

〈症例報告〉

4型胃癌類似所見を呈した乳癌による転移性胃腫瘍の3例

中藤 流以¹⁾, 小池 良和²⁾, 藤本 康人³⁾, 秋山 隆³⁾, 大幸 一真⁴⁾, 二ノ宮 壮広⁴⁾
大澤 元保⁴⁾, 梅垣 英次⁴⁾, 塩谷 昭子⁴⁾, 今村 祐志¹⁾, 眞部 紀明¹⁾, 春間 賢⁵⁾
田中 克浩²⁾, 平 成人²⁾, 塩見 達志³⁾, 森谷 卓也³⁾, 畠 二郎¹⁾

- 1) 川崎医科大学検査診断学 (内視鏡・超音波),
- 2) 同 乳腺甲状腺外科,
- 3) 同 病理学,
- 4) 同 消化器内科学,
- 5) 同 総合内科学2

抄録 緒言: 転移性胃腫瘍は全胃腫瘍のうち0.3%と比較的稀である。転移性胃腫瘍の原因として、乳癌は悪性黒色腫と並び多く、乳癌症例では剖検例も含めると2~18%に胃転移を認められている。上部消化管内視鏡 (EGD) 所見は4型進行癌類似が最多とされている。生検では HE 染色のみでの診断は困難で、GATA3 等の乳癌マーカーおよび原発胃癌特異的のマーカーとされる HNF4A 等による免疫組織学的検討が鑑別に重要とされている。乳癌による転移性胃腫瘍と診断した3例を報告する。

症例1: 60歳台, 女性。202X年9月に左乳癌 (浸潤性乳管癌), 骨転移の診断で薬物治療が開始された。202X+1年9月から心窩部痛が出現し EGD の結果, 体上部に4型胃癌類似の所見が認められた。生検で低分化~未分化腺癌, GATA3 陽性, HNF4A 陰性で乳癌による転移性胃腫瘍と診断した。

症例2: 50歳台, 女性。201X年10月に右乳癌の診断で外科的治療が行われた (浸潤性小葉癌) 後, 薬物療法が行われたが, その後胸膜, 骨転移が出現した。保存的治療が続けられ, 201X+4年9月の PET-CT で胃壁の集積が出現した。EGD の結果, 胃体上部~中部に4型進行癌類似の所見が認められた。生検で低分化腺癌, GATA3 陽性, HNF4A 陰性で乳癌による転移性胃腫瘍と診断した。

症例3: 60歳台, 女性。200X年7月に左乳癌の診断で, 薬物治療後, 200X年+1年11月に外科的治療が行われた (浸潤性乳管癌で一部に浸潤性小葉癌)。200X+12年11月に肝転移と骨転移が出現し薬物治療が再開され転移は縮小した。200X+16年5月から心窩部不快感が出現し EGD の結果, 胃穹窿部~体下部に4型進行癌類似の所見が認められた。生検で低分化腺癌, GATA3 陽性, HNF4A 陰性で乳癌による転移性胃腫瘍と診断した。

結論: 乳癌の転移性胃腫瘍は4型胃癌類似の所見となることがある。乳癌既往のある症例では転移性腫瘍の可能性を考慮し, 免疫組織学的検討を行うことが重要である。

doi:10.11482/KMJ-J202349043 (令和5年10月23日受理)

キーワード: 乳癌, 転移性胃腫瘍, 4型胃癌, 巨大雛壁, GATA3, HNF4A

別刷請求先

中藤 流以

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学検査診断学 (内視鏡・超音波)

電話: 086 (462) 1111

ファックス: 086 (462) 7897

緒言

本邦の乳癌診療ガイドライン2022年版では、他臓器原発の癌が乳房へ転移した状態を指すことがある「転移性乳癌」との混乱を避けるため、乳癌が他臓器へ転移したものは「転移乳癌」とされている。初期治療後に遠隔転移を来した再発乳癌と合わせて「転移・再発乳癌 (metastatic breast cancer; MBC)」と定義されている¹⁾。

「転移性胃癌」と「転移胃癌」については、荒尾らの指摘の通り²⁾ 英語表現で混同が見受けられる。本邦の胃癌取り扱い規約第15版では他臓器癌の胃壁への転移を「転移性腫瘍」と表現しているが英訳の記載はなく³⁾、日本消化器内視鏡学会の消化器内視鏡用語集第5版では胃粘膜下腫瘍の鑑別として「転移性癌 metastatic cancer」が記載されている⁴⁾。その表記について文献によっては、他臓器癌が胃へ転移した状態は「metastatic cancer to the stomach」または「metastasis in the stomach」⁵⁾ や「gastric metastasis of XXX」「gastric metastasis from XXX」^{6, 7)} 等、胃癌が他臓器へ転移した状態は「metastatic gastric cancer」等とされている⁸⁾。従って、本報告では「乳癌による転移性胃腫瘍 (gastric metastasis from breast cancer)」と表記する。

他臓器癌の転移先臓器としてはリンパ節、肝臓、肺が一般的であり、消化管は転移先臓器としては3%未満とされ比較的稀である⁹⁾。他臓器癌の転移先臓器について本邦剖検例をまとめた報告では、消化管では小腸が最多(9.0~7.8%)で、つぎに大腸(6.0~7.0%)、胃(5.8~6.1%)、食道(3.1~3.7%)の順とされている¹⁰⁾。悪性腫瘍剖検例のうち転移性胃腫瘍が認められる頻度は1.7%~5.4%^{11, 12)}、胃腫瘍全体では0.3%とされ稀である¹³⁾。転移性胃腫瘍の原発巣は報告によって異なるが、悪性黒色腫、乳癌、肺癌、腎細胞癌が多く報告されている^{12, 14, 15)}。

乳癌は多彩な転移を来しやすい癌とされるが⁹⁾、最も頻度の高い初発転移部位は骨転移とされ¹⁶⁾、その他の転移部位として、肝臓、肺、脳の頻度が高かったと報告されている¹⁷⁾。乳癌

症例で転移性胃腫瘍を来す頻度は、死後に転移性胃腫瘍の存在が明らかになった症例も含めると2~18%とされている¹⁸⁾。消化管転移を来した乳癌症例での検討では、その組織型は浸潤性小葉癌で多いと報告されている¹⁹⁻²¹⁾。

乳癌の胃への転移は遠隔転移に分類される。転移・再発乳癌は根治を期待できないため、その治療方針は全生存期間の延長やQOLの向上を目指した薬物治療を中心とした集学的治療となる^{22, 23)}。

上部消化管内視鏡検査(esophagogastroduodenoscopy; EGD)所見での検討では、一般的な転移性胃腫瘍は形態が粘膜下腫瘍(submucosal tumor; SMT)様(33.8%)や2型(19.5%)、3型(17.3%)類似を示すことが診断の参考所見となることに對し、乳癌の転移性胃腫瘍では巨大籐壁を伴う4型進行癌類似(54%)、早期胃癌(18.3%)の形態が多いとされており、一般的な転移性胃腫瘍とは形態が異なるため、内視鏡による形態のみで胃原発癌と鑑別することは決して容易ではないとされている^{2, 24)}。一方で乳癌による転移性胃腫瘍の傾向として、単独病変の割合が多発病変よりも多く(65% vs. 35%)、胃の中央から体上部に位置することが挙げられている¹²⁾。

また、病理組織学的検索でも通常のhematoxylin-eosin(HE)染色のみでは診断が得られないことも少なくないため、免疫組織学的検索を行う必要がある^{18, 25)}。とくに、消化管に転移が多いとされる浸潤性小葉癌は転移巣で低分化型~印鑑細胞癌を呈することがあるため、HE染色のみでは低分化~印環細胞癌を示すことの多い胃原発4型進行癌との鑑別が困難とされている^{18, 21, 27)}。その鑑別に用いられるマーカーは、乳癌の予後予測因子として一般的なestrogen receptor(ER)、progesterone receptor(PgR)、human epidermal growth factor receptor 2(HER2)^{24, 27)}の他に乳腺組織のマーカーであるGATA-binding protein 3(GATA3)²⁸⁾、mammaglobin(MGB)、gross cystic disease fluid protein-15(GCDFP15)^{21, 29)}、そして原発性胃癌

