症 例

術後早期に局所再発を認め急速な転帰をたどった乳腺紡錘細胞癌の1例

石切生喜病院乳腺外科¹⁾, 同 病理診断科²⁾

高 田 晃 次¹⁾ 宮 下 晶 恵¹⁾ 川 尻 成 美¹⁾ 若 狭 研 一²⁾

乳腺紡錘細胞癌自体が稀な乳癌であるが、今回われわれは、術後早期に局所再発を認め急速な転帰をたどった乳腺紡錘細胞癌の1例を経験した。症例は55歳、女性。左乳腺のしこりを主訴に近医を受診し、生検で乳腺紡錘細胞癌と診断されたため、当院へ紹介となった。術前精査にて左乳腺紡錘細胞癌 cT2N0M0 cStage IIA と診断して、左乳房部分切除術とセンチネルリンパ節生検を施行した。アジュバント化学療法中に左腋窩部のしこりの増大と左乳腺全体の皮膚肥厚を認め、生検にて再発と診断された。画像検査で遠隔転移を認めず完全切除可能と考え、術後64日目に両胸筋を一部合併切除する左乳房全摘術と腋窩リンパ節郭清術を施行した。手術標本の病理検査結果では再発腫瘍は転移性リンパ節と一塊となり、腫瘍径は85mmに及んだ。再手術2週後に皮膚転移やリンパ節転移を認めた。その後、放射線治療や数種類の化学療法を行うも効果が乏しく、初回手術6カ月後に死亡した。

索引用語：紡錘細胞癌，乳癌，化学療法抵抗性

はじめに

乳癌の中で、乳腺紡錘細胞癌は比較的稀な組織型である。治療や予後に関してはエビデンスが少なく、手術・化学療法ともに通常の浸潤性乳管癌と同様に行われているが、急性増悪した報告が散見されている。今回われわれは、術後早期に局所再発と急性増悪を認め、放射線治療や多種の化学療法に治療抵抗性を示し、急速な転帰をたどった乳腺紡錘細胞癌の1例を経験したので、若干の文献を踏まえて報告する。

症 例

症例：55歳、女性。

主訴：左乳腺のしこり。

現病歴：2週間前から左乳腺のしこりを自覚し、近医を受診した。乳腺超音波検査にて左乳腺内に腫瘍が認められたため針生検を施行し、乳腺紡錘細胞癌と診断されたため、精査加療目的に当院へ紹介となった。

既往歴：手術歴はなく、内服加療中の併存疾患もなし。10カ月前に受診した検診マンモグラフィーでも異常は指摘されなかった。

家族歴：特記すべき事項なし。

理学所見：乳頭腫瘤間距離（NTD）21mmの左乳房外下部領域に可動性を有する20×20mm大の弾性硬な腫瘍を触知した。

乳腺超音波検査所見：NTD 31mmの左乳房D領域に24.2×20.0×14.6mm大の境界不明瞭な低エコー腫瘍が認められた（Fig. 1a）。皮膚や大胸筋への浸潤所見もなく、所属リンパ節に有意な腫脹は認められなかった。

血液検査：血算・生化学に特記すべき所見はなく、腫瘍マーカーの上昇も認められなかった。

胸腹部造影CT所見：左乳腺CD領域に軽度造影される31.6mm大の不整形の腫瘍影を認める。遠隔転移は認められなかった（Fig. 1b）。

造影MRI所見：左乳腺CD領域に、T1強調画像では均一な低信号、T2強調画像では不均一な等～高信号を呈する、辺縁が不整な直径2cm大の結節が認められた（Fig. 1c）。Spiculaも伴っており、乳管内進展も軽度認められた。

骨シンチグラフィー検査所見：異常集積や欠損は指摘できず。

針生検病理学的所見：紡錘形細胞のびまん性の増殖があり、核は紡錘形で中等度の異型があり、細胞境界

2020年3月24日受付 2020年6月8日採用

〈所属施設住所〉

〒579-8026 東大阪市弥生町18-28

Fig. 1 Preoperative examination findings: (a) Ultrasonography revealed a 24-mm hypoechoic mass with indistinct boundaries. (b) Computed tomography revealed a left mammary tumor without invasion to the skin or pectoralis major (arrow). (c) Fat suppression T2-weighted imaging revealed a high-signal tumor with a little intraductal extension (arrow). (d) Pathological findings on needle biopsy showed a spindle cell carcinoma with proliferation in the stroma (hematoxylin and eosin staining; magnification, $\times 20$).

