

CASE REPORT

学校検診で発見された若年 ALK 融合遺伝子陽性肺癌の 1 切除例

三澤賢治¹・三島 修¹・高田宗武²・牛山俊樹³・
下条久志⁴・小口和浩⁵・小泉知展⁶

A Surgical Case of a 15-year-old Girl with EML4-ALK-positive Lung Adenocarcinoma Detected with Roentgenographic Screening

Kenji Misawa¹; Osamu Mishima¹; Munetake Takada²; Toshiki Ushiyama³;
Hisashi Shimajo⁴; Kazuhiro Oguchi⁵; Tomonobu Koizumi⁶

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, ³Aizawa Health Care Center, ⁴Department of Diagnostic Pathology, ⁵Department of Diagnostic Radiology, Aizawa Hospital, Japan; ⁶Department of Comprehensive Cancer Therapy, Shinshu University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) was identified as a potent fusion oncoprotein. A clinical feature of ALK lung adenocarcinoma is its early onset. We herein report a case of ALK-positive lung adenocarcinoma in a very young person that was treated by surgery. **Case.** A 15-year-old girl presented to our hospital with an abnormal shadow in the right upper lung field that was detected in a chest X-ray roentgenogram screening at school. Computed tomography findings revealed a 3.6-cm mass in the right upper lobe of the lungs. The preoperative bronchoscopic lung biopsy specimens showed adenocarcinoma. Hence, thoracoscopic right upper lobectomy and systemic mediastinal lymph node dissection were performed. The pathological diagnosis was well-differentiated lung adenocarcinoma, and the pathological stage was pT2aN0M0, pStage IB. The tumor was positive for the ALK protein according to the immunostaining method and the ALK fusion gene according to the fluorescence *in situ* hybridization (FISH) method. Adjuvant chemotherapy was not administered, and follow-up is being continued. **Conclusions.** We experienced a case of ALK-positive lung adenocarcinoma in a teenager treated by surgery. We should consider the possibility of lung cancer even in young adults under 20 years old.

(JLCC. 2020;60:330-334)

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

Corresponding author: Osamu Mishima.

Received March 3, 2020; accepted April 17, 2020.

要旨 — **背景.** Echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) は、2007 年に同定された融合遺伝子で、その産物である ALK 融合タンパクは強力な癌化能を示す。ALK 融合遺伝子陽性肺癌の臨床的特徴として若年発症がある。今回、10 歳代という若年者の ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌症例を経験したので報告する。**症例.** 15 歳、女性。学校検診の胸部 X 線検診で異常を指摘され当院紹介となった。胸部 X 線および CT で右肺上葉に長径 36 mm の腫瘤影を認め、気管支鏡検査にて肺腺癌と診断。胸腔鏡下右肺上葉

切除術およびリンパ節郭清を施行した。病理診断は高分化肺腺癌 pT2aN0M0, pStage IB であった。免疫染色および FISH 法にて ALK 融合遺伝子陽性を確認した。術後 6 か月の胸部 CT で再発所見は認めていない。**結論.** 今回我々は、10 歳代に発症した若年 ALK 肺癌の切除症例を経験した。若年者、特に 10 歳代においても肺癌が発症する可能性があることを考慮する必要があると考えられた。

索引用語 — 若年者肺癌, EML4-ALK 遺伝子, 肺腺癌

相澤病院¹呼吸器外科, ²呼吸器内科, ³相澤健康センター, ⁴病理科, ⁵放射線画像センター; ⁶信州大学医学部包括的がん治療学。

論文責任者: 三島 修。

受付日: 2020 年 3 月 3 日, 採択日: 2020 年 4 月 17 日。

はじめに

肺癌患者から echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) 融合型遺伝子が同定され、その産物である ALK 融合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。¹ その後 ALK 阻害薬のクリゾチニブが ALK 融合遺伝子陽性肺癌（以下 ALK 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。² 現在は、第 2 世代 ALK 阻害薬であるアレクチニブが最も多く使用されている。ALK 肺癌は陰性例と比べ若年発症であると報告されているが、10 歳代の報告は非常に稀である。³⁻⁷ 今回、15 歳の女性に発症した ALK 肺癌の切除症例を経験したので報告する。

