

若年者独身女性乳癌 2 例に対する治療経験

佐藤 博子, 原田 雄功, 酒井 信光
高屋 潔, 加藤 博孝, 大江 大
高山 純, 加藤 丈人, 平 幸雄*

はじめに

一般に、若年者乳癌は予後不良と言われており¹⁾、2001年2月にスイスのSt. Gallenで開催されたInternational Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast CancerのSt. Gallen recommendation(現時点においてもっとも推奨される乳癌術後補助療法における治療指針)でも35歳未満はhigh riskとなっており、n0であっても術後の強力な補助化学療法の施行が推奨されている²⁾。特にアンストラサイクリンをベースとした補助化学療法はその他の化学療法より有効性が高いことが確認されている³⁾。

しかしながら、化学療法、とくにシクロホスファミドには卵巣機能廃絶の副作用があり⁴⁾、将来妊娠や出産を希望する患者にとっては重大な問題である。

今回、若年者独身女性乳癌を2例経験したので、その治療法、治療指針について考察する。

症 例

症例1: 28歳、女性。

主訴: 右乳房腫瘍。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 10歳、虫垂炎切除。

現病歴: 1年前より右乳房腫瘍を自覚していたが放置。次第に大きくなってきたため、平成13年4月外来受診した。

現症: 右乳房C領域に4×4cmの境界明瞭な硬い腫瘍を触知した。Dimpling signを認め、皮膚

発赤、乳頭分泌は認められなかった。同側腋窩に軟らかいリンパ節を触知した(図1)。

超音波所見: 形状不整、辺縁粗雑、内部エコー不均一な低エコーの腫瘍を認めた(図2)。

マンモグラフィ所見: 右乳房にスピキュラを伴う不整形、高濃度の腫瘍、区域性に広範囲に分布する微細石灰化を認め、カテゴリーVであった(図3)。

穿刺吸引細胞診: class V。

治療経過: 手術目的に4月中旬入院し、胸筋温存乳房切除術(Bt+Ax+Ic)を施行した。

病理組織学的所見: 浸潤性乳管癌(充実腺管癌+硬癌)、ly1, v0, Bloom-Richardson組織異型度分類grade III, n(+): level I (3/18), level II (0/5), Rotter (0/1), level III (0/2), ER陰性, PR 70%陽性。

術後治療経過: 経過良好にて第9病日に退院し、病理結果を確認後5月初旬よりCEF療法(CPA 300 mg+EPI 60 mg+5-FU 750 mg, day 1, 8, q4w)を開始したが、嘔気、食欲不振強いため、3クール施行後、中止とした。8月よりゴセレリン(Gn-RHアナログ)およびタモキシフェン(抗エストロゲン剤)の併用療法を開始し、現在も継続中である。

症例2: 32歳、女性。

主訴: 右乳房腫瘍。

既往歴: アトピー性皮膚炎。

現病歴: 平成9年1月に右乳房腫瘍に気づき当院を受診。超音波、マンモグラフィ上所見はなく、その後は経過観察していなかった。平成12年9月頃より腫瘍の増大傾向を認めた。6ヶ月間英国留学し帰国後、平成13年4月に外来受診した。

