

CASE REPORT

外科的に脳転移を診断しアレクチニブが著効した ALK 陽性肺癌の 1 例

御手洗裕紀¹・津端由佳里²・中尾美香²・
沖本民生²・濱口俊一²・磯部 威²

A Case of ALK-positive Lung Cancer in Which Brain Metastasis Was Surgically Diagnosed and Alectinib Was Found to be Remarkably Effective

Yuki Mitarai¹; Yukari Tsubata²; Mika Nakao²;
Tamio Okimoto²; Shun-ichi Hamaguchi²; Takeshi Isobe²

¹Faculty of Medicine, ²Division of Respiratory Medicine and Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Shimane University, Japan.

ABSTRACT — Background. The recommended primary therapy for ALK-positive lung cancer is crizotinib. While remains effective for a long time for some patients, it eventually becomes ineffective and leads to an enlargement of the tumor in many other patients. **Case.** The patient was a 71-year-old woman who was diagnosed with pulmonary adenocarcinoma in 2012 (cT2aN3M1b, stage IV, ALK-positive). During chemotherapy, several cystic lesions without contrast enhancement were found on contrast-enhanced cranial MRI and their progress was observed. After chemotherapy became ineffective in May 2013, the treatment was changed to the oral administration of crizotinib, which resulted in the shrinkage of the primary lesion. Nine months from the start of crizotinib treatment, the patient's cerebral lesions were enlarged, while the primary lesion was observed to have shrunk. Craniotomy was therefore performed to conduct a biopsy. The definitive diagnosis of the biopsy specimen was metastasis to the brain from pulmonary adenocarcinoma. After whole brain irradiation, an exacerbation of bone metastasis occurred and the oral administration of alectinib was initiated in September 2014. A significant reduction of the metastatic lesions was observed on contrast-enhanced cranial MRI at one month after the start of alectinib treatment and the tumor reduction effect continues to be effective at 19 months after the start of alectinib treatment. **Conclusion.** In this case, alectinib was effective for treating brain metastasis for which crizotinib was ineffective. This is partly because there is a difference in the degree of transitivity of both drugs to the central nervous system. Moreover, because metastasis to the brain from mucinous tumors may provide atypical imaging findings—as occurred in this case—sufficient observation and a definitive histology-based diagnosis are vital.

(JLCC. 2017;57:23-28)

KEY WORDS — ALK-positive lung cancer, Brain metastases, Mucoïd tumors, Crizotinib, Alectinib

Corresponding author: Yukari Tsubata.

Received June 13, 2016; accepted November 14, 2016.

要旨 — 背景. ALK 陽性肺癌に対する一次治療にはクリゾチニブが推奨されており、長期有効例もあるが、無効となり腫瘍の増大を認める症例が多く存在する。**症例.** 71 歳、女性。2012 年に肺腺癌 (cT2aN3M1b, stage IV, ALK 融合遺伝子陽性) と診断した。化学療法継続中に頭部造影 MRI で造影効果のない嚢胞性病変を複数個

認め、経過観察していた。2013 年 5 月に化学療法が無効となりクリゾチニブ内服に治療を変更し、原発巣の縮小を認めた。内服開始から 9 か月後、原発巣は縮小したままであったが脳病変が増大したことから確定診断のため開頭生検術を実施し、肺腺癌の脳転移と診断した。全脳照射後、骨転移の増悪を認め 2014 年 9 月にアレクチニブ

の内服を開始した。投与開始1か月後の頭部造影MRIで脳転移巣の著明な縮小を認め、内服開始19か月の時点で腫瘍縮小効果は継続している。結論、本症例ではクリゾチニブが無効であった脳転移に対してアレクチニブが有効であった。著効を得た一因として、両薬剤の中樞神経系への移行性の程度の差異があると考えられた。また、

