症 例

同側乳房内に浸潤性小葉癌が併存した葉状腫瘍の1例

神戸市立西神戸医療センター乳腺外科¹⁾, 同 病理診断科²⁾

大 山 友 梨¹⁾ 奥 野 敏 隆¹⁾ 浅 井 沙 月²⁾ 石 原 美 佐²⁾

葉状腫瘍には、時として乳癌が併存する。今回、同側乳房内に浸潤性小葉癌が併存した葉状腫瘍を経験したので報告する。症例は67歳、女性。初診の半年前から自覚していた右乳房腫瘍の急速増大を認め、受診した。右乳房CD区域にドーム状に隆起する7 cmの腫瘍を認め、超音波検査では円形、境界明瞭平滑で内部不均質な低～等エコーを呈する腫瘍を認めた。針生検で葉状腫瘍と診断、乳房全切除術とレベルⅠリンパ節郭清術を施行した。病理診断では9 cmの境界悪性葉状腫瘍に近接して浸潤性小葉癌が併存していた。葉状腫瘍に乳癌が合併した場合、併存する乳癌に準じた追加治療が必要となる。自験例では同時にレベルⅠリンパ節郭清術を行い、癌転移陰性であったため追加手術は不要と判断した。術後補助治療として乳癌に準じて内分泌療法を行い、経過観察中である。

索引用語：葉状腫瘍、乳癌、浸潤性小葉癌

緒 言

葉状腫瘍は全乳腺腫瘍の1%に満たない稀な腫瘍で¹⁾、さらにその1～2%の頻度で乳癌を合併するとされる²⁾。今回、同側乳房内に浸潤性小葉癌を合併した葉状腫瘍の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：67歳、女性。

主訴：右乳房腫瘍。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：母；膀胱癌。

現病歴：初診の半年前から自覚していた右乳房腫瘍が急速に増大し、出血を伴うようになったため2020年1月に当科を受診した。

初診時局所所見：右乳房CD区域にドーム状に隆起する7 cmの腫瘍を認め、皮膚潰瘍と出血を伴っていた (Fig. 1)。腫瘍はその後急速に増大して自壊し、腫瘍表面は明らかな葉状構造を呈した (Fig. 2)。

乳房超音波検査：右乳房CD区域に境界明瞭平滑で内部不均質な低～等エコーの円形腫瘍を認めた (Fig. 3)。

造影CT：右乳房C区域を首座とした7 cmを超える分葉状で辺縁不整、内部が不均一に造影される腫瘍を認めた。腫瘍深部の乳頭側に近接する結節を認めた。右腋窩にやや不均一に造影される小リンパ節を認めた。明らかな遠隔転移を示唆する所見は認めなかった (Fig. 4)。

針生検：二相性の保たれた上皮と増生した間質が見られ、間質には紡錘形細胞が増生していた。核異型は軽度で、核分裂像は1-2/10 high power field (HPF) と少数であり、良性葉状腫瘍と診断した。Ki-67 labeling indexが18.2%とやや高度であることから、境界病変の可能性も示唆された。

手術：造影CTで右腋窩レベルⅠリンパ節の腫大を認め、術中にも肉眼的に腫大を認めたため腫瘍のリンパ節転移を否定できず、乳房全切除術およびレベルⅠリンパ節郭清を施行した。

摘出病変の肉眼的所見：割面にて10.0×7.0×9.0 cmの境界明瞭な大型の乳頭状構造を呈する灰白色の充実性腫瘍を認めた。腫瘍深部に近接して2.5×1.0×1.8 cmの境界不明瞭な結節状病変を認めた (Fig. 5)。

病理組織学的所見：主腫瘍部分は9.0×9.0×6.0 cmで、紡錘形細胞の増殖した豊富な間質を伴う葉状構造を呈し、一部で核異型の高い領域を認めた。核分裂像を最も高度な領域で6/10 HPF認め、境界病変の葉状

2020年9月30日受付 2021年1月24日採用

〈所属施設住所〉

〒651-2273 神戸市西区梶台5-7-1

Fig. 1 初診時局所所見：右乳房CD区域にドーム状に隆起する7cmの腫瘍を認め、皮膚潰瘍と出血を伴っていた。

Fig. 2 初診から1週間後：腫瘍は1週間で増大して自壊し、腫瘍表面は肉眼的に明らかな葉状構造を呈した。

腫瘍と診断した (Fig. 6)。腫瘍深部に隣接して充実性胞巣状に、あるいは間質内を索状かつ孤立性に浸潤する腫瘍細胞を認め、E-cadherin発現低下も併せて浸潤性小葉癌と診断した (Fig. 7)。免疫組織学的には、浸潤性小葉癌ではエストロゲンレセプター (ER)、プロゲステロンレセプター (PgR) とともに陽性であったのに対し、葉状腫瘍の間質細胞ではER・PgRともに陰性であった。