に特異的なマーカーである hepatocyte nuclear factor 4A (HNF4A) などが有用とされている^{30, 31)}。

転移性胃癌ではなく胃原発癌と診断した場合、外科的治療が行われることもあり、乳癌治療方針との整合性が得られなくなる。実際に早期胃癌と診断し内視鏡的治療を行った報告や³²⁾、外科的切除が行われた教訓的な報告もある^{18, 33)}。

確実な診断のためには、内視鏡医のみならず、乳腺外科医や病理医などによる横断的かつ適切な情報の共有が重要である。4型進行癌類似の所見を呈した乳癌の転移性胃腫瘍3例を報告する。

症例 1

60歳台、女性。202X年6月に急速に増大する左乳房腫瘍と時折の腰痛を自覚した。202X年8月に近医受診し乳癌（生検標本で浸潤性乳管癌、ER陽性、PR陽性、HER-2陰性、Ki67陽性率48.0%）および骨転移（cStage IV）と診断され、202X年9月に加療目的に当院乳腺甲状腺外科を紹介受診した。放射線治療は拒否され薬物療法（アロマターゼ阻害薬とCDK4/6阻害薬）が開始され、202X+1年4月に行われたPET-CTで原発巣は縮小、骨転移も集積低下が認められ部分奏功（partial response; PR）の状態であった。202X+1年9月頃から心窩部痛

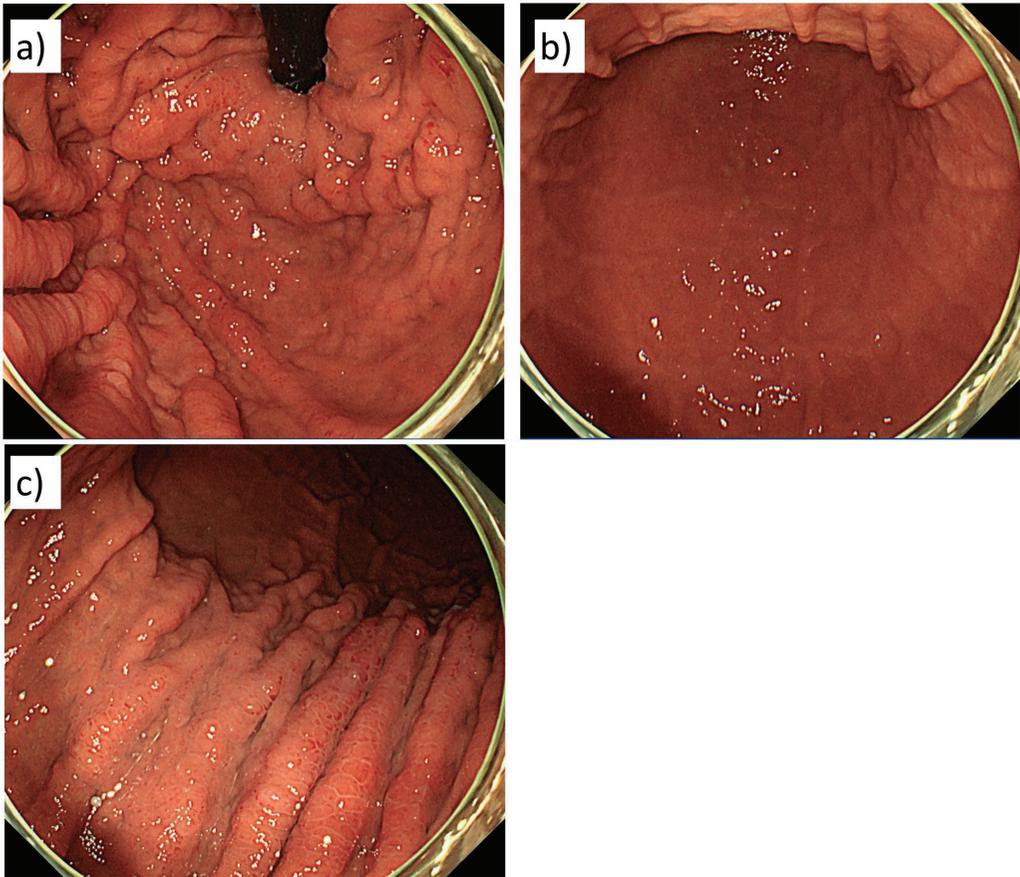


図1 症例1内視鏡所見

- a) 胃穹窿部；穹窿部から体上部にかけて不整な壁の腫大を認める。
- b) 胃体中部；体中部から前庭部に明らかな壁腫大は認めない。
- c) 胃体上部；胃体上部の粘膜は不整な壁腫大を呈している。巨大皺壁を伴う4型胃癌類似の所見である。

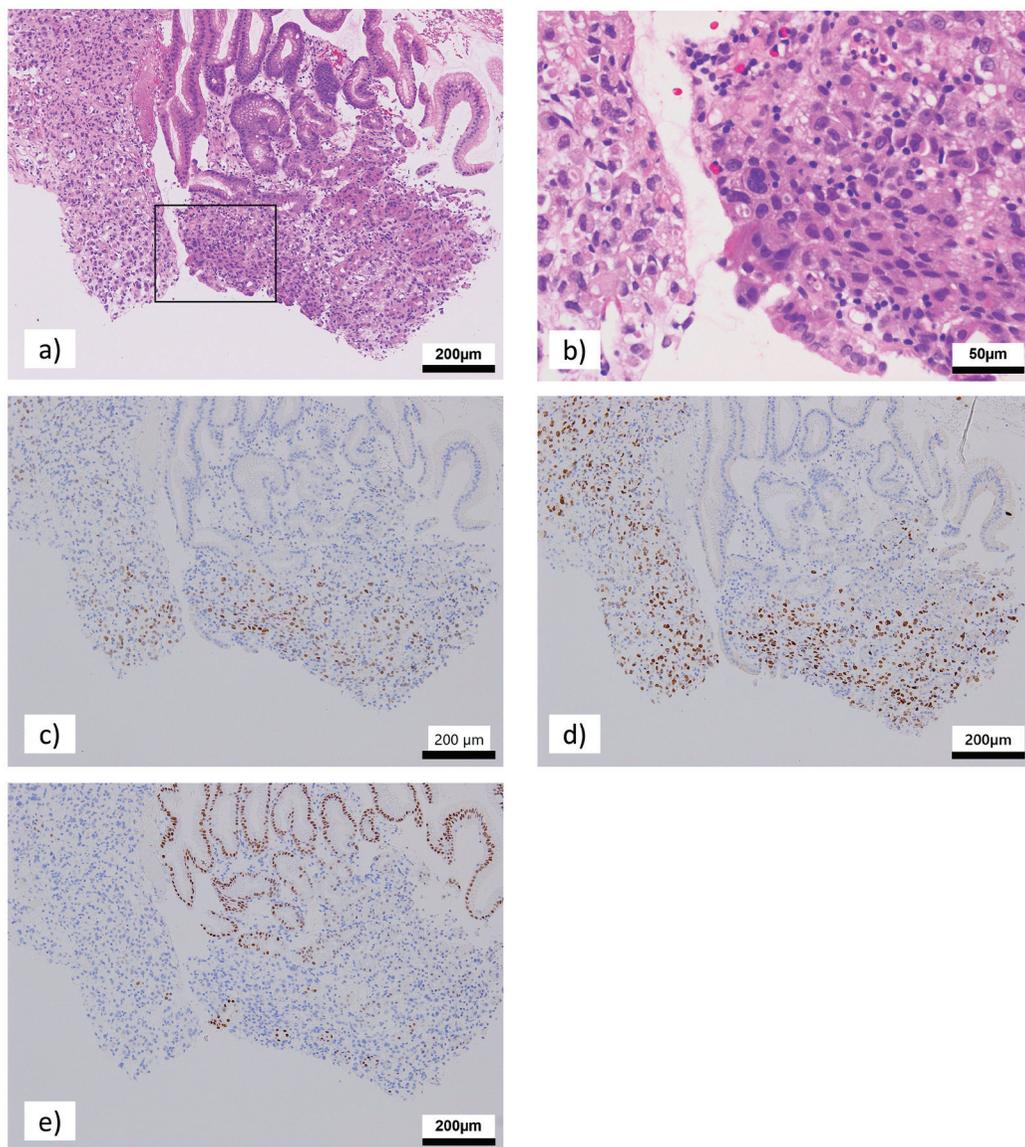


図2 症例1 病理組織所見

胃の壁腫大部から生検。

- a) HE 染色 (10 倍)：粘膜下主体に N/C 比の高い異型細胞が集簇している。
- b) HE 染色 (40 倍)：HE10 倍の黒四角部分の拡大、低分化～未分化腺癌を認める。
- c) 免疫染色：ER は陽性である。
- d) 免疫染色：GATA3 は陽性である。
- e) 免疫染色：HNF4A は陰性である。

