乳腺化生癌の2例

元木崇之^{a*}, 岩本高行^b, 大森昌子^c, 松岡順治^d

^a岡山済生会総合病院 外科, 岡山大学病院 ^b新医療研究開発センター, ^d緩和支援医療科, ^c倉敷成人病センター 病理診断科

Metaplastic carcinoma of the breast : Two cases

Takayuki Motoki^{a*}, Takayuki Iwamoto^b, Masako Omori^c, Junji Matsuoka^d

^aDepartment of Surgery, Okayama Saiseikai General Hospital, Okayama 700-8511, Japan,

^bCenter for Innovative Clinical Medicine, ^dDepartment of Palliative and Supportive Medicine, Okayama University Hospital, Okayama 700-8558 Japan,

^cDepartment of Diagnostic Pathology, Kurashiki Medical Center, Okayama 710-8522, Japan

We treated two patients with a rare metaplastic carcinoma of the breast. Patient 1 : A 32-year-old woman presented with a rapidly growing mass (7cm) in her right breast. We diagnosed cT3N0M0 Stage IIB breast cancer and performed a radical resection. The pathological diagnosis was triple-negative metaplastic carcinoma with a Ki-67 value >30%. Postoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy were performed. Patient 2 : A 66-year-old postmenopausal woman presented with a left breast mass. We diagnosed cT1N0M0 Stage I breast cancer and performed a radical resection. The pathological diagnosis was triple-negative metaplastic carcinoma with a Ki-67 value >30%. Postoperative adjuvant chemotherapy was performed. Patients 1 and 2 have achieved relapse-free survivals of 1 year + 2 months and 10 months, respectively. Metaplastic carcinoma of the breast is a rare tumor, and its prognosis is not favorable. The only available treatment is that used for invasive ductal carcinoma : a more specific treatment has not been established. The accumulation of further similar cases and the development of a novel effective treatment are desired.

キーワード : 乳癌 (breast cancer), 化生癌 (metaplastic carcinoma), 化学療法 (chemotherapy)

はじめに

乳癌は乳腺腫瘍の中で上皮性腫瘍に分類され, その中の悪性腫瘍に大別される. 悪性腫瘍の中でさらに非浸潤癌・浸潤癌に大別され, 多くの浸潤癌は乳頭腺管癌・充実腺管癌・硬癌といった浸潤性乳管癌と診断される¹⁾. 化生癌は特殊型に分類され, 乳癌領域においては稀な疾患とされており, 一般的な浸潤癌に比較して予後不良とされている. 今回我々は, 化生癌の2例を経験したので若干の文献的考察も交えて報告する.

症例 1

患 者 : 32歳女性.

主 訴 : 急速に増大する右乳房腫瘍.

既往歴 : 特記事項なし.

服薬歴・暴露歴 : 特記事項なし.

家族歴 : 乳癌・卵巣癌含め癌の家族歴なし.

現病歴 : 右乳房腫瘍を主訴に近医受診. 右乳房に径7cm大の腫瘍認め, 針生検にて乳癌の診断となり紹介受診となった.

初診時現症 : 右乳房全体を占める径7cm大の腫瘍を認めた. 皮膚浸潤, 胸壁固定は認めなかった. 腋窩及び周囲の浮腫状変化, 発赤疼痛も認めなかった (図1).

図1 腫瘍位置 (症例1)
右乳房 CEAD 領域に径7cmの腫瘍を認めた.

平成29年10月13日受理

*〒700-8511 岡山市北区国体町2番25号

電話 : 086-252-2211 FAX : 086-252-7375

E-mail : tmotoki@saiseidr.jp

初診時血液生化学検査所見：血算・生化学検査・腫瘍マーカー（CEA/CA15-3）はいずれも正常範囲内であった。炎症反応の上昇も認めなかった。

乳房超音波所見：右乳房 CEAD 領域に約 7 cm、内部不均一、辺縁整、境界比較的明瞭な低エコー腫瘍を認めた。内部に液体貯留を疑わせる所見を認め、壊死が疑われた（図 2 A）。その外側に娘結節と思われる小腫瘍を認めた（図 2 B）。

乳房造影 MRI 所見：右乳房 CEAD 領域全体を占める腫瘍を認め、辺縁は造影効果を伴っていた（図 3）。

PET-CT 所見：右乳房に FDG の集積（SUV-MAX：15.03）を伴う腫瘍を認めた。腋窩リンパ節・他臓器には転移を疑う集積は認めなかった（図 4）。

針生検所見：浸潤性乳管癌、充実腺管癌，triple negative，

Ki-67；86.8%。

術前診断：右乳癌（T3N0M0 cStage IIB）。

手術所見：右乳房切除＋センチネルリンパ節生検術を施行した。術中のセンチネルリンパ節には転移を認めなかった。

手術病理結果：右 CEAD 領域，f，ly1，v0，浸潤径 7.0×5.0 cm，核異型度；grade 3（核異型 score 3，核分裂 score 3），Scarff-Bloom-Richardson classification；grade 3（管腔形成 3＋核異型 3＋核分裂 3），ER（score 0 0%），PgR（score 1 0～1%），HER 2（score 0），Ki-67 index（>30%），であった。腫瘍は扁平上皮への分化を示す部位（図 5 A）や骨気質の形成を伴う部分（図 5 B），紡錘細胞癌の成分（図 5 C）を含み，化生癌と診断された。

