

CASE REPORT

術後 11 年目に再発した ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌の 1 例

磯野泰輔¹・湯浅瑞希¹・谷まゆ子¹・
黒川浩司¹・西辻 雅¹・西 耕一¹

Postoperative Recurrence of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-positive Lung Adenocarcinoma After 11 Years

Taisuke Isono¹; Mizuki Yuasa¹; Mayuko Tani¹;
Koji Kurokawa¹; Masaru Nishitsuji¹; Koichi Nishi¹

¹Department of Respiratory Medicine, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The prognosis among patients with non-small cell lung cancer who remain recurrence-free for 5 years after surgery is considered to be good; however, there are some reports about the recurrence of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive lung adenocarcinoma after a long disease-free interval. **Case.** A 45-year-old man underwent right upper lobectomy for a Stage IA (pT1N0M0) lung adenocarcinoma. After a disease-free period of 11 years, he complained of hemoptysis. Chest computed tomography revealed a mass in the resected margin and right pleural effusion. Immunohistochemical staining of a bronchoscopic biopsy specimen revealed ALK-positive adenocarcinoma in the margin of the resected tumor. Furthermore, ALK rearrangement was detected in the previous adenocarcinoma tissue of the right upper lobe. Based on these findings, the tumor in the resected margin was considered to be recurrence after a long period. The patient showed a good response to Alectinib treatment. **Conclusion.** Long-term postoperative follow-up may be required for ALK-positive lung adenocarcinoma patients.

(JLCC. 2018;58:99-104)

KEY WORDS — Adenocarcinoma, Lung cancer, ALK, Late recurrence

Corresponding author: Koichi Nishi.

Received December 6, 2017; accepted January 9, 2018.

要旨 — **背景.** 非小細胞肺癌術後 5 年目までに再発を認めない例は予後が良好とされているが、anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子陽性肺癌では遠隔期の再発例が散見される。**症例.** 56 歳男性。45 歳の時に右上葉切除術を施行され肺腺癌 (pT1N0M0 Stage IA) と診断された。その後は再発なく経過していたが、術後 11 年目に血痰を自覚して受診し、胸部 CT で切除断端の軟部影と右胸水を指摘された。気管支鏡による生検で腺癌

が検出され、免疫染色では ALK 陽性であり、初回手術の標本でも ALK 融合遺伝子を検出したことから肺癌術後再発と診断された。Alectinib を開始したところ腫瘍は縮小し、現在も治療継続中である。**結語.** ALK 融合遺伝子陽性肺癌では術後の遠隔期再発に留意した経過観察が必要と考えられる。

索引用語 — 腺癌, 肺癌, ALK, 遠隔期再発

はじめに

非小細胞肺癌の術後再発はほとんどが手術から 5 年以

内に発生し、5 年目までに再発を認めなかった場合、それ以降の再発は 3.8~15% と少なく一般に予後は良好であるが、¹ anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子

¹石川県立中央病院呼吸器内科。
論文責任者：西 耕一。

受付日：2017 年 12 月 6 日，採択日：2018 年 1 月 9 日。

陽性肺癌では遠隔期再発の報告が散見されている。²⁹ 今回、我々は手術から11年後に再発が判明したALK融合遺伝子陽性肺癌に対してAlectinibを投与した1例を経験したので、報告する。

症 例

症例：56歳，男性。

主訴：血痰。

既往歴：十二指腸潰瘍，脂質異常症。

喫煙歴：30本/日×15年，35歳で禁煙。

家族歴：父 糖尿病，祖母 乳癌。

現病歴：2006年に右上葉結節（Figure 1）に対し，当院呼吸器外科で右肺上葉切除術および縦隔リンパ節郭清が施行され，肺腺癌（pT1N0M0 Stage IA（肺癌取扱い規約第6版））と診断された。術後はA病院で経過観察されていたが，A病院呼吸器外来の閉科に伴い2008年6月に当科へ紹介された。当科初診時，CEAは1.0 ng/mlと正常範囲内であった。1年ごとに2016年までCTで再発がないことを確認されていたが，2017年5月下旬に血痰を自覚したため当科へ臨時受診した。