が出現したため、202X+1年10月にEGD施行した結果、体上部に4型胃癌類似の所見が認められた(図1)。生検ではgroup5、低分化～未分化腺癌の所見であった。免疫組織学的検索

を追加した結果、CK7陽性、CK20陰性、ER陽性、GATA3陽性、MGB陽性、HNF4A陰性であり(図2)、胃原発ではなく乳癌による転移性胃腫瘍と診断した。その後、薬物療法(アロマターゼ

阻害薬と mTOR 阻害薬) が行われ, 乳腺甲状腺外科外来定期通院中である.

症例 2

50歳台, 女性. 201X年6月に右乳房腫瘍を自覚し様子を見ていたが増大したため201X年10月に近医受診した. 当院乳腺甲状腺外科へ紹介となり精査の結果, 右乳癌の診断で201X年11月に全乳房切除術+腋窩リンパ節郭清が行われた. 手術標本では pStage IIIA, 浸潤性小葉癌, ER 陽性, PR 陽性, HER-2 陰性, Ki67陽性率 45.8%であった. その後, 化学療法 (TC

療法) の後 LH-RH アゴニスト+抗エストロゲン薬が行われた. 201X+3年9月に胸水貯留が出現し, 乳癌の胸膜転移と診断された. 201X+3年10月の PET-CT では胸膜, 骨, 縦郭と腹腔内リンパ節への集積が認められ, 薬物療法 (LH-RH アゴニスト+抗エストロゲン薬+CDK4/6阻害薬) が行われた. 201X+4年1月の胸部~骨盤造影 CT では新規病変は認められなかったが, 201X+4年9月の PET-CT で新たに胃壁と腹膜, 骨への集積が認められた. 同月に EGD が行われ, 胃体上部~中部に4型胃癌類似の所見および十二指腸乳頭の不整なびら

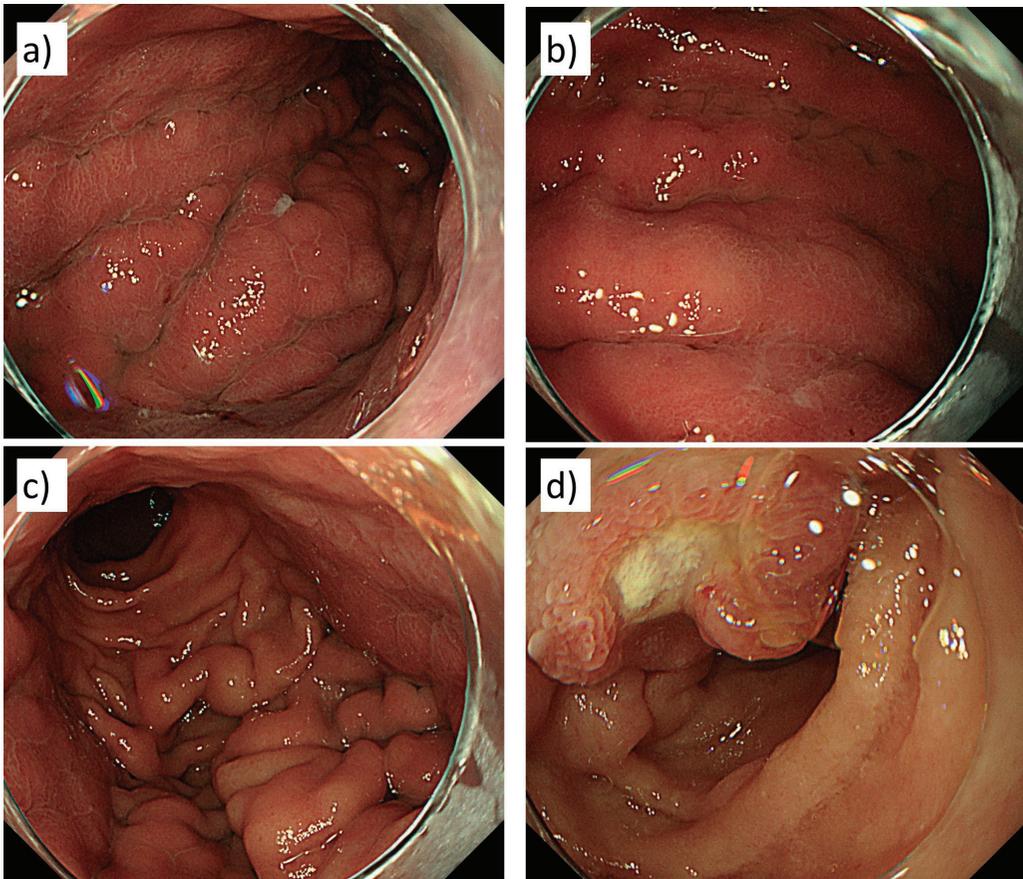


図3 症例2内視鏡所見

- 胃体上部: 不整な壁腫大を認める.
- 胃体上部 (穹窿部付近): 不整な壁腫大を認める.
- 胃体中部: 大弯に明らかな壁腫大は認めない. 前壁~小弯~後壁には不整な壁腫大を認める. 胃体上部~中部の巨大壁腫を伴う4型胃癌類似の所見である.
- 十二指腸乳頭: 不整なびらんを伴い腫大している.

