

## 原発巣の同定に難渋した浸潤性乳管癌副腎転移の1例

上戸 賢, 角田 洋一, 福原慎一郎

藤田 和利, 植村 元秀, 木内 寛

今村 亮一, 宮川 康, 野々村祝夫

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座 (泌尿器科学)

A RARE CASE OF ADRENAL METASTASIS DIAGNOSED BEFORE  
DISCOVERY OF INVASIVE DUCTAL BREAST CANCER  
WHICH WAS CONFIRMED TO BE THE PRIMARY SITE

Satoshi KAMIDO, Yoichi KAKUTA, Shinichiro FUKUHARA,

Kazutoshi FUJITA, Motohide UEMURA, Hiroshi KIUCHI,

Ryoichi IMAMURA, Yasushi MIYAGAWA and Norio NONOMURA

*The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine*

A 54-year-old female underwent open left adrenalectomy for a left adrenal tumor in 2013. The pathology showed metastatic poorly differentiated adenocarcinoma. Despite a close examination, the primary tumor could not be identified. During the follow-up, a computed tomographic scan showed a hyper vascular tumor in the left breast in 2015. A left mastectomy was performed for diagnosis and treatment. The pathology showed invasive ductal carcinoma of the breast. Comparing the histopathology and immunohistochemistry of the breast tumor with the adrenal tumor, the adrenal tumor was finally confirmed as metastatic invasive ductal carcinoma. Adrenal gland metastasis from invasive ductal carcinoma is said to be extremely rare. To our knowledge, there have been no reports of cases in which metastatic invasive ductal carcinoma of the adrenal gland was found before the primary site. We report this case with some literature review.

(Hinyokika Kiyo 68 : 239-243, 2022 DOI: 10.14989/ActaUrolJap\_68\_7\_239)

**Key words :** Invasive ductal breast cancer, Metastatic breast cancer, Adrenal metastasis

## 緒 言

浸潤性乳管癌の副腎転移はきわめて稀とされている。今回われわれは、左副腎皮質癌の疑いにて副腎腫瘍摘除術を施行し、転移性低分化型腺癌の病理結果をえるも、原発巣の同定に難渋し、最終的に浸潤性乳管癌副腎転移の診断に至った1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患 者 : 54歳 女性

主 訴 : 左腰背部痛

既往歴 : 高血圧

家族歴 : 父 大腸癌

現病歴 : 2013年6月左腰背部の鈍痛を自覚。近医のCT検査にて左副腎腫瘍を認め、2013年7月精査加療目的に当科入院となった。

入院時現症 : 身長 155 cm, 体重 42 kg, 血圧 138/74 mmHg, 体温 36.7°C, 表在リンパ節触知せず, 腹部は平坦・軟。

入院時検査所見 : Hb 11.5 g/dl と軽度の貧血を認

め、腫瘍マーカーは CEA, CA 125, sIL2R の高値を認めた。DHEA-S 以外の副腎皮質、髄質ホルモンの異常所見は認めなかった。検尿には異常所見を認めなかった。

末梢血液

WBC 6, 120/mm<sup>3</sup>, Hb 11.5 g/dl, Ht 37%, PLT 34.9×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>

血液生化学

Cr 0.57 mg/dl, CRP 5.38 mg/dl, AST 18 IU/l, ALT 9 IU/l, T-bil 0.4 mg/dl, γGTP 24 IU/l, ALP 316 IU/ml, LDH 481 IU/l

