

CASE REPORT

クリゾチニブ耐性癌性髄膜症にアレクチニブが著効し
持続奏効を確認し得た ALK 融合遺伝子陽性肺癌の 1 例

桂田雅大¹・三沢昌史¹・鈴木 史¹・
桂田直子¹・青島正大¹

The Dramatic and Long-lasting Effect of Alectinib
Against Crizotinib-resistant Leptomeningeal Carcinomatosis
in a Patient with ALK-positive Lung Cancer

Masahiro Katsurada¹; Masafumi Misawa¹; Fumi Suzuki¹;
Naoko Katsurada¹; Masahiro Aoshima¹

¹Department of Pulmonary Medicine, Kameda Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** ALK fusion gene-positive (ALK-positive) non-small-cell lung cancer (NSCLC) occasionally develops tolerance for ALK tyrosine kinase inhibitor (ALK-TKI). It is known that leptomeningeal carcinomatosis is difficult to treat and fatal. We herein report a case of ALK-positive NSCLC presenting with leptomeningeal carcinomatosis that was successfully treated with alectinib after gaining crizotinib resistance. **Case.** A 45-year-old female patient who had been diagnosed with ALK-positive lung adenocarcinoma (cT3N2M1b, OSS, stage IV) was treated with a combination of carboplatin, pemetrexed, and bevacizumab, followed by maintenance therapy with pemetrexed and bevacizumab, which resulted in a partial response. After her disease progressed, a partial response was obtained with crizotinib. However, leptomeningeal carcinomatosis occurred. We changed to alectinib, and a dramatic response was observed in the leptomeningeal carcinomatosis; however, the patient's liver metastasis worsened two months later. The patient's liver metastasis and primary lesion gradually progressed without the worsening of leptomeningeal carcinomatosis, despite various treatments. She eventually died due to Trousseau syndrome. **Conclusion.** In ALK-positive lung cancers presenting with leptomeningeal carcinomatosis, alectinib should be the preferred agent. The continued use of alectinib beyond progressive disease (PD) may be useful even when PD is observed at the other target lesions.

(JLCC. 2016;56:263-267)

KEY WORDS — ALK fusion gene-positive lung cancer, Crizotinib, Alectinib, Leptomeningeal carcinomatosis, Resistance

Corresponding author: Masahiro Katsurada.
Received March 8, 2016; accepted April 12, 2016.

要旨 — **背景.** ALK 融合遺伝子陽性非小細胞癌に対し ALK 阻害薬は有効な薬剤であるが、多くは耐性化する。また癌性髄膜症は治療抵抗性であり致死的転帰を辿る重篤な病態である。今回我々は、クリゾチニブ耐性髄膜症にアレクチニブが劇的に奏効し、その後も持続奏効した 1 例を経験したため報告する。**症例.** 45 歳女性。ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌 (cT3N2M1b, OSS, stage IV) と診断し、カルボプラチン、ペメトレキセド、ベバシズマブ併用療法後のペメトレキセド、ベバシズマブ継続維持

療法で部分奏効を得た。その後再発を認めクリゾチニブにより部分奏効を得たが、癌性髄膜症および肝転移の増大で病勢進行 (progressive disease : PD) を認めた。アレクチニブにより両病変とも速やかな奏効を得たが、後に肝転移および原発巣は徐々に増悪し、Trousseau 症候群による多発脳梗塞で死亡した。しかし、治療経過中、癌性髄膜症は死亡までの 8 ヶ月間再燃を認めなかった。**結論.** ALK 陽性肺癌の癌性髄膜症においてアレクチニブは選択すべき薬剤であり、さらに他病変が PD でも be-

¹医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科。
論文責任者：桂田雅大。

受付日：2016 年 3 月 8 日，採択日：2016 年 4 月 12 日。

yond PDとしてアレクチニブ継続投与が癌性髄膜症再燃の抑制に有益となる可能性がある。

索引用語—— ALK 融合遺伝子陽性肺癌, クリゾチニブ, アレクチニブ, 癌性髄膜症, 耐性化

緒言

ALK 融合遺伝子は、2007年に初めて報告された非小細胞肺癌の癌遺伝子である。¹ ALK 融合遺伝子陽性肺癌にクリゾチニブは有効な分子標的薬であるが、多くは様々な耐性機序によりPDとなる。また、癌性髄膜症は通常抗がん治療に抵抗性であり致死的な転帰を辿る。今回我々はクリゾチニブ耐性癌性髄膜症にアレクチニブが速やかに奏効し、その後も癌性髄膜症の再燃を認めなかった稀な1例を経験したため、報告する。

