

術前術後の化学療法併用により, 局所の病理学的CRと転移巣の臨床的CRを得た
HER2陽性転移性乳癌の一例

益永礼子*・久保田博文**・立花光夫***

The Effect of pre-and-post Operative Chemotherapy
on HER2 Overexpressing Stage Breast Cancer

- A Case Report -

(metastatic breast cancer / pathological CR / clinical CR)

Reiko MASUNAGA*, Hirohumi KUBOTA**, Mitsuo TACHIBANA***

A 56-year-old woman with Stage right breast cancer (DCE, T4cN3cM1 (lymph nodes, liver and bone), ER(-), PgR(-), HER2(3+)) underwent treatment with paclitaxel and trastuzumab. After chemotherapy for 4 months, primary breast tumor and lymph nodes turned out to be nonpalpable. Liver metastases were decreased remarkably. Right modified radical mastectomy (Auchincloss method) was performed, and no breast cancer cells were recognized in the resected specimen, breast and lymph nodes. The pathological effect resulted in complete response. Postoperative chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide (AC) were performed for 4 courses. After AC therapy, treatments with trastuzumab, capecitabine or pamidronate disodium were continued. Liver and bone metastases disappeared. After 10 months from operation, brain metastases were proved and disappeared by cranial irradiation.

症例は56才女性, 期乳癌 (右DCE, T4cN3cM1 (リンパ節転移, 肝転移, 骨転移), ER(-), PgR(-), HER2(3+)) に対し, paclitaxelとtrastuzumabを併用投与した。4ヶ月後原発巣とリンパ節は触知不能となり, 肝転移巣は著明に縮小し, 非定型的右乳房切除術を行なった。切除された乳腺, リンパ節内に腫瘍細胞は見出せず, 術前化学療法の効果はgrade3と判定された。術後はAC療法 (doxorubicin + cyclophosphamide) 後, trastuzumab, capecitabine, pamidronate disodium投与を続け, 肝転移骨転移は消失した。術後10ヶ月で脳転移をきたしたが, 全脳照射で転移巣は消失した。

はじめに

Paclitaxelは微小管重合を促進し, 微小管の安定化, 過剰形成を引き起こし, 腫瘍細胞の分裂を阻害することが知られ¹⁾, 乳癌を始め卵巣癌, 非小細胞肺癌, 胃癌の治療薬として用いられている。また trastuzumabは予後不良であるHER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type2) 陽性乳癌に対する分子標的治療薬であり, 単独²⁾あるいは抗癌剤併用³⁾のいずれにおいて

も有用性が報告されている。今回我々はStage 乳癌に上記化学療法を併用したところ著効し, 手術を行なうことができた。得られた標本で癌細胞の残存を認めない, いわゆる病理学的CR (pathological CR:pCR) の症例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 56才女性。

主 訴: 右乳房腫瘍。

現病歴: 2004年8月頃より, 右乳房に痛みを伴う腫瘍を自覚していた。12月に近医を受診し乳癌の疑いで当科へ紹介された。来院時は無力様で倦怠感と食思不振の訴えがあった。

*松江生協病院 Matsue Seikyo General Hospital

**出雲市民病院外科

Department of Surgery, Izumo-Shimin Hospital

***島根大学医学部消化器一般外科

Department of Digestive and General Surgery, Shimane University Faculty of Medicine

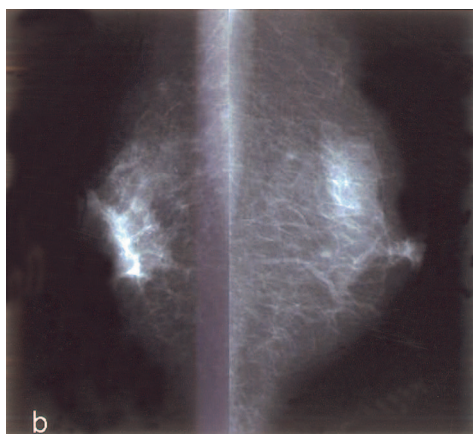
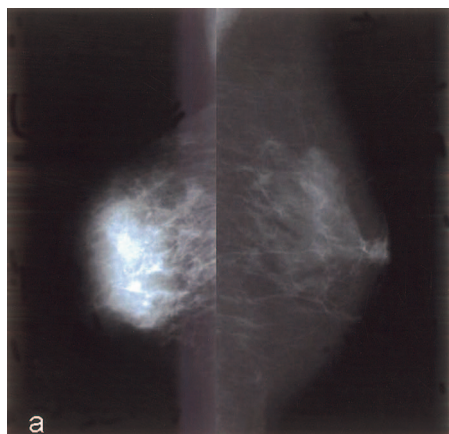


