

症例報告

術前針生検で診断が困難であった乳房浸潤性小葉癌

－ 1例報告ならびに小葉癌自験例65例の後方視的検討による臨床病理学的考察 －

小岩井智美*, 山岸陽二*, **, 山崎民大*, 河野貴子**, 永生高広*, 守屋智之*, 長谷和生*, 上野秀樹*, 津田 均**, 山本順司*

防医大誌 (2017) 42 (4) : 175 - 182

要旨：浸潤性小葉癌 (Invasive lobular carcinoma, 以下ILC) は、頻度の比較的高い特殊型乳癌の1型である¹⁾。我々は、広範な局所の広がり示したにも関わらず、複数の術前針生検で悪性の診断が得られなかったILCの1例を経験した。症例は40歳の女性で、左乳房腫瘍を主訴に当科を受診した。左AB領域、左C領域にそれぞれ腫瘍を認め針生検を施行、AB領域からは非浸潤性乳管癌が検出されたが、C領域からは悪性所見が得られなかった。左AB領域乳癌 (cTiscN0cM0 cStage0) として左胸筋温存乳房切除術とセンチネルリンパ節生検が行われ、リンパ節転移陽性であったため、腋窩郭清を追加施行した。術後病理診断では、既知の乳癌の他、C領域の広範なILC (pT3pN1acM0 pStageⅢA) が認められた。このように診断上の困難が高頻度に起こり得るかどうかについて当院における小葉癌切除例を対象に後方視的検討を行ったところ、術前針生検で悪性の診断がつかなかったILCは今回の症例以外にはなかったが、2回目の術前針生検で初めて診断が得られた例が1例あった。小葉癌は術前針生検による診断が困難な場合があるため、臨床所見に基づき、場合によっては吸引式生検や摘出生検などによる充分な組織からの病理学的診断を行うことが必要と考えられた。

索引用語： 小葉癌 / 乳腺針生検 / 術前組織診断

緒言

浸潤性小葉癌 (Invasive lobular carcinoma, 以下ILC) は、比較的高頻度にみられる特殊型乳癌の1型である¹⁾。細胞異型が弱く、孤立散在性ないしは線状配列を呈し²⁾、癌細胞の認識や組織型の確定が難しいとされている³⁾。今回我々は、2回の術前針生検で悪性の診断に至らなかったILCの1例を経験した。この症例報告に加え、このような診断上の困難がILCにおいてしばしば起きるのかどうかを確認する目的で、当院における小葉癌65例について臨床病理学的な後方視的検討を実施し、考察を行った。

症例

患者：40歳，女性。

主訴：左乳房のしこり。

既往歴・家族歴：両親姉妹にB型肝炎ウイルス感染があり、本人は未治療の無症候性キャリアである。

現病歴：左乳房にしこりを自覚し前医を受診した。左乳房のAB領域とC領域にそれぞれ腫瘍を認め、乳癌疑いとして当科に紹介受診となった。

初診時現症：左乳房AB領域には15mm大の弾性硬、可動性やや不良の腫瘍、左C領域には、50mm大の弾性硬、可動性やや不良の腫瘍を触

*防衛医科大学校外科学講座
Department of Surgery, National Defense Medical College,
Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan
**防衛医科大学校病態病理学講座
Department of Basic Pathology, National Defense Medical
College, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

