

●症 例

クリゾチニブ使用後アレクチニブに奏効せずセリチニブが奏効した ALK 遺伝子陽性肺癌

渡辺 和良^a 早稲田優子^a 高戸 葉月^a 松岡 寛樹^a 笠原 寿郎^b

要旨：症例は66歳，男性．cT4N2M1a（悪性胸水），stage IVの肺腺癌と診断され，プラチナ併用化学療法を施行し一時改善したが，その後腫瘍は増大した．後日EML4-ALK融合遺伝子陽性が判明したため，クリゾチニブを開始した．腫瘍は縮小したが好中球減少，蜂窩織炎を認めたため，クリゾチニブを中止した．その後腫瘍が増大し，アレクチニブを開始したが著効せず，セリチニブに変更したところ，腫瘍は速やかに縮小し，奏効した．副作用はごく軽度で忍容性は良好であった．

キーワード：クリゾチニブ，アレクチニブ，セリチニブ，ALK 遺伝子転座陽性非小細胞肺癌

Crizotinib, Alectinib, Ceritinib, Positive for ALK rearrangement lung adenocarcinoma

緒 言

近年，分子標的薬が開発され，肺腺癌の治療成績は大きく向上した．我が国において現在，echinoderm microtubule associated protein like 4-anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) 融合遺伝子陽性肺腺癌に対しては，クリゾチニブ (crizotinib)，アレクチニブ (alectinib)，セリチニブ (ceritinib) の3剤が使用可能である．今回，我々はクリゾチニブ，アレクチニブで progressive disease (PD) となった EML4-ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌に対して，セリチニブが著効した1例を経験したので，報告する．

症 例

患者：66歳，男性．

主訴：セリチニブ導入目的．

既往歴：40歳 高血圧，60歳 2型糖尿病．

喫煙歴：35本/日×40年，60歳から禁煙．

現病歴 (図1)：X-6年12月に労作時呼吸困難 [Modified British Medical Research Council (mMRC) 2] を自覚し，X-5年1月に当院呼吸器内科を受診した．胸部単純CTにて，右上葉腫瘍と右胸水貯留を認め，胸水か

ら腺癌 (adenocarcinoma) が検出され，cT4N2M1a (悪性胸水)，stage IV の epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陰性肺腺癌と診断した．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) によるプラチナ併用化学療法を6コース施行後，BEV単剤による維持療法を施行した．癌胎児性抗原 (carcinoembryonic antigen : CEA) は592.9 ng/ml から200 ng/ml 台と改善を認めたが，X-4年1月にPDとなった．初診時の胸水 cell block でALK免疫染色陽性率80~90%，ALK-FISH陽性率17%とEML4-ALK融合遺伝子陽性が判明したため，X-4年6月にクリゾチニブを開始したところ著明に縮小しPRと判断，CEAも5 ng/mlと改善を認めた．X-4年9月よりリンパ浮腫 (grade 2)，X-2年6月より好中球減少 (grade 3) と蜂窩織炎を認めたためX-2年9月にクリゾチニブ中止となった．その後，X-1年1月に再燃した．X-1年3月にはCEAが10.9 ng/mlとなり，アレクチニブを開始した．X-1年5月のCEAは3.5 ng/mlと一時改善を認めたが，その後は増悪傾向となりX-1年11月にPDと判断された．本人の希望でアレクチニブを継続していた．X年5月の単純CTで陰影のさらなる増大，新病変の出現を認め (図2A)，X年6月のCEAは22.5 ng/mlと上昇していた．セリチニブ導入目的で入院となった．

入院時現症：身長165.0 cm，体重70.0 kg，体温37.0℃，血圧132/69 mmHg，脈拍82回/min・整，呼吸数18回/min，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 96% (room air)，正常肺胞呼吸音，副雑音なし，その他の身体的異常所見は認めなかった．

