

## 転移巣でホルモン受容体の変異を認めた乳癌の1例

開野 友佳理, 沖津 奈都, 三木 仁司, 森本 忠興

医療法人倚山会田岡病院乳腺甲状腺科

(平成28年8月8日受付) (平成28年8月18日受理)

症例は44歳, 女性。2年間放置した右乳房腫瘍を主訴に前医を受診した。右乳房に8.5cm 大の皮膚浸潤を伴う腫瘍と右腋窩リンパ節転移, 多発肝転移, 骨転移を認めた。針生検で浸潤性乳管癌 (硬癌), ER (+), PgR (+), HER2 (-), 核 grade2であった。ホルモン療法から治療を開始し, 腫瘍マーカー値と CT 結果を参考に薬剤を変更しながら3年半ホルモン治療を継続した。その後, 巨大な縦隔リンパ節転移, 多発性肺転移, 甲状腺右葉転移の出現, 肝転移巣の増大を認めたため抗癌剤治療に変更した。原発巣・肺転移巣・肝転移巣では腫瘍縮小効果があったものの, 甲状腺腫瘍・縦隔リンパ節の著明な増大を認めた。甲状腺癌の合併も否定できないため甲状腺右葉の腫瘍の細胞診と縦隔リンパ節の生検を行った。生検の結果は乳癌の転移で矛盾しなかったが, ER (-), PgR (-), HER2 (-) とホルモン受容体の変異を認めた。

今回, 転移巣でホルモン受容体の変異を認め治療が困難であった乳癌の1例を経験したので報告する。

### はじめに

Estrogen receptor (ER), Progesterone receptor (PgR), Human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) などのバイオマーカーの発現は乳癌に対する治療を選択する際の指標となっている。しかし近年, 原発巣と再発・転移巣におけるホルモン受容体・HER2受容体発現は時に一致しないことが報告されている<sup>1-8)</sup>。

### 症 例

症 例: 44歳, 女性。

現病歴: 2年前より右乳房の腫瘍と痛みを自覚していたが放置していた。腫瘍が増大したため前医を受診した。

前医における初診時所見

右乳房に8.5cm 大の皮膚浸潤を伴う腫瘍 (図1a) と右腋窩リンパ節転移を認めた。

血液生化学検査: CEA は16.5ng/ml と高値であったが CA15-3は正常範囲であった。

胸腹部 CT 検査: 多発性肝転移 (図1b), 骨転移を認めた。

病理組織学的所見 (針生検): 浸潤性乳管癌 (硬癌), ER (+:80%<), PgR (+:80%<), HER2 (-), 核 grade2であった (Ki-67は検索せず)。

治療経過: 閉経前であったため, 2009年7月よりゾレドロン酸, LH-RH アナログ, タモキシフェンの投与を開始した。腫瘍マーカー (CEA, CA15-3) 値の上昇に伴い, 同年10月よりタモキシフェンをレトロゾールに変更した。その後腫瘍マーカー値は正常範囲内で落ち着いていたが, 腹部 CT 検査で肝転移巣の増大を認めたため2012年1月よりレトロゾールをエキセメスタンに変更した。その後再び CEA 値が上昇したため, 同年3月よりエキセメスタンを以前に3ヵ月しか投与していなかったタモキシフェンに変更した。7月に当科に初診となった。タモキシフェンに変更後も CEA 値, CA15-3値が上昇傾向であったため, 同年8月に腹腔鏡下卵巣摘出術を施

