

CASE REPORT

ALK-TKI シークエンスで治療した ALK 陽性肺扁平上皮癌の 1 例

小澤亮太¹・倉石 博¹・武内裕希¹・田中駿ノ介¹・山本 学¹・
長谷衣佐乃¹・増渕 雄¹・里見英俊²・伊藤以知郎²・小山 茂¹

An Anaplastic Lymphoma Kinase-rearranged Squamous Cell Lung Cancer Treated with Sequential ALK-tyrosine Kinase Inhibitor Therapy: a Case Report

Ryota Ozawa¹; Hiroshi Kuraishi¹; Yuki Takeuchi¹; Shunnosuke Tanaka¹; Manabu Yamamoto¹; Isano Hase¹; Takeshi Masubuchi¹; Hidetoshi Satomi²; Ichiro Ito²; Shigeru Koyama¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Pathology, Nagano Red Cross Hospital, Japanese Red Cross Society, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement is a rare subset of squamous cell lung cancer (SCC). The efficacy of ALK-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in ALK-rearranged SCC patients remains unclear. **Case.** A 49-year-old Japanese woman presented to our hospital with symptoms of cough and supraclavicular fossa lymph node swelling. She was diagnosed with SCC (cT4N3M1c, cStage IVB) by a percutaneous core needle biopsy from the supraclavicular fossa lymph node. As the patient was a non-smoking woman, and the progression of the disease was rapid, we suspected the presence of an oncogenic driver. Immunostaining and fluorescence *in situ* hybridization revealed the presence of an ALK fusion gene. Cytotoxic chemotherapy was not feasible because the patient was suffering from idiopathic thrombocytopenic purpura. She was therefore treated with sequential ALK-TKI therapy involving alectinib, brigatinib, and lorlatinib. The tumors decreased in size with these treatments, but the duration of the effect was shorter than expected, and she ultimately died 12 months after the diagnosis. **Conclusion.** ALK-TKIs are treatment options for ALK-rearranged SCC patients; however, their efficacy is limited. Molecular testing for the ALK fusion gene is recommended even in SCC if the patient has a background that suggests the presence of an oncogenic driver.

(JLCC. 2022;62:1001-1008)

KEY WORDS — Anaplastic lymphoma kinase-rearranged squamous cell lung cancer, ALK-tyrosine kinase inhibitor, Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib

Corresponding author: Ryota Ozawa.
Received April 28, 2022; accepted July 11, 2022.

要旨 — **背景.** 肺扁平上皮癌での ALK (anaplastic lymphoma kinase) 融合遺伝子陽性は稀であり, ALK チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の有効性は不明である。**症例.** 49 歳, 女性. 咳嗽と左鎖骨上窩リンパ節腫大で当院を受診した. 左鎖骨上窩リンパ節の経皮的針生検により肺扁平上皮癌 (cT4N3M1c, cStage IVB) と診断した. 喫煙歴のない女性の扁平上皮癌で, かつ病勢が急速であることから oncogenic driver の存在を疑った. 免疫染色および FISH で ALK 融合遺伝子陽性と判明した. 特発

性血小板減少性紫斑病のため殺細胞性抗癌剤は投与困難であり, アレクチニブ, プリグチニブ, ロルラチニブによる TKI のシークエンスで治療を行った. 各薬剤で腫瘍縮小効果を認めたが, 効果の持続は予想されたよりも短かった. 診断から 12 ヶ月で永眠された. **結論.** ALK 融合遺伝子陽性肺扁平上皮癌に対する ALK-TKI の効果は限定的だが, 治療選択肢になる. Oncogenic driver の存在を疑う背景がある場合, 扁平上皮癌でも ALK 融合遺伝子の検索を行うことが勧められる.

索引用語 — ALK 融合遺伝子陽性肺扁平上皮癌, ALK チロシンキナーゼ阻害薬, アレクチニブ, ブリグチニブ,

ロルラチニブ

緒言

ALK (anaplastic lymphoma kinase) 融合遺伝子陽性肺扁平上皮癌 (ALK-rearranged squamous cell lung cancer: ALK-SCC) は稀である。ALK チロシンキナーゼ阻害薬 (ALK-tyrosine kinase inhibitor: ALK-TKI) は ALK 陽性肺腺癌では有効であるが, SCC での効果は確立されていない。近年, ブリグチニブやロルラチニブが治療選択肢に加わったが, SCC への投与報告は少ない。今回, 殺細胞性抗癌剤の投与が困難な ALK-SCC の 1 例にアレクチニブ, ブリグチニブ, ロルラチニブの 3 種類の ALK-TKI を逐次的に投与した。それぞれで腫瘍縮小効果を認めたが, 効果の持続は予想されたよりも短かった。文献的考察を交えて報告する。

