

乳腺粘液癌101例の臨床病理学的特徴に関する検討

小松 恵^{1), 2)}・黒住 献⁴⁾・片山彩香²⁾・半田 正²⁾
 松本広志¹⁾・黒住昌史³⁾・堀口 淳⁴⁾・小山徹也²⁾

¹⁾ 埼玉県立がんセンター乳癌外科

³⁾ 埼玉県立がんセンター病理診断科

²⁾ 群馬大学大学院病理診断学

⁴⁾ 群馬大学大学院臓器病態外科学

要旨

乳腺粘液癌は乳癌の特殊型に分類される比較的まれな癌であり、単施設で多数症例について検討した報告は多くない。昔から、粘液成分の多いpure variantと浸潤性乳管癌の成分を多く含むmixed variantに分類され、前者の10年生存率は90%を超える。免疫組織学的にはホルモン受容体陽性、HER2受容体陰性が多く、予後は比較的良好とされているが、中には転移再発をきたす予後不良な症例もある。今回、単施設での乳腺粘液癌101例について、その病理組織学的背景や特徴、予後因子について検討した。5年無再発生存率は91.5%、無再発生存期間中央値は65か月、予後因子との関連では、組織型pure variant (HR 4.79, $p=0.029$)と脈管侵襲陰性 (HR 4.46, $p=0.035$)で、それぞれ有意にDFSが高かった。再発を8例に認めた。

はじめに：

乳腺粘液癌は、乳癌取扱い規約第17版によると特殊型に分類され、「粘液産生を特徴とし、ほぼ腫瘍全体が粘液状の癌巣で占められるものをいう。」と定義されている¹⁾。特殊癌としては小葉癌に次ぐ発生頻度で、全乳癌の1~6%とする報告が多い²⁾⁻⁵⁾。ER陽性の頻度が高く、比較的予後が良好な組織型と考えられているが、リンパ節転移や遠隔転移をきたす予後の悪い症例もある。乳腺粘液癌は比較的まれな疾患であり、単一施設において多数症例で検討した報告は多

くない。今回、101例の乳腺粘液癌を用いて臨床病理学的特徴や予後との関係について検討を行ったので報告する。

材料と方法：

2002年1月から2014年12月の13年間に、埼玉県立がんセンターで乳癌根治手術を施行した粘液癌131症例のうち、両側乳癌、男子乳癌、Stage IV期乳癌や術前薬物療法を施行した症例を除外した、臨床病理学的検討が可能な101症例を対象とした。101症例すべての患者から院内規定の包括同意書を取得し、倫理審査委員会の承諾を得た。年齢、月経の有無、再発部位や再発までの期間、術後治療などについてはカルテで確認した。

病理学的検討には、手術標本のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いてHematoxylin and eosin染色 (HE) で腫瘍組織を確認し、純型pure variantと混合型mixed variantに亜分類した。浸潤癌全体に占める粘液成分の割合が90%以上の腫瘍をpure variant、50~90%の腫瘍をmixed variantとした⁶⁾。リンパ節転移の有無、脈管侵襲の有無も確認した。また免疫組織化学染色法 (Immunohistochemistry: IHC) を用いて、エストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PgR)、HER2蛋白の発現に関する評価を行った。1次抗体はER (1D5, DAKO, Denmark)、PgR (PgR636, DAKO, Denmark)、HER2 (HerceptTest, DAKO, Denmark)を用いた。ホルモン受容体の評価は、ERは陽性細胞占有率1%

連絡先：群馬大学大学院病理診断学
 所在地：〒371-8511 群馬県前橋市昭和町三丁目39-22
 Tel: 027-220-7982 Fax: 027-220-7981
 E-mail: k_komatsu4120@yahoo.co.jp