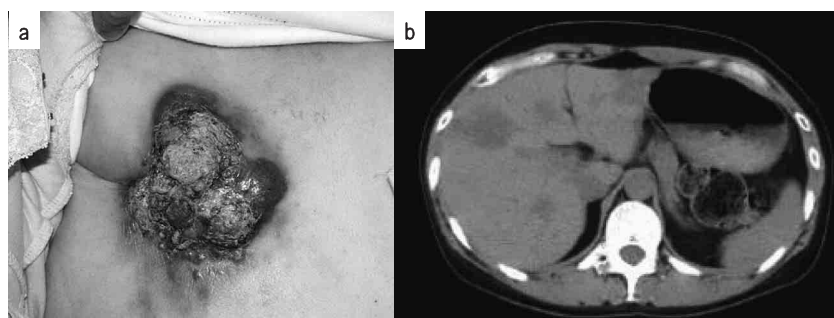


図1. 来院時所見  
a. 皮膚浸潤を伴う右乳房の腫瘍  
b. 多発性肝転移

行し、10月よりフルベストラント投与に変更した。フルベストラント開始後に腫瘍マーカー値が低下したが、2013年3月のCT検査で巨大な縦隔リンパ節の腫大(図2b)、多発性肺転移(図2c)、甲状腺右葉の腫瘍の出現(図2a)、肝転移巣の増大(図2d)を認めた。腫瘍マーカー値も再び上昇傾向であったため、ホルモン療法は中止し抗癌剤治療を行うこととし、weekly パクリタキセル(PTX)(80mg/m<sup>2</sup>)を1クール行った。4月からは weekly PTX(80mg/m<sup>2</sup>) + ベバシズマブ(BV)(10mg/kg)を1クール行い、次第に腫瘍マーカー値

の低下を認めた。しかし、5月のCT検査では右乳房原発巣(図4)、肝転移巣(図3c)、肺転移巣はすべて縮小傾向であったものの、縦隔リンパ節(図3b)、甲状腺右葉の腫瘍(図3a)は増大傾向であった。甲状腺癌、甲状腺癌の縦隔リンパ節転移の可能性も否定できないため甲状腺右葉の腫瘍の細胞診、縦隔リンパ節の針生検を行った。甲状腺右葉の腫瘍の細胞診の結果はclassVで、甲状腺原発とは考えにくく、乳癌原発でも矛盾しない細胞像であった。また、針生検の結果は、縦隔リンパ節は浸潤性乳癌の転移として矛盾はなく、ER(-)、PgR

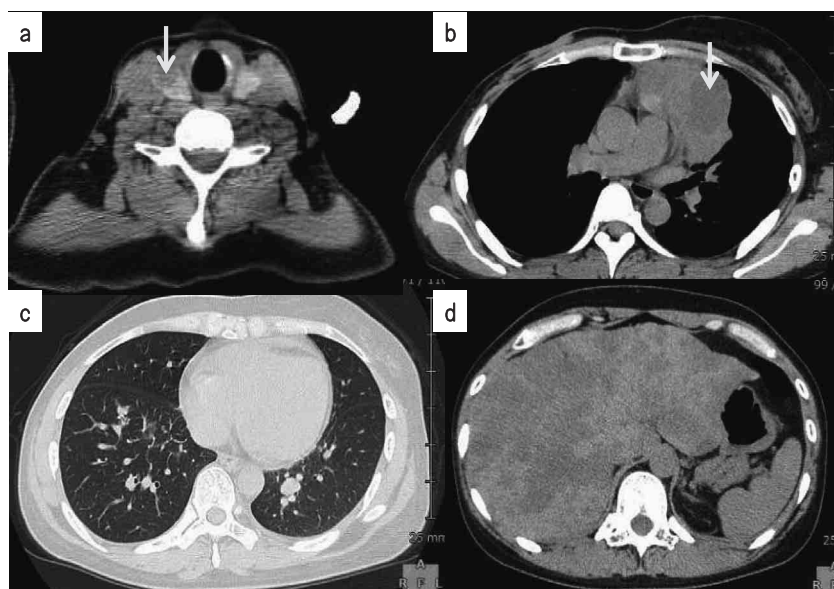


図2. 胸腹部CT検査(ホルモン療法開始後3年6ヵ月後)  
甲状腺右葉の腫瘍・巨大な縦隔リンパ節の腫大・多発性の肺転移巣の出現、肝転移巣の増大を認めた。  
a. 矢印: 甲状腺右葉の腫瘍(12.5×10.5mm)・b. 矢印: 巨大な縦隔リンパ節腫大(89.6×53.8mm)・c. 多発性肺転移の出現、d. 肝転移巣の増大を認めた。

