症 例

術前に乳腺葉状腫瘍と診断された粘液線維肉腫の1例

大阪急性期・総合医療センター乳腺外科¹⁾, 同 病理科²⁾, 国立病院機構大阪医療センター放射線治療科³⁾

橋 爪 咲 奈¹⁾ 田 渕 由希子¹⁾ 伏 見 博 彰²⁾

田 中 英 一³⁾ 元 村 和 由¹⁾

症例は78歳，女性．左乳房のしこりを主訴に前医を受診し，乳房腫瘍の疑いにて当科へ紹介受診となった．初診時，触診上左乳房 AC 領域に30mm大の腫瘤を触知した．超音波検査にて同部位に大きさ33×28×18mmの境界明瞭，内部不均一な分葉状低エコー腫瘤を認め，穿刺吸引細胞診を施行した．細胞診所見では葉状腫瘍と診断されたため，腫瘍縁より約1cmの安全域をとり，乳房部分切除術を施行した．術後の病理組織検査では粘液線維肉腫と診断され，放射線治療を施行した．術前に葉状腫瘍と胸壁発生の肉腫との病理学的な鑑別が困難な場合がある．今回，術前に乳腺葉状腫瘍と診断された粘液線維肉腫の1例を経験したので報告する．

索引用語：葉状腫瘍，粘液線維肉腫，乳房腫瘍

はじめに

粘液線維肉腫（myxofibrosarcoma，以下MFS）は軟部悪性腫瘍の約10%を占め，本邦の統計によると，2015年には1年間で158例，10年間の累計で959例が報告されている¹⁾．部位別では四肢の割合が高く72%を占め，体幹，特に胸壁の報告は4.3%と稀である¹⁾．今回，術前に乳腺葉状腫瘍と診断された胸壁発生のMFSの1例を経験したので報告する．

症 例

症例：78歳，女性．

現病歴：左乳房のしこりを主訴に前医を受診し，乳房腫瘍の疑いにて当科へ紹介受診となった．

既往歴：左乳房線維腺腫摘出術，くも膜下出血開頭術．

併存症：高血圧，糖尿病，子宮筋腫，Alzheimer型認知症．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：特記事項なし．

現症：左乳房 AC 領域に30mm大の腫瘤を触知．その他，右乳房や両側腋窩には明らかな異常所見なし．

血液検査所見：異常所見なし．CEA/CA15-3/NCC-

ST439は正常値．

超音波検査所見：左 AC 領域に33×28×18mmの境界明瞭，内部不均一な分葉状低エコー腫瘤を認めた（Fig. 1）．腫瘤に対して穿刺吸引細胞診を施行した．

穿刺吸引細胞診所見：粘液様物質を背景に，類円形～紡錘形の核を有する間質系と考えられる細胞が孤立散在性に多数出現している．上皮細胞は認めない（Fig. 2）．

腫瘍は超音波検査上乳房内に存在し，境界明瞭，分

Fig. 1 超音波検査所見：左乳房 AC 領域に33×28×18mmの境界明瞭・内部不均一な分葉状低エコー腫瘤を認めた．

2021年2月9日受付 2021年3月31日採用

〈所属施設住所〉

〒558-8558 大阪市住吉区万代東3-1-56

Fig. 2 穿刺吸引細胞診所見：粘液様物質を背景に類円形～紡錘形の核を持つ細胞が多数出現している。Papanicolaou染色（a： $\times 100$ ，b： $\times 400$ ）。

Fig. 3 摘出標本：腫瘍は乳腺組織を前方に圧排し，弾性軟で，境界は比較的明瞭であり，断面は黄色半透明を呈した（白矢印）。切除断端は陽性であった（黄矢印）。

Fig. 4 病理組織像：多形および奇形核の目立つ紡錘形細胞が，細胞密度の疎密を伴いながら束状に増生し，比較的広範囲に粘液状変化をきたしている。長く曲線状の血管像（a - 矢印）も特徴である。Vimentin免疫染色は陽性であり，Ki-67免疫染色では陽性細胞の占める割合が90%であった。
a：H.E.染色（ $\times 40$ ），b：H.E.染色（ $\times 400$ ），c：Vimentin免疫染色（ $\times 400$ ），d：Ki-67免疫染色（ $\times 400$ ）。

