

— 原著論文 —

当院における 80 歳以上の高齢者乳癌手術症例の検討

寺田 好孝, 森 毅, 北村 美奈, 富田 香, 河合 由紀, 加藤 久尚, 坂井 幸子,
梅田 朋子, 竹林 克士, 植木 智之, 三宅 亨, 飯田 洋也, 貝田 佐知子, 赤堀 浩也,
山口 剛, 園田 寛道, 清水 智治, 谷 眞至

滋賀医科大学 消化器・乳腺一般外科

An analysis of surgical intervention for elderly breast cancer patients

Yoshitaka TERADA, Tsuyoshi MORI, Mina KITAMURA, Kaori TOMITA, Yuki KAWAI, Hisataka KATO, Sachiko SAKAI, Tomoko UMEDA, Katsushi TAKEBAYASHI, Tomoyuki UEKI, Toru MIYAKE, Hiroya IIDA, Sachiko KAIDA, Hiroya AKABORI, Tsuyoshi YAMAGUCHI, Hiromichi SONODA, Tomoharu SHIMIZU, Masaji TANI

Division of Gastrointestinal, Breast and General Surgery, Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

Abstract Breast cancer is the most common cancer in women in Japan, and it has been on the rise for several years. Elderly breast cancer patients have also been increasing. Surgical treatment is recommended for elderly breast cancer patients without metastases as applied in younger age groups in the clinical practice guidelines of Japanese Breast Cancer Society, however elderly breast cancer patients are frequently undertreated. We reviewed 19 primary breast cancer patients at age 80 over who underwent surgical treatment at our hospital from 2011 to 2015. The median age of at diagnosis was 82 years. Breast-conserving surgery was performed in 10 patients (without postoperative radiation therapy in all cases), mastectomy was performed in 9 patients. Fourteen patients had sentinel lymph node biopsy, and 5 patients had axillary lymph node dissection (including 2 patients of sentinel lymph node positive cases). Three patients had stage 0, 8 stage I, 4 stage IIA, 1 stage IIB, 1 stage IIIC, and 2 stage IV. There were 10 luminal A-like, 2 luminal B-like(HER2 negative), 2 luminal B-like(HER2 positive), 4 HER2 positive(non-luminal), and 1 TN (triple negative) in molecular subtypes. Seventeen patients had co-morbidities and 2 patients had a history of other cancers. Postoperative complications were 1 pneumothorax and 1 urinary tract infection. Regarding postoperative adjuvant therapy, 11 of 12 hormone receptor positive patients received hormone therapy, 2 of the 6 HER2 positive patients received anti-HER2 therapy, and 5 patients received adjuvant chemotherapy (oral anticancer agents were used in all cases), but 4 patients required dose reduction or discontinuation. Four patients were observed without treatment. Elderly people breast cancer patients often had co-morbidities, however standard surgical treatment was performed safely. It is difficult for elderly breast cancer patients to receive standard adjuvant chemotherapy in some cases, therefore important to undergo standard surgical treatment.

Keyword elderly breast cancer, surgical treatment, postoperative adjuvant therapy

はじめに

近年乳癌は増加傾向にあり、また人口の高齢化に伴い高齢者乳癌も増加傾向にある。乳癌診療ガイドライ

ン^[1](以下ガイドライン)では高齢者乳癌に対しても手術療法が勧められているが、高齢者では、併存疾患などから標準的な治療を遂行できないことも多い。今回

Received: January 13, 2017. Accepted: March 3, 2017.

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 消化器一般外科 寺田 好孝

〒520-2192 大津市瀬田月輪町 teradayo@belle.shiga-med.ac.jp

80 歳以上の高齢者乳癌手術症例に関して検討したので報告する。

方法

2011 年 1 月から 2015 年 12 月までに当院で乳癌手術施行した 480 例のうち、80 歳以上の原発性乳癌 19 症例を対象として、手術方法、病理組織検査や術後補助療法を検討した。病理組織検査では、エストロゲンレセプター(ER)およびプロゲステロンレセプター(PgR)は、いずれかが病理組織標本の免疫染色検査で 1%以上陽性細胞がみられたときに陽性、HER2 は Immunohistochemistry(IHC)法で 0 または 1+は陰性、3+は陽性、2+ の場合は Fluorescence In Situ Hybridization(FISH)法を追加して判定し、Ki67 のカットオフ値は 20%として採用した。サブタイプは、2013 年のザンクトガレンコンセンサス会議での、代替的 intrinsic subtype 分類を用いた。