症例

症例: 49 歳, 女性。

主訴: 咳嗽, 左鎖骨上窩リンパ節腫大。

既往歴: Basedow 病, 特発性血小板減少性紫斑病。

喫煙歴: なし。

職業歴: 会社員。粉塵曝露歴なし。

現病歴: 1 ヶ月前からの咳嗽と左鎖骨上窩リンパ節腫大を主訴に当院総合内科を受診した。腫大したリンパ節に対して経皮的針生検を施行した。Hematoxylin-eosin 染色で中分化の重層性の扁平上皮へ分化と思われる腫瘍細胞を認めた。免疫組織化学では, thyroid transcription factor-1 (TTF-1), Napsin A がともに陰性, 高分子ケラチン (CK5/6) と基底細胞マーカー (p40) がともに陽性であり, 中分化型の扁平上皮癌と診断した (Figure

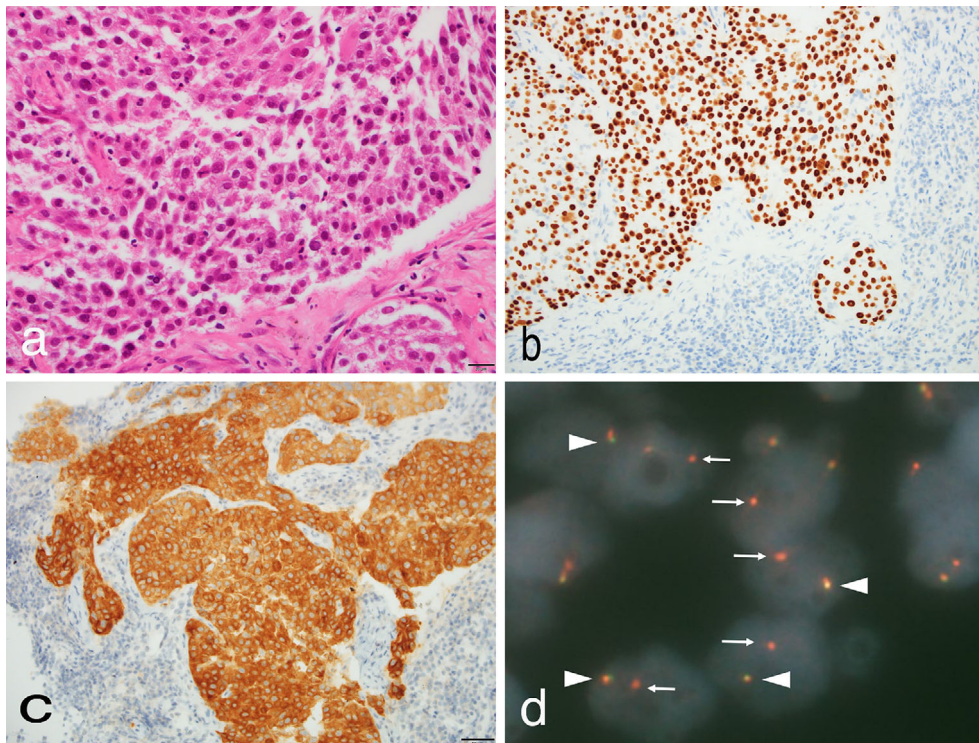
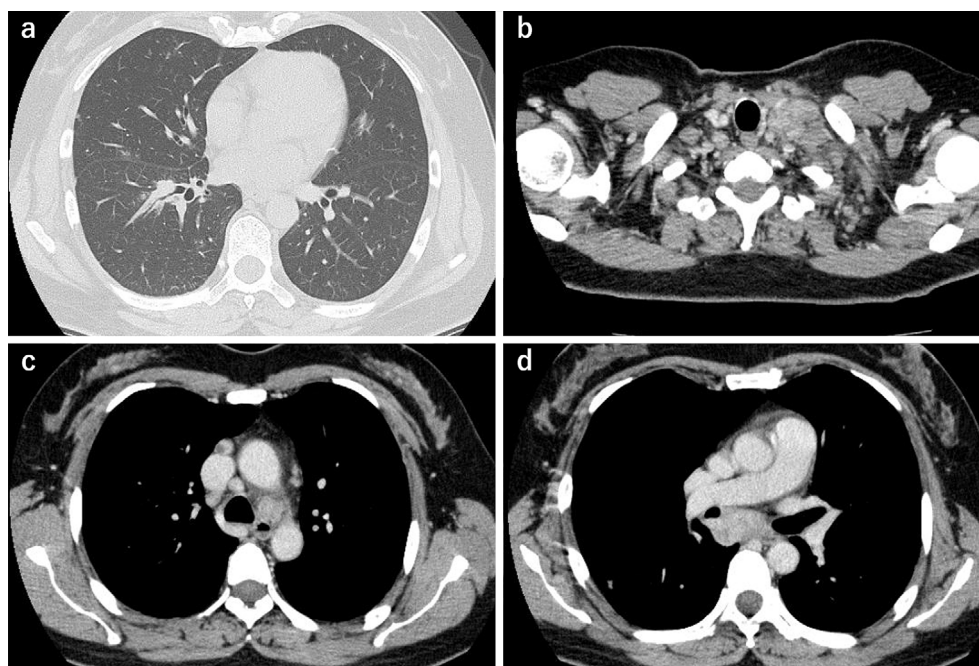


