乳癌術後15年以上を経て原発性肺癌と鑑別を要した乳癌肺転移の3切除例

小山 倫太郎^{1*}, 花桐 武志¹, 西澤 夏将¹, 芦刈 周平¹, 西中 秀和², 山崎 徹²¹新小倉病院 呼吸器外科²新小倉病院 外科

要 旨：乳癌術後長期経過後に再発した肺転移3例を経験したので報告する。症例1：77歳女性。15年前に右乳癌に対して乳房温存療法を施行された。他疾患加療中のCTにて左肺下葉に結節を指摘され当院にて手術を施行した。術中迅速病理検査はカルチノイドの診断であり、胸腔鏡下左肺下葉切除を施行した。最終病理検査では乳癌肺転移と診断された。症例2：88歳女性。23年前に左乳癌に対して乳房切除術を施行された。その後のCTにて左肺上葉に結節を指摘され、胸腔鏡下左肺上葉部分切除を施行した。病理診断は乳癌肺転移であった。症例3：78歳女性。29年前に右乳癌に対して右乳房切除術を施行された。腹痛時に施行したCTにて右肺上葉の結節を指摘され、胸腔鏡下左肺上葉切除を施行した。術後病理検査で乳癌肺転移と診断された。乳癌の肺転移はしばしば画像検査で原発性肺癌と区別が難しい場合が多く、乳癌の既往があれば無病生存期間15年以上経過していても乳癌再発の可能性を考慮することが必要である。

キーワード：乳癌肺転移, 術後晩期再発, 外科切除。

(2020年5月7日 受付, 2020年12月22日 受理)

は じ め に

乳癌術後フォローアップについて、National comprehensive cancer network (NCCN)の作成する、NCCNガイドラインでは術後5年間までは6～12ヶ月毎、以降は1年毎のフォローが推奨されており、観察期間に統一された方法はなく、多くの施設が独自の基準に基づいて施行している[1]。乳癌診療において、初回治療後に5年以上経過して再発する症例はしばしば認められるが、術後15年以上を経て肺転移を来す症例は極めて稀である[2, 3]。今回、我々は乳癌術後晩期に肺転移を生じ、原発性肺癌と鑑別を要した3例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1：77歳、女性

主訴：胸部異常陰影

既往歴：右乳癌術後、脳梗塞、脂質異常症

喫煙歴：20本/日(30年間)

現病歴：約15年前に右乳癌に対して右乳房切除術が施行された。その際の病理診断は浸潤性乳管癌、T2N0M0, stageIIA, エストロゲンレセプター(ER)陽性、プロゲステロンレセプター(PgR)陰性であった。その後、脳梗塞や高脂血症でかかりつけの医院で施行されたCT検査において左肺下葉に結節を認め、肺癌が疑われたため当科を紹介された。

腫瘍マーカー：CEA 2.9ng/ml (<5.0), CYFRA 1.2 ng/ml (<3.5), NSE 8.7 pg/ml (<16.3)

胸部X線検査：明らかな異常影を認めない

胸部CT検査：左肺下葉S6背側に胸膜と接する17×10mmの分葉状の結節を認める。肺門や縦隔リンパ節の腫大は認めなかった(Figure 1)。

入院後経過：気管支鏡検査は本人の同意が得られず施

*対応著者：小山 倫太郎, 新小倉病院呼吸器外科, 〒820-8505 北九州市小倉北区金田1-3-1, Tel: 093-571-1031, Fax: 093-591-0580, E-mail: allegrominor@yahoo.co.jp

Figure 1. Chest CT-scan of Case 1. Chest CT-scan, showing a lobulated nodule in left S6. The nodular shadow measured 17×10 mm in diameter.

