

CASE REPORT

アレクチニブ中止後に急速に増悪し、クリゾチニブが著効した ALK 陽性肺腺癌の 1 例

倉重理絵¹・坂下博之^{1,2}・東 盛志¹・
内堀 健¹・木原 淳³・稲瀬直彦¹

A Case of ALK-rearrangement-positive Lung Adenocarcinoma Successfully Treated with Crizotinib for Rapid Progression After the Discontinuation of Alectinib

Rie Kurashige¹; Hiroyuki Sakashita^{1,2}; Seishi Higashi¹;
Ken Uchibori¹; Atsushi Kihara³; Naohiko Inase¹

¹Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University Hospital, Japan; ²Department of Clinical Oncology, ³Department of Comprehensive Pathology, Tokyo Medical and Dental University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Two ALK inhibitors are available for the treatment of lung cancer in Japan, but resistance to both is not uncommon. **Case.** A 37-year-old female was diagnosed with ALK-rearrangement-positive lung adenocarcinoma at cT2aN3M0, stage IIIB. She was initially treated with alectinib and showed a sustained partial response (PR) for four and a half months. She was then switched from alectinib to cisplatin and pemetrexed due to progressive disease (PD). On the 16th day of the second drug regimen she developed fever, elevated C-reactive protein levels, and rapidly enlarged lymph nodes. Re-treatment with alectinib attenuated her liver metastasis and partially reduced her lymph node enlargement, but several other lymph nodes continued to grow. The alectinib was then switched to crizotinib, which elicited a PR. A re-biopsied sample of the right supraclavicular lymph node tested positive for ALK-rearrangement by immunohistochemistry and fluorescence *in situ* hybridization analyses and included some MET-positive cells. We diagnosed adenocarcinoma based on the histological findings which were very similar to the findings we observed in the first examination. **Conclusion.** The patient's disease responded with a flare-like reaction after the alectinib was discontinued. The MET amplification observed after the alectinib was re-administered might have been related to a resistance mechanism in the growing tumor. Further research on ALK inhibitor resistance is therefore warranted.

(JJLC. 2016;56:308-313)

KEY WORDS — NSCLC, ALK, Alectinib, Crizotinib, Flare

Corresponding author: Naohiko Inase.

Received February 24, 2016; accepted May 31, 2016.

要旨 — **背景.** 本邦では肺癌治療において ALK 阻害剤 2 剤が使用可能であるが、その耐性化が問題となっている。症例は 37 歳、女性。肺腺癌、cT2aN3M0、Stage IIIB、ALK 転座陽性の診断で、アレクチニブを開始した。約 4 か月半 PR を維持したが、PD となったためシスプラチンとペメトレキセドによる化学療法に切り替えた。Day 16 より発熱、CRP 上昇、急速なリンパ節の増大を認めた。アレクチニブを再投与したところ一部のリンパ節や肝転移は縮小したが、他のリンパ節は増大した。右鎖

骨上リンパ節で行った再生検組織では、診断時の肺生検組織と比較して、ALK 陽性癌細胞のうち MET 増幅が陽性の細胞の割合が増加していた。クリゾチニブに変更したところ、すべての病変が縮小し、PR を得た。**結論.** 本症例はアレクチニブ中止に伴い disease flare 様の経過を呈した。アレクチニブ再投与下で増大を認めた腫瘍部位では、MET 増幅が耐性メカニズムであった可能性もある。耐性獲得の機序についてさらなる研究が望まれる。**索引用語** — 非小細胞肺癌、ALK、アレクチニブ、クリ