平成29年5月31日受付
平成29年7月19日受理

知した。腋窩リンパ節腫脹は認められなかった。

血液検査所見：HBs抗原陽性，その他は腫瘍マーカー含め正常範囲内であった。

マンモグラフィ所見：左UO領域に構築の乱れ（カテゴリー 4），左MI領域に石灰化を伴う腫瘍（カテゴリー 3）を認めた（図 1 a, b）。

超音波検査所見：左乳房AB領域に大きさ

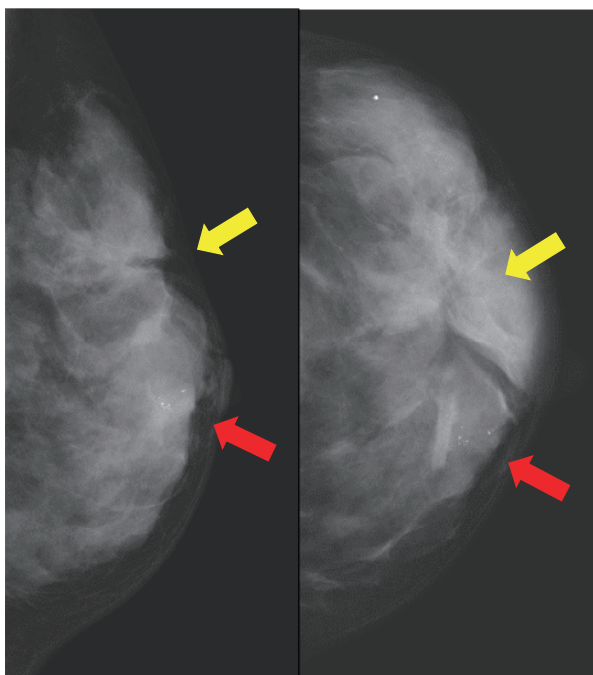
26mm大の形状不整，境界明瞭，内部不均一低エコーの充実性腫瘍を認めた。左C領域には60mm大の低エコー領域を認めた（図 2 a, b, c）。対側乳房や腋窩リンパ節には異常所見を認めなかった。

造影MRI検査所見：左乳房AB領域に12×13mm大のrapid-washout patternの造影効果を有する辺縁不整な腫瘍性病変を認めた（図 3 a, b）。左C領域にも区域性に早期濃染される非腫瘍様の造影所見を認めた（図 3 d, e）。

PET-CT検査所見：左AB領域にはPETで強い集積（SUV max9.57）を認めた（図 3 c）。左C領域にも集積を認めたが，その集積は左AB領域のものと比較しやや弱いものであった（図 3 f）。

乳腺針生検：左AB領域からはクロマチンの増量した腫瘍細胞が，拡張した乳管内で主として充実性に増殖する像がみられ，非浸潤性乳管癌（Ductal carcinoma in situ, 以下DCIS）と診断された（図 4 a）。左C領域は，良性の範囲内であるColumnar cell hyperplasia and flat epithelial atypiaの診断となったが，臨床所見から強く悪性を疑い，再度針生検を行った。しかしながら，2回目の針生検においてもFlat epithelial atypia and fibrosisであり悪性の診断にはいたらなかった（図 4 b）。

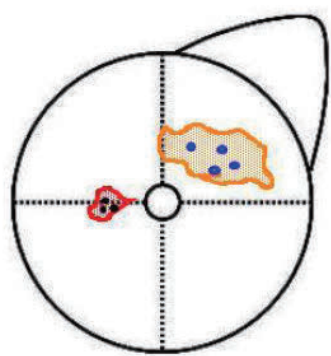
以上から，術前診断は左乳癌 AB領域 cTiscN0cM0 Stage0として左胸筋温存乳房切除術とセンチネルリンパ節生検が施行された。術中迅速病理検査で，センチネルリンパ節にマク



