福井大学リポジトリ
UNIVERSITY OF FUKUI
REPOSITORY

Two elderly patients with locally advanced breast cancer responding excellently to primary systemic treatment

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2016-12-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 東, 瑞穂, 前田, 浩幸, 呉林, 秀崇, 加藤, 成, 藤本, 大裕, 森川, 充洋, 小練, 研司, 村上, 真, 廣野, 靖夫, 片山, 寛次, 今村, 好章, 五井, 孝憲, Higashi, Mizuho, Maeda, Hiroyuki, Kurebayashi, Hidetaka, Fujimoto, Daisuke, Morikawa, Mitsuhiro, Murakami, Makoto, Hirono, Yasuo, Katayama, Kanji, Imamura, Yoshiaki, Goi, Takanori メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/10043

術前薬物療法が奏効した高齢者局所進行乳癌の2例

東　瑞穂，前田浩幸，呉林秀崇，加藤　成，藤本大裕，森川充洋，小練研司，村上　真，
廣野靖夫，片山寛次※1，今村好章※2，五井孝憲

医学部附属病院　第一外科，同がん診療推進センター※1，同病理部※2

Two elderly patients with locally advanced breast cancer responding excellently to primary systemic treatment

HIGASHI, Mizuho,　MAEDA, Hiroyuki,　KUREBAYASHI, Hidetaka,　FUJIMOTO, Daisuke,　MORIKAWA, Mitsuhiro, MURAKAMI, Makoto,　HIRONO, Yasuo,　KATAYAMA, Kanji※1,　IMAMURA, Yoshiaki※2 and GOI, Takanori

First Department of Surgery, University of Fukui Hospital
Cancer Care Promotion Center, University of Fukui Hospital※1
Division of Surgical Pathology, University of Fukui Hospital※2

Abstract:

In case 1, an 81-year-old woman presented with a 65 mm mass and edema in the left breast and axillary lymphadenopathy. She was diagnosed with invasive ductal carcinoma, T4bN1M0 StageⅢB, estrogen and progesterone receptors positive, Her2 was negative. She was treated with primary systemic treatment with a combination of letrozole with oral cyclophosphamide, followed by mastectomy with axillary lymph node dissection. Final diagnosis was ypT2N0M0 tamoxifen IIA. In case 2, an 82-year-old woman presented with a 30 mm mass in the left breast, and imaging examination revealed axillary and parasternal lymph node metastasis. She was diagnosed with invasive ductal carcinoma, T2N3bM0 StageⅢC, estrogen and progesterone receptors negative, Her2 was negative. She was treated with primary systemic treatment with a combination of capecitabine with cyclophosphamide, followed by mastectomy with axillary lymph node dissection. Final diagnosis was ypT1micN0M0 ypStage I. We report two elderly patients with locally advanced breast cancer responding excellently to primary systemic treatment.

Key Words: elderly breast cancer patient, locally advanced breast cancer, primary systemic treatment

要旨：

症例 1 は 81 歳女性で，左乳房腫瘤（径 65mm）と腫瘍直上皮膚の浮腫，左腋窩リンパ節腫大を認め，針生検にて浸潤性乳管癌，ER 80%, PgR 20%, Her2 score 2（FISH 陰性）であった。T4bN1M0 Stage IIIB の診断にて，術前薬物療法として letrozole + cyclophosphamide を投与して PR となった。左乳腺部分切除術＋腋窩郭清を施行し，最終診断は ypT2N0M0 ypStage IIA であった。症例 2 は 82 歳女性で，左乳房腫瘤（径 30 mm）と左腋窩・胸骨傍リンパ節転移を認めた。針生検では浸潤性乳管癌，ER 0 %, PgR 0 %, Her2 score 1 であった。T2N3bM0 StageⅢC の診断で，術前薬物療法として capecitabine + cyclophosphamide を投与し PR となった。左胸筋温存乳房切除＋腋窩郭清を施行し，最終診断は ypT1micN0M0 ypStage Ⅰであった。高齢者局所進行乳癌に対して安全に術前薬物療法を施行し，奏効が得られた 2 例を経験したので報告する。

