乳腺基質産生癌(matrix-producing carcinoma)の1例

井上 譲^{1*}, 城田 ふみ¹, 矢吹 慶^{1,2}, 佐藤 永洋¹, 皆川 紀剛¹, 勝木 健文¹, 佐藤 典宏¹,
永田 貴久^{1,3}, 柴尾 和徳¹, 松山 篤二², 青木 隆敏⁴, 平田 敬治¹

¹産業医科大学 医学部 第1外科学教室

²産業医科大学 医学部 第1病理学教室

³青葉台病院 外科

⁴産業医科大学 医学部 放射線科学教室

要 旨 : 症例は61歳, 女性. 右乳房腫瘍を主訴に精査加療目的で当科紹介された. 右乳房A領域に最大径19 mm大の腫瘍を触知した. 乳腺造影MRIでは造影にて辺縁部がリング状に増強される腫瘍で, 造影CTでも内部は低吸収で辺縁は高吸収を示し, 腋窩リンパ節ならびに遠隔転移は認めなかった. 針生検で乳腺基質産生癌(matrix-producing carcinoma: MPC)と診断した. 右乳癌(T1c, N0, M0 Stage I)の術前診断で, 右乳房部分切除およびセンチネルリンパ節生検を施行した. 術後病理組織所見では紡錘細胞を介さずに骨軟骨様基質から癌腫への直接移行を認め, また軟骨分化マーカーであるSRY-related HMG box-9(SOX9)の発現も認めた. 免疫組織化学検査はトリプルネガティブ乳癌であり, Ki67 labeling index 50%であった. 術後は残存乳房への補助放射線療法のみを施行し, 現在まで術後5年を経過し無再発生存中である. MPCは化生癌(metaplastic carcinoma)の一亜型である比較的稀な癌腫で, そのほとんどはトリプルネガティブ乳癌であり, 通常型乳癌と比較して予後不良と言われている. 今回我々はMRIとCTの造影所見で特徴的なリング状の造影増強効果を呈したMPCの手術症例を経験した. MPCの内因性サブタイプや予後はいまだに議論となるところであり, さらなる症例の蓄積が必要である.

キーワード : 基質産生癌, 化生癌, トリプルネガティブ乳癌, 上皮間葉移行, SOX9.

(2017年3月31日 受付, 2017年5月17日 受理)

はじめに

乳腺基質産生癌(matrix-producing carcinoma: MPC)は, 「軟骨基質ないしは骨基質の産生を特徴とし, 基質癌腫成分と基質成分の間に紡錘細胞成分や破骨細胞成分の介在がない」と定義される乳癌の特殊型の一つである. 乳癌取扱い規約第17版[1]では特殊型に, WHO分類第4版[2]では間葉系分化を伴う化生癌の一亜型に分類される. 今回我々はMPCの1例を経験したので, これまでの文献的報告に若干の考察を加えて報告する.

症 例

患者: 61歳, 女性.
主 訴: 右乳房腫瘍.
家族歴: 特記すべき事項なし.
既往歴: 顎関節症にて手術(47歳時).
生活歴: 初潮14歳, 閉経55歳, 妊娠4回, 出産3回.
現病歴: 右乳房に2 cmの腫瘍を自覚し, 近医を受診され, 右乳癌の疑いで精査加療目的に当科を紹介受診となった.
初診時現症: 右乳房内上部(A)領域に1.9×1.6 cm大の弾性硬, 境界明瞭, 表面不整な腫瘍を触知した. 乳頭腫

*対応著者: 井上 譲, 産業医科大学 医学部 第1外科学教室, 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1, Tel: 093-691-7441, Fax: 093-603-2361, E-mail: y-inoue@med.uoeh-u.ac.jp

瘤間距離2.5 cmであり,可動性良好で,発赤などの皮膚所見を認めず,腋窩リンパ節は触知しなかった。

マンモグラフィ所見:内外斜位方向(mediolateral oblique: MLO)撮影,右乳房M領域に境界明瞭,辺縁が微細鋸歯状を示す2.0 cm大の高濃度腫瘍を脂肪性乳腺内に認め,カテゴリー-4と判定した(Fig. 1)。

超音波所見:右乳腺A領域に15×14×12 mmの縦横比の高い楕円形,境界明瞭粗雑,内部低エコー不均一,後方エコーの増強と外側陰影を伴う腫瘍を認めた。乳腺境界線の断裂を認めず,カテゴリー-3または4と判定した(Fig. 2)。

Fig. 1. Mediolateral oblique mammograms of the tumor. The tumor is a high-density mass (arrowheads) with micro-serrated margins in the right breast.