腫瘍マーカー

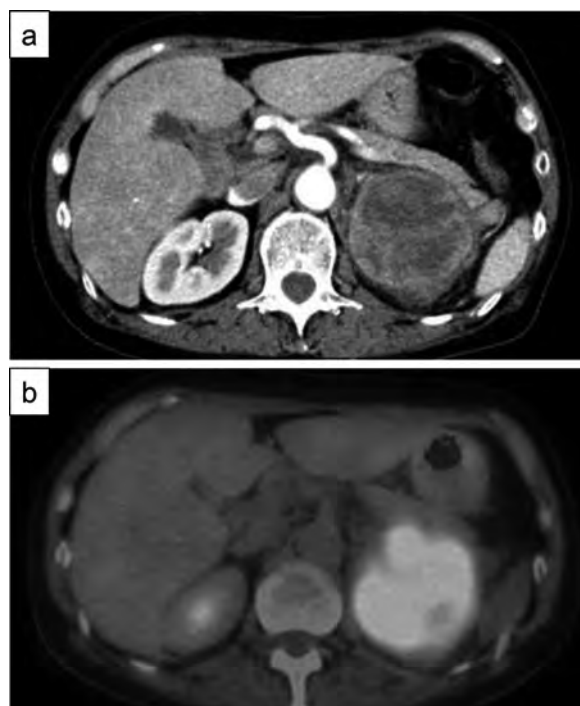
CEA 192 ng/ml (0.4~3.1 ng/ml), CA19-9 32 U/ml (0~40 U/ml) CA125 106 U/ml (0~65 U/ml), sIL2-R 1, 244 U/ml (127~582 U/ml), SCC < 1.0 ng/ml (0~2 ng/ml), AFP 6 ng/ml (1.1~6.4 U/ml)

内分泌検査

コルチゾール 9.2 μg/dl (4.3~20 μg/dl), ACTH 35 pg/ml (0~60 U/ml), アルドステロン 172 pg/ml (36~240 pg/ml), アドレナリン 0.05 ng/ml (<0.17 ng/ml), ノルアドレナリン 0.27 ng/ml (0.15~0.57

ng/ml), DHEA-S <20.0  $\mu$ g/dl (38.8~341.4  $\mu$ g/dl)

画像検査所見：腹部造影 CT 検査で左副腎に内部不均一な造影効果を有する径 7 cm 大の腫瘍性病変を認めた (Fig. 1a). FDG PET CT 検査で左副腎に SUVmax = 11.0 の集積を認め、その他の部位には集積を認めなかった (Fig. 1b).

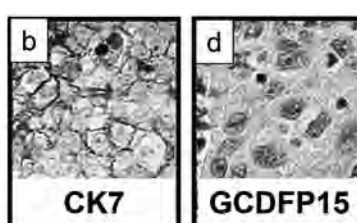
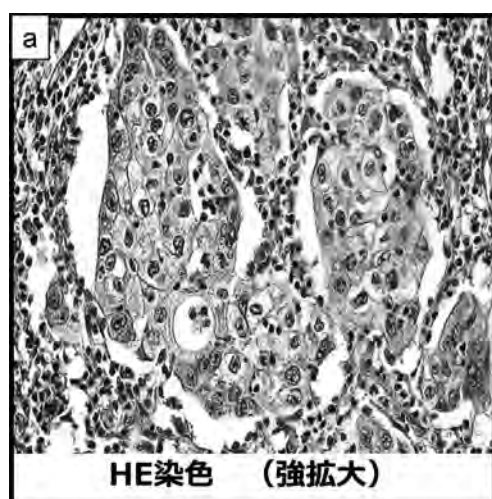


**Fig. 1.** (a) Computed tomography revealed a tumor in the left adrenal gland. (b) F-18 FDG PET/CT revealed a hypermetabolic focus in the left adrenal gland.

入院後経過：左副腎皮質癌 (cT2N0M0) の疑いに対して2013年7月上旬腹部正中切開にて左副腎摘出術を施行した。手術時間は5時間35分。出血量は350 ml あった。摘出標本の断面は乳白色で、大きさは70 mm、重量は210 g であった。

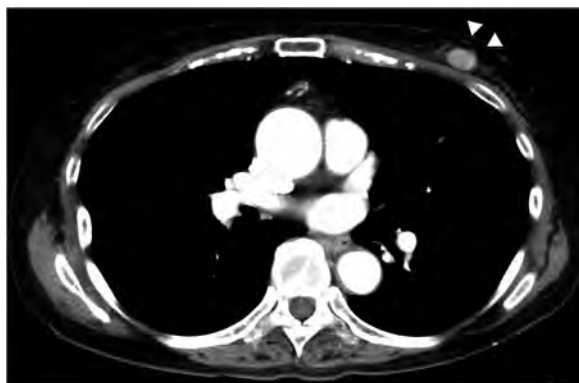
病理組織結果：HE 染色では腫大した類円形核を有し細胞境界明瞭な多角形の異型細胞と腺腔構造を認めた (Fig. 2a). 免疫組織染色では CK20 陰性、CK7 陽性 (Fig. 2b), 副腎皮質癌に特異性の高い Inhibin  $\alpha$  陰性、Calretinin 陰性、MelanA 陰性であったことから転移性の低分化型腺癌と診断した。

