

琉球大学学術リポジトリ

集学的治療により切除しえた乳腺巨大葉状腫瘍の1例

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2021-11-19 キーワード (Ja): キーワード (En): Giant phyllodes tumor, phyllodes tumor, selective intra-arterial chemotherapy 作成者: 藤澤, 重元, 國仲, 弘一, 牧野, 航, 平安名, 常一, 高槻, 光寿, Fujisawa, Shigemoto, Kuninaka, Kouichi, Makino, Wataru, Heianna, Joichi, Takatsuki, Mitsuhisa メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016924

集学的治療により切除しえた乳腺巨大葉状腫瘍の1例

藤澤 重元¹⁾, 國仲 弘一¹⁾, 牧野 航²⁾, 平安名 常一²⁾, 高槻 光寿¹⁾

¹⁾ 琉球大学医学部附属病院 消化器・腫瘍外科学講座

²⁾ 琉球大学医学部附属病院 放射線診断治療学講座

(2020年1月20日受付, 2020年3月2日受理)

A case of a giant phyllodes tumor of the breast successfully resected with multimodal therapy

Shigemoto Fujisawa¹⁾, Kouichi Kuninaka¹⁾, Wataru Makino²⁾,
Joichi Heianna²⁾, Mitsuhisa Takatsuki¹⁾

¹⁾ Department of digestive and general surgery, University of the Ryukyus Hospital,

²⁾ Department of Radiology, University of the Ryukyus Hospital

ABSTRACT

A 43-years-old woman presented with a giant light breast tumor that had grown approximately 3-25cm in diameter over the past two years. The tumor was elastic, hard, and had enlarged skin and was fixed on chest wall with poor mobility. Chest computed tomography(CT) scan revealed a giant tumor with thoracic wall and skin as well as, nipple invasion, without swollen axillary lymph nodule and distant metastasis. A diagnosis of giant phyllodes tumor was made. To avoid thoracic wall resection, we used Eribulin regimen for three courses as preoperative chemotherapy and performed selective intra-arterial chemotherapy (internal thoracic artery, thoracromial artery, lateral thoracic artery) with Docetaxel and Epirubicin and embolization with Embosphere for two times at, four weeks interval. Chest CT in two weeks revealed tumor shrinkage from 15.1×7.5cm to 13.4×6.3cm. We planned to revise the operative procedure, depending on surgical margin by intraoperative consultation. With surgical positive margin, we planned to perform mastectomy and thoracic wall resection, reconstruction by latissimus dorsi musculocutaneous flap, skin grafting on the defected area. With surgical negative margin, perform mastectomy and skin grafting on defected area. As surgical margin was negative, we performed mastectomy and skin grafting from outside of the right thigh, in four weeks following the last selective intra-arterial chemotherapy and embolization. The resected tumor weighed 1100g and, measured 21.2×18.0×7.5cm. We report the present case alongside a review of the literature and discuss the preoperative chemotherapy and selective intra-arterial chemotherapy and embolization as well as the operative procedure. *Ryukyu Med. J., 39 (1~4) 49~58, 2020*

Key words: Giant phyllodes tumor, phyllodes tumor, selective intra-arterial chemotherapy

緒言

乳腺葉状腫瘍は結合織性および上皮性混合腫瘍に属し、その発生頻度は全乳腺腫瘍の0.3～0.9%と報告されている。中年に多く、しばしば巨大な腫瘍に増大成長することが特徴的である。治療方法は局所切除が主体であるが、巨大な腫瘍では胸壁浸潤などにより根治切除が困難と判断される事例も散見される。今回我々は、巨大葉状腫瘍に対し術前化学療法及び選択的動注・塞栓術を併用し、胸壁合併切除なしで根治切除しえた症例を経験したので報告する。

症例

患者：43歳，女性

主訴：右乳房腫瘍。

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：2年前に3cm大の右乳房腫瘍を自覚し前医受診した。針生検では線維腺腫の診断であった。切除生検を勧められていたがその後受診しなかった。2年後には25cm大まで増大したため、再度前医受診した。胸壁浸潤を伴う巨大葉状腫瘍が疑われたため、手術目的に当科紹介となった。

身体所見：右乳房全体に皮膚緊満感を伴う径約25cm大の弾性硬、境界明瞭な腫瘍を触知した（Fig. 1）。可動性は不良であり胸壁固定を認めた。右腋窩リンパ

節は触知しなかった。

血液生化学検査：異常所見を認めなかった。

マンモグラフィ：右乳房全体は分葉状、境界明瞭な高濃度腫瘍で占拠されていた（Fig. 2）。左乳房に明らかな腫瘍陰影は認めない。微小円形石灰化を散在性に認める。右乳房がカテゴリー4、左乳房がカテゴリー2であった。

乳腺超音波検査：右乳房全体に境界明瞭な分葉状等エコー腫瘍を認める（Fig. 3）。内部にスリット構造を認める。左乳房に異常所見は認めなかった。

胸部造影CT：右乳房に15.5×8.6cmの境界明瞭な腫瘍を認め、胸壁浸潤、乳頭浸潤、表皮浸潤が疑われた（Fig. 4）。右腋窩リンパ節腫大や明らかな遠隔転移を疑わせる所見は認めなかった。