Fig. 2. Ultrasonography of the tumor. The tumor shows a well defined hypoechoic mass (arrowheads) with rough margins.

MRI所見:ガドリニウム造影MRI,脂肪抑制T1強調画像で右乳腺A領域に辺縁が全周性に増強される21mm大の腫瘍を認め,周囲に微細なスピキュラを伴っていた(Fig. 3)。T2強調像では不均一な高信号を示し,造影に乏しい中心部が相対的に,より高信号を示した。胸壁および皮膚への浸潤は認めなかった。

造影CT所見:右乳腺A領域に内部が低吸収で,辺縁高吸収の腫瘍を認めた(Fig. 4)。胸壁,皮膚への浸潤や腋窩や傍胸骨の有意なリンパ節腫大を認めず,遠隔転移も認めなかった。

骨シンチグラフィ:明らかな骨転移を認めなかった。

穿刺吸引細胞診:乳管上皮細胞を認めず,判定不能であった。

針生検:軟骨基質様の豊富な間質を有し,その間に小胞巣を形成し,比較的小型核を有する腫瘍細胞の浸潤

Fig. 3. MRI of fat-suppressed postcontrast T1-weighted image of the tumor. The rim enhancement at the peripheral region of the tumor (arrowheads) is showed in the MRI of fat-suppressed postcontrast T1-weighted image.

Fig. 4. Contrast-enhanced CT of the tumor. Low attenuation mass (arrowheads) with rim-like high attenuation is showed in the contrast-enhanced CT.

と増生を認め、乳腺基質産生癌 (matrix-producing carcinoma: MPC) が疑われた。免疫組織化学所見は、estrogen receptor (ER) 0%, progesterone receptor (PgR) 0%, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) (-), Ki67 labeling index 70%であった。

以上より右乳腺A領域のMPC (T1c, N0, M0 Stage I) と術前診断し、手術を行った。

手術所見：全身麻酔下に右乳房部分切除およびセンチネルリンパ節生検を施行した。術中迅速病理診断でのセンチネルリンパ節転移は陰性であり、腋窩郭清を省略した。

切除標本所見：切除標本内の腫瘍は境界明瞭で、断面は白色から灰白色調であった (Fig. 5)。

Fig. 5. The resected specimen of the tumor. The tumor is a clearly demarcated solid mass (arrowheads) with whitish to gray colored cut surface.

病理組織所見：浸潤径15 mmの腫瘍は比較的境界明瞭で、中央部には硬化を伴う軟骨様基質が形成され、周囲に腫瘍細胞の増殖を認めた (Fig. 6)。腫瘍細胞は濃染する核と好酸性細胞質を有し、レース状の軟骨粘液

Fig. 6. Histopathological and immunohistochemical findings of the resected tumor. The tumor is mostly well-circumscribed (arrowheads in A), and composed of a central sclerotic and a chondroid matrix (arrows in A) and a proliferation of atypical epithelial cells in cords embedded in a chondromyxoid stroma at the periphery (B, C). Immunohistochemically, SOX9, a chondrocytic differentiation marker, is expressed in the nuclei of the tumor cells (D).