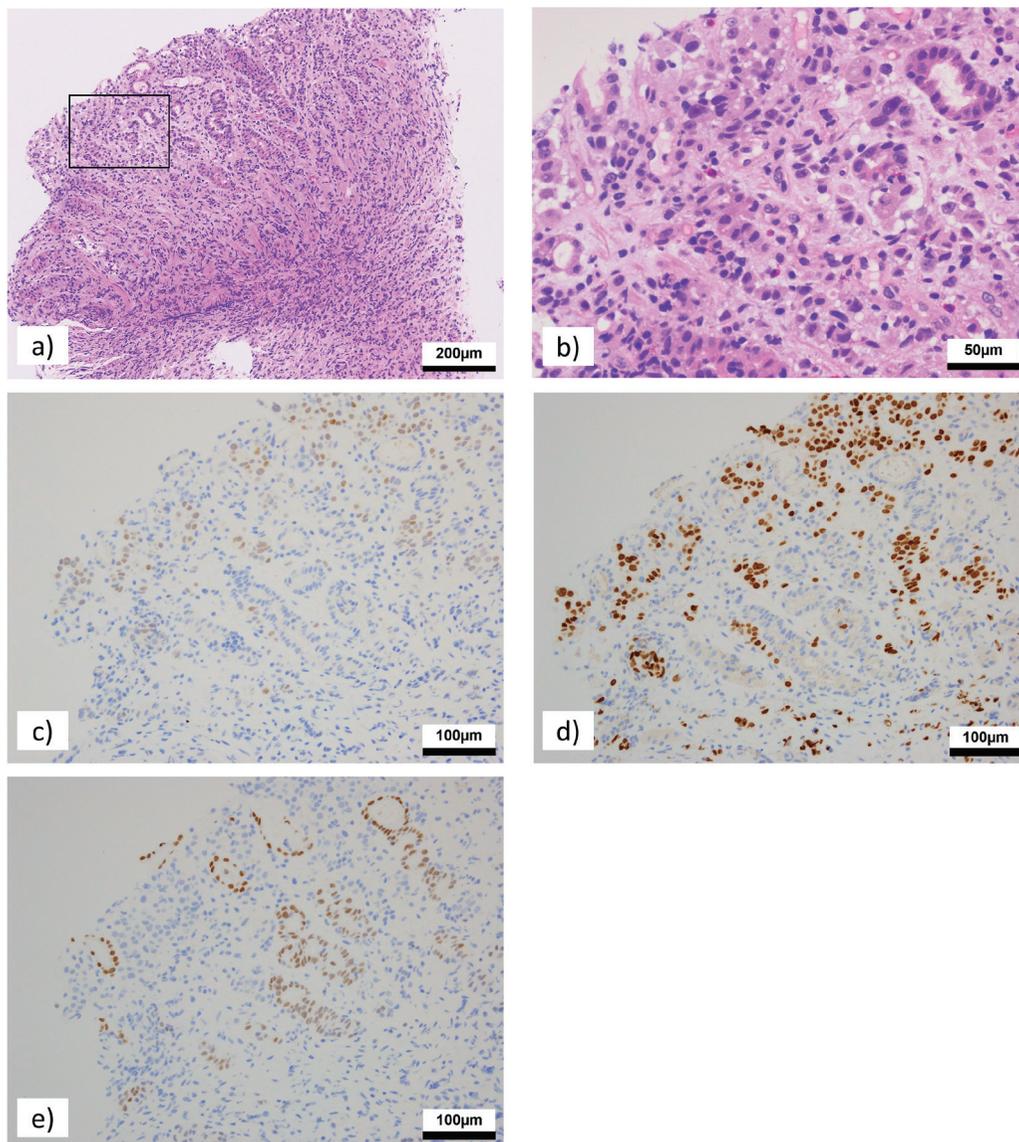


図4 症例2病理所見（胃）

胃の壁腫大部から生検。

- a) HE染色（10倍）；粘膜下層腫大にN/C比の高い異型細胞が集簇している。
- b) HE染色（40倍）；HE10倍の黒四角部分の拡大。低分化～未分化腺癌を認める。
- c) 免疫染色；ERは弱陽性である。
- d) 免疫染色；GATA3は陽性である。
- e) 免疫染色；HNF4Aは陰性である。

んを伴った腫大も認められた（図3）。生検では4型胃癌類似所見の部位と十二指腸乳頭部からそれぞれ低～未分化腺癌が認められ、免疫組織学的検索の結果ER弱陽性、GATA3陽性、

HNF4A陰性であり（図4、5）、乳癌による転移性胃十二指腸腫瘍と診断した。化学療法（カペシタビン）が行われたが、胸水増加などでの入退院を繰り返した。201X+5年5月に転移

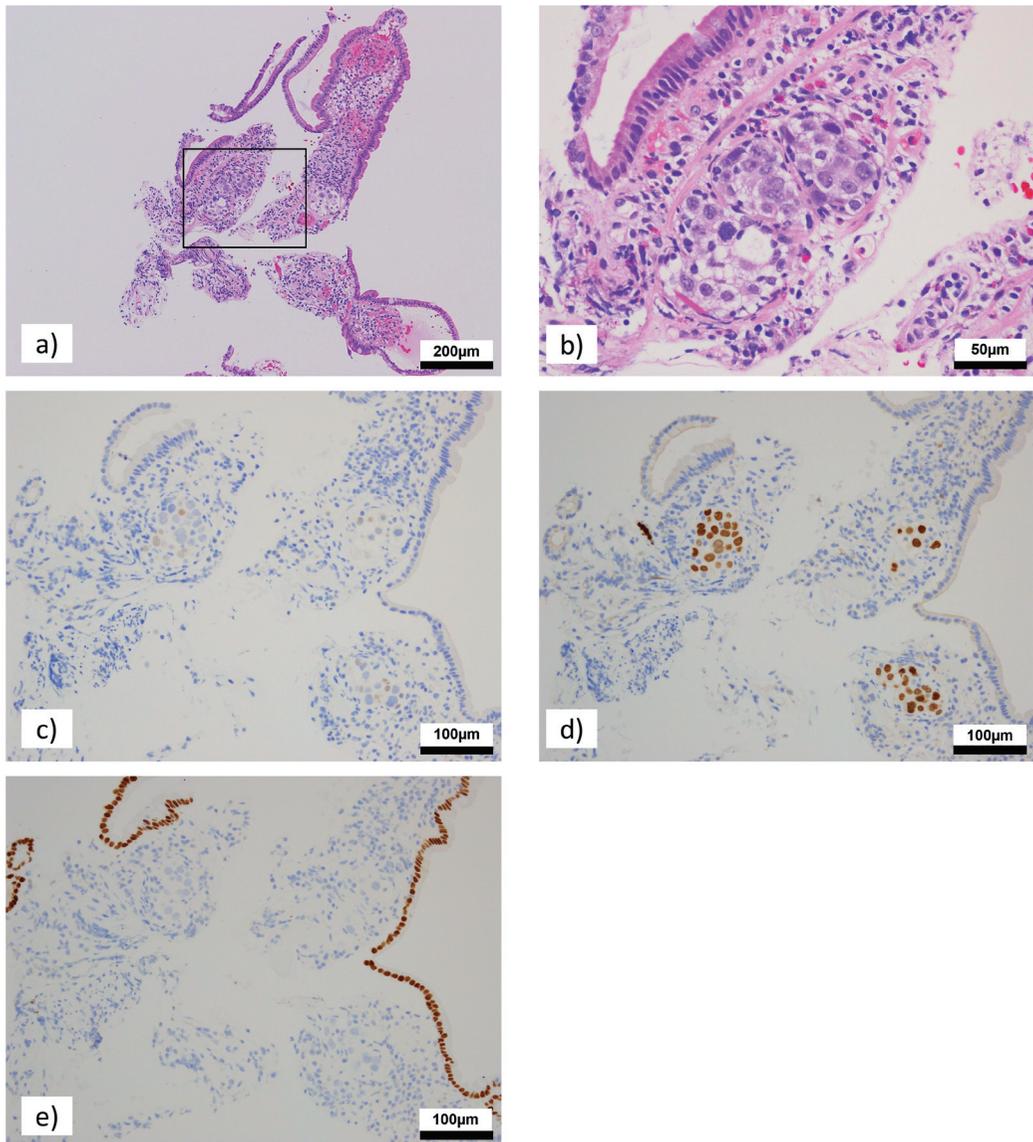


図5 症例2 病理所見 (十二指腸)

十二指腸乳頭の不整なびらん部から生検。

- a) HE 染色 (10 倍)；リンパ管内に不整な異型細胞が集簇している。
- b) HE 染色 (40 倍)；HE10 倍の黒四角部分の拡大。低分化～未分化腺癌を認める。
- c) 免疫染色；ER は弱陽性である。
- d) 免疫染色；GATA3 は陽性である。
- e) 免疫染色；HNF4A は陰性である。

