

CASE REPORT

妊娠後期の女性に合併した進行 ALK 陽性肺腺癌の 1 例

小玉勇太¹・高納 崇¹・廣島正雄²・都島悠佑¹・後藤 希¹・
中瀬 敦¹・田中麻里¹・稲垣雅康¹・伊藤亮太¹・横山俊彦¹

A Case of Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-positive Lung Adenocarcinoma During the Third Trimester of Pregnancy

Yuta Kodama¹; Takashi Kohno¹; Masao Hiroshima²; Yusuke Tsushima¹; Nozomi Goto¹;
Atsushi Nakase¹; Mari Tanaka¹; Masayasu Inagaki¹; Ryota Ito¹; Toshihiko Yokoyama¹

¹Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daiichi Hospital, Japan; ²Department of General Medicine, Shinshiro Municipal Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lung cancer is a rare complication of pregnancy. Lung cancer may be diagnosed at an advanced stage because respiratory symptoms can be mistakenly perceived as pregnancy-related, and radiological examinations will probably be avoided due to concerns regarding fetal exposure. **Case.** A pregnant woman in her late thirties complained of cough that started from approximately the 26th week of gestation, gradually resulting in dyspnea and appetite loss. Because a chest X-ray performed during the 37th week of gestation revealed opacity in the entire left lung field, she was immediately admitted to our hospital. Computed tomography revealed total atelectasis of the left lung accompanied by pleural effusion, bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathies, and multiple nodular shadows in the right lung. Considering the possibility of carcinomatous pleuritis due to lung cancer, continuous suction drainage of the left pleural effusion was immediately initiated. The following day, her infant was delivered via cesarean section. Pathological and genetic examinations of the pleural effusion sample demonstrated adenocarcinoma and rearrangement of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene. After initiating alectinib treatment on the 5th day of hospitalization, the tumor promptly decreased in size and the therapeutic effect has been maintained for more than 1 year. No malignant tumors or developmental anomalies have been observed in her infant. **Conclusion.** Lung cancer in women of reproductive age is characterized by a relatively high frequency of harboring certain driver gene mutations, which can progress rapidly. Thus, chest X-ray imaging should be performed for patients with persistent respiratory symptoms. Additionally, considering the possibility of the transmission of maternal cancer to offspring, pathological examinations of the mother's placenta and postnatal follow-up of the infant are important.

(JLCC. 2022;62:1009-1013)

KEY WORDS — Lung cancer complicating pregnancy, ALK-positive lung adenocarcinoma, Alectinib

Corresponding author: Toshihiko Yokoyama.

Received March 12, 2022; accepted July 19, 2022.

要旨 — **背景.** 妊娠合併肺癌は非常に稀で、妊娠に関連する症状と誤認されたり、放射線画像検査が敬遠されやすく、ほとんどの症例は進行期に診断されている。**症例.** 30代後半女性。妊娠26週頃から咳嗽が出現し、労作時呼吸困難や食思不振も自覚するようになった。妊娠37週に胸部X線検査が施行され、左全肺野の透過性低下を認め、当科紹介入院となった。CTにて胸水を伴う左完全無気

肺と両側肺門・縦隔リンパ節腫大、右肺の多発結節影を認めた。胸腔ドレナージを施行しつつ、翌日帝王切開にて児を娩出した。胸水検体で腺癌及びanaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子が確認され、入院5日目からalectinibの投与を開始した。速やかな腫瘍縮小効果が得られ、1年以上維持している。また、児に腫瘍の発生はみられず、発育も正常である。**結論.** 妊娠可能年

¹日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院呼吸器内科；
²新城市民病院総合診療科。

論文責任者：横山俊彦。

受付日：2022年3月12日、採択日：2022年7月19日。

年齢女性における肺癌ではドライバー遺伝子変異陽性の頻度が高く、急速に進行する可能性がある。妊娠中でも呼吸器症状が遷延する場合は胸部 X 線などの検査を行うことが勧められる。また、児への転移を考慮して胎盤の

