

CASE REPORT

18歳のEML4-ALK陽性肺腺癌の1例

大沼 仁<sup>1</sup>・井上ゆづる<sup>1</sup>・加藤仁一<sup>1</sup>・関 邦彦<sup>2</sup>

Case of an 18-year-old Female with EML4-ALK-positive Lung Adenocarcinoma

Hitoshi Oonuma<sup>1</sup>; Yuzuru Inoue<sup>1</sup>; Jin-ichi Kato<sup>1</sup>; Kunihiko Seki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Shin-Yamanote Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, Japan; <sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, JR Tokyo General Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-anaplastic lymphoma kinase (ALK) was recently identified to be a potent fusion oncoprotein. A clinical feature of EML4-ALK-positive lung adenocarcinoma is its early onset. We herein report a case of lung EML4-ALK-positive adenocarcinoma in a very young person who was treated with the ALK inhibitor crizotinib. **Case.** An 18-year-old female presented with cough and bloody sputum. Computed tomography findings revealed a 9.5-cm mass in the right lower lobe of the lungs with multiple bilateral pulmonary nodules, enlargement of the mediastinum and hilar lymph nodes and bilateral enlargement of the adrenal glands. The pathological diagnosis was poorly differentiated lung adenocarcinoma with signet-ring cells. The patient was positive for the EML4-ALK fusion gene, as identified according to the reverse transcriptase-polymerase chain reaction method. After the patient received treatment with crizotinib as the first-line chemotherapeutic agent, her symptoms and chest radiograph findings improved. **Conclusions.** This is a rare case of EML4-ALK-positive lung adenocarcinoma in a very young person. Further studies are required to clarify the genetic profile of lung cancer in young people.

(JLCC. 2014;54:153-157)

**KEY WORDS** — Lung cancer in young people, Lung adenocarcinoma, EML4-ALK, Crizotinib

Reprints: Hitoshi Oonuma, Department of Respiratory Medicine, Shin-Yamanote Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-6-1 Suwa-cho, Higashi-Murayama, Tokyo 189-0021, Japan (e-mail: honuma@shinyamanote.jp).

Received February 24, 2014; accepted April 22, 2014.

**要旨** — **背景.** Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-anaplastic lymphoma kinase (ALK) は2007年に同定された強力な癌化能を示す融合型発癌タンパクである。EML4-ALK陽性肺癌の臨床的特徴として若年発症がある。非常に若年のEML4-ALK陽性肺腺癌を認め、クリゾチニブによる治療を行ったことを報告する。**症例.** 18歳女性。咳嗽と血痰を主訴に来院。右肺下葉に9.5 cmの腫瘍、両肺の多発結節、肺門・縦隔のリンパ節腫大および両側副腎の腫大を認めた。病理的

に印環細胞の成分を含む肺腺癌と診断。EML4-ALK融合型遺伝子をreverse transcriptase-polymerase chain reaction法を用いて検出した。クリゾチニブによる1次治療が開始され、症状、画像所見の改善を認めた。**結論.** 本症例は、稀有な非常に若年のEML4-ALK陽性肺腺癌であった。今後、若年者肺癌の遺伝子プロファイルが明らかにされることが必要であると考えられる。

**索引用語** — 若年者肺癌, 肺腺癌, EML4-ALK, クリゾチニブ

<sup>1</sup>公益財団法人結核予防会新山手病院呼吸器科; <sup>2</sup>JR 東京総合病院臨床検査科.

別刷請求先: 大沼 仁, 公益財団法人結核予防会新山手病院呼

吸器科, 〒189-0021 東京都東村山市諏訪町3丁目6番地1 (e-mail: honuma@shinyamanote.jp).

受付日: 2014年2月24日, 採択日: 2014年4月22日.