粘液産生性腫瘍の脳転移巣は本症例のように非典型的な画像所見を呈する場合があります。十分な観察と組織学的な確定診断が重要である。

索引用語—— ALK陽性肺癌、脳転移、粘液産生性腫瘍、クリゾチニブ、アレクチニブ

はじめに

非小細胞肺癌では今日までに多くのドライバー遺伝子が発見され、その中でEML4 (echinoderm microtubule associated protein-like 4)-ALK (anaplastic lymphoma kinase) 融合遺伝子転座陽性肺癌 (ALK陽性肺癌) の発生頻度は約5%とされている。¹ 現在ALK陽性の進行非小細胞肺癌患者に対しては、一次治療としてクリゾチニブ単剤を用いることが推奨されている。² また、ALK陽性肺癌は病理学的には、粘液産生性でかつ腺房構造の組織像を呈することが多いとされている。³

今回我々は、クリゾチニブ内服中に病勢増悪し、アレクチニブへ治療内容を変更し脳転移を含めた腫瘍の著明な縮小を認めたALK陽性肺癌を経験した。また、脳転移巣の確定診断を目的に外科的生検を実施し免疫染色でALK陽性を確認し得た、貴重な症例を報告する。

症例

症例：71歳、女性。

主訴：前胸部痛。

既往歴：43歳時に子宮筋腫のため子宮全摘、僧房弁閉鎖不全（経過観察のみ）。

喫煙歴：なし。

アレルギー歴：カルボプラチン (Carboplatin：CBDCA)/パクリタキセル (Paclitaxel：PTX)/ベバシズマブ (Bevacizumab：BEV) 投与時にCTCAE grade 1の薬剤性アレルギー（一過性の皮疹）あり。

現病歴：2012年に前胸部痛で開業医を受診した際、胸部X線写真の異常を指摘され当科を紹介受診した。気管支鏡検査で肺腺癌 (cT2aN3M1b (臓側胸膜浸潤、鎖骨上窩リンパ節転移、脾転移、肝転移、左第3肋骨・第11胸椎骨転移)、stage IV、ALK融合遺伝子陽性) と診断した。CBDCA/PTX/BEV併用療法を開始し、その後BEV維持療法を継続していたが、原発巣の増大を認め2013年5月よりクリゾチニブの内服を開始した。また、頭部造影MRIで造影効果を認めない嚢胞性病変を複数個認めた。内服開始3か月での効果判定で原発巣は部分奏効と判断したが、大脳の嚢胞性病変は徐々に増大し、画像

所見から寄生虫症の可能性も考慮し血清学的に精査したが陰性であった。2014年2月に確定診断を目的とした開頭生検術実施のため、当院脳外科に入院した。

胸部単純CT所見：クリゾチニブ内服開始時 (2013年5月) は左舌区に30mm大の腫瘍を認めていた (Figure 1a-1) が、クリゾチニブ内服開始1か月で縮小し始め、入院時 (Figure 1a-2) までに原発巣は15mm大となった。

頭部造影MRI所見：クリゾチニブ内服開始時の画像で、大脳に嚢胞性病変を認めた (Figure 1b-1, 1c-1)。病変はその後、脳外科入院時に再評価を行ったが増大傾向にあり、新規病変の出現も認めた (Figure 1b-2, 1c-2)。確定診断には外科的生検が必要であると判断し、2014年2月に開頭生検術を実施した。術中迅速検査で肺腺癌の転移として矛盾しないと診断されたことから、可視範囲の病変を摘出、病変深層の嚢胞は開放し、手術を終了した。

病理所見 (HE染色)：開頭生検術で採取した組織 (Figure 2a) は、腺癌細胞を壁とした嚢胞性病変であった。免疫組織学的検討およびFISHでALK陽性が確認された。原発巣 (Figure 2b) は乳頭状の増殖を主体とする腺癌組織で一部嚢胞部分も認め、大脳病変と類似していた。

入院後経過：クリゾチニブ内服を継続したまま、多発脳転移に対し2014年3月に全脳照射を実施した (30 Gy/10 fr/2 weeks)。その3か月後の6月には骨転移の増悪に加え原発巣の増大を認めクリゾチニブPDと判断した。同年9月からアレクチニブに治療を変更したところ、1か月後の同年10月、胸部・頭部CTにおいて原発巣および多発脳転移の著明な縮小を認めた (Figure 3b)。2015年5月、アレクチニブ投与開始後8か月での治療効果判定でも原発巣・脳転移巣に対する効果は継続しており (Figure 3c)、アレクチニブ開始19か月後の現在も脳転移を含めた腫瘍抑制効果は持続している。