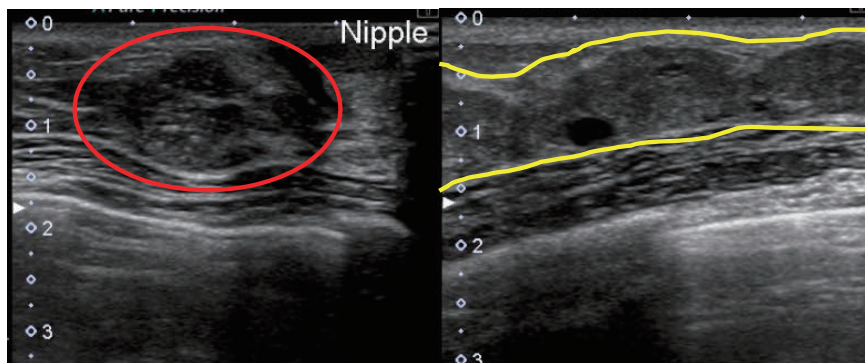
a : 左 MLO b : 左 CC

図 1. マンモグラフィ所見

a, b : UO 領域にカテゴリー 4 の構築の乱れ（黄矢印），左 MI 領域に石灰化を伴うカテゴリー 3 の腫瘍（赤矢印）を認めた。



a



b : 左 AB 領域

c : 左 C 領域

図 2. エコー所見

a : 左乳房 AB 領域，C 領域に異常所見を認めた。

b : 左乳房 AB 領域に大きさ 26mm 大の形状不整，境界明瞭，内部不均一低エコーの充実性腫瘍（赤楕円内）を認める。

c : 左 C 領域に 60mm 大の低エコー領域（黄線で囲まれた部位）を認める。

口転移がみられ、腋窩郭清（Level I + II）を追加で行った。切除標本にはA領域に17×13×

10mm大の境界明瞭な白色充実結節（腫瘍1）がみられた。CDA領域には90×70×20mm大の、

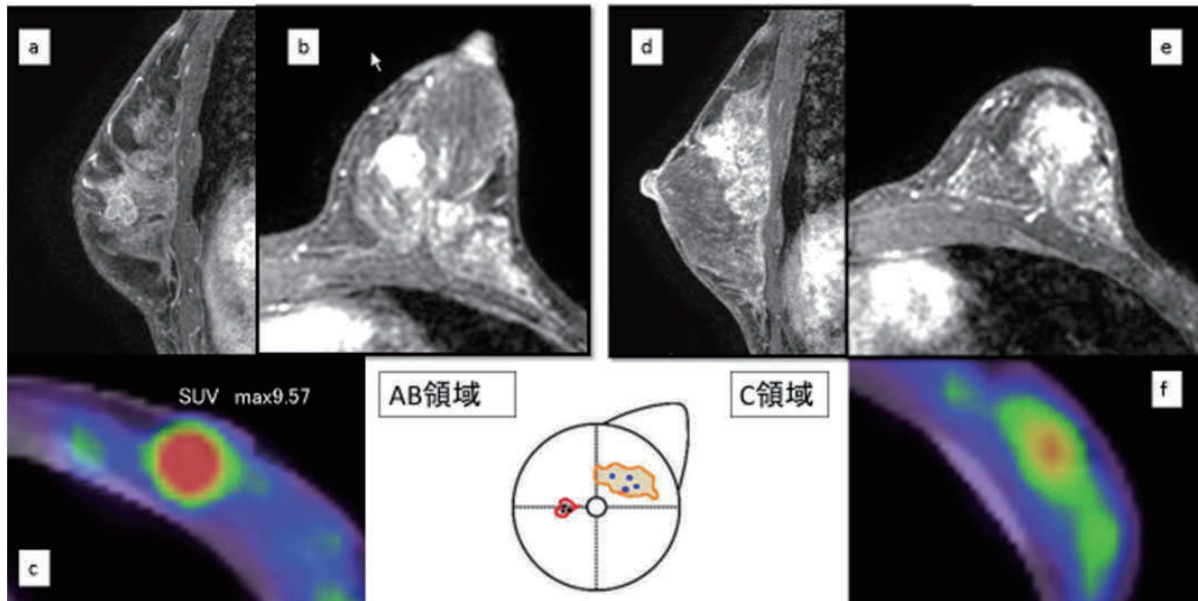


図3. 造影MRI, PET-CT 所見

a, b, c: 左乳房 AB 領域腫瘍。造影MRIにて12×13mm大の rapid-washout pattern の造影効果を有する辺縁不整な腫瘍性病変を認め (a, b), PET-CTで強い集積 (SUV max9.57) がみられる (c)。