¹東京医科歯科大学附属病院呼吸器内科；東京医科歯科大学²臨床腫瘍学分野、³医歯学総合研究科包括病理学。

論文責任者：稲瀬直彦。

受付日：2016 年 2 月 24 日、採択日：2016 年 5 月 31 日。

ゾチニブ、フレア

はじめに

Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子を持つ非小細胞肺癌は、ALK 阻害剤に対し高い奏効率を示す。現在本邦で一般臨床において使用可能な ALK 阻害剤は、クリゾチニブとアレクチニブの2剤である。新薬の開発も進んでいるが耐性化も問題となっており、その適切な使用順序についても結論は出ていない。アレクチニブは2014年9月に承認されたばかりであり、特に1次治療での使用経験に関しての報告は多くない。今回我々は、1次治療のアレクチニブに耐性を獲得し中止後、抗癌剤投与にもかかわらず急速に病状が進行したものの、再投与によって病勢の進行が一部抑えられ、さらにクリゾチニブ変更後にすべての病変で奏効を得た症例を経験したので、報告する。

症 例

症例は37歳、女性。既往歴に特記事項はなく喫煙歴は有していなかった。X-1年9月に両側下垂足を主訴に当院神経内科を受診し、血管炎性ニューロパチーと診断された。その際にCTで左肺舌区の楔状浸潤影を認めたため、当科に紹介された (Figure 1a)。10月に同部位に対し経気管支鏡的生検を施行し、低分化肺腺癌と診断した。血管炎性ニューロパチーは傍腫瘍性と考えられ、ステロイドパルス後改善が得られたためプレドニゾン45mgから漸減し、5mgで継続投与を行い、以後増悪はなかつ

た。Positron emission tomography (PET)-CTにて両側肺門・縦隔・鎖骨上窩リンパ節腫大とFDG集積を認め、cT2aN3M0, Stage IIIB, また生検組織での免疫染色にてALK陽性、fluorescence *in situ* hybridization (FISH)法でALK転座陽性と診断した (Figure 2a)。1次治療としてアレクチニブを導入し、partial response (PR)を維持していた。

しかし、X年3月の胸部CTにて原発巣は縮小を維持していたものの両鎖骨上窩・肺門・縦隔リンパ節の増大を認め、progressive disease (PD)と判定した (Figure 1b)。アレクチニブを中止し、2次治療として翌日からシスプラチン (75 mg/m²) とペメトレキセド (500 mg/m²) を開始した。アレクチニブ中止後よりそれまで陰性化していたCRPが微増し、day 16に38℃を超える発熱があった。薬剤熱及び感染症が疑われ、シタフロキサシンを投与した。37.5℃前後の発熱が持続し、右頸部痛、嘔声も出現するようになった。CRPは5~8 mg/dl程度で推移した (Figure 3)。Day 31の胸腹部CTで、原発巣は縮小が維持されていたもののリンパ節の急速な腫大、新規に多発肝転移が出現しており、PDと判定した (Figure 4a)。急速な進行から、分子標的薬を中断したためdisease flare様の反応を呈した可能性を考慮し、day 32よりアレクチニブを再投与し、その3日後に入院となった。アレクチニブを再開後、頸部痛は軽快し解熱傾向であった。