キーワード：乳腺粘液癌、予後、組織型、脈管侵襲

以上 (J-Score2以上)、PgRは20%以上 (J-Score2以上) を陽性とし、HER2蛋白はASCO/CAPのHER2検査ガイド乳癌編第二版に準拠したIHC法判定基準を用いてHER2 scoringを行い、3+のみ陽性とした。IHC法でscore 2+の場合、フルオレセインin situ ハイブリダイゼーション法 (fluorescence in situ hybridization : FISH) を用いてHER2遺伝子増幅を行った。ER陽性/PgR \geq 20%/HER2陰性をLuminal A、ER陽性/PgR<20%/HER2陰性をLuminal B、ER陽性/PgR \geq 20%/HER2陽性をLuminal HER2、ER陰性/PgR陰性/HER2陽性をHER2 enrichedとした。

統計解析には、StatMate IV (ATMS, Tokyo, Japan) とSPSS ver22 (SPSS Inc, Chicago, USA) を使用した。臨床病理学的因子の検討は χ^2 検定を用い、無再発生存率の算出はKaplan-Meier法を用い、有意差検定はlog-rank検定で $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果：

乳腺粘液癌101例中、pure variantは78例 (77%)、mixed variantは23例 (23%) だった。臨床病理学的背景を表1に示す。患者の年齢は33~91歳 (中央値52歳) で30代は9例 (9%)、40代は32例 (31%)、50代は21例 (21%)、60代は18例 (18%)、70代は17例 (17%)、80代は3例 (3%)、90代は1例 (1%) だった (図1)。平均腫瘍径は20mm (4~75mm、中央値20mm) で、pT1は52例 (51%)、pT2は44例 (44%)、pT3は2例 (2%)、pT4は3例 (3%) だった。リンパ節転移陽性は12例 (12%)、脈管侵襲陽性は25例 (25%) だった。また、免疫組織学的検討では、ER陽性が98例 (97%)、ER陰性が3例 (3%)、PgR陽性が86例 (85%)、PgR陰性が15例 (15%)、HER2陽性が11例 (11%)、HER2陰性が90例 (89%) だった。Luminal Aが82例 (81%)、Luminal Bが8例 (8%)、Luminal HER2が8例 (8%)、HER2 enrichedが3例 (3%) で、ER陽性が多くHER2陰性が少なかった (図2)。再発は8例 (8%) に認められた。

乳腺粘液癌101症例における5年無再発生存率 (Disease Free Survival : DFS) は91.5%で、無

再発生存期間中央値は65ヶ月 (範囲 : 8~143ヶ月) だった (図3)。また、臨床病理学的因子別の検討では、組織亜型と脈管侵襲の有無で有意差を認めた。組織型pure variant (HR 4.79, $p = 0.029$) と脈管侵襲陰性 (HR 4.46, $p = 0.035$) で、それぞれ有意にDFSが高かった (図4、5)。

再発8例の検討では、HER2蛋白の発現は1例もなく、初回手術時のリンパ節転移陽性は1例で、組織亜型および脈管侵襲の有無はそれぞれ4例ずつ、転移再発部位は局所4例、遠隔4例だった (表2)。DFS中央値は49.5ヶ月 (範囲 : 12~94ヶ月)、再発後の生存期間中央値は26ヶ月 (範囲 : 3~73ヶ月) であり、死亡例は認めなかった。

考察：

乳腺粘液癌は、癌細胞が産生する粘液が間質に流出することにより粘液湖が形成され (図6)、その粘液湖の中に癌胞巣が浮遊している癌である⁷⁾。肉眼的所見 (図7) は、境界明瞭、圧排性発育、光沢のあるゼラチン質の剖面像が特徴で、大きさは1cm未満のものから20cmを超えるものまで認められている⁶⁾。Komakiら⁵⁾の175例の乳腺粘液癌の検討では、50.8%が0~2cmの大きさであると報告しているが、本検討でも同様に平均腫瘍径、中央値ともに2cmだった。組織亜型ではpure variantのほうがmixed variantよりも有意に小さいとの報告もあるが⁸⁾、本検討では、前者の大きさの中央値は2cm、後者は2.2cmと組織亜型による有意差は認めなかった。また、臨床学的特徴としては比較的高齢者に多いとされているが^{3), 4), 9), 10), 11)}、年齢による罹患率に有意な差はないとする報告^{5), 8)}もあり、一定の見解は得られていない。本検討では年齢の中央値は52歳で、特に高齢に多いということはなかった。

