

CASE REPORT

EML4/ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対し クリゾチニブ投与後に切除した 1 例

石本真一郎¹・高橋伸政¹・池谷朋彦¹・
村井克己¹・星 永進¹・清水禎彦²

Neoadjuvant Crizotinib Administration and Surgical Resection of Lung Cancer Associated with EML4/ALK Gene Translocation

Shinichirou Ishimoto¹; Nobumasa Takahashi¹; Tomohiko Ikeya¹;
Katsumi Murai¹; Eishin Hoshi¹; Sadahiko Shimizu²

¹Department of Respiratory Surgery, ²Department of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Advances in research of the genes responsible for non-small cell lung cancer, especially adenocarcinoma, have now made it possible to select effective therapeutic agents, i.e., an anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor (crizotinib), in patients with the echinoderm microtubule associated protein like 4 (EML4)/ALK fusion gene. We herein report a case of bulky N2 lung cancer that was treated with crizotinib followed by surgery. **Case.** A 34-year-old man visited our hospital for an evaluation of abnormal shadows on a chest radiograph taken during a medical checkup. Chest computed tomography (CT) showed a nodule measuring 9 mm in diameter in the periphery of the right lower lobe and enlarged lymph nodes in the bifurcation of the trachea (#7) and between the lobar bronchi (#11i). Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration revealed adenocarcinoma in the lymph node (#7), and the patient was positive for the EML4/ALK fusion gene. He was diagnosed with cT1aN2M0, Stage IIIA lung cancer and thus was started on oral crizotinib. Two months after the start of this treatment, chest CT showed a reduction in the lung nodule and lymph nodes (#7, #11i) by 55%, thus leading to a decision to perform surgery. Right middle and lower lobectomy and lymph node dissection were performed. The pathological diagnosis was adenocarcinoma with mixed subtypes, ypT1aN1M0 Stage IIA, Ef.2. The patient has remained disease-free for 9 months, to date, since the surgery. **Conclusion.** We herein presented a patient with EML4/ALK fusion gene-positive lung cancer who was treated with ALK inhibitor followed by surgery. When treating cases of unresectable advanced lung cancer, it may still be possible to perform surgery after tumor shrinkage.

(JLCC. 2015;55:1019-1023)

KEY WORDS — Crizotinib, EML4/ALK gene translocation, Lung cancer

Received May 18, 2015; accepted August 7, 2015.

要旨 — **背景.** 肺腺癌においては原因遺伝子の研究が進み、EML4/ALK 融合遺伝子を有する症例に対しては ALK 阻害薬という有効な治療薬の選択が可能となった。今回、bulky N2 で切除不能と判断したが、クリゾチニブ投与後に著明に改善し、手術を行った症例を経験した。**症例.** 34 歳男性。検診で異常影を指摘され当院を受診。胸部 CT で右下葉に径 9 mm の結節と、気管分岐部リンパ節 (#7)、葉気管支間リンパ節 (#11i) の腫大を認めた。EBUS-TBNA でリンパ節 (#7) から腺癌が検出され、EML4/ALK 融合遺伝子陽性であった。cT1aN2M0,

Stage IIIA の診断でクリゾチニブの内服を開始した。内服 2 ヶ月後の CT で肺結節、リンパ節 (#7, #11i) がともに縮小した (縮小率 55%)。右中下葉切除とリンパ節郭清を施行した。病理は Adenocarcinoma with mixed subtypes, ypT1aN1M0, Stage IIA, Ef.2 であった。現在、術後 9 ヶ月目であるが無再発生存中である。**結論.** 切除不能進行肺癌に対する治療において、ALK 阻害薬の使用によって外科手術が貢献できる可能性が示唆された。**索引用語** — クリゾチニブ, EML4/ALK 融合遺伝子, 肺癌

背景

非小細胞肺癌，特に腺癌においては原因遺伝子の研究が進み，EML4/ALK 融合遺伝子を有する症例に対しては，ALK 阻害薬（クリゾチニブ）という，有効な治療薬の選択が可能となった。今回，Stage IIIA の EML4/ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対し，クリゾチニブ投与後に腫瘍とリンパ節に縮小を認め，手術により切除し得た症例を経験したので報告する。