入院時現症：身長163 cm，体重60.3 kg，体温36.8℃，血圧143/83 mmHg，脈拍72回/分，SpO₂ 99%（室内気）。意識清明，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし。表在リンパ節触知せず，口腔内異常なし。呼吸音は正常で副雑音は聴取せず。心音は異常なし。四肢に浮腫やばち指

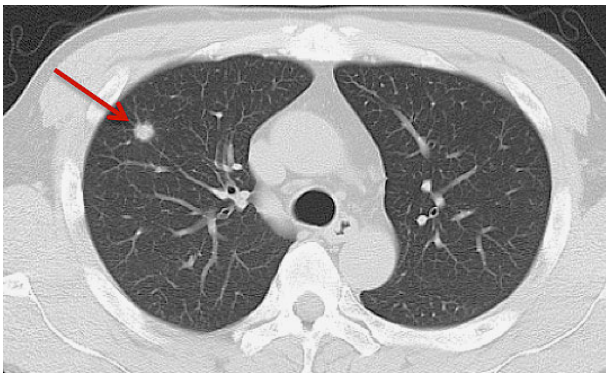


Figure 1. A chest CT scan in 2006 showed a nodule located in the right upper lobe.



Figure 3. FDG-PET showed the accumulation of FDG in the mass at the resected margin and mediastinal and supraclavicular lymph nodes.

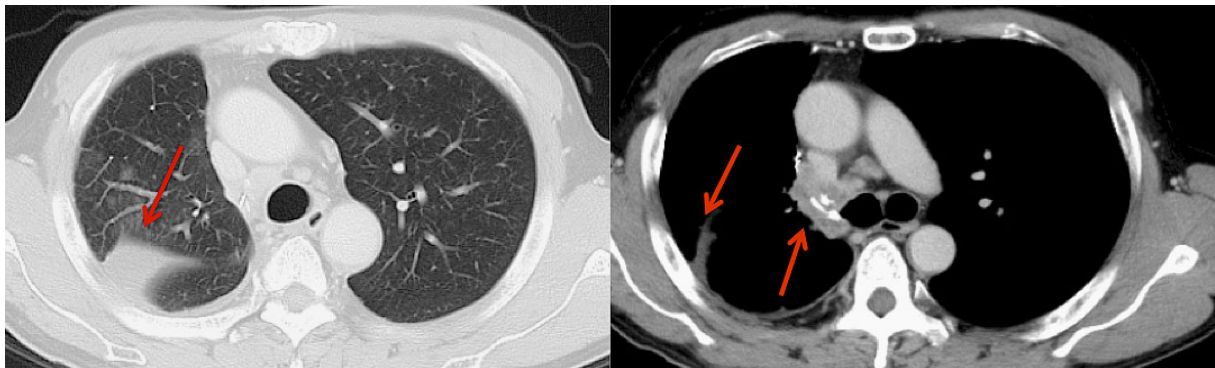


Figure 2. A chest CT scan showed a mass in the resected margin and right pleural effusion.

