

症 例 報 告

両側乳がん治療を契機に診断された Li-Fraumeni 症候群の 1 例

織 本 恭 子¹⁾ 稲 垣 夏 子²⁾ 小 山 陽 一¹⁾
 大 西 かよ乃¹⁾ 上 中 奈津希¹⁾ 日 馬 弘 貴¹⁾
 寺 岡 冴 子¹⁾ 河 手 敬 彦¹⁾ 海 瀬 博 史³⁾
 山 田 公 人⁴⁾ 石 川 孝¹⁾

¹⁾東京医科大学乳腺科学分野²⁾東京医科大学病院遺伝子診療センター³⁾東京医科大学茨城医療センター乳腺科⁴⁾東京医科大学八王子医療センター乳腺科

【要旨】 Li-Fraumeni 症候群 (LFS) は生殖細胞系列 *TP53* 病的バリエーションに起因し、全身の様々な臓器にがんを発症する常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 形式の遺伝性腫瘍症候群である。LFS で発症する悪性腫瘍の 27-31% が乳がんであり¹⁾、放射線による二次性悪性腫瘍のおそれがあることから、乳がん術後のサーベイランスおよび治療において注意を要する。症例は 47 歳女性で、36 歳時に両側乳がんに対し両側乳房切除術およびセンチネルリンパ節生検を施行され、術後 5 年間ホルモン療法を施行した。経過観察中に後腹膜平滑筋肉腫を発症し他院で手術を受けた。乳がん術後 9 年で左大胸筋内に局所再発したため、再発腫瘍の摘出術および術後補助化学療法を施行した。その際にこれまでの既往および家族歴から LFS を疑って、術後の放射線治療の適応を判断する目的で遺伝子診療センターに紹介した。マルチ遺伝子パネル検査による遺伝学的検査の結果、LFS の診断に至ったため、放射線療法は省略して、術後の画像フォローは同センターで全身 MRI を中心に行う方針となった。

はじめに

乳がんの 5~10% は遺伝的要因が背景にあり、乳がんの発症に関連する遺伝子の生殖細胞系列に病的バリエーションを有していると考えられている。これらの遺伝的な乳がん発症リスクを評価し、リスクの高い人に対して早期に医療介入することにより生命予後の改善に寄与すると考えられている。現在、BRCA1/2 遺伝子病的バリエーションによる遺伝性乳がん

卵巣がん症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome : HBOC) が特に注目されており、その診断が二次がん予防のサーベイランスや周術期治療および再発治療に直結するため、本邦では乳腺科領域においても遺伝カウンセリングを専門とする遺伝子専門外来の整備が進んできた。乳がんを発症する遺伝性疾患として、HBOC の他に LFS、Cowden 症候群、神経線維腫症 1 型などが知られている。LFS は家族性乳がんを発症する遺伝性疾患のひとつ

令和 5 年 6 月 13 日受付、令和 5 年 7 月 27 日受理

キーワード：家族性乳がん、平滑筋肉腫、Li-Fraumeni 症候群

(連絡先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 乳腺科学分野)

TEL : 03-3342-6111 (内線 : 63477) FAX : 03-3342-6203

で、原因遺伝子として *TP53* 遺伝子の関連が知られており、乳がん・肉腫・脳腫瘍・副腎皮質がん・白血病などを発症する遺伝症候群である。*TP53* 遺伝子の病的バリエーションを有する患者は、放射線による二次性悪性腫瘍発生の可能性が高く、乳がん術後のサーベイランスおよび治療において注意を要する。今回、両側乳がん治療中に遺伝子専門外来を受診して、LFS と診断された症例を経験した。

