

CASE REPORT

## ALK 阻害薬が奏効した ALK 融合遺伝子陽性肺異型カルチノイドの 1 例

高橋洋平<sup>1,2</sup>・須藤悠太<sup>2,3</sup>・浅井悠一郎<sup>2</sup>・黒沼幸治<sup>2</sup>・千葉弘文<sup>2</sup>・高橋弘毅<sup>2</sup>

### Successful Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-rearrangement Atypical Carcinoid of the Lung with an ALK Inhibitor: a Case Report

Youhei Takahashi<sup>1,2</sup>; Yuta Sudo<sup>2,3</sup>; Yuichiro Asai<sup>2</sup>; Koji Kuronuma<sup>2</sup>; Hirofumi Chiba<sup>2</sup>; Hiroki Takahashi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Kushiro City General Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan; <sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Asahikawa Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive atypical carcinoid of the lung is rare. **Case.** A 61-year-old man visited a nearby neurosurgery clinic due to nausea and general fatigue. He was admitted to our hospital to undergo neurosurgery for multiple brain tumors and hydrocephalus due to cerebellar lesions. Open brain tumor excision was performed, and the diagnosis, based on a whole body examination, was ALK-rearrangement atypical carcinoid of the lung. ALK inhibitor treatment reduced the size of the lung tumor. **Conclusion.** We experienced a case in which atypical carcinoid of the lung successfully treated with an ALK inhibitor.

(JLC. 2019;59:1171-1176)

**KEY WORDS** — Atypical carcinoid, ALK-rearrangement lung carcinoma

Corresponding author: Youhei Takahashi.

Received July 23, 2019; accepted October 4, 2019.

**要旨** — **背景.** ドライバー遺伝子変異を有する肺原発異型カルチノイドは極めて稀である. **症例.** 61歳の男性. 嘔気・全身倦怠感を訴え近医脳神経外科を受診した. 画像上多発する脳腫瘍が指摘され, 小脳病変による水頭症が認められ当院脳神経外科へ転院となった. 開頭脳腫瘍摘出術が施行され anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子陽性異型カルチノイドの診断となり, 原発巣

検索のため全身精査したところ, 肺に原発巣が認められた. ALK 阻害薬による治療により肺病変は縮小を認めた. **結論.** 肺異型カルチノイドに ALK 阻害薬が奏効した貴重な 1 例と考えられた.

**索引用語** — 異型カルチノイド, ALK 融合遺伝子陽性肺癌

### 背景

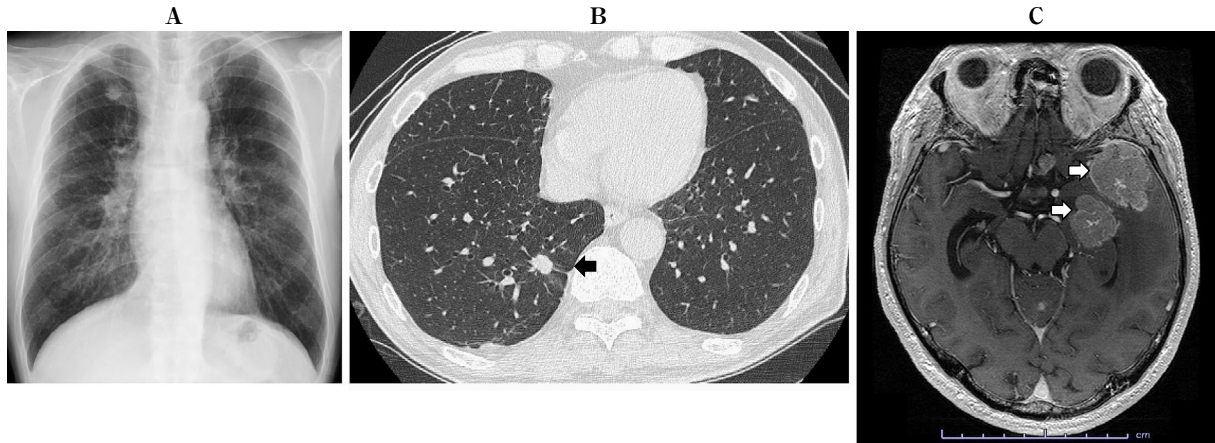
肺カルチノイドは稀な低悪性度の腫瘍として扱われるが, 時に局所浸潤やリンパ節転移, 遠隔転移を起こす.