胸壁浸潤が疑われる場合、直ちの手術であれば完全切除のためには広範な皮膚及び胸壁合併切除が必要となるため、術前化学療法及び選択的動注・塞栓術を施行した。可及的に腫瘍を縮小させた後、乳房切除及び最小限度の皮膚切除を行い、胸壁側断端を迅速検査に提出し陽性であれば胸壁合併切除・広背筋皮弁再建・植皮を行い、断端陰性であれば植皮のみ行う方針とした。

術前化学療法としてエリブリン（1.4mg/m²，2投1休）3コースを9週間かけて施行し、その後ドセタキセル・エピルピシン動注及び塞栓術（内胸動脈・胸肩峰動脈・外側胸動脈）を化学療法終了後直後および4週後の計2回施行した。1回の投与量はドセタキ

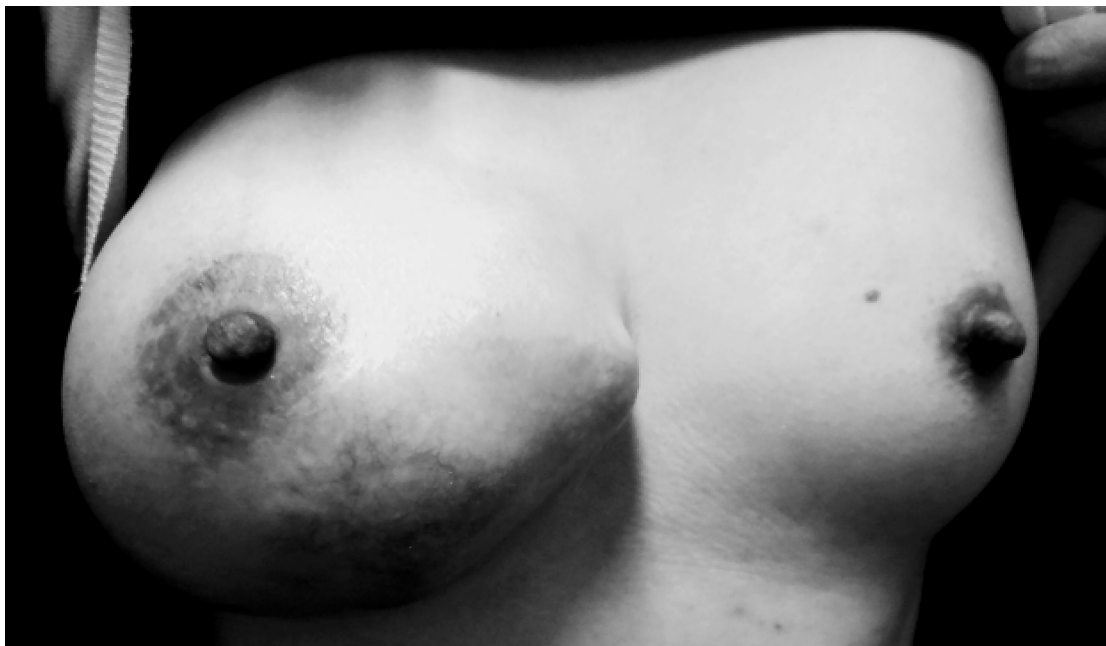


Fig.1 Macroscopic finding at the initial consultation: A large tumor measuring 15cm occupying the entire region of the breast, with poor mobility and thoracic wall fixation.

