

ORIGINAL ARTICLE

乳癌患者に出現した肺結節の切除例の検討

安部美幸<sup>1</sup>・野田大樹<sup>1</sup>・辛島高志<sup>1</sup>・内匠陽平<sup>1</sup>・橋本崇史<sup>1</sup>・  
阿南健太郎<sup>1</sup>・宮脇美千代<sup>1</sup>・武内秀也<sup>1</sup>・小副川敦<sup>1</sup>・杉尾賢二<sup>1</sup>

Surgical Cases of Pulmonary Nodules in Patients with Breast Cancer

Miyuki Abe<sup>1</sup>; Daiki Noda<sup>1</sup>; Takashi Karashima<sup>1</sup>; Yohei Takumi<sup>1</sup>; Takafumi Hashimoto<sup>1</sup>;  
Kentaro Anami<sup>1</sup>; Michiyo Miyawaki<sup>1</sup>; Hideya Takeuchi<sup>1</sup>; Atsushi Osoegawa<sup>1</sup>; Kenji Sugio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic and Breast Surgery, Oita University Faculty of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** The differentiation of pulmonary nodules appearing during follow-up after breast cancer surgery between primary lung cancer and metastatic lung tumor can be difficult. We evaluated the usefulness of a surgical biopsy based on a case of pulmonary nodule surgery after breast cancer performed in our institution. **Study Design.** Thirty-six patients who underwent surgery for pulmonary nodules at our institution between 1999 and 2016 with a history of breast cancer were included in the study. The clinicopathological features were reviewed. **Results.** There were 19 cases of primary lung cancer, 11 cases of breast cancer lung metastasis, 1 case of both nodules of breast cancer lung metastasis plus primary lung cancer, and 5 cases of others. Comparisons between the primary lung cancer group and the metastatic lung tumor group showed no significant differences in the age, pathological stage or subtype of breast cancer, time to lung nodule development, or size of the lung nodules. On computed tomography, all cases showing ground-glass opacity were diagnosed with primary lung cancer, whereas the findings of solid nodules were present in both primary and metastatic lung tumor. **Conclusion.** A surgical biopsy is the most reliable method for making a differential diagnosis of solid pulmonary nodules in patients with breast cancer. In addition, surgery for curative resection of early-stage primary lung cancer and a re-biopsy for metastatic lung tumor is a viable approach.

(JLCC. 2021;61:389-395)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Metastatic lung tumor, Breast cancer, Double cancers

Corresponding author: Kenji Sugio.

Received February 26, 2021; accepted June 21, 2021.

**要旨** — **目的.** 乳癌術後の経過観察中に出現する肺結節の中には、原発性肺癌と乳癌からの転移性肺腫瘍の鑑別困難な症例を経験する。当院での乳癌術後の肺結節手術例をもとに、外科的生検の有用性を検討する。**方法.** 1999～2016年に肺結節に対して手術を施行した患者で乳癌の既往のある36例を対象とし、臨床病理学的因子について検討した。**結果.** 病理診断の結果、原発性肺癌19例、乳癌肺転移例11例、乳癌肺転移＋原発性肺癌症例1例、その他5例。原発性肺癌群と転移性肺腫瘍群の比較では、乳癌手術時の年齢、乳癌の病理病期やサブタイプ、

肺結節指摘までの期間、肺結節の最大径に有意差なし。CTにて ground-glass opacity を示した肺結節はすべて原発性肺癌と診断されたが、solid nodule は原発性肺癌12例、転移性肺腫瘍12例と双方で認めた。**結論.** 乳癌患者の肺結節は、臨床経過や画像所見からは鑑別困難な症例が存在する。特に solid nodule を呈する肺結節の鑑別診断、早期肺癌に対する根治術、ならびに転移性肺腫瘍に対する薬物治療選択のための re-biopsy 目的における肺切除の有用性が示唆された。

