

Paclitaxel 単剤による術前化学療法で臨床的完全奏効を認めた stage IV 進行乳癌の 1 例

吉田咲耶子^{1)*} 原田道彦²⁾ 春日好雄²⁾ 家里明日美²⁾ 大場崇旦²⁾

1) 長野県厚生連長野松代総合病院初期臨床研修医

2) 長野県厚生連長野松代総合病院乳腺内分泌外科

A Case of Stage IV Advanced Breast Cancer Showing Clinical Complete Response with Paclitaxel as Neoadjuvant Chemotherapy

Sayako YOSHIDA¹⁾, Michihiko HARADA²⁾, Yoshio KASUGA²⁾, Asumi IESATO²⁾ and Takaaki OBA²⁾

1) *Department of General Medicine, Nagano Matsushiro General Hospital*

2) *Department of Breast and Endocrine Surgery, Nagano Matsushiro General Hospital*

Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is one of the main therapies for advanced breast cancer patients. When the patients receive NAC and have to endure adverse drug reactions soon after learning that they have advanced breast cancer, not only the mental but also the physical burden may reduce their quality of life (QOL).

Taxane is one of the potent agents for breast cancer with promising single-agent activity and acceptable adverse drug reactions. We administered weekly paclitaxel (WP) to a stage IV advanced breast cancer patient as NAC. No severe adverse drug reactions were noted, so during NAC the patient was able to maintain a satisfactory QOL. Furthermore, WP showed remarkable drug efficacy, leading to clinical complete response. After WP, total mastectomy and axillary lymph node dissection were performed. Pathological findings suggested that a tiny breast cancer remained, but no lymph node metastasis was found (pT1aN0M0 stage I).

To achieve pathological complete response in advanced breast cancer patients, we will continue to pursue a more effective NAC regimen. *Shinshu Med J 61: 75–82, 2013*

(Received for publication October 12, 2012; accepted in revised form January 8, 2013)

Key words: neoadjuvant chemotherapy, advanced breast cancer, weekly paclitaxel

術前化学療法, 進行乳癌, ウィークリーパクリタキセル療法

I はじめに

現在進行乳癌に対する術前化学療法 (Neoadjuvant chemotherapy, 以下 NAC) は, 術後化学療法と比較し生存率に有意差を認めず¹⁾, 原発巣の縮小や遠隔転移の消失により手術の適応外であった症例が手術適応となること, 腫瘍の縮小により乳房温存が可能となること²⁾, 薬剤の効果判定ができること, 病理組織学的完全奏効 (pathological complete response, 以下

pCR) が得られた症例は生存率が良好であること³⁾から広く行われている。また, 一般的な抗癌剤の有害事象として嘔気・嘔吐や骨髄抑制が知られており⁴⁾, 生活の質 (quality of life, 以下 QOL) の低下が著しい症例も経験される。さらに NAC は告知から短期間で治療を開始するため, 患者は告知を受けたことによる精神的負担が大きい時期に身体的負担による QOL の低下にも耐えなければならないこととなる⁵⁾。

一般的に NAC としては anthracycline 系を第一選択とし次いで paclitaxel を用いるレジメンが広く用いられている。今回われわれは, NAC を行うにあたり精神的な負担の大きな時期の身体的な負担を軽減し,

* 別刷請求先: 吉田咲耶子 〒381-1231
長野市松代町松代183 長野県厚生連長野松代総合病院
E-mail: kouseiren@hosp.nagano-matsushiro.or.jp

QOLの低下を抑えることを目的として嘔気・嘔吐の発生頻度が少ないpaclitaxel⁴⁾をanthracycline系に先行して投与したところ、paclitaxelのみでstageⅣの進行乳癌が臨床的完全奏効（clinical complete response, 以下cCR）を得て手術可能となった症例を経験したので報告する。

II 症 例

症例：44歳，女性，主婦。

主訴：左乳房腫瘍。

既往歴，家族歴：特記事項なし。

現病歴：某年より左乳房の腫瘍を自覚，増大傾向を認めるも放置していた。1年後に左乳房の熱感・疼痛を主訴に前医を受診，左乳癌を疑われ当科紹介となった。

初診時局所所見：左乳房に約10 cmの硬結と熱感を認めた。乳頭異常分泌は認めず，腋窩リンパ節は触知しなかった。

初診時血液検査所見：血液生化学所見は血算・肝機能・腎機能を含め全て基準値内であったが，腫瘍マーカーはCEA 19.7 ng/mL（基準値，5.0 ng/mL>），NCC ST-439 7.7 U/mL（7 U/mL>），CA15-3 74.0 U/mL（30 U/mL>）と高値を示した。

