

CASE REPORT

遺伝子パネル検査を組み合わせることで、確定診断と  
適正な治療選択が可能となった、  
上顎洞癌の胸膜転移の1例

安東敬大<sup>1</sup>・西山直樹<sup>1</sup>・本多隆行<sup>1</sup>・桐村 進<sup>2</sup>・榊原里江<sup>1</sup>・  
三ツ村隆弘<sup>1</sup>・遠山皓基<sup>3</sup>・加納嘉人<sup>3</sup>・池田貞勝<sup>3</sup>・宮崎泰成<sup>1</sup>

Optimization of Both the Diagnosis and Therapeutic Strategy Using Panel Testing for a Case of Pleural Metastasis of Sinus Carcinoma

Takahiro Ando<sup>1</sup>; Naoki Nishiyama<sup>1</sup>; Takayuki Honda<sup>1</sup>; Susumu Kirimura<sup>2</sup>; Rie Sakakibara<sup>1</sup>; Takahiro Mitsumura<sup>1</sup>; Kohki Tohyama<sup>3</sup>; Yoshihito Kano<sup>3</sup>; Sadakatsu Ikeda<sup>3</sup>; Yasunari Miyazaki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Pathology, <sup>3</sup>Department of Precision Cancer Medicine, Center for Innovative Cancer Treatment, Tokyo Medical and Dental University, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Recent approaches by precision medicine using panel testing enables oncologists to consider additional therapeutic strategies based on genomic information. However, there have so far been few reports on the potential utility of panel testing in respect to diagnostic procedures. **Case.** A 51-year-old man underwent total right sinus resection, reconstruction and adjuvant chemoradiotherapy for his right sinus squamous cell carcinoma (cT4N1M0 stage IV). Eight months later follow-up computed tomography revealed a newly appeared pleural tumor in his left thoracic cavity. A pathological review of the left pleura specimens obtained by thoracoscopy suggested malignant mesothelioma and he was therefore transferred to our hospital. A re-review of the pathological and immunohistochemical features of the specimens showed poorly differentiated sarcomatous tissue and negative staining for calretinin and D2-40, not suggesting malignant mesothelioma, and thus resulted in no pathologically confirmed diagnosis. Panel testing using FoundationOne<sup>®</sup>CDx and FoundationOne<sup>®</sup>HEME were performed to develop a therapeutic strategy for both the head and neck tissue and the pleural tumor in spite of lack of their morphological similarity. Panel testing showed gene mutations such as *NOTCH1* (c.3447C>A, C1149\*), which is a frequently mutated gene among head and neck squamous cell carcinoma, were shared in both the head and neck tissue and the pleural tumor, suggesting that the pleural tumor was metastasis of the primary head and neck squamous cell carcinoma. Panel testing also showed a high tumor mutation burden in both tumors. Thereafter, Nivolumab was administered as a second-line pharmacotherapy and it demonstrated prominent tumor shrinkage. **Conclusion.** In this case, additional genomic information obtained by panel testing was effective for both making an accurate diagnosis and for also selecting the optimal pharmacotherapy.

(JLCC. 2020;60:364-370)

**KEY WORDS** — Panel testing, Pleural tumor, Head and neck squamous cell carcinoma, Tumor mutation burden, Immune checkpoint inhibitors

Corresponding author: Takayuki Honda.

Received March 28, 2020; accepted May 19, 2020.