入院時体温は37.3℃、他にバイタルサインの異常はなく、身体所見では嘔声と右鎖骨上に圧痛を伴うリンパ節

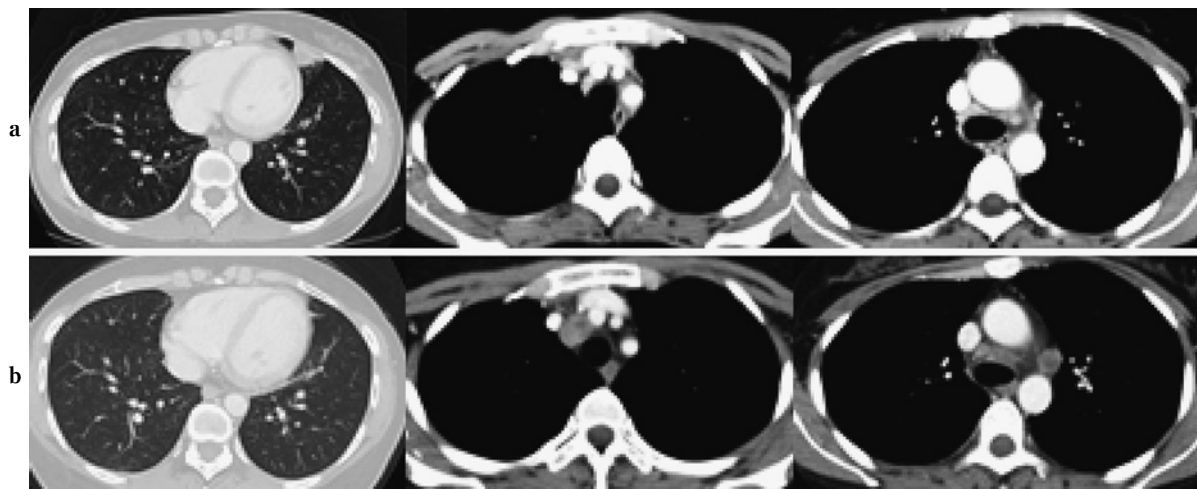


Figure 1. CT scan at the first diagnosis of ALK positive adenocarcinoma (a) and at the diagnosis of PD for the first alectinib treatment (b).