初診時乳房超音波検査所見：左乳房のほぼ全体を占

める嚢胞を伴う10 cm大の腫瘍を認め，内部には乳頭状構造を認めた。浸潤性乳管癌を疑う所見であった（図1）。

初診時マンモグラフィ検査所見：左乳房ほぼ全体を占める境界明瞭な腫瘍を認め，区域性に大小の分枝状の石灰化を伴いカテゴリー5であった⁶⁾（図2）。

初診時乳腺MRI検査所見：dynamic MRIにて左乳房に早期から造影される10.5×9 cmの分葉状腫瘍とその内部に血腫と考えられる領域を認めた（図3 a）。左腋窩には1.7 cmの腫大したリンパ節を認めた。リンパ門は認めず転移が疑われた。

骨シンチグラフィ所見：骨転移を疑う異常集積を認めなかった。

初診時FDG-PET/CT検査所見：左乳房，左鎖骨上窩リンパ節，左前縦隔リンパ節，左腋窩リンパ節に集積を認めた（図4 a）。肺転移，肝転移を疑う所見は認めなかった。

穿刺吸引細胞診検査所見：大型の異型細胞からなる乳頭状や管状の細胞集塊を認め，乳頭腺管癌と考えられた（図5 a）。

病理組織学的検査所見（針生検）：Hematoxylin-Eosin（以下HE）染色にて腺腔形成性の癌巣が浸潤性に増殖し，間質への浸潤が見られ，乳頭腺管癌と診断された（図5 b）。免疫組織化学所見にてestrogen

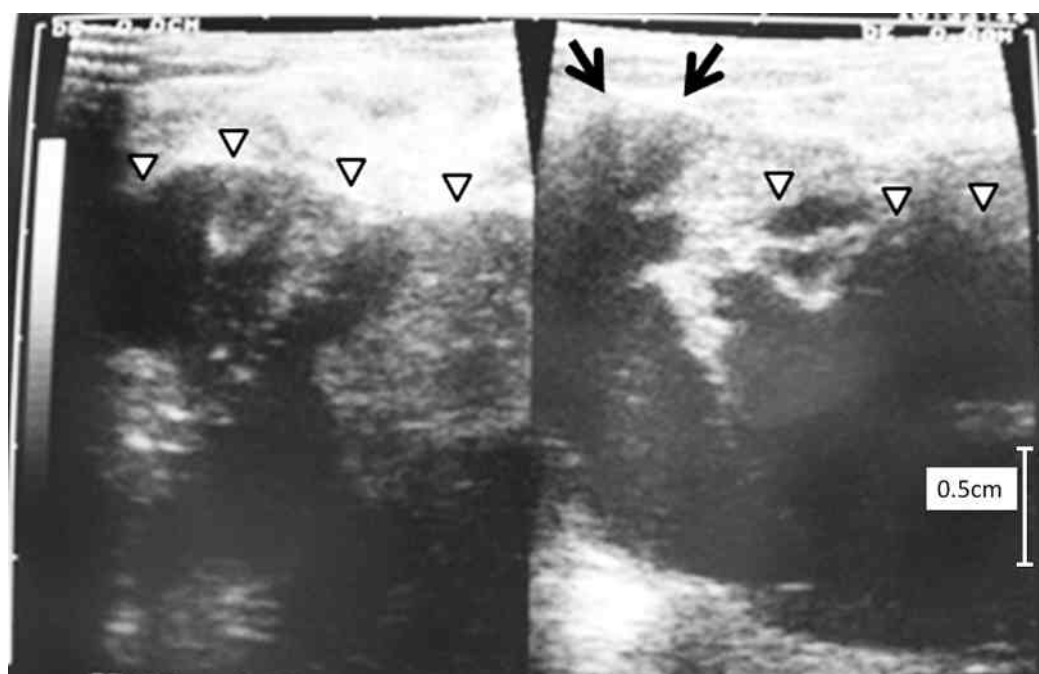


図1 初診時乳房超音波検査所見

腫瘍は左乳房のほぼ全体を占め，100×90 mmの境界一部不明瞭な嚢胞を持つ巨大腫瘍で（▽），嚢胞内部には乳頭状構造を認めた。前方境界線の断裂（→）と後方エコーの減弱を認めた。

