症 例

乳腺原発紡錘細胞癌の2例

土井 貴司 羽場 礼次 船本 康申 河野 幸治
松永 徹 岸田不二夫 串田 吉生 門田 球一
香川大学医学部附属病院病理部

Key words : Breast—Cytology—Spindle cell carcinoma—Case report

背景：乳腺原発の紡錘細胞癌は非常にまれな悪性腫瘍である。今回、われわれは2例の乳腺原発紡錘細胞癌を経験したので、細胞像を中心に報告する。

症例：症例1は46歳、女性。右乳房しこり。穿刺吸引細胞診では孤立散在性の紡錘形や多稜形の異型細胞がみられた。組織学的に腫瘍は肉腫様細胞からなり、cytokeratin (wide spectrum screening) に一部が陽性であった。腫瘍辺縁のごく一部に癌細胞の乳管内進展像がみられた。症例2は53歳、女性。左乳房の嚢胞性病変。結合性の強い重積性の異型細胞集塊と少数の多稜形を示す大型異型細胞がみられた。組織学的には嚢胞内面を肉腫様細胞と腺癌細胞が裏打ちしていた。

結論：紡錘細胞癌は細胞診では肉腫様細胞がみられること、肉眼的には嚢胞状を呈する場合があることを念頭に置くべきである。

I. はじめに

乳腺原発の紡錘細胞癌はまれな悪性腫瘍である。1980年後半頃から日臨細胞誌に報告され始めたが¹⁻³⁾、現在でも紡錘細胞癌の報告数は少ない。また術前の穿刺吸引細胞診では良悪性の鑑別にとどまり、組織学的分類を推定することは困難な場合が多い^{2,3)}。

今回、われわれは2例の乳腺原発紡錘細胞癌を経験したので、細胞学的な特徴とともに、文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

症例1：46歳、女性。

痛みを伴う右乳房のしこりを自覚して受診された。発赤と疼痛を伴う直径1.2 cmの大きさの充実性腫瘍が認められ、超音波検査では内部不均一であった (Photo. 1a)。穿刺吸引細胞診の後、右乳房温存手術および腋窩リンパ節郭清が施行された。病期はI期に相当し、以後は抗癌剤を内服している。術後、約3年が経過するが、再発転移は認められていない。

症例2：53歳、女性。

左乳房のしこりを自覚して受診された。左C領域に1.9×1.8×1.7 cmの大きさの嚢胞性腫瘍がみられ、超音波検査では嚢胞壁の一部に充実部が認められた (Photo. 1b)。2回の穿刺吸引細胞診が行われた後、他院で左乳房温存手術およびセンチネルリンパ節郭清が施行された。病期はI期に相当し、術後、約3年経過するが、再発転移は認められていない。

Spindle cell carcinoma of the breast —Two case reports—

Takashi DOI, M.D., Reiji HABA, M.D., Yasunobu FUNAMOTO, C.T., C.M.I.A.C., Kouji KOUNO, C.T., I.A.C., Toru MATSUNAGA, C.T., I.A.C., Fujio KISHIDA, C.T., J.S.C., Yoshio KUSHIDA, M.D., Kyuichi KADOTA, M.D.

Department of Diagnostic Pathology, University Hospital, Faculty of Medicine, Kagawa University

論文別刷請求先 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750の1
香川大学医学部附属病院病理部 土井貴司

平成17年5月9日受付

平成17年11月28日受理

III. 細胞所見

症例1では壊死組織や好中球および組織球を背景に、紡錘形や多稜形の異型細胞が孤立散在性あるいは一部集塊状に認められた (Photo. 2)。腫瘍細胞の核は紡錘形や楕円形で大小不同性や腫大がみられ、顆粒状のクロマチンと明瞭な核小体が1～数個認められたが、核縁の肥厚はなかった。胞体はライトグリーンに好染し、細胞質の辺縁は比較的明瞭であった。多核巨細胞も散見され、紡錘形細胞と同様の顆粒状クロマチンと多数の核小体を有する異型細胞と異型性に乏しい通常の破骨細胞型の多核巨細胞がみられた (Photo. 3a, b)。なお、被検組織中に腺癌を推定する異型細集塊は認められなかったため、臨床側には肉腫様の悪性腫瘍細胞がみられると報告した。