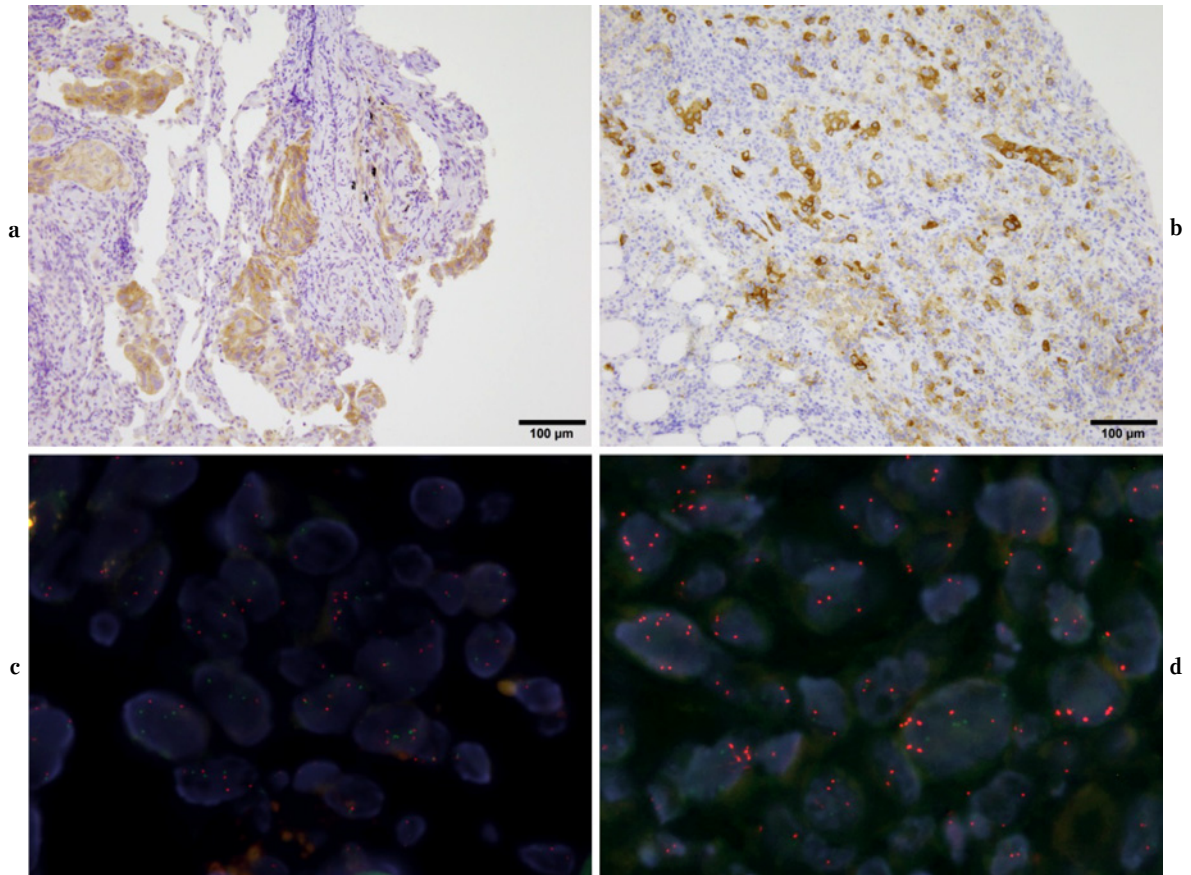


Figure 2. A histopathological image of the lingual node at the first biopsy (immunohistochemistry, ×20) (a) and of the supraclavicular node at the second biopsy (×20) (b). An examination of MET gene amplification, detected by FISH. A sample of lingual node at the first biopsy (c) and a re-biopsied sample of the right supraclavicular lymph node (d).

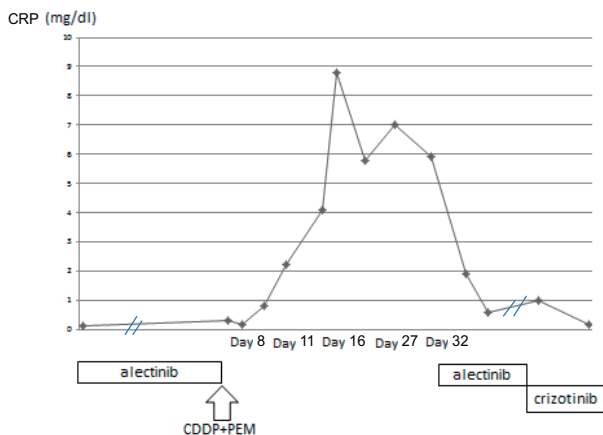


Figure 3. The change in the C-reactive protein (CRP) levels from alectinib discontinuation to crizotinib treatment.

を触知した。CRPは1.93 mg/dlまで低下し、胸部X線縦隔リンパ節も縮小していた。

右鎖骨上リンパ節にて再生検を施行したが、組織像は壊死が強いが初回診断時とほぼ同様の肺腺癌像を呈し、FISH法、免疫染色でALK陽性であった (Figure 2b)。MET遺伝子は、FISH法でMETシグナル総数/7番染色体シグナル比は2.2、シグナル数平均値4.1 (6以上が26.7%)という結果であり、一部の細胞で軽度増幅を認めた (Figure 2d)。初回肺生検組織では、METシグナル総数/7番染色体シグナル比は1.3、シグナル数平均値3.5 (6以上が8.3%)であり、再生検時より増幅を認める細胞が少ない結果であった (Figure 2c)。アレクチニブ再開後13日目の造影CTでは、アレクチニブ再投与直前と比較し#3a、肝転移は縮小傾向を認めたが、#4L、#5はさらに増大していた (Figure 4b)。右鎖骨上リンパ節は再生検のため切除しており評価できなかった。評価病変であるリンパ節総和径は20%以上の増大を認め、PDと判定した。

翌日よりアレクチニブを中止しクリゾチニブに変更した。治療変更後嘔声は消失し、CRPは陰性化した (Figure 3)。アレクチニブ再投与2週間後には、増大していた

