

CASE REPORT

クリゾチニブ耐性癌性髄膜炎に対してアレクチニブが奏効した ALK 遺伝子転座陽性非小細胞肺癌

小松雅宙¹・立石一成¹・加藤あかね¹・
小林信光¹・花岡正幸¹・四方聖二²

Improvement of Crizotinib-resistant Leptomeningeal Carcinomatosis by Switching to Alectinib in a Case of Non-small Cell Lung Cancer Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Translocation

Masamichi Komatsu¹; Kazunari Tateishi¹; Akane Katol¹;
Nobumitsu Kobayashi¹; Masayuki Hanaoka¹; Shoji Yomo²

¹First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Japan; ²Division of Radiation Oncology, Aizawa Comprehensive Cancer Center, Aizawa Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Leptomeningeal carcinomatosis is a devastating complication of non-small cell lung cancer (NSCLC). We herein report a case of crizotinib-resistant leptomeningeal carcinomatosis that improved after switching to alectinib. **Case.** A 47-year-old female was diagnosed as having anaplastic lymphoma kinase (ALK)-translocated NSCLC and treated with crizotinib. She underwent radiosurgery for multiple brain metastases at 7 and 13 months after the administration of crizotinib. Subsequently, symptoms of a visual disturbance, dysgeusia and nausea developed after 21 months of crizotinib treatment. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) revealed abnormal leptomeningeal enhancement. Her symptoms immediately improved after switching to alectinib. Although she required dose reduction due to drug-induced liver injury, MRI and a cerebrospinal fluid examination showed improved findings after 6 weeks of alectinib therapy. **Conclusions.** Alectinib treatment might be effective in the management of leptomeningeal carcinomatosis in cases of ALK-translocated NSCLC previously treated with crizotinib.

(JLCC. 2015;55:223-227)

KEY WORDS — Leptomeningeal carcinomatosis, ALK translocated non-small cell lung cancer, Alectinib, Crizotinib

Reprints: Masamichi Komatsu, Department of Respiratory Medicine, Suwa Red Cross Hospital, 5-11-50 Kogandori, Suwa, Nagano 392-0027, Japan (e-mail: mskomatsu@shinshu-u.ac.jp).

Received March 14, 2015; accepted June 24, 2015.

要旨 — **背景.** 癌性髄膜炎は非小細胞肺癌において重篤な合併症である。今回我々は、アレクチニブに変更後に改善が得られたクリゾチニブ耐性癌性髄膜炎を経験したため報告する。**症例.** 47歳女性。ALK 遺伝子転座陽性非小細胞肺癌に対しクリゾチニブが投与された。投与から7ヶ月、13ヶ月時に脳転移に対して放射線照射が行われ、クリゾチニブは継続された。投与から21ヶ月時に左眼視野障害・味覚障害・嘔気が出現し、癌性髄膜炎と診

断された。アレクチニブに変更され自覚症状は速やかに改善した。経過で薬剤性肝障害のため減量となったが、6週間後のMRI・髄液所見に改善が得られた。**結論.** クリゾチニブ耐性癌性髄膜炎に対して、アレクチニブは有効な治療選択肢の1つであると考えられた。

索引用語 — 癌性髄膜炎, ALK 遺伝子転座陽性非小細胞肺癌, アレクチニブ, クリゾチニブ

¹信州大学医学部内科学第一教室；²相澤病院がん集学治療センター放射線治療部門。
別刷請求先：小松雅宙，諏訪赤十字病院呼吸器科，〒392-0027

長野県諏訪市湖岸通り5-11-50 (e-mail: mskomatsu@shinshu-u.ac.jp).
受付日：2015年3月14日，採択日：2015年6月24日。

はじめに

癌性髄膜炎は病状の進行により全身状態が悪化し、積極的な治療が困難となる場合がある。¹ 今回我々は、クリゾチニブ内服中に出現した癌性髄膜炎に対してアレクチニブの投与を行い自覚症状・画像所見の改善が得られた、ALK 遺伝子転座陽性非小細胞肺癌の1例を経験した。癌性髄膜炎の予後は不良であり、治療戦略を検討するうえで重要な症例と考え報告する。