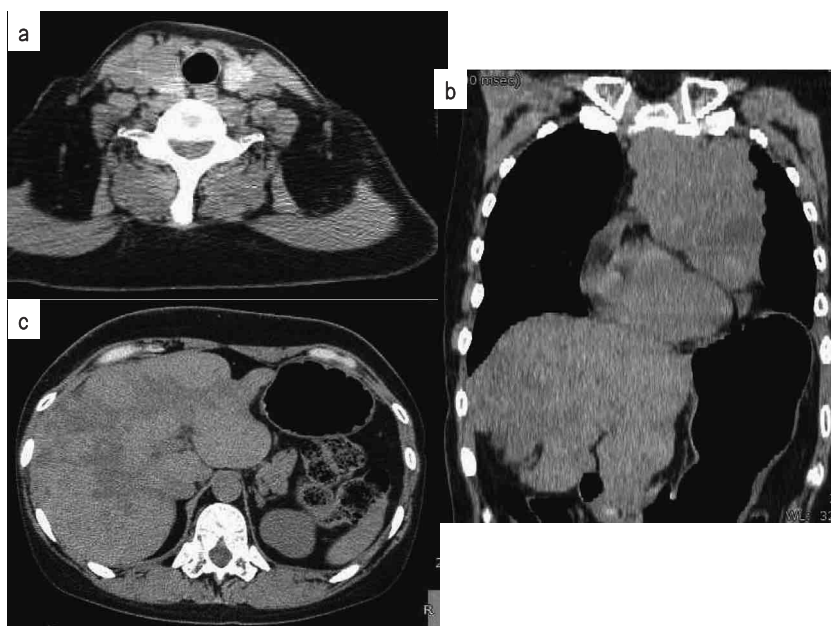


図3. 胸腹部CT検査（化学療法開始後2ヵ月）  
 右乳癌原発巣，肝転移巣，肺転移巣はすべて縮小傾向であった。縦隔リンパ節は89.6×53.8mmから124×78.5mmへと増大，甲状腺右葉の腫瘍は12.5×10.5mmから21.5×18.8mmへと増大していた。  
 a. 甲状腺右葉の腫瘍の増大（21.5×18.8mm）を認めた  
 b. 縦隔リンパ節の増大（124×78.5mm）を認めた  
 c. 肝転移巣の縮小を認めた

(-)，HER2 (-)，Ki-67 60%とホルモン感受性の陰転化を認めた。また，肝転移巣も浸潤性乳管癌の転移として矛盾はなかったが，ER (+：60-70%)，PgR (+：80-90%)，HER2 (-)，Ki-67 10-15%とホルモン感受性を維持していた。

法を3回（シスプラチン（CDDP）：90mg，100mg，100mg）行った。しかし動注化学療法の効果はあまり認めなかった。さらに，7月よりカペシタピンをエリブリン（1.1mg/m<sup>2</sup>）の投与に変更するも次第に病状は悪化していき9月に永眠された。

表1. 転移巣の病理組織検査結果

	原発巣	縦隔リンパ節	肝転移巣
ER	+ 80% <	-	+ 60-70%
PgR	+ 80% <	-	+ 80-90%
HER2	-	-	-
Ki-67	検索せず	60%	10-15%

針生検の結果を考慮し，5月より全身治療として尋麻疹が出現したPTXをカペシタピン（2400mg）の投与に変更し，縦隔リンパ節転移巣の局所治療は動注化学療

考 察

これまで，原発巣と再発巣におけるER，PgR，HER2の不一致についてさまざまな報告がある<sup>1-8)</sup>。前向き検討された研究では，Simmons<sup>1)</sup>らが単一施設で40例を対象とし原発巣と遠隔再発巣でのER，PgR，HER2の不一致についての検討を行っている。そのうち35例に組織採取を行い，乳癌の再発と診断できた25例中3例でERが陰転化，7例でPgRが陰転化，2例でHER2が陽転化していた。Thompson<sup>2)</sup>らは多施設で原発巣と再発巣を前向きに検討し205例を対象としたが，解析できた137例ではERの陰転化8.0%，陽転化2.2%，PgRの陰転化

16.0%, 陽転化8.8%, HER2の陰転化0.7%, 陽転化2.2%であった。その結果, 24例(17.5%)で治療方針が変更された。また, Amir<sup>3)</sup>らの121例の検討では良性病変や他癌の4例を除く117例を解析した。そのうち37.6%で原発巣と再発巣でレセプターの不一致を認め, ERの陰転化15.9%, 陽転化16.0%, PgRの陰転化73.9%, 陽転化8.3%, HER2の陰転化20.0%, 陽転化8.2%であった。その結果, 治療の変更が行われている。

