

症 例

ペンブロリズマブ併用術前化学療法でpCRが得られた 乳腺基質産生癌の1例

新潟県立中央病院外科¹⁾, 同 病理診断科²⁾

佐藤 友威¹⁾ 酒井 剛²⁾

53歳の女性。右乳房B領域に2.5cm大の腫瘤を認め、針生検上triple negative (TNBC)タイプの基質産生癌と診断された。T2N0M0 Stage IIのTNBCであり、保険適応となったばかりのペンブロリズマブ併用レジメン (paclitaxel, carboplatin, pembrolizumab → epirubicin, cyclophosphamide, pembrolizumab) による術前化学療法を施行したところ、臨床的完全奏効が得られた。乳房部分切除術、センチネルリンパ節生検を施行し、病理学的完全奏効を確認した。基質産生癌を含む化生癌は化学療法の反応性が乏しく、予後不良と考えられている。化生癌に対するペンブロリズマブ併用化学療法の効果に関するデータはないが、今回の症例から一つの選択肢として考慮してよいと考えられた。

索引用語：乳癌, pembrolizumab, 化生癌

緒 言

基質産生癌 (MPC) は稀な乳癌の特殊型で¹⁾, 通常triple negativeタイプ (TNBC) であることが多いが²⁾³⁾, 一般的に化学療法の反応性が乏しく予後不良といわれている¹⁾. 今回, 新規に保険承認されたペンブロリズマブ併用レジメン (paclitaxel, carboplatin, pembrolizumab → epirubicin, cyclophosphamide, pembrolizumab)⁴⁾⁵⁾によって術前化学療法を行い, 病理学的完全奏効 (pCR) が得られたMPCの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：53歳, 女性。

主訴：右乳房腫瘤。

既往歴：なし。

家族歴：叔母 (父の姉) が50歳で乳癌 (詳細不明)。

現病歴：2022年9月に右乳房腫瘤を自覚し, 近医からの紹介で当科を受診した。

初診時現症：右B領域に2.5cm大, 表面微細分葉状の硬い腫瘤を認めた。

マンモグラフィ所見：右B領域に境界比較的明瞭な高濃度腫瘤を認めた。

乳腺超音波所見：分葉状, 境界帯状, 内部モザイク状, 後方エコー増強を伴う不整な低エコー腫瘤を認めた (Fig. 1a)。

乳腺造影MRI所見：辺縁平滑, 内部が不均一に造影される2.4cm大腫瘤を認めた (Fig. 2a)。

針生検所見 (Fig. 3a, b)：軟骨様基質を背景に, 高異型度の腫瘍細胞がシート状, 索状, 弧細胞性に周囲の間質に浸潤, 増殖していた。これら腫瘍細胞と軟骨様基質の間には介在する紡錘細胞や破骨細胞を認めず, MPCと診断された。免疫染色ではS100一部陽性, CK5/6一部陽性, α SMA一部陽性, ER0, PgR0, HER2 0, Ki67 80%とTNBCであった。14ゲージの生検針で採取した4本の標本全てに同様のMPC成分が認められ, 通常浸潤癌成分を認めなかったことから, pureタイプのMPCが疑われた。

経過：以上の結果から, T2N0M0 Stage IIA, TNBCであり, 手術と化学療法が必要と考えられた。患者には, 乳房温存療法が可能であるものの再発予防としての化学療法が必要であること, MPCは一般的に化学療法に抵抗性であることが多いこと, 現時点で最も強力と思われるペンブロリズマブ併用レジメンが新たに保険収載され適応になるが, MPCに対する効果は不明であること, 一般的な化学療法と異なり免疫関連有害事象の可能性があり, 場合によっては生涯ホルモン剤の内服やインスリン注射が必要になる可能性やごく

2023年12月6日受付 2024年1月26日採用

(所属施設住所)

〒943-0192 上越市新南町205

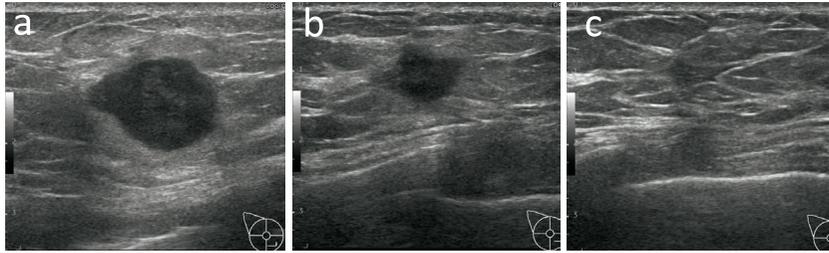


Fig. 1 Breast ultrasonography : a : At diagnosis. b : After 1 course of paclitaxel, carboplatin, and pembrolizumab. c : After completion of paclitaxel, carboplatin, and pembrolizumab.