症例

症例：45歳女性。

主訴：亜急性発症の眩暈，頭痛。

現病歴：2013年3月，検診で胸部異常影を指摘され前医を受診した。右上葉S³原発ALK融合遺伝子陽性肺腺癌(cT3N2M1b, OSS, stage IV)と診断された。カルボプラチン，ペメトレキセド，ベバシズマブ併用療法4サイクル施行後に部分奏効(partial response：PR)を得て，ペメトレキセド，ベバシズマブによる継続維持療法12サイクル(1次治療)が施行された。2014年3月中葉および肝尾状葉の転移巣によりPDを認めた。クリゾチニブ(2次治療)に変更後PRを得た。2014年7月に頭痛，歩行困難，悪心が出現し，クリゾチニブ服薬困難となり，同年8月当院紹介となった。

既往歴：片頭痛，鼠径ヘルニア。

喫煙歴：過去に喫煙あり，2本/日×3年。

入院時現症：身長158cm，体重58kg，体温37.0℃，血圧148/97mmHg，脈拍数81回/分(整)，呼吸数20回/

分，SpO₂99%(室内気)，意識清明だが，performance status(PS)3で車椅子の使用を要した。胸部聴診所見異常なし，下肢浮腫なし。起立時に回転性眩暈を認め，姿勢保持不可能であった。項部硬直を認め，jolt accentuationは陽性であったが，明らかな左右筋力差なし。

検査所見(Table 1)：血清CEA 42.7 ng/ml，髄液中CEA 22.4 ng/mlと，ともに上昇を認め，髄液細胞診でclass V，腺癌細胞を認めた。

画像所見：胸部CT；右S³にspiculationを伴う長径6mmの微小結節影を認めた。腹部CT；肝尾状葉に長径35mmの転移巣を認めた。頭部造影MRI；右側頭葉，後頭葉脳溝に造影効果を認めた。

治療経過：上記検査所見より癌性髄膜症と診断。全脳照射30 Gy/10 frを開始の上クリゾチニブ(2次治療)を再開した。しかし，頭痛および眩暈症状の改善を認めず，頭部MRIでも脳溝の造影効果は残存した。髄液CEA値も26.3 ng/mlとさらなる上昇を認めた。これらの所見よりPDと判断し，本邦で使用可能となった2014年9月，アレクチニブ(3次治療)に変更した。投与1ヶ月後には頭部MRIで脳溝造影所見の消失，肝転移巣縮小，髄液中の悪性細胞消失を認めた。自覚症状も消失してPSも0まで改善し，自宅退院可能となった(Figure 1)。投与2ヶ月後の腹部CTで肝転移巣の再増大を認めたため，肝生検を施行した。Napsin A，TTF-1，CK14が全て陽性のpapillary adenocarcinomaと診断した。ALK-IHCおよびFISHはともに陽性であることを確認した。肝転移巣は獲得耐性病変であると判断し，癌性髄膜症に奏効しているアレクチニブをbeyond PDとして継続してドセタキセルの追加併用(4次治療)を行ったが，肝転移は

Table 1. The Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry		Tumor marker levels	
WBC count	4800/ μ l	Alb	3.9 g/dl	CEA	42.7 ng/ml
Neutrophils	70.7%	AST	16 IU/l	CYFRA	4.2 ng/ml
Eosinophils	0.6%	ALT	24 IU/l	Pro-GRP	29.4 pg/ml
Basophils	0.4%	ALP	252 IU/l		
Monocytes	11.5%	BUN	7 mg/dl	Cerebrospinal fluid examination	
Lymphocytes	16.8%	Cre	0.59 mg/dl	Cells	2/ μ l
RBC count	470 \times 10 ⁴ / μ l	Ca	9.2 mg/dl	Glucose	56 mg/dl
Hb concentration	13.3 g/dl	Na	142 mEq/l	Total protein	23 mg/dl
Platelet count	24.9 \times 10 ⁴ / μ l	K	3.5 mEq/l	CEA	22.4 ng/ml
		Cl	106 mEq/l	Cytology	class V (adenocarcinoma)

