

(症 例)

## 転移巣のバイオマーカーが変化した早期乳癌再発の2例

山口 由美<sup>1)</sup> 山代 豊<sup>1)</sup> 吉田 惇<sup>1)</sup> 高橋 朋大<sup>1)</sup> 谷尾 彬充<sup>1)</sup>  
 山田 敬教<sup>1)</sup> 前田 佳彦<sup>1)</sup> 齋藤 博昭<sup>1)</sup> 田村 五月<sup>2)</sup> 廣岡 賢輔<sup>3)</sup>

鳥取赤十字病院 外科<sup>1)</sup>  
 看護部<sup>2)</sup>  
 薬剤部<sup>3)</sup>

**Key words** : 再発乳癌, 転移巣, バイオマーカー

### はじめに

癌組織は細胞の不均一性があり, 原発巣と転移巣のバイオマーカーの不一致がみられる場合がある. 乳癌術後に転移を疑う病変が出現した場合, 他の悪性疾患の除外やバイオマーカーを同定するために転移巣のrebiopsyが推奨されている<sup>1)</sup>.

今回, Luminal typeの早期乳癌が再発し, 転移部位の病理検査でHER2陽性となった症例を経験したので, 文献的考察を加え報告する.

### 症 例 1

患者: 63歳, 女性

主訴: 嘔気, 嘔吐

現病歴: 53歳時, 右乳癌の診断で右乳房部分切除術およびセンチネルリンパ節生検を行った. その際の病理検査ではpT1bN0M0 Stage I A, 充実腺管癌, エストロゲンレセプター (以下ER) 陽性, プロゲステロンレセプター (以下PgR) 陰性, HER2遺伝子の増幅なし (FISH 0.9), ly0, v0, 腫瘍径1.0×0.8cm, 切除断端陰性, 核グレード1であった. 術後は温存乳房への放射線治療を行い, アナストロゾールの内服を続けて経過観察を行っていた. 術後5年後に頭蓋骨への単一転移が判明し, 内分泌治療をフルベストラントへ変更した. その後, 腫瘍マーカーの上昇傾向のためデノスマブ, カペシタビンの追加投与を行った. 術後10年目に突然の嘔気, 嘔吐の出現を認め, CT検査で十二指腸の狭窄と上行結腸の壁肥厚を認め, 精査, 加療のため入院となった.

既往歴: 2型糖尿病, 高血圧, 高脂血症, 左大腿骨頸

部骨折.

入院時腹部CT検査 (図1): 十二指腸壁の著明な壁肥厚と内腔の狭小化を認めた. また, 上行結腸の壁肥厚も認めた.

上部消化管内視鏡検査・病理検査 (図2): 十二指腸内腔は発赤を伴う隆起性病変を認め, 内視鏡の通過は困難であった. 同部の組織検査では大型の類円型核を有する腫瘍細胞が, 集塊状, 一部索状に増殖し, 低分化腺癌を示す所見であった.