症例

症例：47歳，女性。

主訴：頭痛，嘔気，味覚障害，左眼視野障害。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙 15本/日×6年。

現病歴：2013年1月に背部痛のため前医を受診し、胸部 computed tomography (CT) で右下葉に腫瘤影・縦隔リンパ節腫大を指摘された。全身精査の結果、肺腺癌 (cT2aN3M1b, OSS, stage IV) と診断された。腫瘍組織で検討が行われ、高感度免疫組織化学 (IHC) 法と fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法で anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子転座陽性肺癌と診断された。治療目的で当科紹介となり、2013年3月より1次治療としてクリゾチニブ 500 mg/日が開始された。原発巣の縮小を認めたが、肝機能障害のため 400 mg/日に減量された。9月の頭部 MRI で9個の脳転移病変が指摘された。最大病変は右前頭葉の 20 mm 大の嚢胞性病変であり、その他8個は 10 mm 以下の微小病変であった (Figure

1A)。脳転移に伴う症状は認めなかった。Progressive disease (PD) であるが、原発巣はコントロールされておりクリゾチニブは継続し、9個の病変に対してガンマナイフ照射が行われた。2014年3月の頭部 MRI ではガンマナイフ照射が行われた9病変は制御されていたが、無症候性の新規微小転移病変を5個指摘された。新規5病変に対してガンマナイフの追加照射が行われた。その後も原発巣の増大なくクリゾチニブが継続された。11月上旬に左眼の視野欠損の訴えが出現し、また頭痛・嘔気・味覚障害が急速に出現した。頭部 MRI で癌性髄膜炎が疑われ、精査目的のため 2014年11月中旬に入院した。

入院時現症：身長 153.0 cm, 体重 56.8 kg, 体温 37.4°C, 脈拍 60/分・整, 血圧 92/55 mmHg, SpO₂ 96% (室内気), 意識清明, 表在リンパ節触知なし, 心音正常, 呼吸音異常なし, 項部硬直および Kernig 徴候なし, 神経巣症状はみられなかった。左眼の視野欠損の訴えがあったが、眼底・視野検査では異常を認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査で血算は正常, 一般生化学検査では総蛋白・アルブミン低値, 軽度の腎機能障害であった。血清 CEA 値は 19.1 ng/ml と高値であった。髄液検査は細胞数 8 個/ μ l (単核球 8 個/ μ l), 糖 41 mg/dl, CEA 32.8 ng/ml, 細胞診は Class II であった。

入院時画像所見：胸部 CT では右下葉の原発巣は、初診時と比較して縮小傾向であった (Figure 2A, 2B)。縦隔・肺門部のリンパ節も縮小を維持していた (縮小率 39%)。頭部造影 MRI ではガンマナイフ後の多発脳転移巣は消失していた (Figure 1B) が、新規に脳底部および脳幹周囲の脳表に沿って造影される病変を認め、癌性髄