Table 1 粘液線維肉腫におけるWHO分類の変遷³⁾

	1994年	2002年	2013年	2020年
Malignant Fibrous Histiocytoma		So-called fibrohistiocytic tumors	So-called fibrohistiocytic tumors	So-called fibrohistiocytic tumors
・ storiform-pleomorphic type		Myxoid type 以外の MFH を含む		
・ giant cell type			Fibroblastic/myofibroblastic tumors	Fibroblastic/myofibroblastic tumors
(malignant giant cell tumor of soft parts)		Fibroblastic/myofibroblastic tumors	Myxofibrosarcoma を含む	Myxofibrosarcoma を含む
・ xanthomatous type (inflammatory)		Myxofibrosarcoma を含む		
・ myxoid type			Undifferentiated/unclassified sarcoma	Undifferentiated/unclassified sarcoma
・ intermediate angiomatoid fibrous histiocytoma			Myxoid type 以外の MFH を含む	Myxoid type 以外の MFH を含む

葉状であり、穿刺吸引細胞診所見で間葉系細胞が観察されたことより、葉状腫瘍と診断した。

手術所見：腫瘍直上を皮膚切開し、腫瘍より約1 cmの安全域をとり、乳房部分切除術を施行した。腫瘍は大胸筋に接して存在していたが、大胸筋との癒着は認めず、容易に剥離できた。

摘出標本の肉眼所見：腫瘍は乳房組織を前方に圧排し、弾性軟で、境界は比較的明瞭であり、断面は黄色半透明を呈した (Fig. 3)。

病理組織像：多形および奇形核の目立つ紡錘形細胞が、細胞密度の疎密を伴いながら束状に増生し、比較的広範囲に粘液状変化をきたしており、核分裂像が散見された。上皮成分は明らかではなく、上皮系マーカーCytokeratin 5/6, Cytokeratin 7, Cytokeratin 34pE 12, Cytokeratin AE1/AE3 ではいずれも陰性であり、また、腫瘍細胞はDesmin, SMA, Myogenin, S-100蛋白, HMB45免疫染色によるいずれのマーカーも陰性で、特定の分化は確認できなかった。一方、Vimentin免疫染色は陽性、Ki-67免疫染色では陽性細胞の占める割合が90%であり、これら所見より粘液線維肉腫と診断した (Fig. 4)。軟部腫瘍の組織学的悪性度評価方法であるFrench Federation Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer (以下FNCLCC) grading system²⁾ではgrade2 (腫瘍分化score2, 核分裂数score2, 腫瘍壊死score1)であった。脈管・神経侵襲は見られなかった。腫瘍は乳腺外脂肪組織まで浸潤し、切除断端に腫瘍は陽性であった (Fig. 3)。

術後経過：術後、造影CTおよびMRIを施行したが、明らかな腫瘍の残存や他臓器転移を疑う所見は認めなかった。広範切除の追加が妥当であったが、高齢・認知症・脳出血術後などによる手術のリスクを考慮した結果、追加手術を断念した。切除縁より3 cmの安全域を含めるように放射線治療 (70Gy/Linac) を施行した。放射線治療後特記すべき有害事象なく経過し、術後約18カ月の現在、無再発で経過している。

考 察

軟部肉腫は本邦にて9年間 (2006-2015年) で累計約13,000例の報告がある¹⁾。MFSは中高齢者に頻度が高く、最も多いのが70歳台で1/3を占める¹⁾。軟部腫瘍の疾患概念や組織分類は大きく変遷しており、WHO分類は2002年、2013年に、腫瘍の分化に基づいた分類方法に改定されている (Table 1)³⁾。MFSは1994年のWHOの分類では悪性線維性組織球腫 (ma-

Table 2 胸壁に発生した粘液線維肉腫の症例報告^{6)~16)}

症例 番号	文献 番号	年	年齢	性	診断法	術前診断名	手術法	免疫染色	観察期間	再発	外傷歴/ 胸部手術歴
1	6	2004	54	女	FNA	乳房肉腫	広範囲切除	なし	6ヵ月	無	
2	7	2008	20	女	CNB	線維腫	腫瘍摘出	vimentin+, desmin+, SMA+12ヵ月	無		
3	8	2012	50	女	CNB	隆起性皮膚線維肉腫	乳房部分切除	SMA+, CD34+	3年3ヵ月	無	
4	9	2014	25	男	FNA	間質肉腫	乳房切除	vimentin+, CD34+	6ヵ月	無	有
5	10	2015	59	女	なし	放射線治療後乳房肉腫	乳房切除+腋窩リンパ節郭清	なし	記載なし	記載なし	有
6	11	2015	70	男	CNB	高悪性度肉腫	広範囲切除+胸筋合併切除	なし	記載なし	記載なし	
7	12	2017	32	女	CNB	紡錘細胞癌or乳房肉腫	乳房切除	vimentin+, CD34+	記載なし	記載なし	
8	13	2007	45	女	ABC	粘液線維肉腫or葉状腫瘍	乳房切除	vimentin+	12ヵ月	無	
9	14	2018	47	男	CNB	悪性線維肉腫	広範囲切除+胸筋合併切除	vimentin+	25ヵ月	無	有
10	15	2019	55	女	CNB	悪性葉状腫瘍の再発	腫瘍摘出→乳房切除	SMA+, CD99+, CD34+	2ヵ月	局所再発*	有
11	16	2020	73	男	CNB	記載なし	乳房切除+胸筋部分切除	CD34+, MDM2+	25ヵ月	局所再発*	有

