで改善をしていた。その後、補正 QT 時間延長をきたすことなく治療を継続することができ、第 45 病日に退院となった。現在、2 週間毎に外来治療を 8 か月間継続しているが、治療

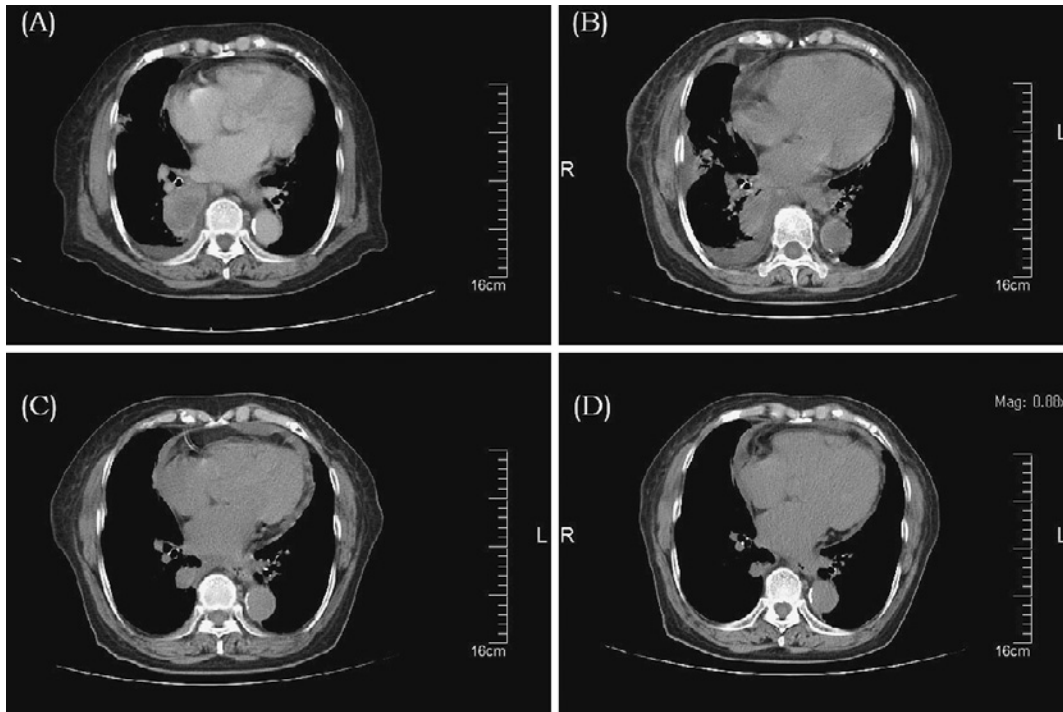


Figure 2. A) On admission, a tumor measuring 45 mm in diameter was present in the right S₆ of the lower lung lobe; B) Crizotinib was discontinued due to side effects on admission day 11. Contrast-enhanced computed tomography was not performed due to an elevated serum creatinine level; however, the tumor had already shrunk to 39 mm in diameter; C, D) Crizotinib therapy remains active, maintaining a partial response on CT in the third and fifth months of treatment, respectively.

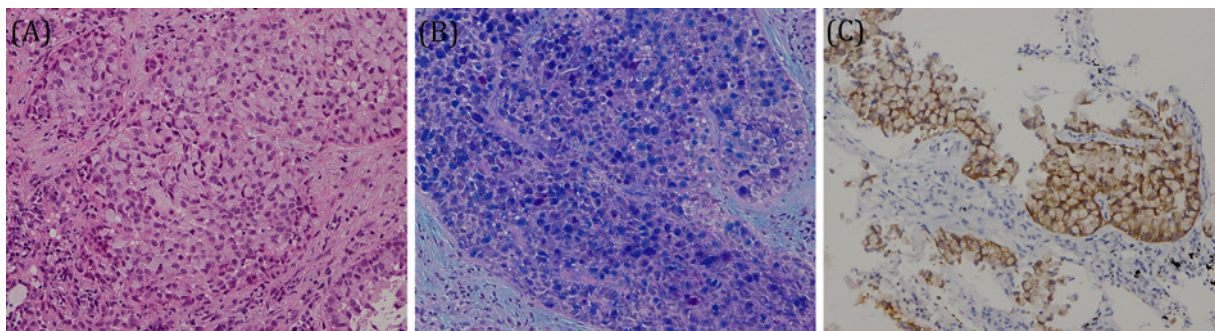


Figure 3. A) Histopathological findings. Adenocarcinoma of the lungs was diagnosed on hematoxylin-eosin staining; B) Signet ring cells with rich mucin staining positively for Alcian blue in the cytoplasm with formation of glandular lumen structures and nests; C) The immunohistochemical staining is positive for ALK.

