

CASE REPORT

ALK 融合遺伝子転座陽性肺癌と EGFR 遺伝子変異陽性肺癌が併存した多発肺癌の 1 例

竹田倫世¹・中山絵美¹・濱田恵理子¹・前倉俊也¹・中村孝人¹・丸山博司²

A Case of Multiple Lung Cancer Harboring Different Mutations in EML4-ALK and EGFR

Tomoyo Taketa¹; Emi Nakayama¹; Eriko Hamada¹; Toshiya Maekura¹; Takahito Nakamura¹; Hiroshi Maruyama²

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Pathology, Hoshigaoka Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Multiple primary lung cancers are rarely reported and account for only around 0.6-1.3% of all lung cancers. There are few case reports in the literature of multiple lung cancers harboring different mutations. **Case.** A 74-year-old woman was referred to Hoshigaoka Medical Center for a further diagnosis and management owing to the finding of a right tumor shadow on chest X-ray at another hospital. Chest computed tomography (CT) revealed a mass in the S⁴ and the S⁶ in the right lung associated with right pleural effusion. We confirmed that the tumor in the right S⁴ was an EML4-ALK-positive adenocarcinoma of stage IVB (cT2bN2M1b), and alectinib was administered. After a year, the lesions remained well controlled, but right pleural effusion and pleural dissemination emerged. A transbronchial lung biopsy of S⁶ revealed that the adenocarcinoma was positive for EGFR. **Conclusion.** We herein report this rare case of multiple lung cancers harboring different mutations involving ALK and EGFR.

(JLCC. 2019;59:372-377)

KEY WORDS — Multiple lung cancer, EML4-ALK, EGFR

Corresponding author: Takahito Nakamura.
Received January 13, 2019; accepted May 20, 2019.

要旨 — **背景.** 多発肺癌の頻度は 0.6~1.3% であり, 異なる遺伝子が検出された多発肺癌の報告は少ない. **症例.** 74 歳女性. 胸部 X 線で右肺腫瘤影を指摘され当院紹介となった. 胸部 CT で右肺 S⁴ 腫瘤影, 右肺 S⁶ 濃度上昇域, 右胸水を認めた. Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 and anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) 融合遺伝子陽性肺腺癌, 臨床病期 T2bN2M1b stage IVB と診断し, アレクチニブ投与を開始した. 約 1

年後に右肺 S⁴ 原発巣, 転移巣の縮小が得られたが, 右胸水増加, 胸膜播種巣の出現を認め, 右肺 S⁶ 病変の精査を行い, epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性肺腺癌と診断した. **結論.** ALK 陽性肺癌と EGFR 陽性肺癌の多発肺癌の報告は極めて少なく, 報告する.

索引用語 — 多発肺癌, EML4-ALK 遺伝子, EGFR 遺伝子

はじめに

多発肺癌の報告は稀であったが, 近年画像診断技術の

向上により, 増加傾向にある.¹ しかし, 異なる driver mutation をもつ多発肺癌の報告は少なく, 今回 ALK 陽性肺癌と EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の多発肺癌の 1 例

星ヶ丘医療センター¹呼吸器内科, ²病理診断科.
論文責任者: 中村孝人.

受付日: 2019 年 1 月 13 日, 採択日: 2019 年 5 月 20 日.

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry		Pleural Fluid	
WBC	5600/ μ l	TP	6.9 g/dl	Cell count	2100/ μ l
Seg	75.0%	Alb	3.9 g/dl	Neut	40%
Lymp	20.0%	AST	22 IU/l	Lymp	56%
Mono	5.0%	ALT	27 IU/l	Mono	4%
Eos	0%	ALP	319 IU/l	TP	4.6 g/dl
Baso	0%	BUN	17.1 mEq/l	Alb	2.9 g/dl
RBC	465×10^4 / μ l	Cre	0.62 mEq/l	LD	239 U/l
Hb	13.8 g/dl	Na	140 mEq/l	Glucose	151 mg/dl
Hct	42%	K	4.7 mEq/l	CEA	232.8 ng/ml
Plt	19.9×10^4 / μ l	Cl	105 mEq/l	CYFRA	6.7 ng/ml
		Glucose	94 mg/dl	ADA	10.8 U/l
		HbA1c	6.5%		
Serology					
CRP	0.1 mg/dl				
CEA	14.6 ng/ml				
CYFRA	2.0 ng/ml				
ProGRP	39 pg/ml				

