

●原 著

当科における adolescent and young adult 世代胸部悪性腫瘍患者に関する検討

塩泡 亜衣 榊原 純 國崎 守 古田 恵 高島 雄太
水柿 秀紀 朝比奈 肇 菊地 英毅 品川 尚文 今野 哲

要旨：思春期・若年成人（adolescent and young adult：AYA）世代胸部悪性腫瘍患者36例を後方視的に検討した。肺癌/胸腺腫瘍/原発不明癌が31/4/1例，performance status（PS）0/1は33例，1例を除いて併存疾患はなかった。肺腺癌18例中EGFR遺伝子変異陽性は6例，ALK融合遺伝子陽性は4例だった。生存期間中央値（median survival time：MST）は全体で69.4ヶ月，肺癌で32.8ヶ月だった。PS良好で併存疾患が少なく遺伝子変異陽性が多いことがAYA世代患者の特徴であり，予後延長に寄与した可能性がある。

キーワード：AYA世代，胸部悪性腫瘍，患者臨床背景，予後

Adolescent and young adult generation, Malignant chest tumor,
Patient clinical characteristic, Prognosis

緒 言

思春期・若年成人（adolescent and young adult：AYA）世代の定義は国や対象疾患によって異なるが，がん領域においては15歳から40歳未満と定義されることが多い¹⁾²⁾。日本のAYA世代におけるがん患者は年間およそ2万人で，がん患者全体の2%程度と報告されている。そのなかでも胸部悪性腫瘍の発生頻度は低く診療経験の蓄積が十分ではない³⁾⁴⁾。またAYA世代のがん患者は癌治療以外にも学業や就業，結婚や妊孕性など世代特有の課題を抱えている¹⁾。これまでに若年者非小細胞肺癌の臨床背景や治療，予後などを検討した報告は認められるが^{5)~7)}，特にAYA世代に着目した検討や胸部悪性腫瘍も含めた報告は少ない。

今回我々は当科でのAYA世代の胸部悪性腫瘍患者の臨床背景および治療内容，予後について後ろ向きに検討した。

対象・方法

2009年4月から2019年4月までに当科で経験したAYA世代（15歳から40歳未満）の胸部悪性腫瘍患者36例に対し，臨床背景，診断，組織型，主な治療内容，予後を

後ろ向きに検討した。肺癌症例の病期分類は肺癌取扱い規約第8版に拠った。肺腺癌18例についてはEGFR遺伝子変異とALK融合遺伝子はそれぞれ16例，ROSI融合遺伝子は4例で遺伝子変異検索を施行し，BRAFやそのほかの遺伝子変異検索は未施行であった。生存期間中央値（median survival time：MST）は診断時を起点としてKaplan-Meier法を用いて算出した。本研究は，北海道大学病院自主臨床研究審査委員会において承認されている（臨床研究番号：自019-0388）。

成 績

Table 1に患者背景を示した。36例中24例が男性，12例が女性であり，診断時の年齢中央値は35.5歳（24~39歳）であった。喫煙者は28例，非喫煙者は8例であった。診断時のperformance status（PS）（ECOG）は0/1/2/3/4が11/21/0/2/2例，Charlson併存疾患指数は0/1-2/3≤が35/1/0例であった。受診契機は検診が11例，自覚症状による受診が25例だった。診断は肺癌/胸腺癌/胸腺腫/原発不明癌が31/2/2/1例，初回治療は手術/化学放射線療法/放射線療法/化学療法/治療なしが8/5/0/22/1であった。就労・就学の割合は36例中31例（86%）であり，婚姻の割合は全体の39%（14例）であった。

肺癌31例の組織型は腺癌/扁平上皮癌/大細胞癌/非小細胞癌/小細胞癌/神経内分泌腫瘍/その他が18/3/1/2/1/4/2例，ステージはI/II/III/IVが3/2/5/21例であった（Table 2）。肺腺癌18例中においてEGFR遺伝子変異は陽性/陰性/不明=6/10/2例，ALK融合遺伝子は陽性/陰性/不明=4/12/2例であった（Table 3）。ROSI融合遺伝子は4例

連絡先：榊原 純

〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目
北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室
(E-mail: konishj@med.hokudai.ac.jp)