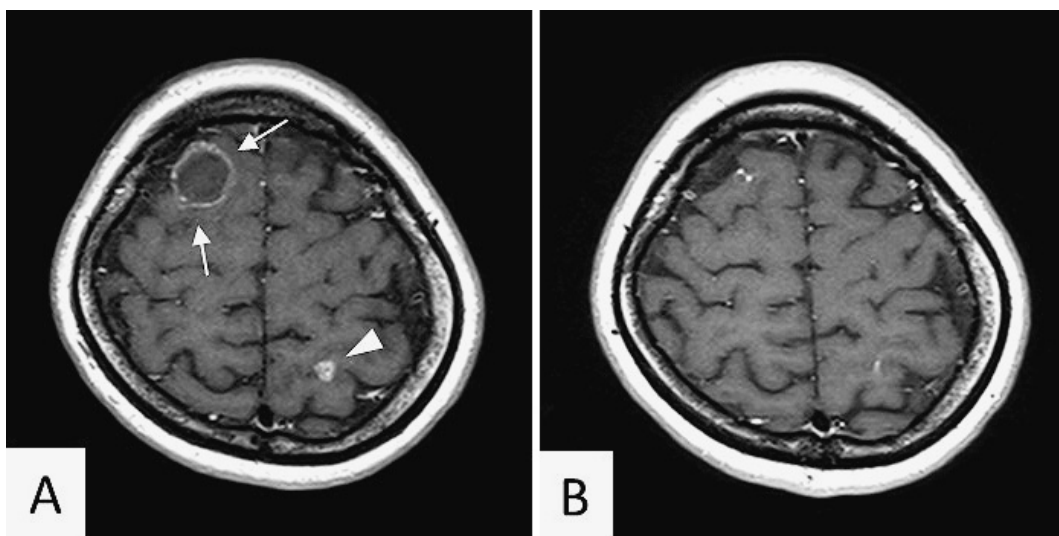


Figure 1. (A) Brain MRI showing multiple metastatic brain tumors at 7 months after crizotinib treatment (September 2013). (B) Brain MRI performed on admission (November 2014) showed a reduction in the metastatic brain tumors after radiosurgery for multiple lesions.

Table 1. Admission and Cerebrospinal Fluid Examination Before and After Treatment with Alectinib

Biochemistry		Hematology		Cerebrospinal Fluid Examination		
TP	5.8 g/dl	WBC	4550/mm ³		Before Alectinib	6 Weeks After Alectinib
Alb	3.1 g/dl	RBC	433 × 10 ⁴ /mm ³	Pressure	7 cm H ₂ O	13 cm H ₂ O
BUN	10.9 mg/dl	Hb	12.2 g/dl	Cells	8/μl	3/μl
Cre	0.9 mg/dl	Ht	36.8%	Protein	30 mg/dl	29 mg/dl
AST	25 IU/l	Plt	27.3 × 10 ⁴ /mm ³	Glucose	41 mg/dl	49 mg/dl
ALT	30 IU/l			LDH	40 IU/l	18 IU/l
γ GTP	20 IU/l	Serology		CEA	32.8 ng/ml	15.1 ng/ml
T-Bil	0.42 mg/dl	CRP	0.04 mg/dl	Cytology	Class II	Class II
LDH	288 IU/l					
Glu	158 mg/dl	Tumor marker				
Na	139 mEq/dl	CEA	19.1 ng/ml			
K	3.7 mEq/dl					
Cl	106 mEq/dl					