病理学的検索や出生後の児の経過観察も重要である。

索引用語——妊娠合併肺癌, ALK 陽性肺腺癌, アレクチニブ

はじめに

妊娠中に悪性腫瘍を合併する頻度は 1,000 人に 1 人とされており、その中でも肺癌は稀である。^{1,2} 妊娠に関連する症状と誤認されやすいことや、放射線画像検査などが敬遠される傾向もあり、多くは進行期に診断され、母体の予後はこれまで不良とされてきた。^{3,4} また、胎盤や児への転移例も少数ながら報告されている。

症例

症例：30 代後半，女性。

主訴：咳嗽・労作時呼吸困難・食思不振。

既往歴：2 妊 1 産 1 帝王切開。

家族歴：特記すべきものなし。

喫煙歴：なし。

現病歴：自然妊娠で当院産婦人科通院中の妊婦で、妊娠前年まで毎年胸部 X 線検査などの健診を受け、これまで異常を指摘されたことはなかった。20XX 年 9 月（妊娠 26 週）頃から咳嗽が出現し、労作時呼吸困難や食思不振なども自覚するようになった。同年 11 月（妊娠 37 週 5 日）に胸部 X 線検査が施行され、左全肺野の透過性低下が認められ当科に紹介。精査加療目的に緊急入院となった。

入院時現症：Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 2、身長 166 cm、体重 63 kg、意識清明、体温 36.6℃、血圧 135/75 mmHg、脈拍 98/分、呼吸回数 18/分、SpO₂ 97%（室内気）。眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜の黄染はなし。表在リンパ節の腫大はなし。心音整、心雑音なし。左肺呼吸音減弱を認めた。腹部は妊娠中のため膨隆あり。下肢に軽度の浮腫を認めた。

入院時検査所見：

血液検査 (Table 1)：軽度の貧血、低アルブミン血症や炎症反応の上昇を認めた。

胸部 X 線 (Figure 1)：右中下肺野に散在性に小粒状影を認め、左全肺野の透過性は低下し、左横隔膜挙上と縦隔陰影の左偏位を認めた。

臨床経過：器官形成期は終了しており、産婦人科と協議の上、全身 CT 検査を施行した。頭部単純 CT では明らかな異常所見を認めなかったが、胸腹部単純 CT にて胸

水を伴う左完全無気肺、左胸膜の不整な肥厚や両側肺門・縦隔リンパ節腫大に加え、右にも肺や葉間に多発結節影が認められた。また、第 3 腰椎の溶骨性変化もみられ、子宮内に妊娠週数相当の胎児像を確認した (Figure 2A, 2B, 2C, 2D)。進行肺癌が強く疑われ、同日左胸腔穿刺にて淡血性の胸水 (Table 1) を確認し、持続吸引ドレナージを開始した。胎児の発育は良好であったため、入院 2 日目に帝王切開を施行した。女児、2278 g、Apgar スコア 1 分値 9 点、5 分値 9 点であった。新生児診察にて、特に異常所見はみられなかった。

母体の胸水細胞診にて核クロマチンが増量し、核・細胞質比の大きな重積性のある腺癌細胞が認められた (Figure 3A)。院内で施行した遺伝子変異検索では、胸水細胞診検体での fluorescence *in situ* hybridization (FISH 法) 及び胸水セルブロック検体における免疫組織化学染色にて anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子が検出され (Figure 3B, 3C)、胎児娩出後に実施した胸腹部造影 CT と頭部造影 MRI の結果も併せて、ALK 陽性肺腺癌 cT4N3M1c (PUL, PLE, OSS) stage IVB と診断した。また、胎盤の病理組織学的検査では転移を認めなかった。入院 5 日目に alectinib の経口投与を開始し、denosumab を併用しつつ、第 3 腰椎転移に対し放射線照射 (30 Gy/10 fr) を施行した。Alectinib 投与開始後、明らかな有害事象は認めず、胸水排液量の減少が得られ、入院 21 日目に母児ともに退院となった。Alectinib 治療により原発巣、転移巣ともに著明な腫瘍縮小効果が得られ、1 年以上 partial response を維持している (Figure 4)。また、児についても腫瘍病変の発生もなく、発育も正常である。

