

176. 肺癌における ALK 阻害剤耐性獲得機序と克服の治療戦略

豊川 剛二

*国立病院機構 九州がんセンター 呼吸器腫瘍科

Key words : 非小細胞肺癌, *ALK* 融合遺伝子, 耐性機序, 次世代 ALK 阻害剤

緒言

肺癌はわが国の癌死亡原因の第一位であり、2012年の肺癌死亡数は7万人(71,518人)を超えている。悪性度が高く予後不良であるが、近年、その発生機序が解明されつつあり、特に腺癌において oncogene の同定が進んでいる。*EGFR* や *ALK* などが代表的なものとして挙げられ、*ALK* 融合遺伝子を有する症例には crizotinib などの ALK 阻害剤が著効する。しかしながら、非常に多くの症例で耐性を獲得することが知られており、耐性獲得機序の解明とその克服が喫緊の課題である。本研究において、ALK 阻害剤に対する新たな耐性獲得機序を解明した。すなわち、crizotinib に対する *ALK* I1171T、alectinib に対する *ALK* I1171N、および *MET* 増幅、また ceritinib に対する *ALK* G1123S を同定したので報告する。

方法および結果

1. Crizotinib 耐性を惹起する新たな *ALK* 二次変異 (I1171T)

症例1は27歳の非喫煙女性であり、骨・脳転移を有する進行肺腺癌であった。左鎖骨生検標本の FISH、および RT-PCR/ダイレクトシーケンス法にて *ALK* 融合遺伝子が同定された(図1A)。Cisplatin + pemetrexed による一次化学療法後に、crizotinib が投与された。最良効果は部分奏効であったが(図1B、および図1C)、約8か月後に脳転移の再燃、および約18か月後に右胸水が増加した(図1D)。胸水は癌性胸水であり、RT-PCR、およびダイレクトシーケンス法にて crizotinib 投与前には見られなかった *ALK* の二次変異 (I1171T) が同定された(図1E)¹⁾。

