

CASE REPORT

アレクチニブに初期耐性を示したが、アテゾリズマブ、ベバシズマブ、カルボプラチン、パクリタキセル併用療法が長期奏効している ALK 融合遺伝子陽性肺癌の 1 例

水谷 萌^{1,2}・黄 文禧¹・植松慎矢¹・西坂泰夫¹

A Case of ALK-rearranged Lung Cancer with a Durable Response to Atezolizumab Plus Bevacizumab/Carboplatin/Paclitaxel Combination Therapy After Initial Resistance to Alectinib

Megumi Mizutani^{1,2}; Hwang Moon Heel¹; Shinya Uematsu¹; Yasuo Nishizaka¹

¹Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Osaka Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Yodogawa Christian Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** In anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged lung cancer, ALK tyrosine kinase inhibitors have been reported to significantly prolong the progression free survival versus platinum-based combination therapy. In contrast, the effect of immune checkpoint inhibitors has been reported to be limited. We herein report a case of initial resistance to alectinib with a durable response to atezolizumab plus bevacizumab/carboplatin/paclitaxel combination therapy. **Case.** A 74-year-old woman with cough was referred to our hospital. She was diagnosed with ALK-rearranged lung adenocarcinoma cT4N3M1a stage IVA (PLE) and treated with alectinib. About two months later, the cancerous pleuritis and pericarditis worsened, and alectinib was continued after thoracic and pericardial drainage. Because cancerous pleuritis and pericarditis worsened even further, she was treated with atezolizumab plus bevacizumab/carboplatin/paclitaxel combination therapy. She subsequently obtained a long-term survival. **Conclusion.** In cases resistant to first-line ALK tyrosine kinase inhibitors, other ALK tyrosine kinase inhibitors are often considered, but combined immunotherapy may be effective in cases of initial resistance.

(JLJC. 2023;63:195-199)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, Anaplastic lymphoma kinase (ALK), Alectinib, Immune checkpoint inhibitor, Bevacizumab

Corresponding author: Megumi Mizutani.

Received October 27, 2022; accepted February 20, 2023.

要旨 — **背景.** 未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 融合遺伝子陽性肺癌において ALK チロシンキナーゼ阻害薬はプラチナ製剤併用療法に対して無増悪生存期間の有意な延長が報告されているが、免疫チェックポイント阻害薬の効果は限定的とされる。アレクチニブに初期耐性を示し、アテゾリズマブ、ベバシズマブ、カルボプラチン、パクリタキセル併用療法で長期奏効が得られた症例を経験したため報告する。**症例.** 74 歳女性、咳嗽を主訴に当院紹介受診。肺腺癌 cT4N3M1a stage IVA (PLE)、ALK 融合遺伝子陽性の診断となり、アレクチニブの内服を開

始。約 2 ヶ月後に癌性心膜炎、癌性胸膜炎の増悪を認めしたが、心嚢ドレナージ、胸膜癒着術を施行し、アレクチニブ内服を継続した。しかし約 1 ヶ月後に心嚢水、胸水の増加を認め、アレクチニブは無効と判断し、アテゾリズマブ、ベバシズマブ、カルボプラチン、パクリタキセル併用療法に変更した。変更後は長期奏効を得られている。**結論.** 1 次治療の ALK チロシンキナーゼ阻害薬耐性例では他の阻害薬使用を検討することが多いが、初期耐性の場合には、複合免疫療法が有効な可能性がある。

索引用語 — 非小細胞肺癌、未分化リンパ腫キナーゼ

¹大阪赤十字病院呼吸器内科；²淀川キリスト教病院呼吸器内科。
論文責任者：水谷 萌。

受付日：2022 年 10 月 27 日，採択日：2023 年 2 月 20 日。

(ALK), アレクチニブ, 免疫チェックポイント阻害薬, ベバシズマブ

緒言

未分化リンパ腫キナーゼ (anaplastic lymphoma kinase: ALK) 融合遺伝子陽性肺癌において, 第2世代 ALK チロシンキナーゼ阻害薬 (ALK-TKI) であるアレクチニブは奏効率 93.5% と極めて高い治療効果が報告されている.¹ 一方, 免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) の効果は限定的とされている.² 今回, アレクチニブに初期耐性を示したものの, 2次治療のアテゾリズマブ, ベバシズマブ, カルボプラチン, バクリタキセル併用療法 (ABCP 療法) を行い, 長期奏効が得られた症例を経験したため報告する.