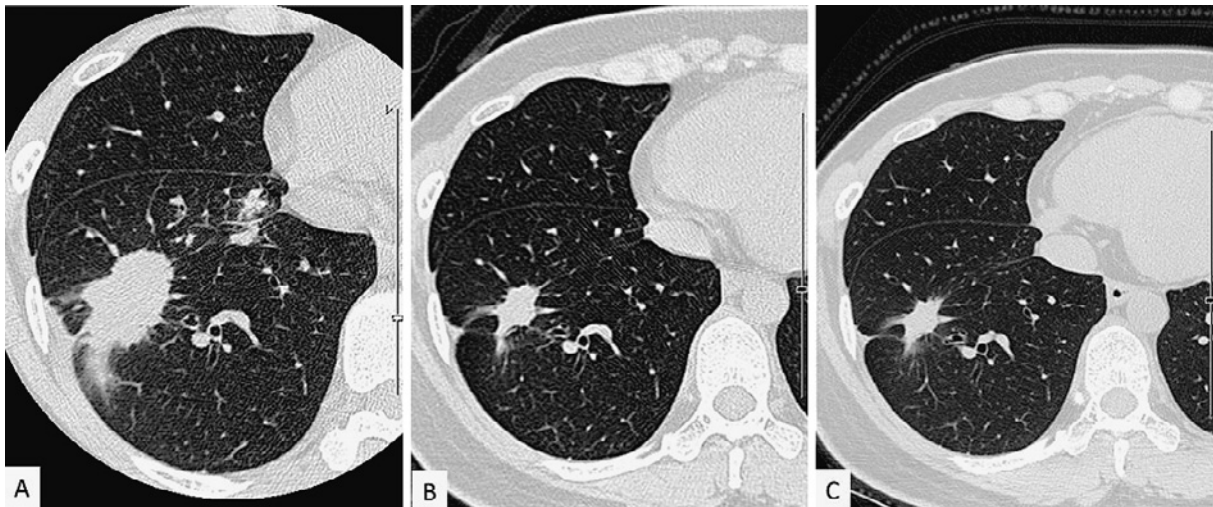


Figure 2. Chest computed tomography (A) showed a mass lesion in the right lower lobe before treatment with crizotinib. (B) The mass decreased in size after treatment with crizotinib (November 2014). (C) The mass was assessed as showing “stable disease” after 6 weeks of alectinib treatment.

膜炎が示唆された (Figure 3A).

治療経過：髄液の細胞診では Class II であったが髄液中の細胞数増加・糖低値・腫瘍マーカー高値があり、画像所見と併せて癌性髄膜炎と診断した。入院時の performance status (PS) は 1 であった。症状が急速に出現していることから速やかな効果の発現を期待し、十分な説明を行いアレクチニブ 600 mg/日による治療を開始した。投与 3 日目より食欲不振・頭痛の症状は消失し、視野欠損の訴えも改善した。投与 12 日目に grade 2 の ALT 上昇が出現したため、薬剤性肝障害を疑い休薬とした。その後改善を認めたため 7 日間の休薬の後に 480 mg/日に減量して再開した。治療変更から 6 週間後の頭部 MRI では髄膜播種の所見は改善し (Figure 3B)、髄液検査で髄液中 CEA 値は 15.1 ng/ml までの改善を認め、

自覚的・他覚的にも癌性髄膜炎の改善が確認された (Table 1)。また治療から 6 週間後の胸部 CT で原発巣は stable disease (SD) 範囲内の縮小が得られた (Figure 2C)。現在もアレクチニブによる治療を継続している。

考 察

癌性髄膜炎に対する確立した治療法はない。癌性髄膜炎は病状の進行により PS が悪化し、積極的な治療が困難となる場合がある。¹ 今回我々は、クリゾチニブ内服中に出現した癌性髄膜炎に対してアレクチニブが有効であった ALK 遺伝子転座陽性非小細胞肺癌の 1 例を経験した。