巢による胆道狭窄に対し内視鏡的に胆管ステント挿入を行った後、自宅で緩和医療の方針となり201X+5年6月に永眠された。

症例3

60歳台, 女性。既往に重症筋無力症で胸腺摘出術後。200X年7月に当院乳腺甲状腺外科で左乳癌 (cStage IIIb) と診断され, LH-RH ア

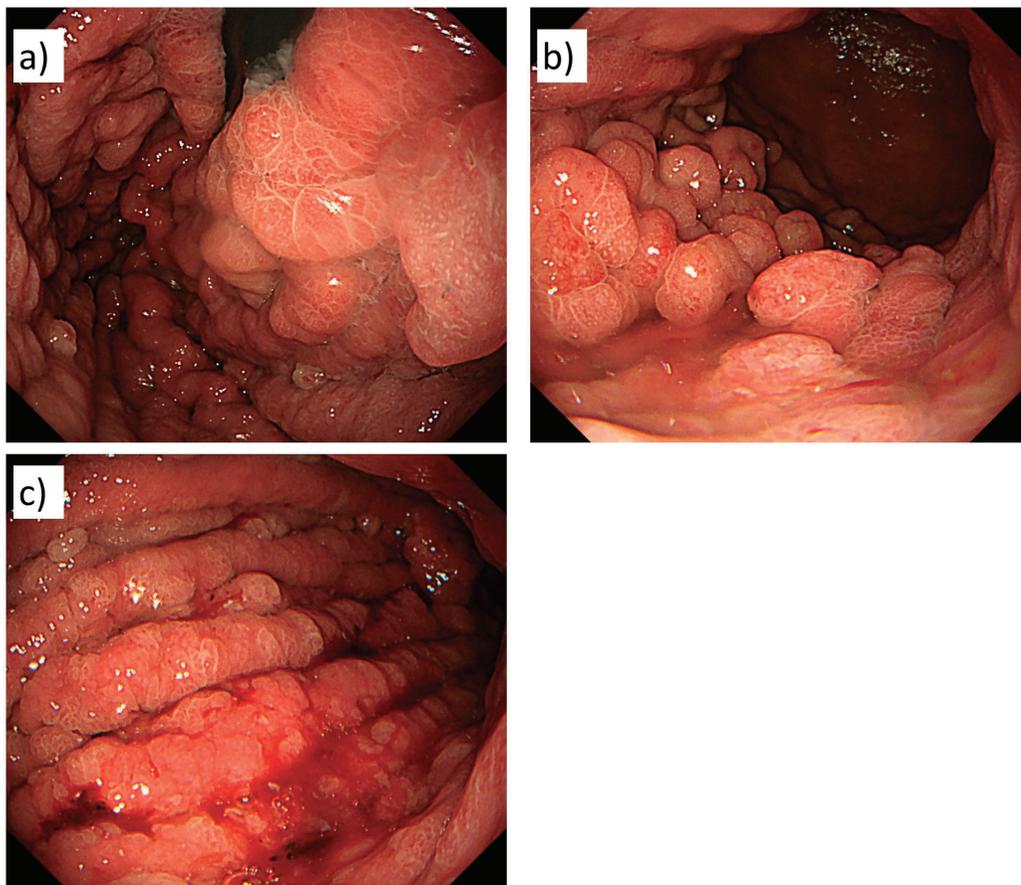


図6 症例3内視鏡所見

- a) 胃穹窿部：不整な壁腫大を認める。
- b) 胃体下部：不整な壁腫大した領域は体下部付近まで認めるが、前庭部に壁腫大は認めない。
- c) 胃体上部：不整な壁腫大を認め、粘膜は易出血性である。巨大籐壁を伴う4型胃癌類似の所見である。

ゴニスト+抗エストロゲン薬+化学療法(5'-DFUR)の結果、臨床的部分奏功(clinical PR)となり、200X+5年11月に全乳房切除術+腋窩リンパ節郭清が行われた。手術標本では、浸潤性乳管癌で一部は浸潤性小葉癌、ypStage IIb, ER陽性, PR陽性, HER-2陰性, Ki67陽性率8.8%であった。その後近医で200X+8年頃まで化学療法(5'-DFUR)と薬物療法(LH-RHアゴニスト+抗エストロゲン薬)が継続されていた。その後4年間の無病期間があったが、200X+12年11月に肝転移と骨転移が出現し、薬物療法(抗エストロゲン薬と骨吸収抑制薬)が再開された。200X+16年1月のPET-CTで

肝転移への集積は消失、骨転移への集積は軽減し、その他に明らかな転移を疑う集積は認められなかった。200X+16年5月頃から心窩部不快感が出現したため同年7月にEGDが行われ、胃穹窿部～胃体下部にかけて4型胃癌類似の所見が認められた(図6)。生検でgroup5, 低分化腺癌相当の所見であった。EGD後のPET-CTで胃壁への集積と腸間膜や腹膜への集積が認められ、当初は胃原発の4型胃癌による腹膜播種として化学療法を検討していたが、既往に乳癌があることから生検組織に免疫組織学的検索を追加した結果、ER陽性, GATA3陽性, HNF4A陰性であり(図7)、乳癌による転移性胃腫瘍

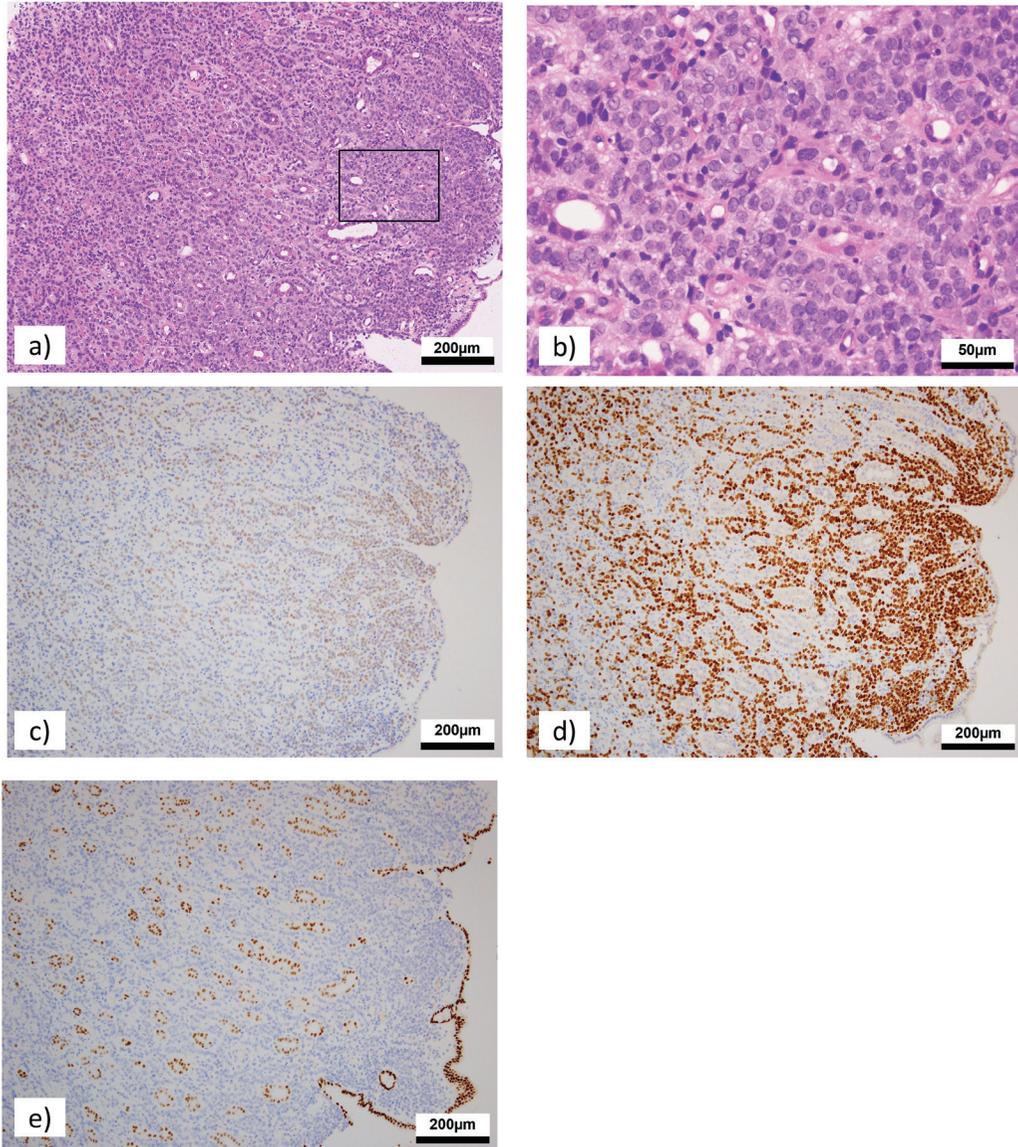


図7 症例3病理所見

胃の不整な壁腫大部から生検.

- a) HE染色 (10倍); 粘膜下層にN/C比の高い異型細胞を認める.
- b) HE染色 (40倍); HE10倍の黒四角部分の拡大. 低分化相当の腺癌を認める.
- c) 免疫染色; ERは陽性である.
- d) 免疫染色; GATA3は陽性である.
- e) 免疫染色; HNF4Aは陰性である.