FNA: fine needle aspiration, CNB: core needle biopsy, *再発後: 外科的切除と放射線治療.

lignant fibrous histiocytoma, 以下 MFH) の中で myxoid type として分類されていたが, 2002年の改定で, 悪性線維芽細胞性腫瘍 (fibroblastic/myofibroblastic tumors) の一つに分類された. その他のMFHは2002年にはいわゆる線維組織球性腫瘍 (so-called fibrohistiocytic tumors) に, 2013年には未分化/分類不能肉腫 (undifferentiated/unclassified sarcoma) へと分類が変更された.

MFSの病理組織像としては, 粘液基質を背景に多形を伴う異型核を有する腫瘍細胞と長く曲線状の血管像を特徴とする⁴⁾. 軟部悪性腫瘍は, しばしば診断に難渋し, 免疫組織マーカーで特定の分化を確認することが時に診断の一助となる. Desminは骨格筋・平滑筋・筋線維芽細胞, Myogeninは横紋筋細胞, S-100蛋白は軟骨・脂肪細胞などへの分化を示す腫瘍にて陽性になる. Vimentin免疫染色は間葉系細胞のマーカーである. また, Ki-67蛋白質はG0期以外のすべての細胞核に発現することから, 細胞増殖能を反映するマーカーで, 腫瘍細胞における染色陽性細胞の比率である, Ki-67ラベリングインデックスが高い症例ほど増殖が速く, 悪性度が高いことを示している. 本症例では, Desmin, Myogenin, S-100蛋白は陰性, vimentin免疫染色は陽性, Ki-67ラベリングインデックスは90%であった.

また, 軟部肉腫では独自の組織学的悪性度評価方法のFNCLCC grading systemが予後と関連しているとされている²⁾. FNCLCC grading systemは腫瘍の分化度, 壊死の程度, 核分裂数の各々のスコアの合計点数より3段階のGrade分類を行うものである²⁾. 本症例ではFNCLCC grading systemはgrade2 (腫瘍分化score2, 核分裂数score2, 腫瘍壊死score1) と評価

された.

本症例において, 術前に葉状腫瘍と診断したが, 乳房部に発生する肉腫は悪性腫瘍の約0.006%と非常に稀であること⁵⁾, また, 細胞診所見では上皮細胞を認めず間質細胞のみ観察されたが, 間質系細胞成分の多い部分からの採取であれば葉状腫瘍としても矛盾がないと考えた. 組織診や, 免疫染色を行えば, MFSを鑑別診断に挙げることができたかもしれない.

国内外で報告された, 胸壁に発生したMFS症例^{6)~16)}をTable 2に示す. 11例中5例に胸壁, 乳房の手術歴や外傷歴があった. 軟部肉腫の発生の原因として, 創傷治癒時の肉芽形成の過程での線維芽細胞の増殖や活性化が関連しているとの報告があり¹⁴⁾, 動物の実験ではhepatocyte growth factor (HGF)-mesenchymal epithelial transition factor (Met) シグナル経路の伝達が促進されることにより, 創傷治癒過程で軟部肉腫が形成される可能性が示唆された¹⁷⁾. 本症例に関しても乳房良性腫瘍摘出術の既往があるため, 発症の一因となった可能性も考えられる.

MFSの局所再発の頻度は30-40%程度, また組織学的悪性度が高い (FNCLCC grading system: grade3) 症例では20-35%に肺や骨等に転移が起こるといわれており, 5年生存率は65-70%である⁴⁾. 現在MFSに有効な薬剤はほとんどなく, 一般に手術や放射線治療が施行される. 近年のMFSに関する分子遺伝子学的研究ではp53経路や細胞周期関連遺伝子 (*RBI*) に高頻度に異常がみられるとの報告がある¹⁸⁾. また, 一部のMFS症例で*BRAF*癌遺伝子を含む新規融合遺伝子が同定され, 現在, 悪性黒色腫等で使用されている*BRAF*阻害剤がMFSに対する治療薬となる可能性が示唆されている¹⁸⁾. さらに, DNAメチル化のバター