d, e, f: 左C領域病変。区域性に早期濃染される非腫瘍様の造影所見を認め (d, e), PET-CTではやや弱い集積がみられる (f)。

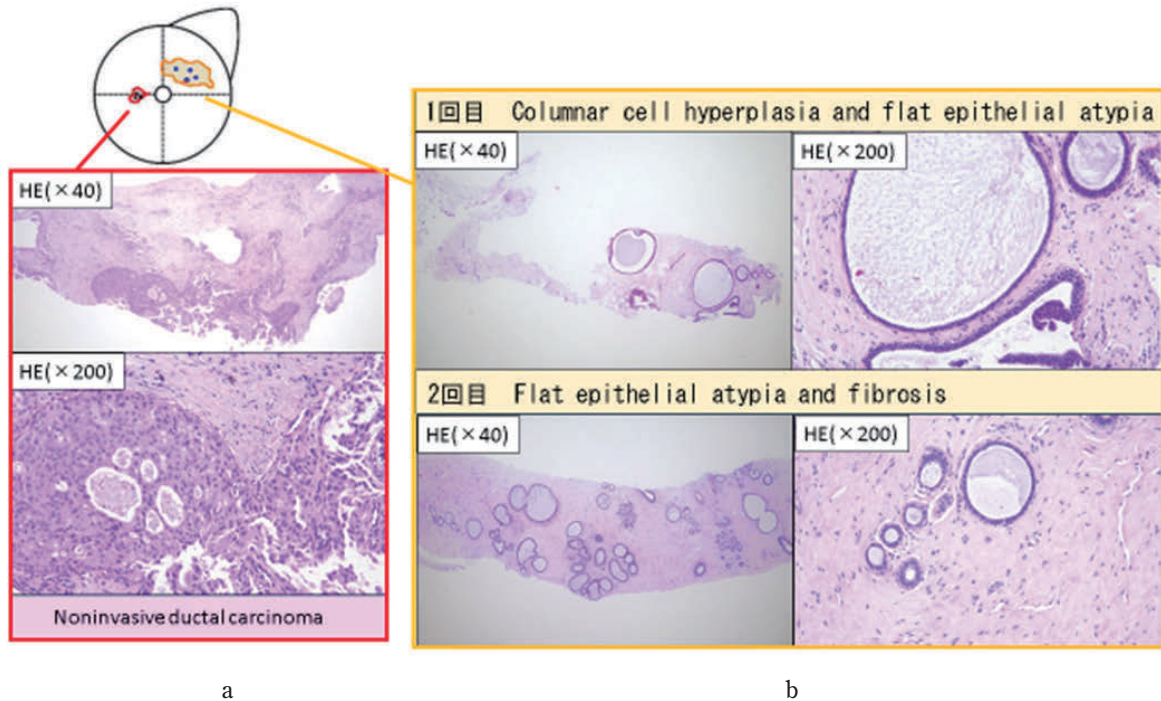


図4. 針生検の組織像

a: 左AB領域。クロマチンの増量した腫瘍細胞が、拡張した乳管内で主として充実性に増殖する像がみられ非浸潤性乳管癌 (Ductal carcinoma in situ) と診断された。

b: 左C領域。1回目の針生検では Columnar cell hyperplasia and flat epithelial atypia の診断となった。2回目の針生検でも Flat epithelial atypia and fibrosis として悪性の診断にはいたらなかった。

囊胞変性や石灰化を伴う境界明瞭な腫瘤（腫瘍2）がみられた（図5 a, b）。

病理所見：腫瘍1には類円形腫大核と淡好酸性胞体を有する腫瘍細胞が13×8×8 mmの範囲で、拡張した乳管内で面疱状壊死を伴う充実性、篩状に増殖する像がみられ、一部に最大0.5mmの範囲で間質浸潤がみられた。乳管内成分優位の浸潤性乳管癌（乳頭腺管癌，微小浸潤癌）に相当する像であった（図5 c）。腫瘍2には最大浸潤径62×22×12mmの範囲で、クロマチン量の増加したN/C比の高い腫瘍細胞が、孤在性、接着の緩い小塊状、細索状に浸潤増殖する像がみられた。免疫組織化学的に腫瘍細胞はE-cadherin陰性であり、ILCに相当する像であった（図5 d）。腫瘍1と2は異なる組織像か

らなり、隣接しているものの組織学的に連続性が明らかでないことから別病変と考えられた。

術後診断：（腫瘍1）乳管内成分優位の浸潤性乳管癌（乳頭腺管癌，微小浸潤癌），核グレード3，浸潤径0.5mm，ly-，v-，n0，エストロゲン受容体（ER）陽性（Allred score 2+2=4），プロゲステロン受容体（PgR）陰性（Allred score 1+1=2），HER2 score 3+，Ki67 Labeling index（LI）9.8% pT1mipN0cM0 pStage I（腫瘍2）ILC，核グレード1，浸潤径62×52×12mm，ly-，v-，n1a（2/17），ER陽性（Allred score 5+3=8），PgR陽性（Allred score 5+3=8），HER2 score 0，Ki67LI 3.4% pT3pN1acM0 pStage IIIA