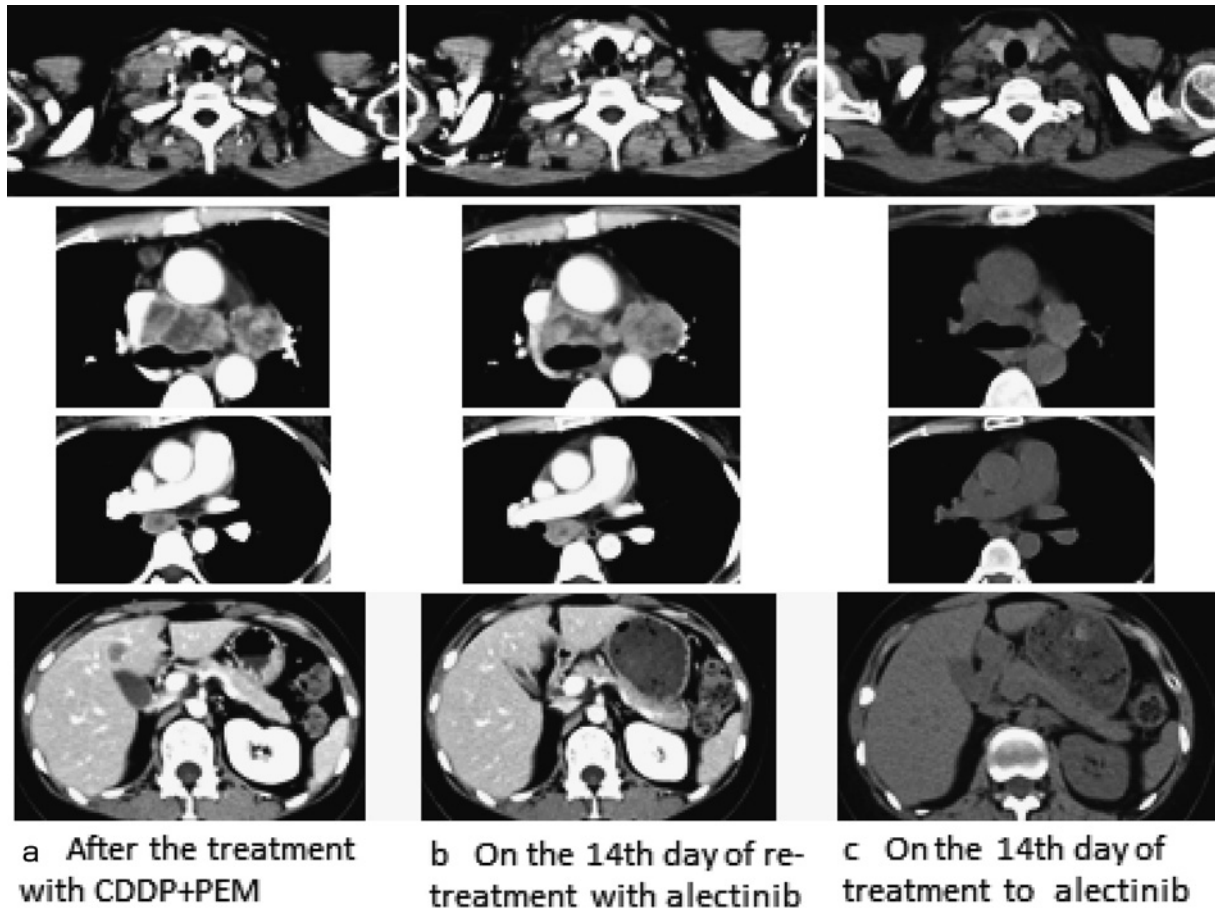


Figure 4. A CT scan at the time of rapid progression after alectinib discontinuation (a), 2 weeks after alectinib re-administration (b), and at switching to crizotinib (c).

各リンパ節も含め、すべての病変が縮小していた (Figure 4c)。有害事象として Grade 1 の嘔気、好中球減少、肝障害の出現を認めたが認容可能であり、その後の CT で PR を得られた。

考 察

ALK 転座陽性肺癌は非小細胞肺癌の 3~5% の頻度であり、背景として軽度~非喫煙者の比較的若年者で多く、圧倒的に腺癌が多いといった特徴を持っており、本症例でも同様であった。^{1,2}