は不明瞭である (Fig. 1d). 全体が肉腫様で、明らかな上皮性の部分は認めなかったが、AE1/AE3の免疫組織化学染色が陽性であり、紡錘細胞癌と診断する。ER: 0%, PgR: 0%, HER2: 0, Ki67: 20%, AE1/AE3(+).

以上より、左乳腺紡錘細胞癌 cT2N0M0 cStage IIAと診断し、左乳房部分切除術とセンチネルリンパ節生検を施行した。センチネルリンパ節は色素法にて2個同定し、転移を認めなかったため、腋窩リンパ節郭清術は省略した。

手術標本の病理学的所見: 腫瘍は紡錘細胞よりなり、浸潤径は24mmであった。腫瘍細胞は脂肪組織まで浸潤しており、断端は不明であった。f, ly0, v0, nuclear grade 3 (mitosis 2, atypia 3), ductal spread(-). ER: 0%, PgR: 0%, HER2: 0, Ki67: 20%.

手術標本の病理学的所見から、術後補助療法としてTC療法 (Docetaxel, Cyclophosphamide) 4コース後、断端不明瞭であるため残存乳腺に放射線治療 (60Gy/30回) を行う方針とし、術後37日目にTC療法の1コースを開始した。2コース目開始前には左腋窩部のし

こりと軽度の痛みを訴えられたが、術後変化と考えられ2コース目を施行した。TC療法開始32日目には、しこりの増大と左乳房の腫脹を主訴に来院した。

理学所見: 左乳房CD領域全体の皮膚が肥厚し硬くなっていた。また、左腋窩部には約2.5cm大の腫瘍を触知した。

乳腺超音波検査所見: 左乳腺自体は内部が粗造で、術後変化か腫瘍かはっきりしなかった (Fig. 2a)。左腋窩に最大35mm大に腫大したリンパ節を認め、周囲には癒合したリンパ節を複数認めた (Fig. 2b)。

腫大したリンパ節より針生検を施行し、病理学的に乳腺紡錘細胞癌のリンパ節転移と診断された。

胸腹部単純CT所見: 左乳腺全体に軟部陰影を認め、左乳腺全体と腋窩部の皮膚肥厚が認められた (Fig. 2c)。胸筋への浸潤があり、左腋窩への連続性を認めた (Fig. 2d)。遠隔転移は認められなかった。

以上より、局所再発と腋窩リンパ節転移と診断し、再発リスクは高いが、化学療法中に日単位で増大している点や遠隔転移が明らかではない点から再手術を行う方針とし、初回手術の64日目に再度手術を行った。

Fig. 2 Findings of recurrence : Ultrasonography revealed thickening of the skin of the left mammary gland (a) and swelling of the lymph nodes (b). Computed tomography revealed thickening of the skin in the entire left mammary gland and axillary area (c), as well as a soft shadow connected to the axilla (d).

術中所見：左乳房全摘術を開始し、腫瘍が胸筋に浸潤していたため、大胸筋は1/2、小胸筋は1/3合併切除した。腋窩リンパ節は多数腫大し局所再発巣との癒合を認めた。Level 2までの郭清で、肉眼的に腫瘍残存は認めなかった。摘出標本の断面には、内部壊死を伴った白色調腫瘍が多発していた。

手術標本の病理学的所見：腫瘍は全体に癒合しており、大きさは85mmであった。腫瘍の境界は明瞭で、血管肉腫様の部分が多く、一部は粘液肉腫様、線維肉腫様である。いずれも肉腫様で、明らかな上皮性の部分は認めなかった。p, ly1, v0, nuclear grade 3(mitosis 2, atypia 3)。ER: 0%, PgR: 0%, HER2: 0, Ki67: 25%, AE1/AE3(+), CD31(-), Vimentin(+).