切除不能例では化学療法や放射線療法が選択されるが有効性は極めて低く, 治療に難渋することが多い. 今回我々は脳転移の切除検体より診断し得た anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子陽性の肺原発異型カル

<sup>1</sup>市立釧路総合病院呼吸器内科; <sup>2</sup>札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座; <sup>3</sup>日本赤十字社旭川赤十字病院呼吸器内科.

論文責任者: 高橋洋平.

受付日: 2019年7月23日, 採択日: 2019年10月4日.



**Figure 1.** Images on admission. **A:** A chest X-ray film showed bilateral diffuse multiple nodules. **B:** Chest computed tomography showed a nodular lesion (arrow) in the right lower lobe. **C:** Enhanced brain magnetic resonance imaging revealed internal heterogeneous masses (arrows) with contrast effects and surrounding edema.

チノイドに対し、ALK 阻害薬を使用し著明な腫瘍縮小効果を認めた極めて稀な 1 例を経験したので、報告する。

## 症 例

症例：61 歳の男性。

主訴：嘔気・全身倦怠感。

既往歴：60 歳 脳梗塞。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：飲酒歴 機会飲酒、喫煙歴 10 本/日、40 年 (20～60 歳)。

現病歴：X-4 年脳ドックにて左側頭葉海綿状血管腫を指摘され、経過観察となっていたが通院を自己中断した。X 年 2 月上旬に左放線冠ラクナ梗塞による右不全麻痺と構音障害を発症して前医へ入院し、保存的加療を受けた。その際に脳病変の増大・多発を認め、画像経過観察の方針となった。X 年 10 月中旬に嘔気・全身倦怠感が出現し再度前医を受診したところ、脳 MRI にて多発腫瘍と小脳病変による第四脳室の閉塞・閉塞性水頭症を認め、精査加療目的に当院脳神経外科へ紹介となった。4 日後に開頭脳腫瘍摘出術が施行され、術中迅速病理診断にて神経内分泌腫瘍の診断となり、術後の全身検索で両肺多発結節・多発リンパ節腫脹を認め、精査加療目的に当科転科となった。

入院時身体所見：身長 165.2 cm、体重 50.5 kg、体温 36.6℃、血圧 138/78 mmHg、脈拍 82/分・整、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 97% (室内気)、Japan Coma Scale 10、呼吸音清、腹部平坦で圧痛なし。詳細な神経所見は評価不能であり、Performance Status 2 であった。

