

CASE REPORT

エストラジオール産生による月経再開を認めた高齢女性の ALK 陽性肺腺癌の卵巣転移の 1 例

河角敬太¹・田村朋季¹・川尻智香¹・
西 達也¹・工藤健一郎¹・久山彰一¹

A Case of Ovarian Metastasis from ALK-rearranged Lung Adenocarcinoma in an Elderly Woman Who Resumed Menstruation due to Estradiol Production

Keita Kawakado¹; Tomoki Tamura¹; Tomoka Kawajiri¹;
Tatsuya Nishi¹; Kenichiro Kudo¹; Shoichi Kuyama¹

¹Department of Respiratory Medicine, Iwakuni Clinical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Ovarian carcinoma metastasized from lung carcinoma accounts for only 3.6% of ovarian carcinoma cases, and estradiol-producing ovarian carcinomas are even less common. **Case.** A 70-year-old woman presented with irregular vaginal bleeding. Seven years prior to her presentation, she had been diagnosed with advanced lung adenocarcinoma and had received several chemotherapy regimens, followed by crizotinib treatment for five years since anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement was detected by fluorescence *in situ* hybridization (FISH). During this period, her lung carcinoma was well controlled. A serum analysis at the time of her current presentation revealed elevated levels of tumor and estradiol. Abdominal computed tomography revealed an enlarged right ovary (6 cm). Since ovarian metastasis from lung adenocarcinoma was suspected, we performed hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. The tissue pathology confirmed metastatic ovarian carcinoma from lung adenocarcinoma. After resection, her levels of serum tumor markers and estradiol were reduced, suggesting that the tumor produced estradiol and caused the resumption of menstruation. After surgery, she received alectinib and her lung adenocarcinoma remains well controlled.

(JLCC. 2019;59:254-259)

KEY WORDS — Lung adenocarcinoma with ALK, Metastatic ovarian carcinoma, Estradiol

Corresponding author: Tomoki Tamura.

Received August 21, 2018; accepted March 4, 2019.

要旨 — **背景.** 転移性卵巣腫瘍の中で肺・気管支原発は 3.6% と少なく、またエストラジオール産生症例はさらに希少であると考えられる。 **症例.** 70 歳女性。7 年前に肺腺癌と診断され化学療法を受けていたが、病変は増悪傾向であった。ALK 融合遺伝子陽性であることが判明したため 5 年前よりクリゾチニブを開始し、以後病変は良好にコントロールされていた。その後も肺病変は増悪なく経過していたが腫瘍マーカーの上昇と不正性器出血の出現を認め、さらにエストラジオールの高値も認めた。腹部 CT を撮影したところ、6 cm 大に腫大した右卵巣と子宮筋腫を認めた。上記より、肺腺癌の卵巣転移が疑わ

れた。エストラジオールの高値を認め、子宮筋腫と卵巣の合併切除を行ったところ肺腺癌の卵巣転移と診断された。術後、腫瘍マーカーの正常化とエストラジオールの低下を認め、クリゾチニブをアレクチニブに変更し治療を継続している。以上のことから、卵巣への転移性病変によるエストラジオール産生の可能性が示唆された。クリゾチニブ投与で経過良好であったが、エストラジオール産生卵巣転移により増悪した ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌の 1 例を経験した。

索引用語 — ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌、卵巣転移、エストラジオール

¹岩国医療センター呼吸器内科。
論文責任者：田村朋季。

受付日：2018 年 8 月 21 日、採択日：2019 年 3 月 4 日。

緒言

転移性卵巣腫瘍は女性生殖器、乳腺、消化管が原発であることが多く、骨盤内の新生物からの直接的な進展、血行性、リンパ行性転移のほか、癌性腹膜炎の一環として発生することが多いとされている。¹ わが国では転移性卵巣腫瘍は全卵巣腫瘍のうち16～25%であるといわれており、欧米では5～6%とされている。² 転移性卵巣腫瘍の中でも肺癌からの転移は、3.6%とさらに稀である。³

今回我々は、クリゾチニブ投与で経過良好であったがエストラジオール（estradiol：E2）産生卵巣転移により増悪したALK融合遺伝子陽性肺腺癌の1例を経験したため、報告する。