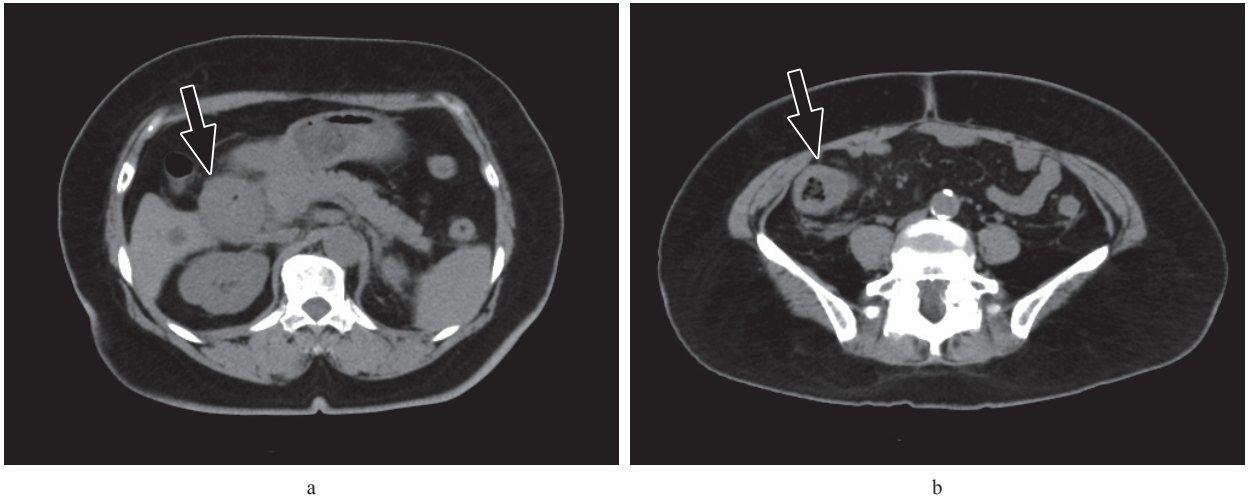
手術所見: 経口摂取不能のため, バイパス手術目的に開腹手術を行った. 胆嚢は結石を認め, 十二指腸狭窄の影響で緊満していたため摘出した. 胃空腸バイパス, 回腸横行結腸バイパス術を行った. 大網の表面はゼリー様物質の付着を認め, 横行結腸近傍に存在したピンポン玉大の結節を摘出して病理検査に提出した.

腹膜結節の病理所見 (図3): 背景に豊富な粘液貯留があり, 類円形核とやや幅広い好酸性細胞質を有する異型上皮が集塊状, 索状に増殖する所見を認めた. ER陽性 (60%), PgR陰性, HER2陽性 (3+) であり, 乳癌の転移と診断された.

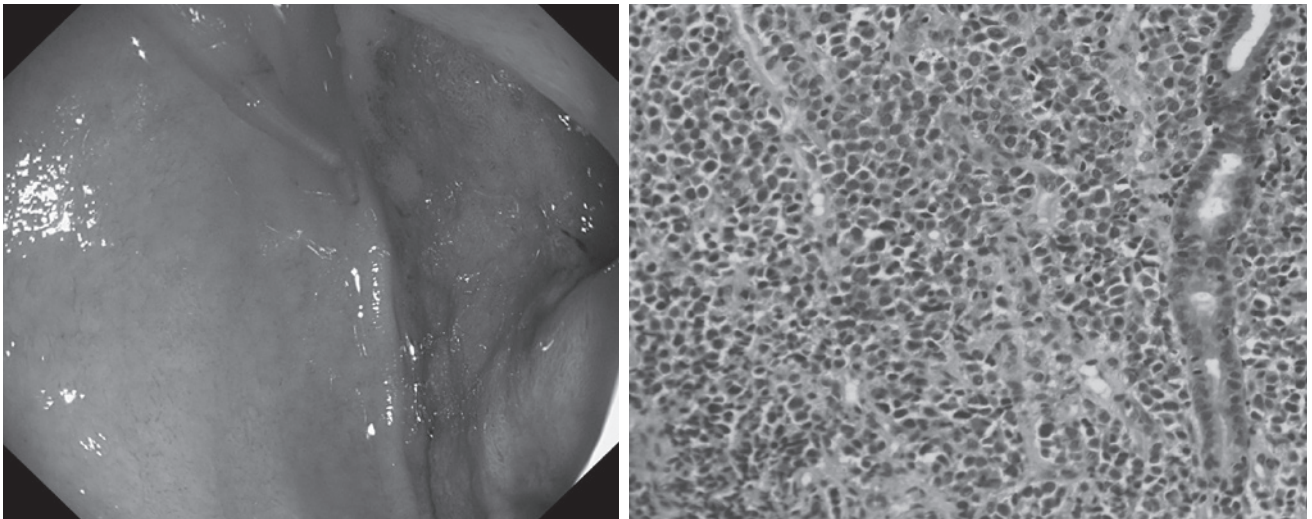
術後経過: 術後はパクリタキセル, トラスツズマブ, ペルツズマブの併用療法に変更し, 十二指腸壁の肥厚は改善した. 十二指腸の再発部には効果が得られたが, 頸部リンパ節への転移が出現した. その後も抗HER2療法, 化学療法を行ったが, 開腹手術後2年3か月で敗血症のため死亡した.

