

症例報告

計画的に外科切除し得た乳癌・直腸癌の同時性重複癌の1例

久保秀文, 木村祐太, 河岡 徹, 宮原 誠, 清水良一, 植木谷俊之¹⁾, 片山 節²⁾

独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院外科 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)
独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院消化器内科¹⁾ 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)
独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院放射線科²⁾ 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

Key words : breast cancer, rectal cancer, double cancer

和文抄録

今回われわれは乳癌と直腸癌の同時性重複癌の1例を経験した。症例は67歳女性, 約1年前より左乳房内の小硬結を自覚していたが, 血便で当院内科を受診した。肛門縁より約2 cmの部位に2型病変が認められ組織診にてgroup3であった。MMG, USで左乳房D領域に約3 cm大の腫瘤が認められ, 針生検にて硬癌であった。PET/CTで左内腸骨動脈周囲や直腸左背側のリンパ節に腫大と異常集積があり, 直腸癌の主リンパ節への転移が疑われた。以上より左乳癌: T2N0M0; Stage II A, 直腸癌: T2 (MP) ~ T3 (A) N3M0~1; c Stage III b~IVと術前診断され, Bp+SLN+S状結腸人工肛門造設術を施行した。術後SOX 3コースと骨盤腔へRT50Gyを行い治療効果はPRであった。その4週間後に直腸切断術+D3郭清施行した。以後左残存乳房へのRT50Gyを行った後, 3コースのSOXを追加した。さらにその後DTX+ハーセプチンを投与中であるが, 再発はなく健在である。同時性重複癌においては各癌腫の進行度, 患者のQOLやADL, 手術時期, 各抗癌剤の副作用などに配慮し, 効率良く各癌腫の根治を行う必要がある。

はじめに

近年, 本邦における乳癌・大腸癌の増加, 治療成績の向上や診断技術の進歩とともに両者の重複癌の報告が散見されるようになった¹⁻³⁾。また同時性の重複進行癌に対しては効率良く集学的な治療を行って各癌種の根治を目指すことが極めて重要である。今回, われわれは進行乳癌と進行直腸癌の同時性重複癌の1例を経験し, 計画的に外科的切除し得たので報告する。

症例 : 患者は67歳女性, 49歳時に自然閉経。

既往歴/家族歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 約1年前より左乳房内の小硬結を自覚するも放置していた。2016年, 6月下旬に血便を自覚し, 徐々に血便の増量を認めたため当院を受診した。

入院時理学所見 : 身長150 cm, 体重60 kg, 体温36.5°C, 脈拍62/分, 血圧102/48 mmHg, 眼瞼結膜に軽度の貧血を認めたが黄疸はなかった。直腸指診にて肛門縁より約2 cmで全周性の腫瘤を触知した。乳房の視触診にて左乳房上外側領域に拇指頭大の硬い腫瘤を触知し, 中心にdimplingを伴っていた。両側腋窩, 鎖骨上窩, 頸部にリンパ節は触知しなかった。

血液生化学検査所見 : Hb9.0 g/dlと小球性低色素性貧血が認められたが, 肝・腎機能には異常は認められなかった。腫瘍マーカーCEAは18.4 ng/mlと上昇していたが, CA15-3, I-CTPは正常範囲であった。
マンモグラフィ所見 : 左乳房外側上部-下部境界

領域に径2.5cm大の高濃度腫瘍が認められ、辺縁にはspiculationを伴っておりカテゴリー5と診断された (図1 a).

乳房US所見：左乳房外側上部-下部境界領域に28.7×27.2mmの腫瘍が認められ、内部エコーは高エコーと低エコーが混在していた。辺縁は不整で後方エコーは一部が減弱していた。内部にechogenic spotが存在し腫瘍内の石灰化も疑われた (図1 b).

乳房針生検病理所見：scirrhus carcinoma, ER (3b), PgR (3a), HER2-R (2+) と診断された。

下部消化管内視鏡検査所見：肛門縁より約2cmの部位に全周性の2型病変が認められた (図2 a).