針生検標本の再評価：術前の針生検標本を再検鏡し詳細に検索したところ，小葉癌細胞を思

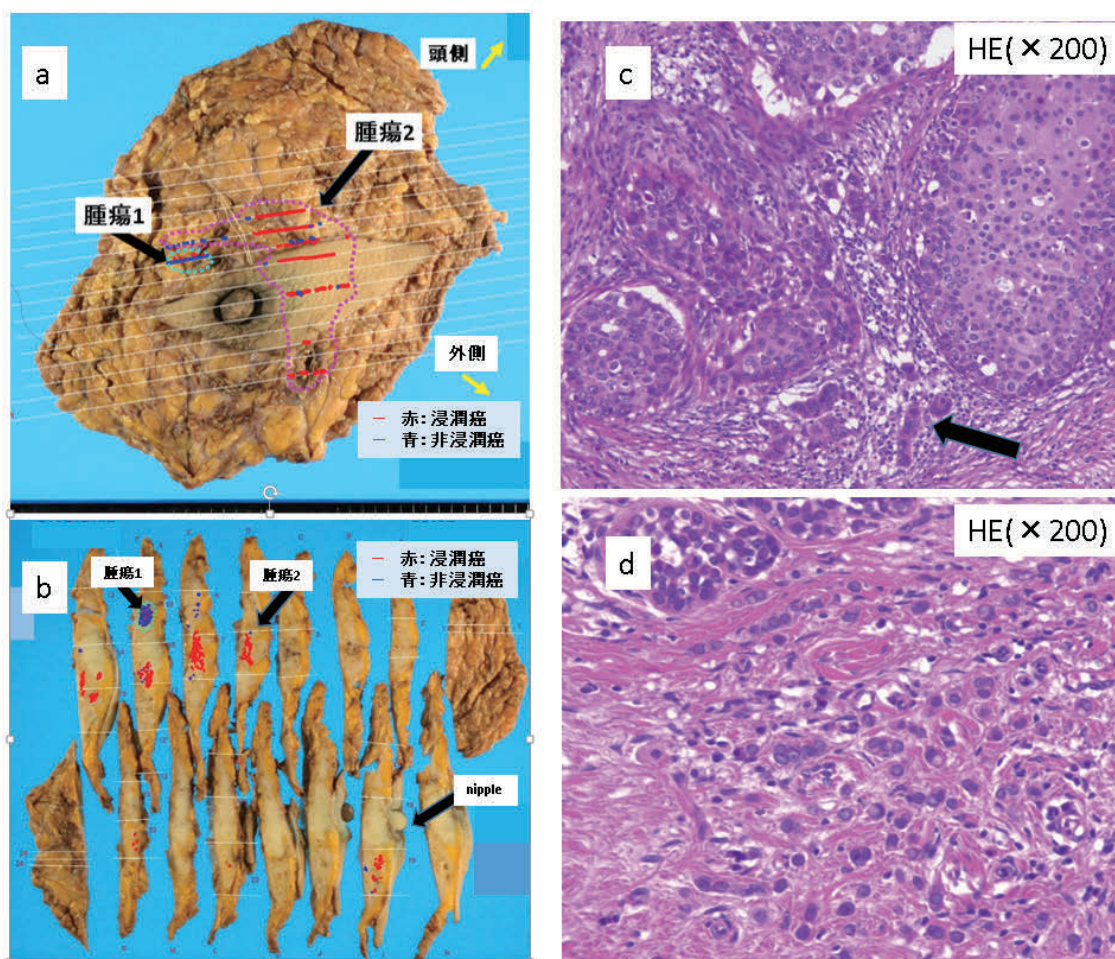


図5. 切除標本と病理組織検査

a, b：切除標本マッピング。AB領域に境界明瞭な結節（腫瘍1），CDA領域には周囲との境界不明瞭かつ不整な腫瘤（腫瘍2）が広汎にみられる。

c：腫瘍1の組織学的所見。類円形腫大核と淡好酸性胞体を有する腫瘍細胞が、拡張した乳管内で充実性、篩状に増殖する像がみられ、一部に最大0.5mmの範囲で間質浸潤を伴う（黒矢印）。HE染色（×200）。

d：腫瘍2の組織学的所見。クロマチン量の増加したN/C比の高い腫瘍細胞が、孤在性、接着の緩い小塊状、細索状に浸潤増殖する像がみられ、図上方には in situ の像もみられる。HE染色（×200）。