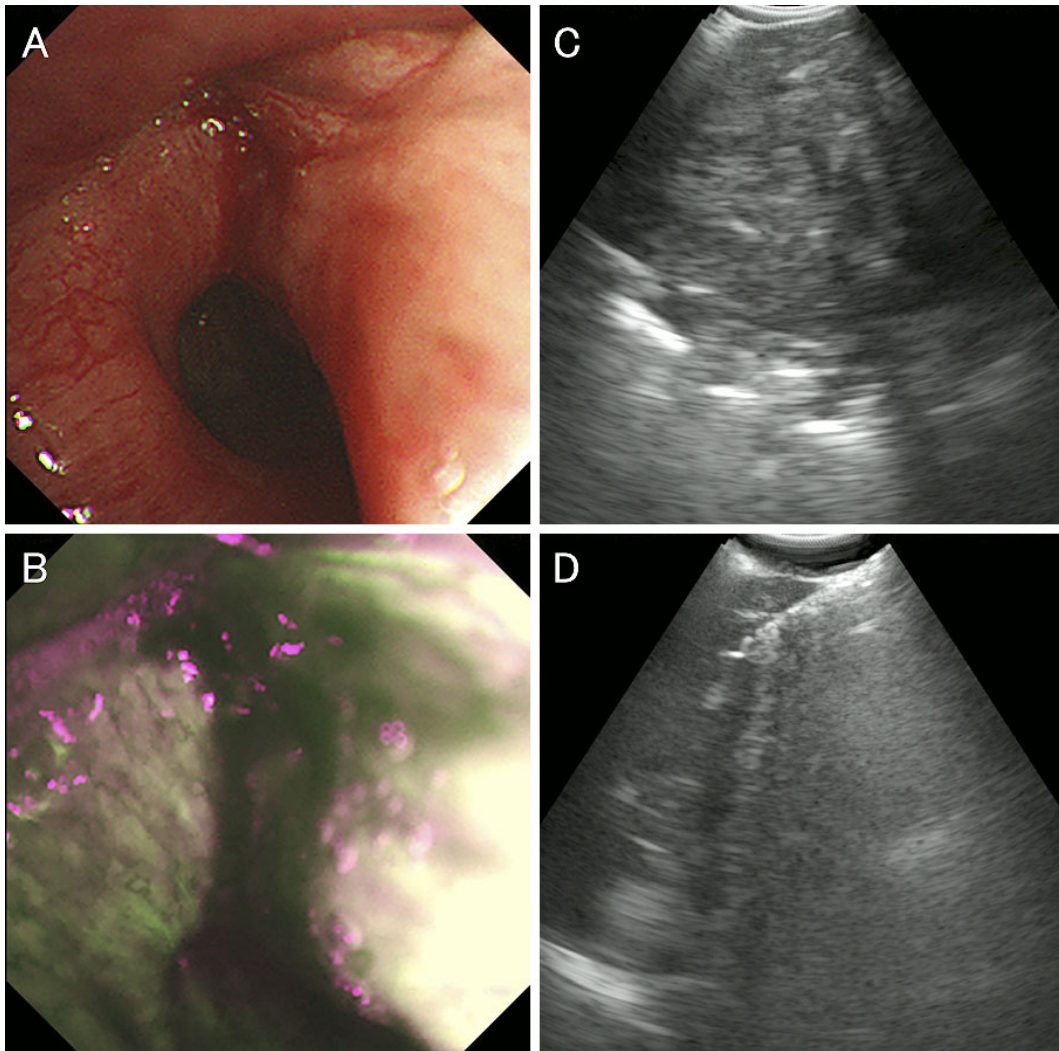


Figure 4. Bronchoscopic examination. **A)** A hyperemic lesion was observed in the resected margin under white light examination. **B)** AFI did not show the lesion as a magenta area. **C)** EBUS revealed a hypoechoic mass in the resected margin. **D)** TBNA was performed at the resected margin.

なし. Performance status (PS) 0.

検査所見: CEA 12.3 ng/ml, CYFRA 1.83 ng/ml, Pro-GRP 38.4 pg/ml. その他特記すべきことなし.

胸部 CT (Figure 2): 右上葉切除断端の軟部影と右胸水の出現を認めた.

18F-fluorodeoxy glucose (FDG)-PET (Figure 3): 胸部 CT で認めた軟部影に SUVmax 10.51 の集積亢進があり, 右鎖骨上窩リンパ節と右縦隔リンパ節にも集積の亢進を認めた.

頭部 MRI: 明らかな脳転移なし.

気管支鏡検査 (Figure 4): 右上葉術後断端に発赤・腫脹を認めたが, 自家蛍光気管支鏡 (AFI: auto-fluorescence imaging bronchovideoscope system) ではマゼンダ色を呈する病変は認めなかった. 同部位で超音

波気管支鏡ガイド下針生検 (EBUS-TBNA: endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration) を施行した.

病理組織検査: EBUS-TBNA 標本 (Figure 5) では少量の異型細胞を認め, 免疫染色で TTF-1 陽性, p40 陰性, ALK 陽性であることから肺腺癌と診断した. 11 年前の手術標本 (Figure 6) の組織像は一部粘液の産生を伴う乳頭腺癌であり, 免疫染色で EBUS-TBNA 標本と同様に ALK が陽性だったことから, 肺腺癌の術後再発と診断した. 手術標本で EGFR 遺伝子変異および PD-L1 (22C3) を確認したが, いずれも陰性であった.