症例

症例：34 歳，男性。

主訴：なし。

既往歴：なし。

喫煙歴：5 本/日×14 年。

現病歴：2013 年の検診で胸部異常影を指摘されたが受診せず。2014 年の検診で再度異常影を指摘され，当院呼吸器内科を受診。胸部 CT で，右下葉末梢に 9 mm 大の結節影とリンパ節（#7，#11i）の腫大を認めた。

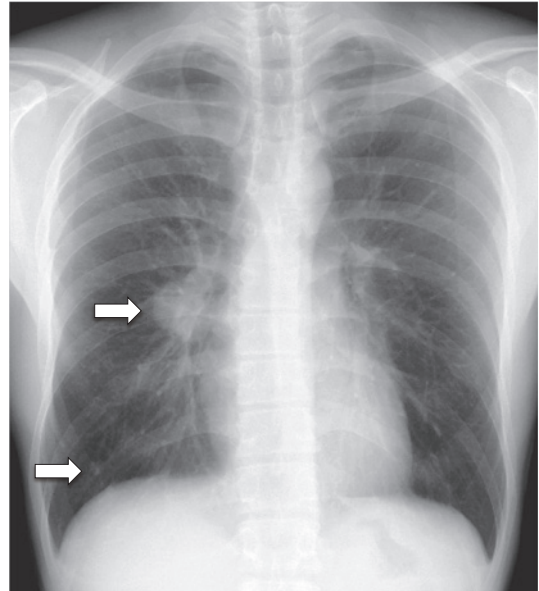
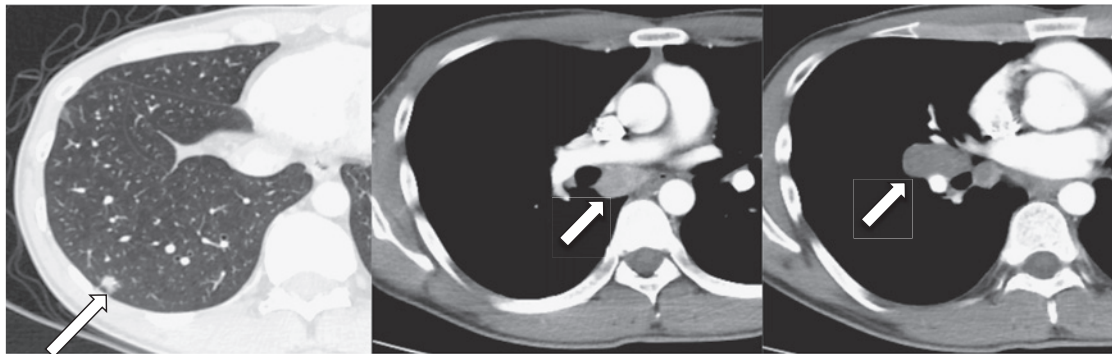


Figure 1. A chest X-ray showed two nodules, measuring 30 mm and 5 mm in diameter in middle and lower right lung field, respectively.

Before treatment



Two months after treatment with crizotinib

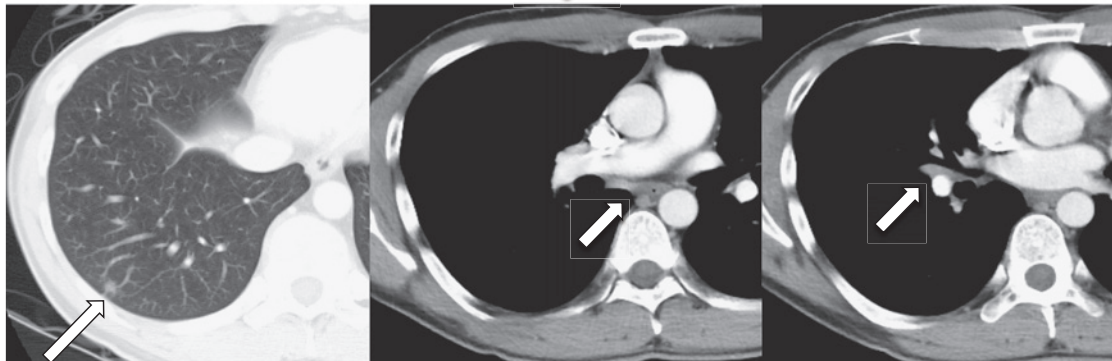


Figure 2. Chest CT showed a nodule measuring 9 mm in diameter in the periphery of the right lower lobe and enlarged lymph nodes in the bifurcation of the trachea (#7) and between the lobar bronchi (#11i). Two months after the treatment, CT showed a reduction in the lung nodule and lymph nodes (#7, #11i) by 55%.