**要旨** — **背景.** がんゲノム医療の普及により、遺伝子情報から治療戦略を考える機会が増えた。しかし、診断での有用性に関する報告は少ない。**症例.** 51歳男性。右上

顎洞癌に対して右上顎洞全摘・再建術および術後化学放射線療法を施行。術後8か月の胸部CTで左胸膜腫瘍が出現し、生検検体は病理学的に悪性胸膜中皮腫が疑われ、

東京医科歯科大学<sup>1</sup>呼吸器内科,<sup>2</sup>病理部,<sup>3</sup>がん先端治療部がんゲノム診療科。

論文責任者：本多隆行。

受付日：2020年3月28日、採択日：2020年5月19日。

当院を紹介受診。再検した免疫染色は低分化な肉腫様の組織で calretinin や D2-40 は陰性で、悪性中皮腫と診断できず、病理学的な類似性には乏しいが既往の右上顎洞癌転移の可能性も考慮し、右上顎洞癌および胸膜腫瘍組織を FoundationOne®CDx ならびに FoundationOne®HEME によるがん遺伝子パネル検査でそれぞれ解析した。両方の組織から頭頸部癌の高頻度遺伝子異常である *NOTCH1* を含め共通する遺伝子異常を多数検出し、右上

顎洞癌の転移と診断した。いずれの組織も Tumor mutation burden が高く、Nivolumab で著明な腫瘍縮小を得た。結論、病理学的な確定診断が困難であったが、ゲノム検査を追加して確定診断および治療の適正化が得られた1例を経験した。

**索引用語**—— 遺伝子パネル検査, 胸膜腫瘍, 頭頸部扁平上皮癌, 遺伝子変異量, 免疫チェックポイント阻害薬

## はじめに

近年の多数の癌種における網羅的がんゲノム解析から、癌種ごとに遺伝子変異は多様に分布し、ドライバー遺伝子も癌種によって大きく異なることが判明した。<sup>1</sup> たとえば、肺腺癌においては *EGFR* が有名なドライバー遺伝子変異であるが、<sup>2</sup> 他の臓器の癌では *EGFR* がドライバー遺伝子であることは稀である。<sup>1</sup> これは、癌の発生源母地となる臓器とドライバー遺伝子の種類には密な親和性があることを示唆する。

また遺伝子変異情報が、診断困難例において重要な役割を果たす可能性がある。同時発見された多重癌の症例などは、適切な治療選択のために原発か転移か否かの診断が重要だが、病理学的には確定不能なことがある。このような症例についてゲノム解析結果に基づき、同じ変異を共有することが根拠となり、診断が可能となることが示唆されている。<sup>3,4</sup>

昨今、遺伝子パネル検査が保険収載され、日常臨床でがんのゲノム情報を用いて診療を行う環境になっている。今回我々は病理学的に確定診断が得られず、治療薬剤選択のために行った遺伝子パネル検査から、最終的に右上顎洞癌の胸膜転移と診断できた症例を経験した。また Tumor mutation burden (TMB) が高値なことが判明し、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) に切り替えて病勢の制御を得られた。遺伝子パネル検査によって治療の適正化が得られたのみならず、副次的な有用性として診断へ寄与した症例と考えて報告する。

## 症 例

症例：51 歳、男性。

主訴：咳嗽。

既往歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴なし。アスベスト曝露なし。

職業歴：会社員。家族歴：父 膀胱癌。

現病歴：X-1 年 3 月に右上顎洞癌 (cT4N1M0 stage IV) に対して右上顎洞全摘・再建術が施行され、その後

に化学放射線療法 (Cisplatin 240 mg/m<sup>2</sup> + 放射線療法 (66 Gy)) が行われた。CR が得られ再発なく経過していたが、X-1 年 12 月のフォローアップ CT で左胸膜腫瘍の出現を認めた。診断のため胸腔鏡下左胸膜生検が行われ、病理検査の結果から悪性胸膜中皮腫の可能性が考えられ、X 年 6 月に精査加療目的に当院を紹介受診した。

現症：身長 174.8 cm, 体重 67.9 kg, 体温 36.2°C, 血圧 127/95 mmHg, 脈拍 95/分 整, SpO<sub>2</sub> 97% (室内気)。右頬部に手術痕を認めた。頸部リンパ節腫脹は認めなかった。左肺胞呼吸音の低下を認めた。明らかな心雑音や腹部圧痛は認めなかった。