キーワード：高齢者乳癌，局所進行乳癌，術前薬物療法

（Received 3 October, 2016；accepted 22 December, 2016）

東　瑞穂，前田浩幸，呉林秀崇，加藤　成，藤本大裕，森川充洋，小練研司，村上　真，
廣野靖夫，片山寛次，今村好章，五井孝憲

はじめに

高齢者乳癌においても，全身状態が許す限りは手術療法が基本となり[1]，他の年代同様に臨床病期が有意な予後因子と報告されている[2]。そのため，高齢者であっても局所進行症例においては術前に内分泌療法や化学療法を安全にかつ有効に施行することは重要と考える。今回我々は，有害事象なく術前薬物療法を施行でき，その効果が得られた 80 歳以上の高齢者局所進行乳癌の２例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例１

患者：81 歳，閉経後女性。Performance status 3。

主訴：左乳房腫瘤。

既往歴：脳出血後遺症，事故後の膝変形・歩行障害，高血圧，糖尿病，うつ病。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：上記既往にて紹介医通院中，左乳房に 65×40 mm の腫瘤を指摘され，当科紹介となる。

現症：左乳房外側上部領域に 65 mm 大の弾性硬腫瘤を触知し，腫瘍直上皮膚の浮腫を伴っていた。左腋窩リンパ節を硬く触知した。

マンモグラフィ所見（Fig.1）：左乳房外側上部領域に 65 mm 大の spicula を伴う高濃度腫瘤を認め，腫瘍直上皮膚の肥厚を伴っていた（カテゴリー5）。

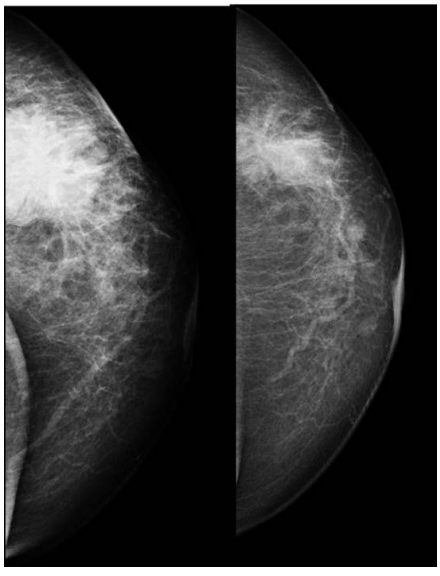

Fig1. マンモグラフィ（RMLO）：〔左〕治療開始前．左乳房外側上部に spicula を伴う腫瘤を認め，皮膚の肥厚所見もみられた（カテゴリー5）．〔右〕術前療法後．腫瘤の縮小を認め，皮膚の肥厚所見も軽減した。

乳房超音波検査所見：左乳房 2 時方向に 65×60 mm の不整形で境界不明瞭な，halo を伴う不整形低エコー腫瘤を認めた。前方境界線の断裂を伴い，後方エコーは減弱していた（カテゴリー5）。皮下脂肪織濃度の上昇を伴う。

CT 所見（Fig.2）：左乳房外側に 60 mm の腫瘤を認め，腫瘍直上皮膚の肥厚と皮下脂肪織濃度の上昇を伴っていた。左腋窩には明らかな転移リンパ節は認めなかった。他，遠隔転移は認めず。

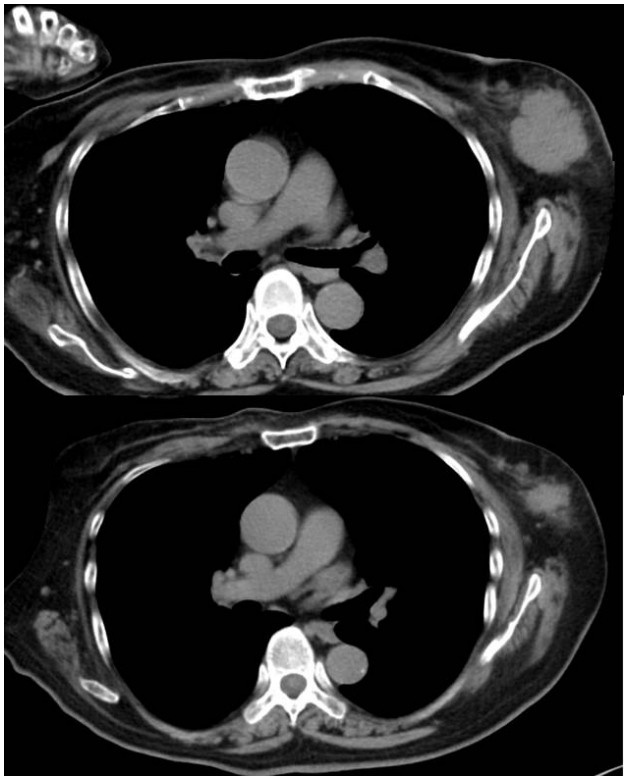

Fig 2. 造影 CT：〔上〕治療開始前．左乳房外側上部に 60 mm の腫瘤を認め，腫瘍直上皮膚の肥厚と皮下脂肪織濃度の上昇を伴っていた。〔下〕術前療法後．腫瘍は 23 mm に縮小し，皮膚浸潤の所見も消失した。

