

## 症例報告

# 乳癌の骨転移を来したBRCA2病的バリエント保持者に対し、 腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣手術を行い、乳癌の卵巣転移を認めた1例

## A case of laparoscopic risk-reducing salpingo-oophorectomy in a woman with BRCA2 mutation with bone metastasis of breast cancer.

聖隷浜松病院 産婦人科

清水由実、安達 博、脇坂昌平、織田愛実、近藤有紀、清水陽彦、小林光紗、高木偉博、小林浩治

キーワード：腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣摘出術、乳癌卵巣転移、遺伝性乳癌卵巣癌、Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy(RRSO)、Hereditary breast and ovarian cancer(HBOC)

利益相反の開示：開示すべき利益相反状態はありません

### 要 旨

閉経前の進行乳癌では、卵巣転移を発症するリスクが高い。一方でBRCA1/2遺伝子の病的バリエントを有する若年の乳癌患者は閉経前に卵巣癌を併発するリスクが高い。しかし転移性卵巣癌と原発性卵巣癌の違いを画像のみで診断することは難しい。リスク低減卵管卵巣手術（RRSO:Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy）は、BRCA1もしくはBRCA2の病的バリエント保持者に対し、卵巣癌の発症リスクを約80%減少させることができる、非常に推奨される予防手術である。加えて、RRSOにより早期卵巣癌や乳癌の卵巣転移を発見できることもある。今回、RRSO後に乳癌の卵巣転移と診断した症例を経験したため報告する。

症例は41歳女性で、左浸潤性乳管癌と診断し、多発リンパ節転移・多発骨転移を認めたためstageIV期の診断で、化学療法を導入した。CT検査では左卵巣に充実性変化を認めたが腫瘍径は3cmと正常大であり、経時的に経過をみていたが増大はみられなかった。コンパニオン検査としてBRCA検査を実施し、BRCA2病的バリエントを認めたため、治療開始後13ヶ月で腹腔鏡下にRRSOを行ったところ、乳癌の転移を左卵巣に認めた。

StageIVの乳癌患者でRRSOを行う意義には異論

があるが、早期卵巣癌発見のためのサーベイランス法がないことから、化学療法や内分泌療法により比較的長期予後が期待できる進行乳癌の場合にはRRSOは考慮してもよいと考える。また本症例のようにStageIVの乳癌患者で卵巣腫瘍を有する場合には転移性卵巣癌であることが多いといわれているが、画像のみでは診断できない。またHBOC患者では原発性卵巣癌発症リスクが極めて高くなるため、転移性か原発性かを低侵襲に評価し、適切な治療方針を決定するために、腹腔鏡を使用した付属器腫瘍摘出は有用であると考えられる。

### Abstract

Premenopausal advanced breast cancer patients are at a high risk of developing ovarian metastases. In contrast, younger breast cancer patients with pathological variants of the BRCA1/2 genes are at a high risk of developing ovarian cancer before menopause. However, it is difficult to distinguish between metastatic and primary ovarian cancer based solely on imaging. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO) is a highly recommended preventive procedure that can reduce the risk of developing ovarian cancer by approximately 80% in patients with patho-

logical variants of BRCA1 or BRCA2. In addition, RRSO can sometimes detect early-stage ovarian cancer and ovarian metastases from breast cancer. We report here a case of where ovarian metastasis from breast cancer was diagnosed after RRSO.

The patient was a 41-year-old woman with left invasive ductal breast cancer carcinoma, with multiple lymph node metastases and multiple bone metastases. She was diagnosed with stage IV cancer and chemotherapy was started. A CT scan showed a solid 3 cm lesion in the left ovary, which remained unchanged over time. A companion BRCA testing revealed a BRCA2 pathological variant. Laparoscopic RRSO performed 13 months after the start of treatment showed metastatic breast to the left ovary.

Performing RRSO in patients with Stage IV breast cancer is controversial. However, given the lack of surveillance methods for the early detection of ovarian cancer and the relatively favorable prognosis with chemotherapy or endocrine therapy in advanced breast cancer patients, RRSO may be appropriate when a long-term prognosis can be expected with chemotherapy and endocrine therapy. In addition, patients with Stage IV breast cancer with ovarian tumors, such as our case, may have metastatic ovarian cancer that cannot be diagnosed by imaging alone. Furthermore, HBOC patients have an extremely high risk of developing primary ovarian cancer. Laparoscopy is an effective and minimally invasive procedure for managing patients with adnexal masses of unknown pathology. Accurate diagnosis of the malignancy can lead to laparotomy and an appropriate treatment strategy.

