症例

Invasive micropapillary carcinomaの成分を認めた 炎症性乳癌の1例

福井大学医学部第1外科, 同附属病院病理部*

前 田 浩 幸 本 多 桂 村 上 真
廣 野 靖 夫 五 井 孝 憲 石 田 誠
飯 田 敦 片 山 寛 次 山 口 明 夫
今 村 好 章*

A Case of Inflammatory Breast Cancer Containing the Component of Invasive Micropapillary Carcinoma

Hiroyuki MAEDA, Kei HONDA, Makoto MURAKAMI,
Yasuo HIRONO, Takanori GOI, Makoto ISHIDA,
Atsushi IIDA, Kanji KATAYAMA, Akio YAMAGUCHI
and Yoshiaki IMAMURA*

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Fukui

**Division of Surgical Pathology, University of Fukui Hospital*

症例は47歳, 女性, 閉経前。右腋窩腫瘍と右乳房腫脹を主訴に, 2002年に当科を紹介受診した。右乳房全体の発赤, 硬結と両側腋窩リンパ節腫脹あり, 針生検にて硬癌と診断され, T4d, N2, M1 (LYM), 病期IVと診断した。3回の動注化学療法後, 右胸筋温存乳房切除術と左腋窩リンパ節生検を施行した。切除標本では, 右乳腺の約50%は硬癌で, 残り約50%の乳腺と両側腋窩リンパ節にinvasive micropapillary carcinoma (以下IMPCと記す)を認めた。治療開始後11カ月で, 左乳房左腋窩リンパ節転移, 胸椎転移を認め, 左胸筋温存乳房切除術と放射線治療を施行した。左乳腺, 左腋窩および左胸骨傍リンパ節に, IMPCの組織像を認めた。治療開始後1年8カ月で肝転移が出現し, 治療開始後3年1カ月で癌性髄膜炎を併発し, 永眠された。IMPCの成分を認めた稀な炎症性乳癌の1例を報告した。

索引用語: 炎症性乳癌 (inflammatory breast cancer), invasive micropapillary carcinoma

はじめに

乳腺のinvasive micropapillary carcinoma (以下IMPCと記す)は, 1993年にSiriaunkgulが最初に報告し¹⁾, 浸潤性乳管癌の特殊型として提唱したもので, 近年その報告例が散見される。その特徴は, 高頻度にかつ高度のリンパ管侵襲を伴うことである。炎症性乳癌にこの組織像がみられるこ

ともあるとされているが, その報告例は稀である²⁾。今回われわれは, IMPCの成分を認めた炎症性乳癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 47歳, 女性, 閉経前。
主 訴: 右腋窩腫瘍, 右乳房腫脹。
既往歴: 特記すべきことなし。

Fig.1 Craniocaudal mammogram of the right breast shows skin thickening and diffuse increased density.

家族歴：母が悪性リンパ腫。

現病歴：2001年12月より右腋窩腫瘍を認め、さらに右乳房腫脹が出現し、徐々に増悪してきたため、2002年5月に当科外来を紹介受診した。

入院時現症：右乳房に16×13cmの硬結と15×12.5cmの皮膚の発赤があり、右腋窩に可動性のない弾性硬のリンパ節を触知した。左腋窩に可動性にある弾性硬のリンパ節を触知した。

入院時検査所見：WBC 2,000/ μ l, Hb 10.0g/dl, PLT 353×10^3 / μ l, CEA 0.9 ng/ml, CA15-3 192 U/ml, BCA225 350 U/mlと白血球低下、貧血、腫瘍マーカー高値を認めた。骨髓生検では異常を認めなかった。

マンモグラフィー：右乳腺全体のX線透過性が低下し、皮膚の肥厚像を認めた (Fig.1)。

乳房超音波検査：右乳腺全体が、内部不均質な低エコー像を示した。

胸腹部CT検査：右乳腺全体が腫脹し、両側腋窩に腫大したリンパ節を認めた。肺転移なし。肝転移なし。

骨シンチグラフィー：骨転移なし。

右乳房針生検：Invasive ductal carcinoma, scirrhous carcinomaと診断された。

入院後の経過：T4d, N2, M1 (LYM) stage IV

Fig. 2a Nests composed of 5 to 20 neoplastic cells are seen on the background of artifactually created space and spongy stroma in the right breast (H&E $\times 100$).