針生検所見：Invasive ductal carcinoma, Scir>pap-tub, 核異型度 1（異型 2 点，分裂 1 点），免疫染色では ER 80%, PgR 20%, Her2 score 2（FISH1.54 陰性）であった。

治療経過：臨床的に左乳癌 T4bN1M0 Stage IIIB と診断し，術前内分泌化学療法を施行した。letrozole 2.5 mg＋cyclophosphamide 50 mg/day の内服を 5 カ月間施行した。投与中，発熱や食欲低下，倦怠感などは認められず，手足症候群や血球減少などの有害事象は認めなかった。

術前薬物療法後診断

マンモグラフィ所見（Fig.1）：左外側上部の spiculated mass は縮小し，皮膚肥厚所見も軽減した。

乳房超音波所見：左外側上部の腫瘤は 29×25×15 mm に縮小。皮下脂肪組織のエコー輝度上昇の所見も消失した。

CT 所見（Fig.2）：左乳房外側上部の腫瘤は 23 mm に縮小し，皮膚の肥厚や皮下脂肪織濃度の上昇所見も消失した。

治療効果判定：腫瘍径は CT にて 50 mm から 23 mm と 54%の縮小を認め，PR と判定した。皮膚肥厚所見も消失した。

手術：術前薬物療法後の病期診断 T2N0M0 StageⅡA にて，左乳頭乳輪合併乳腺部分切除術＋左腋窩リンパ節サンプリングを施行した。

病理組織診断（手術標本）（Fig 3）：腫瘍の大きさは肉眼的には 53×35×20 mm で，組織学的には 17×15 mm 大の充実腺管癌を認め，周囲に術前療法による変性，線維化，炎症細胞浸潤などを伴う癌巣が広がっていた。腫瘍は脂肪織には浸潤しているが，皮膚浸潤は認めず，断端陰性であった。軽度のリンパ管侵襲を認め，核グレード 3（異型 2 点，分裂 3 点），術前療法の効果は Grade1a 相当であった。摘出したサンプリングリンパ節 7 個に転移は認めなかった。

治療経過：最終診断 ypT2N0M0 ypStage IIA にて，術後に左温存乳房への放射線照射 50 Gy/25 Fr を施行した。その後，letrozole 内服による術後補助内分泌療法を継続しており，術後 3 年 7 か月経過した時点で再発は認めていない。