考察

妊娠中に悪性腫瘍を合併する頻度は 1,000 人に 1 人とされ、乳癌が最多で血液悪性疾患、皮膚悪性腫瘍などが続くが、肺癌は非常に稀である。^{1,2}

妊娠合併肺癌の組織型は非小細胞肺癌が約 8 割を占め、中でも腺癌の割合が最多とされる。9 割以上が stage III～IV の進行期に診断されるが、^{3,4} その理由として、呼吸困難などの症状が妊娠に随伴する症状と判断されたり、児に対する影響を懸念して放射線画像検査などが敬遠されやすいことによる診断の遅れが挙げられる。妊娠

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Hematology		Biochemistry		Pleural effusion	
WBC	6,800/ μ l	TP	5.9 g/dl	WBC	1,100/ μ l
Neu	82.3%	Alb	2.3 g/dl	Neu	39.1%
Lym	10.3%	BUN	3.0 mg/dl	Lym	24.5%
Mon	5.7%	Cre	0.43 mg/dl	Mon	20.9%
Eos	1.4%	UA	3.7 mg/dl	Eos	15.5%
Bas	0.3%	AST	23 U/l	Bas	0.0%
RBC	333×10^4 / μ l	ALT	13 U/l	TP	3.2 g/dl
Hb	11.0 g/dl	LDH	197 U/l	LDH	192 U/l
Plt	31.0×10^4 / μ l	γ -GTP	8 U/l	Glucose	60 mg/dl
Infection		T-bil	0.5 mg/dl	CEA	8.4 ng/ml
β -D-glucan	3.0 pg/ml	CK	57 U/l	ADA	7.0 IU/l
T-SPOT [®]	(-)	Na	137 mmol/l	Bacterial cultivation	(-)
Tumor markers		K	3.6 mmol/l	Cytology	positive
CEA	1.2 ng/ml	Cl	103 mmol/l		
CYFRA	5.6 ng/ml	Ca	8.3 mg/dl		
PRO-GRP	99.7 pg/ml	CRP	5.8 mg/dl		

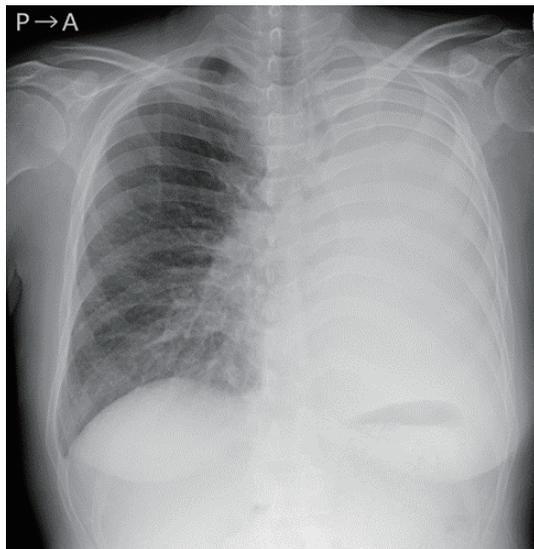


Figure 1. Chest X-ray on admission revealed scattered small nodules in the right middle and lower lung field and an opacity in the entire left lung field with elevation of the left diaphragm and mediastinal displacement toward the left.