連絡先：渡辺 和良

〒920-8610 石川県金沢市沖町ハ15

^aJCHO 金沢病院呼吸器内科

^b金沢大学附属病院呼吸器内科

(E-mail: nrn40833@nifty.com)

(Received 10 Feb 2017/Accepted 25 Apr 2017)

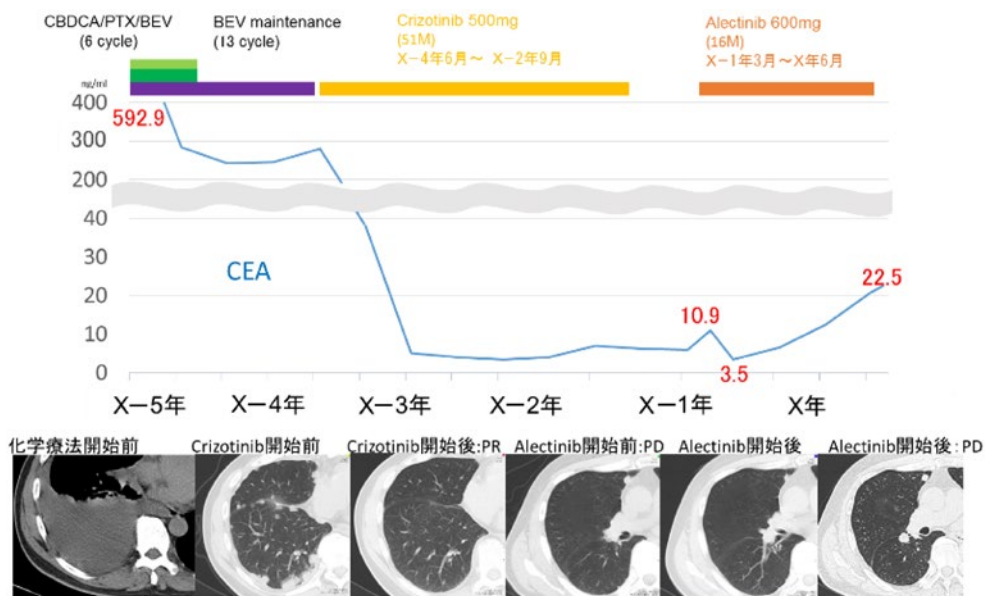
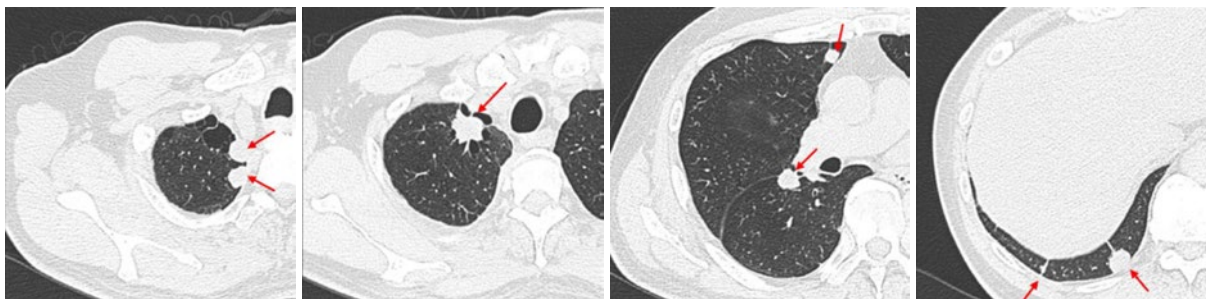