血液検査では一般採血項目に有意な異常所見を認めなかったが、腫瘍マーカーは CEA 32626 ng/ml (基準値：

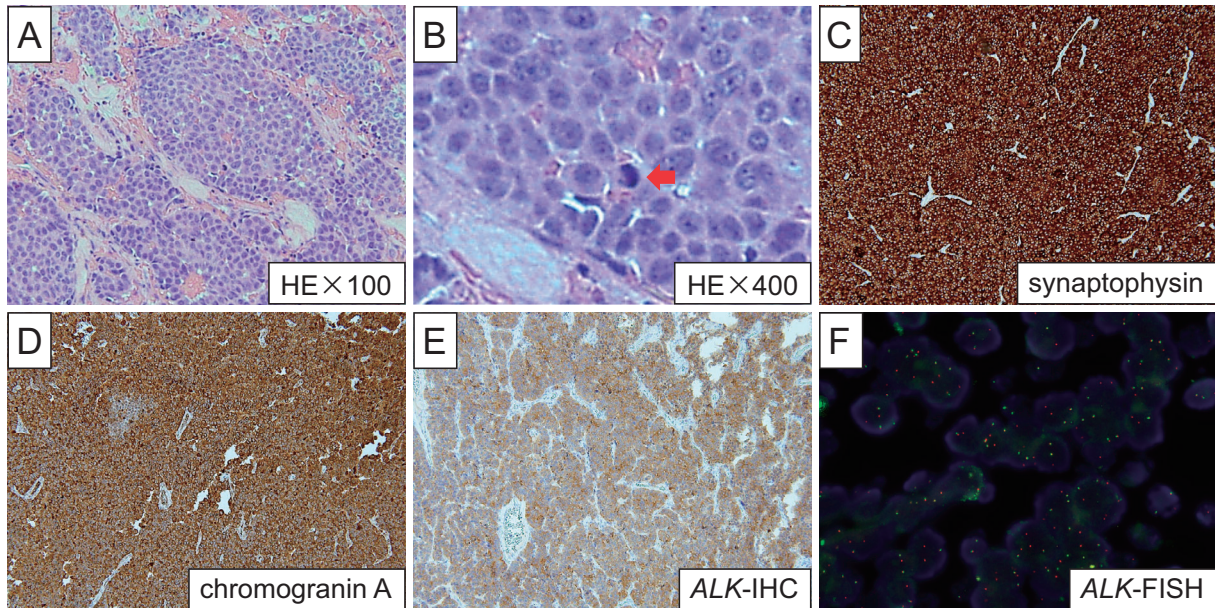
5.9 ng/ml 未 満)、SLX 53.7 U/ml (38.0 U/ml 未 満)、CYFRA 11.0 ng/ml (2.8 ng/ml 未 満)、NSE 44.2 ng/ml (15.2 ng/ml 未 満)、ProGRP 1450 ng/ml (81 pg/ml 未 満) と、複数のマーカーが著明高値を示した。

入院時胸部 X 線写真では両肺にびまん性多発小結節陰影を認め (Figure 1A)、胸部 CT では右肺下葉 S<sup>10</sup> に直径 10 mm の結節と両肺に血行性分布の多発小結節を認めた (Figure 1B)。縦隔リンパ節は、対側縦隔まで腫脹を認めた。頭部造影 MRI では造影効果を伴う内部不均一な腫瘍が多発し、左側頭葉の腫瘍周辺に浮腫を認めた (Figure 1C)。小脳病変により第四脳室の閉塞を認めた。

小脳病変による症状が強いことから、小脳病変に対し開頭脳腫瘍切除術を施行した。切除検体の病理所見では微細顆粒状のクロマチンパターンを示す小型で類円形の核を有する腫瘍細胞が、豊富な血管網を伴い、索状・リボン状・胞巣状に増殖しており、所々でロゼット様構造が認められた。腫瘍細胞には核分裂 (2/10 HPF 程度) が認められ、腫瘍胞巣には中心壊死を伴っていた。腫瘍細胞については免疫組織化学的に CK7 陽性、TTF-1 一部陽性、CD56、クロモグラニン A、シナプトフィジンが陽性、CK20、CK5/6 陰性となり、Ki-67 標識率は 2% であった。腺癌との鑑別目的に行った免疫染色では Napsin A 陰性、S-100 陽性支持細胞を認めた。

免疫染色の所見から肺原発の神経内分泌腫瘍と考えられ、小細胞癌や神経内分泌大細胞癌に見られる多数の核分裂像や多量の壊死は認めないことからカルチノイド腫瘍に相当し、核分裂・胞巣中心壊死を認めることから異型カルチノイドの所見と診断した (Figure 2)。

腫瘍径が小さく経気管支的肺生検は施行困難であった。画像上、多発縦隔リンパ節腫脹を伴う肺野結節以外



**Figure 2.** Microscopic examination of the dissected cerebellar tumor demonstrated cords or nests of solid areas of tumor cells with fine granular nuclei and eosinophilic granular cytoplasm (A). Mitosis was indicated by a red arrow (B). Immunohistochemistry (IHC) revealed that the tumor cells were diffusely positive for synaptophysin (C) and chromogranin A (D). The tumor cells were positive for ALK (iScore 3) (E). Approximately 82% of the tumor cells showed rearrangement at the ALK locus (F).