を経験し、文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例：74歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：2型糖尿病，甲状腺腫。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙：20本/day，44年間，既喫煙者。飲酒：機会飲酒。

現病歴：201X年9月末頃から労作時呼吸困難，乾性咳嗽を自覚し，改善がないため同年10月，近医受診。胸部X線検査にて右肺腫瘍陰影，右胸水を指摘され，同日当院紹介となった。

入院時現症：身長164.8cm，体重48.3kg，意識清明，血圧130/46mmHg，脈拍67回/min・整，体温36.6℃，呼吸回数16/min，SpO₂95%（室内気下）。

表在リンパ節触知せず。眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし。咽頭発赤なし，狭小化なし。甲状腺腫大なし。呼吸音清，右肺で呼吸音低下あり。心雑音なし。腹部異常所見なし。下腿や足背に浮腫なし。ばち状指なし。

入院時検査所見：炎症反応の上昇は認めず，肝腎機能に異常はなかった。腫瘍マーカーはCEA14.6ng/mlと高値であった。右胸水は血性であり，細胞数2100/ μ lと増加を認めていた。胸水中の蛋白・LDHの上昇を認め，滲出性胸水であった。胸水中のCEAは232.8ng/mlと高値であった（Table 1）。

入院時画像所見：胸部X線写真では右肺門部に腫瘍陰影を認め，右胸水を認めた。胸腹部造影CTにおいては右S⁴に3.8cm大の腫瘍陰影を認めており，さらに右S⁶に3cm大のすりガラス陰影を伴う腫瘍影を認めてい

た。縦隔リンパ節，気管分岐部リンパ節腫大を認め，肝S⁸には3cm大の転移性病変を認めた（Figure 1A, 1B, 1C）。Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/CT（FDG-PET/CT）では，右S⁴病変にmaximum standardized uptake value（SUV max）12.5の強いFDGの集積を認め，右S⁶病変にはSUV max 2.5の軽度の集積を認めた（Figure 1D）。造影CTでみられたリンパ節転移，肝転移性病変にも集積を認めていた。頭部MRIでは脳転移性病変は認めなかった。

経過：入院時の胸水細胞診よりAdenocarcinoma（EGFR遺伝子変異陰性，ALK遺伝子は未検）が検出された。右S⁴病変が原発巣と考えられ，経気管支生検を施行した。生検組織では好酸性細胞からなる充実性，印環細胞型パターンの腺癌であり（Figure 2A），EGFR遺伝子変異陰性，ALK遺伝子の高感度免疫組織染色法で陽性であった（Figure 2B）。また，蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション（Fluorescence *in situ* hybridization；FISH）法でもEML4-ALK融合遺伝子が陽性であった（Figure 2C）。以上より，ALK遺伝子転座陽性肺腺癌，臨床病期T2bN2M1b stage IVBと診断した。右S⁶病変に関しても，画像所見から肺癌の可能性が疑われたが，すでに進行肺癌であったALK陽性肺癌に対する治療を優先し，S⁶病変に関しては，慎重に経過観察を行い，増大があれば精査を行う方針とした。

ALK融合遺伝子の結果の判明までに患者本人，家族が強く治療の開始を希望したため，カルボプラチン，ペメトレキセド，ベバシズマブ（CBDCA（AUC 5）/PEM（500 mg/m²）/BEV（15 mg/kg））にて化学療法を開始した。1コースのみの施行で原発巣はやや縮小がみられたが，気管支鏡下生検組織においてALK融合遺伝子陽性が判