### 症 例 2

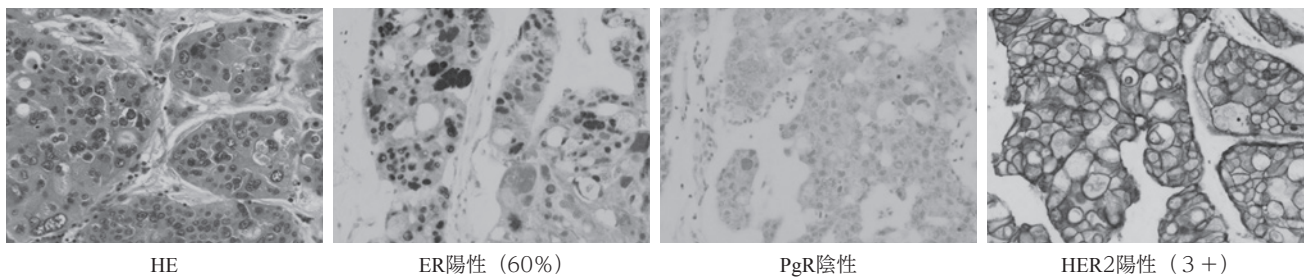
患者: 68歳, 女性



**図1 入院時腹部CT検査**  
 a: 十二指腸壁の壁肥厚と内腔の狭窄を認める。  
 b: 上行結腸壁の肥厚を認める。



**図2 上部消化管内視鏡検査・病理検査**  
 a: 十二指腸内腔に隆起性病変を認め、内視鏡の通過は困難であった。  
 b: 病変部の生検では、大型の類円型核を有する腫瘍細胞が集塊状、索状に増殖し、低分化腺癌の所見であった。



**図3 腹膜結節の病理所見**  
 背景に豊富な粘液貯留があり、類円型核とやや幅広い好酸性細胞質を有する異型上皮が集塊性、策状に増殖。免疫染色の結果、乳癌の転移と判断した。

主訴：特になし

現病歴：55歳時に左乳癌の診断で左乳房部分切除術およびセンチネルリンパ節生検を行った。病理所見ではpT1bNOMO Stage I A, 乳頭腺管癌, ER陽性, PgR陽性, HER2遺伝子の増幅なし (FISH 1.0), 1y0, v0, 腫瘍径

0.9×0.7cm, 切除断端陰性, 核グレード1であった。術後、放射線治療とアナストロゾール内服を5年間行い、術後10年まで経過観察を行った。術後12年目に腓膵性疾患の精査時に多発骨転移, 左腋窩リンパ節転移, 十二指腸乳頭部癌が明らかとなった。局所麻酔下に腋窩リ

リンパ節の生検を行い、乳癌の再発と診断した。

既往歴：特記すべきことなし。

再発時画像検査（図4）：CTでは左腋窩に多発するリンパ節腫大を認めた。骨シンチでは頭蓋骨、脊椎、肋骨、腸骨等に多発する骨転移を認めた。

腋窩リンパ節病理所見（図5）：幅広い好酸性胞体を有する異型上皮の管状～篩状の増生があり、乳癌の転移に合致していた。ER陽性（20%）、PgR陰性、HER2陽性（3+）であった。