様の基質を伴っていた。癌は周囲脂肪組織までの浸潤を認めるが、切除断端は陰性で、取り扱い規約に則るとリンパ管侵襲と静脈侵襲は認めず、extensive intraductal components (EIC) (-), comedo (-), Histological grade 3 [total 5] (Atypia 2, Mitosis 3)であった[1]。免疫組織化学的所見では、ER(-), PgR(-), HER2(-), Ki67 labeling index 50%で、また軟骨分化マーカーであるSRY-related HMG box-9 (SOX9)の発現を認めた(Fig. 6D)。以上より、最終病理診断をMPCとした。

術後経過：トリプルネガティブ乳癌であったことから術後補助化学療法を勧めたが希望されず、残存乳房への術後補助放射線療法のみを施行した。術後5年を経過した現在、無再発生存中である。

考 察

MPCは1989年にWargotzとNorrisによって提唱された組織型で、「明らかな上皮性の癌腫成分と間葉系の骨・軟骨基質が紡錘形細胞や破骨型巨細胞の介在なしに直接移行する癌腫」と定義されている[3]。WHO分類第4版では[2]、本邦の乳癌取り扱い規約第17版[1]における骨・軟骨化生を伴う癌と合わせてmetaplastic carcinoma with mesenchymal differentiation (間葉系分化を伴う化生癌)に分類されているが、元来、骨・軟骨化生を伴う癌は「癌腫瘍の中に骨あるいは軟骨化生を示す癌腫」であり[1]、異型上皮細胞集塊から紡錘細胞を介して骨・軟骨組織へ移行するとされている[4]。自験例では、中心部に軟骨様の基質、辺縁部に軟骨粘液様の間質を伴って癌腫が帯状に存在していたが、紡錘細胞の介在はなかったことから骨・軟骨化生を伴う癌には該当せず、MPCと診断した。

2014年日本乳癌学会全国乳がん患者登録調査報告では、MPCは全乳癌75,791例中49例、0.1%であった[5]。同報告での全乳癌の平均年齢である59.8歳に対して、岩本らのMPC43例での報告ではMPC症例の平均年齢は53.9歳と大差なく、また全乳癌では2 cm以下の癌瘍が55.6%であったのに対してMPCでは2.1 cmから5 cm以下の癌瘍が53.4%と癌瘍径が大きい傾向にあった[6]。

MPC 46例を検討した松崎らの報告では、MPCの主訴は乳房癌腫が94.1%であり、マンモグラフィ所見でも癌腫が83.3%であった[7]。超音波所見は不整形ないし分葉状の低エコー癌腫であり、内部は不均一で後方エコーは増強していたが、嚢胞性病変と異なり境界は明瞭粗糙ないし不明瞭であった[8, 9]。CTおよびMRI所見ではリング状の造影増強効果(rim enhancement)を

認めたが[9, 10]、これは骨軟骨基質成分が中心部に多く、造影される癌腫上皮成分が癌瘍辺縁部に多いためにリング状に造影される[9, 11]。本症例でも同様のrim enhancementを認めた。しかしこの所見は本組織型に特異的ではなく、壊死を含む血管閉塞や線維化と関連する乳癌の他の癌腫性病変、例えば内部が壊死を起こしている充実腺癌、内部に高度な線維化のある硬癌、扁平上皮癌や粘液癌でも認められる[12]。本症例では針生検でMPCを疑うことができたが、MPCは中心部分に軟骨基質があり、その周辺に癌腫が存在するため穿刺吸引細胞診では不適正となる場合が少なくなく、本症例でも穿刺吸引細胞診では診断に至らなかった。CTまたはMRIで癌瘍辺縁のリング状造影を認めた場合には、針生検や穿刺吸引細胞診では癌腫の辺縁と中心それぞれからの検体採取が必要と考えられた[13]。

免疫組織化学的には、羽原らの1例を除いて[13]、本邦のMPC症例で報告されたER, PgR, HER2は本症例と同様すべて陰性のトリプルネガティブ乳癌であった。また細胞増殖能のマーカーであるKi-67 labeling indexは9例で検索され、その値は20~90%、中央値は69%であった[9]。本症例はKi-67 labeling index 50%とMPCの中では低値であった。