行できなかった。診断と治療目的に手術の方針となった。

手術所見：3ポートによる完全胸腔鏡下にてアプローチした。腫瘍は左肺下葉S6にあり、自動縫合器で左肺下葉S6部分切除を行った。術中迅速組織診断の結果で肺カルチノイドが疑われたため、さらに左肺下葉切除を施行した。

病理組織所見：12×10 mm大の充実性の腫瘍を認め、組織学的には円形から楕円形の核を有する胞巣状の腫瘍細胞が柵状配列し、腫瘍細胞の形態は15年前の乳癌の所見と矛盾しなかった。免疫組織化学ではER：90% 陽性、GCDFP15が限局性に陽性であり、乳癌の肺転移と診断された。

術後経過：術後は特に問題なく、術後9日目に退院した。

退院後経過：術後よりホルモン療法開始し、肺切除後13ヶ月無再発生存中である。

症例2：88歳、女性

主訴：胸部異常陰影

既往歴：左乳癌術後

喫煙歴：なし

現病歴：左乳癌に対して23年前に手術が施行され、その後は再発なく経過観察していた。また10年前に右肺癌に対して右肺下葉切除が施行されていた。そのフォロー中のCTで左肺上葉に結節を指摘され、2次性の肺癌を疑われ当院へ紹介された。

腫瘍マーカー：CEA 1.4 ng/ml (<5.0), SCC 1.0 ng/ml (<2.5), CYFRA 1.4 ng/ml (<3.5), NSE 10.8 ng/ml (<16.3), proGRP 48.3 pg/ml (<81), SLX 24U/ml (<38)

胸部X線：左中肺野に12×12 mmの結節影を認める

Figure 2. Chest CT-scan of Case 2. Chest CT-scan, showing an irregular, speculated margin nodule in left S4.

胸部CT：左肺上葉の舌区S4に15×13 mmおよび8×7 mmの辺縁不整でスピキュラを伴う結節を認める。縦隔や肺門部のリンパ節腫大なし (Figure 2)。

頭部MRI：明らかな脳転移の所見なし

骨シンチ：骨転移を示唆する明らかな異常集積なし

入院後経過：診断と治療を兼ねて左肺の手術を行う方針となった。また当症例は高齢のため肺機能温存目的に部分切除の方針とした。

手術所見：3ポートによる完全胸腔鏡下にてアプローチした。腫瘍は左肺舌区に認め、自動縫合器で左肺上葉部分切除を行った。

病理組織所見：充実性、一部腺管状構造で増殖する腫瘍を2ヶ所に認め、それぞれ10×8 mm, 12×12 mmであった。免疫組織化学染色ではER陽性、PgRは陽性、GCDFP15は限局性に陽性を示しており、TTF1およびNapsinAはそれぞれ陰性であり、乳癌の肺転移と診断された (Figure 4)。

術後経過：術後は良好に経過し、術後14日目に退院した。

退院後経過：術後よりホルモン療法を開始し、現在肺切除後14ヶ月無再発生存中である。

症例3：78歳、女性

主訴：胸部異常陰影

既往歴：右乳癌術後

喫煙歴：なし

現病歴：29年前に右乳癌に対して右乳房切除術が施行され、術後4年間ホルモン療法をなされていた。腹痛により当院内科を受診した際のCT検査で両肺の結節を指摘され当科を紹介となった。

腫瘍マーカー：CEA 4.0 ng/ml (<5.0), SCC 0.9 ng/ml

Figure 4. Pathological findings of the lung showed solid tubular carcinoma. The final diagnosis was lung metastasis of breast cancer, based on the immunohistochemical results and the features resembling those of the previous breast cancer. A: HE stain showed solid-tubular carcinoma. B: Immunohistochemical stains were positive for estrogen receptors. C: Immunohistochemical stains were focal positive for GCDFP15. D: Immunohistochemical stains were negative for TTF1.

