

症例報告

乳癌術後の多発性骨転移治療後に、多発肝転移を来し肝切除、
肝動注療法を含む集学的治療を行った1例久保秀文, 北原正博, 多田耕輔, 宮原 誠, 長谷川博康, 山下吉美¹⁾

社会保険徳山中央病院外科 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

社会保険徳山中央病院病理¹⁾ 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

Key words : 再発乳癌, 転移性肝腫瘍, 肝切除, 肝動注化学療法

和文抄録

症例は36歳女性, 2005年11月右乳癌で非定型的右乳房切除術施行. LH-RH agonistとタモキシフェン内服していたが2006年10月右大腿骨転移を認め, EC 6 コース投与した. 治療効果PRが得られたが, 2007年6月骨転移の増悪を認めたため, ドセタキセルおよびトラスツズマブ投与を追加した. 治療効果PRを得たため同治療を継続していたが, 2008年4月, 肝左葉外側に転移性腫瘍が出現し, 7月さらに増悪したためドセタキセルから2投1休週のビノレルビン投与へ変更した. 同年8月よりLDHとCA15-3の上昇を認め, 転移性肝腫瘍の著明な増悪を認めたため, 同年10月肝切除および肝動注ポート留置術を行った. 術後よりエビルビシン肝動注および2週毎イリノテカン, 毎週トラスツズマブの全身投与を開始し継続中である. 術後3ヵ月経過した2009年1月現在, PET-CT画像上は再発・転移病変は認めず, 経過は良好である.

はじめに

転移性乳癌は全身病であり治癒する可能性は低いとされている. 多くの症例で肝・骨転移が存在すると肺やリンパ節など他の臓器にも転移を来していることが多く, 全身的治療である化学療法またはホル

モン療法が選択され, 乳癌薬物療法のガイドライン¹⁾でも推奨されている. 乳癌の場合は肝転移単独であっても原発部位からは明らかに遠隔であり他の遠隔転移が潜在する可能性がきわめて高い. その中で肝切除や肝動注化学療法などの局所制御療法が全体の予後を改善できるかどうかを判断するのは困難であり, ガイドライン¹⁾でも推奨度Dとされており, その効果に関してのエビデンスは証明されていない.

しかしながら実際の臨床においては他病巣が広汎に存在していても肝転移が直接死因となることが多く, 予後の改善には肝転移に対する積極的治療が不可欠である. 今回, われわれは術後多発骨転移を一旦制御した後に, 多発肝転移が出現した乳癌の1例を経験し, 可及的にすべての肝腫瘍を含めた肝部分切除を施行した. 加えて術後に動注療法と全身化学療法を継続し寛解を維持しており, 文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 36歳, 女性.

主 訴: 特記すべきことなし.

既往歴: 特記すべきことなし.

家族歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 2005年11月, 右乳癌に対して胸筋温存乳房切除ならびに腋窩リンパ節郭清術 (level I~II) を施行した. 病理組織検査結果は乳癌取扱い規約にて, 硬癌, f, ly0, v0, t2, n0, nuclear grade3, cut