直腸腫瘍生検病理所見：異型上皮の乳頭状あるいは管状配列を呈して増生しており、group3と診断された。

PET/CT所見：PETで左乳房の結節、下部直腸、骨盤内の左側方リンパ節に異常集積が認められ、各々悪性が疑われた (図2 b)。左腋窩や鎖骨上窩、傍胸骨部、縦隔には転移を示唆するリンパ節腫大や異常集積は認められなかった。CTでも左内腸骨動脈

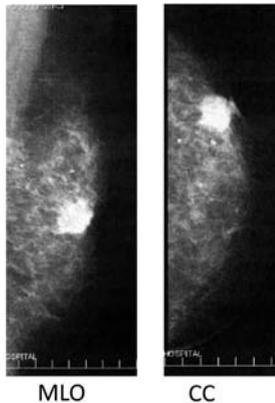


図1 a 乳腺マンモグラフィー

左乳房内にspiculationを伴う腫瘍が認められ、カテゴリー5と診断された。

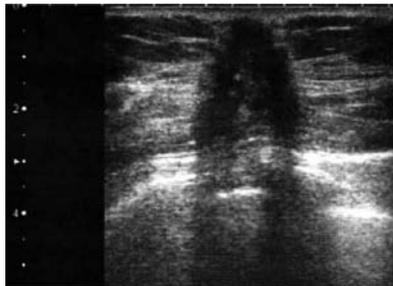


図1 b 乳腺US

左乳房内に縦長な辺縁不正な腫瘍が認められ、内部エコーは高エコーと低エコーが混在していた。

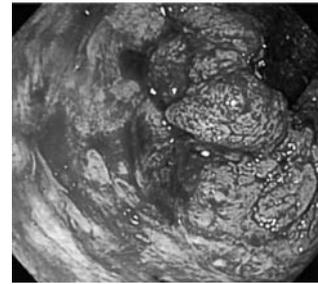


図2 a 下部消化管内視鏡検査
肛門縁より約2cmの部位に全周性の2型病変が認められた。

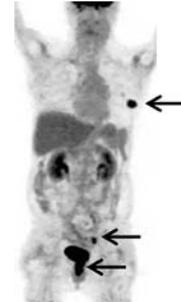


図2 b PET (全身)
左乳房の結節、下部直腸、骨盤内の左側方リンパ節に異常集積が認められ、各々悪性が疑われた。



図2 c CT (骨盤腔)
左内腸骨動脈周囲や直腸左背側にリンパ節腫大が認められた。



図2 d PET (骨盤腔)
下部直腸と骨盤内の左側方リンパ節に異常集積が認められた。



図2 e CT/PET (左副腎部)
左副腎に結節病変が認められ、軽度のSUV集積 (SUVmax : 3.3) も認められた。

周囲や直腸左背側にリンパ節腫大が認められ、直腸癌の側方への主リンパ節転移が疑われた(図2c, d)。また左副腎に結節病変が認められ、CT上は単純CT値が低く中心壊死のない均一な造影効果を示したため腺腫の疑いもあったが、大きさも直径2.7cmとやや大きく軽度のSUV (standardized uptake value) の集積max : 3.3もあり同部への転移も否定できなかった(図2e)。

以上より左乳房 : T2N0M0 ; Stage II A, 直腸癌 : cT2 (MP) ~T3 (A) N3M0~1 ; cStage III B~IVと術前診断された。直腸癌はStage III以上の進行期で一期的な手術のみで根治性を追求することは困難と判断された。そこで左乳癌へは根治的乳房切除手術を先行し、その後直腸癌へ術前化学放射線療法 (Neoadjuvant chemoradiotherapy : 以下NACRT) を施行した後に根治的手術を行う方針とした。