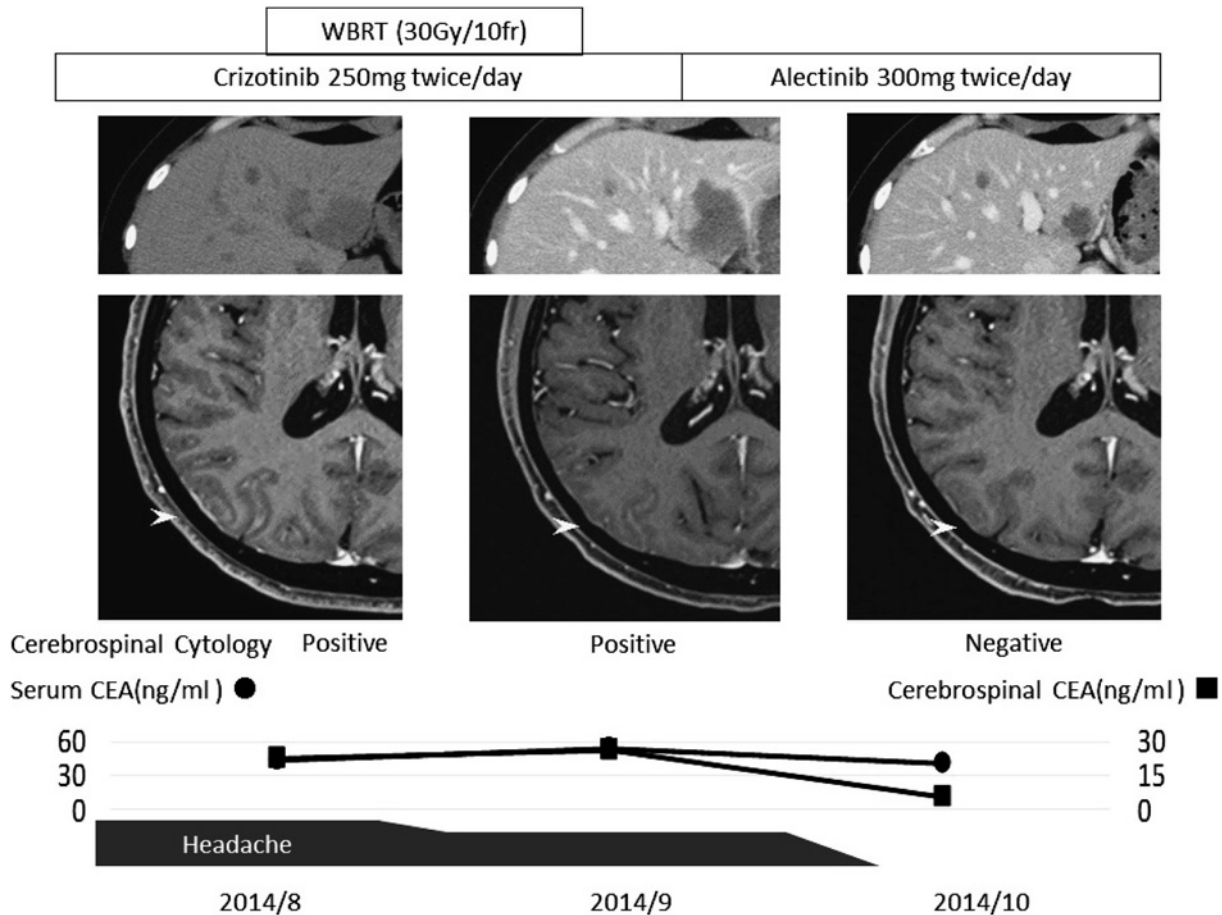


Figure 1. On admission, brain magnetic resonance imaging (MRI) showed enhanced cerebral sulcus, indicating leptomeningeal carcinomatosis (arrowheads). Despite the administration of crizotinib and whole brain radiation therapy (WBRT), the patient’s liver metastases worsened and enhanced cerebral sulcus remained on the patient’s MR images. After the administration of alectinib, the enhanced cerebral sulcus disappeared and liver metastasis diminished on the patient’s MR images.

増悪した。2015年3月中旬にアレクチニブの使用を中止した上で、6日後よりカルボプラチン、*nab*-パクリタキセル併用療法(5次治療)、クリゾチニブ再投与(6次治療)、4月下旬にアレクチニブ再投与(7次治療)を試みたが肝転移巣に対する奏効を得ず、2015年5月Trousseau症候群による多発脳梗塞で死亡した(Figure 2)。しかし、アレクチニブ奏効後は癌性髄膜炎の増悪を一度も認めなかった。

考 察

クリゾチニブは、ALK陽性肺癌に対する第III相試験であるPROFILE1014試験においてプラチナ製剤、ペメトレキセド併用療法と比較して無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)延長が示され、²肺癌診療ガイドラインでも第一選択薬として位置づけられている。しかし、PFS中央値は10.9ヶ月であり、約1年弱

