

## 症例報告

## 乳頭腺管癌の術後5年目に乳腺扁平上皮癌が発生した1例

久保秀文, 長岡知里, 多田耕輔, 宮原 誠, 長谷川博康, 山下吉美<sup>1)</sup>

独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院外科 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)  
 独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院病理<sup>1)</sup> 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

Key words : 扁平上皮癌, 乳頭腺管癌, 乳癌

## 和文抄録

症例は80歳女性. 約5年前に他院にて右乳癌に対して乳房温存手術+腋窩リンパ節郭清が施行された(T2N1M0p-stage II B, 乳頭腺管癌, HER2-R (1+), ER: 1+<10%, PgR-). 術後anastrozole投与継続中であつたが, 術後2年目に右肺下葉に転移性腫瘍が出現した. その7ヵ月後同腫瘍は増悪しcapecitabineへ変更された. 術後3年4ヵ月後, 胸部局所に腫瘍が出現し肺転移も増大した. その後腫瘍より排膿を来すようになったため当科を2014年12月受診した. PET/CTで局所再発部の異常集積と多発肺転移・リンパ節転移が認められたが, 転移病変はすべて小さくnon-life threateningと判断し, 2015年1月右乳房全摘術を施行した. 病理で腫瘍は角化傾向が著明な扁平上皮癌であつた. また, その周囲では乳管癌細胞も増生しており混合型と診断された. 扁平上皮癌と乳頭腺管癌の両者はepidermisで境界され, 病理上扁平上皮癌はde novoに発生した可能性も示唆された. 術後14日目に軽快退院し, 術後TS-1内服を開始したが, 強い嘔気が出現したため1ヵ月で中止した. 患者・家族の同意の下, 今後はBSCのみを行うこととした. 乳癌術後に急速に増大する局所再発を認めた際には扁平上皮癌の異時発生も念頭に置く必要がある.

## はじめに

乳腺に発生する扁平上皮癌はまれであり, わが国の乳癌取扱い規約では浸潤癌の特殊型に分類される<sup>1)</sup>. 一般的に腫瘍径が大きく腫瘍の急速な増大を特徴とし確立された治療法は報告されていない. また腺癌の術後に残存乳房から扁平上皮癌が発生した報告は検索し得た限りではまだない.

今回われわれは乳頭腺管癌の術後5年目に残存乳房より扁平上皮癌が発生した乳癌の1例を経験したので報告する.

## 症 例

患者: 80歳, 女性.

主 訴: 右乳房腫瘍, 腰痛.

家族歴: 特記事項なし.

既往歴: 70歳時より高血圧あり.

現病歴: 約5年前(2010年12月)に他院にて右乳癌に対して乳房温存手術+腋窩リンパ節郭清が施行された. T2 (3.0×2.5cm), 右外側上(C)領域, N1M0, n1+ (3/8), ew- (5mm上), p-stageB, invasive ductal carcinoma; papillotubular type, human epidermal growth factor receptor-related2 (以下, HER2-R) : score (1+), estrogen receptor (以下ER) : 1+<10%, progesterone receptor (以下PgR) (-). なお, この時の病理学的検索では扁平上皮癌は認められていない.

術後よりanastrozole (以下ANA) が投与され内

服中であった。2012年12月に右肺下葉S8に腫瘍が出現、2013年4月S8の腫瘍が増大しS9にもスリガラス影が出現した。同年7月CTでS8腫瘍が増大しANAからcapecitabine 2400mg/日（3週投与1週休薬）へ変更して投与開始された。2014年3月CTで肺転移は増大し、右乳頭よりやや外側上部領域に腫瘍が主座する局所再発が疑われた。2014年7月局所再発・肺転移共に増悪したが化学療法を患者が拒否したためFluvestrantが開始された。同年12月より局所再発部の感染・排膿を来すようになりweekly paclitaxel（以下PTX）が開始された（120mg/回、3週投与1週休薬）。その後、当院での治療を希望したため同年12月当科を紹介された。図1に当院紹介までの臨床経過を示す（図1）。  
当科入院時現症：身長151cm、体重63kg、血圧113/85mmHg、脈拍73/min、栄養状態良好で右乳房C領域に径6×6cm大の腫瘍を認め中心部は自壊しており持続する排膿を認めた（図2）。両側腋