術後経過：原発巣特定のため免疫組織染色を追加 (Fig. 2c) し、ER 陽性、CDX-2 陽性、GCDFP15 陽性 (Fig. 2d) であったことから、原発巣は消化管および婦人科系の癌である可能性が考えられた。頸部超音波検査、上部消化管内視鏡検査、下部消化管内視鏡検査、経膈超音波検査、子宮頸部細胞診、子宮体部細胞診、尿細胞診、骨シンチグラフィー、胸腹部造影 CT 検査を施行するも原発巣の同定に至らず、ER と GCDFP-15 が陽性であったため、原発巣として乳癌も疑い乳腺外科にてマンモグラフィー検査を施行したが、この時点では腫瘍は指摘できなかった。最終的に原発不明がんとして嚴重に経過観察する方針となった。手術後、腫瘍マーカー CEA、CA125 は正常化した。3カ月ごとの CEA、CA125 の測定と胸腹部造影 CT 検査にて定期的に経過観察していたところ、術2年後の2015年6月の胸部造影 CT 検査で左乳房に1.4 cm 大の腫瘍を術後の CT 検査において初めて認めた (Fig. 3)。腫瘍マーカーは CEA <5.0 ng/ml (0.4~



| c | 免疫染色             | 原発巣の推定                       | 結果 |
|---|------------------|------------------------------|----|
|   | CK20             | CK20/CK7の染色特性の組み合わせで原発巣を推定する | 陰性 |
|   | CK7              |                              | 陽性 |
|   | Inhibin $\alpha$ | 副腎皮質癌、性索間質性腫瘍                | 陰性 |
|   | Calretinin       | 副腎皮質癌、悪性胸膜中皮腫、性索間質性腫瘍        | 陰性 |
|   | MelanA           | 副腎皮質癌、悪性黒色腫                  | 陰性 |
|   | ER               | 乳癌、卵巣癌、子宮体癌                  | 陽性 |
|   | CDX-2            | 消化器系癌                        | 陽性 |
|   | GCDFP15          | 乳癌                           | 陽性 |

**Fig. 2.** Microscopic findings of the adrenal gland tumor. Paraffin-embedded sections were stained with (a) hematoxylin and eosin, (b) CK7, (c) other immunochemistry markers, (d) GCDFP15.