**索引用語** — 肺癌、転移性肺腫瘍、乳癌、重複癌

<sup>1</sup>大分大学医学部呼吸器・乳腺外科学講座。  
論文責任者：杉尾賢二。

受付日：2021年2月26日、採択日：2021年6月21日。

## 背景と目的

近年、乳癌に対する診断技術や術式、化学療法やホルモン療法、分子標的治療の進歩に伴い、乳癌の予後は向上してきている。一方、乳癌治療後の生存期間の延長に伴い二次癌の発生が問題となり、中でも肺癌は女性の罹患率第3位、死亡率第2位と二次癌の発生母地として重要である。また肺は、乳癌からの遠隔転移再発を高率に起こしてくる標的臓器としても重要である。<sup>1</sup>

乳癌術後の経過観察中に出現した肺結節に遭遇することがしばしばあり、中には原発性肺癌と乳癌からの転移性肺腫瘍の鑑別が困難な症例を、少なからず経験する。特に乳癌は、転移性肺腫瘍に特徴的なCT所見である境界明瞭な充実性結節像のみならず、スピキュラや胸膜嵌入、血管気管支の収束像といった原発性肺癌に特徴的なCT所見を呈する症例が存在し、術前診断に難渋する。これらの症例に対して、原発性肺癌疑いに対する根治術目的ならびに原発性・転移性の鑑別目的や、乳癌の再発診断、サブタイプ診断目的の re-biopsy といった目的で肺結節に対する手術が必要となる。

今回、乳癌術後の肺結節に対する手術例を後方視的に解析し、外科的生検を含む肺切除術の意義を検討した。

## 対象と方法

1999～2016年に大分大学医学部呼吸器・乳腺外科にて肺結節に対して手術を施行した患者で、乳癌の既往のある36例を対象とし、乳癌手術時の年齢、乳癌の病理病期と病理組織診断、肺結節指摘までの期間 (disease free interval: DFI)、肺結節の画像所見、術前診断、肺結節の病理組織診断、その他の癌の既往について検討した。乳癌の術後フォローアップは3カ月毎の診察、腫瘍マーカー測定、ならびに12カ月毎の全身CTを施行した。

病理組織診断の表記方法としては、2009年以前の症例は「肺癌取扱い規約 第6版」、2010年以降の症例は「肺癌取扱い規約 第7版」に従って記載した。統計学的解析は、EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan)<sup>2</sup> を用いて行った。臨床病理学的因子において、連続変数は Mann-Whitney U 検定、その他は Fisher 正確検定にて比較した。DFIの比較には Logrank 検定を用いた。いずれの検定も  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

本研究は大分大学医学部倫理委員会にて承認を得た (承認番号 2033)。

## 結果

36例の患者背景は、男性2例、女性34例。乳癌初発時年齢の中央値は60 (37～84) 歳。27例が非喫煙者、4

例で喫煙あり、5例が不明。手術の目的は、原発性肺癌疑いに対する根治術目的が14例、肺結節に対する診断目的が19例、乳癌肺転移疑いに対する re-biopsy 目的が3例。肺結節の手術摘出標本の病理診断の結果、原発性肺癌は19例、乳癌肺転移例は11例、乳癌肺転移と原発性肺癌の重複癌が1例、合計31例 (86.1%) が原発性肺癌または乳癌肺転移であった。また、炎症性結節を4例 (抗酸菌症2例、基質化肺炎2例)、大腸癌肺転移を1例に認めた。本検討において肺原発の良性腫瘍の症例は認めなかった。術前診断と最終病理診断結果の関連としては、術前に原発性肺癌疑いと判断した14例は、10例が原発性肺癌、2例が乳癌肺転移、2例が炎症性結節と診断された。肺結節に対する診断目的の19例は、9例が原発性肺癌、6例が乳癌肺転移、1例が原発性肺癌と乳癌肺転移の重複癌、2例が炎症性肺結節、1例が大腸癌肺転移であった。乳癌肺転移疑いに対する re-biopsy 目的に手術された3例は、全例が乳癌肺転移と診断された。手術術式は部分切除16例、区域切除8例、葉切除12例。最終病理診断結果から二次的に肺癌根治術を追加した症例は認めなかった。

