

<外科>

- ① 術前化学療法と乳房切除・腹直筋皮弁再建術を施行した局所進行乳癌の1例
- ② 田中智子
- ③ 栗栖佳宏、赤木真治、加納幹浩、藤解邦生、櫛谷 桂*
- ④ 広島医学
- ⑤ 62巻11号 P542-545 2009年

術前化学療法と乳房切除・腹直筋皮弁再建術を施行した 局所進行乳癌の1例

田中 智子¹・栗栖 佳宏¹・赤木 真治¹
加納 幹浩¹・藤解 邦生¹・櫛谷 桂²

I. 緒 言

局所進行乳癌は手術単独による根治性の獲得が困難であることから、集学的治療が選択される。今回、局所進行乳癌に対する術前化学療法施行中、手術時期決定に苦慮したものの、手術で根治性と整容性が得られ、術後補助化学療法を追加することで再発なく経過している症例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：57歳，女性。

主 訴：右乳房腫瘍と出血・浸出液漏出。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：17歳時，虫垂切除術。

現病歴：2005年1月頃より右乳房腫瘍を自覚するも放置，徐々に腫瘍の増大と出血，浸出液を伴うようになり，2007年4月より急速な腫瘍増大を来したため，5月当院受診した。

来院時現症：右乳房全体を占める14×11cm大の広範な皮膚浸潤と潰瘍を伴う巨大腫瘍を認めた(図1a)。胸筋固定は認めたが，胸壁固定は認めなかった。右腋窩に硬いリンパ節を数個触知した。

胸部造影CT所見：右乳腺をほぼ置換する12×10×5cmの不均一に造影される巨大腫瘍を認めた(図1b)。大胸筋への浸潤は疑われるが，胸壁浸潤は認めず，右腋窩と右鎖骨下に最大2cm大，複数のリンパ節腫大と右傍胸骨に数個のリンパ節腫大を認めた。そのほかの遠隔臓器への転移は認められなかった。

来院時検査所見：白血球数14,200/μl，CRP 0.6 mg/dlと炎症反応は軽度上昇していたが，貧血は認めなかった。CEA 5.47 ng/dl，CA15-3 5.1 U/mlで腫瘍マーカー上昇は認めなかった。

腫瘍生検結果：invasive ductal carcinomaと診断，ER(-)，PgR(-)，HER2(3+)であった。

治療方針：以上より，右進行乳癌(T4bN3bM0，

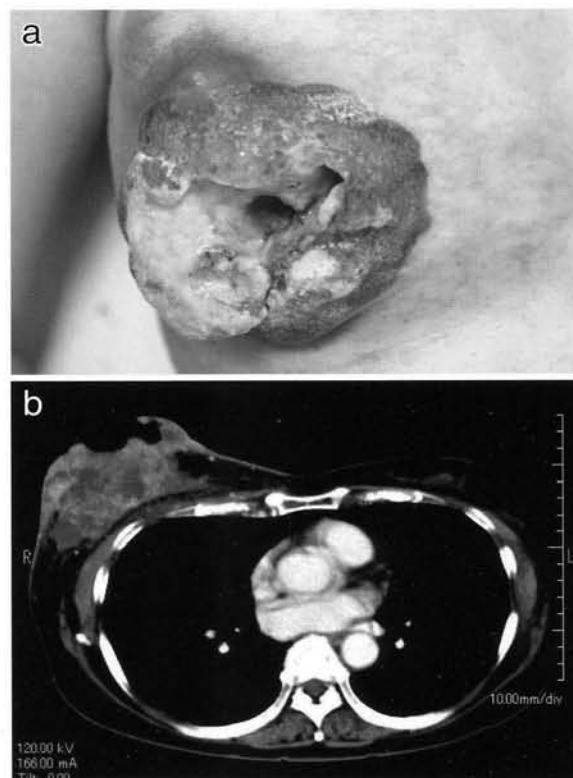


図1 初診時所見

- a: 初診時局所所見；右乳房の14×11cm大，皮膚浸潤と潰瘍を伴う巨大腫瘍。
b: 初診時胸部造影CT；右乳腺をほぼ置換する12×10×5cmの巨大な腫瘍を認める。

Stage III C)と診断した。診断時点で手術による癌の完全摘出困難と考え，down-stage目的で術前化学療法を行うこととした。

治療経過：2007年6月よりFEC療法(fluorouracil 700 mg/body，epirubicin 80 mg/body，cyclophosphamide 700 mg/body，3週毎投与)を開始した。

¹Tomoko Tanaka, ¹Yoshihiro Kurisu, ¹Shinji Akagi, ¹Mikihiro Kanou, ¹Kunio Toge, ²Kei Kushitani: A case of advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy underwent mastectomy plus inferior lateral rectus abdominis musculocutaneous flap repair. ¹Department of Surgery, Mazda Hospital, Mazda Corporation. ²Department of Pathology, Hiroshima University.