遺伝子検査も施行したが、BRCAに変異はなく、MSI検査も陰性であった。

再手術後11日目には腋窩リンパ節転移が出現し、15日目には前胸部正中にも皮膚転移が出現してきた。化学療法抵抗性をもつため、腋窩リンパ節転移は局所麻酔下で切除し、再手術後21日目より左胸壁と鎖骨上領域に放射線治療を開始した。

放射線開始後、照射野内の皮膚転移に明らかな増大は認めなかったが、照射開始25日目には照射野外の背部や側腹部に皮膚転移が出現し、CTで肺転移も出現した。Eliabulinやweekly Paclitaxel+Bevacizumab, 22C3抗体によるPDL1陽性腫瘍細胞の割合(tumor proportion score; TPS)が50%であったため自費診療としてAtezolizumab+nab-Paclitaxel療法を行ったが、それぞれ1コース中に皮膚転移の明らかな増大を認めたために中止となり、以降はBSCの方針として初回手術6カ月後に死亡した。

考 察

乳腺紡錘細胞癌は、本邦では乳癌全体の0.08-0.72%と言われ、稀な組織型である¹⁾。発症年齢は平均50歳台と比較的高齢者に多いが、19歳から92歳までの報告があり、発症年齢分布の幅は広い^{2)~4)}。増殖速度は極めて速いため腫瘍を主訴に発見されることが多く、診断時には比較的腫瘍径が大きいとされている¹⁾²⁾。また、その増殖速度によって内部に出血や壊死を起こすために嚢胞化傾向を示すことが多い¹⁾⁵⁾。病理学的組織診断にて確定診断されるが、肉腫様部分と上皮性の

性質の両特徴を示すことが重要であり、中心壊死による影響や不適切な生検にて診断に難渋することもある^{6)~8)}。サブタイプとしては、ER・PgR・HER2の全てが陰性である、いわゆるトリプルネガティブを示し、さらに核異型度もグレード3を示すことが多い⁴⁾⁹⁾。しかし、腫瘍径が大きい割にはリンパ節転移の頻度は少ないとされている¹⁰⁾。再発に関しても、リンパ節転移は少なく血行性転移が多く、肺が最多で、次いで骨である¹¹⁾。

治療は外科的切除が必要となってくるが、薬物治療に関して考察していく。海外の研究報告では、2010年以降に乳腺紡錘細胞癌のみを検討した研究は少なく、乳腺紡錘細胞癌はmetaplastic carcinoma(化生癌)としての研究に含まれてくる。化生癌はトリプルネガティブの浸潤性乳管癌より化学療法への治療効果が乏しく予後が悪いが、扁平上皮癌と乳腺紡錘細胞癌の予後は変わらないという報告が多い¹²⁾¹³⁾。また、発見時に腫瘍径が大きいことが多いため、術前化学療法を選択されることも多いが、化学療法の治療効果が低いので勧められないと報告もある¹⁴⁾。

つまり、乳腺紡錘細胞癌は化学療法に抵抗性を認め予後が悪いという見解が多いが、症例が少ないためにエビデンスがなく、手術や化学療法は浸潤性乳管癌と同様に行われている⁶⁾。多くの乳腺紡錘細胞癌の増殖速度は浸潤性乳管癌と大きな違いがない。しかし、本邦報告例では、自験例のように多種の化学療法に抵抗性を持ち、週単位で急性増悪する乳腺紡錘細胞癌の報告が散見される。病理学的に違いは認められていないが、別疾患のように検討しないといけないのではないかと考える。そのような症例に対して、短期間ながら特定の化学療法に治療効果を認めたという報告もある。まず、宮里らは術後肺転移再発に対して、EC療法にて縮小効果が認められ、3カ月後にPDとなったと報告している⁷⁾。海外でもFEC療法が一部で効果があったという報告もある¹³⁾¹⁵⁾。しかし、FEC療法中に腫瘍の増大を認めたり⁴⁾¹⁶⁾、術後再発に対してFEC療法を行っても効果がなかったという報告がある¹⁷⁾。その他にもFEC療法を行った報告は散見されるが、宮里らのような明らかな治療効果を報告したものなかった。続いて、高井らは、Eribulinにて胸水減少などの効果を1カ月ほど認めたことを報告している¹⁸⁾。しかし、自験例や河合らの報告では、Eribulinは全く効果が認められなかった¹⁹⁾。その他には、村田らがCPT-11にて肺転移の一次的な縮小効果を報告しているが³⁾、