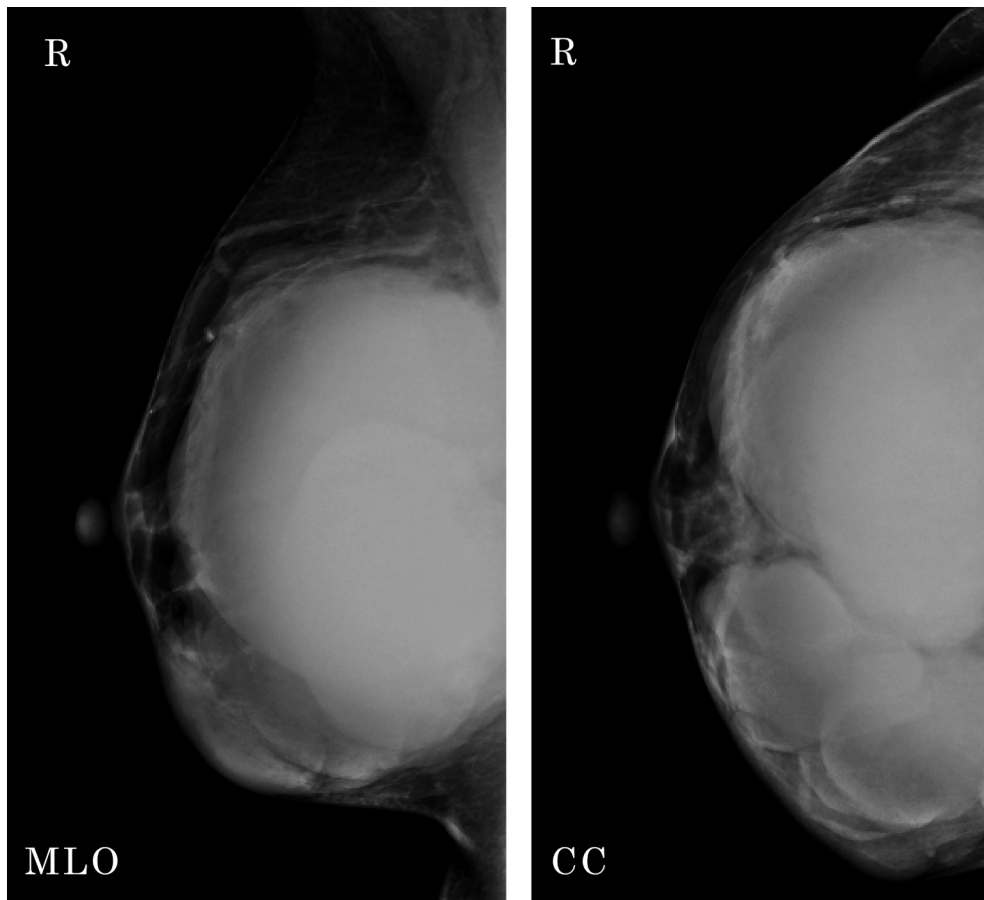


Fig.2 2a,2b Mammography shows a mass with smooth margined highdense mass at the entire region of the right breast.(category 4) a|b



Fig.3 Ultrasonograph shows a isoechoic mass with lobulated margin at the entire region of the right breast.

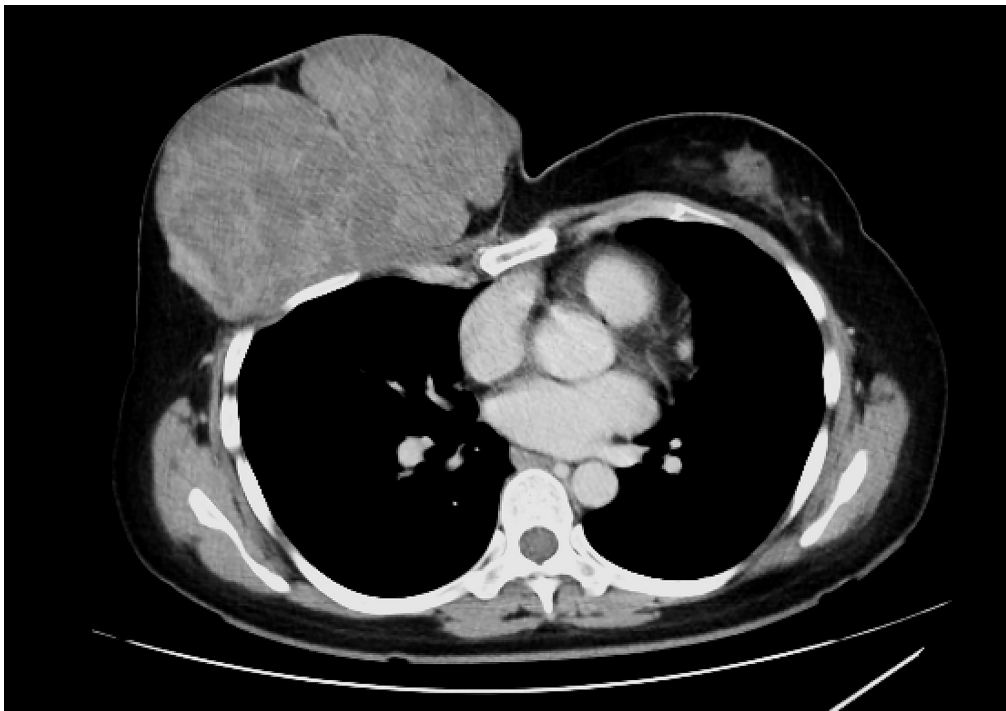


Fig.4 Pre-treatment CT scan shows a 15.5×8.6cm mass in the right breast,suspicious for thoracic wall and nipple,skin invasion.