本検討において多く認められた、原発性肺癌群20例と転移性肺腫瘍群12例 (1例は重複癌) で比較検討を行った (Table 1)。乳癌手術時の年齢は原発性肺癌で中央値が59歳 (37～84歳)、転移性肺腫瘍で中央値が60歳 (40～70歳) で有意差を認めなかった ( $p=0.574$ )。喫煙は、原発性肺癌で2例が喫煙あり、15例が喫煙なし、3例が不明であり、転移性肺腫瘍で2例が喫煙あり、7例が喫煙なし、3例が不明で、有意差はなし ( $p=0.627$ )。乳癌手術時の病期と肺結節の関連について、原発性肺癌群は乳癌0～IV期すべてを含んだ。転移性肺腫瘍群は0期の患者を含まなかったが、両群間で有意差は認めなかった ( $p=0.612$ )。乳癌の組織型とサブタイプについても統計学的有意差を認めなかった。DFIは、原発性肺癌で中央値が60カ月 (0～370カ月)、転移性肺腫瘍で中央値が90カ月 (0～264カ月) で有意差を認めなかった。肺結節の最大径については、原発性肺癌の中央値が14mm (6～35mm)、転移性肺腫瘍の中央値が15mm (7～30mm) で両群間に有意差は認めなかった。肺結節の個数については、原発性肺癌群の1例と転移性肺腫瘍群の3例が3個以上の結節を有していたが、他の症例はいずれも単発の肺結節であり、統計学的有意差を認めなかった。肺結節のCT所見では、原発性肺癌群の3例が pure ground-glass opacity (GGO) (Figure 1a)、5例が mixed GGO (Figure 1b)、12例が solid nodule (Figure 1c) であったのに対し、転移性肺腫瘍群では12例全例が solid nodule (Figure 1d) の所見を呈しており、転移性肺腫瘍で有意に solid nodule が多かった ( $p=0.038$ )。スピキュラや胸膜嵌入、血管気管支

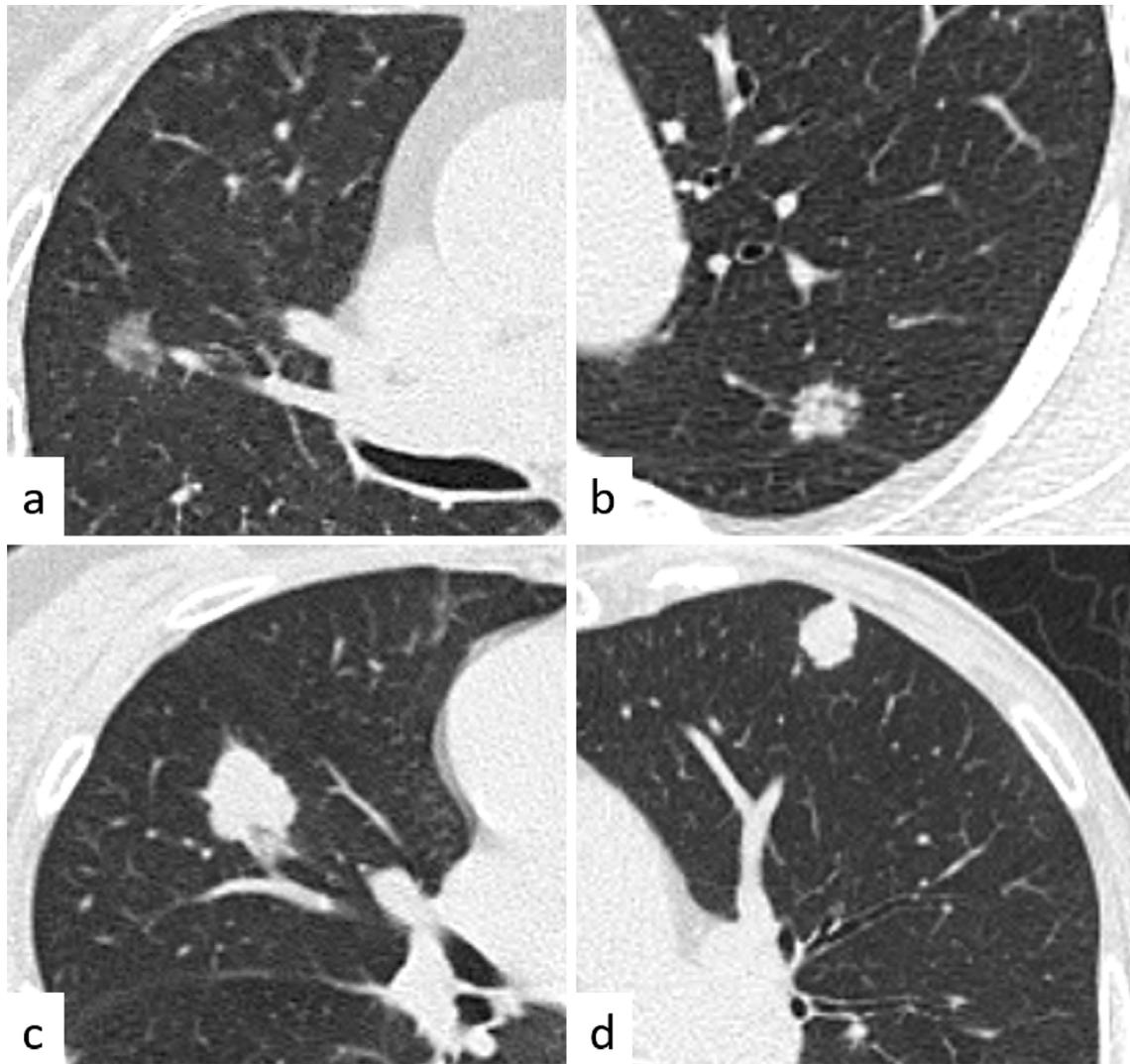
**Table 1.** A Summary and Comparison of Cases Between Primary Lung Cancer and Metastatic Lung Tumor