症 例

47 歳女性。36 歳時に両側乳がんの診断で両側乳房切除術およびセンチネルリンパ節生検が施行された。センチネルリンパ節は術中迅速病理診断にて転移陰性のため腋窩リンパ節郭清は省略した。術後病理結果は、右が非浸潤性乳管癌、乳管内病変の範囲は $6.5 \times 3.5 \times 1.7$ cm、切除断端陰性、エストロゲンレセプター (ER) 陽性、プロゲステロンレセプター (PR) 陽性、ヒト上皮成長因子受容体 2 (human epidermal growth factor receptor 2: HER2) 陽性、増殖能を示す Ki67 抗体の陽性率 (Ki67) は 5% であった。左は浸潤性乳管癌であり、浸潤巣の範囲は $1.0 \times 0.7 \times 1.0$ cm、乳管内病変の範囲は $5.7 \times 3.5 \times 2.5$ cm、切除断端は陰性、組織グレード III (Nottingham grade、腺管形成 3 核異型 3 核分裂像 3、リンパ管侵襲なし、静脈侵襲あり、ER 陽性、PR 強陽性、HER2 陰性、Ki67 50% であった。センチネルリンパ節は永久標本の検索でも両側とも転移を認めなかった。乳がんの再発リスクを予測する oncotype DX[®] で再発スコアは 7 と低リスクだったため、ホルモン療法のみを行う方針となり、LH-RH アゴニストを 2 年間、タモキシフェンは 5 年間の内服として治療を完遂した。

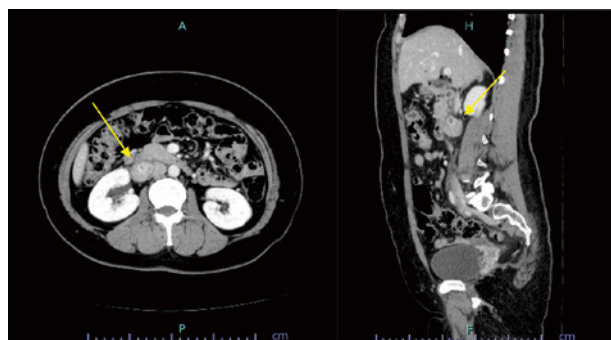


Fig. 1 腹部造影 CT (左：軸位断、右：矢状断)：後腹膜（臍頭部背側、下大静脈の近傍）に 24 mm 大の腫瘤を認めた（矢印）。乳がんの転移を否定を要し、消化器内科に精査を依頼した。

術後 3 年目の CT にて後腹膜（臍頭部背側、下大静脈の近傍）に 24 mm 大の腫瘤を認め (Fig. 1)、消化器内科で上部消化管内視鏡下に穿刺吸引細胞診 (FNA) を施行したが、悪性所見を認めず経過観察となっていた。後腹膜腫瘤のフォロー開始後 2 年目に増大傾向を認めたため、再度 FNA を施行し平滑筋肉腫の疑いとなった。他臓器転移は認めなかった。手術加療のため他院へ紹介し、根治的切除術を受け、術後病理結果は右卵巢静脈由来の平滑筋肉腫の診断で、CT による定期的な画像フォローのみとなった。

今回、乳がん術後 9 年目の経過観察の乳房超音波検査にて左大胸筋内に 6 mm 大の低エコー腫瘤を指摘され (Fig. 2)、針生検の結果、腺癌の診断となった。病理組織学的な所見から既往の左乳がんからの局所再発が疑われた。PET-CT にて左大胸筋内腫瘤と左腋窩リンパ節腫大を認め (Fig. 3)、いずれも異常集積 ($SUV_{max}=8.25, 6.01$) を示し、左乳がんの大胸筋内再発および左腋窩リンパ節転移の臨床診断で、左大胸筋部分切除術および腋窩リンパ節郭清を施行した。最終病理結果は一部に腺管構造形成を伴う浸潤性乳管癌で、既往の左乳がんの大胸筋内再発と診断された。手術検体の病理結果は腫瘤径 $1.0 \times 1.0 \times 0.7$ cm で切除断端陰性、ER 陽性、PR 陽性、HER2 陰性、Ki67 50%、郭清された左腋窩リンパ節 16 個のうち 1 個に転移を認めた。