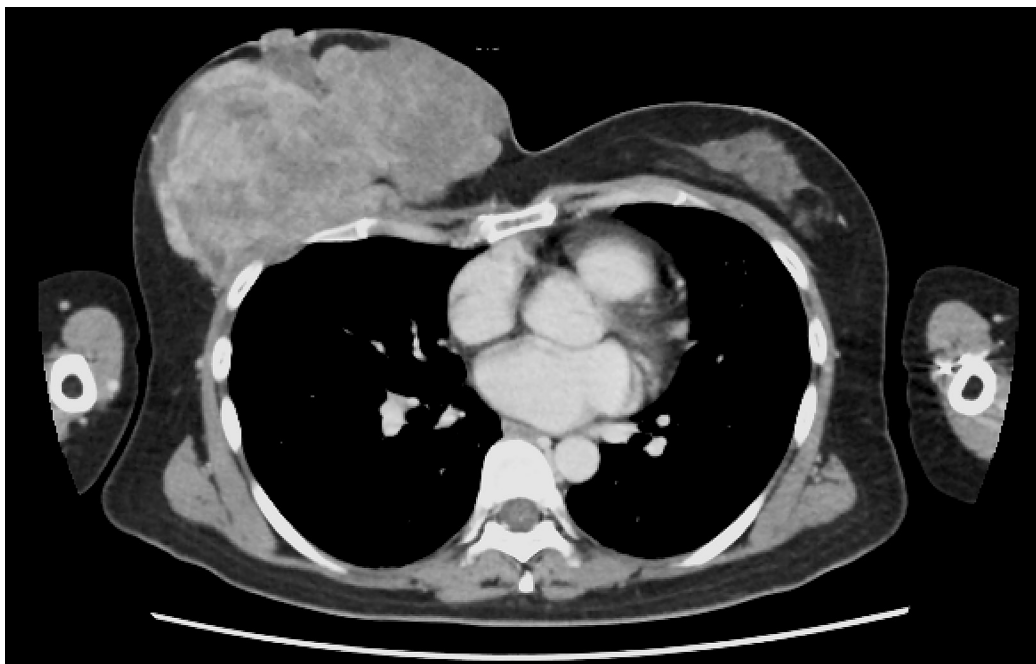


Fig.5 During chemotherapy, macroscopic tumor shrinkage was not observed, but CT scan show attenuation of contrast effect in tumor. Post intra-arterial chemotherapy and embolization CT scan revealed tumor shrinkage from 15.1×7.5cm to 13.4×6.3cm. Although boundaries between pectoralis major was unclear.

セルが $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、エピルビシンが $50\text{mg}/\text{m}^2$ であり、塞栓には 10 倍希釈エンボスフィア 20ml を使用した。

エリブリン投与中は肉眼所見に大きな変化は認めなかった。投与終了時の CT では腫瘍のサイズに変化はなかったものの、内部の造影効果は治療前と比較して

一部減弱し不均一になっており内部壊死を反映していると考えられた。動注及び塞栓術終了後の CT では、腫瘍は $15.1\times 7.5\text{cm}$ から $13.4\times 6.3\text{cm}$ と縮小を認めた (Fig. 5)。内部造影効果はさらに減弱しており、触診上は可動性も改善してきていたが、大胸筋との境

界は依然不明瞭であった。

塞栓術後に外側胸動脈支配領域と思われる部位の腋窩皮膚に2×4cm大の潰瘍を認めたが、その他の部位の皮膚壊死や明らかな色調変化は認めなかった。潰瘍の範囲の皮膚は乳房切除時に合併切除する方針とした。

手術は2回目のドセタキセル・エピルピシン動注及び塞栓術の4週後に施行した。腫瘍直上及び腋窩潰瘍部の皮膚を15×17cmの範囲で切除し、乳房切除術を施行した (Fig. 6)。

術前に大胸筋浸潤が疑われた範囲の大胸筋も一部合併切除し、断端を迅速病理検査へ提出した。断端陰性であったため、胸壁合併切除は行わず、皮膚欠損部へ右大腿から皮膚移植を行い縫着した。切除検体は21.2×18.0×7.5cm、重量は1100gであった (Fig. 7)。

術後経過は良好であり、移植部生着も順調であったため、術後15日目に退院した。

病理検査では検体断面には肉眼的に8.0×9.0×7.5cmの境界明瞭な黄白色腫瘍を認め、一部に嚢胞形成を伴っていた。組織学的にIntracanalicular patternを呈して増殖するfibroepithelial lesionから構成され、上皮細胞が裂隙様に陥凹し葉状構造を呈する部分を多く認めた。間質は異型性の明らかでない短紡錘形細胞、リンパ球等の炎症細胞からなっていた。細胞密度の増大は軽度であり、葉状腫瘍の所見であった。短紡錘形細胞の核分裂は見られず(0/10 HPF)、Stromal overgrowth, heterologous elements, infiltrative growthも観察されず、malignantを示唆する所見は明らかではなかった。深部断端を含めた乳腺組織内に広範囲の泡沫細胞の集簇や出血・変性を伴い、術前化学療法及び動注・塞栓術による影響が示唆された。胸壁や乳頭部皮膚の泡沫細胞は明らかではなかったが、周囲に新たな線維性瘢痕を認め、治療効果を反映していると考えられた。脈管内腔の一部に中心の白く抜けた好酸性の円形構造物があり、塞栓物質をみていると推定された。深部を含め切除断端は全て陰性であった (Fig. 8)。