入院後経過: Alectinib 300 mg 1 日 2 回で治療を開始した. 治療開始から 2 ヶ月目で CEA 1.8 ng/ml と低下し, CT で partial response (PR) を確認した. 現在も経

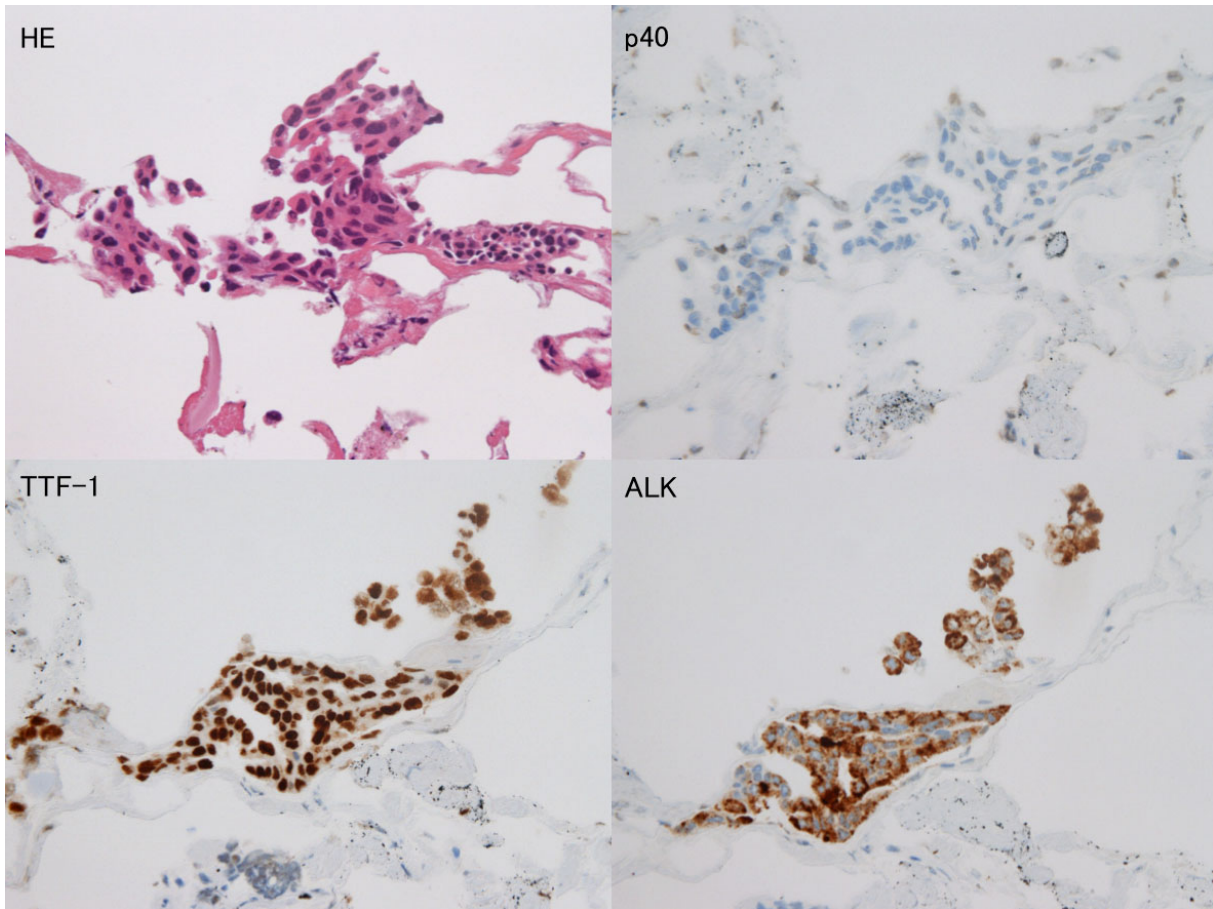


Figure 5. EBUS-TBNA of the tumor indicated a histopathological diagnosis of adenocarcinoma. Immunohistochemistry revealed that the malignant cells were positive for ALK protein.