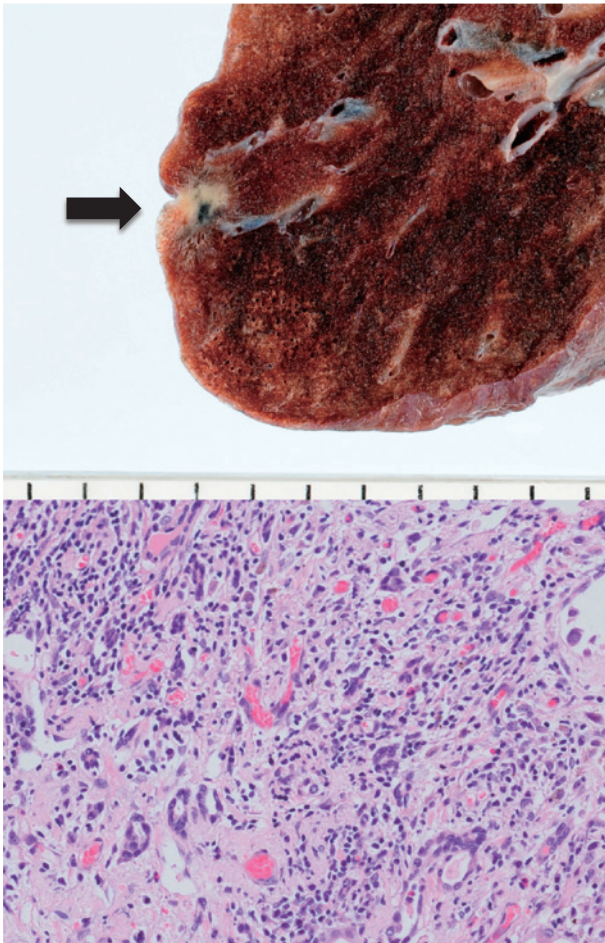


Figure 3. The pathological diagnosis of the tumor was adenocarcinoma with mixed subtypes.

入院時現症：身長 176 cm，体重 69 kg，血圧 112/64 mmHg，脈拍 74 回/分・整，表在リンパ節は触知せず，眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄疸なし，肺音，心音は正常。

入院時検査所見：血算・生化学検査で異常を認めず，腫瘍マーカーは SCC 1.6 ng/ml，CEA 40.2 ng/ml，CYFRA 3.6 ng/ml と上昇を認めた。

胸部単純 X 線所見：右肺門部に 3 cm 大の腫瘤影と，右下肺野に 5 mm 大の結節影を認めた (Figure 1)。

胸部造影 CT 所見：右肺 S⁹ に 9 mm 大の結節影を認め，#7 リンパ節が 15 mm 大，#11i リンパ節が 16 mm 大と腫大を認めた (Figure 2)。

入院後経過：気管支鏡検査を施行し，気管分岐部の開大を認めた。EBUS-TBNA にて #7 リンパ節から腺癌が検出された。ALK 融合遺伝子検査 (fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法) で陽性 (陽性細胞数 38/50 個) となり，cT1aN2M0，Stage IIIA の診断となった。当初，bulky N2 肺癌症例であり切除不能と判断し，患者に

十分な説明の上，ALK 阻害薬による治療を行う方針とし，クリゾチニブ 500 mg/日の内服を開始した。クリゾチニブを 2 ヶ月間内服し，腫瘍部は 4 mm 大に縮小した。また #7 リンパ節は 5 mm 大へ，#11i リンパ節は 7 mm 大へ縮小した。腫瘍部，リンパ節部を合わせた縮小率は 55% で，PR であった (Figure 2)。著明に改善したため，その後呼吸器外科へ紹介となり，salvage 手術として，手術を施行した。