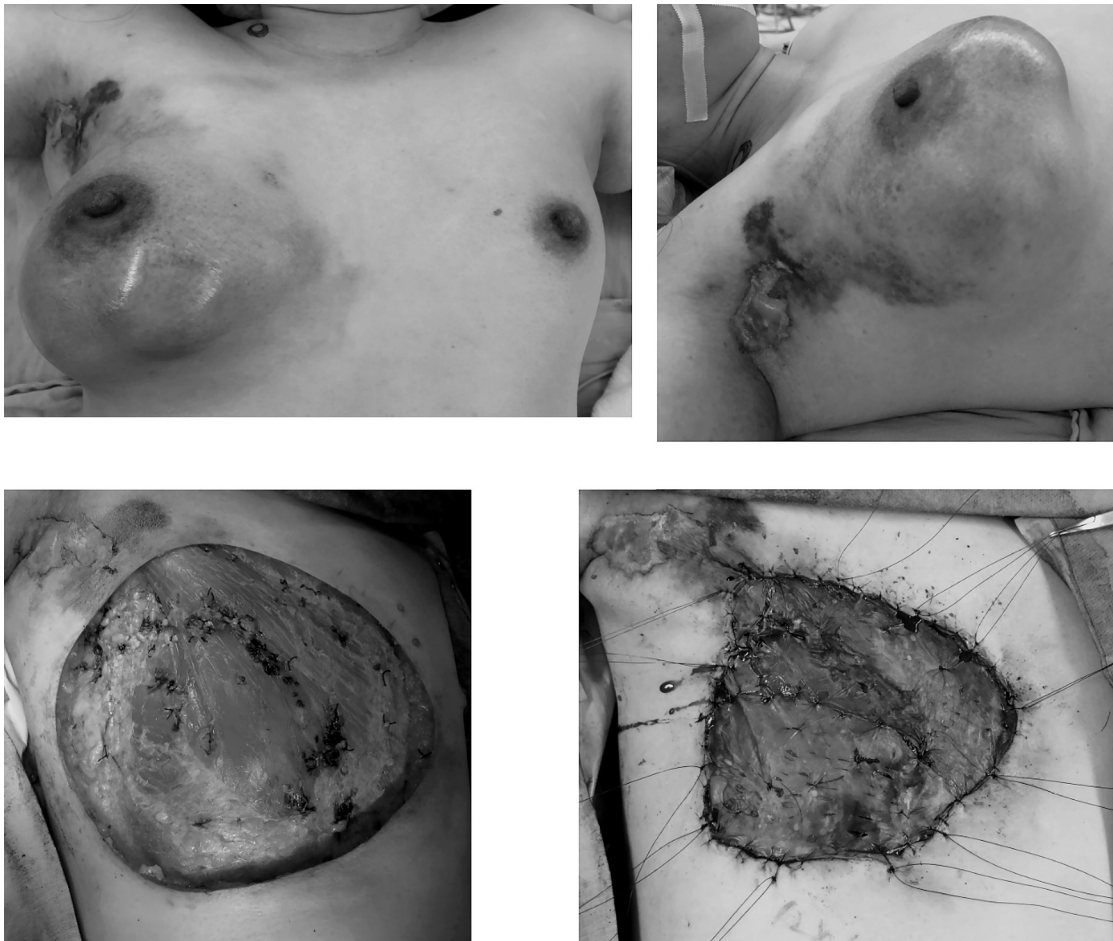


Fig.6 surgical findings: mastectomy and partial resection of pectoralis major was performed, Intraoperative consultation was negative. Ulcerated skin at the right axilla was resected. Skin defect region was covered by skin graft from right thigh.

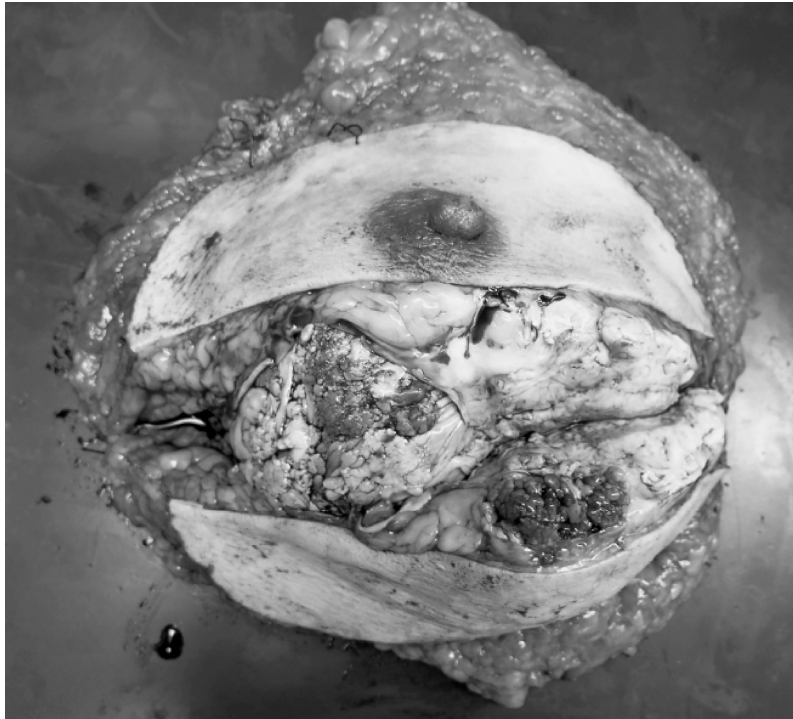


Fig.7 Macroscopic finding show the tumor 9cm in diameter and 1100g in weight. On the cross-section of the resected specimen, solid yellowish white mass is seen.