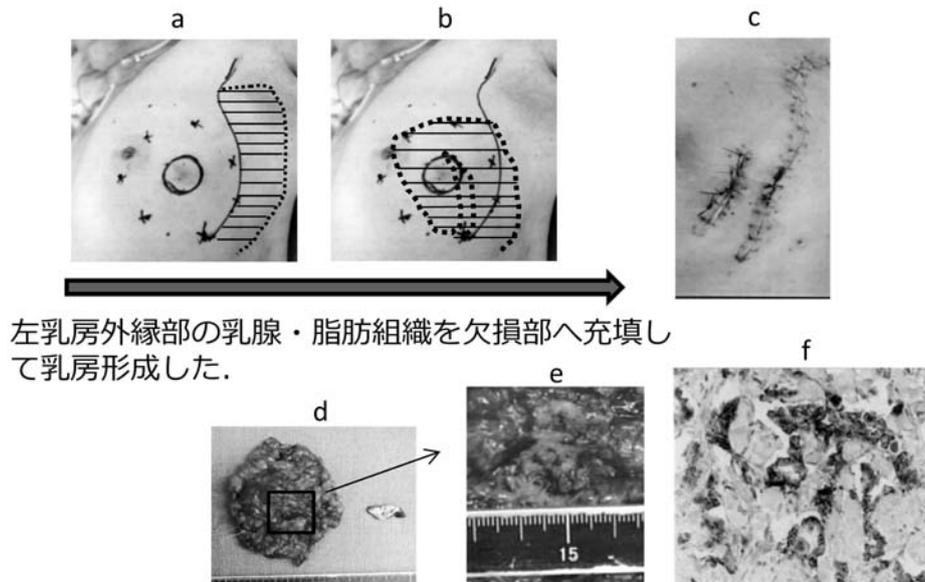
なお、直腸腫瘍に対する生検での病理診断はGroup3ではあったが、異型上皮細胞の核は重積し配列は乱れて増生していた。また臨床的に画像診断上も直腸癌が強く疑われたため、治療方針について十分な説明を行い患者の同意を得て前記の治療を開始した。

治療経過1 : 初診より3週後に乳癌に対して左乳房

円状部分切除+センチネルリンパ節生検+左乳房形成術を施行し、中心静脈皮下ポート造設と腹腔鏡下手術にてS状結腸に双孔式人工肛門を造設した(図3a, b, c)。

乳房腫瘍病理組織学的所見 : scirrhous carcinoma, T2 N0M0 : Stage II, A, f+, s+, ly2, v0, n0, EIC (-), ew (-), 核グレード2, ER (3b), PgR (3a), HER2-R ; IHC (2+) →FISHで遺伝子増強あり(図3d, e, f)。Ki-67<10%。

治療経過2 : 乳癌手術の術後10日目よりOxaliplatin 130mg/m²+TS-1 100mg/body/分2/dayを2週間毎日を3週間毎(以下, SOX)計3コース投与した。これと併用して骨盤腔内へ総線量50Gyの放射線照射を25回/25日分割して行った。SOX2コース目投与後にgrade2の食欲不振と好中球減少を来し3コース目の投与を1週間skipしたが、G-CSFの投与により改善した。大腸内視鏡検査で腫瘍は著明に縮小し直腸内腔の狭窄は改善していた(図4a)。PETで直腸腫瘍へのFDGの集積は著明に低下し、側方リンパ節の腫大と異常集積も消失していた(図4b, c)。PET/CTで左副腎結節の大きさやFDGの集積程度は治療前と著変は認められなかったが(図4d)、治療効果はRECIST, ver. 1.1



左乳房外縁部の乳腺・脂肪組織を欠損部へ充填して乳房形成した。

図3

- a, b 左乳房外縁部の乳腺・脂肪組織を欠損部へ充填して乳房形成した。
- c 乳房形成術後の創部状態を示す。
- d 乳房切除標本 : 乳房部分切除 (Bp) +SLNが施行された。
- e 乳房切除標本 (拡大像) : 腫瘍は径2.5×2.3cmで暗褐色調・弾性硬であった。
- f 病理組織学的所見 : scirrhous carcinomaの像を示し、FISH法でHER2蛋白の遺伝子増強が認められた。

の基準に従いPartial Responseと判断された。

化学療法による手術関連の合併症発症リスクを避け、骨髄抑制から十分な改善を計るために直腸手術までに4週間の休薬期間を置いて根治手術としての直腸切断術+D3郭清を施行した。

なお、左副腎結節に対する手術操作は加えなかった。直腸全体が放射線照射の影響と思われる瘢痕性変化があり、周囲との癒着が高度で剥離操作に難渋

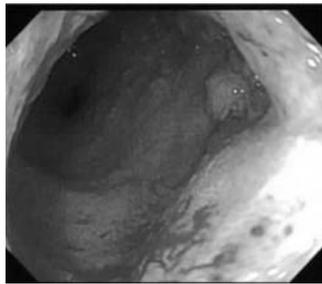
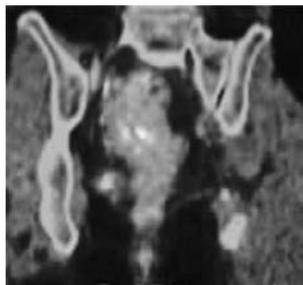