と診断した. 化学療法 (パクリタキセル+ベバシズマブ) が行われたが, 新たな骨転移と腹膜転移, 転移性胃腫瘍の増大が認められ200X + 16年11月に永眠された.

考 察

乳癌による転移性胃腫瘍の3例を報告した. いずれの症例も既報の通り胃体上部付近に4型胃癌類似の所見を呈しており, 形態診断のみで

は乳癌による転移性胃腫瘍と診断することは困難で、免疫組織学的検索によって診断が得られた。

乳癌は初回治療後の経過観察として、診察とマンモグラフィのみでの経過観察群と、さまざまな画像検査を加えた経過観察群との比較で、両群に生存率に差がないことが示されている^{34, 35}。また、遠隔転移や再発を早期に発見しても、治癒が得られる可能性は低く³⁶、医療経済的な観点からも各種画像検査を加えた経過観察を行う事は課題があると指摘されている³⁷。そのため、現時点では本邦の乳癌診療ガイドラインでも、再発リスクの少ない Stage I-II 乳癌では各種画像検査を含めた経過観察は推奨されておらず、遠隔転移や再発の可能性が高い Stage III 以上の初発乳癌については、QOL や患者満足度の観点から、転移巣や再発の早期発見のために画像検査を含めた経過観察を行うことは許容されうるとの記載に留まる³⁸。今回の3例は、いずれも Stage III 以上であったため、画像検査を含めた定期的な経過観察が行われていた。

乳癌治療後の転移巣や再発の早期発見に効果が期待できるのは、自覚症状、自己検診を含めた触診、マンモグラフィや乳房超音波検査とされており、胸腹部 CT や腹部超音波については有用性が確立されていない^{34, 39}。PET-CT も有用性は確立されていないものの、CT や MRI、骨シンチグラフィと比較し感度と特異度が優れているとする報告があり⁴⁰、今回報告した3例のうち1例（症例2）は定期検査の PET-CT で胃壁への集積が認められたことが転移性胃腫瘍発見の契機となった。一方で、その他の2例（症例1、症例3）は、EGD 施行6か月前の時点での PET-CT では胃壁に明らかな集積は認められておらず、自覚症状（心窩部不快感）が胃病変発見の契機となった。

乳癌の術後経過観察期間は一般的には10年であるが、乳癌による転移性胃腫瘍の出現時期の中央値は60か月とされており⁴¹、20年～30年後に出現した報告もある^{27, 33}。今回報告した3例

のうち、症例3は乳癌診断16年後に転移性胃腫瘍が発見された。上述の通り、乳癌の術後経過観察にマンモグラフィ以外の画像検査を行うことは生存率の向上に寄与しないことから推奨されず、乳癌術後の経過観察として EGD を定期的に行うことは現実的ではない。しかし、乳癌既往症例で胃への転移は決して稀ではなく¹⁸、症例1や症例3では PET-CT で異常を認めなかった6か月後に EGD で転移性胃腫瘍が認められたことを考慮すると、乳癌既往症例で腹部症状を認めた場合には、積極的に EGD を行うことが転移の検索に有用な可能性がある^{24, 29}。

現時点では消化管転移について詳細なリスク評価や予測は困難と思われるが、近年乳癌の予後予測因子の一つとして Ki67陽性率が腫瘍増殖能と相関することが指摘されており、Ki67高値群（20%以上）と低値群との比較では、高値群で無病再発期間が有意に短いことが報告されている⁴²。今回報告した3例では、症例3は治療前の Ki67陽性率が確認できなかったが、症例1と症例2の原発巣での Ki67陽性率は48.0%、45.8%と高値であった。本稿では Ki67低値群との転移性胃腫瘍の発生率は比較できていないが、Ki67陽性率が高値の乳癌症例では、定期的な画像検査や、より長い期間での経過観察を行うことも考慮されるべきかもしれない。

乳癌からみた胃は遠隔転移臓器である。本邦の乳癌遠隔転移症例の5年相対生存率と10年相対生存率はそれぞれ39.3%、14.7%とされており、他の臨床進行度（限局99.3%、93.7%、領域90.0%、68.3%）と比較し明らかに低い⁴³。過去の報告では、胃に転移した乳癌の胃転移発見からの生存期間の中央値は10カ月、2年生存率は23%であったとされており²⁰、実際に本報告での3症例のうち2例は転移性胃腫瘍と診断されたのち1年以内に死亡している。

転移・再発乳癌についての治療方針は対症療法としての緩和治療を含めた薬物治療など集学的治療が原則とされ、転移巣に対しての外科的治療が生存率を延長するかについてのエビデンスは確立されておらず推奨されていない⁴⁴。一

方で、胃原発癌であった場合、内視鏡的に治療が可能な早期胃癌であれば内視鏡的治療が行われ、進行癌であれば外科的治療が選択される。

また、胃原発癌では、遠隔転移を有する Stage IV 症例であっても、貧血や通過障害に対する緩和手術としての胃切除や胃-空腸バイパス手術などの外科的な局所治療は選択肢として十分に検討されうるものであり⁴⁵⁾、実際に QOL の改善や予後の改善も認められている^{46, 47)}。従って、乳癌による転移性胃腫瘍を「胃原発」と診断した場合には、「遠隔転移した乳癌」に対する治療（緩和を含めた全身治療）ではなく、場合によっては外科的治療や方針の一致しない化学療法などが選択され過大侵襲となる可能性もあるため、適切な診断を行わなければならない。

EGD 所見の観点からは、症例 1 は EGD は 10 年ぶり、症例 2 は 20 年ぶり、症例 3 は初回の EGD であったため、転移がない時点での EGD 所見との詳細な比較は行えていない。形態的には 3 例とも既報の通り体上部付近に巨大難壁を伴う 4 型胃癌類似の形態をとっていた。乳癌による転移性胃腫瘍と 4 型胃癌との鑑別として、4 型胃癌では原発部位に陥凹性病変を伴い、同部からの生検で腫瘍組織が認められる点が鑑別に利用できるとの意見があるものの⁴⁸⁾、上述の如く転移性胃腫瘍は多彩な形態をとるため原発胃癌の陥凹部分を確実に検出することは困難なことも少なくないと思われ、同報告でも最終的には免疫染色によって診断が行われていることから、鑑別のためには免疫組織学的検索が必須と考えられる。

乳癌の中でも浸潤性小葉癌は乳癌のうちで浸潤性乳管癌（65～75%）に次いで多く 5～15% 程度であるが、消化管転移を来しやすいとされており¹⁸⁾、今回の 3 例のうちで症例 2 と症例 3 で浸潤性小葉癌であった。乳癌の組織学的な特徴として空間的または時間的変化によって組織内の性質が変化する不均一性（heterogeneity）が知られている^{49, 50)}。従って、原発巣での免疫組織学的特徴が必ずしも転移巣の性質と合致するとは限らないため、乳癌による転移性胃腫瘍

を疑った場合には、乳癌由来であることに加えて胃原発ではないことを証明することが必要である。

乳癌は組織学的に胃の印環細胞癌に類似した印環形態を生成することがあり^{18, 21, 26)}、その場合は HE 染色のみでは鑑別は困難である。乳癌による転移性胃腫瘍の免疫組織学的検討で用いられる染色について、乳癌のホルモン受容体として一般的な ER や PR の他にも CK7, CK20, HER-2, E-cadherin, GCDEP-15, mammaglobin などが用いられる^{2, 29, 41, 51)}。しかしこれらは必ずしも 100% とはならず、転移巣では原発巣と異なる性質となる可能性もあるうえ、原発性胃癌であっても陽性になることが指摘されている²⁾。近年、乳癌による転移性胃腫瘍と原発胃癌の鑑別には、乳腺および尿路上皮に発現する転写因子である GATA3 と、消化管・肝臓と膵臓上皮および近医尿管に発現する HNF4A が用いられている。GATA3 は原発巣および転移巣での感度が乳癌マーカーである GCDFP-15 や mammaglobin より優れているとされ⁵²⁾、2021 年の報告では GATA3 の原発巣での感度は 92%、特異度 88%、転移巣での感度 95.7%、特異度 100% とされている³⁰⁾。また HNF4A については、原発胃癌での陽性率 95.7% とされ、乳癌との比較では感度 95.7%、特異度 100% とされており、乳癌と胃癌との鑑別に有用とされている^{31, 53)}。本報告での 3 例では、症例 1 では ER 陽性、GATA3 陽性、HNF4A 陰性、症例 2 では ER 弱陽性、GATA3 陽性、HNF4A 陰性、症例 3 では ER 弱陽性、GATA3 陽性、HNF4A 陰性であったことから、乳癌による転移性胃腫瘍と診断した。

