

症例報告

乳腺原発低分化神経内分泌癌の1例

久保秀文, 渡邊孝啓, 橋本憲輝, 平木桜夫, 福田進太郎, 山下吉美¹⁾宇部興産中央病院外科 宇部市大字西岐波750番地 (〒755-0151)
独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院病理¹⁾ 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

Key words : 乳癌, 乳腺カルチノイド, 神経内分泌細胞癌

和文抄録

われわれは乳腺原発神経内分泌癌の1例を経験したので報告する。症例は73歳女性, 左乳房に腫瘤を自覚して受診。マンモグラフィ検査でカテゴリー3と診断され, 乳腺エコー検査で左乳房D領域に直径16mm大の比較的境界明瞭な腫瘤が認められた。腫瘤はMRI検査で早期に強く造影され, その後造影効果は漸減した。PETでは軽度の集積が認められ悪性が疑われた。針生検で浸潤癌と診断されたため乳房部分切除およびセンチネルリンパ節生検が施行された。病理学的検査で腫瘍細胞はロゼット形成や血管周囲に偽ロゼット形成が認められ, 免疫染色でChromogranin A陽性, NSE陽性, CD56少数陽性, Synaptophysin陽性が示された。核分裂像が多く細胞異型も強く, 病理組織学的に乳腺神経内分泌癌と確定診断された。術後, 放射線治療が追加され, 現在アロマターゼ阻害薬の内服継続下に経過観察中である。低分化型の神経内分泌癌は悪性度がより高いとされており, 今後も注意深い経過観察が必要である。

はじめに

乳腺原発の神経内分泌癌(以後、NEC)は極めて稀であり, 腺癌から内分泌腫瘍への分化により生じるとされている^{1, 2)}。その病態・予後などはまだ明らかにされていないが, 病理上, 核分裂像が多く

細胞異型の強い低分化なNECは予後不良とされる^{3, 4)}。われわれは乳腺原発のNECの1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 66歳, 女性。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 2017年6月頃より左乳房内のしこりを自覚したため, 直ちに近医を受診した。

現 症: 左乳房D(外側下方)領域に約2.0cm径の弾性硬な無痛性腫瘤を触知した。両腋窩リンパ節を

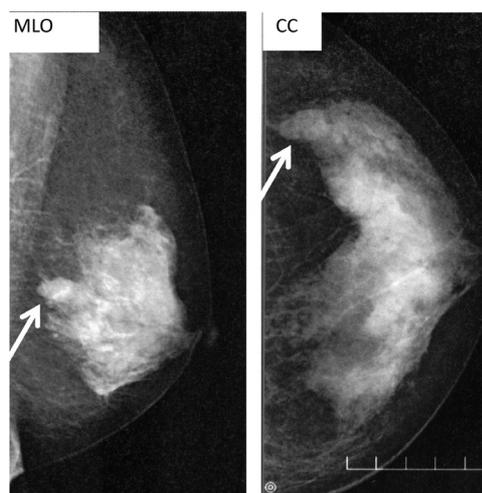


図1 マンモグラフィ(左乳房)
左上外側部(D)に腫瘤が存在し比較的境界明瞭だが一部の辺縁は不明瞭であった(カテゴリー3)。

含めて体表リンパ節腫大は触知されなかった。

血液検査：WBC5210/ μ l, CRP<0.30mg/dl, 生化学・腫瘍マーカーCEA, CA15-3, 1-CTPに異常値は認められなかった。

マンモグラフィ：左上外側部 (D) に高濃度な腫瘍が存在し、比較的境界明瞭だが一部の辺縁は不明瞭であった (カテゴリ-3)。石灰化は認められなかった (図1)。

超音波検査：左乳房D領域に16×10mmの辺縁の一部が不整な低エコー像が認められた。内部エコーは低エコーと高エコーが混在し後方エコーは増強していた (図2a)。

CT/PET：CTで軽微な造影効果のある腫瘍が指摘され (図2b), PETでSUVmax1.68と軽微な集積が認められた (図2c) が、他に有意な転移病変は認められなかった。

MRI検査：ダイナミックスタディでは腫瘍部は早期に濃染し (図2d), その後は漸減していくパターンを示し悪性が疑われた。乳房内に多発病変や乳管内進展は認められなかった。