郭清した右腋窩レベルリンパ節12個にはいずれも悪性所見がみられなかった。

術後治療経過：ホルモン感受性を有する浸潤性小葉癌 pT2 (25mm) N0cM0 pStage IIA に対して、術後補助療法としてアリミデックスを投与し外来で経過観察中である。

Fig. 3 乳房超音波検査：右乳房CD区域に7cmを超える、境界明瞭平滑で内部が不均一な低～等エコーを呈する円形腫瘍を認めた。

Fig. 4 造影CT：右乳房C区域を主座とする最大径10.3cmの境界明瞭な腫瘍を認め、腫瘍深部に内側方向へ突出する結節性病変を認めた (矢印)。

考 察

乳腺葉状腫瘍は40代に好発し、全乳房腫瘍の1%に満たない稀な線維上皮性腫瘍である¹⁾。さらに、葉状腫瘍の1～2%で同時性同側性に乳癌を生じると報告されている。乳癌が同時併存した葉状腫瘍の本邦報告例は、医学中央雑誌、PubMedで「乳癌」「葉状腫瘍」をキーワードとし、1970年1月から2020年4月までで検索 (会議録除く) し、47例の報告を認めた (Table 1)^{2)～37)}。平均年齢は53.4歳 (20～83歳) であった。葉状腫瘍の良悪性については良性25例、悪性13例、境界病変10例で、乳癌の局在は葉状腫瘍内22例、葉状腫瘍外26例であった。乳癌の組織型については48例中、浸

Fig. 5: a) 摘出標本：ドーム状の隆起性病変で腫瘍表面は露頭し分葉状を呈する。b) 標本断面：大型の乳頭状、境界明瞭、灰白色で10cmを超える充実性腫瘍であった。腫瘍の深部に近接して境界不明瞭な不整形の結節性病変を認めた。

$\frac{a}{b}$

潤性乳管癌21例、非浸潤性乳管癌19例、非浸潤性小葉癌4例、浸潤性小葉癌2例のほか、特殊な管状癌、扁平上皮癌、紡錘細胞癌、アポクリン癌も1例ずつと多彩であった。自験例は浸潤性小葉癌の報告としては本邦で2例目にあたり、比較的稀であると考えられた。

術前に併存乳癌の存在が明らかになっていた症例は3例のみ⁵⁾¹⁸⁾²²⁾であり、うち2例¹⁸⁾²²⁾は進行乳癌であった。一方、園田ら⁵⁾は術前MRI所見から葉状腫瘍と異なる別の腫瘍の併存を疑い、穿刺吸引細胞診でClass Vの診断を得て術前診断に至った。その他45例はいずれも術後の病理検索で初めて併存乳癌が明らかになった。特に葉状腫瘍内に乳癌を合併した場合、葉状腫瘍が病変の大部分を占めることから術前診断が極めて困難であることが予想される。

自験例でも術後初めて乳癌の併存が明らかになったが、後方視的には、術前のCTにおいて葉状腫瘍深部に接してやや性状の異なる結節性病変を指摘されており、結果的に術式には影響しなかったものの、乳癌の

Fig. 6 主腫瘍の病理組織像 (H.E.染色): a) (×2倍) 間質の増生を伴う葉状構造を認めた。b) (×40倍) 上皮の二相性は保たれ、間質には紡錘形細胞が増生していた。c) (×40倍) 一部で核異型の高い領域を認めた。核分裂像を最も高度な領域で6/10 HPF 認め、境界病変の葉状腫瘍と診断した。

$\frac{a}{b}$
 $\frac{b}{c}$

合併を念頭に置いておくことが重要であったと言える。

葉状腫瘍の外科的治療として、米国の National Com-

Fig. 7 乳癌の病理組織像 (H.E. 染色): a) ($\times 1.25$ 倍) 葉状腫瘍に隣接して浸潤する腫瘍細胞を認めた。b) ($\times 20$ 倍) 腫瘍細胞は充実性胞巣状に浸潤していた。c) ($\times 40$ 倍) 一部では間質内を索状かつ孤立性に浸潤する腫瘍細胞を認め、浸潤性小葉癌と診断した。

$\frac{a}{b}$
 c

prehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは腋窩診断は推奨されていない。術前に合併乳癌が明らかでなかった報告例では、腋窩診断を伴わない広