(Received 25 Mar 2020/Accepted 26 Jun 2020)

Table 1 Patient clinical characteristics (n=36)

		n
Gender	Male/Female	24/12
Age at diagnosis	Median (range)	35.5 (24-39)
Smoking history	Yes/No	28/8
Performance status	0/1/2/3/4	11/21/0/2/2
Charlson index	0/1-2/3≤	35/1/0
Diagnostic chance	Screening/Symptoms	11/25
Diagnosis	Lung cancer	31
	Thymic cancer	2
	Thymoma	2
	Cancer on unknown primary	1
Initial treatment	Surgery	8
	Chemoradiation	5
	Radiotherapy	0
	Chemotherapy	22
	Best supportive care	1
Employment, Education	Yes/No	31/5
Marriage	Yes/No	14/22

Table 2 Clinical characteristics of the patients with lung cancer (n=31)

		n
Histology	Adenocarcinoma	18
	Squamous	3
	Large cell	1
	NSCLC NOS	2
	Small cell	1
	Neuroendocrine tumor	4
	Other	2
Clinical stage (8th edition)	I	3
	II	2
	III A	5
	III B	0
	IV	21

NSCLC: non-small cell lung cancer, NOS: not otherwise specified.

検査施行し、陰性が3例、判定不能が1例であった。

胸部悪性腫瘍36例のMSTは69.4ヶ月 (Fig. 1a), 肺癌31例のMSTは32.8ヶ月であった (Fig. 1b). さらに非小細胞肺癌24例のMSTは32.8ヶ月, 非小細胞肺癌ステージIV 17例全体のMSTは22.3ヶ月で, そのうち, *EGFR* 遺伝子変異または*ALK*融合遺伝子変異陰性または不明9例のMSTは13.4ヶ月 (Fig. 1c) で, 陽性8例のMSTは中央値未到達 (Fig. 1d) であった。

原発性肺腺癌18例中, *EGFR* 遺伝子変異または*ALK*融合遺伝子が陰性または不明の8症例におけるMSTは32.8ヶ月 (Fig. 2a), 陽性の10症例におけるMSTは中央値未到達であった (Fig. 2b). ドライバー遺伝子変異陽性の10症例全例で, 各種ドライバー遺伝子変異を標的と

Table 3 Genetic status assay (n=18)

	n (%)
<i>EGFR</i> mutation	6 (33%)
<i>ALK</i> translocation	4 (22%)
Driver gene mutation-negative	6 (33%)
No genetic testing	2 (11%)

したキナーゼ阻害剤が使用されていた。

胸腺腫瘍 (胸腺癌, 胸腺腫) 4例のステージはI/III/IV = 2/1/1例で, 初回治療は, 手術が2例, 化学放射線療法が1例, 化学療法が1例であった。MSTは69.4ヶ月であった。胸腺腫ステージIの1例は術後にすぐに転居したため転帰は不明, 胸腺腫ステージIVの1例は化学療法

