

症例報告

皮膚浸潤をきたした乳腺腺様嚢胞癌の1例

原田剛佑, 折田雅彦, 林 雅規, 平田 健, 守田信義, 星井嘉信¹⁾, 濱野公一²⁾

光市立光総合病院外科 光市虹ヶ浜2丁目10番1号 (〒743-0022)

山口大学医学部附属病院病理部¹⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)山口大学大学院医学系研究科器官病態外科学分野(外科学第一)²⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 乳癌, 腺様嚢胞癌, 皮膚浸潤

和文抄録

症 例

乳腺腺様嚢胞癌は乳癌全体の約0.1%と稀であり, リンパ節転移や遠隔転移は非常に少なく, 予後は局所治療のみで良好である. 今回, 皮膚浸潤を伴う局所進展が高度な乳腺腺様嚢胞癌の1例を経験したので報告する. 症例は58歳, 女性. 左乳房C領域に圧痛を伴う7×5cmの腫瘤を触知して当院を受診した. 皮膚の発赤を認め, 腫瘍は皮膚に固定されていた. マンモグラフィでカテゴリー4, 超音波検査では辺縁不整, 境界不明瞭, 内部エコー不均一な腫瘤を認めた. 針生検を行い, 腺様嚢胞癌が疑われた. 胸筋温存乳房切除術, Level I 腋窩リンパ節郭清を行った. ホルモン受容体はER (-), PgR (-), HER2 (-)であり, リンパ節転移は認めなかった. 術後は補助療法を行わず経過観察のみを行い, 7年経過したが, 再発・転移は認めていない. 本疾患は局所進展の程度に関わらず, 局所治療が適切に行われれば良好な予後が期待できると考えられた.

患者: 58歳, 女性.

主 訴: 左乳房腫瘤.

既往歴: 特記すべきことなし.

家族歴: 祖母が胃癌.

現病歴: 2002年より左乳房に腫瘤を自覚していたが放置していた. 徐々に増大してきたため2006年6月に当科外来を受診した.

現 症: 左乳房C領域に軽度の圧痛を伴う7×5cmの腫瘤を触知した. その直上の皮膚には発赤を認め, 腫瘍は皮膚に固定されていた (T4c) (図1). 腋窩・鎖骨上リンパ節は触知しなかった. 乳頭からの異常分泌はなかった.

緒 言

乳腺原発の腺様嚢胞癌は極めて稀である. 一般的にリンパ節転移や遠隔転移は少なく予後良好な疾患とされている. 今回, 皮膚浸潤を伴った局所進展が高度な乳腺腺様嚢胞癌の1例を経験したので報告する.



図1 皮膚所見

左乳房C領域に腫瘤を触知した. その直上の皮膚には発赤を認め, 腫瘍と固定していた.

血液生化学検査所見：腫瘍マーカーはCA15-3：6.2 U/ml (≤ 25.0), BCA225：39 U/ml (≤ 160)と正常範囲内であった。その他にも特記すべき異常は認めなかった。

マンモグラフィ：左乳房C領域に5.5×5.0cmの分葉状で一部境界不明瞭な高濃度腫瘍を認め、カテゴリー4と診断した(図2)。

乳腺超音波検査：左乳房C領域に辺縁不整、境界一部不明瞭、内部エコー不均一な最大径5 cmを超える低エコーの腫瘍を認め、カテゴリー4と診断した(図3)。

胸部造影CT：左乳房C領域に皮膚浸潤を伴う5.3×4.4cmの腫瘍を認めた。リンパ節腫大や遠隔転移は認めなかった(M0)。

乳房MRI：腫瘍の境界は明瞭で、皮膚浸潤と筋膜の陥入像を認めた。

針生検標本の組織学的所見：乳管上皮由来の腫瘍細胞が管状あるいは篩状に増生していた。胞巣辺縁や腺管状の細胞でCD10, SMAが陽性であり、確定ではなかったが腺様嚢胞癌が疑われた。

手術：腫瘍直上の皮膚に発赤があり、腫瘍と皮膚は固着していた。発赤した皮膚を切除するように皮膚切開をおいた。Auchincloss法による胸筋温存乳房切除術およびLevel I 腋窩リンパ節郭清(Bt+Ax)を行った。Level II リンパ節に明らかに腫大したものはなかった。