範局所切除または乳房切除術を施行された症例が多かった。この場合、術後に併存する乳癌の外科的治療に準じて腋窩診断や腋窩郭清などの追加手術を検討する必要がある。しかし、初回術後に併存乳癌が明らかになった症例のうち、腋窩郭清や腋窩診断を含めた追加手術が施行された症例のうち、転移を認めたものはなかった。

SEERによると葉状腫瘍の腋窩リンパ節転移は1.6% (8/498例) とされる⁴⁰⁾。自験例においては、術前の画像診断でリンパ節腫大を認め、リンパ節転移の可能性は否定できないと手術中に判断した。腫大したリンパ節はレベル I 領域に局限し、外側胸動静脈と肋間上腕神経を温存しつつ、これらのリンパ節を周囲の脂肪組織と一塊にして摘出した。結果的に12個のリンパ節を摘出したが、いずれにも腫瘍細胞の転移を認めなかった。自験例同様、術前臨床的リンパ節転移陰性で腋窩リンパ節摘出を同時または二期的に施行した症例のうち、腋窩リンパ節転移を認めた症例はなかった。

術後補助療法は、一般には併存する乳癌の組織型・Stage・悪性度などをもとに必要に応じて施行されている。葉状腫瘍の補助療法については、補助化学療法のランダム化比較試験はなく、内分泌療法に治療効果はほとんどなく推奨されない³⁹⁾。自験例では浸潤性小葉癌で組織学的悪性度分類が適用されず、リンパ節転移は認めなかったものの腫瘍径2.5cmであり、化学療法の是非について若干苦慮した。Ki-67 labeling index が7.9%と低かったこと、ホルモン感受性が強陽性であったこと、腋窩診断を含めた十分な外科的治療を施行したことを踏まえ、患者と治療方針について相談した結果、内分泌療法単独で慎重に経過観察する方針となった。

葉状腫瘍と乳癌が併存する機序として、葉状腫瘍の過形成上皮が突然変異して癌化すること、偶然発生すること⁶⁾⁸⁾¹⁰⁾¹⁷⁾などが挙げられている。Knudsenら³⁸⁾は葉状腫瘍内に発生した癌は葉状腫瘍の上皮成分が悪性化したものとしている。また、葉状腫瘍でもホルモン受容体陽性例があり、発生・増殖への女性ホルモンの関与についても論じられているが、いまだ一定の見解は得られていない。自験例のホルモン受容体の発現状況をみると、乳癌と葉状腫瘍の上皮では陽性で葉状腫瘍の間質細胞では陰性であった。葉状腫瘍と乳癌が併存する腫瘍における女性ホルモンの関与は更なる症例を通じた検討が望まれる。

Table 1 乳癌合併葉状腫瘍の本邦報告例

年齢	平均値53.4歳
葉状腫瘍の良悪性	良性：25例，境界病変：10例，悪性：13例
葉状腫瘍のホルモンレセプター（n=14）	ER（+/-）：7/7，PgR（+/-）：8/6
乳癌の組織型	IDC：20例，ILC：2例，DCIS：18例，LCIS：3例，SCC：1例 アポクリン癌：1例，紡錘細胞癌：1例 IDC+DCIS：1例，DCIS+LCIS：1例
乳癌の局在	葉状腫瘍外：26例，葉状腫瘍内：22例
乳癌のホルモンレセプター（n=22）	ER（+/-）：11/11，PgR（+/-）：11/11
手術	Tm：16例，Bp：4例，Bt：27例，NSM：1例
腋窩郭清	レベルⅠ・Ⅱ郭清：17例，センチネルリンパ節生検：7例， リンパ節サンプリング：2例，処置なし：22例
術後療法	化学療法：7例，内分泌療法：6例，放射線療法：4例， 化学・放射線療法：1例，放射線・内分泌療法：2例， なし：20例，不明：8例

IDC：浸潤性乳管癌，ILC：浸潤性小葉癌，DCIS：非浸潤性乳管癌，LCIS：非浸潤性小葉癌，SCC：扁平上皮癌，Tm：腫瘍摘出術，Bp：乳房部分切除術，Bt：乳房切除術，NSM：皮膚温存乳房切除術。

結 語

急性増大をきたした境界病変の葉状腫瘍に浸潤性小葉癌を合併した手術症例を経験した。葉状腫瘍に乳癌を合併することは稀だが，術前診断・術式選択に際して念頭に置いておく必要がある。