術後は化学療法および放射線治療を行う方針となり dose-dense EC 療法 (エピルピシン 90 mg/m^2 + シクロフォスファミド 600 mg/m^2 , q2w) を 4 コース、dose-dense PTX 療法 (パクリタキセル 175 mg/m^2 , q2w) を 4 コース施行した。放射線治療を行う前に

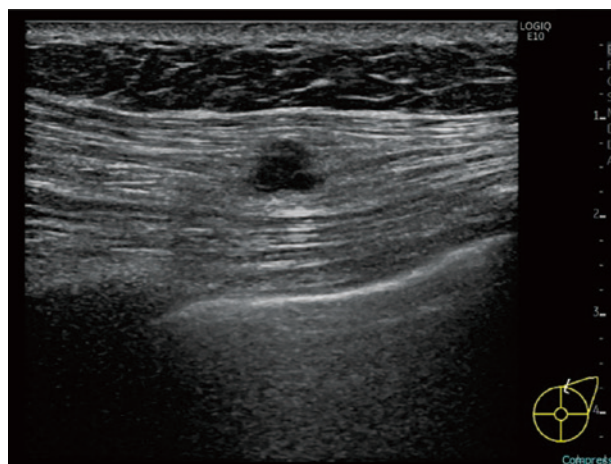


Fig. 2 乳房超音波検査：左大胸筋内に境界明瞭粗造な 6 mm 大の腫瘤を認めた。

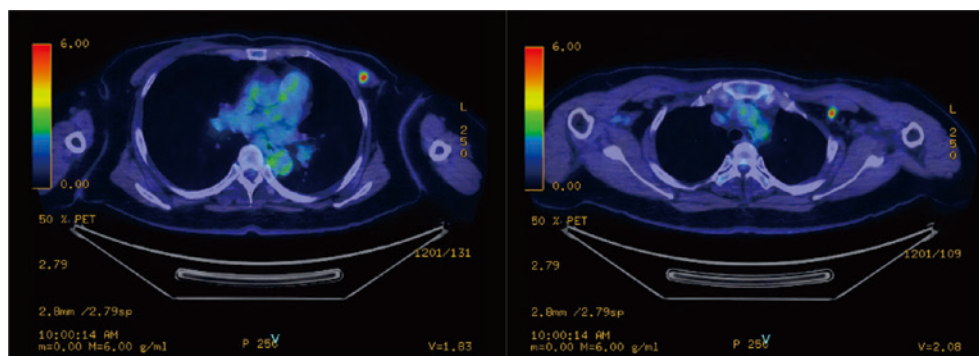


Fig. 3 PET-CT：左大胸筋内腫瘍および左腋窩リンパ節に異常集積を認めた（SUV max=8.25, 6.01）。

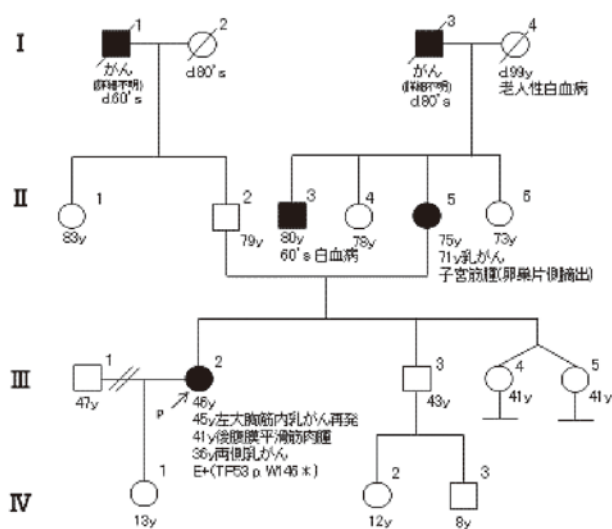


Fig. 4 家系図：乳がん術後 10 年目に遺伝子診療センターにて作成。E+：TP53 変異陽性

家族歴 (Fig. 4) と 36 歳で両側乳がんおよび 41 歳で後腹膜平滑筋肉腫の既往歴から LFS を疑って、放射線治療の適応に関わるため遺伝診療センターを紹介したところ、マルチ遺伝子パネル検査の結果、TP53 遺伝子 p.W146* 病的バリエーションが同定され、LFS の診断となった。LFS および乳がんの診療ガイドラインの推奨を基に、術後放射線照射は回避した。現在、術後サーベイランスは年に一度全身 MRI を施行しており、再発所見なく経過している。