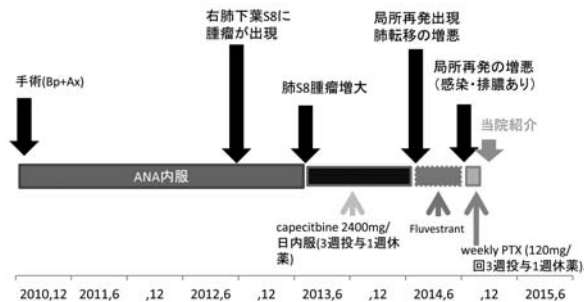


図1 本例の当院紹介までの治療経過



図2 当院初診時局所所見  
右乳房C領域に径6×6cm大の腫瘍を認め中心部は自壊し持続する排膿を認めた。

窩に腫大した多数のリンパ節を触知した。圧痛なく弾性硬で可動性は良好で癒合は認めなかった。

入院時血液・生化学所見：血算、肝・腎機能には異常なし。腫瘍マーカーCEA31.8ng/ml、SCC5.1ng/mlと上昇していたが、CA15-3は18.0U/mlと基準値範囲内であった。

腰椎MRI：腰痛の精査目的でMRIを施行したところ腰椎の変形を認めたが、変形性腰椎症と診断された。  
PET/CT：局所再発部への高度なSUV集積（SUVmax 30.2）と両側腋窩および両側肺内にも多数の小結節が認められた（図3 a, b, c）。腰椎を含め骨への異常集積像は認められなかった。肺転移・リンパ節転移は多発していたが、これらは小さくnon-life threateningと判断し、QOL改善目的で2015年1月右乳房全摘術を施行した。なお、腫瘍は自壊しており穿刺部の破裂や出血を避けるためcore needle biopsyは施行しなかった。吸引穿刺細胞診

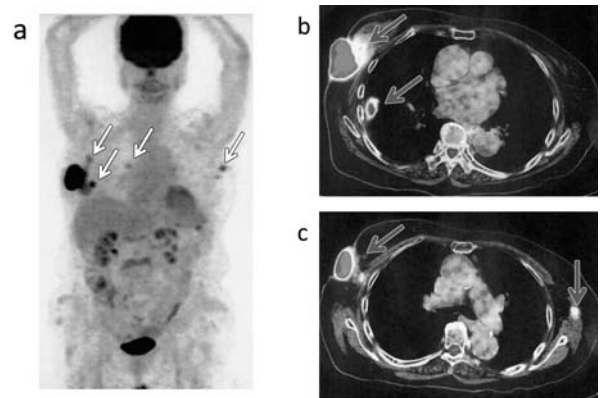


図3 PET/CT所見

a-全体像、b-横断像1、c-横断像2  
局所再発部への高度なSUV集積と両側腋窩および両側肺内にも多数の小結節が認められた。

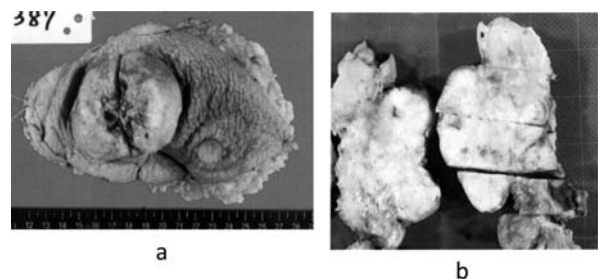


図4 切除標本

a-全体像：右乳房C領域を中心に径7×6×4cm大の腫瘍を認めた。  
b-断面像：比較的境界明瞭で内部は白色調、充実性で粥状であった。乳腺側から皮膚を押し上げる形で腫瘍が存在し一部で大胸筋へも浸潤を認めた。