なお，本論文の要旨は，第203回近畿外科学会（2020年9月，大阪；Webおよび誌上開催）において報告した。

利益相反：なし

文 献

- 1) Tse G, Koo JS, Thike AA: Phyllodes tumour. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds.), WHO Classification of Tumours, 5th Edition, IARC, Lyon, 2019, p172-176
- 2) 石田常博，泉雄 勝，川井忠和他：葉状囊胞肉腫内に発生した乳癌。癌の臨 1982；28：1073-1078
- 3) Yasumura T, Matsui S, Hamajima T, et al: Infiltrating ductal carcinoma developing within cystosarcoma phyllodes—a case report-. Jpn J Surg 1988；18：326-329
- 4) 七戸俊明，坂入隆人，塚田守雄他：乳腺葉状腫瘍に乳癌の合併をみた2症例。北海道外科誌 1994；39：27-30
- 5) 園田一郎，日馬幹弘，東 皓雄他：術前診断が可

能であった巨大葉状腫瘍に隣接した非浸潤性乳管癌の1例。乳癌の臨 1996；11：371-376

- 6) 黒川敏昭，瀬戸泰士，花岡農夫他：葉状腫瘍と乳癌を合併した2例。日臨外医会誌 1997；58：554-557
- 7) 恵木浩之，若杉健三，石川哲大他：乳腺葉状腫瘍に非浸潤性乳管癌を合併した1例。日臨外医会誌 1997；58：1753-1755
- 8) 成田 洋，若杉健弘，加藤克己他：乳腺悪性葉状腫瘍に非浸潤性乳管癌を合併した1例。日臨外医会誌 1999；60：1224-1228
- 9) 宮部理香，朝戸 裕，下山 豊他：同側乳房に急速増大した浸潤性乳管癌と良性葉状腫瘍を合併した1例。乳癌の臨 1999；14：235-239
- 10) 橋本明美，生沼利倫，大荷澄江他：葉状腫瘍に浸潤性乳管癌を合併した1例。診断病理 2002；19：319-322
- 11) Kodama T, Kameyama K, Mukai M, et al: Invasive lobular carcinoma arising in phyllodes tumor of the breast. Virchows Arch 2003；442：614-616
- 12) 蓬原一茂，甲斐敏弘，竹元伸之他：乳癌を合併した葉状腫瘍の1例。Kitakanto Med J 2003；53：209
- 13) 伊藤勲子，小山 洋，原田道彦他：乳腺葉状腫瘍から発生した紡錘細胞癌の1例。乳癌の臨 2004；19：86-89