針生検 (core needle biopsy) 結果：針生検にて楕円形の核および好酸性の胞体を有する腫瘍細胞が充実性に増生しており、浸潤癌と診断された。

エストロゲン受容体 (ER), プロゲステロン受容

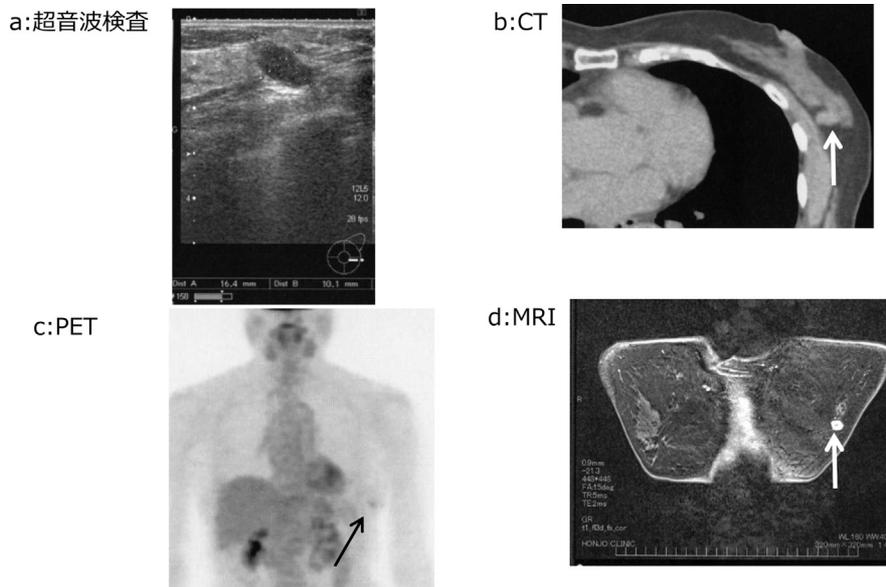


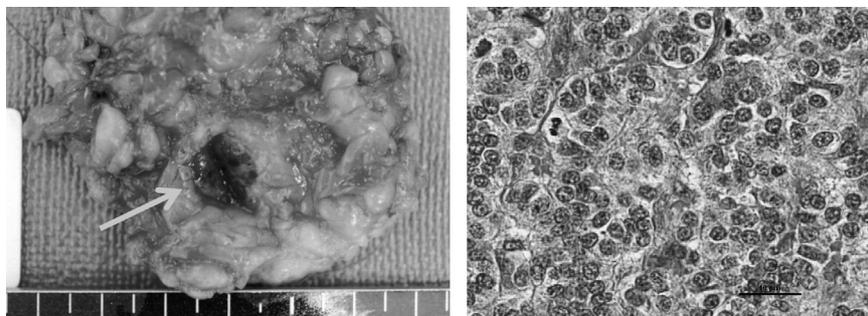
図2 各種術前画像

a：超音波検査-左乳房D領域に16×10mmの辺縁の一部が不整な低エコー像を認めた。

b：CT-軽微な造影効果のある腫瘍が指摘された。

c：PET-腫瘍へSUVmax1.68と軽微な集積を認めた。

d：MRI-ダイナミックスタディで腫瘍部は早期に濃染し、その後は漸減していくパターンを示した。



a:切除標本

b:HE染色 ×400

図3 切除標本/病理組織所見 (HE染色)

a：切除標本-肉眼的剖面では径2cm, 周囲との境界は明瞭で褐色調・ゴム様の硬度であった。

b：HE染色×400-好酸性顆粒状の胞体と異型の強い円形から類円形の核を有する腫瘍細胞がシート状、索状に増生していた。

体 (PgR) はともに陽性 (10%以上) で, HER2受容体はスコア 0, Ki-67は15%未満であった.

以上より, T1N0M0の病期 I の左乳癌と診断され, 同年7月乳房温存術 (Bp+SN) が施行された.

切除標本/病理組織検査 (HE染色) : 肉眼的剖面では径 2 cm, 周囲との境界は明瞭で褐色調・ゴム様の硬度であった (図 3 a). 類円形で濃染される核と好酸性の胞体を有する腫瘍細胞が充実に増殖し, 一部で管内性に進展していた. 腫瘍細胞には所々でロゼット形成や血管周囲に偽ロゼット形成が認められた (図 3 b).