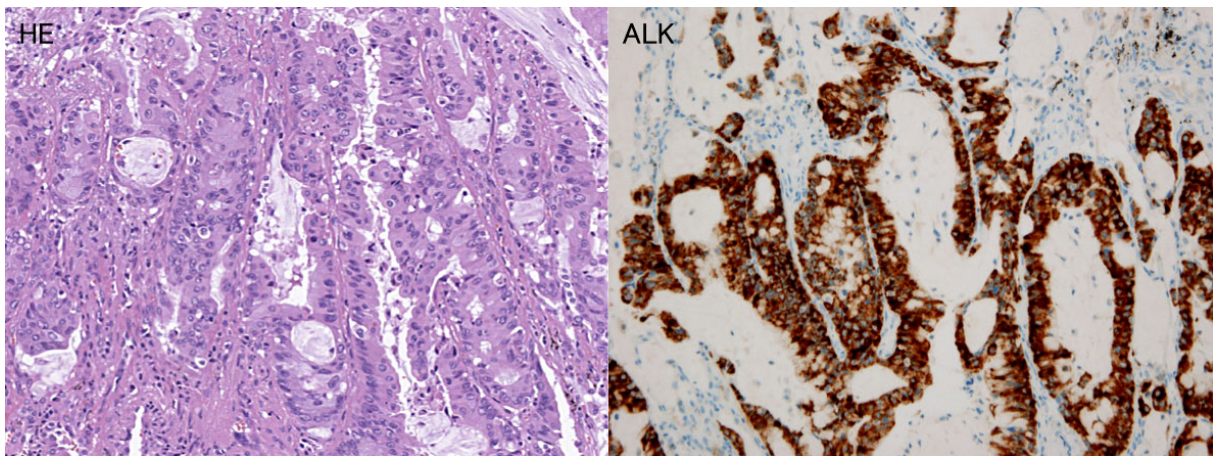


Figure 6. Sections of a lobectomy specimen obtained in 2006 indicated a histopathological diagnosis of papillary adenocarcinoma. Immunohistochemistry revealed that the malignant cells were positive for ALK protein.

過観察中であるが、重篤な有害事象はなく腫瘍の縮小を維持している。

考 察

ALK 融合遺伝子は非小細胞肺癌の約 5% 程度に認め

Table 1. Previously Reported Cases of Late Recurrence of ALK-positive Lung Adenocarcinoma

Authors	Age	Sex	Smoking status (pack-year)	Histology	Stage	Adjuvant therapy	Recurrent organ	Disease free interval	Treatment after recurrence
Takahashi	53	M	Former (0.25)	Adenocarcinoma (acinar)	IIIA	CBDCA + PTX	Lung, mediastinal lymph node	6 years	Operation, S-1
Murakami	40	F	Never	Adenocarcinoma (acinar)	IA	-	Pleura, lung	19 years	Chemotherapy, gefitinib
Tomizawa	43	M	Never	Adenocarcinoma (mucus production)	IB	-	Lung	15 years	Operation
Tsukamoto	43	M	Never	Adenocarcinoma (acinar)	IIIA	Oral chemotherapy	Lung, mediastinal lymph node, abdominal lymph node	15 years	CBDCA + PEM + BEV
Al-Baimani	58	M	Former (unknown)	Adenocarcinoma	IA	-	Pleural, mediastinal lymph node	17 years	Crizotinib
Ishida	58	M	Unknown	Adenocarcinoma (mucus production, signet ring)	IA	CBDCA + VP-16	Lung	19 years	Crizotinib
Matsumoto	58	M	Current (30)	Adenocarcinoma	III	CDDP + VNR	Bone, mediastinal lymph node, pleura	22 years	Crizotinib
Zito Marino	35	M	Never	Adenocarcinoma (micropapillary)	II	platinum-based chemotherapy	Lung	10 years	Crizotinib
Our case	45	M	Former (22.5)	Adenocarcinoma (mucus production, papillary)	IA	-	Lung, mediastinal lymph node	11 years	Alectinib

るとされ、ALK 融合遺伝子陽性肺癌は若年者、非あるいは軽喫煙者に頻度が高く、組織学的には充実性または腺房型に発育し、印環細胞を有することが多い。^{10,11}