治療経過：術後補助化学療法として AC（Adriamycin＋Cyclophosphamide）療法 4 クールおよび tri-docetaxel 療法

図 2 乳房超音波所見（症例 1）

A：右乳房 CEAD 領域に約 7 cm の内部不均一な低エコー腫瘍を認めた。B：主病変の外側に娘結節を認めた。

図 3 乳房造影 MRI 所見（症例 1）

右乳房に約 7 cm 大の辺縁に造影効果を伴う腫瘍を認めた。

図 4 PET-CT 所見（症例 1）

FDG 集積を伴う腫瘍を右乳房に認めた。他臓器に転移を疑う病変は認めなかった。

図5 病理組織学所見（症例1）
A：扁平上皮への分化を示す。B：骨気質の形成を示す。C：紡錘細胞癌の成分を示す。

4クールを施行したのちに，胸壁照射 total 50Gy を施行した。術後経過1年2か月無再発生存中である。

症 例 2

患 者：66歳女性。

主 訴：左乳房腫瘍。

既往歴：高血圧・メニエル病。

服薬歴：Ca拮抗薬内服中。

暴露歴：特記事項なし。

家族歴：乳癌・卵巣癌含め癌の家族歴なし。

現病歴：左乳房腫瘍を自覚し，近医受診。左乳房 AC 境界部に径2cm大の腫瘍認め，針生検にて乳癌と診断された。精査加療目的に紹介受診となった。

初診時現症：左乳房 AC 境界部に径2cm大の腫瘍触知。皮膚および胸壁との固定は認めなかった。腋窩及び周囲の浮腫状変化，発赤疼痛も認めなかった（図6）。

初診時血液生化学検査所見：血算・生化学検査・腫瘍マーカー（CEA/CA15-3）はいずれも正常範囲内であった。炎症反応の上昇も認めなかった。

乳房超音波所見：左乳房 AC 境界部に径24mm大，辺縁不正，境界一部不明瞭，前方境界線の断裂を伴う内部不均一な低エコー腫瘍を認めた（図7）。

乳房造影 CT 所見：左乳房 AC 領域に造影効果を伴う不正形腫瘍を認めた（図8）。腋窩リンパ節・他臓器には転移を疑う所見は認めなかった。

針生検所見：浸潤性乳管癌，硬癌，Triple Negative，Ki-67：5%。

図6 腫瘍位置（症例2）
左乳房C領域に径2cmの腫瘍を認めた。

図7 乳房超音波所見（症例2）
左乳房 AC 境界部に径2.4cm大の辺縁不正な低エコー腫瘍を認めた。

図8 乳房造影CT所見（症例2）
左乳房 AC 境界部に径 2 cm 大の造影効果を伴う腫瘍を認めた。
他臓器への転移を疑う所見は認めなかった。

術前診断：左乳癌（T2N0M0 cStage IIA）。

手術所見：左乳房全摘＋センチネルリンパ節生検術を行った。術中のセンチネルリンパ節には転移を認めなかった。

手術病理結果：左 A 領域, f, ly0, v0, 浸潤径1.8×1.1cm, 核異型度：grade 3（核異型 score 3, 核分裂 score 3）, Scarff-Bloom-Richardson classification：grade 3（管腔形成 3＋核異型 3＋核分裂 3）, ER（score 1 0～1%）, PgR（score 1 0～1%）, HER 2（score 1）, Ki-67 index（>30%）であった。腫瘍は中心部に変性、壊死を伴い、浸潤性乳管癌の部分も認めるも、扁平上皮への分化（図9）を示し、化生癌と診断された。

治療経過：術後補助化学療法として AC（Adriamycin＋Cyclophosphamide）療法 4 クールおよび tri-docetaxel 療法 4 クールを施行した。術後経過10か月無再発生存中である。

考 察

乳癌取り扱い規約においては、化生癌という組織分類はなく¹⁾扁平上皮癌、紡錘細胞癌、骨・軟骨化生を伴う癌、基質産生癌が化生癌に含まれる。これらの化生成分はしばしば混在することから、上記の分類に当てはめることは必ずしも容易ではなく、なおかつ、化生成分のみならず通常の乳管癌の成分を併せもつ症例もしばしば報告されているため、包括して化生癌（metaplastic carcinoma）という用語が用いられることが多い。WHO 分類では、① low grade adenosquamous carcinoma, ② fibromatosis-like metaplastic carcinoma, ③ squamous cell carcinoma, ④ spindle cell carcinoma, ⑤ carcinoma with mesenchymal differentiation, ⑥ mixed metaplastic carcinoma, ⑦ myoepithelial carcinoma に分類されている²⁾。