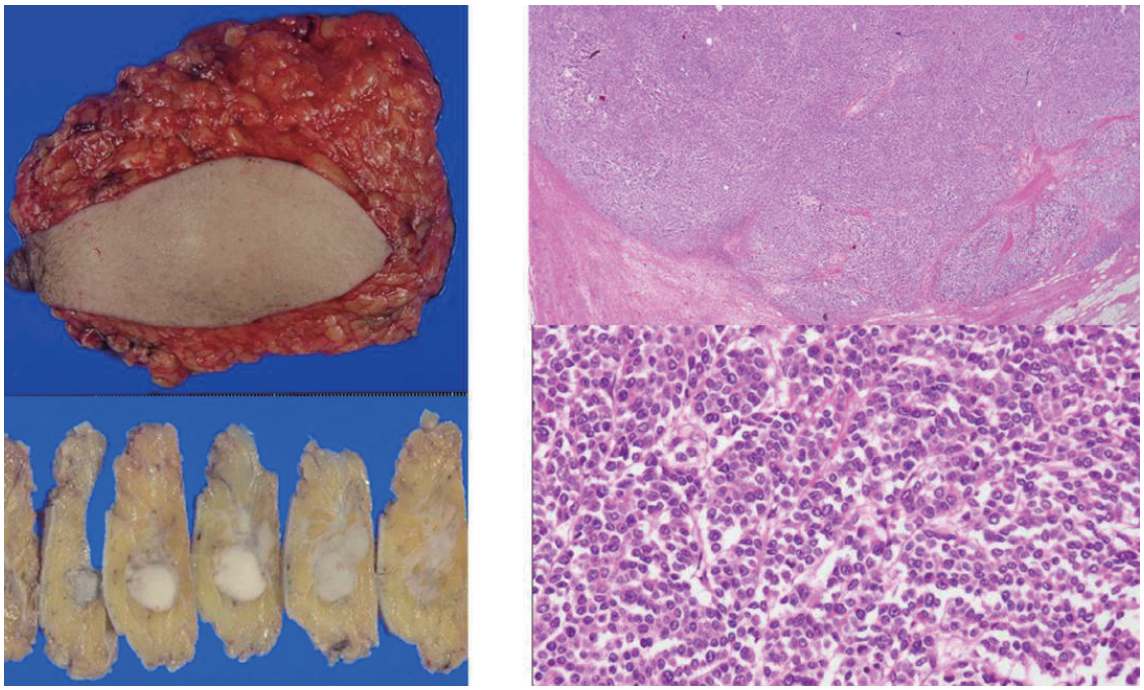

Fig 3. 病理組織診断：〔左上〕 切除乳腺．明らかな皮膚浸潤所見は認められない．〔左下〕固定標本割面．肉眼的腫瘍径は 53×35×20 mm であった。〔右上〕HE 染色×10．〔右下〕HE 染色×40．組織学的には 17×15 mm 大の充実腺管癌を認め，周囲に術前療法による変性，線維化，炎症細胞浸潤などを伴う癌巣が広がっていた。

症例２

患者：82 歳，閉経後女性。PS 1。

既往歴：高血圧，子宮筋腫。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：左乳房腫瘤，左乳房痛を自覚し紹介医受診され，精査加療目的に当科紹介となる。

現症：左乳房外側上部に 30 mm の腫瘤を触知。左腋窩にリンパ節を触知した。

マンモグラフィ所見：左乳房外側上部に 20 mm 大の類円形，辺縁微細分葉状の高濃度腫瘤あり。カテゴリー４。右乳房はカテゴリー１.

乳房超音波所見：左３時方向に 30×24×19 mm, D/W 0.7 の類円形で境界不明瞭な，halo を伴う低エコー腫瘤像形成性病変を認めた。前方境界線は断裂しており，後方エコーは増強していた。カテゴリー5。腫瘍から乳頭側に 1.5 mm 離れた部位にも５mm 平滑腫瘤あり。左腋窩に皮質の肥厚した転移リンパ節あり。

乳房造影 MRI 所見（Fig.4）：左乳房 CD 領域に 27×25 mm 大の，早期から造影される腫瘤あり。腫瘤から乳頭側に 3 cm ほどの範囲で乳管内進展を認める。対側乳房には造影される腫瘤なし。

