



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	第 1016 号
氏名	朴 将哲
授与年月日	平成 26 年 3 月 25 日
学位論文の題名	<p>Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer: CT characteristics and response to chemotherapy. (ALK 融合遺伝子陽性進行非小細胞肺癌における臨床像および画像所見の検討)</p> <p>Cancer Medicine 2014 (accepted for publication)</p>
論文審査担当者	<p>主査： 藤井 義敬 副査： 稲垣 宏, 新実 彰男</p>

論文内容の要旨

【背景】

肺癌は死因の上位を占める悪性腫瘍の一つである。臨床像と治療法の違いから小細胞肺癌, 非小細胞肺癌と分類されているが, その多くを占める非小細胞肺癌, 特に腺癌の治療法は近年目覚ましい発展を遂げている。2007年, 間野らのグループにより肺癌の一部に*EML4-ALK*融合遺伝子を持つものがあると報告された。この遺伝子はともにヒトの2番染色体の短腕内に存在する, 細胞内骨格タンパク質をコードするechinoderm microtubule associated protein-like4 (*EML4*) 遺伝子と, 受容体型チロシンキナーゼをコードする anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) 遺伝子が, 染色体転座により融合した特殊な遺伝子である。同グループは*EML4-ALK*融合遺伝子を肺胞上皮で特異的に発現するトランスジェニックマウスを作製し, 生後2週間で両肺に数百個の肺腺癌が形成されたことから, *EML4-ALK*融合遺伝子が発癌の原因となっていることを証明した。この*ALK*融合遺伝子は非小細胞肺癌全体の約5%程度に存在すると考えられる。臨床的には若年発症例が多く, 組織学的には粘液産生性細胞が充実しない篩状構造を呈して増殖する, いわゆるmucinous cribriform patternといわれる通常の肺腺癌では稀な組織構造を持つ。また肺腺癌では極めて稀な印環細胞が所々に見られることも特徴の一つである。2010年, *ALK*陽性肺癌に対して特異的阻害薬である*ALK*阻害剤 (クリゾチニブ) が著効することが報告され, 実臨床において比較的頻度の少ない*ALK*陽性肺癌の正確な診断が求められている。*ALK*陽性肺癌の臨床病理学的特徴についてはすでに多くの報告がなされているが一方, 画像所見の報告は少なく, 外科的切除可能症例を対象にした報告があるものの切除不能進行例の報告は少ない。このような背景のもと, 切除不能*ALK*陽性肺癌の臨床像とCT画像所見について検討した。

【目的・方法】愛知県がんセンター中央病院で2006年7月から2012年10月までに, 免疫染色とFISHもしくはRT-PCR検査で*ALK*陽性肺癌と診断された切除不能症例36例の臨床像およびCT所見について検討した。CTスライス厚は5mm-10mm厚で評価を行った。CT所見は, mass (3cmを超える腫瘍) または nodule (3cm以下の結節) の存在, consolidation, air bronchogram, 気管支の異常, GGO (すりガラス状陰影), 胸水, リンパ節腫大, リンパ節の節外浸潤およびリンパ管症の有無を評価した。

【結果】男/女: 14/22, 年齢中央値48.4歳(26-79), 非喫煙者または軽喫煙者/喫煙者: 28/8, 組織型は全例腺癌, 病期III/IV: 4/32。CT所見において, 原発巣は36例中17例(47.2%)でmass, 16例(44.4%)でnoduleとして認められた。31例(86.1%)でリンパ節腫大を認め, 7例(19.4%)でリンパ節の節外浸潤, 3例(8.3%)でリンパ管症, 胸水は15例(41.7%)で認めた。GGOの併存は1例を除き認めなかった。化学療法の実行について, 36例中20例で評価可能であった。一次治療では10例(50.0%)で部分奏功(PR: partial response), 9例(45.0%)で安定(SD: stable disease), 1例(5.0%)で進行(PD: progressive disease)であった。二次治療では5例(26.3%)で部分奏功(PR), 11例(57.9%)で安定(SD), 3例(15.8%)で進行(PD)であった。二次治療で部分奏功した5例はすべてクリゾチニブによる治療であった。一次治療の無増悪期間は平均8.2ヶ月であり, 二次治療の無増悪期間は平均6.0ヶ月であった。