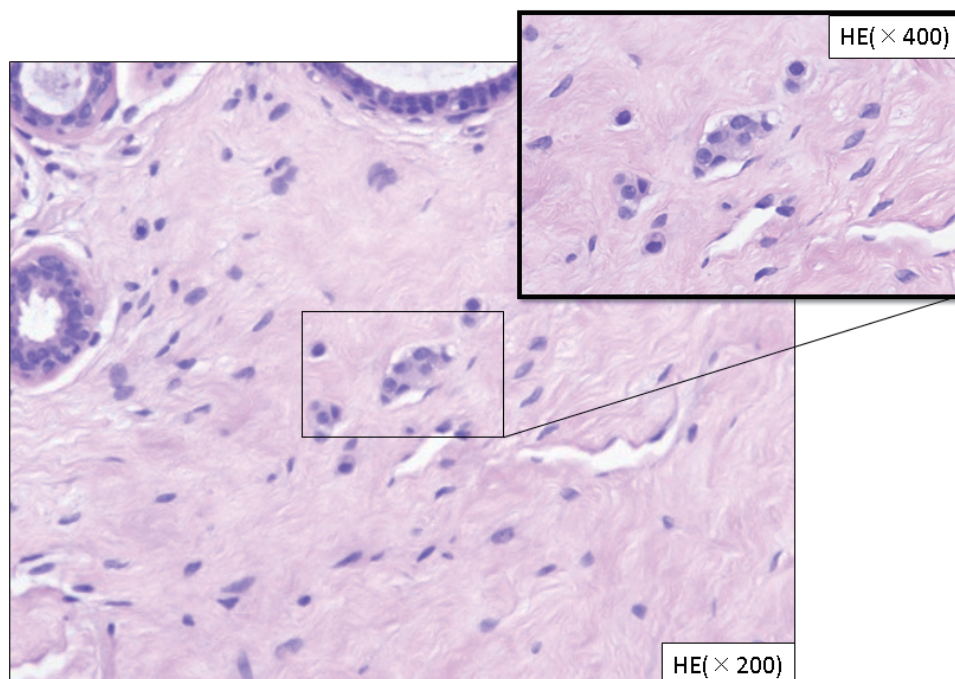


図6. 術前針生検標本の再検鏡結果
小塊状の、浸潤性小葉癌を思わせるごく少数の細胞が一部間質内に見られる。HE染色(×200), inset: HE染色(×400)

わせる少数の細胞集塊がごく少数間質内に認められた(図6)。免疫染色のための再薄切切片で当該病変は消失し評価できなかったが、ILCの可能性が示唆された。

術後経過: 術後経過良好にて第9病日に退院した。術後補助療法に関しては患者とよく話し合った結果、タモキシフェンとし、術後6か月無再発で外来経過観察中である。

考 察

ILCは、1941年にFooteとStewartにより特異な病理所見を呈する浸潤性乳癌として初めて報告され⁴⁾、乳癌取扱い規約では特殊型乳癌の1型に分類される¹⁾。ILCの頻度は、2011年全国乳癌患者登録データでは3.7%であり⁵⁾、頻度が比較的高く、近年増加傾向にあるとされる²⁾。好発年齢は57~65歳、通常型乳癌よりやや高齢という報告がある⁶⁾。

病理所見では、腫瘍細胞はリンパ球の2~4倍程度の大きさの核を有し、比較的小型で低異型度である。また、腫瘍細胞は結合性に乏しく、腺腔形成を呈することなく、孤立散在性あるいは索状配列をとって間質にびまん性に浸潤する。その浸潤形式から、腫瘤を形成しないこと

も多く、画像上での病巣範囲診断や組織検査での確定診断が難しいとされ⁷⁾、進行した病期での発見や、組織検査での偽陰性、手術時の断端陽性につながると考えられる。遺伝学的には、体細胞レベルでの染色体16qの欠失や遺伝子の突然変異等による上皮細胞間接着に関与するE-cadherin遺伝子の不活化が大多数の小葉癌でみられており、免疫染色によるE-cadherin発現消失の確認が診断に有用とされる^{6,8,9)}。

当院の最近15年間の術前無治療で手術を施行した小葉癌症例を集計したところ、本症例を含め65症例66病変(両側乳癌1例)であった。非浸潤性小葉癌が5病変、ILCが61病変であった。当院の小葉癌の手術時年齢分布は、70歳代が最も多く、以下、60歳代、40歳代、50歳代の順で分布(平均61.4歳)し、2014年次全国乳癌患者登録調査報告による全乳癌患者の年齢分布(平均59.8歳)に比べ、より高齢の傾向が見られた(図7)。また、当院小葉癌患者の病期分布は、0期が5例(7.5%)、I期が26例(39%)、IIA期が17例(26%)、IIB期5例(7.5%)、IIIA期が8例(12%)、IIIB期0例(0%)、IIIC期が5例(7.5%)であり、全乳癌患者の病期分布と比べると病期IIIA、IIICがより多い傾向に