血液検査：血算は異常所見を認めず。生化学で CRP 4.49 mg/dl と上昇を認めた。腫瘍マーカーは NSE 22.1 ng/ml (基準値 < 16.3) と上昇を認めたが、CEA, CYFRA, ProGRP は正常範囲内であった (Table 1)。

胸部単純 X 線写真 (Figure 1)：左上肺野に 43 mm 大の腫瘍、左片側胸水を認めた。

胸部造影 CT 所見 (Figure 2)：縦隔に 54 mm 大の腫瘍を認め、気管は腹側より圧排されていた。左前胸部に 40 mm 大の腫瘍と、左片側胸水、横隔膜上の腫瘍を認めた。

臨床経過：前医の左胸膜腫瘍を当院で再検討した。病理組織学的には、大型で好酸性の細胞質を有するラブリド細胞と紡錘形細胞を含む低分化な肉腫様組織を認めて、悪性胸膜中皮腫や肺肉腫様癌、原発性肉腫を鑑別に挙げた。免疫染色では calretinin 陰性、D2-40 陰性、desmin 陽性、WT-1 陰性、 $\alpha$ SMA 陰性、Myogenin 陰性、MyoD1 陰性、p40 陰性であった (Figure 3)。なお、既往の顎洞癌の病理組織には肉腫様成分を認めず、高分化から中分化相当の扁平上皮癌の所見であった (Figure 4)。以上の結果より、悪性胸膜中皮腫や肺肉腫様癌あるいは特定の肉腫と断定できず、形質転換した顎洞癌の転移もしくは多型横紋筋肉腫の可能性が残るが、病理学的にこれ以上の確定診断が困難であった。

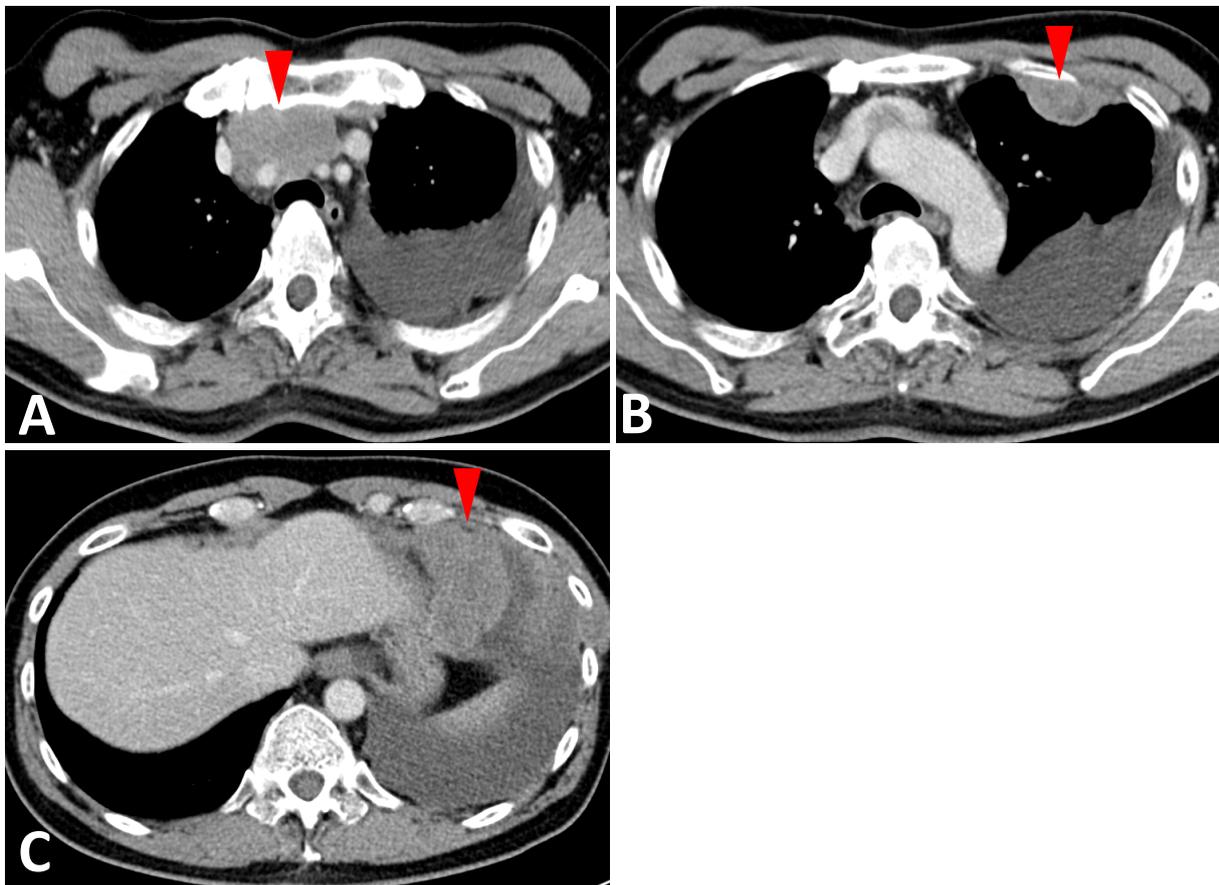
身体的な管理では、左片側胸水に対して胸腔ドレーナージを施行した。胸水は褐色調の滲出性胸水で、糖 87 mg/