Fig. 2b Lymphatic invasion of invasive micropapillary carcinoma (H&E $\times 400$). $\frac{a}{b}$

と診断された。白血球低下あり、全身化学療法では副作用が強いことが予想されたため、動注化学療法を施行した。右鎖骨下、右内胸動脈より、5-FU 330mg/m², epirubicin 40mg/m²の動注化学療法を3週毎に3回施行した。各サイクルのはじめにcyclophosphamide 100mg/bodyを7日間内服させた。右乳房腫瘍の59%の縮小を認め、右胸筋温乳房切除術 (Bt+Ax, Level II) および左腋窩リンパ節生検を施行した。

病理組織所見：乳腺全体が腫瘍に置換され、化学療法による線維化と壊死像を認めた。動注化学療法の効果はgrade 1aと診断された。腫瘍全体のほぼ50%は、scirrhous carcinomaを呈していた。残り約50%の腫瘍には、薄い線維性の隔壁からなる網目構造内に、micropapillary構造をとる腫瘍細胞が浮遊するように存在しており、IMPCと診

Fig. 3 The focus of intense FDG uptakes are observed in the left axilla, the thoracic vertebrae, and the left humerus. The focus of moderate FDG uptake is seen in the left breast.

断された (Fig. 2 a)。両側腋窩リンパ節に組織学的転移 (右10/11, 左2/2) を認め、同リンパ節と真皮内のリンパ管 (Fig. 2 b) にIMPCの組織像を認めた。免疫染色の結果は、ER陰性、PgR陰性、Her2 score 2であった。

術後経過：術後にFEC50の全身化学療法を4回施行したが、食欲不振、全身倦怠感のため中止した。治療開始後11カ月で、FDG-PET検査にて、左腋窩、胸椎、左上腕骨、左乳房に転移を認めた (Fig. 3)。骨転移に対する放射線治療と左胸筋温存乳房切除術 (Bt+Ax, Level 1)、左胸骨傍リンパ節生検を施行した。

再手術時病理組織所見：切除乳腺および左腋窩リンパ節、左胸骨傍リンパ節にIMPCの組織像を認めた (Fig. 4 a, 4 b)。免疫染色検査では、ER弱陽性、PgR陰性、Her2 score 3であった。EMA (Epithelial membrane antigen) の免疫染色では、間質に面した側の癌細胞集塊の表面に、EMAが強く発現しており、腫瘍細胞の極性の反転を示した (Fig. 5 a)。E-cadherinは、癌組織の細胞膜に発現していた (Fig. 5 b)。p 53は陰性で、Bcl-2は弱陽性であった。

再手術後経過：骨転移に対して、AnastrozoleとPamidronateを投与し経過観察していたが、治療開始後1年8カ月で、肝転移が出現したため、TrastuzumabとPaclitaxelを毎週投与した。肝転移は消失したが、治療開始後2年4カ月で、髄膜

Fig. 4a Metastatic invasive micropapillary carcinoma in the left breast. Invasion in lymphoducts is extensive but intraductal component is not observed (H&E, ×40).