(<2.5), CYFRA 1.0 ng/ml (<3.5), NSE 12.5 ng/ml (<16.3), proGRP 54.8 pg/ml (<81)

胸部X線：右上肺野の3つの結節影を認める

胸部CT：右肺上葉に11 mmの辺縁不整でノッチを伴った結節，左肺上葉に11 mmの結節を認め徐々に増大傾向にある．その他右上葉に3箇所の小結節を認める．明らかな縦隔リンパ節や肺門部リンパ節の腫大なし (Figure 3)．

入院後経過：診断と治療目的に右肺の手術を行う方針とした．

手術所見：3ポートによる完全胸腔鏡下にてアプローチした．右肺尖部にある腫瘍に対して，自動縫合器で右肺上葉部分切除を行った．術中迅速病理診断で悪性所見を認めたため，さらに右肺上葉切除を施行した．病理組織所見：右肺上葉には充実性および管状構造を有する合計4つの腫瘍があり，それぞれ長径11 mm, 9 mm, 6 mm, 4 mmであった．免疫組織化学染色ではER陽性, PgR陽性, GCDFP15は限局性に陽性を示しており, TTF1およびNapsinAは陰性であり，乳癌の肺転移

Figure 3. Chest CT-scan of Case 3. Chest CT-scan, showing an irregular, notched margin nodule in right S1.

と診断された．MIB-1 Indexは20%であった．

術後経過：術後は良好に経過し，術後13日目に退院した．

退院後経過：術後よりホルモン療法開始し，現在肺切除後13ヶ月良好に経過しており，左肺の結節も増大を認めていない．

考 察

乳癌はほとんどが手術後10年以内に再発すると言われており, 15年以上を経て肺のみに転移する症例は稀である。「乳癌」「肺転移」で検索し得た本邦報告例のなかで, 15年以上経て肺転移を認め肺切除された症例を調べたところ1988年~2012年の間で6例あった(Table 1[3-8])。乳癌の晩期再発例の特徴は早期再発例と比べて1) 原発巣の腫瘍径が小さい, 2) リンパ節転移が少ない, 3) ホルモンレセプター陽性などが挙げられると報告されている[4]。

乳癌術後に, 肺に結節が認められた場合, 画像上原発巣か転移性腫瘍か, 鑑別がしばしば困難であることがある[9]。すなわち乳癌肺転移の画像上の特徴として, 一般的な血行性転移の辺縁明瞭な結節と異なり, 辺縁が不明瞭であったり, スピキュラや胸膜陥入像を呈することがある[9]。腫瘍の画像所見はその原発巣の組織型の違いで転移先の発育形態が異なり, それが結節辺縁の性状に反映されると考えられている[9]。乳癌は病理組織型として基本的に腺癌であり, 腺癌には肺腔内充足型や肺泡置換型の進展様式を呈するものが多いため, CT上で辺縁不明瞭・不整の結節を認めることが多いと考えられている[9]。症例1では, 辺縁分葉状であり, 症例2においても, 辺縁が鋸歯状であり, 胸膜陥入像を認めており, 原発性肺癌が疑われた。症例3については, 辺縁にノッチを認める多発結節であり, 転移性肺腫瘍も鑑別に挙げられたが, 乳癌の手術から期間があるため積極的に乳癌の肺転移を疑うことは難

しく, 術前診断は多発肺癌とされた。さらに術中迅速病理診断では, 原発性肺癌との鑑別はしばしば困難であり, 症例1では, カルチノイドを疑われ下葉切除術を施行した。原発性肺癌と乳癌の転移では切除範囲に違いがあるため, 病理医と十分情報を共有し, 可能であれば過去の乳癌の組織を入手する努力が必要であった。

一般に乳癌の肺転移は組織学的に原発性肺癌との鑑別に難渋することがあるが, ERなどのホルモンレセプターが鑑別に有用であると言われている[4]。自験例でも, 3例全てにおいてERおよびPgRが陽性であり乳癌の肺転移と推定することができた。しかし, 原発巣の手術から長期の間隔があるため, 残念ながら当時の標本や診療記録が残されていないのが現状である。自験例においては1例のみ当院にて治療がなされていたため, 乳癌の病理記録が残っており, ERは陽性であった。他の2症例は他施設で治療がなされたため, 診療情報が得られなかった。