ンにて3つのサブグループ分類が予後と関連するとの報告がある¹⁸⁾。今後、分子遺伝子学的背景に基づいた個別化治療の発展や予後予測が期待される。

結 語

今回、術前に葉状腫瘍と診断された胸壁発生が稀な粘液線維肉腫の1例を経験した。

利益相反：なし

文 献

- 1) 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会／編：全国軟部腫瘍登録一覧表。全国骨・軟部腫瘍登録事務局，東京，2015，p23－70，84
- 2) Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al : Soft-tissue sarcomas of adults ; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984 ; 33 : 37－42
- 3) WHO Classification of Tumours Editorial Board : WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone Tumours, vol.3, 5th ed., World Health Organization, Lyon, 2020, p124－126
- 4) Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW : Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors. 7th ed., Elsevier, Amsterdam, 2020, p348－353
- 5) Adem C, Reynolds C, Ingle JN, et al : Primary breast sarcoma : clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature. *Br J Cancer* 2004 ; 91 : 237－241
- 6) Hocevar M, Marinsek ZP, Zidar A : Myxofibrosarcoma of the breast as an unusual variant of malignant fibrous histiocytoma : report of a case. *Surg Today* 2004 ; 34 : 752－754
- 7) 那須賢花，青野豊一，岩瀬和裕他：胸壁に発生した粘液線維肉腫の1例。大阪急性期・総合医療セ誌 2008 ; 30 : 29－32
- 8) 小野桜子，木村桂子，米山文彦他：乳腺粘液線維肉腫の1例。日臨外会誌 2012 ; 73 : 2200－2204
- 9) Qadri S, Alam F, Shamim N, et al : Myxofibrosarcoma of the male breast-An infrequent neoplasm : A case report and comprehensive re-

view. *International Journal of Allied Medical Sciences and Clinical Research* 2014 ; 2 : 410－414

- 10) Hwang J, Kim J, Hwang M, et al : Post Radiation Myxofibrosarcoma in Breast : A Case Report. *J Korean Soc Radiol* 2015 ; 73 : 53－57
- 11) Gunarasa Y, Reddy V, Robert JL, et al : A Rare Huge Myxofibrosarcoma of Chest Wall. *J Med Dent Sci* 2015 ; 14 : 6－8
- 12) Nili F, Asadinejad E, Saffar H, et al : Myxofibrosarcoma of the Breast in a Young Pregnant Woman : A Case Report and Review of the Literature. *Middle East J Cancer* 2017 ; 8 : 57－62
- 13) Klopčič U, Lamovec J, Luzar B, et al : Fine needle aspiration biopsy of primary breast myxofibrosarcoma : a case report. *The International Academy of Cytology* 2007 ; 53 : 109－112
- 14) Klingbel KD, Vangara SS, Fertig RM, et al : Acute trauma precipitating the onset of the chest wall myxofibrosarcoma. *Indian J Surg Oncol* 2018 ; 9 : 411－413
- 15) Jastania R, Nageeti T : Primary Myxofibrosarcoma of the Breast : Case Report and Review. *International Journal of Pathological and Clinical Research* 2019 ; doi : 10.23937/2469-5807/1510093
- 16) Tsuda B, Ogura Go, Kumaki N, et al : Myxofibrosarcoma that developed rapidly in the breast of an elderly man and recurred early after surgery : a case report. *Tokai J Exp Clin Med* 2020 ; 45 : 53－57
- 17) Mater DV, Ano L, Blum JM, et al : Acute tissue injury activates satellite cells and promotes sarcoma formation via the HGF/c-MET signaling pathway. *The Journal of Cancer Research* 2015 ; 75 : 605－614
- 18) Ogura K, Hosoda F, Arai Y, et al : Integrated genetic and epigenetic analysis of myxofibrosarcoma. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 2765

A CASE OF MYXOFIBROSARCOMA OF THE CHEST WALL DIAGNOSED AS A PHYLLODES TUMOR PREOPERATIVELY

Sakina HASHIDUME¹⁾, Yukiko TABUCHI¹⁾, Hiroaki FUSHIMI²⁾,Eiichi TANAKA³⁾ and Kazuyoshi MOTOMURA¹⁾Departments of Breast Surgery¹⁾ and Pathology²⁾, Osaka General Medical CenterDepartment of Radiation Oncology³⁾, National Hospital Organization Osaka National Hospital

A 78-year-old woman presented with a lump in her left breast. On palpation, a 30-mm tumor was felt in the AC area of the left breast. Ultrasonography showed a 33 × 28 × 18 mm hypoechoic tumor with irregular shape in the left breast. The tumor was suspected to be a phyllodes tumor based on the results of fine needle aspiration biopsy. We performed partial mastectomy with a surgical margin of normal tissue approximately 1-cm wide. The histopathological diagnosis was myxofibrosarcoma, and whole breast radiotherapy was performed. It is sometimes difficult to distinguish between phyllodes tumor and sarcoma of the chest wall preoperatively. We report a case of myxofibrosarcoma which was diagnosed as phyllodes tumor of the breast preoperatively.

Key words : phyllodes tumor, myxofibrosarcoma, breast neoplasm