

●症 例

乳房転移巣からの再生検により EGFR T790M 変異が確認された若年者肺癌の1例

平生 敦子 須崎 規之 永田 拓也 丸川 将臣

要旨：35歳女性。慢性咳嗽を主訴に近医を受診し、右大量胸水を指摘され当院に紹介となった。造影CTにて右乳房に境界不明瞭な造影効果と右腋窩リンパ節の腫大を認めた。胸水細胞診と乳房針生検組織診の結果、EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌、乳房転移と診断した。ゲフィチニブ (gefitinib) による1次治療、さらに殺細胞性抗癌剤による2次治療を行ったのち、乳房転移巣からの再生検によりT790M変異を確認した。3次治療としてオシメルチニブ (osimertinib) を投与し奏効が得られ、良好な全身状態を維持することができた。

キーワード：乳房転移、再生検、T790M変異、若年者肺癌

Breast metastasis, Re-biopsy, T790M mutation, Lung cancer in the young

緒 言

上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) T790M二次変異の証明には腫瘍からの再生検を要するが、実際には容易ではない。我々は、乳癌の0.4~1.3%¹⁾と稀な乳房転移を有する臨床病期IV期EGFR遺伝子変異陽性の若年者肺癌に対して、乳房転移巣からの再生検という低侵襲な方法でT790M変異を確認し得たため報告する。

症 例

患者：35歳，女性。

主訴：慢性咳嗽。

既往歴：23歳時に交通外傷で入院。

家族歴：父親 関節リウマチ，妹 1型糖尿病，祖父悪性リンパ腫。

喫煙歴：なし。

現病歴：2ヶ月前から続く咳嗽を主訴に近医を受診したところ、胸部X線写真で右大量胸水を指摘され、当院に紹介となった。

初診時現症：Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) 1，身長158cm，体重62.9kg，体温35.9℃，血圧139/97mmHg，脈拍85回/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気)，意識清明。

眼球結膜に黄疸なし，眼瞼結膜に貧血なし。表在リンパ節は触知せず。心雑音なし，右呼吸音の減弱あり。腹部に異常所見なし，下腿浮腫なし，神経学的に異常所見なし。

検査所見：血液検査では赤血球数558×10⁴/μLと増多を認め，CEA 69.1ng/mLと高値であった。胸部X線写真にて右大量胸水を認め (図1a)，造影CTでは右大量胸水と右無気肺，右胸膜の肥厚に加え，右乳房に境界不明瞭な造影効果と右腋窩リンパ節の腫大を認めた (図1b)。

臨床経過：胸水細胞診の結果，class V/adenocarcinomaであり，癌性胸膜炎と診断した。胸水セルブロックの免疫染色ではthyroid transcription factor (TTF)-1陽性，Napsin A陽性であり肺腺癌と考えられ (図2a~c)，さらにPNA-LNA PCR clamp法でEGFR遺伝子変異 (exon 21 L858R) を認めた。乳腺エコーにて右乳房C領域に多発腫瘍が確認され，針生検を行ったところ，既存の乳腺組織の構築が保たれた背景に腺癌が浸潤しており，転移性癌と診断された。免疫染色ではTTF-1，Napsin Aともに陽性 (図2d~f)，かつ胸水と同じくL858R変異を認めたことより，肺腺癌の乳房転移と判断した。¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET/CTでは右胸膜と乳房にstandardized uptake value最大値 (SUVmax) 2.8~3.8のFDG集積を認め，また右肺中葉にSUVmax 8.0のFDG集積を認めたことより，中葉原発と考えられた (図1c)。頭部造影magnetic resonance imaging (MRI) では脳転移は認めなかった。以上より本症例をEGFR遺伝子変異陽性肺腺癌，臨床病期IV期cT3N1M1b (「肺癌取扱い規約」第7版) と診断した。

第10病日よりゲフィチニブ (gefitinib) 250mg/日を開始し，肺と乳房病変はいずれも縮小し，部分奏効 (partial response: PR) が得られた。右胸水は胸腔ドレナージに

連絡先：丸川 将臣

〒763-8502 香川県丸亀市城東町3-3-1

香川労災病院内科

(E-mail: mmarukawa@kagawah.johas.go.jp)

(Received 14 Jun 2018/Accepted 25 Oct 2018)