手術所見：右後側方切開にて第 5 肋間で開胸した。右下葉の腫瘍はわずかに胸膜陥入を認め，同定可能であった。リンパ節は，#11i リンパ節を硬く触知したが，#7 リンパ節は容易に剥離可能であった。肺門部，血管処理も比較的容易に剥離可能であった。術中迅速病理で #11s リンパ節には転移を認めず，右中下葉切除術，ND2a-2 を施行した。手術時間は 130 分，出血量は 70 ml であった。

経過：経過良好で術後第 3 病日にドレーンを抜去し，第 9 病日に退院した。術後療法については患者に十分な説明の上，手術 1 ヶ月後よりクリゾチニブ 500 mg/日の内服を再開した。現在，術後 9 ヶ月目で無再発生存中である。

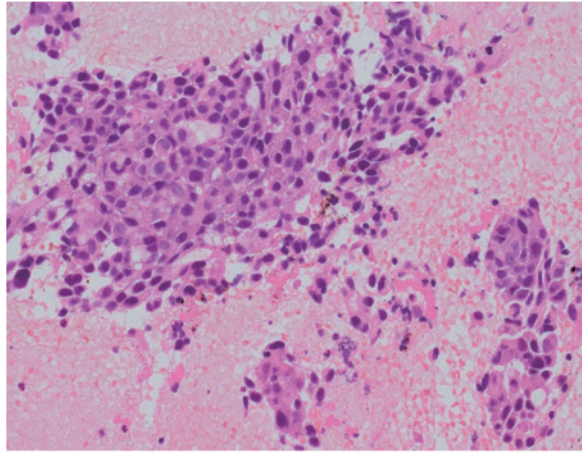
病理所見：腫瘍部の大部分は線維組織で，ごく少量の管状，乳頭状に増殖する異型細胞が認められた (Figure 3)。#7 リンパ節については，EBUS 時にリンパ節で乳頭状の異型細胞の集塊を認めていた (Figure 4)。最終的に治療効果は Ef2，Adenocarcinoma with mixed subtypes，病期は ypT1aN1M0 の IIA 期であった。

考 察

EML4/ALK 融合遺伝子転座は，2007 年に初めて Soda らによって報告され，非小細胞肺癌の約 5% に認められている。¹ EML4/ALK 融合遺伝子陽性肺癌 (以下，ALK 陽性肺癌) は，非喫煙者，若年者に多く，やや女性に多い。^{2,3} 病理組織学的に特徴的な所見として Yoshida らは，ALK 陽性肺癌では腺癌が多く，acinar type adenocarcinoma，signet-ring cell carcinoma など特徴的な形態を示すと述べている。⁴ 本例の腫瘍部の組織像でも Adenocarcinoma with mixed subtypes と診断され，acinar type や papillary type が混在していた。

EML4/ALK 融合遺伝子の検出方法には，reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) 法，immunohistochemistry (IHC) 法，FISH 法がある。特に本例で用いた FISH 法は，蛍光色素でラベルした DNA プローブを標本上で標的遺伝子とハイブリダイズさせ，そのシグナルを蛍光顕微鏡で観察する方法であり，保険適応のある EML4/ALK 融合遺伝子を検出する標準検査と位置付けられている。²

Lymph node (#7) at EBUS



Lymph node (#7) at operation

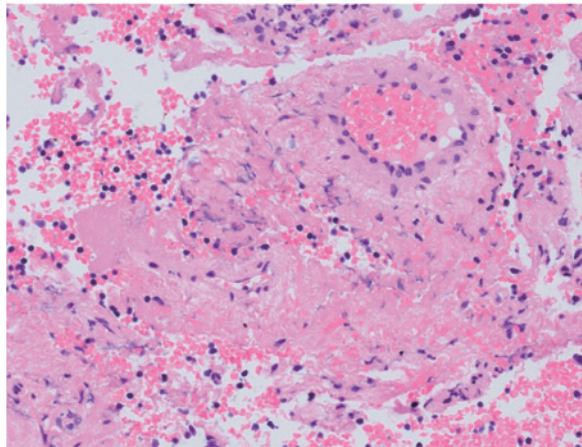


Figure 4. Lymph node (#7) metastasis was observed at EBUS, but two months after starting the treatment with crizotinib, no lymph node (#7) metastasis was observed during the operation.