これらの原発巣と転移巣のER, PgR, HER2が不一致になる原因としては, 腫瘍側と測定側の2つの要因が考えられている。癌の生物学的特性が転移巣で変化している, または治療による癌の生物学的特性の変化などの腫瘍側の要因だけではなく, 検体を扱ううえで生じる検査手技上の問題, 適切な部位で生検ができているかなどの測定側の要因がER, PgR, HER2の不一致の原因となることもある。そのため, 生検結果をもとに治療方針

を変更する場合は慎重に検討する必要があると思われる。

乳癌診療ガイドライン2015年版<sup>9)</sup>では遠隔再発巣であることが断定的であると思われる病変であっても, 原発巣のER, PgR, HER2が不明, あるいは検査の信頼性が低い場合や, 治療方針が変わる可能性がある場合は, 再発巣の生検を行うことが勧められる(推奨グレードB)となっている。生検が安全に行える場合はER, PgR, HER2の再評価を行い治療を変更することにより患者に延命効果をもたらすことができるため, 再発巣の生検は有用であると考ええる。本症例では原発巣や他の転移巣では腫瘍縮小効果が認められるにもかかわらず著明な甲状腺右葉の腫瘍の増大, 縦隔リンパ節の増大を認めたため, 甲状腺癌, 甲状腺癌の縦隔リンパ節転移の合併の可能性も考え, 甲状腺右葉の腫瘍の細胞診, 縦隔リンパ節の針生検を行った。その結果, 甲状腺右葉の腫瘍も縦隔リンパ節も浸潤性乳管癌で矛盾しないということで乳癌