Figure 1. A core needle biopsy specimen taken from a supraclavicular fossa lymph node shows invasive nests of moderately differentiated atypical squamous cells (a, H&E, $\times 40$), which show positivity on immunostaining for both p40 (b, $\times 20$) and cytokeratin 5/6 (data not shown). The cancer cells are also positively stained by ALK immunostaining (c, $\times 20$) and show split signals in 72% cells on ALK FISH (d, arrowheads: ALK without break; arrows: ALK break-apart).

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry and serology		Tumor marker	
WBC	9780/ μ l	AST	15 U/l	CEA	14 ng/ml
Neut	74.1%	ALT	12 U/l	SLX	72 U/ml
Lymp	18.9%	LDH	303 U/l	SCC	16.4 ng/ml
Mono	5.2%	ALP	88 U/l	CYFRA	13 ng/ml
Eos	1.5%	T-Bil	0.3 mg/dl	Pro-GRP	33.6 pg/ml
RBC	3.28×10^6 / μ l	UA	4.2 mg/dl		
Hb	11.5 g/dl	BUN	8.3 mg/dl		
Ht	35.8%	Cre	0.71 mg/dl		
Plt	9.2×10^4 / μ l	Alb	3.7 g/dl		
		TP	6.8 g/dl		
Coagulation		Na	139 mmol/l		
PT-INR	0.95	K	3.9 mmol/l		
APTT	34.4 sec	Cl	103 mmol/l		
D-dimer	0.8 μ g/ml	Ca	8.9 mg/dl		
fibrinogen	577 mg/dl	Glu	159 mg/dl		
		HbA1c	5.9%		
		CRP	1.6 mg/dl		
		KL-6	704 U/ml		
		SP-D	41 ng/ml		

**Figure 2.** Contrast-enhanced CT on admission shows a soft tissue shadow along with bronchial stenosis of B⁸ (a) and left supraclavicular fossa lymph node and mediastinal lymph node swelling (b, c, d).

1). リンパ節のほか、肺、肝臓、脳に病変を認めた。原発性肺癌の疑いで当科紹介となった。

初診時現症：Performance Status (PS) I. 身長 161 cm, 体重 64 kg, 血圧 106/71 mmHg, 脈拍 72 bpm, 体温 35.7°C, 経皮的酸素飽和度 97% (室内気)。左後頸部と左

鎖骨上窩に石様硬のリンパ節を複数触知する。呼吸音と心音に異常なし。肝臓を触知しない。

血液検査 (Table 1)：血小板低下を認めた。CEA, SLX, SCC, CYFRA に上昇を認めた。

胸腹部造影 CT (Figure 2)：両側鎖骨上窩、鎖骨下、縦

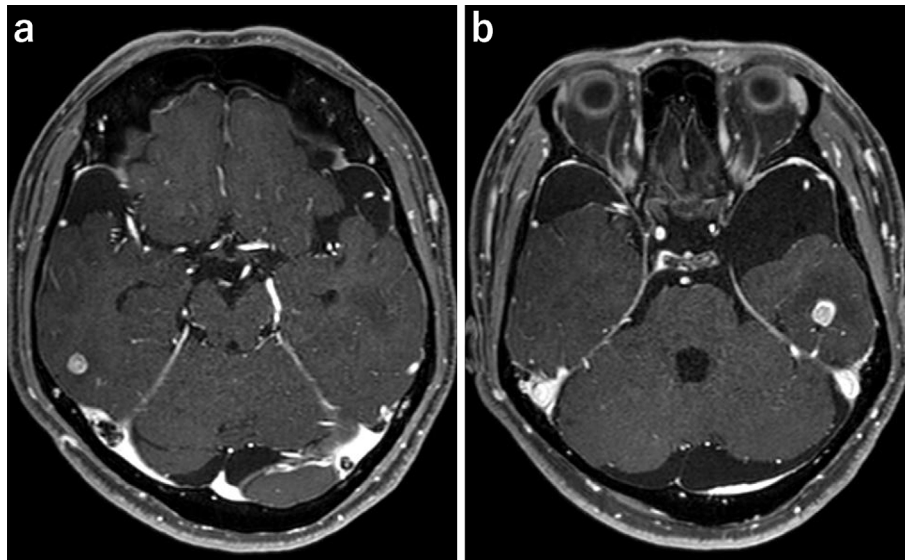


Figure 3. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) on admission shows brain metastases with brain edema in the right temporal lobe (a) and left temporal lobe (b).