MPCの癌腫上皮成分では上皮系マーカーのみならず、間葉系マーカーも陽性となることが報告されている[11, 14, 15]。本症例でも間葉系マーカーであり軟骨分化を示すマーカーでもあるSOX9が陽性となった[16, 17]。この癌腫上皮成分に間葉系の混在を示す結果は、新たな場所に異なる細胞を形成する過程で、上皮細胞から運動性の高い間葉系細胞への可逆的、形態的な変化である上皮間葉移行(epithelial-mesenchymal transition: EMT)を反映していると考えられる[18, 19]。

EMTは2007年に遺伝子発現解析の進歩により乳癌の内因性サブタイプ分類に新たに追加されたclaudin-low subtypeに特徴的であり[20]、このclaudin-low subtypeは乳癌幹細胞に類似した性質を示す報告がされており、MPCはこれに含まれるとされている[21]。また2011年にはトリプルネガティブ乳癌の分子サブタイプも報告され、MPCを含む化生癌はトリプルネガティブ乳癌の分子サブタイプの中でもEMTの特徴を有する間葉系サブタイプと間葉系幹細胞サブタイプに含まれるとの報告もある[22, 23]。

WargotzとNorrisによればMPCの5年生存率は68%で、他の化生癌の5年生存率は34%であり[3]、他の報告でもMPCは化生癌の中では予後良好との報告がされているが[24, 25]、一般的な浸潤性乳癌と比べると無再発生存率が低く予後不良である[26]。通常のトリ

ブルネガティブ乳癌の5年生存率(75%)[27]と比べても予後不良であり、MPCの多くがトリプルネガティブ乳癌であることから術後化学療法の実施が必要ではないかと考えられる[28].

MPCの予後不良因子としては年齢、腫瘍径、脈管侵襲、細胞密度があげられているが[3, 10, 24, 25], 本邦におけるMPC再発症例6例では全例で腫瘍径が2 cmより大きく、リンパ節転移陽性であった[29]. またMPCは他の化生癌ならびに通常型乳癌と比べて有意に予後良好であったが、病理学的腫瘍径5 cm以下では有意差を認めなかったとの報告がある[24]. 化生癌の中でも肉腫のように紡錘細胞が多く介在する方が予後不良との報告が多いことから、紡錘細胞が介在しないMPCの予後は、他の化生癌よりも良好なのであろうとの指摘もある[30]. 本症例では術後化学療法なしで5年無再発生存を得たが、病理学的腫瘍径2 cm以下でリンパ節転移陰性であったことから予後良好であったと推察された.

結 語

今回我々はMRIとCTの造影所見で特徴的なリング状の造影増強効果を呈した乳腺MPCの手術症例を経験した. MPCの内因性サブタイプや予後はいまだに議論となるところであり、さらなる症例蓄積による検討が必要である.

利 益 相 反

なし.

引 用 文 献

1. 日本乳癌学会編(2012): 臨床・病理 乳癌取扱い規約. 第17版. 金原出版, 東京 94 pp
2. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH & Van de Vijver MJ (2012): WHO classification of tumours of the breast, Fourth Edition. IARC press, Lyon pp 50-51
3. Wargotz ES & Norris HJ (1989): Metaplastic carcinomas of the breast. I. Matrix-producing carcinoma. Hum Pathol 20: 628-635
4. 前田一郎(2013): 特集 乳腺腫瘍 up to date: WHO分類改訂の要点I[各論: 浸潤癌特殊型]. Metaplastic carcinoma. 病理と臨床 31: 998-1004
5. 徳田 裕(2016): 全国乳がん患者登録調査報告-確定版- 第45号 2014年次症例. 日本乳癌学会, 東京 15 pp