症例

症例: 74 歳女性.

主訴: 呼吸困難.

既往歴: 高血圧.

喫煙歴: なし.

現病歴: X-1 年 10 月頃より咽頭痛, 咳嗽を認め, 近医で胸部 CT を撮影, 肺癌が疑われたため当院に紹介. #4R リンパ節より超音波気管支鏡ガイド下針生検を施行し, 腺癌の診断となった.

EGFR 遺伝子変異は陰性, ALK 融合遺伝子の高感度免疫組織染色法でスコア 2+, FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 法でも 76% と陽性であった. PD-L1 (programmed cell death ligand-1) TPS (tumor proportion score) は 90% であった. 全身精査の結果, 肺腺癌 cT4N3M1a stage IVA (PLE) (Figure 1A, 1B) の診断となり, 第1病日よりアレクチニブ 600 mg/日の内服を開始した. 胸部 X 線写真では, 原発巣・転移巣とも縮小していたが, X 年第 62 病日より倦怠感と呼吸困難を認めた. SpO₂ 98% (鼻カニューラ O₂ 2 l/min) と酸素投与が必要な状態となり, 胸部 X 線写真では両側胸水の増悪を認め, 第 66 病日に緊急入院となった. 第 67 病日に施行した心臓超音波検査では, 心嚢水が増量しており, 右室圧排所見も認めたため心嚢ドレナージを施行し, 呼吸困難は改善, 両側胸水も改善した. 心嚢水からは腺癌細胞を認めた. また, 左胸水からも腺癌細胞を認め, 癌性胸膜炎に対し, 第 84 病日に胸腔ドレーンを挿入の上, 第 86 病日に減菌調整タルクで胸膜癒着術を施行した. 第 71 病日の胸部 CT では, 両側肺野の結節影や, 縦隔・肺門リンパ節は縮小していたため, アレクチニブは継続し, 第 95 病日に退院となった. しかし, 第 105 病日頃より再度

両下肢の浮腫を認め, 第 111 病日の起床時から呼吸困難の増悪を認めたため, 救急搬送された.

入院時現症: 意識 Japan Coma Scale (JCS) 0, 体温 36.1°C, 脈拍 78/分, 血圧 161/78 mmHg, SpO₂ 98% (鼻カニューラ O₂ 2 l/min), 頸静脈の怒張なし, 心音正常, 両下肺野で呼吸音の減弱あり, 両側下腿から足背にかけて圧痕性の浮腫あり.

入院時検査所見: CRP 6.70 mg/dl, 血糖 184 mg/dl, Alb 3.3 g/dl, AST 71 U/l, ALT 64 U/l, LD 342 U/l, ALP 1032 U/l, γ -GTP 69 U/l, T-Bil 1.1 mg/dl, Na 139 mEq/l, K 4.6 mEq/l, BUN 31.0 mg/dl, Cre 0.88 mg/dl, WBC 11860/ μ l, RBC 399 $\times 10^4$ / μ l, Hb 11.9 g/dl, Plt 29.8 $\times 10^4$ / μ l, BNP 325.2 pg/ml.

胸部 X 線写真: 心拡大, 両側胸水貯留を認め, 両側肺野に認めた多発結節影は縮小を維持していた.

胸部 CT 所見: 心嚢水, 両側胸水貯留を認める. 両側肺野に認めた多発結節影, 縦隔リンパ節は縮小を維持していた (Figure 1C, 1D).

