

CASE REPORT

EGFR 陽性肺癌と ALK 陽性肺癌が併存した同時性多発肺癌の 2 例

後藤英典<sup>1</sup>・上原浩文<sup>1</sup>・齋藤雄一<sup>2</sup>・  
元井紀子<sup>2</sup>・石川雄一<sup>2</sup>・奥村 栄<sup>1</sup>

Two Cases of Synchronous Multiple Lung Cancer Harboring Different Mutations; EGFR or ALK

Hidenori Goto<sup>1</sup>; Hirofumi Uehara<sup>1</sup>; Yuichi Saito<sup>2</sup>;  
Noriko Motoi<sup>2</sup>; Yuichi Ishikawa<sup>2</sup>; Sakae Okumura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgical Oncology, The Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation For Cancer Research, Japan;

<sup>2</sup>Division of Pathology, The Cancer Institute, Japanese Foundation For Cancer Research, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** There have so far been few case reports of the resection of synchronous multiple lung cancers harboring different mutations involving the epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK). **Case 1.** A 61-year-old female was pointed out to have an opaque tumor in the left upper lobe (LUL) and a solid tumor in the left lower lobe (LLL) of the lung on CT scans which were taken during a follow-up visit after left breast cancer surgery. She was diagnosed with multiple primary lung cancers: stage IB (cT2aN0M0) in the LUL and stage IA (cT1aN0M0) in the LLL, and underwent left pneumonectomy with lymphadenectomy. The pathological diagnosis was double adenocarcinoma of the left lung. A genetic test revealed that the LUL cancer was positive for an EGFR mutation. By an immunohistochemical (IHC) analysis, the LLL cancer was positive for ALK. **Case 2.** A 56-year-old female showed an abnormal tumor with opacity in the right upper lobe (RUL) of the lung on CT. The patient was diagnosed to have stage IIIA (cT2aN2M0) pulmonary adenocarcinoma by bronchoscopy. The patient underwent neoadjuvant chemotherapy and subsequent right upper lobectomy with lymphadenectomy. A pathological examination showed double adenocarcinoma of the RUL (S<sup>2</sup> and S<sup>1</sup>). IHC revealed the right S<sup>2</sup> cancer to be positive for ALK. On the other hand, the right S<sup>1</sup> cancer was positive for an EGFR mutation by a genetic test. Interestingly, a small cluster of ALK-positive cancer cells were detected within the pleural surface of the EGFR-positive tumor by IHC. **Conclusions.** We herein reported two cases of synchronous multiple lung cancers harboring different mutations in EGFR and ALK. Clinicians should be cognizant of the possibility that patients with multiple lung cancer may harbor different mutations within the different tumors.

(JJLC. 2014;54:146-152)

**KEY WORDS** — ALK, EGFR, Synchronous multiple primary lung cancers

Reprints: Hidenori Goto, Department of Thoracic Surgical Oncology, The Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation For Cancer Research, 3-8-31 Ariake, Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan.

Received January 29, 2014; accepted April 9, 2014.

**要旨** — **背景.** Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) 融合遺伝子をもつ肺癌と Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) の変異をもつ肺癌の同時性多発肺癌の切除例は稀であり、癌発生や治療の観点から興味深いので、今回我々は 2 例を報告する。 **症例 1.** 61 歳女性。左乳癌術後フォロー中、胸部 CT で左上葉腫瘤影と左下葉結節影が指摘された。左上葉肺癌と左下葉肺癌の重複癌と診

断し、左肺全摘＋リンパ節郭清を施行した。遺伝子検査で左上葉が EGFR 陽性、免疫組織化学的検査 (IHC) で左下葉が ALK 陽性であった。 **症例 2.** 56 歳女性。検診で右 S<sup>2</sup> に異常影を指摘された。気管支鏡検査で肺腺癌、cT2aN2M0 stage IIIA の診断となった。術前化学療法後に右上葉切除術＋リンパ節郭清を施行した。IHC で S<sup>2</sup> 病変は ALK 陽性であり、また S<sup>1</sup> に EGFR 陽性の重複癌

<sup>1</sup>公益財団法人がん研究会がん研有明病院呼吸器センター外科；

<sup>2</sup>公益財団法人がん研究会がん研究所病理部。

別刷請求先：後藤英典，公益財団法人がん研究会がん研有明病

院呼吸器センター外科，〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31。

受付日：2014 年 1 月 29 日，採択日：2014 年 4 月 9 日。

を認めた。結論. 多発性肺腫瘍の切除検体に EGFR 肺癌と ALK 肺癌が併存した 2 症例を経験した。多発癌においては異なる遺伝子変異をもつ可能性を念頭に置く必要