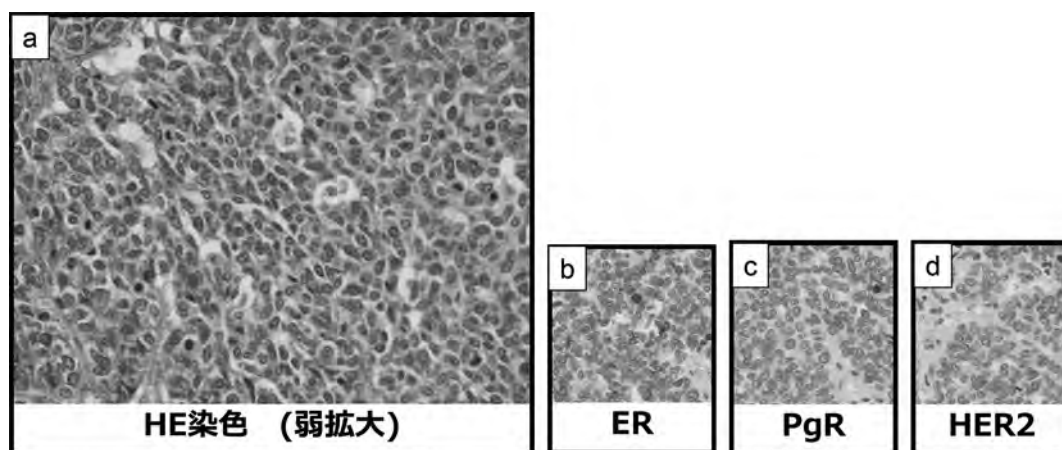


**Fig. 3.** Computed tomography revealed a tumor in the left breast. Arrows indicate the tumor.

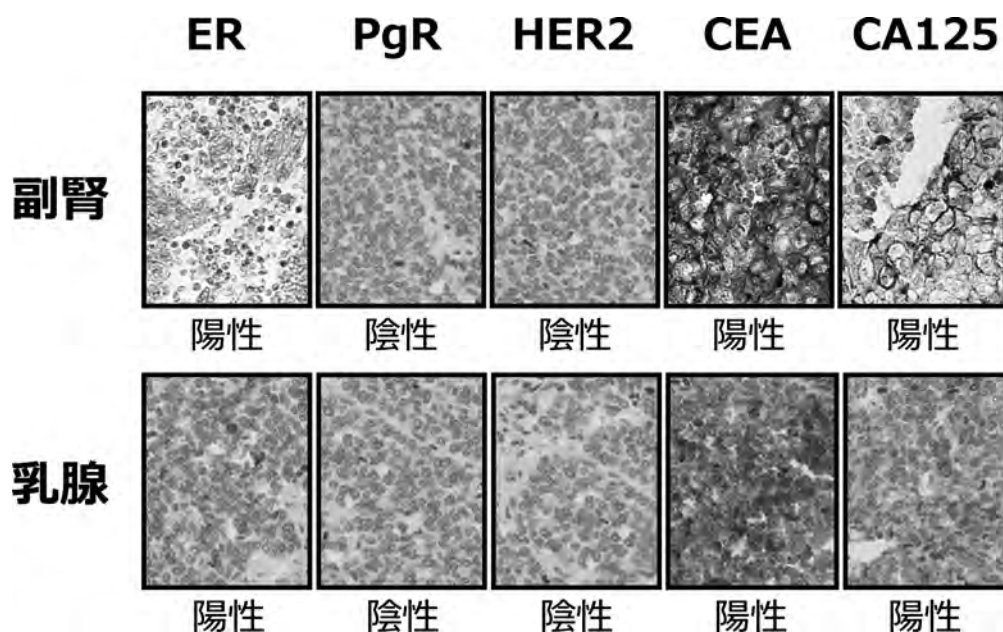
3.1 ng/ml), CA19-9 < 35 U/ml (0~40 U/ml) であった。乳腺外科で細胞診の結果左乳癌の診断で、左

乳房切除術とセンチネルリンパ節生検が施行された。HE 染色にて核腫大・核濃染を示す異型細胞が充実性胞巣の形成を認め (Fig. 4a), 免疫組織染色では ER 陽性 (Fig. 4b), PgR 陰性 (Fig. 4c), HER2 陰性 (Fig. 4d) であり, 病理組織診断は浸潤性乳管癌 (pT1cN0) であった。

乳腺腫瘍と副腎腫瘍の病理組織像を比較したところ, 乳腺と副腎の HE 染色像は異なるものの, 免疫染色ではともに ER 陽性, PgR 陰性, HER2 陰性であった。副腎腫瘍の診断時, CEA と CA125 の上昇を認めていたため, 乳腺組織および副腎腫瘍において免疫組織染色を追加したところ CEA と CA125 は陽性であった。免疫組織染色学的に乳腺と副腎は同様の性質を有すること (Fig. 5), 副腎組織において乳癌特異的マーカーである GCDFP15 が陽性であったこと, HE



**Fig. 4.** Microscopic findings of the breast tumor. Paraffin-embedded sections were stained with (a) hematoxylin and eosin, (b) ER, (c) PgR and (d) HER2.