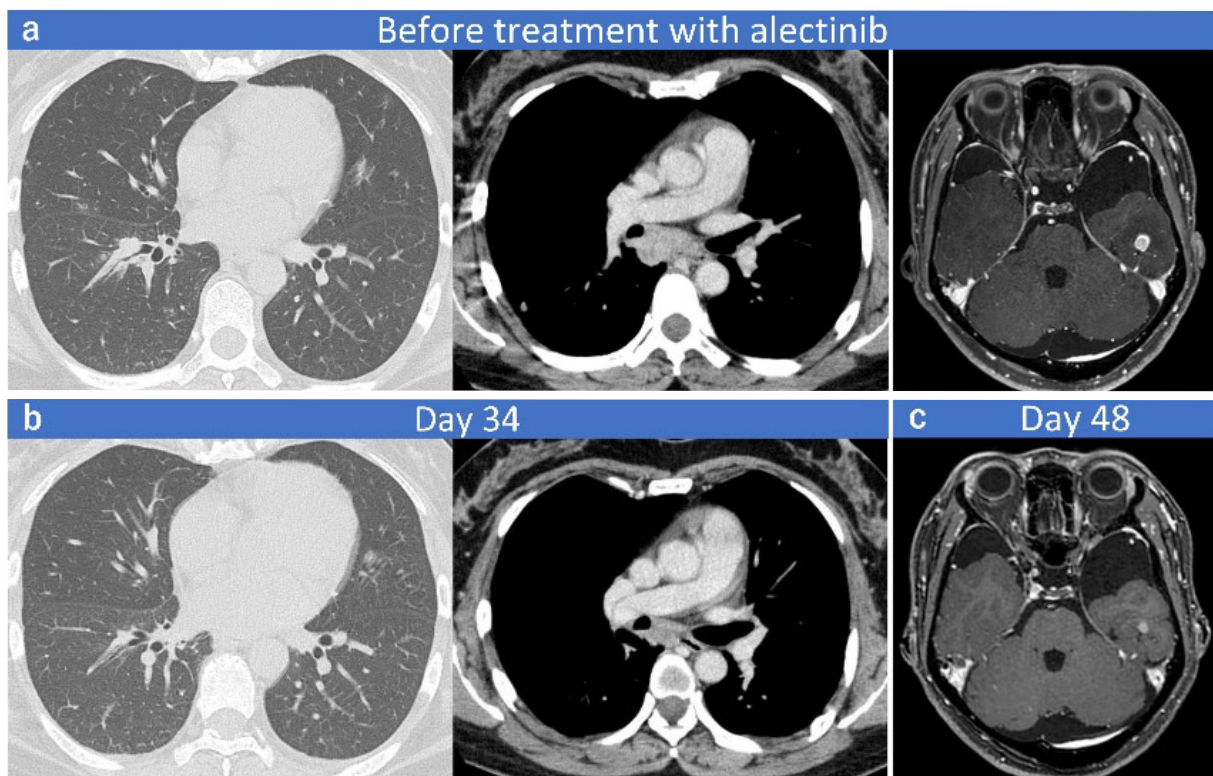


Figure 4. Contrast-enhanced CT and MRI show the primary lesion and mediastinal lymph node and brain metastasis before treatment with alectinib (a). These lesions decreased in size after alectinib administration (b, c).