症例

症例：15 歳，女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：悪性腫瘍を含めて特記事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：学校検診の胸部 X 線で異常を指摘され、精査・加療目的にて当院を受診した。

初診時現症：身長 151 cm，体重 42 kg。

身体所見：異常を認めなかった。

生理学的検査所見：心電図および呼吸機能検査にて異常を認めなかった。

採血検査：腫瘍マーカー（CEA 1.18 ng/ml，CA19-9 16.39 U/ml，CYFRA <1.0 ng/ml，ProGRP 40.6 pg/ml）を

含めて一般採血に異常所見を認めなかった。

胸部 X 線写真：右上肺野に境界明瞭な腫瘤影を認めた（Figure 1）。

胸部 CT：右肺 S²/S³に 36×33 mm の腫瘤を認めた（Figure 2）。辺縁は不整であったが、spicula 様の線状影は認めず、周囲にすりガラス状陰影も認めなかった。

FDG-PET/CT：病変に SUVmax 7.7 の強い FDG の集積を認めた（Figure 3）。肺門および縦隔リンパ節への異常集積は認めず、遠隔転移を疑う集積も認めなかった。

頭部 MRI：脳転移病変は認めなかった。

臨床経過：経気管支肺生検を施行し、肺腺癌の診断を得た。末梢型肺腺癌 cT2aN0M0，Stage IB と診断し、外科的切除の方針となった。

手術所見：胸腔鏡下右上葉切除+ND2a-2 を行った。腫瘍周囲で胸壁との強い癒着を認め、壁側胸膜を合併切除した。手術時間は 4 時間 53 分で出血量は 50 ml であった。

病理所見：背景に豊富な粘液を伴い、乳頭型、微小乳頭型、腺房型、置換型の成分が混在した腺癌であった。壊死を伴った部位では、臓側胸膜と胸壁の線維性癒着を認めたが、胸膜弾力膜を越える腫瘍の進展は認めなかった。リンパ管侵襲や血管浸潤は認めず、リンパ節転移も認めなかった。病理病期は pT2aN0M0，pStage IB であった。免疫染色にて ALK 陽性を確認した（Figure 4）。また、FISH 法にて 2p23（ALK）領域を介した転座陽性を確認した。EGFR，ROS1，BRAF の遺伝子変異は認めず、PD-L1 の発現率は TPS <1% と陰性であった。術後経過は良好であり、術後 4 日に退院した。年齢および妊孕性を考慮し術後補助化学療法は行わず経過観察を行っている。

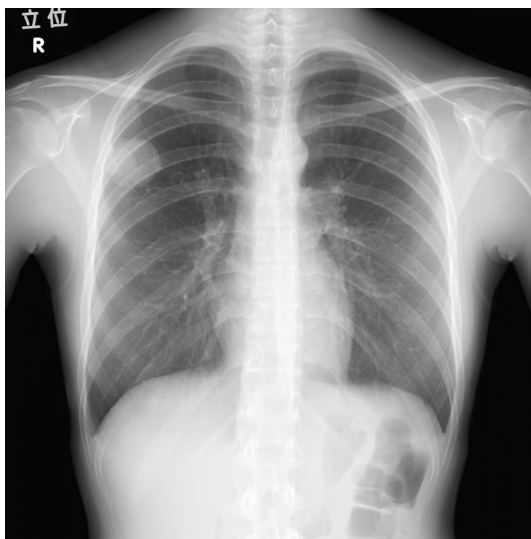


Figure 1. A chest X-ray roentgenogram showed a large mass in the right upper lung field.



Figure 2. Chest CT showed a mass in the right S²/S³.