**Fig. 5.** Comparing the immunohistochemical findings of the left adrenal tumor with those of the breast tumor.

**Table.** Reported 7 cases of solitary adrenal metastasis from invasive ductal breast cancer

| 報告年  | 報告者        | 年齢 | 乳癌 部位 | TNM 分類  | 原発巣手術からの期間 | 手術術式 | 副腎転移 部位 | 予後      |
|------|------------|----|-------|---------|------------|------|---------|---------|
| 2010 | Liu ら      | 64 | 右     | T2N1M0  | 2年後        | 不明   | 左       | 3年生存    |
| 2012 | Akhtar ら   | 45 | 右     | 不明      | 2年後        | 不明   | 左       | 3年生存    |
| 2012 | 吉富ら        | 46 | 右     | T4bN0M0 | 4年後        | 腹腔鏡下 | 右       | 2年4カ月生存 |
| 2014 | Andjelic ら | 58 | 右     | T2N2M0  | 3年後        | 不明   | 左       | 2年死亡    |
| 2016 | He ら       | 35 | 左     | 不明      | 5年後        | 腹腔鏡下 | 左       | 1年生存    |
| 2017 | Cezar ら    | 66 | 右     | 不明      | 2年後        | 不明   | 左       | 1年生存    |
| 2019 | 自験例        | 56 | 左     | T1cN0   | 2年前        | 開腹   | 左       | 3年9カ月生存 |

染色像が異なるものの乳癌の転移巣は heterogeneous となることが多いと報告されていること<sup>1)</sup>、以上より左副腎腫瘍は浸潤性乳管癌の診断前に判明した浸潤性乳管癌の副腎転移と診断した。

これらの経過により、最終的に浸潤性乳管癌 (pT1cN0) と浸潤性乳管癌副腎転移と診断し、当院の乳癌治療方針に従い、術後薬物療法 (レトロゾール 2.5 mg) 施行中である。左乳房切除術後3年9カ月の現時点で再発認めず経過観察中である。

## 考 察

自験例では当初、左副腎転移を『診断時に十分な検索にも関わらず原発巣が不明であり組織学的に転移巣と判明している悪性腫瘍』の定義を満たしたため、原発不明がんとして取り扱った。原発不明がん全体における原発巣の部位としては、肺 (27%)、膵臓 (24%)、肝臓・胆嚢 (8%)、腎臓・副腎 (8%)、大腸・直腸 (7%) であり、乳房は5.8%である<sup>2)</sup>。Lam らによると転移性副腎腫瘍464人の原発巣の部位としては肺 (35%)、胃 (14%)、食道 (12%)、肝臓・胆嚢 (10%) の順に多いとされ<sup>3)</sup>、原発不明がんにおける片側のみの副腎転移の頻度は0.005%ときわめて少ないといわれている<sup>4)</sup>。

転移性副腎腫瘍の原発巣検索では免疫組織染色学的検査が有用である。乳癌を原発巣として疑う場合には、Mammaglobin と GCDFP-15 は乳癌特異的なマーカーである<sup>5)</sup>。特に GCDFP-15 は ER 陰性の乳癌でも陽性を示すことがあるため乳癌特異性96%とされ鑑別に有用とされている。自験例では ER と GCDFP-15 が陽性であったため、原発巣として乳癌も疑い乳腺外科にて精査を施行したが、この時点では腫瘍は指摘できなかった。しかし副腎摘除術後も胸腹部造影 CT 検査と、CEA と CA125 の腫瘍マーカーを定期的に施行し厳重に経過観察することで、腫瘍マーカーの上昇を認める前に浸潤性乳管癌を早期に発見することができた。浸潤性乳管癌は浸潤性乳癌の70~85%を占めており乳癌悪性腫瘍の中でもっとも多い組織型である<sup>6)</sup>。浸潤性乳管癌の転移部位としては肺・肝臓・骨・脳が多く、副腎への転移は稀である。Borst MJ らによると