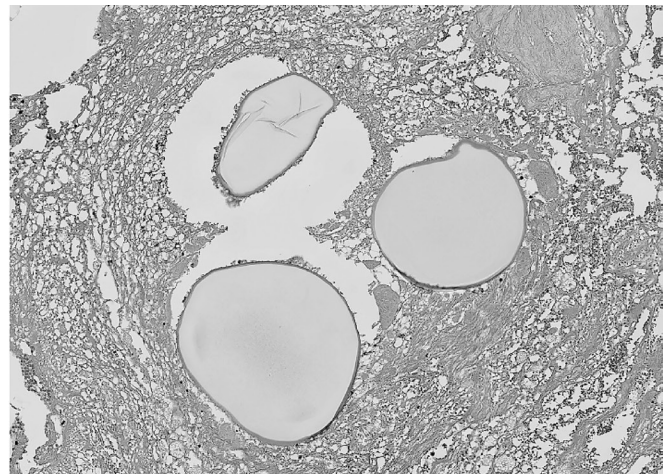
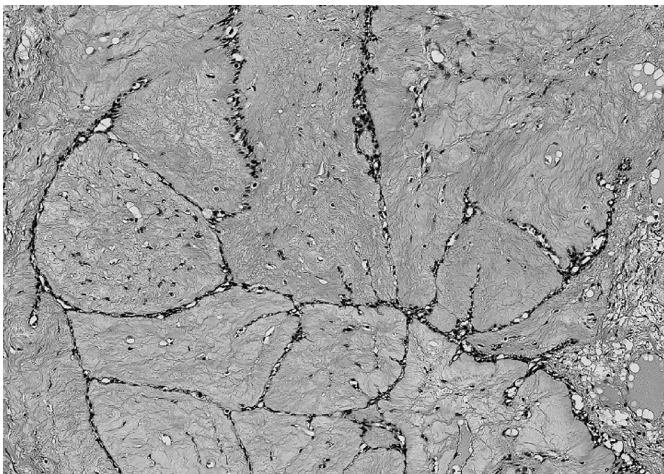


Fig. 8a, 8b H.E. stain $\times 10$

The microscopic finding show that tumor

has a leaf-like structure, characteristic of phyllodes tumor. Embolic material occupying small vessels was partially seen. There is no mitotic figure of short spindle cell (0/10 HPF), stromal overgrowth, heterologous elements, infiltrative growth. There is no finding suggestive of malignancy.

a|b

現在術後9ヵ月であるが、術後療法なしで無再発生存中である。

考 察

葉状腫瘍は1938年にMüllerによって報告され、

Cystocarcoma Phyllodesとして報告され、当初良性腫瘍と認識されてきたが¹⁾、1943年にCooperらが境界病変や悪性の存在を提唱し、検討されてきた^{2,3)}。

発生頻度は原発性乳腺腫瘍の0.3～1%前後と報告されており^{4,5)}、良悪性の比率は4～5対1とされている⁴⁾。悪性の頻度は10～30%だが、本邦では10%前後と欧米と比較すると頻度は低いとされている⁶⁾。発症年齢は10歳代から60歳代まで幅広く

分布し、全体としては30歳代後半にピークを示すが、悪性の場合40歳代が最も多いとされる⁷⁾。良悪性の判定は、本邦の乳癌取扱い規約では間質細胞の細胞密度、核分裂の頻度、腫瘍辺縁での周囲組織への浸潤性、間質細胞の細胞密度、核分裂の頻度、腫瘍辺縁での周囲組織への浸潤性、間質細胞の増殖能などにより良性、境界悪性、悪性に分類される⁸⁾。本症例では間質細胞に異型はなく、密度も高くなかったため良性葉状腫瘍と診断された。また腫瘍の大きさと良悪性の関係については一定の基準は定まっていないが^{9,10)}、良性葉状腫瘍では大半は穏やかな増大傾向を呈するのに対して、悪性葉状腫瘍はある時点から急速に増大してくるのが特徴とされている¹¹⁻¹³⁾。

本症例では来院時に既に巨大腫瘍となっており、臨床経過からも葉状腫瘍が強く疑われたこと、生検による出血リスクや悪性寄りの葉状腫瘍であった場合皮膚への播種リスクがあることを懸念して再生検は施行しなかった。再生検なしで化学療法を先行した理由として、上記理由から生検に伴う危険性があること、臨床的には葉状腫瘍や悪性葉状腫瘍を疑っており根治するためには完全切除が必要であるが、一次的な手術では広範囲の胸壁合併切除が必須であり侵襲の大きい手術になるため術前に腫瘍縮小を得るのが望ましいことが挙げられた。可及的な胸壁合併切除回避を目標とした腫瘍縮小を得るため、有用な可能性のあるエリブリンを用いた術前化学療法を患者へ提示し希望されたため、術前化学療法を施行した。