がある。

索引用語 — ALK, EGFR, 同時性多発肺癌

## はじめに

同時性多発肺癌で ALK, EGFR という別々の driver

mutations をもつ症例の報告は極めて少なく、癌の発生の点でも興味深い。今回、EGFR 変異陽性肺癌（以下 EGFR 肺癌）と ALK 融合遺伝子陽性肺癌（以下 ALK 肺癌）が併存した同時性多発肺癌の 2 例を経験したので、若干の文献的考察を含めて報告する。

## 症例 1

症例：61 歳，女性。

主訴：胸部異常影。

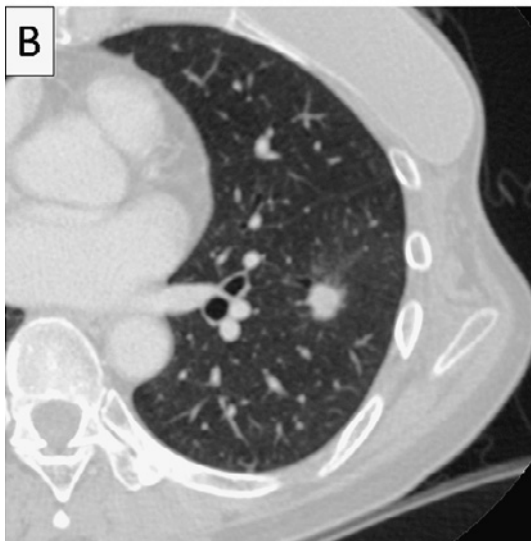
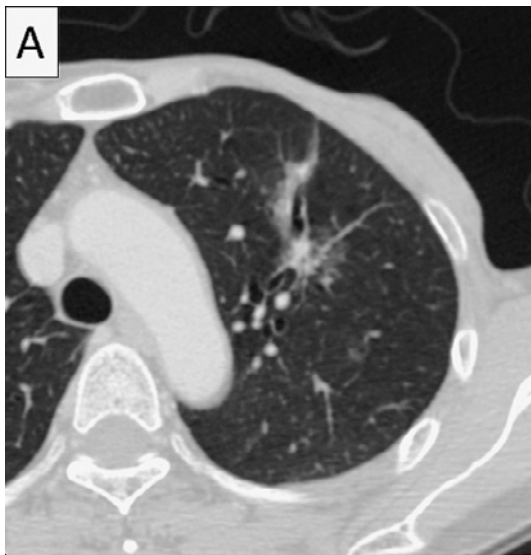
既往歴：左気管支拡張症。

現病歴：10 年前に左乳癌で胸筋温存乳房切除術を施行した。病理組織所見は solid-tubular carcinoma, HER (-), ER (+), PgR (-), pT3N2M0 stage IIIA であった。術後化学療法施行後、2 年前までホルモン療法を施行した。今回、経過観察中の胸部 CT で左下葉結節影を指摘された。