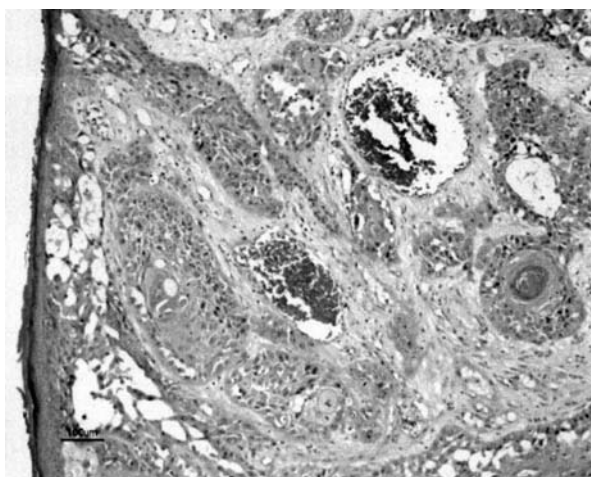


図5 病理組織学的所見 (H.E×10)  
(扁平上皮癌部分) - 腫瘍の大部分は壊死を伴い角化傾向が著明な扁平上皮癌であった。

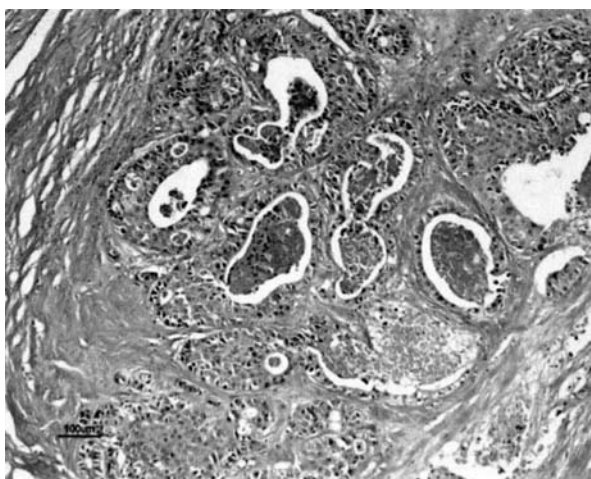


図6 病理組織学的所見 (H.E×10)  
(腺癌部分) - 周囲では乳管上皮由来の癌細胞も乳頭状構造を呈して増生していた。

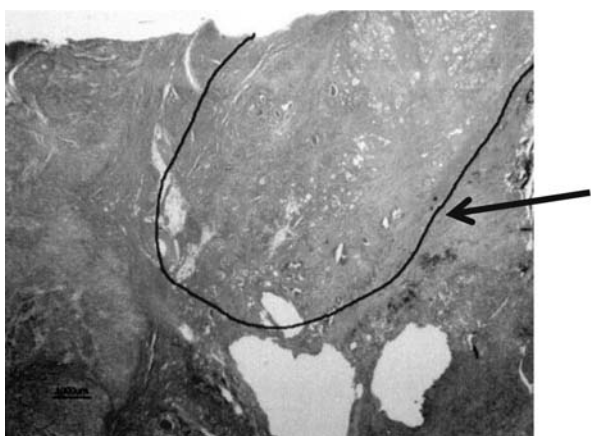


図7 病理組織学的所見 (H.E×10)  
(両者境界部) - 扁平上皮癌と乳頭腺管癌の移行像や混在像は見られず、扁平上皮癌と膜様表皮(実線部)で境界されていた。

および自壊排膿物の細胞診も行ったが細胞成分に乏しく角化物が主であり、明らかな悪性所見は認められなかった。

**切除標本：**右乳房C領域を中心に径7×6×4 cm大の腫瘍を認めた。比較的境界明瞭で内部は白色調、充実性で粥状であった。剖面では乳腺側から皮膚を押し上げる形で腫瘍が存在し一部で大胸筋へも浸潤を認めた(図4 a, b)。

**病理所見：**腫瘍の大部分は壊死を伴い角化傾向が著明な扁平上皮癌であった(図5)。腫瘍内には spindle cell の sarcomatous な増生もみられた。また、その周囲では乳管上皮由来の癌細胞も乳頭状構造を呈して増生していた(図6)。扁平上皮癌と乳頭腺管癌の移行像や混在像は見られず、扁平上皮癌と腺管癌は epidermis で境界されており(図7)、病理所見上、扁平上皮癌は de novo に発生した可能性も示唆された。