で半数が再発する。

クリゾチニブ耐性機構には、L1196M, G1269A, G1202Rなどに代表される遺伝子変異やシグナル経路の変化など様々な機序が報告されているが、³とりわけ中枢神経系再発が多いことも問題になっている。⁴理由として、クリゾチニブの血液脳関門における移行性の低さが挙げられている。⁵一方、アレクチニブは動物実験で高い薬物移行性が示されており、⁶中枢神経系病変に対する効果が期待されている。実際に海外における第I/II相試験(AF-002JG試験)では、脳転移に対しアレクチニブが使用され、21人中11人に効果を示したと報告されており、高度活性が示されている。⁷Gainorらはクリゾチニブとセリチニブ投与後に発症した癌性髄膜炎の症例4例(うち3例は全脳照射後)に対してアレクチニブを投与し、3例は4~6ヶ月アレクチニブ内服により癌性髄膜炎の再発を認めず、論文作成時点も無再発で経過観察中であると報

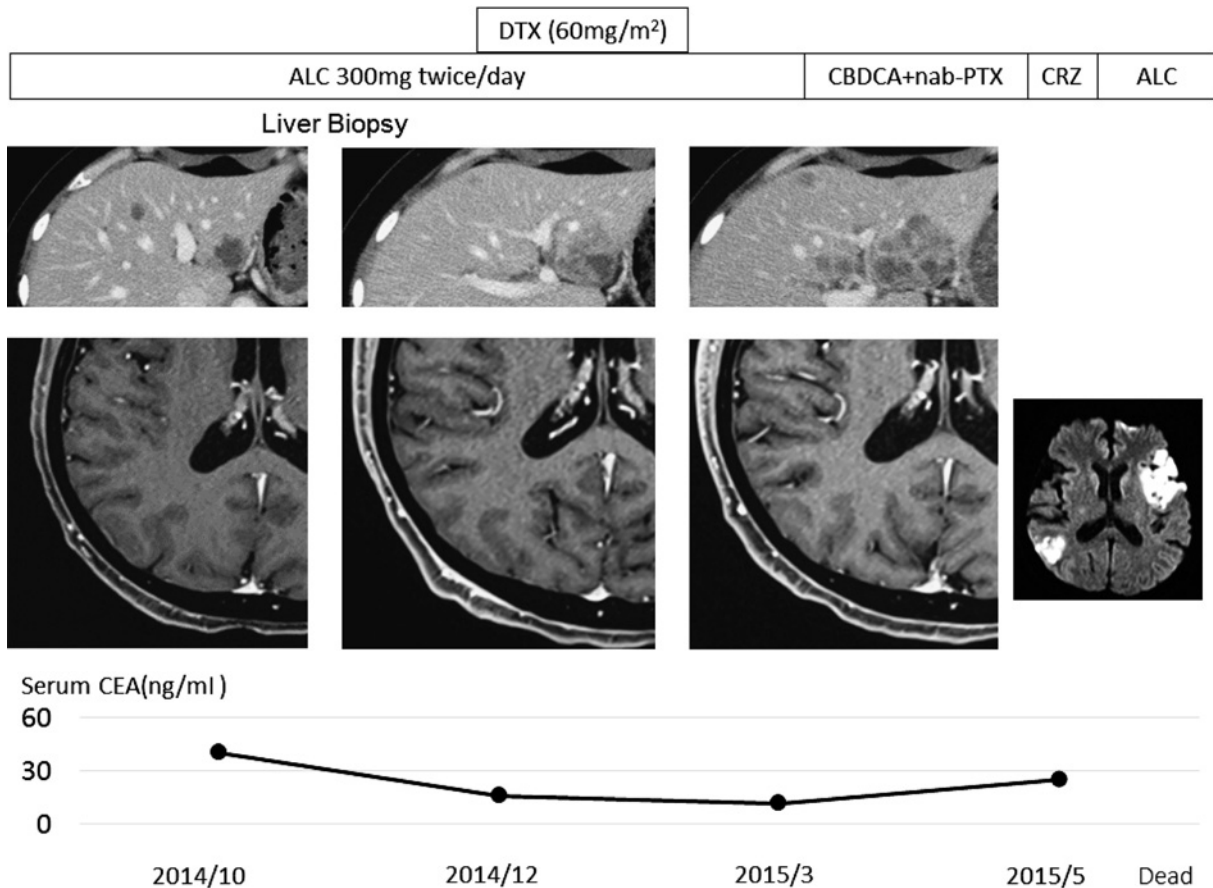


Figure 2. Although leptomeningeal carcinomatosis did not reappear, the patient’s liver metastasis relapsed. Various cytotoxic agents were administered and a re-challenge was performed with crizotinib; however, these treatments did not have affect the liver metastases. The patient died of Trousseau syndrome. Leptomeningeal carcinomatosis did not recur while she remained alive. DTX: docetaxel, ALC: alectinib, CBDCA: carboplatin, nab-PTX: nab-paclitaxel, CRZ: crizotinib.