摘出標本：4.5×4.5×6.5cmの境界明瞭で不均一な腫瘍であり、真皮深部から切片下床まで腫瘍細胞の増生を認めた(図4)。

病理組織学的所見：波及度はfおよびsであった。大小の胞巣状を示し、一部に腺管構造を伴い浸潤する腫瘍細胞が認められた。腫瘍胞巣内には散在性に凝固壊死巣を伴っていた。乳管内にも二相性を伴う癌腫を認め、一部ではPAS反応陽性のZymogen granuleを伴う唾液腺腺房細胞様の細胞が認められた(図5)。大部分の腫瘍細胞はS-100(+), 胞巣辺縁の細胞は α SMA(+)(図6a), CD10(+)(図6b), GFAP(+), 胞巣中央部の細胞はCK19(+), CK5/6(-)であった。また、腺上皮細胞と辺縁の筋上皮細胞の間にある充実性細胞でc-kit(+)であった。以上の所見より乳管上皮と筋上皮の二相性を示す腺様嚢胞癌と考えられた。リンパ節転移はなく(N0), ER(-), PgR(-), HER2(-)とホルモン不応性であった。最終病期はT4cN0M0

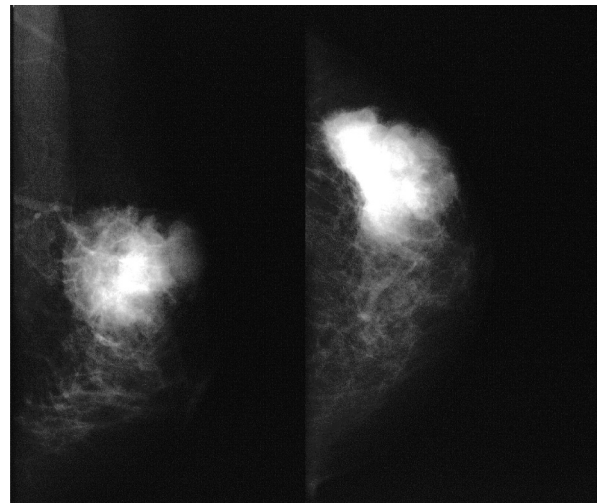


図2 マンモグラフィ

左乳房C領域に分葉状で一部境界不明瞭な高濃度腫瘍を認めた。

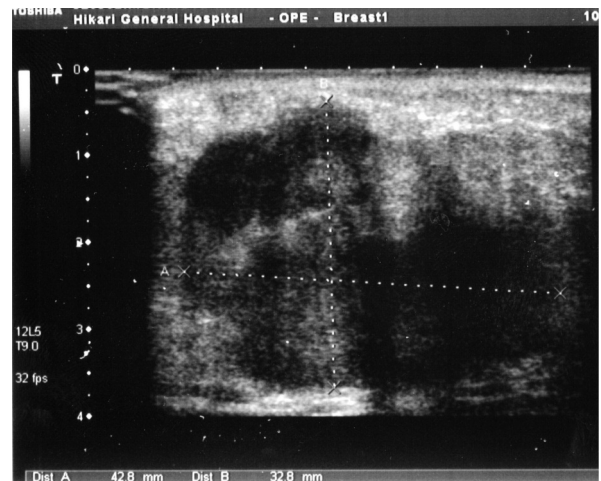


図3 乳腺超音波検査

左乳房C領域に辺縁不整、境界一部不明瞭、内部エコー不均一な最大径5 cmを超える低エコーの腫瘍を認めた。

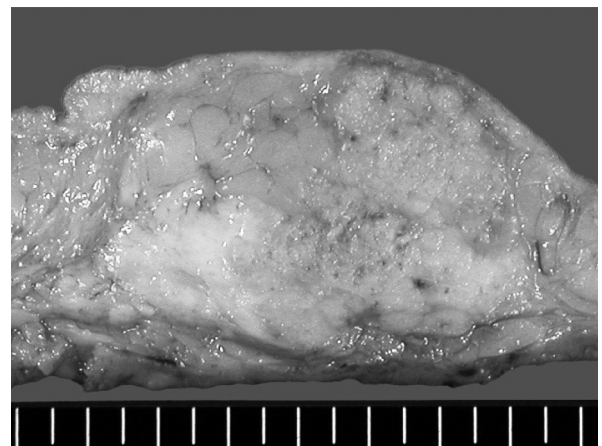


図4 摘出標本