## 緒 言

乳癌の卵巣転移は稀であるが、乳癌患者は卵巣癌も併発するリスクが高く、原発性卵巣癌と転移性卵巣癌の違いを画像のみで診断することは難しい。BRCA2病的バリエーションを認める遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC: Hereditary breast and ovarian cancer)で、骨転移を来した乳癌患者の、経時的な変化に

乏しい正常大の左卵巣充実性腫瘍に対し、RRSOを行い、乳癌の卵巣転移を認めた1例を報告する。

## 症 例

患者：43歳女性

既往歴：特記することなし

家族歴：母方祖父 肺癌

妊娠分娩歴：4妊3産（頭位経膈分娩）

現病歴：

33歳以降は定期的な乳癌検診は行っていなかった41歳女性。8年ぶりに乳癌検診でマンモグラフィ検査を実施したところ、左乳房にスピキュラを伴う腫瘍を認め当院乳腺科に紹介となった。左乳房3時方向、乳頭腫瘍間距離3cmの位置に2cm大の腫瘍を認め、針生検を実施し、浸潤性乳管癌、硬性型、ER+/PgR-/HER2-と診断した。造影CT検査で多発リンパ節転移、多発骨転移を認め、stage IV期の診断となった。またその時点で左卵巣に充実性変化を認めたが、3cm大であり正常卵巣か卵巣腫瘍か判断はつかず、診断病期からは早期の化学療法導入が望ましく、治療を行いながら経過観察を行う方針とした(図1 A)。

4ヶ月～半年毎に造影CT検査で全身評価を継続していたが、左卵巣病変の変化は見られなかった(図1 B-D)。治療開始後10ヶ月目にコンパニオン検査としてBRCA検査を実施し、BRCA2病的バリエーション(c.1512\_1513insG (p.Ile505Aspfs\*9))を認めた。ゾレドロン酸水和物(ZOL)、フルベストラント(FUL)、アベマシクリブ(ABE)、デノスマブ(Dmab)で治療を13ヶ月継続し、PR~SD状態であるため、左卵巣腫瘍精査目的に当科紹介となった。

MRI検査で左卵巣に造影される充実部分を認め、明らかな腫大はないが転移の可能性は否定できなかった(図2)。またCA125 10.9と腫瘍マーカーの上昇はみられなかった。BRCA2病的バリエーションを認めるHBOCに対し、左卵巣腫瘍精査目的もかねて、RRSOを行った。