現在本邦では、ALK 阻害剤としてクリゾチニブとアレクチニブが使用可能である。クリゾチニブはもともと MET 阻害剤として開発されていたが、ALK 転座陽性固形癌に著効したため、各種の臨床試験を経て 2011 年に米国で、2012 年 3 月には我が国でも、切除不能な進行 ALK 転座陽性肺癌に対する承認を受けた。³ PROFILE1014 試験の結果から、日本肺癌学会のガイドライン 2014 年度版でも ALK 転座陽性肺癌において 1 次治療での使用が推奨されている。⁴

アレクチニブは、2014 年 9 月に新たに承認された ALK 変異に選択性の高い第 2 世代の ALK 阻害剤であり、第 I/II 相試験では 1 次治療において 93.5% と高い奏効率、2014 年 1 月のカットオフ時点での PFS は 27.7 ヶ月、2 年生存割合は 79% と良好な成績を示しており、かつ毒性が軽度であることも報告されている。⁵ また、クリゾチニブ耐性例においても半数以上の症例で効果を認めている。⁶ 現時点で 1 次治療のエビデンスはアレクチニブでは不十分であり、どちらを先に投与すべきか検討課題となっている。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) では、2016 年 2 月の中間解析においてアレクチニブの PFS の延長が統計学的に有意に示され、早期有効中止となった。今後、アレクチニブを 1 次治療として使用することが標準治療の 1 つとなることが予測される。当院の症例検討ではクリゾチニブ使用 7 例中 5 例で腎機能障害を呈し、その機序は不明である。特定使用成績調査の中間報告でクレアチニン上昇は 10.5% に認められた。当院での副作用に伴う中止も 4 例と多く、その内訳は腎機能障害、肝機能障害、間質性

肺炎、薬剤熱であった。⁷ 今回、アレクチニブで副作用が軽微であったという他の報告や良好な奏効率であったことも踏まえ、比較試験が進行中であったアレクチニブを1次治療として選択したが、4ヶ月半程度でPDの判定となった。この理由としては、多数を占めるアレクチニブ感受性細胞に対しては著効したが、短期間に増大した部分の細胞は当初よりアレクチニブ耐性であった可能性が推測される。

これまで ALK 阻害剤耐性の機序としては、①ALK 遺伝子内の変異、②バイパス経路の活性化などが報告されている。クリゾチニブ及びアレクチニブ耐性変異 V1180L, I1171N/S/T に対しては新規 ALK 阻害剤であるセリチニブが、⁸⁻¹⁰ セリチニブにも耐性の G1202R に対しては PF-06463922 で耐性を克服できる可能性がある。^{11,12} バイパス経路の活性化としては、MET, EGFR, hepatocyte growth factor (HGF) の活性化による耐性獲得が報告されており、MET 遺伝子増幅を伴うアレクチニブ耐性にクリゾチニブが有効であったという報告もされているが、耐性例のどのぐらいに MET 遺伝子増幅がみられるかの報告はまだない。¹³ 本症例では初回肺生検組織と比較し、再生検組織では一部の細胞で MET 遺伝子の軽度増幅を認めており、MET 増幅の存在だけでは MET シグナルへの依存性の有無は判断できないものの、これがアレクチニブ耐性機序であった可能性がある。臨床的に重要な意味を持つ MET 増幅の閾値に関しては、現在のところ明らかではない。今回生検した部位では MET 増幅は多くはなかった。しかし部位によってアレクチニブ再投与時の反応が異なっていたことから、アレクチニブが再度有効であった部位では依然として ALK 依存性があり MET 遺伝子の増幅が軽度で、残存したリンパ節では MET 遺伝子増幅細胞が主体であった可能性もある。また、同定はされていないもののアレクチニブ耐性クリゾチニブ感受性 ALK 変異の存在により、ALK 依存性を保持したままアレクチニブ耐性となったことも考えられる。

