

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

診断病理 (2008.04) 25巻2号:77～81.

切除13年後に膵転移をきたした乳腺solid neuroendocrine carcinomaの一例

玉川進、徳差良彦、山本雅大、三代川齊之

切除 13 年後に膵転移をきたした乳腺 solid neuroendocrine carcinoma の一例

玉川進 1、徳差良彦 2、山本雅大 2、三代川齊之 2

(1 旭川医科大学病理学講座、2 旭川医科大学病院病理部)

A case of solid neuroendocrine carcinoma of the breast with metastasis to the pancreas
13 years after resection

Susumu TAMAKAWA¹, Yoshihiko TOKUSASHI², Masahiro YAMAMOTO² and Naoyuki MIYOKAWA²
¹Department of Pathology, Asahikawa Medical College and ²Department of Surgical
Pathology, Asahikawa Medical College Hospital

別刷請求先：

〒078-8510

旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目

旭川医科大学病理学講座

玉川進

Tel 0166-68-2372

Fax 0166-68-2379

要旨

切除 13 年後に膵転移をきたした乳腺 solid neuroendocrine carcinoma (SNEC) の 1 例を経験した。症例は 55 歳女性。13 年前に papillary carcinoma の診断で右乳房切除術を受けた。今回閉塞性黄疸の精査中に膵頭部腫瘍が認められ、病理学的検索にて乳腺 SNEC の膵転移と診断された。膵への SNEC の転移は調べた限りでは報告がなく、文献的考察を加えて報告した。

キーワード: breast cancer, pancreas, metastasis, solid neuroendocrine carcinoma
はじめに

乳腺の neuroendocrine carcinoma は乳癌の 2-5%を占める¹⁾。その中でも腫瘍細胞がシート状に広がり胞巣を作るものを solid neuroendocrine carcinoma (SNEC) と呼び、特徴として (1) 異型性の乏しい腫瘍細胞が結節状もしくはシート状に広がる (2) 大きなものは小葉まで胞巣を形成する (3) 胞巣と胞巣の境は線維性隔壁で仕切られている (4) 腫瘍中に形質細胞様・紡錘様・大型淡明細胞などの細胞形態が混在する (5) ロゼットを形成することはほとんどない、などが挙げられている¹⁻³⁾。

今回乳房切除 13 年後に膵転移をきたした乳癌症例を経験したので報告する。病理学的な検

素により転移性膵腫瘍は neuroendocrine carcinoma であり、乳腺 SNEC からの転移と診断された。

症例

患者：55 歳、女性

既往歴：13 年前、乳癌の診断にて他院で右乳房小胸筋合併切除・腋窩リンパ節郭清術を受けた。その時の病理診断は 40mm x 35mm の papillary carcinoma であり、リンパ管侵襲とリンパ節転移が認められたため術後放射線照射と化学療法を受けた。

現病歴：1 ヶ月前に眼球の黄染を自覚し眼科を受診した。当院に紹介となり、閉塞性黄疸の診断で入院となった。精査の結果、膵頭部に総胆管を圧排する直径 30mm 大の腫瘤が認められ、また血液検査ではガストリン 1800 (基準値 30-150) pg/mL・グルカゴン 230 (基準値 40-180) pg/mL と高値を示したが、ガストリンやグルカゴンの過分泌によると思われる症状は認められなかった。膵管への内視鏡的超音波下吸引針生検で内分泌腫瘍の組織像が得られたため、悪性膵内分泌腫瘍の診断にて膵頭十二指腸切除術が行われた。

病理学的所見：腫瘍は膵頭部に位置し、大きさは 27x22x28mm であった。断面は充実性白色で一部淡赤色であった (図 1)。組織学的には N/C 比の高い比較的均一な細胞がシート状・索状に配列しており (図 2)、門脈を含む多数の血管・リンパ管侵襲が見られた。また腫瘍細胞は免疫組織化学染色で synaptophysin、chromogranin A、CD56 が陽性 (図 3) であったことにより neuroendocrine carcinoma と診断された。なおガストリンとグルカゴンの免疫染色では、ガストリンが一部の腫瘍細胞で陽性、グルカゴンが陰性であった。

この膵腫瘍が膵原発か、13 年前に切除した乳癌の転移かを鑑別するため、13 年前の乳腺腫瘍標本を取り寄せ比較した。乳腺腫瘍の大部分は non-comedo type grade 1 の ductal carcinoma in situ (DCIS) であった。しかし一部に N/C 比が高くシート状に増殖する nuclear grade 2 の浸潤癌成分がみられ、今回の膵腫瘍と組織像が酷似していた。これに加えて DCIS・浸潤癌成分とも synaptophysin・chromogranin A が陽性であることから乳腺腫瘍についても SNEC と判断された。今回の膵腫瘍が乳癌の膵転移であることを証明するため、今回の膵腫瘍組織と 13 年前の乳腺腫瘍組織についてさらに免疫組織化学的検索を行ったところ、いずれも gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15) 強陽性で、keratin profile は cytokeratin (CK) 7 (+)・CK20 (-) と共通であり、さらに膵腫瘍において estrogen receptor (ER)・progesterone receptor (PgR) が陽性である (図 4) こと (表 1) から、膵腫瘍は乳癌の転移と診断された。