術中所見：ダグラス窩に淡黄色少量の腹水を認め、腹水細胞診を提出した。右卵巣は2cm大の萎縮性、左卵巣は3cm大で内部に明らかな腫瘍は認

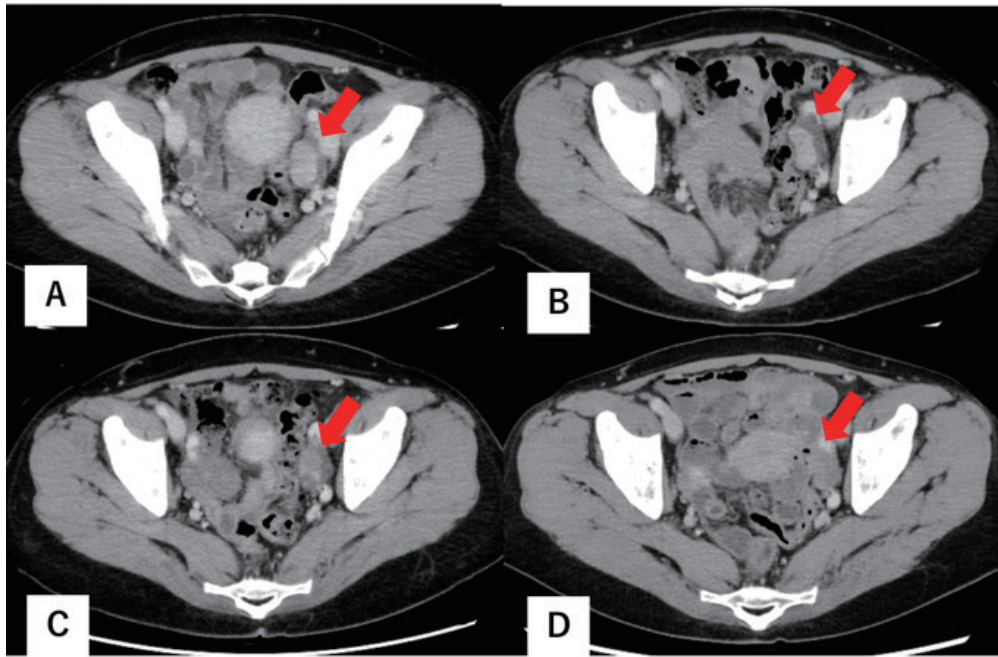


図1 造影CT検査 水平断

A: 乳癌治療開始前 B: 治療開始4か月後 C: 治療開始8か月後 D: 治療開始13か月後  
⇒: 左卵巣腫瘍

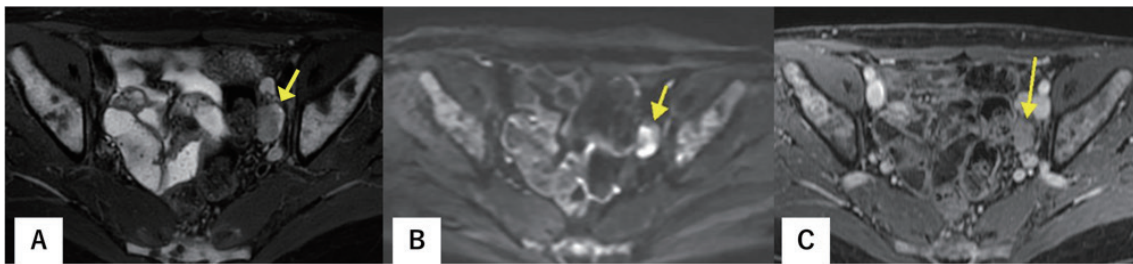


図2 MRI検査 水平断

A: T2強調画像 B: 拡散強調画像 C: 造影T1強調画像  
⇒: 左卵巣腫瘍

めなかったが、実質はやや硬かった。左卵巣周囲の癒着は認めなかった(図3)。腹腔内に全体に播種を疑う病変は認めなかった。

術後経過: 術後経過は順調で、術後3日目に退院となった。

病理結果: 左卵巣組織内に異型の比較的乏しい上皮様細胞の増生がみられ、篩状構造が認められた(図4 A, B)。免疫染色ではCKAE1/AE3+、GATA3+、PAX8-、Synaptophysin-、ChromograninA-、TTF1-、HER2:1+、ER陽性率81%、PgR陽性率64%、Ki67LI:1%を認め、乳癌の転移と考えられる。

左卵管、右付属器に異常は認めなかった(図4 R,L)。

## 考 察

乳癌の卵巣転移は、全卵巣腫瘍の0.68~2%と比較的稀である<sup>1)</sup>。特に閉経前の女性はエストロゲンレベルが高く、多量のエストロゲンが癌細胞を活性化し、卵巣転移を起こしやすくする<sup>2)</sup>。さらに腫瘍径が大きいもの(5cm以上)、進行乳癌では、乳癌の卵巣転移を発症するリスクが上昇する

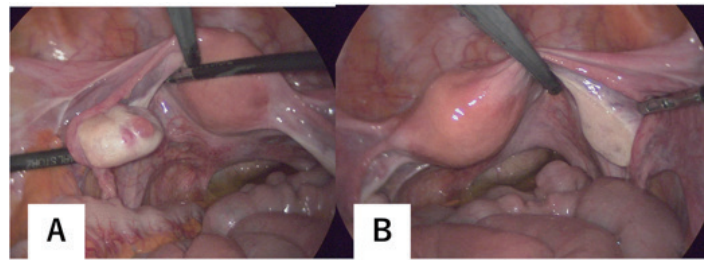


図3 術中画像  
A：左付属器 B：右付属器

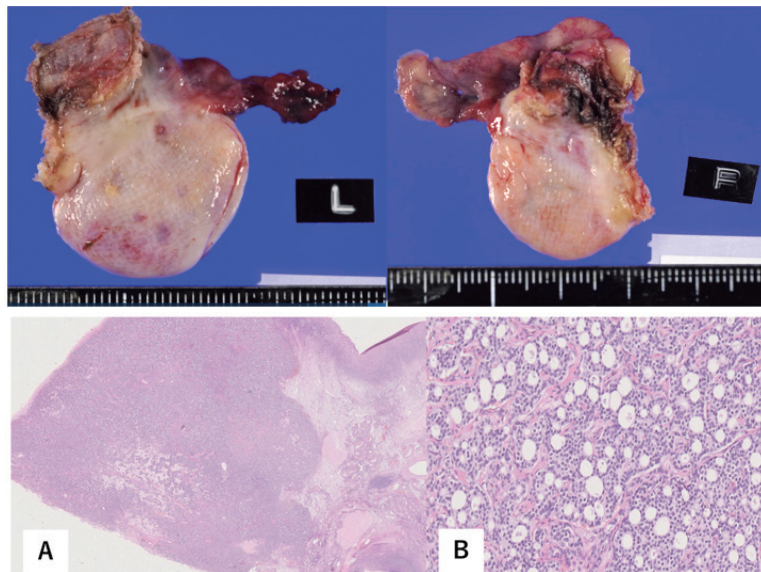


図4 病理画像  
L：左付属器 R：右付属器 A：HE染色 12.5倍（弱拡） B：HE染色 200倍（強拡）

といわれている<sup>1)</sup>。StageIVの進行乳癌患者では68%で転移性卵巣癌を認めたという報告もある<sup>3)</sup>。本症例では閉経前に発症し、多発リンパ節転移、骨転移をきたした進行乳癌であったことから卵巣転移のリスクは比較的高かったと考える。