**Table 1.** Laboratory Findings on Admission

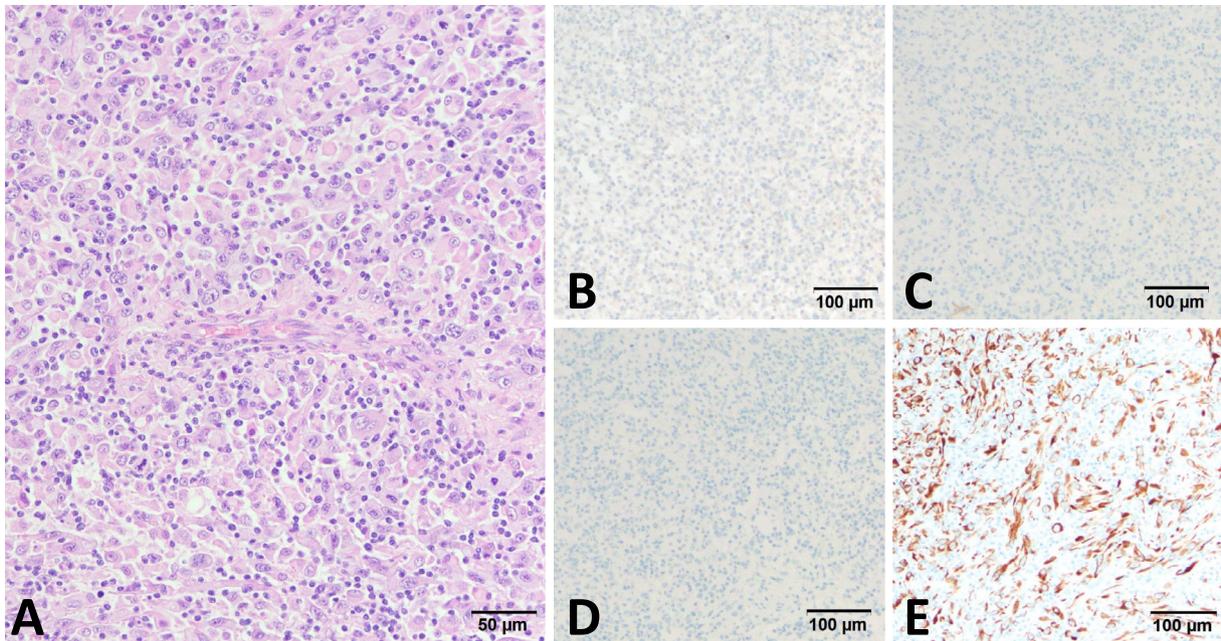
<Blood>		<Pleural Effusion>	
WBC	5400/ $\mu$ l	Cell Count	1970/ $\mu$ l
RBC	$413 \times 10^4$ / $\mu$ l	RBC	84000/ $\mu$ l
Hb	13.6 g/dl		
Plt	$35.5 \times 10^4$ / $\mu$ l	TP	4543 mg/dl
		LDH	1520 U/l
LDH	225 U/l	Glu	87 mg/dl
AST	15 U/l	AMY	31 IU/l
ALT	19 U/l		
BUN	11 mg/dl	CEA	1.0 ng/ml
Cr	0.7 mg/dl	CYFRA	11 ng/ml
Na	137 mEq/l	ADA	36.1 U/l
K	4.5 mEq/l	Hyaluronic Acid	38900 ng/ml
Cl	100 mEq/l		
CRP	4.49 mg/dl		
CEA	2.2 ng/ml		
CYFRA	1.0 ng/ml		
ProGRP	45.4 pg/ml		
NSE	22.1 ng/ml		