経過: 心臓超音波検査では大量の心嚢水貯留を認め, 心タンポナーデと診断, 心嚢ドレナージとプレオマイシンによる心膜癒着術を施行した. 第 133 病日に胸部 CT を再検すると, 両側肺野の多発結節影とリンパ節は縮小を維持していたが, 癌性胸膜炎と癌性心膜炎のコントロールができていないと判断, アレクチニブを中止し, 第 141 病日より ABCP 療法に変更した. 第 147 病日より酸素投与は不要となり, 第 151 病日に撮影した胸部 X 線写真では胸水, 心嚢水とも減少していた. 結節影の増大も認めず, ABCP 療法を継続した. 皮疹, 末梢神経障害を認めたため, 3 コース施行で終了し, その後はアテゾリズマブ, ベバシズマブを継続しているが, X+1 年 7 月現在 (ABCP 療法開始後 1 年 3 ヶ月), 病変の増大は認めていない (Figure 1E, 1F).

考察

ALK 融合遺伝子陽性肺癌は肺腺癌の 5% を占めるとされ,³ 肺癌診療ガイドライン 2021 年版では ALK 融合遺伝子陽性肺癌の 1 次治療として ALK-TKI 投与が強く推奨され, 2 次治療としても ALK-TKI を使用することがすすめられている.⁴ ALK-TKI の中でもアレクチニブは奏効率が 93.5% と極めて高く,¹ ALK-TKI 投与開始後 3 ヶ月以内の早期に悪化⁵ を示す症例は少ない.⁶