喫煙歴：あり。20 本/日×30 年 (20~50 歳)。

検査所見：血液生化学検査，腫瘍マーカー (CEA, SCC, proGRP, CA125) に異常なし。

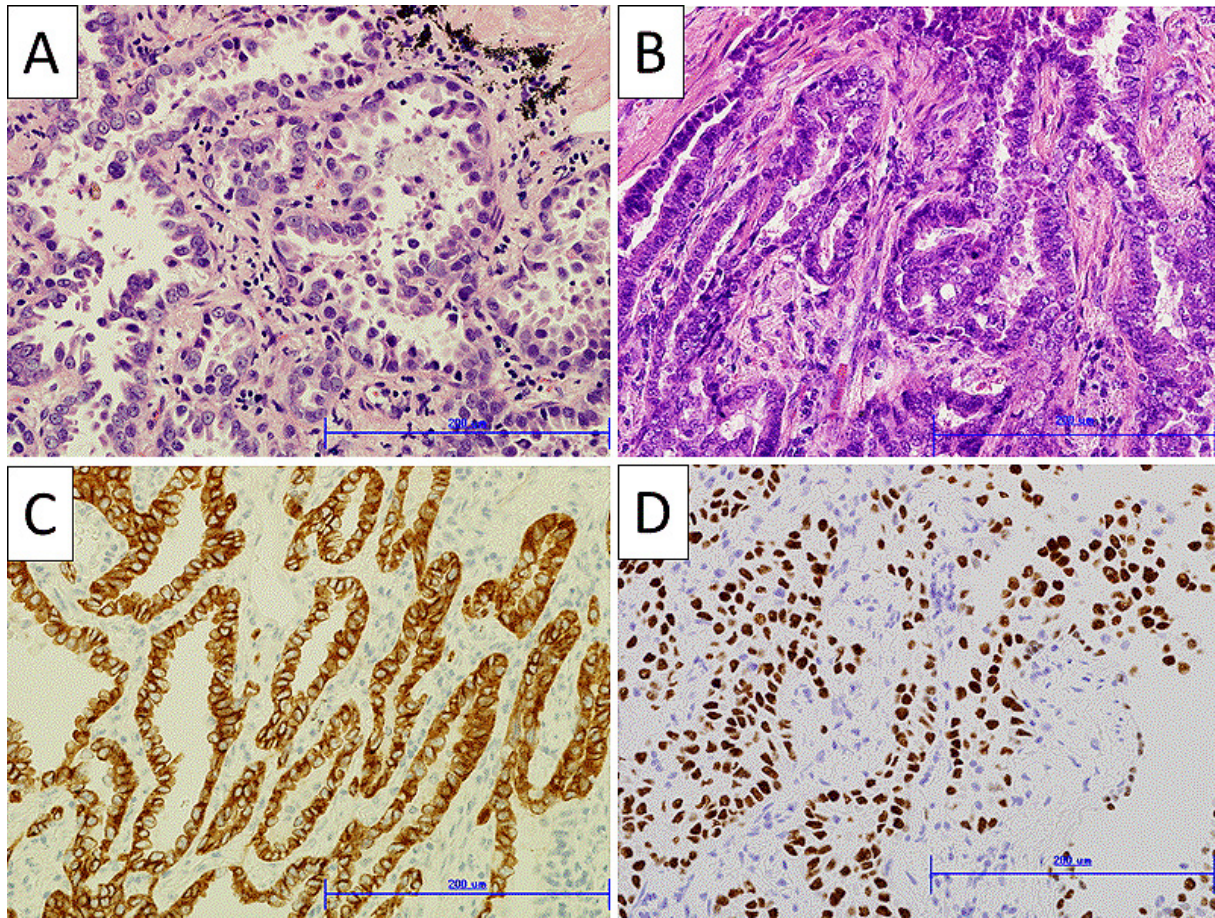
胸部 CT (Figure 1)：左 S<sup>3</sup> に気管支拡張像および軟部



**Figure 1.** A chest computed tomography scan showing an irregular 34×20 mm mixed ground-glass opacity (GGO) with soft-tissue mass density and bronchial dilation in the upper lobe of the left lung (A). A chest computed tomography showing a 10×10 mm solid nodule in the lower lobe of the left lung (B).



**Figure 2.** A chest computed tomography scan taken eight years prior at another hospital showing a low-density nodular lesion in the left S<sup>8</sup> of the lung.



**Figure 3.** The histopathological findings of the tumors. The tumor in the left S<sup>3</sup> area showed small cuboidal malignant cells, and was diagnosed as a moderately-differentiated adenocarcinoma of the lung (A: hematoxylin-eosin staining). The tumor in the left S<sup>8</sup> area showed medium-sized columnar malignant cells, was diagnosed as a well-differentiated adenocarcinoma of the lung (B: hematoxylin-eosin staining), was positive for ALK in the immunohistochemical (IHC) study (C), and was also positive for thyroid transcription factor-1 by IHC (D).

組織濃度を含む ground-glass opacity (GGO) を伴う 34 mm の不整形陰影, 左 S<sup>8</sup> に 10 mm の充実性結節影を認めた。肺門・縦隔に明らかなリンパ節腫大を認めなかった。

PET 所見: 左 S<sup>3</sup> 病変に SUVmax 1.7 の集積, 左 S<sup>8</sup> 病変に SUVmax 3.8 の集積を認めた。他に明らかな病的な集積を認めなかった。