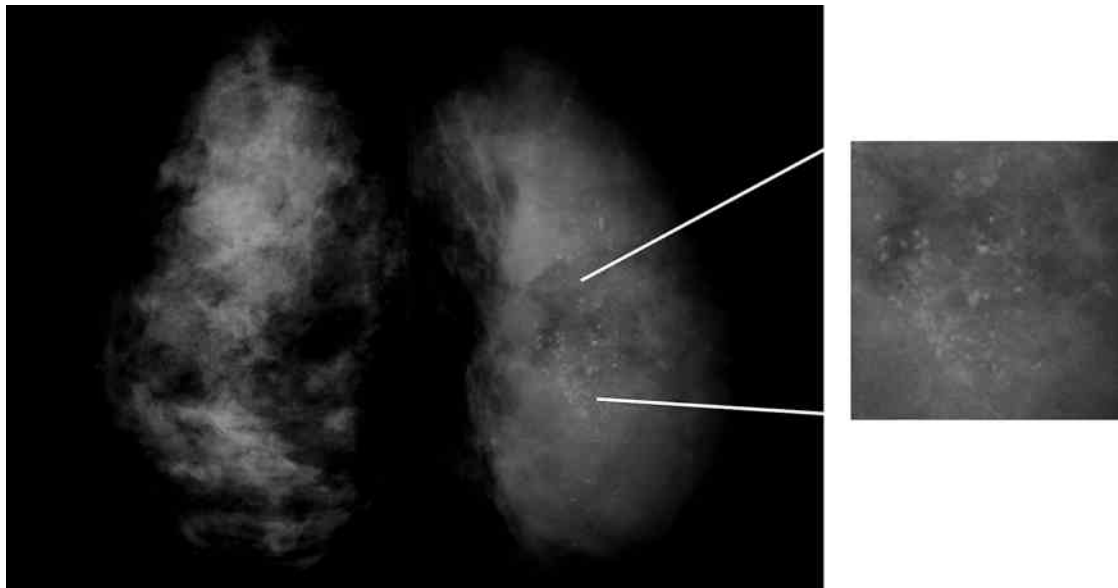


図2 初診時マンモグラフィ検査所見 (Mid-lateral oblique)
左乳腺ほぼ全体を占める境界明瞭な腫瘤を認め、区域性に大小の分枝状の石灰化を伴いカテゴリー5と診断した。

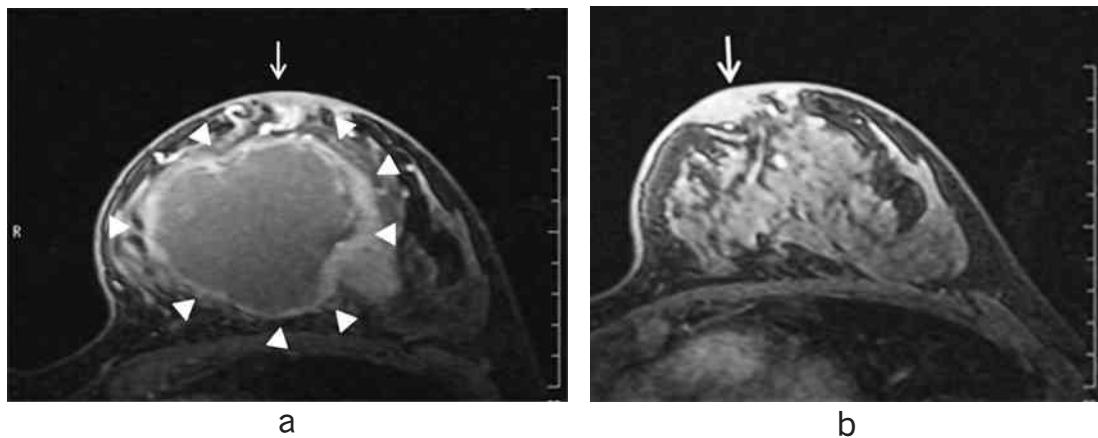


図3 乳腺 MRI 検査所見 (a:初診時, b:術前化学療法後)
dynamic MRIにて左乳房に10.5×9 cmの分葉状腫瘤とその内部に血腫を疑う領域を認めた(a)。術前化学療法後は左乳腺腫瘤を認めなかった(b)。腫瘤(△), 乳頭(→)。

receptor (以下 ER) 3+, progesterone receptor (以下 PgR) 3+, human epidermal growth factor type2 (以下 HER2) 1+であった。