考 察

乳がんの 5～10% は遺伝的要因が背景にあり、乳がんの発症に関連する遺伝子の生殖細胞系列に病的バリエーションを有していると考えられている²⁾。若年性乳がんを発症する遺伝性疾患として、最も頻度が高いのは HBOC であるが、次いで LFS の頻度が高い。LFS は Frederic Li と Joseph Fraumeni が 1969 年に報告した常染色体顕性（優性）遺伝形式の遺伝性疾患

のひとつで、古典的 LFS 診断基準 (Table 1-1) が定義され³⁾⁴⁾、近年では Chompret の基準 (Table 1-2) が用いられる⁵⁾。1990 年には LFS の原因遺伝子が TP53 の生殖細胞系列病的バリエーションであることが示され、古くから知られる遺伝性疾患であるが、本邦では TP53 病的バリエーション保持者は 0.27%⁶⁾ と実臨床での経験頻度は極めて低い。乳がん診療においては若年発症の両側乳がんという背景から、まずは遺伝性乳がん症候群で最も頻度の高い HBOC を疑い BRCA 遺伝子検査を検討するが、本症例では家族歴に関しては基準を満たさなかったものの、希な後腹膜平滑筋肉腫を発症していたことから LFS を疑い、TP53 も網羅するマルチ遺伝子パネル検査を選択するに至った。ただし、経過を振り返ると、後腹膜平滑筋肉腫の診断がついた時点で LFS の可能性については考慮すべきであり、後腹膜平滑筋肉腫術後のフォローを CT で行うことが防げたという点は本症例の反省すべき点と考える。

TP53 は DNA 損傷をはじめとする細胞ストレスにより誘導・活性化される転写制御因子であり、下流の遺伝子発現において細胞分裂の停止、DNA 修復、細胞死の誘導を行う。DNA 損傷しうる放射線治療は、理論上、TP53 病的バリエーション保持者において二次がんの発症を誘発する可能性がある。そのため、他に選択肢がある場合には被ばくの恐れのない治療・検査が推奨される⁷⁾。Heymann. S らによると、乳がん術後に放射線治療を受けた LFS 患者の 33% で放射線誘発性悪性腫瘍を発症しており、放射線治療の回避を支持する報告であった⁸⁾。本邦の乳がん診療ガイドラインでは、同様に LFS の乳がん患者に対する乳房温存術および術後放射線療法は避けるべきであるとの立場だが、乳房全切除術後の再発リスクが高い場合にはリスクベネフィットバラ

Table 1 LFS 診断基準 (文献 11) より引用)

古典的 LFS 診断基準 (Table 1-1)
(以下の全てを満たす) ・発端者が 45 歳未満で肉腫を発症 ・第 1 度近親者が 45 歳未満でがんを発症 ・第 1、2 度近親者が 45 歳未満でがんを診断、あるいは、年齢を問わず肉腫を発症
Chompret の TP53 スクリーニングの基準 (Table 1-2)
【家族歴】 (以下の全てを満たす) ・発端者が 46 歳未満で LFS コア腫瘍 (乳がん、骨軟部肉腫、副腎皮質がん、脳腫瘍) に罹患 ・第 1 度あるいは第 2 度近親者の少なくとも 1 人が 56 歳未満で LFS コア腫瘍の既往を有する ・発端者が乳がんの場合は乳がんを発症した近親者を除外する 【多重がん】 ・発端者が多重がん (両側乳がんを除く) に罹患し、そのうち 2 種類が LFS コア腫瘍で、46 歳未満で最初の LFS コア腫瘍を発症 【希少がん】 ・副腎皮質がん、脈絡叢がん、退形成型横紋筋肉腫の患者 ・家族歴は問わない 【若年性乳がん】 ・31 歳以下の乳がん患者