開始より QT 時間が延長することなく、腫瘍縮小および ECOG-PS 1 を維持している (Figure 1D, 2C, 2D).

考 察

非小細胞肺癌において EML4-ALK 遺伝子融合が起こると、ALK が持続的に活性化された状態となり発癌に至るとされており、EML4-ALK 遺伝子は強力な driver oncogene として注目されている。⁵ ALK 肺癌は、非小細胞

肺癌全体の約 4~5% に認められるが、そのほとんどが腺癌で、若年者でより高頻度に認められることが知られている。⁶ EML4-ALK 遺伝子融合を有する肺癌を対象とした crizotinib の第 Ib 相試験では、奏効割合が 57%、病勢制御率 (8 週) は 87% と高い有効性が示されている。⁷ ALK 肺癌の既治療例を対象とし、crizotinib と化学療法単剤を比較した第 III 相試験では、crizotinib 群では無増悪生存期間中央値が 7.7 か月、奏効割合が 65% と、化学

療法単剤群 (docetaxel 2.6 か月, 6.9%, pemetrexed 4.2 か月, 29.3%) を有意に上回る成績であった。⁸

これらの結果を踏まえて、既に、NCCN Clinical Practice Guidelines Version 2. 2013 では、年齢・PSにかかわらず ALK 肺癌に対して1次治療から crizotinib を投与することが推奨されている²が、日本肺癌学会肺癌診療ガイドライン 2013 年版では、PS 0~1, 75 歳以上に関しては「クリゾチニブ単剤を行うよう考慮してもよい (C1)」とされ、PS 3~4 に関しては「クリゾチニブ単剤を行うよう勧められるだけの根拠が明確ではない (C2)」と記載されている。¹

Ahn らは、ALK 肺癌の気管挿管例 3 例に対して crizotinib を投与し、良好な反応を認めたと報告し、³ また Tamai らは、ALK 肺癌に対して経鼻胃管および胃瘻から crizotinib を投与した例を報告している⁴が、いずれも既治療の救援療法として治療した症例であった。本症例では、PS 不良であったが、driver oncogene がはっきりしているため、治療自体に裏付けはあると考え、初回抗がん剤治療として crizotinib を開始した。

PS 不良の EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対する gefitinib 単剤投与の効果を検証した国内第 II 相試験については、全生存期間中央値 17.8 か月、無増悪生存期間中央値 6.5 か月、QOL の改善による PS 改善など、極めて良好な成績を示したと報告された。⁹ ALK 肺癌においても PS 不良例に対する臨床試験が望まれるが、EGFR 遺伝子変異とは異なり、ALK 肺癌は非小細胞肺癌全体の 4% 程度の希少癌であり、PS 不良例に限定した臨床試験での検証は症例集積の点から難しい。しかし、PS 不良例における gefitinib の治療効果はしばしば「Lazarus Response (ラザロの復活)」と喩えられる¹⁰ほど劇的であり、同様に標的が判明している場合、crizotinib を本症例のような殺細胞性抗腫瘍剤の適応のない PS 不良例に対して初回投与することは、認容されることが考えられた。

結 語

高齢・PS 不良の EML4-ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する初回抗がん剤治療として、crizotinib 療法が奏効した 1 例を経験した。ALK 陽性肺癌は希少癌であり、エビ

デンスの形成が難しいが、driver oncogene がはっきりとしているため、一次療法として行うことは認容されることが考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2013 年版.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer Version 2. 2013. 2013.
3. Ahn HK, Jeon K, Yoo H, Han B, Lee SJ, Park H, et al. Successful treatment with crizotinib in mechanically ventilated patients with ALK positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8:250-253.
4. Tamai K, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, Tachikawa R, Otsuka K, et al. Crizotinib administered via nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy tubes for the successful treatment of ALK-rearranged lung cancer in a patient with poor performance status. *Respir Investig.* 2013;51:46-48.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:2385-2394.
9. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:1394-1400.
10. Langer CJ. The "lazarus response" in treatment-naive, poor performance status patients with non-small-cell lung cancer and epidermal growth factor receptor mutation. *J Clin Oncol.* 2009;27:1350-1354.