結果(表)

年齢の中央値は 82 歳(80-87 歳)であった。主な併存疾患(重複あり)は、高血圧 8 例(42%)、糖尿病 7 例(37%)、脂質異常症 5 例(26%)、心不全 4 例(21%)、認知症 4 例(21%)、脳梗塞 3 例(16%)、狭心症 2 例(10.5%)であった。手術は全例全身麻酔下に行った。手術術式は、乳房部分切除 10 例、乳房切除 9 例(再建症例なし)、センチネルリンパ節生検 14 例、腋窩リンパ節郭清 5 例(センチネルリンパ節陽性例 2 例含む)であった。Stage は、0 : 3 例(16%)、I : 8 例(42%)、II A:4 例(21%)、II B:1 例(5%)、

III C:1 例(5%)、IV:2 例(10.5%)であった。サブタイプは、luminal A-like:10 例(53%)、luminal B-like(HER2 陰性):2 例(10.5%)、luminal B-like(HER2 陽性):2 例(10.5%)、HER2 陽性(非 luminal):4 例(21%)、Triple negative (以下 TN):1 例(5%)であった。術後合併症として気胸が 1 例(5%)、尿路感染症が 1 例(5%)あったのみで、その他重篤な合併症は認めなかった。気胸の発生については、乳房部分切除時のマーキング時の胸腔内誤穿刺が原因であった。術後放射線治療を施行した症例はなかった。術後補助療法に関しては、ホルモン陽性(luminal type)14 例中 12 例がホルモン療法施行、HER2 陽性(luminal B-like(HER2 陽性)・HER2 陽性(非 luminal))6 例中 2 例に抗 Her2 療法を施行した。補助化学療法は 5 例に施行されたが、全例経口抗癌剤が使用されており、4 例で倦怠感の増強を理由に投与量の減量や中断を必要とした。経過観察のみは 4 例であったが、3 例は Stage 0 であり、1 例は基礎疾患のため療養施設転院となった症例であった。

考察

全国乳がん患者登録調査報告によれば、1975 年に 80 歳以上の乳癌の割合は 2.8%であったのに対し、2014 年には 8.2%と増加している^[2]。高齢者乳癌は日常臨床において遭遇する機会が多くなっているが、高齢者では、様々な併存疾患を有していることが多い。80 歳以上ではおおむね 20%以上に認知症が合併するとされており^[3]、進行した認知症や脳梗塞によって自己のみで意思決定することが難しく、家人との話し合いの中で治療方針