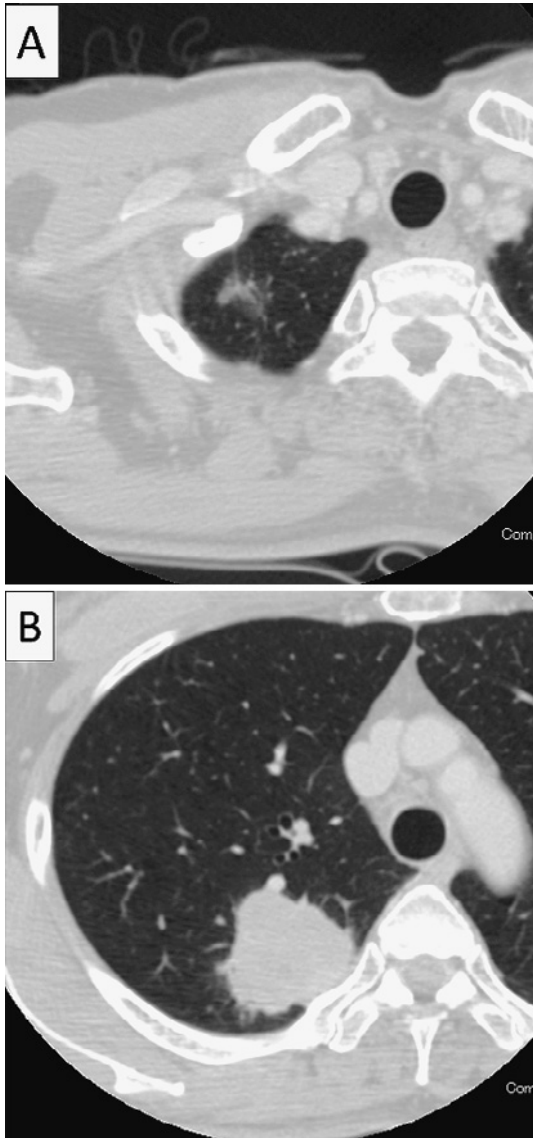
気管支内視鏡所見: 経気管支穿刺吸引細胞診 (transbronchial needle aspiration cytology: TBAC) で左 B<sup>3</sup> は高分化腺癌, 左 B<sup>8</sup> は中分化腺癌であった。

術前診断: 左 S<sup>3</sup> 腫瘍は TBAC, 画像所見から原発性肺癌と診断した。左 S<sup>8</sup> 腫瘍は乳癌による転移性肺腫瘍も鑑別にあがったが, 8 年前の他院 CT では淡い濃度の結節であった (Figure 2) ことが確認され, 経時的变化から左 S<sup>8</sup> 腫瘍も原発性肺癌を疑い, 同時性多発肺癌の術前診断とした。

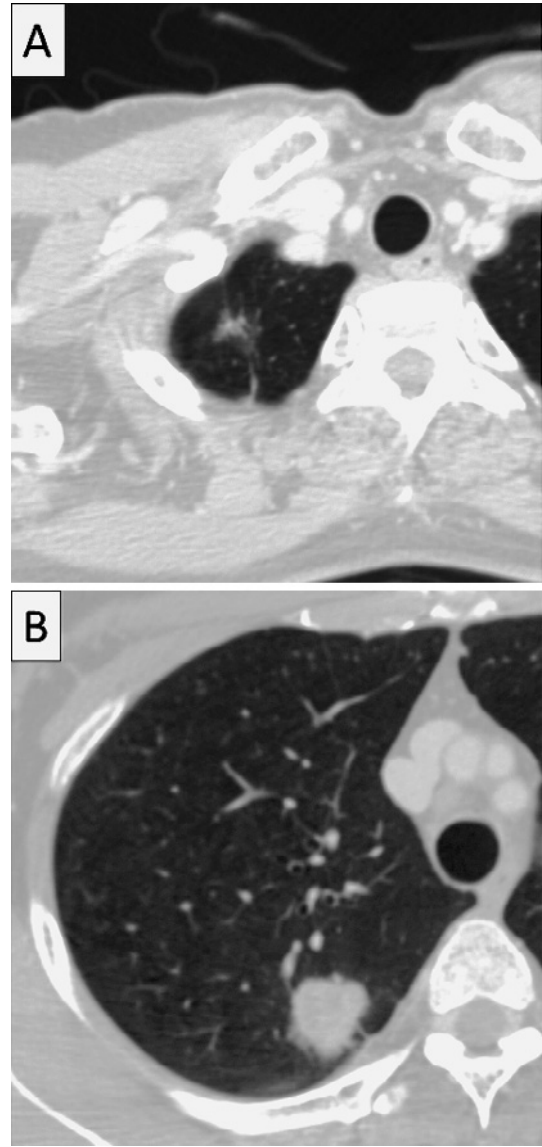
手術所見: 左肺全摘術およびリンパ節郭清術 (ND2a-2) を施行した。胸腔内に明らかな播種や胸水は認められなかった。

病理組織所見: 左 S<sup>3</sup> 腫瘍は最大径 38 mm の中分化腺癌, papillary predominant, ly1, v0, pl0, pm0, pT2aN1 (#12u) M0, stage IIA と診断した。IHC で ER 陰性, thyroid transcription factor-1 (TTF-1) 陽性で, 原発性肺癌と考えられた。遺伝子検査で EGFR に変異が認められた (exon 19 deletion)。左 S<sup>8</sup> 腫瘍は最大径 11 mm の高分化腺癌, papillary predominant, ly1, v0, pl0, pm0, pT1aN0M0, stage IA と診断した。IHC は ER 陰性, TTF-1 陽性かつ ALK 陽性であった。遺伝子検査は EGFR 陰性であった (Figure 3)。