上部消化管内視鏡検査（図6）：十二指腸乳頭部に褐色調の粘膜を認め、生検で乳頭部癌と診断された。超音波内視鏡では膵への浸潤を疑う所見を認めた。

治療経過：十二指腸乳頭部癌に対して、膵頭十二指腸切除術を行った。術後経過は良好で、ドセタキセル、トラスツズマブ、ペルツズマブを開始した。6コース終了して病状の安定が得られていたため、その後はトラスツズマブ、ペルツズマブ、デノスマブを使用している。再発後2年4か月の現在も病状の増悪は見られていない。

## 考 察

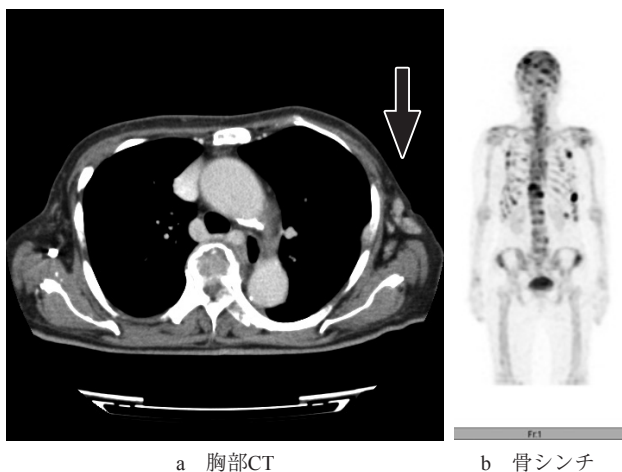
転移再発乳癌には原則として薬物療法が必要であるため、治療効果予測因子、即ちER、PgR、HER2の評価が

必要である<sup>2)</sup>。可能であれば転移巣から組織を採取して評価することが望ましいとされているが、手技に過大な侵襲が伴う場合には全例に施行できないのが現状である。症例1は腹膜および後腹膜に再発した症例で、通常、生検は困難であるが、バイパス手術の際に腹膜結節を摘出することが可能であった。症例2は腋窩リンパ節への転移を疑い、局所麻酔下に低侵襲でリンパ節の摘出が可能であった。その結果、原発巣と転移巣でのバイオマーカーの不一致を確認することができた。原発巣と転移巣のバイオマーカー不一致の報告はいくつか認められ、最も症例数の多かった3,384例のレビューでは、ER、PgR、HER2の変化率はそれぞれ14%、21%、10%とされ、PgRの変化率が最も高く、HER2の変化率が最も低いことが報告されている<sup>3)</sup>。

バイオマーカーが変化する要因として、乳癌組織の腫瘍細胞の不均一性があり、転移巣形成時にクローン選択が行われていることが推察されている<sup>4, 5)</sup>。また、癌幹細胞では遺伝子不安定性があるため、遺伝子変異やエピジェネティックな変異を起こしやすく、これらの変異もバイオマーカーの変化を誘導する要因とされている<sup>6)</sup>。

ホルモンレセプターの変化においては周術期化学療法や内分泌療法が関与したとする報告を認める<sup>7, 8)</sup>。HER2の変化に関しては、最近の研究では陽転化するより陰転化する確率が高いと報告されている<sup>9, 10)</sup>。陰転化に関しては、周術期のトラスツズマブや化学療法が関与するという報告もみられる<sup>11, 12)</sup>。自験例の陽転化に関しては、原発巣において多数を占めていたLuminal typeの細胞集団が内分泌療法によって制御され、原発巣の中で少数であった高悪性度のHER2陽性細胞が転移した臓器で二次的に増殖したのではないかと推察している。

バイオマーカーの不一致は、その後の治療方針の変更をもたらす場合もあり、ホルモンレセプターの消失やHER2タンパクの消失は予後の悪化につながるという報告がみられる<sup>13, 14)</sup>。また、自験例のようなHER2タンパクの獲得は限られた報告であるが、抗HER2療法という治療手段を得ることにより予後改善に結びつくといった