考察

今回我々は、脳転移巣が肺癌の転移としては比較的稀な嚢胞性病変であったことから、外科的生検によって診断し脳転移巣でも免疫染色でALK陽性を確認し得た、

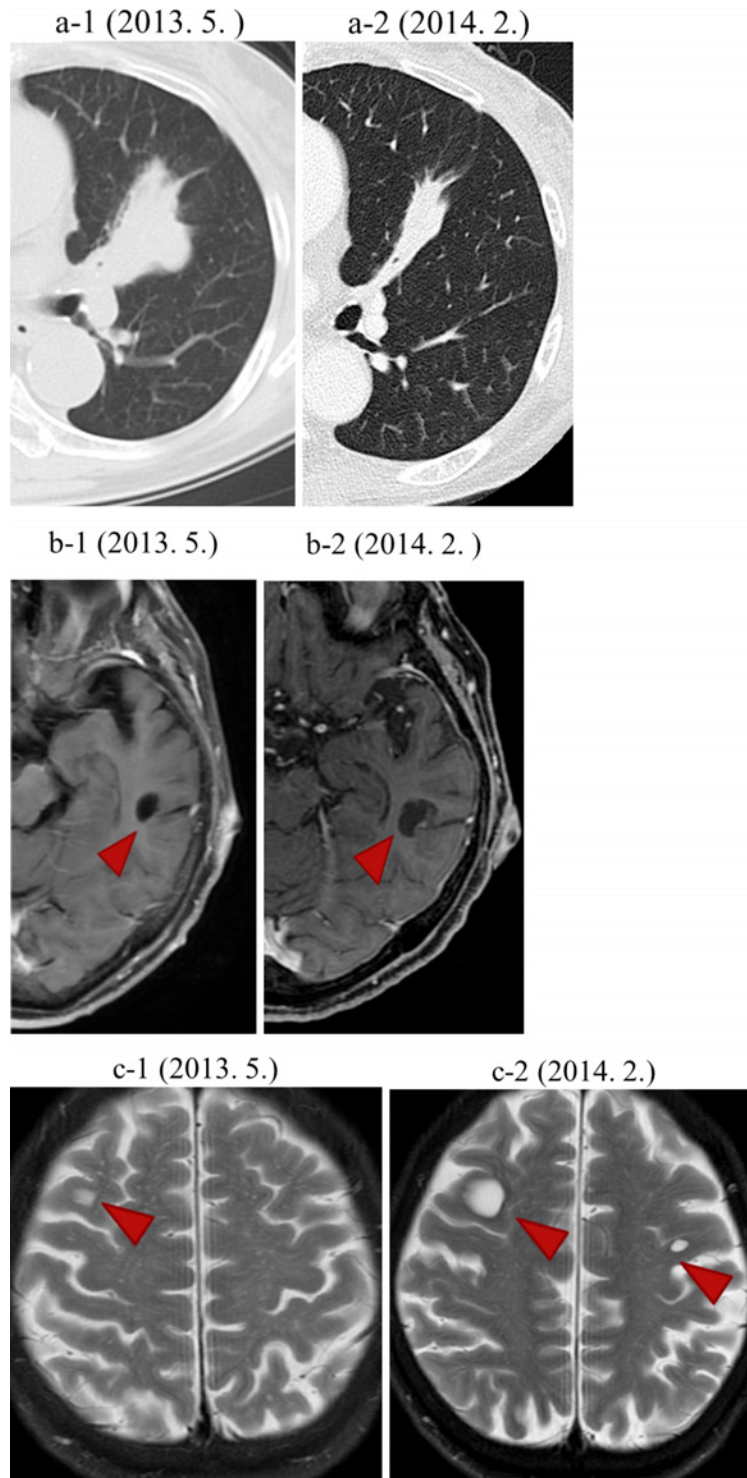


Figure 1. The CT and MRI findings: **a** (CT), **b** (MRI/T1 weighted image), **c** (MRI/T2 weighted image). 1. The images were taken at the time of the diagnosis (May 2013). The size of the primary lesion was 30 mm. Cystic lesions without contrast enhancement were found in the head. 2. The images were taken at the time of cranial biopsy (February 2014). The primary lesion was found to have shrunk to a size of 15 mm due to the effect of crizotinib; however, the cystic lesions in the brain had become enlarged and a new lesion was found.