4.5×4.5×6.5cmの境界明瞭な不均一な腫瘍であり、真皮深部から切片下床まで増生していた(HE×10)。

stage III Bであった。

術後経過：経過良好で術後13日目に退院した。補助療法は行っていない。術後7年経過し、再発・転移は認められず、経過観察を継続している。

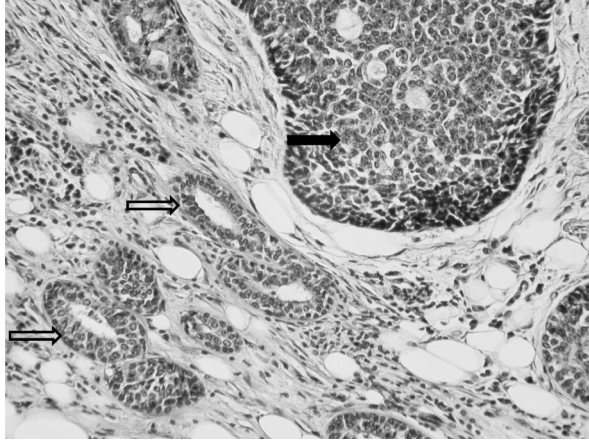


図5 病理組織学的所見

腺上皮様と筋上皮様の2種類の腫瘍細胞が、充実性胞巣(黒矢印)や腺管状の構造(白矢印)を形成しながら浸潤性に増殖している(HE×100)。

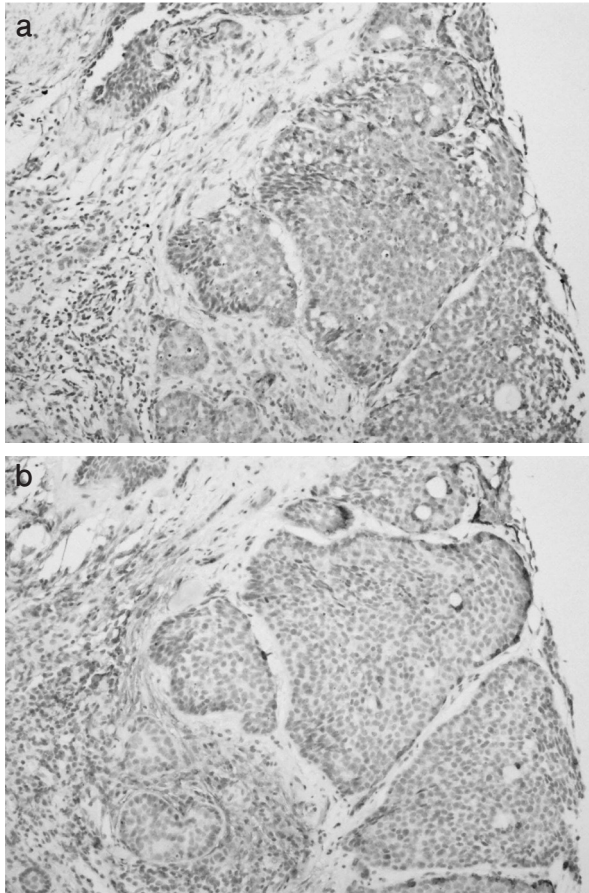


図6 免疫染色所見

胞巣辺縁の細胞は筋上皮細胞を示す α SMA (a), CD10 (b)が陽性であった。

考 察

腺様嚢胞癌は唾液腺や気管支に好発するが、乳腺にも稀に発生する。乳腺原発腺様嚢胞癌は乳癌取扱い規約の組織学的分類では特殊型に分類されており、頻度は乳癌全体の約0.1%である¹⁻⁴⁾。同じ腺様嚢胞癌でも唾液腺原発のものは予後不良であるが、乳腺原発のものは良好な経過をたどる。

臨床症状では腫瘍の触知が75.0~78.0%で最多であるが、乳房痛が30.6~44.2%に認められることが特徴的であり^{5, 6)}、本症例にも認められた。

臨床像での特徴としてはホルモン不応性の症例が多いとされている。本邦では自験例も含めエストロゲンレセプターは33例中2例、プロゲステロンレセプターは32例中3例のみが陽性であったと報告されている⁷⁾。

