

— 原著論文 —

## 乳腺アポクリン癌 15 例の臨床病理学的検討

北村 美奈<sup>1)</sup>, 森 毅<sup>1)</sup>, 梅田 朋子<sup>2)</sup>, 河合 由紀<sup>3)</sup>, 富田 香<sup>1)</sup>, 清水 智治<sup>1)</sup>,  
谷 眞至<sup>1)</sup>

1) 滋賀医科大学 外科学講座 消化器・乳腺一般外科

2) 滋賀医科大学 地域医療教育研究拠点

3) 滋賀医科大学 腫瘍センター

## A clinicopathological study of 15 cases of Apocrine breast cancer

Mina KITAMURA, Tsuyoshi MORI, Tomoko UMEDA, Yuki KAWAI, Kaori TOMIDA,  
Tomoharu SHIMIZU and Masaji TANI

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Community medicine education study base, Shiga University of Medical Science

3) Cancer Center, Shiga University of Medical Science

**Abstract Objective:** The clinicopathological features of apocrine carcinoma (AC) have not been fully characterized till date owing to its rare occurrence. We retrospectively reviewed data from 15 AC cases.

**Materials:** Of 817 patients treated for primary breast carcinoma, we reviewed the data of 15 patients, who had been histologically diagnosed as AC. The expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) as well as Ki67 index were immunohistochemically evaluated. Fluorescence in situ hybridization was conducted for cases with equivocal immunohistochemical findings.

**Results:** Of the 15 AC patients, 13 were menopausal, and the average age of the patients was 63.7 years. Two cases involved sequential or simultaneous bilateral development of breast cancer. Review of staging data revealed that stage 0 was 2 cases, I was seven and II was six, respectively. According to intrinsic subtype classification, one lesion was classified as luminal A, one as HER2-positive, and 13 as triple-negative lesions. Lymphatic and venous invasion were observed in eight and five cases, respectively. Among 7 patients who measured Ki67 labeling index, one case was strongly positive. As for adjuvant postoperative treatment, hormone therapy was administered in one case, anti-HER2 therapy in one case, and chemotherapy in 11 cases. No case received neo-adjuvant chemotherapy. Radiation therapy was performed in all cases after partial mastectomy. No recurrence was observed in any case with a mean follow-up period of 67.4 months.

**Conclusions:** AC is a rare primary breast cancer characterized by an ER- and PgR-negative profile, with infrequent overexpression of HER2 protein. Although associated with a good prognosis in the present series, AC appears to be overtreated. Because AC may develop bilaterally more frequently than general invasive ductal carcinomas, particular care needs to be taken in continued monitoring of AC and other malignant lesions..

**Keyword** breast cancer, apocrine carcinoma

## はじめに

乳腺アポクリン癌 (apocrine carcinoma (AC)) は、乳癌全体の約 0.4% から 1% と報告されており比較的稀な組織型であり、その臨床病理学的な特徴については十分には解明されていない。[1-3].

当院にて経験した AC について臨床的・病理学的特徴について検討を行ったので若干の文献的考察を加えて報告する。

## 対象と方法

2002 年 1 月から 2014 年 12 月までに滋賀医科大学乳癌一般外科で手術を施行した原発乳癌患者 817 例のうち、病理組織学的に証明された AC の 15 例を対象とした。年齢などの背景因子、画像検査所見、病理組織学的因子、治療、両側発生の有無、予後について検討した。

AC の診断は手術検体の標本をヘマトキシリン-エオジン染色にて検討し、乳癌取扱い規約に準じて病理学的にアポクリン化生部分が優位を占めるものとした。間質浸潤を有するものを AC、間質浸潤のないものは非浸潤性 AC とした。

ホルモン受容体に関しては、estrogen receptor (ER) と progesterone receptor (PgR) を免疫組織化学法 (immunohistochemistry (IHC)) にて評価を行い、陽性細胞の割合が 10% 以上を陽性と判定した。Human epidermal growth factor receptor type2 (HER2) は IHC 法で評価を行い、3+ を陽性と判定し、2+ の場合は fluorescence in situ hybridization (FISH) 法を行い、シグナル比 > 2.2 を陽性とした。2011 年以降の症例には Ki-67 の評価を行い、腫瘍細胞数中の陽性細胞数の割合をパーセンテージ (Labeling index (LI)) で表した。