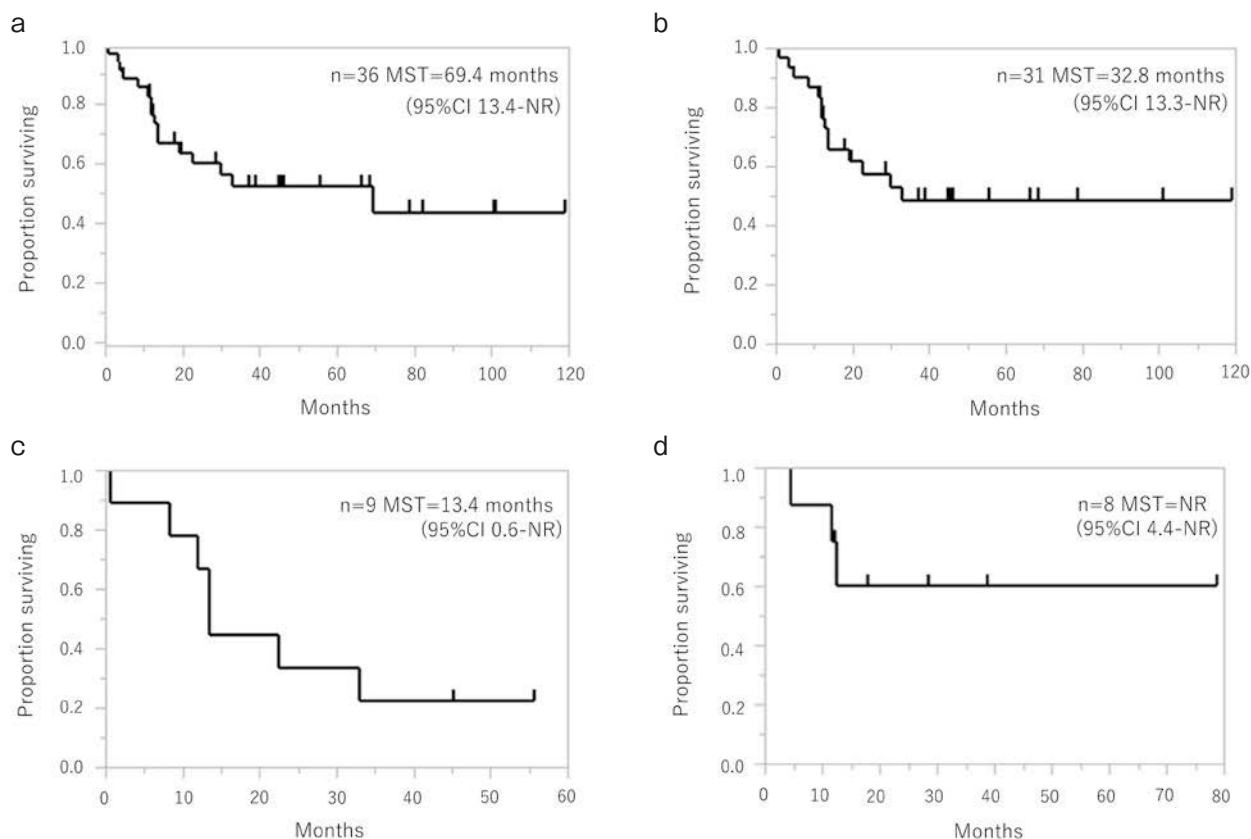


Fig. 1 Median survival time of patients. (a) All patients. (b) Lung cancer patients. (c) Stage IV in non-small cell lung cancer patients without driver mutations or with unknown status. (d) Stage IV in non-small cell lung cancer patients with driver mutations. MST: median survival time, NR: not reached, CI: confidence interval.

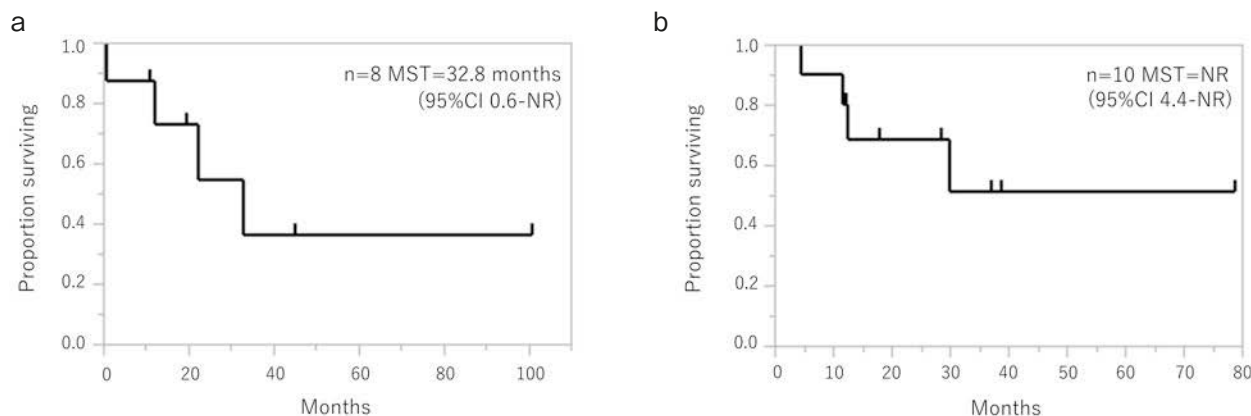


Fig. 2 Median survival time of patients with lung adenocarcinoma. (a) Patients without driver mutations or with unknown status. (b) Patients with driver mutations.