**術後臨床経過：**術後経過は良好であり術後14日目に軽快退院した。術後TS-1内服を開始したが、強い嘔気が出現したため1ヵ月で中止した。患者・家族の同意の下、今後はBest Supportive Careのみを行うこととした。

## 考 察

乳腺扁平上皮癌は乳癌取扱い規約では特殊型に分類され、乳腺扁平上皮化生を伴う癌で癌細胞が単に重層を示すだけでなく角化、あるいは細胞間橋の見られるものと定義されている。WHOの分類の carcinoma with metaplasia, adenocarcinoma and with squamous metaplasia に相当し、本例は前者と考えられる。その頻度は0.1%~0.2%<sup>2, 3)</sup>と比較的まれな疾患である。その臨床的な特徴として急速に増大しリンパ節転移率は高く、局所/遠隔転移部位に転移再発しやすく、通常型に比べ化学療法に抵抗性であり悪性度は高くその予後は一般に不良とされる<sup>2, 4)</sup>。乳管癌と扁平上皮癌の混在するもの(混合型)と純粋に扁平上皮癌のみから形成されているもの(純粋型)とに大別される<sup>2, 5)</sup>。本邦ではこの「純粋型/混合型の乳腺扁平上皮癌」という概念が浸透しているが、発生学的に腺癌との移行像や扁平上皮化生像がなくても重複や併存と呼称の区別はされていない。割合に関係なく一部で腺癌が存在すれば

混合癌とされている。乳腺扁平上皮癌に関して過去の論文報告もほとんどがこの概念に基づいて報告されており、本稿もそれにならった。その発生機序は1) 異所性扁平上皮由来、2) 腺組織の化生性扁平上皮由来、3) 腺癌の扁平上皮化などが考えられている<sup>6)</sup>が、混合型が多いことや、純粋型の中にER陽性例が存在したり<sup>7)</sup>、純粋型であっても電顕では腺癌成分を認めるとする報告<sup>5, 8)</sup>があることから、一般的には前記3)の腺癌が扁平上皮化生を起したものと考えられている。また、形態的に腫瘍径が5 cm以上のものが約半数に見られ<sup>9, 10)</sup>、高率に嚢胞形成を認める<sup>2, 7, 9)</sup>とされている。

本例のごとく腺癌術後の残存乳房内に扁平上皮癌が異時性に発生した症例は極めて少なく、初発病変と再発病変では何らかの異なる遺伝子異常などが付加されている可能性もあり、乳癌の浸潤病巣形成過程を理解するうえで非常に興味深い症例と考えられる。

本例は腫瘍の大部分は高分化型の嚢胞形成を伴わない扁平上皮癌であったが、一部に乳管癌も認める混合型であった。扁平上皮癌と乳頭腺管癌の移行像や混在した像は見られず両者はepidermisで境界されており、ERは陰性であった。

腺癌からの扁平上皮癌への変化が発生的な病因として前述のように古くより推定されているものの、病理所見上、本例の扁平上皮癌はde novoに異時発生した可能性も示唆された。しかし本症での腺癌と扁平上皮癌部はepidermisで境界され、両者の移行像は検索範囲にはなかったものの標本内のすべての断面を検索することは物理的に不可能であり、たとえepidermisで境界されていてもそれがde novo発生を決定づける根拠とはならず、腺癌から扁平上皮癌化生を完全に否定できるものではない。