考察

転移性膵腫瘍の中で乳癌の転移はそれほどまれなものではない。剖検例 815 例の集計では

乳腺が原発である症例は全転移性膵癌の13%であり、これは肺腫瘍の25%に次ぐ頻度である。また臨床例190例の集計でも乳癌原発は8%であり、これは肺癌の23%、腎癌の15%に次いで3位となっている4)。日本の剖検例の統計では乳腺原発は5%であり、これは胃癌・肺癌・肝外胆管癌・胆嚢癌・肝癌に次いで6番目となっている5)。剖検で発見された膵腫瘍411例の検討では、良性腫瘍が4例(1%)、膵原発悪性腫瘍が63例(15%)、近接臓器から膵への直接浸潤が16例(4%)、他臓器からの遠隔転移が261例(64%)、悪性リンパ腫と白血病が67例(16%)となっている6)。しかしながら他臓器に臨床的な転移がなく、膵転移で悪性腫瘍が発見される症例は3%以下とされており7)、また他に転移があったとしても詳細な報告がなされているのはごくわずかである。

乳癌の膵転移について文献を検索すると、組織型・disease-free survival・転移部位の記載がなされている報告が本例を含めて15例あり、年齢は30-85歳、disease-free survivalが16ヶ月-14年、転移部位が15例中14例で膵頭部で、10例はinvasive lobular carcinomaであった8-19)(表2)。今回の症例は乳腺のSNECが膵臓に転移したものであり、この組織型の転移の報告は調べた限りでは見つからなかった。

Neuroendocrine carcinomaには膵原発のものもあり、本症例のように転移が疑われる場合には原発腫瘍との鑑別が問題になる。今回われわれは乳腺からの転移の証明にGCDFP-15を用いた。これは分子量約16kDの単量体分泌型の糖蛋白で、乳腺ではアポクリン化生細胞のほか一部の乳管上皮細胞で陽性となる。乳癌での陽性率は55%と高くはないが20)、ERやPgR・CK7・CK20と組み合わせることによって乳癌の転移か否かを判断することが可能となる21)。

本症例では膵腫瘍切除前の検査で高ガストリン・高グルカゴン血症が認められた。ガストリンについては摘出した膵腫瘍の免疫染色でガストリンは陽性であったこと、乳腺原発のneuroendocrine carcinomaがガストリンを産生している報告は他にもある22)ことから、本症例でも膵に転移した乳腺腫瘍がガストリンを産生したものと考えられる。一方膵腫瘍でグルカゴンの免疫染色は陰性であった。文献を調べた限りでは乳腺腫瘍がグルカゴンを産生しているという報告はなかった。今回の症例では腫瘍が膵島を圧排するなどグルカゴン放出に関与した可能性は考えられるが、詳細は不明である。

乳腺neuroendocrine carcinomaの予後については、最初に報告したMaluf and Koernerによると20例でリンパ節転移はなく、肺転移を1例に認めただけで予後は良いとされていた2)。しかしNassarらの報告した58例ではinvasive carcinomaが35例(59%)、そのうちリンパ節転移が6例、経過観察内に乳癌で死亡した症例が5例あり、それらの平均余命は2.3年であった3)。さらに乳腺neuroendocrine carcinomaを99例追跡調査した結果では生存曲線は他の乳癌と変わりはないとする報告23)があり、これらのことから現在予後に関しては他の乳癌と変わらないと考えられている。Neuroendocrine carcinomaが他の組織型と予後が変わらないという報告は前立腺にもみられる24)。他方、大腸癌では腺癌中にneuroendocrineの成分があると予後は悪いと報告されているが、特に予後に差は

ないという報告もあり一定していない 25)。本症例では術前に膵臓以外に転移巣は認めず、また乳癌の膵転移は完全に切除できれば予後の改善が期待できる 26)。膵腫瘍摘出術から1年経過した現在、患者には他臓器への転移も認められず経過観察中である。以上、切除13年後に膵転移をきたした乳腺 SNEC の一例を報告した。原発巣の確定には GCDFP-15、ER、PgR の検索が有用であった。

文献

- 1) Fattaneh A, Devilee T, Devilee P: Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs, World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2003: p32
- 2) Maluf HM, Koerner FC. Solid papillary carcinoma of the breast. A form of intraductal carcinoma with endocrine differentiation frequently associated with mucinous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1237-1244.
- 3) Nassar H, Qureshi H, Volkanadsay N, Visscher D. Clinicopathologic analysis of solid papillary carcinoma of the breast and associated invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30: 501-507.
- 4) Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS: Tumors of the pancreas. Atlas of Tumor Pathology, 4th series, Fascicle 6. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2007: p326.
- 5) Nakamura E, Shimizu M, Itoh T, Manabe T. Secondary tumors of the pancreas: clinicopathological study of 103 autopsy cases of Japanese patients. *Pathol Int*. 2001; 51: 686-690.
- 6) Cubilla AL, Fitzgerald PF: Tumors of the exocrine pancreas. Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, Fascicle 19. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1984: p137.
- 7) Lee YTM. Patterns of metastases and natural course of breast carcinoma. *Cancer and Metastases Review* 4. Boston, Martinus Nijholt, 1985. p153-172.
- 8) Engel JJ, Trujillo Y, Spellberg M. Metastatic carcinoma of the breast: a cause of obstructive jaundice. *Gastroenterology*. 1980; 78: 132-135
- 9) Azzarelli A, Clemente C, Quagliuolo V, Baticci F. A case of pancreatoduodenectomy as resolute treatment for a solitary metastasis of breast cancer. *Tumori*. 1982; 68: 331-335.
- 10) Mehta SA, Jagannath P, Krishnamurthy SC, De Souza LJ. Isolated pancreatic metastasis from locally controlled breast cancer: a case report. *Indian J Cancer*. 1991; 28: 48-50.
- 11) Pappo I, Feigin E, Uziely B, Amir G. Biliary and pancreatic metastases of breast carcinoma: is surgical palliation indicated? *J Surg Oncol*. 1991; 46: 211-214.