中の検査として、超音波やMRI検査は問題なく実施できるが、一般的な胎児放射線被曝量の安全域は5 rad未滿とされる。胸部X線検査の被曝量は0.02~0.07 mradと極めて少なく、簡便性も併せて全妊娠期間を通じて胸部スクリーニング検査の第一選択と考えられる。その結果を踏まえてCT検査も考慮されるべきであり、胎児への被曝量は母体の胸部CT検査で1 rad未滿、腹部CTでは3.5 rad未滿とされる。造影検査については、ヨード造影剤で新生児に甲状腺機能低下症が生じた報告があり、

ガドリニウム造影剤の胎児への安全性も確認されていない。¹ また診断の遅れの他に、若年女性肺癌では急速進展を来しやすいドライバー遺伝子陽性比率が高いことも背景にあると考えられる。^{5,6} 実際、Dagogo-Jackらは、妊娠可能年齢の女性に発症した肺癌160例に関して約79%にドライバー遺伝子変異が存在し、そのうち妊娠・産褥期に診断された8例については6例がALK融合遺伝子陽性、2例がepidermal growth factor receptor (EGFR)変異陽性であったと報告している。⁶

妊娠合併肺癌の治療については、妊娠初期の殺細胞性抗癌剤使用は流産や胎児奇形の報告が20%に達するため、控えるべきとされている。妊娠中期以降には、白金製剤とvinorelbineやtaxane系薬剤の併用治療は比較的 안전とされるが、gemcitabineやpemetrexedなどの代謝拮抗薬は催奇形性作用が強く推奨されない。⁷ 母体の予後は、分娩後1年以内に約8割が死亡の転帰をたどったとの報告もあり、^{3,4} これまで不良とされてきた。しかし、近年になり様々なドライバー遺伝子変異が同定され、それらを標的とした分子標的薬が妊娠合併肺癌についても使用され、長期生存例もみられるようになってきている。Boudyらは11例の妊娠に合併したドライバー遺伝子陽性肺癌(EGFR変異陽性6例、ALK融合遺伝子陽性5例)にtyrosine kinase inhibitor (TKI)を使用し、その効果は一般的な遺伝子陽性肺癌と同様に良好であったと報告している。また内3例に対して、妊娠初期からTKI(erlotinib 2例、alectinib 1例)が使用されたが、全例において児の発育に問題はみられなかった。⁸ 未だ児に対する長期的な安全性は確認されておらず、可能であれば本症例のように児を娩出後にTKI治療を開始することが望ましいが、⁹ 胎児の発育が不十分など娩出のリスクが

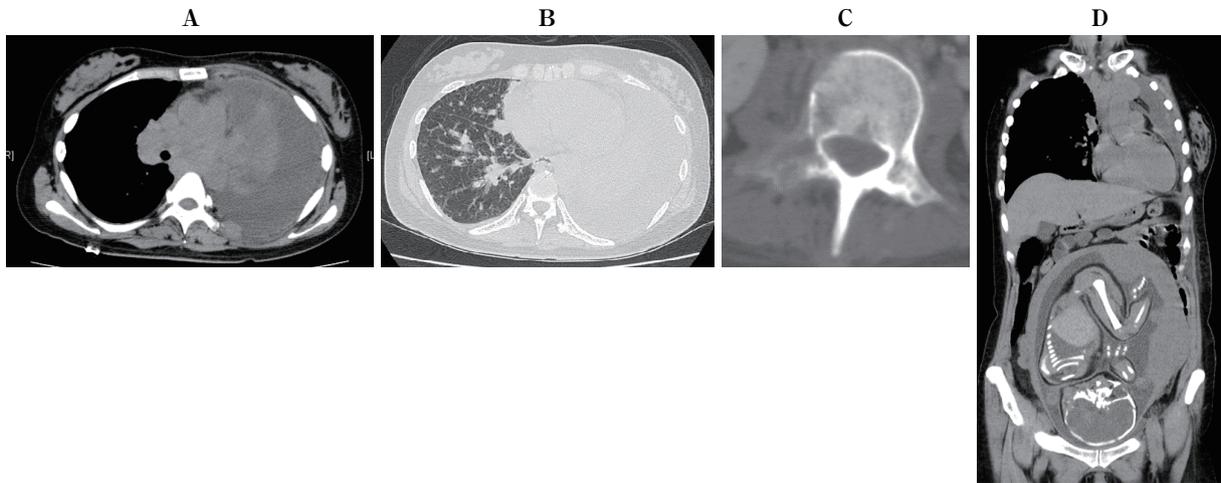


Figure 2. Chest and abdominal computed tomography findings. Complete atelectasis of the left total lung accompanied by pleural effusion, bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathies, and irregular left pleural thickening (A). Multiple nodular shadows spread throughout the right lung, including the intralobular fissure (B). Osteolytic changes in the third lumbar vertebra (C). The fetus in the uterus showing growth equivalent to that of a fetus at the 37th week of gestation (D).

