

CASE REPORT

肺葉切除 22 年後に胸壁転移を認めた ALK 融合遺伝子陽性肺癌の 1 例

松本大資¹・滝沢宏光¹・高嶋美佳¹・
川上行奎¹・近藤和也¹・丹黒 章¹

Chest Wall Metastasis of Anaplastic Lymphoma Kinase-positive Lung Adenocarcinoma 22 Years After Lobectomy

Daisuke Matsumoto¹; Hiromitsu Takizawa¹; Mika Takashima¹;
Yukikiyo Kawakami¹; Kazuya Kondo¹; Akira Tangoku¹

¹Department of Thoracic, Endocrine Surgery and Oncology, Tokushima University Graduate School, Japan.

ABSTRACT — **Background.** When a new tumor appears after a long period of remission following surgery for lung cancer, it is difficult to determine whether the tumor is a recurrence or a new tumor. We herein report a case of a chest wall tumor that developed 22 years after pulmonary lobectomy diagnosed by an anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene mutation. **Case.** An 80-year-old man underwent left-lung upper lobectomy for lung adenocarcinoma (pT4N2M0 Stage III) 22 years prior. We treated him with adjuvant chemotherapy after the surgery and did not detect a recurrence for 10 years. However, we noticed a chest wall mass 22 years after the surgery and diagnosed it by a biopsy as adenocarcinoma. The new specimen was stained with anti-thyroid transcription factor-1 (TTF-1) and anti-ALK antibodies, and the pathological specimen from the first surgery was also stained with anti-ALK antibody. We therefore diagnosed the chest wall tumor as a recurrence of the lung adenocarcinoma. We treated him with crizotinib, and the tumor shrank. However, we stopped the treatment because of the development of drug-induced interstitial pneumonia. We switched him to a platinum combination regimen, and follow-up is ongoing. **Conclusions.** When a lesion is suspected to be a recurrence long after surgery, an examination of gene mutations, such as that of ALK, may be useful.

(JLCC. 2016;56:1046-1050)

KEY WORDS — Lung cancer, ALK, Late recurrence

Corresponding author: Hiromitsu Takizawa.

Received May 19, 2016; accepted August 14, 2016.

要旨 — **背景.** 肺癌術後に長期間無再発生存し、遠隔臓器に病変の出現を認めた場合、再発であるか新規病変であるのかを判断するのは困難である。今回われわれは肺葉切除の 22 年後に出現した胸壁腫瘍に対し、anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子を検索することにより肺癌の胸壁転移と診断した 1 例を経験したため、報告する。**症例.** 80 歳男性。58 歳時に肺腺癌 (pT4N2M0 Stage III) に対して左肺上葉切除術を施行した。術後補助化学療法を行い、10 年間再発を認めず経過観察を終了した。術後 22 年目に前胸部の無痛性腫瘍が出現し、生検で

腺癌の所見であった。TTF-1 陽性、ALK 融合遺伝子陽性から肺腺癌の転移が疑われ、初回手術の病理標本も ALK 融合遺伝子陽性であったことから、胸壁転移と診断した。Crizotinib にて治療し腫瘍は縮小したが、薬剤性間質性肺炎を発症し中止した。プラチナ併用レジメンに変更して加療し、現在も経過観察を継続している。**結論.** 術後遠隔期に再発転移を疑う病変が出現した場合、病理組織診断に加え ALK 融合遺伝子などの遺伝子変異検索を行うことで診断に至る可能性がある。

索引用語 — 肺癌, ALK, 遠隔期再発

¹徳島大学大学院胸部・内分泌・腫瘍外科。
論文責任者：滝沢宏光。

受付日：2016 年 5 月 19 日，採択日：2016 年 8 月 14 日。

はじめに

肺癌術後に長期間無再発生存し、遠隔臓器に病変の出現を認めた場合、その病変が再発転移であるか新規病変であるのかを判断するのは困難である。今回われわれは肺癌に対する肺葉切除の22年後に出現した胸壁腫瘍に対し、anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子を検索することにより肺癌の胸壁転移と診断し、Crizotinibにて治療を行った1例を経験したため報告する。

症 例

症例：80歳 男性。

主訴：前胸部腫瘍。

既往歴：27歳時に胃潰瘍に対して胃切除術。58歳時に肺腺癌に対して左肺上葉切除術。

生活歴：喫煙歴 20本/日×30年、58歳時に禁煙。飲酒歴 機会飲酒。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：58歳時に肺腺癌（左上葉，pT4（悪性胸水）N2M0 Stage III，肺癌取り扱い規約第3版）に対して左肺上葉切除術を施行した（Figure 1a, 1b）。術前CEA 30.5 ng/mlであったが、術後4週間で7.0 ng/mlまで低下した。Cisplatin + Vindesine で術後補助化学療法を行い、10年間再発を認めなかったため、経過観察を終了した。