症例

症例：70歳女性。

主訴：不正性器出血。

現病歴：2010年より肺腺癌（cT1bN3M1a, 右上葉原発、腫瘍径2.1×1.3 cm大）に対し、カルボプラチン+パクリタキセルを6コース、シスプラチン+ペメトレキセド+ベバシズマブを4コース、ペメトレキセド+ベバシズマブを12コース、ドセタキセル+ベバシズマブを14コース、ベバシズマブを6コース施行されていた。2012年にALK融合遺伝子陽性と判明し、以後クリゾチニブの内服治療を受けていた。2017年の定期受診の際に、腫瘍マーカーとE2の上昇を伴う不正性器出血を認めたため、婦人科を紹介受診し、肺腺癌卵巣転移の疑いで手術

を受ける方針となった。

既往歴：高血圧症、肝血管腫、子宮筋腫。

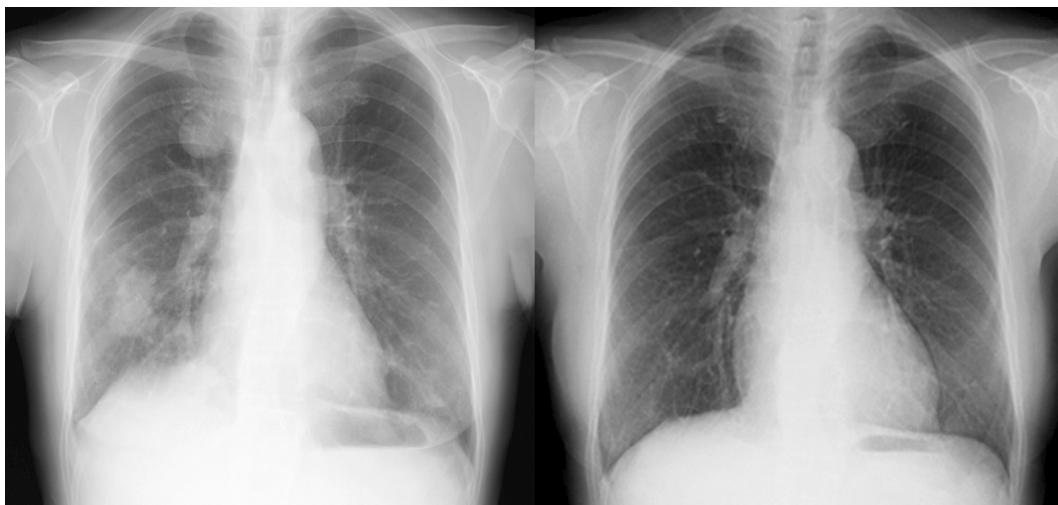
生活歴：飲酒歴なし、喫煙歴なし。

月経歴：50歳で閉経。

内服歴：クリゾチニブ 250 mg 1錠 1日1回朝食後。

Table 1. Laboratory Data

CBC	
WBC	4,100/ μ l
RBC	401 $\times 10^4$ / μ l
Hb	11.7 g/dl
Ht	35.6%
PLT	24.6 $\times 10^4$ / μ l
Tumor marker	
CEA	101.5 ng/ml
CA19-9	<2.0 U/ml
CA125	206.4 U/ml
Chemistry	
CRP	0.27 mg/dl
Alb	3.1 g/dl
T-Bil	0.66 mg/dl
AST	24 U/l
ALT	17 U/l
ALP	408 U/l
LDH	302 U/l
Na	141 mEq/l
K	4.9 mEq/l
Cl	109 mEq/l
Ca	9.2 mEq/l
BUN	21.7 mg/dl
Cre	1.08 mg/dl



In 2010

In 2017

Figure 1. Chest X-ray images revealed that the non-small cell lung cancer (NSCLC) was well controlled.

