論文紹介

Case Report of Non-Small Cell Lung Cancer with *STRN-ALK* Translocation:
A Nonresponder to AlectinibYoko NAKANISHI¹⁾, Yuko IIDA²⁾, Noriaki TAKAHASHI²⁾, Shu HASHIMOTO²⁾ and Shinobu MASUDA¹⁾¹⁾ Division of Oncologic Pathology, Department of Pathology and Microbiology, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan²⁾ Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan*Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12:e202-e203.

Impact Factor : 12.46

アレクチニブに耐性を示した *STRN-ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌の 1 例

中西陽子, 飯田由子, 高橋典明, 橋本 修, 増田しのぶ

Anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌には *ALK* 阻害剤が適用され効果を奏しているが¹⁾, 獲得耐性変異の出現や上皮葉間移行 (EMT) などによる薬剤耐性化が生じることも知られている¹⁾. 今回我々は, *ALK* 阻害剤の一つであるアレクチニブに耐性を示した希少な *striatin (STRN)-ALK* 融合遺伝子を有する進行肺腺癌の 1 例を経験したので報告した.

症例は, 51 歳男性, 非喫煙者で左大腿部痛を主訴に来院した. 血管外科で深部静脈血栓症と肺梗塞の加療中, CT にて頸部, 鎖骨上, 縦隔, 肺門リンパ節腫脹が認められたため, 右頸部リンパ節より生検施行した結果, Stage 4 の *ALK* 融合遺伝子陽性原発性肺腺癌と診断された. トルソー症候群も疑われたため, ヘパリンと *ALK* 陽性肺腺癌に対するアレクチニブ (600 mg/日) の投与を開始した. 3 週間後, 各リンパ節の腫瘍結節は縮小傾向を認めたが, 3 か月後の CT 画像上では増大が認められた. 心嚢液ならびに胸水細胞診でも腫瘍の進展が示唆されたため, 細胞診検体から遺伝子解析を行ったが, *ALK* 遺伝子に獲得耐性変異は検出されなかった. アレクチニブからドセタキセル (60 mg/m²) に治療変更されたが, リンパ節腫脹の増大および胸水と心嚢液の増加を認め, 診断から 6 か月で永眠された.

ALK 陽性であるにも関わらず *ALK* 阻害剤が奏功しなかったことから, 本症例の細胞診検体を用いて次世代シーケンサーで網羅的 RNA 解析を行った結果, 希少な *STRN-ALK* 融合遺伝子が同定された. *STRN* 遺伝子は *ALK* や echinoderm microtubule associated protein like 4 (*EML4*) 同様に 2 番染色体短腕に位置し, *ALK* のリン酸化を活性化する coiled-coil ドメインをもつ. *STRN-ALK* 融合遺伝子は数例の甲状腺癌²⁾ および大腸癌³⁾ のみに報告されているだけで, いずれも悪性度が高く, 本症例同様に原発臓器外進展やリンパ節転移が顕著であることが報告されている^{2,3)}. 肺癌では大規模解析で 1 例が検出されている⁴⁾ が病態についての報告はない. *STRN-ALK* と *ALK* 阻害剤の関係について, 大腸癌症例ではセリチニブに 9 か月で効果低減が示されており³⁾, 甲状腺細胞に遺伝子導入したラットの実験ではクリゾチニブに感受性を示したが, アレクチニブや他の *ALK* 阻害剤の効果は明らかでなかったことが報告されている²⁾. 本症例は *ALK* の獲得耐性変異は検出されなかったが, 肺癌では世界で 2 例目となる *STRN-ALK* 融合遺伝子を有しており, さらに, 薬剤耐性機構として知られる上皮葉間移行 (EMT) に関連するビメンチン発現¹⁾, *ALK* 阻害剤の耐性因子として報告されている P 糖蛋白関連 *ABCB1* mRNA⁵⁾ の高発現が示された.

以上より, *STRN-ALK* 融合遺伝子と予後の関係は明らかではないが, *ALK* 融合遺伝子パターンの違いは *ALK* 阻害剤の効果の違いに関与する可能性が示唆された.

文 献

- 1) Gainor JF, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation *ALK* Inhibitors in *ALK*-rearranged lung cancer. *Cancer Discov* 2016; **6**: 1118–1133.
- 2) Kelly LM, et al. Identification of the transforming *STRN-ALK* fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; **111**: 4233–4238.
- 3) Yakirevich E, et al. Oncogenic *ALK* fusion in rare and aggressive subtype of colorectal adenocarcinoma as a potential therapeutic target. *Clin Cancer Res* 2016; **22**: 3831–3840.
- 4) Majewski IJ, et al. Identification of recurrent *FGFR3* fusion genes in lung cancer through kinome-centered RNA sequencing. *J Pathol* 2013; **23**: 270–276.
- 5) Katayama R, et al. P-glycoprotein mediates ceritinib resistance in anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer. *EBioMedicine* 2015; **3**: 54–66.