以上より左乳癌 T4N3M1, stage IV と診断した。NACとしてweekly paclitaxel (以下WP) 療法 (paclitaxel 100 mg/m²) を3週投与, 1週休薬で6クール施行(約6カ月間)した。有害事象共通用語規準⁷⁾による有害事象としてはGrade1の悪心, Grade2の脱毛, めまい, しびれ, 月経停止を認めたが, 薬剤の減量または中止を要するような有害事象は発現しなかった。また日常生活にはほとんど支障はなかった。

NAC 施行後局所所見: 左乳房の腫瘤は触知しなかった。血液検査所見: 腫瘍マーカーは全て基準値内

となり, 血算・肝機能・腎機能を含め, 血算生化学検査は全て基準値内であった。

乳房超音波検査所見: 明らかな腫瘤は認めなかった。

乳房 MRI 検査所見: 左乳腺腫瘤は認めず (図3 b), 左腋窩リンパ節腫大も認めなかった。

FDG-PET/CT 検査所見: 左乳房全体への集積は著明に低下していた。左鎖骨上窩リンパ節, 左前縦隔リンパ節, 左腋窩リンパ節の集積は認めなかった (図4 b)。肺転移, 肝転移を疑う所見は認めなかった。

固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン⁸⁾に当てはめると, NAC の効果判定は「標的病変 (左乳房腫瘤・左腋窩リンパ節) は完全消失」と判断された。

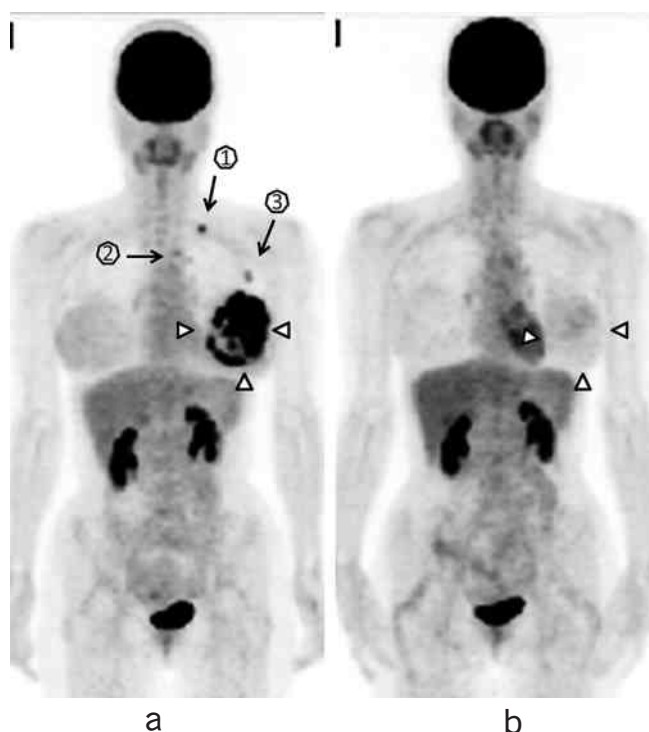


図4 FDG-PET/CT 検査所見 (a:術前化学療法前, b:化学療法後)
左乳房 (Δ), 左鎖骨上窩リンパ節 (→①), 左前縦隔リンパ節 (→②), 左腋窩リンパ節 (→③) に集積を認めた(a)。左乳房全体への集積は著明に低下し (Δ), 左鎖骨上窩リンパ節・左前縦隔リンパ節・左腋窩リンパ節への集積は認めなかった(b)。

以上より, cCR であり手術適応と判断した。初診時の腫瘍は大きかったこと, FDG-PET/CT 所見では左乳房に淡い集積を認め腫瘍細胞の残存が否定できなかったことから, 患者と相談の上, 左乳房全摘術および腋窩リンパ節郭清術を行った。

摘出標本断面所見: 乳腺内にやや赤みを帯びた充実性の腫瘍を認めた。辺縁不整でスピキュラを伴い, 一部脂肪浸潤を認めた。

病理組織学的検査所見: 乳頭腺管癌, g, ly0, v0, n0, nucleargrade2。腫瘍の大部分は線維に置換され組織球の浸潤や石灰化を伴い, 癌の遺残は 2 mm であった (図 5 c)。NAC の病理学的効果判定⁹⁾は Grade2b であった。