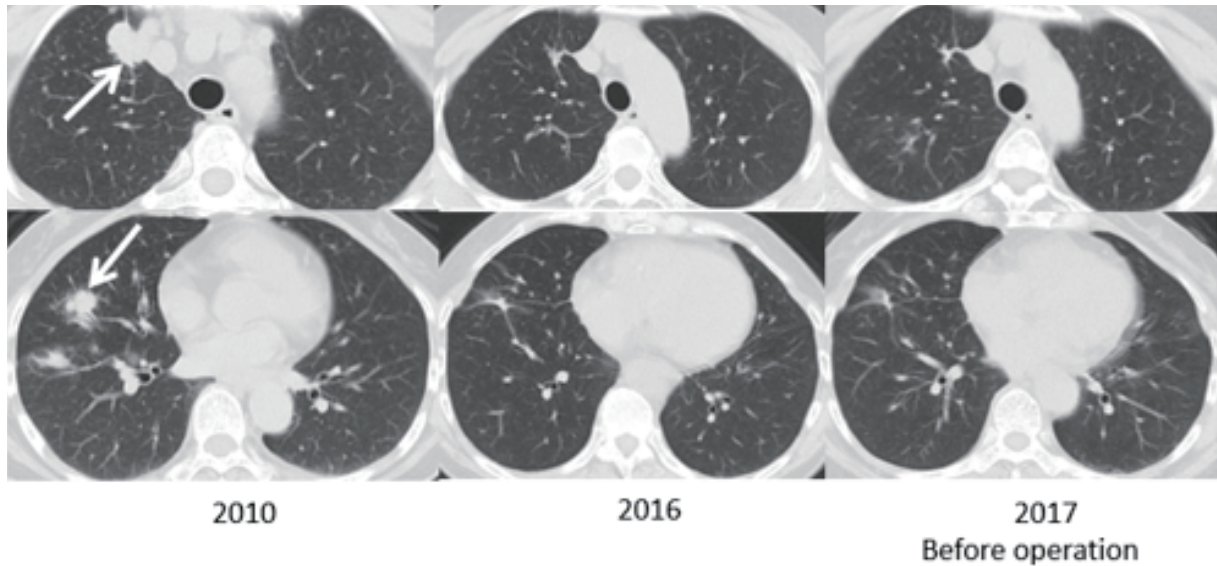


Figure 2. Chest CT scan revealed that the NSCLC was well controlled.

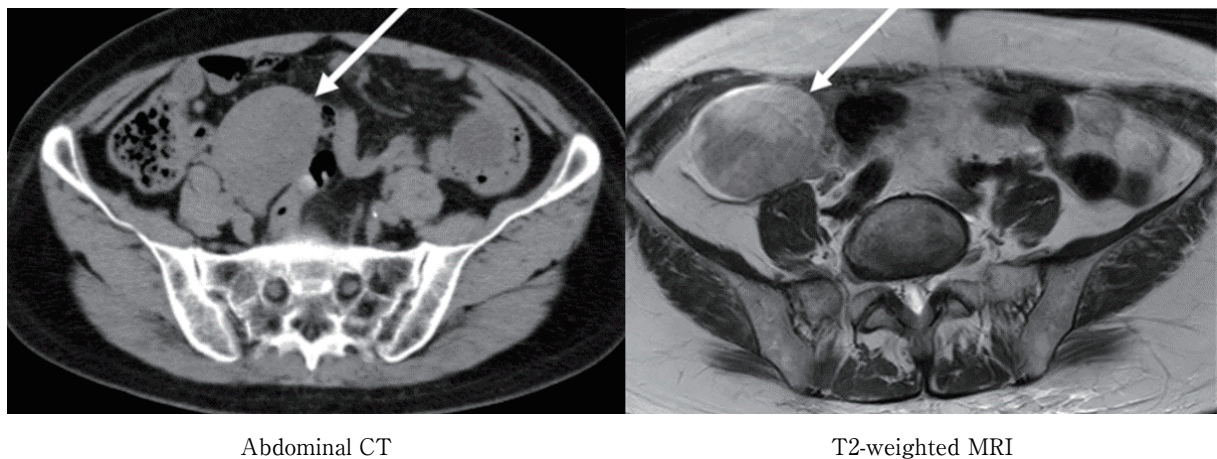


Figure 3. Abdominal CT and T2-weighted MRI demonstrate that the swelling of the right ovary, which was 6 cm in size.