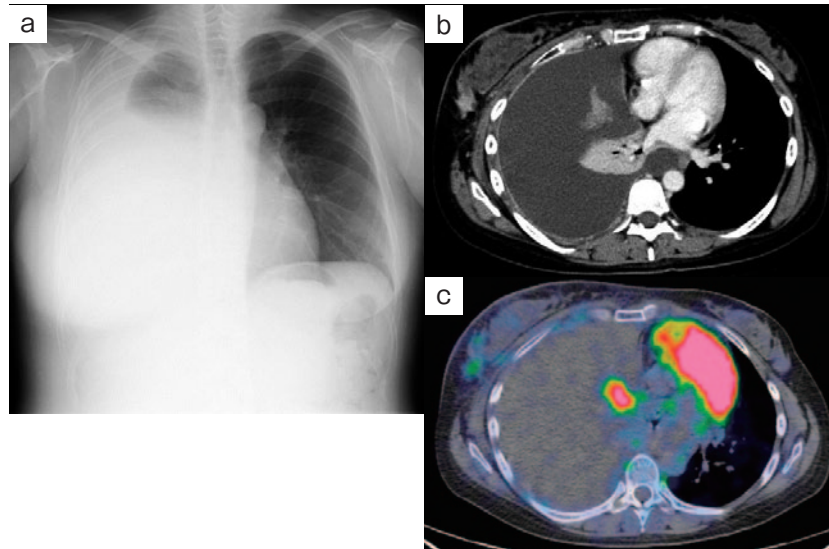


図1 初診時胸部画像所見. (a) X線写真にて右大量胸水を認める. (b) 造影CTにて右大量胸水と右無気肺, 右胸膜の肥厚に加え, 右乳房に境界不明瞭な造影効果を認める. (c) FDG-PET/CTにて右胸膜と乳房にSUVmax 2.8~3.8, 右肺中葉にSUVmax 8.0のFDG集積を認める.