後69.4ヶ月で死亡，胸腺癌ステージⅠの1例は術後82.3ヶ月生存中，胸腺癌ステージⅢの1例は化学放射線療法後100.6ヶ月生存中である。

就労・就学のある患者31例のうち，確定診断後に就労・就学の中断は6例，継続可能が21例，不明が4例であった (Fig. 3)。就労・就学が原因で治療を中断した患

者は認めなかった。

治療前に妊孕性温存治療を行った症例や治療中に妊娠した症例は認めなかった。

考 察

今回の検討において胸部悪性腫瘍全症例のMSTは

69.4ヶ月、肺癌31例は32.8ヶ月、ステージIV非小細胞肺癌においても22.3ヶ月と比較的長期の生存を認めた。AYA世代における胸部悪性腫瘍の予後に関する報告は十分ではないが、肺癌ではAYA世代より上の年齢層と比較して予後良好との報告が多い^{5)~7)}。Thomasらの報告では、非小細胞肺癌患者を40歳未満と40歳以上に分けて比較した結果、切除可能非小細胞肺癌のMSTはそれぞれ中央値未到達と46ヶ月、切除不能進行期においても9ヶ月と5ヶ月であり、40歳未満の患者のほうが長期の生存期間が得られていた⁶⁾。またArnoldらは、非小細胞肺癌患者を20~46歳の若年者、47~89歳の高齢者に分けて比較した結果、若年者のほうが高齢者と比較して生存期間が良好であり、その原因として若年者では併存疾患が少なく全身状態が良好であることや、積極的に治療が施行されている点を挙げている⁷⁾。わが国での49歳以下、50~69歳、70歳以上の年代別に肺癌患者の特徴や生存について検討した報告においても49歳以下は他の年代と比較して予後は良好であることが報告されている⁸⁾。また50歳で分けた肺癌手術症例においても50歳以下の若年者の予後が良好で術前、術後の化学療法がより多く施行されていることが予後の改善につながったことが示唆されている⁹⁾。今回の検討においてはPS 0/1が89% (32/36) を占め併存疾患が少なく、1例を除き全例で何らかの治療が施行されており、こうした患者背景が予後に寄与した可能性が考えられる。

患者背景として今回の検討では喫煙者は36例中28例(78%)と高い割合であった。若年肺癌患者の喫煙者の割合は、他の年代と比較して喫煙率が60%前後と若干低いという報告や⁸⁾¹⁰⁾、逆に喫煙率が今回の検討のように72.4%と高いという報告があり¹¹⁾、一定の見解は得られていない。厚生労働省の国民健康栄養調査によると、年代別の成人喫煙率は、40歳未満では40歳以上の世代より高く、さらに都道府県別では北海道の喫煙率が男女ともに高いことが報告されており、今回の結果を一部反映している可能性が考えられた¹²⁾¹³⁾。

さらに今回の検討では受診契機が自覚症状だった症例が69%と多かった。厚生労働省の「平成28年国民生活基礎調査¹⁴⁾」によると、検診や人間ドックを受けた者の割合は20代で64.1%、30代で65.4%、40代で73.5%、50代で75.3%、60代で67.7%となっており、AYA世代では健診受診率が低い傾向を認めており、今回の結果と関連している可能性が考えられた。しかしわが国からの報告で他の年代と同様に49歳未満の肺癌患者の多くが検診発見であり、自覚症状を契機とした受診は24.8%であるという報告⁸⁾もあり、喫煙率と同様に地域ごとの社会背景の違いが一部関連している可能性がある。

若年者の非小細胞肺癌患者においてEGFR遺伝子変異

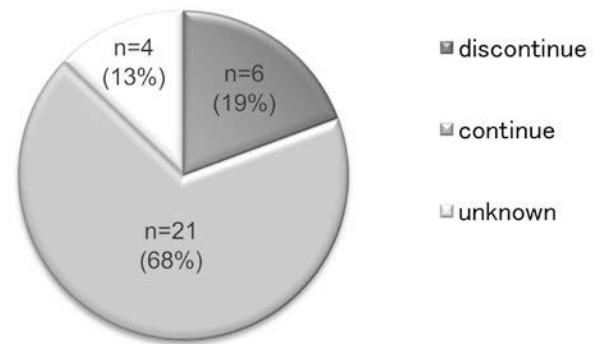


Fig. 3 Number of patients who continue or discontinue working/studying after diagnosis of malignant tumors (n=31).