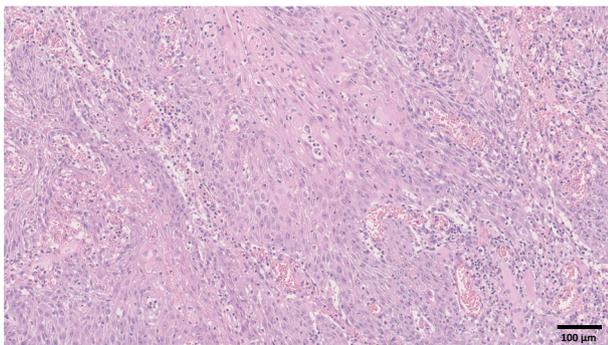
**Figure 1.** Chest radiography shows a tumor and pleural effusion in the left thoracic cavity.



**Figure 2.** Contrast-enhanced chest computed tomography shows the presence of a mediastinal tumor (A), left pleural tumor (B) and tumor invasion into the diaphragm (C).



**Figure 3.** Pleural biopsy specimen showing dense tumor cells composed of rhabdoid cells and spindle shaped cells with sarcomatoid proliferation (A, hematoxylin and eosin staining,  $\times 40$  of magnitude of objective lens). Immunohistochemical staining revealed that the tumor cells were negative for p40 (B,  $\times 20$ ), calretinin (C,  $\times 20$ ), positive for D2-40 (D,  $\times 20$ ) and positive for desmin (E,  $\times 20$ ).



**Figure 4.** Histology of the right sinus tissue. The slides show well to moderately differentiated squamous cell carcinoma (hematoxylin and eosin staining,  $\times 20$ ).

dl, CEA 1.0 ng/ml, CYFRA 11 ng/ml, ADA 36.1 U/l, ヒアルロン酸 38900 ng/ml と上昇を認めず, 細菌培養検査も陰性であった。細胞診は Class II であったが, 癌性胸水の可能性が高いと考えてユニタルク®で胸膜癒着術を行った。この間に前縦隔・胸膜腫瘍が急速な増大を認めた。既往の上顎洞癌の肉腫様癌成分の転移と暫定的に臨床診断して, 頭頸部癌の標準的二次治療である Cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup>) + Fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup>) + Cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup>) で治療を開始した。しかし, 1 コース目開始後 29 日目の胸部 CT で前縦隔腫瘍が 75 mm 大まで増