分子標的薬の術前、術後使用に関しての有用性は確立されておらず、ALK 阻害薬の術前および術後の使用に関しての報告はない。しかし EGFR 遺伝子変異を認めた肺癌に対し術前に EGFR 阻害薬を投与し、腫瘍の縮小を得た後に手術により切除した報告は散見される。⁵⁻¹² また、それらの症例のうち、術後の使用に関しては、EGFR 阻害薬を継続した例も認められる一方で、^{5,7,10} 腫瘍の耐性化、術後肺気腫増悪などで術後は使用しなかった例もある。^{8,11,12} EML4/ALK 融合遺伝子を有する肺癌を対象とした ALK 阻害薬の使用にあたっては、高い有効性が報告されている。¹³ また ALK 阻害薬と細胞傷害性抗癌剤を比較した試験では、PFS が前者で有意に長かったとの報告もある。¹⁴ 以上より、本例では患者に十分なインフォームドコンセントの上、術後に ALK 阻害薬の投与を継続した。

一般的に腫瘍の耐性化が問題となることが多いが、本例では ALK 阻害薬が著効した後、手術することができ

た。手術を施行するタイミングについては症例によって様々であると思われる。本例では ALK 阻害薬を 2 ヶ月内服後に手術を施行したが、内服 1 ヶ月目の CT ですすでに腫瘍およびリンパ節の著明な縮小を認めていた。しかし 2 ヶ月目の CT では、1 ヶ月目のものと比較して腫瘍およびリンパ節の大きさはほとんど変わらなかったため、この時点で手術による切除にふみきった。分子標的薬の内服にあたっては、本例のように頻回胸部 CT 検査を行って腫瘍径を測定することが大切だと思われる。ALK 阻害薬の使用について有用性を検証するにはさらに症例の集積が必要であるが、切除不能進行肺癌に対する治療において、外科手術が貢献できる可能性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 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.
2. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 2013;8:823-859.
3. 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.
4. Yoshida A, Tsuta K, Nakamura H, Kohno T, Takahashi F, Asamura H, et al. Comprehensive histologic analysis of ALK-rearranged lung carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:1226-1234.
5. Santelmo C, Ravaioli A, Barzotti E, Papi M, Poggi B, Drudi F, et al. Coexistence of EGFR mutation and ALK translocation in NSCLC: literature review and case report of response to gefitinib. *Lung Cancer*. 2013;81:294-296.
6. Lara-Guerra H, Chung CT, Schwock J, Pintilie M, Hwang DM, Leighl NB, et al. Histopathological and immunohistochemical features associated with clinical response to neoadjuvant gefitinib therapy in early stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2012;76:235-241.
7. Liu M, Jiang G, He W, Zhang P, Song N. Surgical resection of locally advanced pulmonary adenocarcinoma after gefitinib therapy. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:e11-e12.
8. Lankheet NA, Schaake EE, Burgers SA, van Pel R, Beijnen JH, Huitema AD, et al. Concentrations of Erlotinib in Tumor Tissue and Plasma in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients After Neoadjuvant Therapy. *Clin Lung Cancer*. 2015;16:320-324.
9. Schaake EE, Kappers I, Codrington HE, Valdés Olmos RA, Teertstra HJ, van Pel R, et al. Tumor response and toxicity of neoadjuvant erlotinib in patients with early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:2731-2738.
10. Ong M, Kwan K, Kamel-Reid S, Vincent M. Neoadjuvant erlotinib and surgical resection of a stage IIIA papillary adenocarcinoma of the lung with an L861Q activating EGFR mutation. *Curr Oncol*. 2012;19:e222-e226.
11. Aukema TS, Kappers I, Olmos RA, Codrington HE, van Tinteren H, van Pel R, et al. Is 18F-FDG PET/CT useful for the early prediction of histopathologic response to neoadjuvant erlotinib in patients with non-small cell lung cancer? *J Nucl Med*. 2010;51:1344-1348.
12. Kappers I, Klomp HM, Burgers JA, Van Zandwijk N, Haas RL, van Pel R. Neoadjuvant (induction) erlotinib response in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:4205-4207.
13. 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.
14. 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.