は約20~30%、ALK融合遺伝子は約10~20%と全年齢と比較してドライバーの変異が多いことが報告されている^{10)15)~17)}。今回肺腺癌18例でEGFR遺伝子変異陽性割合は33%、ALK融合遺伝子陽性は22%であり、少数例での検討ではあるが既報と同様にALK融合遺伝子陽性の割合が比較的多かった。ドライバー遺伝子変異陽性例にtyrosine kinase inhibitor (TKI) 使用は予後を延長することはすでに多数報告されており¹⁸⁾、当科でのドライバー遺伝子変異陽性例においても全例でTKIが使用されておりMSTは中央値未到達であった。若年者ではドライバー遺伝子変異の割合が高いことも良好な予後へ寄与していると考えられる。非小細胞肺癌、特に腺癌においてドライバー遺伝子変異の検索は重要とされるがAYA世代肺癌症例においては特に重要であることが示唆される。胸腺腫瘍1,588人の年代別の患者背景、発症頻度、生存をまとめた報告によると胸腺腫瘍全体の32.5%を20~49歳以下が占めており50歳以上と比較して予後は良好であったとされている¹⁹⁾。胸腺腫瘍の治療においては手術単独または、進行期においては集学的治療や化学療法が検討されており²⁰⁾²¹⁾、今回のAYA世代の胸腺腫瘍症例においても全世代の治療と同様の加療が施行され、比較的良好な治療経過を認めた。

AYA世代がん患者を対象とした社会背景を調査した研究によると、フルタイムで勤務をしている患者や通学中の患者の割合は463人中388人で全体の84%であった。そのうち診断後完全に職場や学校へ復帰できた患者は72%で、その他の患者は職場復帰困難や勤務形態の変更などを余儀なくされた²²⁾。今回の検討では就労・就学の割合は36例中31例(86%)で既報と同様の割合でそのうち大多数の症例は就労・就学を継続していたが、中断した症例もあり今後の課題と思われる。AYA世代患者の約半数が治療中断しているという報告もあり、原因として

患者の経済問題、家族間の問題などが挙げられている²³⁾。今回の検討では治療中断症例はなかったが、患者個々のライフスタイルに応じた対策も重要と考える。

米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology）における妊孕性に関する診療指針において、妊孕性喪失のリスクはシスプラチン（cisplatin）やカルボプラチン（carboplatin）などのプラチナ製剤は中等度、タキサン、TKIについては不明となっている。また化学療法や一部のTKI治療中の妊娠については催奇形性のリスクが上昇することから避けることとされている²⁴⁾。このため、がんの治療開始前からできるだけ早期に妊孕性喪失のリスクの説明や妊孕性温存の希望があれば生殖医療専門医への紹介を行うことが必要である。妊孕性温存治療として男性は精子凍結保存、女性は卵子、受精卵、卵巣組織の凍結が主な手法である²⁴⁾。化学療法を受けた18歳から45歳の乳癌、子宮頸癌、大腸癌、肺癌を含む悪性腫瘍患者18,781人のうち307人（1.6%）しか妊孕性温存治療を受けていないことが報告されており、妊孕性温存治療の施行率が低い原因として妊孕性温存に関する専門医への適切なアクセスや照会が不足していること、コストの問題、がん診断から治療までの期間が限局していることなどが挙げられている^{25) 26)}。今回の検討でも妊孕性温存についての検討や治療はなされておらず、今後はAYA世代患者に対する妊孕性に対する体制の整備が必要であると考えられた。