以上から、乳癌既往症例に対して内視鏡検査を行う場合には、内視鏡医、乳腺外科医、病理医との間での適切な情報共有が正確な診断に重要である。胃は他臓器の癌の転移臓器として頻度は少ないものの、乳癌が胃へ転移することは決して稀ではなく、乳癌による転移性胃腫瘍は 4 型胃癌類似の所見となることがある。乳癌既往のある症例では 10 年以上経過していても転移

性胃腫瘍の可能性を考慮し、生検組織で免疫組織学的検索 (GATA3 や HNF4A) を追加することが重要である。

本論文に関する利益相反

なし

引用文献

- 1) 日本乳癌学会編；乳癌診療ガイドライン 1 治療編 2022年版, p14, 東京, 金原出版, 2022.
- 2) 荒尾真道, 高田淳, 井深貴士, 酒々井夏子, 上堂文也. 転移性胃腫瘍の画像診断・形態学的特徴. 胃と腸. 2022; 57: 1007-1017.
- 3) 日本胃癌学会編；胃癌取り扱い規約 第15版, p37, 東京, 金原出版, 2017.
- 4) 日本消化器内視鏡学会用語委員会編；消化器内視鏡用語集 第 5 版, p99, 東京, 医学図書出版, 2023.
- 5) Campoli PM, Ejima FH, Cardoso DM, *et al.*: Metastatic cancer to the stomach. *Gastric Cancer*. 2006; 9: 19-25.
- 6) De Cicco L, Crivelli F, Beretta P, *et al.*: Gastric metastasis from cervix cancer: a case report. *Pathologica*. 2017; 109: 398-400.
- 7) Kumcu E, Gönültas M, Ünverdi H, Hücumenoğlu S. Gastric metastasis of a renal cell carcinoma presenting as a polypoid mass. *Endoscopy*. 2014; 46 Suppl 1 UCTN: E464.
- 8) Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet*. 2016; 388: 2654-2664.
- 9) Disibio G, French SW. Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132: 931-939.
- 10) 赤松泰次, 下平和久, 野沢祐一, 倉石康弘, 植原啓之, 中村直, 三枝久能, 沖山葉子, 長谷部修. 転移性上部消化管腫瘍の特徴. *消化器内視鏡* 2016; 28: 829-839.
- 11) Menuck LS, Amberg JR. Metastatic disease involving the stomach. *Am J Dig Dis*. 1975; 20: 903-913.
- 12) Oda I, Kondo H, Yamao T, Saito D, Ono H, Gotoda T, Yamaguchi H, Yoshida S, Shimoda T. Metastatic tumors to the stomach: analysis of 54 patients diagnosed at endoscopy and 347 autopsy cases. *Endoscopy*. 2001; 33: 507-510.
- 13) Kobayashi O, Murakami H, Yoshida T, Cho H, Yoshikawa T, Tsuburaya A, Sairenji M, Motohashi H, Sugiyama Y, Kameda Y. Clinical diagnosis of metastatic gastric tumors: clinicopathologic findings and prognosis of nine patients in a single cancer center. *World J Surg*. 2004; 28: 548-551.
- 14) De Palma GD, Masone S, Rega M, Simeoli I, Donisi M, Addeo P, Iannone L, Pilone V, Persico G. Metastatic tumors to the stomach: clinical and endoscopic features. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 7326-7328.
- 15) Namikawa T, Hanazaki K. *Surg Today*. 2014; 44: 1392-1399.
- 16) Pivot X, Asmar L, Hortobagyi GN, Theriault R, Pastorini F, Buzdar A. A retrospective study of first indicators of breast cancer recurrence. *Oncology*. 2000; 58: 185-190.
- 17) Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, Abbruzzese JL. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*. 2006; 106: 1624-1633.
- 18) Jones GE, Strauss DC, Forshaw MJ, Deere H, Mahedeva U, Mason RC. Breast cancer metastasis to the stomach may mimic primary gastric cancer: report of two cases and review of literature. *World J Surg Oncol*. 2007; 5: 75.
- 19) McLemore EC, Pockaj BA, Reynolds C, Gray RJ, Hernandez JL, Grant CS, Donohue JH. Breast cancer: presentation and intervention in women with gastrointestinal metastasis and carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12: 886-894.
- 20) Taal BG, Peterse H, Boot H. Clinical presentation, endoscopic features, and treatment of gastric metastases from breast carcinoma. *Cancer*. 2000; 89: 2214-21.
- 21) Raju U, Ma CK, Shaw A. Signet ring variant of lobular carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Mod Pathol*. 1993; 6: 516-520.
- 22) Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, *et al.*: 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020; 31: 1623-1649.
- 23) 日本乳癌学会編；乳癌診療ガイドライン 1 治療編 2022年版, p43-53, 東京, 金原出版, 2022.
- 24) Birla R, Dinu D, Iosif C, Constantinoiu S. Gastric Metastasis of Invasive Lobular Breast Carcinoma, a Current Diagnostic and Treatment Challenge - A Review. *Chirurgia (Bucur)*. 2019; 114: 571-578.
- 25) Gilg MM, Gröchenig HP, Schlemmer A, Eherer A, Högenauer C, Langner C. Secondary tumors of the GI tract: origin, histology, and endoscopic findings.