¹マツダ(株)マツダ病院外科

²広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学講座

4クール終了時腫瘍は縮小傾向を認め(図2a)、胸部CTでも初診時に指摘された鎖骨下・傍胸骨リンパ節腫大は消失、腫瘍は縮小傾向を認めた(図2b)。PET検査でも原発巣と腋窩リンパ節以外の遠隔リンパ節、他臓器の集積を認めなかった。遠隔転移を認めないこと、腫瘍縮小効果を認めるが腫瘍部の多量の浸出液のため日常生活に支障を来し早期の手術希望があったこと、化学療法継続による切除範囲縮小が期待されるものの乳房温存希望がないことから、治療効果判定と根治目的の手術を行うこととした。

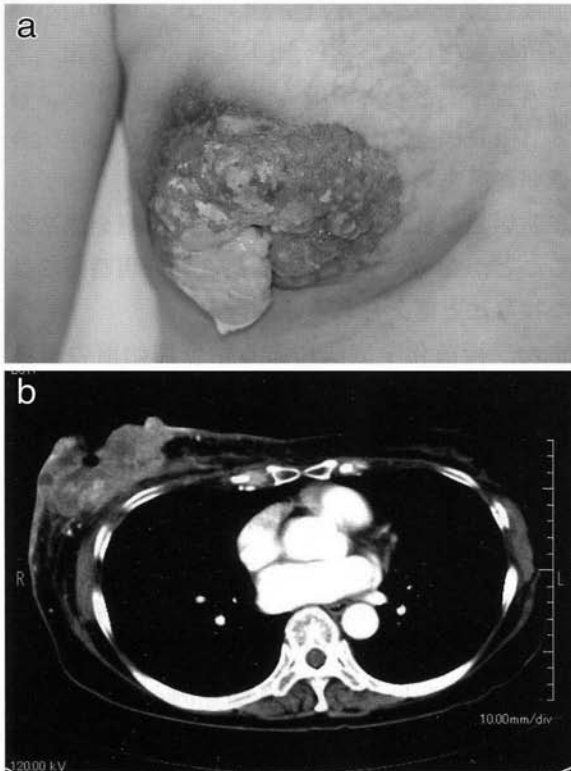


図2 化学療法開始3ヵ月後

- a: 局所所見: 腫瘍は9.5×7.8cmまで縮小。
 b: 胸部造影CT: 腫瘍は11×5×4cmであり、面積比で54%の縮小率である。

手術所見: 2007年9月に手術(右Bt+Ax: レベルII+α, 腹直筋皮弁による乳房再建術)を施行した。根治的切除により右前胸部の皮膚欠損は14×12cm大となったため、右下腹部より下側方腹直筋皮弁(ILRAM flap; inferior lateral rectus abdominis musculocutaneous flap)を皮膚欠損部と同じ形状に作製、右季肋部の皮下トンネルを通し前胸部に挙上した(図3a)。筋皮弁はナイロン糸で胸部皮膚と固定し、腋窩に持続陰圧式ドレーンを留置、腹直筋欠損部は一期的に縫合閉鎖し手術を終了した(図3b)。

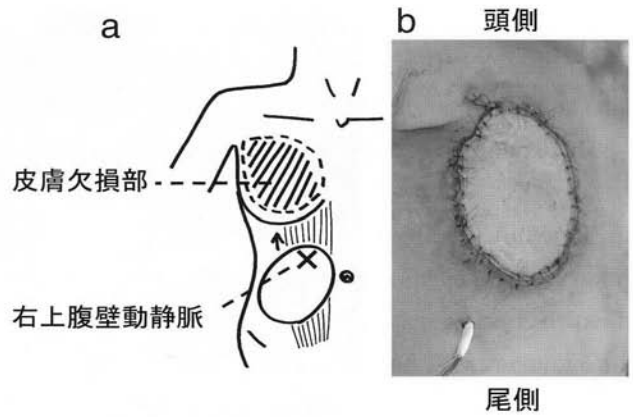


図3 手術所見

- a: 手術シェーマ: 右下腹部より右上腹壁動脈を茎とする下側方腹直筋皮弁を作成。
 b: 乳房再建術後の局所所見。

病理所見: 大型、多角形で多形性、核クロマチンの粗大な凝集と核分裂像が顕著な腫瘍細胞が、胞巣内に管状、乳頭状構造を伴い浸潤性増殖する像を認め、invasive ductal carcinomaと診断した(図4a)。術前同様ER(-), PgR(-), HER2(3+)であった。リンパ節は提出した33個中3個に転移を認めた。化学療法の治療効果は組織学的治療効果判定基準に従いgrade 1b(中等度)相当と診断した(図4b)。