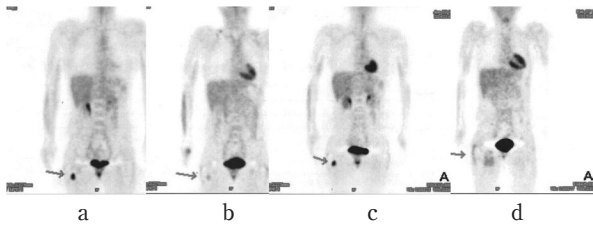


図1 PET検査像：右大腿骨への異常集積の推移
 a：2006年10月 b：2007年1月
 c：2007年6月 d：2008年1月

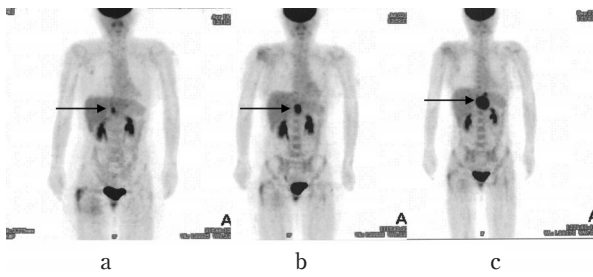


図2 PET検査像：肝臓への異常集積の推移
 a：2008年4月 b：2008年7月 c：2008年9月

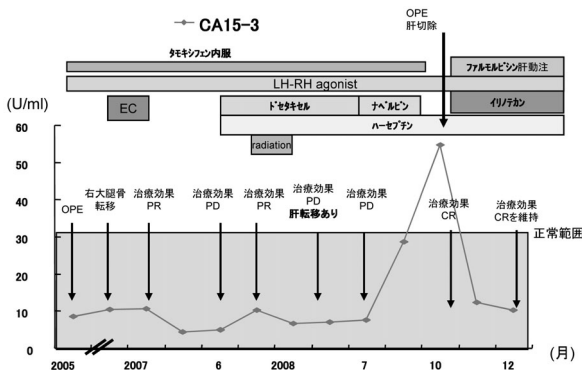


図3 臨床経過とCA15-3の変化

end (-), ER (+), PgR (+), HER-2 (2+) であった。術後LH-RH agonistとタモキシフェン内服していたが2006年10月PET-CTで右大腿骨転移を認め(図1 a), EC (エビルピシシ75mg/m², 5FU 750mg/m²) を3週毎6コース投与した。画像上, 治療効果PRが得られた(図1 b) が, 2007年6月骨転移の再燃を認め(図1 c) たため, 右大腿骨転移部へradiation照射40Gy追加した。またFISH法によるHER-2受容体の再検で強陽性の結果であったため, 2週毎ドセタキセル (40mg/m²) および毎週トラスツズマブ (初回4 mg/kg以後2 mg/kg) 投与を追加した。一旦, 治療効果PRを得た(図1 d) ため同治療を継続していたが, 2008年4月PET-CTで肝左葉外側に転移性腫瘍が出現(図2 a) し, 7