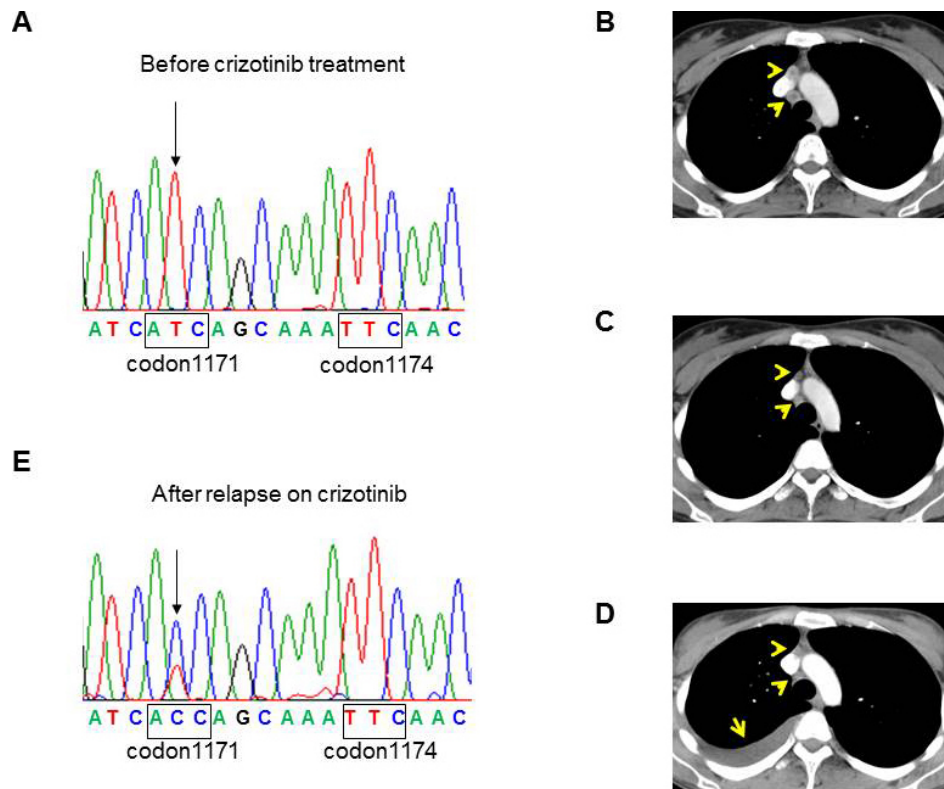


図1. Crizotinib 投与前後の CT 画像、およびダイレクトシーケンス画像

(A) Crizotinib 耐性獲得前の *ALK* 融合遺伝子。(B) Crizotinib 投与前の縦隔リンパ節転移。(C) Crizotinib が奏効した際の縦隔リンパ節転移。(D) Crizotinib に対して耐性獲得後の縦隔リンパ節、ならびに癌性胸水。(E) Crizotinib 耐性獲得後の *ALK* I1171T。

2. Alectinib 耐性を惹起する新たな *ALK* 二次変異 (I1171N)

症例 2 は 49 歳の非喫煙女性であり、局所進行肺癌と診断された。化学放射線療法 (cisplatin + vinorelbine + 放射線照射) が行われたが、約 7 か月後に原発巣の再燃と多発・肝・骨転移の出現が見られた。皮膚転移の生検標本に関して、FISH、IHC、および RT-PCR の結果、*ALK* 融合遺伝子が同定された (図 2A)。Pemetrexed による二次化学療法により部分奏効が得られたが、8 サイクルの後に再燃した (図 2B)。その後、alectinib の投与が行われ、原発巣、ならびに肝転移巣の著明な縮小が得られた (図 2C)。しかしながら、alectinib 投与開始から約 7 か月後に原発巣・肝転移巣の再燃が見られた (図 2D)。肝転移巣に対する再生検を行い、I1171N という新たな *ALK* の二次変異が同定された (図 2E) ¹⁾。