しかし, ALK 融合遺伝子陽性肺癌で PD-L1 TPS < 50% 群と PD-L1 TPS \geq 50% 群を比較したところ, 無増悪生存

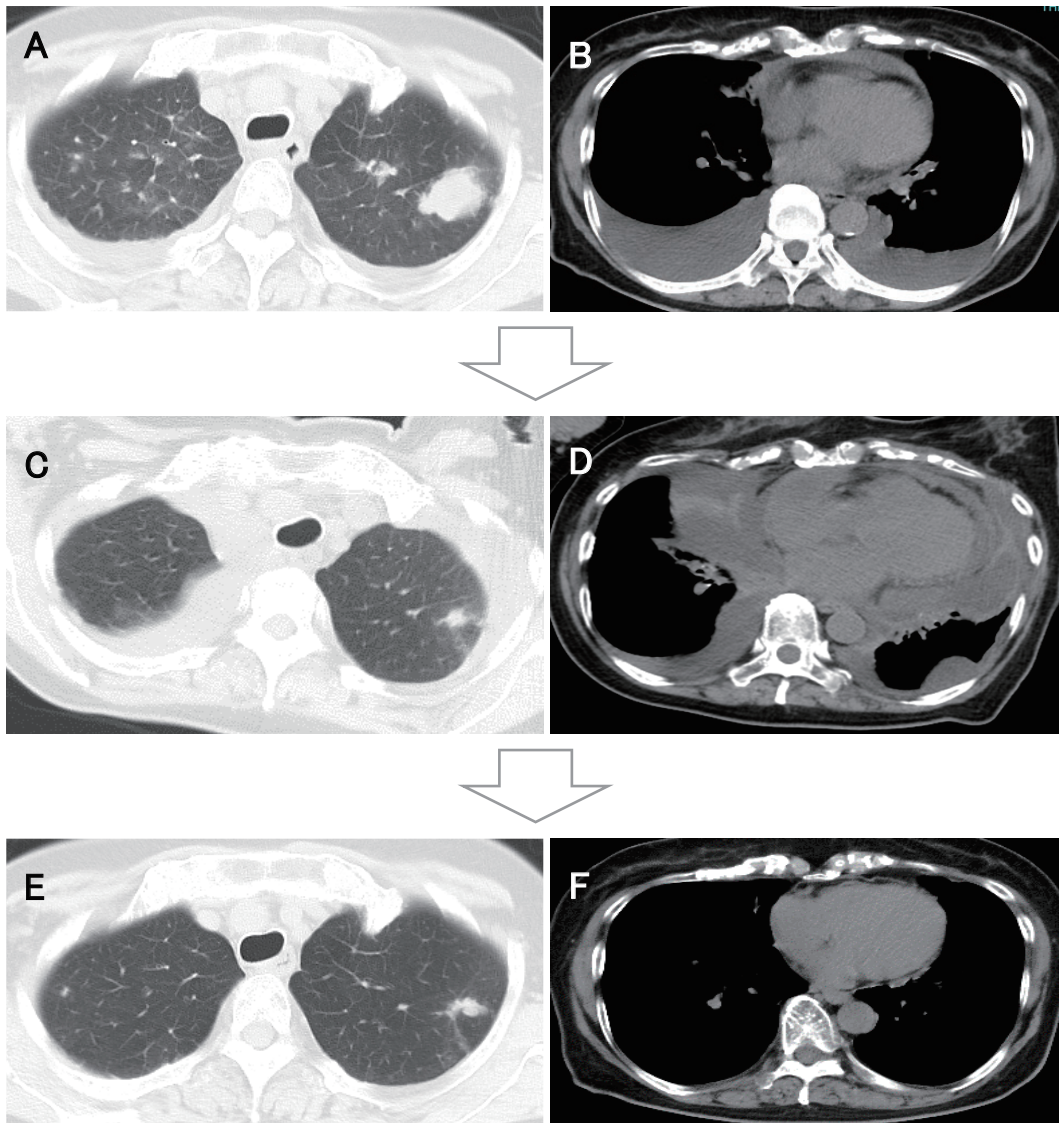


Figure 1. Before the introduction of alectinib (A, B), left upper lobe nodule, pericardial effusion, and bilateral pleural effusion were present. After left pleural and pericardial adhesion were performed and before the introduction of atezolizumab plus bevacizumab/carboplatin/paclitaxel (C, D), the left upper lobe nodule decreased in size, but the pleural and pericardial effusion was not under control. Seven months after the introduction of atezolizumab plus bevacizumab/carboplatin/paclitaxel (E, F), the nodule continued to shrink, and the pericardial and bilateral pleural effusion was brought under control.

期間 (progression free survival : PFS) 中央値はそれぞれ 11 ヶ月, 6 ヶ月であり, 全生存期間 (overall survival : OS) 中央値はそれぞれ 53 ヶ月, 17 ヶ月と, ともに PD-L1 TPS \geq 50% 群で短く,⁷ 本症例のように PD-L1 TPS が高い症例では ALK-TKI の効果が低い可能性がある。

一方で, ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する ICI の効果は低いとされており, PFS 中央値は 2.34 ヶ月, ALK-TKI を投与されていない患者の PFS 中央値は 3.9 ヶ月, ALK-TKI を投与された後に ICI を投与された患者の PFS 中央値は 1.5 ヶ月と報告されており, ALK 融合遺伝

子陽性肺癌に対する ICI の効果は限定的と考えられる。²

一般的には ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対して ALK-TKI で治療を行うと, 2 次変異を伴って耐性を生じることが多く, 2 次変異に対する阻害活性は ALK-TKI により異なり, 他の ALK-TKI が有効性を示す症例もある。⁸ 一方で, 本症例のように 1 次治療の ALK-TKI に初期耐性を示す症例に対しては, がん抑制遺伝子である TP53 が耐性機序に関与している可能性がある。⁹

非小細胞肺癌患者の 1 次治療において, ABCP 療法とベバシズマブ, カルボプラチン, パクリタキセル療法

(BCP療法)を比較した国際共同第III相試験(IMpower 150試験)ではEGFR遺伝子変異陽性の患者において、OS中央値はABCP群で未到達、BCP群で18.7ヶ月、ハザード比0.61であった。¹⁰ また、EGFR遺伝子変異陽性もしくはALK融合遺伝子陽性を有する集団を含む患者群においてもPFS中央値はABCP群で8.3ヶ月、BCP群で6.8ヶ月であった。¹¹ EGFR遺伝子変異陽性の症例に対してだけではなく、ALK融合遺伝子変異陽性の症例に対してもICIを併用することでPFSが延長する可能性が示された。また、ベバシズマブは血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)に対するヒト化モノクローナル抗体である。¹² VEGFは血管形成や血管透過性の促進を引き起こすことで悪性浸出液の産生に関わっており、VEGFの活性を阻害するベバシズマブは悪性胸水、心嚢水を有する非小細胞肺癌に対する臨床的有効性が報告されている。^{12,13}