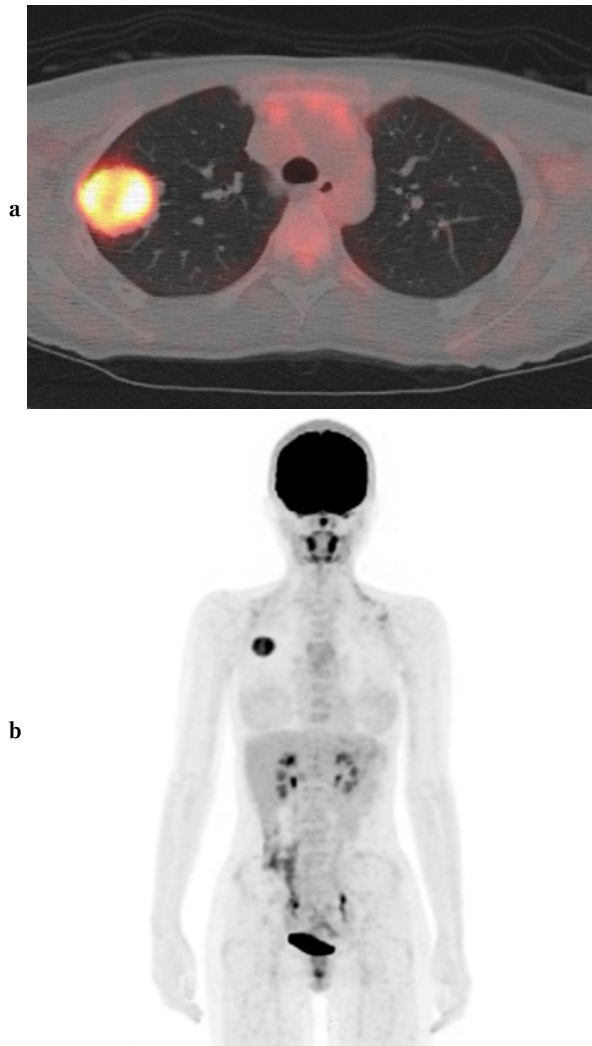


Figure 3. (a) FDG-PET/CT showed an increased FDG uptake in the mass (SUVmax: 7.7). (b) There was no abnormal FDG uptake suggesting lymph node metastasis or distant metastasis.

現在術後6か月経過するも、再発所見は認めていない。

考 察

今回、15歳という学校検診で発見された若年者 ALK 肺癌の切除例を経験した。若年者肺癌は一般的に40歳未満として検討されることが多い。がん診療連携拠点病院等の院内がん登録の全国集計をみると、2017年非小細胞肺癌84,353例に対して40歳以下の症例は427例、2018年は85,438例に対して465例と全非小細胞肺癌に対して0.5%の頻度である。⁸ また国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センターでの2015年の全国がん登録によると、全116,593人の肺癌登録に対して、40歳未満では558人(0.48%)、20歳未満では15人(0.013%)と報告されている。⁹ このように若年者の肺

癌は非常に稀であるが、今回の症例のように、日常診療および検診対象例の中でも遭遇することがあるので注意を要する。

ALK 肺癌は、肺腺癌全体の3~6%を占めるとされ、比較的若い年齢で女性および非喫煙者に多いとされる。さらに ALK 融合遺伝子の発現は若年者になるほど高くなることが示され、Sakairi らは109例の非小細胞肺癌の臨床背景を解析し、ALK 肺癌の平均年齢が55.4歳に対して非 ALK 肺癌は65歳と有意に低く、60歳未満の肺腺癌患者中の17%が ALK 肺癌であったと報告している。¹⁰ また、Inamura らは253例の肺腺癌中 ALK 肺癌を16例認め、50歳未満の肺腺癌中では36%(11例中4例)を ALK 肺癌が占めたと報告している。¹¹ 若年者 ALK 肺癌、特に10歳代から20歳代の既報^{3,7,12-14}をみると、ほぼ全例で充実性の結節が認められ、多くの症例が診断時に病期 III~IV 期と進行した状態であった。さらに10歳代の ALK 肺癌については、韓国、日本、イタリア、クウェート、オーストラリアからの5例の報告のみであった(Table 1)。^{3,7} いずれも病期 IV 期であり、根治切除が実施できたのは本症例が初めての報告である。ALK 肺癌の病理所見は mucin 産生の acinar タイプが多く、画像的に充実性の腫瘍であることが多いとされ、本症例においても合致する所見である。しかし、本症例の術後病理診断にて所属リンパ節転移を認めなかったことや、リンパ管侵襲や血管浸潤を認めなかったことから、長期予後が期待できると思われ、今後慎重に経過観察をしていきたいと考えている。