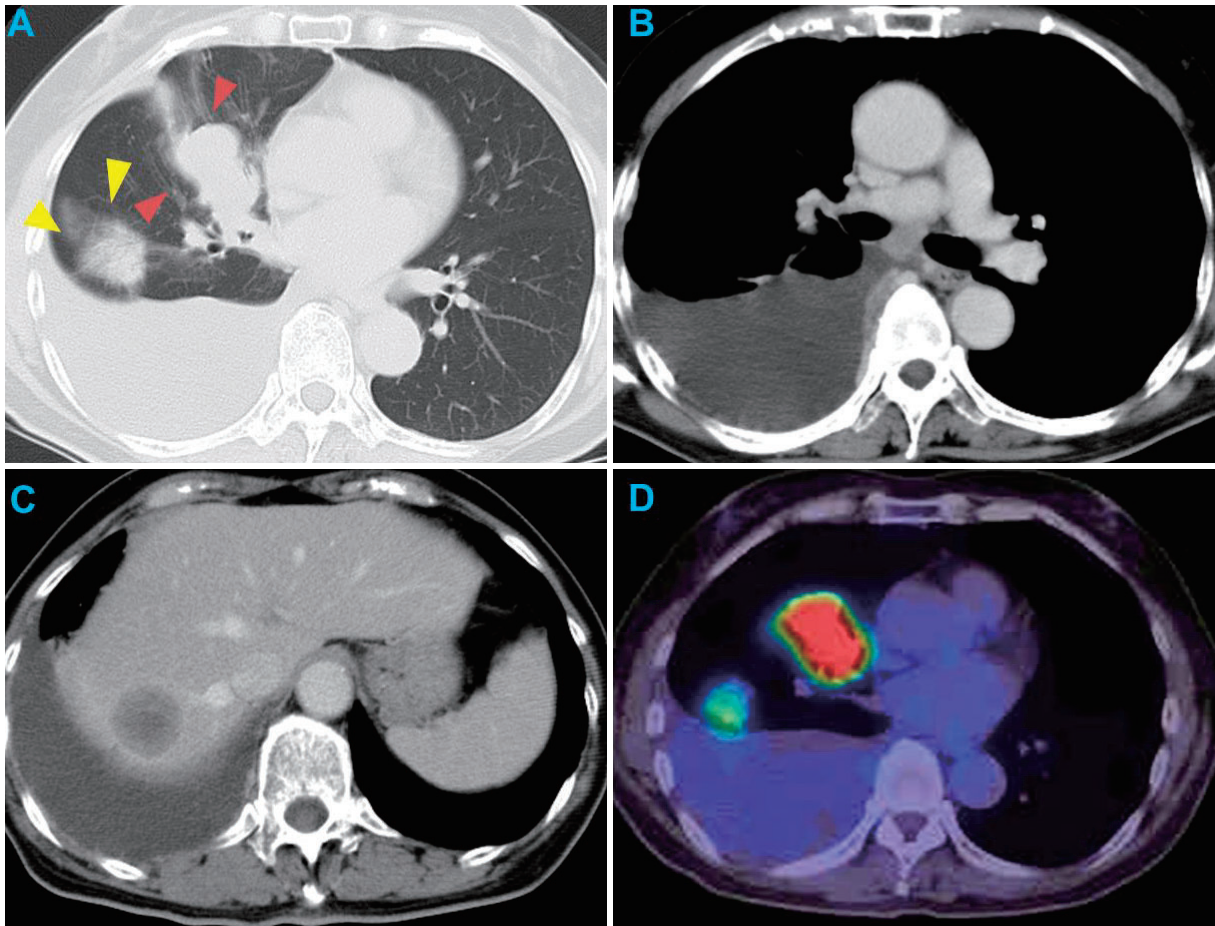


Figure 1. CT on admission revealed a 38-mm mass in the S⁴ (red arrowheads) and a 30-mm mass in the S⁶ (yellow arrowheads) of the right lung associated with right pleural effusion (A). The enlargement of lymph nodes #4 and #7 was detected (B). The 30-mm mass in the S⁶ of the liver was indicative of metastasis (C). PET/CT showed the strong accumulation of FDG in the S⁴ mass (SUV_{max}: 12.5) and the weak accumulation in the S⁶ lesion (SUV_{max}: 2.5) (D).