79歳時に左前胸部の無痛性腫瘍を自覚し、増大傾向があるために近医を受診して、当院の形成外科に紹介された。生検で肺癌の転移を疑われ、当科に紹介された。

現症：左第2胸肋関節部に、クルミ大の圧痛を伴わない可動性不良な腫瘍を認めた。

血液検査所見：CEA 528 ng/ml（基準値<5.0 ng/ml），

SLX 107 U/ml（基準値 \leq 38.0 U/ml），CYFRA 5.3 ng/ml（基準値<3.5 ng/ml）。その他特記すべきことなし。

胸部CT：左第2胸肋関節部に30×23 mm大の軟部腫瘍を認め、背側は胸壁から前縦隔へ連続していた。左第6肋間胸骨傍線上に13×9 mm大の結節影を認めた（Figure 2a）。

PET-CT：左第2胸肋関節部にSUVmax 10.2のFDG集積を認め（Figure 2b）、左第6肋間胸骨傍線上の結節にもSUVmax 5.9のFDG集積を認めた。その他、右肺門部リンパ節、左第1肋骨、右胸鎖関節、左胸膜に淡い集積を認めた。

胸壁腫瘍の病理組織所見：筋層や線維性の結合織に混じり、micropapillary patternを呈する腺癌の組織像を認めた（Figure 3a）。免疫染色はTTF-1陽性（Figure 3b）、ALK陽性（Figure 3c）で、肺腺癌の転移が疑われた。ALKはfluorescent *in situ* hybridization（FISH）法でも陽性であった。

経過：初回手術時の病理組織所見も胸壁腫瘍と同様の所見であり、ALKの免疫染色を行ったところ陽性であった（Figure 3d）。新たな肺腫瘍を認めないことから、22年前の肺腺癌の胸壁転移と判断した。Crizotinibにて治療を開始し速やかに腫瘍は縮小し、CEAは212.0 ng/mlまで低下したが、2か月後に薬剤性間質性肺炎を発症し同薬を中止した。間質性肺炎の改善後、Carboplatin + Pemetrexed + Bevacizumabにて治療を再開して7コース投与し、CEAは10.7 ng/mlまで低下した。現在も腫瘍の縮小を維持し、経過観察中である。

考 察

Echinoderm microtubule associated protein like 4（EML4）-ALK 遺伝子転座は2007年にSoda, Manoらに

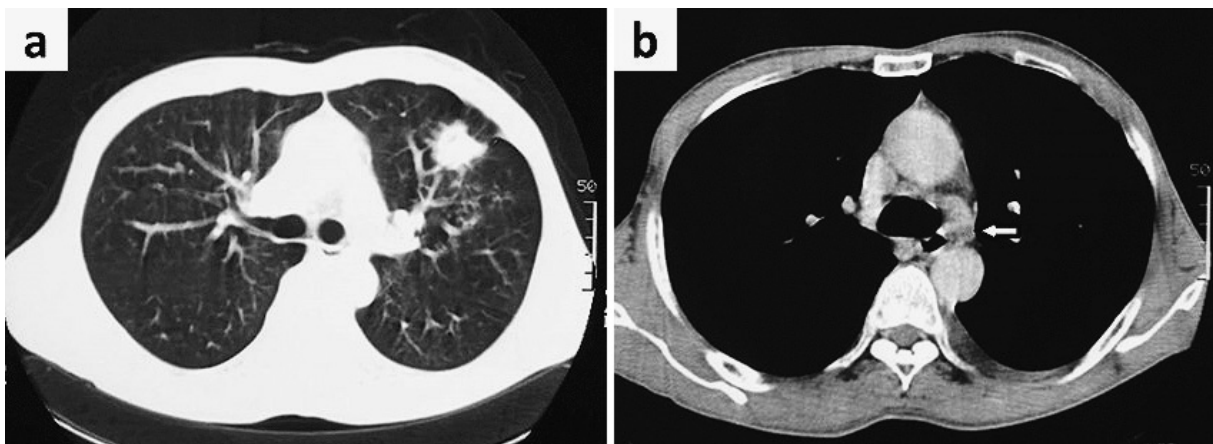


Figure 1. Chest CT in 1992 revealed a primary tumor of the left upper lobe and metastatic lymph nodes. **a:** The primary tumor of the left upper lobe. **b:** Metastatic lymph nodes (#6).