- 14) 古川義英, 野水 整, 片方直人他: 乳腺葉状腫瘍に乳癌を合併した1例. 日臨外会誌 2004; 65: 2604-2608
- 15) 重川 崇, 佐藤一彦, 田巻国義他: 乳腺良性葉状腫瘍と浸潤性乳管癌が同側乳房に併存した1症例. 乳癌の臨 2004; 19: 295-298
- 16) 千賀 脩, 金子源吾, 疋田仁志他: 非浸潤性乳管癌を合併した乳腺葉状腫瘍の2例. 日臨外会誌 2004; 65: 625-630
- 17) 門間信博, 井上幸男, 浅沼匡介他: 良性葉状腫瘍内に発生した非浸潤性乳管癌の1例. 盛岡赤十字病紀 2005; 14: 21-25
- 18) 小田原宏樹, 石田常博, 長岡 弘他: 乳腺葉状腫瘍内に発生した浸潤性乳癌の1例. 日臨外会誌 2006; 67: 2319-2323
- 19) Nomura M, Inoue Y, Fujita S, et al: A case of non-invasive ductal carcinoma arising in malignant phyllodes tumor. Breast Cancer 2006; 13: 89-94
- 20) Sugie T, Takeuchi E, Kunishima F, et al: A case of ductal carcinoma with squamous differentiation in malignant phyllodes tumor. Breast Cancer 2007; 14: 327-332
- 21) Yamaguchi R, Tanaka M, Kishimoto Y, et al: Ductal carcinoma in situ arising in a benign phyllodes tumor. Report of a case. Surg Today 2008; 38: 42-45
- 22) 門馬智之, 佐久間威之, 松壽正實他: 乳腺葉状腫瘍を合併した検診発見Stage IV乳癌の1例. 日乳癌検診会誌 2009; 18: 189-195
- 23) 井上寛子, 菅沼利行, 高島 健他: 26歳の良性葉状腫瘍に合併した非浸潤性乳管癌の1例. 日外科系連会誌 2010; 35: 739-743
- 24) 長島由紀子, 近藤潤也, 西村 拓他: 乳腺葉状腫瘍内に非浸潤性小葉癌を合併した1例. 乳癌の臨 2014; 29: 179-184
- 25) 豊田泰弘, 北條茂幸, 吉岡節子他: 同側乳腺内に境界型葉状腫瘍と非浸潤性乳管癌が併存した1例. 癌と化療 2013; 40: 2411-2413
- 26) 長島沙樹, 櫻井健一, 鈴木周平他: 葉状腫瘍と乳癌が同時性・同側に併存した2例. 癌と化療 2014; 41: 1965-1968
- 27) 楊 陽, 鈴木高祐, 宇野美恵子他: 良性葉状腫瘍に発生した浸潤性乳管癌の1例. 診断病理 2014; 31: 320-325
- 28) 中野芳明, 西 敏夫, 西前綾香他: 乳腺葉状腫瘍内に非浸潤性乳管癌と非浸潤性小葉癌が併存した1例. 日臨外会誌 2015; 76: 693-698
- 29) 國久智成, 脇田和幸, 寺村一裕他: 葉状腫瘍内に併存した浸潤性乳管癌の1例. 日臨外会誌 2015; 76: 2920-2924
- 30) 奥山伸男, 小川史洋, 金 直美他: 葉状腫瘍に合併した微小非浸潤性乳管癌の1例. 日外科系連会誌 2017; 41: 924-928
- 31) 堀切 愛, 櫻井 修, 阿部江利子他: 葉状腫瘍内に併存した浸潤性乳管癌の1例. 日臨外会誌 2017; 78: 2202-2207
- 32) 大野 玲: 非浸潤性乳管癌を併発した乳腺悪性葉状腫瘍の1例. 日外科系連会誌 2017; 41: 920-923
- 33) 田中えり, 森谷鈴子, 木村祥佳他: 良性葉状腫瘍の一部に浸潤性乳管癌を合併した1症例. 診断病理 2019; 36: 109-115
- 34) 中村 淳, 中村宏彰, 佐藤 建他: 浸潤性乳管癌が併存した83歳良性葉状腫瘍の1例. 日臨外会誌 2019; 80: 1813-1818
- 35) 鈴木美紀, 前田昭太郎, 細根 勝他: アポクリン癌を合併した悪性葉状腫瘍の1例. 日医大医会誌 2007; 3: 249
- 36) 岸本弘之, 塩田撰成, 泉 明夫他: ERおよびPgRが陽性を示した乳腺悪性葉状嚢胞内腫の1例. 外科診療 1988; 91: 239-242
- 37) 松尾康治, 千木良晴ひこ, 加藤岳人他: 良性葉状腫瘍に非浸潤性乳管癌を合併した1例. 日臨外会誌 2001; 62: 2640-2643
- 38) Knudsen PJ, Ostergaard J: Cystosarcoma phyllodes with lobular and ductal carcinoma in situ. Arch Pathol Lab Med 1987; 111: 873-875
- 39) Telli ML, Horst KC, Guardino AE, et al: Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. J Natl Compr Canc Netw 2007; 5: 324-330
- 40) Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, et al: Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. Cancer 2006; 107: 2127-2133

A CASE OF A PHYLLODES TUMOR COEXISTED WITH INVASIVE
LOBULAR CARCINOMA IN THE IPSILATERAL BREASTYuri OYAMA¹⁾, Toshitaka OKUNO¹⁾, Satsuki ASAI²⁾ and Misa ISHIHARA²⁾Departments of Breast Surgery¹⁾ and Diagnostic Pathology²⁾, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

Phyllodes tumors sometimes coexist with breast carcinoma. Here we report a case of invasive lobular carcinoma with a borderline phyllodes tumor in the ipsilateral breast. The case involved a 67-year-old woman who presented with a rapidly growing mass in the right breast, which had been recognized since half a year before the first visit. A dome-shaped tumor with 7 cm in diameter was observed in the CD area of the right breast. Ultrasound examination showed a round, well defined, hypo- to isoechoic tumor with heterogenous internal echoes. Core needle biopsy revealed a benign or borderline phyllodes tumor, so we performed right total mastectomy and level I lymph node dissection. On pathological diagnosis, invasive lobular carcinoma coexisted adjacent to the borderline phyllodes tumor of 9 cm in diameter. When a phyllodes tumor is accompanied by breast carcinoma, additional treatment according to the coexisting breast carcinoma is required. In this case, level I lymph node dissection was performed at the same time, and lymph node metastasis was found to be negative. We decided that additional surgery was not required. She has been on adjuvant endocrine therapy in the same manner as breast carcinomas.

Key words : phyllodes tumor, breast cancer, invasive lobular carcinoma