隔，右肺門リンパ節腫大を認め，右下葉 B⁸ の気管支狭窄を伴う軟部濃度陰影を認めた。両肺末梢に多発不整形陰

影を認めた。肝内に造影効果を有する結節を 3 ヲ所認めた。

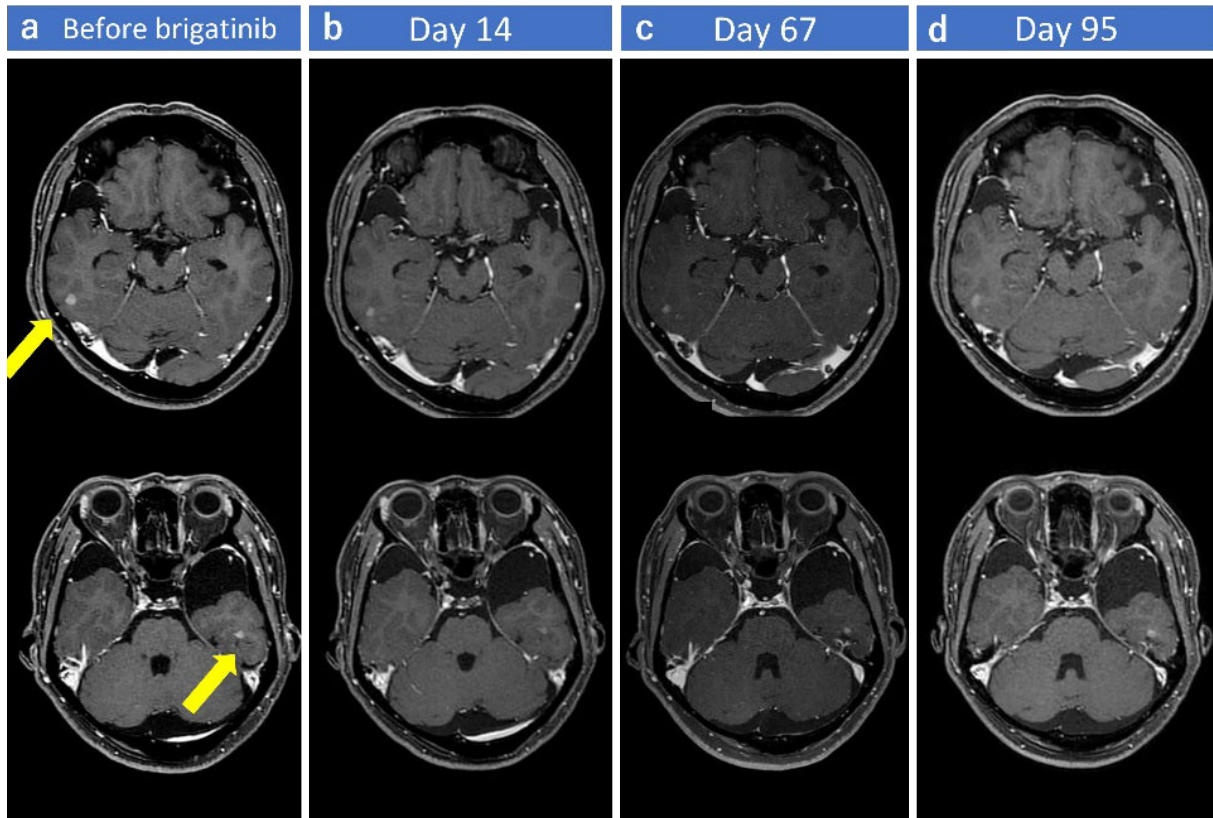


Figure 5. Contrast-enhanced MRI before treatment with brigatinib shows brain metastases in both temporal lobes (arrows, **a**). These lesions decreased in size after brigatinib administration (**b**, **c**) but increased again 95 days after administration (**d**).

頭部造影 MRI (Figure 3)：両大脳に造影効果のある結節を計5カ所認めた。右側頭葉の病変は最大径7.6 mm, 左側頭葉の病変は最大径8.2 mm で周囲に脳浮腫を伴った。

PET/CT：既知の病変のほか集積を認めなかった。

臨床経過：右肺 S⁸ 原発 SCC, cT4N3M1c (PUL, LYM, HEP, BRA) cStage IVB (肺癌取扱い規約第8版) と診断した。PD-L1 tumor proportion score (22C3) 65%, EGFR 遺伝子変異陰性。喫煙歴のない女性で、病勢が急速なことから oncogenic driver の存在を疑った。免疫組織化学で ALK 陽性 (使用試薬：ヒストファイブ ALK iAEP[®]キット) を認め、fluorescence *in situ* hybridization (FISH) も 72% で ALK 遺伝子転座が陽性 (使用試薬：Vysis[®] ALK Break Apart FISH プローブキット) であった (Figure 1)。以上より ALK-SCC と診断した。疾患活動性のある特発性血小板減少性紫斑病により血小板が 10 万/μl 未満であり、殺細胞性抗癌剤の投与は困難であった。特発性血小板減少性紫斑病に加えて、疾患活動性は乏しいものの Basedow 病の既往もあることから免疫チェックポイント阻害薬は第1選択にはならなかつ

た。以上より ALK-TKI を優先した。1次治療はアレクチニブ (600 mg/day) を選択した。全ての病変に縮小を認め (Figure 4), partial response であったが、5.9 ヶ月で縦隔リンパ節と脳転移に増悪があり progressive disease (PD) となった。2次治療はブリグチニブ (治療開始7日間 90 mg/day, 以降 180 mg/day) を選択した。早期から脳転移が縮小した (Figure 5a, 5b)。32日目の評価では左鎖骨下リンパ節は軽度増大したが、縦隔リンパ節は縮小していた (Figure 6)。左鎖骨下リンパ節の増大により 1.8 ヶ月で PD となったが、同病変に放射線照射 (30 Gy/10 Fr) を併用し投与を継続した。最終的には 3.2 ヶ月で頭蓋内 PD となり投与を終了した (Figure 5c, 5d)。3次治療はロルラチニブ (100 mg/day) を選択した。22日目に脳転移の縮小を認めたが (Figure 7), 1.2 ヶ月で縦隔リンパ節と左頸部リンパ節が増大し PD となった。血小板は 5 万/μl 未満で推移したため殺細胞性抗癌剤を投与する機会は得られなかった。4次治療でニボルマブ (360 mg 3 週毎), イピリムマブ (10 mg/kg 6 週毎) 併用療法を施行したが、抗腫瘍効果を認めず、初回投与後に病勢が急速に進行した。PS が 4 に低下したため治療継続