両側乳癌例に関しては管内成分の存在および臨床像から総合して転移ではないことを確認した。

原発巣の大きさは超音波検査 (ultrasonography (US)) にて測定した。

## 結果

結果を表 1 に示す。平均年齢は 63.7 (±10.6) 歳で、同時期に当科で行った乳癌手術症例全体の平均年齢 57 歳より高かった。15 症例とも女性であった。2 症例 (13.3%) が閉経前で 13 症例 (86.7%) が閉経後であった。主訴は腫瘍自覚 (46.7%) が多く、自覚症状を認めなかった症例は 7 例 (46.7%) であった。自覚症状のない 7 例のうち、検診要精査が 4 例、偶然の画像検査にて指摘されたものが 3 例あった。

マンモグラフィーのカテゴリー分類で C3 以上の診断がされたものは 84.6% であった。US では 15 症例全例で低エコー腫瘍を認め (1 例は他院で切除生検をされた後に紹介されたため、当院での US 所見なし)、最大腫瘍径は 0.9cm から 8cm であり、平均は 2.2cm であった。細胞診を施行されたのが 5 症例のうち 4 症例で悪性と診断され、さらに AC と診断されたのは 1 症例

であった。針生検及びマンモトーム生検を施行された 10 症例で AC と診断されたのは 6 症例であった。

ER および PgR は 1 症例が陽性で 14 症例が陰性、HER2 は陽性が 1 症例で陰性が 14 症例であった。15 症例のうち手術標本切片に adenosis が併存していたのが 1 症例と周囲にアポクリン化生を伴うものが 1 症例であった。両側乳癌は 2 症例 (13.3%) に認め、同時性が 1 症例 (症例 13) で対側は乳頭腺管癌、異時性の 1 症例 (症例 9) は 8 年前に対側の乳頭腺管癌を認めた。Iy は 8 症例が + で、v は 5 例が + であった。核グレードは 3 が 3 症例、2 が 5 症例、1 が 7 症例であった。組織では浸潤癌が 13 症例で非浸潤癌が 2 症例であった。術式は乳房切除術が 6 症例で乳房部分切除術が 9 症例あり、13 症例でセンチネルリンパ節生検を行い 2 症例 (15.4%) で陽性であったため腋窩リンパ節郭清を追加した。2 症例とも他のリンパ節には転移を認めなかった。2 症例がセンチネルリンパ節生検は行わず腋窩リンパ節郭清を施行されていたが、いずれも陰性であった。Ki67 を測定した 8 症例のうち 15% 以上の症例が 1 例で 15% 未満の症例が 7 例であった。リンパ節転移を認めた症例は 2 例であった。

術後補助療法は化学療法を施行した症例が 11 例、抗 HER2 療法を施行した症例が 1 例、ホルモン療法を施行した症例が 2 例 (1 例 (症例 13) は両側乳癌の対側が Luminal type で原発 AC は TN) であった。術前化学療法を施行した症例はなかった。2016 年 11 月現在までに (平均観察期間 67.4 ヶ月)、全例が無再発生存中である。

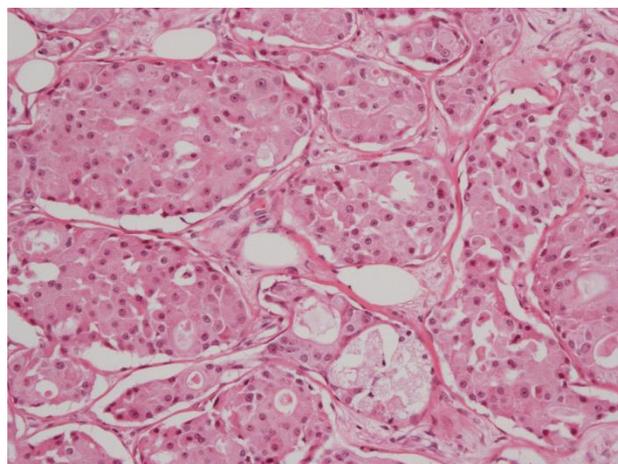


図 1. 豊かな好酸性の細胞質を有するアポクリン化生腫瘍細胞を認める。(症例 13)