告している.⁸ 本症例においても、全脳照射後にアレクチニブが投与されており、全脳照射後の再発に対するアレクチニブ投与は1つの治療戦略となる可能性が示唆される。

本邦においては、中村らや小松らがクリゾチニブ投与中に発症した癌性髄膜症に対し2次治療としてのアレクチニブの有効性を報告している。^{9,10} 本症例においてもアレクチニブが癌性髄膜症に対し迅速に奏効後、2015年5月中旬の頭部MRIでも脳溝の異常信号を認めおらず、同月に死亡するまで神経症状の出現も認めなかったことから、約8ヶ月間癌性髄膜症の再燃を抑制したと考える。ただ、本症例の死亡原因はあくまでTrousseau症候群による脳梗塞であり、アレクチニブは癌性髄膜症に対しさらに持続奏効した可能性がある。

本症例において特記すべきことは、アレクチニブ開始2ヶ月後の2014年11月に肝転移増大でPDを認め、中枢神経病変を除いた他病変に対するアレクチニブ効果

は乏しかったにも関わらず、癌性髄膜症に対しては一貫して効果を有していたことである。さらに、治療経過中にカルボプラチン・nab-パクリタキセル併用療法のためアレクチニブを1ヶ月半中止した間も肝転移増大および原発巣は増大しPDを認めており、プラチナ併用殺細胞薬にても病勢制御が不能で癌性髄膜症の再燃リスクが非常に高い状況下であったにも関わらず、本症例においては癌性髄膜症の再燃を認めなかった。このことは、アレクチニブ中止後も癌性髄膜症再燃リスクを軽減できる可能性を示唆する。しかし観察できた中止後の再燃抑制期間は1ヶ月半であり、有効性評価については議論が分かれるところである。しかし、現時点で中止後の再燃抑制期間に関する有効性評価のコンセンサスを得ることは困難であり、今後さらに類似症例の蓄積が必要と考える。

国内における第I/II相試験 (AF-001JP試験) において、1次治療におけるアレクチニブの奏効割合は93.5%、PFS中央値27.7ヶ月と良好な成績を認めた。¹¹ さらに

国内において、1次治療におけるクリゾチニブとアレクチニブを直接比較した第III相試験 (J-ALEX 試験) においても、アレクチニブがクリゾチニブに対し有意にPFS延長を示し早期中止となった経緯がある。J-ALEX 試験の結果報告が待たれるが、アレクチニブは今後ALK融合遺伝子陽性肺癌治療の1次治療薬に位置づけられる可能性があると思われる。

今回我々は、クリゾチニブ耐性癌性髄膜症に対しアレクチニブが奏効し、癌性髄膜症を除く他病変がPDを認めた後も、一貫して癌性髄膜症の再燃抑制を確認し得た稀な1例を経験した。癌性髄膜症がとりわけ致命的転帰を辿り治療失敗の許されない病態であることを考慮すれば、ALK陽性肺癌の癌性髄膜症においてアレクチニブは選択すべき薬剤であり、さらに他病変がPDでもbeyond PDとしてアレクチニブ継続投与が癌性髄膜症再燃の抑制に有益となる可能性がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

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.
- 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.
- Katayama R, Lovly CM, Shaw AT. Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine. *Clin Cancer Res*. 2015;21:2227-2235.
- Maillet D, Martel-Lafay I, Arpin D, Pérol 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.
- 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.
- 中村保清, 佐渡紀克, 西原祐美, 深田寛子, 田尻智子, 北英夫. クリゾチニブ投与中に髄膜癌腫症で増悪し、アレクチニブ投与にて改善した肺腺癌の1例. *日呼吸誌*. 2015;4:139-143.
- 小松雅宙, 立石一成, 加藤あかね, 小林信光, 花岡正幸, 四方聖二. 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. *肺癌*. 2015;55:223-227.
- 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.