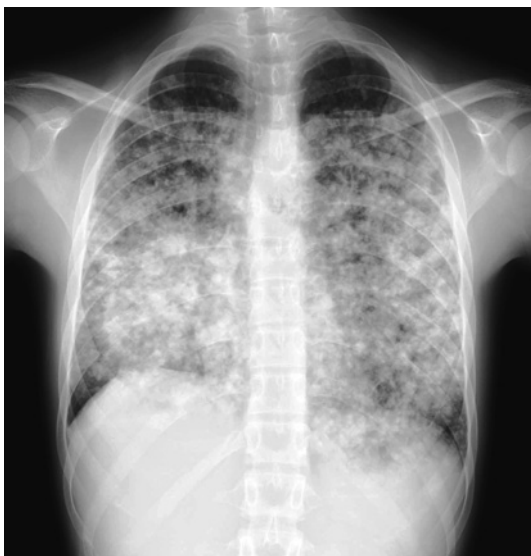
## はじめに

肺癌患者から echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (*EML4*)-anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) 融合型遺伝子が同定され, *EML4-ALK* 融合型タンパクが強力な癌化能を有することが2007年に発表された.<sup>1</sup> その後 *ALK* 阻害薬のクリゾチニブが *ALK* 陽性非小細胞肺癌に対して高い奏効率を示し, 臨床的に重大なインパクトを与えた.<sup>2</sup> *ALK* 陽性非小細胞肺癌は陰性例と比べ若年であると報告されているが, 10歳代の報告は稀であり, 検索した範囲では韓国からの14歳女性の報告

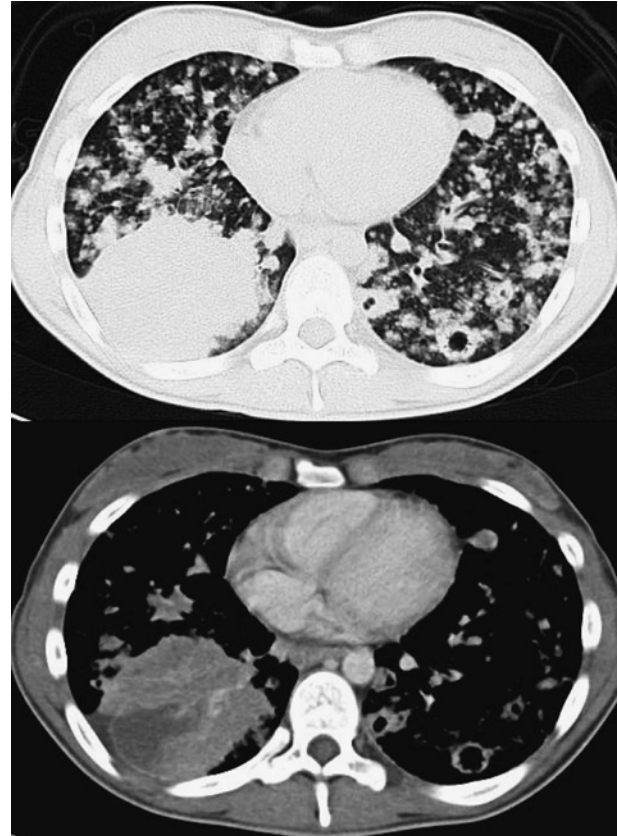
のみである.<sup>3</sup> 今回, 18歳の女性に発症した *EML4-ALK* 陽性肺腺癌を報告する.

**Table 1.** Laboratory Findings on Admission

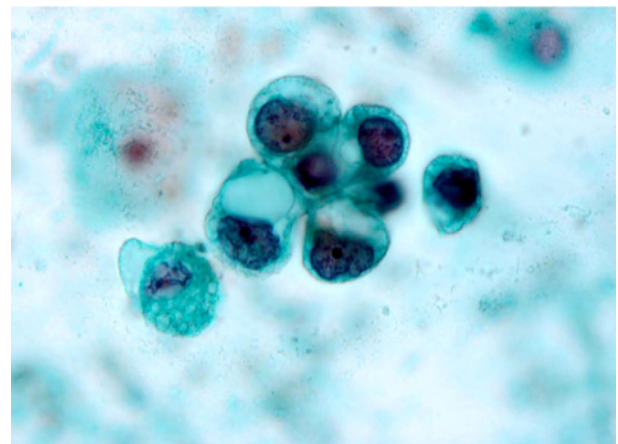
Hematology		Biochemistry	
WBC	9800/ $\mu$ l	T-bil	0.4 mg/dl
Neu	57.9%	ALP	246 IU/l
Eo	12.9%	AST	17 IU/l
Baso	0.5%	ALT	7 IU/l
Mono	5.8%	$\gamma$ GTP	16 IU/l
Lym	22.9%	LDH	159 IU/l
RBC	$369 \times 10^4$ / $\mu$ l	BUN	9 mg/dl
Hb	14.5 g/dl	Cre	0.5 mg/dl
Hct	41.6%		
Plt	$38.6 \times 10^4$ / $\mu$ l	Serology	
		CRP	0.14 mg/dl
		HBs Ag	0.1 C.O.I.
<b>Tumor marker</b>		HBs Ab	0.5 IU/ml
CEA	20.9 mg/dl	HBc Ab	<1.00 S/CO
		HCV Ab	0.1 C.O.I.