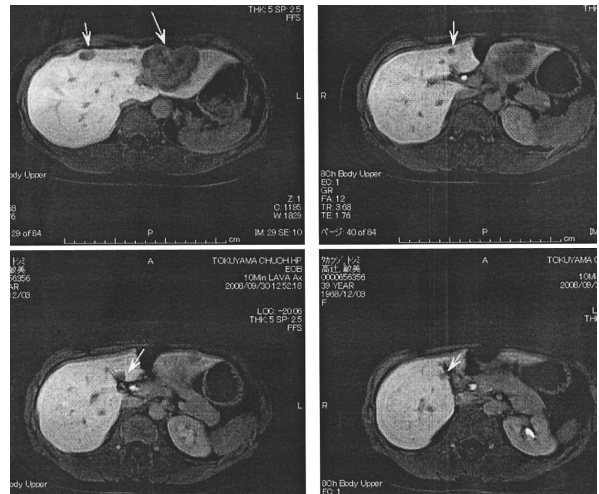


図4 腹部MRI像
 肝内に合計5カ所の転移性腫瘍を認めた。

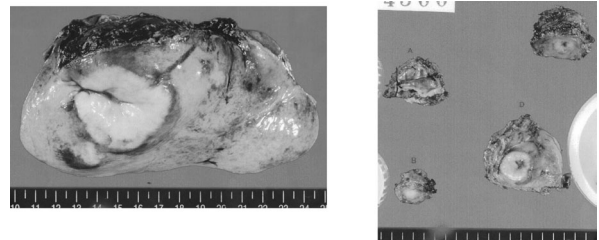


図5 切除標本
 肝左葉外側区域切除および4カ所の腫瘍核出術を行った。

月の画像検査でさらに増悪したため(図2 b) ドセタキセルから2投1休週のビノレルビン (25mg/m²) 投与および毎週トラスツズマブ (前述量) 併用投与へ変更した。同年8月より腫瘍マーカーCA15-3の上昇を認め, 転移性肝腫瘍の著明な増悪を認めた(図2 c) ため, 同年10月肝左葉外側切除, 腫瘍核出術および肝動注ポート留置術を行った。術後よりエビルピシシ (30mg one shot) 毎週肝動注および2週毎イリノテカン (120mg/m²), 毎週トラスツズマブ (前述量) の全身投与を継続中である。術後3ヵ月経過した2009年1月PET-CT画像上は手術操作によるものと思われる肝門部への淡い集積を認めたが(図7), 他に明らかな骨・肝への異常集積は認められず, 術後経過良好である。

尚, 上記経過中の腫瘍マーカーCA15-3の変化を(図3) に示す。

入院時現症：身長155cm, 体重52kg, 右胸壁に手術痕を認めた。表在リンパ節は触知せず。上腹部正中に3横指肝を触知した。弾性硬で表面平滑であった。

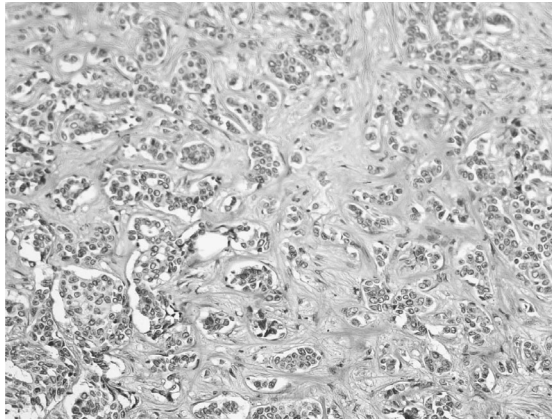


図6 病理組織像 (HE ×200)
原発乳癌と同様の硬癌の像を示す。

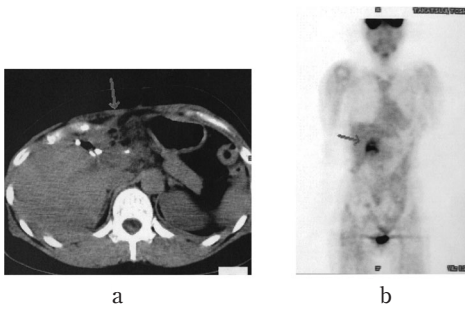


図7 術後PET-CT検査

- a: CTにて肝左葉切除部位には軟部陰影や脂肪織の濃度上昇が見られ、切除後の変化が考えられた。
- b: PETで肝右葉内側に比較的強い集積を認めたが、術後性変化が疑われた。その他、有意な集積は認めなかった。

血液検査所見: LDH273 IU/lと高値を示し、腫瘍マーカーCA15-3は2008年7月を過ぎた頃より急激に上昇し、同年9月に28.7U/ml、同年10月に54.6U/mlと高値を示した。AST 27U/l、ALT 17U/L、T-Bil値0.7mg/dl、Alb 4.5g/dl、ICG15分値5.6%と肝予備能は良好であった。

腹部超音波検査所見: 肝外側区域より突出するように低エコー腫瘍を認めた。

PET-CT検査所見: 経時的に肝転移病変の集積増大を認めたが、他の部位への異常集積は認めなかった(図2a, 2b, 2c)。

腹部MRI検査所見: 肝外側区域に長径6cmの腫瘍を認めた。またその頭側に2cm、S4下部に7mm大の結節を2個、S4/8に15mm大の結節を認め合計5個の病変を認めた(図4)。

手術・切除標本所見: 腫瘍の断端陽性とならぬよう注意して、肝左葉外側区域切除および4ヵ所の腫瘍核出術を施行した(図5a, 5b)。術中エコーを施行したが、肝内に他の異常病変は存在しなかった。