図1 セリチニブ投与前までの臨床経過

A. Ceritinib投与前 X年5月



B. Ceritinib投与後 X年8月

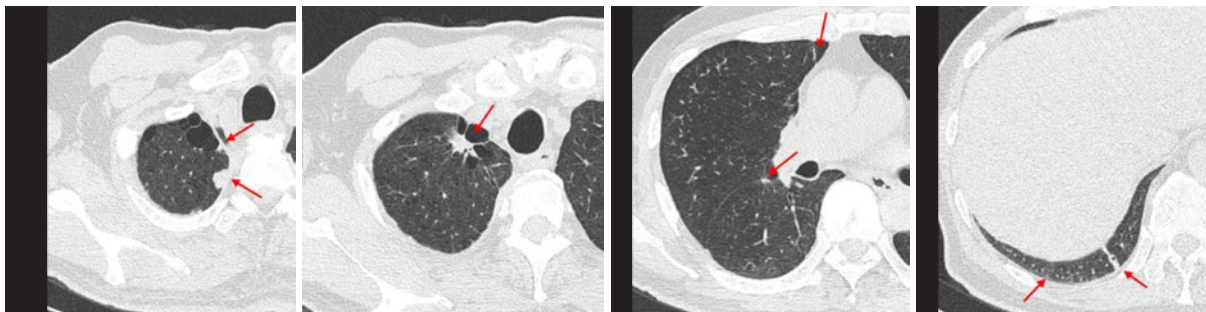


図2 胸部単純CT。(A)セリチニブ投与前。右肺尖～上葉内側・胸壁に胸膜腫瘍認める。右肺葉間，右上葉S3，右肺底部背側，横隔膜直上に小結節影認める(←)。(B)セリチニブ投与開始3ヶ月後。すべての結節影で縮小，消失を認めた(←)。縮小率は-69%であった。

胸部X線写真：右上・中肺野に腫瘍陰影を認めた。
臨床経過(図3)：X年6月28日セリチニブ750mg/日で開始した。X年8月23日の胸部単純CTではすべての結節影が縮小または消失し(図2B)，X年10月13日の血液検査でCEA 1.9ng/mlと改善を認めた。副作用と

して肝酵素上昇(grade 1)と食欲不振(grade 1)をセリチニブ開始直後から認めた。食欲不振は増悪傾向を示し，X年8月にはgrade 3まで増悪，さらに悪心(grade 1)，下痢(grade 1)も認めた。そこでX年8月23日にセリチニブを中断したところ食欲不振，悪心，下痢は改

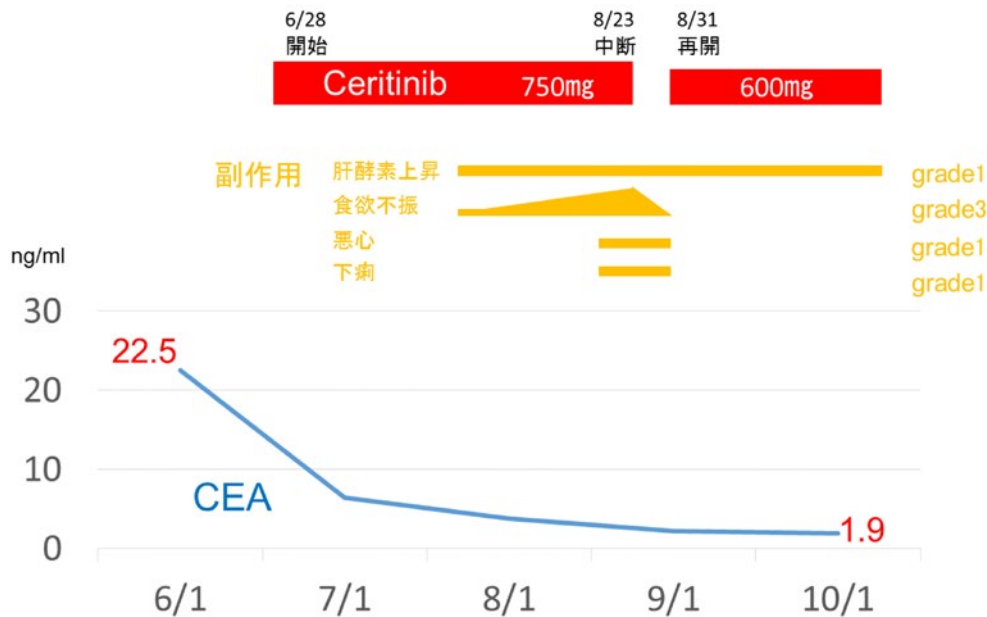


図3 セリチニブ投与後の臨床経過

善を認めたため、中断から8日後にセリチニブ 600 mg/日で再開した。その後の副作用は肝酵素上昇 (grade 1) を認めるのみである。現在は partial response (PR) と判断し、継続加療中である。