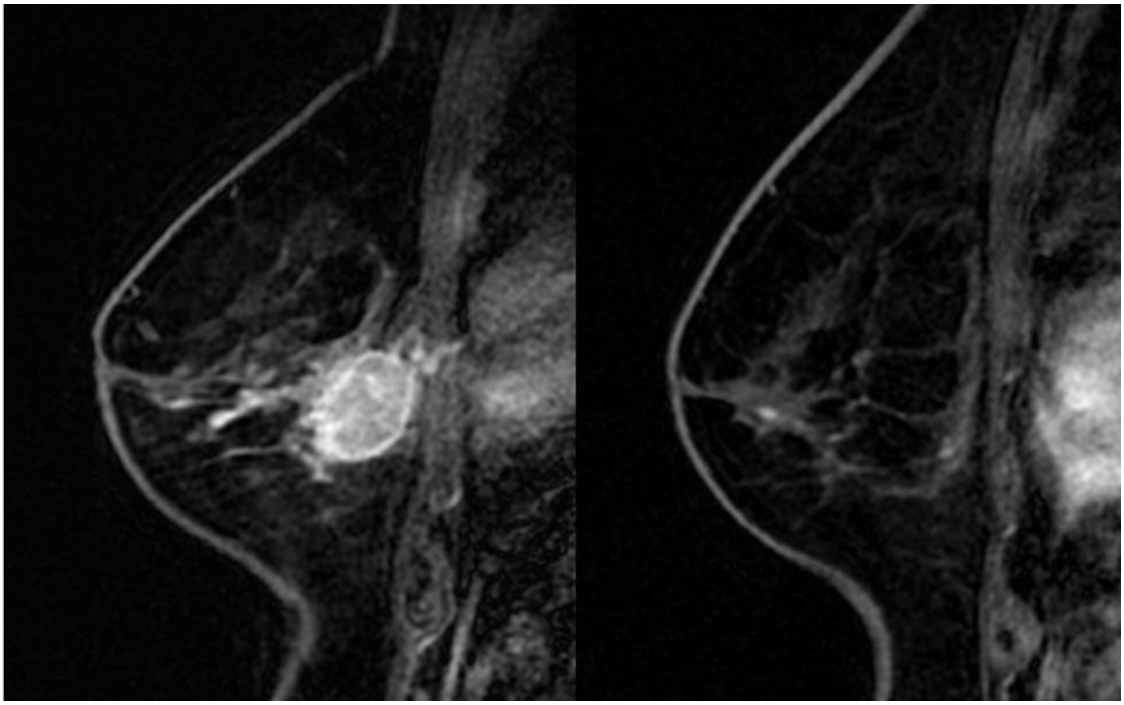

Fig 4. 造影 MRI（Gd, T1WI）：〔左〕 治療開始前．左乳房 CD 領域に 27×25 mm 大の，早期濃染される腫瘤あり。腫瘤から乳頭側に 3 cm ほどの範囲で乳管内進展を認めた。〔右〕腫瘍は 5 mm の造影効果を残すのみで，ほとんど認識できなくなった。左胸骨傍リンパ節は DWI で認識できなくなり，造影効果も消失した。

FDG-PET 所見（Fig.5）：左乳房と左腋窩リンパ節に FDG の集積を認める。左胸骨傍リンパ節に淡い集積を認め（Fig5：矢印部），転移を疑う。他遠隔転移は認めず。

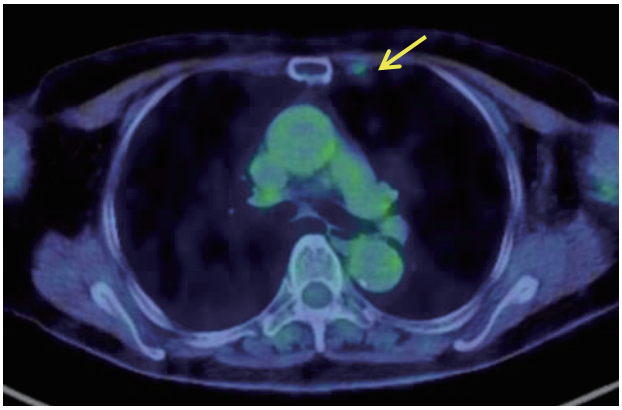

Fig 5. FDG-PET（治療開始前）：左胸骨傍リンパ節に淡い集積を認め転移が疑われた（矢印部）。

針生検所見：Invasive ductal carcinoma, pap-tub, 核異型度 2（異型２点，分裂２点）。免疫染色では ER 0%, PgR 0%, Her2 score 1, Mib1 index 60%であった。

治療経過：臨床的に T2N3b（腋窩・胸骨傍 LN）M0 Stage IIIC と診断し，術前補助化学療法を施行した。capecitabine 1200mg＋cyclophosphamide 50 mg/day を３週間投与，1 週間休薬を 1 サイクルとし，計 2 サイクル施行した。 発熱や嘔気，食欲低下などの有害事象は認めなかった。

術前薬物療法後診断

乳房超音波所見：左 3 時方向の腫瘤は縮小し，7 mm の構築の乱れを伴う低エコー域を残すのみであった。左腋窩リンパ節はリンパ門が保たれている。左胸骨傍リンパ節は不明瞭であった。

CT 所見：原発巣は著明に縮小し，造影所見は認めない。左腋窩の腫大したリンパ節は治療前に FDG 集積を認めたリンパ節は縮小した。左胸骨傍リンパ節はサイズ変化を認めなかった。

乳房造影 MRI 所見（Fig.5）：腫瘍は 5 mm の造影効果を残すのみで，ほとんど認識できなくなった。左胸骨傍リンパ節は DWI で認識できなくなり，造影効果も消失したため，化学療法の効果が考えられた。