仙台市立病院外科

* 病院事業管理者



図1. 症例1 現症
FNABCにて class V T₂N₀M_x



図4. 症例2 現症
FNABCにて class V T₂N₁M_x

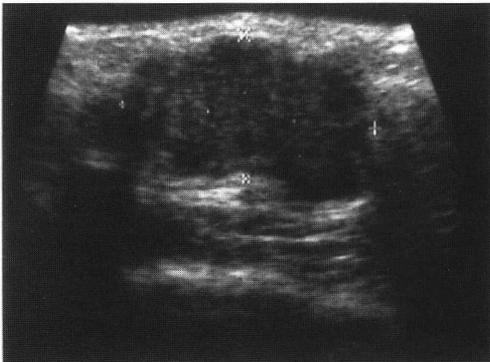


図2. 症例1 超音波所見
形状不整，辺縁粗雑，内部エコー不均一な低エコーの腫瘍を認めた。



図5. 症例2 超音波所見
形状不整，辺縁粗雑，内部エコー不均一な低エコーの腫瘍を認めた。

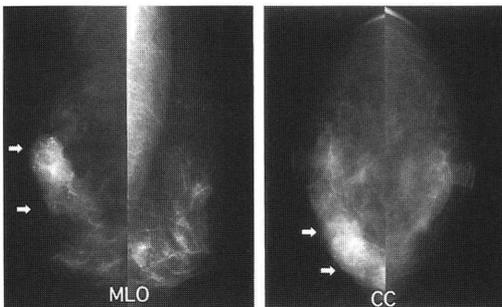


図3. 症例1 マンモグラフィ所見
右乳房にスピキュラを伴う不整形，高濃度の腫瘍，区域性に分布する微細石灰化を認めた(→)。カテゴリーV。

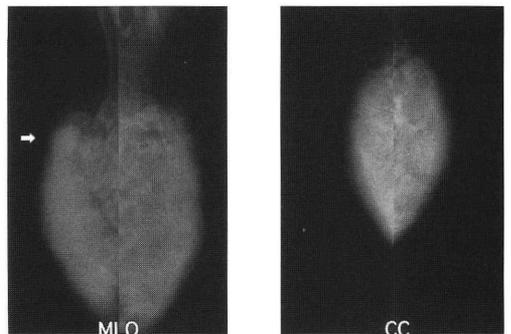


図6. 症例2 マンモグラフィ所見
右乳房に境界明瞭な腫瘍陰影認められた(→)。カテゴリーIII。

現症：右乳房C領域に2.7×2.5 cmの境界明瞭な硬い腫瘍を触知，可動性良好であった。Dimpling signを認め，乳頭分泌は認められなかった。腫瘍直上の皮膚色の変化が認められ，同側腋窩に硬いリンパ節を触知した(図4)。

超音波所見：形状不整，辺縁粗雑，内部エコー不均一な低エコーの腫瘍を認めた(図5)。

マンモグラフィ所見：右乳房に境界明瞭な腫瘍陰影認められ，カテゴリーIIIであった(図6)。

穿刺吸引細胞診：class V。

治療経過: 手術目的に4月中旬に入院し、乳房温存手術 Bq (70° 2.5 cm) + Ax を施行した。術中迅速診断にて断端陰性を確認した。

病理組織学的所見: 浸潤性乳管癌 (乳頭腺癌), Bloom-Richardson 組織異型度分類 grade I, n(+) level I (3/35), level II (0/4)。ER 陽性 (陽性率 80%), PR 陽性 (陽性率 40~80%)

術後治療経過: 経過良好にて第17病日に退院し、病理結果を確認後タモキシフェンの内服を開始した。5月中旬より6月下旬まで右温存乳房に対し放射線照射 (50 Gy/25 Fr) 施行した。放射線照射終了後より CEF 療法 (CPA 300 mg + EPI 40 mg + 5-FU 500 mg, day 1, 8, q4w) を開始したが、嘔気、食欲不振強く3クールで中止し、現在ゴセレリンおよびタモキシフェンの併用療法を継続中である。

考 察

若年者乳癌は予後不良といわれており術後の強力な補助療法が必要とされている。しかしながら、補助療法の副作用による卵巣機能廃絶は妊娠、出産に影響を与える重要な問題であり、治療の選択が難しい。今回経験した2症例ともリンパ節転移陽性であったので St. Gallen で推奨されたリンパ節転移陽性患者に対する治療方針が求められた²⁾。ホルモンレセプター陽性の閉経前患者に対しては、Ovarian ablation (Ovarian ablation の方法としては、卵巣摘除、放射線療法、および Gn-RH アナログがあり、Gn-RH アナログによる治療は少なくとも2年間が推奨される) にタモキシ

フェンの併用、タモキシフェンに化学療法の併用、あるいは、Ovarian ablation, タモキシフェン、化学療法の組み合わせが、ホルモンレセプター陰性の閉経前患者に対しては化学療法が治療選択肢としてあげられる (表1)。

症例1に関しては、病理結果報告時にホルモンレセプターの結果がでていなかったために、ホルモンレセプターが陽性、陰性に関わらず推奨されている化学療法を開始した。症例2に関しては、ホルモンレセプターが陽性であったためにタモキシフェンの内服を開始し、照射終了後化学療法を施行した。しかし、2症例ともに副作用が強くなり、化学療法を中止した。ホルモンレセプターが陽性であったため、ゴセレリン、タモキシフェンの併用療法に変更した。