図4a 下部消化管内視鏡検査
腫瘍は著明に縮小し直腸内腔の狭窄は改善が認められる。



b PET (骨盤腔：矢状断面)



c PET (骨盤腔：横断面)

図4b, c PET (骨盤腔)

下部直腸と左側方リンパ節へのFDGの異常集積は著明に低下していた。



図4d CT/PET (左副腎部)
結節の大きさやFDGの集積程度には著変は認められなかった。

した。またNACRT前の画像検査で骨盤内左側側方リンパ節のみ有意な陽性所見であり、両側郭清に伴う副交感神経麻痺による術後の完全排尿障害を避けるため左側のみ側方郭清を追加した。

直腸/リンパ節摘出標本：直腸の歯状線直上に全周性の径4×3cmの平坦化した腫瘍が認められた。腫瘍は灰白色調で弾性硬・境界不鮮明であった。摘出したリンパ節の明らかな腫大は認められなかった(図5a)。

病理組織学的所見：tub2, pT1a (SM1), int~sci, INFb, ly0, v0, pPM0, pDM0, n1+ (No251:1/3+), p-stage III A。なお、病理組織学的な術前放射線化学療法の治療効果判定はgrade1bであった(図5b)。

治療経過3：術後一過性の神経因性膀胱による排尿困難が認められたが徐々に改善し、第12病日目に軽快退院した。その後外来通院にて左残存乳房に対して50Gyの放射線照射を追加した後、直腸癌に対する補助療法として3コースのSOX療法を追加した。その後、さらに乳癌に対する補助療法としてドセタキセル(70mg/m²:3週毎/4コース)+ハーセプチン(初回8mg/kg, 2回目以降6mg/kg:3週



図5a 切除標本(直腸)
歯状線直上に全周性・径4.0×3.0cmの腫瘍が認められた。

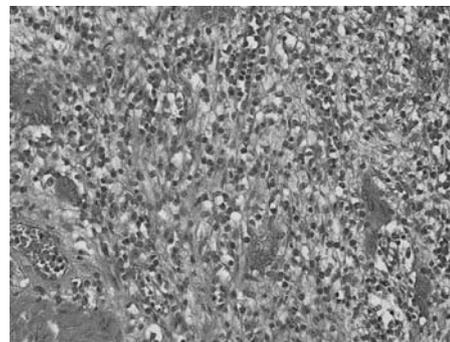


図5b 病理組織学的所見 (HE×200)
粘膜下層の深部にまで高度の異型を有する腫瘍細胞が増生していた。粘膜下層から固有筋層に線維化が見られ、術前放射線化学療法による治療効果判定はgrade1bであった。

毎/1年間)療法を現在外来通院下に継続中である。その後もPET/CT上、新規病変の出現はなく副腎部への集積も増悪しておらず患者は健在である。ドセタキセル4コース投与終了後はアナストロゾール内服(1mg/day:毎日5年間)+ハーセプチン(前記量)への変更を予定している(図6,7)。

考 察

重複癌の報告は1879年のBillrothの報告に始まり、1932年Warren&Gates⁴⁾が重複癌についての定義を提唱した。重複癌の発症に関しては不明な点が多いが、診断学の進歩による早期癌の発見や癌の集学的治療による予後の改善により今後は多重重複癌の増加が予測される。