症例2では2回の穿刺吸引細胞診が行われた。1回目はごく少数の異型細胞が混在していたものの、多数の泡沫状組織球がみられ、囊胞内容液が採取されたと考えられた。しかし、2回目の細胞診では異型細胞が多数採取されており、好中球や組織球を背景に、重積性を示す異型細胞集塊 (Photo. 4) と孤立散在性の異型細胞がみられた。上皮性の結合を示す細胞集塊では、N/C比の高い類円形核がみられ、核不整や細顆粒状のクロマチンの増加、および明瞭な核小体がみられた。結合性の乏しい異型細胞ではさらに大型の核を有し、クロマチンは同様に顆粒状で、胞体は広く、辺縁は不明瞭であった。またこれらの細胞とは別に孤立散在性に多稜形を示す異型細胞が散見された。核は大型で偏在性がみられ、胞体は厚く、境界が明瞭であった (Photo. 5)。肉眼的には囊胞状腫瘍であったため、臨床側には囊胞内乳頭状癌などが推定されると報告した。

IV. 組織所見

症例1は腫瘍の中心部が凝固壊死に陥り、辺縁の一部に腫瘍が残存していた (Photo. 6a)。腫瘍細胞は充実性に増殖しており、多稜形や紡錘形の腫瘍細胞が増殖していた (Photo. 6b)。また腫瘍周囲の乳管内の一部に篩状構造を示す腺癌細胞が認められたが、明らかな移行像はみられなかった。免疫組織学的に多稜形や紡錘形の腫瘍細胞は、vimentinが陽性で、cytokeratin (wide spectrum screening) とEMAが一部で陽性であったが、estrogen receptor および progesterone receptor は陰性で、HER2はスコア0であった。

症例2は囊胞状病変からなり (Photo. 7)、結節部分に大型多稜形を示す腫瘍細胞の増殖が認められた (Photo.

8a)。結節以外の囊胞表層に沿って多稜形の腫瘍細胞が増殖し、さらにその内面には腺癌があった (Photo. 8b)。また囊胞に近接して、乳管内癌細胞の進展が認められた。

以上から症例1, 2ともに乳腺原発の紡錘細胞癌と診断された。なおリンパ節に癌細胞の転移は認められなかった。

V. 考察

乳腺原発の紡錘細胞癌は非常にまれな悪性腫瘍で、乳房の特殊型⁴⁾に分類されている。組織発生は2説が有力で⁵⁾、規約⁴⁾にあるように間質に浸潤した通常の乳管癌細胞が、一見肉腫のような紡錘形の肉腫様細胞に変化したもの、あるいは腫瘍化した単一の幹細胞クローンが乳管癌細胞と肉腫様細胞に分化したものと考えられている。

細胞学の領域では邦文雑誌に数編¹⁻³⁾が報告されている。しかし、欧文雑誌で紡錘細胞癌のみを扱った報告は病理学関係を含めて非常に少なく⁶⁾、治療や予後も含めて化生癌の成績で報告されているのが現状である。背景としてWHO分類⁷⁾や海外の主だった成書⁸⁾では紡錘細胞癌を化生癌の一亜型に位置付けているためであり、何より症例数が少ないことが考えられた。現在までに報告⁹⁾された細胞学的な特徴を列記すると、1) 壊死組織や粘液様物質を背景に紡錘形を主体とした肉腫様細胞がみられ、細胞間結合は乏しく、多核巨細胞が混在しているが、決して間葉系組織への分化はみられない。核は楕円形ないし長楕円形が主体で、大小不同性や濃染性がみられ、明瞭な核小体を有している、2) これらに混在して重積性を有する通常の腺癌細胞がみられ、核はほぼ類円形均一であるが、濃染性や核小体は肉腫様細胞のそれと似る、3) 時に癌細胞と肉腫様細胞の移行像がみられることもある。