本症例は、肺癌診療ガイドラインによれば術後補助化学療法としてテガフル・ウラシル配合剤療法が考慮される。しかしながら、そのデータが成人を対象とした臨床試験やメタアナリシスであったことや、実際の内服となると本患者にとって生殖機能などへの配慮が必要である。本患者および家族は複数のセカンドオピニオン外来を受診し、術後補助化学療法は行わず、卵子保存などの妊孕性医療の情報を得、経過観察中である。このように若年者の肺癌診療では、就学の継続、就活、就労、結婚および妊孕性などを考慮しながらの診療が求められるので、各医療機関での支援体制や病院間連携も重要である。

現在癌遺伝子パネル検査や LC-SCRUM Japan などの希少な癌遺伝子変異を検索するシステムが構築されてきている。今回の症例のように若年者の発癌では、喫煙や環境因子に左右されにくく、遺伝子変異を含めた他の因子の関与が推測される。若年の肺癌患者に対しては、その意義を理解できるよう遺伝子カウンセリングによる十分な心的サポートを行いながら、発生機序に関する遺伝子変異を検索する姿勢が求められると考える。

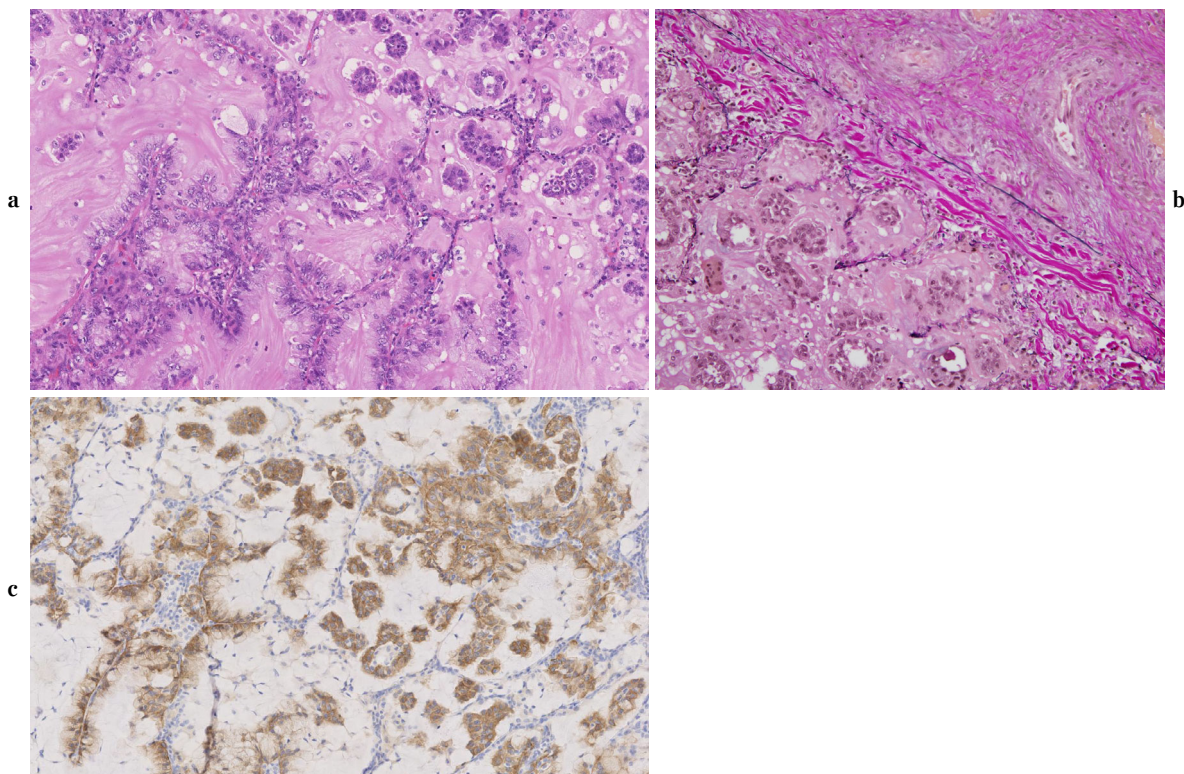


Figure 4. (a) Microscopic findings showed adenocarcinoma with abundant mucus. (b) Elastic van Gieson staining showed no tumor beyond the pleural elastic membrane. (c) The tumor cells were positive for ALK immunostaining.

Table 1. Summary of Case Reports: Teenagers with ALK-positive Lung Adenocarcinoma

Author (year)	Patient age (years)/sex	TNM stage at diagnosis	Treatment	Outcome
Kim (2012)	14/F	IVB	Crizotinib	Alive with disease (16 mo)
Oonuma (2014)	18/F	IVA or IVB	Crizotinib	Alive with disease (1.5 mo)
Scarpino (2016)	17/M	IVA or IVB	Crizotinib	Died from disease (7 mo)
Usmani (2018)	18/M	IVB	Alectinib	Alive with disease (8 mo)
Balzer (2018)	14/F	IVB	Alectinib	Alive with disease (9 mo)
Present case (2020)	15/F	IB	Surgery	Disease-free (6 mo)

F, female; M, male.

結語

10歳代に発症した若年ALK肺癌の切除症例を経験した。若年者であっても肺癌に罹患する可能性があることを十分念頭においておく必要があると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- 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. *Nature*. 2007;448:561-566.