ンスについて十分に考慮すべきとしている⁹⁾。本症例は、乳房全切除術後の局所再発であるが、治療切除できたことや術後に十分な化学治療が完遂されたことから、術後放射線治療は回避した。また術後の経過観察は被ばくを回避するためにマンモグラフィ検査ではなく、乳房超音波および全身 MRI を行う方針とした。

全身 MRI のサーベイランスとしての有用性については、6 か国 13 コホートの結果を収集しメタアナリシスが報告されている¹⁰⁾。TP53 病的バリエント保持者 578 人のうち 173 人 (のべ 225 病変) が要精査となり、そのうち、39 人 (のべ 42 病変) が新規の悪性腫瘍と診断された (がん検出率=6.7%)。陽性的中率は 22.5% と偽陽性も比較的多い側面があるが、検査を蓄積していくことで偽陽性率は低下していくと予想される。

LFS は未発症者のサーベイランスも重要な問題である。TP53 病的バリエント保持者のがん浸透率は非常に高く、女性においてはほぼ 100% であることが知られている¹¹⁾。また、若年性の発症や、多臓器に異なるがん種を繰り返し発症する多重がんも LFS の特徴の 1 つである¹¹⁾。そのため、LFS 患者では特に、がんを早期発見、早期治療することが、LFS の生命予後の改善に寄与すると考えられる。LFS のがんサーベイランスは、カナダ、アメリカで実施され

た Toronto/Utah/CHLA LFS study の Toronto protocol に始まり¹²⁾¹³⁾、現在も複数国において、サーベイランス・プログラムが進行中である。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) や American Association for Cancer Research (AACR) でもがんの発症・未発症に関わらず、診断後すぐにがんサーベイランスを行うことが推奨されている。一般的な遺伝性腫瘍診療では未成年者の遺伝的検査は実施しないことが多いが、LFS では小児期のがん発症リスクが高く、また小児がんが治療によく反応することから、遺伝学的検査を成人期まで持ち越すより、早期に実施した方が子供の利益になる場合が多いと報告されている⁷⁾。しかしながら、小児期は検査に鎮静を要する場合があります、その有害事象への十分な配慮が必要である。そのため、AACR プロトコルでは、小児期に浸透率の高い副腎皮質がんに対しては 18 歳以下から腹部 US を行い、乳がん、消化器がんはそれぞれ 18 歳、25 歳からサーベイランスを開始する (Table 2)。本症例では女兒の母親の疾患への理解が良好であったため、女兒本人にも遺伝カウンセリングを行った。TP53 遺伝子の検査実施の意義は大きいことを理解した上で、遺伝学的検査を行う選択は行わず、定期的な遺伝カウンセリングと適切な時期でのサーベイランスの希望があった。