閉経前乳癌患者に対する術後補助療法の有用性の比較にいくつか Trial が報告されているので紹介する。

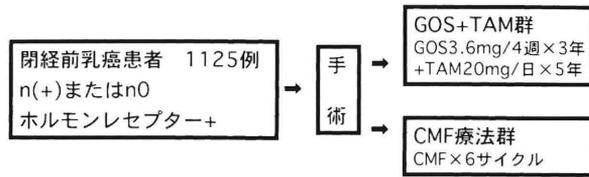
ABCSCG 試験³⁾では ER 陽性でリンパ節転移陽性または陰性の乳癌患者 1,125 例を対象として、ゴセレリン+タモキシフェン併用投与 (GT 群) と CMF (CPA 600 mg/m³ + MTX 40 mg/m³ + 5-FU 600 mg/m³, day 1, 8) 投与 (C 群) を比較した。GT 群は C 群に比べて Event-free-survival (EFS) に有意な改善が認められた。特に CMF 療法後に無月経が発現した患者は、月経継続例に比べて EFS、生存率に有意な改善が認められ、このことは化学療法の主要な効果の1つが卵巣機能抑制であることを示している (図7)。

これらの結果は、GROCTA⁶⁾によっても裏付け

表1. リンパ節転移陽性患者に対する治療方針 (2001.St. Gallen)

	患者群	治療法
閉経前	ER or PgR (+)	Ovarian ablation ± TAM TAM + Chemotherapy Any combination
	ER and PgR (-)	Chemotherapy
閉経後	ER or PgR (+)	TAM + Chemotherapy
	ER and PgR (-)	Chemotherapy

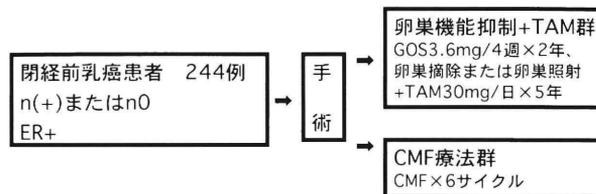
Ovarian ablation = 卵巣摘除/放射線療法/Gn-RH アナログ
Any combination = Ovarian ablation ± TAM ± Chemotherapy



EFS (Event-free survival) : GOS+TAM > CMF
 CMF療法で無月経発現例の方が非発現例に比べて再発率、死亡率が低値

RFS (Relapse-free survival) : GOS+TAM > CMF
 特にリンパ節転移4個以上、or PgR(+)

図7. 閉経前乳癌術後補助療法におけるゴセレリン+タモキシフェン併用療法とCMF療法の有用性の比較
 ABCSG-5 Trial
 Austrian Breast Cancer Study Group, 1999年(文献5)より引用)



再発例、死亡例に有意差なし
 10年生存率、10年EFSに有意差なし

図8. 閉経前乳癌術後補助療法におけるゴセレリン+タモキシフェン併用療法とCMF療法の有用性の比較
 GROCTA 02 Trial
 Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group, 2000年(文献6)より引用)

られている。閉経前のER陽性でリンパ節転移陽性または陰性の乳癌患者244例をGT群とC群に割り付けたところ、10年EFSあるいは10年生存率に関して両群に有意差が認められなかった(図8)。以上の結果は、ER陽性またはPR陽性の閉経前乳癌患者に対する補助療法としてGT療法はCMF療法と同等かあるいはそれ以上の効果を有することが示されている。

また、アンストラサイクリンをベースとした補助化学療法はCMF療法より有効性が高いことが確認されている。Canada Clinical Groupにより報告された閉経前乳癌のリンパ節転移陽性患者におけるCEF療法とCMF療法の比較であるが⁷⁾、Relapse-free-survival (RFS), Overall survival (OS)ともにCEF療法に有意に良好な結果が認め