術後は EC 療法 (epirubicin 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m²) を 3 週に一回投与, 4 クール施行した。さらにホルモン療法 (tamoxifen 20 mg/日) を 5 年間行う予定である。現在術後約 2 年経過し, 無再発生存中である。

III 考 察

乳癌における NAC には次のような利点がある。①遠隔転移があり, 根治手術の適応とならない症例が転

移巢の消失により手術可能となる, ②腫瘍が大きく乳房温存術の適応でない症例では腫瘍縮小により温存術の適応となる²⁾, ③温存術が可能な症例でも切除範囲の縮小により整容性が向上する, ④抗癌剤の効果判定が可能であることで効果のない薬剤投与を回避したり, 術後に治療効果の高い薬剤が選択可能となる, ⑤ NAC で pCR を得られた症例は生存率が良好とされる³⁾。本症例は stage IV であり根治手術は適応外であったが, NAC が奏効し, 画像上腫瘍および遠隔転移巢が消失し cCR を得られたため, 根治手術が可能となった。

HER2陰性転移性乳癌に対する一次化学療法としては anthracycline または taxane を含む治療が乳癌診療ガイドラインで推奨 Grade A として勧められており¹⁰⁾⁻¹²⁾, taxane 系単剤での NAC も行われている。Buzdar ら¹³⁾の報告によると paclitaxel 単剤の効果と FAC 療法 (fluorouracil + doxorubicin + cyclophosphamide) の効果を比較したところ臨床的な奏効率は前者が 80 % で後者が 79 %, CR は前者が 26 % で後者が 24 % と, 同等であった。