入院時現症：身長 155.0 cm，体重 58.1 kg，血圧 132/72 mmHg，心拍数 64/分，体温 36.4℃，経皮的動脈血酸素飽和度 98%（室内気），ECOG performance status 1，呼吸音は異常なし，体表のリンパ節は触知せず，腹部は平坦で軟らかく圧痛はなかった。

入院時検査所見（Table 1）：腫瘍マーカーは，CEA 101.5 ng/ml，CA19-9 <2.0 U/ml，CA125 206.4 U/ml であり，E2 60 pg/ml（閉経後の女性では E2 は <18 pg/ml となることが一般的であるとされている⁴）も高値であった。

画像所見：胸部 X 線写真（Figure 1）では明らかな肺病変の増悪は指摘できなかった。胸部の computed tomography (CT) (Figure 2) でも同様に肺病変は良好にコ

ントロールされていた。しかし，腹部 CT (Figure 3) で右卵巣は 6 cm 大に腫大していた。半年前の腹部 CT では卵巣腫大は認めなかった。腹部 magnetic resonance imaging (MRI) (Figure 3) で右卵巣は 6 cm 大に腫大し，T2 高信号を呈していた。

経過：非小細胞肺癌の卵巣転移疑い・子宮筋腫の診断で，腹式単純子宮全摘術，両側卵管卵巣摘出術を施行した。Figure 4 に右卵巣の病理所見を示す。Hematoxylin-eosin (HE) 染色で右卵巣には，充実性胞巣や小腺管を形成しながら増生する，異型の強い好酸性胞体を有する腫瘍細胞が認められ，低分化腺癌の像であった。また，診断時のリンパ節転移巣の免疫組織学的検査の所見を Figure 5 に示す。卵巣病変とリンパ節転移巣の免疫組織

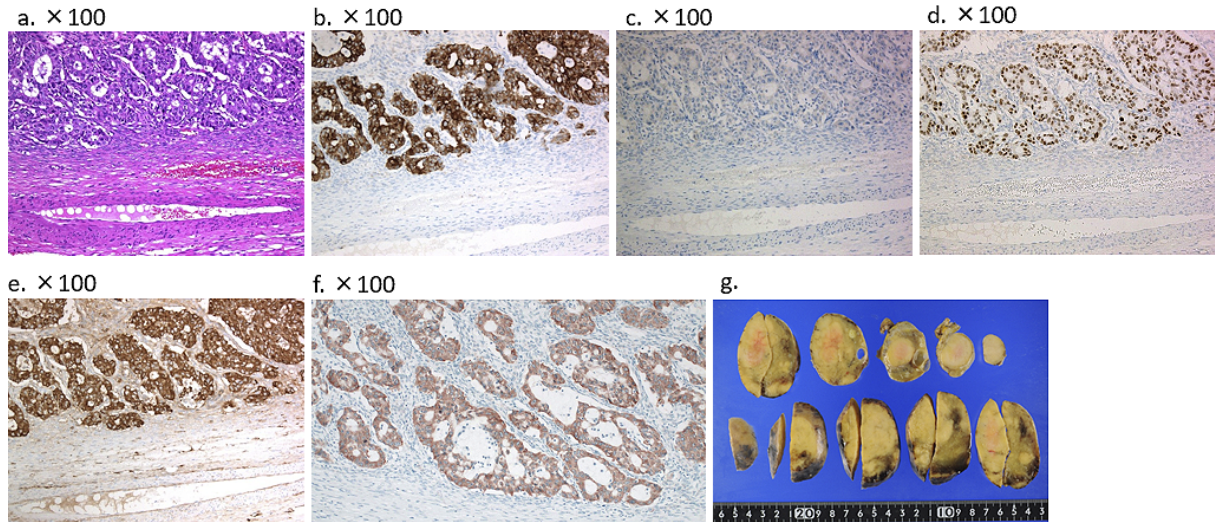


Figure 4. The pathological examination of the ovary. **a.** HE staining. **b.** CK7 staining. **c.** CK20 staining. **d.** TTF-1 staining. **e.** SP-A staining. **f.** ALK staining. **g.** The resected ovary.