従来, 乳癌の肺転移巣に対する手術成績で5年生存率は38~54%であり, 転移巣の切除は有効な治療オプションの一つと考えられていた[10-13]。しかし乳癌の治療は手術や抗がん剤, ホルモン剤等を合わせた集学的治療であり, 肺転移に対する外科切除単独のメリットは証明が難しいため未だに論争が続いている[13]。こういった論争のなか, Welterらは乳癌肺転移の外科的切除における意義として, (1) 原発性肺癌やその他肺疾患を除外する目的, (2) 組織診断によりグレードやホルモン受容体の発現状況の確認を挙げている[14]。さらに, 転移巣のエストロゲン受容体が陽性の方が予後

Table 1. Cases of pulmonary metastasis from breast cancer with a long disease-free interval of over 15 years after initial surgery

Authors	DFI (years)	Primary Breast Cancer		Lung Metastasis			
		Pathology	TNM	ER	PgR	size (mm)	MIB-1 (%)
Matsutani <i>et al</i> [3]	18	Invasive ductal carcinoma	T1N0M0	positive	positive	8×7	NA
Iwabuchi <i>et al</i> [4]	30	NA	NA	positive	positive	NA	5
Nakamura <i>et al</i> [5]	25	Scirrhou	NA	positive	negative	37×28	NA
Ogiya <i>et al</i> [6]	21	Scirrhou, Solid tubular carcinoma	T1N0M0	positive	positive	20×20	NA
Sugiura <i>et al</i> [7]	26	NA	NA	positive	positive	NA	NA
Fujiwara <i>et al</i> [8]	24	Mucinous	T2N0M0	negative	NA	40×20	NA
Case1	15	Invasive ductal carcinoma	T2N0M0	positive	positive	12×10	5
Case2	23	NA	NA	positive	positive	12×12	NA
Case3	29	NA	NA	positive	positive	11	20

NA: Not available, DFI: Disease-free interval, ER: Estrogen receptor, PgR: Progesterone receptor

が良いという結果も報告している[14]。またStarenらは晩期再発例は比較的予後が良好であり、外科切除可能であれば切除した方が予後良好であると報告している[15]。本症例のような晩期再発症例に関して、原発巣を手術してから長期間経過しており原発巣の情報がなくなっていることがある。さらに、転移巣のホルモン受容体の発現を確認することで、その後の治療に繋げることができることを考慮すると、診断的意義として外科的切除は有用であると考えられる。

以上のことから、肺結節を認める症例で乳癌の既往がある場合は、かなり前のものであっても乳癌肺転移の可能性を考慮し、可能ならば以前の情報を採取し病理医に情報提供したうえで外科的切除を考慮する。さらに迅速病理診断で分かりにくい場合、末梢の病変であれば部分切除で終了し、原発性肺癌であれば後日2期的に手術をするような工夫が必要である。