**Figure 1.** The initial chest radiograph showed bilateral pulmonary infiltrates.



**Figure 2.** A chest computed tomography scan demonstrated opacity in the right lower lobe and multiple bilateral pulmonary nodules.



**Figure 3.** Poorly differentiated adenocarcinoma with signet-ring cells (Papanicolaou staining, 1000 $\times$ ).

症 例

18歳女性。2か月前から咳嗽，血痰，呼吸困難を自覚。

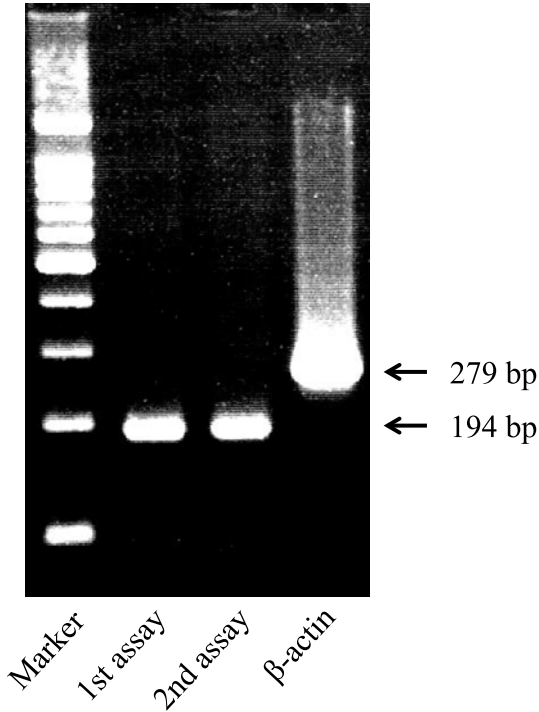


Figure 4. RT-PCR products of 194 bp corresponding to the *EML4-ALK* variant 1 were amplified from the bronchial lavage specimen.

胸部 X 線で両肺異常陰影を認め当院紹介受診となった。喫煙歴は 20 本/日×7 年間。血液検査では CEA 20.9 ng/ml と上昇を認めた (Table 1)。画像検査では右肺下葉に 9.5 cm の腫瘤に加え，両肺多発結節，肺門・縦隔多発リンパ節腫大および両側副腎腫大を認めた (Figure 1, 2)。確定診断のため気管支ファイバー検査を施行し，生検による組織診および擦過，洗浄液からの細胞診より，印環細胞の成分を含む低分化腺癌を認めた (Figure 3)。気管支洗浄液を用いて *EML4-ALK* キメラ mRNA の検出を



Figure 6. A chest radiograph obtained 1.5 months after treatment with crizotinib.