Fig. 4b The atypical cells form pseudopapillary fragments within artifactually created spaces (H&E, ×200).

a
b

転移による頭痛、めまい、右視力低下を認めた。全脳照射にて症状は一時的に軽減したが、その後増悪し、治療開始後3年1カ月で、永眠された。

考 案

乳腺のIMPCの頻度は、津曲らの検討³⁾⁴⁾では、全乳癌の3.4%で、平均年齢は54.1歳であった。また、平均腫瘍径は2.1cmで、画像所見では、マンモグラフィ、超音波、MRIにおいては、特徴的な所見は認めなかった。病理組織所見は、特徴的な形態を示し、個々の細胞は、円柱か立方形を呈し、血管を含む結合織性の間質を欠く微小乳頭状の癌細胞のみで形成される胞巣が、結合織性の間質に囲まれた微細な網状の空間の中に浮遊するように存在する。個々の癌胞巣において上皮の極性は反転し、間質によって囲まれた空間に向かうように癌

Fig. 5a EMA is expressed along the outer margin of neoplastic nests (EMA $\times 100$).

Fig. 5b The plasma membrane of the neoplastic cells reacts with E-cadherin (E-cadherin $\times 100$).

$\frac{a}{b}$

胞巣の外縁に分泌縁を有し、細胞質は好酸性を呈する組織像を示すとされている⁴⁾。他の組織型と併存して存在することが多く、その組織型として、硬癌、乳頭腺管癌、充実腺管癌、粘液癌に認められた。他の組織型と本組織型の占拠面積の割合は様々である。

IMPCの臨床病理学的因子の特徴として、津曲らは、91例の自験例の検討から、リンパ管侵襲陽性率、リンパ節転移陽性率はそれぞれ53.8%、71.4%と非常に高く、5年再発率は62.6%、5年生存率は50.5%と予後は不良であると報告している。腫瘍径2.0cm以下でのIMPCと硬癌の比較でも、有意差をもって、IMPCの予後が不良であるため、少しでもIMPCの成分の存在する乳癌は、悪性度が高くなると考察している⁴⁾。

IMPCは、リンパ管侵襲陽性率とリンパ節転移

率が高率であると報告されており³⁾、本症例においても、初回右炎症性乳癌手術時には、原発乳癌腫瘍の約50%と、真皮内のリンパ管や両側腋窩リンパ節にIMPCの組織像を認めた。2回目の左乳房転移時の手術標本では、左乳房転移巣、左腋窩や左胸骨傍のリンパ節に、IMPCの組織像を認め、リンパ節転移を強く認めた。しかし、経過中に全身の骨転移や肝転移も認められ、血行性転移もきたしていた。

stage IV乳癌の治療方針は、化学療法や内分泌療法、抗体治療などの全身療法が主体となり、局所制御がQOLの向上につながる場合に手術を考慮すべきとされている⁵⁾。そして遠隔転移を有する炎症性乳癌に対する乳房切除術は、一般に予後延長に関与しない。本症例は、対側腋窩リンパ節転移を有する炎症性乳癌であり、手術適応がないものと思われた。しかし、治療前の白血球が2,000/ μ lと低下していたこと、原発腫瘍のホルモン受容体が陰性であったことや全身化学療法による悪心嘔吐が強く化学療法の継続を希望されなかったことなどから、十分な全身療法が施行できず局所のQOLを損なうことが予想された。このため患者が手術治療を希望され、原発腫瘍および対側乳房転移に対して乳房切除術を施行した。局所コントロールは良好で、脳転移が出現し全身状態が悪化するまで入浴されていた。

われわれが、1993年以降のIMPCの報告例^{1)6)~16)}を調べた限りでは、炎症性乳癌は1例のみ認められた¹²⁾。また、真皮内のリンパ管浸潤を、IMPC 62例中11例(18%)に認めたとする報告¹⁴⁾があったが、臨床的に炎症性乳癌であるとの記載は認めなかったことから、本症例は稀なIMPC症例といえることができる。