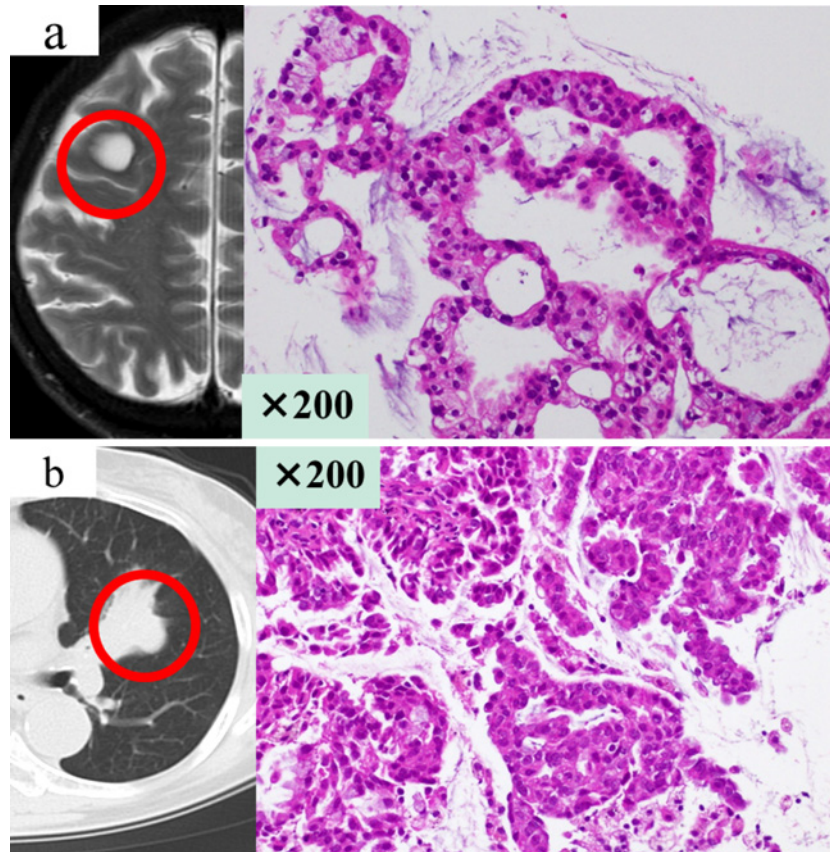


Figure 2. The histological findings (hematoxylin and eosin staining): **a.** A cystic lesion in the cerebral cortex. Cysts surrounded by adenocarcinoma tissues were found, and mucus was present in the internal capsule. **b.** The primary lesion in the left lingula. Adenocarcinoma tissues that showed predominantly mastoid proliferation were found, with one area having formed cysts.

肺腺癌の1症例を経験した。本症例はクリゾチニブ内服中に病勢増悪し、アレクチニブへ治療内容を変更し、脳転移巣を含めた腫瘍の著明な縮小を認めた。

ALK陽性肺癌に対するチロシンキナーゼ阻害剤クリゾチニブの奏効率は約60%に上るが、同時にほとんどすべての例で治療経過中に原発巣の増大と脳転移巣の増悪が見られると報告されている。^{4,6}