に他臓器に明らかな腫瘍を認めず、病理学的に肺原発の異型カルチノイドと矛盾しない所見を認めたため、臨床的に右肺下葉原発の異型カルチノイド (cT4N3M1c, stage IVB) と診断した。

本症例では術中迅速病理診断にて「腺癌もしくは神経内分泌腫瘍」の診断となり、最終病理診断にて異型カルチノイドの診断となった。当院では初期診断で肺癌と考えられた症例は全例遺伝子変異検索、programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) 免疫染色を行っており、本症例においても検索を行った。ALK 遺伝子変異の検索の一環として、ALK FISH 法ならびに免疫組織化学的手法 (IHC) を行い、高感度 IHC による ALK 融合遺伝子陽性 (iScore 3) を認めた (Figure 2)。他に、epidermal growth factor receptor (EGFR)、c-ros oncogene 1 (ROS-1) 遺伝子変異は陰性、PD-L1 は TPS 5% で低発現であった。

全身状態が不良で ALK FISH 法での再検結果を待つことが困難と判断し、本人・家族へ治療同意を得た上で X 年 11 月上旬より ALK 阻害薬 (Alectinib) による治療を開始した。後日 ALK FISH 法にて ALK 融合遺伝子陽性 (82% 陽性: 2A, 2B, 2D=6/50, 2C=35/50) が確認された (Figure 2F)。多発脳転移への治療として、全脳照射を 3 日後より総線量 30 Gy で開始した。経過で特に大きな副作用は認めず、治療開始 15 日目の評価で原発巣の縮小・多発肺転移の消失 (Figure 3A)、脳腫瘍の縮小・浮

腫の改善 (Figure 3B)、腫瘍マーカーの著明な低下を認め、全身状態が改善したため退院とした。以後加療を継続し、治療開始から 7 ヶ月経過した現在も肺腫瘍の再燃、脳腫瘍の増悪なく (Figure 3C) 経過している。