肺癌術後に新規病変を認めた場合、術後再発であるか異時多発癌であるかの鑑別が問題となる。ACCP のガイドラインでは、異時性多発肺病変を認めた際に、同じ病理所見でも遠隔転移がなく、術後4年以上経過している場合は多発癌と定義している。¹² また、Girard らは EGFR 変異および KRAS 変異といった分子学的特性を評価することが転移と多発癌の鑑別に有用だったと報告している。¹³ 本症例を ACCP の定義に当てはめた場合、多発癌と判断される。手術検体は組織学的に ALK 陽性の乳頭腺癌だが、11年後の EBUS-TBNA 検体は、採取できた癌細胞が少なく形態学的評価が困難だったものの TTF-1 および ALK 陽性であり、切除断端の病変だったことから術後再発であると判断した。

ALK 融合遺伝子陽性肺癌の術後予後については、議論が分かれている。Blackhall らは肺腺癌手術症例において、ALK の免疫染色陽性例では陰性例と比較して全生存期間、無再発生存期間のいずれも良好だったと報告しているが、¹¹ Kim らは ALK 融合遺伝子陽性例では陰性例と比較し無病生存期間が短かったと報告している。¹⁴ 一方で ALK 融合遺伝子陽性肺癌では遠隔期再発例が散見され、遠隔期再発例のうち7例は本症例と同様に術後10年以上経過後の再発例であった (Table 1)。²⁻⁹ 本症例を含め8例が男性、初回手術時の年齢は平均で48歳(35~

58歳)、非あるいは軽喫煙者が多く、5例は術後補助化学療法が施行されていた。組織は腺癌、腺房型、粘液産生や印環細胞を伴う例が多くみられた。本症例を含め5例は再発時に ALK チロシキナーゼ阻害薬が投与されており、いずれも病変の縮小が得られていたが、Alectinib を使用した報告はなかった。肺癌における遠隔期再発例では腫瘍内血管浸潤や肺門・縦隔リンパ節転移が多かったとの報告はあるものの、¹⁵ なぜ ALK 融合遺伝子陽性肺癌で遠隔期再発例がみられるのかについては検索した限りでは不明であった。しかし、このような遠隔期再発例が報告されていることから、ALK 融合遺伝子陽性肺癌では術後の経過観察に際して留意が必要であり、術後遠隔期再発例では ALK を含めた遺伝子変異の検索について検討すべきである。

まとめ

肺癌術後11年目に再発が判明した ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌の1例を経験した。再発時に Alectinib を用い、良好な抗腫瘍効果が得られた。ALK 融合遺伝子陽性肺癌の術後予後については議論が分かれているが、遠隔期再発例が散見されており、示唆に富む症例と考えられたため報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, Slatore CG, Unger M, Quadrelli S. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(Suppl):e437S-e454S.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Al-Baimani K, Sekhon HS, Wheatley-Price P. Recurrence of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive adenocarcinoma after 17 years: Case report. *Cancer Treat Commun*. 2015;4:6-9.
7. Ishida J, Suzuki H, Kitamura Y, Uchida T. Recurrence of Anaplastic Lymphoma Kinase Positive Lung Cancer Nineteen-year after the Primary Surgery. *Kyobu Geka*. 2015;68:832-835.
8. 松本大資, 滝沢宏光, 高嶋美佳, 川上行奎, 近藤和也, 丹黒章. 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. *肺癌*. 2016;56:1046-1050.
9. Zito Marino F, Morabito A, Gridelli C, Rocco G, Liguori G, De Rosa N, et al. Crizotinib Response in a Late Relapse of ALK-positive Lung Adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2016;24:e86-e88.
10. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res*. 2009;15:5216-5223.
11. 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.
12. Dettmerbeck FC, Postmus PE, Tanoue LT. The stage classification of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(Suppl):e191S-e210S.
13. Girard N, Deshpande C, Azzoli CG, Rusch VW, Travis WD, Ladanyi M, et al. Use of epidermal growth factor receptor/Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog mutation testing to define clonal relationships among multiple lung adenocarcinomas: comparison with clinical guidelines. *Chest*. 2010;137:46-52.
14. Kim MH, Shim HS, Kang DR, Jung JY, Lee CY, Kim DJ, et al. Clinical and prognostic implications of ALK and ROS1 rearrangements in never-smokers with surgically resected lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2014;83:389-395.
15. Maeda R, Yoshida J, Hishida T, Aokage K, Nishimura M, Nishiwaki Y, et al. Late recurrence of non-small cell lung cancer more than 5 years after complete resection: incidence and clinical implications in patient follow-up. *Chest*. 2010;138:145-150.