	Primary lung cancer (n = 20; N [%])	Metastatic lung tumor (n = 12; N [%])	p-value
Sex (male/female)	2/18	0/12	0.516
Smoking (+/-/unknown)	2/15/3	2/7/3	0.627
Breast cancer			
Perioperative age (years), median (min-max)	59 (37-84)	60 (40-70)	0.574
Stage			0.612
0	2 (11.1)	0 (0)	
I	6 (33.3)	2 (18.2)	
II	7 (38.9)	5 (45.4)	
III	2 (11.1)	2 (18.2)	
IV	1 (5.6)	2 (18.2)	
Histology			0.310
DCIS	2 (10)	0 (0)	
IDC	14 (70)	7 (58.3)	
ILC	1 (5)	0 (0)	
Others/unknown	3 (15)	5 (41.7)	
Subtype			0.475
Luminal	5 (62.5)	6 (54.5)	
Luminal HER2	0 (0)	2 (18.2)	
HER2	0 (0)	0 (0)	
Triple negative	3 (37.5)	3 (27.3)	
DFI (months), median (min-max)	60 (0-370)	90 (0-264)	0.887
Lung nodule			
CT findings			
Nodule appearance			0.038
Pure GGO	3 (15)	0 (0)	
Mixed GGO	5 (25)	0 (0)	
Solid nodule	12 (60)	12 (100)	
Border irregular	8 (40)	3 (25)	0.465
Notch formation	4 (20)	3 (25)	1.000
Edge clarity	2 (10)	2 (17)	0.620
Spiculation	8 (40)	4 (33)	1.000
Pleural indentation	2 (10)	4 (33)	0.165
Vessel/bronchial convergence	6 (30)	5 (42)	0.703
Number of nodules			0.136
1	19 (95)	9 (75)	
2	0 (0)	0 (0)	
≥3	1 (5)	3 (25)	
Tumor size (cm), median (min-max)	14 (6-35)	15 (7-30)	0.973
Surgical procedure			0.183
Partial resection	5 (25)	7 (58)	
Segmentectomy	6 (30)	1 (8)	
Lobectomy	9 (45)	4 (33)	
Histology			
AIS	6 (30)		
MIA	2 (10)		
BAC	5 (25)		
Invasive adenocarcinoma	6 (30)		
LCNEC	1 (5)		
Stage			
0	1 (5)		
I	17 (85)		
II	1 (5)		
III	0 (0)		
IV	1 (5)		