臨床経過: 術後補助化学療法としてゲムシタピン, シスプラチン投与を 1 コース施行したところで患者希望により終了された。術後 1 年, 無再発生存で経過観察中で



**Figure 4.** A chest computed tomography scan showing a 10 mm nodule with GGO in the right upper lobe S<sup>1</sup> of the lung (A). A chest computed tomography scan showing a 37 mm solid mass with irregular margins in the right upper lobe S<sup>2</sup> of the lung (B).



**Figure 5.** A chest computed tomography scan after neoadjuvant chemotherapy showing no significant changes in the right upper lobe S<sup>1</sup> of the lung (A). A chest computed tomography scan after neoadjuvant chemotherapy showing a solid mass that was reduced from 37 to 29 mm in the right upper lobe S<sup>2</sup> of the lung (B).

ある。

## 症例 2

症例：56 歳，女性。

主訴：胸部異常影。

既往歴：25 歳卵巣嚢腫で手術歴あり。

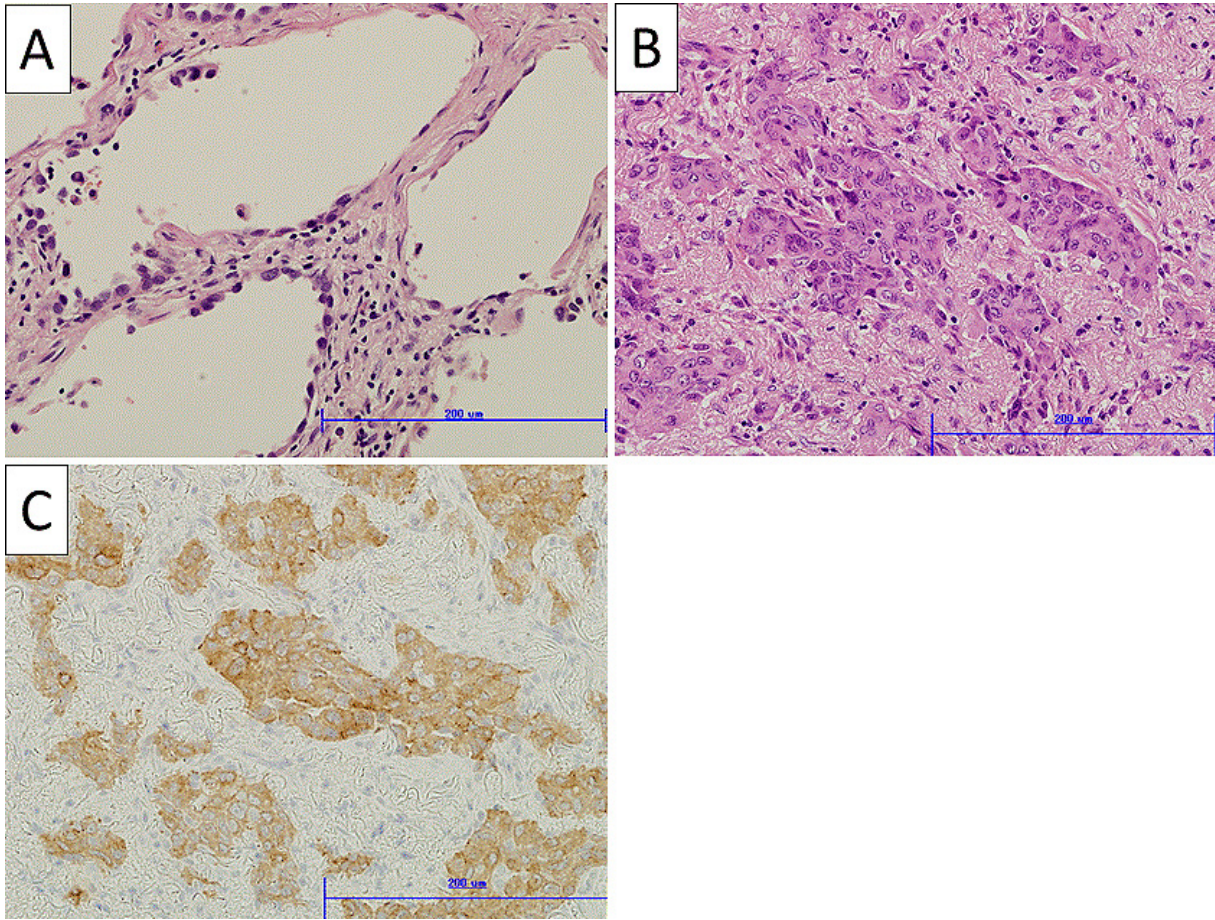
現病歴：55 歳時，検診で胸部異常影を指摘され，当院紹介受診した。

喫煙歴：なし。

検査所見：血液生化学検査，腫瘍マーカー（CEA，CA125）は異常なし。