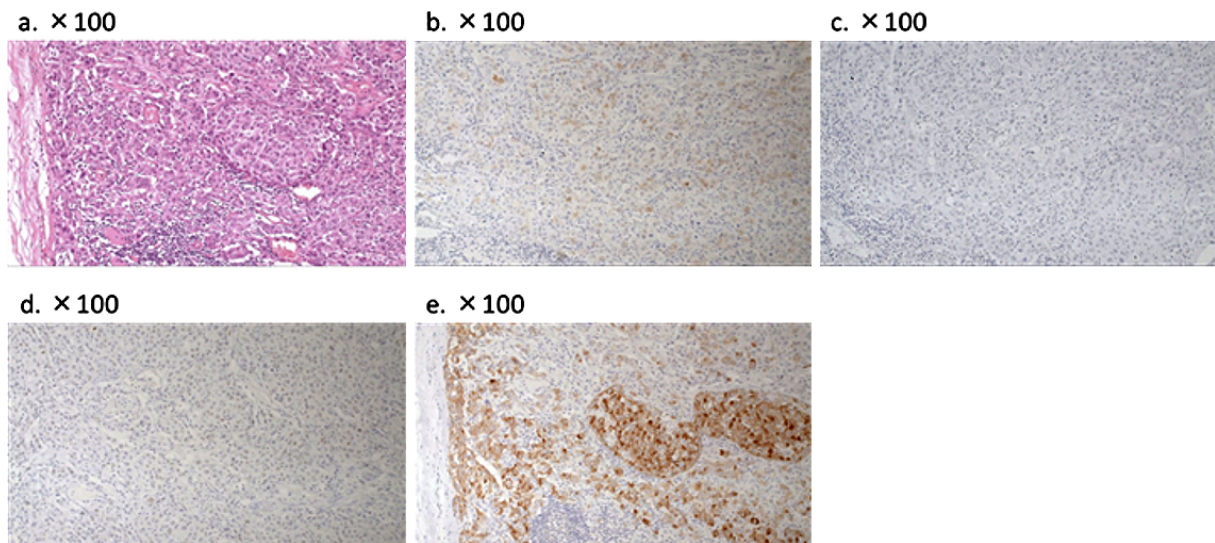


Figure 5. The pathological examination of the lymph node at the time of diagnosis. **a.** HE stain. **b.** CK7 staining. **c.** CK20 staining. **d.** TTF-1 staining. **e.** SP-A staining.

Table 2. The Immunostaining Findings of the Lymph Node and Ovary

	CK7	CK20	TTF-1	SP-A	ALK	ER
Lymph node	positive	negative	weakly positive	positive	FISH positive	positive
Ovary	positive	negative	positive	Positive	positive	negative

学的検査所見を比較すると (Table 2), estrogen receptor (ER) 染色はリンパ節で陽性、卵巣では陰性であったが (Figure 6), その他は ALK を含め免疫組織学的検査所見もほぼ一致しており、右卵巣病変は肺腺癌卵巣転移で矛

盾しないと考えられた。また、同時に摘出した子宮内膜 (Figure 7) は増殖期相当で、70 歳代女性の内膜としては萎縮を認めなかった。また、手術後に腫瘍マーカー、E2 は速やかに低下していった (Figure 8)。卵巣転移を新規