明したことや化学療法の副作用での発熱性好中球減少症を認めたことより、治療開始後46日目にアレクチニブ600 mg/day内服を開始した。その後、原発巣、転移巣の著明な縮小を認め、右胸水は速やかに消失した。約1年間は病勢のコントロールを行うことができた。

しかし、治療開始第60週目のCTにて右胸水、新たな胸膜播種巣の出現を認めた (Figure 3)。それらの新規病変の出現時には胸水は少量であり、採取が困難であった。ALK陽性肺癌の原発巣、リンパ節転移、肝転移巣はすべて縮小を維持していた。S⁶の病変についてもサイズは不変であったが、当初より胸膜陥入像を認めており、経過中に新規病変を呈した可能性が否定できず、精査目的に経気管支生検を行った。

核腫大する異型細胞が肺胞上皮置換性、乳頭状構造で増殖する腺癌であり、EGFR遺伝子検査によりEGFR遺伝子変異 exon19欠失が検出された (Figure 4)。ALK融合遺伝子転座は陰性であった。

新規病変がS⁴のALK陽性肺癌またはS⁶のEGFR陽性肺癌のいずれに関わる病変か、判断が困難であった。経過中に右胸水の増加を認め、第73週目に胸腔穿刺を行った。胸水細胞診からはadenocarcinomaを検出し、EGFR遺伝子変異は陰性であり、セルブロック検体よりFISH法にてEML4-ALK融合遺伝子転座陽性であることが判明した。以上より、新規病変はS⁴のALK陽性肺癌に関連するものと考えられた。第75週よりアレクチニブは終了し、クリゾチニブ600 mg/dayにて2週間内服を行った。しかし、原発巣の増大を認めたため、第77週よりセリチニブ750 mg/dayに変更の上治療を継続している。