免疫プロファイルにおいて、ER陽性、PgR陽性^{4), 12), 13)}、HER2やHER1 (EGFR) 陰性が大部分を占めるが、これは乳腺粘液癌の臨床病理学的特徴の一つと言える。本検討でも同様に、ER陽性、PgR陽性、HER2陰性の癌が89%を占めた。しかし、HER2受容体陽性が11例 (11%) とやや多い傾向を示した。原因として考えられるのは、HER2の免疫染色の方法の違いがあるかもしれないが、明瞭な原因は分からなかった。

乳腺粘液癌の予後は一般的に良好で⁴⁾⁶⁾、pure variantでは10年生存率は90%を超えている⁵⁾。本検討でも同様に、5年無再発生存率は91.5%で、14年10ヶ月の観察期間で乳癌により亡くなった患者は一人もいなかった。各病理学的因子との関係では、pure variantはmixed variantより予後良好であると言われている^{5),6),12)}。Di Saverioら⁴⁾はpure variant乳腺粘液癌11,400例の検討で、Cox回帰による多変量解析により、リンパ節転移が最も重要な予後規定因子であり、年齢、

腫瘍の大きさ、PgR、核グレードが続くと報告している。本検討では、統計学的有意差をもってmixed variantよりpure variantが、脈管侵襲陽性より陰性の乳腺粘液癌が予後良好であった。101例中再発は8例(8%)のみであった。再発症例が少ないため、乳腺粘液癌の再発転移における特徴について統計学的有意差を見出すことはできなかったが、観察期間中、全員生存しており、特に、内臓転移陽性症例3例の検討では、再発後73ヶ月生存している症例もあるなど、ゆっく

表1：乳腺粘液癌の臨床病理学的背景

Parameters (n=101)	Percentage
年齢	33 - 91 (中央値 52)
閉経前/後	47(47%) / 54(53%)
pT1/2/3/4	52 (51%) / 44 (44%) / 2 (2%) / 3 (3%)
リンパ節転移 - / +	89(88%) / 12(12%)
Stage I / II / III	49(48.5%) / 48(47.5%) / 4(4%)
pure variant / mixed variant	78(77%) / 23(23%)
ER + / -	98(97%) / 3(3%)
PgR + / -	86(85%) / 15(15%)
HER2 + / -	11(11%) / 90(89%)
脈管侵襲 - / +	76(75%) / 25(25%)
再発 - / +	93(92%) / 8(8%)