ICIとVEGF阻害薬の併用に関しては、VEGF阻害薬により腫瘍血管が縮小することで血管透過性が高まり、腫瘍内へのT細胞の浸潤を促進するとされている。¹⁴ ICIとVEGF阻害薬を併用することで、ICIの効果を高められる可能性がある。

本症例では、アレクチニブ内服開始後2ヶ月で初期耐性が獲得されたと考えられる。これまでにカルボプラチン、ペメトレキセド、ベバシズマブ、アテゾリズマブ療法がALK融合遺伝子陽性肺癌に奏効したという報告はある¹⁴が、日本の実地臨床で使用可能であるABCP療法が奏効したという症例の報告はない。

癌性胸膜炎、心膜炎へのベバシズマブの効果およびPD-L1高発現であること、ALK-TKIに初期耐性であることから本症例ではABCP療法を選択し長期奏効をえられた。

ALK融合遺伝子陽性肺癌において、ALK-TKIの奏効率の高さから、PD-L1が高発現であっても一次治療はALK-TKIが推奨される。しかし初期耐性例においては2次治療で他のTKIよりもABCP療法を選択することが推奨される。

結語

1次治療のALK-TKIの耐性例では他のALK-TKIの使用を検討することが多いが、初期耐性の場合にはICIが有効な可能性がある。その際には複合免疫療法が有効な可能性があり、さらに胸水や心嚢水貯留例に対してはベバシズマブの併用も有効と考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:590-598.
2. Jahanzeb M, Lin HM, Pan X, Yin Y, Baumann P, Langer CJ. Immunotherapy treatment patterns and outcomes among ALK-positive patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2021;22:49-57.
3. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol*. 2009;22:508-515.
4. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン 2021年版. 東京: 金原出版; 2021.
5. Xiao D, Deng Q, He D, Huang Y, Liang W, Wang F, et al. High tumor mutation burden and DNA repair gene mutations are associated with primary resistance to crizotinib in ALK-rearranged lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2021;14:4809-4817.
6. 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.
7. Zhou Y, Song L, Xu Q, Zeng L, Jiang W, Yang N, et al. Investigation on the survival implications of PD-L1 expression status in ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer treated with first-line crizotinib. *Lung Cancer*. 2022;167:58-64.
8. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov*. 2016;6:1118-1133.
9. Tanimoto A, Matsumoto S, Takeuchi S, Arai S, Fukuda K, Nishiyama A, et al. Proteasome Inhibition Overcomes ALK-TKI Resistance in ALK-Rearranged/TP53-Mutant NSCLC via Noxa Expression. *Clin Cancer Res*. 2021;27:1410-1420.
10. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower 150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:387-401.
11. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378:2288-2301.
12. Tamiya M, Tamiya A, Suzuki H, Taniguchi Y, Katayama K, Minomo S, et al. Phase 2 study of bevacizumab plus carboplatin/nab-paclitaxel followed by bevacizumab plus nab-paclitaxel for non-squamous non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion. *Invest New Drugs*. 2021;39:1106-1112.
13. Chen D, Zhang Y, Shi F, Zhu H, Li M, Luo J, et al. Intrapericardial bevacizumab safely and effectively treats ma-

lignant pericardial effusion in advanced cancer patients. *Oncotarget*. 2016;7:52436-52441.

nocarcinoma. *Respir Med Case Rep*. 2021;34:101478.

14. Von CE, Fuang HG. A case of remarkable response to atezolizumab in ALK-translocated metastatic lung ade-