術後経過: 術後経過良好で、第21病日よりtrastuzumab + paclitaxel (trastuzumab 初回4 mg/m³, 2回目以降2 mg/m³ + paclitaxel 80 mg/m³) weekly投与による補助化学療法を開始した。上記8クール施行後trastuzumab(初回8 mg/m³, 2回目以降6 mg/m³)3週毎投与に切り替え経過観察を行い、術後24ヵ月経過した現在、再発・転移は認めていない。また、下側方腹直筋皮弁再建後の右前胸部は左と比較しボリュームの差をほぼ認めず(図5)、患者は衣類や下着の着用についてまったく制限や不都合を感じることなく生活し、社会復帰を行うことができています。

Ⅲ. 考 察

局所進行乳癌は、欧米ではUICC TMN病期分類第6版(2002年)におけるT(原発巣)4,あるいはN(所属リンパ節)3を有する症例である。本邦の乳癌取扱い規約第15版では、遠隔転移のない(M0), T4(N0-2)のⅢb期とN3(T0-4)のⅢc期を局所進行乳癌として扱う。治療方針は、明らかな遠隔転移を認めないものの、遠隔転移の危険性が極めて高いと考えられる集団であるため、集学的な治療が考

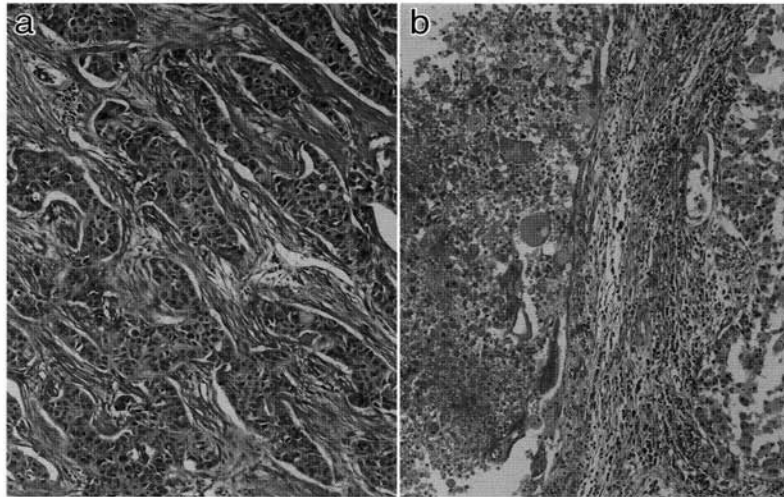


図4 病理組織学的所見

- a: 核クロマチンの粗造な凝集と核分裂像を示す細胞の胞巣状、管状または乳頭状構造を伴う浸潤性増殖を認めた。
 b: 一部に腫瘍細胞の消失を認めた。

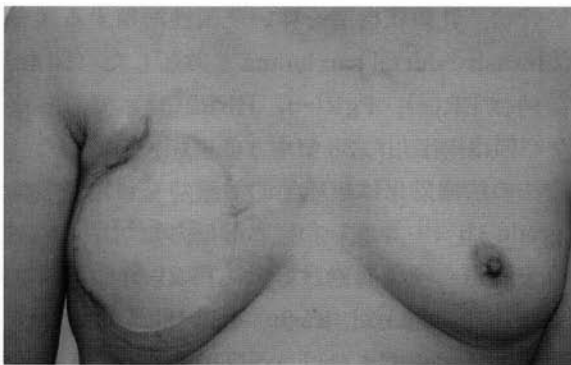


図5 術後2年の局所所見

皮弁再建部と左乳房とのボリューム差はほとんど認めない。

慮される^{1),2)}。

切除不能進行乳癌に対する術前化学療法は1970年代より施行されるようになり、腫瘍縮小による切除可能症例の増加が期待された。現在は大規模臨床試験などでもその効果が証明され³⁾、進行乳癌に対する術前化学療法は、切除を可能にすることを第一の目的とした標準治療となっている⁴⁾。また、術前化学療法は切除可能早期乳癌、切除不能局所進行乳癌ともに広く行われ⁵⁾⁻⁹⁾、病期やレジメンの差はあるものの、奏効率は平均75%程度得られるようになってきている。NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) のガイドラインでは、術後薬物療法として有用性が証明されているアンスラサイクリン (doxorubicin または epirubicin)、あるいはタキサン (paclitaxel または docetaxel) ベースの薬剤を局所進行乳癌に対する術前化学療法に使用することが