6. 岩本奈織子, 富山聡子, 尾崎麻子, 山田正樹, 石戸保典, 齊藤徹也, 根上直樹, 渡部 英, 佐藤雅彦, 伴慎一(2012): 乳腺基質産生癌(matrix-producing carcinoma)の1例 - 自験例を含む本邦報告例43例の集計 -. 乳癌の臨床 27: 469-475
7. 松崎弘志, 清水辰一郎, 唐司則之, 他(2015): 乳腺基質産生癌にびまん性浸潤像を示す管状癌を伴った1例. 千葉医学雑誌 91: 101-105
8. 山口実紀, 小原正巳, 磯部幸子, 小川ゆかり, 加藤寿美子, 本間加奈子, 里見理恵, 若杉 聡, 戸崎光宏(2011): 乳腺matrix-producing carcinomaの1例. 超音波医学 38: 291-296
9. 大内佳美, 小西英一, 阪口晃一, 中務克彦, 藤田佳史, 喜馬真希, 後藤真理子, 加奥節子, 山崎早苗, 田口哲也(2015): 画像所見と組織所見が良く一致した基質産生癌の1例. 乳癌の臨床 30: 327-334
10. 山下久幾, 清水忠夫, 平野 明, 今村 洋, 小川健治, 相羽元彦(2006): CT検査が有用であった乳腺matrix-producing carcinomaの1例. 日本臨床外科学会雑誌 67: 1493-1497
11. 奥山直子, 坂元吾偉, 坂井威彦, 徳留なほみ, 猿丸修平, 堀 文子, 堀井理絵, 秋山 太, 霞富士雄(2004): Matrix-producing carcinoma 8例の臨床病理学的特徴. 乳癌の臨床 19: 339-342
12. 草間 律, 土屋眞一, 高山文吉, 松山郁生, 角谷眞澄, 伊藤研一, 新宮聖士, 藤森 実, 天野 純(2002): 乳腺MRIにてPeripheral Ring Enhancement (PRE)を呈する乳癌の病理組織学的検討 - CD34免疫染色による腫瘍内血管分布とその構造解析 -. 乳癌の臨床 17: 539-546
13. 羽原利幸, 森谷卓也, 森谷恭子, 藤村紀行, 大多和泰幸, 渡辺直樹, 小池秀爾, 赤木忠厚(2007): 乳腺基質産生癌の1例. 乳癌の臨床 22: 140-144
14. Kusafuka K, Muramatsu K, Kasami M *et al* (2008): Cartilaginous features in matrix-producing carcinoma of the breast: four cases report with histochemical and immunohistochemical analysis of matrix molecules. Mod Pathol 21: 1282-1292 doi:10.1038/modpathol.2008.120
15. 尾身葉子, 廣井敦子, 山本智子, 澤田達男, 青山 圭, 神尾孝子, 亀岡信悟, 小林慎雄(2009): 乳腺基質産生癌3例の臨床病理学的検討. 診断病理 26: 145-150
16. Akiyama H & Lefebvre V (2011): Unraveling the transcriptional regulatory machinery in chondrogenesis. J Bone Miner Metab 29: 390-395 doi:10.1007/s00774-011-0273-9