- 12) Mountney J, Maury AC, Jackson AM, Coleman RE, Johnson AG. Pancreatic metastases from breast cancer: an unusual cause of biliary obstruction. *Eur J Surg Oncol.* 1997; 23: 574-576.
- 13) Nomizu T, Katagata N, Matsuoka T, Suzuki S, Yabuta T, Watanabe F, et al. A Case of Breast Cancer Metastatic to the Head of the Pancreas. *Breast Cancer.* 1999; 6: 131-134
- 14) Kitamura N, Murata S, Abe H, Hanasawa K, Tsukashita S, Tani T. Obstructive jaundice in a metastatic tumor of the pancreas from breast cancer: a case report. *Jpn J Clin Oncol.* 2003; 33: 93-97
- 15) Ogino A, Nomizu T, Gonnda K, Okouchi C, Sakuma T, Yamada M, et al. A case of breast cancer metastasizing to cervix after resection of pancreatic metastasis. *Breast cancer* 2003; 10: 284-288
- 16) Crippa S, Bonardi C, Bovo G, Mussi C, Angelini C, Uggeri F. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic metastases from breast carcinoma. *JOP.* 2004; 5: 377-383.
- 17) Haque S, Gopaldas RR, Plymyer MR, Glantz AI. Pancreatic mass of unusual etiology: case report of metastatic disease after a prolonged lag phase. *Am Surg.* 2005; 71: 1082-1085
- 18) Tohnosu N, Narushima K, Sunouchi K, Saito T, Shimizu T, Tanaka H, et al. A case of breast cancer metastatic to the tail of the pancreas. *Breast Cancer.* 2006; 13: 225-229.
- 19) Ang TL, Ng VW, Fock KM, Teo EK, Chong CK. Diagnosis of a metastatic phyllodes tumor of the pancreas using EUS-FNA. *JOP.* 2007; 8: 35-8.
- 20) Mazoujian G, Bodian C, Haagensen DE Jr, Haagensen CD. Expression of GCDFP-15 in breast carcinomas. Relationship to pathologic and clinical factors. *Cancer.* 1989; 63: 2156-2161.
- 21) Park SY, Kim BH, Kim JH, Lee S, Kang GH. Panels of immunohistochemical markers help determine primary sites of metastatic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131: 1561-1567.
- 22) Feczko JD, Rosales RN, Cramer HM, Goulet RJ Jr, Tao LC. Fine needle aspiration cytology of a male breast carcinoma exhibiting neuroendocrine differentiation. Report of a case with immunohistochemical, flow cytometric and ultrastructural analysis. *Acta Cytol.* 1995; 39: 803-8.
- 23) Miremadi A, Pinder SE, Lee AHS, Bell JA, Paish EC, Wencyk P, et al. Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast adenocarcinoma. *Histopathology.* 2002; 40: 215-222.
- 24) Noordzij MA, van der Kwast TH, van Steenbrugge GJ, Hop WJ, Schroder FH. The

prognostic influence of neuroendocrine cells in prostate cancer: results of a long-term follow-up study with patients treated by radical prostatectomy. Int J Cancer 1995; 62: 252-258.

25) Capella C, La Rosa S, Uccella S, Billo P, Cornaggia M. Mixed endocrine-exocrine tumors of the gastrointestinal tract. Semin Diagn Pathol 2000; 17: 91-103.

26) Z'graggen K, Castillo CF, Rattner DW, Sigara H, Warshaw AL. Metastases to the pancreas and their surgical extirpation. Arch surg 1998; 133: 413-417.