Anthracycline 系薬剤は有害事象として, 悪心・嘔吐, 白血球減少, 食欲不振, 脱毛, 血管漏出時の血管

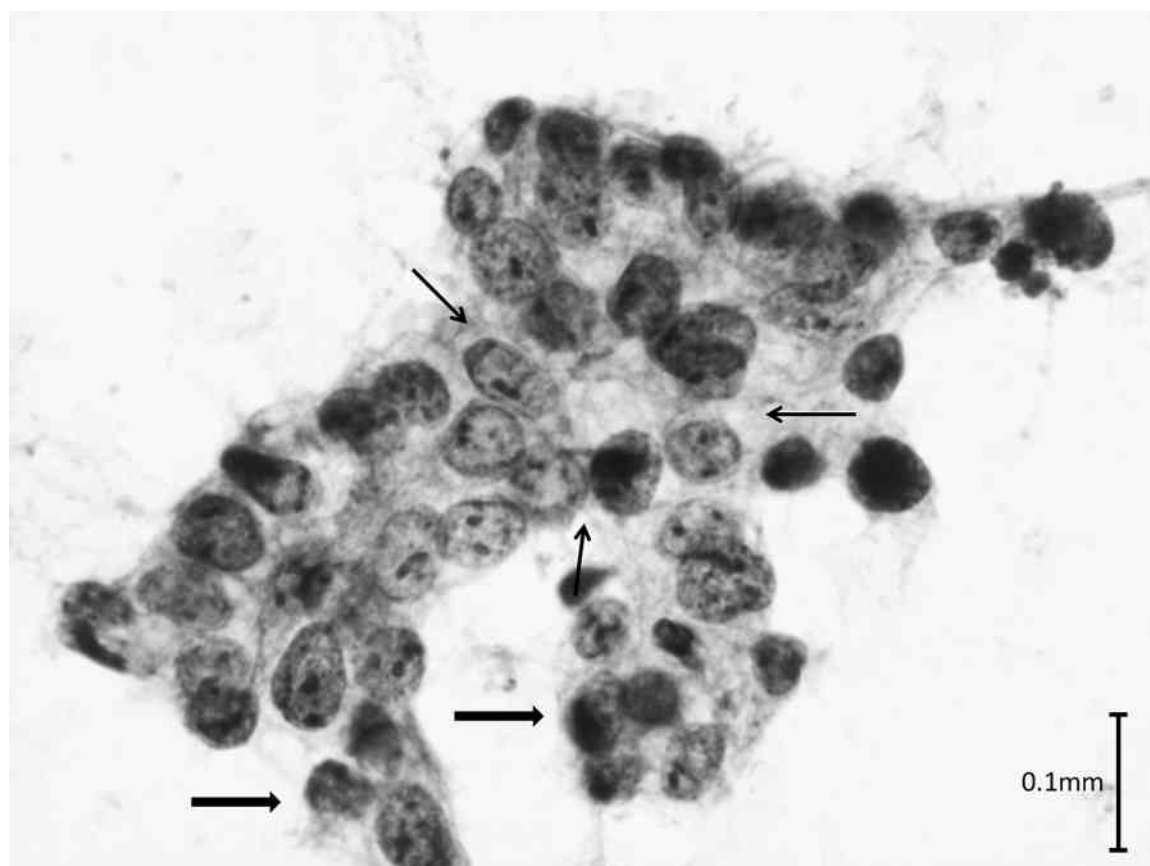


図 5 a

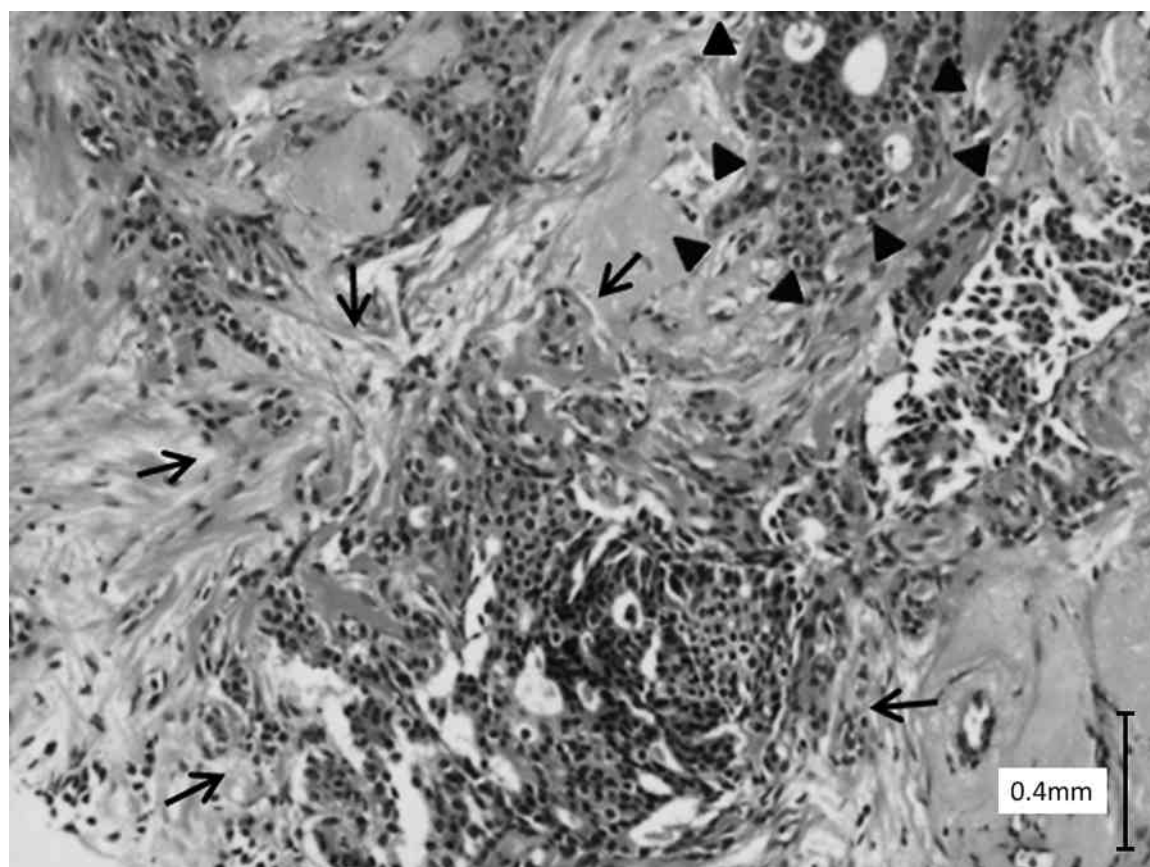


図 5 b

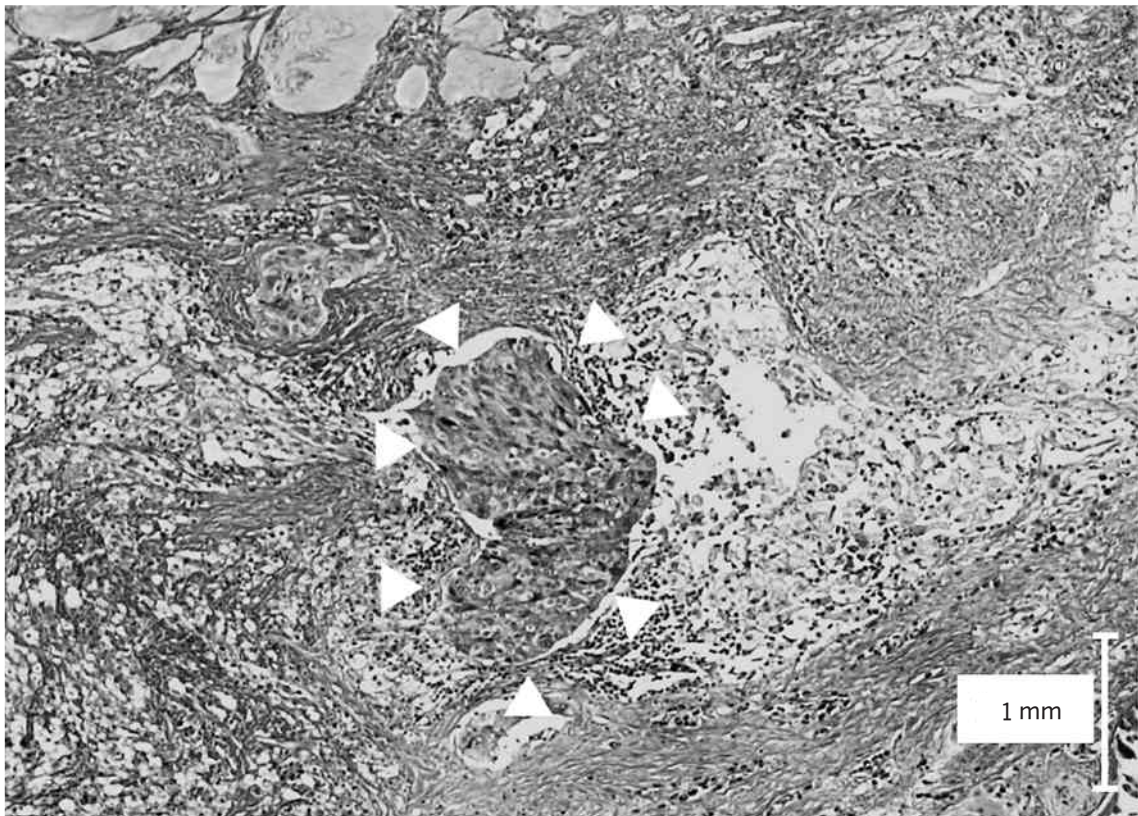


図5 c

図5 細胞診並びに病理組織学的検査所見

- a : 術前化学療法施行前穿刺吸引細胞診 (Papanicolaou 染色, ×400) : 大型の異型細胞が結合性の弱い乳頭状 (⇒) や管状 (→) の細胞集塊を形成していた。乳頭腺管癌と考えられた。
- b : 術前化学療法施行前針生検 (HE 染色, ×100) : 腺腔形成性の癌巣が浸潤性に増殖し (▲), 間質への浸潤 (→) が見られ, 乳頭腺管癌と診断された。
- c : 摘出標本 (HE 染色, ×20) : 腫瘍の大部分は線維に置換され組織球の浸潤や石灰化を伴い, 癌の遺残 (△) は 2 mm であった。

炎, 皮膚壊死などがあり, 重篤なものでは心毒性が報告されている⁴⁾。歴史が古く臨床実績が高いが QOL は低下することが多い¹⁴⁾。一方 WP 療法の有害事象は過敏症状, 白血球減少, 末梢神経障害, 脱毛, 血管漏出時の血管炎などであり, 悪心・嘔吐や食欲不振の頻度が anthracycline 系を使用するレジメンに比して少なく, 心毒性も弱い⁴⁾。また単剤のため投与時間が短く, QOL の低下を抑えることができ, 毎週の受診は患者の精神安定につながるとされる¹⁵⁾。また同じ taxan 系である docetaxel と比較した場合, 血液毒性の頻度に加え, 嘔気, 口内炎や皮膚障害などの非血液毒性の頻度も paclitaxel でより少ないという報告¹⁶⁾がある。今回は使用経験が多く安全に効果が期待できる paclitaxel を採用した。本症例では NAC として当初 EC 療法後に WP を行うレジメンを考慮したが, 告知による精神的負担が軽減しない時期の EC 療法に