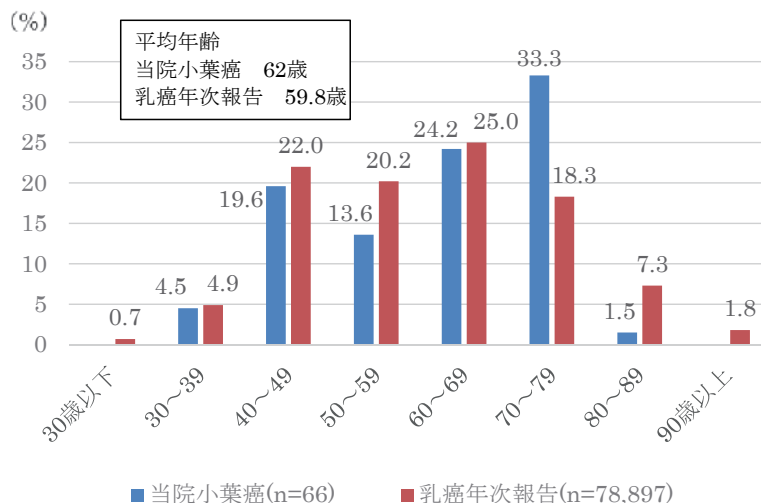


図7. 当院小葉癌患者および2014年全国乳癌患者登録データにおける乳癌患者の年齢分布比較

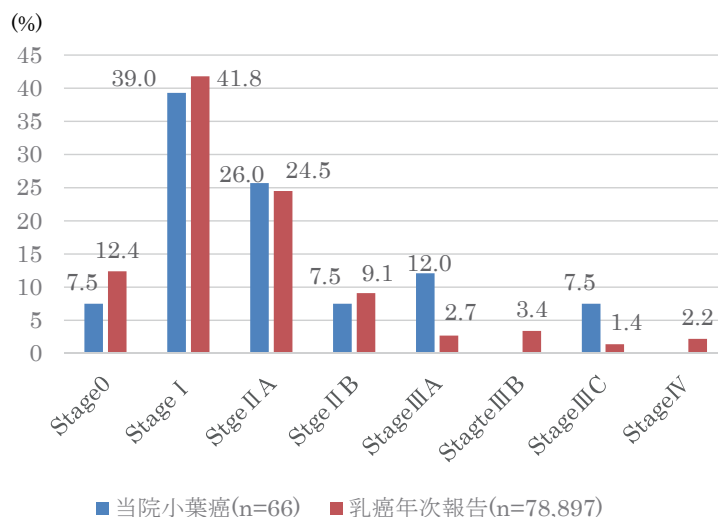


図8. 当院小葉癌患者および2014年全国乳癌患者登録データにおける乳癌患者の診断時臨床病期分布比較

あった(図8)。これらは、既に報告されている小葉癌の傾向に一致する^{6,7)}。

今回、本症例の小葉癌が、術前に診断が困難であった理由として、臨床的側面からは(1)腫瘍としての認識が難しかったこと、(2)石灰化や嚢胞を有する乳腺症を背景とし、超音波で低エコーに見える範囲内で、腫瘍細胞が密に存在する部位を穿刺するのが困難であったこと、(3)より侵襲的な検査を避け、善後策として腫瘍1の診断をもって確定診断とした事があげられる。また、病理診断学的側面からは、針生検標本内にごく少数の異型細胞しか含まれていなかったことと、これらの細胞も核異型が乏しくリンパ球との区別が難しい、という小葉

癌特有の特徴のために針生検検体での腫瘍細胞の認識が難しかったことが考えられた。

当院小葉癌の66病変について、当科における術前の確定診断方法は、穿刺吸引細胞診が7例、針生検が53例、穿刺吸引細胞診後の切除生検が1例、他乳癌の手術での偶然発見が3例、不明が2例であった。針生検が施行された本症例以外の52例のうち、術前に組織診断でILCが疑われたものは38例(73%)であった。その他14例(27%)は浸潤性乳管癌やDCISと診断された。これらの中には、1回目の針生検で良性とされ、2回目の針生検で悪性と診断されたものが1例含まれていた。2回以上の針生検で悪性の診断がつかなかったのは本症例1例のみで