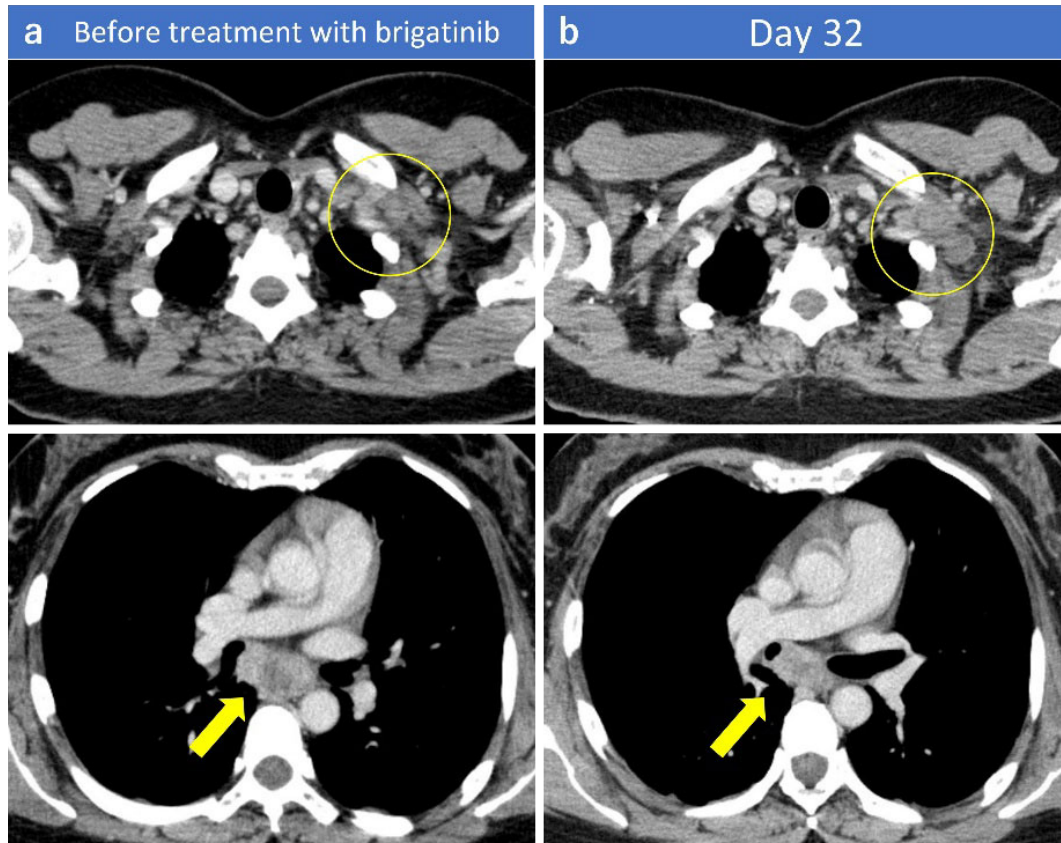


Figure 6. Contrast-enhanced CT shows subclavian and mediastinal lymph node metastases before treatment with brigatinib (a). The subclavian lymph node increased in size 32 days after brigatinib administration (circles, b), but the mediastinal lymph nodes decreased in size (arrows, b).

は困難であり緩和治療に移行した。診断から12ヵ月で永眠された。

考察

ALK肺癌を対象とした各臨床試験において、肺腺癌ではTKIの高い奏効率と長い無増悪生存期間（progression free survival：PFS）が示されたが、^{1,5} SCCの症例は1~3%と少なく（Table 2）、SCCでのTKIの有効性は明らかにされていない。

本邦では、肺腺癌でのALK陽性頻度は3.8%であるのに対し、⁶ SCCでは1.36%と報告されている。⁷ 稀少な集団であるALK-SCCについてのまとまった報告は乏しいが、Mengらは31例の症例報告を元にその特徴を報告している。平均年齢55.6歳（女性49.6歳、男性61.1歳）。女性15名/男性16名でSCCにしては女性の割合が多く、非喫煙者18名/喫煙者12名で非喫煙者が多い。ALK-TKI（クリゾチニブ、アレクチニブ）の奏効率は55.0%で、治療期間は 6.4 ± 4.4 ヵ月であった。非喫煙者では喫煙者よりも奏効率が高く（69.2% vs. 28.6%； $p=0.16$ ）、治療期間は約1.2ヵ月長かった（非喫煙者 6.8 ± 3.6 ヵ月 vs. 5.6