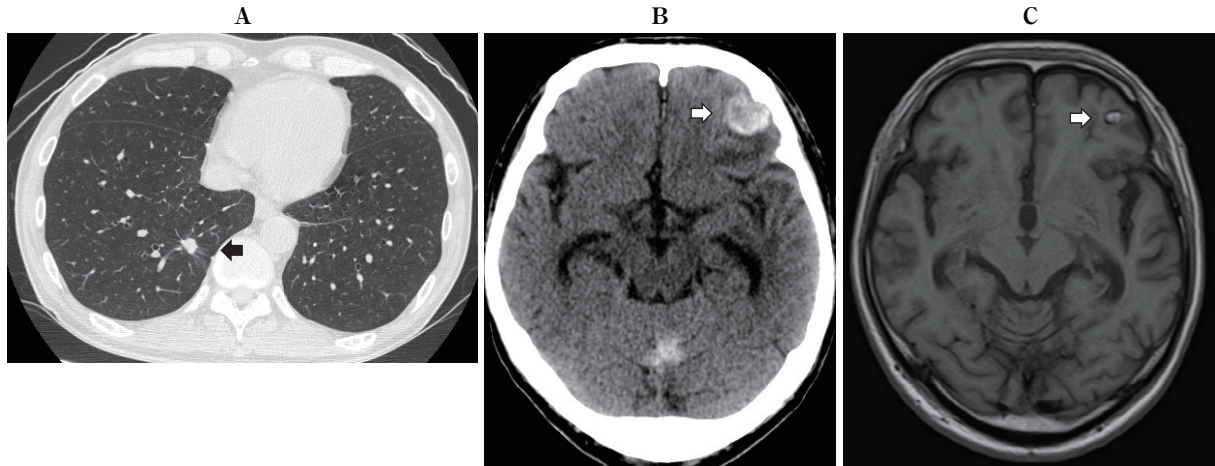
## 考 察

カルチノイド腫瘍は、2015 年 WHO 分類にて神経内分泌腫瘍に分類された稀な肺腫瘍である。神経内分泌腫瘍は、カルチノイド腫瘍と小細胞肺癌と大細胞神経内分泌癌に分類される。カルチノイド腫瘍は核分裂像や壊死の有無によって、定型カルチノイドと異型カルチノイドに亜分類される。<sup>1</sup>

カルチノイド腫瘍の発生頻度は肺癌全体の 0.5~1% で、異型カルチノイドはカルチノイド全体の 12~32% を占める。<sup>2</sup> カルチノイド腫瘍の発生頻度については性差を認めず、全体の平均年齢は 40~50 歳で定型カルチノイドのほうが若年に多く、<sup>3</sup> 異型カルチノイド 441 例の平均年齢は 65 歳と報告されている。<sup>4</sup>

治療は肺癌に準じた外科的切除が行われ、切除不能な進行症例では経験的に小細胞癌に準じた抗腫瘍剤治療が行われるが、効果は不十分なことが多い。

近年肺癌は分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬の出現により目覚しく治療成績が向上しており、遺伝子変異は肺癌において予後を左右する極めて重要な因



**Figure 3.** After medication with ALK inhibitor (Alectinib), the primary tumor (A, arrow, after fifteen days) and brain metastases (B, arrow, after fifteen days) (C, arrow, after seven months) were reduced in size.

子の一つである。

ALK 融合遺伝子は非小細胞肺癌全体では 2~5% に発現し、腺癌で 4~5% 発現してそれ以外の組織型での発現は 1% 程度で、ALK 融合遺伝子陽性肺癌の平均年齢は肺癌全体と比較し 10 歳ほど若年で、非・軽喫煙者に多い。<sup>5</sup>

ALK 融合遺伝子検査のアルゴリズムでは、IHC 陽性を認めた場合はその後 FISH 法での評価を行い、FISH 法が陽性の場合に ALK 阻害薬の適応であるとされている。

また、染色性評価にあたり正常の神経系細胞に発現している全長型 ALK が高感度 IHC で検出されるため、肺の神経内分泌系腫瘍では全長 ALK タンパクの生理的発現により陽性反応が認められることが知られている。

その場合、陽性細胞率が高く (80% 以上)、checker board pattern を示すとされ、特にそのような症例では、FISH、RT-PCR、次世代シーケンサー (next generation sequencer : NGS) 法などを追加し ALK 融合遺伝子の有無を確認することが推奨されている。<sup>5,6</sup>

本症例は神経内分泌腫瘍である異型カルチノイドで、高感度 IHC にて ALK 融合遺伝子陽性を認め、全身状態が不良であったため FISH 法での再検結果を待たずに治療を開始した。

本来であれば、FISH 法の再検結果を確認し治療導入を行うことが必要であるが、進行が非常に速く病状が不良な症例においては、迅速な治療薬開始が必要と判断される場合では IHC 検査偽陽性の可能性につき患者・家族に十分説明の上、治療導入を行うことも選択肢として妥当と考えられる。またその際は、十分な精度管理がなされた IHC 法であることの確認と FISH 法による再検が必要である。<sup>5</sup>