葉状腫瘍の治療は腫瘍の外科的切除が原則であり、手術時に切離断端を陰性にするのが最も重要であるとされている¹⁴⁾。局所再発と全生存率には腫瘍径と切除マージンが関連しており、初回切除後に切除マージンが近い場合は悪性度等も考慮した上で追加切除も考慮すべきとされている¹⁵⁾。本症例では切除断端陰性を確認できたため乳房切除および植皮術を一期的に確施行できたが、切除断端が陽性となるリスクのある症例では富永らの報告のように人工真皮貼付後に二期的に植皮を行うことも検討しようと考えられる¹⁶⁾。

腋窩リンパ節は10～15%に炎症による二次性腫大があるものの、腋窩リンパ節転移例は1%未満と非常に稀であるため、通常腋窩郭清は行われない¹⁷⁾。術後放射線照射には十分なエビデンスがなく、適切な切除マージンで切除が確認されたときには、基本的に放射線治療は推奨されない。腫瘍遺残が疑われる場合、追加切除を行うことが望ましいが、腫瘍の位置や大きさなどにより再度の切除が不可能な場合には、乳房全切除後であっても術後の放射線治療を追加することが推奨されている¹⁵⁾。

葉状腫瘍に対する化学療法については無効とする報告が多いが、悪性葉状腫瘍では軟部肉腫に対する薬物

療法に準じて行われるのが一般的である¹⁸⁾。一次治療としてドキソルビン単剤やドキソルビン+イホスファミド併用療法、二次治療以降としてパゾパニブ、エリブリン、トラベクテジンが用いられている¹⁸⁾。葉状腫瘍に対する化学療法としては、イホスファミド単剤やイホスファミド+アドリマイシン併用、シスプラチン+エトポシド併用が効果があったと報告されており、またシスプラチン・アドリマイシン・ビンデシン・タモキシフェン併用やパクリタキセル、ドセタキセルなどの効果が報告されている^{19,20)}。

様々なレジメンが報告されているが、悪性葉状腫瘍の転移・再発症例に対してはイホスファミド単剤もしくはイホスファミド+アドリマイシン併用が最も多く、次いでパクリタキセルやシクロフォスファミドが使用されていた²¹⁾。その他にもゲムシタビン、ドセタキセル、ダカルバジンなどの単剤または併用療法が用いられることがある。

本症例では術前化学療法としてエリブリンを使用し、3コース投与後に腫瘍サイズは著変なかったものの、CTでは内部造影効果の減弱を認めた。

転移再発症例に対する化学療法としてのエリブリンの報告は散見されるが、術前化学療法として使用した報告は検索し得た範囲では認めなかった。

なお本症例でエリブリンを選択した理由として、軟部肉腫で有効性が確認されている保険承認薬剤（ドキソルビン、エリブリン、パゾパニブ、トラベクテジン）のうち、葉状腫瘍での保険承認薬剤としても使用可能であること、乳癌での使用経験が豊富であることなどが挙げられる。

またエリブリン投与終了後にドセタキセル・エピルピシン動注及び塞栓術（内胸動脈・胸肩峰動脈・外側胸動脈）を施行し、腫瘍の縮小効果を得られた。

なおエリブリン投与を先行した理由としては、軟部肉腫でも局所療法より全身化学療法を優先するため、エリブリン投与で胸壁合併切除を回避できる程度まで腫瘍縮小が得られれば手術へ移行する方針であった。エリブリン投与終了時のCTで内部壊死を示唆する変化は認められたものの、実際の腫瘍サイズは著変なかったため、腫瘍縮小を目的としてドセタキセル・エピルピシン動注塞栓を追加した。

使用する薬剤は肉腫に準じてエピルピシンが使用された報告が多かった。竹内らは術前に3回、3週おきのエピルピシン動注及び塞栓術によって植皮なしでの乳房切除が可能となった巨大悪性葉状腫瘍を報告しており²²⁾、本症例では術前化学療法及び動注療法による骨髄抑制の程度を確認しながら治療スケジュールを決定した。

術後肺転移症例に対してではあるが、ドセタキセルおよびパクリタキセルが奏功した報告もあり²³⁾、本

症例ではドセタキセル及びエピルビシンを併用した。

本症例では胸壁合併切除を極力回避するため、術前化学療法及び動注・塞栓術を施行した。腫瘍の縮小及び切除断端陰性を達成できたため、侵襲の最小化に寄与することができたと考えられる。

結 語

胸壁浸潤を伴う右乳腺巨大葉状腫瘍に対して術前化学療法及び選択的動注・塞栓術を併用した集学的治療を行い、胸壁合併切除をすることなく根治切除を達成した1例を経験した。今後集学的治療の内容についてさらなる症例蓄積が期待される。