症例1では穿刺吸引細胞診で壊死物中に肉腫様細胞や多核巨細胞がみられ、上皮性の腫瘍細胞集塊は認められなかった。鑑別診断には悪性葉状腫瘍や乳腺原発の肉腫が考えられたが、前者は肉眼的に特徴のある囊状を呈し、正常な上皮成分が採取される点、後者は軟骨や骨、脂肪、平滑筋または横紋筋などの間葉系組織へ分化している点が鑑別になる。しかし上皮成分がみられない場合や間葉系への分化が被検組織中に採取されていない場合、また悪性線維性組織球腫などでは組織学的分類の推定は難しい¹⁰⁾。実際に症例1では術前の細胞診にて組織型の推定に苦慮した。このような場合は穿刺吸引細胞に対して免疫染色、特に細胞数が少ない場合は細胞転写法などを行い、cytokeratin (wide spectrum screening) を用いれば¹¹⁾、組織学的分類の推定が可能であったかもしれない。しかし、まれには

cytokeratin が陰性で vimentin が陽性の染色パターンをとり、さらに actin や S-100 protein が陽性を示すような症例もあるので¹²⁾、免疫染色の評価には十分に注意する必要がある⁹⁾。

一方、症例2は嚢胞状を呈していたことから、嚢胞性腫瘍が考えられて穿刺吸引細胞診が施行された。細胞診では乳頭状集塊を示す腺癌細胞と孤立散在性の肉腫様細胞が多数みられ、両者はクロマチンパターンが類似していたが⁹⁾、移行像は認められなかった。既報の乳腺原発の化生癌についていえば、両細胞が採取される確率は半分程度である¹³⁾。しかし、腫瘍全体が肉腫様細胞のみに置換されている場合や採取時の手技的な問題も相まって実際に両細胞が採取される確率は少ないものと思われる。本例では成書でみられるような癌細胞と肉腫様細胞の移行像は認められなかった。移行像が確認されるためには、両細胞成分が採取され、かつその連続して移行する像がみられる必要があるが、針生検でそのような像に出くわす確率は非常に低いものと考えられる。また retrospective に症例2の細胞像を観察すると、ごく一部の腫瘍細胞 (Photo. 5) は多稜形を示していたが、核に偏在性があり、細胞質はライトグリーンに好染して厚みを帯び、細胞質辺縁も境界がきわめて明瞭であった。腺癌と肉腫の特徴を共有しているような細胞像を呈していたが、本来、紡錘細胞癌は癌細胞が肉腫様に変化したものと考えれば、肉腫様に変化した後も上皮の特徴が残存しているのかもしれない。術後の組織像では嚢胞壁および結節部に肉腫様細胞がみられ、嚢胞内面の一部に腺癌細胞が被覆していた。成因は明らかではないが、紡錘細胞癌が嚢胞状を呈することはまれにみられ¹⁴⁾、嚢胞内乳頭癌などと鑑別を要する場合がある。

以上のように細胞診のみで紡錘細胞癌の推定は難しい場合が多い。しかし肉腫様細胞のみがみられた場合や肉眼的に嚢胞状を呈した場合であっても、紡錘細胞癌を鑑別診断に考慮すべきと考えられた。

謝辞：貴重な資料を提供していただいた愛知県がんセンター遺伝子病理診断部 谷田部恭先生に深謝いたします。

Abstract

Background : Spindle cell carcinoma of the breast is a rare malignancy. We discuss two cases cytologically.

Cases : Case 1 was a 46-year-old woman undergoing fine-needle aspiration biopsy on a right breast mass, showing sparsely spindle and polygonal tumor cells. Postoperatively, the tumor was found to be composed of sarcomatous cells, focally positive for cytokeratin (wide spectrum screening), and partially intraductal

adenocarcinoma. Case 2 was a 53-year-old woman undergoing 2 cytologic examinations on a cystic lesion of the left breast, showing cell clusters and a few polygonal cells, cytologically suggesting spindle cell carcinoma. Histologically, sarcomatous and adenocarcinoma cells lined the cystic lesion. This case was rare because of cystic formation.

Conclusion : Spindle cell carcinoma should be considered, when aspiration cytology showed sarcomatous cells or a grossly cystic lesion.