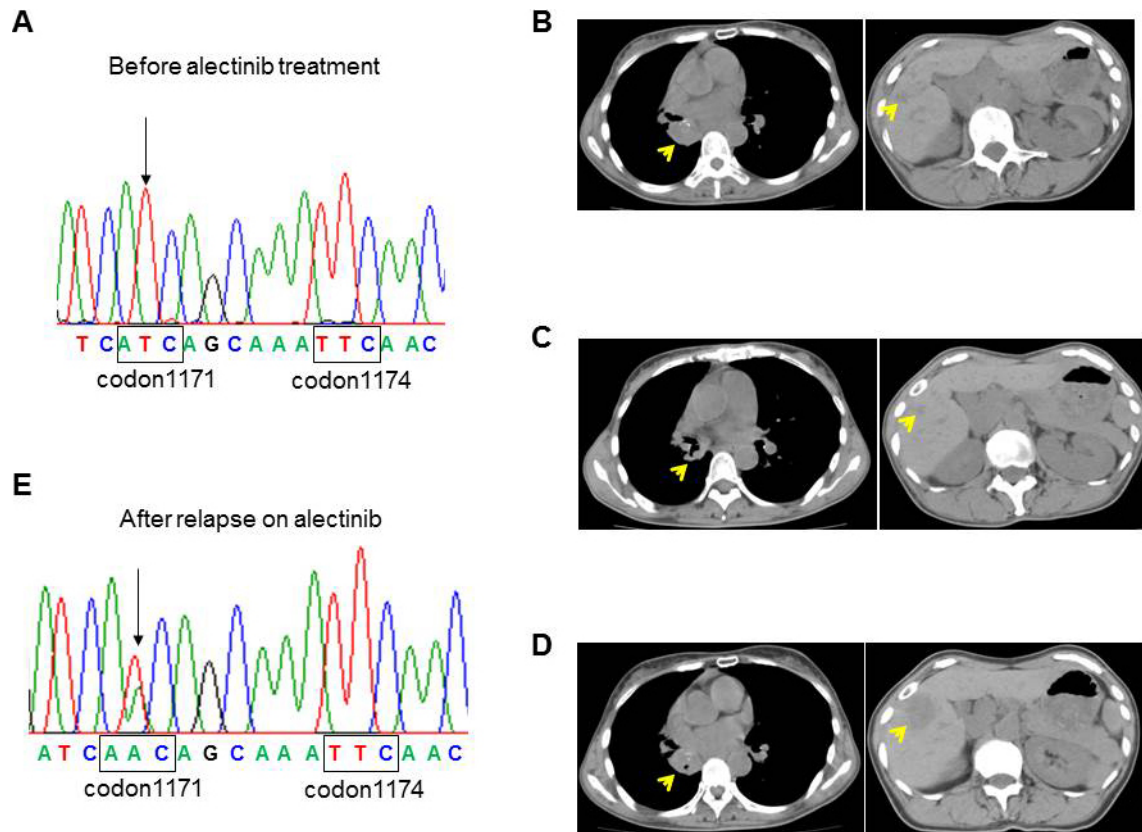


図2. Alectinib 投与前後の CT 画像、およびダイレクトシーケンス画像

(A) Alectinib 耐性獲得前の *ALK* 融合遺伝子。(B) Alectinib 投与前の原発巣、ならびに肝転移巣。(C) Alectinib が奏効した際の原発巣、ならびに肝転移巣。(D) 耐性獲得後の原発巣、ならびに肝転移巣。(E) Alectinib 耐性獲得後の *ALK* G1171N。

3. Ceritinib 耐性を惹起する新たな *ALK* 二次変異 (G1123S)

症例 3 は 58 歳の非喫煙男性であり、癌性胸水・骨転移を有する IV 期肺腺癌と診断された。プラチナベースの一次化学療法が奏効しなくなった後に、胸膜播種巣の生検が行われ、FISH 法にて *ALK* 融合遺伝子が同定された。その後、crizotinib が投与され部分奏効が得られたが、28 か月後に腰椎転移が増悪したため crizotinib を中止し ceritinib を投与開始した。肝転移巣の縮小が認められたが (図 3A、および図 3B)、約 2 年後に肝転移巣の再燃が見られた (図 3C、および図 3D)。その後、肝生検が行われ、治療前には見られなかった G1123S という *ALK* 遺伝子の二次変異が同定された (図 4A、および図 4B)。特記すべきことに、alectinib 投与によって迅速かつ劇的な肝転移縮小がみられた (図 4C)。このことから、*ALK* G1123S を介した ceritinib 耐性獲得に対しては alectinib が奏効することが示された²⁾。

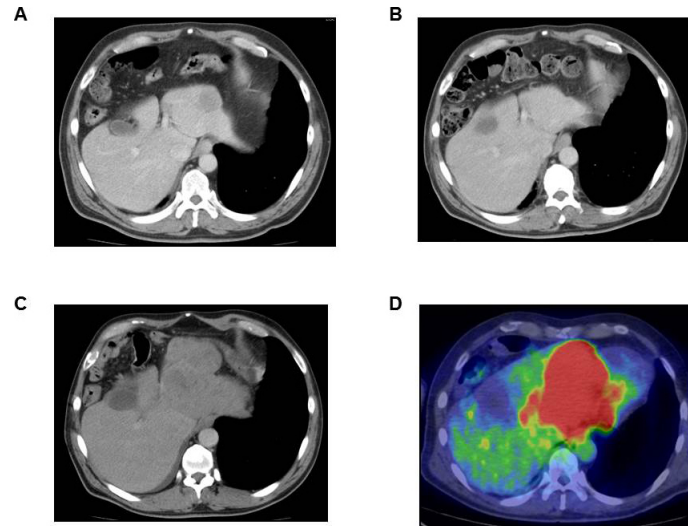


図3. Ceritinib 投与前後の CT 画像

(A) Ceritinib 投与前の肝転移巣。(B) Ceritinib が奏効した際の肝転移巣。(C) Ceritinib 耐性獲得後の肝転移巣。(D) Ceritinib 耐性獲得後の肝転移巣の PET/CT 画像。