胸部 CT（Figure 4）：右 S<sup>2</sup> 領域に 37 mm 大の辺縁不整な腫瘤影と肺尖部に 14 mm 大の GGO を伴う結節を認めた。縦隔リンパ節は #4R が 15 mm と有意に腫大していた。

PET 所見：S<sup>2</sup> 腫瘤に SUVmax 11.9，縦隔リンパ節は #2R に SUVmax 2.1，#4R に SUVmax 8.1 の集積を認



**Figure 6.** The histopathological findings of the tumors. The nodular lesion in the right S<sup>1</sup> area showed flat malignant cells with slight nuclear atypia, and was diagnosed as a well-differentiated adenocarcinoma of the lung (A: hematoxylin-eosin staining). The tumor in the right S<sup>2</sup> area showed oval malignant cells with a solid growth pattern, was diagnosed as a poorly-differentiated adenocarcinoma of the lung (B: hematoxylin-eosin staining) and was positive for ALK in the immunohistochemical study (C).

めた。他に明らかな病的な集積を認めなかった。超音波気管支鏡ガイド下針生検 (EBUS-TBNA) で #2R は転移陰性、#4R は転移陽性であった。

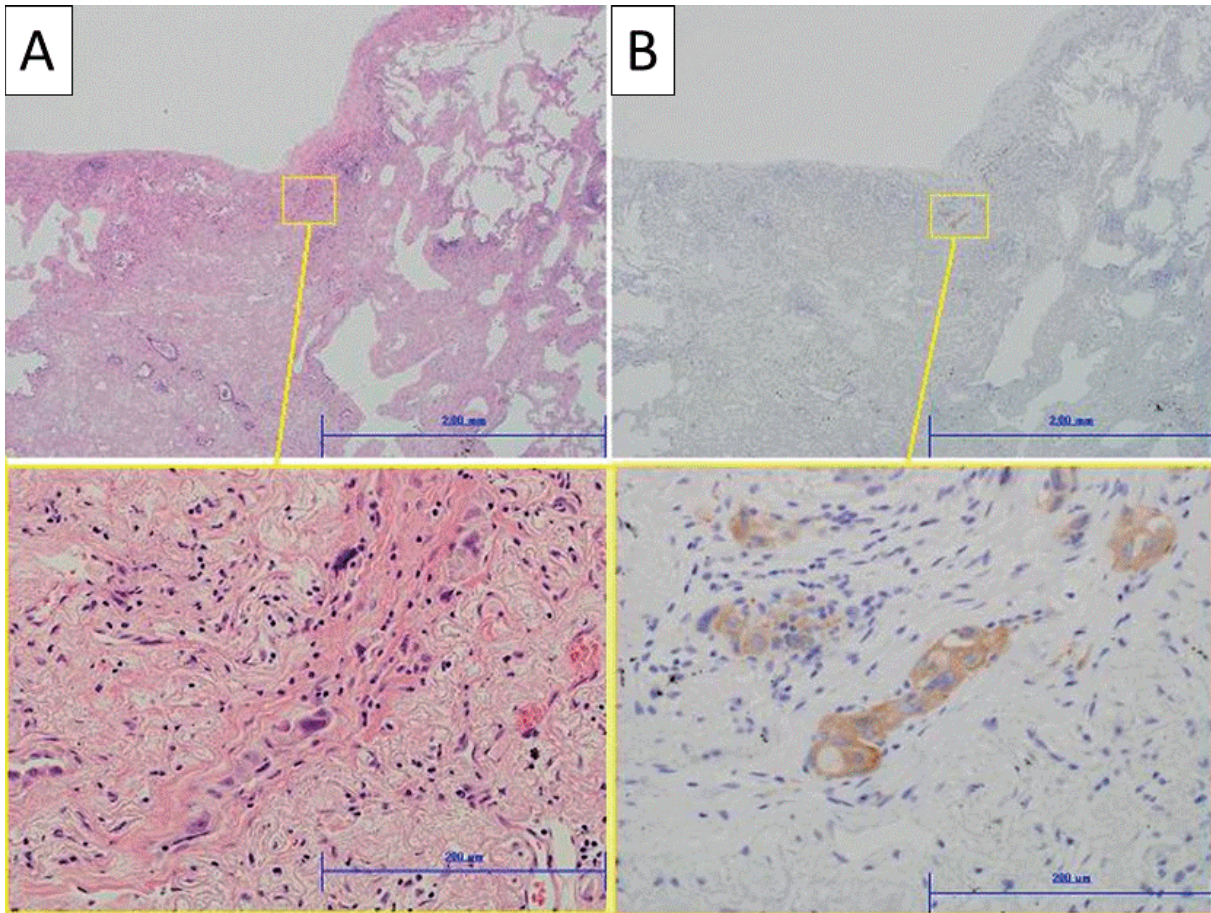
気管支内視鏡所見：TBAC で S<sup>2</sup> 腫瘍は低分化腺癌 (cT2aN2M0 stage IIIA) であり、IHC では ALK 陽性であった。