治療効果判定：腫瘍径は MRI にて 27 mm から 5 mm に縮小を認め，左胸骨傍リンパ節転移も画像上消失した。臨床上の効果判定は PR と判断した。

手術：術前薬物療法後の病期診断 T1aN1M0 Stage IIA にて，左胸筋温存乳房切除術＋腋窩郭清レベル２を施行した。

病理組織診断（手術標本）（Fig6）：肉眼的には白色調の瘢痕組織が認められるのみであった。組織学的には非浸潤性乳管癌の病変と 750 μm のごく微小な浸潤巣を認めた（Fig.6 矢印部）。浸潤巣では扁平上皮への分化がみられ，周囲に慢性炎症細胞浸潤を伴い瘢痕組織化しており，周囲脂肪組織や大胸筋への浸潤は認められなかった。郭清した腋窩リンパ節 15 個に腫瘍の残存は認めず，術前療法の効果は Grade2A と診断された。最終診断は ypT1micN0M0 ypStage I であった。

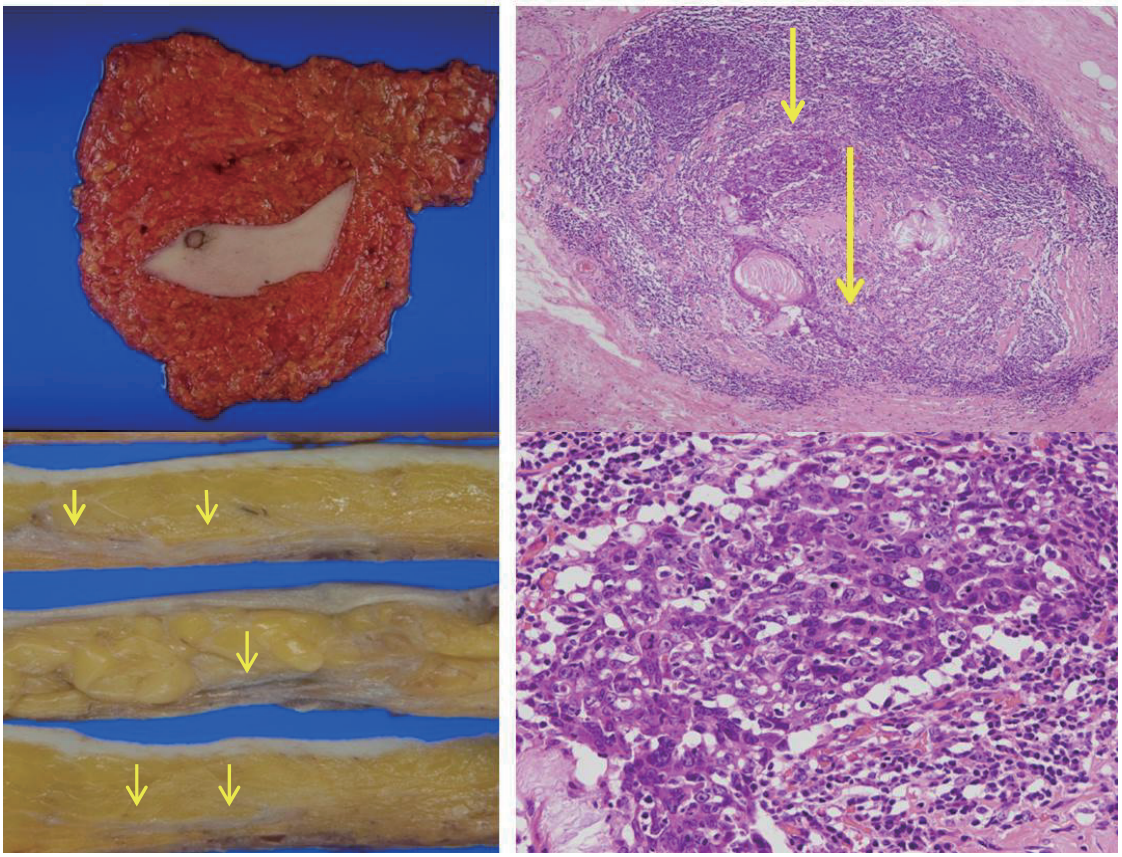

Fig.6. 病理組織診断：〔左上〕 切除乳腺．〔左下〕 固定標本割面．肉眼的には白色調の瘢痕組織が認められるのみ（矢印部）。〔右上〕 HE×10．〔右下〕 HE×40．非浸潤性乳管癌の病変と 750 μm のごく微小な浸潤巣を認めた（矢印部）。浸潤巣では扁平上皮への分化がみられ，周囲に慢性炎症細胞浸潤を伴い瘢痕組織化していた。