乳腺アポクリン癌 15 例の臨床病理学的検討

表 1. 当科で経験した 15 症例の概要

	年齢	閉経	主訴	MMG	pT/N/M	腫瘍径(cm)	術式
1	35	前	腫瘍	C5	1/0/0	1.2	Bp+Ax
2	53	前	腫瘍	なし	1/0/0	不明	Bp+Ax
3	63	後	なし	C4	1/0/0	1.7	Bp+SN
4	60	後	腫瘍	C4	1/0/0	2.2	Bp+SN
5	73	後	腫瘍	C4	3/0/0	8	Bt+Ax
6	62	後	違和感	C4	2/0/0	2.6	Bp+Ax
7	78	後	なし	C3	Tis/0/0	1.1	Bp+SN
8	64	後	なし	C4	1/0/0	0.9	Bp+SN
9	70	後	なし	C4	1/0/0	2	Bp+SN
10	55	後	腫瘍	C4	2/0/0	2.5	Bt+SN
11	65	後	なし	C1	1/1/0	0.9	Bp+Ax
12	66	後	なし	C3	2/0/0	2.5	NSM+SN
13	64	後	なし	C1	1/0/0	1.5	NSM+SN
14	71	後	腫瘍	なし	2/1/0	2.3	Bt+Ax
15	76	後	硬結	C3	Tis/0/0	1.3	Bt+SN

Bp: 乳房部分切除術, Bt: 乳房切除術, NSM: 乳輪乳頭温存乳房切除術, Ax: 腋窩リンパ節郭清, SN: センチネルリンパ節生検

病理組織所見では癌細胞は豊富な胞体内にアポク

表 2. 当科で経験した 15 例のサブタイプと経過

	intrinsic subtype	Ki67	nuclear grade	ly	v	術後補助療法	術後観察期間/再発
1	TN	不明	2	+	-	CMF	13年6カ月/なし
2	TN	不明	3	+	+	EC→GOS→TOR	12年11カ月/なし
3	TN	不明	2	+	-	EC	11年8カ月/なし
4	TN	不明	2	+	+	DOC	11年11カ月/なし
5	TN	不明	2	+	+	5DFUR,CPA,MPA	2年5カ月/なし
6	Luminal	不明	2	+	-	ANA	10年2カ月/なし
7	TN	不明	2	-	-	TS-1	4年6カ月/なし
8	HER2-enrich	低	2	-	-	TC+Her	1年6カ月/なし
9	TN	低	2	-	-	UFT	4年7カ月/なし
10	TN	高	3	-	-	なし	1カ月/なし
11	TN	低	2	+	+	TC	3年5カ月/なし
12	TN	低	1	-	-	TC	3年6カ月/なし
13	TN	低	2	-	-	ANA	0.5カ月
14	TN	低	2	+	+	FEC→DOC	2年6カ月/なし
15	TN	低	3	-	-	なし	1年6カ月/なし

MF:シクロフォスファミド、メトレキセート、フルオロウラシル, EC:エピルビシン、シクロフォスファミド, GOS:ゴセレリン, TOR:トレミフェン, DOC:ドセタキセル, 5DFUR:ドキシフルリジン, CPA:シクロフォスファミド, MPA:酢酸メドロキシプロゲステロン, ANA:アナストロゾール, TS-1:テガフル・ギメラシル・オテラシル, TC:ドセタキセル、シクロフォスファミド, Her:トラスツズマブ, UFT:テガフル・ウラシル, FEC:エピルビシン、シクロフォスファミド、5-FU:フルオロウラシル