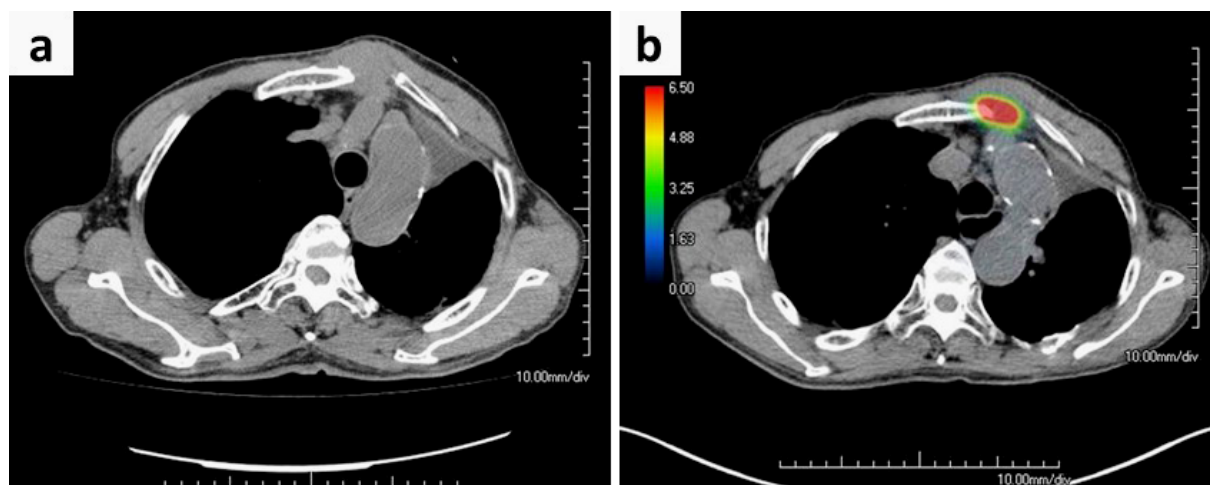


Figure 2. Chest CT and PET-CT revealed a recurrent tumor of the chest wall. **a:** CT (axial section). **b:** PET-CT (axial section [SUVmax: 10.2]).