治療経過

術後補助療法として，左胸壁・傍胸骨・鎖骨上リンパ節への放射線照射 50 Gy/25 Fr 施行後に UFT の内服を２年間施行した。術後２年５か月経過した時点で，再発を認めていない。

考察

日本人の平均寿命の延長と共に高齢者乳癌も増加傾向にあり，日本乳癌学会による 2013 年次全国乳癌患者登録調査にて，80 歳以上の症例は乳癌全体の約 8%と報告されている[3]。

75 歳以上の高齢者乳癌では，他の年齢層と比べて，やや進行して発見されることが多いが，ホルモンレセプター陽性率が高い（58%で陽性という報告あり[2]），脈管侵襲が少ない，Her2 陽性率が低いなど，予後良好なタイプが多かったと述べられている。また，高齢者乳癌では n0 の頻度が高いこと[2]や粘液癌の頻度が高いことが報告されている[4]。

高齢者乳癌においては，個々の乳癌の特性や身体合併症の有無，ADL，社会的・経済的背景，期待される平均的余命や，本人の希望などを考慮して適切な治療法を個別に選択する必要がある。また，再発リスクの高い進行症例において，高齢者では全身状態や身体合併症のため若年者と同様な化学療法が施行できないという問題点がある。

高齢者乳癌に対する乳房切除術と tamoxifen 単独療法との比較試験では，両群で生存率には有意差は認められないが，tamoxifen 単独群で無増悪期間および局所制御率が不良であり，最終的に 20～60%に局所の進行がみられ，20～50%で手術が必要となっている。また，高齢者においても乳癌手術の合併症の頻度は低く，芳賀らの報告では乳癌手術に伴う死亡率は高齢者においてもほぼ 0%であったと報告している。以上のことから，高齢者乳癌においてもよほど全身状態が悪くない限りは手術療法が基本となる[1]。80 歳以上の高齢者においても，他の年代同様に臨床病期，特に StageⅢ以上の病期進行例や，リンパ節転移個数は全生存率における有意な予後因子と報告されており[2]，高齢者であっても局所進行症例に対して内分泌療法や化学療法を安全にかつ有効に施行することは重要と考える。

ホルモン受容体陽性の高齢者乳癌に対する術前治療として，エストロゲンの生成を阻害するアロマターゼ阻害薬である letrozole が用いられており，letrozole＋cyclophosphamide 療法の PhaseⅡ試験（n=57，平均年齢 75 歳（62～94 歳））では，letrozole 2.5 mg＋cyclophosphamide 50 mg/day を 6 カ月間施行し，CR 43.8%，PR 43.8%と良好な治療効果が報告されている。有害事象としては，心疾患（心不全，一過性心房粗動，深部静脈血栓症：各 1 例），筋骨格系疾患(骨折，骨痛：各 2 例)，精神疾患 1 例，血小板減少（Grade4）1 例であり，死亡例は骨折症例 1 例のみであった[5]。

80 歳以上の高齢者に対する化学療法の効果を検証したメタ解析は存在しないが，capecitabine などの経口フッ化ピリミジンといった，副作用が少なく効果のある，比較的高齢者においても投与しやすい薬剤が増加しており，化学療法が必要と考えられるリスクの高い高齢者乳癌に使用される傾向がある。

転移性乳癌患者における capecitabine と cyclophosphamide 併用の PhaseⅡ試験（n=51，平均年齢 61 歳）では，capecitabine 828 mg/m²＋cyclophosphamide 33 mg/m² 1 日 2 回：2 週間投与，1 週間休薬にて，CR＋PR が 36%，SD が 31%と有効な成績を認め，有害事象として，白血球減少（全 grade で 70.6 %）や悪心嘔吐（25.4%），下痢（5.9%），全身倦怠感（19.6%），手足症候群（52.9%）などがみられたが，Grade3 以上の有害事象は白血球減少を 25.5%で認めたのみであった[6]。

capecitabine の市販後調査では，70 歳以上の患者が 12.4%を占めていたが，副作用の発生頻度は 70 歳以上であっても，他の年齢層と同等であった[7]。80 歳を超過した患者への投与で，Grade3 以上の下痢，口内炎，手足症候群の頻度が，80 歳未満の患者よりも高いとする報告もあり[8]，安全性を考慮して，投与量を低用量とする必要があると思われる。Bajetta らの報告[9]では，65 歳以上の進行乳癌患者において，capecitabine の投与量を 1000 mg/m²/day に減量した場合でも，1250 mg/m²/day 投与と比較して奏効率には変化なく，治療期間中の減量の頻度が低かったとしている[10]。