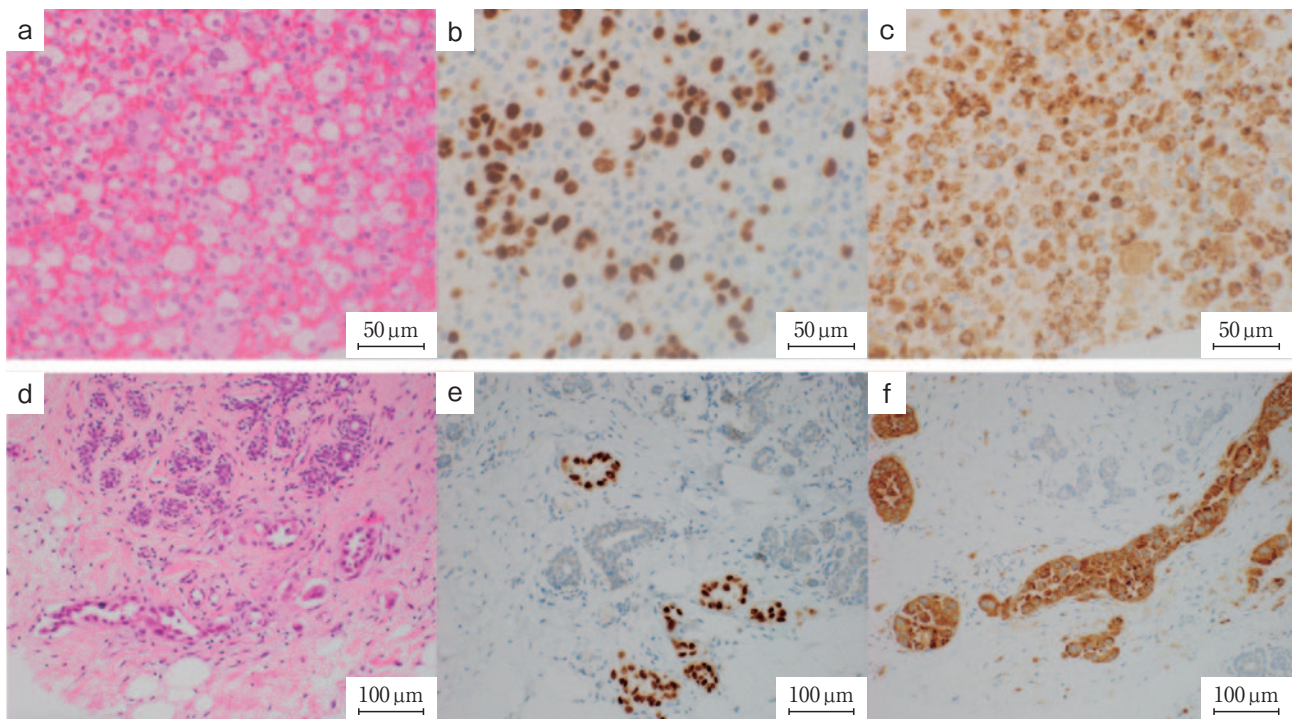


図2 病理所見. (a, d) Hematoxylin-eosin染色, (b, e) TTF-1染色, (c, f) Napsin A染色. 上段に胸水セルブロック ($\times 400$), 下段に乳房針生検組織 ($\times 200$) を示す. 乳房では既存の乳腺組織の構築が保たれた背景に腺癌の浸潤を認める. 両検体ともにTTF-1, Napsin A染色に陽性を示す.

て制御し得た. しかしながら両側下腿のざ瘡様皮疹や潰瘍形成が拡大し忍容性が得られなくなったため, 10ヶ月後にゲフィチニブを中止した. 同時期に癌性腹膜炎による病勢の進行 (progressive disease : PD) を認め, ECOG

PS 2へ低下した.

2次治療として, ゲフィチニブ中止2ヶ月後 (初診より12ヶ月後) にカルボプラチン (carboplatin, AUC 5mg/mL/min) + ペメトレキセド (pemetrexed, 500mg/m²×0.8)

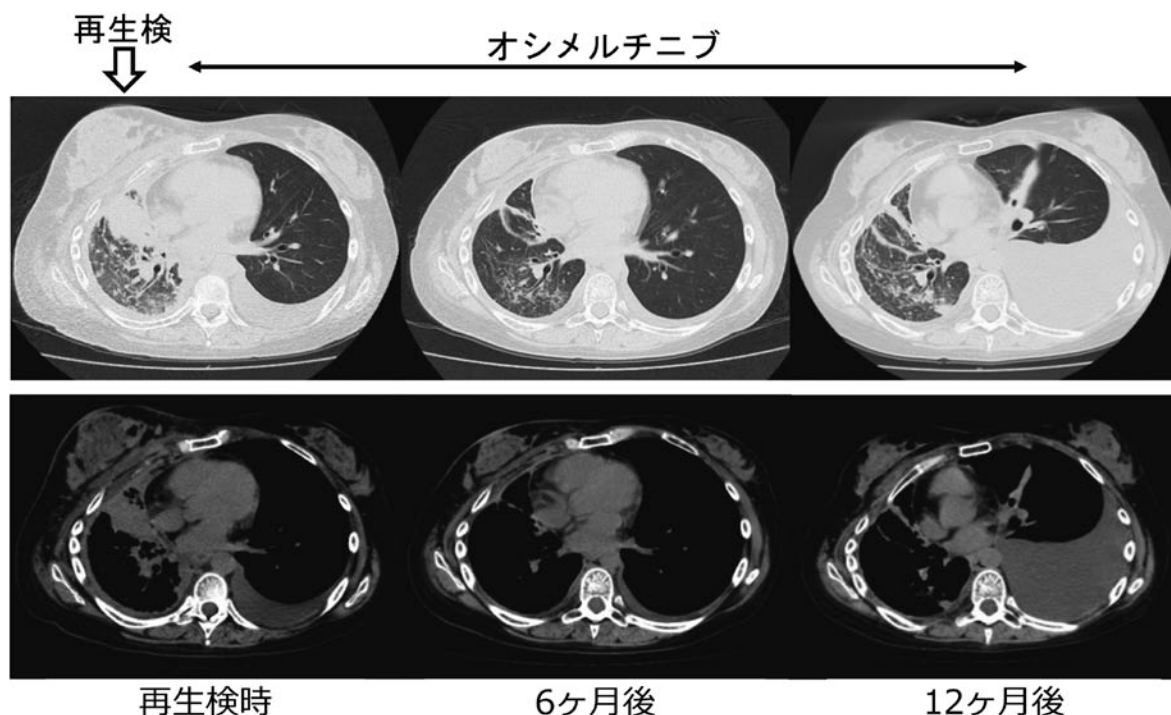


図3 乳房転移巣からの再生検時の胸部CT画像所見。肺病変と乳房転移は増大し、右乳房から再生検を行った。オシメルチニブを投与することでいずれの病変も縮小した。12ヶ月後にオシメルチニブが無効となり、左癌性胸膜炎と左乳房転移をきたした。