望ましいとされており、またこれら2剤を逐次投与することが奏効率、pCRとも高く¹⁰⁾、現時点では最適な投与方法と考えられる。

また、術前化学療法による治療開始前の組織学的診断による予測因子は重要であり^{11),12)}、HER2 (human epithelial growth factor receptor 2) 陽性症例では、trastuzumabを併用することにより、術前化学療法においてもpCRを著明に上昇させる (非併用群25% vs 併用群65%) ことも報告されている¹³⁾。

近年乳がん検診の普及などにより早期発見される乳癌症例も少なくないが、本症例のように初診時すでにStage III C以上の進行乳癌症例も日常診療でしばしば遭遇する。画像診断による局所の広がり・リンパ節転移・遠隔転移の評価と、腫瘍生検によるホルモンレセプター・HER-2などの予測因子の判定を行い、エビデンスレベルの高い化学療法を組み合わせで行うことが生命予後の点から最善と考えられる。また、乳房切除に伴う皮膚欠損に対する下側方腹直筋皮弁を用いた一期的乳房再建は、広背筋皮弁や水平腹直筋皮弁と比較しても、術後合併症の少なさや手技の容易さの点で一般外科医が行う乳房再建術式として有用な手技であると考えられた¹⁴⁾。

本症例は術前化学療法と手術治療、さらに術後補助化学療法を追加することにより、初診時から2年以上が経過しているが、転移・再発を認めておらず集学的治療が著功した症例と考えられる。ただし、術前化学療法をFEC4クールで終了しており、腫瘍縮小効果があったとはいえ、根治手術により右前胸

部の皮膚欠損は大きなものとなった。皮膚欠損範囲の縮小または乳房温存目的であれば、アンストラサイクリンの上限量までFEC療法を施行し、さらにtrastuzumab + paclitaxelを追加して腫瘍の縮小を図ることも選択肢の一つとして挙げられ、本症例の反省点でもあった。「どのタイミングで手術を行うか」について議論の分かれるところであり、今後のさらなる検討が必要であると考えられた。

IV. 結 語

局所進行乳癌に対し、術前化学療法を施行し、腫瘍縮小傾向を認めたものの腫瘍からの浸出液流出が多く、広範囲の右乳房切除および腹直筋皮弁再建を施行した1例を経験した。術前化学療法を選択した場合、手術のタイミングの決定は議論の分かれるところであり、患者の乳房温存希望や手術侵襲度などさまざまな点で今後のさらなる検討が必要であると考えられた。

文 献

- 1) 重川 崇, 竹内英樹, 三角みその, ほか: 切除不能乳癌 (原発性局所進行乳癌および転移性乳癌) の治療, 外科治療: 98: 686-693, 2008.
- 2) 日本乳癌学会編: 科学的根拠に基づく乳癌治療ガイドライン 薬物療法 2007年版. 金原出版, 東京, 2007.
- 3) Bear HD, Anderson S, Brown A, et al: The effect on tumor response of adding sequential preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27, J Clin Oncol: 21: 4165-4174, 2003.
- 4) 山城大泰, 戸井雅和: 進行乳癌の化学療法, 外科治療: 98: 694-701, 2008.
- 5) Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al: International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations, J Clin Oncol: 21: 2600-2608, 2003.
- 6) Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al: Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an

update, J Clin Oncol: 24: 1940-1949, 2006.

- 7) Mauri D, Pavlis N, Aoannidis JP: Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer; a meta-analysis, J Natl Cancer Inst: 97: 188-194, 2005.
- 8) van der Hoge JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer; results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902, J Clin Oncol: 19: 4224-4237, 2001.
- 9) Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer; nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18, J Natl Cancer Inst Monogr: 30: 96-102, 2001.
- 10) Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al: Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy, J Clin Oncol: 17: 460-469, 1999.
- 11) Penault-L F, Carre A, Bouchet MF, et al: Induction chemotherapy for breast carcinoma; Predictive markers and relation with outcome, Int J Oncol: 22: 1319-1325, 2003.
- 12) Petit T, Borel C, Ghnassia JP, et al: Chemotherapy response of breast cancer depends on HER-2 status and anthracycline dose intensity in the neoadjuvant setting, Clin Cancer Res: 7: 1577-1581, 2001.
- 13) Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al: Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operative breast cancer, J Clin Oncol: 23: 3676-3685, 2005.
- 14) 大塚裕一, 奈良智之, 針原 康, ほか: 下側方腹直筋皮弁を用いた乳房再建—一般外科医にも安全に施行できる方法として—, 手術: 61: 185-190, 2007.

(受付 2009-9-5)