一方、アレクチニブはクリゾチニブと比較しEML4-ALK融合キナーゼに対する高い選択性を持つ阻害剤で、クリゾチニブに治療抵抗性となった症例にも有効とされる。⁸ 本症例では、クリゾチニブで原発巣がコントロールされていたにもかかわらず脳転移巣の増悪を認め、アレクチニブへの治療変更で脳転移巣にも著効が得られた。また、その治療効果は内服開始19か月経過しても持続している。

著効が得られた理由としては、前述した通りアレクチニブがALK融合キナーゼに対しより高い選択性を有していることに加え、中枢神経系への移行もクリゾチニブ

と比較してアレクチニブの方が良好である可能性が考えられる。アレクチニブは投与後の血漿中濃度と脳脊髄液中濃度に正の相関があり、用量依存性に脳脊髄液濃度に変化すると報告されている。⁹ これは、アレクチニブがクリゾチニブよりも脂溶性が強く、血液脳関門での細胞外排出に寄与するP糖タンパク質の基質にならないためであると考えられている。⁵

残念ながら本症例では両薬剤の脳脊髄液中濃度は測定し得ていないが、今後は臨床薬理学的な差異を明らかにするためにも測定を検討していく必要があると考える。

一方で、現在報告されているALK融合遺伝子阻害剤に対する耐性獲得の機序は、既存のALK融合遺伝子のキナーゼ領域での変異やコピー数増加による耐性と、EGFR変異やKRAS変異など他の遺伝子変異による耐性の、主に2つが挙げられる。¹⁰ 今後のALK陽性肺癌の治療戦略は、耐性化の機序を見極め、それに応じた治療薬を検討するprecision medicineへと移行するものと考えられる。本症例は現時点でアレクチニブの有効性が持