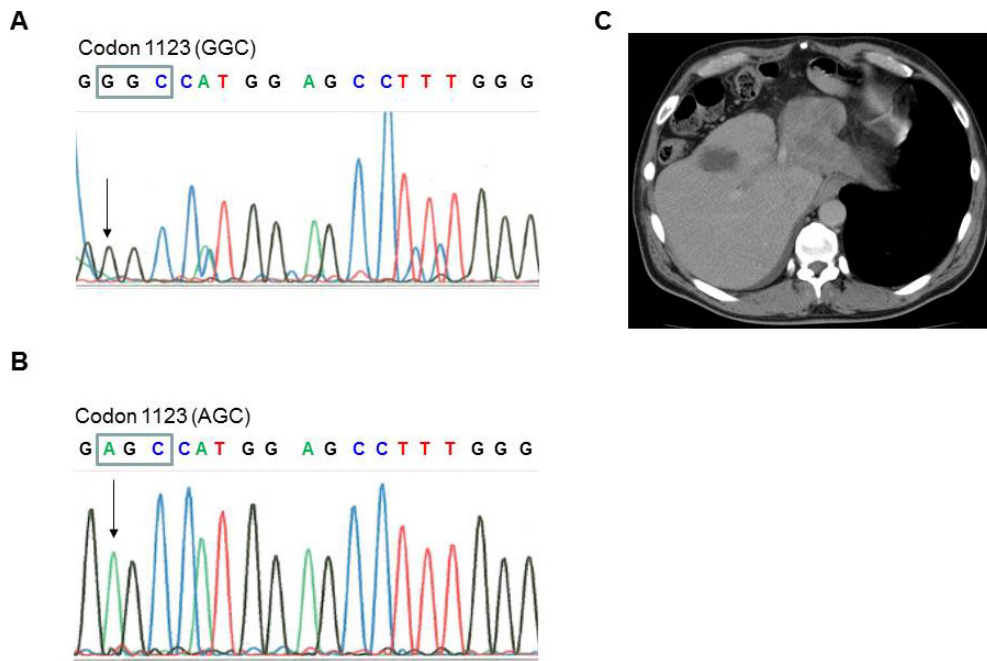


図4. Ceritinib 投与前後のダイレクトシーケンス画像、および alectinib 投与後の CT 画像

(A) Ceritinib 耐性獲得前の *ALK* 融合遺伝子。(B) Ceritinib 耐性獲得後の *ALK*G1123S。(C) Alectinib 投与後の肝転移巣。

4. Alectinib 耐性を惹起する *MET* 増幅

症例 4 は 43 歳の非喫煙女性であり、標準的殺細胞性抗癌剤が奏効しなくなった後に、alectinib が投与された。最良効果は部分奏効、ならびに 10.5 か月の無増悪生存期間が得られたが、急激な肝転移巣の増悪 (図 5A、および図 5B) と播種性血管内凝固症候群 (DIC、図 5C) が見られた。その時点で全身状態不良であり、また標準的殺細胞性抗癌剤の投与後であり、crizotinib を投与する方針とした。その後、劇的に全身状態、および DIC は改善し (図 5C)、肝転移

巣も著明に縮小した (図 5D)。状態改善後に肝生検を行った結果、*MET* 遺伝子増幅 (図 5E) が見られた (*ALK* の二次変異やその他の bypass track を介した耐性機序はなし)。c-MET 阻害剤として開発された crizotinib が著効したことを考慮すると、*MET* 遺伝子増幅が alectinib に対する耐性獲得に関与しているものと考えられた^{3,4)}。