図 1

膵腫瘍の断面の肉眼像。充実性で白色、一部淡赤色。

図 2

膵腫瘍の弱拡大像。HE 染色。N/C 比の高い比較的均一の細胞がシート状・索状に配列している。

図 3

膵腫瘍の免疫染色。synaptophysin、chromogranin A、CD56 全て陽性。Neuroendocrine carcinoma を示している。

図 4

膵腫瘍の免疫染色。GCDFP-15、estrogen receptor、progesterone receptor 全て陽性。乳腺原発を示している。

図 5

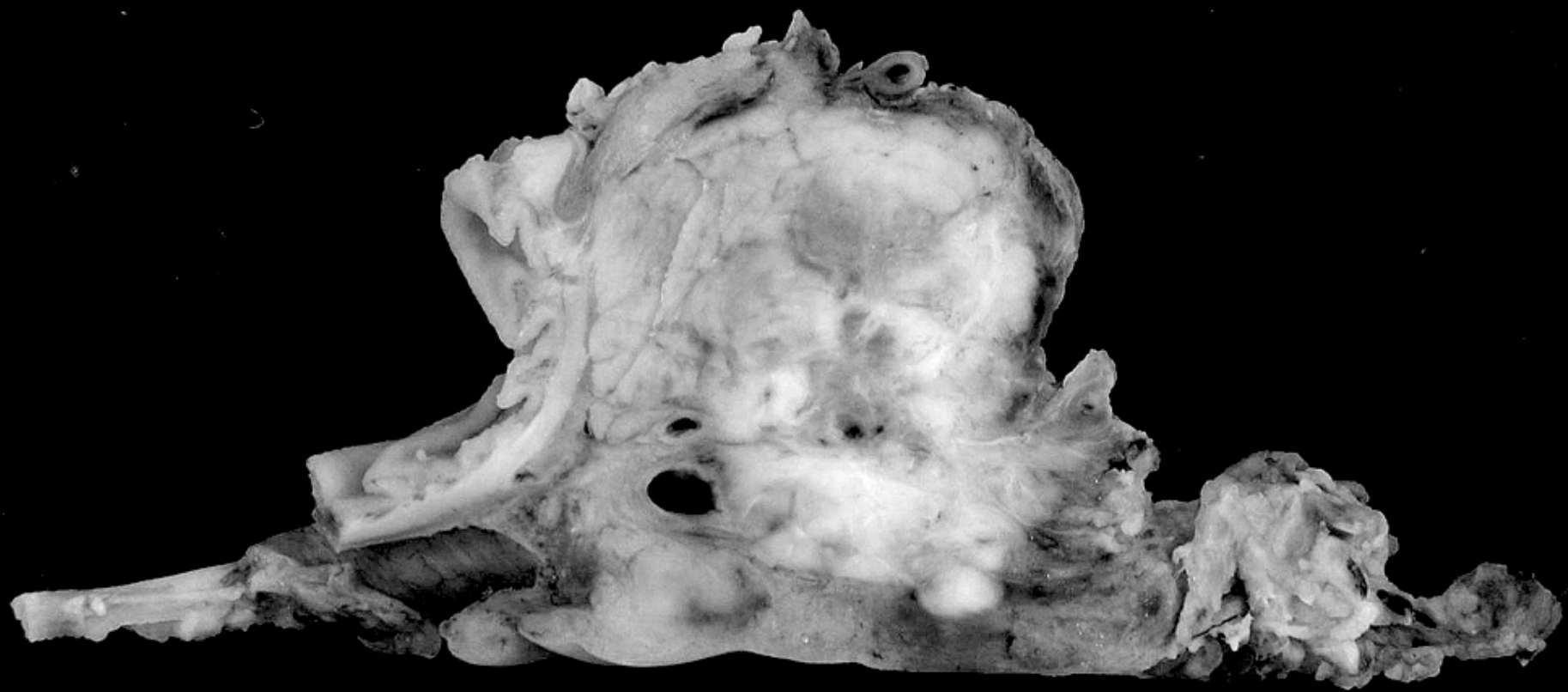
13 年前の乳癌組織。今回改めて Neuroendocrine carcinoma と診断された。