病理組織検査 (免疫染色) ではChromogranin A陽性, NSE陽性, CD56少数陽性, Synaptophysin陽性であった (図 4 a, b, c, d). 腫瘍細胞の核異型度が高く, クロマチンが増量しており細胞配列が乱れていた. 以上より乳腺原発の非定型カルチノイド (低分化NEC) と確定診断された. 切除断端は陰性でリンパ節転移は認められなかった. 本症例での尿中5-HIAA値は正常範囲内であり, いわゆるカルチノイド症候群は認められなかった.

臨床経過 : 術後残存乳房に対して放射線療法を行い, アロマターゼインヒビターを投与中であるが, 術後2年以上経過する現在, 再発なく健在である.

考 察

乳腺原発カルチノイドの本邦報告は1982年から現在までで30数例のみであり, その発生頻度は乳癌の0.08~0.8%, 全臓器のカルチノイド中0.88%とされ稀である^{5, 6)}. ほとんどが浸潤癌として発見され, 画像所見に特徴的なものはないが石灰化像は比較的少ないとされる⁷⁾. 臨床的にカルチノイド症候群を呈するものは稀で⁸⁾, ER, PgRが陽性を示し⁹⁾ 平均2 cm前後で単発のものが多く周囲との境界は明瞭で剖面は黄褐色で一様に硬いとされる²⁾. 自験例も術前の確定診断は困難で術前診断は浸潤癌とされた. 径2 cmの単発腫瘍であり, 周囲との境界は明瞭で剖面は褐色調・ゴム様の硬度で既報例と同様の特徴であった.

組織学的特徴として①カルチノイド構造 (リボン・胞巣状・索状・偽ロゼット構造などが混在) を示し, ②細胞内の好銀顆粒が存在し, ③多数の神経内分泌顆粒が認められる, が挙げられている²⁾. しかし, 一般乳癌も5~25%の頻度で好銀性顆粒が証明されているため, これらの顆粒を有する細胞が腫瘍のほとんどを占めることがカルチノイドである重要な指標とされる^{2, 10)}.

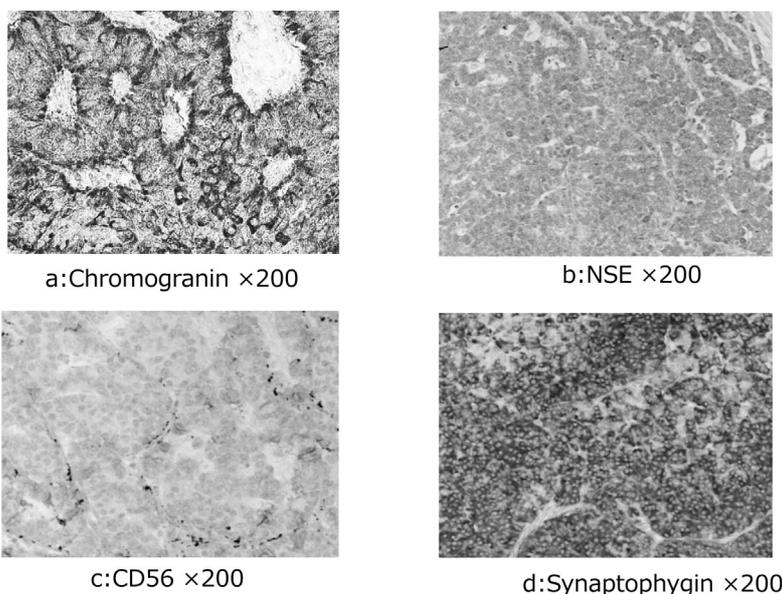


図 4 病理組織所見 (免疫染色)

- a : Chromogranin × 200 - 陽性であった.
- b : NSE × 200 - 陽性であった.
- c : CD56 × 200 - 少数陽性であった.
- d : Synaptophysin × 200 - 陽性であった.