結 論

今回、乳癌術後15年以上経て肺転移を来した3例について文献的考察を加えて報告した。

利 益 相 反

なし。

引 用 文 献

1. NCCN: NCCNガイドライン日本語版. <https://www2.tri-kobe.org/nccn/index.html> (閲覧日 2020年11月11日)
2. 田中規文, 高塚雄一, 河原勉(1988): 乳癌晩期再発例の検討. 日本臨床外科医学会雑誌 49(12): 2248-2251
3. 松谷哲行, 尾関雄一, 相田真介(2009): 乳癌手術後18年目に肺転移巣を胸腔鏡下に切除した1例. 日本呼吸器外科学会雑誌 23(5): 748-751
4. 岩渕裕, 永東美樹貴, 井上達哉, 内村智生(2011): 乳癌術後30年目に出現した孤立性肺転移の1切除例. 日本呼吸器外科学会雑誌 25(4): 388-391
5. 中村幸生, 松村晃秀, 桂浩, 阪口全宏, 伊藤則正, 北市正則(2008): 乳癌術後25年目に肺転移再発を来した1例. 日本呼吸器外科学会雑誌 22(6): 890-893
6. 荻谷朗子, 古畑善章, 増田亮, 田中勲, 武村民子(2001): 乳癌切除21年を経ての肺転移巣の1切除例. 日本臨床外科学会雑誌 62(6): 1425-1428
7. 杉浦八十生, 齊藤良一, 柿崎徹, 根本悦夫, 井野元智恵, 加世田静(2012): 乳癌術後26年目に孤立性肺転移を認めた1症例. 日本呼吸器外科学会雑誌 26(7): 801-807
8. 藤原清宏, 桑原修, 土肥英樹, 花田正人, 田口鐵男, 藤田昌英(1988): 乳癌根治術24年後に肺転移を診断し切除した1症例. 肺癌 28(7): 889-894
9. 中川徹(1996): 転移性肺腫瘍のCT 形態, HRCT所見及び病理組織像との対比. 日本医学放射線学会雑誌 56(14): 1032-1038
10. Lanza LA, Natarajan G, Roth JA & Putnam JB, Jr. (1992): Long-term survival after resection of pulmonary metastases from carcinoma of the breast. Ann Thorac Surg 54(2): 244-247; discussion 248
11. Yamamoto Y, Hirata T, Fukuse T *et al* (1996): Diagnosis and surgical treatment of metastatic lung tumors. Gan To Kagaku Ryoho 23(10): 1248-1254 (in Japanese)
12. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ *et al* (2002): Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. Eur J Cardiothorac Surg 22(3): 335-344
13. Rashid OM & Takabe K (2012): The evolution of the role of surgery in the management of breast cancer lung metastasis. J Thorac Dis 4(4): 420-424
14. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Totsch M & Stamatis G (2008): Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated? Eur J Cardiothorac Surg 34(6): 1228-1234
15. Staren ED, Salerno C, Rongione A, Witt TR & Faber LP (1992): Pulmonary resection for metastatic breast cancer. Arch Surg 127(11): 1282-1284

Three Cases of Resection of Late Recurrence of Breast Cancer that Required Differential Diagnosis of Primary Lung Cancer

Rintaro OYAMA¹, Takeshi HANAGIRI¹, Natsumasa NISHIZAWA¹, Shuhei ASHIKARI¹, Hidekazu NISHINAKA² and Toru YAMAZAKI²

¹ Department of Thoracic Surgery, Shinkokura Hospital. Kokurakita-ku, Kitakyushu 820-8505, Japan

² Department of General Surgery, Shinkokura Hospital. Kokurakita-ku, Kitakyushu 820-8505, Japan

Abstract : We report 3 cases of surgical resection for lung metastasis more than 15 years after initial surgery for breast cancer. Case 1: A 77-year-old woman was referred to our hospital because of a lung nodule in the left lower lobe detected in a computed tomography (CT) scan. She had undergone breast preservation therapy for breast cancer 15 years before the first visit. Left lower lobectomy was performed via video-assisted thoracoscopic surgery (VATS). The pathological diagnosis was lung metastasis of breast cancer, based on positive immunohistochemical staining of estrogen receptor (ER) and gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFP-15). Case 2: An 88-year-old woman had undergone a mastectomy for breast cancer 23 years previously. A CT scan revealed a nodule in the upper lobe of the left lung. A wedge resection of the left upper lobe was performed. Because immunostainings for progesterone receptor (PgR) and GCDFP-15 were positive, the pathological diagnosis was metastasis of breast cancer. Case 3: A 78-year-old woman had undergone right mastectomy for the breast cancer 29 years previously. The patient was referred to our hospital because of a nodule in the right lung in a CT scan. Thoracoscopic right upper lobectomy was performed. The pathological diagnosis was lung metastasis of the breast cancer, with immunohistochemical positivity to ER, PgR, and focally to GCDFP-15. A differential diagnosis between primary lung cancer and metastasis of breast cancer on the basis of the findings of a CT scan is often difficult. It is important to obtain the previous clinical information about the breast cancer before VATS, even in patients with a long disease-free interval of more than 15 years.

Key words: lung metastasis of breast cancer, late recurrence, surgical resection.