胃十二指腸動脈より肝動注カテーテルを挿入し、注入ポートを皮下留置した。

病理組織学的所見: 肝切除病変における腫瘍の全てが同様の組織像を示し、著明な異型を持つ腫瘍細胞が充実性あるいは索状に増生し、多くの間質は少量であった。原発病巣と類似した硬癌の像を示しており、乳癌の転移像と診断された(図6)。

考 察

進行再発乳癌における肝転移の頻度は全体の12~15%^{2, 3)}で骨転移や肺転移に比べ低率であるが非常に予後不良であり、生存期間も5~12ヵ月と他の部位の転移例と比較して圧倒的に短い^{3, 4)}。しかしその反面、肝切除や肝動注化学療法による集学的治療によって著効を認めた症例^{5~10)}がいくつか報告されており、肝転移が予後のlimiting factorになることが多く、肝転移のコントロールは生存期間の延長に寄与すると考えられる。乳癌肝転移例に対する手術療法に関して肝転移巣が多発であること、既に他の臓器の転移を伴っていることから肝切除の適応となることは少ないとされている。しかしながら、転移性肝腫瘍では肝予備能が保たれている症例が多く、また肝切除の手技の向上により決して困難な手術ではなくなった。坂本ら¹¹⁾は34例の乳癌肝転移に対して肝切除を行い、5年生存率21%と全身療法と遜色のない結果であったと報告している。本症例では先に出現した骨転移もほぼ良好にコントロールされており、2008年9月のPET-CT画像上、肝以外の他臓器への明らかな転移は認めなかった。また肝機能も良好であり、肝転移巣は多発病巣であったが、比較的限局した区域に存在していた。アンストラサイクリン・タキサン系抗癌剤投与に加え、ビノレルビン投与の3次治療までもが奏効しなかったこと、肝左葉の転移性腫瘍による腹部圧迫症状が急速に増悪したことなどから肝切除を選択した。幸いに断端を露出することなく大小の5病巣を摘出することが可能であった。ところで、肝切除の適応は単発性でかつ他臓器転移のない症例に限定されると考えられてきた。しかし、必ずしもこれに限定する必要はないとする報告¹²⁾もあり、Eliasら¹³⁾は54例の乳癌肝転移切除例の検討で切除しえた乳癌肝転移の3年、5年生存率は50%、34%と全身化学療法単独を行った場

合より明らかに良好であると報告している。また、単発、多発にかかわらず解剖学的に切除できるかどうかは予後規定因子になると論じている。また、清水ら¹⁴⁾は本邦での肝切除後長期無再発生存6例での検討で、単発例に限らず、主病変周囲の小結節が多数存在する症例あるいは両葉に1個ずつ出現した症例が含まれていたことから、たとえH₂であっても積極的な肝切除は予後向上には意義があると述べている。しかしながら、これらの報告は症例数もまだ少なく大規模なrandomized studyではないため、安易に手術を選択するのは危険であり、その適応を慎重に吟味していく必要はある。本症例においては2008年7月を過ぎて3rd lineの全身化学療法を施行したにもかかわらず、急速な肝外側の転移巣の増大を認め、全身化学療法を継続して奏効しなければ肝不全に陥り治療不能になる可能性大であった。このように肝転移が明らかな予後規定因子と考えられる症例においては手術療法をその治療第1選択とするのは妥当であると考えられる。また、本症例ではPET検査が全身検索と肝転移性病変の追跡に有用であり、腹部MRI検査が小結節を含めた肝転移性病変の正確な質的診断および局在診断に有用であった。

