

Clinical features of squamous cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearrangement: a retrospective analysis and review

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2021-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 渡邊, 純子 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002601

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2332 号

Clinical features of squamous cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearrangement: a retrospective analysis and review

ALK 融合遺伝子陽性肺扁平上皮癌の臨床的特徴に関する後方視的研究

渡邊 純子 (わたなべ じゅんこ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子陽性肺腺癌は肺腺癌の 5% を占め、比較的若年の非喫煙者に多い。ALK 阻害剤の開発により、ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌の予後は改善し薬剤耐性機序も解明されつつある。一方 ALK 融合遺伝子陽性肺扁平上皮癌は、腺癌に比して稀であり臨床的特徴について不明な点が多い。本研究では、ALK 融合遺伝子陽性肺扁平上皮癌の臨床的特徴や ALK 阻害剤の効果と獲得耐性機序を明らかにすることを目的とした。2011 年 11 月から 2017 年 3 月まで、順天堂大学附属順天堂医院において ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌と診断した症例を後方視的に解析した。ALK 融合遺伝子陽性肺扁平上皮癌症例のうち ALK 阻害剤奏効例と非奏効例について、ALK 阻害剤獲得耐性機序の解析を行った。ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌 28 例中 3 例が扁平上皮癌で、肺扁平上皮癌の 1.36% であった。さらに順天堂大学附属浦安病院で診断した ALK 融合遺伝子陽性肺扁平上皮癌 2 例を加え統計解析を行った。ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌と扁平上皮癌の間で年齢や性別に有意差は認めず、ALK 陽性扁平上皮癌では喫煙率が高い傾向にあった。ALK 融合遺伝子陽性肺扁平上皮癌では腺癌よりも初回 ALK 阻害剤の無増悪生存期間が有意に短かった (6.2 vs. 13.4 months, $p=0.033$)。アレクチニブ治療後病勢増悪時の再生検で、ALK-FISH/IHC(+), L1196M 変異(+), 免疫染色で EGFR(+), vimentin(+) となった症例では、off-target 耐性を認めたにも関わらず、L1196M に有効であるセリチニブが長期奏功し完全奏効を得ていた。ALK 阻害剤非奏効例では、病勢増悪時の液性生検で血中循環腫瘍細胞の ALK-FISH(+), 血中循環 DNA 解析で ALK 融合遺伝子 2 次変異(-) であったがセリチニブ無効で、ALK 融合遺伝子非依存性の耐性機序が推測された。ALK 融合遺伝子陽性肺扁平上皮癌は腺癌に比して ALK 阻害剤の効果が乏しく、背景には off-target 耐性など複雑な耐性機序が示唆された。稀ではあるが、ALK 融合遺伝子陽性肺扁平上皮癌である可能性を念頭に置き、ALK 融合遺伝子の同定や病勢増悪時の再生検による獲得耐性機序の解明を行うことで治療予後改善につながる可能性が示された。