腫瘍径や年齢・性別などにおける予後に明らかな有意差を認めないと報告されている¹¹⁾が、病理上核分裂像が10高倍視野で2-10個、あるいは壊死巣を認めると定義される非定型カルチノイド(内分泌細胞癌)は細胞異型度が強いいため予後不良とされている^{3, 12)}。

乳腺原発非定型カルチノイドの本邦報告は現在まで本症例を含めて10例^{11, 13-19)}と極めて稀である(表1)。平均年齢は56.2歳であり、平均腫瘍径は3.5cmで、1例を除く全例が術前に浸潤性乳癌と診断されていた。リンパ節転移は1例を除く全てが転移なしであった。ホルモン受容体に関しては記載なしの2例以外の8例全てがER陽性であり、6例がPgR陽性であった。10例中2例は1年以内に他臓器転移再発を起こして死亡報告がされていたが、他は全て再発なく生存しており術後8年以上生存例の報告¹⁹⁾もある。

予後不良とされる非定型カルチノイド(内分泌細胞癌)を定型カルチノイドと分けて考えるべきともされ^{3, 4)}、本症例を経験した2017年時ではまだ明らかな分類はされていなかった。これにはWHO分類と日本の乳癌取り扱い規約の定義が異なるゆえに臨床上の混濁を招いていたと思われる。すなわち2012年のWHO分類²⁰⁾では「乳腺NECは胃腸管や肺の

NECに類似した形態学的特徴を有し、神経内分泌マーカー陽性細胞が腫瘍全体の50%以上を占めるもの」と定義され、カルチノイドの診断指標とも異なっていた。一方、第17版までの日本乳癌取り扱い規約では、前述のようにカルチノイドの名称で分類されていた。そのため乳腺原発の神経内分泌腫瘍もしくは内分泌癌としてのわが国でのまとまった報告は少ないのが現状である。乳腺NET(もしくはNEC)とカルチノイドの報告が重複している時期もあり、近年ではカルチノイドの報告は少なくなっている。

しかしながら2018年5月発刊の第18版乳癌取り扱い規約²¹⁾では「1. 上皮性腫瘍-B悪性腫瘍-3浸潤癌-11その他」に分類され、WHO分類Carcinomas with neuroendocrine featuresとして神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor: NET)に含まれるようになった。以前の取り扱い規約ではカルチノイドの項目が存在したが、WHO分類に合わせる形で統合された。亜分類として①高分化NET、②低分化神経内分泌癌(小細胞癌)、③神経内分泌分化を伴う浸潤性乳癌の3つがあるとされる。

本症例ではGrimeulis染色、電子顕微鏡検査は行っていないが腫瘍細胞がシート状、索状に増生しておりchromogranin-A、Synaptophysinが陽性であ

表1 本邦での乳腺原発非定型カルチノイド報告例

| No | 報告者 年 | 年齢 | 占拠 部位 | Size (cm) | 術前診 断 | 治療 | LN | 補助 治療 | 転帰 | ER PR |
|----|-------------|----|-----------|--------------|--------------|--------------------|----------|---------------------------------------------------|-------------|----------|
| 1 | 黒住 1988 | 48 | Lt | 2.8 | 浸潤癌 | Bt+Ax | - | 記載なし | 記載なし | + + |
| 2 | 譜久山 1989 | 48 | Lt | 4.0 | 浸潤癌 | Bt+Ax | - | 記載なし | 2年1か月 なし | + + |
| 3 | 青木 1993 | 47 | Rt | 2.0 | 浸潤癌 疑い | Tamoxifen Bt+Ax | - | 記載なし | 6か月 なし | 記載 なし |
| 4 | 朝戸 1997 | 76 | Lt | 3.2 | 浸潤癌 疑い | Tamoxifen Bt+Ax | - | Toremifene | 9か月で 肝転移 | + - |
| 5 | 水谷 1998 | 59 | Rt | 7.5 | 肉腫疑 い | 記載なし | 記載 なし | 記載なし | 記載なし | 記載 なし |
| 6 | 舎利弗 2004 | 64 | Rt | 2.6 | 浸潤癌 疑い | Tamoxifen Bt+Ax | - | 記載なし | 2年5か月 なし | + + |
| 7 | 丸野 2012 | 46 | Rt | 8.0 | 浸潤癌 (CNB) | Bt+Ax | + | Chemotherapy Radiation, tamoxifen goserelin | 11か月 なし | + + |
| 8 | 丸野 2012 | 67 | Rt | 1.8 | 浸潤癌 (CNB) | Bq+Ax | - | Chemotherapy Radiation, Aromatase inhibitor | 4か月 なし | + + |
| 9 | 関 2015 | 35 | Rt | 1.0 | 浸潤癌 | B+SLN | - | EC 6コース LH-RH agonist Tamoxifen | 8年5か月 なし | + - |
| 10 | 自験例 2018 | 72 | Lt (D) | 1.6×1.0 | 浸潤癌 (CNB) | Bp+SLN | - | Radiation Aromatase inhibitor | 1年2か月 なし | + + |