炎症性乳癌の予後は、化学療法の施行により改善してきているが、その3年生存率は、stage IIIB 41.3%、stage IV 12.5%との報告¹⁷⁾があり、遠隔転移を有する症例の予後は不良である。今回の報告例は、遠隔リンパ節転移を伴う炎症性乳癌で、IMPCという浸潤性乳管癌よりも悪性度の高い組織型を含んでいたが、集学的治療により治療開始後3年1ヵ月と比較的長期間生存し、良好な局所コントロールが得られた。その要因として、epir-

ubicinと5-FUを用いた3回の動注化学療法により、59%の縮小率(PR)が得られ、切除断端陰性の乳房切除術を施行できたことと、TrastuzumabとPaclitaxelを投与し、肝転移が消失したことが考えられた。本症例の経過から、炎症性乳癌の組織型に悪性度の高いIMPCを認めても、通常の集学的治療により比較的良好なQOLが得られることが示された。

結 語

浸潤性乳管癌と比較し悪性度の高い組織型であるIMPCの成分を認めた、稀な炎症性乳癌の1例を報告した。

参考文献

- 1) Siriaunkgul S, Tavassoli FA : Invasive Micropapillary carcinoma of the Breast. *Modern Pathology* 6 : 660-662, 1993
- 2) 秋山 太 : Invasive micropapillary carcinoma. *病理と臨* 19 : 474-476, 2001
- 3) 津曲幸二, 坂元吾偉, 秋山太他 : 乳腺のInvasive Micropapillary Carcinomaの臨床病理学的検討. *乳癌の臨* 16 : 341-348, 2001
- 4) 津曲幸二, 坂元吾偉, 秋山太他 : 乳腺のInvasive Micropapillary Carcinomaの病理診断と臨床的意義. *乳癌の臨* 16 : 441-447, 2001
- 5) 福田護 : 進行乳癌の外科治療. *医事新報* 3759 : 37-40, 1996
- 6) Luna-More S, Gonzalez B, Acedo C, et al : Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast. A New Special Type of Invasive Mammary Carcinoma. *Path Res Pract* 190 : 668-674, 1994
- 7) Luna-More S, de los Santos F, Breton JJ, et al : Estrogen and Progesterone Receptors, C-ERBB-2, p53, BCL-2 in Thirty-three Invasive Micropapillary Breast Carcinomas. *Path Res Pract* 192 : 27-32, 1996
- 8) Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, et al : Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast : A Prognostic Study. *Human Pathology* 30 : 1459-1463, 1999
- 9) Luna-More S, Casquero S, Perez-Mellado A, et al : Importance of Estrogen Receptors for the Behavior of Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast. Review of 68 cases with Follow-up of 54. *Pathol Res Pract* 196 : 35-39, 2000
- 10) Walsh MM, Bleiweiss IJ : Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast : Eighty Cases of an Underrecognized Entity. *Human Pathology* 32 : 583-589, 2001
- 11) Nassar H, Wallis T, Andea A, et al : Clinicopathologic Analysis of Invasive Micropapillary Defferewbtiation in Breast Carcinoma. *Mod Pathol* 14 : 836-841, 2001
- 12) Gunhan-Bilgen I, Zekioglu O, Ustun EE, et al : Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast : Clinical, Mammographic, and Sonographic Findings with Histopathologic Correlation. *AJR* 179 : 927-931, 2002
- 13) Amendoeira I, Magalhaes J : Invasive Micropapillary carcinoma of the Breast : Are the Pure Forms More Aggressive than the Mixed Forms? *Breast J* 9 : 337-338, 2003
- 14) Pattinato G, Manivel CJ, Panico L, et al : Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast. Clinicopathologic Study of 62 Cases of a Poorly Recognized Variant With Highly Aggressive Behavior. *Am J Clin Pathol* 121 : 857-866, 2004
- 15) Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, et al : Invasive Micropapillary Carcinoma of the breast : high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology* 44 : 18-23, 2004
- 16) De La Cruz C, Moriya T, Endoh M, et al : Invasive micropapillary carcinoma of the breast : Clinicopathological and immunohistochemical study. *Pathology International* 54 : 90-96, 2004
- 17) Curcio LD, Rupp E, Williams WL, et al : Beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer - a reassessment of margin status. *Annals of Surgical Oncology* 6 : 249-254, 1999