

Title: Colorectal Adenocarcinomas Harboring ALK Fusion Genes: A Clinicopathologic and Molecular Genetic Study of 12 Cases and Review of the Literature.

Lasota J, Chłopek M, Wasąg B, Kowalik A, Christiansen J, Lamoureux J, Kuźniacka A, Felisiak-Gołąbek A, Liu Y, Reyes TAR, Saha R, Agaimy A, Behenska K, Biernat W, Cattaneo L, Centonze G, Daum O, Daumova M, Domagała P, Dziuba I, Geppert CE, Gózdź S, Nasierowska-Guttmejer A, Hałoń A, Hartmann A, Inaguma S, Iżycka-Świeszewska E, Kaczorowski M, Kołos M, Kopczyński J, Michal M, Milione M, Okoń K, Pęksa R, Pyzlak M, Ryś J, Waloszczyk P, Wejman J, Miettinen M.

Am J Surg Pathol. 2020;44(9):1224-1234. doi: 10.1097/PAS.0000000000001512.

抄読会

要旨

本研究は anaplastic lymphoma kinase gene (ALK)の癒合遺伝子の有無について 8150 例の大腸癌を用いて検討した。ALK 陽性症例は 12 例 (12/8150, 0.15%)にみられた。転座は RNA-based next-generation sequencing assay を用いて調べた。その内容は *CAD-ALK* (n=1), *DIAPH2-ALK* (n=2), *EML4-ALK* (n=2), *LOC101929227-ALK* (n=1), *SLMAP-ALK* (n=1), *SPTBN1-ALK* (n=4)及び *STRN-ALK* (n=1) であった。本検討では免疫染色でも癒合遺伝子の有無を検索したが、癒合遺伝子との相関性は細胞質、細胞膜にびまん性に陽性である場合に良好であったが、部分的陽性像、腺腔側陽性像は ALK 癒合遺伝子との関連性はなかった。臨床病理としては女性に多く (男女比; 3:9)、平均年齢は 72 歳であった。発生部位は 1 例の直腸癌を除いて全例右側に発生した。発見時のステージは stage 3, 4 が多く(10 例)で、リンパ節転移と遠隔転移はそれぞれ 9 例と 2 例にみられた。組織学的には管状構造が主体で、中分化腺

癌が半数であった(6例)。低分化腺癌も4例にみられた(管状構造型2例、髄様型2例)。粘液癌も1例にみられた。Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) は9例に認められた。DNA mismatch repair-deficient 型 ((ミスマッチ修復遺伝子産物の免疫染色で検索)は10例であったが、過去の報告では MMR-proficient 型であったとする報告もある (9/16; 56%) (この報告は MMR-deficient のみを調べたもの)。また PDL-1 が4例に陽性であった。免疫組織学的には cdx2 が陽性であるが、CK20 と MUC2 は陰性であった。CK7 は部分的に5例に陽性であった。予後は4例が3年以内に死亡したが、7例は生存していた (1-8年間の経過観察中)。BRAR と KRAS 遺伝子変異は全例で陰性で、PI3K-AKT/MTOR pathway に所属する遺伝子の変異も検出されなかった (AKT, MTOR, PIK3CA, TSC)。しかし PTEN の機能喪失性変異が1例にみられた。TP53 変異を含む p53 過剰発現が9例に検出された。ALK 癒合遺伝子は DNA mismatch repair-deficient 型の一部の癌にみられる分子異常であった。

Take Home Message

- ✓ ALK の癒合遺伝子について 8150 例の大腸癌を用いて検討した。ALK 陽性症例は 12 例 (12/8150, 0.15%)にみられた。
- ✓ ALK 癒合遺伝子異常は右側に好発した。
- ✓ 組織学的には管状構造を示す癌が主体で、髄様型、粘液癌も一部にみられた。TIL は 9 例に認められた。
- ✓ 細胞質、細胞膜にびまん性に癒合遺伝子の発現陽性である場合には転座と送還していた。
- ✓ 本症は DNA mismatch repair-deficient 型がほとんどであった。PDL-1 発現は 4 例にみられた。免疫組織学的には cdx2 が陽性であるが、CK20 と MUC2 は陰性であった。

- ✓ 予後は比較的不良.
- ✓ *BRAF*、*KRAS* 変異は検出されないが、p53 関連異常がみられた.