画像所見においては腺様嚢胞癌に特徴的なものはないとされており、通常の乳癌あるいは線維腺腫等との鑑別は困難である。

病理組織像は比較的豊富な細胞質と淡明な核を有し、篩状の胞巣を形成する腺上皮細胞群と、やや濃染する核と狭小な細胞質を有し、偽嚢胞腔を形成する筋上皮細胞群が主体を占め、いわゆる二相性(biphasic pattern)を示す^{8, 9)}。鑑別すべき組織型として篩状型乳頭腺管癌がある。どちらも篩状構造を呈するが、腺様嚢胞癌では胞巣内に腺管と偽嚢胞がみられ、乳頭腺管癌では腺管のみからなる。また、腺腔はPAS陽性、偽嚢胞はAlcian-blue陽性となることで鑑別できるとされている。

診断は組織像を証明することによってなされるため、術前の診断は針生検(core needle biopsy, 以下CNB)によってなされている報告が多く、これまでは穿刺吸引細胞診(aspiration biopsy cytology, 以下ABC)による診断は困難とされてきた。しかし最近ではABCで診断される症例の報告も散見される。病理組織上の特徴として、腫瘍内での分化の程度には違いがあり、ABCでは特徴像が認められる部位を採取できないこともある²⁾。よって、ABCだけでは診断に至らない症例にはCNBが有用であると考えられる。

治療については、Leemingら¹⁰⁾によると腺様嚢胞癌の局所切除後の局所再発率は37.5%であり、Fischerら¹¹⁾による当時の通常乳癌の局所切除後の

局所再発率と同等である。従って、通常の乳癌と同様に乳房温存術は可能と考える。また、乳房温存術後の放射線療法を行い、良好な予後を得た報告もある^{12, 13)}。腋窩リンパ節転移の頻度は1.7%と非常に少なく^{2, 3, 5, 6, 10, 14)}、遠隔転移も稀である。そのため、予後は局所治療のみで非常に良好である。補助療法を行っても生存率や無再発期間に差を認めず²⁾、現在のところ有効な化学療法の報告はない。

治療法の選択において、特に径の大きい腫瘍に対して通常の乳癌では術前化学療法が考慮されるため、術前に組織型を診断することは重要であると考えられる。自験例では皮膚浸潤を伴う最大径6.5cmの腫瘍であったが、CNBによって術前に組織型が腺癌様嚢胞癌と推定されたため、術前および術後の化学療法は行わず外科的治療のみを行った。

予後は良好とされているが、自験例でも術後5年以上再発なく経過しており、局所再発は認めていない。自験例のように最大径が5 cmを超え、皮膚浸潤を伴うような局所進展の高度な症例であっても再発を認めないことから、腫瘍の大きさや周囲組織への浸潤の有無に関わらず適切な範囲で腫瘍を完全に切除できれば、同様に良好な予後が得られると考えられる。

一方で再発例の治療について、局所再発例に対しては腫瘍摘出術が施行され、良好な生命予後が得られているものが多い¹⁵⁾。しかし、転移再発例の治療に対しては化学療法、放射線療法ともに効果のあった報告はなく、今後の検討が必要である。

最近では、Crisiら¹⁶⁾、Azoulayら¹⁷⁾が報告しているように、乳癌腺癌様嚢胞癌にKIT (v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog) が高率に発現することが明らかになっている。KIT発現は消化管運動のペースメーカー細胞であるカハールの介在細胞にみられる。正常の乳癌上皮では、細胞形質と乳管上皮細胞膜にKITの発現がみられ、筋上皮細胞はKIT陰性である。浸潤性乳癌管癌の上皮細胞にはKITの発現はみられない。

KITを発現する腫瘍として消化管間質腫瘍(GIST)があるが、治療に分子標的治療薬イマチニブが用いられており、切除不能再発GISTに対して高い奏効率を示している。イマチニブはKITタンパク質のATP結合部位を標的として特異的チロシンキナーゼ活性を阻害する。自験例でも充実性細胞で

KITの発現がみられた。これまでは局所再発時の再切除を除き、遠隔転移等での有効な治療は示されていないが、今後イマチニブの有効性が検討されるようになると思われる。

結 語

皮膚浸潤を伴う局所進展が高度な乳癌原発の腺癌様嚢胞癌の1例を経験したので報告した。術前に針生検で診断し、胸筋温存乳房切除術のみで良好な結果を得た。本疾患は大きさや皮膚浸潤の有無に関わらず外科的治療のみで良好な予後が期待できると考えられたが、一方で再発例に対する治療法の検討も必要と思われる。