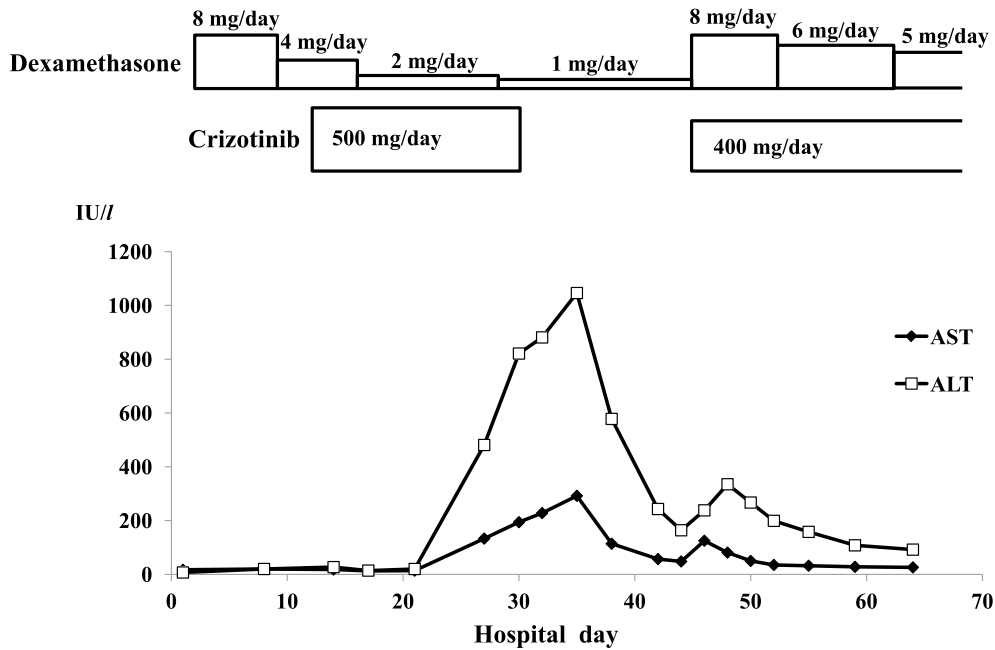


Figure 5. Clinical course.

**Table 2.** Comparisons of the Mean or Median Age According to the EML4-ALK Status

Author	Year	Mean or median age (years)		
		EML4-ALK (+)	EML4-ALK (-)	
Koivunen <sup>4</sup>	2008	55.9	61.9	median
Inamura <sup>5</sup>	2009	56 ± 11 (43-73)	64 ± 9	mean ± s.d. (range)
Shaw <sup>6</sup>	2009	52 (29-76)	65 (29-90)	median (range)
Wong <sup>7</sup>	2009	59 (51.5-64.5)	64 (55-71)	median (IQR)
Shimura <sup>8</sup>	2010	57.3 ± 15.7 (33-83)	64.2 ± 10.4	mean ± s.d. (range)
Sakairi <sup>9</sup>	2010	55.4	64.4	mean

IQR, interquartile range. s.d., standard deviation.

reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法にて施行し、増幅を認め陽性であった。EML4-ALKには10種類以上のvariantがあることが明らかとなっているが、本症例ではバンドサイズから最も頻度が高いvariant 1 (E13:A20) が推測された (Figure 4)。Epidermal growth factor receptor 遺伝子変異は陰性であった。臨床病期はcT4N3M1b (PUL, ADR) stage IV と診断した。

Performance status 3 と不良であり本人・家族に説明の後、1次治療としてクリゾチニブ 500 mg/日による治療を開始した。自覚症状および胸部 X 線の改善を認めた。投与 20 日目に AST 292 IU/l, ALT 1046 IU/l と上昇を認め、クリゾチニブによる薬剤性肝障害が疑われた。15 日間休薬にて肝障害が改善した後、呼吸困難に対して使用していたデキサメタゾン を 1 mg/日から 8 mg/日に増量、クリゾチニブを 400 mg/日に減量して再開した。肝障害については一過性の軽度の増悪の後に改善を認めた (Figure 5)。現在クリゾチニブ投与 1.5 か月であるが、画像的に改善を認めており投与継続中である (Figure 6)。

## 考 察

EML4-ALK 陽性肺癌は非小細胞肺癌の約 5% を占め、その他の非小細胞肺癌と比べ臨床的に若年者、非喫煙者もしくは軽喫煙者が多く、病理的には圧倒的に腺癌が多く、印環細胞の成分を有する割合が多いことを特徴とする。