2,246人の浸潤性乳管癌の転移部位を調べたところ副腎転移は1例も認めなかった<sup>7)</sup>。一般的に乳癌副腎転移は浸潤性小葉癌において認め、他の臓器転移も合併していることが多い<sup>8)</sup>。そのため、孤発性のかつ浸潤性乳管癌による副腎転移はきわめて稀である。われわれが調べた限りでは、これまで6例の報告があるのみで自験例が7例目となる<sup>9-14)</sup>。7例の詳細を表に示す (Table)。自験例のように、孤発性の片側副腎転移を認めた後に、浸潤性乳管癌の診断に至った症例は過去に報告がない。また、細胞増殖能を示す Ki67 は乳癌腫瘍では95%、副腎腫瘍では50%と異なっていたが、ER および HER2 の局在は同程度であり原発巣と転移巣とで腫瘍の増大速度の差を説明できるあきらかな所見は認めなかった。

近年 NCCN ガイドラインなどにおいて原発不明がんに対する原発巣の検索として乳腺 MRI 検査の有用性が報告されており<sup>4,15)</sup>、自験例においても乳腺 MRI 検査を施行していればより早期に発見できた可能性が考えられた。原発巣検索の段階で、原発巣の診断に至らない場合においても原発巣検索および転移検索を定期的に施行していくことにより、自験例のように術後数年経過した時点で原発巣が判明することもあるので、免疫組織染色学的検査などにより原発巣を推定しながらの厳重な定期経過観察が有用であると考えられた。

## 結 語

浸潤性乳管癌副腎転移の1例を経験した。病理学的診断と免疫組織染色学的診断が治療方針の決定に有用であった。

本論文の要旨は第232回日本泌尿器科学会関西地方会において報告した。

## 文 献

- 1) Weigelt B, Peterse JL and van't Veer LJ: Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer* **5**: 591-602, 2005
- 2) Pavlidis N and Pentheroudakis G: Cancer of unknown primary site. *Lancet* **14**: 379: 1428-1435, 2012

- 3) Lam KY and Sherwani R: A 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol* **56**: 95–101, 2002
- 4) Pavlidis N, Khaled H, Gaafar R, et al.: A mini review on cancer of unknown primary site: a clinical puzzle for the oncologists. *J Adv Res* **6**: 375y; a, 2015
- 5) Takeda Y, Tsuta K, Shibuki Y, et al.: Analysis of expression patterns of breast cancer-specific markers (mammaglobin and gross cystic disease fluid protein 15) in lung and pleural tumors. *Arch Pathol Lab Med* **132**: 239–243, 2008
- 6) Toikkanen S, Pylkkänen L and Joensuu H: Invasive lobular carcinoma of the breast has better short- and long-term survival than invasive ductal carcinoma. *Br J Cancer* **76**: 1234–1240, 1997
- 7) Borst MJ and Ingold JA: Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* **114**: 637–641, 1993
- 8) Bumpers HL, Hassett JM Jr, Penetrante RB, et al.: Endocrine organ metastases in subjects with lobular carcinoma of the breast. *Arch Surg* **128**: 1344–1347, 1993
- 9) Liu XJ, Shen P, Wang XF, et al.: Solitary adrenal metastasis from invasive ductal breast cancer: an uncommon finding. *World J Surg Oncol* **8**: 7, 2010
- 10) Akhtar K, Sherwani R and Kahkhashan E: Carcinoma breast metastasis to the suprarenal gland: an unusual presentation. *Pol J Pathol* **63**: 284–285, 2013
- 11) Yoshitomi S and Tsuji H: A case of recurrent breast cancer with solitary adrenal gland metastasis treated with surgery and endocrine therapy. *Gan To Kagaku Ryoho* **39**: 2074–2076, 2012
- 12) Andjelić-Dekić N, Božović-Spasojević I, Milošević S, et al.: A rare case of isolated adrenal gland metastasis of invasive ductal breast carcinoma. *Srp Arh Celok Lek* **142**: 597–601, 2014
- 13) He T, Liu J, Li Y, et al.: Left adrenal gland metastasis of breast invasive ductal carcinoma: a case report. *Mol Clin Oncol* **4**: 859–862, 2016
- 14) Stroescu C, Gilca I, Chirita D, et al.: Solitary adrenal metastasis from breast invasive ductal carcinoma. *Chirurgia* **112**: 473–476, 2017
- 15) NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology occult primary (cancer of unknown primary), Version1. 2022  
 (Received on January 15, 2021)  
 (Accepted on March 15, 2022)