表 高齢者乳癌症例の病理組織診断・手術術式・術後補助療法・並存疾患・予後。

| 症例 | 年齢 | 病理組織 | 手術術式 | 病期 | 分類 | 補助療法 | 並存疾患 | 予後(術後) |
|----|----|---------|-------------|-------|-------------------------|---------|--------------------|------------|
| 1 | 80 | 硬癌 | Bt+SN→AX II | II A | luminal A-like | AI | HT, DM | 2年4か月 無再発 |
| 2 | 80 | 乳頭腺管癌 | Bp+SN | I | luminal A-like | AI | 認知症、心不全 | 1年半 無再発 |
| 3 | 81 | 硬癌 | Bp+SN→AX I | II B | luminal B-like(HER2 陰性) | UFT+TAM | 脳梗塞、横行結腸癌術後 | 9ヶ月再発、3年癌死 |
| 4 | 81 | 硬癌 | Bp+AX II | IV | TN | UFT+CPA | HT, DM, HL | 1年8ヶ月癌死 |
| 5 | 81 | 浸潤性小葉癌 | Bt+SN | II A | luminal B-like(HER2 陰性) | AI | 認知症、心不全 | 1年 無再発 |
| 6 | 81 | 充実腺管癌 | Bp+SN | I | luminal A-like | AI | HT, HL, 大腸癌術後 | 4年4か月 無再発 |
| 7 | 81 | 乳頭腺管癌 | Bt+SN | II A | HER2 陽性(非 luminal) | UFT+HER | 慢性胃炎 | 5年 無再発 |
| 8 | 82 | 充実腺管癌 | Bt+SN | II A | luminal B-like(HER2 陽性) | UFT+HER | なし | 4年6か月 無再発 |
| 9 | 82 | Paget 病 | Bt+SN | 0 | HER2 陽性(非 luminal) | なし | 甲状腺機能低下症 | 1年6か月 無再発 |
| 10 | 82 | 充実腺管癌 | Bp+SN | I | luminal A-like | AI | 脳梗塞、狭心症、HT, DM, HL | 4年9か月 無再発 |
| 11 | 83 | アポクリン癌 | Bt+SN | 0 | HER 陽性(非 luminal) | なし | HT, DM | 1年6か月 無再発 |
| 12 | 83 | 乳頭腺管癌 | Bp+SN | I | luminal A-like | AI | 認知症、うつ病 | 1年3ヶ月 無再発 |
| 13 | 83 | IMPC | Bt+AX III | IV | luminal A-like | Cape+AI | DM, HL, 心不全 | 5年生存 肺転移増悪 |
| 14 | 83 | 乳頭腺管癌 | Bp+SN | I | luminal B-like(HER2 陽性) | AI | なし | 不明 |
| 15 | 84 | 充実腺管癌 | Bt+AX I | III C | HER2 陽性(非 luminal) | なし | 心不全、脳出血、てんかん | 不明 |
| 16 | 84 | 充実腺管癌 | Bp+SN | I | luminal A-like | AI | HT, DM, 狭心症 | 4年 無再発 |
| 17 | 84 | 乳頭腺管癌 | Bp+SN | I | luminal A-like | AI | HT | 2年11か月 無再発 |
| 18 | 85 | 充実腺管癌 | Bp | I | luminal A-like | AI | 認知症 | 不明 |
| 19 | 87 | 非浸潤性乳管癌 | Bt | 0 | Luminal [※] | なし | 脳梗塞、HT, DM, HL | 2年6か月 無再発 |

IMPC:invasive micropapillary carcinoma, AI:aromatase inhibitor, TAM:tamoxifen, Cape:capecitabine. CPA:cyclophosphamide

HT:hypertension, DM:diabetes mellitus, HL: hyperlipidemia

※Ki67 未検査

を決定しなければならないこともある。ガイドラインでは、高齢者の乳癌に対して、手術療法が強く勧められており、術式も、原発巣切除＋センチネルリンパ節生検が標準と考えられている。また、術後補助療法に関して、ホルモン受容体陽性乳癌に対して、内分泌療法が強く勧められているが、化学療法に関しては、効果と副作用のバランスを考慮した上で行うことが勧められている^[1]。

当院での 80 歳以上の高齢者乳癌の治療を検討すると、手術術式に関しては、標準手術方法に準じて、原発巣切除に加え、cN0 症例ではセンチネルリンパ節生検を行い、陽性例や cN1 症例には積極的に腋窩郭清を行っている。ただし、85 歳以上の 2 症例では、cN0 であったこと、患者の Performance Status(PS)・併存疾患による今後の管理方法を考慮し、センチネルリンパ節を省略している。また、乳房部分切除術では術中迅速病理診断による断端陰性を全例で確認するようにしている。手術に関連した合併症では、1 例で気胸があり、胸腔ドレナージを必要とした(Clavien-Dindo 分類 III a)が、マーキング時の胸腔内誤穿刺によるもので、年齢に関与したものではなかった。その他に、尿路感染症を 1 例に認めた以外には周術期合併症はなかった。Chatzidaki らの報告でも、高齢者乳癌手術の合併症は軽微で、そのほとんどが創部に関するものであった^[4]。高齢者に対する術式は縮小手術を行う傾向があるという報告^[5]が見られるが、乳癌手術は基本的に体表の手術であり、手術侵襲に大差はなく、年齢による術式の縮小化する必要はないとする考えが一般的^[6]であり、積極的な標準手術の推奨は妥当と判断できる。今回の検討した症例中 85 歳以上の 2 症例では、患者背景を考慮しセンチネルリンパ節生検を省略したが、妥当かどうかについてはさらなる症例の検討が必要と思われる。