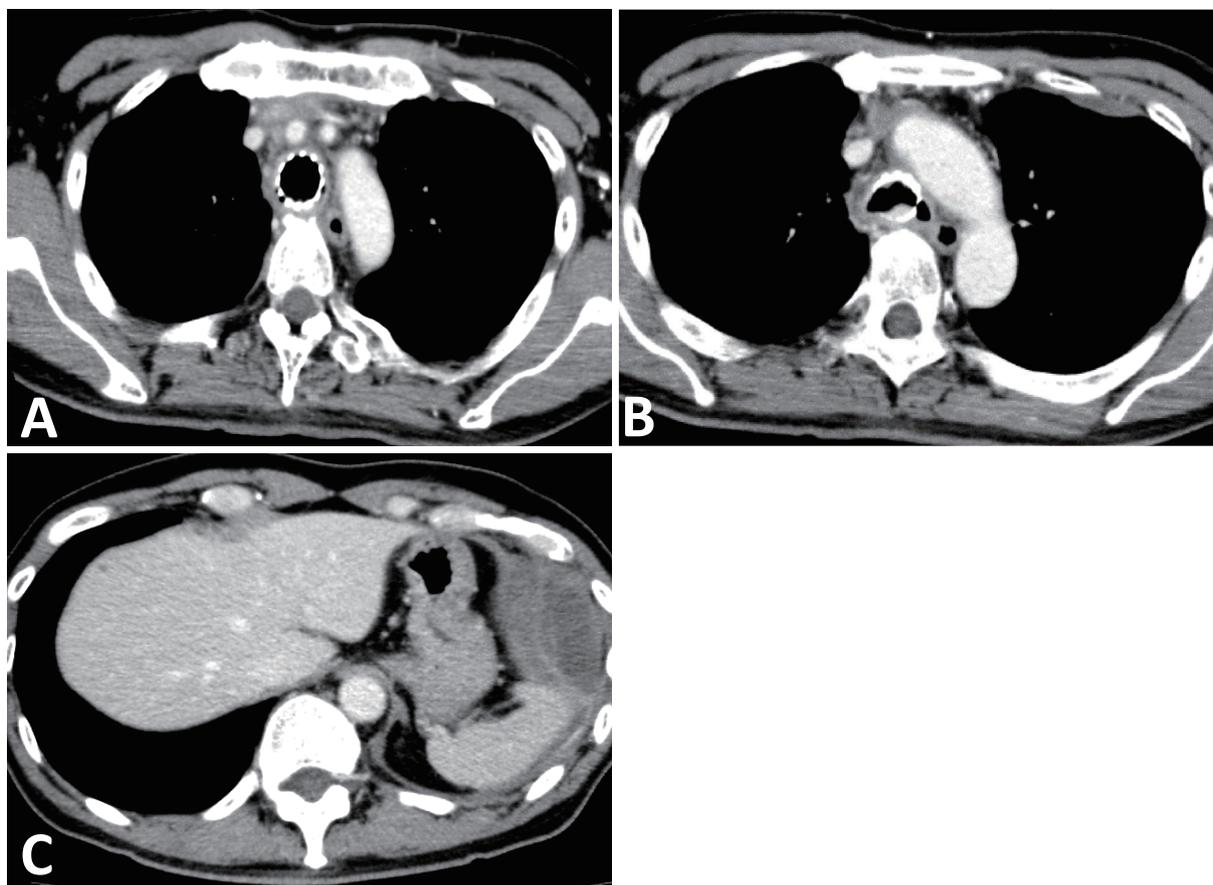
大し, PD と判断した。呼吸困難が誘発され臥位になれないなど気道狭窄が顕著であり, 気管ステントを挿入するなど管理に難渋した。

病理学的診断の困難さから標準治療が決定できず, 上記の身体的管理・薬物治療に並行して遺伝子パネル検査で治療標的遺伝子の探索を行う方針とした。当院で行われていた臨床試験 (G2017-002) に参加, 既往の右上顎洞癌組織 (FoundationOne®CDx) と胸膜腫瘍 (FoundationOne®HEME) にゲノム解析を行った。前者は 324 種類, 後者は 406 種類のがん関連遺伝子の変異やコピー数異常を検出でき, 共通の遺伝子は 240 種類存在する。1 コース目の化学療法での PD 判定と同時に遺伝子パネル検査の結果が判明し, 上顎洞癌と胸膜腫瘍のいずれの組織からも頭頸部癌の高頻度変異遺伝子である *NOTCH1*<sup>5</sup> に変異を認めた (c.3447C>A, C1149\*)。さらに共通する遺伝子変異を多数認め (Figure 5), 胸膜腫瘍は上顎洞癌の転移と診断した。また原発巣の上顎洞癌および胸膜腫瘍の TMB はそれぞれ 34/Mb および 26/Mb と高値であり, 頭頸部癌の標準的二次治療である Nivolumab (240 mg/body) に積極的に切り替えて著明な腫瘍縮小効果を得て (Figure 6), 現在も継続中である。