自験例では，年齢等を考慮して capecitabine を 1200 mg/day（850 mg/m²/day）に減量し，3 週間投与，1 週間休薬に変更して Metronomic に投与したところ，有害事象は認められず完全奏効に近い治療効果

が得られた。

自験例２例はそれぞれ，Luminal type（ホルモン受容体陽性タイプ)の皮膚浸潤を伴うStageⅢBの局所進行乳癌に対してletrozole＋cyclophosphamide内服による術前補助化学内分泌療法を施行し，Triple negative type(ホルモン受容体陰性･Her2陰性タイプ)の胸骨傍リンパ節転移を伴うStageⅢCの局所進行乳癌に対してcapecitabine＋cyclophosphamide内服による術前補助化学療法を施行した。いずれも80歳以上の高齢者局所進行乳癌症例で術前薬物療法を要したが，有害事象なく安全に遂行でき，腫瘍の縮小が得られ手術による治癒切除が可能であった。

当院において2001年1月から2016年6月までに当院で治療を開始した80歳以上の乳癌患者のうち，StageⅢの局所進行乳癌症例は11例であった。そのうち術前療法を施行した症例は自験例2例を含め計4例で（Fig.7），Lumiinal typeが2例，Triple negative typeが2例であった。それぞれに対しletrozole＋cyclophosphamideとcapecitabine＋cyclophosphamide内服による術前療法を施行し，PRが3例，CRが1例と良好な治療効果が得られた。1例でGrade2のWBC減少を認めた以外は，明らかな有害事象を認めなかった。

症例	年齢	病期	サブタイプ	術前療法*	治療効果判定 臨床的/組織学的	有害事象
自験例１	81	ⅢB	Luminal	LET＋CPA	PR / PR	なし
自験例２	82	ⅢC	Triple negative	CAP＋CPA	PR / PR	なし
症例３	87	ⅢB	Triple negative	CAP＋CPA	CR / —**	なし
症例４	80	ⅢB	Luminal	LET＋CPA	PR / PR	WBC減少 (Grade2)

Fig.7　当院において術前療法を施行した高齢者局所進行乳癌症例。
***LET：letrozole, CPA：cyclophosphamide, CAP：capecitabine**
****症例3では，基礎疾患として間質性肺炎があり，手術侵襲による増悪が予想されたため，放射線治療のみを施行した。**

結語

今回我々は，高齢者の局所進行乳癌症例に対して，安全に術前療法を施行し，根治切除が可能であった２例を経験し，文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は，第76回日本臨床外科学会総会にて発表した。

文献

1） 日本乳癌学会，乳癌診療ガイドライン①治療編

2） 枝國忠彦 ほか．80歳以上の超高齢者乳癌の治療．乳癌の臨床．23(2)：118-122， 2008.

3） 日本乳癌学会，全国乳癌患者登録調査報告書 2013年次症例

4） 吉川和彦 ほか．高齢者乳癌の特異性に関する検討－若年性乳癌との臨床病理学的比較検討－．乳癌の臨床．13：773-778，1998.

5） Alberto Battini, et al. Randomized PhaseⅡ Trial of letrozole Plus Low-Dose Metronomic Oral cyclophosphamide As primary Systemic Treatment in Elderly Breast Cancer Patients. Journal of Clinical Oncology. 24(22): 3623-3628, 2008.

6） Masataka Yoshimoto, et al. Metronomic oral combination chemotherapy with capecitabine and cyclophosphamide：a phase Ⅱ study in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 70: 331-338, 2012.

7） 山城大泰，戸井雅和．80歳以上高齢者のがん治療を考える 乳癌．外科治療．99(2)：144-149，2008.

8） Cassidy J,Twelves C, Van Cutsem E, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer : A favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. Ann Oncol 13(4): 566-575, 2002.

9） Bajetta E.Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficiency of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. J Clin Oncol

23(10): 2155-2161, 2005.

10）本間英之．超高齢者の多剤耐性再発乳癌に低用量 Capecitabine が奏功した 1 例．癌と化学療法．3(13)：2045-2048，2006.