図1 MMG

a: 入院時

右乳房の約5 cm大の境界不明瞭な腫瘤影。多形性の石灰化が区域性に分布し、梁柱の肥厚がみられた。

b: 化学療法後

腫瘤影は縮小し、梁柱の肥厚は消失した。

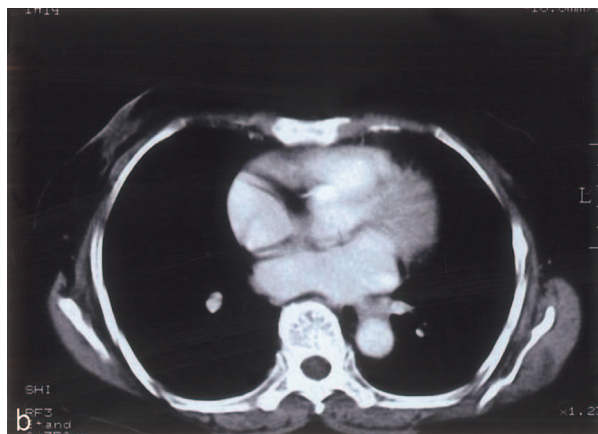
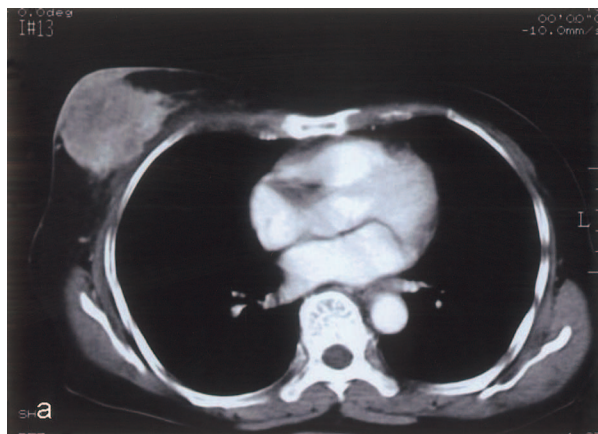


図2 局所の造影CT

a: 入院時

右乳房に濃染する7 × 5.5 × 5.5 cmの腫瘤がみられた。

b: 化学療法後

腫瘤は縮小し境界不明瞭な低濃度域となった。

現 症：右乳房DCE領域に約7 cm大の境界不明瞭な硬い腫瘤を触知した。腫瘤上皮膚にはびらんを伴い、腫瘤は胸壁に固定していた。右腋窩及び鎖骨上に腫大リンパ節を触知した。

既往歴：1993年に他院にて右乳房腫瘤切除。病理診断は線維腺腫であった。

月経、妊娠出産歴：初経12才、閉経48才、初産32才、1経妊1経産。

家族歴：特記すべきことなし。

初診時検査結果：肝酵素上昇（AST 110IU/l（基準値7～38）、ALT 82IU/l（4～43））。腫瘍マーカー上昇（CEA 14.5ng/ml（5.0以下）、NCC-ST-439 21U/ml（7.0以下）、CA15-3 175U/ml（25.0以下））。その他異常なし。

画像検査所見：マンモグラフィー（MMG）では、5 cm大の境界不明瞭な腫瘤像と多形性石灰化の区域性分布、梁柱の肥厚もみられた（図1 a）。造影CTでは、造影効果を有する腫瘤であり、広範な皮膚肥厚を伴い乳頭に達し、胸筋浸潤も疑われた（図2 a）。右腋窩、右鎖骨上に腫大リンパ節、肝臓に転移を疑う低濃度域が多発していた（図3 a）。骨シンチグラフィでは複数の

骨転移が疑われた。

確定診断：針生検による組織診で乳癌（乳頭腺管癌、硬癌）と診断した（図4 a）。

以上、右乳癌、リンパ節転移、多発性肝転移、多発性骨転移、T4cN3cM1、stage の診断で、化学療法目的で入院となった。

化学療法：paclitaxel（80mg/m²）の点滴静注を3週投与1週休薬を1クールとし、4クール予定で開始した。1クール終了時には原発巣と転移リンパ節は著明に縮小した。肝転移も減少、縮小した。患者の倦怠感の訴えはなくなり、食欲も向上した。針生検標本の免疫染色で、（ER-）、（PgR-）、（HER2（3+））と判明したため、2クール目からtrastuzumab（2 mg/kg、初回4 mg/kg）週1回投与との併用を開始した。有害事象として、grade2の好中球減少がみられたが自然に回復した。