- Gastrointest Endosc. 2018; 88: 151-158. e1.
- 26) Jinushi R, Tashima T, Sato R, Kawasaki T, Ryozaawa S. Invasive lobular carcinoma metastasis mimicking primary gastric signet ring cell carcinoma. Clin Case Rep. 2023; 11: e6953.
 - 27) Asmar N, Rey JF, Sattonnet C, Barriere J. Gastric Metastasis Mimicking Linitis Plastica 20 Years after Primary Breast Cancer. A Case Report. J Gastrointest Liver Dis. 2018; 27: 469-471.
 - 28) Davis DG, Siddiqui MT, Oprea-Ilie G, Stevens K, Osunkoya AO, Cohen C, Li XB. GATA-3 and FOXA1 expression is useful to differentiate breast carcinoma from other carcinomas. Hum Pathol. 2016; 47: 26-31.
 - 29) Fu JX, Zou YN, Long-Li, Wang XJ. Widespread Metastasis to the Stomach 10 Years After Primary Breast Cancer: A case report and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2020; 99: e22527.
 - 30) Saad DZ, Sidhom KF, Gadallah MF, Samir NA, Shakweer MM. Diagnostic utility of the combined use of HNF4A and GATA3 in distinction between primary and metastatic breast and gastric carcinomas. APMIS. 2021; 129: 548-555.
 - 31) Jucá PCFC, Corrêa S, Vignal GM, Accioly MTS, Lustosa SAS, Abdelhay E, Matos D. HNF4A expression as a potential diagnostic tool to discriminate primary gastric cancer from breast cancer metastasis in a Brazilian cohort. Diagn Pathol. 2017; 12: 43.
 - 32) Watanabe Y, Horimoto Y, Takahashi Y, Murakami F, Yamada M, Yamazaki S, Ishido Y. A Gastric Metastatic Lesion That Resembled Early-Stage Gastric Cancer on Endoscopy during Treatment for Recurrent Breast Cancer: A Case Report. Case Rep Oncol. 2021; 14: 1719-1724.
 - 33) Benfiguig A, Anciaux ML, Eugène CI, Benkémoun G, Etienne JC. Gastric metastasis of breast cancer occurring after a cancer-free interval of 30 years. Ann Gastroenterol Hepatol (Paris). 1992; 28: 175-177. French.
 - 34) P Ghezzi, S Magnanini, M Rinaldini, *et al.*: Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. JAMA. 1994; 271: 1587-1592.
 - 35) Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli Del Turco M, Distante V, Pacini P. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. JAMA. 1999; 281: 1586.
 - 36) Hortobagyi GN. Can we cure limited metastatic breast cancer? J Clin Oncol. 2002; 20: 620-623.
 - 37) Mille D, Roy T, Carrère MO, Ray I, Ferdjaoui N, Späth HM, Chauvin F, Philip T. Economic impact of harmonizing medical practices: compliance with clinical practice guidelines in the follow-up of breast cancer in a French Comprehensive Cancer Center. J Clin Oncol. 2000; 18: 1718-1724.
 - 38) 日本乳癌学会編, 乳癌診療ガイドライン2 疫学・診断編, 2022年版, p292-297, 東京, 金原出版, 2022.
 - 39) Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, Halberg F, Somerfield MR, Davidson NE; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. J Clin Oncol. 2006; 24: 5091-5097.
 - 40) Pan L, Han Y, Sun X, Liu J, Gang H. FDG-PET and other imaging modalities for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases: a meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2010; 136: 1007-1022.
 - 41) Xu L, Liang S, Yan N, Zhang L, Gu H, Fei X, Xu Y, Zhang F. Metastatic gastric cancer from breast carcinoma: A report of 78 cases. Oncol Lett. 2017; 14: 4069-4077.
 - 42) Bago-Horvath Z, Rudas M, Singer CF, Greil R, Balic M, Lax SF, Kwasny W, Hulla W, Gnant M, Filipits M. Predictive Value of Molecular Subtypes in Premenopausal Women with Hormone Receptor-positive Early Breast Cancer: Results from the ABCSG Trial 5. Clin Cancer Res. 2020; 26: 5682-5688.
 - 43) 日本乳癌学会編, 乳癌診療ガイドライン2 疫学・診断編, 2022年版, p19-22, 東京, 金原出版, 2022.
 - 44) 日本乳癌学会編, 乳癌診療ガイドライン1 治療編, 2022年版, p367-369, 東京, 金原出版, 2022.
 - 45) 日本胃癌学会編, 胃癌治療ガイドライン医師用2021年7月改訂第6版, p16-24, 東京, 金原出版, 2021.
 - 46) Fujitani K, Ando M, Sakamaki K, Terashima M, Kawabata R, Ito Y, Yoshikawa T, Kondo M, Kodera Y, Yoshida K. Multicentre observational study of quality of life after surgical palliation of malignant gastric outlet obstruction for gastric cancer. BJS Open. 2018; 1: 165-174.
 - 47) Terashima M, Fujitani K, Ando M, *et al.*: Survival

- analysis of a prospective multicenter observational study on surgical palliation among patients receiving treatment for malignant gastric outlet obstruction caused by incurable advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2021; 24: 224-231.
- 48) 工藤哲也, 平川克哉, 青柳邦彦, 谷本一樹, 西山憲一, 原裕一, 江崎幹宏. 原発巣より先行して発見され4型胃癌との鑑別を要した乳癌胃転移の1例. *胃と腸* 2018; 53: 227-234.
- 49) Zardavas D, Irrthum A, Swanton C, Piccart M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015; 12: 381-394.
- 50) Roulot A, Héquet D, Guinebretière JM, Vincent-Salomon A, Lerebours F, Dubot C, Rouzier R. Tumoral heterogeneity of breast cancer. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016; 74: 653-660.
- 51) Koike K, Kitahara K, Higaki M, Urata M, Yamazaki F, Noshiro H. Clinicopathological features of gastric metastasis from breast cancer in three cases. *Breast Cancer*. 2014; 21: 629-634.
- 52) Sangoi AR, Shrestha B, Yang G, Mego O, Beck AH. The Novel Marker GATA3 is Significantly More Sensitive Than Traditional Markers Mammaglobin and GCDFP15 for Identifying Breast Cancer in Surgical and Cytology Specimens of Metastatic and Matched Primary Tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2016; 24: 229-237.
- 53) van der Post RS, Bult P, Vogelaar IP, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, van Krieken JH. HNF4A immunohistochemistry facilitates distinction between primary and metastatic breast and gastric carcinoma. *Virchows Arch*. 2014; 464: 673-679.

〈Case Report〉

Three cases of gastric metastasis from breast cancer with findings resembling type 4 advanced gastric cancer

Rui NAKATO¹⁾, Yoshikazu KOIKE²⁾, Yasuto HUIJIMOTO³⁾
Takashi AKIYAMA³⁾, Kazuma DAIKO⁴⁾, Takehiro NINOMIYA⁴⁾
Motoyasu OSAWA⁴⁾, Eiji UMEGAKI⁴⁾, Akiko SHIOTANI⁴⁾, Hiroshi IMAMURA¹⁾
Noriaki MANABE¹⁾, Ken HARUMA⁵⁾, Katsuhiko TANAKA²⁾, Naruto TAIRA²⁾
Tetsushi SHIOMI³⁾, Takuya MORIYA³⁾, Jiro HATA¹⁾

1) Division of Endoscopy and Ultrasonography, Department of Clinical Pathology and Laboratory Medicine,

2) Department of Breast and Thyroid Surgery,

3) Department of Pathology,

4) Department of Gastroenterology,

5) Department of General Internal Medicine 2, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Introduction: Stomach metastases are relatively rare, accounting for 0.3% of all gastric tumors. Breast cancer is the second most common cause of gastric metastases after malignant melanoma, and metastasis to the stomach occurs in 2-18% of all patients with breast cancer, including autopsy cases. Gastric metastases from breast cancer typically present as findings of type 4 advanced gastric cancer observed on esophagogastroduodenoscopy (EGD). Making the histopathological diagnosis using hematoxylin-eosin staining alone is challenging. Therefore, an immunohistological evaluation using breast cancer markers such as GATA3 and HNF4A (a specific marker of primary gastric cancer) is important for the differential diagnosis. Here we report three cases of gastric metastasis from breast cancer.

Case 1: A woman in her 60s was diagnosed with left-sided breast cancer (invasive ductal carcinoma) and bone metastasis in June 202X for which drug therapy was initiated. She developed epigastric pain in September 202X+1 and underwent EGD, which revealed findings resembling those of type 4 advanced cancer involving the upper body of the stomach. A biopsy revealed poorly differentiated adenocarcinoma with GATA3 immunopositivity and HNF4A immunonegativity.

Case 2: A woman in her 50s was diagnosed with right-sided breast cancer and underwent surgical treatment (invasive lobular carcinoma) in October 201X, followed by drug therapy. She subsequently developed pleural and bone metastases; however, conservative treatment was continued. Positron emission tomography-computed tomography performed in September 201X+4 revealed tracer accumulation in the gastric wall. EGD revealed findings resembling those of type 4 advanced cancer involving the upper to middle body of the stomach. A biopsy showed poorly differentiated adenocarcinoma with GATA3 immunopositivity and HNF4A immunonegativity.

Case 3: A woman in her 60s was diagnosed with left-sided breast cancer for which she received drug therapy in July 200X, followed by surgical treatment for invasive ductal carcinoma and partially invasive lobular carcinoma in November 200X+1. Liver and bone metastases were detected in November 200X+12; therefore, drug therapy was re-initiated, which led to shrinkage of the metastatic lesions. She developed epigastric discomfort in May 200X+16 for which she underwent EGD, which showed findings resembling those of type 4 advanced cancer in the fornix to lower body of the stomach. A biopsy revealed poorly differentiated adenocarcinoma with GATA3 immunopositivity and HNF4A immunonegativity.

Conclusion: In patients with a history of breast cancer with findings resembling those of type 4 advanced gastric cancer, surgeons should consider the possibility of breast cancer metastasis and perform immunohistological evaluations. *(Accepted on October 23, 2023)*

Key words : **Breast cancer, Gastric metastasis, Type 4 gastric cancer, Giant fold, GATA3, HNF4A**

Corresponding author

Rui Nakato

Division of Endoscopy and Ultrasonography,
Department of Clinical Pathology and Laboratory
Medicine, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima,
Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 7897