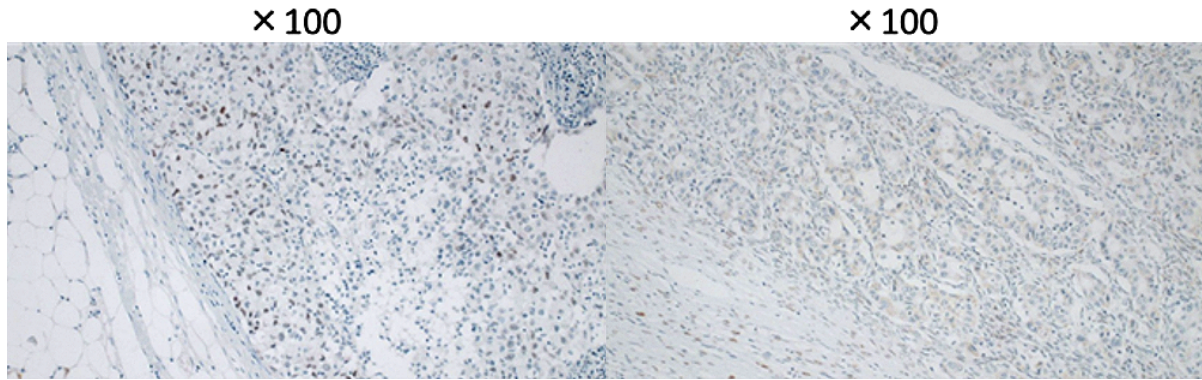


Figure 6. Estrogen receptor (ER) staining of the lymph node and ovary. The lymph node was positive, while the ovary was negative.

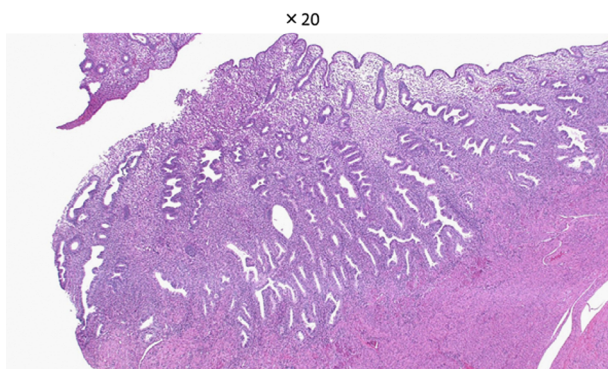


Figure 7. HE staining of the endometrium.

病変と考え、クリゾチニブ内服を中止し、アレクチニブ内服を開始して、再増悪なく経過している。

考 察

本症例はクリゾチニブ投与にて良好にコントロールされていた ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌であったが、定期的な不正性器出血を契機に卵巣転移を発見された症例である。わが国では転移性卵巣腫瘍は全卵巣腫瘍のうち 16～25% であるといわれており、欧米では 5～6% とされている。² 転移性卵巣腫瘍はわが国では胃癌からの転移が多く、69.6～90.5% とされており、² 欧米では乳癌が 24～40% と頻度が高いと報告がある。⁵ わが国での剖検例から見た転移性卵巣腫瘍の原発臓器別転移率によると、胃癌からの転移は 17.8%、乳癌からは 9.9%、大腸からは 8.2%、虫垂からは 10.7%、胆嚢からは 9.3%、気管支・肺からは 3.6%、膵からは 11.1%、子宮からは 9.3%、不明 15.3%、その他 4.8% と報告されている。³

上記については、今井らの報告⁶でも同様の考察がされており、やはり肺癌の転移性卵巣腫瘍は稀であると考えられる。

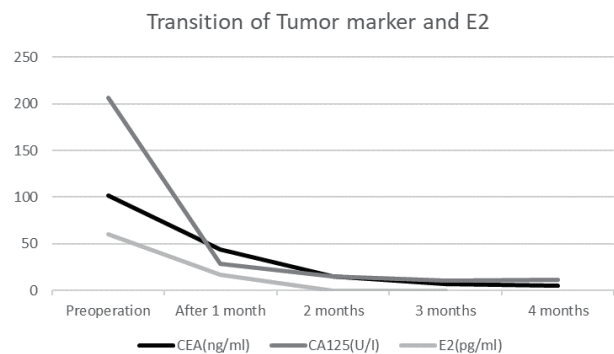


Figure 8. The transition of the tumor marker and E2 levels. The tumor marker and E2 levels quickly descended after surgery.

腺癌における原発巣の特定において、TTF-1、CK7、CK20 の免疫組織学的検査が有用である。その各々の特徴としては TTF-1 は肺腺癌で陽性となることが多く、その他の腺癌では陰性のことが多い。CK7 は肺腺癌や乳癌で陽性となることが多い。CK20 は肺腺癌では陰性の場合が多く、消化管性の腫瘍で陽性となることが多いといった特徴があり、⁷ 本症例では摘出卵巣組織で TTF-1 (+)、CK7 (+)、CK20 (-) であり、肺腺癌の卵巣転移であったと考えられる。