神経内分泌腫瘍の遺伝子変異、治療に関する文献検索を行ったところ、ALK 融合遺伝子陽性の神経内分泌腫瘍

に関して、異型カルチノイド 4 例、大細胞神経内分泌癌 6 例、小細胞癌 3 例の報告を認めた。

異型カルチノイドでは 4 例中 4 例、<sup>7-10</sup> 大細胞神経内分泌癌では 6 例中 4 例<sup>10-13</sup> に対して ALK 阻害薬による治療が行われた。小細胞癌 3 例では ALK 阻害薬は使用されなかった。Table 1, Table 2 に示す通り、ALK 阻害薬が投与された症例では良好な病勢コントロールを認め、異型カルチノイドを含む神経内分泌腫瘍においても、ALK 融合遺伝子陽性例では、ALK 阻害薬に対して良好な治療成績が期待できる可能性が示唆される。

また免疫チェックポイント阻害薬治療に関しては、PD-L1 陽性進行固形腫瘍を有する患者における Pembrolizumab の安全性と有効性を評価したマルチコホート第 Ib 相 KEYNOTE-028 試験では、PD-L1 陽性の腺癌神経内分泌腫瘍 16 例、カルチノイド腫瘍 25 例 (肺 9 例、消化管 7 例、他 9 例) に対する良好な治療認容性・治療反応性が報告されている。<sup>14</sup>

肺癌において、NGS による遺伝子変異の網羅的解析が進められている。Park らの複数臓器の神経内分泌腫瘍における遺伝子変異を NGS にて網羅的解析を行った報告では、直腸・胃・虫垂・結腸の神経内分泌腫瘍 84 例中 27 例 (32.1%) で何らかの遺伝子変異を認め、神経内分泌腫瘍においても遺伝子変異は比較的一般的であることが示されている。<sup>15</sup>

これらの報告から肺カルチノイドに対しても遺伝子変異の網羅的解析や、結果に応じたドライバー遺伝子阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬を用いた標的治療が有用な可能性が示唆される。

## 結 語

現在肺腫瘍の治療は目覚しく発展しており、カルチノ

**Table 1.** ALK-rearrangement Atypical Carcinoid

case	primary/size	smoking	stage/metastasis	chemotherapy		reference
70 Male	LUL 26 mm	+	IVB (brain, lung, bone)	CBDCA + ETP (4 cycles SD)	Crizotinib (3 months PR)	7. Nakajima M, et al. 2016
54 Female	RML 20 mm	+	IVB (brain, bone)	Crizotinib (5 weeks SD)		8. Fukuizumi A, et al. 2015
52 Male	RML 12 mm	-	IVB (brain, bone, choroid)	TEM + Cape (2 cycles PD)	Alectinib (5 months PR)	9. Wang VE, et al. 2017
64 Female	RUL 45 mm	-	IVB (brain, adrenal gland)	Crizotinib (12 months PD)		10. Zheng Q, et al. 2018
61 Male (present)	RLL 10 mm	+	IVB (brain, lung)	Alectinib (7 months PR)		

RUL, right upper lobe; RML, right middle lobe; RLL, right lower lobe; LUL, left upper lobe; CBDCA, Carboplatin; ETP, Etoposide; TEM, Temozolomide; Cape, Capecitabine; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

**Table 2.** ALK-rearrangement Large Cell Neuroendocrine Carcinoma

case	primary/size	smoking	stage/metastasis	chemotherapy			reference	
47 Male	RML 15 mm	-	IVA (lung)	Crizotinib (10 months PR)			10. Zheng Q, et al. 2018	
75 Female	LLL 21 mm	-	IVB (bone, liver)	CBDCA + CPT11 (1 cycle PD)	CBDCA + ETP (1 cycle PD)	AMR (5 cycles PD)	Alectinib (4 months PR)	11. Hayashi N, et al. 2018
69 Female	NA NA	-	NA (NA)	CDDP + PEM (1 year SD)	Crizotinib (6 months PD)	Ceritinib (9 months PD)	CDDP + ETP (2 cycles PD)	12. Hoton D, et al. 2018
43 Female	LUL 50 mm	-	IVB (brain, bone, skin, liver, bleast)	Crizotinib (6 weeks PD)				13. Omachi N, et al. 2014

RML, right middle lobe; LUL, left upper lobe; LLL, left lower lobe; CBDCA, Carboplatin; CDDP, Cisplatin; CPT11, Irinotecan; ETP, Etoposide; AMR, Amrubicin; PEM, Pemetrexed; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NA, not available.