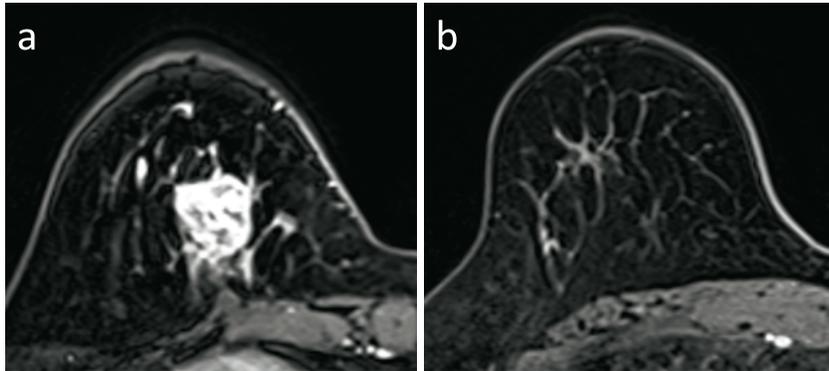


Fig. 2 Contrast-enhanced magnetic resonance imaging : a : At diagnosis. b : After completion of neoadjuvant chemotherapy. The tumor has disappeared.

稀に亡くなることもあることなどを説明の上 shared decision making を行い、ペンブロリズマブ併用レジメンを行うこととなった。投与開始1コース後から腫瘍は縮小し始め (Fig. 1b), 前半のレジメン終了時にはエコー上癒痕状となっていた (Fig. 1c)。最終的に腫瘍は消失し、臨床的完全奏効と判定した (Fig. 2b)。

手術：予め腫瘍が存在している間にマーキングしておいた部位を中心に乳房部分切除術、センチネルリンパ節生検を行った。センチネルリンパ節に転移を認めず、腋窩リンパ節郭清は省略した。

病理組織検査所見 (Fig. 3c)：標本のほぼ中央に腫瘍が脱落した跡と推測される肉芽・線維化巣が認められたが、明らかな腫瘍細胞の遺残を認めず、pCRと診断された。センチネルリンパ節にも転移を認めなかった。

術後経過：KEYNOTE-522試験に準じ、ペンブロリズマブの投与と残存乳房に対する放射線療法を行った。現在、術後8カ月間無再発で経過観察中である。

なお、術前・術後のペンブロリズマブ投与中、併用した殺細胞性抗癌剤による脱毛以外の副作用や免疫関連有害事象は認めなかった。また、後日施行した針生検の標本のPDL1検査 (22C3) では、Combined Positive Score 10以上と陽性であった。

考 察

MPCは全乳癌の0.1%未満と非常に稀な組織型で¹⁾、化生癌に分類されている²⁾。一般的にMPCを含む化生癌は免疫染色でTNBCであることが多く²⁾³⁾、アンスラサイクリン・タキサンなど通常の化学療法が行われることが多いが³⁾⁶⁾⁷⁾、癌幹細胞に近い性質を持つことが報告されており⁸⁾、これらの化学療法に抵抗性であることが多く、予後不良な組織型といわれている。そのためか本邦においてはMPCを含め化生癌に対して、手術が標準的で、術前化学療法はあまり行われてこなかった³⁾⁹⁾¹⁰⁾。実際に、本邦においてMPCに対して術前化学療法を行ったという報告は少ない³⁾¹⁰⁾¹¹⁾。医学中央雑誌において「基質産生癌」「術前化学療法」