引用文献

- 1) 青山英子, 坂元吾偉, 秋山 太, 他. 乳癌の腺癌様嚢胞癌 8例の臨床病理学的検討. 乳癌の臨床 1999; 14: 378-382.
- 2) Arpino G, Clark GM, Mohsin S, et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast : molecular markers, treatment, and clinical outcome. *Cancer* 2002; 15: 2119-2127.
- 3) 高尾信太郎, 坂元吾偉, 秋山 太, 他. リンパ節転移を伴った乳癌の腺癌様嚢胞癌の2例. 乳癌の臨床 1998; 13: 627-632.
- 4) 秋山 太, 坂元吾偉, 難波 清, 他. 乳癌腺癌様嚢胞癌の2例. 乳癌の臨床 1988; 3: 106-109.
- 5) 趙 秀之, 川上定男, 大垣雅晴, 他. 穿刺吸引細胞診にて診断した乳癌原発腺癌様嚢胞癌の1例. 日臨外会誌 2003; 64: 589-593.
- 6) 米山公康, 大山廉平. 乳癌原発腺癌様嚢胞癌の2例. 日臨外会誌 2007; 68: 291-296.
- 7) 沖田充司, 藤村昌樹, 千野佳秀, 他. エストロゲン受容体が境界域を示した乳癌腺癌様嚢胞癌の1例. 日臨外会誌 2011; 72: 1394-1399.
- 8) Friedman BA, Oberman HA. Adenoid cystic carcinoma of the breast. *Am J Clin Pathol* 1970; 54: 1-14.
- 9) 坂元吾偉. 乳癌腫瘍病理アトラス. 篠原出版. 東京, 1987; 64-65.
- 10) Leeming R, Jenkins M, Mendelsohn G.

- Adenoid cystic carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1992 ; 127 : 233-235.
- 11) Fischer B, Redomond C, Poisson R, et al. Eight-year result of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of the breast cancer. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 822-828.
- 12) Boujelbene N, Khabir A, Boujelbene N, et al. Clinical review-breast adenoid cystic carcinoma. *Breast* 2012 ; 21 : 124-127.
- 13) Khanfir K, Kallel A, Villette S, et al. Management of adenoid cystic carcinoma of the breast : a Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 82 : 2118-2124.
- 14) Kleer CG, Oberman HA. Adenoid cystic carcinoma of the breast. Value of histologic grading and proliferative activity. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22 : 569-575.
- 15) 中西浩三, 平塚昌文, 波戸岡俊三, 他. 乳腺腺様嚢胞癌の1例. *日臨外医学会誌* 1992 ; 53 : 576-580.
- 16) Crisi GM, Marconi SA, Makari-Judson G, et al. Expression of c-kit in adenoid cystic carcinoma of the breast. *Am J Clin Pathol* 2005 ; 124 : 733-739.
- 17) Azoulay S, Lae M, Freneaux P, et al. KIT is highly expressed in adenoid cystic carcinoma of the breast, a basal-like carcinoma associated with a favorable outcome. *Mod Pathol* 2005 ; 18 : 1623-1631.

A Case of Adenoid Cystic Carcinoma of the Breast with the Invasion to the Skin

Takasuke HARADA, Masahiko ORITA, Masanori HAYASHI, Ken HIRATA, Nobuyoshi MORITA, Yoshinobu HOSHII¹⁾ and Kimikazu HAMANO²⁾

Department of Surgery, Hikari Municipal Hikari General Hospital, 2-10-1, Nizigahama, Hikari, Yamaguchi 743-0022, Japan 1) Department of Surgical Pathology, Yamaguchi University Hospital, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 2) Department of Surgery and Clinical Science (Surgery I.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

Adenoid cystic carcinoma (ACC) is a rare type of breast cancer that represents about 0.1% of all breast cancers, and considered as a good prognostic disease with rare instances of local recurrence or distant metastasis. We report a rare case of adenoid cystic carcinoma of the breast with the widely growth and the invasion to the skin.

A 58-year-old woman visited our hospital because of a palpable tumor about 7cm in diameter with tenderness and skin redness in the C area of the left breast. A mammogram showed a lobulated mass with unclear border and resulted in category 4. An ultrasonogram showed a low-echoic tumor with partially unclear border and heterogeneous inner part. With core-needle biopsy, we suspected the histologic type of this tumor was ACC. Modified mastectomy with level I axillary lymph node dissection was performed. There was no lymph node metastasis or distant metastasis. Estrogen and progesterone receptors were negative, and no HER-2 expression in this tumor. She has been free from recurrence for 7 years after the operation. Thus we consider that once a complete excision of the local lesion is carried out, the prognosis is good, regardless of the progression or the invasion.