動注化学療法は肝動脈内に直接抗癌剤を投与することによって全身投与の場合と比較して高濃度の薬剤が病変部に作用することにより抗腫瘍効果を期待する方法であるが、乳癌肝転移に対する動注化学療法の比較試験の報告はなく有用性は定かではない。乳癌薬物療法ガイドライン¹⁾によれば「乳癌肝転移に対する動注化学療法は推奨されるだけの根拠がなく、臨床試験においてのみおこなわれるべきである。」と推奨グレードDという答えである。しかしながら、肝動注療法の奏効例はいくつか報告されており、全身投与と比較して副作用が非常に軽微であり、血中濃度の測定でも点滴静注と比較し動注では速やかに代謝される。その使用薬剤に関してはアンストラサイクリン系やタキサン系薬剤、5-FUなどが使用されている¹⁵⁻¹⁸⁾が、投与量、投与期間、投与間隔など確立されたレジメンはない。また肝動注が全身化学療法に比べ必ずしも生存期間延長しておらず、これには局所制御による肝不全死をまぬがれても肝外病変の進展が致死因子となるためであり、肝動注のような局所療法だけでは不十分であり、全身

療法と肝動注を組み合わせた集学的治療が必要と考えられる。肝動注としてエビルビシン30mgを2週間毎に、全身療法としてイリノテカン、トラスツズマブを併用する集学的治療を行い継続中である。今回われわれはアンストラサイクリン系薬剤の肝動注療法における一定の奏効率が報告されている^{17, 18)}のを参考としてエビルビシンを、また全身療法としては3次治療までに使用した薬剤への耐性がついている可能性を考慮して本症例に未使用のイリノテカンを各々選択したが、これら薬剤の適切な組み合わせは現在のところ確立されておらず、今後の臨床試験や臨床報告に期待したい。本症例はまだ術後の経過時間が短く、今後再燃と副作用の両面を注意深く観察しながら嚴重に経過を追う予定である。

乳癌肝転移症例に対して肝切除術および肝動注化学療法はその適応がごく少数例に限定されるであろうが、安全な治療法であり、かつ延命に寄与する可能性の高いことが示唆された。

今後当施設においては切除が可能であれば乳癌肝転移に対する治療法として肝切除術を積極的に施行していく予定である。なお、肝動注化学療法の適応に関してはやはり今後の課題であるが、現時点では静注化学療法とランダム化した比較成績がなく、肝以外の転移病変を持つ症例は適応外とし、局所コントロール目的に限るべきと考えている。

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-薬物療法-. 金原出版, 東京, 2007.
- 2) Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-A A, Garcia-C J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer : analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999 ; 56 : 67-78.
- 3) Inoue K, Ogawa M, Horikoshi N, Aiba K, Mukaiyama T, Mizunuma N, Itami S, Hirano A, Matsuoka A, Matsumura T. Evaluation of prognostic factors for 233 patients with recurrent advanced breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1991 ; 21 : 334-339.