術後補助療法に関して、当院では、ホルモン受容体陽性例では、内分泌療法を第一選択にしている。ホルモン受容体陽性で化学療法を施行した症例が 3 例あるが、1 例は luminal B-like(HER 陽性) type であり、抗 HER2 療法と併用して化学療法を行い、2 例は luminal B-like(HER2 陰性) type で化学療法を行っていた。TN および HER2 陽性 type では、化学療法が標準治療となり、5 例のうち 2 例で化学療法を行っていたが、3 例は Stage 0(2 例)、PS 不良(1 例)を理由に経過観察としている。今回の検討では、化学療法施行例全例、心機能低下や認知症などの基礎疾患と通院や身体的負担の少なさから、経口抗癌剤を選択している。経口抗癌剤の安全性の報告はあるが^[7]、当院で経口抗癌剤を投与された 5 例中 4 例で、副作用による減量・中止を余儀なくされていた。高齢者では基礎疾患や、内臓機能低下による耐薬能の低下が示唆され、化学療法の選択はより慎重に行う必要があると思われる。ガイドラインで推奨されているアンスラサイクリン系やタキサン系薬剤の使用に関しては、高齢者にとっては忍容性が低

下することを考慮し、術後補助療法薬としては使用していなかった。抗 HER2 薬に関して、高齢者では潜在的に心機能低下があり、投与時の検討は慎重にすべきだが、投与した 2 例では、術後 1 年間の投与が完遂できていた。豊島らは、高齢者へのトラスツズマブの安全性と有効性を報告している^[8]。現時点では抗 HER2 薬は化学療法との併用が必要であるが、化学療法に関しては、使用を躊躇する患者でも、抗 HER2 薬であれば投与できうる患者も多いと推定される。現在、高齢者、術後 HER2 陽性乳癌患者に対するトラスツズマブ単独と化学療法併用のランダム化試験がされており、結果が待たれるところである。

ガイドラインでは、乳房温存手術後の残存乳房への照射は、強く勧められているが、ホルモン受容体陽性的高齢者では照射の有無での乳房内再発の差はわずかであり、省略は容認できるとの報告もある^[9]。また、DCIS での検討であるが、腫瘍からマージンが確保されている場合、残存乳房への術後放射線照射の有無と局所再発に差がないとの報告もある^[10]。当院での今回の検討では、頻繁な通院困難な背景や、認知機能・心肺機能の低下を認めていることなどにより、80 歳以上の乳房温存術後の残存乳房への放射線照射を省略していたが、手術にて十分な腫瘍とのマージンが確保され、全例で断端陰性を確認していることから、局所再発例は認めていない。

今回の検討では、Stage IV を除く、17 症例で、転移再発を確認できたのはわずかに 1 例であった。また、手術によって PS の悪化をきたした症例はなく、QOL を損なうことなく経過している一方、術後補助療法としては、標準的な放射線療法や化学療法を行えないことが多い。乳癌の進行による皮膚浸潤・自壊は、患者の QOL を著しく低下させ、介護者の負担を大きくするため、積極的にセンチネルリンパ節生検、腋窩郭清を行い、根治的な手術を選択することが必要と思われる。術後観察期間が短い症例もあり、生存率や無再発生存期間の評価はできておらず、引き続き、経過観察・症例の積み重ねが必要である。

結語

当院における 80 歳以上の高齢者乳癌手術症例を検討した。80 歳以上の高齢者乳癌患者は併存疾患を有することが多いが、標準的な手術療法で重篤な術後合併症や周術期死亡例は認めておらず、比較的安全に手術を施行できた。高齢者では標準的な術後補助化学療法が困難な症例もあり、根治的な手術治療を行うことが重要と考えられた。

文献

- [1] 日本乳癌学会編. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編 (2015 年版). 東京: 金原出版, 2015.
- [2] 全国乳がん患者登録調査報告 2014 年次症例. 日本乳癌学会. (参照 2016-12-1)