± 2.2 ヵ月； $p=0.752$ ）。⁸ EGFR陽性肺癌ではTKIの有効性が腺癌に比べてSCCで劣るが、⁹ 前述の報告からはALKでも同様である。⁸ 本邦のアレクチニブ奏効例¹⁰や、海外のブリグチニブ奏効例¹¹など、有効例も散見されるが、長期に奏効を維持した例は乏しく、3種類のALK-TKIシーケンスで35ヵ月間の病勢制御が可能であった例¹²は、数少ない貴重な成功例である。

自験例では、アレクチニブは脳を含めた全身病変に腫瘍縮小効果があり、ブリグチニブ、ロルラチニブは脳転移に有効であったが、PFSはそれぞれ5.9ヵ月、1.8ヵ月（頭蓋内3.2ヵ月）、1.2ヵ月と短く、生存期間も12ヵ月で短かった。アレクチニブはJ-ALEX試験でPFS中央値34.1ヵ月の良好な成績を示し、¹³ ブリグチニブはJ-ALTA試験のアレクチニブ投与後症例でPFS中央値7.3ヵ月の良好な成績を示している¹⁴ことを考慮すると、自験例でのTKIの効果は限定的で、ALK-SCCに関するこれまでの知見と合致していた。

上述の通りALK-SCCに対するTKIの有効性は限定的ではあるが治療選択肢にはなりうる。特に自験例では、TKIがなければ診断時からbest supportive careとせざる

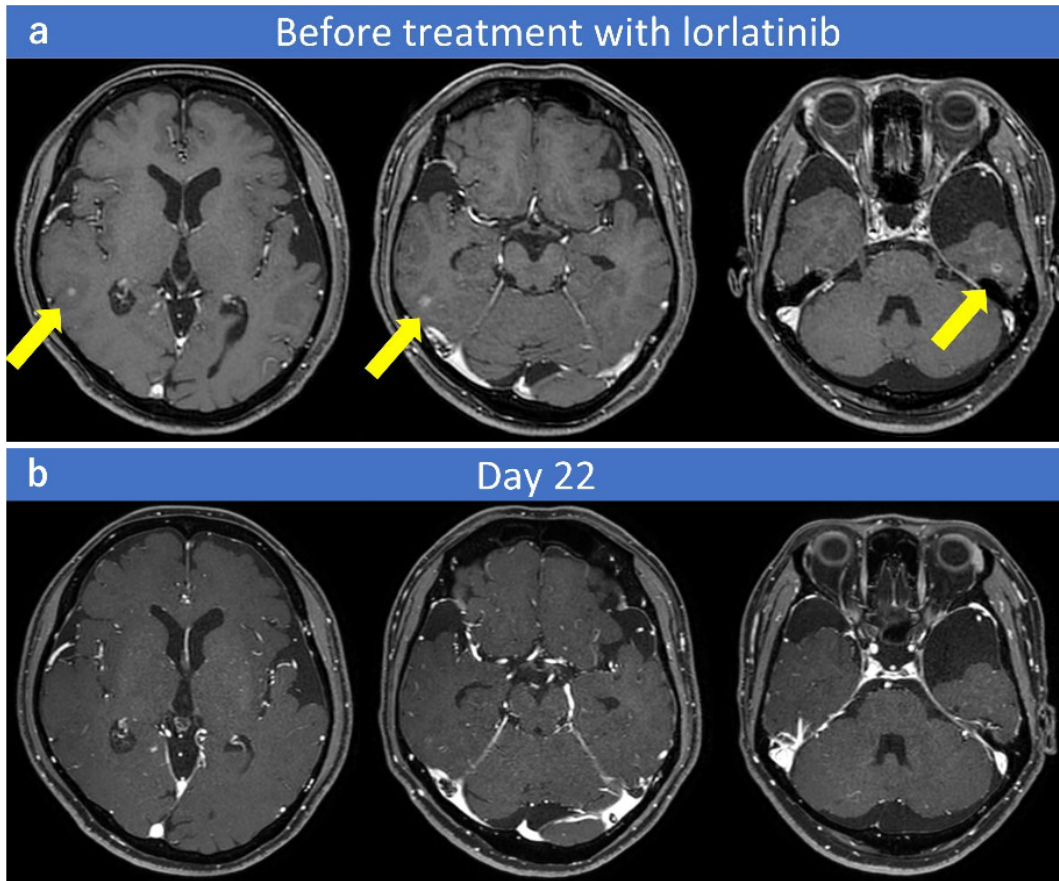


Figure 7. Contrast-enhanced MRI before treatment with lorlatinib shows brain metastases in both temporal lobes (arrows, **a**). These lesions decreased in size after lorlatinib administration (**b**).