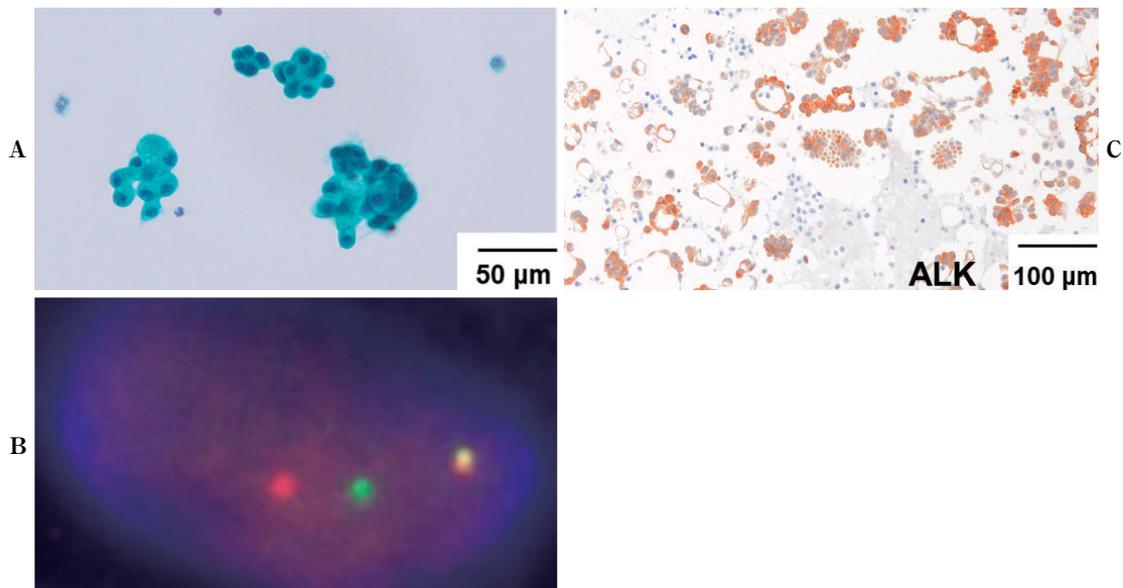


Figure 3. Cytological examinations of pleural effusion demonstrated the presence of clusters of adenocarcinoma cells (Papanicolaou staining) (A). Fluorescence *in situ* hybridization analyses for anaplastic lymphoma kinase (ALK) showed that the tumor cells in the pleural effusion were positive for the break-apart status (B). In the immunohistochemical examination of ALK in cell block sections from pleural effusion, adenocarcinoma cells were strongly stained (C).

高い場合には、妊娠を継続しながら TKI を使用するという選択肢も検討すべきと考えられる。また、alectinib の母乳中への移行については不明とされ、本症例では授乳は実施しなかった。

母体から児への転移は、妊娠に合併した悪性腫瘍症例の 50 万人に 1 人に発生すると推定され、極めて稀とされ

る。Arakawa らがこれまでに報告された 20 例をまとめているが、メラノーマや血液悪性疾患が多数を占め、診断までの中央値は生後約 7 か月であった。母 17 例、児に 9 例の死亡が確認されていたが、児の腫瘍については、自然消退や局所切除のみでの長期無再発例もみられ、児の免疫反応による抗腫瘍効果の存在が示唆されている。転



Figure 4. Chest computed tomography imaging at 1 year after alectinib treatment revealed marked reductions in the sizes of the multiple lung tumors.