IDC: invasive ductal carcinoma, ILC: invasive lobular carcinoma, DCIS: ductal carcinoma in situ, AIS: adenocarcinoma in situ, MIA: minimally invasive adenocarcinoma, BAC: bronchioloalveolar carcinoma, GGO: ground-glass opacity, LCNEC: large cell neuroendocrine carcinoma.

の収束像などの原発性肺癌に特徴的とされる CT 所見は、転移性肺腫瘍群でも認め、両群間に有意差はなかつ

た。その他の肺結節（炎症性結節 4 例、大腸癌からの転移性肺腫瘍 1 例）の CT 所見は、いずれも solid nodule



**Figure 1.** Computed tomography findings of the pulmonary nodules. **a:** Pure GGO (primary lung cancer case). **b:** Mixed GGO (primary lung cancer case). **c:** Solid nodule (primary lung cancer case). **d:** Solid nodule (metastatic lung tumor case).

で、炎症性結節の4例すべてにスピキュラ、3例で胸膜嵌入、1例で血管気管支の収束像を認めた。大腸癌からの転移性肺腫瘍は境界明瞭で辺縁平滑な結節であった。

手術については、原発性肺癌では部分切除5例、区域切除6例、葉切除9例で、転移性肺腫瘍では部分切除7例、区域切除1例、葉切除4例 ( $p=0.183$ )。術式選択については、原発性肺癌では、術前気管支鏡下生検で診断が得られた2例および中枢発生の2例は術中迅速病理診断なしで葉切除、または区域切除が選択された。原発性肺癌の16例で術中迅速病理診断が施行され、うち8例で術中診断結果をもとに葉切除または区域切除を選択、3例は中枢発生のため区域切除後に診断に提出、5例が末梢小型肺癌のため部分切除のみを施行された。転移性肺腫瘍では中枢発生の1例のみ術中迅速病理診断なしで葉切

除を施行されており、術中迅速病理診断を施行された11例中、原発性肺癌と転移性肺腫瘍の鑑別困難な2例および中枢発生の2例が葉切除または区域切除を施行され、残りの7例は乳癌からの転移性肺腫瘍疑いと診断されたため部分切除で手術終了した。

原発性肺癌の病期は、I期が17例 (85%)。組織型は、19例が adenocarcinoma (adenocarcinoma in situ (AIS) : 6例, minimally invasive adenocarcinoma (MIA) : 2例, bronchioloalveolar carcinoma (BAC) : 5例, invasive adenocarcinoma : 6例), 1例が large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) であった。肺原発と診断した根拠は、病理形態学的診断によるものが16例、免疫組織化学的診断が4例であった。遺伝子検索が行われた adenocarcinoma 10例のうち5例で epidermal

growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異 (exon 19 deletion : 2 例, exon 21 L858R : 3 例) が検出された。

また、転移性肺腫瘍群における HER2, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) 発現については、原発巣での検索が行われていた 11 例中、肺転移巣と一致しないものを 4 例に認めた。Luminal type から luminal HER2 type への変化が 1 例, luminal HER2 type から HER2 type が 1 例, triple negative から luminal type が 1 例, luminal type で PgR のみが陰性化したもの 1 例と、乳癌初発時のものとの完全一致率は 63.6% であった。

また、鑑別診断に用いたその他の免疫組織化学染色結果を以下に記す。転移性肺腫瘍群では gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFFP-15) (Leica, Buffalo Grove, IL, USA), mammaglobin (Dako, Santa Clara, CA, USA) が乳管上皮マーカーとして用いられ、それぞれ 1/5, 2/2 で陽性であった。Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) (Leica, Buffalo Grove, IL, USA), surfactant protein A (SP-A) (IBL, Gunma, Fujioka, Japan), Napsin-A (Leica, Buffalo Grove, IL, USA) がそれぞれ 8, 3, 5 例で用いられたがいずれも陰性であり、肺原発が否定的であった。