EML4-ALK 陽性肺癌の発症年齢は、EML4-ALK 陰性肺癌より平均値もしくは中央値で 10 歳ほど若年である (Table 2)。<sup>4,9</sup> 本邦における検討では 60 歳以下の非小細胞肺癌の 17%、<sup>9</sup> 50 歳以下の肺腺癌の 36%<sup>5</sup> が EML4-ALK 陽性であり、若年者における陽性率が高いことが示されている。しかし韓国からの報告では、非小細胞肺癌において 40 歳以下と 50 歳以上で ALK 陽性率には有意差を認めていない。<sup>10</sup> 40 歳未満の肺癌は 2.8% と稀ではあるが、<sup>11</sup> 若年者の各年代における EML4-ALK 融合遺伝子やその他の遺伝子の陽性率については十分に解明が

なされておらず、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

本症例は印環細胞の成分を含む肺腺癌であった。印環細胞の成分を認める肺腺癌はそれ以外の肺腺癌と比べ有意に若年で、<sup>12</sup> ALK 陽性が 40% と高率に認められる。<sup>13</sup>

EML4-ALK 陽性肺癌の治療であるが、非扁平上皮癌の非小細胞肺癌における検討では、1次治療におけるプラチナ併用化学療法は EML4-ALK 陽性と陰性で有意差を認めていない。<sup>14</sup> 1次治療におけるクリゾチニブの評価は現在第 III 相試験が進行中の段階である。しかし本症例は performance status 3 であること、ALK 陽性非小細胞肺癌に対する第 I 相試験におけるクリゾチニブの 1次治療の奏効率が 63.6% と報告されていることから、<sup>15</sup> クリゾチニブの投与が選択された。

## 結 語

18 歳と非常に若年の EML4-ALK 陽性肺癌の 1 例を報告した。今後、若年者肺癌について EML4-ALK 融合遺伝子を含めた遺伝子プロファイルの検討が必要であると思われる。そのことが若年者肺癌の病態解明および治療につながると思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本論文での EML4-ALK に対する RT-PCR 法は、ファイザー株式会社の「RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) 法による ALK 融合遺伝子診断結果提供」の無償提供プログラムにより施行された。このプログラムは個人情報保護される方法を用いて施行された。RT-PCR 陽性の画像データはファイザー株式会社および検査実施会社である株式会社 SRL からの提供による。

## REFERENCES

1. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Na-*

- ture. 2007;448:561-566.
2. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385-2394.
  3. Kim SJ, Kim DW, Kim TM, Lee SH, Heo DS, Bang YJ. Remarkable tumor response to crizotinib in a 14-year-old girl with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:e147-e150.
  4. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:4275-4283.
  5. 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.
  6. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27:4247-4253.
  7. Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*. 2009;115:1723-1733.
  8. Shinmura K, Kageyama S, Igarashi H, Kamo T, Mochizuki T, Suzuki K, et al. EML4-ALK fusion transcripts in immunohistochemically ALK-positive non-small cell lung carcinomas. *Exp Ther Med*. 2010;1:271-275.
  9. Sakairi Y, Nakajima T, Yasufuku K, Ikebe D, Kageyama H, Soda M, et al. EML4-ALK fusion gene assessment using metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Clin Cancer Res*. 2010;16:4938-4945.
  10. Kim L, Kim KH, Yoon YH, Ryu JS, Choi SJ, Park IS, et al. Clinicopathologic and molecular characteristics of lung adenocarcinoma arising in young patients. *J Korean Med Sci*. 2012;27:1027-1036.
  11. 萩原真一, 星 朗, 北村 諭. 若年者肺癌の臨床的検討. 癌の臨床. 1997;43:1521-1526.
  12. Ou SH, Ziogas A, Zell JA. Primary signet-ring carcinoma (SRC) of the lung: a population-based epidemiologic study of 262 cases with comparison to adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol*. 2010;5:420-427.
  13. Yoshida A, Tsuta K, Watanabe S, Sekine I, Fukayama M, Tsuda H, et al. Frequent ALK rearrangement and TTF-1/p63 co-expression in lung adenocarcinoma with signet-ring cell component. *Lung Cancer*. 2011;72:309-315.
  14. Takeda M, Okamoto I, Sakai K, Kawakami H, Nishio K, Nakagawa K. Clinical outcome for EML4-ALK-positive patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2012;23:2931-2936.
  15. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2012;13:1011-1019.