17. Horvai AE, Roy R, Borys D & O'Donnell RJ (2012): Regulators of skeletal development: a cluster analysis of 206 bone tumors reveals diagnostically useful markers. *Mod Pathol* 25: 1452-1461
 18. Kalluri R & Weinberg RA (2009): The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 119: 1420-1428 doi:10.1172/JCI39104
 19. 小野麻紀子, 落谷孝広 (2012): EMTを介した乳癌の浸潤形質獲得. *Surgery Frontier* 19: 275-279
 20. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ *et al* (2007): Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biology* 8: R76 doi: 10.1186/gb-2007-8-5-r76
 21. Creighton CJ, Li X, Landis M *et al* (2009): Residual breast cancers after conventional therapy display mesenchymal as well as tumor-initiating features. *PNAS* 106: 13820-13825 doi:10.1073/pnas.0905718106
 22. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y & Pietersen JA (2011): Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 121: 2750-2767 doi:10.1172/JCI45014
 23. Gibson GR, Qian D, Ku JK & Lai LL (2005): Metaplastic breast cancer: clinical features and outcomes. *Am Surg* 71: 725-730
 24. Rakha EA, Tan PH, Shaaban A *et al* (2013): Do primary mammary osteosarcoma and chondrosarcoma exist? A review of a large multi-institutional series of malignant matrix-producing breast tumours. *The Breast* 22: 13-18 doi:10.1016/J.breast.2012.09.010
 25. 千葉斉一, 佐藤宏喜, 佐久間正祥, 三村貴裕, 堀 眞佐男 (2003): 術前細胞診にて診断した乳腺matrix-producing carcinomaの1例. *日本臨床外科学会雑誌* 64: 1842-1846
 26. Downs-Kelly E, Nayeemuddin KM, Albarracin C, Wu Y, Hunt KK & Gilcrease MZ (2009): Matrix-producing carcinoma of the breast: an aggressive subtype of metaplastic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 33: 534-541
 27. Carey LA, Perou CM, Livasy CA *et al* (2006): Race, breast cancer subtypes, and survival in the carolina breast cancer study. *JAMA* 295: 2492-2502
 28. 日本乳癌学会編 (2015): 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン1 治療編 2015年版. 第3版. 金原出版株式会社, 東京 432 pp ISBN978-4-307-20344-9
 29. 猪狩史江, 小坂泰二郎, 三浦弘善, 齋藤光江, 荒川敦 (2016): 急激な転帰を辿った基質産生癌成分を含む乳癌の1例. *乳癌の臨床* 31(1): 51-58
 30. Ninomiya J, Oyama T, Horiguchi J, Koibuchi Y, Yoshida T, Iijima K, Yoshida M, Takata D, Iino Y & Morishita Y (2005): Two cases of breast cancer with cartilaginous and osseous metaplasia. *Breast Cancer* 12: 52-56
-

A Case of Matrix-Producing Carcinoma of the Breast

Yuzuru INOUE¹, Fumi JODEN¹, Kei YABUKI^{1,2}, Nagahiro SATO¹, Noritaka MINAGAWA¹, Takefumi KATSUKI¹, Norihiro SATO¹, Takahisa NAGATA^{1,3}, Kazunori SHIBAO¹, Atsuji MATSUYAMA², Takatoshi AOKI⁴ and Keiji HIRATA¹

¹ Department of Surgery I, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

² Department of Pathology and Oncology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

³ Department of Surgery, Aobadai hospital. Wakamatsu-ku, Kitakyushu 808-0141, Japan

⁴ Department of Radiology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

Abstract : A 61-year-old woman was referred to our hospital because of a right breast mass. A 19 mm hard mass was palpable in the A area of the right breast. A contrast-enhanced MRI showed rim enhancement at the peripheral region of the tumor, which was thought to represent the carcinoma component mainly at the periphery and the matrix component inside the tumor. A low density mass with rim enhancement at the peripheral region was observed in a contrast-enhanced CT, the same as in the MRI. Neither axillary lymph node metastasis nor distant metastasis was observed. A core needle biopsy of the tumor lead to a diagnosis of matrix-producing carcinoma (MPC). A breast-conserving mastectomy with sentinel lymph nodes biopsy was performed on the right breast MPC (T1c, N0, M0 Stage I). Histopathologically, the tumor demonstrated overt carcinoma with direct transition to a cartilaginous or osseous matrix and lacked an intervening spindle cell component. Immunohistochemistry showed estrogen receptor (ER) (-), progesterone receptor (PgR) (-), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) (-), and Ki67 index of 50%, so-called triple negative breast cancer. The tumor was also positive for SRY-related HMG box-9 (SOX9), which is a useful marker of chondroid differentiation in normal and neoplastic tissues. The patient lived free from recurrence for 5 years, even though her adjuvant therapy was only radiation therapy without adjuvant chemotherapy. MPC is an uncommon and relatively rare variant of metaplastic carcinoma, and the prognosis for patients with MPC is poorer than that for patients with ordinary breast cancer. Here we report a case of MPC of the breast with characteristic rim enhancement in contrast-enhanced MRI and CT. The intrinsic subtype and prognosis of MPC is controversial, and then we may need more experience with MPC cases.

Key words: matrix-producing carcinoma, metaplastic carcinoma, triple negative breast cancer, epithelial-mesenchymal transition, SOX9.