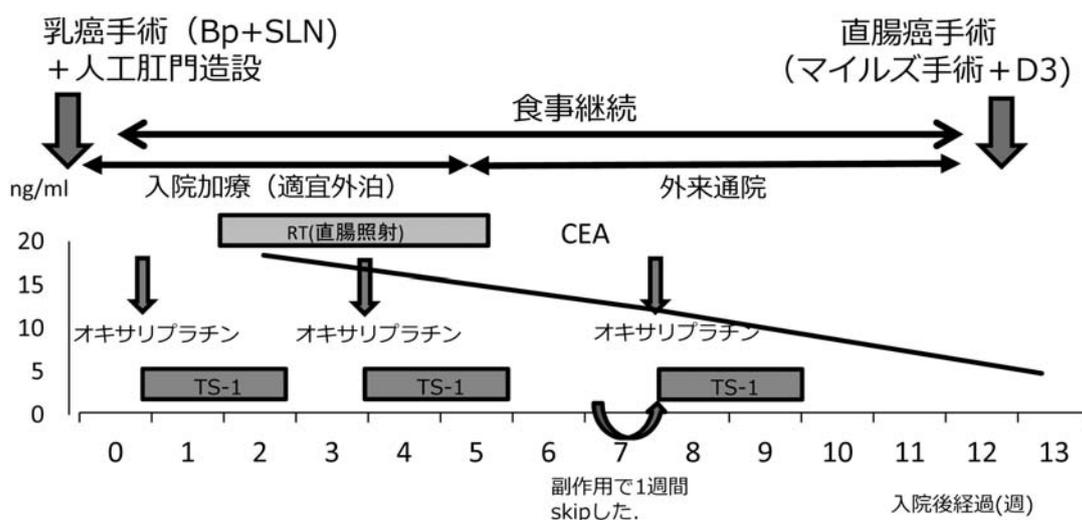


図6 本症例の初診時より直腸手術までの治療経過を示す。

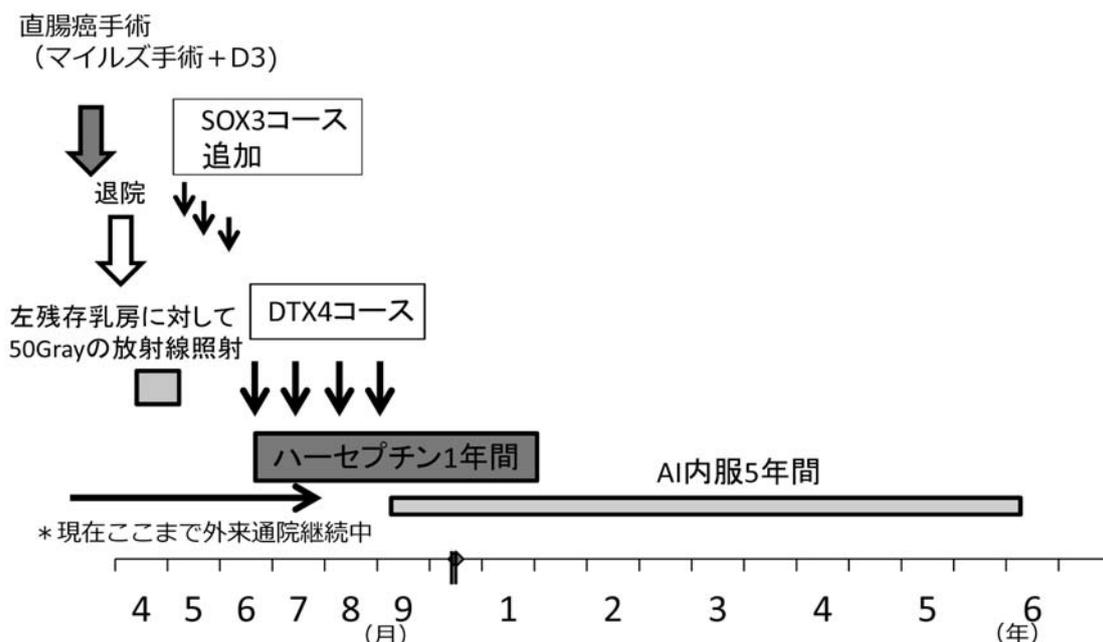


図7 本症例の初診時より直腸手術からの治療経過と今後の治療予定を示す。

本邦における乳癌と他臓器の重複の頻度は3.4~7.3%とされ、同時性重複癌は0.8~1.1%と低頻度と報告されている⁵⁻⁷⁾。重複臓器は胃・大腸などの消化器臓器や子宮・卵巣などの婦人科領域、それ以外にも肺などにも認めるとされ、多領域にわたる。徳永ら⁷⁾は最近の5273例の乳癌集計を行い、重複癌で最も多かったのは大腸癌(13.9%)と報告している。

一方、大腸癌と他臓器の重複癌の頻度は14.1~18.1%で同時性4.7~5.0%、異時性9.4~13.5%と報告されている⁸⁻¹⁰⁾。重複臓器は男女で異なり男性は胃癌(39.2~43.8%)、肺癌(14.4~15.3%)の順であるが、女性は乳癌(23.4~32.2%)が一番多いとされる⁸⁻¹⁰⁾。Agarwalら¹¹⁾は欧米人では乳癌術後に大腸癌に罹患する危険率が健常人の約2倍あり、その原因は乳癌と大腸癌に共通する栄養すなわち動物性脂肪、蛋白などが関係すると考察している。食生活の欧米化に伴い、今後は本邦でも乳癌・大腸癌の重複例が増加することが予想される。そのため術前・術後のサーベイランスに消化管検査とMMGの併施や全身PET/CT検査を施行すべきかもしれない。しかし重複癌の希少性を考えると、全症例の術前にPET検査を併施することは医療経済的に問題があり、今後の検討課題である。