り2017年時ではカルチノイドが疑われた。さらに腫瘍細胞の核異型度が高く、クロマチンが増量し細胞配列が乱れていたことより、病理組織学的に非定型カルチノイドと確定診断された。

本症例の病理学的所見、HE所見からは偽ロゼッタ構造や強い核異型などがあり、前述の第18版乳癌取り扱い規約では②低分化神経内分泌癌(小細胞癌)に相当する可能性が高いと考えられる。

また、本症例では乳癌治療ガイドラインに準じ、放射線照射追加後にアロマターゼインヒビター内服を継続中であるが、現在まで再発は認められていない。

規約改定前の報告になるが、カルチノイド全体では通常型の乳癌に準じて補助療法がされることが多いとされるが、非定型カルチノイドは悪性度が高いと予測されるため術後補助療法にアブラキサンの投与例¹⁸⁾やEC投与例¹⁹⁾などが報告されている。関ら¹⁹⁾は腓神経内分泌腫瘍での使用が承認されているmTOR阻害剤であるエベロリムスが奏効する可能性も挙げている。

乳腺NECとしての臨床像でも予後に関し、一定の見解は得られていないが、近年では非特殊型浸潤癌と比較して侵襲性の臨床経過を示すという報告がある²²⁾。遠隔転移は肝臓・骨に多く(70%)、死因は肝不全が多いとされ(83%)、予後因子として病期と核Grade/組織学的Gradeが重要とされている^{23, 24)}。本症例では病期Iではあるが、低分化なGrade II以上と考えられ厳重なる経過観察が必要と思われる。

低分化なNECは、浸潤前病変で発見されることがまれであり、早期に浸潤癌に進展すると推察されている²⁵⁾ため、乳腺原発NECを免疫組織化学や電顕などを用いて的確に早期診断することが重要である。また今後の症例を重ねた研究によりNECに対する適切な治療の確立が望まれる。

おわりに

乳腺原発の稀な神経内分泌癌の1例を経験したので報告した。その病態・予後などはまだ明らかにされておらず、臨床経過や治療法など未だ議論のある疾患であり、症例を蓄積した今後の研究が期待される。なお、本論文の主旨は第15回日本乳癌学会中国四国地方会にて発表した。

引用文献

- 1) Page DL, Anderson TJ. Diagnostic Histo Pathology of the Breast. 1st ed, Churachill Livingstone, Edinburgh, 1897 ; 261-265
- 2) 土屋眞一. 乳腺カルチノイド腫瘍. 病理と臨床 2001 ; 19 : 491-495.
- 3) 渡辺英伸. 腸カルチノイド腫瘍. 胃と腸 1989 ; 24 : 853-857.
- 4) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 石原法子, 他. 消化管カルチノイドの病理 (2), 消化管のカルチノイドと内分泌細胞癌の病理. 臨消内科 1990 ; 5 : 1669-1681.
- 5) 武者信行, 牧野春彦, 佐野宗明. 乳腺カルチノイドの2例. 日臨外会誌 1994 ; 55 : 1985-1988.
- 6) 曾我 淳. カルチノイド. 癌の臨, 別冊「癌診断・治療マニュアル」. 篠原出版, 東京, 1988 ; 617-627.
- 7) 平塚寿恵, 嶋田昌彦, 関 博章, 他. 乳腺カルチノイドの1例. 日臨外会誌 2012 ; 73 : 309-313.
- 8) Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997 ; 431-435.
- 9) Wong S, Kernohan N, Walker F. Breast cancer with extremely high estrogen receptor protein status. *Histopathology* 1990 ; 16 : 125-132.
- 10) 加藤 拓, 高橋久雄, 安藤智子, 他. カルチノイド腫瘍を含む一側多中心性3重乳癌の1例. 乳癌の臨 1995 ; 10 : 410-414.
- 11) 朝戸 裕, 鍋島一仁, 亀井秀策, 他. 嚢胞状を呈した乳腺非典型カルチノイド(内分泌細胞癌)の1例. 日臨外医会誌 1997 ; 58 : 1748-1752.
- 12) 安藤英也, 前田正司, 亀岡伸樹, 他. 乳腺原発カルチノイド腫瘍の1例. 日臨外会誌 2006 ; 67 : 763-767.
- 13) 黒住昌史, 村田滋喜, 野本親男, 他. 乳腺のカルチノイド腫瘍の1例. 乳癌の臨 1988 ; 2 : 539-542.
- 14) 譜久山當晃, 田久保海誉, 松井武寿, 他. 乳腺のカルチノイドの1例. 日臨細胞会誌 1989 ; 28 : 919-923.