あった。このように、小葉癌は、良悪性の診断と組織型診断に難渋する面があり、正確な術前小葉癌診断の難しさが改めて示唆された。小葉癌は、臨床像・病理像ともに診断が難しいことがあり、そのことを認識したうえで、臨床所見から強く悪性を疑った場合は、より多くの組織を採取できる吸引式生検や、摘出生検を考慮すべきと思われる。

結 語

術前針生検による診断が困難であった浸潤性小葉癌の1例を経験した。当院の症例の検討ではこのような例は過去になかったが、針生検を2回行い確定診断に至った例が1例みられた。浸潤性小葉癌のように、診断が困難である乳癌の存在を認識したうえで臨床にあたることが重要である。

文 献

- 1) 日本乳癌学会編：臨床・病理 乳癌取り扱い規約 (第17版). 金原出版, 東京, 2012, pp. 27.
- 2) 日本乳癌学会編：乳腺腫瘍学第2版. 金原出版, 東京, 2016, pp. 25.
- 3) 堀井理絵, 秋山 太：浸潤性小葉癌の病理組織診断. 乳癌の臨床 25 : 263-272, 2010.
- 4) 堀井理絵：小葉癌. 乳癌の臨床 30 : 411-422, 2015.
- 5) 日本乳癌学会：全国乳癌患者登録調査報告. 第45号2014年次症例, 2017.
- 6) 岡田晴香, 菅間 博：Low grade carcinoma. 病理と臨床 31 : 976-979, 2013.
- 7) 露木 茂, 坪田 優, 河口浩介, 川口展子, 若狭朋子, 新宅雅幸, 三上芳喜, 戸井雅和, 河野幸裕：術前診断が困難であった胸筋浸潤を伴う浸潤性小葉癌の1例. 乳癌の臨床 27 : 343-347, 2012.
- 8) 市原 周：乳腺病理学. 名古屋大学出版会, 名古屋, 2013, pp. 90-94.
- 9) Lehr, H.A., Folpe, A., Yaziji, H., Kommoss, F. and Gown, A.M.: Cytokeratin 8 immunostaining pattern and E-cadherin expression distinguish lobular from ductal breast carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 114: 190-196, 2000.

Invasive lobular carcinoma of the breast which was difficult to diagnose by preoperative needle biopsy

-A case report and a review of 65 cases surgically treated in our hospital-

Tomomi KOIWAI*, Yoji YAMAGISHI*·**, Tamio YAMAZAKI*,
Takako KOUNO**, Takahiro EINAMA*, Tomoyuki MORIYA*,
Kazuo HASE*, Hideki UENO*, Hitoshi TUDA** and Junji YAMAMOTO*

J. Natl. Def. Med. Coll. (2017) 42 (4) : 175 – 182

Abstract: Invasive lobular carcinoma (ILC) is a relatively frequent subtype of breast cancer. We experienced a case of ILC in which malignant diagnoses were not obtained with twice preoperative needle biopsies despite showing extensive local spread of the cancer. A 40-year-old woman presented to our hospital with a left breast mass. Two tumors were found (left AB area and left C area). Using core needle biopsy, ductal carcinoma in situ (DCIS) was detected in the AB tumor, but no malignant findings were obtained from the C tumor. Left mastectomy and sentinel node biopsy were performed in the AB tumor; due to positive sentinel node metastasis, axillary dissection was added. In the postoperative pathological diagnosis, DCIS was confirmed in the AB tumor, and extensive ILC in the C tumor was also detected. We conducted a retrospective study on resected lobular carcinoma (LC) in our hospital to examine if such diagnostic difficulties have previously occurred. In reviewing 65 cases of LC, no cases were undetected with multiple preoperative core needle biopsies. Nevertheless, it may be difficult to diagnose LC by preoperative needle biopsy, and it is necessary to conduct pathologic diagnosis from adequate tissue samples obtained by vacuum-assisted biopsy or excisional biopsy.

Key words: lobular carcinoma / breast needle biopsy / preoperative pathological diagnosis