ALK 遺伝子転座陽性肺癌に対して、ALK 阻害薬であるクリゾチニブは標準的な化学療法に比べ 1 次治療およ

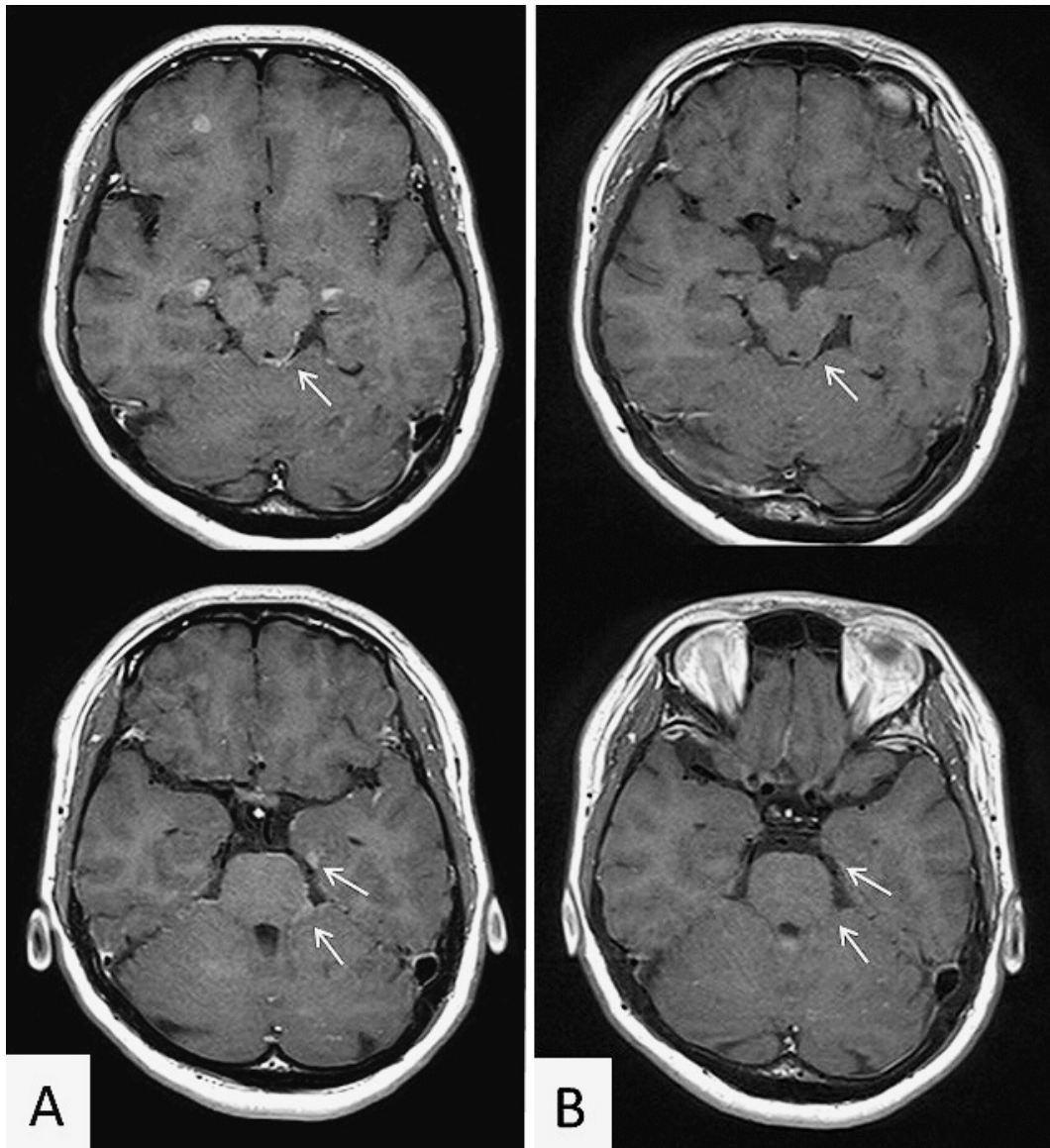


Figure 3. Brain MRI performed (A) before treatment with alectinib and (B) after 6 weeks of alectinib revealed the disappearance of leptomeningeal enhancement.

び2次治療においても、有意に無増悪生存期間を延長することが明らかになっている。^{2,3} しかし1年以内に多くの患者で耐性が生じるとされる。⁴ 耐性の原因として、ALK キナーゼドメイン内の2次変異、ALK 融合遺伝子のコピー数増加、K-RASやEGFRなどの他の遺伝子変異によるものが知られている。⁵ また、クリゾチニブ治療中に原発巣は制御できているにもかかわらず、脳転移や癌性髄膜炎といった中枢神経病変の再発や増悪が多く報告されている。^{6,7} 本症例でも経過中に脳転移の出現があり、放射線照射が追加された。髄液移行性不良が、脳転移病変と他臓器病変とでクリゾチニブの効果が異なる原因と考えられている。⁸