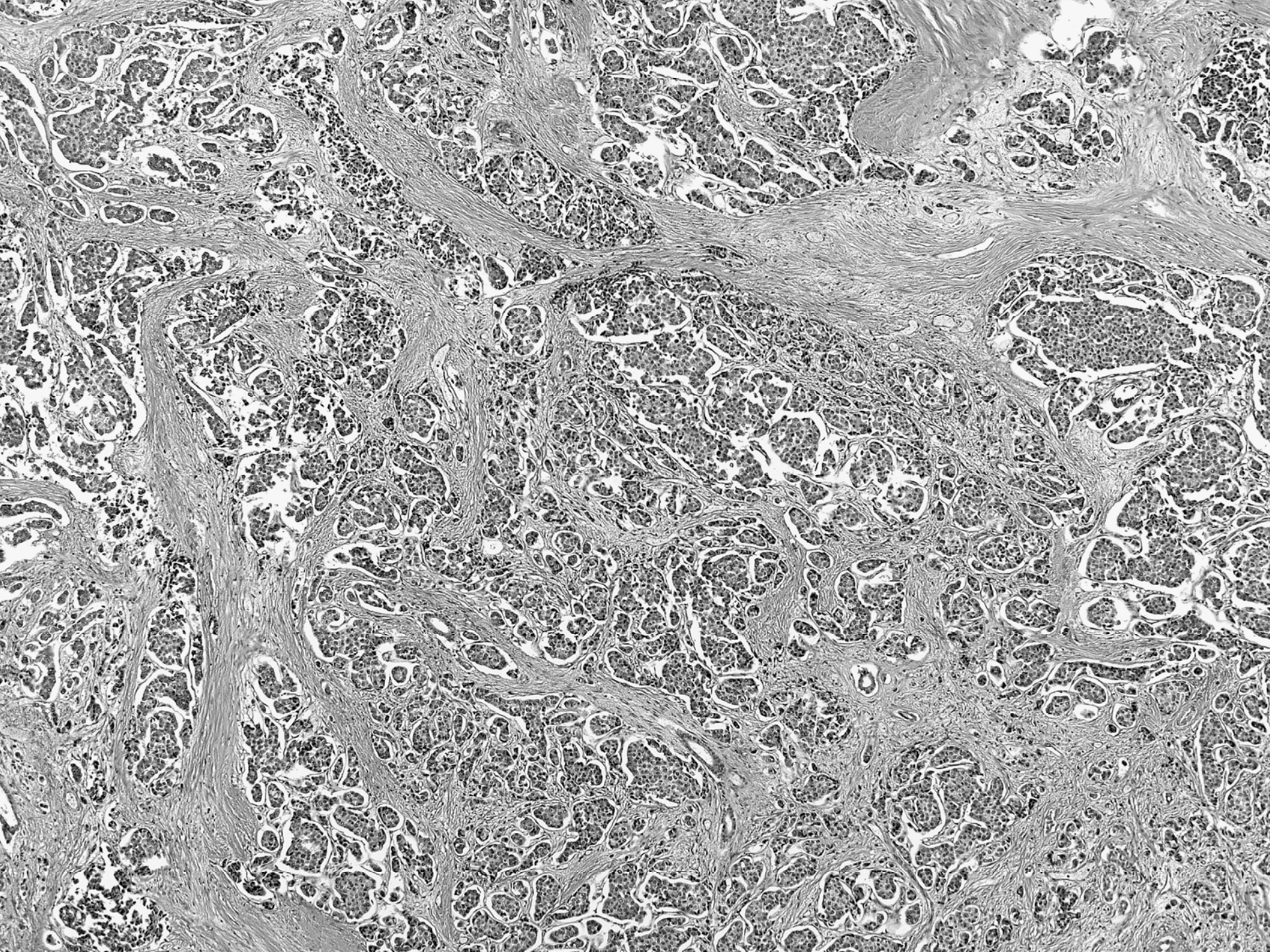
表 1

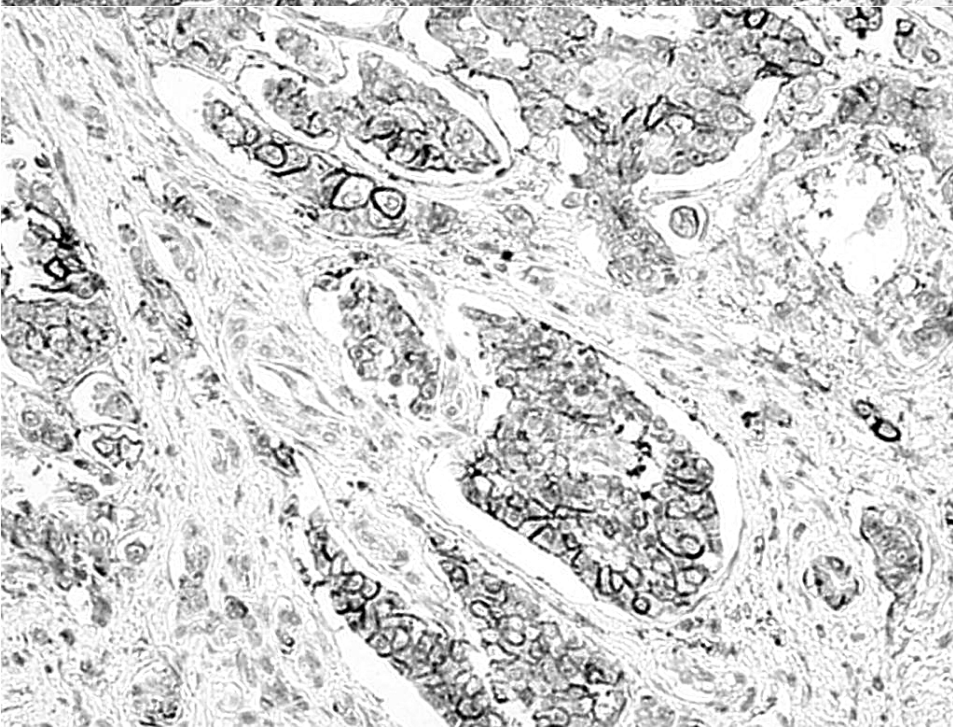