肺腺癌の卵巣転移患者の平均年齢は 46 歳との報告もあるが、⁸ 本症例は 70 歳と高齢であった。ホルモン産生性の卵巣腫瘍として、卵巣類内膜腺癌や卵巣明細胞癌による閉経後の月経再開の報告はあるが、^{9,10} 肺腺癌の卵巣転移の報告が少ない上、肺腺癌の卵巣転移によるホルモン産生の報告は検索した範囲の文献では見つからず、非常に稀な症例といえる。

本症例の疑問点としては、E2 が卵巣に転移した肺腺癌から産生されたのか、あるいは転移した肺腺癌が卵巣に影響して閉経後の卵巣から産生されたのかははっきりし

ないことがある。病理組織像で卵巣の間質の増生が見られたため、卵巣から産生されたのではないかと考えた。また、免疫組織学的検査所見が診断時のリンパ節と摘出した右卵巣病変ではほぼ一致していたことから、卵巣病変は肺腺癌の転移であったと考えられる。ERに関しては、卵巣病変で陰性となったが、受容体が陰性であったとしても卵巣からE2が産生されていないという証拠にはならないと考えた。その他、子宮内膜の所見は一般的な70歳代女性と比較すると萎縮が見られておらず、増殖期であった。摘出時が月経期と同時ではなかったが、この所見はE2が子宮内膜に作用していたのではないかと考えられる。以上のことから、E2産生による閉経後女性の月経再開が生じたのではないかと考えた。また、クリゾチニブ投与で肺腫瘍に関しては良好にコントロールできていたが、卵巣病変のみ増悪したことにしても、原因として考えられるのは、二次的遺伝子変異を獲得した腫瘍が卵巣のみに病変を作った可能性や、卵巣においてのみリガンド刺激による側副経路の活性化によりクリゾチニブ耐性が生じた可能性が考えられるが、¹¹ 当院ではこれ以上の検索が困難であり、追究できていない。

結 語

本症例ではALK融合遺伝子陽性肺腺癌に対しクリゾチニブが著効していたが、不正性器出血を契機に卵巣転移が判明し、手術によって良好に経過した症例であった。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：病理画像に関しては国立病院機構岩国医療センター病理診断科、佐藤由美子医師にご協力いただきました。この場を

借りて深くお礼申し上げます。

REFERENCES

1. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. *Novak's Gynecology*. 12th ed. Lippincott-Williams and Wilkins; 1996:1212-1214.
2. 山辺 徹, 中山正博. Krukenberg 腫瘍に関する臨床病理. 産科と婦人科. 1972;39:1155-1162.
3. 日本病理学会, 編集. 日本病理剖検輯報. 1993-1997.
4. 岩佐 武, 松崎利也, 水口雅博, 清水扶美, 田中尚子, 苛原 稔. ARCHITECT アナライザー i2000 を用いた血中エストラジオール, プロゲステロンおよびテストステロン測定のための臨床的検討. 産科と婦人科. 2006;73:133-140.
5. Gagnon Y, Têtu B. Ovarian metastases of breast carcinoma. A clinicopathologic study of 59 cases. *Cancer*. 1989; 64:892-898.
6. 今井久雄, 堀口昇男, 吉野麗子, 岩崎靖樹, 入江大介, 長島多聞, 他. 両側卵巣転移を認めた肺腺癌の一例. *Ki-takanto Med J*. 2011;61:161-167.
7. Su YC, Hsu YC, Chai CY. Role of TTF-1, CK20, and CK7 immunohistochemistry for diagnosis of primary and secondary lung adenocarcinoma. *Kaohsiung J Med Sci*. 2006; 22:14-19.
8. Irving JA, Young RH. Lung carcinoma metastatic to the ovary: a clinicopathologic study of 32 cases emphasizing their morphologic spectrum and problems in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:997-1006.
9. Tan DS, Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: a continuing enigma. *J Clin Pathol*. 2007;60:355-360.
10. Katoh T, Yasuda M, Hasegawa K, Kozawa E, Maniwa J, Sasano H. Estrogen-producing endometrioid adenocarcinoma resembling sex cord-stromal tumor of the ovary: a review of four postmenopausal cases. *Diagn Pathol*. 2012; 7:164.
11. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med*. 2010;363:1734-1739.