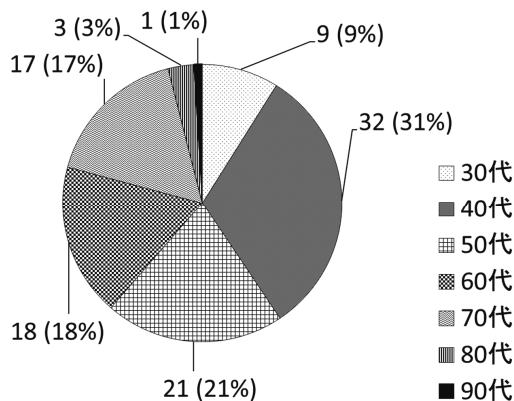


図1：年齢別割合

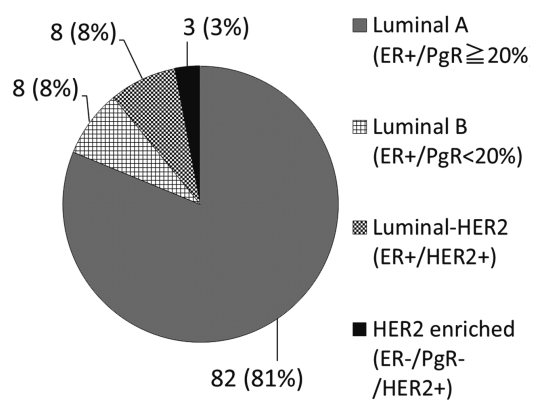


図2：subtype別割合

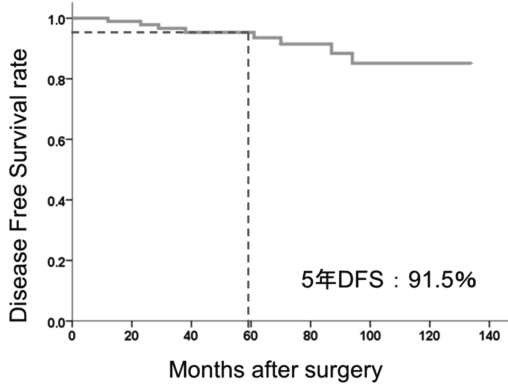


図3：乳腺粘液癌101例の無再発生存期間

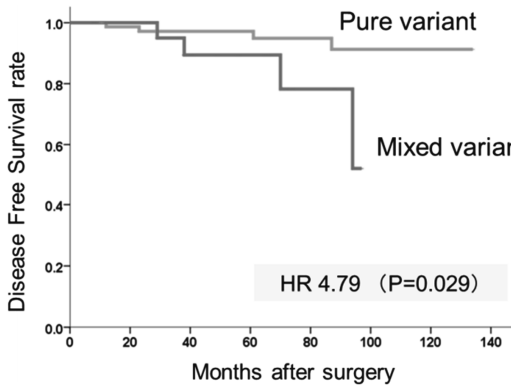


図4：組織型による無再発生存期間

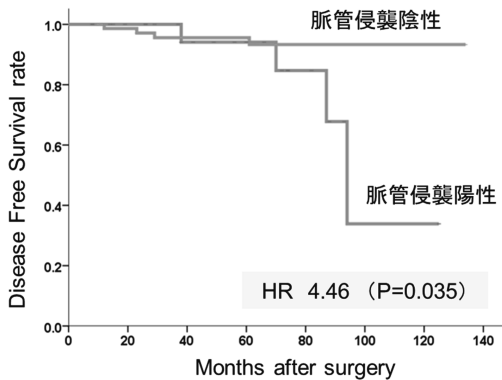


図5：脈管侵襲の有無による無再発生存期間

り育つという乳腺粘液癌の生物学的特徴が関係しているのではないかと推測された。

乳腺粘液癌は、手術で腫瘍をしっかりと切除し、subtypeに基づいた標準治療を行えば、通常の浸潤性乳管癌と比較して良好な予後を期待できるが、mixed variantや脈管侵襲陽性では、統計学的有意差を持って予後不良となる。そのような症例には、慎重な術後経過観察や化学療法を含めた術後補助治療が必要であると考えられる。乳腺粘液癌は通常型に比べて頻度が低いため、今回、単施設で101例について検討できたことはめずらしい。今回の検討で、予後不良因子は抽出できたが、そもそも、乳腺粘液癌とはどのような生物学的特徴を持った腫瘍なのか、通常型の乳癌と比較して何が異なっているのか、なぜ、乳腺粘液癌は良好な予後が得られるのか、腫瘍細胞の増殖能は低いのだろうか、リンパ節転移や遠隔転移をきたした症例は、浸潤性乳管癌の成分によるものなのかなど、様々な疑問が残っている。また、昨今、腫瘍の微小環境や腫瘍と免疫についての研究に注目が集まっている。乳腺粘液癌の癌細胞は、自身が産生した粘液に囲まれているが、その粘液は癌の生態においてどのような働きをしているのか興味がある。今後は、更に詳しい形態学的な観察やRMT因子などの免疫組織学的手法を用いた検討によって、その疑問点の解明を行いたいと考えている。

文献：

- 1) 臨床・病理 乳癌取扱い規約 第17版, 日本乳癌学会・編, 金原出版, 2012
- 2) Ellis, IO. et al: Invasive breast carcinoma. Mucin producing carcinomas, Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, World Health Organization classification of Tumours (Tavassoli, F. A. et al, eds.), pp30-31, IARC Press, 2003
- 3) Bussolati, G. et al: Mucinous carcinoma and carcinomas with signet-ring-cell differentiation, WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th edn (Lakhani, SR. et al, eds.), pp60-61, IARC Press, 2012