既に遠隔転移のあるStageIVの乳癌患者の卵巣転移の場合の治療は、化学療法またはホルモン療法となるが、原発性卵巣癌の場合には全く別の治療アルゴリズムが必要となる。しかし転移性卵巣癌と原発性卵巣癌の違いを画像のみで診断することは難しい。そのためQuanら<sup>3)</sup>は卵巣腫瘍を有するstageIVの進行乳癌患者において、卵巣腫瘍の腹腔鏡検査の有用性を検討した。そのうち半数以上は転移性卵巣癌であったが、32%で転移性乳癌がみられなかったことから、乳癌stageIVで

あっても卵巣腫瘍を組織学的に診断するために、腹腔鏡を用いた付属器の外科的評価を推奨している。本症例のように乳癌治療中であり他遠隔転移部位ではPRが得られているにも関わらず、卵巣腫瘍はSDである場合には、原発性か転移性かにより治療方針が変わることがあるため付属器の評価を行うことは有用と考える。

また近年本邦のHBOC患者は、卵巣癌や前立腺癌といったHBOC関連癌からよりも、日本人女性の罹患率が最も高い癌である乳癌から発見されることが多い。日本人乳癌ではBRCA1/2遺伝子の病的バリエーションをそれぞれ1.45%、2.71%に認めるとされている<sup>4)</sup>。BRCA1/2遺伝子病的バリエーションを有するHBOC患者における卵巣癌生涯罹患率は、BRCA1で約44%、BRCA2で約17%とされて

おり<sup>5)</sup>、日本人の卵巣癌罹患率の1-2%と比較すると、HBOC患者の卵巣癌罹患率は極めて高率である。2020年より保険適応されたRRSOは、BRCA1/2遺伝子病的バリエーションが確認された卵巣癌未発症のHBOC患者に対して、卵巣癌の発症リスクを約80%減少させ、全生存期間の延長効果が証明されている、非常に推奨される予防手術である<sup>6)</sup>。加えて、RRSOにより切除した卵巣から、早期卵巣癌や乳癌の卵巣転移を発見できることもある。本症例でも、RRSO術後に乳癌の卵巣転移の診断に至った。当院ではHBOC診療の一部が保険収載された2020年4月からRRSOを開始し、2023年8月現在29件のRRSOを実施しているが、RRSO実施後に乳癌の卵巣転移を認めた症例は今回が初めてであった。

StageIVの乳癌患者でRRSOを行う意義には異論があるが、早期卵巣癌発見のためのサーベイランス法がないことから、化学療法や内分泌療法により比較的長期予後が期待できる進行乳癌の場合にはRRSOは考慮してもよいと考える。また本症例のようにStageIVの乳癌患者で卵巣腫瘍を有する場合には転移性卵巣癌であることが多いが、画像のみでは診断できない。またHBOC患者では原発性卵巣癌発症リスクが極めて高くなるため、転移性か原発性かを低侵襲に評価し、適切な治療方針を決定するために、腹腔鏡を使用した付属器腫瘍摘出は有用であると考えられる。

## 文 献

- 1) Shakya P, Bajracharya A, Shrestha S, Kharel S, Maharjan R, Shrestha AK. Metastatic ovarian carcinoma in breast cancer patients during risk-reducing salpingo-oophorectomy: Report of two cases. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;73:103158.
- 2) Feng Y, Zhao X, Lv S, Xiong B, Li Y, Zhang M. Long disease-free survival (48 months) in a breast cancer patient with ovarian and pelvic metastasis—a case report. *Transl Cancer Res*. 2020;9(12):7669-75.
- 3) Quan ML, Fey J, Eitan R, Abu-Rustum NR, Barakat RR, Borgren PI, et al. Role of

laparoscopy in the evaluation of the adnexa in patients with stage IV breast cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;92(1):327-30.

- 4) Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, Kamatani Y, Takahashi A, Tamura C, et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. *Nat Commun*. 2018;9(1):4083.
- 5) Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama*. 2017;317(23):2402-16.
- 6) Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967-75.