併用療法を開始したところ、PRとなったが、重篤な骨髄抑制や腎障害、遷延性嘔吐により ECOG PS 3まで低下した。4サイクル終了2ヶ月後には肺病変と乳房転移は増大し、PDとなった。

初診より18ヶ月後に、右肺中葉の経気管支肺生検を試みたが患者の恐怖心のため施行できず、右乳房転移巣から再生検を行ったところ、アレクサ特異的リアルタイムPCR法（コバス[®]EGFR変異検出キットv.2.0）にてexon 20 T790M変異が検出された。これにより発売後間もないオシメルチニブ（osimertinib）80mg/日を開始でき、その結果PRが得られた。皮膚障害はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0でGrade 1と軽度であり、他に重篤な有害事象の出現もなく、ECOG PS 1を保ちながら、12ヶ月間継続投与することができた（図3）。その後、左癌性胸膜炎と左乳房転移をきたし、以降の治療は無効となり、再生検より17ヶ月（初診より35ヶ月）後に死亡した。

考 察

癌性胸膜炎の原発腫瘍のうち乳癌は肺癌に次いで多く、全病期の2～12%、胸水細胞診では3～27%の割合で認められる²⁾。また2013年のわが国での35～39歳における人口10万対罹患率は乳癌で60.1、肺癌で3.1と³⁾、乳癌

は肺癌に比べ若年発症であることもあり、初診時には原発性乳癌に伴う癌性胸膜炎を疑った。しかしながら乳房組織にて他臓器腺癌からの転移が疑われたこと、免疫染色とEGFR遺伝子変異の結果が胸水と乳房の両検体で一致したことより、肺腺癌の乳房転移との診断に至った。

乳房外悪性腫瘍からの乳房転移は乳癌全体の0.4～1.3%と稀であり、理由として乳腺は比較的血液供給の乏しい線維組織が広範囲を占めるためとされている⁴⁾。原発腫瘍の頻度は、Kochらによると悪性黒色腫の29.8%に次いで、肺癌が16.4%と2番目に多い⁵⁾。

乳房への転移経路として、全身性血行性転移、リンパ行性転移、直接浸潤が挙げられる。遠隔転移や胸壁浸潤が明らかでない場合、縦隔リンパ節転移から肋間あるいは鎖骨上窩リンパ節を介して腋窩リンパ節へ至り、乳房へ逆行性転移するという経路が過去に示されてきた⁶⁾。一方Huangらは、肺癌細胞が胸膜播種巣から胸壁のリンパ管に侵入後、腋窩リンパ節に至り、乳房へ逆行性転移をきたすという説を提案している⁷⁾。本症例では診断時に血行性転移や直接浸潤を示唆する所見はなく、同側癌性胸膜炎と腋窩リンパ節・乳房転移が右側から左側に順次発生したこと、鎖骨上窩リンパ節転移を伴っていないことより、後者のリンパ行性転移と推測される。

EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対してEGFRチロシニキ

ナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) を投与した際、62~82%と高い奏効率が得られるも⁸⁾、その効果は永続的ではなく、ゲフィチニブの場合、無増悪生存期間は9.2~10.8ヶ月と報告されている^{9)~11)}。薬剤耐性機構のうちEGFR二次変異としてのT790M変異が約半数を占めており¹²⁾、今回再生検によって同遺伝子変異が確認された。

再生検は治療に伴う腫瘍の縮小化や腫瘍周囲の線維化¹³⁾、また脳転移といった生検困難な部位等¹⁴⁾の理由により実際には容易ではないが、我々は局所麻酔下乳房針生検という低侵襲な方法でT790M変異を証明し得た。初診時に乳房の腫瘍が胸水と同一成分であることが確認されており、オシメルチニブ投与により両病変ともに縮小し、同様の反応を示した。またオシメルチニブは、臨床試験におけるざ瘡や発疹の出現頻度が全Gradeで34~58%と第1・第2世代EGFR-TKIの78~88.8%と比べ少なく¹⁵⁾、本症例でも皮膚障害は軽度にとどまり、無効となるまでの12ヶ月間、安全に投与し続けることができた。