- 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.
- 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.
- 大沼 仁, 井上ゆづる, 加藤仁一, 関 邦彦. 18歳のEML4-ALK陽性肺腺癌の1例. *肺癌*. 2014;54:153-157.
- Scarpino S, Rampioni Vinciguerra GL, Di Napoli A.

- Fochetti F, Uccini S, Iacono D, et al. High prevalence of ALK + /ROS1 + cases in pulmonary adenocarcinoma of adolescents and young adults. *Lung Cancer*. 2016;97:95-98.
6. Balzer BWR, Loo C, Wegner EA, Nath CE, Lee S, Smith C, et al. Alectinib is effective, safe and tolerable in an adolescent with stage IVB ALK-rearranged adenocarcinoma of the lung. *Pediatr Hematol Oncol*. 2018;35:415-421.
 7. Usmani S, Marafi F, Rasheed R, Al Maraghy M, Al Kandari F. Targeted Therapy With Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitor (Alectinib) in Adolescent Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma: 18F-NaF PET/CT in Response Evaluation. *Clin Nucl Med*. 2018;43:752-754.
 8. 国立がん研究センターがん情報サービス. がん診療連携拠点病院等院内がん登録全国集計. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/hosp_c_registry.html
 9. 国立研究開発法人国立がん研究センター. がん登録・統計. 2015年.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 細野達也, 大野彰二, 中澤晶子, 押川克久, 坂東政司, 蘇原泰則, 他. 20歳代の若年者肺癌の2例. 日呼吸会誌. 2004;42:859-864.
 13. 埴淵昌毅, 古川千幸, 篠原 勉. 17歳で発症した低分化型肺扁平上皮癌の1例. 肺癌. 2007;47:337-341.
 14. 宮原尚文, 濱武大輔, 宮原 聡, 濱中和嘉子, 白石武史, 岩崎昭憲. 反復する肺炎で発見された18歳若年者肺粘表皮癌の1例. 日呼外会誌. 2011;25:149-154.