同時性の重複進行癌に対してはいずれの治療を優先すべきか、手術を同時に行うか、順次的に行うべきか、術前化学療法(以下、NAC)や放射線治療(以下、RT)を行うべきかなどの判断が時に困難となる。今回、自験例では各癌腫はいずれも進行ステージであったが、乳癌はStage II A、直腸癌はStage III B~IVと術前診断された。乳癌は一期的な根治手術が可能であると判断されたが、直腸癌は一期的な手術での根治性を追求することは困難であると判断されNACRTを計画した。そこでまず乳癌に対する根治手術を先行し、次に直腸へのNACRTを施行し、治療効果PRが得られたため直腸への根治手術を施行した。

NACにおいて血管新生阻害薬を使用すると術後の創傷治癒遅延や縫合不全・出血などの合併症発生が懸念される。また放射線照射と血管新生阻害薬との同時併用により消化管穿孔リスクを上げる危険性もあり、その際に推奨される照射放射線線量もまだ明確に定まっていないとの報告もある¹²⁾。そこで今回われわれは本症例でのNACにおけるBevacizumab

の使用は避けた。またperformance statusの改善と術中・術後の合併症を回避するためにNACRT後より直腸手術までに4週間の休薬期間を置いた。

また、本症例の開腹所見ではRTの照射範囲であった直腸や側方リンパ節周囲の癒着は高度のものであった。2016年大腸癌治療ガイドライン¹³⁾は術前放射線照射により術後合併症が増加する危険があると示しているため、NACRT施行例では手術時の剥離操作に際しては細心の注意が必要である。同ガイドライン¹³⁾ではNACRT症例への手術時における側方郭清の是非についてはいまだ言及されておらず、NACRT症例へ側方リンパ郭清を省略し得るかどうかの結論は今後の比較試験に期待するところである。

RTへ併用するNACレジメンとしてフッ化ピリミジンに対するオキサリプラチンの上乗せ効果があるかどうかは今のところcontroversialであり、pCR割合が有意に高いとの報告¹⁴⁾もあるが、有害事象を増加させるがpCR割合、局所制御率、生存率に対する効果はないものとする報告^{15, 16)}がやや多い。しかしながらあくまでも本症例では切除可能直腸癌に対するNACRTとしてではなく切除困難な直腸癌で強力な治療が必要と判断されたため、大腸癌治療ガイドライン¹³⁾で切除不能進行再発大腸癌に対して推奨されているSOXレジメンを選択した。

なお、本症例での副腎腫瘍は1)偶発した副腎良性腫瘍2)偶発した副腎原発悪性腫瘍3)転移性悪性腫瘍の3者が考えられる。PETでの悪性腫瘍のSUVカットオフ値は3.1とされ¹⁷⁾本症例では3.3とそれを超えていた。また乳癌、大腸癌はいずれも副腎への転移を来しやすい原発癌臓器とされ、いずれも進行癌であったため転移性悪性腫瘍が否定できなかった。開腹時には創部の延長を余儀なくされたため同腫瘍への観血処置は避けたが、今後増大傾向やPETでの集積増加があれば同腫瘍の摘出や生検も検討する必要がある。

本症例では初診時より癌種に対する治療を効率良く、副作用を回避して順次的に進めることが可能であった。また各癌腫への補助化学療法も長期予後を獲得するためには重要であり図7に示す如く今後の順次的補助療法を計画して現在進行中である。

このように同時性の重複癌においては各癌種の進行度、患者のQOLやADL、手術時期、各抗癌剤の副作用などに配慮して全体のバランスを見極めた治

療や補助療法および慎重なるサーベイランスを長期間に渡って行うことが重要と考えられる。

おわりに

乳癌と直腸癌の同時性重複癌の1例を経験した。重複癌の可能性も念頭に置いた術前検査を行う必要があり、重複癌の治療にあたっては効率よく順次的に治療を行い各癌種の根治を目指すことが重要である。