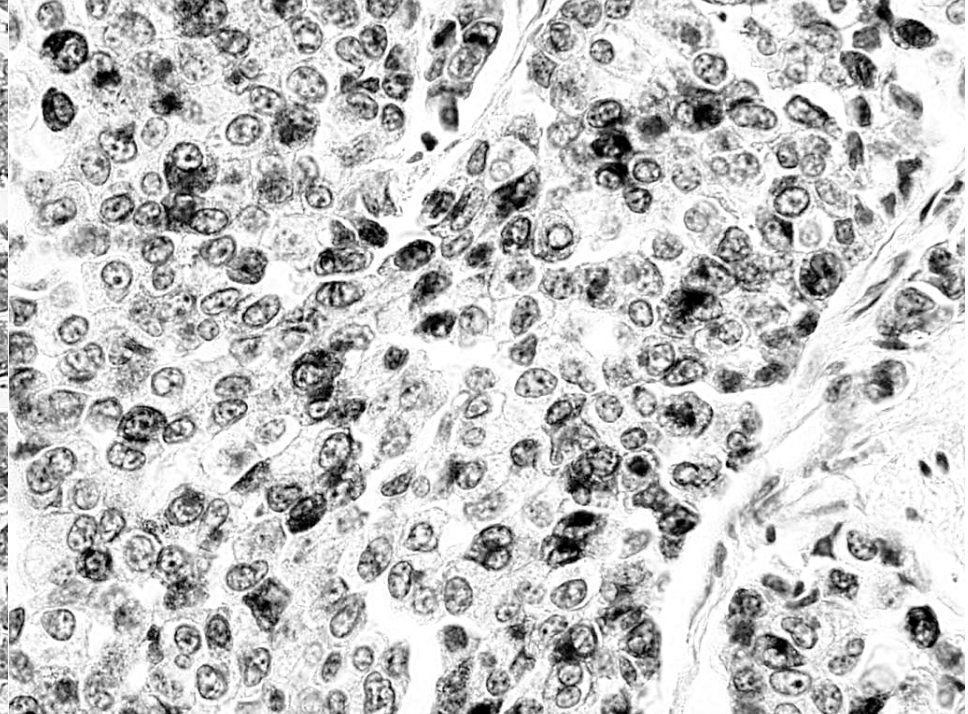
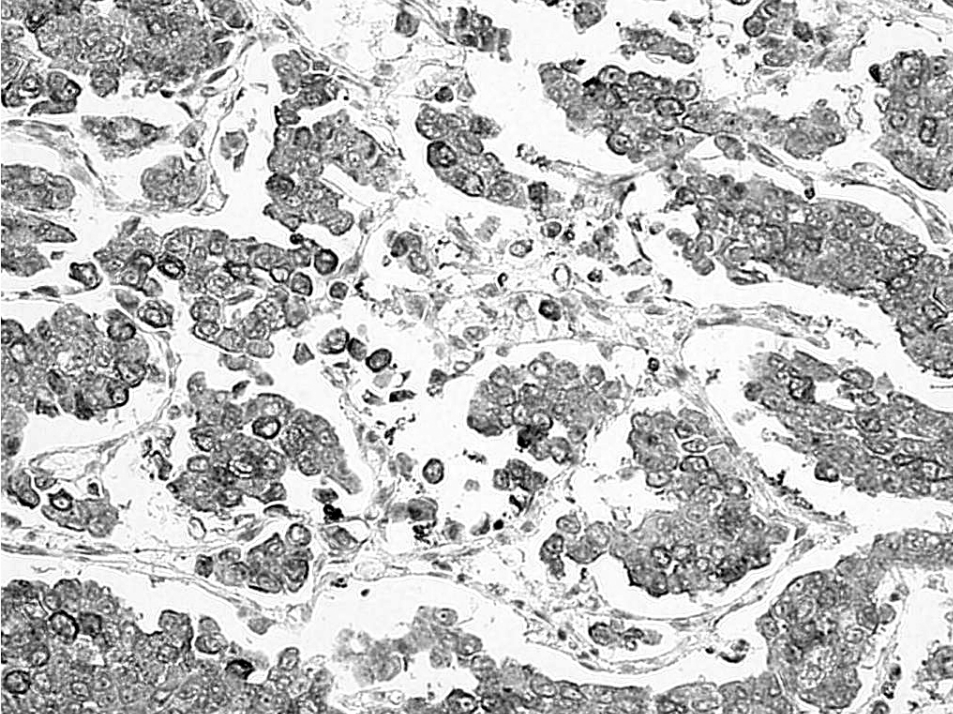
今回の膵腫瘍と 13 年前の乳癌との免疫染色結果の比較。