効果判定：

触診：右乳房腫瘤、右腋窩リンパ節、右鎖骨上リンパ節は非触知となった。

MMG：腫瘤影は淡くなり3 cm大に縮小、梁柱の肥厚は消失した（図1 b）。

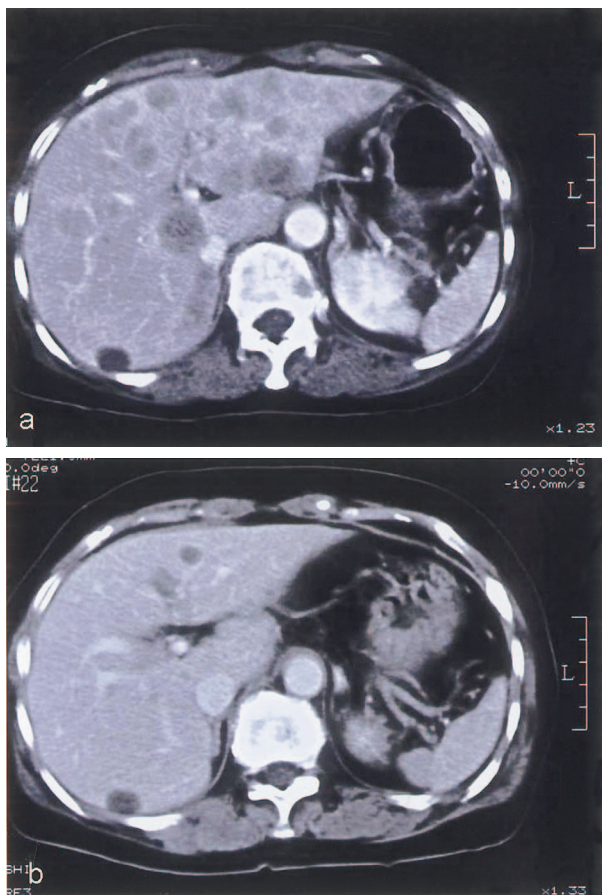


図3 肝臓の造影CT

- a: 入院時
転移巣が多発していた。
- b: 化学療法後
転移巣は縮小、減少した。

CT: 腫瘍は縮小し境界不明瞭な低濃度域としてのみ認められた (図2b)。リンパ節は消失または縮小した。肝転移巣は著明に縮小、減少し (図3b)、肝酵素も正常化した。

骨シンチグラフィ: 骨転移増加が疑われた。

腫瘍マーカー: 化学療法3クール終了時以降、いずれも正常化した。

以上より、肝転移のコントロールは良好で、局所の切除も可能と判断した。

手術所見: 右非定型乳房切除術を行なった。

病理学的所見: 強い線維化と壊死、小葉、乳管の萎縮がみられ、明らかな腫瘍細胞は見出せなかった (図4b)。リンパ節標本にも癌細胞はみられなかった。乳癌の組織学的効果判定基準によれば、grade3、著効であり、病理学的CRと診断した。

術後経過: 順調に経過し、全身状態良好であった。術前最後のpaclitaxelおよびtrastuzumab投与から1ヶ月休薬後の腹部CTで、肝転移の増加や増大はみられなかった。そこで、肝転移に対するさらなる治療としてAC療法

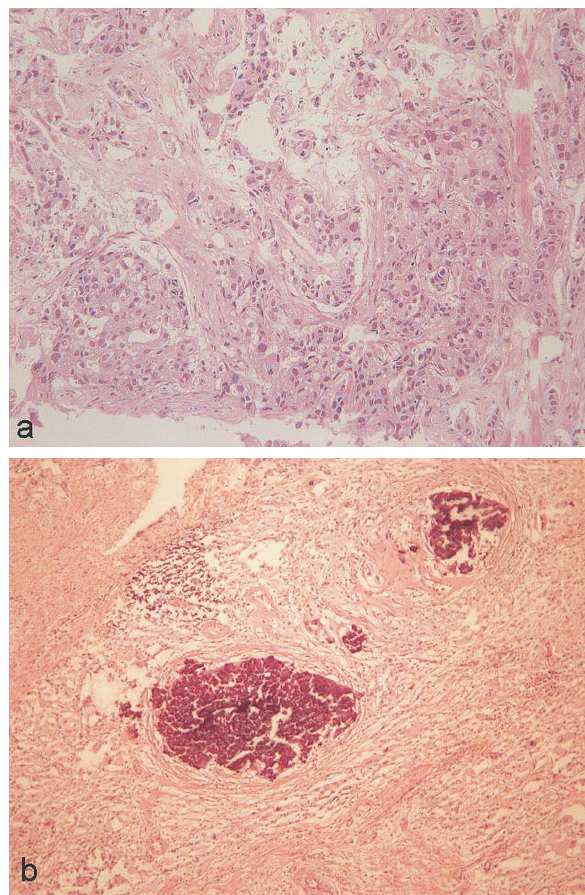


図4 病理組織像 (H.E. 染色, 200倍)