術前診断：S<sup>2</sup> 腫瘍は原発性肺癌と診断し、肺尖部の陰影は炎症性変化が疑われた。術前化学療法としてパクリタキセル+カルボプラチン療法を3コース施行した。S<sup>2</sup> 腫瘍は 37→29 mm、#4R は 15→10 mm に縮小、肺尖部の陰影は不変であった (Figure 5)。ycT1bN2M0、yc-stage IIIA で手術となった。

手術所見：当院では右上葉肺癌において再発形式や予後の点から分岐部郭清を省略しており、<sup>1</sup> 本症例も右上葉切除術およびリンパ節郭清術 (ND2a-1) を施行した。背側に炎症性癒着を認め、胸腔内に播種や胸水は認めら

れなかったが、開胸時洗浄細胞診は陽性であった。腫瘍は S<sup>2</sup> に存在し、PL2 が疑われた。

病理組織所見 (Figure 6)：S<sup>2</sup> 腫瘍は最大径 28 mm の低分化腺癌、acinar predominant, ly1, v1, pl2, EF1a, pm0, pT2aN2M1a, stage IV と診断した。IHC で TTF-1 陽性かつ ALK 陽性であった。遺伝子検査で EGFR 陰性であった。#4R に S<sup>2</sup> 腫瘍由来の転移を認めた。S<sup>1</sup> 腫瘍は最大径 14 mm の高分化腺癌、lepidic predominant, ly0, v0, pl0, pm0, pT1aN0M0, stage IA と診断した。IHC は TTF-1 陽性で、遺伝子検査は EGFR に変異が認められた (exon 21 L858R)。また S<sup>1</sup> 腫瘍部の胸膜直下に S<sup>2</sup> 悪性細胞と類似した異型の強い癌細胞を認め、IHC で ALK 陽性であった (Figure 7)。当初 EGFR 肺癌による胸膜浸潤を疑ったが、S<sup>2</sup> の ALK 肺癌が PL2 を呈し、洗浄細胞診陽性であったこと、胸膜浸潤部の ALK 陽性細胞は S<sup>2</sup> 悪性細胞と類似していたこと、また ALK 陽性



**Figure 7.** The tumor in the right S<sup>1</sup> area under the pleura showed oval cells with severe atypia (A). These cells were similar to the malignant cells in the S<sup>2</sup> area and stained positive for ALK (B).

腫瘍は一般に腫瘍全体が染色されることから総合して、右 S<sup>2</sup> 腫瘍からの播種と考えた。

臨床経過：術中洗浄細胞診陽性かつ病理病期 IV 期であったが、化学療法の画像評価病変がないことから術後補助療法は行わず、評価病変出現時に考慮する方針とした。術後 9 か月後に PET-CT 検査で左鎖骨上リンパ節腫脹と FDG 集積を認め、診断治療を兼ねてリンパ節切除を行ったところ、S<sup>2</sup> 腫瘍と同様の形態の腺癌細胞を認め IHC で ALK 陽性であった。ALK 肺癌再発の診断で分子標的薬の使用も考慮したが、評価病変が切除されていることから経過観察とした。その後明らかな再発所見なく、術後 2 年、非担癌生存となっている。

## 考 察

2007 年に肺癌から、2 番染色体短腕に逆向きにコードされている 2 つの遺伝子 EML4 と ALK が染色体逆位によって融合した EML4-ALK 融合遺伝子が発見された。<sup>2</sup> 同融合遺伝子の肺癌における存在と発現は FISH 法および IHC<sup>3</sup> で評価が可能であり、またその阻害薬が臨床応