本症例は3月初めにPD判定となった後もアレクチニブ中止までは炎症反応は陰性化し無症状であったが、ALK 転座陽性肺癌に比較的效果があるとされるシスプラチンとペメトレキセド併用の抗癌剤投与にもかかわらず短期間で腫瘍熱と思われる発熱、CRP 上昇を呈し、また胸部画像上腫瘍の増大は急速であった。EGFR 変異陽性肺癌では EGFR-TKI 中止に伴う急性の増悪を時折認め、中止後 21~28 日以内に病状増悪のために入院を要する、または死亡する病態は disease flare として知られている。Disease flare は ALK 転座陽性肺癌での報告は少なく、アレクチニブでは検索した範囲内では認めなかった。^{14,15} 本症例ではアレクチニブ中止後の急速な増悪

が、再開により一部の病勢を抑えられた経緯より、アレクチニブ耐性細胞の増悪だけでなく残存したアレクチニブ感受性細胞が disease flare 様に急性に増悪した可能性が考えられた。

ALK 阻害剤耐性獲得後の治療に関しては、他の抗癌剤への変更、新規 ALK 阻害剤への変更、あるいはバイパス経路の活性化による耐性であれば ALK 阻害剤を beyond PD で継続しつつバイパス経路の阻害剤や抗癌剤を併用するなどの選択肢が考えられる。一般臨床で汎用可能な再生検による耐性機序同定検査法の確立や、それに基づいた適切な耐性化治療の確立には、今後の研究による検討が必要である。

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.
- Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, Kabraji S, Awad MM, Katayama R, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:4273-4281.
- Rodrig SJ, Shapiro GI. Crizotinib, a small-molecule dual inhibitor of the c-Met and ALK receptor tyrosine kinases. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11:1477-1490.
- Mok T, Kim DW, Wu YL, Solomon BJ, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus pemetrexed-cisplatin or pemetrexed-carboplatin in patients (pts) with advanced ALK-positive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase III study (PROFILE 1014). *J Clin Oncol*. 2014;32(Suppl):abstr 8002.
- 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.
- 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.
- 本多隆行, 足立雄太, 東 盛志, 佐内 文, 内堀 健, 三ツ村隆弘, 他. 当院における Crizotinib の使用経験—有害事象発現を中心に—. *肺癌*. 2014;54:470.
- Toyokawa G, Hirai F, Inamasu E, Yoshida T, Nosaki K, Takenaka T, et al. Secondary mutations at I1171 in the ALK gene confer resistance to both Crizotinib and Alectinib. *J Thorac Oncol*. 2014;9:e86-e87.
- Katayama R, Friboulet L, Koike S, Lockerman EL, Khan TM, Gainor JF, et al. Two novel ALK mutations mediate

- acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib. *Clin Cancer Res.* 2014;20:5686-5696.
10. Ignatius Ou SH, Azada M, Hsiang DJ, Herman JM, Kain TS, Siwak-Tap C, et al. Next-generation sequencing reveals a Novel NSCLC ALK F1174V mutation and confirms ALK G1202R mutation confers high-level resistance to alectinib (CH5424802/RO5424802) in ALK-rearranged NSCLC patients who progressed on crizotinib. *J Thorac Oncol.* 2014;9:549-553.
 11. Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, Engstrom LD, Li Q, West M, et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 Inhibitor, Overcomes Resistance to First and Second Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Cancer Cell.* 2015;28:70-81.
 12. 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.
 13. Gouji T, Takashi S, Mitsuhiro T, Yukito I. Crizotinib can overcome acquired resistance to CH5424802: is amplification of the MET gene a key factor? *J Thorac Oncol.* 2014;9:e27-e28.
 14. Pop O, Pirvu A, Toffart AC, Moro-Sibilot D. Disease flare after treatment discontinuation in a patient with EML4-ALK lung cancer and acquired resistance to crizotinib. *J Thorac Oncol.* 2012;7:e1-e2.
 15. Kuriyama Y, Kim YH, Nagai H, Ozasa H, Sakamori Y, Mishima M. Disease flare after discontinuation of crizotinib in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer. *Case Rep Oncol.* 2013;6:430-433.