一方で原発性肺癌群では、肺原発の指標として TTF-1, SP-A が用いられ、それぞれ 5/6, 2/4 で陽性であった。また乳管上皮マーカーである GCDFFP-15 や、ER (Roche Diagnostics, Tokyo, Minato, Japan), PgR (Roche Diagnostics, Tokyo, Minato, Japan), HER2 (Roche Diagnostics, Tokyo, Minato, Japan) の染色もそれぞれ 3, 3, 2, 1 例で用いられたが、いずれも陰性であった。その他、cytokeratin 7 (CK7) (Leica, Buffalo Grove, IL, USA) と CK20 (Leica, Buffalo Grove, IL, USA) の陽性 1 例、神経内分泌マーカーの chromogranin A (Leica, Buffalo Grove, IL, USA), synaptophysin (Leica, Buffalo Grove, IL, USA) の陽性例は認めなかったが、neural cell adhesion molecule (N-CAM) (Leica, Buffalo Grove, IL, USA) が 2/4 例で陽性であった。

乳癌手術後から肺腫瘍術後経過観察期間中に、乳癌と原発性肺癌以外の重複癌の発症を全 31 例中 7 例に認め、3 例が 2 個以上の重複癌を有した。重複癌の内訳は、子宮頸癌、大腸癌、卵巣癌、腎癌、前立腺癌、膀胱癌、甲状腺癌、悪性線維性組織球症、後腹膜肉腫であった。原発性肺癌群 5 例 (25%)、転移性肺腫瘍群 2 例 (17%) で有意差は認めなかった ( $p=0.683$ )。観察期間の中央値は原発性肺癌群が 165.2 カ月 (41.3~556.8 カ月)、転移性肺腫瘍群が 93.8 カ月 (9.6~298.4 カ月) であった。

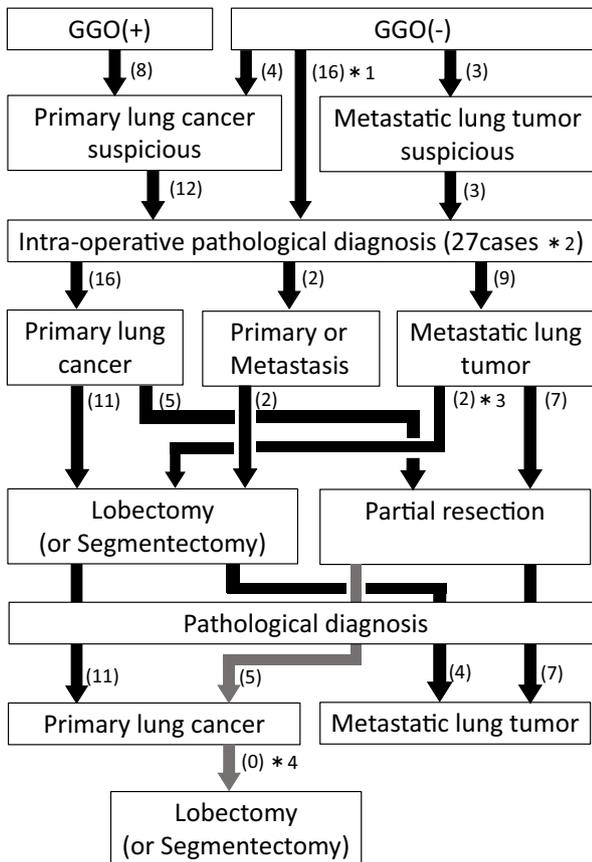
## 考 察

乳癌術後に出現した肺結節は、本検討においては、36 例中 32 例 (88.9%) が悪性と診断されており、20 例 (55.6%) が原発性肺癌、12 例 (33.3%) が乳癌からの転移性肺腫瘍と診断された。過去の報告<sup>3,5</sup>でも乳癌術後の孤発性肺結節の 82~100% が悪性であり、そのうち原発性肺癌が 17~67%、乳癌からの転移性肺腫瘍が 23~83% と報告によってばらつきはあるものの、乳癌術後の肺結節、とりわけ悪性腫瘍の中では原発性肺癌が一定の割合を占める。乳癌と肺癌の重複癌症例を対象とした研究では、ER や PgR は、EGFR と共有するシグナル伝達経路を介して EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の発癌・増大に寄与するとの報告がある。<sup>6</sup>