表2：再発8例の詳細

症例	subtype	術式	組織亜型	脈管侵襲	術後治療	再発部位	DFI(月)	再発後生存期間(月)
1	LuminalB	Bq+S	mixed	+	ホルモン療法、放射線照射	局所	94	3 生存
2	LuminalA	BT+Ax	mixed	-	ホルモン療法	骨	29	51 生存
3	LuminalA	Bp+S	pure	-	ホルモン療法	肺	61	15 生存
4	LuminalA	BT+S	mixed	+	無治療	所属LN	38	11 生存
5	LuminalA	Bp+S	pure	-	ホルモン療法、放射線照射	肺	23	37 生存
6	LuminalA	Bp+S	pure	-	ホルモン療法	局所	12	9 生存
7	LuminalA	BT+S	pure	+	ホルモン療法	所属LN	87	49 生存
8	LuminalB	Bq+S	mixed	+	ホルモン療法、化学療法	肝	70	73 生存

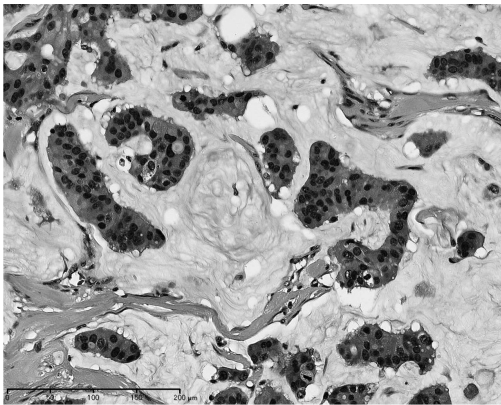


図6：乳腺粘液癌 (pure variant) のHE染色像

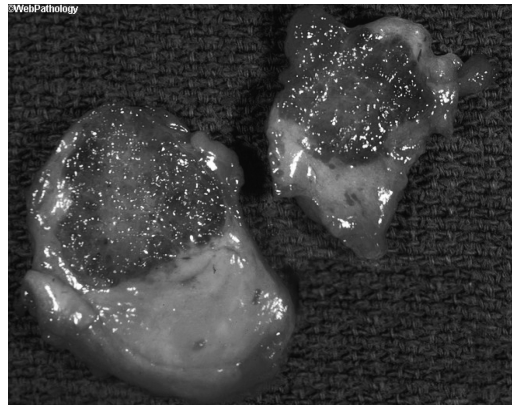


図7：乳腺粘液癌の肉眼所見

- 4) Di Saverio, S. et al: A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma, Breast Cancer Res Treat 111: 541-547, 2008
- 5) Komaki, K. et al: Mucinous carcinoma of the breast in Japan. A prognostic analysis based on morphologic features, Cancer 61: 989-996, 1988
- 6) Rosen, PP. et al: Mucinous carcinoma, Rosen's Breast Pathology, 3 edn (Rosen, PP. et al, eds.), pp515-535, Lippincott Williams & Wilkins, 2009
- 7) 坂元吾偉・他：粘液癌，乳腺の組織型診断とその病態 (坂元吾偉・他編)，pp40-45, じほう, 2006
- 8) Fentiman, IS. et al: Mucoïd breast carcinomas: histology and prognosis, Br J Cancer 75: 1061-1065, 1997
- 9) Barkley, CR. et al: Mucinous breast carcinoma: a large contemporary series, Am J Surg 196: 549-551, 2008
- 10) 飛田陽：粘液癌，乳癌 腫瘍病理鑑別診断アトラス 第2版 (森谷卓也・他編)，pp76-79, 文光堂, 2016
- 11) Diab, SG. et al: Tumor Characteristics and Clinical Outcome of Tubular and Mucinous Breast Carcinomas, J Clin Oncol 17: 1442-1448, 1999
- 12) Kashiwagi, S. et al: Clinical significance of the sub-classification of 71 cases mucinous breast carcinoma, SpringerPlus 2: 481, 2013
- 13) Shousha, S. et al: Oestrogen receptors in mucinous carcinoma of the breast: an immunohistological study using paraffin wax sections, J Clin Pathol 42: 902-905, 1989