考 察

EML4-ALK融合遺伝子は、非小細胞肺癌の約3~5%にみられる。その中でも肺腺癌に特異的にみられ、若年者、非喫煙者または軽喫煙者に多い。²一方で、EGFR

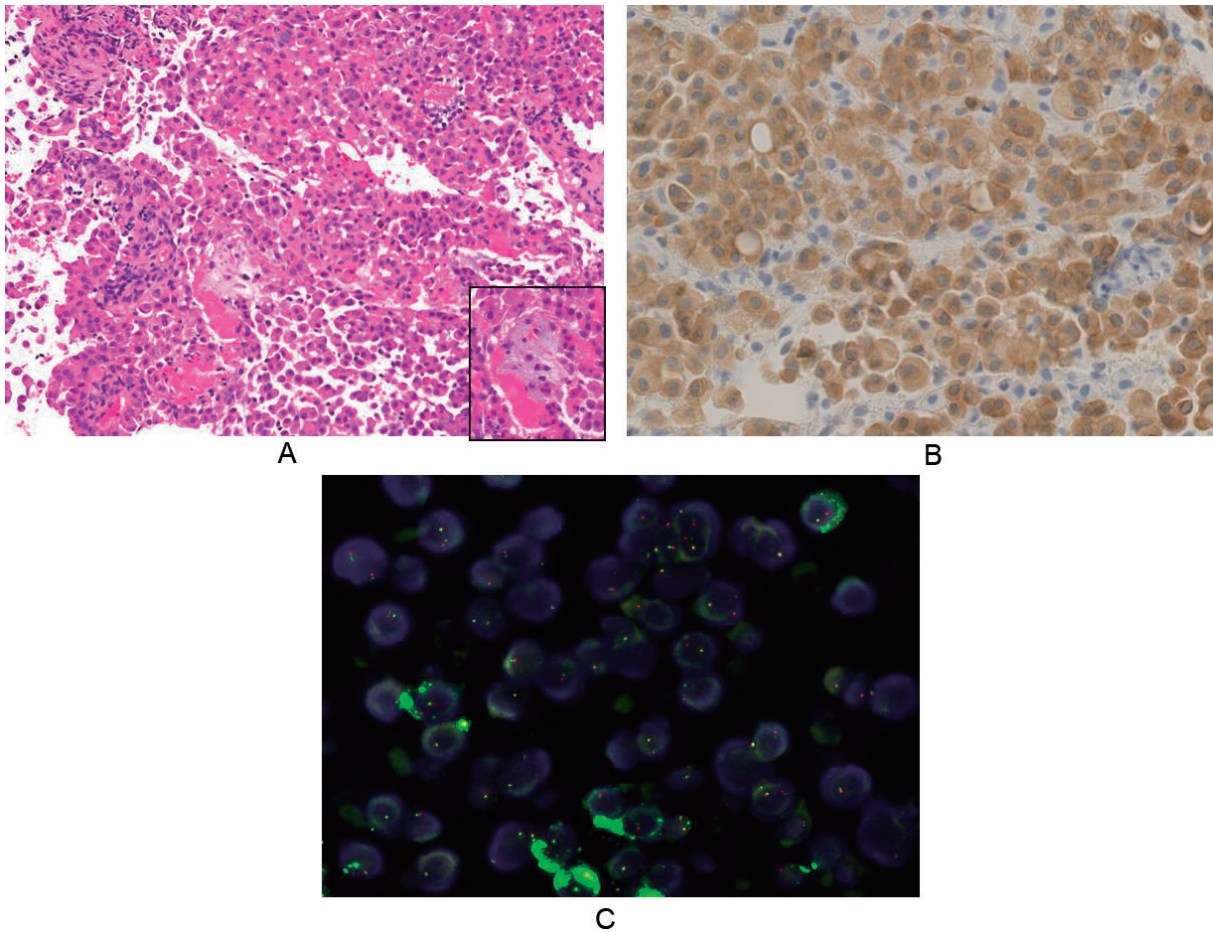


Figure 2. The transbronchial lung biopsy of the tumor in the S⁴ revealed tumor cells with eosinophilic cytoplasm growing in a signet ring cell pattern (hematoxylin and eosin staining) (A). The tumor was homogeneously immunohistochemically stained positive for ALK (B). ALK positivity was revealed by fluorescence *in situ* hybridization (FISH), which indicated that 28% of the tumor cells showed either split red and green signals or single red signals (C).

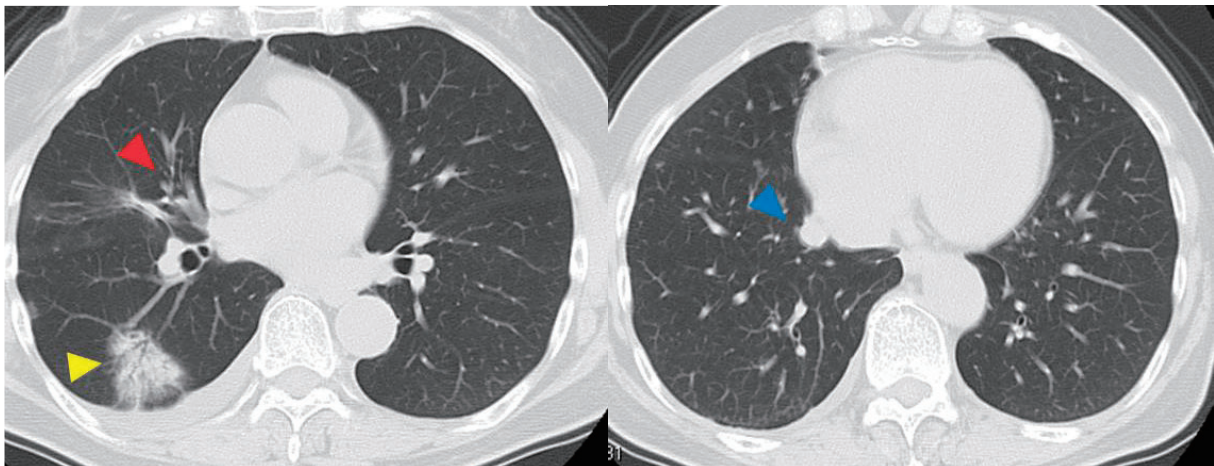


Figure 3. At one-year follow-up, the lesions remained well-controlled (red arrowhead). There was no change in the lesion in the S⁶ (yellow arrowhead), but right pleural effusion and pleural dissemination (blue arrowhead) emerged.