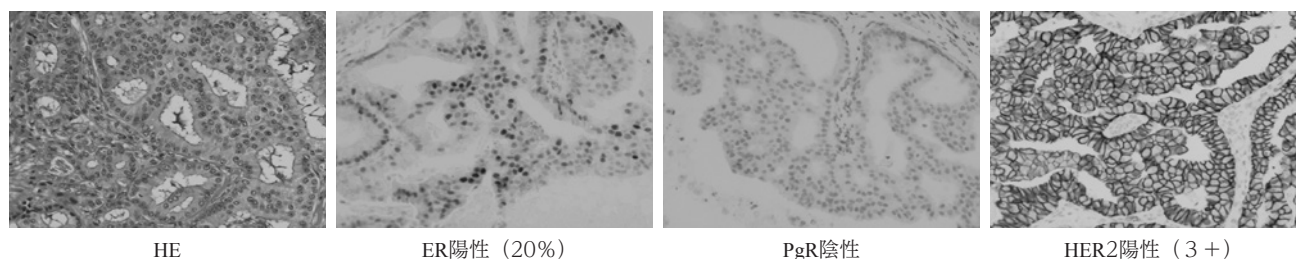
a 胸部CT

b 骨シンチ

図4 再発時画像所見

a：左腋窩に多発するリンパ節腫大を認めた。

b：骨シンチで頭蓋骨、脊椎、肋骨、腸骨等に多発する転移を認めた。



HE

ER陽性（20%）

PgR陰性

HER2陽性（3+）

図5 腋窩リンパ節病理所見

幅広い好酸性胞体を有する異型上皮の管状～篩状の増生あり、乳癌の転移に合致していた。

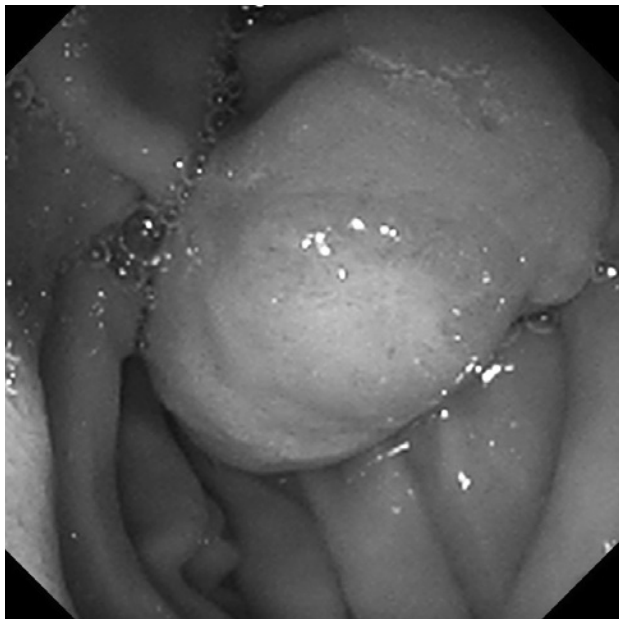


図6 上部消化管内視鏡検査

十二指腸乳頭部に褪色調の粘膜を認め、生検で乳頭部癌と診断された。

報告も認められる<sup>15)</sup>。症例1は抗HER2療法を開始することで、腹腔内の転移巣は縮小し、その後の消化管通過障害の発症は認めなかった。症例2は同時に十二指腸乳頭部癌が見つかり、根治手術である膵頭十二指腸切除術を施行すべきかどうか、治療方針決定に悩んだ。根治手術は侵襲が大きい手術である一方で、乳頭部癌を放置することによる黄疸の出現や肝障害で乳癌治療が困難になることが懸念された。当院でのHER2陽性進行再発乳癌の生存期間中央値は2,590日あり(図7)、薬物療法によって、ある程度の予後の期待ができると判断し、手術を行う決定を下した。今回、バイオマーカーの不一致を確認できたことは有効な治療を選択でき、併存する他疾患の治療方針を決定するうえでも有用であった。Luminal type早期乳癌の術後再発はまれであり、当院でのLuminal type Stage Iの術後10年の無再発生存率は97.5%であった(2007年~2015年の197例のデータより)。本症例のような再発を起こしにくいと考えられる症例においては、バイオマーカーの変化を念頭におき、積極的検索が必要であると考えられた。