【考察】今回の検討において, 切除不能*ALK*陽性肺癌は大多数がGGOを含まない腫瘍成長パターンを示し, 86.1%の症例でリンパ節腫大を伴い, 19.4%にリンパ節節外浸潤, 8.3%にリンパ管症, 41.7%に胸水を認めた。これらの結果は切除不能*ALK*陽性肺癌が原発のサイズのみから推測し得ない侵襲性の強い形質を持つ可能性を示唆する。切除不能*ALK*陽性肺癌の一次治療における殺細胞性抗癌剤に対する反応は比較的良好であったが二次治療では奏功を認めなかったのに対し, クリゾチニブに対する反応は二次治療において良好であった。このことは切除不能*ALK*陽性肺癌の二次治療における*ALK*阻害剤の潜在的有用性を示している。このような臨床的および画像的特徴は, 比較的頻度の少ない*ALK*陽性肺癌の適切な診断および治療に有用であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

【背景】

2007年、間野らのグループにより肺癌の一部に*EML4-ALK*融合遺伝子を持つものと報告された。この遺伝子はともにヒトの2番染色体の短腕内に存在する、echinoderm microtubule associated protein-like4 (*EML4*) 遺伝子と、受容体型チロシンキナーゼをコードする anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) 遺伝子が、染色体転座により融合した特殊な遺伝子である。*ALK*陽性肺癌の臨床病理学的特徴についてはすでに多くの報告がなされている一方、画像所見の報告は少なく、外科的切除可能症例を対象にした報告があるものの切除不能進行例の報告は少ない。本研究では、切除不能な*ALK*陽性肺癌の臨床像とCT画像所見について検討した。

【目的・方法】愛知県がんセンター中央病院で2006年7月から2012年10月までに、免疫染色とFISHもしくはRT-PCR検査で*ALK*陽性肺癌と診断された切除不能症例36例の臨床像およびCT所見について検討した。CT所見は、大きさ、GGO（すりガラス状陰影）の有無、胸水、リンパ節腫大、リンパ節の節外浸潤およびリンパ管症の有無を評価した。

【結果】男/女：14/22，年齢中央値48.4歳(26-79)，非喫煙者または軽喫煙者/喫煙者：28/8，組織型は全例腺癌，病期III/IV：4/32。CT所見において、原発巣は36例中17例(47.2%)でmass, 16例(44.4%)でnoduleとして認められた。31例(86.1%)でリンパ節腫大を認め、7例(19.4%)でリンパ節の節外浸潤，3例(8.3%)でリンパ管症，胸水は15例(41.7%)で認めた。GGOの併存は1例を除き認めなかった。化学療法の反応性について、36例中20例で評価可能であった。一次治療では10例(50.0%)で部分奏功(PR: partial response), 9例(45.0%)で安定(SD: stable disease), 1例(5.0%)で進行(PD: progressive disease)であった。二次治療では5例(26.3%)で部分奏功(PR), 11例(57.9%)で安定(SD), 3例(15.8%)で進行(PD)であった。二次治療で部分奏功した5例はすべてクリゾチニブによる治療であった。一次治療の無増悪期間は平均8.2ヶ月であり，二次治療の無増悪期間は平均6.0ヶ月であった。

【考察】切除不能 *ALK*陽性肺癌は大多数がGGOを含まない腫瘍成長パターンを示し、侵襲性の強い形質を持っていた。また切除不能 *ALK*陽性肺癌の二次治療における *ALK* 阻害剤の潜在的有用性を示している。

この論文に対し、主査と第一副査からは 1. このような転座が起こる原因は何か 2. 他の転座パートナー、Variantに共通したMotifはあるか 3. EGFR変異が共存しない理由はなにか 4. この融合蛋白がConstitutive activeとなるメカニズムは何か 5. この融合遺伝子によってがん化する細胞はEGFR遺伝子変異によって起きるものと異なるか などの質問があった。

第二副査からは 1. 肺がんの組織分類について 2. 肺がんの分子標的治療の展望 3. 転移性肺腫瘍の進展様式 4. 肺がん発症における喫煙の関与を受動喫煙も含めて述べよ の質問があった。これらに対して申請者はほぼ満足できる解答をした。

この研究は*EML4-ALK*融合遺伝子陽性の肺腺癌の臨床的特徴について解析し、その知見は今後このような肺がんの診断、治療薬の選択をする上で有用な情報となった。よって本論文の著者には博士(医学)の学位を授与するに相応しいと判定した。

論文審査担当者 主査 藤井義敬 副査 稲垣 宏 新実彰男