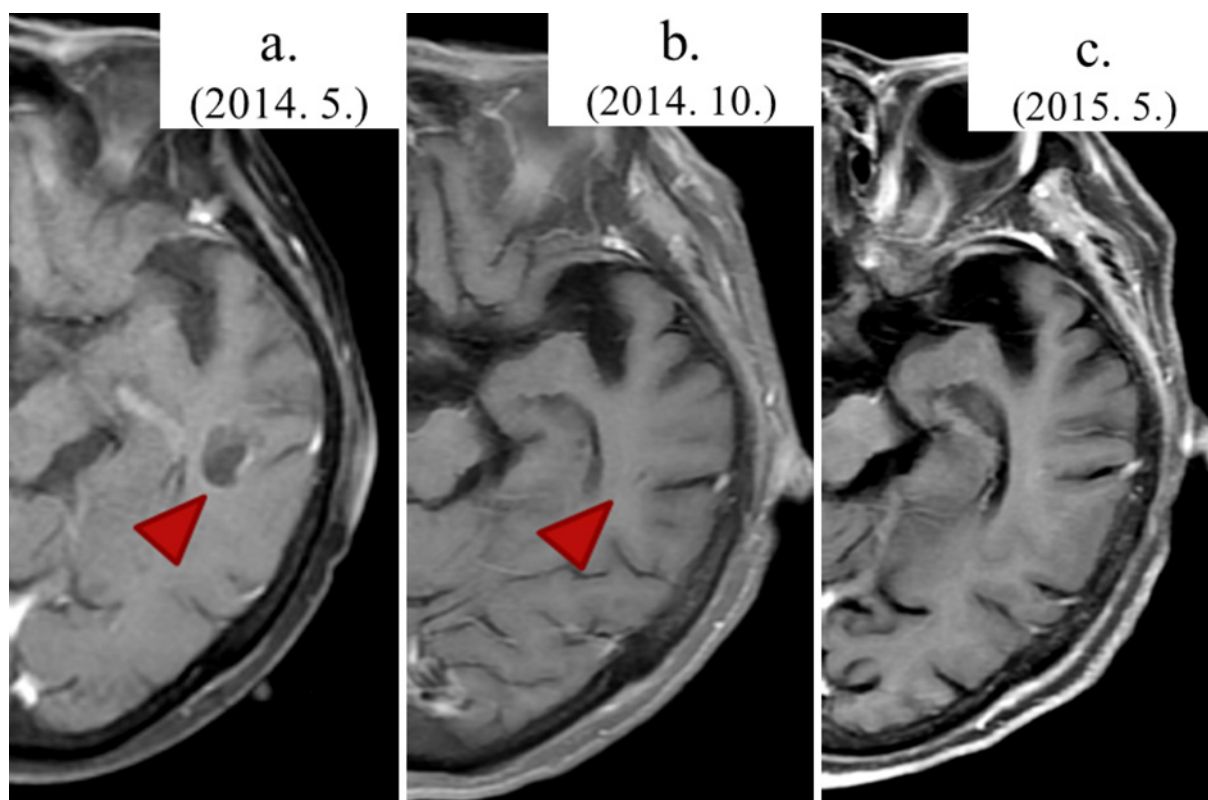


Figure 3. The course of images after the diagnosis of metastasis to the brain (MRI/T1 weighted image): **a.** The images were taken four months before the start of oral administration of alectinib (May 2014). A cystic lesion of 10 mm in size was found. **b.** The images were taken one month after the start of the oral administration of alectinib (October 2014). The cystic lesion had completely disappeared. **c.** The images were taken eight months after the start of oral administration of alectinib (May 2015). No new cystic lesions were found.

続しているが、将来的には腫瘍の再増大を認める可能性が高く、その際に耐性化の機序について検討を加えることが必要となる可能性がある。

また、本症例の多発脳転移巣はすべて「造影効果を受けない均一な嚢胞性病変」であり、肺癌の脳転移として典型的ではなかった。よって画像および血液検査などの非侵襲的な方法での診断が困難であり、外科的な生検を行った。病理結果では、粘液産生性の腺癌組織を認め、免疫染色で ALK 陽性が確認された。ALK 陽性肺癌は腺房、乳頭、多孔、粘液産生性など多彩な病理所見を呈することが今までに報告³されている。本症例では転移先での粘液産生傾向が強かったために、腫瘍のサイズにかかわらず嚢胞性病変となり診断に苦慮したものと考えた。

日本人における ALK 陽性肺癌の発生頻度は高くないものの、陽性例においては ALK 融合遺伝子阻害剤が著効し、長期生存が得られる症例がほとんどである。現在、我々は複数の ALK 融合遺伝子阻害剤を日常診療で使用することが可能となっているが、使用のシーケンスに

ついては明確な答えはない。本症例は、脳転移に対するアレクチニブとクリゾチニブの治療効果に差があることを示しており、薬剤の使い分けを検討するうえでは貴重な報告と考える。今後は、各薬剤の臨床薬理学的な差異を考慮するとともに、薬剤耐性化後は耐性化の機序に応じた適切でより効果的な ALK 融合遺伝子阻害剤の選択が可能となることが期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：脳転移の確定診断時に開頭生検術を実施くださいました当院脳神経外科の神原瑞樹先生、病理学的な御助言をくださいました当院病理部の原田祐治先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 53 回日本呼吸器学会中国・四国地方会、第 54 回日本肺癌学会中国・四国支部会（2015 年 7 月 3 日・4 日、愛媛県松山市）で報告した。

REFERENCES

1. Mitsudomi T. Advances in target therapy for lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40:101-106.
2. IV期非小細胞肺癌の1次治療. 日本肺癌学会, 編集. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2015年. http://www.haigan.gr.jp/guideline/2015/2/150002050100.html#a2-5-1_04
3. Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*. 2009;115:1723-1733.
4. Kodama T, Tsukaguchi T, Yoshida M, Kondoh O, Sakamoto H. Selective ALK inhibitor alectinib with potent antitumor activity in models of crizotinib resistance. *Cancer Lett*. 2014;351:215-221.
5. 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.
6. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2015;33:1881-1888.
7. Iragavarapu C, Mustafa M, Akinleye A, Furqan M, Mittal V, Cang S, et al. Novel ALK inhibitors in clinical use and development. *J Hematol Oncol*. 2015;8:17.
8. 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.
9. 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.
10. Sasaki T, Jänne PA. New strategies for treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res*. 2011;17:7213-7218.