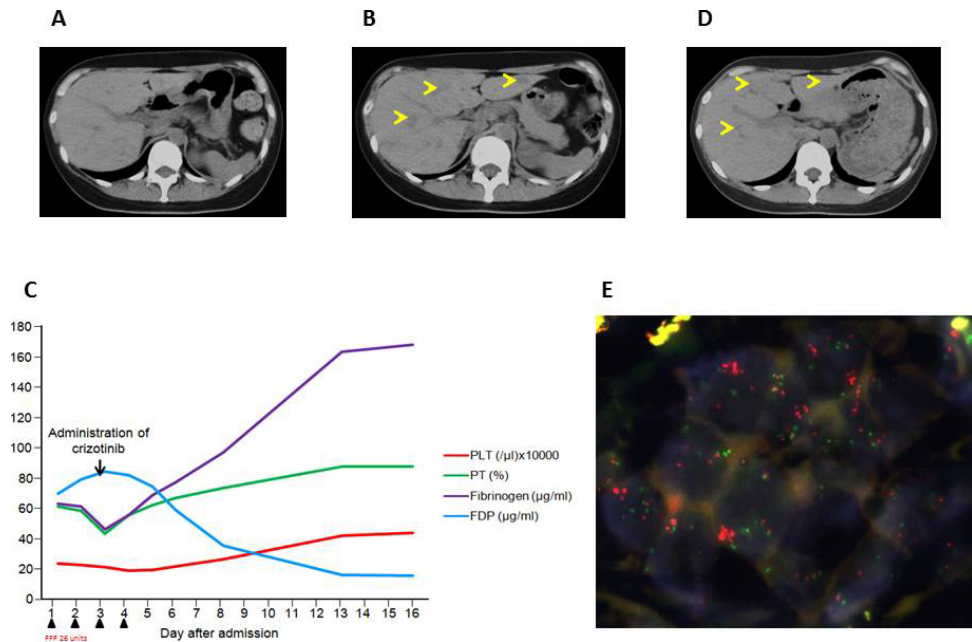


図 5. Alectinib 投与前後、および crizotinib 投与後の CT 画像。および *MET* 遺伝子増幅

(A) Alectinib 投与前の肝転移巣。(B) Alectinib 耐性獲得後の肝転移巣。(C) Alectinib 耐性獲得時の DIC、および crizotinib 投与後の推移。(D) Crizotinib 投与後の肝転移巣の縮小。(E) Alectinib 耐性獲得時の *MET* 増幅。青：DAPI；赤：*MET*；緑：7q11.21。

考 察

これまでに *ALK* 阻害剤に対する耐性獲得機序として、*ALK* 遺伝子の二次変異をはじめ、*ALK* 遺伝子の copy number gain や bypass track (EGFR, K-ras, および KIT) などが報告されている。本研究成果から、新たな *ALK* 遺伝子の二次変異として I1171T、I1171N、および G1123S が、crizotinib、alectinib、および ceritinib に対して耐性を惹起することが明らかになった。この結果はある *ALK* 阻害剤に耐性獲得後に次の *ALK* 阻害剤を選択するうえで重要な情報であると考えられる。Ceritinib 耐性を惹起する G1123S は alectinib によって耐性克服可能なことは、新たな *ALK* 阻害剤の sequence を考えるうえで重要な知見である。また、特記すべきことに、alectinib に対する耐性獲得後の肝生検の結果、*MET* 遺伝子増幅が見られた。元来、c-MET 阻害剤として開発された crizotinib が著効したことを考慮すると、*MET* 遺伝子増幅が alectinib に対する耐性獲得に関与しているものと考えられる。また、最近の報告では HGF/*MET* 経路の活性化が alectinib 耐性を惹起することを裏付ける基礎データが得られている。これは、新たな alectinib 耐性獲得機序を示すだけでなく、第二世代 *ALK* 阻害剤である alectinib 投与後にも crizotinib を投与する意義がある可能性を示した点で、非常に重要である。今後、さらなる耐性獲得機序の同定と、それに基づいた *ALK* 阻害剤の sequence 治療の研究が必要である。

共同研究者

本研究の共同研究者は、九州がんセンター呼吸器腫瘍科の竹之山光広、および九州大学大学院消化器総合外科の田川哲三と岡本龍郎である。最後に、本研究にご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深謝いたします。

文 献

- 1) Toyokawa G, Hirai F, Inamasu F, Yoshida T, Nosaki K, Takenaka T, Yamaguchi F, et al. Secondary mutations at I1171 in the ALK gene confer resistance to both Crizotinib and Alectinib. *J Thorac Oncol.* 2014;9(12):e86-7. doi: 10.1097/JTO.0000000000000358.
- 2) Toyokawa G, Inamasu E, Shimamatsu S, Yoshida T, Nosaki K, Hirai F, Yamaguchi F, et al. Identification of a Novel ALK G1123S Mutation in a Patient with ALK-rearranged Non-small-cell Lung Cancer Exhibiting Resistance to Ceritinib. *J Thorac Oncol.* 2015;10(7):e55-7. doi: 10.1097/JTO.0000000000000509.
- 3) Toyokawa G, Takenoyama M, Watanabe S, Toyozawa R, Inamasu R, Kojo M, Shiraishi Y, et al. Dramatic response to crizotinib in an ALK-positive adenocarcinoma patient with disseminated intravascular coagulation. *J Thorac Oncol.* 2013;8(11):e96-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182a008ed.
- 4) Gouji T, Takashi S, Mitsuhiro T, Yukito I, Crizotinib can overcome acquired resistance to CH5424802: is amplification of the MET gene a key factor? *J Thorac Oncol.* 2014;9(3):e27-8. doi: 10.1097/JTO.0000000000000113.