がんゲノム医療の普及に伴い、偶発的に希少な遺

Table 2 AACR 推奨スクリーニングプロトコル（文献 7）から引用）

Children (birth to age 18 years)
<p>General assessment</p> <ul style="list-style-type: none"> Complete physical examination every 3-4 months, including blood pressure, anthropometric measurements plotted on a growth curve (with particular attention to rapid acceleration in weight or height), Cushingoid appearance, signs of virilization (pubic hair, axillary moisture, adult body odor, androgenic hair loss, clitoromegaly, or penile growth), full neurologic assessment, and prompt assessment with primary care physician for any medical concerns <p>Adrenocortical carcinoma</p> <ul style="list-style-type: none"> US of abdomen and pelvis every 3-4 months In case of unsatisfactory US, blood tests, may be performed every 3-4 months : total testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and androstenedione <p>Brain tumor</p> <ul style="list-style-type: none"> Annual brain MRI (first MRI with contrast ; thereafter without contrast if previous MRI is normal with no new abnormality) <p>Soft tissue and bone sarcoma</p> <ul style="list-style-type: none"> Annual WBMRI
Adults
<p>General assessment</p> <ul style="list-style-type: none"> Complete physical examination every 6 months Prompt assessment with primary care physician for any medical concerns <p>Breast cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> Breast awareness (age 18 years or older) Clinical breast examination twice a year (age 20 years or older) Annual breast MRI screening[®] (ages 20-75) Consider risk-reducing bilateral mastectomy <p>Brain tumor (age 18 years or older)</p> <ul style="list-style-type: none"> Annual brain MRI (first MRI with contrast ; thereafter without contrast if previous MRI normal) <p>Soft tissue and bone sarcoma (age 18 years or older)</p> <ul style="list-style-type: none"> Annual WBMRI US of abdomen and pelvis every 12 months <p>Gastrointestinal cancer (age 25 years or older)</p> <ul style="list-style-type: none"> Upper endoscopy and colonoscopy every 2-5 years <p>Melanoma (age 18 years or older)</p> <ul style="list-style-type: none"> Annual dermatologic examination

Abbreviation : WBMRI, whole-body MRI, head to toe, including entire upper and lower extremities.

^aSerial specimens obtained at the same time of day and processed in the same laboratory.

^bThe efficacy of biochemical surveillance for detection of adrenocortical carcinoma has not been shown.

^cBreast MRI/US of abdomen and pelvis to alternate with annual WBMRI (at least one scan every 6 months).

伝子疾患が判明する可能性も今後増加すると考えられる。また、LFS では発症するがん種が多岐にわたり、発症年齢も小児から大人まで幅広いため、小児科・成人科の多数の診療科が連携し継続的に情報共有していくことが重要である。家族歴が顕著でない時には患者が遺伝性を意識していないこともあり、多職種で様々な側面から配慮し支援する体制を構築していく必要がある。

結 論

LFS は若年から悪性腫瘍を発症する可能性がある遺伝子疾患である。特に乳がんは LFS コア腫瘍に

位置付けられ、その浸透率の高さから、今後乳がん治療中に LFS 診断の場面に遭遇する可能性がある。我々は、生命予後の改善を目指して LFS を疑った場合には遺伝学的検査について正確に説明する必要がある。その際には、患者の医学的および心理学的影響に十分配慮しながら、多職種と連携して患者と家族を支援していくことが重要である。

文 献

- 1) Schneider K, Zelle K, Nichols KE, Garber J : Gene Reviews Li-Fraumeni Syndrome. Created January 19, 1999 ; Last Update : November 21, 2019