本例での扁平上皮癌の発生要因は残存乳房内に既に発生・潜在していた扁平上皮化生部分からの癌化、扁平上皮癌成分の潜在、再発腺癌からの扁平上皮癌化、温存乳房内の腺癌と扁平上皮癌のde novo発生などの種々の可能性が考えられる。再発腫瘍の主座が乳頭より外側上部であったため初回切除部断端近傍からの遺残腺癌の発生に続き扁平上皮癌が発生した可能性が最も考えられるが、これらの発生の検証には現状では限界があり、その検証には初回癌と再発癌の特殊免疫染色や遺伝子学的手法などを用いた個々の細胞検索を行うべきであろう。

また、穿刺吸引細胞診や化学療法などが扁平上皮癌を促進するとも報告されている<sup>11-13)</sup>。本症例では局所再発を認めた後は急速に腫瘍の増大を認めたが、その直前には特に針生検や吸引細胞診などは施行されていなかった。化学療法の投与が原因となった可能性はあるものの、経口Fu剤capecitabine投与のみであり本例での扁平上皮癌発生の詳細機序は不明である。

乳腺扁平上皮癌に対する治療は、通常の乳癌と同様に病期に応じて集学的に行われる。ホルモン療法は陰性例が多く、ER陽性率は20%と低率であるためほとんどは無効とされている<sup>1, 4, 14)</sup>。

リンパ節転移に関して転移のあるものの予後は有意に不良とされているが、リンパ節転移がなければ10年生存率は95%であり<sup>9)</sup>、リンパ節転移のない通常型乳癌と同様、良好な予後が期待できるとされている<sup>4)</sup>。腫瘍壊死や炎症を伴うものでは予後は不良であり、それらの症例では腫瘍自体の増殖速度が早いためか、あるいは一部に炎症性乳癌と同様の生物学的悪性などを持つものを含む可能性があると考えられている<sup>4)</sup>。

化学療法も通常の乳癌のレジメンでは効果が低いとされCDDP<sup>15, 16)</sup>、エリブリン<sup>17)</sup>、S-1<sup>18)</sup>などを含むレジメンの奏効例が散見されるものの確立されたものではなく今後の症例の蓄積が期待される。

本例は術後にS-1を開始したが副作用のため中止した。高齢でもあり全身療法は希望されず、嚴重に経過観察中である。

## おわりに

乳癌術後に急速に増大する局所再発を認めた際には術前の針生検で確定が得られなくても角化物や角化細胞を認めた場合、扁平上皮癌の発生も念頭に置く必要がある。また、乳腺扁平上皮癌においては通常の腺癌とは特性が異なるため手術・化学療法・放射線治療を含めた総合的な治療を行う必要がある。