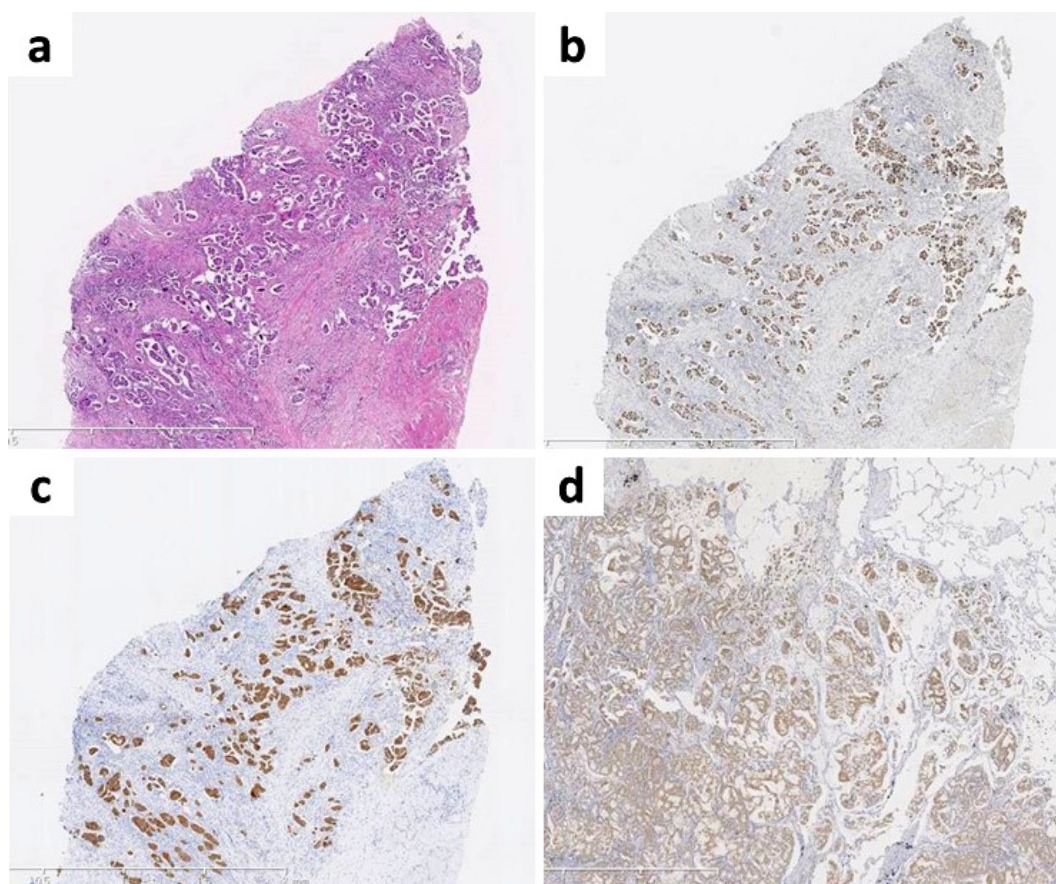


Figure 3. The pathological findings. **a:** Hematoxylin and eosin staining of the recurrent tumor. Among the muscular layers and fibrous connective tissues, the adenocarcinoma grows in a micropapillary manner. **b:** Anti-TTF-1 antibody staining of the recurrent tumor. **c:** Anti-ALK antibody staining of the recurrent tumor. **d:** Anti-ALK antibody staining of the primary tumor.

Table 1. Summary of Case Reports

| Authors | Year | Age | Sex | Histology | Differentiation | p-Stage | Adjuvant therapy | Recurrent organ | Interval after operation | Treatment after recurrence |
|-------------------|------|-----|-----|----------------------------|-----------------|---------|------------------|------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Takahashi et al. | 2010 | 53 | M | Ad (Acinar) | Poorly | III A | CBDC A + PTX | Lung, mediastinal LN | 6 years | Operation + S-1 |
| Murakami et al. | 2010 | 40 | F | Ad (Acinar) | Uncertain | IA | Nothing | Pleural, lung | 19 years | Cytotoxic chemotherapy, gefitinib |
| Tomizawa et al. | 2013 | 43 | M | Ad (with mucus production) | Poorly | IB | Nothing | Lung | 15 years | Operation |
| Tsukamoto et al. | 2014 | 58 | M | Ad (Mucinous cribriform) | Uncertain | III A | Oral drug | Lung, mediastinal LN, abdominal LN | 15 years | CBDC A + PEM + BEV |
| Al-Baimani et al. | 2015 | 58 | M | Ad | Uncertain | IA | Nothing | Pleural, mediastinal LN | 17 years | Crizotinib |
| Ishida et al. | 2015 | 58 | M | Ad | Poorly | IA | CBDC A + VP-16 | Lung | 19 years | Crizotinib |

Ad: adenocarcinoma.

より発見された。^{1,2} ALK は受容体型チロシンキナーゼであり、成人ではほとんど発現を認めないが、この転座によりリガンドの非存在下に常時活性化した状態となる。EML4-ALK 遺伝子転座は driver alteration であり、腫瘍細胞はこの遺伝子転座に依存している。ALK 融合遺伝子陽性肺癌はそのほとんどが腺癌であり、肺腺癌での陽性例は 4~5% で、若年者、非喫煙者に頻度が高く、人種差は認められない。組織学的には粘液産生性細胞が充実性に増殖する形態を示す。³ この阻害薬である Crizotinib, Alectinib, Ceritinib が 2012 年、2014 年、2016 年に ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対して承認され、臨床診療で使用されている。ALK チロシンキナーゼ阻害薬の開発以前は、ALK 融合遺伝子陽性患者は陰性の患者に比較し予後が不良であるとされてきた。^{4,5} しかしながら Crizotinib の開発以降、不良な予後は改善し、⁶ 2014 年の Blackhall らの報告では、肺腺癌症例での検討において、immunohistochemistry (IHC) 法、FISH 法それぞれの ALK 陽性率は 6.2%、2.2% であり、両検査法陽性患者の 5 年生存率は 73.4%、IHC 法のみ陽性の患者で 62.0% と、ALK 陰性患者の 54.4% に比べその予後は有意に良好であった。⁷

一般に非小細胞肺癌は 5 年以降では再発率は減少し、5 年までに再発を認めない場合はそれ以降の予後は良好とされるが、ALK 融合遺伝子陽性肺癌では長期間経過後の再発が報告されている。⁸⁻¹³ 5 年以上の長期経過後に再発を認めた報告は 6 例認め、1 例が初回手術から 6 年後の再発であったが、他の 5 例は 15 年以上の遠隔期に再発した症例であった (Table 1)。いずれも腺癌であり、組織亜型の記載されていたものでは acinar predominant が 2 例と粘液産生性腺癌 1 例、mucinous cribriform pattern が 1 例であった。また、分化度の記載されていた 3 例はいずれも低分化型であった。5 例が男性で、平均年齢は