- 15) 青木 潤, 山本津由子, 小浦康則, 他. 乳腺原発内分泌癌の1例. 日臨細胞広島会報 1993 ; 14 : 64-66.
- 16) 水谷奈津子, 前川 傑, 内ヶ崎新也, 他. 乳腺原発Neuroendocrine carcinomaの1例. 日臨細胞会誌 1998 ; 37 : 186-190.
- 17) 舍利弗都々子, 野村浩一, 長岡 豊, 他. カルチノイド様構造を示す乳腺神経内分泌癌の1例. 日臨細胞会誌 2004 ; 43 : 386-389.
- 18) 丸野 要, 渡部真人, 澁谷健太郎, 他. 乳腺原発の非典型カルチノイドの2例. 日臨外会誌 2012 ; 73 : 1887-1895.
- 19) 関 真理, 園尾博司, 齋藤 瓦, 他. 乳腺神経内分泌癌の一例. 川崎医学会誌 2015 ; 41 : 75-82.
- 20) In : Lakhani S R, Ellis I O, Schnitt S J, et al. WHO Classification of Tumours of the Breast. eds. 4th ed. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Switzerland Geneva 2012.
- 21) 臨床・病理 乳癌取り扱い規約. 一般社団法人日本乳癌学会編, 第18版. 金原出版. 東京, 2018.
- 22) Wei B, Ding T, Xing Y, et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast : a distinctive subtype of aggressive mammary carcinoma. *Cancer* 2010 ; 116 : 4463-4473.
- 23) Sapino A, Righi L, Cassoni P, et al. Expression of apocrine differentiation markers in neuroendocrine breast carcinomas of aged women. *Mod Pathol* 2001 ; 14 : 768-776.
- 24) Kawasaki T, Mochizuki K, Yamauchi H, et al. Neuroendocrine cells associated with neuroendocrine carcinoma of the breast : nature and significance. *J Clin Pathol* 2012 ; 65 : 699-703.
- 25) Kawasaki T, Inoue A, Mochizuki K, et al. Neuroendocrine ductal by screening mammography : a potentially pre-invasive Counterpart of high grade neuroendocrine tumors. *Pathol* 2012 ; 44 : 273-275.

A Case of Neuroendocrine Carcinoma of the Breast

Hidefumi KUBO, Takahiro WATANABE, Noriaki HASHIMOTO, Sakurao HIRAKI, Shintaro FUKUDA and Yoshimi YAMASHITA¹⁾

Department of Surgery, Ube-Kosan Central Hospital, 750 Nishikiwa, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 1) Department of Pathology, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Kodacho, Shunan, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

We herein report an experience of neuroendocrine carcinoma of the breast. A 73-year-old woman visited our hospital because of a tumor of the left breast. The tumor was diagnosed as category 3 by mammography. Ultrasonography diagnosed as 16mm size in diameter with relative clear margin in D area in the left breast. Imaging of MRI showed the tumor had early enhancement following gradual decreasing. PET displayed a slight accumulation of FDG on the tumor. Biopsy of the tumor was diagnosed as invasive carcinoma histologically. We performed partial mastectomy of left breast and sentinel lymph node biopsy. Tumor cells were demonstrated having formation of Rosset and pseudo-Rosset in perivascular lesion histopathologically. Tumor cells were displayed as positive of Chromogranin A stain, positive of NSE stain, slight positive of CD56 stain, and positive of Synaptophysin stain immunopathologically. The tumor was made a definite diagnosis as poorly differentiated neuroendocrine carcinoma having many mitotic figures and strong cellular atypia. After surgery the patient received radiation therapy and has been under follow-up observations with medication of aromatase inhibitor. Generally atypical carcinoid is said to be high grade of malignancy, so this case should be under careful observation in a long-term.