表 2

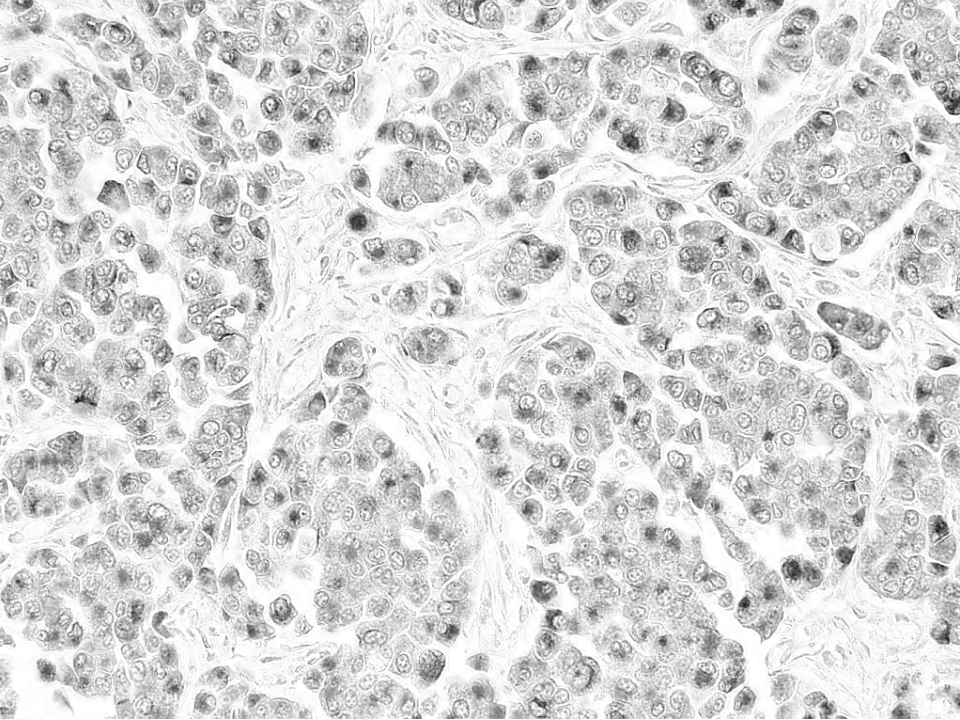
乳癌の膵転移の報告一覧。







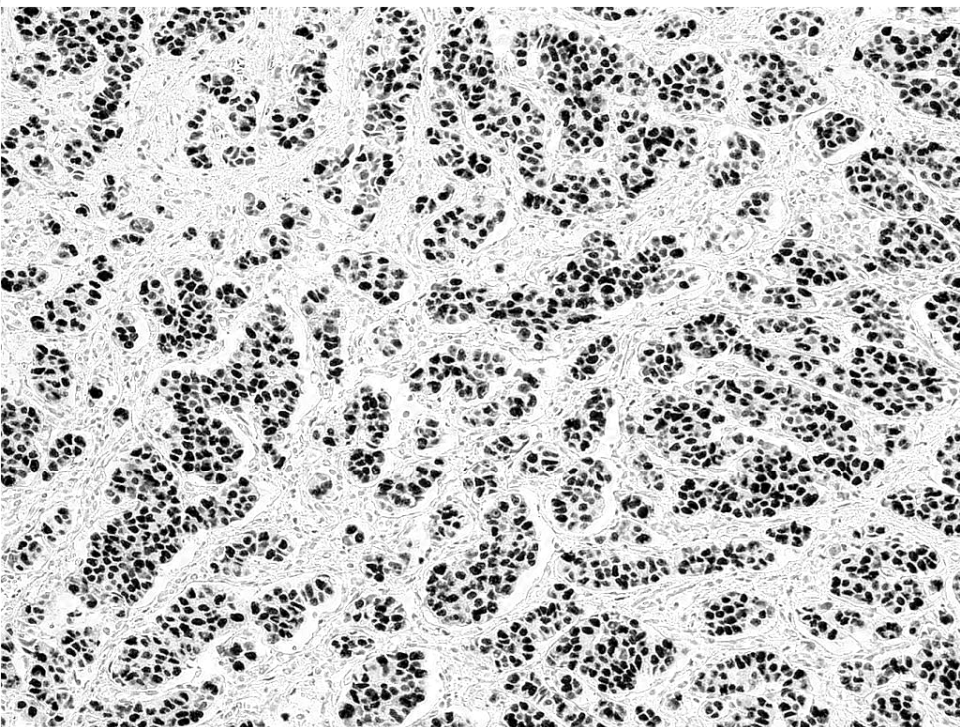
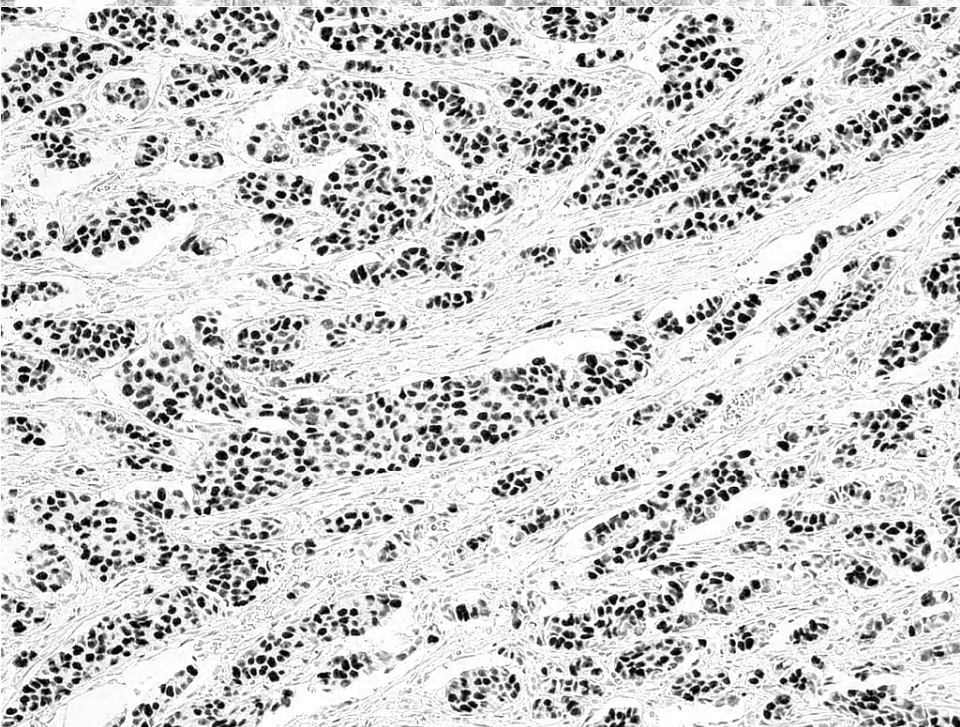
Synaptophysin	Chromogranin A
CD56	