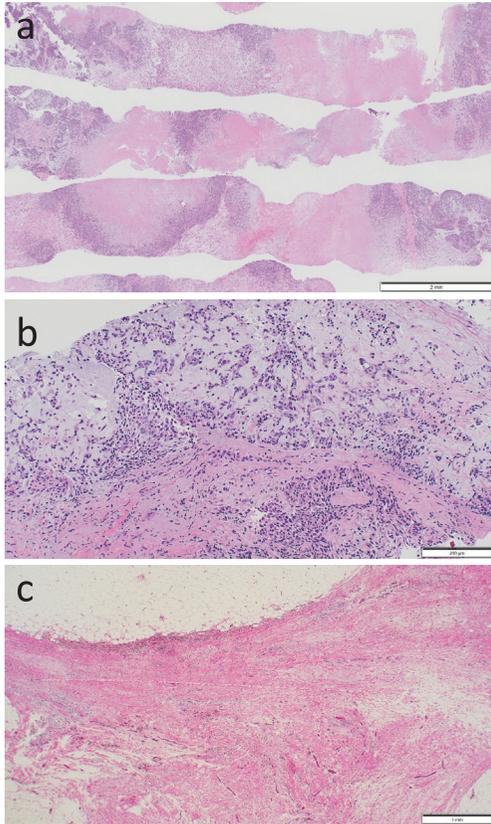


Fig. 3 Pathological findings : Core needle biopsy (a : H.E., low magnification, b : H.E., high magnification). Highly atypical tumor cells have infiltrated and proliferated into the surrounding stroma in sheet-like, cord-like, and solitary configurations in the background of a cartilage-like matrix. The tumor cells have transitioned directly into a cartilage-like matrix without intervening spindle cells, and, thus, the diagnosis is MPC. c : Surgical specimen (H.E., low magnification). Although granulation and fibrosis, which are presumed to be traces of tumor shedding, are observed in the center of the specimen, no obvious tumor cells remain, and pCR was achieved.

PubMedにおいて「matrix-producing carcinoma」 「breast」 「preoperative」 「neoadjuvant」 のキーワードを用いて2023年12月までの期間で検索したところ（会議録は除く）、本邦からの報告例は11例であり、本症例を含めた12例を **Table 1**^{3)10)~15)} にまとめた。高度の治療効果が得られた報告も認められるもの¹¹⁾、pCRが得られたのは本症例のみであった。

一方、アメリカのMemorial Sloan Kettering Cancer Centerからは44例⁶⁾、Pittsburgh大学からは29例⁷⁾、それぞれ化生癌に対して術前化学療法を行った報告があり、母数を考えるとそれほど多くは行われていないと思われる。それら報告の中で、それぞれMPC症例19例中1例（5%）、17例中4例（24%）にpCRが得られたと報告されており、化生癌の中でMPCは比較的化学療法の効果が高い可能性があるが、通常のTNBCと比較するとpCR率は低いと思われる³⁾。

KEYNOTE-522試験は再発高リスクのTNBCに対する術前治療としてのペンブロリズマブ併用化学療法の効果を検証した第3相臨床試験で、pCR率60%強と高い効果を示し⁴⁾、さらに無再発生存率の延長も示され⁵⁾、2022年に保険適応となった。ペンブロリズマブ併用レジメンがMPCを含む化生癌に対してどの程度効果があるのかという、まとまったデータはない。MPCを含む化生癌は免疫原性が低く、腫瘍浸潤リンパ球を高度に伴う他のTNBCのタイプに比べて免疫療法の効果が低い可能性が指摘されていた⁸⁾。一方で、化生癌の中で紡錘細胞癌や扁平上皮癌などでは腫瘍浸潤リンパ球やPDL1も比較的高度に発現し、免疫チェックポイント阻害剤の効果もあり得るとする報告や¹⁶⁾¹⁷⁾、実際に骨軟骨化生を伴うde novo Stage IV TNBCに対して、ペンブロリズマブ単剤で長期間効果を示したという症例¹⁸⁾、更には最近ではPDL1陽性のmixedタイプの化生癌に対してペンブロリズマブ併用レジメンでpCRが得られた症例も報告されている¹⁹⁾。KEYNOTE-522試験では、ペンブロリズマブ併用レジメンはPDL1の発現の有無によらず効果を認めているが⁴⁾⁵⁾、本症例ではPDL1の発現も認められ、ペンブロリズマブがより効きやすかった可能性が考えられる。

しかしながら、KEYNOTE-522試験でのコントロール群において、ペンブロリズマブを用いない化学療法のみでも通常のTNBCに対して50%を超えるpCR率があったこと⁴⁾、前述したようにアメリカからの報告でもMPCに対する術前化学療法によって少数ながらpCRが認められていることから⁶⁾⁷⁾、本症例に対してもペンブロリズマブを用いずともpCRになっていた可能性も否定できない。実際、Wongらの報告でのpCR症例は、BRCA1病的バリエントを持つMPC症例に対して、通常のアンスラサイクリン・タキサンレジメンが投与されていた⁶⁾。BRCA病的バリエント陽性乳癌は化学療法の効果が高く、術前化学療法をした場合のpCR率が高いと報告されており²⁰⁾、BRCA病的バ