- 2) 乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編 2022 年版。p. 108-123
- 3) Li FP, Fraumeni JF Jr. : Rhabdomyosarcoma in children : epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. *J Natl Cancer Inst* **43** : 1365-1373, 1969
- 4) Li FP, Fraumeni JF Jr., Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, Miller RW : A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* **48** : 5358-5362, 1988
- 5) Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, Kassel J, Gryka MA, Bischoff FZ, Tainsky MA, Friend SH : Germ line *p53* mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* **250** : 1233-1238, 1990
- 6) Yamaguchi-Kabata Y, Yasuda J, Tanabe O, Suzuki Y, Kawame H, Fuse N, Nagasaki M, Kawai Y, Kojima K, Katsuoka F, Saito S, Damjoh I, Motoike IN, Yamashita R, Koshiha S, Saigusa D, Tamiya G, Kure S, Yaegashi N, Kawaguchi Y, Nagami F, Kuriyama S, Sugawara J, Minegishi N, Hozawa A, Ogishima S, Kiyomoto H, Takai-Igarashi T : Evaluation of reported pathogenic variants and their frequencies in a Japanese population based on a whole-genome reference panel of 2049 individuals. *J Hum Genet* **63** : 213-230, 2018
- 7) Krantz CP, Achatz MI, Brugieres L, Frebourg T, Garber JE, Greer MC, Hansford JR, Janeway KA, Kohlmann WK, McGee R, Mullighan CG, Onel K, Pajtler KW, Pfister SM, Savage SA, Schneider JD, Strong LC, Evans DGR, Wasserman JD, Villani A, Malkin D : Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clinical Cancer Research* **23** : e38-e45, 2017
- 8) Heymann S, Delaloue S, Rahal A, Caron O, Frebourg T, Barreau L, Pachet C, Mathieu MC, Marsiglia H, Bourcier C : Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiat Oncol* **8** (5) : 104, 2010
- 9) 乳癌診療ガイドライン①治療編 2022 年版。p. 393-395
- 10) Ballinger ML, Best A, Mai PL, Khincha PP, Loud JT, Peters JA, Achatz MI, Chojniak R, Balieiro da Costa A, Santiago KM, Garber J, O'Neill AF, Eeles RA, Evans DG, Bleiker E, Sonke GS, Ruijs M, Loo C, Schiffman J, Naumer A, Kohlmann W, Strong LC, Bojadzieva J, Malkin D, Rednam SP, Stoffel EM, Koeppel E, Weitzel JN, Slavin TP, Nehoray B, Robson M, Walsh M, Manelli L, Villani A, Thomas DM, Savage SA : Baseline Surveillance in Li-Fraumeni syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Oncol* **3** (12) : 1-7, 2017
- 11) リー・フラウメニ症候群の診療ガイドライン 2019 年度版 ver.1.1。
- 12) Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, Novokmet A, Finlay J, Malkin D : Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome : a prospective observational study. *Lancet Oncol* **12** : 559-567, 2011
- 13) Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, Novokmet A, Finlay J, Malkin D : Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome : 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol* **17** : 1295-1305, 2016

A case of Li-Fraumeni syndrome diagnosed following bilateral breast cancer treatment

Kyoko ORIMOTO¹⁾, Natsuko INAGAKI²⁾, Yoichi KOYAMA¹⁾, Kayono ONISHI¹⁾,
Natsuki UENAKA¹⁾, Hiroki KUSAMA¹⁾, Saeko TERAOKA¹⁾, Takahiko KAWATE¹⁾,
Hiroshi KAISE³⁾, Kimito YAMADA⁴⁾, Takashi ISHIKAWA¹⁾

¹⁾Department of Breast Surgery, Tokyo Medical University

²⁾Clinical Genetics Center, Tokyo Medical University Hospital

³⁾Department of Breast Surgery, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

⁴⁾Department of Breast Surgery, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

Abstract

Li-Fraumeni syndrome (LFS) is an autosomal dominant inheritance of a germline *TP53* variant causing cancer in various organs ; 27-31% of malignant tumors in LFS are breast cancer¹⁾. Pathogenic variants in the *TP53* gene are frequently observed and may lead to radiation-induced secondary malignancies, so LFS patients are required to consider which surveillance and treatment should be chosen for breast cancer. The patient was a 47-year-old woman, who underwent bilateral mastectomy and sentinel node biopsy for bilateral breast cancer at the age of 36 years and followed by postoperative hormone therapy for 5 years. During follow-up, she developed retroperitoneal leiomyosarcoma while at another hospital and underwent surgery. Nine years after breast surgery, the tumor recurred locally in the left pectoralis major muscle, and the patient underwent excision of the recurrent mass and postoperative adjuvant chemotherapy. At that time, she was suspected to have LFS based on her previous history and family history and was referred to the Gene Center to determine the indication for postoperative radiotherapy. The results of genetic testing using a multi-gene panel led to the diagnosis of LFS, and the patient was referred to the center for post-operative imaging follow-up, which consisted mainly of whole-body MRI.

〈Key words〉 : hereditary breast cancer, leiomyosarcoma, Li-Fraumeni syndrome