伴う嘔気を主とする有害事象の引き起こす QOL の低下と, それに対する患者の不安が強く, WP 療法を先に行うこととした。3クール目施行後の超音波検査にて腫瘍の縮小が著明で paclitaxel に対する感受性良好と考えられたため, 患者と相談の上 WP 療法を延長し 6クール施行とした。有害事象は Grade2以下に留まり, 日常生活に支障を来すことなく 6クールを完遂できた。WP 療法が著効し cCR と考えられ, 手術適応となった。初診時に腫瘍は乳頭直下に存在し約 10 cm と大きく, FDG-PET/CT 所見では左乳房に淡い集積を認め腫瘍細胞の残存が否定できなかったことから, 術式は乳房温存術ではなく乳房全摘術および腋窩リンパ節郭清術を施行した。摘出標本の検索で 2 mm の浸潤癌の遺残が確認され, 残念ながら pCR は得られなかった。術後に EC を加えることで標準的な治療を完遂できたと考える。さらに内分泌治療を行い, 術

後約2年経過した現在も無再発生存中である。今後も内分泌治療を中心に厳重な経過観察が必要と考えられた。

害事象を最小限に抑えつつ、ER、PgR、HER2という個々の腫瘍の特性を考慮してpCRが期待できるNACのレジメンは確立していない。今後は患者のQOLに配慮しながらも、予後に影響を与えるpCR率を高めるレジメンを検討することが重要であると考えられた。

IV 結 語

Paclitaxel単剤によるNACでcCRを認めたstageIVの進行乳癌の1例を経験した。現段階では有

文 献

- 1) Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP: Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97: 188-194, 2005
- 2) 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
- 3) Estéves LG, Gradishar WJ: Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. *Clin Cancer Res* 10: 3249-3261, 2004
- 4) 坂元吾偉, 平岡真寛, 黒住昌史, 伊藤良則: 薬物有害事象の評価と管理. 稲治英生, 野口昌邦 (編), 乳腺疾患の臨床, 第1版, pp 344-347, 金原出版, 東京, 2006
- 5) 告知に対する精神的反応: がん告知マニュアル (国立がんセンター), (<http://www.ncc.go.jp/jp/ncc-cis/pro/ic/020201.html>)
- 6) マンモグラムの読影の実際: 日本医学放射線学会・日本放射線技術学会 (編), マンモグラフィガイドライン, 第2版, pp 53-57, 医学書院, 東京, 2005
- 7) 癌治療効果判定基準作成委員会: 有害事象共通用語規準 v3.0日本語訳 JCOG/JSCO 版. *Int J Clin Oncol* 9: 1-82, 2004
- 8) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancy J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J: 腫瘍縮小効果の判定. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45: 228-247, 2009
- 9) 組織学的治療効果の判定基準: 日本乳癌学会 (編), 乳癌取り扱い規約, 第16版, pp 75-78, 金原出版, 東京, 2008
- 10) HER2陰性転移・再発乳癌に対して化学療法は勧められるか: 日本乳癌学会 (編), 乳癌診療ガイドライン①薬物療法, pp 72-74, 金原出版, 東京, 2010
- 11) Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wright MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N: Preoperative chemotherapy: updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 26: 778-785, 2008
- 12) von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, Gerber B, Costa SD, Merkle E, Eidtmann H, Lampe D, Jackisch C, du Bois A, Kaufmann M: Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 23: 2676-2685, 2005
- 13) Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N, Smith TL, Asmar L, Frye D, Manuel N, Kau SW, McNeese M, Strom E, Hunt K, Ames F, Hortobagyi GN: Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 17: 3412-3417, 1999
- 14) 制吐療法, リスク分類から見た臓器がん別のレジメン一覧: がん診療ガイドライン委員会 (編), がん診療ガイドライン (日本癌治療学会), (<http://jsco-cpg.jp/item/29/regimen.html#03>)

- 15) 中込 博, 古屋一茂, 阿倍 徹, 菊池広子, 川井田博充, 桜井裕幸, 羽田真朗, 宮坂芳明, 三井照夫, 芦沢一喜: 術前化学療法としての Weekly Paclitaxel 療法の経験. 山梨医学 34 : 78-82, 2006
- 16) Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, Laufman L, Sundaram S, Urba WJ, Pritchard KI, Mennel R, Richards D, Olsen S, Meyers ML, Ravdin PM : Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 23 : 5542-5551, 2005

(H 24. 10. 12 受稿 ; H 25. 1. 8 受理)