Table 1 Reported cases of MPC with neoadjuvant chemotherapy

No.	Author	Year	Age (y)	T (cm)	N	NG/HG	ER	PgR	Her2	NAC Regimen	Operation	Pathological Response	Prognosis
1	Nakata ¹²⁾	2007	55	4	3	3	-	-	-	Pac-FEC	Bt + Ax	1b-2	3M rec, 10M died
2	Shimada ¹³⁾	2013	53	7.2	1	3	-	-	-	FEC-Doc	Bt + Ax	2a	18M no rec
3	Yoshioka ¹⁴⁾	2014	75	1.2	0	-	-	-	-	Doc-FEC	Bt + SNB	0	7M no rec
4	Igari ¹⁵⁾	2016	34	15	1	1	-	-	-	FEC-Pac	Bt + Ax	1b	9M died of disease
5	Shimada ³⁾	2019	53	8.6	1	3	-	-	-	FEC-Doc	Bt + Ax	1a	46M died of disease
6			65	3.2	2	3	-	-	-	EC-Doc	Bt + SNB	1a	43M died of disease
7			50	1.5	0	3	-	-	-	FEC-Doc	Bp + SNB	2a	73M no rec
8			43	3.7	0	3	-	-	-	FEC-Doc	Bt + Ax	1a	66M no rec
9			57	10	2	3	-	-	-	EC-Doc-TC	Bt + Ax	1a	16M died of disease
10	Minami ¹⁰⁾	2021	45	13	1	-	-	-	-	FEC-Pac	Bp + Ax	1a	15M no rec
11	Kimura ¹¹⁾	2022	47	3.8	0	-	-	-	-	EC-Pac	Bt + SNB	2b	3Y no rec
12	Sato	2024	53	2.4	0	3	-	-	-	Pac + Carbo + Pembro-EC + Pembro	Bp + SNB	3	8M no rec

NG : nuclear grade, NAC : neoadjuvant chemotherapy, Pac : paclitaxel, FEC : 5-fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide, Doc : docetaxel, EC : epirubicin + cyclophosphamide, TC : docetaxel + cyclophosphamide, Carbo : carboplatin, Pembro : pembrolizumab, Bt : total mastectomy, Bp : partial mastectomy, Ax : axillary lymph node dissection, SNB : sentinel lymph node biopsy, rec : recurrence.

リアント陽性のMPCにはペンプロリズマブを併用しなくてもよい可能性がある。本症例では家族歴があり、60歳以下のTNBCであり、BRCAAnalysisの適応であったが、検査を希望しなかったため、BRCA病的変異の有無については不明である。さらに、KEYNOTE-522試験のコントロール群において50%を超えるpCR率が得られていたのは、カルボプラチンが高い効果を示したものと考えられる。本邦においてTNBCに対してカルボプラチンが投与できるのはペンプロリズマブ併用レジメンのみであり、その点からもMPCに対してこのレジメンを投与するメリットはあると思われる。今後、さらに症例を集積して、MPCに対するペンプロリズマブ併用レジメンの効果を検証していく必要はあると思われる。

結 語

ペンプロリズマブ併用術前化学療法でpCRが得られたMPCの症例を経験した。再発リスクが高いTNBCタイプのMPCに対して、現時点では最も強力で選択肢の一つになりうる治療法と思われるが、不可逆性の免疫関連有害事象のリスクもあり、そのメリット・デメリットを患者と共有の上、shared decision makingする必要がある。MPCは稀な組織型で、術前化学療法の効果を検証するための臨床試験を計画することは

難しいと考えられるため、1例1例の積み重ねが非常に重要になると思われる。本邦においてMPCに対してペンプロリズマブ併用レジメンを投与しpCRが得られた報告は認めず、本症例は貴重な症例と考えられる。

本論文の要旨は、第24回乳癌最新情報カンファレンス（2023年8月、東京；ハイブリッド開催）において発表した。

利益相反：なし

文 献

- 1) Downs-Kelly E, Nayeemuddin KM, Albarracin C, et al : Matrix-producing carcinoma of the breast : an aggressive subtype of metaplastic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009 ; 33 : 534 - 541
- 2) Reis-Filho JS, Gobbi H, McCart Reed AE, et al : Metaplastic carcinoma. Ed. by the WHO Classification of Tumours Editorial Board, WHO Classification of Tumours, 5th edition, Breast Tumours, IARC Press, Lyon, 2019, p134 - 138
- 3) Shimada K, Ishikawa T, Yamada A, et al : Matrix-producing carcinoma as an aggressive triple-negative breast cancer : clinicopathological features and response to neoadjuvant chemotherapy. *Anticancer Res* 2019 ; 39 : 3863 - 3869