### 考察

がんは様々な要因により, ゲノム上の細胞増殖や細胞





**Figure 6.** Contrast-enhanced chest computed tomography after six courses of the Nivolumab shows tumor shrinkage of the mediastinal region (A), left pleural region (B) and diaphragm invasion (C).

され,<sup>14</sup> DNA 相同組み換え修復不全に関連する遺伝子変異がある症例は、プラチナ製剤や PARP 阻害薬の有効性が高い可能性がある。<sup>15</sup> 本症例でも TMB が高値であり、頭頸部癌の標準二次治療である Nivolumab への積極的変更により治療効果を得た。また、本症例では頭頸部癌の転移である確定診断を得られたが、これにより仮に病勢進行を認めても今後の治療は頭頸部癌の再発・転移として標準的治療が選択できることになった。

## 結語

ゲノム検査を用いて確定診断と効果的治療選択が可能となった。右上顎洞癌の胸膜転移の 1 例を経験した。本症例では治療薬剤選択のために行った遺伝子パネル検査であったが、副次的に確定診断を得ることに寄与した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本症例の要旨は第 186 回日本肺癌学会関東支部学術集会で発表した。

## REFERENCES

1. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature*. 2020;578:82-93.
2. Saito M, Shiraishi K, Kunitoh H, Takenoshita S, Yokota J, Kohno T. Gene aberrations for precision medicine against lung adenocarcinoma. *Cancer Sci*. 2016;107:713-720.
3. Goto T, Hirotsu Y, Mochizuki H, Nakagomi T, Shikata D, Yokoyama Y, et al. Mutational analysis of multiple lung cancers: Discrimination between primary and metastatic lung cancers by genomic profile. *Oncotarget*. 2017;8:31133-31143.
4. Chang JC, Alex D, Bott M, Tan KS, Seshan V, Golden A, et al. Comprehensive Next-Generation Sequencing Unambiguously Distinguishes Separate Primary Lung Carcinomas From Intrapulmonary Metastases: Comparison with Standard Histopathologic Approach. *Clin Cancer Res*. 2019;25:7113-7125.
5. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature*. 2015;517:576-582.
6. Watson JD, Baker TA, Bell SP, Gann A, Levine M, Losick R. ワトソン遺伝子の分子生物学. 第 6 版. 東京電機大学出版局; 2012:257-282.
7. Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, Durinck S, De Rienzo A, Modrusan Z, et al. Comprehensive

- genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet.* 2016;48:407-416.
8. Wang Z, Li Y, Kong D, Sarkar FH. The role of Notch signaling pathway in epithelial-mesenchymal transition (EMT) during development and tumor aggressiveness. *Curr Drug Targets.* 2010;11:745-751.
  9. Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med.* 2015;372:2481-2498.
  10. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131:803-820.
  11. Le Loarer F, Watson S, Pierron G, de Montpreville VT, Ballet S, Firmin N, et al. SMARCA4 inactivation defines a group of undifferentiated thoracic malignancies transcriptionally related to BAF-deficient sarcomas. *Nat Genet.* 2015;47:1200-1205.
  12. Yoshida A, Kobayashi E, Kubo T, Kodaira M, Motoi T, Motoi N, et al. Clinicopathological and molecular characterization of SMARCA4-deficient thoracic sarcomas with comparison to potentially related entities. *Mod Pathol.* 2017;30:797-809.
  13. Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, Kato M, Fujiwara Y, Shimomura A, et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci.* 2019;110:1480-1490.
  14. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet.* 2019;51:202-206.
  15. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2391-2402.