## 考察

ACは乳癌取扱い規約では浸潤癌特殊型に分類され、アポクリン化生が優位なものと定義されている[4]。本邦での発生頻度は1%未満と考えられていたが、1991年以降から増加傾向を認めている[1]。当科でのACは1.8%であった。発症年齢は閉経後で高齢者に多いといわれているが、自験例でも平均年齢は63歳で同様の傾向であった。

USの所見ではACに特徴的な所見はないとされている[5]。自験例ではいずれも充実性パターンの低エコー腫瘍所見を認め、特徴は見いだせなかった。

リン顆粒を有し、エオジン好性で分泌傾向を示し、核腫大や核小体出現などの核異型度が目立つことが多い[6]。

subtype分類ではTriple negative (TN)の例が多いとされるが、HER2陽性率に関しては14~33%と通常の浸潤性乳管癌と同様である。自験例でもTNの症例は13例(86.7%)であり、最も多いsubtypeであった。

一般的に予後は良好で補助療法が不要との報告が多い。一方で、Ki67が高値の症例を認め悪性度の高いACも存在するとの報告もある[7]。

2009年のSt.Gallen consensus MeetingではACも含

めた比較的予後良好と考えられている特殊型に関して、TN であっても腋窩リンパ節転移がなく、サイズが小さなものであれば化学療法を省略できるとしている[8]。自験例では十分な補助化学療法が施行されており、Tis 症例などのリスクが低い症例に関しては過剰治療であったと考えられる。しかし、2011 年からはホルモン受容体陰性の特殊型において化学療法を推奨した内容に変更となっている[9]。

AC の組織発生に関しては、アポクリン化生細胞が癌化した説[10]と癌細胞がアポクリン化生を起こしたという説[11]があるが、一定の見解は得られていない。Yates [12]らは、非浸潤性 AC の大部分の症例でアポクリン化生を伴っていることより、アポクリン化生細胞が癌化・増殖を来すと述べている。

アポクリン癌との鑑別が問題となる症例が存在するものとして、アポクリン化生細胞のみからなる硬化性腺症（アポクリン硬化性腺症）が知られている。アポクリン硬化性腺症自体は癌化しなくても比較的高率に周囲に癌を合併しやすいという報告がある[13]。自験例では硬化性腺症やアポクリン化生を示す乳腺症を伴う症例は2症例あった。一般に浸潤性乳癌罹患の危険因子として異型のない増殖性病変には軽度のリスク（相対危険度；1.5-2.0）、異型乳管過形成（atypical ductal hyperplasia (ADH)）や異型小葉過形成（atypical lobular hyperplasia (ALH)）などの異型を伴う増殖性病変ないし境界病変には中等度のリスク（相対危険度；4-5）DCIS（ductal carcinoma in situ）では高度のリスク（8-10）といわれている[14]。アポクリン化生自体にはリスクはないとされている。しかしながら、核異型度が軽く壊死を欠く非浸潤性 AC を、異型アポクリン化生や通常のアポクリン化生から区別するのは容易ではない[15]。

また、両側 AC は稀ではないとの報告があり[16]、自験例でも2例（13.3%）が両側症例であった。同時・異時両側乳癌は本邦の2011年の乳癌登録調査では8.0%であり、今回の AC 症例では若干ではあるが一般的な乳癌よりも高かった。乳房は1対の器官であり、両側で同様の腫瘍性・非腫瘍性変化が生じ得ると考えられ、通常の乳癌よりも AC に両側乳癌が多いとすれば何らかの背景リスクがある可能性がある。

今後、症例数と観察期間を延長して検討していく必要がある。

## 結語

当院で経験したアポクリン癌15例の検討を行った。

今回の報告からは AC 自体は予後良好な経過をたどるものが多く、一般的な TN に準じた治療では過剰治療になりうると示唆される。しかし、背景乳腺組織の細胞環境から他病変が発生しやすい可能性があり経過に注意が必要である。