- 4) Schneebaum S, Walker M J, Young D, Farrar W B, Minton J P. The regional treatment of liver metastases from breast cancer. *J Surg Oncol* 1994 ; **55** : 26-32.
- 5) Yoshimoto M, Tada T, Saito M, Takahashi K, Makita M, Uchida Y, Kasumi F. Surgical treatment of hepatic metastases from breast cancer. *Br Cancer Res and Treat* 2000 ; **59** : 177-184.
- 6) Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Falcou M C, Salmon R J. Liver resections from breast cancer metastasis : results and prognosis factors after resection in 65 cases. *Ann Chir* 2001 ; **126** : 413-420.
- 7) Carlini M, Lonardo MT, Carboni F, Petric M, Vitucci C, Santoro R, Lepiane P, Ettorre GM, Santoro E. Liver metastases from breast cancer. Results of surgical resection. *Hepatogastroenterology* 2002 ; **49** : 1597-1601.
- 8) 桂巻 正, 水口 徹, 大村東生, 中村幸雄, 木村康利, 本間敏男, 古畑智久, 向谷充宏, 佐々木一晃, 平田公一. 乳癌肝転移に対する肝切除8例について. *日臨外会誌* 2004 ; **65** : 2304-2308.
- 9) Ikeda T, Adachi I, Takashima S, Ogita M, Aoyama H, Sano M, Ando J, Tabei T, Tominaga T, Enomoto K, Kanda K, Fukutomi T, Shimoyama M. A phase I/II study of continuous intra-arterial chemotherapy using an implantable reservoir for the treatment of liver metastases from breast cancer : a Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study 9113. *Jpn J Oncol* 1999 ; **29** : 23-27.
- 10) Ohta D, Iwata K. Comparison of systemic chemotherapy and hepatic arterial infusion chemotherapy for initial liver metastases from breast cancer. *Jpn J Breast Cancer* 2005 ; **20** : 22-27.
- 11) Sakamoto Y, Yamamoto J, Yoshimoto M, Kasumi F, Kosuge T, Kokudo N, Makuuchi M. Hepatic resection for metastatic breast cancer : Prognostic Analysis of 34 Patients. *World J Surg* 2005 ; **29** : 524-527.
- 12) 吉本賢隆, 杉谷 巖, 岩瀬拓士, 渡辺 進, 霞富士雄. 乳癌肝転移に対する肝切除の治療成績. *日外会誌* 1995 ; **96** : 174-179.
- 13) Elias D, Maissonette F, Druet-Cabanac M, Ouellet J-F, Guinebretiere J-M, Spielmann M, Delaloge S. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg* 2003 ; **185** : 158-164.
- 14) 清水周次, 井上重隆, 斉藤省一郎, 植木理夫, 飛松正則, 岡沢猷夫. 肝転移切除後3年無再発生存中の両側乳癌症例. *外診* 1996 ; **6** : 741-744.
- 15) Arai Y, Sone Y, Inaba Y, Ariyoshi Y, Kido C. Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994 ; **33** : 142-144.
- 16) 北川昌洋, 中瀬有遠, 海老原良昌, 安岡利恵, 増山 守, 加藤 誠, 渡辺信介. 乳癌の多発性肝転移に対してPaclitaxel肝動注療法が奏効した1例. *癌と化療* 2001 ; **28** : 2061-2064.
- 17) 戸倉英之, 池田 正, 正村 滋, 松井 哲, 北條 隆, 川口正春, 高山 伸, 三井洋子, 宮部理香, 北島政樹. 乳癌術後肝転移に対するリザーバー肝動注化学療法の経験. *癌と化療* 2001 ; **28** : 1780-1782.
- 18) 五福淳二, 弥生恵司, 池田宜子, 西 敏夫, 柳生俊夫, 川崎勝弘. 乳癌肝転移肝動注症例における長期生存例の検討. *癌と化療* 2004 ; **31** : 1828-1831.

A Case of Effective Combination Therapy Involved Hepatectomy and Transhepatic-arterial Chemotherapy for Multiple Liver Metastases after Suffering from Multiple Bone Metastases of Breast Cancer.

Hidefumi KUBO, Masahiro KITAHARA, Kosuke TADA, Makoto MIYAHARA, Hiroyasu HASEGAWA and Yoshimi YAMASHITA¹⁾

Department of Surgery, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan

1) Department of Pathology, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan

SUMMARY

The patient was a 36-year-old woman who had undergone modified radical mastectomy for right breast cancer in November 2005. An LH-RH agonist and tamoxifen were administered, but metastasis was found in the right femoral bone, so six cycles of EC therapy were administered. A partial response was achieved, but the bone metastasis worsened in June 2007, so administration of docetaxel and trastuzumab was added. This treatment was continued because a partial response was achieved, but metastatic tumors appeared in the lateral region of the left lobe of the liver in April 2008, and they had grown bigger by July 2008, so we changed docetaxel to vinorelbine administered for 2 weeks, followed by a week of rest. Serum LDH and CA15-3 levels began to increase in August 2008, and the metastatic tumors showed marked enlargement, so we performed hepatectomy and inserted an indwelling catheter in the hepatic artery in October 2008. After the operation, a combination of hepatic intra-arterial epirubicin every week and systemic irinotecan every 2 weeks with trastuzumab every week was begun and is ongoing. As of January 2009, 3 months after the operation, the outcome has been good, with no recurrence or metastatic lesions seen on PET-CT.