考 察

本症例は、初診から5年間生存・加療しているEML4-ALK融合遺伝子陽性肺腺癌の1例である。現在、我が国ではALK阻害剤としてクリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブが使用可能である。クリゾチニブは最初に承認されたALK阻害剤で、アレクチニブはクリゾチニブよりも無増悪生存期間や有害事象のデータが良好で、クリゾチニブに耐性を持つ中枢神経病変に対する有効性も報告されている¹²⁾。我が国では、セリチニブはクリゾチニブによる既治療患者に対して適応とされている。セリチニブの効果を検証した文献では、クリゾチニブによる既治療患者に対する奏効率は39~56%、無増悪生存期間の中央値は5.7~6.9ヶ月で、中枢神経病変に対する効果も認められた^{3)~6)}。また、ALK阻害剤による先行治療がないALK陽性非小細胞癌に対してアレクチニブとセリチニブはクリゾチニブと比べて有意に無増悪生存期間を延ばし、有害事象が少ないことが報告されているが、アレクチニブとセリチニブの比較試験は施行されていない²⁾³⁾。ALK阻害剤使用後の長期生存率に関しては、クリゾチニブとアレクチニブの2剤を使用した際の無増悪生存期間の中央値が35.2ヶ月、5年生存率が77.8%という報告がある⁷⁾。本症例において、セリチニブはALK阻害

剤として3剤目であった。加療開始から5年間経過していたが、縮小率-69%のPRと、既存の報告と遜色ない結果となった。セリチニブの有害事象としては悪心 (発現頻度 77.9%, 発現時期中央値 4.0 日, 持続期間中央値 84.0 日), 嘔吐 (発現頻度 58.6%, 発現時期中央値 5.5 日, 持続期間中央値 16.5 日), 下痢 (発現頻度 77.1%, 発現時期中央値 8.0 日, 持続期間中央値 37.0 日), 食欲不振 (発現頻度 31.9%), 肝酵素上昇 (発現頻度 3.6%, 発現時期中央値 28.0 日, 持続期間中央値 48.0 日) などがある。本症例ではセリチニブ開始直後から肝酵素上昇 (grade 1), 食欲不振 (grade 1) を認め、セリチニブ開始から2ヶ月後には食欲不振は grade 3 と増悪し、悪心 (grade 1), 下痢 (grade 1) も認めるようになった。セリチニブを減量したところ X 年 10 月来院時では自覚症状は認めず、肝酵素上昇 (grade 1) のみとなった。

ALK阻害剤の耐性獲得の機序として、① ALK領域の変異、② ALK遺伝子の増幅、③ EGFRシグナル伝達回路の活性化、④ heat shock protein 90 (Hsp90) 経路の活性化、⑤ phosphoinositide-3 kinase/protein kinase-B/mammalian target of rapamycin (PI3K/AKT/mTOR) 経路の活性化、⑥ v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma (KRAS) の変異、⑦ 不十分な血液脳関門通過性に関連する薬物動態学的な耐性が考えられている^{8)~14)}。クリゾチニブの耐性機序は報告が複数されているが、アレクチニブ、セリチニブの耐性機序に関しては十分なデータがないのが現状である。ALK阻害剤使用後のALK領域二次変異の割合はクリゾチニブが20%に対して、アレクチニブが53%、