- 4) Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al : Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 810–821
- 5) Schmid P, Cortes J, Dent R, et al : Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022 ; 386 : 556–567
- 6) Wong W, Brogi E, Reis-Filho JS, et al : Poor response to neoadjuvant chemotherapy in metaplastic breast carcinoma. *NPJ Breast Cancer* 2021 ; 7 : 96
- 7) Han M, Salamat A, Zhu L, et al : Metaplastic breast carcinoma : a clinical-pathologic study of 97 cases with subset analysis of response to neoadjuvant chemotherapy. *Mod Pathol* 2019 ; 32 : 807–816
- 8) Jiang YZ, Ma D, Suo C, et al : Genomic and transcriptomic landscapes of triple-negative breast cancers : subtypes and treatment strategies. *Cancer Cell* 2019 ; 35 : 428–440
- 9) 佐藤友威, 武藤一朗, 長谷川正樹他 : 乳腺Matrix-producing carcinoma の 1 例. *臨外* 2007 ; 62 : 567–570
- 10) 南 盛一, 吉川大太郎, 河野 透 : 術前化学療法が奏効した乳腺基質産生癌の 1 例. *日臨外会誌* 2021 ; 82 : 507–511
- 11) Kimura A, Yamada A, Shibata Y, et al : A case of matrix-producing carcinoma of the breast treated with preoperative chemotherapy. *Gland Surg* 2022 ; 11 : 1424–1430
- 12) 中多靖幸, 中山貴寛, 神垣俊二他 : 急激に進行したMatrix-producing carcinoma (MPC) の 1 症例. *手術* 2007 ; 61 : 1549–1554
- 13) 嶋田和博, 石川 孝, 喜多久美子他 : 術前化学療法を施行したMatrix-producing carcinoma (MPC) の 1 例. *乳癌の臨* 2013 ; 28 : 629–636
- 14) 吉岡達也, 齋藤崇宏, 薦保暁生他 : 術前化学療法を施行した乳腺基質産生癌の 1 例. *日臨外会誌* 2014 ; 75 : 1198–1201
- 15) 猪狩史江, 小坂泰二郎, 三浦弘善他 : 急激な転帰を辿った基質産生癌成分を含む乳癌の 1 例. *乳癌の臨* 2016 ; 31 : 51–58
- 16) Voutilainen S, Heikkilä P, Bartkova J, et al : Markers associated with genomic instability, immunogenicity and immune therapy responsiveness in Metaplastic carcinoma of the breast : Expression of γ H2AX, pRPA2, P53, PD-L1 and tumor infiltrating lymphocytes in 76 cases. *BMC Cancer* 2022 ; 22 : 1298
- 17) Lien HC, Lee YH, Chen IC, et al : Tumor-infiltrating lymphocyte abundance and programmed death-ligand 1 expression in metaplastic breast carcinoma : implications for distinct immune microenvironments in different metaplastic components. *Virchows Arch* 2021 ; 478 : 669–678
- 18) Gorshein E, Matsuda K, Riedlinger G, et al : Durable response to PD1 inhibitor Pembrolizumab in a metastatic, metaplastic breast cancer. *Case Rep Oncol* 2021 ; 14 : 931–937
- 19) Ladwa A, Elghawy O, Schroen A, et al : Complete response of triple-negative metaplastic carcinoma of the breast using pembrolizumab. *Case Rep Oncol* 2023 ; 16 : 1129–1135
- 20) De Talhouet S, Peron J, Vuilleumier A, et al : Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. *Sci Rep* 2020 ; 10 : 7073

MATRIX-PRODUCING CARCINOMA OF THE BREAST ACHIEVES PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE WITH PEMBROLIZUMAB-CONTAINING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Tomoi SATO¹⁾ and Takeshi SAKAI²⁾

Departments of Surgery¹⁾ and Diagnostic Pathology²⁾, Niigata Prefectural Central Hospital

A 53-year-old woman presented with a 2.5-cm lump in the lower inner quadrant of the right breast. It was diagnosed as a matrix-producing carcinoma of the breast (MPC) of triple-negative subtype (TNBC) via core needle biopsy. Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel, carboplatin, and pembrolizumab followed by epirubicin, cyclophosphamide, and pembrolizumab was performed, resulting in clinical complete response. Partial resection of the right breast and sentinel lymph node biopsy were performed, and pathological examination showed pathological complete response. MPC is generally resistant to anthracycline/taxane-based chemotherapy for breast cancer, and there are no data for the efficacy of the pembrolizumab-containing regimen for MPC. Based on the present case, neoadjuvant chemotherapy with a pembrolizumab-containing regimen may be appropriate for MPC of TNBC.

Key words : breast cancer, pembrolizumab, metaplastic carcinoma