用されている。ALK 肺癌の臨床的病理学的特徴としては、<sup>4</sup> 頻度は全肺癌のおよそ 3~7% で、若年者・非喫煙〜軽喫煙者に多いとされ、病理組織はほとんどすべてが腺癌であり、免疫染色で TTF-1 陽性である。ALK 肺癌はその頻度から対象は限られるが、ALK-TKI の効果は著明であることが多く、術後補助療法、stage IIIB 以上の化学療法、再発治療に当たっては、その診断は正しく行われることが重要である。<sup>5</sup> EGFR 遺伝子変異のある肺癌は EGFR-TKI により、著明な生存期間の延長がみられることが明らかにされ、<sup>6</sup> 今日では標準療法として受け入れられている。EGFR・ALK ともに他の癌遺伝子変化と相互排他的であり、同一腫瘍内に双方の遺伝子変異がみられたとする報告は非常に稀である。<sup>7</sup>

同時性多発肺癌の発生頻度は肺癌の 0.26% から 1.33% で、平均 0.5% と述べられていた。<sup>8</sup> しかし、画像診断の進歩とともにその発見頻度は増加しており、2008~2012 年の当院での切除症例中の多発肺癌は、124/1174 例 (10.6%) に認められている。同時性多発肺癌は、肺内転移よりも予後良好であり、<sup>9</sup> Okada ら<sup>10</sup> が 5 年生存率

70.3%と報告している。多発癌か肺内転移か区別する臨床的基準として Martini ら<sup>11</sup>の定義や分子生物学的な判定<sup>12</sup>があるが、当院では組織型、分化度、遺伝子変異などを総合して判断している。EGFR 変異型から多発癌、肺内転移の鑑別に有用であったとの報告がある<sup>13</sup>が、本2症例のように ALK 肺癌と EGFR 肺癌がそれぞれ併存したことで同時性多発肺癌と判断できた報告は極めて稀である。

悪性疾患の既往がある多発肺結節では、他に転移性肺腫瘍の可能性も考慮しなくてはならない。症例1では肺癌の既往があり術前診断に苦慮したが、8年前のCT所見より、原発性肺腺癌に特徴的と思われる GGO 病変から充実性病変への移行を確認できたことが、原発性か転移性かを術前に鑑別するには有用であった。IHCでの TTF-1 発現は肺腺癌感度 65~81%、特異度 94%と報告され、転移性肺腫瘍では甲状腺癌など一部の転移を除いて陰性である。<sup>14</sup> Takeuchi らが開発した高感度免疫染色法である intercalating antibody-enhanced polymer (iAEP) 法は multiplex RT-PCR 法の診断結果とほぼ 100%一致しており、<sup>15</sup> 本2症例でも同法を用いた抗 ALK モノクローナル抗体 (5A4) で ALK 肺癌の判断が行われ、FISH 法は行っていない。EGFR 遺伝子変異解析には cycleave 法を用いて診断した。

## 結語

ALK 肺癌と EGFR 肺癌の同時性多発肺癌の2例を経験した。多発癌では異なる遺伝子変異をもつ可能性を念頭に置く必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：石川雄一 [企業等の顧問職] 富士レビオ (株)、[委受託研究 (治験等)] 中外製薬 (株)

## REFERENCES

1. 上原浩文, 奥村 栄, 佐藤之俊, 坂尾幸則, 文 敏景, 今清水恒太, 他. 右上葉左上区発生肺癌における気管分岐部リンパ節 (#7) 郭清省略の妥当性に関する検討. *肺癌*. 2008;48:266-272.
2. 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.
3. Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokininase identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15:3143-3149.
4. 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.
5. Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1450-1454.
6. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-2388.
7. Tanaka H, Hayashi A, Morimoto T, Taima K, Tanaka Y, Shimada M, et al. A case of lung adenocarcinoma harboring EGFR mutation and EML4-ALK fusion gene. *BMC Cancer*. 2012;12:558.
8. Ferguson MK. Synchronous primary lung cancers. *Chest*. 1993;103(Suppl):398S-400S.
9. Pairolero PC, Williams DE, Bergstrahl EJ, Piehler JM, Bernatz PE, Payne WS. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac Surg*. 1984;38:331-338.
10. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y. Operative approach for multiple primary lung carcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:836-840.
11. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70:606-612.
12. Mitsudomi T, Yatabe Y, Koshikawa T, Hatooka S, Shinoda M, Suyama M, et al. Mutations of the P53 tumor suppressor gene as clonal marker for multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:354-360.
13. 多久和輝尚, 田中文啓, 橋本昌樹, 奥村好邦, 近藤展行, 長谷川誠紀. 腺癌関連病変同時多発例の遺伝子学的検討. *肺癌*. 2008;48:475.
14. Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:767-773.
15. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*. 2012;18:378-381.