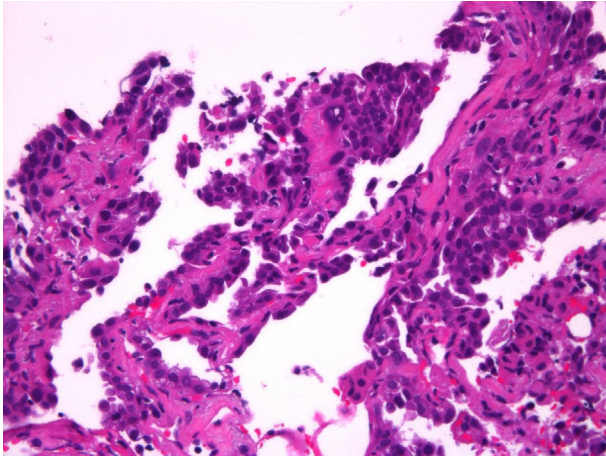


Figure 4. The transbronchial lung biopsy of the S⁶ showed adenocarcinoma with lepidic growth (hematoxylin and eosin staining).

遺伝子変異は非喫煙者、肺腺癌に多く、日本人の肺腺癌における EGFR 遺伝子変異の陽性頻度は 45% とされる。³

本邦における多発肺癌の頻度は 0.6~1.3% といわれていたが、画像診断の進歩とともに増加傾向にある。¹ 多発肺腺癌の報告はこれまでもみられるが、その多くは mixed bronchioloalveolar pattern を呈する高分化型腺癌の報告であり、⁴ いずれも EGFR 遺伝子変異陽性を呈した多発癌の報告が多い。^{5,6}

本例のような、ALK 遺伝子転座陽性肺癌 (ALK 陽性肺癌) と EGFR 遺伝子変異陽性肺癌 (EGFR 陽性肺癌) の進行期多発肺癌の報告は稀である。本邦においては後藤らが、ALK 陽性肺癌と EGFR 陽性肺癌の同時多発肺癌の手術例 2 例を報告している。⁷ また、Yang らの多発肺癌の手術例 129 例での遺伝子学的検討においては、ALK 陽性肺癌と EGFR 陽性肺癌の多発癌が 6 例みられた。⁸ しかし、これらはいずれも早期の肺癌での報告であり、いずれかの病変の治療経過中に異なる遺伝子発現が証明された報告は検索する限りではみられなかった。

本例では、ALK 陽性肺癌に対してアレクチニブ投与後、原発巣、右胸水を含めた転移巣の縮小を認め、病勢コントロールが得られた。なお、治療開始時の右胸水に関しては、EGFR 遺伝子変異陰性であったこと、アレクチニブ投与後に速やかに消失していることから、ALK 陽性肺癌に伴う悪性胸水と臨床的に判断していた。アレクチニブ開始約 1 年後に新たに胸膜播種病変および右胸水が出現した。J-ALEX 試験における化学療法歴のある患者でのアレクチニブ投与における無増悪生存期間中央値が 20.3 か月であった結果⁹ を加味すると短期間での増悪であり、右 S⁶ 病変に伴う新規病変または ALK 陽性肺癌の

胸膜播種の増悪のいずれの可能性も考えられた。特に、ALK 陽性肺癌の原発巣、転移巣がアレクチニブにより病勢コントロールが得られていた点や、右 S⁶ 病変に胸膜陥入像を伴っていた点より、右 S⁶ 病変の関与が臨床的に否定できないと考えられた。同病変に対して経気管支生検を施行し、EGFR 陽性肺癌と診断し、経過中増加してきた右胸水のセルブロック検体より ALK 融合遺伝子転座陽性が検出された。これらの結果より、右 S⁶ 病変は増大傾向のない EGFR 陽性肺癌であり、新規に出現した右胸水、胸膜播種は治療中の ALK 陽性肺癌における progressive disease と判断した。本例のような異なる driver mutation をもつ多発肺癌の場合の治療選択に関しては、報告例も少なく、実臨床でいずれの病勢が強いか、適時判断しなければならず、慎重に今後も経過観察が必要である。なお、現在の治療が奏効しなくなった場合、EGFR 陽性肺癌の病勢がコントロールできていると判断できれば、現在のガイドラインにおいてはロルラチニブが選択肢となる。¹⁰