51.7 歳 (40~58 歳)、非喫煙者や過去の軽度の喫煙歴のみの症例が多かった。原発部位は様々で、初回手術時の病期分類は IA 期が 3 例、IB 期が 1 例、III A 期が 2 例であり、いずれも肺葉切除と縦隔リンパ節郭清を行われていた。何らかの術後補助化学療法を施行されたものが 3 例で、10 年間再発を認めず経過観察を終了していた症例が多かった。再発転移臓器は肺が 5 例、同側胸膜播種が 2 例、縦隔リンパ節が 2 例、遠隔リンパ節 1 例であった (重複あり)。再発後の治療として手術を行った症例は 2 例で、Crizotinib が 2 例に使用されていた。自験例では術後補助化学療法後に 10 年間の経過観察を行ったが、再発転移を認めず経過観察を終了した。ALK 融合遺伝子陽性肺癌では長期間経過後の再発転移を考慮することが必要であり、特に進行した症例においては経過観察期間に留意する必要があるものと考えらる。

また、肺癌術後に長期間無再発生存し遠隔臓器に新規病変の出現を認めた場合、その病変が再発転移であるか新たに発生した腫瘍であるのかを判断するのは困難である。本症例では前胸壁腫瘍の病理検査結果が TTF-1 陽性、ALK 融合遺伝子陽性であり、初回手術時の病理標本の免疫染色も ALK 融合遺伝子陽性であったこと、新たな肺腫瘍を認めないことから、22 年前の肺腺癌の胸壁転移と判断した。また、ALK 融合遺伝子陽性肺癌では ALK チロシンキナーゼ阻害薬が治療の選択肢として挙がることや、Pemetrexed の治療効果が高く、^{6,14,15} 予後も良好であるとの報告があることなどから、^{7,8} 治療方針の選択に際しても意義を持つ。遠隔期に再発を疑う病変が出現した際には、EGFR・ALK などの遺伝子変異検索を行うことを検討すべきである。

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. Mano H. Non-solid oncogenes in solid tumors: EML4-ALK fusion genes in lung cancer. *Cancer Sci*. 2008;99:2349-2355.
3. 衣斐寛倫, 光富徹哉. 肺腺癌の分子標的治療について: EGFR 変異および ALK 陽性肺癌の診断と標的治療. 病理と臨床. 2012;30:530-534.
4. Lee JK, Park HS, Kim DW, Kulig K, Kim TM, Lee SH, et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2012;118:3579-3586.
5. Wang J, Cai Y, Dong Y, Nong J, Zhou L, Liu G, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with primary lung adenocarcinoma harboring ALK rearrangements detected by FISH, IHC, and RT-PCR. *PLoS One*. 2014;9:e101551.
6. 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.
7. Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L, Dafni U, Kerr KM, Hager H, et al. Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I to III adenocarcinoma: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. *J Clin Oncol*. 2014;32:2780-2787.
8. Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, Yoshizawa A, Menju T, Nakayama E, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:889-897.
9. Murakami S, Yokose T, Saito H, Sakuma Y, Matsukuma S, Hasegawa C, et al. Recurrent EML4-ALK-associated lung adenocarcinoma with a slow clinical course. *Lung Cancer*. 2010;69:361-364.
10. Al-Baimani K, Sekhon HS, Wheatley-Price P. Recurrence of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive adenocarcinoma after 17 years: case report. *Cancer Treat Commu*. 2015;4:6-9.
11. Tsukamoto Y, Kanamori K, Watanabe T, Mikami K, Ieki R, Nakano T, et al. Recurrence of lung adenocarcinoma after an interval of 15 years revealed by demonstration of the same type of EML4-ALK fusion gene. *Pathol Res Pract*. 2014;210:1112-1116.
12. Tomizawa K, Ito S, Suda K, Fukui T, Usami N, Hatooka S, et al. Solitary pulmonary metastasis from lung cancer harboring EML4-ALK after a 15-year disease-free interval. *Lung Cancer*. 2013;80:99-101.
13. 石田順造, 鈴木晴子, 北村由香, 内田達男. 根治手術後 19 年で再発した未分化リンパ腫キナーゼ融合遺伝子陽性肺癌. 胸部外科. 2015;68:832-835.
14. Camidge DR, Kono SA, Lu X, Okuyama S, Barón AE, Oton AB, et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. *J Thorac Oncol*. 2011;6:774-780.
15. Lee JO, Kim TM, Lee SH, Kim DW, Kim S, Jeon YK, et al. Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1474-1480.