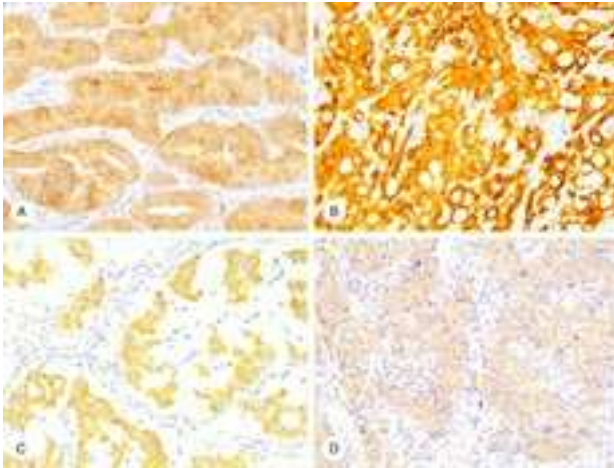


FIGURE 1:

Example of diffuse ALK immunoreactivity in CRCs. Strong membrane staining for ALK in case 1 with a *SPTBN1-ALK* fusion (A); strong cytoplasmic ALK staining in case 6 with a *DIAPH2-ALK* fusion (B); moderate cytoplasmic ALK staining in case 8 with an *EML4-ALK* fusion (C); weak cytoplasmic ALK staining in case 9 with a *LOC101929227-ALK* fusion (D).

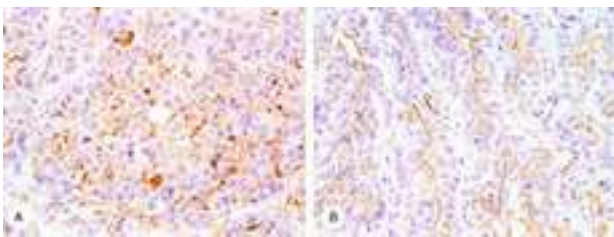


FIGURE 2:

Example of focal (A) and luminal (B) ALK immunoreactivity in ALK fusion-negative colon carcinomas.

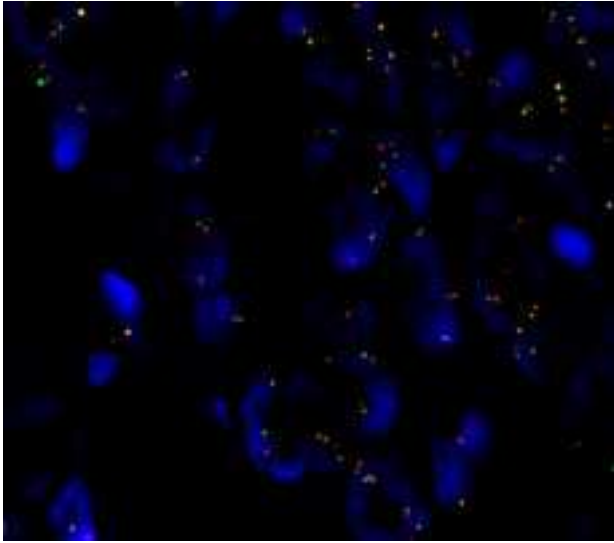


FIGURE 3:

A dual-color FISH analysis performed on interphase nuclei using a break-apart ALK gene probe in CRC (case 9) harboring a *LOC101929227-ALK* fusion. A split of orange and green signals indicates an *ALK* rearrangement.

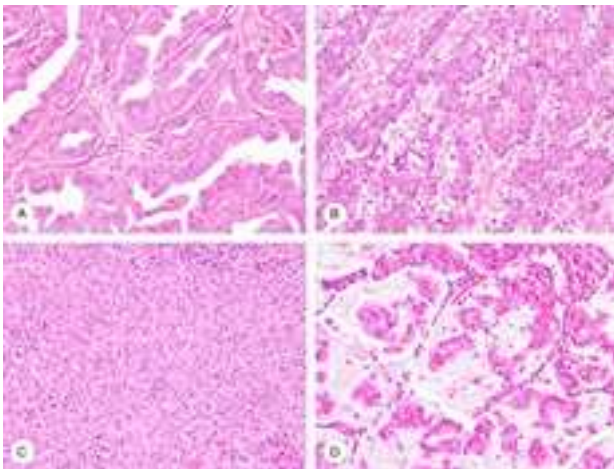


FIGURE 4:

Histologic features of CRCs with diffuse ALK immunoreactivity. Case 1, moderately differentiated CRC harboring *SPTBN1-ALK* fusion (A); case 2, poorly differentiated CRC harboring *SPTBN1-ALK* fusion (B); case 12, medullary CRC harboring *EML4-ALK* fusion (C); case 8, mucinous tumor harboring *EML4-ALK* fusion (D).