アレクチニブはALKに特異的に作用し、高い阻害活性を有する経口ALK阻害薬である。本邦で行われた臨床試験で奏効率93.5%と高い値が報告されている。⁹

本症例ではクリゾチニブ内服中に出現した癌性髄膜炎に対してアレクチニブを開始し、自覚症状・画像所見の改善が認められた。アレクチニブが奏効した理由としては以下の理由が考えられている。第一にアレクチニブのALKに対する親和性の高さが考えられる。*In-vitro*において、アレクチニブはクリゾチニブに比して約10倍ALKに対する親和性があると考えられている。¹⁰ 第二にクリゾチニブ耐性株に対する効果である。クリゾチニブ耐性獲得メカニズムの1つとしてALKドメインキ

ナーゼにおける L1196M 変異が重要であるが、アレクチニブはこの変異に対しても有用と考えられている。¹⁰ 第三にアレクチニブの髄液移行性の高さが挙げられる。Kodama らは、¹¹ 動物モデルにおいて高い髄液移行性を報告している。これはアレクチニブが、血液脳関門で薬剤排出において重要な P-糖蛋白質輸送系の関与が少ないためと考えられている。

クリゾチニブ耐性患者を対象にアレクチニブの投与が行われた臨床試験がある。¹² 同試験の投与用量は 600～1800 mg/日であり、本邦の保険適応の用量を超えた症例を含むことに留意する必要があるが、脳転移を有する症例における奏効率は 52% であり、脳転移症例に対する効果が期待されている。また Gainor らは、癌性髄膜炎を合併した ALK 肺癌に対して 1200 mg/日のアレクチニブの投与を行い、4 例中 3 例に症状・画像所見の改善を認め、1 例は頭蓋内病変の悪化を認めなかったと報告している。¹³

本症例は、薬剤性肝障害のためアレクチニブ 480 mg/日に減量して投与を行った。本症例は髄膜播種の状態であり、治療の中断はなるべく避けたかったため 480 mg/日に減量し、髄膜播種の改善が得られた。その後の ALT は基準値内で推移している。海外で報告されているアレクチニブの中枢神経病変に対する有用性の多くが本邦の保険用量以上の場合が多いが、本邦保険用量内でも癌性髄膜炎に対して効果が期待できると考えられた。また本症例のように有害事象のため減量しなければならない場合でも、アレクチニブは有用と考えられた。

今回我々は、クリゾチニブ耐性癌性髄膜炎に対してアレクチニブの投与を行い、改善した 1 例を経験した。本症例は脳転移出現後も、いわゆる beyond PD として、クリゾチニブによる治療を継続した。中枢神経病変にも有用とされるアレクチニブの出現により、ALK 遺伝子転座陽性肺癌に対する治療戦略の幅が広がったと考えられる。特に癌性髄膜炎の予後は不良であることから、ALK 遺伝子転座陽性肺癌の癌性髄膜炎に対する治療戦略の検討は重要であると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, Clarke JL, Panageas KS, Perez HR, et al. Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy. *J Thorac Oncol.* 2012;7:

- 382-385.
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:2167-2177.
- 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.
- Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med.* 2012;4:120ra17.
- Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18:1472-1482.
- Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12:1004-1012.
- Maillet D, Martel-Lafay I, Arpin D, Pélom M. Ineffectiveness of crizotinib on brain metastases in two cases of lung adenocarcinoma with EML4-ALK rearrangement. *J Thorac Oncol.* 2013;8:e30-e31.
- Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol.* 2011;29:e443-e445.
- Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14:590-598.
- Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami TA, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell.* 2011;19:679-690.
- Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, Sakurai Y, Kondoh O, Sakamoto H. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74:1023-1028.
- Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, Chiappori AA, West HL, Azada MC, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15:1119-1128.
- Gainor JF, Sherman CA, Willoughby K, Logan J, Kennedy E, Brastianos PK, et al. Alectinib salvages CNS relapses in ALK-positive lung cancer patients previously treated with crizotinib and ceritinib. *J Thorac Oncol.* 2015;10:232-236.