- a: 入院時針生検
浸潤性乳管癌であった。
- b: 手術標本
強い繊維化と壊死、小葉、乳管の萎縮がみられ、明らかな腫瘍細胞は見出せなかった。

(doxorubicin 60mg/m² + cyclophosphamide 600mg/m²) を3週間毎に4回行なった。その後、主に肝転移に対する治療を目的としてtrastuzumab (2mg/kg/週) を再開、capecitabine (2,400mg/日、3週間内服1週間休薬) を開始、また骨転移による骨折や疼痛を予防するためにpamidronate disodium (90mg/4週) を続けた。術後化学療法開始後4ヶ月で肝転移が、7ヶ月で骨転移が、画像上それぞれ消失した。術後療法開始9ヶ月後にふらつきの訴えがあり脳転移が判明したが、30Gyの全脳照射で消失した。照射6ヶ月後の頭部CT画像にも異常は見られていない。現在初診から21ヶ月が経過するが、外来にて化学療法を続けながら存命中である。

考 察

遠隔転移を伴う乳癌は、治療を行っても最終的に治癒を得ることは困難であり、治療の目的はQOLの改善や延命である。今回の症例は種々の化学療法、手術、放射線療法を行い、原発巣および転移巣の治療を続け

てきた。術前化学療法後の切除標本には癌細胞が見出せないpCRの状態であり、また肝転移も縮小したことからpaclitaxelとtrastuzumabが著効したといえ、術後もAC療法に切り替えることなく同薬剤を続行した方がより転移巣に有効であった可能性を否定できず、悩ましい症例であった。2004年に出版された乳癌薬物療法のガイドラインの中に「転移性乳癌において化学療法によって奏功した場合または不変であるとき、さらに同じ化学療法を継続すべきか」という問いがあり、いくつかの論文に基づき「アンスラサイクリンを含む治療またはCMFにおいて、副作用が軽度の場合は治療の継続が推奨される」と結論している⁴⁾。しかし、taxaneはanthracyclinよりはるかに新しい薬剤であり、継続治療を推奨すべきevidenceはまだ集積されておらず、また至適投与期間も明らかでない。taxaneを用いたネオアジュバント療法の研究を数多くレビューした文献の中で術前taxaneによりpCRとなった症例に術後もtaxaneを継続投与すべきか否かの結論は出ていないが、術後は術前と交差耐性のない薬剤を用いるべきではないかと述べられている⁵⁾。しかしながら自験例は初診時から明らかな遠隔転移を伴う症例であり、これらの結果を拡大解釈するのはふさわしくないかもしれない。paclitaxelとanthracyclinに交差耐性のないことはよく知られている⁶⁾。進行、再発乳癌においてanthracyclinを含むレジメンとtaxaneの治療効果はほぼ同等でありどちらを先に使用しても生存率に差はなく、一次治療または二次治療としていずれかのレジメンを逐次使用するのが標準的である⁷⁾。あるいは、anthracyclinとtaxaneの同時併用により、副作用は強いが内臓転移や多発転移例において有意に奏功率が高いことが示されており⁸⁾、今回のように生命予後にかかわるような肝転移を有する場合は一次治療としてのanthracyclin、taxane同時併用という選択肢もあった。本症例は初診時既にT4cN3cM1、Stage であり、どの時点でどの薬剤をどのような順序で投与すべきか、また局所の手術が必要か否かについても非常に迷いの多い症例であった。

遠隔転移を有する乳癌の場合、原発巣の切除に意義があるか否かという問題がある。これは局所の問題と全体としての問題（生存率）を考える必要がある。まず局所のコントロールという点からは、全身化学療法や局所放射線治療が無効になった場合に予測される、原発巣増大に伴う疼痛、出血、包交の必要性や常に体表に癌を見なければならぬ患者の精神的苦痛などによるQOLの低下を防ぐ利点が考えられる。Carmicaelらは症状の安定した転移性乳癌患者20例に手術を行い、