## 文献

- [1] 澤木正孝. 坂元吾偉. 秋山太. 霞富士雄. 乳腺のアポクリン癌の臨床病理組織学的検討. 乳癌の臨床, 18(4):332-339, 2003.
- [2] Abati AD, Kimmel M, Rosen PP. Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases. Am J Clin Pathol, 94:371-377, 1990.
- [3] Tanaka K. Imoto S. Wada N. et al. Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 57 patients. Breast J, 14(2):164-168, 2008.
- [4] 日本乳癌学会編. 臨床・病理 乳癌取扱い規約第17版腫瘍の臨床的記載法 乳腺腫瘍の組織学的分類, 東京, 金原出版, 22-63, 2012
- [5] 平野美穂. 草野由美. 長澤准一. 他. 乳腺アポクリン癌 29 例の超音波所見の検討. 乳癌の臨床, 29(3):267-273, 2014.
- [6] Eusebi V, Damiani S, Losi L, Millis RR. Apocrine differentiation in breast epithelium. Adv Anat Pathol, 4:139-155, 1997.
- [7] 阿部郁子. 荒川敦. 安田純. 他. 乳腺アポクリン癌 32 例の臨床病理学的検討. 順天堂医学, 58:311-318, 2012.
- [8] Goldhirsch A. Ingle JN. Gelber RD. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol, 20(8):1319-1329, 1990.
- [9] Goldhirsch A. Wood WC. Coates AS. et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol, 22(8):1736-1747, 2011.
- [10] Jones C, Damiani S, Wells D, Chaggar R, Lakhani SR, Eusebi V. Molecular cytogenetic comparison of apocrine hyperplasia and apocrine carcinoma of the breast. Am J Pathol, 158(1):207-214, 2001.
- [11] 山下巖. 広川慎一郎. 唐木芳昭. 他. 非浸潤性乳腺アポクリン癌の1例. 乳癌の臨床, 11:357-360, 1996.
- [12] Yates AJ. Ahmed A. Apocrine carcinoma and apocrine metaplasia. Histopathology, 13(2):228-231, 1988.
- [13] 吉川朱実. 福島亘. 齋藤裕人. 他. 乳腺アポクリン癌/非浸潤性アポクリン癌 23 例 (25 病変) 検討. 乳癌の臨床, 29(2):159-167, 2013.
- [14] Page DL. Jensen RA. Evaluation and management of high risk and premalignant lesions of the breast. World J Surg, 18(1):32-38, 1994.
- [15] O'Malley FP. Bane AL. The spectrum of apocrine lesions of the breast. Adv Anat Pathol, 11(1):1-9, 2004.
- [16] 森谷卓也. 真鍋俊明. 三上芳喜. 他. アポクリン硬化性腺症の臨床病理学的検討. 乳癌の臨床, 8(3):397-402, 1993.

## 和文抄録

目的：当科で経験したアポクリン癌（apocrine carcinoma (AC)）15 例の臨床病理学的検討を行った。

対象：2002 年 1 月から 2014 年 12 月までに当院で手術を施行した 15 症例。

結果：平均年齢は 63.7 歳（35-78 歳）で閉経前症例は 2 例。乳癌発症では同時両側 1 例、異時両側 1 例であった。両側症例はいずれも対側は AC ではなかった。

病期は Stage0 が 2 症例，StageI が 7 症例，StageII が 6 症例であった．Luminal A が 1 症例，HER2 enrich が 1 症例で，Triple negative (TN) は 13 症例であった．リンパ管侵襲は 8 症例，脈管侵襲は 5 症例で認めた．Ki-67 を測定できた 7 症例中 14%以上を示したものは 1 症例であった．術後補助療法は化学療法が 11 例，抗 HER2 療法が 1 例，ホルモン療法が 1 例であった．術前化学療法を行った症例はなかった．乳房部分切除術後の症例の全てで放射線照射を行った．平均観察期間は 67.4 ヶ月で経過中に再発を認めた症例はなかった．

結論：当科で経験した症例では，比較的高齢な発症で，ホルモン感受性陰性で Ki-67 発現の低い症例が多かった．今回の検討では予後良好な経過を示したが，やや過剰な治療を行っていた傾向があった．一般的な乳管癌に比べて両側症例の割合が多い印象であり他病変の発生も含めて経過に注意が必要である．

キーワード：乳癌，アポクリン癌