Table 2. Histological Types of Lung Cancer in Major Clinical Trials

	ALEX ¹	J-ALEX ²	ALTA-IL ³	ALTA ⁴	CROWN ⁵
Number of patients (n)	152	103	137	110	149
Adeno (%)	90	97	92	98	94
Adeno-squamous (%)	0	0	2	0	4
Squamous (%)	3	2	3	1	2
Large (%)	0	0	1	1	0
Undifferentiated (%)	3	0	0	0	0
Other (%)	4	1	1	0	0

るを得なかった可能性もあり、ALKを検索したことが治療に繋がった。肺癌診療ガイドライン2021年版¹⁵では、肺扁平上皮癌においても臨床背景(若年・非喫煙者など)を考慮してALK遺伝子転座などのoncogenic driverの検査を行うことが提案されている。自験例は比較的若年、非喫煙者の女性というSCCとしては非典型的な背景があり、特に進行が急速であったことからoncogenic driverの存在を念頭にALK融合遺伝子検査を行う必要性が高かったと考える。

自験例でTKIの効果が限定的となったその他の要因

として、PD-L1発現が関与している可能性も挙げられる。EGFRと同様にALKでも腫瘍のPD-L1発現とTKIの効果に関連があるという報告があり、YangらはPD-L1陰性例(0%)と比較すると、PD-L1陽性例(1~100%)では有意にクリゾチニブの奏効率とPFSが不良であったとした。¹⁶ SCCにおいても同様かは不明であるが、興味深い知見である。

ALK-SCCの予後改善にはTKIのみならず殺細胞性抗癌剤も有効に活用する必要があるが、最適な治療順序は不明であり、また免疫チェックポイント阻害薬の有効

性も不明である。いずれも今後の課題である。

なお、本報告の限界として、自験例は鎖骨上窩リンパ節の小さな針生検検体で診断しているため腺癌成分が他の部位に混在している可能性(腺扁平上皮癌の可能性)が除外しきれない点、原発巣の生検ではない点(転移巣で heterogeneity が存在する可能性)が挙げられる。

結 論

ALK-SCC に対する TKI の効果は限定的だが、治療選択肢になる。Oncogenic driver の存在を疑う背景がある場合、SCC でも ALK 融合遺伝子の検索を行うことが勧められる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：伊藤以知郎 [役員・顧問職などの報酬額] エスアールエル・静岡がんセンター共同検査機構株式会社

REFERENCES

- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:829-838.
- Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:29-39.
- Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Lee JS, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2027-2039.
- Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:2490-2498.
- Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:2018-2029.
- Saito M, Shiraishi K, Kunitoh H, Takenoshita S, Yokota J, Kohno T. Gene aberrations for precision medicine against lung adenocarcinoma. *Cancer Sci*. 2016;107:713-720.
- Watanabe J, Togo S, Sumiyoshi I, Namba Y, Suina K, Mizuno T, et al. Clinical features of squamous cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearrangement: a retrospective analysis and review. *Oncotarget*. 2018;9:24000-24013.
- Meng Q, Dong Y, Tao H, Shi L, Tong L, Tang J, et al. ALK-rearranged squamous cell carcinoma of the lung. *Thorac Cancer*. 2021;12:1106-1114.
- Shukuya T, Takahashi T, Kaira R, Ono A, Nakamura Y, Tsuya A, et al. Efficacy of gefitinib for non-adenocarcinoma non-small-cell lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutations: a pooled analysis of published reports. *Cancer Sci*. 2011;102:1032-1037.
- Mamesaya N, Nakashima K, Naito T, Nakajima T, Endo M, Takahashi T. ALK-rearranged lung squamous cell carcinoma responding to alectinib: a case report and review of the literature. *BMC Cancer*. 2017;17:471.
- Li S, Zhang P, Wang T, Wang J, Duan J. Brigatinib treated ALK positive lung squamous cell carcinoma after failed chemotherapy: A case report. *Thorac Cancer*. 2021;12:3273-3276.
- Yao B, Han X, Pang L, Xu C, Liu S, Cheng X, et al. Acquired ALK Resistance Mutations Identified from Liquid Biopsy in an ALK-Rearranged Squamous Cell Lung Cancer Patient Treated with Sequential ALK TKI Therapy: A Case Report. *Onco Targets Ther*. 2021;14:4329-4333.
- Nakagawa K, Hida T, Nokihara H, Morise M, Azuma K, Kim YH, et al. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020;139:195-199.
- Nishio M, Yoshida T, Kumagai T, Hida T, Toyozawa R, Shimokawaji T, et al. Brigatinib in Japanese Patients With ALK-Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib and Other Tyrosine Kinase Inhibitors: Outcomes of the Phase 2 J-ALTA Trial. *J Thorac Oncol*. 2021;16:452-463.
- 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む— 2021年版. <https://www.haigan.gr.jp/guideline/2021/1/1/210101060100.html#cq23> (アクセス確認日 2022/06/25).
- Yang CY, Liao WY, Ho CC, Chen KY, Tsai TH, Hsu CL, et al. Association of Programmed Death-Ligand 1 Expression with Fusion Variants and Clinical Outcomes in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Lung Adenocarcinoma Receiving Crizotinib. *Oncologist*. 2020;25:702-711.