- [3] 明智龍男：認知機能に障害がある Over80 歳のがん診療の諸問題とその実際．Cancer Board Square. 2016；2(2)：267-272.
- [4] Chatzidaki P, Mellos C, Briese V, Mylonas I. Perioperative complications of breast cancer surgery in elderly women (≥/80 years) . Ann Surg Oncol. 2011；18 (4)：923—31.
- [5] 岡 忠之, 成松元治, 渡辺良子, 三根義和, 中村 徹, 仲野裕輔, 辻 博治, 田代 光, 梶原啓司, 川原克信, 綾部公懿, 富田正雄:高齢者乳癌の特異性に関する臨床的検討.外科治療 29:1353-1357, 1987.
- [6] 岩瀬拓士, 吉本賢隆, 渡辺 進, 霞富士雄, 西 満正:高齢者乳癌—その疾患の特徴と外科治療. 外科診療 32:1529-1535,1990.
- [7] 西澤昌子, 神尾孝子, 青山 圭, 大地哲也, 亀岡信悟. 高齢者乳癌に対する経口内分泌・化学療法の有効性についての検討. 癌と化学療法 2011;38(7):1119-1122
- [8] 豊島千絵子, 山田 舞, 波戸ゆかり, 堀尾章代, 林 裕倫, 藤田崇史, 安藤由明, 岩田広治. 高齢者 HER2 陽性乳癌に対する trastuzumab の容認性の検討. 乳癌の臨床 2010;25(3):321-325.
- [9] Kevin S. Hughes, M.D., Lauren A. Schnaper, M.D., Donald Berry, Ph.D., Constance Cirrincione, M.S., Beryl McCormick, M.D., Brenda Shank, M.D., Ph.D., Judith Wheeler, B.A., Lorraine A. Champion, M.B., Ch.B., Thomas J. Smith, M.D., Barbara L. Smith, M.D., Ph.D., Charles Shapiro, M.D., Hyman B. Muss, M.D., Eric Winer, M.D., Clifford Hudis, M.D., William Wood, M.D., David Sugarbaker, M.D., I. Craig Henderson, M.D., and Larry Norton, M.D., for the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 2004；351(10)：971-977.
- [10] Kimberly J. Van Zee, MS, MD. FACS, Preeti Subhedar, MD, Cristina Olcese, BS, Sujata Patil, PhD, and Monica Morrow, MD, FACS. Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ. Ann Surg 2015;262(4):623-631.

抗癌剤が使用されたが、4 例で投与量の減量や中断を必要とした。経過観察のみは 4 例であった。80 歳以上の高齢者乳癌患者は併存疾患を有することが多いが、手術については標準的な治療を行い、比較的安全に手術を施行できた。高齢者では標準的な術後補助化学療法が困難な症例もあり、手術治療は定型的に行うことが重要ではないかと考えられた。

キーワード：高齢者乳癌、手術、補助療法

和文抄録

近年乳癌は増加傾向にあり、また人口の高齢化に伴い高齢者乳癌も増加傾向にある。乳癌診療ガイドラインでは高齢者乳癌に対して手術療法が勧められているが、高齢者では標準的な治療を遂行できないことも多い。今回我々は、2011 年 1 月から 2015 年 12 月までに当院で手術施行した 80 歳以上の原発性乳癌 19 症例を対象に検討した。年齢の中央値 82 歳。術式は、乳房部分切除 10 例(全例で術後放射線治療なし)、乳房切除 9 例、センチネルリンパ節生検 14 例、腋窩リンパ節郭清 5 例(センチネルリンパ節陽性例 2 例含む)であった。Stage は、0：3 例、I：8 例、II A:4 例、II B:1 例、III C:1 例、IV:2 例。サブタイプは、luminal A-like:10 例、luminal B-like(HER2 陰性):2 例、luminal B-like(HER2 陽性):2 例、HER2 陽性:4 例、TN:1 例であった。17 例に併存疾患を持ち、2 例に他癌の既往があった。術後合併症として気胸 1 例、尿路感染症 1 例認めた。術後補助薬物療法に関しては、ホルモン受容体陽性 12 例中 11 例がホルモン療法施行、HER2 陽性 6 例中 2 例に抗 Her2 療法を施行、補助化学療法は 5 例に施行され、全例経口