乳癌患者の肺結節についての診断および治療のポイントを、Figure 2 に示す。肺結節の術前画像所見としては、GGO は原発性肺癌を示唆する所見として広く知られており、本検討でも GGO を呈する症例は全例が原発性肺癌であったことから、GGO 成分を有する症例においては原発性肺癌を強く疑うが、Solid nodule に対しては原発性肺癌と転移性肺腫瘍や炎症性結節の鑑別が必要になると考えられた (Figure 2)。その他、スピキュラや胸膜嵌入、血管気管支の収束像といった原発性肺癌に特徴的な所見については原発性肺癌群、転移性肺腫瘍群双方、また炎症性結節において認められたことも、両群の鑑別困難例が存在した要因の一つと考えた。

原発性肺癌と転移性肺腫瘍の組織学的鑑別が困難な場合には、TTF-1, Napsin-A や ER, mammaglobin などの免疫染色の併用が有用とされる。<sup>15</sup> 本検討でも原発性肺癌群 35.0%、転移性肺腫瘍群 83.3% に対して免疫組織化学染色での検討が追加されており、肺原発や乳腺原発であることの確認の他、除外診断目的で有用であった。さらに、乳癌からの転移性肺腫瘍が疑われる症例に対して、原発性肺癌との鑑別目的以外に、re-biopsy/治療方針決定目的の手術も行われる。<sup>5</sup> 近年、化学療法やホルモン療法、分子標的療法などの進歩に伴い、乳癌からの転移性肺腫瘍に対する治療としての肺切除の意義は薄いと考えられるが、乳癌の薬物療法前後で治療標的となる ER, PgR, HER2 の発現が変化する症例が少なからず存在し、その後の治療法選択に影響する。<sup>7,8</sup> Welter らの乳癌転移巣の re-biopsy の報告では、治療前後で ER の変化が 28.2%、HER2 の変化が 25% に認められており、<sup>9</sup> 本検討においても、原発巣と転移巣のサブタイプ一致率は 63.6% に留まり、適切な薬剤選択の観点から治療方針決定目的の手術の有用性が示唆された。

本検討においては、原発性肺癌症例と転移性肺腫瘍症例の DFI に有意差は認めなかった。乳癌は他臓器原発の



**Figure 2.** Diagnostic and therapeutic strategy for pulmonary nodules in patients with breast cancer. Summary and discussion of the diagnostic and therapeutic strategies used for pulmonary nodules in patients with breast cancer this study. Parentheses: The number of cases in this study; GGO: ground-glass opacity. \*1: Cases of surgery for the diagnosis as primary lung cancer or metastatic lung tumor. \*2: In this study, the intra-operative pathological diagnosis was not performed in four cases. \*3: Lobectomy or segmentectomy were performed for metastatic lung tumors cases with a central location. \*4: When the pathological diagnosis revealed primary lung cancer, lobectomy (or segmentectomy) should be considered. In this study, lobectomy (or segmentectomy) was not performed in any cases.

悪性腫瘍と比較して、術後長期間を経てからの再発が多いことが知られており、DFI に関しては判断材料の一つとなりうるが、例外も少なからず存在する。<sup>3,4</sup> Luminal type のものは特に晩期再発をすることが知られており、<sup>3</sup> 本検討においても5年以上経過して転移性肺腫瘍を指摘された7例全例がluminal type であった。DFI に統計学的有意差を認めた過去の報告<sup>3,4</sup> の中にも乳癌術後に長期間を経て肺転移再発をきたした症例や、乳癌術後早期に原発性肺癌と診断された症例を混じていること