うち17例の患者で局所が良好に保たれQOLに寄与したと報告している⁹⁾。一方、生命予後という点からは転移性乳癌患者への局所療法は意味を持たないものと長らく考えられてきた¹⁰⁾。むしろ、原発巣の切除によりかえって転移巣の増大をもたらすという報告もみられていた^{11,12)}。しかしながら近年、化学・ホルモン療法などの発達に伴って乳癌患者の予後は大幅に改善してきた。前述のCarmicaelらは、十分な補助療法を併用した場合、遠隔転移があっても原発巣切除により予後を改善できると結論し、転移性乳癌患者の治療方針についての再評価が必要であると提言している。

2002年Kahnらは転移性乳癌16,023例を調査報告している¹³⁾。これによれば3年生存率は、局所手術をしなかった症例で17.3%、手術をしたが断端陽性であった症例で26%、断端陰性であった症例で35%であった。さらに乳房部分切除術より乳房全切除術を受けた症例のほうが一層良好な生存率が得られたと述べている。彼らは局所手術の有無が生存率に影響を及ぼす理由として、局所のコントロールされていない癌がさらなる遠隔転移の元になるのではないかと推察している。

2006年になり転移性乳癌患者300例の5年生存率の報告も出た¹⁴⁾。これによれば局所手術をしなかった症例で12%、断端陽性あるいは不明の症例で16%、断端陰性の症例で27%の5年生存率であった。局所の癌が完全に切り切れた場合の死亡率は手術未施行例より40%減少したことになる。また転移部位が骨のみの症例に限れば80%の死亡率減少、骨以外に転移巣を有する場合でも30%の減少であり、いずれも統計上も有意差を持っており、転移性乳癌患者の乳房切除の意義が生存率の改善という点においても認められたと考えてよいだろう。

化学療法を始めとする様々な治療法の発展により、転移性乳癌患者の予後は大幅に改善されてきたが、患者一人一人に最適な治療法を選択することは容易ではない。確実な診断と細やかな経過観察、状態に応じた適切な治療を行なうための知識を積み重ねる努力が必要である。

まとめ

術前術後の化学療法併用により、局所の病理学的CRと転移巣の臨床的CRを得たHER2陽性転移性乳癌の一例を報告した。

以上は2005年9月、第2回中国四国乳癌学会地方会（徳島）にて発表した演題に若干の文献的考察を加えたものである。

文 献

- 1) Kumar N (1981) Taxol-induced polymerization of purified tubulin. Mechanism of action. *J Biol Chem* 256: 10435-10441.
- 2) Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ and Press M (2002) Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 719-726.
- 3) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J and Norton L (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344: 783-792.
- 4) 日本乳癌学会編 (2004) 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 薬物療法2004年版, p79, 金原出版, 東京.
- 5) Estevez LG and Gradishar WJ (2004) Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. *Clin Can Res* 10: 3249-3261.
- 6) Perez EA (2004) Gemcitabine and platinum combinations in patients with breast cancer previously treated with anthracyclines and/or taxanes. *Clin Breast Cancer* 4 (suppl 3): 113-116.
- 7) Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK and Wood WC (2003) Phase trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 21: 588-592.
- 8) Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, Boer AC, Janssen JT, Leys RB, Ruit JB, Goey SH, Velden PC, Kerkhofs LG, Schothorst KL, Schmitz PI, Bokma HJ, Verweij J and Seynaeve C (2005) Phase to study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch community setting trial for the clinical trial group of the comprehensive cancer centre. *J Clin Oncol* 23: 7081-7088.
- 9) Carmichael AR, Anderson EDC, Chetty U and Dixon JM (2002) Does local surgery have a role in the management of stage breast cancer? *EJSO* 29:17-19.
- 10) National Health and Medical Research Council (2001) Clinical practice guidelines for the management of advanced breast cancer. Prepared by the ISOURCE National Breast Cancer Centre Advanced Breast Cancer Working Group. Endorsed January 2001. www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp76syn.htm
- 11) Coffey JC, Wang JH, Smith MJF, Bouchier-Hayes D, Cotter TG and Redmond HP (2003) Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost. *Lancet Oncol* 4: 760-768.
- 12) O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, Lane WS, Cao Y, Sage EH and Folkman J (1994) Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 79: 315-328.
- 13) Khan SA, Stewart AK and Morrow M (2002) Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 132: 620-627.
- 14) Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, Chappuis PO and Bouchardy C (2006) Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 24: 2743-2749.

(受付 2006年 3月29日)