本例の胸部 CT 画像においては、ALK 陽性肺癌は solid nodule パターンを呈していた一方で、EGFR 陽性肺癌は air bronchogram を伴う part-solid ground-glass nodule パターンを呈していた。Park らの EGFR, KRAS, ALK の発現のある進行期肺癌の画像的特徴の検討においては、ALK 陽性肺癌は、多くは solid nodule パターンを呈し、EGFR 陽性肺癌よりも縦隔リンパ節転移を呈することが多いと報告している。一方で EGFR 陽性肺癌は ground glass opacity や air bronchogram を伴いやすいことを報告しており、¹¹ 本例での画像所見においても矛盾しない。異なる性状を呈する画像所見を認めた場合は、転移性病変の可能性だけでなく、稀ながらも本例のような異なる遺伝子変異をもつ多発肺癌の可能性も考慮し、精査を行う必要があることが示唆された。また、今回診断の根拠となった胸水に関しては、Park らが ALK 陽性肺癌と EGFR 陽性肺癌において出現の頻度に差はなかったと報告している¹¹ 一方で、Doebele らは ALK 陽性肺癌では胸膜病変や胸水を伴うことが有意に多かったと報告している。¹² また、Miao らは PET/CT において ALK 陽性肺癌では原発巣で SUV max 6.95 以上、リンパ節転移では SUV max 6.25 以上の FDG の高集積を認め、EGFR 陽性肺癌と比較し、高集積となることを報告している。¹³ 本例においても ALK 陽性肺癌の原発巣では高集積を認める一方で、EGFR 陽性肺癌においては FDG の集積は軽度であった。

ALK 陽性肺癌、EGFR 陽性肺癌が併存した多発肺癌の 1 例を経験し、多発肺癌の場合異なる遺伝子変異をもつ可能性があることを念頭に置き、経過や画像所見を加味した上でいずれの肺癌が主体となって進行しているかを精

査し、治療を検討する必要があると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Ferguson MK. Synchronous primary lung cancers. *Chest*. 1993;103(Suppl):398S-400S.
2. 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者における ALK 融合遺伝子検査の手引き. 第 2.1 版. 2015.
3. 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者における EGFR 遺伝子変異検査の手引き. 第 4.0 版. 2018.
4. Nakata M, Sawada S, Yamashita M, Saeki H, Kurita A, Takashima S, et al. Surgical treatments for multiple primary adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78:1194-1199.
5. Graziano P, Cardillo G, Mancuso A, Paone G, Gasbarra R, De Marinis F, et al. Long-term disease-free survival of a patient with synchronous bilateral lung adenocarcinoma displaying different EGFR and C-MYC molecular characteristics. *Chest*. 2011;140:1354-1356.
6. Yoshimoto K, Yoshida J, Ishii G, Nishimura M, Hishida T, Nagai K. Two lung adenocarcinomas in the same lobe: multiple primaries or intrapulmonary metastasis? *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17:584-587.
7. 後藤英典, 上原浩文, 齋藤雄一, 元井紀子, 石川雄一, 奥村 栄. EGFR 陽性肺癌と ALK 陽性肺癌が併存した同時性多発肺癌の 2 例. *肺癌*. 2014;54:146-152.
8. Yang Y, Yin W, He W, Jiang C, Zhou X, Song X, et al. Phenotype-genotype correlation in multiple primary lung cancer patients in China. *Sci Rep*. 2016;6:36177.
9. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:29-39.
10. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2018 年版. 2018.
11. Park J, Kobayashi Y, Urayama KY, Yamaura H, Yatabe Y, Hida T. Imaging Characteristics of Driver Mutations in EGFR, KRAS, and ALK among Treatment-Naïve Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma. *PLoS One*. 2016;11:e0161081.
12. Doebele RC, Lu X, Sumey C, Maxson DA, Weickhardt AJ, Oton AB, et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naïve non small cell lung cancer. *Cancer*. 2012;118:4502-4511.
13. Miao Y, Zhu S, Li H, Zou J, Zhu Q, Lv T, et al. Comparison of clinical and radiological characteristics between anaplastic lymphoma kinase rearrangement and epidermal growth factor receptor mutation in treatment naïve advanced lung adenocarcinoma. *J Thorac Dis*. 2017;9:3927-3937.