移行形式として羊水吸引を介した報告もあるが、ほとんどの症例で胎盤経路が考えられているため、胎盤転移の検索が児転移のリスクを評価するために重要である。¹⁰ 妊娠合併肺癌については66例の内、11例(17%)で胎盤転移を認め、⁴ 児への転移を認めたのは3例(4.5%)で、いずれも生後5か月以内に診断されていた。¹¹⁻¹³ 本症例においては病理組織学的検査で胎盤に転移を認めず、新生児診察で異常所見を認めなかったため通常の乳幼児健診のみでのフォローアップとしているが、1歳6か月児健康診査でも明らかな腫瘍病変の発生を認めず発育も良好である。

妊娠合併肺癌は母体、見いずれにも配慮が必要で、妊娠週数などにより治療方針も異なってくる。本症例は稀で貴重な症例と考えられ、今後も症例の集積が重要である。

結 語

若年女性の肺癌はドライバー遺伝子変異陽性の頻度が比較的高く、急速に進行する可能性があることを念頭に、妊娠中でも呼吸器症状などが遷延する場合は胸部X線などの適切な検査を行い、治療の機会を逸さないようにする必要がある。また、児への転移を考慮し、胎盤を含めた病理学的検索や児のフォローアップも重要である。

本研究の発表に対し、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院教育研究助成(NFRCH 22-0001)を受けた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の治療に御尽力いただいた当院産婦人科津田弘之先生、伊藤由美子先生、手塚敦子先生に深謝申し上げます。

REFERENCES

- Albright CM, Wenstrom KD. Malignancies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;33:2-18.
- Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol.* 2010;28:683-689.
- Boussios S, Han SN, Fruscio R, Halaska MJ, Ottevanger PB, Peccatori FA, et al. Lung cancer in pregnancy: report of nine cases from an international collaborative study. *Lung Cancer.* 2013;82:499-505.
- Mitrou S, Petrakis D, Fotopoulos G, Zarkavelis G, Pavlidis N. Lung cancer during pregnancy: A narrative review. *J Adv Res.* 2016;7:571-574.
- Suidan AM, Roisman L, Rozenblum AB, Ilouze M, Dudnik E, Zer A, 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.
- Dagogo-Jack I, Gainor JF, Porter RL, Schultz KR, Solomon BJ, Stevens S, et al. Clinicopathologic Features of NSCLC Diagnosed During Pregnancy or the Peripartum Period in the Era of Molecular Genotyping. *J Thorac Oncol.* 2016;11:1522-1528.
- Azim HA Jr, Peccatori FA, Pavlidis N. Lung cancer in the pregnant woman: to treat or not to treat, that is the question. *Lung cancer.* 2010;67:251-256.
- Boudy AS, Grausz N, Sellaer L, Gligorov J, Thomassin-Naggara I, Touboul C, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors during pregnancy for oncogenic-driven advanced non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer.* 2021;161:68-75.
- Scarfone G, Fumagalli M, Imbimbo M, Ceruti T, Cribiù FM, Di Loreto E, et al. First case report of pregnancy on alectinib in a woman with metastatic ALK-rearranged lung cancer: a case report. *J Thorac Oncol.* 2021;16:873-877.
- Arakawa A, Ichikawa H, Kubo T, Motoi N, Kumamoto T, Nakajima M, et al. Vaginal transmission of cancer from mothers with cervical cancer to infants. *N Engl J Med.* 2021;384:42-50.
- Walker JW, Reinisch JF, Monforte HL. Maternal pulmonary adenocarcinoma metastatic to the fetus: first recorded case report and literature review. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2002;21:57-69.
- Teksam M, McKinney A, Short J, Casey SO, Truwit CL. Intracranial metastasis via transplacental (vertical) transmission of maternal small cell lung cancer to fetus: CT and MRI findings. *Acta Radiol.* 2004;45:577-579.
- Tolar J, Coad JE, Neglia JP. Transplacental transfer of small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med.* 2002;346:1501-1502.