GCDFP-15

ER

PgR



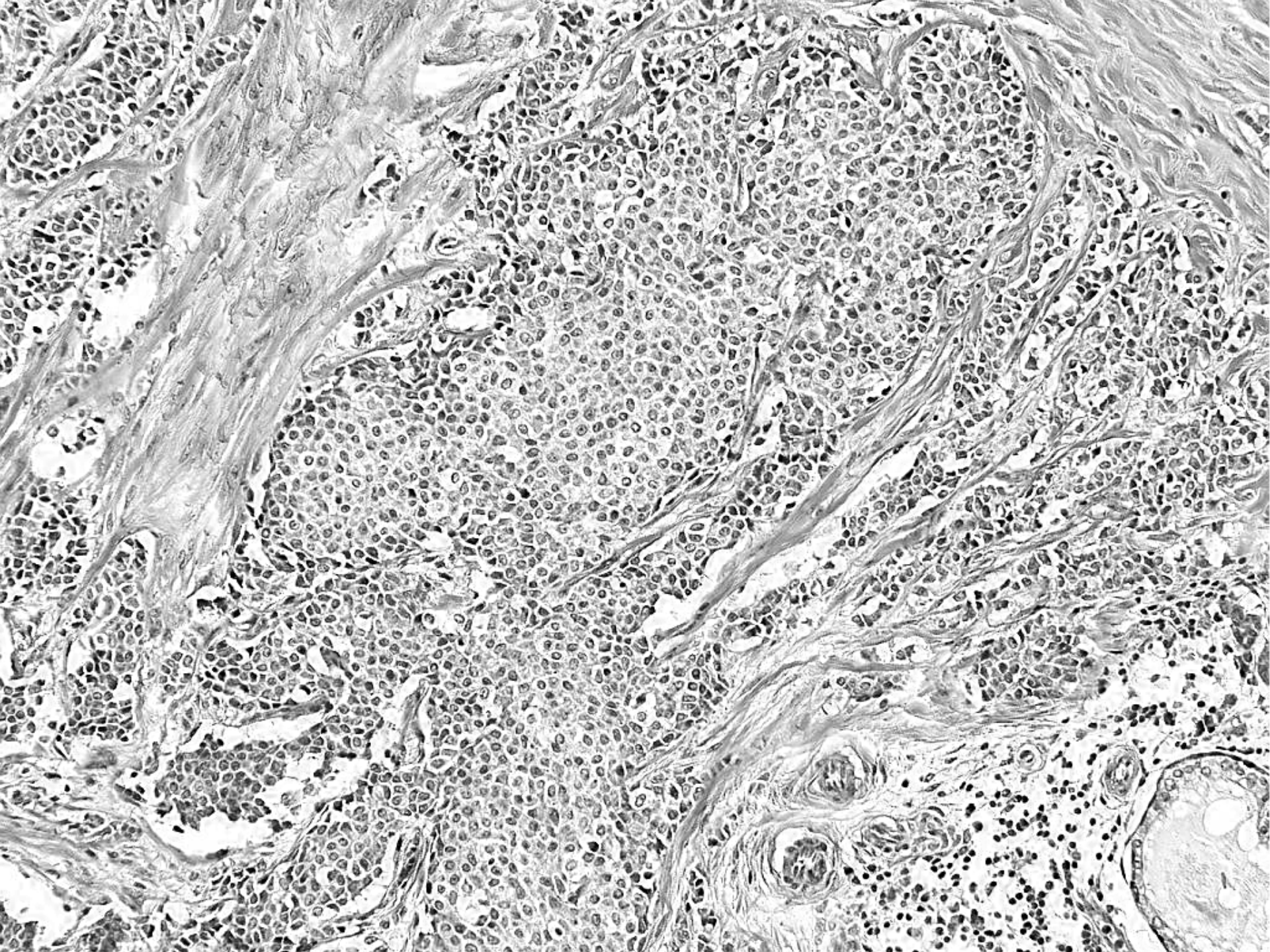


表1

	睪腫瘍	乳癌(原發巢)
Synaptophysin	(+)	(+)
Chromogranin A	(+)	(+)
CD56	(+)	(-)
ER	(+++; Allred score 8)	ND
PgR	(+++; Allred score 8)	ND
HER-2	(-)	ND
GCDFP-15	(+)	(+)
Keratin profile		
CK7	(+)	(+)
CK20	(-)	(-)

ND: Not Done

表2

Case	Age	Disease Free Interval	Metastatic site	Histological type	報告者、報告年.文献番号
1	59	46 mo.	Pancreas head	Signet-ring cell ca.	Engel et.al., 1980. 8)
2	49	43 mo.	Pancreas head	Invasive lobular ca.	Azzarelli et.al., 1982. 9)
3	30	36 mo.	Pancreas head	Comedo ca.	Mehta et.al., 1991. 10)
4	52	24 mo.	Pancreas head	Invasive lobular ca.	Pappo et.al., 1991. 11)
5	57	16 mo?	Pancreas head	Invasive lobular ca.	Mountney et.al., 1997. 12)
6	46	80 mo.	Pancreas head	Invasive lobular ca.	Nomizu et.al., 1999. 13)
7	55	9 year	Pancreas head	Papillotubular ca.	Kitamura et.al. 2003. 14)
8	45	6 year	Pancreas head	Invasive lobular ca.	Ogino et.al., 2003. 15)
9	67	3 year	Periampullary	Invasive lobular ca.	Crippa et.al., 2004. 16)
10	41	5 year	Pancreas head	Invasive lobular ca.	Crippa et.al., 2004. 16)
11	50	7 year	Pancreas head	Invasive lobular ca.	Crippa et.al., 2004. 16)
12	85	14 year	Pancreas head	Invasive lobular ca.	Haque et.al., 2005. 17)
13	54	52 mo.	Pancreas tail	Scirrhus ca.	Tohnosu et.al., 2006. 18)
14	55	3 year	Pancreas head	Phyllodes tumor	Ang et.al., 2007. 19)
15	55	13 year	Pancreas head	Neuroendocrine ca.	Present case