## 文 献

- 1) 扇屋りん 他：転移・再発巣の生検によるバイオマーカーの測定とその臨床的意義。乳癌の臨 29 (4) : 327-353, 2014.
- 2) 日本乳癌学会編：乳癌診療ガイドライン1治療編。74, 金原出版, 東京, 2018.
- 3) Yeung C, et al : Estrogen, progesterone, and HER2/neu

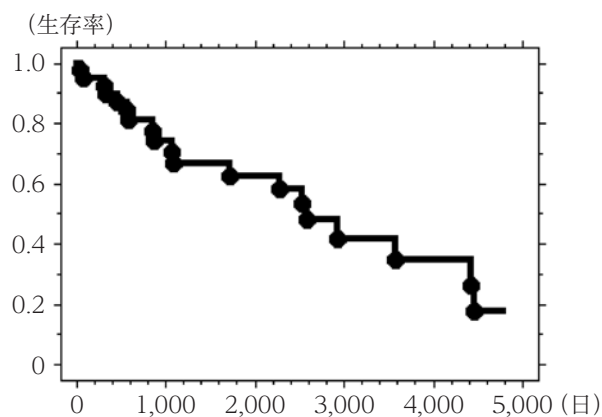


図7 HER2陽性進行再発乳癌の生存曲線

当院におけるHER2陽性進行再発乳癌の生存期間中央値は2,590日であった。

receptor discordance between primary and metastatic breast tumors-a review. *Cancer Metastasis Rev* 35 (3) : 427-437, 2016.

- 4) Regitnig P, et al : Change of HER-2/neu status in a subset of distant metastases from breast carcinomas. *J Pathol* 203 (4) : 918-926, 2004.
- 5) Kuukasjarvi T, et al : Genetic heterogeneity and clonal evolution underlying development of asynchronous metastasis in human breast cancer. *Cancer Res* 57 (8) : 1597-1604, 1997.
- 6) Ebben JD, et al : The cancer stem cell paradigm : a new understanding of tumor development and treatment. *Expert Opin Ther Targets* 14 (6) : 621-632, 2010.
- 7) Ilugun S, et al : Receptor discordance rate and its effects on survival in primary and recurrent breast cancer patients. *J BUON* 21 (6) : 1425-1432, 2016.
- 8) Ongaro E, et al : Comparison of primary breast cancer and paired metastases ; biomarkers discordance influence on outcome and therapy. *Future Oncol* 14 (9) : 849-859, 2018.
- 9) Aurilio G, et al : A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer* 50 (2) : 277-289, 2014.
- 10) Schrijver WAME, et al : Receptor conversion in distant breast cancer metastases: A systemic review and meta-analysis. *J Natl Inst* 110 (6) : 568-580, 2018.
- 11) Niikura N, et al : Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2 overexpressing primary breast tumors. *J Clin Oncol* 30 (6) : 593-599, 2012.

- 12) Niikura N, et al : Change in HER2 status during breast tumor progression. *Cancer Biomark* 12 (6) : 251–255, 2012–2013.
- 13) Matsumoto A, et al : Prognostic implications of receptor discordance between primary and recurrent breast cancer. *Int J Clin Oncol* 20 (4) : 701–708, 2015.
- 14) Dieci MV, et al : Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact : a single-institution analysis. *Ann Oncol* 24 (1) : 101–108, 2013.
- 15) Turner NH, et al : HER2 discordance between primary and metastatic breast cancer : assessing the clinical impact. *Cancer Treat Rev* 39 (8) : 947–957, 2013.