セリチニブが54%と高い数値を示している¹⁵⁾。アレクチニブの耐性を獲得するALK領域二次変異としてI1171T, V1180L, G1202Rが報告されており、特にG1202Rの変異が多い。I1171TとV1180Lにはセリチニブが奏効する⁹⁾。一方、G1202Rはセリチニブが有効ではないが、ロルラチニブ (lorlatinib) が期待できる¹⁶⁾。さらに、mesenchymal-epithelial transition (MET) 遺伝子増幅もアレクチニブの耐性獲得の一因として考えられている。クリゾチニブによる先行治療がない患者にアレクチニブを使用し、MET 遺伝子増幅による耐性を獲得した場合はクリゾチニブが奏効する可能性があることが報告されている⁸⁾。本症例ではアレクチニブでPDとなっており、耐性が生じたと判断した。セリチニブが奏効していることから、I1171TもしくはV1180LのALK領域二次変異が誘導された可能性がある。耐性遺伝子の検索、再生検に関しては同意が得られず、未実施となったが、今後ALK阻害薬の選択をする際に、腫瘍細胞を用いた遺伝子解析の臨床応用が期待される。

謝辞：本論文の要旨は第78回日本呼吸器学会北陸地方会(2016年11月、福井)において発表した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 小林慧悟, 他. 中枢神経系転移をきたしたクリゾチニブ耐性ALK陽性肺癌にアレクチニブが臨床的に有効であった4例. 日呼吸誌 2016; 5: 184-88.
- 2) Hirsch FR, et al. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2016; 388: 1012-24.
- 3) Kim DW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 452-63.
- 4) Mok T, et al. ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl): abstr 8059.
- 5) Felip E, et al. ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALK-naïve adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl): abstr 8060.
- 6) Nokihara H, et al. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl): abstr 9008.
- 7) Asao T, et al. Sequential Use of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Japanese Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Lung Cancer* 2016; 18: e251-8.
- 8) Isozaki H, et al. Mechanisms of Acquired Resistance to ALK Inhibitors and the Rationale for Treating ALK-positive Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2015; 7: 763-83.
- 9) Sasaki T, et al. A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors. *Cancer Res* 2011; 71: 6051-60.
- 10) Doebele RC, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1472-82.
- 11) Costa DB, et al. Acquired resistance to the ALK inhibitor crizotinib in the absence of an ALK mutation. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 623-5.
- 12) Costa DB, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol* 2011; 29: e443-5.
- 13) Yamaguchi N, et al. Dual ALK and EGFR inhibition targets a mechanism of acquired resistance to the tyrosine kinase inhibitor crizotinib in ALK rearranged lung cancer. *Lung cancer* 2014; 83: 37-43.
- 14) Esfahani K, et al. A Systemic Review of Resistance Mechanisms and Ongoing Clinical Trials in ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 174.
- 15) Qiao H, et al. Cracking the Code of Resistance across Multiple Lines of ALK Inhibitor Therapy in Lung Cancer. *Cancer Discov* 2016; 6: 1084-6.
- 16) Gainor JF, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 2016; 6: 1118-33.

Abstract**A case of positive for ALK rearrangement lung adenocarcinoma recurred during administration of alectinib, improving after switching to ceritinib**

Kazuyoshi Watanabe^a, Yuko Waseda^a, Hazuki Takato^a, Hiroki Matsuoka^a and Kazuo Kasahara^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Japan Community Health Care Organization Kanazawa Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital

A 61-year-old man was diagnosed positive for anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement lung cancer (cT4N2M1a Stage IV) and given platinum combination chemotherapy. Improvement was noted, but tumors subsequently increased. Crizotinib was started, and primary tumors of the lung were reduced, but neutropenia was gradually appeared and worsened. Crizotinib was stopped. The tumors increased, and alectinib was started, but it was ineffective. Alectinib was changed to ceritinib, and a chest CT examination showed remarkable improvement. This case suggests that ceritinib is effective in some patients with ALK-positive adenocarcinoma previously treated with alectinib.