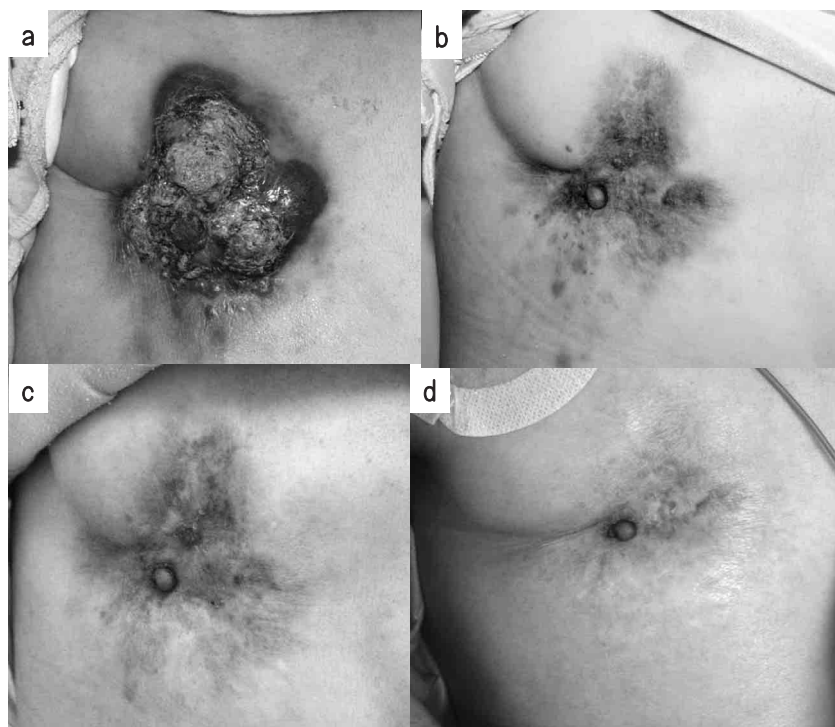


図4. 原発巣の変化

- a. 初診時
- b. ホルモン療法開始後1年1ヵ月
- c. ホルモン療法開始後2年
- d. 化学療法開始後5ヵ月

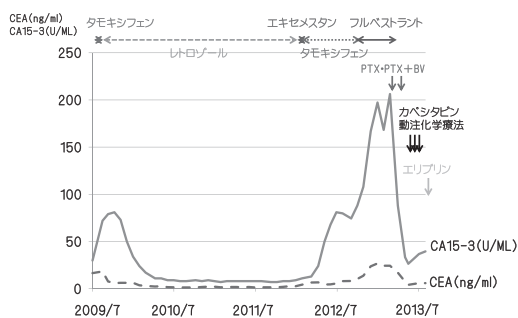


図5. 腫瘍マーカー値の推移

の治療を再検討することができた。また、原発巣と転移巣（縦隔リンパ節・肝転移巣）の生検を行った結果、縦隔リンパ節ではホルモン受容体の陰転化を認め、triple negativeへとサブタイプが変化していた。治療を変更後の縦隔リンパ節転移巣と原発巣や肝転移巣における治療効果の解離は縦隔リンパ節転移巣のサブタイプがtriple negativeに変化したことにより癌の悪性度が増加したことが関与していると考えられた。今回、転移巣の生検を行い、ER, PgR, HER2を再評価することで治療方針を変更し、triple negativeの縦隔リンパ節転移巣に対し、乳癌診療ガイドラインでは推奨グレードDであるものの、局所的に著明に増大する縦隔リンパ節転移巣に対しては他に有効な治療はないと考え、動注化学療法を行ったが、残念ながら延命効果には寄与することができなかった。

結 語

転移巣でホルモン受容体の陰転化を認めた乳癌の1例を経験した。ホルモン受容体が陰転化した転移巣では他の転移巣で効果のある治療も効かず治療困難な状態であった。再発・転移巣を治療する場合にはホルモン受容体・HER2受容体発現の再検索を行うことがより適切な治療選択につながると考えられた。

文 献

1) Simmons, C., Miller, N., Geddie, W., Gianfelice, D., *et al.*: Does confirmatory tumor biopsy alter the man-

agement of breast cancer patients with distant metastases?. *Ann. Oncol.*, 20 : 1499-1504, 2009

2) Thompson, A. M., Jordan, L.B., Quinlan, P., Anderson, E., *et al.*: Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res.*, 12 : R92, 2010

3) Amir, E., Miller, N., Geddie, W., Freedman, O., *et al.*: Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 30 : 587-592, 2012

4) Liedtke, C., Broglio, K., Moulder, S., Hsu, L., *et al.*: Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Ann. Oncol.*, 20 : 1953-1958, 2009

5) Nishimura, R., Osako, T., Okumura, Y., Tashima, R., *et al.*: Changes in the ER, PgR, HER2, p53 and Ki-67 biological markers between primary and recurrent breast cancer: discordance rates and prognosis. *World J. Surg. Oncol.*, 9 : 131, 2011

6) Houssami, H., Macaskill, P., Balleine, R. L., Bilous, M., *et al.*: HER2 discordance between primary breast cancer and its paired metastasis: tumor biology or test artefact? Insights through meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.*, 129 : 659-674, 2011

7) Broom, R.J., Tang, P.A., Simmons, C., Bordeleau, L., *et al.*: Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer Res.*, 29 : 1557-1562, 2009

8) Lower, E.E., Glass, E., Blau, R., Harman, S., *et al.*: HER2/neu expression in primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 113 : 301-306, 2009

9) 日本乳癌学会編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2015年版，金原出版，東京，2015，pp. 380-383

*A case of breast cancer with conversion of estrogen and progesterone receptor expression in metastatic lesion*

*Yukari Harino, Natsu Okitsu, Hitoshi Miki, and Tadaoki Morimoto*

*Division of Thyroid and Breast Disease, Taoka Hospital, Tokushima, Japan*

**SUMMARY**

A 44 year old woman visited the hospital with complaint of the right breast tumor which she left for two years. She presented with a large mass of 8.5 cm in diameter with skin invasion, right axillar lymph nodes, multiple liver, and bone metastases. Core needle biopsy of the main tumor revealed an invasive ductal carcinoma (scirrhous carcinoma) with nuclear grade2 with ER (+), PgR (+), HER2 (-). The patient was treated with hormone therapy for three and a half year. The extensive mediastinum lymph nodes metastasis and multiple lung metastasis and a new tumor in the right thyroid lobe were appeared. The liver metastasis also increased in size and number. The therapy switched to chemotherapy with paclitaxel. Although the reductive effect was appeared in the breast mass, lung metastasis and liver metastasis, the thyroid and mediastinal lymph node metastases increased in size aggressively. The cytology of needle biopsy specimen from the thyroid tumor was consistent with breast cancer metastasis. Histopathology of the biopsy specimens from the mediastinal lymph node and the liver metastases also consist with breast cancer metastases, but ER and PgR receptor status converted to negative in mediastinal lymph nodes.

Key words : breast cancer, hormone receptor, receptor conversion, metastatic lesion