謝 辞

稿を終えるにあたり、手術のご支援を頂いた当院形成外科学講座、笠井昭吾先生、北村卓也先生に深謝致します。

文 献

- Müller J: Ueber den Feinern Bau und die Formen der Krankhaften Geschwulste. Berlin G Reimer: 54-60, 1838.
- Marvin P, Leon B: Cystosarcoma phyllodes: A clinicopathologic analysis of 42 cases. American cancer society 41: 1974-9183, 1978.
- Henry JN, Herbert BT: Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes, analysis of ninety-four cases. Cancer 12: 2091-2099, 1967.
- 安田政美, 梅村しのぶ, 長村義之: Phyllodes tumor, borderline malignancy. 葉状腫瘍, 境界病変. 病理と臨床 19: 401-405, 2001
- 千賀脩, 金子源吾, 疋田仁志, 堀米直人, 平粟学, 宮川信: 非浸潤性乳管癌を合併した乳腺葉状腫瘍の2例. 日臨外会誌 65: 625-630, 2004
- Tan PH, Tsu G, Lee A: Fibroepithelial tumors. Ed. by Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al, WHO classification of Tumors of the Breast: 141-147, 2012.
- 森口喜生, 三瀬圭一, 菅典道, 児玉宏: 乳腺葉状腫瘍 122 例の臨床病理学的検討. 日臨外会誌 67: 561-567, 2006.
- 日本乳癌学会: 乳癌取扱い規約(第18版): 33, 2018.
- 岡田憲三, 吉本賢隆, 多田隆士, 蒔田益次郎, 林孝子, 斉藤光江, 高橋かおる, 霞富士雄, 秋山太, 坂元吾偉: 葉状腫瘍の臨床予後因子としての DNA ploidy 解析. 乳癌の臨床 14: 367-372, 1999
- 平光高久, 間瀬隆弘, 西鉄生, 大西英二, 橋本昌司, 永田二郎: 乳腺巨大悪性葉状腫瘍の1例. 日臨外会誌 70: 389-393, 2009
- 重川崇, 佐藤一彦, 田巻国義, 津田均, 平出星夫, 望月英隆: 乳腺悪性葉状腫瘍の肺, 副腎転移に ifosfamide が奏効した1例. 日臨外会誌 64: 1858-1863, 2003
- 有村俊寛, 福田護, 大塚恒博, 森久保雅道, 小森山弘幸, 金杉和男, 山口晋, 片山憲特, 田所衛: 葉状腫瘍 19 例における臨床病理学的検討. 日臨外会誌 54: 2781-2789, 1993
- 浅利貞毅, 萩野和功, 守友仁志, 廣吉基己, 藤田博文, 高瀬至郎, 鈴木知志, 出合輝行, 水口敬, 小川博: 乳腺巨大悪性葉状腫瘍の1例. 聖隷三方原病誌 5: 71-75, 2001
- Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, Delledonne V, Grassi M, Rovini D, Saccozzi R, Andreola S, Clemente C: Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. Cancer 63: 2532-2536, 1989
- 日本乳癌学会: 乳癌診療ガイドライン①治療編(2018年度版): 300-301, 2018.
- 富永智, 新田敏勝, 木村光誠, 高橋猛, 中井孝昌, 石橋孝嗣, 岩本充彦, 上田晃一: 乳腺巨大葉状腫瘍に対して人工真皮貼付後に二期的に植皮した1例. Oncoplastic Breast Surgery 2: 106-110, 2017.
- 中務克彦, 能見伸八郎, 濱頭憲一郎, 谷岡保彦, 川合寛治, 伊藤博士, 安川覚, 柳澤昭夫: 短期間で急速に増大した巨大悪性葉状腫瘍の1例. 京府医大誌 120: 9-13, 2011.
- 日本乳癌学会: 乳癌診療ガイドライン(2018年度版追補2019): 62-63, 2019
- Tochika Naoshige, Kumon Masamitsu, Ogawa Yasuhiro, Sugimoto Takeki, Araki Keijiro: Stromal sarcoma of the breast with lung metastasis successfully treated by radiotherapy: report of a case. Surg Today 30: 282-285, 2000.
- Sueta Aiko, Yamamoto Yutaka, Inoue Katsuhiko, Kuriwaki Kazumi, Iwase Hirotsuka: Stromal sarcoma of the breast with lung metastases showing a clinical complete response to doxorubicin plus ifosfamide treatment: report of a case. Surg Today 41: 1145-1149, 2011.
- 田根香織, 高尾信太郎, 廣利浩一, 佐久間淑子, 大野伯和, 石川泰, 中村毅: 小児頭大の転移性腹腔内腫瘍を形成した乳腺悪性葉状腫瘍の1例. 日臨外会

誌 73 : 3057-3063, 2012

22) 竹内直人, 橋本一樹, 千早啓介, 和田慎司, 生野雅也, 村上健司, 荒井保典, 小川普久, 濱口真吾, 三村秀文, 中島康雄, 小島康幸: 巨大乳腺悪性葉状腫瘍に対する動注塞栓術を行い切除術が可能となった1例.

IVR: Interventional Radiology 30 :375, 2015.

23) 下松谷匠, 小淵岳恒, 金禹瓚, 小西小百合, 天谷博一, 丸橋和弘, 原慶文, 行岡直哉: Paclitaxel, Docetaxel 交代療法が奏功した悪性葉状腫瘍の肺転移の1例. 乳癌の臨床 18 : 85-89, 2003