からも、乳癌術後に認める肺結節では双方の可能性を念頭に置く必要性が示唆された。

手術の際の術式選択としては、原発性肺癌の16例(80.0%)、転移性肺腫瘍の11例(91.7%)で術中迅速病理診断が施行されていた。特に原発性肺癌の8例は、術中迅速病理診断結果に則り葉切除または区域切除の術式が選択されていた。しかし、術中迅速病理診断による鑑別が不能な症例も存在し、最終診断によらずに原発性肺癌根治術を施行される症例や、<sup>3</sup> 最終診断後に二次的な根治術を要する症例<sup>4</sup> の報告もある。今回、術中迅速病理診断で原発と転移の鑑別不能であった2例は原発性肺癌に準じた術式選択をされ、転移性肺腫瘍のため部分切除で終了した7例はいずれも最終病理診断も転移性肺腫瘍であったため、肺腫瘍に対して二次的に肺癌根治術を要した症例は認めなかった。前述のように、原発性肺癌と転移性肺腫瘍の鑑別には免疫染色の追加が有用であるが、術中迅速病理診断では免疫染色を行えない場合が多い。以上より、最終診断が転移性肺腫瘍であっても術中に鑑別困難な末梢発生の肺結節には原発性肺癌に準じた術式が選択されうること、<sup>3</sup> また転移性肺腫瘍との術中迅速病理診断により部分切除を施行後でも最終的に原発性肺癌と診断された場合は二次的な根治手術が必要になる可能性<sup>4</sup> を、術前に十分説明することが肝要と考えられる。

## 結語

乳癌患者は原発巣治療後の経過が長く、長期間を経て転移、再発ならびに重複癌(原発性肺癌など)の発生が起こりうる。乳癌術後の肺結節には原発性肺癌と転移性肺腫瘍の鑑別が困難な症例が存在した。とりわけ画像上 solid nodule の所見を呈する肺結節は原発性肺癌と転移性肺腫瘍が半数ずつの割合で存在し、炎症性結節や他癌からの点性肺腫瘍を含むなど、術前診断に苦慮した。

乳癌術後に出現した肺結節に対する手術の意義としては、①肺結節の診断目的、②原発性肺癌の根治術目的、③転移性肺腫瘍に対する薬物治療選択のための re-biopsy 目的、の3点における有用性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反: 杉尾賢二 [日当・講演料] アストラゼネカ株式会社, 中外製薬株式会社 [研究費・助成金などの総額] コーヴァンス・ジャパン株式会社 [奨学(奨励) 寄附金などの総額] 日本イーライリリー株式会社, コヴィディエンジャパン株式会社

## REFERENCES

1. Yang M, Nonaka D. A study of immunohistochemical differential expression in pulmonary and mammary carcinomas. *Mod Pathol*. 2010;23:654-661.

2. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:452-458.
3. Tanaka K, Shimizu K, Ohtaki Y, Nakano T, Kamiyoshihara M, Kaira K, et al. Diagnosis and surgical resection of solitary pulmonary nodules in patients with breast cancer. *Mol Clin Oncol.* 2013;1:117-123.
4. Rena O, Papalia E, Ruffini E, Filosso PL, Oliaro A, Maggi G, et al. The role of surgery in the management of solitary pulmonary nodule in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:546-550.
5. Okasaka T, Usami N, Mitsudomi T, Yatabe Y, Matsuo K, Yokoi K. Stepwise examination for differential diagnosis of primary lung cancer and breast cancer relapse presenting as a solitary pulmonary nodule in patients after mastectomy. *J Surg Oncol.* 2008;98:510-514.
6. Hu Z, Zou X, Qin S, Li Y, Wang H, Yu H, et al. Hormone receptor expression correlates with EGFR gene mutation in lung cancer in patients with simultaneous primary breast cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9:325-336.
7. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Galow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med.* 2016;375:209-219.
8. Liedtke C, Broglio K, Moulder S, Hsu L, Kau SW, Symmans WF, et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Ann Oncol.* 2009;20:1953-1958.
9. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Tötsch M, Stamatidis G. Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:1228-1234.