引用文献

- 1) 三瀬昌宏, 東出俊一, 松宮弘喜, 他. 直腸癌周囲に認めた進行再発乳癌腹膜播種と直腸癌の衝突癌の1例. 日外科系連会誌 2015; 40: 922-927.
- 2) 木下茂喜, 江原和男, 出石邦彦, 他. 治療切除した同時性4重複癌(乳癌, 肺, 胃, 大腸)の1例. 日臨外会誌 2012; 73: 1835-1840.
- 3) 田中雅樹, 都志見貴明, 折田雅彦, 他. 乳癌に重複した同時性大腸多発癌の1例. 手術 2004; 58: 1793-1797.
- 4) Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932; 16: 1358-1414.
- 5) 安部良二, 中村泰也, 白坂千秋, 他. 乳癌と他臓器重複癌の臨床検討. 大分県立病院医誌 1993; 22: 27-31.
- 6) 田中千晶, 二見喜太郎, 有馬純孝. 他臓器癌を重複した乳癌の検討. 福岡大医紀 2006; 33: 187-190.
- 7) 徳永えり子, 秋吉清百合, 中村吉昭, 他. 同時性・異時性重複がんの実態と診療戦略 乳癌. 臨外 2015; 70: 1336-1340.
- 8) 塩澤 学, 土田知史, 菅野伸洋, 他. 大腸癌における他臓器重複癌の検討. 日消外会誌 2007; 40: 1557-1564.
- 9) 須藤 剛, 池田栄一, 高野成尚, 他. 他臓器重複大腸癌の臨床病理学的検討. 日本大腸肛門病学会誌 2009; 62: 82-88.
- 10) 澤井照光, 富永哲郎, 竹下浩明, 他. 大腸癌切除例に対する他臓器重複がんのサーベイランスについて. 長崎医学会誌 2015; 90: 207-213.
- 11) Agarwal N, Cayten CG, Ulahannan MJ, et al. Increased risk of colorectal cancer following breast cancer. *Ann Surg* 1986; 203: 307-310.
- 12) Pollom EL, Deng L, Pai RK, et al. Gastrointestinal toxicities with combined antiangiogenic and stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2015; 92: 568-576.
- 13) 大腸癌研究会. 大腸癌治療ガイドライン医師用 2016年版. 金原出版. 東京, 2016.
- 14) Rodel C, Liersch T, Becker H, et al. German Rectal Cancer Study Group: Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 679-687.
- 15) Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1638-1644.
- 16) Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2773-2780.
- 17) Matthew J. B, John T, et al. Adrenal Nodules at FDG PET/CT in Patients Known to Have or Suspected of Having Lung Cancer: A Proposal for an Efficient Diagnostic Algorithm. *Radiology* 2009; 250: 523-530.

A Case of Synchronous Double Cancer of the Breast and Rectum Being Surgically Resected in a Planned Way

Hidefumi KUBO, Yuta KIMURA,
Toru KAWAOKA, Makoto MIYAHARA,
Ryouichi SHIMIZU, Toshiyuki UEKITANI¹⁾ and
Setu KATAYAMA²⁾

Department of Surgery, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan 1) Department of Gastroenterology, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan 2) Department of Radiology, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan

SUMMARY

We experienced a case of synchronous double cancer of the breast and rectum. A 67-years old woman had melena and visited to internal medicine of our hospital. She also had been noticed a left small breast mass since last year. Endoscopic examination of the colon demonstrated a type 2 cancer in 2cm from the anal verge. Cytology of the tumor was diagnosed in group 3.

The tumor was 3cm and observed at D region in left breast by mammography and breast ultrasound. Needle biopsy demonstrated as scirrhous carcinoma in histologically.

PET/CT showed abnormal accumulations and swellings of lymph nodes around internal iliac artery and left dorsal lesion of the rectum. PET showed a slight accumulation in left adrenal gland which couldn't be denied the possibility of a metastasis. Therefore, we diagnosed synchronous double cancer of the breast and rectum. We performed partial mastectomy with sentinel lymph node biopsy and sigmoid colostomy. Subsequently, she had been treated in neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy to rectal cancer. The tumor and lymph nodes were remarkably decreased, and the evaluation of treatment was partial response. One month later, rectal amputation was performed. After that, we performed the radiation therapy to left residual mammary glands. She had also received in adjuvant chemotherapy, and she is alive without recurrence. In a case of synchronous double cancer, we should make a radical treatment plan for both cancers by taking into account of tumor progression, QOL, ADL, timing for an operation, and side effects of chemotherapy, respectively.