今回の2例では、症例1は扁平上皮癌、紡錘細胞癌、骨

図9 病理組織学所見（症例2）
扁平上皮癌の成分を伴っていた。

気質形成の混在が認められ、一方症例2では扁平上皮癌と浸潤性乳管癌の混在が認められている。

化生癌の臨床的特徴としては、腫瘍サイズが大きく、リンパ節転移は少ない、進行例が多く、核異型度が高い症例が多い、という報告がある³⁾。その発生に関しては、一部は通常の乳癌の表現型が変化して発生し、基底細胞由来ではなく脱分化により起こるとする考えもある⁴⁾が、そのメカニズムは明らかではない。また画像所見としては、総じて乳癌にしては辺縁平滑であるが、内部は壊死や変性により非常に不均一な画像を呈し、マンモグラフィでは比較的境界明瞭な高濃度腫瘍で、通常石灰化を伴わず、超音波では円形、分葉形の境界明瞭平滑～粗糙な腫瘍像を呈し、壊死や嚢胞変性により、充実成分と嚢胞成分が混在した複雑な内部エコーを呈するといった報告がある⁵⁾。

乳癌においては免疫染色によってホルモン受容体（ER：estrogen receptor, PgR：progesterone receptor）及び HER 2 蛋白の発現を検討し、そのサブタイプを評価することによって生物学的特徴を検討することが一般的である。その発現において Luminal A, Luminal B, HER 2, Triple negative の4タイプに分類されるのが一般的である⁶⁾。Triple negative タイプは免疫染色において ER, PgR,

HER2 いずれの発現も認めないものを指し，化生癌についてはほとんどが triple negative であり，通常の乳癌と比して予後不良⁷⁾とされているが，頻度が稀であること，その病理学的特徴に関して均一性が乏しいこと，といった点からも化生癌に特化した有効な治療法の確立は困難であるといえる．Triple negative 乳癌の術後標準治療としては，現在アンスラサイクリン系抗癌剤とタキサン系抗癌剤の投与が標準治療とされており⁸⁾，化生癌においても化学療法としては現時点では，従来の浸潤性乳管癌の治療に準じた，アンスラサイクリン系抗癌剤とタキサン系抗癌剤を用いた治療が行われている⁹⁻¹¹⁾．一方で，EGFR 発現の頻度が高く，gefitinib の有用性が期待できるという報告や，sarcoma 成分を含んだものには ifosfamide が有用という報告¹²⁾もある．

化生癌の発生頻度は全乳癌において5%未満であると報告されており¹³⁾，今後もその治療法の確立は困難であることが予測される．化生癌の特徴を有する症例の蓄積，および症例の追跡が必要であると考えられた．我々が経験した2症例については現時点では無再発生存中であるが，今後も慎重な経過観察を要すると考えられた．

結 語

稀な腫瘍である乳腺化生癌を2例経験した．予後不良とされる中で今後の治療法の確立が必要と考えられた．

文 献

- 1) 日本乳癌学会：臨床・病理 乳癌取扱い規約，金原出版，東京 (2012)．
- 2) 前田一郎：Metaplastic carcinoma. 病理と臨床 (2013) 31, 998-1004.

- 3) Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, Franko J, Klimberg VS, et al. : Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer : analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* (2007) 14, 166-173.
- 4) van Deurzen CH, Lee AH, Gill MS, Menke-Pluijmers MB, Jager A, et al. : Metaplastic breast carcinoma : tumour histogenesis or dedifferentiation? *J Pathol* (2011) 224, 434-437.
- 5) 中島一彰，植松孝悦，杉野 隆：知っておきたい乳房の画像診断 特殊型乳癌. 臨床画像 (2016) 32, 613-623.
- 6) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, et al. : Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer : highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* (2011) 22, 1736-1747.
- 7) Esbah O, Turkoz FP, Turker I, Durnali A, Ekinci AS, et al. : Metaplastic breast carcinoma : case series and review of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev* (2012) 13, 4645-4649.
- 8) De Laurentiis M, Cancellò G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, et al. : Taxane-Based Combinations As Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer : A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol* (2008) 26, 44-53.
- 9) 柴田健一郎，矢野 洋，松本 恵，及川将弘，永安 武，他：乳腺化生癌の1例. 日臨外会誌 (2012) 73, 2186-2190.
- 10) 岸本昌浩，山中若樹，覚野綾子，小池哲史，高尾信太郎，他：対側頸部リンパ節転移した乳腺 metaplastic carcinoma の1例. 日臨外会誌 (2012) 73, 1348-1354.
- 11) 豊田泰弘，小島史好，北条茂幸，吉岡節子，前浦義市：巨大嚢胞を伴った乳腺化生癌の1例. 癌と化学療法 (2015) 42, 1773-1775.
- 12) Shah DR, Tseng WH, Martinez SR : Treatment options for metaplastic breast cancer. *ISRN Oncol* (2012) 2012, 706162.
- 13) Luini A, Aguilar M, Gatti G, Fasani R, Botteri JA, et al. : Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* (2007) 101, 349-353.