今回の検討は単施設後ろ向き解析ではあるが、AYA世代の胸部悪性腫瘍患者は比較的長期の生存が得られていた。就労・就学、妊孕性などAYA世代の抱える問題と対応についてはまだ明らかでない点も多く、今後さらに症例を集積する必要がある。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Close AG, et al. Adolescent and young adult oncology — past, present, and future. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 485-96.
- 2) Rich AL, et al. Non-small cell lung cancer in young adults: presentation and survival in the English National Lung Cancer Audit. *QJM* 2015; 108: 891-7.
- 3) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」[全国がん罹患モニタリング集計（MCIJ）]。小児・AYA世代：がん罹患データ（2009年～2011年）。https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html (accessed on July 2, 2020)
- 4) Katanoda K, et al. Childhood, adolescent and young adult cancer incidence in Japan in 2009-2011. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47: 762-71.
- 5) Subramanian J, et al. Distinctive characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the young: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 23-8.
- 6) Thomas A, et al. Trends and characteristics of young non-small cell lung cancer patients in the United States. *Front Oncol* 2015; 5: 1-7.
- 7) Arnold BN, et al. Lung cancer in the very young: treatment and survival in the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1121-31.
- 8) Yoneyama R, et al. Clinicopathological characteristics and treatment strategies for young lung cancer patients. *Ann Transl Med* 2019; 7: 1-10.
- 9) Inoue M, et al. Clinicopathological characteristics and surgical results of lung cancer patients aged up to 50 years: the Japanese lung cancer registry study 2004. *Lung Cancer* 2014; 83: 246-51.
- 10) Suidan AM, et al. Lung cancer in young patients: higher rate of driver mutations and brain involvement, but better survival. *J Glob Oncol* 2019; 5: 1-8.
- 11) Li J, et al. Characteristics, survival, and risk factor of Chinese young lung cancer patients: the experience from two institutions. *Oncotarget* 2017; 8: 89236-44.
- 12) 公益財団法人健康・体力づくり事業財団。厚生労働省 最新たばこ情報 成人喫煙率（厚生労働省国民健康栄養調査）。
<http://www.health-net.or.jp/tobacco/product/pd100000.html> (accessed on July 2, 2020)
- 13) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」。都道府県別成人喫煙率。
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/smoking.html (accessed on July 2, 2020)
- 14) 厚生労働省。平成28年国民生活基礎調査の概況。2017。
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/index.html> (accessed on July 2, 2020)
- 15) Heist RS, et al. Non-small cell lung cancer. *Cancer Cell* 2012; 21: 448.
- 16) Cufer T, et al. Systemic therapy of advanced non-small cell lung cancer: major-developments of the last 5-years. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1216-25.
- 17) VandenBussche CJ, et al. Molecular alterations in non-small cell lung carcinomas of the young. *Hum Pathol* 2014; 45: 2379-87.
- 18) Kris MG, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014; 311: 1998-2006.

- 19) Benjamin DJ, et al. A population-based study of incidence and survival of 1,588 thymic malignancies: results from the California cancer registry. *Clin Lung Cancer* 2019; 20: 477-83.
- 20) Kondo K, et al. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 878-84.
- 21) Lemma GL, et al. Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2060-5.
- 22) Parsons HM, et al. Impact of cancer on work and education among adolescent and young adult cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2393-400.
- 23) Li CK, et al. Care of adolescents and young adults with cancer in Asia: results of an ESMO/SIOPE/SIOP Asia survey. *ESMO Open* 2019; 4: 1-9.
- 24) Loren AW, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2500-10.
- 25) Selter J, et al. Use of fertility preservation services in female reproductive-aged cancer patients. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: 328.e1-16.
- 26) Mersereau JE, et al. To preserve or not to preserve: how difficult is the decision about fertility preservation? *Cancer* 2013; 119: 4044-50.

Abstract

Clinical analysis of 36 cases with malignant chest tumors in adolescent and young adult patients at our institution

Ai Shiwaku, Jun Sakakibara, Mamoru Kunisaki, Megumi Furuta, Yuta Takashima, Hidenori Mizugaki, Hajime Asahina, Eiki Kikuchi, Naofumi Shinagawa and Satoshi Konno

Department of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University

We conducted a retrospective analysis of 36 adolescent and young adult (AYA) patients with malignant chest tumors. Of those patients, 31 had lung cancer, 33 had performance status (PS) 0 or 1, and 35 had no comorbidities. Of 18 patients with lung adenocarcinoma, six had epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutations, and four had anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) fusion genes. The median survival time of all patients and of the patients with lung cancer was 69.4 months and 32.8 months, respectively. AYA patient clinical characteristics, which are good PS, fewer comorbidities, and a prevalence of driver mutations, might contribute to a better prognosis for malignant chest tumors.