## 文 献

- 1) 日本乳癌学会編. 乳癌取扱い規約. 第17版. 金原出版, 東京, 2012.
- 2) 柄松章司, 安藤重満, 榊原堅式, 他. 乳腺原発

- 扁平上皮癌の2例とわが国の報告例の集計による純粋型と混在型の比較. 乳癌の臨 1996 ; 11 : 793-798.
- 3) 日本乳癌学会. 全国乳がん患者登録調査報告 2004年次症例. 2009 ; 35.
- 4) 久留宮康浩, 寺崎政起, 岡本恭和, 他. 乳腺扁平上皮癌当院の4例を含む本邦報告145例の考察. 外科 2003 ; 65 : 1088-1092.
- 5) Eggers JW, Chesney TM. Squamous cell carcinoma of the breast : a clinicopathologic analysis of eight cases and review of the literature. *Hum Pathol* 1984 ; 15 : 526-531.
- 6) Paul PR. Diseases of the breast, Lippincott Ravan Publishers, Philadelphia, 1996 ; 416-417.
- 7) 尾山佳永子, 加藤秀明, 野澤 寛. 乳腺扁平上皮癌の1例. 乳癌の臨 2007 ; 22 : 69-72.
- 8) Woodard BH, Brinkhous AD, McCarty KS, et al. Adenosquamous differentiation in mammary carcinoma. An ultrastructural and steroid receptor study. *Arch pathol Lab Med* 1980 ; 130 : 130-133.
- 9) 瀬在 明, 三島晴壽, 一和田雅雄, 他. 巨大乳腺扁平上皮癌の1切除例と本邦報告106例の検討. 日大医誌 1997 ; 56 : 27-32.
- 10) 野口浩司, 渡部雅人, 阿南敬生, 他. 乳腺扁平上皮癌の治療と予後 - 13例の報告 -. 乳癌の臨 2010 ; 25 : 337-341.
- 11) 五月女恵一, 小山孝彦, 笹山可則, 他. 穿刺細胞診施行後, 広範な壊死をきたした扁平上皮癌の分化を示す乳癌の1例. 乳癌の臨 1999 ; 14 : 352-356.
- 12) 武藤泰彦, 野澤宏彰, 朝蔭正宏, 他. 術前化学療法により扁平上皮癌への分化が促進されたと考えられる乳癌の1例. 外科 2009-2010 ; 71 : 1111-1115.
- 13) 南川麻里, 神崎雅樹, 高野 裕, 他. 術前化学療法により組織型が変化した乳腺扁平上皮癌の1例. 癌と化療 2012 ; 39 : 1111-1114.
- 14) 犬塚 央, 阿南敬生, 勝本富士夫, 他. 乳腺扁平上皮癌の9例. 日臨外会誌 2001 ; 62 : 2145-2150.
- 15) Dawn D, Philip N, Anne M, et al. Primary squamous cell carcinoma of the breast :

sensitivity to cisplatinum-based chemotherapy. *J Surg Oncol* 1995 ; 59 : 199-203.

- 16) 平松聖史, 加藤健司, 平田明裕, 他. 術後再発に対してFP療法 (5-FU/UFT/TS-1+CDDP) が奏効した乳腺扁平上皮癌の1例. 癌と化療 2007 ; 34 : 443-446.
- 17) 柏木伸一郎, 奥野倫久, 石原沙江, 他. 乳腺原発扁平上皮癌に対するエリプリンの有用性. 癌と化療 2013 ; 40 : 2369-2371.
- 18) 小林美恵, 角舎学行, 菅野恵美子, 他. S-1による化学療法が再発乳腺扁平上皮癌巣に対して著効した1例. 癌と化療 2012 ; 39 : 1403-1406.

### A Case of Squamous Cell Carcinoma of the Breast Occurred 5 Years after Surgery of Papillotubular Carcinoma of the Breast.

Hidefumi KUBO, Chisato NAGAOKA, Kosuke TADA, Makoto MIYAHARA, Hiroyasu HASEGAWA and Yoshimi YAMASHITA<sup>1)</sup>

Department of Surgery, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan 1) Department of Pathology, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan

### SUMMARY

A 80-year-old woman was admitted to another hospital because of a right breast tumor about 5 years ago. She received muscle preserving partial mastectomy of the right breast and axillary lymph node dissection. The pathological diagnosis revealed papillotubular carcinoma of the right breast (pT2N1M0 : p-stage II B, HER2-R (1+), ER1+<10%, PgR-). She had been administered anastrozole after the surgery, but CT revealed lung metastases and bilateral axillary lymph node metastases 2 years after the surgery. 7 months later, these metastases were getting progress in size, so the medicine was changed from

anastrozole to capecitabine.

3 years and 4 months after the surgery, a local recurrence of the breast was found and was considered to have rapid progression, so she visited our hospital December in 2014. Though there were multiple lung metastases and multiple lymph nodes in PET/CT, we considered these metastases as non life threatening disease.

We performed a right modified radical mastectomy January in 2015. Histologically the tumor was mixed squamous cell carcinoma and papillotubular carcinoma of the breast. There

were over lying epidermis between squamous cell carcinoma and papillotubular carcinoma.

It suggested the possibility that squamous cell carcinoma occurred in de novo pattern in this case. With good clinical course, the patient discharged on 14 post operative day. S-1 was administered, but was withdrawn after 1 month due to severe nausea, so we are observing her carefully without chemotherapy.

We had better consider the squamous cell carcinoma when the patient have a local recurrent mass with rapid growth in size.