文 献

- 1) 門馬澄江, 塩森由季子, 春間節子, 堀真佐男, 下田忠和, 牛込新一郎. 乳腺の紡錘細胞癌の1例. 日臨細胞誌 1989; 28: 984~985.
- 2) 及川守康, 笹生俊一, 菅井 有, 安保淳一, 石田茂登男. 乳腺の紡錘細胞癌の1例. 日臨細胞誌 1993; 32: 1031~1036.
- 3) 大谷方子, 芹沢博美, 清水 亨, 三宅真司, 片桐仁子, 小池悦子・ほか. 乳腺原発紡錘細胞癌の1症例. 日臨細胞誌 2002; 41: 117~121.
- 4) 日本乳癌学会, 編. 臨床・病理 乳癌取り扱い規約. 東京: 金原出版, 2004.
- 5) 藤井博昭. 6. クローナリティー解析. 病理と臨床 2004; 22 臨時増刊号: 28~37.
- 6) Wargotz, E.S., Deos, P.H., Norris, H.J. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. Hum Pathol 1989; 20: 732~740.
- 7) Tavassoli, F.A., Devilee, P. WHO Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003.
- 8) Rosen, P.P. Rosen's breast pathology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 425~453.
- 9) 都竹正文. 12. 紡錘細胞癌. カラーアトラス 乳腺細胞診. 土屋眞一. 東京: 医療科学社, 1999: 158~159.
- 10) David, C.C., Joan, F.C., Jerry, W., Gerardo, F., Jean-Marc, C. Fine-needle aspiration cytology of spindle cell lesions of the breast. Cancer (Cancer Cytopathology) 1999; 87: 359~371.
- 11) Adem, C., Reynolds, C., Adlakha, H., Roche, P.C., Nascimento, A.G. Wide spectrum screening keratin as a marker of metaplastic spindle cell carcinoma of the breast: an immunohistochemical study of 24 patients. Histopathology 2002; 40: 556~562.
- 12) Barbara, D.M., Andrew, H.S., Lee, M.M., Sarah, P.F., Jane, B.F., Ian, E.F. An immunohistochemical study of metaplastic spindle cell carcinoma, phyllodes tumor and fibromatosis of the breast. Hum Pathol 2003; 34: 1009~1015.
- 13) Castella, E., Gomez-Plaza, M.C., Urban, A., Llatjos, M. Fine-needle aspiration biopsy of metaplastic carcinoma of the breast: report of a case with abundant mucoid ground substance. Diagn. Cytopathol. 1995; 14: 325~327.

- 14) Smita, M.M., Usha, K. Aspiration cytology of sarcomatoid carcinoma of the breast : report of a case with cystic change.

Diagn Cytopathol 2004 ; 31 : 10~13.

写真説明

- Photo. 1** Ultrasonography of breast lump showing solid heterogenous mass (1a, case 1) and cystic lesion with prominent nodule (1b, case 2).
- Photo. 2** Polygonal and spindled tumor cells, sparsely observed with large nuclei and granular chromatin (case 1, Pap. stain, $\times 40$).
- Photo. 3** Multinucleated giant tumor cell (3a) and reactive stromal osteoclast-like giant cell (3b) (case 1, Pap. stain, $\times 40$).
- Photo. 4** Cluster of tumor cells with large nuclei, granular chromatin, and prominent nucleoli (case 2, Pap. stain, $\times 40$).
- Photo. 5** Tumor cell with sarcoma- and adenocarcinoma-like morphology (case 2, Pap. stain, $\times 40$).
- Photo. 6** Histological findings of sarcomatous lesion (arrow) with central necrosis (6a, case 1, H.E. stain, $\times 10$) and sarcomatous cells (6b, case 1, H.E. stain, $\times 40$).
- Photo. 7** Histological finding of cystic lesion, note the prominent nodule (case 2, H.E. stain, $\times 10$).
- Photo. 8** Histological finding of nodule, consisting of sarcomatous cells (8a, case 2, H.E. stain, $\times 40$) and adenocarcinoma cells (8b, case 2, H.E. stain, $\times 40$).

Photo. 1

Photo. 2

Photo. 3

Photo. 4

Photo. 5

Photo. 6

Photo. 7

Photo. 8