その他にこのような乳腺紡錘細胞癌に投与した報告はなかった。また、術後早期に局所再発、急性増悪を呈した症例に対して、再手術後に骨軟部肉腫に準じてIfosfamide + Doxorubicin療法と放射線療法を補助療法として行うことで、その後3年間再発を認めなかったという報告もある¹⁷⁾。この治療法は海外でも報告があるが¹⁵⁾、本邦では他に報告が認められなかった。その他で行われた治療として、タキサン系抗癌剤(自験例を含む)⁴⁾⁷⁾¹⁶⁾¹⁹⁾、Bevacizumab + PTX療法(自験例を含む)¹⁾、XC療法³⁾、TS-1⁷⁾、Binorelbine⁴⁾⁷⁾があるが、それぞれ無効であったと報告されている。

つまり、本邦報告例をまとめると、画像評価はできないものの補助療法としてIfosfamide + Doxorubicin療法に効果があったと思われる報告や、一時的にしる再発に対してEC療法、Eribulin、CPT-11の治療効果の報告がある。乳腺紡錘細胞癌は、肉腫様部分や上皮性部分といった混成腫瘍であり、部分的に効果があったのかもしれない。

現状は、このような乳腺紡錘細胞癌に対しての薬物療法は、既報の報告を踏まえつつ選択していかなければならないだろう。近年、化生癌ではEGFRが過剰発現していることが多いこと²⁰⁾やBRCA2・TP53・PIK-3CAの変異が高かったこと¹⁴⁾²¹⁾、PDL1の発現が高いこと²¹⁾が報告されている。EGFR過剰発現している化生癌に対して分子標的剤の有効性の報告もある²²⁾。本邦報告例でBRCAやPDL1の結果を報告したものはなかった。自験例では、BRCAは陰性であり、また、PDL1の発現は高かったもののAtezolizumab + nab-Paclitaxel療法の効果はなかった。今後、更なる症例の積み重ねと検討を行い、化学療法治療抵抗性の乳癌に対する個別化治療が進んでくることが期待せざる得ない。

結 語

今回われわれは、術後早期に局所再発を認め急速な転帰をたどった乳腺紡錘細胞癌の1例を経験した。

保険外診療(自費診療)に関しては、当院 石切生喜病院の院内倫理委員会の承認を得ている。また、自験例の全治療経過・検査結果に関して学会発表や論文掲載することを、生前に患者本人より同意を得ている。