イドについてもドライバー遺伝子変異などの検索結果により様々な治療の適応が検討されるとともに、症例の蓄積による治療ガイドラインの策定が期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：脳腫瘍切除検体を詳細にご検討いただきました。札幌医科大学附属病院病理部の長谷川匡先生、瀬川恵子先生に感謝申し上げます。

**REFERENCES**

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1243-1260.
2. Hage R, de la Rivière AB, Seldenrijk CA, van den Bosch JM. Update in pulmonary carcinoid tumors: a review article. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:697-704.
3. Soga J, Yakuwa Y. Bronchopulmonary carcinoids: An analysis of 1,875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical

4. Steuer CE, Behera M, Kim S, Chen Z, Saba NF, Pillai RN, et al. Atypical carcinoid tumor of the lung: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *J Thorac Oncol.* 2015;10:479-485.
5. 日本肺癌学会・日本病理学会合同 ALK-IHC 精度管理ワーキンググループ. 肺癌における ALK 免疫染色プラクティカルガイド. 2017.
6. 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. 2011.
7. Nakajima M, Uchiyama N, Shigemasa R, Matsumura T, Matsuoka R, Nomura A. Atypical carcinoid tumor with anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement successfully treated by an ALK inhibitor. *Intern Med.* 2016; 55:3151-3153.
8. Fukuizumi A, Akagi K, Sakai H. A case of atypical carcinoid: harboring variant 3a/b EML4-ALK rearrangement. *J Thorac Oncol.* 2015;10:e104-e106.
9. Wang VE, Young L, Ali S, Miller VA, Urisman A, Wolfe J, et al. A case of metastatic atypical neuroendocrine tumor with ALK translocation and diffuse brain metastases. *Oncologist.* 2017;22:768-773.
10. Zheng Q, Zheng M, Jin Y, Shen X, Shan L, Shen L, et al. ALK-rearrangement neuroendocrine carcinoma of the lung: a comprehensive study of a rare case series and re-

- view of literature. *Onco Targets Ther.* 2018;11:4991-4998.
11. Hayashi N, Fujita A, Saikai T, Takabatake H, Sotoshiro M, Sekine K, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Harboring an Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Rearrangement with Response to Alectinib. *Intern Med.* 2018;57:713-716.
  12. Hoton D, Humblet Y, Libbrecht L. Phenotypic variation of an ALK-positive large-cell neuroendocrine lung carcinoma with carcinoid morphology during treatment with ALK inhibitors. *Histopathology.* 2018;72:707-710.
  13. Omachi N, Shimizu S, Kawaguchi T, Tezuka K, Kanazu M, Tamiya A, et al. A case of large-cell neuroendocrine carcinoma harboring an EML4-ALK rearrangement with resistance to the ALK inhibitor crizotinib. *J Thorac Oncol.* 2014;9:e40-e42.
  14. Mehnert JM, Rugo HS, O'Neil BH, Santoro A, Schellens JHM, Cohen RB, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced carcinoid or pancreatic neuroendocrine tumors: results from the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl 5):v142-v157.
  15. Park HY, Kwon MJ, Kang HS, Kim YJ, Kim NY, Kim MJ, et al. Targeted next-generation sequencing of well-differentiated rectal, gastric, and appendiceal neuroendocrine tumors to identify potential targets. *Hum Pathol.* 2019;87:83-94.