られている(表2)。

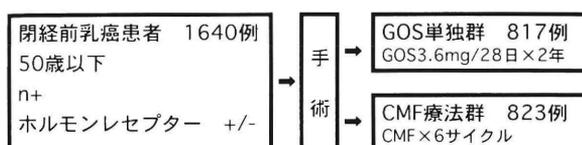
今回の2症例が、GT療法を終了した場合、CMF療法と同等かあるいはそれ以上の効果を期待することができる。実際2症例に施行したCEF療法は、CMF療法より有効性が高いが、GT療法との比較はなされていないので、今後比較検討が必要になるものと考えられる。

しかしながら、化学療法による卵巣機能廃絶の副作用は、非可逆的で妊娠、出産を希望する患者にとっては重大な問題である。ZEBRA Trial⁸⁾によると無月経誘発頻度はCMFでは60%、ゴセレリンでは95%であった。CMFでは非可逆的であるが、ゴセレリンは可逆的で追跡3年の時点では33%未満に低下していた(図9)。実際、ゴセレリン投与終了後妊娠、出産した症例も報告されてい

表 2. Relapse-free survival and overall survival rates⁷⁾

Group	5-Year relapse free survival			5-Year survival		
	Treatment		P	Treatment		
	CEF (%)	CMF (%)		CEF (%)	CMF (%)	
All patient	63	53	.009	77	70	.03
1-3 nodes	69	62	—	82	78	—
>3 nodes	53	39	—	70	58	—

Canada Clinical Trial Group (1998 年)



ER(-)のDFS : NC
ER(+)のDFS : CMF>GOS

無月経誘発頻度

CMF 60% (非可逆的)

GOS 95% (可逆的) 追跡3年の時点で33%

図 9. ゴセリンと CMF 療法の無月経に関する比較

ZEBRA Trial

Zoladex Early Breast Cancer Research Association, 2000 年 (文献 8) より引用)

る⁹⁾¹⁰⁾。この結果から、ホルモンレセプター陽性の閉経前乳癌患者に対し GT 療法は、CMF 療法にかわる有用性の高い治療法である可能性があり、卵巣機能抑制の可逆性において優れているといえる。

以上の結果から今回経験した 2 症例に対し、まず CEF 療法を施行したが、卵巣機能の保持を考慮し、CPA は経口ではなく静注で施行した。しかし、副作用が強いため CEF 療法は中止し、ホルモンレセプターがいずれの症例も陽性であったため、GT 療法を開始した。今後 GOS は 2 年間、TAM は 5 年間継続する予定である。

結 語

若年者独身女性乳癌を 2 例経験した。生存率、無再発生存率、さらに患者の quality of life に配慮し、エビデンスに基づいた最善の治療法を選択することが重要である。

文 献

- 1) Kim SH et al: Women 35 years of younger have higher locoregional relapse rate after undergoing breast conservation therapy. J Am Coll Surg **187**: 1-8, 1998
- 2) Goldhirsch A et al: Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J Clin Oncol **19**: 3817-3827, 2001
- 3) Coombs RC et al: Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: Result of a randomized trial. J Clin Oncol **14**: 35, 1996
- 4) Bines J et al: Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol

- 14: 1718-1729, 1996
- 5) Jakesz R et al: Comparison of adjuvant therapy with tamoxifen and goserelin versus CMF In premenopausal Stage I and II hormone responsive breast cancer patient: Four-year results of Austrian Breast Cancer Study Group Trial 5. Proceedings of ASCO, 1999
 - 6) Boccard F et al: Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/peri menopausal breast cancer patients: Results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 study randomized trial. J Clin Oncol **18**: 2718-2727, 2000
 - 7) Levine MN et al: Randomized trial of cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, in premenopausal women with node-positive breast cancer. J Clin Oncol **16**: 2651-2658, 1998
 - 8) Jonat W: ZOLADEX™ (goserelin) vs. CMF as adjuvant therapy in pre-/peri menopausal node positive breast cancer: First efficacy results from the ZEBRA study. Eur J Cancer **36** (Suppl 5), 2000
 - 9) 福田 俊 他: 酢酸ゴセレリン投与終了後に妊娠出産した術後乳癌の1例. 乳癌の臨床 **13**: 373-376, 1998
 - 10) 林 英一 他: 乳癌術後LH-RH agonist投与終了後に妊娠出産した1例. 日臨外会誌 **60**: 38-41, 1999