若年者肺癌とは一般的に40歳未満を指すことが多く、その割合は2013年には0.48%と人口高齢化に伴い相対的に低下している³⁾。さらに若年者肺癌におけるEGFR遺伝子変異陽性率は高齢者に比べ低い傾向にあり、Choiによると、女性非小細胞肺癌切除症例のEGFR遺伝子変異陽性率は57歳以下で有意に低く、45歳未満では33%、65歳超では73%であった¹⁶⁾。今回我々は35歳と若年でありEGFR遺伝子変異陽性、さらに乳房転移を伴うという稀な症例を経験した。診断時にはすでにIV期であり根治が望めない状態であったが、腫瘍細胞にEGFR major mutationを認めたこと、経過中にオシメルチニブが発売されたこと、さらに再生検が容易な乳房転移を有していたことより、2種類のEGFR-TKIを用いて計22ヶ月間病勢を抑制することができ、PSの改善と予後の延長に寄与した。

本論文の要旨は、第59回日本呼吸器学会中国・四国地方会(2018年7月、島根)で発表した。

謝辞：本症例の病理所見をご指導いただきました香川労災病院病理診断科 大原信哉先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Shen YW, et al. Ipsilateral breast metastasis from a pulmonary adenocarcinoma: a case report and a focused review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 9647-54.
- 2) American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1987-2001.
- 3) Hori M, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 884-91.
- 4) Jochimsen PR, et al. Metastatic melanoma in the breast masquerading as fibroadenoma. *JAMA* 1976; 236: 2779-80.
- 5) Koch A, et al. Mammary metastasis of extramammary cancers: current knowledge and diagnostic difficulties. *Gynecol Obstet Fertil* 2013; 41: 653-9 (in French).
- 6) Marcantonio DR, et al. Axillary lymph node metastases of bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 803-6.
- 7) Huang HC, et al. Lung adenocarcinoma with ipsilateral breast metastasis: a simple coincidence? *J Thorac Oncol* 2013; 8: 974-9.
- 8) 木浦勝行. 治療の進歩 EGFR-TKIs耐性肺癌に対する新しい分子標的治療. 永井厚志, 他編. *Annual Review 呼吸器* 2014. 東京: 中外医学社. 2014; 196-206.
- 9) Mok TS, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
- 10) Maemondo M, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-8.
- 11) Mitsudomi T, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-8.
- 12) Cortot AB, et al. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 356-66.
- 13) 安田裕一郎, 他. 肺癌治療の進歩—最新の基礎と臨床研究状況—最新の臨床研究 肺癌の治療 再生検の現状と課題 (リキッドバイオプシーを含めて). *日臨* 2017; 75: 1121-7.
- 14) Kawamura T, et al. Rebiopsy for patients with non-small-cell lung cancer after epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor failure. *Cancer Sci* 2016; 107: 1001-5.
- 15) Soria JC, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 113-25.

- 16) Choi YH, et al. Association between age at diagnosis and the presence of EGFR mutations in female patients with resected non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2010; 5: 1949–52.

Abstract

A case of lung cancer in the young with EGFR T790M mutation confirmed by re-biopsy of breast metastasis

Atsuko Hirabae, Noriyuki Suzaki, Takuya Nagata and Masaomi Marukawa
Department of Internal Medicine, Kagawa Rosai Hospital

The patient was a 35-year-old female who visited a local doctor because of chronic cough. She had a massive right pleural effusion, and was referred to our hospital. Contrast-enhanced computed tomography showed shadowing with indistinct margins in the right breast and swelling in the right axillary lymph node. Pleural cytology and core needle biopsy of the breast confirmed *EGFR* gene mutation-positive lung adenocarcinoma with metastasis to the breast. First-line treatment with gefitinib was performed followed by second-line treatment with cytotoxic anticancer drugs. Then, re-biopsy of the breast metastasis was conducted which confirmed the T790M mutation. Third-line treatment with osimertinib was effective. The patient's general condition remained good.