利益相反：なし

文 献

- 1) 前村道生, 泉 雄勝, 石田常博他: 乳腺紡錘細胞癌の11例 とくに嚢胞化傾向について. 癌の臨

- 1990 ; 36 : 2167-2172
- 2) 飯塚美紗都, 榎本克久, 櫻井健一他 : 術前化学療法中の急速増大した乳腺紡錘細胞癌の1例. 日大医誌 2012 ; 71 : 269-272
 - 3) 村田 透, 藤井正宏, 青木桃子他 : 急激な肺転移の増悪による呼吸不全に対しイリノテカンが有用であった乳腺紡錘細胞癌の1例. 癌と化療 2011 ; 38 : 431-434
 - 4) 平尾具子, 細井孝純, 青松幸雄他 : 乳腺紡錘細胞癌の2例. 日外科系連会誌 2014 ; 39 : 874-881
 - 5) Kaufman MW, Marti JR, Gallager HS, et al : Carcinoma of the breast with pseudosarcomatous metaplasia. Cancer 1984 ; 53 : 1908-1917
 - 6) Carter MR, Hornick JL, Lester S, et al : Spindle cell (sarcomatoid) carcinoma of the breast : a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 29 cases. Am J Surg Pathol 2006 ; 30 : 300-309
 - 7) 宮里恵子, 蔵下 要, 村井美知子他 : 急激に進行し, まれな転移形式をとった乳腺紡錘細胞癌の1例. 乳癌の臨 2009 ; 24 : 125-129
 - 8) 小橋俊彦, 黒田義則, 天野尋暢他 : 片側に紡錘細胞癌を生じた同時性両側乳癌の1例. 日臨外会誌 1998 ; 59 : 1784-1787
 - 9) Khan HN, Wyld L, Dunne B, et al : Spindle cell carcinoma of the breast : a case series of a rare histological subtype. Eur J Surg Oncol 2003 ; 29 : 600-603
 - 10) Gersell DJ, Katzenstein AL : Spindle cell carcinoma of the breast. A clinicopathologic and ultrastructural study. Hum Pathol 1981 ; 12 : 550-561
 - 11) McKinnon E, Xiao P : Metaplastic carcinoma of the breast. Arch Pathol Lab Med 2015 ; 139 : 819-822
 - 12) El Zein D, Hughes M, Kumar S, et al : Metaplastic Carcinoma of the Breast Is More Aggressive Than Triple-negative Breast Cancer : A Study From a Single Institution and Review of Literature. Clin Breast Cancer 2017 ; 17 : 382-391
 - 13) Takala S, Heikkilä P, Nevanlinna H, et al : Metaplastic carcinoma of the breast : Prognosis and response to systemic treatment in metastatic disease. Breast J 2019 ; 25 : 418-424
 - 14) Al-Hilli Z, Choong G, Keeney MG, et al : Metaplastic breast cancer has a poor response to neoadjuvant systemic therapy. Breast Cancer Res Treat 2019 ; 176 : 709-716
 - 15) Hennessy BT, Giordano S, Broglio K, et al : Biphasic metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast. Ann Oncol 2006 ; 17 : 605-613
 - 16) 大城良太, 芝 英一, 春日井務 : 術前化学療法が無効であった乳腺Spindle cell carcinomaの1例. 日外科系連会誌 2019 ; 44 : 674-679
 - 17) 小松雅子, 佐古田洋子, 石川 泰他 : 乳腺紡錘細胞癌の3例. 乳癌の臨 2013 ; 28 : 597-604
 - 18) 高井真紀, 増野浩二郎, 野田美和他 : 化学療法抵抗性で急速な転帰をとった乳腺原発紡錘細胞癌の1例. 日臨外会誌 2015 ; 76 : 2111-2115
 - 19) 河合 央, 好川ちひろ, 河崎健人他 : 急速な増大が確認され術後早期に再発して急速な転帰をたどった乳腺紡錘細胞癌の1例. 癌と化療 2018 ; 45 : 498-500
 - 20) Gilbert JA, Goetz MP, Reynolds CA, et al : Molecular analysis of metaplastic breast carcinoma : high EGFR copy number via aneusomy. Mol Cancer Ther 2008 ; 7 : 944-951
 - 21) Tray N, Taff J, Singh B, et al : Metaplastic breast cancers : Genomic profiling, mutational burden and tumor-infiltrating lymphocytes. Breast 2019 ; 44 : 29-32
 - 22) Leibl S, Moinfar F : Metaplastic breast carcinomas are negative for Her-2 but frequently express EGFR (Her-1) : potential relevance to adjuvant treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors? J Clin Pathol 2005 ; 58 : 700-704

SPINDLE CELL CARCINOMA OF THE BREAST WITH
EARLY LOCAL RECURRENCE AFTER SURGERYKoji TAKADA¹⁾, Masae MIYASHITA¹⁾, Hidemi KAWAJIRI¹⁾ and Kenichi WAKASA²⁾Departments of Breast Surgery¹⁾ and Diagnostic Pathology²⁾, Ishikiriseiki Hospital

We encountered a case of spindle cell carcinoma of the breast a rare type of breast cancer with early local recurrence after surgery and rapid outcomes. A 55-year-old woman presented to our hospital with a lump in her left breast ; pathological examination indicated a spindle cell carcinoma of the breast. Preoperative imaging revealed a 24-mm tumor in the left mammary gland and no axillary lymph node or distant metastasis. The patient underwent breast-conserving surgery and sentinel lymph node biopsy for the spindle cell carcinoma of the breast (cT2N0M0 cStage IIA). During postoperative adjuvant chemotherapy, we observed an increase in the size of the lumps in the left axilla as well as skin thickening of the entire left mammary gland. The patient was diagnosed with pathological recurrence on core needle biopsy. On the 64th postoperative day, left mastectomy with partial resection of the pectoralis muscle and axillary lymph node dissection were performed because the tumor showed chemotherapy resistance and no distant metastases were observed. Postoperative pathological examination revealed that the recurrent tumor had coalesced and reached a diameter of 85 mm. Two weeks after the reoperation, skin metastasis and lymph node metastasis were found. Subsequently, radiotherapy and some chemotherapy regimens were ineffective. Eventually, the patient died 6 months after the first operation.

Key words : spindle cell carcinoma, breast cancer, chemotherapy resistance